第29回日本脳ドック学会総会: 20200815-名古屋キャッスルプラザ

ｲﾌﾞﾆﾝｸﾞｾﾐﾅｰ＜5G時代の脳ﾄﾞｯｸとAI＞17:45-19:00

神経画像のAI解析によるMCI/ADの識別

·佐藤　透[1)]、北本　浩、加藤佳樹、塩塚芳子、
佐場英昭、村上佳奈、佐々木　賜、安部雄大、
·澤田陽一[2)]、原野かおり

[1)]涼風会 佐藤脳神経外科、
[2)]岡山県立大学保健福祉学部保健福祉学科

Lecturers report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study.

We appreciate Mr. Manabu Ishida for statistical analysis of this work.

背 景(1):
認知機能障害の診断

- 認知症は、一旦獲得された知的機能が不可逆的に阻害されることにより生じる。
- 早期発見が重要であり、認知症治療の端緒は、軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment, MCI)の状態を診断することにある。
- しかし、MCI診断を確定する為には複数の認知機能検査や画像検査が必要となるため、設備や人的資源が限られる一般の医療機関では、診断を支援する機械学習推論モデルの開発が期待される。

背 景(2):
機械学習推論モデル

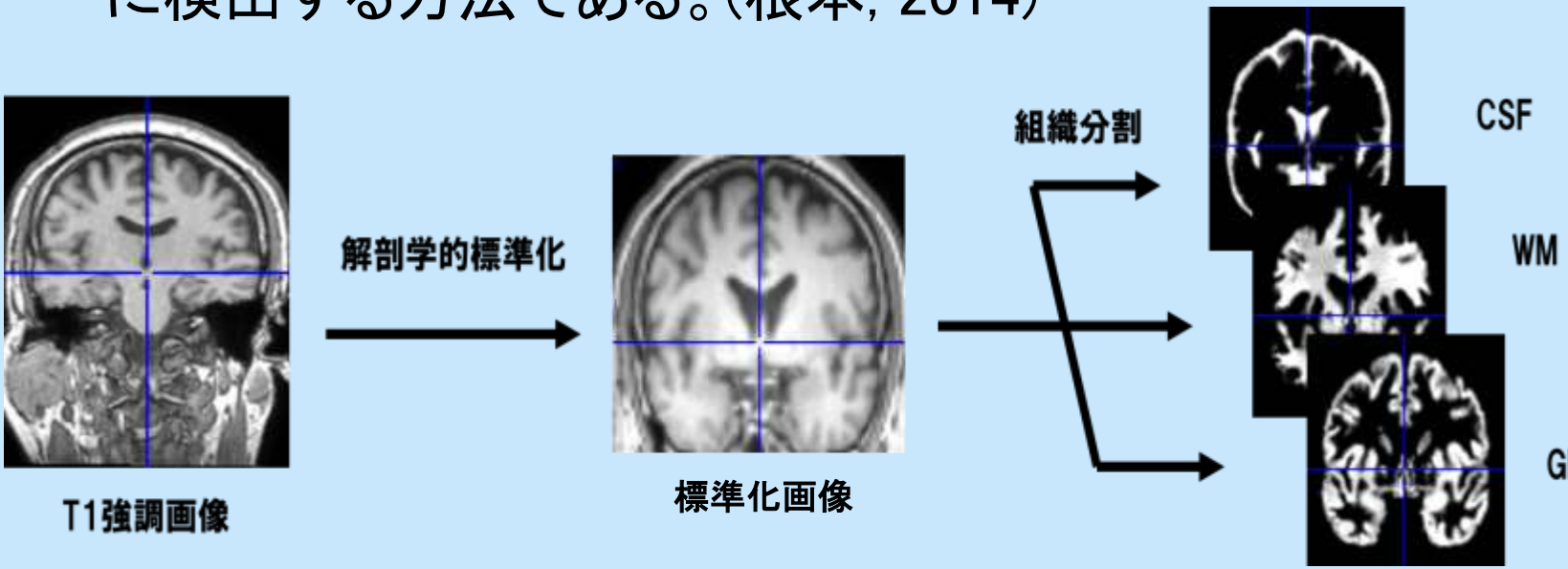
- 近年、計算機の性能向上により、機械学習によって疾患の診断支援を行う研究が活発に行われている。
- 滋賀医科大学神経難病研究センターの椎野顯彦らにより開発されたBAAD(Brain Anatomical Analysis using Diffeomorphic Deformation)は、視覚的操作(GUI)で、脳MRI画像のVBM(voxel-based morphometry)解析から、Alzheimer型認知症(AD)の診断支援を行う機械学習推論モデルのソフトウエアである。
- 今回、認知機能スクリーニングに、BAADによる脳MRI画像解析及び機械学習モデルによる推論を実施し、MCIやADの診断における臨床応用の可能性を検討した。

