

課題番号 41

## 「口腔フレイル」および「脳認知機能」画像バイオマーカーを用いた口腔-脳関連の検討

### [1] 組織

代表者：阪本 真弥

(東北大学大学院歯学系研究科)

対応者：舘脇 康子

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

Benjamin Thyreau

(東北大学スマート・エイジング学際重点研究センター)

高野 由美 (東北大学病院)

山本 修三 (東北大学病院)

研究費：物件費 10 万円

### [2] 研究経過

加齢に伴う可逆的な身体的、心理的虚弱を指す「フレイル」が認知機能の低下の増悪因子として注目され、口腔嚥下機能の低下を示す「オーラルフレイル」は低栄養を惹起することによりフレイルの進行に関与する。近年、オーラルフレイルが軽度認知障害患者群で頻度が高く、認知機能の低下にも影響しうる事が大規模疫学研究で報告された(Watanabe Y. *Geriatr Gerontol Int.* 2018)。オーラルフレイルは残存歯数などの咬合状態、咀嚼能力や舌機能、口腔乾燥など複数の項目により評価される。一方、残存歯数や咀嚼機能は、画像検査によって得られる咀嚼筋の横断面積と関連することから、本研究では「オーラルフレイル」が低栄養や筋力学的衰退を介して認知症を惹起するという仮説(口腔-加齢-脳関連)を画像バイオマーカーのアプローチから検証することを目的とした。

以下、研究活動状況の概要を記す。

申請者らは歯科領域の画像診断を専門としており、これまでに医用画像から得られる咬筋や唾液腺の指標を用いて口腔機能を客観的に評価する指標の研究を行い、加齢や疾患による口腔機能の低下には咬筋体積のほかにも耳下腺の体積や信号強度が重要ということを明らかにしてきた(Kojima I, Sakamoto M. *Oral Diseases.* 2017, Iikubo M, Sakamoto M. *Br J Radiol.* 2008)。この知見をもとにして、申請者と加齢研受け入

れ教員らはMRIの3D-T1強調画像からAI (artificial intelligence) を利用して咬筋と耳下腺を自動で segmentation するソフトの開発を行い、東北大学病院加齢・老年病科を物忘れを主訴に受診した患者の計約300人の咬筋断面積、耳下腺信号を算出した。これらの画像口腔機能指標と診療記録から得られた各被験者の認知機能 (MMSE) 年齢、性別などの疫学データなどの関連を調べ、咬筋断面積は加齢に逆相関し、認知機能と有意な正相関があることが分かった。

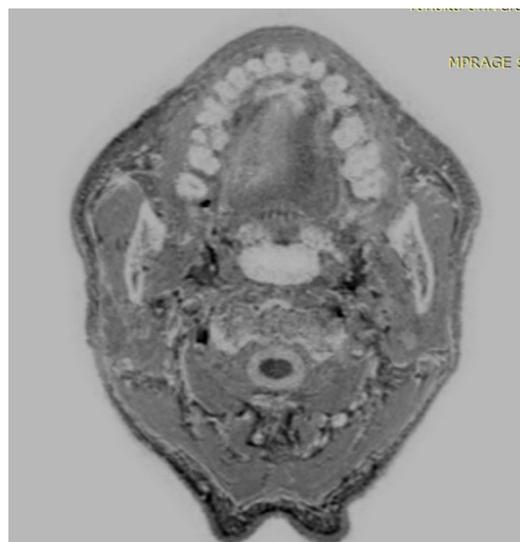


図1：DICOM 画像解析ソフトでの再構成法による、3D-T1 強調画像からの残存歯の表示の一例を示す。下顎では明瞭に残存歯が確認でき、口腔フレイルを示す画像バイオマーカーの候補となる可能性がある。

今年度は 3D-T1 強調画像から残存歯の算出を試みた。残存歯数は、口腔フレイルや栄養状態を反映する代表的な数値として古くから使用されており、口腔内を観察することなく MRI 画像からこれを推定できれば、臨床や研究面での汎用性が高いと考えた。Radiant-DICOM 画像解析ソフトで 3D 画像の MPR(Multi-planar reconstruction)表示を行い、さらに歯の視認性を高めるために画像信号値を反転させて視覚評価を行った(加齢研受け入れ教員主導)(図

1)。結果、下顎に関しては高精度で残存歯数の推定が可能であるのに対して、上顎での残存歯数は副鼻腔からの artifact や動きによる画質低下、コントラストの不良などの理由から難しいことがわかった。MRI は歯の金属による磁化率 artifact に伴う画像の歪みが顕著な性質があり、インプラントや補綴物などのために残存歯の評価不能な例も多くみられた。本検討結果から、MRI での残存歯数の推定は下顎で行うことが妥当と考えた。今後は、データベースの全症例を対象として残存歯数を算出し、咬筋断面積や耳下腺の信号値、患者のフレイルスコアや栄養指標、MMSE などとの関連性を統計学的に明らかにする。

これに加え、脳MRIの3D-T1強調画像から局所灰白質体積を、FLAIR画像から白質病変の体積や視覚評価スコアであるFazekasスコアを、脳血流SPECT画像から局所脳血流を算出して認知機能や血管障害の画像指標として用いる(図2)。画像から得られる口腔機能のマーカータとこれらの脳画像指標との関連性を調べ、口腔機能の脳構造や血管障害、脳機能に与える影響を明らかにしていく予定である。

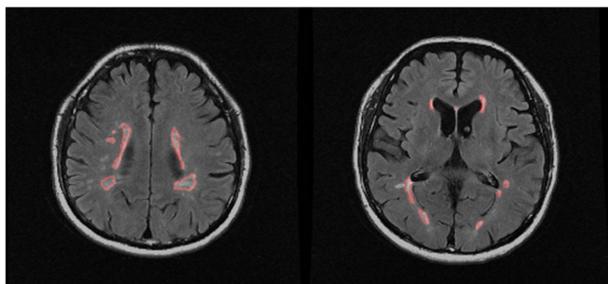


図2：3D-T1 強調画像、FLAIR 画像を用いたAIによる白質病変の自動抽出例。赤線で囲まれた領域が白質病変領域を示す。白質病変の重症度や分布特徴から同時に Fazekas score も推定される。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、MRIの3D-T1強調画像から残存歯を評価する画像再構成法と表示法を確立した。

第2に、3D-T1強調画像とFLAIR画像から白質病変の自動抽出と体積測定をおこない、かつ視覚評価による白質病変のスコアリングシステムであるFazekas scoreを算出するAIを用いた画像解析プログラム開発を独自に行い、その精度検証を行った(加齢研受け入れ教員、Thyreau 主導)。

第3に、これまで研究対象とした臨床例約300例から900例まで対象を拡大し、それぞれの症例に関する脳MRI画像をはじめ、脳血流SPECT画像、臨床診断、MMSEなどの認知機能、栄養状態、骨密度、フレ

イル・サルコペニア指標などの多角的なデータベース作成と整理を行った(加齢研受け入れ教員および高野、山本主導)。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により歯学研究科と認知症老年病医学、画像解析システム開発部門との交流が活性化し、効率的に独自性の高いデータベースを作成することができた。今後は、これらの口腔フレイル画像バイオマーカーの全身の骨量や筋量、栄養状態などとの関連を詳細に明らかにし、画像バイオマーカーによるフレイルやサルコペニア、認知症、血管障害など病的状態の診断能を検討する。さらに、口腔フレイルが脳構造に与える影響についてVBM(Voxel-based morphometry)などを通じて明らかにしていく予定である。

本研究の結果は口腔衛生や嚥下訓練による認知症予防および症状改善のための大規模な介入研究へつながる端緒となる。将来的には、高齢者を含めた公衆の食事内容や口腔ケアなどの口腔リテラシーの向上を図り、超高齢化社会である本邦において生活習慣から簡便に認知症リスクを低減させる一助となることが期待される。

さらに、本研究計画で行われるAIを活用した咬筋や唾液腺の自動計測・診断システムは、脳ドックを含めた多様な目的で撮像されたMR画像から口腔フレイルの可能性のある集団を簡易的に抽出するための最適な画像パラメータと診断アルゴリズムを確立する基礎となる可能性があり、画像駆動性の口腔フレイルスクリーニングという新たな手法の提唱につながる可能性がある。

### [4] 成果資料

- 1) Kato S, Takeda K, Sukhbaatar A, Sakamoto M, et al. Intranodal pressure of a metastatic lymph node reflects the response to lymphatic drug delivery system. *Cancer Sci*. 2020;111:4232-4241.
- 2) Kojima I, Takanami K, Ogawa T, Sakamoto M, et al. High detection sensitivity and reliable morphological correlation of PET with a silicon photomultiplier for primary tongue squamous cell carcinoma. *Ann Nucl Med*. 2020;34(9):643-652.
- 3) Kojima I, Nishioka T, Sakamoto M, et al. Florid cemento-osseous dysplasia-associated simple bone cyst showing marked Irregular border and high apparent diffusion coefficient value. *Case Rep Dent*. 2020; doi:10.1155/2020/8854428.