

アルツハイマー型痴呆患者における SPECT 脳血流所見の左右差についての研究

新潟大学脳研究所神経内科学教室（主任：辻 省次教授）

吉 村 菜穂子

Differences in lateral hemispheric asymmetries of
cerebral blood flow measured by SPECT in
dementia of Alzheimer type

Nahoko YOSHIMURA

*Department of Neurology,
Brain Research Institute, Niigata University
(Director: Prof. Syouji TSUJI)*

We studied 21 right-handed patients clinically diagnosed as dementia of Alzheimer type (8 men, 13 women; aged 53~85, mean 71.1 years). The average duration of symptoms was 2.7 years. Dementia ranged from mild to moderately severe. None had clinical or laboratory evidence of cerebro-vascular disease (Hachinski ischemic scores for all patients were 4 or below 4). All received the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), Mini-mental State Test (MMS) and Western Aphasia Battery (WAB, First Japanese edition, 1986). Regional cerebral blood flow was evaluated by single photon emission CT (SPECT) with ^{123}I -N-isopropyl-p-iodoamphetamine (^{123}I -IMP), using the Matsuda's quantitative method (Am. J. Physiol. Imaging 1: 186, 1986).

The subjects were divided into three groups on the basis of right-left hemispheric asymmetry of cerebral blood flow (left<right, n=6; right<left, n=3; left =right, N=12). General scores (MMS, T-IQ) were not correlated with asymmetry of cerebral blood flow. Verbal IQ in patients with predominant hypoperfusion of left temporal and parietal lobe were significantly lower than in other groups, while performance IQ and WAB constructive scores were lower in those with right hemispheric hypoperfusion ($p<0.05$).

We concluded that cerebral blood flow asymmetry detected by SPECT was related significantly to the deficit of language and constructive function in patients with dementia

Reprint requests to: Nahoko YOSHIMURA,
Department of Neurology, Takeda General
Hospital, Yamagacho 3-27, Aizuwakamatsu
City, Fukushima, 965, JAPAN.

別刷請求先:

〒965 福島県会津若松市山鹿町 3-27
竹田綜合病院神経内科 吉村菜穂子

of Alzheimer type.

Key words: dementia of Alzheimer type, cerebral blood flow, SPECT, WAB, constructive disorder

アルツハイマー型痴呆, 脳血流, SPECT, WAB, 構成障害

はじめに

痴呆性疾患における高次脳機能と脳代謝の対比についての研究はこれまでに特に positron emission tomography (PET) を用いてさかんにおこなわれている。Foster ら¹⁾ は13人のアルツハイマー病患者を臨床像から健忘群, 失語群, 失行群にわけて各群の PET の代謝率を比較して, 健忘群では左右差がなく, 失行群では右頭頂葉の代謝がより低いと報告した。これに対し Haxby ら²⁾ は軽症のアルツハイマー型痴呆患者 (dementia of the Alzheimer type; DAT) 10人を PET の所見から2群にわけて描画や WAIS の結果を比較し, 左半球の代謝

が低いものは言語機能がより障害され, 右半球の代謝が低い群は視覚空間認知機能がより低下していることを認めた。その後 PET に比べより高い普及率を示す single photon emission computed tomography (SPECT) を用いて同様の検討もいくつかおこなわれている³⁾⁻⁵⁾。

また, このように DAT で PET や SPECT により側頭・頭頂葉領域の血流や代謝のほぼ平行した低下が観察されることは, 痴呆の神経心理学的研究に利用されるのみならず痴呆性疾患の早期診断にも有用であると考えられており⁶⁾⁻⁸⁾, 今後ますます日常臨床上広く応用されていくものと推測される。

