

# 認知症予防のための軽度認知障害診断支援システムに関する研究

研究代表者 児玉 直樹 高崎健康福祉大学・健康福祉学部・准教授  
共同研究者 川瀬 康裕 川瀬神経内科クリニック・理事長

## 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、レビー小体型認知症などがあるが、これらは脳変性をきたす疾患であるため、変性性認知症疾患と呼ばれている。これら変性性認知症疾患、特にアルツハイマー型認知症は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、早期発見は極めて重要である。しかし、アルツハイマー型認知症およびレビー小体型認知症の早期発見には経験豊かな医師による主観に頼らざるを得ないのが現状である。また、MRI や CT などの診断機器の性能が大幅に向上し、非常に短時間で大量の画像が撮像されるため、医師の読影時間は非常に長くなり、医師の身体的負担の増加と精神的ストレスの増加が指摘され、それによる誤診の増加も懸念されている。

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。その報告のほとんどはアルツハイマー型認知症で特異的に萎縮をきたす海馬領域の計測を行っているが、計測には莫大な時間を費やし、患者負担を増加させるため、臨床現場で用いることは非現実的である。そこで研究代表者らは、テクス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。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。

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。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。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。そして、最善の脳リハビリテーションを行うことによって介護者の負担は軽減され、医療経済的にも大きな効果をもたらすことができる。

本研究では、MRI により撮像された画像から脳萎縮の程度や脳形状の特徴などをコンピュータにより自動的に算出することで、診断に有用な客観的かつ定量的な情報を医師に提供し、軽度認知障害に対する適切な診断を促すことを支援する診断支援システムについて研究を行った。

## 2 対象及び方法

### 2-1 対象

本研究の対象は、医療機関を受診し Petersen らによる診断基準、すなわち、①本人からの物忘れの訴え、②客観的な記憶障害、③全般的な認知機能は正常、④日常生活動作は正常、⑤認知症ではない、の 5 項目をすべて満たし、2 年以上追跡調査をすることのできた健忘型軽度認知障害患者 25 名である。なお、全ての対象に対して書面での十分なインフォームドコンセントを得た。また、脳梗塞による認知障害を除外するために、MRI 画像において直径 4 mm 以上の T1 低信号かつ T2 高信号で認知機能に関わる脳領域（視床、尾状核、内包膝部）に病変のある対象者については除外した。

MRI 撮影は Siemens 社製 Harmony (1.0T) にて行い、T1 強調冠状断画像 (3D 法、TR 1500msec / TE 4.38 msec / TI 1100 msec、FOV 200 mm×200 mm、マトリックス数 512×512) を脳幹の前面に対して平行にスライス厚

1.5 mm で撮影した。T1 強調冠状断面画像では、白質と灰白質を明瞭に区別することができ、特にアルツハイマー病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。なお、スライス厚 1.5 mm で撮影しているため、複数のスライスで海馬領域が認められるが、本研究では海馬体部が最も大きく描画されるスライスを選択した。

なお、健忘型軽度認知障害患者 25 名の全てにおいて 2 年以上に渡って認知機能検査 (MMSE、WMS-R、ADAS) および MRI 撮影を実施し、アルツハイマー病への進行状況を調査した。追跡調査の結果、健忘型軽度認知障害からアルツハイマー病に移行した認知症移行群が 13 名、健忘型軽度認知障害のままであった非移行群が 12 名であった。健忘型軽度認知障害からアルツハイマー病への移行の判定は、NINCDS-ADRDA 基準で Probable AD と診断されたときとした。本研究では、認知症移行群と非移行群との違いを明確化するため、健忘型軽度認知障害と診断された時点の MRI 画像を使用し、認知症移行群と非移行群とを区別することが可能かどうか検討した。

## 2-2 方法

まず、頭部 MRI から頭蓋などの不要な領域を取り除き、脳実質領域を抽出する。その後、抽出された脳実質領域に対してテクスチャ解析を行い、判別分析を行った。MRI 画像は 12 ビット、つまり 4096 階調であるため、同時生起行列を算出するためには演算に膨大な時間を費やすことになる。そのため、行列を算出するために適度な階調数まで低下させ、演算時間を短くし、行列が疎となることを防ぐことが慣例となっている。つまり、 $2^n$  で除して階調数を低下させ、無限小数とならないようにして特徴量を算出する必要がある。今回は比較するピクセル距離  $r$  を 1、階調数を 16 階調、比較する濃度値の方向  $\theta$  を  $0^\circ$  として特徴量を算出することとした。

### (1) 脳実質の抽出

頭部 MRI には脳実質領域の他に、脳蓋などの脳領域と全く無関係な部分が撮像されている。そのため、頭部 MRI から脳実質領域のみを抽出する必要がある。まず、MRI のノイズを除去するために前処理としてメディアンフィルタを用いた。次に、大津らによる判別二値化処理、ラベリング処理を用いて隣接領域をグループ化した。冠状断面画像では脳実質領域の面積が一番大きくなるという特徴を利用し、各グループの面積で一番大きい領域を脳実質領域として抽出を行った。また、前処理などによって画素の位置が変わる可能性があることを考慮し、原画像とのマスキング処理を行った。これにより、原画像の情報が失われることを防いだ。

