

- （課題名） ①日本人多発性硬化症患者における認知機能と QOL, 疲労, 抑うつとの相関
②多発性硬化症と視神経脊髄炎スペクトラム障害の鑑別を補助する深層学習モデルの研究

研究分担者 新野 正明 国立病院機構北海道医療センター 臨床研究部
共同研究者 宮崎 雄生 国立病院機構北海道医療センター 脳神経内科

研究要旨

- ① 日本人多発性硬化症 (MS) 患者における認知機能障害と、健康関連の生活の質 (HRQOL), 疲労, 抑うつがどのような関連があるのかをBrief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS), 疾患特異的QOL評価にFunctional Assessment of MS (FAMS), 疲労評価にFatigue Severity Scale (FSS), 抑うつ評価にBeck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II) を用い、国内11施設、184名のMS患者のデータを解析した。検査時年齢, EDSS, 教育歴をコントロールした重回帰分析の結果, SDMTのスコアはFAMSのmobility ($\beta=0.17, p<0.05$), symptoms ($\beta=0.24, p<0.05$), emotional well-being ($\beta=0.31, p<0.01$), total FAMS ($\beta=0.22, p<0.05$), additional concerns ($\beta=0.26, p<0.05$), のスコアと相関を認めた。さらに, SDMTのスコアはBDI-IIのスコアと負の相関を認めた ($\beta=-0.41, p<0.001$)。以上より, 今回の研究では, SDMTがさらにHRQOLや抑うつと相関が強いことも示唆された。
- ② MSと視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD) の鑑別を補助する人工知能モデルを作成することを目的として研究を行った。2010年4月から2021年4月の間に北海道医療センター脳神経内科で脳MRIを撮像したMS, 抗アクアポリン4抗体陽性NMOSD連続症例の中で, MRI上脳病変を認めたMS 72例, NMOSD 21例を対象とした。脳MRI画像および臨床データをもとに MSとNMOSDを分類する深層学習モデルを作成し, そのネットワーク構造, ハイパーパラメーターを探索の後, 5分割交差検証を行い正解率, 適合率, 再現率, f1スコアの平均値を求めた。その結果, NMOSDを正例とした正解率0.76 – 0.94 (平均0.85), 適合率0.33 – 1.00 (平均0.68), 再現率0.25 – 0.75 (平均0.55), f1値0.29 – 0.86 (平均0.61) であった。さらなる精度向上によりMS, NMOSDの診療を補助する有用なツールの開発に繋がることが期待される。

A. 研究目的

- ① 多発性硬化症 (MS) 患者において認知機能障害は主要な症状の一つで, 病初期から認められることが多く, その後の進行や増悪のリスク因子の一つとされている。一方, 認知機能の低下は, MS 患者の日常生活にも深く影響することが推測される。本研究では, 日本人 MS 患者における認知機能障害と, 健康関連の生活の質 (HRQOL), 疲労, 抑うつがどのような関連があるのかを検討した。
- ② MS, 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD) の診断に脳 magnetic resonance imaging (MRI) が有用ではあるが, 非専門医には両者の鑑別が容易ではない場合が少なからず存在する。本研究では脳 MRI 画像と臨床情報から MS, NMOSD を分類する深層

学習モデルの構築を目的とした。

B. 研究方法

- ① バッテリーとして, 認知機能評価にSymbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT2), Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMTR) からなるBrief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS), 疾患特異的QOL評価にFunctional Assessment of MS (FAMS), 疲労評価にFatigue Severity Scale (FSS), 抑うつ評価にBeck Depression Inventory-2nd Edition (BDI-II) を用い, 国内11施設, 184名のMS患者 (以下平均値: 年齢41.5歳, 教育歴14.2年, 発症年齢30.6歳, EDSS 2.5) のデータを解析した。

- ② 2010年4月から2021年4月の間に北海道医療センター脳神経内科で脳MRIを撮像したMS、抗アクアポリン4抗体陽性NMOSD連続症例の中で、MRI上脳病変を認めたMS 72例、NMOSD 21例を対象とした。

脳MRI画像データはFMRIB Software Library v6.0を用いて脳抽出の後に線形変換による標準脳への位置合わせを行ないZ-score標準化を行なった。訓練データのみ左右反転させた画像データも準備しデータ拡張を行った。臨床情報は罹病期間、年齢(MRI検査時)、性別を診療録から取得した。

ネットの記述、学習はPyTorchフレームワークを用いた。ネットワークの構造は1層の畳み込み層に続いて3層のresidual block、1層の全結合層を経た後に臨床情報を結合し、2層の全結合層を経て出力を得る形を採用した。また、最後の全結合層の前にドロップアウト層を設けた。

ハイパーパラメーターチューニングはOptunaを用い評価サンプルにおけるf1値を指標に、最適なoptimizerの学習率、focal loss関数のgamma値、初めの畳み込み層の出力チャンネル数、ドロップアウト割合の4つを探索した。

上記で得られたハイパーパラメーターを用いて、5分割交差検証を行い正解率、適合率、再現率、f1スコアの平均値を求めた。

(倫理面への配慮)

