

## 《原 著》

# <sup>123</sup>I-IMP Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) による Parkinson 病の臨床的検討

林 浩子\* 小田野幾雄\* 西原真美子\* 樋口 正一\*  
酒井 邦夫\* 石川 厚\*\*

**要旨** N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]iodoamphetamine (<sup>123</sup>I-IMP) は初回循環で高率に脳組織にとりこまれ、その分布が局所脳血流量 (rCBF) を示す薬剤として使用されている。われわれは Parkinson 病 (PD) の病態を究明するため、PD 患者 20 例、正常者 8 例を対象に <sup>123</sup>I-IMP を用いた single photon emission computed tomography (SPECT) を施行し、持続動脈血サンプリング法により、脳の各領域の rCBF を算出した。さらに PD 患者については、年齢、stage、罹病期間、脳の萎縮、臨床症状の 5 項目につき検討し、rCBF との関係を分析した。正常者と比較し PD 患者では、各領域の rCBF が全般的に低下しており、テント上の平均 rCBF (global CBF) は 21.8% の低下を示した。脳血流分布パターンは、小脳を除き、PD と正常者でほとんど同様であった。基底核や頭頂葉の rCBF と運動障害度 (motor disability score: MDS) との間には有意な相関がみられた (それぞれ  $p < 0.05$ )。さらに、頭頂葉の rCBF と akinesia との間にも有意な相関がみられた ( $p < 0.02$ )。小脳を除く各領域の rCBF と脳萎縮の間にはいずれも相関がみられた。痴呆の程度と各領域の rCBF は無関係であった。

<sup>123</sup>I-IMP を用いた SPECT study は PD の病態分析に有効であると考えられる。

## I. 緒 言

Parkinson 病 (Parkinson's disease : 以下 PD と略す) は 50 歳代後半を発症のピークとし、緩徐に進行性の経過をとる変性疾患である。静止振戦 (resting tremor), 固縮 (rigidity), 無動 (akinesia) などの運動障害が主症状であり、通常一侧上肢または下肢から発症し、進行しても症状に左右差がみられるのが一般的である。しかしながら、L-Dopa の出現以来、PD の自然経過は大きく変化し、かなりの症例に痴呆がみられるようになってきた。一方、本症における基本的病因は、黒質 -

線条体系ドーパミンニューロンの変性脱落およびドーパミンの枯渇であるが、それと臨床症状との関係などは必ずしも明らかにされていない。

核医学的には、PET study による脳血流量<sup>1,2)</sup> やグルコース代謝の検討<sup>3)</sup> および <sup>133</sup>Xe を用いた脳循環代謝による検討<sup>4~7)</sup> などがなされており、PD 患者で脳血流量の低下がみられること、PD での痴呆の程度と脳血流量あるいはグルコース消費量の関係などが論じられている。

一方、N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]iodoamphetamine (以下 <sup>123</sup>I-IMP) は amphetamine によく類似した中性脂溶性物質であり、初回循環で高率に脳組織にとりこまれ、その分布が局所脳血流量 (以下 rCBF) に比例することから、脳血流量 imaging agent として広く用いられている。しかし、これまで <sup>123</sup>I-IMP を用いた SPECT による PD の研究はほとんどなされていない。

そこで著者らは、<sup>123</sup>I-IMP SPECT により求め

\* 新潟大学医学部放射線医学教室

\*\* 同 脳研究所神経内科学教室

受付：元年 3 月 27 日

最終稿受付：元年 8 月 24 日

別刷請求先：新潟市旭町通一番町 757 (番 951)

新潟大学医学部放射線医学教室

林 浩子

た脳の各領域の rCBF と PD の stage, 罹病期間, 脳の萎縮および各種臨床症状との関係を明らかにし, PD の病態解明における  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT study の有用性について検討することを目的として本研究を行った。

## II. 対象と方法

### 1) 対象

Parkinson 病 (PD) 患者 20 例, 正常者 8 例の計 28 例を対象とした。PD 患者の内訳は男性 8 例, 女性 12 例, 年齢は 45~73 歳 ( $59.3 \pm 8.2$  歳, mean  $\pm$  SD) であり, 病期分類 (Hoehn & Yahr<sup>8)</sup>) では, I 期 2 例, II 期 4 例, III 期 10 例, IV 期 4 例である。罹病期間は 1~22 年, 平均 8.2 年である。これらはすべて典型的な PD の臨床所見を呈した症例であり, vascular Parkinsonism や drug induced Parkinsonism, multiple system atrophy 等は含まれていない。なお, PD 患者は全例で抗パーキンソン薬剤を服用中である。正常対照者は正常ボランティア 6 例を含む 8 例 (男性 7 例, 女性 1 例, 22~65 歳,  $32.3 \pm 17.1$  歳, mean  $\pm$  SD) である。

### 2) データ収集および解析法

方法は、前処置として甲状腺への  $^{123}\text{I}$  の蓄積を防ぐ目的でルゴール液を検査の 2 日前から連続 3 日間服用させ,  $^{123}\text{I}$ -IMP 111 MBq (3 mCi)/3 ml を静注したのち, 安静, 閉眼, 耳栓をした状態で, 15 分後より SPECT の撮像を開始した。

装置は, 中エネルギーコリメータを装着した Siemens ZLC/75 Rota Camera (検出器対向型) でコンピュータは島津シンチパック 2400 および DEC PDP 11/34 (GAMMA-11) を用いた。

データ収集条件は, energy photon-peak 159 KeV, window width 20% に設定し, SPECT は sampling angle 6°, sampling time 60 秒で 60 方向から  $64 \times 64$  matrix で撮像した。画像再構成には Wiener & Butterworth filter 处理後, slice thickness 6 mm で Shepp & Logan filter を用いた重畳積分法を用い, Sorenson 法 (吸収係数  $\mu = 0.12 \text{ cm}^{-1}$ ) による吸収補正を行った。なお, 散乱線除去は行わなかった。SPECT は特注のベッドとヘ

