

《原 著》

痴呆における N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine (I-123 IMP) SPECT

百瀬 敏光* 小坂 昇* 西川 潤一* 吉川 宏起*
大嶽 達* 渡辺 俊明* 岩田 誠** 清水 輝夫**
飯尾 正宏*

要旨 痴呆を呈する疾患 10 例 [アルツハイマー病 (AD) 6 例, ピック病 (PD) 2 例, クロイツフェルトヤコブ病 (CJD) 2 例] と正常者 5 例の計 15 例に対し, N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine (IMP) を用いた SPECT を施行し, 各症例の脳内 IMP 集積の対小脳比を算出し, 各疾患例と正常群を比較し病変部を検出するとともに, MRI, X 線 CT の所見と対比検討した. その結果, AD 全例で, X 線 CT, MRI で明らかな異常は検出されなかったが, SPECT にて, 頭頂葉, 側頭葉, 前頭葉の各連合野に病変が検出された. PD 2 例では, X 線 CT, MRI で, 前頭葉または側頭葉に葉性萎縮があり, SPECT ではその部に一致して病変が検出された. CJD 2 例では, X 線 CT, MRI とともに正常であったが, SPECT では連合野に限定せず, 大脳皮質全領域で病変が検出された. I-123 IMP-SPECT は X 線 CT や MRI で検出不可能な早期の局所的機能低下を検出できるとともに, 痴呆の鑑別診断に有用な情報を提供すると考えられる.

I. はじめに

ポジトロン CT によって明らかにされてきたアルツハイマー病での局所的な血流や代謝の低下は¹⁻⁷⁾, 現在, SPECT によっても確認されつつある⁸⁻¹⁴⁾. 当初, アルツハイマー病に特徴的な所見として指摘された両側頭頂・側頭部での対称性の集積低下⁸⁻¹⁰⁾は, アルツハイマー病すべてに共通した所見ではなく, 集積低下の非対称性や前頭葉での高度な集積低下の報告¹¹⁻¹⁴⁾がなされるにつれ, むしろ疑問視される傾向にある. また, アルツハイマー病とそれ以外の non-vascular dementia の SPECT 所見の差についても十分に検討されてい

るとはいえず, SPECT によるアルツハイマー病の診断に関しては多くの不明な点が残されている. 今回, われわれは進行性の痴呆を呈する重要な 3 疾患, アルツハイマー病, ピック病, クロイツフェルトヤコブ病につき, N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine (IMP) による SPECT, MRI, X 線 CT を施行し, 病変の検出能について検討するとともに, SPECT の鑑別診断利用への可能性について検討したので報告する.

II. 対象と方法

対象は痴呆を呈する疾患 10 例 (男性 4 名, 女性 6 名, 46~62 歳, 平均年齢 56.4 歳) と正常対照群 5 名 (男性 2 名, 女性 3 名, 48~69 歳, 平均年齢 62 歳) の計 15 例である. 疾患の内訳は Table 1 に示すごとく, アルツハイマー病 6 例, ピック病 2 例, クロイツフェルトヤコブ病 2 例であり, アルツハイマー病およびピック病については, 臨床的に診断¹⁵⁻¹⁷⁾されたものであるが, クロイツフ

* 東京大学医学部放射線科

** 同 脳研神経内科

受付: 63 年 1 月 11 日

最終稿受付: 63 年 7 月 22 日

別刷請求先: 東京都文京区本郷 7-3-1 (☎ 113)

東京大学医学部放射線科

百瀬 敏光

Table 1 Number of patient in each diagnostic category

Diagnostic category	Number of patient
Normal	5
Alzheimer's disease	6
Pick disease	2
Creutzfeldt-Jakob disease	2

