

アミロイドイメージング PET 画像と臨床診断：

SUVR 因子解析による判別モデル

分担研究者 佐藤 元¹⁾

1) 国立保健医療科学院・政策技術評価研究部

研究要旨

J-ADNI、US-ADNI、および AIBL における初期 PiB アミロイド画像 PET の部位別 SUVR 値を基に、これらを規定する因子の検索を行い、これら因子得点と臨床診断分類、ApoE4、PiB 判定との関連を検討した。SUVR 値は、主として pons/CSO 以外の部位の SUVR 値を反映（規定）する第 1 因子と、pons/CSO の SUVR 値を反映（規定）する第 2 因子の 2 因子構造からなる。この因子構造は、日、米、豪のスタディーに共通したものであった。これら因子のスコア、特に第 1 因子スコアは臨床診断（MCI・AD）と関連しており、この判別に役立つが、臨床的变化の前段階とされるベータアミロイド集積・PiB 集積とより密接に関連している。特に、MCI 群においては、第 1 因子スコアを利用することで ApoE4 陽性の判定（予測）が可能である。蓄積の進む ADNI データを用いて、MCI から AD へのスイッチ症例の予測・判別可能性を検討することが今後の重要な課題である。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) の病態進行指標の一つである PiB アミロイドイメージング PET (SUVR 値) は、脳の解剖学的部位によってその値の変化に特徴がある。前年までの研究により、これら SUVR 値のパターンは、日、米、豪 ADNI データにおいて共通している。本研究は、被験者の (各部位) SUVR 値から因子抽出を行い、因子得点と診断分類、ApoE4 status との関係を詳細に検討した。

B. 研究方法

米国 ADNI、オーストラリア AIBL、日本の J-ADNI への参加被験者 (539 名) の初回 (ベースライン) データを用いて、(1) PiB アミロイド画像検査各部位の SUVR 値 (pons, cso, precuneus, pcgtoprecuneus, orbitalfrontal, frontal, temporal, parietal, occipital, primary sensorymotor, postcentralgyrus, sensorymotor, thalamus, ventralstriatum の各部位) から、因子抽出を行った。主因子解析により固有値 1 以上の因子を抽出、varimax 回転後の因子の因子負荷量を評価したのち、各被験者の因子得点を算出した。続いて、(2) 因子

得点と、診断分類 (NL、MCI、AD) 及び ApoE4 検査結果との関係を統計学的に解析し、因子得点による診断分類の予測・判別可能性を検討した (ロジスティック回帰分析ならびに ROC・AUC を実施)。(倫理面への配慮)

匿名化され個人特定がされない形のデータを利用して解析を行った。

C. 研究結果

ADNI、AIBL、J-ADNI 登録データより合計 389 名のデータを抽出した (表 1)。

		age	female	mmse1	cdr	educ
JP	1	70.0	0.5	26.5	0.3	13.2
		6.3	0.5	3.4	0.3	2.6
US	2	76.4	0.4	26.2	0.5	16.2
		7.7	0.5	3.9	0.5	2.9
AU	3	73.8	0.5	27.2	0.3	.
		7.5	0.5	3.7	0.4	.
Total		74.0	0.5	26.7	0.4	15.5
		7.7	0.5	3.8	0.5	3.1

	JP			US			AU		
	NL	MCI	AD	NL	MCI	AD	NL	MCI	AD
apoe4+	30	17	11	13	29	8	73	16	7
apoe4-	16	15	11	5	35	11	47	25	20

表 1 被験者属性 (J-ADNI、US-ADNI、AIBL)

今回解析に用いた被験者全体の年齢平均は、正常

群 66.4 ± 4.6 歳、MCI 群 71.7 ± 5.8 歳、AD 群 74.4 ± 6.0 歳であった。

部位別 SUVR 値からの因子抽出

主因子法 (principal factors) によって固有値 1 以上の 2 因子を抽出した。(表 2)。準備段階の解析により J-ADNI、AIBL、US-ADNI の何れにおいても、同様の因子パターンが見られることが判明したため、これら 3 スタディーのデータを合わせて解析した。

