

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07699

研究課題名（和文）FDG-PETと機械学習を用いて非典型例や亜種に着目した認知症自動鑑別診断

研究課題名（英文）Automatic differential dementia diagnosis using brain FDG-PET and machine learning focused on atypical cases and variants

研究代表者

坂田 宗之（Sakata, Muneyuki）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：00403329

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：認知症の診断や対策には、原因疾患の鑑別診断が不可欠である。本研究グループでは、FDG-PETを入力とした機械学習を用いて認知症の原因疾患の鑑別を自動で行い診断を支援するシステムの構築を目指した一連の研究を行っており、本研究においては非典型例や亜種に着目して研究を行った。具体的には、特徴量抽出法についての検討を行うことで従来法であるサポートベクターマシンを用いた識別精度向上を目指し、2種の手法を用いてPET装置の機種間差や世代間差の補正を行った。その他にもPET画像の三次元再構成法についての検討を行うなど、鑑別診断支援システムの実現へ向けた基礎的な研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究のような脳PET画像を用いた機械学習を行うには一般的に多数の症例が必要であり、過去のデータの再解析を含めた多施設共同研究によって集めたデータが用いられることが予想される。本研究で機種間差補正法についての検討が行われ、将来の多施設共同研究での応用の可能性が考えられる。また、PETは他のモダリティに比べ高コストであることに加え、アルツハイマー型認知症に比べ疾患頻度の低い疾患の患者群の症例を多数収集することは困難を伴うことが予想される。本研究では、脳PET画像を同一被験者のMR画像を用いてあらかじめ解剖学的標準化することで学習に必要な症例数を削減できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Differential diagnosis of dementia type is necessary for treatment and care of dementia. The objective of this present series of researches has been the support system for the differential diagnosis of dementia type using machine learning of brain FDG-PET images. In this research, we focused on atypical cases and the variants of the dementia type. The feature extraction method for improved accuracy of the method using support vector machines has been considered, and two methods for harmonizing data from multiple scanners of different models and different generations were proposed. Moreover, basic evaluations, such as the reconstruction methods of brain PET images, were conducted for the realization of the proposed system.

研究分野：医用画像解析

キーワード：PET FDG 認知症 機械学習

1. 研究開始当初の背景

(1)アルツハイマー病を含む認知症の現状

高齢化社会が進行するにつれて、認知症患者の数が激増することが予想される。アルツハイマー病(AD)に関してはドネペジル塩酸塩をはじめとする「治療薬」が広く使用されているものの、現時点では病状の進行抑制効果しか期待できない。よって、現在も原因解明や根本的治療法が強く求められており、目下抗アミロイド抗体やサイト切断酵素阻害剤などによるアミロイド産生抑制療法など、種々の取り組みが行われており、そのいくつかは治験の段階にある。今後、ADの根本治療薬が実現した際、原因疾患の鑑別および疾患の重症度の指標の需要が急増することが予想される。

(2)FDG-PETを用いた認知症の鑑別診断

認知症患者の原因疾患は、ADが多数を占めるものの、その割合は約6割であり、前頭側頭葉変性症(FTLD)、びまん性Lewy小体病(DLB)、脳梗塞や脳出血などの脳血管性疾患なども認知症の原因となる。よって、認知症患者個人の臨床診断においてはもちろん、根本的治療法等の治療被験者のスクリーニングにおいても、原因疾患の鑑別が非常に重要である。

これまでの研究から、認知症の原因疾患毎に異なったパターンの糖代謝の局所低下を呈することが知られている。典型的には、AD患者では後部帯状回と頭頂葉外側の糖代謝が低下し、FTLDでは萎縮に伴って前頭葉と側頭葉先端から内側にかけての糖代謝低下がみられ、DLBでは後頭葉の低下がみられるとされる。従来、この局所差の鑑別は脳血流SPECTによって試みられてきたが、分解能に優れるFDG-PETの有用性に関するエビデンスが集まりつつある。すでに米国では、ADとFTLDの鑑別においてFDG-PETの使用がFDAに認可されている(2004年)。本邦でも、2014年8月より「FDGを用いたポジトロン断層撮影によるアルツハイマー病の診断」が第3項先進医療(先進医療B)として進められた。しかし、現時点においてはFDG-PETの読影による鑑別脳にも限界があるとされる。そこで、機械学習による工学的支援を行うことでこの読影に客観的な指標を与えることは非常に有用であると考えられる。

