

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591786

研究課題名(和文)アルツハイマー型認知症の機能画像解析システムの開発

研究課題名(英文)Development of functional brain imaging analysis system of Alzheimer's disease

研究代表者

松田 博史(MATSUDA, HIROSHI)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンター・センター長

研究者番号：90173848

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：アミロイドPET画像に対してPET/CT装置にてPETと連続して撮像されるCTを用いた部分容積効果補正法を開発することを目的とした。CTとMRIによる部分容積効果後の画像を比較すると、MRIによる補正の方がCTによる補正に比較しアミロイド蓄積量が有意に多い結果であった。ただし、CTとMRIによる部分容積効果後の画素値には高い相関がみられMRIによる補正值はCTによる補正值よりもほぼ一様に20%程度高い値を示した。CTでの補正值に一様に1.2を乗ずることによりMRIの補正值に変換できた。以上のことからCT像によりアミロイドPETの部分容積効果補正が実際に行えることが確認された。

研究成果の概要(英文)：Analysis of amyloid amount deposited to the cerebral cortex, which can be estimated from an amyloid PET image, is effective for early diagnosis of Alzheimer's disease (AD). Nevertheless, its quantifiable measure is hampered by the partial volume effect (PVE) due to the low spatial resolution, because the amount of amyloid deposition is thereby underestimated. In this work, we proposed a method using SPM8 to correct PVE and to improve its quantifiable measure of amyloid deposition amount based on morphological information of CT image, which is simultaneously acquired by a PET/CT scanner. The procedure was applied to clinical data of nine AD patients and eleven normal volunteers, and then emphasized the difference between the normal and AD groups in standardized uptake value ratio values in the eight areas effective for AD diagnosis. In addition, we demonstrated the effectiveness by comparing area under ROC curve between the results with and without the partial volume correction.

研究分野：脳核医学

キーワード：PET アルツハイマー病 アミロイド

1. 研究開始当初の背景

日本における認知症患者数は 450 万人を超えることが示され、その半数以上を占めるアルツハイマー病(AD)に対する根本治療法の開発が急がれている。AD の生化学的メカニズムは依然として未知な点が多いものの、タンパク質のミスフォールディングが関わる疾患であることは判明しており、AD 罹患者の脳にはアミロイドβタンパク質の蓄積が見られる。アミロイド蓄積は AD 発症の 15 から 20 年前から起こるとされており、AD の根本治療法としての薬効評価基準の最適化を行うために、AD の最初の病理を反映するアミロイド PET 画像が注目されている。このアミロイド PET 画像においては脳萎縮の進行を補正した上で、アミロイド蓄積量を正確に測定することが治療効果の判定に必須である。なぜなら、PET の空間分解能は 4mm 前後と高くなく、3mm 程度の大脳皮質のアミロイド蓄積を描出する PET トレーサ濃度を正確に測定するためには部分容積効果の補正が必須であるからである。さもないと、萎縮が進行しただけでアミロイド蓄積が減少して薬効ありと判定されてしまう。なお、部分容積効果とは、空間分解能が低いために、一つのボクセル内に放射性トレーサを含む組織と含まない組織が混在すること、および点拡がり関数において多ボクセルにわたって点被写体が拡散する(ぼける)ために、集積した放射性トレーサ濃度が過小評価される現象である。

2. 研究の目的

本研究はアミロイド PET 画像に対して PET/CT 装置にて PET と連続して撮像される CT を用いた部分容積効果補正法を開発することを目的とする。CT は MRI に比べ安価であり、組織コントラストは低いものの空間分解能に優れ、幾何学的歪みもなく部分容積効果補正には適していると考えられる。MRI を用いた補正法との比較も目的とする。

3. 研究の方法

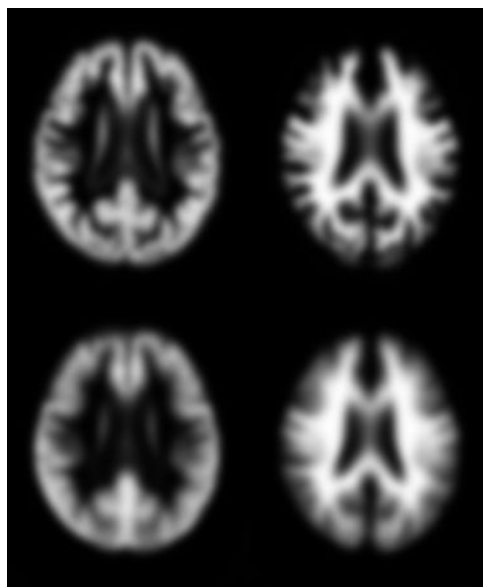
対象は、臨床的に AD と診断されアミロイド PET 製剤である ^{11}C PiB の異常集積が大脳皮質および基底核に認められた患者 9 名(平均 74.9 ± 5.8 歳)と、認知機能障害がなく、 ^{11}C PiB の異常集積が見られなかった健常者 11 名(67.5 ± 3.8 歳)である。すべての被験者に対して同意を得たのち、PET/CT および MRI 撮像を行った。CT および MRI 画像から抽出された灰白質画像に PET の空間分解能を重畳積分し、白質成分を差し引いた PET 画像を除することにより部分容積効果の補正を行った。補正前、補正後の両画像にアミロイドが最も蓄積しない参照領域である小脳皮質の集積値で全脳の集積を除することにより、灰白質におけるアミロイド蓄積量を正規化した。

一連の処理を自動的かつシームレスに実行させるために、MATLAB R2014a (Mathworks Inc.)上で SPM8 のマクロを作成した。

PET/CT 装置は、SIEMENS Biograph6 Hi-Rez である。PET 画像は、 ^{11}C PiB を 600 MBq 静脈投与後から 70 分間に撮像されたリストモードデータへ FORE+OSEM を適用することにより、25 ボリューム(10 秒×6, 20 秒×3, 60 秒×2, 180 秒×2, 300 秒×12)の PET 画像を得た。PET 画像の画像サイズは 168×168 pixels で 81 スライス、ボクセルサイズは $2.03 \times 2.03 \times 2.00 \text{ mm}^3$ である。

CT 画像は、ヘリカルスキャンモードで撮像された。スキャンパラメータは以下のとおりである：1.0 秒ガントリ回転時間、130 kVp, 150-240 mAs, 0.5 ビームピッチ, 3-mm table feed per gantry rotation, 6 × 2 detector configuration。画像は filtered back projection 法により 3.0 mm 厚で再構成した。CT 画像の画像サイズは 512×512 pixels で 109 スライス、ボクセルサイズは $0.49 \times 0.49 \times 3.0 \text{ mm}^3$ である。

3 次元 T1 強調画像を 1.5-T MP-RAGE により取得した。Repetition Time (TR), Inversion Time (TI), Flip angle はそれぞれ、2400/3000 ms, 1000 ms, 8°である。T1-強調 MRI 画像の画像サイズは 192×192 で 160 スライス、ボクセルサイズは $1.25 \times 1.25 \times 1.2 \text{ mm}^3$, FOV は $240 \times 240 \text{ mm}^2$ である。PET/CT と MRI の撮像間隔の平均値は 25.1 日であった。MRI と PET は別々に撮像されているため、両者を SPM の Co-registration を用いてレジストレーションした。



被験者 1 人における MR と CT の灰白質, WM を平滑化した灰白質, WM 確率マップ。左上: 灰白質-MR, 右上: WM-MR, 左下: 灰白質-CT, 右下: WM-CT。

4. 研究成果

CT と MRI から抽出された灰白質画像を比較したところ、CT では脳回構造がやや不明瞭な点以外、両者は概ね同等であった。CT による部分容積効果補正前後でアミロイド PET 画像を比較すると、健常者と AD 患者のアミロイド蓄積量の差が、補正後に有意に増大した。

CT と MRI による部分容積効果後の画像を比較すると、MRI による補正の方が CT による補正に比較し、特に前頭葉やシルビウス裂周囲皮質でアミロイド蓄積量が有意に多い結果であった。ただし、CT と MRI による部分容積効果後の画素値には高い相関がみられ、MRI による補正値は CT による補正値よりもほぼ一様に 20% 程度高い値を示した。このことから、CT での補正値に一様に 1.2 を乗ずることにより MRI の補正値に変換することが可能であった。