背 景(3):
機械学習推論モデルについて

- MRI画像に含まれる情報は膨大であり、人的作業では、疾患を識別する情報を得るには、多大な訓練が必要。
- 機械学習はMRI画像など多次元の情報から特定の疾患に共通のパターンを抽出することに適した技術である。
- 人工知能(AI)の基盤技術である深層学習（Deep Learning）は、推論モデルを作製するのに、多数のデータが必要。
- 一方、SVM(Support vector machine)を用いた場合は、少数のデータでも推論モデルが作製可能である。

背 景(4):
Voxel-Based Morphometry(VBM)

- ADなどの神経変性疾患による脳の局所的な萎縮を評価する際、視察法によるMRI画像の読影では、評価者により結果が異なる場合が多々見られる。
- VBMは、個々の異なる脳画像を標準の画像に変換、統計的手法を用いて、脳局所領域の容積変化を客観的に検出する方法である。(根本, 2014)



目 的

- 認知症治療の端緒は、認知機能障害の早期発見
  - ○ 軽度認知障害（MCI）
  - ○ 軽度Alzheimer型認知症（mAD）
- MCIの増悪群を識別: AD罹患リスクを算出
  - ○増悪群：Progressive-MCI（pMCI))～mAD
  - ○維持群：Stable-MCI（sMCI)～健常(NC)
- MCI～mADの状態で識別・診断し、早期に医療・介護の介入をすることで、認知機能の増悪予防・維持・回復が期待される。

対象者の構成

- 認知機能スクリーニングを実施:
  期間：2017年10月～2020年1月
  対象者数：623名
  60歳以上～90歳未満、
  初回MMSE：20～30点

Group	Number	Age	MMSE
Total	623	78.0±6.6	26.7±2.75
Male	264 (42%)	77.0±6.9	26.6±2.6
Female	358 (58%)	78.8±6.2	26.7±2.7

MMSEスコアによる分類

●MMSEの総得点（満点=30）による3分類：（杉下ら）

- ○ 30−28： NC（健常者）
- ○ 27−24： MCI（軽度認知機能障害）
- ○ 23−20： mAD（軽度アルツハイマー型認知症）;

Category	NC	MCI	AD
N（623）	291	244	88
Age	76.5±6.9	79.2±5.9	79.8±6.4
Male/ Female	125 (43%) 166 (57%)	100 (41%) 144 (59%)	40 (45%) 48 (55%)
MMSE	28.9±0.8	25.8±1.1	21.7±1.1

機械学習モデル:
ADSとADLSについて

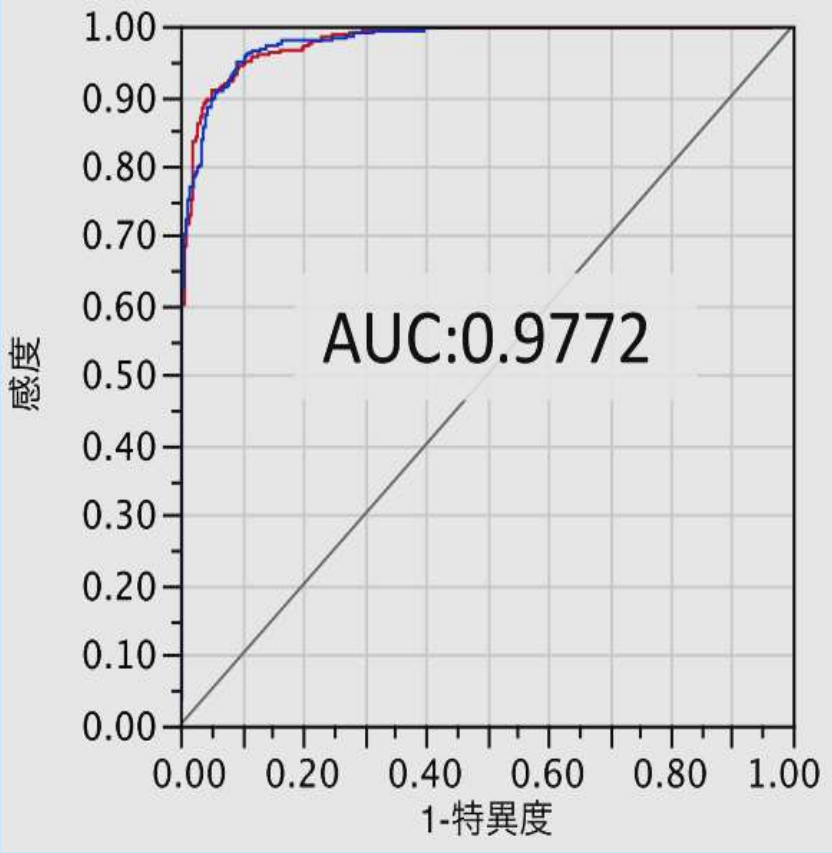
- 3T-MRIで得られた神経画像を、北米ADNIデータをAI学習して得られたBAADとPMS-plus（開発中）ソフトで解析
  - ○ AD score (ADS): 撮影時点でのAD罹患リスク: 0～1
  - ○ AD likelihood score（ADLS）: 3年後ADの罹患リスク: 0～ 1

