原 著

もやもや病の統計学的脳血流 SPECT 画像解析

山田 勝¹, 湯澤 泉¹, 鈴木 祥生¹
倉田 彰¹, 藤井 清孝¹, 浅野 雄二²

Statistical Image Analysis of Cerebral Blood Flow in Moyamoya Disease

Masaru YAMADA, M.D.,¹ Izumi YUZAWA, M.D.,¹ Sachio SUZUKI, M.D.,¹ Akira KURATA, M.D.,¹ Kiyotaka FUJII, M.D.,¹ and Yuji ASANO, M.D.²

Departments of ¹Neurosurgery and ²Radiology, Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara, Japan

Summary: To investigate pathophysiology of moyamoya disease, we analyzed brain single photon emission tomography (SPECT) images of patients with this disease by using interface software for a 3-dimensional (3D) data extraction format. Presenting symptoms were TIA in 21 patients and hemorrhage in 6 patients. All the patients underwent brain SPECT scan of ¹²³I-IMP at rest and after acetazolamide challenge (17 mg/kg iv, 2-day method). Cerebral blood flow (CBF) was quantitatively measured using arterial blood sampling and an autoradiography model.

The group of the patients who presented with TIAs showed decreased CBF in the frontal lobe at rest compared to that of patients with hemorrhage, but Z-score ((mean—patient data)/SD) did not reach statistical significance. Significant CBF decrease after acetazolamide challenge was observed in a wider cerebral cortical area in the TIA group than in the hemorrhagic group. The brain region of hemodynamic ischemia (stage II) correlated well with the responsible cortical area for clinical symptoms of TIA. A hemodynamic ischemia stage image clearly represented recovery of reserve capacity after bypass surgery.

Statistical evaluation of SPECT may be useful to understand and clarify the pathophysiology of this disease.

Key words:

- moyamoya disease
- SPECT
- 3-dimensional stereotactic surface projections
- vascular reserve capacity
- acetazolamide

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 35: 155–160, 2007

はじめに

もやもや病は小児ではTIAや脳梗塞など脳虚血で発症することが多いのに対して、成人では約半数が出血で発症する。年齢による病態の違いや発症形式の相違の基盤にかかるメカニズムについてはいまだ未解明である。もやもや病を対象とした最近のSPECTによる解析では、半定量解

析の有用性⁶⁾や術後の予後予測⁷⁾などが報告されている。今回、もやもや病の病態の評価を目的としてインターフェースソフトウェアを用いて統計学的な脳血流SPECT画像の解析を行った。

対象と方法

厚生労働省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班の

¹北里大学医学部 脳神経外科, ²同 放射線科(受稿日 2006.8.4)(脱稿日 2006.11.1)[連絡先: 〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1 北里大学医学部 脳神経外科 山田 勝] [Address correspondence: Masaru YAMADA, M.D., Department of Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa 228-8555, Japan]

Fig. 1 Region of interest on MR images (34 points). Regions of interest (ROI) were set on MR images in the cerebellum, pons, thalamus, basal ganglia, territories of the anterior cerebral artery, middle cerebral artery, posterior cerebral artery, and deep white matter.

診断基準を満たすもやもや病の27症例(虚血発症21, 出血6)(11-63歳, 平均31歳)を対象に, 1回の動脈採血によって入力関数を決定するIMP-ARG法¹⁾を用いて¹²³I-IMP SPECT定量画像を安静時と2日法によるacetazolamide (17mg/kg 静注)投与後に撮像した. 統計学的解析は, ソフトウェアライブラリNEUROSTAT²⁾とSEEJET⁴⁾を使用して3-Dimensional Stereotactic Surface Projections法(3D-SSP法)で以下の項目を解析した.

1. 安静時脳表血流平均値の発症形式ごとの比較(*iSSP3.5_2tZ*による対応のないt検定)
2. acetazolamide投与による血流変化の発症形式ごとの比較(*Stat_1tZ*による対応のあるt検定)
3. 脳表抽出画像による血行力学的脳虚血stage imageの術前後の変化(*SEEJET*)
4. MRI像と重ねあわせた断層SPECT画像を用いた循環予備能計測(*iNRT2*)

3D-SSP法の原理は, 被験者データの解剖学的標準化と脳表へのデータ抽出である. 個々のデータと正常データベース(平均値とSD)とpixelごとの比較を行い, 脳血流上昇/低下部位をZ-score表示する($Z\text{-score} = (\text{平均} - \text{被検者データ}) / \text{SD}$). 正常脳血流データベースとして, 健常成人30人(男性14人女性16人)のデータより作成した北里大学病院版を使用した. その年齢分布は, 20-29歳が5人,

Fig. 2 Stage classification of hemodynamic ischemia⁵⁾. Degree of hemodynamic ischemia is classified into 3 stages based on the resting and acetazolamide-activated CBF pattern. Stage 0 (light dark area) is condition with more than 30% of reserve capacity. Stage I (shaded area) is condition with resting CBF of normal CBF $\pm 20\%$ or more than 10% of reserve capacity. Stage II (checkered area) is condition with resting CBF of less than normal CBF-20% and less than 10% of reserve capacity. As a normal CBF value 42 ml/100 g/min is used.

