

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K21660

研究課題名(和文)MRIを用いた白質病変の自動評価と認知症発症予測システムの開発

研究課題名(英文)Automated evaluation system of white matter hyper intensity and computer aided diagnosis for dementia using MRI

研究代表者

舞草 伯秀(Norihide, Maikusa)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・助教

研究者番号：80631069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：MRIの縦断画像データを用いたアルツハイマー病の自動識別法の開発を行った。本手法は、従来のアルツハイマー病における灰白質の萎縮のみならず、T1強調画像における白質の低信号領域、すなわち白質病変の変化にも着目した手法である提案手法の有効性をアルツハイマー病の観察臨床研究であるJapanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative:J-ADNIのデータを用いて検討した。アルツハイマー群と健常群を提案手法を用いてSupport vector machineを用いて自動識別を行ったところ、感度87.9%、特異度80.0%にて識別可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)：We developed an automatic computer aided diagnostic method of Alzheimer's disease using longitudinal T1-MRI. This method used not only for atrophy of gray matter but also White matter hypo-intensity on T1 images. To asses proposed method using data of Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative J-ADNI).We used Support vector machine for Alzheimer group and healthy group using proposed method. As a result, it showed that it can be identified with a sensitivity of 87.9% and a specificity of 80.0%.

研究分野：医用画像解析

キーワード：Alzheimer's disease MRI

### 1. 研究開始当初の背景

認知症は人間らしく生きるための様々な認知機能を奪い取る重大な病である。認知症の中でもっとも頻度の高いアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)患者は、現在200万人以上存在し、今世紀中盤には500万人に達するといわれている。ADの基礎研究の進歩によりその病態が解明されるに従い、アルツハイマー病の前駆段階である軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)はADの発症の重大なリスクファクターであることが知られてきた。しかしながら、臨床診断におけるADの判定感度は高いもののその特異度は低い。これはアルツハイマー病がその他の認知症と共通の臨床特性を多く有するという事実起因する(松田, 2009)。

このようにADの臨床的および神経心理学的診断には限界があるが、MRIなどを用いた画像解析は、ADに特徴的にみられる変性を特異的、定量的に検出可能であり再現性と客観性の面から有効性が高い。その中でFluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)画像で明瞭な高信号を呈する大脳白質病変は認知機能低下のリスク因子とされ注目されており(Provenzano et al. 2013)、認知症ではその頻度が高いことが報告されている(Voineskos et al. 2012)。我々はこれまでの実績として、健常群に比べMCI群で白質病変が有意に見られることを示しており(Fujishima, Maikusa, et al, 2014)、さらにコリン作動性神経回路上の白質病変の重症度が認知機能に関連する灰白質容積の低下と有意に関連していることを示していた。このような背景から、脳MRIから萎縮のみならず白質病変にかかわる指標を組み合わせるにより、AD-健常の自動識別精度の向上につながるのではないかと考え、本研究の着想に至った。

### 2. 研究の目的

本研究では、従来のVoxel Based Morphometry(VBM)による灰白質の委縮のみならず、T1強調像においては白質内の低信号として表現される白質病変の有無を組み合わせるにより、Support Vector MachineにおけるAD-健常の識別精度向上を目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象被験者データ

本研究では、National Bioscience Database Center (NDBC)が公開しているJ-ADNI研究のデータベース(<https://humandbs.biosciencedbc.jp/hum0043-v1>)より取得したScreenings来院および6ヵ月来院T1 MRI強調像を用いる。MRIは全国38の臨床施設における異なる撮像装置にて撮像されており、AD、MCIおよび健常高齢者(Cognitive Normal Subject:NL)を含んでいる。MRIの撮像パラメータをTable 1.ヘメーカー毎に示す。J-ADNI

の公開データベースではMRI画像の他FDG-PET、臨床・心理検査、生化学検査等の結果を公開している。本研究は国立精神神経医療研究センター内の倫理委員会で承認を得ており、これを元にNDBCの利用許可を得た。

#### (2) 画像解析

##### 前処理

MRI画像は、その撮像法や撮像機器に起因する信号値の不均一性や幾何学的歪みが存在するため、MRIの構造解析の計測バイアスになりうる。本研究では、信号値の不均一性補正として、B1補正(Narayana, et al, 1988)ならびにNon-parametric Non-uniform intensity Normalisation (Sled, et al, 1998)と、ファントム撮像を元にした幾何学的歪み補正(Maikusa, et al, 2013)を施す。

