

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591797

研究課題名(和文) 軽度認知機能障害から認知症への移行を臨床情報と画像所見から予測する識別器の作成

研究課題名(英文) Classifiers to Predict Conversion from Mild Cognitive Impairment to Dementia by Using Clinical Information and Indices Obtained from Brain Imaging

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では軽度認知機能障害が認知症に移行するの否か、どれくらいの期間で移行するのかを予測する識別器を作成した。システムは臨床情報と脳血流SPECT検査所見を基に、軽度認知機能障害がアルツハイマー病などの認知症に移行するの否か、移行するのであればその期間を予測するもので、線形ならびに非線形識別器を教師付データ学習法に基づいて作成した。入力因子の候補に画像から得られる指標を含めた場合と含めない場合、画像統計解析の指標を含めた場合と含めない場合との診断精度の比較により、画像パラメータの付加価値が判明した。

研究成果の概要(英文)：We generated classifiers to predict the conversion from mild cognitive impairment to dementia by using clinical information and indices obtained from brain imaging. They predict whether it converts or not, and when converts. We contrived linear and non-linear classifiers on the basis of supervised learning methodology. Incremental diagnostic value of parameters obtained from imaging and statistical parametric mapping was clarified by comparing performances of classifiers with and without incorporating image-related inputs.

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：認知症 軽度認知機能障害 識別器 画像診断 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ている。一方で、ここ数年の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。したがって早期に適確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、正確な早期診断の重要性は増すばかりである。

認知症の早期診断において近年軽度認知機能障害 (MCI) という概念が提唱され、広く受け入れられている。MCI は認知機能障害があるが日常生活は自立している認知症の前駆症状とも言える状態で、経過とともに認知症に移行する場合と無治療でも安定した認知機能で推移する場合がある。MCI には4つのサブタイプがあり、タイプにより移行しやすい認知症の種類に違いが見られる。認知症に移行する converter であるか否か、どの種類の認知症に移行するのかを精度良く予測できれば適切な早期治療の開始と不適切な治療の回避につながる。

認知症の診断では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 が高頻度に使用されるようになった。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を画像上に表示する画像統計解析 (eZIS、等) が、ルーチンの画像読影においても容易に使用可能となったことによる。これまでの視覚的な画像判定と比較して、統計画像処理により得られた情報を併用することで認知症の診断精度が向上し、アルツハイマー病では MCI の段階での機能異常を画像で検出できることも報告されているが、アルツハイマー病以外の疾患も含めて体系的に MCI の状態での認知機能や画像変化と認知症への移行の関連を検討した報告は見られない。

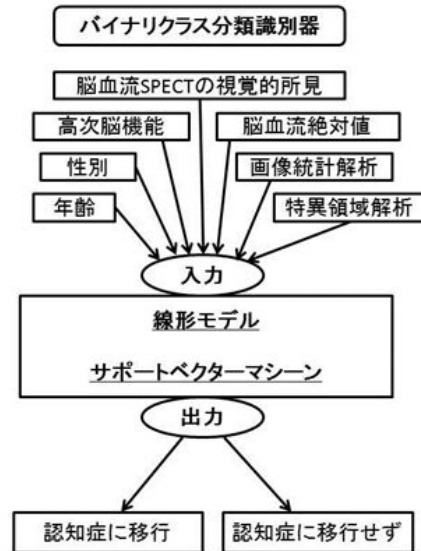
われわれのグループはこれまで、臨床症状、認知機能検査、画像所見などから抽出した多数の情報を入力としてこれらを総合的に判断することで、その症例において最も考えられる認知症やパーキンソン症状の原因疾患名を出力する識別器の研究を行ってきた。そこでこの方法を応用して高次脳機能検査所見、画像所見から得られた情報を用いて、MCI 症例が認知症に移行するのか否か、さらには移行するのであればどれくらいの期間で移行するのかを出力する、軽度認知機能障害予後予測システムを開発することとなった。

