

健忘型軽度認知障害診断のための時系列解析の研究

中村 賢治[†] 竹内 裕之[†] 児玉 直樹[†] 川瀬 康裕[‡][†] 高崎健康福祉大学大学院 健康福祉学研究科 保健福祉学専攻 〒370-0033 群馬県高崎市中大類町 37-1[‡] 医療法人社団 川瀬神経内科クリニック 〒955-0823 新潟県三条市東本成寺 20-8E-mail: [†] {0910402, kodama, htakeuchi}@takasaki-u.ac.jp, [‡] yasuihiro@kawase-nc.or.jp

あらまし 現在、認知症及び軽度認知障害が代表的である脳変性疾患が社会的に問題となっている。これらの疾患は、脳細胞の変質を伴って段階的に進行していくことが知られている。そのため、早期の段階での発見と介入が必要であるが、これらの診断には医師が診察及び経過観察をする必要があることから負担が大きい。そのため、認知症の前段階とされる軽度認知障害に特徴的である MRI の濃淡変化をテクスチャ解析からとらえようとする研究が多くある。本研究では医用画像から脳萎縮の時系列解析を行い、医師の診察の手助けとなるシステムの研究を行った。その結果、MRI の脳萎縮とテクスチャ特徴量にやや強い相関が得られた。

キーワード 認知症, 健忘型軽度認知障害, 時系列解析, 差分画像, テクスチャ解析

1. 背景

認知症は器質的な脳萎縮を伴い、持続的に認知機能が低下する病気である。高齢化の進む日本において、認知症は問題視されているが、萎縮した脳を再生することはできないため、完治することは難しいとされている[1]。そのため、認知症は早期の段階で発見し、薬物療法や非薬物療法を用いて、進行を遅らせることが重要である。

認知症の早期発見が重要になる中で、軽度認知障害というものがある。軽度認知障害は認知症ほどの強い脳萎縮は見られないが、弱い脳萎縮と灰白質領域の微細な濃淡変化が見られる[2]。この軽度認知障害の半分を占める健忘型軽度認知障害は、5年の経過を経て認知症に移行すると言われている[3]。そのため、臨床現場において軽度認知障害診断から認知症への移行を阻止することが、非常に重要である。しかし、軽度認知障害診断は、医師が直接面談を行い、認知機能検査及び MRI (magnetic resonance imaging) の経過観察を行う必要があることから、医師の負担が大きいことが問題とされている[4]。Fig.1 に健忘型軽度認知障害者の経過年数と認知機能の低下を示す。

近年の研究において、健忘型軽度認知障害者の MRI から脳に起きる微細な濃淡変化を計測し、早期発見をしようとする報告が多くある[5]-[7]。これらは一定の成果を挙げているが、用いられる定量化された特徴量には様々なものがある。そこで、数年の経過を経て認知症に移行する健忘型軽度認知障害では、病状の進行段階によって発見に有効な特徴量は異なってくるのではないかと考えた。そのため、本研究では脳萎縮と画像における特徴量の相関を調べた。これにより、脳萎縮の進行に伴う MRI との関係調べた。

