

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591788

研究課題名(和文) 拡散テンソル線維路解析とサポートベクトルマシンによるアルツハイマー病の早期診断

研究課題名(英文) Early diagnosis of Alzheimer's disease by using diffusion tensor

研究代表者

田岡 俊昭 (Taoka, Toshiaki)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30305734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病の重症度の推移等の臨床経過と、辺縁系回路を構成する回路の拡散能の上昇、拡散異方性低下という拡散テンソル異常の程度との関連を解明する事を目的に、臨床所見、心理テスト、MRI通常画像、容積画像、拡散テンソル画像の検討を行った。拡散テンソル画像の解析により、アルツハイマー病では重症度に応じて、鉤状束および帯状束の拡散異方性の低下、拡散能の上昇がみられることを確認できた。2年間の経年変化の研究ではFA値・ADC値は、同時期のMMSEスコアと相関した。今回の検討では、翌年のMMSEとも相関することが示され、予後予測に応用可能と考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the current study is to access the feasibility of diffusion tensor data for predicting the prognosis of Alzheimer disease. We evaluated the apparent diffusional coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) of the uncinate fascicles for the cases in which follow up diffusion tensor study could be achieved for more than two years. We made analysis for correlation between diffusion tensor parameters and the MMSE. We also made analysis for correlation of the changes of these values. FA and ADC of uncinate fascicles showed statistically significant correlation with the MMSE score at the time point of imaging. These parameters also showed correlation with the MMSE score of the next year. FA and ADC of uncinate fascicles can be used in prediction for the severity of Alzheimer disease.

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：アルツハイマー病 拡散テンソル画像 大脳辺縁系 拡散能 拡散異方性 認知症 拡散テンソルトラクトグラフィ 鉤状束

1. 研究開始当初の背景

現在、全国で百万人を越えるアルツハイマー病の患者が存在し、人口の高齢化に伴い増加している。アルツハイマー病は早期の臨床診断が難しい疾患の一つではあるが、正しい早期診断は抗認知症薬の適正な使用に役立ち、患者の予後向上、医療費の削減に寄与する可能性がある。MRIは放射線被曝のない非侵襲的な検査であり、検査費用も比較的安価である。全国に普及したMRI装置を用いたアルツハイマー病の早期診断方法の確立は患者の予後向上の面からも医療経済の面からも要求されている事項といえる。このような背景から、米国ではアルツハイマー病の評価基準づくりを行う事を目的とする大規模共同研究である Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)が行われており、我が国では、Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI)が進行している。米国のADNI研究は、次の段階に進もうとしており、ADNI-GO、さらにADNI-2の計画が進んでいる。その中で、従来は形態画像からの容積の評価のみであったMRIでの検討に、拡散テンソル法が追加される予定となっている。

拡散テンソル法はMRIの撮像・分析法の一つであり、水分子の拡散の程度を反映する平均拡散能(Apparent diffusion coefficient: ADC)のほか、拡散の異方性(Fractional anisotropy: FA)を算出できる。脳内の水の拡散は白質線維に沿った方向に大きく、白質線維と直交する方向には制限される、このような方向による拡散の偏りを拡散異方性と呼ぶ。正常白質組織で神経線維束が密に同じ方向に走行している部位では、拡散異方性は大きい。一方、病的状態で線維の細胞や構築が破壊されると拡散能は上昇し、拡散異方性は低下する傾向にある。

2. 研究の目的

今回の研究では、上記研究等で得られた、

同一撮像装置・同一撮像条件で撮像された拡散テンソルデータを引き継ぎ、拡散テンソル画像より得られる測定値から、アルツハイマー病の早期診断、特に軽度認知障害症例の予後の診断のための、臨床の場で用いることのできる具体的な識別法を求める事を目的とする。

3. 研究の方法

認知症症例、正常例の拡散テンソルデータから Tract-based-analysis により複数の線維路の測定値を得、その測定値から、サポートベクトルマシンの手法で、群間の判別を行う。

