

# Diagnostic Imaging of Higher Brain Dysfunction in Patients With Adult Moyamoya Disease Using Statistical Imaging Analysis for [<sup>123</sup>I]Iomazenil Single Photon Emission Computed Tomography

Jyoji NAKAGAWARA,<sup>1</sup> Toshiaki OSATO,<sup>1</sup> Kenji KAMIYAMA,<sup>1</sup> Kaori HONJO,<sup>1</sup>  
Hironori SUGIO,<sup>1</sup> Kentarou FUMOTO,<sup>1</sup> Takeo MURAHASHI,<sup>1</sup>  
Hidekazu TAKADA,<sup>1</sup> Toshiichi WATANABE,<sup>1</sup> and Hirohiko NAKAMURA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Neurosurgery and Stroke Center,  
Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Hokkaido

## Abstract

[<sup>123</sup>I]iomazenil (IMZ) is a specific radioligand for the central benzodiazepine (BZ) receptor that may be useful as a marker of cortical neuron loss after cerebral ischemia using single photon emission computed tomography (SPECT). This study used statistical imaging analysis for IMZ-SPECT to investigate the relationship between higher brain dysfunction and cortical neuron loss in the medial frontal lobes, to establish a confirmatory diagnosis of higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease. IMZ-SPECT was estimated by three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP). Cortical neuron loss was analyzed using the stereotactic extraction estimation (SEE) method (level 3: gyrus level) for 3D-SSP Z-score maps (Z-score > 2). Extent of pixels with significant reduction of BZ receptor density within the target gyri (i.e. bilateral medial frontal gyri [MFGs] and anterior cingulate gyri [ACGs]) was calculated. In 6 patients with higher brain dysfunction, significant cortical neuron loss was observed in the bilateral MFGs in 4 patients, unilateral MFG in 1 patient, and bilateral ACGs in 2 patients. In 12 patients without higher brain dysfunction, no significant cortical neuron loss was observed in the bilateral MFGs or ACGs, and mild loss was observed in the bilateral MFGs in 2 patients, unilateral MFG in 4 patients, and unilateral ACG in 2 patients. Long-standing mild hemodynamic ischemia in the anterior circulation of patients with adult moyamoya disease could lead to incomplete brain infarction within the medial frontal lobes. Statistical imaging analysis using 3D-SSP and SEE methods for IMZ-SPECT could demonstrate significant cortical neuron loss in the bilateral frontal medial cortices involving MFG and/or ACG which correlate with higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease.

Key words: higher brain dysfunction, moyamoya disease, three-dimensional stereotactic surface projections, iodine-123-iomazenil, single photon emission computed tomography

## Introduction

Patients with adult moyamoya disease may suffer higher brain dysfunction<sup>18)</sup> manifesting as cognitive impairments, such as memory, attention, performance, and social behavioral disturbances, which could become increasingly apparent.<sup>8)</sup> Such cognitive impairments may occur in patients with medial frontal lobe damage including the anterior cingulate

cortex.<sup>1,19)</sup> In general, higher brain dysfunction associated with adult moyamoya disease could be detected by both neuropsychological findings and obvious medial frontal lobe damage visible on morphological neuroimaging such as computed tomography (CT) or magnetic resonance (MR) imaging. These patients should be supported by social welfare as psychologically handicapped persons. However, confirmatory diagnosis of higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease without obvious medial frontal lobe damages on CT or MR imaging has not been established and could become a social

Received January 10, 2012; Accepted April 16, 2012

issue.

Patients with moyamoya disease could suffer persistent hemodynamic ischemia in the anterior circulation. Atrophic changes of the frontal lobe are occasionally observed on CT or MR imaging. More recently, frontal cortical neuron damages involving incomplete brain infarction<sup>4,17)</sup> could be estimated by functional neuroimaging using single photon emission CT (SPECT), because central benzodiazepine (BZ) receptor mapping using [<sup>123</sup>I]iomazenil (IMZ)<sup>2)</sup> is available for clinical use. IMZ is a specific radioactive tracer for the central BZ receptor that may be useful as a marker of cortical neuron loss after focal cerebral ischemia using SPECT.<sup>7,17)</sup>

This study used statistical imaging analysis for IMZ-SPECT to investigate the relationship between higher brain dysfunction and the occurrence of incomplete brain infarction in the medial frontal lobes to establish confirmatory diagnosis of higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease.<sup>15)</sup>

## Materials and Methods

Eighteen patients with adult moyamoya disease (3 males and 15 females with mean age of  $39.3 \pm 9.0$  years) in the chronic stage were included in this study (Table 1). All patients had a clinical history of transient ischemic attack (TIA) or stroke episodes, and type of brain attack was classified as TIA, ischemic stroke, intraventricular hemorrhage (IVH), or intracerebral hemorrhage (ICH). Surgical revascularization was performed in 16 of the 18 patients, and long-term follow up was possible in all patients (Table 1). The outcome of TIA or other stroke in these patients was assessed by modified Rankin scale as 0–2, and daily life was independent at the time of study inclusion. Size of cortical infarction, subcortical white matter infarction, or brain injury associated with IVH or ICH in these patients was relatively small, and bilateral frontal brain atrophy was very mild on MR imaging in the 3 patients with higher brain dysfunction (Table 1). Hemodynamic cerebral ischemia was assessed by the dual table ARG method,<sup>9)</sup> and territories of Stage 2 ischemia were not dominant in the anterior circulation, espe-

**Table 1** Baseline characteristics of 18 patients with adult moyamoya disease

Case No.	Age (yrs)/ Sex	Type of attack	Lesions on MR imaging	Surgical revascularization	Follow-up period from attack
1	46/F	TIA + ISC	lt lateral frontal CoI	bil STA-MCA + EMS	17 yrs from TIA, 15 yrs from ISC
2	42/F	IVH + ISC + IVH	lt lateral frontal CoI, old IVH	bil STA-MCA + EMS	22 yrs from IVH, 15 mos from ISC, 11 mos from IVH
3	37/F	TIA + IVH	bil frontal subcortical WMI, lt parietal CoI, old IVH	bil STA-MCA + EMS	18 yrs from TIA, 3 mos from IVH
4	46/F	TIA	bil frontal mild atrophy	bil STA-MCA + EMS	7 yrs from TIA
5	58/F	TIA	bil frontal mild atrophy	bil STA-MCA + EMS	9 yrs from TIA
6	26/F	TIA	rt frontal subcortical WMI, bil frontal mild atrophy	bil STA-MCA + EMS	21 yrs from TIA
7	38/F	TIA	no definite lesion	rt STA-MCA + EMS	5 yrs from TIA
8	36/F	ICH	old ICH in rt basal ganglia	bil STA-MCA + EMS	5 yrs from ICH
9	30/F	TIA	bil frontal subcortical WMI, rt paraventricular MB	bil STA-MCA + EMS	6 yrs from TIA
10	36/F	ICH	old ICH in rt midbrain	rt STA-MCA + EMS	3 yrs from ICH
11	51/F	TIA + ICH	old ICH in lt basal ganglia	lt STA-MCA + EMS	42 yrs from TIA, 5 yrs from ICH
12	54/F	ICH	old ICH in lt basal ganglia	lt STA-MCA + EMS	4 yrs from ICH
13	31/F	IVH	old IVH, rt medial parietal CoI	bil STA-MCA + EMS	10 yrs from IVH
14	40/F	IVH + ICH	old IVH, old ICH in rt temporal lobe	bil STA-MCA + EMS	5 yrs from IVH, 1 yr from ICH
15	41/M	TIA	rt frontal subcortical WMI	bil STA-MCA + EMS	7 yrs from TIA
16	36/F	TIA	no definite lesion	not performed	2 yrs from TIA
17	34/M	IVH	old IVH	not performed	2 yrs from IVH
18	26/M	TIA	lt frontal WMI	bil STA-MCA + EMS	12 yrs from TIA

CoI: cortical infarction, EMS: encephalo-myo-synangiosis, ICH: intracerebral hemorrhage, ISC: ischemic stroke, IVH: intraventricular hemorrhage, MB: microbleeds, mos: months, STA-MCA: superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass, TIA: transient ischemic attack, WMI: white matter infarction, yrs: years.

**Table 2** Result of neuropsychological tests in 6 patients with higher brain dysfunction

Case No.	1	2	3	4	5	6
WAIS III (normal $\geq 80$ )						
full-scale IQ	66	85	88	82	98	58
verbal IQ	68	96	86	84	97	59
performance IQ	69	75	93	83	96	63
WMS-R (standard score: $100 \pm 15$ )						
general memory	90	78	84	84	110	80
attention and concentration	93	85	103	75	76	79
verbal memory	91	81	78	83	107	76
visual memory	92	74	81	94	109	101
delayed reproduction	92	60	89	102	114	80
Frontal function test						
trail making test-A	32	30	63	130	27	52
(standard time: sec)	(34)	(34)	(32)	(34)	(38)	(32)
trail making test-B	313	100	124	155	66	124
(standard time: sec)	(78)	(78)	(69)	(78)	(98)	(69)
verbal fluency test (/min)						
category fluency (normal $\geq 15$ )	15	14	10	19	21	19
"kana" letter pick-up test	15/60	34/60	22/60	19/60	21/60	15/60
(standard response: number)	( $36.6 \pm 10.0$ )	( $36.6 \pm 10.0$ )	( $42.4 \pm 8.6$ )	( $36.6 \pm 10.9$ )	( $31.9 \pm 10.9$ )	( $44.1 \pm 9.4$ )
BADS						
total profile score	13/24	17/24	—	—	18/24	13/24
standardized score (normal $\geq 80$ )	75	95	—	—	98	75

BADS: behavioral assessment of the dysexecutive syndrome, IQ: intelligence quotient, WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition, WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised.

cially in the medial frontal lobe of all patients. No patients had hemodynamic compromise. The severity of hemodynamic cerebral ischemia was assessed as mild in all patients.

Relatively mild higher brain dysfunction, observed in 6 of the 18 patients, was confirmed by neuropsychological tests such as the intelligence test (Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition: WAIS-III), memory test (Wechsler Memory Scale-Revised: WMS-R), frontal lobe function tests (trail making test part A and part B, verbal fluency test, "kana" letter pick-up test), and behavioural assessment of the dysexecutive syndrome (BADS) test. Higher brain dysfunction was defined by combined assessment of neuropsychological tests using the following criteria: lower scores than normal in the WAIS-III test, or lower scores than standard on attention (concentration) or delayed reproduction in the WMS-R test, or marked deviation to each standard on 4 categories in the frontal lobe function test, or lower standardized scores than normal in the BADS test (Table 2).

Focal reduction of BZ receptor density indicated as decreased IMZ distribution could be a marker of cortical neuron loss. Projection data of IMZ-SPECT were obtained 3 hours after intravenous tracer injection, and IMZ 3-hour images equivalent to the distribution of BZ receptor density were reconstructed.<sup>10)</sup> The IMZ 3-hour image could be estimated by statisti-

cal imaging analysis such as three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP).<sup>11)</sup> In this analysis, relative IMZ distribution of the cortex on 3D-SSP was compared with the normal database ( $n = 18$ ), in which all pixels have both mean count value and standard deviation normalized by count value of reference regions such as global brain. Differences between individual data and the normal database in each pixel were converted to Z-score (multiple of standard deviation), then the cluster of pixels with significant difference (Z-score  $> 2$ ) could be identified as the target area with cortical neuron loss on Z-score maps (total 8 directions).

For assessment of cortical neuron loss in the frontal lobes, areas of cortical neuron loss around the medial frontal gyrus (MFG) and anterior cingulate gyrus (ACG) on Z-score maps were focused within the medial frontal lobe, and such areas around the superior frontal gyrus and middle frontal gyrus on Z-score maps were focused within the lateral frontal lobe by visual assessment (Tables 1 and 2). Clusters of pixels on Z-score maps (Z score  $> 2$ ) were defined as significant cortical neuron loss, and assessed as follows: ++, cortical neuron loss in multiple areas; +, cortical neuron loss in single area; and -, no area of cortical neuron loss. Group comparison was performed between the normal database and 2 patient groups (6 patients with higher brain dysfunction and 12 patients without higher brain dysfunction).

tion) to estimate common target areas of significant cortical neuron loss in the frontal lobes (Z-score > 2).

For assessment of cortical neuron loss in the frontal medial cortex, cortical neuron loss was analyzed using the stereotactic extraction estimation (SEE) method (level 3: gyrus level analysis)<sup>12,13</sup> for Z-score maps (Z-score > 2). Extent (%) of pixels with significant reduction of BZ receptor density within the target gyri (i.e. bilateral MFGs and ACGs) was calculated on Z-score maps (Tables 1 and 2). Extent of such pixels >10% in the target gyri was defined as significant cortical neuron loss, and <10% to >1% in the target gyri was defined as mild cortical neu-

ron loss, based on a scattering ratio (%) of the normal database.

## Results

Areas of cortical neuron loss in the medial frontal lobes were observed bilaterally in all 6 patients with higher brain dysfunction, but not bilaterally in all 12 patients without higher brain dysfunction (Tables 3 and 4). In contrast, areas of cortical neuron loss in the lateral frontal lobes were observed bilaterally in 2 and unilaterally in 3 of 6 patients with higher brain dysfunction, and bilaterally in 1 and unilaterally in 4

**Table 3 Summary of 6 patients with higher brain dysfunction and degree of cortical neuron loss in the bilateral frontal lobes and extent (%) of abnormal pixels indicating reduction of benzodiazepine receptor in the bilateral frontal medial cortices**

Case No.	Age (yrs)/Sex	Frontal lobe*				Frontal medial cortex (%)			
		Medial		Lateral		MFG		ACG	
		Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt
1	46/F	++	++	++	-	48.0	35.6	9.4	8.3
2	42/F	++	++	++	-	23.9	12.1	18.3	15.6
3	37/F	+	+	+	+	8.9	29.1	0.0	0.0
4	46/F	+	++	-	-	12.1	10.5	1.7	9.4
5	58/F	+	+	+	+	9.1	9.1	0.0	0.0
6	26/F	++	++	+	-	31.6	25.3	21.7	45.6
Mean	age: 42.5 ± 10.7					22.3 ± 15.5	20.3 ± 11.2	8.5 ± 9.6	13.2 ± 17.0

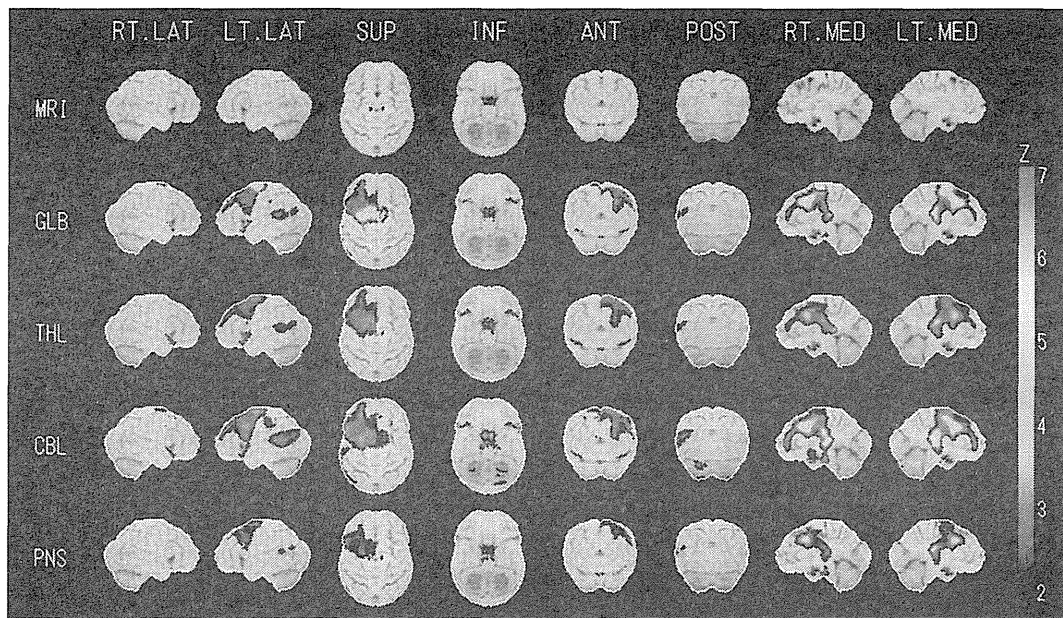
\* ++: Cortical neuron loss in multiple areas, +: cortical neuron loss in single area, -: no area of cortical neuron loss. ACG: anterior cingulate gyrus, MFG: medial frontal gyrus, yrs: years.

**Table 4 Summary of 12 patients without higher brain dysfunction and degree of cortical neuron loss in the bilateral frontal lobes and extent (%) of abnormal pixels indicating reduction of benzodiazepine receptor in the bilateral frontal medial cortices**

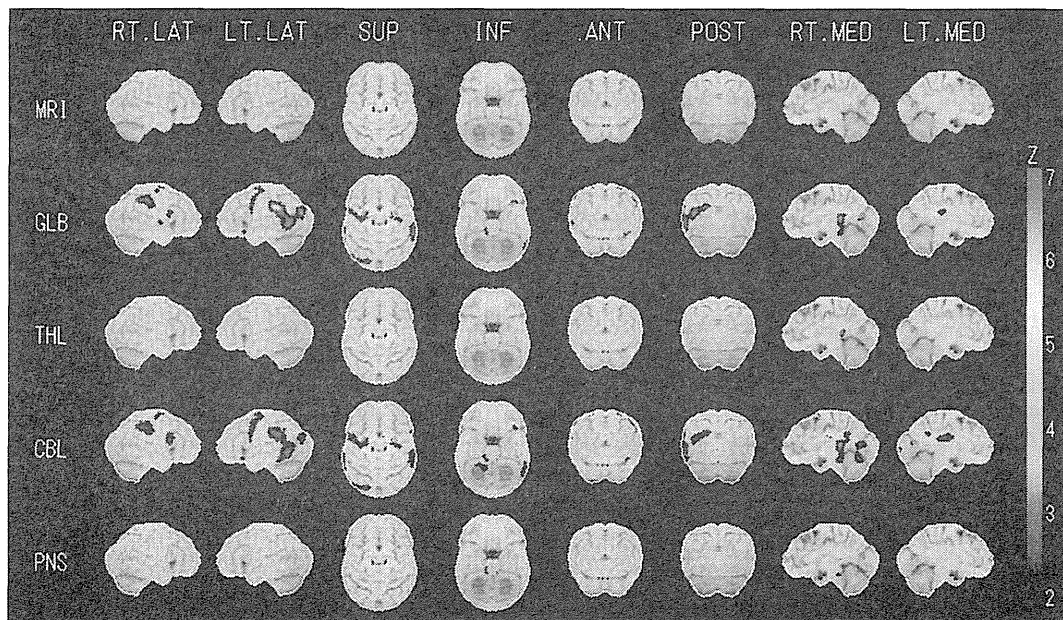
Case No.	Age (yrs)/Sex	Frontal lobe*				Frontal medial cortex (%)			
		Medial		Lateral		MFG		ACG	
		Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt
7	38/F	-	-	++	-	0.0	1.8	0.0	0.0
8	36/F	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0
9	30/F	-	-	-	++	3.4	4.3	0.0	0.0
10	36/F	-	-	-	-	2.8	4.3	0.0	0.6
11	51/F	-	-	+	-	0.0	2.6	0.0	0.0
12	54/F	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0
13	31/F	-	-	+	+	0.0	0.0	0.0	0.6
14	40/F	-	-	-	-	0.0	0.8	0.0	0.0
15	41/M	-	-	-	-	6.1	0.4	0.6	2.8
16	36/F	-	-	+	-	0.0	0.2	0.0	0.0
17	34/M	-	-	-	-	0.0	3.2	0.0	2.2
18	26/M	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean	age: 37.8 ± 8.1					1.0 ± 2.0	1.5 ± 1.7	0.1 ± 0.2	0.5 ± 1.0

\* ++: Cortical neuron loss in multiple areas, +: cortical neuron loss in single area, -: no area of cortical neuron loss. ACG: anterior cingulate gyrus, MFG: medial frontal gyrus, yrs: years.

