

学位論文審査結果の報告書

氏 名 山田 誉大

生 年 月 日 平成 2 年 10 月 11 日

本 籍 (国籍) 大阪府

学位の種類 博 士 (工学)

学位記番号 生 第 57 号

学位授与の条件 学位規程第 5 条該当
(博士の学位)

論 文 題 目 アルツハイマー病の画像診断のための薬剤動態に基づいた
PETアミロイドイメージングの定量性向上に関する研究

学位論文受理日 令和 2 年 1 月 27 日

学位論文審査終了日 令和 2 年 2 月 6 日

審 査 委 員

(主 査) 教授 浅居 正充



(副主査) 准教授 山本 衛



(副主査) 教授 木村 裕一



(副 査) _____



指 導 教 員 教授 木村 裕一



論文内容の要旨

1. 研究の背景

本研究は、陽電子断層画像法(Positron Emission Tomography; PET)を用いたアルツハイマー病の早期診断を実現するために必要となる、参照領域の設定アルゴリズム(AutoRef)の開発、及び画像中の雑音を低減するためのアルゴリズム(CAKS)の開発を目的とする。

平均寿命の延長によって認知症の患者は増加を続けており、2019年には世界で5千万人が認知症に罹ると予想されていることから、その対策が求められている。この状況の下で認知症の60%をアルツハイマー病が占めており、又、アルツハイマー病の疾患修飾薬としてaducanumabの開発が進んでいることから、アルツハイマー病をターゲットとした治療が認知症への対策として注目されている。

さて、アミロイドベータ(A β)の蓄積による神経細胞の不可逆的な破壊がアルツハイマー病の原因である。そこでアルツハイマー病の診断には、A β と結合する性質を持つ放射性薬剤(例えば、¹¹C-PiB; アミドイロプローブ)を投与し、その体内での分布を体内から放射される γ 線を測定することで画像化するPET撮像法(アミロイドイメージング)が有効である。PETを用いて、認知症が発症する以前でのA β の集積の発生を早期に診断することができれば、治療による認知機能低下の抑制が期待できる。

そこで本研究では、アルツハイマー病の早期診断を実現するために求められる二つの手法を提案している。第1章では以上の本研究の成立背景が述べられており、第2章では、アミロイドイメージングに関する基本的な事項が解説されている。第3章ではAutoRef、第4章ではCAKSについて述べられており、第5章で総括を行っている。

2. 参照領域設定アルゴリズム

第3章では、参照領域を設定するためのアルゴリズムが提案されている。

アミロイドイメージングでは、A β の濃度とアミロイドプローブ-A β 結合体の乖離定数との比であるBPNDを、A β の集積量を示す定量値として使用する。また、BPNDの算出には脳内でA β の集積が発生しない領域である参照領域が必要となり、小脳灰白質が参照領域となる。しかし、小脳灰白質は小脳の表面に在る細長く入り組んだ形状であることから、アルゴリズムによる特定が必要である。

そこで本研究では、小脳及びその周辺領域でのアミロイドプローブの動態の違いを利用した参照領域設定のためのアルゴリズムであるAutoRefを提案した上で、86例の臨床データを使用した性能評価を通して、その妥当性を主張している。

小脳灰白質にはA β が存在しないことから、アミロイドプローブは組織中に留まることなく速やかに静脈系へ排泄される。又、隣接する小脳白質は脂質に富んだ組織であることから、脂質と緩やかに結合する性質を持ったアミロイドプローブの濃度は緩徐に減衰する。更に、小脳近傍の脳外組織では脳本体と比較して血流に乏しいことから、取り込まれるアミロイドプローブは少量である。以上の「組織毎の動態の違い」は、アミロイドプローブ投与後に経時的にPET撮像を繰り返すことによって得られる組織時間放射能曲線(tissue time activity curve; tTAC)の波形の違いを手掛かりとして弁別が可能だと申請者は考えた。

そこで本研究では、tTACの波形を特徴量空間上でガウス混合モデルを用いてモデル化した上で、tTACが何れの組織に所属するかを推定することを通して、小脳灰白質に属する画素の特定を図った。しかし、ガウス混合モデルの推定では、分布の個数(クラスター数)を予め指定する必要があり、又、これが不適切な場合には誤収束が発生することが実用上の問題となる。そこで本研究では、予め対象領域を小脳周辺に限定する空間的な情報の削減と、tTACの中でも動態をよく反映する投与後2分から30分までだけを使用する時間的な情報の削減を組み合わせることで、臨床データに対する検討を通して8クラスターでの推定が安定していることを明らかにした。又、AutoRefの動作を確実なものとするために、誤収束の発生を判別する方法を考案した上で、誤収束が発生した場合にはガウス混合モデルを推定するための初期値をランダムに変更することによる再推定を行うアルゴリズムとした。

