

ニューラルネットワークによるアルツハイマー型認知症への進行予測

児玉直樹[†] 中村賢治[†] 竹内裕之[†] 川瀬康裕[‡]

[†]高崎健康福祉大学 健康福祉学部 医療情報学科 〒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 20-8

E-mail: [†]{kodama, htakeuchi}@takasaki-u.ac.jp, [‡]yasuhiro@kawase-nc.or.jp

あらまし 本研究では、2年以上に渡って追跡することのできた健忘型軽度認知障害患者の臨床経過やMRI画像、認知機能検査結果などをもとにニューラルネットワークにより学習し、健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進行を予測することが可能か検討した。対象は、物忘れを主訴としてクリニックを受診し、MMSE、かなひろいテスト、CDR、WMS-R、ADAS、頭部MRI撮影の全てを2年間に渡って追跡することのできた35名である。2年経過により、35名中13名が健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症に進行し、年間の進行率は18.6%であった。初診時の認知機能検査結果およびテキストチャ特徴量をニューラルネットワークにより学習させ、アルツハイマー型認知症への進行を識別できるか検討したところ、感度84.6%、特異度86.4%であり、ニューラルネットワークで学習させることにより、アルツハイマー型認知症への予測精度は向上した。以上のことから、ニューラルネットワークを用いることで健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進行予測は可能であることが示唆された。

キーワード アルツハイマー型認知症、軽度認知障害、認知機能検査、テキストチャ特徴量、進行予測

1. はじめに

認知症疾患の代表的なものにアルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体型認知症などがあるが、認知症の大部分はアルツハイマー型認知症である。アルツハイマー型認知症は発症の早期において塩酸ドネペジルによる薬物療法、および脳リハビリテーションもしくは脳活性化訓練などの非薬物療法により、その症状の進行を遅らせることが可能であるため、早期発見が極めて重要である。

このため、MRI画像を用いたアルツハイマー型認知症の客観的診断に関する研究が国内外で数多く行われている。我々もテキストチャ特徴量を用いたアルツハイマー型認知症の支援診断システムを開発したところ、認知症の正診率はほぼ100%となり、臨床現場においても十分な診断能を得ることができた[1],[2]。しかし、临床上アルツハイマー型認知症の診断のみではなくアルツハイマー型認知症も含めた変性性認知症疾患を正確に診断することが必要であるため、変性性認知症疾患の診断手法について検討を行ってきた。この結果、アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症のMRI画像を用いることで、これら変性性認知症疾患を健常高齢者と正確に区別することができるようになった[3]。

近年、アルツハイマー型認知症の前駆段階として、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) という考え方が定着し、軽度認知障害は正常とアルツハイマー型認知症の境界領域として考えられ、特に健忘型軽度認知障害の約半数はアルツハイマー型認知症に移行するといわれている[4]。軽度認知障害を正確に診断し、効果的な脳リハビリテーションを行なうことによ

り、軽度認知障害の病状の進行を抑えるだけでなく、アルツハイマー型認知症の発症予防にも役立つものと考えられる[5]。さらに、健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進行を予測することが可能となれば、より積極的に脳リハビリテーションを行なうなど、迅速かつ効果的な治療を促すことも可能となり、アルツハイマー型認知症への進行を予防することができると考えられる。

本研究では、2年以上に渡って追跡することのできた健忘型軽度認知障害患者の臨床経過やMRI画像、認知機能検査結果などをもとにニューラルネットワークにより学習し、健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進行を予測することが可能か検討した。

2. 認知機能検査

2.1. MMSE

MMSEは認知機能を簡便に評価する方法として1976年に米国で開発された認知機能テストであり、日本においても認知機能を臨床的に評価する方法として使用されている[6]。MMSEは言語性テスト5項目と動作性テスト6項目からなる11項目によって構成され、問診形式で実施される。検査時間は約20分である。

2.2. かなひろいテスト

かなひろいテストは、対象者にかなで書かれたおとぎ話の文章を読ませ、その意味を覚えてもらうと同時に、「あ、い、う、え、お」の5文字が出てくるごとにマルをつけてもらうテストである。その意義は「かなをひろう」という課題に注意を集中しながら、同時に文の意味を読み取り、覚え、再生するという前頭前野の複合機能を調べている。

2.3. CDR

CDR は臨床認知症評価尺度と呼ばれ、記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家庭状況・趣味・関心、介護状況のそれぞれの項目について、患者およびその家族などから聞き取り調査により 5 段階の評価を行う[7]。5 段階とは、CDR 0（正常）、CDR 0.5（軽度認知障害）、CDR 1（軽度認知症）、CDR 2（中程度認知症）、CDR 3（重度認知症）である。この CDR は患者およびその家族からの聞き取りが必須であるため、判定するために多くの時間と労力がかかる。

2.4. WMS-R

WMS-R（Wechsler Memory Scale-Revised）とは、国際的に最もよく使用されている総合的な記憶検査法である。記憶のさまざまな側面を測定することができるため、認知症を始め記憶障害をきたす疾患の評価に有効である。言語を使った問題と図形を使った問題の 2 つで構成され、13 の下位検査がある。言語性記憶、視覚性記憶、注意・集中力、遅延再生などの記憶を評価することが可能である。

2.5. ADAS

ADAS（Alzheimer's Disease Assessment Scale）とは、アルツハイマー病患者に特徴的な認知機能および非認知機能の障害を評価することを目的に開発された検査方法であり、現在は認知機能の評価する項目のみが用いられている。記憶、言語、行為・構成の 3 領域に関する計 11 の下位検査で構成されており、満点は 70 点で得点が高いほど認知機能障害が強いことを示している。

3. VSRAD

VSRAD（Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease）とは、Voxel-based morphometry のひとつであり、側頭葉内側部の萎縮の程度、つまり海馬傍回の萎縮の程度を数値化（Z スコア）したものである。海馬傍回の萎縮が脳全体の萎縮より強いほど、Z スコアは大きな数値となり、2.0 以上であれば早期のアルツハイマー病の疑いがあると判定する。

この Z スコアは被験者の MRI 画像と健常者の平均的な MRI 画像を統計比較した結果、平均値からどれだけの標準偏差分離れているかを示す値である。つまり、Z スコア 2.0 とは、平均値から標準偏差の 2 倍を超えたものということになり、危険率 5% で統計学的有意差があると評価できる。

$Z \text{スコア} = (\text{健常者の平均ボクセル値} - \text{被験者のボクセル値}) / \text{健常者の標準偏差}$

ただし、健常者のデータは 50 歳代から 80 歳代の 80 名分の MRI 画像データを使用しているため、被験者が

若い場合は正確な数値が算出されないことに注意が必要である。

4. 対象

本研究の対象は、物忘れを主訴としてクリニックを受診し、MMSE、かなひろいテスト、CDR、WMS-R、ADAS、頭部 MRI 撮影（VSRAD）の全てを 2 年間に渡って追跡することのできた 35 名（平均年齢は 76.3 ± 5.3 歳、男性 22 名、女性 13 名）である。なお、全ての対象者は初診時において、Petersen らの診断基準により健忘型軽度認知障害と診断されている。また、全対象者に対して、本研究の目的、方法、予想される効果、参加の自由について十分な説明を行い、書面でのインフォームドコンセントを得た。

MMSE、かなひろいテスト、WMS-R、ADAS は十分にトレーニングを受けた同一の者が実施し、検査者バイアスがかからないように配慮した。また、CDR は神経内科医が判断した。

5. 方法

5.1. 実験手順

本研究の実験手順を Fig.1 に示す。初診時に撮影された MRI 画像を入力し、画像処理により脳実質画像を抽出する。得られた脳実質画像からテクスチャ特徴量を算出する。算出されたテクスチャ特徴量を階層型ニューラルネットワークに入力して学習させ、Leave-one-out 法により識別させ、診断精度を算出する。なお、ニューラルネットワークへの入力については、テクスチャ特徴量以外にも認知機能検査結果についても入力して学習させ、識別精度を検討した。