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、MCI 症例が認知症に移行するのか否か、さらには移行するのであればどれくらいの期間で移行するのかを予測する識別器を開発することを目的とした (図 1)。

(図 1) 識別器の構造



MCI 症例の認知症への移行の有無を判断するバイナリクラス分類識別器、移行年数別に作成したバイナリクラス分類識別器を用いて移行期間を予測する識別器の作成を試みた。

3. 研究の方法

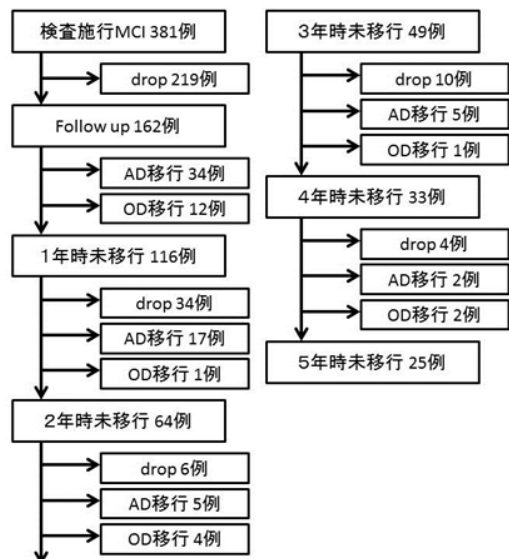
(1) 対象例の選定

2006年以降外来で脳血流 SPECT を受けた軽度認知機能障害の 381 例を後ろ向きに検証し、検査後 1 年以内に認知症に移行した、もしくは検査後 1 年以上外来で経過観察されてその後認知症に移行したあるいはしなかった合計 162 例を対象に解析を行った (図 2)。軽度認知機能障害の判断基準として、Petersen らの基準のなかの記憶障害型軽度認知機能障害 (amnesic MCI) を用いた。また認知症への移行の有無は以下の所定の診断基準に基づいて判断した。

- a) アルツハイマー病: NINCDS-ADRDA の診断基準における probable
- b) 脳血管性認知症: NINCDS-AIREN の診断基準における probable
- c) レビー小体型認知症: McKeith らの診断基準 (2007) における probable
- d) 前頭側頭型認知症: Nearing らの診断基準 (1998) をみたく
- e) 進行性核上麻痺: 厚労省研究班と NINCDS-SPSP の診断基準を考慮
- f) 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
- g) 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
- h) その他: 意味性認知症、進行性非流暢性失

語、嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化型老年期認知症などは報告されている特徴を参照した。

(図 2) 対象例の経過



(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した。

(臨床所見、認知機能検査)

年齢 / 性別 / 長谷川式認知機能評価スケール改訂版 (HDS-R)

(脳血流 SPECT 指標)

脳血流量の絶対値 (ml/100 脳/min): 右大脳半球、左大脳半球、両側平均、左右差 (Asymmetry Index) / 局所脳血流の視覚評価: 前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉運動感覚野、大脳皮質全体、血流低下の左右差、血流低下の前方-後方優位性 / eZIS (easy Z-score Imaging System) の疾患特異領域解析 (SVA: Specific Volume of Interest Analysis) により求めた extent, senerity, ratio / 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 / eZIS の vbSEE (voxel-based Stereotactic Extraction Estimation) 解析で算出された level 2 (12 領域) と level 3 (55 領域) の positive mean と extent

以上の臨床 3 指標、脳血流 SPECT125 指標の合計 128 指標のなかから stepwise 法により、識別に有用であると考えられるパラメータを絞り込んだ。この stepwise 法では、識別式の項 (入力候補因子) を 1 つずつ加え、F 検定 ($p < 0.05$) に基づいて診断的付加価値のあるもののみを残す。全ての候補因子が修了した後に式中に残った因子から 1 つずつ F 検定 ($p < 0.10$) に基づいて診断価値が低い因子を 1 つずつ除去し、残ったものを入力因子として採用する往復の検定を行った。

