

平成 22 年 4 月 1 日現在

研究種目： 基盤研究（C）
 研究期間： 2007 ～ 2009
 課題番号： 19591423
 研究課題名（和文）
 脳機能形態MR画像に基づくアルツハイマー型認知症の高精度検出システムの開発
 研究課題名（英文）
 Development of a high precision system for detection of patients with Alzheimer's disease based on brain functional and morphological MR images
 研究代表者 有村 秀孝（ARIMURA HIDETAKA）
 九州大学・大学院医学研究院・准教授
 研究者番号：20287353

研究成果の概要（和文）：本研究では、アルツハイマー病の早期診断を目的とし、T1、T2 強調 MRI 画像から得られる形態情報（皮質の厚み、脳脊髄液、海馬、嗅内野の領域情報）と MRI の perfusion 画像から得られる機能情報（脳血流量）に基づいて、アルツハイマー病の可能性を定量的に評価する診断支援システムを開発した。その結果、形態情報だけでなく、機能情報を用いるとアルツハイマー病の診断を支援できる可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：

We have developed a computer-aided diagnosis system for detection of patients with Alzheimer's disease based on the functional information (cerebral blood flow) obtained from perfusion MR images as well as the morphological information (cerebral cortical thickness and hippocampal volumes, etc) obtained from T1-weighted MR images. The results presented in this study suggest that the proposed method might assist radiologists in the classification of patients with AD from normal subjects.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：(1)アルツハイマー病 (2)MR画像 (3)脳機能形態
 (4)コンピュータ支援診断 (5)画像解析

1. 研究開始当初の背景

医療の進歩などによる平均寿命の延びに伴い高齢化社会となった日本では、認知症の患者数が増加し、大きな社会問題となっている。主な認知症として、アルツハイマー病（約 50%）と血管性認知症（約 25%）がある。日本ではアルツハイマー病の患者数

は約 130 万人と推計されている。アルツハイマー病の原因は不明であるが、患者の脳では、同年代の脳と比較して多くの神経細胞が死滅し、形態的には大脳皮質の萎縮または側脳室の拡大が起こる。そして、初期段階では、形態的には海馬や嗅内野の萎縮が起こり、そのような重要部位で脳血流量(CBF)が低下するという機能的な変化が起ると言われている。

る。形態的な変化は MRI(magnetic resonance imaging)の T1 強調画像で診断され、機能的な変化、特に脳血流量の変化は PET(positron emission computed tomography), SPECT(single positron emission CT)画像を用いて診断されている。最近、新しい MR 撮像法の一つである ASL (arterial spin labeling) が機能診断法の一つとして注目されている。ASL の脳血流量が像は PET や SPECT と同様にアルツハイマー病の脳機能診断が可能で、放射性薬剤を患者に投与する必要がなく、患者にやさしい診断法である。しかし、初期段階の程度を客観的に評価することは医師にとって非常に難しく、時間のかかる作業である。

2. 研究の目的

本研究では、アルツハイマー病の早期診断を目的とし、T1, T2 強調 MRI 画像から得られる形態情報(皮質の厚み, 脳脊髄液, 海馬の領域情報)と MRI の perfusion 画像から得られる機能情報(脳血流量)に基づいて、アルツハイマー病の可能性を定量的に評価する診断支援システムを開発することを目的としている。

3. 研究の方法

(1) 形態情報によるアルツハイマー病の CAD システムの開発

本研究の手法は、T1 強調の MR 画像においてレベルセット法に基づく皮質の厚み測定とサポートベクターマシン(SVM)に基づいている。まず、元画像に自動しきい値処理を適用し、頭部領域を抽出した。次に、多重しきい値処理を用いて、頭部領域を頭蓋領域と脳領域に分離した。さらに、より正確な脳領域を求めるために、レベルセット法を適用した。脳領域に対して自動しきい値処理を適用することによって大まかに白質領域を抽出した。そして、その領域の表面をゼロレベルセットとし、レベルセット法を用いて、より正確な白質領域の抽出を行った。脳領域から白質領域を除いた領域を皮質領域とした。白質領域の表面ボクセルから灰白質領域の表面まで法線ベクトルを伸ばすことによって、距離が計測され、それを皮質厚とした。脳の領域を 32 分割し、それぞれの領域で皮質の厚みの平均値を求め、特徴量とした。脳溝と脳室の CSF 領域を、レベルセット法で決定した伝播表面で脳領域をタイトに包み込むことによって抽出し、それぞれの CSF 領域の体積を求めた。最後に、萎縮の画像特徴量を学習した SVM を用いることによって、AD 患者を識別した。

