

令和元年6月24日現在

機関番号：81404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19869

研究課題名(和文) PETを教師としたMR磁化率強調像の機械学習による脳循環代謝異常の検出

研究課題名(英文) Computer-aided prediction for dysfunction of cerebral metabolism in cerebrovascular disease: supervised learning of susceptibility weighted image

研究代表者

松原 佳亮 (MATSUBARA, Keisuke)

秋田県立脳血管研究センター(研究部門)・放射線医学研究部・研究員

研究者番号：40588430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では脳卒中における脳循環代謝異常をMR磁化率強調像から予測する分類器の作成を試みた。その結果、畳み込みニューラルネットワーク(CNN)を用いることでvalidation dataに対しては97.0%の正答率で異常を予測することに成功した。しかし、学習に用いなかったテストデータに対しては正答率が61.7%と低くなった。これは学習データが大幅に不足していたため、学習データに特化した学習になってしまった(過学習)が原因と考えられる。今後更にデータ数を増やした上での検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳血管の狭窄・閉塞を伴う虚血状態の診断及びそれに対する手術適応の決定において、脳循環代謝機能を測定し、異常所見を捉えることが重要となる。MRI装置で撮像された磁化率強調像(SWI)は脳循環代謝の異常に伴う静脈増強所見を画像上で捉えることができるが、わずかな所見の変化を捉えるには経験を要する。本研究で目標としたSWIから脳循環代謝異常を予測する分類器は、SWIの読影を支援し得るものであり、実現されれば虚血の診断の精度向上に寄与しうるものである。本研究では残念ながら正確な分類器の作成までに至らなかったが、訓練データ数を増やすことで正確な分類器を作成できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：We aimed to classify dysfunction of cerebral metabolism in cerebrovascular disease by supervised learning of susceptibility weighted-image acquired from magnetic resonance imaging (MRI). Convolutional neural network (CNN) succeeded to classify the dysfunction for validation data by 97.0% accuracy. However, very low accuracy (61.7%) was observed in test data, which was used in training. These results suggest that the learning of CNN with small data size resulted in overfitting to the training data. Further study with much large data size is required.

研究分野：医用画像工学；核医学

キーワード：機械学習 深層学習 PET MRI 脳卒中

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳血管の狭窄・閉塞を伴う虚血の診断及びそれに対する手術適応の決定において、脳循環代謝機能を測定し、異常所見を捉えることが重要となる。脳血流量 (CBF, cerebral blood flow)、酸素摂取率 (OEF, oxygen extraction fraction)、酸素代謝率 (CMRO₂, cerebral metabolic rate of oxygen)を同時かつ正確に定量する唯一の方法として、酸素 15 標識薬剤を用いた陽電子断層撮影 (PET, positron emission tomography)が行われているが、当該検査は特殊な装置を要し、かつ長い検査時間による被検者への負担が問題となる。

一方、磁気共鳴画像法 (MRI, magnetic resonance imaging)では撮像シーケンスを工夫することで、血中のヘモグロビンの脱酸素化を捉えることができる。特に磁化率強調像 (SWI, susceptibility-weighted imaging)は OEF の亢進に伴う静脈血中の脱酸素化ヘモグロビンの増加を反映した静脈における信号増強を画像上で捉える事ができる。SWI による方法は特殊な装置を必要とせず、酸素 15 を用いた PET より撮像時間も短い。しかし、静脈のわずかな増強を捉えるには経験を要し、観察者間での不一致が問題となる。以上の背景から OEF 亢進に伴う静脈増強所見を客観的に評価できる診断支援システムが求められる。

一方でコンピュータにデータもしくはデータから抽出した特徴量を入力し、データに隠れたパターンや表現、判断基準を学習させることで、問題解決能力を獲得させる機械学習が近年発達してきている。特に深いネットワークを構築することで、従来より複雑なパターンの認識を可能にした深層学習 (deep learning)が最近注目を集めている。深層学習は画像認識などの分野で優れた性能を発揮しており、医用画像の分野においてもその応用が期待されている。

2. 研究の目的

本研究では脳循環代謝の異常を反映した特徴量を SWI から抽出し、それらを入力として機械学習を行うことで、MRI に基づいた脳循環代謝異常の検出も可能になると仮説した。本研究課題ではこの仮説を検証するために、SWI を入力、酸素 15 PET 検査で判定した OEF 亢進の有無を教師とした教師あり機械学習による脳循環代謝異常の検出を試み、その精度・有用性を評価した。

3. 研究の方法

(1)研究の対象

本研究では SWI 及び酸素 15 PET 撮像の両方を施行した片側性主幹動脈狭窄閉塞症の患者 120 例 (年齢: 27 - 85 歳, 女性/男性=30/90) を対象とし、その撮像データを後向きに解析した。また学習後の分類器のテストのために上記とは別の片側性主幹動脈狭窄閉塞症の患者 25 例の撮像データを用いた。

(2)データ撮像

SWI のための MR 撮像は 3T MR 装置 (Verio, Siemens Healthcare, Germany)により行われた。撮像パラメータは以下の通りである: TR: 30 msec; TE: 22 msec; slice thickness: 5 mm; matrix size: 312 × 384; flip angle: 15°。

酸素 15 PET 撮像は 3D 撮像モードを搭載した PET/CT 装置 (SET-3000GCT/M, 島津製作所, 日本)により行われた。OEF 画像は ¹⁵O-O₂ ガスを吸入して得た画像及び ¹⁵O-水の画像から計算した CBF に基づいて autoradiography 法 (Raichle et al., J Cereb Blood Flow Metab 1983)により計算した。

(3)学習データ

図 1 のように SWI 上の患側半球から 108 × 108 のパッチを抽出した。脳室レベル～半卵円中心レベルの 5 スライスからそれぞれ 5 パッチ抽出し、1 対象から計 25 パッチ抽出した。後述の畳み込みニューラルネットワーク (CNN, convolutional neural network)による学習の際には、150 × 150 の画像サイズのパッチにリサンプリングした上で入力した。

本研究では教師データとして中大脳動脈支配領域における OEF の患側/健側比が 1.05 以上の際を異常としたラベルデータを与えた。

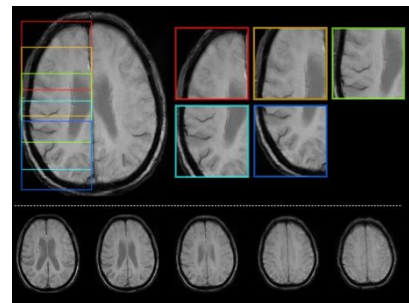


図 1 SWI パッチの抽出

(4)学習

本研究では以下の 3 パターンの学習を行った: SWI パッチにおけるテクスチャ特徴量 (Kassner and Thornhill, Am J Neuroradiol 2010; Kovalev et al., IEEE Trans Med Imaging 2001)をサポートベクターマシン (SVM, support vector machine)で学習 [SVM_{texture}]; CNN により SWI パッチを直接学習 [CNN]; 学習した CNN における softmax 層の直前の層におけるデータを SVM で学習 [SVM_{CNN}]. SVM による学習の際には特徴量がそれぞれ平均 0, 分散 1 になるように正規化を行った。SVM のカーネルには動径基底関数 (RBF, radial basis function)を用いた。SVM による学習は scikit-learn ライブラリ (Pedregosa et al., J Mach Learn

図 1 SWI パッチの抽出

Res 2011)により実装して行った。

本研究では 2 層の畳み込み層, バッチ正規化層 (Ioffe and Szegedy, arXiv 150203167, 2015), rectified linear units (ReLU; Nair and Hinton, ICML 2010)による活性化層, 最大値プーリングによるプーリング層で構成されるブロックを 4 つ連ね, 最後に分類のための softmax 層を構成したネットワーク (図 2) で学習を行った。評価関数には真のラベルと予測ラベルとのクロスエントロピー誤差を用い, Nesterov の加速勾配法 (Nesterov, Dokl USSR 269, 1983)を用いた確率的勾配降下法で各層のパラメータを最適化した。32 パッチを 1 単位とする batch 毎に学習を行い, 75 batches/epoch の学習を 500 epochs 行った。学習率の初期値は 0.001 とし, 100 epoch 毎に 0.5 倍し減衰させた。学習の際には平行移動・回転・せん断・拡大縮小・反転の処理をランダムに入力データに適用し, データ拡張を行った。