ェルトヤコブ病 2 例については病理学的診断が得られたものである。

I-123 IMP による SPECT 検査の詳細は、以前百瀬らが報告¹⁸⁻²⁰⁾したものに従い、I-123 IMP 3 mCi を静注し、30 分後から検出器回転型ガンマカメラ GE400 AC/T (GE 社製) により撮影を行った。得られた 8 mm 厚の横断層像のうち、OM 24 mm 上の小脳、OM 48 mm 上の前頭葉連合野、側頭葉連合野、視床、基底核、第 1 次視覚野、OM 72 mm 上の第 1 次運動・感覚野 (ローランド野)、頭頂葉連合野に設定された 12×12 mm の関心領域から、各領域内の平均カウント (カウント/ピクセル) を求め、左右小脳半球のうち、より高い平均カウントを持つ側を基準として脳内各領域の IMP 集積を対小脳比として算出した。

核磁気共鳴装置は MAGNETOM (1.5 T) (シーメンス社製) を用いスピネコー法 (TR 1,600 msec, TE 70 msec または、TR 400 msec, TE 70

Table 2 Grading scale for IMP deficits

Grade	Reduction in uptake
0	<10%
1	10-20%
2	20-30%
3	30-40%
4	>40%

Reduction in uptake is expressed as that of the ratio of cortical to cerebellar IMP uptake in each demented patient comparing the average ratio of cortical to cerebellar IMP uptake in five age-matched normal controls

msec) により撮像した。X 線 CT 装置は GE8800 (GE 社製) を用いた。

各症例とも、SPECT 検査の前後 1 週間以内に、MRI、X 線 CT を撮影し、SPECT の所見と比較検討した。

SPECT における病変部の検出は、まず、正常群で、脳内各領域の IMP 集積の対小脳比の平均値を算出し、各症例ごとに、各領域での対小脳比が、正常群での平均値とどの程度差があるかを点数化し (Table 2)、1 以上を病変部として評価した。

III. 結 果

各症例の X 線 CT、MRI の所見を Table 3 に示す。アルツハイマー病 6 例、クロイツフェルトヤ

Table 3 Summary of patients

Patient No.	Age/Sex	Diagnostic category	Duration of illness	XCT findings	MRI findings
1	52/M	AD	3 y	normal	normal
2	62/M	AD	4 y	normal	normal
3	56/F	AD	4 y	normal	normal
4	62/F	AD	1 y	normal	normal
5	46/F	AD	1 y	normal	normal
6	50/F	AD	1 y	normal	normal
7	60/M	PD	2 y	bil temporal atrophy	bil temporal atrophy
8	60/M	PD	3 y	lt frontal and lt temporal atrophy	lt frontal and lt temporal atrophy
9	56/F	CJD	4 m	normal	normal
10	60/F	CJD	3 m	normal	normal

M= male; F= female; AD= Alzheimer's disease; PD= Pick disease; CJD= Creutzfeldt-Jakob disease
y= year; m= month; bil= bilateral; lt= left

Table 4 Regional uptake of IMP expressed as the ratio of cortical to cerebellar uptake in five age-matched normal controls (mean age±S.D.: 62.0±7.3)

Frontal	R	0.89±0.048
	L	0.91±0.040
Rolandic	R	0.86±0.014
	L	0.85±0.033
Parietal	R	0.89±0.053
	L	0.89±0.045
Temporal	R	0.89±0.041
	L	0.89±0.012
Occipital	R	1.04±0.065
	L	1.02±0.046
Basal ganglia	R	0.89±0.041
	L	0.88±0.037
Thalamus	R	0.90±0.045
	L	0.91±0.052

コブ病 2 例では、明らかな病変は検出されなかったが、ピック病 2 例では薬性萎縮が認められた。

正常対照群 5 例の脳内各領域 IMP 集積の対小脳比を Table 4 に示す。前頭葉、頭頂葉、側頭葉の各連合野、基底核、視床では、両側とも 0.9 前後でほとんど差はなく、ローランド野でやや低い値を示している。一方、第 1 次視覚領(後頭葉)では、1 以上と最も高い集積を示していた。

アルツハイマー病 6 例の SPECT 所見を Table 5 に示す。全例とも、前頭葉、頭頂葉、側頭葉に病変部が検出されたが、第 1 次視覚野では全例とも病変は検出されず、ローランド野では 5 例、基底核、視床では 4 例で、病変は検出されなかった。

