

加齢による仮現運動視の脳誘発磁界の変化 —パーキンソン病における検討—

山田孝子(国立療養所中部病院 神経内科)

仮現運動視覚刺激に対する運動視関連誘発磁界についてパーキンソン病における影響を、脳磁図を用いて検討した。パーキンソン病 6 名及び age-matched の健常高齢者 8 名を対象に、誘発磁界を測定した。視覚刺激後刺激対側に、頂点潜時 160~210 ms の磁界成分 160mM が被検者全員で記録された。両群間で 160mM の頂点潜時に有意な差は認められなかった。160mM 電源は、刺激対側の後頭頭頂葉で、ヒト運動視中枢と考えられている MT/V5 野近傍に推定された。痴呆のない運動障害が中等度のパーキンソン病では、運動視中枢までのレベルでの障害はないことが示唆された。

キーワード: 脳磁図、仮現運動視、加齢変化、視覚誘発磁界、パーキンソン病

A. 研究目的

仮現運動は図形をいったんある位置に提示し、瞬間的に別の場所に再提示したときに、あたかもその図形がスムーズに動いたように知覚される動きである。仮現運動が real motion と同じメカニズムで知覚されるのかどうかは長い間議論されてきた。最近の心理学的研究ではサルの middle temporal area(MT/V5 野)で real motion にも仮現運動にも同じように反応することが示された。

平成 11 年度の本班研究でわれわれは、ヒトの仮現運動に対する視覚知覚の加齢変化について脳磁図を用い報告した。視覚刺激後 160 ms 前後で脳誘発磁界が記録され、発生源は右後頭葉外側のヒト運動視中枢と考えられる部位の近傍に推定され、頂点潜時の延長が年齢と正の相関を示した。

パーキンソン病患者では運動視機能の障害が報告されている。しかし、網膜から大脳皮質に至るどのレベルで障害が生じているかは十分には解明されていない。今回われわれはパー

キンソン病患者の運動視機能を、仮現運動によって誘発される脳磁界を測定し、age-matched の健常高齢者と比較することで検討した。

B. 研究方式

対象は、パーキンソン病 6 名(平均年齢±SD: 67.8±10.6 歳, 男 3:女 3)と age-matched の健常高齢者 8 名(66.0±9.9 歳, 男 2:女 6)である。パーキンソン病患者は、Hoehn & Yahr の重症度が stage III で、痴呆は認められていない。被検者は全員が右利きであり、検査前に視力検査を施行し、両眼視力で裸眼もしくは矯正視力 1.0 以上とした。検査の前にその内容、安全性について被検者に説明し、文書で承諾を得た。

刺激方法は Kaneoke の方法(NeuroReport 1997)に準じた。眼前約 140 cm にスクリーンを置き、視界の中心に固視点をおいて、検査中は固視点を凝視するよう指示した。刺激は固視点から左 1 度と 1.5 度の位置に線分を交互に表示し、あたかも 2 本の線分が動いている感覚が現

れているような課題を行った。記録の収集は Bti 社製 74 チャンネルデュアルヘッド脳磁計を用い、センサーをそれぞれ両側後頭側頭部にあてて側臥位の状態で記録した。サンプリング周波数を 520.8 Hz、分析時間をトリガー前 100 ms から後 400 ms とし、刺激に対する反応を 400 回平均加算した(図 1)。

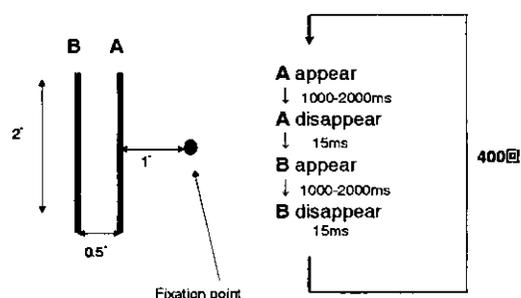


図 1. 仮現運動刺激のシェーマ

電源位置は single ECD(等価電流双極子) model を用いて計算し、得られた ECD の座標をそれぞれの被検者の頭部 MRI に重ね合わせて電源の局在推定を行った。

C. 研究結果

仮現運動視覚刺激後、健常高齢者では 160 ~217 ms、パーキンソン病では 185~206 ms の頂点潜時で誘発磁界成分 160mM が刺激対側センサーから得られた。図 2 に両群の代表波形を示す。

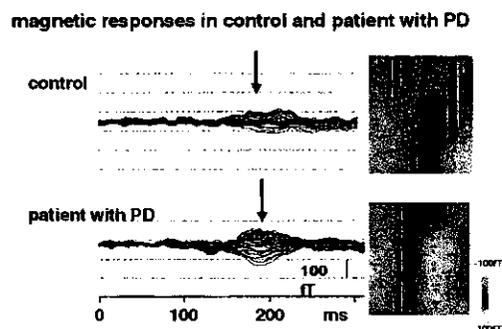


図 2. 高齢者とパーキンソン病における運動視覚刺激に対する誘発磁界(160mM)

両群における 160mM の推定電源は、ともに single dipole pattern をとり、刺激対側の後頭頭頂葉のヒト運動視中枢と考えられている MT/V5 野近傍に推定された(図 3)。

ECD location of magnetic responses

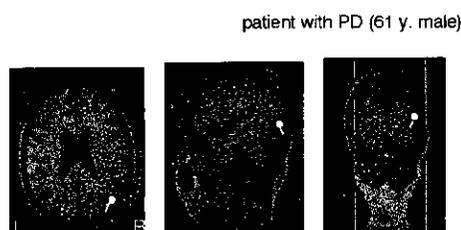


図 3. 高齢者とパーキンソン病における 160mM の推定電源(ECD)

160mM の頂点潜時は健常高齢者では 189.2 ± 18.1 ms、パーキンソン病では 194.2 ± 7.9 ms であり、両群で有意な差は認められなかった(図 4)。160mM の振幅は両群とも個人差が著しかった。

Peak latencies of magnetic responses in controls and patients with PD

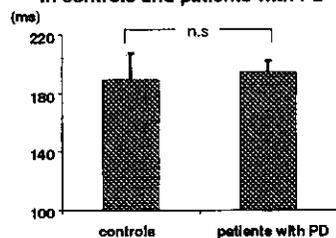


図 4. 高齢者とパーキンソン病における 160mM の頂点潜時の比較

D. 考察

仮現運動に対する視覚誘発磁界において、運動障害が中等度で痴呆のないパーキンソン病では age-matched の健常高齢者と比べ頂点潜時に有意な差は認められなかった。

第一次視覚野に伝達された視覚情報は、その後、紡錘状回から下部側頭葉に向かう腹側経路(主に形態や色彩を認知)と、MT/V5 野か

ら頭頂連合野に向かう背側経路(主に動きや空間を認知)の大きく 2 つの視覚経路に伝達される。MT/V5 野は運動知覚の中枢と考えられている。仮現運動は運動視の一つと考えられ、背側経路を経由する視知覚である。初期のパーキンソン病では、視覚認知過程の中で運動視の系が選択的に障害されるとの報告がみられる。また、パーキンソン病において、視覚電気生理学的異常とレボドパ欠損との関連を指摘する報告もある。今後研究を進めるにあたり、パーキンソン病の重症度や薬物の影響について症例の蓄積が必要と思われた。今回、パーキンソン病では仮現運動視に対する運動視関連磁界反応に異常を見いだせず、運動視中枢までのレベルで異常は示されなかった。

E. 結論

仮現運動視刺激に対する脳誘発磁界をパーキンソン病で測定し age-matched の健常高齢者と比較した。痴呆のない運動障害が中等度のパーキンソン病では、仮現運動に対する視知覚について、運動視中枢までのレベルでの障害はないことが示唆された。

F. 共同研究者

国立療養所中部病院神経内科

鷺見幸彦、加知輝彦

国立療養所国立療養所中部病院脳神経外科

文堂昌彦

長寿医療研究センター生体機能研究部

中村昭範、加藤隆司、伊藤健吾

名古屋大学医学部神経内科

堀部賢太郎

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Nakamura A, Yamada T, Abe Y, Horibe K, Kato T, Kachi T, Ito K et al:

Age-related changes in brain neuromagnetic responses to face perception in humans. *Neuroscience Letters*, 312: 13-16, 2001.