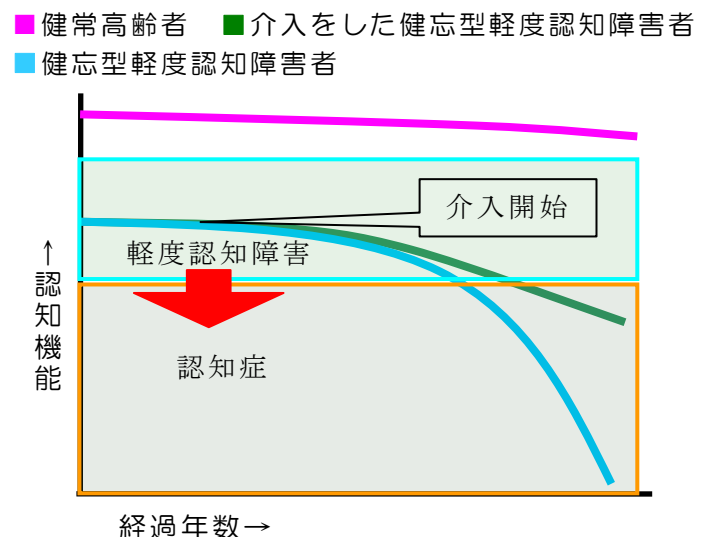


Fig.1 Cognition function and years of Amnestic Mild Cognitive Impairment

2. 対象

本研究の対象は、2007年度と2008年度にMRI撮影が可能であった健忘型軽度認知障害の頭部MRIを用いた。

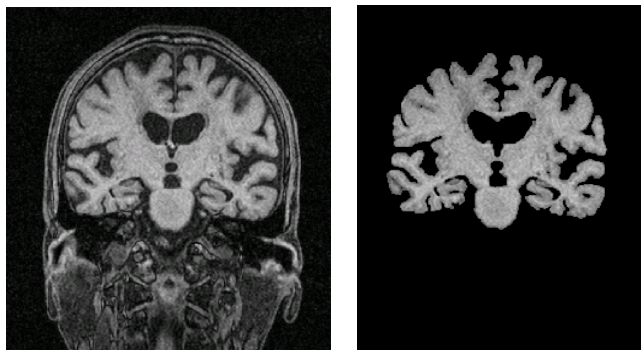
ここでは白質と灰白質を明瞭に区別することが可能で、特に認知症で萎縮するといわれている側頭葉内側部の海馬領域を明瞭に描出することができる T1 強調冠状断頭部MRIを用いた。

3. 手法

まず、頭部 MRI から脳実質領域を抽出する。そして、抽出された脳実質領域から特徴量を算出し、脳の萎縮率と相関係数を求めた。

3.1 脳実質領域の抽出

頭部 MRI から脳実質領域を抽出する。頭部 MRI 画像において、脳実質領域は濃淡値が高く、面積が一番大きいという特徴がある。これ利用し、頭部 MRI に対して大津らによる判別二値化を行い、濃淡値が高いクラスを脳実質領域候補とした。その後、で連結領域をグループ化し、一番面積が大きいグループを脳実質領域とした。Fig.2 に抽出された脳実質領域を示す。Fig.2 (a)に原画像、Fig.2 (b)に抽出された脳実質領域を示す。



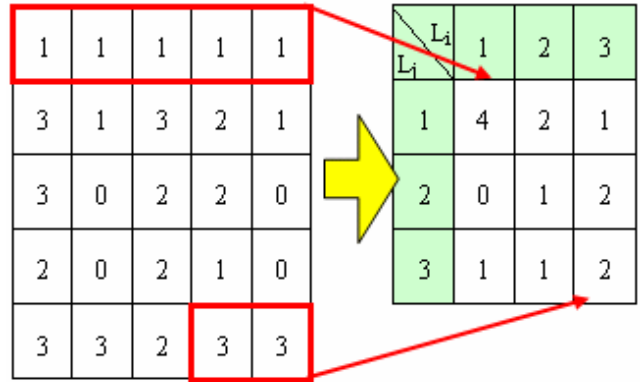
(a) Original Image (b) Brain Parenchyma

Fig.2 Extracted Brain Parenchyma

3.2 テクスチャ特徴量

テクスチャ特徴量とは画像の模様を数値化したものである[8]。その算出方法によって、様々なテクスチャ特徴量があるが、健忘型軽度認知障害の部分的な濃淡変化を捉えやすいとされる同時生起行列から求められる特徴量を用いた。同時生起行列とは、ある注目画素 i から方向 θ にある隣接した比較画素 j について、それら画素同士の濃度値がそれぞれ L_i と L_j である確率 $P_\theta(L_i, L_j)$ を要素とする同時生起行列を考える。そして、出現頻度の総数で各行列要素の値を割る。これにより、全ての濃淡レベル対に関する出現頻度 $P_\theta(L_i, L_j)$ を求める。特徴量を算出するにあたり、画像の階調数が高いと同時生起行列が疎となるため、階調数を落として算出した。

