

血管性痴呆およびアルツハイマー病における (+)N-[¹¹C]methyl-3-piperidyl benzilate (¹¹C-3NMPB) を用いた ムスカリン性アセチルコリン受容体の臨床的研究

齊 藤 博 彦¹⁾²⁾

¹⁾東京医科大学内科学第三講座

²⁾秋田県立脳血管研究センター神経内科

【要旨】 本研究では、血管性痴呆 (VaD) およびアルツハイマー病 (AD) においてムスカリン性アセチルコリン受容体 (mAChR) が保たれているか否かを明らかにするために、血管性痴呆 12 例 (VaD 群)、アルツハイマー病 11 例 (AD 群)、および 7 例の健常対照 (NC 群) を対象に、(+)N-[¹¹C]methyl-3-piperidyl benzilate (¹¹C-3NMPB) を用いた Positron Emission Tomography (PET) による mAChR 結合能の測定を行った。関心領域から算出する方法と三次元画像統計解析法により mAChR 結合能を群間比較した。NC 群と比較して AD 群における mAChR 結合能に有意な減少は認められなかった。VaD 群のなかで大脳皮質損傷を有する症例群では、梗塞巣に一致して mAChR 結合能が減少していた。一方、皮質下損傷による症例群では、mAChR 結合能は視床と前部帯状回で有意に減少していたが、その他の大脳皮質領域では保たれていた。以上の結果から、皮質下損傷による VaD および AD では大脳皮質の mAChR が保たれる可能性が示唆された。

はじめに

わが国では、痴呆性疾患が増加する傾向にあり、老年期痴呆の診断と治療および介護・福祉への対応が重要視されている。老年期痴呆は、血管性痴呆とアルツハイマー病が大半を占め、わが国では脳卒中の発症率が高いことから欧米に比して、血管性痴呆が多くを占めると考えられてきた。かつては、血管性痴呆とアルツハイマー病は痴呆性疾患の両極に位置する独立した存在と見做されていたが、近年の疫学的研究などから、血管性痴呆とアルツハイマー病に共通の危険因子が存在することが明らかにされ、両者の存在が接近しつつある。

一方、これまでの研究からアルツハイマー病では病早期よりアセチルコリン代謝の障害が起こるとい

所謂コリン仮説が支持され、アセチルコリン・エステラーゼ (AChE) 阻害薬が臨床に供される根拠の一つとなっている。近年 Positron Emission Tomography (PET) や Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) によるアセチルコリン受容体の画像化が可能となり、健常人やアルツハイマー病における臨床研究が行われるようになった。血管性痴呆を対象とした神経受容体の変化に関する臨床研究は極めて少ないが、二重盲検プラセボ対象比較試験などの結果において、血管性痴呆の認知機能に対しても AChE 阻害薬の有効性が報告されており¹⁾、血管性痴呆に対する AChE 阻害薬の治療適応の拡大を見据えて、血管性痴呆におけるアセチルコリン受容体の機能変化に焦点をあてた研究の必要性が高まっている。

PET によるアセチルコリン神経伝達機能の解析に

2005 年 10 月 4 日受付、2005 年 10 月 26 日受理

キーワード：血管性痴呆、アルツハイマー病、ムスカリン性アセチルコリン受容体、(+)N-[¹¹C]methyl-3-piperidyl benzilate、PET

(別冊請求先：〒010-0874 秋田市千秋久保田町 6-10 秋田県立脳血管研究センター神経内科)

用いられるリガンドのなかで、 ^{11}C -N-methyl-4-piperidyl acetate (MP4A)²⁾はAChE活性の評価に、 ^{11}C -nicotine³⁾、 ^{18}F -FPH⁴⁾はニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の評価に、また ^{11}C -scopolamine⁵⁾、 ^{11}C -benztropine⁶⁾、 ^{11}C -tropanyl benzilate (TRB)⁷⁾、 ^{11}C -4-N-methyl-pierizil-benzilate (^{11}C -4NMPB)⁸⁾および (+)N-[^{11}C]methyl-3-piperidyl benzilate (^{11}C -3NMPB)⁹⁾はムスカリン性アセチルコリン受容体 (mAChR) の評価に供される。AChE活性に注目した臨床研究報告は多いが、mAChRリガンドを用いた臨床研究は数少

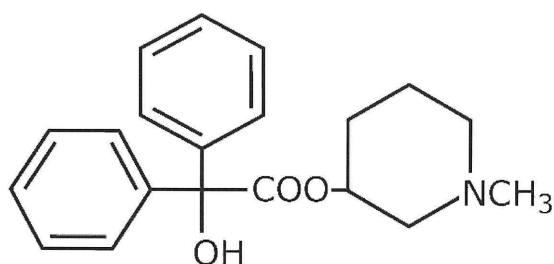


Fig. 1 Chemical structure of (+)N-[^{11}C]methyl-3-piperidyl benzilate (^{11}C -3NMPB): the (+) form of the two stereoisomers has stronger affinity to mAChR.

ない。 ^{11}C -scopolamine、 ^{11}C -benztropineは脳への取り込みが少ない上に、mAChR濃度の低い小脳と比較して他の脳部位のコントラストが低く、また ^{11}C -TRBと ^{11}C -4NMPBは脳への取り込みが多いものの、脳内で平衡状態に達するのに長時間を要するために定量測定には不向きと考えられている⁷⁾¹⁰⁾。高親和性のリガンドは解離速度が遅く、平衡状態に達するには時間を要する。これに対して、親和性が低いリガンドであれば平衡状態に達する時間は短い、解離が速すぎて脳に保持されず、画像化は難しい。受容体の定量解析には測定時間内で、生体組織において平衡状態に達することが重要である。 ^{11}C -3NMPBは、こうした条件に合致することから、定量解析に適したmAChRリガンドであり、臨床応用への有用性が期待されている¹¹⁾。Fig. 1に ^{11}C -3NMPBの化学式を示す。

アルツハイマー病のみならず血管性痴呆においても、根本的な治療法はいまだ臨床に供されておらず、AChE阻害薬を中心とした対症療法的な治療法が現在唯一の選択枝であることから、アセチルコリン神経伝達機能を客観的に評価することの重要性が増して

Table 1A

case	lesions	sex	age	duration of illness (years)	FAST	cognitive function		MR findings	Leuko-araiosis Fazekas' grade
						HDS-R	MMSE		
VaD 1	subcortical	M	68	7	6	18	19	right putaminal hemorrhage	Grade 3
VaD 2	subcortical	F	71	5	6	2	4	bilateral multiple lacunar infarction	Grade 3
VaD 3	subcortical	M	73	3	6	8	15	bilateral multiple lacunar infarction	Grade 3
VaD 4	subcortical	M	69	5	6	17	22	bilateral multiple lacunar infarction	Grade 2
VaD 5	subcortical	M	69	10	6	6	11	bilateral multiple lacunar infarction	Grade 2
VaD 6	subcortical	F	76	5	6	7	9	bilateral multiple lacunar infarction	Grade 3
VaD 7	subcortical	M	55	5	6	8	13	bilateral multiple lacunar infarction	Grade 2
VaD 8	subcortical	M	76	5	6	11	11	bilateral multiple lacunar infarction	Grade 3
VaD 9	subcortical	M	68	1	5	17	18	bilateral multiple lacunar infarction	Grade 1
VaD 10	subcortical	M	77	11	6	9	14	bilateral multiple lacunar infarction	Grade 3
VaD 11	cortical	M	66	1	5	13	21	right occipital cortical infarction	
VaD 12	cortical	M	77	11	6	14	18	left parietal cortical infarction	

Table 1B

case	sex	age	duration of illness (years)	FAST	cognitive function	
					HDS-R	MMSE
AD 1	F	70	3	5	8	16
AD 2	M	69	1	4	18	21
AD 3	F	64	4	4	n.d.	17
AD 4	M	72	3	3	16	16
AD 5	F	65	3	4	17	19
AD 6	M	71	6	4	21	20
AD 7	M	70	3	2	16	23
AD 8	F	81	3	4	18	27
AD 9	F	73	4	4	13	19
AD 10	F	75	5	5	14	16
AD 11	F	54	6	4	21	22