2. 学会発表

- ① 山田孝子, 中村昭範, 堀部賢太郎, 文堂昌彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 柳澤信夫: 聴覚中間潜時誘発磁界の加齢変化機序の検討. 第 42 回日本神経学会総会: 2001, 5 月, 東京.

- ① 山田孝子, 文堂昌彦, 中村昭範, 堀部賢太郎, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾: パーキンソン病における仮現運動視の誘発脳磁図. 第 31 回日本臨床神経生理学会学術大会: 2001, 11 月, 東京.

- ② 鷺見幸彦, 中村昭範, 山田孝子, 堀部賢太郎, 文堂昌彦, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾: 顔認知関連誘発磁界に対する反復刺激の影響. 第 31 回日本臨床神経生理学会学術大会: 2001, 11 月, 東京.

- ③ 文堂昌彦, 中村昭範, 山田孝子, 堀部賢太郎, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾ほか: 刺激 Eccentricity が運動視関連脳磁場反応へ及ぼす影響. 第 31 回日本臨床神経生理学会学術大会: 2001, 11 月, 東京.

- ④ 堀部賢太郎, 祖父江元, 中村昭範, 山田孝子, 文堂昌彦, 鷺見幸彦, 加知輝彦: 音自動弁別過程への刺激シーケンス記憶の影響. 第 31 回日本臨床神経生理学会学術大会: 2001, 11 月, 東京.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

脳形態の加齢—MRIによる画像統計解析

分担研究者 福田 寛 東北大学加齢医学研究所教授

研究要旨

脳 MRI 画像を 1200 例収集し、このうち MRI 画像所見が正常であった約 800 例について画像統計解析を行った。脳全体の灰白質の容積は加齢とともに直線的に減少していた。一方、白質の容積は加齢とともに殆ど変化がなかった。脳局所の灰白質減少と、高血圧などの動脈硬化危険因子との相関を検討したところ、年齢以外では、収縮期血圧、飲酒、喫煙が有意の相関を示した。

A. 研究目的

健全な脳の形態情報や機能情報をデータベース化する必要性は、脳科学会のみならず自然科学会全般や情報科学会などからたびたび指摘されてきた。しかし、遺伝子情報のデータベース化が世界的規模で進められているのに対して、大規模な脳形態・機能情報のデータベース化は、これまで行われていない。脳形態・機能画像を収集し、さらにこれらの脳画像を解析することにより脳科学に寄与するデータを創出することをめざした。

B. 研究方法

通信放送機構の別プロジェクトにより、加齢医学研究所、金属材料研究所、学際センターに健常人 1200 例の脳 MRI 画像を集積した。これらの被験者の年齢、性、血圧、疾患の有無などの属性情報を合わせて取得しデータベースへの登録を行った。このデータベースは若年者から高齢者まで幅広い世代の健常人脳 MRI データを含む。以下の手順で画像解析を行った（図—1）。

- (1) 年齢・性別の平均的脳画像の作成。
- (2) 頭 MRI 画像の脳以外の部分を取り除き、次に信号強度分布から灰白質、白質、脳脊髄液腔を区分した（segmentation）。
- (3) 灰白質、白質の容積をそれぞれ計測して加齢に伴う容積の変化を計測した。
- (4) 画像統計解析により、全脳灰白質の減少と相関する被験者背景因子を求めた。また、この

因子と相関して灰白質が減少する脳局所部位を同定した。

（倫理面への配慮）

本研究計画を倫理委員会に提出して承認を得た。また、被験者に研究目的、内容、有害事象等を説明した後、書面による同意書を得た。

C. 研究結果

(1) 年齢・性別の平均的脳 MRI 画像を作成した。この画像は、脳科学の貴重なデータベースであるのみならず、痴呆、パーキンソン病、老年期うつ病など加齢にともなう脳疾患の診断を行うための正常データベースとして極めて価値が高い。(2) 加齢に伴って灰白質はほぼ直線的に減少した（図—2）。一方、白質は加齢に伴う減少はなく一定であった（図—3）。従来 X 線 CT などの計測されていた脳全体の容積は、40~50 歳まで減少しないとされていたが、灰白質は 20 歳代から直線的に減少することを初めて示した。

(3) 灰白質の減少と有意に相関した因子は、年齢、高血圧であった。男性ではこれに飲酒が加わり、女性では喫煙が関係していた。

(4) 血圧の上昇と相関して灰白質が減少する部位は前頭葉、頭頂葉を中心に分布するが、多くはいわゆる分水嶺に相当する部位であった（図—4）。

D. 考察

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

これまでのX線CTを用いた脳萎縮の計測結果では、40歳代までは脳容積が一定で、それ以降減少に転じるという報告が多く、灰白質が20歳代から直線的に減少するという今回のデータとは一致しない。MRが脳表灰白質の減少を鋭敏に捉えた結果なのか、画像解析上のなんらかのバイアスが原因なのか、今後検討を重ねる必要がある。また、高血圧が灰白質減少の危険因子であることは、従来からの報告と一致しており、納得できるデータである。これらの危険因子と灰白質減少に相関があった特定の脳部位が、脳血流動態や生理機能とどう結びつくか、今後の検討課題である。健常人の脳MRI画像をこれ程大量に収集した試みは、我が国では例がなく極めて価値が高い。また、国際的には米国、カナダ、ドイツ等数カ国からなる世界的脳画像データベースプロジェクトであるICBM (International Consortium for Brain Mapping)に属して共同研究を行っている。

E. 結論

加齢に伴って灰白質は直線的に減少する。この減少と有意の相関があった動脈硬化危険因子は高血圧であった。

F. 健康危険情報

MRI撮像時に金属顔料を含むアイシャドウなどをつけたままの被験者が熱感を感じたことがあった。以後、そのような可能性がある化粧品は撮像時に落とすようにした。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shida K, Kawazoe Y, Kumekawa K, et al. Construction of a large scale 3D image database of human brain. 情報知識学会誌.10(2):2-11, 2000.
- 2) Kawashima R, Hatano G, Oizumi K, et al. Different neural systems for recognizing plants, animals and artifacts. Brain Research Bulletin 54(3):313-317, 2001

3) Sugiura M, Kawashima R, Nakamura K, et al. Activation reduction in anterior temporal cortices during repeated recognition of faces of personal acquaintances. NeuroImage 13: 877-890, 2001.

4) Zilles K, Kawashima K, Dabringhaus A, Fukuda H and Schormann T. Hemispheric shape of European and Japanese brain:3-D MRI analysis of intersubject variability, ethnical and gender differences. NeuroImage 13:262-271, 2001

5) Sugiura M, Kawashima R, Takahashi T, et al. Different distribution of the activated areas in the dorsal premotor cortex during visual and auditory reaction time tasks. NeuroImage.14:1168-1174, 2001

15)三浦直樹、渡部彰一郎、志田和人他。重ね合わせ変形による標準脳断面画像作成。電気学会論文誌C,121(10)1593-1598, 2001.

2. 学会発表

1) Taki Y, Kawashima R, Goto R, et al. What factor accelerates shrinkage of gray matter in human brain-volumetric study of MR images. 7th International Symposium on Functional Mapping of the Human Brain. June, 2001, Brighton, UK.

2) Sugiura M, Kawashima R, Watanabe J, et al. Different functional roles of human frontal and parietal cortices in memory-guided saccade: an event-related fMRI study. 7th International Symposium on Functional Mapping of the Human Brain. June, 2001, Brighton, UK.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

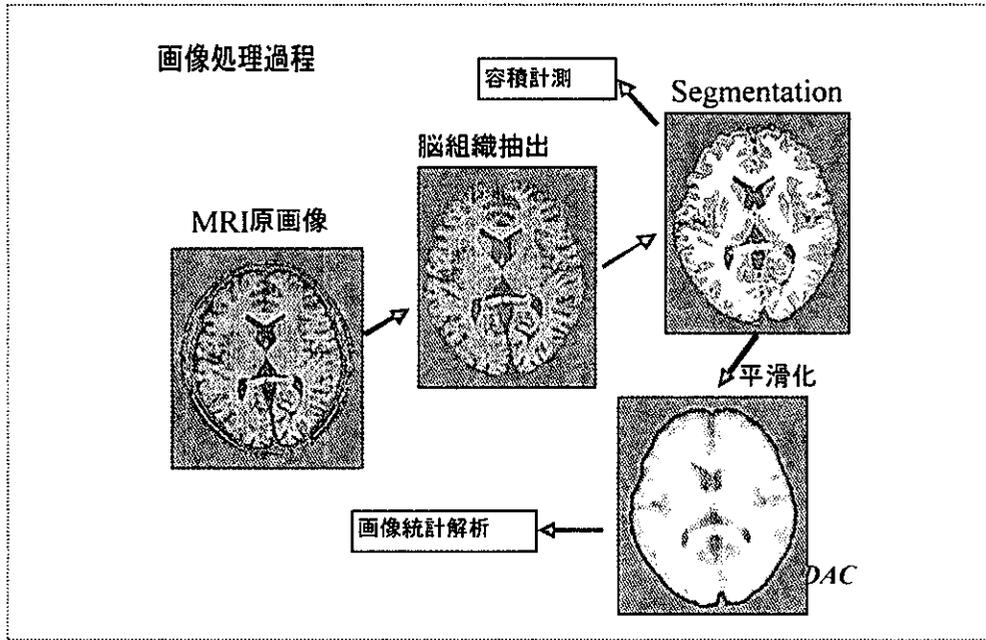
なし。

2. 実用新案登録

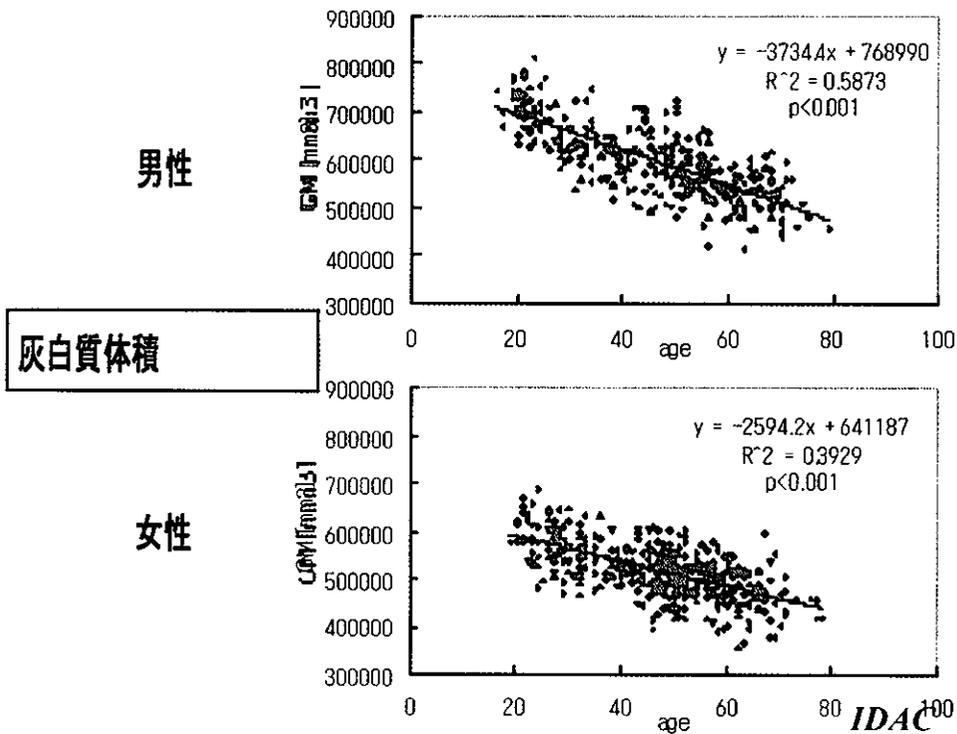
なし。

3. その他

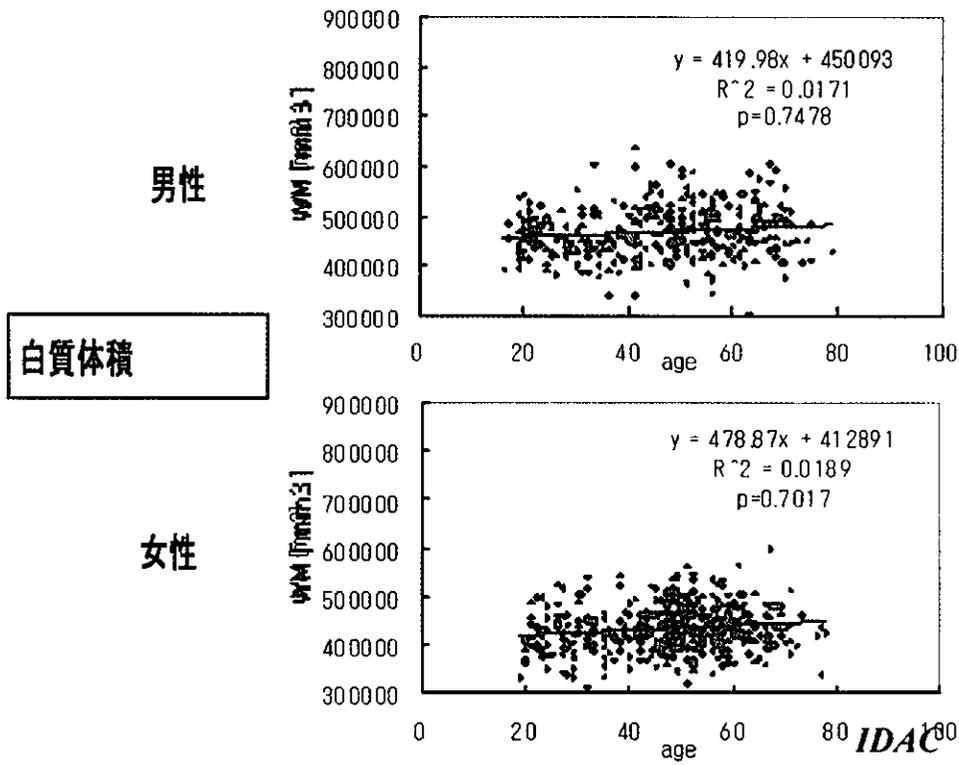
なし



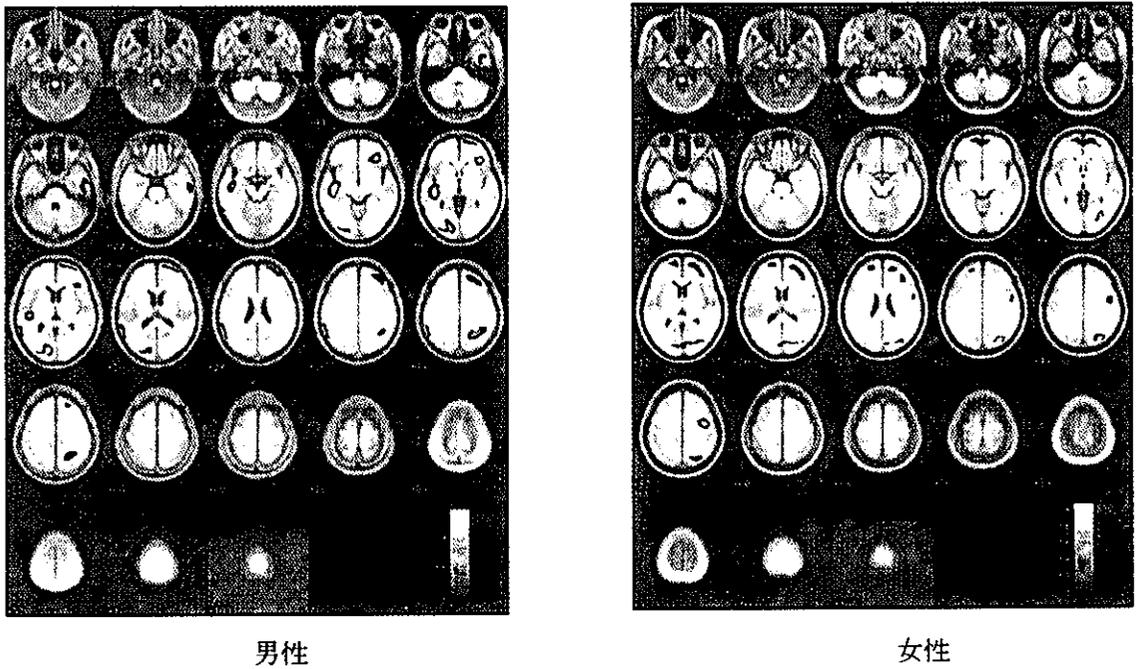
図—1 MRI 画像解析の方法



図—2 加齢と灰白質容積との関係
加齢とともに灰白質容積が直線的に減少している。



図—3 加齢と灰白質容積との関係
加齢による白質容積の変化は殆どない。



図—4 収縮期血圧の上昇とともに灰白質が減少する部位

記憶・注意の加齢に伴う機能低下の神経機序に関する PET を用いた研究

分担研究者 小嶋祥三 京都大学霊長類研究所長・認知学習分野教授

研究要旨 高齢者における記憶低下の神経機序を理解する為の基礎データとして、顔と声に関する認識・記憶課題を遂行中の局所脳血流量を PET を用いて計測し、記憶の責任領域の検討を引き続き試みた。また、サルをモデル動物として老化における認知機能低下の特徴を行動学的に検討した。その結果、老齡ザルにおける認知機能低下はおもに前頭葉の機能低下として解釈が可能であると考えられる結果を得た。

A. 研究目的

日常生活において多くの高齢者が記憶力の低下を感じている。本研究の目的は記憶を担う脳領域を同定し、記憶の神経機序を明らかにすることで高齢者の記憶力の低下を予防する方法に提言することである。本年度は前年度に引き続き顔の記憶と声の記憶に関して研究を行なった。また、今後の侵襲的な神経科学的手法の応用も視野に入れ、サル（ニホンザル）をモデル動物として、老化に伴う認知機能低下の特徴を検討した。以下に各々の結果を分けて記載する。

- ヒトの PET 研究 -

B. 研究方法

顔課題：テスト課題には、良く知っている人の顔から知らない人の顔を弁別する課題を用いた。顔の既知・未知弁別課題では、被験者は次々と提示される顔が既知のものか未知のものかを答えることを求められた。既知の顔には被験者の友だちや同僚といった日常的に出会う人の顔を用いた。対照課題として、顔の向きを弁別する課題を用いた。この顔の向き弁別課題では提示される顔が右を向いているのか左を向いているのかを答えることが求められた。用いた顔はすべて被験者にと

