

人工知能を用いた脳アミロイド PET 自動診断の試み

分担研究者 松成一朗¹⁾

1) 先端医学薬学研究センター 臨床研究開発部

研究要旨

人工知能の一種である機械学習プログラムを用いて、[C-11] Pittsburgh compound B (¹¹C-PiB) PET におけるアミロイド沈着の自動判断が可能となるか検討した。対象は健常ボランティア 52 例(男性 35 例、女性 17 例、平均年齢 64 ± 12 歳) およびもの忘れ外来を受診した患者 56 名(男性 31 例、女性 25 例、平均年齢 69 ± 11 歳) とし、対象者全員に、¹¹C-PiB PET、頭部 MRI、認知機能評価を行った。¹¹C-PiB PET 画像は 2 人の合議制でまずアミロイド沈着の視覚評価を行い、さらに MRI 画像を用いて解剖学的標準化などの画像処理を行った後、機械学習プログラムである PRoNT_o にてアミロイド沈着の自動診断を行った。学習アルゴリズムは Support vector machine (SVM) を用いた。PRoNT_o によるアミロイド沈着の診断精度は視覚的評価を基準として算出した。結果、視覚評価では健常ボランティア 52 名中 12 名が PiB 陽性であり、もの忘れ外来を受診した患者は 56 名中 35 名が PiB 陽性であった。患者群においてアルツハイマー病患者 23 例は全て PiB 陽性であった。患者群のうち PiB 陰性であった症例には血管性認知症、正常圧水頭症などの疾患が含まれていた。PRoNT_o による自動診断を行った場合、アミロイド沈着判定の感度は 93.6 %、特異度は 100 %、正診率は 97.2 %、ROC 曲線下面積は 1.00 であり、非常に高い診断精度が得られた。しかし、脳の一部にのみアミロイド沈着を認める症例において、自動診断にて偽陰性と診断された症例も 3 例存在した。以上より、¹¹C-PiB PET において機械学習プログラムによるアミロイド沈着の自動診断は可能であることが示唆されたが、脳の一部のみにアミロイドが沈着している症例については、今後学習精度を上げて診断精度を高める必要があると考えられた。

A. 研究目的

脳アミロイド PET は認知症診断に際し、重要な役割を担いつつあるものの、その視覚的評価には熟練を要する。

一方、近年、人工知能の一種である機械学習プログラムが脳神経画像の自動診断に応用されるようになってきた。機械学習では、まず健常者群と疾患群など異なる群のデータを与えることにより、その分類を機械に学習させる。その後、その汎化能力を獲得したプログラムに対し、診断未定の被検者データを与え、分類させる方法を用いる。

今回、その機械学習プログラムを用いて[C-11] Pittsburgh compound B (¹¹C-PiB) PET の自動診断を行い、その診断精度について視覚評価と比較検討した。

B. 研究方法

- ・ 健常ボランティア 52 例(男性 35 例、女性 17 例、平均年齢 64 ± 12 歳) およびもの忘れ外来を受診した患者 56 名(男性 31 例、女性 25 例、平均年齢 69 ± 11 歳) を対象とした。
- ・ 対象者全員に認知機能評価として Mini-Mental State Examination (MMSE)、画像検査として頭部 MRI、¹¹C-PiB PET を施行した。
- ・ ¹¹C-PiB PET の視覚評価は 2 人の検者の合議制で J-ADNI PiB PET の読影ガイドラインに基づき陰性、陽性を判断した。
- ・ 自動診断には MATLAB 上で操作可能なプログラムである PRoNT_o (Neuroinform 2013) を用いた。
- ・ ¹¹C-PiB PET 画像は SPM8 を用いて MRI 画像

に coregistrate し、MRI 画像は DARTEL を施行した。DARTEL でのパラメータを用いて ¹¹C-PiB PET 画像の解剖学的標準化を行い、小脳皮質でのカウントにて正規化した。

- ・ 正規化後の ¹¹C-PiB PET 画像を P_{RoNT}o にて処理し、陽性、陰性に分類する精度を算出した。カーネルは Support vector machine (SVM) を使い、クロスバリデーションは leave-one-subject-out 法により行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、金沢大学及び先端医学薬学研究センターの倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

