脳血流 SPECT による超高齢アルツハイマー病の脳血流パターンの特徴

平尾健太郎 羽生 春夫 金高 秀和
清水聡一郎 佐藤 友彦 岩本 俊彦

要 約 目的：アルツハイマー病（以下 AD と略す）の脳代謝・血流パターンは発症年齢により変化することが報告されている。しかし、超高齢 AD の脳代謝・血流パターンの検討はあまりされていないので、今回我々は脳血流 SPECT（Single photon emission CT）を用いて検討した。**方法：**軽度～中等度 AD の各年齢群（若年群，老年群，超高齢群）の初診時脳血流 SPECT をそれぞれの年齢にあわせた健常コントロール群と 3D-SSP（three-dimensional stereotactic surface projection）を用いて比較解析し、超高齢 AD の脳血流低下パターンを評価した。**結果：**群間比較において、若年 AD，老年 AD はコントロールに比し後部帯状回，楔前部，側頭頭頂葉での血流低下が高度にみられたのに対し，超高齢 AD はコントロールに比し後部帯状回，楔前部，側頭頭頂葉での血流低下が若年 AD，老年 AD よりも比較的軽度で，前頭葉，内側側頭葉の血流低下を高度に認めた。**結論：**超高齢 AD は若年 AD や老年 AD の脳血流低下パターンと異なり，若年 AD，老年 AD とは病理学的に若干異なる可能性が示唆された。さらに，超高齢 AD と診断された症例の中には，神経原線維変化型老年認知症のように AD とは異なる疾患が存在する可能性も示唆された。

Key words：アルツハイマー病，超高齢 AD，脳血流 SPECT，3D-SSP

（日老医誌 2008；45：408-413）

緒 言

神経画像によるアルツハイマー病（以下 AD と略す）の研究は，主に健常者との比較により海馬・海馬傍回の萎縮，後部帯状回，頭頂連合野の代謝・血流の低下などを明らかにしてきた^{1)~5)}。また，発症年齢によって脳代謝・血流パターンに変化がみられることも報告されている^{6)~8)}。発症年齢によって臨床症状も異なってくるので^{9)~11)}，年齢と脳血流パターンとの関連を評価することは重要であると考えられる。以前，我々は若年 AD と老年 AD との比較を検討したが¹²⁾，超高齢 AD の脳血流パターンの検討はあまりなされていないので¹³⁾，今回その血流低下パターンの特徴を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

NINCDS-ADRDA の診断基準で probable AD と診断された 113 例（男性 43 例，女性 70 例，年齢 53～97 歳）（但し，90 歳以上のみ DSM-IV の診断基準も適用し AD

と診断）を対象とした。これらを検査時年齢にしたがって若年 AD（69 歳以下）34 例（男 13，女 21），老年 AD（70 歳以上 84 歳以下）41 例（男 14，女 27），超高齢 AD（85 歳以上）38 例（男 16，女 22）の 3 群に分けた（Table 1）。また，頭部 CT もしくは頭部 MRI を全例施行しており，視覚評価にて正常加齢変化もしくは微小ラクナ梗塞以外の異常所見を有する症例は除外した。若年 AD のコントロールとして健常者 10 例（年齢 59～71 歳，平均年齢 66.2 歳，男性 5 例，女性 5 例），老年 AD のコントロールとして健常者 10 例（年齢 72～81 歳，平均年齢 76.5 歳，男性 4 例，女性 6 例），超高齢 AD のコントロールとして健常者 8 例（年齢 80～86 歳，平均年齢 83.8 歳，男性 4 例，女性 4 例）を用いた。

方法：初診時の脳血流 SPECT データを統計解析ソフトである 3D-SSP（three-dimensional stereotactic surface projection）を用いて群間比較し，各年齢群の脳血流パターンを評価した。また，超高齢 AD と若年 AD との群間比較，若年コントロールと超高齢コントロールとの群間比較も行った。

SPECT 検査

1. SPECT は Picker 社製の 3 検出器型 γ カメラ装置である PRISM3000XP を用いた。半値幅で 8 mm の空間分解能をもつファンビームコリメータを用いている。

K. Hirao, H. Hanyu, H. Kanetaka, S. Shimizu, T. Sato, T. Iwamoto: 東京医科大学老年病学教室
受付日: 2008. 1. 10, 採用日: 2008. 3. 11

2. 撮像はトレーサーとして N-isopropyl-p-[^{123}I] iodoamphetamine (^{123}I -IMP) (222MBq) を使用し、トレーサー静注後約 15 分から撮像を開始し、収集時間は 40 秒×24 で連続収集を行っている。画像の再構成はバートワースを使った逆投影法、吸収補正として Chang 法によりランプのフィルターを用いた。吸収補正係数は Chang ($\mu=0.09/\text{cm}$)。

3. SPECT 画像のマトリックスサイズは 128 mm×128 mm、スライス厚は 4.3 mm としている。

3D-SSP 解析

対象群の有意な血流低下部位を抽出する為の比較解析に 3D-SSP を用いた。3D-SSP は、Minoshima らが開発した脳画像解析ソフトウェア NEUROSTAT の中に含まれている脳 PET/SPECT データの統計画像診断のソフトウェアである¹⁴⁾¹⁵⁾。再構成した個々の SPECT 画像を線形変換、非線形変換にて解剖学的補正を行い、Talairach の標準脳図譜上に一致させ、皮質集積を脳表にデータ抽出させ、ノーマルデータベース（正常群）と疾患群をピクセル毎に比較し、血流低下部位を Z-score で 3 次元表示する。Z スコア = (正常群平均ピクセル値 - 症例ピクセル値) / (正常群標準偏差) より、スコア高値となるほど血流低下が大なることを示す。また、統計解析はピクセル単位での t 検定を行っている。

結 果

AD3 群間に性、罹病期間、教育歴、MMSE (Mini-Mental State Examination) スコアで有意な差は見られなかった (Table 1)。3D-SSP による群間比較では、若年 AD、老年 AD はコントロールに比し後部帯状回、楔前部、側頭頭頂葉での血流低下が強くみられたのに対し、超高齢 AD はコントロールに比し後部帯状回、楔前部、側頭頭頂葉での血流低下が比較的軽度で、前頭葉、内側側頭葉の血流低下を高度に認め (Fig. 1)、若年群や老年群と比べて AD に非典型的な血流パターンを示した。また、若年 AD は超高齢 AD と比べて両側側頭葉～頭頂葉、両側後部帯状回～楔前部で相対的血流低下を認め、超高齢 AD では若年 AD に比し、両側前頭葉、両側内側側頭葉の相対的血流低下を認めた (Fig. 2)。また、超高齢コントロールは若年コントロールと比較して両側前頭葉、両側側頭頭頂連合野、右側後部帯状回～楔前部、右後頭葉内側の一部で相対的血流低下を軽度認めた。

考 察

今回の我々の研究では、群間比較において超高齢 AD では後部帯状回～楔前部、側頭頭頂葉の血流低下が比較

的軽度で、前頭葉、内側側頭葉の血流低下が高度にみられており、AD に典型的な血流異常を示さなかった。先行の SPECT や PET を用いた研究では、若年 AD は老年 AD と比較して後部帯状回～楔前部、側頭頭頂葉の血流、代謝異常が目立つとの報告がある^{6)~8)}。

すでに我々は、SPECT を用いた研究で、若年 AD はコントロール群と比し、側頭頭頂葉、後部帯状回の血流低下がより高度にみられ、老年 AD はコントロール群と比較し、側頭頭頂葉の血流低下以外に内側側頭葉と前頭葉の血流低下がみられることを報告した¹³⁾。今回の結果と合わせて考えると、高齢となるほど、後部帯状回～楔前部、側頭頭頂葉の血流低下が軽度となり、前頭葉、内側側頭葉の血流低下が明らかになり、AD に非典型的な脳血流パターンを示すことが考えられる。

今回の AD 群は、3 群ともに MMSE スコア、罹病期間、性別、教育歴に有意な差は認めない。したがって、超高齢 AD と若年 AD の脳血流パターンの比較で相違がみられた理由として両者が病理病態学的に異なる可能性が挙げられる。Delacourte らは¹⁶⁾、認知症のない高齢者と AD 患者の剖検例から、AD の主要病理変化の一つである PHF (paired helical filament)-tau を伴う神経原線維変化は、ある程度決まった進行過程をたどり、側頭頭頂連合野や前頭前野に PHF-tau がみられる段階までくると、全症例で認知症がみられたと報告されている。また、先行の神経病理学研究において早期発症 AD では晩期発症 AD と比較して側頭頭頂葉の組織病理学的変化が強いという報告もある¹⁷⁾¹⁸⁾。したがって、今回の我々の結果は、超高齢 AD は若年、老年 AD と比較して側頭頭頂葉の病理変化が軽度で、前頭葉まで病理変化が進展した時点で臨床診断されている可能性が考えられる。PET や SPECT の研究において、若年 AD が老年 AD と比較して側頭頭頂葉の代謝、血流が低下しているとの報告が数多くみられており^{6)~8)}、これらを強く支持していると考えられる。また Prohovnik らは¹⁹⁾、若年 AD では認知症の程度と老人斑や神経原線維変化が相関しているが、高齢 AD では認知症の程度と病理変化の相関はなかったと報告している。このことは、超高齢 AD が AD の病理変化以外の影響を強く受けている可能性が挙げられる。

例えば、Argyrophilic grain (ArG) は疾患特異性はないと考えられているが、加齢により増加する²⁰⁾²¹⁾。ArG の病変分布は主として辺縁系に分布し、海馬、海馬傍回、隣接する側頭葉皮質に多発し、早期 AD の病変分布と近似している。また ArG を認める症例のうち、高齢では 45~50% に認知症が認められたという報告があ

Table 1 対象者の特徴

	Younger AD	Elderly AD	Extremely elderly AD
Patients, number	34	41	38
Sex (M/F)	13/21	14/27	16/22
Age (years)	64 $\pm$ 5.4	77 $\pm$ 3.7	87 $\pm$ 1.9
Disease duration (years)	2.8 $\pm$ 1.1	2.6 $\pm$ 1.1	2.6 $\pm$ 1.0
Education (years)	12.2 $\pm$ 2.7	11.0 $\pm$ 2.6	12.0 $\pm$ 3.2
MMSE score	20.8 $\pm$ 3.9	21.7 $\pm$ 4.2	20.0 $\pm$ 3.7

Data are mean $\pm$ SD.

Fig. 1 3D-SSP による統計解析マップ

- (a) 若年コントロールに比し若年 AD の相対的血流低下部位.
 (b) 老年コントロールに比し老年 AD の相対的血流低下部位.
 (c) 超高齢コントロールに比し超高齢 AD の相対的血流低下部位.
 右端のカラースケールは、Z-score に相当する.

Fig. 2 3D-SSP による統計解析マップ

- (a) 若年 AD に比し超高齢 AD の相対的血流低下部位.
 (b) 超高齢 AD に比し若年 AD の相対的血流低下部位.
 右端のカラースケールは、Z-score に相当する.

る²¹⁾²²⁾。これらのことからADのArGの合併が超高齢AD群に多く含まれていて、それが脳血流パターンに影響を与えていた可能性も考えられる。また、高齢になると大脳白質病変が増加するので、特に超高齢者では白質病変が脳血流に与える影響も否定できない。今回白質病変に関しては、視覚評価でラクナ以外の梗塞や広範な大脳白質病変例は除外している。しかし、高齢となるほど白質病変が出現しやすくなることから、これらが超高齢者の脳血流パターンに何らかの影響を及ぼしていることも考えられる。

また超高齢ADのSPECT所見が異なる背景に、超高齢AD群に全く別の疾患が混在している可能性も考えられる。例えば神経原線維変化型老年認知症は、記憶障害が主体で皮質巣症状を欠き、高齢ADの症状と類似しておりADとの鑑別が難しい²³⁾²⁴⁾。また、発症年齢は平均88.6歳との報告があり²⁵⁾、ADより有意に高齢である。病変の分布としては主に海馬傍回、海馬領域に大量の神経原線維変化がみられ、神経細胞脱落、グリオシスを伴う。SPECTやPETなどの特徴的パターンは現在報告されていないが、CT、MRIでは海馬の萎縮がみられる。これらのことから、今回の超高齢AD群の中に神経原線維変化型老年認知症が混在していた可能性がある。

正常加齢においても脳血流や脳代謝パターンが変化する。SPECTやPETによる研究において、前頭葉の背外側、内側皮質、前帯状回皮質、シルビウス裂周囲皮質、島などでの脳血流、代謝の低下が共通して報告されている²⁶⁾²⁷⁾。また、SPECTやPETにおける脳血流や脳代謝パターンは部分容積効果により脳萎縮の影響を受ける。健常者やADの脳血流パターンが部分容積効果の補正により変化する報告もあり²⁸⁾²⁹⁾、超高齢者では加齢に伴う脳萎縮が目立ってくるため、部分容積効果による影響も考えなければならない。今回、我々は部分容積効果の補正は行わなかったため、脳萎縮が今回の結果に与える影響は否定できないと考えられる。各年代のコントロールの比較解析も施行したが、超高齢コントロールは若年コントロールに比し前頭葉や側頭頭頂連合野、右側後部帯状回～楔前部、右後頭葉内側の一部に相対的血流低下を軽度認め、年齢により健常群の脳血流パターンにもわずかな相違がみられた。しかし、今回我々の目的とする解析では、各AD群に対して年齢に応じたコントロールとの比較をしていることや3D-SSPによる統計解析が脳萎縮の影響を比較的受けにくいことなどから¹⁴⁾¹⁵⁾、脳機能評価として十分であると考えられる。

最後に今回の研究の限界の一つとして、比較した各年

齢層ごとの認知症の進行度をMMSE得点のみで評価しており、正確な評価がされていない。尚、今回の比較において年齢群間でMMSEスコアに有意な差が無かったが、健常加齢によりMMSEスコアが低下する報告もあるので³⁰⁾、超高齢群のほうが進行度がやや軽かった可能性も考えられる。次に、超高齢ADのコントロール群の平均年齢が83.8歳とやや若く、比較した年齢が完全には一致していない。この点に関しては今後コントロール数を増やし再検討する必要がある。しかし、若年AD群と超高齢AD群の群間比較においても相違が明らかであったことから、コントロール群の加齢変化による影響は少なく、超高齢ADの病理病態学的特徴を反映したものと考えられる。

結 語

超高齢ADは若年ADや老年ADの脳血流低下パターンと異なり、やや非典型的な血流低下パターンを示した。超高齢ADでは、若年AD、老年ADとは病理学的に若干異なる可能性が示唆された。さらに、超高齢ADと診断される症例の中には、神経原線維変化型老年認知症のようにADとは異なる疾患が存在する可能性も示唆された。

文 献

- 1) Juottonen K, Laakso MP, Partanen K, Soininen H: Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 139-144.
- 2) Nestor PJ, Scheltens P, Hodges JR: Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2004; 10: S34-S41.
- 3) Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NI, Kuhl DE: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 85-94.
- 4) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, et al.: Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41: 1155-1162.
- 5) Matsuda H: Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 2001.
- 6) Mielke R, Herholz K, Grond M, Kessler J, Heiss WD: Differences of regional cerebral glucose metabolism between presenile and senile dementia of Alzheimer type. *Neurobiol Aging* 1992; 13: 93-98.
- 7) Yasuno F, Imamura T, Hirono N, Ishii K, Sasaki M, Ikejiri Y: Age at onset and regional cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 63-67.
- 8) Sakamoto S, Ishii K, Sasaki M, Hosaka K, Mori T, Matsui

