
認知症診断における脳機能画像の役割 ー特に脳血流 SPECT を用いてー

Role of Functional Brain Imaging in the Diagnosis of Dementia -especially using cerebral blood flow SPECT-

福岡大学医学部放射線科

長町茂樹*

はじめに

認知症で最も頻度の高いアルツハイマー病 (Alzheimer disease、以下AD) では、病理学的にタウ蓄積、アミロイド蓄積に伴う脳神経の変性、壊死があり脳萎縮が認められる^{1,2)}。これらをターゲットとしたアミロイド PET やタウ PET の有用性が報告されており^{3,4)}、適正使用のガイドラインもあるが⁵⁾、現時点では保険診療の適用がないことから日常診療では脳 MRI や脳血流 SPECT が汎用されている⁶⁾。本稿では、脳血流 SPECT や MRI による認知症の鑑別診断における有用性についてレビューする。

アルツハイマー病診断における脳血流 SPECT の有用性

MRI を用いることで AD における海馬を含む大脳辺縁系⁷⁾、頭頂葉皮質の萎縮及び病期進行につれての増悪が形態的に診断出来るが、さらに客観的評価のため、Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (以下VSRAD) による画像統計解析を用いた、海馬、海馬傍回を含む側頭葉内側萎縮のZスコアが指標として用いられる^{6,8-12)}。

一方、脳糖代謝はADにコンバート前の軽度認知機能障害 (Mild cognitive impairment、以下MCI) の段階から帯状回後部や楔前部、頭頂葉皮質連合野で低下する^{13,14)}。脳糖代謝と連動し局所脳血流もこれらの領域で低下することが脳血流 SPECT 検査を用いて確認されている¹⁵⁾。また脳血流 SPECT 検査を用いた客観的指標として3種類の疾患特異領域脳血流指標 (Extent、Severity、Ratio) が考案され、ADの鑑別診

断やモニタリングを行う際の日常診療に用いられている^{15,16)}。本指標はADの重症度や治療効果を評価するにも有用であり、治療前後でMini Mental State Examination (MMSE) の変化と連動して変動することを我々の施設からも報告した¹⁶⁾。

海馬と後部帯状回間には機能的連結があり¹⁷⁾、海馬での神経細胞脱落は、後部帯状回の機能的低下をもたらすとされる^{18,19)}。従って海馬萎縮と後部帯状回の血流低下は連動する可能性が高いと思われるが、我々のADを対象とした研究ではMRIを用いた海馬萎縮のZスコアと脳血流 SPECT から得られた疾患特異領域脳血流指標に有意な相関を認めなかった²⁰⁾。またZスコアが2以上を有意な萎縮とした場合²¹⁾、ADの20%では海馬萎縮スコアは正常で疾患特異領域の有意な脳血流低下のみ認められた²⁰⁾ (図1)。ADでは海馬萎縮が顕性化する以前より後部帯状回の脳糖代謝や脳血流低下があるとする報告や¹⁵⁾、早期発症のADでは血流低下が脳萎縮よりも高度であるとの報告もあり⁸⁾、これらの症例はその報告を支持するものである。

逆に20%の症例ではMRI海馬萎縮指標が陽性であったがSPECT上は疾患特異領域に有意な血流低下は認めなかった (図2)。高齢発症のAD患者では全体的な萎縮があることから、脳血流 SPECT では特徴的な血流低下パターンを認めないことがあり、MRIを用いた萎縮による診断が有用であるとされている²²⁾。また^{99m}Tc脳血流製剤と、別の画像統計解析ソフトウェアである3D-SSPを用いた多施設共同研

* Shigeki Nagamachi: Department of Radiology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

