

平成30年6月20日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09982

研究課題名(和文) 脳FDG-PETおよびMRIと機械学習を用いた高精度な認知症自動鑑別診断

研究課題名(英文) Automatic differential dementia diagnosis using brain FDG-PET, MRI, and machine learning

研究代表者

坂田 宗之 (Sakata, Muneyuki)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：00403329

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：認知症の診断や対策には、原因疾患の鑑別診断が不可欠である。本研究では、機械学習を用いてFDG-PETおよびMRIを入力とした認知症の鑑別を自動で行うシステムを構築した。FDG-PETの糖代謝低下とMRIにおける脳の萎縮を表す画像から特徴量を抽出し、サポートベクターマシンで学習する仕組みで、アルツハイマー型、前頭側頭型、レビー小体型の各原因疾患と健常群をそれぞれ自動で識別し、加えて疾患の重症度や進行度を表す客観的な指標を提示することで臨床の鑑別診断を支援する。

研究成果の概要(英文)：Differential diagnosis of dementia type is necessary for treatment and care of dementia. In this research, we provided an automatic discrimination using machine learning of brain FDG-PET images and MR images. Support vector machines were employed for training of extracted features from FDG-PET images as the index of hypometabolism, and MR images as the index of cerebral atrophy. To support the clinical diagnosis, the system automatically classifies the groups of Alzheimer's disease, front-temporal dementia, dementia with Lewy bodies, and healthy subjects, and indicates a novel image index for severity or progression of the dementia from the classification.

研究分野：医用画像解析

キーワード：認知症診断 PET MRI 機械学習 サポートベクターマシン アルツハイマー病

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) アルツハイマー病を含む認知症の現状

高齢化社会が進行するにつれて、認知症患者の数が激増することが予想され、本邦でもその数は平成 24 年においても認知症有病者数は約 462 万人(65 歳以上の人口の約 15%)、軽度認知障害(MCI)有病者数が約 400 万人(同 13%)と推計される<sup>[1]</sup>。アルツハイマー病(AD)に関してはドネペジル塩酸塩をはじめとする「治療薬」が広く使用されているものの、現時点では病状の進行抑制効果しか期待できない。よって、現在も原因解明や根本的治療法が強く求められており、研究開始当初においても、世界的にワクチンによる免疫療法、セクレターゼ阻害薬によるアミロイド産生抑制療法など、種々の取り組みが行われていた。

認知症患者の原因疾患は、AD が多数を占めるものの、その割合は約 6 割であり、その他の疾患(前頭側頭葉変性症(FTLD)、びまん性 Lewy 小体病(DLB)、脳梗塞や脳出血などの脳血管性疾患)も認知症の原因となる。また、FTLD にも、下位分類として前頭側頭型認知症(FTD)、進行性非流暢性失語、意味性認知症などの分類があり、認知症の分類や原因疾患は多岐にわたっている。よって、認知症患者個人の臨床診断においてはもちろん、根本的治療法等の治験被験者のスクリーニングにおいても、原因疾患の鑑別が非常に重要である。

### (2) FDG-PET を用いた認知症の鑑別診断

これまでの研究から、認知症の原因疾患毎に異なったパターンの糖代謝の局所低下を呈することが知られている。典型的には、AD 患者では後部帯状回と頭頂葉外側の糖代謝が低下し、FTD では萎縮に伴って前頭葉と側頭葉先端から内側にかけての糖代謝低下がみられ、DLB では後頭葉の低下がみられるとされる。従来、この局所差の鑑別は脳血流 SPECT によって試みられてきたが、分解能に優れる FDG-PET の有用性に関するエビデンスが集まりつつある。すでに米国では、AD と FTLD の鑑別において FDG-PET の使用が FDA に認可されている(2004 年)。本邦でも、2014 年 8 月より「FDG を用いたポジトロン断層撮影によるアルツハイマー病の診断」が厚生労働省より第 3 項先進医療(先進医療 B)として認定され、将来的な保険導入のための評価が開始されている。

しかし、現時点においては FDG-PET の鑑別脳にも限界があるとされる。高齢者の個人差の大きい疾患であるため例えば FTLD や DLB の中でも AD に類似した糖代謝低下を呈する例が多く存在するためであり、FDG-PET による鑑別において感度は 90%以

上と高いものの、特異度は DLB 71%、FTD 65%と低いとの結果も発表されている<sup>[2]</sup>。

(参考文献)

[1] 朝田ら, 厚労科研報告, 2014

[2] Mosconi et al., J Nucl Med, 2008

## 2. 研究の目的

本研究では、MRI の高精度な解剖学的標準化を利用した PET 解析の診断性能の向上および、機械学習を利用した認知症自動鑑別診断支援の構築を目指して研究を行った。

