



Voxel-based comparison of regional cerebral glucose metabolism between PSP and corticobasal degeneration

保坂, 加代

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2003-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲2682

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1002682>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 76 】

氏 名 ・(本 籍) 保坂 加代 (兵庫県)

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博い第1471号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第1項該当

学位授与の 日 付 平成15年3月31日

【 学位論文題目 】

Voxel-based comparison of regional cerebral glucose metabolism
between PSP and corticobasal degeneration
(進行性核上性麻痺と皮質基底核変性症の脳局所糖代謝のボクセル毎
の比較)

審 査 委 員

主 査 教 授 杉村 和朗

教 授 前田 潔

教 授 山村 博平

序文

進行性核上性麻痺 (PSP) と皮質基底核変性症 (CBD) は、痴呆とパーキンソンニズムを呈する、中高年者におこる神経変性疾患である。PSP の神経学上の特徴は、眼球運動障害、仮性球麻痺と軀幹ジストニーであり、CBD の特徴は四肢非対称固縮、ミオクローヌス、他人の手徴候、ならびに失行または皮質感覚消失のような局所的皮質徴候である。

典型的な PSP と CBD 症例の臨床症状は明らかに区別できるが、非典型例では臨床及び病理学的特徴が重複しており、臨床的に鑑別が困難な場合が多い。そこで、陽電子放出断層撮影 (PET) や単光子放出コンピュータ断層撮影 (SPECT) のような脳機能画像が CBD と PSP の鑑別に役立つと考えられる。今までも PET や SPECT による数多くの研究で、PSP と CBD でそれぞれ脳の代謝・血流異常が指摘され、CBD 患者では主に感覚運動野や頭頂葉皮質や視床の非対称性の代謝低下、PSP 患者では前頭葉と基底核を主とする全般的な代謝低下がみとめられた。しかし、これら2つの疾患を直接比較した研究はほとんどなく、あってもそれらの研究の結果には矛盾する点もある。これらの研究結果の相違の理由としては、患者群の年齢、認知機能障害または左右どちらの半球が障害されたかが一致していなかったことが考えられる。

本研究の目的は、 ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) 及び PET を用いて PSP と CBD 間の病態生理の相違を糖代謝で詳細に描写することである。我々は、年齢、性、認知障害、左右で患側を一致させた2つのグループをボクセル毎の分析によって比較した。

方法

対象

臨床診断基準を満たす PSP 患者 12 名 (62.8 \pm 6.0 歳、男性:7 女性:5 (MMSE: 23.4 \pm 2.6)、CBD 患者 12 名 (64.8 \pm 6.3 歳、男性:6 女性:6 (MMSE: 22.9 \pm 4.5)、年齢を一致させた正常群 (NC) 12 名 (63.8 \pm 7.7 歳、男性:7 女性:5) に、FDG-PET を施行し、脳糖代謝画像を得た。疾患群の間で年齢と MMSE および ADAS スコアを一致させた。また全ての被験者は右利きであった。PSP 及び CBD 患者の臨床所見は表 1 の通りである。健常者は撮像の時点で認知機能障害や神経疾患を認めず、投薬はされていない。健常者には全て書面によ

る同意を得た。研究プロトコルは当施設の倫理委員会及び放射線防護委員会で承認された。

データ解析

CBD で糖代謝の非対称性がよく見られるため、左右差がある場合、より代謝が低下している側を左に設定した。1cm 大の円形の ROI を両側の外側前頭葉皮質、外側頭頂葉皮質に数箇所設置し、左右差を調べた。 $2 \times |(L-R)| / (L+R) \times 100 (\%)$ として前頭葉か頭頂葉で平均 $+2\text{SD}$ を越えると左右差があるとし、左右差がある場合は画像を反転させて、より低下している側を左に設定した。

また、1cm 大の円形の ROI 8 個を、PSP 及び CBD で障害の少ない部位である内側後頭葉皮質に設置し、正規化の際の参照部位とした。PET 画像を NEUROSTAT を用いて解剖学的標準化を行い、定位脳座標に変換した。その後、PSP 群、CBD 群、NC 群の局所脳代謝画像を、statistical parametric mapping99 (SPM99) によるボクセル毎の分析で比較して、糖代謝の低下領域の違いを評価した。

結果

CBD 群 12 例の内 10 例で左右差が見られ、右半球優位に低下していた 5 例の CBD 患者で画像を左右反転させた。PSP 患者群 12 例の内、1 例で左優位の低下があったが反転の必要はなかった。健常者に明らかな左右差は見られなかった。

PSP 患者群では前部帯状回、下前頭回、尾状核、中脳の糖代謝が NC と比べ明らかに低下していた ($p < 0.001$, 補正なし) (表 2, 図 1)。CBD 患者群では NC 群と比較して楔部、下頭頂小葉、中前頭回、中心後回の代謝低下が、左側でみられ、低下の少ない右側では下頭頂小葉のより狭い範囲に代謝低下が見られた ($p < 0.001$, 補正なし) (表 2, 図 2)。CBD 群と PSP 群の比較では、下前頭小葉、楔前部、外側後頭葉皮質左側の代謝が CBD 群で、前部帯状回、両側中前頭回、中脳の代謝が PSP 群で低下していた。 ($p < 0.001$, 補正なし) (表 2, 図 3, 4)。

考察

PSP 患者において、糖代謝は、年齢を一致させた NC 群と比較して外側及び内側前頭葉、尾状核、中脳において減少しており、これらの所見は、以前の関心領域を設定する分析 (ROI 分析) とボクセル毎の分析の結果と合致していた。PSP の病理学的変化は主に基底核と脳幹であり、皮質の変化は微小であるが、本研究、過去の脳機能画像による報告とも PSP において前頭葉機能不全を来すという点で一致している。

前頭葉は皮質下ネットワークの中心的構成要素をなし、密接に皮質下構造物と連絡しているため、皮質下構造物における障害は、前頭葉機能障害をもたらす。PSP に特徴的な行動異常や認知機能障害は、前頭葉機能低下によるものと考えられる。

一方、CBD 患者において、糖代謝は、感覚運動野と頭頂後頭領域で減少し、あまり障害されてない側の頭頂葉にもみられた。本研究では、頭頂後頭領域の代謝低下が過去の報告よりも低下していた点で過去の報告結果と異なった。我々はデータ解析の際、左右で障害が強い側を一致させ、後頭葉を参照して正規化し、新しい、より適切な解剖学的標準化法を用いたボクセル毎の比較を行い、選定した患者群のほとんどが認知機能障害を呈したため、このような過去の報告との解離があったと考えられる。

CBD に特徴的な認知機能障害、例えば皮質性感覚障害、観念運動性失行、失語症または半側空間無視、構成障害といった障害は、主に片側性の頭頂葉機能不全の結果であると考えられた。ROI 分析による過去の研究で、視床の代謝の非対称なまたは絶対値の低下がみられたが、我々のボクセル毎の解析による検討では、視床の低下を指摘できなかった。これはおそらく標準化の方法に起因していると思われる。我々が行った、健側の内側後頭葉という表面上最も障害が乏しいと思われる部位で、患者の糖代謝を正規化した手法は、障害の程度を過小評価する可能性がある。

興味深いことに、PSP と CBD の 2 つの疾患の症候が類似しているにもかかわらず、代謝低下部位の重複がほとんどなかった。

PSP と CBD を直接比較すると、明瞭な差異を示し、PSP で内側前頭葉皮質と中脳の代謝低下、CBD で頭頂葉皮質の代謝低下がみられた。これらの知見は、PSP と CBD を比較した過去の PET による合致した結果である。2 つの疾患が明瞭に鑑別された原因として、我々が高い特異性と低い感度の厳しい臨床診断基準に基づいて症例を選択したため、各疾患の特徴的な患者だけが含まれたことが考えられる。

傍中心領域と下頭頂小葉の低下は CBD に特有である。そして、認知機能、感情と運動機能を制御している前頭葉皮質下経路は PSP で CBD より低下している。これらの所見は、過去の行動と認知機能の研究と合致する。

PSP と CBD 患者は重複した臨床所見を呈する一方で、特徴的な症候も有する。これは機能不全の部位が 2 つの疾患で明らかに異なることに起因すると考えられる。

結論

PSP 患者において前頭葉優位の、CBD 患者において頭頂葉優位の糖代謝低下を認めた。

これらのブドウ糖代謝の違いは、特に認識障害によって特徴づけられる 2 つの疾患の病理学のおよび臨床的相違を反映すると考えられる。

我々の知見は、PET による糖代謝の測定とボクセル毎の分析が認知機能障害を伴うこれら 2 疾患の鑑別に有用であり、病態生理を理解するために有用であることを示唆する。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第1472号	氏名	保坂 加代
論文題目	Voxel-based comparison of regional cerebral glucose metabolism between PSP and corticobasal degeneration 進行性核上性麻痺と皮質基底核変性症の脳局所糖代謝の ボクセル毎の比較		
審査委員	主 査 杉村 和朗 副 査 芥田 梨 副 査 山本 瑞子		
審査終了日	平成 15 年 / 月 7 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【目的】 進行性核上性麻痺（PSP）と皮質基底核変性症（CBD）は、痴呆とパーキンソニズムを呈する、中高年者におこる神経変性疾患であり、非典型例では臨床的に鑑別が困難な場合が多い。本研究の目的は、 ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) 及び PET を用いて PSP と CBD 間の病態生理の相違を糖代謝で描出することである。

【方法】 PSP 患者 12 名 (62.8 \pm 6.0 歳)、CBD 患者 12 名 (64.8 \pm 6.3 歳)、年齢を一致させた正常群 (NC) 12 名 (63.8 \pm 7.7 歳) に、FDG-PET を施行し、脳糖代謝画像を得た。疾患群の間で年齢と MMSE および ADAS スコアを一致させた。CBD で糖代謝の非対称性がよく見られるため、左右差がある場合は画像を反転させ、より低下している側を左に設定した。NEUROSTAT を用いて PET 画像の解剖学的標準化を行い、定位脳座標に変換した。その後、3 群の画像を statistical parametric mapping99 (SPM99) によるボクセル毎の分析で比較して、糖代謝の低下領域の違いを評価した。

【結果】 CBD 群 12 例の内 10 例で糖代謝の左右差が見られた。PSP 群の 1 例で左優位の低下があった。PSP 群では前部帯状回、下前頭回、尾状核、中脳の糖代謝が NC 群と比べ明らかに低下していた。CBD 群では NC 群と比較して左半球で楔部、下頭頂小葉、中前頭回、中心後回の代謝低下、右側では下頭頂小葉の一部に低下が見られた。CBD 群と PSP 群の比較では、下前頭小葉、楔前部、外側後頭葉皮質左側の代謝が CBD 群で、前部帯状回、両側中前頭回、中脳の代謝が PSP 群で低下していた。

【考察】 NC 群と比較した PSP 群の糖代謝低下域は過去の報告とも一致する。PSP の病理学的変化は主に基底核と脳幹であり皮質の変化は微小であるが、前頭葉は皮質下ネットワークの中心的構成要素をなし、密接に皮質下

構造物と連絡しているため、皮質下における障害は前頭葉機能障害をもたらす。PSP に特徴的な行動異常や認知機能障害は、前頭葉機能低下によるものと考えられる。一方 CBD 患者において、糖代謝は感覚運動野と頭頂後頭領域で減少し、障害の小さい半球の頭頂葉にもみられた。CBD に特徴的な認知機能障害は、主に片側性の頭頂葉機能不全の結果であると考えられた。本研究では、過去の報告結果と比べ頭頂後頭領域の代謝低下を鋭敏に捉えた。選定した患者群のほとんどが認知機能障害を呈し、またデータ解析の際、左右で障害が強い側を一致させ、解剖学的標準化法を用いたボクセル毎の比較を行ったためと考えられる。PSP と CBD は症状が類似しているにもかかわらず、代謝低下部位の重複がほとんどなく、2 群の直接比較でも明瞭な相違があった。高い特異性と低い感度をもつ厳しい臨床診断基準に基づいて症例を選択し、各疾患の特徴的な患者だけが含まれたことが原因として挙げられる。PSP と CBD 患者は重複した臨床所見を呈する一方で、特徴的な症候も有する。これは機能不全の部位が2つの疾患で明らかに異なるためといえる。

【結語】PSP 患者において前頭葉優位の、CBD 患者において頭頂葉優位の糖代謝低下を認めた。この糖代謝の相違は、特に認識障害をと特徴とする2つの疾患の病理学のおよび臨床的相違を反映すると考えられる。

本研究は、FDG-PET による糖代謝測定とボクセル毎の分析を用いることでPSP と CBD の鑑別及びその病態生理の解明について重要な知見を得たものとして価値ある研究と認める。よって、本研究は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。