

《原 著》

SPM を用いたアルツハイマー型痴呆における 脳血流低下領域の検討

——重症度別解析について——

熊倉 嘉貴* 百瀬 敏光* 奥 真也* 大嶽 達*
西川 潤一* 大友 邦*

要旨 アルツハイマー型痴呆の進行に伴う脳血流低下領域を明らかにするため、正常群 10 例、軽度アルツハイマー型痴呆群 9 例と高度アルツハイマー型痴呆群 9 例に対し、 ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT を施行し、画像の Talairach 標準脳図譜上への変換と統計処理を SPM'95 を用いて行った。正常群と軽度アルツハイマー型痴呆群の比較では、従来の報告と同様に側頭頭頂連合野と帯状回後部の血流低下がみられたが、アルツハイマー型痴呆の軽度群と高度群の比較では前脳基底部と右海馬の血流低下が示された。アルツハイマー型痴呆の進行過程において、同部位の機能低下が関与している可能性が示唆された。

(核医学 35: 843-848, 1998)

I. はじめに

早期のアルツハイマー型痴呆における側頭頭頂連合野の機能低下はよく知られており¹⁾、近年の定位脳座標系を用いた全脳にわたる解析は帯状回後部の機能低下をも明らかにした^{2,3)}。しかし、アルツハイマー型痴呆における脳血流低下領域については正常群と比較した数多くの報告が見られるが、痴呆の進行に伴う脳血流低下領域については十分に検討されていない。

また、病理学的には前脳基底部や海馬におけるアセチルコリン (ACh) 系神経細胞の脱落や機能低下がアルツハイマー型痴呆に関与するとされている^{4,5)}。しかし、これらの病巣の進展と痴呆の進行

を明確に関連づけた報告はみられていない。今回、正常群、軽度アルツハイマー型痴呆群と高度アルツハイマー型痴呆群の N-isopropyl-p-[I-123]iodoamphetamine (^{123}I -IMP) を用いた脳血流 single photon emission computed tomography (SPECT) 画像を、Statistical parametric mapping '95 (SPM'95) を用いて定位脳座標系上で脳の全領域について比較し、痴呆の進行に伴う脳血流低下領域の検出を試みた。

II. 対象と方法

対象は精神神経疾患や長期服薬の既往がなく、CT あるいは MRI にて頭部に異常所見を認めない正常 10 例 (男性 5 名、女性 5 名、平均年齢 61.8 ± 8.4 歳、51~78 歳) と、臨床的に National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria に基づいて診断された⁶⁾ アルツハイマー型痴呆の 18 例 (男性 7 名、女性 11 名、平均年齢 63.9 ± 9.0 歳、

* 東京大学医学部放射線医学教室

受付: 10 年 4 月 23 日

最終稿受付: 10 年 9 月 24 日

別刷請求先: 文京区本郷 7-3-1 (☎ 113-8655)

東京大学医学部放射線医学教室

百瀬 敏 光

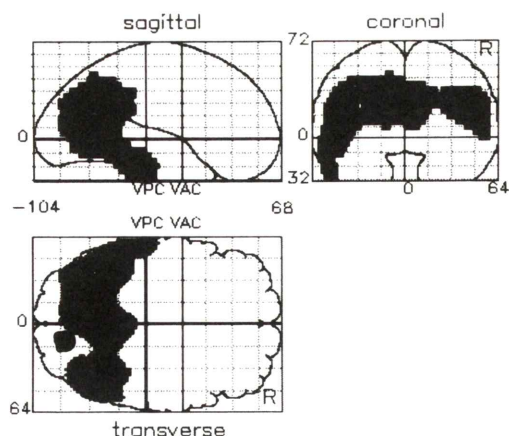


Fig. 1 "Glass brain" view of the significant decreases in rCBF at a threshold of $p < 0.005$ (Corrected). Comparison of patients of mild DAT and normal controls using SPM'95.

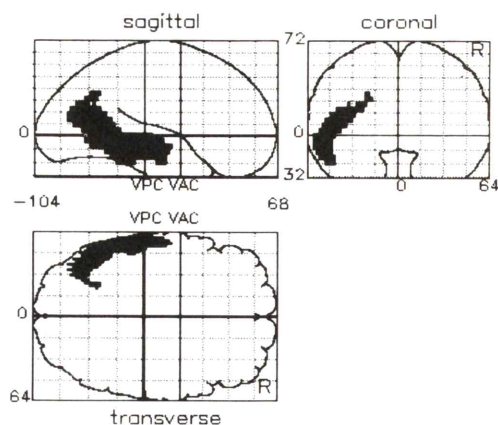


Fig. 2 "Glass brain" view of the significant decreases in rCBF at a threshold of $p < 0.005$ (Corrected). Comparison of patients of severe DAT and normal controls using SPM'95.

Table 1 Location and magnitude of Z-score of the greatest reduction in rCBF in mild DAT compared with normal controls

Brain region	Location			Magnitude of Z-score
	x	y	z	
lt angular gyrus	-36	-60	36	4.67
rt angular gyrus	46	-60	24	4.60
posterior cingulate	2	-58	20	4.43

Coordinates are in millimeters, relative to the anterior commissure, and correspond to the atlas of Talairach and Tournoux (1988)¹²⁾. x; distance (mm) to right (+) or left (-) of the midsagittal line. y; distance anterior (+) or posterior (-) to vertical plane through the anterior commissure. z; distance above (+) or below (-) the inter-commissural line.

50~75 歳) である。痴呆 18 例の改訂長谷川式簡易痴呆スケール (HDS-R) の点数は平均 10.4 ± 6.1 点であった。さらに点数が 10 点から 20 点までの 9 例を軽度痴呆群 (15.6 ± 2.8 点), 9 点以下の 9 例を高度痴呆群 (5.3 ± 3.5 点) のサブグループに分類した。

方法は被検者に仰臥位にして, 安静, 閉眼を保った後, ^{123}I -IMP 222 MBq を肘静脈より静注し, 25 分後より SPECT 撮像を開始した。SPECT 装置は 3 検出器回転型ガンマカメラ, GCA9300A/

Table 2 Location and magnitude of Z-score of the greatest reduction in rCBF in severe DAT compared with normal controls

Brain region	Location			Magnitude of Z-score
	x	y	z	
lt. middle temporal gyrus	-42	-62	20	4.21

See legend to Table 1

HG (東芝メディカル社製) を用いた。装着したコリメータは低エネルギー超高分解能ファンビーム型コリメータ (LESHR) である。SPECT データ収集は 128×128 マトリックス, 連続回転モードで行った。各検出器は, 30 秒につき 120 度の速度で回転させ, 合計 30 往復行った。画像処理は GMS-5500A (東芝メディカル社製) にて Butterworth フィルタによる前処理後, ramp フィルタによる再構成を行った。吸収補正は行っていない。

SPECT 画像は UNIX ワークステーション Indy (シリコングラフィクス社製) へ転送され, 最大カウントの 40% 以上を示す voxel を脳実質に相当するとして, 脳の輪郭を決定した。40% という値は, 16 cm 径の円筒型ブルーファントムに ^{123}I -IMP 溶液を脳集積と同程度になる濃度で満たし,

直径または円周を最もよく再現する閾値として得た。

次に Talairach の標準脳図譜上への変換による解剖学的標準化から統計解析までは, positron emission tomography (PET) を用いた脳賦活試験用として Friston らにより開発された SPM'95 を用いて行った⁷⁻¹¹⁾。輪郭を決定された SPECT 画像は線形変換, 非線形変換の組み合わせ等により Talairach の標準脳図譜上¹²⁾に変換され, 解剖学的に標準化された。変換後の画像は脳基底核や脳輪郭の対応がテンプレート画像と損なわれていないことを確認した。統計処理前の画像はガウシアンカーネルによって平滑化され, ①正常群から軽度アルツハイマー型痴呆群を, ②正常群から高度アルツハイマー型痴呆群を, ③軽度痴呆群から高度痴呆群を, 減算する形式で比較し, 統計量 Z 値が集積低下の程度を反映し, 標準脳図譜上には集積低下領域が示されるように設定した。画像データは, 比例スケール (proportional scaling) によって補正され, 各スキャンの全脳放射能は一定 (50 mg/100 g/min 相当) に正規化された。灰白質の閾値は 0.8 に設定し, 定位脳座標系上で各画素ごとに検定された。Voxel height=0.005 で, 多重比較を考慮して Bonferroni の補正 ($p<0.05$) を行い, 比較群間における有意な脳血流低下領域とそれぞれの最大 Z 値によって血流低下の程度を判定した。