2. 研究の目的

研究では、FDG-PETを中心とするPETとMRIの画像を、機械学習を利用した原因疾患の自動鑑別により認知症診断支援を行うシステムを実現することを目的とした。

認知症に関連する臨床研究においてFDG-PETは、視覚読影に加えてSPM^[1]およびNEUROSTAT・3D-SSP^[2]など、正常例との統計的比較を基本としたツールを用いて通じて行われ、進行度の診断および認知症の原因疾患の鑑別に用いられている。しかし現状、統計比較結果の解釈は担当医の経験則のみ行われている。本研究の成果は、統計に基づく複数の原因疾患候補など、客観的指標を提示することで、脳FDG-PETによる認知症鑑別診断の普及に向けての強力なツールとなり得る。

3. 研究の方法

本研究で構築する機械学習を利用した認知症自動鑑別診断支援システムは以下のようなシステムである。撮影された脳FDG-PET画像をあらかじめ学習しておいたモデルに入力することで、健常群(NL)、AD、FTLD、DLBのいずれかに分類し、尤度や進行度に相当する数値や指標を原因疾患毎に出力する。本研究開始時に研究代表者らが採用していた手法は、同一被験者のT1強調MR画像の解剖学的標準化パラメータを用いてあらかじめFDG-PET画像を解剖学的に標準化し、Automated Anatomical Labeling(AAL)^[3]などの標準脳上に設定された関心領域を用いて特徴量を抽出し、得られた特徴量を元に機械学習(サポートベクターマシン, SVM)を用いて分類モデルを作成するものである。

これまでの研究成果をふまえ、本研究では以下の2点について着目する。1点目は、これまでAD、FTLD、DLBと大きなクラスで鑑別しているこれらの病態にも典型例だけでなく、非典型例や亜種が多く存在することである。FTLDは、前頭葉と側頭葉の変成や萎縮が中心となる疾患のうち認知機能低下が起こる前頭側頭型認知症(FTD)、進行性非流暢性失語、意味性認知症などの総称であり、FTDもPick病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、嗜銀顆粒性認知症などを総称する概念である。ADにおいては、高齢発症で後部帯状回や楔前部、頭頂側頭連合野から代謝低下が始まる典型例だけでなく、65歳以下で発症する若年性認知症や前頭葉優位に代謝低下が起こる例が存在する。DLBにおいても後頭葉の内側に代謝低下がみられることが典型とされるが、この部位に低下がみられる例は6割程度とする報告が多く、後頭葉に著名な代謝低下を呈さない症例も存在する^[4]。

2点目は患者個人において認知症の原因疾患は必ずしも単独で起こるとは限らず、無症候性の

ものも含めて複数の疾患が重複していることは珍しくない点である。認知症の原因疾患の多くは発症以前から老化に伴い産生、蓄積する物質が原因であり、個人差があるとしても複数の原因物質が並行して産生、蓄積することが考えられる。また、ある程度の予備脳が存在するため認知能力の低下として臨床症状が現れるころには、画像的には相当な糖代謝低下が起こっていることが多い。例えば、認知症の原因物質とされる アミロイドは健常老年者の2~3割で既に蓄積していることが知られている^[5]。他にも、我々の研究グループでは、FTD としての長年の経過の中でアミロイド の蓄積および AD における糖代謝低下の好発部位の糖代謝低下が検出され、その後臨床症状が FTD から AD 様に変化した症例を経験している。

(1) 再構成法についての検討

近年 PET/CT に導入が進む再構成法である block sequential regularized expectation maximization (BSREM 法)について、脳 FDG-PET の計測における点広がり関数(PSF)補正の有無による定量性の変化について検討を行った。ホフマンファントムを用いて脳の放射能分布を模擬したデータ、および実際の臨床例を BSREM 法や既存の 3D-OSEM 法などを用いて再構成し、比較した。

(2) 特徴量抽出についての検討

機械学習に必要な特徴量抽出法について検討を行った。脳 PET における特徴量抽出は、標準脳上において解剖学的関心領域 (VOI)に分割された AAL^[3]が主流である。本研究では、AAL の VOI を分割することで1例あたりの特徴量を増やし、VOI あたりの体積を小さくすることで PET 画像のより詳細な領域での変化を学習・検知できる可能性に着目した。Zalesky らの手法^[6]を用い、VOI あたりの体積がより均等になるように AAL の VOI を分割し(図 1)、SVM を用いて学習および 4 クラス分類を行って分類精度を比較した。

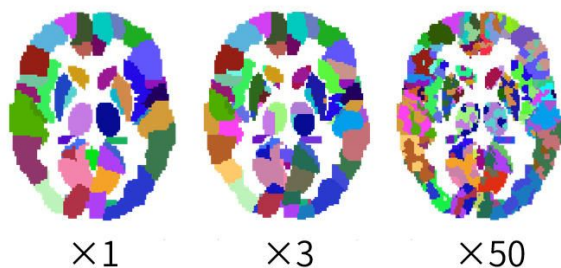


図 1: 特徴量抽出用 VOI の分割例

(3) PET データの機種間差の補正についての検討

PET のデータは機種間差があることが知られており、縦断研究等では可能な限り撮像機器の変更は行うべきではないが、多施設共同研究での利用などを考えると、複数の PET スキャナで計測された PET データを用いて鑑別診断が行えるようにすることには大きな意義がある。我々が過去に用いた PET 専用機の旧機種と現行の PET/CT の新機種では、分解能の差だけでなく各種補正法の差や視野外放射能の影響などにより得られる脳内分布に機種間差が存在し、この補正を脳 FDG 画像の統計比較を題材に 2 種類の手法について検討した。

データは単回の FDG 投与後に旧機種と新機種で連続して計測した健常高齢者および認知症例の脳 FDG-PET 画像を用いた。両手法に共通して、T1 強調 MR 画像を DARTEL 法^[7]によって解剖学的標準化を行うパラメータを用いて、FDG-PET 画像をあらかじめ解剖学的標準化を行っている。一つ目の手法の分解能差の補正として、SPM の前処理で新機種画像は半値幅 16mm で平滑化するのに対し、旧機種画像の半値幅を変更して調整を行った。脳内分布の差は健常高齢者 30 名の平滑化後の平均画像により新旧機種の比較を行い、この比を補正フィルタとして用いた。

二つ目の手法として、深層学習(Deep Learning, DL)を取り入れた手法の検討を行った。DL は画像生成器に U-net^[8]を採用した。U-net は主に 2 次元画像に用いられているが、本研究ではこのネットワークを 3 次元に拡張し、新旧機種の PET 画像の対を入力することで旧機種から新機種への画像変換するモデルの学習を行った。これら 2 種の手法を用い、旧機種画像から模擬新機種画像を作成し、健常高齢群との統計比較での代謝低下検知領域の変化を調べた。

4. 研究成果

(1) 再構成法についての検討

一般的な 3D-OSEM 法などの再構成法においては、脳 PET における PSF 補正は、組織の輪郭部分において不自然な分布を生むことが知られているが、今回検討した BSREM 法においても同様のアーチフ