ッドレストにより, 患者頭部の長軸方向の中心が, ガンマ・カメラの検出器の回転中心とできるだけ一致するように設定して撮像した。

また, SPECT 撮像はすべて OM line に平行になるように行った。あわせて, SPECT 撮像と同日に, 同一スライス面で同一拡大率の頭部 X 線 CT を撮像し, 両者をフィルム上で重ねあわせることにより SPECT image の解剖学的部位を同定した。

X 線 CT は GE 社 CT/T 8800 を用いた。X 線 CT, SPECT の位置ぎめはできるだけ正確に行うように努め, スライス面の不一致の誤差は最大 1 pixel (6 mm) であった。なお, 一部の症例は SPECT 撮像後 1~2 週間後に再度, リング型カメラ (島津 HEADTOME SET-050) を用いて, ほぼ同様の条件で SPECT image のみを撮像した。

局所脳血流量 (rCBF) の算定は, microsphere model による Kuhl ら<sup>9</sup> および犬上ら<sup>10</sup> の方法に準じた<sup>11)</sup>。

rCBF 算定のための ROI (閑心領域) にはすべて  $24 \times 24$  mm の大きさの正方形の ROI を用いた。なお, 本システムの  $^{123}\text{I}$ -IMP による空間分解能は

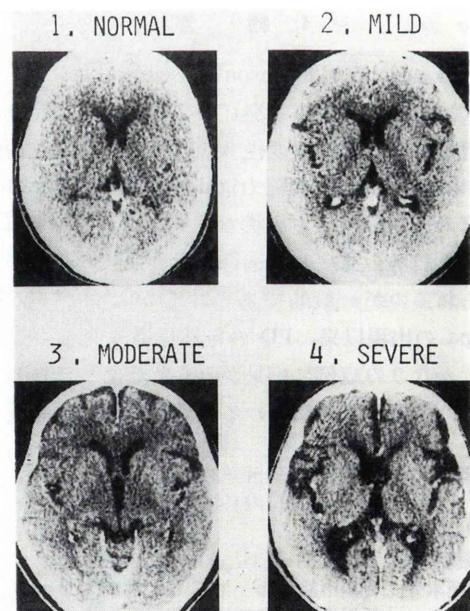


Fig. 1 Grade of cerebral atrophy on X-ray CT.

視野中心で 24.2 mm (FWHM: full width at half maximum) である。

ROI の設定部位は同一スライスの X 線 CT 像を参考に、左右ともそれぞれ、前頭葉 3 か所、側頭葉 2 か所、頭頂葉 2 か所、後頭葉 1 か所、基底核 1 か所、小脳に 1 か所ずつ設け、それぞれ平均を算出し、脳の各領域の rCBF とした。なお、小脳を除くテント上の各領域の rCBF を平均し、global CBF として算出した。

### 3) Parkinson 病 (PD) 患者の臨床的評価

PD 患者の痴呆の程度は、長谷川式知能評価スケール<sup>12)</sup> に従って行った。当スケールは 32.5 点満点であり、normal=32.5-31 点；sub-normal=30.5-22 点；pre-dementia=21.5-10.5 点；dementia=10-0 点である。

脳の萎縮の程度は、X 線 CT 像の、主として大

脳半球の脳溝拡大および脳室拡大の程度から、Fig. 1 に示すように、1=normal ; 2=mild ; 3=moderate ; 4=severe の 4 段階に分けて評価した。なお、対象とした PD 患者の中には、小脳または脳幹部に萎縮を認めた例はなかった。

PD 患者の臨床症状、そのうちとくに運動障害について、akinesia, rigidity, tremor, gait disturbance, freezing, pulsion sign, 以上 6 項目の程度について、0=none ; 1=mild ; 2=moderate ; 3=severe ; 4=very severe の 5 段階で評価し、それらの合計を運動障害度 (motor disability score : MDS, 0~24 点) として評価した。

### 4) 統計処理

有意差検定は unpaired t-test ないし paired t-test を用いて行い、いずれも p<0.05 をもって有意差ありとした。

Table 1 Summary of patients with Parkinson's disease

Case	Age/Sex	Stage	Duration (yr)	Dementia	Atrophy on X-CT										rCBF (ml/100 g·brain/min)										Symptom					
					G1	F	T	O	P	BGG	Cbl	A.	R.	T.	G.	F.	P.	MDS												
1	61/F	I	2	32.5	2	47	41	45	55	46	50	58	0	1	1	0	0	0	0	2										
2	61/F	I	1	30.5	2	58	53	61	57	59	60	70	0	1	0	0	0	0	1	2										
3	52/M	II	13	32.5	2	44	41	43	47	47	44	48	0	1	2	0	0	0	0	3										
4	67/M	II	7	32.5	2	51	49	49	52	54	53	64	0	1	2	0	0	0	1	4										
5	63/F	II	2	24.5*	2	76	67	72	87	77	69	93	1	1	1	1	1	0	1	5										
6	52/F	II	4	32.5	2	34	32	35	36	33	31	40	1	1	1	1	1	0	0	0	4									
7	49/F	III	8	21.0**	1	53	52	55	48	56	55	64	1	1	1	1	1	0	1	5										
8	53/F	III	8	25.5*	2	48	42	50	51	49	48	64	1	1	1	2	1	2	1	2	8									
9	52/F	III	7	32.5	2	38	32	38	42	40	37	47	2	2	1	3	2	3	2	3	13									
10	45/M	III	8	32.5	2	44	42	44	47	44	41	50	2	1	1	1	1	1	1	1	9									
11	58/M	III	6	23.0*	2	46	41	49	49	46	49	64	2	2	2	2	2	0	1	9										
12	57/F	III	5	32.5	1	59	53	63	60	58	54	63	1	1	2	1	1	2	1	2	8									
13	71/F	III	18	25.0*	3	53	48	54	55	54	46	66	1	1	0	1	0	2	5											
14	70/F	III	9	32.5	3	35	34	35	37	35	34	49	1	1	2	1	0	2	7											
15	55/M	III	22	32.5	3	39	34	45	39	37	37	51	2	1	1	1	1	2	8											
16	64/M	III	6	32.5	3	27	27	30	26	25	31	36	2	1	1	2	1	1	8											
17	61/F	IV	5	23.5*	3	47	46	51	51	41	55	67	3	2	1	1	0	2	9											
18	71/M	IV	12	28.5*	3	34	33	33	32	36	33	41	3	2	2	3	2	3	2	3	15									
19	73/M	IV	7	12.5**	4	30	27	35	36	23	36	48	3	2	1	2	1	3	12											
20	51/F	IV	14	30.5*	2	48	45	48	51	47	41	54	3	2	1	3	2	2	2	13										