ピック病 2 例の SPECT 所見を Table 6 に示す。2 例とも、側頭葉に病変が検出されており、1 例は、前頭葉にも病変が検出されているが、残りの部位には病変は検出されていない。クロイツフェルトヤコブ病 2 例の SPECT 所見を Table 7 に示す。2 例とも、脳内全領域で病変が検出されている。

疾患別に、X 線 CT, MRI の所見と SPECT の所見を比較すると、アルツハイマー病では X 線 CT, MRI では正常であっても、SPECT で連合野

Table 5 Reduction of IMP uptake in 6 cases of Alzheimer's disease

		F	R	P	T	O	BG	Th
Case 1	R	1	0	2	2	0	0	0
	L	1	0	3	3	0	1	1
Case 2	R	1	0	3	2	0	0	0
	L	2	0	3	3	0	0	0
Case 3	R	3	0	3	3	0	0	0
	L	3	0	2	3	0	0	0
Case 4	R	2	0	2	2	0	0	0
	L	1	0	1	1	0	0	0
Case 5	R	1	0	2	2	0	0	0
	L	4	1	3	3	0	1	1
Case 6	R	2	0	2	3	0	0	0
	L	1	0	1	2	0	0	0

F=Frontal cortex; R=Rolandic area; P=Parietal cortex; T=Temporal cortex; O=Occipital cortex; BG=Basal ganglia; Th=Thalamus; R=Right; L=Left

Table 6 Reduction of IMP uptake in 2 cases of Pick disease

		F	R	P	T	O	BG	Th
Case 7	R	0	0	0	0	0	0	0
	L	2	0	0	1	0	0	0
Case 8	R	0	0	0	2	0	0	0
	L	0	0	0	1	0	0	0

See symbols in footnote of Table 5

Table 7 Reduction of IMP uptake in 2 cases of Creutzfeldt-Jakob disease

		F	R	P	T	O	BG	Th
Case 9	R	3	3	3	3	2	1	2
	L	2	2	3	3	2	1	2
Case 10	R	2	1	2	2	2	1	1
	L	2	1	2	2	2	1	1

See symbols in footnote of Table 5

の病変が検出されている。ピック病では X 線 CT, MRI で検出された局所萎縮部に一致して、SPECT で病変が検出された。クロイツフェルトヤコブ病では、X 線 CT, MRI ともに正常でも、SPECT にて、脳内全領域に病変が検出された。