いる。しかしながら、アセチルコリン受容体に関する臨床研究は少なく、とくに血管性痴呆については、アセチルコリン神経伝達機能に係わる臨床研究はほとんどなされていない。本検討では、血管性痴呆およびアルツハイマー病において大脳皮質の mAChR が保たれているか否かを明らかにするために、 ^{11}C -3NMPB を用いた PET による mAChR 画像解析を、血管性痴呆およびアルツハイマー病患者において行った。

対象と方法

1. 対象：本検討では、血管性痴呆およびアルツハイマー病患者を対象として ^{11}C -3NMPB を用いた PET による mAChR 画像解析を行った。National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) の診断基準¹²⁾に基づいて probable VaD と診断された 12 例 (男性 10 名、女性 2 名、平均年齢 70.4 歳) を血管性痴呆群 (VaD 群) とした。VaD 群の臨床背景を Table 1A に示す。VaD 群の日常生活動作の重症度は、Functional Assessment Staging (FAST)¹³⁾ を用いて評価したところ、7 段階中 5 段階と 6 段階で重症と評価された。血管性痴呆の内訳は、MRI で大脳皮質に病変を有さず、基底核や深部白質に梗塞巣または出血病変を有した皮質下損傷群 10 例 (SC 群) と、画像上大脳皮質に梗塞巣を有した皮質損傷群 2 例 (CX 群) である。また、アルツハイマー病の診断は、National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINDS-ADRDA) の診断基準¹⁴⁾ に基づいて行い、検査のために通院が可能であり、検査中に安静を保つことが可能であると判断

した、軽症から中等症の probable AD と診断された 11 例 (男性 4 名、女性 7 名、平均年齢 69.5 歳) をアルツハイマー病群 (AD 群) とした。AD 群の臨床背景を Table 1B に示す。さらに、健常対照群 (NC 群) として、7 例 (男性 6 名、女性 1 名、平均年齢 62.7 歳) の健常ボランティアから得られたデータを用いた。全例に ^{11}C -3NMPB を用いた PET による mAChR 画像、1.5T MRI、および長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R)¹⁵⁾ と Mini Mental State Examination (MMSE)¹⁶⁾ を含む神経心理学的検査を施行した。

SC 群は、認知機能障害の重症度により 2 群に分類した。MMSE が 15 点以上の 4 例を軽症群とし、14 点以下の 6 例を重症群とした。MMSE の平均点は、軽症群で 18.5 点、重症群で 10.3 点であった。また、MRI 上の白質病変に注目して、Fazekas の白質病変分類¹⁷⁾ により SC 群を 2 群に分類した。Fazekas の白質病変分類 Grade 1~2 の軽度群 4 例と Grade 3 の重度群 6 例に群分けを行った。

^{11}C -3NMPB の測定および本研究に関しては秋田県立脳血管研究センター倫理委員会の承認を得た。各被験者には事前に検査の目的および内容を十分に説明し、健常ボランティアは本人から、またアルツハイマー病および脳血管性痴呆患者に関しては家族からも文書で同意を得た。

2. リガンドの製造：検査に用いた ^{11}C -3NMPB は ^{11}C ヨウ化メチルを前駆体としてデスメチル体の N-メチル化反応により合成し¹⁸⁾、品質管理を行った後に測定に使用した。標識薬剤の製造および品質管理については秋田県立脳血管研究センター短寿命放射性薬剤安全管理委員会の基準に従った。

3. PET による測定：PET 装置は島津製作所の HEADTOME-V を使用した。この装置は、平面空間分解能が 4 mm で、3.125 mm 間隔で 47 スライスの画像を同時に測定することができる。有効視野は断層面内方向が 512 mm、体軸方向が 150 mm で被検者の全脳をカバーすることができる。被検者の全脳が視野内に入るように、PET 装置のベッドに被検者を安静臥床させ、PET 検査を行った。

トレーサーは肘静脈より約 30 秒かけて投与した。投与時の放射能は、16~23 mCi (592~851 MBq) で、投与薬剤量は 6.5~8.6 μg であった。トレーサーの投与直後より 86 分間にわたり 1 分間、4 分間および 10 分間のダイナミックスキャンを 10 回、9 回および 4 回行い経時的な脳内放射能を測定した。放射能量は投与時に

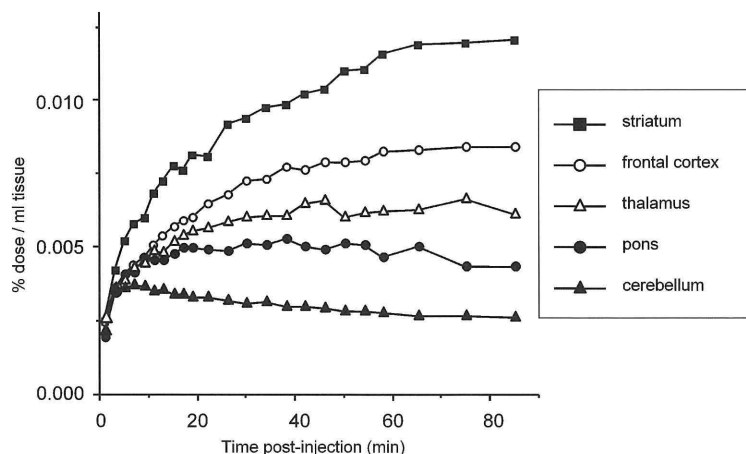


Fig. 2 Time radioactivity curves of ^{11}C -3NMPB in brain regions: the accumulation of ^{11}C -3NMPB is greatest in striatum, followed by frontal cortex, thalamus, pons, and cerebellum.

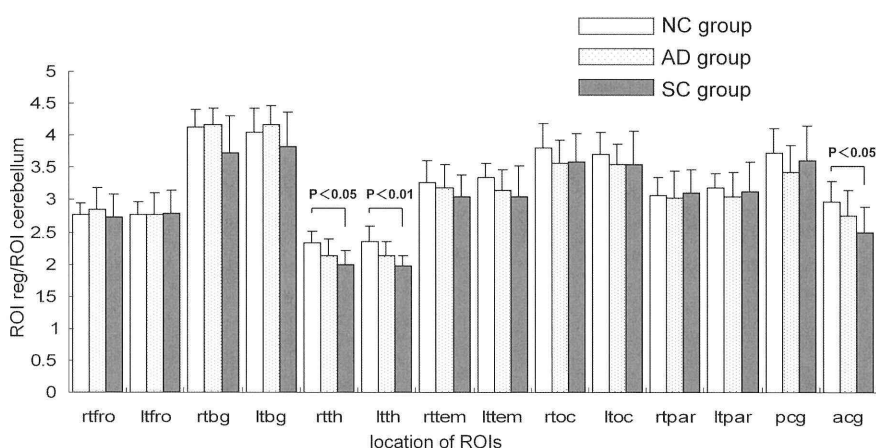


Fig. 3 Comparisons of regional mAChR binding among NC, AD and SC groups: regions of interest (ROIs) were located in the right frontal cortex (rtfro), left frontal cortex (ltfro), right basal ganglia (rtbg), left basal ganglia (ltbg), right thalamus (rtth), left thalamus (ltth), right temporal cortex (rttem), left temporal cortex (lttem), right occipital cortex (rtoc), left occipital cortex (ltoc), right parietal cortex (rtpar), left parietal cortex (ltpar), posterior cingulated gyrus (pcg) and anterior cingulated gyrus (acg). The mAChR binding rate was greatest in bilateral basal ganglia, and smallest in bilateral thalami. As compared with NC group, mAChR binding was not significantly reduced in any ROI in the AD group, whereas mAChR binding was significantly reduced in the thalamus and anterior cingulated gyrus, but not in other cerebral cortices in the SC group.