(3) 識別モデル作成

認知症への移行を識別するプログラムの

作成においてはいわゆる教師データ付き学習法を採用した。これはあらかじめ正解がわかっているデータ、言い換えればその時点での認知症への移行の有無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移行の状況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ことを必要に応じて考慮した。

識別プログラムの作成では SPSS14 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)、MATLAB v13 (Mathwork Inc., MA, USA)、SVMlight (free software)を使用した。

(4) 識別の精度評価

識別器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。視覚的な評価では画像をスクリーンに投射して 2 名の医師による合議を行った。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移行の有無を判定するバイナリクラス識別器群、アルツハイマー病に移行するか否かを判定するバイナリクラス識別器、アルツハイマー病に移行するか他の認知症に移行するかを区別するバイナリクラス識別器からなる。前者の識別器群は検査後 1 年、2 年、3 年、4 年、5 年後までの移行の有無を判定するバイナリクラス識別

器から成る。これにより認知症への移行の有無、アルツハイマー病への移行の有無、検査後どれくらいの期間で移行するのかを予想するシステムとなっている。

4. 研究成果

(1) 認知症の移行の有無の予測

表1のように何らかの認知症に移行するか否かの予測においては、vbSEEを使わない場合には高次脳機能検査は識別に約5%程度貢献することが確認された。vbSEEを使う場合、高次脳機能検査指標の有無にかかわらず識別能は程度で飽和した。すなわち画像統計解析指標が導入されると高次脳機能検査指標に付加価値がなくなることが判明した

予測因子としては頭頂用、側頭葉の血流に関連するものが主として選択された。

表1 認知症の移行の有無の予測能

入力候補	因子数	感度	特異度	正確度	AUC
A	3	74.70	65.82	69.66	0.7336
B	3	69.88	78.48	77.33	0.7863
C	4	72.29	64.56	68.18	0.7542
D	4	78.31	72.15	74.71	0.8091
E	9	89.16	65.82	73.27	0.8478
F	9	75.90	79.75	79.75	0.8493

A:臨床情報+SPECT視覚評価、B:A+高次脳機能検査、C:A+SVA、D:A+SVA+高次脳機能検査、E:A+SVA+vbSEE、F:A+SVA+vbSEE+高次脳機能検査

(2) 1年以内の移行の有無の予測

表2のように1年以内に認知症に移行するか否かの予測においては、臨床情報+SPECT視覚評価では識別不能であるのに対して、高次脳機能指標の効果が顕著であった。臨床指標とvbSEEを除く画像視覚評価との組合せでAUC0.75前後の識別能が得られた。これにvbSEEを導入すると識別能は0.9近くなり、vbSEEの付加価値が示唆された。

表2 1年以内の移行の有無の予測能

入力候補	因子数	感度	特異度	正確度	AUC
A	1	60.87	72.41	46.67	0.4666
B	2	73.91	72.41	51.52	0.7352
C	2	73.91	62.07	43.59	0.7564
D	2	76.09	65.52	46.67	0.7747
E	8	80.43	75.00	56.06	0.8613
F	9	86.96	75.86	58.82	0.8907

A:臨床情報+SPECT視覚評価、B:A+高次脳機能検査、C:A+SVA、D:A+SVA+高次脳機能検査、E:A+SVA+vbSEE、F:A+SVA+vbSEE+高次脳機能検査

(3) 2年以内の移行の有無の予測

表3のように2年以内に認知症に移行するか否かの予測においては、1年以内の移行とは異なり、臨床情報+SPECT視覚評価でおよそ75%の識別能が得られた。高次脳機能検査の効果も明瞭であったが、vbSEEが導入されるとその効果は見られなくなった。

