

Table 2 Positive correlation between normalized ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake and MMSE subscores in patients with Alzheimer's disease

Location	x	y	z	T statistics	Brodmann
MMSE no. 1 (temporal orientation)					
Left middle temporal, inferior temporal gyrus	-54	-36	-10	4.29	20, 21, 37, 22
Right inferior temporal gyrus	52	-30	-22	4.15	20, 21, 36, 37
Right superior frontal, middle frontal, straight gyrus	28	46	-20	3.93	11, 25
Right cingulate gyrus	8	-40	28	3.80	26, 23, 29
MMSE no. 2 (spatial orientation)					
Left angular, middle occipital, middle temporal gyrus, inferior parietal lobe	-56	-62	50	4.29	39, 40, 19
Left middle temporal, inferior temporal, superior temporal, inferior frontal gyrus, insular gyri	-68	-56	-4	4.13	21, 20, 38, 37, 22, 47, 45, 46
Left superior frontal-, medial frontal gyrus	-14	70	20	3.88	10
Bilateral pre-cuneus, cingulate gyrus, cuneus	-6	-66	30	3.88	18, 23, 17, 30, 7
Bilateral superior frontal-, middle frontal-, straight-, cingulate gyrus	-22	34	-20	3.74	11, 10
MMSE no. 4 (attention and calculation)					
Left superior temporal, middle temporal, inferior temporal gyrus	-48	24	-22	4.93	38, 47, 46
Left middle temporal, inferior temporal, fusiform, parahippocampal-, superior temporal gyrus, hippocampus	-72	-24	-14	4.77	20, 37, 21
Left middle frontal, inferior frontal, cingulate gyrus	-52	38	24	3.92	45, 48, 46
Left pre-central, inferior frontal gyrus	-60	10	28	3.73	6, 44
MMSE no. 10 (writing)					
Left inferior temporal, middle temporal, superior temporal gyrus	-66	-58	-2	3.75	37, 20, 21, 22
MMSE no. 11 (copying and drawing)					
Right inferior parietal, superior parietal lobe, superior occipital, angular, middle occipital gyrus, pre-cuneus, cuneus	30	-80	46	4.01	7, 39, 19
Left superior parietal, inferior parietal lobe, angular, superior occipital gyrus, cuneus, pre-cuneus	-32	-68	62	3.72	7, 19, 18

Coordinates refer to the standard stereotactic space of the Montreal Neurological Institute (mm). The T-maps for FDG uptake correlations with covariates of MMSE were calculated with a voxel threshold P -value of 0.001 and an extent threshold of 300 contiguous voxels per cluster (uncorrected for multiple comparisons).

Discussion

Our study demonstrated that, even in the resting state, the distribution of hypometabolism was well correlated with brain dysfunction in AD patients. The results of SPM analysis indicated that the clusters for spatial orientation were larger in the left than the right hemisphere and that the clusters for temporal orientation were symmetrically distributed. Calculation was related with the FDG uptake in the left temporal and frontal cortex, writing with its uptake in the left temporal cortex, and drawing with uptake in the bilateral parietal and occipital cortex. The total MMSE score was primarily reflective of brain dysfunction in the left hemisphere.

The relationship between brain function and neuroimaging has been reported. Zahn *et al.*²⁷ who studied 11 AD patients found that the metabolism in the left anterior temporal, posterior inferior temporal, inferior parietal, and medial occipital areas (Brodmann areas 21/38, 37, 40 and 19, respectively) correlated with verbal and non-verbal semantic performance ($P < 0.001$, uncorrected). In the 49 patients studied by Lanctot *et al.*,²¹ the right middle temporal region emerged as an important neural correlate of aggression ($P < 0.01$, uncorrected). Scarmeas *et al.*²⁸ who performed voxel-wise multiple regression analysis that controlled for age and clinical severity, found that cerebral blood flow (CBF) was negatively correlated with education, premorbid intelligence quotient (IQ), and life activity in their nine AD patients.

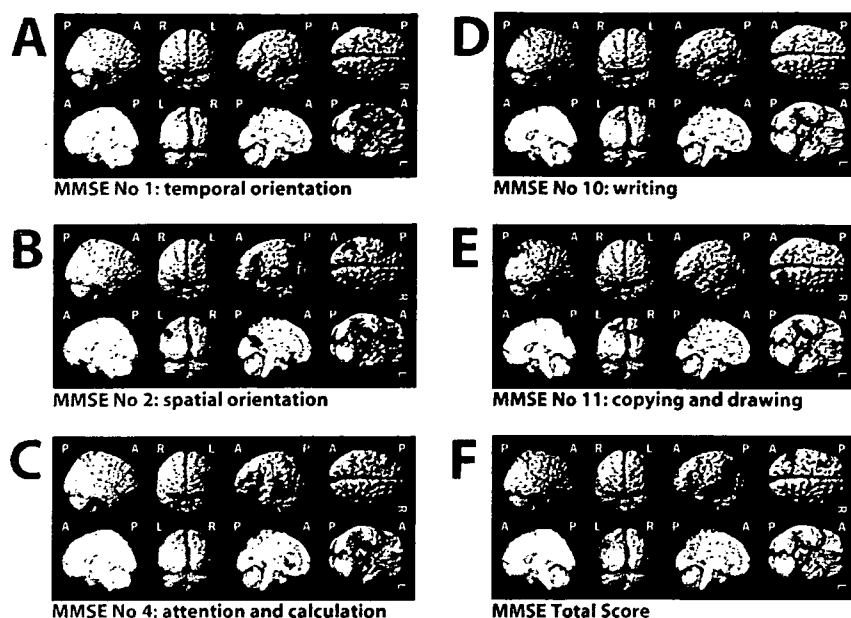


Figure 1 Statistical parametric mapping analysis of positive correlations between the regional ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake and Mini-Mental State Examination (MMSE) subscores for temporal orientation (a), for spatial orientation (b), for attention and calculation (c), for writing (d) or for copying and drawing (e), or total scores (f) in AD. T-maps are displayed with a voxel threshold probability of 0.001 and an extent threshold of 300 contiguous voxels per cluster (uncorrected for multiple comparison) for the subscores, and with a voxel threshold probability of 0.05 (corrected for multiple comparisons) for the total MMSE score.

Table 3 Correlation between normalized FDG uptake and total MMSE scores in patients with Alzheimer's disease

Location	x	y	z	T statistics	Brodmann
Positive correlation					
Left inferior temporal, middle temporal, superior temporal, fusiform, parahippocampal, supramarginal, angular gyrus, hippocampus	-56	-40	-14	7.13	20, 22, 21, 39, 38, 42, 35, 36, 37
Left inferior frontal, middle frontal gyrus	-50	34	24	4.95	45, 47, 46, 11
Bilateral straight, medial frontal, cingulate gyrus, orbital gyri	2	16	-26	4.78	11, 25
Left middle frontal, superior frontal, pre-central gyrus	-36	12	54	4.74	9, 8, 6, 46, 44
Left superior frontal, medial frontal, middle frontal gyrus	-16	64	26	4.73	10, 9
Left middle frontal gyrus	-40	56	-8	4.46	46, 47
Left insular gyri	-14	-66	-48	4.66	6
Negative correlation					
No clusters above this threshold					

Coordinates refer to the standard stereotactic space of the Montreal Neurological Institute (mm). The T-maps for FDG uptake correlations with covariates of MMSE were calculated with a voxel threshold P -value of 0.05 (corrected for multiple comparisons).

The results of a FDG PET study reported by Friedland *et al.*²⁹ suggested that drawing may be impaired in AD patients with more pronounced right than left parietal hypometabolism. In an investigation of unilateral spatial neglect in AD, single photon emission computed tomography (SPECT) revealed asymmetric perfusion of the right hemisphere.³⁰ Fornazzari³¹ reported a painter diagnosed with early onset AD who, despite progressive

cognitive impairment, retained her creativity until very late in the course of the disease although her MMSE score was 8 and she manifested a variety of cognitive difficulties such as disorientation, agnosia for common household objects, apraxia and severe memory impairment. Her SPECT scan showed hypoperfusion in the bilateral parietotemporal lobe with more impairment on the left than the right side. On the other hand,

neuropsychologically, the ability of AD patients to draw appeared to be affected by deficiencies typical of left- and right-hemisphere damage.³² The drawings of patients with right-brain damage tend to display a piecemeal approach in which individual details, although represented well, are not placed in accurate spatial relationships with one another. Patients with left-brain damage, on the other hand, produce simplified, tremulous drawings with fewer angles.^{33,34} In our study, there was a relationship between the MMSE subscore for copying and drawing and hypometabolism in the bilateral parietal and occipital lobe. The result of correlation analysis may change if simpler figures, such as those of the Alzheimer's Disease Assessment cognitive subscale are used.