Fig.3 に同時生起行列の例を示す。Fig.3 にデジタル画像から作られる 0 方向、同時生起行列の例を示す。Fig.3 (a)をデジタル画像、デジタル画像から作られた同時生起行列を Fig.3 (b) とする。ここでは L_i を注目画素、 L_j は比較画素の濃度値とする。



(a) Digital Image (b) Co-occurrence Matrix

Fig.3 Co-occurrence Matrix ($\theta = 0$), form Digital Image

このようにして得られた同時生起行列に対して、14 種類の特徴量式を用いて特徴量を算出する。ここで 14 種類の特徴量の一部を示す。ASM (Angular second moment)の特徴量式を(1)式に、CNT (contrast)を(2)式に示す。

$$ASM = \sum_{L_i=0}^{L-1} \sum_{L_j=0}^{L-1} \{P_\delta(L_i, L_j)\}^2 \dots \dots \dots (1)$$

$$CNT = \sum_{k=0}^{L-1} K^2 P_{x-y}(k) \dots \dots \dots (2)$$

3.3 脳の萎縮率

健忘型軽度認知障害者の時系列データから、脳の萎縮率を算出する。経時画像では、画像中における比較対象の位置がずれていることが多い。そのため、フーリエパワースペクトルを用いて、ずれた位置を補正した。ずれた位置を補正する方法として、重心などの基準地点を用いて補正するものがあるが、健忘型軽度認知障害者は脳が萎縮している可能性が高いので、通常の方法では正確に直すことが難しいと考えられる。そのため、画像の特徴に注目し、ノイズや面積に依存しないフーリエパワースペクトルを用いて、位置を合わせた。フーリエ変換を(3)式に、フーリエパワースペクトルを(4)式に示す。ただし、画像を $f(x,y)$ 、フーリエ変換を $F(u,v)$ 、フーリエパワースペクトルを p とする。

$$F(u,v) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x,y) e^{-j2\pi(ux+vy)} dx dy \dots \dots \dots (3)$$

$$p = |F(u,v) e^{-j2\pi(ux+vy)}|^2 \dots \dots \dots (4)$$

同一の健忘型軽度認知障害者の頭部 MRI から脳実質領域を抽出する。そして、2007 年度と 2008 年度の脳実質領域の差分面積を求める。そして、2007 年度の脳実質領域の面積に対する萎縮面積を脳の萎縮率とした。この計算方法を(5)式に示す。また、その中で得られた差分画像を Fig.4 に示す。

$$\text{萎縮率} = \frac{\text{差分画像の面積(萎縮面積)}}{\text{2007年度の脳実質領域の面積}} \dots\dots(5)$$

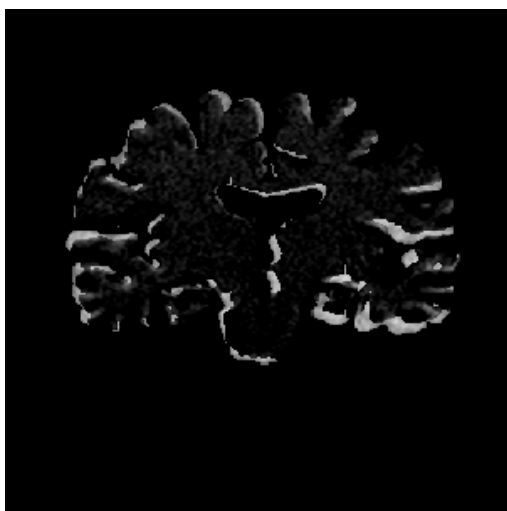


Fig.4 Temporal subtraction Images

4. 結果と考察

同時生起行列から得られた 14 種類の特徴量と萎縮率の相関係数を求めた。統計には SPSS12.0 for windows を用いた。Table.1 に各特徴量と萎縮率の相関係数と p 値を示す。

