

令和 5 年 4 月 29 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17243

研究課題名（和文）パーキンソン症候群診断におけるDAT SPECTの定量化と機械学習への応用

研究課題名（英文）Quantification of DAT SPECT in the diagnosis of Parkinson's syndrome and its application to machine learning

研究代表者

岩淵 雄（IWABUCHI, Yu）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：90573262

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：核医学検査のひとつであるDAT SPECTはパーキンソン症候群の診断において重要な役割を果たしているが、本研究ではこのDAT SPECT検査の診断能をより向上させるための定量評価法の確立を行った。従来は両側の線条体に集まる放射性医薬品の集積の強さや左右差をもとにした定量評価が行われてきたが、本研究ではさらに線条体集積の形状の変化を定量評価に用いることでより正確な診断が行えることを確認した。また、これらの複数の定量値を特徴量として機械学習に組み込んだり、MIBGシンチグラフィなどの他の核医学検査の定量値と組み合わせることで、より総合的な評価が可能となり、診断能の向上が得られることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により核医学検査のひとつであるDAT SPECTによる、より正確かつ客観的なパーキンソン症候群（パーキンソン病含む）の診断体系の確立が出来ると考えられる。また本研究結果は実臨床に直接的に応用可能な内容であり、DAT SPECTでの線条体集積の形態評価を含めた定量解析を実臨床に組み込むことで、パーキンソン症候群の診断能をこれまでより向上させることが出来るという学術的意義があると考えられる。パーキンソン症候群をより正確に鑑別診断する事で治療方針の決定や予後の推測などに役立つ臨床情報を得ることができ、さらには予後の改善や介護者の負担軽減にもつながっていくものと思われる。

研究成果の概要（英文）：DAT SPECT, one of the nuclear medicine exam, plays an important role in the diagnosis of Parkinson's syndrome. In this study, we established quantitative evaluation methods to improve the diagnostic performance of DAT SPECT. To date, quantitative evaluation have been used based on the intensity of accumulation of radioisotope in the bilateral striatum and the difference between the left and right sides of the striatum. This study confirmed that a more accurate diagnosis can be performed by evaluating changes in the shape of striatal accumulation. In addition, it was demonstrated that incorporating these multiple quantitative indices into machine learning as feature values and combining them with quantitative values from other nuclear medicine exams such as MIBG scintigraphy enables more comprehensive evaluation and improves diagnostic performance.

研究分野：核医学

キーワード：パーキンソン病 パーキンソン症候群 ドーパミントランスポーター DAT SPECT MIBGシンチグラフィ  
機械学習 AI 定量評価

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は年齢とともに発症率が上がり、日本では70歳以上で1% (100人に1人) に発症するとされている。今後、高齢化社会が進むにつれ患者数はさらに増加の一途をたどるとされ、社会的にも大きな問題となっている。パーキンソン病の診療にあたっての大きな問題の一つが、振戦などの臨床症状が出現した時点でもうすでにドパミン細胞が60-70%程度に低下してしまうため、症状が発症する前の早い段階での診断、治療介入が必要とされていることである。またパーキンソン病の診断に関して、従来は振戦などの臨床症状をもとに診断されることが多く、いわば主治医の主観に頼る部分が多いこともひとつの問題であった。123I-Ioflupane は脳内のドパミン神経細胞に存在するドパミントランスポーターの密度や活性に依存して集積する放射性薬剤であるが、この123I-Ioflupane を用いた SPECT 検査 (ドパミントランスポーターシンチグラフィ、以下 DAT SPECT) を用いることで、機能画像によるより客観的な早期診断が得られるようになった。