30-39歳6人, 40-49歳6人, 50-59歳7人, 60-69歳6人であった. これを4階層(20-39歳, 30-49歳, 40-59歳, 50-69歳)として患者年齢にあわせて使用した. 20歳未満の患者4人には20-39歳の階層の正常データベースを用いた.

NEUROSTAT²⁾は, Minoshimaらによって開発された脳機能画像解析ソフトウェアライブラリである. その中で*iNRT2*は同一被験者から得られたマルチモダリティ間の画像の位置合わせと重ね合わせ表示機能を持ち, 2つのSPECT画像をMRI上に重ね合わせて安静時/負荷時の脳循環予備能評価やinterictal/ictal画像でのてんかん発作焦点評価が可能である. *iSSP3.5_2tZ*は, 対応のない2群間の脳表血流平均値のt検定を行う. Z-scoreは2群の各ピクセルの平均値の差の有意性を示すが, 多重比較補正による $p=0.05$ に相当するZ-scoreは4.53と報告されている³⁾. *Stat_1tZ*は, 対応のある2群間の横断断層画像の片側paired-t検定を行う. 全脳カウントでピクセル値の正規化を行ってZ-score画像を作成する時点で, t値をZ-scoreに変換して $p \leq 0.05$ に相当する $Z \geq 1.64$ のピクセルを表示す

Fig. 3 Resting CBF of the cerebral surface. Comparison of ischemic group with hemorrhagic group (decrease image).

Decrease images of resting cerebral surface CBF in ischemic 21 cases (I group) compared with hemorrhagic 5 cases (H group) by software *iSSP3.5_2tZ*. Standard brain MRI (MRI, uppermost row), Z-score images normalized by the whole brain count (GLB, second row), by the thalamic count (THL, 3rd row), by the cerebellar count (CBL, 4th row), and by the pontine count (PNS, lowermost row) are shown. Surface CBF in the frontal lobe in I group are lower than that in H group, although z-score did not reach significant level of 4.53.

Fig. 4 Decrease of CBF after acetazolamide administration in ischemic cases.

Z-score images ($Z > 1.64$) by software *Stat_1tZ* are shown ($n = 18$). Significant CBF decrease after acetazolamide administration was observed in wider cerebral cortical area in the ischemic cases than in the hemorrhagic cases.

る。この値は正規分布表の z の上側確率 $p = 0.05$ における $z = 1.64$ から得られる。

Mizumura らが開発した *SEE JET*⁴⁾ による血行力学的脳虚血表示は、安静時と負荷時の 3D-SSP 解析結果データを使用して脳表各 pixel の血流量を抽出して標準脳の脳表上に定位的に投影し、各 pixel ごとに血行力学的脳虚血ステージ分類にあてはめ色分けを行い画像化する (Fig. 2)⁵⁾。Stage 0 は拡張予備能が 30% 以上、stage I は安静時血流が正常値以上かあるいは拡張予備能が 10% 以上、stage II は安静時血流が正常値の 80% 未満かつ拡張予備能が 10% 未満と定義した。正常脳血流量値として 42 ml/100 g/min を使用した。

MRI 像と重ねあわせた循環予備能計測 (*iNRT2*) においては、関心領域を小脳、橋、視床、基底核、前・中・後大脳動脈領域、深部白質の全 34 箇所を設定した (Fig. 1)。虚血発症例の中でのちにバイパス術を要した 11 例と虚血発作が軽くバイパス手術を行わず保存治療を行った 6 例、および出血発症の 6 例を比較した。両側半球の関心領域の反応性の値を用いて、各群の平均値を算出した。

結 果

3D-SSP 法の脳表抽出画像による統計解析では、安静時脳表血流および acetazolamide 負荷による血流変化に発症形式ごとの特徴がみられた。

Fig. 5 Decrease of CBF after acetazolamide administration in hemorrhagic cases. Z-score images ($Z > 1.64$) by software Stat_1tZ are shown ($n = 5$).

