
形態画像と機能画像の統合化

—認知症への臨床応用の試み—

恵寿総合病院 PET-CT・リニアックセンター

角 弘 諭

概 要

ベクトル合成理論を応用し、脳血流と脳萎縮の情報をフュージョンした新画像の開発に成功した。この新フュージョン画像を用いて認知症の診断を試みた結果、新たな診断法や評価法の可能性が示唆され、今後の臨床応用への期待が高まった。

背景と目的

超高齢化社会の到来とともに認知症は増加の一途を辿り、深刻な社会問題となりつつある。近年、認知症発症メカニズムの解明等に関しては、目覚ましい進歩を遂げているが、いまだ予防法や治療法の確立までには至っていないのが実状である。しかし、一時的とはいえ、改善効果が期待できる薬剤や治療法等が開発され、より高い治療効果を目指し、認知症の早期発見に期待が高まってきている。

その有効な手段の一つとして、脳血流画像や脳萎縮画像を用いた統計学的画像解析法が高い評価を受けているが、今後は脳の糖代謝画像も、臨床診断に有効な手段として、注目を浴びてくるに違いない。

このような状況下のなかで、SPECT等の機能画像と、MRI等の形態画像から、疾患に特異的な情報を選択的に抽出し、それぞれの情報を、同一画像に統合化させる新技術の開発に成功した。この新しいフュージョン画像は、脳血流画像、脳糖代謝画像、脳萎縮画像等を、単独で臨床診断に活用した時と比べ、それらとは全く異なった新しい臨床情報、診断プロセス、評価法等を取得できる可能性が示唆された。

そこで、我々はこの新しいフュージョン画像の可能性を探るため、新開発のフュージョンソフト（仮称 quantified Fusion Images with Vector Synthesis Model [qFIVSM]）の紹介と、認知症の診断法や評価法において、新フュージョン（qFIVSM）画像の臨床的有用性を検討することにした。

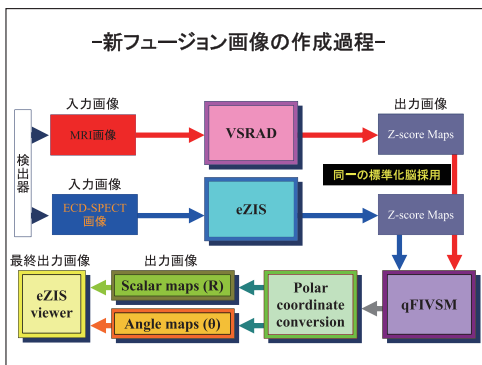


図 1

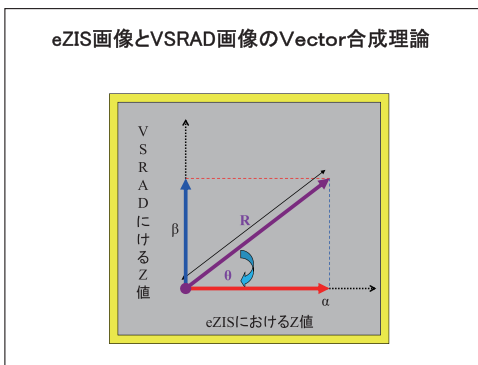


図 2

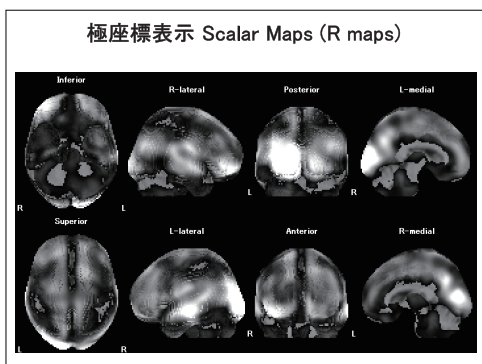


図 3

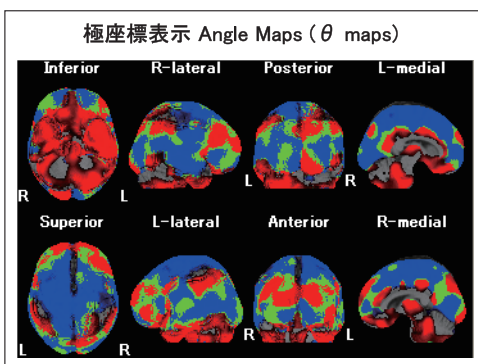


図 4

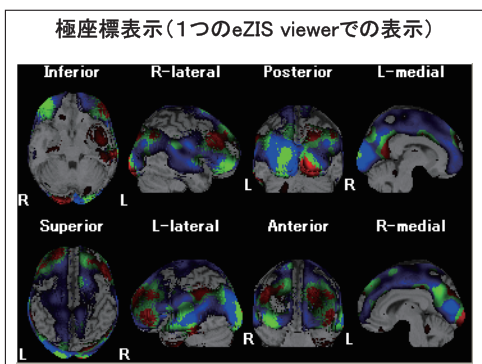


図 5

方 法

当院に来院してきたアルツハイマー病患者 (AD) 16名 (男性11名と女性5名) に対して、同一日以内に、MRIとECD-SPECTの撮影を施行した。AD患者16名の平均年齢は 79.8 ± 5.4 歳で、MMSEスコアは 14.7 ± 8.4 であった。(松田等の開発

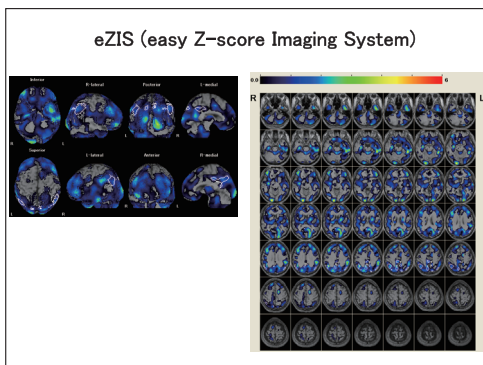


図 6

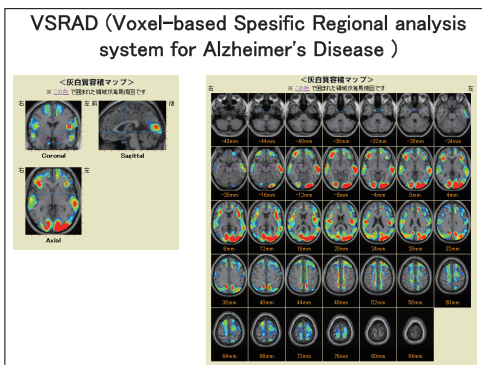


図 7

した) eZIS ソフト¹⁾ を用いて、ECD-SPECT 画像から、脳血流が(統計学的に)有意に低下した部位を抽出し、血流低下の程度を Z 値で評価した。同様に、(松田等の開発した) VSRAD ソフト²⁾ を用いて、各患者の MR 画像から(統計学的に)有意に進行した脳萎縮部位を抽出し、萎縮の程度を Z 値で評価した。両画像は同一の脳テンプレートで標準化されている為、ピクセル毎の対応が可能であり、同一座標における 2 組の Z 値から、ベクトル合成を行い、極座標を用いて、新たな情報画像を作成した(図 1)。

合成理論

ピクセル毎に、ある 2 次元平面を仮定して、横軸(x 軸)に eZIS 画像上の Z 値を表示、縦軸(y 軸)に VSRAD 画像上の Z 値を表示する。そして、それぞれを独立したベクトルとみなし、ベクトル合成を行なう(図 2)。この合成ベクトルは、極座標変換することで、長さ(R)と角度(θ)に分解することができる。極座標変換後、ベクトルの長さ R を輝度で表現し(図 3)、ベクトルの x 軸からの角度 θ をカラーで表示する(図 4)。カラー表示は今回(x 軸を 0° として) $0^\circ \sim 30^\circ$ の範囲を赤色で、 $30^\circ \sim 60^\circ$ の範囲を緑色で、 $60^\circ \sim 90^\circ$ の範囲を青色で色分けを行なった。この場合、緑色帯は、脳血流低下と脳萎縮が同時に発症しているオーバーラップ・ゾーンであり、臨床的にたいへん重要な情報を持っていると期待される領域でもある。角度はユーザーごとに設定が可能となっていて、オーバーラップ・ゾーンに自由度をもたせ、必要な病巣域だけを選択できるように、あるいは部分容積効果のある程度補正できるようになっている。そして、これらの一連の作業を全てのピクセルにおいて実行することで、新画像が取得できるシステムとなっている(図 5)。

