

## 2. アルツハイマー病における脳機能画像の 診断的意義

松田 博史\*

高齢社会の到来によるアルツハイマー病患者の増加に対して、軽度認知障害の時期にアルツハイマー病への移行を予測するための普遍的な高精度の画像診断技術が求められている。この状況下において、脳機能画像診断法としてのSPECTは、PETに比べ導入施設がはるかに多いことから日常臨床での期待が大きい。一方、脳機能画像による痴呆診断が最近進歩した理由の一つに、画像統計解析法が開発されたことが挙げられる。この概念は、形態の異なる各個人の脳機能情報を、Talairachの標準脳に合うように変形することによって脳形態の個人差をなくしたうえで、グループ間および個人対グループにおいて、ボクセル単位で画像統計解析を行うことである。この解析法により全脳領域の血流・代謝異常を客観的に高い精度で探索することが可能となった。

アルツハイマー病における脳機能画像の最近の知見として、後にアルツハイマー病に移行した軽度認知障害患者において、病理学的変化のすでにみられる嗅内野・嗅周皮質・海馬傍回後部皮質と密接な線維連絡をもつ後帯状回や楔前部での糖代謝や血流の低下がみられることが、人種に関係なく複数の施設から画像統計解析手法を用いて報告されるようになってきた。一方、アルツハイマー病に移行しない例ではこの所見は得られておらず、この部位の血流・代謝の低下がアルツハイマー病の発症を予測しうる可能性が示唆されている。このように画像統計解析手法を用いることにより、脳機能画像によるアルツハイマー病の早期診断、予後評価、治療効果の判定、および鑑別診断の自動化が可能になってきた。最近の多国間にわたるPETによる共同研究では軽度認知障害の時点でアルツハイマー病の診断に対して84%の感度と93%の特異度が得られている。われわれの後方視的検討でも、軽度認知障害の時点で80%を超えるアルツハイマー病の正診率がSPECTを用いて得られている。本稿では、脳機能画像の診断的意義と限界について述べる。

### Diagnostic significance of functional neuroimaging in Alzheimer's disease

HIROSHI MATSUDA Department of Radiology, National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry



\*まつだ・ひろし：国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部長。昭和58年金沢大学大学院修了。同年金沢大学医学部附属病院助手。平成4年同講師。平成5年現職。主研究領域 / 脳神経核医学。

#### Key words

アルツハイマー病  
脳血流  
SPECT  
脳画像統計解析

はじめに

PET および SPECT による痴呆診断が最近進歩した理由の一つに、画像統計解析法が開発され、脳機能画像診断に応用され始めたことが挙げられる。この概念は、形態の異なる各個人の脳機能情報を、Talairach の標準脳に合うように変形することによって脳形態の個人差をなくしたうえで、画像統計解析を行うことである。Friston らが開発した Statistical Parametric Mapping (SPM) と、Minoshima らが開発した three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) が代表的な解析法である。経験により正診度の差がみられ、同一読影者でも再現性に問題があり、異常の範囲の三次元的な広がりやの把握も困難であった PET や SPECT 画像の視覚に頼る従来の判定を補うことができる。

SPM は、各個人の脳を線型および非線型変換によって標準脳に合うように変形した後、平滑化操作によって信号対雑音比を向上させることにより、脳機能局在の個人差をなくす。これらの操作により、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統計検定が可能となる。脳局所のボクセル毎に  $t$  検定を行い、さらに得られた  $t$  値を標準正規分布に従う  $Z$  値に変換後、三次元脳上の投影図として表示する。

3D-SSP は、SPM のごとく脳形態の標準化を行い、さらに脳表の各ピクセルから皮質内垂直方向に 13.5 mm 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。この脳表抽出により、萎縮の影響を受けにくくしてある。この方法は、各患者の脳血流データを正常者のデータベースと各ピクセルにおいて比較することにより、正常データベースとの隔たりである以下の式で示される  $Z$  スコアを画像化

するものである。

$Z$  スコア = (正常群平均ピクセル値 - 症例ピクセル値) / (正常群標準偏差): 式 1

SPM や 3D-SSP をアルツハイマー病の脳血流 SPECT 画像の日常的な読影に際して補助的に用いる場合、それぞれの長所と短所を理解しておかなければならない。正常画像データベースと個々の症例の画像を比較解析する際に、SPM では  $t$  検定のため自由度により有意差が影響を受け、少ない人数の正常データベースでは感度が低下する。3D-SSP は  $Z$  スコアのみを表示するため自由度に影響を受けないが、脳表への投影のため、三次元的な広がりや有意差のみられる部位の正確な位置同定が困難である。われわれが最近考案した方法 (easy  $Z$  score imaging system; eZIS) は、標準脳に形態変換後の正常データベースにおいて、各正常データの全ピクセル平均の  $1/8$  より大きい値のピクセルの平均により、カウントの正規化を行い、これらのデータから各ピクセルの平均と標準偏差画像を作成する。同様に患者データも全脳平均で正規化する。次に横断、矢状段、冠状段像において各ボクセルで式 1 により  $Z$  スコアを求める。この横断像で作成した  $Z$  スコアマップをもとに、脳表から脳表面法線方向に 14 mm まで検索し、指定した  $Z$  スコアより大きい値の平均を求め、脳表値として表示する。このような画像統計解析手法で得られる結果は、あくまでも統計学上の有意差を示すものであり、血流の低下や増加の程度を示すものではないことに注意が必要である。

## 1. アルツハイマー病における脳機能画像所見

病理学的所見をほぼ裏付けるように、アルツハイマー病に特徴的な脳血流所見について、報告されてきたパターンは頭頂葉から側

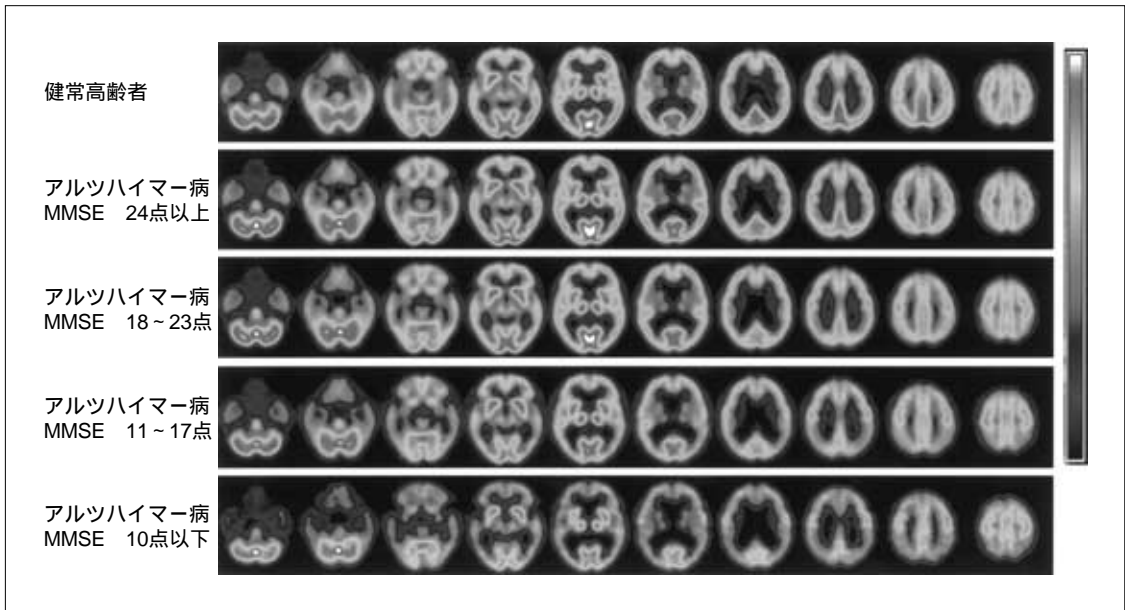


図1 アルツハイマー病の進行に伴う SPECT 所見の推移と高齢健常者との比較

健常高齢者 (30 例), アルツハイマー病患者で MMSE (Mini-Mental State Examination) が 24 点以上 (49 例), 18~23 点 (72 例), 11~17 点 (45 例), 10 点以下 (13 例) のグループにおける平均の  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD による脳血流 SPECT 横断画像。

頭葉の連合野皮質での血流低下である (図 1) )。進行するにつれて、前頭葉の連合野皮質に進展する。一方、大脳皮質において一次性感覚・運動野および一次視覚野、一次聴覚野は進行例においても代謝が保たれているのが特徴である。大脳皮質以外では、橋被蓋、小脳、大脳基底核の血流も保たれている。

アルツハイマー病では早期に海馬や海馬傍回、特に嗅内野皮質をはじめとする側頭葉内側部が侵され、その後、大脳皮質に進展することが病理学的研究で明らかとなっている。しかし、画像統計解析手法を用いた報告では、初期アルツハイマー病や後にアルツハイマー病に移行した軽度認知障害において、海馬の血流低下は同部の萎縮に比べ軽度である。この説明としては、血流や代謝を反映する機能画像は、神経細胞数よりむしろシナプス活動を反映しているという事実があること、さらには最も早期に侵される嗅内野皮質から貫通

線維を受ける海馬のシナプス応答が長期に増強することによる代償機転が挙げられている。初期アルツハイマー病で、部分容積効果を補正した脳血流 SPECT では、内側側頭部では海馬傍回のみ血流低下が観察されており、この仮説を支持するものといえる。

このように、側頭葉内側部の血流低下はアルツハイマー病初期にはめだたない。一方、後にアルツハイマー病に移行した痴呆のいまだみられない軽度認知障害患者において、病理学的変化のすでにみられる嗅内野・嗅周皮質・海馬傍回後部皮質と解剖学的に密接な線維連絡をもつ後帯状回や楔前部での糖代謝や血流の低下がみられることが、人種に関係なく複数の施設から画像統計解析手法により報告されるようになってきた (図 2) )<sup>2,3)</sup>。軽度認知障害を有する患者は年 12% の割合でアルツハイマー病に移行するといわれている。しかし、すべてがアルツハイマー病の予備群で

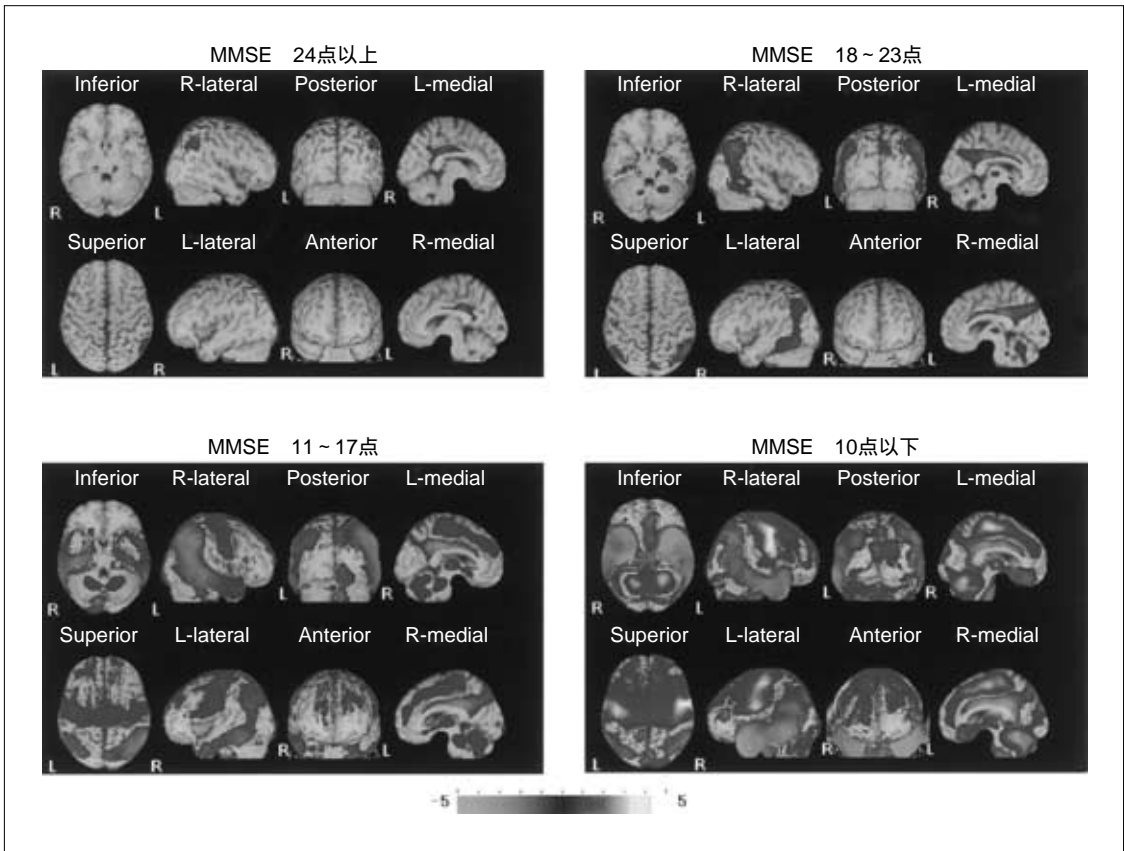


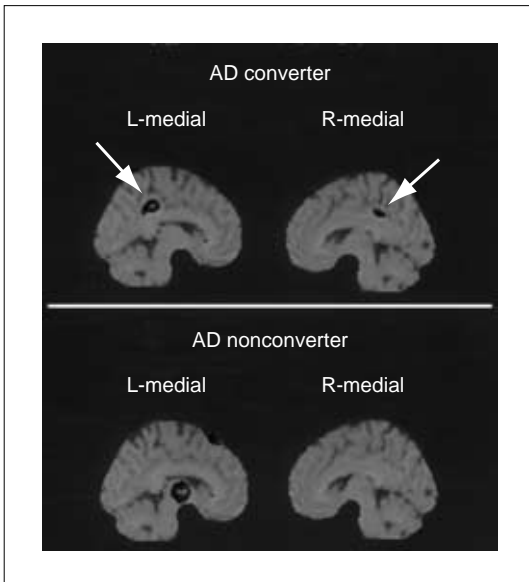
図2 アルツハイマー病の進行に伴う SPECT の画像統計解析結果の推移

健常高齢者と図1のアルツハイマー病のそれぞれのグループにおける平均画像の画像統計解析手法(eZIS)を用いた脳表投影画像における比較。灰色はアルツハイマー病で血流が相対的に低下している領域、白色はアルツハイマー病で血流が相対的に増加している領域を示す。ごく早期では後帯状回および頭頂葉皮質の血流低下がみられ、血流低下範囲は、頭頂葉から側頭葉に進展する。内側側頭部の血流低下が進行するとともに、前帯状回から前頭葉皮質にも血流低下がみられるようになる。大脳皮質において一次性感覚・運動野および一次視覚野は進行例においても代謝が保たれているのが特徴である。側頭葉皮質でも一次聴覚野は血流低下がめだたない。

はないこと、さらに経過観察中に軽度認知障害の診断基準を満たさなくなることもあることが指摘されている。アルツハイマー病に移行しない軽度認知障害では後帯状回や楔前部での血流低下所見は得られておらず(図3)、この部位の血流の低下がアルツハイマー病の発症を予測しうる可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。

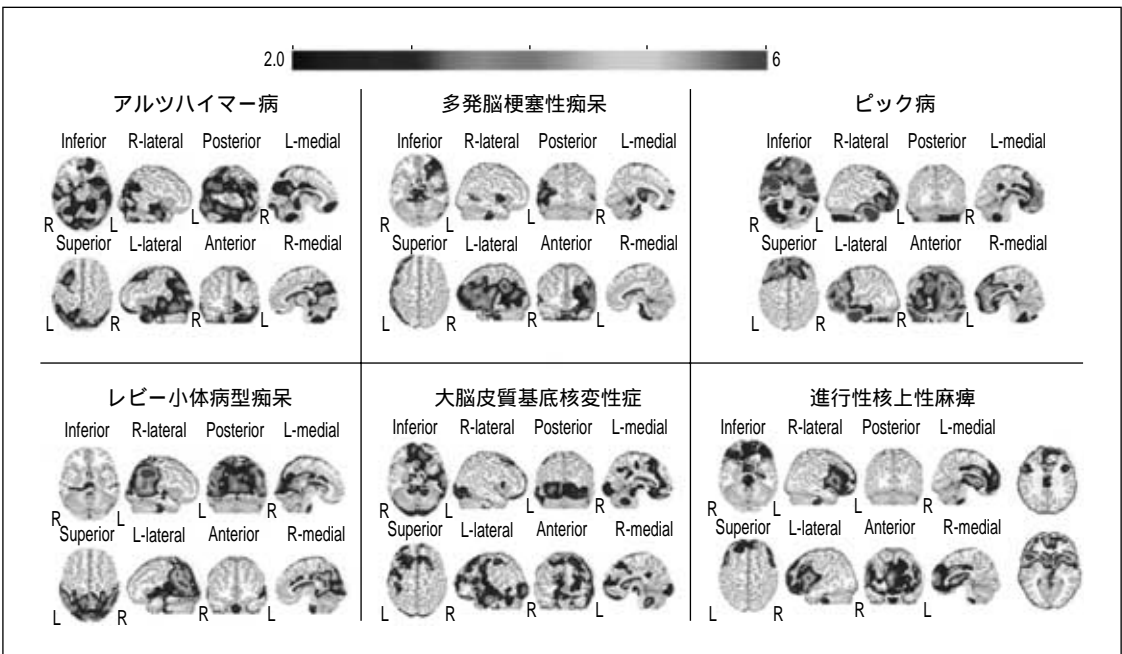
このように、アルツハイマー病の軽度認知

障害の時点での早期診断には、後帯状回や楔前部の血流や代謝の低下をとらえることが重要であることが確認されてきたが、この部位はもともと集積が高く、視覚的評価のみでこの部位の軽度の低下をとらえることは困難である。種々の画像統計解析手法を用いることにより、脳機能画像診断によるアルツハイマー病の早期診断、予後評価、および鑑別診断の自動化が可能になると期待されている。



**図3 アルツハイマー病に移行した軽度認知機能障害患者と移行していない患者の脳血流 SPECT の画像統計解析所見**

eZISにおいて、アルツハイマー病に移行した患者（converter）では後帯状回に血流低下がみられるのに対し（矢印）、移行していない患者（nonconverter）では、同部位に低下はみられない。



**図4 脳血流 SPECT の画像統計解析による痴呆疾患の鑑別**

eZISを用いると、アルツハイマー病では側頭・頭頂葉皮質、後帯状回を中心に血流低下がみられ、多発脳梗塞性痴呆では前頭葉を中心に血流低下部位が非対称性に散在する。ピック病では前頭葉皮質から前帯状回および側頭葉下内側部から底部に血流低下がみられる。レビー小体型痴呆では側頭・頭頂葉皮質のほかに、後頭葉皮質にも血流低下がみられる。大脳皮質基底核変性症では一次中心溝周囲皮質を含め非対称性に血流低下がみられ、後頭葉皮質にも血流低下がみられる。進行性核上性麻痺では前帯状回および前頭葉皮質、両側弁蓋部、両側尾状核に血流低下がみられる。

塩酸ドネペジル投与により血流低下が1年間で免れた部位

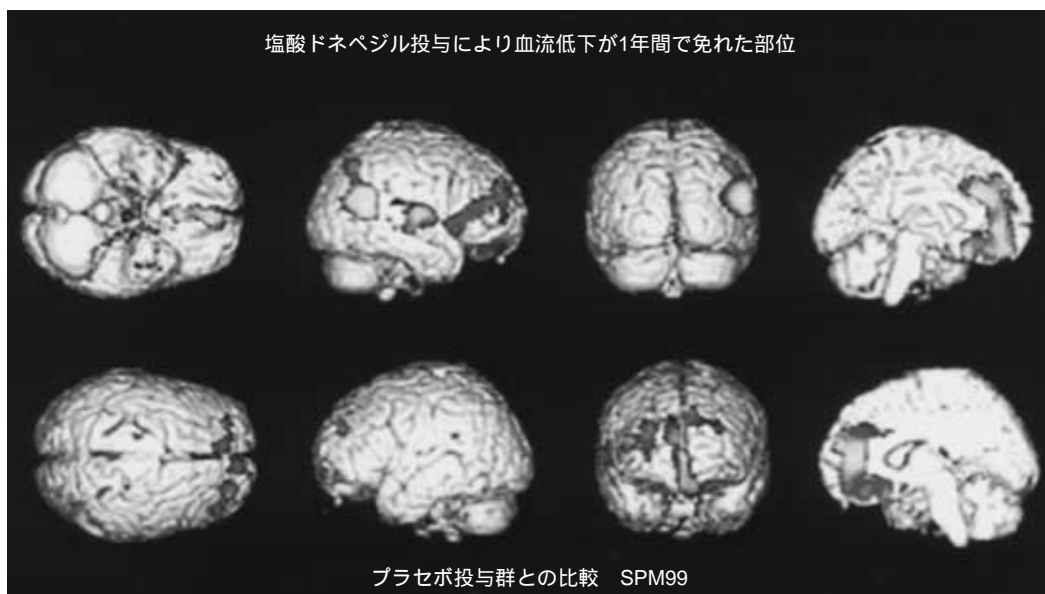


図5 塩酸ドネペジルの脳血流に対する縦断的検討

SPMによる脳血流 SPECT の画像統計解析により、塩酸ドネペジル投与群ではプラセボ投与群に対して、前帯状回を含む前頭葉皮質および右側頭・頭頂葉皮質において経年的な血流低下が防がれたことがわかる。

Herholz ら<sup>5)</sup>の<sup>18</sup>F-FDG を用いた PET による多施設にわたる画像統計解析では、軽度認知障害の時点で 84% の感度と 93% の特異度を有すると報告している。われわれの後方視的検討でも、軽度認知障害の時点で 80% を超えるアルツハイマー病の正診率が脳血流 SPECT を用いて得られている。

## 2. アルツハイマー病と他の痴呆との鑑別診断

画像統計解析はアルツハイマー病と他の痴呆との鑑別に有用である(図4)。ピック病では脳血流 SPECT において、内側側頭部の血流低下に加え、前頭葉皮質の血流低下が重症ほど顕著である。大脳皮質基底核変性症では、大脳皮質の血流の左右差がみられ、アルツハ

イマー病では相対的に保たれる一次中心溝周囲皮質や後頭葉皮質の血流低下もみられる。進行性核上性麻痺では、前頭葉皮質と尾状核の血流低下がみられる。脳血管性痴呆では、前頭葉を中心に血流低下部位が非対称性に散在する。もう一つ重要な鑑別疾患として、レビー小体型痴呆がある。脳血流 SPECT ではアルツハイマー病で見られるような側頭・頭頂連合野皮質の血流低下に加え、後頭葉皮質の血流低下が特徴的である<sup>6)</sup>。

## 3. 脳機能画像を用いた治療効果の判定

塩酸ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼの働きを阻害することにより、脳内アセチルコリン濃度を高め、軽度・中等度のアルツハイマー病患者の認知機能を賦活し、全

般臨床症状を改善することが期待されている。最近，塩酸ドネペジル投与前後の脳機能画像の変化に関する臨床研究が続々と発表されているが，とりわけ前頭葉皮質の血流増加がみられるとの報告が多い。われわれの1年間での縦断的検討<sup>7)</sup>においても，ドネペジル投与群では前頭葉機能を反映する神経心理学的検査および帯状回前部，前頭前野，右側頭・頭頂葉皮質の脳血流がプラセボ投与群よりも有意に保たれることが判明した(図5)。個々の患者における治療効果の判定も画像統計解析手法を用いて行われるようになってきている。ドネペジルに反応する患者と反応しない患者を脳血流・代謝画像を用いて鑑別する研究も，画像統計解析手法を用いて行われつつある。Neuropsychiatric Inventoryにより精神症状を評価した場合，前頭葉眼窩面や下部前頭葉の血流が低下しており，易怒性，脱抑制や多幸感のみられる患者に対してドネペジルは効果があるとの報告がある<sup>8)</sup>。

おわりに

脳機能画像の評価を行う際に避けて通れない問題は，部分容積効果による画像の修飾である。脳萎縮が大きく脳脊髄液との重なりが大きい部位では，この効果により放射能の集積が過少評価されてしまう。われわれは最近，この部分容積効果の補正法を開発したが<sup>9)</sup>，今後，脳機能画像を用いて感度の高い早期診断法を確立し，さらに治療効果を正確に評価していくうえでは，この補正が日常臨床においても必須となっていくであろう。正常データベースに関しては，アルツハイマー病が女性に多いことを考えると，性別，年代別の構築が望ましいといえる。また，種々のSPECT装置から得られた画像にはかなりの差異がみられるため，われわれが行ったごとく<sup>10)</sup>，この画像間補正を行うことにより正常データベースを各施設で共有化できるかどうかも，

脳機能画像診断の普及に大きな課題となっている。

〔文献〕

- 1) Matsuda H: Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 85-92
- 2) Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 85-94
- 3) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, et al: Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41: 1155-1162
- 4) Chetelat G, Desgranges B, De La Sayette V, et al: Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003; 60: 1374-1377
- 5) Herholz K, Schopphoff H, Schmidt M, et al: Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 21-26
- 6) Minoshima S, Foster NL, Sima AA, et al: Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001; 50: 358-365
- 7) Nakano S, Asada T, Matsuda H, et al: Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2001; 42: 1441-1445
- 8) Mega MS, Dinov ID, Lee L, et al: Orbital and dorso-lateral frontal perfusion defect associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 209-218
- 9) Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, et al: Correction for partial volume effects on brain perfusion SPECT in healthy men. *J Nucl Med* 2003; 44: 1243-1252
- 10) Matsuda H, Mizumura S, Souma T, et al: Conversion of brain SPECT images between different collimators and reconstruction processes for analysis using statistical parametric mapping. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 67-74

---

## 質 疑 応 答

---

座長(金澤) ありがとうございます。非

---

常にクリアなお話をいただきました。ただ今のご発表にご意見、ご質問はございますでしょうか。

**山中茂広**(ヒヨドリ医院) 先生の画像診断で、アルツハイマー病と脳血管性痴呆の違いがわかると聞きました。私も書物で、Hachinski 評点で、それにも脳血管性痴呆とアルツハイマー病の分け方のように書いてあるのを見ましたが、そのあたりはどのように解釈すればよろしいのか、教えていただきたいと思えます。

**松田** 実は病理学的にはアルツハイマー病と脳血管性痴呆はかなりオーバーラップしていますので、アルツハイマー病の方も約 60% には脳梗塞もあるという報告があります。ですから画像によってなかなかわかりにくい症例もあるのですが、どちらが主かは鑑別できるのではないかと検討されています。しかし完全に分かれるということはなかなか難しいようです。

**座長** ありがとうございました。