

—寄 稿—

核医学脳機能統計画像解析：3D-SSP および その読影補助解析ソフト：ZSAM（ジーサム）について

渡邊 清貴 三木 秀哉
製品企画第一部 中枢領域グループ

■3D-SSP 統計学的画像解析の開発の経緯

脳血流 SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) は1986年にパービューザミン注が発売されて以来、主に脳血管障害例の虚血部位の同定や重症度評価、治療方針の検討を目的とし検査が行われてきた。Alzheimer 型認知症 (AD) をはじめとする認知症の診断においては X 線 CT (Computed Tomography) や MRI (Magnetic Resonance Imaging) で形態的な異常が出る前に、FDG-PET (^{18}F -FluoroDeoxy Glucose Positron Emission Tomography) や脳血流 SPECT で代謝や血流異常が検出される例があることは1980年代から報告されてきたが、当時は治療薬もまだ無く認知症 (当時は痴呆) における脳血流 SPECT 検査は主に研究目的で行われてきた。しかし高齢化社会の進展に伴い認知症患者が急増する中、AD 治療薬の塩酸ドネペジルが本邦においても1999年から発売開始され、認知症の早期診断・早期治療の重要性が高まるとともに、AD の早期・鑑別診断を目的とした脳血流 SPECT 検査が多くの施設で実施されるようになってきた。

さらに脳血流 SPECT, PET, fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) などの脳機能画像検査の普及により、検査結果をより客観的かつ再現性を担保し評価するため画像処理に統計学的手法を取り入れた統計学的画像解析法が開発されてきた。代表的な統計学的画像解析法として、PET や fMRI における脳賦活試験の評価を目的とする SPM¹⁾ (Statistical Parametric Mapping) 解析と、認知症などの変性疾患の診断のため、被験者画像を複数健常者の画像から作成した健常者データベース (Normal DataBase : NDB) と比較する 3D-SSP (Three Dimensional Stereotactic Surface Projections) 解析 (図 1) がある。

3D-SSP 解析は Minoshima らによって1990年代初頭より FDG-PET 用の統計学的画像解析法として開発された²⁾。この 3D-SSP 解析によって AD では、頭頂側頭連合野のみならず後部帯状回も糖代謝が低下していることが世界で初めて明らかとなり、AD の特徴的所見として Lancet に報告された³⁾。その後 H_2^{15}O PET を用いた検討で同部位の血流も低下していることが Ishii らにより確認されたため⁴⁾、3D-SSP 解析の脳血流 SPECT への応用が始まった。本邦においては、Uchida らが認知症診断での脳血流 SPECT・3D-SSP 解析の有用性を報告し⁵⁾、認知症の画像診断において 3D-SSP 解析が利用されるようになった。認知症患者の脳糖代謝や脳血流は、認知症の原因疾患ごとで特徴的な低下パターンを示すことが分かっている。脳糖代謝画像や脳血流 SPECT 画像を 3D-SSP 解析することで、客観的かつ、精度高く、その低下パターンを視覚的にわかりやすく表示することが可能となった。このため多くの施設で認知症の早期診断や鑑別診断に脳血流 SPECT と 3D-SSP 解析が補助的に用いられるようになった。

この 3D-SSP 解析のプログラムは NEUROSTAT/

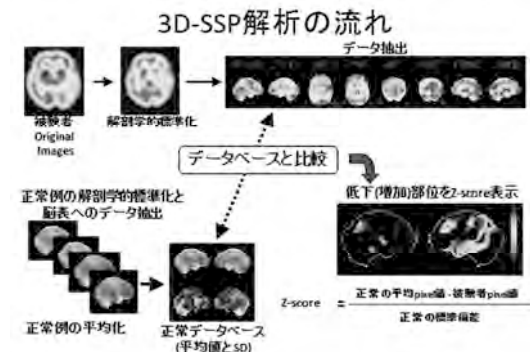


図 1 3D-SSP 解析の流れ

3D-SSP の web page (「NEUROSTAT」で検索可能) 上から自由にダウンロード可能であり、開発者の蓑島先生から key code を入手することでプログラムを動作させることができる。弊社は 3D-SSP 解析の core program を蓑島先生から入手し、Windows 上で動作する Graphical User Interface (GUI) として Interface software for 3D-SSP を 2000 年から研究・実験用として無償配布している。

