

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 28日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21791199

研究課題名（和文） 脳機能3次元MR画像を用いた早期アルツハイマー病鑑別診断  
支援システムの開発研究課題名（英文） Development of Computer-aided Classification System for early-onset  
Alzheimer's Disease based on Three-dimensional Functional Magnetic Resonance Imaging

研究代表者

山下 泰生（YAMASHITA YASUO）

九州大学・大学病院・その他

研究者番号：70380516

研究成果の概要（和文）：これまでのMRIにおけるアルツハイマー病のコンピュータ支援診断システムは、脳の萎縮の程度を用いて診断する形態的なシステムしか存在しなかった。そこで、本研究では、MR撮像法のひとつであるASLに基づく脳機能情報である脳血流量からアルツハイマー病の鑑別支援をおこなうシステムを開発した。開発したシステムを使用することにより、診断の見落としを減らせる可能性があり、その簡便さからスクリーニングは元より、治療中の経過観察においても役に立つことが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In recent years, various sorts of computer-aided diagnosis (CAD) system for Alzheimer's disease (AD) patients have been developed to evaluate the degree of the atrophy in the cerebral cortex using morphological features in MR images. In this study, we developed a CAD system for AD patients based on functional imaging features derived from the cerebral blood flow maps measured by arterial spin labeling (ASL) technique which is one of magnetic resonance imaging (MRI) techniques.

Our preliminary results suggest that the proposed method based on functional imaging features obtained by the ASL technique would be feasible for detection of patients with AD and would be expected using for a screening examination and a follow-up examination under treatment of AD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：医用画像工学・コンピュータ支援診断学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、日本や米国などの先進国は、高齢化の一途を辿り、それに伴う認知症患者の増加が社会的な問題となっている。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) では、computed tomography (CT), magnetic resonance (MR) imaging による脳の形態情報および、single photon emission computed

tomography (SPECT)などの核医学検査による脳機能情報が診断に有用とされている。

(2) これまでADを対象としたコンピュータ支援診断 (computer-aided diagnosis: CAD) システムとして、松田らはMR画像に基づき、脳の形態変化を標準脳に投影し、健常者のデータベースと比較し評価する voxel-based specific regional analysis

system for Alzheimer's disease (VSRAD)を開発した。また、Arimuraらは、皮質容積の縮小や側脳室の拡大のような脳脊髄液の増加に由来する、形態的な脳皮質の萎縮に基づいたADの鑑別法の開発を行った。

(3) ADの機能的な特徴として、後部帯状回や楔前部などの局所の脳血流の低下が起こることが知られており、SPECTによる脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) による評価が重要とされている。

(4) 近年、MRの撮像法のひとつであるarterial spin labeling (ASL)を用いることで造影剤や放射性同位元素のトレーサーを投与することなく、安全・安価・簡便にCBFを測定できるようになった。Alsopらは、ASLをAD患者に応用し、後部帯状回や頭頂側頭連合野皮質における血流の低下を測定したことを報告している。

(5) これまでのADを対象としたCADシステムのほとんどが形態的な特徴量に基づいており、機能的特徴を用いたCADは少ない。Ishiiらは、SPECTの脳機能画像に基づいた認知症のCADシステムを開発しているが、ASLを用いたCADシステムを開発すれば、より患者の負担を軽減できることが予想される。

## 2. 研究の目的

ASLの脳機能画像を用いて早期のアルツハイマー病の鑑別診断を支援するシステムを研究開発すること。

## 3. 研究の方法

### (1) 症例

本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の許可の下に行った。症例は、15症例のAD患者 (男女比=9:6, 年齢=54-89歳, 年齢の中央値=77歳, MMSE=11-25, MMSEの中央値=22) および15症例の健常対照者 (男女比=6:9, 年齢=68-86歳, 年齢の中央値=73歳, MMSE=28-30, MMSEの中央値=29) のMR画像を使用した。MR画像は、3.0 TのMR装置

(Achieva Quasar Dual, Philips Medical Systems, Best, Netherlands) を用いて、前交連 (anterior commissure: AC) と後交連 (posterior commissure: PC) を結ぶ線

(AC-PC line) に平行なスライスを基底とし撮影された、quantitative signal targeting by alternating radiofrequency pulses labeling of arterial regions (QUASAR) に基づくCBFマップを1症例につき7スライスおよび、CBFマップと同位置で撮像した2次元のT2強調画像7スライスを用いた。

### (2) 手法の概要

提案手法では、脳の解剖学的標準脳図譜であるTalairachアトラスとCBFマップをT2

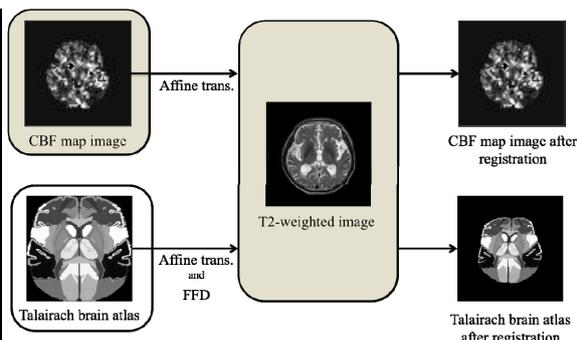


Fig.1. The flow chart of registration.

