<原 著>

SPECT 検査によるアルツハイマー病の診断と鑑別

羽生 春夫 浅野 哲一 阿部 晋衛 新井 久之
 岩本 俊彦 高崎 優 新藤 博明* 阿部 公彦*

<要 約> SPECT 検査による側頭頭頂葉の血流低下所見からアルツハイマー病（以下 AD）を診断、鑑別する際の問題点を検討した。

対象は ^{123}I -IMP による SPECT 検査がなされた連続症例302例で、AD 51例を含む。臨床歴の知らない判定医が定性的に「一側または両側の側頭頭頂葉の血流低下所見」を認めた症例を抽出し、retrospective に AD 例で本所見を認めなかった症例、非 AD 例で本所見を認めた症例の SPECT 像を判定医とは異なる医師が解析した。AD 51例のうち本所見が認められたのは44例であったが、軽症例の多い possible 例で検出率はやや低く（5/8例，62.5%），明らかな血流異常を認めないものが稀ではなかった。非 AD 例で本所見が認められたのは23例で，このうち側頭頭頂葉以外の血流分布をも併せて評価することによって AD とは鑑別可能となる場合もみられたが，パーキンソン病や加齢性記憶力障害などの鑑別はほとんど困難であった。

本所見の診断精度を求めると，感度86.3%（44/51例），特異度91.2%（229/251例），正確度90.4%（273/302例）となったが，軽症例では検出されない場合があること，及び同様の所見が AD 以外の疾患でも認められる場合があること，を考慮して画像診断を活用していく必要があると考えられた。

Key words : アルツハイマー病，SPECT，側頭頭頂葉，脳血流，診断

（日老医誌 1997；34：468—473）

緒 言

アルツハイマー病（Alzheimer's disease, AD と略す）では，PET（positron emission tomography）や SPECT（single photon emission CT）検査において，側頭葉後方から頭頂葉連合野にかけた血流や代謝のほぼ同等な低下が観察され，これは病態特徴的な所見とされる。本所見の AD における診断的意義を検討した成績では，一部の報告¹⁾²⁾を除き，およそ80～90%前後の診断精度が得られ^{3)～7)}，有用な検査法と考えられる。

このような理由から，著者らの施設では AD の診断に際して，より簡便で一般的な SPECT 検査をルーチンに活用しているが，実際の臨床の場では時に AD 以外の患者でも類似した血流分布異常が観察されたり，あるいは AD と診断された症例でも特徴的な所見が得られない場合があるなど，画像診断に苦慮することもある。

そこで今回，SPECT 検査による“側頭頭頂葉の血流低下”所見から，AD を診断，鑑別する際の問題点を検討したので報告する。

対象と方法

1995年4月から1996年10月までの約1年7カ月の間で，当料において N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine (IMP) による SPECT 検査が施行された連続症例302例（年齢41～93歳，平均76.3歳，男性138例，女性164例）を対象とした。疾患の内訳を表1に示す。AD の診断は NINCDS-ADRDA⁸⁾により，進行性の記憶障害のみからなる possible が8例（改訂長谷川式スコアの平均±標準偏差：22.5±2.3），probable が42例（13.5±3.8），剖検で診断の確認された definite が1例（8）である。65歳未満の早期発症は15例で，65歳以上の晩期発症が36例である。混合型痴呆（mixed dementia, MD）の明確な診断基準はないが，ここでは痴呆の発現に AD 病変，脳血管性病変が同等に影響していると考えられた6例である。脳血管障害は121例で，この中には CT や MRI 検査から病巣が認められない一過性脳虚血発作や慢性脳循環不全症なども含ま

H. Hanyu, T. Asano, S. Abe, H. Arai, T. Iwamoto, M. Takasaki : 東京医科大学老年科

* H. Shindo, K. Abe : 同 放射線科

受付日：1997. 2. 4, 採用日：1997. 3. 21

表1 対象疾患の内訳

診断名	患者数
アルツハイマー病(AD)	51
possible	8
probable	42
definite	1
混合型痴呆(MD)	6
脳血管障害	121
脳血管性痴呆(VD)	42
パーキンソン病	14
痴呆(－)	9
痴呆(+)	5
神経変性疾患	14
健忘症	12
脳外科的疾患	11
精神科的疾患	8
その他	13
診断不明	10
計	302

れているが、痴呆例は含まれていない。脳血管性痴呆(vascular dementia, VD) 42例の診断は主としてDSM-III-R⁹⁾またはNINDS-AIREN¹⁰⁾によったが、病型として多発小梗塞型またはBinswanger型が30例と最も多かった。パーキンソン病は14例で、このうち5例は痴呆を合併していた。痴呆の診断はDSM-III-R⁹⁾によった。神経変性疾患14例の中には、前頭葉型痴呆4例、脊髄小脳変性症3例、進行性核上性麻痺1例、進行性失語症1例などが含まれていた。健忘症12例の中には、原因不明のものやコルサコフ症候群、Crookら¹¹⁾の診断基準に合致する加齢性記憶力障害(age-associated memory impairment, AAMI)などが含まれていた。さらに、頭部外傷、水頭症、脳腫瘍などの脳外科的疾患やうつ病、せん妄などの老年期精神神経疾患、その他として頭痛やけいれんなどが対象とされた。この期間中に複数回の検査を施行されたものは、初回検査時のものを対象とした。

SPECTは安静臥床閉眼状態で、IMP 222MBqを静注し、約15分後から撮像を開始した。使用機種は、PICKER社製三検出器型PRISM3000XPである。fan-beam collimatorを用い、データは120度24方向(計72方向)、1方向30秒、128×128マトリックスにて収集した。OMラインに平行な横断層像を得、スライス厚は約4.5mmである。

302例についてカラー表示によるプリントされたSPECT像を評価した。ここで、カラースケールの

lower limitは30%に、upper limitは100%に固定した。側脳室体部から体上部レベルに相当する横断像、およそ5～6スライス部分を、臨床歴と患者のデータを知らされていない判定医が視覚的に読影した。「一側または両側の、側頭葉後方あるいは頭頂葉領域の血流低下をその他の領域の血流分布異常とは関係なく認めた」場合に側頭頭頂葉の血流低下ありと判定した。なお、この血流分布パターンは、先の筆者ら⁵⁾の検討でADの画像診断基準として用いたものと同様である。

本研究では、1) AD例で側頭頭頂葉の血流低下を認めなかった症例のSPECT所見、2) 非AD例で側頭頭頂葉の血流低下を認めた症例のSPECT所見、についてretrospectiveに解析した。解析は、判定医とは異なる医師が全スライスにわたるSPECT像を視覚的にを行い、さらにCTやMRI所見との関連についても併せて比較した。

成 績

側頭頭頂葉の血流低下ありと判定されたのは302例中67例(22.2%)であった。67例の内訳を表2に示す。ADが51例中44例(86.3%)と最も多く、possibleが5/8例(62.5%)、probableが38/42例(90.4%)、definiteが1/1(100%)例で、possible例でやや低率となった。早期発症は13/15例(86.7%)、晩期発症は31/36例(86.1%)と、両者で相違を認めなかった。側頭頭頂葉の血流低下を認めなかった7例のSPECT所見を解析すると、4例(possible 3例とprobable 1例)では明らかな血流低下所見がなく、2例(probable例)は前

表2 側頭頭頂葉の血流低下を示した67例

アルツハイマー病(AD)	44
possible	5
probable	38
definite	1
混合型痴呆(MD)	5
脳血管障害	3
脳血管性痴呆(VD)	5
パーキンソン病	4
痴呆(－)	5
痴呆(+)	2
正常圧水頭症	1
進行性失語症	1
進行性自律神経機能不全症	1
加齢性記憶力障害(AAMI)	2
診断不明	1
計	67

頭葉の血流低下, 1例(probable例)は局所的な血流低下が散在性に認められた。AD以外で側頭頭頂葉の血流低下を認めたのは, MD 5例(83.3%), 脳血管障害3例(2.5%) (多発性脳梗塞が2例, 頭頂葉領域の脳梗塞が1例), VD 5例(11.9%) (4例がビンスワンガー型, 1例が左頭頂葉領域の脳梗塞), パーキンソン病4例(28.6%) (痴呆なし群で2例, 痴呆あり群で2例), 正常圧水頭症1例, 進行性失語症1例, 進行性自律神経機能不全症1例, AAMI 2例, 診断不明1例であった。

次に, 非AD群で側頭頭頂葉の血流低下を示した患者のSPECT像を典型的なAD群のそれと比較した。MD群やVD群の多くは, 側頭頭頂葉以外にも広範な前頭葉領域や基底核部領域の血流低下が観察され, また進行性失語症の1例では頭頂葉の血流低下の他に, MRIによる萎縮部位に相当した左シルビウス裂周囲の血流低下がみられ, ADとは鑑別可能と考えられた。正常圧水頭症の1例と進行性自律神経機能不全症の1例は, MRI検査から側脳室拡大や側脳室周囲の高信号域病変(periventricular hyperintensity, PVH)がみられ, このような形態学的変化が血流分布に影響している可能性が考えられた。一方, パーキンソン病の4例はADとは区別することは困難であった。ただし, 経過中にせん妄や幻視を認めレビー小体型痴呆が疑われた1例は, SPECT上後頭葉連合野まで血流低下範囲が拡大してみられた。また, AAMIの2例は, 側頭頭頂葉の血流低下は比較的軽度であったものの, 感覚運動野, 基底核部, 後頭葉領域の血流は保たれ, 血流分布パターンからはADとの鑑別は困難であった(図1)。以上, 一部の疾患については側頭頭頂葉以外の血流分布をも併せて評価することによって鑑別は可能となったが, パーキンソン病やAAMIの一部ではSPECT所見からは鑑別困難と考えられた。

最後に, ADの診断精度を求めると, 感度は $44/51=86.3\%$ (AD群で側頭頭頂葉の血流低下を示した患者数), 特異度は $229/251=91.2\%$ (非AD群で側頭頭頂葉の血流低下を示さなかった患者数), 正確度は $273/302=90.4\%$ (AD群における側頭頭頂葉の血流低下を示した患者数と非AD群における側頭頭頂葉の血流低下を示さなかった患者数)となった。

考 察

これまで, ADについてPETやSPECT検査の診断精度に関する報告は少なくなく, 以前に著者ら⁶⁾が文

図1 アルツハイマー病との鑑別が困難であった症例のSPECT像。

上段: 64歳, 女性, 典型的アルツハイマー病。側頭葉後方から頭頂葉連合野にかけて血流低下がみられるが, 基底核, 視床, 後頭葉, 感覚運動野の血流量は保たれている。

中段: 64歳, 男性, 痴呆を合併したパーキンソン病(レビー小体型痴呆の疑い)。側頭頭頂葉に加えて後頭葉領域まで血流低下がみられる。

下段: 75歳, 男性, 加齢性記憶力障害。軽度ながらも側頭頭頂葉の血流低下がみられ, 血流分布パターンからは, アルツハイマー病との鑑別は困難である。

献的に検索した範囲では, 多くの報告で70~80%以上の高い異常検出率が得られている。しかし, 軽症例での異常検出率は必ずしも高くはなく, 今回もpossible例で62.5% (5/8例)とやや低かった。したがって, 病初期に側頭頭頂葉の異常を検出するという点では限界もあり, 今後は高分解能装置を用いて海馬領域の血流低下を直接検出する方法などが期待される¹²⁾。ただし,

原因の特定できない健忘症患者の中で側頭頭頂葉の異常から AD の早期と推測できる場合もあるため¹³⁾, 本所見の診断的価値は高い。

これまでの報告では, 方法論的に PET や SPECT 装置, トレーサーなどによる相違, 脳血流量や酸素, グルコース消費量による評価, あるいは定性的, 定量的評価法などまちまちであるが, 今回は定性的に血流分布を評価した。日常の画像診断では視覚的に読影されるのが通常であり, 外来診療などでも煩雑な定量法は一般的ではないと考えられるからである。また, AD では側頭頭頂葉の血流低下に対して, 隣接した感覚運動野や後頭葉の血流量は相対的に保たれることから, 少なくとも診断的には視覚的評価でも十分と考えられる⁵⁾。なお最近では, 3 次元的な再構成画像を作成し視覚的評価の向上に努めようとする試みもある¹⁴⁾。ただし, 病初期例や失語, 空間認知障害などの神経心理症状の出現に対応して, しばしば「一側性の, または左右差の著しい」側頭頭頂葉の異常がみられるため⁶⁾, Powers ら¹⁾のように「両側性」の側頭頭頂葉の血流低下を診断基準とした場合には検出率は低くなる。また, Claus ら²⁾も SPECT 検査による側頭葉の血流低下 (対小脳比による半定量法) から AD の診断精度を検討しているが, 軽症例では 42% にしか血流低下所見が得られず有用性は低いとした。しかし, AD では側頭葉前方域の血流低下は比較的軽度なため, ここを含めた関心領域の設定には問題が残る。このような方法論上の問題を除けば, 本研究のように SPECT 検査の診断精度はおおよそ 80~90% 前後と算出され, 有用性は高いことが確認された。

