

《原 著》

# Alzheimer 病における HMPAO と ECD の乖離に関する検討

## ——集積機序は病態に依存する?——

駒谷 昭夫\* 菅井 幸雄\* 渡邊 奈美\* 山口 昂一\*

川勝 忍\*\*

**要旨** アルツハイマー病(AD)の低下域描出における<sup>99m</sup>Tc-HMPAOと<sup>99m</sup>Tc-ECDの乖離とその原因について検討した。<sup>133</sup>Xe rCBF SPECTで臨床的に妥当な低血流域があり、同時にHMPAOとECD SPECTが施行されたAD 14例、虚血性病変(CID)31例について、所見の乖離パターンおよびXeとの相関を病態別に対比した。CID群ではECD、HMPAO共にXeと比べ軽・中度の血流低下を検出しにくく、特にX-CT上無所見例では検出できなかった。AD群ではECDとXeの血流低下は良好に相関したが、HMPAOは血流低下を検出しにくく、ECDとHMPAOの分布は明らかに異なった。このECDとHMPAOの乖離は、停滞機序による。AD群では、ECD停滞機序に関与するエステラーゼの活性がHMPAOの停滞に関与するグルタチオンより著明に低下したためと考えられた。ECDとHMPAOの集積低下は、血流低下より脳内停滞機序の障害程度に直接的に依存し、この障害程度はADやCID等の病態にも依存すると考えられた。

(核医学 35: 715-720, 1998)

### I. はじめに

脳血流 SPECT 製剤として<sup>99m</sup>Tc-hexamethylpropylene amine oxime (HMPAO) や<sup>99m</sup>Tc-ethylcysteinate dimer (ECD) が広く用いられているが、高血流域での非直線性のため、軽度な血流低下が判りにくくとされている<sup>1)</sup>。この非直線性は高血流域でのトレーサ攝取率低下に起因するとされ、その補正法も提案されている<sup>2,3)</sup>。しかし、これらの非直線性に関する報告では、1症例に多数の関心領域(ROI)を設定して得られたデータに基づいており、灰白質や白質等脳組織に依存するコントラ

ストと病変に伴う血流の変化とが混同して論じられている。

本論では、病変部の低下域のみに注目し、HMPAOとECDの乖離の病態依存性について<sup>133</sup>Xe rCBF SPECT(Xe法)との対比により検討し、非直線性の要因について考察した。併せてX-CTの描出能との対比も行った。

### II. 対象と方法

対象は、Xe法で臨床的に矛盾しない局所的な脳血流低下があり、2週間以内にHMPAOとECDによるSPECTが行われた軽・中度のアルツハイマー病(AD)14例、一過性脳虚血発作および慢性期の脳虚血性病変(CID)31例である。急性・亜急性期のCIDは経過による変動が大きいので、発症25日以降の慢性期だけを対象とした。

使用装置は、頭部専用リング型SPECT(島津製SET-021: HEADTOME)、およびXeガス吸入装

\* 山形大学医学部放射線科

\*\* 同 精神神経科

受付: 10年4月8日

最終稿受付: 10年7月3日

別刷請求先: 山形市飯田西2-2-2 (☎ 990-9585)

山形大学医学部放射線科

駒 谷 昭 夫

置(安西製 AZ-702)である。Xe SPECT は、<sup>133</sup>Xe ガス 1,850 MBq のボーラス吸入<sup>4)</sup>と Kanno & Lassen<sup>5)</sup>の6分法により rCBF SPECT 像を構成した。血流低下域に任意形状の ROI を1症例につき1個設定し、低下域の局所脳血流、および対側または周辺健常部との比(L/N)を求めた。HMPAO と ECD は1~2日の間隔で各々 740 MBq 静注、10分後より撮像を開始した。Xe SPECT と一致するスライス上に同じ形状の ROI を設定し、同様にして(L/N)を求めた。L/N 比の Xe と HMPAO、ECD の乖離のパターンを視覚的に次の3タイプに分類した。