Many activation studies with memory tasks and neuroimaging reported that marked activation deficits were observed in the hippocampus, frontal and temporal cortex of AD (see³⁵ for review). In some activation studies, the activated areas, which were not revealed in normals, were often observed as compensatory mechanisms in AD patients. The tasks were more difficult to perform for the AD patients than for the normal subjects. It is difficult to demonstrate that the difference of functional activation could be attributed to the disease, to differences in performance, or to lack of cooperation.³⁵ We consider that the difficulty of the tasks in MMSE was different between in normals and in AD patients, and our study did not contain normal control data. Our study demonstrated that the local hypometabolism in the resting state was correlated with poor results of MMSE in AD patients. Our approach to the brain function was similar to the studies of damaged brains rather than the activation studies. In comparison with the activation studies, our methods were simple but required more subjects. In addition, further studies will be needed for the purpose of demonstration that our result was unique to AD patients.

The clinical symptoms and the results of cognitive scoring are affected by the localization of the patient's brain damage and educational and occupational history.^{28,36} In the early stage of AD, many individuals with a high education and IQ can cope with pathological brain impairments and they appear symptom-free. FDG PET makes it possible to evaluate their brain function objectively without the influence of their cognitive background. Although neuroimaging may be superior to neuropsychological testing for the early diagnosis of AD,³⁷ the tests are simple to administer and inexpensive. Correlation analysis using SPM and FDG PET, on the other hand, is useful for the objective evaluation of cognitive tests and diagnostic scores. Studies are underway to determine whether amyloid PET represents a potentially useful tool for the early diagnosis of AD.^{38,39} Until this issue is settled, FDG PET, which reflects brain function, remains a valuable

modality for the examination of patients suspected to be at risk for AD.

References

- Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular bases of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging: evidence for a prominent role of astrocytes. *Cereb Cortex* 1996; 6: 50–61.
- Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10 625–10 629.
- Tsacopoulos M, Magistretti PJ. Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neurosci* 1996; 16: 877–885.
- Herholz K, Salmon E, Perani D *et al*. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002; 17: 302–316.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 85–94.
- Mielke R, Schroder R, Fink GR, Kessler J, Herholz K, Heiss WD. Regional cerebral glucose metabolism and postmortem pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 91: 174–179.
- Ohyama M, Senda M, Ishiwata K *et al*. Preserved benzodiazepine receptors in Alzheimer's disease measured with C-11 flumazenil PET and I-123 iomazenil SPECT in comparison with CBF. *Ann Nucl Med* 1999; 13: 309–315.
- Herholz K. PET studies in dementia. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 79–89.
- Harris ML, Julyan P, Kulkarni B *et al*. Mapping metabolic brain activation during human volitional swallowing: a positron emission tomography study using [¹⁸F]fluorodeoxyglucose. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 520–526.
- Thiel A, Hilker R, Kessler J, Habedank B, Herholz K, Heiss WD. Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study. *J Neural Transm* 2003; 110: 1289–1301.
- Mishina M, Senda M, Ishii K, Ohyama M, Kitamura S, Katayama Y. Cerebellar activation during ataxic gait in olivopontocerebellar atrophy: a PET study. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 369–376.
- Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RS. Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 1995; 2: 165–168.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RS. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995; 2: 189–210.
- Mishina M, Ishii K, Mitani K *et al*. Midbrain hypometabolism as early diagnostic sign for progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 128–135.
- 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: 189–198.
- Bokde AL, Teipel SJ, Drzezga A *et al*. Association between cognitive performance and cortical glucose metabolism in patients with mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 352–357.
- Desgranges B, Baron JC, de la Sayette V *et al*. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain* 1998; 121: 611–631.

- 18 Desgranges B, Baron JC, Lalevee C *et al.* The neural substrates of episodic memory impairment in Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET: relationship to degree of deterioration. *Brain* 2002; **125**: 1116–1124.
- 19 Newberg A, Cotter A, Udeshi M *et al.* Brain metabolism in the cerebellum and visual cortex correlates with neuropsychological testing in patients with Alzheimer's disease. *Nucl Med Comm* 2003; **24**: 785–790.
- 20 Kalpouzos G, Eustache F, de la Sayette V, Viader F, Chetelat G, Desgranges B. Working memory and FDG-PET dissociate early and late onset Alzheimer disease patients. *J Neurol* 2005; **252**: 548–558.
- 21 Lanctot KL, Herrmann N, Nadkarni NK, Leibovitch FS, Caldwell CB, Black SE. Medial temporal hypoperfusion and aggression in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2004; **61**: 1731–1737.
- 22 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; **34**: 939–944.
- 23 Sakamoto S, Ishii K, Sasaki M *et al.* Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2002; **200**: 27–32.
- 24 Hanyu H, Shimuzu T, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, Abe K. Effect of age on regional cerebral blood flow patterns in Alzheimer's disease patients. *J Neurol Sci* 2003; **209**: 25–30.
- 25 Fujiwara T, Watanuki S, Yamamoto S *et al.* Performance evaluation of a large axial field-of-view PET scanner: SET-2400W. *Ann Nucl Med* 1997; **11**: 307–313.
- 26 Soonawala D, Amin T, Ebmeier KP *et al.* Statistical parametric mapping of ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT images for the diagnosis of Alzheimer's disease: normalizing to cerebellar tracer uptake. *Neuroimage* 2002; **17**: 1193–1202.
- 27 Zahn R, Juengling F, Bubrowski P *et al.* Hemispheric asymmetries of hypometabolism associated with semantic memory impairment in Alzheimer's disease: a study using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose-F18. *Psychiatry Res* 2004; **132**: 159–172.
- 28 Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE *et al.* Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol* 2003; **60**: 359–365.
- 29 Friedland RP, Koss E, Haxby JV *et al.* Alzheimer disease: clinical and biological heterogeneity. *Ann Intern Med* 1988; **109**: 298–311.
- 30 Ishiai S, Koyama Y, Seki K *et al.* Unilateral spatial neglect in AD: significance of line bisection performance. *Neurology* 2000; **55**: 364–370.
- 31 Fornazzari LR. Preserved painting creativity in an artist with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2005; **12**: 419–424.
- 32 Kirk A, Kertesz A. On drawing impairment in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991; **48**: 73–77.
- 33 Gainotti G, Tiacci C. Patterns of drawing disability in right and left hemispheric patients. *Neuropsychologia* 1970; **8**: 379–384.
- 34 Kirk A, Kertesz A. Hemispheric contributions to drawing. *Neuropsychologia* 1989; **27**: 881–886.
- 35 Prvulovic D, Van de Ven V, Sack AT, Maurer K, Linden DE. Functional activation imaging in aging and dementia. *Psychiatry Res* 2005; **140**: 97–113.
- 36 Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE *et al.* Cognitive reserve-mediated modulation of positron emission tomographic activations during memory tasks in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2004; **61**: 73–78.
- 37 Zamrini E, De Santi S, Tolar M. Imaging is superior to cognitive testing for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004; **25**: 685.
- 38 Klunk WE, Engler H, Nordberg A *et al.* Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; **55**: 306–319.
- 39 Nordberg A. PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004; **3**: 519–527.

Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease

Yasutaka Toyota¹, Manabu Ikeda^{1,2*}, Shunichiro Shinagawa^{1,3}, Teruhisa Matsumoto¹, Naomi Matsumoto¹, Kazuhiko Hokoishi¹, Ryuji Fukuhara¹, Tomohisa Ishikawa¹, Takaaki Mori¹, Hiroyoshi Adachi^{1,4}, Kenjiro Komori¹ and Hirotaka Tanabe¹

¹Department of Neuropsychiatry, Neuroscience, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan

²Department of Psychiatry and Neuropathobiology, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

³Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁴Osaka University Health Care Center, Osaka, Japan

SUMMARY

Background When comparing with early-onset Alzheimer's disease (EO-AD) and late-onset Alzheimer's disease (LO-AD), some symptomatological differences in clinical features can be seen between them. Rapid progression, more severe language problems or visuospatial dysfunction occur more often in EO-AD patients. However, there have been very few reports about the differences in behavioral and psychological symptoms between these two groups.

Aim The aim of this study was to demonstrate the differences in behavioral symptoms between EO-AD and LO-AD groups.

Method Three hundred and seven consecutive outpatients with AD were put into an EO-AD group (46 patients) or a LO-AD group (261 patients). Comprehensive assessment batteries, including the Neuropsychiatric Inventory (NPI), were administered at the first medical assessment.

Results Significant differences were found between the EO-AD and LO-AD groups in terms of NPI total score (EO-AD: 10.3 ± 10.9 , LO-AD: 17.8 ± 17.0 , $p = 0.004$) and number of patients who experienced each NPI subscale score (delusion; EO-AD: 13.0%, LO-AD: 50.6%, $p < 0.001$). There were no differences in cognitive functions or dementia severity between two groups.

Conclusion In EO-AD, behavioral and psychological symptoms are relatively fewer than LO-AD at the first medical assessment. Copyright © 2007 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS — early-onset; Alzheimer's disease; Neuropsychiatric Inventory (NPI); behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD); outpatients

INTRODUCTION

In recent years, reports based on large clinicopathologic studies have shown that the pathologies of Alzheimer's presenile dementia and senile dementia of Alzheimer type are not qualitatively different (Newton, 1948; Neumann and Cohn, 1953; Corsellis, 1962). However, when comparing their clinical

symptoms in detail, several differences can be found (Chui *et al.*, 1985; Mayeux *et al.*, 1985). Some studies have reported that rapid progression (Jacobs *et al.*, 1994), language problems (Imamura *et al.*, 1998) or visuospatial dysfunction (Fujimori *et al.*, 1998) occur more often in early-onset Alzheimer's disease (EO-AD) patients.

