

# アルツハイマー病における PET を用いた局所脳血流・脳酸素代謝と 超高磁場 MRI を用いた大脳皮質機能との比較

工藤雅子, 米澤久司, 高橋 智, 柴田俊秀, 高橋純子, 小原智子, 寺山靖夫

岩手医大神経内科学講座

〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

## 1 はじめに

Alzheimer 病 (AD) および軽度認知機能低下 (MCI) の脳循環代謝の異常を解明するために, Positron emission tomography (PET) や single photon emission tomography (SPECT) などを用いた様々な検討がなされている. AD においては, 初期には後部帯状回の脳血流, 酸素代謝および糖代謝が低下しており, 進行とともに頭頂・側頭葉の脳血流, 糖代謝が低下していくことが報告されているが<sup>1)3)</sup>. 記憶以外の認知機能障害を認めない MCI でも, AD と同様に後部帯状回の脳血流が低下しているとする報告がある<sup>1)2)5)</sup>. 一方で脳血流低下の動態から MCI と AD は異なる病態であると推察する報告もある. また, AD 早期においては形態学的な脳萎縮の進行と脳血流低下は部位によっては相関しないことを示唆する報告があり<sup>4)</sup>, AD 早期の脳血流や脳酸素代謝, 糖代謝の変化には diaschisis を含めた神経細胞脱落以外の要因も影響すると考えられている. このように AD 早期および MCI 例における形態学的所見および病理学的所見と機能的脳画像所見との関係は十分に解明されていない.

超高磁場 (3 Tesla) MRI における IR (inversion recovery) 法では, 適切な反転時間を設定することにより, 白質組織に由来する信号を抑制した解像度の高い白質組織抑制画像 (灰白質強調画像) を得ることができる. AD 患者を対象に PET を用いた局所の脳循環・酸素代謝の測定と MRI 白質抑制画像における灰白質信号強度の評価を行い両者の比較を行った.

## 2 対象と方法

対象は, NINCDS-ADRDA に基づき診断された未治療のアルツハイマー病 (AD) 患者 18 例 (男性 9 例, 女性 9 例) である. 検査時年齢は  $73 \pm 8$  歳 (平均  $\pm$  標準偏差), 平均罹病期間は  $3.8 \pm 1.4$  歳, 検査時の Mini-Mental-State-Examination (MMSE) の点数は  $20 \pm 4$  点である. 重症度を表す Functional Assessment Staging (FAST) による stage はいずれも III から V で, 軽度から中等度の症例である. 頭蓋内疾患がなく, 痴呆を含めた神経学的異常を認めない健康成人 10 例 (男 5 例, 女 5 例,  $73 \pm 14$  歳) を正常対照とした. 検査前にすべての対象者からインフォームドコンセントを得た.

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), Inversion recovery 法による白質抑制画像 (TR/TE: 4000/16.5, TI=250) 冠状断を撮像した。側頭葉, 後頭葉, 前頭葉運動野皮質, 帯状回, 海馬および小脳に ROI をとり, 各皮質と小脳皮質の信号強度の比 (IR-信号比) を計測した。

対象患者 18 例中 7 例に PET 検査を施行した。PET (仁科記念サイクロトロンセンター, 滝沢) 検査は, 島津製 headtone IV (空間分解能 4.5mmFWHM, スライス厚 6.5mm) を用い、 $C^{15}O_2$ ,  $^{15}O_2$  の持続吸入法による steady-state 法を用い局所脳血流量 (rCBF), 局所脳酸素消費量 (rCMRO<sub>2</sub>), 局所脳酸素摂取率 (rOEF) を測定した。関心領域は orbitomeatal line に平行なスライスで, 左右の側頭葉, 後頭葉, 前頭葉運動野皮質, 帯状回, 海馬および小脳に設定し, 各関心領域での rCBF, rCMRO<sub>2</sub>, rOEF を求めた。

さらに, PET 検査で得られた各関心領域の rCBF, rCMRO<sub>2</sub>, rOEF と, 3T-MRI で得られた各関心領域の IR-信号比の相関を検討した。

