

**MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究**  
**分担研究課題：安静時 fMRI を用いた診断アルゴリズム作成**

研究分担者 飯高 哲也  
名古屋大学 大学院医学系研究科 精神生物学 准教授

**研究要旨**

脳の非侵襲的計測法である機能的磁気共鳴画像( functional magnetic resonance imaging: fMRI ) は、精神疾患のバイオマーカー候補として注目されている。本研究では安静時に撮像された fMRI の時系列データを元に、各脳領域間の活動の相関マトリクスを作成した。さらに得られたマトリクスのパターン解析により、患者と健常者を効果的に判別する手法を開発することが目的である。このために行列計算ソフトウェアである、Matlab に導入されている Support Vector Machine を用いた判別方法を考案した。同一スキャナーで収集したデータから、性別と年齢をマッチさせた気分障害群 10 名、統合失調症群 10 名、健常者 10 名の安静時 fMRI データを用いて 2 群の判別を行った。その結果では、気分障害群と健常群では 95% の精度 ( 感度 90%、特異度 100% ) を示した。また統合失調症群と健常群では 100% の精度 ( 感度 100%、特異度 100% ) を示した。本研究結果は高精度が得られたものの、データ数が少なく予備的な結果である。今後は他施設におけるデータを含めて数を増やし、特徴選択方法の改善や工夫を行う予定である。

**A . 研究目的**

未だ正確な診断方法のないうつ病、自閉症、統合失調症など精神疾患の非侵襲的な診断技術の確立は、精神医学のみならず脳科学全体の悲願である。本研究の目的は、気分障害の脳画像データベースを用いて、効果的な診断補助方法を開発することである。効果的とは脳画像データを元に、高い精度で患者と健常者を分類することを意味している。またこの他にも、気分障害と統合失調症の判別や、後の治療効果を治療初期から判断できるような手法を確立することも含まれている。

このために安静時 fMRI データを用い、脳内の 90 か所の領域から得られた脳活動の時系列データを解析した。90 個の時系列データの領域間相関係数をマトリクスとして表示し、そのパターン解析を通じて患者群と健常群を高い精度で判別することを目指した。一般的に 2 群の判別には、機械学習理論を元にしたサポート・ベクター・マシン ( support vector machine: SVM ) などが多く利用されている。本研究においても、科学行列計算ソフトである Matlab ( Mathworks: [\[works.co.jp\]\(http://www.mathworks.co.jp\) \) を用いた SVM 解析を行った。今回の報告では SVM を用いて 2 群の判別を行うための、fMRI データ処理手順と名古屋大学で取得したデータを利用した予備的解析結果について述べる。](http://www.math</a></p></div><div data-bbox=)

**B . 研究方法**

被験者は性別と年齢をマッチさせた気分障害 ( MD ) 群、統合失調症 ( SCH ) 群、健常 ( CTL ) 群、それぞれ 10 名である ( 表 1 )。患者群は全例服薬中である。

表 1 各群の数、性別、年齢

臨床診断	数	性別 (M/F)	平均年齢 (SD)
気分障害 (MD)	10	2/8	37.9 (4.3)
統合失調症 (SCH)	10	2/8	36.9 (4.5)
健常者 (CTL)	10	2/8	36.7 (9.7)

それぞれの被験者において、Echo Planar Image (EPI) 法で撮像した機能的脳画像を研究に用いた。撮像は名古屋大学脳とこころの研究センターに導入されている Siemens Verio 3T を用いて、TR=2.5s で 198 volumes を取得した。被験者は課題を行わず、スキャンの間はただ安静にしているように指示された。なお本研究課題は名古屋大学医学部倫理委員会に承認されており、被験者には書面による説明と同意を得たうえで行われた。

各被験者の時系列脳画像データを Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) により標準脳空間に位置合わせし、形の異なるすべての被験者の脳画像を同一空間で処理した。さらにバンドパスフィルター (0.01 - 0.08Hz) などの処理を行ったうえで、時系列データを標準化された脳領域テンプレート (Automated anatomical labeling: AAL) に基づいて 90 個の領域に区分した。

領域内ボクセルの信号値の平均を取り、各被験者において 90 個の脳領域の時系列データを得た。これらの処理は Data Processing Assistant for Resting - State fMRI (DPARF: <http://rfmri.org/>) を用いて行った。次に 90 個の数値に関して互いの相関係数 (Pearson's correlation coefficient) を計算し、さらにこれを標準化 (Fisher's Z transformation) した。得られた結果を 90 × 90 の脳領域間相関マトリクスとしてグラフ化したものが次に示されている。

図 1 . 気分障害群の平均相関マトリクス

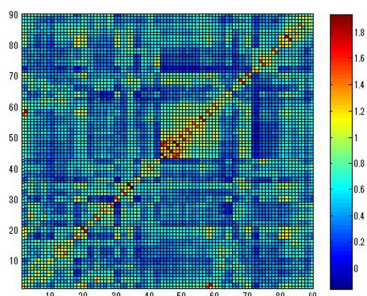


図 2 . 統合失調症群の平均相関マトリクス

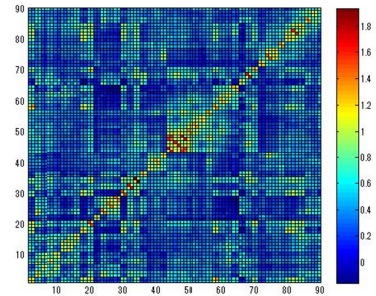


図 3 . 健常群の平均相関マトリクス

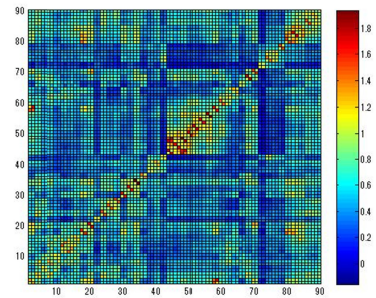


図 1 ~ 3 : 90 × 90 のマトリクスの縦と横は、それぞれ AAL における 90 の脳領域を示している。対角線のデータは同部位の相関 ( $r = 1$ ) であり、計算からは除いた。対角線の上下半分のデータは相同である。対角線から上半分のデータ (4005 個) を用いて解析を行った。カラースケールは相関係数 (Z 値) を示し、3 群いずれも同じである。

この相関マトリクス内のすべてのデータを用いることは計算量からも非効率的であり、得られた判別結果も芳しくなかった。そのため相関マトリクスから、どのデータを抽出するか (feature selection, 特徴選択) が大きな問題であった。そこで 2 群間の差を見ながら、判別結果が最大になる値を探した。

図 4 . 健常群と気分障害群の差分

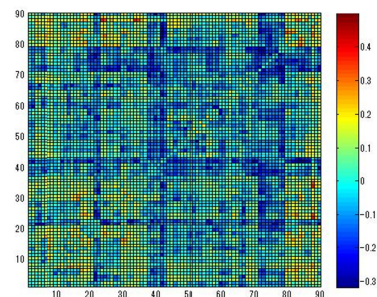


図4に見られるように気分障害群は、健常群よりも領域間相関が高い領域(青で示される)が認められる。

図5 . 健常群と統合失調症群の差分

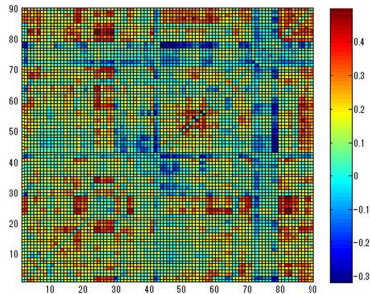


図5に見られるように統合失調症群は、健常群よりも領域間相関が低い領域(赤で示される)が多い。

図6 . 気分障害群と統合失調症群の差分

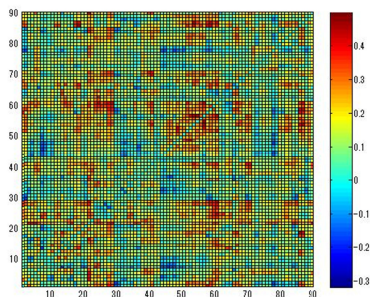


図6に見られるように統合失調症群は気分障害群よりも領域間相関が低い領域(赤で示される)が多い。

各群の比較(CTL対MD、CTL対SCH、MD対SCHの3種類)において、群間差の効果量の絶対値を基準に、その値を0から2まで変化させた(上限は比較する群により異なる)。各効果量を閾値としてそれを上回る領域間相関を抽出し、その数値を用いてSVM(C parameter = 1に固定)による判別を行った。閾値を変える過程で、最も判別率が高くなる効果量を決定した。

