

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15791

研究課題名（和文）マルチモーダルなradiomic特徴量を用いたパーキンソン病の包括的予後予測

研究課題名（英文）Comprehensive prognosis of Parkinson's disease using multimodal radiomic features

研究代表者

椎葉 拓郎 (Takuro, Shiiba)

藤田医科大学・医療科学部・准教授

研究者番号：30759501

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）：パーキンソン病（PD）は、日本で増加傾向にあり、運動症状と非運動症状の両方で患者の生活の質に影響を及ぼす。本研究の目的は、ドパミントランスポーター（DAT）-SPECTとMRI画像特徴量を用いたPD患者の運動機能・認知機能予後予測システムの開発である。頭部MRIからのradiomics特徴量を用いた運動症状の進行予測やDAT-SPECT画像からの特徴量と認知機能の関連性を評価した。結果として、MRIと核医学画像から得られる特徴量を用いた包括的な予測可能性が示されたが、信頼性向上のためさらなる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、ドパミントランスポーターSPECTおよびMRIから得られる画像特徴量を用いることで、パーキンソン病（PD）の運動機能および認知機能の予後を予測できる点にある。これにより、PDの進行を理解し、適切な治療法を開発するための新たな知見が得られる。社会的意義としては、予後予測の精度向上により、患者一人ひとりに最適化された治療計画の策定が可能となり、患者の生活の質の向上や医療資源の効率的な配分に寄与することが期待される。さらに、信頼性の高いバイオマーカーの確立は、将来的な新薬開発や治療法の評価において重要な役割を果たす。

研究成果の概要（英文）：Parkinson's disease (PD) is increasing in Japan, affecting patients' quality of life through both motor and non-motor symptoms. This study aims to develop a comprehensive prognostic system for predicting motor and cognitive functions in PD patients using dopamine transporter (DAT)-SPECT and MRI image features. It evaluates the progression prediction of motor symptoms using radiomics features from head MRI and the association between image features from DAT-SPECT and cognitive function. The results indicate the potential for comprehensive prediction using features obtained from MRI and nuclear medicine imaging, although further research is needed to improve the reliability of imaging biomarkers and prediction outcomes.

研究分野：放射線科学

キーワード：パーキンソン病 Radiomics SPECT MRI 予後予測

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は、世界で最も一般的な神経変性疾患の一つであり、年々増加している。日本における有病率は、100~180 人/10 万人と言われ、超高齢社会にある我が国においては、さらに患者数が増加すると見込まれる。PD 患者は、運動器症状と非運動器症状の両方を発症し、生活の質に悪影響を及ぼす可能性がある。これまでの研究では、深層学習などを用いて PD 患者を健常者から分類することに重点が置かれてきたが、このような二項分類では、適切な治療法を提供するための十分な情報が得られないことが多い。しかしながら、PD は Hoehn-Yahr スケールに基づいて評価された重症度に基づいて、病期を診断することができる。したがって、PD の進行および病期を確実に把握することは、適切な治療・介入方法を開発し、適用するために最も重要である。それにもかかわらず、PD の進行において信頼できるバイオマーカーはまだ不足しており、十分とは言えない。頑健な予測因子や予測モデルがあれば、疾患修飾研究の進展に大きな影響を与えると予想され、治療効果を予測する能力を向上させることができる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ドパミントランスポータ SPECT と MRI 画像から取得可能な画像特徴量を用いた PD 患者の運動機能・認知機能の包括的な予後予測システムを開発することである。

3. 研究の方法

1) 頭部 MRI T1-w/T2-w 比画像による運動症状進行予測

PD の運動症状の進行度予測因子としての T1-w/T2-w 比画像から得られた radiomics 特徴量の有用性を検討した。Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) に登録されている PD171 例 (学習データセット 101 例、テストデータセット 70 例) を対象とした。T1-w/T2-w 比画像の黒質、被殻、尾状核から radiomics 特徴量を算出し、least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) Cox 回帰モデルを使用して radiomics 特徴量を選択したのち、radiomics score (Rad-score) を構築した。Rad-score の中央値で被験者を高 Rad-score 群と低 Rad-score 群に分け、Kaplan-Meier 曲線による log-rank 検定を行った。さらに、単変量および多変量 Cox 回帰分析を用いて、ハザード比 (hazard ratio: HR) および 95% 信頼区間 (confidence interval: CI) を推定した。多変量 Cox 回帰分析では、Rad-score に加えて、発症時の年齢、BL の年齢、性別、罹患期間、BL の臨床指標 [MDS-UPDRS III score、HY stage、Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score] を臨床学的因子として使用した。両側検定で有意水準 5% 未満を統計学的に有意差ありとした。