III. 結 果

軽度アルツハイマー型痴呆群と正常群の比較では, 帯状回後部, 右側頭頭頂連合野, 左側頭頭頂連合野から左下側頭回に血流低下領域がみられた。血流低下域を各座標軸方向からの透過像として Fig. 1 に ($\text{Corrected } p<0.005$) 示す。Table 1 にはそれぞれの血流低下域における最大 Z 値とそれを与える Talairach の標準脳図譜上の座標と部位名を示す。

高度アルツハイマー型痴呆群と正常群の比較では, 左中側頭回を中心に広がる血流低下領域がみられた (Fig. 2, Table 2)。この血流低下領域は, 軽

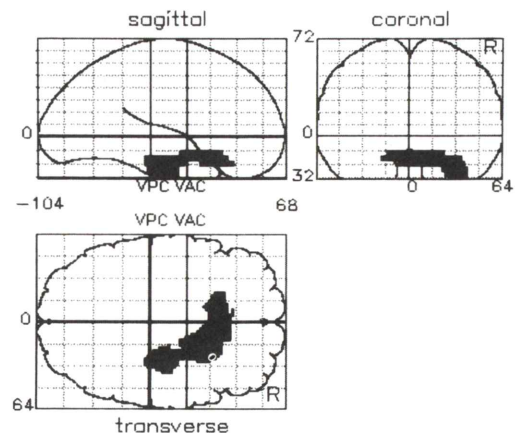


Fig. 3 “Glass brain” view of the significant decreases in rCBF at a threshold of $p<0.005$ (Corrected). Comparison of patients of severe DAT and mild DAT using SPM'95.

Table 3 Location and magnitude of Z-score of the greatest reduction in rCBF in severe DAT compared with mild DAT

Brain region	Location			Magnitude of Z-score
	x	y	z	
basal forebrain	22	14	-20	4.49
rt. hippocampal gyrus	24	-14	-24	3.65

See legend to Table 1

度痴呆群と正常群を比較した場合の左側頭頭頂連合野から左下側頭回に見られた血流低下領域よりも小さかった。

高度痴呆群と軽度痴呆群の比較では, 前脳基底部から右海馬にかけての血流低下がみられた (Fig. 3, Table 3)。

IV. 考 察

早期のアルツハイマー型痴呆において側頭頭頂連合野や帯状回後部の代謝および血流が低下することは ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET や ^{123}I -IMP SPECT を用いて明らかにされてきた¹⁻³⁾。帯状回後部の機能低下は近年の定位脳座標系を用いた全脳にわたる解析により明らかにされたものである²⁾。今回 SPM'95 を用いて, 軽度アルツハイマー型痴呆群と高度アルツハイマー型痴呆群の比

較を行い、痴呆の重症化に伴う脳血流低下領域の検出を試みた。その結果、前脳基底部と右海馬の血流低下が示されたが、これは従来のアルツハイマー型痴呆の検討では報告されていない。海馬については石井らが¹⁵O 標識水と PET を用いて、軽度から中等度のアルツハイマー病では有意な血流低下が見られないことを示しており¹³⁾、これは今回の結果を支持するものと考えられる。

正常群と軽度痴呆群の比較では、側頭頭頂連合野や帯状回後部の血流低下が従来の報告と同様に示されているのに対して、正常群と高度痴呆群の比較では、血流分布の差が最も著しいと予測されるにもかかわらず、側頭頭頂連合野の血流低下領域はむしろ縮小しており、さらに帯状回後部、前脳基底部と右海馬の血流低下も示されていない。これらの理由として、正常群と高度痴呆群では平均全脳放射能に大きな差があることがあげられる。高度痴呆群の低い全脳放射能が、全脳平均による正規化後に局所の画素値の増大を招いた結果、前脳基底部や帯状回後部などの局所的血流低下の存在していた多くの部位が偽陰性になったものと推察される。

したがって、各スキャンの全脳放射能を用いて正規化するには、比較群間で平均全脳放射能の差が少ないことが望ましい。重症度の差によって生じる局所的な血流低下を検討する場合、正常群と個々の重症度の群とを比較するよりも、重症度に応じて段階的に群を比較する方がより妥当であると考えられる。

こうした現象は SPM が正規化に全脳平均を用いていることに起因すると考えられるが、画像データの正規化の際に、参照部位を脳の一部に限定することは主観的判断の混入を招く。また、Bartenstein らは、独自の three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSPs) システムにおいて正常群 10 例のデータの正規化に用いる参照部位として、全脳平均、視床、小脳、橋を比較検討しており、全脳平均を用いた場合に皮質のデータの変動計数が最小であったと報告しており¹⁴⁾、全脳平均を用いることの妥当性を示している。

アルツハイマー型痴呆患者の死後脳の病理学的検索では、神経細胞の脱落、神経細胞内への神経原線維(NFT)、老人斑の出現が特徴とされている。老人斑にみられる神経突起の中に節前性コリン作働性軸索が見られ¹⁵⁾、コリン作働系の関与が示唆された。死後脳における Ach 系の生化学的検索によって、Ach 合成酵素(コリンアセチルトランスフェラーゼ, CAT) 活性が注目され、Davies らは大脳皮質や海馬における NFT による病理変化と CAT 活性低下の関連を⁴⁾、Perry らは老人斑の増加と CAT 活性低下の関連を示している¹⁶⁾。さらに、脳生検によって CAT 活性の低下は病理学的変化だけでなく、Mini-Mental State Examination (MMSE) で評価した痴呆の程度と強い相関があることを DeKosky らは示している¹⁷⁾。

近年開発された¹²³I-iodobenzovesamicol (IBVM) を用いて、アルツハイマー病における Ach 系神経終末密度の低下を Kuhl らは確認しており、全シナプス活動性を反映する FDG-PET 画像と比較した上で、シナプス活動性の減少が Ach 系神経終末密度の特異的減少による可能性を示唆している¹⁸⁾。

Ach 系神経細胞は記憶、学習、認知など高次脳機能と深く関わっており、前脳基底部(中隔核、Mynert 核)から海馬、大脳皮質へと広く投射している。アルツハイマー型痴呆では、前脳基底部の強い病理変化や投射神経細胞の大量の脱落が確認されている⁵⁾。しかし、これを痴呆の重症度と関連づけたり、脳の全領域の病理学的変化と比較し、検討することには限界があると思われる。

これに対して、SPM'95 を用いた今回の解析では、アルツハイマー型痴呆において重要な部位と考えられていた全脳基底部や海馬の血流低下が、有意な血流低下領域の広がりとして、痴呆の重症度別に示された。これは SPM'95 が PET の脳賦活試験だけでなく、SPECT を用いた痴呆の解析にも有用であることを示している。

アルツハイマー病の縦断的検討としては¹⁸F-FDG PET による Jagust らの報告¹⁹⁾や Haxby らの報告²⁰⁾があるが、前脳基底部や海馬には独立した関心領域(ROI)が設定されていない。ROI 設定法

による解析では、ROI の外は全く情報が得られないだけでなく、代謝や血流の低下領域が ROI の中に含まれていても、「低下領域の広がり」という情報を得ることは困難で、この点は ROI 設定法の限界である。

今回の結果は、SPM'95 を用いて脳内の全領域について定位脳座標系を用いた解析を行ったことにより、従来の ROI 法では得られなかった新たな情報として、Ach 系と関連している前脳基底部や右海馬の血流低下が側頭頭頂連合野や帯状回後部よりも後で現れていることを示すものである。