ところで我々の施設でも DAT の補助診断に SPECT

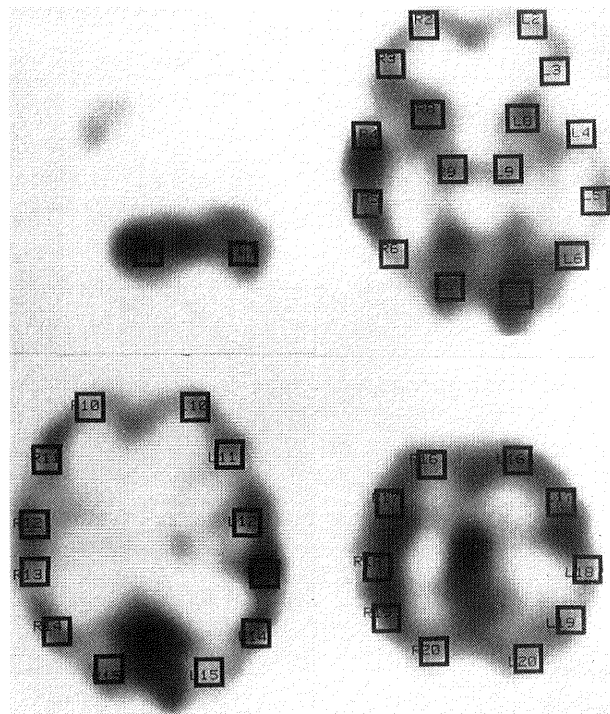


図1 SPECT と ROI の設定部位

各 ROI は 1: 小脳半球, 2・3・10・11・16・17: 前頭葉, 4・5・6: 側頭葉, 12・13・14・18・19・20: 頭頂葉, 7・15: 後頭葉, 8: 被殻, 9: 視床

を利用しているが、これらの脳血流所見に左右差を認めることがしばしばあり、今回その意義について臨床的な検討を試みた。なお本論文ではアルツハイマー病とアルツハイマー型老年痴呆を区別せずにまとめて DAT と称することをあらかじめおことわりしておく。

対 象 と 方 法

対象は右利きで軽度～中等度の痴呆を示した DAT 21名である。DAT の診断基準は、DSM-Ⅲ-R⁹⁾ に準じた。神経心理学的な検査を十分に施行しえないと判断された高度の痴呆患者は対象からはずしてある。このうち65才未満で発病したいわゆるアルツハイマー病患者は5名であった。

対象患者のうちわけは男8名、女13名、検査時の年齢は53～85才（平均年齢71.1歳）、平均罹病期間は2.7年であった。頭部 CT および MRI は正常か脳萎縮のみを認めること、Hachinski ischemic score は4点以下

であることから脳血管障害性痴呆を否定した。神経学的に他の変性疾患（Pick 病、進行性核上性麻痺、など）を疑われるものは除外し、一般血液生化学検査、甲状腺機能検査などに異常がないことは確認し、代謝性疾患などで痴呆を呈した症例を除外した。

これらの患者に ¹²³I-N-isopropyl-p-iodoamphetamine (¹²³I-IMP) を使用した SPECT を施行し、動脈採血法による局所脳血流量の定量的測定¹⁰⁾をおこなった。あらかじめ右肘部で 22G サーフロ針を用いて上腕動脈を確保し、IMP 静注と同時に動脈血の採血を開始した。SPECT 測定装置は回転型ガンマカメラ STARCAM 400 AC/T (General Electric 社製) を使用した。持続採血は5分間とし、得られた動脈血のオクタノール抽出によって抽出率Nを求めた。関心領域 (ROI) は図 1 のように OM ラインを基準として得られた4つのレベルの横断断層像上で左右20箇所に対称的に設定した。このうち前・側・頭頂葉皮質の局所脳血流の測定値を求め、側～