Table.1 Coefficient of correlation

特徴量	萎縮率との相関係数	P 値
ASM	0.529	<0.001
CNT	-0.636	<0.001
CRR	0.454	0.003
SSV	-0.544	<0.001
IDM	0.611	<0.001
SAV	-0.451	0.003
SVR	-0.532	<0.001
SEN	-0.572	<0.001
ENT	-0.617	<0.001
DFV	0.579	<0.001
DFE	-0.623	<0.001
IMC	-0.366	0.014
IMC2	-0.137	0.212
MCS	-0.002	0.495

統計の結果、ASM、CNT、SSV、IDM、SVR、SEN、ENT、DFV、DFE の 9 種類の特徴量と萎縮率において、やや強い相関が見られた。

先行研究において、テクスチャ特徴量を用いて健忘型軽度認知障害を検出した報告が多数ある。その中で、健忘型軽度認知障害は弱い脳萎縮と側頭葉を中心とした細胞変質が起きるとされている[3]。この細胞変質は、MRI 中に局所的な濃淡変化として現れる。そのため、テクスチャ特徴量の中で、同一濃度値が集中して発生すると高くなる CNT や ASM、ENP は、健忘型軽度認知障害に特徴的であり、検出や判別に有意であるとされている[5]-[6]。

本研究においても、萎縮率と 9 種類のテクスチャ特徴量において、やや強い相関があった。脳の萎縮率が高くなるということは、健忘型軽度認知障害の病状が進行しているということである。このことから脳萎縮の進行とともに、脳の濃淡変化、つまり細胞変質も起きていると考えられる。そのため、健忘型軽度認知障害に特徴的である ASM や CNT の相関係数にやや強い相関を得ることができたと考えられる。

しかし、本研究には様々な課題がある。まず、1 年間の時系列変化は計測できたが、2 年後、3 年後の変化はまだ計測できていない。これは経過期間や健忘型軽度認知障害の確定診断などの条件を揃えていくと、症例数が少なくなることから実現できていない。また、認知機能検査とテクスチャ特徴量との相関を検討することで、健忘型軽度認知障害の細胞変質を表すテクスチャ特徴量が認知機能に関係しているかが分かると考える。

本手法により、軽度認知障害の頭部 MRI に起きる濃淡変化と病状の進行には関係があると考えられることが分かった。今後、さらに長期間にわたる検討を行うことで、軽度認知障害の発症のタイミングや症状の進行に伴う MRI 上の変化を報告したいと考えている。また、本手法が臨床現場において応用できるように、より多く症例を用いて臨床実験を行いたいと考えている。

参 考 文 献

- [1] 長谷川和:認知症の知りたいことガイドブック—最新医療&やさしい介護のコツ. pp23-30, 中央法規出版, (2006)
- [2] 川瀬康裕,児玉直樹 : 実践脳リハビリ—早期認知症の診断と介入— pp15-26, 真興交易医書出版部, (2007)
- [3] Ronald C. Petersen, Glenn E. Smith, Stephen C. Waring, Robert J. Ivnik, Eric G. Tangalos, Emre Kokmen, Mild Cognitive Impairment, J. ARCH NEUROL/VOL 56, MAR, pp303-308, (1999)
- [4] 目黒謙一: MCI と認知症, 高次脳機能研究, vol.28,

No3, pp302-311, (2008)

- [5] 児玉直樹, 川瀬康裕: 認知症予防のための軽度認知障害の早期発見, 21 世紀科学と人間シンポジウム論文誌, No.2, pp46-47. (2009)
- [6] 歸山智治, 児玉直樹, 島田哲雄, 暉和彦, 岩坂和彦, 福本一朗: 統計的特徴量を用いたアルツハイマー型痴呆診断支援システムに関する基礎研究, 長岡技術科学大学研究報告 vol.25, pp81-85, (2003).
- [7] 二瓶光代, 足澤あや香, 田中美香, 深見忠典, 湯浅哲也, 吳頸, 川崎敬一, 石渡喜一, 石井賢二: 頭部 MRI 画像における形態の加齢変化, 電子情報通信学会信学技報, MI2009-87, (2010-01)
- [8] Haralick Robert M, Shanmugam K, Dinstein Its'Hak: Textural Features for Image Classification, IEEE Systems, Man, and Cybernetics Society, vol.3, pp.610-621, (1973)