減衰補正 (^{11}C : 半減期 20.4 分) した。

4. 定量的解析: ムスカリン受容体への結合能は、関心領域 (ROI) から得られた局所の値の小脳比を用いて評価した¹⁹⁾。平衡時の小脳を対照部位とした放射能集積の比がムスカリン受容体結合能の定量的指標となる。受容体-リガンド結合が平衡に達しているとき、結合しているリガンド濃度を B、結合していないリガンド濃度を F、また受容体濃度を Bmax、解離定数を Kd とすると式 (Scatchard plot の式) が成り立つ。

$$B/F = \frac{B_{\max}}{K_d} - \frac{B}{K_d} \quad \text{.....①}$$

リガンドの比放射能が十分高いとき、B は Bmax に比べて十分に小さく、式 (1) は

$$B/F = B_{\max}/K_d \quad \text{.....②}$$

となる。Bmax/Kd は Mintun らにより binding potential という名前で、受容体結合能の指標として提唱されている¹⁹⁾。ここで、ムスカリン受容体濃度の非常に低い小脳の放射能集積 (ROIcbl) を F、他の部位での放射能集積 (ROIreg) を F+B と仮定すると、

$$\text{ROIreg}/\text{ROIcbl} = F + B/F = B_{\max}/K_d + 1 \quad \text{.....③}$$

となり、平衡時の小脳を対照部位とした放射能集積の比をムスカリン受容体結合能の定量的指標とした。

Fig. 2 に示すように、 ^{11}C -3NMPB の時間放射能曲線から 60 分以降を平衡に達したとみなし、66-86 分における画像の ROI 値を平衡時の放射能集積として用い

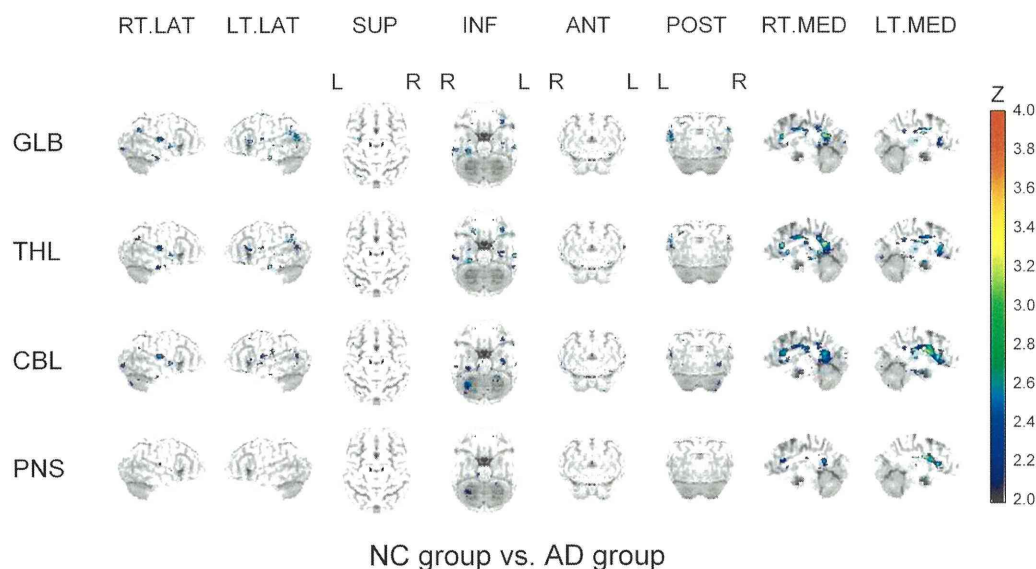


Fig. 4 Three-dimensional statistical comparisons of regional mAChR binding between NC and AD groups: in the 3D stereotactic surface projection maps, mAChR binding was normalized to the global average (GLB), to the thalamus (THL), to the cerebellum (CBL) and to the pons (PNS). Right lateral (RT.LAT), left lateral (LT.LAT), superior (SUP), inferior (INF), anterior (ANT), posterior (POST), right medial (RT.MED), and left medial (LT.MED) views. Compared with the NC group, there was a mAChR binding was mildly reduced in the anterior and posterior cingulate gyri in the AD group. R=right, L=left, Z=Z score

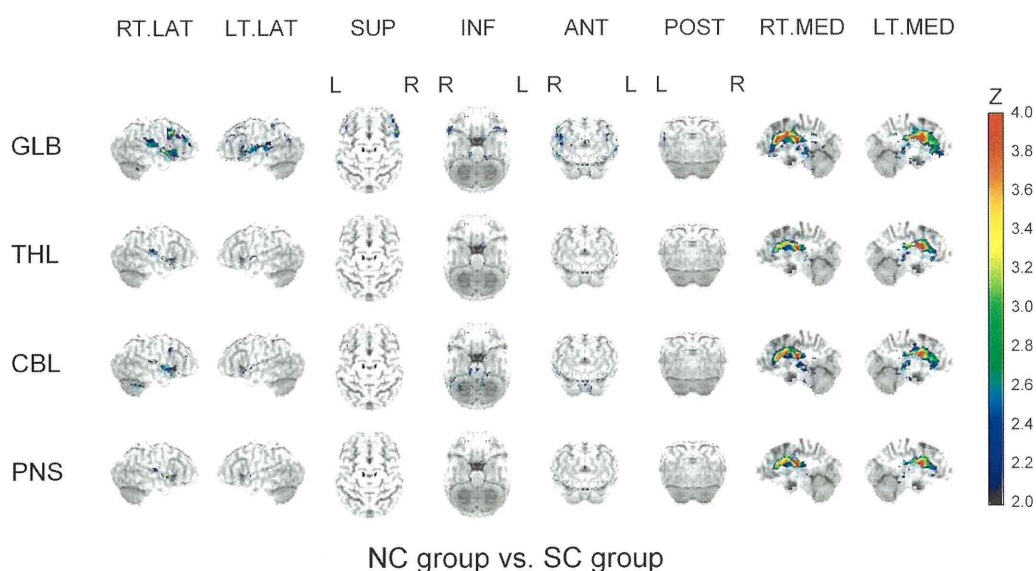
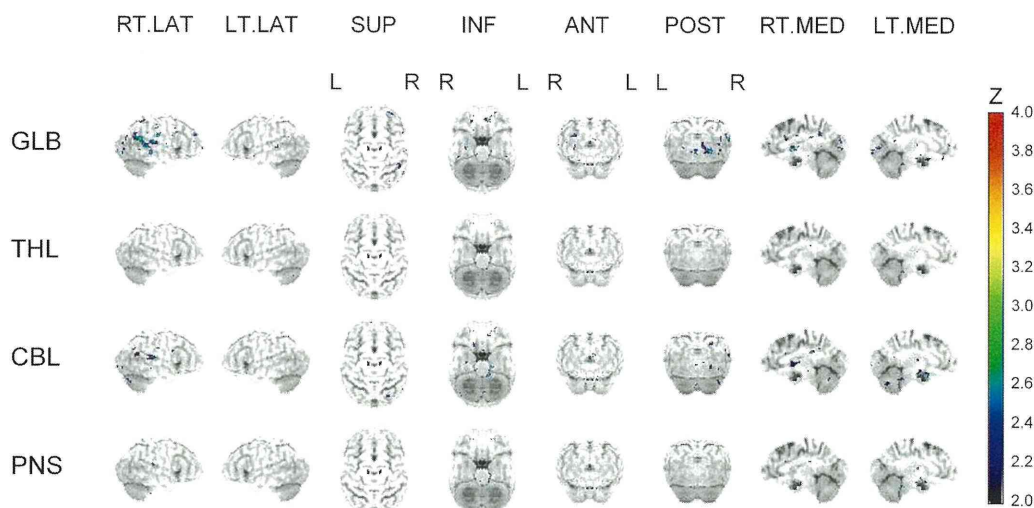