ともに研究計画を提出し当院の倫理審査委員会での審議・承認を得て行った。①の研究は各患者から書面での同意取得を得られた患者のみ施行した。②の研究は、被験者には情報公開によるオプトアウトの機会を確保した。

C. 研究結果

- ① 検査時年齢、EDSS、教育歴をコントロールした重回帰分析の結果、SDMTのスコアはFAMSのmobility ($\beta = 0.17, p < 0.05$), symptoms ($\beta = 0.24, p < 0.05$), emotional well-being ($\beta = 0.31, p < 0.01$), total FAMS ($\beta = 0.22, p < 0.05$), additional concerns ($\beta = 0.26, p < 0.05$), のスコアと相関を認めた。さらに、SDMTのスコアはBDI-IIのスコアと負の相関を認めた ($\beta = -0.41, p < 0.001$)。一方、BICAMSの3つテストのスコアはFSSのスコアとの相関を認めなかった。
- ② ハイパーパラメーターチューニングの結果、

最適なoptimizer学習率0.082, focal loss関数のgamma値4.0, 初めの畳み込み層の出力チャンネル数16, ドロップアウト率0であった。学習率が比較的高いため、訓練の際にはスケジューラーを用いて学習率を減衰させた。訓練のエポック数は20が最適であった。

上記を採用したネットワークで5分割交差検証を行った結果、NMOSDを正例とした正解率0.76 – 0.94 (平均0.85), 適合率0.33 – 1.00 (平均0.68), 再現率0.25 – 0.75 (平均0.55), f1値0.29 – 0.86 (平均0.61)であった。

D. 考察

- ① 欧米では、MSの認知機能障害を評価するにはSDMTが最も推奨されており、これまでの我々の日本人での研究でも、情報処理能力を評価するそのバッテリーが最もその障害を検知しやすいことを指摘している。今回の研究では、SDMTがさらにHRQOLや抑うつと相関が強いことも示唆された。
- ② MS、NMOSDとも希少疾患であり、また本研究は1施設の患者を対象としたため、学習に十分な症例数が得られていない。その点を補うために5分割交差検証を行い、左右反転により訓練データを2倍に拡張した。MS、NMOSDとも脳病変は通常左右非対称であるため、左右反転によるデータ拡張は学習に有用と考えた。また、NMOSDはMSより有病率が低く、本研究におけるサンプル数もMSの1/3以下であった。この不均衡データへの対応として focal loss関数を用いることで対応した。

また、本研究における少数クラスであるNMOSDのMRI病巣の特徴はサンプルごとの変異が非常に高く、そのため5分割交差検証における評価指標は検証セットごとに大きく異なった。本研究はMS、NMOSDの2クラス分類として取り組んだが、MSのMRI画像に対する異常検知として扱った方が良い成績が得られる可能性がある。実際に、非典型的なMS画像を検出し、NMOSDを含めた他疾患を除外することは臨床的に非常に重要な課題である。

E. 結論

- ① MS患者にとって認知機能やQOLは大変重要な症状や項目であるが、今回の研究で、SDMTがHRQOLや抑うつと相関が強いことが示唆された。

- ② MRI データと臨床情報から MS, NMOSD を分類する深層学習モデルを構築した. さらなる精度向上により MS, NMOSD の診療を補助する有用なツールの開発に繋がること
が期待される.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Niino M, Fukazawa T, Miyazaki Y, Ura S, Takahashi E, Minami N, Akimoto S, Amino I, Naganuma R, Kikuchi S. Seasonal fluctuations in serum levels of vitamin D in Japanese patients with multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2021;357:577624.
- 2) Niino M, Fukamoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira JI, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N. Correlation of the Symbol Digit Modalities Test with the Quality of Life and Depression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 2021;57: 103427.
- 3) Ogisu K, Niino M, Miyazaki Y, Kikuchi S. Optimal indicator for histogram analysis of fractional anisotropy for normal-appearing white matter in multiple sclerosis. Neurol Asia, 2021; 26: 785-793.

2. 学会発表

- 1) Niino M, Fukamoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Eri E, Miyazaki Y, Mifune N. Factors affecting cognitive impairment in Japanese patients with multiple sclerosis. 29th Annual Meeting of the European Charcot Foundation, Web, November 14-18, 2021.
- 2) 新野正明, 深澤俊行, 宮崎雄生, 浦 茂久, 高橋恵里, 南 尚哉, 秋本幸子, 網野 格, 長沼亮滋, 菊地誠志. 多発性硬化症患者における血中ビタミンD濃度の季節変動. 第62回日本神経学会総会, 京都, 2021年5月22日.
- 3) 宮崎雄生, 新野正明, 高橋恵理, 長沼亮滋, 網野 格, 秋本幸子, 南 尚哉, 菊地誠志. AIを用いた多発性硬化症予後予測モデルの研究. 第62回日本神経学会学術大会, 京都, 2021年5月19日.
- 4) Miyazaki Y. The pathogenic activities of B cells in the central nervous system of MS. 第33回日本神経免疫学会学術集会, Web, 2021年10月21日.

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