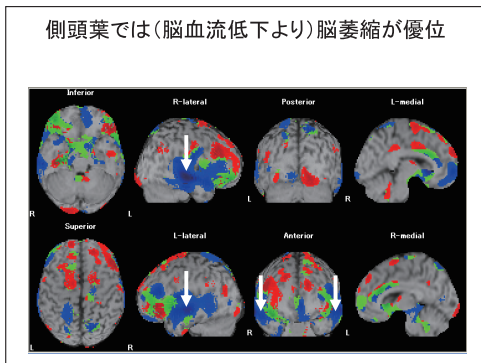


図 8

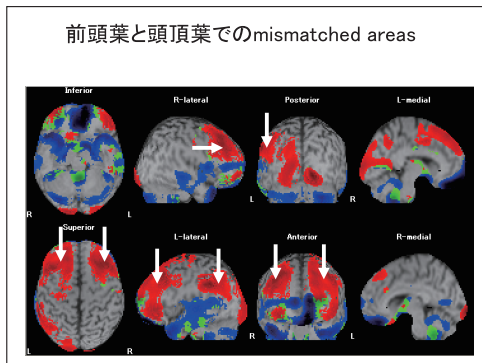


図 9

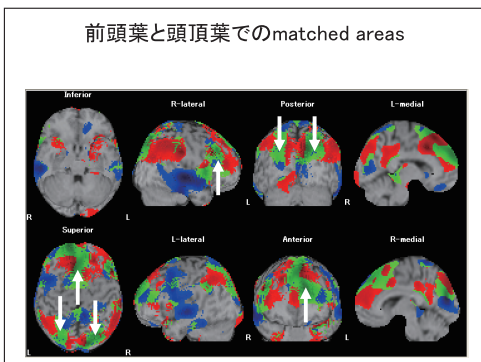


図 10

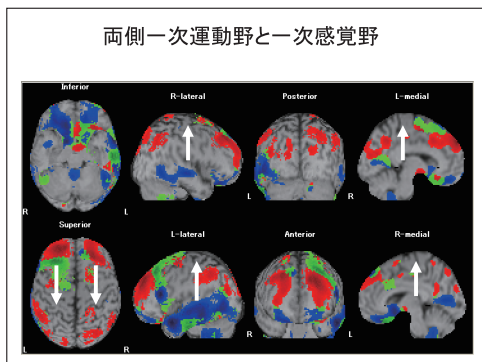


図 11

結 果

図 6 に某 AD 患者の eZIS 画像を、図 7 に同一患者の VSRAD 画像を提示する。同一患者であるにも関わらず、脳血流低下部位と脳萎縮部位の分布に解離があるように見える。しかし具体的にどの部位が一致していて、どの部位が不一致なのか、一見ただけでは分かりづらい。実は図 6 と図 7 は、先ほど提示した図 5 におけるフュージョン前の eZIS 画像と VSRAD 画像である。図 5 では、脳血流低下と脳萎縮がほぼ同程度に発症している部位が、緑色帯（オーバーラップ・ゾーン）で表示され、オーバーラップ・ゾーンが（意外に）多くないことが一目で分かる。脳血流低下発症部位と脳萎縮発症部位は、基本的に異なっていることを示唆する所見と思われる。

図 8 から図 11 までは、AD 患者 16 名の qFIVSM 画像を解析した結果、新たに得られた臨床情報や典型的な新分類パターンを提示している。

まず、AD 患者の側頭葉（シルビウス裂の周囲・近傍）では、全例（100%）において、脳血流低下より脳萎縮の方が優位にみられた（図 8）。このことより、AD 患者の側