Dementia graded by Hasegawa's scale; \*: sub-normal; \*\*: pre-dementia

rCBF: regional cerebral blood flow (G1=global mean rCBF of frontal, temporal, occipital, parietal and basal ganglia; F=frontal; T=temporal; O=occipital; P=parietal; BGG=basal ganglia; Cbl=cerebellum) Symptom (A.=akinesia score; R.=rigidity s.; T.=tremor s.; G.=gait disturbance s.; F.=freezing s.; P.=pulsion sign s.; MDS=motor disability score, summing A.-P.)

All these scores are graded as follows: 0=absent; 1=mild; 2=moderate; 3=severe; 4=very severe)

### III. 結 果

Table 1 に PD 患者 20 例の年齢、性別、stage、罹病期間、痴呆の程度、CT 上の脳の萎縮状態、脳内各領域の rCBF ならびに各種臨床症状の重症度を示す。Table 1 に示すように、対象とした PD 患者の中には、病期分類で V 期などの重症例は含まれていない。

以下に代表的な症例を呈示する。

#### 【Case 19】 73 歳、男性 (Fig. 2)

Stage IV, 罹病期間 7 年, 長谷川式スケールで 12.5 点と pre-dementia の状態である。症状に左右差はみられない。X 線 CT 像では前頭葉を中心とする著明な脳萎縮がみられる。 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT 像は、前頭葉および頭頂葉の rCBF が極端に減少していることを示している(矢印)。

#### 【Case 20】 51 歳、女性 (Fig. 3)

Stage IV, 罹病期間 14 年, 長谷川式スケールは 30.5 点でほとんど正常レベルである。症状は左側でやや強い。X 線 CT 像では大脳半球の脳萎縮はほとんどみられないのにに対し、 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT 像では前頭葉(矢印)および基底核(矢尻)の rCBF が低下していた。しかし、これら前頭葉および基底核の rCBF には顕著な左右差はみられなかった。

次に、Table 2, Fig. 4 に PD 患者と正常者の脳内各領域の rCBF の平均と標準偏差を示す。PD 患者の各 rCBF の平均値は、小脳を除いて、40-50 ml/100 g · brain/min であり、前頭葉で最も少ない。さらに、脳内どの領域の rCBF についても、正常者と比較し、PD 患者では低下がみられることがわかる。また、有意な低下が小脳を除くすべての領域にみられ ( $p < 0.01$ )、とくに global CBF,

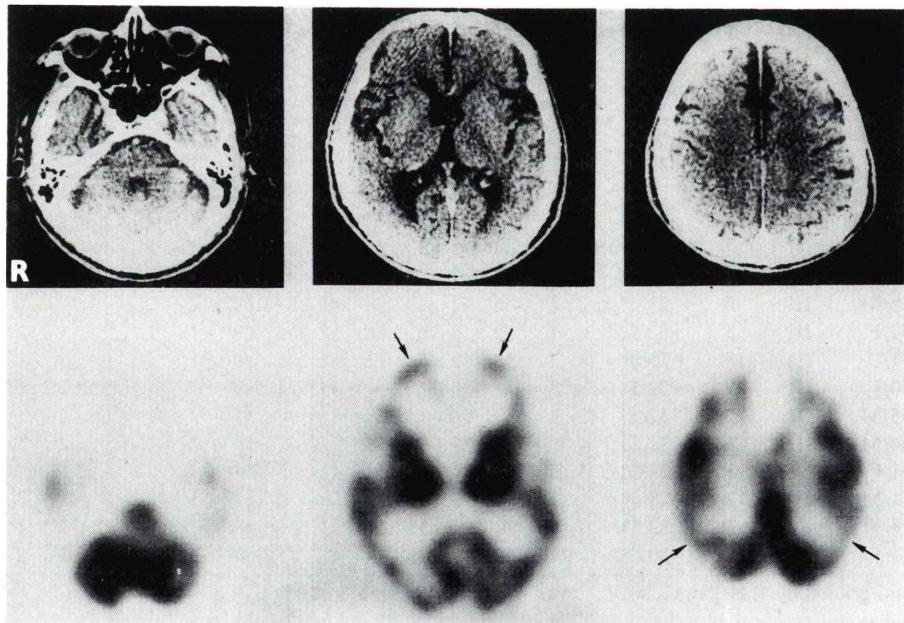


Fig. 2 X-CT and  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT images of Case No. 19. 73-year-old male. X-CT showed severe cerebral atrophy dominant in frontal lobe.  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT image showed considerable reduction of rCBF in frontal and parietal cortex (arrow).