Figure 1 に、正常例、アルツハイマー病、ピック病、クロイツフェルトヤコブ病の I-123 IMP-SPECT 矢状断層像を示す。

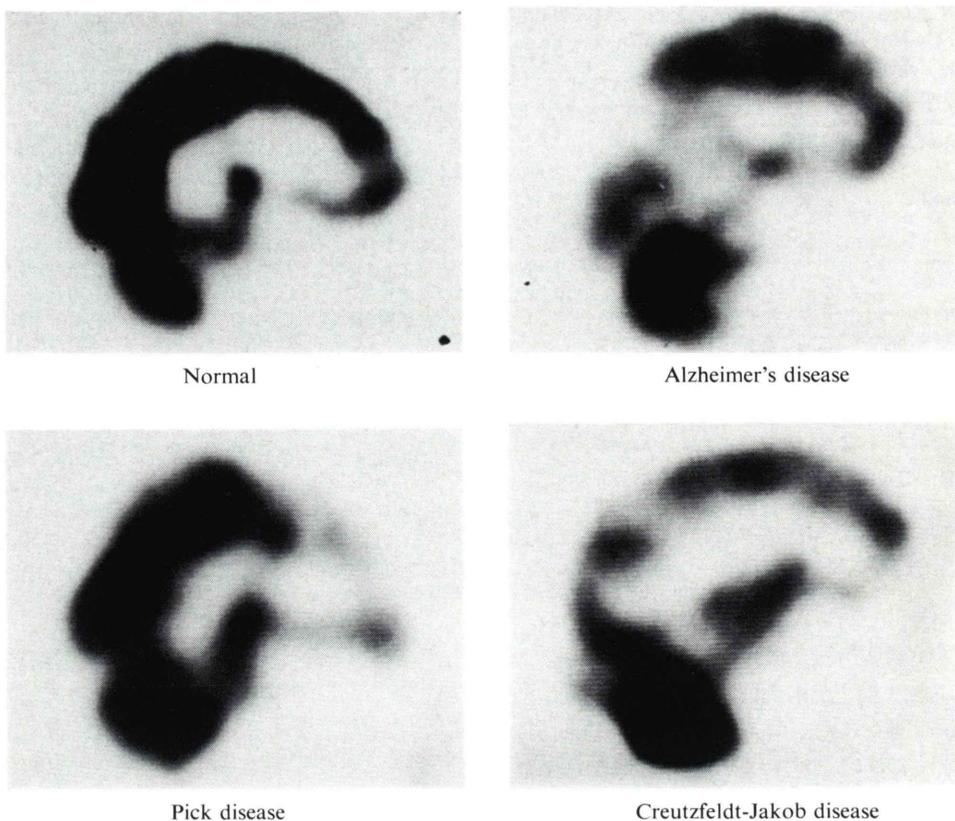


Fig. 1 Sagittal images of I-123 IMP-SPECT in normal control, Alzheimer's disease, Pick disease and Creutzfeldt-Jakob disease.

IV. 考 察

痴呆は、脳機能異常によって後天的に生じた知的能力の障害をもつ症候群である。おおむね、血管性痴呆 (vascular dementia) とそれ以外の痴呆 (non-vascular dementia) に大別され前者の代表である多発性梗塞性痴呆 (MID) と後者の代表であるアルツハイマー型痴呆 (DAT) に関しては、病理学や生物学的側面からの数多くの研究がなされ、近年、ポジトロン CT (PET) を用いた in-vivo での脳循環代謝面の研究^{5,6)} から、代謝や血流の低下が、MID では皮質や皮質下に不規則に認められるのに対し、DAT では両側頭頂・側頭部を中心に規則的に存在することが指摘され、両者が PET によって区別されうるといふ見解が述べら

れている。現在、わが国においても、老年人口の増大とともに、痴呆患者、特にアルツハイマー型痴呆患者の数は増大傾向にあり、治療法の開発とともに、早期診断は重要な課題のひとつとなっている。ポジトロン CT は、サイクロトロンを含めた大規模な施設を必要とするため、数多くの患者を扱う一般臨床レベルでその成果を十分に活用することは不可能である。したがって、SPECT 等のより availability の高い装置で簡便に診断されることが望ましい。これまでに SPECT の痴呆診断への利用に関する報告^{8~10)}はいくつかみられるが、いずれも、議論の中心はアルツハイマー型痴呆と多発性梗塞性痴呆に関するものであった。以前、初老期に発症するアルツハイマー病と老人性痴呆は区別されていたが、病理学的には同一の

所見であるため、現在は一括してアルツハイマー型痴呆として扱われることが多くなったが、はたして、この両者が同一の疾患で同様の変性過程をたどるのかは明らかではない。われわれは、今回、65歳以下に発症したアルツハイマー病のみを対象とし、ほぼ同年代に発症する原因不明のピック病、および、ウィルスによって発症するとされるクロイツフェルトヤコブ病という初老期に発症する痴呆として重要な三疾患に限定して研究を行った。

