

# MRI-T1画像を用いた アルツハイマー型認知症の進行予測

石田学

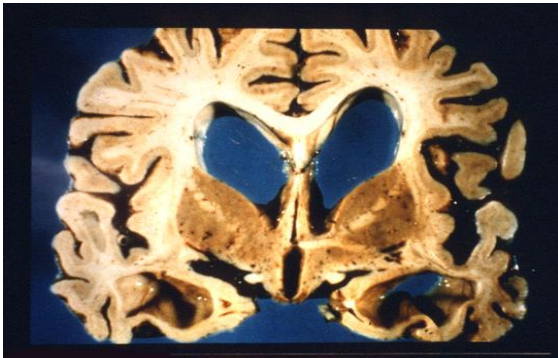
株式会社ERISA

一旦獲得した知的機能が脳の障害によって持続的に低下し、その為に日常生活に支障をきたすようになった状態

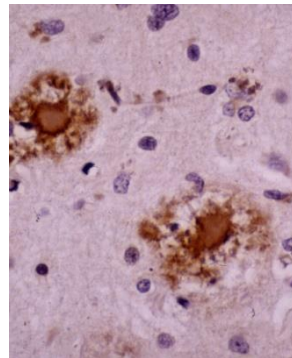
認知症の約半数はアルツハイマー病

物忘れで始まり、理解力や判断力が徐々に低下する

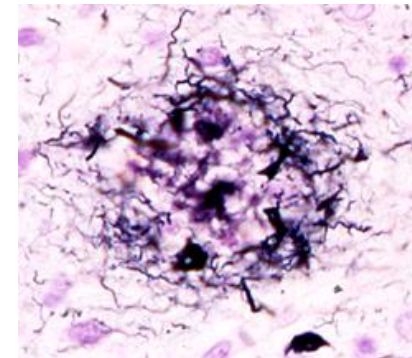
脳の萎縮



老人斑

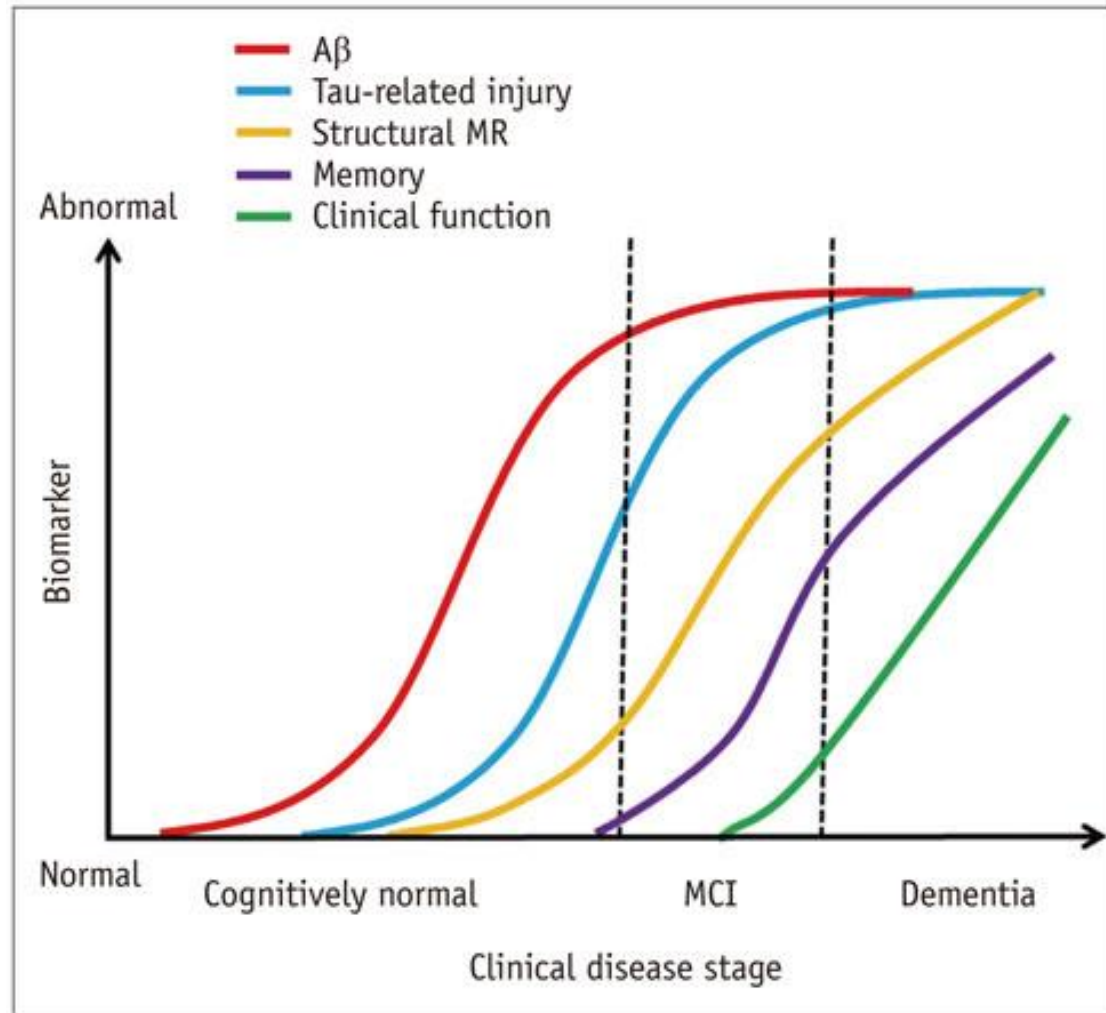


神経原線維変化



アルツハイマー型認知症の確定診断には複数の検査が必要

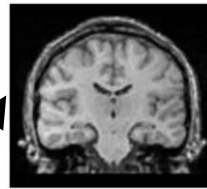
| 種類       | 目的                                     | 具体例   |
|----------|--|---|
| 臨床診断     | 症状の経緯の確認、他の疾病との鑑別                      | 問診  |
| 神経心理学的検査 | 注意、遂行機能、記憶、言語、視空間認知、行為、社会的認知等の認知機能の定量化 | MMSE、HDS-R、MoCA-J、ACE-R、N-D test、COGNISTAT、ADAS-Jcog、SIB、etc. |
| 画像検査     | 他の疾患を除外、脳の萎縮の評価、血流、疾患原因分子の可視化          | MRI、SPECT、FDG-PET、Amyloid-PET、Tau-PET、MIBGシンチグラフィ、etc         |



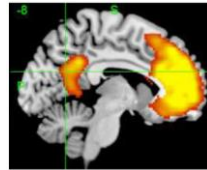
## MRIの様々なモダリティ



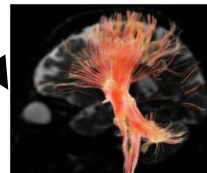
MRI装置



構造画像(T1強調画像)：脳内の水素原子の緩和時間の差に基づいて脳の構造を可視化  
構造画像から脳の各領域の体積を算出するVBM(Voxel-Based Morphometry)に使用