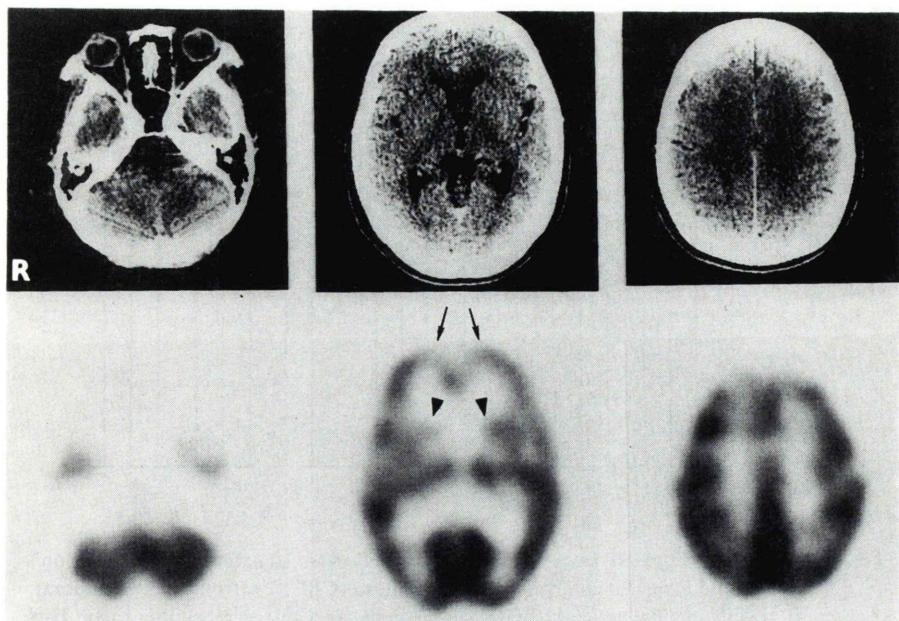


Fig. 3 X-CT and <sup>123</sup>I-IMP SPECT images of Case No. 20. 51-year-old female. Although X-CT scarcely showed atrophy, <sup>123</sup>I-IMP SPECT image showed reduction of rCBF in bilateral frontal cortex (arrow) and the basal ganglia (arrowhead).

基底核の rCBF は明らかに有意な低下を示した ( $p < 0.001$ )。

ここで、同一領域の rCBF について、正常者に比較し、PD 患者でどの程度 rCBF の低下がみられるのか、その低下分を %Reduction として算出した (Fig. 4 参照)。

$$\% \text{Reduction} = \frac{\text{rCBF}_{\text{normal}} - \text{rCBF}_{\text{PD}}}{\text{rCBF}_{\text{normal}}} \times 100$$

上式によれば、PD 患者では脳内各領域の rCBF は全般的に低下しており、テント上の平均 rCBF (global CBF) は正常者に比較し 21.8% も低下し、とくに基底核と前頭葉の rCBF はそれぞれ 25.3%, 24.3% と低下が目立った。また、最も低下分が少ない小脳でも 15.1% の低下がみられた。

次に個々の症例でテント上の平均 rCBF、すなわち global CBF を 100 とした場合、局所的な血流低下または増加の有無について、正常者と PD 患者に分けて分析した (Table 3)。正常者、PD 患

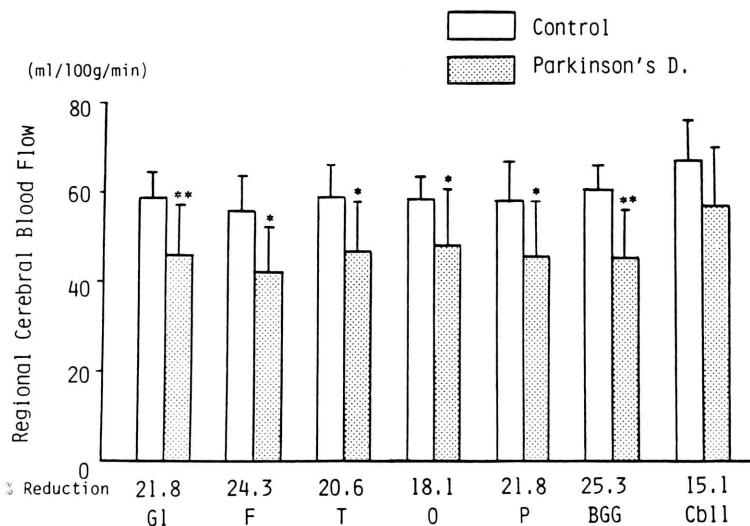
Table 2 Mean rCBF (regional cerebral blood flow: ml/100 g·brain/min)  $\pm$  SD in patients with Parkinson's disease and normal controls

	Parkinson's d. (n=20)	Control (n=8)
Global	45.6 $\pm$ 11.4**	58.3 $\pm$ 6.0
Frontal	42.0 $\pm$ 10.1*	55.4 $\pm$ 7.9
Temporal	46.8 $\pm$ 10.9*	58.9 $\pm$ 7.3
Occipital	47.9 $\pm$ 12.9*	58.5 $\pm$ 4.9
Parietal	45.4 $\pm$ 12.6*	58.0 $\pm$ 8.6
Basal ganglia	45.2 $\pm$ 10.8**	60.5 $\pm$ 5.5
Cerebellum	56.9 $\pm$ 13.1	67.0 $\pm$ 9.0

\* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.001$  vs. control

者とも前頭葉の rCBF が相対的に最も低い値を示した。しかし、小脳を除き、脳内 rCBF の分布そのものに統計学的有意差は認められなかった。すなわち、PD 患者の脳血流分布パターンは、小脳で相対的に高い以外には、正常者とほとんど同様であることを示している。

