

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

精神疾患患者の NIRS 所見の背景にある脳構造変化を明らかにするため、MRI を用いた全脳の客観的脳容積評価手法を応用し、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

(1)精神疾患研究における脳画像検査の役割

精神疾患の診療における脳画像検査はこれまで脳器質性精神疾患の除外を目的とすることが多かったが、最近では画像検査装置や撮像法、さらに画像取得後の解析手法の発展などによって、その役割が次第に大きくなってきている。特に MRI において、Voxel-Based Morphometry (VBM) とよばれる全脳の自動容積解析手法が発達し、客観的な脳容積の評価手法として精神疾患領域においても広く研究に利用されている。また、これまで施設間でのデータ共有には、MRI 装置ごとの物理的特性、電磁波の照射タイミングや計算アルゴリズムの違いなどに由来す

る画像特性の差等の困難があったが、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) などの大規模な脳画像多施設研究が進み、撮像方法の標準化や MRI 装置間の画質のばらつきを低減するための画像後処理技術の開発が行われるようになり、3次元 T1 強調画像を中心に画質の均てん化が進んでいる。これら解析法の発展や撮像法の標準化などを背景に、コンピュータを用いた画像解析は今後ますます重要性を増していく事は間違いない。

(2)VBM による個別自動脳容積解析とソフトウェア化

VBM は 1995 年に始めて統合失調症を対象とした研究に用いられて以来、認知症を対象としたものやその他数多くの研究で利用されその有用性を示してきた。

VBM 研究では通常、疾患群と健常群の群間差が検討されてきたが、予め健常者のデータを蓄積して正常データベースを構築することにより、個別症例の解析を行う事も可能である。近年では多施設脳画像研究などによって撮像法の標準化が図られ、異なった施設・MRI 装置で撮像した画像データをまとめて解析する事ができるようになってきている。この画質の均てん化により装置間の画質の差が少なくなれば、一度正常データベースを構築すれば複数の施設でそれを共有する事ができ、診断補助ツールとしての有用性が大きく高まる。国内では既に、VBM の個別解析手法の応用としてアルツハイマー病の早期診断補助ツールがソフトウェアパッケージとして開発されており、一般公開はされていないが現在 1000 以上の病院で日常的に使用されている。

うつ病や統合失調症などにおいても近年 VBM 研究が広く行われており、海馬や扁桃核、上側頭回や前頭葉などの萎縮部位の報告がなされ、その有用性が示されている。しかし、これらの研究はやはりグループ間の差を解析したものであり、個別解析は殆どなされていない。また、これまでにうつ病や統合失調症など精神疾患を広くカバーした診断補助ツールとして開発された解析ソフトウェアは存在しない。したがって本研究では、精神疾患患者の NIRS 所見の基盤にある脳形態変化を個別に詳細に解析するため、VBM 手法を利用した精神疾患診断補助ツールをソフトウェアプログラムとして開発する事を目的とした。

B. 研究方法

(1)ソフトウェア概要

個別 VBM 解析をソフトウェア化するため、ロンドン大学で開発されている脳画像処理パッケージの Statistical Parametric Mapping (SPM) をベースに用いた。SPM は世界中で最も広く使用されている脳画像解析パッケージであり、行列演算ソフトウェアの MATLAB 上で動作する。本研究では開発するプログラムをウェブ上で公開し広く研究者に利用してもらう事を目的として、プログラムは SPM からグラフィカルユーザインターフェース (GUI) を通じて簡便に実行できる形式の SPM 向けツールボックスとして実装することとした。

(2) ソフトウェア実装

VBM の解析手順にはいくつかのバリエーションがあり、今後も SPM のバージョン更新や新規の画像処理アルゴリズムの開発に伴い、処理手順が随時更新・改良されていく事が予想される。したがって本研究では、VBM の前処理部分は SPM の既存機能を利用し、正常データベース構築、ボクセル単位の統計解析および解析結果のレポート機能を実装したソフトウェアプログラムを作成した。

正常データベースの構築について、一般的な手法では予め正常群の平均値と標準偏差を標準座標系に定義した 3 次元画像の各画素 (ボクセル) 値として保存しておき、解析対象者の個人の値とこれと比較して z スコアを算出する手順がとられる。この手法は脳体積個人解析の最も標準的で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るため、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。

ソフトウェアはSPMバージョン8とツールボックスの関数群を利用しながら独自のプログラムを加えて開発を行った。

C. 研究結果

プログラムは一般の研究者が簡便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。

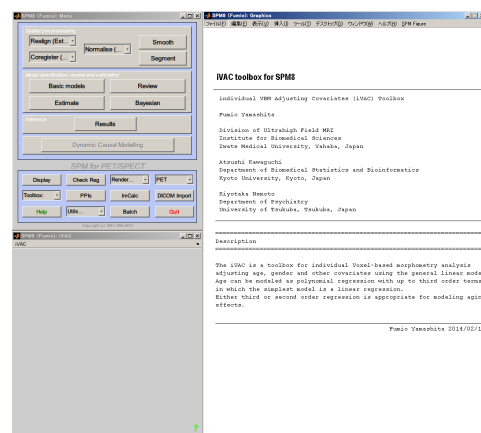


図1. プログラムの起動画面

F:\data\0204\DATA\020407050401
z_s8mDwpr1ADN11_002_S_0619_7BM_AD_15T_1_SC.nii

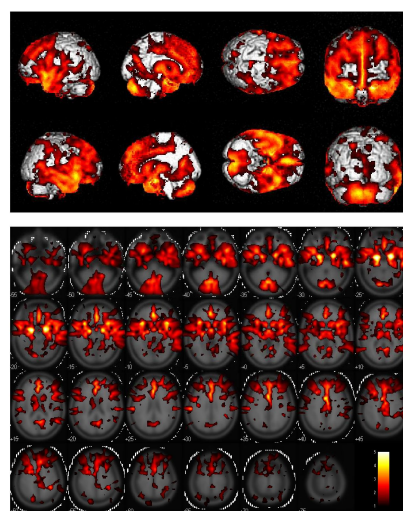


図2. 解析レポート例

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/conten>

ts/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。

E. 結論

NIRS 所見の背景にある脳形態変化を抽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。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K (2012) Effects of image distortion correction on voxel-based morphometry. *Magn Reson Med Sci*, 11(1): 27-34.
- [2] Goto M, Abe O, Miyati T, Kabasawa H, Takao H, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K. (2012) Influence of signal intensity non-uniformity on brain volumetry using an atlas-based method. *Korean J Radiol*, 13(4):391-402.
- [3] Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T. (2012) Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8

plus diffeomorphic anatomic registration
through exponentiated lie algebra
improves the diagnosis of probable
Alzheimer Disease. *AJNR Am J
Neuroradiol*, 33(6):1109-14.

- [4] 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.
- [5] 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】

- [6] 笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生 (2012) MRI を用いた多施設共同研究へ向けた技術開発. In: 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集 『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, pp.126-136.

2. 学会発表

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし