

表1 ドパミン系の評価に用いられるおもな標識薬剤

ドパミン代謝	PET	F-18-DOPA, C-11-DOPA
トランスポータ	PET	C-11- $\beta$ -CIT, C-11- $\beta$ -CFT, C-11-nomifensine, F-18-FPCIT
	SPECT	I-123- $\beta$ -CIT, I-123-FPCIT, I-123-IPT, Tc-99m-TRODAT-1
小胞トランスポータ	PET	C-11-dihydratetrabenazine
D <sub>1</sub> 受容体	PET	C-11-SCH23390, C-11-SCH-39166
	SPECT	I-123-SCH23982
D <sub>2</sub> 受容体	PET	C-11-N-methylspiperone, C-11-raclopride, C-11-YM09152
	SPECT	I-123-IBZM, I-123-IBF, I-123-iodospiperone, I-123-NCQ298

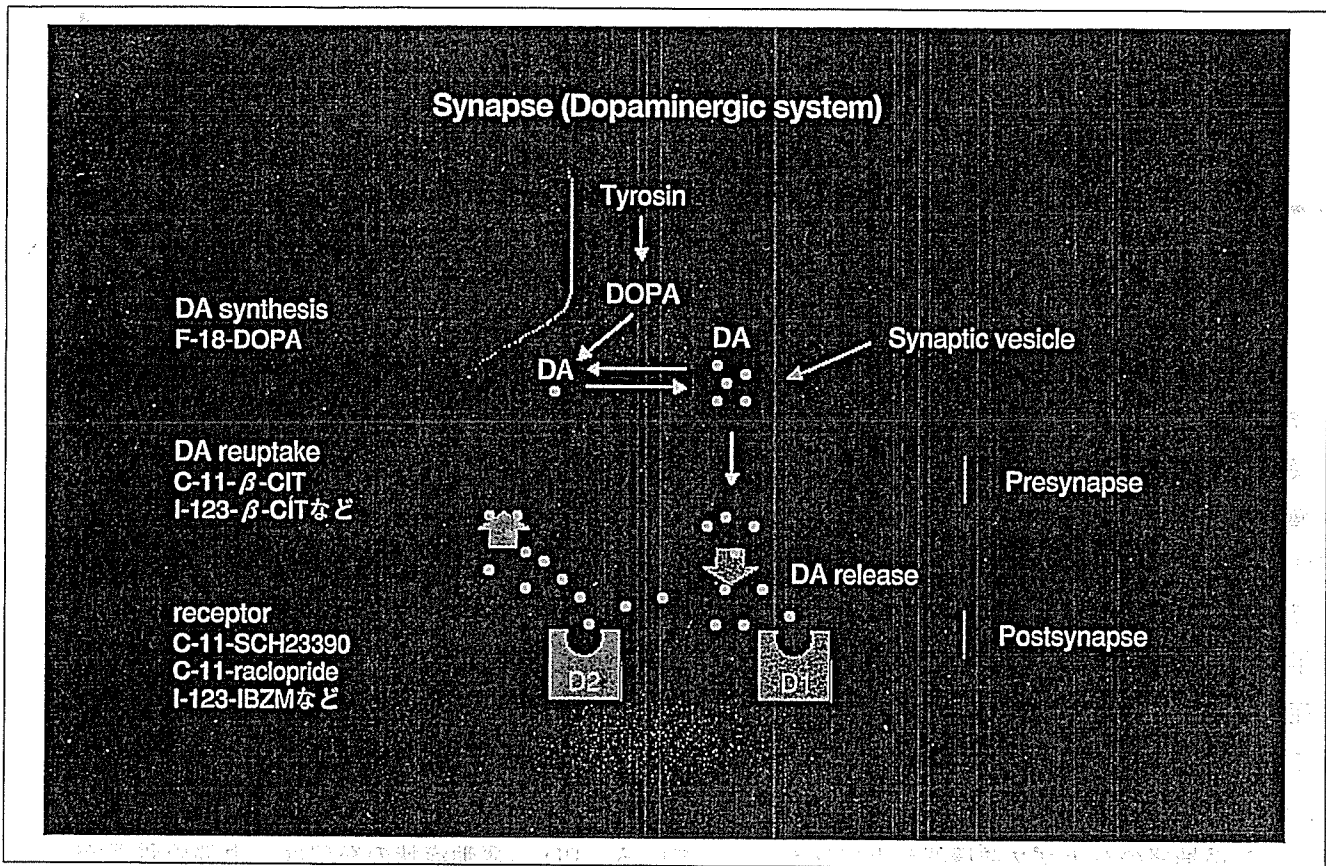


図1 ドパミン神経のシナプスの模式図と対応する標識薬剤

ドパミン (DA) の合成、再取り込み、受容体のそれぞれの機能を評価するPETおよびSPECT用の標識薬剤が開発されている。

過とともに前方にむけ低下が進行する。Yahr I度  
のヘミパーキンソニズムの症例でも、無症状の側  
に対応する線条体を含めて両側性に線条体で<sup>18</sup>F-  
FDOPAの取り込み低下が明らかとなる<sup>1)</sup>。

最近ではPETでもSPECTでもシナプス前のドパ  
ミンの再取り込み部位(図1)であるドパミント  
ランスポータ(DAT)イメージングに関する報

告が多い<sup>2)</sup>。DATのイメージングでは<sup>18</sup>F-  
FDOPAと同様シナプス前機能に関する情報が得  
られるが、ドパミン神経細胞数の減少を表してお  
り、ドパミン神経細胞の障害の検出については  
<sup>18</sup>F-FDOPAより感度が高いといわれている。ま  
た、<sup>18</sup>F-FDOPAでははっきりしない加齢変化が  
みられ、正常でも加齢とともにDATの減少が観

察される<sup>3)</sup>。SPECT用のDAT製剤の一部は欧米ではすでに臨床応用が開始されているが、わが国では一部の製剤について臨床治験が終了し、製造承認を申請中の段階である。今後早期の臨床使用の開始が望まれる。図2には<sup>123</sup>I-β-CITを用いたSPECTによるPDと本態性振戦(ET)の比較を示す(筆者らの施設で行われた第三相臨床試験のデータ)。

シナプス後機能についてはPETではD<sub>1</sub>受容体製剤<sup>11</sup>C-SCH-23390, D<sub>2</sub>受容体製剤<sup>11</sup>C-raclopride等、SPECTでもD<sub>2</sub>受容体製剤<sup>123</sup>I-IBF、<sup>123</sup>I-IBZMが使用される。臨床的にはD<sub>2</sub>受容体機能をイメージングすることで受容体に関する障害の有無と程度がわかるので、PDと線条体黒質変性症(SND)、進行性核上性麻痺(PSP)など類縁疾患との鑑別に有用である。表2にPDおよび類

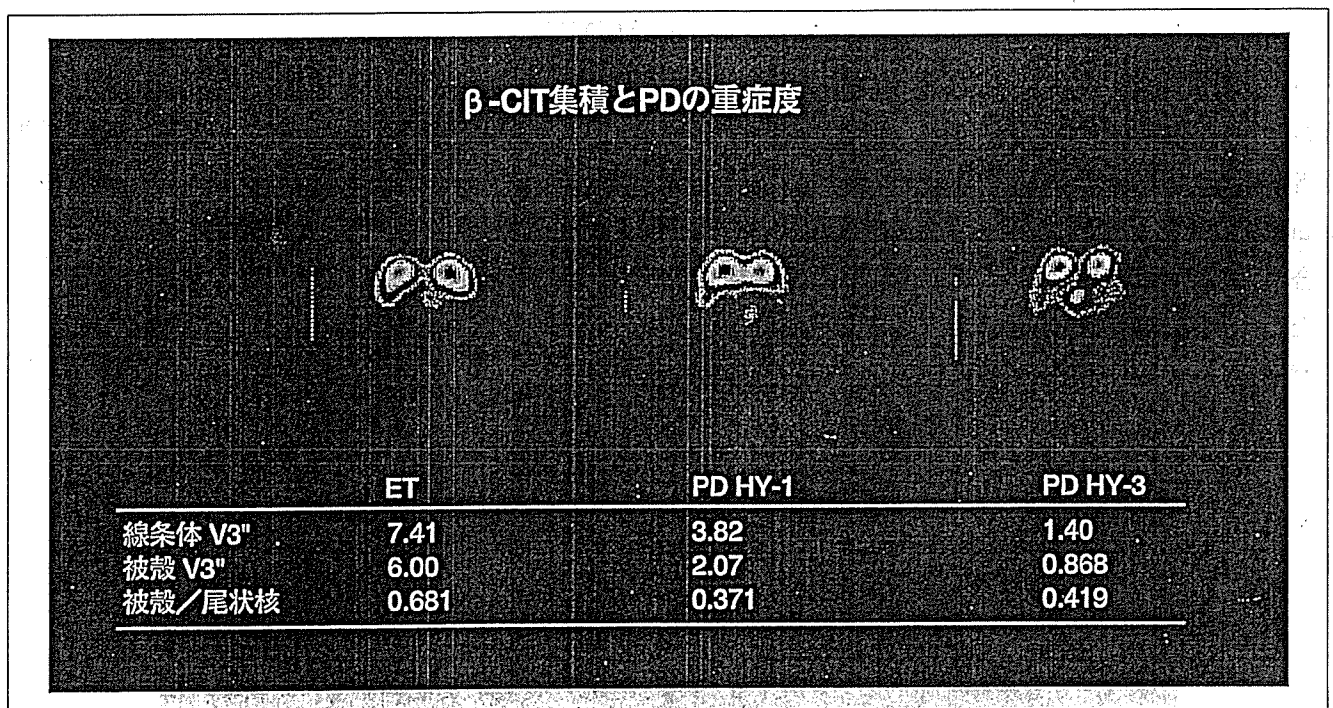


図2 <sup>123</sup>I-β-CIT集積とPDの重症度  
<sup>123</sup>I-β-CITの集積を表すV3"は本態性振戦では正常値を示すが、PDでは重症度に応じて低下している。

表2 パーキンソン病とその類縁疾患の画像の特徴

	PD	PDD (DLB)	MSA	PSP	CBD
MRI/CT	特異的所見に乏しい	頭頂葉優位の脳萎縮	被殻の萎縮・鉄沈着、小脳、脳幹の萎縮	四丘体を含む中脳～橋被蓋の萎縮	大脳の非対称性萎縮
SPECT/PETの血流・代謝低下部位	後頭葉(頭頂葉)	両側頭頂側頭連合野、後頭葉	被殻小脳	前頭葉中心(やや限局的)、基底核	中心溝周辺に片側性、基底核
FDOPA PET低下	尾状核<被殻	尾状核<被殻	尾状核<被殻	尾状核、被殻ともに低下	尾状核、被殻ともに低下
Raclopride PET	被殻で上昇～低下	被殻で上昇～低下	被殻主体に低下	尾状核、被殻ともに低下	尾状核、被殻ともに低下

縁疾患のPET/SPECTの所見をMRI/CTの所見とともに示す。また、図3にはPDの1症例について $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT、 $^{18}\text{F}$ -FDOPA、 $^{11}\text{C}$ -racloprideを用いたSPECTおよびPETの画像を比較して提示する。

## 2. EBM ツールとしての利用

PD治療のゴールドスタンダードはL-dopaであるが、実験レベルではL-dopaの神経毒性が報告されているほか、臨床的には長期投与により、wearing-offやon-off現象、ジスキネジアなど運動合併症の誘発がみられることが問題である。このため、最近では神経保護作用のあるといわれるドパミンアゴニストで治療を開始し、できるだけ