強調画像にレジストレーションすることによってTalairachアトラスとCBFマップを重ね合わせた。Fig.1に提案手法で作成したレジストレーションのフローチャートを示す。次に、Talairachアトラスの脳領域ごとに平均のCBF値を算出した。最後に、脳領域ごとに抽出された平均のCBF値を特徴量として、サポートベクターマシーン (support vector machine: SVM) を用いてAD患者と健常対照者の鑑別を行った。

### (3) 機能的脳領域ごとの平均CBF値の計算

ADでは、CBFが低下する脳領域は、特定の脳領域を中心として生じることが知られているため、CBF値をTalairachアトラスによる機能的脳領域ごとに特徴量として算出する。そのため本研究では、CBFマップとTalairachアトラスを正確にレジストレーションするため、同位置のT2強調画像にそれぞれを重ね合わせることで間接的にレジストレーションを行った。始めに、アフィン変換を用いて、CBFマップをT2強調画像に直接レジストレーションした。次に、TalairachアトラスをT2強調画像にレジストレーションするために、基準脳T2強調画像を用意した。基準脳T2強調画像には、1名の健常者T2強調画像を選択し、あらかじめ手動にてTalairachアトラスを合わせ込んだ。さらに、基準脳T2強調画像を各症例のT2強調画像にレジストレーションさせ、その変換関数を用いて、基準脳T2強調画像に合わせ込んだTalairachアトラスを各症例のT2強調画像にレジストレーションした。

### (4) SVMに基づいたADの鑑別

ADと健常対照者の鑑別のため、統計的学習理論に則ったパターン認識手法のひとつであるSVMを適用した。入力した特徴量は、Talairachアトラスの機能的領域区分に基づき算出した16領域の平均CBF値から、Student  $t$  検定において優位差のあった左後頭葉、左後部帯状回、左右の楔前部、およびADにおける血流低下が著明とされる、右後頭葉、側頭葉の平均CBFとした。

#### 4. 研究成果

Fig. 2 に求めた左前頭葉と左頭頂葉の平均 CBF 値の関係を示す。AD 患者の右楔前部および左後頭葉の平均 CBF 値は、健常対照者の平均 CBF 値と比べ低い傾向にあった。また、Fig. 3 に AD 患者と健常対照者の脳領域ごとの

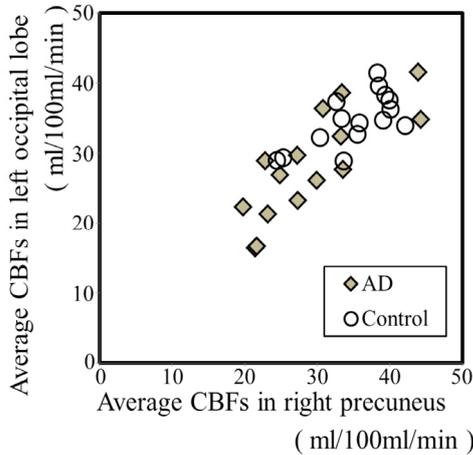


Fig.2 Relationship between the average CBFs in cortical regions of right precuneus and left occipital lobe.

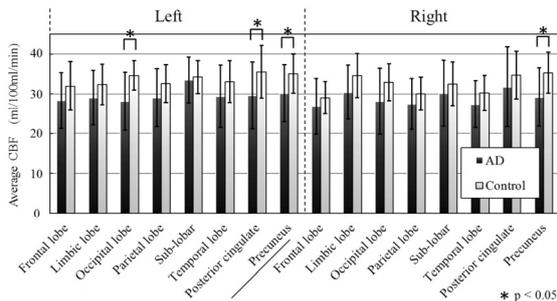


Fig.3 Average CBFs in cortical regions of cerebral lobes between control subjects and patients with AD.

