

左半側空間無視の責任病巣 : Easy Z-score Imaging System および voxel based Stereotactic Extraction Estimation を 用いた ^{99m}Tc -ECD SPECT 解析による検討

片木 宏 昭¹ 榎 間 剛² 植 松 海 雲²
小 林 一 成² 角 田 亘² 安 保 雅 博²

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科

²東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

(受付 平成 20 年 6 月 14 日)

CEREBRAL BLOOD FLOW ANALYZED WITH THE EASY Z-SCORE IMAGING SYSTEM AND VOXEL-BASED STEREOTACTIC EXTRACTION ESTIMATION IN PATIENTS WITH UNILATERAL SPATIAL NEGLECT

Hiroaki KATAGI¹, Go URUMA², Mikumo UEMATSU²,
Kazushige KOBAYASHI², Wataru KAKUDA², and Masahiro ABO²

¹Medical Student, The Jikei University School of Medicine

²Department of Rehabilitation, The Jikei University School of Medicine

Background: Several problems remain to be solved regarding the manual setting of regions of interest (ROI) in the neuroimaging analysis of regional cerebral blood flow (rCBF). Although recent innovations in statistical image analysis software seem to have made more accurate and reliable analysis possible, the usefulness of these newly developed methods in the evaluation of abnormalities of rCBF causing unilateral spatial neglect (USN) after stroke has not been confirmed.

Subjects and Methods: Fourteen patients with right hemispheric stroke in the chronic phase were studied. They were divided into 2 groups: those with USN (7 patients) and those without USN (7 patients). For all subjects, ^{99m}Tc -ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography (SPECT) was performed. The SPECT imaging data were analyzed with the Easy Z-score imaging system (eZIS) and voxel-based stereotactic extraction estimation (vbSEE). After these methods were applied, the mean positive Z scores (severity) of each ROI in the right hemisphere were automatically calculated. Severity in each ROI was compared between the groups by means of the Mann-Whitney U-test. Fisher's exact probability test was used to assess the association between severity ≥ 3.5 in the ROIs and the presence of USN.

Results: In patients with USN, significant decreases in rCBF were observed in 16 areas, including the supramarginal gyrus, angular gyrus, and inferior parietal lobule. Of these areas, only the right supramarginal gyrus showed a significant association between severity ≥ 3.5 and USN. The sensitivity and specificity of severity ≥ 3.5 for detecting USN were 57.1% and 100%, respectively.

Conclusion: Our results show that decreased rCBF in some areas of the right hemisphere is significantly associated with the development of USN. Computerized SPECT analysis is a

useful new approach for the reliable evaluation of rCBF.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2008 ; 123 : 237-47)

Key words: stroke, unilateral spatial neglect, single photon emission computed tomography, Easy Z-score imaging system, voxel-based stereotactic extraction estimation

I. 緒 言

神経画像の発展に伴い、最近の脳卒中の臨床研究では、単に病変の局在を評価するのみならず、「脳内のどの領域がどの程度まで損傷されれば、いかなる機能障害が出現するのか」と問われるようになっており、脳血流低下として示される損傷の程度の重要性が認識され始めている。

脳卒中の主たる症候のひとつである半側空間無視 (unilateral spatial neglect, 以下 USN) については、その責任病変として、劣位半球下頭頂小葉¹⁾が最も重要と考えられてきており、Magnetic Resonance Imaging (以下 MRI) を用いた病巣研究においても、これを裏付ける結果が報告されている²⁾。しかしながら、近年における positron emission tomography (以下 PET) や functional MRI (以下 fMRI) を用いた脳賦活研究においては、USN の責任病巣として画像所見上で指摘される部位が必ずしも劣位半球下頭頂葉小葉に完全には一致しないことが指摘されている³⁾。その原因として、画像解析における関心領域 (region of interest, 以下 ROI) の設定が徒手的になされること、被験者間において脳形態に個体差があること、などが挙げられており、画像解析結果の再現性の低下の一因になるとされている⁴⁾。

これに対する方策として近年開発された統計画像解析プログラムは、脳形態を標準化することで、より正確な画像解析を可能とした⁴⁾。特に single photon emission computed tomography (以下 SPECT) に関しては、その解析方法の発展が特筆に値し、我が国で考案された統計画像解析プログラムである Easy Z-score Imaging System (以下 eZIS)⁵⁾⁻⁷⁾が広く使用されるにいたっている。eZIS には statistical parametric mapping (以下 SPM)⁸⁾が組み込まれており、これに施設間補正機能を加えることで、対象患者における局所脳血流量と共有データベースにおける同領域の脳血流量の隔たりを、Z-score として算出、標準脳上に表

示して客観的かつ視覚的にそれを確認することができるようになった。さらに、同じく本邦で 2007 年に開発されたソフトウェア voxel based Stereotactic Extraction Estimation (以下 vbSEE)⁹⁾を併用することで、Talairach Daemon¹⁰⁾で定義された各領域それぞれについての Z-score の集積が可能となった。これにより、ROI 内において設定された Z-score 以上となる異常座標の平均値から、正確な局所の集積低下度を示す severity という脳血流低下重症度指標が得られるようになった¹⁰⁾。

しかしながら、今までのところ、eZIS や vbSEE など完全にコンピュータ化された SPECT の解析方法を用いて、USN を呈する患者の脳循環の評価を試みた報告は知られていない。そこで今回我々は、前述のごとく「脳内のどの領域がどの程度まで損傷すれば USN を呈するのか」を明らかにすることを主目的とし、前述の severity という指標を用いることで局所脳血流を評価、詳細な検討を行った。また、責任病巣として疑われた領域の損傷の程度と、USN 発現の関係についても明らかにすることを試みた。

II. 対象と方法

1. 対象

対象は、2007 年 4 月 1 日から 2008 年 5 月 31 日の間に東京慈恵会医科大学附属第三病院リハビリテーション科病棟に入院した脳卒中患者のうち、右大脳半球に主病変をもつことが頭部 CT もしくは MRI で確認され、^{99m}Tc-ethyl cysteinyl dimer (以下 Tc-ECD) をトレーサーとする SPECT (以下、Tc-ECD SPECT) が施行された 14 例とした。なお、データ解析に先立って、患者もしくはその家族に本検査の内容と主旨を、個人情報保護に基づいたデータの使用を含め、インフォームド・コンセントとして口頭説明し、同意を全員から得ている。

2. 対象の分類

対象に対し、USN の評価として、BIT 行動性無視試験 (Behavioral inattention test, 以下 BIT)¹⁸⁾ や、その下位項目に相当する末梢試験 (線分, 文字, 星印を消去させる) を施行するとともに、病棟生活における食事の食べ残しや左側障害物の見落としなどの異常所見の有無を確認し、これらの結果に基づいて対象を半側空間無視存在群 (以下 USN 群) と半側空間無視非存在群 (以下コントロール群) の 2 群に定性的に分類した。なお、USN の診断は SPECT 施行の前後 1 週間以内に行った。また、急性期に USN が存在するも SPECT 施行時に明らかな無視を認めなかったものや、左半身への不注意が USN によるものか片麻痺によるものか鑑別が不能であったものなどは、今回の対象から除外している。

3. Tc-ECD SPECT

安静閉眼下で、トレーサーとして Tc-ECD 600 MBq を静脈内注射し、撮像を行いデータを得た。SPECT 装置および撮像条件は下記の通りである。

[装置] γ カメラ: PRISIM-IRIX (島津メディカル), データ処理装置: ODYSSEY, [収集] トレーサー: 99m Tc-ECD (600 MBq), コリメーター: LEHR, エネルギーウィンドウ: 140 keV \pm 20%, マトリックス: 128 \times 128, 収集拡大率: 1.6 倍, 収集方式: step & shoot, サンプリング角度: 5°, 収集時間: 22 分, ピクセルサイズ: 3.2 mm, [再構成] 前処理フィルター: Ramp, 再構成フィルター: Ramp, Low Pass (Order 8.0, Cut off 0.27), 散乱線補正: なし, 吸収補正: Chang 法, [血流の正規化]: 全脳参照 (GLB)。

4. Easy Z-score Imaging System (eZIS) および voxel based Stereotactic Extraction Estimation (vbSEE)

得られた各対象の Tc-ECD SPECT データは、SPM2 により線型および非線型変換がなされ、標準脳に合致するように変形された。これを 3D フォフマン・ファントムのデータを用いた施設間補正機能を用いることで、国立精神神経センター武蔵病院で作成された各年齢群のノーマルデータベース (20-39 歳 (平均 26.5 歳) 28 名, 40-59 歳 (平均 50.1 歳) 30 名, 60-69 歳男性 (平均 64.7 歳)

18 例, 60-69 歳女性 (平均 64.6 歳) 22 例, 70 歳以上男性 (平均 77.0 歳) 20 例, 70 歳以上女性 (平均 76.0 歳) 20 例) と比較した。各 voxel における Z-score は、 $Z\text{-score} = (\text{正常データ脳血流量} - \text{対象データ脳血流量}) / (\text{正常群標準偏差 (standard deviation; 以下 SD)})$ 、として算出した。これら過程は eZIS (今回は version3.0 を使用) に内蔵されたプログラムにより、全自動で行われた。有意な局所脳血流低下の閾値は、Okamoto¹¹⁾ らの報告に基づいて ≥ 3.5 と設定、各対象の脳血流データを脳表面像および水平断像として標準脳 MRI 画像上に、 $Z\text{-score} \geq 3.5$ かつ $\text{Extent} \geq 500$ の条件を満たす領域が描出されるようにした。次いで、vbSEE を用いて自動的に SPM の montreal Neurological Institute (MNI) 座標を Talairach and Tournoux の脳座標に非線形変換することで、ウェブアプリケーション Talairach Daemon¹⁰⁾ を応用可能とし、各対象の eZIS データ上に、Talairach Daemon level3 (lobule レベル) で定義された右全脳内 55 領域に ROI を設定した。最終的には、松田ら⁷⁾¹²⁾ が報告したごとく、各 ROI 局所におけるトレーサーの集積低下度を、 $\text{severity} = \text{各 ROI 内での } Z\text{-score} > 0 \text{ の全ての voxel における } Z\text{-score の合計値} / \text{各 ROI 内での } Z\text{-score} > 0 \text{ の全ての voxel 数}$ 、として算出し、局所脳血流低下の重症度を表した。

5. 統計学的解析方法

上記のごとく求められた各領域における severity を、Mann-Whitney の U 検定を用いて、両群間で比較検討した。ついで、両群間で severity の有意差が見られた領域では、severity 3.5 を cut off 値とし、Fisher の直接確率計算法を用いて、USN 出現の有無と各 ROI における severity (3.5 以上か否か) との因果関係を検討した。ここにおいて有意な因果関係が確認された ROI 内については、それによる感度および特異度も算出した。

III. 結 果

対象は、USN 群 7 名 (男性 5 名, 女性 2 名), コントロール群 7 名 (男性 6 名, 女性 1 名) とに分類され、Table 1 にその臨床的背景を示した。臨床診断は、USN 群が脳梗塞 2 名, 脳内出血 4 名 (視床出血 1 名, 被殻出血 1 名, 皮質下出血 2 名), ク

Table 1. Case presentation: All subjects were classified into USN group or control group, and Table 1 shows profile of all members in each group about age, sex, subtype of stroke, lesion location, and 'period between onset and SPECT*'

USN group								
case	age	sex	Subtype of stroke	lesion location	Period between onset and SPECT*			number
1	55	M	Hemorrhage	subcortex of right temporal lobe	51	sex	male	5
2	51	M	Hemorrhage	right thalamus	320		female	2
3	55	M	Hemorrhage	right putamen	85	Subtype of stroke	Infarction	2
4	71	F	Hemorrhage	subcortex of right temporal lobe	39		Infarction and SAH	3
5	63	F	Infarction and SAH**	right MCA*** area	103		Hemorrhage	4
6	72	M	Infarction	right MCA area	65	lesion location	right MCA area	3
7	35	M	Infarction	right MCA area	101		subcortex of right temporal lobe	2
Mean	57.43				109.14		right thalamus	1
SD	12.80				96.09		right putamen	1
control group								
case	age	sex	Subtype of stroke	lesion location	Period between onset and SPECT			number
8	89	M	Infarction	right MCA area	32	sex	Male	6
9	68	M	Infarction	right MCA area	116		Female	1
10	62	M	Hemorrhage	right thalamus	28	Subtype of stroke	Infarction	6
11	71	M	Infarction	right MCA area	46		Hemorrhage	1
12	28	M	Infarction	right MCA area	186	lesion location	right MCA area	6
13	69	M	Infarction	right MCA area	32		right thalamus	1
14	81	F	Infarction	right MCA area	57			
Mean	66.86				71.00			
SD	19.35				59.11			

*SPECT: single photon emission computed tomography, **SAH: subdural hemorrhage, ***MCA: middle cerebral artery

モ膜下出血（脳梗塞を合併）1名であり、コントロール群が脳梗塞6名、脳内出血1名（視床出血1名）となっていた。いずれの症例においても、MRIで確認されたその病巣は、劣位半球基底核から頭頂側頭葉の範囲に広がっていた。SPECT施行時年齢および発症からSPECT施行時までの期間は、いずれも両群間で統計学的に有意な差異を認めなかった（SPECT施行時年齢=USN群:平均 57 ± 13 歳,コントロール群:平均 67 ± 19 歳, Studentのt-検定にて p 値=0.30,発症からSPECT施行時までの期間=USN群:平均 109 ± 96 日,コントロール群:平均 71 ± 59 日, Studentのt-検定にて p 値=0.39）。

Table 2に、USN群およびコントロール群の各ROIにおけるseverityの平均値と標準偏差、およ

び両群間における差異の指標としてMann-WhitneyのU検定による p 値を示した。各ROIのうち統計学的に有意な差異($p < 0.05$)が認められたのは、Talairach Deamon level 3 (lobule レベル)で定義された劣位半球の、角回、尾状核、楔部、Extra-nuclear、紡錘状回、中・下後頭回、上・中・下側頭回、下頭頂小葉、島、舌状回、海馬傍回、Sub-Gyral、縁上回の16領域であった。また、これらのうち、上・中側頭回、中後頭回、縁上回においては、その比較における p 値が < 0.01 となっており、特に顕著な差異の存在が確認された。Table 3に、二群間における差異が認められたこれら16部位についての、各対象のseverityの値を示した。

これら有意差が認められたROIについて、severity 3.5をcut off値としてFisherの直接確

Table 2. Average of severity within each ROI* defined by Talairach Daemon LEVEL3 (lobule level) on the software 'vbSEE**' of subjects in USN*** group and ones of control group