2) Dopamine transporter (DAT)-SPECT 画像から算出した画像特徴量と認知機能の関連性

PPMI から特発性 PD 患者 158 症例、222 症例の二つのデータセットを構築した。データセット 1 では、PD 患者 158 名のスクリーニング (SC) 時の DATSPECT 画像、臨床情報、SC 時の認知機能スコア (MoCA_{SC})、SC から 4 年後の認知機能スコア (MoCA_{4y}) を取得した。データセット 2 では、PD 患者 222 名の DAT-SPECT 画像、臨床情報、4 年後の認知状態の診断名 (PD-NC or PD-MCI) を取得した。DAT-SPECT 画像の左右の尾状核、被殻に関心領域を設定し、画像特徴量 [radiomics 特徴量、striatum uptake ratio (SUR)] を算出した。その後、主成分分析 (PCA)、LASSO、MRMR の計 3 つの次元縮約・特徴選択を行った。重回帰分析を用いて画像特徴量とスクリーニング時および 4 年後の認知機能の関連性を評価した。さらに、4 年後の PD-MCI 予測モデルを臨床情報および画像特徴量を組み合わせて構築した。使用した特徴量の組み合わせは臨床情報のみ、臨床情報と SUR の併用、臨床情報と radiomics 特徴量の併用の計 3 つのモデルを構築した。予測モデルの識別器にはサポートベクトルマシン (SVM)、ニューラルネットワーク (NN) を使用した。予測性能の評価はホールドアウト法を採用し、学習とテストのデータセット 2 を 7:3 に分割し使用した。Receiver operating characteristic (ROC) 解析により area under the ROC curve (AUC) ならびにカットオフ値を算出した。PD-MCI を陽性とし、感度、特異度、balanced accuracy を算出した。

4. 研究成果

1) 頭部 MRI T1-w/T2-w 比画像による運動症状進行予測

LASSO により学習データセットから選択された radiomics 特徴量には、2 つの黒質緻密部特徴量、5 つの被蓋野特徴量、2 つの尾状核特徴量が含まれた。単変量 Cox 回帰分析では、学習データセット (HR = 1.840, 95% CI: 1.367-2.476, $p < 0.001$) とテストデータセット (HR = 1.910, 95% CI: 1.447-2.521, $p < 0.001$) の両方で、Rad-score に有意差が認められた。黒質緻密部の SD は、トレーニングデータセットでは有意差を示したが (HR = 0.672, 95% CI: 0.503-0.898, $p = 0.007$)、テストデータセットでは有意差を示さなかった (HR = 1.048, 95% CI: 0.791-1.389, $p = 0.745$)。図 1 は、学習データセットとテストデータセットにおける高 Rad-score 群と低 Rad-score 群の Kaplan-Meier 曲線である。学習データセット (log-rank 検定、 $p < 0.001$) およびテス

トデータセット (log-rank 検定、 $p < 0.001$) において、高 Rad-score 群の患者は低 Rad-score 群の患者よりも運動機能が低下するまでの期間が短かった。テストデータセットにおける各メーカーのサブグループ解析では、GE 社装置 (log-rank 検定、 $p = 0.007$) では両群間に有意差が認められたが、SIEMENS 社装置 (log-rank 検定、 $p = 0.229$) と Philips 社装置 (log-rank 検定、 $p = 0.076$) では認められなかった。Rad-score と臨床因子を用いた多変量 Cox 回帰分析の結果では、学習データセット ($HR = 2.368$, $95\%CI: 1.423-3.943$, $p < 0.001$) およびテストデータセット ($HR = 2.931$, $95\%CI: 1.472-5.837$, $p = 0.002$) において、Rad-score 高値群は Rad-score 低値群よりも PD における運動機能低下のリスクが約 2 倍高いことが明らかとなった。

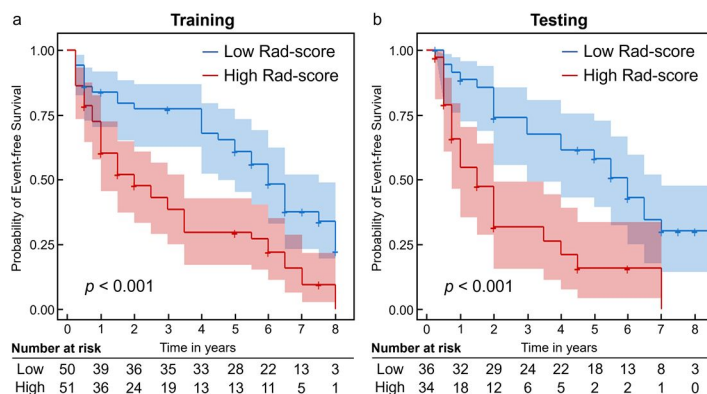


図 1. Rad-score の違いによる運動機能低下発症時間

2) Dopamine transporter (DAT)-SPECT 画像から算出した画像特徴量と認知機能の関連性

特徴選択に PCA を用いた際に $MoCA_{sc}$ と関連を示した特徴は $Model_{sc}$, PCA の $PC5$ ($\beta = 0.396$, $p = 0.018$)、性別 ($\beta = 0.844$, $p = 0.026$)、年齢 ($\beta = -0.566$, $p = 0.004$)、教育期間 ($\beta = 0.429$, $p = 0.013$) であった。 $MoCA_{4y}$ と関連を示した特徴は $PC6$ ($\beta = 0.611$, $p = 0.006$)、 $MoCA_{sc}$ ($\beta = 1.213$, $p < 0.001$)、 $\tau/A\beta$ ($\beta = -0.962$, $p < 0.001$) であった。LASSO を用いた際に $MoCA_{sc}$ と関連を示した特徴は右被殻および尾状核の GLSZM small zone emphasis (sze) ($\beta = 0.358$, $p = 0.044$)、年齢 ($\beta = -0.366$, $p = 0.046$)、教育期間 ($\beta = 0.357$, $p = 0.029$) であった。 $MoCA_{4y}$ と関連を示した特徴は $MoCA_{sc}$ ($\beta = 1.153$, $p < 0.001$)、 $\tau/A\beta$ ($\beta = -0.757$, $p = 0.002$) であった。 $MoCA_{4y}$ と関連を示した画像特徴は認められなかった。MRMR を用いた際に $MoCA_{sc}$ と関連を示した特徴は性別 ($\beta = 0.795$, $p = 0.034$)、年齢 ($\beta = -0.560$, $p = 0.005$)、教育期間 ($\beta = 0.413$, $p = 0.017$) であった。 $MoCA_{4y}$ と関連を示した特徴は $MoCA_{sc}$ ($\beta = 1.233$, $p < 0.001$)、 $\tau/A\beta$ ($\beta = -0.893$, $p < 0.001$) であった。画像特徴と $MoCA_{sc}$ 、 $MoCA_{4y}$ との間に関連性は認められなかった。

4 年後の PD-NC と PD-MCI の予測では、SVM において最も高い AUC を示した特徴量の組み合わせは臨床情報と radiomics 特徴量を併用したモデルで 0.784 (0.624-0.904)、感度 71.4%、特異度 84.9%、Balanced accuracy 82.1% であった。次いで臨床情報と SUR を使用したモデルが高い性能を示し、AUC 0.772、感度 71.4%、特異度 92.5%、Balanced accuracy 88.1% であった。NN において最も高い AUC を示したモデルは臨床情報と SUR を併用したモデルで 0.776 (0.571-0.873)、感度 57.1%、特異度 79.3%、Balanced accuracy 74.6% だった。次いで臨床情報を使用したモデルが高い性能を示し、AUC 0.722、感度 71.4%、特異度 79.3%、Balanced accuracy 75.3% であった。

本研究成果により、MRI と核医学画像から得られる画像特徴量を用いて運動機能ならびに認知機能の包括的な予測可能性が示された。画像特徴量は、画像取得に使用する装置や撮像条件、特徴選択手法などに影響されるため、信頼性の高いイメージングバイオマーカーの取得ならびに予測結果を得るためにはさらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takuya Shimozono, Takuro Shiiba, Kazuki Takano	4. 巻 —
2. 論文標題 Radiomics Score Derived from T1-w/T2-w Ratio Image Can Predict Motor Symptom Progression in Parkinson's Disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 European Radiology	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） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Shiiba Takuro, Takano Kazuki, Takaki Akihiro, Suwazono Shugo	4. 巻 12
2. 論文標題 Dopamine transporter single-photon emission computed tomography-derived radiomics signature for detecting Parkinson's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EJNMMI Research	6. 最初と最後の頁 12-39
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13550-022-00910-1	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5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 下岡卓也, 椎葉拓郎, 伊藤柊二, 高野一輝
2. 発表標題 T1強調/T2強調比画像のradiomics特徴量を用いたパーキンソン病の運動症状の進行度予測の可能性
3. 学会等名 第79回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takuya Shimozono and Takuro Shiiba
2. 発表標題 Magnetic Resonance T1w/T2w Ratio-Based Radiomics Score for Predicting Clinical Motor Outcomes in Parkinson's Disease.
3. 学会等名 AAPM 65th Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takuro Shiiba
2. 発表標題 Does radiomics score obtained from dopamine transporter SPECT reflect the severity of Parkinson's disease?
3. 学会等名 SNMMI2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤柊二，椎葉拓郎，下蘭卓也，高野一輝
2. 発表標題 パーキンソン病におけるdopamine transporter SPECT画像の特徴量と認知機能の関連性.
3. 学会等名 第42回日本核医学技術学会総会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 椎葉拓郎
2. 発表標題 ドバミントランスポータSPECT画像への人工知能応用の可能性
3. 学会等名 第49回日本放射線技術学会秋季学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
研究協力者	下蘭 卓也	藤田医科大学大学院・保健学研究科 保健学専攻・大学院生	
	(Shimozono Takuya)		

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
---------	---------