その結果、86例の臨床データの全例に対してAutoRefは動作し、小脳灰白質を特定したことから、AutoRefの頑健性が示された。又、AutoRefによるBPNDと、専門医が手動的に設定した小脳灰白質によるBPNDが一致したことから、AutoRefの精度に対する合理性が示された。以上から、AutoRefは有効であると結論している。

3. ノイズ低減アルゴリズム

アルツハイマー病の治療では、認知症状を呈する前の早期でのA β の集積の発生を診断する必要がある。しかし、早期でのA β の集積は軽微であり、且つ集積の範囲も限定されている。このように、「小さく淡い」A β の集積を画像上で明確にするためには、BPND画像の雑音を低減する必要がある。一般に、雑音を低減する方策として、空間的な平滑化が使用される。しかし、平滑化の結果BPND画像の空間分解能が劣化することから、アルツハイマー病の早期における小さなA β の集積が見逃される可能性が出てくる。

そこで、第4章では、空間分解能を温存したままでBPND画像の雑音を軽減するためのアルゴリズムCAKSを新たに提案している。雑音の低減に当っては、一般に、着目画素の周辺の画素の間で平均を取ることで、tTACの雑音の軽減を図るが、その結果、空間分解能が劣化する。そこでCAKSでは、類似の動態を示す画素を集めることで、空間分解能の劣化を抑制する。これに当たって、放射性薬剤が組織から血液に戻るいわゆるクリアランスの程度を示すパラメーターであるk₂に依存する量Rを提案している。Rは、tTACの積分から構成されることから算出は容易である。

CAKSではまず、画素毎のtTACに対してRを計算した後、画素をRに基づいて並び替えた上で、500画素を一組として画素をクラスター化し、この中で平均することでtTACの雑音の低減を図っている。尚、同一クラスターに属する画素の間での振幅に基づいた補正方法も合わせて提案されていることから、BPNDは画素毎に計算される。

CAKSの妥当性は、シミュレーション及び臨床データを用いて検証されている。シミュレーションで使用された画像では、アミロイドイメージングの読影で使用される白質と灰白質とのコントラストが再現されている。

ノイズを載せていないシミュレーションの結果では、BPNDの真値とCAKSとはほぼ一致したことから、アミロイドイメージングへのCAKSの有効性が示された。更に、臨床相当の雑音を重畳したシミュレーションの結果、真値と一致したBPNDが得られた。又、BPNDの算出で使用したアルゴリズムであるLogan Graphical Analysis法の問題であるtTAC中の雑音によるBPNDの過小評価も解決されていたことから、BPND画像の改善が期待できる結果を得た。

続いて臨床データ86例に対してCAKSを適用し、CAKSによる診断結果の変化を見たところ、A β の集積の有無を判断し難かった8例に対して、集積有りという診断を確定させることが出来た。尚、集積無し、或いは集積有りと診断された症例については、CAKSによる診断への影響は発生しなかった。更に、白質と灰白質との間でのコントラストの改善を検討したところ、有意にコントラストは改善していた。

以上から、CAKSのアミロイドイメージングに対する有効性が示されている。

4. 結論

本研究では、アルツハイマー病の早期診断の実現に当たって問題となる、参照領域の自動設定アルゴリズム(AutoRef)、及び空間分解能を温存したままでのアミロイドイメージングに対する雑音低減アルゴリズム(CAKS)の提案が行われている。

何れのアルゴリズムに対しても、実臨床データを使用した性能の検証が行われており、更にCAKSについてはシミュレーションによる検討を併用している。その結果、何れのアルゴリズムに対してもその有効性が主張されている。

アルツハイマー病では、その病態故にA β に集積の開始から認知症の発症までに相当の期間を要することから、発症前に早期での診断が求められている。AutoRef、及びCAKSは、PETを用いたアルツハイマー病診断の精度の向上に寄与すると考えられることから、本研究の妥当性が支持される。