■3D-SSP 解析の概略と最近の動向

• 解剖学的標準化について

3D-SSP 解析では被験者の脳血流 SPECT 画像を NDB と比較し、健常者平均値よりも低下もしくは増加している部位の画像を作成する。NDB と比較するためには、被験者の脳の大きさや形を定位的な脳座標系を持つ標準脳の形状に変換し脳形態の個人差を解消させる解剖学的標準化が必要となる。3D-SSP 解析では標準脳の定位的な脳座標系として Talairach のアトラスを用いている。

解剖学的標準化は被験者の脳の大きさと傾きを標準脳に合わせる線形変換の過程と、白質から大脳皮質に向かう神経線維の走行に沿って脳を変形させながら解剖学的な位置情報まで標準脳に合わせる非線形変換の過程からなる。標準脳上には白質内に center point (C) と、その center point (C) と神経線維連絡を持つ脳表上の landmark (L) が多数設定されている (図 2 A)。被験者の画像上で center point (C) と landmark (L) を同定した後、標準脳上の center point (C) と landmark (L) を結ぶ profile curve と被験者の画像上の profile curve の相関が最も良くなるよう、被験者画像上の center

point (C) は固定したまま、landmark (L) を脳表方向に移動させることで (図 2 B)、被験者画像の解剖学的な位置情報を標準脳に合わせる非線形変換が行われる。

しかし解剖学的標準化の実行後も、被験者脳と標準脳の間には形状の差異が残る場合がある。特に認知症患者の画像を対象とする 3D-SSP 解析では、被験者の脳萎縮が解剖学的標準化の誤差要因となる場合もある。この誤差が大きいと、被験者画像と NDB の比較において偽陽性の出現や、解剖学的標準化された複数健常者の画像から作成される NDB のバラツキ増大の要因となる。そのため 3D-SSP 解析を含む、統計学的画像解析においては、解析結果の評価を行う前に、必ず解剖学的標準化の精度確認を行う必要がある。もし解剖学的標準化が不良であれば、手動による解析対象画像の傾きの補正や、プランクスライスの削除など行って、再度解剖学的標準化を行う必要がある。

• データ抽出について

解剖学的標準化の誤差を最小化し、血流や糖代謝の分布を三次元的に把握するため 3D-SSP 解析では NDB と比較する前に皮質の機能情報を三次元表示の標準脳の脳表へデータ抽出 (三次元定位脳表面投射) し、予め萎縮や解剖学的標準化の誤差の影響を除いてから、NDB とピクセルごとに比較を行う。これが 3D-SSP 解析の名前の所以であり、他の統計学的画像解析法と最も異なる点である。

データ抽出では、解剖学的標準化後の画像に対して標準脳の脳表から三次元的に 6 ピクセル ($2.25 \text{ mm} \times 6 = 13.5 \text{ mm}$) の深さまで垂線を引き、その中の最大ピクセル値を皮質機能情報の代表値として脳表にデータ抽出する (図 3)。この処理で萎縮や解剖学的標準化の誤差が残っている場合でも皮質の機能情報の代表値は必ず標準脳の脳表に抽出される。データ抽出で作成される脳表血流画像は萎縮や解剖学的標準化の誤差の影響を最小化し皮質の機能情報を評価できる (図 4)。ただし、脳表抽出の際と同様の脳表からの垂線方向ではなく垂線に対して垂直方向に起こるシルビウス裂の開大や、脳表ではなく脳内部に起こる脳室拡大などによる解剖学的標準化の誤差を除くことは困難であることに留意する必要がある。

非線形変換(3D-SSP)

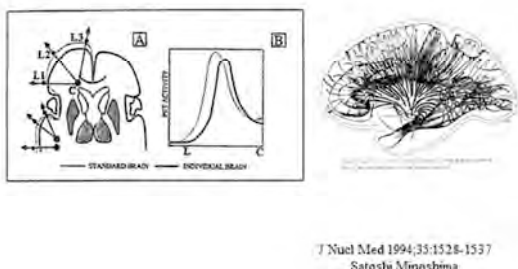


図 2 3D-SSP 非線形変換

3D-SSP解析 データ抽出の方法

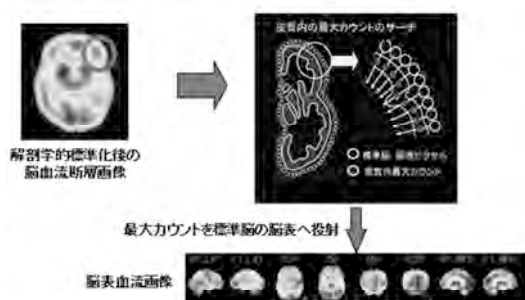


図3 3D-SSP 解析の脳表データ抽出

Z-scoreについて

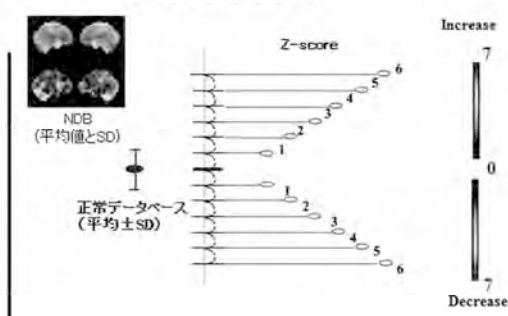


図5 3D-SSP 解析の Z-score

解剖学的標準化の誤差の影響とデータ抽出の効果

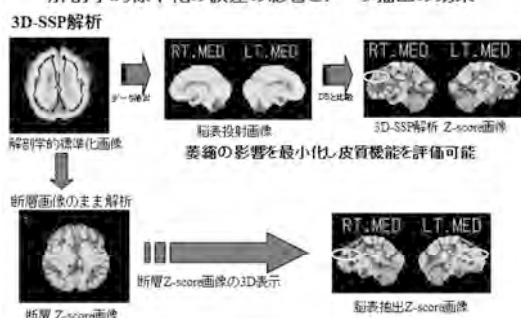


図4 3D-SSP 脳表データ抽出の効果

• NDB との比較について（カウントの正規化と Z-score の算出）

上記の脳表血流画像とNDBをピクセル毎に比較して Z-score を算出する。Z-score は NDB の平均ピクセル値から被験者ピクセル値を減じて NDB の標準偏差で除することで算出される。この Z-score が2 なら健常者平均から 2SD 離れていることを示している（図5）。NDB 平均値から低い方向に離れている Z-score のみをマッピング表示すれば、血流低下部位の画像（Decrease）に、高い方向に離れている Z-score のみをマッピング表示すれば、血流上昇部位の画像（Increase）となる。

ただし、SPECT 画像のピクセル値（カウント）は、投与量、検査時間の差異による減衰の影響、個々人の脳への取り込みなどに影響されるため、NDBと比較する際には、両者のピクセル値を揃える正規化が必要となる。3D-SSP 解析では正規化のための基準部位として、全脳（GLB）、視床

（THL）、小脳（CBL）、橋（PNS）の4 部位を採用しており、この基準部位の平均ピクセル値で全脳の各ピクセル値を除すことで正規化が行われる（ただし、視床と小脳は病変部位からの remote effect を考慮して左右のうちカウントが高い側を基準部位とする）。通常は全脳基準の正規化を参考にするが、全脳のびまん的な集積低下や脳梗塞などの強い集積低下があると低下部位のピクセル値と全脳平均ピクセル値の差が少なくなり、集積低下を過小評価する。そのような場合には小脳など他の基準部位を参考にする。ただし、視床や橋は小さい構造物のため、解像力に限界のある SPECT で用いる際には注意を要する。

• Tomographic Analysis について

3D-SSP 解析は萎縮の影響や標準脳変換時の誤差を最小にするなどの利点があるが、脳表解析であるため線条体や側頭葉内側など一部解析対象とならない部位が存在する。そこで被験者画像、NDB ともデータ抽出を行う前の解剖学的標準化が終了した断層画像を用いる Tomographic Analysis が開発され、2006年から使用可能になった。本解析は 3D-SSP 解析で詳細な評価が困難な基底核領域など深部灰白質の評価が可能であること、解剖学的標準化画像で計算された Z-score 画像を標準化前の被験者脳画像（SPECT, MRI, CT など）上に Fusion 表示（逆変換表示）できることなどの特徴を持つ（図6）。

ただし、Tomographic Analysis では、脳表へのデータ抽出は行われていないため、萎縮の影響などによる解剖学的標準化の誤差が残る可能性があ

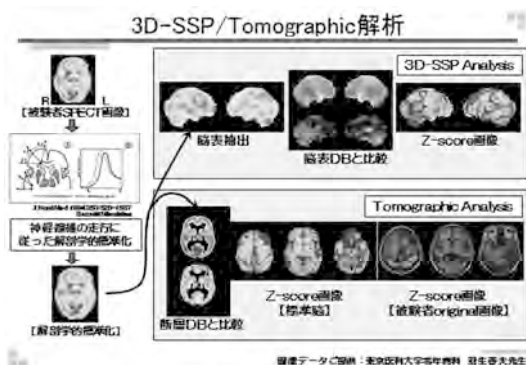


図6 3D-SSP解析/Tomographic解析の流れ

るため、Z-score画像の解釈には十分注意する必要がある。通常は、3D-SSP脳表Z-score画像で集積低下パターンを診断し、Tomographic Analysisは側頭葉内側の海馬領域や、線条体・視床などの深部領域の所見の確認に留めるべきである。

・3D-SSP解析の海外での使用状況について

3D-SSP解析は、2008年にSNM Brain Imaging Council (BIC)⁶⁾でも紹介され、国際的にも認知されている。このSNM BICでは3D-SSP/NEUROSTAT, GUIおよびAustin病院(Melbourne, Australia)で作成されたFDG-NDBのダウンロードの方法が紹介されている。なお、このNDBは¹¹C-PiB (Pittsburgh Compound B) PETスキャン陰性でアミロイド集積がないため初期ADの可能性は低く、MRIおよび神経心理スコア正常の健常高齢者25例(平均年齢72歳)で構成されている。このサイトは現在でもSNM BICの会員が利用できる。BICでは以下のように述べられている(一部を抜粋)。

- Austin病院で盲検下でのFDG PET読影を実施したところ、3D-SSP/NEUROSTATにより、経験のない読影者のAD検出感度および精度が15%上昇し、脳FDG-PET読影に熟練した者と同程度の結果となることがわかった。
- 出力画像は読影しやすく、紹介医師に結果を知らせる際の自信も増し、紹介患者が増えることになる。
- Z-score 1.5以上はかなりの確度で異常であると考えられる必要があるが、Z-scoreの大きさよりその分布を診断に用いなければならない。