	ADS Alzheheimer's Disease Scoring	ADLS AD Likelihood Score
臨床的意義	T１画像により撮影時点のAD罹患リスクを０から１の数字で算出 ⇒ AD型の脳に近いかどうかを定量的な数値で得られ、読影の補佐や診断の補助として利用できる	T１画像により3年後のAD罹患リスクを０から１の数字で算出 ⇒ アミロイド陽性かつADもしくは進行性リスクの高い患者を選択でき、効率的な投薬につながる
機械学習の教師データ	ADNI(北米) ・AD(N=314)または健常(N=386)の診断情報とT1画像	ADNI(北米) ・AD(N=359)、pMCI(N=284)、sMCI(N=260)、健常(N=543)の診断情報とT1画像

ADS:
Alzheimer's Disease Score

ADSとは？

- 脳MRI画像の複数の関心領域の情報から、撮影時点でのADである確率を提示する。
- ADSの学習には北米ADNIデータベースからAD(N=314)、健常者(N=386)の診療情報とT1画像を使用。
- Leave-one-out交差検証で精度89.6%、感度96.2%、特異度89.6%の高精度でADと健常者とが識別された。

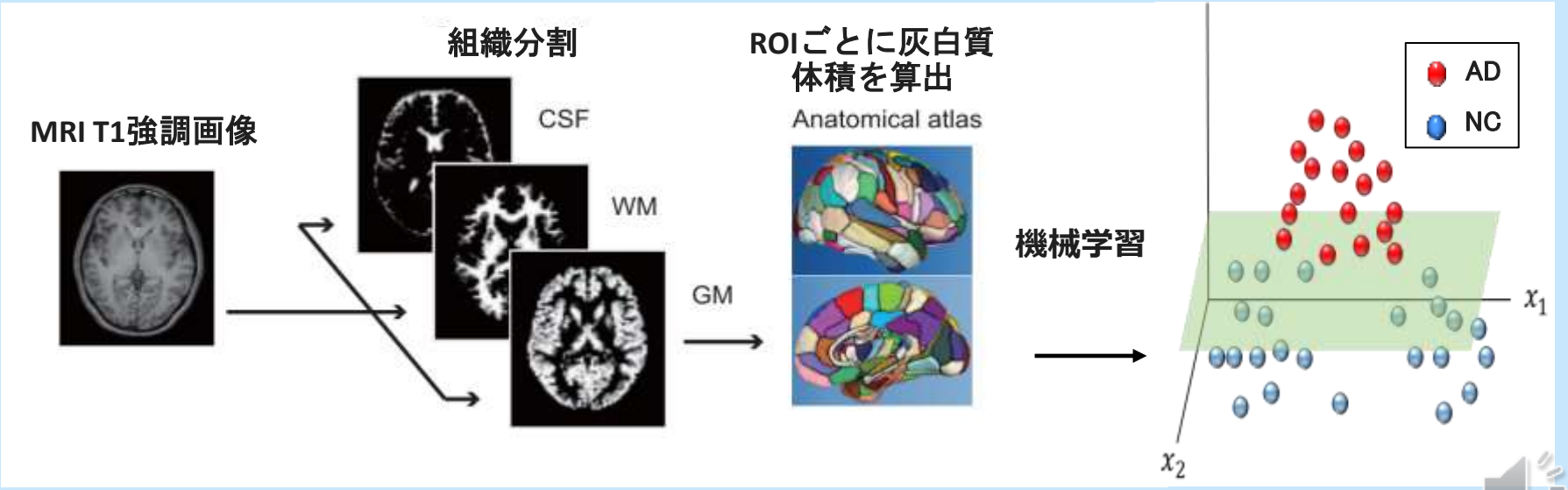