表 1 対象患者の全神経心理学的検査得点

	Sex	Age	MMS	WAB VII		WAB VIII					WAIS(-R)		
				R	L	total	描画	積木	計算	レーヴン	V	P	T
I	F	67	19/30	10/10	10/10	6.7/10	20/30	6/9	20/24	15/37	67	81	72
	M	84	18	10	10	8.6	25.5	9	24	27			
	F	72	16	9.7	9.7	7.2	19.5	7	20	25	70	84	75
	F	72	15	9.5	9.5	5.7	20	7	20	22	68	75	69
	M	83	14	9.8	9.8	6.7	20	8	22	17	67	87	72
	F	71	10	8.7	8.3	4.3	6.5	6	20	10	68	62	62
II	M	65	18	10	10	3.2	6	0	22	4	79	48	64
	F	69	15	8.3	8.3	2.1	5	0	12	4	92	46	71
	M	63	13	6.5	6.5	2.5	6	0	14	5	76		60
III	M	66	27	10	10	7.8	22	9	24	23	92	93	92
	F	66	26	9.8	9.8	9.1	29.5	9	24	28	96	81	88
	F	75	25	10	10	6.2	17	7	24	14	86	80	82
	F	53	23	9	9.8	8.8	26.5	7	24	30	67	72	66
	F	85	21	10	10	6.7	23	8	24	12	87	77	82
	F	66	21	10	10	6.4	16	7	24	17	78	81	78
	F	79	20	9.6	10	7.3	25	8	24	16	95	73	83
	M	80	19	9.7	9.7	4.3	11	2	20	10	69	74	69
	M	72	18	10	10	7.9	25	8	24	22			
	F	79	16	10	10	5.9	15.5	3	24	16	67	87	72
	M	67	16	9.8	10	7.6	23	9	24	20	53	67	57
	F	59	7	9.8	9	0.2	1	0	0	1	49		44

WAB VII: 行為の課題

WAB VIII: 構成の課題

頭頂葉の血流低下について左右差の有無で患者を以下の3群に分けた。すなわちⅠ群は左側優位に血流低下を認めたもの6名、Ⅱ群は右側優位に血流低下を認めたもの3名、Ⅲ群は明らかな左右差がなく両側で前頭葉に比し側～頭頂葉皮質の血流低下が認められたもの12名である。血流の左右差の判定は側・頭頂葉 ROI の何れかで10%以上の差のあるものとした。あらかじめ informed consent を得た正常健康人5人（男4，女1，平均年齢42.2才）で各 ROI の測定値の左右差を検討したところ、その平均値は $4.79 \pm 1.8\%$ で、正常人では10%をこえる差はないことを確認した。

患者の神経心理学的評価には Mini-mental State Test (MMS), Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), 日本語版 Western Aphasia Battery (WAB) を施行した。WAB については全項目を施行したが今回は課題Ⅶ（行為）と課題Ⅷ（構成）の結果についてのみ検討を加えた。3群間の統計学的有意差については Kruskal-Wallis 検定（ノンパラメトリック法）を用いて算定した。

結 果

結果を表 1, 2 に示す。各群は MMS や T-IQ に差は認められなかったが、V-IQ はⅠ群、P-IQ と WAB Ⅷ（構成課題）はⅡ群が他群に比し低くこれらは統計学的に5%の危険率で有意差が認められた。WAB Ⅷについてはさらに描画、積木、計算、レーヴン色彩マトリクス検査の各下位項目ごとに集計したが、計算以外の項目では同様にⅡ群が有意に低得点であった。WAB Ⅷ（行為課題）が各群で差がないことより、構成課題の低得点は運動失行の要素でなく純粋に構成障害を反映すると考えられた。

各群の MMS と WAB Ⅷ（構成課題）の描画・積木問題の得点分布をグラフに表わすと図 2 (a, b) のようになり、MMS の得点を対比させてもⅡ群では構成課題の得点が低いことが明らかであった。

着衣失行や地誌的失見当についても検討した（表 3）が、必ずしも SPECT 所見の左右差とは対応しなかった。

考 察

SPECT は PET に比べ簡便な検査法であり、血流と代謝がほぼ平行して動くような病態では精度も決して劣るものではない。しかし従来は PET に比べて血流の定量ができないという欠点があった。そのため脳血流低下の局在や左右差などを判定する場合客観性に欠けると考えられた。しかし最近は定性的な画像から定量的な