There have been very few reports about the differences of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) between EO-AD and late-onset Alzheimer's disease (LO-AD) groups. Ferran *et al.* (1996) reported that in EO-AD patients, delusions,

*Correspondence to: M. Ikeda, Department of Neuropsychiatry, Neuroscience, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan. E-mail: mikeda@m.ehime-u.ac.jp

hallucinations and disinhibition were under 15%, however, they did not use standardized assessment instruments. Other studies lack standardized instruments for BPSD and operational criteria, too. Therefore, differences of BPSD between EO-AD and LO-AD groups are not clear at the present.

BPSD have been shown to be a major cause of anxiety and concern for caregivers (Deimling and Bass, 1986) and a frequent cause of admission to an institution (Steel *et al.*, 1990; Haupt and Kurz, 1993). Because appropriate management of BPSD may lessen the burden of caregivers (Shigenobu *et al.*, 2002) and may postpone admission to an institution, evaluation and management of BPSD are of considerable importance in practice (Ikeda and Tanabe, 2004). It is also important to assess BPSD of AD patients because of its differential diagnosis from depression, delusional disorders or dementia with Lewy Bodies (DLB) (Mckeith *et al.*, 1996).

In this study we examined a large set of patients with EO-AD and LO-AD to evaluate BPSD using standardized assessment instrument (the Neuropsychiatric Inventory: NPI) (Cummings *et al.*, 1994; Hirono *et al.*, 1997) and attempted to clarify the differences of BPSD between the two groups.

METHOD

Subjects

Study participants were consecutive outpatients with a diagnosis of AD between January 1997 and September 2005. They were referred for evaluation to the Higher Brain Function Clinic, for outpatients of the University Hospital of Ehime University Graduate School of Medicine.

All patients underwent physical and neurological examinations, laboratory blood tests including vitamin B12, folic acid and thyroid function, brain MRI, and HMPAO-SPECT, and were assessed with a comprehensive neuropsychological test battery, including the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975), Alzheimer's Disease Assessment Scale—Cognitive Part (ADAS-cog) (Mohs *et al.*, 1983; Homma *et al.*, 1992) and Raven's Coloured Progressive Matrices (RCPM) (Raven, 1965). Dementia severity was assessed by Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes *et al.*, 1982). BPSD were assessed by the NPI. The age at onset and the duration of the disease were ascertained through an interview with the primary caregiver. Age at onset was defined as the age of the first appearance of symptoms which interfere with social or occupational function-

ing, and the duration was defined as the amount of time between the onset and the first medical assessment. Patients who satisfied the NINCDS/ADRDA diagnostic criteria for probable AD (McKhann *et al.*, 1984) were put into the EO-AD group if they were under 65 years old, and into the LO-AD group if they were over 70 years old, at the time of their first assessment. We excluded patients aged between 65 and 70 years at the time of first medical assessment in order to reduce the likelihood of having patients older than 65 years with a disorder that had its onset before that age (Suribhatla *et al.*, 2004), patients without a reliable caregiver, and patients who had a history of mental illness or substance misuse before onset of dementia. This study was conducted after obtaining informed consent from all subjects or their caregivers.

Assessment of BPSD

We assessed the presence of BPSD with a structured caregiver interview using the NPI. The NPI evaluates ten neuropsychiatric disturbances common in dementia: delusion, hallucination, agitation, dysphoria, anxiety, apathy, irritability, euphoria, disinhibition, and aberrant motor behavior. The severity and frequency of each neuropsychiatric symptom are rated on the basis of scripted questions that the patient's reliable caregiver is asked. A total NPI score is calculated, in addition to the scores for the individual symptom domains. The validity and reliability of the NPI have been proven both in Western countries and Japan (Cummings *et al.*, 1994; Hirono *et al.*, 1997).

Statistical analysis

All statistical analyses were carried out with Stat View, J 5.0.

To compare the differences of EO-AD and LO-AD, we used the Mann-Whitney *U*-tests for CDR, MMSE, ADAS-cog, RCPM, total NPI score and each NPI subscale score. We used the *t*-test for duration of disease and years of education. We used Fisher's exact test for sex and number of patients in each NPI subscale.

A significance level of 0.05 was set for all analyses.

RESULTS

Among the 370 patients who were diagnosed with AD, 27 patients were excluded because information from a reliable caregiver could not be attained. After we

excluded patients 65–70 years old at the time of first medical assessment, 307 patients remained. Of the 307 patients, 46 had EO-AD (24 males and 22 females; the mean age with SD at the time of first medical assessment was 55.3 years, SD 5.2) and 261 had LO-AD (80 males and 181 females, 75.3 years, SD 5.4). Significant differences were found between the EO-AD and LO-AD groups in terms of sex ratio ($p=0.007$). The background of both groups is presented in Table 1. Significant differences were also found in years of education ($p < 0.001$) between the EO-AD and LO-AD groups. Duration of disease determined by informant-based interviews did not differ significantly ($p=0.405$).

No significant differences were found between the two groups with CDR ($p=0.445$), MMSE ($p=0.231$), ADAS-cog ($p=0.898$) and RCPM ($p=0.064$). The mean total NPI score was significantly lower in the EO-AD group ($p=0.004$). The number of patients who scored each NPI subscale is presented in Table 2. Significant differences were found between EO-AD and LO-AD groups in terms of delusion ($p < 0.001$), hallucination ($p=0.002$), agitation ($p=0.037$), disinhibition ($p=0.039$) and aberrant motor behavior ($p=0.034$). Each NPI subscale score is shown in Table 3. Significant differences were additionally found in the NPI

Table 1. Comparison of characteristics between EO-AD and LO-AD patients

	EO-AD (N=46)	LO-AD (N=261)	p value
Age at onset (y)	55.3 ± 5.2	75.3 ± 5.4	
Age at examination (y)	58.8 ± 5.0	78.5 ± 5.1	
Duration of illness (y)	3.5 ± 2.0	3.2 ± 2.4	0.405
Sex (M/F)	24/22	80/181	0.007*
Education (y)	11.8 ± 2.7	9.5 ± 2.3	<0.001**
CDR (0.5/1/2/3)	16/15/9/6	66/97/82/16	0.445
MMSE	17.4 ± 7.6	19.0 ± 6.0	0.231
ADAS-cog	18.7 ± 12.1 ^a	17.9 ± 10.4 ^b	0.898
RCPM	17.9 ± 10.7 ^c	21.5 ± 7.6 ^d	0.064
total NPI score	10.3 ± 10.9	17.8 ± 17.0	0.004***

mean ± SD or N.

*Significant difference was found by the Fisher exact test ($p < 0.05$);

**Significant difference was found by the *t*-test ($p < 0.05$);

***Significant difference was found by the Mann–Whitney U-test ($p < 0.05$).

CDR = Clinical Dementia Rating; MMSE = Mini-Mental State Examination; ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive part; RCPM = Raven's Coloured Progressive Matrices; NPI = Neuropsychiatric Inventory.

^aN = 39,

^bN = 222,

^cN = 41,

^dN = 204.

Table 2. Number of patients who scored on each NPI subscale

	EO-AD (N=46)	LO-AD (N=261)	p value
Delusion	13.0% (6)	50.6% (132)	<0.001*
Hallucination	4.3% (2)	22.6% (59)	0.002*
Agitation	28.3% (13)	44.8% (117)	0.037*
Dysphoria	43.5% (20)	39.1% (102)	0.625
Anxiety	28.3% (13)	38.7% (101)	0.19
Euphoria	8.7% (4)	7.3% (19)	0.761
Apathy	56.5% (26)	64.4% (168)	0.323
Disinhibition	4.3% (2)	16.5% (43)	0.039*
Irritability	19.6% (9)	24.5% (64)	0.574
Aberrant motor behavior	26.1% (12)	43.7% (114)	0.034*

*Significant difference was found by the Fisher exact test ($p < 0.05$).

subscale scores of delusion ($p < 0.001$), hallucination ($p=0.004$), agitation ($p=0.009$), disinhibition ($p=0.037$) and aberrant motor behavior ($p=0.015$).

DISCUSSION

In this study, we examined a large series of patients in EO-AD and LO-AD groups for the evaluation of BPSD and attempted to clarify the differences between these groups. This is the first study which used standardized test batteries to evaluate and compared the BPSD of these two groups as far as we are aware.

