

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 19 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21591578

研究課題名（和文）アルツハイマー型認知症の新規画像診断法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a novel method for imaging diagnosis of 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（和文）：アルツハイマー型認知症の新規画像診断法の確立として、造影剤を使用しないMRIを用いたArterial Spin Labelingによる脳血流測定法と¹¹C-PiBによる脳アミロイドイメージングにおいて部分容積効果を補正した方法を検討した。前者においては、多数例の健常者からなる正常画像データベースを作成し、患者のASLデータと比較することにより自動的に統計解析結果を得るシステムを開発した。脳アミロイド像における部分容積効果の補正は、アルツハイマー型認知症において萎縮のみられる大脳皮質のアミロイド集積をより正確に定量することにつながった。

研究成果の概要（英文）：Noninvasive cerebral blood flow measurements using arterial spin labeling (ASL) in MRI and amyloid PET imaging using ¹¹C-PiB corrected for partial volume effects were investigated as novel methods for imaging diagnosis of Alzheimer's disease. A software program was developed to statistically analyze an ASL image for a patient as compared with normal database constructed from healthy volunteers. Partial volume correction of amyloid PET image led to accurate quantification of amyloid accumulation in atrophied cerebral cortex in Alzheimer's disease.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2009年度 | 1,700,000 | 510,000 | 2,210,000 |
| 2010年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 2011年度 | 600,000 | 180,000 | 780,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,000,000 | 900,000 | 3,900,000 |

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10-15%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段階またはそれ以前での超早期診断と、アルツハイマー型認知症への進行を予測するために、より感度および特異度の高い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険収載にもなっていない。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早期画像診断統合システムを確立してきた。さらに、このシステムを用いて、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解析所見を確立中であり、MCIの時点から頭頂葉皮質に明瞭な血流低下が見られる例はアルツハイマー型認知症に移行する率が高いことを既に報告した。本研究の目的は、これまでの脳血流SPECTとMRIの画像統計解析結果を踏まえ、アルツハイマー型認知症の超早期診断と予後診断にさらに有用であり、近い将来、普及する可能性の高い画像診断法を確立することにある。本研究では、この目的にあった新しい画像診断法として、PETによるアミロイドイメージングとMRIによる造影剤を使用しない脳血流イメージングを取り上げる。

^{11}C -PiBによるPETアミロイドイメージングの解析手法を検討し、MRIによる部分容積効果補正を行うことにより、大脳皮質におけるアミロイド沈着量の正確な測定法を確立する。この測定法を用いて、健常者およびアルツハイマー型認知症患者のアミロイド沈着量を縦断的に観察する。その一方で、MRIによる造影剤を使用しない新しい脳血流測定法であるArterial Spin Labeling (ASL)の画像統計解析手法を確立し、MRIによる形態と機能の同時診断法を確立することにより、従来の核医学的手法を用いる方法よりも、安価で簡便、迅速なアルツハイマー型認知症の早期診断法を確立する。

アルツハイマー型認知症の病理学上の特質は老人斑と神経原線維変化を伴う神経細胞脱落である。老人斑は、アミロイドペプチドからなり、アミロイド前駆体蛋白から蛋白質分解酵素により切り出される。このアミロイド斑を描出できるPETトレーサの中で、 ^{11}C -PiBは現在最も研究されているトレーサであり、臨床研究が国内外で進行している。ただし、核医学脳画像で常に問題となるのは空間解像力の乏しさに由来する部分容積効果により、脳の放射能が過小評価されることである。アルツハイマー型認知症では、脳萎縮が進行するため、部分容積効果が大きくなり、大脳皮質におけるアミロイド沈着の進行を正確に測定することはできない。本研究では、この部分容積効果を同時期に測定する3次元の高分解能MRIを用いて補正する。この補正によるアミロイド沈着の正確な測定は、その複雑な過程を必要とする補正法のために本邦のみならず世界中でもほとんど行われていない。この補正により、アルツハイマー型認知症のMCI段階またはそれ以前での大脳皮質でのアミロイド沈着が正確に測定され、アルツハイマー型認知症の発症前診断、およびアミロイドに対するワクチンなどの根治治療薬の正確な効果判定が可能となると期待される。一方、ASL法を用いる造影剤を必要としないMRI脳血流測定法は、1990年台から研究されてきたが、最近、高磁場MRI装置の発達と同時多スライス撮像が可能となったため実用化された。現時点では、4分弱の撮像時間で全脳領域の血流を測定することが可能である。しかし、この脳血流測定法は、未だ認知症にルーチンで使用されるにはいたっていない。この理由は、脳血流SPECTやFDG-PETにおけるような画像統計解析手法が確立されていないことによる。本研究では、このASLにより得られる脳血流画像の解剖学的標準化を行い、健常高齢者のASLによる脳血流画像と統計学的に比較する解析プログラムを開発する。この方法の開発により、アルツハイマー型認知症の画像診断には、通常はMRIのみで、形態診断と脳血流による機能