L-dopaの投与開始を遅らせることが推奨されている。ドパミンアゴニストは運動合併症が少なく、症状改善効果も高いといわれている。ドパミンアゴニストの神経保護作用については実験レベルではその可能性が示唆されているが、臨床レベルで神経保護作用のエビデンスを提示するのは困難であった。

このため、PET/SPECTによる二つの臨床試験REAL-PET study<sup>4)</sup>とCALM-PD/CIT study<sup>5)</sup>が行われた。

REAL-PET studyは、初期PD患者では、ドパミンアゴニスト（ロピニロール）投与群がL-dopa投与群に比べて線条体におけるドパミン神経機能（ $^{18}\text{F}$ -FDOPA摂取率）の低下が遅いことを示唆したパイロット研究<sup>6)</sup>の結果を受けて行われた、多施設共同の無作為割付二重盲検試験である。解析可能であった162例のPD症例における2年間の

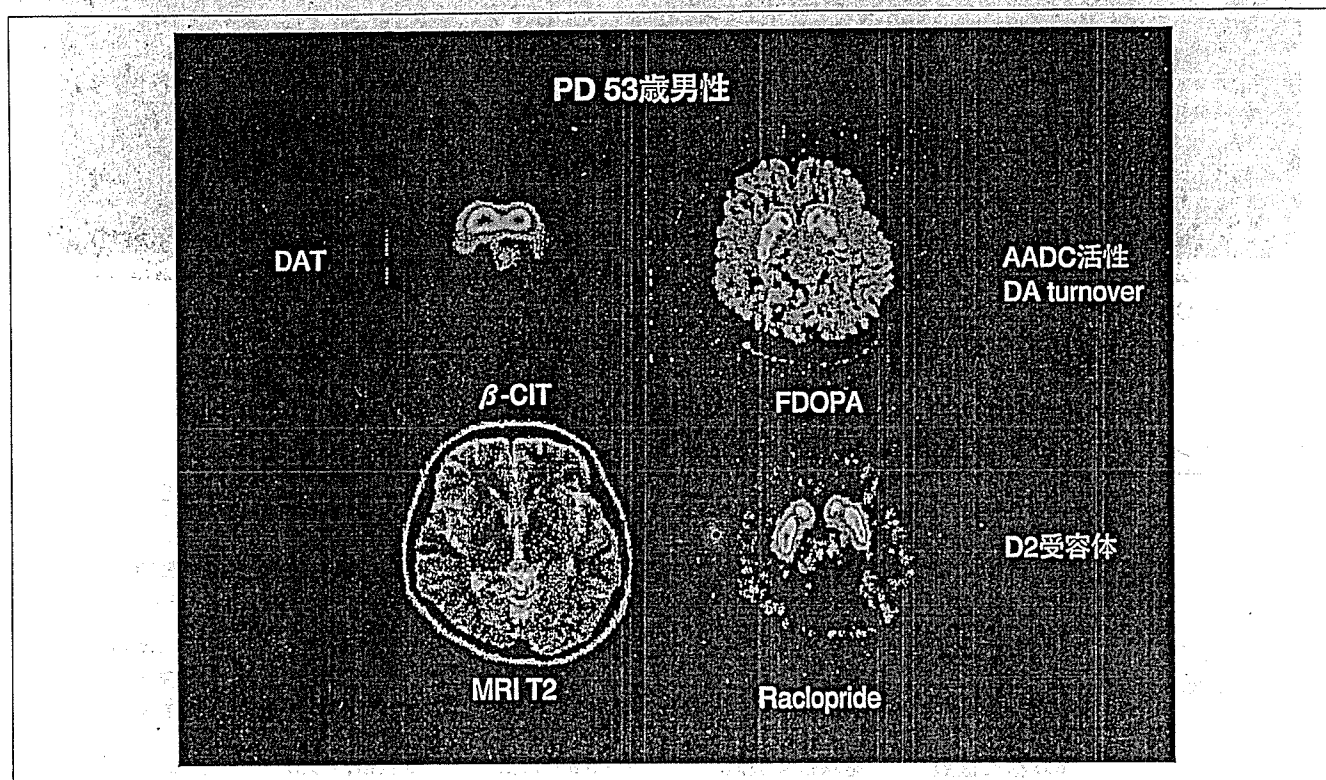


図3 PD、53歳、男性

$^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT、 $^{18}\text{F}$ -DOPA、MRI、 $^{11}\text{C}$ -Racloprideの画像を示す。 $^{18}\text{F}$ -DOPA PETでは左側有意に被殻での集積低下が明らかだが、分解能の劣る $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CITのSPECT画像では左右差も不明瞭である。 $^{11}\text{C}$ -Racloprideでは明らかな低下を認めず、むしろやや上昇している。

経過観察の結果では、ロピニロール投与群で被殻の<sup>18</sup>F-FDOPA 摂取率 (Ki) が 13.4% 低下したのに対し、L-dopa 投与群では 2 年間で 20.3% 低下し、ロピニロール投与群の方が統計的に有意に<sup>18</sup>F-FDOPA 摂取率の低下が少ないことが示された。

一方、CALM-PD/CIT study はドパミンアゴニスト (プラミペキソール) と L-dopa の単独投与による有用性について比較検討した CALM-PD study に参加した 301 例のうちから、<sup>123</sup>I-β-CIT SPECT による経過観察に同意した初期 PD 患者 82 例が参加して行われた。投与開始後、22、34、46 ヶ月のいずれの評価時点でも L-dopa 投与群と比較して、プラミペキソール投与群では<sup>123</sup>I-β-CIT の集積低下は有意に軽度であった。投与後 46 ヶ月ではプラミペキソール投与群では被殻の<sup>123</sup>I-β-CIT 集積が 17.1% 低下したのに対し、L-dopa 投与群では 28.1% 低下した。

以上の二つの臨床試験からいえることはロピニロール、プラミペキソールいずれかのドパミンアゴニストで治療を開始した群では、L-dopa で開始した群と比べ<sup>18</sup>F-FDOPA PET あるいは<sup>123</sup>I-β-CIT SPECT で評価されるドパミン神経のシナプス前機能の低下が明らかに抑制されているということである。ただ、倫理的な問題もあり、無治療群 (薬剤非投与群) というコントロールが設定されていないため、ドパミンアゴニスト投与群と L-dopa 投与群の差がドパミンアゴニストの神経保護作用によるのか、L-dopa の神経毒性によるのか、あるいはその両者によるのか特定することはできない。またドパミンアゴニストあるいは L-dopa 投与が DAT の機能そのものを修飾している可能性を排除する必要があるが、PD の初期治療をドパミンアゴニストで開始する一定の根拠を示しており、意義のある結果である。

このように PET/SPECT によるドパミン神経機能の評価は、PD に対する新しい治療薬、治療法が開発される場合に、ヒトでの臨床応用の根拠と

もなるべき客観的なエビデンスを提供できる、いわば EBM ツールとして利用が可能であり、今後そのような利用がより盛んになると思われる。たとえば胎児中脳組織の移植にともなう移植片の生着を確認するためには<sup>18</sup>F-FDOPA が使用されるが、<sup>11</sup>C-raclopride を用いた受容体賦活試験を利用すれば移植片からのドパミンの放出を確認することも可能である<sup>7)</sup>。また、移植医療における移植組織の入手の困難さから、パーキンソン病においても遺伝子治療が期待される。その場合には導入された遺伝子の発現を *in vivo* で確認することが求められるが、遺伝子治療と同時にレポーター遺伝子を導入して、レポーター遺伝子により発現する酵素あるいは受容体を PET/SPECT で画像化することで遺伝子の発現を確認することが可能である<sup>8)</sup>。まだ動物実験の段階ではあるが、今後の発展が期待される。

### 3. 認知機能障害との関連

PD における痴呆の合併率は、非 PD の高齢者に比し有意に高いとされる。Aarsland らは調査開始時の平均罹病期間約 9 年の 224 例の PD を 8 年にわたり追跡調査を行い、4 年後の痴呆の出現率は非 PD 群の 3 倍であり、8 年後には 78.2% が痴呆を呈したと報告している<sup>9)</sup>。痴呆合併の risk factor は、発症年齢、罹病期間の関係は乏しく、PD の運動症状の重さと年齢に関係が深いとされ、50 歳台では 12% 程度であるが、80 歳以上では 70% 近くにのぼるといわれている<sup>10)</sup>。すなわち高齢で発症した PD は短期間に運動症状が増悪しやすく痴呆も伴いやすい傾向があるということになる。また、早期の幻覚と固縮型のパーキンソニズムは痴呆の危険因子となり<sup>11)</sup>、DLB (Dementia with Lewy Bodies) において指摘され

ている症状に共通性が高い。PDが痴呆を呈してくる場合の病理学的背景としてアルツハイマー病性変化（老人斑、NFT）の合併、DLB（LB、Lewy neurites）、アセチルコリン神経系の変性、黒質内側および腹側被蓋野（ventral tegmental area；VTA）のドパミン神経脱落による mesolimbic & mesocortical dopaminergic systems の障害、脳血管障害の合併などの可能性がある。

### A. DLB との関連

DLBは病理学的にPDの脳幹などでみられるレビー小体が、大脳皮質に広範にみられることが特徴とされる痴呆性疾患で、病理学的概念に端を発する病態である。臨床的には痴呆の存在に加え、早期から幻覚等の精神症状が目立ち、パーキンソニズムを伴う点が特徴である。1996年に consensus criteria が提唱され、臨床的、および病理学的診断基準が示された。この中では、PDにみられる運動症状が痴呆の1年以上先行する例はDLBとよばず、痴呆を伴うパーキンソン病（PDD）とよぶことが望ましいとされている<sup>11)</sup>。DLBとPDDが単一の疾患であるか否かについては議論が多い。Richardらは痴呆が先行しDLBと臨床診断された例と、運動症状が先行した例の病理学的比較を行い、新皮質のレビー小体の密度はDLB例に高いものの、両者を完全に区別することは難しいと報告している<sup>12)</sup>。Hisikawaらは臨床的にDLB、PD/PDD、pure autonomic failure（PAF）と診断され、病理学的にレビー小体が出現した30剖検例を、近年注目されている病理学的変化であるグリア内封入体を含めて評価し、レビー小体の分布が、皮質型、辺縁系型、脳幹型のいずれのタイプにおいてもグリア内封入体の分布部位は一致し、この観点からもPAF、PDとDLBは一連の病理学的スペクトラム上にある病態であると報告している<sup>13)</sup>。また、DLBの病理像が臨床的な

痴呆に本当に関連するのかもいまだ議論のあるところである。Colosimoらは、生前に認知障害がないか晩期にのみ出現したPD38剖検例のうち9例がlimbic type、8例がneocortical typeのDLBの病理診断基準にあてはまる像を呈したと報告し、皮質のレビー小体が必ずしも痴呆の程度と関連しない可能性を示唆した<sup>14)</sup>。