しかし一方, 類似した所見が AD 以外の疾患でも観察され, 鑑別診断としての重要性が指摘された。VD の中で多発小梗塞型またはビンズワングー型では前頭葉以外に側頭頭頂葉領域にも血流低下が観察される場合がある。これは, 脳脳室周囲の広範な白質病変から皮質深部間の機能的線維連絡の遮断 (disconnection) によって機能低下が生じることと¹⁵⁾, この部位は血管支配上の境界領域にあたり虚血が生じやすいためと考えられる。同様に, 起立性低血圧による失神発作を繰り返した進行性自律神経機能不全症でも脳循環不全が生じ, 深部白質の PVH とともに側頭頭頂葉領域の虚血を引き起こした可能性が高い。ただし, 基底核部や前頭葉領域を含めた広範な血流低下は VD の血流分布パターンに一致し, AD との鑑別点と考えられた。また進行性失語症でも, AD に類似したパターンを示した

が, 左シルヴィウス裂周囲の血流低下は AD では一般に認められない所見であり, 全スライスの細部にわたる血流分布の評価が鑑別に役立つと考えられた。

一方, パーキンソン病や AAMI の一部では, AD との鑑別はほとんど困難と考えられた。これらは, CT や MRI などの形態画像でも特徴的所見が得られず, また症候学的にも類似し, 臨床上的鑑別は難しい場合がある。従来から, パーキンソン病で, 特に痴呆を合併した場合には側頭頭頂葉の血流低下を示すことが稀ではないことが指摘されてきた。この理由の一つとして, AD を合併しやすいためと考えられてきたが, 病理学的に AD との共存がみられない症例でも類似したパターンがみられる場合がある¹⁶⁾。パーキンソン病の痴呆発現に関する機序や病態は単純ではなく, AD との合併以外にもレビー小体型痴呆¹⁷⁾による場合や皮質下性痴呆としての特徴を有する場合もある。レビー小体型痴呆の臨床診断は容易ではないが, 最近 Albin ら¹⁸⁾は, 病理学的に確認された症例で PET による検討から側頭頭頂葉に加えて後頭葉連合野や一次視覚領域までグルコース代謝の低下がみられたとし, AD との相違を指摘した。今回の症例の中でも臨床的にレビー小体型痴呆が疑われた 1 例では, 後頭葉領域まで血流低下範囲が拡大してみられた。したがって今後, この臨床診断にも本検査が活用できる可能性がある。AAMI とは, 老年期の記憶障害を有する一群に対して健常者や痴呆患者とは区別するために提唱された臨床概念であるが, このような軽度の記憶障害患者を長期追跡すると AD へ進展することも少なくないようである¹⁹⁾。側頭頭頂葉の血流低下を認めた症例では, AD の初期である可能性も否定できず, 今後の症状の進展を注意深く見守る必要があろう。

最後に, AD でも血流分布パターンにはある程度の多様性がみられ, 特に老年者では典型的な画像所見を示さない場合がある²⁰⁾。今回明らかにされたように, 軽症例では異常検出率が高くなく, 類似したパターンを示す疾患も種々存在する。これらの問題点を十分に考慮した上で, 画像診断を活用すれば臨床へ寄与するところは大きいと考える。

文 献

- 1) Powers WJ, Perlmuter JS, Videen TO, Herscovitch P, Griffeth LK, Royal HD, et al: Blinded clinical evaluation of positron emission tomography for diagnosis of probable Alz-