診断が可能となる。この結果、核医学による脳血流・代謝画像を省略できるため、医療費の削減が可能となる。さらに、本邦で普及度の高いMRI装置を用いることにより機能画像をより多施設で得ることができるため、早期診断の普及につながる。

3. 研究の方法

^{11}C -PiB PET の部分容積効果補正およびMRI-ASL 画像撮像法の最適化と、それぞれの画像統計解析手法を確立し、アルツハイマー型認知症に応用していくために年度ごとに研究を計画する。アミロイド PET の分布容積画像を作成し、thin slice のMRI 画像を用いて部分容積効果を補正するプログラムを statistical parametric mapping (SPM) 8 の segmentation 技法を導入することにより開発する。部分容積効果補正 ^{11}C -PiB PET 画像を健常高齢者において作製し、解剖学的標準化を行った上で、健常者画像データベースを作製する。このデータベースと MCI 患者の部分容積効果補正 ^{11}C -PiB PET 画像を統計学的に比較する。さらに、PET/CT 撮像で得られる CT 画像を用いた部分容積効果補正法の検討も行う。

3 Tesla MRI 装置の Pulsed ASL シーケンスを調整し、脳全体を高速にて撮像できるようにする。DICOM 画像を取り出し、Analyze format に変換した後、脳実質外の成分をマスク処理により除去する。さらに、同時に撮像した thin slice T1 強調画像の標準脳への変換パラメータを用いて、ASL 画像の解剖学的標準化を行う。この手法により、健常人の ASL 脳血流画像から、ASL の SPM 用 Template を作製する。ASL シーケンスによる全脳の脳血流画像を 20 例以上の健常高齢者において得る。得られた画像に解剖学的標準化を行い、高齢健常者データベースを作成する。このデータベースとアルツハイマー型認知症患者の脳血流画像を統計学的に比較する。この統計解析結果を従来の PET や SPECT での統計解析結果と比較する。さらに、経時的な脳血流画像をデータベースと比較することにより、MCI からアルツハイマー型認知症への移行を予測可能な領域を検討する。また、2 次元の ASL 画像のみならず、3 次元収集された ASL 画像に対しても、検討を行う。

4. 研究成果

認知症における MRI を用いた新しい機能的画像診断法として Siemens 社製 3T MRI trio を用いて、2 次元の pulsed arterial spin labeling (pASL) 法による全脳の血流測定を検討した。脳血流測定にはコントロール像とラベル像の減算の結果得られる信号強度差を用いる quantitative imaging of perfusion using a single subtraction, second version

(QUIPPS II) with thin slice T1 periodic saturation (Q2TIPS) を使用した pASL 画像の統計解析手法の開発のための正常データベースを作製するために、高齢健常者 40 人において、OM ラインにほぼ平行な 8mm 厚 11 スライス (35% gap) 64X64 マトリクスにて 1 測定 4 分の脳血流測定を頭頂部から小脳までの全脳領域に対して行った。この画像に対して、スライス補間、脳実質以外の信号の除去、数値演算などの処理を行った後に、MRI の voxel-based morphometry 用に開発された VSRAD を用いて Talairach の標準脳へと解剖学的標準化を行い、pASL 画像の正常データベースとしての平均画像と標準偏差画像を作製した。アルツハイマー型認知症で得られた pASL 画像を同様に処理し、作製した正常データベースと統計学的に比較し、脳血流低下の Z スコアマップを Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD) を用いて標準脳 MRI 上に重畳した。アルツハイマー型認知症では、後部帯状回や楔前部、および頭頂葉に血流低下がみられ、従来、PET や SPECT で観察されている結果と類似した。高磁場 MRI での pASL 画像は認知症診断に役立つ可能性が示唆された。さらに、pseudo-continuous ASL による 3 次元測定法を用いて正常例とアルツハイマー病例に応用した。3 次元測定法では、2 次元測定法で問題となった高齢者でのラベルされた血液の到達時間の遅れによる画像不良の頻度が少なく、良好な 30 - 40 スライスの画像を一度に撮像することが可能となった。この 3 次元 ASL による正常画像データベースを作製し、個々のアルツハイマー病患者での脳血流を自動で評価するソフトウェアを開発した。脳血流 SPECT による結果と比較したところ、SPECT と同等の精度を得ることができた。

^{11}C -PiB を用いたアミロイド脳 PET では、CT から抽出された灰白質画像を用いて部分容積効果補正を行う方法を開発した。 ^{11}C -PiB PET 画像では分布容積比 (Distribution Volume Ratio; DVR) 画像が大脳皮質へのアミロイド集積の評価に優れている。ただし、DVR 画像を得るためには 60-70 分間の撮像によるダイナミックデータが必要である。投与後 50 - 70 分間の 20 分程の短時間撮像にて得られる画像の Standardized Uptake Value Ratio (SUVR, 対小脳比) 値でも大脳皮質集積の評価は可能であるが、白質への非特異的集積があるため集積の評価が難しい場合がある。本研究では白質のカウントを差し引いて行う部分容積効果補正 (Partial Volume Correction; PVC) により大脳皮質集積のみを抽出した PVC 後の SUVR 画像の検討を行った。対象は Alzheimer 病患者 (AD) 8 人と健常高齢者 10 人。シーメンス社製 Biograph6 にて CT 撮像後、 ^{11}C -PiB

を投与し、50-70分の収集より SUVR 画像を作成した。SPM8を用いてCT画像より皮質と白質を抽出し、PVCを行った。PVC前後の画像それぞれについて、AALに基づいたVOI値を求め比較した。萎縮が強いアルツハイマー病脳ではアミロイド蓄積の過小評価がPVCにより是正され、正常例における蓄積との差が広がった。このことは、アルツハイマー病脳におけるアミロイド蓄積をより早期に正確に診断することにつながる。さらに、この方法を別に撮像されたMRIを用いてPVCを行ったところ、CT画像を用いた場合と同等の値が得られた。PET/CT装置で得られるルーチンのCT像をPVCに用いる方法の有用性が確認された。さらに、MRIで問題となる幾何学的歪みがCTでは存在しないことも利点である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件)

Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada K. Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus DARTEL improves the diagnosis of probable Alzheimer's disease. *Am J Neuroradiol* AJNR (in press), 査読有

Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effects of Image Distortion Correction on Voxel-based Morphometry. *Magn Reson Med* Sci 11:27-34,2012, 査読有

Matsuda H, Imabayashi E. Molecular neuroimaging in Alzheimer's disease. *Neuroimag Clin N Am* 22:57-65,2012, 査読有

Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, Shima K, Yanase D, Takeda N, Matsuda H, Yamada M. Glucose metabolism and gray-matter concentration in apolipoprotein E ε4 positive normal subjects. *Neurobiol Aging* (in press), 査読有

Shima K, Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Takeda N, Ono K, Yoshita M, Miyazaki Y, Matsuda H, Yamada M. Posterior cingulate atrophy and metabolic decline in early stage Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* (in press), 査読有

Imabayashi E, Matsuda H, Yoshimaru K, Kuji I, Seto A, Shimano Y, Ito K, Kikuta D, Shimazu T, Araki N. Pilot data on telmisartan short-term effects on glucose metabolism in the olfactory tract in

Alzheimer's disease. *Brain and Behavior* 1:63-69,2011, 査読有

Nemoto K, Mizukami K, Hori T, Tachikawa H, Ota M, Takeda T, Ohnishi T, Matsuda H, Asada T. Hyperperfusion in primary somatosensory region related to somatic hallucination in the elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* 64:421-425, 2010, 査読有

Matsuda H, Imabayashi E, Kuji I, Seto A, Ito K, Kikuta D, Yamada M, Shimano Y, Sato N. Evaluation of both perfusion and atrophy in multiple system atrophy of the cerebellar type using brain SPECT alone. *BMC medical imaging* 10:17,2010, 査読有

Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matsuda H, Kudo Y, Arai H, Fukuda H Yanai K.

Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe [11C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30:101-111,2010, 査読有

Shioiri A, Kurumaji A, Takeuchi T, Matsuda H, Arai H, Nishikawa T. White matter abnormalities as a risk factor for postoperative delirium revealed by diffusion tensor imaging. *Am J Geriatr Psychiatry* 18:743-753,2010, 査読有

Borghammer P, Chakravarty M, Jonsdottir KY, Sato N, Matsuda H, Ito K, Arahata Y, Kato T, Gjedde A. Cortical hypometabolism and hypoperfusion in Parkinson's disease is extensive: probably even at early disease stages. *Brain Struct Funct* 214:303-317,2010, 査読有

Kato Y, Araki N, Matsuda H, Ito Y, Suzuki C. Arterial spin-labeled MRI study of migraine attacks treated with rizatriptan. *J Headache Pain* 11:255-258,2010, 査読有

Yamashita F, Sasaki M, Takahashi S, Matsuda H, Kudo K, Narumi S, Terayama Y, Asada T. Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology* 52:381-386,2010, 査読有

〔学会発表〕(計 8 件)

Nakata Y, Matsuda H, Yamazawa J, Kozono J, Maikusa N. MR-based morphometry of medial temporal regions in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Study. The 97th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America (RSNA), Nov.30, 2011, Chicago

Imabayashi E, Matsuda H, Tabira T, Arima K, Araki N, Ishii K, Iwatsubo T. Development of voxel-based morphometry using brain CT and application to a comparative study between [¹¹C]PiB positive Alzheimer's disease and PiB negative cognitively normal subjects: Japanese Alzheimer's Disease Neurimaging Initiative Study. The 97th Scientific Assyembly and Anuual Meeting of RSNA, Nov.30, 2011, Chicago

Matsuda H, Yamashita F, Maikusa N, Yuasa T, Tanaka K, Iwatsubo T. A new simultateinous geometric and intensity correction method for MRI improves reproducibility in volumetry of brain structures: Japanese Alzheimer's Disease Neurimaging Initiative Study. The 97th Scientific Assyembly and Anuual Meeting of RSNA, Dec.1, 2011, Chicago

Imabayashi E, Matsuda H, Kuji I, Seto A, Shimano Y, Ito K. Telmisartan inhibits decline of glucose metabolism in olfactory tract in Alzheimer's disease. The 58th SNM Annual Meeting, June 7,2011, San Antonio

Matsuda H, Imabayashi E, Kuji I, Shimano Y. A new technique for the evaluation of both glucose metabolism and atrophy using brain FDG-PET alone. The 58th SNM Annual Meeting, June 7,2011, San Antonio

Matsuda H. Evaluation of cerebral atrophy in Alzheimer's disease with MRI. IN KoNECT-KITARO Joint Sympoisum, Feb.21, 2011, Seoul

Matsuda H, Imabayashi E, Kuji I, Soma T, Seto A, Ito K, Shimano Y. Development of a new technique for the evaluation of both perfusion and atrophy using brain SPECT alone. The 57th SNM Annual Meeting, June 7, 2010, Saltlake

Imabayashi E, Matsuda H, Kuji I, Seto A, Ito K, Shimano Y, Yamada M. CT based partial volume correction in (11)C-PiB PET/CT imaging. The 57th SNM Annual Meeting, June 7, 2010, Saltlake

[図書](計5件)

松田博史. 今日の精神疾患、治療指針. 脳画像検査. 樋口輝彦、市川宏伸、神庭重信、朝田 隆、中込和幸編、医学書院、東京、2012、692 - 695 頁

松田博史、今林悦子. ソフトウェア; eZIS, 脳血流 SPECT による精神神経疾患の診断、FDG-PET によるてんかん・脳腫瘍の診断、第3版、最新脳 SPECT/PET の臨床、西村恒彦、畑澤 順、松田博史編、MEDICAL VIEW, 東京、2012、38-42, 98-102, 154-159 頁

松田博史. 精神科研修ノート. 精神科で必要な核医学検査. 診断と治療社、東京、2011、165-169 頁

松田博史. 脳科学エッセンシャル - 精神疾患の生物学的理解のために、PET, SPECT と精神疾患. 専門医のための精神科臨床リュミエナール 16、神庭重信、加藤忠史編、中山書店、2010、265 - 267 頁

松田博史. SPECT, eZIS, VSRAD, 正常な加齢・性差、SPECT 画像で診るアルツハイマー病. 見て診て学ぶ認知症の画像診断, 改訂第2版、松田博史、朝田 隆編、永井書店、2010、56-63, 101-109, 110-118, 151-165 頁

[産業財産権]

出願状況(計2件)

名称: 医用画像処理方法、装置およびプログラム

発明者: 松葉靖寿、小野徹太郎、後藤智章、笠原邦彦、松田博史

権利者: 大日本印刷株式会社

種類: 特許

番号: 特許出願 2009-221391

出願年月日: 平成 21 年 9 月 25 日

国内外の別: 国内

名称: 診断支援システム、方法およびコンピュータプログラム

発明者: 松田博史、相馬 努

権利者: 富士フイルム RI ファーマ株式会社

種類: 特許

番号: 特許出願 2009-273606

出願年月日: 平成 21 年 12 月 1 日

国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

なし

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

久慈 一英 (KUJI ICHIEI)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 90283142

今林 悦子 (IMABAYASHI ETSUKO)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号: 30406491

(3)連携研究者
なし