### B. PD、PDD/DLBの機能画像

PDでは痴呆が明らかに存在しない例においても後頭葉の脳糖代謝、血流の低下がみられる場合がある。網膜のドパミン神経細胞脱落との関連、後頭葉と基底核を結ぶ視覚認知関連神経連絡路の存在などがこの所見に関連する可能性として推察されているが、正確な機序は生理学的にも病理学的にも明らかではない。BohnenらのPETを用いた研究では、後頭葉の脳糖代謝の低下は運動症状の重症度と相関が示されている<sup>15)</sup>。一方、われわれはMMSE 25点以上で幻覚の既往のない28例のPD患者の脳血流SPECTを検討し、PD患者では後頭部の脳血流低下がみられ、この所見はUPDRS運動スコアの重症度とは相関しないが、視覚認知機能検査であるレーヴン色彩マトリックス検査のスコアと相関することを報告した（図4）<sup>16)</sup>。PD患者では視覚認知に関連する機能が他の認知機能より早期に障害されやすい（図5）が、後頭部の血流低下はこれに関連する可能性を示したものである。また、早期に高度の自律神経不全症を伴うPD例では、痴呆が臨床的に明らかでない場合にもDLB類似の後頭葉、頭頂葉の広範な脳糖代謝低下を呈する<sup>17)</sup>。PDの初期からの認知障害としては前頭葉機能との関連がいわれているが、安静時の脳血流、糖代謝画像では、前頭葉の選択的な低下を呈する例はほとんどみられない。

痴呆の明らかなPD例においては後頭、頭頂、側頭、帯状回などでの糖代謝、血流低下が強い。



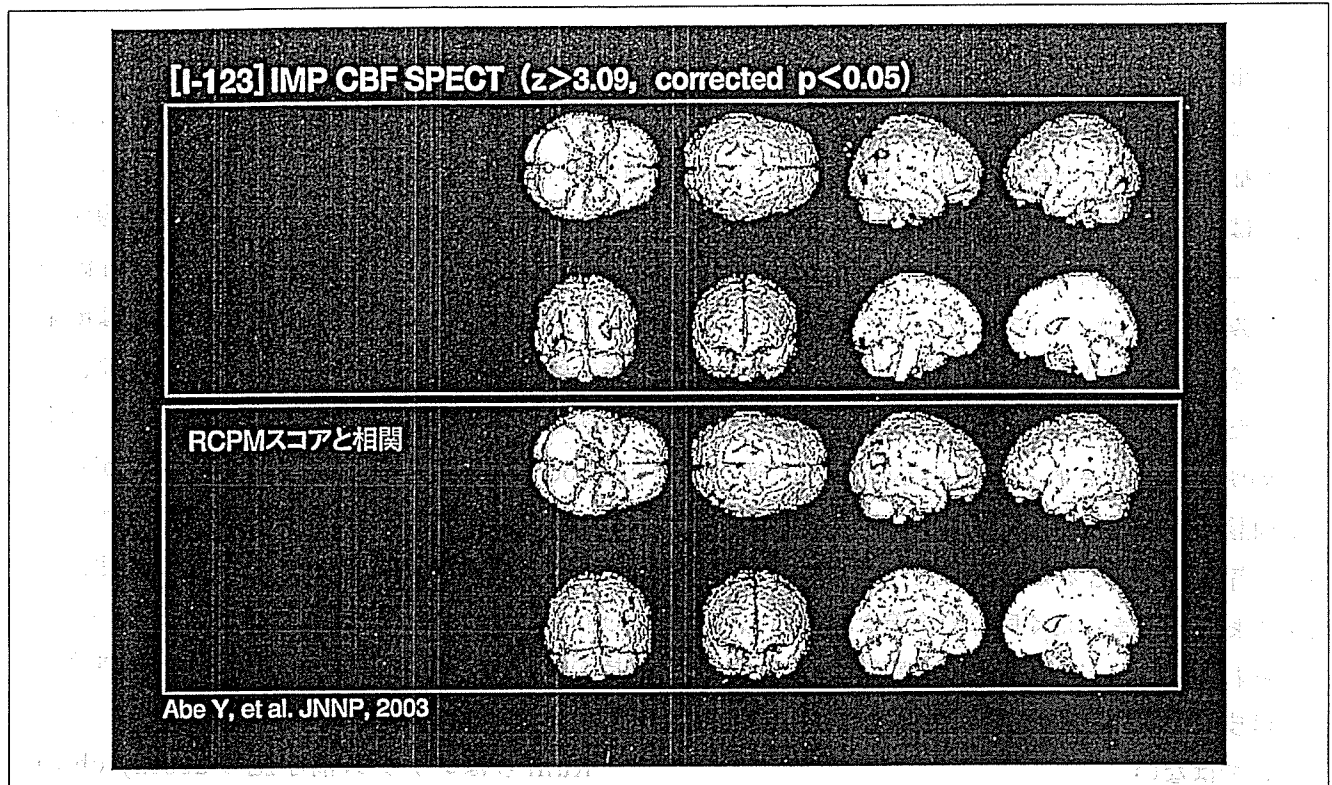


図4 痴呆を伴わないPD群における<sup>123</sup>I-IMP SPECTによる解析  
 上段は画像統計解析 (SPM: statistical parametric mapping) による正常群とPD群の比較。このPD群では後頭葉を中心に血流の低下を呈する。  
 下段はRCPMスコアと脳血流が相関する部位を示したもので、右側後頭頭頂葉に相関を認める。

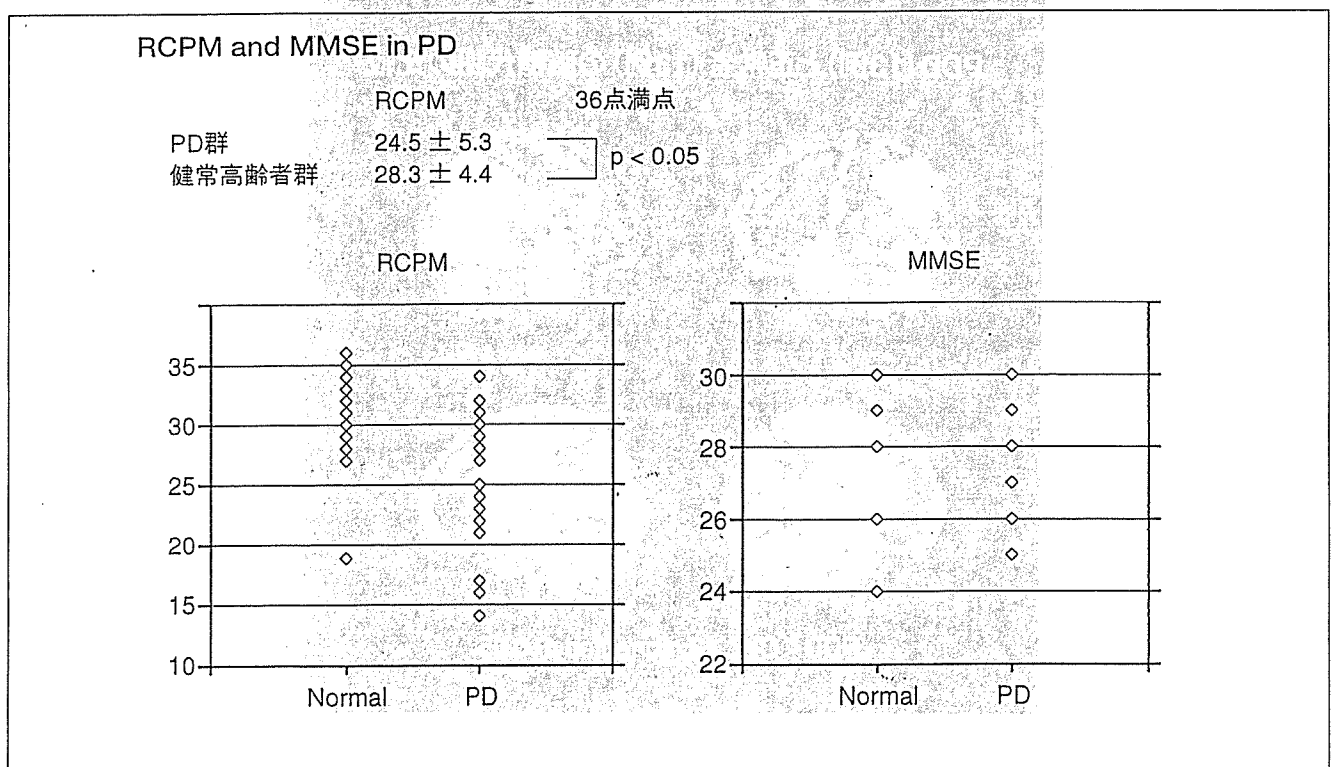


図5 PD患者におけるRCPMとMMSEの検査成績  
 痴呆を伴わないPDではMMSEの低下はないが、RCPMについては有意な低下を示している。

この分布は、後頭葉に低下がみられる点でADの典型例と明確に異なる(図6)。DLBと診断される痴呆症状が先行する例とPDDの画像上の明らかな差はみられない。また、同様の所見はアルツハイマー病変を合併しない純粋型DLBDにも共通してみられるため<sup>18)</sup>、アルツハイマー病性病理解変化の合併の有無とは直接関連しないようである。また、皮質型レビー小体の分布は後頭葉は少ない場所であるとされる。Hisikawaらの検討では生前診断がPDDとされる例の多くがlymbic型のLB病変分布をとるが、lymbic型のLB病変分布例においてもまったく同様の広範な糖代謝低下がみられる。したがってこれらの脳糖代謝、血流低下は皮質のレビー小体の分布を直接反映しているものではない。

PETを用いたドパミン神経系の機能異常とPD患者の認知機能関連の研究として尾状核、および

前頭葉皮質の<sup>18</sup>F-DOPA 摂取率(Ki値)の低下との相関が報告されている<sup>19)</sup>。一方、われわれはPDとPDDの全脳の<sup>18</sup>F-FDOPAのKi値の比較検討を行い、痴呆例は非痴呆例にくらべ腹側線条体、尾状核、前部帯状回の<sup>18</sup>F-DOPA Ki値が低下していることを示した(図7)。これは痴呆例では黒質線条体ドパミン神経系のみならず、黒質内側よりVTAを起始とするmesolimbicおよびmesocortical系のドパミン投射系の障害が強くおこっている可能性を示唆する所見である<sup>20)</sup>。しかしながら、<sup>18</sup>F-DOPAのKi値はAADC活性をあらわすとされるため、帯状回の所見はこの酵素を持つセロトニンなどの他のmonoamine神経活性の低下をみている可能性も否定はしえない。

Kuhlらはシナプス前小胞のacetylcholine transporterに結合する<sup>123</sup>I-iodebenzovesamicol (IBVM)を用いて、正常者とPD、ADのアセチ

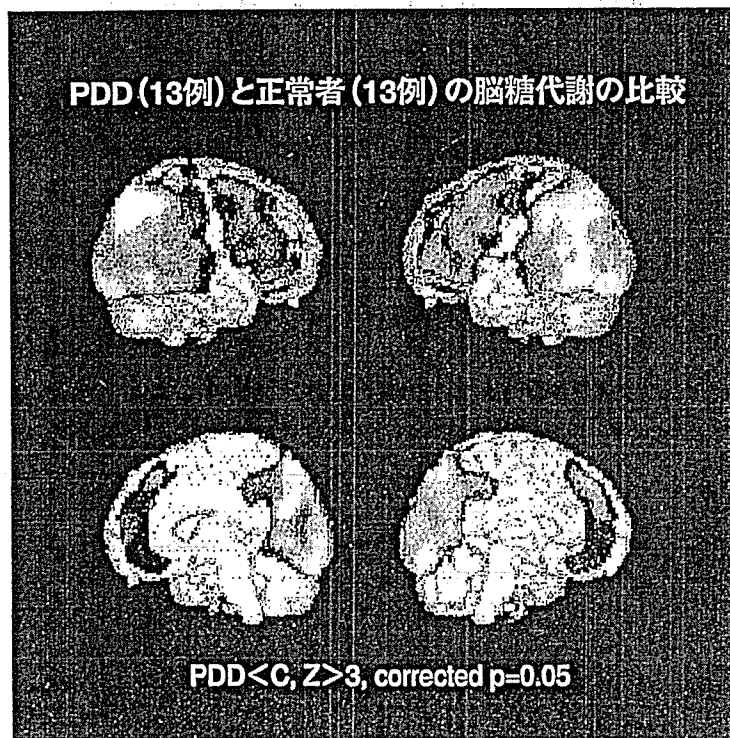


図6 PDDと正常者の脳糖代謝の比較

SPM (statistical parametric mapping) を用いてPDD群と正常群の群間比較を行うと、頭頂側頭連合野、前頭連合野、後部帯状回などアルツハイマー病で特徴的な部位に一致して脳糖代謝の低下を認めるが、PDDではさらに後頭葉視野にまで低下が及ぶのが特徴である。この所見はDLBでも共通である。

