

## 原著論文 アルツハイマー病の診断における脳血流SPECTの評価—多施設による読影結果と知能スコア(MMSE)との相関

大島統男 (会長) 町田喜久雄 (会員) 小泉 潔 小須田茂 清水裕次 高橋信喜 橋本 順  
 本田憲業 細野 眞 松本 徹 松田博史 百瀬敏光 森 豊 (五十音順)

新川越研究会

### Inter-observer variation of diagnosis of Alzheimer's disease by SPECT

Oshima M, Machida K, Koizumi K, Kosuda S, Shimizu Y, Takahashi N, Hashimoto J,  
 Honda N, Hosono M, Matsumoto T, Matsuda H, Momose T, Mori Y

\*The Kawagoe Nuclear Medicine Study Group

#### Abstract

SPECT shows characteristic distribution in Alzheimer's disease. The purpose of this study is to define inter-observer variations in the diagnosis of Alzheimer's disease. Fifty-seven patients, included 19 Alzheimer's disease were collected from four institutions. Five-graded score was used to interpret SPECT in 18 regions.

Ten nuclear medicine physicians interpreted SPECT referred with MMSE and clinical information. Among 57 cases 19 Alzheimer's disease were selected in this study. Statistics were performed between SPECT score and MMSE score. In conclusion, inter-observer variation is present in SPECT interpretation. There was a good correlation SPECT and MMSE with proper brain SPECT physicians. They are superior to in the interpretation not only resident, but other specialists. Education in the interpretation of brain SPECT looks important.

**Key words :** Alzheimer, MMSE, SPECT, Inter-observer variation

#### はじめに

アルツハイマー病のSPECTの有用性に関する報告は既に多く認められる<sup>(1-4)</sup>。しかし多施設、複数の読影者間における比較検討はなされていない。一方、アルツハイマー病の初期には記憶障害が起り次第に進行し知能レベルが低下する。簡便な認知機能検査としてMMSE (mini-mental state examination) が国際的に使われている。そこで今回我々はアルツハイマー病を対象とした脳SPECTの読影結果とMMSEとの相関を求めた。さらに読影者間における読影能についても比較検討したので報告する。

#### 対 象

多施設から集めた症例を10名の核医学専門の医師により読影した。症例は全部で57症例で、正常22例、アルツハイマー病19例、多発性脳梗塞性痴呆8例、Pick病2例、うつ病1例、正常圧水頭症1例、その他4

例である(表1)。このうちアルツハイマー病19症例を今回の研究対象とした。内訳は<sup>99m</sup>Tc-ECD、18例、<sup>123</sup>I-IMPは1例であった。平均年齢70.7歳、平均MMSEスコアは17であった。

表1：読影症例、年齢、MMSEを示す。

	症例集	年齢 (mean)	±s.d	MMSE (mean)	±s.d
正 常	22	63.4	10.6	28.7	2.2
Alzheimer(SDAT)	19	70.7	8.8	17	6.5
多発脳梗塞性痴呆	8	66.8	19.3	13.5	3.4
Pick病	2				
鬱 病	1				
正常圧水頭症	1				
その他	4	72.5	0	14.4	4.9
計	57				

特集: 最近話題の断層イメージング

					SPECT SCORE (mean)				
					右				
年齢	性	MMSE	症状	前頭葉	頭頂葉	側頭葉	後頭葉	海馬	
1	58	F	5	痴呆	2.2	<u>3.3</u>	2.7	1.8	2
2	53	F	6	人格変化、言語障害	<u>3.1</u>	<u>3.3</u>	<u>3.4</u>	1.6	2.9
3	73	M	8	構語障害、言語障害	2.9	<u>3.9</u>	<u>3.3</u>	1.9	<u>3.6</u>
4	65	F	8	構語障害、書字不能	1.5	<u>3</u>	1.8	1	2.4
5	63	F	10	記憶障害	2.1	<u>3</u>	2.8	2.1	2.2
6	76	F	14		1.1	1.9	2.4	0.9	1.5
7	80	F	15		2.9	2.9	<u>3.2</u>	1.4	3
8	77	F	15	知能障害、見当識障害	2.3	1.4	1.6	0.8	2.1
9	79	F	15		2	2.5	2.8	0.9	2.7
10	74	F	16		2.3	1.9	2.7	1	2.1
11	69	F	17		1.2	1.1	0.8	0.8	0.8
12	80	F	18		1.5	2	2.1	0.7	2.6
13	77	F	18		1.1	1.4	1.2	0.8	1.5
14	52	M	20		1.2	2.2	1.7	1	1.2
15	78	F	23	記憶障害	1.6	2.1	0.9	0.7	0.8
16	78	M	24		1.8	1	1.3	0.9	1.3
17	72	M	25		1.9	1.9	2.3	0.9	2.8
18	71	M	27	記憶障害	1.8	2	2.4	0.9	2.7
19	69	M	27		2.6	2.4	2.2	0.9	2.4