ADSのRecieveOperatingC曲線

（椎野, 脳循環代謝 28: 303-308, 2017）

ADSについて

- VBM支援ソフトウェアのBAADを用いて、脳MRI(T1)画像を解析、組織分割、関心領域ごとに脳局所領域の灰白質体積を算出、同年代の健常者例と比較したz値を算出。
- 今回、このz値を用いて、AD診断支援の機械学習プログラム(ADS)により、AD識別能力を検証。



ADSによるAD識別能力

- AAL（Automated anatomical labeling）、Brodmann、LPBA40の3種類の解剖学的アトラスと、3種類全てのアトラスを用いて632例について機械学習モデル・ADSで推論した。

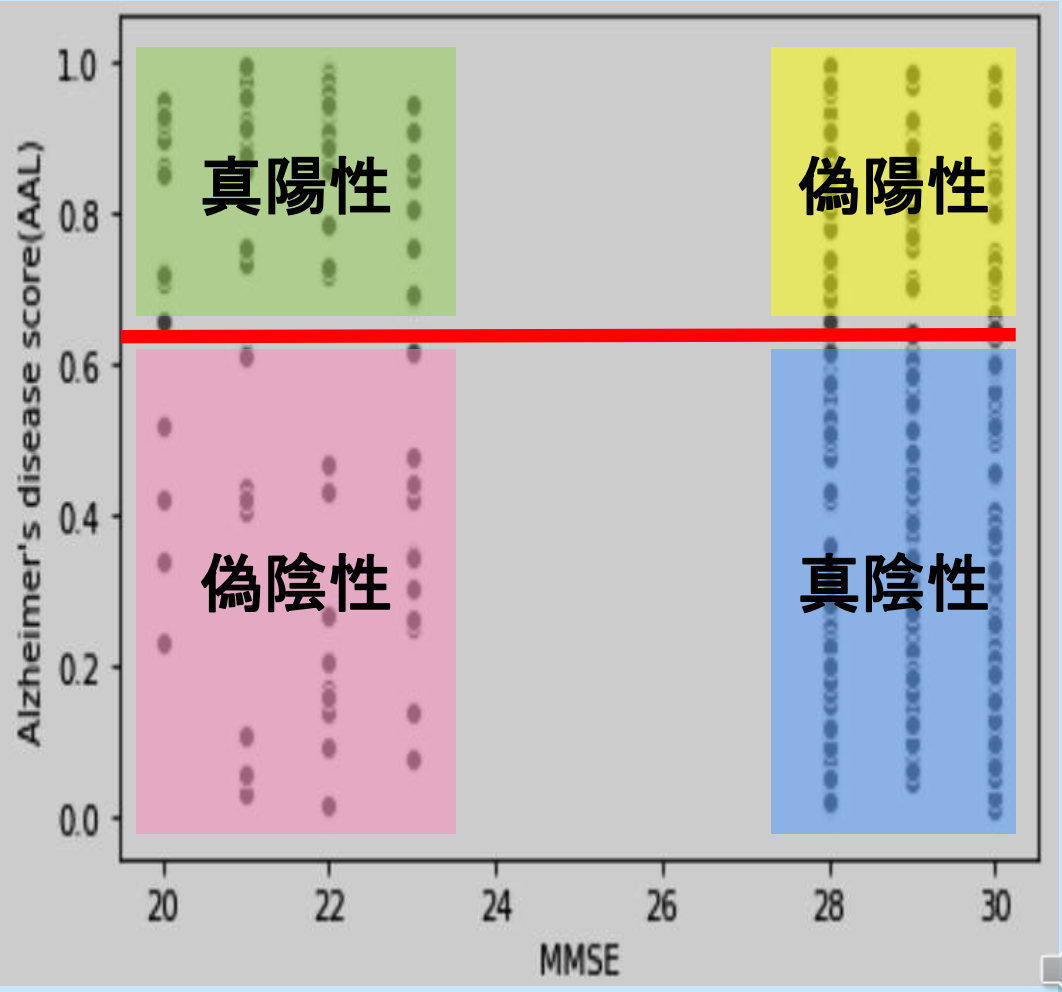
ATLAS	AUC	Threshold	Accuracy	Sensitivity	Specificity
AAL	0.696	0.7	69.7%	73.5%	56.8%
Brodmann	0.675	0.7	69.4%	76.3%	46.6%
LPBA40	0.640	0.7	74.%	92.1%	15.9%
ALL of Above	0.686	0.7	68.3%	73.9%	50.0%

