— 原 著 —

加齢に伴う記憶障害患者と早期アルツハイマー病の脳血流量

ARG 法 SPECT による検討

石渡 明子 北村 伸 永積 惇 赫 彰郎

日本医科大学内科学第 2 教室

Cerebral blood flow of patients with age-associated memory
impairment and the early stage of Alzheimer's disease

A study by SPECT using the ARG method

Akiko Ishiwata, Shin Kitamura, Atushi Nagazumi

and Akio Terashi

The Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Abstract

In order to further understand the pathology of Alzheimer's disease (AD), we have utilized image analysis in diagnosing the early stages of AD in patients with cognitive disorders. CT and MRI, however, have not been feasible since only atrophy is seen and it is difficult to differentiate the changes in AD from age associated changes. In this study we tried to determine whether regional cerebral blood flow (rCBF) measurements using single photon emission CT (SPECT) are feasible for the early diagnosis of AD. Regional CBF (rCBF) was measured using SPECT in three subject groups: Age-associated memory impairment (AAMI, n=9), mild AD (n=16), and normal aged patients (mean age=68.3; n=20). The subjects were then observed for three years. The region of interest (ROI) for the medial temporal lobe was set at OM-30° to cover the maximum area of the hippocampus. The absolute values of rCBF in the frontal, temporal, and parietal lobes and the cerebellum were significantly lower in the mild AD subjects than in the normal aged subjects. A significant decrease in rCBF was also seen in the medial temporal lobe in both the AD and the AAMI subjects compared to the normal controls. During the three years of follow up, no cases of dementia were seen in the AAMI subjects. However, there were two patients who appeared to have difficulty in adapting to daily life due to amnesia, one with a decrease in rCBF of the medial temporal lobe on the second SPECT, and the other showing a low rCBF the first time.

This study suggests that AAMI subjects may comprise both AD and normal subjects. Therefore a more prospective study is needed. (J Nippon Med Sch 1998; 65: 140—147)

Key words: age-associated memory impairment, Alzheimer's disease, SPECT, dementia, cerebral blood flow

緒 言

現在わが国では、高齢社会の到来により、痴呆性老人もまた急激に増加している。厚生省の調査によると、痴呆性老人の有病率は 65 歳以上の人口の 6.9%、全国

推定でおよそ 126 万人といわれるが、2000 年には 156 万人、2010 年には 226 万人に達すると予想されている。

これまで痴呆性疾患の鑑別および診断は、病歴や神経心理検査をもとに行われてきたが、近年の画像診断装置の進歩・普及により、その neuroimaging が診断の根拠として有用なものとなってきた。我々は、画像解析を通じて、痴呆性疾患、特にアルツハイマー病の病態解明のために、より早期の診断ということに主眼を

Correspondence to Akiko Ishiwata, The Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

Table 1 Proposed criteria for the diagnosis of age-associated memory impairment (AAMI) -National Institute of Mental Health Work Group (NIMH)¹

1. Inclusion criteria
 - a. Men and women at least 50 years.
 - b. Complaints of memory loss reflected in everyday problems.
 - c. Memory test performance that is at least 1 SD below the mean established for young adults on a standardized test of secondary memory (recent memory) with adequate normative data.
 - d. Evidence of adequate intellectual function as determined by a scaled score of at least 9 (raw score of at least 32) on the Vocabulary subtest of Wechsler Adult Intelligence Scale.²
 - e. Absence of dementia as determined by a score of 24 or higher on the Mini-Mental State Examination.³

置いて検討を行っている。アルツハイマー病 (AD) のより早期の診断を考えたとき、CT や MRI による形態学的所見では萎縮しか認められず、加齢による変化と鑑別するのが困難である。本研究では、脳機能と関連する局所脳血流量 (regional cerebral blood flow: rCBF) を、single photon emission CT (SPECT) を用いて測定し、加齢による物忘れと軽度の痴呆のアルツハイマー病の違いを、脳機能の面から明らかにすることを目的とした。

研究対象および方法

(1) 対象

対象は、1994 年 1 月から 1997 年 6 月までの間に、日本医科大学付属第一病院第 2 内科を受診した患者のうち次の様な 3 群とした。

加齢に伴う記憶障害患者 (age-associated memory impairment: AAMI 群) 9 例 (男性 5 例、女性 4 例、平均年齢 70.5 ± 6.1 歳)。これは次のような条件を満たす者とした (Table 1)。年齢 50 歳以上、記憶障害を主訴として自ら外来を受診しており、その内容は例えば、人名や物の置き場所が思い出せない、努力して習得した言葉や仕事が思い出せない、電話番号や郵便番号が思い出せないなどであった。神経学的には正常で、神経心理検査では、最近の記憶について、記憶テストの成績が若年成人で得られた平均値の 1 SD 以下という軽度の低下を認め、例えば Benton Visual Retention Test では 6 点以下とした。日常生活や社会生活に障害

はなく、DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of disorders. IVth ed) にて痴呆のないもの、頭部 MRI では年齢相応の萎縮があるが、他の異常は認めないものの、以上を満たすものとした。

早期 AD 群 (男性 2 例、女性 14 例、平均年齢 67.6 ± 7.5 歳) は、アルツハイマー病の日常生活動作機能 (activity of daily living: ADL) の障害の程度によって分類した Functional Assessment Staging of Dementia of the Alzheimer type (FAST)⁴ の stage 4 にあたる軽度の痴呆を呈している 16 例とした。

さらに頭痛やめまいを主訴として外来受診し、中枢神経疾患は否定され、記憶障害を認めない者で、年齢を対応させた正常老年者 20 例 (男性 6 例、女性 14 例、平均年齢 68.3 ± 6.7 歳) を対象とした。

各々の臨床データは Table 2 に示す。

(2) 方法

Iida ら⁵⁻⁹により開発された脳血流の定量法である、N-isopropyl-p- [¹²³I] iodoamphetamine (¹²³I-IMP) を用いた SPECT-ARG 法を用いて、以下のように施行した。核種の投与は IMP 222 MBq を右肘静脈より 1 分間持続注入し、採血は IMP 静注開始 10 分後に 1 回動脈採血し、そのうち 1 ml を正確に採取し、重量を測定後にウェルカウンターで全血放射能濃度の測定を行った。

SPECT の撮像は安静臥床閉眼状態にて静注開始 25 分後より 30 分間 1 回スキャン (中心撮像時刻 40 分) で行った。IMP ARG 法の rCBF の算出に使用する標準入力関数および局所分布容積 (distribution volume: Vd) は、あらかじめ正常ボランティアに dynamic study を施行して得られた値の平均値を用いた。

SPECT 装置は頭部専用リング型装置 HEADTOME SET 080 (島津製作所) を用いた。関心領域 (ROI) は、直径 13 mm の円形 ROI を前頭、頭頂、側頭、後頭葉の各皮質領域に設定し、左右の合計値の平均を各領域の値とした。左右の小脳半球には直径約 22 mm の円形 ROI を設定した。さらに側頭葉内側面の評価には、海馬が最大面積でとらえられている OM-30°のスライスにて ROI を設定した (Photo 1)。また、前頭、頭頂、側頭、後頭葉の各皮質、および側頭葉内側面の rCBF を、左右の小脳半球の平均値で割ったものを、各皮質の対小脳比とした。

AAMI 群に対しては、AAMI と診断後、初回 SPECT から約 1 年間隔で SPECT を施行し、可能な限り、同時に神経心理検査を施行した。

Table 2 Clinical data of subjects. Subjects are AAMI patients and AD patients. A significantly lower value is found in AD subjects for each neuropsychological examination.

	N	Age	IQ	WAIS-R VIQ	PIQ	Benton	RAVEN CPM	HDS-R	MMS	
AAMI	9	70.5	105.4	107.3	102.6	4.3	29.4	25.3	25.5	mean
		6.1	6.2	5.4	8.2	1.7	2.7	3.8	3.3	SD
AD	16	67.6*	73.2**	76.4**	72.2**	3.4	19.0*	17.4**	16.4**	mean
		7.5	6.8	7.8	8.8	0.5	7.8	6.2	4.0	SD

AAMI: Age-associated memory impairment, AD: Alzheimer's disease, WAIS-R: Wechsler adult intelligence scale-revised, Benton: Benton Visual Retention test, CPM: Corlud Progressive Matrices, HDS-R: Hasegawa Dementia Screening Scale-revised, MMS: Mini-Mental State * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (Mann-Whitney's U test)

Photo 1 MRI T₁ weighted image and CBF image (OM-30°). These images show the maximum area of hippocampus.

結 果

1. AAMI 群と AD 群の rCBF (定量値)

AD 群では、正常群と比較して、前頭、側頭、頭頂、後頭葉の各皮質、小脳の各領域で、rCBF は有意に低下していた(前頭葉皮質、小脳は $p<0.05$ 、側頭葉、頭頂葉皮質は $p<0.01$)。

AAMI 群では、各領域で、正常群と AD 群のほぼ中間の値を示したが、有意差は認められなかった。OM-30°のスライスで設定した側頭葉内側面での rCBF は、AD 群、AAMI 群ともに健常群に対し有意な低下を認めた ($p<0.01$) (Fig. 1)。

2. AAMI 群と AD 群の rCBF (対小脳比)

AD 群は、側頭葉、頭頂葉皮質において、健常群と比較し有意な低下を認めたが ($p<0.01$)、AAMI 群では

有意差はなく、側頭、頭頂葉皮質では、健常群と AD 群のほぼ中間の値を示した。OM-30°のスライスでの側頭葉内側面では、AD 群、AAMI 群と健常群の間には有意差は認められなかった (Fig. 2)。

3. AAMI 患者の rCBF の経時的変化

我々は 3 年間に渡り AAMI 患者の経過を追っており、経過観察期間が 1 年以上の患者に対しては、2 回以上の SPECT を施行した。

この間、9 例の AAMI 群中痴呆が認められるようになった者はいなかった。外来での診察時の問診や、神経心理検査などを総合すると、外来初診時の自覚的な記憶障害の訴え以外にほとんど新たな所見が増えない症例 ($n=7$) と、神経心理学的には異常な変化は認められていないが、記憶力の上で社会生活にやや適合していないエピソードが認められるようになった症例 ($n=2$) とがあり、それぞれの rCBF の経時的変化を比

Fig. 1 The regional cerebral blood flows in AAMI subjects and AD subjects. The absolute values were significantly lower in the frontal, parietal, temporal, occipital lobes and cerebellum for the AD subjects compared to the normal subjects. A significant decrease was also found in CBFs of the medial temporal for both AD and AAMI subjects compared to normal subjects.

Fig. 2 The cortico cerebellar ratio of AAMI subjects and AD subjects. The cortico-cerebellar ratio is significantly lower in medial temporal for the AD subjects compared to the normal subjects. Median values are observed in each region for the AAMI subjects, but no dominant values are found.

較検討した。経時的変化については、測定間の誤差の影響を少なくするため、対小脳比にて比較した。

記憶障害の訴えが初診時とほとんど変化がない

AAMI 患者の rCBF (対小脳比) と神経心理検査の経時的変化は、Table 3 に示した。7 例中観察期間が 1 年以上で、2 回以上 SPECT を施行している患者は 4 例

Table 3 The periodical changes of cortico-cerebellar ratio and neuropsychological examination of AAMI subjects whose claim is not changed.(n=7)

Case	%CBF	Frontal	Temporal	Parietal	Occipital	Medial temporal	WAIS-R			Benton	Raven CPM	HDS-R	MMS
							IQ	VIQ	PIQ				
1	1 st	0.68	0.75	0.80	0.84	0.70	109	115	101	7	31	18	22
	2 nd	0.80	0.85	0.84	0.89	0.79	109	116	99	6	34	23	27
2	1 st	0.93	0.93	0.96	0.83	0.76	96	102	90	4	27	25	28
	2 nd	0.93	0.90	0.93	0.81	0.74	98	108	86	4	30	22	24
3	1 st	1.05	0.91	0.94	0.85	0.82	104	108	100	5	29	29	26
4	1 st	1.01	0.92	0.98	1.06	0.76	115	110	119	6	29	28	28
5	1 st	0.92	0.89	0.96	0.99	0.79	111	114	105	3	29	28	29
	2 nd	0.99	0.90	0.95	0.90	0.79							
6	1 st	0.87	0.86	0.93	0.88	0.72	99	100	98	2	29	27	21
	2 nd	0.86	0.86	0.88	0.85	0.75	112	113	110	6	27	24	22
7	1 st	0.96	0.98	1.11	1.16	0.85	82	84	80	6	21	24	24

%CBF : %value to Cerebellum

Fig. 3 The value of medial temporal is low from the beginning showing the same value with the third SPECT of case 8

で、各々の症例で、神経心理検査に変化はなく、rCBF (対小脳比) は、ほぼ同様の値をとっていた。

一方、社会生活に不適合なエピソードが認められた 2 症例について以下に呈示する (症例 8, 9)。

症例 8 は、初回 SPECT 時 68 歳の男性で、神経心理検査は 3 回施行しており、各検査に変化はなく、痴呆も認めていない。社会生活に不適合なエピソードが認められるようになったのは、第 2 回と第 3 回の SPECT の間である。対小脳比の rCBF の変化は、第 3 回の SPECT で側頭葉内側面での低下が認められ、0.7 以下となっているが、その他の領域はほぼ同様の値を示した (Fig. 3)。

症例 9 は、初回 SPECT 時 75 歳の女性で、3 回の神経心理検査に変化はなく痴呆も認めていない。社会生活に不適合なエピソードが認められるようになったのは、第 3 回の SPECT 施行の頃である。対小脳比の rCBF は、ほぼ同様の値をとっているが、この症例では、最初から側頭葉内側面で血流が低下していることが特徴であった (Fig. 4)。

考 察

本研究の結果、側頭葉内側面での rCBF は、AD 群、AAMI 群ともに健常群に対し有意な低下を認めた。ま

Fig. 4 The value of medial temporal is low from the beginning showing the same value with the third SPECT of case 8

た、AAMI 患者の中で、社会生活に適合しないエピソードが認められるようになった症例では、側頭葉内側面での rCBF が低下した場合と、最初から側頭葉内側面だけが低値をとっていた場合があった。社会生活に支障をきたしたエピソードが認められ始めたことは、AAMI 患者の中には、今後 AD に進展する可能性のあるものが含まれていることが考えられるが、その確定にはさらに prospective な観察が必要である。そして、側頭葉内側面での rCBF の低下が顕著となる所見は、ごく早期のアルツハイマー病の特徴である可能性があると考えられる。

冒頭でも触れたように、AD のごく初期は、加齢による変化と同様、CT や MRI 上萎縮がほとんど認められず、両者の鑑別が難しい。AAMI の診断基準でも萎縮が年齢相応であると規定している。アルツハイマー病のような変性性痴呆性疾患では、脳の萎縮が進むにつれ、SPECT 上はどうしても partial volume effect の問題が生じ、stage が進行すると rCBF を過小評価してしまう可能性も否定しきれない。しかしながら、萎縮のほとんどみられない AAMI 患者においては partial volume effect を考慮する必要がなく、より早期のアルツハイマー病の診断という点では、CT、MRI に比べ SPECT は有用な検査であると考えられた。また、脳血流量および代謝諸量の測定法として、ポジトロン CT (PET) は最も優れた検査であるが、高価なサイクロンが必要であるため、より簡便な方法である ARG 法による SPECT はこうした観点からも有用と考えられた。

我々の結果のなかで、定量による 3 群の検定では、AD 群と AAMI 群が健常群に対し側頭葉内側面で有意差が生じたのに対し、対小脳比では 3 群間で有意差は認められなかった。これは AAMI 群の中の記憶力低下の目立つ症例などで小脳の rCBF 自体が健常群と比べて低下していた可能性もあり、痴呆性疾患についての対小脳比での検討には限界があると考えられ、ARG 法による定量が最も望ましい検査法と考えられる。

健常老年者の記憶力低下の概念は、1958 年 Kral¹⁰により提唱された“benign senescent forgetfulness”を始めとして痴呆の境界領域に関する種々の研究がなされている。AAMI という概念は 1986 年米国 National Institute of Mental Health Work Group (国立精神保健研究所) から「加齢に伴ってみられる記憶力減退で、疾患や診断名ではなく、生理的範囲であって、病的過程を伴わない状態」として提唱された。1988 年には Brayn and Callowsy¹¹が、AAMI はアルツハイマー病への継続過程だと報告したが、NIMH Work Group の AAMI の criteria ではそこまで言及していない。さらに罹患率に関する報告では、Australian study¹²では 34.9%、Kovisto らの報告¹³では 38.4%といずれも高く、AAMI は正常老年者から AD への移行過程というよりはむしろ、正常加齢の一現象と考えると結んでいる。一方、1996 年 Parnetti ら¹⁴は、MRI において AD と AAMI では正常と比し、海馬容積が有意に小さく、AAMI から AD は連続した病態で、AAMI は AD の初期の単一症状を示す時期であるという仮説を立てている。また、Soininenn ら¹⁵は、AAMI の MRI におけ

る海馬の体積は正常老年者に比し有意な低下はみられなかったが、右の海馬の体積および海馬体積の左右差の度合は Benton テストと相関関係にあり、微小な構造上の変化を示唆するものとしている。これが痴呆に進展するのかは経過を追う必要があるとしている。

このように、AAMI という概念に対する評価は大きく分かれている。確かに、AAMI の診断基準を用いると多くの高齢者が該当するとの批判¹⁶⁾があるのもっともと考えられる。

