

## アルツハイマー病の脳 SPECT 診断における部分容積効果補正の役割

金 高 秀 和<sup>1)</sup> 松 田 博 史<sup>2)</sup> 朝 田 隆<sup>3)</sup>  
 山 下 典 生<sup>3)</sup> 中 野 正 剛<sup>4)</sup> 高 崎 優<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 東京医科大学老年病学講座

<sup>2)</sup> 国立精神・神経センター 武蔵病院放射線診断部

<sup>3)</sup> 筑波大学医学部精神医学科

<sup>4)</sup> 国立精神神経センター 武蔵病院老年病科

**【要旨】** 軽度認知障害段階でのアルツハイマー病患者 61 例と対照健常高齢者 61 例を、single photon emission computed tomography (SPECT) 画像を用いて両者の識別精度を検討した。SPECT 画像の評価にあたり、同時期に撮像した 3 次元 MRI 画像を用いての部分容積効果の補正前と補正後の画像を用いた。これらの SPECT 画像に対して解剖学的標準化を行い、健常高齢者のボクセル毎の平均値と標準偏差を求め正常データベースとした。各患者と各健常高齢者の SPECT データを、この正常データベースとボクセル毎に Z 検定により比較することで全 122 例の Z スコアマップを得た。あらかじめ、アルツハイマー病患者群と健常高齢者群のグループ比較解析において、患者群で有意に血流が低下していた帯状回後部に関心領域を設定した。この関心領域の Z スコアを用いて、患者群と対照群の識別に関して ROC 解析を行った。解析の結果、部分容積効果の補正前はアルツハイマー病の正診率が 78.1% であったのに対し、補正後は 85.2% と向上した。脳 SPECT を用いたアルツハイマー病診断の向上に、部分容積効果補正が有用である。

### はじめに

最近、コリンエステラーゼ阻害剤による薬物治療でアルツハイマー病 (AD) の進行を遅らせることができることが報告されている。そのため、病初期の段階で AD の診断をする緊急性が増している。コンピューターを利用して解剖学的標準化を行った positron emission tomography (PET) や single photon emission computed tomography (SPECT) の統計学的解析法が進展している近年では、AD の病初期においても代謝や血流の局所的な変化を簡単に判別出来るようになりつつあり、SPECT を用いた超早期 AD の診断能についての報告が散見される<sup>1-4)</sup>。

PET と比較して空間分解能に劣る SPECT は、局所

の放射性トレーサの厳密な濃度測定に不向きである。脳実質が少ない部分では部分容積効果の影響で実際のトレーサの放射能が低く見積もられる可能性があるからである。すなわち、AD 患者において実際に脳血流 SPECT を撮像する場合、萎縮の程度により部分容積効果の影響がそのつど変化することが考えられる。以前、筆者らは、AD 患者と健常対照者の SPECT 画像において部分容積効果が最も影響を与える脳の構造は海馬であるということを報告した<sup>5-7)</sup>。本研究では、部分容積効果補正前後での AD 患者と対照群の識別能を、脳血流 SPECT の自動解析法を用いて評価し、部分容積効果の補正の必要性を検討した。

2003 年 12 月 5 日受付、2004 年 1 月 20 日受理

キーワード：アルツハイマー病、脳血流 SPECT、全脳血流量、部分容積効果

(別冊請求先：〒 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学老年病学講座 金高秀和)

## 対象と方法

### 1. 対象

後方視的に the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria (NINCDS-ADRDA)<sup>8)</sup>に基づき、臨床的に probable AD と診断された 61 例 (男性 32 例、女性 29 例) を AD 患者群とした。患者の年齢は 48 歳から 87 歳、平均年齢は  $70.6 \pm 8.4$  であり、初診時に以下に示す 3 つの基準を満たしていた。1) NINCDS-ADRDA に基づく AD の診断基準にて probable もしくは possible AD とは診断できない。2) Mini-Mental State Examination (MMSE) にて 24 点以上<sup>9)</sup>である。3) 認知、行動状態に明らかな障害がなく、記憶の遅延再生のみに選択的な障害を認める。これらの判定基準は Petersen ら<sup>10)</sup>の mild cognitive impairment (MCI) の診断基準や Clinical Dementia Rating (CDR) スケール<sup>11)</sup>で 0.5 に相当する。患者群の初診時 MMSE は 24~29 点の範囲にあり、平均点は  $26.0 \pm 1.5$  点であった。これらの患者は 2~6 年間の経過観察中に認知機能が低下し、遂には NINCDS-ADRDA に基づく probable AD の診断基準を満たすようになった。