### 3 結果

#### 3.1 AD 患者の各関心領域の IR-信号比

AD 患者の 3T-MRI における各関心領域の IR-信号比は, 海馬体部, 海馬頭部, 帯状回前部, 中部で, 正常対照と比較して有意な ( $p < 0.05$ ) 低下を認めた。帯状回後部および上・中・下側頭回でも AD 群では正常対照に比較して有意な ( $p < 0.05$ ) 信号強度比の低下を認めた。前頭葉運動野および後頭葉皮質では有意な差を認めなかった。

#### 3.2 AD 患者における各関心領域の脳循環・酸素代謝と IR-信号比の相関

AD 患者において上・中・下側頭回の rCBF, rCMRO<sub>2</sub> は各関心領域の IR-信号比とそれぞれ相関傾向を認めた (Fig. 1)。海馬の rCBF, rCMRO<sub>2</sub> はともに IR-信号比と有意な相関は認めなかった。後部帯状回では rCBF のみ信号強度比と相関傾向を認めた (Fig. 2)。局所脳酸素摂取率 (rOEF) は各関心領域の IR-信号比と有意な相関はみられなかった。

### 4 考察

アルツハイマー病 (AD) 患者では, 側頭葉・頭頂葉優位の脳萎縮が認められる。一方, PET や SPECT などの脳機能検査では側頭-頭頂葉の脳血流, 酸素代謝および糖代謝の低下に先行して, 後部帯状回の脳血流, 酸素代謝および糖代謝が低下することが報告されており, 神経細胞脱落のみではなく, diaschisis による血流低下が関与している可能性も指摘されている<sup>3) 6)</sup>。

我々は以前, 超高磁場 MRI 拡散強調画像 fractional anisotropy (FA) 画像で, AD の大脳白質機能を評価し, PET による大脳皮質の脳血流および酸素代謝との関係を検討した。大脳皮質の局所脳血流量および局所脳酸素消費量は皮質直下の白質機能を示す FA 値と優位な相関を認めず, 後部帯状束の FA 値が, 前頭, 側頭, 頭頂葉の広い範囲の局所脳血流量および酸素代謝と相関を認めた。FA 値で示される拡散の異方向性の低下は, 大脳白質の線維連絡の破綻を反映すると考えられており<sup>7) 8)</sup>, AD における海馬傍回からの投射系の破綻が広範囲の大脳皮質の血流低下, 酸素消費量に重要な役割を果たしている可能性があった。

本研究では, 灰白質プロトン密度を反映する MRI 白質抑制画像の信号強度と PET で得られた脳血流および酸素代謝を比較することにより, AD 患者における脳血流低下の病態を検討することを目的とした。本研究で用いた超高磁場 MRI による IR 法では, 適切な反転時間を設定することにより特定の組織中に存在するプロトンの信号を選択的に抑制することが可能で, 脳脊髄液を抑制する FLAIR 画像, 脂肪組織を抑制する STIR 像などに応用されている<sup>9)</sup>。超高磁場 MRI では白質のプロトンの画像を選択的に抑制した解像度の高い白質抑制画像を撮像することが可能であり, 白質抑制画像における信号強度は灰白質の神経細胞密度を反映するパラメーターと考えられる。

今回の検討で、AD患者の側頭葉におけるIR-信号比は脳血流量および脳酸素消費量と相関を認め、側頭葉における脳血流量および酸素代謝の低下は局所の神経細胞脱落を直接反映する所見と考えられた。海馬の脳血流量および脳酸素消費量とともにIR-信号比と相関が認められなかった。ADでは海馬は早期から萎縮するため、脳血流量を正確に定量することが難しく、これがMRIにおける脳血流量および酸素代謝がIR-信号比と相関しない一因であることが予想された。