今回、われわれが検査したアルツハイマー病6例は、同年代の正常対照例と比較し、前頭葉、頭頂葉、側頭葉の各連合野で10~50%のIMP集積の低下を認めたが、左右差はすべての症例で認められた。特に症例4では右側優位の低下を示し、WAISでの動作性のみの低下と一致し、症例5での左側優位の低下は進行性の失語という臨床症状を説明しうるものと考えられた^{2~4)}。アルツハイマー病での病理変化は、前脳基底部に存在するコリン作動系神経細胞の消失の結果、そこから投射をうける皮質領域で生じると考えられ²²⁾、このIMP集積の非対称性は、同側の新皮質へ投射している前脳基底部のコリン作動性神経細胞²³⁾の変性が、非対称性に進行している結果と解することもできる。大脳を、前頭葉を中心とした前部、頭頂葉や側頭葉を中心とした後部に分けると、症例1, 2, 6は後部優位の低下を示すが、症例3, 4, 5はほぼ同程度の集積低下であり、Gemmellら¹⁰⁾、Cohenら⁹⁾が述べるごとく、アルツハイマー病でのIMP集積の低下が、特に両側頭頂側頭領域で強いという所見がすべてに共通してみられるわけではないことを示唆している。この違いを、各症例の重症度の差や、検査した時期の差に求めることも可能ではあるが、アルツハイマー病の病変が、すべての例で、後方から前方へ進行するのか、あるいは、前方、後方ともに同等に進行していくタイプが存在するのことは不明であり、同一症例で経過を追っていくことから結論が得られるものと考えられる。

アルツハイマー病では、X線CTやMRIでは検出不可能な局所的異常をSPECTにより検出

することができたわけだが、その所見は上述したごとく、かなり多様性に富むことが推察される。しかし、すべてに共通した所見として、ローランド野、第1次視覚領、基底核、視床の集積が相対的に保たれており、病変の主体が連合野で、頭頂葉から側頭葉へかけて左右少なくともどちらか一侧に、かなり明らかな集積低下があるという点があげられる。CTやMRIで明らかな異常がなく、こうした所見がI-123 IMP-SPECTで得られれば、アルツハイマー病を強く示唆するといえるのではないかと考えられる。

一方、ピック病2例では、SPECTを施行した時点(発症後2年および3年)で、MRI、X線CTで、すでに、明らかな局所的萎縮が認められていたが、SPECTではアルツハイマー病と異なり頭頂葉の集積低下は認められなかった。

クロイツフェルトヤコブ病に関しては、萎縮が明らかとなる以前に、すでに脳内各所にIMP集積の低下が検出されており、第1次視覚中枢や第1次運動領・感覚領を含めた集積低下はアルツハイマー病やピック病と異なった点と考えられる。

以上、I-123 IMP-SPECTはX線CTやMRIで検出不可能な早期の局所的異常を検出できるとともに、痴呆の鑑別診断に有用な情報を提供すると考えられる。

文 献

- 1) Frackowiak RSJ, Pozzilli C, Legg NJ, et al: Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. *Brain* **104**: 753-778, 1981
- 2) Foster NL, Chase TN, Fedio P, et al: Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* **33**: 961-965, 1983
- 3) Haxby JV, Duara R, Grady CL, et al: Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* **5**: 193-200, 1985
- 4) Duara R, Grady C, Haxby J, et al: Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology* **36**: 879-887, 1986
- 5) Benson DF, Kuhl DE, Hawkins RA, et al: The fluorodeoxyglucose ¹⁸F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Arch Neurol* **40**: 711-714, 1983

- 6) Kuhl DE, Metter J, Riege HW, et al: Patterns of cerebral glucose utilization in depression, multiple infarct dementia, and Alzheimer's disease. *Brain Imaging and Brain Function*, Sokoloff L, ed, Raven Press, 1985, pp. 211-226
- 7) McGeer PL, Kamo H, Harrop R, et al: Comparison of PET, MRI, and CT with pathology in a proven case of Alzheimer's disease. *Neurology* **36**: 1569-1574, 1986
- 8) Sharp P, Gemmell H, Cherryman G, et al: Application of iodine-123-labeled isopropylamphetamine imaging to the study of dementia. *J Nucl Med* **27**: 761-768, 1986
- 9) Cohen MB, Graham LS, Lake R, et al: Diagnosis of Alzheimer's disease and multiple infarct dementia by tomographic imaging of iodine-123 IMP. *J Nucl Med* **27**: 769-774, 1986
- 10) Gemmell HG, Sharp PF, Evans NTS, et al: Single photon emission tomography with ¹²³I-isopropylamphetamine in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Lancet* **ii**: 1348, 1984
- 11) Derovesne C, Rancurel G, Laffitte PM, et al: Variability of cerebral blood flow defects in Alzheimer's disease in ¹²³I-iodoisopropyl-amphetamine and single photon emission tomography. *Lancet* **i**: 1282, 1985
- 12) Momose T, Nishikawa J, Iio M, et al: Correlative studies of the brain with I-123 IMP-SPECT, MRI and XCT. *J Nucl Med* **27**: 1029, 1986
- 13) 百瀬敏光, 飯尾正宏: 脳の血流—IMPによる SPECT—. *代謝* **24** (2): 1-2, 1987
- 14) 百瀬敏光, 飯尾正宏: 画像診断—SPECT, 現代精神医学体系年刊版 87-A, 1987, pp. 223-235
- 15) Spitzer RL, Endicott J, Robins E: Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psych* **35**: 773-782, 1978
- 16) Hachinski VC, Liff LD, Zilhka E, et al: Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* **32**: 632-637, 1975
- 17) Cummings JF, Benson DF: *Dementia: A clinical approach*, Butterworths, Chap 3, 1983
- 18) 百瀬敏光, 小坂 昇, 西川潤一, 他: 脳梗塞症例における N-isopropyl I-123 p-iodoamphetamine (I-123 IMP) SPECT の臨床的意義. *放射線科* **5**: 122-128, 1985
- 19) 百瀬敏光, 小坂 昇, 西川潤一, 他: 脳血管障害例における N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine (I-123 IMP) SPECT—crossed cerebellar diaschisis を中心として. *核医学* **23**: 25-34, 1986
- 20) Momose T, Kunimoto M, Nishikawa J, et al: N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine brain scans with single photon emission computed tomography: Mental sweating and EEG abnormality. *Radiation Medicine* **4**: 46-50, 1986
- 21) Brun A, Englund E: Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: neuronal loss and histopathological grading. *Histopathology* **5**: 549-564, 1981
- 22) White house PJ, Clark AW, Price DL, et al: Alzheimer's disease: Loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *J Neuropathol Exp Neurol* **40**: 323, 1981
- 23) Bigl V, Woolf NJ, Butcher LL: Cholinergic projections from the basal fore brain to frontal, parietal, temporal, occipital, and cingulate cortices: A combined fluorescent tracer and acetylcholinesterase analysis. *Brain Res Bull* **8**: 727-749, 1982

Summary

N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine (IMP) Brain SPECT in Dementia

Toshimitsu MOMOSE*, Noboru KOSAKA*, Junichi NISHIKAWA*,
Kohki YOSHIKAWA*, Tohru OHTAKE*, Toshiaki WATANABE*,
Makoto IWATA**, Teruo SHIMIZU** and Masahiro Iio*

**Department of Radiology, **Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Tokyo*

Six patients of Alzheimer's disease (AD), two patients of Pick disease (PD) and two patients of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) were studied with N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine (IMP) with SPECT.

The pattern of IMP uptake in these demented groups were compared with that in five age-matched normal controls and correlated with MRI and XCT. In all AD cases, SPECT revealed focal reduction of IMP uptake in frontal (6/6), parietal (6/6) and temporal (6/6) cortex, although MRI and XCT were normal. In both PD case, SPECT showed focal reduction of IMP uptake in frontal

(1/2) and temporal (2/2) cortex with moderate labor atrophy on MRI and XCT. In both CJD case, SPECT showed diffuse reduction of IMP uptake in cerebral cortex in spite of no abnormality on MRI and XCT. These findings suggest that SPECT can detect earlier diseased process of AD and CJD than MRI or XCT and that SPECT may be helpful for the differential diagnosis of non-vascular dementia.

Key words: N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine, Single photon emission computed tomography, Alzheimer's disease, Pick disease, Creutzfeldt-Jakob disease.