Fig. 5 Three-dimensional statistical comparisons of regional mAChR binding between NC and SC groups: in the 3D stereotactic surface projection maps, mAChR binding was normalized to the global average (GLB), to the thalamus (THL), to the cerebellum (CBL) and to the pons (PNS). Right lateral (RT.LAT), left lateral (LT.LAT), superior (SUP), inferior (INF), anterior (ANT), posterior (POST), right medial (RT.MED), and left medial (LT.MED) views. Compared with the NC group, the mAChR binding was significantly reduced in the anterior cingulate gyrus, and was mildly reduced in the inferior frontal gyrus, pars triangularis and pars opercularis in SC group. R=right, L=left, Z=Z score

た。高橋ら⁹⁾は、 ^{11}C -3NMPB の脳内各部位の対小脳比が剖検脳で測定したムスカリン受容体の濃度とよく相関すると報告している。

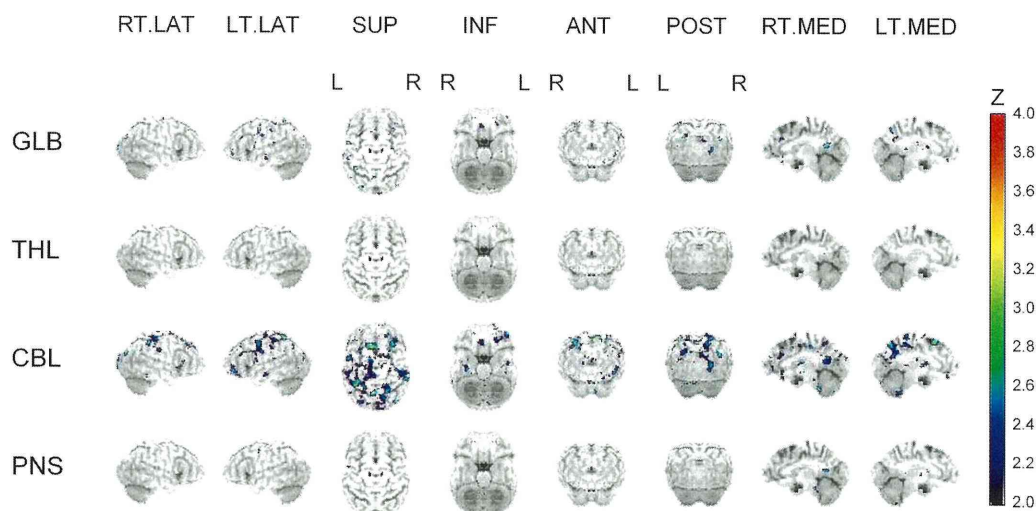
5. ROI の設定および統計学的比較: ROI は、 ^{11}C -

3NMPB 画像上で左右小脳 (16×24 mm)、左右前頭葉 (12×24 mm)、左右基底核 (16×32 mm)、左右視床 (12×16 mm)、左右側頭葉 (14×28 mm)、左右後頭葉 (14×28 mm)、左右頭頂葉 (16×32 mm)、後部帯状回



SC group: comparisons according to severity of dementia

Fig. 6 Three-dimensional statistical comparisons of regional mAChR binding according to their MMSE scores in the SC groups: in the 3D stereotactic surface projection maps, mAChR binding was normalized to global average (GLB), to the thalamus (THL), to the cerebellum (CBL) and to the pons (PNS). Right lateral (RT.LAT), left lateral (LT.LAT), superior (SUP), inferior (INF), anterior (ANT), posterior (POST), right medial (RT.MED), and left medial (LT.MED) views. No significant difference was shown in mAChR binding between those with mild deficits and those with moderate deficits. R=right, L=left, Z=Z score



SC group: comparisons according to Fazekas' classification

Fig. 7 Three-dimensional statistical comparisons of regional mAChR binding according to the degree of leuko-araiosis in SC groups: in the 3D stereotactic surface projection maps, mAChR binding was normalized to global average (GLB), to the thalamus (THL), to the cerebellum (CBL) and to the pons (PNS). Right lateral (RT.LAT), left lateral (LT.LAT), superior (SUP), inferior (INF), anterior (ANT), posterior (POST), right medial (RT.MED), and left medial (LT.MED) views. There was a tendency towards the mAChR binding to be reduced in patchy fashion over the frontal, parietal, temporal and occipital cortical regions, but none of these brain regions showed significant reduction of mAChR bindings. R=right, L=left, Z=Z score

(16×16 mm)、前部帯状回 (16×16 mm) で設定し、各部位 3 スライス×2 スキャンの平均値を算出した。NC 群、AD 群および SC 群の 3 群間の比較検討では One-Way ANOVA、Post-hoc test として Scheffé 法を用いて

解析を行った。SC 群での認知機能障害の重症度による比較および MRI 白質病変の重症度による比較では、Mann-Whitney test を用いて解析を行った。

6. 画像統計解析ソフトを用いた比較：被検者脳機

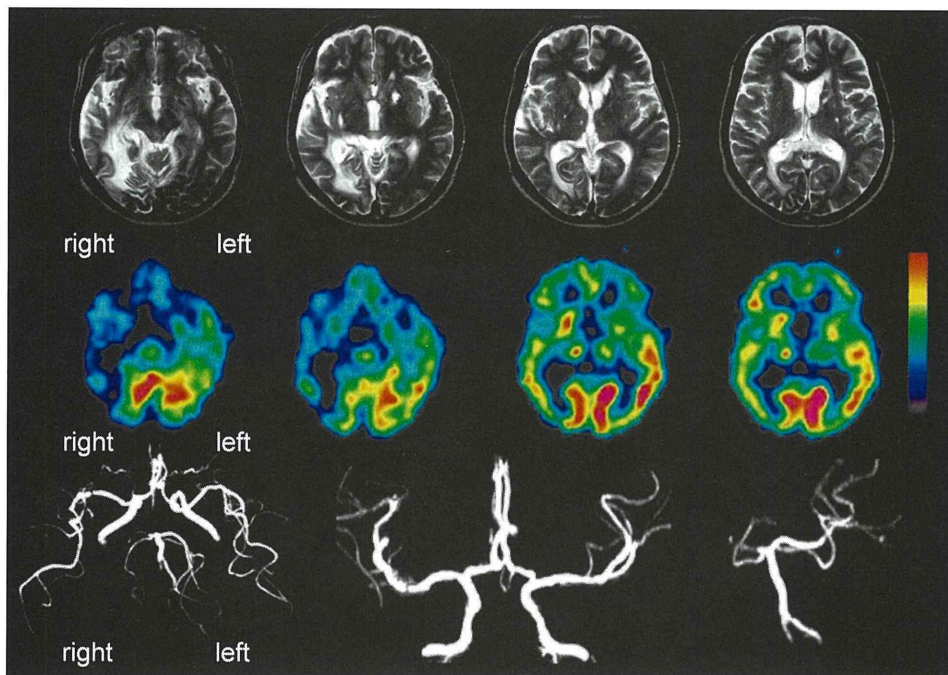
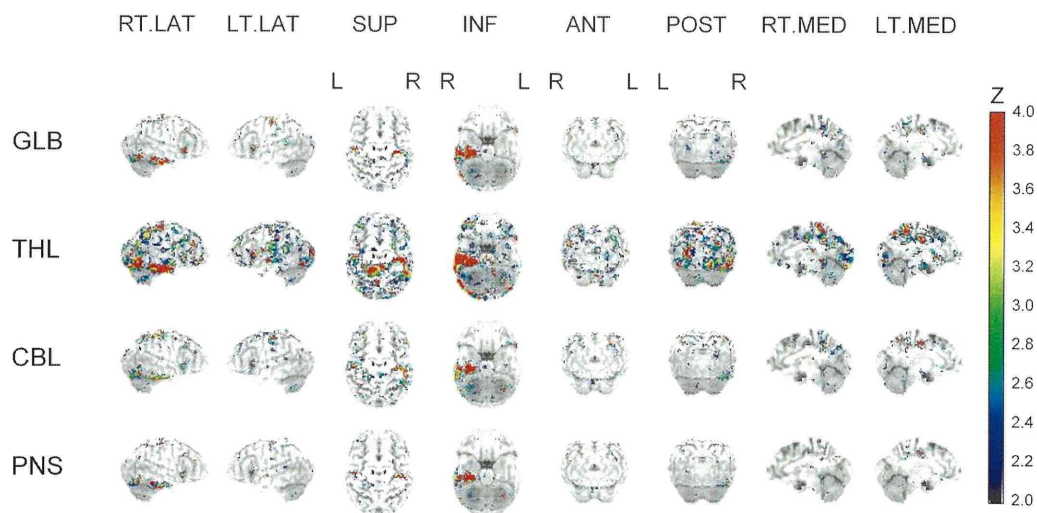


Fig. 8A MRI, MRA and ^{99m}Tc ECD SPECT images from Case VaD11 : old cortical infarcts were detected in the right temporal and occipital regions, and the right posterior cerebral artery was completely occluded on MRA.