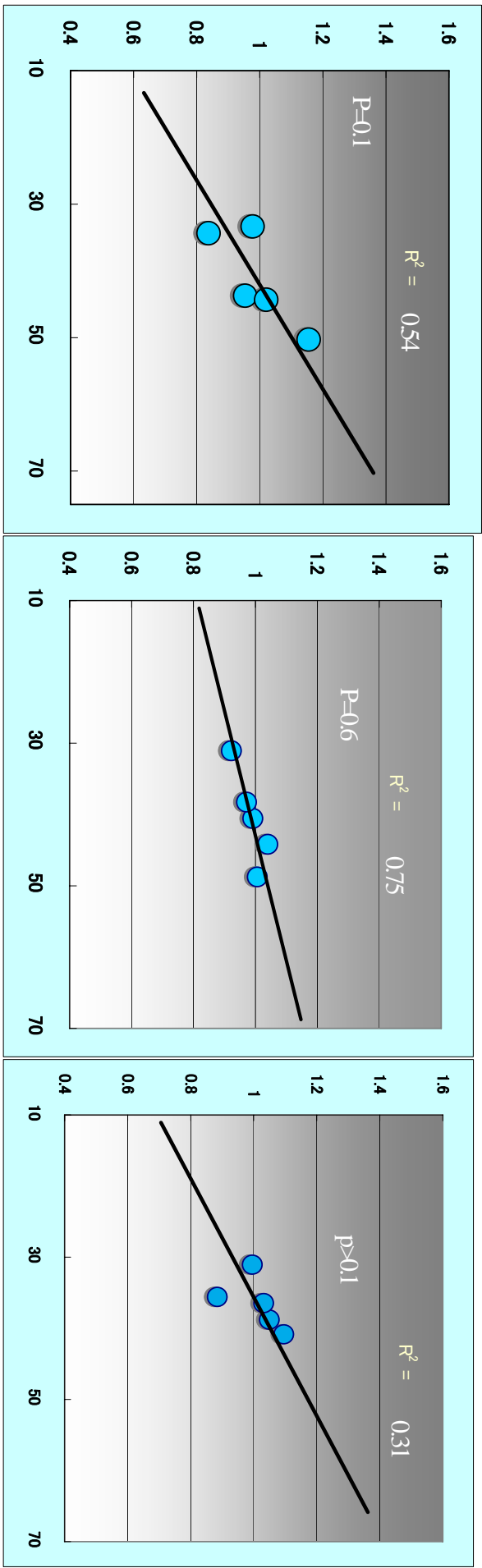
一方、後部帯状回では、脳酸素消費量はIR-信号比と相関せず、局所脳血流量とのみ相関傾向を認めた。この結果から神経細胞変性の過程で酸素代謝の低下が先行する可能性や、投射系の障害による diaschisis に伴い脳血流量と酸素代謝に乖離がある可能性が考えられた。今後、超早期例やMCI例を増やして検討する必要がある。また、今回はPET検査に関しては少数例での検討になったのでさらに症例数を増やして、AD脳灰白質の血流低下の病態に関して検討していきたい。

## 文献

- 1) 伊藤義彰, 天野隆弘: 脳循環代謝測定の臨床的再評価-痴呆-. Clin Neurosci 22(4):453-457, 2004
- 2) 伊藤義彰, 五味慎太郎, 橋本 順 他: 3D-SSP法を併用した「軽度認知機能障害(MCI)」のSPECT画像と予後の検討. 日内会誌 92:255, 2003
- 3) 松田博史: 帯状回-その多彩な機能; アルツハイマー病と帯状回-脳画像解析から. Clin Neurosci 23(11):1267-1270, 2005
- 4) Matsuda H, Kitamura N, Ohnishi T et al. : Longitudinal Evaluation of Both Morphologic and Functional Changes in Same Individuals with Alzheimer' s Disease. J Nucl Med 43: 304-311, 2003
- 5) Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer' s disease: a PET follow-up study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 30:1104-1113, 2003
- 6) Bozzao A, Floris R, Baniera ME et al. Diffusion and Perfusion MR imaging incases of ASlzheimer' s Disease: Correlations woth Cortical Atrophy and Lesion Load. Am J Neuroradiol 22: 1030-1036, 2001
- 7) 吉川健啓: これでわかる拡散MRI-拡散の異方向性・テンソルー, FAの正常解剖. 秀潤社 24-34
- 8) Bozzali M, Falini A, Franceschi M et al. White matter damage in Alzheimer' s disease assessed in vivo using diffusion tensor resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 72(6): 742-746, 2002
- 9) 荒木 力: MRIの基本-組織抑制技術-. メディカル・サイエンス・インターナショナル 271-278

