

## MIBG 心筋シンチグラフィと脳血流 SPECT を用いた レビー小体型認知症の診断精度向上の試み

小林 清樹<sup>1,2)</sup>, 館農 勝<sup>2)</sup>, 古川 美盛<sup>1)</sup>, 白坂 知彦<sup>1)</sup>, 内海 久美子<sup>1)</sup>

Seiju Kobayashi<sup>1,2)</sup>, Masaru Tateno<sup>2)</sup>, Yoshimori Furukawa<sup>1)</sup>,  
Tomohiko Shirasaka<sup>1)</sup>, Kumiko Utumi<sup>1)</sup>:

The Improved Diagnostic Accuracy of Dementia with Lewy Bodies by the  
Combination of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) Myocardial Scintigraphy  
and <sup>99m</sup>Tc-ethylcysteinate dimmer (ECD) Brain Perfusion SPECT

レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy Bodies, DLB) の改訂版臨床診断基準ガイドラインで, probable DLB と診断された 36 例を対象に, 脳血流 SPECT (以下, 脳 SPECT) 及び MIBG 心筋シンチグラフィ (以下, MIBG シンチ) を施行した。脳 SPECT については, 定性解析 [easy Z-score imaging system (e-ZIS)] と定量解析 (3DSRT 及び FineSRT) を行った。脳 SPECT と MIBG シンチの 2 つのモダリティを組み合わせることにより診断精度が向上する可能性が示唆された。

<索引用語: レビー小体型認知症 (DLB), MIBG 心筋シンチグラフィ, 3DSRT, FineSRT >

### はじめに

レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy Bodies, DLB) は, 老年期の変性性認知症ではアルツハイマー型認知症 (AD) に次いで頻度が高いと言われており, 病理診断による頻度は, 認知症の 15~25% 程度と報告されている<sup>4,7,15)</sup>。診断基準としては, 第 1 回 DLB 国際ワークショップの報告として出版されたもの<sup>13)</sup> がこれまで用いられていたが, この診断基準では特異度は 95~100% と高いが, 感度は 22~83% とばらつきがあり<sup>3,8,10,11,14)</sup>, 感度が低い点が問題となっていた。すなわち probable DLB の診断基準を満たせば DLB であることはほぼ問題ないが, 多くの

DLB が他の認知症性疾患と誤診されている。この点を鑑み, 第 3 回 DLB/PDD 国際ワークショップにおいて診断基準が一部改定され 2005 年の Neurology 誌に発表されたものが最新の診断基準となっている<sup>12)</sup>。画像診断が DLB と他の認知症を鑑別する上で有用であることが, この最新の診断基準でも認められている。今回, 我々はその支持症状 (supportive features) の「機能画像で後頭葉のびまん性の取り込み低下」「MIBG 心筋シンチの取り込みの低下」について注目した。特に後者については, 2006 年の第 4 回国際ワークショップで示唆症状 (suggestive features) にレベルアップすべきであるという意見が日本の研究

著者所属: 1) 砂川市立病院精神神経科, Department of Psychiatry, Sunagawa City Medical Center

2) 札幌医科大学神経精神医学講座, Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University

受理日: 2008 年 4 月 5 日

表1 対象の詳細

重症度		CDR 1			CDR 2		CDR 3	
人数		13			14		9	
臨床症状	P(+)	P(-)	VH(+)	VH(-)	F(+)	F(-)	S(+)	S(-)
人数	26	10	29	7	33	3	7	13

P: parkinsonism, VH: visual hallucination, F: fluctuation, S: severe neuroleptic sensitivity (抗精神病薬を内服していない等の理由で不明な者 16 例を除く)

者を中心に出ており大変注目が高まっている。

また重要なことは、DLB を見逃して精神症状に対し、安易に抗精神病薬を投与すると、急速に臨床症状を悪化させ、ときに生命に影響を及ぼすような重篤な副作用が出現する。このように治療、介護、予後の点からも少しでも見逃しを少なく診断感度を上げることは大きな臨床的意義がある。この点にも主眼を置いてこの度、DLB 36 例について施行した MIBG シンチ及び脳 SPECT の結果について検討を加えたので報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

DLB の改訂版臨床診断基準ガイドライン<sup>12)</sup>で、probable DLB と診断された 36 例 [平均年齢 77.9±6.0, 男:女 16:20, Clinical Dementia Rating (CDR): 1.82±0.84, MMSE 17.2±5.7]。対象のさらなる詳細は、表 1 を参照。明らかな心疾患、糖尿病を有する患者、MIBG 集積に影響を及ぼす薬剤 (三環系抗うつ薬、カルシウム拮抗薬など) の服用者は除外した。本研究の主旨について口頭及び文書にて、患者またはその家族に十分に説明し、同意を得た。

### 2. 方法

使用機器と、収集・処理条件は以下の通りである。

#### 1) 使用機器

〈脳血流シンチ, MIBG シンチ共通〉

装置: 2 検出器 デジタルガンマカメラ E.

CAM signature (東芝社製)

コリメーター: LEHR

データ処理ワークステーション:

GMS-7700 A/EI (東芝社製)

#### 2) 収集・処理条件

〈脳血流シンチ〉

核種: <sup>99m</sup>Tc-ethyl cysteinate dimer (<sup>99m</sup>Tc-ECD)

投与量: 600 MBq

ダイナミック収集:

128×128 matrix, 1 sec/f, 120 frame

待機時間: 10 分

SPECT 収集:

64×64 matrix, zoom×1.78 (pix. size 3.66 mm)

80 sec/cycle, 2 cycle/repeat, 4 repeat/phase (total 21.3 min)

画像再構成フィルター: ramp filter

前処理フィルター:

Butterworth filter (order 8, cutoff 0.6)

吸収補正: chang ( $\mu=0.15$ )

散乱補正: TEW\_lower 3%

定量解析として、動脈採血なしに脳血流量を算出できる Patlak Prot 法を使用し解析ソフトは、3DSRT, FineSRT を用いて、各 segment 毎の局所脳血流量 (regional cerebral blood flow; rCBF) を算出。それぞれの解析ソフトに添付されているノーマルデータベースに基づき、3DSRT の後頭葉セグメントは右 43.1 以下、左 42.8 以下を、FineSRT の一次視覚野領域は右 46.2 以下、左 47.3 以下を血流低下と判定した (単位は mL/100 g/min)。

定性解析ソフトは e-ZIS を使用し、Z スコアで 1.7 SD 以下を後頭葉の血流低下と判定。過去

の論文では 2SD 以下としている研究が多いが<sup>2,21,22)</sup>、当施設でおよそ 1,000 例を対象に Z スコアを 2.0 から上下にスライドさせてみて、1.7 SD 以下とすると、3DSRT による定量解析での血流低下部位を一番反映していることが判明したので、このように設定した。

〈MIBG シンチ〉

核種：<sup>123</sup>I-MIBG

投与量：111 MBq

待機時間：20 分

収集 matrix：512×512，zoom×1.23

20 分 early image，3 時間 delayed image より、心臓・縦隔比 (Heart/Mediastinum ratio：H/M 比) を求める。今回我々は、earlyH/M 比 (以下 eH/M) は 1.89 未満を、delayH/M 比 (以下 dH/M) は 1.83 未満を心臓への MIBG 集積低下とした。なお、当施設で健常者 6 例に施行した結果の平均値は eH/M：2.17±0.14，dH/M：2.03±0.10 であり、それぞれ平均-2SD をカットオフ値とした。

## II. 結 果

脳 SPECT については、対象 36 名のうち、SPECT 施行時、脳血流に影響を及ぼすことがある塩酸ドネペジル (以下 DPZ) を内服している者 9 例を除いた 27 名について検討した (表 2)。

- ① e-ZIS を用いた定性解析による後頭葉の血流低下は、27 例中 18 例 (67%) が陽性。
- ② 3DSRT を用いた定量解析による後頭葉の血流低下は、27 例中 20 例 (74%) が陽性。
- ③ FineSRT を用いた定量解析による一次視覚野の血流低下は、27 例中 22 例 (81%) が陽性であった。

次に、MIBG シンチについてであるが対象 36 名で検討した (表 2)。

- ① eH/M 低下は 36 例中 30 例 (83%) が陽性。
  - ② dH/M 低下は 36 例中 33 例 (92%) が陽性。
- 最後に、脳 SPECT と MIBG シンチ両方を用いた時、より診断精度が向上するかを検討した (図 1)。さらに、脳 SPECT 解析ソフトの中で一番感度の良い FineSRT と MIBG シンチの中で一番感度の良い dH/M の組み合わせに絞り検討