表 2 3群の神経心理学的検査の得点と rCBF のまとめ

	group I n = 6	group II n = 3	group III n = 12
MMS	15.3±3.2	15.3±2.5	19.9± 5.4
T-IQ	70.0±4.9	65.0±5.6	73.9±14.2
V-IQ	68.0±1.2*	82.3±8.5	76.3±16.5
P-IQ	77.8±9.9	47.0±1.4*	78.5± 7.6
WAB Ⅶ・R	9.6±0.5	8.3±1.8	9.8± 0.3
L	9.6±0.6	8.3±1.8	9.9± 0.3
Ⅷ	6.5±1.4	2.6±0.6*	6.5± 2.4
描画	18.6±6.3	5.7±0.6*	19.5± 7.9
積木	7.2±1.2	0 *	6.4± 3.0
計算	21.0±1.7	16.3±5.3	21.7± 6.9
レーヴン	15.2±9.4	4.3±0.6*	17.4± 8.0
rCBF・RF	51.5±5.8	48.4±6.1	46.5±12.3
(ml/100 g RT	48.6±7.5	42.8±5.4	44.6±11.0
/min) RP	47.0±8.1	33.8±8.6	42.9±11.0
LF	48.6±6.8	48.4±7.0	45.9±12.2
LT	44.8±8.7	44.8±6.6	43.8±11.5
LP	44.1±7.5	39.9±6.2	43.0±11.3

*: $p < 0.05$

表 3 その他の高次機能障害

	I	II	III
着衣失行	1/6	1/3	0/12
地誌的失見当	2	1	0

ものへ改良するいくつかの試みがなされており、我々も Matsuda ら¹⁰⁾の方法を用いて定量法での左右差の比較をおこなった。今回の我々の結果からは左側～頭頂葉優位の血流低下は V-IQ の低得点、右優位の血流低下は WAB Ⅷ（構成課題）の低得点とそれぞれ相関することが明らかになった。P-IQ についても統計学的有意差は認められたが、WAIS の P-IQ は純粋に右半球機能を反映しているかどうかには疑問があり、WAB Ⅷ（構成課題）での相関関係が信頼性があると考えた。また厳密には WAB Ⅷのうち描画と積木のみが純粋な構成課題であるため下位項目別にも検討を加えたが、同様の結果が得られた。以上から DAT の SPECT で左半球により著明に脳血流低下を認めた場合は言語機能の障害、右半球により著明に認めた場合は構成障害が痴呆症状の成立に関与していることが推察される。DAT の脳血流の左右差については、従前の研究³⁾⁵⁾¹¹⁾でも検討されてい