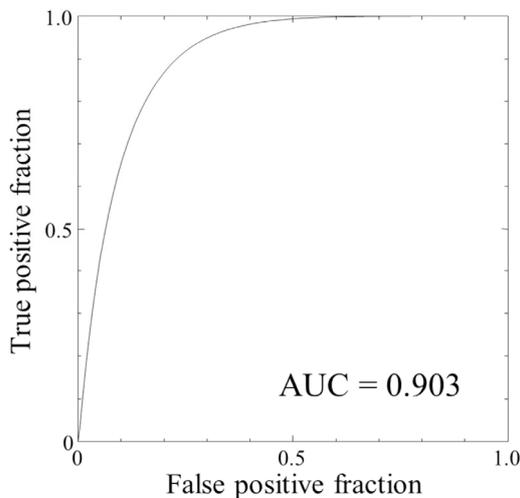


Fig.4 Receiver-operating characteristic curve for overall performance of our method in classification of patients with AD and control subjects.

皮質の平均 CBF 値を示す。左後頭葉、左後部帯状回、左右の楔前部において、AD 患者の平均 CBF 値は健常対照者と比較して有意に低い結果となった ( $p < 0.05$ )。Fig. 4 に提案手法の性能を示す ROC 曲線を示す。ROC 曲線における AUC は、0.903 であった。また、ROC 曲線上で、真陽性率 (true positive fraction: TPF) が 0.815、偽陽性率 (false positive fraction: FPF) が 0.12 であるとき、AD 患者と健常対照者の鑑別の正確度は 0.847 (25.42 / 30) であった。正確度は提案手法の鑑別の正確さを示しており、30 症例中 25.42 人 (ROC 曲線上より算出したため小数を含む) で AD 患者を AD または健常対照者を健常と正しく分類できるシステムであることを示す。

本研究では、非造影 MR 撮像法のひとつである ASL による CBF マップの脳血流量に基づいた、AD の機能的特徴量に基づく CAD を提案した。提案手法を 15 症例の AD 患者および 15 症例の健常対照者の画像に適用した結果、ROC 曲線における AUC は 0.903、正確度は 0.847 であった。この結果から、提案手法が AD の鑑別支援に有用であることが示唆された。脳機能画像のみにおける自動鑑別システムとしての提案手法の最終ゴールは、アルツハイマー病の鑑別支援にあり、安価で比較的容易に検査可能な ASL の撮像技術を用いた早期アルツハイマー病のスクリーニング検査に応用できれば、社会的意義は大きいと考える。しかし、画像アーチファクト等、問題点も残されていることが現状であり、今後は ASL 特有のアーチファクトを考慮した手法の改良を検討するとともに、症例数を増し、CBF の平均値の抽出法を改良することで、わずかな CBF の局所的特徴も抽出できる、高精度なアルツハイマー病の鑑別支援システムの開発を目指す。

#### 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 6 件)

- ① 山下泰生, 有村秀孝, 吉浦 敬, 徳永千晶, 桑水流純平, 馬込大貴, 門司晃, 小林幸次, 古閑省一, 中村泰彦, 大屋信義, 本田 浩, 大喜雅文, 豊福不可依, MR 脳血流マップ画像を用いたアルツハイマー病の鑑別支援システムの開発, 医用画像情報学会雑誌, 査読有、Vol. 28, No. 3, 2011, pp. 72-78

〔学会発表〕 (計 33 件)

- ① Yamashita Y, Computer-aided Classification System for Alzheimer's Disease Based on Functional Image

Features of Arterial Spin Labeling  
Cerebral Blood Flow, Radiological  
Society of North America 2011 (RSNA),  
2011.12.01. CHICAGO, IL.

- ② 山下泰生, ASLの脳血流マップを用いた  
アルツハイマー型認知症の鑑別支援診  
断システムの開発, 医用画像情報学会,  
2011.10.22. 徳島
- ③ Yamashita Y, Computerized  
Classification of Patients with  
Alzheimer's Disease Based on  
Arterial Spin-Labeled perfusion  
MRI. ,World Automation Congress  
2010, 2010.09.20. Kobe, Japan
- ④ Yamashita Y, Computer-aided  
Classification of Patients with  
Alzheimer's Disease Based on  
Cerebral Blood Flow Map measured by  
Arterial Spin Labeling MRI, Computer  
Assisted Radiology and Surgery,  
2010.06.23. Geneva
- ⑤ Yamashita Y, Computer-aided  
classification of patients with  
dementia of Alzheimer's type based on  
cerebral blood flow determined with  
arterial spin labeling technique,  
SPIE International Symposium Medical  
Imaging, 2010.02.18. San Diego, FL

[図書] (計0件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山下 泰生 (YAMASHITA YASUO)

九州大学・大学病院・その他

研究者番号：70380516