DAT SPECT の画像を評価するにあたっては一般的に視覚的評価と定量評価の両方が行われるが、視覚的評価にはある程度の修練が必要であり、未熟な読影者による誤診を少なくするためにも、より客観的な定量評価を加えた評価が必要とされる。従来用いられている定量評価法に Bolt らが提唱した Specific Binding Ratio (以下、SBR) という評価方法があり、線条体における123I-Ioflupane の集積が周囲脳への非特異的な集積と比較してどのくらい高いかを定量的に測定する手法である。この方法の問題点としては脳への非特異的な集積を基準とした定量値であるため、SBR の値が脳萎縮や脳室拡大の影響を受けてしまうことが知られている。また撮像条件や撮像機器、画像処理方法などの各種パラメータの変更でも値が影響を受けることが知られており、イオフルパン診療ガイドライン (第1版2014年1月31日日本核医学会日本脳神経核医学研究会編) 等でもこれは問題視されている。またこれまで DAT SPECT の画像のみではパーキンソン病含むパーキンソン症候群の鑑別診断は難しいとされてきた。これらの背景から DAT SPECT 検査におけるさらに精度の高い定量評価法の開発、DAT SPECT を用いたより正確な診断体系の確立が必要であると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は DAT SPECT の新たな定量化方法を考案、検討し、従来の評価法と比較してより精度の高い診断方法を求めることである。これによりパーキンソン症状を呈する疾患のより客観的かつ正確な診断が可能となり、さらには早期診断、早期治療介入に寄与するものと期待される。また、定量化を進めることで機械学習への応用や MIBG シンチグラフィなど他の核医学検査と組み合わせた診断体系の確立も期待できる。

画像評価の際、視覚的評価のみでは読影者の習熟度により読影結果の相違が生じることがあり、これが偽陽性や偽陰性といった誤診につながる。従ってより客観的な評価を行うために視覚的評価に定量評価を加えた評価が必要不可欠とされる。また、視覚的に検出困難な軽微な線条体集積の変化に関しては、熟練した読影医でも肉眼では見落としてしまうリスクがあるため、これを正しく検出する目的でも定量評価は重要な役割を果たすと考えられる。その意味でも DAT SPECT の定量評価法の確立は診断能を向上させる上で重要となってくるが、DAT SPECT の画像の評価法、特に定量評価に関してはまだ十分に確立されたとは言えない状況であった。

我々は過去にフラクタル解析を用いて DAT SPECT の集積の形状変化を定量化することの有用性を検討してきたが、従来用いられてきた線条体集積の強さや左右差を示す定量値のみだけでなく、集積の形状の変化を定量化することでもパーキンソン症候群の診断能を向上させることが出来ると証明した。本研究ではさらにこれらの定量評価法に検討を加え、機械学習への応用や他の核医学検査との組み合わせによるパーキンソン症候群の診断体系の確立を目指し、DAT SPECT によるより正確なパーキンソン症候群の診断を目的とする研究を行った。

### 3. 研究の方法

当施設では2014年より DAT SPECT の臨床検査を開始してから年間150~200例程度の検査を行ってきた。パーキンソン症候群の症例も豊富で研究に際しては十分な症例数が確保できた。

これらの DAT SPECT の実臨床の画像データから各種定量値を測定し解析を行った。具体的には DAT SPECT の画像から線条体集積の強さを示す Specific binding ratio (SBR) や集積の左右差を示す Asymmetry index (AI) を測定し、これに加えて形状の変化を表わす Fractal dimension (FD) や Putamen-to-Caudate ratio (PCR) なども測定して解析に用いた。

これらの定量値によるパーキンソン症候群の診断能を検討し、さらにはこれらの定量値を特徴量として機械学習に応用することで、さらなる診断能の向上につながるかも検討した。

またパーキンソン病の診断に用いられるもう一つの核医学検査である MIBG シンチグラフィに関しても心臓/縦隔比 (H/M 比) や Washout rate (WR) などの定量値が測定できるため、これらの定量値も特徴量として DAT SPECT の定量値と組み合わせることでより精度の高いパーキンソン症候群の診断体系の確立を目指した。

SBR に関しては日常診療でもよく用いられる定量値であるが、Bolt 法を用いて測定した SBR

は脳室や脳溝の拡大に悪影響を受けることがあることが知られている。これを改善する目的で脳脊髄液マスク補正という補正法が考案されたが、実際にこの補正法を用いることで実際にどれだけ診断能が改善するか検討されていなかったため、本研究ではこの補正法に関しても実臨床のデータを用いた検討を加えた。

#### 4. 研究成果

我々はこれまでの研究で DAT SPECT における線条体集積の形状の変化ないし不均一性をフラクタル解析を用いることで定量化し、パーキンソン症候群の診断に有用な情報が得られることを示した。

DAT SPECT の読影に際しては視覚的に線条体集積の強さや左右差に加えて形状の変化を総合的に捉えることが重要であるとされる。そこで定量評価でもこれらの特徴を定量値として捉えて、機械学習に応用することでこれらの各種特徴量を統合的に評価することが可能ではないかと考えた。DAT SPECT から得られる 3 つの定量値 SBR と AI、FD/PCR を機械学習のひとつである Support Vector Machine に適用することで 3 つの定量値を組み合わせた診断が可能となることを証明した ( 図 1、EJNMMI Res. 2019 Jan 28;9(1):7. )