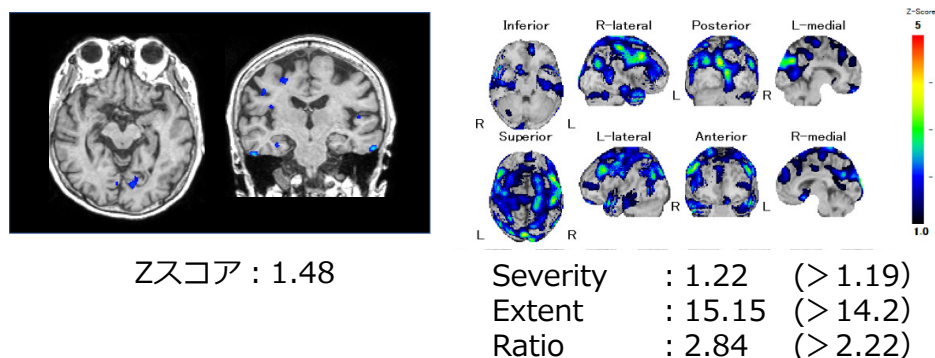


図1 87歳女性、AD、罹患歴1年 MMSE : 27 HDS-R : 24

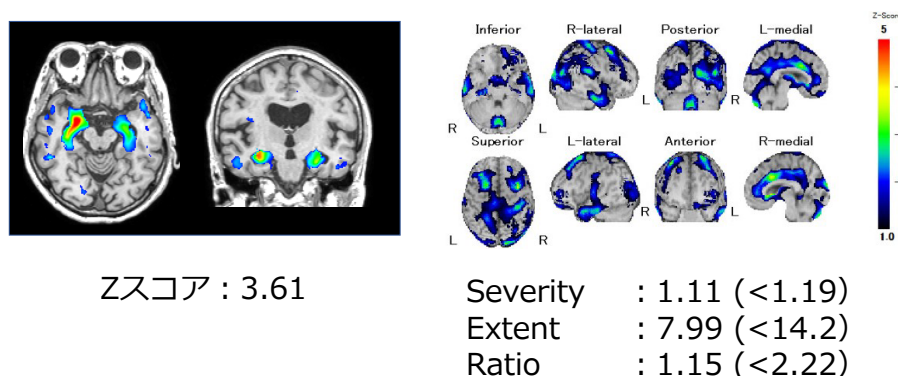


図2 78歳女性、AD、罹患歴1年 MMSE : 24 HDS-R : 25

究でも血流低下を認めないAD症例が10%以上は存在することが報告されており²³⁾、疾患特異領域脳血流指標が陰性で、脳血流 SPECT のZスコア表示画像上、疾患特異領域外にも有意な血流低下所見の無いAD症例が一定数存在することは知っておくべきことである。

MRI及び脳血流 SPECTによる画像診断では、海馬、海馬傍回の萎縮程度と疾患特異領域の血流低下の程度は相関せず、片方の病的所見のみが進行性に増悪する症例が40%程度のADで存在することが確認された。したがって実診療においてはMRIと脳血流 SPECT両検査に基づく判断が必要と思われた²⁰⁾。

ADとMCIの鑑別診断も重要なテーマであるが、IMP脳血流 SPECTを用いた研究では後部帯状回の血流低下の程度が高度なものではMCIが進行してADにコンバートする危険が高いとする報告がある²⁴⁾。従って後部帯状回を含む疾患特異領域の脳血流評価がMCIとADの鑑別に有用と思われるが、上述の方法で、MRIによる萎縮またはSPECTによる疾患特異領域血流低下指標の一つが陽性の場合をADと診断する診断基準では鑑別診断の正診率は80%弱であった(図3)。実際の日常診療においてもSPECT

とMRIの併用がADとMCIの鑑別診断に有用な方法と思われた。

ADとDLBとの鑑別

DLBは変性性認知症の中ではADに次いで2番目に頻度の高い疾患である。向精神薬を用いると精神症状やパーキンソン症状が増悪する事から正確な診断が要求される²⁵⁾。DLBは特発性パーキンソン病を含む一連の α シヌクレオパチーであり、ドーパミントランスポーター機能不全及び心臓交感神経障害を有することから、DAT-SPECTとI-123 MIBGシンチが鑑別に有用である²⁶⁾。一方脳血流 SPECTによる診断も、その特徴的な脳血流分布から可能である。すなわちDLBでは後頭葉の血流低下とともにADと比較し帯状回後部の脳血流が保たれる傾向にありCingulate island signとして知られている^{27,28)}(図4)。このsignによるDLBとADの鑑別診断能は自験例で正診率が80%強であった。一方、内海らによれば、DLBに特徴的な画像所見について、3検査ともに陽性である頻度は1/3程度であり、一つのRI検査で陰性所見であってもDLBは否定できない²⁹⁾。

我々は、このCingulate island signを補う方法とし

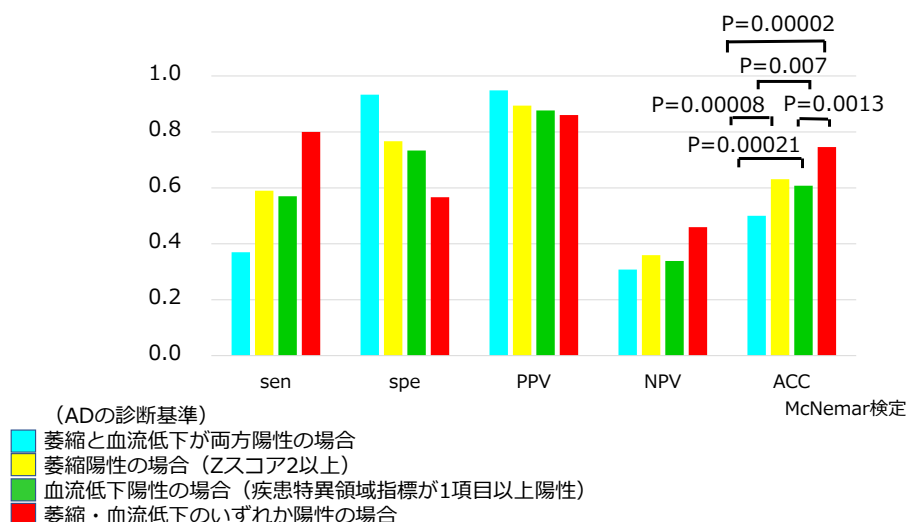


図3 ADとMCIの鑑別診断能 (SPECTとMRI)

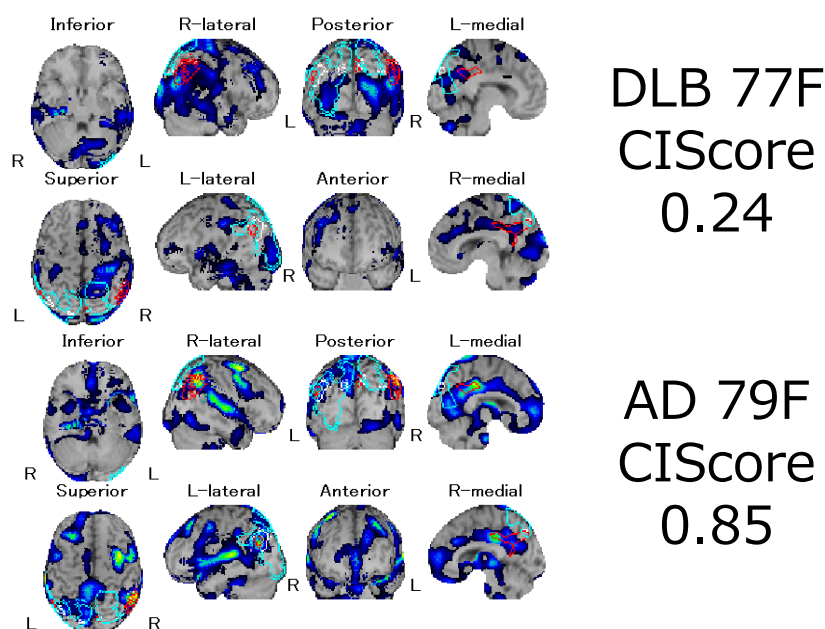


図4

て、海馬領域及び後頭葉の各領域のZスコアを求め、Zスコアに閾値を設定し、血流低下を示す後頭葉と海馬領域の領域数を評価し後頭葉で有意な血流低下域が3領域以上、海馬の有意な血流低下域が1領域以下の場合をDLBとした³⁰⁾。この場合の正診率は93%程度であり鑑別診断の補助に有用な方法と思われた。

アルツハイマー病と前頭側頭型認知症との鑑別

前頭側頭型認知症には、行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD)、意味性認知症 (図5)、進行性非流暢性失語 (図6) があり、それぞれ特徴的な脳血流

SPECT所見を呈する。bvFTDでは前頭葉、側頭葉皮質における局所脳血流低下が特徴であり、典型的な場合には鑑別上、問題になる事は少ない。しかしAlzheimer病 (AD) においても頭頂葉皮質連合野や大脳辺縁系に加え前頭葉の血流低下を呈する症例を経験する。原因として、加齢による脳萎縮は前頭葉に多い点、高齢になるほど慢性虚血性変化による大脳白質病変が顕著になり、前頭葉血流低下を引き起こすこと、Frontal variantの存在等が挙げられる³¹⁾。我々の検討では脳血流SPECT上、bvFTDでは帯状回前部の、ADでは頭頂葉 (特に左下頭頂小葉) の血流低下が高度であり、これらの領域に注目した場合の診断

