

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18591364

研究課題名（和文） 画像統計解析による超早期アルツハイマー型認知症の診断法の確立

研究課題名（英文） Establishment of statistical image analysis for diagnosis of very early Alzheimer's disease

研究代表者

松田 博史（MATSUDA HIROSHI）

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：90173848

研究成果の概要：アルツハイマー型認知症の前駆段階である認知症状の未だみられない健忘型の軽度認知障害患者における早期画像診断法を MRI と脳血流 SPECT を用いて確立した。健常高齢者において MRI と脳血流 SPECT を撮像し、解剖学的標準化と平滑化により健常者画像データベースを構築した。このデータベースを用いて、個々の患者においてアルツハイマー型認知症に特異的な脳萎縮部位と脳血流低下部位を検出したところ、両者の組み合わせにより 90% 以上の診断率が得られた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,700,000	0	1,700,000
2007 年度	600,000	180,000	780,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	330,000	3,130,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：核磁気共鳴画像 核医学 放射性医薬品・造影剤 医用画像工学

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症においては特に早期診断の必要性が増している。これは、未だアルツハイマー型認知症の根治治療薬が開発されていないとはいえ、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する塩酸ドネペジルや、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に加えニコチン受容体刺激作用があるといわれるガランタミン、さらには NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンなど、アルツハイマー型認知症の進行を抑制し、症状を改善する薬剤が適用されるようになってきたこと、

また、アルツハイマー型認知症は、各国で数字に大きな違いはあるものの、65 歳以上で 20 人に 1 人、85 歳以上では 5 人に 1 人が発症し、このうち正確な診断を下されるのは半数以下であり、適切な治療を受けているものは 30% 以下にとどまっているとされていること、毎年、世界で 400～600 万人の患者が発生すること、アルツハイマー型認知症の早期診断には、画像診断が神経心理学的検索より優れていると報告されていること、さらに、FDG-PET にて正確に初期アルツハイマー型認知症と診断した場合には、FDG-PET を施行し

ない場合に比べ1症例につき治療や介護費用の一連で1,138\$の節約になるとの報告がなされていることなどによる。

この早期診断において、最近、注目されているのは認知症がみられず社会生活も可能な前駆状態としての健忘を主訴とする軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment; MCI) である。MCI 患者は、他の一般の高齢者に比べアルツハイマー型認知症への移行が10倍程度高いとされ、約年に12%の割合で移行すると報告されている。しかしながら、MCI 患者すべてがアルツハイマー型認知症の予備群ではないこと、すなわち、すべての症例がアルツハイマー型認知症に移行するとは限らず、さらに経過観察中に診断基準を満たさなくなることもあることが指摘されている。したがって、アルツハイマー型認知症のMCI 時期での診断と、アルツハイマー型認知症への進行を予測するために、低費用で普及性が高く、より感度および特異度の高い簡便な検査方法が望まれている。

2. 研究の目的

アルツハイマー型認知症の画像診断としては、糖代謝を測定するFDG-PETが最も有効と言われている。しかし、本邦においてはFDG-PETを施行しうる施設は未だ少なく、さらに認知症に対しては保健適応にもなっていない。今回、われわれは、PETよりもはるかに本邦で広く普及している脳血流SPECTとMRIを用いて、画像統計解析手法によるアルツハイマー型認知症の超早期画像診断統合システムを確立することを目的とする。さらに、このシステムを用いて、地域調査によって抽出されたMCI患者からアルツハイマー型認知症に移行する例の画像統計所見を確立する。また、この所見が、他のコホート研究にも当てはまるか否かを明らかにする。

これまでの、画像統計解析によるアルツハイマー型認知症の早期診断においては、脳血流SPECT/PETによる機能的画像診断、またはMRIによる形態的画像診断が個々に評価されてきたため、その診断率はMCIの時点で90%を超えることは困難であった。今回、両法を統合的に評価するシステムを確立することにより、認知症が未だ現れない時点で90%以上の高い診断精度を目指す。また、脳血流SPECTは部分容積効果を強く受けるため、PETに比べ精度が低い欠点を有していた。今回、この部分容積効果の補正をルーチン検査で行なうシステムを構築することにより、PET以上の精度を有することが期待される。このようにMRIと部分容積効果補正施行後のSPECTの画像統計解析を組み合わせてアルツハイマー型認知症の診断を行うシステムは未だ世界的にも開発されていない。これらのシステムによって、地域調査によって抽出さ