まず、FDG-PET を用いた認知症診断において、MRI の高精度な解剖学的標準化手法を用いて統計比較の診断性能の向上を目指す。その中で、MRI の解剖学的標準化の誤差をより低下させるため、MRI の画像処理に改良を試みた。

次に、機械学習を用いて FDG-PET および MRI を入力とした認知症の鑑別を自動で行うシステムを構築した。仕組みとして、FDG-PET の糖代謝低下と MRI における萎縮の局所差から、原因疾患を推定し、その疾患特異度および進行度を原因疾患毎の得点として客観的な指標を提示することで、臨床の鑑別診断を支援することを目指した。

## 3. 研究の方法

本研究で構築する機械学習を利用した認知症自動鑑別診断支援は、図 1 の流れで行われる。撮影された FDG-PET 画像および MRI 画像を解剖学的に標準化し、あらかじめ学習しておいたモデルに入力することで、健常群(NL)、AD、FTD、DLB のいずれかに分類し、尤度や進行度に相当する数値や指標を原因疾患毎に出力する。

### (1) PET 画像の解剖学的標準化への MRI の解剖学的標準化の導入

まず、脳 FDG-PET 画像の解剖学的標準化精度の向上のため、MRI の解剖学的標準化を導入した。手法のアイデアとしては、MRI 画像の高精度な解剖学的標準化手法である DARTEL<sup>[3]</sup>を用いて MRI を解剖学的標準化し、その標準化で得られたパラメータを同一被験者の FDG 画像に適用した。この手法の枠組みはこれまでの研究ですでに提案しており<sup>[4]</sup>、別の研究者による類似の手法も発表されている<sup>[5]</sup>。申請者のこれまでの研究では、健常高齢者の脳 FDG-PET の統計比較を用いた認知症診断において、解剖学的標準化の精度が向上することで、正常画像に対する統計的比較を行う際に偽陽性領域が従来手法に比べて 73%減少するなど、順調な成果を得ている。

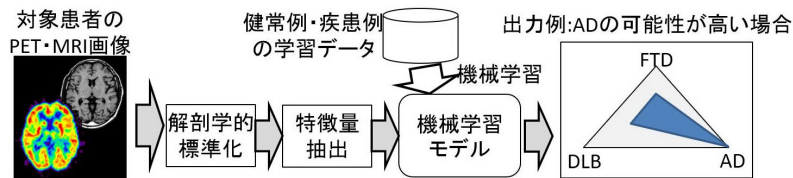


図 1: 本研究で構築する機械学習を利用した認知症自動鑑別診断支援の流れ

しかし、これまでの研究では、MRI の解剖学的標準化の前処理の一つで、Segmentation と呼ばれる組織を分割する処理の時点での誤差、具体的には硬膜や静脈洞など脳外の組織が誤って灰白質として認識されることによって、偽陽性の原因となることがしばしば起こる。そこで、本研究では、この Segmentation 処理の性能向上を考えた。手法のアイデアとしては、被験者の FDG 画像を用いて全脳マスク画像を作成し、あらかじめ MRI の脳外領域除去を行うことで、Segmentation の精度は向上すると考えた。

#### (2)特徴量抽出手法の検討

本研究の鑑別診断は、手法としては機械学習によるパターン認識問題と考えることができる。三次元画像をそのまま機械学習の入力とすると効果的な学習ができないため、設定した命題に沿った良好な識別結果が得られる特徴量を画像から抽出する必要がある。そこで、特徴量抽出の手法および数値の正規化手法について検討した。

#### (3) 機械学習アルゴリズムの検討

次に、前段までで得られた特徴量を入力とする機械学習アルゴリズムについて検討した。先行研究においては、サポートベクターマシン(SVM)を採用している研究が多く、基本的に 2 クラス分類手法である SVM を多クラスに分類に応用した多クラス分類 SVM を採用してシステムの実現を目指した。対象例の FDG-PET および MRI から抽出した特徴量を入力として疾患毎に作成した SVM で判別することで、疾患の判別が可能となる。また、多クラス分類 SVM を構成する NL と、AD、FTD、DLB それぞれとの 2 クラス分類サブモデルにおける健常群と各疾患群との境界線からの距離を該当データにおける各疾患の画像類似度と定義し、境界線から各疾患側を正、健常側を負として軸を定義して評価指標として用いることを提案した。この評価指標と、同時期に測定したミニメンタルステート検査(MMSE)の得点との相関などを調べる事で、提案する手法、指標の性能を検証した。

#### (4) MR 画像と FDG-PET 画像との併用

次に、前段までの研究で構築した SVM を用いて自動識別を行う仕組みの中で、これまで用いていた FDG-PET 画像から抽出した糖代謝低下に関する特徴量に加え、T1 強調 MRI から得られる灰白質の萎縮に関する情報を用いた。MRI の解剖学的標準化を行う際、

T1 強調 MRI を灰白質と白質画像に分離し、それらの画像を標準脳に合うように変形していく中で灰白質密度画像が生成され、脳萎縮の情報が得られる。これらの処理は従来から行われている MRI を用いた voxel-based morphometry と同等である。この灰白質の萎縮に関する情報を機械学習の学習データに加え、FDG-PET と MRI の両方を用いた自動識別を実現し、FDG-PET、MRI それぞれ単独で用いた場合と性能を比較した。

(参考文献)

[3] Ashburner et al., Neuroimage, 2007

[4] 江尻ら, JAMIT Frontier 2013

[5] Martino et al., Ann. Nucl. Med., 2013

## 4 . 研究成果

### (1) PET 画像の解剖学的標準化への MRI の解剖学的標準化の導入

MRI の全脳抽出に、FDG 画像の閾値処理で生成したマスク画像を用いた上で、抽出された MRI 画像を先行法同様 DARTEL で標準化し、得たパラメータを FDG 画像に適用した。高齢健常例の FDG 及び MRI 画像を、従来法と提案法でそれぞれ標準化し、高齢健常データベース例との統計比較の結果を比較した。提案法は先行法に比べ偽陽性領域が減少した例と増加した例、両方が存在した。先行法 12 例、提案法 15 例で偽陽性が検出されなかった。提案法は MRI の前処理における誤差の問題を軽減したが、マスク生成の最適閾値の検討で更なる性能向上が見込まれる。

### (2) 特徴量抽出手法の検討

本研究で良好な識別結果を得るためには特徴量抽出は重要な構成要素である。先行研究を参考に、

(手法 1)解剖学的に 100 程度の関心領域に分割する手法、

(手法 2)正常例と疾患例の統計的比較によって有意差を呈するボクセルから特徴量を抽出する手法、

の二種を採用し性能を確かめた。疾患毎に特徴的な特徴量の抽出が可能であるため、手法 2 のほうが有利であると予想されたが、実験の結果手法 2 より手法 1 の方が高性能であった。手法 1 は糖代謝の低下領域と比較的代謝が保たれている領域の双方の情報を学習に使用できることが理由の一つであると考えられる。(業績・学会発表 )

### (3) 機械学習アルゴリズムの検討と認知症診断支援の仕組みの構築

機械学習アルゴリズムとして、2 クラス分類であるサポートベクターマシン(SVM)を組み合わせて多クラス分類を実現する手法を採用した。SVM における各クラス間の超平面からの距離を画像から得られる評価指標と定義し、この指標とMMSEの得点との相関を、ADと健常者(NL)の分類モデル、FTDとNLの分類モデルでそれぞれの対象のデータについて調べた。結果、ADとNLの分類モデルにおいて有意な相関が得られ、画像の特徴が病状の進行の指標として使用できる可能性が示唆された。(業績・学会発表, , )

### (4) MR 画像と FDG-PET 画像との併用

現在までの実験ではFDG-PETを用いた方がMRIを用いた場合より識別精度が高く、またFDG-PETとMRIの情報を連結して用いてもFTDが約4%向上したのみで、他のクラスの識別率の向上は見られていない。現状の実装ではMRIの特徴量抽出もFDG-PETと同様にAutomated Anatomical Labeling(AAL)法を用いているが、より高精度な識別のためにはこの特徴量抽出法と機械学習の方法について見直す必要があると考えられる。(業績・学会発表, , )

### (5) 得られた成果の位置づけ

近年、認知症の鑑別診断のための新たなPETリガンドとして<sup>11</sup>C]PiBに代表されるアミロイドイメージングが注目されているが、アミロイドはAD発症の10年以上前から蓄積され、健常高齢者のなかでも一定割合陽性例が存在することが知られており、アミロイドイメージングの認知症における原因疾患の鑑別脳は陰性例におけるADの除外に限られている。

認知症に関連する臨床研究においてFDG-PETは、視覚読影に加えてSPM<sup>[7]</sup>およびNEUROSTAT/3D-SSP<sup>[8]</sup>など、正常例との統計的比較を基本としたツールを用いて通じて行われ、進行度の診断および認知症の原因疾患の鑑別に用いられているが、これらの統計比較結果の解釈は、担当医の経験則によって行われている。本研究の成果は、統計に基づく複数の原因疾患候補など、客観的指標を提示することで、脳FDG-PETによる認知症鑑別診断の普及に向けての強力なツールとなり得る。

本研究の類似の研究である、FDG-PETおよびMRI等を用いた機械学習によって認知症の診断を行う研究は、米国のADNIの大規模な研究データを用いて健常例とADを判別する試み<sup>[9]</sup>、健常例とMCIとADを判別し、さらにMCIのうちADに進行する例を判別する試み<sup>[10]</sup>などが行われているが、それぞれADの進行度を判別することを目的としており、FTDやDLBを含めた認知症の原因疾患の鑑別を行う点が本研究の特色である。

### (6) 今後に向けて 識別精度の向上

本研究の最新の結果として、各群の正答率はNLで約9割、ADで約8割と一定の成果をあげているが、FTDやDLBの正答率は5~6割程度と十分ではない。これらは、学習データとして用いる症例数がNLやADに比べてFTD、DLBで半分以下と不足していることが一因であり、データを増強することや、これまで行ってきた自施設の計測データのみでは無く、公開されたデータベースからデータを追加することなどで、精度の向上が実現できるか検討する必要がある。

#### 学習モデルの一般化のための研究

PETのデータは計測する機器による機種間差があることが知られており、縦断研究等の途中では撮像機器やプロトコルの変更は行うべきではない。しかし、PETは近年の技術革新で解像度や感度などの著しい向上があり、個々のデータの質を考えると、可能な限り新規導入のPET/CTで撮像することが望ましい。本研究が行われている施設においても、現在機械学習を行うのに使用したPET画像群を計測したPET専用機とは異なり、後に導入されたPET/CTでの計測が進められているため、機種間差等の影響の検討、および学習モデルの一般化が必要である。これらは現在盛んに行われているマルチセンターでのデータ収集や、一部施設で作成されたモデルを汎用化して使用する際にも重要な知見となる。現在までの検討では、ROI平均値を特徴量としているため、全脳のボクセル単位のデータを用いる解析よりも影響が少ない傾向を示しているが、その影響や補正法についてはさらなる検討が必要である。

#### (参考文献)

- [6] Sossi et al., IEEE Trans. Nucl. Sci., 1995
- [7] Ashburner et al., Neuroimage, 2000
- [8] Minoshima et al., J Nucl Med 1992
- [9] Zhang et al., Neuroimage, 2011
- [10] Gray et al., Neuroimage, 2012

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

{学会発表}(計 6件)

M. Sakata, X. Wang, K. Ishii, Y. Kimura, K. Wagatsuma, K. Ishibashi, J. Toyohara, N. Yata, Y. Manabe. Relationship between image and clinical indices in the differential diagnosis of dementia using <sup>18</sup>F-FDG-PET images and machine learning. 30th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM17), 2017.

坂田宗之, 王小宇, 石井賢二, 木村裕一, 我妻慧, 石橋賢士, 豊原潤, 矢田紀子, 眞

鍋佳嗣. 機械学習を用いた認知症自動鑑別におけるFDG画像とMR画像の比較. 第57回日本核医学会学術総会, 2017.

王小宇, 坂田宗之, 石井賢二, 木村裕一, 我妻慧, 石橋賢士, 豊原潤, 矢田紀子, 眞鍋佳嗣. 機械学習を用いた認知症自動鑑別におけるFDG-PET画像とMRI画像の比較. JAMIT フロンティア 2017, 2017.

坂田宗之, 王小宇, 石井賢二, 木村裕一, 我妻慧, 石橋賢士, 豊原潤, 矢田紀子, 眞鍋佳嗣. 脳FDG画像を用いた認知症鑑別診断における機械学習から得られる画像指標と認知機能との関係. 第56回日本核医学会学術総会, 2016.

王小宇, 坂田宗之, 石井賢二, 木村裕一, 我妻慧, 石橋賢士, 豊原潤, 矢田紀子, 眞鍋佳嗣. FDG-PETを用いた認知症鑑別診断における画像指標と臨床指標の関係. 電子情報通信学会2016年総合大会, 2016.

坂田宗之, 王小宇, 石井賢二, 木村裕一, 我妻慧, 石橋賢士, 豊原潤, 矢田紀子, 石渡喜一, 眞鍋佳嗣. 脳FDG画像を用いた認知症鑑別診断における機械学習の可用性の検討. 第55回日本核医学会学術総会, 2015.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

坂田 宗之 (SAKATA, Muneyuki)  
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員  
研究者番号: 00403329

### (2)連携研究者

石井 賢二 (ISHII, Kenji)  
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長  
研究者番号: 10231135

我妻 慧 (WAGATSUMA, Kei)  
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・技術員  
研究者番号: 40738283

木村 裕一 (KIMURA, Yuichi)  
近畿大学・生物理工学部・教授  
研究者番号: 60205002