	USN group		control group		<i>p</i> value
	mean	SD	mean	SD	
Angular Gyrus	4.26	2.67	1.74	0.71	0.013
Anterior Cingulate	0.78	0.39	0.90	0.48	0.655
Caudate	2.28	1.77	0.76	0.42	0.048
Cerebellar Lingual	1.21	0.84	1.59	0.82	0.085
Cerebellar Tonsil	1.04	0.33	0.71	0.47	0.110
Cingulate Gyrus	0.87	0.40	1.21	0.24	0.085
Clastrum	3.39	2.92	1.30	0.77	0.085
Culmen	0.79	0.28	0.69	0.24	0.749
Culmen of Vermis	0.00	0.00	0.08	0.19	0.142
Cuneus	1.32	0.45	0.81	0.36	0.048
Declive	0.61	0.22	0.43	0.27	0.180
Declive of Vermis	0.00	0.00	0.07	0.13	0.142
Extra-Nuclear	2.11	1.15	0.91	0.26	0.035
Fastigium	0.25	0.46	0.25	0.46	0.944
Fourth Ventricle	0.70	0.70	0.93	1.00	0.848
Fusiform Gyrus	1.44	0.84	0.61	0.26	0.035
Inferior Frontal Gyrus	2.27	2.71	0.91	0.36	0.142
Inferior Occipital Gyrus	1.33	0.56	0.61	0.48	0.035
Inferior Parietal Lobule	4.61	3.71	1.39	0.52	0.013
Inferior Semi-Lunar Lobule	1.06	0.28	0.87	0.60	0.277
Inferior Temporal Gyrus	2.03	1.45	0.57	0.15	0.025
Insula	3.73	3.71	1.25	0.55	0.035
Lateral Ventricle	1.61	0.96	0.74	0.38	0.064
Lentiform Nucleus	2.19	1.44	0.92	0.49	0.064
Lingual Gyrus	1.01	0.39	0.61	0.29	0.048
Medial Frontal Gyrus	0.96	0.58	1.29	0.63	0.277
Middle Frontal Gyrus	2.24	1.58	1.71	1.33	0.338
Middle Occipital Gyrus	1.76	0.55	0.81	0.34	0.009
Middle Temporal Gyrus	3.60	2.56	0.99	0.23	0.003
Nodule	0.46	0.39	0.77	0.73	0.443
Orbital Gyrus	0.95	0.72	0.49	0.38	0.225
Paracentral Lobule	1.00	0.62	1.32	0.48	0.142
Parahippocampal Gyrus	1.24	0.47	0.59	0.27	0.013

Postcentral Gyrus	2.77	2.64	1.68	0.54	0.338
Posterior Cingulate	0.84	0.32	0.68	0.32	0.482
Precentral Gyrus	2.20	1.96	2.31	2.27	0.949
Precuneus	1.29	0.35	1.08	0.40	0.277
Pyramis	0.94	0.29	0.80	0.57	0.406
Pyramis of Vermis	0.26	0.40	0.47	0.87	0.733
Rectal Gyrus	1.09	1.39	0.50	0.33	0.277
Subcallosal Gyrus	1.31	2.08	0.41	0.23	0.180
Sub-Gyral	2.34	1.04	1.22	0.40	0.013
Superior Frontal Gyrus	1.38	0.64	1.29	0.44	0.749
Superior Occipital Gyrus	1.79	0.49	1.07	0.75	0.110
Superior Parietal Lobule	1.76	1.29	1.04	0.52	0.482
Superior Temporal Gyrus	3.76	3.31	0.81	0.26	0.006
Supramarginal Gyrus	5.64	3.79	1.71	0.81	0.009
Thalamus	2.22	1.16	1.33	0.98	0.110
Third Ventricle	1.16	0.96	0.61	0.40	0.277
Transverse Temporal Gyrus	3.91	4.49	1.08	0.54	0.085
Tuber	0.83	0.22	0.60	0.48	0.277
Tuber of Vermis	0.04	0.11	0.23	0.47	0.424
Uncus	0.59	0.66	0.23	0.12	0.338
Uvula	0.73	0.23	0.65	0.64	0.406
Uvula of Vermis	0.66	0.81	0.59	0.86	0.845

Talairach Deamon LEVEL3 (lobule level) on the software 'vbSEE**

: USN group>control group (Mann-Whitney test p value<0.05),

BOLD letter : p value<0.01,

*ROI : region of interest

**vbSEE : voxel based Stereotactic Extraction Estimation

***USN : unilateral spatial neglect

率計算法で局所脳血流低下と USN 発現の関連性を検討したところ、劣位半球縁上回においてのみ有意な相関が確認され ($p=0.04$) (Table 4), この場合における感度は 57.1%, 特異度は 100% となっていた。典型例として、劣位半球縁上回の severity が 3.5 以上となっていた USN 群症例 (症例 4) の eZIS 画像を Fig. 1 に示した。また Fig. 2 に、vbSEE で示された標準脳上における縁上回に相当する ROI を示す。