Single Subject Templateの作成とSymmetric Affine registrationによる位置合わせ

2時点間の構造解析を行う際、通常1時点目の画像に2時点目の画像をAffine変換などにより位置合わせを行った後に実施する方法がとられている。しかしながら、この方法では2時点目の画像のみにAffine変換によるResampleが生じてしまい縦断解析の計測バイアスになりうる。またこの時のAffine変換についても1時点目から2時点目へのAffine変換が2時点目から1時点目へのAffine変換の逆変換と一致していない場合、変換による計測バイアスを引き起こすことが知られている。そこで本研究では、多時点画像からAnts Longitudinal Cortical Thickness.sh(<http://stnava.github.io/ANTs/>)を用いてSingle Subject Templateを作成し、各時点の画像をSymmetric Affine Registrationを用いて位置合わせを行った。

##### 組織分割と確率変化係数行列の算出

VBM toolbox 8(<http://www.neuro.uni-jena.de/vbm/>)を用いて、位置合わせを行った脳画像を白質・灰白質・脳脊髄液の確率マップへ変換した。背景領域は1-(白質+灰白質+脳脊髄液)とし、4つの領域の確率マップを求めた。ある時点tにおける任意のVoxel内のベクトル $p(t)$ と2時点目のベクトル $p(t')$ の関係を $4 \times 4$ の正方行列Fを用いて式(1)と定義する。

ここでベクトル $p(t)$ は白質・灰白質・脳脊髄液・背景の条件付き確率 $[g(t) \ w(t) \ c(t) \ b(t)]^T$ より求められるものとする。正方行列Fの各要素は各組織の縦断変化率を表しており、本稿では確率変化係数行列(coefficients with probability change: CPC)と呼ぶ。

$$p(t') = F \cdot p(t) \quad (1)$$

$$\text{where } p^{(t')} = \begin{bmatrix} g^{(t')} \\ w^{(t')} \\ c^{(t')} \\ b^{(t')} \end{bmatrix}, p^{(t)} = \begin{bmatrix} g^{(t)} \\ w^{(t)} \\ c^{(t)} \\ b^{(t)} \end{bmatrix}$$

$$F = \begin{bmatrix} F_{gg} & F_{wg} & F_{cg} & F_{bg} \\ F_{gw} & F_{ww} & F_{cw} & F_{bw} \\ F_{gc} & F_{wc} & F_{cc} & F_{bc} \\ F_{gb} & F_{wb} & F_{cb} & F_{bb} \end{bmatrix}$$

解剖学的関心領域の抽出と疾患識別能の検証

はじめに、各解剖学的領域における平均 CPC を求めるため、SST 画像に対して機械学習法と教師ラベル画像に基づく領域分割法である Joint Label Fusion 法(Wang, et al, 2012)を適応し関心領域の抽出を行った。教師ラベル画像として、Neuromorphometrics atlas 2016 (Neuro- morphometrics, Inc 製)を用いた。図 1 に SST の作成から関心領域内の CPC 取得までの画像解析フローの概念図を示す。

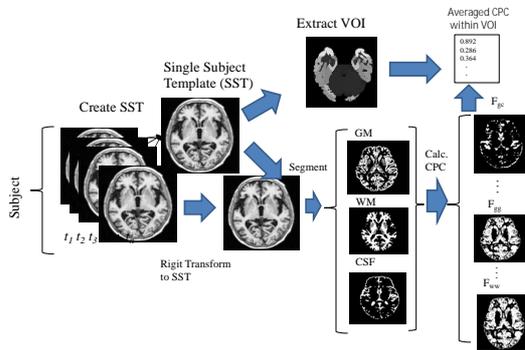


図 1: 係数変化行列算出までの画像解析フロー図

分割した関心領域内と全脳の平均 CPC 値を求め分散分析を行い、AD 群、MCI 群と健常群で有意な差が見られる CPC の成分と解剖学的関心領域を同定した。また Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を行い Area Under Curve (AUC) により NL-AD および NL-MCI の識別能を検証した。さらに Support Vector Machine を用い、AD 群、健常群で有意差が見られた成分の各解剖学的関心領域内の平均を入力として自動識別を行いその精度を検証した。検証には Leave One Out 交差検証法を用いた。

#### 4. 研究成果

各 CPC の全脳平均を Fig2 に示す。上段は CPC の対角成分を、下段はそれ以外を示している。分散分析の結果、AD-NL 間において、Fgg と Fgc に、NL-MCI 間において Fgg と Fcc と Fcg に有意な差が見られた。