Case VaD11: Z-maps as compared with NC group

Fig. 8B Three-dimensional statistical comparisons of regional mAChR binding in Case VaD11 : in the 3D stereotactic surface projection maps, mAChR binding was normalized to global average (GLB), to the thalamus (THL), to the cerebellum (CBL) and to the pons (PNS). Right lateral (RT.LAT), left lateral (LT.LAT), superior (SUP), inferior (INF), anterior (ANT), posterior (POST), right medial (RT.MED), and left medial (LT.MED) views. The mAChR binding was significantly reduced in the infarcted areas. R=right, L=left, Z=Z score

能画像の解剖学的標準化の後、大脳皮質の代謝・血流情報を脳表上に抽出し、あらかじめ作成しておいた正常データベースとピクセル毎の比較を行い、疾患による脳代謝・脳血流の低下・上昇部位をZ値を用いて客観的に精度高く画像表示する Three-Dimensional Stereotactic Surface Projection (3D-SSP)²⁰⁾ による三次元画

像解析を行った。前述の ROI 解析と同様に NC 群、AD 群、SC 群の3群間の比較、SC 群における認知機能障害の重症度による比較、SC 群における MRI 白質病変の重症度による比較を行った。さらに CX 群症例を NC 群と 3D-SSP により比較を行った。

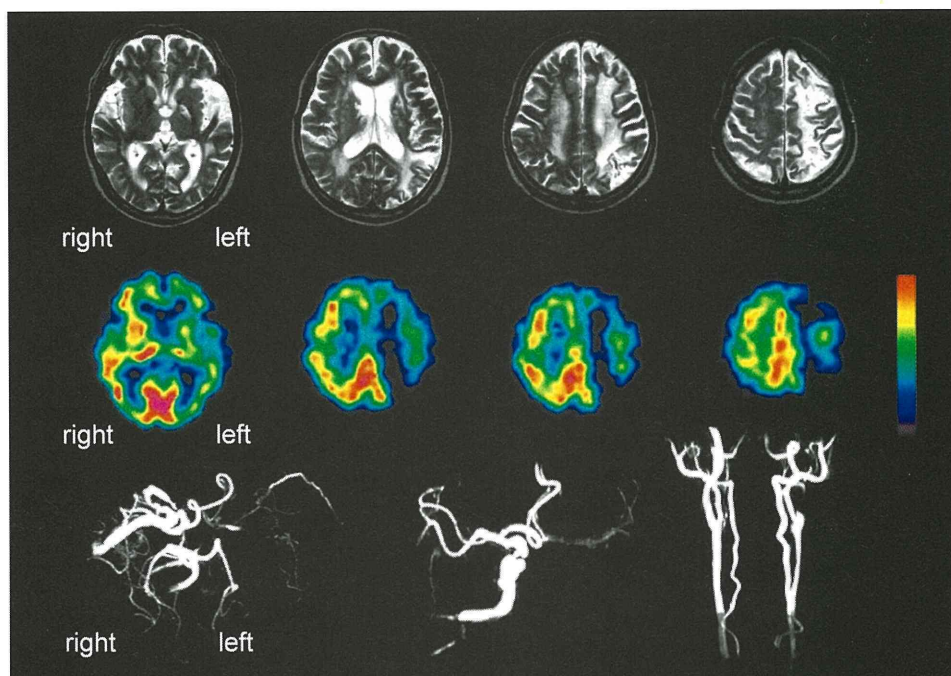
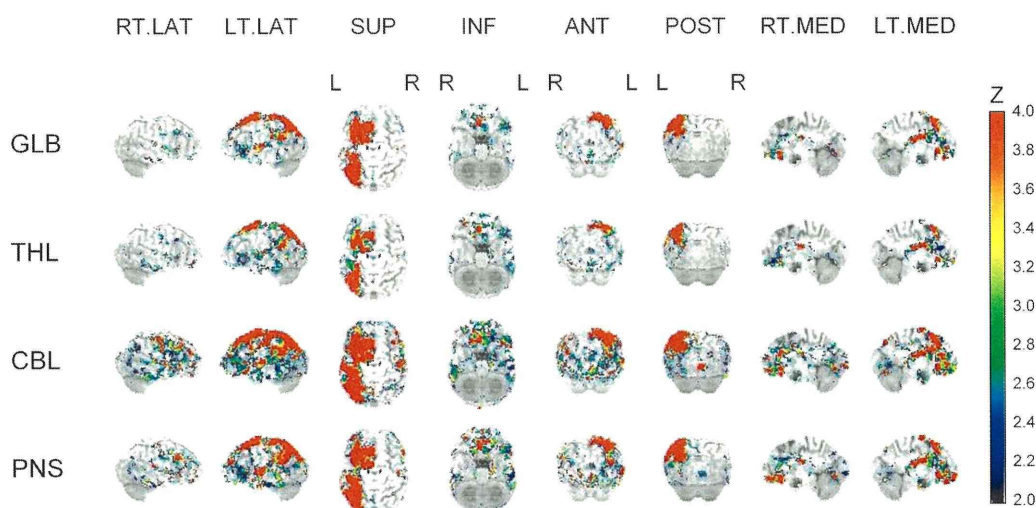


Fig. 9A MRI, MRA and ^{99m}Tc ECD SPECT images from Case VaD12: MRI revealed old infarcts in the left parietal cortex and left basal ganglia, accompanied by marked leuko-araiosis. The left internal carotid artery was completely occluded at its origin, and the left middle cerebral artery was poorly visualized on MRA.



Case VaD12: Z-maps as compared with NC group

Fig. 9B Three-dimensional statistical comparisons of regional mAChR binding in Case VaD12: in the 3D stereotactic surface projection maps, mAChR binding was normalized to the global average (GLB), to the thalamus (THL), to the cerebellum (CBL) and to the pons (PNS). Right lateral (RT.LAT), left lateral (LT.LAT), superior (SUP), inferior (INF), anterior (ANT), posterior (POST), right medial (RT.MED), and left medial (LT.MED) views. The mAChR binding was markedly reduced in the left frontal cortical areas including superior frontal, middle frontal, and precentral gyri, and in the left parietal cortical areas including the postcentral gyrus and superior and inferior parietal lobule. R = right, L = left, Z = Z score

結 果

1. NC群、AD群、SC群の3群間の関心領域 (ROIs) による比較: 3群ともに、 ^{11}C -3NMPBの

mAChR 結合能は、両側の基底核で高く、両側の視床で低かった。Fig. 3 に3群間の平均値の比較を示す。前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核、視床および帯状回に設定した関心領域から得られた ^{11}C -3NMPB

の mAChR 結合能値を比較すると、AD 群では NC 群と比較して、両側の視床、側頭葉や前部帯状回などでやや低値であったが、いずれの領域においても有意差を認めなかった。SC 群は NC 群と比較して、左右の視床、前部帯状回において ^{11}C -3NMPB の mAChR 結合能の有意な低下が認められた。また、両側の基底核では NC 群に比して低値であったが、統計学的な有意差は認められなかった。AD 群と SC 群の比較では、両側の基底核、視床、前部帯状回において、SC 群がやや低値を示す傾向がみられたが、統計学的な有意差は認められなかった。

2. NC 群と AD 群間の 3D-SSP による比較：NC 群に比べて AD 群では、 ^{11}C -3NMPB の mAChR 結合能は、前部および後部帯状回において Z 値が 2.0~3.0 の低下傾向がみられたが、Z 値が 3.0 以上の明らかな低下を示す局所変化は認められなかった (Fig. 4)。

3. NC 群と SC 群間の 3D-SSP による比較：NC 群に比べて SC 群では、 ^{11}C -3NMPB の mAChR 結合能は、下前頭回、三角部、弁蓋部などの前頭葉で Z 値が 2.0~3.0 程度の低下、また、前部帯状回では、Z 値が 3.0 以上の顕著な低下を認めた (Fig. 5)。

4. SC 群における認知機能障害の重症度による比較： ^{11}C -3NMPB の mAChR 結合能は、軽症群と重症群の間には ROI による検討では明らかな有意差は認められなかった。3D-SSP による比較では、軽症群と比較して重症群では、明らかな低下を示す領域はなかった (Fig. 6)。

5. SC 群における MRI 白質病変の重症度による比較： ^{11}C -3NMPB の mAChR 結合能は、軽度群と重度群の間には ROI による検討は明らかな有意差は認められなかった。3D-SSP による比較では、軽度群と比較して重度群では、左大脳半球でやや優位に前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉の広範な皮質領域で斑状に Z 値 2.0~3.0 程度に低下傾向がみられたが、Z 値が 3.0 以上の明らかな低下を示す局所変化は認められなかった (Fig. 7)。

6. CX 群 2 症例の画像所見：症例 VaD 11 は、神経学的には左同名性半盲、空間認知障害、病態失認などの脱落症状を呈し、発動性低下、注意障害、記憶障害などの認知機能障害を認めた。MRI では右側頭葉および右後頭葉皮質に陳旧性梗塞を認めた。MRA では右後大脳動脈の描出が不良であった (Fig. 8A)。NC 群との ^{11}C -3NMPB の mAChR 結合能の比較では、MRI T2 強調画像で梗塞巣や脳萎縮が認められた右下後頭

回および右下側頭回に一致して Z 値 3.0 以上の低下を認めた (Fig. 8B)。

症例 VaD 12 は、神経学的には軽度の運動失語と軽微な右片麻痺を呈し、発動性低下、注意障害、実行機能障害、記憶障害などの認知機能障害を認めた。MRI T2 強調画像では左頭頂葉皮質に陳旧性梗塞、さらに左基底核には陳旧性ラクナ梗塞を有し、前頭葉から頭頂葉・後頭葉にいたる広範な白質病変が認められた。MRA では左内頸動脈は完全閉塞し、左中大脳動脈の描出は不良であった (Fig. 9A)。NC 群との比較では、上前頭回、中前頭回および中心前回を含む左前頭葉、中心後回、上頭頂小葉および下頭頂小葉を含む頭頂葉など左大脳半球の広い範囲で、Z 値が 4.0 以上の ^{11}C -3NMPB の mAChR 結合能の顕著な低下を認めた (Fig. 9B)。

考 察

^{11}C -3NMPB と PET を用いた本検討では、健常対照群との比較から、軽症から中等症のアルツハイマー病では mAChR が保持されている可能性が示唆された。ムスカリン性受容体は、これまでに 5 種類 (M1~M5) のサブタイプがクローニングされているが、アルツハイマー病患者の前頭葉皮質からの生検による検討²¹⁾では、mAChR のサブタイプ M1 から M5 の全結合能は、健常対照と比較して変化がないと報告されている。また、剖検脳による検討²²⁾では、mAChR のサブタイプ M1 および M2 の密度が低下し、サブタイプ M4 の密度は増加していたが、mAChR の全結合の変化は、健常対照と比較して僅かであったと報告されている。一方、mAChR の検討のなかには、 ^3H -quinuclidinylbenzilate (QNB) を用いた数多くの臨床研究があり、報告者によって見解が分かれている。Rinne ら²³⁾は、アルツハイマー病や混合型痴呆では、海馬、扁桃核、側坐核などの大脳辺縁系において mAChR 結合能が低下していたと報告しているが、その他の多くの報告では、アルツハイマー病では健常対照と比較して mAChR は保たれていたとされている²⁴⁾。本検討結果は、アルツハイマー病において mAChR 結合能は保たれていると云う見解を支持するものであった。このことは、アルツハイマー病に対する ChE 阻害薬や mAChR 作動薬などアセチルコリン神経伝達機能に係わる治療法の有効性を裏打ちするエビデンスとなり得る。

一方、血管性痴呆は、脳血管障害のさまざまな病型

を包含する概念であり、アルツハイマー病に比べて病態が複雑多様であり、さらに従来の診断基準には曖昧な点が多く残されていることが指摘されている²⁵⁾。したがって、血管性痴呆の病態を議論するときには、包括的に「血管性痴呆」としてひとまとめにすると、多様な病型、病態が含まれるために混乱を招く可能性を孕んでいる。本検討では、NINDS-AIREN の診断基準にしたがい、皮質下に局限した多発性病変による血管性痴呆 (SC 群) と、明らかな大脳皮質損傷を有する血管性痴呆 (CX 群) の2群に限定して、健常対照群および軽症から中等症のアルツハイマー病例との比較検討を行った。

関心領域から得られた局所の mAChR 結合能は、NC 群、AD 群、SC 群のいずれにおいても、相対的に両側の基底核で最も高く、また両側の視床で最も低く分布していた。この結果は、健常人の剖検脳において観察されるムスカリン受容体濃度分布²⁶⁾に一致しており、AD や VaD のような病的な状況においても、相対的に健常人と同様の分布を示す可能性が示唆された。

本検討では、SC 群においては、ほとんどの大脳皮質における mAChR は保たれていたが、前部帯状回と視床では、NC 群と比較して mAChR の有意の低下が認められた。前部帯状回、前頭前野背外側、および前頭前野外側眼窩部を含む前頭葉—基底核—視床回路が皮質下病変により分断されることによって、実行機能障害、注意障害、意欲の低下、感情の平坦化、あるいは脱抑制など血管性痴呆によくみられる前頭葉機能障害が生じると考えられている。このうち、前部帯状回は情動と意欲に関連しており、前部帯状回の損傷は、認知機能障害の中の発動性低下や注意障害を引き起こすと考えられている。また、視床病変により Papez 回路や Yakovlev 回路が損傷を受け、記憶障害を生じることが知られている²⁷⁾²⁸⁾。血管性痴呆における脳循環測定²⁹⁾³⁰⁾では、前部帯状回や視床をはじめとする複数の脳部位で脳血流の有意の低下が認められることから、血管性痴呆における認知機能障害には前部帯状回や視床病変が関与している可能性が示唆される。本検討結果は、こうした脳循環代謝測定結果と矛盾しない。

血管性痴呆におけるアセチルコリン神経伝達機能に関わる系統的な臨床研究は極めて少ない。³H-QNB を用いた臨床研究²³⁾では、アルツハイマー病や混合型痴呆においては mAChR 結合能が大脳辺縁系で低下

していたのに対して、多発梗塞性痴呆では mAChR 結合能は大脳辺縁系では保たれ、尾状核で低下していたと報告している。こうした過去の報告と比べて、高解像度の PET と三次元統計学的画像解析を駆使した本検討では、より客観的で精度の高い画像解析が行われたことや、初期の報告とは血管性痴呆の概念や診断基準が異なることから、結果を単純に比較できるものではない。血管性痴呆患者におけるアセチルコリン神経伝達機能の障害は、高血圧に影響を受けやすい穿通枝動脈によって灌流される前脳基底部コリン神経核の虚血に起因する可能性や、皮質への広範なコリン作動性投射神経が、基底核や白質の虚血病変により切断されることに起因する可能性が推測されている³¹⁾。本検討では、コリン作動性投射神経が基底核や白質の虚血により切断されても、大脳皮質における mAChR は保たれていることを示唆すると考えられる。

MMSE の成績から SC 群を認知機能障害軽症群と重症群の2群に分類し、mAChR 結合能を比較したが、関心領域から得られた局所の値と 3D-SSP のいずれにおいても有意差は認められなかった。本検討は、少数例の比較であったために統計学的に有意差が生じ難い条件であった可能性も否めない。また、SC 群は日常生活における重症度を示す FAST は1例を除いて全例とも第6段階であり、血管性痴呆では、MMSE に反映されるような記憶や構成能力などの認知機能障害に加えて、注意や発動性、あるいは運動機能なども複雑に関連することから、MMSE による分類のみでは mAChR 結合能に有意差が生じなかった可能性も挙げられる。

白質病変に注目すると、Fazekas の白質病変分類 Grade 1~2 の軽度群と Grade 3 の重度群の間で比較すると、ROI 解析では統計学的に有意差は認められなかったが、3D-SSP では、重度群において前頭葉、頭頂葉、後頭葉背側を中心に大脳皮質の広い範囲で斑状に、mAChR 結合能が低下する傾向が観察された。さらに、SC 群においては、前部帯状回、視床以外の大脳皮質における mAChR 結合能は保たれていたことを示したが、白質病変が広範に進展すれば、大脳皮質における mAChR 結合能に影響を及ぼす可能性が示唆された。Mesulam ら³²⁾は、「純粋な血管性痴呆」と呼ばれる cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) では、皮質、とくに後部頭頂葉、後頭葉、前頭葉の背側面でコリン神経変性が認められたと報

告しており、本検討結果からこうした傾向を窺い知ることができる。

大脳皮質損傷に基づく血管性痴呆のほとんどは、アテローム血栓性脳梗塞あるいは心原性脳塞栓による主幹動脈の閉塞が原因で、病巣局在により失語症や半側空間無視など特有な皮質症状をしばしば合併する。今回検討した CX 群の 2 症例は、左半球損傷では軽度の運動失語、右半球損傷では左同名性半盲と空間認知障害を呈し、MRI で示される梗塞巣にはほぼ一致して SPECT では灌流低下が認められ、同部では mAChR 結合能は著明に低下していた。大脳皮質が広範に損傷される症例では、mAChR 結合能も広範囲に低下する可能性が示唆されたが、こうした大脳皮質損傷例でも MMSE で評価される認知機能は必ずしも著しく低くはなかった。

アセチルコリン (ACh) はアセチルコエンザイム A とコリンを基質として、コリンアセチル基転移酵素が触媒する反応によって生合成される。ACh 受容体は、ムスカリン性とニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の 2 種類に大別される。AChE 阻害薬は、ACh が加水分解される過程を阻害し、シナプス間の ACh 濃度を高めることにより、痴呆疾患における認知機能障害を改善すると考えられている。AChE 阻害作用のなかでもわが国で唯一臨床に供されているドネペジルは、ムスカリン性とニコチン性の両方の系に作用すると考えられているが、近年神経伝達増強作用に加えて、ニコチン受容体に作用してグルタミン酸神経毒性に対して保護作用も有する可能性が示唆されている³³⁾。

アルツハイマー病の皮質機能障害に関するコリン仮説は、中枢神経系に作用するスコポラミンなどの mAChR 遮断薬を健常者に投与すると、近接記憶が障害されることが一つの根拠となっている。さらに mAChR は nAChR よりも脳内の密度が高いことから、アルツハイマー病の認知機能障害において mAChR の役割が重要視されている³⁴⁾。一方、健常人において AChR 遮断薬の投与前後で視覚認知課題の成績を比較した実験では、ニコチン性受容体遮断薬 (nAChR) であるメカミラミンの単独投与では反応時間に変化はなかったものの、ムスカリン性受容体 (mAChR) 遮断薬であるスコポラミンの単独投与で反応時間は延長したことから、視覚情報処理過程すなわち脳内情報処理において mAChR の重要性が示唆され、さらに両薬剤を同時に投与したときには反応時

間はさらに延長したという報告がある³⁵⁾。すなわち、mAChR と nAChR が同時に阻害されることによって、脳内情報処理機能の障害に相乗作用が出現する可能性が示唆され、アルツハイマー病の病態を理解する上で重要な知見と考えられる。

PET を用いた最近の研究では³⁶⁾、アセチルコリン受容体は加齢に伴って緩やかに減少する可能性が示唆されているが、AChE 阻害薬が臨床に供されている背景には、早期のアルツハイマー病においてはアセチルコリン受容体の減少は軽度にとどまっていると云う前提が存在する。本検討では、軽症から中等症のアルツハイマー病では mAChR は保たれており、まさにこの前提を裏打ちする結果が示された。一方、皮質下損傷による血管性痴呆においては、mAChR 結合能は視床や前部帯状回では低下していたものの、その他の広範な大脳皮質領域では保たれており、さきに報告された血管性痴呆において AChE 阻害薬の有効性が示唆された二重盲検試験の結果を支持するものであった。

結 論

軽症から中等症のアルツハイマー病では、何れの脳部位においても mAChR 結合能は保たれていた。大脳皮質損傷を有する血管性痴呆では、梗塞巣に一致して mAChR 結合能が減少していた。これに対して、皮質下損傷に起因する血管性痴呆では、前部帯状回と視床で mAChR 結合能は減少するものの、その他の大脳皮質領域では保たれていた。

謝 辞

本研究は、厚生労働省科学研究費補助金研究の個別研究として行われた。また秋田県立脳血管研究センター平成 17 年度プロジェクト研究として助成を受けた。リガンドの精製、PET 測定および画像解析にご指導・ご助言を賜った秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部 高橋和弘主任研究員、茨木正信研究員、下瀬川恵久主任研究員・放射線科長、三浦修一研究部長、および放射線科のスタッフの皆様へ深く感謝いたします。研究計画および論文作成においてご指導を賜った秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部 長田乾部長および神経内科学研究部のスタッフの皆様、ならびに東京医科大学内科学第三講座 内海裕也助教授に感謝します。また、研究全般にご指導を賜った東京医科大学内科学第三講座 小田原雅人主任教授に感謝します。