【対象症例】

対象は認知症の疑われる症例と正常コントロールである。

撮像前の説明は先行研究と同様に院内倫理委員会の規定に基づいて行い、特に認知症疑いの症例では、インフォームドコンセントは家族も含めた形で綿密に行った。各症例でMMSE (Mini mental state examination)、ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale)、CDT (Clock drawing test)、WMS (Wechsler Memory Scale)の心理テストを行うと共に、撮像時点までの臨床経過をチェックし、正常群、MCIからアルツハイマー病に移行した群、MCIで安定していた群、軽度のアルツハイマー病群に分けた。

【撮像・画像データ処理】

撮像にはシーメンス社製 Magnetom Sonata 1.5T MR 撮像装置を用いて、通常のMRI撮像に加えて、EPI法によるテンソル画像 (TR=4900ms, TE=85ms, b=1000, 6軸エンコード, 4回加算, FOV=230mm, Matrix=128x128, Slice thickness=3mm Voxel size=1.8x1.8x3mm) を撮像した。

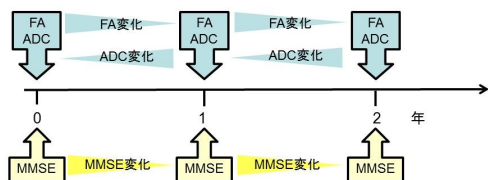
MR装置で得られた画像を、現有のPCワークステーションに転送して、ファイル変換および、拡散異方性および拡散係数に関する解析を行った。トラクトグラフィーの作成は、

主に東京大学放射線医学教室の増谷らの開発したソフトウェアである fiber tracking 用ソフトウェア(dTV: diffusion TENSOR Visualizer ver2.0)を用いて行った。両側鉤状束と考えられる線維路を拡散テンソル解析ソフト(dTV, SR)を用いて解析し、FA 値と ADC 値と MMSE スコアとの相関を検討した。検討した項目は

- 1) FA 値・ADC 値と同時期の MMSE の相関、
- 2) FA 値・ADC 値と翌年の MMSE の相関、
- 3) FA 値・ADC 値の年間変化(Δ FA、 Δ ADC)と同時期の MMSE の年間変化(Δ MMSE)の相関、
- 4) Δ FA、 Δ ADC と翌年の Δ MMSE 相関である。

検討項目

- 関連性の検討
 - 1. 同時期のFA, ADC vs MMSE
 - 2. FA, ADC vs 翌年のMMSE
 - 3. 同時期のFA変化, ADC変化 vs MMSE変化
 - 4. FA変化, ADC変化 vs 翌年までのMMSE変化

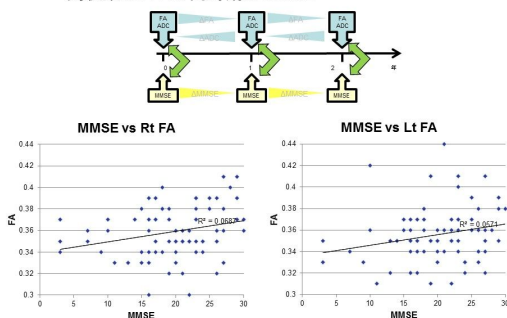


4. 研究成果

1) FA 値は同時期の MMSE と正の相関(相関係数 $r=0.26$)を示した。ADC 値は MMSE と負の相関($r=-0.30$)を示した。

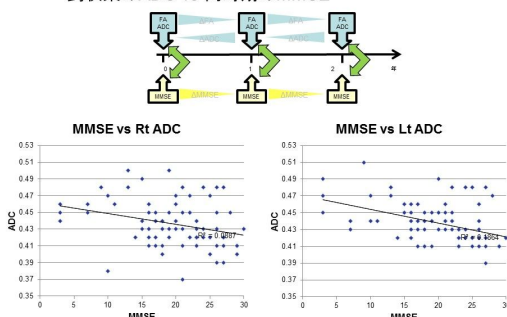
結果1: 同時期のFA, ADC vs MMSE

- 鉤状束のFA vs 同時期のMMSE



結果1: 同時期のFA, ADC vs MMSE

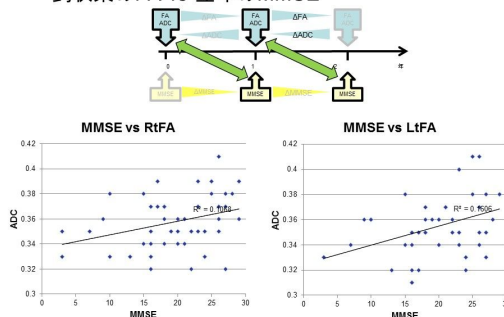
- 鉤状束のADC vs 同時期のMMSE



2) FA 値は翌年の MMSE と正の相関($r=0.32$)を示した。ADC 値は MMSE と負の相関($r=-0.29$)を示した。

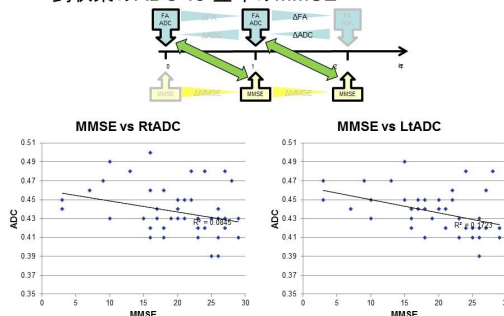
結果2: FA, ADC vs 翌年のMMSE

• 鉤状束のFA vs 翌年のMMSE



結果2: FA, ADC vs 翌年のMMSE

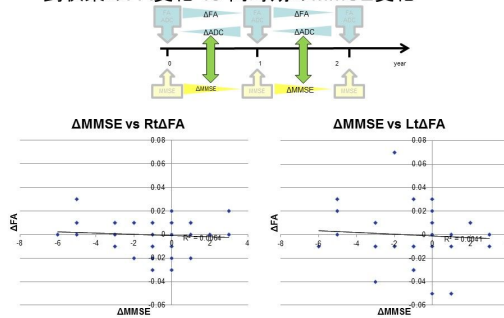
• 鉤状束のADC vs 翌年のMMSE



3) FA と同時期の MMSE では統計学的に有意な相関はなかった($r=0.35$)。ADC と同時期の MMSE では有意な相関はなかった($r=0.14$)。

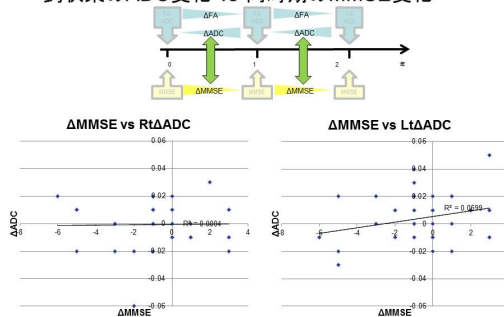
結果3: 同時期のFA変化, ADC変化 vs MMSE変化

• 鉤状束のFA変化 vs 同時期のMMSE変化



結果3: 同時期のFA変化, ADC変化 vs MMSE変化

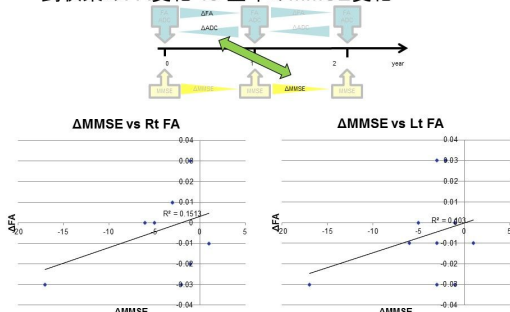
• 鉤状束のADC変化 vs 同時期のMMSE変化



4) FA と翌年の MMSE では有意な相関はなかった($r=-0.06$)。 ADC と翌年の MMSE では有意な相関はなかった($r=-0.07$)。

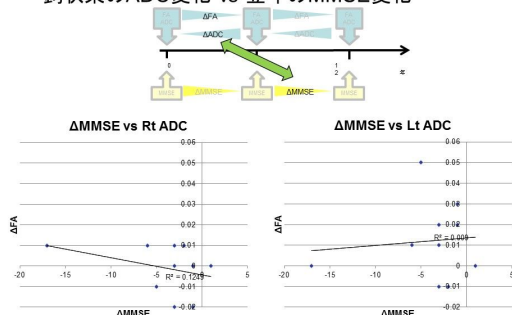
結果4:FA変化, ADC変化 vs 翌年までのMMSE変化

・ 鈎状束のFA変化 vs 翌年のMMSE変化



結果4:FA変化, ADC変化 vs 翌年までのMMSE変化

・ 鈎状束のADC変化 vs 翌年のMMSE変化



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 11 件)

・ Kitamura S, Kiuchi K, Taoka T, Hashimoto K, Ueda S, Yasuno F, Morikawa M, Kichikawa K, Kishimoto T: Longitudinal white matter changes in Alzheimer's disease: a tractography-based analysis study. Brain Res 1515: 12-18, 2013 査読有

・ Kiuchi K, Morikawa M, Taoka T, Kitamura S, Nagashima T, Makinodan M, Nakagawa K, Fukusumi M, Ikeshita K, Inoue M, Kichikawa K, Kishimoto T: White matter changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a tractography-based study. J Psychiatr Res 45: 1095-1100, 2011 査読有

・ Kitamura S, Morikawa M, Kiuchi K, Taoka T, Fukusumi M, Kichikawa K, Kishimoto T: Asymmetry, sex differences and age-related changes in the white matter in the healthy elderly: a tract-based study. BMC Res Notes 4:

378, 2011 査読有

・ Nagashima T, Inoue M, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Okada K, Kishimoto N, Taoka T, Kichikawa K, Kishimoto T: Brain structural changes and neuropsychological impairments in male polydipsic schizophrenia. BMC Psychiatry 12: 210, 2012 査読有

・ Taoka T, Yamada S, Sakamoto M, Akashi T, Miyasaka T, Ochi T, Wada T, Uchikoshi M, Nakase H, Kichikawa K: Accuracy for predicting adhesion between meningioma and the brain by using brain surface motion imaging: comparison between single and double acquisition methods. Neuroradiology 54: 1313-1320, 2012 査読有

・ Taoka T, Aida N, Ochi T, Takahashi Y, Akashi T, Miyasaka T, Iwamura A, Sakamoto M, Kichikawa K: Transient hyperintensity in the subthalamic nucleus and globus pallidus of newborns on T1-weighted images. AJNR Am J Neuroradiol 32: 1130-1137, 2011 査読有

・ Miyasaka T, Taoka T, Nakagawa H, Wada T, Takayama K, Myochin K, Sakamoto M, Ochi T, Akashi T, Kichikawa K: Application of susceptibility weighted imaging (SWI) for evaluation of draining veins of arteriovenous malformation: utility of magnitude images. Neuroradiology 54: 1221-1227, 2012 査読有

・ Iwamura A, Taoka T, Fukusumi A, Sakamoto M, Miyasaka T, Ochi T, Akashi T, Okuchi K, Kichikawa K: Diffuse vascular injury: convergent-type hemorrhage in the supratentorial white matter on susceptibility-weighted image in cases of severe traumatic brain damage. Neuroradiology 54: 335-343, 2012 査読有

・ Ochi T, Taoka T, Akashi T, Sakamoto M, Miyasaka T, Wada T, Nakagawa H, Takehana K, Tatsuno K, Kichikawa K: Discrepancy in T1 and T2 shortening of the globus pallidus in hepatic insufficiency: evaluation by susceptibility-weighted imaging. Magn Reson Med Sci 10: 79-83, 2011 査読有

・ Hori M, Fukunaga I, Masutani Y, Taoka T, Kamagata K, Suzuki Y, Aoki S: Visualizing non-Gaussian diffusion: clinical application of q-space imaging and diffusional kurtosis imaging of the brain and spine. Magn Reson Med Sci 11: 221-233, 2012 査読有

・ Fujioka M, Okuchi K, Iwamura A, Taoka T, Siesjo BK: A Mismatch Between the Abnormalities in Diffusion- and Susceptibility-Weighted Magnetic Resonance Imaging May Represent an Acute Ischemic Penumbra with Misery Perfusion. J Stroke Cerebrovasc Dis 22: 1428-31, 2013 査読有

[学会発表](計 11 件)

・ Taoka T: Diffusion kurtosis imaging: Basics and clinical application, The Catholic Medical

Center international Radiology symposium, Seoul, 2012

. Taoka T: Clinical Use of SWI (Susceptibility Weighted Image), 19th International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Montreal, 2011

. Taoka T: Looking into white matter in neurodegenerative diseases, 69th Korean Congress of Radiology, Seoul, 2013

. Taoka T, Sakamoto M, Akashi T, Miyasaka T, Hori S, Kichikawa K: Period of pseudo-normalization of diffusion kurtosis after cerebral infarctions, 99th Radiological Society of North America, Chicago, 2013

. Taoka T, Sakamoto M, Akashi T, Hori S, Aoki S, Masutani Y, Morikawa M, Kishimoto T, Kichikawa K: Analysis of uncinata and cingulum by q-space imaging in the cases with Alzheimer disease, European Congress of Radiology 2013, Austria, 2013

. Taoka T, Fujioka M, Sakamoto M, Akashi T, Miyasaka T, Ochi T, Hori S, Wada T, Uchikoshi M, Kichikawa K: Diffusion Kurtosis Image of the Cerebral Infarction: Time Course of the Axial and Radial Kurtosis, 21th International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Salt Lake City, 2013

. Taoka T, Sakamoto M, Akashi T, Hori M, Aoki S, Masutani Y, Morikawa M, Kiuchi K, Kishimoto T, Kichikawa K: q-space imaging in the clinical cases with Alzheimer disease: Analysis of fibers in the limbic system., 20th International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Melbourne, 2012

. Taoka T: Diffusion Kurtosis Image of the Cerebral Infarction: Increased Axial Diffusion Kurtosis, Asia Pacific Stroke Conference 2012, Tokyo, 2012

. Taoka T, Sakamoto M, Akashi T, Uchikoshi M, Ochi T, Kichikawa K, Wada T, Miyasaka T, Hori S: Diffusion Kurtosis Image of the Early Cerebral Infarction: Increased Kurtosis Parallel to the Eigenvector, 98th Radiological Society of North America, Chicago, 2012

. Taoka T, Sakamoto M, Akashi T, Ochi T, Miyasaka T, Kichikawa K, Wada T: A General Approach to Movement Disorders by Magnetic Resonance Imaging: Conventional and Advanced Imaging, 98th Radiological Society of North America, Chicago, 2012

. Taoka T, Sakamoto M, Akashi T, Ochi T, Miyasaka T, Kichikawa K: Technique to Draw Reliable Diffusion Tensor Tractography of Optic Radiation: Practical Guide to Constructing Tractography of Meyers Loop and the Clinical Applications, 97th Radiological Society of North America, Chicago, 2011

〔図書〕(計2件)

. Taoka T: Geriatric Imaging, (Guglielmi G, Peh, WCG.; Guermazi, A eds) Movement Disorders, pp675-712, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2013

. 田岡俊昭: 頭部画像解剖 (蓮尾金博編) "脳実質の構造 3.白質", 15-29 頁, 株式会社メジカルビュー社, 東京, 2013

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

田岡俊昭 (TAOKA Toshiaki)
奈良県立医科大学 医学部 准教授
研究者番号: 30305734

(2)研究分担者

吉川公彦 (KICHIKAWA Kimihiko)
奈良県立医科大学 医学部 教授
研究者番号: 10161506

坂本雅彦 (SAKAMOTO Masahiko)
奈良県立医科大学 医学部 助教
研究者番号: 60592194

岸本年史 (KISHIMOTO Toshifumi)
奈良県立医科大学 医学部 教授
研究者番号: 10161506

木内邦明 (KIUCHI Kuniaki)
奈良県立医科大学 医学部 助教
研究者番号: 20398449