文 献

- 1) 百瀬敏光, 西川潤一, 小坂 昇, 大嶽 達, 渡辺俊明, 吉川宏起, 他: N-isopropyl p-[I-123]iodoamphetamine SPECT によるアルツハイマー病患者の脳血流に関する研究. 核医学 **26**: 1177-1192, 1989
- 2) Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **42**: 85-94, 1997
- 3) 熊倉嘉貴, 百瀬敏光, 奥 真也, 大嶽 達, 西川潤一, 佐々木康人: 標準脳座標系を用いたアルツハイマー病患者の ¹²³I-IMP SPECT 脳血流画像の解析——アルツハイマー型痴呆における局所脳血流低下——. 核医学 **35**: 29-32, 1998
- 4) Davies P, Maloney AJF: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* **2**: 1403, 1976
- 5) Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR: Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* **10**: 122-126, 1981
- 6) McKhann G, Drachmann D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report on the NINCDS-ARDRA Work Group under the auspices of DHHS task force on Alzheimer's disease. *Neurology* **34**: 939-944, 1984
- 7) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ: Plastic transformation of PET images. *J Comput Assist Tomogr* **15**: 634-639, 1991
- 8) Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, Mazziotta JC, Evans AC: Assessing the Significance of Focal Activations Using their Spatial Extent. *Human Brain Mapping* **1**: 214-220, 1994
- 9) Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, Frith CD, Heather JD, Frackowiak RSJ: Spatial Registration and Normalization of Images. *Human Brain Mapping* **2**: 165-189, 1995
- 10) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* **2**: 189-210, 1995
- 11) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ: Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab* **11**: 690-699, 1991
- 12) Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of human brain. 3-dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging. Translated by Mark Rayport. New York: Thieme Medical Publishers, Inc., 1988
- 13) Ishii K, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, Mori E: Paradoxical hippocampus perfusion in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *J Nucl Med* **39**: 293-298, 1998
- 14) Bartenstein P, Minoshima S, Hirsch C, Buch K, Willoch F, Kurz A, et al: Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT. *J Nucl Med* **38**: 1095-1101, 1997
- 15) Struble RG, Cork LC, Whitehouse PJ, Price DL: Cholinergic innervation in neuritic plaques. *Science* **216**: 413-415, 1982
- 16) Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH: Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *BMJ* **2**: 1427-1429, 1978
- 17) DeKosky ST, Harbaugh RE, Schmitt FA, Bakay RAE, Chui HC, the Intraventricular Bethanecol Study Group: Cortical biopsy in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and neurochemical, neuropathological, and cognitive correlations. *Ann Neurol* **32**: 625-632, 1992
- 18) Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, Frey KA, Foster NL, Koeppe RA: In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* **40**: 399-410, 1996
- 19) Jagust WJ, Friedland RP, Budinger TF, Koss E, Ober B: Longitudinal studies of regional cerebral metabolism in Alzheimer's disease. *Neurology* **38**: 909-912, 1988
- 20) Haxby JV, Grady CL, Koss E, Horwitz B, Schapiro M, Rapoport SI, et al: Heterogeneous anterior-posterior metabolic patterns in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* **38**: 1853-1863, 1988

Summary

Stepwise Analysis of Cerebral Blood Flow SPECT Imaging on Standard Brain Atlas in Patients with Dementia of Alzheimer's Type

Yoshitaka KUMAKURA, Toshimitsu MOMOSE, Shinya OKU,
Tohru OHTAKE, Junichi NISHIKAWA and Kuni OHTOMO

Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Statistical parametric mapping (SPM) has been developed by Friston et al. to analyze focal changes in regional cerebral blood flow (rCBF) induced by brain activation. This automated and objective approach has the potential of being applied to single photon emission computed tomography (SPECT) image data sets. This study evaluated an automated analysis of N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine SPECT (^{123}I -IMP) imaging in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) using statistical parametric mapping '95 (SPM'95). Eighteen patients with clinically diagnosed mild to severe DAT who were classified into two groups and ten normal control subjects were studied. The SPECT device used was a triple-headed rotation gamma camera. All images were transformed into the standard anatomical space of the stereotaxic brain atlas of Talairach and Tournoux, and then smoothed. Statistical analyses were made between severe DAT,

mild DAT and normal control groups. SPM analysis of ^{123}I -IMP SPECT images revealed that the parietotemporal association areas and posterior cingulate gyri of both cerebral hemispheres were significantly decreased in CBF in mild DAT group compared to normal controls. In comparison of DAT groups, the right hippocampal area and basal forebrain were significantly decreased in CBF in severe DAT group. In conclusion, these results obtained by SPM analysis of SPECT images suggested that the right hippocampal area and basal forebrain followed the parietotemporal association areas and posterior cingulate gyri in the reduction of the rCBF in patients with DAT.

Key words: Dementia of Alzheimer's type, Regional cerebral blood flow, Single photon emission computed tomography, Statistical parametric mapping.