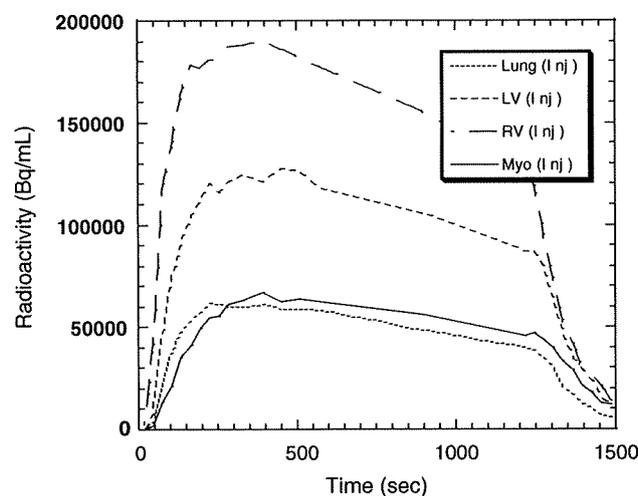


a Continuous infusion



b Continuous inhalation

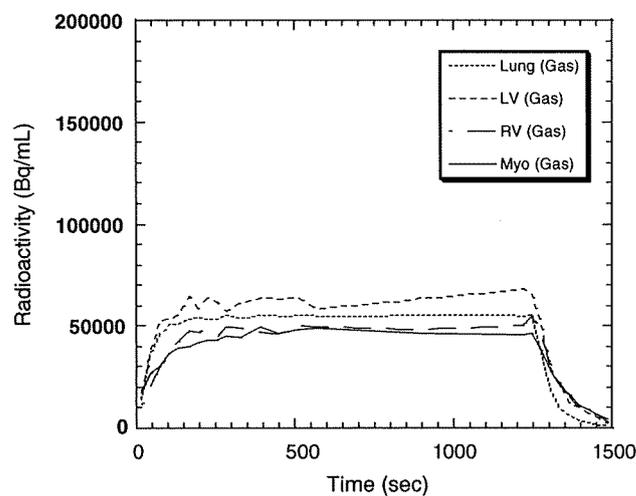


Fig. 4 Time-activity curves from the left ventricle (*LV*), the right ventricle (*RV*), the myocardium (lateral wall, *Myo*) and a lung region with the continuous-infusion method (**a**) and the continuous-inhalation

method (**b**). The supply of radioactivity was started at time 0 s and stopped at 1,200 s. The 16th frame for the steady-state analysis was 600–1,200 s

lower with pig blood (ca. 61 MBq/ml at most) than with the blood of rats and humans (130 MBq/ml), the injection method provided rather obscure images. With the injection and continuous-infusion methods, the radioactivity in the lung was dramatically reduced in comparison to the continuous-inhalation method, since the heart-to-lung ratio with the continuous-infusion method was about 40% higher than with the continuous-inhalation method. This finding suggested that the two methods that inject radioactivity via a vein are more useful for analyzing myocardial oxygen metabolism in pigs than the continuous-inhalation method. However, a distinct difference between radioactivity of the right and left ventricles was observed in the images and time-radioactivity curves after venous administration of $^{15}\text{O-O}_2$, indicating a certain degree of excretion of the radioactivity by the lung. Therefore, the spillover from the pulmonary alveoli to the myocardium could not be omitted in the two methods with venous administration, and Eq. (4)

was used for the OEF analysis, although the radioactivity in the lung was lower than that in the myocardium.

On the other hand, with the continuous-inhalation method, the radioactivity of the lung was in between the radioactivity in the RV and LV. This is curious because O-15 radioactivity was supplied from the inhalation tube and transferred from the lung to blood so that the radioactivity in the lung should have been the highest among the four ROIs. This may have been caused, in part, by inhomogeneous distribution of the radioactivity in the lung due to its structure in comparison with the myocardium and ventricles, and/or by artifacts from the lung to other

Table 2 OEF estimated by the three methods using injectable $^{15}\text{O-O}_2$ or $^{15}\text{O-O}_2$ gas

	OEF		
	Injection	Infusion	Inhalation
Pig. 1	0.70	0.72	
Pig. 2	0.67	0.72	
Pig. 3	0.71	0.74	
Pig. 4	0.76	0.69	0.72
Average	0.71	0.72	0.72
SD	0.036	0.020	

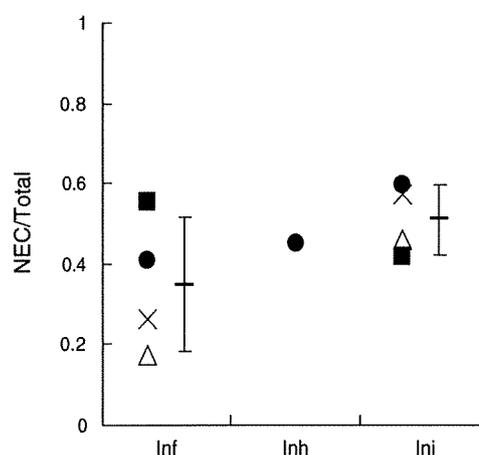


Fig. 5 The ratio of noise equivalent counts (*NEC*) to total counts in the total field of view of the PET scanner obtained with the continuous-infusion method (*Inf*), the continuous-inhalation method (*Inh*) and the injection method (*Inj*)

tissues. In any case, it is notable that the radioactivity in the myocardium was the lowest with the continuous-inhalation method, leading to difficulty in analyzing myocardial oxygen metabolism.

The OEF values in lateral walls were calculated to compare the ability of the three methods to determine myocardial oxygen metabolism by using the blood flow derived from the dual-administration protocol with the injection method and the single-administration protocol with the two continuous methods. There was no difference in the blood flow between the two protocols. Consequently, the three methods provided the same OEF value of about 0.7 and this is a physiological value in normal pigs, as was previously demonstrated [17, 18]. We have demonstrated the potential of the injectable $^{15}\text{O-O}_2$ system for the estimation of physiological cerebral oxygen metabolism in rats and monkeys during early and late ischemia, hypertension, and ischemia plus hypertension [10–12, 19]. Therefore, we believe that the injection and continuous-infusion methods provide a physiological OEF in the myocardium. Nevertheless, we recognize the necessity to evaluate the reliability and usefulness of the injectable $^{15}\text{O-O}_2$ method in myocardial applications. Further studies using pathophysiological animal models are required in the future, such as myocardial ischemia, hypoxia, and heart failure. On the other hand, since MMRO_2 is basically regarded as the product of MBF and OEF, the results indicated that these three methods were equivalent in their ability to quantify MMRO_2 in normal pigs, at least in the lateral wall. Although the images after the subtraction of spillovers from blood and gas showed different contrast between the continuous-infusion and continuous-inhalation methods, the ability of these two methods to measure OEF and MMRO_2 in the lateral walls was equivalent.

We did not evaluate myocardial oxygen metabolism in other heart regions since the radioactivity in the right ventricle could not be removed due to a significant difference of radioactivity between the ventricles with the continuous-infusion method. The injection method might be able to evaluate oxygen metabolism in other regions besides the lateral wall, although this was not evaluated in this study due to the low radioactivity of injectable $^{15}\text{O-O}_2$ as described above. In the injection method, O-15 radioactivity was delivered from the femoral vein to RV, the lung, LV, and finally the myocardium. Thus, when the LV and myocardial activity reach a maximum, the RV activity is expected to be low. The later frames of the dynamic PET images with the injection method might avoid the high RV activity and delineate the myocardium and LV more clearly. With accurate anatomical information by gated PET/CT, the injection method will provide oxygen metabolism in other heart regions. In addition, the injection method has a benefit in that it is noninvasive and shortens the acquisition time in

comparison with the continuous-infusion method. Future studies are needed to determine whether the injectable $^{15}\text{O-O}_2$ system can be used in other heart regions.

With the injection method, the ratio of noise equivalent counts (NEC) to total counts tended to be the higher, probably because of the absence of high radioactivity adjacent to the PET scanner. Nevertheless, the continuous-infusion method did not show this tendency. This may be because tubes for the input to the artificial lung were positioned at the femoral shunt and the output to the drain of O-15 gas was positioned alongside the PET scanner, resulting in an increase of random counts during the study. Also, it is notable that the value with the continuous-inhalation method was not small, which suggests that the inhalation protocol itself did not worsen the results, but rather the high radioactivity in the lung might affect the analysis. In any case, if more care is given to shielding of the radioactivity in tubes and/or for arrangement of instruments in the PET room, a higher value of NEC/total counts will be obtained with the injectable $^{15}\text{O-O}_2$ system.

The declining slope delineated in the time-activity curves with the continuous-infusion method requires some explanation. Since the flow rate of O-15 gas supply to the artificial lung positioned at the femoral shunt was maintained constant during the PET scan, it is possible that a decrease of labeling efficiency of the artificial lung occurred due to the deposition of any components of blood. The blood of rats or humans was negligibly deposited in the artificial lung during circulation at the same rate for at least 30 min in our other experiments, so that this problem may be specific for pigs. It is unclear which component in pig blood was exactly involved in the deposition and three of four pigs did not show a declining slope of the time-activity curve.