1. 臨床的特徴と視覚評価

・対象者の臨床的特徴は以下の通りであった(表1)、視覚評価の結果、健常ボランティアでは PiB 陽性は 12 名、PiB 陰性は 40 名であり、もの忘れ外来受診患者では PiB 陽性は 35 名であり、PiB 陰性は 21 名であった。

(表1) 対象者の臨床的特徴

	健常 ボランティア	もの忘れ外 来受診患者
人数(人)	52	56
年齢(歳)	64±12	69±11
性別(男/女)	35/17	31/25
教育年数(平均)	14±2	12±2
MMSE(平均)	29±2	23±4

・健常ボランティアにおいてアミロイド沈着別に臨床像を検討すると、PiB 陽性であった 12 名は陰性 40 名と比較し高齢であり、男性が多かったが、認知機能は著変なかった(表2)。

(表2) 健常ボランティアの視覚的評価によるアミロイド沈着別臨床的特徴

	PiB (+)	PiB (-)
人数(人)	12	40
年齢(歳)	74±6	61±12
性別(男/女)	12/0	23/17
教育年数(平均)	12±2	14±2
MMSE(平均)	28±3	29±1

・もの忘れ外来を受診した患者を疾患別にアミロイド沈着の視覚評価を行った結果、アルツハイマー病(AD) 23 例は全例 PiB 陽性であった。軽度認知障害(MCI)は PiB 陽性 4 例、PiB 陰性 8 例であった。PiB 陰性の患者には血管性認知症、正常圧水頭症などの疾患がみられた(表3)。

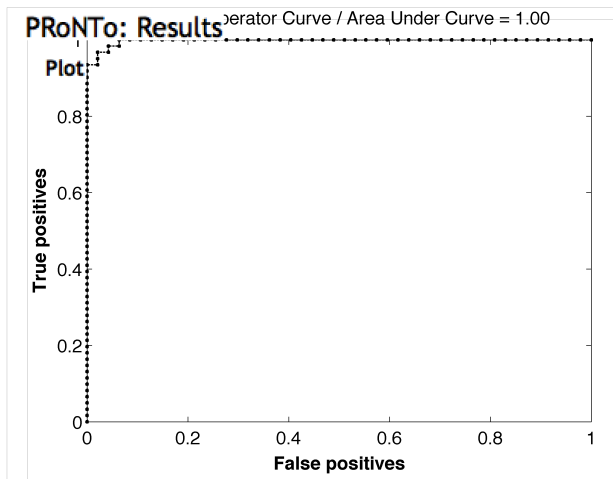
(表3) もの忘れ外来受診患者の疾患別アミロイド沈着(視覚評価)

	PiB (+)	PiB (-)
AD	23	0
MCI	4	8
血管性認知症	0	1
前頭側頭葉変性症	2	3
正常圧水頭症	0	2
正常認知機能	4	3
その他(PD、未定など)	2	4
計	35	21

2. P_{RoNT}o によるアミロイド沈着の自動診断結果

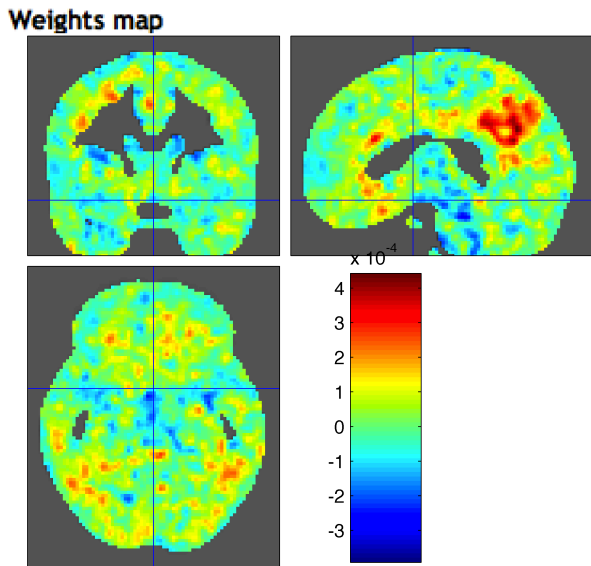
・対象者 108 名の ¹¹C-PiB PET 画像を処理後 P_{RoNT}o に入力し、視覚判定を基準としてアミロイド沈着の判定精度を算出した結果、感度は 93.6 %、特異度は 100 %、正診率は 97.2 %、ROC 曲線下面積 1.00 であり、視覚評価とほぼ同等の高い診断精度を示した(図1)。