Significant differences were found between the EO-AD and LO-AD groups in terms of NPI total score. In the EO-AD group, BPSD were relatively few. Significant differences were also found between the two groups in the NPI subscale scores, such as delusion. Delusions are common BPSD in AD (Wragg

Table 3. Scores of NPI subscale

	EO-AD (N=46)	LO-AD (N=261)	p value
Delusion	0.50 ± 1.59	2.99 ± 3.97	<0.001*
Hallucination	0.15 ± 0.73	1.13 ± 2.72	0.004*
Agitation	0.57 ± 1.13	1.81 ± 2.88	0.009*
Dysphoria	1.87 ± 2.83	1.30 ± 2.30	0.302
Anxiety	1.20 ± 2.37	1.72 ± 2.80	0.200
Euphoria	0.20 ± 0.75	0.19 ± 0.76	0.755
Apathy	3.17 ± 3.80	3.53 ± 3.62	0.399
Disinhibition	0.33 ± 1.81	0.77 ± 2.22	0.037*
Irritability	0.89 ± 2.06	1.46 ± 3.02	0.369
Aberrant motor behavior	1.41 ± 2.66	2.94 ± 4.09	0.015*

*Significant difference was found by the Mann–Whitney U-test ($p < 0.05$).

Table 4. Number of patients who experience delusions

	EO-AD patients	LO-AD patients	Total
Male			
With delusion	1	30	31
Without delusion	23	50	73
Total	24	80	104
Female			
With delusion	5	102	107
Without delusion	17	79	96
Total	22	181	203

Significant differences were found between the EO-AD and LO-AD groups, regardless of sex (in male, $p = 0.002$; in female, $p = 0.003$, by the Fisher exact test).

and Jeste, 1989; Migliorelli *et al.*, 1995). However, the mechanism for delusions in AD patients is not well understood. Some studies which did not use an age limit reported that being female is linked to delusions in AD (Hirono *et al.*, 1998; Launer *et al.*, 1999; Ikeda *et al.*, 2003). Therefore, there is a possibility that our results were strongly influenced by sex ratio. We thus sorted females and males and recompared separately (Table 4). Delusions were significantly lower in the EO-AD group, regardless of sex.

Hallucination was significantly lower in EO-AD group. The mechanism of hallucinations in AD patients, like that of delusions, is not well understood. There is a possibility that DLB patients who often hallucinated may have been misdiagnosed with AD, although patients with parkinsonism, fluctuation and deterioration of blood flow in the occipital lobe were excluded as a precaution (Mori *et al.*, 2006). Similar to AD patients, DLB patients show memory disturbance and disorientation, and there are more DLB patients amongst the elderly (Yokota *et al.*, 2005). Therefore, some DLB patients might be diagnosed as LO-AD.

Ropacki and Jeste (2005) reviewed 55 studies published between 1990–2003 that reported that older age was correlated with psychotic symptoms in 12 of 25 studies and was not associated with psychosis in the remaining 13 investigations. Further studies are needed on this issue.

Agitation, disinhibition and aberrant motor behavior were significantly lower in EO-AD group. This may be due to the low frequency of hallucination and delusions (Ballard and Oyebode, 1995).

We could not sufficiently explain the reason why the prevalence of these BPSD in EO-AD is lower than that of LO-AD in this study. A possible explanation for our findings is that age itself, biological, psychosocial

or environmental factors may affect BPSD. It is especially important to evaluate BPSD for diagnosis and care in LO-AD patients.

Although BPSD were low in the EO-AD group, dysphoria (43.5%) and apathy (56.5%) occurred with relatively high frequency. Therefore, it is important to introduce a day-care service and plan for keeping daily activities of EO-AD patients similar to LO-AD patients. In examining a young patient with memory disturbance and depression, clinicians should carefully consider the diagnosis of dementing disorders, depression (pseudo-dementia), or complicated versions of both.

No significant differences were found in the duration of disease, CDR, MMSE, ADAS-cog and RCPM. Therefore, levels of cognitive function and severity of dementia were almost the same in the two groups. The education level was significantly higher in EO-AD group. This difference seems to be influenced by the changing of the Japanese education system after World War.

Ropacki and Jeste (2005) reviewed studies that reported the risk factors associated with psychosis of AD and reported that education level showed a weak or inconsistent relationship with psychosis. As Hirono *et al.* (1998) also reported that education level is not related to behavioral and psychological symptoms, this difference of education level might not effect our results.

In general, there are more female AD patients (Launer *et al.*, 1999). In this study as a whole, there was also female predominance. However, looking at the EO-AD group only, no significant difference was found in terms of sex ratio. Some community based surveys about early-onset dementias did not show a difference in sex ratio (Newens *et al.*, 1993), whereas others showed female predominance in EO-AD (Kokmen *et al.*, 1988). Further studies are needed to examine this sex ratio in the future.

Previous PET studies show the differences of regional cerebral glucose metabolism between EO-AD and LO-AD groups. Sakamoto *et al.* (2002) reported that EO-AD group had more severe hypometabolism in the bilateral parietal and posterior cingulated cortices and precuneus region than the LO-AD groups. Yasuno *et al.* (1998) reported that EO-AD patients showed significant hypometabolism in the left dorsal frontal, left lateral temporal, bilateral inferior parietal and left retrosplenial areas compared to the LO-AD patients. There is a possibility that these results are associated with the differences of BPSD between two groups. Further studies with strictly controlled experimental designs are needed to reveal

the regions responsible for psychotics (Fukuhara *et al.*, 2001).

In this study, there are some methodological issues. Firstly, there is a possibility that results were affected by the peculiarity of an university hospital (population bias by institution). Secondly, age at onset was ascertained by an interview with the primary caregiver and then patients are classified into EO-AD and LO-AD groups in many studies. However, in some cases, caregivers' memories may have been inaccurate (Oppenheim, 1994), making it difficult to obtain an accurate medical history. Therefore, in this study, we decide to classify subjects by age at first assessment. This method can strictly identify EO-AD patients, whereas there is possibility that a few EO-AD patients may be put into the LO-AD group.

In this study, we used standardized test batteries to evaluate BPSD and compared between EO-AD and LO-AD groups. It became clear that significant differences were found between these two groups in terms of BPSD, especially delusions and hallucinations, although the levels of cognitive function and severity of dementia are not different. In the EO-AD group, prevalence of BPSD is relatively lower compared with the LO-AD group. Several functional imaging studies and our results show the possibility of the existence of biological subtypes of AD.

To confirm our assumption, further community based surveys with generally low bias and imaging studies with strictly controlled experimental designs are needed.

REFERENCES

- Ballard C, Oyebode F. 1995. Psychotic symptoms in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* **10**: 743–752.
- Chui H, Teng EL, Henderson VW, Moy AC. 1985. Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. *Neurology* **35**: 1544–1550.
- Corsellis JAN. 1962. *Mental Illness and the Aging Brain: Distribution of Pathological Change in a Mental Hospital Population*. Oxford University Press: London.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, *et al.* 1994. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**: 2308–2314.
- Deimling GT, Bass DM. 1986. Symptoms of mental impairment among elderly adults and their effects on family caregivers. *J Gerontol* **41**: 778–784.
- Ferran J, Wilson K, Doran M, *et al.* 1996. The early onset dementias: a study of clinical characteristics and service use. *Int J Geriatr Psychiatry* **11**: 863–869.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**: 189–198.
- Fujimori M, Imamura T, Yamashita H, *et al.* 1998. Age at onset and visuocognitive disturbances in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **12**: 163–166.
- Fukuhara R, Ikeda M, Nebu A, *et al.* 2001. Alteration of rCBF in Alzheimer's disease patients with delusions of theft. *NeuroReport* **12**: 2473–2476.
- Haupt M, Kurz A. 1993. Predictors of nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **8**: 741–746.
- Hirono N, Mori E, Ikejiri Y, *et al.* 1997. Japanese version of the Neuropsychiatric Inventory—a scoring system for neuropsychiatric disturbance in dementia patients (abstract is in English). *No To Shinkei* **49**: 266–271.
- Hirono N, Mori E, Yasuda M, *et al.* 1998. Factors associated with behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **64**: 648–652.
- Homma A, Fukuzawa K, Tsukada Y, *et al.* 1992. Development of a Japanese version of Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) (in Japanese). *Jap J Geriatr Psychiatry* **3**: 647–655.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, *et al.* 1982. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* **140**: 566–572.
- Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, *et al.* 2003. Delusions of Japanese patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **18**: 527–532.
- Ikeda M, Tanabe H. 2004. Reducing the burden of care in dementia through the amelioration of BPSD by drug therapy. *Expert Rev Neurother* **4**: 921–922.
- Imamura T, Takatsuki Y, Fujimori M, *et al.* 1998. Age at onset and language disturbances in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **36**: 945–949.
- Jacobs D, Sano M, Marder K, *et al.* 1994. Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology* **44**: 1215–1220.
- Kokmen E, Chandra V, Schoenberg BS. 1988. Trends in incidence of dementing illness in Rochester, Minnesota, in three quinquennial periods, 1960–1974. *Neurology* **38**: 975–980.
- Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, *et al.* 1999. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* **52**: 78–84.
- Mayeux K, Volk S, Gerbald H. 1985. Heterogeneity in dementias of the Alzheimer type; Evidence of subgroups. *Neurology* **35**: 453–461.
- Mckhann G, Drachman D, Folstein M, *et al.* 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* **34**: 939–944.
- Mckeith IG, Galasko D, Kosaka K, *et al.* 1996. 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.
- Migliorelli R, Petracca G, Teson A, *et al.* 1995. Neuropsychiatric and neuropsychological correlates of delusions in Alzheimer's disease. *Psychol Med* **25**: 505–513.
- Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. 1983. The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull* **19**: 448–450.
- Mori T, Ikeda M, Fukuhara R, *et al.* 2006. Correlation of visual hallucinations with occipital rCBF changes by donepezil in DLB. *Neurology* **66**: 935–937.
- Neumann MA, Cohn R. 1953. Incidence of Alzheimer's disease in a large mental hospital: relation to senile psychosis and psychosis with cerebral arteriosclerosis. *Arch Neurol Psychiatry* **69**: 615–636.
- Newens AJ, Forster DP, Kay DW, *et al.* 1993. Clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type in the Northern Health

