令和元年度研究報告書

研究代表者

所属　島根大学医学部 内科学講座　内科学第三

氏名 長井　篤

1.研究テーマ

脳卒中と認知症の危険因子および予知・予防に関する研究

2.研究者氏名

長井　篤、山口修平、小野田慶一、三瀧真悟、安部哲史、濱田智津子、稲垣諭史、金井由貴枝、伊藤芳恵、田原大資、谷戸正樹、石田　学

3.研究概要

背景

アルツハイマー病（AD）は進行性の神経変性疾患で、認知症の原因疾患として最も多い。神経細胞死が大脳皮質全般に生じるために、認知機能障害が進行するが、その前段階として軽度認知機能障害（mild cognitive impairment：MCI）のステージがある。MCI の 10-15%程度が年々AD に進行するという報告があるが、これまでのところその進行を食い止める治療法はない。そこで、より早期の MCI の時点で進行す

るかどうかを判定して、進行抑制の介入を行うことが重要と思われる[1]。

これまでの MRI の分析方法では上記の予測が困難であったため、今回の研究では生存分析と深層学習を組み合わせて、認知機能障害に影響を及ぼす脳萎縮部位のパターンについて検討し、健常者及び MCI が AD に進行する時期とその時点での確率を予測することを試みた。

方法

国内外のコホートデータベース：Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL), Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI),および島根大学の患者データを用いて検討を行った。ベースラインとフォローアップデータを用いた。表 2 には、AD へ移行の有無による違いを提示する。全症例の内、4 分の 1 が AD を発症し、データベースごとの発症までの平均期間は 1.4-2.6 年であった。

MRI T1 強調画像を用い、大脳皮質の 246 の領域別に萎縮の程度を分析し、年齢と認知機能テストである Mini-Mental State Examination (MMSE)の得点を加えて検証した。AD への移行度を 0 または 1 で表し、AD の発症というイベントの時間経過を算出する深層ニューラルネットワークモデルを開発した。

結果

表 1 に、対象患者の特徴を示す。表 2 には、AD へ移行の有無による違いを提示す

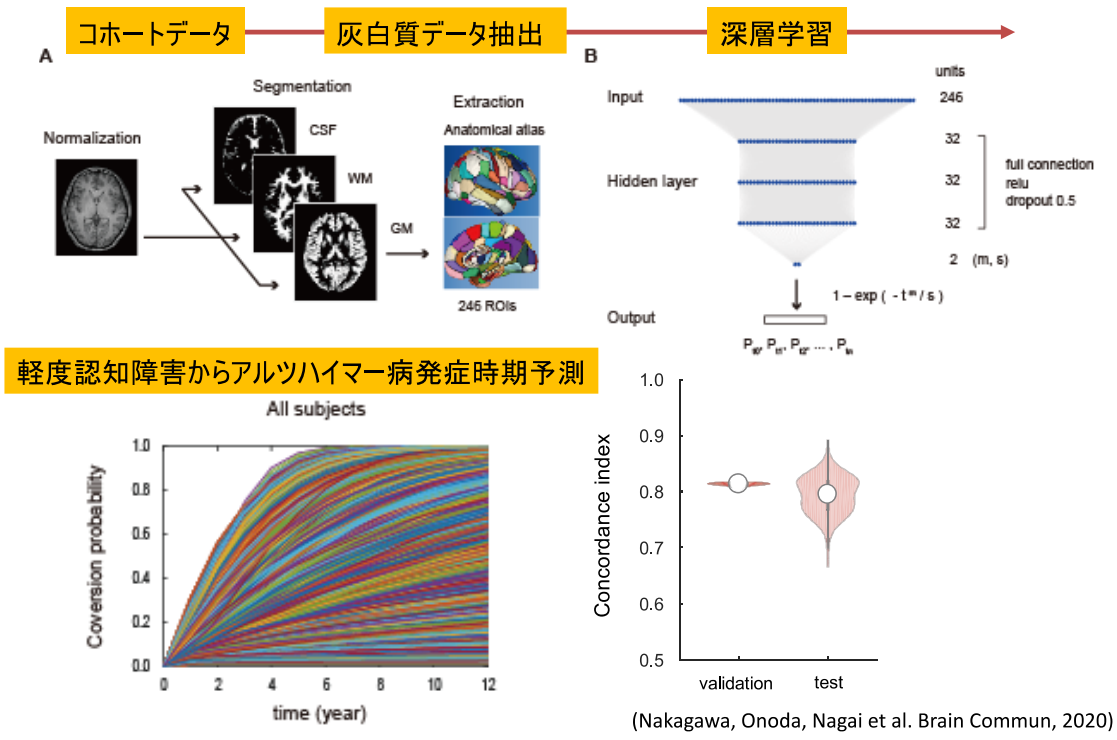
る。全症例の内、4 分の 1 が AD を発症し、データベースごとの発症までの平均期間は 1.4-2.6 年であった。