さらに、Table 1 に示した各項目 (年齢, stage,



**Fig. 4** Distribution of rCBF (regional cerebral blood flow) in 20 patients with Parkinson's disease and 8 normal controls. G1=global mean rCBF; F=frontal; T=temporal; O=occipital; P=parietal; BGG=basal ganglia; Cbll=cerebellum. Error bars represent 1 SD. \*p<0.01, \*\*p<0.001 vs. control

**Table 3** Relative distribution of rCBF  $\pm$  SD normalized by global CBF in patients with Parkinson's disease and normal controls

Parkinson's d. (n=20)	Control (n=8)
F/G	92.3 $\pm$ 4.5
T/G	103.3 $\pm$ 6.2
O/G	105.2 $\pm$ 7.3
P/G	99.0 $\pm$ 7.1
BGG/G	100.0 $\pm$ 9.6
Cbll/G	126.7 $\pm$ 12.7*

$$\begin{aligned} F/G &= \frac{\text{frontal rCBF}}{\text{global CBF}} \times 100; \\ T/G &= \frac{\text{temporal rCBF}}{\text{global CBF}} \times 100; \\ O/G &= \frac{\text{occipital rCBF}}{\text{global CBF}} \times 100; \\ P/G &= \frac{\text{parietal rCBF}}{\text{global CBF}} \times 100; \\ BGG/G &= \frac{\text{basal ganglia rCBF}}{\text{global CBF}} \times 100; \\ Cbll/G &= \frac{\text{cerebellar rCBF}}{\text{global CBF}} \times 100. \end{aligned}$$

\*p<0.05 vs. control

罹病期間、脳萎縮、痴呆、運動障害)とrCBFとの関係を分析した。その結果、脳内各領域のrCBF相互の間には、いずれもp<0.01と強い相関がみられた。また、各領域のrCBFとstage、罹病期間の間には、統計学上の有意性はないが、負の相関傾向がみられた。さらに各rCBFと運動障害度(MDS)および各種臨床症状の重症度との間にも負の相関がみられ、とくに基底核や頭頂葉のrCBFとMDSとの間には、有意な相関がみられた(p<0.05)。また、個々の臨床症状については、頭頂葉のrCBFとakinesiaとの間にp<0.02の相関がみられた(Fig. 5)。このほかにも、基底核のrCBFとfreezingおよびgait disturbanceとの間に、また小脳のrCBFとfreezingとの間にそれぞれp<0.05で有意な相関がみられた。

次に、各領域のrCBFとX線CT上の脳萎縮について分析した。その結果、小脳を除いたどの領域のrCBFも脳の萎縮との間に負の相関を示した。とくにglobal CBFと脳の萎縮(Fig. 6)をはじめ、前頭葉、頭頂葉のいずれの領域のrCBFも、脳の萎縮との間に、それぞれp<0.01と高い相関がみ

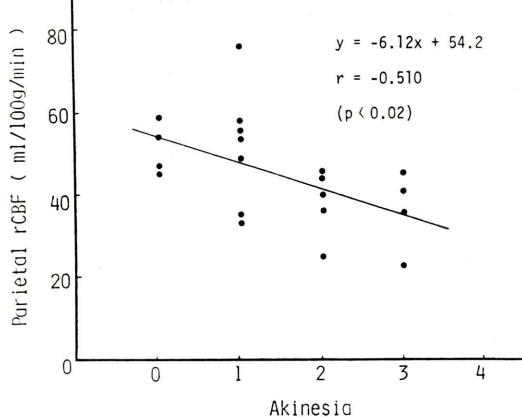


Fig. 5 Relation between severity of akinesia and parietal rCBF in 20 patients with Parkinson's disease.

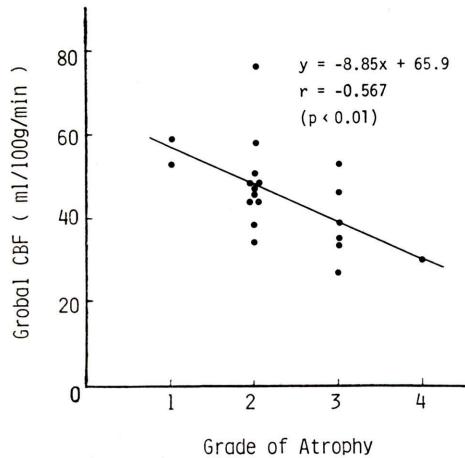


Fig. 6 Relation between global CBF and the grade of atrophy on X-CT in 20 patients with Parkinson's disease.

られた。また、側頭葉、後頭葉、基底核の rCBF と脳の萎縮の間にも、それぞれ  $p < 0.05$  で相関がみられた。なお、PD 患者の年齢と各 rCBF との間にはいずれも有意な相関はみられなかったが、年齢と CT 上の脳萎縮とは有意な相関がみられた ( $p < 0.01$ )。

ところが痴呆の程度は、前頭葉の rCBF をはじ

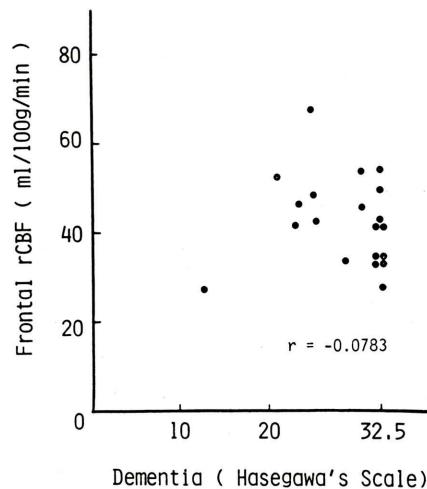


Fig. 7 Correlation between frontal rCBF and the grade of dementia in 20 patients with Parkinson's disease.