IV. 考 察

今回我々は、eZIS, vbSEE を用いた SPECT 解

析を行うことで、USN の責任病巣を、局所脳血流低下の程度をふまえて、大脳皮質を細分化したうえで検討することができた。このように、最新の SPECT 解析プログラムによる機械的かつ全自動の ROI 設定および集計によって大脳局所症状の責任病巣を検討した報告は現在までになく、非常に貴重なものであると考えられる。

USN の責任病巣に関してはいくつかの説が存在する¹⁵⁾¹⁶⁾。右大脳半球病変をもつ患者の 20-40% で確認される USN は、古くは Heilman¹⁾ によって、大脳半球病巣の対側の刺激を発見し、応答・反応することの障害であると定義されており、

Table 3. Severity within ROI defined by Talairach Deamon LEVEL3 (lobule level) on the software 'vbSEE* which severity of USN** group was significant higher than one of control group in all subjects

	USN group							severity ≥ 3.5
	1	2	3	4	5	6	7	
Angular Gyrus	2.51	1.75	3.56	7.23	2.51	3.46	8.77	3
Caudate	0.89	1.69	2.28	5.75	2.75	0.24	2.35	1
Cuneus	1.49	1.78	1.97	1.20	1.01	1.01	0.75	0
Extra-Nuclear	1.24	1.71	2.53	2.34	2.17	0.58	4.22	1
Fusiform Gyrus	1.84	1.03	1.41	1.78	0.50	0.61	2.91	0
Inferior Occipital Gyrus	0.66	1.97	2.06	1.64	1.10	0.90	0.98	0
Inferior Parietal Lobule	1.87	1.21	2.42	5.69	2.74	6.63	11.69	3
Inferior Temporal Gyrus	2.92	0.82	1.63	3.10	0.47	0.94	4.37	1
Insula	1.42	1.04	3.14	5.16	2.31	1.51	11.53	2
Lingual Gyrus	0.81	1.23	1.77	1.03	0.63	0.73	0.86	0
Middle Occipital Gyrus	1.82	2.12	2.48	2.23	1.06	1.22	1.40	0
Middle Temporal Gyrus	4.81	1.61	2.38	7.84	1.29	1.51	5.74	3
Parahippocampal Gyrus	1.18	1.73	1.54	1.72	0.78	0.49	1.26	0
Sub-Gyral	2.12	1.22	1.64	3.49	2.46	1.50	3.97	1
Superior Temporal Gyrus	3.00	1.60	2.32	7.95	0.91	1.54	9.04	2
Supramarginal Gyrus	3.86	1.77	3.13	10.04	2.79	6.44	11.46	4

	control group							severity ≥ 3.5
	8	9	10	11	12	13	14	
Angular Gyrus	2.43	2.66	2.38	1.21	1.45	1.05	1.03	0
Caudate	1.11	0.53	1.50	0.31	0.59	0.86	0.42	0
Cuneus	0.86	0.90	1.18	1.15	0.94	0.22	0.43	0
Extra-Nuclear	0.80	1.38	1.13	0.68	0.87	0.72	0.77	0
Fusiform Gyrus	0.29	0.38	0.76	0.84	0.94	0.68	0.38	0
Inferior Occipital Gyrus	0.33	0.21	1.10	1.31	0.86	0.06	0.40	0
Inferior Parietal Lobule	1.48	2.24	1.95	0.83	1.00	1.07	1.17	0
Inferior Temporal Gyrus	0.53	0.54	0.83	0.54	0.64	0.56	0.33	0
Insula	0.80	2.22	1.65	1.01	0.58	1.15	1.33	0
Lingual Gyrus	0.43	0.92	0.62	1.00	0.69	0.18	0.39	0
Middle Occipital Gyrus	0.71	0.58	1.26	1.27	0.88	0.44	0.54	0
Middle Temporal Gyrus	0.92	1.06	1.36	1.02	1.16	0.69	0.73	0
Parahippocampal Gyrus	0.33	0.62	1.15	0.36	0.57	0.59	0.48	0
Sub-Gyral	1.06	1.04	1.33	1.29	2.04	0.93	0.84	0
Superior Temporal Gyrus	0.95	1.12	1.10	0.54	0.86	0.51	0.60	0
Supramarginal Gyrus	2.05	2.67	2.82	1.04	0.74	1.47	1.21	0

BOLD letter : Area whose Mann-Whitney test p value < 0.01 ,

█ : number of cases whose severity of the investigated area ≥ 3.5

*vbSEE: voxel based Stereotactic Extraction Estimation

**USN: unilateral spatial neglect

Table 4. Result of Fisher's exact probability test between severity ≥ 3.5 in right supramarginal gyrus and presence of USN*

Severity of Rt Supramarginal gyrus	USN group	control group	total
3.5=<	4	0	4
<3.5	3	7	10
total	7	7	14

P value of Fisher's exact probability test between severity of supramarginal gyrus (≥ 3.5) and USN* was 0.036 (< 0.05).

sensitivity=57.1% specificity=100%

Right supramarginal gyrus was set ROI*** full-automatedly according to definition by Talairach Daemon LEVEL3 (lobule level) on the software 'vbSEE**'. P value of Fisher's exact probability test between severity ≥ 3.5 in right supramarginal gyrus and presence of USN was 0.036 (< 0.05). Then, results showed the sensitivity as 57.1% and specificity as 100% of our classification.