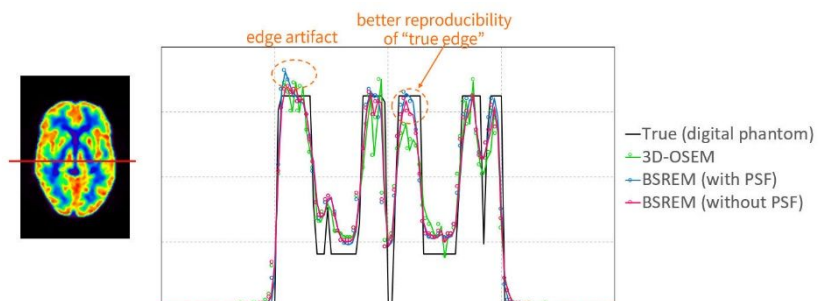


図 2: BSREM 法における PSF 補正に起因するアーチファクト

アクトが検出された(図 2)。BSREM 法においても、脳 PET で使用する場合、定量性を損なわないためには PSF 補正を含まない手法が望ましいことがわかった^[9-10]。

(2) 特徴量抽出についての検討

VOI 数を 2 倍から 50 倍まで 5 段階に増加させて比較した結果、10 倍にした場合に NL 群、AD 群、FTLD 群の分類精度の向上幅が最も大きかった。一方で、主に使用できる症例数が限られる DLB 群においては条件により分類性能が低下する場合があります、総合的に考えると 3 倍を採用するのが適切であると考えられた^[11]。別途、DLB 群に対する症例数の追加などの精度向上の取り組みを行った上で、さらなる検討が必要である。

(3) PET データの機種間差の補正についての検討

健常高齢者群の平滑化後の平均画像により新旧機種の比較を行い、旧機種画像の平滑化は半値幅を変更することで分解能差の影響が低減された。旧機種は新機種に比べて頭頂部が高く、前頭部で低い傾向があった(図 3)。補正により検知領域が新機種画像の結果に近付いた例(図 4)と効果が無い例が存在し、パラメータ追加等でさらなる性能向上の検討が必要である^[12]。

DL を用いた手法においては、1 つ目の手法と同じく 30 例のデータを用いた学習を試行した。解剖学的標準化を行わない場合学習の収束は困難であったが、あらかじめ FDG-PET 画像の解剖学的標準化を行うことで 30 例程度の学習データでも学習は収束した。過学習の可能性は検討が必要であるが、解剖学的標準化で形状が統一された三次元データであることから、一般的な二次元の汎用画像の学習よりも必要な学習データを大幅に削減可能である可能性が示唆された。機種間差補正の効果は、1 つ目の手法の結果を上回る結果は得られたものの、効果が高い例と補正により結果が悪化する例が存在し、さらなる検討が必要である。