ADSとMMSEの散布図

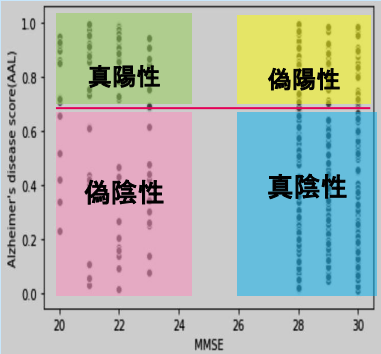
ADSの推論結果:

- 真陽性(N=56)
- 真陰性(N=200)
- 偽陽性(N=91)
- 偽陰性(N=32)

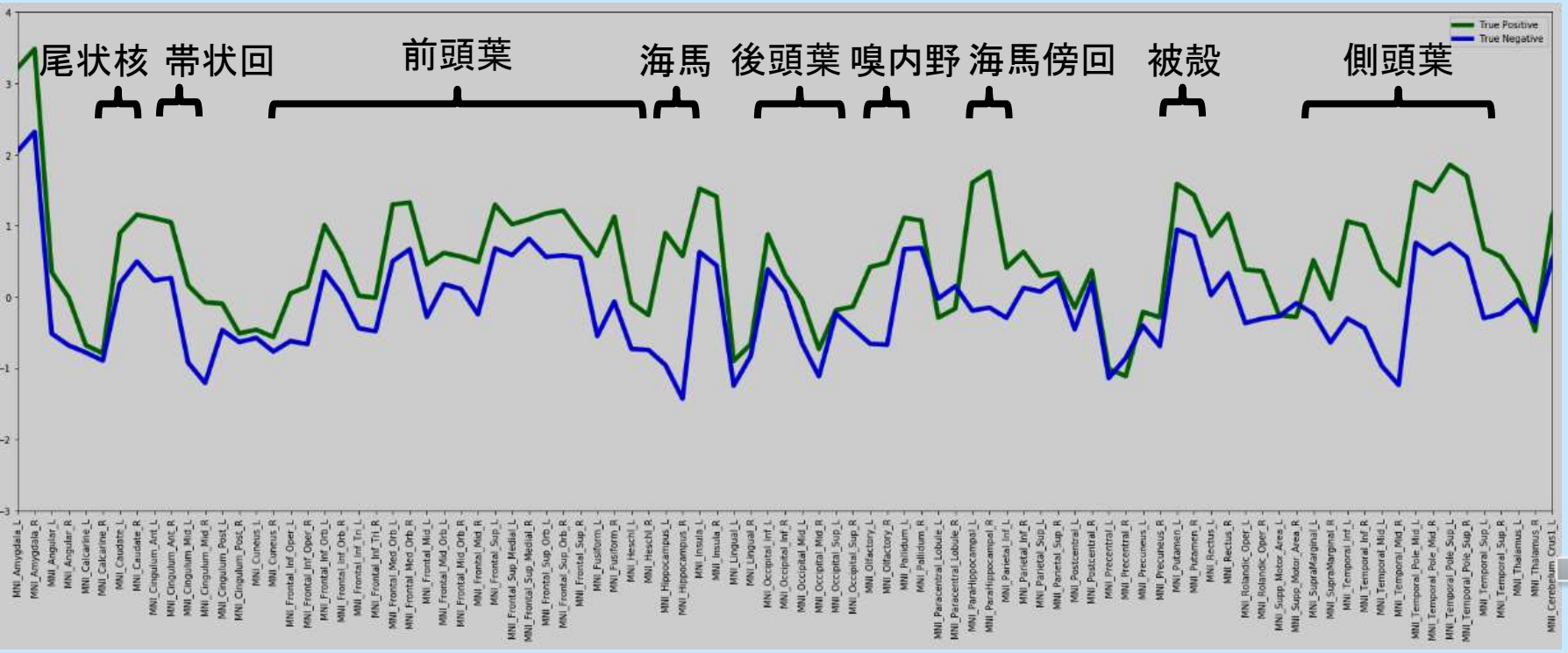
256/379(67.8%)で
AD/NCを識別