- Region: ascertainment, prevalence, incidence and survival. *Psychol Med* **23**: 631–644.
- Newton RD. 1948. Identity of Alzheimer's disease and senile dementia and their relationship to senility. *J Ment Sci* **94**: 225–249.
- Oppenheim G. 1994. The earliest signs of Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **7**: 116–120.
- Raven JC. 1965. *Guide to Using the Coloured Progressive Matrices*. HK Lewis: London.
- Ropacki SA, Jeste DV. 2005. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's Disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry* **162**: 2022–2030.
- Sakamoto S, Ishii K, Sasaki M, *et al.* 2002. Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* **200**: 27–32.
- Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, *et al.* 2002. Reducing the burden of care for Alzheimer's disease through the amelioration of 'delusions of theft' by drug therapy. *Int J Geriatr Psychiatry* **17**: 211–217.
- Steel C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. 1990. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* **147**: 1049–1051.
- Suribhatla S, Baillon S, Dennis M, *et al.* 2004. Neuropsychological performance in early and late onset Alzheimer's disease: comparisons in a memory clinic population. *Int J Geriatr Psychiatry* **19**: 1140–1147.
- Wragg RE, Jeste DV. 1989. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* **146**: 577–587.
- Yasuno F, Imamura T, Hirono N, *et al.* 1998. Age at onset and regional cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **9**: 63–67.
- Yokota O, Sasaki K, Fujisawa Y, *et al.* 2005. Frequency of early and late-onset dementias in a Japanese memory disorders clinic. *Eur J Neurol* **12**: 782–790.

<シンポジウム 2-5>神経伝達機能イメージング：Cutting Edge

アデノシン受容体—ドパミンとの関連—

三品 雅洋 石井 賢二 石渡 喜一

臨床神経学 第47巻 第11号 別刷

(2007年11月1日発行)

<シンポジウム 2—5>神経伝達機能イメージング: Cutting Edge

アデノシン受容体—ドパミンとの関連—

三品 雅洋¹⁾²⁾ 石井 賢二²⁾ 石渡 喜一²⁾

(臨床神経, 47: 835—837, 2007)

Key words: アデノシン A_{2A}受容体, ポジトロンCT, アデノシン A₁受容体, ドパミン, パーキンソン病

1. アデノシン A_{2A} 受容体

アデノシンは生体のほとんどの細胞が産生するプリン代謝物である。アデノシン 3リン酸を介して細胞のエネルギー代謝に関与し、細胞外に出たアデノシンは細胞表面の受容体を介して細胞機能の制御・調節する。アデノシンの受容体は現在のところ、A₁・A_{2A}・A_{2B}・A₃受容体が同定されている。その生理作用として、血小板凝集の抑制、血管拡張、レニン・アンギオテンシン産生の抑制などが知られている。睡眠作用もあり、caffeine 摂取により睡眠が抑制されるのは、アデノシン A_{2A}受容体がブロックされるためである¹⁾。

アデノシン A_{2A}受容体は脳基底核のようなドパミンが豊富な領域に多く存在し、アデノシン A_{2A}受容体はセカンドメッセンジャー以降に対しドパミン D₂受容体と相反する作用がある。選択性の低いアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤である caffeine をふくむコーヒー・紅茶の嗜好はパーキンソン病のリスクを軽減する。最近選択性の高いアデノシン A_{2A}受容体拮抗剤として Istradefylline (IST, KW-6002) が開発され、パーキンソン病に対して L-DOPA と同等の効果があり、ジスキネジアも減少したと報告されている²⁾。

剖検脳での検討では、脳基底核のアデノシン A_{2A}受容体分布は、パーキンソン病では健常者と同等、ハンチントン病では低下していたと報告されている³⁾。別の研究では、L-DOPA 投与によるジスキネジアがあるパーキンソン病で被殻のアデ

ノシン A_{2A}受容体分布が増加していたと報告され、線条体淡蒼球路の神経細胞におけるアデノシン A_{2A}受容体の増加が、パーキンソン病の長期の L-DOPA 療法によるジスキネジア発現に関連していることを示唆された⁴⁾。

2. [¹¹C]TMSX PET

パーキンソン病とアデノシン A_{2A}受容体の関係は注目を集めているが、これまでは基礎実験と剖検脳の研究にかぎられていた。しかし Ishiwata らにより、アデノシン A_{2A}受容体の PET リガンド、[7-methyl-¹¹C]-(E)-8-(3,4,5-trimethoxystyryl)-1,3,7-trimethylxanthine ([¹¹C]TMSX) が世界に先駆け開発され⁵⁾、ヒト生存脳でのアデノシン A_{2A}受容体の検査が可能となった⁶⁾。健常者でのアデノシン A_{2A}受容体の結合能は、被殻で高く、ついで尾状核・視床・小脳に分布していた (Fig. 1)⁷⁾。当初 [¹¹C]TMSX PET の動態解析には動脈血採血が必須であったが、Naganawa らが脳のダイナミックスキャンデータから血中放射濃度変化 (pTAC) を算出する手法を開発し、検査が簡便化された⁸⁾。

3. 未治療パーキンソン病における
アデノシン A_{2A} 受容体

アデノシン A_{2A}受容体リガンド [¹¹C]TMSX および [¹¹C]CFT・[¹¹C]RAC PET をもちいて、パーキンソン病における

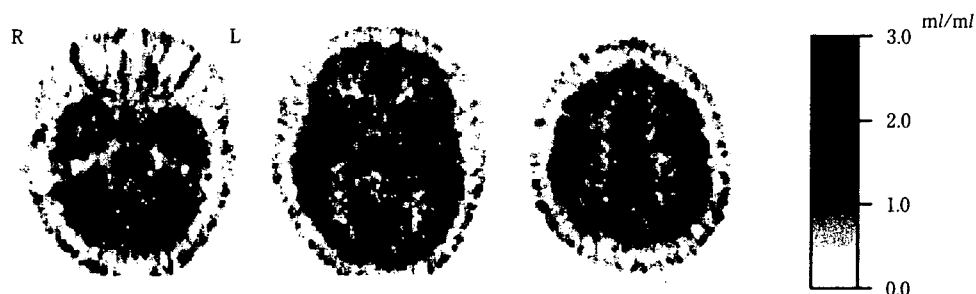


Fig. 1 健常者の [¹¹C] TMSX PET 総分布容積画像。この画像は [¹¹C] TMSX の非特異結合がふくまれる。健常者でのアデノシン A_{2A}受容体分布は、被殻で高く、ついで尾状核・視床・小脳、大脳皮質は低い。

¹⁾日本医科大学千葉北総病院脳神経センター [〒270-1694 千葉県印旛郡印旛村鎌苅 1715]

²⁾東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設

(受付日: 2007年5月16日)

アデノシン A_{2A} 受容体とドパミントランスポーター・ドパミン D₂ 受容体の関係について検討した。未治療パーキンソン病患者 7 例において、^[14C]CFT・^[14C]RAC PET をおこない、初期診断を確認した。700MBq の ^[14C]TMSX を静注後 60 分間のダイナミックスキャンを無採血でおこなった。アデノシン A_{2A} 受容体結合能は、重症側で軽症側より有意に低下していた⁹⁾。パーキンソン病初期はドパミン分泌低下に左右差があるが、ドパミン D₂ 受容体はその代償としてやや増加する。パーキンソン病の被殻では、ドパミン分泌低下の左右差にともないアデノシン A_{2A} 受容体分布も低下することが明らかになった。

4. 今後の研究

上記未治療のパーキンソン病 7 例は PET 検査後抗パーキンソン病薬が投与されている。今後治療後の変化について検討予定である。

剖検脳や MPTP サルの実験から、ジスキネジアを呈するパーキンソン病例でアデノシン A_{2A} 受容体分布が増加している可能性が高い⁹⁾。もしかすると、^[14C]TMSX PET によって、ジスキネジア発現が予想できるかもしれない。

前述のように、アデノシン A_{2A} 受容体が睡眠と関連があることが知られている。非麦角系ドパミンアゴニストの睡眠発作については、ドパミンの鎮静作用と考察されているが、アデノシンに対する反応が過敏になっている可能性も考えられる。

他のパーキンソニズム疾患では、シナプス前機能に加え後機能も低下しており、アデノシン A_{2A} 受容体分布はパーキンソン病とはことなる可能性が高い。

著者らは、^[14C]MPDX PET によるアデノシン A₁ 受容体サブタイプの臨床研究も ^[14C]TMSX PET に先立って開始しているが¹⁰⁾、アデノシン受容体の研究はまだ始まったばかりである。海外の施設も別なりガンドでアデノシン受容体の画像化に成功していることから、今後全世界から様々なデータが報告されるであろう。私たちがその一端を担えるよう努力して行く所存である。

