

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
分担研究報告書

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕MRI による脳構造変化の検討

分担研究者 山下典生（岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究
部門・助教）

研究要旨

NIRS 所見の背景にある脳構造変化を明らかにするための試みとして平成 25 年度に開発した全脳の客観的脳容積評価手法を発展させ、脳体積に影響を与える年齢や性別などの因子を数学的に調整した上で個別症例の脳体積の異常度を算出するソフトウェアプログラムを開発し、ウェブ上に公開した。

A. 研究目的

これまで精神疾患の診療において MRI 検査は脳器質性精神疾患の除外を主な目的としていたが、近年の MRI 撮像法、および解析法の発展によって全脳の灰白質体積などを対象とした詳細な脳形態解析が可能となっている。脳形態解析は脳萎縮が顕著な認知症領域で盛んに行われているが、うつ病や統合失調症などを対象とした研究において海馬や扁桃体、上側頭回や前頭葉などの萎縮が報告されている。さらに最近では多施設脳画像研究が広く行われるようになり、撮像法や撮像装置が異なる状況においても同質の画像を得るために撮像パラメータの標準化や信号むら・幾何歪みの補正法等画像後処

理の検討が詳細に行われるなど、複数施設間でのデータ共有が可能となりつつある。複数施設でのデータ共有が可能となれば、一度正常データベースを構築しておけば、それを参照した個別解析が可能となる。本研究では、NIRS 所見の背景にある脳構造変化を個人レベルで明らかにするため、昨年度（平成 25 年度）開発した 3 次元 T1 強調画像を利用した脳体積解析ソフトウェアをさらに発展させ、脳体積に影響を与える年齢や性別等、任意の共変量を数学的に調整した上で個別症例の解析を行う事ができるソフトウェアプログラムを開発する事を目的とした。また、開発したソフトウェアは研究者に広く利用してもらうために分担研究者の所属する岩手医科大学医歯薬総合研究所の

ホームページ上

(http://amrc.iwate-med.ac.jp/modules/contents/index.php?content_id=32) にフリーソフトとして公開することを目的とした。

平成 25 年度までの達成事項

分担研究者の山下は昨年度（平成 25 年度）ロンドン大学で開発されている世界で最も実績のある脳画像解析ソフトウェア Statistical Parametric Mapping（SPM）とその拡張ツールである VBM8 toolbox のプログラム群をベースに、行列演算ソフト Matlab 環境上で動作する個別脳体積解析プログラムを開発した。処理内容は VBM8 を用いた脳抽出および灰白質・白質の自動分離抽出、高精度非線形変換である DARTEL を用いた標準脳への形態学的合わせ込み（解剖学的標準化）と、プログラムを自作した正常データベースとの比較とレポート出力からなる。異常部位の結果表示には脳表投影図と横断面表示を用いて、視認性を高めている。

B. 研究方法

平成 25 年度に開発した個別解析プログラムは正常群のデータから解剖学的標準化後の 3 次元画像の各画素値（ボクセル値）の正常値の平均値と標準偏差を予め求めておき正常データベースとしてこれを保存、この正常データベースを参照する事で個人解析の対象者の各ボクセル値の異常度を z スコアで算出するというものであった。この手法は脳体積個人解析の最も一般的かつ簡便な手法であるが、正常群全体で単一の正常データベースを作成してしまうと年齢や性別などの共変

量を調節することはできない。この手法を応用して年齢や性別などの共変量を調整したい場合には、正常群を性別や年齢層でサブグループに分け、サブグループごとの平均値と標準偏差を求めなければならない。このような層別データベース法において信頼性の高い正常データベースを構築するにはサブグループごとにある程度の人数を確保する必要があり、そのために全体としてより多くの人数が必要となったり、また個人解析の際にその個人に合わせたグループの正常データを参照する必要があるため解析手順が複雑になる、さらには同一被験者を縦断的にフォローアップする際に参照するデータベースの年齢層が切り替わることによって解析結果の連続性が失われる恐れがある、などのデメリットが考えられる。本研究ではこの層別データベース法の弱点を克服するため重回帰分析を利用し、年齢や性別など任意の共変量を数学的に調整した上で正常群から求めた正常値の予測範囲から個人の体積値の逸脱度を z スコアとして算出するプログラムを SPM のツールボックスとして実装した。プログラムの内容はボクセル毎に灰白質体積値を従属変数、任意の共変量を独立変数とした重回帰式を立てて最小二乗法で回帰係数を求め、これらを正常分布を表すデータベースとして保存する正常データベース構築部分、さらにこの重回帰式と回帰係数を用いて個人解析の対象者の年齢や性別などから予測されるボクセル値の正常範囲を動的に計算し、予測値と実測値の差を予測値の標準偏差で割ることによって z スコアとして正常からの逸脱度を算出する部分、およびレポート出力部