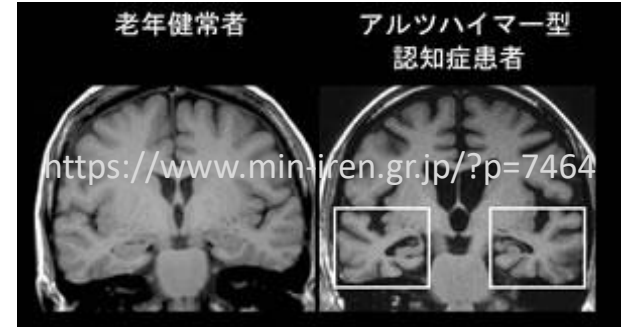


機能画像(fMRI)：脳の血流変化に基づく脳活動を画像化  
時間軸を加えた4次元の情報が得られる



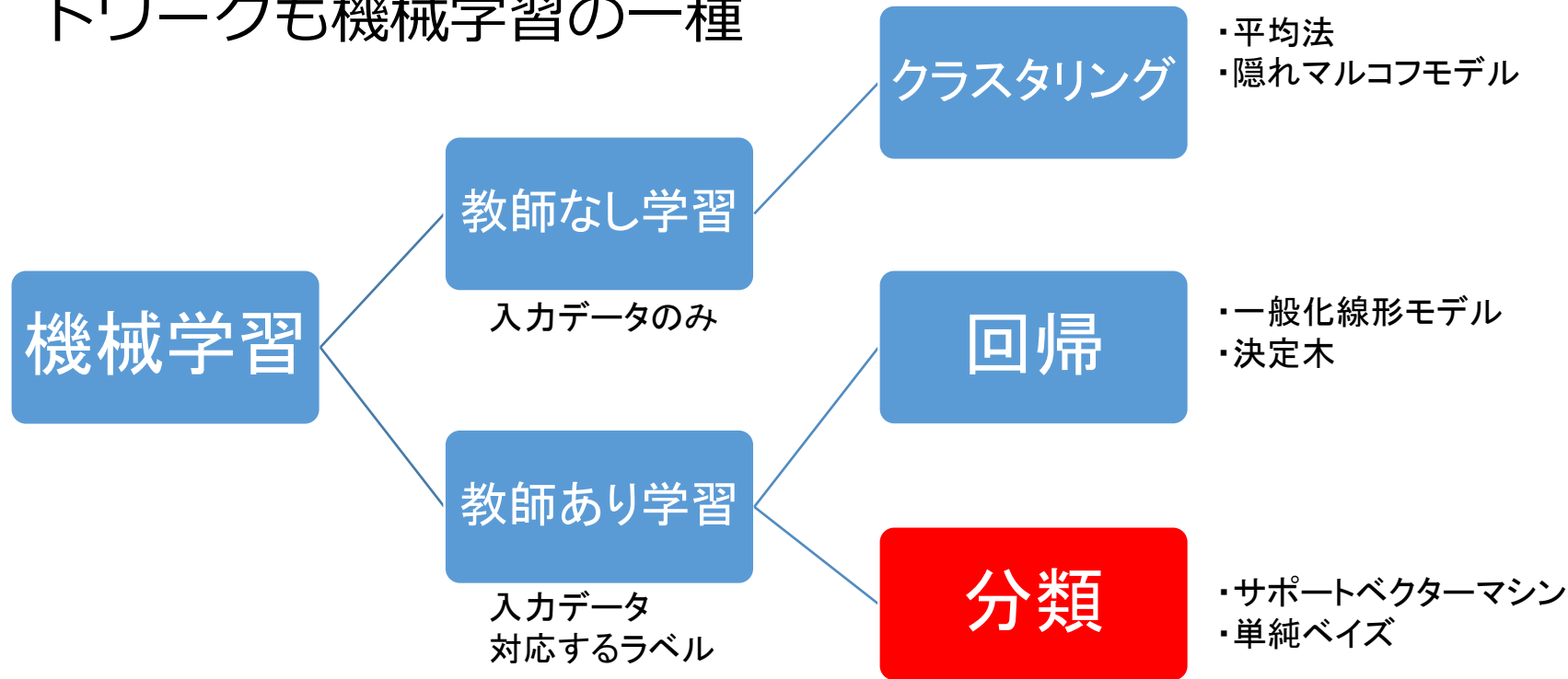
拡散テンソル画像(DTI)：脳内の水分子の拡散異方性に基づいて神経線維を画像化  
脳内の全ボクセル同士の結合を評価するため計算量が非常に多い

- 医師が目視により  
アルツハイマータイプの  
萎縮パターンかどうかを判定



- 既存ソフトウェア：VSRAD (Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease)  
海馬の萎縮のみを定量評価
- 問題点：
  - 1) 医師の熟練度に依存、基準が異なる
  - 2) 萎縮は海馬のみではない

- 多量・複雑なデータからパターンを抽出する技術
- 近年の人工知能(AI)で多く用いられるニューラルネットワークも機械学習の一種



- 脳の特定の領域のみを対象とした診断には限界があるが、脳全体を定量評価することは人間には困難
- 機械学習により脳の萎縮パターンの特徴を自動で抽出
- サポートベクトルマシン(SVM)により分類モデルを作成

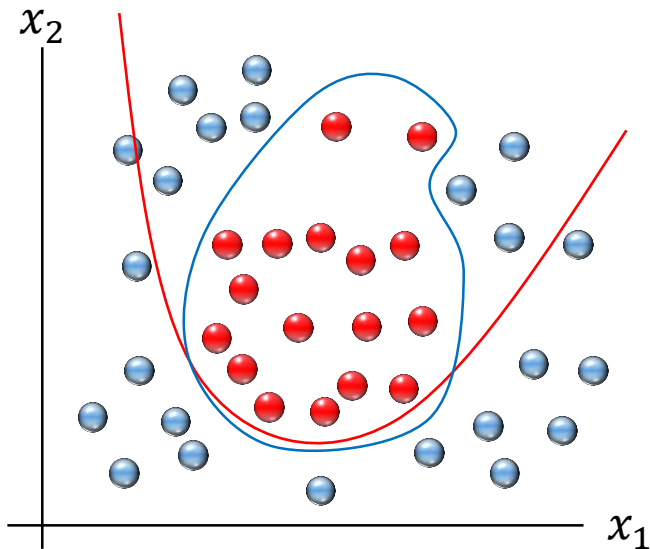
## 目的：

サポートベクトルマシン(SVM)を用いて、脳全体を計算対象として、認知症低下が進行するMCIと、進行しないMCIとを層別化するモデルを構築構築する

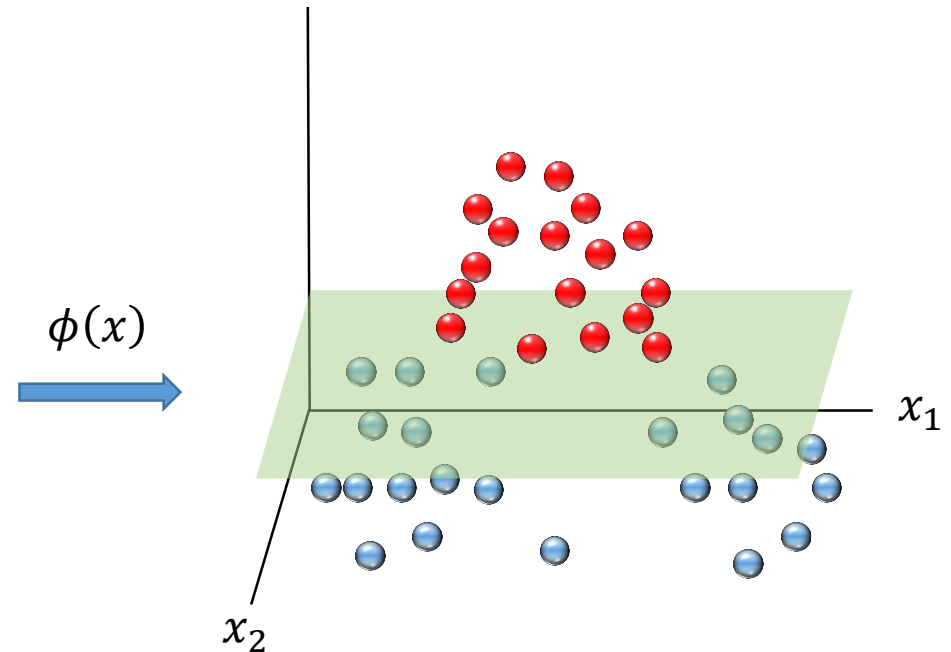


- 通常空間では分類困難なものを高次元空間で分離することが可能
- 交差検証を繰り返すことにより汎用性の高い判別アルゴリズムの作成が可能