論文審査結果の要旨

1. 研究の背景

本研究は、アルツハイマー病の早期診断の実現を目的としたPET撮像法によるアミロイドイメージングにおいて必要となる、参照領域の設定アルゴリズム(AutoRef)の開発、及び診断画像中の雑音を低減するためのアルゴリズム(CAKS)の開発を目的とする。

平均寿命の延長によって認知症の患者は増加を続けており、2019年時点で世界で5千万人が認知症に罹り、更に毎年約1千万人ずつ増加すると世界保健機構(WHO)が報告しており、その対策が求められている。現在、認知症はその約60%をアルツハイマー病が占め、疾患修飾薬としてaducanumabの承認に向けた開発が進められるなど、アルツハイマー病をターゲットとした治療が認知症への対策として注目されている。現在、アミロイドベータ(A β)の蓄積による神経細胞の不可逆的な破壊がアルツハイマー病の原因と考えられている。そこで、アルツハイマー病の診断には、A β と結合する性質を持つ放射性薬剤(例えば、¹¹C-PiB; アミロイドプローブ)を投与し、その体内での分布を体内から放射される γ 線を測定することで画像化する陽電子断層画像法(Positron Emission Tomography; PET)によるアミロイドイメージングが有効である。PETを用いて、認知症が発症する以前のA β の集積の発生を早期に診断することができれば、治療による認知機能低下の抑制が期待できる。

そこで本研究では、アルツハイマー病の早期診断を実現するために求められる上記の二つの手法が提案されている。第1章では、以上の本研究の成立背景が述べられており、第2章では、アミロイドイメージングに関する基本的な事項が解説されている。第3章では、参照領域の設定アルゴリズム(AutoRef)、第4章では診断画像の雑音低減アルゴリズム(CAKS)について述べられており、第5章において総括を行っている。

2. 参照領域設定アルゴリズム

第3章では、参照領域を設定するためのアルゴリズムが提案されている。アミロイドイメージングでは、A β の濃度とアミロイドプローブ-A β 結合体の乖離定数との比で表されるBPNDなる数値をA β の集積量を示す定量値として使用する。BPNDは脳内でA β の集積が発生しない領域である参照領域(小脳灰白質)の未結合リガンド濃度に基づいて算出するため、参照領域を正確に特定することが必要となる。しかし、小脳灰白質は小脳の表面に存在する細長く入り組んだ形状をもつ領域であり、医師の手作業による特定は大変手間がかかる上、ヒューマンエラーによる不確実性を含み十分な再現性が得られない。従ってアルゴリズムによる特定が必要である。

そこで本研究では、小脳及びその周辺領域でのアミロイドプローブの動態の違いを利用した参照領域設定のためのアルゴリズム(AutoRef)を提案した上で、86例の臨床データを使用した性能評価を通して、その妥当性を主張している。小脳灰白質にはA β が存在しないことから、アミロイドプローブは組織中に留まることなく速やかに静脈系へ排泄される。又、隣接する小脳白質は脂質に富んだ組織であることから、脂質と緩やかに結合する性質を持ったアミロイドプローブの濃度は緩徐に減衰する。更に、小脳近傍の脳外組織では脳本体と比較して血流に乏しいことから、取り込まれるアミロイドプローブは少量である。このような「組織毎の動態の違い」は、アミロイドプローブ投与後に経時的にPET撮像を繰り返すことによって得られる組織時間放射能曲線(tissue time activity curve; tTAC)の波形の違いを手掛かりとして弁別が可能だと申請者は考えた。そこで、tTAC波形の実測点を要素とする特徴量空間上でtTAC群をガウス混合モデルとしてモデル化した上で、各々のtTACが何れの組織に所属するかを推定することを通して、小脳灰白質に属する画素の特定を図った。しかし、ガウス混合モデルの推定では、分布の個数(クラスター数)を予め指定する必要があるが、これが不適切な場合には誤収束が発生することが実用上の問題となる。そこで、予め対象領域を小脳周辺に限定する空間的な情報の削減と、tTACの中でも動態をよく反映する投与後2分後から30分後までのデータのみを使用する時間的な情報の削減を組み合わせた上で、臨床データに対する検討を通して8クラスターでの推定が最も安定することを明らかにした。又、AutoRefの動作を確実なものとするために、誤収束の発生を判別する方法を考案した上で、誤収束が発生した場合にはガウス混合モデルを推定するための初期値をランダムに変更することによる再推定を行うアルゴリズムとした。

その結果、86例の臨床データの全例に対してAutoRefは良好に動作し小脳灰白質を特定したことから、AutoRefの頑健性が示された。又、AutoRefにより特定した小脳灰白質領域に基づいて得られたBPNDと、専門医が手動的に設定した領域によるBPNDが一致したことから、AutoRefの精度に対する合理性が示された。以上から、AutoRefは有効であると結論している。

3. ノイズ低減アルゴリズム

アルツハイマー病の治療では、認知症状を呈する前の早期でのA β の集積の発生を診断する必要がある。しかし、早期でのA β の集積は軽微であり、且つ集積の範囲も限定されている。このように、「小さく薄い」A β の集積を画像上で明確にするためには、BPND画像の雑音を低減する必要がある。一般に、雑音を低減する方策として、空間的な平滑化が使用される。しかし、空間的な平滑化はBPND画像の空間分解能の劣化をもたらすことから、アルツハイマー病の早期における小さなA β の集積が見逃される可能性が出てくる。

そこで、第4章では、空間分解能を温存したままでBPND画像の雑音を軽減するためのアルゴリズム(CAKS)が提案されている。雑音の低減に当っては、一般に、着目画素の周辺の画素の間で平均を取ることによってtTACの雑音の軽減を図るが、その結果、空間分解能が劣化する。そこでCAKSでは、類似の動態を示す画素を集めて平滑化することで、空間分解能の劣化を抑制する。これに当たって、放射性薬剤が組織から血液に戻るいわゆるクリアランスの程度を示すパラメーターであるk₂に依存する量Rを提案している。Rは、tTACの積分から構成されることから算出は容易である。

CAKSでは先ず、画素毎のtTACに対してRを計算した後、画素をRに基づいて並び替えた上で、500画素を一組として画素をクラスター化し、この中で平均することによりtTACの雑音の低減を図る。尚、同一クラスターに属する画素の間での振幅に基づいた補正方法も合わせて提案されていることから、BPNDは画素毎に計算される。

CAKSの妥当性は、シミュレーション及び臨床データを用いて検証されている。シミュレーションで使用された画像では、アミロイドイメージングの読影で使用される白質と灰白質とのコントラストが再現されている。ノイズをのせていないシミュレーションの結果では、BPNDの真値とCAKSがほぼ一致したことから、アミロイドイメージングにおけるCAKSの有効性が示された。更に、臨床相当の雑音を重畳したシミュレーションの結果、真値と一致したBPNDが得られた。又、BPNDの算出で使用したアルゴリズムであるLogan Graphical Analysis法の問題であるtTAC中の雑音によるBPNDの過小評価も解決されていたことから、BPND画像の改善が期待できる結果を得た。続いて臨床データ86例に対してCAKSを適用し、CAKSによる診断結果の変化を見たところ、A β の集積の有無の判断が困難であった8例に対して、集積有りという診断を確定させることが出来た。尚、集積無し、或いは集積有りと診断された症例については、CAKSによる診断への影響は発生しなかった。更に、白質と灰白質との間のコントラストの改善を検討したところ、コントラストは有意に改善していた。以上から、CAKSのアミロイドイメージングに対する有効性が示されている。

4. 結論

本研究では、アルツハイマー病の早期診断の実現に当たって問題となる、参照領域の自動設定アルゴリズム(AutoRef)、及びアミロイドイメージングに対する雑音低減アルゴリズム(CAKS)の提案が行われている。何れのアルゴリズムに対しても、実臨床データを使用した性能の検証が行われており、更にCAKSについてはシミュレーションによる検討を併用している。その結果、何れのアルゴリズムに対してもその有効性が主張されている。

本論文に示された諸結果は、放射性薬剤の動態に関する詳細な洞察・知見に基づき、その組織間の違いを利用して組織領域を弁別すること、薬剤の類似した動態をもつ画素間の平滑化により分解能を温存して診断画像の雑音を低減すること、という着想を数理科学的手法を駆使することにより実現した画期的な成果であり、アルツハイマー病診断の精度の向上に寄与すると考えられる。また、これらの手法は、肝臓、腎臓といった脳以外の臓器の診断にも適用可能であり、更に、造影剤を用いて経時変化を観るダイナミックCT、ダイナミックMRIといったPET以外の応用も期待される。本研究の成果を記した諸報告は斯界における権威ある学術誌、国際会議において掲載・採択されている。

以上により、本論文は工学の分野における博士の学位論文として十分な価値を有すると考えられる。