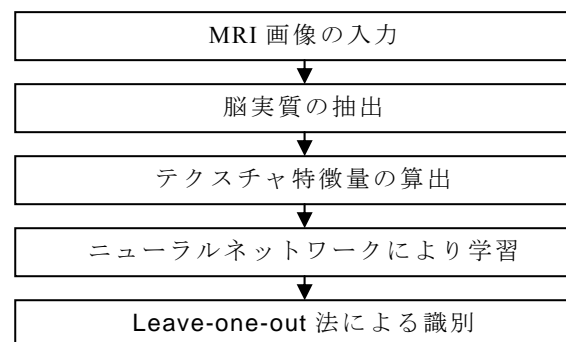


Fig.1 実験手順

5.2. MRI 撮影

Siemens 社製 Harmony (1.0 T) にて行い、T1 強調冠状断画像を脳幹の前面に対して平行にスライス厚 3mm で撮影した。この撮像面は、海馬の長軸に対して垂直に撮像することができる。スライス厚 3mm で撮影

したため、複数のスライスで海馬が認められる場合があるが、海馬が最も大きく描出されるスライスのみを選択し、解析することにした。

5.3. 画像処理とテクスチャ特徴量

脳実質抽出のために、撮像された T1 強調冠状断画像に対して大津の判別二値化を施した後、四近傍収縮処理を 2 回行った。収縮処理を行った画像に対してラベリングを行い、最大面積を抽出し、脳実質候補領域とした。この脳実質候補領域に対して四近傍膨張処理を 2 回行い、原画像と乗算することで脳実質画像を作成した (Fig.2)。作成された脳実質画像に対してテクスチャ特徴量を算出した。

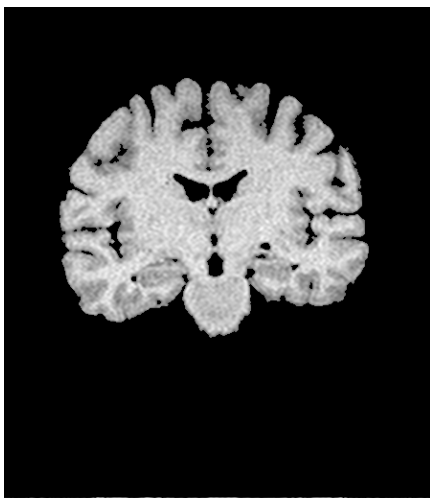


Fig.2 抽出した脳実質画像

使用したテクスチャ特徴量は同時生起行列より得られる特徴量である。画像濃度 i の点から変位 $\delta=(r, \theta)$ だけ相対的に離れた点の濃度が j である確率 $P_{\delta}(i, j)$ を同時生起行列という。同時生起行列からは 14 種類の特徴量である、ASM (angular second moment), CNT (contrast), CRR (correlation), VAR (variance), IDM (inverse difference moment), SAV (sum average), SVR (sum variance), SEP (sum entropy), EPY (entropy), DVR (difference variance), DEP (difference entropy), IM1 (information measure of correlation), IM2 (information measure of correlation), MCC (maximum correlation coefficient) を算出した。なお、同時生起行列を算出するにあたり階調数を 16 階調に変換して特徴量を算出した。

5.4. 階層型ニューラルネットワーク

本研究では、Fig.3 に示すような入力層、中間層、出力層の 3 層で構成される階層型ニューラルネットワークを用いた。入力層は初診時の MRI 画像から得られた

テクスチャ特徴量もしくは初診時に検査された認知機能検査結果のいずれか、出力層は識別結果とし、学習には誤差逆伝播 (Back Projection) 法を用いた。また、階層型ニューラルネットワークのパラメータは、中間総数は経験則により 18、学習係数は 0.5 とし、学習終了条件は誤差が 10^{-4} 以下になったときとした。

