

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15565

研究課題名（和文）人工知能によるパーキンソン病と非典型的パーキンソン症候群の自動分類に挑む

研究課題名（英文）Challenge to automatic classification between Parkinson's disease and atypical Parkinson's syndrome by artificial intelligence

研究代表者

椎葉 拓郎（Shiiba, Takuro）

藤田医科大学・医療科学部・准教授

研究者番号：30759501

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、生体機能イメージングであるドパミントランスポーター（DAT）SPECTの画像特徴量に着目し、機械学習導入によるパーキンソン病（PD）と非定型パーキンソン症候群（APS）の自動分類システムという次代の画像診断法を開発することを目的とした。しかし、新型コロナウイルス感染拡大により当初予定していたAPSの症例の整理が進まなかったため、PDと健常者を対象としたradiomics signatureの構築と自動分類システムの開発とした。研究の結果、高精度なPDの自動分類システムとradiomics signatureを構築することができた。この成果は、将来APSの診断への応用が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、パーキンソン病の高精度な自動分類システムの構築と新たな画像バイオマーカーを提案することができた。本研究で構築した自動分類システムの使用によって従来のパーキンソン病の画像診断の正確さを向上させる可能性があり、今後パーキンソン病と非定型パーキンソン症候群への応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to focus on the image features of dopamine transporter (DAT) SPECT, a biofunctional imaging technique, and to develop the next-generation imaging diagnosis method, an automatic classification system for Parkinson's disease (PD) and atypical Parkinson syndrome (APS), by introducing machine learning. However, the organization of APS cases planned initially did not proceed due to the spread of the new coronavirus infection. Therefore, the objectives were set as constructing a radiomics signature and developing an automated classification system for PD and healthy subjects. As a result of the research, a highly accurate automatic classification system and a radiomics signature for PD was constructed. The results are expected to be applied to APS.

研究分野：放射線科学

キーワード：パーキンソン病 人工知能 自動分類

## 1．研究開始当初の背景

パーキンソン病（Parkinson's disease, PD）は進行性の疾患であるものの、その進行は緩徐で適切な治療を行うことができれば、発症後 10 年程度は普通の生活がおくることができると言われている。一方、多系統萎縮症（multiple system atrophy: MSA）や進行性核上麻痺（progressive supranuclear palsy: PSP）、大脳皮質基底核症候群（corticobasal syndrome: CBS）などの非典型的パーキンソン症候群（atypical Parkinson's syndrome, APS）は、PD と比較して進行が速く予後も悪い。そのため、早期診断と適切な早期治療開始が、患者のより良好な身体機能維持に重要である。PD の主要な診断指標は、臨床症状（PD の 4 大徴候の出現）および治療所見（抗 PD 薬による症状改善）である。しかし、PD の初期ではパーキンソン症状が非典型的、あるいは軽度に出現し緩徐に進行するため、PD と APS の区別は容易ではない。また、APS は症状によって抗 PD 薬以外による薬物療法やリハビリテーションが必要となる。そのため、PD と APS の発症早期に正確に診断できる方法の開発が求められている。

ドパミントランスポータ（dopamine transporter: DAT）SPECT（以下、DATSPECT）検査は、黒質線条体のドパミン含有神経細胞脱落の有無を反映した情報が得られる生体機能イメージングである。PD や APS は、線条体への  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT の集積が低下することが知られており、定性評価と半定量的な指標を用いた診断が行われている。しかし、従来の画像診断法では画像作成者の経験や画像表示条件差異があること、半定量的評価では参照領域の設定や部分容積効果の影響により正確な値が得られないことがあり、従来型診断法の限界となっている。さらに、DATSPECT 検査による PD と APS の区別は、両者ともに集積低下を呈するため困難である。人工知能を用いた自動分類システムができれば、PD と APS の正確な診断につながり、早期に適切な治療開始ができるようになると考えた。

## 2．研究の目的

本研究では、生体機能イメージングである DATSPECT 画像の形状特徴量に着眼し、機械学習導入による PD と APS の自動分類システムという次代の画像診断法を開発することを目的とした。しかし、新型コロナウイルス感染拡大により当初予定していた APS の症例の整理が進まなかったため、PD と（normal control, NC）を対象とした radiomics signature の構築と自動分類システムの開発とした。