表1. 研究対象の特徴					
	ADNI	AIBL	JADNI	Shimane	ALL
n	1366	257	419	100	2142
MCI / NC	846 / 520	49 / 208	259 / 160	57 / 43	1211 / 931
Age, y MCI	72.9 ± 7.7	76.0 ± 7.0	72.9 ± 5.9	76.6 ± 6.9	73.3 ± 7.4
NC	74.9 ± 6.1	72.1 ± 6.9	67.9 ± 5.7	70.3 ± 4.5	72.8 ± 6.6
Sex (F / M, %)	44.7 / 55.3	50.2 / 49.8	50.1 / 49.9	53.0 / 47.0	53.2 / 46.8
MMSE MCI	27.5 ± 1.8	27.2 ± 2.1	26.4 ± 1.7	25.6 ± 2.5	27.2 ± 1.9
NC	29.1 ± 1.1	28.8 ± 1.2	29.2 ± 1.2	29.1 ± 1.2	29.0 ± 1.1
Conversion (n)	378	30	104	20	532
MCI / NC	352 / 26	25/5	104 / 0	20 / 0	501 / 31
Interval (mean, y)	3.9	3.8	2.5	2.3	3.5
MRI (1.5 / 3.0 T, %)	43.9 / 56.2	35.0 / 65.0	88.5 / 11.5	93.0 / 7.0	53.8 / 46.2

表２.AD移行の有無によるパラメータの違い						
		ADNI	AIBL	JADNI	Shimane	ALL
N	Converter	378	30	104	20	532
	Non-converter	988	227	315	80	1610
Age, y	Converter	73.8 ± 7.3	76.6 ± 7.0*	73.6 ± 5.6*	79.2 ± 4.1*	74.1 ± 7.0*
	Non-converter	73.6 ± 7.1	72.3 ± 7.0	70.1 ± 6.3	72.6 ± 6.6	72.7 ± 7.0
Sex (F, %)	Converter	39.7*	50	62.5*	55	45.3
	Non-converter	46.6	50.2	46	52	42.3
MMSE	Converter	27.1 ± 1.8*	27.2 ± 2.1*	25.8 ± 1.5*	25.7 ± 2.7*	26.8 ± 1.9*
	Non-converter	28.5 ± 1.6	28.6 ± 1.4	28.0 ± 2.0	27.5 ± 2.6	28.4 ± 1.7
Interval (y)	Converter	2.6 ± 2.2*	2.4 ± 1.3*	1.6 ± 0.6*	1.4 ± 1.2*	2.4 ± 2.0*
	Non-converter	4.4 ± 2.9	4.0 ± 1.1	2.8 ± 0.6	2.6 ± 2.1	3.9 ± 2.4
* Denotes a significant difference between converters and non-converters.						

結果の概略を図 1 に示す。灰白質体積を用いて深層生存分析モデルの変数を抽出し、AD 発症の確率の曲線を計算した（図 1 下左図)。

図1



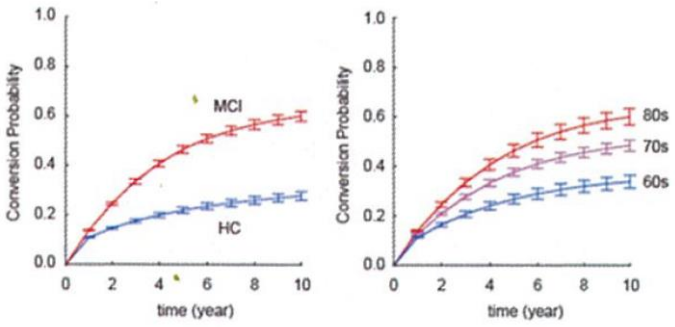
(Nakagawa, Onoda, Nagai et al. Brain Commun, 2020)

これらの予想結果について、従来の標準的な計算モデルである Cox 比例ハザードモデル、先行する深層学習モデルである DeepHit と比較して、我々の深層学習モデルを分析した。モデルの性能を評価するためには調和指数（Concordance Index：図 1 下右図）を用いた。その結果、他の 2 つのモデルに比較して、全般的に高い調和指数が得られた。

