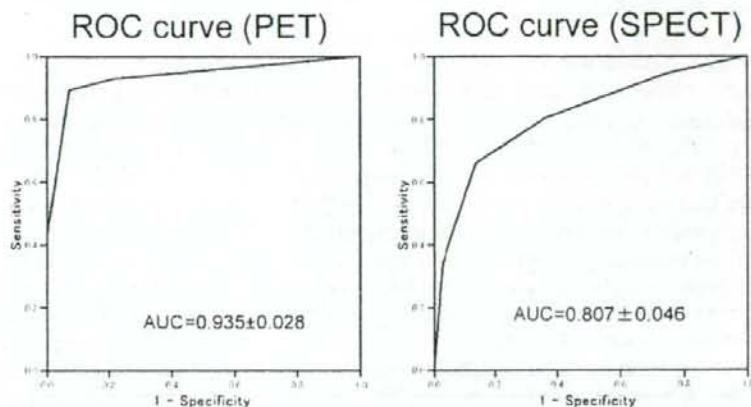


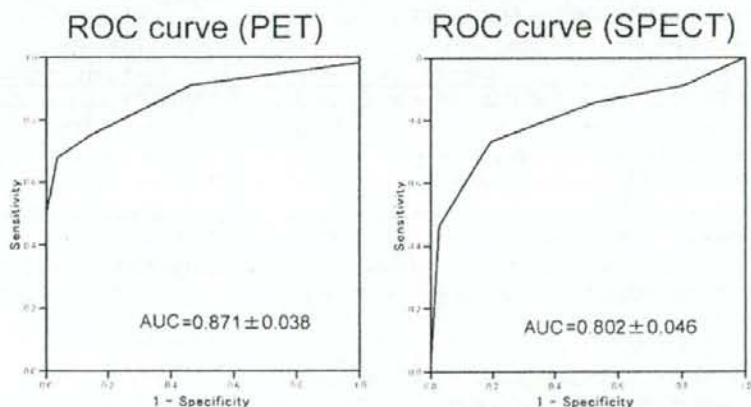
**Fig. 4.** ROCs for clinical diagnosis of AD with visual inspection of the posterior cingulated gyri/precuneus (A) and the parietotemporal region (B). For evaluation of the posterior cingulated gyri/precuneus, PET is significantly superior to SPECT

## Clinical diagnosis of Alzheimer disease

### A. Evaluation on the posterior cingulated gyri/precunei



### B. Evaluation on the parietotemporal region



and the performance of the automated diagnosis, when focusing on the posterior cingulate gyri and precunei, exceeded that of the physicians when evaluating SPECT with and without 3D-SSP.<sup>11</sup> These reports showed that voxel-based statistical mapping methods may add useful information when diagnosing AD. The usefulness of such statistical methods has become clear, and these methods are used frequently clinically.

A few studies have compared FDG-PET and rCBF SPECT directly in terms of diagnosing AD. Mielke et al. reported that both PET and SPECT are able to distinguish AD patients from controls. On the other hand, for differentiation between AD and vascular dementia (VD),

PET was shown to be superior to SPECT.<sup>22</sup> Messa et al. reported that both PET and SPECT were able to detect characteristic temporoparietal abnormalities in probable AD, whereas for the evaluation for other associative areas PET was superior to SPECT.<sup>23</sup> Silverman reported that higher diagnostic accuracy was obtained with PET than with SPECT, and the increased accuracy was estimated to be approximately 15%–20%.<sup>24</sup> Herholz et al. reported that correspondence between PET and SPECT was limited to the main finding of temporoparietal and posterior cingulate functional impairment in mild to moderate AD using SPM.<sup>25</sup> Although many studies have shown that PET is superior to SPECT in terms of diag-

nosing AD, it seems that a decisive difference has not been determined concerning the diagnostic ability of PET and SPECT as far as the posterior cingulate gyri/precuneus and the parietotemporal region are concerned, which are the characteristic regions for AD.

In the present study, our purpose was to compare directly the diagnostic ability of FDG-PET and IMP-SPECT using 3D-SSP and focusing on as the posterior cingulate gyri/precuneus and the parietotemporal region. Our results show that there was no significant difference between FDG-PET and IMP-SPECT in terms of diagnosing AD using 3D-SSP. However, there was a tendency that FDG-PET was slightly superior to IMP-SPECT, especially when evaluating the posterior cingulate gyri/precuneus. These results are consistent with those of previous studies and our clinical experience. We considered two possibilities to explain the findings. First, a possible reason why FDG-PET is superior to IMP-SPECT is that the metabolic change due to degeneration might slightly proceed to a decrease in rCBF. Second, PET has the advantage of greater sensitivity and greater spatial resolution. Both possibilities were plausible.

We found that there was a high correlation of Z-values between FDG-PET and IMP-SPECT in the parietotemporal region; in contrast, there was not a good correlation in the posterior cingulate gyri/precuneus region. These results showed that there was the difference between the glucose metabolic and rCBF changes in the posterior cingulate gyri/precuneus region. We considered two possibilities regarding this problem. First, coupling the glucose metabolic change and rCBF change might depend on the degree of the degeneration. Therefore, in the posterior cingulate gyri/precuneus region, because the degenerative change is slight, the change in glucose metabolism might be greater than that of the rCBF change. Second, distributions of the glucose metabolism and rCBF were not the same in every area of the brain. Sakamoto and Ishii showed that there are great glucose metabolic and rCBF differences between the medial temporal lobe, the cerebellum, and other brain regions in the normal human brain.<sup>26</sup> If there was a difference between the glucose metabolism and rCBF in the posterior cingulate gyri/precuneus region, it was not impossible to understand this result. To evaluate the finding in the posterior cingulate gyri/precuneus region, further studies are needed from a radiological and/or pathological approach.

There are three restrictions to the present study. First, the normal controls and normal database differed, respectively, for FDG-PET and IMP-SPECT. Ideally, for each examination, the normal controls and database should be the same. However, prescribing nuclear medicine to healthy subjects twice in a short time is difficult.

Second, in the present study, we analyzed only moderately affected AD patients. Recently, Dobert et al. evaluated the diagnostic potential of FDG-PET and SPECT in terms of early detection and the differential diagnosis of early dementia in the same patients and showed that PET was the superior imaging method, especially for detecting early AD or mixed-type dementia.<sup>27</sup> If we analyze early or mild AD, the results may change. Third, owing to a relatively small number of subjects, the statistical power might have been limited in the present study. In an illustrative example dataset where a total of about 160 subjects were studied in which the correlation of the underlying bivariate binormal distribution is 0.75, statistical power to detect a 0.10 difference in the AUC of the two modalities was estimated as 0.75.<sup>28</sup> In the present study, a total of about 90 subjects were studied where the AUC difference of more than 0.1 had been expected, and the statistical power of the analysis would have been retained to a similar degree. Thus, the present finding of no difference could be interpreted as relevant. Ideally, further studies with larger sample sizes are needed to examine whether these two modalities are really equivalent in diagnosing AD given that we did not observe a statistically significant difference in the AUC between FDG-PET and IMP-SPECT.

Using 3D-SSP, our results show that FDG-PET and IMP-SPECT have similar diagnostic ability in moderately affected AD patients. However, there was the tendency that the ability of FDG-PET to detect probable AD was superior to that of IMP-SPECT. Specifically, for regional glucose metabolism or cerebral blood flow analysis of the posterior cingulate gyri/precuneus, PET was significantly superior to SPECT.

## References

1. Duara R, Grady C, Haxby J, Sundaram M, Cutler NR, Heston L, Moore A, et al. Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology* 1986;3:879–87.
2. Heiss WD, Szelies B, Kessler J, Herholz K. Abnormalities of energy metabolism in Alzheimer's disease studied with PET. *Ann N Y Acad Sci* 1991;640:65–71.
3. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001;286:2120–7.
4. Bradley KM, O'Sullivan VT, Soper ND, Nagy Z, King EM, Smith AD, et al. Cerebral perfusion SPECT correlated with Braak pathological stage in Alzheimer's disease. *Brain* 2002; 125:1772–81.
5. Ishii K. Clinical application of positron emission tomography for diagnosis of dementia. *Ann Nucl Med* 2002;16:515–25.
6. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002;17:302–16.

7. Herholz K. PET studies in dementia. *Ann Nucl Med* 2003;17:79-89.
8. Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, et al. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 2005;28:1014-21.
9. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995;36:1238-48.
10. Burdette JH, Minoshima S, Vander Borcht T, Tran DD, Kuhl DE. Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotactic surface projections. *Radiology* 1996;198:837-43.
11. Honda N, Machida K, Matsumoto T, Matsuda H, Imabayashi E, Hashimoto J, et al. Three-dimensional stereotactic surface projection of brain perfusion SPECT improves diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2003;17:641-8.
12. Tang BN, Minoshima S, George J, Robert A, Swine C, Laloux P, et al. Diagnosis of suspected Alzheimer's disease is improved by automated analysis of regional cerebral blood flow. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1487-94.
13. Kaneko K, Kuwabara Y, Sasaki M, Ogomori K, Ichimiya A, Koga H, et al. Posterior cingulate hypoperfusion in Alzheimer's disease, senile dementia of Alzheimer type, and other dementias evaluated by three-dimensional stereotactic surface projections using Tc-99m HMPAO SPECT. *Clin Nucl Med* 2004;29:362-6.
14. Imabayashi E, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Sakamoto S, Nakano S, et al. Superiority of 3-dimensional stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of patients with very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2004;45:1450-7.
15. Kemp PM, Hoffmann SA, Holmes C, Bolt L, Ward T, Holmes RB, et al. The contribution of statistical parametric mapping in the assessment of precuneal and medial temporal lobe perfusion by <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT in mild Alzheimer's and Lewy body dementia. *Nucl Med Commun* 2005;26:1099-106.
16. Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, Park KC, Kang SJ, Kang E, et al. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain* 2005;128:1790-801.
17. Ishii K, Kono AK, Sasaki H, Miyamoto N, Fukuda T, Sakamoto S, et al. Fully automatic diagnostic system for early- and late-onset mild Alzheimer's disease using FDG PET and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;10:1-9.
18. Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, et al. Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 1994;35:2019-30.
19. Fleiss J. The measurement of interrater agreement. In: *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd edition. New York: Wiley; 1981. p. 212-36.
20. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:554-70.
21. Huang C, Wahlund LO, Almkvist O, Elehu D, Svensson L, Jonsson T, et al. Voxel- and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological heterogeneity of mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2003;19:1137-44.
22. Mielke R, Pietrzyk U, Jacobs A, Fink GR, Ichimiya A, Kessler J, et al. HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1052-60.
23. Messa C, Perani D, Lucignani G, Zenorini A, Zito F, Rizzo G, et al. High-resolution technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with probable Alzheimer's disease: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1994;35:210-6.
24. Silverman DH. Brain <sup>18</sup>F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med* 2004;45:594-607.
25. Herholz K, Schopphoff H, Schmidt M, Mielke R, Eschner W, Scheidhauer K, et al. Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2002;43:21-6.
26. Sakamoto S, Ishii K. Low cerebral glucose extraction rates in the human medial temporal cortex and cerebellum. *J Neurosci* 2000;17:41-8.
27. Dobernt N, Pantel J, Frolich L, Hamscho N, Menzel C, Grunwald F. Diagnostic value of FDG-PET and HMPAO-SPET in patients with mild dementia and mild cognitive impairment: metabolic index and perfusion index. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20:63-70.
28. Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. *Statistical methods in diagnostic medicine*. New York: Wiley; 2002.

日本臨牀 第65巻・第2号（平成19年2月号）別刷

特集：分子イメージング

## パーキンソン病

新畑 豊 加藤隆司 伊藤健吾

## パーキンソン病

新畑 豊<sup>1</sup> 加藤隆司<sup>2</sup> 伊藤健吾<sup>2</sup>

## Molecular imaging in Parkinson's disease

<sup>1</sup>Yutaka Arahata, <sup>2</sup>Takashi Kato, <sup>3</sup>Kengo Ito<sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Department of Brain Science and Molecular Imaging,  
National Center for Geriatrics and Gerontology

## Abstract

Molecular imaging techniques using PET or SPECT have provided major insights into not only objective diagnosis of Parkinson's disease (PD), but also understanding the pathophysiological process in the disease progression. At disease onset, a compensatory hyperactivity of dopa decarboxylase in the nigrostriatal and extrastriatal dopaminergic pathways and upregulation of postsynaptic D2 receptor have been demonstrated. In the advanced stage, an excessively earlier release of dopamine from the residual neurons has been shown, suggesting a relationship with motor complications. In terms of therapy of PD, functional images have provided some objective evidences for possible neuroprotective effect of dopamine agonists, survival of fetal dopaminergic tissue grafted into patient's putamen, an increase of dopamine release by BDNF focal infusion therapy, and functional modification by deep brain stimulation. *In vivo* imaging of gene expression under developing may be informative in the future gene therapy in PD.

**Key words:** Parkinson's disease, positron emission tomography, single photon emission computed tomography, molecular imaging

## はじめに

パーキンソン病(PD)の臨床的検査所見としては、X線CT、MRIなどでとらえられる脳の形態には特異的な変化は乏しい。実際に臨床症状を引き起こしている背景にある神経伝達物質や受容体などの様々な生化学的、機能的変化は、従来は死後脳においてのみ解析可能な課題であった。しかしながら、PET、SPECTなどの核医学的手法を用いた分子イメージングにより、こ

れらの異常を生体において疾患の種々のステージでとらえることが可能となり、病態の解析や治療の評価が進められてきた。

本稿では、これらの核医学的手法を用いた脳機能イメージングによるPDに関する知見を紹介する。

## 1. PDの病態とドパミン神経の機能評価法

PDの臨床症状を引き起こす病態機序の中心

<sup>1</sup>国立長寿医療センター神経内科 <sup>2</sup>同長寿脳科学研究部

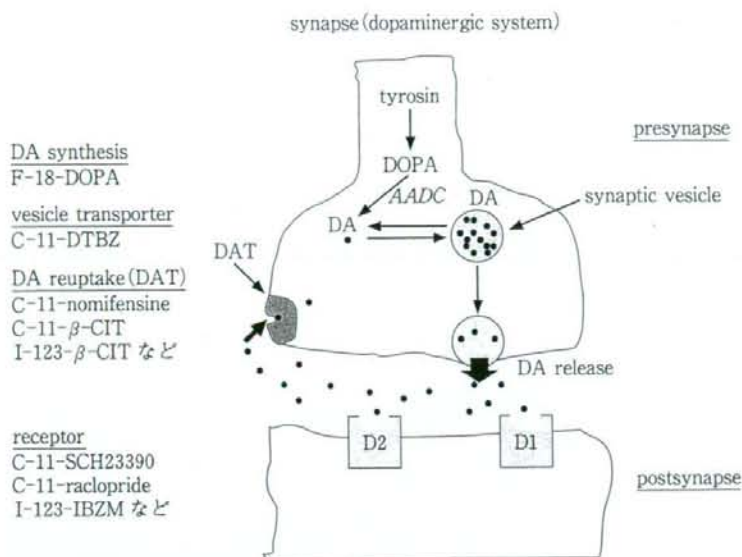


図1 ドパミン神経のシナプスの模式図と対応する標識薬剤

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。

となるのは, 中脳黒質のドパミン神経脱落によるドパミン神経系の伝達障害にある。ドパミン神経系の分子イメージングによる評価法としては, ドパミンを放出する黒質-線条体神経を中心とするドパミン神経終末シナプス前部機能の評価とシナプス後部のレセプターの評価に大別される。シナプス前部の評価としては<sup>18</sup>F-6-fluoro-dopa (FDOPA)を用いたPETが多くの研究に用いられているが, シナプス前部のドパミン再取り込み部位であるドパミントランスポーター(DAT)イメージングがPET, SPECTを用いて, また, シナプス小胞モノアミントランスポーター(VMAT2)のイメージングがPETを用いて行われており, それぞれの特徴が明らかとされてきた。

FDOPAは投与後, L-dopaと同様に脳血液関門を通過しドパミン神経に取り込まれ, 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)により代謝を受け, <sup>18</sup>F-6-fluoro-dopamineに転換され, その神経終末に蓄積される。これを用いたPETによるFDOPAの取り込み率は神経終末密度そのものではなくAADCの活性を反映すると考えら

れている。AADCはモノアミン神経に共通にみられる酵素であり, ドパミン系以外にもノルエピネフリン, セロトニン活性を反映する可能性がある。一方, 細胞質で合成されたドパミンをはじめとするモノアミンはシナプス小胞に貯蔵されシナプス間隙への放出に備えられる。VMAT2を描出するリガンドである<sup>11</sup>C-dihydrotrabenzazine(DTBZ)は, ドパミン, ノルエピネフリン, セロトニン, ヒスタミン終末を反映し得るが, 線条体では95%以上がドパミン終末を反映する。シナプス間隙に放出されたドパミンはDATによりドパミン神経終末に再取り込みを受け, その伝達作用が終了する(図1)。

