

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：33304

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25870406

研究課題名(和文) SPECT脳画像に基づくin silico疾患判別に関する研究

研究課題名(英文) In silico disease classification based on brain perfusion SPECT

研究代表者

岡本 晃典 (OKAMOTO, Kousuke)

北陸大学・薬学部・講師

研究者番号：70437309

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：血流量を撮影し、診断に役立つ技術の一つに脳血流SPECTがある。その撮像データを基に、脳の神経変性疾患(アルツハイマー病やパーキンソン病など)をコンピュータにより予測判別し、その判別に有用な脳の部位情報を医療従事者に情報として提供できるようになることを目的として本研究を実施した。

アルツハイマー病、パーキンソン病、その他の神経変性疾患の3種への判別が可能な予測モデルをsupport vector machineにより作成した。脳血流量に差があり、かつモデルの作成に使われた脳部位の情報は、これまでの臨床からの知見との矛盾はなく、有用である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Brain perfusion SPECT is an imaging technique to evaluate a cerebral blood flow (CBF) in diagnosis of several neurodegenerative diseases. In this study, our aims are to build the model which enables us to classify some neurodegenerative diseases based on SPECT images, and to supply the information about the brain regions that it is important for the prediction of the diseases.

We built the model to classify three kinds of diseases (Alzheimer disease, Parkinson disease or other neurodegenerative diseases) by support vector machine. In the prediction, brain regions whose CBF was different between the diseases and which were included into the SVM model were not conflict with clinical knowledge. Therefore, the model and information about the brain regions obtained in this study should be useful for computer aided diagnosis.

研究分野：情報系薬学

キーワード：画像の識別 データマイニング 画像診断 知識の発見

1. 研究開始当初の背景

局所脳血流量や代謝を調べる方法として positron emission tomography (PET)、single photon emission computed tomography (SPECT) があり、magnetic resonance imaging (MRI) と併せて早期診断に用いられている。これら画像診断で得られた画像を視覚的に評価する際の問題点として、読影者の経験による正診率の相違や、画像の表示方法の違いにより視覚的な印象が変わる危険性が報告されている^{1,2)}。このような問題点を解決するため、Statistical Parametric Mapping (SPM)³⁾、easy Z-score Imaging System (eZIS)⁴⁾ など、健常者と患者の脳画像を統計的に比較し、血流量に異常がある部位を客観的に示す手法が開発されてきた。さらに早期診断および医師の診断支援を目的として、コンピュータを用いて各疾患における画像データの特徴から健常者と患者を予測、判別する手法も考案されている⁵⁾。しかし、時として類似の症状を示す複数の疾患間を判別することは、未だ困難な試みである。従って、*in silico* 予測モデルにより、健常者と患者の判別のみならず、患者の疾患間の判別を予測することができればより有用と考えられる。

予測内容に適したモデルを構築可能な解析手法を選択すること、そして、その解析手法がより良い性能を発揮できるようデータセットを前処理することが、予測モデルを構築する際に重要な過程として挙げられる。回帰あるいは判別が大半であった予測内容も経路や関連性予測など、近年では非常に多様化し、また予測内容(目的変数)と要因(説明変数)間の関係性も非線形関係を取り扱う機会などが増えている。例えば、先述の画像情報を基にした健常者と患者の判別では、非線形 support vector machine (SVM) が用いられ、妥当な結果が得られている⁵⁾。また、それら解析手法の多様化につれて、解析手法の適用前にデータセットに対し行う前処理の重要性も増している。前処理は主に変数圧縮法と変数選択法に大別され、前者はデータセットの変数からより多くの情報を持つ変数を新たに作成する方法であり、後者はデータセットからモデル構築に重要な変数(あるいは不要な変数)を選別する方法である。変数圧縮法は多数の変数に含まれる情報をより少数の変数で表現可能とする点において強力な方法であるが、一方でマイクロアレイデータセットや画像データセットなど非常に高次元なデータセットには冗長あるいは不要な変数が多数含まれている可能性が高く、それらを解析から除外する変数選択法の重要性も高いとされる。

2. 研究の目的

過去の確定診断画像例における血流低下情報を基に疾患判別予測を行うなど、SPECT 画像診断時の情報支援につながる予測モデルの構築を目的とする。そのためには、予測

モデルを構築するための解析手法、及び膨大な血流低下情報から判別に必要な情報を抽出するためのデータセットへの前処理の双方が重要である。そこで本研究では、非線形モデルを構築可能な多変数解析手法やデータマイニング手法を解析手法として、また非線形モデルにおける有用な変数選択法あるいは変数圧縮法をデータセットへの前処理として検討を行い、目的の達成を試みる。