WAB（描画問題）

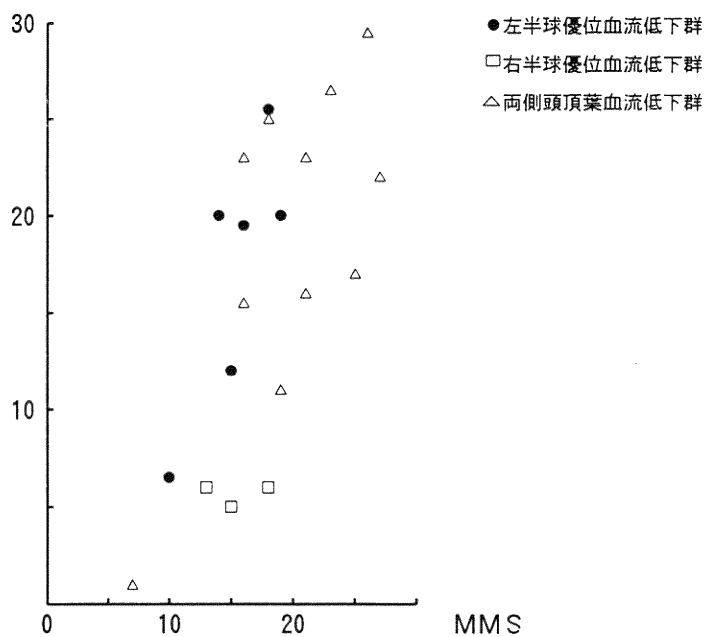


図 2-a WAB 課題Ⅶ中の描画問題の得点と MMS 得点の対比

WAB（積木問題）

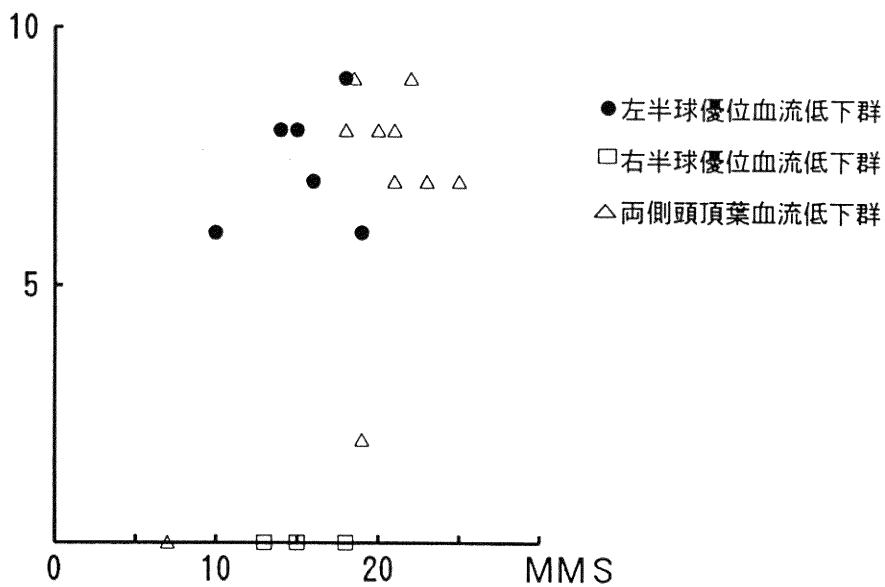


図 2-b 同じく積木問題の得点と MMS 得点の対比

るが、いずれも神経心理学的評価の方法論が不十分であり我々の研究はこれを補うものと思われる。Koss ら¹²⁾は65才未満に発症する初老期の DAT にのみ左右差と臨床症状の対比を認めたと述べているが、我々はこのような傾向は認めなかった。さらにこれまで蓄積されている多くの研究からは構成行為は両側頭頂葉の機能に関与していると考えられ、なかでも右半球の比重がより強いといわれている¹³⁾。DAT についてもこの原理があてはまると考えられた。なお今回の結果からは左右差なく血流が低下していた群はむしろ構成障害が軽かったがこれはこの群がやや軽症例に偏っていたためである可能性も否定できない。痴呆が重度な患者ほど脳血流の左右差はめだたなくなる⁶⁾¹⁴⁾が、十分な検査が施行できないため神経心理学的評価が困難であり各症例の経時的な変化の追跡は施行しなかった。