図1-a

					SPECT SCORE (mean)				
					左				
年齢	性	MMSE		前頭葉	頭頂葉	側頭葉	後頭葉	海馬	
1	58	F	5	2.4	<u>3.3</u>	2.9	2	2.4	
2	53	F	6	2.5	2.9	2.9	1.4	2.6	
3	73	M	8	<u>3</u>	<u>3.9</u>	<u>3.5</u>	1.9	<u>3.6</u>	
4	65	F	8	1.7	<u>2.9</u>	<u>3.2</u>	1.4	<u>3.1</u>	
5	63	F	10	2.2	<u>3.3</u>	<u>3.3</u>	2.3	<u>2.8</u>	
6	76	F	14	1.3	<u>2</u>	<u>2.8</u>	1	2.5	
7	80	F	15	2.8	2.7	<u>3.2</u>	1.3	3	
8	77	F	15	2.3	1.6	2	0.9	2.3	
9	79	F	15	2.1	2.5	2.8	0.9	2.8	
10	74	F	16	2.2	1.7	2.1	0.9	1.8	
11	69	F	17	1.2	1.6	1.8	0.9	2	
12	80	F	18	1.9	<u>3.1</u>	2.7	0.7	2.5	
13	77	F	18	1.3	<u>2.3</u>	1.7	1	1.9	
14	52	M	20	1	2.2	1.6	1	1	
15	78	F	23	1.7	1.5	0.8	0.7	1.1	
16	78	M	24	1.3	1	1.2	0.9	1.4	
17	72	M	25	1.6	1.7	2.1	0.9	2.7	
18	71	M	27	1.8	2.2	2.2	0.9	2.8	
19	69	M	27	2.6	2.4	2.2	0.9	2.3	

図1-b

図1: 10名の核医学医師によるSPECTスコアの平均とMMSEとの関連を示す。

	A	B	C	D	E
右 前頭葉	-0.12	0.17	-0.13	-0.19	-0.34
Roland	-0.39	-0.38	-0.09	-0.11	
頭頂葉	-0.38	-0.13	-0.51	-0.38	-0.14
側頭葉	-0.22	-0.27	-0.32	-0.38	-0.07
後頭葉	-0.04	-0.5	-0.43	-0.28	<u>-0.65</u>
海馬	-0.06	-0.41	-0.16	-0.21	-0.1
線状体	-0.09	0.01	0.38	-0.1	-0.04
視床	-0.34	0.01	-0.05	-0.1	-0.04
小脳		0.25		0.13	
左 前頭葉	-0.11	-0.01	-0.02	-0.18	-0.22
Roland	-0.39	-0.37	-0.09	-0.11	
頭頂葉	-0.28	-0.28	-0.42	-0.32	-0.2
側頭葉	-0.27	<u>-0.55</u>	-0.39	-0.32	-0.35
後頭葉	-0.04	-0.41		-0.28	<u>-0.63</u>
海馬	-0.05	-0.41	-0.45	-0.36	<u>-0.27</u>
線状体	-0.09	0.03	0.38	-0.09	-0.04
視床	0.16	0.03	0.19	-0.09	-0.04
小脳	-0.09	0.16	-0.09	0.13	
Mean	-0.16	-0.17	-0.14	-0.18	-0.22
s.d.	0.16	0.25	0.28	0.15	0.21

図2-a

	F	G	H	I	J	Mean	s.d.
右 前頭葉	-0.18	-0.39	-0.33	-0.27	-0.47	-0.26	0.1
Roland	0.11	0.02	-0.37	<u>-0.57</u>	<u>-0.62</u>	-0.17	0.3
頭頂葉	-0.52	-0.64	<u>-0.56</u>	-0.44	<u>-0.66</u>	-0.46	0.2
側頭葉	-0.35	<u>-0.59</u>	<u>-0.57</u>	-0.14	<u>-0.46</u>	-0.35	0.2
後頭葉	<u>-0.62</u>	<u>-0.3</u>	<u>-0.35</u>	-0.43	-0.52	-0.44	0.2
海馬	<u>-0.26</u>	-0.5	-0.09	-0.3	-0.28	-0.23	0.2
線状体	-0.42		-0.34	-0.12	-0.38	-0.11	0.2
視床	-0.05		-0.1		-0.37	-0.07	0
小脳			-0.24			-0.06	0.3
左 前頭葉	-0.12	-0.41	-0.48	-0.38	-0.61	-0.26	0.1
Roland	0.03	0.08	-0.28	-0.59	<u>-0.64</u>	-0.16	0.3
頭頂葉	<u>-0.6</u>	<u>-0.67</u>	-0.54	<u>-0.25</u>	<u>-0.65</u>	-0.43	0.2
側頭葉	-0.44	-0.53	<u>-0.66</u>	<u>-0.62</u>	<u>-0.57</u>	-0.47	0.1
後頭葉	<u>-0.62</u>	-0.28	<u>-0.35</u>	<u>-0.58</u>	-0.51	-0.46	0.2
海馬	<u>-0.29</u>	-0.46	-0.2	<u>-0.6</u>	<u>-0.64</u>	-0.38	0.1
線状体	-0.32	-0.28	-0.34	-0.32	-0.38	-0.14	0.1
視床	0.14	-0.27	-0.05		-0.31	-0.02	0.1
小脳			-0.39		0.11	-0.12	0.4
Mean	-0.28	-0.37	-0.35	-0.4	-0.42		
s.d.	0.25	0.22	0.17	0.17	0.24		

図2-b

図2：各読影医師 (A~J) による脳局所におけるMMSEとSPECTスコアの相関係数を示す

## 方法

方法は読影者にSPECT画像と、年齢、性別、MMSE、簡易長谷川スコア、神経学的所見などの臨床情報を与えたのち、各核医学医師によりSPECTの各領域の脳血流量を次の5段階に評価した。

即ち、1：正常、2：多分正常、3：どちらでもない、4：多分異常、5：異常とした。また、局所の領域は左右の前頭葉、Roland、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、海馬、線状体、視床、小脳、で合計18ヶ所とした。

## 読影実験

読影実験は10名の核医学医師により行った。内訳は8名が5～30年の核医学の経験医でこのうち、肺核医学専門1名、心臓核医学専門2名、全般、2名、脳核医学専門3名である。その他、1名は脳核医学2年残りの1名は心臓核医学4年の経験医であった。読影者は臨床情報をもとにSPECTの部位診断と確信度診断を行った。読影に際し患者の知能、症状、放射性医薬品、撮影条件等も参考とした。

## 臨床診断

前述の臨床診断は各施設における神経科医が神経学的検査を行い、既往歴、現在歴、症状、臨床所見、知能スコアであるMMSE、簡易長谷川スコア等を参考に、MRI、CTによる画像診断にて他疾患を除外したのち総合的に診断した。

## 結果

SPECTとMMSEとの関係は図1であった。即ち、19例のアルツハイマー病をMMSEの小さいものから順にならべ、10名の核医学医師によるSPECTスコア(5段階)の平均値とMMSEとを比較した。3以上をマークしてある。この結果MMSEスコアの小さい患者ほど異常所見の検出率が高くなっている。頭頂葉、側頭葉等で異常が多いが、海馬の検出率は必ずしも高くなかった。

次に脳の各領域におけるSPECTスコアとMMSEとの相関を10名の読影医師間(A-J)で比較した結果は図2の如くである。即ち、A-Dの医師は脳のどの領域でもMMSEとSPECTスコア間においてよい相関が得られなかった。これらの医師は核医学の経験が少ないか、核医学の経験は

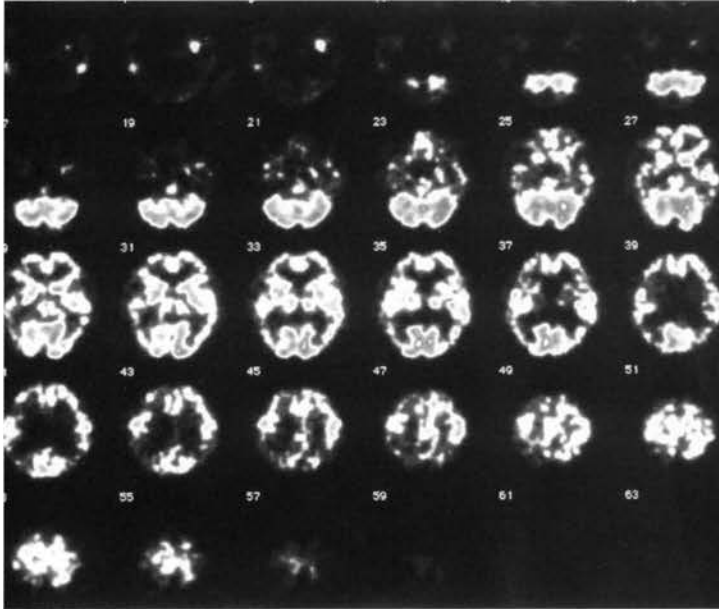


図3-a

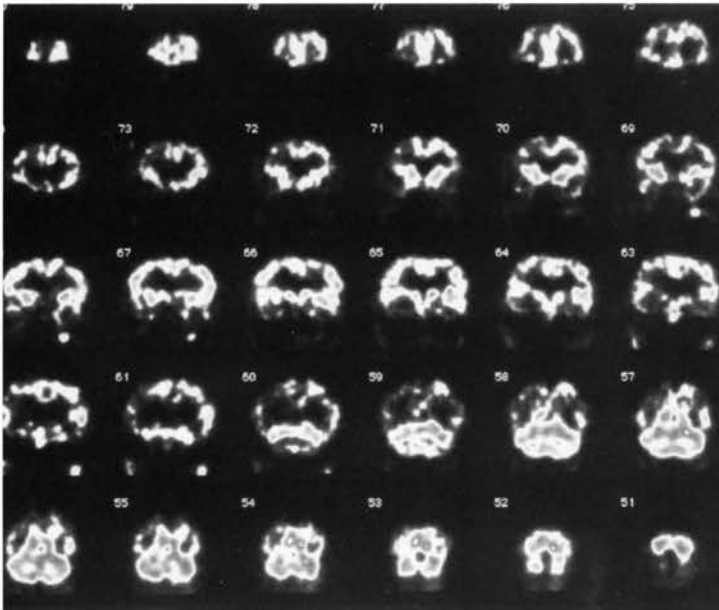


図3-b

図3：53歳男性、MMSE 6である。SPECTのaxial像(A)で両側の頭頂葉、両側頭葉等で血流減少が見られる。coronal像(B)で特に右頭頂側頭葉などで血流減少が明らかであった。

5年以上でも脳核医学の経験は必ずしも豊富でなかった医師であった。さらにH, I, Jの医師になるにつれて頭頂葉、側頭葉、後頭葉などでMMSEとSPECTとの相関係数がよくなっている。これらの医師はいずれも脳核医学の経験豊富な医師であった。

