

令和 2 年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	マルチモダリティ・マルチプローブ・多施設研究に基づく人工知能を用いた認知症鑑別診断法の構築	
研究者所属・氏名	研究代表者：生物理工学部 生命情報工学科 木村 裕一 共同研究者：医学部 放射線医学 講座 放射線診断学部門 石井 一成；総合社会学部 佐藤 望；総合社会学部 塩崎 麻里子；生物理工学部 医用工学科 根本 充貴	

1. 研究目的・内容

本研究では、認知症疾患群を鑑別するための自動診断アルゴリズムの開発、並びに、治療に対する意思決定に関わる患者家族の精神的な負担の低減策を検討することを目的とする。

2. 研究経過及び成果

認知症の患者は、発展途上国を含む医療体制の改善による平均寿命の延長に伴って世界的に増加している。又、認知症の 60% を占めるアルツハイマー病については、疾患修飾薬である aducanumab が米国において条件付きながら承認される流れにあり、日本でも臨床に供することになろう。この状況の下、脳変性疾患の読影診断では権威である石井と、生物理工学部で医用画像情報処理を専門とする木村、根本が共同して、FDG を投与した下で PET 撮像から得られる糖代謝画像、PiB を投与で得られるアミロイド画像、タウタンパク質 PET プローブの投与によるタウタンパク質の集積状況、MRI の撮像から得られる形態画像を組み合わせる、マルチモダリティー・マルチプローブでの画像診断アルゴリズムを開発した。又、認知症の疾患進行は緩徐であることから、患者家族の介護に掛かる負担についても検討すべきであると考え、患者家族におけるケアについて研究を進めている総合社会学部の塩崎及び佐藤も本研究に参加した。

PET を用いたアミロイド画像(以下、アミロイド PET と称する)は、アルツハイマー病の病因物質の一つであるといわれている A β の集積量を定量的に画像化することが出来る。このためには、生理学的に A β が集積しない小脳灰白質での放射能濃度で脳内各所の放射能濃度を正規化する必要がある。さて、アミロイド PET 画像での高集積部位の存在はアルツハイマー病の診断基準の一つである。aducanumab によるアルツハイマー病の治療では、認知症状が出現する以前の早期での診断が求められることから、加齢と共に次第に A β の集積が進む状況を経時的に把握する必要がある。このためには例えば年に 1 回のアミロイド PET の撮像の実施を通して、A β の集積の発生を診断することになろう。しかし、小脳灰白質は複数のスライスに跨がる狭隘な構造であることから、読影医による手動的な領域の設定では再現性に問題が発生する懸念がある。そこで、小脳灰白質を自動的に同定するアルゴリズムを AI に由って実現し、臨床画像を用いた性能評価を通してその可用性を示した。

又、AI アルゴリズムの学習のためには数百から数千例の臨床画像が必要となる。しかし、アルツハイマー病と並んで認知症多群鑑別の対象となるレビー小体型認知症や前頭側頭型変性疾患は発症率が 10% 程度と低いため、この規模の症例を集めることは困難であり、これが認知症診断への AI アルゴリズム適用の問題となっている。そこで、画像データの合成で使用される AI アルゴリズムである CycleGAN を用いることで、ある程度の規模で収集可能な健常症例の画像から、認知症症例での臨床画像に類似した画像の合成が可能であることを示した。

認知症患者では認知機能によって意思決定能力が低下するため、患者の人生の締めくくりを左右する重要な意思決定を、患者の家族は患者の代理で行うことに迫られる。一般に認知症の介護は長期にわたることから、その中で何度も代理意思決定を行うこととなり、患者家族の心理的負担を生み出し、それが後に後悔となった場合に、抑うつをはじめとした心理的不適応に陥る危険性が高まることが指摘されている。

そこで、塩崎・佐藤は、患者家族の代理意思決定において、後悔が生じるメカニズムを明らかにするために、心理学的なインタビュー調査を実施した。インタビューを通して事例を収集し、患者家族が経験した後悔を分類し、後悔が生じ易い家族状況の特徴や認知的特徴を示すことが出来たことから、後悔に関わるこれまでの研究知見を踏まえて、後悔し難い代理意思決定の仕方について提案した。

また、人生の苦難に直面した際の「打たれ強さであるレジリエンス」に着目し、認知症となった家族が老い衰えていく様に直面することで家族に惹起される負の感情に対する対処方略とレジリエンスの関連性を検討した。ミックスメソッドによる調査を実施し、具体的な対処方略を提示し、かつレジリエンスの高さと関連のある対処方略を特定し、抗うことのできない老いや死に対する対処方略の在り方について提言した。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

2021.6.8 に aducanumab が米国・FDA で条件付きではあるが使用を認められたことから、早晩日本でも臨床使用が論じられるようになろう。問題は、抗体製剤であることから、費用が数百万円程度と高額になる点である。従って、認知症患者のうち、アルツハイマー病に罹患している患者だけを、認知症状が出る前の早期に正確に診断する必要がある。又、認知症の患者数は多いことから、診断の効率化を図る必要があろう。本研究で検討した、アルツハイマー病の診断、特に再現性改善のためのアルゴリズム及び AI を用いたマルチモーダルな認知症疾患群に対する多群鑑別アルゴリズムの開発研究は、治療が可能となりつつある認知症・アルツハイマー病の治療の実現に資するべく、実際の臨床データを多施設から出来るだけ多数集めて実用化を目指した検討を進めることが今後の課題である。

又、認知症は老化に伴って発症する疾患であり、従って完全な治癒は望めない。加えて罹患の可能性は誰にでもある普遍的な疾患でもある。従って、患者家族に対して、認知症に罹った伴侶・家族にどのように接していけば良いのか、又、治療方針や生活設計に対してどのような姿勢で臨むべきなのか、根拠を伴った指針を提案していくことは是非必要であり、今後更に事例を重ねることで、老いや死に対する対処方針の確度の改善を図る必要がある。

4. 成果の発表等

4.1 査読付き論文

- 1) Takahiro Yamada, Shogo Watanabe, Takashi Nagaoka, Mitsutaka Nemoto, Kohei Hanaoka, Hayato Kaida, Kazunari Ishii, Yuichi Kimura, “Automatic Delineation Algorithm of Reference Region for Amyloid Imaging Based on Kinetics”, *Ann Nucl Med*, 34, 102–107, 2019.
- 2) Yuichi Kimura, Aya Watanabe, Takahiro Yamada, Shogo Watanabe, Takashi Nagaoka, Mitsutaka Nemoto, Koichi Miyazaki, Kohei Hanaoka, Hayato Kaida, Kazunari Ishii, “AI Approach of Cycle-Consistent Generative Adversarial Networks to Synthesize PET Images to Train Computer-Aided Diagnosis Algorithm for Dementia”, *Ann Nucl Med*, 34, 512–515, doi: 10.1007/s12149-020-01468-5, 2020.
- 3) Kazunari Ishii, “Diagnostic imaging of dementia with Lewy bodies, fronto-temporal lobar degeneration, and normal pressure hydrocephalus”, *Jp J Radiol*, doi: 10.1007/s11604-019-00881-9, 2019.
- 4) Masahiko Takaya, Kazunari Ishii, Isao Kubota, Osamu Shirakawa, “Progression of logopenic aphasia to frontotemporal dementia in an amyloid β -negative and 18F-THK-5351-positive patient”, *Psych Geria Note*, 399–401, 19, 2019.

- 5) 塩崎麻里子, 佐藤 望, “認知症高齢者の家族介護者が代理意思決定場面で経験した後悔に関する質的調査研究: 後悔を引き起こす要因と後悔に影響する選択の仕方”, 老年社会科学, in press, 2020.
- 6) 塩崎麻里子, 佐藤望, 増本康平, “認知症高齢者の家族介護者が代理意思決定場面で経験した後悔に関する質的調査研究: 後悔を引き起こす要因と後悔に影響する選択の仕方”, 老年社会科学, 42, 200-208, 2020.
- 7) Kouhei Masumoto, Mariko Shiozaki, Nozomi Taishi. “The impact of age on goal-framing for health messages: The mediating effect of interest in health and emotion regulation. PLOS ONE 15(9), 1-16.e0238989, doi: 10.1371/journal.pone.0238989, 2020.
- 8) Okada Y, Kato T, Iwata K, Kimura Y, Nakamura A, Hattori H, Toyama H, Ishii K, Ishii K, Senda M, Ito K, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Evaluation of PiB visual interpretation with CSF A β and longitudinal SUVR in J-ADNI study. *Ann Nucl Med.* 2020; 34: 108-118.
- 9) Ishii K. Diagnostic imaging of dementia with Lewy bodies, frontotemporal lobar degeneration, and normal pressure hydrocephalus. *Jpn J Radiol.* 2020; 38: 64-76.
- 10) Beyer L, Brendel M, Scheiwein F, Sauerbeck J, Hosakawa C, Alberts I, Shi K, Bartenstein P, Ishii K, Seibyl J, Cumming P, Rominger A; Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Improved Risk Stratification for Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer’s Disease with a Multi-Analytical Evaluation of Amyloid- β Positron Emission Tomography. *J Alzheimers Dis.* 2020; 74:101-112.
- 11) Shigwedha PK, Yamada T, Hanaoka K, Ishii K, Kimura Y, Fukuoka Y. A strategy to account for noise in the X-variable to reduce underestimation in Logan graphical analysis for quantifying receptor density in positron emission tomography. *BMC Medical Imaging* 2020; 20:15.
- 12) Ishii K, Yamada T, Hanaoka K, Kaida H, Miyazaki K, Ueda M, Hanada K, Saigoh K, Sauerbeck J, Rominger A, Bartenstein P, Kimura Y. “Regional gray matter-dedicated SUVR with 3D-MRI detects positive amyloid deposits in equivocal amyloid PET images” *Ann Nucl Med*, 2020; 34: 856–863. Shigwedha PK, Yamada T, Hanaoka K, Ishii K, Kimura Y, Fukuoka Y. Improving contrast between gray and white matter of Logan graphical analysis’ parametric images in positron emission tomography through least-squares cubic regression and principal component analysis. *Biomed Phys Eng Express.* 2021; Online ahead of print.
- 13) 塩崎麻里子・濱崎洋嗣・森口ゆたか・佐藤望・田中晃代 介護士のレジリエンスと老いや死と向き合うことに伴う否定的感情への対処方略の関係 老年社会科学(投稿中).
- 14) Takahashi R, Ishii K, Tokuda T, Nakajima M, Okada T, SINPHONI-2 Investigators. “Regional dissociation between the cerebral blood flow and gray matter density alterations in idiopathic normal pressure hydrocephalous: results from SINPHONI-2 study”, *Neuroradiology*, 61, 37-42, 2019.
- 15) Takaya M, Ishii K, Kubota I, Shirakawa O. “Progression of logopenic aphasia to frontotemporal dementia in an amyloid β -negative and 18F-THK-5351-positive patient”, *Psychogeriatrics*, 19, 399-401, 2019.

4.2 発表

- 16) 牛房和之, 根本充貴, 木村裕一, 永岡 隆, 山田誉大, 田中敦子, 林 直人. “正常データセットの教師なし学習に基づく病変検出支援システム画像特徴量の汎用的生成に関する検討～ 少規模なデータセットを用いた

特微量生成の実験的検証 ～”. 電子情報通信学会 MI 研, 信学技報, 119(399), MI2019-68, pp. 15-18, Jan 2020, 2019 年度 MI 研究奨励賞 受賞.

- 17) 牛房和之, 根本充貴, 木村裕一, 永岡 隆, 山田誉大, 林 直人. “深層畳み込みオートエンコーダを用いた健常データの教師なし学習による病変認識特微量の汎用的自動生成.” 第 58 回日本生体医工学会大会, PO-D-020, Jun 2019. 2019 年度日本生体医工学会 Young Investigator Award 優秀賞 受賞.
- 18) Masumoto, K., Harada, K., & Shiozaki, M. Does emotion regulation of older adults have an impact on their spouse’s psychological well-being and distress?: One year follow up study. 11th International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional Congress. Taipei, Taiwan. (2019.10.25.)
- 19) Shiozaki, M., Masumoto, K., & Harada, K. Can daily conversation between elderly couples reduce anxiety about the future?: Examination using the longitudinal pair data focusing on emotional expression in daily conversation. 11th International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional Congress. Taipei, Taiwan. (2019.10.25.)
- 20) 塩崎麻里子・濱崎洋嗣 介護士のレジリエンスから学ぶー心理学×アートのアプローチの可能性ー アートミツケア学会 2019 年度大会 大阪 (2019 年 11 月 24 日)
- 21) 宮地由佳・塩崎麻里子・恒藤暁・森田達也・木澤義之・升川研人・宮下光令・志真泰夫 がん患者の遺族のアドバンス・ケア・プランニング(ACP)が他者との関係性や死生観に与える影響 第 25 回日本緩和医療学会ポスター発表 京都(オンライン開催 2020 年 8 月 9 日-10 日)
- 22) 宮地由佳・塩崎麻里子・恒藤暁・森田達也・木澤義之・升川研人・宮下光令・志真泰夫 がん患者の介護者の介護中の離職および死亡 第 25 回日本緩和医療学会ポスター発表 京都(オンライン開催 2020 年 8 月 9 日-10 日)
- 23) 増本康平・山本健太・原田和弘・塩崎麻里子 高齢期の記憶の役割:自己定義記憶に着目して 日本老年社会科学会第 62 回大会ポスター発表(オンライン開催 2020 年 6 月 6 日-7 日)
- 24) Miyazaki K, Ishii K, Hanaoka K, Kaida H, Nakajima K. The tight medial and high convexity subarachnoid spaces is the first finding of idiopathic normal pressure hydrocephalus at the preclinical stage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2019; 59: 436-443
- 25) 宮崎晃一、石井一成. 脳脊髄液関連疾患 即戦力が身につく脳の画像診断. 三木幸雄、山田恵 編集. *メディカル・サイエンス・インターナショナル* pp40,75,110,226,268, 2021
- 26) Y. Okada, K. Iwata, T. Kato, Y. Kimura, A. Nakamura, H. Hattori, H. Toyama, K. Ishii, K. Ishii, M. Senda, K. Ito, T. Iwatsubo and Japanese Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. “The effect of APOE4 to the amyloid-beta accumulation evaluated using the dynamic model of amyloid burden and accumulating speed: A J-ADNI study”, The 13th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, Shanghai, 2019.
- 27) T. Yamada, Y. Kimura, M. Sakata, T. Nagaoka, M. Nemoto, K. Hanaoka, H. Kaida, K. Ishii. Clustering-Based Data Reduction Algorithm with Simplified Reference Tissue Model to Generate Parametric Images in Amyloid Imaging. *Brain PET* 2019. 2019 年 7 月 6 日(横浜)
- 28) Takahiro Yamada, Shogo Watanabe, Takashi Nagaoka, Mitsutaka Nemoto, Kohei Hanaoka, Hayato Kaida, Kazunari Ishii, Yuichi Kimura. Weighting Function for Kinetics-Based Noise Reduction in PET Amyloid Imaging. *生体医工学シンポジウム 2019* 2019 年 9 月 6 日(徳島)

- 29) K. Miyazaki, K. Hanaoka, H. Kaida, K. Ishii. Altered regional cerebral glucose metabolism in preclinical stages of iNPH. Hydrocephalus 2019 2019年9月13日(Vancouver)
- 30) 渡邊 綾、山田誉大、永岡 隆、根本充貴、花岡宏平、甲斐田勇人、石井一成、木村裕一。 認知症自動診断 AI アルゴリズム学習のための深層学習によるアミロイド画像の加増手法の検討.第 59 回 日本核医学会学術総会 2019年11月2日(松山)
- 31) 松田博史、伊藤健吾、石井一成、下瀬川恵久、岡沢秀彦、三品雅洋、水村 直、石井賢二、沖田恭治、重本蓉子、山尾天翔。 アルツハイマー病疑い患者の 18F-flutemetamol PET の定量評価.第 60 回日本核医学会学術総会 2020年11月12日(神戸、Web 同時開催)
- 32) 渡邊 綾、木村裕一、山田誉大、渡辺翔吾、永岡 隆、根本充貴、宮崎晃一、花岡 宏平、甲斐田勇人、石井一成。 認知症自動診断 AI アルゴリズム学習のための深層学習により加増したアミロイド画像の検証。 第 60 回日本核医学会学術総会 2020年11月14日(神戸、Web 同時開催)

4.3 その他(解説など)

- 33) 石井一成. DESH. Rad Fan 2019; 17(4): 5-9.
- 34) 石井一成. 認知症診療における FDG-PET とアミロイド PET. 医学のあゆみ 2019; 270 (9): 725-731.
- 35) 石井一成. 認知症の画像診断 ～ルーチン検査から最新の画像検査まで～. Rad Fan 2019; 17(13):9.
- 36) 花岡宏平、石井一成. 認知症の画像検査 Brain Imaging in Dementia. Rad Fan 2019; 17(13):13-17.
- 37) 宮崎晃一、石井一成. 特発性正常圧水頭症の画像診断. Rad Fan 2019; 17(13):35-40.
- 38) 石井一成, 百瀬敏光. 脳アミロイド PET 診療を開始するにあたって はじめに. 臨床放射線 2020; 65 (11): 1175-1176. K. Ishii. Newly Emerging Concepts on PSP and CBD: Molecular imaging for PSP and CBD.第 60 回日本神経学会学術大会 2019年5月22日(大阪)

以上