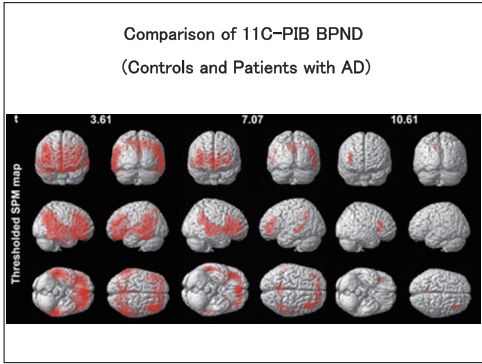


図 12

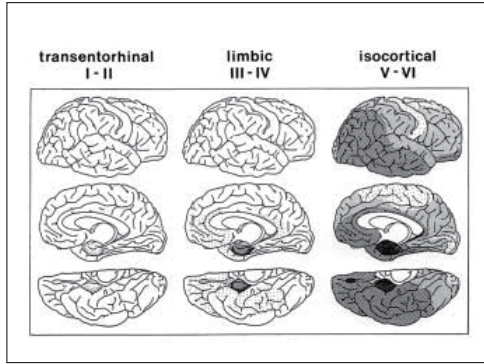


図 13

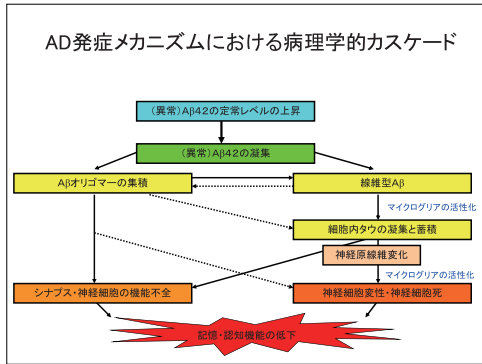


図 14

頭葉では、基本的に脳萎縮の方が、(病態学的に) 発症しやすい部位であることが示唆される。

一方、前頭葉外側と頭頂葉（頭頂側頭連合野）では、脳血流低下が優位である部位（mismatched area）が約 7 割（68％）の症例に、脳萎縮と脳血流低下がほぼ同程度進行している部位（matched areas）が約 6 割（63％）の症例にみられた。それぞれの典型的な症例を図 9 と図 10 に提示する。matched areas は、必ず脳血流低下域と脳萎縮域の境界帯(ボーダー・ゾーン)を含んで分布しているのが特徴的である。両側一次運動野と一次感覚野では、比較的病巣から免れやすく、(脳血流低下または脳萎縮の) いずれの病態もみられなかった症例が、全体の約 9 割（88％）にも達した。図 11 にその典型的な症例を提示する。たった 1 例においてのみ、同部位に脳血流低下がみられた。この患者は AD の病巣末期で、来院時に、もはや徘徊すら困難な状態となっていた。

考 察

今回、新フュージョン画像を用いることで、AD 患者における脳血流低下と脳萎

縮は、基本的に異なる部位から発症してくる可能性が高いことが示唆された。このことは、現在 AD 発症の誘発関連物質と考えられている $A\beta$ (アミロイド β 蛋白) や ADFNT (Alzheimer 病における神経原線維変化) 等に、それぞれ特有の脳内分布が存在すること、そして、それらの分布が必ずしも一致していないことから、ある程度推察は可能である。

図 12 に、(^{11}C -PIB PET を用いて調査された) AD 患者の脳内 $A\beta$ 分布マップを論文³⁾から抜粋して提示する。 $A\beta$ 沈着部位は主に前頭葉外側や頭頂側頭連合野と、側頭葉の一部等にみられる。これらの異常沈着部位は、(eZIS 画像における) 脳血流低下部位とよく類似している。

一方、ADFNT の方は、海馬傍回、側頭葉、前頭葉内側、後頭葉等を主体に分布する。図 13 に、(村山等の研究による) Braak 分類に基づいた ADFNT 分布マップを発行本⁴⁾から抜粋して提示する。後頭葉以外の部位では、ADFNT 沈着部位と (VSRAD 画像における) 脳萎縮部位とは、よく一致している。

両側の一次運動野と一次感覚野においては、図 12 と図 13 を見る限り、AD の病巣末期まで、 $A\beta$ または ADFNT の沈着はほとんどみられないか、あるいはあってもごく軽度である。これらの特徴ある沈着所見は、図 11 に提示した qFIVSM の画像所見と同義の病理学的意味合いを持つと考えられる。