これら 2 因子の varimax 回転後の因子負荷量、因子得点を表 2 に示す。第 1 因子は、pons/CSO の 2 部位以外の部位の SUVR 値の因子負荷が大きく、第 2 因子は pons/CSO の SUVR 値の負荷が大きいく (因子負荷係数が 0.75 以上のものをゴチックで示す)。

Factor	Variance	Difference	Proportion
Factor1	10.26338	8.49403	0.8095
Factor2	1.76935	.	0.1395

Variable	Factor1	Factor2	Uniqueness
pons	-0.0946	0.8068	0.3400
cso	0.2559	0.7900	0.3104
precuneus	0.9726	0.0622	0.0502
pcgtoprec-s	0.9726	0.0726	0.0488
orbitalfr-l	0.9610	0.0050	0.0764
frontal	0.9722	0.0250	0.0543
temporal	0.9727	0.0122	0.0537
parietal	0.9660	0.0976	0.0574
occipital	0.8067	0.1671	0.3214
primaryse-r	0.8677	0.3870	0.0973
postcentr-s	0.9197	0.2451	0.0942
sensorymo-r	0.9079	0.3288	0.0677
thalamus	0.7728	0.3536	0.2777
ventralst-m	0.9372	0.0621	0.1177

Factor scores (rotated)				
	Mean	Std. Dev.	Min	Max
fr1	-.0668754	1.080171	-1.937162	2.715452
fr2	-.3620452	1.255543	-4.143205	8.184878

表 2 因子抽出固有値 (因子回転後)

抽出される因子は、ApoE4 を変数に加えた解析でもパターンに変化はない (表 3)。ApoE4 は、第 1 因子に正の、第 2 因子に負の因子負荷を有していた。また、ApoE4 +/- 群別に解析を行っても、抽出される因子数、因子負荷パターンは、上述のものと大差ないものであった。

Factor	Variance	Difference	Proportion
Factor1	10.54037	8.81043	0.8123
Factor2	1.72993	.	0.1333

Rotated factor loadings (pattern matrix)

Variable	Factor1	Factor2	Uniqueness
pons	-0.1132	0.7999	0.3474
cso	0.3257	0.7871	0.2744
precuneus	0.9773	0.0357	0.0436
pcgtoprec-s	0.9772	0.0505	0.0425
orbitalfr-l	0.9597	0.0038	0.0790
frontal	0.9727	0.0193	0.0535
temporal	0.9743	0.0150	0.0505
parietal	0.9696	0.0868	0.0524
occipital	0.7955	0.1524	0.3439
primaryse-r	0.8742	0.3832	0.0890
postcentr-s	0.9214	0.2347	0.0959
sensorymo-r	0.9121	0.3220	0.0643
thalamus	0.7701	0.3420	0.2900
ventralst-m	0.9392	0.0383	0.1164
apoe4p	0.4491	-0.1070	0.7869

表 3 因子抽出固有値 (ApoE4 を含んだ解析)

診断分類と因子スコア

診断分類別の因子スコア (Factor score, FS) を図 1 に示す。第 1 因子スコアは NL、MCI、AD の順に漸増しているが、第 2 因子スコアは NL、MCI 間では微増している反面、AD ではこれらより小さい。

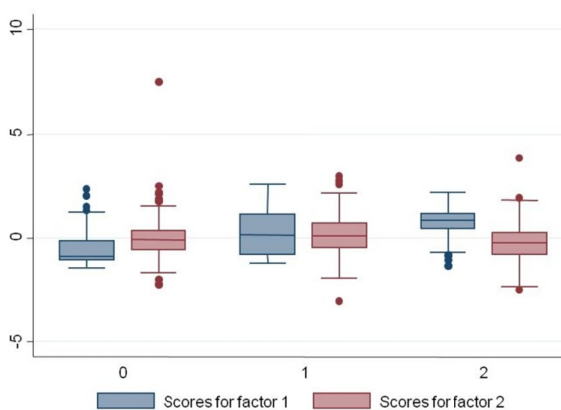


図 1 診断分類別 因子スコア

これら因子スコアを、診断分類別に ApoE4 status によって比較した結果を表 4 および図 2 に示す。

	ApoE4 (-)		ApoE4 (+)		p
Factor 1 score					
NL	-0.789 +/-	.512	-1.197 +/-	.896	0.0000
MCI	-0.337 +/-	.877	-0.630 +/-	.885	0.0000
AD	0.459 +/-	.978	0.853 +/-	.564	0.3067
Factor 2 score					
NL	-0.074 +/-	.766	-0.115 +/-	.868	0.7485
MCI	-0.247 +/-	.797	-0.076 +/-	.836	0.0299
AD	-0.212 +/-	1.377	-0.397 +/-	.827	0.9597