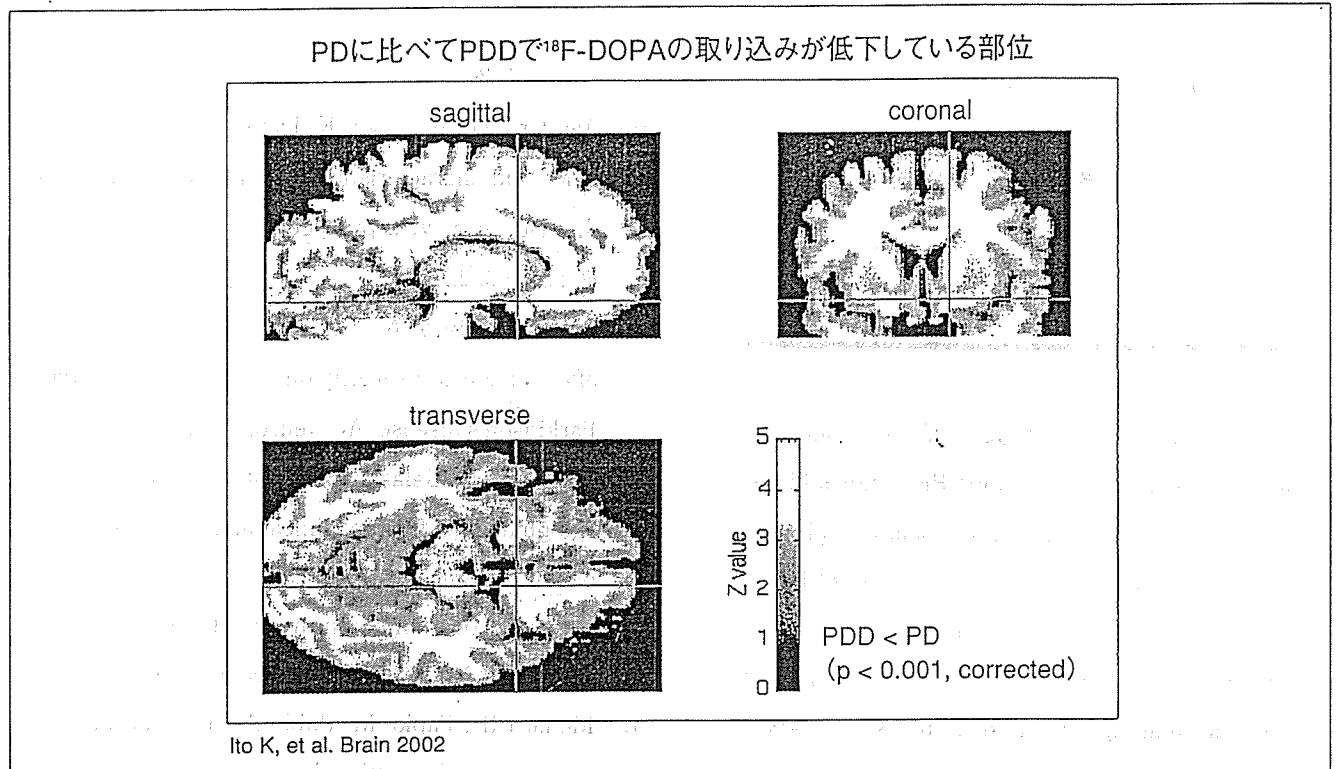


図7 PDに比べてPDDで<sup>18</sup>F-DOPAの取り込みが低下している部位

PDDではPDに比して腹側線条体、前部帯状回、尾状核において集積の低下が示され、mesolimbic およびmesocortical系のドパミン投射系の障害を示唆する。

ルコリン神経終末密度をSPECTで測定した<sup>21)</sup>。この結果、若年発症のADでは高齢発症のADに比べ大脳の広範かつ高度の集積低下がみられ、さらにPDDにおける集積低下は高齢発症ADより高度で若年発症のADに匹敵すると報告している。剖検脳においてcholine acetyltransferase活性の低下はPDDでADの50%以下に低下しているといわれており<sup>22)</sup>、SPECTでの報告はこれと一致するものと思われる。

#### 4. まとめ

PET/SPECTによるドパミン系神経のシナプス前機能およびシナプス後機能（受容体）のイメージングはPDの早期診断、類縁疾患との鑑別に有用であり、重症度を定量的に評価することも可能

である。しかし、日本では現時点で製造承認を受けた放射性医薬品が存在しないので早期に臨床使用可能となることが望まれる。

REAL-PET study、CALM-PD/CIT studyで行われたようにPDの新しい治療薬、治療法が開発された場合にPET/SPECTで治療効果判定を行うことにより、ヒトでの臨床応用の根拠ともなるべき客観的なエビデンスを提供することができる。今後はそのようないわばEBMツールとしてPET/SPECTの利用がより盛んになると思われる。

また、PDは認知機能の障害を伴う疾患であるという観点からは、ドパミン系神経機能のイメージングに加えて、脳血流、糖代謝の評価も重要で、PD、PDD/DLBの病態解明に利用されている。

共同研究者

国立長寿医療センター・長寿脳科学研究部



河津省司、斉藤敦子、旗野健太郎

同・神経内科

岩井克成、山田孝子、鷺見幸彦、加知輝彦

## 文 献

- 1) Ito K, Morrish PK, Rakshi JS, et al : Statistical parametric mapping with  $^{18}\text{F}$ -dopa PET shows bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66 : 754-758, 1999.
- 2) Piccini P : Dopamine transporter : basic aspects and neuroimaging. *Mov Disord.* 18 : S3-8, 2003.
- 3) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al : Parallel loss of presynaptic and postsynaptic dopamine markers in normal aging. *Annals of Neurology* 44 : 143-147, 1998.
- 4) Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al : Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa : The REAL-PET study. *Ann Neurol* 54 : 93-101, 2003.
- 5) Parkinson Study Group : Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 287 : 1653-1661, 2002.
- 6) Rakshi JS, Pavese N, Uema T, et al : A comparison of the progression of early Parkinson's disease in patients started on ropinirole or L-dopa : an  $^{18}\text{F}$ -dopa PET study. *J Neural Transm* 109 : 1433-1443, 2002.
- 7) Piccini P, Brooks DJ, Björklund A, et al : Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's disease. *Nature Neurosci* 2 : 1137-1140, 1999.
- 8) Phelps ME : PET : The Merging of Biology and Imaging into Molecular Imaging. *J Nucl Med* 41 : 661-681, 2000.
- 9) Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al : Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease : an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60 : 387-392, 2003.
- 10) Levy G, Schupf N, Tang MX, et al : Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 51 : 722-729, 2002.
- 11) McKeith LG, Galasko D, Kosaka K, et al : Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47 : 1113-1124, 1996.
- 12) Richard IH, Papka M, Rubio A, et al : Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies : one disease or two? *Movement Disorders* 17 : 1161-1165, 2002.
- 13) Hishikawa N, Hashizume Y, Yoshida M, et al : Clinical and neuropathological correlates of Lewy body disease. *Act Neuropathol* 105 : 341-350, 2003.
- 14) Colosimo C, Hughes AJ, Kilford L, et al : Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 852-856, 2003.
- 15) Bohnen NI, Minoshima S, Giordani B, et al : Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurology* 52 : 541-546, 1999.
- 16) Abe Y, Kachi T, Kato T, et al : Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia : correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 419-422, 2003.
- 17) Arahata Y, Hirayama M, Ieda T, et al : Parieto-occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease with autonomic failure. *J Neurol Sci* 163 : 119-126, 1999.

- 18) Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, et al : Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 47 : 462-466, 1996.
- 19) Holthoff-Detto VA, Kessler J, Herholz K, et al : Functional effects of striatal dysfunction in Parkinson disease. *Arch Neurol* 54 : 145-150, 1997.
- 20) Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, et al : Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia : a 6-<sup>18</sup>F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain* 125 : 1358-1365, 2002.
- 21) Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, et al : In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 40 : 399-410, 1996.
- 22) Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al : Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 54 : 407-411, 2000.

(伊藤 健吾、加藤 隆司、阿部 祐士、新畑 豊)

改訂

# 核医学 Q&A

## 基礎から臨床まで

仙田 宏平 / 前田 壽登 編

Fused Transaxials

Fused Transaxials

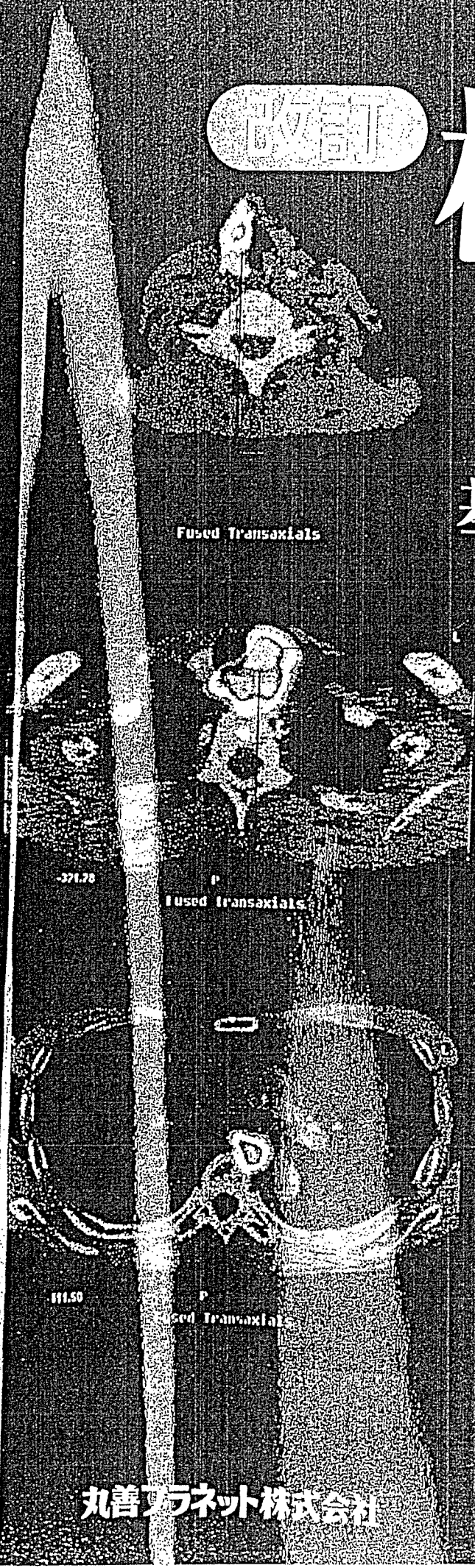
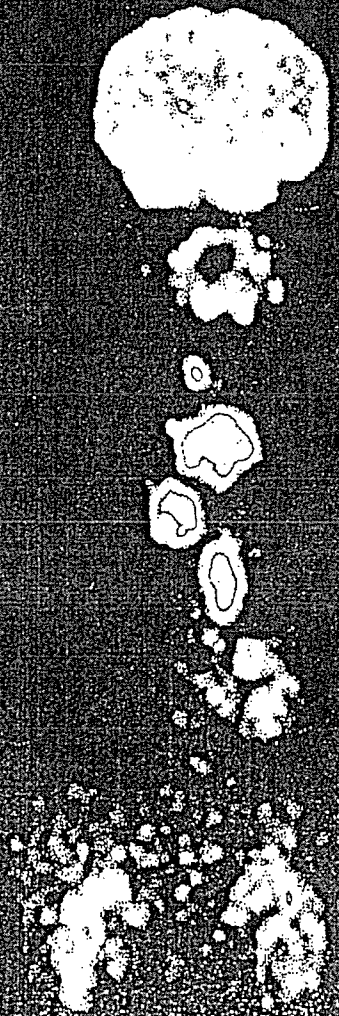
Fused Transaxials

371.78

411.50

丸善エネット株式会社

ASACIKMKA  
ク



67歳，女性．3～4年前からもの忘れがあり，最近ひどくなる．また，50m先の文具店に行けなかつたりする．認知機能検査Mini-Mental State Examination (MMSE) 15/30.