文 献

- 1) Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, Pratt RD, Donepezil 308 Study Group: Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* **61**: 479-486, 2003
- 2) Ota T, Shinotoh H, Fukushi K, Nagatsuka S, Namba H, Iyo M, Aotsuka A, Tanaka N, Sato K, Shiraishi T, Tanada S, Arai H, Irie T: A simple method for the detection of abnormal brain regions in Alzheimer's disease patients using [^{11}C]MP4A: comparison with [^{123}I]IMP SPECT. *Ann Nucl Med* **18**: 187-193, 2004
- 3) Paterson D, Nordberg A: Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog Neurobiol* **61**: 75-111, 2000
- 4) Horti A, Scheffel U, Stathis M, Finley P, Ravert HT, London ED, Dannals RF: Fluorine-18-FPH for PET imaging of nicotinic acetylcholine receptors. *J Nucl Med* **38**: 1260-1265, 1997
- 5) Frey KA, Koeppe RA, Mulholland GK, Jewett D, Hichwa R, Ehrenkaufer RL, Carey JE, Wieland DM, Kuhl DE, Agranoff BW: In vivo muscarinic cholinergic receptor imaging in human brain with [^{11}C]scopolamine and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **12**: 147-154, 1992
- 6) Dewey SL, MacGregor RR, Brodie JD, Bendriem B, King PT, Volkow ND, Schlyer DJ, Fowler JS, Wolf AP, Gatley SJ, et al.: Mapping muscarinic receptors in human and baboon brain using [$\text{N-}^{11}\text{C}$ -methyl]-benztropine. *Synapse* **5**: 213-223, 1990
- 7) Koeppe RA, Frey KA, Mulholland GK, Kilbourn MR, Buck A, Lee KS, Kuhl DE: [^{11}C]tropanyl benzilate-binding to muscarinic cholinergic receptors: methodology and kinetic modeling alternatives. *J Cereb Blood Flow Metab* **14**: 85-99, 1994
- 8) Mulholland GK, Kilbourn MR, Sherman P, Carey JE, Frey KA, Koeppe RA, Kuhl DE: Synthesis, in vivo biodistribution and dosimetry of [^{11}C]N-methylpiperidyl benzilate ([^{11}C]NMPB), a muscarinic acetylcholine receptor antagonist. *Nucl Med Biol* **22**: 13-17, 1995
- 9) 高橋和弘、三浦修一、畑澤 順、菅野 巖、上村和夫: ポジトロン CT によるアセチルコリン受容体のイメージングと定量的測定。老年期痴呆研究雑誌 **13**: 109-113, 2003
- 10) Lassen NA: Neuroreceptor quantitation in vivo by the steady-state principle using constant infusion or bolus injection of radioactive tracers. *J Cereb Blood Flow Metab* **12**: 709-716, 1992
- 11) Tsukada H, Takahashi K, Miura S, Nishiyama S, Kakiuchi T, Ohba H, Sato K, Hatazawa J, Okudera T: Evaluation of novel PET ligands (+)N-[^{11}C]methyl-3-piperidyl benzilate ([^{11}C](+)3-MPB) and its stereoisomer [^{11}C](−)3-MPB for muscarinic cholinergic receptors in the conscious monkey brain: a PET study in comparison with. *Synapse* **39**: 182-192, 2001
- 12) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al.: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* **43**: 250-260, 1993
- 13) Reisberg B: Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull* **24**: 653-659, 1988
- 14) 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* **34**: 939-944, 1984
- 15) 加藤伸司、下垣 光、小野寺敦志、植田宏樹、老川賢三、池田一彦、小坂敦二、今井幸充、長谷川和夫: 改訂長谷川式簡易痴呆評価スケール (HDS-R) の作成。老年精神医学雑誌 **2**: 1339-1347, 1991
- 16) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Minimal mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**: 189-198, 1975
- 17) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* **149**: 351-356, 1987
- 18) Takahashi K, Murakami M, Miura S, Iida H, Kanno I, Uemura K: Synthesis and autoradiographic localization of muscarinic cholinergic antagonist (+)N-[^{11}C]methyl-3-piperidyl benzilate as a potent radioligand for positron emission tomography. *Appl Radiat Isot* **50**: 521-525, 1999
- 19) Mintun MA, Raichle ME, Kilbourn MR, Wooten GF, Welch MJ: A quantitative model for the in vivo assessment of drug binding sites with positron emission tomography. *Ann Neurol* **15**: 217-227, 1984
- 20) 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* **36**: 1238-1248, 1995
- 21) DeKosky ST, Harbaugh RE, Schmitt FA, Bakay RA, Chui HC, Knopman DS, Reeder TM, Shetter AG, Senter HJ, Markesbery WR: Cortical biopsy in Alzheimer's disease: diagnostic accuracy and neurochemical, neuropathological, and cognitive correlations. Intraventricular Bethanecol Study Group. *Ann Neurol* **32**: 625-632, 1992
- 22) Flynn DD, Ferrari-DiLeo G, Mash DC, Levey AI: Differential regulation of molecular subtypes of muscarinic receptors in Alzheimer's disease. *J*

- Neurochem **64**: 1888–1891, 1995
- 23) Rinne JO, Laakso K, Lonnberg P, Molsa P, Paljarvi L, Rinne JK, Sako E, Rinne UK: Brain muscarinic receptors in senile dementia. *Brain Res* **336**: 19–25, 1985
- 24) Nordberg A: Neuroreceptor changes in Alzheimer disease. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* **4**: 303–328, 1992
- 25) Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T: Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. Stroke* **31**: 2952–2957, 2000
- 26) Lin SC, Olson KC, Okazaki H, Richelson E: Studies on muscarinic binding sites in human brain identified with [³H]pirenzepine. *J Neurochem* **46**: 274–279, 1986
- 27) Cummings JL: Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* **50**: 873–880, 1993
- 28) 森 悦郎, 橋本 衛: 間脳病変と記憶障害. *神経進歩* **45**: 198–207, 2001
- 29) Yang DW, Kim BS, Park JK, Kim SY, Kim EN, Sohn HS: Analysis of cerebral blood flow of subcortical vascular dementia with single photon emission computed tomography: adaptation of statistical parametric mapping. *J Neurol Sci* **203–204**: 199–205, 2002
- 30) Hanyu H, Shimizu S, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, Abe K: Cerebral blood flow patterns in Binswanger's disease: a SPECT study using three-dimensional stereotactic surface projections. *J Neurol Sci* **220**: 79–84, 2004
- 31) Roman GC: Cholinergic dysfunction in vascular dementia. *Curr Psychiatry Rep* **7**: 18–26, 2005
- 32) Mesulam M, Siddique T, Cohen B: Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state: observations on CADASIL. *Neurology* **60**: 1183–1185, 2003
- 33) Takada Y, Yonezawa A, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, Sugimoto H, Akaike A: Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther* **306**: 772–777, 2003
- 34) 米原典史: アセチルコリン. クーパー・ブルーム・ロス神経薬理学 (樋口宗史監訳) 135–160, メディカル・サイエンス・インターナショナル (東京) 2005
- 35) Erskine FF, Ellis JR, Ellis KA, Stuber E, Hogan K, Miller V, Moore E, Bartholomeusz C, Harrison BJ, Lee B, Phan KL, Liley D, Nathan PJ: Evidence for synergistic modulation of early information processing by nicotinic and muscarinic receptors in humans. *Hum Psychopharmacol* **19**: 503–509, 2004
- 36) Norbury R, Travis MJ, Erlandsson K, Waddington W, Owens J, Pimlott S, Ell PJ, Murphy DG: In vivo imaging of muscarinic receptors in the aging female brain with (R, R)-[¹²³I]-I-QNB and single photon emission tomography. *Exp Gerontol* **40**: 137–145, 2005

Imaging of muscarinic acetylcholine receptors using (+)-N-[^{11}C]methyl-3-piperidyl benzilate (^{11}C -3NMPB) in vascular dementia and Alzheimer's disease

Hirohiko SAITO¹⁾²⁾

¹⁾The Third Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

²⁾Department of Neurology, Research Institute for Brain and Blood Vessels Akita

Abstract

In order to clarify the integrity of muscarinic acetylcholine receptor (mAChR) in VaD and AD, PET imaging with (+)-N-[^{11}C]methyl-3-piperidyl benzilate (^{11}C -3NMPB) was performed in 12 patients with VaD, 11 patients with AD, and 7 normal controls (NC group). The mAChR binding was compared by the ratios compared with the cerebellum which were calculated from the regions of interest (ROI), and by three-dimensional statistic analysis. Compared with the NC group, mAChR was not significantly reduced in any ROI in AD patients. In those with VaD due to cortical lesions, mAChR was reduced in the infarcted areas. On the other hand, mAChR was significantly reduced in the thalamus and anterior cingulate gyrus, but not in other cerebral cortices in patients with VaD due to subcortical lesions. Accordingly, it is suggested that the mAChR is preserved in the cerebral cortices in patients with VaD due to subcortical lesions as well as in AD patients.

〈Key words〉 Vascular dementia, Alzheimer's disease, muscarinic acetylcholine receptor, (+)-N-[^{11}C]methyl-3-piperidyl benzilate, PET