本研究の対照群は記憶障害や認知機能障害を認めない健康志願者 61 例 (男性 30 例、女性 31 例; 54~86 歳、平均年齢  $70.2 \pm 7.3$  歳) である。Wechsler 式記憶検査 (改訂版) と Wechsler 式成人用知能検査 (改訂版) にて総て異常なしと診断された。患者群と対照群の年齢や教育歴に統計学的な有意差は認めなかった。以上の志願者には文書による同意を得た。本研究に対して国立精神・神経センター武蔵地区の倫理委員会から承認を得た。

総ての対象者は右利きで、問診にて中枢神経系の潜在的な異常がないことを確認した。加えて、頭部 MRI T2 強調画像にて無症候性脳梗塞がないことも確認した。

### 2. SPECT 画像と部分容積効果補正

総ての対象者に対して、脳血流 SPECT と頭部 MRI の両方を施行した。AD 患者に関しては初診時から 2ヶ月以内に行った。SPECT 撮像前に、静脈路を確保した。静寂な室内で閉眼し、仰臥位にて <sup>99m</sup>Tc-ethyl cysteinyl dimmer (<sup>99m</sup>Tc-ECD) を 600 MBq 静注した。<sup>99m</sup>Tc-ECD 静注 10 分後、高分解能ファンビームコリメータを装着した回転型ガンマカメラ SPECT 装置

(Multispect3; Siemens Medical System, Inc, Hoffman Estates, IL) にて撮影を行った。SPECT 画像の再構成は Shepp & Logan 法によって、また吸収補正は Chang 法で行った。

部分容積効果の補正は、3次元 T1 強調 MRI 画像 (a 1.0 Tesla system, Magnetom Impact Expert, Siemens, Erlangen, Germany) を用いて、SPECT 画像における萎縮の影響を除くことで行った。この方法は以前の報告に記載されているが<sup>5-7,12,13)</sup>、要約すると以下の通りである。MRI から抽出した灰白質画像を SPECT の点応答関数で重畳積分することにより、SPECT の分解能に落とした画像を得た。さらに、元の SPECT 像から、MRI 白質画像でシュミレーションした SPECT 白質画像を差し引くことにより得られた SPECT 灰白質画像を、この重畳積分された MRI 灰白質画像で除することによって部分容積効果を補正した。

### 3. AD 患者における有意な脳血流低下部位の決定

probable AD 患者において有意に血流低下を示す部位を決定するために SPM99 プログラム (statistical parametric mapping 99; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を使用して患者群と対照群に対し群間比較を行った。SPECT 灰白質画像における部分容積効果補正前と補正後の両方に解剖学的標準化を行った。解剖学的標準化は Talairach & Tournoux アトラス<sup>14)</sup>に基づく SPM99 による処理で、12 パラメータの線形変換とその後の 12 回の反復アルゴリズムの非線形変換により、<sup>99m</sup>Tc-ECD テンプレート<sup>15)</sup>へ形態変換した。解剖学的標準化後の画像は 12 mm FWHM の等方性の Gaussian カーネルを用いて平滑化を行った。

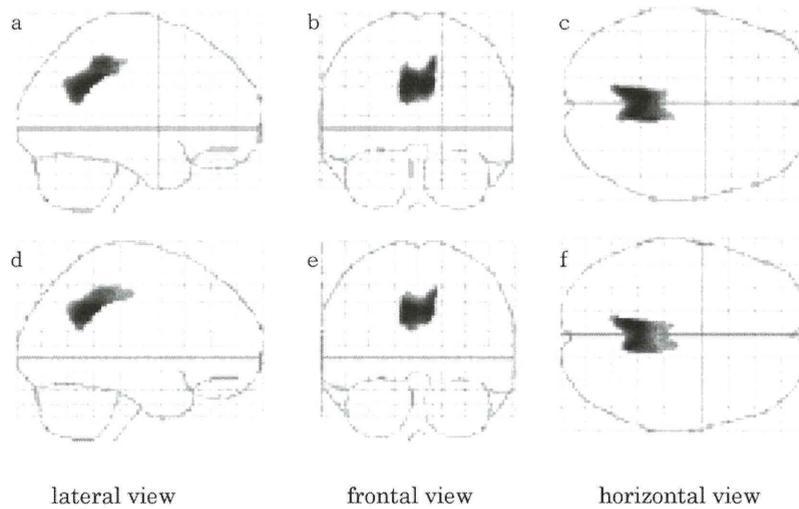
部分容積効果補正前後、それぞれにおいて probable AD 患者と対照群の SPECT 画像を、SPM99 の “compare-population one scan/subject” ルーチンを使って比較した。また、全脳における <sup>99m</sup>Tc-ECD 取り込みの個人差を除くために “proportional scaling” ルーチンを汎用し、全脳平均血流量に対する比であらわす相対値脳血流画像を得た。*t* 検定の危険率は 0.001 とし、多重比較による補正を行った。