って未知の顔であった。この課題では「顔である」という知覚は必要であるが、「誰々の顔」という記憶に基づく認識を必要としない。この課題では記憶の系は賦活しないが、顔の知覚に関与する脳の活動は捕らえられると考えた。さらに、もう一つの対照課題としてスクランブルした顔画像の四隅の一つにつけた点の位置を弁別する課題を用いた。この課題では、「顔である」という知覚自体がない。しかし、顔を構成する要素（全体の明るさ・色み・局所的なテクスチャーや輪郭）などは顔とマッチしている視覚刺激である。そのため、顔の知覚や認識に必要な視覚の要素の分析に関与する脳の活動は捕らえられると考えた。

声課題：テスト課題には、良く知っている人の声から知らない人の声を弁別する課題を用いた。刺激として7つの文章をさまざまな人に読み上げてもらった声を録音して用いた。声の既知・未知弁別課題では、被験者は次々と提示される声が既知のものか未知のものかを答えることを求められた。既知の声には被験者の友だちや同僚といった日常的に出会う人の声を用いた。未知の声は被験者が会ったことのない人の声を用いた。対照課題として、自分自信の声を弁別する課題を用いた。用いた声は被験者自信の声と未知の人の声であ

った。この課題では声の調子（高さやイントネーションなど）から話者を弁別することは既知・未知弁別課題と同じである。しかし、「誰々の声」という記憶に基づく認識を必要としない。自分の声も日常聞いているが、直接聞こえる声と録音した声はことなるため記憶の系をそれほど賦活しないと考えた。さらに、もう一つの対照課題として文書の始まりが母音か子音かを弁別する課題を用いた。この課題では、「あ (A) けまして・・・」という始まりなら母音、「く (Ku) わしくは・・・」なら子音と答える。話者を弁別することは必要としないが、聴覚刺激（声）の特性は顔とマッチしている視覚刺激である。そのため、声の認識に必要な聴覚の要素の分析に関与する脳の活動は捕らえられると考えた。

測定方法：健常な右利きの20代男性7人が被験者として各課題を遂行した。被験者はベッドに横になり、手足や頭を動かさない状態で課題をおこなった。顔課題では、コンピュータで制御された画像刺激を Face mounted-display を通して被験者に提示した。声課題では、コンピュータで制御された音声刺激をステレオイヤホンを通して被験者に提示した。各課題で眼球の動きに差があるか否かを眼電図から評価した。

（倫理面への配慮）

口頭と書面で実験の目的と内容および安全性に関する説明を行い、被験者全員から書面にて同意を得た。

C. 研究結果と考察

顔課題の結果：顔を用いた二つの課題では共通して右紡錘状回 / 下側頭回（right fusiform/inferior temporal gyri）が活動していた。右の側頭極は記憶を必要とする既知・未知

弁別課題で特異的に活動を示した。

声課題の結果：声の既知・未知課題で対照課題と比較して強い活動を示した領域は、左の前頭葉（frontal pole）、右の側頭葉（temporal pole, entorhinal cortex）、および左の頭頂葉（precuneus）に見られた。これらの領域のうち、左前頭極と右側頭極は被験者の認識の回数と活動の大きさに弱いながらも相関が見られた。