れたMCI患者からアルツハイマー型認知症に移行する症例を確定できれば、薬物治療ならびに非薬物治療の早期介入が可能となる。また、移行しない例を確定できれば、その症例にアルツハイマー型認知症に対する濃厚な介入は不要となり、医療および社会経済的な負担を軽減することができる。

3. 研究の方法

MRIを用いたVoxel-based morphometry (VBM)における、分節化、平滑化、解剖学的標準化、コントロールデータベースとの統計学的比較といった処理手順を一連化するプログラムを開発する。このために、どの処理手順が最も早く、かつ正確であるかを検証する。さらに、Statistical Parametric Mapping (SPM)を用いて解剖学的標準化を行う際に、どのような画像テンプレートを用いれば良いかを検証する。既存の画像テンプレートで不十分ということが判明すれば、日本人にあった特有の画像テンプレートを作成する。

MRIを用いたVBMにおいて、健康高齢者と超早期アルツハイマー型認知症の灰白質画像をSPMを用いてグループ解析手法により統計学的に比較することで、超早期アルツハイマー型認知症に特徴的な萎縮部位を抽出する。さらに、この部位を疾患特異関心領域として、プログラムの中に組み込む。さらに、疾患特異関心領域に含まれるZスコアや、一定のZスコア以上を示すボクセルの数などの統計値を用いて、定量的診断を行なうシステムを開発する。

画像解析結果をわかりやすく表示するシステムを開発する。この際、Zスコアの表示範囲や統計学的に得られるクラスターサイズを可変できるようにして、どれぐらいの表示が最も超早期アルツハイマー型痴呆を診断しやすいかを検討できるようにする。さらに、正常例と比較して有意に萎縮がみられる領域と、みられない領域を同時表示する方法を検討する。また、これらの有意の部位がタライラハのアトラスではどの部位に相当するかをカーソルの位置で自動的に表示するシステムも開発する。

脳血流SPECTを用いた画像統計解析において、MRIを用いた部分容積効果補正を行なう一連の手順の処理プログラムを研究協力者とともに開発する。この際、脳血流SPECTとMRIの融合過程におけるパラメータや、分節化における処理パラメータを変えて、検討することにより、最適化を行なう。

MRIの解析結果と脳血流SPECTの解析結果を統合的に評価し、多重ロジスティック解析などの統計処理法により、地域調査によって抽出される超早期アルツハイマー型認知症の診断を行なうシステムを開発する。

以上のプログラム開発に、Windows X-Pおよび

びLinuxのOSを有するWorkstationおよびプログラム開発ソフトウェアを導入する。また、大容量のNetwork Attached Systemを導入し、画像保管をセキュリティ高く安全かつ確実にするとともに、保存された画像の迅速な引き出しを可能とする。

4. 研究成果

アルツハイマー型認知症の前駆段階である認知症状の未だみられない健忘型の軽度認知障害患者に脳血流 SPECT と MRI を施行し、健常高齢者のそれぞれの画像データと統計学的に比較する多施設共同研究を行った。脳血流 SPECT と MRI の画像統計学的解析のために、まず、健常者の脳血流 SPECT と MRI のデータベースを構築した。このデータベースと患者脳での画像解析結果を Zスコアを用いて表示する簡便なソフトウェアを開発し、客観的な解析を行った。脳血流 SPECT は撮像装置により大きく画質が影響を受けるので、ホフマンの 3D ファントムを用いて補正を行った。その結果、アルツハイマー型認知症の前駆段階患者と健常高齢者の識別に関して、脳血流 SPECT と MRI は、80% 強とほぼ同等の識別能を有することがわかった。ただし、若年発症例では、脳血流 SPECT が MRI に比べて識別能が高く、高齢発症例では、逆の結果であった。両者とも異常を示す症例は 64% であったが、いずれか一方が異常を示す例は 97% にみられ、脳血流 SPECT と MRI を組み合わせた診断法が高い識別能を有することがわかった。また、これらのソフトウェアの客観性を評価するために、読影経験が 1 年～20 年の 10 人の医師に解析結果を提示し、診断能を検討したところ、経験によらず、高い診断能を呈することがわかった。さらに、これらの解析結果を視覚評価ではなく、アルツハイマー型認知症に特異的な病変部位の統計値を用いてコンピュータ解析することにより、視覚評価よりも高い識別能を得ることができた。このコンピュータを用いた脳血流 SPECT と MRI の自動解析法は、新たに会合したフリーのソフトウェアに組み入れられ、日本の多数の認知症に対する診療施設で用いられるようになっている。