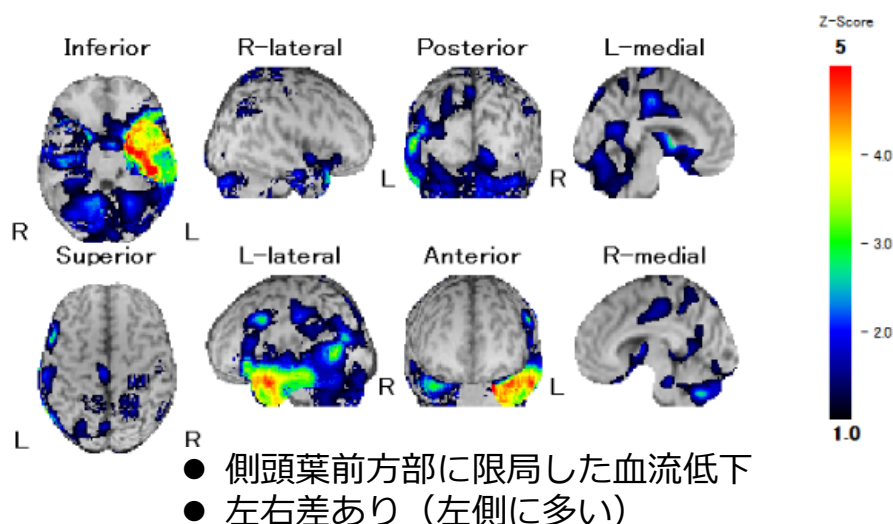
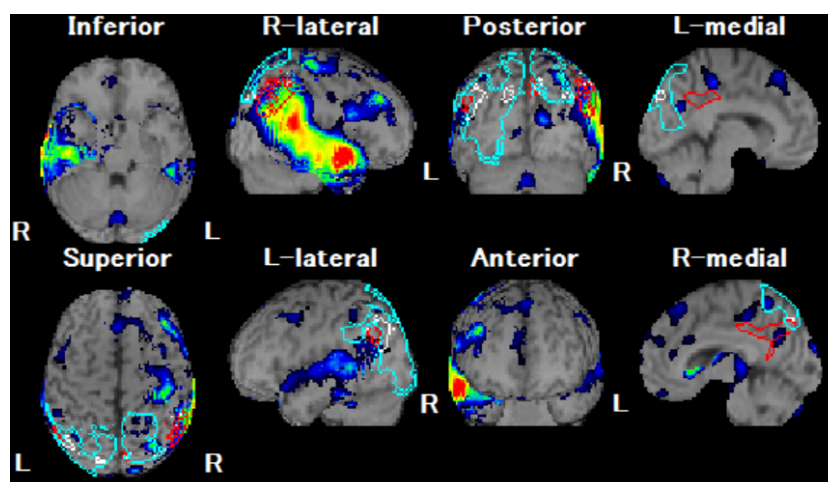


図 5 意味性認知症



片側優位のシルビウス裂周囲の血流低下

図 6 進行性非流暢性失語

能は正診率 80%程度であった。従って臨床上、非定型的な症例では、鑑別に脳血流 SPECT 所見が参考になるものと思われる。

結語

AD では海馬、海馬傍回の萎縮と疾患特異領域の血流低下は相関せず、片方の異常所見のみが進行性に増悪する症例が 40% 程度に存在することが確認された。実診療においては MRI と脳血流 SPECT 両検査に基づく判断が必要である。さらに脳血流 SPECT は AD コンバート前の MCI の鑑別、DLB、FTB との鑑別診断にも有用であることから、日常臨床では汎用されるべき機能画像検査である。

文献

- 1) Chiaravalloti A, Barbagallo G, Ricci M, et al: Brain metabolic correlates of CSF Tau protein in a large cohort of Alzheimer's disease patients: A CSF and FDG PET study. Brain Res 1678:116-122, 2018.
- 2) Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, et al: Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. Jama 321:1286-1294, 2019.
- 3) Altomare D, Caprioglio C, Assal F, et al: Diagnostic value of amyloid-PET and tau-PET: a head-to-head comparison. Eur J Nucl Med Mol Imaging 48:2200-

