

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立のための研究－確率論・統計論的なモデルの構築

研究分担者 松田 圭悟 名古屋大学

研究要旨

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立のために、後方視的かつ前方視的検討から得られるデータを収集し、それらをデータベース化するための確率論・統計論的なモデルを構築し、データ構造を明らかにする。

D. 研究目的

認知症の病態の進行に関して、後方視的かつ前方視的検討がなされており、そこから得られた時系列的データ（脳画像、臨床情報（神経心理、精神症状、神経症状など））を統計モデル等で解析し、病型分類や進行予測を研究開発に注目が集まっている。ここでは、認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立のために、データ解析のモデル化を実施した。

E. 研究方法

画像の前処理

MRI 画像から脳画像処理ソフト FSL を用いて機械学習モデルに入れるための入力画像を抽出する。本研究では入力画像として灰白質画像の画像を抽出した。灰白質画像は脳の神経細胞が集まる灰白質を示す画像である。AD の進行に伴いこの灰白質が萎縮することがわかっている[1]ため、MRI 画像をそのまま用いるのではなく灰白質画像を用いる方が AD の

進行に関する特徴を捉えることができると考えられる。機械学習モデルに合わせるために画像のサイズを $48 \times 64 \times 64$ に削減した。灰白質画像の各ボクセルの値は $[0, 1]$ の範囲にあるためスケーリングは行わなかった。海馬画像は MRI 画像から海馬のみを取り出した画像である。機械学習モデルに合わせるために画像のサイズを $80 \times 64 \times 48$ に切り取った。画像の各ボクセルの値が $[0, 1]$ の範囲になるようにスケーリングを行った。

畳み込みニューラルネットワーク

抽出された入力画像は機械学習モデルを経て指標を出力する。本研究では畳み込みニューラルネットワーク(CNN)を用いた。CNN は複数のフィルタを用いることにより画像内で隣接するボクセル間の関係を保持して特徴を取り出すことができる。また、カーネルを用いることによりパラメータ数を削減して学習や予測の速度を向上させることができる。[2]

Fig. 1 に CNN の構成を示す。



Fig. 1 CNN の構成

Conv で表される畳み込み層にはフィルタ数、カーネルサイズ、活性化関数が示されている。カーネルごとにカーネルサイズの分の重みと一つのバイアスをパラメータとして持つ。入力画像に対してカーネルを畳み込み、カーネルごとに一つの画像を出力する。Eq(1)は畳み込み層による出力を計算する式を示す。ここで、 $y_{a,b,c,k}$ はカーネル k による出力画像の3次元座標 a,b,c に対応する値を、 b_k はカーネル k のバイアスを、 f_t, f_u, f_v は3次元カーネルの各方向のサイズを、 $f_{k'}$ は入力画像の数を、 $x_{a+t,b+u,c+v,k'}$ は入力画像 k' の3次元座標 $a+t, b+u, c+v$ に対応する値を、 $w_{t,u,v,k',k}$ は入力画像 k' に対するカーネル k の3次元座標 t,u,v に対する重みを表す。また、入力と出力の画像サイズが同じになるように入力の画像の周囲を0で補完している。

$$y_{a,b,c,k} = b_k + \sum_{t=0}^{f_t-1} \sum_{u=0}^{f_u-1} \sum_{v=0}^{f_v-1} \sum_{k'=0}^{f_{k'}-1} x_{a+t,b+u,c+v,k'} \cdot w_{t,u,v,k',k} \quad (1)$$

活性化関数には ReLU 活性化を用いた。Eq(2)は ReLU 活性化の式を示す。

$$f_{relu}(y) = \max(0, y) \quad (2)$$

Max pooling で表されるプーリング層にはカーネルサイズが示されている。入力画像に対してカーネルサイズごとに分割し、そのうちの最大値をとる。これにより、入力の画

像に対してサイズが削減された画像が出力される。

Batch normalization で表されるバッチ正規化層は層の入力値をバッチ内で適切にスケールリングすることで学習の速度向上や安定化を図る。Eq(3)はバッチ正規化層の出力を計算する式を示す。ここで、 $\mathbf{x}, \mathbf{z}$ は層の入力と出力を、 μ_B, σ_B はバッチ全体での $\mathbf{x}$ の平均と標準偏差のベクトルを、 ϵ は0による除算を防ぐための平滑化項を、 γ, β はスケールリングのパラメータベクトルを表す。また、 $\circ$ はベクトルの要素ごとの乗算を表す。

$$\mathbf{z} = \gamma \circ \frac{\mathbf{x} - \mu_B}{\sqrt{\sigma_B^2 + \epsilon}} + \beta \quad (3)$$