表3 2年以内の移行の有無の予測能

入力候補	因子数	感度	特異度	正確度	AUC
A	3	71.88	75.00	74.19	0.7717
B	4	67.19	85.94	82.69	0.8120
C	4	81.25	59.38	66.67	0.7739
D	4	85.94	70.31	74.32	0.8391
E	7	95.31	65.63	73.49	0.8875
F	7	89.06	71.88	76.00	0.8928

A:臨床情報+SPECT視覚評価、B:A+高次脳機能検査、C:A+SVA、D:A+SVA+高次脳機能検査、E:A+SVA+vbSEE、F:A+SVA+vbSEE+高次脳機能検査

(4) 3年以内の移行の有無の予測

表4のように3年以内に認知症に移行するか否かの予測においては、高次脳機能検査に付加価値はあるものの(3)までと比較して著明ではなかった。vbSEEの付加価値は同様に明瞭であった。

表4 3年以内の移行の有無の予測能

入力候補	因子数	感度	特異度	正確度	AUC
A	3	72.60	75.51	81.54	0.7615
B	4	76.71	73.47	81.16	0.7982
C	4	83.56	67.35	79.22	0.8077
D	6	91.78	65.31	79.76	0.8437
E	11	89.04	79.59	86.67	0.9100
F	6	90.41	73.47	83.54	0.8857

A:臨床情報+SPECT視覚評価、B:A+高次脳機能検査、C:A+SVA、D:A+SVA+高次脳機能検査、E:A+SVA+vbSEE、F:A+SVA+vbSEE+高次脳機能検査

(5) 4年以内の移行の有無の予測

表5のように4年以内に認知症に移行するか否かの予測においては、臨床情報+SPECT視覚評価でも識別能は高く、高次脳機能検査の付加価値は少なかったが、vbSEEの有用性は依然として高いことがわかる。

表5 4年以内の移行の有無の予測能

入力候補	因子数	感度	特異度	正確度	AUC
A	3	72.15	81.82	90.48	0.7994
B	3	68.35	84.85	91.53	0.8159

C	4	82.28	75.76	89.04	0.8351
D	4	79.75	78.79	90.00	0.8397
E	7	70.89	90.91	94.92	0.8830
F	8	96.20	69.70	88.37	0.9030

A:臨床情報+SPECT視覚評価、B:A+高次脳機能検査、C:A+SVA、D:A+SVA+高次脳機能検査、E:A+SVA+vbSEE、F:A+SVA+vbSEE+高次脳機能検査

(6) 5年以内の移行の有無の予測

表6のように5年以内に認知症に移行するか否かの予測においては、(5)と同様の傾向が見られた。

表6 5年以内の移行の有無の予測能

入力候補	因子数	感度	特異度	正確度	AUC
A	2	67.47	92.31	96.55	0.8188
B	2	72.29	96.15	98.36	0.8401
C	4	85.54	76.92	92.21	0.8550
D	2	72.29	96.15	98.36	0.8401
E	6	81.93	88.46	95.77	0.9198
F	10	90.36	88.46	96.15	0.9472

A:臨床情報+SPECT視覚評価、B:A+高次脳機能検査、C:A+SVA、D:A+SVA+高次脳機能検査、E:A+SVA+vbSEE、F:A+SVA+vbSEE+高次脳機能検査

(7) アルツハイマー病とその他の認知症の移行の鑑別

表7のようにアルツハイマー病に移行するかその他の認知症に移行するかの識別においては、高次脳機能検査指標には有用性がなく、臨床情報+SPECT視覚評価でも効果的な特徴量を選択できず、SVA導入で68%、vbSEE導入でAUC0.87程度の識別能が得られ、画像統計解析の有用性が示唆された。

表7 アルツハイマー病とその他の認知症の移行の鑑別能

入力候補	因子数	感度	特異度	正確度	AUC
A	*	*	*	*	*
B	*	*	*	*	*
C	1	65.08	75.00	89.13	0.6897
D	*	*	*	*	*
E	6	85.71	85.00	94.74	0.8675
F	*	*	*	*	*

A:臨床情報+SPECT視覚評価、B:A+高次脳機能検査、C:A+SVA、D:A+SVA+高次脳機能検査、E:A+SVA+vbSEE、F:A+SVA+vbSEE+高次脳機能検査、* : 識別はほぼ不能

(8) アルツハイマー病に移行する症例と認知症に移行しない症例の識別

表8のようにアルツハイマー病に移行する症例と認知症に移行しない症例の識別においては、臨床情報+SPECT視覚評価では事実上識別不能で、高次脳機能指標の効果が顕著で、臨床指標と画像視覚評価との組合せで8割程度の識別能が得られた。これにvbSEEを導入すると最大91%程度(14入力因子)の識別能、vbSEE+高次脳機能検査指標では、5因子でも、84%程度の識別能であった。

表8 アルツハイマー病に移行する症例と認知症に移行しない症例の識別能

入力候補	因子数	感度	特異度	正確度	AUC
A	1	60.32	83.54	74.51	0.5240
B	2	73.02	82.28	76.67	0.8035
C	3	74.60	69.62	66.20	0.7796
D	3	80.95	72.15	69.86	0.8242
E	8	73.02	83.54	77.97	0.8509
F	14	77.78	93.67	90.74	0.9096

A:臨床情報+SPECT視覚評価、B:A+高次脳機能検査、C:A+SVA、D:A+SVA+高次脳機能検査、E:A+SVA+vbSEE、F:A+SVA+vbSEE+高次脳機能検査

(9) 全体としての傾向のまとめ

以上(1)から(8)の全体の傾向として以下のことが確認された。

* 認知機能の重症度を反映する高次脳機能指標は、軽度認知機能障害から認知症への移行の有無の予測には有用であるが、移行する認知症の種類についての鑑別には有用性がなかった。

* 移行する認知症の種類を鑑別するには画像統計解析がきわめて有用であった。

* 画像統計解析のなかではvbSEEによる局所ごとの血流低下指標が識別能に大きく寄与した。vbSEEが導入されると高次脳機能検査指標の有用性(付加価値)が著明に減少した。

* 移行年数ごとの比較では、全体として直近の移行を予測するのが難しく、数年以内というスパンでの移行の予測精度が高かった。移行の予測が直近であればあるほど高次脳機能指標の有用性が明瞭で、数年以内の移行の予測の場合には画像統計解析、特にvbSEEの付加価値が明瞭であった。

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7件)

Iyatomi H, Hashimoto J, Yoshii F, Kazama T, Kawada S, Imai Y, Accurate discrimination of Alzheimer's disease from other dementia and/or normal subjects

using SPECT specific volume analysis, Proc. SPIE 9035, Medical Imaging 2014: Computer-Aided Diagnosis, 査読有、pp 903523、doi:10.1117/12.2044011, Feb. 2014.

Hashimoto J, Ogawa K, Bai J, Kubo A, Imai Y, Simultaneous dual-isotope imaging based on an artificial neural network for evaluating myocardial perfusion and fatty acid metabolism, J Nucl Cardiol, 査読有、vol 20, No. 3, 2013, pp 396-405

富安 齊、吉村優里、吉井文均、パーキンソン病運動期（進行期も含む）の問題点、認知機能障害、査読無、vol 32、2012、pp1193-1198

吉井文均、認知症の非薬物療法、内科、査読無、vol 109、2012、pp 810-813

Norton KA, Iyatomi H, Celebi ME, Sawada M, Ishizaki S, Suzaki R, Kobayashi K, Tanaka M, Ogawa K, Three-phase general border detection method for dermoscopy images using non-uniform illumination correction, Skin Research and Technology, 査読有、vol 18、2012、pp 290-300

Celebi ME, Wen Q, Hwang S, Iyatomi H, Schaefer G, Lesion border detection in dermoscopy images using ensembles of thresholding methods, Skin Research and Technology, 査読有、vol 18、2012、pp 252-258

