

論文

痴呆症例の脳血流SPECT画像における 統計量画像ソフトウェア用いた血流低下判定の有用性 —アルツハイマー病とピック病がそれぞれ疑われた2症例による考察—

熊倉嘉貴 百瀬敏光 奥 真也
大嶽 達 西川潤一 大友 邦

東京大学医学部放射線医学教室

Diagnosis of assisted by statistical parametric images of CBF SPECT in of demented cases

Yoshitaka Kumakura, Toshimitsu Momose, Shinya Oku,
Tohru Ohtake, Junichi Nishikawa, Kuni Ohtomo
Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

抄録

アルツハイマー病 (AD) とピック病 (Pick) が疑われる2症例の¹²³I-IMP 脳血流SPECT画像をそれぞれ統計量画像ソフトウェアを用いて正常対照群10例と比較し、血流低下領域の判定を試みた。その結果、ADが疑われる症例では両側側頭頭頂連合野と帯状回後部を、Pickが疑われる症例では両側前頭葉を血流低下領域として判定することができた。統計量画像による結果を診断の参考にする場合には、画像が作成されるプロセスを念頭に置く必要があるが、この手法による血流低下領域の判定は読影する医師の経験や主観的判断に依存しない点で利用価値が大きい。さらに、この手法は痴呆のみでなく様々な精神神経疾患のSPECT画像例にも応用しうることから、一つの画像評価方法として可能性があるものと考えられた。

形態の解剖学的個人差を補正し、基準となる一つの脳の形である「標準脳」に画像を変形し、一致させる手法が考えられている^(1, 2)。脳賦活試験をはじめとするPET画像解析の分野では、脳形態の個人差を画像上補正し、画素ごとに算出された統計量からなる標準脳上の画像を用いて有意差のある領域を判定する手法が一般的になりつつある。この分野では、Fristonらによって開発された統計量画像作成プログラムであるStatistical Parametric Mappingが標準的手法となっている。今回、Statistical Parametric Mapping '95 (SPM '95) を⁽³⁻⁵⁾ SPECT画像に応用し、さらに正常群とアルツハイマー病およびピック病の症例を比較し、それぞれの患者の脳血流低下領域を、標準脳上の統計量画像によって評価した。その結果、統計量画像が臨床診断に有用であった例を報告する。

はじめに

通常脳血流SPECT画像では視覚的に血流低下領域が判定されているが、この方法はSPECT画像の空間分解能の低さ、データ収集に伴う統計雑音などのため、読影する医師の経験や主観的な判断の影響を受けやすい。仮に関心領域 (ROI) を設定して画素値を解析する場合にも、SPECT画像のみを観察して脳回を正確に同定するには限界があり、さらに脳形態の個人差によって生じるROI設定位置の不正確さは改善することができない。こうした問題の解決方法として、脳

対象と方法

対象は、臨床的にアルツハイマー病⁽⁶⁾とピック病⁽⁷⁾が疑われた各1例と正常対照群10例である。アルツハイマー病疑いの症例については、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteriaに基づいて診断されている。正常対照群については精神神経疾患や長期服薬の既往がなく、CTあるいはMRIにて頭部に異常所見を認めない症例である。正常対照群の平

均年齢は 61.6 ± 8.4 (平均 \pm 標準偏差) 歳である。

SPECT装置には低エネルギー超高分解能ファンベーム型コリメータ(LESHR)を装備した3検出器回転型ガンマカメラ、GCA9300A/HG(東芝メディカル社製)を使用した。放射性医薬品はN-isopropyl-p-[^{123}I]iodoamphetamine (^{123}I -IMP)を用いた。

被検者を仰臥位にして安静、閉眼を10分間以上保った後、 ^{123}I -IMP 222Mbqを肘静脈より静注した。SPECT撮像は静注後25分より開始した。SPECTデータ収集は 128×128 マトリックスで、三つの検出器を30秒間に120度の速度で回転させ、合計30往復させる連続回転モードで行った。データ収集時間は約30分である。投影データからの画像再構成は、画像再構成用ワークステーションGMS-5500A(東芝メディカル社製)上で、Filtered Back Projection法を用いて行った。前処理フィルタにはButterworthフィルタを、再構成フィルタにはRampフィルタを用いた。吸収補正、散乱補正は行っていない。

再構成したSPECT横断像をUNIXワークステーションIndy(シリコングラフィクス社製)に転送し、画像解析ソフトウェアDr.View Ver. 4.0(旭化成情報メディカル社製)を用いて画像の脳輪郭決定を行った。輪郭決定に際しては、最大画素値に対して40%以上の値を持つ領域を脳実質に相当するとして残し、40%以下の領域は画素値を0にしている。40%という値は、16cm径の円筒型プールファントムに ^{123}I -IMP溶液を脳集積と同程度になる濃度で満たし、直径や円周を最もよく再現する値として得た。

痴呆の2例と正常群10例のSPECT画像を変形し、Talairachによって考案された標準脳に一致させる解剖学的標準化にはSPM'95を用いた^(1-5, 8)。この変換後のSPECT画像については、Talairach脳図譜に対応する標準脳MRI画像と重ねあわせることによって、画像変形後の脳回や基底核の位置に明らかなズレがないことを確認した。

次に、解剖学的標準化後のSPECT画像を、標準脳座標系のx,y,z軸方向にそれぞれ16mm、16mm、20mmの半値幅を持つガウス関数(Gaussian kernel)との重畳積分によって平滑化した。全脳に対する脳局所の相対的な機能低下を評価するため、すべてのSPECT画像の全脳放射能が一定になるように比例スケールリングによって規格化した。

患者個人のSPECT画像を正常対照群10例と比較し、SPM'95を用いて血流低下領域の判定を行った。

アルツハイマー病、ピック病の各1例と正常対照群10例を比較し、痴呆症例において正常対照群の片側5%に相当する画素値を持つ領域を血流低下部として抽出し、それを標準脳上に表示した。

結果

・症例1(アルツハイマー病疑い) H.S、55歳男性
物忘れが多く、同じことを繰り返すが、知的機能は比較的保たれており、仕事には従事している。経過約3年。Mini Mental State Examination (MMSE) 18点。

図1に本例の血流低下領域を示す。両側の側頭葉および頭頂葉と帯状回後部に血流低下領域が示された。

・症例2(ピック病疑い) K.M、69歳男性
新しい機械の操作が覚えられないなど、主訴は物忘れ。服装の乱れが目立ち、人格の変化も明らかである。経過約2年。MMSE25点、改訂版長谷川式簡易痴呆スケール(HDS-R) 21点。前頭葉や側頭葉に局限した萎縮はCT、MRI上明らかでない。

図2に、本例の血流低下領域を示す。両側前頭葉に血流低下領域が示された。

考察

従来、標準脳を利用した統計量画像作成法は、PET脳賦活試験を中心に活用されてきた。脳賦活試験では課題に対する脳機能の変化が未知ではあるが、同様と考えられ、賦活された領域を全脳中から検出できる統計量画像は解析方法として優れている。一方でSPECT脳血流画像の臨床では、一つの疾患においても病変の局在には多様性があることや、SPECTの定量性や空間分解能がPETに及ばないことから、SPECT画像への統計量画像の応用はPETと比べればまだ遅れている。筆者らは、アルツハイマー型痴呆群と正常対照群のSPECT画像からSPMを用いて血流低下領域を検出し、PETの血流画像や糖代謝画像による解析と同様の結果を得ている⁽⁹⁾。こうした知見に基づけば、ある患者のSPECT画像と正常対照群のSPECT画像を比較し、それを統計量画像とすることによって、読影医による変動の影響を避けられる可能性が考えられる。今回は、臨床的にアルツハイマー病とピック病が疑われる症例の ^{123}I -IMP脳血流SPECT画像を、SPMを用いて正常対照群と比較し、一定の基準で血流低下領域を抽出した。提示した症例は、SPECT画像を参照せずに統計量画像のみによって臨床診断が可能であった症例である。

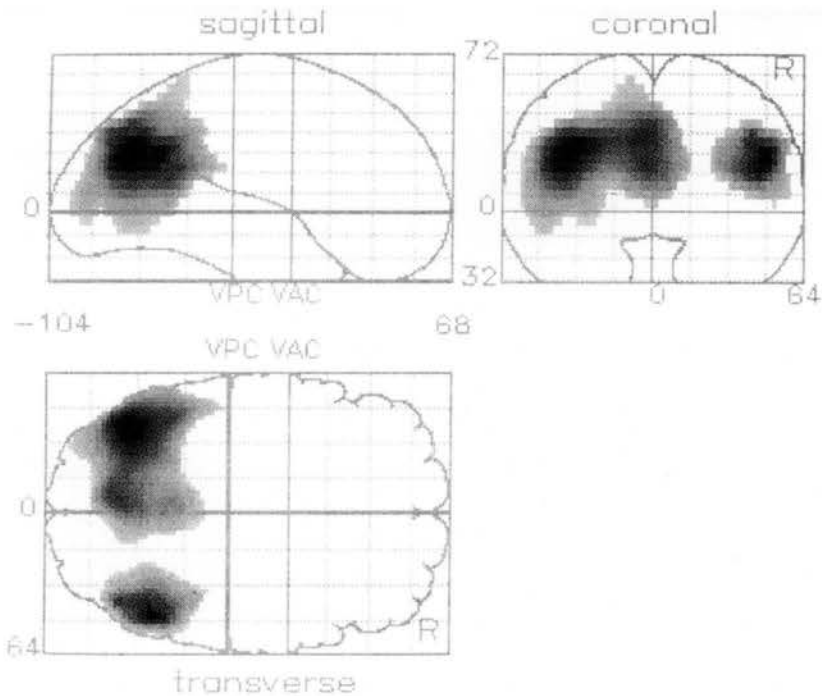


Figure 1 Decreased perfusion area in a patient with suspected Alzheimer's disease is superimposed on the standardized brain of Talairach. This area is demonstrated by computer assisted pixelwise analysis that refers to statistical distribution of normalized pixel value in normal control group.

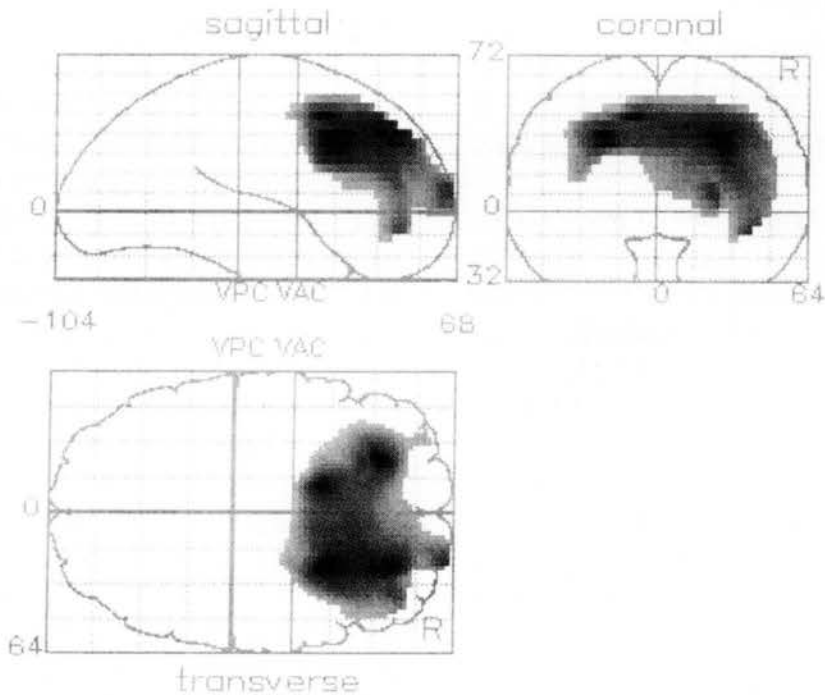


Figure 2 Decreased perfusion area in a patient with suspected Pick's disease is superimposed on the standardized brain of Talairach. This area is demonstrated by computer assisted pixelwise analysis that refers to statistical distribution of normalized pixel value in normal control group.

アルツハイマー病が疑われる症例1では、側頭葉、頭頂葉、帯状回後部に広がる脳血流低下が見られており、これは筆者らの脳血流SPECT画像とSPMを用いた検討によって示された軽度アルツハイマー型痴呆群の血流低下領域とよく一致している⁽⁹⁾。さらにIshiiらは軽度アルツハイマー型痴呆群の¹⁵O水PET画像にSPMを用いてほぼ同様の脳血流低下領域を示している⁽¹⁰⁾。これらの血流低下部位のうち、帯状回後部ではアルツハイマー病で最も早期に糖代謝の低下していることが¹⁸F-FDG PET画像と標準脳座標系を用いた研究によって明らかにされた⁽¹¹⁾。これらの知見より、両側の側頭頭頂連合野と帯状回後部の特徴的な血流低下を統計量画像上で評価可能であった症例1では、アルツハイマー病の診断をすることが可能であった。

また、ピック病が疑われる症例2では前頭葉の血流低下が示され、側頭葉、頭頂葉の血流低下は示されなかった。Kamoらは死後病理診断の確定したピック病の¹⁸F-FDG PET画像を詳細に検討した⁽¹²⁾。彼らはピック病とアルツハイマー病の鑑別が臨床症状からは難しいことを述べた上で、前頭葉の代謝低下がピック病診断の目安となりうることをアルツハイマー病群との比較によって示している。さらに、PET画像による糖代謝低下がピック病に特有の病理変化とよく相関していたことも報告している。今回の症例2においても統計量画像から、後方優位の血流低下を呈するアルツハイマー型痴呆の可能性が低いこと、また側頭葉型ピック病の可能性も高くないことが判断できた。

以上のように、アルツハイマー型痴呆が疑われる症例では後方型の脳血流低下、ピック病が疑われる症例では前方型の脳血流低下を示したが、これらの2例に共通する血流低下領域は標準脳上で示されなかった。このように標準脳座標系を用いた画像解析法は、各症例の血流異常を同一の脳図譜上で相互に比較しやすいという利点も有している。

ある領域の血流低下が正常範囲内であるのか、そうでないのかを判定するのが容易でない場合があるが、今回の手法では読影医に依存しない一定の基準が設けられているため、そのような問題は生じない。しかし今回の手法による解析結果は、常に正常対照群の構成に依存している。例えば、正常群の画素値のバラツキが少ない領域では、視覚的判定によって血流低下の程度が明確でないといえる場合にも、今回の手法では有意低下として検出される可能性も考えら

れる。その逆に、ある程度の血流低下が観察されても有意でないとい判定される場合も考えられる。つまり、この手法は正常群に対する画素値の低下率を評価するものではなく、結果は正常群の各画素における値の標準偏差に依存している点に留意する必要がある。加齢による血流変化を考慮すれば⁽¹³⁾、今後は年齢別の正常対照群を完備していく必要があると思われる。

こうした統計量画像は、異常と判定される部位のみを表示してくれると言う点で、SPECT画像そのものよりも一見理解しやすい。しかしこの画像を作成する過程では、全脳の皮質領域が解析対象にされているが、結果の統計量画像では表示のために設定した閾値以下の情報は当然出力されない。またそのほかの処理過程にも注意すべき事項があげられる。例えば、画像の平滑化はノイズによる影響を軽減するために必須の過程であるが、このため小領域の軽度な血流低下は検出されにくくなる。次の全脳放射能を一定とする規格化では、画素値は全脳に対する相対的な値として扱われることになるため、大脳皮質にびまん性の血流低下がある場合には、それを過小評価する可能性が考えられる。つまり、びまん性血流低下を示す領域では、かなりの部分がこの手法では検出されないという結果があり得る。一方で診断医による読影では、定量検査でなくても皮質のびまん性血流低下を小脳や基底核などを参照部位とした比較によって判定できることが少なくない。よって、統計量画像による結果を参考にする場合には、画像が作成されるこうしたプロセスを念頭に置いておく必要があると考えられる。

以上より、今回の手法が豊富な診断経験を持つ医師の判定を超えるものであると判断するには現時点では早急であると考えられるが、今回の2症例が示すように診断医の経験や主観に依存することなくこの手法が客観的に脳SPECT画像を評価している点は利用価値が大きい。さらにこれは痴呆の血流低下領域だけでなく、発作時、非発作時のてんかん焦点や鬱病による血流の低下など、様々な精神神経疾患における脳血流変化の判定に応用できる可能性があり、こうした疾患を対象としたSPECT画像の視覚的判定法に対して一つの補助的診断法となる可能性が考えられる。また診断支援システムとして読影医の負担軽減や読影の正確さに寄与することも期待できる。今回提示した2症例は、この手法が持つこうした臨床SPECT画像の評価方法としての可能性を示唆している。

参考文献

- (1) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, et al: Plastic transformation of PET images. *J Comput Assist Tomogr* 15: 634-639, 1991
 - (2) Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, et al: Spatial Registration and Normalization of Images. *Human Brain Mapping* 2: 165-189, 1995
 - (3) Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, et al: Assessing the Significance of Focal Activations Using Their Spatial Extent. *Human Brain Mapping* 1: 214-220, 1994
 - (4) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al: Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 2: 189-210, 1995
 - (5) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, et al: Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 690-699, 1991
 - (6) 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: 939-44, 1984
 - (7) Wisniewski HM, Coblenz JM, Terry RD: Pick's disease. A clinical and ultrastructural study. *Arch Neurol* 26: 97-108, 1972
 - (8) Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of human brain. 3-dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging. Translated by Mark Rayport. New York: Thieme Medical Publishers, Inc. (1988).
 - (9) 熊倉嘉貴, 百瀬敏光, 奥 真也, 他: SPMを用いたアルツハイマー型痴呆における脳血流低下領域の検討——重症度別解析について——核医学 35: 843-848, 1998
 - (10) Ishii K, Sasaki M, Yamaji S, et al: Demonstration of decreased posterior cingulate perfusion in mild Alzheimer's disease by means of H215O positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 24: 670-3, 1997
 - (11) Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42: 85-94, 1997
 - (12) Kamo H, McGeer PL, Harrop R, et al: Positron emission tomography and histopathology in Pick's disease. *Neurology* 37: 439-445, 1987
 - (13) Martin AJ, Friston KJ, Colebatch JG, et al: Decreases in regional cerebral blood flow with normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 684-689, 1991
- KEYWORD (5words)
SPECT, dementia, cerebral blood flow, Computer-Assisted, case report

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619