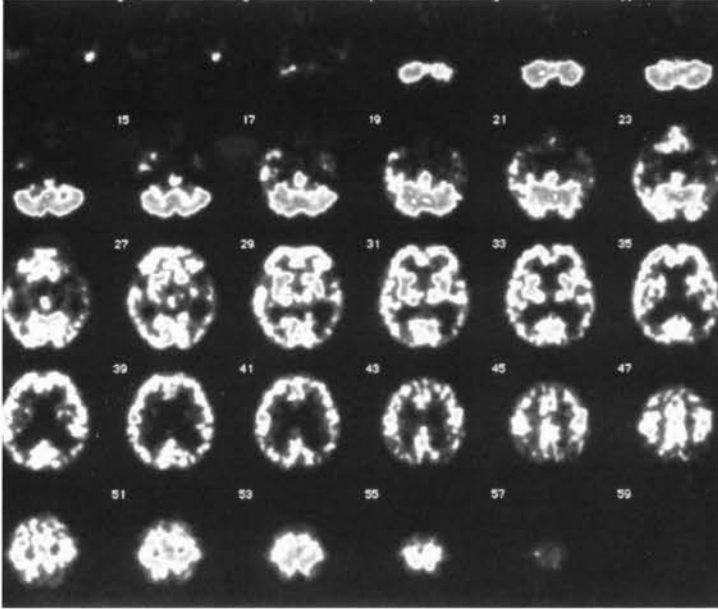


図4-a

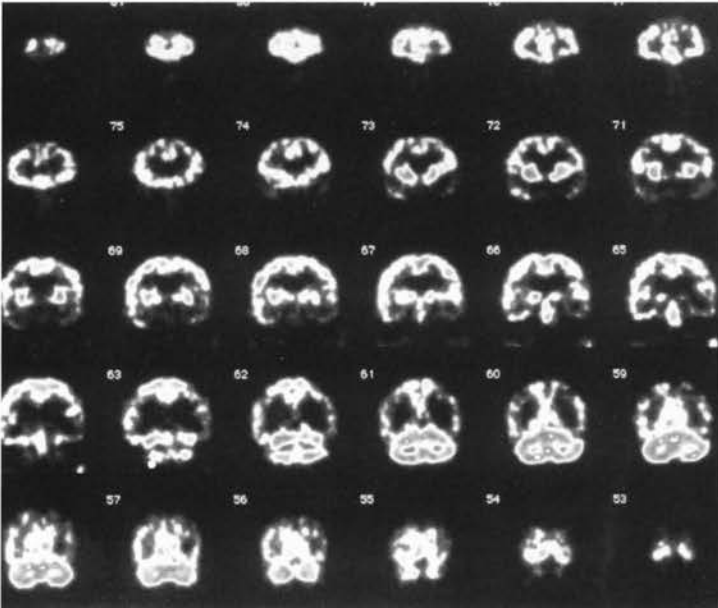


図4-b

図4：73歳男性、MMSE 8である。SPECT axial像(A)で両側の頭頂葉、左側頭葉などで血流減少が見られる。coronal像(B)では特に左海馬で血流減少が明らかであった

### 症例1 (図3)

53歳男性、MMSE 6である。人格変化、言語障害の症状がある。SPECTのaxial像では両側の頭頂葉、側頭葉などで血流減少が認められる。coronal像で特に右の頭頂と側頭葉などで血流減少が明らかであった。

### 症例2 (図4)

73歳男性、MMSE 8である。構音障害、言語障害がある。SPECT axial像で両側の頭頂葉と左側頭葉などで血流減少が見られる。coronal像では特に左海馬の血流減少が明らかであった。

## 考 察

今回の研究の結果から10名の医師のSPECT平均スコアはMMSEのスコアの小さい症例ほどSPECTの陽性率(3以上)が高い結果となった(図1)。また、読影医師間における比較では“脳核医学の経験数”によって異なる結果となった。すなわち、脳核医学の経験豊富な医師ほど頭頂葉、側頭葉、後頭葉などにおいてSPECTスコアとMMSEスコアは相関したが、脳核医学の経験の少ない医師ほど同スコアの相関は認められなかった(図2)。従って、脳SPECT読影の教育が大切と思われる。

脳SPECTの半定量的評価法の簡便な方法としてROI法がある。これは脳内に一定の大きさの関心領域(region of interest)を設定しこの領域の放射活性をコンピュータ上で測定し病変部と反対側(健側)のカウント比を求めるか、病変部と小脳との比を摂るなどの方法がある。

一方、心筋SPECTの半定量的評価法として極座標表示(ブルズアイ)のソフトが早くから開発され、これは現在心筋シンチグラムの読影の標準となっている。

ロンドンのハマースミス病院で1991年頃に開発されたSPM (statistical parametric mapping)はPETにおける安静時と賦活活性試験時の比較検討を目的として作られた解析ソフトウェアである<sup>5)</sup>。

また、3D-SSP (three-dimensional stereotactic surface projection) はミシガン大学の Minoshimaら<sup>6)</sup>によって開

## 特集：最近話題の断層イメージング

発されたSPECTとPET画像の解析ソフトウェアである。このソフトは研究だけでなく臨床現場での画像診断を考慮したアルゴリズムを使用している。具体的には3D-SSPでは大脳皮質から13.5mmの深さ内の最大カウントを標準脳の表面に投影することにより三次元脳表マップを作製する。

最近の研究ではSPMは早期のアルツハイマー病の検索において有用であるとされている<sup>7)</sup>。また、3D-SSPでもアルツハイマー型痴呆の初期において、同ソフトを使うことにより後部帯状回の糖代謝低下が認められる、と報告されている<sup>8)</sup>。この所見が特異的であるかどうかが今後の課題であると思われる。今後、SPMや3D-SSPを用いた機能的評価法によりMRIやCTよりも早い段階で異常が明らかになることが期待されさらにはアルツハイマー病の早期治療をする際役立つことが望まれる。

なお、本研究の一部は文部省科学研究助成金 (No.40010235) の援助を受けて行われた。

## 参考文献：

- Ott BR, Heindel WC, Tan Z, et al. Lateralized cortical perfusion in women with Alzheimer's disease. *J Gend Specif Med.* 3: 29 - 35, 2000
- Cappa A, Calcagni ML, Villa G, et al. Brain perfusion abnormalities in Alzheimer's disease: comparison between patients with focal temporal lobe dysfunction and patients with diffuse cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 70: 22 - 7, 2001
- Rodriguez G, Vitali P, Calvini P, et al. Hippocampal perfusion in mild Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 100: 65 - 74, 2000
- McMahon PM, Araki SS, Neuman PJ, et al. Cost-effectiveness of functional imaging tests in the diagnosis of Alzheimer disease. *Radiology.* 217: 58 - 68, 2000
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping.* 2: 189 - 210, 1995.
- Minoshima S, Frey 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
- Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 41: 1155-1162, 2000
- Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE, et al. Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 344: 895, 1994

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

### 複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619