

痴呆性疾患の治療をめぐる新たなアプローチ

## 画像診断ソフトの開発

・MRI・

松田博史

### はじめに

初期アルツハイマー型痴呆の画像診断に関しては、前駆期として痴呆の未だみられない軽度認知障害の時期での診断の重要性が増している。この時期での明確な画像診断法が確立されれば、現時点でも積極的な治療によりアルツハイマー型痴呆の進行を遅らせる可能性があるからである。初期アルツハイマー型痴呆の診断には、核医学画像による糖代謝や血流をみる脳機能評価が有用とされているが、本邦においては核医学装置を有する施設数はMRIを有する施設に比較すると少ない。また、検査費用もMRIに比

べると高額である。MRIを用いたアルツハイマー型痴呆の診断においては、内側側頭部、とくに海馬や海馬傍回の萎縮を視覚で評価することが重要であるが、初期の場合には、年齢を考慮すると軽度の萎縮を異常と判断してよいか迷うことが多い。視覚評価を補う方法としては、これらの部位に数十個の関心領域を設定することによりその容積を求め、全頭蓋容積で除することで正規化した後に定量的に判定する方法が報告されている。しかし、この方法は極めて複雑であり、解析にかなりの時間を要するためルーチン検査にはなりえない。

## MRIの画像統計解析法の登場

最近、視覚評価および関心領域設定の短所を補う方法として、1mmスライス厚ぐらゐで高速3次元収集法により得られたT<sub>1</sub>強調のMRIから、脳の容積をボクセル単位でコンピュータ解析する画像統計解析法(Voxel-based Morphometry: VBM)が開発され研究が始まっている<sup>1,3</sup>。

この概念は、形態の異なる各個人の脳形態情報をも、Talairachの標準脳に合つよつに変形することによって脳形態の個人差をなくしたうえで、画像統計解析を行うことである。Fristonらが開発したStatistical Parametric Mapping (SPM)<sup>4</sup> (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>)を用いた方法が代表的なVBMとして用いられている。VBMは従来の関心領域設定法よりもはるかに簡便で客観的である。VBMと関心領域設定法を比較した最近の論文<sup>5</sup>では、初期から中期のアルツハイマー型痴呆と健常高

齢者の識別能をROC解析で比較したところ、VBMでは曲線下面積が0.96であったのに対し、関心領域設定法では、0.89に過ぎなかったとしている。このことから、VBMがアルツハイマー型痴呆と健常高齢者の高い識別能を有することがわかる。

## 新しいVBMソフトウェアの開発と応用

われわれは、VBMをSPMの99年度版(SPM99)を用いて、初期アルツハイマー型痴呆に應用してきた。しかし、SPMはMATLAB (<http://www.cybernet.co.jp/matlab/>)という科学・工学分野のデータ解析やプログラミング機能を有するソフトウェアの上で可動するスク립トであり、操作も決して容易ではない。今回、Wellcome Department of Imaging Neuroscienceの許可のもとに、SPMでより精度の高いとされるSPM2002年度版(SPM2)を組み込み、しかもMATLABを必要としない、

## ①早期 AD 診断支援システムの解析の流れ



開始ボタンを押すことで、自動的に解析が始まる。

健常高齢者とのSPM2を用い

(図④)。さらに、あらかじめ標準脳MRI上に表示される

がZスコアのカラースケールで、有意に灰白質容積が相対的に少ない部位と、相対的に多い部位

像データベースと比較した際に、平滑化を行う。最終的に正常画

のGaussianカーネルを用いて平滑化を行う。この後、SPM2を用い

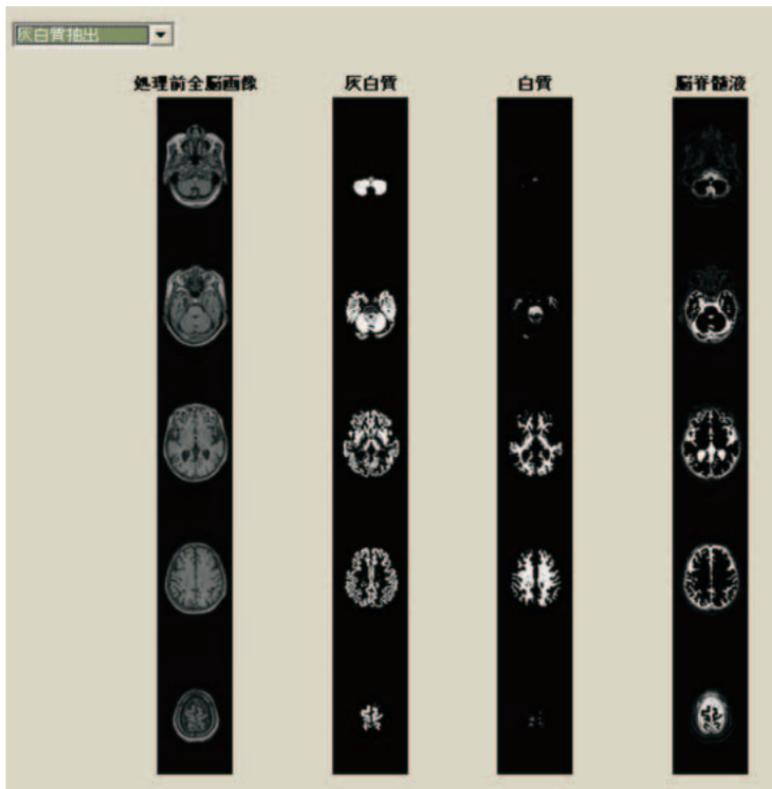
て線形変換と非線形変換によりSPM2に付属する灰白質画像をテンプレートとして標準脳に

合わせこむ(解剖学的標準化、図③)。この標準化の後、12<sub>3</sub>mmのGaussianカーネルを用いて9<sub>3</sub>mmの平滑化を行う。この後、SPM2を用いて線形変換と非線形変換によりSPM2に付属する灰白質画像をテンプレートとして標準脳に合わせこむ(解剖学的標準化、図③)。この標準化の後、12<sub>3</sub>mmのGaussianカーネルを用いて9<sub>3</sub>mmの平滑化を行う。この後、SPM2を用いて線形変換と非線形変換によりSPM2に付属する灰白質画像をテンプレートとして標準脳に合わせこむ(解剖学的標準化、図③)。この標準化の後、12<sub>3</sub>mmのGaussianカーネルを用いて9<sub>3</sub>mmの平滑化を行う。この後、SPM2を用いて線形変換と非線形変換によりSPM2に付属する灰白質画像をテンプレートとして標準脳に合わせこむ(解剖学的標準化、図③)。

操作性に優れたソフトウェア(早期AD診断支援システム)を開発した。このソフトウェアでは、MRI画像を選択した後ボタンを1個押すだけで解析が始まる(図

①)。まず、元のMRI画像を灰白質、白質、脳脊髄液腔にSPM2を用いて分ける(灰白質抽出、図②)。次に、灰白質成分の画像に対してGaussianカーネルを用いて9<sub>3</sub>mmの平滑化を