灰白質領域におけるボクセル値には、特異的集積に加えて非特異的集積からの寄与が混入する。画像全領域において非特異的集積は一樣であるという仮定のもとに非特異的集積量を推定する場合、本来特異的集積が存在しない白質領域から推定すべきである。理想的には、白質確率値を 100% として白質マスクを作成することが望ましいが、ボクセル数を十分に確保できず、安定した推定値を得ることができなかった。そこで、灰白質領域の 5% の混入を許容し、閾値を 95% に設定することで、安定した推定値を求められるように図った。白質マスクの閾値の設定は、灰白質領域の混入による推定精度の劣化と推定値の安定性との兼ね合いにより、決定されるべきである。

部分容積効果補正の副作用として、灰白質境界領域での補正値が異常に高くなるというエッジ効果が生ずる。エッジ効果の原因は、以下のように考えられる：部分容積効果補正処理において、平滑化灰白質確率マップの確率値で除算するが、確率値が小さい値を持つボクセルでは、補正値が大きくなる。一般に、灰白質の境界領域では、確率値が小さくなるため、補正により灰白質境界領域において、大きな値を示す傾向がある。エッジ効果は AD 診断に悪影響を及ぼすため、灰白質境界領域を排除するためのマスク処理が不可欠になる。本研究では、灰白質確率マップに対して、35% という閾値を設定することにより灰白質マスクを作成した。この閾値は灰白質境界領域をできるだけ排除するように経験的に設定した。しかし、被験者の画像を、DARTEL を用いて標準空間である MNI 空間に幾何学変換する際に、灰白質境界領域が部分的に VOI 内に含まれてしまうという現象が生じてしまい、完全にエッジ効果を抑制することは困難であった。すべての VOI で AUC 値が改善されているため、エッジ効果の AD 診断への影響は限定的であると考

えられるが、より精度の高い AD 診断を行うためには、閾値処理に依存しないエッジ効果の抑制方法を考案しなければならない。

MRI に比べ効果はやや軽度であったが、PET/CT 装置で PET と撮像される CT 像によりアミロイド PET の部分容積効果補正が実際に行えることが確認された。研究では、提案方法を自動的にシームレスに実行するマクロを作成した。被験者 20 名のデータに対して、CT-based PVC を適用した SUVR 画像を作成するための計算時間は、約 3 時間であった（一人あたりの計算時間は、約 9 分）。提案方法は通常の PC 上で、さほど膨大な計算量を伴わずに実行できることが判明した。

軽度認知障害以前に「アミロイド PET 陽性もしくは脳脊髄液 A (1-42) により検出可能な、AD の病理変化はあるが認知機能は正常な時期」があり、その病期を「前発症期アルツハイマー病 (preclinical AD)」と呼ぶことが提唱されている。2012 年までに公表された AD の根本治療法の治験の失敗から、根本治療法による介入時期が早期化された臨床研究が開始されている。本研究で開発されるアミロイド PET 定量解析法は、これらの臨床研究において治験薬の正確な効果判定を可能とすると期待される。

本研究では、PET/CT から得られる CT による PVC の実現可能性を検討した。提案した PVC により、AD 群と NL 群の差を際立たせることができることを、VOI 解析により示した。アミロイド PET では、FDG-PET のように集積低下領域を特定するのではなく、集積増加の検出を行うので、PVE による信号値低下は異常所見の検出には逆効果となる。すなわち、PVE は FDG-PET では偽陽性を増大させるだけなのに対し、アミロイド PET では偽陰性を増大させるという深刻な状況をもたらす。したがって、FDG-PET よりも PVC の必要性は高い。

PET/CT により、2 種類の検査を受けなければならないという非効率性が回避できることは本手法の大きな利点と言える。現在、PET/MRI の開発が精力的に行われているが、検査時間という観点からは、PET/CT の方が有利である。一方、PET/CT は放射線被ばくの観点からは不利である。今後、被ばく線量を抑えながら、より高い組織分解能を達成できる撮像法の開発が望まれる。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 10 件)

Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T. Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated

Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease. *Am J Neuroradiol.* 査読 33,2012,1109-1114
DOI: 10.3174/ajnr.A2935
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.* 査読有、33,2012,2006-2017
DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.009
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 epsilon 4 positive normal subjects. *Neurobiol Aging.* 査読有、33,2012,2321-2323
DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.020
Iida H, Hori Y, Ishida K, Imabayashi E, Matsuda H, Takahashi M, Maruno H, Yamamoto A, Koshino K, Enmi J, Iguchi S, Moriguchi T, Kawashima H, Zeniya T. Three-dimensional brain phantom containing bone and grey matter structures with a realistic head contour. *Ann Nucl Med.* 査読有、27,2013,25-36
DOI: 10.1007/s12149-012-0655-7
Matsuda H. Voxel-based morphometry of brain MRI in normal aging and Alzheimer's Disease. 査読有、4,2013,29-37
Nakatsuka T, Imabayashi E, Matsuda H, Sakakibara R, Inaoka T, Terada H. Discrimination of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using voxel-based morphometry of white matter by statistical parametric mapping 8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra. *Neuroradiology.* 査読有、55,2013,599-566
DOI:10.1007/s00234-013-1138-9
Shigemoto Y, Matsuda H, Kamiya K, Maikusa N, Nakata Y, Ito K, Ota M, Matsunaga N, Sato N. In vivo evaluation of gray and white matter volume loss in the parkinsonian variant of multiple system atrophy using SPM8 plus DARTEL for VBM. *NeuroImage: Clinical.* 査読有、

2,2013,491-496
DOI: 10.1016/j.nicl.2013.03.017
Imabayashi E, Matsuda H, Tabira T, Arima K, Araki N, Ishii K, Yamashita F, Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparison between brain CT and MRI for voxel-based morphometry of Alzheimer's disease. *Brain and Behavior.* 査読有、3,2013,287-493
Ito K, Shimano Y, Imabayashi E, Nakata Y, Omachi Y, Sato N, Arima K, Matsuda H. Concordance between 99m Tc-ECD SPECT and 18 F-FDG PET interpretations in patients with cognitive disorders diagnosed according to NIA-AA criteria. *Int J Geriatr Psychiatry.* 査読有、29,2014,1079-1086
DOI: 10.1002/gps.4102
Fujishima M, Maikusa N, Nakamura K, Nakatsuka M, Matsuda H, Meguro K. Mild cognitive impairment, poor episodic memory, and late-life depression are associated with cerebral cortical thinning and increased white matter hyperintensities. *Front Aging Neurosci.* 査読有、6,2014,306
DOI: 10.3389/fnagi.2014.00306

[学会発表](計 5 件)

Matsuda H, Tanaka K, Maikusa N, Yamashita F, Imabayashi E, Iwatsubo T. Comparison of performance of early diagnostics of Alzheimer's disease between volume and thickness measurements of medial temporal structures using structural MRI. Alzheimer's Association International Conference 2012. July 12-16, 2012, Vancouver
Matsuda H, Fushishima M, Maikusa N, Chida N, Kuwano R, Iwatsubo T. Effect of Apolipoprotein E-4 status on brain atrophy in 1-year repeat MRI data from cognitively normal individuals. Alzheimer's Association International Conference 2013. July 13-19, 2013, Boston
Ishii K, Ito K, Ishii K, Senda M, Sugishita M, Kuwano R, Takahashi R, Kato T, Matsuda H, Iwatsubo T. Effects of APOE-4 on regional cerebral amyloid deposition and gray matter atrophy in mild cognitive impairment with PiB-PET confirmed amyloid pathology; result from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference 2013. July 13-19, 2013,

Boston

Imabayashi E, Matsuda H, Kuji I, Ito K, Ishii K, Soma T, Iwatsubo T.

One-year reduction of glucose metabolism in the olfactory tract in Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2013. July 13-19, 2013, Boston

Hisatsune T, Higuchi Y, Kanenko J, Kida J, Abe Y, Fujinaga R, Set M, Matsumoto T, Morimatsu F,

Imabayashi E, Matsuda H. Resting state-fMRI study on elderly people ingesting functional dipeptide from chicken: for the development of preventive interventions for Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference 2014. July 12-17, 2014, Copenhagen

〔図書〕(計 2 件)

松田博史。ここが知りたい画像読影 SPECT 編。Harunosora。ここが知りたい認知症の画像診断 Q&A。2013,151

松田博史。認知症の画像診断。最新医学社、新しい診断と治療の ABC22。アルツハイマー型認知症、2014、92

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田博史 (MATSUDA, Hiroshi)

国立精神・神経医療研究センター・脳病態

統合イメージングセンター・センター長

研究者番号：90173848