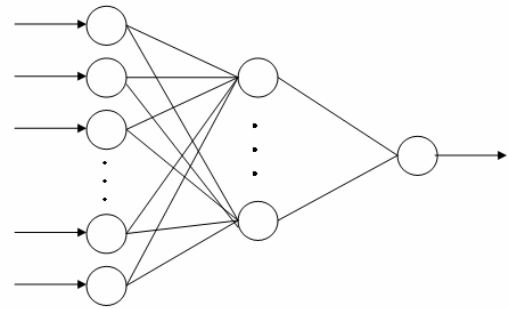


Fig.3 階層型ニューラルネットワーク

入力層のユニット数については、テクスチャ特徴量を入力する場合は 14 とし、認知機能検査データを入力する場合は 5 とした。また、出力ユニットは識別結果とするためユニット数を 1 とした。本研究での識別結果とは、健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症へ進行する、もしくは健忘型軽度認知障害のまま進行しない、のどちらかである。

なお、ニューラルネットワークによる識別方法には Leave-one-out 法を用いた。Leave-one-out 法とは、学習データから識別用のデータを 1 つ取り除き、残りの学習データでニューラルネットワークを学習させ、学習が成立したら取り除いた識別用のデータを認識させる方法であり、この操作をすべての学習データで行う方法である。つまり、対象が 30 症例ある場合、30 症例から 1 症例のみ取り除き、残りの 29 症例のデータを用いてニューラルネットワークを学習させ、学習が成立した後、取り除いた 1 症例のデータを入力し識別結果を得るものである。

5.5. 識別精度

識別の精度として、感度、特異度を算出した。感度は疾患のある患者で検査結果が陽性となる割合のことであり、特異度は疾患のない患者で検査結果が陰性となる割合のことである。感度、特異度は次式により算出することができる。

$$Sn = \frac{TP}{TP + FN} \quad (1)$$

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP} \quad (2)$$

ここで、Sn (Sensitivity) は感度、Sp (Specificity) は特異度を表し、TP (True Positive) は真陽性、FN (False Negative) は偽陰性、TN (True Negative) は真陰性、FP (False Positive) は偽陽性である。

なお、今回は健忘型軽度障害からアルツハイマー型認知症へ進行した群について感度を算出し、健忘型軽度認知障害のまま進行しなかった群について特異度を算出した。

6. 結果

2年経過により、35名中13名が健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症に進行し、22名が健忘型軽度認知障害のままであった。なお、年間の進行率は18.6%であった。MCIからアルツハイマー型認知症へ移行した群を進行群、MCIのまま移行しなかった群を非進行群とし、進行群および非進行群の詳細についてTable 1に示す。また、進行群および非進行群の認知機能検査の結果とVSRADの結果をTable 2に示す。なお、MMSE、かなひろい、WMS-R、ADASについて、初診時において両群の間で統計学的な有意差は認められなかった。

Table 1 進行群と非進行群の比較

| | 人数 | 平均年齢 | 男女比 | 教育歴 |
|------|-----|-----------|------|-----------|
| 進行群 | 13名 | 78.2±5.4歳 | 8/5 | 10.0±2.8年 |
| 非進行群 | 22名 | 75.1±5.9歳 | 14/8 | 9.0±2.6年 |

Table 2 進行群と非進行群の認知機能検査結果

| | 非進行群 | | 進行群 | |
|-------|----------|----------|----------|-----------|
| | 初診時 | 2年経過 | 初診時 | 2年経過 |
| MMSE | 25.8±1.3 | 26.4±2.6 | 25.7±1.3 | 19.1±6.3 |
| かなひろい | 13.9±8.3 | 16.4±7.0 | 13.7±7.1 | 13.4±11.5 |
| WMS-R | 1.3±2.2 | 1.4±1.8 | 0.6±1.8 | 0.1±0.3 |
| ADAS | 8.5±2.9 | 9.0±3.6 | 11.1±4.1 | 15.6±5.6 |
| VSRAD | 1.9±1.1 | 2.1±1.2 | 3.5±1.7 | 4.2±1.6 |

初診時の認知機能検査結果および初診時のMRI画像から得られたテクスチャ特徴量を用いてアルツハイマー型認知症への進行を予測できるかどうか判別分析を行った結果をTable 3に示す。Table 3より、認知機能検査およびテクスチャ特徴量どちらを用いても感度、特異度共に高い精度は得られなかった。特に、テクスチャ特徴量を用いた場合の感度が低かった。

次に、初診時の認知機能検査結果およびテクスチャ特徴量をニューラルネットワークにより学習させ、アルツハイマー型認知症への進行を識別できるかどうか

検討した結果をTable 4に示す。Table 4より、ニューラルネットワークにより学習させることにより、感度、特異度ともに精度が向上した。

Table 3 判別分析の結果

| | 感度 | 特異度 |
|----------|-------|-------|
| 認知機能検査 | 69.2% | 72.7% |
| テクスチャ特徴量 | 30.8% | 77.3% |

Table 4 ニューラルネットワークによる学習の結果

| | 感度 | 特異度 |
|----------|-------|-------|
| 認知機能検査 | 84.6% | 86.4% |
| テクスチャ特徴量 | 76.9% | 81.8% |

7. 考察

本研究では、パターン認識の手法であるニューラルネットワークを用いて、認知機能検査結果および初診時のMRI画像から得られたテクスチャ特徴量を入力し、学習させることで健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症の進行を予測できるかどうかについて検討した。Leave-one-out法を用いて識別した結果、認知機能検査結果を用いた場合は感度84.6%、特異度86.4%であった。また、テクスチャ特徴量を用いた場合、感度76.9%、特異度81.8%であった。ニューラルネットワークにより学習せず、テクスチャ特徴量のみを用いて予測した結果では感度、特異度ともに全て80%以下であったことから、ニューラルネットワークを用いた方が健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進行予測精度は向上したといえる。このことから、ニューラルネットワークを用いることで健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進行予測は可能であることが示唆された。

ニューラルネットワークの設計について、今回の実験では学習データとして同時生起行列から得られる特徴量のみを使用したが、他のテクスチャ特徴量についても今後検討していく必要がある。また、入力データについて、MRI画像から得られるテクスチャ特徴量と認知機能検査結果を組み合わせたり、これまでの経歴や教育歴などを君合わせたりすることで、より個人にあった診断が可能になるものと考えられる。これにより、将来の認知症進行予測をすることが可能になるものと考えられるため、今後詳細に検討していく必要がある。

今後、症例数をさらに増やすとともに、健忘型軽度認知障害からレビー小体型認知症へ進行した例などの予測が可能かどうかについても検討していく必要がある。より個人の症状にあったニューラルネットワークを構築していく必要がある。

謝辞

本研究の一部は公益財団法人日本生命財団高齢社会実践的研究助成により行われました。

参 考 文 献

- [1] 児玉直樹, 島田哲雄, 歸山智治, 金子智之, 小林嘉雄, 福本一朗. 「テクスチャ特徴量によるアルツハイマー型痴呆客観的診断への応用」 日本医用画像工学会雑誌, Vol.21 No.1 p.41-48, 2003
- [2] 歸山智治, 児玉直樹, 金子智之, 島田哲雄, 田中啓之, 竹田愛, 福本一朗. 「冠状断 MR 画像における側頭葉の自動抽出に基づくアルツハイマー型痴呆の CAD 性能向上」 日本医用画像工学会雑誌, Vol.22 No.2 p.99-106, 2004
- [3] Naoki Kodama, Yasuhiro Kawase. “Computerized method for classification between dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease by use of texture analysis on brain MRI” World Congress on Medical physics and Biomedical Engineering 2009, 2009
- [4] Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G. and Kokmen, E.: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Archives of Neurology, vol.56, pp.303-308, 1999
- [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, Vol.2, p.44-47, 2009
- [6] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: “Mini-mental state”; A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, J Psychiatr. Res., Vol.12, No.3, pp.189-198, 1975
- [7] C.P. Hughes, L. Berg, W.L. Danziger, L.A. Coben, R.L. Martin: A new clinical scale for the staging of dementia, Br J Psychiatry, vol.140, pp.566-572, 1982