A タイプ: Xe ≈ ECD < HMPAO

B タイプ: Xe < ECD < HMPAO

C タイプ: Xe ≪ ECD ≦ HMPAO (≈)

タイプ A は Xe と ECD は同程度の低下域描出であるが、HMPAO では低下域の描出がより軽度な場合で Fig. 1a に1例を示す。タイプ B は Xe に比し ECD での低下の程度は軽度で、HMPAO はさらに軽度な場合で Fig. 1b に例を示す。タイプ C は Xe でのみ低下域が認められ、ECD と HMPAO では低下とは認められない場合とした。検討した対象は以上の3タイプに分類でき、不等号が逆転するような症例はなかった。HMPAO および ECD の L/N(%) と Xe の L/N(%) との相関についても AD、CID の群別に検討した。

ほぼ同時期に撮られた X-CT の所見を Xe の所見と対比し、次のようにスコア化した。Xe での血流低下範囲とほぼ一致する低吸収域(LDA)や年齢不相応な萎縮がある場合を 1.0、Xe より小範囲で軽微な LDA や軽度な脳萎縮の場合を 0.5、対応する所見がない場合を 0 として、グループごとスコアの平均値を求め、X-CT の検出能の指標とした。AD 群については、長谷川式簡易知的機能スケール(HDS)との対比も行った。

### III. 結 果

AD 群のタイプ A、B、C をそれぞれ AD-A、AD-B、AD-C、また CID 群のタイプ A、B、C を同様に CID-A、CID-B、CID-C とし、各グループの例数(n)

Table 1

Group	n (%)	L/N (Xe)	CT score	HDS
AD-A	10 (71.5)	60.9±10.7	0.40	10.5±3.4
AD-B	3 (21.4)	75.0±7.0	0.17	18.3±6.0
AD-C	1 (7.1)	80.0±0	0	23.0±0
CID-A	4 (12.9)	55.5±9.9	0.63	
CID-B	8 (25.8)	60.6±7.2	0.38	
CID-C	19 (61.3)	74.7±11.5	0.05	

n: number of cases, L/N (Xe): rCBF ratio of the reduced lesion to normal tissue on Xe-rCBF SPECT, CT score: mean CT score (0~1), and HDS: Hasegawa dementia score in AD (Alzheimer's disease) group and CID (cerebral ischemic disease) group.

とグループ内で占める割合(%). Xe での L/N 比(%)、CT スコアおよび AD 群の HDS の平均値を一括して Table 1 に示す。

#### 1. タイプ分類と病態

AD 群では、14 例中 10 例 (71.5%) が A タイプで最も多く、B、C タイプはそれぞれ 3 例、1 例のみであった。一方、CID 群では、C タイプが 31 例中 19 例 (61.3%) で最も多く、A、B タイプはそれぞれ 4 例、8 例で明らかに少なかった (Table 1, Fig. 2)。すなわち、AD 群では、ECD は Xe とよく一致し血流低下を反映したが、HMPAO では検出しにくい傾向があり、一方、CID 群では、ECD、HMPAO 共に血流低下を検出しにくい傾向が認められ、ECD と HMPAO の乖離のパターンは病態により異なることが判明した。

#### 2. ECD、HMPAO の L/N(%) と病態

より客観的に評価するため、Xe の L/N (X 軸)に対する HMPAO と ECD の L/N (Y 軸)の相関を病態別に求めた。低血流域描出能を比較するという観点から Xe 法でも L/N(%) を用いた。AD 群では、ECD、HMPAO ともに 1 次式に最もよく近似し、回帰式は ECD では  $Y=0.86X+12.1$ ,  $r=0.91$ ,  $p<0.001$ , HMPAO では  $Y=0.46X+61.1$ ,  $r=0.83$ ,  $p<0.001$  であった。相関はどちらも良好

