

《短 報》

標準脳座標系を用いたアルツハイマー病患者の ^{123}I -IMP SPECT 脳血流画像の解析

——アルツハイマー型痴呆における局所脳血流低下——

熊倉 嘉貴* 百瀬 敏光* 奥 真也* 大嶽 達*

西川 潤一* 佐々木康人*

要旨 Friston らにより開発された SPM95 は、脳 PET 画像を標準脳図譜上へ写像し、その画像を全脳平均カウントにより標準化することができる。さらに解剖学的に対応する座標上のボクセル値を群間で検定し、算出された統計量を標準脳図譜上の座標に出力する。今回、この手法を ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT 定性画像に応用し、アルツハイマー型痴呆群(17例)を正常群(9例)と比較した。その結果、標準脳図譜上に得られた有意な血流低下領域は、両側側頭頭頂部および帯状回後部であった。PET による糖代謝画像などでも同様の結果が示されており、脳血流 SPECT 画像の客観的評価法として SPM95 の有用性が示唆された。

(核医学 35: 29–32, 1998)

I. はじめに

SPM95 (statistical parametric map 95) は、Friston らにより脳 PET 画像解析用に開発されたもので、PET 画像を標準脳図譜上へ写像し、対象ごとに生じる全脳平均カウントのばらつきは標準化したのち、さらに座標によって一定の脳解剖と対応づけられたすべての voxel 毎に、全対象の voxel 値を比較群間で検定し、得られた統計量を標準脳図譜上の座標に出力できる¹⁾。すでに脳血流定量 PET 画像の分野では、 ^{15}O 標識水を用いた賦活試験 (activation study) の際に賦活された領域とその強度が、SPM95 上で座標と統計量により客観的に評価され、その有用性が示されている。これまで

^{123}I -IMP SPECT 脳血流定性画像は視覚的方法だけで部位や分布異常の程度が評価されたり、画像上に置かれた関心領域のカウントを用いて半定量的に解析されてきたが、客観性に欠けることが課題であった。今回アルツハイマー型痴呆における脳血流分布の異常を対象として、正常群と疾患群の SPECT 定性画像を SPM95 を用いて解析することにより、脳 SPECT 画像解析法としての妥当性について検討した。

II. 対象と方法

対象は神経症状がなく、CT あるいは MRI にて頭部に異常所見を認めない健常者 9 例 (男性 4 名、女性 5 名、平均年齢 58.8 ± 10.4 歳、43~78 歳) と臨床的に診断された²⁾ 中等~重症アルツハイマー型痴呆のうち、CT にて 2 名の放射線科医により脳萎縮なし、または軽度の萎縮と判定された 17 例 (男性 7 名、女性 10 名、平均年齢 63.9 ± 8.6 歳、50~77 歳) である。痴呆 17 例のうち 16 例の改訂長谷川式簡易痴呆スケール (HDS-R) の

* 東京大学医学部放射線医学教室

受付：9 年 8 月 20 日

最終稿受付：9 年 12 月 15 日

別刷請求先：東京都文京区本郷 7-3-1 (〒113-8655)

東京大学医学部放射線医学教室

百瀬 敏光

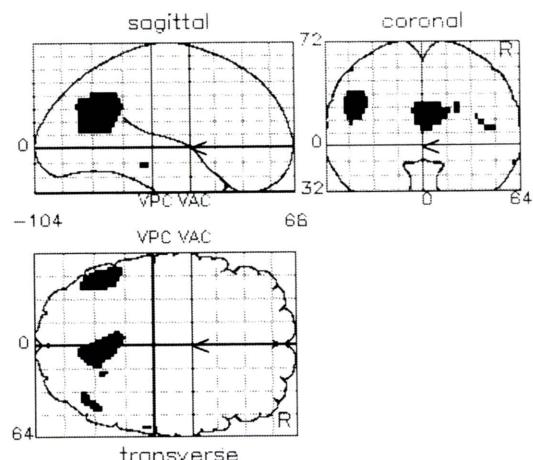


Fig. 1 Comparison of patients of DAT and normal controls using SPM95. There were significant decreases in rCBF at a threshold of $p < 0.001$, in bilateral parieto-temporal and posterior cingulate regions.

点数は平均 11.1 ± 6.1 点であり、残り 1 例は Mini-Mental-Scale (MMS) が 13.5 点であった。

方法は被検者を仰臥位にして、安静、閉眼を保った後、 ^{123}I -IMP 222 MBq を肘静脈より急速静注し、25 分後より SPECT 撮像を開始した。SPECT 装置は 3 検出器回転型ガンマカメラ、GCA9300A/HG (東芝製) を用いた。装着したコリメータは低エネルギー超高分解能型コリメータ (LESHR) である。SPECT データ収集は 128×128 マトリックス、連続回転モードで行った。各検出器は、30 秒につき 120 度の速度で回転させ、合計 30 往復行った。画像処理は Butterworth フィルターによる前処理後、Ramp フィルターによる再構成を行った。吸収補正は行っていない。標準脳図譜上への写像による解剖学的標準化と各座標上の voxel 値の統計学的検討については、Friston らの SPM95 (statistical parametric map 95) を用いた。撮像された SPECT データは UNIX ワークステーション上へ転送され、最大カウントの 40% 以上を示す voxel を脳実質に相当するとして、脳の輪郭を決定した。40% という値は、16 cm 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

Table 1 Location and magnitude of Z-score of the greatest reduction in the rCBF in moderate to severe DAT

Brain regions	Location (x, y, z)	Magnitude (Z-score)
Lt. Angular	-44, -58, 28	3.72
Rt. Angular	44, -58, 12	3.60
Posterior cingulate	2, -58, 20	3.67

Coordinates are in millimeters, relative to the anterior commissure, corresponding to the atlas of Talairach and Tournoux (1988)⁴. x; distance (mm) to right (+) or left (-) of the midsagittal line. y; distance to anterior (+) or posterior (-) to vertical plane through the anterior commissure. z; distance above (+) or below (-) the intercommissure line.

程度になる濃度で満たし、直径または円周を最もよく再現する cut off 値として得た。輪郭を決定された SPECT 画像は SPM95 上で線形変換、非線形変換の組み合わせにより Talairach の標準脳図譜上³ に写像され、各画像の座標は脳解剖学的に標準化された。次に全脳平均血流の個人差による影響を最小限にするため、全対象画像は全脳平均カウントが一定になるように normalization された。(SPM95 では便宜上定数として $50 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ の値を代入し、処理を行った。) 最後に統計処理に必要な一定 (半値幅 20, 20, 16) のスムージングを行った。得られた全対象の画像に対し、座標毎の voxel 値を健常群からアルツハイマー群を subtraction するような形式で比較し、共分散分析 (Ancova) によって検定した。解析結果は各座標毎の統計量 Z 値が集積低下の程度を反映し、標準脳図譜上にはグレースケールで集積低下領域を表示した。Bonferroni 補正をかけていない Uncorrected $p < 0.001$ を満たす領域を抽出し、アルツハイマー型痴呆群において有意な脳血流低下を示す解剖学的部位と、領域毎の最大 Z 値による低下の程度と比較した。

III. 結 果

Fig. 1 に有意な血流低下 ($p < 0.001$) がみられた標準脳図譜上の領域を示す。

Table 1 には各領域の部位名、最大 Z 値、

Talairach の標準脳図譜上の座標を記した。

アルツハイマー型痴呆群では両側頭頂側頭連合野、および帯状回後部の計 3 箇所の有意な局所血流低下領域が検出された。左右の頭頂側頭連合野では左側で集積低下領域が広く、また Z 値による集積低下の程度もわずかに左側優位であった。

IV. 考 察

アルツハイマー型痴呆においてすでに側頭葉、頭頂葉を中心に血流および代謝の低下することは¹⁸F-FDG PET や¹²³I-IMP SPECT を用いて明らかにされてきた^{4,5)}。通常臨床の現場ではアルツハイマー型痴呆における SPECT 脳血流分布の異常は、診断医の経験により、視覚的にのみ行われていることが多く、部位や程度について定性的な画像の評価が一般的である。統計学的有意差の検出には、関心領域(ROI)を設定し、そのカウントの対全脳平均比あるいは対小脳比を用いた半定量法によることが多い。しかし、こうした評価法は個体間の解剖学的特徴の差異や、SPECT 画像上に設定された ROI の位置に起因する解剖学的な不正確さ、さらに ROI 設定された以外の領域は全く解析されていないなどの問題点を含んでいる。PET による脳賦活試験(activation study)の領域では、得られた画像に対して解剖学的標準化を行いやすいこともあり、voxel 每に全領域を比較検定する様々な手法が開発してきた。今回われわれはこれらの手法の一つである SPM95 をアルツハイマー型痴呆患者の¹²³I-IMP 脳血流 SPECT 画像における集積低下部位の検出に応用了した。両側の頭頂側頭連合野、帯状回後部の局所的な rCBF の低下が示されたが⁶、Minoshima らは¹⁸F-FDG PET 画像に同様の手法を適用し、痴呆における脳糖代謝の低下を詳細に検討しており⁶⁾、その結果とも矛盾しない。このように近年、activation study のみでなく疾患例の病変部の検出にも応用され始めている。また、小山らは標準脳図譜上で正常群の^{99m}Tc-HMPAO 脳 SPECT 画像について検討し、疾患評価や activation study の可能性について言及している⁷⁾。今回の検討ではアルツハイマー型痴呆

患者の脳血流 SPECT 画像における分布異常に對して、すべての脳領域について客観的に解析を行った。その結果、これまでの視覚的評価法や ROI 法により述べられてきた頭頂側頭連合野の血流低下、さらに¹⁸F-FDG PET による標準脳上での解析により明らかにされた帯状回後部の代謝低下に対応する血流低下の所見が得られた。帯状回後部は辺縁系の一部であり、記憶との関連が想定されている部位である。縁上回、角回については言語の認知、視空間処理、計算などの知的な機能と深く関わる部位と考えられている。実際のアルツハイマー型痴呆患者でもこれらの知的機能の低下が見られており、今回の結果はそれを裏付けるものである。以上より日常臨床にて広く普及している SPECT 画像を対象にしても、SPM95 を用いて十分に解析可能であると考えられる。PET での脳解剖学的標準化は広く支持されているが、SPECT では散乱線が多く、輪郭の同定が PET より難しい。今回はファントムデータを参照し、脳輪郭を決定したが、Fig. 1 の血流低下部位が皮質に見られることは、その妥当性を支持するものと考えられる。SPM は解剖学的標準化に CT や MRI 画像などを用いていない点が特徴であるが、標準化後の画像とテンプレートの誤差は約 2–3 mm の範囲内であるとされている⁸⁾。また、健常者の脳の形態的な variation を考慮すれば⁹⁾、軽度の脳萎縮は normal variation の範囲内で処理可能であると考えられ、今回の結果もそれを支持していると考えられる。さらに、SPECT の 7–11 mm という半値幅を考慮すれば標準化後の画像に 2–3 mm の位置的な誤差を仮に生じたとしても、解析結果は臨床上有用であると考えられる。脳萎縮の高度な症例では標準化後の画像について、それぞれ解析対象として適切かどうか検討する必要があるものと思われる。

文 献

- 1) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. Human Brain Mapping 2: 189–210, 1995

- 2) McKhann G, Drachmann D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report on the NINCDS-ARDRA Work Group under the auspices of DHHS task force on Alzheimer's disease. *Neurology* **34**: 939-944, 1984
- 3) Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of human brain. 3-dimensional proportional system: *In An Approach to Cerebral Imaging*. Translated by Mark Rayport. Thieme Medical Publishers, Inc., New York, 1988
- 4) Foster NL, Chase TN, Mansi L, Brooks R, Fedio P, Patronas NJ, et al: Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **16**: 649-654, 1984
- 5) 百瀬敏光, 西川潤一, 小坂昇, 渡辺俊明, 大嶽達, 飯尾正宏: N-isopropyl p-[I-123]iodoamphetamine SPECTによるアルツハイマー病患者の脳血流に関する研究. *核医学* **26**: 1177-1192, 1989
- 6) Minoshima S, Frey KA, Koepp 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
- 7) 小山真道, 川島隆太, 伊藤浩, 小野修一, 佐藤和則, 後藤了以, 他: ^{99m}Tc-HMPAO SPECTによる正常平均脳血流像の作成, 解剖学的標準化による評価. *核医学* **32**: 969-977, 1995
- 8) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ: Plastic transformation of PET images. *J Comput Assist Tomogr* **15**: 634-639, 1991
- 9) Steinmetz H, Furst G, Freund HJ: Application and validation of the proportional grid system in MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* **13**: 10-19, 1989

Summary

Analysis of Cerebral Blood Flow SPECT Imaging on Standard Brain Atlas in Patients with Dementia of Alzheimer Type

Yoshitaka KUMAKURA, Toshimitsu MOMOSE, Shinya OKU, Tohru OHTAKE,
Junichi NISHIKAWA and Yasuhito SASAKI

Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Statistical parametric map (SPM) has been developed by Friston et al. to analyze focal changes in rCBF induced by brain activation. This automated and objective approach has the potential of being applied to SPECT image data sets. This study evaluated an automated analysis of brain SPECT imaging in patients with dementia of Alzheimer type (DAT) using SPM95. Seventeen patients with clinically diagnosed moderate to severe DAT and nine normal control subjects were studied. The SPECT device used was a triple-headed rotation gamma camera GCA9300A/HG. All images were transformed into the standard anatomical space of the stereotactic brain atlas of

Talairach and Tournoux, and then smoothed. Statistical analysis was made between DAT and normal control groups. SPM analysis of SPECT images revealed that the parieto-temporal areas and posterior cingulate gyrus of both cerebral hemispheres were significantly decreased in DAT patients compared to normal controls. In conclusion, SPM analysis of SPECT images proved to be useful in the evaluation of abnormal perfusion areas of demented patients.

Key words: Dementia of Alzheimer type, Regional cerebral blood flow, Single photon emission computed tomography, Statistical parametric map.