Matlab Toolboxを用いたSVM解析ソフトウェアの開発はメディカルトライシステム社との共同で行った。機能概要を簡略に述べると相関マトリクスによって表現されるデータを健常群と患者群の2グループとして

入力し、SVMを用いた判別方法により、Leave-one-out Cross Validation(LOOCV)およびPermutation Testを行う。判別方法としてグループ判別に使うアルゴリズムを選択する(今回はSVMのみ対応するが、将来的には他のアルゴリズムも採用する)。解析ボタンを押すことで、基準データおよび疾患データをもとにSVMとLOOCVを実行する。実行後に正解率が表示される。

Permutation Testの際のランダム試行回数を指定すると、LOOCVの設定をもとにPermutationを実行する。実行後、LOOCVにて算出された正解率に対する、Permutation Testの結果が表示される。

### C . 研究結果

今回行った2群の判別で最も精度が高い結果は、以下のとおりである。

表2 気分障害群と健常群の判別結果

		判別結果	
		患者	健常者
臨床 診断	気分障害	9	1
	健常	0	10

数字は人数

気分障害の診断精度：

感度 = 90%、特異度 = 100%、精度 = 95%  
(効果量 0.9、特徴量 80 における結果)

表3 統合失調症群と健常群の判別結果

		判別結果	
		患者	健常者
臨床 診断	統合失調症	10	0
	健常	0	10

数字は人数

統合失調症の診断精度：

感度 = 100%、特異度 = 100%、精度 = 100%  
(効果量 2.0、特徴量 8 における結果)

表4 気分障害群と統合失調症群の判別結果

		判別結果	
		気分障害	統合失調症
臨床診断	気分障害	9	1
	統合失調症	1	9

数字は人数

気分障害と統合失調症の判別精度：

感度 = 90%、特異度 = 90%、精度 = 90%

(効果量 1.7、特徴量 7 における結果)

#### D. 考察

今回の解析では患者群と健常群の比較で差の効果量を計算し、その大きさによって特徴選択を行った。判別精度は 2 群間の差の効果量に伴って変化しており、効果量 = 0 (マトリクスの全部の数値を SVM で判別する) では精度は 60% (CTL 対 MD)、65% (CTL 対 SCH)、70% (MD 対 SCH) であった。従って何らかの形で特徴選択を行い、SVM に代入する特徴量を減らすことが判別精度を良くすることにつながる。本研究では単純に 2 群の差の効果量を用いたが、それ以外にも SVM の判別重み付け値などによる特徴選択が有効と考えられる。

本研究では SVM を用いて高い精度が得られたが、各群の被験者数が極めて少ないことが問題点である。各群 10 例という数は、同一スキャナーで、性別と年齢をマッチさせたためである。これにより実験環境や性別・年齢の影響を排除した解析を行うことを最大の目的とした。従って今後は被験者数を増やすとともに、異なった実験環境・施設でのデータ解析を行う必要がある。

最大の判別精度を示す脳領域間相関を同定

し、それを視覚化することで精神疾患の病態を探る一助となる可能性がある。従来は脳賦活や体積の差という形で発表されてきた脳画像研究が、今後は最大判別率を示す脳領域間結合を探る手法に変化する可能性があるだろう。最も効果的なマトリクスを探し、その背景にある脳生理学的変化を明らかにすることが将来的な目的である。これにより脳領域間の相関マトリクスを精神疾患のバイオマーカーとして実用化することを目指したい。

#### E. 結論

安静時 fMRI による脳領域間相関マトリクスを用い、SVM による 2 群の判別を行った。その結果として、気分障害群と健常群は 95% の精度で、統合失調症群と健常群は 100% の精度で判別が可能であった。本研究はまだデータ数が少なく、予備的な結果である。今後は被験者数を増やし、多施設のデータを加えた解析を行っていく予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

**Iidaka T**, Resting state functional magnetic resonance imaging and neural network classified autism and control. CORTEX 63:55-67, 2015

##### 2. 学会発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当なし。

##### 2. 実用新案登録

該当なし。

##### 3. その他

該当なし。