- 内側面画像の後部帯状回および楔前部に代謝低下が認められ、かつ外側面画像で頭頂・側頭葉に代謝低下が認められれば、ADである可能性が高い。通常は、感覚運動野の温存がはっきりと認められ、前頭前皮質に若干の低下が認められる。
- ADに典型的な後皮質領域よりも、前頭皮質または前側頭皮質の方が代謝低下の程度および範囲が大きい場合には、前頭側頭型認知症(FTD)である可能性がある。死後の病理組織検査をゴールドスタンダードとした最近のレポート⁷⁾では、この方法によりFTDとADを鑑別する正診率は89%であった。
- ただし、かなりの高齢者の場合、加齢による萎縮の影響を見過ごさないよう注意する必要がある。これは通常、前頭葉の内側面の特に脳梁前部に見られる。全体的な脳萎縮による線が、側面画像のシルビウス裂溝に沿って認められることもある。
- レビー小体型認知症(DLB)の患者は通常、後頭皮質(内側よりも外側)に代謝低下が認められる。
- Austin病院が2008 SNM Annual Meetingで発表した最近の試験は、詳しい臨床データを伏せて、独立した立場の読影者4名に被験者112例の3D-SSP/NEUROSTAT画像の読影結果を標準的な視察法によるレポートと比較したものである。全例を対象に広範囲に及ぶ神経心理学的評価、MRIおよび¹¹C-PiBアミロイドイメージングを実施し、その診断を確定している。3D-SSP/NEUROSTATにより、経験の浅い読影者の感度および特異性がいずれも大幅に改善した。また、3D-SSP/NEUROSTAT画像は、脳断層画像の標準的な読影よりも早く簡単に読影することができた。

■読影補助解析ソフトウェア：ZSAM (Z-score summation analysis method: ジーサム) について

認知症が疑われる症例の3D-SSP解析では、Z-score画像を読影する際、ADやDLBなどの認知症原因疾患ごとの血流低下パターンを参考にしながら、症例の血流低下部位や血流低下の程度か

程度が視覚的にわかりやすく、ムンテラ等の説明用としても使いやすい。

ただし、このような統計学的な画像解析法、特に数値的評価を行う場合には、下記の点に注意する必要がある。

- a) Z-score 画像はアーチファクトも含む可能性のある解析後の結果画像である。Z-score 画像だけで判断せず、必ず解析前の SPECT 画像で所見を確認する必要がある。
- b) ZSAM のような数値的解析の場合は、その値だけで判断するのではなく、集積低下パターンも考慮すべきである。
- c) 3D-SSP 解析では脳萎縮の影響をできるだけ除くために、NDB と比較する前に脳表データ抽出を行っているが、脳室拡大やシルビウス裂の開大などがある場合は十分にその影響を除けない場合がある。特に特発性正常圧水頭症で脳室拡大がある場合には、その影響が後部帯状回+楔前部 ROI に及ぶ恐れがあるので、MRI などの形態画像や解析前の SPECT 画像で確認する必要がある。

■結語

3D-SSP 解析は PET/SPECT の脳機能画像の統計画像解析法として世界的にも認知度が高く、2012年現在世界32か国で用いられ、ADNI- I では FDG-PET の解析ツールとして採用されている。特に認知症性疾患の早期診断・鑑別診断のための

ツールとして、多くの施設で検討・評価が行われている。

【文献】

- 1) Friston KJ, et al: Statistical Parametric Maps in Functional Imaging; A General Linear Approach. Human Brain Mapping **2**: 189-210, 1995
- 2) Minoshima S, et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine -18-FDG PET. J Nucl Med, **36**(7): 1238-1248, 1995
- 3) Minoshima S, et al: Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. Lancet, **344**: 895, 1994
- 4) Kazunari Ishii, et al: Demonstration of decrease posterior cingulate perfusion in mild Alzheimer's disease by means of H₂¹⁵O PET positron emission tomography. Eur J Nucl Med **24**: 670-673, 1997
- 5) 内田 佳孝, 他: 脳血流 SPECT の 3D-SSP による診断能向上について. 核医学, **36**: 602, 1999
- 6) SNM Brain Imaging Council Newsletter. Autumn 2008
- 7) Foster NL, et al: FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Brain, **130**: 2616-2635, 2007
- 8) Kazunari Ishii, et al: Fully automatic diagnostic system for early- and late-onset mild Alzheimer's disease using FDG PET and 3D-SSP. Eur J Nucl Med Mol Imaging **33**(5): 575-583, 2006
- 9) Kazunari Ishii, et al: Computer-assisted diagnostic system for neurodegenerative dementia using brain SPECT and 3D-SSP. Eur J Nucl Med Mol Imaging **36**(5): 831-840, 2009