- heimer's disease. *Neurology* 1992 ; 42 : 765—770.
- 2) Claus JJ, van Harskamp F, Breteler MMB, Krenning EP, de Koning I, van der Cammen TJM, et al : The diagnostic value of SPECT with Tc 99m HMPAO in Alzheimer's disease : A population-bases study. *Neurology* 1994 ; 44 : 454—461.
- 3) Herholz K, Adams R, Kessler J, Szekely B, Grond M, Heiss WD : Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease with positron emission tomography. *Dementia* 1990 ; 1 : 156—164.
- 4) Holman BL, Johnson KA, Gerada B, Crvalho PA, Satlin A : The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease : A prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT. *J Nucl Med* 1992 ; 33 : 181—185.
- 5) Hanyu H, Abe S, Arai H, Asano T, Iwamoto T, Takasaki M : Diagnostic accuracy of single photon emission computed tomography in Alzheimer's disease. *Gerontology* 1993 ; 39 : 260—266.
- 6) 羽生春夫, 新井久之, 高崎 優 : PET や SPECT 検査による Alzheimer 病の診断. *神経内科* 1993 ; 39 : 79—90.
- 7) Salmon E, Sadzot B, Maquet P, Degueldre C, Lemaire C, Rigo P, et al : Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J Nucl Med* 1994 ; 35 : 391—398.
- 8) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984 ; 34 : 939—944.
- 9) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R). American Psychiatric Association, Washington, DC, 1987, p103—123.
- 10) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al : Vascular dementia : Diagnostic criteria for research studies report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993 ; 43 : 250—260.
- 11) Crook TH, Larrabee GJ : Diagnosis : Assessment and treatment of age associated memory impairment. *J Neural Transm (Suppl)* 1991 ; 33 : 1—6.
- 12) 中野正剛, 松田博史, 宇野正威 : ^{99m}Tc -ECD SPECT を用いた初期アルツハイマー型痴呆患者の能血流量測定. *核医学* 1996 ; 33 : 1197—1206.
- 13) 羽生春夫, 阿部晋衛, 新井久之, 高崎 優, 鈴木孝成, 阿部公彦, 他 : ^{123}I -MP SPECT による健忘症候群の検討. *核医学* 1992 ; 29 : 691—694.
- 14) 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.
- 15) Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M : Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 1990 ; 21 : 1694—1699.
- 16) Schapiro MB, Pietrini P, Grady CL, Ball MJ, DeCarli C, Kumar A, et al : Reductions in parietal and temporal cerebral metabolic rates for glucose are not specific for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 ; 56 : 859—864.
- 17) 小坂憲司 : レビー小体型痴呆. *Dementia* 1996 ; 10 : 365—371.
- 18) Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, Frey KA, Kuhl DA, Sima AAF : Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996 ; 47 : 462—466.
- 19) Rubin EH, Morris JC, Grant EA, Vendegna T : Very mild senile dementia of the Alzheimer type. I. Clinical assessment. *Arch Neurol* 1989 ; 46 : 379—382.
- 20) 羽生春夫, 中野正剛, 阿部晋衛, 新井久之, 岩本俊彦, 高崎 優 : アルツハイマー型痴呆における画像所見—早期発症と晩期発症の比較検討—. *臨床神経* 1995 ; 35 : 1104—1109.

Abstract

**Single Photon Emission Computed Tomography in the
Diagnosis of Alzheimer's Disease**

Haruo Hanyu, Tetsuichi Asano, Shin'e Abe, Hisayuki Arai,
Masaru Takasaki, Hiroaki Shindo* and Kimihiko Abe*

Studies with single photon emission computed tomography (SPECT) have shown temporoparietal (TP) hypoperfusion in patients with Alzheimer's disease (AD). We evaluated the utility of this findings in the diagnosis of AD. SPECT images with ¹²³I-iodoamphetamine were analyzed qualitatively by a rater without knowledge of the subject's clinical status. Sixty-seven of 302 consecutive patients were judged as having TP hypoperfusion by SPECT imaging. This perfusion pattern was observed in 44 of 51 patients with AD, in 5 with mixed dementia, 8 with cerebrovascular disease (including 5 with dementia), 4 with Parkinson's disease (including 2 with dementia), 1 with normal pressure hydrocephalus, 1 with slowly progressive aphasia, 1 with

progressive autonomic failure, 2 with age-associated memory impairment, and 1 with unclassified dementia. The sensitivity for AD was 86.3% (44 of 51 AD), and the specificity was 91.2% (229 of 251 non-AD). Next, we looked for differences in perfusion images between patients with AD and without AD. Some patients without AD had additional hypoperfusion beyond TP areas: deep gray matter hypoperfusion and diffuse frontal hypoperfusion, which could be used to differentiate them from the patients with AD. Others could not be distinguished from patients with AD by their perfusion pattern. Although patients with other cerebral disorders occasionally have TP hypoperfusion, this finding makes the diagnosis of AD very likely.

Key words: *Alzheimer's disease, SPECT, Temporoparietal lobe, Cerebral blood flow, Diagnosis*
(Jpn J Geriat 1997; 34: 468—473.)

Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical College

* Department of Radiology, Tokyo Medical College