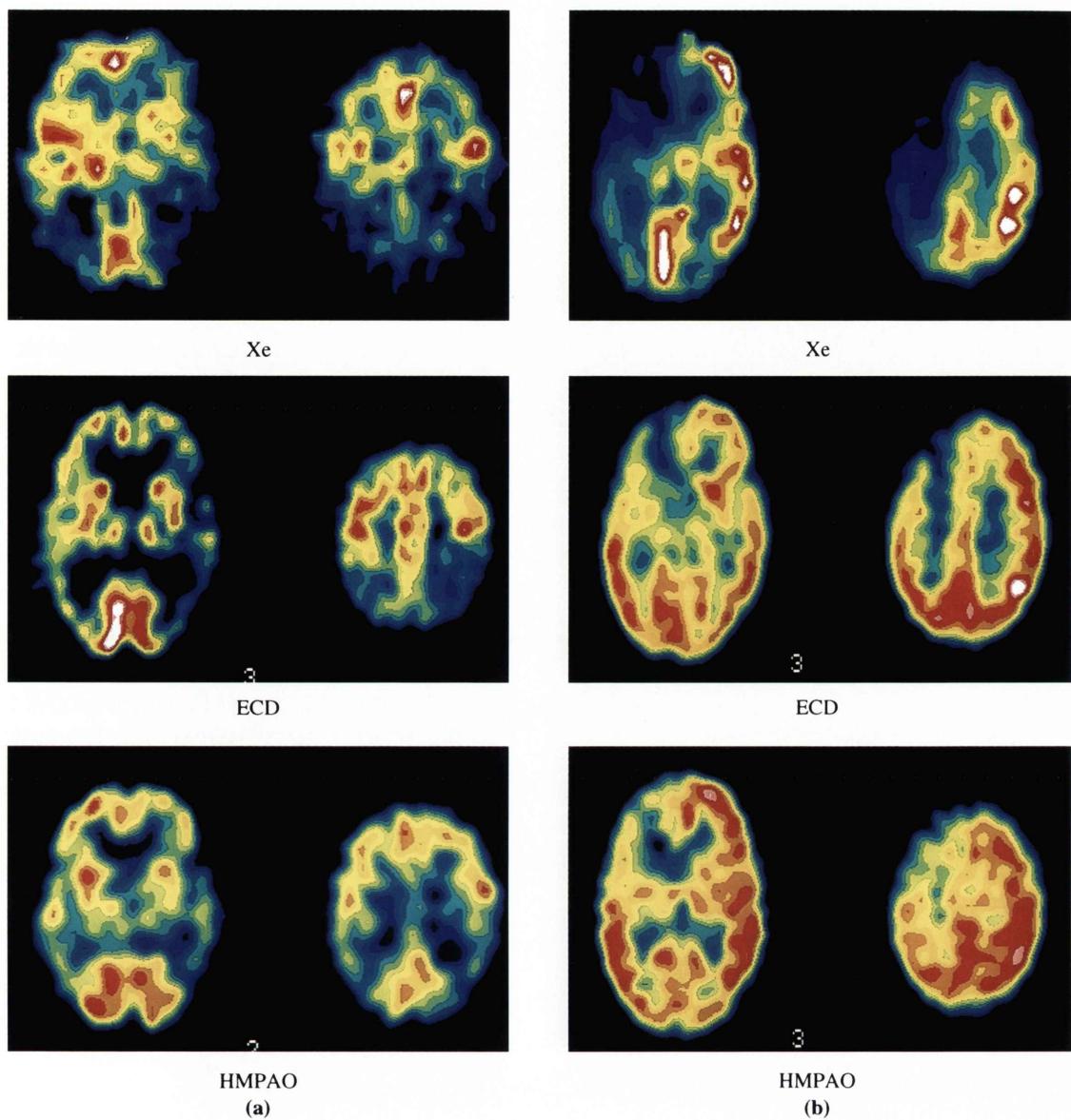


Fig. 1 Xe rCBF SPECT (upper), ECD SPECT (middle) and HMPAO (bottom) SPECT in the same patient. (a) Type A: Almost similar findings on Xe and ECD, but smaller findings on HMPAO than ECD. (b) Type B: Smaller findings on ECD and Xe, and more smaller findings on HMPAO than ECD.