(図1) PRoNTbによるアミロイド沈着診断のROC曲線



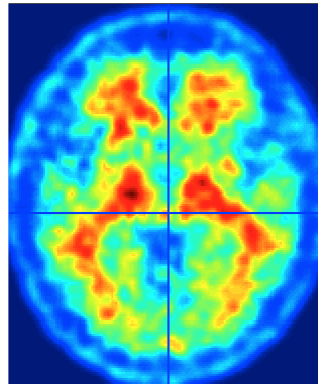
・Weights mapによると、PRoNTbによるアミロイド沈着の判断においては、後部帯状回におけるアミロイド沈着が重要なポイントとなっていた(図2)。

(図2) PRoNTbによるアミロイド沈着判断のWeights map

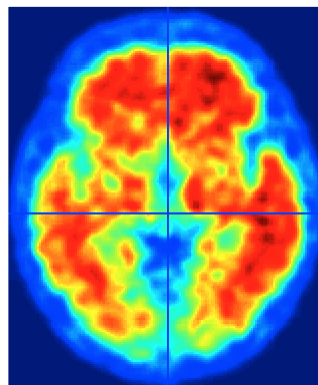


・PRoNTbによるアミロイド沈着判断の診断精度が高い一方で、脳の一部のみにアミロイド沈着を認める場合に偽陰性と判定された症例も108例中3例存在した(図3~5)。

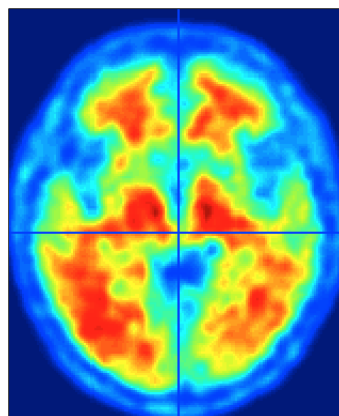
(図3) PRoNTbによるPiB沈着判定が真陰性の画像



(図4) PRoNTbによるPiB沈着判定が真陽性の画像



(図5) PRoNTbによるPiB沈着判定が偽陰性の画像



D. 考察

近年、精神疾患などの診断に機械学習技術の使用が試みられるようになった。機械学習は、人間のよう学習能力を持つ機械、いわゆる人工知能を目指して開発された技術であり、統計学的学習理論が用いられている。今回の検討に用いたSVMは、この機械学習に特に汎用されているアルゴリズムである。

PRoNT_o は脳神経画像に特化した機械学習プログラムであり、MATLAB 上で操作可能である。その開発により機械学習の脳画像への応用が容易となり、今回も SVM という学習アルゴリズムによる自動診断を比較的簡便に行うことが可能であった。

また、その自動診断による診断精度も非常に高かったことから、今後、熟練を要する視覚判定にかわりアミロイド沈着の判定に用いることも可能であると思われた。

しかし、視覚評価では判定が可能であった脳の一部のみにアミロイド沈着を認める症例においては偽陰性と判断された症例もあった。今後はさらに学習に用いる症例を増やすことで学習精度を上げる必要があると考えられた。

また、機械学習アルゴリズムには SVM の他にも Gaussian Process Classifier (GP) Random Forest Classifier (RF) など様々なアルゴリズムがあるため、アミロイド沈着判定において最適なアルゴリズムを検討していく必要もあると考えられた。

E. 結論

PRoNT_o を用いて ¹¹C-PiB PET のアミロイド沈着判定を行った場合でも視覚判断とほぼ同程度の高い診断精度が得られ、自動診断も可能であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

松成一郎．アルツハイマー病の画像検査 (MRI, SPECT, PET) ．からだの科学 ．2013;278:69-72.

2. 学会発表

- 1) 佐村木美晴，松成一郎，吉田光宏，島 啓介，篠原もえ子，小野賢二郎，山田正仁．アルツハイマー病における脳微小出血と灰白質容量および脳糖代謝との関係．第 54 回日本神経学会学術大会．東京．2013.5.29-6.1.
- 2) 佐村木美晴，松成一郎，山田正仁．画像からみた早期 Alzheimer 病の多様性．第 32 回日本認知症学会学術集会．松本．2013.11.8-10.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし