The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Statistical Image Analysis of Cerebral Blood Flow in Vascular Dementia with Small-Vessel Disease
Author(s)	吉川, 卓也
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45366
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【21】

氏　　名	吉川卓也（よしかわたくや）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　18449　号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Statisticalimage Analysis of Cerebral Blood Flow in Vascular Dementia with Small-Vessel Disease. （脳血管性痴呆における脳血流について統計学的画像解析を用いた検討）
論文審査委員	（主査） 教授 堀　正二 （副査） 教授 畑澤　順　教授 武田 雅俊

論文内容の要旨

【目的】

脳血流 SPECT を用いて、日常臨床においても簡便に、大脳機能の障害を三次元的に把握することが可能になってきた。この結果、痴呆疾患おいては、X 線 CT や MRI で形態学的な変化を認める以前に、神経症状に対応する領域の血流や代謝の低下が認められるようになった。

脳血管性痴呆（VaD）はアルツハイマー病（AD）と並ぶ痴呆をきたす代表的疾患である。VaD の脳機能画像検査では、VaD の脳血流は、一定のパターンはなくまだらに低下する、前頭葉で低下するなど報告は様々である。NINDS-AIREN の VaD 分類の中でも特に頻度的に多い small-vessel disease type の VaD は、はっきりとした局所的な脳血流低下を示すことが少なく、客観的に評価するのは困難である。早期診断には、血流や代謝の低下を捉えることが重要であるが、視覚的な評価のみで、この部位の低下を捉えることができるかというと心もとない。最近、脳機能画像の解析に統計学的手法が用いられるようになってきて、従来の regions of interest（ROI）解析で見逃されていた変化を見いだせる可能性が考えられるようになった。現在日常の臨床検査の場において用いられる ROI 解析は注目した領域のみの情報が得られる、部位の同定困難、再現性、主観性が入るなどの問題が起こりうる。そこで、今回我々は、small-vessel disease type の VaD の脳血流の不均一性と脳血流分布を、統計学的画像解析法を用いることによって客観的に評価し検討した。脳血流の不均一性の定量化法として、フラクタル解析を用いた three-dimensional fractal analysis（3D-FA）を、脳血流 SPECT 画像に応用し、VaD の脳血流の不均一性を評価した。また、脳血流分布の評価法として、three-dimensional stereotactic surface projections（3D-SSP）を用いて、三次元的に脳血流分布を評価した。

【方法】

対象は VaD（VaD group）17 例（男性 6 例、女性 11 例）と、age-matched control（Control group）20 例（男性 9 例、女性 11 例）である。全員に ^{99m}Tc-hexamethyl propylene amine oxide（^{99m}Tc-HMPAO）を用いて脳血流 SPECT を施行し、認知機能の評価として、脳血流 SPECT 検査より 3 ケ月以内に Mini-Mental State Examination（MMES）を行った。また、3D-FA を脳血流 SPECT 画像に応用する前に、ほぼ同時期に行った ^{99m}Tc-HMPAO 脳血流 SPECT

画像と ^{18}F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose（^{18}F-FDG）を使った PET より得られた画像に対して、それぞれ 3D-FA を行い fractal dimension（FD）を計算し相関関係を検討した。

フラクタル（fractal）は 1977 年頃に Mandelbrot によって提唱された幾何学であり、自己相似的構造の総称である。自己相似性とは、考えている図形の一部分を拡大してみると、全体と同じような形になっている、ということである。従来言葉では表現しにくいような自然界にみられる複雑な構造の複雑さを、フラクタル次元（fractal dimension ; FD）という単一の数値によって定量化することができるようになった。フラクタル解析は FD を求めることによって、その複雑な構造が有している特徴の一面を数値化することができることから、物理学や生物学を始めさまざまな自然科学の分野に応用されている。医学の分野においても、血管や気管支などのように自己相似的な形態を持つ器官が多くあり、フラクタル解析の手法が有効であると考えられる。^{99m}Tc-HMPAO を用いて脳血流 SPECT を施行し、得られた再構成画像上で、最大放射能に対する閾値を、35～50%を等間隔に 11 段階に変えて設定し、設定した閾値以上の放射能をもつ画素を計算する。次に、閾値の値を変えて同様に閾値以上の放射能をもつ画素を計算する。この操作を繰り返して、閾値以上の放射能をもつ画素（voxels）と閾値（cut-off values）との関係を求める。最後にグラフの横軸に cut-off values の対数をとり、縦軸に閾値以上の放射能をもつ voxels の数の対数をとると直線が得られ、その直線の傾きが FD に対応する。FD が高いほど脳血流が不均一であることを示す。