橋本 順、橋田和靖、川田秀一、今井 裕、片麻痺性片頭痛、臨床放射線、査読無、vol 56、No. 13、2011、pp 1907-1909

〔学会発表〕(計 13 件)

¹ 橋本 順、認知症かな？と思ったら、日本アイソトープ協会公開講座、2014年2月22日、秋葉原コンベンションホール（東京）

² 橋本 順、彌富 仁、山室 博、川田秀一、風間俊基、今井 裕、尾川浩一、吉井文均、eZIS と VSRAD の疾患特異領域解析を併用したアルツハイマー病の診断、第 53 回日本核医学会総会、2013年11月8日、福岡国際会議場（福岡）

Sasaki T, Hashimoto J, Amano T, Furuya T, Araki N, SPECT imaging of dopamine transporters in patients with Parkinsonism with scatter and attenuation correction, 第 23 回 Annual Meeting of European Neurological Society, 2013年6月8日、Barcelona (Spain)

橋本 順、尾川浩一、佐々木貴浩、今井 裕、人工ニューラルネットワークを用いた散乱線補正法の脳血流 SPECT への応用、第 72 回日本医学放射線学会総会、2013年4月12日、パシフィコ横浜（横浜）

橋本 順、彌富 仁、川田秀一、山室 博、佐々木貴浩、今井 裕、尾川浩一、患者背景と脳血流情報から認知症を診断する識別器の作成：画像統計解析での脳分割部位数の影響について、第 52 回日本核医学会総会 2012

年 10 月 15 日、ロイトン札幌（札幌）

生馬 悠史、彌富 仁、ファジィ推論ニューラルネットワークを用いたメラノーマ識別および識別ルールの自動生成、第 103 回日本医学物理学学会大会、2012、2012年4月14日、パシフィコ横浜（横浜）

彌富 仁、橋本 順、佐々木貴浩、橋田和靖、川田秀一、今井 裕、患者背景と脳血流 SPECT で得られる指標を用いたアルツハイマー病と健常者、ならびに他の認知症との識別、第 103 回日本医学物理学学会大会、2012年4月13日、パシフィコ横浜（横浜）

橋本 順、彌富 仁、佐々木貴浩、橋田和靖、川田秀一、今井 裕、患者背景と脳血流 SPECT で得られる指標から作成した識別器を用いてのアルツハイマー病診断、第 71 回日本医学放射線学会総会、2012年4月12日、パシフィコ横浜（横浜）

橋本 順、認知症は画像でどこまでわかるのか -SPECT を中心に-、第 24 回鹿児島ブレインサイエンスカンファレンス、2011年12月13日、鹿児島大学医学部（鹿児島）

¹⁰ 橋本 順、佐々木貴浩、橋田和靖、川田秀一、今井 裕、彌富 仁、eZIS 疾患特異領域解析で得られる指標から作成した識別器を用いてのアルツハイマー病診断、第 51 回日本核医学会総会、2010年10月28日、つくば国際会議場（つくば）

¹¹ 彌富 仁、インターネットベースのメラノーマ(皮膚癌)自動識別システム(招待講演)、イノベーションジャパン 2011、2011年9月22日、東京国際フォーラム（東京）

¹² 橋本 順、彌富 仁、佐々木貴浩、橋田和靖、川田秀一、今井 裕、eZIS 疾患特異領域解析で得られる 3 指標による認知症の診断、第 75 回日本核医学会関東甲信越地方会、2011年7月23日、富士フィルム本社(東京)

¹³ 橋本 順、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サポートベクターマシン識別器の作成、第 21 回日本心臓核医学会総会、2011年6月24日、福岡国際会議場（福岡）。

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

吉井 文均 (YOSHII FUMIHITO)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：90129726

彌富 仁 (IYATOMI HITOSHI)

法政大学・理工学部・准教授

研究者番号：10386336