

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Individual voxel based morphometry adjusting covariates in multiple system atrophy
別タイトル	多系統萎縮症における個別脳容積画像解析手法(iVAC)
作成者(著者)	蝦名, 潤哉
公開者	東邦大学
発行日	2023.03.14
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 6.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 船戸弘正 / タイトル: Individual voxel based morphometry adjusting covariates in multiple system atrophy / 著者: Junya Ebina, Kazuhiro Hara, Hirohisa Watanabe, Kazuya Kawabata, Fumio Yamashita, Atsushi Kawaguchi, Yusuke Yoshida, Toshiyasu Kato, Aya Ogura, Michihito Masuda, Reiko Ohdake, Daisuke Mori, Satoshi Maesawa, Masahisa Katsuno, Osamu Kano, Gen Sobue / 掲載誌: Parkinsonism & Related Disorders / 巻号・発行年等: 90: 114-119, 2021 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1047号
学位記番号	甲第723号
学位授与年月日	2023.03.14
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD75609715

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

蝦名潤哉より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 723 号

学位申請者 : 蝦 ^{えび} 名 ^な 潤 ^{じゅん} 哉 ^や

学位論文 : Individual voxel-based morphometry adjusting covariates
in multiple system atrophy

(多系統萎縮症における個別脳容積画像解析手法(iVAC))

著 者 : Junya Ebina, Kazuhiro Hara, Hirohisa Watanabe, Kazuya Kawabata, Fumio Yamashita, Atsushi Kawaguchi, Yusuke Yoshida, Toshiyasu Kato, Aya Ogura, Michihito Masuda, Reiko Ohdake, Daisuke Mori, Satoshi Maesawa, Masahisa Katsuno, Osamu Kano, Gen Sobue

公 表 誌 : Parkinsonism & Related Disorders 90: 114-119, 2021

論文内容の要旨 :

背景・目的:

多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA) は進行性神経変性疾患であり、パーキンソンニズムや小脳症状、錐体路症状や自律神経障害を呈する。早期診断に脳 MRI 所見が重要な役割を果たすが、特異度が高いものの感度の低さが指摘されてきた。voxel-based morphometry (VBM) は統計学的定量的脳容積画像解析手法として、通常の脳 MRI より鋭敏に脳萎縮を捉えることができるが、一般的に群間比較を要し症例毎の脳萎縮評価が困難であった。本研究は個別脳容積画像解析手法である individual voxel-based morphometry adjusting covariates (iVAC) を用い、MSA に特徴的な脳形態的異常をどのように捉えるか検討することを目的とした。

対象・方法:

名古屋大学脳神経内科を受診した MSA 53 名 (MSA-parkinsonism type: MSA-P 20 名、MSA-cerebellar type: 33 名) を対象とした。また MSA と比較のため、年齢と性別をマッチさせたパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) 患者 53 名も対象とした。iVAC 画像の標準脳データとして、名古屋大学脳とこころの研究センター健康コホートデータベースから 189 名を抽出した。脳画像解析は 3DT1 画像を SPM12 のツールボックスである CAT12 を用い分割化し、DARTEL アルゴリズムを利用して Montreal

Neurological Institute (MNI) スペースに標準化した。その後 SPM で平滑化を行った。その後、SPM 上で作動するツールボックスである iVAC を用い各 $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{ mm}^3$ のボクセル毎に標準脳データからの逸脱度 (Z-score) を算出した。iVAC は重回帰分析を用い、脳容積に影響を与えると考えられる年齢や性別、総脳容積といったデータを調整している。iVAC ではボクセル毎の萎縮に加え、脳の関心領域 (region of interest: ROI) 毎の Z-score^{ROI} も算出することが可能であり、ROI に含まれるボクセル値の総和をボクセル数で割ったものとなる。iVAC 画像評価法は以下のように定めた。MSA で特徴的な脳幹と被殻の評価を行った。脳幹は橋と中小脳脚がびまん性に萎縮しているものを有効とし、いずれかに限局する場合は異常としなかった。被殻は Z-score^{ROI} > 2 を有効とし、萎縮が被殻に限局し島や周辺構造と連続的に萎縮している例は異常としなかった。iVAC 画像について以上の所見につき、2名の異なる評価者で評価を施行した。また iVAC 画像との対照として、T2 強調画像における被殻と橋の肉眼的萎縮の評価を2名の評価者によって施行した。2者で所見に相違があった場合は相談の上所見を決定した。

結果：

iVAC 画像と T2 強調画像の k 値はそれぞれ 0.979 と 0.895 であった。iVAC 画像では MSA の総計で 52/53 (98.1%) で被殻もしくは脳幹に異常を認め、MSA-C では全ての症例で被殻もしくは脳幹のいずれかに異常を認めた。一方 MSA-P では被殻もしくは脳幹の 19/20 (95%) で異常がみられた。一方、PD では被殻もしくは脳幹の 2/53 (3.8%) で iVAC 画像の異常が認められた。MSA と PD における、iVAC 画像と T2 強調画像間における感度は 98.1%、69.8%、特異度は 96.2%、96.2% であった。陽性的中率は iVAC 画像と T2 強調画像で 96.3%、94.9%、陰性的中率は 98.1%、76.1% であった。

考察：

本研究では個別脳容積画像解析手法である iVAC を用いることで T2 強調画像における肉眼的萎縮評価よりも鋭敏に MSA の形態的異常を捉えることができた。また、従来言われてきた感度の低さも特異度を下げることなく改善することができた。近年は機械学習等を用いた脳画像解析手法が散見されるが、解析過程がいわゆるブラックボックスである点が指摘されている。その一方で本研究の手法は従来の VBM 解析手法を発展させたものであり、解析過程が明瞭である。今後 AI 技術を用いた解析手法との診断精度の比較が検討事項と考えられる。本邦では voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) がアルツハイマー病に特徴的な脳萎縮を捉える方法として日常診療で使用可能となっている。本研究で用いた iVAC は類似する手法であるが、重回帰分析を用いて脳容積に影響を与えると考えられる年齢や性別、総脳容積を調整して Z-score を算出している点が異なる。また、これらの共変量を調整していることから通常の VBM 解析では評価困難である縦断解析も可能としている。既報告では MSA における脳画像所見が診断基準を満たす前に異常を呈することが指摘されていることから、本研究ではさらに軽微な萎縮所見を捉えている可能性が考えられる。今後は MSA や PD に類似する脊髄小脳変性症や進行性核上性麻痺といった疾患での評価も行う必要があり、多施設における再現性の確認も必要である。さらに、本研究では病理学的に診断された例が含まれていないため、実際の脳病理所見を反映しているか不明である。

結論：

我々は iVAC という新規個別脳容積画像解析手法を用い、高い診断精度で MSA の形態的異常を鋭敏に捉えることができた。iVAC を用いた画像解析手法は MSA の診断スクリーンツールになり得る可能性がある。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 723 号	氏 名	蝦 名 潤 哉
学位審査担当者	主 査	船 戸 弘 正
	副 査	堀 正 明
	副 査	寺 田 一 志
	副 査	高 橋 寛
	副 査	藤 岡 俊 樹

学位論文の審査結果の要旨 :

本研究では、脳画像解析手法の改善により高い感度で多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA) を判定できることを示した。MSA はパーキンソンニズムや小脳症状、錐体路症状や自律神経障害を呈する神経変性疾患である。MSA の診断には脳 MRI 所見が重要な役割を果たすものの、感度の低さが指摘されてきており、より感度の高い画像解析方法の開発が必要であった。通常脳 MRI より鋭敏に脳萎縮を捉える解析方法として voxel-based morphometry (VBM) があり、統計学的かつ定量的に脳容積画像を解析できるものの、個別症例毎の脳萎縮評価が困難であった。

申請者は脳 MRI 画像の個別症例毎の脳萎縮評価を可能とするために、individual voxel-based morphometry adjusting covariates (iVAC) を用いた。年齢、性別、総脳容積を説明変数に用いた重回帰分析により調整した上で、各ボクセル値を Z-score 化した。MSA 患者 53 名 (MSA-parkinsonism type: MSA-P 20 名、MSA-cerebellar type: 33 名) および、年齢と性別をマッチさせたパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) 患者 53 名も対象とした。iVAC 画像の標準脳データとして健常者 189 名のデータを用いた。脳部位の中で MSA で特徴的な病変を示すことが知られている脳幹と被殻の評価を行った。脳幹の萎縮判定は、橋と中小脳脚がびまん性に萎縮している場合に異常とし、いずれかに限局する場合は異常としなかった。被殻の萎縮判定は ROI の Z-score に基づいて行った。iVAC 画像、T2 強調画像とも 2 名の評価者によって施行した。その結果、iVAC 画像では MSA 患者の 98.1% で被殻もしくは脳幹に異常を認めたのに対して、PD 患者のうち被殻もしくは脳幹の萎縮を示したのは 3.8% のみであった。MSA と PD における、iVAC 画像と T2 強調画像間における感度は 98.1%、69.8%、特異度は 96.2%、96.2% であり、iVAC を用いることにより高い感度で MSA を判定できることが示された。

学位審査会では、論文内容のプレゼンテーションに引き続き、審査委員による質疑応答が行われた。画像解析の手法、萎縮の判定に用いた画像、MSA の診断、今後の研究の展望等、多岐にわたる質問があり、申請者はこれらに対して的確に回答した。本研究は、iVAC を用いることにより、より高い感度で MSA と PD の鑑別ができることを示した貴重な研究であり、MRI 画像の有用性を拡大できる可能性が示された。重要な研究であり、学位に相応しい論文であると結論した。