表 2 各種検査における DLB の診断感度

ECD 脳血流 SPECT		
e-ZIS	3DSRT	FineSRT
67% (18/27)	74% (20/27)	81% (22/27)
MIBG 心筋シンチグラフィ		
eH/M		dH/M
83% (30/36)		92% (33/36)

( ) 内の分母は対象症例数，分子は陽性所見を示した症例数

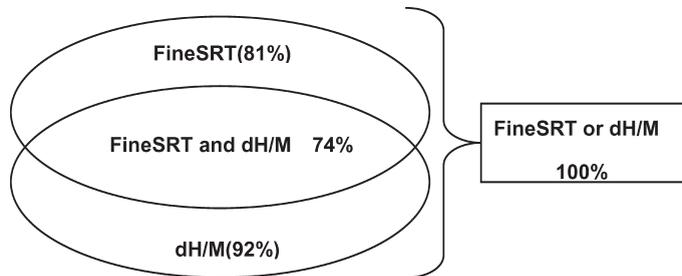


図 1 脳 SPECT (FineSRT) と MIBG シンチ (dH/M) の組み合わせ DPZ を内服している者 9 例を除外した 27 例が対象。「FineSRT で一次視覚野の血流低下」かつ (and) 「dH/M 低下」の両方を満たすものは 27 例中 20 例で 74%。「FineSRT で一次視覚野の血流低下」または (or) 「dH/M 低下」どちらか一方を満たすものは 27 例中 27 例で 100% であった。

を加えた。対象は、やはり DPZ を内服している者 9 例を除いた 27 名である。

- ①「FineSRT で一次視覚野の血流低下」かつ (and)「dH/M 低下」の両方を満たすものは 27 例中 20 例で 74 %。
- ②「FineSRT で一次視覚野の血流低下」または (or)「dH/M 低下」どちらか一方を満たすものは 27 例中 27 例で 100 %であった。

## II. 考 察

DLB の画像診断による感度については、多くの研究者が報告している<sup>5,9)</sup>。羽生らによれば、DLB を診断する感度について、脳 SPECT (3D-SSP 解析, Zスコアで 2SD 以下を陽性) での後頭葉の血流低下では 74 %, MIBG シンチの dH/M 低下では 95 %と報告している<sup>1,2)</sup>。また吉田らの研究では、脳 SPECT (e-ZIS 解析, Zスコアで 2SD 以下を陽性) での後頭葉の血流低下は感度 65 %であり、MIBG シンチの dH/M 低下では 96 %<sup>19,21,22)</sup>、その後の研究で 100 %<sup>20)</sup>と報告している。どちらのモダリティも高い感度を有しているが、脳 SPECT に比べ MIBG シンチの方がより高い感度を有している。

さらに我々は、「脳 SPECT」と「MIBG シンチ」を組み合わせて検討してみた。これらの検査を同じ患者に両方を実施した上での研究報告はあるが、両者を組み合わせて感度や特異度を検討したものはない。「FineSRT で一次視覚野の血流低下」または (or)「MIBG シンチの dH/M 低下」どちらか一方を満たすものは 100 %であった。DLB 患者の中には、脳 SPECT でも MIBG シンチでも、それぞれ陰性所見を示す症例は少数だがある。しかし、これら 2 つのモダリティを組み合わせれば、少なくともどちらか一方は陽性所見を示すという結果であり、さらに診断精度が上がると思われた。冒頭でも述べたように、DLB には抗精神病薬の過敏性という特徴があるが故に、治療・介護・予後の点からも診断感度を上げることは大きな臨床的意義がある。なお「または (or)」を「かつ (and)」にすると、つまり「脳

SPECT」と「MIBG シンチ」両方ともに陽性所見という典型例にしぼると、その割合は 74 %となるが、それでも高い値を示していると言える。問診から得られる臨床診断を大きく裏付けることができると考えられた。

さらに、今回の我々の報告で特に強調しておきたいことを 2 点について述べる。

まず 1 点目であるが、脳 SPECT については先行研究では定性解析が多く、定量解析による報告はあるが関心領域 (region of interest : ROI) の設定を用手設定で実施していたのに対し、我々は普遍的 ROI 群を自動で設定できる 3DSRT, FineSRT を用いてのものであり、より客観性・再現性に富んだ知見と考えられる。