着衣失行や地誌の失認については右頭頂葉の優位性が証明されなかった。百瀬ら³⁾も左右差と症状は必ずしも1対1に対応しないことを指摘している。ただしここで留意しなければならないことは、脳血管障害や頭部外傷を対象にした研究に比べ、変性疾患を対象に検討する場合は画像でとらえられる病巣の意味づけはより慎重におこなわなければならないということである。「右頭頂葉の血流低下を優位に示す群」という定義は、正常群に対し両側の頭頂葉機能が低下しながらなおかつ右が優位である、ということを意味し、脳血管障害のような比較的単一の病巣分布とは区別される病態と考えられる。これらの症候と脳機能の局在についてはなお症例を積み重ねて検討する必要があると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜わりました辻省次教授に心から深謝いたします。また直接御指導いただきました新潟大学脳研究所神経内科相馬芳明講師、脳血流測定法について御指導いただいた竹田綜合病院内科二瓶忠精先生、SPECT を施行していただいた同院放射線科主任技師本田勝敏さん、神経心理学的検査を施行していただきました言語科の言語療法士の皆さんに御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Foster, N.L., Chase, T.N., Fedio, P., Patronas, N.J., Brooks, R.A. and Di Chiro, G.: Alzheimer's disease: Focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology*, **33**: 961~965, 1983.
- 2) Haxby, J.V., Duara, R., Grady, C.L., Cutler, N.R. and Rapoport, S.I.: Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **5**: 193~200, 1985.
- 3) 百瀬敏光, 岩田 誠, 小坂 昇, 坂東充秋, 岩坪 威, 国本雅也, 相沢仁志, 清水輝夫, 飯尾正宏: N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine (I-¹²³IMP) SPECT からみた Alzheimer 病の変性過程. *老年精医*, **5**: 397~403, 1988.
- 4) 百瀬敏光, 西川潤一, 小坂 昇, 大嶽 達, 渡辺俊明, 吉川宏起, 飯尾正宏: N-isopropyl p-[I-123] iodoamphetamine SPECT によるアルツハイマー病患者の脳血流に関する研究. *核医*, **26**: 1177~1192, 1989.
- 5) Ohnishi, T., Hoshi, H., Nagamachi, S., Jinnouchi, S., Futami, S., Watanabe, K. and Mitsuya, Y.: Regional cerebral blood flow study with ¹²³I-IMP in patients with degenerative dementia. *Am. J. Neuroradiol.*, **12**: 513~520, 1991.
- 6) Duara, R., Grady, C., Haxby, J., Sundaram, M., Cutler, N.R., Heston, L., Moore, A., Schlageter, N., Larson, S., Rapoport, S.I.: Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology*, **36**: 879~887, 1986.
- 7) Jagust, W.J., Budinger, T.F., Reed, B.R.: The diagnosis of dementia with single photon emission computed tomography. *Arch. Neurol.*, **44**: 258~262, 1987.
- 8) Sharp, P., Gemmell, H., Cherryman, G., Besson, J., Crawford, J. and Smith, F.: Application of iodine-123-labeled isopropylamphetamine imaging to the study of dementia. *J. Nucl. Med.*, **27**: 761~768, 1986.
- 9) 高橋三郎訳: DSM-III-R. 精神障害の診断・統計マニュアル, 第1版, 医学書院, 東京, 1988, p. 112.
- 10) Matsuda, H., Seki, H., Sumiya, H.: Quantitative cerebral blood flow measurements using N-isopropyl-(Iodine 123)p-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography with rotating gammacamera. *Am. J. Physiol. Imaging*, **1**: 186~194, 1986.

- 11) 新井久之, 羽生春夫, 小林康孝, 羽田野展由, 勝沼英宇, 鈴木孝成, 網野三郎: アルツハイマー型老年痴呆における局所脳循環の左右差について—¹²³I-IMP SPECT による検討—. 核医, 27: 1401~1410, 1990.
- 12) Koss, E., Friedland, R.P., Ober, B.A., Jagust, W.J.: Differences in lateral hemispheric asymmetries of glucose utilization between early- and late-onset Alzheimer-type dementia. Am. J. Psychiatry, 142: 638~640, 1985.
- 13) Benson, D.F. and Barton, M.I.: Disturbances in constructional ability. Cortex, 6: 19~46, 1970.
- 14) Dekosky, S.T., Shih, W., Schmitt, F.A., Coupal, J., Kirkpatrick, C.: Assessing utility of single photon emission computed tomography (SPECT) scan in Alzheimer disease: Correlation with cognitive severity. Alzheimer. Dis. Assoc. Disord., 4: 14~23, 1990.

(平成5年8月18日受付)