Global average pooling で表されるグローバル平均プーリング層は一つの画像のすべてのボクセル値の平均をとることで一つの値に変換する。本研究で構築した CNN では 512 個の画像を入力とするため、512 個の数値を出力する。これにより、CNN により取り出した画像を数値の特徴量として対応させることができる。

Dence で表される全結合層にはニューロン数、活性化関数が示されている。全結合層ではそれぞれのニューロンが前後の層のすべてのニューロンと結合した構造を持つ。この全結合層を経て1つの指標を出力する。Eq(4)は全結合層の各ニューロンの出力を計算する式を示す。ここで、 x_i, y は入力と出力を、 n は入力のニューロンの数を、 w_i は重みを、 b はバイアスを表す。また、 f は活性化関数を表し、本研究では ReLU 活性化または値をそのまま出力する Linear 活性化を用いた。

$$y = f\left(\sum_{i=0}^n x_i \cdot w_i + b\right) \quad (4)$$

過学習を防ぐために 0.3 の確率でのドロップアウトを導入した。

出力指標

出力指標には AD 関連指標として MMSE, Montreal Cognitive Assessment-Japanese (Moca-J), Clinical Dementia Rating(CDR), CDR-sum, 灰白質萎縮度, severity を用いる。MMSE は記憶, 計算, 空間認識, 言語認識等の項目のテストにより認知機能をスコアとしてあらわしたものである。Moca-J は MMSE と同様のテストによるスコアであるが MCI 患者の選別により有効である。CDR は記憶, 見当識, 判断, 地域社会活動, 家庭趣味, 介護状況の 6 つの項目の重症度を問診や周囲の人からの情報により 0 から 3 で分類し, 総合的な重症度を判定したものである。CDR-sum は CDR の 6 つの項目の数値の合計である。灰白質萎縮度は MRI 画像を用いて VSRAD 解析により灰白質の萎縮の程度を示した値を算出した値である。severity は脳血流 SPECT 画像を用いて統計解析ソフト eZIS により疾患特異領域の血流低下の程度を算出した値である。

F. 研究結果

Fig. 2 にこれらの指標の MCI 患者と AD 患者における分布を示す。MCI 患者は分布が一部に偏っているのに対し, AD 患者は広がっていることがわかる。個々の患者に対してこれらの指標を予測することで AD の進行状況の把握が可能になることが期待できる。

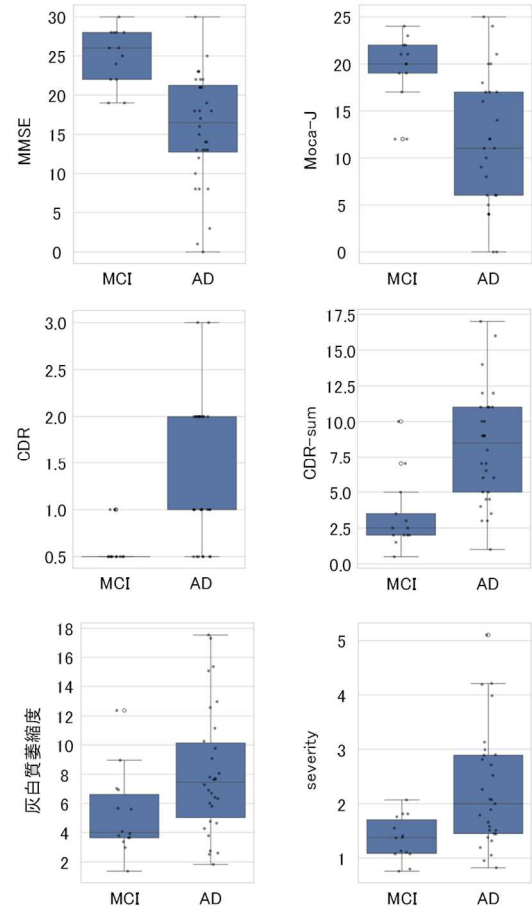


Fig. 2 MCI 患者と AD 患者の AD 関連指標の分布

Table 1 にそれぞれのモデルの R^2 を示す。また, **Fig. 3** に灰白質画像を入力画像としたモデルの出力指標の真値と予測値の散布図を示す。

Moca-J, CDR, CDR-sum, 灰白質萎縮度, severity を出力するモデルでは R^2 が 0 を大きく下回った。また, これらのモデルは一定の値を出力した。これはモデルが灰白質画像の特徴や出力指標との関係を学習することができなかったためであると考えられる。本研究ではモデルの訓練に 40 個未満のデータしか用いることができなかったが, これは一般的な機械学習モデルの訓練データ数としては少ない[3]ため, 学習不足が原因であると考え