## ②MRI 画像のセグメンテーションによる灰白質の抽出

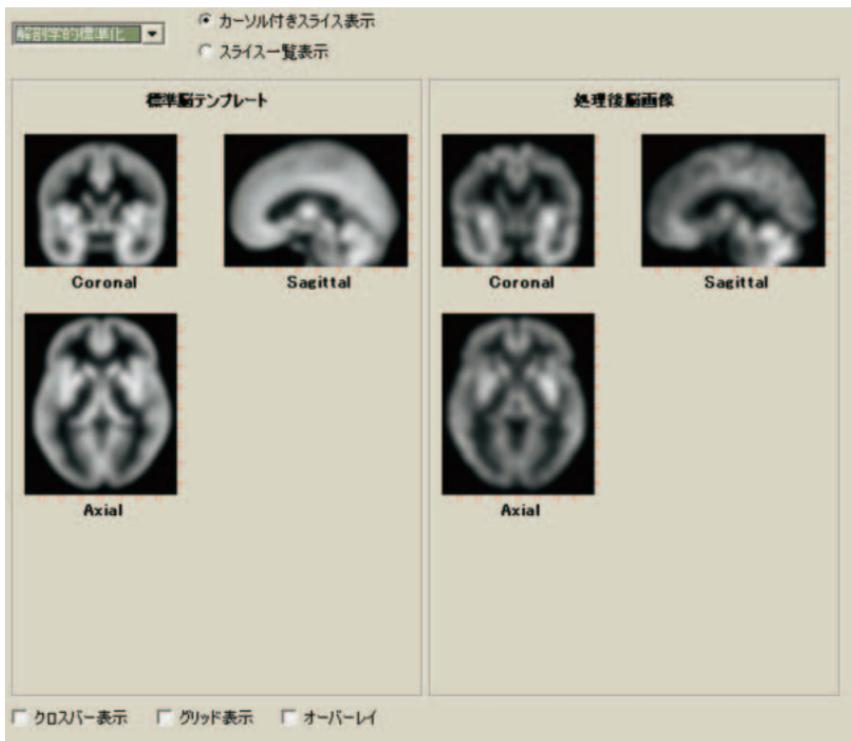


灰白質、白質、脳脊髄液腔の成分に自動的に分ける。

たグループ解析により決定された、軽度認知障害の時期にみられる容積低下部位が関心領域として登録されている(図④)。この関心領域のZスコアの数値が自動的に表示される機能を有し(図⑤)、この数値からアルツハイマー型痴呆の診断を行なうていくものである。一連の解析時間は10数分であり、通常のノートパソコンでも処理可能である。

組み込まれているコントロールのMRI画像は、健常高齢者80名

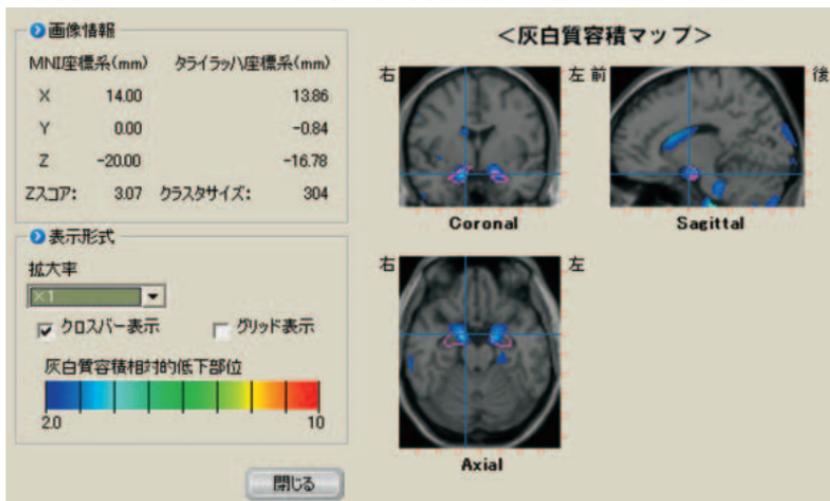
### ③ 灰白質成分の解剖学的標準化



線形変換と非線形変換により SPM 2 に付属する灰白質画像をテンプレートとして標準脳に合わせこむ。

から得た。男性40名、女性40名、年齢は54歳から86歳(平均 ± 標準偏差…70・2 ± 7・3)である。MMSEスコアは28・7 ± 1・5である。MRIのT<sub>2</sub>強調画像で年齢相応の白質の高信号が存在するのみで、梗塞は認められない。Wechsler Adult Intelligence Scale - J Wechsler Memory Scale を施行し、正常と判定されている。糖尿病はなく、過去に精神・神経疾患の既往を有さない。なお、国立精神・神経センター武蔵地区の倫理委員会で承認を得た上で、全例にお

#### ④ 初期アルツハイマー型痴呆と健常高齢者の灰白質容積の比較



正常画像データベースと比較した際に、有意に灰白質容積が相対的に少ない部位がZスコアのカラースケールで、標準脳MRI上に表示される。さらに、あらかじめ健常高齢者とのSPM2を用いたグループ解析により決定された、軽度認知障害の時期にみられる容積低下部位が関心領域として登録されている(桃色の線で囲まれた領域)。

#### ⑤ 種々のZスコア指標

(1) 全脳の臨界値を超えたボクセル数:	7796
(2) ROI内の臨界値を超えたボクセル数:	301
(3) ROI内の臨界値を超えたボクセルのZスコア平均:	2.89
(4) ROI内のボクセル異常率((2)/ROIボクセル数):	42.8%
(5) ROI内の正の値のみのZスコア平均:	1.99
(6) (2)/(1)×1000:	38.61

関心領域内のZスコアの数値が自動的に表示され、種々のZスコア指標が計算される。

いて文書による同意が得られている。

解析対象は国立精神・神経センター 武蔵病院のものを忘れ外来を受診し、2～6年間の経過観察にて、NINCDS・ADRDAで臨床的に probable AD と診断されたアルツハイマー型痴呆患者61名である。男性32名、女性29名、年齢は48歳から87歳（平均±標準偏差：70.6±8.4）である。初診時のMMSEスコアは26.0±1.6であった。本ソフトウエアを用いて、ROC解析を行なったところ、全年齢では、高齢健常者とアルツハイマー型痴呆患者の識別率は82%と良好な値を得た（図⑥）。さらに、MMSEスコアが18点から23点の初期アルツハイマー型痴呆患者30人（男性10名、女性20名、年齢は56歳から78歳）にも応用したところ、健常高齢者とアルツハイマー型痴呆患者の識別率は92%と高い値を得た（図⑥）。

## おわりに

アルツハイマー型痴呆のVBMによる診断は、今回のソフトウエア開発により容易になったが、今後は核医学画像による診断能との比較、さらには両者を組み合わせての診断能向上が図られていくものと思われる。一方、内側側頭部の灰白質容積の低下はアルツハイマー型痴呆以外の变性疾患でも存在するので、今回設定した関心領域がどれほどアルツハイマー型痴呆初期に特徴的であるかを検討しなければならない。また、VBMでは、比較する正常画像データベースが必要であるが、このデータベースをMRI装置の違いにかかわらず共有化できるかという問題が残されており、今後の多施設での検証が必要である。

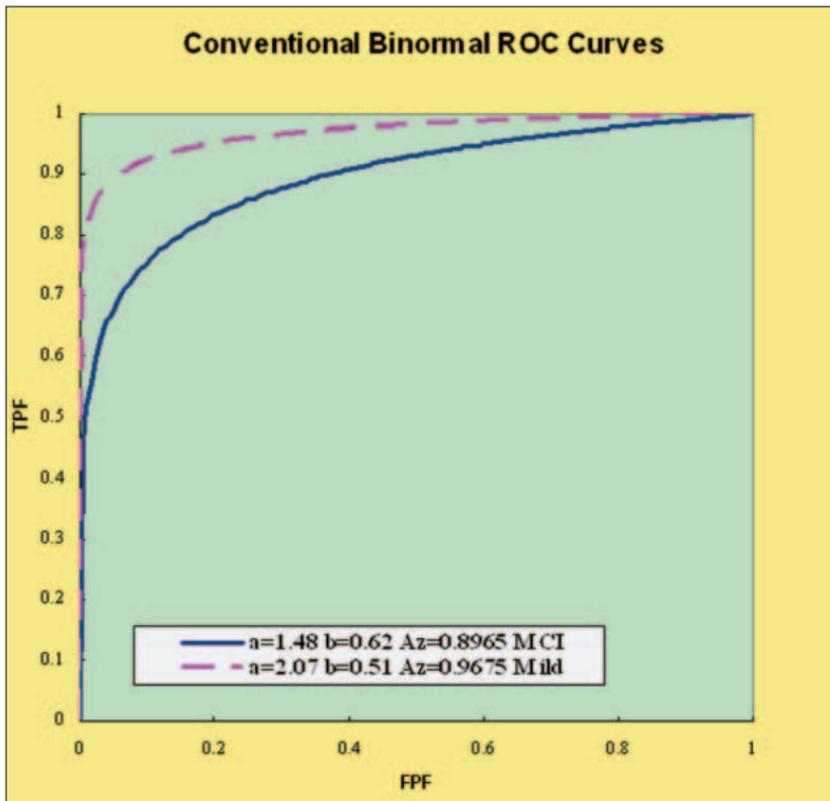
（埼玉医科大学国際医療センター 教授

核医学）

## 文献

1) Omishi, T., Matsuda, H., Tabira, T., et al.: Changes in

⑥ 初期アルツハイマー型痴呆と健常高齢者の識別の ROC 解析



関心領域内の Z スコアを用いて軽度認知障害の時期（青色実線）では82%、MMSE が18から23点の時点（桃色点線）では92%の識別能を有する。

- Brain Morphology in Alzheimer disease and normal aging : Is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *AJNR, Am. J. Neuroradiol.*, 22, 1680~1685 (2001)
- ↳Baron, J.C., Chetelat, G., Desgranges, B., et al. : In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 14, 298~309(2001)
- ↳Matsuda, H., Kitayama, N., Ohnishi, T., et al. : Longitudinal evaluation of both morphological and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med.*, 43, 304~311(2002)
- ↳Friston, K.J., : Analyzing brain images : principles and overview. *In Human Brain Function*, ed. By Frackowiak, RSI., Friston, KJ., Frith, CD., Dolan, RJ., et al., 25~41, Academic Press, San Diego(1997)
- ↳Testa, C., Laakso, MP., Sabatoli, F., et al. : A comparison between the accuracy of voxel-based morphology and hippocampal volumetry in Alzheimer's disease. *J. Magn. Reson. Imaging*, 19, 274~262(2004)