Q1 図1の $^{18}\text{F}$ -FDG-PET横断像と矢状断像で集積低下部位はどこか？

Q2 図2の画像統計解析(3D-SSP)で集積低下部位はどこか？

Q3 この症例の診断は？

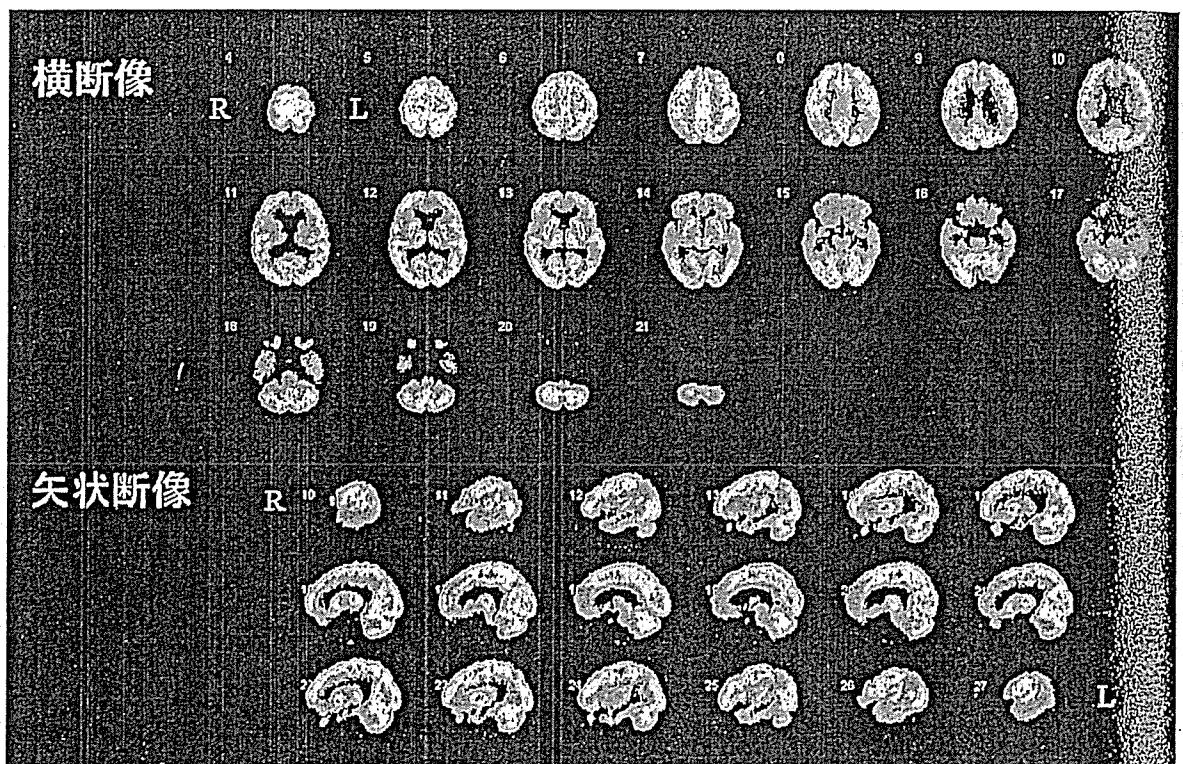


図1  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET断層画像

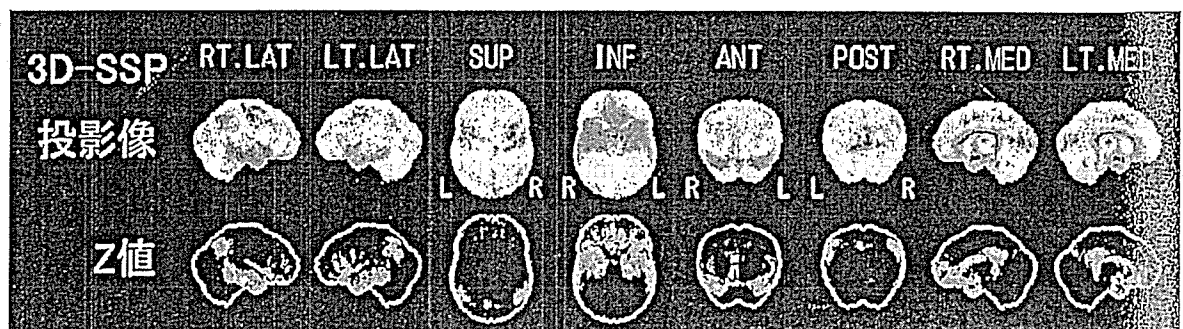


図2 3D-SSP



## 解答/解説

## A1

横断像では両側の頭頂・側頭連合野，前頭葉内側部，側頭葉内側部における集積低下が明瞭に示されている。矢状断像では楔前部から帯状回後部での集積低下が疑われる。

## A2

3D-SSPでは投影像において図1の断層像とほぼ同じ集積低下域が指摘できる。Z値のmap (Z-score map) では両側の頭頂・側頭連合野，前頭葉内側部，側頭葉内側部，帯状回後部から楔前部，両側前頭連合野でZ値の上昇が指摘できる。

## A3

断層像および3D-SSPの所見からは進行したアルツハイマー病に典型的な所見と考えられる。鑑別診断としてはレビー小体型認知症 (DLB, dementia with Lewy bodies) があげられる。レビー小体型認知症では通常一次視覚野を含む後頭葉での集積低下が見られることからアルツハイマー病と区別されるが，本例では後頭葉視覚野は保たれている。

## アルツハイマー病における画像診断の意義

高齢化社会の進展に伴い認知症の増加は深刻な問題であり，その中で最も頻度の高いアルツハイマー病の制圧は社会的要請である。アルツハイマー病の根本的治療法は今日まで確立されていないが，現状でも，早期診断と薬物，非薬物療法の効果的な実施により症状の進展を遅らせることは可能である。特に薬物療法に関しては，日本でも臨床使用が可能なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の他，ワクチン療法や $\gamma$ シクレターゼ阻害薬といったより本質的な治療法の開発が進んでいる。アルツハイマー病では症状発現の10年以上前から，老人斑などの病理学的変化が生じているとされ，今後はできる限り早期にアルツハイマー病を診断して治療を開始することが治療法開発の進展につれて重要となってくる。

アルツハイマー病では物忘れなど記憶障害に関連する自覚症状あるいは周囲からの指摘があって医療機関を訪れ，診断されるのが一般的である。アルツハイマー病の診断の基本はNINCDS-ADRDA，DSM-IVなどの臨床診断基準に基づく診断であるが，病初期においては臨床診断基準を満たさない場合もある。特に物忘れのみを主訴とするmild cognitive impairment (MCI) の段階ではアルツハイマー病への進展を予測することは困難である。PET/SPECTやMRIなどの脳画像，髄液中の $\tau$ など生物学的マーカー，神経心理検査などによる早期診断が検討されているが，臨床的に確立されている訳ではない。

このような状況でPET/SPECTやMRIなどの脳画像に対する期待は特に大きい。アルツハイマー病の診断におけるPET/SPECTの有用性に関しては数多くの論文が出ているが，米国神経内科学アカデミーの報告では認知症の診断における核医学検査の有用性についてのエビデンスは未だ確立



されていないとされ、鑑別診断においても早期診断においても核医学検査はルーチンの検査法とはされていなかった。しかし、米国では臨床的にアルツハイマー病と前頭・側頭型認知症の鑑別が困難な症例という条件付ながら、2004年に初めて<sup>18</sup>F-FDG-PETの保険適用（Medicare）が開始された。MCI、早期アルツハイマー病については現時点ではエビデンスが十分でないとされたが、現在大規模な臨床試験が実施されている。日本ではまだアルツハイマー病に対して<sup>18</sup>F-FDG-PETは保険適用となっておらず、一日も早い保険適用が望まれている。

#### <sup>18</sup>F-FDG-PETによるアルツハイマー病の診断

<sup>18</sup>F-FDG-PETによるアルツハイマー病の典型的な所見は大脳皮質のうち頭頂・側頭連合野および楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下である。今回の症例では側頭葉内側部の集積低下が比較的はっきりしているが、病理学的に萎縮の強い海馬近傍の糖代謝は側頭葉外側面の変化の程度と比べると比較的保たれる。進行した時期になると前頭葉の代謝の低下が明らかとなっていく。楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下は、早期診断の指標と考えられているが、これらの領域はPETの断層画像表示では脳の内側であるため認識しにくい部分である。近年開発された3D-SSP (stereotactic surface projection), SPM (statistical parametric mapping) といった画像の統計解析ソフトを用いると、これらの部位の異常が容易に認識できるようになる。3D-SSP, SPMでは画像の解剖学的標準化といって形態、大きさの異なる個人の脳を数学的に共通の鋳型にはめ込むように変形して全ての脳を同一の3次元座標上で扱うことにより、画素ごとに統計処理を行うことが可能となる。実際には画素毎に正常データベースと比較して統計学的に有意に低下あるいは上昇している領域をZ値のmap (Z-score map) として表示する。正常データベースは画素ごとに平均値と標準偏差のデータをもっていて、症例の画素値と平均との差が標準偏差の何倍になるかを示すのがZ値である。したがってZ値が大きいほどその画素は正常平均より離れた画素値をもっていることになる。これまで用いられてきた断層画像の目視による評価あるいは関心領域を設定する評価法では、読影者の主観的要素を排除できなかったが、この問題を解決してより客観的かつ鋭敏な診断が可能となった。

認知症の前段階である軽度認知障害MCIでも早期のアルツハイマー病と同様に楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下が見られるものは短期間に進行してアルツハイマー病へ移行する可能性が高いといわれているので、3D-SSPやSPMを用いた画像の統計解析による診断は極めて有用である。

<sup>18</sup>F-FDG-PETによるアルツハイマー病の診断能は、剖検能の病理診断をゴールドスタンダードにした場合、断層画像の目視による評価では、感度95%、特異度73%と報告されている。3D-SSPやSPMなどの画像の統計解析を利用すれば診断能の向上が期待されるが、病理診断と対比した報告はまだない。臨床診断との対比ではprobableアルツハイマー病を対象とした場合、視覚的評価の感度79%、特異度88%から、3D-SSPでは感度94%、特異度99%に診断能が向上したと報告されている。