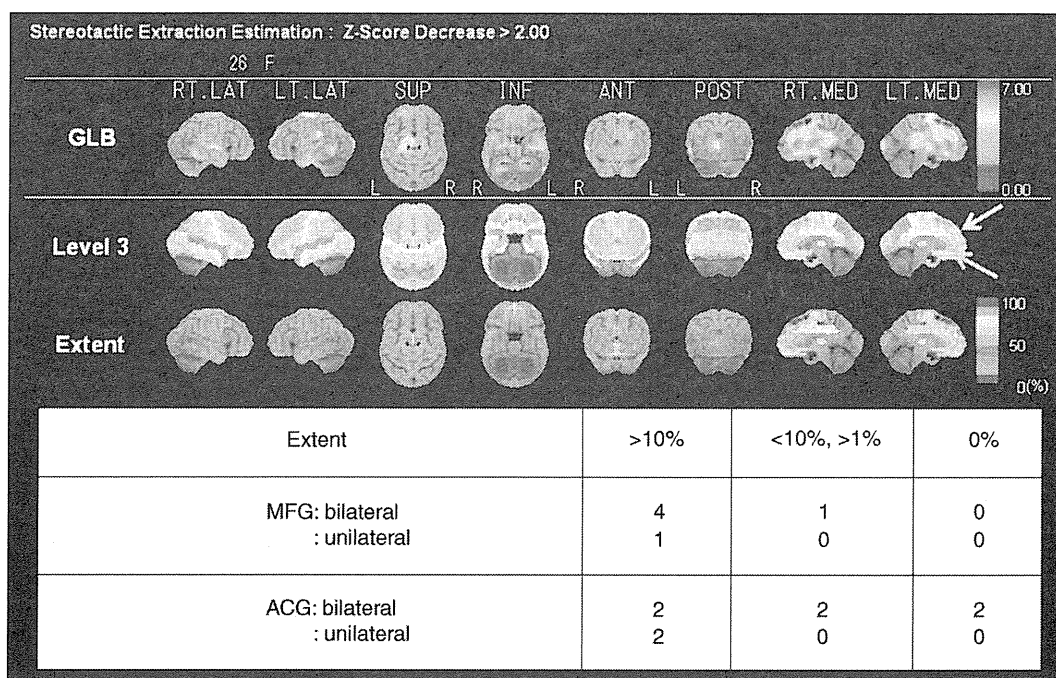




**Fig. 1** Group comparison between the normal database and 6 patients with higher brain dysfunction ( $Z$ -score  $> 2$ ). *Upper row*: standardized brain surface (8 directions) on magnetic resonance images (MRI), *2nd row*:  $Z$ -score images using normalized counts of the global brain (GLB), *3rd row*:  $Z$ -score images using normalized counts of the thalamus (THL), *4th row*:  $Z$ -score images using normalized counts of the cerebellum (CBL), *5th row*:  $Z$ -score images using normalized counts of the pons (PNS). Color in the right bar shows clusters of pixels ( $Z$ -score  $> 2$ ). The  $Z$ -score images (*2nd row*) show common areas of significant cortical neuron loss in the bilateral medial frontal lobes, especially around the bilateral medial frontal gyri.



**Fig. 2** Group comparison between the normal database and 12 patients without higher brain dysfunction ( $Z$ -score  $> 2$ ). *Upper row*: standardized brain surface (8 directions) on magnetic resonance images (MRI), *2nd row*:  $Z$ -score images using normalized counts of the global brain (GLB), *3rd row*:  $Z$ -score images using normalized counts of the thalamus (THL), *4th row*:  $Z$ -score images using normalized counts of the cerebellum (CBL), *5th row*:  $Z$ -score images using normalized counts of the pons (PNS). Color in the right bar shows clusters of pixels ( $Z$ -score  $> 2$ ). The  $Z$ -score images (*2nd row*) show no common areas of significant cortical neuron loss in the bilateral medial frontal lobes.



**Fig. 3** Upper panel: Stereotactic extraction estimation (SEE) level 3 analysis for the assessment of cortical neuron loss in the bilateral frontal medial cortices. 1st row: Three-dimensional stereotactic surface projection analysis using normalized counts of global brain (GLM) (Z-score > 0), 2nd row: each gyrus demonstrated in different colors, 3rd row: extent (%) of abnormal pixel in each gyrus shown in different colors. Lower table: Patients with significant cortical neuron loss in the bilateral and unilateral medial frontal gyri (MFGs) and anterior cingulate gyri (ACGs) summarizing the SEE level 3 analysis. In the 6 patients, significant cortical neuron loss was observed in the bilateral MFGs in 4 patients (67%), unilateral MFG in 1 patient (17%), and bilateral ACGs in 2 patients (33%).

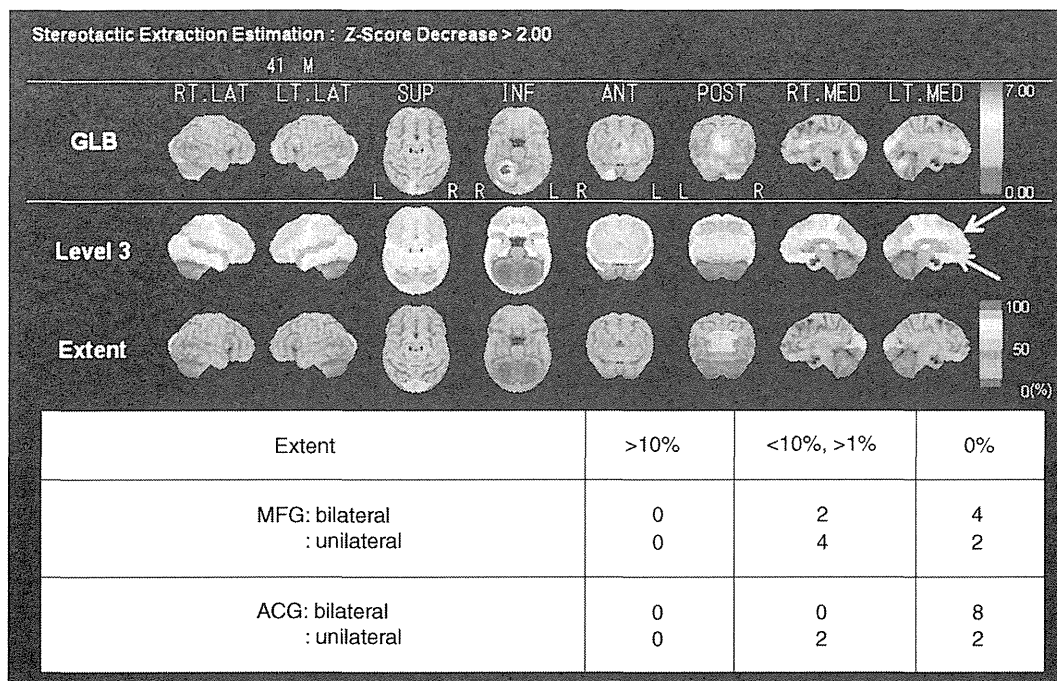
of 12 patients without higher brain dysfunction (Tables 3 and 4). Group comparison between the normal database and 6 patients with higher brain dysfunction demonstrated common target areas of significant cortical neuron loss in the bilateral medial frontal lobes, especially around the bilateral MFGs (Fig. 1). In contrast, group comparison between the normal database and 12 patients without higher brain dysfunction demonstrated no common target areas of significant cortical neuron loss in the bilateral medial frontal lobes (Fig. 2).

Assessment of significant neuron loss in the bilateral frontal medial cortices was mainly performed in patients with higher brain dysfunction. Significant neuron loss was observed in the bilateral MFGs in 4 patients (67%) and the unilateral MFG in 1 patient (17%), and mild neuron loss was observed in the bilateral MFGs in 1 patient (17%) (Table 3, Fig. 3). Mean extent of abnormal pixels which indicated reduction of BZ receptor was  $22.3 \pm 15.5\%$  in the left MFG, and  $20.3 \pm 11.2\%$  in the right MFG (Table 3). Significant cortical neuron loss was observed in the bilateral ACGs in 2 patients (33%), and mild cortical neuron loss was observed in the bilateral ACGs

in 2 patients (33%) (Fig. 3). Mean extent of abnormal pixels which indicated reduction of BZ receptor was  $8.5 \pm 9.6\%$  in the left ACG, and  $13.2 \pm 17.0\%$  in the right ACG (Table 3). In 6 patients with higher brain dysfunction, significant or mild cortical neuron loss in the bilateral MFGs was more frequent than in the bilateral ACGs (Table 3). In the 12 patients without higher brain dysfunction, mild cortical neuron loss was observed in the bilateral MFGs in 2 patients (17%), unilateral MFG in 4 patients (33%), and unilateral ACG in only 2 patients (17%) (Table 4, Fig. 4).

## Discussion

IMZ is a specific radioligand for the central BZ receptor that could be useful to provide a marker of cortical neuron loss after focal cerebral ischemia.<sup>7,17)</sup> The reduction of BZ receptor density in reperfused cortex that remained structurally intact is likely to be the result of injury to only a limited number of neurons (i.e., incomplete brain infarction).<sup>4,17)</sup> The study of permanent or transient ischemia (lasting 3 to 6 hours) in baboons using [<sup>18</sup>F]flumazenil as a BZ



**Fig. 4** Upper panel: Stereotactic extraction estimation (SEE) level 3 analysis for the assessment of cortical neuron loss in the bilateral frontal medial cortices. 1st row: Three-dimensional stereotactic surface projection analysis using normalized counts of global brain (GLM) (Z-score > 0), 2nd row: each gyrus demonstrated in different colors, 3rd row: extent (%) of abnormal pixels in each gyrus shown in different colors. Lower table: Patients with significant cortical neuron loss in the bilateral and unilateral medial frontal gyri (MFGs) and anterior cingulate gyri (ACGs) summarizing the SEE level 3 analysis. In the 12 patients, no significant cortical neuron loss was observed in the bilateral MFGs or ACGs, and mild cortical neuron loss was observed in the bilateral MFGs in 2 patients (17%), unilateral MFG in 4 patients (33%), and unilateral ACG in only 2 patients (17%).

receptor ligand and positron emission tomography (PET)<sup>20)</sup> has a more direct relevance to study incomplete brain infarction in reperfused cortex using IMZ-SPECT. The study observed decreased BZ receptor binding not only in the infarcted area (to a great degree) but also in the CT-intact opercular cortex overlying the hypodense area (to a lesser degree). Selective neuronal necrosis with sparing of glia and microvessels is seen after transient occlusion of the middle cerebral artery in macaque monkey and rats.<sup>3,5)</sup> The extent of ischemic neuronal damage depends on both the magnitude and duration of cerebral ischemia. In another study, up to 60 minutes of middle cerebral artery occlusion followed by 7 days of survival in rats resulted in neuronal necrosis that involved isolated groups of cortical neurons (i.e., incomplete brain infarction), but no cases of cortical infarction.<sup>6)</sup> A close correlation existed between the number of necrotic neurons and the severity of the neurological deficits. Incomplete brain infarction defined by the reduction of central BZ receptor density using IMZ-SPECT had been observed within ischemic penumbra salvaged by re-

stored cerebral blood flow in acute stroke,<sup>4)</sup> and could occur within hemodynamic cerebral ischemia such as misery perfusion in chronic stroke.<sup>15)</sup>

In the present study, the relationship between long-term mild hemodynamic ischemia and the occurrence of incomplete brain infarction in the bilateral medial frontal lobes was estimated by IMZ-SPECT in patients with adult moyamoya disease to establish confirmatory diagnosis of higher brain dysfunction. Our study observed significant cortical neuron loss in the bilateral medial frontal lobes involving MFG and/or ACG in 6 patients with higher brain dysfunction defined by neuropsychological tests (Table 3). Group comparison between 6 patients with higher brain dysfunction and the normal database found significant cortical neuron loss in the bilateral medial frontal lobes involving MFG (Fig. 1). On the other hand, none of the 12 patients without higher brain dysfunctions had significant cortical neuron loss in the bilateral medial frontal lobes involving MFG and/or ACG (Table 4). Group comparison between 12 patients without higher brain dysfunction and the normal database found no

significant cortical neuron loss in the bilateral medial frontal lobes (Fig. 2). These findings suggest that incomplete brain infarction due to long-term mild hemodynamic ischemia could occasionally occur in the bilateral medial frontal lobes involving MFG and/or ACG, and may correlate with higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease. Recently, an IMZ-SPECT study also demonstrated areas of cortical neuron loss in the bilateral medial frontal lobes involving MFG and/or ACG in patients with higher brain dysfunction after mild traumatic brain injury.<sup>16)</sup> Cortical neuron loss in the bilateral medial frontal lobes involving MFG and/or ACG could be an essential finding for the confirmatory diagnosis of higher brain dysfunction.

Statistical imaging analysis using 3D-SSP (Z-score maps) for IMZ-SPECT could provide accurate visual information on cortical neuron loss in the medial frontal lobes. Additionally, the SEE method (level 3: gyrus level analysis) could be useful to estimate cortical neuron loss in the target gyri (i.e. bilateral MFGs and ACGs) which correlate with higher brain dysfunction. In the present study, cortical neuron loss in the target gyri was defined by extent (%) of pixels with significant reduction of BZ receptor density > 10% based on a scattering ratio of the normal database, but how the extent (%) of pixels with significant reduction of BZ receptor density within the target gyri correlates with higher brain dysfunction remains unclear. A multicenter study should be performed to confirm the standard criteria for diagnostic imaging of higher brain dysfunction using IMZ-SPECT.

Lastly, some limitations in this pilot study should be emphasized for designing any future study. The first limitation is the study bias on patient selection due to the single center study. The battery of neuropsychological tests and diagnostic criteria for patients with higher brain dysfunction should be standardized. The second limitation is the possibility of improper management of SPECT image data. Independent section for study data management should perform an audit of all data involving SPECT images. The third limitation is the unreliability of statistical group comparison due to the small number of registered patients. The fourth limitation is the insufficiency of standardized criteria for imaging analysis using the SEE method. The fifth limitation is the absence of verification by other functional imaging modality such as PET. These study limitations should be overcome by a large multicenter study.

In conclusion, long-standing mild hemodynamic ischemia in the anterior circulation of patients with adult moyamoya disease could lead to incomplete

brain infarction (selective loss of cortical neurons) defined by reduction of central BZ receptor density within the medial frontal lobes. Statistical imaging analysis using 3D-SSP and SEE methods for IMZ-SPECT could demonstrate significant cortical neuron loss in the bilateral frontal medial cortices involving MFG and/or ACG which correlate with higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease. A multicenter study should be performed to establish confirmatory diagnosis of higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease using IMZ-SPECT.

### Acknowledgments

This study was supported by grants-in-aid from Ministry of Health, Labour and Welfare for scientific research on moyamoya disease.

Masaaki Takahashi (Department of Radiology, Nakamura Memorial Hospital) performed the statistical image analysis of IMZ-SPECT.

### References

- 1) Baird A, Dewar BK, Critchley H, Gilbert SJ, Dolan RJ, Cipolotti L: Cognitive functioning after medial frontal lobe damage including the anterior cingulate cortex: A preliminary investigation. *Brain Cogn* 60: 166-175, 2006
- 2) Beer HF, Blauenstein PA, Hasler PH, Delaloye B, Riccabona G, Bangerl I, Hunkeler W, Bonetti EP, Pieri L, Richards JG, Schubiger PA: In vitro and in vivo evaluation of iodine-123 Ro 16-0154: a new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med* 31: 1007-1014, 1990
- 3) DeGirolami U, Crowell RM, Marcoux FW: Selective necrosis and total necrosis in focal cerebral ischemia: neuropathologic observations on experimental middle cerebral artery occlusion in the macaque monkey. *J Neuropathol Exp Neurol* 43: 57-71, 1984
- 4) Garcia JH, Lassen NA, Weiller C, Sperling B, Nakagawara J: Ischemic stroke and incomplete infarction. *Stroke* 27: 761-765, 1996
- 5) Garcia JH, Liu KF, Ho KL: Neuronal necrosis after middle cerebral artery occlusion in Wistar rats progresses at different time intervals in the caudoputamen and the cortex. *Stroke* 26: 636-643, 1995
- 6) Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ: Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats: statistical validation. *Stroke* 26: 627-635, 1995
- 7) Hatazawa J, Satoh T, Shimosegawa E, Okudera T, Inugami A, Ogawa T, Fujita H, Noguchi K, Kanno I, Miura S, Murakami M, Iida H, Miura Y, Uemura K: Evaluation of cerebral infarction with iodine-123-iodoamphetamine SPECT. *J Nucl Med* 36: 2154-2161, 1995

- 8) Karzmark P, Zeifert P, Bell-Stephens TE, Steinberg GK, Dorfman LJ: Neurocognitive impairment in adults with moyamoya disease without stroke. *Neurosurgery* 70: 634-638, 2012
- 9) Kim KM, Watabe H, Hayashi T, Hayashida K, Katafuchi T, Enomoto N, Ogura T, Shidahara M, Takikawa S, Eberl S, Nakazawa M, Iida H: Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose <sup>123</sup>I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage* 33: 1126-1135, 2006
- 10) Lassen NA: Neuroreceptor quantitation in vivo by the steady-state principle using constant infusion or bolus injection of radioactive tracers. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 709-716, 1992
- 11) 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* 36: 1238-1248, 1995
- 12) Mizumura S, Kumita S, Cho K, Ishihara M, Nakajo H, Toba M, Kumazaki T: Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: Assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. *Ann Nucl Med* 17: 289-295, 2003
- 13) Mizumura S, Nakagawara J, Takahashi M, Kumita S, Cho K, Nakajo H, Toba M, Kumazaki T: Three-dimensional display in staging hemodynamic brain ischemia for JET study: Objective evaluation using SEE analysis and 3D-SSP display. *Ann Nucl Med* 18: 13-21, 2004
- 14) Nakagawara J: [Assessment of brain functions by neuron maker on SPECT imaging]. *No Junkan Taisha* 18: 149-154, 2006 (Japanese)
- 15) Nakagawara J: Iomazenil SPECT (BZR-receptor), in Cho BK, Tominaga T (eds): *Moyamoya Disease Update*. Tokyo, Springer, 2010, pp 189-196
- 16) Nakagawara J, Kamiyama K, Takahashi M, Nakamura H: [Neuroimaging of post-traumatic higher brain dysfunction using <sup>123</sup>I-Iomazenil (IMZ) SPECT]. *Shinkei Gaisho* 33: 165-172, 2010 (Japanese)
- 17) Nakagawara J, Sperling B, Lassen NA: Incomplete brain infarction of reperfused cortex may be quantitated with iomazenil. *Stroke* 28: 124-132, 1997
- 18) Nakajima Y, Terashima A: [*Handbook of Higher Brain Dysfunction*]. Tokyo, Igaku Shoin, 2006 (Japanese)
- 19) Rudebeck PH, Bannerman DM, Rushworth MF: The contribution of distinct subregions of the ventromedial frontal cortex to emotion, social behavior, and decision making. *Cogn Affect Behav Neurosci* 8: 485-497, 2008
- 20) Sette G, Baron JC, Young AR, Miyazawa H, Tillet I, Barré L, Travère JM, Derlon JM, MacKenzie ET: In vivo mapping of brain benzodiazepine receptor changes by positron emission tomography after focal ischemia in the anesthetized baboon. *Stroke* 24: 2046-2057, 1993

---

Address reprint requests to: Jyoji Nakagawara, MD, Departments of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital, South-1, West-14, Chuo-ku, Sapporo 060-8570, Japan.  
e-mail: george@med.nmh.or.jp



# EBMツールとしての脳SPECT/PETの役割

## 1. 脳血管障害 (JETなど)

### はじめに

#### +ONE

アテローム血栓性脳梗塞例では、血行力学的脳虚血Stage IIが長期化すると、MRIで皮質梗塞が認められない領域に不完全脳梗塞が生じる可能性がある。不完全脳梗塞とは、病理学的には、一定の脳虚血負荷の持続によって生じる大脳皮質神経細胞の選択的脱落と定義され、MRIなどでは虚血性変化が捉えられない病変である。最近では、皮質神経細胞のbenzodiazepine (BZ) 受容体に特異的に結合するSPECTトレーサーである<sup>123</sup>I-Imazenil (IMZ)が開発され、IMZ-SPECTにより血行力学的脳虚血Stage IIにおける不完全脳梗塞を捉えることができる (Stroke, 28: 124-132, 1997.)。

高齢化が進むわが国では現在、年間約30万例が脳卒中を発症し、その65%が脳梗塞であり、脳梗塞の再発率は発症から1年後に10%、10年後に50%と高率である。また、脳梗塞病型のうち、脳血行再建術の適応が考慮されるアテローム血栓性脳梗塞は約30%を占め、近年増加する傾向にある。アテローム血栓性脳梗塞では、症例によって脳血行再建術が適応となるが、その適応条件は必ずしも明確ではない。脳主幹動脈に閉塞性病変が見られても、脳梗塞の発症機序や血行力学的脳虚血の重症度は症例ごとに異なり、血行力学的脳虚血の改善を目的とする脳血行再建術は限られた症例に行われる。血行力学的脳虚血の重症度の高い症例に対する脳血行再建術では、その改善が図られることや脳梗塞の再発予防効果が得られることがこれまでに報告されてきたが、多施設による大規模な臨床研究による質の高いエビデンスはいまだに不十分である。この分野における臨床研究の必要性は依然として高く、脳SPECT/PET検査は、①アテローム血栓性脳梗塞における血行力学的脳虚血の重症度評価ができる、②脳梗塞の再発率の高いsubgroupをみいだすことができる、③脳血行再建術により血行力学的脳虚血の重症度の改善を証明できる、④前述のsubgroupにおける脳梗塞の再発予防効果を検証できることなどの特徴から、脳血行再建術の有効性などを証明するEBMツールとして、その役割を果たす。

### 血行力学的脳虚血の重症度評価

血行力学的脳虚血では、脳灌流圧 (CCP) の低下に伴って、まず脳血管の代償性の拡張 (脳血管床の増大) によって脳血流 (CBF) が維持される (脳循環予備能としては減少する)。脳血管床の増大は、脳血液量 (CBV) の増加として捉えられる。CPPが自動調節能の下限以下では、脳循環予備能の喪失によりCBFが減少するため、脳酸素摂取率 (OEF) が0.4以上に上昇することによって、酸素代謝量 (CMRO<sub>2</sub>) の維持が計られる (脳代謝予備能としては減少する)<sup>1)</sup>。したがって、血行力学的脳虚血の重症度は、安静時CBF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CBFの減少と、脳循環予備能の喪失 (脳代謝予備能は低下するが、CMRO<sub>2</sub>は維持される) がみられる場合をStage IIと分類することができ、後者がPETにおける貧困灌流 [OEFの上昇 (>0.4)]<sup>2)</sup> に相当する。酸素代謝量を測定することができない脳血流SPECTでは、貧困灌流を診断することが困難と

考えられてきたが、 $^{123}\text{I}$ -IMP-microsphere法<sup>3)</sup>や $^{123}\text{I}$ -IMP-ARG法<sup>4)</sup>などのような、簡便で精度の高い脳血流SPECT定量画像が臨床応用され、貧困灌流に相当する病態がStage IIとして捉えられる。脳血流SPECTの定量による血行力学的脳虚血の重症度診断では、安静時CBFとacetazolamide負荷時CBFから、脳循環予備能 [(acetazolamide負荷時CBF / 安静時CBF - 1) × 100%] を算出し、安静時CBFと脳循環予備能にそれぞれ閾値を設定して判定を行う。安静時およびacetazolamide負荷時のCBFをX-Y座標軸上にプロットすると、血行力学的脳虚血の重症度は、図1のごとく階層性に示される<sup>5)</sup>。

## 脳血行再建術の有効性を証明したJET研究

脳梗塞の再発予防を目的とする浅側頭動脈 - 中大脳動脈 (STA-MCA) バイパス術の有効性に関するrandomized control trial (RCT) は、1985年に報告された国際共同研究が唯一のものであり、その結果から一般にSTA-MCAバイパス術には脳梗塞の再発を抑制する効果がないとされてきた<sup>6)</sup>。しかしその後、血行力学的脳虚血の定量的重症度判定により、血行再建術が有効と考えられるSubgroup (貧困灌流あるいはStage II) がみいだされた。これらのSubgroupに対するSTA-MCAバイパス術では脳循環動態の改善は

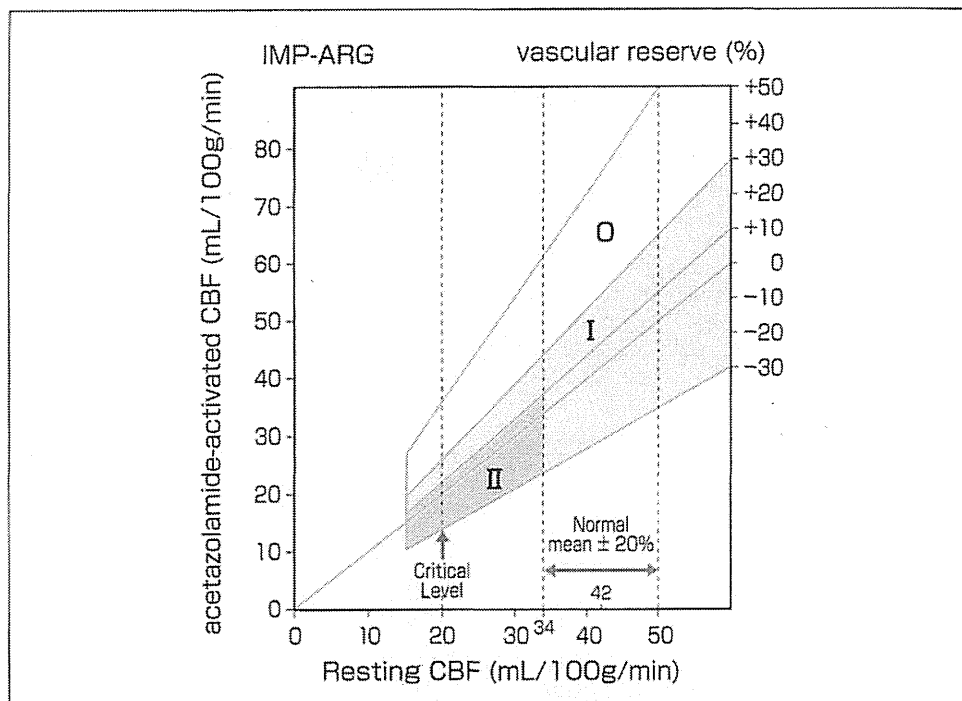


図1 安静時およびacetazolamide負荷時脳血流定量測定 ( $^{123}\text{I}$ -IMP-ARG法<sup>7)</sup>) による血行力学的脳虚血の定量的重症度評価

(斜線の傾きが脳循環予備能の程度を示す)

Stage 0: 脳循環予備能: > 30%

Stage I: 脳循環予備能: 10% < , ≤ 30% あるいは

脳循環予備能: ≤ 10%, かつ安静時脳血流量: > 正常平均値の80%

Stage II: 脳循環予備能: ≤ 10%, かつ安静時脳血流量: ≤ 正常平均値の80%

## ▶ 貧困灌流

(misery perfusion)

貧困灌流は、1982年にBaronらによって提唱された病態概念で、脳組織が消費する酸素代謝量に比し酸素供給量が下回っている病態を指し、脳血行再建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る。また、貧困灌流では、脳梗塞の再発率が高いことも知られている(JAMA, 280: 1055-1060, 1998.)。しかし、貧困灌流に対する脳血行再建術によって、脳梗塞の再発予防が可能かどうかは明確ではない。

## ▶ $^{123}\text{I}$ -IMP-microsphere法<sup>3)</sup>

$^{123}\text{I}$ -IMPの挙動を、組織からの洗い出しを考慮しないマイクロスフェアモデルによって解析する脳血流SPECTの定量解析法である。持続採血法によって入力関数(血中濃度の積分値)が決定され、SPECTによって得られた $^{123}\text{I}$ -IMPの分布画像が脳血流定量画像に変換される。

## ▶ $^{123}\text{I}$ -IMP-ARG法<sup>4)</sup>

$^{123}\text{I}$ -IMPの挙動を、組織からの洗い出しを考慮した2-コンパートメントモデルによって解析する脳血流SPECTの定量解析法である。 $^{123}\text{I}$ -IMPの血液から脳への移行速度定数と脳から血液への移行速度定数の比である分布容積を一定値とし、1点動脈採血により較正される標準入力関数を用いることにより、SPECT計数値と局所脳血流量との関係を表すtableが作成され、 $^{123}\text{I}$ -IMPの分布画像がpixel by pixelに脳血流定量画像に変換される。

## ここがコツ

脳血流SPECTによる血行力学的脳虚血の重症度判定では、通常の脳血流SPECT定量画像解析(関心領域の平均血流量による解析)とSEE解析(重症度を表すpixelの集合による解析)とを組み合わせることで判定することが有用である。また、健常部(領域)における血行力学的脳虚血の重症度が正常範囲であること、健常部(領域)に比較して病変部の重症度を評価することも重要である。加えて、事前にDSA, MRA, CTAなどによって責任血管病変を確認すること、MRI, CTによって脳梗塞の出現部位(特に皮質領域)を確認することなども、脳血流SPECTの読影に役立つ。

得られるものの、脳梗塞の再発抑制効果については明確ではなかった。そこで、これらのsubgroupに対するSTA-MCAバイパス術の、脳梗塞再発抑制効果を科学的に検証するためのRCTとして、Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) が組織された<sup>7)</sup>。このTrialでは、血行力学的脳虚血の定量的重症度判定が必須項目とされていることが特徴的であり、定量的にStage IIと判定された症例のみが登録され、無作為に分けられた手術群と非手術群との間で、脳梗塞の再発率が比較検討された。その結果、手術群における脳梗塞の再発率が、有意に低いことがはじめて証明された。しかし、最近、PETによるOEFの上昇を脳梗塞再発の指標(surrogate marker)とするCarotid Occlusion Surgery Study (COSS)の結果が報告されたが、残念ながらSTA-MCAバイパス術の脳梗塞抑制効果は証明されず<sup>8)</sup>、本治療法の有効性については更なる検証が必要となった。

## JET 研究と脳血流SPECT 検査の標準化

多施設で臨床研究を進める場合には、転帰の予測に關与するsurrogate markerを決定し、研究参加施設内で標準化することが必要となる。JET研究では、患側の中大脳動脈領域の安静時平均脳血流量(定量)が各施設における健常成人の平均値の80%未満、かつ脳循環予備能が10%未満となる場合に血行力学的脳虚血Stage IIと定義し(図1)、標準化した。しかし、症例

▶ Dual table ARG 法<sup>9)</sup>  
 等量の<sup>123</sup>I-IMPを用いて安静時とacetazolamide負荷時のSPECT計数値を連続的に求め、それぞれに対して<sup>123</sup>I-IMP-ARG法と同等の原理によってSPECT計数値と脳血流量の関係を表すtableを作成することにより安静時とacetazolamide負荷時の脳血流量定量画像を得る方法である。

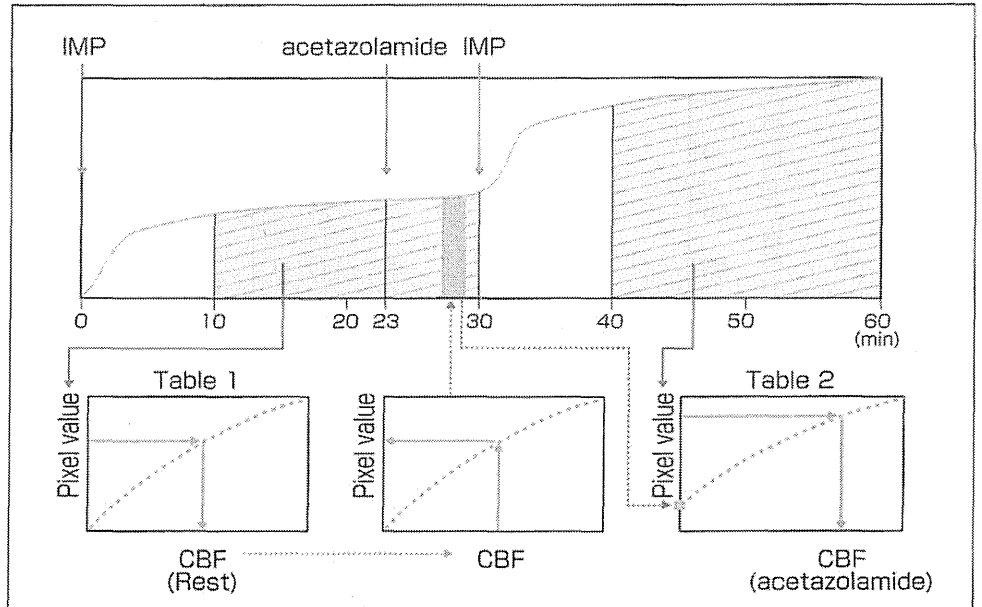


図2 Dual table ARG法の原理

安静時脳血流量の画像化では、IMP-ARG法に準じて決定された入力関数を用いてSPECT計数値(左の斜線部分から得られるpixel value)と安静時脳血流量との関係がtable化され(左下のTable 1)、このTableを参照して各pixelの計数値が安静時脳血流量に変換される。Acetazolamide負荷時血流量の画像化では、安静時と同一の入力関数を用いるが、各pixelでの安静時終了時のSPECT計数値を起点として2回目のSPECT計数値(右の斜線部分から得られるpixel value)とacetazolamide負荷時脳血流量との関係がtable化され(右下のTable 2)、このTableを参照して各pixelの計数値がacetazolamide負荷時脳血流量に変換される。



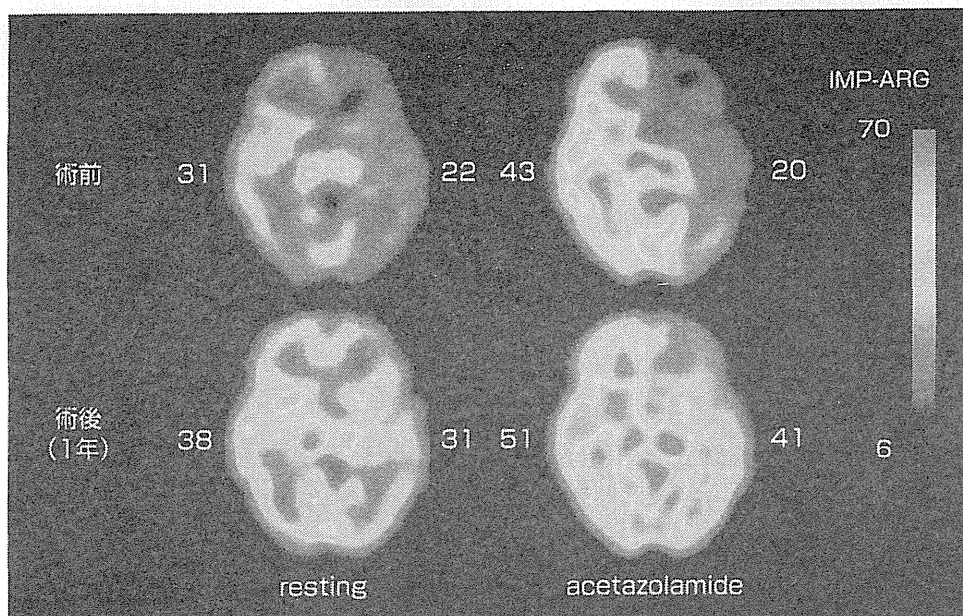


図3 Dual table ARG法による脳血流SPECT定量画像

65歳男性、右片麻痺・言語障害にて発症した左内頸動脈閉塞症の慢性期の安静時脳血流SPECTの定量解析(左上段)およびacetazolamide負荷時脳血流SPECTの定量解析(右上段)を示す。図1の評価基準により、左中大脳動脈領域は血行力学的脳虚血Stage IIと判定され、脳梗塞再発予防を目的としたEC-IC Bypass術の適応が決定された。術後一年後の安静時脳血流SPECTの定量解析(左下段)およびacetazolamide負荷時脳血流SPECTの定量解析(右下段)では、左中大脳動脈領域はStage Iと判定された。

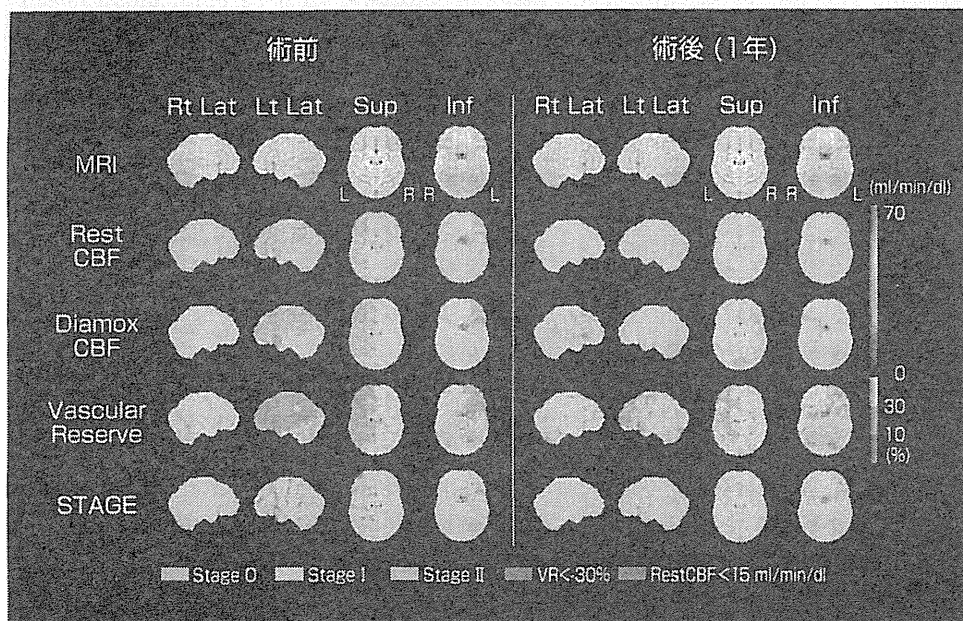


図4 図3の症例のSEE解析による脳血流SPECT定位定量画像

(左に術前、右に術後の右外側(Rt. Lat), 左外側(Lt. Lat), 上方(Sup), 下方(Inf)の4方向からみた脳画像を示す。上段から、標準脳のMRI、安静時脳血流量、acetazolamide負荷脳血流量、脳循環予備能、血行力学的脳虚血のStageが表示される。)

術前では、左中大脳動脈領域および前大脳動脈領域内の一部に、安静時脳血流量の低下領域、acetazolamide負荷時の血管反応性の低下領域、脳循環予備能の低下領域、血行力学的脳虚血の重症度Stage IIの領域がそれぞれ定量的に示される。術後では、左中大脳動脈領域および前大脳動脈領域内の安静時脳血流、acetazolamide負荷時の血管反応性、脳循環予備能などの各指標が術後いずれも改善し、血行力学的脳虚血の重症度も大部分の領域でStage 0~Iへと明らかに改善している。

▶ Stereotactic extraction estimation (SEE) 解析  
脳血流SPECT統計画像  
解析である3D-SSP法の  
標準脳座標系(8方向で  
表現)を用いて、脳血流  
SPECTを定位定量的に  
解析する方法である。安静  
時およびacetazolamide  
負荷時の脳血流量画像を  
3D-SSP画像の脳座標系  
に変換し、各pixelにつ  
いて脳循環予備能を算出  
する。これらから各pixel  
について血行力学的脳虚  
血の重症度を決定し、定  
位的に画像化する。

登録の進展に伴い、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ことによる血行力学的脳虚血Stage IIの測定精度の限界や、関心領域についての恣意性を排除できないことによる血行力学的脳虚血Stage IIの判定精度の限界が明らかとなった。これを契機に、これらの限界を克服するための研究が進展し、血行力学的脳虚血Stage IIの測定精度の改善を図るために、安静時とacetazolamide負荷時脳血流量を同日に測定するDual table ARG法<sup>9)</sup>(図2,3)が開発され、血行力学的脳虚血Stage IIの定位的な判定精度の改善を図るために、Stereotactic extraction estimation (SEE) 解析法<sup>10)</sup>(図4)が開発された。JET研究の進展は、脳SPECT/PETを用いた臨床研究でのsurrogate markerを標準化するための核医学検査手法の開発へとつながり、脳血流SPECT検査のEBMツールとしての役割がさらに明確となった。

(中川原 譲二)

### ここがPitfall

SEE解析の登場によって、脳血流SPECTの定量解析の判定精度の向上と標準化が進みつつあるが、画像を収集するSPECT機器の精度管理が十分でなければ、精度の高いSEE解析画像は得られない。SPECT機器の定期整備を常に行なうことが必要である。また、SEE解析ではStage IIの安静時脳血流量の閾値(健常者の安静時脳血流量の平均値の80%)の設定が必要であるが、閾値については各施設のSPECT機器毎に測定することが必要であり、閾値の変動によって判定結果が大きく変わること留意する必要がある。

### ◆文献

- 1) Powers WJ, Grubb RL, Raichle ME: Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. *Ann Neurol*, 16: 546-552, 1984.
- 2) Baron JC, Boussier MG, Rey A, et al: Reversal of focal "misery perfusion syndrome" by extra- intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia: a case study with 150 positron emission tomography. *Stroke*, 12: 454-459, 1981.
- 3) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-  $\rho$  -[123I] iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med*, 23: 196-203, 1982.
- 4) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med*, 35: 2019-2030, 1994.
- 5) 中川原譲二: 脳虚血とSPECT. *脳神経外科ジャーナル*, 16: 753-761, 2007.
- 6) The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med*, 313: 1191-1200, 1985.
- 7) JET Study Group: Japanese EC-IC Bypass Trial (JET study) - Study designと中間解析結果 - . *脳卒中の外科*, 30: 97-100, 2002.
- 8) Powers WJ, Clarke WR, Grubb Jr RL, et al : for the COSS Investigators: Results of the Carotid occlusion surgery study (COSS) . *International stroke conference 2011*, Los Angeles, California.
- 9) Kim KM, Watabe H, Hayashi T, et al: Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose 123I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage*, 33 : 1126-1135, 2006.
- 10) Mizumura S, Nakagawara J, Takahashi M, et al: Three-dimensional display in staging hemodynamic brain ischemia for JET study: Objective evaluation using SEE analysis and 3D-SSP display. *Ann Nucl Med*, 18: 13-21, 2004.

# 脳血流測定機器の最新事情 (PET, SPECT など)

中川原譲二<sup>1)</sup>

Jyoji NAKAGAWARA

1) 中村記念病院脳神経外科脳卒中センター  
〒060-8570 北海道札幌市中央区南1条西14丁目  
E-mail: george@med.nmh.or.jp

最近 SPECT の画像解析法が著しく進歩し、診断精度の高い SPECT 画像が登場しつつある。脳血流 SPECT 定量画像解析では、Dual table ARG 法により血行力学的脳虚血の測定精度の改善が得られ、すべての SPECT 機器に対応可能な画像解析ソフト (QSPECT パッケージソフト) の開発により、機器の違いを超えた診断の標準化が可能となっている。3D-SSP を用いた脳血流 SPECT 統計画像解析では、解剖学的に標準化された画像を用いて、脳血流が有意に低下している領域を統計学的に検証し、MR 画像上に表示することができる。SEE 解析の手法により、3D-SSP 画像を半球レベル (Level 1)、脳葉レベル (Level 2)、脳回レベル (Level 3) で解析することや、3D-SSP の脳座標系を用いた脳血流 SPECT の定位定量的解析 (SEE-JET) が可能となった。神経受容体 SPECT の統計画像解析により、不完全脳梗塞の診断や高次脳機能障害の診断が可能となり、機器の違いを超えた標準も進展しつつある。

**Key Words:** SPECT, 脳血流, 神経受容体, 不完全脳梗塞, 高次脳機能障害

## I. はじめに

単光子放出コンピュータ断層法 (Single Photon Emission Computed Tomography: SPECT) および陽電子放出断層法 (Positron Emission Tomography: PET) は、ともに放射性薬剤 (トレーサー) を体内に投与して、その体内分布を体外から断層画像として取り出す核医学画像検査法である。前者では主として脳血流分布が画像化され、後者では脳血流量、脳血液量、脳酸素代謝量、脳糖代謝量、神経受容体などが定量的に画像化される。脳血管障害の臨床では、急性脳虚血に見られるペナ

ンブラや進行性脳卒中例の血行力学的脳虚血の診断、慢性脳虚血での血行力学的脳虚血 Stage II (misery perfusion) の診断などが重要となるが、最近ではすべての SPECT 機器に対応可能な画像解析ソフト (QSPECT パッケージソフト) が開発され、機種を超えた標準化が可能となってきている。また、脳血流トレーサーに加えて神経受容体トレーサーを用いた SPECT による新たな病態診断が登場しつつある。そこで、本稿では専門医に求められる最新の知識として、主として脳血流 SPECT 検査の画像解析方法、神経受容体 SPECT を用いた病態診断などについて解説する。

## II. 脳血流 SPECT 定量画像解析

脳血流 SPECT 定量画像解析は、血行力学的脳虚血の定量的重症度評価に際して、必須の画像解析法であり、なかでも IMP-ARG 法<sup>1)</sup>は最も信頼性の高い方法として用いられてきた。しかし、従来の IMP-ARG 法では、安静時とアセタゾラミド負荷時の脳血流量を別々の日に定量測定しなければならず、動脈採血によって得られる入力関数に測定誤差が生じると、脳循環予備能を正確に評価できないところが問題であった。

そこで、等量の IMP を用いて安静時とアセタゾラミド負荷時の SPECT 計数値を連続的に求め、それぞれに対して SPECT 計数値と脳血流量の関係を表す table をあらかじめ作成することにより、安静時とアセタゾラミド負荷時脳血流量の定量画像を同時に得る方法が開発された (Dual table ARG 法<sup>2)</sup>) (図 1)。この方法では、別日法で問題となる入力関数の測定誤差は生じない。すなわち、安静時とアセタゾラミド負荷時に等量の IMP を投与することから、安静時一回の採血によって共通の入力関数が決定され、さらに安静時とアセタゾラミド負荷時脳血流量の定量画像は 2 つの table によって pixel by pixel に連続的に作成される。

前述の IMP-ARG 法とは異なり、IMP の脳内濃度が大きく変化する投与後 10～30 分間のデータが安静時のデータとして用いられ、アセタゾラミド負荷時の場合も投与後 10～30 分間のデータが用いられるが、安静時の IMP の脳内濃度が安定する 25～30 分のデータで初期値を calibration することにより測定精度の改善が図られる。

DTARG 法は、すべての SPECT 機器に対応可能な画像解析ソフト (QSPECT パッケージソフト) にも含まれ、QSPECT 収集条件で撮像されたデータについては、機器の違いを超えた診断の標準化が可能である (<http://www.qspect.org/>)<sup>3)</sup>。

血行力学的脳虚血の定量的重症度評価は、急性期の進行性脳卒中における病態把握、慢性期の脳梗塞再発予防を目的とした脳血行再建術 (EC-IC bypass 術) の適応決定 (最終発作から 3 週間以上経過した後に行った定量的脳循環測定にて、中大脳動脈領域の安静時脳血流量が正常値の 80% 未満かつアセタゾラミド反応性が 10% 未満の脳循環予備力が障害された例に適応される [JET 研究 criteria] 「脳卒中治療ガイドライン 2009」, 図 2 に脳血行再建術前後の脳血流 SPECT 定量画像とその診断基準を示す<sup>4)</sup>), 頸部内頸動脈狭窄症に対する血栓内膜剥離術 (CEA) のリスク評価, くも膜下出血後の脳血管攣縮による進行性脳虚血の評価などにおいてきわめて有用性が高い。

## III. 脳血流 SPECT 統計画像解析

脳血流 SPECT の統計画像解析とは、被検者の脳血流 SPECT 画像に見られる脳血流の局所的な変動が果たして有意な変動であるかどうかを視覚的に判定するのではなく、解剖学的に標準化された画像を用いて、正常群あるいは対照群の脳血流分布のデータベース (DB) と被検者 (群) の脳血流分布を pixel ごとに比較して有意な差を認める領域を統計学的に検証し、MR 画像上に表示する画像解析方法である。対照群と被検者 (群) の各 pixel におけるデータは全脳のデータなどで正

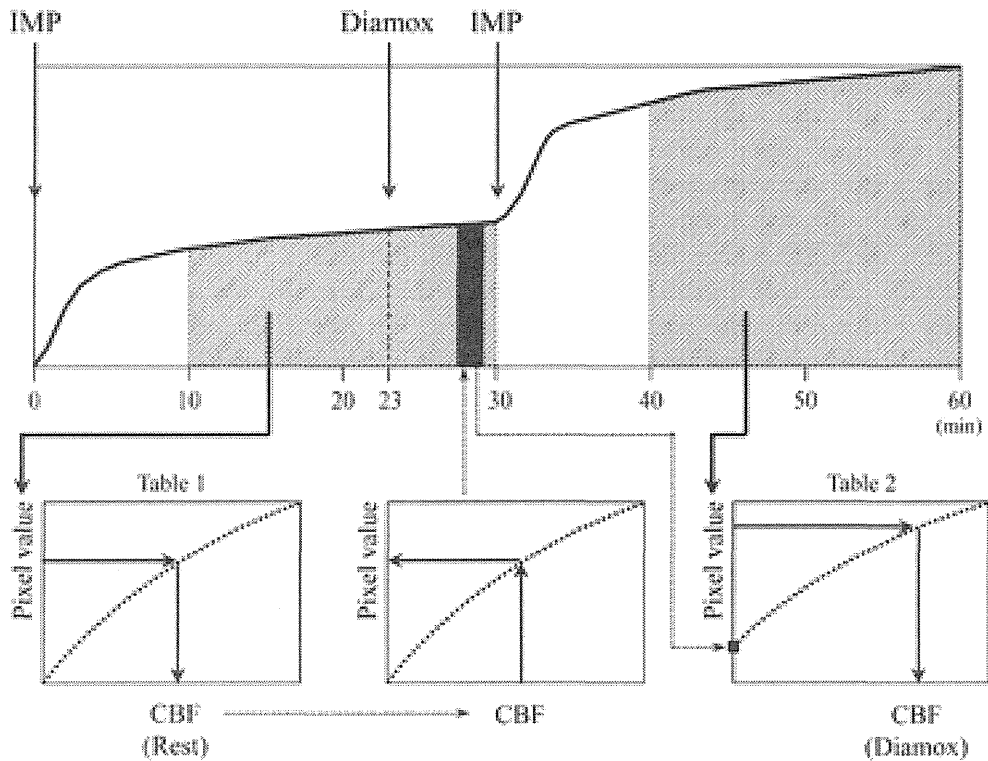


図1 Dual table ARG 法

等量の IMP を用いて安静時とアセタゾラミド負荷時の SPECT 計数値を連続的に求め、それぞれに対して SPECT 計数値と脳血流量の関係を表す table を作成することにより安静時とアセタゾラミド負荷時脳血流量の定量画像を得る方法である。安静時脳血流量の画像化では、IMP-ARG 法に準じて決定された入力関数を用いて SPECT 計数値 (左の斜線部分から得られる pixel value) と安静時脳血流量との関係が table 化され (左下の Table 1)、この Table を参照して各 pixel の計数値が安静時脳血流量に変換される。アセタゾラミド負荷時脳血流量の画像化では、安静時と同一の入力関数を用いるが、各 pixel での安静時終了時 (25 ~ 30 分) の SPECT 計数値を初期値として 2 回目の SPECT 計数値 (右の斜線部分から得られる pixel value) とアセタゾラミド負荷時脳血流量との関係が table 化され (右下の Table 2)、この Table を参照して各 pixel の計数値がアセタゾラミド負荷時脳血流量に変換される。

規化され、両者の差が対照群 DB の各 pixel における標準偏差 (S. D.) の倍数 (Z score) として画像化される (Z-score 解析)。一般に Z score > 2 と表示される領域については脳血流の変動が有意な領域と判定される。統計画像解析法として、Statistical parametric mapping (SPM) 法や 3-dimen-

sional stereotactic surface projections (3D-SSP) 法などが臨床応用されているが、ここでは 3D-SSP 画像の解析について解説する。

#### 1) 3D-SSP 法 (Z-score 解析)

本法では、定位脳座標系として Talairach の標準 MR 画像が用いられ、主として正常群の全脳



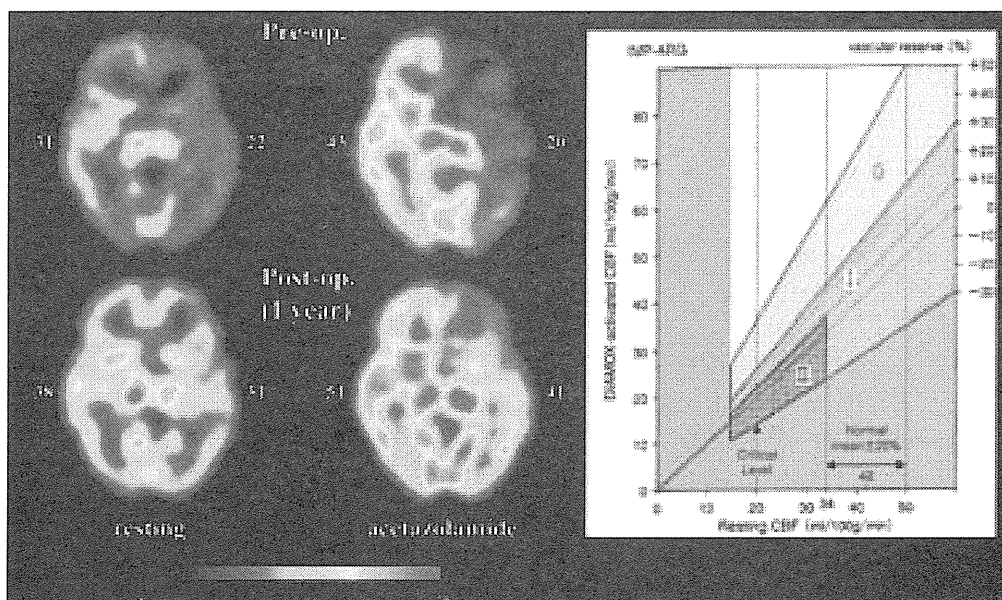


図2 EC-IC Bypass 術前後の IMP-SPECT 定量画像解析と血行力学的脳虚血の定量的重症度評価

65 歳，男性，右片麻痺・言語障害にて発症した左内頸動脈閉塞症の慢性期の安静時 IMP-SPECT の定量解析（左上段）およびアセタゾラミド負荷時 IMP-SPECT の定量解析（右上段）を示す。右の診断基準（JET 研究 criteria）により，左中大脳動脈領域は血行力学的脳虚血 Stage II (misery perfusion) と判定され，脳梗塞再発予防を目的とした EC-IC Bypass 術の適応が決定された。術後一年後の定量解析（安静時：左下段，アセタゾラミド負荷時：右下段）では，左中大脳動脈領域は Stage I と判定された。

Stage 0 : 脳循環予備能 :  $> 30\%$  (斜線の傾きが脳循環予備能の程度を示す)

Stage I : 脳循環予備能 :  $10\% < \leq 30\%$  あるいは

脳循環予備能 :  $\leq 10\%$  , かつ安静時脳血流量 :  $>$  正常平均値の  $80\%$

Stage II : 脳循環予備能 :  $\leq 10\%$  , かつ安静時脳血流量 :  $\leq$  正常平均値の  $80\%$

表の血流分布に関する DB に対して，被検者の脳表血流分布の異常を精度良く検出することができる。解剖学的に標準化された正常群と被検者の脳表血流分布の差を pixel ごとに正常群の標準偏差の値で除すことにより，被検者の全脳表の Z score を pixel ごとに算出し，その分布を通常 8 方向（右外側，左外側，上方，下方，前方，後方，右内側，左内側）からの 3 次元脳表 MR 画像上に

定量的に表示する。Z score 解析は定位定性的な解析法であり，Z score が大きな領域ほど，正常群に比べ血流の変動が大きい領域として定量的に表示される。脳表の血流（脳表から 6 pixel の間で最大値）のみを用いるため，萎縮のある脳でも定位脳座標系への変換が容易であり，アルツハイマー病などの認知症の早期鑑別診断における有用性がすでに報告されている<sup>5)</sup>。

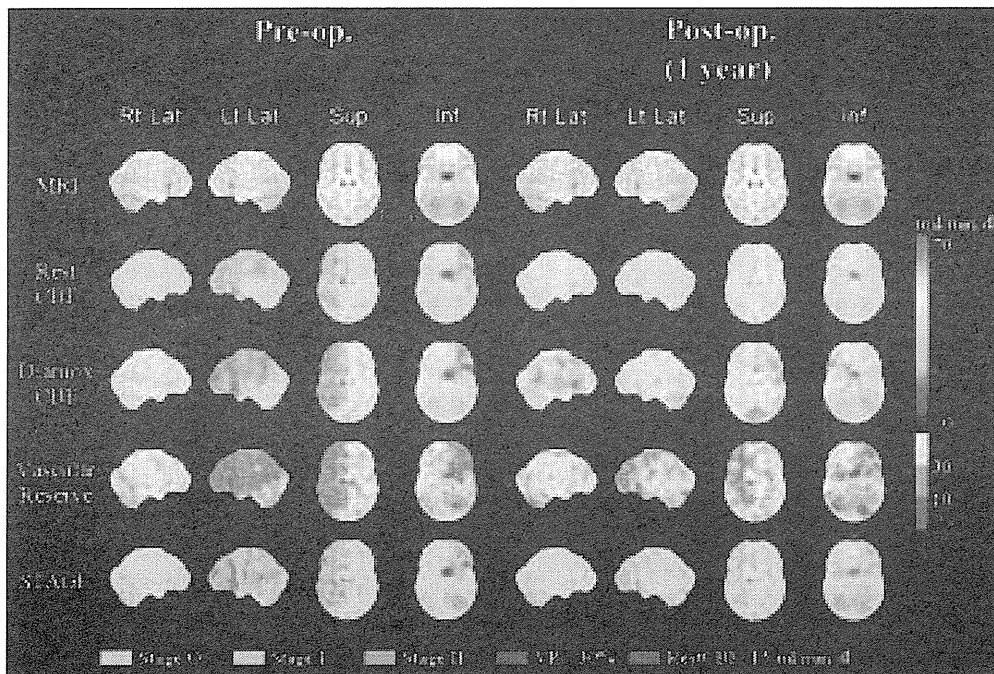


図3 EC-IC Bypass 術前術後のIMP-SPECT SEE-JET解析(図2と同一症例)

上段から、標準脳のMRI、安静時脳表血流量、アセタゾラミド負荷脳表血流量、脳循環予備能、血行力学的脳虚血のStage。左に術前、右に術後の右外側(Rt. Lat)、左外側(Lt. Lat)、上方(Sup)、下方(Inf)、4方向から見た脳表面像を示す。

術前では、左中大脳動脈領域および前大脳動脈領域内の一部に、安静時脳表血流量の低下領域、アセタゾラミド負荷時の血管反応性の低下領域、脳循環予備能の低下領域、血行力学的脳虚血の重症度Stage IIの領域がそれぞれ定量的に示される。術後では、左中大脳動脈領域および前大脳動脈領域内の安静時脳表血流量、アセタゾラミド負荷時の血管反応性、脳循環予備能などの各指標が術後いずれも改善し、血行力学的脳虚血の重症度も大部分の領域でStage 0~Iへと明らかに改善した。

## 2) Stereotactic extraction estimation (SEE) 解析

本解析法は、3D-SSP画像を半球レベル(Level 1)、脳葉レベル(Level 2)、脳回レベル(Level 3)で解析することを目的に開発され、各レベルの標的領域を定量的に一定のpixel数で定義し、標的領域内の異常なpixelの割合を算出し、その領域の異常を判定する方法である。また、3D-SSP画像の脳座標系をプラットフォームとして、IMP-SPECTを定位定量的に解析する方法としても活用するこ

とができる<sup>6)</sup>。後者の活用では、安静時およびアセタゾラミド負荷脳表血流量画像を3D-SSP画像の脳座標系に変換し(解剖学的標準化)、脳表の各pixelを定量値で表現する。次いで、各pixelについて血行力学的脳虚血の重症度を算出し、その分布を3次元脳表面像として定量的に画像化するとともに、あらかじめ指定された血管支配領域内のpixel数に対して各重症度のpixel数の割合を算出することもできる(SEE-JET)。図3は図2に示

した EC-IC Bypass 術前術後における IMP-SPECT 定量画像をそれぞれ SEE-JET により解析した結果である。本解析法により、IMP-SPECT の定位定量的解析が可能となり、血行力学的脳虚血の定量的重症度評価の標準化が進むものと考えられる。

#### IV. 神経受容体 SPECT による不完全脳梗塞の診断

発症早期の脳虚血中心部の梗塞 (ischemic core) 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、その周囲の虚血性ペナンプラにおける脳組織の可逆性についても、残存脳血流のレベルに加えて、発症からの時間を考慮することが必要と考えられている。これまで、虚血性ペナンプラでは迅速な血流再開によって組織が完全に救済されると考えられてきたが、急性脳虚血後の血流再開領域に関する中枢性ベンゾジアゼピン (BZ) 受容体トレーサー (Iomazenil: IMZ) を用いた臨床研究により、血流再開後の MRI で虚血性変化の見られない慢性期の大脳皮質領域において、BZ 受容体の減少が生じていることが報告され、虚血性ペナンプラでは血流再開後において皮質神経細胞の選択的な脱落が生じることが確認された<sup>7)</sup>。大脳皮質領域における神経細胞の選択的脱落については、「不完全脳梗塞」と命名され、IMZ-SPECT は皮質神経細胞脱落のマーカーとして用いることができる。

不完全脳梗塞は、アテローム血栓性脳梗塞に伴う血行力学的脳虚血などでも生じることが報告されている<sup>8)</sup>。脳血流 SPECT 定量解析で血行力学

的脳虚血 Stage II (misery perfusion) と評価される領域に関する IMZ-SPECT を用いた臨床的検討では、皮質神経細胞が脱落することがあることが判明し、血行力学的脳虚血 Stage II が長期化すると不完全脳梗塞が生じる可能性が示唆されている。図 4 に右頸部内頸動脈狭窄によるアテローム血栓性脳梗塞例で、血行力学的脳虚血 Stage II の持続の結果、慢性期に不完全脳梗塞が生じたと診断された症例の IMZ-SPECT の 3D-SSP 解析の結果を呈示する。

#### V. 神経受容体 SPECT による高次脳機能障害の診断

成人もやもや病患者や軽症脳外傷患者では、しばしば高次脳機能障害の症候が見られるが、その確定診断は必ずしも容易ではない。高次脳機能障害支援事業 (2001 ~ 2005 年度:厚労省) に基づき、脳血管障害を含む脳損傷による記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害を「高次脳機能障害」(行政的基準)、これにより生活に困難をきたす者を「高次脳機能障害者」と呼び、精神障害者保険福祉手帳の対象としての診断基準が示されている<sup>9)</sup>。しかし、この診断基準には、MRI、CT、脳波などの検査により原因と考えられる脳の器質的病変が確認されることが要件とされ、脳の器質的病変の存在が明らかでない症例の高次脳機能障害の確定診断が課題となる。そこで、神経心理学的検査にて、行政的診断基準による高次脳機能障害と診断された成人もやもや病患者 18 例を対象として、皮質神経細胞脱落のマーカーである IMZ-SPECT を用いて統計画像