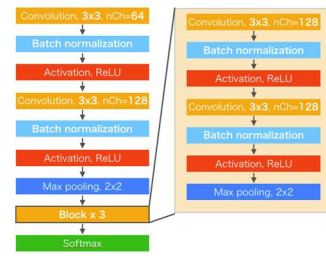


図 2 学習に用いたネットワーク

CNN で OEF 亢進の予測に十分な特徴量の抽出ができていないかを確認するために, 上記の通り学習した CNN の中間層, 具体的には分類のための softmax 層の直前の層で出力されたデータを SVM で学習した場合についても検討を行った。

上記のような CNN はプーリング処理等により歪みや平行移動に対する不変性を獲得する代わりに, 画像上のオブジェクトの向き, 位置やオブジェクト同士のいち関係などの空間的な情報を学習の過程で失ってしまうという欠点がある。

この問題を解決する新しいネットワークとして capsule network (CapsNet)が Geoffrey Hinton らにより提案されている (Sabour et al., Advances in Neural Information Processing Systems, 2017)。本研究では SWI からの脳循環代謝異常の予測においても CapsNet が適用できるかどうかを検討するため, CapsNet による OEF 亢進の予測も試みた。図 3 に本研究で適用した CapsNet を示す。CapsNet 及びそれによる学習の詳細については Matsubara et al., Proceedings in JAMIT 2018 を参照されたい。CNN 及び CapsNet の実装には PyTorch ライブラリ (<https://pytorch.org>)を用いた。

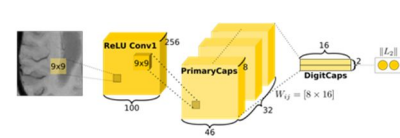


図 3 CapsNet (Sabour らの論文中 Figure 2 を改変)

(5)分類器の検証

学習した分類器の性能を評価するために, 5-fold cross validation による交差検証を行った。具体的には 3000 個 (=25 patches/subject * 120 subjects)の SWI パッチを 5 つのデータセットに分割し, そのうちの 1 つを validation data として検証に使い, 残りを training data として学習に用いるという検証を 5 回繰り返した。評価指標としては正答率, 感度, 特異度を用いた。

上記に加えて, 学習した分類器が未知データに対しても同等の分類性能を示すかどうかを検討するために, 学習, validation に一切用いていない 25 例のテストデータに対する分類性能も検討した。

(6)脳循環代謝パラメータのクラスタリング

上記の学習では OEF の亢進を脳循環代謝異常のバイオマーカーとしてみなしてラベルに用いたが, その閾値やどの脳循環代謝パラメータを異常判断に用いるべきかについては明確なコンセンサスが形成できていないのが現状である。

そこで本研究では脳循環代謝異常をより反映した教師データの検討の一環として, 上記の学習に用いた 120 例を含む, 151 例の片側性主幹動脈狭窄閉塞症患者の脳循環代謝パラメータに対して教師なし学習 (クラスタリング) を行い, それらがどのように分類できるかを観察した。

クラスタリングの手法については k-means 法を用いた。クラスタリングでは CBF の患側/健側比, OEF 絶対値, mean transit time (MTT=CBV/CBF)絶対値, 及び血管反応性 (CVR, cerebrovascular reactivity = (負荷時 CBF - 安静時 CBF)/安静時 CBF * 100%)の 4 つのパラメータを入力し, 2 つのクラスに分類した。クラスタリングには scikit-learn ライブラリを用いた。

4. 研究成果

(1)分類器の検証結果

本研究で検討した分類器の交差検証結果を表 1 に示す。

表 1 交差検証の結果

Classifiers	Accuracy	Sensitivity	Specificity
SVM _{texture}	0.713 (0.016)	0.296 (0.036)	0.936 (0.006)
CNN	0.970 (0.006)	0.946 (0.011)	0.983 (0.012)
CapsNet	0.787 (0.019)	0.630 (0.025)	0.885 (0.017)
SVM _{CNN}	0.970 (0.004)	0.947 (0.022)	0.982 (0.008)

テクスチャ特徴量を入力とした SVM では感度が 0.296 と非常に低く、十分な分類性能が得られなかった。一方で、CNN を用いることで正答率・感度・特異度ともに 9 割を超える良い分類性能が得られた。また CNN で抽出した特徴量を用いた SVM では CNN 単独で分類した場合とほぼ同等の成績が得られており、CNN により分類に十分な特徴量を抽出できていることが示唆された。この成果については研究会にて発表した。