Fig. 6 Hemodynamic ischemia stage image of a representative case of TIA in the left arm and the right leg (SEE JET analysis). Standard brain MRI (MRI, uppermost row), resting CBF images (Rest CBF, second row), acetazolamide-activated CBF images (Diamox CBF, 3rd row), vascular reserve images (Vascular Reserve, 4th row), and hemodynamic ischemia stage images (STAGE, lowermost row) are shown. Hand area in the right motor cortex and leg area in the left motor cortex are shown as reduced vascular reserve (red in vascular reserve images) and as hemodynamic stage II (orange indicated by red arrow in the hemodynamic ischemia stage image) which is corresponding well to clinical symptoms of TIA.

Fig. 7 Post-operative changes of vascular reserve capacity. 48 year-old man presenting with hemorrhage in the left basal ganglia. Preoperative (upper 2 rows) and post-STAMCA double bypass (lower 2 rows) vascular reserve and hemodynamic stage images are shown. Reduced vascular reserve prominent in the left hemisphere before treatment clearly improved to stage 0 after bypass surgery.

1) 安静時脳表血流平均値：虚血発症群と出血発症群の比較(Fig. 3)

安静時脳血流量の出血発症群(5例)に対する虚血発症群(21例)の decrease image を示す(*iSSP3.5_2tZ*). 上段から、標準脳MRI、全脳カウントでピクセル値を正規化したZ-score 画像、視床カウントでピクセル値を正規化したZ-score 画像、小脳カウントでピクセル値を正規化したZ-score 画像、橋カウントでピクセル値を正規化したZ-score 画像を示す。虚血発症群では、出血群に比較して前頭葉脳表血流平均値の低下が認められた。

2) acetazolamide 負荷前後の脳血流変化：虚血発症群と出血発症群の比較

acetazolamide 負荷前後の脳血流を比較し負荷によって血流の有意に減少した部位を虚血発症群(18例)(Fig. 4)と出血発症群(5例)(Fig. 5)でそれぞれ示した(*Stat_1tZ*). acetazolamide 負荷による有意な血流減少($Z > 1.64$)は両群とも前頭葉にみられたが、虚血発症群では出血発症群に比べてより広範囲に認められた。

3) 血行力学的脳虚血 stage image(Fig. 6)

血行力学的脳虚血 stage image は、TIA の責任病巣の解剖学的位置関係とよく相関した。左上肢と右下肢のTIAを呈した症例のSEE JET 解析結果をFig. 6に示す。安静時(2段目)およびacetazolamide 負荷時(3段目)の脳表血流量は、約40 ml/100 g/min 以下であり、右半球上肢の運動野と左半球下肢の運動野において脳血管拡張予備能低下(4段目)と血行力学的脳虚血の重症度投影像(最下段)のstage II が明らかに認められ、TIA の責任病巣をきわめて明瞭に示していた。

4) 脳循環予備能の術後変化(Fig. 7)

48歳男性、左基底核出血の症例の脳循環予備能の術後変化を示す。上2段は術前の、下2段は左側STA-MCA double bypass 術後の、それぞれ脳循環予備能投影像と血行力学的脳虚血の重症度投影像である。術前の脳循環予備能低下(stage II)が術後には大幅に改善し、重症度はほとんどの部でstage 0となっている。

5) MRI 像と重ねあわせた断層SPECT 画像による循環予備能計測(*iNRT2*)(Fig. 8)

関心領域の反応性の値を、虚血発症例でのちにバイパス術を要した11例(22半球)と虚血発症であったが発作が軽くバイパス手術を行わず保存治療を行った6例(12半球)、および出血発症6例(12半球)の各群で平均し比較した。統計学的には各群に有意差は認められなかったが、バイパス術を要した群では保存治療群と出血群に比べて、前および中大脳動脈領域と深部白質の拡張予備能が低い傾向があらわれていた。

Fig. 8 Vascular reserve capacity in ischemic 11 patients requiring bypass surgery, conservatively treated ischemic 6 patients and hemorrhagic 6 patients. CBL/pons; cerebellum and pons, THL; thalamus, BG; basal ganglia, ACA; anterior cerebral artery, MCA; middle cerebral artery, PCA; posterior cerebral artery, DWM; deep white matter. Pre-op; patients with ischemic presentation who needed bypass surgery, Conserv; conservatively treated patients with ischemic presentation, Hemor; patients with hemorrhagic presentation. Statistically no difference was found among groups.

考 察

もやもや病の病態の評価を目的として3D-SSP法のソフトウェアを用いて統計学的な脳血流SPECT画像解析を行った。3D-SSPは、大脳神経線維の方向に準拠した脳画像の解剖学的標準化に引き続き、灰白質の放射能を抽出し定位脳座標系で全脳を取り囲む一定の画素に投射することによって脳萎縮や解剖学的標準化のみでは除去しきれない個人の脳解剖の相違を補償し、精度の良い被験者間比較を可能とする解析方法である²⁾。正常被験者から抽出した画像をデータベースとして、個々の例のデータをZ統計値として表現することができる。また通常用いられるROI法の関心領域(ROI)設定の恣意性を排除できる長所がある。その結果、虚血発症群では出血群に比べて前頭葉脳表血流平均値が低く(Fig. 3), acetazolamide 負荷による脳血流の減少は両側前頭葉でより広範囲であった(Fig. 4, 5)。さらに、*iNRT2*によるMRI像と重ねた脳深部の血管拡張予備能は有意差はないが前および中大脳動脈領域と深部白質に

において低い傾向であった(Fig. 8).

これらの結果は、「虚血発症群において血行力学的脳虚血が出血群より重篤である」ことを示唆していると考えられる。また、今回使用した1回動脈採血によるIMP-ARG法定量画像と2日法による acetazolamide 負荷後の撮像方法および今回使用したソフトウェアを用いての統計学的な画像解析が一定の信頼できる方法であることも示している。

3D-SSP法では原理的に脳深部の血流評価はできない点が限界であったが、ソフトウェア *iNRT2* を用いてMRI像と重ねあわせて個々の例の梗塞部、出血部をROIからはずして脳深部の拡張予備能を検討することが可能であった。もやもや病において脳血流が最も低下すると考えられる領域(前および中大脳動脈領域と深部白質)の拡張予備能が、虚血バイパス術前群において虚血保存治療群や出血発症群に比較して低下している傾向であったことは、このMRI像との重ねあわせの精度が高いことを示唆する。この梗塞部と出血部をROIからはずす操作はマニュアル操作であるため、恣意性を排除するためには重ね合わせた像のROI中の閾値以上のMR信号部分を自動的に除く自動ソフトの開発が必要である。

個々のソフトウェアの特徴としては、*iSSP3.5_2tZ* の対応のない2群間の比較(t検定)は脳表血流のみを対象としている点に限界がある。対応のある2群間の検定を行う *Stat_1tZ* では、全脳カウントでピクセル値の正規化を行ってZ-score画像を作成するため脳深部の横断断層画像の血流情報の統計処理が可能であった。安静時と負荷時の3D-SSP解析結果を使用して *SEE JET* で作成された血行力学的脳虚血ステージ画像は、TIAの責任病巣の解剖学的位置関係とよく相関し、またバイパス術後の血流改善をよく表し虚血部位の直感的把握や経時的評価に有用であった(Fig. 6, 7)。

今回用いた方法の限界として、それぞれの施設で年代ごとの正常データベースを作成する必要があるが、小児の正常データベースは作成されていないため小児例では正確に解析できない点があげられる。また、血行力学的脳虚血ステージ分類を行う正常脳血流値としてどの値を用いるかや、2日法の入力関数の測定誤差なども今後の検討課題である。対象症例数が出血例において少ない点もあり、症例数

を増やしての再検討が必要と考えている。

結 語

インターフェースソフトウェアを用いてももやもや病の統計学的な脳血流SPECT画像の解析を行った。その結果、安静時脳表血流と acetazolamide 負荷による血流変化に発症形式ごとの特徴がみられた。血行力学的脳虚血 stage image は、虚血部位の直感的把握や経時的評価に有用であった。統計学的情報や群間解析は出血のメカニズムなどの今後の病態解明に有効な手段と考えられた。

本論文の内容の一部は第34回日本脳卒中の外科学会(盛岡)で発表した。

正常脳血流データベース(北里大学病院版)の作成にご尽力いただいた当院神経内科、井出俊光先生と、技術的アドバイスをいただいた放射線部、菊池敬係長に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, *et al*: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 35: 2019-2030, 1994
- 2) Minoshima S, Fey KA, Koeppe RA, *et al*: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 36: 1238-1248, 1995
- 3) Minoshima S, Giordani B, Berent S, *et al*: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42: 85-94, 1997
- 4) Mizumura S, Nakagawara J, Takahashi M, *et al*: Three-dimensional display in staging hemodynamic brain ischemia for JET study: objective evaluation using SEE analysis and 3D-SSP display. *Ann Nucl Med* 18: 13-21, 2004
- 5) 中川原謙二: 脳血流SPECTによるもやもや病の病期(重症度)分類に関する新たな画像解析法の検討。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)に関する調査研究、平成15年度総括・分担研究報告書、2003, pp23-27
- 6) Saito N, Nakagawara J, Nakamura H, *et al*: Assessment of cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease using a quantitative and a semiquantitative IMP-SPECT study. *Ann Nucl Med* 18: 323-331, 2004
- 7) So Y, Lee HY, Kim SK, *et al*: Prediction of the clinical outcome of pediatric moyamoya disease with postoperative basal/acetazolamide stress brain perfusion SPECT after revascularization surgery. *Stroke* 36: 1485-1489, 2005