次に、アルツハイマー型認知症の前駆段階である認知症状の未だみられない健忘型の軽度認知障害患者に脳血流 SPECT と MRI を施行し、健常高齢者のそれぞれの画像データと統計学的に比較する方法の精度向上をはかった。SPECT の部分容積効果を補正する目的で、同時期に撮像した 3 次元 MRI 画像を利用した。MRI 画像から Statistical Parametric Mapping (SPM) 2005 年版を用いて、灰白質を抽出し、SPECT の画像の分解能に合致するように平滑化を行った。SPECT の白質画像を MRI の白質画像から推定し、SPECT 画像から差し

引くことにより、SPECT の灰白質画像を作成した。SPECT の灰白質画像を、平滑化した MRI の灰白質画像で除することにより、部分容積効果の補正を行った。この一連の処理を行うソフトウェアを開発し、健常高齢者と軽度認知障害の段階のアルツハイマー型認知症患者の SPECT 画像に応用した。その結果、部分容積効果補正により萎縮の影響を取り除いたとしても、帯状回後部～楔前部、および頭頂葉皮質の血流はアルツハイマー型認知症において低下していたが、海馬領域にみられた血流低下は補正後消失した。また、帯状回後部～楔前部、および頭頂葉皮質の血流低下に関しては統計学的な有意性が補正前よりも高まり、より確固とした所見が得られるようになった。さらに、部分容積効果補正後、アルツハイマー型認知症で相対的に血流が保たれる部位として左上側頭回が出現した。左上側頭回は一次聴覚領に相当し、アルツハイマー型認知症では病理学的変化が乏しい領域とされてきたが、今までは非特異的な萎縮のために、血流低下として捉えられていた。今回の部分容積効果補正により、SPECT の精度が増し、アルツハイマー型認知症の早期発見および縦断的観察に極めて有用と考えられた。

アルツハイマー型認知症の MRI による診断に voxel-based morphometry (VBM) が良く用いられてきている。しかし、従来の VBM では、解剖学的標準化が不完全である。このため、得られた容積変化の解剖学的位置が不正確である上に、萎縮が強い場合には統計精度も劣化することが指摘されてきた。この欠点を克服すべく、VBM の開発者である Ashburner は、2007 年に 2005 年度版を用いた Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra (DARTEL) 手法を開発した。われわれは、この DARTEL 手法を軽度認知障害段階のアルツハイマー型認知症の MRI 診断に応用した。25 例の若年健常者から作製された Template を用いて、健常高齢者 82 例と MCI 段階のアルツハイマー型認知症 61 例の軽度認知障害の段階の MRI の灰白質画像と白質画像のグループ解析を行い、初期アルツハイマー型認知症に特徴的な灰白質および白質の容積低下部位を求めた。DARTEL 手法で作成された Template は、従来の Template に比べて、解剖学的位置精度がはるかに高く、解剖学的標準化精度の飛躍的な向上が得られた。また、今までは、脳室拡大の補正は困難であったが、DARTEL 手法を用いれば、この補正も可能となり、白質の容積評価も精度良く可能になった。アルツハイマー型認知症では、灰白質画像において両側海馬から海馬傍回、白質画像において、両側海馬傍回周囲から側頭葉深部白質に容積低下が観察された。灰白質画像での容積低下

領域のZスコアを用いた、健常高齢者とアルツハイマー型認知症の識別能の検討では、90%近い値が得られ、従来のVBMよりも10%近い向上が認められた。DARTEL手法を用いたVBM解析は、従来法よりも解剖学的標準化精度に優れていることが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

Nishimiya M, Matsuda H, Imabayashi E, Kuji I, Sato N. Comparison of SPM and NEUROSTAT in voxelwise statistical analysis of brain SPECT and MRI at the early stage of Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 22:921-927,2008, 査読有

Waragai M, Yamada T, Matsuda H. Early diagnostic value of brain perfusion SPECT using an easy Z-score imaging system in patients with neurodegenerative disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 26:547-555,2008, 査読有

Matsuda H, Araki N, Kuji I, Ohkubo T, Imabayashi E, Shimazu K. Effect of nilvadipine on regional cerebral blood flow in a patient with early Alzheimer's disease. *Clin Nucl Med* 33 :34-35,2008, 査読有

Matsuda H. The role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Neuropathology* 27:570-577,2007,査読有

Matsuda H. The role of neuroimaging in Alzheimer's disease with emphasis on brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 48:1289-1300,2007,査読有

Waragai M, Yamada T, Matsuda H. Evaluation of brain perfusion SPECT using an easy Z-score imaging system (eZIS) as an adjunct to early-diagnosis of neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci*. 260:57-64,2007,査読有

Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, Yajima K, Yanase D, Fujikawa A, Takeda N, Nishimura S, Matsuda H, Yamada M. Partial volume effect corrected FDG PET and gray matter volume loss in patients with mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:1658-1669,2007,査読有

Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, Ota T, Iizuka T, Nemoto K, Takemura N, Arai H, Homma A. 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 AJNR* 28: 731-736,2007,査読有

Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, Yanase D, Takeda N, Ono K, Yoshita M, Matsuda H, Yamada M, Kinuya S. Comparison of FDG PET and Optimized Voxel-Based Morphometry for the Detection of Alzheimer's Disease: Aging

Effect on Diagnostic Performance. *J Nucl Med* 48:1961-1970,2007, 査読有

Nishimura T, Hashikawa K, Fukuyama H, Kubota T, Kitamura S, Matsuda H, Hanyu H, Nabatame H, Oku N, Tanabe H, Kuwabara Y, Jinnouchi S, Kubo A. Decreased cerebral blood flow and prognosis of Alzheimer's disease: a multicenter HMPAO-SPECT study. *Ann Nucl Med* 21:15-23,2007,査読有

Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, Ota T, Iizuka T, Nemoto K, Kimura M, Tateno A, Ishiwata A, Kuji I, Arai H, Homma A. An easy Z-score imaging system for discrimination between very early Alzheimer's disease and controls using brain perfusion SPECT in a multicenter study. *Nucl Med Commun* 28:199-205,2007,査読有

Nakano S, Asada T, Yamashita F, Kitamura N, Matsuda H, Hirai S, Yamada T. Relationship between antisocial behavior and regional cerebral blood flow in frontotemporal dementia. *Neuroimage* 32:301-306,2006,査読有

〔学会発表〕(計 8 件)

Matsuda H, Imabayashi E, Kuji I, Seto A, Itoh K, Yamada M. High-dimensional warping elevates statistical significance in voxel-based analysis of brain perfusion SPECT in Alzheimer's disease. the 21st annual congress of the EANM in 2008, Oct 14, 2008, Munich

Shima K, Matsunari I, Samuraki M, Chen W, Yanase D, Takeda N, Yoshita M, Nishimura S, Matsuda H, Yamada M. FDG PET in Relation to Atrophic Pattern Using Voxel-Based Morphometry in Patients with Alzheimer's Disease: The Ishikawa Brain Imaging Study. the 21st annual congress of the EANM in 2008, Oct 14, 2008, Munich

Samuraki M, Matsunari I, Chen W, Yajima K, Yanase D, Fujikawa A, Takeda N, Nishimura S, Matsuda H, Yamada M. Prevalence of Reduced Glucose Metabolism or Gray-Matter Concentration in Healthy Apo E ε 4 Carriers: The Ishikawa Brain Imaging Study, the 21st annual congress of the EANM in 2008, Oct 14, 2008, Munich

松田博史。シンポジウム「アルツハイマー病早期診断：画像診断を中心に」MRI, 第27回日本認知症学会、平成20年10月10日、前橋

Matsuda H. The role of neuroimaging in Alzheimer's disease. Symposium, New Biomarkers for Early detection and differentiation of Dementia Alzheimer's Type. 2nd WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) Asia-Pacific Congress, Sep.11, 2008, Toyama-city

Matsuda H. The role of brain perfusion SPECT in dementia. Continuing Education Seminar, The 54th SNM annual meeting, June 6, 2007, Washinton DC

Samuraki M, Matsunari I, Chen W, Yajima K, Yanase D, Fujikawa A, Takeda N, Nishimura S, Matsuda H., Yamada M. FDG PET in patients with mild Alzheimer's disease before and after correction for cortical atrophy. 53rd Annual meeting of Society of Nuclear Medicine, June 5, 2006, San Diego

Matsunari I, Samuraki M, Chen W, Yanase D, Takeda N, Matsuda H., Yamada M, Tonami N. Head-to-head comparison of FDG PET and voxel-based morphometry for the detection of Alzheimer's disease. 53rd Annual meeting of Society of Nuclear Medicine, June 5, 2006, San Diego

〔図書〕(計 8 件)

松田博史. 統計的脳機能解析、核医学検査技術学(改訂2版) 日本放射線技術学会、大西英雄、松本政点、増田一孝(編)、オーム社、東京、2008、184 - 187 頁

松田博史. PET, SPECT, 精神疾患と脳画像、福田正人編、中山書店、2008、東京、34-43 頁

今林悦子、松田博史. PET, 精神疾患の脳画像解析・診断学、平安良雄、笠井清登編、南山堂、2008、東京、44-54 頁

松田博史. 画像診断。認知症テキストブック、日本認知症学会、中外医学社、2008、144-150 頁

松田博史. 画像診断：形態・機能変化軽度認知障害(MCI)。認知症に先手をうつ。朝田 隆編、中外医学社、東京、2007、33 - 46 頁

松田博史. 認知症性疾患における SPECT の基礎知識。精神・神経疾患画像アトラス。葛原茂樹編、メディカルレビュー社、東京、2006、31 - 39 頁

松田博史. SPECT。老年期認知症ナビゲーター、平井俊索(監修)、荒井啓行、浦上克哉、武田雅俊、本間 昭(編)、メディカルレビュー社、東京、2006、244 - 245 頁

松田博史. 画像(SPECT, MRI)。アルツハイマー病診断、村山繁雄編、真興交易(株)医学出版部、東京、2006、88-105 頁

〔産業財産権〕

取得状況(計 4 件)

名称：画像診断支援システム

発明者：松田博史、竹村直治、相馬 努

権利者：富士フィルム R I ファーマ株式会社

種類：特許

番号：第 4162242 号

取得年月日：平成 20 年 8 月 1 日

国内外の別；国内

名称：脳疾患の診断支援方法および装置

発明者：松田博史、小野徹太郎、松葉靖寿

権利者：国立精神・神経センター総長、大日本印刷株式会社

種類：特許

番号：第 4025823 号

取得年月日：平成 19 年 10 月 19 日

国内外の別；国内

名称：脳疾患の診断支援方法および装置

発明者：松田博史、小野徹太郎、松葉靖寿

権利者：国立精神・神経センター総長、大日本印刷株式会社

種類：特許

番号：第 4022587 号

取得年月日：平成 19 年 10 月 12 日

国内外の別；国内

名称：異なる条件下における脳機能画像の画像

間差補正法

発明者：松田博史、水村 直、相馬 努

権利者：富士フィルム R I ファーマ株式会社、

国立精神・神経センター総長

種類：特許

番号：第 4025524 号

取得年月日：平成 19 年 10 月 12 日

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内

国内外の別；国内