分から構成される。

プログラムは昨年度同様 SPM バージョン 8 をベースとして開発を行った。

C. 研究結果

プログラムは一般の研究者が簡単に処理が実行できるように SPM のツールボックスとして実装した (図 1)。解析結果のレポートの例を図 2 に示す。

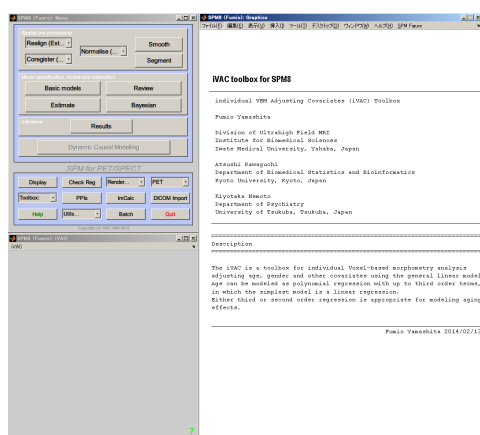


図 1. プログラムの起動画面

F:\WORK\SPM8\DATA\ADNI\ADNI01\ADNI01_002_S_0619_78M_AD_15T_1_SC.nii

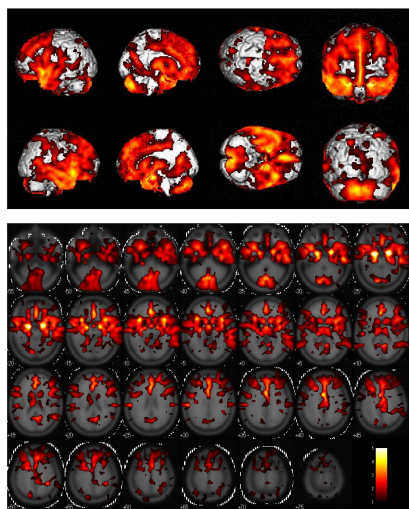


図 2. 解析レポート例

開発したプログラムの信頼性・妥当性検証のため米国アルツハイマー病多施設脳画像研究の公開データベースを用いて

アルツハイマー患者とその前駆段階である軽度認知障害者を健常高齢者からどれだけ正確に識別できるかを指標とした層別データベース法との比較研究を行い、現在その結果を海外雑誌に投稿中 (under review) である。また、同時に統合失調症患者における有用性の検証も行なっており、その詳細については分担研究者である筑波大学根本清貴先生の報告を参照されたい。

D. 考察

NIRS 所見を正確に判読する上で、背景にある脳構造変化を合わせて考慮する事が重要であるのは言うまでもない。本研究では広く脳体積解析に用いられている VBM 手法を応用し、これを重回帰分析と組み合わせる事によって年齢や性別等、任意の共変量を数学的に調整した上で正常分布からの逸脱度を算出するプログラムを開発した。信頼性・妥当性を検証した研究は現在論文投稿中であるが、高齢者のアルツハイマー病研究のデータベースにおいて一般的な層別データベース法に比較してアルツハイマー病患者の識別能が高いことが分かっている。統合失調症患者における有用性の検証は現在進行中である。プログラムは汎用性を考えて SPM のツールボックスとして実装し、英語のマニュアルを整備した上で岩手医科大学医歯薬総合研究所のホームページ上で公開中である

(http://amrc.iwate-med.ac.jp/modules/contents/index.php?content_id=32)。ソフトウェアプログラムは今後も継続的に改良を行う予定である。

なし

E. 結論

NIRS 所見の背景にある脳形態変化を描出する事を目的として、年齢や性別など任意の共変量を調節しながら個人解析をすることができる汎用性の高い自動脳体積解析ソフトウェアを作成した。

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O, Kawaguchi A, Kabasawa H, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N, Yuasa T, Sato N, Matsuda H, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013) Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom. *Med Phys*, 41(2): 022302.
- [2] Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Harada T, Ogawa A, Sasaki M. (2014) Intensity inhomogeneity correction for magnetic resonance imaging of human brain at 7T. *Med Phys*, 41(2): 022302.

【邦文雑誌】

なし

【書籍】

なし

2. 学会発表