In practice, in routine studies on myocardial oxygen metabolism using large animals such as pigs, the continuous-inhalation method with $^{15}\text{O-O}_2$ gas may be easier to perform for the following reasons: (1) the intubation tube used for gas anesthesia prior to the PET scan can also be used for $^{15}\text{O-O}_2$ gas inhalation; (2) catheterization of the femoral artery and vein to create the femoral shunt for the continuous-infusion method may be troublesome; and (3) the injection of $^{15}\text{O-O}_2$ requires an artificial lung, preparation time, and blood taken from the same animal prior to the PET scan. However, the injection of $^{15}\text{O-O}_2$ has a substantial advantage over the continuous-inhalation method in that there is reduced radioactivity in the lung and clearer images of the heart are obtained. Therefore, the method for estimating myocardial oxygen metabolism should be selected depending on the objectives of the study and the surgical procedures. Furthermore, since radioactivity administered into the femoral vein is partially excreted into expired air, the injectable $^{15}\text{O-O}_2$ system might be used for evaluating pulmonary function in the future.

Conclusion

In this study, we tested the feasibility of using an injectable $^{15}\text{O}\text{-O}_2$ system to estimate myocardial oxygen metabolism in pigs. Both the bolus-injection and continuous-infusion methods reduced the radioactivity in the lung and provided similar OEF values in the lateral walls of the heart. These findings indicate that the injectable $^{15}\text{O}\text{-O}_2$ system has the potential to evaluate myocardial oxygen metabolism.

References

- Ohtake T. The review of myocardial positron emission computed tomography and positron imaging by gamma camera. *Kaku Igaku*. 1998;35:179–87.
- Klein LJ, Visser FC, Knaapen P, Peters JH, Teule GJ, Visser CA, et al. Carbon-11 acetate as a tracer of myocardial oxygen consumption. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:651–68.
- Schelbert HR. PET contributions to understanding normal and abnormal cardiac perfusion and metabolism. *Ann Biomed Eng*. 2000;28:922–9.
- Visser FC. Imaging of cardiac metabolism using radiolabelled glucose, fatty acids and acetate. *Coron Artery Dis*. 2001;12(Suppl 1):S12–8.
- Hata T, Nohara R, Fujita M, Hosokawa R, Lee L, Kudo T, et al. Noninvasive assessment of myocardial viability by positron emission tomography with ^{11}C acetate in patients with old myocardial infarction. Usefulness of low-dose dobutamine infusion. *Circulation*. 1996;94:1834–41.
- Yamamoto Y, de Silva R, Rhodes CG, Iida H, Lammertsma AA, Jones T, et al. Noninvasive quantification of regional myocardial metabolic rate of oxygen by $^{15}\text{O}_2$ inhalation and positron emission tomography. Experimental validation. *Circulation*. 1996;94:808–16.
- Iida H, Rhodes CG, Araujo LI, Yamamoto Y, de Silva R, Maseri A, et al. Noninvasive quantification of regional myocardial metabolic rate for oxygen by use of $^{15}\text{O}_2$ inhalation and positron emission tomography. Theory, error analysis, and application in humans. *Circulation*. 1996;94:792–807.
- Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Oka H, Sago M, Hayashi T, et al. Evaluation of a commercial PET tomograph-based system for the quantitative assessment of rCBF, rOEF and rCMRO₂ by using sequential administration of ^{15}O -labeled compounds. *Ann Nucl Med*. 2002;16:317–27.
- Mintun MA, Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P. Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med*. 1984;25:177–87.
- Magata Y, Temma T, Iida H, Ogawa M, Mukai T, Iida Y, et al. Development of injectable O-15 oxygen and estimation of rat OEF. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23:671–6.
- Temma T, Magata Y, Kuge Y, Shimonaka S, Sano K, Katada Y, et al. Estimation of oxygen metabolism in a rat model of permanent ischemia using positron emission tomography with injectable $^{15}\text{O}\text{-O}_2$. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26:1577–83.
- Temma T, Kuge Y, Sano K, Kamihashi J, Obokata N, Kawashima H, et al. PET O-15 cerebral blood flow and metabolism after acute stroke in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res*. 2008;1212:18–24.
- Watabe H, Jino H, Kawachi N, Teramoto N, Hayashi T, Ohta Y, et al. Parametric imaging of myocardial blood flow with ^{15}O -water and PET using the basis function method. *J Nucl Med*. 2005;46:1219–24.
- Iida H, Rhodes CG, de Silva R, Yamamoto Y, Araujo LI, Maseri A, et al. Myocardial tissue fraction—correction for partial volume effects and measure of tissue viability. *J Nucl Med*. 1991;32:2169–75.
- Wienhard K, Dahlbom M, Eriksson L, Michel C, Bruckbauer T, Pietrzyk U, et al. The ECAT EXACT HR: performance of a new high resolution positron scanner. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18:110–8.
- Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, Watabe H, Kawachi N, Ohta Y, et al. Rapid quantitative measurement of CMRO₂ and CBF by dual administration of ^{15}O -labeled oxygen and water during a single PET scan—a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25:1209–24.
- Alders DJ, Groeneveld AB, de Kanter FJ, van Beek JH. Myocardial O₂ consumption in porcine left ventricle is heterogeneously distributed in parallel to heterogeneous O₂ delivery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H1353–61.
- Van Woerkens EC, Trouwborst A, Duncker DJ, Koning MM, Boomsma F, Verdouw PD. Catecholamines and regional hemodynamics during isovolemic hemodilution in anesthetized pigs. *J Appl Physiol*. 1992;72:760–9.
- Temma T, Magata Y, Iida H, Hayashi T, Ogawa M, Mukai T, et al. Development of injectable O-15 oxygen and its application for estimation of OEF. *International Congress Series, Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI Proceedings of the International Workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI*. 2004;1265:262–65.

2. 特別講演

神経変性疾患の画像診断ならびに 画像統計解析

松田 博史*

はじめに

最近、神経疾患の臨床において、画像をいかに効率よく利用できるかということの研究している。個々の患者に、どの画像をどのように使うかということについて認知症を中心に述べる。

VSRAD plus を用いた画像診断

まず、VSRAD plus を用いた認知症の画像診断について述べる。

VSRAD とは、早期のアルツハイマー病(AD) 診断支援システムで、Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease の略である¹⁾。現在、約 1,000 の施設で用いられ、一部改良したものが最近リリースされた。

VSRAD plus の新機能は、個々のデータが統計学的にどの程度異常があるかを示す Zスコアマップを脳表上に示し、脳の縮み方をわかりやすくした点である。また、Zスコアマップを今までは標準脳上でみせていたが、被検者の脳上でも表示できるようになり、視覚的にとらえやすくなった。

また、重症の変性疾患の場合、顎を下げるのが難しく、顎が上がった状態では形態変換がうまくいかなかったが、脳のトリミング機能を自動で行える機能が追加されたため、形態変換

が容易になり、失敗が少なくなった。

実際に出てくる画像(図1)を示す。VSRAD plus では、被検者の脳の萎縮している箇所の色がついて表示される。

3次元の脳MRIを1mm前後の薄いスライスで撮り、灰白質、白質、脳脊髄液にコンピュータで自動分別する。灰白質の画像を使い、PETやSPECTのような画像に変換し、萎縮の診断を行うが、VSRAD plus ではさらに中間処理画像を確実に参照できるようになり、失敗の有無を確認することができる。

このような有用性のあるVSRAD plus をぜひ、AD型認知症以外の認知症診断にも使っていただきたい。

認知症の画像所見

AD型認知症の初期段階では、帯状回後部～楔前部、頭頂葉皮質の血流や代謝が低下する²⁾。疾患が進行するにつれ、側頭葉内側部、側頭葉連合野皮質、前頭葉に低下が及ぶ。早期発症例では、帯状回後部～楔前部および側頭頭頂葉皮質の萎縮が目立つ。

レビー小体型認知症(DLB)もAD型認知症によく似ているが、後頭葉皮質の血流低下がみられることが特徴的である。ただし、日常臨床では、後頭葉皮質の血流が低下せずMIBGでは心筋が全く映らないというDLB症例も経験する。DLBでは内側側頭部の萎縮が乏しく、中脳での萎縮がみられる例もある。内側側頭部の

*まつだ ひろし：埼玉医科大学国際医療センター核医学科教授

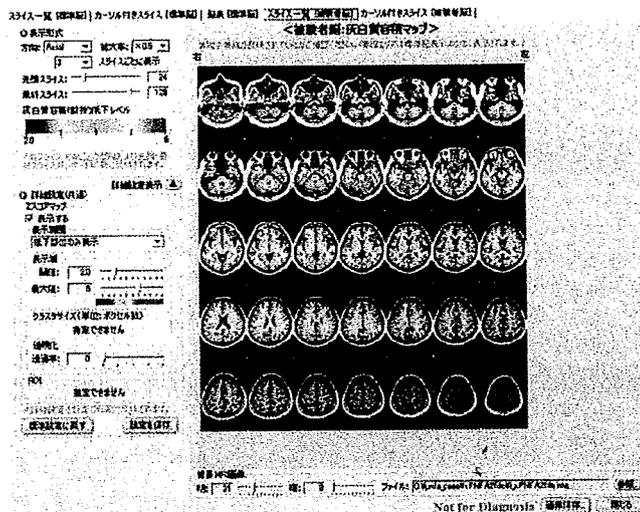


図1 VSRAD plus

萎縮が乏しく、MIBGでは心筋が映らず、後頭葉皮質の血流低下がみられる場合は、DLBの典型的な画像所見である。

前頭側頭型認知症(FTD)では、前頭葉の萎縮と血流低下がマッチしている。

血管性認知症は血流も同じような所見を呈するのでMRIで診断できる。

進行性核上性麻痺は前頭葉・線条体での血流低下と中脳被蓋の萎縮がみられる。

糖代謝はシナプスで最も多く消費されるので、シナプス活動を反映し、感度が高いFDG-PETは脳機能を鋭敏に反映する点で認知症の診断に優れている³⁾。空間解像力もSPECTに比べ非常に高い。また、血流量は深呼吸でも変化するが、糖代謝は生理的変動が小さいので、安定した画像が得られる。