(2) 機能情報(脳血流量)によるアルツハイマー病の CAD システムの開発

AD では、脳の解剖学的領域分類に則った CBF の抽出が重要である。そこで、提案手法では、Talairach の標準脳図譜(Talairach atlas)を用いて CBF を脳領域ごとに抽出した。始めに、affine 変換を用いて、CBF map を T2 強調画像に線形レジストレーションする。同様に、Talairach atlas を T2 強調画像に線形レジストレーションの後、B-スプライン関数に基づいた free-form deformation (FFD) を用いて非線形レジストレーションする。レジストレーションに使用した特徴点は、それぞれ手動で設定した。次に、Talairach atlas の解剖学的領域分類に従って、左右の前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後部帯状回および楔前部の皮質の平均 CBF を、メディアンフィルタを適用した CBF map から抽出した。

領域ごとに抽出された 10 領域の平均 CBF を特徴量として、Levenberg Marquardt 法に基づく人工ニューラルネットワーク (artificial neural network: ANN) を用いて AD 患者と健常対照者の鑑別を行った[8]。Fig.1 に、用いた特徴量の一列を示す。すべての特徴量は、0.9 から-0.9 の間の値に正規化し、中間層を 5 つ、出力層を 1 つとした。学習は、最大学習回数を 10000、誤差評価尺度の閾値を 0.001 とした。学習およびテストには、leave-one-out-test method を用いた。

4. 研究成果

(1) 形態情報によるアルツハイマー病の CAD システムの開発

T1 強調 MR 画像から得られる形態情報(32 の領域の皮質の厚みの平均値, 皮質の体積, 脳脊髄液と白質の体積)に基づいて、アルツハイマー病の可能性を定量的に評価する診断支援システムを開発した。図 1 に皮質と白質の抽出結果を示す。図 2 に 2 つの領域の皮質の厚みの平均値の関係を示す。アルツハイマー病と非アルツハイマー病の患者のデータが大まかに分離している。結果として、ROC 曲線下の面積は 0.909 となり、提案手法が AD 患者を識別するために有用である可能性があることを示した。

(2) 機能情報(脳血流量)によるアルツハイマー病の CAD システムの開発

非造影 MR 撮像法である Arterial spin labeling (ASL) による、脳血流量 (CBF) に基づいてアルツハイマー病 (AD) の支援診

断システムを開発した。図1と2に脳血流量画像と標準アトラスとして用いた Talairach atlas 画像を示す。結果として、ROC (receiver operating characteristic) 曲線下面積は 0.893 であった。CBF マップは AD 自動鑑別に役に立つ可能性を示した。