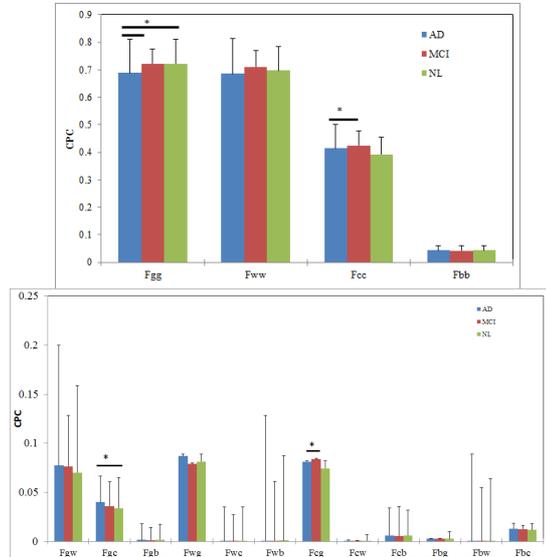


図 2. CPC 各成分の全脳平均の比較. 上段 CPC の対角成分、下段それ以外の成分. \*は有意水準  $p < .05$  で有意差が見られた成分

この AD-NL 間に有意差が見られた CPC の要素について、各関心領域内の平均を用いて線形識別能を検討する。図 3 に Fgc を用いた各領域の ROC 曲線を示す。左列は NL-AD を、右列は NL-MCI を識別した結果である。NL-AD において、右・左海馬でそれぞれ  $0.885 \cdot 0.871$ 、左・右側脳室下核でそれぞれ  $0.839 \cdot 0.822$ 、左・右偏桃体で  $0.812 \cdot 0.774$  の AUC を示しており良好な結果を得た。一方 NL-MCI に関しては、左・右海馬で  $0.789 \cdot 0.782$ 、左右側脳室下核で  $0.762 \cdot 0.758$ 、左右偏桃体で  $0.680 \cdot 0.679$  を示しており、NL-AD の比較で見られた結果と同様の領域において高い AUC を示している。また Fgg を用いた場合は NL-AD の識別において、左側脳室下核で  $0.861$ 、左・右偏桃体で  $0.840 \cdot 0.828$ 、右側脳室下核で  $0.827$ 、左嗅内皮質で  $0.809$ 、左視床で  $0.809$ 、右海馬で  $0.800$  の AUC を示した。同様に NL-MCI の識別では、左・右偏桃体で  $0.793 \cdot 0.762$ 、左・右嗅内皮質で  $0.760 \cdot 0.753$ 、左右側脳室下核で両者とも  $0.753$  を示し Fgc を用いた場合と同等の結果が得られた。

さらに、アルツハイマー群と健常群を CPC 行列の各成分を用いて Support vector machine を用いて健常群とアルツハイマー群の自動識別を行ったところ、感度  $87.9\%$ 、特異度  $80.0\%$ にて識別可能であることを示した。

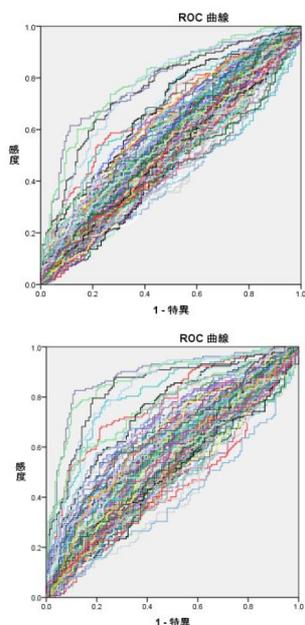


図 3. 解剖学的関心領域内平均を用いた RCO 解析結果。上段：AD-健常群の比較。下段：MCI-健常群の比較

#### 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)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. Fujishima M, Kawaguchi A, Maikusa N, Kuwano R, Iwatsubo T, Matsuda H; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI); Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI)., "Sample Size Estimation for Alzheimer's Disease Trials from Japanese ADNI Serial Magnetic Resonance Imaging.", J. Alzheimers Dis., Vol.56, No.1, doi: 10.3233/JAD-160621., pp.75-88, 2017
2. Sone D, Ota M, Maikusa N, Kimura Y, Sumida K, Yokoyama K, Imabayashi E, Watanabe M, Watanabe Y, Okazaki M, Sato N, Matsuda H., "White matter abnormalities in patients with temporal lobe epilepsy and amygdala enlargement: Comparison with hippocampal sclerosis and healthy subjects.", Epilepsy Res.Vol.127, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.09.011., pp.221-228., 2016 Nov

〔学会発表〕(計 1 件)

1. 舞草伯秀, 松田博史, 深見忠典, “組織確率マップに基づく脳構造縦断解析”, 電子情報通信学会医用画像研究会 (MI2016-121), pp.153-157, 2017 年 1 月 18 日, ぶんかテンプス館(沖縄県・那覇市)

〔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〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

舞草 伯秀 (Maikusa, Norihide)

東北大学・東北メディカルメガバンク機構・助教

研究者番号：80631069