

機関番号：32644
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20591461
 研究課題名（和文） 認知症の画像検査のためのマルチモダリティコンピュータ支援診断ツールの開発
 研究課題名（英文） Computer-Aided Diagnostic Tool for Identifying the Cause of Dementia
 研究代表者
 橋本 順 (HASHIMOTO JUN)
 東海大学・医学部・准教授
 研究者番号：20228414

研究成果の概要（和文）：本研究では専門医でさえも難しいとされる認知症の原因疾患の鑑別を行うためのアルゴリズムを提案し、それに基づいた識別システムを作成した。システムは臨床情報と画像検査所見から代表的な7疾患を識別器する7つの識別器を組み合わせることで、総合的に診断を行う方式を採用した。今後各識別器のパラメータをさらに至適化し、より精度の高いシステムにバージョンアップして、広く発表していく予定である。

研究成果の概要（英文）：Diagnosing the cause of dementia is often difficult even for a qualified clinical doctor. We contrived a computer-aided diagnostic system for determining the etiology of dementia. The system incorporates seven binary classifiers in which each of them judge whether the patient's manifestations are similar with a specific disease or not; these seven classifiers are for the representative seven diseases causing dementia. We would like to further investigate the system to optimize the parameters in the classifiers and to improve its diagnostic performance.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：画像診断学（特に核医学）

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：認知症、鑑別診断、画像診断、MRI、脳血流 SPECT

1. 研究開始当初の背景

日本では他の先進諸国に例を見ない急速な高齢者人口の増加が予想され、これにともない認知症の罹患者数も急速に増加することが確実視されており、介護にかかる社会の莫大な負担の問題が懸念される。一方で、アルツハイマー病をはじめとする認知症の治療法に関する研究の進歩はめざましく、特に免疫療法などの原因疾患特異的な治療技術の開発が活発である。したがって適切な診断を行って原因疾患に対応した治療を早期に開始すれば認知症は治る疾患になる可能性もあり、逆に診断を誤ると治療効果が得られず、正確な診断の重要性は増すばかりである。ところがその診断は専門の臨床医でさえもしばしば困難なことがある。その原因として、以下の点が挙げられる。

- (1) その原因疾患が多い
- (2) 加齢とともに発症頻度が高くなり、正常高齢者でも類似の症状を呈することがよくある
- (3) 同様の理由で原因疾患の診断が困難であるパーキンソン症状を合併することがよくある
- (4) 認知症との鑑別が紛らわしい“うつ”をしばしば合併する
- (5) 症候－臨床病名－背景病理の対応がすっきりしない、つまりオーバーラップや非定型例が多い
- (6) 手術所見や病理所見からのフィードバックが少ない

認知症の診断において、臨床症状の把握や認知機能検査といった方法に加えて、近年脳血流 SPECT や MRI がよく使用されている。これはあらかじめ構築された正常データベースと比較して有意に血流が低下している部位や萎縮が存在する部位を画像上に表示する画像統計解析が、ルーチンの画像読影においても容易に利用可能となったことに起因する。これまでの視覚的な画像判定と比較して、統計画像処理を併用することで認知症（特にアルツハイマー病）の診断精度が向上することが多くの研究で報告されてきた。さらに最近では、画像統計解析の結果に基づいたコンピュータ診断支援システム（CAD: computer-aided diagnosis）の作成も試みられている。しかしながらこれまでに提唱されている CAD は、1 検査の画像所見のみから情報を抽出して診断医に支援を与えるものであり、臨床症状、高次脳機能検査、複数の画像所見などを総合的に加味して臨床医や画像診断医の支援を行うことのできる実際の臨床により即したシステムが必要である。

2. 研究の目的

本研究では、臨床症状、認知機能検査、画

像所見などから抽出した多数の情報を入力としてこれらを総合的に判断することで、その症例において最も考えられる認知症の原因疾患名とその診断の確からしさを出力する、いわばマルチモダリティ CAD とも呼びうるような診断支援システム（識別器）を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象例の選定

以下に挙げる診断基準をみたす認知症の症例を対象とする。

- ①アルツハイマー病：NINCDS-ADRDA の診断基準における probable
- ②レビー小体型認知症：McKeith らの診断基準における probable
- ③前頭側頭型認知症：Nearby らの診断基準
- ④脳血管性認知症：NINCDS-AIREN の診断基準における probable
- ⑤進行性核上麻痺：厚労省研究班と NINCDS-SPSP の診断基準を考慮
- ⑥皮質基底核変性症：厚労省研究班と Lang らの診断基準を考慮
- ⑦正常圧水頭症：日本正常圧水頭症研究会の診断ガイドラインによる
- ⑧その他：意味性認知症、嗜銀顆粒性認知症、進行性非流暢性失語、慢性硬膜下血腫、クロイツフェルドヤコブ病など

(2) 識別器の入力因子の選定

以下に挙げる臨床所見、認知機能検査所見、画像検査所見を識別器への入力因子の候補とする。

（臨床所見、認知機能検査）年齢／性別／罹患年数／パーキンソン症状の有無と症状の性状／HDS-R／ADAS-Jcog など

（MRI）海馬萎縮の有無と程度／VSRAD の各種 Z スコア／その他の視覚的読影所見（核医学検査）脳血流低下の有無と部位／楔前部、後部帯状回、その他各部の Z スコア／心臓 MIBG 集積低下の有無と部位、H/M 比（心／縦隔カウント比）

これらのなかから stepwise 法などにより、識別に有用であると考えられるパラメータを絞り込む。

(3) 識別モデル作成

認知症の疾患識別プログラム作成においてはいわゆる教師データ付き学習法を採用する。これはあらかじめ正解がわかっているデータ、言い換えれば病名が既知である症例の入力情報と出力情報をコンピュータに学習させることにより、識別器の回路を適正化する方法である。実際の臨床例においては、症状や検査所見が同様であっても病名が異なる場合もあり、このように入出力関係が多

価関数になっている場合には従来から汎用されている線形回帰による方法では精度の高い鑑別を実現することが難しい。そこで本研究においては、線形回帰による方法の他にガウシアンカーネルを用いた非線形のサポートベクターマシンに基づく識別器を作成する。

(4) 識別の精度評価

画像診断の精度を臨床情報との対比により評価する。その際に、視覚的な画像判定ならびに定量判定、画像統計解析による診断精度を評価するが、各々単独で使用する場合には、複数の指標を組み合わせた診断精度の評価も行う。複数の指標を使用して診断を行う際にはサポートベクターマシン (Support Vector Machine: SVM) や人工ニューラルネットワーク (Artificial Neural Network: ANN) といった教師データ付き学習法 (Supervised Learning Methodology) に基づいた識別器を使用する。その際の精度評価では、以下に述べるように leave-one-out cross validation 法 (LOOCV 法) を導入する。

LOOCV 法は全データのなかからある 1 個のデータを抜き、残りのすべてのデータを教師データとして用いた識別器を作成し、この識別器に抜き取った 1 個のデータをかけて正しい診断がなされているかを調べる。次に抜き取ったデータをもとに戻し、別の 1 個のデータを抜き取って同様の操作を行う。これを全データについて繰り返し、全体の診断能を評価する。このようにすることで、全データを教師用データと評価用データとに分割する必要がなくなり、比較的少ない症例での精度評価が可能となる。

(5) システムの構成

診断システムは認知症の原因疾患として代表的な 7 疾患 (アルツハイマー病、レビー小体型認知症、脳血管性認知症、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、皮質基底核変性症、正常圧水頭症) の各々についてのバイナリクラス識別器を作成し、それらを組み合わせることで認知症の原因疾患の総合的な鑑別を行うものである。

4. 研究成果

(1) アルツハイマー病

アルツハイマー病のバイナリクラス識別器において選択された入力因子は、年齢、記憶障害、パーキンソン症状、局所神経症状、MRI での側頭葉内側の萎縮の程度、MRI での全脳の萎縮に対する側頭葉内側の萎縮の程度、血流 SPECT での頭頂葉の血流低下の程度、MIBG の心臓集積の程度であり。その際の識別能は、感度 94%、特異度 91%、正確度 92% であった。このバイナリクラス識別器を

CL1 と命名する。

(2) レビー小体型認知症

レビー小体型認知症のバイナリクラス識別器において選択された入力因子は、年齢、記憶障害、幻視、パーキンソン症状、MRI での側頭葉内側の萎縮の程度、MRI での全脳の萎縮に対する側頭葉内側の萎縮の程度、血流 SPECT での頭頂葉内側と外側の血流低下の程度、血流 SPECT での後頭葉の血流低下の程度、MIBG の心臓集積の程度であり。その際の識別能は、感度 97%、特異度 92%、正確度 95% であった。このバイナリクラス識別器を CL2 と命名する。

(3) 脳血管性認知症

脳血管性認知症のバイナリクラス識別器において選択された入力因子は、年齢、記憶障害、脳梗塞の存在、局所神経症状、MRI での脳梗塞所見、血流 SPECT での前頭葉の血流低下の程度、血流の左右差、MIBG の心臓集積の程度であり、その際の識別能は、感度 85%、特異度 77%、正確度 82% であった。このバイナリクラス識別器を CL3 と命名する。

(4) 前頭側頭型認知症

前頭側頭型認知症のバイナリクラス識別器において選択された入力因子は、記憶障害、人格変化、局所神経症状、MRI での前頭葉の萎縮の程度、血流 SPECT での前頭葉の血流低下の程度、MIBG の心臓集積の程度で、その際の識別能は、感度 82%、特異度 94%、正確度 87% であった。このバイナリクラス識別器を CL4 と命名する。

(5) 進行性核上麻痺

進行性核上麻痺のバイナリクラス識別器において選択された入力因子は、人格変化、パーキンソン症状、MRI での中脳の萎縮の程度、血流 SPECT での前頭葉の血流低下の程度、MIBG の心臓集積の程度であり、その際の識別能は、感度 93%、特異度 86%、正確度 90% であった。このバイナリクラス識別器を CL5 と命名する。

(6) 皮質基底核変性症

皮質基底核変性症のバイナリクラス識別器において選択された入力因子は、パーキンソン症状、失行、MRI での中脳の萎縮の程度、血流 SPECT での前頭葉、頭頂葉の血流低下の程度、血流の左右差、MIBG の心臓集積の程度であり、その際の識別能は、感度 87%、特異度 93%、正確度 89% であった。このバイナリクラス識別器を CL6 と命名する。

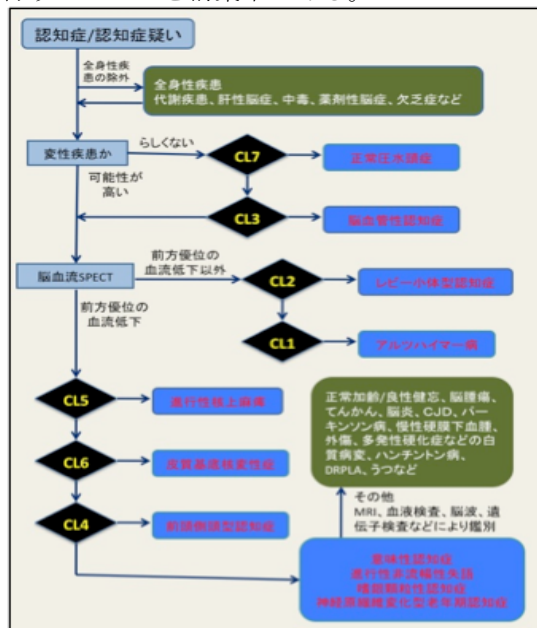
(7) 正常圧水頭症

正常圧水頭症のバイナリクラス識別器に

において選択された入力因子は、記憶障害、歩行障害、MRI での頭頂葉の萎縮の程度、血流 SPECT での頭頂葉の血流低下の程度、MIBG の心臓集積の程度であり、その際の識別能は、感度 94%、特異度 88%、正確度 90%であった。このバイナリクラス識別器を CL7 と命名する。

(8) 総合診断

上記の 7 識別器を下図のように組み合わせることで総合的に認知症の原因疾患の鑑別を行うシステムを構築中である。



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 14 件)

- ① Gerald Schaefer, Maher I, Rajab, M, Hitoshi Iyatomi, 他 2 名, Colour and contrast enhancement for improved skin lesion segmentation, Computerized Medical Imaging and Graphics, 35, 99-104, 2011.
- ② Hitoshi Iyatomi, M. Emre Celebi, Gerald Schaefer, 他 1 名, Automated color calibration method for dermoscopy images. Computerized Medical Imaging and Graphics, 35, 89-98, 2011.
- ③ 橋本 順, 佐々木貴浩, SPECTによる認知症の鑑別診断、臨床放射線、55、1386-1407、2010.
- ④ 橋本 順, 神経内科の病気のすべて、補助検査としての画像診断 ②SPECT検査、鈴木則宏編、からだの科学、265、26-27: 2010.
- ⑤ M. Emre Celebi, Hitoshi Iyatomi, 他 2 名, Lesion Border Detection in Dermoscopy

Images, Computerized Medical Imaging and Graphics, 33, 2, 76-82, 2009.

⑥ Hitoshi Iyatomi, Hiroshi Oka, M Emre Celebi, 他 7 名, Computer-based classification of dermoscopy images of melanocytic lesions on acral volar skin, J Invest Dermatol, 2008, 128, 2049-2054.

⑦ Hitoshi Iyatomi, Hiroshi Oka, M. Emre Celebi, 他 4 名, An Improved Internet-based Melanoma Screening System with Dermatologist-like Tumor Area Extraction Algorithm, Computerized Medical Imaging and Graphics, 2008, 32, 7, 566-579.

⑧ Jingming Bai, Jun Hashimoto, Tadaki Nakahara, Naoto Kitamura, Takayuki Suzuki, Atsus 他 3 名, Preoperative risk evaluation in diabetic patients without angina, Diabetes Res Clin Pract, 2008, 81, 150-154.

⑨ Kasamatsu T, Jun Hashimoto, Hitoshi Iyatomi, 他 5 名, Application of support vector machine classifiers to preoperative risk stratification with myocardial perfusion scintigraphy, Circ J, 2008, 72, 1829-1835.

〔学会発表〕(計 22 件)

① 橋本 順, 画像を知らない臨床医、臨床を知らない核医学医 - 脳血流SPECTの読影からみた臨床と画像の双方を理解することの難しさ -, 第 334 回神奈川核医学研究会、2010 年 12 月 18 日、ブリーズベイホテル(神奈川).

② 橋本 順, 認知症の鑑別診断におけるMRIと核医学検査の役割、平成 22 年度第 2 回神奈川県診療放射線技術講習会、2010 年 11 月 28 日、横浜西公会堂(神奈川).

③ 橋本 順, 柳町徳春, 今井 裕, hemiplegic migraineにおける脳血流の経時変化、第 50 回日本核医学会総会、2010 年 11 月 11 日、大宮ソニックシティ(埼玉).

④ M. Emre Celebi, Robust border detection in dermoscopy images using threshold fusion, IEEE International Conference on Image Processing, 2010 年 9 月 28 日、香港(中国).

⑤ Hitoshi Iyatomi, Automated color normalization for dermoscopy Images, IEEE International Conference on Image Processing, 2010 年 9 月 28 日、香港(中国).

⑥ Yasuki Hata, Quantitative and objective area extraction of tinea unguium, The 40th European Society of Dermatological Research (ESDR) Meeting, 2010 年 9 月 9 日、ヘルシンキ(フィンランド).

⑦ 橋本 順, 脳機能イメージング 機能診断としての核医学検査: MRIとの関係を中心に、第 29 回日本医用画像工学会、2010 年 7 月 30 日、東海大学医学部(神奈川).

⑧ Hitoshi Iyatomi、Automated melanoma diagnosis, The International Workshop on Medical Imaging and Visualization、2009年11月12日、カイロ（エジプト）。

⑨ 橋本 順、MIBGシンチを用いたパーキンソン病と多系統委縮の鑑別診断における散乱線補正の効果、第49回日本核医学会総会、2009年10月2日、旭川市文化会館（北海道）。

⑩ 橋本 順、Supervised Learning Methodologyの核医学検査への応用、第313回神奈川核医学研究会、2009年7月17日、神奈川労働プラザ（神奈川）。

⑪ Ohira M、Efficacy of Scatter Correction in I-123 MIBG Scintigraphy for Patients with Parkinsonism、第13回 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders、2009年6月10日、パリ（フランス）。

⑫ Masahiro Ohira、Efficacy of Scatter Correction in I-123 MIBG Scintigraphy for Patients with Parkinsonism、The 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders、2009年6月8日、バンクーバー（カナダ）。

⑬ 橋本 順、人工ニューラルネットワークを用いた散乱線補正法によるTc-99m/I-123の2核種同時心筋SPECT、第843回放射線診療研究会、2009年1月18日、新宿住友ビル（東京）。

⑭ 神應百重、臨床情報と核医学検査データから心事故を予測するための識別器の作成、第48回日本核医学会総会、2008年10月24日、幕張メッセ（千葉）。

⑮ 橋本 順、人工ニューラルネットワークを用いた散乱線補正法による安静/ダイアモックス負荷2核種同時脳血流SPECT、第48回日本核医学会総会、2008年10月24日、幕張メッセ（千葉）。

⑯ 大平雅之、I-123-MIBG心筋シンチグラフィの散乱線補正法の効果 -パーキンソン病関連疾患における検討、第2回MDSJ学術集会、2008年10月8日、東京国際フォーラム（東京）。

⑰ 橋本 順、人工ニューラルネットワークを用いた散乱線補正法による安静Tc-99m-ECD/ダイアモックス負荷I-123-IMPの2核種同時脳血流SPECT、第6回脳核医学画像処理研究会、2008年9月15日、東京ステーションコンファレンス（東京）。

〔図書〕（計2件）

① Iyatomi H、New Developments in Biomedical Engineering、In-tech、351頁、2010。

② 橋本 順 編集、知っておきたい認知症の臨床と画像、金原出版、274頁、2010。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 順 （ HASHIMOTO JUN ）

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：20228414

(2) 研究分担者

佐々木 貴浩 （ SASAKI TAKAHIRO ）

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：60306694

彌富 仁 （ IYATOMI HITOSHI ）

法政大学・理工学部・講師

研究者番号：10386336