以前、我々が報告してきたように<sup>6,16)</sup> 3DSRT は客観的で再現性に優れているが、脳回単位の検討を要する神経内科領域の解析には、さらに詳細な ROI 設定が要求された。一側につき 13 セグメント (42 サブセグメント) に分類される 701 個の ROI から構成される ROI テンプレート (fine stereotactic ROI template) が、3DSRT の発展版として開発された<sup>17)</sup>。我々は DLB 症例において、定性解析ソフト e-ZIS を用いて後頭葉の相対的血流低下の他、定量解析ソフト 3DSRT を用いて後頭葉における rCBF 低下、さらに FineSRT を用いて後頭葉の中の一次視覚野に焦点を絞り一次視覚野の rCBF 低下について検討したのである。

2 点目についても以下に記載する。いくつかの先行研究を比較してみると、脳 SPECT については定性解析よりも定量解析の方が感度は高い傾向があるようだが、症例・検査機器・解析者等が異なる研究同士の比較である。しかし、我々の結果は同一症例で定性解析と定量解析を同時に施行しての比較であり、より信頼性が高い。つまり、全例に e-ZIS, 3DSRT, FineSRT の 3 つの解析を行ったことは意義深いと考える。なお、解析する側が 3 つの方法で解析しているだけで、患者自身は 1 回の検査で済み、本人の負担が少なく得られるものは大きい。定量解析の方が感度が高いか

らと言って定量解析のみを施行すればよいというわけではなく、脳血流が全体的に高い症例もしくは低い症例では、その対象者の脳の中で相対的どの部位が低下しているかがひと目でわかる定性解析 e-ZIS 等が有用で、我々のように定性解析・定量解析の両方を用いることが診断上、重要であることも改めて強調しておきたい。

本論文の limitation については、対象が剖検による確定診断例でないこと、比較的進行した例も含んでいるので必ずしも早期診断の段階では 2 つのモダリティを組み合わせたとしても感度が 100% とは言い切れないかもしれないということである。また、当施設では DLB を疑った症例以外に積極的に MIBG シンチを施行することは困難であるため、今回の研究では特異度については求めている。他の多くの研究で脳 SPECT、MIBG シンチともに感度と同じくらい高い特異度を有していることが報告されている<sup>1,2,19~22)</sup>。我々も今後の課題として、DLB 以外の症例にも MIBG シンチを行い、そのデータも集めていきたい。

#### IV. 結 論

DLB に対する脳 SPECT は高い感度を示す検査であるが、MIBG シンチ (特に dH/M 低下) はさらに高い感度を示す検査であった。「MIBG シンチの取り込みの低下」を DLB 臨床診断基準の suggestive features に入れるべきだと考える。

脳 SPECT と MIBG シンチという 2 つのモダリティを組み合わせることにより、さらなる診断精度の向上につながると思われた。

本稿の要旨の一部は第 13 回国際老年精神医学会 (2007.10.14~10.18 : 大阪) のシンポジウム「Lewy body disease, DLB and Parkinson's disease dementia」にて発表した。

#### 文 献

1) Hanyu, H., Shimizu, S., Hirao, K., et al. : The role of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine myocardial scinti-

graphy in the diagnosis of Lewy body disease in patients with dementia in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22(5-6) ; 379-384, 2006

2) Hanyu, H., Shimizu, S., Hirao, K., et al. : Comparative value of brain perfusion SPECT and [(123) I] MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33(3) ; 248-253, 2006

3) Holmes, C., Cairns, N., Lantos, P., et al. : Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry*, 174 ; 45-50, 1999

4) 井関栄三：レビー小体型認知症の精神症状・神経症状. *精神医学*, 49(7) ; 691-697, 2007

5) Ishii, K., Yamaji, S., Kitagaki, H., et al. : Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. *Neurology*, 53 ; 413-416, 1999

6) 小林清樹, 内海久美子, 館農 勝ほか：アルツハイマー型認知症 (AD) の重症度と脳血流低下部位の検討. *老年精神医学雑誌*, 17(6) ; 665-672, 2006

7) 小阪憲司：レビー小体型痴呆の疫学. *Cognition Dementia*, 2 ; 281-284, 2003

8) Litvan, I., MacIntyre, A., Goetz, CG., et al. : Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*, 55 ; 969-978, 1998

9) Lobotesis, K., Fenwick, J.D., Phipps, A., et al. : Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology*, 56 ; 643-649, 2001

10) Lopez, O.L., Becker, J.T., Kaufer, D.I., et al. : Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*, 59 ; 43-46, 2002

11) McKeith, I.G., Ballard, C.G., Perry, R.H., et al. : Prospective validation of Consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 54 ; 1050-1058, 2000

12) McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J., et al. : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65 ; 1863-1872, 2005

13) McKeith, I.G., Galasko, D., Kosaka, K., et al. :

Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47; 1113-1124, 1996

14) Mega, M.S., Masterman, D.L., Benson, D.F., et al.: Dementia with Lewy bodies: reliability and validity of clinical and pathologic criteria. *Neurology*, 47; 1403-1409, 1996

15) 長濱康弘, 翁 朋子, 鈴木則夫ほか: レビー小体型痴呆の臨床症状と認知機能の特徴. *老年精神医学雑誌*, 15; 759-766, 2004

16) Kobayashi, S., Tateno, M., Utsumi, K., et al.: Quantitative analysis of brain perfusion SPECT in Alzheimer's disease using a fully automated regional cerebral blood flow quantification software, 3DSRT. *J Neurol Sci*, 264(1-2); 27-33, 2008

17) 竹内 亮: 脳関連核医学画像自動 ROI 解析ソフトウェア (3DSRT, FineSRT) の有用性. *日本医学放射線学会雑誌*, 65; S77, 2005

18) Takeuchi, R., Yonekura, Y., Matsuda, H., et al.: Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardized  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPET. *Eur J Nucl Med*, 29; 331-341, 2002

19) Yoshita, M., Taki, J., Yamada, M.: A clinical role for [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71; 583-588, 2001

20) Yoshita, M., Taki, J., Yokoyama, K., et al.: Value of  $^{123}\text{I}$ -MIBG radioactivity in the differentiation of DLB from AD. *Neurology*, 66; 1850-1854, 2006

21) Yoshita, M., Yamada, M.: Occipital cerebral hypoperfusion and cardiac sympathetic dysfunction in dementia with Lewy bodies and dementia of the Alzheimer's type. *Neurology*, 60; A208, 2003

22) 吉田光宏, 山田正仁: レビー小体型痴呆の画像診断. *Cognition Dementia*, 4; 40-45, 2005

---

The Improved Diagnostic Accuracy of Dementia with Lewy Bodies  
by the Combination of  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (MIBG) Myocardial  
Scintigraphy and  $^{99m}\text{Tc}$ -ethylcysteinate dimmer (ECD) Brain Perfusion SPECT

Seiju KOBAYASHI<sup>1,2)</sup>, Masaru TATENO<sup>2)</sup>, Yoshimori FURUKAWA<sup>1)</sup>,  
Tomohiko SHIRASAKA<sup>1)</sup>, Kumiko UTUMI<sup>1)</sup>

1) *Department of Psychiatry, Sunagawa City Medical Center*

2) *Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University*

Clinical diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies (DLB) include abnormal findings on MIBG myocardial scintigraphy and occipital hypoperfusion as supportive features. In this study, 36 patients with probable DLB underwent MIBG scintigraphy and brain perfusion SPECT. The results of SPECT were analyzed using three different cerebral blood flow (CBF)-analyzing programs, an easy Z-score imaging system (e-ZIS), 3DSRT, and FineSRT. Among these assessments, delayed heart-to-mediastinum (dH/M) ratios on MIBG scintigraphy showed superior sensitivity (92%) to detect characteristic abnormalities in DLB. The sensitivities of CBF-analyzing programs to detect occipital hypoperfusion were 67%, 74%, and 81% for e-ZIS, 3DSRT, and FineSRT, respectively. Our results demonstrate that

the combination of MIBG scintigraphy and brain perfusion SPECT could increase the accuracy of the clinical diagnosis of DLB. MIBG scintigraphy could be recommended for DLB patients in the clinical setting.

<Authors' abstract>

<**Key words**: Dementia with Lewy Bodies (DLB), <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy, 3DSRT, FineSRT>

---