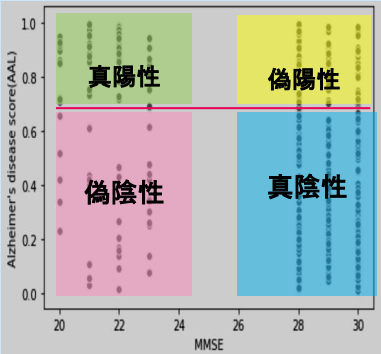
ADS真陽性 vs 真陰性



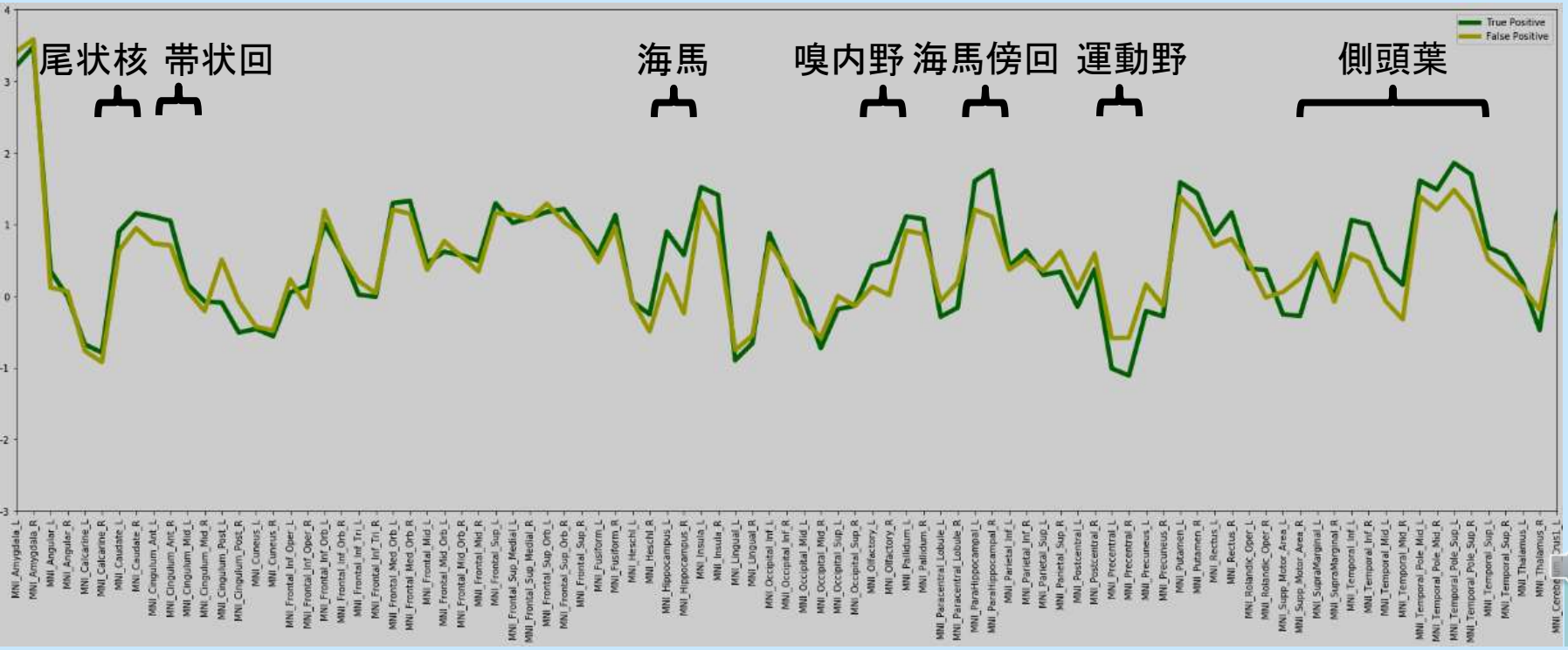
- 70/116箇所の脳局所領域で灰白質体積の平均が有意に（p＜0.05）異なった：
  萎縮は側頭葉内側のみならず、
  前頭葉にかけて広く見られた