#### a. 早期PDにおけるドパミン系の代償機転

FDOPAは, 黒質線条体ドパミンニューロンの投射先である線条体部分に最も高い集積がみられる。PDでは黒質の外側より神経細胞脱落が始まるが, FDOPAを用いたPETではこの病理所見を反映し, 初期では被殻の後外側より取り込み低下がみられるようになり, 経過とともに線条体の前方に向け低下が進行する。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に線条体でFDOPAの取り込み低下が明らかとなる<sup>1)</sup>。早期のPDでは被殻のFDOPA取り込みの低下よりDATの低下が強くみられるが、進行期のPDでは両者の低下は同程度である<sup>2)</sup>。これはPD病初期において残存するドパミン神経のAADC活性すなわちドパミン合成の代償的亢進を示すものと考えられ、FDOPAはPD初期では神経変性を過小評価する可能性がある<sup>3)</sup>。臨床的な運動症状との相関はFDOPAがより高いが、残存神経終末密度の指標としては、DATがより正しく反映するものと考えられている<sup>3)</sup>。PD病初期においてAADC活性の亢進がみられることは黒質-線条体以外にも中脳-辺縁系ドパミン神経系にも生じ、セロトニン神経系が代償的に活動している可能性がある<sup>4)</sup>。更には、FDOPAと<sup>11</sup>C-DTBZによるVMAT2、<sup>11</sup>C-methylphenidateによるDATを同一患者で測定し比較した結果より、DATの低下はVMAT2の低下より強く、シナプス間隙でのドパミン濃度低下を代償するためDATは代償的に低下している可能性も指摘された。この結果より神経終末密度はVMAT2がDATより更に正確に反映する可能性がある<sup>5)</sup>。

一方、ドパミン神経節後部の変化としては、未治療のPDにおいては、D<sub>2</sub> receptorの結合能の代償的亢進が特に被殻においてみられることが、<sup>11</sup>C-raclopride PETにおいて示される<sup>6)</sup>。これらのドパミン神経節前および後部の代償機転は早期あるいは未治療のPDにみられ、進行期では消失する。

#### b. 進行期のPDと運動合併症

進行期のPDにおける大きな問題点の一つとして、薬剤治療効果が不安定となりwearing-offやon-off現象、dyskinesiaなどの運動合併症の出現がある。進行期のPDにおいては、D<sub>2</sub> receptor結合能は正常化から低下する傾向がみられるが<sup>6)</sup>、これは病態の進行に伴う可能性とともに、治療薬の影響による減少である可能性がある。racloprideはreceptorとの親和性が低く解離が起りやすいため、この特性を利用し

て内因性ドパミンの放出を測定することが可能である。運動合併症をもつ患者ではL-dopa投与後1時間でのシナプスドパミン濃度上昇が合併症をもたない患者よりも高く、4時間後には両群で差がみられないことより、peak-dose dyskinesiaの発症にドパミンのより早期の過剰な放出が関係している可能性があることが示されている<sup>7)</sup>。

## 2. PDの治療効果の評価

### a. ドパミンアゴニストの神経保護作用

L-dopaの長期投与による運動合併症誘発や実験レベルでの神経毒性などの観点より、ドパミンアゴニストでの治療開始が推奨されているが、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2つの多施設共同臨床試験が行われた。REAL-PET study<sup>8)</sup>はロビニロールとL-dopa投与群を2年間追跡し、その比較を<sup>18</sup>F-FDOPAを用いて評価している。一方、CALM-PD/CIT study<sup>9)</sup>では同様にプラミベキソールとL-dopaの単独投与群の比較を46カ月追跡照査し、<sup>125</sup>I-β-CITを用いたDATの評価が行われた。この2つの研究いずれにおいてもドパミンアゴニストを用いた群ではL-dopa投与群に比して有意にドパミン神経のシナプス前機能の低下が抑制されていることが示された。薬剤による画像所見への修飾を排除できないなどの問題点はあるが、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た意義のある結果である。

### b. 脳深部刺激療法(DBS)

DBSは脳深部に留置した電極に電気刺激を送り疾病の治療を行う方法であるが、PDにおいては主に視床下核(STN)および淡蒼球内節(GPi)刺激法が行われている。DBSは進行期の薬剤治療が困難な症例にも特にoff期症状改善に効果を上げるが、その作用機序は十分にわかっていない。PDではPETを用いた脳賦活検査においてjoystickなどの運動課題遂行時にレンズ核、前部帯状回、補足運動野、前頭前野の脳血流上昇が正常者より少ないことが知られてい

るが<sup>10)</sup>, これらの脳賦活異常を DBS は抑制し, 正常者に近い賦活が得られるようになる<sup>11)</sup>. DBS 刺激時, 刺激停止時の raclopride の D<sub>2</sub> receptor 占有率の差をみた検討より, DBS は直接的に内因性ドパミンの放出を促しているものではないことが明らかとされた<sup>12)</sup>.

### c. 移植治療

ヒト胎児黒質細胞を PD 患者に移植する治療が欧米を中心に行われており, 症状改善効果が得られている. Cochen らは移植後の DAT と FDOPA の取り込みを調べ, DAT の変化はないが FDOPA の取り込みは改善がみられることを示し, 症状の改善はドパミン神経の再支配よりも AADC 活性などの機能的改善が貢献しているものと推察している<sup>13)</sup>. 移植後の FDOPA 取り込み改善は 20 カ月でプラトーに達するが, 臨床症状はそれを超えて改善し, 薬剤減量が可能となるとされる<sup>14)</sup>. Piccini らは移植後 10 年を経過した PD 患者において, グラフト側の被殻では正常の FDOPA 集積がみられ, メタンフェタミン投与前後の raclopride を用いた内因性ドパミンの放出能の評価ではグラフト側で正常化していることを示した<sup>15)</sup>.

### d. 神経栄養因子による治療

GDNF (グリア細胞由来神経栄養因子) はドパミン神経系に対し強い効果をもつ神経栄養因子で, マウスや霊長類における PD モデルにおいてドパミン神経の保護, 再生が示されている. Gill らは 5 例の PD 患者の被殻背側にカテーテル埋め込み GDNF を持続注入することにより,

臨床症状の改善を確認するとともに, FDOPA の取り込みが改善することを示した<sup>16)</sup>. これを受け, 多施設共同での二重盲検試験が 34 人の中-高度 PD 患者に対し行われた. GDNF 持続注入開始 6 カ月後に UPDRS の運動スコアの改善は 10% でプラセボ群の 4.5% に対して有意ではなかったが, FDOPA の Ki は被殻後部で 23.1% の上昇があり, プラセボ群の -8.8% に対し有意な改善がみられた<sup>17)</sup>.

## おわりに

このように PET/SPECT によるドパミン神経機能をはじめとする脳機能の評価は, PD の病態解明とともに, 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, 今後このような利用がより盛んになると思われる. 移植医療における移植組織の入手の困難さから, PD においてもドパミン合成に必要な酵素遺伝子や神経栄養因子の遺伝子導入などの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, 治療のための遺伝子導入と同時にこの発現確認のためのレポーター遺伝子を導入し, これ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治療のための遺伝子の発現を確認することが可能である<sup>18)</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.

## ■ 文 献

- 1) Ito K, et al: Statistical parametric mapping with <sup>18</sup>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) Ribeiro MJ, et al: Dopaminergic function and dopamine transporter binding assessed with positron emission tomography in Parkinson disease. *Arch Neurol* 59: 580-586, 2002.
- 3) Thobois S, et al: PET and SPECT functional imaging studies in Parkinsonian syndromes: From the lesion to its consequences. *Neuroimage* 23: 1-16, 2004.
- 4) Whone AL, et al: Plasticity of the nigropallidal pathway in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53: 206-213, 2003.
- 5) Lee CS, et al: In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 47: 493-503, 2000.



- 6) Dentresangle C, et al: Striatal D2 dopamine receptor status in Parkinson's disease: An  $^{18}\text{F}$ -dopa and  $^{11}\text{C}$ -Raclopride PET study. *Mov Disord* 14: 1025-1030, 1999.
- 7) de la Fuente-Fernandez R, et al: Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain* 127: 2747-2754, 2004.
- 8) Whone AL, et al: Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 54: 93-101, 2003.
- 9) Parkinson Study Group: Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 287: 1653-1661, 2002.
- 10) Playford ED, et al: Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: A positron emission tomography study. *Ann Neurol* 32: 151-161, 1992.
- 11) Strafella AP, et al: Cerebral blood flow changes induced by subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 60: 1039-1042, 2003.
- 12) Strafella AP, et al: Subthalamic deep brain stimulation does not induce striatal dopamine release in Parkinson's disease. *Neuroreport* 14: 1287-1289, 2003.
- 13) Cochen V, et al: Transplantation in Parkinson's disease: PET changes correlate with the amount of grafted tissue. *Mov Disord* 18: 928-932, 2003.
- 14) Brooks DJ: Positron emission tomography imaging of transplant function. *NeuroRx* 1: 482-491, 2004.
- 15) Piccini P, et al: Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient. *Nat Neurosci* 2: 1137-1140, 1999.
- 16) Gill SS, et al: Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat Med* 9: 589-595, 2003.
- 17) Lang AE, et al: Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Ann Neurol* 59: 459-466, 2006.
- 18) Phelps ME: Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 9226-9233, 2000.

## 1. 脳神経

### 1-2. 核医学

加藤 隆司<sup>1)</sup>, 伊藤 健吾<sup>1)</sup>, 新畑 豊<sup>2)</sup>

国立長寿医療センター研究所 長寿脳科学研究部<sup>1)</sup> 国立長寿医療センター病院 神経内科<sup>2)</sup>

#### Neuroimaging, Nuclear Medicine

Takashi Kato, M.D.,<sup>1)</sup> Kengo Ito, M.D.,<sup>1)</sup> and Yutaka Arahata, M.D.<sup>2)</sup>

##### Summary

This chapter describes radionuclide imaging as it relates to neurodegenerative dementias like Alzheimer's disease (AD), idiopathic Parkinson's disease (PD), and normal aging, among the various diseases of the elderly. The role of neuroimaging with nuclear medicine is to detect changes in neural activities that are caused by these diseases. Such changes may be indirect phenomena, but the imaging of neural functions provides physicians with useful, objective information regarding pathophysiology in the brain.

Brain activities change with age, with the elderly showing decreased brain function in memory, execution, and attention.

- 1) Department of Brain Sciences and Molecular Imaging, National Institute for Longevity Sciences, National Center for Geriatrics and Gerontology  
2) Department of Neurology, National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology

NICHIDOKU-IHO  
Vol. 52 No. 4 22-31 (2007)

Age-dependent reduction in the global mean of cerebral blood flow (CBF) has been reported in many studies that have used X-133 and O-15 labeled gas, the spatial resolution of which is low. Partial volume correction (PVC) is available through the segmentation of grey matter from high-resolution T1-weighted magnetic resonance imaging. Meltzer reported that age-related change disappeared after PVC. The relative distribution of CBF and glucose metabolism has been examined on a voxel-by-voxel basis in many studies. The areas negatively correlated with age are the anterior part of the brain, especially the dorsolateral and medial frontal areas, anterior cingulate cortices, frontolateral and perisylvian cortices, and basal ganglia. The areas positively correlated with age are the occipital lobe, temporal lobe, sensorimotor cortex, and primary visual cortex.

It is not easy to define "normal aging". Aged people tend to have the potential for diseases like cerebral ischemia caused by arteriosclerosis. Ischemia results in volume loss of the gray matter and CBF. The ApoE e4 gene is a risk factor for AD, and carriers of the ApoE e4 allele show CBF-like AD even at a relatively young age. Hypo-glucose metabolism in the posterior cingulate cortex is seen in 5% of normal people over 50 years of age. This Alzheimer-like CBF/metabolic pattern needs further investigation.

The neural substrate of these age-dependent changes may be explained in a limited way by neural transmission. Glucose metabolism is known to be modified by the age-related changes in dopaminergic and serotonergic functions.

AD shows reduced CBF/glucose metabolism in the parieto-temporal association cortices, precuneus, and posterior cingulate cortex, while CBF is preserved in the primary sensory-motor area, occipital lobe, basal ganglia, and thalamus. Early-onset AD has more severe hypometabolism in the bilateral parietal and posterior cingulate cortices and precuneus region than late-onset AD. Late-onset AD shows a tendency of hypometabolism in the limbic system and medial frontal area. The diversity of clinical responses to Donepezil therapy in patients with AD is associated with regional CBF changes, mainly in the frontal lobe. CBF/glucose metabolism may be a promising marker to assess the impact of AchEI therapy on the brain function of patients with AD.

Dementia with Lewy body (DLB) represents decreased CBF/glucose metabolism in the occipital lobe, parietotemporal

area, precuneus, and posterior cingulate cortex. The occipital lobe is a discriminating indicator for differentiating AD and DLB, but it is not perfect. Decreased dopaminergic activity is observed in the striatum and limbic system in DLB with [F-18] FDOPE PET.

Frontotemporal dementia (FTD) shows hypo-perfusion/metabolism in the frontal and temporal lobes with variations. Pick-type dementia shows a typical frontal lobar pattern, whereas in the other type the main area of decrease may depend on the clinical symptoms.

No distinguishing pattern of CBF/metabolism is observed in PD. Presynaptic dopaminergic terminals are affected, although the dopaminergic post-synapse is preserved.

## はじめに

高齢者の神経疾患にはさまざまなものがあるが、本稿ではアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)などの変性性認知症、神経変性疾患であるパーキンソン(idiopathic Parkinson's disease: PD)病を対象として担当する。また、健常の加齢性変化についても述べる。

核医学診断の役割は、疾患によって生じた脳の神経活動の変化を捉えて、鑑別診断や病態の解明を行うことにある。多くの場合は、疾患の病因そのものを捉えるのではなく、いわば間接的变化を捉えることになる。癌診断の場合とは異なり、画像だけで診断できることは少なく、患者の年齢、臨床症状など、他の情報があって初めて診断できる場合が多い。

しかし、臨床症状に基づく診断が神経疾患の診断の基本であることは確かであるが、神経兆候も神経病理学的変化からみれば間接的なものである。経時的にみれば確実に診断できて、ある一時の時間断面ではすべての症状が出そうとは限らず、境界的な兆候を示す例もある。そのような場合に、脳内で生じている病態を視覚化できる検査は有用である。脳血流/糖代謝は、四捨五入的にいえば局所における神経活動に相関する。したがって、これらを画像化することは、神経活動を画像化することであると言い換えることができる。

本稿では、このような脳の機能変化を捉える比較的一般的な検査である脳血流SPECT(single photon emission computed tomography)、脳糖代謝PET(positron emission tomography)を中心に述べ、必要に応じて神経伝達などの他のイメージングについてもふれる。

## 脳血流/糖代謝の加齢性変化

脳機能は、発達と加齢のなかで変化している。新生児から成人へ、そして成人した後も若年から中年、高齢と年齢を重ねるに従って変化する。高齢者の脳機能は若年者と比較して、記憶機能、実行、注意などの機能が低下するが、これらに対応する神経変化が生じており、脳血流や灰白質体積に反映される。

### 1. 全脳平均血流量、糖代謝率

全脳血流/糖代謝の絶対値は健常成人の個人間のばらつきが大きい。値にして30%程度のばらつきがある。

全脳平均血流量の加齢性変化をみた検討が多数ある。1980年代からX-133 CT、O-15標識ガスPETなどによって行われた検討の多くが、全脳平均血流量は加齢に応じて減少することを報告している。これらの検査法は分解能が低く、部分容積効果の影響を受けていることが指摘されていた。部分容積効果を評価する試みは早くからあったが<sup>1)</sup>、T1強調MRI画像から灰白質を分割(segmentation)する方法が実用的なものになって以降、部分容積効果を補正して評価されるようになった。

Meltzerらの検討によると、19歳から76歳までの健常者を対象としてH<sub>2</sub>O PETで測定した脳血流量が、部分容積効果を補正する前は加齢性の低下傾向が認められたが、部分容積効果の補正によりその加齢性変化は消失した。また、部分容積効果を補正すると年齢層間の差異も認められなくなったとしている<sup>2)</sup>。

全脳平均糖代謝率の分布は、若年～中年者ではほぼ変わらないが、50～60歳を超えると、全体の分布は低い方へ変位し出し、そのまま高い値を示す個体はあるものの、高齢になるほど平均値は低下するともいう。

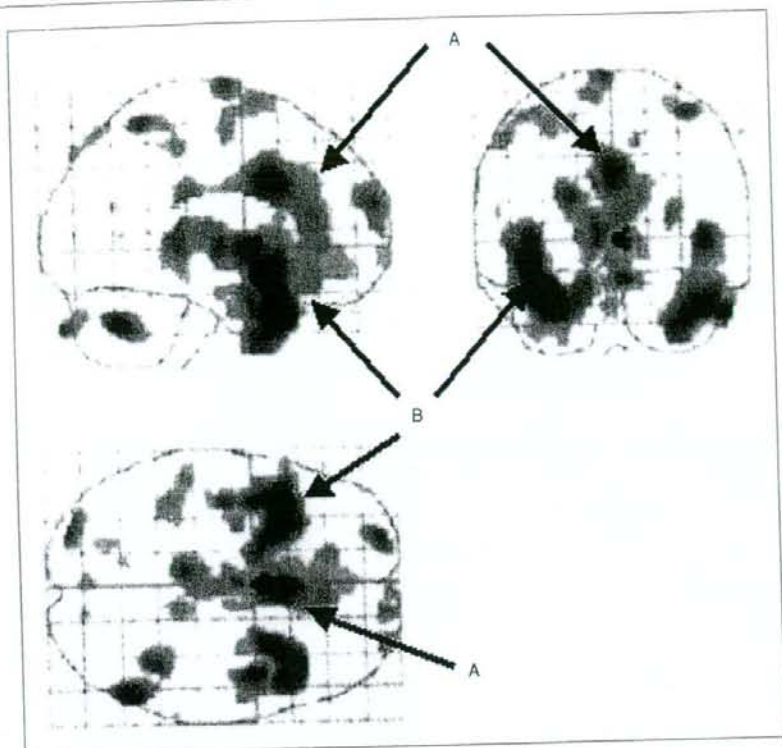


図1 脳糖代謝PET画像の健常の加齢性変化  
 健常の若年群に比べて健常の高齢群で糖代謝が低下している領域の3方向の投影表示 ( $p < 0.01$ , uncorrected). 前部帯状回(A)と傍シルビウス裂領域(B)で糖代謝の加齢性の低下が認められる。

## 2. 脳血流 / 糖代謝の相対的分布

脳内の血流 / 糖代謝の相対的分布が、高齢者でどのように変化するかは、voxel-baseの統計解析により初めて詳細な検討が可能になった。いくつかの研究報告<sup>3-6)</sup>があるが、次のようにまとめることができる。

年齢に相関して低下する領域は、前頭葉皮質の大半(特に背外側と内側)、前部帯状回、前外側傍シルビウス裂皮質、基底核である。この中で最も強い相関を示す傾向があるのは、前部帯状回である。基底核は、萎縮、脳室拡大が影響していると考えられている。逆に年齢に相関して上昇ないし、保たれる領域は、後頭葉、側頭葉、一次運動感覚野、一次視覚野である<sup>2)</sup>。

脳血流 / 糖代謝は、灰白質体積の減少に起因する部分容積効果の影響を受けていると考えられる(図1)。加齢性変化の灰白質体積との関係について検討もなされてい

る。Matsudaらは、部分容積効果の補正の有無にかかわらず、ECD(ethylcysteinate dimer)SPECT脳血流と年齢の負の相関が傍シルビウス裂領域や前頭葉領域にみられ、萎縮に起因しない真の加齢性変化の存在を示すものであると結論づけている<sup>7)</sup>。他方、Yanaseらが、FDG PETで行った検討では、部分容積効果の補正を行うと、傍シルビウス裂、前頭葉、前部帯状回における年齢との負の相関が消えてしまうことから、脳糖代謝の変化は萎縮の効果のみたものであるとしている<sup>8)</sup>。血流 / 糖代謝の結果が一致しない理由としては、局所の脳血流 / 糖代謝が解離するような何らかの病態生理が働いている、ECD、FDG各トレーサーの集積度が血流 / 糖代謝をそれぞれ忠実に反映していない、対象としている被検者の違いなどが可能性として考えられる。

### 3. 性差

高齢者において、部分容積効果補正後の脳血流に性差が認められるというLiらの報告によると、領域として、女性は、左下前頭回、両側の中側頭回、左上側頭回で、男性は左上前頭回、右上頭頂小葉、右中心後回が指摘されている<sup>8)</sup>。しかし、血流分布の性差は、報告によって方法や結果が必ずしも一致しておらず、さらなる検討が必要であろう。

### 4. 脳血流を修飾する要素(「健常」をどう定義するか?)

高齢者における「健常」をどのように定義づけるかは、重要な課題である。

特に問題となるのは、虚血性変化である。高齢者は血管性すなわち虚血性の病態を背景にもっている可能性が若年者に比べて高い。症状がないことが必ずしも健常を意味しない。微小血管の変化による虚血は存在したとしても、従来の日常臨床における脳核医学検査では必ずしも評価しきれていなかった。しかし、統計学的画像解析は、そういった変化も捉える可能性がある。

白質病変やラクナ病変が存在する場合、脳血流、灰白質体積が減少する傾向にある<sup>9, 10)</sup>。したがって、健常者でも、白質病変、潜在する虚血性変化に応じて、脳血流/糖代謝が減少する可能性がある。

ApoE e4遺伝子は、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)のリスクファクターである。同遺伝子のキャリアは、ADを発症する以前、さらに若年者の段階からアルツハイマー病類似の脳血流低下パターンを示す。この点に関しては、ADの項でも再びふれる。

また、ADの特徴とされる後部帯状回の糖代謝低下は、50歳以上の健常者の約5%で認められることが知られている。このなかにADの病態をもつものが含まれることが十分考えられるが、変性性認知症の病態をもたない健常の加齢性変化をみている可能性もある。

### 5. 神経伝達の加齢性変化

脳血流/糖代謝の健常加齢性変化の要因として、どのような神経基盤の変化が加齢のなかで起きているか、神経伝達の観点からふれておきたい。

ドーパミンD2受容体と脳糖代謝の関係をVolkowらが検討している<sup>11)</sup>。それによると、線条体のD2受容体結合能は、年齢に相関して低下し、脳糖代謝とD2受容体結合能が正の相関を示す領域は、前部帯状回、前頭葉皮

質(前頭前野、一次運動野、眼窩前頭皮質)、側頭連合野、尾状核である。このようなドーパミン機能障害が、高齢者における運動機能障害(dyskinesia, rigidity)の基調をなすとともに、高齢者に認められる認知機能の低下の潜在的原因となっている可能性がある。また、健常高齢者に認められる実行機能(executive function)や反応抑制(response inhibition)のような前頭葉機能に関係したのもドーパミン機能低下が原因であると考えられることができる<sup>12)</sup>。

Goldbergらは、健常加齢におけるセロトニンと糖代謝の関係を、SSRI(serotonin reuptake inhibitor)の投与によって生じる糖代謝変化率を測定することで、検討している<sup>13)</sup>。それによると、SSRI負荷による糖代謝変化率と加齢が正の相関を示したのは、右楔前部、右傍中心小葉、左中側頭回など後方域が多く、負の相関を示したのは、左前部帯状回、右の下および中前頭回など脳の前方域が多い。これらについては、加齢性のセロトニン神経支配に対する異なる補償過程があるのではないかと推論している。

## 神経疾患

### 1. アルツハイマー病

ADは、老年期で最も患者数の多い変性性認知症である。記憶力低下で発症することが多く、学習障害、見当識障害、感情の動揺も認められる。ADの臨床診断は、NINCDS-ADRDA<sup>14)</sup>などの診断基準に基づいて行われる。核医学画像は診断基準に含まれない。

ADの脳血流SPECT、脳糖代謝PETの典型像は、頭頂側頭連合野、後部帯状回～楔前部での血流あるいは糖代謝の低下である。後頭葉、一次運動・体性感覚野付近、基底核、視床の糖代謝は保たれる(図2)。前頭葉連合野も低下するケースが多い。高齢発症のADでは、糖代謝低下が全体に小さい傾向にあり、後部帯状回～楔前部での低下がみられないものもある。その一方で、辺縁系や内側前頭葉での低下が認められる傾向がある<sup>15)</sup>。

後部帯状回～楔前部の正常糖代謝は、脳のなかで相対的に高く、断層像上でその軽度低下を視覚的に評価することは、必ずしも容易ではない。SPM(statistical parametric mapping)<sup>16)</sup>や3D-SSP(three-dimensional stereotactic surface projection)<sup>17)</sup>を用いた統計学的画像解析により画素ごとに健常対照群と比較して得た統計画像

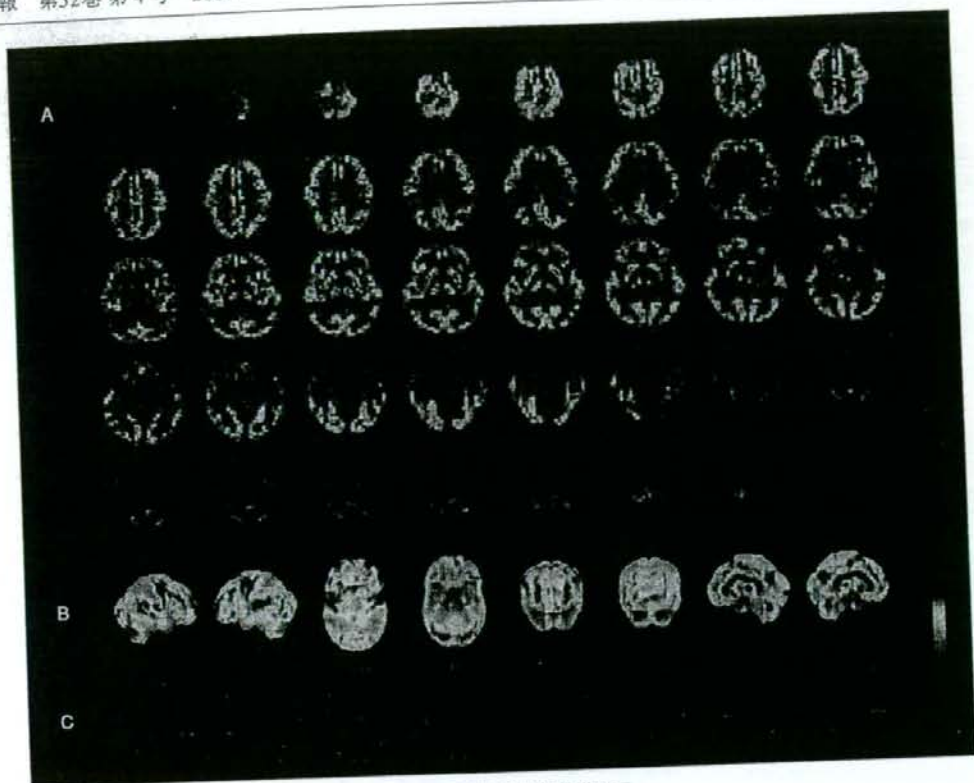


図2 AD患者の脳糖代謝PET  
A 断層像  
B 3D-SSP脳表投影像  
C 3D-SSP Zスコア画像

頭頂側頭連合野、後部帯状回～楔前部、前頭前野での糖代謝が認められる。低下の程度は小さいが、低下域の分布は典型的である。

(Zスコア画像やT値画像)を参照することが、評価の助けになる。

## 2. 塩酸ドネペジルによるAD治療

塩酸ドネペジル治療は短期的には、前頭葉、頭頂葉、側頭葉の脳血流/糖代謝を上昇させる。しかし、長期的にみると治療開始前のレベルまで戻ってしまう<sup>18)</sup>。

また、塩酸ドネペジルへの反応性は、患者によってまちまちである。治療開始前の時点で、治療反応群は、治療非反応群に比べて外側および内側前頭葉で血流が低下している<sup>19)</sup>。また、治療に反応してMMSE (mini mental state examination)スコアが安定した群 (stabilized)と治療に反応せずMMSEスコアが低下した

群 (nonstabilized)を比較した検討では、治療開始時点では、両群の間に差はなかったが、約1年後の時点で、nonstabilizedは、stabilizedに比べて外側および内側前頭葉、辺縁系、下外側側頭葉、帯状回でより血流が低下していた<sup>20, 21)</sup>。治療開始時点での外側および内側前頭葉などで認められた血流増加は、stabilizedの方がより強く広範であった<sup>21)</sup>。これらの結果は、脳血流SPECTが塩酸ドネペジルの治療効果を予測できる可能性を示している。

## 3. 軽度認知障害からADへの進展予測

軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) は、健常 (高齢者) と認知症の境界領域を表す認知機能の状態

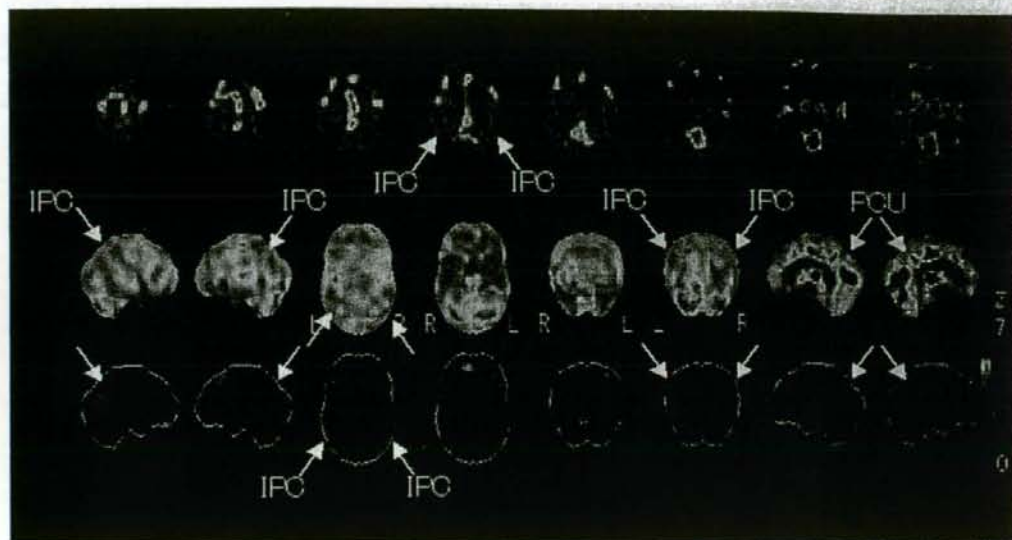


図3 MCI(AD converter)の[1-123]IMP SPECT脳血流像

上段から下段へ、断層像、3D-SSP投影像、3D-SSP Zスコア画像。MCI時点で、下部頭頂葉(IPC)、楔前部(PCU)に血流低下が認められ、アルツハイマー病の病態が存在することが疑われる。

の概念として、1999年にPetersen<sup>22)</sup>が提唱した。MCI自体は不均一な群であるが、このなかにはADに移行する患者が高率に含まれる。4年にわたる追跡研究では、健忘を示すamnesic MCIと診断された群は、1年あたり約12%ずつADへ移行する<sup>22)</sup>。ADへ移行するMCI(converter)においては、ADの神経病理学的変化を反映した神経活動の低下が生じていると考えられている。ADへの移行を予測する代理マーカーが何かを確定する研究が、脳血流SPECT、脳糖代謝PET、MRIを用いて行われてきた。converterとnon-converterを分ける部位として、第一に挙げるべきは下部頭頂葉ないし側頭頭頂葉であることは各報告でおおむね共通している<sup>23-25)</sup>。後部帯状回に関しては、converterとnon-converterを分けるpredictorであるという結果<sup>24)</sup>と、後部帯状回より楔前部の方が重要であるとする報告<sup>26)</sup>に分かれている。また、付随的な部位として、前頭前野、海馬、嗅内皮質が挙げられている(図3)。

Mosconiら<sup>27)</sup>によると、MCI患者でもApoE e4遺伝子キャリアは、e4非キャリアと比較すると、側頭頭頂葉、後部帯状回でより強い糖代謝低下が認められたという。ApoE e4遺伝子のキャリアは、症状がない段階<sup>28)</sup>、さらには若年者の段階<sup>29)</sup>から、脳糖代謝が後部帯状回～楔前

部、頭頂側頭連合野で低下しており、ADの安静時神経活動のパターンを示すことが知られている。

アミロイドβ蛋白のイメージング用トレーサーの臨床研究も多数行われている。現在最も有力なアミロイドイメージングトレーサーは、PIB(Pittsburgh Compound B)<sup>30)</sup>である。PIBは、ADとDLB(後述)を鑑別することはできないが、ADとFTD(後述)などの認知症を鑑別することができる。PIBの脳内集積は、MCI段階ですでに飽和しており、MCI段階でのconverterの予測ができるだけでなく、MCIより前の段階でのAD発症を予測できることが期待されている<sup>31)</sup>。

#### 4. レヴィ小体型認知症

レヴィ小体型認知症(dementia with Lewy bodies; DLB)は、ADに次いで頻度が高いと考えられている変性性認知症である。認知機能の変動、パーキンソンニズム、幻視を症候の特徴とする。その診断基準は、2003年の第3国際ワークショップで改訂版が作成された<sup>32)</sup>。

脳血流/糖代謝画像の特徴は、一次視覚野(鳥距領域)を含む後頭葉における血流/糖代謝の低下である。ADと同様に、後部帯状回～楔前部、頭頂側頭連合野で糖代謝が認められることも多い。他方、一次運動感覚野、線条

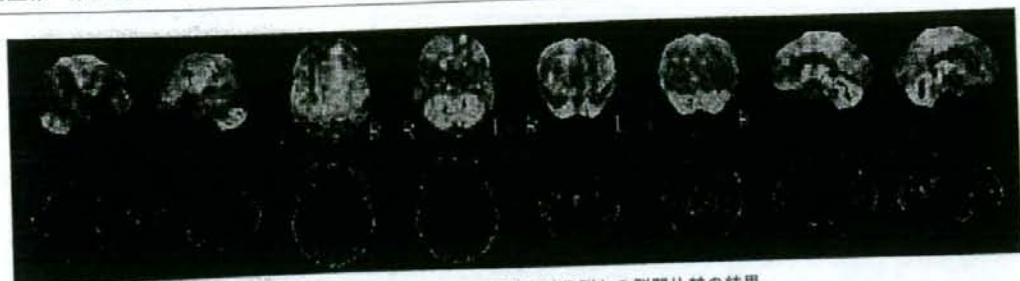


図4 DLBの糖代謝PET画像と健常群との群間比較の結果  
 上段はDLB群の平均脳糖代謝の3D-SSP投影画像、下段は3D-SSP Zスコア画像(DLB群が健常群に比して低下している領域)。  
 頭頂側頭連合野、楔前部～後部帯状回、前頭葉連合野に加えて、一次視覚野を含む後頭葉で糖代謝が低下している。

体、視床での糖代謝低下は認められない(図4)。

DLBでは黒質線条体系ドーパミン作動性ニューロンが変性しており、[F-18]FDOPA (fluoro-L-dopa)PET検査が、診断に役立つと考えられている<sup>33)</sup>。また、[I-123]MIBG (metaiodobenzylguanidine)心筋シンチ検査も鑑別に有用である<sup>34)</sup>。

脳血流 / 糖代謝画像での鑑別診断上の問題点は、後頭葉の所見が、DLBをADから鑑別するうえで非常に有力な指標であるが、完全ではないことである<sup>35)</sup>。また、初期段階では後頭葉の糖代謝低下が認められず、時間経過のなかで顕在化した症例が報告されている。神経病理学的には、DLB病変とAD病変が同時に認められることがある。アミロイドイメージングトレーサーであるPIBでは、ADとDLBは鑑別できない<sup>32)</sup>。

### 5. 前頭側頭型認知症(前頭側頭葉変性症)

前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) は、前頭葉、側頭葉に、その主たる変性を示す非アルツハイマー型の変性性認知症を包括した概念である。その最新のものが、前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTL) という概念である<sup>36)</sup>。FTLDは、図5のように構成される。診断基準では、FTLDを、3つのサブグループ [frontotemporal dementia (FTD)、semantic dementia (SD)、progressive non-fluent aphasia (PA)] に分ける。FTDは、FLD (frontal lobe degeneration) type、Pick type、MND (motor neuron disease) typeの3病態を含む。FTDのうち、Pick typeとFLD typeは、最も一般的なタイプで、社会的対人関係の障害、感情の鈍化、病識の欠如といった行動や人格の変化が特徴的であ

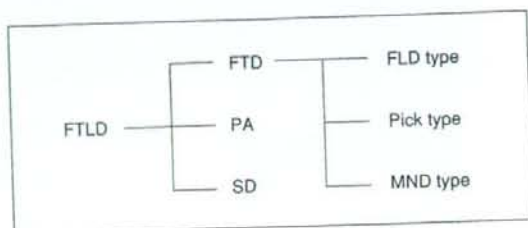


図5 FTLDの疾患概念(Neurology 1998)  
 FTLD : frontotemporal lobar degeneration, FTD : frontotemporal dementia, PA : progressive non-fluent aphasia, SD : semantic dementia, FLD : frontal lobe degeneration, MND : motor neuron disease

る。PickとFLD typeは臨床症候的には区別が困難なことが多い。

典型的なPick typeは、前頭葉に特徴的な萎縮、脳血流低下を示す。FLD typeを含めて、脳血流 / 糖代謝の低下は多様で、前頭葉と側頭葉(特に前部)、海馬、線条体で示し、さらに一次運動感覚野や小脳半球を含むこともある<sup>37, 38)</sup>。症状と低下部位との関連があるとされており、無気力が目立つ群と脱抑制が目立つ群で、主たる低下部位が異なる<sup>39)</sup>。なお、SDも、側頭葉先端部に萎縮、脳血流 / 糖代謝の低下を示し、比較的特徴的である。

FTDでは後部帯状回～楔前部、頭頂葉連合野に糖代謝低下を生じることもあるので、これら領域の脳糖代謝低下の有無をもって、単純にADとFTDを鑑別することはできない。また、低下パターンだけなら脳血管障害性変化や進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ;



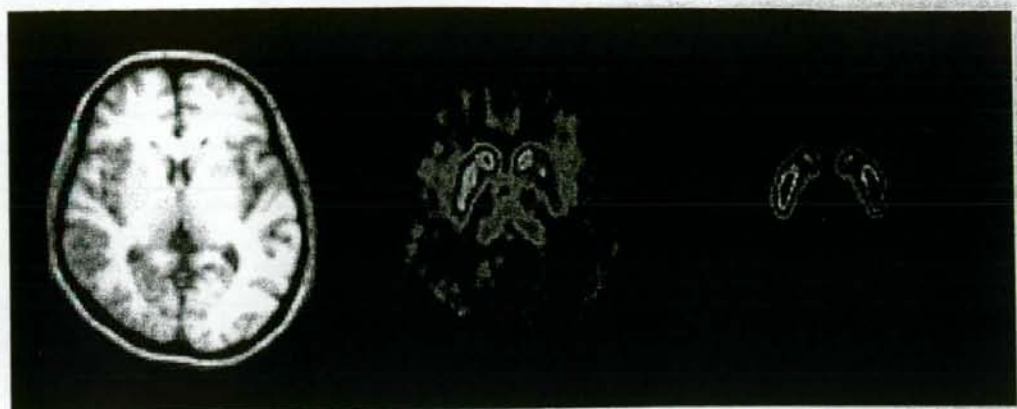


図6 PDのドーパミン神経イメージング

- A 同一断面のMRI T1強調画像  
 B [F-18]FDOPA PET画像  
 C [C-11]raclopride PET画像

A | B | C

FDOPAは前シナプスに集積し、racloprideは後シナプスのD2受容体に結合する。FDOPAは、左右の被殻特に左優位かつ後部優位に集積が低下している。racloprideの集積低下は認められない。

PSP)との鑑別が問題となる可能性もある。

## 6. パーキンソン病

PDは高齢者に多い神経変性疾患で、黒質線条体系のドーパミン作動性ニューロンの変性に起因するさまざまな運動障害が主症状である。ドーパミン前シナプス機能は低下するが、晩期を除いて後シナプス機能は保たれる。したがって、前シナプスの酵素活性をみる[F-18]FDOPA、前シナプスのドーパミントランスポーターに結合する[F-18]CFT、[I-123] $\beta$ -CITといったトレーサーで前シナプスを、ドーパミン後シナプスに存在するD2受容体に結合する[C-11]racloprideで後シナプスを、それぞれ分けることで、パーキンソン病の病態をイメージングすることができる(図6)。

脳血流/糖代謝に特に特徴的な変化パターンは存在しない。ただし、症例によっては、線条体の糖代謝が大脳皮質に比べて相対的に高い、後頭葉での糖代謝が低い、一次運動野の糖代謝が相対的に高い<sup>40)</sup>といった傾向を示すことがある。後頭頭頂葉の血流は視覚認知機能と相関する<sup>41)</sup>。また、visual hallucinationを示す群では左上前頭回で糖代謝が高く<sup>42)</sup>、自律神経障害の強い群では後頭葉～頭頂葉で糖代謝が低い<sup>43)</sup>という傾向がある。