## 3．研究の方法

### 3-1. 手動抽出法による特徴抽出と分類性能の評価

Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) より提供された DATSPECT 画像（PD100 例、正常 100 例）を用いて、線状体部分の最大カウントを探索し、最大カウントを有するスライスの上下 5 枚の加算画像を作成した。加算画像に対して、手動により線条体の領域抽出を行い、基本的統計量だけでなく、面積、等価直径、周囲長、最長径、最短径、円形度などの画像特徴量を計算した。さらに、specific binding ratio (SBR) を算出した。これらの画像特徴を Welch の t-検定を用いて P 値による順位付を行ない、PD と健常者（normal control, NC）の分類を行なった。順位付け上位の画像特徴量と SBR による分類性能の比較を行なった。

### 3-2. 自動抽出法による特徴抽出と分類モデルの性能評価

3-1 と同様の症例を用いて、active contour 法と watershed 法を組み合わせた線条体の自動抽

出法を開発した。自動抽出法および手動抽出法による特徴抽出とサポートベクターマシンを用いた分類モデルを構築し、分類精度の比較を行なった。

3-3. テンプレート関心領域を用いた radiomics 特徴量の算出と radiomics signature による分類

同一メーカーの SPECT 装置で撮像された PD 221 症例、NC 70 症例を取得した。DATSPECT を statistical parametric mapping (SPM)<sup>12</sup> を用いて空間的標準化を行い、automated anatomical labelling atlas (AAL)<sup>3</sup> に基づいたテンプレート関心領域を作成し、尾状核、被殻、および淡蒼球の合計 558 個の radiomics 特徴量を計算した。Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO)を用いて radiomics 特徴量の中から PD の鑑別に有効な特徴量 8 個を選択し、radiomics signature を構築した。Radiomics signature と従来の半定量的指標 (striatum uptake ratio, SUR) との分類性能を比較した。

4 . 研究成果

4-1. 手動抽出法による特徴抽出と分類性能の評価

画像特徴量の順位が最も高かった円形度と SBR の receiver operating characteristic (ROC) 解析結果を図 1 に示す。円形度と SBR の area under the ROC curve (AUC) に統計的に有意な差は認められなかった ( $p = 0.118$ )。しかし、SBR と円形度を併用すると、SBR 単独よりも有意に AUC が向上した ( $p = 0.018$ )。この結果から、DATSPECT の線形体形状特徴量は、PD の診断において有効な指標となると考えられた。

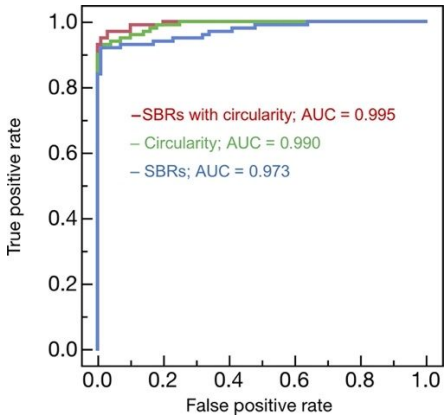


図 1 . 円形度と SBR による PD と NC の ROC 曲線

4-2. 自動抽出法による特徴抽出と分類モデルの性能評価

表 1 に手動抽出法と自動抽出法によって計算された画像特徴量を用いた分類モデルの分類精度を示す。提案した自動抽出法による分類モデルは、高精度に分類できることが示され、PD と NC の自動分類システムを構築できる可能性が示唆された。

表 1. 自動抽出法と手動抽出法による分類モデルの分類精度

Method	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Manual	88.9	88.9
Auto	95.6	94.0

4-3. テンプレート関心領域を用いた radiomics 特徴量の算出と radiomics signature による分類

図 2 に radiomic signature と被殻の SUR の ROC 曲線を示す (図 2a トレーニング、b テスト)。Radiomics signature は、SUR と同等以上の分類性能を示した。構築した radiomics signature は、PD のバイオマーカーとしての可能性が示唆された。

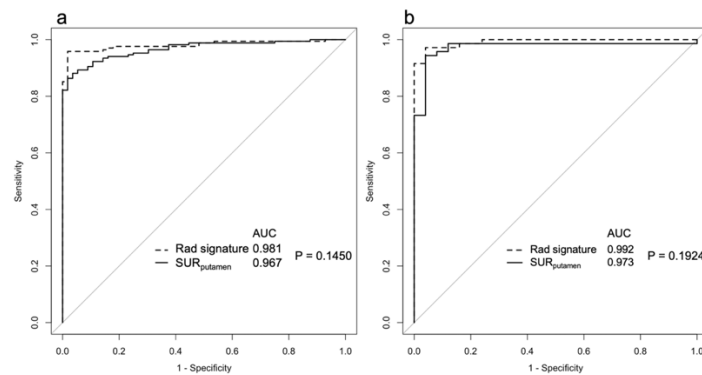


図 2. Radiomics signature と SUR の ROC 曲線

本研究課題では、新型コロナウイルス感染拡大により当初予定していた APS の症例の整理が進まなかったため、PD と NC を対象とした radiomics signature および自動分類システムの構築のみであった。本研究で構築した radiomics signature の APS への適応を今後の課題とする。

# 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1 . 著者名 Shiiba Takuro	4 . 巻 77
2 . 論文標題 7. Applications of Machine Learning on Nuclear Medicine	5 . 発行年 2021年
3 . 雑誌名 Japanese Journal of Radiological Technology	6 . 最初と最後の頁 193 ~ 199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.6009/jjrt.2021_JSRT_77.2.193	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1 . 著者名 Shiiba Takuro, Arimura Yuki, Nagano Miku, Takahashi Tenma, Takaki Akihiro	4 . 巻 15
2 . 論文標題 Improvement of classification performance of Parkinson's disease using shape features for machine learning on dopamine transporter single photon emission computed tomography	5 . 発行年 2020年
3 . 雑誌名 PLOS ONE	6 . 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0228289	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1 . 発表者名 椎葉 拓郎 , 高木 昭浩
2 . 発表標題 ドパミントランスポータSPECT画像特徴量を用いたパーキンソン病の運動機能予後予測性能改善の可能性
3 . 学会等名 第76回日本放射線技術学会
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 T. Shiiba, M. Harada, I. Kaito
2 . 発表標題 Feasibility of Applying Super-Resolution Techniques Using Deep Learning to SPECT Images
3 . 学会等名 European congress of radiology 2021（国際学会）
4 . 発表年 2021年

1．発表者名 椎葉拓郎，中村優花，中村太一，高木昭浩
2．発表標題 Development of classification method using automatic shape extraction for dopamine transporter SPECT image
3．学会等名 第75回日本放射線技術学会総会学術大会
4．発表年 2019年

1．発表者名 Takuro Shiiba, Akihiro Takaki
2．発表標題 Comparison of diagnostic performance of deep convolutional neural network using fine-tuning and feature extraction on dopamine transporter single photon emission tomography images
3．学会等名 SNMMI2019（国際学会）
4．発表年 2019年

1．発表者名 Shiiba T., Takahashi T., Nagano M., Takaki A.
2．発表標題 Usefulness of Classification of Amyloid PET Images by Use of Textural Features
3．学会等名 European Association of Nuclear Medicine（国際学会）
4．発表年 2018年

1．発表者名 椎葉拓郎，有村勇輝，今村宏次郎，高橋典馬，永野未来，貞苅将司，高木昭浩
2．発表標題 ドバミントランスポータSPECT画像の機械学習を用いたグレード分類の可能性
3．学会等名 第74回日本放射線技術学会総会学術大会
4．発表年 2018年

1．発表者名 中村太一、椎葉拓郎、中村優花、高木昭浩
2．発表標題 ドバミントランスポートSPECT画像の線条体自動抽出方の開発
3．学会等名 第13回九州放射線医療技術学術大会
4．発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6．研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------