### 4. Zスコアマップを用いた自動化識別法

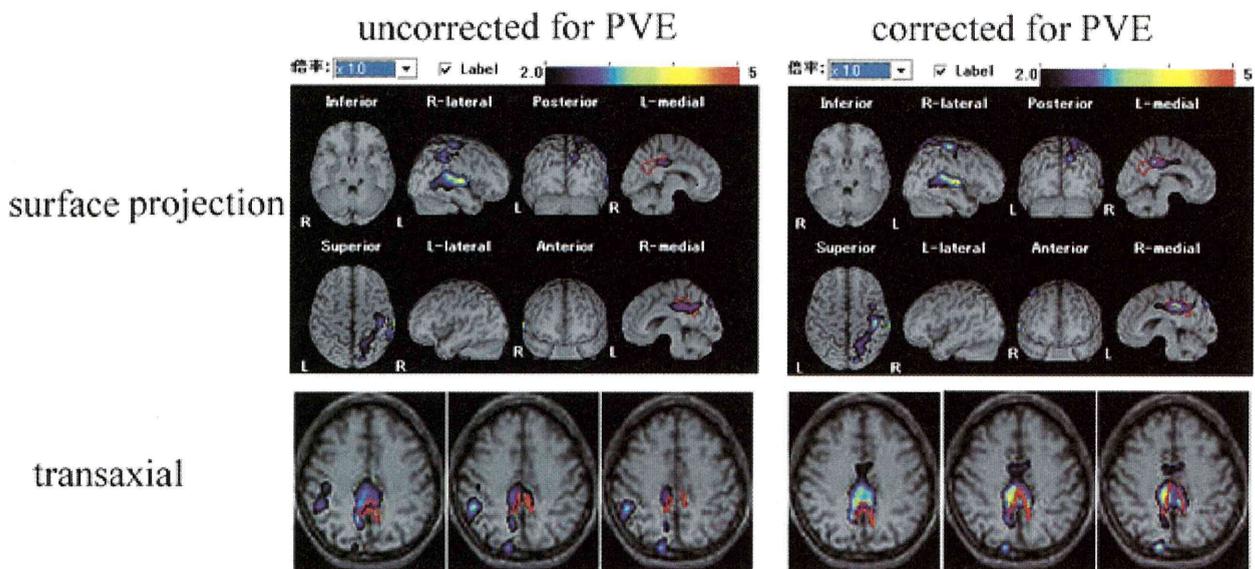
今回、AD 患者群と対照群を識別するための SPECT 画像解析ソフトウェアを開発した。このソフトウェアを easy Z-score Imaging System (eZIS) と名づけた。解析する SPECT 画像は全脳平均のカウントを 50 に設定した相対値画像である。患者群それぞれの

SPECT 画像について、健常対照群 61 例の SPECT 画像における平均値および標準偏差と比較してボクセル毎の Z スコアを算出した。Z スコアは対象ボクセルにおける健常対照群平均値との差を対照群の標準偏差で除することで求めた。この方法は、Minoshima ら<sup>16)</sup> や Ishii ら<sup>17)</sup> の方法と同様である。これらの Z スコアマップは 3 方向の断層面に表示することができるだけでなく、14 mm 厚の平均 Z スコアを投影した

脳表面画像としても判定できる。また、健常対照群の 61 例についても Z スコアマップを作成した。健常対照者はそれぞれ、自身を除いた他 60 例の平均 SPECT 画像との比較を AD 患者と同様に行って Z スコアを算出した。前節で求めた AD 患者での有意な血流低下部位を関心領域とし、その領域における Z スコアの最大値を用いて receiver operating characteristic (ROC) 解析を行った。ROC 曲線は Metz CE ら<sup>18)</sup> が開発した



**Fig. 1** Maximum intensity projections of SPM99 results for significant decline of adjusted rCBF in very early AD patients as compared with age-matched healthy volunteers before (top;  $-6 -43 33, x y z; Z=6.63$ ; Brodmann area 31) and after (bottom;  $-6 -43 33, x y z; Z=7.48$ ; Brodmann area 31) PVE correction. Height threshold  $<0.001$ , corrected for multiple comparisons.



**Fig. 2** Automated voxel-by-voxel Z-score analysis by comparison of a SPECT image for a 70-year-old woman with probable AD, with an MMSE score of 26 with the mean and standard deviation SPECT images of healthy volunteers after standardization to global mean voxel values. The Z-score maps were displayed by overlaying on transaxial sections and surface projection of the spatially normalized MRI template. The correction for PVE (right) showed a higher Z-score than the uncorrected condition (left) in the posterior cingulate gyrus. Red lines enclose areas with significant decline of adjusted rCBF in very early AD obtained from group comparison with healthy volunteers by SPM99.

LABMRMC 1.0Bプログラムを使用して求めた (<http://xray.bsd.uchicago.edu/krl>)。

LABMRMC 1.0BプログラムはROC曲線下面積(Az)、正診率、特異度、感度を計算することが出来る。本論文では特異度と感度が等しくなる点での正診率を求めた。

### 結 果

健常対照群と probable AD 患者群の相対値血流 SPECT 画像に対し、SPM99 を使用して群間比較を行った。その結果での、probable AD 患者の有意な血流低下部位を Fig. 1 に示す。上段 (a~c) に部分容積効果補正前、下段 (d~f) に補正後を示す。いずれも、最高 Z スコアを示す脳座標は帯状回後部に認められた。各々、この有意な血流低下部位を健常対照群と患者群の識別に用いるための関心領域として設定した。

AD 患者では早期から帯状回後部の相対的血流低下が認められることが知られている。AD 患者代表症例での部分容積効果補正前後の Z スコアマップを Fig. 2 に示す。Fig. 1 で設定した関心領域を赤枠で示した。典型的な probable AD 患者の SPECT 画像では帯状回後部に血流低下部位が認められ、さらに部分容積効果補正後は同部位の Z スコアも上昇した。この領域内における Z スコアの最大値を使用して、AD 患者

と健常対照者の識別を ROC 解析した結果を Fig. 3 に示す。部分容積補正前の曲線下面積 (Az) は 0.854、正診率は 78.1% であったが、補正後は 0.903 および 85.2% とそれぞれ上昇、識別能が向上した。

### 考 察

本研究では、解剖学的標準化後の SPECT 画像を用いて帯状回後部の Z スコアをボクセル単位で自動的に評価することで、超早期での AD 患者と健常者を 78.1% という高い正診率で識別することが出来た。さらに、部分容積効果補正後に正診率は 85.2% にまで上昇した。

帯状回後部から楔前部の一部の領域における脳血流や脳代謝の低下が早期から中等度進行期 AD で特徴的に認められる所見であるということは、部分容積効果の補正前後に関わらず、既に確立している<sup>6,19)</sup>。最近の後方視的研究<sup>20)</sup>で、MCI から AD への移行例は非移行例と比較して、帯状回後部の代謝が移行前に有意に低下していることが報告されている。帯状回後部から楔前部の一部の領域の脳血流や代謝は著明に低下するにもかかわらず、側頭葉内側構造に比べると萎縮は顕著ではない<sup>21)</sup>。しかし本研究では AD 患者の帯状回後部の Z スコアは健常対照群に比べて部分容積効果補正後には高くなることが観察された。この Z スコアの上昇は部分容積効果補正後の正常データベースの標準偏差が減少することに起因すると考えられる<sup>7)</sup>。部分容積効果補正は AD 患者群と対照群での局所の代謝の差異を減少させたという報告<sup>19)</sup>があるにもかかわらず、部分容積効果の補正後に 7.1% も正診率が上昇したことは非常に重要である。61 例で考えた場合、約 4 人の患者がより正しい診断を受けたことになるからである。

本研究は、脳血流 SPECT の自動診断法を発展させた。3D-SSP 法 (a three-dimensional stereotactic surface projection)<sup>16)</sup> に代表される対照データベースと対象患者のデータを比較して Z スコアマップを算出することでボクセル単位での解析を行う方法は、この eZIS プログラムを用いても同様に行うことが可能であった。定位空間への解剖学的標準化は SPM99 を使用した。すなわち、このプログラムは 3D-SSP と SPM99 の組み合わせから構成されている。3D-SSP にて実用化されている皮質放射能を脳表面へ投影する方法は、局所皮質萎縮による解剖学的標準化の不完全性に由来する誤差を減少させると報告されている<sup>22)</sup>。しかし

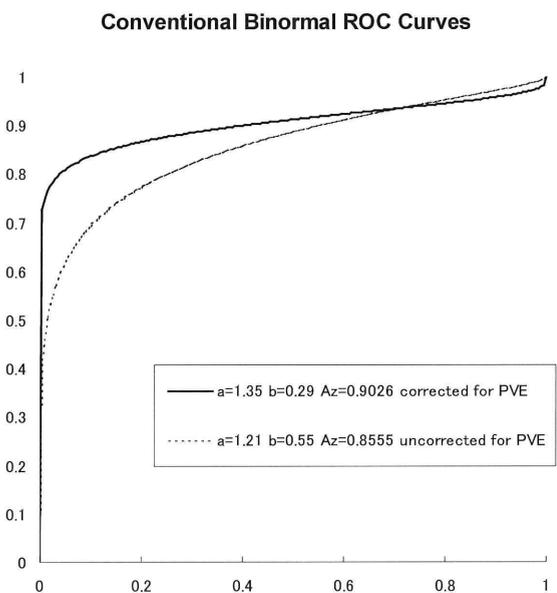


Fig. 3 Receiver operating characteristic (ROC) curves for discrimination between probable AD patients at the stage of mild cognitive impairment and healthy volunteers when thresholding at the maximum Z-score in the posterior cingulate gyrus before and after correction for PVE.

3D-SSP の手法では SPECT 画像が本来もつ 3次元の位置情報が失われてしまう。今回開発したプログラムでは SPM で求めた関心領域内の Z スコアを自動的に解析することができる。種々の精神神経疾患において SPECT 画像を健常対照群と群間比較する際には SPM を使用して関心領域を設定する必要があり、SPM 結果を導入することができるが、今回のプログラムの利点の一つである。

Herholtz ら<sup>23)</sup> は FDG-PET 画像における probable AD 患者と対照群とを判別するため、独自のソフトウェアを開発した。彼らの報告によると MMSE24 点以上の軽症 AD 患者を検出する際の感度は 84%、特異度は 93% であった。しかし、現在一般的な研究で使用されているボクセル基準の解析では、超早期 AD 患者の検出において、部分容積効果補正前では正診率は 80% を上回ることはなかった。probable AD 患者における特徴的な異常所見を検出する上では、部分容積効果補正を行っていない脳血流 SPECT 画像よりも FDG-PET 画像の信頼性のほうが高い<sup>24)</sup> と報告されている。今回の SPECT 画像処理では部分容積効果を補正することで、85.2% という高い正診率を得ることが出来た。これは PET 画像の正診率に非常に近い。この点から見ても、PET よりも空間分解能に劣る SPECT では、部分容積効果の影響を克服するために、AD 早期診断においてこの補正を行うべきである。

## 結 語

超早期の probable AD 患者群と年齢を一致させた健常対照群の識別に関して、Z スコアマップを使用したボクセル基準の脳血流 SPECT 画像自動解析法を適応した。SPM99 によって決定された超早期 probable AD 患者群の特徴的病変部位、すなわち帯状回後部での Z スコアの最大値を ROC 解析した結果、部分容積効果補正前では 78.1%、補正後では 85.2% の正診率を示した。部分容積効果の補正は SPECT 画像を用いた早期 AD 診断に有用であると考えられた。

## 謝 辞

プログラムの開発に携わった第一ラジオアイソトープ研究所の相馬努氏、竹村直治氏、筑波大学精神医学教室の御一同、SPECT と MRI データ収集を行った国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部スタッフの方々に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE: Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* **344**: 895, 1994
- 2) Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **42**: 85-94, 1997
- 3) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, Nakano S, Takasaki M: Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* **41**: 1155-1162, 2000
- 4) Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, Matsui T, Tanji, Sasaki H, Yoshida H, Sugita M: Combined analysis of CSF tau levels and [(123)I] Iodoamphetamine SPECT in mild cognitive impairment: implications for a novel predictor of Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry*. **159**: 474-476, 2002
- 5) Matsuda H, Kanetaka H, Ohnishi T, Asada T, Imabayashi E, Nakano S, Katoh A, Tanaka F: Brain SPET abnormalities in Alzheimer's disease before and after atrophy correction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **29**: 1502-1505, 2002
- 6) Sakamoto S, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Nakano S, Kanetaka H, Takasaki M: Apolipoprotein E genotype and early Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study. *J Neuroimaging* **13**: 113-123, 2003
- 7) Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Li ZJ, Kanetaka H, Imabayashi E, Tanaka F, Nakano S: Correction for partial-volume effects on brain perfusion SPECT in healthy men. *J Nucl Med* **44**: 1243-1252, 2003
- 8) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Prie D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human service task force on Alzheimer's disease. *Neurology* **34**: 939-944, 1984
- 9) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**: 189-198, 1975
- 10) Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **58**: 1985-1992, 2001
- 11) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* **140**: 566-572, 1982
- 12) Muller-Gartner HW, Links JM, Prince JL, Bryan RN, McVeigh E, Leal JP, Davatzikos C, Frost JJ: Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography:

- MRI-based correction for partial volume effects. *J Cereb Blood Flow Metab* **12**: 571-583, 1992
- 13) Labbe C, Froment JC, Kennedy A, Ashburner J, Cinotti L: Positron emission tomography metabolic data corrected for cortical atrophy using magnetic resonance imaging. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **10**: 141-170, 1996
- 14) Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme Medical, 1988
- 15) Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, Sasaki M: Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* **123**: 1838-1844, 2000
- 16) 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
- 17) Ishii K, Sasaki M, Matsui M, Sakamoto S, Yamaji S, Hayashi N, Mori T, Kitagaki H, Hirono N, Mori E: A diagnostic method for suspected Alzheimer's disease using H215O positron emission tomography perfusion Z score. *Neuroradiology* **42**: 787-794, 2000
- 18) Metz CE, Herman BA, Roe CA: Statistical comparison of two ROC-curve estimates obtained from partially-paired datasets. *Med Decis Making* **18**: 110-121, 1998
- 19) Ibanez V, Pietrini P, Alexander GE, Furey ML, Teichberg D, Rajapakse JC, Rapoport SI, Schapiro MB, Horwitz B: Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* **50**: 1585-1593, 1998
- 20) Chetelat G, Desgranges B, De La Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC: Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* **60**: 1374-1377, 2003
- 21) Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T, Nakano S, Sakamoto S: Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* **43**: 304-311, 2002
- 22) Ishii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficarò EP, Cross DJ: Statistical brain mapping of <sup>18</sup>F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med* **42**: 548-557, 2001
- 23) Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L: Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* **17**: 302-316, 2002
- 24) Messa C, Perani D, Lucignani G, Zenorini A, Zito F, Rizzo G: High-resolution technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with probable Alzheimer's disease: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* **35**: 210-216, 1994

## Correction for partial volume effects in SPECT diagnosis of Alzheimer's dementia

Hidekazu KANETAKA<sup>1)</sup>, Hiroshi MATSUDA<sup>2)</sup>, Takashi ASADA<sup>3)</sup>,  
Takashi OHNISHI<sup>2)</sup>, Fumio YAMASHITA<sup>3)</sup>, Seigo NAKANO<sup>4)</sup>,  
Masaru TAKASAKI<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Radiology, National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders,  
National Center of Neurology and Psychiatry

<sup>3)</sup>Department of Neuropsychiatry, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

<sup>4)</sup>Department of Geriatric Medicine, National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders

### Abstract

We assessed the accuracy for distinguishing between 61 patients with probable Alzheimer's disease (AD) at the stage of mild cognitive impairment and 61 age-matched controls using SPECT before and after correction for partial volume effects (PVE). A three-dimensional MRI was used for PVE correction. A Z-score map for a SPECT image of a subject was obtained by comparison with mean and standard deviation SPECT images of controls for each voxel after anatomical image standardization. Analysis of the area under the receiver operator characteristics curves for a Z-score distinguishing AD and controls in the posterior cingulate gyrus where significantly decreased perfusion was observed in AD by group comparison showed that PVE correction of SPECT images elevated accuracy from 78.1% to 85.2%.

---

<Key words> SPECT, Alzheimer's disease, regional cerebral blood flow, 99mTc-ECD, partial volume correction

---