*USN: unilateral spatial neglect

**vbSEE: voxel based Stereotactic Extraction Estimation

***ROI: region of interest

現在においては、空間性注意の障害と理解されている。Mesulum¹³⁾ および Posner¹⁴⁾ らは、anterior attention network, posterior attention network, vigilance network の3つの neural network を提唱、前部帯状回、補足運動野(前頭前野および前頭眼野)、下頭頂小葉などの頭頂葉、視床枕、上丘などが USN の責任病巣になりうるとしている。また、Karnath ら¹⁵⁾¹⁶⁾ は右大脳半球損傷例の MRI を用いた検討から、USN の責任病巣として、上側頭回が最も重要であると報告している。これらの解釈として、単に劣位半球頭頂側頭葉を含めた広い病巣をもつものが、USN を発症しやすいという説もある¹⁷⁾。しかしながら、これら USN の責任病巣を同定しようとする報告は、いずれも病巣の存在位置のみを検討しており、損傷部位における脳血流低下の程度は検討に含まれていない。これより、今回我々は、単に病巣の存在の有無に関する検討のみでなく、「どの領域がどれくらい程度の障害されれば(脳血流が低下すれば)症状発現にいたるのか」が重要であるととらえ、USN 症例を対象にこれを検討した。

本研究では、eZIS を用いた岡本ら¹¹⁾ の報告から、局所脳血流低下の cut off 値を severity で 3.5 以上と設定した。結果として、USN 発症の有無

は、劣位半球縁上回の severity と有意に関連しているものとされ、その感度と特異度はそれぞれ 57.1% と 100% と算出された。換言すると、劣位半球縁上回の severity が 3.5 以上の場合に高い特異度をもって USN が出現するということである。これは、今回の研究目的として挙げた「どの領域がどこまで障害されれば USN を呈するのか」という疑問に対するひとつの回答になっていると解釈される。そして、この結果は Doricchi ら²⁾ による劣位半球縁上回の重要性を示唆する報告にも合致し、病巣研究の結果と一致するものとなっていた。

近年における脳賦活研究において、病巣研究結果と異なる部位が USN の責任病巣として指摘されてきた原因として、ROI が正しく目的の場所に一致していない可能性が否定できないこと、検者が「関心をもたない」領域が解析から外れること、被験者ごとに脳の形や大きさが異なること、検者間および検者内の再現性に問題があること、ROI を設定する際に検者の恣意が入る可能性があること、など従来の徒手的な ROI 設定に伴う問題点が挙げられていた。USN についての検討においてもこの「結果のずれ」が指摘されている³⁾。SPM の開発は、被験者ごとの脳の形態差の問題点を解決し、全脳領域のすべての voxel を対象に、数学的に客観的な解析を可能とした⁸⁾。また、eZIS は、他施設におけるデータの共有化を実現し、SPM で問題となっていた施設間における測定値の差異を補正することを可能とした⁵⁾⁻⁷⁾。これらの臨床応用によって、結果として示される局所脳血流量が施設間差異を考慮する必要のない普遍的なものに近づいたことと推測される。加えて vbSEE⁹⁾ では、eZIS 結果に灰白質を中心とする約 20 万脳座標の解剖学的情報を与えることを可能とした。このように解剖学的位置情報を各 voxel に付加することで、Talairach Daemon で定義された Hemisphere, Lobe, Lobule, Gray Matter および Brodmann Area ごとの、各 Level (1-5) の ROI 内における座標ごとの Z-score 情報の集積も可能となった。そして、最終的には我々が最も必要とした局所の集積低下度を示す Severity という重症度指標¹⁹⁾ の算出がなされた。これらの解析が機械的にかつ全自動的に行われることで、

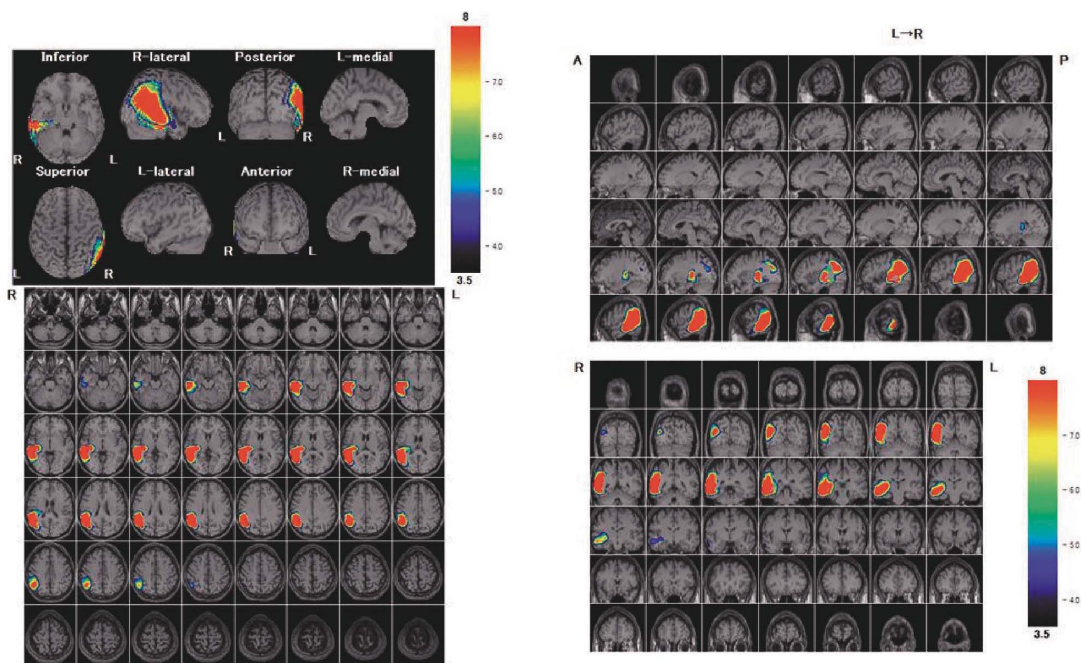


Fig. 1-A

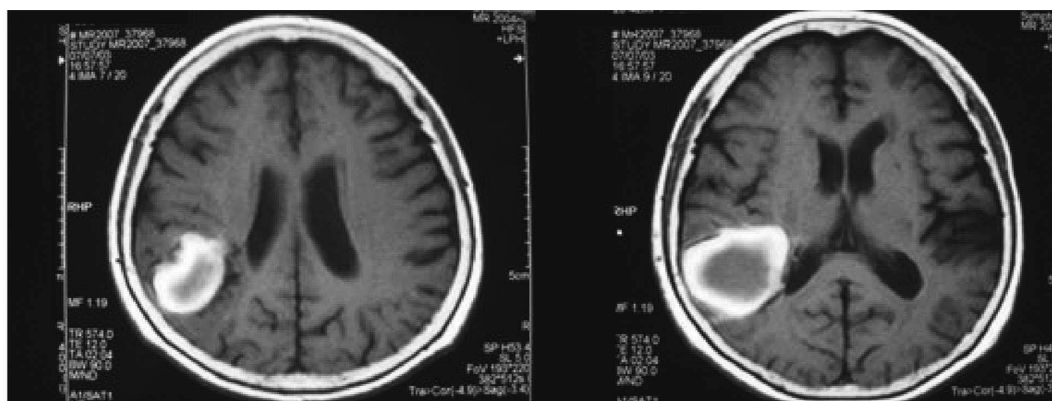


Fig. 1-B

Fig. 1. Easy Z-score Imaging (A) and Magnetic Resonance Imaging (B) of case 4.

Case 4 was 71-year-old female who complicated with remarkable unilateral spatial neglect caused by hemorrhage in right subcortex of temporal lobe (Fig. 1-B). Single photon emission computed tomography was performed in 39 days from onset. Voxels of those $Z\text{-score} > 3.5$ and $\text{Extent} > 500$ were colored as parameter in figure 1-A, on standard brain atlas. From inferior temporal gyrus to inferior parietal lobule, severe decrease of regional cerebral blood flow was shown in the figure 1-A.

ROI 設定の際に検者の恣意が入る余地は無くならず、ROI の形・大きさの再現性も向上されたといえる。これに加え、voxel ごとの解析 (Voxel-based Analysis) は、統計画像解析ソフトの voxel 単位での解析結果に ROI 設定する際におけるデータの欠落および感度の低下の危険性も減少させている⁹⁾。以上より、従来の SPECT 撮像に際し

て問題となっていたことが、我々が行ったごとくコンピュータ化された最新の解析方法を用いることで、大きく解消され、本研究の如く、病巣研究結果に矛盾しない機能画像研究結果に至ったものと考えられる。

今回の報告のごとく、最新の SPECT 解析方法を用いた検討はまだまだほとんど報告がなく、今後

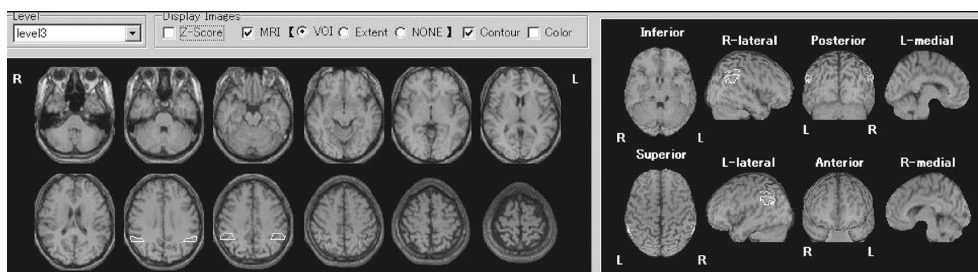


Fig.2. Supramarginal gyrus defined by Talairach Deamon LEVEL 3 (lobule level) on the software 'vbSEE'

