

痴呆画像定量的診断法の基礎研究

福 本 一 朗*

A new quantitative evaluating method for the diagnosis of dementia
by medical brain images

Ichiro FUKUMOTO

Institute of Biomedical Engineering, Nagaoka University of Technology

Abstract: Dementia has been diagnosed by means of subjective method (MMS, HDS-R etc.), which are not objective and demand clinical staffs trainings. Several physiological methods are under developing, using eye dilatation by medicine (Scinto 1994) or eye constriction by light reflex (Shi 1998). As physicians are accustomed to diagnose many diseases by medical images, some visual method is also needed to diagnose dementia. In this study a new method is proposed, which measures the area of hippocampus in the dementeds' MRI coronal brain images. The result shows a good relationship between the hippocampus area % to the whole brain and the severity of the dementia. A mathematical model of brain atrophy in the demented is proposed and computer simulations are executed with good coincidence to the measured data of subjective as well as objective dementia diagnosing methods.

Key words: dementia, MRI brain images, quantitative diagnosis, brain atrophy, computer simulation

1. はじめに

2010年には日本国民の4人に一人が65歳以上という超高齢化社会になろうとしている。高齢化に伴いアルツハイマー型痴呆を代表とする痴呆疾患老人が現在の3倍の300万人となると考えられている。痴呆は根本的な治療法のない緩徐進行性疾患であるため、痴呆発症前の予防・発症後の進行防止リハビリと並んで、発症早期の診断が重要とされている。現在の痴呆診断法としては、その実施に熟練と時間が必要にもかかわらず客観性に乏しい長谷川式知能評価スケール(HDS-R)やMini-Mental法など面接による主観的判定法が主であり、患者の協力の得られ難い重度痴呆患者の診断は事実上不可能である。⁴⁾⁵⁾⁸⁾⁹⁾¹⁴⁾²⁰⁾そのため純粋に生理学的なデータから痴呆度を客観的かつ定量的に判定するため、Scinto等による散瞳剤点眼散瞳法や²⁾、史等による対光縮瞳反射法などの全く新しい客観的診断法が現在開発中である。^{3)6)~10)13)16)19)}しかし人体の構造と機能を常に対照させて病理的診断を下すことに慣れている臨床医からは、一目で痴呆の重症度と責任病巣を認識することの可能な画像診断法の出現が強く望

まれている。例えば近年発展が目覚ましいCTやMRI等の最新の画像を用いて、脳の萎縮・脳溝拡大・PVC(periventricular lucency)などを検出することにより、アルツハイマー病などの補助的診断根拠を与えることは可能であるが、逆に画像からは痴呆であってもおかしくない患者が臨床的には痴呆を呈さない場合も多いことなど、一般的に画像上の異常と痴呆の重症度との間の相関は乏しいとされている。^{23)~26)}また現在試みられている種々の客観的判定法と主観的判定法との間の相関は比較的良いとされているが、客観的判定法と画像診断法との相関は殆ど研究されていない。¹⁵⁾¹⁷⁾²¹⁾(Fig.1)

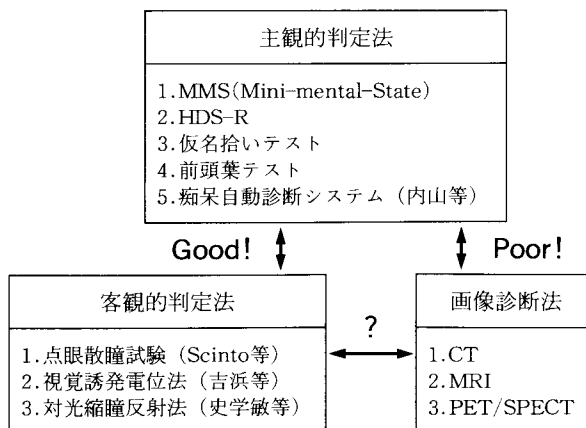


Fig.1 種々の画像診断法の相関

Fig.1 Demens-diagnosing methods

原稿受付：平成11年5月21日

*Institute of Biomedical Engineering,
Nagaoka University of Technology

もつとも不整脈・癲癇・レイノー症など機能的な異常が必ずしも通常の医用画像で診断されるとは限らない疾患例もあるため、脳の機能的障害である痴呆の画像診断は必ずしも可能ではないという議論もある。しかし現在では特殊な方法を用いれば、不整脈や癲癇の焦点部位やレイノー症の皮膚血流低下部位を画像として表示することも可能になってきているように、疾患の病理的発生機序を考察して適当な医用画像検出器を選びかつその画像検出方法を工夫することで定量性のある痴呆画像診断が可能になるのではないかと考えられる。そこで本研究では我々の研究室で開発された対光縮瞳反射痴呆計測データと独自の痴呆発生モデルを用いた計算機シミュレーション結果から、痴呆重症度と脳画像所見との乖離が生じる原因を推定するとともに、MRI や CT 等の神経放射線画像から計算された新しい診断パラメータに基づいた定量的痴呆画像診断手法の理論的考察を行った。

2. 現在の脳機能画像診断法の比較検討

現在の臨床現場で脳神経系画像診断に用いられている手法は、計算機断層撮影法(CT)・核磁気共鳴断層撮像法(MRI)・計算機X線撮影法(CR)・核医学画像診断法(SPECT, PET)であろう。この内、CT はそれなしでは現在の医学は成り立たないと言われるほどに普及しており、生きている人体の横断面をリアルタイムで見ることでできる特徴を有している。そのため CT は脳出血・脳梗塞・脳腫瘍・水頭症・脳ヘルニアなどの診断に非常に有効であり、脳外科領域で多用されており、器質的原因のある痴呆の鑑別診断に特に有効であるとされている。しかし脳の灰白質と白質の弁別が困難であること、脳幹精査に必要な冠状断や矢状断など任意の方向の断面を撮像することができないなど神経内科領域での適用には限界があるとされており、アルツハイマー型痴呆などの診断には部分的な貢献をするのみと考えられている。

放射線という侵襲的なエネルギーを用いる CT とは異なり、生体に無害な磁気を用いる核磁気共鳴断層撮像法 Magnetic resonance imaging(MRI)は歳差運動中のプロトンに外部から印加された磁界が切られたときに生じる誘導交流電流(NMR信号)を計測し、組織によるプロトン密度 σ 、縦緩和時間T1・横緩和時間T2の違いを利用して人体断面を画像化するものである。この時の外部磁界にはプロトンの磁界のz軸と90度の向きの磁界(90度パルス)とxy平面で180度の向きの磁界(180度パルス)があり、90度パルスをか

ける周期を繰り返し時間(TR)と呼び、180度パルスをかけて位相が揃うまでの時間をエコー時間(TE)と呼ぶ。得られる画像の特質を制御する TR と TE は任意に選択でき、表1に示すように正常解剖をよく描出するT1強調像・体内の水を強調するproton強調像・癌など異常組織を明瞭に提示するT2強調像などがある。

表1. MRI撮像T1強調像・Proton強調像・T2強調像の比較

Table.1 Three MRI imaging methods by TR and TE

撮 像 法	TR(ms)	TE(ms)	例
T1強調像	小	小	15/6
proton強調像	大	小	2800/1100
T2強調像	大	大	300/170

MRI 特殊撮像手法にはこの他、水を抑圧する flair 法、脂肪を抑圧する fat-sat 法、血管だけを表示する MI 法、神経と血管を描出する ciss 法、脳表面を立体的に画像化する SAS 法、流動する液体だけを強調する diffusion 法などがある。このように MRI は特に軟部組織の診断に有用であるが、最近の試みとして、体内の一部分に存在する物質を同定しようとする核磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)への期待が高まっている。MRS は従来の NMR 分光計(nuclear magnetic resonance spectrometer)を MRI に応用したものであり、in vivo でクレアチンリン酸(PCr)・アデノシン三リン酸(ATP)・乳酸・2-3 DPG・NAA などの重要な生体内物質が計測できる。また機能的核磁気共鳴画像 fMRI は酸化ヘモグロビンHbO₂と還元ヘモグロビンHbCO₂の磁化率の違いを画像化することにより脳の機能的部位診断を行おうとするものであり、形態診断と機能診断の統合された診断法の最も良い例と見なされている。

ここまでの議論からは、原理的にノルアドレナリン・アセチルコリンなどの脳内伝達物質の濃度検出が可能である MRS が最も高い痴呆相関性を有すると考えられるが、残念ながら現状では脳の画像化を実現するまでには到っていない。適当なトレーサを選択すれば脳内伝達物質の濃度と位置の画像表示が可能となる SPECT も同様に痴呆相関性は高いが、放射性アイソトープを使用するため、患者への侵襲性が高く痴呆のスクリーニングには適さないと考えられる。これらに次いで痴呆相関性の高い装置はfMRIであるが、これ

はあくまで酸化ヘモグロビンHbO₂と還元ヘモグロビンHbCO₂の磁化率の違いを画像化するものであり、測定手技が微妙で不安定であり、直接に神経活動度を見るものでもないため精密測定には開発中のMRS との併用が必要となるという欠点を有している。

以上の議論から、現状では非侵襲性・普及性・画像化能・精度の観点から通常の MRI 画像を基準にして、痴呆画像診断を行う他ないと考えられる。(表2)

画像診断法	CT	MRI	fMRI	MRS	PET	SPECT
皮質描出	×	◎	○	×	○	○
変性描出	△	◎	○	×	△	△
脳活動	×	×	◎	△	○	◎
脳機能	×	×	○	△	○	○
浸襲性	×	◎	◎	◎	×	×
使用性	○	○	△	△	×	×
痴呆相関	×	△	○	◎	△	◎

表2 現在の脳神経系画像診断法の比較

Table.2 An evaluation of diagnostic methods by brain medical images.

3. 痴呆画像診断の理論

痴呆という機能的異常が医用画像として描出されるためには、病変部がなんらかの形態異常または濃度分布異常として画像上現れなければならない。^{21) ~ 24)}

現在の臨床における痴呆の補助的診断法として、CT 上での脳の萎縮や MRI 上での脳溝の拡大が意味を持つとされている。この内、脳の萎縮は脳実質の体積が減少したためであり、脳溝の拡大は大腦表層の灰白質の減少による脳表面積減少が主な原因であると考えられる。このうち前者は脳実質の大多数を占めるグリアの数的減少が、後者は痴呆の本質である神経細胞自体の消失と関連深いと考えることが自然である。そしてグリアの消失は当然、それが栄養維持する神経細胞の消失にもつながるであろうし、また逆になんらかの原因で神経細胞が消失すれば役目のなくなったグリアも消失してゆく運命にあると考えるのが自然であろう。そしてさらに簡略化して考えると、グリア消失は脳血管性痴呆における「脳血流減少」と関連が深いと思われ、神経細胞の消失はグリア消失の他アルツハイマー痴呆における「神経細胞内代謝の異常」がその主な原因と思われる。以上を総括すると現在の痴呆診断法のうち f-MRI は脳血流を、PET はグリア数を、CT は脳体積、神経病理診断は神経細胞代謝を、

対光縮瞳反射などの神経生理診断は神経細胞から放出される神経伝達物質の効果を、HDS-R 等の記憶能力診断は神経細胞脱落に伴う大腦機能の低下を、MRI は灰白質体積と相関の深い脳表面積を検出できると考えられている。しかしこれらの画像情報と機能情報は統合的に解釈されるまでには到っていない。

そこで本研究では今日よく普及しており将来も脳画像診断の主流となると考えられる MRI 画像に注目し、まず最初の試みとして「短期記憶に関係が深い」とされている「海馬の面積減少率」を MRI 脳画像 T2 強調像から計測し、臨床的に判断された痴呆重症度との相関を求めることにした。

4. MRI 画像と痴呆程度の相関計測

長岡西病院神経内科外来に通院中の10名の患者を被験者として MRI 画像を撮影した。その性別分布は男性2名、女性8名で平均年齢は56.8歳であった。神経内科医が臨床的に判定した被験者の痴呆重症度は正常3名、中症3名、重症4名であった。

Fig.2 に痴呆患者の MRI 画像の例を、Fig.3 に正常被験者の MRI 像を示す。これを比較すると痴呆患者の像は正常被験者の像に比して明らかな萎縮の存在することが明白であるが、従来その萎縮の判定は主観的にのみ行なわれてきていた。

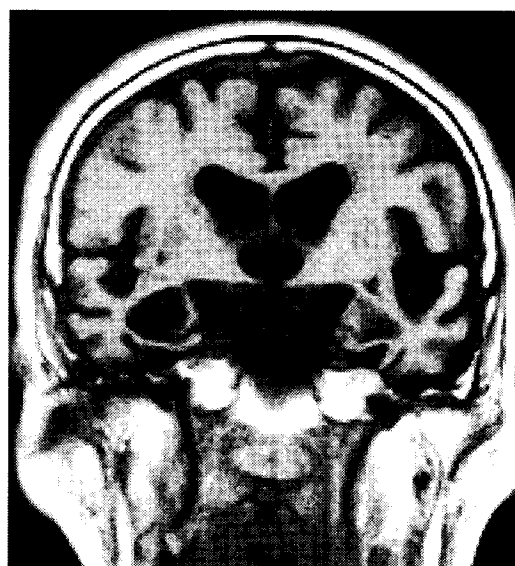


Fig.2 A MRI brain image of a demented patient

Fig.2 痴呆患者の MRI 脳冠状断画像例

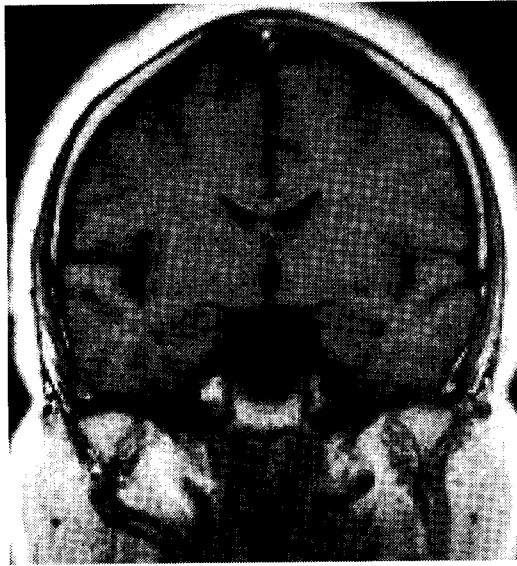


Fig.3 A MRI brain image of a normal subject
Fig.3 正常人の MRI 脳冠状断画像例

ここでは客観的・定量的画像パラメータを得るために、アルツハイマー型痴呆患者で特に萎縮が激しいとされている海馬領域に注目し、MRI 脳冠状断画像を二値化した後海馬領域を切りだしてその面積計測した後、全脳冠状断面積との比を求めた。その計測結果を Fig.4 に示すが、その差は正常人と重症痴呆患者では危険率0.0001%で、中症痴呆患者とでも危険率0.01%で有意であった。しかも中症と重症の間でも危険率0.07%で有意であった。

(海馬/全脳) %

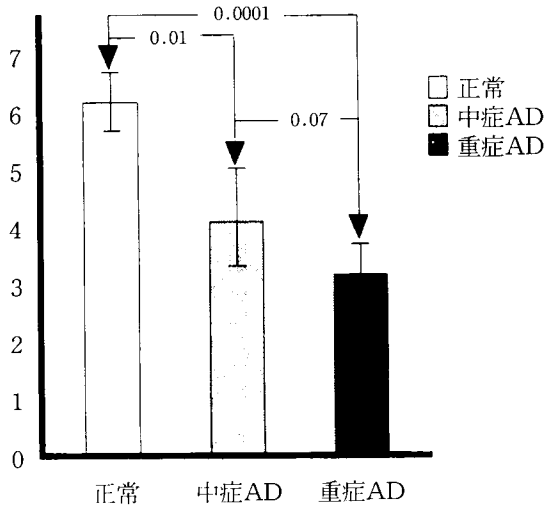


Fig.4 Hippocampus atrophy of the demented by MRI images.

Fig.4 MRI による海馬の萎縮計測結果

例数は10例と少ないものの、海馬に着目した本手法を用いることにより、痴呆の重症度と MRI 画像から計算された海馬の萎縮度との間に定量的相関関係が認められたと言えるであろう。

5. 痴呆画像診断の理論的モデルの構築

脳血管性痴呆においてもアルツハイマー型痴呆においても、それら病変が CT や MRI などの医用画像で検出されるためには、Fig.5 に示すように最終的には神経細胞やグリア細胞の数の減少に伴う脳の欠損や萎縮が生じなければならない。特に短期記憶の座である海馬、情動の神経核である扁桃核などの大脳辺縁系の体積 V_p と長期記憶の中核である側頭葉・頭頂葉・前頭葉外側の体積 V_n の減少が著しいとされている。¹⁾ ここでは脳体積 V を $V_p + V_n$ と定義し痴呆重症度との相関を数理的モデルによって考察した。

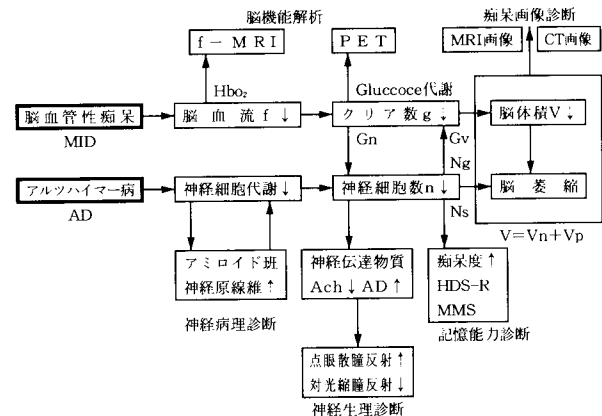


Fig.5 Diagram of diagnostic method of dementia

Fig.5 痴呆画像形成機序モデル

6. 痴呆患者の脳萎縮シミュレーション

上記の痴呆画像モデルに基づき、痴呆の重症度 z を HDS-R 計測値を参考にして正常(0)から軽度痴呆(2)を経て最重症(5)までの6段階に分類した。仮説として脳萎縮は軽度痴呆までは生理的減衰係数 k_1 で緩徐に線形変移し、それ以上では病的減衰係数 k_2 で指数関数的に悪化してゆくと考えた。この仮定のもとでは正常の脳体積を100%とした痴呆患者の脳体積 $V\%$ は次式で表現できる。

$$V = 100 - k_1 \cdot z \quad (z \leq 2)$$

$$V = (100 - 2k_1) \cdot \exp(-k_2(z-2)) \quad (z > 2)$$

なおここで z は痴呆重症度 ($0 \leq z \leq 5$)、 V は脳体積%, k_1 は脳体積の生理的減衰係数, k_2 は脳体積の病的減衰係数を示す。

上記の内, 未知係数 k_1 と k_2 は軽度痴呆と最重症痴呆の脳萎縮度を文献値からそれぞれ V_2 (66%), V_5 (27%) と計算し, 次式によって算出した。¹⁾

$$k_1 = (100 - V_2) / 2$$

$$k_2 = (-1/3) \cdot \ln(V_5/V_2)$$

この数理的モデルに基づいた計算機シミュレーション結果を実線(—)で Fig.6 に示す。また上記の海馬萎縮率を図印で示す。なお Fig.6 の中には痴呆患者の対光縮瞳反射を実測した文献²から計算された縮瞳率%を(*)印で同時に示している。Fig.6 によると簡単なモデルを用いたにも係わらず, シミュレーション結果に示されるように痴呆重症につれて脳萎縮率も縮瞳率もほぼ同じ傾向で減少していくことがわかる。日常の臨床の場面では, 医用画像から痴呆と診断されるのは HDS-R の値が10から15の間であることが多いと言われている。これは今回の重症度 z では3に相当し, これは Fig.6 中に点線として表示した萎縮率50%レベル以下のフェーズで検出可能であることを意味しているが, この付近では縮瞳率も海馬萎縮率も完全に異常領域に入っており客観的にも診断可能であることが予想される。

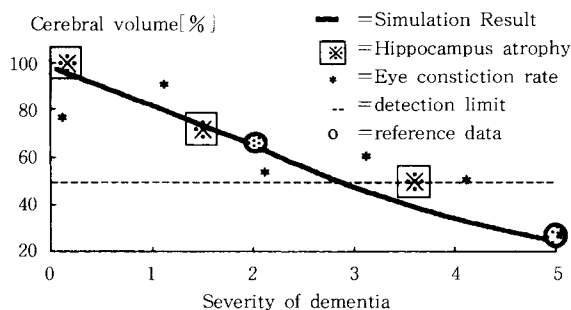


Fig.6 Cerebral volume change by the severity of dementia

Fig.6 脳萎縮計算機シミュレーション結果

7. まとめと考察

主観的な痴呆重症度と, MRI 脳冠状断面 T2 強調画像から求めた海馬萎縮率との相関を求めた結果, 例数は少ないものの海馬萎縮率から痴呆の重症度が推定できる可能性があることを実験的に示した。次いで痴呆画像生成に関する理論的モデルを構築し, 簡単な数

理モデルと計算機シミュレーションを実施した結果, 理論的脳萎縮度と海馬萎縮率および臨床的痴呆重症度との相関が存在することが示された。また痴呆の客観的指標となる対光縮瞳反射からのデータとも良い一致を見た。ここで主観的判定法および客観的判定法でも痴呆が明白になるフェーズが, 脳萎縮50%であるという今回の結果は剖検による観察結果ともよく一致している。¹⁾

以上の計測およびシミュレーション結果から, 適切なパラメータを選ぶことにより, 痴呆重症度を医用画像から定量的に推定する可能性が示されたといえよう。

しかしモデルに用いた脳萎縮率として文献値を用いたこと, および脳実質の減衰関数として単純な1次式と現象論的な指数関数を用いたため, 個々の患者の特性を考慮できなかったことは今後の改良が待たれる点であろう。また今回海馬の萎縮率として冠状断面積を用いたが, 今後は海馬の体積を計測し, かつ灰白質のみを選択的に計測すること等の工夫でより高い測定精度を得ることが可能となると考えられる。

8. 謝 辞

本研究の基礎となった痴呆 MRI 画像のデータは長岡西病院・田宮病院の患者さん方の計測データを使用させていただいたものである。快くご協力をいただいたそのご厚情に, この場を借りて長岡技術科学大学工学部生物系医用生体工学教室研究室員一同の深い感謝を捧げたい。またMRI画像解析は臨床放射線技師でもある当研究室の修士課程1年生児玉直樹君の努力によるものである。ここに感謝したい。

9. 痴呆画像関連参考文献

(発表年代順)

- (1) 松澤大樹他:「痴呆症における扁桃核と海馬の萎縮」, PTM, Vol.4, 9(1), 1990.2
- (2) L. F. M. Scinto etc: "A potential Noninvasive Neurobiological Test for Alzheimer's Disease", Science, Vol.266, pp1051-1054, 1994
- (3) 史学敏・内山尚志・高根優子・佐藤敦・福本一朗:「光刺激を用いたアルツハイマー性痴呆検査法の開発」, 日本ME学会第17回甲信越支部大会講演抄録, 信州大学医学部, (1997.9.6)
- (4) 内山尚志・福本一朗:「痴呆の自己診断システムの開発」, 平成9年度電子情報通信学会信越支部大会講演論文集(一般講演)pp337-338, 長岡技術科学大学, (1997.10.4)
- (5) 内山尚志・福本一朗:「高齢者痴呆自動診断システムの基礎研究」, 長岡技術科学大学研究報告第19号, pp51-60, (1997.12)
- (6) 福本一朗:「対光縮瞳反応を用いた客観的痴呆計測法の理

- 論的検討」, 医用電子と生体工学, 第36巻特別号, pp693, (1998.5)
- (7) 史学敏・内山尚志・高根優子・佐藤敦・福本一郎:「光刺激を用いたアルツハイマー型痴呆自動診断システムの開発」, 医用電子と生体工学, 第36巻特別号, pp694, (1998.5)
 - (8) 内山尚志・佐藤敦・史学敏・福本一郎:「痴呆自動診断システムを用いた痴呆・非痴呆の弁別閾値の研究」, 医用電子と生体工学, 第36巻特別号, pp695, (1998.5)
 - (9) 内山尚志・史学敏・佐藤敦・福本一郎:「短期記憶能力に基づく痴呆自動診断と光刺激縮瞳反応との比較研究」, 人間工学, 第34巻特別号, pp430-431, (1998.5)
 - (10) 史学敏・内山尚志・福本一郎:「瞳孔縮瞳反応を用いた客観的痴呆自動診断システムの研究」, 電子情報通信学会技術研究報告[MEとバイオサイバネティクス], Vol.98, No.94, pp49-56(1998.5.29)
 - (11) 史学敏・内山尚志・福本一郎:「瞳孔対光反射を用いた痴呆簡易検査法の研究」, 医用電子と生体工学, 第36巻3号, pp210-214, 1998.9
 - (12) 福本一郎・内山尚志・史学敏:「痴呆診断システム」, 特許出願P773-59800720440特許平10-320368, 1998.11.11
 - (13) 福本一郎・史学敏:「対光縮瞳反射を用いた新しい痴呆診断システムの研究」, 長岡技術科学大学研究報告第20号, pp49-56, (1998.12)
 - (14) 内山尚志・史学敏・福本一郎:「痴呆自動診断システムを用いた対光縮瞳反射の評価」, 長岡技術科学大学研究報告第20号, pp65-72, (1998.12)
 - (15) 福本一郎:「医療における形態診断と機能診断の統合」, 98年度電気化学会秋季大会特別講演抄録, 特1 N22, p268, 1998.10.23
 - (16) 史学敏:「対光縮瞳反射を用いた老年期痴呆診断システムの基礎研究」, 平成10年度長岡技術科学大学生物機能工学専攻修士論文, 1999.2.24
 - (17) Hisashi Utiyama & Ichiro Fukumoto:「The basic studies of biofeedback treatment systems for Parkinson's trem or,dementia and vidual accomodation disorders」, Proceedings of AAPB(Applied Psychophysiology in Primary Care International Perspectives on Mind/Body Interactions) 13th Anniversary Annual Meeting, P231, 1999.4.7-11, Vancouver
 - (18) 福本一郎:「痴呆画像診断の理論的研究」, OS 5-8, 医用電子と生体工学, 第37巻特別号, pp55, (1999.4)
 - (19) 史学敏・小川水月・安達栄輔・内山尚志・福本一郎:「対光縮瞳反応と痴呆重症度との相関」, 1 B 3-5, 医用電子と生体工学, 第37巻特別号, pp82, (1999.4)
 - (20) 内山尚志・小川水月・史学敏・畑野功太・古賀憲治・坂巻健治・宮永和夫・福本一郎「DHA長期摂取による高齢者短期記憶の経時変化」, 1P 6-6, 医用電子と生体工学, 第37巻特別号, pp226, (1999.4)
 - (21) 田島弘隆・内山尚志・田村正人・福本一郎:「痴呆画像定量的診断法の基礎研究」, 3D 1-4, 医用電子と生体工学, 第37巻特別号, pp472, (1999.4)
 - (22) 苗村育郎:「痴呆はどこまで予測できるか」, 日本医事新報, No.3913, p117, 1999.4.24
 - (23) 土谷邦秋:「Pick病の歴史と変遷」, 神経内科, Vol.50, No.4, p321-328, 1999
 - (24) 宮崎弘:「Pick病の臨床像——神経内科の立場より——」, 神経内科, Vol.50, No.4, p329-334, 1999
 - (25) 池田研二:「Pick病の臨床像——精神科の立場より——」, 神経内科, Vol.50, No.4, p335-341, 1999
 - (26) 内原俊記:「Pick病の病理像」, 神経内科, Vol.50, No.4, p342-348, 1999