考察：これまでの神経心理学的報告から、側頭極は個人の記憶（personal memory）に関与していることが示唆されてきた。今回の PET 研究の結果は健常者において、顔や声といった記憶が側頭極の機能に基づくことを示した。今回の記憶の内容は「顔」や「声」といった言語に関係のないものであった。左半球ではなく右半球の側頭極が賦活したことは用いた刺激が非言語的なものであったことを反映していると考えられる。また、前頭葉も個人の記憶に関与している可能性が示唆された。これらの結果は2編の論文 (Nakamura et al. *Neuropsychologia*, 2001; Sugiura et al. *NeuroImage*, 2001) に公表し、それらを取りまとめて発表した (Nakamura and Kawashima, in press)。

－ 老齡ザルの行動研究－

B. 研究方法

課題：テスト課題には、以下の課題を用いた。

<学習セット形成課題>

一対の物体（一方の下にエサが隠されていて、そちらの物体を動かすことによってそのエサを得ることができる。他方の物体の下にはなにも隠されていない）を成績に関係なく6試行提示し、次の対に移る。全部で400対の物体（問題）を提示した。この課題では抽象的なルールの理解が求められる。適切なルールとは、物体に関する win-stay-loose-shift である。ルールを獲得した

か否かは、各対の2回目の提示に対する成績で解る。

<Go/No Go 継時弁別課題>

各試行で一对の物体の一方のみが提示される。あらかじめ一方を正刺激、他方を負刺激と実験者が決めておく。サルは、提示された物体が正刺激なら5秒以内に反応することを求められ、負刺激なら5秒間反応を抑制することが求められる。全部で十対の物体（問題）を調べた。

<連続物体弁別逆転課題>

一对の物体のみが提示される。一方が正、他方が負である。この条件で学習が成立すると、正負の関係を逆転する。この逆転を15回繰り返した。

<連続位置弁別逆転課題>

左右に同じ物体が提示される。左右の場所どちらか一方が正、他方が負である。この条件で学習が成立すると、正負の関係を逆転する。この逆転を15回繰り返した。

(倫理面への配慮)

京都大学霊長類研究所のガイドラインとアメリカ合衆国NRCのガイドラインに従い実験をおこなった。

C. 研究結果と考察

学習セット形成課題の結果：老齢ザルでは学習のルールが獲得されにくかった。Lose-shift が特に難しかった。前頭葉の機能低下が示唆される。

Go/No Go 継時弁別課題の結果：老若の差が認められたのは、十対のうち最初の二対のみであった。負刺激を変えるテストでは大きな差が認められた。老齢ザルは、変動する環境から大きな妨害効果を受けることがわかった。

連続物体弁別逆転課題の結果：老齢ザルは、前頭葉切除ザルと似た誤反応のパターンを示した。刺激・反応と正誤の結びつけが困難であったと考え

られた。

連続位置弁別逆転課題の結果：老齢ザルは逆転課題で成績の低下を示した。位置と報酬との結びつきを成立させることの困難さにあるということが示唆された。

考察：これらの結果を総合的に判断すると、老齢ザルには正誤結果（特に誤）が刺激の選択反応に反映され難い、抽象的なルールを見出すことが難しく外部刺激に依存しやすい、したがって外部刺激の変化に弱い、しかし保続傾向はあまり強くない、といった特徴があると考えられる。これらの老齢ザルの認知機能の加齢変化は、前頭前野腹側部（特に内側部）の変化によるものと推定された。これらの結果は2編の論文として発表した（Itoh et al. Behavioral Neuroscience, 2001; Tsuchida et al. Behavioural Brain Research, 2002）。

D. 結論

健常男性が記憶に基づき（照し合わせ）顔や声の既知・未知弁別を行なうときには右側頭極が活動することが分かった。右側頭極は、顔や声といった非言語的な情報の記憶に関与していると考えられる。また、加齢に伴う認知機能の変化をサルをモデル動物として検討した。その結果、老齢ザルの認知機能の加齢変化は、前頭前野腹側部（特に内側部）の変化によるものと推定された。

E.

1. 論文発表

Itoh, K., Izumi, A., and Kojima, S. Object discrimination learning in aged Japanese monkeys. *Behavioral Neuroscience*, 2001, 115: 259-270.

Nakamura, A., Yamada, T., Abe, Y., Nakamura,

- K., Sato, N., Horibe, K., Kato, T., Kachi, T., and Ito, K. Age-related changes in neuromagnetic responses to face perception in humans. *Neuroscience Letters*, 2001, 312: 13-16.
- Nakamura, K. Perseverative errors in object discrimination learning by aged Japanese monkeys. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2001, 27: 345-353.
- Nakamura, K. and Kawashima, R. Temporal pole and memory. *Proceedings of International Symposium "Frontiers of Human Memory"*, Tohoku University Press, in press.
- Nakamura, K., Kawashima, R., Sugiura, M., Kato, T., Nakamura, A., Hatano, K., Nagumo, S., Kubota, K., Fukuda, H., Ito, K., and Kojima, S. Neural substrates for recognition of familiar voices. A PET study. *Neuropsychologia*, 2001, 39: 1047-1054.
- Sugiura, M., Kawashima, R., Nakamura, K., Sato, N., Nakamura, A., Kato, T., Hatano, K., Schormann, T., Zilles, K., Sato, K., Ito, K., and Fukuda, H. Activation reduction in anterior temporal cortices during repeated recognition of faces of personal acquaintances. *NeuroImage*, 2001, 13: 877-890.
- Tsuchida, J., Kubo, N., and Kojima, S. Position reversal learning in aged Japanese macaques. *Behavioural Brain Research*, 2002, 129(1-2), 107-112.

F. 知的所有権の取得状況
なし。

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

SPECT 画像の部分容積効果補正による健常高齢者とアルツハイマー型痴呆患者の
脳機能評価に関する研究

分担研究者 松田博史

国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部長

SPECT は空間解像力に乏しいため、部分容積効果の影響を強く受ける。このため、高齢者やアルツハイマー型痴呆患者では、脳萎縮の影響を大きく受け、正確な血流評価が困難になるおそれがある。このため、同時期に撮像して得られた MR 画像を用いて部分容積効果を補正する方法を開発し、これらの対象者に応用し、部分容積効果補正前後の結果を比較した。その結果、高齢者および痴呆患者の脳血流 SPECT 像は部分容積効果の影響を強く受けていることが判明した。しかも個体間で影響の程度が異なるので、グループ間において画像統計解析を行った場合、有意の異常部位を検出することが困難になると考えられた。この方法は MRI を同時期に撮像する必要があるが、病態の正確な把握に極めて有用であると考えられる。

A. 研究目的

SPECT は空間解像力に乏しいため、部分容積効果の影響を強く受ける。このため、高齢者やアルツハイマー型痴呆患者では、脳萎縮の影響を大きく受け、正確な血流評価が困難になると危惧される。そこで、今回、同時期に撮像して得られた MR 画像を用いて部分容積効果を補正する方法を開発し、これらの対象者に応用し、補正前後の結果を比較した。

B. 研究方法

脳血流 SPECT には ^{99m}Tc -ECD を用い、3 検出器型装置にて撮像した。MRI は MPRAGE シーケンスにて 1.23mm 厚の矢

状断像を 140 枚撮像し、MPR にて横断像を得た。両者のマトリクスサイズを Analyze により一致させ、さらに Automated Image Registration にて同一位置に登録した。次に Statistical Parametric Mapping 99 年度版にて、MRI の segmentation を信号値の不均一性補正を行った上で施行し、灰白質及び白質成分を抽出した。この灰白質および白質画像を SPECT 装置の point spread function で畳み込み積分を行い、SPECT 像の空間解像力と同等とした。MRI 白質画像に SPECT 像の白質濃度を乗じることにより、SPECT の白質像を作成し、元の SPECT 像から差し引くことで SPECT 灰白質画像を求めた。

この SPECT 灰白質画像を MRI 灰白質画像で除することにより、部分容積効果を補正した SPECT 画像を得た。また、Hoffmann Brain Phantom を用いてこの方法の精度を確認した。

対象は、当センター物忘れ外来を受診し DSM-IV、NINCDS-ADRDA 等にて経時的にアルツハイマー型痴呆と最終的に診断された患者 29 例および、倫理委員会の承諾を得た健常高齢者 75 例である。Patlak Plot 法により脳血流値を得た。次の 2 項目について検討した。

1. 健常高齢者 41 例の脳血流と Wechsler Adult Intelligence Scale 改訂版 (WAIS-R) との関連

2. アルツハイマー型痴呆患者 29 例の平均 MMSE score が 24.4 点の時期から平均約 1 年間の間隔で計 3 回の脳血流と健常高齢者 75 例のそれとの関連

(倫理面への配慮) 対象とした正常例に関しては当センターの倫理委員会で承認を受けた上で検査を行った。

C. 研究結果

1. 健常高齢者 41 例の脳血流と Wechsler Adult Intelligence Scale 改訂版 (WAIS-R) との関連では、部分容積効果の補正により、言語性 IQ と両側 Brodmann Area (BA)6 野、右帯状回前部、右 BA10 野、両側基底核の正相関、動作性 IQ と右 BA46 野の正相関が認められた。部分容積効果の補正なしでは、相関する部位の範囲が狭く、有意性も乏しかった(図 1、図 2)。

2. アルツハイマー型痴呆患者 29 例の 1 回目の検査時期では、部分容積効果の補正

により脳血流絶対値および相対値とも帯状回後部~楔前部および頭頂葉連合野皮質に血流低下が認められた。2 回目 (平均 MMSE ; 22.6), 3 回目 (平均 MMSE ; 20.7) となるにつれ、脳血流絶対値は側頭・頭頂葉皮質のみならず前頭葉でも広範囲に低下した。一方、脳血流相対値では、帯状回後部から楔前部、および頭頂葉皮質の低下が持続してみられた。内側側頭部の血流低下は、3 回目でも認められなかった。部分容積効果補正なしでは、進行時に内側側頭部に脳血流絶対値の低下が認められた (図 3)。

D. 考察

今回の検討により、高齢者および痴呆患者の脳血流 SPECT 像は部分容積効果の影響を強く受けていることが判明した。しかも個体間で影響の程度が異なるので、グループ間において画像統計解析を行った場合、有意の異常部位を検出することが困難になると考えられる。PET の部分容積効果補正法には、脳脊髄液の関与のみを補正する方法および灰白質、白質、脳脊髄液に分けて灰白質容積を直接補正する方法がある。前者の方法では、部分容積効果の補正が不十分であり、しかも灰白質と白質の相対的割合が変化していると正確な補正ができないが、補正の過程で誤差は生じにくい。後者の方法は、完全な補正が狩野であるが、補正の過程で誤差を生じやすいとされている。今回の検討では誤差を可及的に少なくする方法を用いて、後者にて補正を行った。この方法は MRI を同時期に撮像する必要が

あるが、病態の正確な把握に極めて有用であると考えられた。

E. 結論

高齢者および萎縮を有する対象者の SPECT 画像は部分容積効果を補正する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kitayama N, Matsuda H, Ohishi T, Kogure D, Asada T, Uno M, Kamijima K.

Measurements of both hippocampal blood flow and gray matter volume in the same individuals with Alzheimer's disease. Nucl Med Commun 22:473-477,2001

Matsuda H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. Ann Nucl Med 15:85-92,2001

Nakano S, Asada T, Matsuda H, Uno M, Takasaki M. Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with alzheimer's disease. J Nucl Med 2001 42:1441-1445,2001

Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Asada T, Uno M. Changes in Brain Morphology in Alzheimer disease and normal aging: Is Alzheimer disease an exaggerated aging process? AJNR Am J Neuroradiol 22: 1680-1685,2001

Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T, Nakano S, Sakamoto S, Imabayashi E, Katoh A. Longitudinal evaluation of both morphological and functional changes in the same individuals

with Alzheimer's disease. J Nucl Med 43: 304-311,2002

2. 学会発表

松田博史。MCI の neuroimaging シンポジウム II Mild Cognitive Impairment (MCI) とアルツハイマー病の早期診断。第 20 回日本痴呆学会、10 月 5 日、2001、津

河内 崇、松田博史、大西 隆、坂本茂貴、加藤麻子、田中富美子、西川将巳、今林悦子、中野正剛、宇野正威

SPECT と MRI による性差と加齢の検討。第 41 回日本核医学会総会、10 月 17 日、2001、金沢

松田博史、水村 直、相馬 努、竹村直治、寺岡悟見、吉岡克則。SPM および 3D-SSP のための正常データベース共有化の検討ーコリメータ、散乱・吸収の違いの補正。第 41 回日本核医学会総会、10 月 17 日、2001、金沢

金高秀和、松田博史、大西 隆、今林悦子、中野正剛、加藤麻子、河内 崇、西川将巳、宇野正威。3D-SSP を用いたアルツハイマー病患者における発症年齢別脳血流 SPECT の縦断的検討。第 41 回日本核医学会総会、10 月 18 日、2001、金沢

今林悦子、松田博史、大西 隆、田中富美子、坂本茂貴、加藤麻子、河内 崇、高野晴成、中野正剛、宇野正威。アルツハイマー病における大脳灰白質萎縮の検討：NEUROSTAT と SPM の比較。第 41 回日本核医

学会総会、10月18日,2001,金沢

中野正剛、松田博史、坂本茂貴、宇野正威。
脳血流 SPECT を用いた抗痴呆薬の治療効果
判定。第41回日本核医学会総会、10月18
日,2001,金沢

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

異条件下に於ける脳機能画像の画像間差
補正法、出願中

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

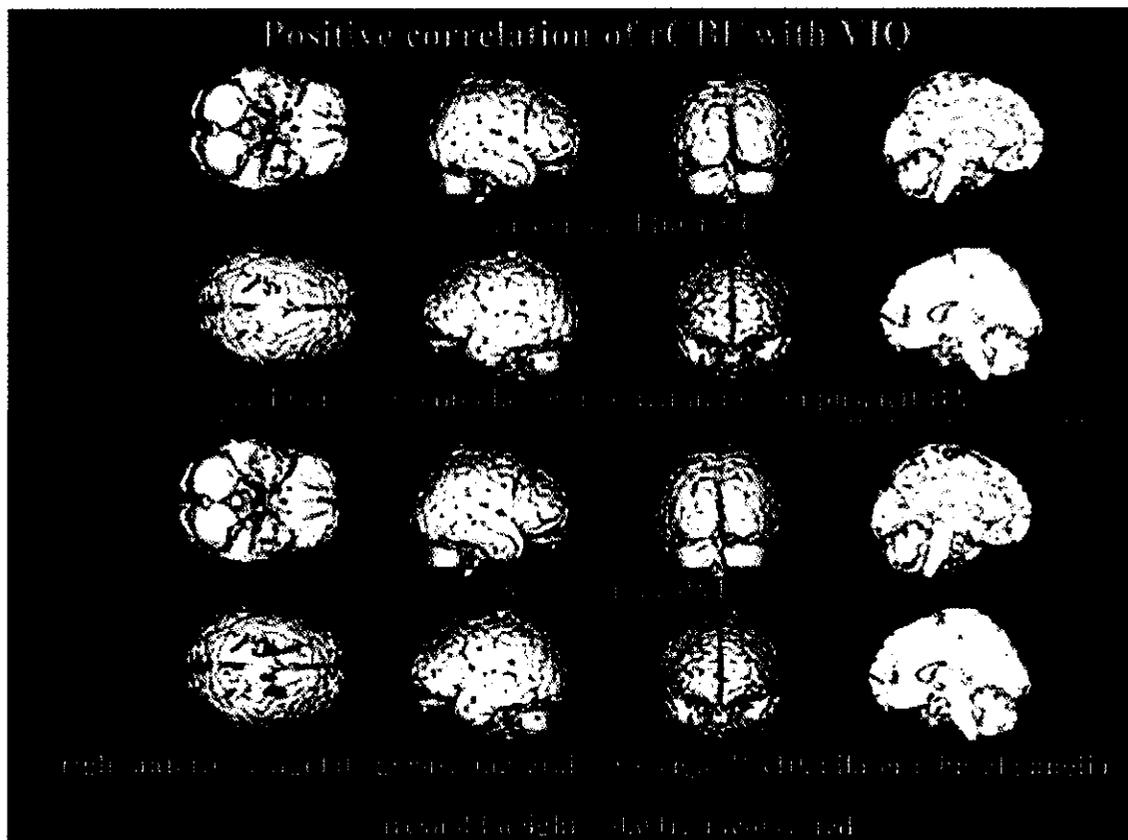


図1 健常高齢者における安静時脳血流と言語性IQの関連

上段の部分容積効果補正前に比べ、下段の補正後では、より広い範囲で言語性IQと正相関を示す脳領域が認められる。

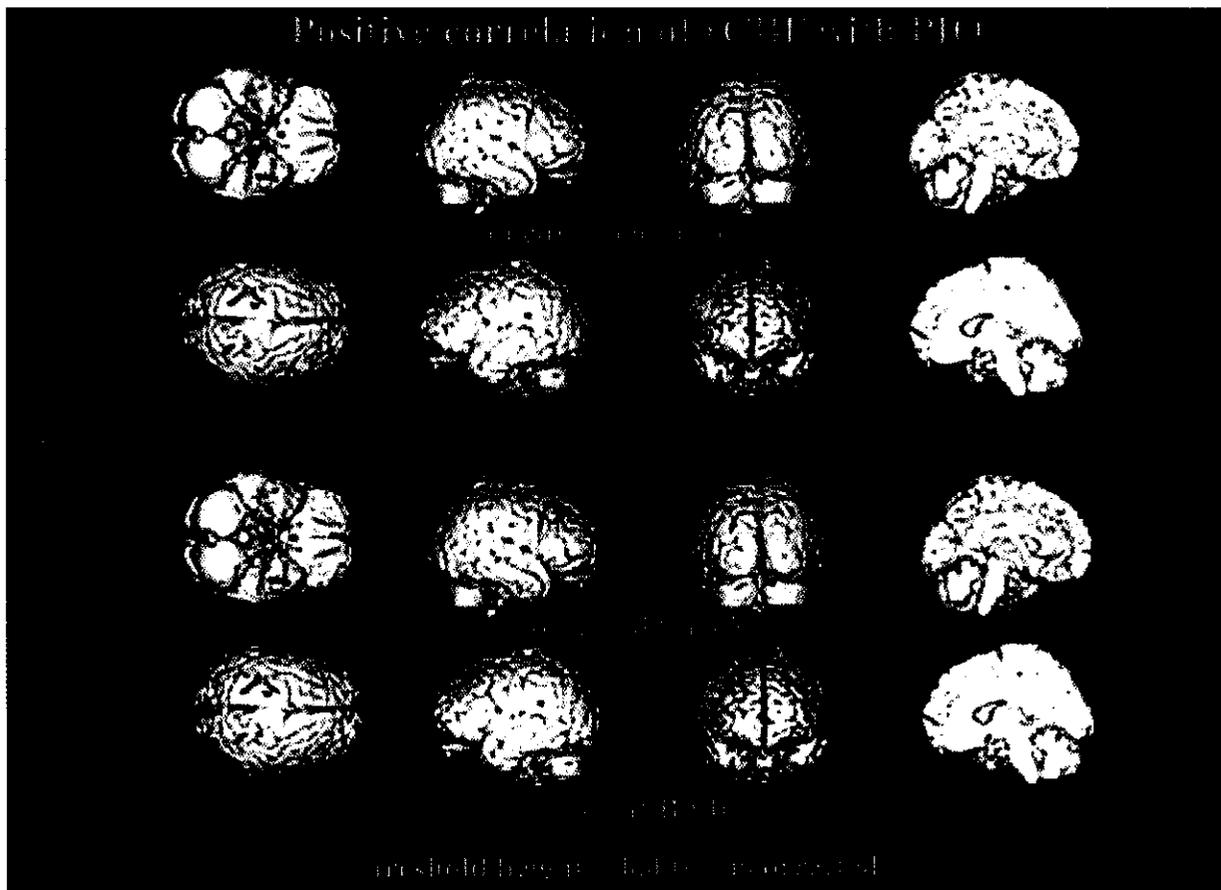


図2 健常高齢者における安静時脳血流と動作性IQの関連

上段の部分容積効果補正前では明らかな相関部位はみられないが、下段の補正後では、右 Brodmann 46 野で動作性IQと正相関を示す脳領域が認められる。

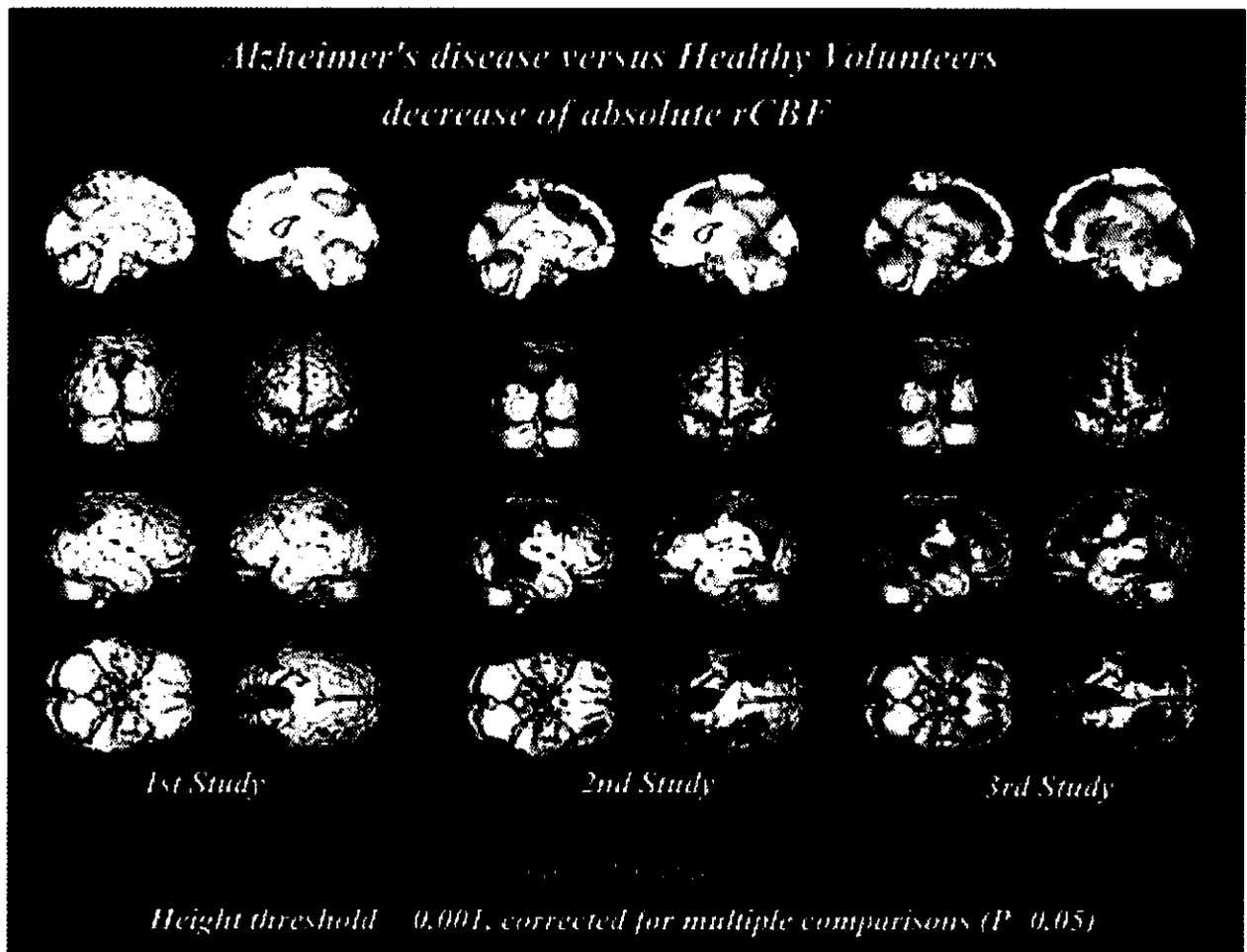


図3 アルツハイマー病患者と健常高齢者の脳血流絶対値の縦断的な比較

赤は部分容積効果補正後、緑は部分容積効果補正前の結果を示す。重なった部位は黄色で表される。補正後では、脳血流低下部位が頭頂・側頭葉から前頭葉に進展することがよくわかる。補正後では、補正前でみられた海馬を中心とする内側側頭部の血流低下が認められない。

3 Tesla MRI 装置を用いた MR spectroscopy による脳代謝の加齢性変化の研究

分担研究者 石垣武男 名古屋大学大学院医学研究科量子医学教授

MR spectroscopy を用いて脳変性疾患の代謝病態を把握する上で測定 voxel size は測定結果に大きな影響を及ぼす可能性のある因子である。正常人ボランティアと痴呆症状のない高齢者患者において海馬領域に 8cc と 1cc の voxel を設定して MR spectra を測定した結果、加齢性変化に相当する NAA/Cr 比の低下傾向は 1cc voxel での測定でより明瞭になることが明らかとなった。

A 研究背景

Alzheimer 病を含む痴呆症に対する proton MR Spectroscopy (MRS) は、脳の代謝情報を非侵襲的に評価する方法として期待されており、現在までに相当数の報告がみられるが、海馬領域において NAA (N-acetyl aspartate) 濃度の低下がみられる点は共通しているものの、Choline や myo-inositol などの他の代謝物の挙動に関しては共通の見解は得られていない。その原因としては従来の報告が主に 1.5 Tesla 装置を用いた測定であるため、得られる spectra の S/N 比が低く、必然的に比較的大きな測定 Voxel を設定せざるを得ず、海馬などの比較的微小な構造を対象とした場合は、partial volume effect により他部位よりの spectra の混入が避けられなかった状況が考えられる。今回は我々は 3 Tesla 装置を用い痴呆症患者の内服治療前後に経時的に MRS を測定し、MRS が治療効果の客観的判定に有用