健常高齢者では帯状回後部や楔前部の糖代謝が安静覚醒時で高いが、初期のAD型認知症患者では糖代謝が同部で低下する。さらに認知症の晩期では、側頭頭頂葉皮質の糖代謝がかなり低下している様子がわかる。

核医学会としてはFDG-PETをAD型認知症の診断に勧めていきたいが、保険適応ではなく、装置が高価であるため普及していないこともあり施行し難い。また、少量ではあるが放射線被

曝もある。

MRIを目で見てもよくわからず、判定が難しい脳萎縮が、統計解析手法を使うと、萎縮の程度が数字で出て、さらに色がつくのでわかりやすい。ただVSRADのZスコア値は診断基準ではなく、あくまでも目安である。しかし、縦断的な検討には大いに役に立つ。

特に若年発症のAD型認知症の場合には、内側側頭部より帯状回後部や楔前部、頭頂葉皮質の萎縮が強い場合が多いといわれており、こういう症例を見逃さないという意味でも脳表のZスコアが表示されるVSRAD plusは有効である。

軽度認知機能障害の段階でAD型認知症の診断を必要とする場合には、SPECT、PETとMRIを組み合わせて診断することが必要と考える。例えば、若年発症例ではSPECTでの診断率が高いが、高齢発症例ではMRIでの診断率が高い。つまり、両者を組み合わせた診断が非常に有用だと考えられる。

大うつ病症例とAD型認知症との鑑別では、左前頭葉頭外側皮質や前帯状回付近の血流低下が目立つ場合がうつ病をより考えさせる。

脳血流パターンによる認知症の鑑別において、AD型認知症の初期では、帯状回後部～楔前部、

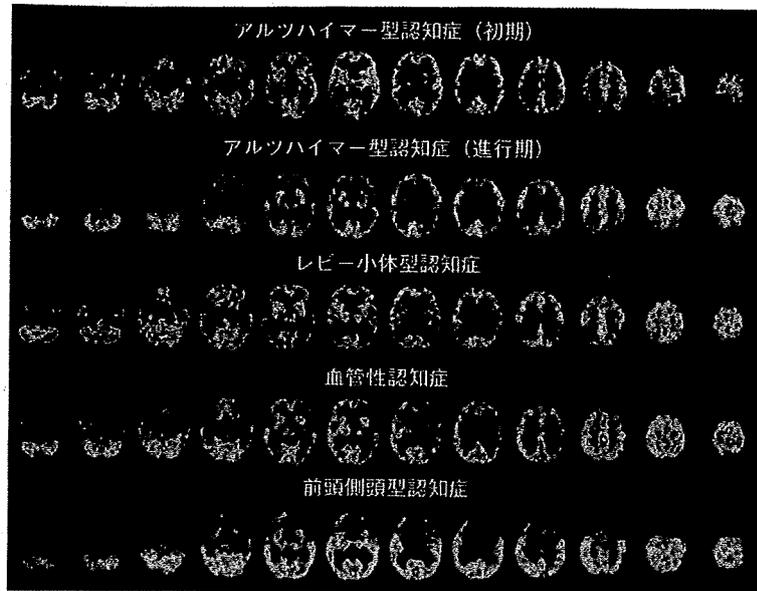


図2 血流パターンによる認知症の鑑別

頭頂葉皮質が低下し、進行期では、前頭葉にまで低下が及ぶ。DLBでは、後頭葉が低下し、血管性認知症では、左右差がみられ、前頭側頭型認知症では、前頭葉が低下している(図2)。

DLB患者の脳をPETでみると、後頭葉の視覚領野の低下、帯状回後部の低下がよくわかる。またDLBはパーキンソン病(PD)に関連するため、基底核が高いということも診断のポイントである。

クロイツフェルトヤコブ病(CJD)では、拡散強調画像でリボン状の高信号が大脳皮質にみられ、血流や代謝が低下する。T2強調画像やFLAIRでは診断困難であり、拡散強調画像の有用性が強調されている。

図3に示すCJD症例は、進行が非常にゆっくりだったため、当初、AD型認知症だと判断していたが、MRI画像をVSRADで解析してみると、高齢の割には内側側頭部の萎縮が少なく大脳皮質の萎縮がみられ、この段階で鑑別がある程度可能だったかもしれない。

前頭側頭型認知症では、前頭葉の血流低下がSPECTでもはっきりわかり、MRIでも、萎縮がはっきりわかる。

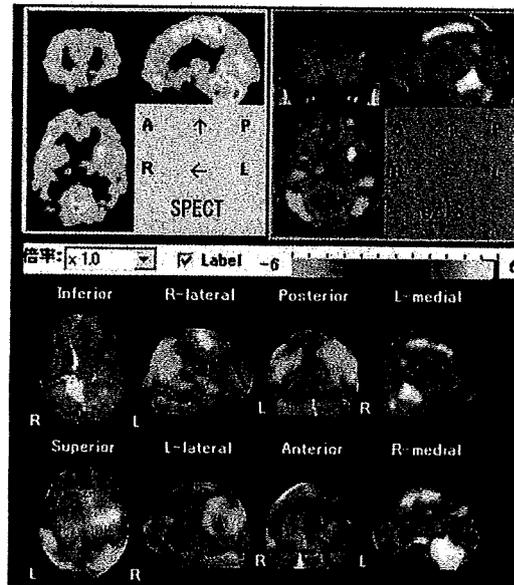


図3 クロイツフェルトヤコブ病

進行性非流暢性失語とは失語が緩徐に進行する疾患で左のシルビウス裂を中心に血流が低下している(図4)。この症例のMRI画像では視覚的に判断が難しいが、VSRAD plusでは、ブ

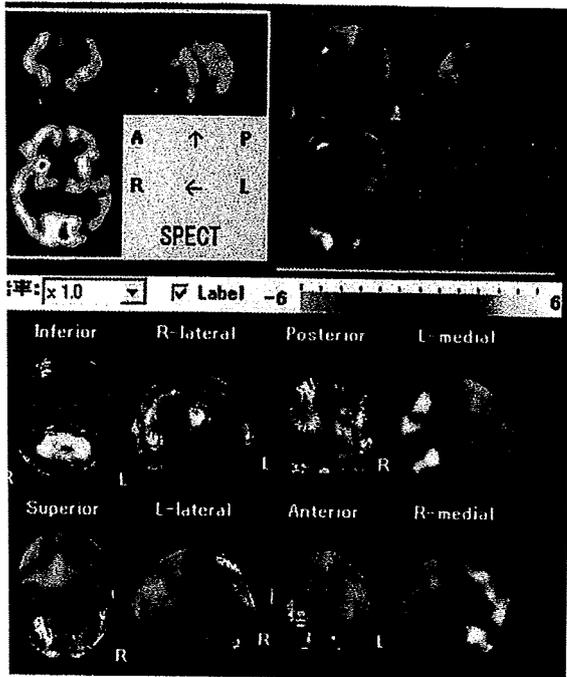


図4 進行性非流暢性失語

一カ領域に局所的な萎縮があり、このような変性疾患の鑑別に役立つものと期待してい

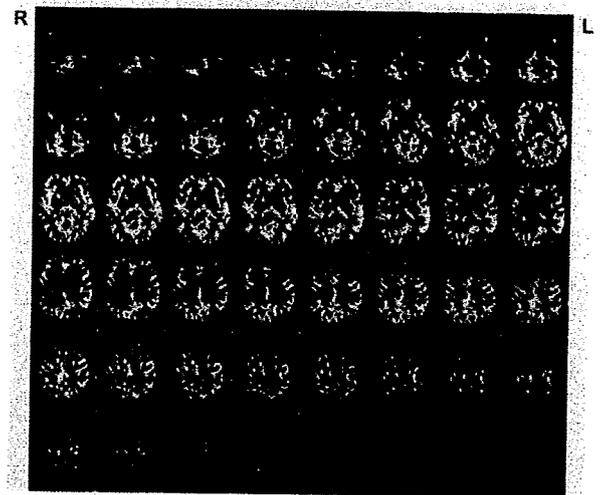
ましいビタミンB₁₂欠乏性認知症では、帯状後部に血流低下がみられた。

今後の脳神経画像

今後の脳神経核医学を考える場合、われわれ期待していることは、PETをもっと利用し、FDGの変性疾患への保険である。

IRIは日々発展しており、今後高磁場MRIを用いたArterial Spin Labeling(ASL)による脳血流測定が普及する可能性がある。

ASLは非造影パーフュージョンで、撮像画像に流れ込む動脈血に含まれる水素原子にあらためてラジオ波で標識することによって信号変換読み取る方法である。3T-MRIは信号対雑音が非常に高く、血液のT1も延長するため適する。また、全脳をカバーするシーンスも登場し、脳血流値も得られるため、認知症に対しての有用性が報告されている⁴⁾。



解剖学的標準化

図5 Pulsed ASL (Siemens Trio 3T) (ご協力 鈴木脳神経外科クリニック 鈴木千尋 先生)