図 14 に、今までの参考文献や資料を基に、 $A\beta$ と ADNFY との相互関連を簡単にまとめたシェーマを提示する。 $A\beta$ (なかでも $A\beta_{42}$ と称される) 異常蛋白が脳細胞内で蓄積し、その濃度がある閾値を越えると、 $A\beta_{42}$ は凝集し始める。凝集した $A\beta_{42}$ は、オリゴマー型と線維型の 2 つのタイプに大別されるが、それぞれ別経路の作用を受けて、あるいは途中で相互作用を及ぼし合うことで、シナプスや脳神経細胞等に障害を与える。その障害が積み重なって、最終的には記憶・認知機能障害を発症し、AD 特有の臨床症状を呈してくるものと考えられる。

$A\beta$ オリゴマーは、直接にシナプスや脳神経細胞の機能不全を引き起こすとされている。従って脳内における機能低下部位は、(図 12 で示した) $A\beta$ 沈着部位と、ほぼ一致する可能性が高いと考えられる。 $A\beta$ オリゴマーは、脳神経細胞そのものを死滅させるわけではないが、シナプスや脳神経細胞の機能を低下させるため、(SPCCT や PET 等の) 機能画像上、血流低下や糖代謝低下として反映される。

一方、線維型 $A\beta$ は、脳神経細胞内で、GSK-3 β の活性化促進、タウ蛋白のリン酸化、ADFNT の形成等を引き起こし、脳神経細胞の変性と死滅 (neural loss or death) を導くとされている。そしてそのような過程のなかで、マイクログリアの活性化という極めて重大な病理現象を引き起こす。活性化したマイクログリアは、変性または死滅した脳神経細胞を、貪食作用等で脳組織から排除するのである。つまり、マイクログリアが活性化するということは、脳神経細胞やシナプスの量が減少すること

を意味し、(MRI 等の) 形態画像上は脳萎縮となって反映される。

図 14 のカスケード機構からも分かるように、マイクログリアは線維型 A β 42 と ADFNT の両方が存在しないと、活性化が強く促進しない。そのため、どちらか一方の AD 誘発関連物質しか存在しない異常沈着部位、あるいは両方存在しても一方が A β オリゴマーである部位では、際立った脳萎縮は起こりにくいと考えられる。図 13 では後頭葉に ADFNT は沈着しているが、図 12 では同部位に異常 A β 42 は沈着していない。このことは、後頭葉に脳萎縮が起きにくいということの説明の一つになると思われる。

その他、脳血流低下と脳萎縮部位の解離の原因には、遠隔効果 (remote effect) も関与していると考えられる。病理学上は、移行嗅内野 (海馬傍回) では、どの部位よりも早く ADFNT が沈着することが分かっている。そして、その海馬傍回は、神経回路を介して、後部帯状回、楔前部、側頭頭頂連合やその他の部位と、機能的に密接に連絡し合っている。そのため、海馬傍回での機能低下は、神経回路的に密接な関係を有する部位にも、(間接的ではあるが) 機能低下をもたらす、脳血流低下や糖代謝低下として反映されることは十分に考えられる。おそらく、A β 42 と ADFNT の異常沈着、及び遠隔効果等が複雑に関連しあって、脳血流低下部位と脳萎縮部位の解離や不一致がみられるのだと推察される。

今後は病理結果との対比や、脳血流低下と脳萎縮部位の総合的な経時的変化を検討していかなければならないが、認知症の新たな診断法や評価法の可能性が示唆され、臨床応用への展望が開けた点で、新フュージョン画像に期待するものは大きいと考える。

結 論

新フュージョン (qFIVSM) 画像では、脳血流低下と脳萎縮の同時表示、及び定量的評価が可能であり、また認知症発症メカニズムにおいて、画像と病理組織との対比も可能で、臨床的有用性が高いと考えられた。

参考文献

- 1) Neurological diseases and SPECT-analysis using easy Z-score imaging system (eZIS), Matsuda_H, Brain Nerve. **59**(5): 487-93, 2007.
- 2) Neuroimaging for patients with Alzheimer disease in routine practice, Matsuda_H, Brain Nerve. **62**(7): 743-55, 2010.
- 3) A Voxel-Based Analysis of ¹¹C-PIB Scans for Diagnosing Alzheimer's Disease, Arthur_M etc., JNM **49**: 11A-12A, 2008.
- 4) 「アルツハイマー病診断」, 村山繁雄編著, 2006 年度出版.