- M, et al: Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2002; 200: 27-32.
- 9) Chui HC, Teng EL, Henderson VW, Moy AC: Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1985; 35: 1544-1550.
 - 10) Loring DW, Largent JW: Neuropsychological patterns of presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia* 1985; 23: 351-357.
 - 11) Koss E, Edland S, Fillenbaum G, Mohs R, Clark C, Galasko D, et al: Clinical and neuropsychological differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease: A CERAD analysis, Part XII. *Neurology* 1996; 46: 136-141.
 - 12) Hanyu H, Shimizu T, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, Abe K: Effect of age on regional cerebral blood flow patterns in Alzheimer's disease patients. *J Neurol Sci* 2003; 209: 25-30.
 - 13) Hamuro A, Isono H, Takenaka H, Kushihashi T, Sugai Y, Kamijima K: SPECT study in oldest old Alzheimer disease patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 658.
 - 14) Minoshima S, Koeppe RA, Mintun MA, Berger KL, Taylor SF, Frey KA, et al: Automated detection of the intercommissural line for stereotactic localization of functional brain images. *J Nucl Med* 1993; 34: 322-329.
 - 15) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995; 36: 1238-1248.
 - 16) Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, et al: The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 1158-1165.
 - 17) Mann DM, Yates PO, Marcyniuk B: Alzheimer's pre-senile dementia, senile dementia of Alzheimer type and Down's syndrome in middle age form an age related continuum of pathological changes. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1984; 10: 185-207.
 - 18) Roth M: The association of clinical and neurological findings and its bearing on the classification and aetiology of Alzheimer's disease. *Br Med Bull* 1986; 42: 42-50.
 - 19) Prohovnik I, Perl DP, Davis KL, Libow L, Lesser G, Haroutunian V: Dissociation of neuropathology from severity of dementia in late-onset Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 66: 49-55.
 - 20) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Matsushita M, Tsuchiya K, Miyazaki H: Clinical aspects of argyrophilic grain disease. *Clin Neuropathol* 2000; 19: 278-284.
 - 21) Jellinger KA: Dementia with grains (argyrophilic grain disease). *Brain Pathol* 1998; 8: 377-386.
 - 22) Tolnay M, Spillantini MG, Goedert M, Ulrich J, Langui D, Probst A: Argyrophilic grain disease: widespread hyperphosphorylation of tau protein in limbic neurons. *Acta Neuropathol* 1997; 93: 477-484.
 - 23) Yamada M: Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology* 2003; 23: 311-317.
 - 24) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Oda T, Kato M, Iseki E, et al: Clinical aspects of 'senile dementia of the tangle type' —a subset of dementia in the senium separable from late-onset Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 6-11.
 - 25) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Sahara N, Mori H, Usami M, et al: A subset of senile dementia with high incidence of the apolipoprotein E epsilon2 allele. *Ann Neurol* 1997; 41: 693-695.
 - 26) Petit-Taboué MC, Landeau B, Desson JF, Desgranges B, Baron JC: Effects of healthy aging on the regional cerebral metabolic rate of glucose assessed with statistical parametric mapping. *Neuroimage* 1998; 7: 176-184.
 - 27) Pagani M, Salmaso D, Jonsson C, Hatherly R, Jacobsson H, Larsson SA, et al: Regional cerebral blood flow as assessed by principal component analysis and (99m) Tc-HMPAO SPET in healthy subjects at rest: normal distribution and effect of age and gender. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 67-75.
 - 28) Meltzer CC, Zubietta JK, Brandt J, Tune LE, Mayberg HS, Frost JJ: Regional hypometabolism in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography after correction for effects of partial volume averaging. *Neurology* 1996; 47: 454-461.
 - 29) Kanetaka H, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Yamashita F, Imabayashi E, et al: Effects of partial volume correction on discrimination between very early Alzheimer's dementia and controls using brain perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 975-980.
 - 30) Monsch AU, Foldi NS, Ermini-Funfschilling DE, Berres M, Taylor KI, Seifritz E, et al: Improving the diagnostic accuracy of the Mini-Mental State Examination. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 145-150.

Regional cerebral blood flow patterns in extremely elderly patients with Alzheimer's disease

Kentaro Hirao, Haruo Hanyu, Hidekazu Kanetaka, Soichiro Shimizu, Tomohiko Sato and Toshihiko Iwamoto

Abstract

Aim: Clinical and pathologic features in Alzheimer's disease (AD) patients differ depending on the age of onset. The aim of our study was to compare the regional cerebral blood flow (rCBF) patterns of younger, elderly, and extremely elderly patients with AD with that of controls to characterize the rCBF patterns in extremely elderly patients with AD.

Methods: Single photon emission CT (SPECT) was performed in 113 patients with probable AD, including 34 younger (<70 years), 41 elderly (70-84 years), and 38 extremely elderly (≥ 85 years) patients divided according to age at examination. The SPECT data were analyzed using three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP).

Results: No significant differences regarding gender, duration of disease, education, and Mini-Mental State Examination score were found among the groups. As compared with controls, younger and elderly AD demonstrated significant reduction of rCBF in the temporo-parietal areas, posterior cingulate cortices and precunei, which is considered to be a characteristic rCBF pattern in AD. On the other hand, the extremely elderly AD group demonstrated significant reduction of rCBF in the frontal and medial temporal areas, in addition to the temporo-parietal areas, posterior cingulate cortices and precunei, but the reductions were milder than in those in younger and elderly AD groups.

Conclusion: The extremely elderly patients with AD showed atypical rCBF patterns in AD compared to younger and elderly patients with AD. Our data suggest that pathological features in extremely elderly AD may be different from those in younger and elderly AD and that diseases different from AD, such as senile dementia of the neurofibrillary tangle type may be clinically diagnosed as extremely elderly AD.

Key words: *Alzheimer's disease, Extremely elderly, SPECT, 3D-SSP*

(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2008; 45: 408-413)

Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University