結果でも示したように、AAMI の経過を 3 年追ったところ徐々に社会生活に適応しないエピソードが増えていく症例とそうでない症例と大きく 2 つに分かれていく傾向にあり、AAMI の rCBF の SD の範囲が他の 2 群に比べ広いことも妥当と考えられる。したがって、AAMI は正常老年者と AD のごく初期が混在する category と考えられ、今後 AAMI 群の中から AD へ進展するものがいた場合には、正常のままとどまるものとの、2 群間で各皮質の脳血流量の有意差を検定することが必要であろう。

結 論

より早期のアルツハイマー病の診断を目的として ARG 法 SPECT を用いて、加齢に伴う記憶障害患者、早期アルツハイマー病、正常老年者の局所脳血流量を測定し、比較検討した。OM-30°のスライスでの側頭葉内側面における血流は、AD と加齢に伴う記憶障害患者で、有意に低下していた。3 年の経過の中で痴呆を認めたものはいないが、記憶力低下のエピソードが増える症例があり、それらの症例では、側頭葉内側面の血流の低下が認められた。

加齢に伴う記憶障害患者の中には、将来、アルツハイマー病に進展する可能性を有する者もいると推測され、prospective な観察が必要と考えられた。

本研究は、平成 8 年度厚生省長寿科学総合研究老年病分野（痴呆関係班）研究の補助を受けた。なお、本文の要旨は第 9 回日本脳循環代謝学会（1997 年 10 月）にて報告した。

文 献

1. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S: Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic and measures of clinical change-report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 1986; 4: 261—276.
2. Wechsler D: Wechsler adult intelligence scale manual. Psychological Corporation, 1955; New York.
3. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 162—171.
4. Reisberg B, Ferris SH, Anand R, Steinberg G: Functional Assessment staging of dementia of the Alzheimer type. *Ann NY Acad Sci* 1984; 435: 481—483.
5. Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, Uemura K: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 1994; 35: 2019—2030.
6. 撫中正博, 飯田秀博, 村上松太郎: N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine (¹²³I-IMP) と回転型ガンマカメラによる局所脳血流量定量法. *核医学* 1991; 29: 263—267.
7. 伊藤 浩, 飯田秀博, 村上松太郎, 三浦修一, 奥寺利男, 犬上 篤, 小川敏英, 畑澤 順, 藤田英明, 下瀬川恵久, 菅野 巖, 福田 寛, 上村和夫, Bloomfield PM: N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine (¹²³I-IMP) による簡便な局所脳血流量測定法の開発. *核医学* 1992; 29: 1193—1200.
8. 飯田秀博, 中澤真弓, 上村和夫: ¹²³I-IMP を用いた SPECT 1 回スキャンと 1 回採血による局所脳血流量の測定. *核医学* 1994; 32: 263—270.
9. 斎藤京子, 村田 啓, 丸野広大, 奥田逸子: N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine と SPECT を用いた ARG 法による局所脳血流量の検討. *核医学* 1995; 32: 405—412.
10. Kral VA: Neuro-psychiatric observation in an old people's home: Studies of memory dysfunction in senescence. *J Gerontol* 1958; 1334: 169—176.
11. Brayne C, Calloway P: Normal aging, impaired cognitive function and senile dementia of the Alzheimer's type: A continuum? *Lancet* 1988; 1: 1265—1267.
12. Lane F, Snowden J: Memory and dementia: A longitudinal survey of suburban elderly. In: Lovibond P, Wilson P, eds. *Clinical and abnormal psychology*. 1989: pp 365—376, Elsevier Amsterdam.
13. Koivisto K, Reinikainen KJ, Hanninen T, Vanhanen M, Helkala ML, Laakso M, Pyorala K, Riekkinen PJ: Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology* 1995; 45: 741—747.
14. Parnetti L, Lowenthal D, Prescitti O, Pelliccioli G, Palumbo R, Gobbi G, Chiarini P, Palumbo B, Tarducci R, Senin U: ¹H-MRS, MRI-Based Hippocampal volumetry, and ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. *JAGS* 1996; 44:

- 133—138.
15. Soininen HS, Partanen K, Pitkanen A, Vainio P, Hanninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Riekkinen PJ: Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subjects with age-associated memory impairment: Correlation to visual and verbal memory. *Neurology* 1994; 44: 1660—1668.
16. O'Brien JT, Levy R: Age associated memory impairment. *Br Med J [Clin Res]* 1992; 304: 5—6.

(受付: 1997 年 12 月 12 日)

(受理: 1997 年 12 月 29 日)