

学 位 論 文 題 名

脳 SPECT 統計画像を用いた
神経変性疾患・痴呆性疾患の病態評価

学位論文内容の要旨

目的

脳 SPECT (single photon emission computed tomography) は、近年一般化した機能画像で、主に脳血流のイメージングに利用されており、神経変性疾患・痴呆性疾患でみられるニューロンの変性、脱落による活動低下を早期からとらえることが可能である。また収集データを標準脳座標上に変換して皮質の血流を 3 次元的に抽出し、正常例データベースと pixel 毎に統計学的比較を行う統計画像を用いると、診断能がさらに向上すると考えられる。本研究は、診察による臨床神経学的所見に加え脳 SPECT 統計画像を得ることが出来た自験例のみを対象とし、既に確立しつつある PET による知見との比較によって脳 SPECT 統計画像が実際の診療に寄与できる水準に達しているかどうか、そして本法により従来報告されていない新しい知見を見いだすことができるかどうか、以上二点から総合的に評価を試みたものである。

対象と方法

1995 年 4 月 5 日から 2002 年 8 月 31 日までに国立療養所北海道第一病院神経内科で施行した脳 SPECT 検査 1,231 件の中から同科において臨床的に神経変性疾患・痴呆性疾患として診断が確定したもの 292 件 165 例を抽出、さらに脳梗塞、重篤な全身的合併症を有するもの、撮影条件に合致しないものを除外した 98 例を対象とした。

撮影は頭部専用ガンマカメラ GCA-9300A/HG を使用し、安静、臥床、閉眼を維持した後、 ^{123}I -IMP (iodine-123-N-isopropyl-p-iodoamphetamine, 以下 IMP) 222MBq を肘静脈より緩徐に静注、静注後 30 分を中点とする 20 分スキャンを施行し、TEW (triple energy window) 法による散乱線補正を行った。画像再構成時に、Chang 法による吸収補正 ($\mu=0.11$) を行い、処理データをネットワーク経由で PC へ転送、3D-SSP 法 (ソフトは NSTAT 及び iSSP ver3) にて解析した。

上記方法により、血流分布画像、Z 画像 (血流低下及び血流上昇) を得た後、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉 (いずれも左右)、脳幹、小脳に着目、さらに病態との関連が予想される主要な解剖学的構造も考慮して視覚的に評価を行った。Z 画像では正規化の基準となる部位 (全脳、視床、小脳、橋) 毎に 4 つの画像が出力されるが、全脳カウントにより正規化した Z 画像において Z 値が 2 以上の領域を異常と判定し、他の画像は参考程度とした。

結果

1) パーキンソン病 (idiopathic Parkinson disease, iPD) では、Hoehn & Yahr (以下 H&Y) I-II 度の症例は 10 例中 8 例で異常を認めなかった。H&Y III-IV 度の症例は、23 例全例で低下を認めたが、低下部位は前頭葉、側頭葉、頭頂葉に限定されていた。痴呆合併例では 2 例が両側側頭葉、頭頂葉、後部帯状回で低下、1 例がテント上全般で低下していた。

2) 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy, PSP) では、4 例全例で両側前頭葉、側頭葉の血流低下を認めたが、後頭葉は全例正常範囲であった。側頭葉の血流低下を認めたが、後頭葉は全例正常範囲であった。

3) 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneratuion, CBD) では、4 例全例でテント上血流の非対称性低下を認めた。

4) びまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease, DLBD) では、両側後頭葉、頭頂葉、側頭葉で血流低下を認めたが、前頭葉は保たれ、脳幹、小脳では異常を認めなかった。

5) 多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) では全例脳幹、両側小脳で血流低下を認めた。

6) 遺伝性脊髄小脳萎縮症 (hereditary spinocerebellar atrophy, hSCA) では、SCA1 で脳幹、小脳で血流低下を認めた。SCA3/MJD で脳幹、小脳、両側前頭葉で血流低下を認めた。SCA6 では小脳の血流低下の他、両側側頭葉で血流低下を認めた。

7) アルツハイマー病 (Alzheimer disease, AD) と MCI (mild cognitive impairment) では AD 16 例全例で側頭葉、頭頂葉の血流低下を認めたが、後部帯状回に関しては 4 例で低下を確認できなかった。また 11 例で前頭葉の血流低下を認めたが、一次感覚運動野は保たれていた。MCI は個々の症例では低下部位にばらつきが見られたが、コントロール群 8 例との群間検定では AD 同様の血流低下パターンが確認された。

8) 前頭側頭葉型痴呆 (frontotemporal dementia, FTD) では前頭葉、側頭葉で血流が低下し、後方は完全に保たれていた。

9) Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD)、初期には両側側頭葉、頭頂葉で血流低下を認めた。痴呆が進行し、ミオクローヌス、脳波での周期性同期放電 (periodic synchronous discharge, PSD) が認められた再検時には、小脳を除く広範な血流低下を認めた。

10) 肝性脳症及びその他の痴呆を呈する疾患、痴呆、幻覚が前面に出た肝性脳症では視覚野を含む後頭葉で著明な血流上昇を認めた。正常圧水頭症、Wernicke 脳症、一酸化炭素中毒後遺症、神経梅毒では特異的变化を認めなかった。

11) 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) では、8 例全例で両側前頭葉、側頭葉、頭頂葉の血流低下を認め、1 例で発症前後の血流変化を捉えることが出来た。

考察

今回用いたトレーサー及び撮像法に関しては、血流変化に対する直線性、コントラスト共に良好であり、技術的に問題となる画像はみられなかった。3D-SSP 法は再現性にすぐれ、血流分布像と Z 画像の併用により断層像に比べて視覚的評価が容易であり、病態評価に適していると考えられた。

対象疾患に関しては、多くのケースで 3D-SSP 法による脳 SPECT 統計画像が有用であったが、とくに iPD の重症度と脳血流分布の相関、iPD と近縁疾患の鑑別、iPD 痴呆合併例における血流低下所見の先行、AD と非アルツハイマー型痴呆の鑑別、MCI 症例での抗痴呆薬の適応決定、一部の肝性脳症における病巣局在診断、そして筋萎縮性側索硬化症の早期診断においてその有用性が確認された。

結論

比較的容易にできる検査でありながら技術的問題が少なく、すぐれた再現性と豊富な情報量を持つ本法は、神経変性疾患・痴呆性疾患の病態評価に関して非常に有用であり、今後広く利用されていくことが期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男

副 査 教 授 玉 木 長 良

副 査 教 授 田 代 邦 雄

学 位 論 文 題 名

脳 SPECT 統計画像を用いた

神経変性疾患・痴呆性疾患の病態評価

脳 SPECT (single photon emission computed tomography) は、近年一般化した機能画像で、主に脳血流のイメージングに利用されており、神経変性疾患・痴呆性疾患でみられるニューロンの変性、脱落による活動低下を早期からとらえることが可能である。また収集データを標準脳座標上に変換して皮質の血流を3次元的に抽出し、正常例データベースと pixel 毎に統計学的比較を行う統計画像を用いると診断能がさらに向上する。本研究は、臨床神経学的所見に加え脳 SPECT 統計画像を得ることが出来た自験例を対象とし、PET による知見との比較によって脳 SPECT 統計画像が実際の診療に寄与できるか、本法により新しい知見を見いだすことができるかどうかについて評価を試みた。

1995年4月5日から2002年8月31日までに施行した脳 SPECT 検査 1,231 件の中から臨床的に神経変性疾患・痴呆性疾患として診断が確定した 165 例のうち、さらに脳梗塞、重篤な全身的合併症を有するもの、撮影条件に合致しないものを除外した 98 例を対象とした。撮影は頭部専用ガンマカメラ GCA-9300A/HG を使用し、安静、臥床、閉眼を維持した後に ^{123}I -IMP 222MBq を肘静脈より緩徐に静注、静注後 30 分を中点とする 20 分スキャンを施行し、triple energy window 法による散乱線補正を行った。画像再構成時に、Chang 法による吸収補正 ($\mu=0.11$) を行い、処理データをネットワーク経由で PC へ転送、3D-SSP 法にて解析、血流分布画像、Z 画像 (血流低下及び血流上昇) を得た後、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉 (いずれも左右)、脳幹、小脳に着目し、さらに病態との関連が予想される主要な解剖学的構造も考慮して視覚的評価を行った。Z 画像では正規化の基準となる部位 (全脳、視床、小脳、橋) 毎に 4 つの画像が出力されるが、全脳カットにより正規化した Z 画像において Z 値が 2 以上の領域を異常と判定し、他の画像は参考程度とした。

その結果、Parkinson 病 (iPD) では、Hoehn & Yahr (以下 H&Y) I-II 度の症例は 10 例中 8 例で異常を認めず、H&Y III-IV 度の症例は、23 例全例で低下を認めたが、低下部位は前頭葉、側頭葉、頭頂葉に限定されていた。痴呆合併例では 2 例が両側側頭葉、頭頂葉、後部帯状回で低下、1 例がテント上全般で低下していた。びまん性慢性的小体病 (DLBD) では、両側後頭葉、頭頂葉、側頭葉で血流低下を認めたが、前頭葉は保たれ、脳幹、小脳では異常を認めなかった。進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質基底核変性症 (CBD)、多系統萎縮症 (MSA)、遺伝性脊髄小脳萎縮症 (hSCA)、前頭側頭葉型痴呆 (FTD)、Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) では従来の報告と矛盾しなかった。Alzheimer 病 (AD) と MCI (mild cognitive impairment)

では AD16 例全例で側頭葉、頭頂葉の血流低下を認めたが、後部帯状回に関しては 4 例で低下を確認できなかった。また 11 例で前頭葉の血流低下を認めたが、一次感覚運動野は保たれていた。MCI は個々の症例では低下部位にばらつきが見られたが、コントロール群 8 例との群間検定では AD 同様の血流低下パターンが確認された。痴呆、幻覚が前面に出た肝性脳症では視覚野を含む後頭葉で著明な血流上昇を認めた。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では、8 例全例で両側前頭葉、側頭葉、頭頂葉の血流低下を認め、1 例で発症前後の血流変化を捉えることが出来た。

公開発表にあたり、副査の玉木教授から、本法における脳血流の定量性、iPD と DLBD の鑑別診断、深部灰白質に対する本法の限界について、また副査の田代教授より、ALS 症例における運動野を中心とした血流低下と上位ニューロン症候の関連、肝性脳症における局所脳血流増加の意味、ついで主査の宮坂教授より、内側面画像に現れる血流低下の意味、血流低下が先行しながら臨床的に痴呆を認めなかった iPD 症例の解釈、群間検定における症例選定の妥当性についての質問があったが、申請者はいずれの質問に対しても、学位論文の背景にある研究結果や文献を引用し概ね適切に解答した。

本研究は 3D-SSP 法を用いた SPECT 統計画像が神経変性疾患・痴呆性疾患の病態評価に有用であることを示した。とくに Parkinson 病の重症度と脳血流分布の相関、近縁疾患との鑑別、痴呆合併例のスクリーニング、Alzheimer 病と非 Alzheimer 型痴呆の鑑別、筋萎縮性側索硬化症の早期診断においてその有用性が確認された。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。