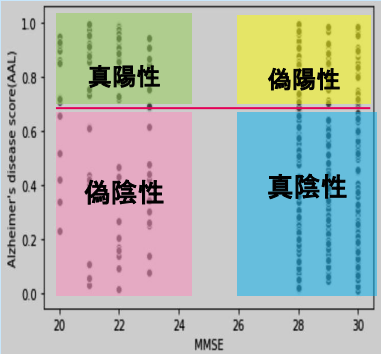
ADS真陽性 vs 偽陽性



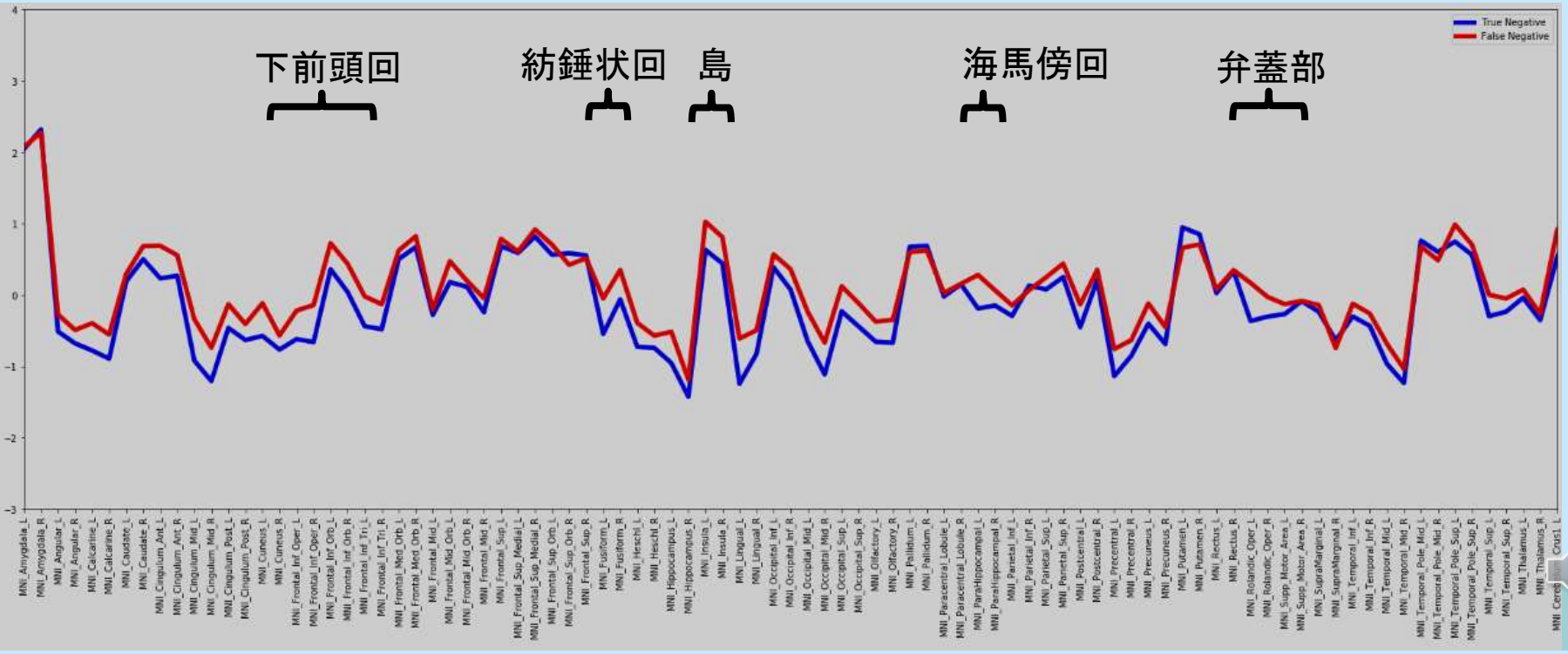
- 20/116箇所の脳局所領域で灰白質体積の平均が有意に(p＜0.05)異なった:
  海馬、海馬傍回、嗅内野、尾状核、
  前部帯状回、紡錘状回、補足運動野