一方で、CapsNet による分類では SVM_{texture} の性能は上回るものの、正答率は 8 割未満であり、感度については 63% と依然悪い数値となっている。Validation における誤差が training における誤差を上回る過学習の傾向もみられていることから、CapsNet については学習率などのハイパーパラメータや、CapsNet における capsule の数やチャンネル数などの最適化・検討が必要である。この成果について学会にて発表を行った。また CapsNet のコードについては GitHub にて公開した。

(2) 未知データに対する分類性能

上記の通り学習した CNN で 25 例のテストデータの分類を行った際の正答率は 0.617、感度は 0.233、特異度は 0.834 であり、交差検証の結果より著しく分類性能が低下した。この結果から今回の学習では十分に汎化できておらず、過学習していることが示唆される。過学習の原因としては今回の学習データ数が未知データに対して汎化できるほど十分にパターンを学習するには大きく不足していることが考えられる。今後、データ数を大幅に増やして学習を検討する必要がある。この成果については研究会にて報告した。

(3) 脳循環代謝パラメータのクラスタリング

k-means 法で分類した 2 つのクラスにおける各パラメータの値を表 2 に示す。

表 2 各クラスの平均値[-2SD, +2SD]

	Class 1	Class 2
rCBF	0.94 [0.77 – 1.10]	0.76 [0.58 – 0.94]
OEF	44.7 [34.4 – 55.0]	50.3 [36.9 – 63.6]
MTT	5.90 [3.45 – 8.35]	8.85 [5.18 – 12.53]
CVR	24.2 [-2.4 – 50.8]	13.7 [-2.9 – 30.2]

クラスタリングの結果、CBF が低下、OEF が亢進、MTT が延長、CVR が上昇しないクラスとそうでない正常値のクラスに分類された。この結果は過去の研究で得られている知見とも一致した。この成果については学会・研究会にて発表した。今後データ数を増やした上で、この分類結果をラベルとした教師あり学習についても検討していく。

(4) 結論

本研究では SWI を入力として OEF 亢進を予測する分類器の作成を SVM や CNN, CapsNet を用いて試みた。validation data に対しては CNN により精度良く OEF 亢進の有無を分類することができたが、テストデータに対しては分類精度が悪く、十分に汎化することができなかった。今後データ数を大幅に増やした上で再度学習を検討する必要がある。また、ラベルについてもクラスタリング結果を用いるなどの検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

(1). 松原 佳亮, 茨木 正信, 高橋 規之, 梅津 篤司, 木下 俊文, “畳み込みニューラルネッ

トワークを用いた磁化率強調像の深層学習による脳循環代謝異常の予測の試み”, 医用画像情報学会平成 29 年度秋季大会, 2017

- (2). 松原 佳亮, “Convolutional neural network を用いた磁化率強調像の深層学習による脳循環代謝異常の予測の試み”, 第 7 回核医学画像解析研究会, 2017 (本発表にて日本核医学会核医学理工分科会研究奨励賞を受賞)
- (3). 松原 佳亮, 高橋 規之, 梅津 篤司, 茨木 正信, 木下 俊文, “Capsule network を用いた磁化率強調像の教師あり学習による脳循環代謝異常の予測の試み”, 第 37 回日本医用画像工学会大会 (JAMIT 2018), 2018
- (4). 篠原 祐樹, 松原 佳亮, 茨木 正信, 木下 俊文, “15O PET 脳循環パラメータのクラスター解析”, 第 58 回日本核医学会学術総会, 2018
- (5). 松原 佳亮, “Convolutional neural network を用いた磁化率強調像の深層学習による脳循環代謝異常の予測の試みのその後の始末”, 第 8 回核医学画像解析研究会, 2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

CapsNet のコードの公開ホームページ(GitHub): <https://github.com/spikefairway/CapsNet-PyTorch>

6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：高橋 規之

ローマ字氏名：TAKAHASHI Noriyuki

研究協力者氏名：篠原 祐樹

ローマ字氏名：SHINOHARA Yuki

研究協力者氏名：梅津 篤司

ローマ字氏名：UMETSU Atsushi

研究協力者氏名：茨木 正信

ローマ字氏名：IBARAKI Masanobu

研究協力者氏名：木下 俊文

ローマ字氏名：KINOSHITA Toshibumi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。