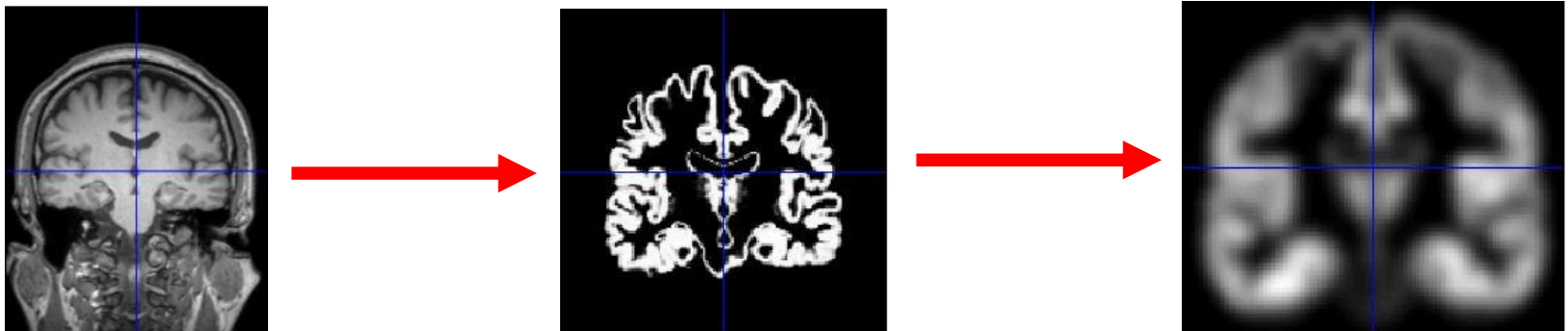
ユークリッド空間（ここでは2次元）



特徴空間（ここでは3次元）

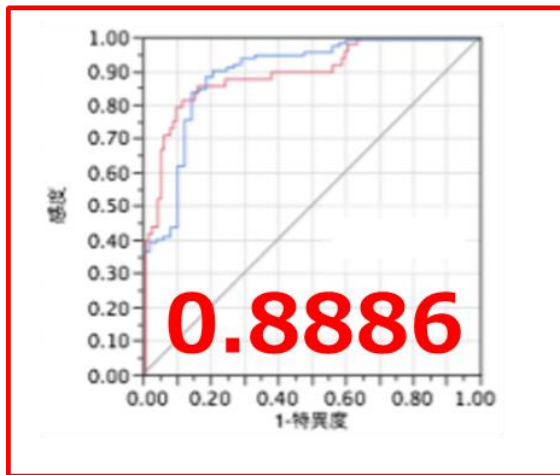


- 1) 取得したMRIのT1強調画像(スライス厚=1.0~1.2mm)を、滋賀医科大学椎野准教授らが開発したVBM支援ソフトウェアBAAD(Brain Anatomical Analysis using DARTEL)によってMR信号ムラの修正、個々人の脳の形態変換を実施
- 2) 変換後のMR信号強度を元に灰白質、白質、脳脊髄液に分離し、AAL、Brodmann、LBPA40の3種の脳アトラスを用いて、ROI(関心領域、脳の解剖学的部位)ごとに灰白質の体積を算出
- 3) 算出した灰白質体積を、健常者データベースと比較し、z値を算出
- 4) 算出されたROIごとのz値を説明変数として、進行性MCIの分類器に投入



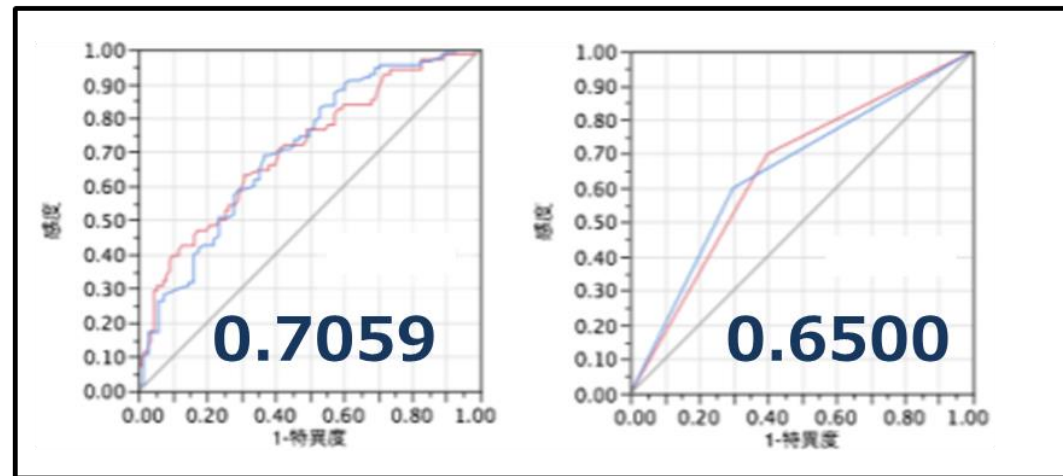
北米の症例を対象に、SVMによって進行性MCI(pMCI)と非進行性MCI(sMCI)とを層別化

## Our Program



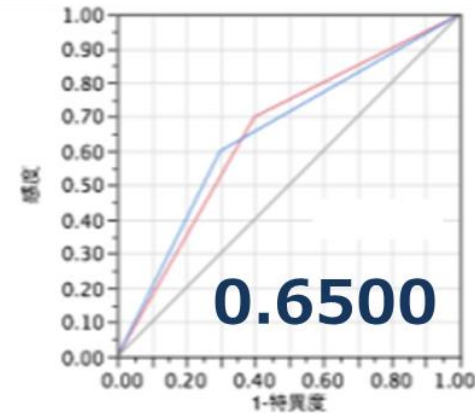
Sensitivity: 79.2%  
Specificity: 88.2%  
Accuracy : 85.4%  
Odds ratio: 28.3

## VSRAD



Sensitivity: 51.5%  
Specificity: 74.5  
Accuracy : 65.7%  
Odds ratio: 3.11

## PiB-PET



Sensitivity: 70.0%  
Specificity: 60.3%  
Accuracy : 64.0%  
Odds ratio: 3.5

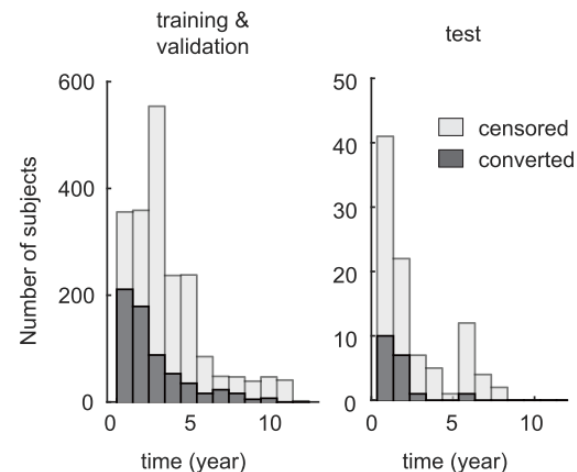
- 深層学習を用いた研究が進展 (Vieira et al., 2017)  
高精度でADとHCを分類し、90%前後の識別力を報告  
MCIがコンバートするかを最大83.3%で予測
  - クラス分類問題のみを対象とし、ADへの進行タイミングを予測するモデルは検討されていない

## 目的：

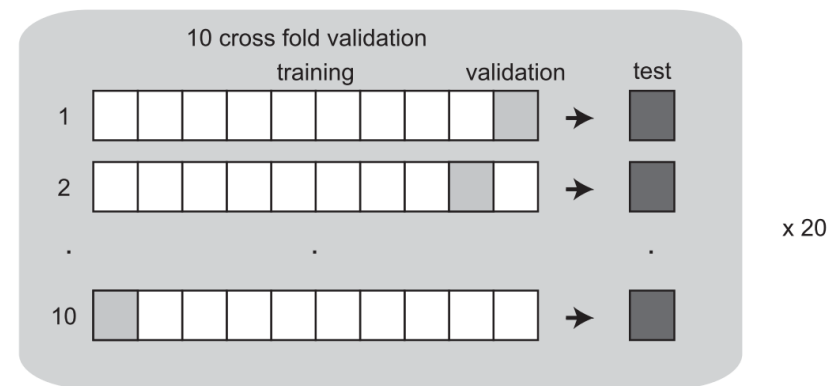
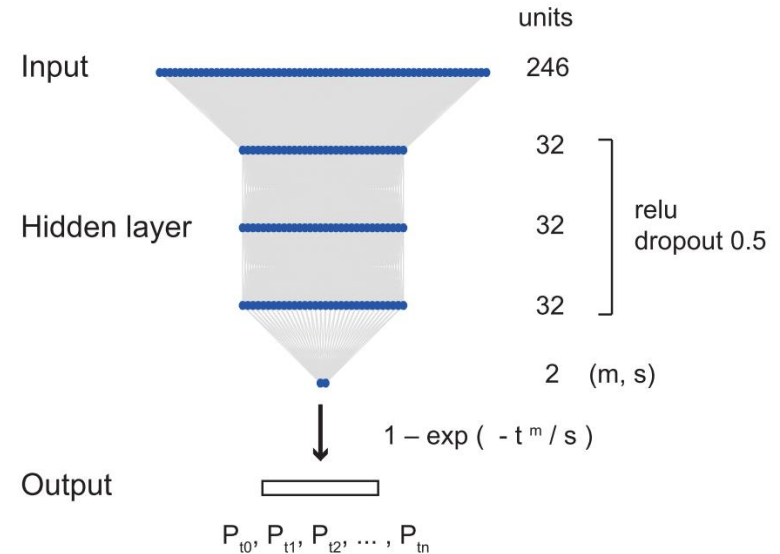
**生存分析を深層学習に落とし込み、健常者・MCIがADへ遷移するタイミングを予測するモデルを構築する**

- 学習データ：北米のADNI、豪州のAIBL、日本のJ-ADNIの健常及びMCI症例を対象
- テストデータ：島根大学で取得された健常及びMCI症例を対象

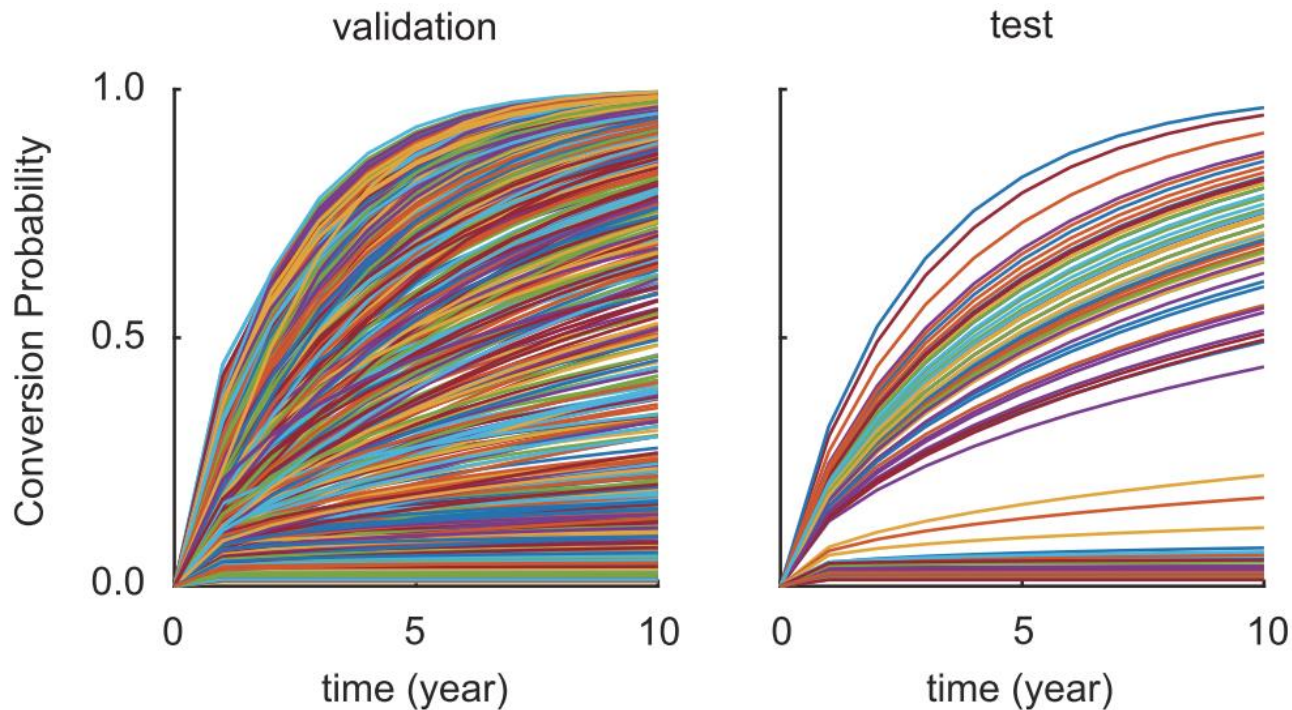
|                      | Training & Validation |             |             |             | Test        |
|----------------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                      | ADNI                  | AIBL        | JADNI       | ALL         | Shimane     |
| N                    | 1366                  | 257         | 419         | 2042        | 94          |
| MCI / NC             | 846 / 520             | 49 / 208    | 259 / 160   | 1154 / 888  | 56 / 38     |
| Age MCI              | 72.9 ± 7.7            | 76.0 ± 7.0  | 72.9 ± 5.9  | 73.1 ± 7.4  | 76.6 ± 7.1  |
| NC                   | 74.9 ± 6.1            | 72.1 ± 6.9  | 67.9 ± 5.7  | 73.0 ± 6.7  | 70.3 ± 4.6  |
| Sex (f/m, %)         | 44.9 / 55.1           | 50.2 / 49.8 | 50.1 / 49.9 | 46.6 / 53.4 | 55.3/44.7   |
| MMSE MCI             | 27.5 ± 1.8            | 27.2 ± 2.1  | 26.4 ± 1.7  | 27.2 ± 1.8  | 25.8 ± 2.4  |
| NC                   | 29.1 ± 1.1            | 28.8 ± 1.2  | 29.2 ± 1.2  | 29.0 ± 1.1  | 29.0 ± 1.3  |
| Conversion (n)       | 378                   | 30          | 104         | 512         | 19          |
| MCI / NC             | 352 / 26              | 25 / 5      | 104 / 0     | 481 / 31    | 19 / 0      |
| Interval (mean, y)   | 3.9                   | 3.8         | 2.5         | 3.6         | 2.3         |
| (max, y)             | 11.8                  | 5.7         | 3.2         | 11.8        | 8.0         |
| MRI (1.5 / 3.0 T, %) | 43.5 / 56.5           | 35.0 / 65.0 | 88.5 / 11.5 | 51.6 / 48.4 | 100.0 / 0.0 |



- ROIごとの灰白質体積をニューラルネットワークに入力し、ADの発症時期及び発症確率を算出する推論モデルを構築
- 10分割交差検証によって推論モデルの性能を評価



- 深層学習によってWeibull関数のパラメーターを決定
- MR画像からNCまたはMCI症例がADへ移行する時期と確率を曲線で表示、予測精度は約80%





ご静聴ありがとうございました！

Thank you very much for your attention!