ADS偽陰性 vs 真陰性



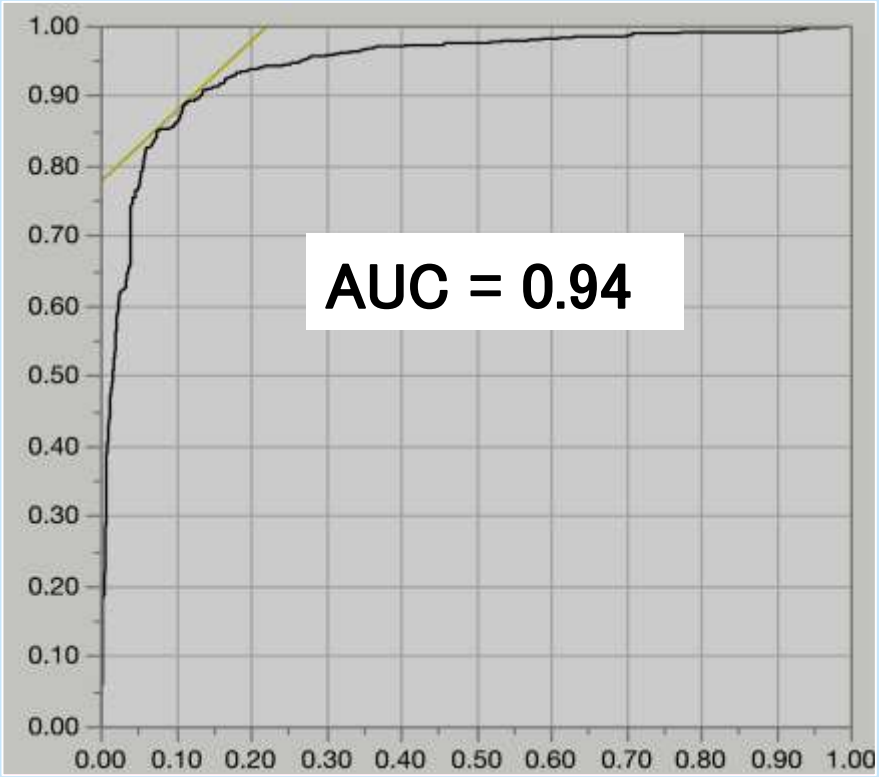
- 32/116箇所の脳局所領域で灰白質体積の平均が有意に(p＜0.05)異なった:
  下前頭回、紡錘状回、島皮質、弁蓋部



ADLS: Alzheimer's Disease Likelihood Score

ADLSとは？

- 脳MRI画像の複数の関心領域の情報から、3年後にMCIからADへの進行を予測する確率を提示。
- ADLSの学習には北米ADNIデータベースからAD（N=359例、pMCI(N=284)、sMCI(N=260)、健常(N=543)の診断情報とT1画像を使用。
- MCIと診断されてから3年以内にADへ進行した症例の予測性能は精度89%、感度89%、特異度89%であった。



ADLSのROC曲線

（Shiino, unpublished data）

ADLSによるMCIの予後予測の検証

- 日本神経学会の「認知症診療ガイドライン」によれば、ADは症状の進行により、MMSE点数は3.3～3.4点/年の割合で低下する。
- 本研究では、MMSE点数が24点～27点の症例をMCIとした(N=244)。
- MMSEを経時的に追跡したMCIの55例につき、6ヶ月以内にが1点以上、MMSE点数が低下した症例を、進行性MCI (pMCI、N=19)と定義し、非進行性MCI (sMCI、N=36)と比較した。

ADLSによるMCIの予後予測の結果

- ADLSにより進行性MCI (pMCI、N=19)と
  非進行性MCI (sMCI、N=36)との識別を行った。
- 関連する脳局所領域（p＜0.05）:
  海馬、海馬傍回、嗅内野、横側頭回、鳥距溝、側頭極
- 進行性MCIでは、側頭葉内側から外側にかけて、
  脳局所領域の体積減少(萎縮)が認められた。

ATLAS	AUC	Accuracy	Sensitivity	Specificity
ALL	0.708	73.5%	90.6%	41.1%

まとめ

- 脳MRI画像を、BAADによるVBM解析することで、
(1)ADを識別する機械学習プログラムADSと、
(2)MCIからADへの進行を予測するADLSを、
認知機能スクリーニングに臨床応用した。
- ADSでは、撮影時点でのAD罹患リスクが、個々のケース（N=623）で、0～1の数値で算出され、高精度でADが識別された。
- ADLSでは、pMCI～AD（N=19）と健常～sMCI（N=36）が高い精度で識別され、MCIからADへ進行するリスクが予測された。

結 論

- BAADによるADを識別する機械学習プログラムADSと、MCIからADへの進行を予測するADLSは、MRI画像から認知機能障害の程度を形態学的に高精度で評価することが可能であった。
- 本プログラムは、脳ドックや脳神経外科臨床において、MCI～軽度認知障害を早期に診断し、積極的に治療介入する上で有用と考えられた。

第29回日本脳ドック学会総会: 20200815-名古屋キャッスルプラザ
ｲﾌﾞﾆﾝｸﾞｾﾐﾅｰ＜5G時代の脳ﾄﾞｯｸとAI＞17:45-19:00

ご清聴ありがとうございました。