#### レビー小体型認知症について

レビー小体型認知症は、パーキンソン症候群、認知機能の変動を特徴とする認知症である。アル

ツハイマー病に次いで患者数が多い変性型認知症と考えられている。もともとは、diffuse Lewy body disease (DLBD) という病理学的概念として、Kosakaにより提唱された。1996年にDLBの名で、診断基準がつくられた。糖代謝、脳血流の特徴は、アルツハイマー病の場合と酷似していて、頭頂葉、側頭葉における低下である。アルツハイマー病との鑑別点は、一次視覚野を含む後頭葉の糖代謝、血流が低下することである。ただし、この後頭葉の所見による特異度は約90%である。

## ノート

### MCIの概念とアルツハイマー病

高齢者の認知機能障害を主にヨーロッパの研究者は正常の加齢変化の延長線上で捉えて age-associated memory impairment (AAMI) とよんだ。これに対して Petersen らを始めとする米国グループは、mild cognitive impairment (MCI; 軽度認知機能障害) という概念を提唱し、正常加齢とは一線を画した病的状態で進行して認知症に至る前段階と考えた。1999年のMCIコンセンサス会議 (Chicago) の結果、MCI を以下のような3つの subtype に分類することとなった。1) Amnestic type : 健忘型, 2) Multiple cognitive domains slightly impaired type : 複数の高次機能領域にまたがって極軽微な障害があるが、全体としては認知症といえるほど重症ではないタイプ, 3) Single non-memory domain impaired type : 記銘力以外の高次機能領域、たとえば言語、視空間機能などで明らかな障害があるタイプの3つである。このうち Amnestic type については 1) 記憶障害の自覚、または情報提供者の証言がある、2) 記憶障害が年齢に比し客観的に示される、3) 全般的な認知機能は正常、4) 日常生活活動は正常、5) 認知症ではないという診断基準が提案された。MCIの定義はその後も見直しがされており、2003年には Stockholm で MCI に関する国際シンポジウムが開かれ、General criteria for MCI が規定されるとともに、Multiple cognitive domains slightly impaired type が記憶障害の有無で分割され、1) Amnestic MCI, 2) Multiple domain MCI Amnestic, 3) Multiple domain MCI Non-amnestic, 4) Single non-memory MCI となった。

MCI から認知症に進展する割合は健常高齢者より高く、Petersen らによれば、健常高齢者のアルツハイマー病の発症率は年間1%から2%であるのに対し、MCI とされた患者は年間10~15%がアルツハイマー病に進展する。すなわち、全てが早期に重症化してアルツハイマー病になる訳ではない。現在用いられている診断基準では MCI からアルツハイマー病に進行しない症例も紛れ込んでくるので、MCI の段階で最も必要性が高いのは、そのような症例と将来アルツハイマー病への移行する症例を鑑別することである。

### 参考文献

- 1) Friston KJ: Analyzing brain images: principles and overview. (In) Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, eds: Human Brain Mapping. 25-41, 1997, Academic Press, San Diego.
- 2) Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, et al.: Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med* 1994; 435: 1528-1537.
- 3) Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al.: Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286: 2120-2127.
- 4) Burdette JH, Minoshima S, Vander Borgh T, et al.: Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology* 1996; 198: 837-843.

## Orthostatic posture affects brain hemodynamics and metabolism in cerebrovascular disease patients with and without coronary artery disease: a positron emission tomography study

Yasuomi Ouchi,<sup>a,b,\*</sup> Etsuji Yoshikawa,<sup>c</sup> Toshihiko Kanno,<sup>a</sup> Masami Futatsubashi,<sup>c</sup> Yoshimoto Sekine,<sup>a,c</sup> Hiroyuki Okada,<sup>c</sup> Tatsuo Torizuka,<sup>a</sup> and Keisei Tanaka<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Positron Medical Center, Hamamatsu Medical Center, Hamakita, Japan

<sup>b</sup>Department of Neurology, Hamamatsu Medical Center, Hamamatsu, Japan

<sup>c</sup>Central Research Laboratory, Hamamatsu Photonics K.K., Hamakita, Japan

<sup>d</sup>Department of Neurosurgery, Hamamatsu Medical Center, Hamamatsu, Japan

Received 27 January 2004; revised 8 July 2004; accepted 12 July 2004

Available online 11 November 2004

To investigate whether a physiological change in the orthostatic condition is associated with a deterioration of cerebrovascular and metabolic homeostasis in patients with neurocardiovascular compromises, we examined 10 patients with unilateral carotid artery occlusive disease (CVD), 6 CVD patients with coronary artery disease (CVDC), and 10 healthy subjects scanned twice under supine and sitting conditions by positron emission tomography (PET). Repeated measures analysis of variance showed significant reductions in regional cerebral blood flow (rCBF) and cerebral oxygen metabolism (rCMRO<sub>2</sub>) and tendency of increase in oxygen extraction fraction (OEF) in the affected-side parietal cortex during assuming of upright posture in the CVDC group, and there was a significant OEF increase to maintain rCMRO<sub>2</sub> constant during sitting in the CVD counterpart. In this ischemic region, there were negative correlations between changes in OEF and rCBF in the CVD ( $P < 0.05$ ) and CVDC groups ( $P < 0.01$ ). Postural reductions in rCBF and CMRO<sub>2</sub> in the parietal region were significantly greater in the CVDC group than those in the CVD group. While rCBF remained constant with mean arterial blood pressure (MABP) in healthy subjects, an rCBF reduction was found in the affected parietal cortex in proportion to the upright posture-induced MABP decrease in the CVDC group. These results indicate that patients suffering from both cerebral and coronary artery diseases may be at greater risk of deterioration of local perfusion pressure and metabolic regulation in the hemodynamically susceptible brain region during upright posture.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:** Cerebral artery occlusion; Upright posture; Cerebral oxygen metabolism; Cerebral blood flow; Positron emission tomography

### Introduction

It is widely accepted that a sudden reduction in blood pressure can affect cerebral blood flow (CBF) and render an elderly subject vulnerable to orthostatic symptoms such as dizziness, falls, or syncope (Graafmans et al., 1996; Lipsitz, 1989). A prolonged upright posture could trigger syncope even in healthy subjects, due chiefly to neurally mediated (vasovagal) fainting (Kapoor, 2000), and in patients with coronary artery disease, due to impairments in blood pressure regulation (Pitzalis et al., 2002). Therapeutically, it has been reported that in healthy subjects, drinking a substantial amount of water helps prevent deterioration of CBF regulation during the head-up tilt condition (Schroeder et al., 2002). These findings suggest that an orthostatic physiological change during head-up posture would be more dangerous to stroke patients, because their ischemic brain regions are likely susceptible to local hypoperfusion changes during sitting (Ouchi et al., 2001a). Thus, it is expected that not only CBF, but also metabolic regulation, would vary dynamically while human subjects are in an upright posture, especially those patients with hemodynamically compromised cerebrocardiovascular circulation, for example, major cerebral artery occlusion with coronary artery stenosis.

Many investigators have so far reported reductions in large vessel flow velocity (Levine et al., 1994; Schondorf et al., 1997) and CBF in the distal part of the internal carotid artery domain (Hayashida et al., 1993; Ouchi et al., 2001a; Warkentin et al., 1992), occasionally along with a reduction in oxygen supply to the region (Mehagnoul-Schippier et al., 2000) during assumption of an upright posture. An orthostatic change of blood pressure may be a major contributor to cerebral ischemic stroke, because the magnitude of postural hypotension could be an index for cerebrovascular mortality rates (Raiha et al., 1995), and because reduced circadian blood pressure could trigger

\* Corresponding author. Positron Medical Center, Hamamatsu Medical Center, 5000 Hirakuchi, Hamakita 434-0041, Japan. Fax: +81 53 585 0367.

E-mail address: [ouchi@pnc.hmedc.or.jp](mailto:ouchi@pnc.hmedc.or.jp) (Y. Ouchi).

Available online on ScienceDirect ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com))

further ischemic insults in poststroke patients (Lakka et al., 1999; Strandgaard and Paulson, 1989). Animal experiments have shown that when the systemic blood pressure decreases below the lower limit of cerebral autoregulation, multiple ischemic loci are generated (Hamar et al., 1979), and a reduction in the cerebral arteriolar pressure in the ischemic region distal to an arterial occlusion occurs (Paulson, 1970; Symon et al., 1976). The same theory could be applied to patients with internal carotid artery occlusive disease (ICAO), because there is a gradual decrease in regional cerebral blood flow (rCBF) together with an elevation in the oxygen extraction fraction (OEF) in an axial-direction fashion on the occlusion side (Yamauchi et al., 1990).

The purpose of the present study was to investigate, using positron emission tomography (PET), absolute changes in rCBF and oxygen metabolism in cerebrovascular patients with and without coronary artery disease during assumption of an upright posture in order to elucidate the orthostatic deterioration in hemodynamic and metabolic regulations in the hemodynamically vulnerable brain region.

## Subjects and methods

### Patients

The patient groups consisted of only patients with an occlusion or 99% stenosis in the unilateral ICA. Sixteen patients (11 men and 5 women) with cerebrovascular disease and 10 healthy volunteers (5 men and 5 women,  $58.7 \pm 6.7$  years) participated. The patients were divided into two groups according to the comorbidity of clinically stable coronary artery disease (occlusion or stenosis); a group without cardiac problems (carotid artery occlusive disease (CVD) group;  $n = 10$ , 6 men and 4 women, mean  $\pm$  SD,  $65.1 \pm 7.3$  years) and a group with cardiac ischemia (coronary artery disease (CVDC) group;  $n = 6$ , 5 men and 1 woman,  $64.2 \pm 9.5$  year). The third group (normal group) consisted of the 10 healthy volunteers. No significant difference was found in age among the three groups ( $t$  test,  $P > 0.05$ ). The clinical characteristics of each patient are summarized in Table 1. Electrocardiogram showed a typical ST-segment depression in all CVDC patients and a small change of ST segment and T wave in

Table 1  
Patient characteristics

No	Age	Sex	Diagnosis	Side	DD	Symptoms	Complications	HIAs on T2-MRI	AG	ECG	Medication
<i>CVD</i>											
1	53	M	ICAS	R	0.2	NS, Sensory disturbance	DM	subCx WM	BZ	normal	anti-DM
2	71	M	ICAO	L	0.5	R hemiparesis	None	L basal ganglia	BZ	normal	None
3	68	M	ICAS	R, L	0.4	L hemiparesis	HT	LR hemispheric subCx WM	PC	normal	anti-HT, anti-coag
4	57	M	ICAS	L, R	1.5	Tinnitus, TIA	HT	L frontal subCx WM	BZ	normal	anti-HT, anti-HMG
5	71	M	ICAO	R	0.3	Dysphagia, Dysphasia	None	LR hemispheric subCx WM	BZ	normal	anti-coag
6	72	M	ICAO	R	0.2	L weakness, impaired gait	None	R watershed subCx WM	BZ	normal	anti-coag
7	71	F	ICAO, ICAS	L, R	0.8	TIA (R motor weakness)	HT	L hemispheric subCx WM	PC	ST	anti-HT, anti-coag
8	69	F	ICAS	L	1.5	Mild apraxia	HT	R, L basal ganglia	CC, BZ	normal	anti-HT, anti-coag
9	56	F	ICAO	R	0.2	TIA (L motor weakness)	None	subCx WM	BZ	normal	anti-coag
10	63	F	ICAO	L	1.2	Tinnitus	None	subCx WM	BZ	normal	None
<i>CVDC</i>											
1	60	M	ICAOc	L	1.1	TIA (R motor weakness),	HT, HU, AP,	subCx WM	PC	ST	anti-HT, anti-AP, anti-HU
2	76	M	ICASc	L	0.4	Faintness, collapse,	MI, Ar	L hemispheric subCx WM	BZ	ST	anti-coag, anti-AP
3	53	M	ICASc	R	0.5	TIA (L motor weakness)	DM, AP	subCx WM	BZ	ST	anti-DM, anti-AP
4	55	F	ICAOc	L	0.3	Aphasia, TIA	HC, AP, Ar	L hemispheric subCx WM	PC	ST	anti-coag, anti-HC, anti-AP
5	72	M	ICAOc, ICASc	L, R	1.0	R, L hemiparesis	HT, AP	R, L subCx WM	BZ	ST	anti-HT, anti-AP
6	69	M	ICAOc	R	0.2	Dysarthria, Paraparesis	HT, AP	R, L subCx WM, pons	CC, BZ	ST	anti-HT, anti-AP

ICAO, internal carotid artery occlusion; ICAS, internal carotid artery stenosis; ICAOc, internal carotid artery occlusion with coronary artery disease; DD, disease duration from onset to PET measurement (years); TIA, transient ischemic attack; HIAs, high intensity areas; ECG, electrocardiogram; ST, ST-segment depression and T wave changes; Cx, cortex; subCx, subcortex; WM, white matter; AG, angiography; BZ, border zone shift; CC, cross circulation; PC, pial collateralization to the insula level; HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; HU, hyperuricemia; AP, angina pectoris; MI, myocardial infarction; HC, hypercholesterolemia; Ar, arrhythmia; R, right; L, left; anti-HT, anti-hypertensive drug; anti-HMG, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor for treatment of hypercholesterolemia; anti-DM, oral drug for Diabetes mellitus; anti-coag, anticoagulant drug.

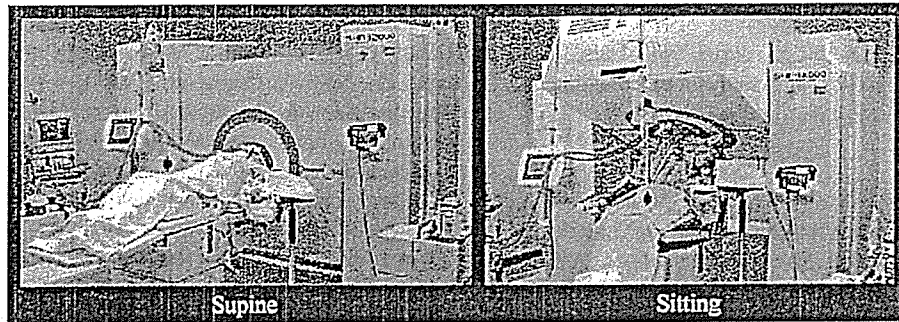


Fig. 1. The scene of PET measurements during the supine and sitting conditions.

one CVD patient. Angiographic studies revealed the cross circulation through the circle of Willis, leptomeningeal collateralization, and the border zone shift according to the definition of the St Louis group (Derdeyn et al., 1999) in all 16 patients, and coronary artery branch stenosis or occlusion in all six CVDC patients (see Table 1). The border zone shift includes the asymmetry filling of anterior or posterior cerebral artery that feeds the middle cerebral artery on the compromised side. The leptomeningeal flow in the parietal region was occasionally seen in the case of retrograde filling from the posterior cerebral artery circulation. Specifically, all the CVDC patients revealed a degree of leptomeningeal connections at the level of posterior watershed regions (middle cerebral artery and posterior cerebral artery border zone). In the two patient groups, none of the patients reported orthostatic symptoms during PET measurement. All of the patients were receiving treatment with antihypertensives, anticoagulants, and other conventional drugs for complications (see Table 1), treatment that could not be suspended before the PET scans were conducted. However, all of these medications were temporarily suspended on the day of the PET examinations. All of the patients underwent magnetic resonance imaging (MRI), which showed mild-to-moderate subcortical abnormalities (high

intensities on the T2-weighted images) in the territory of the ICA on the occluded side and no involvement of the lobe infarction. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hamamatsu Medical Center, and all participants gave their written informed consent after the nature and possible risks of the experiment were explained.

#### *Postural condition and physiology*

First, each participant lay calmly with his/her eyes closed on the scanner couch for approximately 40 min. After the supine condition examination was completed, the subjects were instructed to sit back against a 65° reclined (chair-like) couch with their eyes closed for about 25 min (Fig. 1). In both conditions, we recorded systemic arterial blood pressure (ABP) via a catheter placed in the brachial artery and the cardiac rhythm by electrocardiogram. Other physiological parameters, such as PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, and pH, were measured periodically. In our preliminary study, a very short-term elevation of systemic ABP after a postural shift from the supine to the sitting position was found, followed by a gradual decline to the plateau level within about 3 min. These findings were in agreement with results from

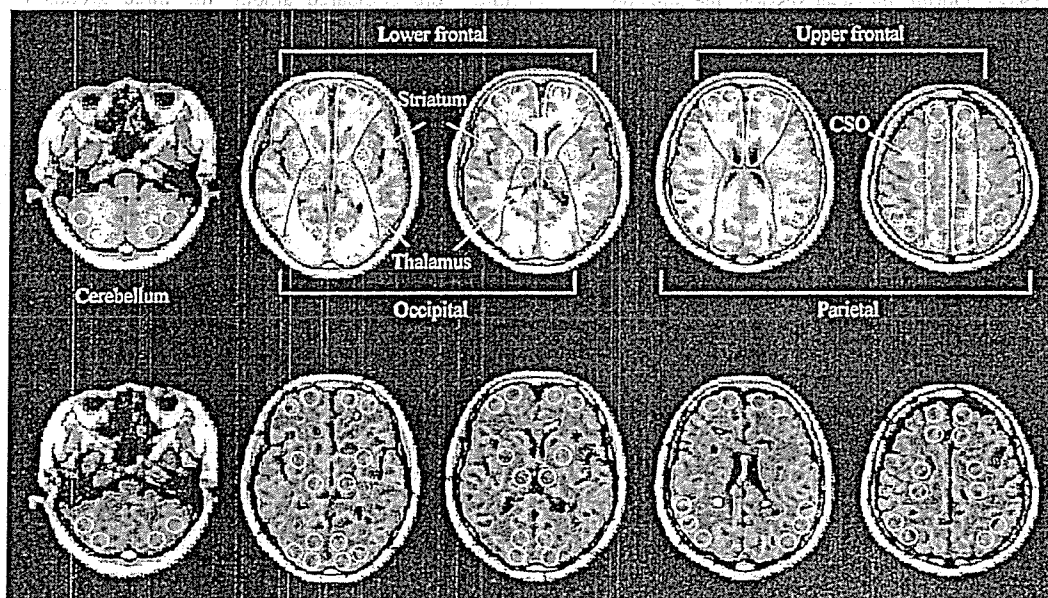


Fig. 2. ROI setting. Multiple circular ROIs consisting of 96 pixels (1.58 cm<sup>2</sup>) were placed on the brain regions on the reformatted MR images (upper row) with the same pixel size as that of PET, which were automatically transferred onto the PET images (lower row). CSO, centrum semiovale.



a previous ultrasonic study (Novak et al., 1998). Thus, the orthostatic PET measurements in this study were performed during the static period of ABP under the head-up condition.

#### PET and MRI procedures

We used a state-of-the-art high-resolution brain PET scanner (SHR12000, Hamamatsu Photonics, Hamakita, Japan), the details of which have been reported elsewhere (Watanabe et al., 2002). In brief, the scanner has 24 detector rings yielding 47 slices simultaneously with a spatial resolution of 2.9 mm (full-width at half-maximum) transaxially and 3.0 mm axially and 163 mm axial field of view. After the backprojection and filtering (Hanning filter), the reconstructed image resolution became  $6.0 \times 6.0 \times 3.2$  mm full-width at half-maximum. The voxel of each reconstructed image measured  $1.3 \times 1.3 \times 3.2$  mm. This PET system has a mobile gantry system in which the gantry can move vertically 180 cm above the floor and tilt from  $-20^\circ$  to  $+90^\circ$  like a mechanical chair. Just prior to the PET measurements, each participant underwent an MRI for determination of the intercommissural (AC-PC) line using a static magnet with three-dimensional mode acquisition (0.3 T MRP7000AD, Hitachi, Japan) (Ouchi et al., 1998). Because the same face mask was used between the MRI and PET studies, and because the center of scan field was beforehand calibrated between the two modalities, the PET gantry was moved, and the brain was scanned parallel to the intercommissural plane according to the MRI information received.

After fixation of the head to the head holder using a radiosurgery-purpose thermoplastic face mask, a 10-min transmission scan was first performed for attenuation correction with a  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  source in the supine position. Then the serial emission scans were started based on  $^{15}\text{O}$ -oxygen bolus inhalation (Mintun et al., 1984) and  $^{15}\text{O}$ -water bolus injection method (Herscovitch et al., 1983) and short-period  $\text{C}^{15}\text{O}$  inhalation for the cerebral blood volume (CBV) data (Lammertsma and Jones, 1983; Lammertsma et al., 1987). During the scan session, the subjects inhaled 2.0 GBq  $^{15}\text{O}_2$  and, for a short period of time, 1500 MBq  $\text{C}^{15}\text{O}$  flowing through a tightly fitted plastic oxygen face mask attached to the subject's face. They also received 300 MBq  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  via a catheter in the right cubital vein. Data of arterial oxygen saturation ( $\text{SaO}_2$ ), arterial hemoglobin (Hb), and the hematocrit values yielded the arterial oxygen content ( $\text{CaO}_2$ ) by the following formula:  $\text{CaO}_2 = 1.39 \times \text{SaO}_2 \times \text{Hb}$ . The rCBF- and

CBV-corrected OEF values were estimated on a voxel-by-voxel basis. The voxel-based  $\text{CMRO}_2$  image was finally generated using the following equation:  $\text{CMRO}_2 = \text{CBF} \times \text{OEF} \times \text{CaO}_2$ . The arterial blood radioactivity was determined using the automated arterial blood  $\gamma$ -ray coincidence counter (BACC-2; Hamamatsu Photonics K.K.), which could measure arterial input data per second (Ouchi et al., 2001b). After the first session of PET scans under the supine condition was completed, the subject's head holder was temporarily removed from the receiver of the scanner's gantry, and the head was fixated again in the sitting position. Emission scans with the same protocol were performed under the sitting condition.

#### Data analysis and statistics

As seen in Fig. 2, we first placed multiple circular regions of interest (ROIs) with 96 pixels ( $1.62 \text{ cm}^2$ ) bilaterally over the cerebellar hemisphere, lower frontal area (the orbitofrontal and inferior frontal cortices [Brodmann area or BA: 10/11]), upper frontal area (middle and superior frontal cortices [BA: 6/8]), temporal [BA: 21/22], parietal [BA: 7], occipital [BA: 17/18] cortices, the striatum, the thalamus, and the centrum semiovale (CSO) on the MR images according to the human brain atlas (Mai et al., 1997; Ouchi et al., 2001b). After completion of the ROI placement, the PET images were displayed side-by-side with the MR images using an image processing system (DrView, Asahi Kasei Co, Tokyo, Japan) (Ouchi et al., 2001a,b) on a SUN workstation (Hypersparc ss-20, SUN Microsystems, CA, USA), which enabled the automatic placement of ROIs on the same area on both the MR and corresponding PET images (CBF,  $\text{CMRO}_2$ , OEF, CBV under both supine and sitting conditions). Quantitative data in the normal group were calculated by averaging the bilateral values in each region. The ROIs on the upper frontal and parietal region as well as the CSO were regarded as the loci for the distal part of the affected ICA territory.

For statistical analysis, baseline data collected in the supine posture were compared among the three groups by two-way analysis of variance (ANOVA) with respect to the type of group (CVD, CVDC, and Normal) and type of location, that is, occluded or non-occluded side. Since no cross-interactions were observed in the ANOVA between the two factors ( $P = 0.4384$ ), repeated measure ANOVA was then performed to compare the parameters among groups on each hemispheric side separately. Since the perfusion territorial changes in hemodynamic param-

Table 2  
Physiological data in patients with cerebrovascular disease and normal controls

Group	Condition	MABP	Pulse rate	$\text{PaCO}_2$	pH
CVD	Supine	$103.2 \pm 11.3^*$	$72.3 \pm 14.3$	$40.3 \pm 3.4$	$7.4 \pm 0.0$
	Sitting	$99.5 \pm 14.7^*$	$74.3 \pm 14.9$	$40.2 \pm 3.4$	$7.4 \pm 0.0$
	Change (%)	-3.36	3.10	-0.72	0.0
CVDC	Supine	$95.7 \pm 8.9$	$73.2 \pm 11.6$	$41.1 \pm 2.0$	$7.4 \pm 0.0$
	Sitting	$90.8 \pm 8.2$	$74.5 \pm 8.5$	$40.6 \pm 1.9$	$7.4 \pm 0.0$
	Change (%)	-5.1	2.5	-1.1	-0.1
NC	Supine	$94.0 \pm 8.0$	$62.4 \pm 7.3$	$41.7 \pm 2.9$	$7.4 \pm 0.0$
	Sitting	$91.2 \pm 8.1$	$65.9 \pm 6.8$	$41.8 \pm 3.5$	$7.4 \pm 0.0$
	Change (%)	-2.93	3.49	0.01	0.0

Values are expressed as mean  $\pm$  SD. CVD, cerebrovascular disease (internal carotid artery occlusion or severe stenosis); CVDC, CVD with coronary artery disease; NC, normal controls; MABP, mean arterial blood pressure; Change (%), [(sitting - supine)/supine  $\times$  100] expressed as a mean value.

\*  $P < 0.05$  ( $\chi^2$  test) vs. normal control.

ral shift in patients with cerebrovascular disease and normal controls

	Cerebellum		Lower frontal		Upper frontal		Parietal		Occipital		Striatum		Thalamus		CSO
	Intact	Affected	Intact	Affected	Intact	Affected	Intact	Affected	Intact	Affected	Intact	Affected	Intact	Affected	Intact
ic	42.6 ± 8.8	47.9 ± 9.7	40.2 ± 4.7	35.3*** ± 8.4	45.8 ± 7.0	39.3*** ± 8.7	41.5 ± 8.3	38.7*** ± 8.7	41.7 ± 9.2	41.8 ± 9.9	51.8 ± 9.9	43.8 ± 10.9	52.5 ± 10.4	48.2 ± 9.8	24.0 ±
g	41.0 ± 7.9	46.8 ± 8.1	39.2 ± 6.0	34.0 ± 8.9	42.2 ± 5.6	36.6 ± 8.0	40.2 ± 8.3	35.6 ± 8.0	40.0 ± 8.7	40.1 ± 6.2	45.7 ± 9.1	36.2 ± 9.3	49.0 ± 10.1	44.8 ± 9.3	23.6 ±
	-3.28	-3.04	-3.1	-3.6	-3.48	-5.89	-2.75	-6.59***	-1.76	-1.62	-2.50	-5.12	-4.85	-6.39	-2.67
e	3.1 ± 0.8	3.4 ± 0.9	2.7 ± 0.7	2.6 ± 0.8	3.0 ± 0.6	3.0 ± 0.7	2.7 ± 0.8	2.9 ± 0.8	2.8 ± 1.2	2.8 ± 1.1	3.3 ± 1.0	3.1 ± 1.1	3.2 ± 0.7	3.0 ± 1.2	1.1 ±
g	3.3 ± 1.0	3.3 ± 0.8	2.7 ± 0.9	2.6 ± 0.8	2.6 ± 0.8	2.7 ± 0.8	2.8 ± 0.9	2.8 ± 1.0	3.1 ± 0.9	2.9 ± 1.0	2.7 ± 1.1	2.6 ± 1.0	3.0 ± 1.0	3.8 ± 1.2	1.4 ±
	3.45	2.71	2.02	2.2	3.94	3.18	5.22	2.88	3.33	4.32	-0.20	-0.26	1.12	-0.72	2.18
e	39.9 ± 7.0	40.4 ± 7.8	42.0 ± 7.0	42.8*** ± 8.2	40.3 ± 5.1	40.9 ± 5.2	40.9 ± 6.1	42.4*** ± 5.6	42.6 ± 8.0	42.8 ± 8.8	40.0 ± 8.4	39.1 ± 8.4	37.2 ± 7.7	37.8 ± 8.1	32.4 ±
g	45.0 ± 10.2	41.4 ± 8.4	43.1 ± 9.5	44.4 ± 9.0	41.5 ± 7.8	44.7 ± 7.2	44.1 ± 6.5	48.6 ± 7.8	43.8 ± 9.0	45.1 ± 8.7	40.3 ± 9.3	40.5 ± 9.3	38.5 ± 10.4	40.0 ± 9.8	33.0 ±
	5.06	4.74	4.10	6.22	6.97	10.81***	8.9	16.09**	4.10	6.22	4.53	5.06	4.74	6.98	7.90
e	3.8 ± 0.5	4.3 ± 1.0	2.9 ± 0.5	3.0 ± 0.7	2.7 ± 0.6	2.6 ± 0.3	3.2 ± 0.7	3.6 ± 0.9	3.6 ± 0.5	4.3 ± 1.0	2.7 ± 0.4	2.6 ± 0.3	2.4 ± 0.6	3.0 ± 0.6	1.9 ±
g	3.8 ± 0.8	4.7 ± 1.8	3.0 ± 0.5	3.1 ± 0.6	3.0 ± 0.3	2.8 ± 0.4	3.2 ± 0.7	3.6 ± 0.6	3.7 ± 0.4	4.1 ± 0.6	2.7 ± 0.3	2.6 ± 0.3	2.3 ± 0.3	3.9 ± 0.7	2.0 ±
	-0.55	3.01	4.78	2.39	5.8	5.08	3.52	0.78	4.52	4.13	-2.86	2.17	-0.54	3.12	0.87
e	38.2 ± 0.8	42.3 ± 12.3	34.0 ± 11.0	32.5*** ± 6.1	35.5 ± 10.8	34.6 ± 9.7	35.9 ± 8.5	31.4*** ± 8.2	33.3 ± 8.4	29.9*** ± 10.4	44.9 ± 16.6	45.1 ± 12.1	43.5 ± 16.2	40.2 ± 13.5	18.3 ±
g	35.4 ± 12.2	37.0 ± 11.5	33.0 ± 10.3	31.5 ± 7.3	32.2 ± 9.9	29.2 ± 7.2	31.9 ± 7.9	26.8 ± 7.7	34.0 ± 9.2	29.5 ± 9.0	39.3 ± 15.1	37.4 ± 12.7	43.6 ± 11.4	40.1 ± 10.4	18.0 ±
	-8.6	-10.5	-4.3	-3.4	-10.4	-14.7***	-12.2	-14.1***	-9.2	-10.3	-12.5	-15.7***	-1.6	-0.3	-1.9
e	2.6 ± 0.6	2.6 ± 0.7	2.4 ± 0.8	2.3 ± 0.5	2.4 ± 0.6	2.3 ± 0.5	2.4 ± 0.6	1.9** ± 0.8	2.4 ± 0.5	2.1 ± 0.9	3.2 ± 1.2	3.0 ± 0.6	2.7 ± 0.7	2.8 ± 1.1	1.1 ±
g	2.8 ± 0.9	2.6 ± 0.8	2.4 ± 1.1	2.3 ± 0.5	2.3 ± 0.9	2.2 ± 0.6	2.5 ± 0.7	1.9 ± 0.9	2.3 ± 0.7	2.1 ± 1.0	2.9 ± 1.2	3.0 ± 0.5	2.7 ± 1.0	2.8 ± 1.3	0.9 ±
	7.2	1.2	-1.2	0.6	-4.4	-5.2	5.2	-7.8***	-5.7	-2.1	-9.3	0.1	-2.2	-1.0	-9.8
e	43.1 ± 5.1	38.6 ± 5.8	42.0 ± 7.9	42.9 ± 8.1	39.3 ± 8.5	40.7 ± 9.2	40.8 ± 6.3	40.3 ± 3.5	41.6 ± 9.3	38.3 ± 10.2	43.5 ± 5.6	38.2 ± 6.1	35.4 ± 9.3	36.3 ± 7.8	28.3 ±
g	46.4 ± 7.7	41.8 ± 4.0	44.4 ± 2.8	43.8 ± 6.7	42.0 ± 8.1	46.0 ± 8.6	43.5 ±	45.2 ± 3.7	46.5 ± 9.6	38.0 ± 11.2	41.4 ± 5.9	44.6 ± 8.7	31.9 ± 8.4	37.3 ± 6.9	28.0 ±
	7.4	9.2	6.6	3.5	7.7	14.1***	6.0	12.8***	11.7	6.4	-4.8	16.6	-9.0	3.5	0.1
e	4.0 ± 0.8	4.5 ± 0.7	3.9 ± 4.0	3.6 ± 1.9	3.1 ± 0.6	3.1 ± 0.7	3.4 ± 0.5	3.9 ± 0.8	3.8 ± 0.6	4.5 ± 2.1	3.3 ± 1.4	3.4 ± 1.2	3.6 ± 0.8	3.0 ± 0.5	2.2 ±
g	4.1 ± 0.7	4.5 ± 0.8	3.5 ± 0.7	3.5 ± 0.8	2.9 ± 0.3	3.0 ± 0.5	3.5 ± 0.6	3.5 ± 0.6	4.0 ± 0.7	4.2 ± 1.9	2.9 ± 0.7	3.2 ± 1.2	3.6 ± 0.7	3.2 ± 0.2	2.3 ±
	5.8	4.8	-10.6	-3.5	-2.2	-2.7	3.8	-4.8	5.2	-2.1	-5.9	-7.0	0.2	6.4	-1.3
	-2.6		-4.43		-4.87		-4.92		-4.59		-5.43		-5.41		-2.58
	1.51		-2.11		2.05		0.45		0.01		-0.21		-0.38		1.61
	3.7		5.36		5.9		5.61		5.8		5.58		5.2		5.49
	-1.34		3.29		1.14		4.87		4.23		-1.64		4.51		1.25

VD, cerebrovascular patients (internal carotid artery occlusive disease); CVDC, internal carotid artery occlusive disease with coronary artery disease; NC, normal controls; CSO, centrum semiovale; CBF, cerebral blood flow; CMRO<sub>2</sub>, extraction fraction; CBV, cerebral blood volume; %Δ: ((sitting - supine)/supine × 100).

ontrols.

t) vs. normal controls.