

Alzheimer 病の超高磁場(3T)MRI による大脳白質の拡散異方向性値と PETを用いた局所脳血流量、局所酸素消費量、局所酸素摂取率との関係

米澤久司¹⁾、高橋 智¹⁾、高橋純子¹⁾、工藤雅子¹⁾、小原智子¹⁾、
柴田俊秀¹⁾、岡本牧子¹⁾、東儀英夫¹⁾、井上 敬²⁾、佐々木敏秋³⁾、寺崎一典³⁾

¹⁾ 岩手医科大学神経内科学講座
020-8505 盛岡市内丸 19-1

²⁾ 岩手医科大学脳神経外科学講座
020-8505 盛岡市内丸 19-1

³⁾ 岩手医科大学サイクロロンセンター
020-0173 岩手郡滝沢村留が森 358-58

1. はじめに

Alzheimer 病(AD)では頭頂葉、側頭葉の血流低下・糖代謝の低下が報告され、他の痴呆性疾患との鑑別にも有用であることが示されてきた^{1~3)}。

しかし、個々の症例の検討や関心領域を設定した検討では注目されていなかったが、初期の AD では PET・SPECT を用いた statistical parametric mapping (SPM) 解析などにより後部帯状回の糖代謝⁴⁾、脳血流量^{5, 6)}が低下することが報告された。この帯状回の脳血流や糖代謝の低下は、病理学的に初期から変性の強い海馬や海馬傍回から帯状束を通しての線維連絡を強く受けているためと考えられている。

PET では白質の線維連絡機能は解像度の点から十分に検討できないが、MRI 超高速撮像法の導入により、不等方性拡散 (anisotropic diffusion) から白質路の走行の解析も可能となり、拡散係数をテンソルとして扱い、大脳白質の各ボクセル毎の拡散の大きさと異方性を異方性比率 (fractional anisotropy : FA)を用いることで、定量化することが可能となった^{7~10)}。しかし白質機能と大脳皮質の脳血流・酸素代謝との関連はよく分かっていない。

PET により大脳皮質の脳血流量・脳酸素消費量、酸素摂取率を測定し、超高磁場 MRI による白質の異方向性の定量を行うことで、大脳白質の機能と局所脳血流量 (rCBF)、酸素消費量 (rCMR_{O₂})、酸素摂取率 (rOEF) の変化との相関につき検討する。

2. 対象と方法

2.1 対象

NINCDS-ADRDA に基づき診断された未治療の AD 7 例を対象とした。患者背景を表 1 に示す。

症例の平均年齢は 59 歳 ± 4 歳であった。症例は白質病変を MRI T2 強調画像にて認めないものを選

択した。

表1 対象 AD7例(女性5例、男性2例)

FAST	n	各ADのHDS-R(点)	
IV	2例	23,	25
V	3例	18,	18, 19
VI	2例	4,	10

平均年齢 68.5 歳

FAST : functional assessment staging

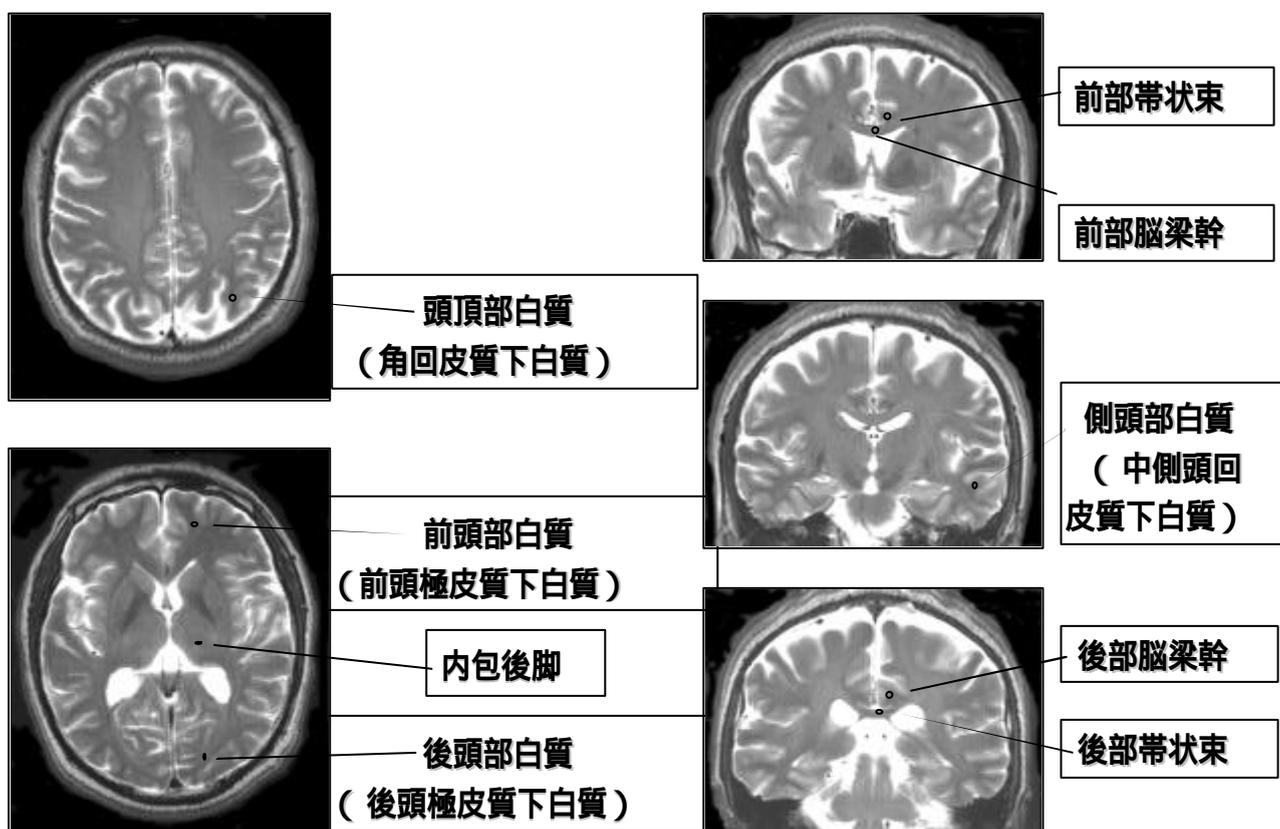
HDS-R : 改訂版長谷川式簡易痴呆スケール

2.2 MRI

MRIは、SIGNA3.0TVH/I(GE社製、岩手医科大学附属ハイテクリサーチセンター)を用い、SPGRによるT1強調画像(TR/TE:12/3)、T2強調画像(SE、TR/TE:2800/100)および拡散強調画像(EPI、TR/TE:3000/84、b値:2000sec/mm²)を撮像した。

Fractional anisotropy (FA) mapを作成し、T2画像上で、図1のように前頭、側頭、後頭、頭頂部白質、内包後脚、前・後部帯状束および前・後部脳梁幹に20mm²の円形の関心領域(ROI)を設定し、各部位でFA値を計測した。

図1 . MRIにおける関心領域



2.3 PET

PET(岩手医大サイクロトロンセンター、滝沢)検査は、steady-state 法を用い $C^{15}O_2$ で rCBF、 $^{15}O_2$ で rCMRO₂、rOEF を測定した。ROIは、左右の小脳、前頭葉、側頭葉、側頭葉底部、頭頂葉、帯状回、後頭葉の皮質に設定した。

1) 各関心領域の rCBF、rCMRO₂、rOEF と大脳白質の各関心領域の FA 値との相関関係について検討した。

3. 結果

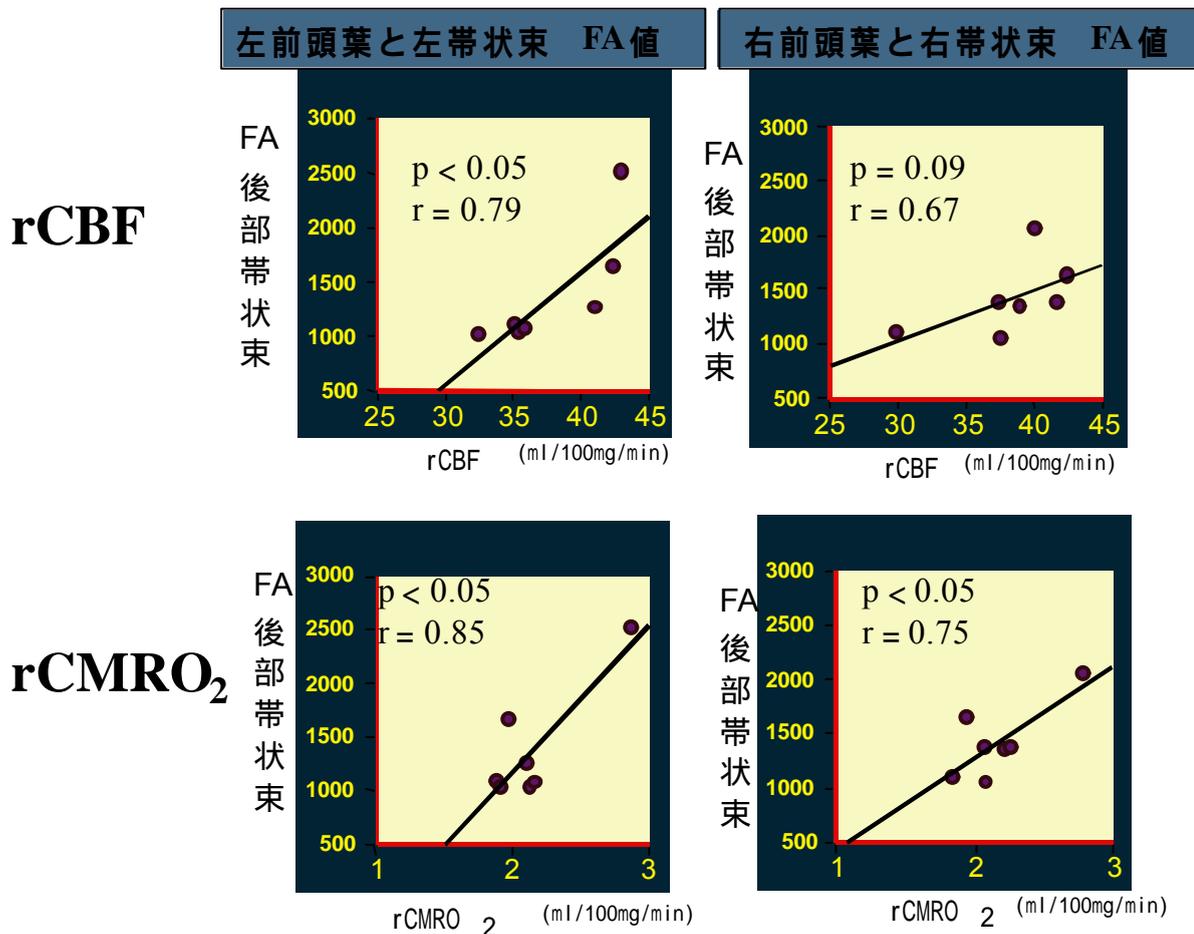
3.1 局所脳血流量・酸素代謝と皮質下白質 FA 値との相関関係

全ての大脳皮質の rCBF、rCMRO₂、rOEF はその皮質直下・白質の FA 値とは相関関係は認めなかった。

3.2 局所脳血流と後部帯状束 FA 値の相関関係 (図 2、3)

rCBF では左前頭葉($r=0.79$ 、 $p < 0.05$)、左側頭葉($r=0.70$ 、 $p=0.08$)と左後部帯状束の FA 値に、右前頭葉 ($r=0.67$ 、 $p=0.09$)と右後部帯状束の FA 値とに有意な正の相関または相関傾向を認めた。

図 2 前頭葉と後部帯状束 FA 値との相関



3.3 局所酸素消費量と後部帯状束FA値の相関 (図2, 3)

rCMRO₂ では左前頭葉($r=0.85$, $p < 0.05$)、左側頭葉($r=0.85$, $p < 0.05$)と左後部帯状束のFA値に、右前頭葉($r=0.75$, $p < 0.05$)、右側頭葉($r=0.84$, $p < 0.05$)と右後部帯状束のFA値とに有意な正の相関を認めた。

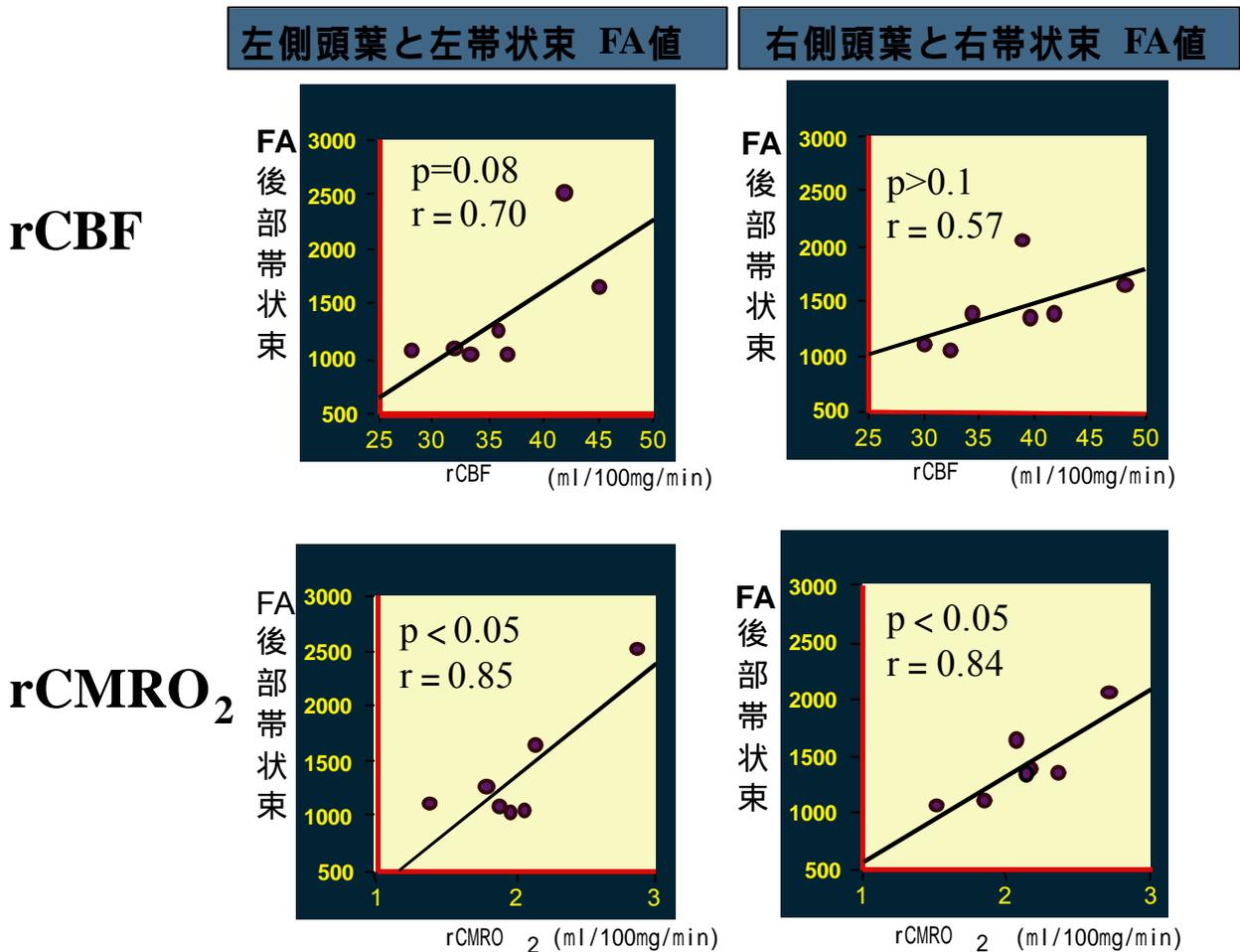
3.4 局所酸素摂取率と後部帯状束FA値との相関

全てのrOEFは後部帯状束のFA値とは相関関係はなかった。

3.5 局所脳血流・酸素代謝とその他の部位のFA値との相関

全ての関心領域のrCBF、rCMRO₂、rOEFと、内包後脚、前部帯状束および前・後部脳梁幹FA値には相関は得られなかった。

図3 側頭葉と後部帯状束FA値との相関



4. 考察

MRIの拡散強調画像から白質の異方向性拡散を検討することが可能となり、白質の機能評価として臨床応用されるようになってきた。脳白質内の拡散はミエリンや細胞膜、毛細血管などにより自由拡散ではなく、方向性をもつ。これを異方向性拡散というがこの程度の評価にはいくつかの指数がある。今回の検討ではFAを用いたがこれは拡散の非等方度をテンソルの大きさを標準化した値⁷⁻¹⁰⁾である。FAは年齢と共に低下することや様々な疾患で低下することが報告されているが¹¹⁻¹³⁾、ADの白質での評価については未だ報告¹⁴⁻¹⁶⁾は少ない。

我々はPETを用いAD例の左右の小脳、前頭葉、側頭葉、側頭葉底部、頭頂葉、帯状回、後頭葉の皮質の局所脳血流・酸素消費量、脳酸素摂取率と、MRIを用いその皮質直下の白質のFAおよび内包後脚、前・後部帯状束および前・後部脳梁幹にROIを設定し、PETで得られた値と、MRIで得られたFA値についての相関関係につき検討した。ADで大脳白質や脳梁での異方向性拡散が低下して行くこと¹⁴⁻¹⁸⁾は報告されているが、定量的検討やFAが低下する意義については必ずしも明らかではない。今回有意差が得られた部位は、ADにおいて、大脳白質の機能の低下と大脳皮質の変性に直接的あるいは間接的な関連があることになる。

検査前には、PETで得られた各大脳皮質の局所脳血流量はその皮質直下のFA値に相関関係があることが予測された。しかしながら今回の結果では各皮質での脳血流・酸素代謝はその直下の大脳白質のFAとは相関は得られなかった。一方で帯状束後部のFA値と、前頭葉・側頭葉の局所脳血流、局所酸素消費量と相関関係が得られた。この結果には皮質下白質のFA値に比し帯状束のFA値は約2倍であり繊維束が密であること、AD例ではFA値の低下が正常例に対しこの部位で大きかった(data非表示)ことが少数例の検討であるために有意差が出やすかった可能性はある。しかし少数例でありながら有意さが出たことは後部帯状束を通した線維連絡が前頭葉・側頭葉の局所脳血流、局所酸素消費量の変化に重要な役割を演じていることを示していると考えられる。

アルツハイマー病における脳血流・酸素代謝・糖代謝は古くから側頭・頭頂葉を中心に低下することが知られてきたが¹⁻³⁾、近年初期のADにおいては帯状束回や、楔前部の糖代謝や脳血流が低下することが報告された⁴⁻⁶⁾。一方でこの報告ではこの時期のADでは海馬の脳血流・糖代謝は明らかでないといわれている。

初期のADにおいて後部帯状回の脳血流が低下する理由としては海馬、海馬傍回、内嗅領から帯状束を介しての投射先が帯状回であるためと推測されている。解剖学的な連絡についての理解からこのような結論になっている。我々の検討では関心領域をPETにて帯状回にも設定し、個々の症例につき定量的な評価を行ったが、帯状回のrCBF、rCMRO2、rOEFとも後部帯状束FAとは有意な相関関係が得られなかった。症例数が少ないためや、帯状回の解剖学的な位置からROIの設定上の問題なども考えられるが、病期の進行と強い関連があるのは今回の結果からは前頭葉と側頭葉であることが示された。

