

様式 C-19

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 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791165

研究課題名（和文）

認知症の脳機能画像解析における縦断的評価の最適化および標準化に関する研究

研究課題名（英文）

Optimization and standardization of longitudinal brain image analysis for dementia

研究代表者

金田 朋洋（TOMOHIRO KANETA）

東北大学・病院・助教

研究者番号：50323019

研究成果の概要（和文）：

認知症の FDG PET を用いた画像の脳機能画像解析において、継時的な縦断的評価を最適化および標準化する解析方法ならびに評価指標を模索した。解析には Neurostat プログラムを用いた 3D-SSP の手法を用いた。評価指標として A 後帯状回と、B 後帯状回+頭頂葉+側頭葉において他よりサンプルサイズが小さくなった。ただしアルツハイマー病の治験を想定した際にはやや大きなサンプルサイズであり、更にばらつきの少ない解析手法と評価指標を模索していく必要があると思われる。

研究成果の概要（英文）：

The aim of this study was to optimize and standardize the analysis method for the longitudinal brain image evaluation for dementia. Neurostat program was used for 3D-SSP analyses. As the index for the evaluation, A) posterior cingulate cortex (PCC), and B) PCC+parietal and tempotal lobes showed relatively small sample size for the detection of the changes over time. However, these values seem to be large for the clinical trials of the new drugs for Alzheimer's disease. Further investigation is required.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 22 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
平成 23 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
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：(1) Alzheimer 病 (2) 脳画像解析 (3) 縦断的評価 (4) Positron Emission Tomography

1. 研究開始当初の背景
Alzheimer 病の画像診断における核医学画

像の有用性は 1980 年代より報告されており、1990 年代には脳血流 SPECT や

FDG PET を用いて得られた個人の脳機能・代謝画像を標準脳に形態変換する解剖学的標準化が報告され、正常データベースと比較する統計解析の手法が確立された。今後はこういった画像所見を Alzheimer 病患者のフォローアップ、特に薬物治療における治療効果判定への応用が期待される。そのためには経時的な画像解析から、脳代謝の変化を正確かつ鋭敏に検出し得る手法の確立が必須と思われる。これまでに同一患者から経時的に得られた画像を縦断的に統計処理し、経時変化を解析した報告があるが、それぞれ独自の解析手法を用いているのに加え、経時変化の検出に関する最適化を試みたものではない。そもそも FDG PET の脳画像解析においては、がん診断に広く用いられている Standardized Uptake Value(SUV)に相当するような一般的な定量化指標すら存在しない。このような現状を踏まえ本研究は、FDG PET 脳画像を用いた薬物治療効果の定量化を念頭に、縦断的統計解析法の最適化・標準化、ならびに治療効果判定に直結した定量化指標の探求を目指すものである。

2. 研究の目的

本研究では脳画像の統計解析を縦断的評価に応用するにあたって、従来法とは一線を画した最適な画像解析法を探求していきたい。最大の目的は画像から経時的な“差”を高い感度および特異度で検出することである。高い感度で“差”（治療効果など）を検出するということは新規薬剤の効果を少ない母集団で検出しうることを意味し、治験における母集団の数（サンプルサイズ）を減らせることになる。これにより治験担当企業のコスト削減さらには薬剤開発の促進につながることを期待される。感度よく

“差”を検出するためには偏差の少ない解析指標を用いて effect size を小さくすること必要がある。経時的な FDG PET 画像において適切な target area を追求することでこれらが可能になる。

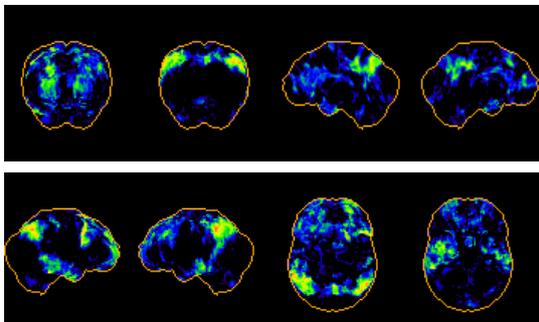
3. 研究の方法

本研究は Alzheimer 病に関する大規模な縦断的研究データベースを用い、FDG PET 画像に様々な画像処理・解析を試みることで、治療効果や経時変化を見出す検出力を最大化しうる条件を探求するものである。画像データは全米の多施設共同研究である Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)¹⁾から使用の許可を得ており、また画像処理・解析には米国ワシントン大学で開発された Neurostat プログラムを使用する。本プログラムは多くのオプションを備えている上、コマンドラインを用いてバッチ処理実行プログラムを作成することで、大量の画像処理を自動的に行うことができる。研究代表者はワシントン大学に研究留学中からこれらに精通しており、今後もワシントン大学養島研究室と連携することで、本研究を確実に遂行できるものとする。

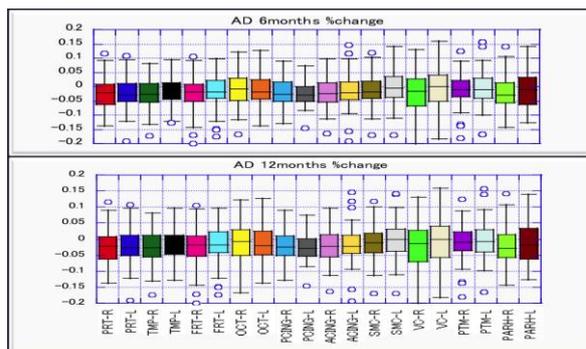
4. 研究成果

ADNI データベースから最新の FDG PET 画像データを取得する。Alzheimer 病症例を中心に、mild cognitive impairment (MCI) 症例および正常例のうちベースライン、6 ヶ月後、1 年後にフォローアップの画像を有するケースを対象とする。トータル約 300 ケース強、1000 スキャンほどになると予想される。ADNI からは DICOM などいくつかのデータフォーマットが用意されているが、これを

Neurostat に適したフォーマットに変換する必要がある。変換後はコンピューター上で自動処理プログラムを作成・実行する。下は Alzheimer 病典型例の統計画像解析結果である。



正常群よりも集積が低い部位が Z スコア表示されており、上段左から右方、左方、上方、下方、下段左方から前方、後方、右内側、左内側から見た脳に相当する。これらより、従来の報告通り Alzheimer 病における異常が検出されやすい部位として後帯状回から後方連合野、頭頂葉が挙げられる。文献的には重症化するにつれて前頭葉や側頭葉に進展し、後頭葉は保たれることが知られる。次に経時的な変化を評価する指標を設定することになるが、その前に個々の画像を標準化する reference area を設定する必要がある。試しに全脳、視床、橋、小脳に設定し、経時的変化を見てみると、全脳に設定した場合の変化量が少ないことが顕著であった。Target area が reference area に含まれることで過小評価が起きているものと考えられた。また視床や橋では SD が大きく、体積が小さい影響と考えられた。そこで reference area には小脳を採用した。次に target area であるが、Neurostat で細かく ROI を設定して Alzheimer 病患者における 6 ヶ月および 1 年間の経時変化を評価すると下のようになった。



この結果を参考に target area を次の 10 カ所に設定した。

- ①後帯状回
- ②後帯状回+頭頂葉
- ③後帯状回+頭頂葉+前頭葉
- ④後帯状回+頭頂葉+側頭葉
- ⑤後帯状回+頭頂葉+前頭葉+側頭葉
- ⑥頭頂葉
- ⑦前頭葉
- ⑧側頭葉
- ⑨頭頂葉+側頭葉
- ⑩感覚運動野 (control)

ちなみに後帯状回は 3D-SSP といった脳画像の統計学的解析において、軽度のアルツハイマー病を検出するには感度が最も高いと考えられている。さらにアルツハイマー病の進行に伴って、後方連合野から頭頂葉、さらには前頭葉や側頭葉も侵されていくことが知られている。ただし、後頭葉や一次感覚運動野は晩期にいたっても比較的保たれるとされる。

結果、①後帯状回と、④後帯状回+頭頂葉+側頭葉において他よりサンプルサイズが小さくなった。ちなみにサンプルサイズの計算には G power program を用い、parameter として $\alpha = 0.05$ 、 $1 - \beta = 0.8$ に設定した。Effect size としては、1 年後における健常者とアル

ツハイマー病患者の脳代謝低下の差を 100% treatment effect とし、この 1/4 にあたる 25% treatment effect を設定した。これは ADNI の研究報告でも広く用いられている指標であり、理想的な disease modifying drug が 100% の治療効果を有するとして、その 4 分の 1 に当たる効果ということになる。検出するには①で 467、④で 646 ケースの母集団が必要となる。つまり①の指標でも 25% treatment effect を検出するには 500 例近くの症例をリクルートしなければならないことになる。これは Alzheimer 病治療薬の治験を想定した際にはやや大きなサンプルサイズであり、費用の増大に直結する。ちなみに ADNI 研究グループの Chen らは、人工知能などで用いられる boot strap 手法を用いて empirically pre-defined statistical region-of-interest という評価手法を設定し、25% treatment effect を検出する際に必要なサンプルサイズをアルツハイマー病症例 66 例、軽度認知障害 217 例という結果を報告している (Neuroimage 2010, 51(2) 654-64)。我々のデータは target area の設定に既存の region-of-interest を用いており、アルツハイマー病の評価に最適化されているとは言い難いと思われた。現在のアリセプトといったアルツハイマー病薬剤は認知症の進行を幾分遅らせる程度の効果しかなく、病気を根本的に治療しているとは言い難い。とはいえ世界的にもアルツハイマー病治療薬の開発は大変盛んであり、 β アミロイドのワクチン治療薬など、将来的に disease modifying drug として期待の持てる薬剤もいくつか臨床試験に上がってきている。今後こういった薬剤の開発企業が治験に踏み切るとき、コンピューター解析手法を工夫することで、必要なサンプルサイズを減らすことができれば、時間と労力そして費用の削減とい

う点で大変大きなメリットを有する。ただし本研究の結果はすぐにそういった目的に応用できるレベルに至っているとは言い難い。更に robust な解析手法、ならびにばらつきの少ない評価指標を模索していく必要があると思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Kaneta T, Okamura N, Minoshima S, et al.
A modified method of 3D-SSP analysis for amyloid PET imaging using [11 C]BF-227.
Ann Nucl Med 2011 25(10) 732-739
査読有

[学会発表] (計 1 件)

- ① 北米放射線学会 (RSNA) 2010 年 12 月 3 日 シカゴ、アメリカ 金田 朋洋
Diagnostic Bias in Dementia FDG PET Interpretation due to Pre-test Clinical Information

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金田 朋洋 (TOMOHIRO KANETA)
東北大学・病院・助教

研究者番号：50323019

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者