AD 発症確率の予測値は、MCI 群の方が正常コントロール群より明らかに高く、MCI 群の時間的変化は、MCI 症例が AD を発症する割合が年間 10-15%という知見と一致していた（下図）。

脳アトラスを用いて脳各部位（region of interest: ROI）の AD 進行への貢献度を算

出した。下頭頂皮質、側頭葉外側皮質、側頭葉内側皮質、帯状皮質、島皮質、視床は他の領域と比較して関連性が高いという結果が得られた。



考察

本研究では、MCI から AD への進行を予測する方法として、過去のコホートデータを使用し、深層生存分析を用いた。その結果、Cox 比例ハザードモデルより高い性能を示し、DeepHit モデルと同等の性能を証明できた。

従来より、MRI を用いて脳萎縮を評価し、AD の発症予測を行う試みは行われてきた。その場合、サンプルサイズが大きくなるほど鑑別の精度が低下するといわれているが、本研究では 0.75 という高い調和指数を達成できた。同じような試みも報告されており、今後さらに精度を上げていく努力が必要と思われる[2]。

今回我々が用いた深層生存分析は、医療情報を取得することで、疾患イベントの発症予測が行える可能性を示した。さらに、個人レベルでの生存分析を行うことで、個人の疾患発症を予測することが可能である。

深層学習をさらに拡張させ、脳の特定の皮質領域が AD 発症予測に貢献していることが明らかとなった。このことは、AD 発症に関与する直接の大脳領域を特定するこ

と以上に、関連する脳のネットワークを想定する手掛かりとなると思われ、今後の認知機能研究に応用が可能である。

今回の研究の結果、今後の課題も見えてきた。今回の対象は大脳皮質データのみの解析であり、白質は解析対象になっていない。AD の病理として、大脳皮質の萎縮のみならず、動脈硬化や白質障害の関与があり、これらを含めた解析が必要と思われる。また、認知症の発症を研究する場合、AD のみならず、他の重要な認知症性疾患である血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症なども対象として研究を進める必要がある。まだ、我々の研究は始まったばかりであり、今後、当センターの協力を得て、脳ドックデータを活用しながら、さらに研究を進めていく必要がある[3]。

文献

[1] Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR, Jr. (2009) Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 66, 1447-1455.

[2] Shen T, Jiang J, Li Y, Wu P, Zuo C, Yan Z (2018) Decision Supporting Model for One-year Conversion Probability from MCI to AD using CNN and SVM. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2018, 738-741.

[3] Nakagawa TI, M. Naito, J. Nagai, A. Yamaguchi S. Onoda, K. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020) Prediction of conversion to Alzheimer's

disease using deep survival analysis of MRI images. *Brain Communications* doi.org/10.1093/braincomms/fcaa057.

○学会機関誌もしくは学会への関連論文（演題）の発表状況

論文発表

1） 岡田和悟，山口修平：脳卒中後うつ．総合リハビリテーション，47：175-180, 2019

2） Kawagoe T，Onoda K，Yamaguchi S：Subjective memory complaints are associated with altered resting-state functional connectivity but not structural atrophy．NeuroImage: Clinical，21，　2019

3） Shiotsuki H，Saijo Y，Kobayashi S，Japan Standard Stroke Registry Study Group：Relationships between Alcohol Intake and Ischemic Stroke Severity in Sex Stratified Analysis for Japanese Acute Stroke Patients．Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases，28：1604-1617，2019

4） 山口修平，小野田慶一，高吉宏幸，川越敏和：アパシーに関わる神経ネットワーク．認知神経科学，21：60-66，2019

5） 小林祥泰：脳ドックのガイドライン 2019 の主な改訂点．日本脳ドック学会報，5：4-9，2019

6） 小林祥泰：人工知能を認知症診断に活かす（特集：人工知能と神経科学）．Brain

& Nerve, 71：751-758, 2019

7） 山口修平：急性期脳卒中の機能的予後フルオキセチンで改善せず. The Mainichi medical Journal (MMJ), 15：73, 2019

8） 山口修平:第28回日本脳ドック学会総会の開催にあたり. 日本脳ドック学会報, 8：30, 2019

9） Kuroda Y, Matsuzaki K, Wakatsuki H, Shido O, Harauma A, Moriguchi T, Sugimoto H, Yamaguchi S, Yoshino K, Hashimoto M：Influence of ultra-high hydrostatic pressurizing brown rice on cognitive functions and mental health of elderly Japanese individuals: a 2-year randomized and controlled trial. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 65：S80-S87, 2019