脳血流分布の評価は、University of Washington の Minoshima らが開発した Neurological Statistical Image Analysis Software（NEUROSTAT）の 3D-SSP を用いた。NEUROSTAT を使って、被験者の SPECT データの解剖学的標準化を行う。そして、正常群 SPECT データベースと比較し、脳表の各 pixel 毎の Z-score＝(Normal mean-Individual value)/Normal standard deviation を算出し、血流の低下/増加部位を Z-score を用いて画像表示する。１つの基準部位に対して８方向からみた画像が表示される。3D-SSP は、患者個人間の解剖学的相違を補正し、患者データを正常データベースと画素ごとに統計学的に比較するため、脳血流や代謝異常部位をより客観的に検出することができる。得られた ^{99m}Tc-HMPAO 脳血流 SPECT 画像上で、3D-FA と 3D-SSP による統計学的画像処理を行った。そして、VaD group と control group における FD の比較と、VaD group における脳血流分布のパターンについて検討した。

【成績】

脳血流 SPECT 画像と ^{18}F-FDG PET 画像に対して、それぞれ 3D-FA を行い計算された FD の相関関係を検討した。その結果、それぞれの画像から得られた FD は有意な相関がみられ、脳血流 SPECT 画像において ^{18}F-FDG PET 画像とほぼ同じ脳血流の不均一性を示すことが示唆された（$r=0.619$; $p<0.01$）。

VaD group と control group の FD はそれぞれ 1.093±0.153（Mean±SD）と 0.853±0.062（Mean±SD）であった。VaD group における FD は control group における FD よりも統計学的に有意に高かった（$p<0.0001$）。つまり、VaD の脳血流 SPECT 画像は、control group の脳血流 SPECT 画像に比べて、定量的に不均一性があることが示唆された。VaD group において得られた FD の臨床的意義として、MMES との関連性について何らかの傾向があるかどうか検討した。その結果、FD が高いほど、すなわち脳血流が不均一であるほど、認知機能障害がみられる傾向にあった。また、3D-SSP を用いて small-vessel disease type の VaD の脳血流分布を検討したところ、Z-score map で、全般的血流低下と前方領域血流低下の２つのパターンに分かれた。

【総括】

VaD は老年期の痴呆の二大原因疾患の一つである。VaD 分類の中でも頻度的に多い small-vessel disease type は脳血流 SPECT 上はっきりとした局所的な脳血流低下を示すことが少なく age-matched control と客観的に評価するのは困難である。この中で PET や SPECT などの脳機能画像検査は、診断上補助的な立場を持つことになるが、病態を把握するうえで重要な役割をもつものと考えられる。

脳機能画像検査で、VaD の脳循環代謝動態の検討をした報告は、数多くみられる。臨床的に VaD の一つのタイプである Binswanger's disease を PET を用いて検査し、大脳白質の脳血流量、脳酸素消費量が低下しており、さらに皮質でも低下しているという報告や、SPECT で、びまん性に脳血流は低下する、前頭葉を中心とした血流低下がよくみられるなど報告は様々であり、いまだ一定の見解は得られていない。脳血管障害部位に一致して、脳血流や代謝の低下を認めるのは、一般の脳梗塞で認められる所見と大差がないが、これを痴呆例でみると、さらに脳血管障害部