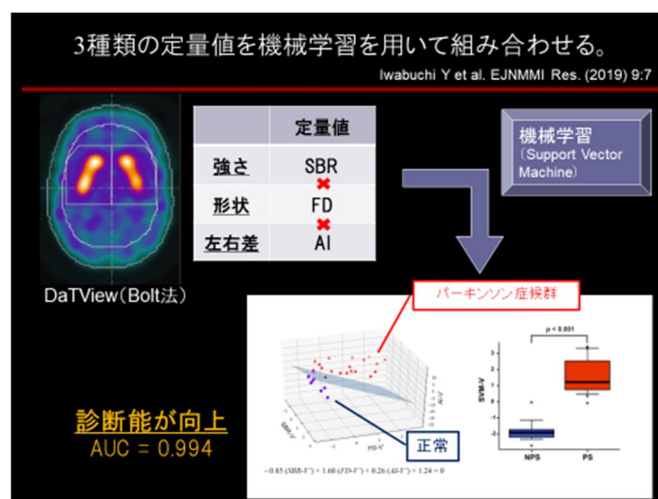


図 1 3 つの定量値を機械学習に応用することでパーキンソン症候群の診断能が向上する。

さらに DAT SPECT の定量値と MIBG シンチグラフィの定量値をうまく組み合わせることでパーキンソン病やレビー小体型認知症、進行性核上性麻痺などのパーキンソン症候群の鑑別診断をある程度の診断能で評価できることも示した ( 図 2、Eur J Nucl Med Mol Imaging . 2021 Jun;48(6):1833-1841. doi: 10.1007/s00259-020-05168-0. )

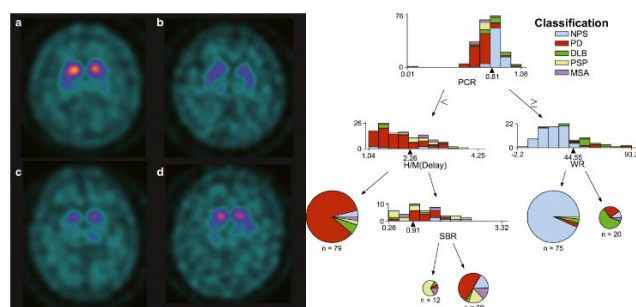


図 2 左図はそれぞれ a パーキンソン病、b レビー小体型認知症、c 進行性核上性麻痺、d 多系統萎縮症の DAT SPECT の典型画像を示す。右図は DAT SPECT と MIBG シンチグラフィの定量値をうまく組み合わせることで効果的にパーキンソン症候群の鑑別診断を行えることを表わす決定木を示している。

上記の決定木の結果からも線条体集積の形状変化を示す PCR は feature importance の高い重要な因子であることが判明したが、線条体集積の形状の変化を示す定量値はレビー小体型病 (パーキンソン病や認知症を伴うパーキンソン病、レビー小体型認知症) における運動症状や認知機能などのさまざまな症状の変化を捉えるバイオマーカーとしても利用できる可能性があることが研究結果から証明された ( 図 3 , Mol Imaging Biol. 2022 Dec;24(6):950-958. doi: 10.1007/s11307-022-01745-x. )

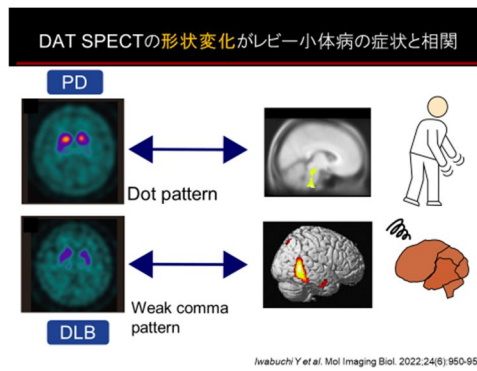


図3 DAT SPECTの形状の変化は脳の特定の領域の血流変化と関連しており、レビー小体病における運動症状や認知機能低下などの症状の変化を捉えるバイオマーカーとして利用できる可能性が示唆された。

従来、日常診療で最も利用されているSBR（Bolt法）は脳室や脳溝の開大のある症例では正確な評価が困難となるデメリットを有していた。脳脊髄液マスク補正法はこのデメリットを解消するために発案された方法であるが、実臨床のデータを用いての本補正法の有用性評価は十分にされてこなかった。我々は実臨床のデータを用いて脳脊髄液マスク補正がパーキンソン症候群の診断能向上に寄与することを証明した（図4、EJNMMI Res. 2019 Sep 3;9(1):85. doi: 10.1186/s13550-019-0558-x.）

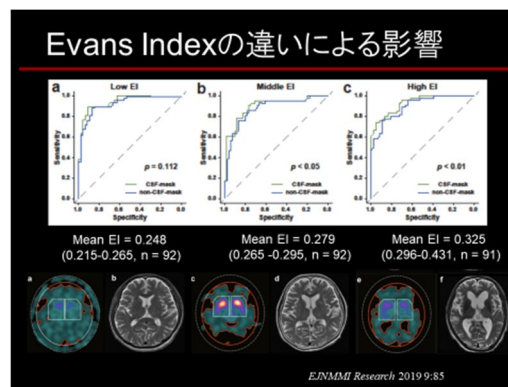


図4 脳室拡大の強い症例ほど脳脊髄液マスク補正により診断能が向上することを示した。

これらの研究結果からDAT SPECTの定量評価においては線条体集積の形状の変化を示す定量値が診断に有用であることが示された。また定量評価を適切に用いることでパーキンソン症候群の鑑別診断をより正確に行うこともでき、レビー小体病の病態把握にも役立つバイオマーカーとしてこの定量値が利用できることも証明された。

これらの成果をもとにDAT SPECTの定量評価を適切に活用することで、パーキンソン病含めたパーキンソン症候群をより正確に早期診断することができ、より適切な治療方針の決定に役立てることが出来ると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Iwabuchi Yu, Kameyama Masashi, Matsusaka Yohji, Narimatsu Hidetoshi, Hashimoto Masahiro, Seki Morinobu, Ito Daisuke, Tabuchi Hajime, Yamada Yoshitake, Jinzaki Masahiro	4. 巻 -
2. 論文標題 A diagnostic strategy for Parkinsonian syndromes using quantitative indices of DAT SPECT and MIBG scintigraphy: an investigation using the classification and regression tree analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00259-020-05168-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Iwabuchi Yu, Nakahara Tadaki, Kameyama Masashi, Matsusaka Yohji, Minami Yasuhiro, Ito Daisuke, Tabuchi Hajime, Yamada Yoshitake, Jinzaki Masahiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of the cerebrospinal fluid-mask algorithm on the diagnostic performance of 123I-loflupane SPECT: an investigation of parkinsonian syndromes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EJNMMI Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13550-019-0558-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Iwabuchi Yu, Nakahara Tadaki, Kameyama Masashi, Yamada Yoshitake, Hashimoto Masahiro, Matsusaka Yohji, Osada Takashi, Ito Daisuke, Tabuchi Hajime, Jinzaki Masahiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of a combination of quantitative indices representing uptake intensity, shape, and asymmetry in DAT SPECT using machine learning: comparison of different volume of interest settings	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EJNMMI Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13550-019-0477-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Iwabuchi Yu, Shiga Tohru, Kameyama Masashi, Miyazawa Raita, Seki Morinobu, Ito Daisuke, Uchida Hiroyuki, Tabuchi Hajime, Jinzaki Masahiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Striatal Dopaminergic Depletion Pattern Reflects Pathological Brain Perfusion Changes in Lewy Body Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Imaging and Biology	6. 最初と最後の頁 950 ~ 958
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11307-022-01745-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩淵雄、亀山征史、松坂陽至、成松英俊、橋本正弘、関守信、伊東大介、田淵肇、山田祥岳、陣崎雅弘
2. 発表標題 DAT SPECTとMIBGシンチグラフィの定量的指標の効果的な併用
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩淵雄、中原理紀、亀山征史、松坂陽至、南康大、伊東大介、田淵肇、山田祥岳、陣崎雅弘
2. 発表標題 DAT SPECTにおける脳脊髄液マスク補正の診断能への影響
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩淵雄、志賀哲、亀山征史、宮澤雷太、関守信、伊東大介、内田裕之、田淵肇、陣崎雅弘
2. 発表標題 DAT SPECTにおける集積パターンはレビー小体病の病理学的な脳血流低下と相関する。
3. 学会等名 第62回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岩淵雄	4. 発行年 2022年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 116
3. 書名 臨床放射線	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------