パーキンソン病では、運動障害の他に認知機能の低下

をしばしば示す。また認知症を示すこと(Parkinson's disease with dementia : PDD)も珍しくない。PDDとDLBは、細かくみると症候的に異なる特徴を示す部分もあるが、レビー病変を示す疾患(Lewy body disease)として一つのスペクトラムに含まれると考えられている。

## 【参考文献】

- 1) Itoh M, Hatazawa J, Miyazawa H, et al: Stability of cerebral blood flow and oxygen metabolism during normal aging. *Gerontology* 36: 43-48, 1990
- 2) Meltzer CC, Cantwell MN, Greer PJ, et al: Dose cerebral blood flow decline in healthy aging? A PET study with partial-volume correction. *J Nucl Med* 41: 1842-1848, 2000
- 3) Herholz K, Salmon E, Perani D, et al: Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *NeuroImage* 17: 302-316, 2002
- 4) Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, et al: The metabolic topography of normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 385-398, 1996
- 5) Yanase D, Matsunari I, Yajima K, et al: Brain FDG PET study of normal aging in Japanese: effect of atrophy correction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 794-805, 2005
- 6) Van Laere K, Versijpt J, Audenaert K, et al: <sup>99m</sup>Tc-ECD brain perfusion SPET: variability, asymmetry and effects of age and gender in healthy adults. *Eur J Nucl Med* 28: 873-887, 2001

- 7) Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, et al: Correction for partial-volume effects on brain perfusion SPECT in healthy men. *J Nucl Med* **44**: 1243-1252, 2003
- 8) Li ZJ, Matsuda H, Asada T, et al: Gender difference in brain perfusion  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT in aged healthy volunteers after correction for partial volume effects. *Nucl Med Commun* **25**: 999-1005, 2004
- 9) Appelman AP, van der Graaf Y, Vincken KL, et al: Total cerebral blood flow, white matter lesions and brain atrophy: the SMART-MR study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007 (in press)
- 10) Jouvent E, Viswanathan A, Mangin JF, et al: Brain atrophy is related to lacunar lesions and tissue microstructural changes in CADASIL. *Stroke* **38**: 1786-1790, 2007
- 11) Volkow ND, Logan J, Fowler JS, et al: Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism. *Am J Psychiatry* **157**: 75-80, 2000
- 12) West RL: An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull* **120**: 272-292, 1996
- 13) Goldberg S, Smith GS, Barnes A, et al: Serotonin modulation of cerebral glucose metabolism in normal aging. *Neurobiol Aging* **25**: 167-174, 2004
- 14) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al: 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, 1984
- 15) 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* **200**: 27-32, 2002
- 16) SPM web site: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>
- 17) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* **36**: 1238-1248, 1995
- 18) Ushijima Y, Okuyama C, Mori S, et al: Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *Ann Nucl Med* **20**: 425-429, 2006
- 19) Hanyu H, Shimizu T, Tanaka Y, et al: Regional cerebral blood flow patterns and response to donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **15**: 177-182, 2003
- 20) Nobili F, Koulibaly M, Vitali P, et al: Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *J Nucl Med* **43**: 983-990, 2002
- 21) Shimizu S, Hanyu H, Iwamoto T, et al: SPECT follow-up study of cerebral blood flow changes during Donepezil therapy in patients with Alzheimer's disease. *J Neuroimaging* **16**: 16-23, 2006
- 22) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* **56**: 303-308, 1999
- 23) Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, et al: Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* **60**: 1374-1377, 2003
- 24) Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, et al: Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **30**: 1104-1113, 2003
- 25) Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, et al: Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* **62**: 1728-1733, 2005
- 26) Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, et al: The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *NeuroImage* **28**: 1014-1021, 2005
- 27) Mosconi L, Perani D, Sorbi S, et al: MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology* **63**: 2332-2340, 2004
- 28) Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, et al: Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* **334**: 752-758, 1996
- 29) Reiman EM, Chen K, Alexander GE, et al: Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**: 284-289, 2004
- 30) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* **55**: 306-319, 2004
- 31) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* **68**: 1718-1725, 2007
- 32) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* **65**: 1863-1872, 2005
- 33) Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, et al: Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6- $^{[18]\text{F}}$  fluoro-L-dopa PET study. *Brain* **125**: 1358-1365, 2002
- 34) Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, et al: The role of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in the diagnosis of Lewy body disease in patients with dementia in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* **22**: 379-384, 2006
- 35) Minoshima S, Foster NL, Sima AA, et al: Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic

- distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* **50**: 358-365, 2001
- 36) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* **51**: 1546-1554, 1998
- 37) Ishii K, Sakamoto S, Sasaki M, et al: Cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia. *J Nucl Med* **39**: 1875-1878, 1998
- 38) Jeong Y, Cho SS, Park JM, et al: <sup>18</sup>F-FDG PET findings in frontotemporal dementia: an SPM analysis of 29 patients. *J Nucl Med* **46**: 233-239, 2005
- 39) Le Ber I, Guedj E, Gabelle A, et al: Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain* **129**: 3051-3065, 2006
- 40) Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, et al: Cognitive- and motor-related regions in Parkinson's disease: FDOPA and FDG PET studies. *NeuroImage* **22**: 553-561, 2004
- 41) 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
- 42) Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, et al: Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. *Mov Disord* **19**: 801-806, 2004
- 43) 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

## Spontaneous smile and spontaneous laugh: An intensive longitudinal case study

Kiyobumi Kawakami<sup>a,\*</sup>, Kiyoko Takai-Kawakami<sup>b</sup>, Masaki Tomonaga<sup>c</sup>,  
Juri Suzuki<sup>c</sup>, Fumiyo Kusaka<sup>d</sup>, Takashi Okai<sup>d</sup>

<sup>a</sup> University of the Sacred Heart, 4-3-1, Hiroo, Shibuya-ku, Tokyo 150-8938, Japan

<sup>b</sup> Japan Women's University, 2-8-1, Mejirodai, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8681, Japan

<sup>c</sup> Primate Research Institute, Kyoto University, Kanrin, Inuyama, Aichi 484-8506, Japan

<sup>d</sup> Showa University, School of Medicine, 1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan

Received 15 May 2006; received in revised form 8 August 2006; accepted 9 August 2006

### Abstract

One male infant was observed from the day of his birth to the end of the 6th month. Total observation days were 171 days, and total observation time was 329 h 25 min and 35 s. Five hundred and sixty-five spontaneous smiles and 15 spontaneous laughs (smiles accompanied by vocal sounds) were observed. Developmental psychologists have thought that spontaneous smiles integrate at about 3 months, but spontaneous smiles were recorded even in the 6th month. The percentage of bilateral smiles increased from the 2nd month. This is the first intensive longitudinal study on spontaneous smiles and spontaneous laughs.

© 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:** A newborn infant; Spontaneous smiles; Spontaneous laughs; An intensive longitudinal case study

In a study of observations of newborns, Wolff (1959) noted: "Spontaneous smiling (defined as a slow, gentle, sideward and upward pull of the mouth, without rhythmical mouthing movements or contraction of other facial muscles) was observed ... during irregular sleep, drowsiness, and alert inactivity, but never during regular sleep, alert activity, or between bursts of crying (p. 115)". And Wolff (1987) wrote that "Endogenous or spontaneous smiles in sleep ... have sometimes been referred to as precursors of social smiling (p. 39)". Spontaneous smiles might be one of the roots of our positive emotions.

Certainly several researchers have observed spontaneous smiles (Emde, McCartney, & Harmon, 1971; Freedman, 1965, 1974; Gewirtz, 1965), but there has been little systematic research. We know two exceptions: Shimada (1969) observed 84 infants from 1 to 7 weeks cross-sectionally (at one point in time). He found that spontaneous smiles tend to be more frequent at first, and, with time, their frequency decreases while their duration increases. Messinger et al. (2002) studied Duchenne smiles (involving cheek raising) and non-Duchenne smiles (absence of cheek raising) in 25 neonates (mean age = 55 h). One-half of the neonates showed bilateral Duchenne smiles.

Kawakami et al. (2006) presented the fundamental data of spontaneous smiles and spontaneous laughs (smiles accompanied by vocal sounds). They observed 10 newborn infants cross-sectionally and 6 infants longitudinally. Uni-

\* Corresponding author. Tel.: +81 3 3407 5811; fax: +81 3 3407 1986.

E-mail address: [kawakami@u-sacred-heart.ac.jp](mailto:kawakami@u-sacred-heart.ac.jp) (K. Kawakami).