*vbSEE: voxel based Stereotactic Extraction Estimation

に解決されるべき課題もいくつか存在している。第一に年齢によって局所脳血流の正常範囲が異なっていることが挙げられる。よって、cut off 値としての severity も、本来は各年齢ごとに設定されるべきである。実際には、若年ほど脳血流量は大きい⁷⁾ため、若年であるほど、Z-score および severity の cut off 値はより高い設定が望まれるはずである。大脳局所によって SD が異なることも、とくに cut off 値の設定に際して検討する必要がある。同時に、アーチファクトの出現を阻止するためには、ある程度 cut off 値の設定を高くせざるを得ないわけであるが、その反面、深部白質などにおいて評価不能となる部位が出現する可能性も考慮するべきであろう。また、今回の研究対象となった患者の原因疾患は、虚血性および出血性脳血管障害の両者を含んでいたが、より正確な検討を行うには、今後症例数を重ね、病態別に同様の比較検討を行うことが望まれる。

V. 結 語

本研究では、eZIS および vbSEE を用いた Tc-ECD SPECT の統計学的画像解析から、USN を呈する脳卒中患者では、これを呈さないものと比して、頭頂側頭葉などの劣位半球局所で有意な脳血流低下が存在することが明らかとなった。とくに劣位半球縁上回においては、severity が 3.5 以上という cut off 値を用いることで、高い特異度をもって USN の発現を予測できる可能性が示唆された。今回我々が用いた完全に自動化された機械的な解析方法は、脳血管障害でみられる症状発現の責任病巣および機序、ひいてはそれに関与する神経ネットワークを、高い再現性をもってさら

に詳細に評価することが可能になるものと期待される。

文 献

- 1) Heilman KM. Neglect and related disorders. In: Heilmann KM, Valenstein E, editors. Clinical neuropsychology. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1993. p. 279-336.
- 2) Doricchi F, Tomaiuolo F. The anatomy of neglect without hemianopia: a key role for parietal-frontal disconnection? Neuroreport 2003; 14: 2239-43.
- 3) 武田克彦, 今福一郎. 半側空間無視. Clin Neurosci 2004; 22: 1431-3.
- 4) 奥直彦. 統計処理画像. 西村恒彦編. 最新脳 SPECT/PET の臨床: 脳機能の検査法. 東京: メジカルビュー社; 2004. p. 24-31.
- 5) Matsuda H, Mizumura S, Soma T, Takemura N. Conversion of brain SPECT images between different collimators and reconstruction processes for analysis using statistical parametric mapping. Nucl Med Commun 2004; 25: 67-74.
- 6) 松田博史. 新しい脳血流 SPECT における画像統計解析法 (easy Z-score Imaging System: eZIS) の有用性. INNERVATION 2002; 17: 97-103.
- 7) 松田博史. 神経疾患と SPECT-easy Z-score imaging system (eZIS) による解析. Brain Nerve 2007; 59: 487-93.
- 8) Friston KJ. Analyzing brain images: principles and overview. In: Frackowiak RSJ, et al, editors. Human brain function. San Diego: Academic Press; 1997. p. 25-41.
- 9) 水村直, 汲田伸一郎. 脳核医学: 統計画像処理法への VBM の応用. 映像情報 Med 2006; 38:

- 322-31.
- 10) Deamon T. URL http://www.ihb.spb.ru/~pet_lab/MSU/MSUMain.html [accessed 2008-09-01]
 - 11) Okamoto T, Hashimoto K, Aoki S, Ohashi M. Cerebral blood flow in patients with diffuse axonal injury-examination of the easy Z-score imaging system utility. *Eur J Neurol* 2007; 14: 540-7.
 - 12) Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, Ota T, Iizuka T, Nemoto K, 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. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 731-6.
 - 13) Mesulam MM. Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354: 1325-46.
 - 14) Posner MI. Attention: the mechanisms of consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7398-403.
 - 15) Karnath HO, Berger FM, Kuker W and Rorden C. The anatomy of spatial neglect based on voxelwise statistical analysis: a study of 140 patients. *Cereb Cortex* 2004; 14: 1164-72.
 - 16) Karnath HO, Ferber S, Himmelbach M. Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature* 2001; 411: 950-3.
 - 17) 石合純夫. 半側空間無視. *神経内科* 2006; 65: 268-74.
 - 18) 石合純夫 (BIT 日本版作製委員会代表). BIT 行動性無視検査日本版. 東京: 新興医学出版; 1999.
 - 19) Mizumura S, Kumita S, Cho K, Ishihara M, Nakajo H, Toba M, et al. Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 289-95.