だが、直線の傾きと Y 切片は明らかに乖離した (Fig. 3a)。

一方、CID 群では、ECD, HMPAO ともに 1 次の指數減少関数に最もよく近似し、回帰式は

ECD では  $Y = 98.0 - 49.4 \cdot \exp[(43 - X)/13.9]$ , HMPAO では  $Y = 97.4 - 36.7 \cdot \exp[(43 - X)/10.5]$  であった (Fig. 3b)。

### 3. L/N 比と CT スコアおよび HDS

CT スコアは、全グループで AD 群の方が CID 群より明らかに低く ( $p < 0.01$ )、群内ではタイプ A, B, C の順に低下する傾向があった。Xe でのみ低血流が認められた C タイプでは、AD 群では全例 CT 所見なし、CID 群でも 19 例中 1 例に CT スコア 0.5 があつただけで、CT ではほとんど検出できないことがわかった。この場合の Xe の L/N (%), および脳血流の平均は AD 群では 80.0%, 39 ml/100 g/min, CID 群ではそれぞれ 74.7%, 35

ml/100 g/min であり、この程度の血流低下は Xe でのみ検出可能で、CT や ECD, HMPAO でも検出できないことが判った。AD 群の HDS は、L/N の低下に順じて低下し、痴呆程度との相関が示唆された (Table 1)。

### IV. 考 察

Xe クリアランス法による脳血流値と蓄積型トレーサである ECD や HMPAO の脳内 activity が直線回帰しないのは、高血流域で摂取率が低下するためと考えられている<sup>1)</sup>。われわれは、Xe と HMPAO の乖離に関する検討より、病変部のトレーサ集積低下は脳内停滞機序の障害に依存し、この障害は虚血に対し細胞ごとに閾値があるため軽度な血流低下を反映しにくいと考えた<sup>6)</sup>。本研究では、先に提唱した<sup>6)</sup>停滞機序障害依存性説をさらに明確にするため、ECD との乖離の病態依存性について検討した。その結果、CID 群と変性疾患である AD 群では ECD と HMPAO の乖離のパターンが異なることを確認した。すなわち、CID 群においては、ECD・HMPAO 共に L/N 値が Xe より大で、軽度な血流低下を検出しにくいのに対し、AD 群においては、ECD の脳内集積は Xe 法の脳血流とほぼ直線的に相関し、軽度な低

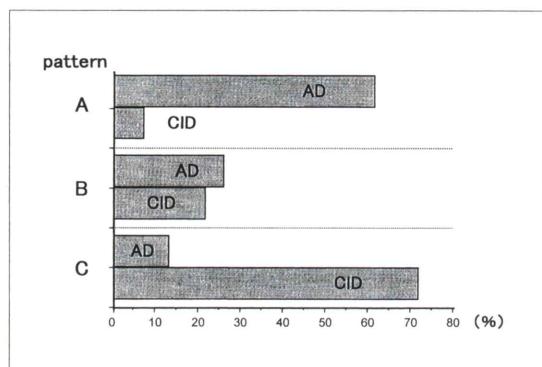


Fig. 2 Distribution of AD and CID patients in the type of discrepancy (A–C). Most of AD patients classified into pattern A, and most of CID patients into pattern C.

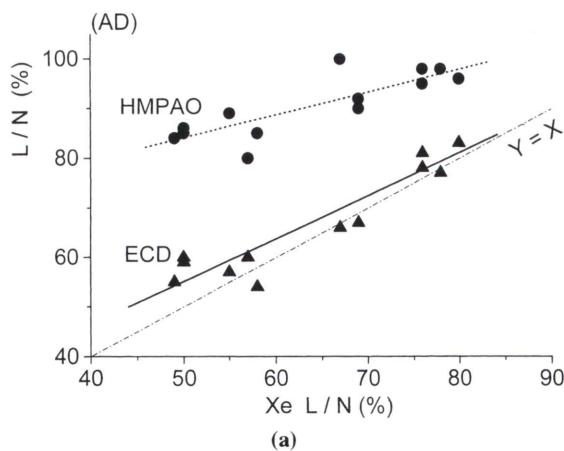
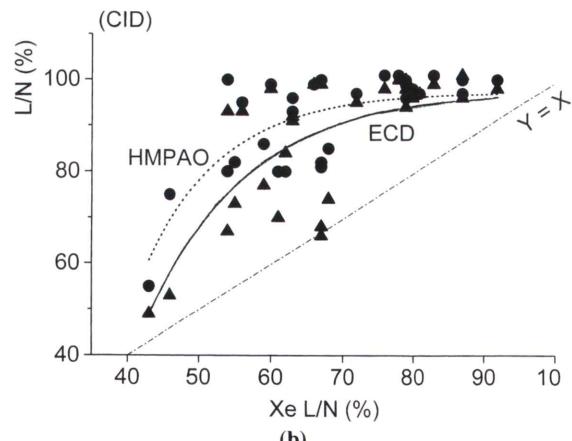


Fig. 3 Correlation of L/N ratio (%) on HMPAO (●) and ECD (▲) with L/N on Xe-rCBF SPECT in the AD group (a), and in the CID group (b). The obvious discrepancy between ECD and HMPAO was shown in the AD group (a).



下も検出でき、HMPAO とは明らかに異なった。Dyck<sup>7)</sup> らも ECD, HMPAO 間に同様の差異があることを報告しているが、われわれは、トレーサの脳内停滞に関与するグルタチオン<sup>8~10)</sup> とエステラーゼ<sup>11)</sup> の活性低下程度が病態によって異なるため乖離すると考えた。AD では、正常対照群に比し特に側頭葉や海馬域でアセチルコリンの量が著しく低下し、老人斑の増加とも一致する<sup>12~14)</sup>。また、アセチルコリンは種々のエステラーゼにより加水分解されるなど、神経伝達に関与する重要な一物質であり、AD 群で ECD の集積低下を検出しやすかったこととの関係が強く示唆された。これに関する詳細な検討は今後の課題としたい。

## V. 結 語

アルツハイマー型痴呆(AD)では HMPAO より ECD の方が描出能に優れていた。同じ血流での ECD と HMPAO の乖離は、トレーサの停滞機序の違いに起因し停滞機序の障害程度は AD と CID で異なるためと考えられた。蓄積型脳血流製剤の脳内分布は停滞機序が大きく関与することを考慮すべきである。

慢性期の脳虚血性病変(CID)では、ECD, HMPAO 共に Xe 法に比し検出能が劣り、X-CT で無所見のものはほとんど検出できなかった。

## 文 献

- Heiss WD, Herholz K, Podreka I, Pietzyk U: Comparison of <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT with <sup>18</sup>F-fluoromethane PET in cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab* **10**: 687~697, 1990
- Lassen NA, Anderson AR, Friberg L, Paulsen OB: The retention of <sup>99m</sup>Tc-d,l-HMPAO in the human brain after increased bolus injection: A kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: s13~s22, 1988
- Yonekura Y, Nishizawa S, Mukai T, Fujita T, Fukuyama H, Ishikawa M, et al: SPECT with <sup>99m</sup>Tc-d,l-hexamethyl-propyleneamine oxime (HMPAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET: Effects of linearization. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: s82~s89, 1988
- 駒谷昭夫, 安久津徹, 山口昂一: <sup>133</sup>Xe gas ボーラス吸入法による rCBF SPECT の開発と基礎的検討. *核医学* **31**: 637~641, 1994
- Kanno I, Lassen NA: Two methods for calculating regional cerebellar blood flow from emission computed tomography of inert gas concentrations. *J Comput Assist Tomogr* **3**: 71~76, 1979
- 駒谷昭夫, 安久津徹, 小野寺祐也, 山口昂一: <sup>99m</sup>Tc-HMPAO と <sup>133</sup>Xe-rCBF SPECT の乖離に関する検討. *核医学* **32**: 989~996, 1995
- Dyck CH, Lin CH, Smith EO, Wisniewski G, Cellar J, Robinson R, et al: Comparison of technetium-99m-HMPAO and technetium-99m-ECD cerebral SPECT images in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* **37**: 1749~1755, 1996
- Nierinckx RD, Burke JF, Harrison RC, Forster AM, Anderson AR, Lassen NA: The retention mechanism of technetium-99m-HMPAO: Intracellular reaction with glutathione. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: S4~S12, 1988
- Ballinger JR, Reid RH, Gulenchyn KY: Technetium-99m HM-PAO stereoisomers: Differences in interaction with glutathione. *J Nucl Med* **29**: 1998~2000, 1988
- Jacquier MR, Polla BS, Sloaman DO: Oxide-reductive state; The major determinant for cellular retention of Technetium-99m-HMPAO. *J Nucl Med* **37**: 143~146, 1996
- Jacquier MR, Polla BS, Sloaman DO: Cellular basis of ECD brain retention. *J Nucl Med* **37**: 1694~1697, 1996
- Davis P, Maloney AFJ: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* **2**: 1043, 1976
- Koshumura K, Kato T, Tohyama I: Quantitative abnormalities of choline acetyltransferase in Alzheimer type dementia. *J Neurol Sci* **76**: 143~150, 1986
- Nakano S, Kato T, Nakamura S: Acetylcholinesterase activity in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and senile dementia. *J Neurol Sci* **75**: 213~223, 1985

## Summary

### Discrepancy between $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO and $^{99m}\text{Tc}$ -ECD in Alzheimer's Disease: Does the Retention Mechanism Depend on the Disease?

Akio KOMATANI\*, Yukio SUGAI\*, Nami WATANABE\*,  
Koichi YAMAGUCHI\* and Shinobu KAWAKATSU\*\*\*

\*Department of Radiology, \*\*Department of Neuropsychiatry, Yamagata University School of Medicine

The discrepancy between  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) and  $^{99m}\text{Tc}$ -ethyl cysteinate dimer (ECD) in Alzheimer's disease (AD) was investigated and compared with in cerebral ischemic disease (CID). The subjects were fourteen AD and thirty-one CID patients with clinically reasonable rCBF reduced lesion on  $^{133}\text{Xe}$  SPECT. The subjects did not include the cases of acute and subacute CID. These SPECT were performed within two weeks by ring-type dynamic SPECT (HEADTOME, Shimadzu, Japan).

In the CID group, both of HMPAO and ECD SPECT could hardly detect the mildly reduced rCBF lesion on  $^{133}\text{Xe}$  SPECT but normal on X-CT. In the case of AD group, the rCBF-reduced lesion on  $^{133}\text{Xe}$  SPECT could be detected well by ECD SPECT, but

the HMPAO hardly detected the reduced lesion. This discrepancy between HMPAO and ECD may be due to the difference of the retention mechanism. In the case of AD, the injury of esterase activity that participates with the ECD retention may be more notable than that of glutathione activity for the HMPAO retention.

These results suggest that the reduction of ECD or HMPAO density depends directly on the insufficiency of retention mechanism rather than the rCBF reduction. And the insufficiency of this retention mechanism depends on also type of the disease i.e. AD or CID.

**Key words:** Regional cerebral blood flow, Alzheimer's disease,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO.