

論文内容の要旨

Diagnostic utility and characteristics of CT-based attenuation correction in brain perfusion SPECT/CT in predicting the exacerbation of Alzheimer changes from mild cognitive impairment utilizing voxel-based statistical analysis in comparison with Chang's method

脳血流 SPECT を用いた軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進行予測における CT 減弱補正と従来法（Chang 法）との診断能および特徴の比較検討

日本医科大学大学院医学研究科 臨床放射線医学分野

大学院生 曾原 康二

Annals of Nuclear Medicine 第 34 卷 第 7 号 (2020) 掲載

DOI 10.1007/s12149-020-01477-4

【背景・目的】アルツハイマー型認知症 (AD) では発症より数年～数ヶ月前にアミロイド蛋白や変性したタウ蛋白の沈着といった病理学的変化が生じ、発症時には既に広範な病理変化が認められる。症状の進行を遅らせるコリンエステラーゼ阻害薬なども発症してからの投与では効果が少なく、発症前の軽度認知障害 (MCI) やより早期の時点での投与が望ましい。そのため AD の診療において発症前の早期診断が重要課題となっている。

脳血流 SPECT は認知症の早期診断に有用な手段の一つだが、検出器から距離の遠い脳内深部や放射線透過性の低い頭蓋骨が厚い領域では、脳内から発せられる  $\gamma$  線の吸収・減弱が大きく、カメラで計測される  $\gamma$  線カウントは過小評価される。そのため、 $\gamma$  線カウントの吸収減弱補正を行うが、従来は個々の頭部形状を考慮せず、頭蓋を均一な類円形の吸収体として、ほぼ検出器からの距離のファクターのみで補正する Chang 法が広く利用されていた。一方、近年普及しつつある SPECT/CT 一体型カメラでは CT 画像から個々の頭部形状や頭蓋骨の厚みを反映した吸収減弱補正 (CT-AC) が可能である。

AD の初期の病理学的変化は側頭葉内側など脳内深部の辺縁系からはじまり、徐々に大脳外表面へと広がることが知られている。そのため、理論上は、検出器より遠く、厚い頭蓋底に囲まれ、吸収減弱補正の精度の影響を受けやすい側頭葉下部や辺縁系といった脳内深部の正確な画像化が必要である。個人の頭蓋形状の違いを反映した吸収減弱補正ができる CT-AC は従来の Chang 法よりも早期診断に役立つことが期待されるため、本研究では個々で形状の異なる脳を標準脳に変換し、脳回ごとの血流や萎縮の情報を画像上の最小単位であるボクセルごとの統計値として扱える voxel-based statistical analysis (VSA) を用い、2つの吸収減弱補正法の診断能および診断に寄与する脳領域の違いについて比較・検討を行った。

【対象・方法】認知機能を評価する Mini Mental State Examination (MMSE) が初診時に 30 点満点中 24 点以上で MCI の診断基準を満たし、 $^{123}\text{I}$ -IMP 脳血流 SPECT が Siemens 社製 SPECT/CT 一体型カメラによって撮像された連続 26 症例を対象とし、経過中、認知機能の進行のない stable MCI (S-MCI) 群と進行のあった progressive MCI (P-MCI) 群に分類した。最低 1 年以上の経過観察中 (平均 37.2 ヶ月)、2 群間に男女比や年齢、教育歴、初回の MMSE スコア、観察期間に有意差はなかった。S-MCI 群は観察期間中に MMSE スコアに変化がなかった 11 例 (平均  $27.0 \pm 1.6 \rightarrow 27.0 \pm 1.6$  点)、P-MCI 群は 3 点以上の低下があり、臨床的に probable AD の診断基準を満たした 15 例である (平均  $26.4 \pm 1.7 \rightarrow 21.4 \pm 2.0$  点)。

両減弱補正法で再構成された画像に VSA を用いる 3D-SSP/SEE 解析を行った。ここでは標準脳の座標上でボクセルごとの統計値として  $\gamma$  線カウントを扱い、院内の正常症例から作成されたノーマルデータベースを用いて、症例ごとに各ボクセルの Z スコアを算出し、Z スコア  $> 1.64$  (片側検定で  $p < 0.05$  と同水準) を有意な血流低下とした。関心領域として左右の頭頂葉と側頭葉、辺縁葉の計 6 脳葉 (レベル 2)、さらに細分化した計 32 脳回/小葉 (レベル 3) を設定し、有意な脳血流の低下 (Z スコア  $> 1.64$ ) を認めたボクセル数を各領域の全ボクセル数で除した血流低下の広がり (extent %) として算出した。各関心領域の extent を

用いて P-MCI 群を S-MCI 群から判別するカットオフ値を ROC 解析から算出し、それを基に描かれる ROC 曲線下面積 (AUC) を用いて両減弱補正法の診断能を比較し、診断に有用であった脳領域について考察を行った。

【結果・考察】 AUC $\geq$ 0.70 を診断に有用な脳領域とした場合、レベル 2 の ROC 解析では両減弱補正法とも優位半球である左大脳半球で AUC が高く、左側頭葉の AUC は CT-AC 0.842, Chang 法 0.776, 左辺縁葉で CT-AC 0.721, Chang 法 0.712, 左頭頂葉で CT-AC 0.706, Chang 法 0.676 と CT-AC で AUC が高い傾向であった。

レベル 3 では CT-AC と Chang 法とで診断に有用な脳領域に相違が見られた。CT-AC では AUC $\geq$ 0.70 は左側頭葉と左辺縁葉に多く、Chang's 法では左側頭葉は共通だが、左頭頂葉に多く、辺縁葉に認めなかった。この理由として、CT-AC では Chang 法と比較して脳内深部に位置する辺縁葉や厚い側頭骨に囲まれる側頭葉内側の集積をより正確に表現可能なためと推測された。

レベル 3 における診断能について、CT-AC では AUC の高い上位 4 領域は左中側頭回 (0.852), 左帯状回 (0.773), 左上側頭回 (0.770), 左海馬鉤 (0.748), Chang 法では左中側頭回 (0.827), 右角回 (0.745), 左縁上回 (0.742), 左上側頭回 (0.733) と CT-AC のほうが高い傾向であった。これら上位 4 領域を組み合わせた場合も、CT-AC vs Chang 法で AUC は 0.894 vs 0.806, 正診率 0.846 vs 0.808, 感度 0.867 vs 0.733, 特異度 0.818 vs 0.909 と特異度以外は CT-AC の方が高かった。

Chang 法では脳の比較的、外表面の領域が診断に寄与していたのに対し、CT-AC では帯状回や海馬鉤といった深部の辺縁葉や側頭葉が診断に寄与していた。そのため脳内深部から外表に広がる初期の AD の病理変化を CT-AC を用いた方が鋭敏に捉えることができたため、診断能・感度が高かったものと推察される。

ほかに興味深い結果として、従来から早期 AD 診断の有力な指標とされる後部帯状回と楔前部の AUC は Chang 法での右楔前部の AUC 0.715 を除き両補正法とも AUC $<$ 0.70 であり、今回の症例群の診断に寄与しなかった。これは認知機能低下の進行しなかった S-MCI 群でも初回検査ですでに後部帯状回・楔前部に血流低下を認めた症例が多かったためと思われる。すなわち AD への進行の指標として従来の後部帯状回・楔前部より今回の検討で診断に寄与した領域に着目する方が、初期 AD の判別に有用な可能性が示唆された。

【結論】 MCI から早期 AD へ進行する症例の判別において、頭蓋形状をより正確に反映する減弱補正法である CT-AC の方が、従来法の Chang 法より感度・診断能で優れている可能性があり、早期 AD の診断に役立つものと推測される。