かどうかを検討することを最終目的として研究計画を立案したが、その準備として正常人において各皮質構造の spectra が再現性を持って測定可能かどうかを検証し、3 Tesla における spectra の正常 pattern を把握することをと計画とした。

B 研究目的

3 Tesla における海馬領域を含む大脳皮質の各部位の各代謝物の存在比の正常値を把握する。

C 研究方法

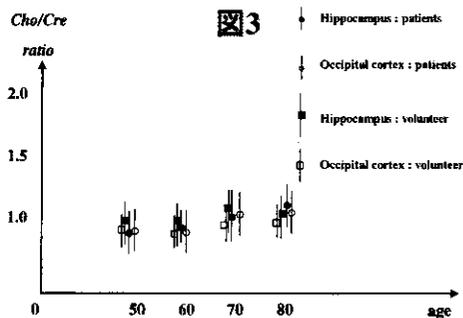
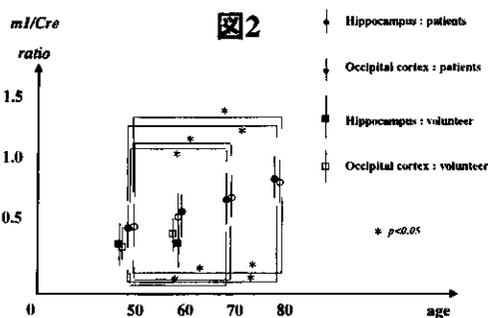
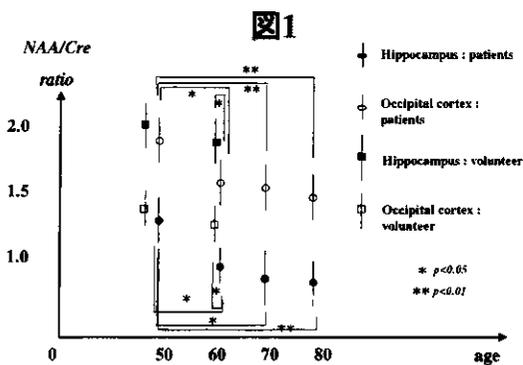
痴呆症状のない脳疾患で MRI を施行した高齢者患者 28 例（男 16、女 12）を対象とした。年齢は 50 代 6 名、60 代 11 名、70 代 7 名、80 代 4 名で、全例について文書による同意書を取得した。

Bruker 社製 3 Tesla MR 装置 Medspec S-300 を用いた。全身用送信コイル、頭部用受信コイルと頭部用傾斜磁場コイルを用いた。

Proton MRS は single voxel 法を用い、PRESS 法: TR/TE=2000/136, 10mm³ の voxel を左海馬、前頭葉内側皮質、後頭葉内側の皮質に設定し、500 average にて測定を行った。Data 処理は DC offset 除去、フーリエ変換後、3kHz にて line broadening を行い、自動位相補正を行った。Baseline correction は行っていない。各 spectrum について creatin(Cre) を内在性の基準物質として NAA/Cre 比、Cho/Cre 比、myo-inositol(mI) 比を計算し、各部位、年代別に検討をした。

D 研究結果

NAA/Cr 比は加齢により低下する傾向を示しこの傾向は患者群で明らかであった。一方 mI/Cr 比、Cho/Cr 比についてはそれぞれ増加傾向を示したが、有意差は認めなかった。



E 考察

正常ボランティア群において皮質の各代謝物の存在濃度比は従来 1.5Tesla 装置での報告とほぼ同様であり、NAA/Cre 比は前頭葉、後頭葉では 2.0 前後と高いのに対し、海馬では 1.2 前後と低く、部位による差異を示した。加齢により NAA は低下傾向に、mI と Cho は増加傾向を示したが、明らかな有意差は検出できなかった。

今回少数例の測定であったが、比較的再現性のある結果が得られたのは皮質には限局した Voxel of Interest (VOI) を設定できたことが大きいと考えられる。これは海馬に 1x1x1cm, 1.5x1.5x1.5cm, 2x2x2cm に設定した場合に VOI 内に含まれる海馬組織の割合はそれぞれ 72%, 21.9%, 10.4%となり、従来の 8cm³ 以上の VOI を設定した測定では得られなかった情報と考えられる。NAA/Cr 比は痴呆症状のない患者群では加齢に伴い有意に低下する傾向を示した。但し 70 歳以上の正常ボランティアを得ることが困難であるため、正常人と患者との間の差異については正確な検討はできない。一方 Alzheimer 病で増加することが報告されている mI/Cr 比については患者群を含め、加