表 4 診断分類・ApoE4 別 因子スコア

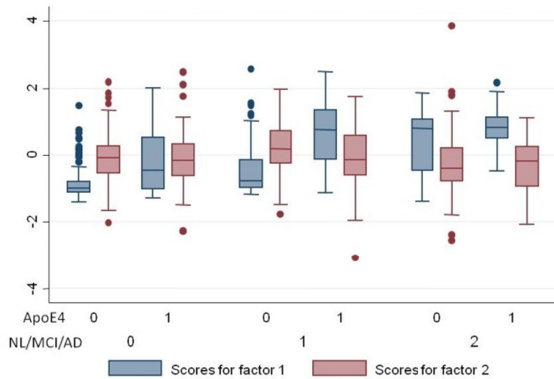


図2 診断分類・ApoE4 別 因子スコア

診断分類別に比較すると、第1因子はNL、MCI群で、第2因子はMCI群において、ApoE4 statusによって因子スコアに有意差が認められた(図2)。ApoE4 status 別に診断分類群間の比較が容易なように図2を再編したものが図3である。

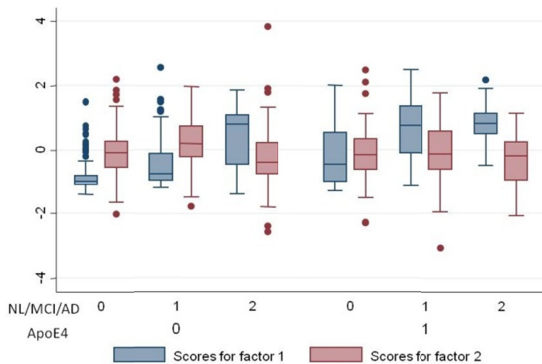


図3 ApoE4・診断分類別 因子スコア

第1因子スコアはMCI群においてApoE4 statusにより顕著な差が認められる。その結果ApoE4(-)群ではNL-MCI群間で大きな差がなく、NL-AD群間で差が認められる一方、ApoE4(+)群ではNL-MCI群間で大きな差が認められMCI-AD間ではあまり差がなくなっている。このように、第1因子スコアは、ApoE4(+/-)によって(MCI群において)異なるパターンを示した。

追加的解析として、スタディー(US、AIBL)を示すダミー変数を加えて因子分析を行った結果では第3の因子が抽出された。第1、2因子はスタディーダミーを含まない因子解析の結果と同等の因子構造を呈した。

因子スコアによる診断分類の判別

因子スコアによる診断分類の判別の可能性について、因子スコアを説明変数とするロジスティック回帰モデルの解析によって検討した。結果を表5に示す。NL v MCI、NL v AD、MCI v AD 各々の組み合わせにおいて、第1因子スコア、第2因子スコアの双方が有意な判別要因であることが示された。

	Odds Ratio	Prob > z	chi2	=	[95% CI]
NL v MCI					
fs1	2.576 +/- .313	0.000	2.030		0.0000
fs2	1.344 +/- .156	0.011	1.069		0.3069
NL v AD					
fs1	5.752 +/- 1.137	0.000	3.904		0.0000
fs2	.5394 +/- .112	0.003	.357		.8131
MCI v A					
fs1	1.828 +/- .270	0.000	1.367		0.0000
fs2	.540 +/- .085	0.000	.395		.7371

表5 因子スコアによる診断判別

因子スコアによる診断分類(NL、MCI、AD)判別モデルの受信者動作特性曲線(receiver operating characteristic curve, ROC)並びに特異度・感受性曲線を図4に示す。

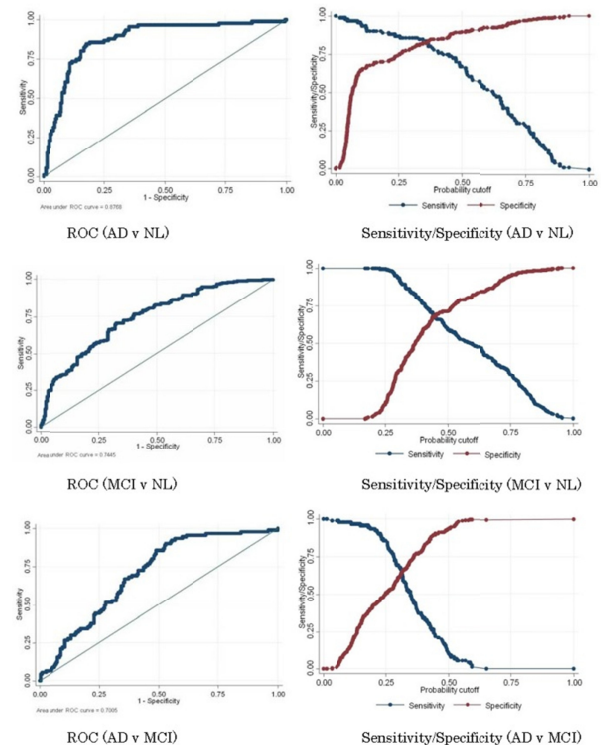


図4 ROC/特異度・感受性曲線 (上段 NL/AD、中段 NL/MCI、下段 MCI/AD)

ROC 曲線によれば、判別の有効性の指標である AUC (Area Under Curve) は、AD v MCI、MCI v NL、AD v NL の順に大きい。

因子得点と PiB 判定

因子スコアと診断分類・PiB 判定結果との関係を図 5 に示す。

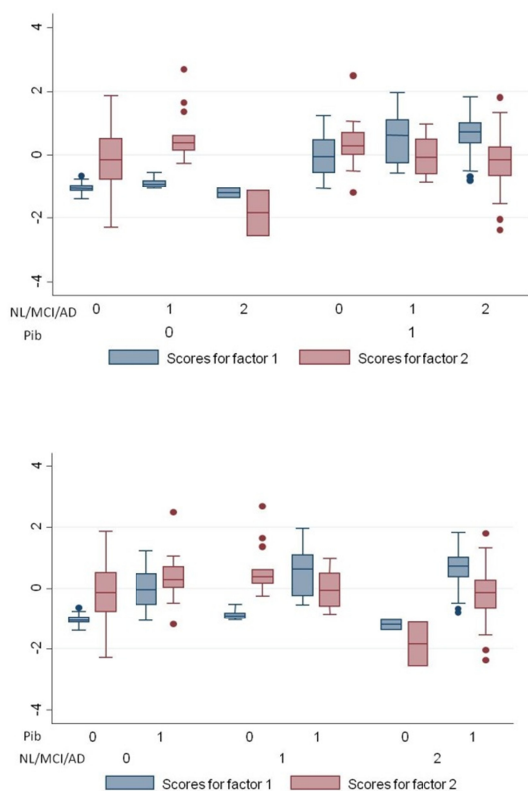


図 5 診断分類・PiB 判定別 因子スコア

第 1 因子スコアに着目すると、NL、MCI、AD といった診断分類に依らず、PiB 判定の陰性/陽性を判別できる共通の閾値が存在する。ロジスティック分析による PiB 判定の予測モデルを作成すると、第 1、第 2 因子共に有意な予測変数との結果が得られるが、第 1 因子スコアのみでもほとんど判別が可能である (表 6)。

	Odds Ratio	Std. Err.	P> z	[95% CI]
Pib (-) v (+)			Prob > chi2	= 0.0000
fs1	1.16e+07 +/- 5.47e+07	0.001	1095	1.22e+11
fs2	.066 +/- .0747	0.016	.007	.605
Pib (-) v (+)			Prob > chi2	= 0.0000
fs1	66302 +/- 177553	0.000	348	1.26e+07

表 6 因子スコアによる PiB の予測・判別

第 1 因子スコアのみによる PiB 判定予測の ROC ならびに特異度・感受性曲線を示す (図 6)。この場合の AUC は 0.9967 であり、第一因子スコアのみでも高い判別力が得られた。

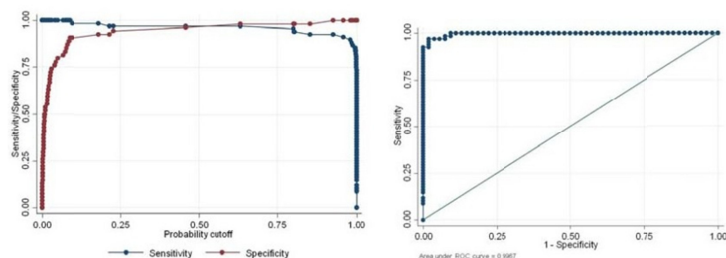


図 6 因子スコアによる PiB 判定の判別

D. 考察

今回の解析結果から、PiB 集積を反映する各部位の SUVR 値は 2 要因に規定される (2 因子が抽出される)。この基本的な因子構造は、日、米、豪の ADNI スタディーに共通したものである。これら因子負荷、因子スコアのパターンの存在は、SUVR 値が解剖学的に特定部位で一定の傾向を有すること、それが 2 群に分けられることを意味している。

一方で、スタディーの別をダミー変数として組み入れた因子分析の結果は、スタディー間で因子スコアに (一定の) 差が存在することを示唆している。因子構造は共通していることから、被験者集団の SUVR (平均) 値に、スタディー間で差がある可能性が示唆される。

因子スコアのうち、第 1 因子スコアは、正常群・MCI 群と AD 群を始めとした臨床診断の判別にある程度有用と考えられる。しかし、臨床的な機能変化の前段階であるベータアミロイド集積、これを反映する PiB 集積 (判定) との関連はより大きなものである。これにより、第 1 因子スコアを指標とした PiB 集積 (判定) の判別が可能である。

MCI 群において ApoE4(+) 症例は ApoE4(-) 症例に比して第 1 因子スコアは有意に小さく、この結果は PiB 集積に関する知見 (ApoE4+ 症例では MCI 段階からアミロイドベータ集積が認められる) と対応する。従って、因子スコアは、特に MCI 群において、ApoE4 status の判別に有用と考えられる。他方、

臨床的に AD と診断される被験者では、ApoE4(+/-) による差は認められない。

第 2 因子スコアは、NL・MCI 群に比して AD 群で小さい。第 2 因子スコアは pons/CSO の SUVR 値を大きく反映したものである。このスコアは臨床診断分類による変化の幅（差）が小さく、被験者個人によるばらつき（分散）の影響を受けやすい。本スコアと臨床診断分類との関連、さらに（第 1 因子スコアと対比した）そのメカニズムの解明は今後の課題である。

本研究においては、部位別 SUVR 値より主成分分析法により 2 因子を抽出、因子回転後のスコアを基にして分析を行った。この因子作成（因子スコア算出）が煩雑と考えられる場合には、本解析の 2 因子スコアに相当して、(1)pons/CSO 以外の部位の SUVR 平均値と(2)pons/CSO の SUVR 平均値を求めて(代替)指標とする簡便法も有用と考えられる。

各国において ADNI 研究のデータの蓄積が進められている。今後、横断データに続いて、経時的追跡による縦断データの解析により、MCI から AD 群へのスイッチ例の予測など、さらに詳細な検討を加えることが重要な課題である。

E. 結論

PiB アミロイドイメージング PET の SUVR 値は、主として pons/CSO 以外の部位の SUVR 値を反映（規定）する第 1 因子と、pons/CSO の SUVR 値を反映（規定）する第 2 因子の 2 因子構造からなる。この因子構造は、日、米、豪の ADNI スタディーに共通して存在している。これら因子のスコア、特に第 1 因子スコアは臨床診断（MCI・AD）と関連するが、臨床的变化の前段階とされるベータアミロイド集積・PiB 集積とより密接に関連している。特に、MCI 群においては、第 1 因子スコアを利用することで ApoE4 の判定（予測）が可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし