

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860960

研究課題名(和文)脳画像の統計的パターン認識を用いた大うつ病と双極性障害の鑑別診断補助

研究課題名(英文)Differential diagnosis support between Depression and Bipolar disorder with pattern recognition for MRI images

研究代表者

藤井 猛(Fujii, Takeshi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院・医員

研究者番号：80570837

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：MRI画像にパターン認識を用いてうつ病と双極性障害の鑑別診断を補助することを目的として研究を行った。

うつ病群(MDD)、双極性障害群(BP)、対照群(HC)の頭部のT1強調画像と拡散テンソル画像を撮像し、灰白質密度画像(GMD)と拡散異方性画像(FA)を作成した。GMD及びFAと診断の関係をサポートベクターマシンに学習させ、その正診率を検討した。

GMDの方がFAよりもMDDをHCから正確に弁別した。逆にBPをHCと鑑別するにはFAのほうが有効であった。しかし、MDDとBPの鑑別に両方の画像を用いても正答率は向上しなかった。今後、被験者数を増やして方法の検討を続けることが必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：To support a differential diagnosis between Depression and Bipolar disorder with pattern recognition for MRI images, I conducted this research.

T1 weighted image and diffusion tensor image of each participant across depression, bipolar disorder and control groups were acquired. They were pre-processed and grey matter density image (GMD) and fractional anisotropy image (FA) were made. Support vector machine (SVM) learned features of these images for classification. Accuracy of classification with the SVM was examined.

To separate the MDD from HC with SVM, the GMD was more effective than FA. In contrast, to differentiate the BP from HC, the FA was more effective than GMD. However, to use both the GMD and FA did not improve classification accuracy between the MDD and BP. It is important to increase the sample size and keep improving means of application of pattern recognition for MRI images.

研究分野：精神神経科学

キーワード：パターン認識 MRI うつ病 双極性障害

1. 研究開始当初の背景

(1) うつ病、双極性障害を含めほとんどの精神疾患の診断は医師の問診による。鑑別は症状、疾病経過、治療反応性、家族歴によって行うが、初期にうつ病と診断されていた患者の診断が、後に躁病または軽躁病エピソードを経験して双極性障害に変更されることは珍しくない。このように、うつ病と双極性障害を初期に正確に鑑別することは専門医であってもしばしば困難である。そのため診断や治療反応性を初期の段階で予測するバイオマーカーが強く求められており、抑うつ症状を持つ患者の早期診断と治療の適正化のためにはバイオマーカーによる補助診断手法を確立することが求められている。

(2) 統計的パターン認識は機械学習の領域の一つで、コンピュータアルゴリズムを用いてデータの特徴を自動的に抽出し、その特徴を用いてデータを識別する手法である (Bishop, 2006)。認知神経科学の分野では特に脳画像研究での活用が始まりつつある。

従来の脳画像研究では画素毎に独立に単変量解析を行っていた。私もこれまで課題中の機能的 MRI を撮像し、記憶と抑うつ気分の関係について研究してきたが、単変量解析では脳画像から個人の状態を推定するのに十分な精度を得られなかった (Fujii et al., 2013)。Savitz と Drevets も総説(2009)の中で、患者群 (うつ病および双極性障害) と対照群の群間差として海馬、眼窩前頭皮質、腹側前頭前皮質の活動亢進と萎縮、背側前頭前皮質の活動低下、脳室拡大、白質の高信号など個々の差異を指摘しているが、いずれも単独で脳画像から個人レベルで診断を推定する程の精度はなかった。

統計的パターン認識は多変量解析の手法であり、1種の脳画像内の複数の特徴を組み合わせることで診断の推定をすることを可能にするだけでなく、複数の種類の脳画像の特徴を組み合わせることで推定することも可能である (Schrouff et al., 2013)。このため、うつ病をはじめとする精神疾患のような情動、遂行機能、記憶など多くの神経システムの機能障害や構造変化が複合している状態の発見に特に適している。このため脳画像を用いた精神疾患の診断推定の精度の大きな向上が期待できる。実際にこの手法は注意欠陥多動性障害 (ADHD) の診断を構造画像のみを使って約 8 割の確立で正しく推定した (Lim et al., 2013)。これは従来、構造画像と安静時の機能画像の両方を用いても 8 割に届かなかった正診率を、構造画像のみで上回った。また、発見された特徴は、先行研究で明らかにされていた ADHD における背側前頭前皮質と線条体の灰白質の成熟の遅れという所見と完全に一致した。このように診断予測と病態解明の両方に有用であることが示されている。

2. 研究の目的

(1) 複数の種類の MRI 画像の特徴を組み合

わせて、うつ病と双極性障害の正確な鑑別を早期に可能とする。それぞれでは診断予測精度の十分でない既存の MRI 撮像法 (T1 強調画像、FLAIR 画像、拡散テンソル画像、安静時機能的 MRI、非造影灌流画像) を組み合わせ、確率的パターン認識で解析することで、うつ病と双極性障害の鑑別診断を行い、診断予測精度をあげる。特に後に躁病エピソードまたは軽躁病エピソードを経験して、双極性障害に診断変更となる患者を初期に双極性障害と高い精度で予測することを目指す。

(2) 探索的にうつ病と双極性障害の病態に関連の深い脳領域を特定する。うつ病および双極性障害の診断予測への寄与度が大きい撮像法と脳領域から、病態解明の示唆を得る。

3. 研究の方法

(1) 対象

本研究参加に関して同意を得られ、年齢が 20 ~ 65 歳で、大うつ病エピソードの基準を満たす大うつ病性障害の患者 (MDD 群)、大うつ病エピソードの基準を満たす双極性障害の患者 (BP 群) および健常者 (精神神経疾患の既往歴・現病歴を有しない者、HC 群) を対象とした。MDD 群: 22 人、BP 群: 14 人、HC 群: 17 人から書面で同意を得てデータを取得した。

(2) 診断

米国精神医学会が発行している DSM-5-TR の精神疾患を診断するための構造化面接 (SCID-5) を用いて診断した。心理評価として知的機能の簡易評価 (JART)、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D)、ヤング躁病評価尺度 (YMRS)、ベック抑うつ尺度 (BDI-II)、状態・特性不安検査 (STAI) を行った。

(3) MRI 撮像には国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター (IBIC) の MRI 装置 (Siemens 社製 MAGNETOM Verio 3T) を用いた。T1 強調画像、T2 画像、拡散テンソル画像 (30 軸)、安静時機能的 MRI を撮像した。

被験者 1 名あたりの撮像時間は合計 30 分程度であった。

(4) 各被験者の T1 強調画像に対して SPM12 という解析ソフトを用いて灰白質、白質、脳脊髄液の分割化、解剖学的標準化及び平滑化の前処理を行い、灰白質密度画像 (GMD) を得た。

(5) 同様に各被験者の拡散テンソル画像に対して FSL という解析ソフトを用いて以下のように前処理を行った。渦電流補正、頭部の動きの補正を行い、拡散異方性画像 (FA) を作成し、空間的標準化を行った。さらに被験者に共通する白質繊維束を表す平均 FA スケルトンを作成し、各被験者の標準化された FA 画像を平均 FA スケルトンに投射させた。

(6) MRI 画像のパターン認識による診断分類には Pattern Recognition for Neuroimaging Toolbox (PRoNT) (Schrouff et al., 2013) というソフトを用いた。各群の被験者数を合わせる

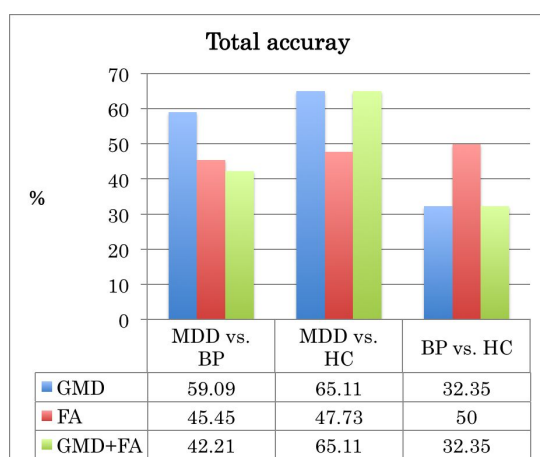
ことが望ましいため、各群から14名を選んで以下の解析を行った。今回の解析では、GDM、FA、GDMとFAのそれぞれの画像を用いた場合の、診断分類を行った。診断分類はうつ病群と双極性障害群、うつ病群と対照群、双極性障害群と対照群のそれぞれの診断分類について検討した。分類器には PRoNTのサポートベクターマシン(SVM)を用いた。Leave-one-out 交差検証で診断分類の正答率を計算した。

(7) 多変量解析であるパターン認識との比較のために、同じ被験者の GMD を用いて SPM12 を用いてボクセル毎の単変量解析、いわゆる Voxel-based morphometry(VBM)を行った。

4. 研究成果

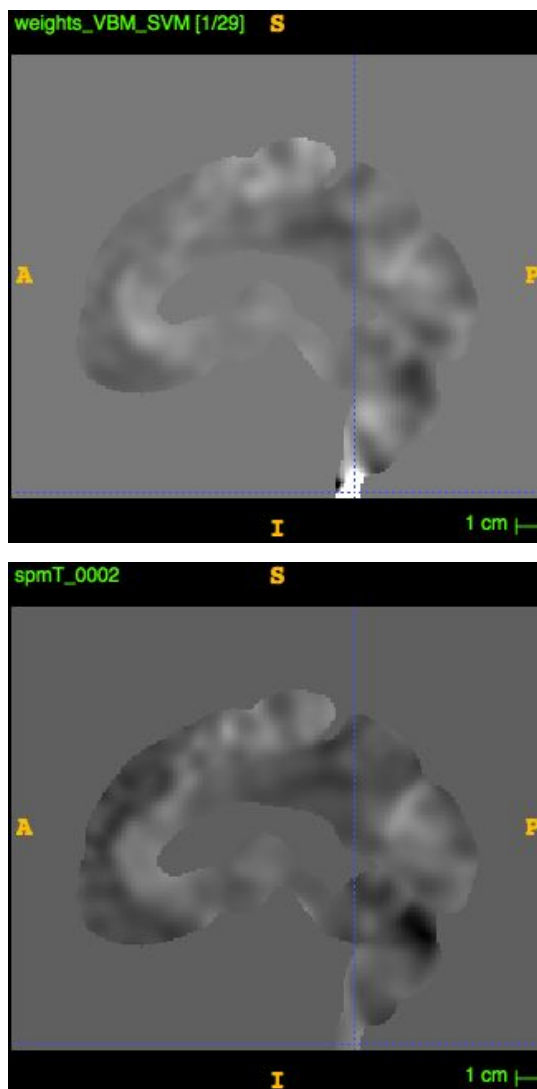
(1) 各群の14名の間に年齢、性別、知的機能の簡易評価の値に有意差を認めなかった。MDD群とBP群の間にHAMDの値に有意差を認めなかった。

(2) SVMによる診断分類の正答率(Total accuracy)は下図の通りであった。MDD群とBP群の分類ではGDMが59.09%とFAやGDM+FAより正答率が高かった。MDD群とHC群の分類ではGDMとGDM+FAがともに65.11%と高い値を示した。BP群とHC群の分類では逆にFAが50.00%と最も高い値であった。これらの結果はMDDの特徴はGDMに、BPのそれはFAに表れやすい傾向を示している。しかし、今回のGDM+FAの結果は二つの画像を使うことが正答率の向上につながる結果となっている。その原因としては被験者数が少なく結果が安定しないことや、SVM以外の分類器も含めたMRI画像にあったパターン認識の適用法を見つける必要があると考えられる。本研究においても被験者数をさらに増やすとともにパターン認識の最適な適用法の検討を続ける。



(3) SPM12を用いたVBMでは、MDD群とBP群の比較では右頭頂葉にGDMがBP>MDD ($p<0.001$, $k=531$)となる部位が存在した。同様にMDD群とHC群の比較ではHC>MDD ($p<0.001$, $k=261$)となる部位が存在

した。また、BP群とHC群の比較ではHC>BP ($p<0.001$, $k=1751$)となる部位が存在した。これらの群間で差異が大きい部位がパターン認識による分類でも寄与が大きいと予想されるが、実際にパターン認識における重み付け画像(図上)と単変量解析のT値画像(図下)を比較すると、多くの領域の濃淡は一致しているが、十字で示したような端の幾つかの領域で重み付け画像のみで極端に大きな値を取っている。



これはパターン認識の正答率を下げる一つの大きな要因になっていると思われる。現時点で、この原因は明らかではないが、被験者数が少ないために端の領域のノイズをSVMが意味ある特徴として重み付けしていると予想している。今後、被験者数を増やしてこの傾向が改善するか検討していく必要があると考えている。

(4) 現時点ではパターン認識の正診率は低く診断補助に使えるレベルには達していない。今後、被験者数を増やすとともに、用いる情報を他の撮像法のMRI画像やその他の検査結果(心理検査など)などにも広げて正診率を高めて、パターン認識によるうつ病と双極性障害の鑑別診断補助の実用化を目指す

したい。

<引用文献>

1. Bishop. Pattern Recognition and Machine Learning. Springer. 2006.
2. Fujii et al., Hippocampus. 2014. 24(2). 214-224.
3. Savitz and Drevets. Neurosci. Biobehav. R. 2009. 33(5). 699-771.
4. Schrouff et al., Neuroinform. 2013. 11(3). 319-337

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

- (1) 藤井猛、抑うつ気分と海馬機能に関する高解像度機能的MRI研究、第8回日本不安症学会学術大会 シンポジウム 不安と情動のニューロイメージング、2016年2月6日、千葉大学(千葉県・千葉市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤井 猛 (FUJII TAKESHI)

国立精神・神経医療研究センター病院・精神科・医員

研究者番号： 80570837