

画像バイオマーカーを用いた口腔フレイルの 認知機能に与える影響に関する研究

[1] 組織

代表者：阪本 真弥

(東北大学大学院歯学研究科)

対応者：舘脇 康子

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

村中 美千帆 (東北大学病院)

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)

富田 尚希 (東北大学病院)

高野 由美 (東北大学病院)

研究費：物件費 20 万

[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こと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相関することから、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—脳相関)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っており、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)。この知見をもととして、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。

本年度はAIによる3D-T1強調画像での咬筋断面積算出の精度を高めビッグデータへの応用を行うため、ソフトウェアによる咬筋断面積の計測を再定義し、プログラム作成を行った。AI作成に際して、測定断面の設定や精度検証について頻回に打ち合わせを行った。

まず咬合平面を同定するため、鼻翼下縁と両側の耳珠上縁を結んだ平面で仮想咬合平面として用いられるカンペル平面の同定を試みた。JPSC-AD 高齢者コホートの頭部 MRI の 3D-T1 強調画像を用いて、鼻翼下縁と両側の耳珠上縁の3点をマーカーとした教師データを 256 例作成した。これらをもとに深層学習を行い、カンペル平面を形成する3点を自動検出するAIを作成した。既存の深層学習モデルを用いて左右咬筋をセグメントし、カンペル平面から 30mm 尾側に平行移動した平面を咬筋断面積として算出することが容易に可能となった。

この咬筋断面積の疫学的有用性を検討するため JPSC-AD 高齢者コホートから任意抽出した 2549 人 (平均年齢 73.3 歳, 健常者 2020 人, 軽度認知障害 418 人, 認知症 111 人) の頭部 MRI の 3D-T1 強調画像に対して上記の AI プログラムを用いて咬筋断面積を算出し、年齢、性別、身長、BMI、MMSE との相関解析を行った。咬筋断面積といずれの因子も、年齢 ($P<0.001$)、性別 ($P<0.001$)、身長 ($P<0.001$)、BMI ($P<0.001$)、MMSE ($P=0.002$) と有意な相関を示し、画像バイオマーカーとして使用可能であると考えられた。

また、当教室で取得した認知機能データと上記 AI を用いて測定した咬筋断面積との検討を行った。2019

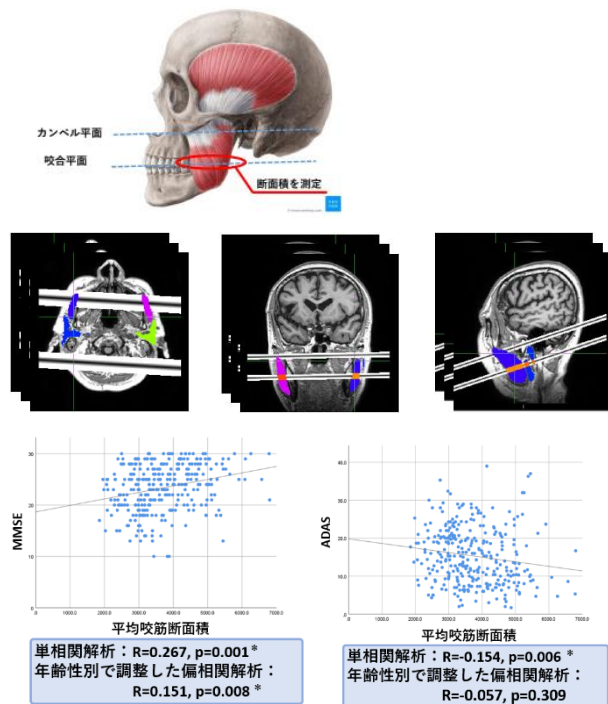
年8月までに東北大学病院加齢・老年病科を、物忘れを主訴に受診した患者のうち、脳梗塞、脳出血、神経変性疾患の既往を除いた349人を対象とした。3T-MRI装置で取得された3D-T1強調画像に対しAIを用いて左右咬筋断面積を算出し、左右の平均咬筋断面積を画像バイオマーカーとした。

診療記録から各被験者の画像と同時期に行われたMMSE、ADASを認知心理指標として採用した。

独立変数に左右平均咬筋体積、従属変数にMMSE、ADAS、単相関解析を行い、年齢、性別で調整した。

結果、咬筋断面積はMMSEと単相関解析で有意な相関($P=0.001$)を示し、年齢性別で調整したANCOVAでも有意な相関($P=0.008$)を示した。一方、咬筋断面積はADASと単相関解析で有意な相関($P=0.006$)を示したが、年齢、性別で調整したANCOVAでは有意な相関($P=0.309$)を示さなかった。

これらの成果を学会で発表するため頻りにミーティングを開催し議論を行った。第41回日本認知症学会学術集会/第37回日本老年精神医学会で成果を発表し、2学会合同奨励賞を受賞した。



[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強調画像から自動で咬筋断面積を計測するAIの作成を行い、ビッグデータを用いて精度検証を行った。

第2に、咬筋の断面積が認知機能と相関することが明らかとなり、栄養状態や咬合が認知機能に影響を与えている可能性が示された。

第3に、上記の成果を分担者の村中が第41回日本

認知症学会学術集会/第37回日本老年精神医学会で発表し、2学会合同奨励賞(臨床部門)を受賞した。

(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を取得することができた。今後は作成したAIをビッグデータへ応用し、咬筋断面積と認知機能の間に関連する因子の解析や、咬筋断面積と歯科測定項目との関連を検討することにより、口腔フレイルと認知機能の関連を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可能性がある。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。

さらに今回作成したAIプログラムにより、脳ドックを含めた多様な目的で撮像されたMRI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ことが容易になる可能性があり、今後の認知症診療、口腔診療の一助となることが期待される。

[4] 成果資料

(1) 村中美千帆、舘脇康子、Benjamin Thyreau、阪本真弥、高野由美、山本修三、富田尚希、中瀬泰然、瀧靖之。MRI画像を用いて測定した咬筋断面積と物忘れ患者の認知機能の相関に関する検討。第41回日本認知症学会学術集会/第37回日本老年精神医学会

(2) 武田研、舘脇康子、Benjamin Thyreau、村中美千帆、阪本真弥、二宮利治、瀧靖之。深層学習によるMRI画像からの咬筋断面積の自動検出ソフトウェア開発と咬筋断面積の疫学的意義の初期検討。第41回日本認知症学会学術集会/第37回日本老年精神医学会