文 献

- 1) Huang ZL, Qu WM, Eguchi N, et al: Adenosine A_{2A}, but not A₁, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nat Neurosci* 2005; 8: 858—859
- 2) Bara-Jimenez W, Sherzai A, Dimitrova T, et al: Adenosine A_{2A} receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61: 293—296
- 3) Martinez-Mir MI, Probst A, Palacios JM: Adenosine A₂ receptors: selective localization in the human basal ganglia and alterations with disease. *Neuroscience* 1991; 42: 697—706
- 4) Calon F, Dridi M, Hornykiewicz O, et al: Increased adenosine A_{2A} receptors in the brain of Parkinson's disease patients with dyskinesias. *Brain* 2004; 127: 1075—1084
- 5) Ishiwata K, Noguchi J, Wakabayashi S, et al: ¹⁴C-labeled KF18446: a potential central nervous system adenosine A_{2A} receptor ligand. *J Nucl Med* 2000; 41: 345—354
- 6) Ishiwata K, Mishina M, Kimura Y, et al: First visualization of adenosine A_{2A} receptors in the human brain by positron emission tomography with ^[14C]TMSX. *Synapse* 2005; 55: 133—136
- 7) Mishina M, Ishiwata K, Kimura Y, et al: Evaluation of distribution of adenosine A_{2A} receptors in normal human brain measured with ^[14C]TMSX PET. *Synapse* 2007; 61: 778—784
- 8) Naganawa M, Kimura Y, Mishina M, et al: Quantification of adenosine A_{2A} receptors in the human brain using ^[14C]TMSX and positron emission tomography. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2007; 34: 679—687
- 9) Mishina M, Ishii K, Kitamura S, et al: Relationship between dopamine D₂ and adenosine A_{2A} receptors in drug naive Parkinson's disease using TMSX PET. *Movement Disorders* 2006; 21: S622
- 10) Fukumitsu N, Ishii K, Kimura Y, et al: Adenosine A₁ receptor mapping of the human brain by PET with 8-dicyclopropylmethyl-1-¹⁴C-methyl-3-propylxanthine. *J Nucl Med* 2005; 46: 32—37

Abstract**Adenosine receptor—relation to dopaminergic system—**

Masahiro Mishina, M.D.¹⁾²⁾, Kenji Ishii, M.D.²⁾ and Kiichi Ishiwata, Ph.D.²⁾

¹⁾Neurological Institute, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

²⁾Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Adenosine is produced by conversion of intra- and extracellular adenine nucleotides, and plays a role as an endogenous modulator of synaptic functions in the central nervous system. The adenosine A_{2A} receptors ($A_{2A}R$) are enriched in dopamine-rich areas of the brain, such as the basal ganglia, and are thought to interact with dopamine D_2 receptor (D_2R) negatively. Selective $A_{2A}R$ antagonists have attracted attention as the treatment of Parkinson's disease (PD). Little information was available about the receptor in the living human brain until quite recently. However, we developed a PET ligand, [7-methyl-¹¹C]-(E)-8-(3,4,5-trimethoxystyryl)-1,3,7-trimethylxanthine ([¹¹C]TMSX), for mapping the $A_{2A}R$. We reported that the binding potential (BP) of [¹¹C]TMSX in normal human brain was the largest in the putamen, and was small in the cerebral cortex. Next, we investigated the relationship between $A_{2A}R$ in the drug naive PD. We found that the BP of [¹¹C]TMSX was significantly lower on the more affected side than the less affected side of the putamen in PD patients. Release of dopamine is reduced asymmetrically in the putamen of early PD, and D_2R are up-regulated as compensation for the decrease of dopamine. Our data showed that reaction of the $A_{2A}R$ was opposite to the D_2R .

(Clin Neurol, 47: 835—837, 2007)

Key words: adenosine A_{2A} receptor, positron emission tomography, adenosine A_1 receptor, dopamine, Parkinson's disease

高齢者医療における PET の役割

石井 賢二

日本老年医学会雑誌 第44巻 第2号 別刷

高齢者医療における PET の役割

石井 賢二

要 約 陽電子放出断層画像診断法 (Positron emission tomography: PET) はここ数年で、がんの画像診断法として保険適用も認められ、急速に普及した。高齢者医療の日常診療の中でも現実的な選択肢の一つとして用いられるようになってきている。本稿では高齢者医療における PET の意義、その現状と展望について、特に腫瘍診断と認知症診断に重点を置いて概説した。PET は非侵襲的に全身を1度に検索することができ、高齢者に優しい検査法である。腫瘍診断に PET を用いることで、正確な staging が可能となり、医療経済効果が期待できる。がん検診にも PET が用いられており、発見率の高さは注目される。PET ががん検診の有効性をサポートするエビデンスの蓄積は今後の課題である。認知症診断についてはわが国では PET の保険適用が認められていないが、最も正診率の高い検査法として注目されている。アルツハイマー病で脳に蓄積するベータアミロイドを PET により画像化する技術も実用化され、アルツハイマー病の早期特異診断が可能となった。アミロイドワクチンやセクレターゼ阻害剤などの根本的治療法の開発が進む中で、PET による認知症診断が急速に普及することが予想される。PET はその応用範囲のきわめて広範な診断技術であり、老化・老年病研究、薬剤開発などへの利用が可能である。これらの展望についても概説した。

Key words : PET, 高齢者, 腫瘍, 認知症, アミロイドイメージング

(日老医誌 2007; 44: 143-153)

はじめに

PET は十数年前まではごく限られた施設で、主として研究目的に行われていた検査法であったが、近年腫瘍診断を中心とする臨床利用の有用性が広く認識されるようになり、一部の疾患ではあるが保険適用が認められたことも追い風となり急速に普及した。PET は侵襲性の少ない優れた検査法であり、老年者の診療においても現実的な選択肢の一つとなっている。また、急速に進行する高齢化社会において最大の課題の一つである認知症の早期診断への有用性も知られている。認知症に関しては現在わが国では保険適用が認められていないが、後述するアミロイドイメージングなどの新たな展開もあり、今後の普及が予想される。本稿では、高齢者医療における PET の役割について概説するとともに、老化・老年病研究における PET の位置づけについても展望したい。

PET の概要

ポジトロン CT (positron emission tomography :

Role of positron emission tomography in geriatric medicine

Kenji Ishii : 東京都老人総合研究所 附属診療所

PET) は、核医学診断技術の一つで、陽電子放出核種 (positron) で標識した薬剤を体内に投与し、その分布を経時的に断層画像に撮影することにより、さまざまな生理学的機能を計測することができる。標識に用いる放射性同位元素には ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F 等があり (表 1)、生体を構成する基本分子を容易に標識することができるので、標識薬剤の開発の自由度がきわめて大きいことが第一の特徴である。Positron から放出された陽電子は、近傍に存在する電子と衝突し、一对の γ 線を放出して消滅する。ポジトロン断層撮影装置はこの 2 本の γ 線を同時計数という方法により検出するメカニズムを用いているので、SPECT 装置と比べ、定量性・均一性に優れた断層画像を撮影することができる。これが第二の特徴である。現在分子イメージングというキーワードで、生体における分子レベルのメカニズムを画像としてとらえる

表 1 PET 用薬剤の標識に用いられる放射性同位元素

記号	名称	半減期
^{11}C	炭素-11	20 分
^{13}N	窒素-13	13 分
^{15}O	酸素-15	2 分
^{18}F	フッ素-18	110 分

表2 PET に用いられる代表的な放射性薬剤

薬剤名	記号	評価できる機能	適用疾患例
¹⁵ O-二酸化炭素ガス	C ¹⁵ O ₂	血流量	脳血管障害
¹⁵ O-酸素ガス	¹⁵ O ₂	酸素代謝	脳血管障害
¹⁵ O-一酸化炭素ガス	C ¹⁵ O	血液量	脳血管障害
¹⁵ O-水	H ₂ ¹⁵ O	血流量	脳血管障害, 脳機能マッピング
¹³ N-アンモニア	¹³ NH ₃	心筋血流	虚血性心疾患
¹⁸ F-フロロデオキシグルコース	¹⁸ F-DG	ブドウ糖代謝・腫瘍活性	腫瘍, てんかん, 虚血性心疾患, 認知症
¹¹ C-メチオニン	¹¹ C-methionine	アミノ酸代謝・腫瘍活性	腫瘍
¹¹ C-フルマゼニル	¹¹ C-FMZ	中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度	てんかん
¹⁸ F-フロロドーパ	¹⁸ F-FDopa	ドパミン合成貯留能	パーキンソン病
¹¹ C-CFT	¹¹ C-CFT	ドパミントランスポータ	パーキンソン病
¹¹ C-N-メチルスピペロン	¹¹ C-NMSP	ドパミン D ₂ 受容体密度	パーキンソン病
¹¹ C-ラクロプライド	¹¹ C-raclopride	ドパミン D ₂ 受容体密度	パーキンソン病

表3 FDG-PET の保険適用

	疾患名	適用条件
1	てんかん	難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる患者
2	虚血性心疾患	虚血性心疾患による心不全患者で、心筋組織のバイアピリティ診断が必要とされる患者。ただし、通常の心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合に限る。
3	肺癌	他の検査、画像診断により存在が疑われるが、病理診断により確定診断が得られない患者。または、他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断ができない患者。
4	乳癌	同上
5	大腸癌	同上
6	頭頸部癌	同上
7	脳腫瘍	他の検査、画像診断により転移・再発の診断が確定できない患者。
8	脾癌	他の検査、画像診断により存在を疑うが、腫瘤形成性脾炎と鑑別が困難な患者。
9	悪性リンパ腫	他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない患者。
10	転移性肝癌	他の検査、画像診断により存在を疑うが、病理診断により確定診断の得られない患者。または、原発巣の不明な患者。
11	原発不明癌	リンパ節生検、CT 等で転移巣が疑われ、かつ、腫瘍マーカーが高値を示す等、悪性腫瘍の存在を疑うが、原発巣の不明な患者。
12	悪性黒色腫	他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない患者。
13	食道癌	同上
14	子宮癌	同上
15	卵巣癌	同上

注意：甲状腺癌、胃癌、腎癌、尿管癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣癌、皮膚癌などの癌や肉腫は保険の適応外である。

技術を発展させ、医学研究や創薬に役立てようという動きがあるが、PET は標識薬剤のデザインの自由度と、計測の正確さゆえに、分子イメージングの中核的技術として位置づけられている。代表的な標識薬剤を表2に示す。PET の第三の特徴は、検査に用いる放射性同位元素の半減期がきわめて短いので、放射能と標識薬を院内製造するための設備すなわち、サイクロトロンと合成装置を備えていなければならず、手間とコストがかかるという点である。半減期の短さは長所にもなる。被曝が少なく、複数のトレーサで繰り返し検査を行うことができるので、臓器の機能を多面的、経時的に観察することができる。PET が臨床に導入されたのは1970年代であり、

暫くは専ら研究用の機器として、主として脳、心臓、腫瘍の分野で用いられてきた。近年、脳神経疾患や腫瘍疾患の診断に対する有用性のエビデンスに基づき、1996年4月より¹⁵O ガスによるPET 検査の保険適用が主として脳血管障害の血行動態評価に、また、2002年4月より¹⁸F-FDG によるPET 検査の保険適用が、てんかん、虚血性心疾患、肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、脾癌、悪性リンパ腫、転移性肝癌、原発不明癌、悪性黒色腫の12疾患について認められ、2006年4月からは更に食道癌、卵巣癌、子宮癌についても認められ(表3)、今日の急速な普及を見るに至った。

わが国における臨床 PET の現状と 高齢者医療への適用

日本アイソトープ協会と PET サマーセミナー協議会が集計している PET 施設のリスト¹⁾によると、全国で PET 検査を施行している施設は平成 18 年末現在 149 施設にのぼるが、2 年間で約 2 倍に増えたことになる。FDG による PET 検査は離島を除く全国のどの地域でも概ね受けることができるようになった。このうち 28 施設はサイクロトロンを持たず、製薬会社から放射性薬剤である FDG の供給を受けて検査を行っている。

日本アイソトープ協会と日本核医学会による調査²⁾では、平成 17 年 9 月の時点で、全国で行われている FDG-PET 検査のうち、保険診療が 54.7%、検診を含む自由診療が 41.1% である。保険診療の疾患別内訳では肺癌が約 3 分の 1 を占め、悪性リンパ腫、大腸癌、頭頸部癌、原発不明癌、乳癌がそれぞれ 10% 前後で続き、転移性肝癌、膀胱癌は 5% 前後である。てんかんと虚血性心疾患は 1% 未満で全体の 98% 以上は悪性腫瘍の診断に使われている。信頼できる年齢別の集計はないが、これらの疾患はいずれも高齢者において頻度の高い疾患であり、PET 検査が今後高齢者の腫瘍診断に広く用いられてゆくと考えられる。特に PET は非侵襲的に、全身における腫瘍の局在と分布を 1 度の検査で把握し、正確な staging を行うことができるので、高齢者の腫瘍診断に適した検査であるといえる。

PET 撮影装置も腫瘍診断に適した CT-PET と呼ばれる装置が最近急速に普及している。これは、PET カメラと CT スキャンのガントリを連結した構造を持ち、ポジショニングを変えることなく CT と PET の撮影を連続して行い、両者の画像をコンピュータ上で重ねあわせ表示できる。これにより、優れた空間分解能をもつ CT の形態情報と PET の機能情報を合わせることで、腫瘍の診断精度を向上させることができる。

高齢者医療への応用

以下、PET の高齢者医療への応用について疾患別に概説する。特に腫瘍診断と認知症診断については詳しく述べる。

1. 腫瘍診断

腫瘍への FDG 集積メカニズムと撮影方法

ブドウ糖は生体における主要なエネルギー器質であり、ブドウ糖を消費しない組織はない。FDG は組織のブドウ糖消費を反映して集積するので、その集積の意義を理解するためには、生体におけるブドウ糖代謝を理解

する必要がある。FDG はブドウ糖の 2 位の水酸基が¹⁸F に置きかわったブドウ糖類似化合物であり、生体内ではブドウ糖とは多少異なった挙動を示す。FDG は細胞膜のグルコーストランスポーターにより細胞内に取り込まれ、解糖系の第 1 酵素であるヘキソキナーゼによってリン酸化される。リン酸化された FDG-6 リン酸は、グルコース-6 リン酸と異なり解糖系第 2 酵素のイソメラーゼの器質とはならず、細胞膜も通過しない。脳や主な腫瘍では、FDG-6 リン酸を脱リン酸化して FDG に戻す酵素であるグルコース-6 フォスファターゼの活性がきわめて低いので、FDG は細胞内に時間とともに蓄積されてゆく。一方、肝臓や腎臓ではグルコース-6 フォスファターゼの活性が高いため、FDG 集積は時間とともに低下する。肝細胞癌や腎腫瘍などで高い FDG 集積が見られないことがある理由は由来組織の性質によると考えられる。また、FDG は尿排泄されるので、尿路系の集積が高い。心筋や活動している腸管壁に生理的な集積が見られることもある。胸腹部では生理的集積は概して低いため、腫瘍の検出に優れたトレーサである。食後間もない時間は肝臓や心筋への FDG の取り込みが増加するので、腫瘍検出を目的とした FDG-PET 検査は、通常 4~5 時間の絶食後に行い、FDG 投与後 1 時間前後で撮影する。FDG は炎症にも集積することが報告されているが、非腫瘍性の集積は時間とともに低下する傾向があるため、炎症と腫瘍の鑑別を行うには、FDG 投与 2~3 時間後の撮影を加えると有用である。

肺癌

肺癌は、胸部 X 線撮影や X 線 CT で行われる。X 線 CT は肺腫瘍性病変の検出感度に優れているが、特異性の低いことが問題であるといわれている。FDG は多くの肺癌で強い集積がある一方、良性腫瘍や陳旧性の炎症性腫瘍では集積が低いので、肺腫瘍病変の良悪性の鑑別に有用である³⁾。FDG-PET は肺癌の病期分類、特に T 因子と M 因子の決定に X 線 CT よりも感度が高いといわれている⁵⁾(図 1)。また、治療効果判定や再発診断にも、形態的な腫瘍の大きさよりも FDG 取り込みの機能情報を用いた方が、感度が高いという報告がある⁶⁾。分化型腺癌、気管支肺胞上皮癌、低級神経内分泌腫瘍は FDG の取り込みが低く、偽陰性となることがしばしばある⁷⁾。一方、炎症や感染症は擬陽性の原因となるが、SUV が 2.5 を超える病巣はほとんどが悪性である。FDG-PET を治療前に施行すれば 5 件に 1 件の割合で無駄な手術を減らすことができるという報告もある⁸⁾。

悪性リンパ腫

悪性リンパ腫の病期診断は従来 X 線 CT とガリウム

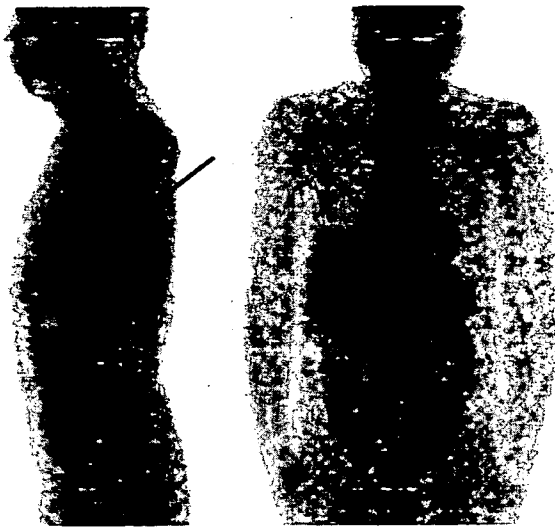


図1 FDG-PETによる肺癌の診断

69歳男性、右肺扁平上皮癌、右副腎腫大でM1診断、化学療法を施行。肺病変は縮小したが、右副腎に変化なく、再ステージング目的でFDG-PETを施行。肺病巣への高度の取り込みがあるが(矢印)副腎はnegative。M0と診断。

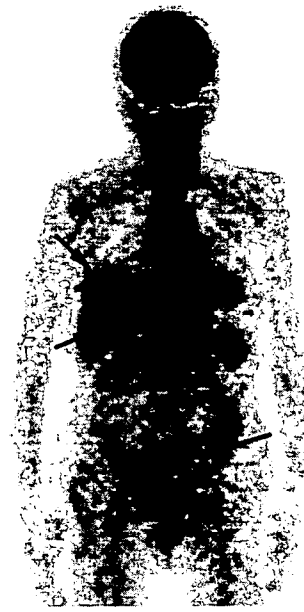


図2 FDG-PETによる転移性肝癌の診断

89歳女性。肝機能障害、CEA上昇、肝臓の多発性腫瘤病変を指摘された。FDG-PETでは肝内4カ所に高度集積を認める(矢印)ほか、S字結腸部に集積があり(矢印)、大腸癌の肝転移と診断された。

シンチグラムが用いられてきたが、FDG-PETはガリウムシンチに比べ、空間分解能が良く小病変の検出感度に優れている⁹⁾ので、正確な病期診断のみならず、治療効果判定や再発診断にも威力を発揮する。FDGはMALT lymphomaには比較的集積が低く、頭頸部や胸腹部における生理的集積との鑑別には注意を要する。

乳癌

乳癌においては、FDG-PETの腋窩リンパ節転移の検出感度が余り高くないので、I、II期の治療方針はPETのみでは決められない¹⁰⁾。むしろ、III、IV期を正確に診断することで、不要な生検や手術を減らすことに効果があるとされる¹¹⁾。FDG-PETは遠隔転移病変の検索に有用であるが、前立腺癌と同様、骨硬化性転移への集積が低く¹²⁾、骨シンチグラフィとの併用は必要である。

食道癌

食道癌は2006年に新たにFDG-PETの保険適用が追加された疾患である。FDGは扁平上皮癌、腺癌ともに良く集積するので、原発巣の検出感度は高い。しかし、空間分解能の限界により微小病変の検出は困難で、早期診断には向かない。やはり正確なstagingによる治療方針の決定や治療効果判定に有効性がある。

胃癌

胃癌におけるFDG-PETの役割は限定的である。食道癌と同様に初期粘膜病変の発見や局所浸潤の診断におい

ては、内視鏡検査の方が優れている。また、腸管ではFDGの生理的集積も見られるため、特異性に問題がある。大腸癌でも初期病変の診断よりも、正確なstagingや腫瘍マーカーが高値だが他のモダリティで見えない場合や、治療効果の判定に有用性があり、保険適用の対象となっている。

頭頸部癌

解剖学的に複雑な頭頸部癌の診断にはX線CTやMRIとFDG-PETの重ねあわせが有用であり、放射線治療計画にも用いられている¹³⁾。外科療法を選択するか機能温存療法を選択するか、根拠となる正確なstagingにPETは有用であり、再発の早期発見にも有用性が高い。

肝臓癌と膵臓癌

FDG-PETによる転移性肝癌の検出率はX線CTを凌駕するという報告¹⁴⁾が出されている一方、原発性肝癌に対しては偽陰性が多く、保険適用も認められていない(図2)。膵癌と腫瘤形成性膵炎との鑑別診断の正診率はX線CTや超音波診断を上回る¹⁵⁾。一方、自己免疫性膵炎でもFDGの集積があるため偽陽性の原因となる¹⁶⁾。

婦人科領域の腫瘍

子宮癌、卵巣癌に対するFDG-PETの保険適用も2006年に追加された。従来の超音波、MRIによる局所病巣

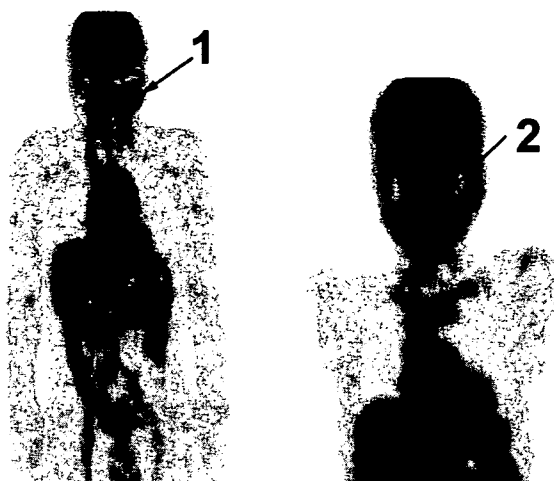


図3 FDG-PETによる原発不明癌の診断
67歳男性。左頸部腫瘍あり、生検により扁平上皮癌のリンパ節転移、原発部位不明でFDG-PET施行。左頸部腫瘍(矢印1)に加え左扁桃部への異常集積があり(矢印2)、原発と考えられた。

の評価、CTによる遠隔転移の検索にFDG-PETを加えることでより正確な良悪性診断、staging診断が得られる¹⁷⁾。また、再発診断にも有用であり、特に卵巣癌では腫瘍マーカーCA125が上昇しない例もあるので、再発例の正診率は腫瘍マーカーやCT/MRIを上回る。

原発不明癌

腫瘍マーカーが高値、あるいは転移病変が見つかったが原発巣が不明な場合、原発不明癌とされるが、CT/MRI/内視鏡で原発巣が確認できるのは40%程度であるといわれる。FDG-PETでの正診率も30%程度と報告されているが¹⁷⁾CT-PETの登場やdelayed scanにより診断率の向上が期待されている(図3)。

脳腫瘍

脳腫瘍診断においてFDG-PETの役割はごく限られている。その理由は正常脳組織自体ブドウ糖消費が極めて高く、通常の腫瘍よりもFDGを多く取り込むからである。脳腫瘍の診断には、アミノ酸リガンドの¹¹C-メチオニン¹⁸⁾や細胞膜リガンドの¹¹C-コリン¹⁹⁾が有用である。病変と正常脳組織の境界がMRIやX線CTでは明瞭に区別できないような神経膠腫の治療計画や²⁰⁾、再発と放射線壊死の鑑別に威力を発揮する。これらのトレーサは保険適用が認められておらず、また、半減期が20分と短い炭素-11で標識されているので、現在は検査のできる施設が限られているが、FDGの欠点を補う腫瘍診断薬として、普及が期待されている。

前立腺癌

FDGは尿中に排泄されるため、尿路系の癌である前立腺癌に対しては不向きであると理解されてきた²¹⁾が、撮像法などの工夫により有用な情報が得られるとの報告もある。骨転移の描出は良くなく、保険の適用は認められていないため、現実的な運用は限られている。一方、メチオニン²²⁾やコリン²³⁾の有用性が報告されており、これらの診断薬が普及すれば前立腺癌の診断法が大きく変わる可能性がある。

癌検診とPET

PET癌検診は、FDG-PET検査を従来の人間ドックと組み合わせ、癌のスクリーニングを主眼にした検診として、1990年代の終わりにいくつかの民間PET施設で開始された。その結果は、癌の発見率が1~2%前後と、従来のスクリーニング法に比べ桁違いに高いことで注目を集めた²⁴⁾²⁵⁾。検診受診者の増加を見込んで多くのPET施設が相次いで開設されたいきさつがある。臨床PET推進会議がPETを用いた癌検診を行っている施設に対して行った調査によると、2005年度に行われたPET検診のうち、回答のあった38施設43,996件を集計すると、発見されたがんは合計500件、受診者の1.14%であり、FDG-PET所見陽性はそのうち79%であったと報告されている。PET感度の高いものとして、甲状腺癌(発見数107件、PET陽性率88%)、大腸癌(102件、90%)、肺癌(79件、80%)、乳癌(35件、92%)が、PET感度の低いものとしては前立腺癌(47件、45%)、胃癌(30件、30%)があげられた²⁶⁾。癌の発見率の高いことは注目に値するが、癌検診の有効性は死亡率の減少によって評価されるもので、発見率の高さが有効性の科学的根拠とは言えないという批判がある。検診の有効性を正確に評価するためには、検診陰性者の追跡や、検診受診者と未受診者の比較が必要となり、今後のエビデンスの蓄積が求められている。現在疾患別に行われている癌検診を体系化し、個々人の体質(遺伝的素因)と環境に合わせたスクリーニング法を構築してゆく必要がある。PETも疑われる癌の種類に応じて、複数のトレーサの選択肢から最適な検査法を選んで行う時代が来ると考えられる。

米国のMedicareは、従来10種類の腫瘍性疾患の診断・病期判定に保険適用を認めてきたが、最近、前向き治験に登録された患者に限っては、癌の種類を問わず保険適用を認める方針を打ち出した。後述する認知症の早期診断に対しても同様の措置がとられている。保険支払い側が、エビデンスの確定した医療行為に対してだけお墨付きを与えるのではなく、期待される医療行為に対するエビデンスの蓄積を積極的にサポートし、良い医療の