3. 研究の方法

(1) データセット

本研究に用いたデータは徳島大学より提供された 3 次元脳 SPECT 画像データで、大阪大学においては連結不可能匿名化されたデータを用いた。SPECT で撮像された被験者はそれぞれの脳の大きさが異なるため、脳核医学画像データを同じ座標系で統計学的に比較する前処理として、SPM 8 により Realignment、Normalization、Smoothing の処理を行い、解剖学的に標準化した。その後、標準化した画像データを Talairach 標準脳⁶⁾ に組み合わせた。なお、SPM 8 によって変換された MNI 標準脳から Lancaster 法⁷⁾ を用いることで、Talairach 標準脳に変形させた。

表 1. 使用した疾病と症例数

疾病 (略記)	症例数
アルツハイマー病 (AD)	24
パーキンソン病 (PD)	44
大脳皮質基底核変性 (CBD)	3
ハンチントン舞蹈病 (HA)	1
レビー小体型認知症 (DLB)	4
多系統脳萎縮 (MSA)	7
進行性核上麻痺 (PS)	2
老年期痴呆 (SD)	1

症例数は アルツハイマー病と疾患判別された症例 (以下 AD) が 24 症例、パーキンソン病と疾患判別された症例 (以下 PD) が 44 症例、そして非アルツハイマー型認知症を伴うその他の疾病と疾患判別された症例 (以下、その他) が 18 症例 (内訳は表 1) である。画像撮影には放射性医薬品としてイオフェタミンが用いられた。イオフェタミンの有効成分、塩酸 N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン (¹²³I) は、血流分布が PET で測定した血流分布に近くなるとされ、投与後 20 分から 30 分で脳への集積量がピークとなり、その後は時間が経つにつれ脳内分布が変化する⁸⁾。今回、イオフェタミン投与 30 分後に撮影された SPECT 画像データを早期像 (E)、同薬投与 3 時間後に撮影された SPECT 画像データを後期像 (D) と表記する。通常、診断に用いられるのは早期像であるが、時間経過による脳内分布の変化に期待し、後期像も併せて解析に用いることとした。

(2) データセットの前処理

まず AD 群と PD 群において SPM によ

る両側 t 検定を適用して、 p 値が 0.01 以下となった座標点を両群間で有意に血流量が変化している、分類に必要な情報として抽出した。また、100 座標以下のまとまりはノイズ情報とみなして除外した。抽出した座標に、Talairach atlas の Level 2 (Lobe Level)、および Talairach atlas の Level 3 (Gyrus Level)^{6,9)}に基づく脳の部位分類の情報を付加した (図 1)。

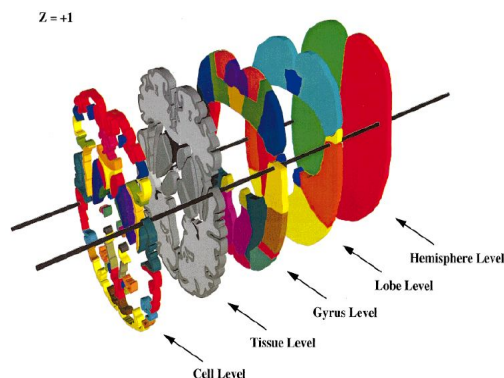


図 1. Talairach 標準脳における各レベルの断面図¹⁰⁾

Talairach atlas の Level 2 (Lobe Level) では脳を 12 区分に分割しているのに対し、Level 3 (Gyrus Level) では 55 区分に分類している。

また、含まれる座標が極端に少ない部位を除外するため、以下の式(1)で示される n を超える座標数を含む部位のみを選別した。

$$n = \frac{N}{\left(\frac{E}{Z}\right)^2 \left(\frac{N-1}{P(1-P)}\right) + 1} \quad (1)$$

ここで、 n は必要な標本数、 N は母集団の大きさ、 E は最大誤差、 Z は信頼係数 0.95 における正規分布の値、 P は予想される母集団の比率である。なお上記の式は標本が無作為抽出されることを想定しているが、本研究では標本が母集団の特徴を示すのに十分なサイズかどうかを評価する観点で利用した。

予測モデルの予測性能を評価するため、外部評価を行った。AD 群から 5 症例、PD 群から 9 症例、その他の群から 7 症例をランダムに選び、データセットを分割した。以後、モデル作成に用いた 54 症例または 65 症例を「トレーニングセット」、外部評価を行うために分けられた 14 症例または 21 症例を「テストセット」と呼ぶ。

(3) 予測モデル構築の手順

予測に必要な情報を絞り込むため、Talairach atlas の 1 区分を 1 部位として、1 部位ごとに SVM による解析を行い、トレーニングセットの正答率が 70% を上回った部位のみを以降の解析に使用した。Talairach atlas の Level 2 (Lobe Level) に基づく分類では正答率が高かった上位 14 部位、Talairach atlas

の Level 3 (Gyrus Level) に基づく分類では正答率が高かった上位 16 部位が使用された。実際に予測モデルを構築する際には、解析に使用する部位を一つずつ増やす、変数増加法を用いて正答率の高い部位の組み合わせを探索した。

予測モデル構築時の性能評価には、以下の式(2)で示される AIC (Akaike's Information Criterion)¹⁰⁾ を指標として行った。

$$AIC = -2 \ln L + 2k \quad (2)$$

ここで L は最大尤度、 k は自由パラメータの数である。

本研究において行ったすべての解析には統計解析ソフト R¹¹⁾ を用いた。今回の研究において使用した R は version 3.2.2 である。また SVM のパッケージは kernlab (関数: ksvm version 0.9.22) を用いた。解析に用いる SVM のカーネル関数には、以下の式(3)で示される gaussian カーネルを用いた。

$$k(x, x') = \exp(-\sigma \|x - x'\|^2) \quad (3)$$

ここで x はデータセットの説明変数ベクトルを示す。

カーネル関数のパラメータ σ (default: 1) およびソフトマージンの程度を決めるパラメータ C (default: 1) については、 $\log \sigma = -9, -8, -7, \dots, -3, -2, -1, \log C = 0, 1, 2, 3$ と範囲を決めてグリッドサーチを行い、最適化した。 $\log \sigma$ については、最適化後に再度周辺をより詳細に探索し、再最適化を行った。

トレーニングセット内における予測モデルの性能の評価は LOOCV (Leave-one-out cross validation) の正答率により行った。SVM の判別時の予測確率が同一パラメータであっても初期乱数により若干変動するため、複数回平均化した正答率により評価した。

その後、結果のパラメータを用いてトレーニングセット 54 症例 (AD 19 症例、PD 35 症例) あるいは 65 症例 (AD 19 症例、PD 35 症例、その他 7 症例) すべてでトレーニングを行った SVM をベストモデルとし、テストセット 14 症例 (AD 5 症例、PD 9 症例) あるいは 21 症例 (AD 5 症例、PD 9 症例、その他 7 症例) の予測を試みた。

4. 研究成果

(1) アルツハイマー病とパーキンソン病の疾患判別予測モデルについて

Talairach atlas の Level 2 に基づいて脳の機能区分を行ったデータに対する SVM の結果の中でトレーニングセット、テストセットそれぞれで最も良い正答率であった結果を表 2 に示す。最もテストセットの正答率が高かったのは、初期部位を早期像左前頭葉 (血流量 AD > PD) とした場合であり、早期像左前頭葉 (血流量 AD > PD)、早期像左後頭葉 (血流量 AD > PD)、後期像左前頭葉 (血流量 AD > PD) が使用された。

表 2. Talairach Level 2 による分類データセットにおける SVM 解析結果

初期部位	トレーニング グセット	テストセッ ト
早期像	50/54	13/14
前頭葉 (左)	AD: 17/19	AD: 5/5
血流量 AD>PD	PD: 33/35	PD: 8/9
早期像	52/54	9/14
後頭葉 (左)	AD: 17/19	AD: 2/5
血流量 AD>PD	PD: 35/35	PD: 7/9

また、この時、テストセットにおいて判別した、各症例のその疾患である確率 (AD の症例であれば AD であると判別された確率、および PD の症例であれば PD と判別された確率) を図 2 に示す。

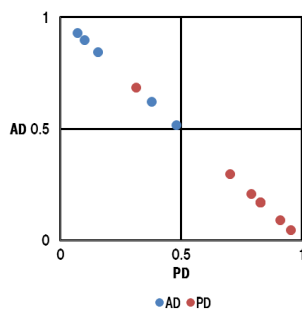


図 2. 各症例の予測結果

左上に示される症例ほど AD である確率が高く、右下に示される症例ほど PD である確率が高くなる。

次に Talairach atlas の Level 3 に基づいて脳の機能区分を行ったデータに対する SVM の結果の中でトレーニングセット、テストセットそれぞれで最も良い正答率であった結果を表 3 に示す。