10） Kawagoe T, Onoda K, Yamaguchi S：The neural correlates of "Mind Blanking"：When the mind goes away. Human Brain Mapping, 40：4934-4940, 2019

11） Maniwa K, Yano S, Sheikh AM, Onoda K, Mitaki S, Isomura M, Mishima S, Yamaguchi S, Nabika T, Nagai A：Association between cystatin C gene polymorphism and the prevalence of white matter lesion in elderly healthy subjects. Scientific Reports, 2020

12） Nagai A：Relationship of cystatin C with the pathophysiology of CNS diseases.

Shimane Journal of Medical Science，37：1-11，2020

13） 三瀧真悟:脳卒中　脳卒中治療ガイドライン 2015　[追補 2019 対応]. medicina 増刊号，57：238-241，2020

14） 井川房夫，日高敏和，吉山道貫，松田真伍，大園伊織，道端伸明，康永秀生，山口修平，小林祥泰，栗栖　薫：ビッグデータ解析による日本のくも膜下出血の成績と今後の課題．Neurosurgical Emergency，25：1-6，2020

15）Nakagawa T，Ishida M，Naito J，Nagai A，Yamaguchi S，Onoda K：Prediction of conversion to Alzheimer's disease using deep survival analysis of MRI images. Brain Communications（in press），2020

学会発表

1） 三瀧真悟：高ホモシステイン血症は脳卒中発症の危険因子である．第 60 回日本神経学会学術大会，大阪，2019.5.23

2） 稲垣論史：脳ドックデータを用いた BNP と無症候性脳梗塞の関連．第 60 回日本神経学会学術大会，大阪，2019.5.24

3） 門田勝彦：パーキンソン病における臨床症状変化と脳内機能的結合．第 60 回日本神経学会学術大会，大阪，2019.5.24

4） 小野田慶一，石飛文規，新田江里，長井　篤，山口修平：アルツハイマー病における統合情報量 Φ の変化：事象関連脳波による検証．第 37 回日本生理心理学

会大会，越谷，2019.5.25

5） 石田　学，椎野顯彦，小野田慶一，山口修平：MR 画像を用いた軽度認知障害（MCI）の予後を推測する機械学習プログラムの開発と検証．第 61 回日本老年医学会学術集会，仙台，2019.6.7

6） 小野田慶一，山口修平：軽度認知障害の評価と予測：機能と構造から．第 28 回日本脳ドック学会総会，松江，2019.6.21

7） 卜蔵浩和：脳卒中、認知症予防のための高血圧管理．第 28 回日本脳ドック学会総会，松江，2019.6.21

8） 石田　学，小野田慶一，山口修平：MRI-T1 画像を用いた深層生存分析によるアルツハイマー型認知症への進行予測．第 28 回日本脳ドック学会総会，松江，2019.6.21

9） 馬庭恭平，長井　篤，矢野彰三，Sheikh AM，小野田慶一，三瀧真悟，磯村　実，三島清司，並河　徹，山口修平：シスタチン C 遺伝子多型は、高齢の健康な被験者における白質病変の有病率に影響する．第 28 回日本脳ドック学会総会，松江，2019.6.21

10） 稲垣諭史，三瀧真悟，小野田慶一，小黒浩明，長井　篤，山口修平：脳ドック受診者における BNP と無症候性脳血管病変の関連．第 28 回日本脳ドック学会総会，松江，2019.6.21

11） 三瀧真悟，小黒浩明，長井　篤，山口修平：高ホモシステイン血症は無症候性脳梗塞および脳卒中発症の危険因子である．第 28 回日本脳ドック学会総会，松江，2019.6.21

12） 小野田慶一：ライフスタイルと高齢期の脳の働き：運動や楽器演奏活動の影響. 日本心理学会第 83 回大会，茨木，2019.9.12

13） 川越敏和，嘉瀬貴祥，小野田慶一，山口修平：「やる気」とマインドワンダリングの関係．日本心理学会第 83 回大会，茨木，2019.9.12

14） 長井　篤，馬庭恭平，小野田慶一，三瀧真悟，磯村　実，並河　徹，山口修平：シスタチンＣ遺伝子多型と大脳白質病変の関係. 第 37 回島根脳血管障害研究会，出雲，2019.9.28