- 2211, 2021.
- 4) 伊藤 健, 乾 好, 木澤 剛, et al: 認知症の診療における核医学診断の現状と展望. 臨床神経学 57:479-484, 2017.
- 5) Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al: Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement* 9:e-1-16, 2013.
- 6) Oshikubo G, Akahane A, Unno A, et al: Utility of VSRAD for diagnosing Alzheimer's disease in patients screened for dementia. *J Int Med Res* 48:300060520917270, 2020.
- 7) Li X, Shimizu S, Jibiki I, et al: Correlations between Z-scores of VSRAD and regional cerebral blood flow of SPECT in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychiatry Clin Neurosci* 64:284-292, 2010.
- 8) Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, et al: Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:731-736, 2007.
- 9) 松田 博: MRI を用いた脳萎縮の定量法 (認知症学 (上) その解明と治療の最新知見) -- (臨床編 認知症診断に用いられる検査診断学とバイオマーカー) . *日本臨床* 69:509-513, 2011.
- 10) Matsuda H: MRI morphometry in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 30:17-24, 2016.
- 11) Chandra A, Dervenoulas G, Politis M: Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neurol* 266:1293-1302, 2019.
- 12) Hayashi H, Kawakatsu S, Suzuki A, et al: Application of the VSRAD, a specific and sensitive voxel-based morphometry, to comparison of entorhinal cortex atrophy between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 34:328-331, 2012.
- 13) Arbizu J, Festari C, Altomare D, et al: Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45:1497-1508, 2018.
- 14) Pagani M, Nobili F, Morbelli S, et al: Early identification of MCI converting to AD: a FDG PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:2042-2052, 2017.
- 15) Matsuda H: Role of Neuroimaging in Alzheimer's Disease, with Emphasis on Brain Perfusion SPECT. 48:1289-1300, 2007.
- 16) 横田梨沙, 長町茂樹, 野々熊真也, et al: アルツハイマー型認知症の経過観察における脳血流 SPECT を用いた疾患特異領域評価の有用性の検討. *臨床放射線* 65:649-657, 2020.
- 17) Hirao K, Ohnishi T, Matsuda H, et al: Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 27:151-156, 2006.
- 18) 松田博史: Alzheimer 病: これだけは知っておきたい. *臨床画像* 35:1246-1251, 2019.
- 19) Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, et al: The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 28:1014-1021, 2005.
- 20) 筋田柚衣, 長町茂樹, 野々熊真也, et al: アルツハイマー病における海馬萎縮指標と疾患特異領域脳血流指標の相関. *臨床放射線* 67:583-592, 2022.
- 21) Nakamura M, Ikeda N, Tsuboko T, et al: [Clinical usage of parallel imaging of head three-dimensional MR image for analysis of VSRAD: a comparison of imaging statistical analytic results in SENSE acquisition method shortening acquisition time versus conventional acquisition method]. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 62:1456-1462, 2006.
- 22) 平尾健太郎, 羽生春夫, 金高秀和, et al: 脳血流 SPECT による超高齢アルツハイマー病の脳血流パターンの特徴. *日老医誌* 45:408-413, 2008.
- 23) Nishimura T, Hashikawa K, Fukuyama H, et al: Decreased cerebral blood flow and prognosis of Alzheimer's disease: a multicenter HMPAO-SPECT study. *Ann Nucl Med* 21:15-23, 2007.
- 24) Okamura N, Shinkawa M, Arai H, et al: [Prediction of progression in patients with mild cognitive impairment using IMP-SPECT]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 37:974-978, 2000.
- 25) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al:

- Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89:88-100, 2017.
- 26) Nihashi T, Ito K, Terasawa T: Diagnostic accuracy of DAT-SPECT and MIBG scintigraphy for dementia with Lewy bodies: an updated systematic review and Bayesian latent class model meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47:1984-1997, 2020.
- 27) Imabayashi E, Soma T, Sone D, et al: Validation of the cingulate island sign with optimized ratios for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *Ann Nucl Med* 31:536-543, 2017.
- 28) Imabayashi E, Yokoyama K, Tsukamoto T, et al: The cingulate island sign within early Alzheimer's disease-specific hypoperfusion volumes of interest is useful for differentiating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies. *EJNMMI Res* 6:67, 2016.
- 29) 内海久美子、畠山茂樹、洞野綾子、岩本倫、竹浪美沙子、姫野大作、安村修一: レビー小体型認知症の初発症状と関連症状の発現率・性差、および前駆段階との関連ー脳血流 SPECT・MIBG 心筋シンチ・DAT スキャンシンチ検査と症状の関連性を通して＝. *老年精神医学雑誌* 28:173-186, 2017.
- 30) Honda G, Nagamachi S, Nonokuma M, et al: The development of new method to differentiate between Dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease by cerebral perfusion SPECT-comparison to CIScore. *Jpn J Radiol* 39:198-205, 2021.
- 31) 松田博史: 認知症の画像診断. *認知神経科学* 16:194-199, 2015.
- この論文は、2022 年 10 月 8 日（土）第 24 回九州老年期認知症研究会で発表された内容です。