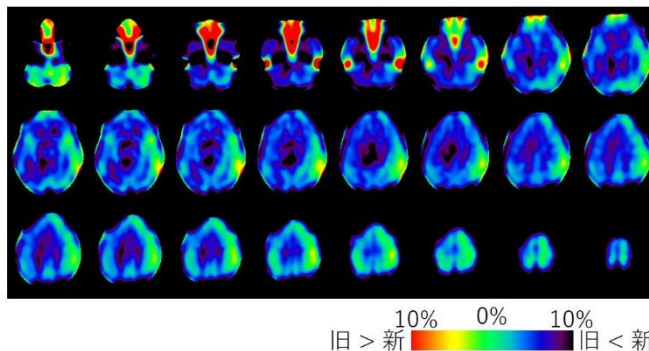


図 3: 機種間差補正フィルタの例。頭頂部にかけて旧機種の方が高く、左右差も補正が必要であった。

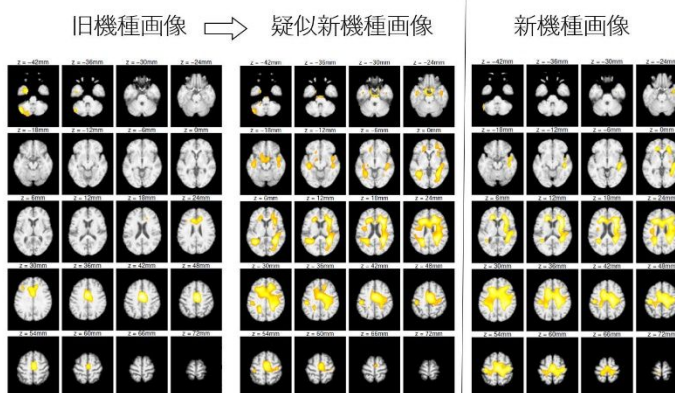


図 4: 機種間差補正効果の例。低閾値で検知された健常高齢者の擬陽性検知領域も正しく補正された。

(4) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

本研究のような脳 PET 画像を用いた機械学習を行うには一般的に多数の症例が必要であり、過去のデータの再解析を含めた多施設共同研究によって集めたデータが用いられることが予想される。本研究で行われた機種間差補正法では、単回の FDG 投与後に旧機種と新機種で連続して計測した脳 FDG-PET 画像という比較的特殊なデータが必要であり適用範囲は限られるが、将来の多施設共同研究での応用の可能性が考えられる。

また、PET は他のモダリティに比べ高コストであることに加え、AD に比べ疾患頻度の低い疾患の患者群の症例を多数収集することは困難を伴うことが予想される。本研究では、三次元データを学習すること、脳 PET 画像を同一被験者の MR 画像を用いてあらかじめ解剖学的標準化することで学習に必要な症例数を削減できる可能性が示唆された。

(5) 今後の展望

本研究では、新型コロナウイルスの感染拡大による非常事態宣言の発令やまん延防止等重点措置の影響などもあり当初の計画通りに研究が進捗せず、申請及び承認の上、補助事業期間が延長された。学習データ増強などの進捗も芳しくなく、従来の SVM など古典的機械学習による識別を検討してきたが、症例数を増加させた上での識別精度向上や DL での識別への応用の実現が今後の課題となる。

今後、これまで単一施設で行ってきた研究を多施設共同研究に発展させ、各施設で蓄積した症例を統合して用いると共に不足するデータを補強する計測を行うことで、各疾患群に内包される非典型例や亜種疾患の個別化などでより頑健で実用的な鑑別モデルの実現を目指す。その際、本研究で検討された機種間差の補正法や脳 PET の画像特性に適した前処理によるサンプル数低減などの成果が生かされると期待している。