原理としては撮像領域にあらかじめラジオ波の90度パルスをかけて信号を無にした上で、頸部に反転パルスをかけてラベルされた血液が撮像領域まで流れ込み、それによる信号値の低下を読み取る。信号値が低下すれば低下するほど血流が多いということになる。自分の血液をトレーサとして使うため安全・安価であり、撮像時間も4分で簡単に終了する。信号値の差が血流となり解剖学的標準化を行うと、図5の画像が得られる。

では、実際に認知症に用いるとどうなるのだろうか。

ASLのデータベースを健常高齢者31名のデータで作成した。VSRADに用いるSPM2を使い解剖学的標準化を行ったところ、帯状回後部、後頭葉の血流が高いことがわかった。

DLB患者の画像をみると、左の側頭頭頂葉皮質と前頭葉に血流低下がある。また、小脳の歯状核や中心溝周囲は血流が高いことがわかる(図6)。中心溝周囲の血流が保たれ、左の側頭頭頂葉が低下しAD様を呈している。後頭葉の血流低下はみられていないが、基底核、視床、小脳歯状核などの血流が保たれている。このASL画像の画像統計解析手法が認知症の鑑別に有用ではないかということである。

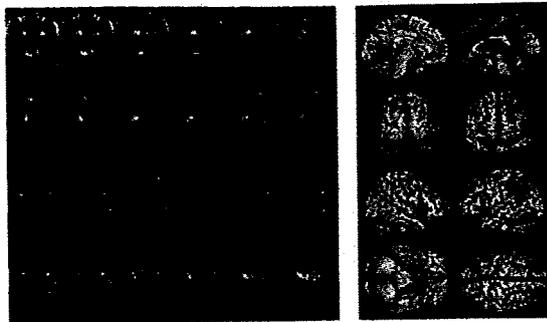


図6 79F レビー小体型認知症

ASLは脳血流値が得られるが、信頼性は確立していないため今後、SPECTなどとの比較検討が必要である。

一方、核医学の立場からは、脳血流と脳萎縮を同時に表示し、SPECT画像またはPET画像のみから萎縮を評価できないかと考えている。つまりSPECT画像(またはPET画像)をテンプレートに正確に合わせ込む高次元ワーピング手法を用いると、変形量の画像ができる。この変形量の画像データベースをつくり、このデータベースと比較することによって、萎縮の様子がわかるという概念である。SPECTの方が3T-MRIより普及しているので、この手法を完成させ、3T-MRIに対抗したいと考えている。

現在よく使われている複合画像診断装置はPET/CTで、これは癌によく用いられている。また、SPECT/CTも普及しつつある。さらに、PET/MRIが現在、大変注目されている⁵⁾。高磁場にPET装置を入れる点が懸念されるが、新しく開発されたアバランシェ・フォトダイオー

ドの検出器でPET画像が高磁場の中でも歪むことなく表示される。3T-MRIの中にヘッドコイルがあり、この周りにPETのガントリーがあるため、光ファイバーを全く使わずに、MRIとPETを全く同時に収集し、表示するのである。

今まではMRI、PET、SPECTなどいろいろな画像を使ってMultimodality Imagingを行っていたが、今後は1つのシステムに複数の画像診断装置が入るようになっていくと思われる。またMRIまたはSPECTやPETの画像から、萎縮や血流をはじめとする様々な情報を同時に得られるようになれば、検査に要する時間も医療費も大きく節約できるのではないかと考えている。

文 献

- 1) Hirata Y et al: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 382: 269-274, 2005.
- 2) Matsuda H et al: Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 731-736, 2007.
- 3) Jagust WJ et al: For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology* 73: 1193-1199, 2009.
- 4) Yoshiura T et al: Arterial spin labelling at 3-T MR imaging for detection of individuals with Alzheimer's disease. *Eur Radiol* Jul 9, 2009. [Epub ahead of print]
- 5) Pichler BJ et al: Positron emission tomography/magnetic resonance imaging: the next generation of multimodality imaging? *Semin Nucl Med* 38: 199-208, 2008.

6. 脳画像検査の方法

3) 脳の統計画像*

● 松田博史**

Key Words : MRI, SPECT, VSRAD, eZIS, 3D-SSP

キーセンテンス

- ・本邦における認知症の画像診断においては、主にMRIと脳血流SPECTが用いられている。
- ・画像の視覚評価を補うものとして、個々の認知症患者の画像を健常者の画像データベースと統計学的に解析する手法が広く用いられている。
- ・この統計学的解析には、個々の画像を標準脳の形態へと変換する必要がある。
- ・このようにして得られる統計画像は、認知症の早期診断、鑑別診断、および縦断的評価にきわめて有用である。
- ・MRIと脳血流SPECTの両方の統計解析結果を合わせて判断することにより、診断精度の向上を踏むことができる。

はじめに

Alzheimer病(AD)を主体とする認知症の画像診断としては、神経細胞死のみならずシナプス機能低下を鋭敏に検出するといわれる¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)を用いたpositron emission tomography (PET)検査が有用であり、欧米で広く用いられている。最近では認知症が現れる前に、ADの前駆期と考えられる健忘型の軽度認知障害の段階で早期診断をくだすことが重要となっ

てきており、生物学的マーカーとしての神経画像の役割が増している。一方本邦では、FDGの供給システムが医薬品メーカーより整備されたものの、FDG-PETのADへの保険取扱ははまだ目途がたっておらず、脳血流SPECTとMRIを用いて診断しているのが現状である。

MRIにより観察される萎縮はADにおける神経原線維変化と密接な関連があることが示されている¹。ADは軽度認知障害の段階においてすでに40%の神経細胞数の減少を内側側頭部の嗅内野皮質で示すといわれている²。このことは、嗅内野皮質がアミロイド蓄積、神経原線維変化、神経細胞死というアミロイドカスケードの最終段階にまで達していることを示唆する。この病理学的変化をふまえると、MRIにより嗅内野皮質を中心として細胞脱落を反映する容積変化を鋭敏に測定することができれば、高価なFDG-PETを用いなくてもADの早期診断が可能である。

脳血流SPECTはFDG-PETに比べ、空間分解能および定量性に劣るという欠点を有する。その空間分解能は8 mm前後であり、この20年間、ほとんど改善していない。しかし、脳血流SPECTは種々の神経疾患に保険が適用可能であり、PET装置と比較すると普及度が高いことから、日常臨床に広く用いられている。

認知症において、MRIによる脳萎縮および脳血流SPECTによる脳機能低下を評価する際に、画

* 6. Methods of neuroimaging. 3) Statistical analysis of neuroimaging.

** Hiroshi MATSUDA, M.D.: 埼玉医科大学国際医療センター核医学科(〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1) ; Department of Nuclear Medicine, Saitama Medical University International Medical Center, Hidaka, Saitama 350-1298, Japan.

像の視覚評価に加え、現在、本邦で広く用いられている手法が画像統計解析である。本稿では、この画像統計解析の原理を中心に述べる。

MRIの統計解析

MRIによる容積測定は、全脳を高速に1 mm前後のスライス厚で三次元収集する撮像法の発達により盛んに行われるようになった。その画像からの容積測定法としては、従来は手動による関心領域の設定が主体であった。しかし、関心領域の設定は、設定者の技量や経験に依存し、恣意性も混入しやすいこと、さらに、設定に長時間を要するために一般臨床への普及は困難であった。一方、MRI画像の信号強度の不均一性を補正した上で、脳全体から灰白質、白質、脳脊髄液成分を自動的に分割することがStatistical Parametric Mapping (SPM)を用いてできるようになった。SPMはロンドン大学のFristonやAshburnerらにより開発され、www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/からダウンロードできるmatlab上で動くフリーソフトウェアである。SPMでは、画像分割機能のほか、線形変換でX, Y, Z方向での大きさの補正を、次に非線形変換で曲面的に、より詳細な解剖学的補正を行い、個々の症例の脳の画像をTalairach and Tournouxの標準脳図譜上に一致させる機能を有する。この機能を用いて、分割された灰白質画像の解剖学的標準化を行う。その後、平滑化操作により脳機能局在の個人差をより少なくするとともに、信号対雑音比を向上させ、さらに画像の計数率分布を正規分布に近づける。このように、灰白質濃度をPETやSPECTと同様の画像とし、仮説に基づくことなく全脳領域の画像のボクセル単位での灰白質濃度の統計検定を行うvoxel-based morphometry (VBM)³⁾が盛んに用いられている。現時点では、灰白質濃度のみならず、灰白質容積そのものも比較できる最適化手法 (optimized VBM) が研究によく用いられている。

一方われわれは、標準的なVBM手法により、嗅内野皮質を中心とする内側側頭部の萎縮度を反映する灰白質濃度を正常画像データベースと統計学的に比較してZスコアで示す一連のソフトウェアを開発し、Voxel-based Specific Regional analy-

sis system for Alzheimer's Disease (VSRAD[®])と名づけた。標準脳上での各ボクセルにおけるZスコアは、(正常群ボクセル値平均-症例ボクセル値)/(正常群ボクセル値標準偏差)の式で表される。すなわち、あるボクセルのZスコアが2ということは、正常平均に比べて2標準偏差分低下していることを示す。このソフトウェアでは、分割化の精度が高いSPMの2002年度版 (SPM2)を用いている。VSRADでは、もっとも高頻度に萎縮がみられる海馬傍回を中心とする内側側頭部の関心領域におけるZスコアから、内側側頭部の萎縮の程度、内側側頭部の有意な萎縮範囲の割合、全脳の萎縮に対する内側側頭部の特異的萎縮比を算出する。VSRADはバージョンアップを繰り返し、Zスコアマップを標準脳のMRI上ばかりではなく、レンダリングされた脳表上に表示したり、形態逆変換機能により被検者脳上に表示することも可能となったVSRAD plusが用いられるようになってきている。VSRADには、あらかじめ54~86歳までの80例の健常高齢者のデータベースが用意されている。高齢者のデータベースに関しては、Mini-Mental State Examination, Wechsler Memory Scale, Wechsler Adult Intelligence Scaleといった神経心理学的検査で正常域であり、MRIでも明らかな梗塞はみられず、糖尿病などの脳血管障害の危険因子を有さないという基準で健常ボランティアから集められている。

VBMの最大の利点は、全脳領域における統計学上有意な萎縮部位をコンピュータにより自動的に検出できることである。さらに、縦断的な萎縮の評価にもきわめて有用である(図1)。ただし、大きな脳梗塞や白質でのびまん性の虚血性変化が強い場合には灰白質分離精度が劣化し、正確な解析が不能となることに留意しなければならない。また、MRI装置の磁場の不均一性が得られる画像の信号強度の不均一性につながり、正確に灰白質濃度を評価できないことがある。VSRADでは信号値不均一性補正を行った上で解析を行っているが、最近の多チャンネルフェイズドアレイ受信コイルにより得られる画像に対しては補正が不十分となりやすく、新たな補正法の導入も検討していかなければならない。また、脳萎縮が強い場合には解剖学的標準化が不

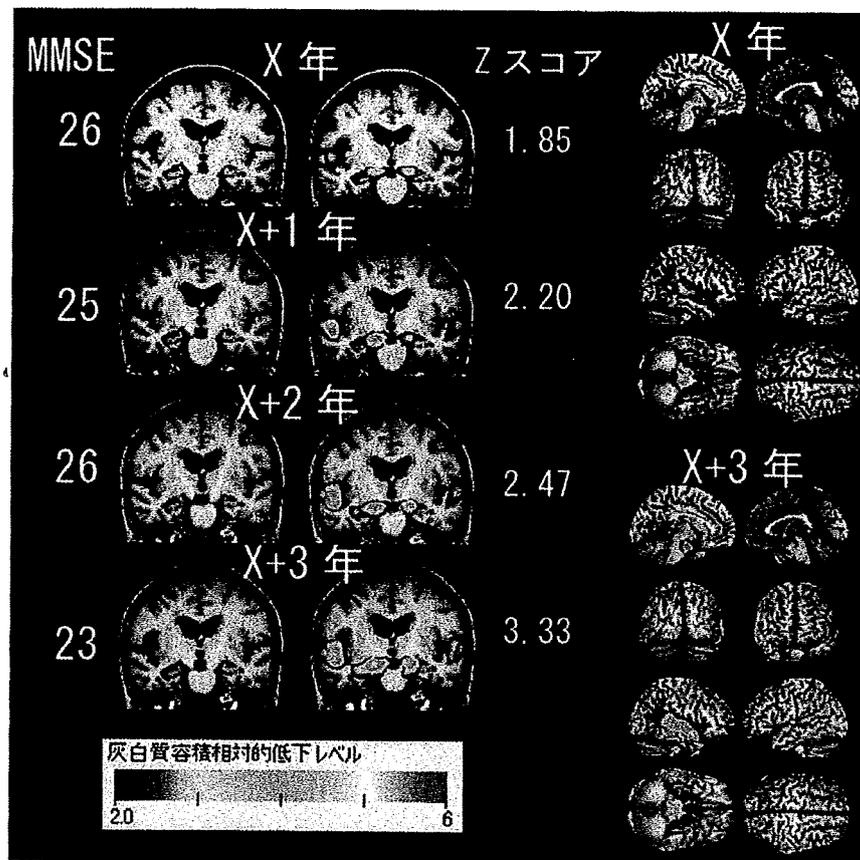


図1 Alzheimer病の軽度認知障害の段階からのMRIの縦断的な統計解析

75歳女性の軽度認知障害の段階から3年後までのVSRAD plusによるvoxel-based morphometry. 冠状断でのMRIの視覚的評価でも内側側頭部の萎縮の進行は観察しうるが、統計解析によりカラーマップで示されるZスコアを用いて萎縮の進行を客観的かつ定量的に評価することができる。さらに脳表面像表示により、大脳皮質全体の萎縮パターンを経年的に評価することが可能となる。

十分のため萎縮部位の位置情報が不正確になるおそれがあることも指摘されている。VBMを開発したAshburnerは、最近、VBMの解剖学的標準化精度を飛躍的に向上させることにより画像統計解析能力を高めることを可能としたDARTEL法⁵⁾をSPMの2008年度(SPM8)で発表しており、日常臨床への応用が進められようとしている。さらに最近では、MRIによる脳容積の測定に加え、同じく三次元の脳画像から脳皮質の厚さ、脳室拡大の進行度、さらには萎縮による変形の程度を定量的にコンピュータを用いて測定するdeformation-based morphometryやtensor-based morphometryと呼ばれる方法が開発され、脳萎縮を多方面から解析できるようになってきている。

脳血流SPECTの統計解析

脳血流SPECTにおいてもSPMを用いて解剖学的標準化を行い、正常SPECT画像データベースとZスコアを用いて統計学的に比較する手法が広く用いられている。われわれが開発したeasy Z-score imaging system(eZIS)⁶⁾はSPMを用いたものであり、脳三次元ファントムの画像を各SPECT装置で得ることにより装置間の画像の違いを補正するプログラムを有している。この補正プログラムでは、得られたファントム画像を標準脳へと形態変換を行い、さらに平滑化した画像間の除算により補正マップを作製する。このことにより正常画像データベースを施設間で共有することが可能となっている。eZISのもう

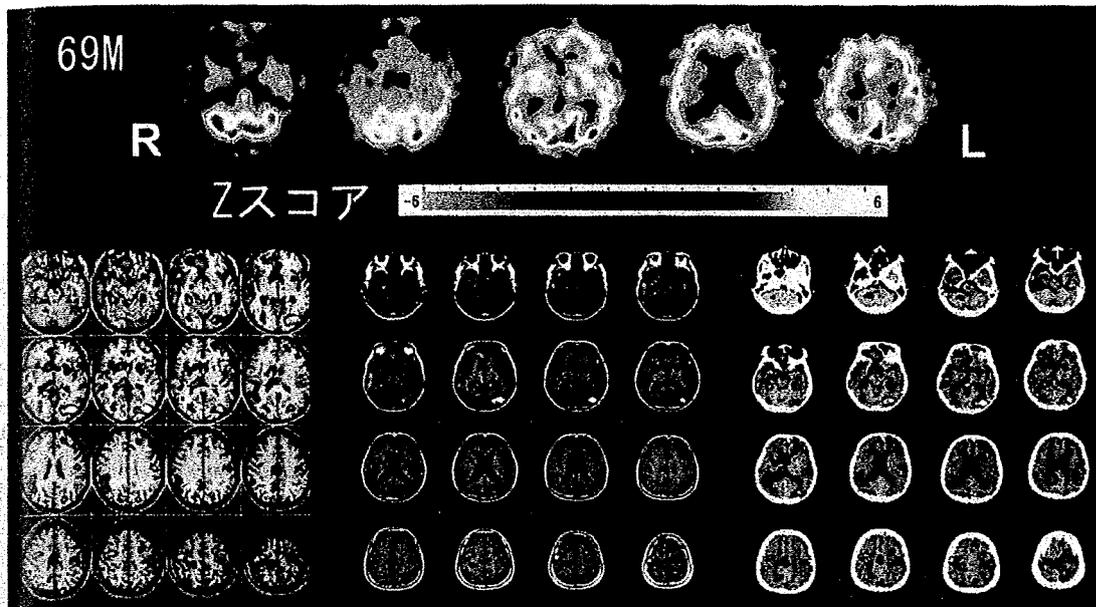


図2 Alzheimer病の脳血流SPECTの統計解析の被検者脳画像への表示

69歳男性の中等症Alzheimer病の脳血流SPECTのeZISによる画像統計解析結果の標準脳(左), および被検者脳CT(右)およびMRI(中)への重畳. SPECTと同時期に撮像されたCTやMRIをSPECTと同時にeZISに読み込むことにより表示が可能となる. Zスコアのカラーマップは寒色系が相対的な血流低下, 暖色系が相対的な血流増加を示す.

一つの特徴は, SPMを基本としていることからSPMでの解析結果を関心領域として組み入れることができることである. ある疾患に特異的な血流異常領域を多数の患者群と健常者群の脳血流SPECTのグループ解析から決定しておく. それをeZISに関心領域として組み込み, その領域内のZスコアを自動的に求めることにより疾患診断を行うことができる. たとえば, eZISには健常高齢者とAD初期の患者の脳血流SPECTのグループ解析により得られた帯状回後部~楔前部および頭頂葉皮質における血流低下領域がADの疾患特異領域として組み入れられている. さらに, この疾患特異領域および全脳におけるZスコアを自動的に算出することにより疾患特異領域の血流低下の程度, 疾患特異領域の有意な血流低下範囲の割合, および全脳の血流低下に対する疾患特異領域の血流低下の特異的な血流低下比を表すことができる⁷⁾. eZISには, ^{99m}Tc-ethylcysteinate dimer (^{99m}Tc-ECD) および ¹²³I-isopropyl-iodoamphetamine (¹²³I-IMP) を用いた健常者の脳血流SPECTのデータベースが付属している. eZISの解析結果は, VSRAD plusのように標準脳MRI上のみから被検者のCTやMRI上にも表示可

能となりつつあり, 形態と機能の比較が容易になりつつある(図2). さらには, eZISの解析結果とVSRADの解析結果を同時に表示するソフトウェアも登場している(図3).

SPM以外の画像統計解析手法としては, Minoshimaらが開発したthree-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP)がある⁸⁾. 3D-SSPはNeurostatと呼ばれる脳画像解析ソフトウェアの一部である. 3D-SSPでの標準脳への形態変換は, 主要な神経線維の走行に沿って行うという解剖学的情報に基づいたアルゴリズムを使用して変形するという特徴を有する. 3D-SSPにおける標準脳への変形は解剖学的な情報に基づいているため, 基底関数を用いて数学的に解剖学的標準化を行うSPMとは異なり, トレーサごとのテンプレートをを用いる必要はない. このため, 3D-SSPには¹⁸F-FDGのテンプレートがあらかじめ組み込まれているが, MRIのテンプレートでも標準脳への形態変換があらゆる脳血流・代謝トレーサにおいて可能である. 3D-SSPでは, 標準脳に変換後, 脳表の各ピクセルから皮質内垂直方向に6ピクセル(13.5mm)の深さまでのカウント数を測定して最大カウントをその対応

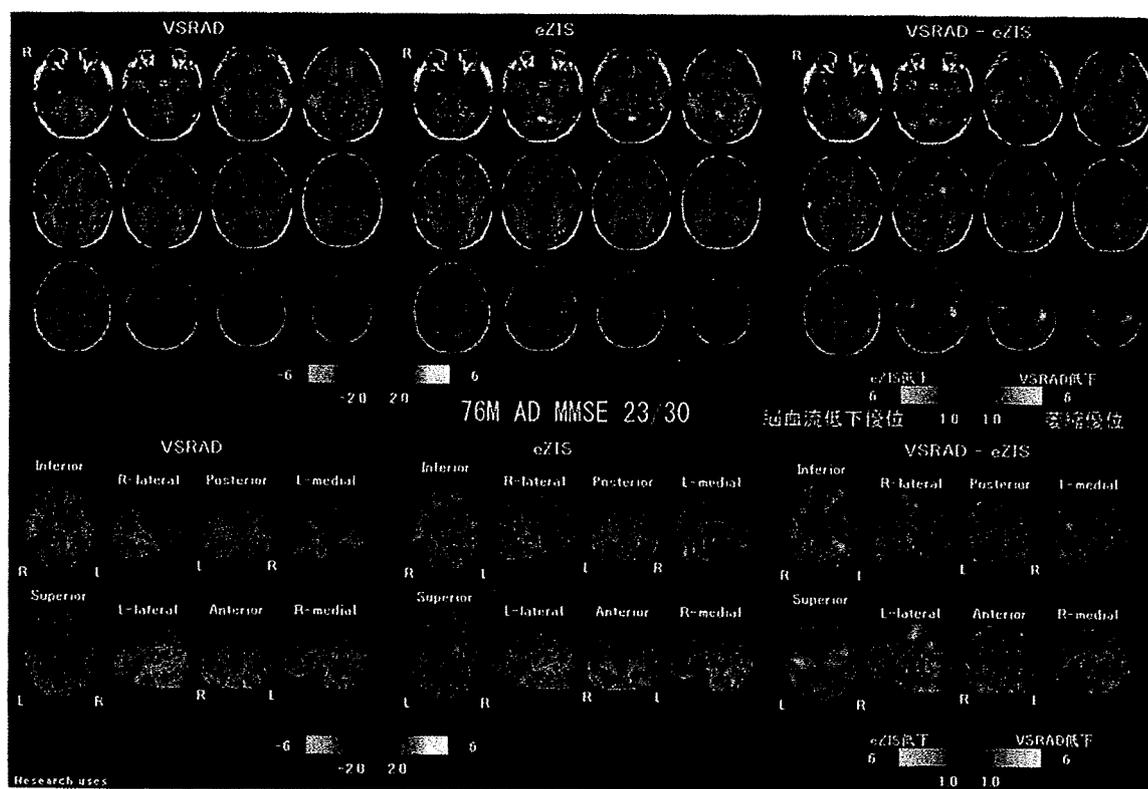


図3 Alzheimer病の脳血流SPECTとMRIの統計解析の同時表示

76歳男性の初期Alzheimer病のeZISとVSRADの同時表示。左がVSRADによるMRIの統計解析結果であり、内側側頭部の萎縮が寒色系のZスコアカラマップで示されている。中央がeZISによる脳血流SPECTの統計解析結果であり、血流低下が帯状回後部を中心にみられる。右端が、両方の統計解析結果であるZスコアの減算を示す。青色のスケールで示す領域が萎縮に比べ脳血流低下がより目立つ部位、黄金色のスケールが脳血流低下に比べ萎縮がより目立つ部位を示す。Alzheimer病における帯状回後部～楔前部および頭頂葉皮質の血流低下の特徴をより際立たせることが可能となる。

する脳表ピクセルのカウントとすることで皮質集積を脳表に抽出している。この抽出によって、皮質に垂直方向の解剖学的なずれの影響を軽減させている。このため3D-SSPでは、SPMに比較して立体的に考えた場合の解剖学的なずれ(皮質からの深さや脳回方向のずれ)が均一に軽減されており、萎縮を有するADへの应用到に適するとされている。ただし、ADにおける解剖学的標準化の精度をNeurostatとSPM2の間で比較した最近の報告⁹⁾では、両者に有意の差はみられないとされている。この過程を脳表のすべてのピクセルに対して行った後、抽出した脳表のカウントをある基準部位のカウントにより正規化することで最終データとしている。3D-SSPでは基準部位として、視床、小脳、橋、全脳平均の4部位が用いられている。

おわりに

MRIや脳血流SPECTの画像統計解析手法は、認知症における画像診断の普及に大きな貢献を果たしている。注意しなければならない解析時のアーチファクトも明らかになってきている。Zスコアの数字ばかりにこだわるのではなく、全脳の萎縮パターンから、認知症の早期診断や鑑別診断を行っていかなければならない。その際に、MRIやSPECTの原画像と見比べて判断しなければならないことは、今さら述べるまでもない。

文 献

- 1) Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, et al. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy : a voxel-based morphometry study. Neu-

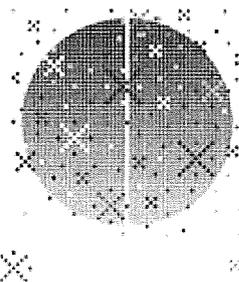
- rology 2008 ; 71 : 743-9.
- 2) Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW, et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996 ; 16 : 4491-500.
 - 3) Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 2000 ; 11 : 805-21.
 - 4) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 2005 ; 382 : 269-74.
 - 5) Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007 ; 38 : 95-113.
 - 6) Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, et al. Automated discrimination between very early Alzheimer's disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion SPECT. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007 ; 28 : 731-6.
 - 7) Waragai M, Mizumura S, Yamada T, et al. Differentiation of early-stage Alzheimer's disease from other types of dementia using brain perfusion single photon emission computed tomography with easy Z-score imaging system analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008 ; 26 : 547-55.
 - 8) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995 ; 36 : 1238-48.
 - 9) Nishimiya M, Matsuda H, Imabayashi E, et al. Comparison of SPM and NEUROSTAT in voxelwise statistical analysis of brain SPECT and MRI at the early stage of Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2008 ; 22 : 921-7.

* * *

脳血流検査 (SPECT)

中川原譲二

中村記念病院脳神経外科診療本部長・脳卒中センター センター長



脳血流検査の臨床的意義

脳血流検査は、脳卒中のなかでも脳血管の閉塞によって生じる「脳虚血・脳梗塞」の病態診断や、血流再開の適応判定などを的確に進める際に有用となります。脳血流の検査法には、positron emission tomography (PET)、single photon emission CT (SPECT)、MRIを用いた灌流強調画像(perfusion weighted MRI: PWD)などが臨床応用されています。汎用性の高さから、一般臨床ではSPECTやPWIが用いられていますが、前者は局所の脳血流量を定量する方法が確立しており、脳虚血の重症度を評価する方法として、また後者は脳梗塞の初期変化をとらえることができる拡散強調画像(diffusion weighted MRI: DWI)と組み合わせることで、脳梗塞の進展度をとらえる方法として有用です。

一般に、内頸動脈や中大脳動脈などの脳主幹動脈の閉塞によって、その血管支配領域では脳血流量が減少し、脳虚血を生じますが、その程度は一様ではなく、血管支配領域の中心部のみ脳梗塞が出現する例から、すべての領域に脳梗塞が出現する例まであります。このような個体差は、閉塞した脳主幹動脈の末梢血管と閉塞のない脳主幹動脈の末梢血管とのあいだに存在する複数の吻合(側副血行

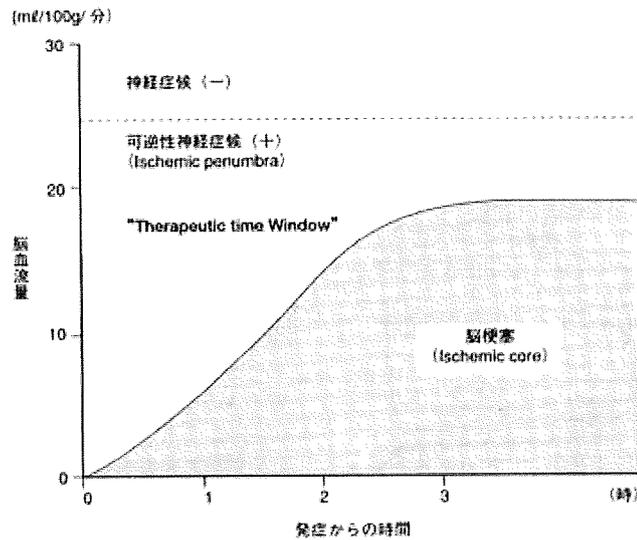
路として機能)の発達程度が関係し、これらの側副血行路を介して供給される脳血流量(残存脳血流量)に依存します。

脳主幹動脈の急性閉塞による脳虚血では、残存脳血流量が50%を切ると脳神経細胞の機能障害が生じ、片麻痺や言語障害などの神経脱落症候が出現しますが、閉塞をただちに再開通させると神経脱落症候が急速に消失し、脳梗塞も回避されます。そのような灌流障害がみられる脳組織は「虚血性ペナンプラ(ischemic penumbra)」と呼ばれ、t-PAを用いた血栓溶解療法ターゲットとなります。

また、脳主幹動脈の閉塞により慢性的な脳虚血状態に陥った脳組織では、脳血流量を維持しようとする代償反応や、脳代謝量を維持しようとする代償反応がみられます。これらの代償反応によって脳血流量や脳代謝量が維持されている灌流障害が「貧困灌流(misery perfusion)」と呼ばれ、外科的な脳血行再建術の適応となります。

以上のように、脳主幹動脈の閉塞による脳虚血・脳梗塞では、脳血流検査によって脳梗塞の進展度や脳虚血の重症度を判定し、血栓溶解療法や脳血行再建術などの適応を決定することが重要になります。本稿では、脳虚血・脳梗塞にみられる虚血性ペナンプラ、貧困灌流の病態と画像診断を紹介し、脳血流検査の臨床的意義について概説します。

図1 発症からの時間と残存脳血流量からみた Therapeutic time window と神経症状の回復の可否 (虚血性ペナンプラと脳梗塞巣との関係)



虚血性ペナンプラ (ischemic penumbra) は、血栓溶解療法に開かれた時間の窓 (Therapeutic time window) に相当し、血流の再開により脳梗塞が回避され、神経症状の回復が得られるが、残存脳血流量が低いほど time window は短縮する。一方、血流の再開がなければ、脳梗塞巣 (ischemic core) は発症からの時間と残存脳血流量に依存して出現し、神経症状は回復しない

虚血性ペナンプラの病態と画像診断

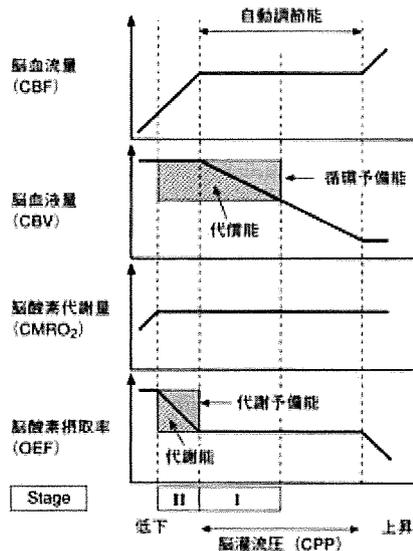
実験的脳虚血では、脳血流量の急激な減少により脳神経機能障害が出現しますが、それには二つの閾値が存在します。第1の閾値は、脳血流量 (100gの脳重量・1分あたりで表わす。正常例では50~55ml/100g/分) が16~17ml/100g/分で、シナプス伝導の障害による脳波の平坦化が生ずるレベルです。第2の閾値は、脳血流量が7 ml/100g/分以下で、細胞膜のイオンポンプが障害され、カリウムの細胞外漏出により神経細胞死がおこるレベルです。すなわち、急性脳虚血では、この閾値間の脳血流量が残存していれば脳機能障害は可逆的であり、このような脳組織が「虚血性ペナンプラ」と呼ばれました。その後、発症早期の脳梗塞の成立には、残存する脳血流

量と発症からの時間が関与することが明らかにされ、また虚血性ペナンプラの可逆性についても、発症からの時間が関与します (図1)。

虚血性ペナンプラの画像診断は、t-PAを用いた血栓溶解療法の適応判定に役立ちます。発症3時間以内のt-PA静注による血栓溶解療法の有効性が確立された現在、虚血性ペナンプラの画像診断の臨床的意義は、発症3時間以後でも血栓溶解療法の適応となる症例を見出し、虚血性ペナンプラの救済を目標とする血栓溶解療法のtherapeutic time window (治療に開かれた時間の窓) を発症3時間以後へと拡大するところにあります。

虚血性ペナンプラは、これまでPETによる脳血流量と酸素代謝量の解離や脳血流SPECTによる残存脳血流量のレベルにより

図3 血行力学的脳虚血の重症度と脳循環予備能および脳代謝予備能との関係（概念図）



Stage I : 安静時脳血流量の維持+脳循環予備能の低下
 Stage II : 安静時脳血流量の低下+脳循環予備能の喪失
 +脳代謝予備能の低下 (misery perfusion)

画像診断されてきましたが、検査の簡便性や迅速性に限界がありました。しかし、最近のMRI技術の進歩により、脳梗塞急性期にみられるDWI上の高信号領域（初期の脳梗塞）とPWI上の低灌流領域とのあいだの解離所見（diffusion-perfusion mismatch）から、脳梗塞周辺部における虚血性ペナンプラの画像化が試みられています（図2、口絵2頁）。虚血性ペナンプラはdiffusion-perfusion mismatch領域の中に内在していると診断されます。

貧困灌流の病態と画像診断

脳主幹動脈の閉塞性病変に起因する脳虚血のうち、動脈病変末梢の脳灌流圧（CPP）の低下を機序とする脳虚血を、血行力学的脳

虚血（hemodynamic cerebral ischemia）と呼びます。この血行力学的脳虚血の病態生理のなかに、慢性期の脳梗塞再発予防を目的とする脳血管再建術（EC-ICバイパス術）の適応根拠が内在しています。

血行力学的脳虚血の病態生理上の特徴は、その重症度に応じて代償反応がはたらき、脳血流量（CBF）や脳酸素代謝量（CMRO₂）の維持がはかられます（図3）。CPPの低下が脳血管の自動調節能の範囲内であれば、CBFは主として脳血管の拡張、すなわち脳血管床（CBV）の増加によって維持されます。脳血管の拡張反応にもとづく血管性の代償能は脳循環予備能（cerebrovascular reserve）として指標化され、脳循環予備能は自動調節能の下限において喪失します。CPPが自動調節能の下限よりも低下すると、CBFはCPPに依存して減少しますが、脳酸素摂取率（OEF）の上昇によって、CMRO₂は維持されます。OEFの上昇にもとづく代謝性の代償能は脳代謝予備能としても理解され、この段階の脳虚血をPETでは貧困灌流と呼称しています。CPPのさらなる低下により、OEFの上昇にもとづく脳代謝予備能が喪失した時点より、CMRO₂の減少がはじまり、不可逆的に脳梗塞が進展します。

このように血行力学的脳虚血の重症度は、脳循環予備能が喪失するまでをStage I、脳循環予備能の喪失から脳代謝予備能の喪失までをStage IIとして分類されますが、臨床的には、安静時脳血流量と脳循環予備能 [(acetazolamide 負荷脳血流量/安静時脳血流量-1) × 100%] の測定によって、次のように重症度を分類することもできます。すなわち、安静時脳血流量の維持と脳循環予備能の低下がみられる場合をStage I、安静時脳血流量の減少と脳循環予備能の喪失がみられる場合をStage IIと分類することができます（図3）。

貧困灌流は、1981年にBaronらによって

提唱された概念で、浅頸頭動脈-中大脳動脈吻合術などの脳血行再建術（EC-IC バイパス術）によって救済可能な可逆的病態であることが確認されています。すなわち、EC-IC バイパス術により、それまでに低下していた脳灌流圧が上昇し、OEFの正常化と脳血流量の増加がもたらされ、血行力学的脳虚血の軽症化がはかられます。

一方、脳酸素代謝量を測定することができない脳血流 SPECT では、脳血流 SPECT 定量画像法が臨床応用され、安静時脳血流量と脳循環予備能とに閾値を設定して、貧困灌

流に相当する病態を定量的に判定することができます。脳血流 SPECT 定量検査で Stage II と判定された症例に対する EC-IC バイパス術では、術後に脳循環予備能の改善とともに安静時脳血流量が有意に増加し、血行力学的脳虚血の軽症化がはかられます（図4、口絵2頁）。Japanese EC-IC Bypass trial (JET study) によって、Stage II を対象とする EC-IC バイパス術が慢性期の脳梗塞再発予防に役だつことが明らかとなっています。

〔なかがわら・じょうじ／脳神経外科・脳卒中〕

ソーシャル・キャピタルと健康

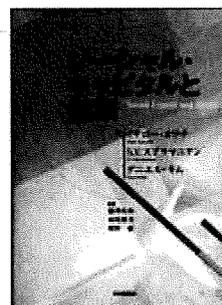
Social Capital and Health

〔編〕 イチロー・カワチ
S.V. スプラマニアン
ダニエル・キム

〔監訳〕 藤澤山和・高尾純司・濱野 強

世界の公衆衛生の分野で健康に関連するキーワードとなっている
ソーシャル・キャピタルの有効性を方法的に検討した最新の成果。

- 第1章 ソーシャル・キャピタルと健康 ——これまでの10年間と今後の方向性
- 第2章 個人レベルのソーシャル・キャピタル測定 —— 質問・測定方法・測定項目
- 第3章 社会調査による地域レベルのソーシャル・キャピタル測定
- 第4章 ソーシャル・キャピタル測定におけるネットワーク・アプローチ
- 第5章 健康に影響をおよぼす近隣の実体的・潜在的なリソース —— ソーシャル・キャピタルと健康を結ぶメカニズム理解にブルデューは何をもたらすか
- 第6章 ソーシャル・キャピタルと公衆衛生 —— 質的研究とエスノグラフィック・アプローチ
- 第7章 協力と信頼に対する経済学的アプローチ —— ソーシャル・キャピタルと健康の研究への教訓



◆A5判／定価4935円（税込）
◆ISBN978-4-535-98293-2 ◆好評発売中

〒170-8474 東京都豊島区南大塚3-12-4 TEL 03-3987-8621 / FAX 03-3987-8590
ご注文は日本評論社サービスセンターへ TEL 049-274-1760 / FAX 049-274-1788

日本評論社
<http://www.nippsy.co.jp/>

SPECTによる脳機能画像解析

中川原 謙二

要 旨

SPECTを用いた脳機能画像診断では、画像解析技術の進歩により、高い精度の解析が可能となってきた。脳血流 SPECT 定量画像解析では、DTARG法の導入により、安静時脳血流と acetazolamide 負荷時脳血流を同日のうちに連続測定することが可能となり、2日法に伴う異なる入力関数に起因する脳循環予備能の測定誤差が克服された。また、定位座標系を用いたSEE解析法の導入により、血行力学的脳虚血の重症度とその経時的変化を定量的に評価することが可能となった。これらの解析法により血行力学的脳虚血の定量的重症度評価の測定精度・判定精度が著しく向上し、機能画像診断の標準化が進むものと考えられる。一方、皮質神経細胞のマーカーである中枢性 Benzodiazepine receptor (Bz 受容体) の SPECT 統計画像解析が進展し、脳虚血に伴う不完全脳梗塞や、もやもや病や脳外傷に伴う高次脳機能障害の新たな画像診断が検討され、その臨床応用が進むものと考えられる。

(脳循環代謝 20:44~51, 2009)

キーワード: 123-I-iodoamphetamine (IMP), 123-I-iodoamphetamine (IMZ), Single photon emission computed tomography (SPECT), Dual table ARG (DTARG), 3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP)

I はじめに

Single photon emission computed tomography (SPECT)を用いた脳機能画像診断では、画像解析技術の進歩により高い精度の解析が可能となってきた。これまでの脳血流 SPECT 定量画像解析では、関心領域 (ROI) の設定が恣意的となる、安静時脳血流と acetazolamide 負荷時脳血流を別日に測定するため、異なる入力関数に起因する脳循環予備能の測定誤差を補正できない、血行力学的脳虚血の重症度¹⁾とその経時的変化を定量的に評価できないなど、機能画像診断の標準化を妨げる要因が問題となった。しかし、現在では同日2回測定法による脳循環予備能の測定誤差要因の克服や、定位座標系を用いた定位定量画像の導入により、血行力学的脳虚血の定量的重症度評価の測定精度・判定精度が著しく向上している。一方、皮

質神経細胞のマーカーである中枢性 Benzodiazepine receptor (Bz 受容体) の SPECT 統計画像解析が進展し、脳虚血に伴う不完全脳梗塞、もやもや病や脳外傷に伴う高次脳機能障害の新たな画像診断が検討され、その臨床応用が期待されている。

本講演では、SPECTによる脳機能画像解析と題して、脳血流 SPECT 定量画像解析法の進歩と Bz 受容体 SPECT 統計画像解析の臨床応用の方向性について述べる。

II 脳血流 SPECT 定量画像解析

蓄積型脳血流トレーサー (¹²³I-IMP, ^{99m}Tc-HMPAO, ^{99m}Tc-ECD など)を用いた SPECT では、脳組織における各トレーサーの初回循環摂取率および保持機構の違いにより、各トレーサーの取り込み量と実際の脳血流量との間には理想的な直線関係 (linearity) は得られない (図1)²⁾。したがって、蓄積型脳血流トレーサーを用いた脳血流の定量測定では、各トレーサーの脳内挙動に応じたコンパートメント解析モ

中村記念病院脳神経外科
〒060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目

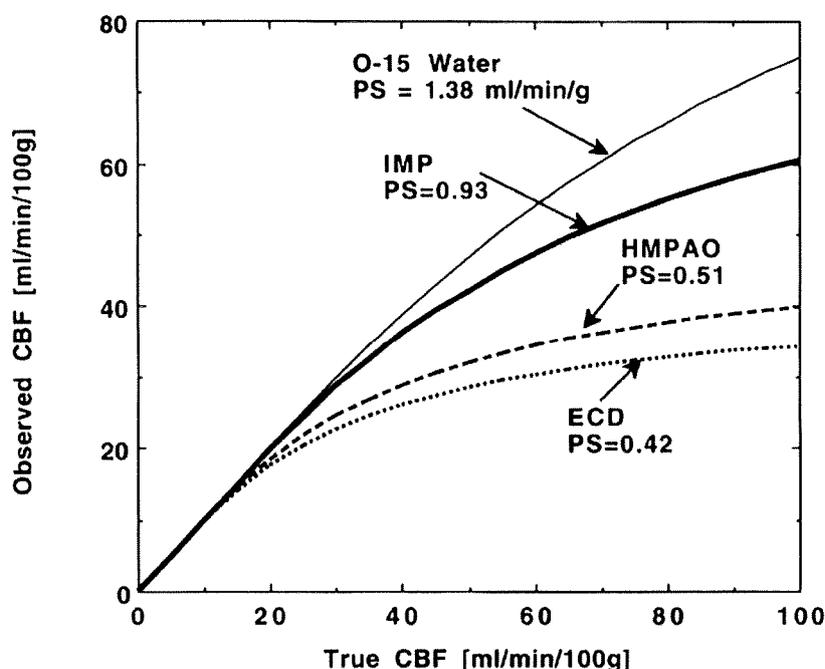


図1. 真の脳血流（横軸）と各種トレーサーの摂取量から計測された脳血流との関係
初回循環摂取率が低いトレーサーほど、脳血流量の過小評価が生じ、同一トレーサーでも高灌流
域ほどトレーサーの摂取率が低下し、脳血流の過小評価が生ずる [文献2) より引用].

デルが必要となる。現在、臨床応用可能な脳血流 SPECT 定量解析には様々な方法が提案されているが、蓄積型脳血流トレーサーの中では ^{123}I -IMPの分布が真の血流分布に最も近く、microsphere model⁹⁾や 2-compartment model¹⁰⁾などの数学的モデル解析法が確立している (図2)。 ^{123}I -IMPを用いた脳血流 SPECT 定量解析法としては、これまで ^{123}I -IMP-ARG法⁴⁾が一般に用いられてきたが、最近では安静時と acetazolamide 負荷時の脳血流量を同日内に連続測定し、より正確な脳循環予備能を測定する方法として Dual table ARG (DTARG) 法が開発されている⁵⁾。また、統計画像解析で用いられる 3D-SSP と同様の定位座標系を用いた Stereotactic extraction estimation (SEE) 解析⁶⁾の開発により、血行力学的脳虚血の重症度の判定精度が著しく向上している。これらの画像解析法の導入により、血行力学的脳虚血の重症度評価の測定精度・判定精度が改善するとともに、機能画像診断の標準化が進展するものと考えられる。

脳血流 SPECT 定量画像解析の臨床応用として、第一に血行力学的脳虚血症例に対する薬物治療や脳血行再建術の選択・適応判定のための診断根拠としての応用、第二に脳循環予備能の変化から見た予後判定や血流再開後過灌流症候群の予知と対応策など、治療効果の判定や治療に伴うリスク評価への応用、第三に画像

再構成・定量法・解析手法・判定基準の標準化に基づく臨床研究の surrogate marker としての応用、などが上げられる。

Dual table ARG (DTARG) 法⁵⁾

IMP-ARG法などのように安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量を別日にそれぞれ定量測定する場合には、入力関数の決定も2回となるため、入力関数に起因する測定誤差が拡大し、脳循環予備能を正確に評価出来ない場合が生じる。そこで、等量のトレーサーを用いて安静時と acetazolamide 負荷時の SPECT 計数値を連続的に求め、安静時1回の採血によって共通の入力関数を決定し、両者に対して別々の table を作成することにより安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量の定量画像を得る方法が開発された (DTARG法) (図3)。本法では、別日法で問題となる入力関数に起因する測定誤差が解消され、安静時と acetazolamide 負荷時の脳血流定量画像を pixel by pixel に連続的に測定するとともに、精度の高い脳循環予備能の評価が可能である。

脳血流 SPECT 定量画像の SEE 解析⁶⁾

SEE 解析では、被検者の安静時および acetazolamide 負荷時の脳血流 SPECT 定量画像データから脳表血流量を抽出し、これを定位脳座標系 (Talairach の標準脳) に変換することにより各ピクセルにおける