表 3. Talairach Level 3 による分類データセットにおける SVM 解析結果

初期部位	トレーニング グセット	テストセッ ト
早期像	51/54	9/14
中後頭回 (左)	AD: 16/19	AD: 2/5
血流量 AD>PD	PD: 35/35	PD: 7/9
早期像	51/54	10/14
中心前回 (左)	AD: 18/19	AD: 3/5
血流量 AD>PD	PD: 33/35	PD: 7/9
早期像	49/54	11/14
垂脳回 (左)	AD: 15/19	AD: 4/5
血流量 AD>PD	PD: 34/35	PD: 7/9

Talairach atlas の Level 3 に基づいて脳の機能区分を行ったデータセットでは、Level 2 に基づいた際の結果と比較すると劣る正答率となった。機能区分を変えたことによって、必要な情報が失われたことが原因と考えた。

そこで追加の試みとして、式(1)による n 数の決定ではなく、各機能区分に含まれる座標の数が 100 を超える部位を選択した。ま

た、解析に使う部位を Talairach atlas の Level 2 に基づいた脳の機能区分において正答率が最も高くなった部位の組み合わせである、早期像左前頭葉 (血流量 AD>PD)、早期像左後頭葉 (血流量 AD>PD)、後期像左前頭葉 (血流量 AD>PD) に対応する Talairach atlas の Level 3 の部位を選択した。その後、16 部位すべてを初期部位とした変数増加法によって SVM 解析を行った。16 部位すべてを初期部位とした場合の解析結果の中でトレーニングセット、テストセットそれぞれで最も良い正答率であった結果を表 4 に示す。最もテストセットの正答率が高かったのは、初期部位を早期像左中後頭回 (血流量 AD>PD) とした場合であり、この際、早期像左中後頭回 (血流量 AD>PD)、早期像左垂脳回 (血流量 AD>PD)、早期像左下前頭回 (血流量 AD>PD)、早期像左中心前回 (血流量 AD>PD) が使用された。

表 4. Talairach Level 3 による分類データセットで部位の選択を変更した際の SVM 解析結果

初期部位	トレーニング グセット	テストセッ ト
早期像	50/54	11/14
内側前頭回 (左)	AD: 17/19	AD: 3/5
血流量 AD>PD	PD: 33/35	PD: 8/9
早期像	50/54	8/14
上前頭回 (左)	AD: 18/19	AD: 3/5
血流量 AD>PD	PD: 32/35	PD: 5/9
早期像	50/54	13/14
中後頭回 (左)	AD: 17/19	AD: 5/5
血流量 AD>PD	PD: 33/35	PD: 8/9
早期像	50/54	13/14
垂脳回 (左)	AD: 17/19	AD: 4/5
血流量 AD>PD	PD: 33/35	PD: 9/9

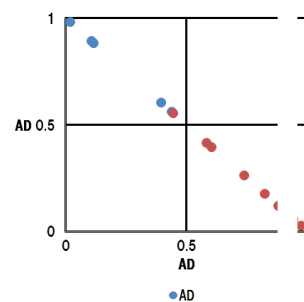


図 3. 各症例の予測結果

左上に示される症例ほど AD である確率が高く、右下に示される症例ほど PD である確率が高くなる。

また、この時、テストセットにおいて判別した、各症例のその疾患である確率 (AD の症例であれば AD であると判別された確率、および PD の症例であれば PD と判別された確率) を図 3 に示す。

これまでに報告されている正常者と各疾患における SPECT 所見としては、AD においては側頭頭頂葉、楔前部、後部帯状回での

血流低下¹²⁾があり、PDにおいては前頭葉、後頭葉に血流低下を認めることがあると報告されている¹³⁾。特に、早期症状や軽度のADとPDを区別するにはPDが後頭葉領域において血流量が有意に減少していることを指標とすることが良いという報告がある¹⁴⁾。今回作成されたテストセットで最も正答率が高いモデルでは、PDにおいて血流低下が報告されている前頭葉および後頭葉が選択されており、これらの報告に矛盾しない。また、SPECT所見とされる部位で、かつ通常は使用されない後期像が選択されていた。以上から、後期像が疾患判別に有用である可能性、同じ症患者から疾患判別用データを複数獲得できる可能性、そして、選択された部位を注目すべき脳部位の情報として医師へ提供できる可能性が示唆された。