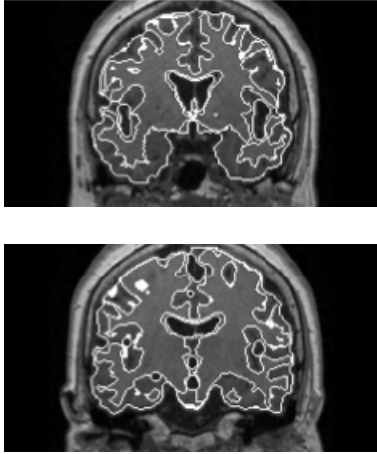


図1 皮質と白質領域の抽出結果。

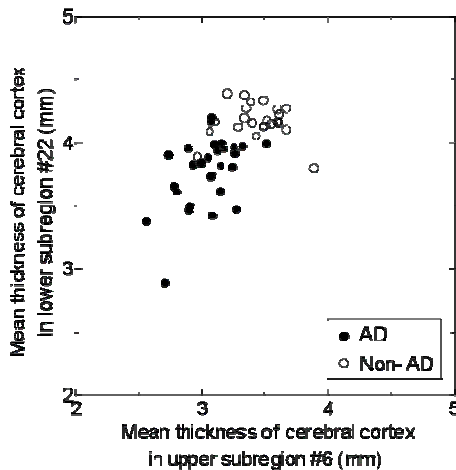


図2 2つの領域の皮質の厚みの平均値の関係。

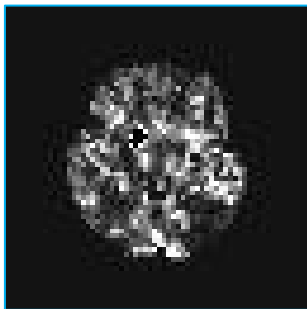


図3 ASLによる脳血流量画像。

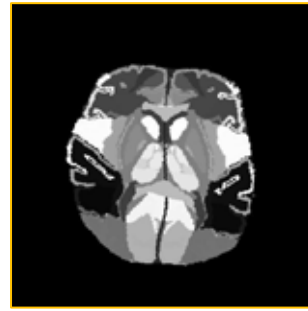


図4 レジストレーション後の Talairach atlas 画像。

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12件)

Arimura H, Yoshiura, Kumazawa S, Tanaka K, Koga H, Mihara F, Honda H, Sakai S, Toyofuku F, Higashida Y. Automated Method for Identification of Patients With Alzheimer's Disease Based on Three-dimensional MR Images. Academic Radiology, 査読有, Vol.15, No.3, 2008, pp.274-284.

Arimura H, Magome T, Yamashita Y, Yamamoto D, Computer-aided Diagnosis Systems for Brain Diseases in Magnetic Resonance Images. Algorithms, 査読有, 2009, pp.925-952.

Yamashita Y, Arimura H, Yoshiura T, Tokunaga C, Magome T, Monji A, Noguchi T, Toyofuku F, Ohki, M, Nakamura Y, Honda H. Computer-aided classification of patients with dementia of Alzheimer's type based on cerebral blood flow determined with arterial spin labeling technique. SPIE Proceedings, Vol.7624, 2010, 印刷中
Kawata Y, Arimura H, Yamashita Y, Magome T, Ohki M, Toyofuku F, Higashida Y, Tsuchiya K., Computer-Aided Evaluation Method of White Matter Hyperintensities Related to Subcortical Vascular Dementia Based on Magnetic Resonance, Computerized Medical Imaging and Graphics, 査読有, 2010, in press.

〔学会発表〕(計76件)

Arimura H, Yoshiura T, Kumazawa S, Mihara F, Honda H, Tanaka K, Koga H, Sakai S, Toyofuku F, and Higashida Y. Computerized method for classification of patients with Alzheimer's disease based on segmentation of cerebral cortical regions including hippocampal regions. ,CARS,2008.06.26.

Arimura H, Yoshiura T, Uesugi M, Monji A, Mihara F, Honda H, Sakai S, Toyofuku F, Higashida Y. Development of Computer-aided Classification System for Patients with Dementia

of Alzheimer Type Based on 3-D MR Atrophic image Features.,Radiological Society of North America (RSNA) , 2008.11.30.

Yamashita Y, Arimura H, Yoshiura T, Tokunaga C, Magome T, Monji A, Noguchi T, Toyofuku F, Ohki,M, Nakamura Y, Honda H. Computer-aided classification of patients with dementia of Alzheimer's type based on cerebral blood flow determined with arterial spin labeling technique. SPIE Medical Imaging, 2010.2.12, San Diego, Town & Country

Arimura H, Kawata Y, Yamashita Y, Magome T, Ohki M, Toyofuku F, Higashida Y, Tsuchiya K., Computerized evaluation method of white matter hyperintensities related to subcortical vascular dementia in brain MR images, SPIE Medical Imaging, 2010.2.12, San Diego, Town & Country

〔図書〕(計1件)

有村秀孝, 他, オーム社, 医用画像ハンドブック
2010, 11

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.shs.kyushu-u.ac.jp/~arimura/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

有村 秀孝 (ARIMURA HIDETAKA)
九州大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号：2 0 2 8 7 3 5 3

(2)研究分担者

吉浦 敬 (YOSHIURA TAKASHI)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：4 0 3 2 2 7 4 1

(3)連携研究者

門司 晃 (MONJI AKIRA)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：0 0 2 9 4 9 4 2