Table 1 各モデルの決定係数

	MMSE	Moca-J	CDR	CDR-sum	灰白質萎縮度	severity
灰白質画像	0.467	-29.735	-11.197	-14.345	-25.633	-5.752
海馬画像	0.042	-21.586	-3.611	-1.774	-21.730	-4.890

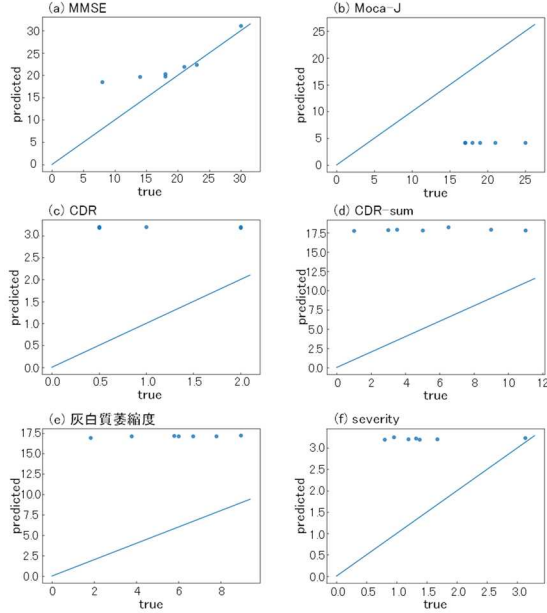


Fig. 3 灰白質画像を入力としたモデルの真値と予測値の関係

られる。

MMSE を出力するモデルでは R^2 が 0.467 と最も高く、灰白質画像から MMSE を予測するモデルの精度が比較的高いことが分かる。**Fig. 3 (a)**によると、真値が 15 より大きい部分においては傾きが 1 の直線に沿うように分布しているものの、それ以下の部分においては予測値が真値から外れている。**Fig. 4**に訓練用データにおける MMSE の分布を示す。訓練用データにおける MMSE の平均値は 21.29、標準偏差は 5.63 であった。

G. 考察

これらのことから、灰白質画像から MMSE を予測するモデルは MMSE が 15 よりも大き

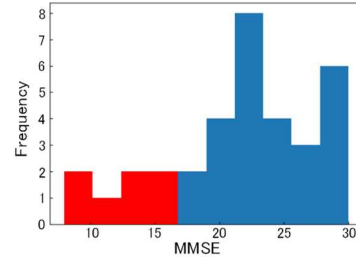


Fig. 6 訓練用データの MMSE の分布

い部分についてよく学習し、それ以下の部分ではあまり学習できなかったと考えられる。

広い範囲において正確に予測するための適切な学習方法について検討する必要があるが、学習が十分に行えた部分については高い精度での予測が可能であったため、灰白質画像から MMSE を予測するモデルの構築を達成できたといえる。

Moca-J, CDR, CDR-sum, 灰白質萎縮度, severity について、訓練に用いるデータ数を増やし、適切にモデルの構造を調整することで同様に高い精度で予測することができるようになると思われる。

E. 結論

本研究では MRI 画像から AD 関連指標を予測する機械学習モデルの構築を行った。また、灰白質画像から MMSE を予測するモデルでは真値と予測値の R^2 が 0.467 と比較的高い精度での予測が可能であり、目的のモデルの構築ができたといえる。一方で他の指標を出力するモデルでは一定の値を出力するモデルとなり、学習不足が原因であると考えられる。訓練用データを増やし、適切にモデルの構成を調整することで、より高い精度で AD 関連指標を予測することができるモデルの構築や AD の進行に影響を与える要因についての考察を深めることが期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

関谷拓巳, 松田圭悟 ; ”MRI 画像を用いた
機械学習によるアルツハイマー病関連
指標の予測,” 化学工学会第 15 回福島
CE セミナー (郡山)

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

- 1) Paul M. Thompson.; “Dynamics of Gray Matter Loss in Alzheimer’ s Disease” , The Journal of Neuroscience, **23(3)**, 994-1005 (2003)
- 2) Thompson, P. M., Hayashi, K. M., de Zubicaray, G., Janke, A. L., Rose, S. E., Semple, J., Herman, D., Hong, M. S., Dittmer, S. S., Doddrell, D. M., & Toga, A. W.; “Studying the Manifold Structure of Alzheimer’ s Disease: A Deep Learning Approach Using Convolutional Autoencoders” , IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, **24(1)**, 17-26 (2020)
- 3) Greco, C., Polonioli, A., & Tagliabue, J. (n.d.).; “Less (Data) Is More: Why Small Data Holds the Key to the Future of Artificial Intelligence” , Proceedings of the 8th International Conference on Data Science, Technology and Applications, 340-347 (2019)

Reference