Fig. 1 脳血流・酸素消費量とMRIの灰白質／小脳 信号強度比の関連 1

rCBF



rCMRO2

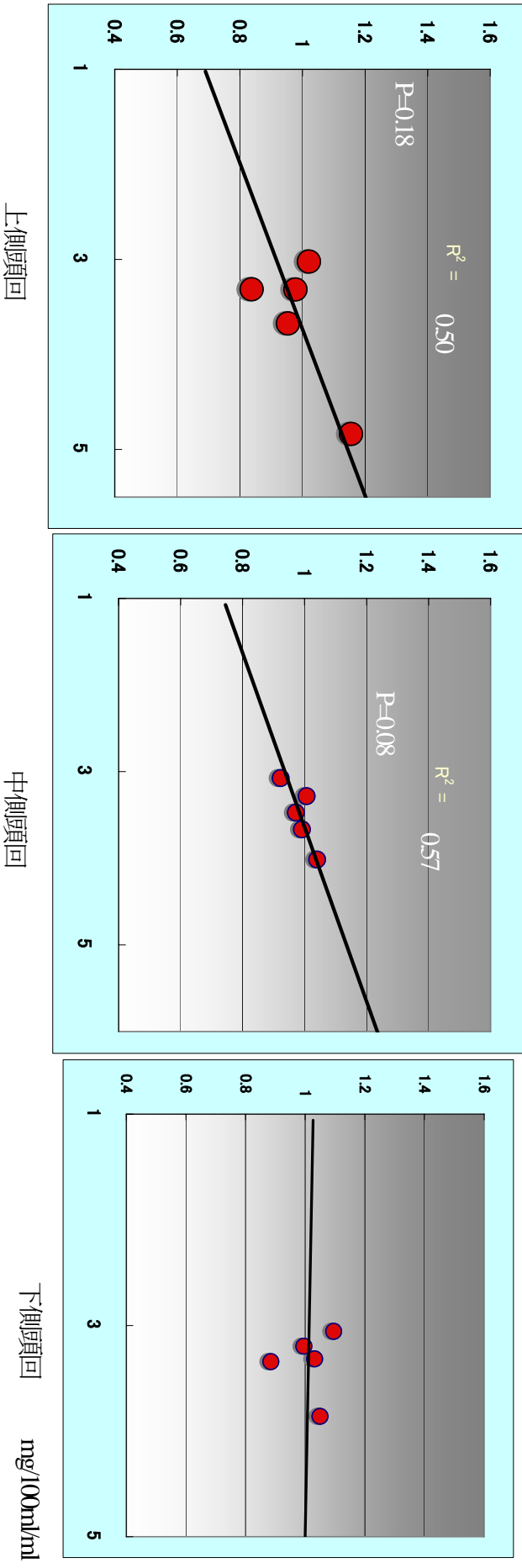
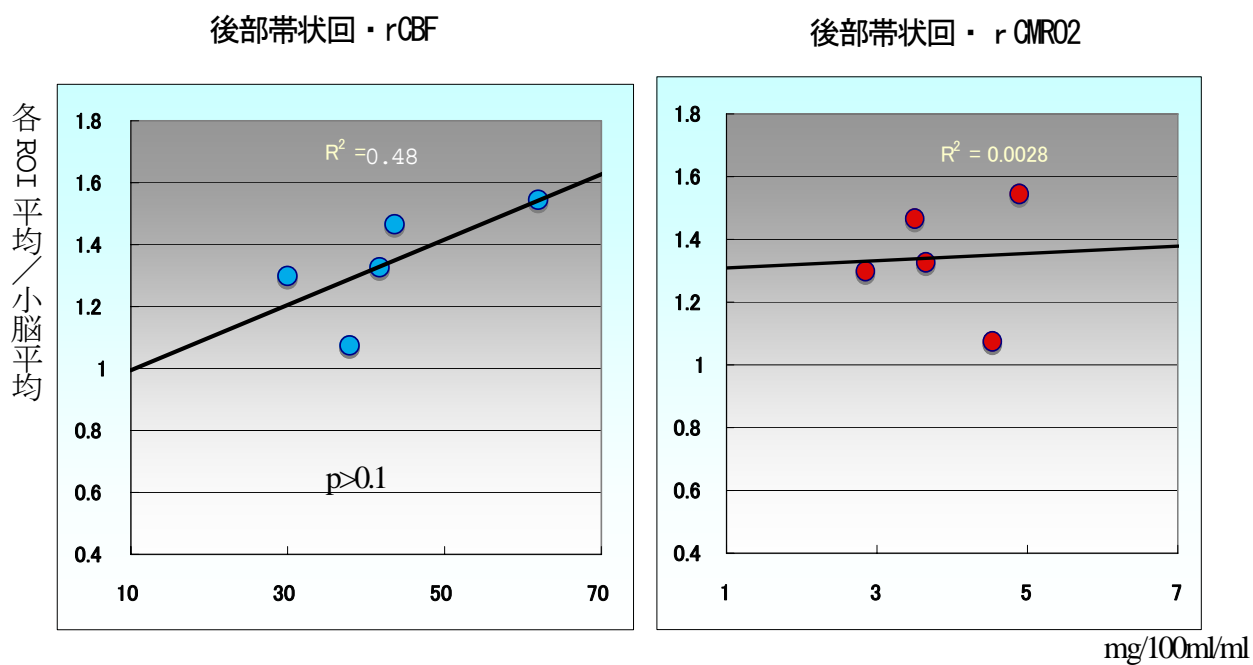


Fig. 2 脳血流・酸素消費量とMRIの灰白質／小脳 信号強度比の関連 2



**Correlation between regional blood flow and oxygen metabolism by PET and inversion recovery image in the cerebral cortex using 3 Tesla MRI in patients with Alzheimer disease**

Masako Kudoh, Hisashi Yonezawa, Toshihide Shibata, Satoko Obara, Junko Takahashi

Satoshi Takahashi and Yasuo Terayama

Department of Neurology, Iwate Medical University.

19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

**Abstract**

Alzheimer disease (AD) is characterized by degeneration and atrophy of the cerebral cortex. Some recent studies for early AD using positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT) suggested that the earliest changes appear in the posterior cingulate cortex rather than in the hippocampus. One possible explanation for the difference in results between morphological and functional studies is that a reduction in regional cerebral blood flow and glucose metabolism might reflect synaptic density and activity of axons projecting from other brain regions, rather than the activity of neurons in the region observed. To investigate the relation between the activity of neurons and regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with probable AD, we used inversion recovery (IR) MR image. IR imaging was performed using a 3.0 Tesla magnetic resonance scanner in 18 probable AD patients and 10 age-matched elderly healthy volunteers. IR ratio (IR signal intensity ratio between each cerebral gray matter and cerebellar gray matter) was decreased significantly in hippocampus, cingulate gyrus and temporal gyrus in AD patients compared with controls. IR ratio was significantly correlated with rCBF and rCMRO<sub>2</sub> in temporal lobe in AD patients but not in hippocampus. In AD patients there was no significant correlation between IR ratio and rCBF nor rCMRO<sub>2</sub> in cingulated gyrus. These findings suggested that the decreased cerebral blood flow in posterior cingulate gyrus was mainly involved in diaschisis mechanism rather than cell loss.