MRIではADでは初期から海馬に変性があり萎縮を認めていると報告^{16,17)}されているが、初期のADでは海馬の脳血流・糖代謝は明らかでないため、脳血流や酸素代謝、糖代謝と神経細胞数の減少と必ずしも平行しない可能性がある。今回の我々の検討でも線維連絡、すなわち白質機能が大脳皮質の脳血流、酸素代謝に影響を与えていることが示されたものと考えられる。

参考文献

- 1) Frackowiak RS, Pozzilli C, Legg NJ, Du Boulay GH, Marshall J, Lenzi GL, Jones T. Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography. *Brain*. 104:753-78, 1981

- 2) Cutler NR. Haxby JV. Duara R. Grady CL. Kay AD. Kessler RM. Sundaram M. Rapoport SI. Clinical history, brain metabolism, and neuropsychological function in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 18(3):298-309, 1985 Sep. 86024107 Abstract | Complete Reference
- 3) Friedland RP. Brun A. Budinger TF. Pathological and positron emission tomographic correlations in Alzheimer's disease. *Lancet*. 1(8422):228, 1985 Jan 26. 85109984 Complete Reference
- 4) Minoshima S. Foster NL. Kuhl DE. Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet*. 344(8926):895, 1994 Sep 24.
- 5) . Ishii K. Sasaki M. Yamaji S. Sakamoto S. Kitagaki H. Mori E. Demonstration of decreased posterior cingulate perfusion in mild Alzheimer's disease by means of H215O positron emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine*. 24(6):670-3, 1997
- 6) Kogure D. Matsuda H. Ohnishi T. Asada T. Uno M. Kunihiro T. Nakano S. Takasaki M. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*. 41(7):1155-62, 2000
- 7) Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*. 1996 ;111(3):209-19.1996
- 8) Basser PJ, Pierpaoli C. Related Articles A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med*.;39(6):928-34. 1998
- 9) Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med*;36:893-906, 1996.
- 10) Prayer D. Barkovich AJ. Kirschner DA. Prayer LM. Roberts TP. Kucharczyk J. Moseley ME. Visualization of nonstructural changes in early white matter development on diffusion-weighted MR images: evidence supporting premyelination anisotropy. *Ajnr*.. 22:1572-6, 2001.
- 11) Pfefferbaum A. Sullivan EV. Hedehus M. Lim KO. Adalsteinsson E. Moseley M. Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 44:259-68, 2000
- 12) Nusbaum AO. Tang CY. Buchsbaum MS. Wei TC. Atlas SW. Regional and global changes in cerebral diffusion with normal aging. *American Journal of Neuroradiology*. 22:136-42, 2001
- 13) Rose SE. Chen F. Chalk JB. Zelaya FO. Strugnell WE. Benson M. Semple J. Doddrell DM. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 69:528-30, 2000
- 14) Hanyu H. Asano T. Sakurai H. Imon Y. Iwamoto T. Takasaki M. Shindo H. Abe K. Diffusion-weighted and magnetization transfer imaging of the corpus callosum in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 167(1):37-44, 1999
- 15) Bozzali M. Franceschi M. Falini A. Pontesilli S. Cercignani M. Magnani G. Scotti G. Comi G. Filippi M. Quantification of tissue damage in AD using diffusion tensor and magnetization transfer MRI. *Neurology*. 57:1135-7, 2001
- 16) Jack CR. Petersen RC. Xu YC. Waring SC. O'Brien PC. Tangalos EG. Smith GE. Ivnik RJ. Kokmen E. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease.,. *Neurology*. 49(3):786-94, 1997
- 17) Vogt BA. Vogt LJ. Vrana KE. Gioia L. Meadows RS. Challa VR. Hof PR. Van Hoesen GW. Multivariate analysis of laminar patterns of neurodegeneration in posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Experimental Neurology*. 153:8-22, 1998