
変性性認知症の 脳機能画像の臨床応用

Clinical application for functional brain imaging of degenerative dementia

石渡明子^{1*} 水村 直² 北村 伸³ 片山泰朗¹

1. はじめに

現在、アルツハイマー病に代表される変性性認知症の診断や薬効の評価、脳血管障害の評価を行う際に、SPECTやPETといった脳機能画像が使用されている。我々はこの脳機能画像の評価方法として、最大値参照法というアルゴリズムを考案し¹⁾、その再現性について検討を行った。脳機能画像の評価方法には定性と定量があり、定量法としてはautoradiographic (ARG)法²⁾がよく知られており、定性法としては、従来の視覚的評価法に対して、現在では3D-SSP (Three-dimensional Stereotactic Surface Projections)やSPM (Statistical Parametric Mapping)といった三次元的統計解析法が汎用されている。3D-SSPのアルゴリズムでは、まず解剖学的標準化を行うことにより極端な脳萎縮がない限り、萎縮の影響を受けにくい情報が提供されるようになった³⁾。さらにピクセル毎に解析比較し、簡単な統計指標であるZ-scoreを用いて示すことによって画像の評価が比較的客観的になり、また診断精度が有意に向上することが示された⁴⁾。またこの3D-SSPを用いれば、ARG法などで得られた定量データに基づいて、ピクセル毎の統計画像を作成することも可能である。

2. 従来法の再現性

脳機能画像では再現性に関し、いくつか考慮しなければならない点がある。inter-subjectの経時

的測定はアルツハイマー病 (AD)の薬効の評価や病期の評価を行う上で有効であることは知られているが、定量法であるARG法であっても5-10%程度のばらつきがあることが知られており⁵⁾、より再現性のある評価法が望まれている。一方、3D-SSPのアルゴリズムの中で、小脳、全脳、視床、橋で正規化し脳集積の標準化をする過程では、参照領域が小さいために生じる集積のばらつきや、病期の進行に伴うびまん性の血流低下によって、得られる統計学的な結果は不安定となることがある。このためintra-subjectの評価において、より進行例のADの場合には同程度の認知症スケールであっても統計画像結果は一定しないことがあり、より再現性のある評価方法が望まれている。そこでこの両者においてより再現性のある評価方法を求めて考案されたのが最大値参照法である。

3. 最大値参照法

3-1. アルゴリズム

最大値参照法のアルゴリズムは、3D-SSPで得られる脳表画像の全座標(約16,000ピクセル)データの上限値を正常血流と仮定し、解剖学的な部位によらない、上限から10%、20%などの座標データの平均値を参照し標準化するものである (Fig 1)。正常組織の血流は症例間で一定の値を示すと予想されるが、正常組織と障害部位の比率が症例毎に異なると考えられる。ADなどの変性疾患

1 日本医科大学 内科 神経・腎臓・膠原病リウマチ部門

2 日本医科大学 放射線科

3 日本医科大学武蔵小杉病院 内科

* Akiko Ishiwata: Assistant professor, Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Nephrology and Rheumatology, Nippon Medical School

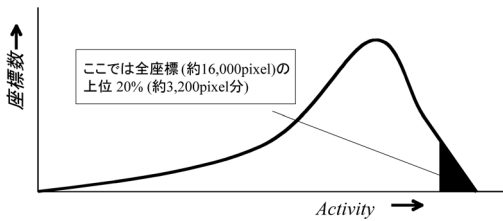


Fig 1 最大値参照法のアルゴリズム

3D-SSPで得られる脳表面像の全座標データ（約16,000ピクセル分のactivity）の上限値を正常血流と仮定する。そして通常の3D-SSPのアルゴリズムにおける解剖学的な部位での標準化ではなく、上限から10%、20%、30%などの座標データの平均値を参照し標準化するアルゴリズムである。つまり3D-SSPの全過程の中で、脳集積の標準化する過程だけを変えるというもの。シェーマはactivityとその座標数を示したものだが、脳表の全座標約16,000ピクセルの、ここでは上位20%分のピクセル、つまり3,200ピクセル分のactivityの平均値を100として標準化した。

のように機能障害部位を含む脳内集積分布では、画一的に解剖学的な部位で正常組織の平均集積を抽出することは困難と考えられる。そこで、最大値を参照とすると、正常血流を基準とすることから、症例毎の個体差を生じにくいのではないかと仮定した。

3-2. inter-subject の再現性

対象はNINCDS-ADRDAでADと診断された症例で、経時的にSPECTを施行した3症例である。それぞれ3回の経時的なSPECT検査を行った（Table 1）。

まず予備試験として、最大値参照法を用いると、参照とする部位自体に再現性があるのかということを検討した。参照部位の座標の各lobeでの“占有率”を示した（Table 2）。対象とする3症例の3回のSPECTで参照部位、すなわち、正常血流と仮定した部位はinter-subjectでほぼ一定しており、小脳や後頭葉など、ADで血流が後期まで保たれていると言われていた部位⁵⁾と一致していた。このように参照部位にも再現性のあることが推察された。

次にこの参照部位に基づいて作られる補正画像の再現性を検討した。従来法の小脳参照と、最大値参照法のそれぞれの補正画像で、ADで後期まで血流が保たれていると言われていた部位（ここでは後頭葉を採用）での補正值の変動係数を求めた（Fig 2, Table 3）。小脳参照では変動係数が6-8%であるのに対し、最大値参照法では上位10%でも20%でも3-4%の変動係数であり、最大値参照

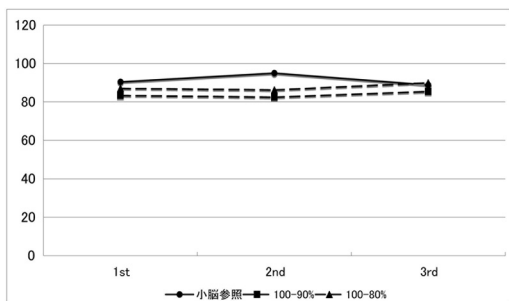
Table 1 inter-subject の再現性の検討—対象のプロフィール

SPECT		1st	2nd	3rd
Case 1	施行日	94.12.12	96.9.30	98.1.22
	年齢	68	70	72
	MMSE	24	19	19
Case 2	施行日	94.10.31	98.1.19	00.1.20
	年齢	64	68	70
	MMSE	22	20	17
Case 3	施行日	95.8.9	96.3.8	98.1.9
	年齢	61	61	63
	MMSE	19	19	16

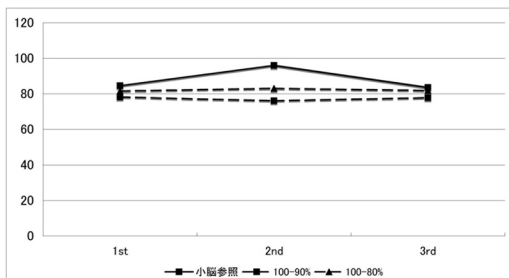
Table 2 参照部位の座標の各lobe レベルでの占有率

		小脳	前頭葉	側頭葉	頭頂葉	後頭葉
Case 1	1st	62.7	9.55	19.0	7.50	25.5
	2nd	58.2	18.9	16.9	8.60	25.6
	3rd	79.2	4.10	19.0	10.9	42.1
Case 2	1st	65.6	17.1	0	3.55	25.2
	2nd	71.7	13.8	0	7.05	29.2
	3rd	75.6	8.45	1.20	4.65	42.1
Case 3	1st	14.5	13.2	9.95	7.50	24.2
	2nd	39.2	16.7	16.3	9.80	24.2
	3rd	42.0	16.1	1.10	3.80	25.2

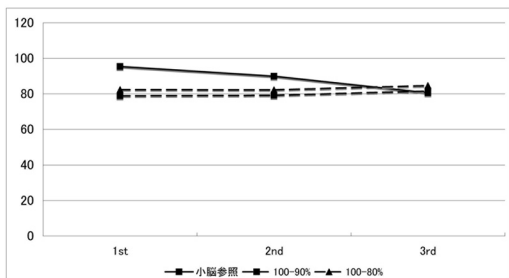
(単位：%)



Case 1



Case 2



Case 3

Fig 2 inter-subject の補正画像の再現性
従来法の小脳参照 (実線、■) と、最大値参照法 (100-90%; 破線、■、100-80%; 破線、▲) のそれぞれ
の補正画像における後頭葉での補正值の変動係数。

Table 3 inter-subject の補正画像の再現性

C.V	mean value		
	Case 1	Case 2	Case 3
小脳参照	0.06	0.06	0.08
100-90%	0.03	0.03	0.04
100-80%	0.03	0.03	0.04

C.V ; coefficient of variation

法の方がinter-subjectでの再現性に優れていた。つまり最大値参照法により、定性的にも客観的な経過観察しうる可能性が示唆された。

3-3. intra-subject の再現性

3D-SSPの従来法の標準化と最大値による標準化とどちらの再現性が高いかを検討した。対象は、AD 18症例をMMSEのスコアにより病期がほぼ同一と考えられる3群に分類した(各群のMMSE score、A群; 23 +/- 1、B群; 16 +/- 1、C群; 10 +/- 1) (Table 4)。方法は、各群の個々の症例で、最大値参照法と従来法の両者で求めたZ-mapをもとにして、異常Z-score (Z > 1.64) を示したピクセル数の、大脳半球に於ける占有率を算出し、さらに各群でこの占有率の変動係数を求めた。結果は全ての群で、最大値参照法が従来法よりも変動係数が低く、最も重症度の高いC群ではCV値が18%と最もばらつきが少ないという結果となった (Table 5)。

つまりいずれの病期においても、最大値参照法は従来法と比較して病変部位の広がりやばらつきが少なく、これはintra-subjectの再現性の高さを示唆するものであった。またC群で、最大値参照法でのCV値が最小値を呈していたことは、アルツハイマー病の病期が進んだ症例では、従来法を用いると参照とする部位の血流の低下の関与が予測され、最大値参照法はより病期の進行した症例での再現性に優れていると考えられた。

4. まとめ

最大値参照法のアルゴリズムを紹介した。これは、3D-SSPの脳表面画像座標データの集積最大値を正常血流と仮定し、解剖学的な部位によらない最大10%、20%などの座標データ値を参照して座

Table 4 intra-subject の再現性の検討—対象のプロフィール

	N	MMSE	Age (mean ± SD)	Male / Female
A 群	6	23 ± 1	68.3 ± 8.14	2 / 4
B 群	6	16 ± 1	67.8 ± 5.64	0 / 6
C 群	6	10 ± 1	71.3 ± 7.97	2 / 4
normal	10		71.4 ± 7.52	5 / 5

Table 5 intra-subject の補正画像の再現性

C.V.	最大値参照法	従来法			
		GLB	CLB	THL	PNS
A 群	0.27	0.38	0.36	0.39	0.35
B 群	0.46	0.63	0.59	0.48	0.96
C 群	0.18	0.22	0.38	0.51	0.34

C.V. ; coefficient of variation

表集積値データを標準化するアルゴリズムである。inter-subjectの経時的再現性が高く、本参照法により定性的にも客観的な経過観察しうる可能性が示唆された。またintra-subjectの再現性の高さも示唆され、より病期の進行した症例においても、統計画像結果の安定性が得られると考えられた。

<参考文献>

- 1) Mizumura S. Recent image analysis of Brain SPECT: Standardization of Diagnostic SPECT imaging using standard brain space. Jpn J Neurosurg 2007;16(10):770-780
- 2) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al. Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. J Nucl Med 1994;35:2019-2030
- 3) 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;36:1238-1248

- 4) Burdette JH, Minoshima S, Vander Borgh T, Tran DD, Kuhl DE. Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. Radiology 1996;198:837-843
- 5) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, Uemura K. Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. J Nucl Med. 1994 Dec;35(12):2019-30.
- 6) Kuhl DE. Imaging local brain function with emission computed tomography. Radiology 1984;150:625-631

この論文は、平成19年7月28日(土)第21回老年期痴呆研究会(中央)で発表された内容です。