Talairach atlasのLevel 2に基づいた脳の機能区分とLevel 3に基づいた脳の機能区分の比較について、前頭葉を例として図4に示す。

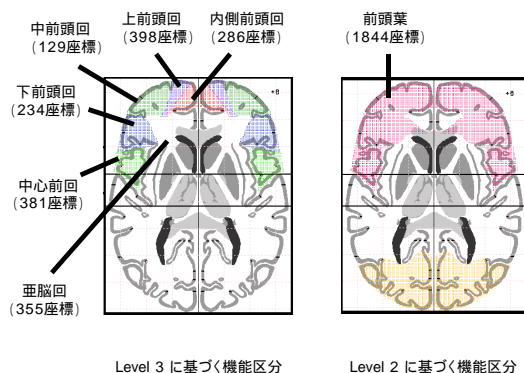


図4. Talairach atlasにおける機能区分

括弧内は早期像のAD群とPD群において有意に差があると示された座標の数を示す。また右図の黄色の箇所は後頭葉を示す。

部位の細分化により位置情報は詳細になるが、部位の選択法の変更が必要になるなど、細分化は必ずしも予測性能の向上にはつながらないと考えられる。

今回行った変数増加法では初期部位を選択せず、網羅的に解析を行った。初期部位によっては、トレーニングセットの正答率が高いものの、テストセットの正答率が低くなるなど、過学習の傾向が確認された。汎化性能の向上を図るためには、部位の細分化や部位の選択法など、変数の設定や選択については検討の余地がまだあると考えられる。

(2) 3種の疾患群間における疾患判別予測モデルについて

Talairach atlasのLevel 3に基づいて脳の機能区分を行ったデータに対するSVMの結果の中でトレーニングセット、テストセットそれぞれで最も良い正答率であった結果を表4に示す。さらに、(1)のAD群とPD群の判別予測モデルにおいて最も正答率の高かった部位の組み合わせを用い、3種の疾患群の判別予測モデルを構築した結果も併

せて示す。

表4. Talairach Level 3による分類データセットで部位の選択を変更した際のSVM解析結果

初期部位	トレーニングセット	テストセット
早期像	62/65	12/21
中心前回 (左)	AD: 17/19	AD: 4/5
血流量 AD>PD	PD: 34/35	PD: 7/9
	他: 11/11	他: 1/7
早期像	62/65	12/21
上前頭回 (左)	AD: 17/19	AD: 3/5
血流量 AD>PD	PD: 34/35	PD: 6/9
	他: 11/11	他: 3/7
早期像	62/65	10/21
紡錘状回 (右)	AD: 17/19	AD: 3/5
血流量 PD>AD	PD: 34/35	PD: 7/9
	他: 11/11	他: 0/7
早期像	62/65	13/21
島 (右)	AD: 18/19	AD: 4/5
血流量 PD>AD	PD: 35/35	PD: 8/9
	他: 9/11	他: 1/7
早期像	62/65	12/21
傍海馬回 (右)	AD: 17/19	AD: 3/5
血流量 PD>AD	PD: 35/35	PD: 6/9
	他: 10/11	他: 3/7
早期像	62/65	12/21
亜脳回 (右)	AD: 17/19	AD: 3/5
血流量 PD>AD	PD: 34/35	PD: 6/9
	他: 11/11	他: 3/7
*) 早期像	60/65	17/21
亜脳回 (左)	AD: 18/19	AD: 3/5
血流量 AD>PD	PD: 32/35	PD: 9/9
	他: 8/11	他: 5/7

*) ADとPDの判別予測が良かった部位を基に作成した3種の判別予測の結果

また、この時、テストセットにおいて判別した、各症例のその疾患である確率を図5に示す。

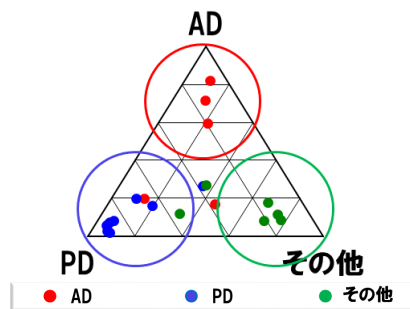


図5. 各症例の予測結果

AD: アルツハイマー病、PD: パーキンソン病、その他: 非アルツハイマー型認知症を伴う疾病
各頂点に近づくほど、その疾患である確率が大きくなる。

AD、PDとその他のように、三群を判別する際には、様々な脳部位を用いモデル構築を試みるよりも、判別への寄与(症例数)が多い疾患を明確に分類し、分類困難な症例がそ

の他中間様疾患であるかを判別する判別モデルがより良い可能性が示唆された。これは今回「その他」に分類した疾患の症例数が少なく、分類への寄与の方向性にもまとまりを欠いたことも要因として考えられる。判別モデル構築時に症例として含められなかった疾患については予測が困難であることも併せて考慮すると、十分な症例数のある疾患による判別予測モデルと教師無し学習による分類を組み合わせることも、判別のための有用な選択肢であると考えられる。

また、図2, 3, 5のように、疾患判別の二者択一だけではなく、各症例はどの程度の確率でどの疾患であると予測されたのかといった情報提供も行うことは、疾患判別に利用可能な情報が増える点で重要な観点である。例えば、本研究と同様に確率 0.5 以上で正答とみなしている報告もあれば¹⁵⁾、確率の算出および閾値を設定することによって病気の進行段階の把握や、臨床現場において医師が過信することで生じる誤診を防ぐ手助けになるという報告もあり¹⁶⁾、判別モデルの構築時点での確率への配慮も必要であるかもしれない。

以上より、部位単位の座標選択によって良好な疾患判別予測モデルが構築可能であること、また、より細かい脳機能区分の適用による部位単位による座標選択によって同等の予測モデルが構築できることが示唆された。また、症例数の多い AD と PD を良好に分類する部位の組み合わせによって、三群を一定の正答率で分類する予測モデルを構築することができた。また、医師にその疾患であると予測される確率や、予測モデルを構築した部位の情報を示すことで、臨床現場において医師が過信することで生じる誤診を防ぐ手助けとなると考えられる。

<引用文献>

1. Klöppel S. *et al.*, *Brain* **11** (2008) 2969-2974.
2. Minoshima S. *et al.*, *J. Nucl. Med.* **36**, (1995) 1238-1248.
3. Friston K.J., *et al.*, *Hum. Brain Mapp.* **2**, (1995) 189-210.
4. Waragai M., *et al.*, *J. Neurolo. Sci.* **260**, (2007) 57-64.
5. López M.M., *et al.*, *Neurosci. Lett.* **464**, (2009) 233-238.
6. talairach.org, <http://www.talairach.org/>, 最終アクセス H29/04/17.
7. Lancaster J.L., *et al.*, *Hum. Brain Mapp.*, **28**, (2007) 1194-1205.
8. 富士フイルム RI ファーマ株式会社, 医薬品インタビューフォーム 改訂第 9 版 (2015).
9. Lancaster J.L., *et al.*, *Hum. Brain Mapp.*, **10**, (2000) 121-131.
10. Akaike H., *Second International Symposium*

on Information Theory, (1973) 267-281.

11. The R Foundation for Statistical Computing, <http://www.r-project.org/>, 最終アクセス H29/04/17.
12. 羽生春夫, *Mebio.* **28**, (2011) 84-95.
13. Firbank M.J., *et al.*, *NeuroImage*, **20**, (2003) 1309-1319.
14. Song I.U., *et al.*, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, **37** (5-6), (2014) 276-285.
15. Arsanjani R, *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **54** (4), (2013) 549-555.
16. Young J., *et al.*, *NeuroImage*, **2**, (2013) 735-745.

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 0 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 阪本健也, 幡生あすか, 高木達也, 岡本晃典, SPECT 脳血流画像に基づく機械学習を用いた疾患判別予測モデルの構築, 第 55 回日本核医学会学術総会, 2015/11/5, 東京
2. 幡生あすか, 岡本晃典, 高木達也, 脳血流画像に基づく機械学習を用いた疾患判別予測モデルの検討, 生命医薬情報学連合大会 2015 年大会, 2015/10/29, 京都
3. 阪本健也, 幡生あすか, 高木達也, 岡本晃典, 川下理日人, SPECT 脳血流画像に基づく機械学習を用いた疾患判別予測モデルの構築, 日本薬学会第 135 年会, 2015/3/27, 神戸
4. 阪本健也, 幡生あすか, 岡本晃典, 川下理日人, 高木達也, SPECT 脳血流画像に基づく機械学習を用いた疾患判別, 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/29, 熊本

6. 研究組織

(1)研究代表者

岡本 晃典 (OKAMOTO, Kousuke)

北陸大学・薬学部・講師

研究者番号: 70437309