参考文献および学会発表

- [1] Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, et al. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp*, 2, 189–210, 1995.
- [2] Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, et al. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-¹⁸-FDG PET. *J Nucl Med*, 36, 1238–1248, 1995.
- [3] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15, 273–289 2001.
- [4] Inui Y, Toyama H, Manabe Y, Sato T, et al. Evaluation of probable or possible dementia with lewy bodies using ¹²³I-IMP brain perfusion SPECT, ¹²³I-MIBG, and ^{99m}Tc-MIBI myocardial SPECT. *J Nucl Med*, 48, 1641–1650, 2007.
- [5] Okamura N, Fodero-Tavoletti MT, Kudo Y, Rowe CC, et al. Advances in molecular imaging for the diagnosis of dementia. *Expert Opin Med Diagn*, 3, 705–716, 2009.
- [6] Zalesky A, Fornito A, Bullmore ET. Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *Neuroimage*. 53, 1197–1207, 2010.
- [7] Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38, 95–113, 2007.
- [8] Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *MICCAI 2015* 234–241, 2015.
- [9] 坂田宗之, 我妻慧, 平山明, 川上泰史, et al. 脳 PET の regularized reconstruction における分解能補正の影響. 第 58 回日本核医学回学会学術総会, 2018.
- [10] Sakata M, Wagatsuma K, Hirayama A, Kawakami H, et al. Edge artifacts attributable to point spread function correction included in regularized reconstruction for brain PET imaging. 14th International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BrainPET 2019), 2019.
- [11] 坂田宗之, 我妻慧, 多胡哲郎, 石橋賢士, et al. FDG 画像の機械学習を用いた認知症鑑別診断支援における特徴量増加による精度向上の検討. 第 60 回日本核医学会学術総会, 2020.
- [12] 坂田宗之, 我妻慧, 織田圭一, 今林悦子 et al. SPM を用いた脳 FDG 画像の統計比較における新旧機種の間差補正の検討. 第 61 回日本核医学会学術総会, 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 坂田宗之	4. 巻 31
2. 論文標題 AIとPETを用いた認知症画像診断	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 16 - 22
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Toyohara Jun, Sakata Muneyuki, Ishibashi Kenji, Mossel Pascale, Imai Masamichi, Wagatsuma Kei, Tago Tetsuro, Imabayashi Etsuko, Colabufo Nicola A., Luurtsema Gert, Ishii Kenji	4. 巻 35
2. 論文標題 First clinical assessment of [18F]MC225, a novel fluorine-18 labelled PET tracer for measuring functional P-glycoprotein at the blood?brain barrier	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 1240 - 1252
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-021-01666-9	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Toyohara Jun, Sakata Muneyuki, Wagatsuma Kei, Tago Tetsuro, Ishibashi Kenji, Ishii Kenji, Elsinga Philip, Ishiwata Kiichi	4. 巻 36
2. 論文標題 Test-retest reproducibility of cerebral adenosine A2A receptor quantification using [11C]preladenant	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 15 - 23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-021-01678-5	査読の有無 有
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 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 坂田宗之, 我妻慧, 多胡哲郎, 石橋賢士, 豊原潤, 石井賢二
2. 発表標題 FDG画像の機械学習を用いた認知症鑑別診断支援における特徴量増加による精度向上の検討
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sakata M, Wagatsuma K, Hirayama A, Kawakami H, Toyohara J, Ishii K
2. 発表標題 Edge artifacts attributable to point spread function correction included in regularized reconstruction for brain PET imaging
3. 学会等名 Brain & Brain PET 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakata M, Wagatsuma K, Tago T, Ishibashi K, Ishii K, Ishiwata K, Toyohara J
2. 発表標題 Test-retest reliability of adenosine A2A binding in the human brain with 11C-preladenant PET
3. 学会等名 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂田宗之, 我妻慧, 多胡哲郎, 石橋賢士, 石井賢二, 石渡喜一, 豊原潤
2. 発表標題 11C-preladenantを用いたアデノシンA2A受容体定量測定再現性検討
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂田宗之
2. 発表標題 脳FDG-PET を用いた認知症診断における機械学習の利用
3. 学会等名 第31回日本老年学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂田宗之, 我妻慧, 平山明, 川上泰史, 豊原潤, 石井賢二
2. 発表標題 脳PETのregularized reconstructionにおける分解能補正の影響
3. 学会等名 第58回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田誉大, 木村裕一, 根本充貴, 坂田宗之, 永岡隆, 花岡宏平, 甲斐田勇人, 石井一成
2. 発表標題 SRTM法を用いたアミロイドイメージングに対する空間分解能を損なわないノイズ低減アルゴリズムの検討
3. 学会等名 第58回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂田宗之, 我妻慧, 織田圭一, 今林悦子, 上高祐人, 石橋賢士, 多胡哲郎, 豊原潤, 石井賢二
2. 発表標題 SPMを用いた脳FDG画像の統計比較における新旧機種の間差補正の検討
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田宗之
2. 発表標題 脳PETを用いた認知症画像診断におけるMachine Learningの利用
3. 学会等名 第36回日本老年精神医学会
4. 発表年 2021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
連携研究者	石井 賢二 (Ishii Kenji) (10231135)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長 (82674)	
連携研究者	我妻 慧 (Wagatsuma Kei) (40738283)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・技術員 (82674)	
連携研究者	木村 裕一 (Kimura Yuichi) (60205002)	近畿大学・生物理工学部・教授 (34419)	

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
---------	---------