め (Fig. 7), どの領域の rCBF との間にも一定の相関は示さなかった。さらに、痴呆の程度と脳の萎縮程度、stage、罹病期間および各種臨床症状との間には有意な相関はみられなかった。また、脳の萎縮と stage、罹病期間、各種臨床症状との間にも有意な相関はみられなかった。

#### IV. 考 察

Parkinson 病 (PD) の脳血流量 (rCBF) についての研究には、<sup>15</sup>O を用いた PET による研究<sup>1,2,13</sup>、<sup>133</sup>Xe 吸入法による研究<sup>4,6</sup>、<sup>133</sup>Xe 動注法による研究<sup>5</sup>、<sup>133</sup>Xe 静注法による研究<sup>7</sup>などがある。また、代謝に関しては、O<sub>2</sub> 消費量に関する研究<sup>1,2,13</sup> やグルコース消費量に関する研究<sup>3</sup>などがある。今日まで、Lavy ら<sup>4</sup>、Globus ら<sup>6</sup>による、正常者より明らかに脳血流量が低下していたという報告、Globus ら<sup>6</sup>、Yoshii ら<sup>7</sup>による、痴呆の程度と rCBF は関係がないとする報告、Kuhl ら<sup>3</sup>による、グルコース消費量は痴呆が進行すると減少するという報告がある。しかし、今回われわれがとりあげた <sup>123</sup>I-IMP SPECT による研究は、小寺ら<sup>14</sup>を除き、ほとんどなされていないのが現状である。

そこで、今回得られた PD に関する  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT study の成果を、最近の知見を交えて、1) PD の局所脳血流量 (rCBF) の分布、2) 各種臨床症状と rCBF、3) CT 上の脳萎縮と rCBF、4) PD にみられる痴呆と rCBF、以上の 4 項目について考察した。

### 1) 正常者の局所脳血流量 (rCBF) との比較

対象とした PD 患者 20 例では、global CBF は正常対照群に比較し平均 21.8% も減少しており、とくに基底核や前頭葉の rCBF で 25.3%，24.3% と低下が目立った。有意な低下はテント上の領域すべてに及んでいた。また、個々の症例において global CBF を標準化した場合、PD と正常者で、脳血流分布パターンは小脳を除きほぼ同様であり、それゆえ、 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT による PD の脳血流量の評価に際しては、単に image のみでなく、rCBF の定量が重要であると考えられた。

Global CBF については、Lavy ら<sup>4)</sup>は 9.5% の低下、Globus ら<sup>6)</sup>は 20.1% の低下がみられたとしており、われわれの結果と一致する。しかし、脳の各領域ごとの rCBF についての検討は Wolfson ら<sup>1)</sup>、北村ら<sup>2)</sup>を除いてあまりなされていない。Wolfson らは、一側性 PD 患者について、基底核の rCBF に有意な左右差があり、症状と反対側の rCBF が上昇すること、両側性 PD 患者で前頭葉の rCBF が 20% 余り減少していることを報告した。北村らは、PD 患者で前頭葉の rCBF のみが正常者と比較して有意に低下していることを報告した。

自験例では、PD 患者 20 例のうち、症状に左右差のみられる例が case 20 (Fig. 3 参照) をはじめ 14 例みられた。しかし、各領域の rCBF の左右差と症状の左右差との間には、一定の関係はみられなかった。この原因の一つには、対象とした PD 患者 20 例中に、純粋な形での一側性 PD、すなわち病期分類で I 期の PD 例が 2 例しか含まれていなかったことが考えられる。しかし、同時に、PD 症状の左右差と、rCBF の左右差は無関係であるとの仮説も成り立つ。この点については、今後、症例を重ねて検討したい。

一方、上に述べたような PD 患者における全般的な rCBF の低下は、Alzheimer 病との対比においても興味深い。Alzheimer 型痴呆の  $^{15}\text{O}$  による rCBF の分析で、頭頂葉の rCBF の低下がとくに強い（平均 33% 減）が、他の領域の rCBF は基底核も含めて 20% 前後の減少にとどまるとの報告<sup>15)</sup> があるからである。このため、PD の rCBF 分布は Alzheimer 病のそれとは異なっていると考えられる。

以上のように、 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT study においても、 $^{133}\text{Xe}$  や PET study と同様、PD 患者では正常者に比較し、rCBF が減少していることが示され、しかも脳の各領域ごとに評価できることから、本法は PD の脳血流分析において有効であると考えられる。

### 2) 各種臨床症状と局所脳血流量 (rCBF)

PD 患者の rCBF は全般的に低下しており、しかもそれぞれ各種臨床症状の重症度との間に負の相関がみられた。とくに頭頂葉の rCBF と akinesia をはじめ、基底核の rCBF と運動障害度 (MDS), freezing, gait disturbance や、小脳の rCBF と freezing、頭頂葉の rCBF と MDS との間にも有意な負の相関がみられた。すなわち、rCBF の減少が運動機能障害と密接に関係していることが示された。

グルコース消費量や脳循環代謝と運動障害との関連については、Kuhl ら<sup>3)</sup>や北村ら<sup>2)</sup>の報告がある。Kuhl らは、bradykinesia の進行とともに、グルコース消費量が減少することを報告した。北村らは tremor, rigidity, bradykinesia の程度と脳循環代謝とは相関がなかったことを報告しているが、この原因について、PET の分解能の影響もあるとしている。Kuhl らの検討は脳全体の糖代謝についてであり、われわれの検討とは目的や対象としている脳領域も異なる。しかしながら、これまで rCBF と運動障害についての報告はなく、グルコース消費量に限らず、rCBF と運動障害の間にも有意な相関が示され、意義のあることと考えられる。

なお、基底核を侵す疾患にみられる運動障害は、

大きく運動亢進症状と運動低下症状の 2 群に分けられるが、PD ではその両者がみられる<sup>16)</sup>。自験例で運動障害の中でも akinesia や freezing 等の運動低下症状と rCBF との間に有意な相関がみられたことは、興味ある事実である。Kuhl らも、同時に評価した tremor, rigidity ではなく bradykinesia の程度がグルコース消費量とよく相関していたことを述べており、われわれの見解に近いものと考えられる。運動機能低下あるいは亢進症状の重症度と rCBF との関係やその意義については現在まで報告はなく、さらに症例を蓄積して検討したい。

ところで Wolfson ら<sup>1)</sup> や Leenders ら<sup>13)</sup> は抗パーキンソン剤服用後に rCBF の上昇がみられることを示した。このとき、O<sub>2</sub> 消費量は上昇せず、rCBF の上昇との間に解離がみられ、この原因について、抗パーキンソン剤の血管拡張作用、すなわち、脳局所の需要増大によらない血流増加がみられるとしている。それゆえ、PD が進行しドーパミンが慢性的に不足している状態では、血管壁に対する神経支配に異常が生じ、血流が減少するとしている。

われわれは、<sup>123</sup>I-IMP SPECT study により、PD の stage の進行あるいは罹病期間の長期化にともない、各領域の rCBF が減少する傾向があり、さらにそれは各種臨床症状の重症度とよく相關していることを見いだした。この結果と、Wolfson ら、Leenders らの見解を加味すれば、PD の本態であるドーパミンの減少により、その血管壁に対する神経支配に異常をきたし、大脳半球の rCBF の減少をひきおこすことが推定され、しかもその減少が運動障害を進行させる一因になっていると考えられる。

### 3) 脳内各領域の局所脳血流量(rCBF)と CT 上の脳萎縮

脳の萎縮程度が進むほど小脳を除いた脳内各領域の rCBF がいずれも減少する関係がみられたが、これは、<sup>133</sup>Xe 吸入法による北村ら<sup>5)</sup> の報告と同様である。なお、PD 患者の年齢と各 rCBF とは相関せず、一方で年齢と CT 上の脳萎縮との間に有意な相関がみられた。したがって、加齢とは

別に、PD 患者にみられる全般的な rCBF の低下も、脳の萎縮をきたす要因になっていると考えられる。

### 4) Parkinson 病(PD)にみられる痴呆と局所脳血流量(rCBF)

PD にみられる痴呆については、Parkinson の著書である “An essay of the shaking palsy” (1817 年) の冒頭で、「知覚および知的機能は侵されない」と書かれている<sup>17)</sup>。しかし、L-Dopa の出現以来、運動機能障害はかなり改善され、その自然経過が大きく変化したが、その一方で多くの症例に痴呆がみられるようになってきた。その頻度は 30% 前後という報告が多いが、93% に及ぶという報告もある<sup>7,18)</sup>。

最近、痴呆を呈する疾患を、その痴呆の性質と病変の主座から、大きく皮質性痴呆と皮質下性痴呆に分けてとらえようとする見解があり<sup>19)</sup>、前者には Alzheimer 病や Pick 病、後者には Parkinson 病や Huntington 病、進行性核上性麻痺などが含まれる。前者の代表である Alzheimer 病の原因として、広範に大脳皮質へコリン作動性線維を投射している Meynert 核の障害があげられている<sup>20)</sup>。PD においても、Meynert 核の障害を指摘する報告もある<sup>21,22)</sup> が、一定の見解に達しておらず、本症の痴呆の責任病巣は必ずしも明らかではない。

さて、われわれは長谷川式知能評価スケールを用いて PD 患者の痴呆の程度を評価した。その結果、normal は 11 例 (55%) であり、sub-normal の 7 例と pre-dementia の 2 例を合わせた 9 例 (45%) では、程度の差はある、何らかの知能低下を認めた。しかしながら、痴呆の程度は前頭葉、頭頂葉をはじめ、どの領域の rCBF とも相關しなかった。長谷川式スケールが PD でみられる痴呆の評価に最適かどうかは問題であろう。しかし、同様の結果は、<sup>133</sup>Xe 吸入法で左右大脳半球および全脳で求めた rCBF と、各種知的機能について検討した Globus ら<sup>6)</sup> や、<sup>133</sup>Xe 静注法により mean rCBF を求め、痴呆の程度として IQ スコアを用いて検討した Yoshii ら<sup>7)</sup> でも得られている。

ところで Kuhl ら<sup>3)</sup>は、同一患者について、痴呆の程度が進むとグルコース消費量が減少することを報告している。そして Wolfson ら<sup>1)</sup>は、<sup>15</sup>O PET study により、両側性 PD において、脳血流量と脳酸素消費量との間には解離がみられることを報告している。

これらを総合的に考えると、PD の rCBF と痴呆の程度は、直接よい相関がないものの、われわれの得た結果では、PD では基底核をはじめ大脳半球の rCBF が減少しており、それがグルコース消費量に代表されるように、何らかの脳の代謝を変化させ、痴呆の進行につながったのではないかと推定される。

## V. 結論

Parkinson 病(PD) 20 例と正常者 8 例を対象に、<sup>123</sup>I-IMP SPECT による局所脳血流分布(rCBF) の分析を行い、次のような結論を得た。

1) 正常者と比較し PD 患者の rCBF は、どの脳領域でも全般的に低下しており、global CBF では 21.8% の低下を示した。また脳血流分布パターンは小脳を除き、PD と正常者でほとんど同様であった。

2) 各領域の rCBF と運動障害度(MDS)、各種臨床症状との間にはいずれも負の相関傾向がみられ、とくに、基底核と頭頂葉の rCBF と MDS との間には有意な相関がみられた( $p < 0.05$ )。さらに頭頂葉の rCBF と akinesia との間( $p < 0.02$ )、基底核の rCBF と freezing, gait disturbance との間、小脳の rCBF と freezing との間に有意な相関がみられた(それぞれ  $p < 0.05$ )。

3) 小脳を除く各 rCBF と CT 上の脳萎縮との間には有意な相関がみられた。

4) 痴呆の程度は前頭葉の rCBF をはじめ、どの脳内各領域の rCBF とも無関係であった。

5) <sup>123</sup>I-IMP SPECT study は PD の病態分析に有効であると考えられた。

## 文献

- Wolfson LI, Leenders KL, Brown LL, et al: Alterations of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease. *Neurology* **35**: 1399-1405, 1985
- 北村 伸, 氏家 隆, 黒木副武, 他: パーキンソン病患者の脳血流と脳酸素代謝についての検討. *脳神経* **40**: 979-985, 1988
- Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, et al: Patterns of local cerebral glucose utilization determined in Parkinson's disease by the [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose method. *Ann Neurol* **15**: 419-424, 1984
- Lavy S, Melamed E, Cooper G, et al: Regional cerebral blood flow in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* **36**: 344-348, 1979
- 北村 伸: パーキンソン病患者の脳萎縮と局所脳循環についての検討. *日医大誌* **50**: 233-242, 1983
- Globus M, Mildworf B, Melamed E, et al: Cerebral blood flow and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology* **35**: 1135-1139, 1985
- Yoshii F, Saitoh H, Takizawa S, et al: Intellectual impairment in Parkinson's disease—Correlation with cerebral cortical blood flow—. *Tokai J Exp Clin Med* **11**: 361-369, 1986
- Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* **17**: 427-442, 1967
- Kuhl DE, Barrio JR, Haung SC, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]Iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196-203, 1982
- 犬上 篤, 相沢康夫, 三浦修一, 他: 脳血管障害の診断における N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]Iodoamphetamine の有用性の評価——特に脳血流量の定量的測定——. *医学のあゆみ* **134**: 53-57, 1985
- 小田野幾雄, 土屋俊明, 酒井邦夫, 他: 虚血性脳血管障害における <sup>123</sup>I-IMP 脳血流シンチの再分布現象の臨床的意義——rCBF との関係——. *核医学* **25**: 789-799, 1988
- 長谷川和夫, 井上勝也, 守屋国光: 老人の痴呆診査スケールの一検討. *精神医学* **16**: 965-969, 1974
- Leenders KL, Wolfson L, Gibbs JM, et al: The effects of L-Dopa on regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with Parkinson's disease. *Brain* **108**: 171-191, 1985
- 小寺 実, 塚越 廣: <sup>123</sup>IMP-SPECT によるパーキンソン病の脳血流に関する検討. *臨床神経学* **28**: 1461-1462, 1988
- Frackowiak RSJ, Pozzilli C, Legg NJ, et al: Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia: A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography. *Brain* **104**: 753-778, 1981
- Ganong WF (松田幸次郎ら共訳): 医科生理学展望, 第13版. 丸善株, 東京, 1988, p. 192
- 豊倉康夫: Parkinson の原著(1817). *内科* **40**: 4-10, 1977

- 18) Lieberman A, Dzatolowski M, Kupersmith M, et al: Dementia in Parkinson Disease. Ann Neurol 6: 355-359, 1979
- 19) Cummings JL, Benson DF: Subcortical dementia: Review of an emerging concept. Arch Neurol 41: 874-879, 1984
- 20) Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al: Alzheimer's disease and senile dementia: Loss of neurons in the basal forebrain. Science 215: 1237-1239, 1982
- 21) Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL III, et al: Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. Ann Neurol 13: 243-248, 1983
- 22) Rogers JD, Brogan D, Mirra SS: The nucleus basalis of Meynert in neurological disease: a quantitative morphological study. Ann Neurol 17: 163-170, 1985

## Summary

### Clinical Evaluation of Parkinson's Disease Using <sup>123</sup>I-IMP SPECT

Hiroko HAYASHI\*, Ikuo ODANO\*, Mamiko NISHIHARA\*, Shouichi HIGUCHI\*,  
Kunio SAKAI\* and Atsushi ISHIKAWA\*\*

\*Department of Radiology, Niigata University School of Medicine

\*\*Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

N-isopropyl-p[<sup>123</sup>I]iodoamphetamine (<sup>123</sup>I-IMP) SPECT and regional cerebral blood flow (rCBF) studies were performed in 20 patients with Parkinson's disease (PD) and 8 normal subjects. RCBF was measured by the arterial blood sampling method which used the microsphere model. We analyzed seven factors which might be related to the rCBF in PD, i.e., age, stage, duration of the disease, cerebral atrophy, severity of dementia, laterality of symptoms and motor disability score (MDS; the degree of akinesia, rigidity, tremor, gait disturbance, freezing and pulsion sign).

Compared with normal subjects, global CBF (supratentorial mean rCBF) was reduced 21.8% in PD. In particular, rCBF in the basal ganglia and that of frontal cortex were reduced 25.3%, 24.8%, respectively. Distribution patterns of rCBF in PD were almost as same as those in normals except

for cerebellum. The reduction of both rCBFs in the basal ganglia and parietal cortex significantly correlated with MDS ( $p < 0.05$ , respectively). Especially, akinesia was closely correlated to the reduction of rCBF in the parietal cortex ( $p < 0.02$ ). Moreover, we observed a significant relationship between cerebral atrophy and reduction of rCBF in each region except for cerebellum. However, there was no significant correlation between the severity of dementia and reduction of rCBF, even in the frontal cortex or parietal cortex. These data show that the severity of dementia in PD may be connected with other factors except for rCBF.

<sup>123</sup>I-IMP SPECT study is a useful method for clinical evaluation of PD.

**Key words:** Parkinson's disease, <sup>123</sup>I-IMP, Regional cerebral blood flow (rCBF), Dementia, SPECT.