位にとどまらず、血流と代謝の低下を示す特徴がある。今回、対象となったVaD groupは、NINDS-AIRENのVaD分類で、頻度的に多くsmall-vessel disease type17例であった。Small-vessel disease typeは、皮質には明かな病巣がなく、大脳深部白質、基底核、視床、橋などに多発性の梗塞巣を認める病型である。脳血流SPECTは一般に視覚的評価が行われることが多いが、small-vessel disease typeの脳血流の不均一性や脳血流分布は、視覚的な評価では異常が指摘できないことも多い。そのため、統計学的画像解析により、脳血流の不均一性や脳血流分布を検討した。VaDの脳血流SPECT画像は、FDが高く、定量的に不均一性があることが示唆された。

今回、VaDの脳血流分布を評価するために3D-SSPを用いた。通常のOM lineの断層像では視覚的に検出することは難しいが、8方向からの3次元脳表画像として表示することによって、VaDの血流・代謝の低下を描出することができた。3D-SSPによって、Z-score mapで脳血流量が全般的に低下するパターンと前方領域が低下するパターンの2つのパターンがみられた。VaDの脳血流分布は、一定のパターンはなくまだらに低下する、前頭葉で低下するなどの報告があり、これを反映した結果と思われた。今回、対象がsmall-vessel disease typeのVaDで、形態学的に異常を認めない皮質においても血流低下がみられたのは、大脳深部と皮質とのdisconnectionによる二次的な機能低下が原因で脳循環代謝量が低下していて、この変化を統計学的画像解析で描出できた可能性が示唆された。

voxel-by-voxelの解析的手法は、撮像機器、撮影条件などの画像の系統的な差を鋭敏に拾い出す可能性がある。体内から発せられるγ線の検出の感度と分解能を改善するため用いるコリメータの違いや、画像再構成フィルターの違いなどによりFDは影響される。そのため、データベースの作成には、同じ条件で撮像するなど慎重にする必要がある。

3D-FAや3D-SSPなどの統計学的手法により、VaDの脳血流を簡便、客観的に評価でき、脳血流SPECTにおけるVaDの脳血流を評価していく補助的手段として有用であると思われた。

論文審査の結果の要旨

脳血管性痴呆はアルツハイマー病と並ぶ痴呆をきたす代表的疾患であり、痴呆症の病態を把握するために脳血流SPECTが頻用されている。従来、脳血流SPECTでは視覚的評価が行われてきたが、本評価方法では、再現性、客観性に欠けるため、脳機能画像の解析に統計学的手法が用いられている。NINDS-AIRENの脳血管性痴呆分類の中でも、特に頻度の高いsmall-vessel disease typeの脳血管性痴呆は、明瞭な局所的血流低下を示すことが少なく、客観的評価は困難である。本研究は、small-vessel disease typeの脳血管性痴呆の脳血流分布の不均一性と障害部位を、統計学的画像解析法を用いることによって客観的に評価する方法を開発した。脳血流分布の不均一性の定量化法として、3次元フラクタル解析法を脳血流SPECT画像に応用し、脳血管性痴呆の脳血流の不均一性を評価した。さらに、脳血流分布の障害部位の評価法として、3次元定位脳表投射法を用い、脳血流分布の局所情報を求めた。17例の脳血管性痴呆を対象にして本解析法を適用した結果、脳血管性痴呆の脳血流はフラクタル次元が高く、定量的に不均一性であることが明らかになった。また、3次元定位脳表投射法を用いることによって、皮質領域の血流低下を、前頭葉低下型とびまん性低下型の2つのパターンに分類することが可能となった。これまで、アルツハイマー病では、3次元定位脳表投射法が使用され、帯状回後部や側頭頭頂葉の血流低下が報告されているが、本研究の結果、3次元定位脳表投射法が、脳血管性痴呆とアルツハイマー病との鑑別に有用であることが示唆された。従って、3次元フラクタル解析法と3次元定位脳表投射法の統計学的手法の併用により、脳血管性痴呆の脳血流分布の異常を簡便、客観的に評価できることを明らかにし、臨床的に有用な解析法を提供しえた点で、本研究は学位論文に値すると考える。