### (2) メディアンフィルタ

MRI は生理的情報から構成されており、特定原子の密度、緩和時間を映像化したものであるため、突発的な高濃度値のノイズが存在している。このため、 $3 \times 3$  のメディアンフィルタによって、高濃度値のノイズを除去した。メディアンフィルタとはある局所領域内における濃度値の中央値を新たな濃度値とする処理である。このメディアンフィルタを画像全体に対して行うことで高濃度値のノイズ除去を行った。

### (3) 大津らによる判別二値化処理

二値化とは、ある閾値を基準として画像の濃度値を対象領域と背景領域に区別する画像処理手法である。閾値が高すぎると脳実質領域が欠落し、低すぎると脳実質領域以外の不要な部分を抽出してしまう。そのため、閾値の決定は非常に重要である。主観的に閾値を決める手法も存在しているが、その場合には症例ごとに最適な閾値を決定する必要がある、非常に手間と時間がかかる。本研究では画像ごとに最適な閾値を決定することが可能な大津らによる判別法を用いた判別二値化処理を行った。大津らによる判別法とは、画像の濃度値ヒストグラムをある閾値で 2 つのクラスに分割したとき、クラス内分散が最小で、クラス間分散が最大になるように閾値を決める手法である。2 つのクラスとは高い濃度値で描写される脳実質領域及び脳蓋を含む対象領域、その他の低い濃度値で描写される背景領域の 2 つである。

### (4) マスキング処理

前処理として行ったメディアンフィルタによって、原画像の情報は変化している可能性が高い。そのため、抽出した脳実質領域と原画像を重ね合わせ、原画像の濃度値を上書きするマスキング処理を行った。この処

理によって、原画像の情報が失われることを防いだ。

(5) テクスチャ特徴量の算出

テクスチャ解析とは画像の模様を数値化する処理である。健忘型軽度認知障害は局所的な濃淡変化が起きることから、濃度値の変化を数値化することが可能な同時生起行列を計測し、それによって得られる特徴量を算出する。ある注目画素  $i$  から方向  $\theta$  に  $r$  ピクセル距離だけ離れた比較画素  $j$  について、それら画素同士の濃度値をそれぞれ  $L_i$  と  $L_j$  とする。画像中の全ての画素を注目画素として  $L_i$  と  $L_j$  を数え上げた行列を同時生起行列という。この同時生起行列の要素の和が 1 となるように正規化する。本研究では、同時生起行列から Haralick によりモデル化された 14 種類の特徴量を算出した。なお、表 1 に同時生起行列から算出することができる 14 種類の特徴量を示す。

表 1 同時生起行列から算出される特徴量

特徴量	計算式
angular second moment	$\sum_{L_i=0}^{L-1} \sum_{L_j=0}^{L-1} \{P_{\theta}(L_i, L_j)\}^2$
contrast	$\sum_{k=0}^{L-1} K^2 P_{x-y}(k)$
correlation	$\frac{1}{\sigma_x \sigma_y} \sum_{L_i=0}^{L-1} \sum_{L_j=0}^{L-1} L_i L_j P_{\theta}(L_i, L_j) - \mu_x \mu_y$
variance	$\sum_{L_i=0}^{L-1} \sum_{L_j=0}^{L-1} (L_i - \mu_x)^2 P_{\theta}(L_i, L_j)$
inverse difference moment	$\sum_{L_i=0}^{L-1} \sum_{L_j=0}^{L-1} \frac{1}{1 + (L_i - L_j)^2} P_{\theta}(L_i, L_j)$
sum average	$\sum_{k=0}^{2L-2} k P_{x+y}(k)$
sum variance	$\sum_{k=0}^{2L-2} (k - SAV)^2 P_{x+y}(k)$
sum entropy	$-\sum_{k=0}^{2L-2} P_{x+y}(k) \log\{P_{x+y}(k)\}$
entropy	$-\sum_{L_i=0}^{L-1} \sum_{L_j=0}^{L-1} P_{\theta}(L_i, L_j) \log\{P_{\theta}(L_i, L_j)\}$
difference variance	$\sum_{k=0}^{L-1} \{k - \sum_{k=0}^{L-1} k P_{x-y}(k)\}^2 P_{x-y}(k)$
difference entropy	$\sum_{k=0}^{L-1} P_{x+y}(k) \log\{P_{x+y}(k)\}$
information measure of correlation	$\frac{EPY + \sum_{L_i}^{L-1} P_x(L_i) \log\{P_x(L_i)\}}{\max \left\{ -\sum_{L_i}^{L-1} P_x(L_i) \log\{P_x(L_i)\}, -\sum_{L_j}^{L-1} P_y(L_j) \log\{P_y(L_j)\} \right\}}$
information measure of correlation	$[1 - \exp\{2(\sum_{L_i=0}^{L-1} \sum_{L_j=0}^{L-1} P_x(L_i) P_y(L_j) \log\{P_x(L_i) P_y(L_j)\} + EPY)\}]^{1/2}$

maximal correlation coefficient	$\left[ \sum_{k=0}^{L-1} \frac{P_{\delta}(L_i, k)P_{\delta}(k, L_j)}{P_x(L_i)P_y(L_j)} \text{second largest value} \right]^{1/2}$
---------------------------------	---

(6) 判別分析による評価

認知症移行群と非移行群のテクスチャ特徴量を用いて判別分析を行い、認知症移行群と非移行群をそれぞれ正しく診断できるかどうか評価した。なお、診断の精度として、感度及び特異度を算出した。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。なお、感度及び特異度は次式により算出することができる。

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

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

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) は偽陽性のことである。

(7) ニューラルネットワークによる識別性能の向上

認知症移行群と非移行群の識別性能を向上させる目的で、図1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設計した。入力層は本研究によって算出された14種類のテクスチャ特徴量、出力層は識別結果(認知症移行群、もしくは非移行群)とし、学習には誤差逆伝播(Back Projection)法を用いた。誤差逆伝播法とは、二乗誤差和を評価関数とし、誤差を逆伝搬させながら結合荷重を修正することにより学習を進める手法である。

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29、学習係数は0.5とし、学習の終了条件は誤差が $10^{-4}$ 以下になったときとした。入力層のユニット数を14とし、各ユニットには同時生起行列から得られた14種類の特徴量をそれぞれ入力した。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。

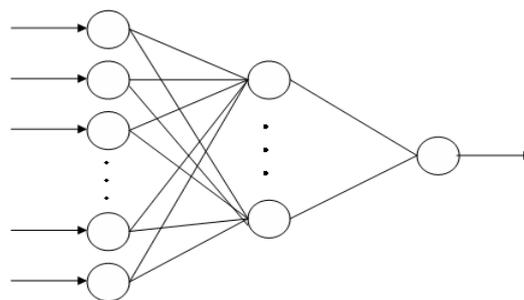


図1 階層型ニューラルネットワーク

3 結果及び考察

脳実質領域の抽出において、目視にて検討をした結果、25例中25例の全ての症例において脳実質領域を正しく抽出することに成功した。よって、これら脳実質領域に対してテクスチャ特徴量を算出した。テクスチャ特徴量の算出結果を表2に示す。表2より、correlationのみ認知症移行群と非移行群との間で有意な差が認められた(p<0.05)。

次に、テクスチャ特徴量を用いて認知症移行群と非移行群を正しく区別することができるかどうか判別分

析を行い検討した。判別分析の結果を表 3 に示す。表 3 より、感度は 84.6% (11/13)、特異度は 66.7% (8/12) であり、正判別率は 76.0% となった。さらに、ニューラルネットワークにより学習し、テクスチャ特徴量を用いて認知症移行群と非移行群を正しく識別できるかどうか検討を行った。ニューラルネットワークにより学習の結果を表 4 に示す。表 4 より、感度は 92.3% (12/13)、特異度は 91.7% (11/12) であり、正判別率は 92.0% であった。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、MRI 画像から得られたテクスチャ特徴量を入力し、学習させることで認知症移行群と非移行群との識別性能が向上した。

テクスチャ特徴量は形状の変化を数値化することのできる特徴量であり、医用画像処理の分野において様々な形で応用されている。これまでに医用画像に対してテクスチャ特徴量を適用した例としては、マンモグラム診断支援システムにおける腫瘍性陰影の偽陽性候補の削減や間質性肺炎のコンピュータ分析におけるランレングス解析の応用など、医用画像処理分野の様々な研究に応用されている。テクスチャ特徴量は形態的变化や、局所的な濃淡分布の変化などを的確に捉えることができるため、診断技術などに多く用いられている。しかし、MRI 画像を用いた診断に関する研究についてはその報告が少なく、本研究の意義は非常に大きい。

アルツハイマー病では大脳のびまん的萎縮が生じ、特に内側側頭葉構造物である海馬、海馬傍回、内嗅野の萎縮が他の部位と比較すると非常に強く、中核症状である記憶障害と対応している。健忘型軽度認知障害はアルツハイマー病の前駆段階であると考えられており、アルツハイマー病と同様に内側側頭葉構造物である海馬、海馬傍回、内嗅野の軽度萎縮が認められている。そのため、テクスチャ特徴量は健忘型軽度認知障害での萎縮に伴った脳形状の変化を定量的に評価することができ、健忘型軽度認知障害の早期発見を可能にするものと考えられる。

今回使用した症例は経験豊富な医師によって健忘型軽度認知障害と診断されており、その診断については医師の経験に頼る部分が多い。テクスチャ特徴量を用いることで、医師の作業や身体的負担の軽減と精神的ストレスを和らげることが可能であり、原画像を入力してからテクスチャ特徴量を算出し、診断結果を提示するまで計算機による自動処理が可能である。また、これら一連の作業は数十秒程度で終了するため、迅速かつ簡便な手法であるといえる。本手法を用いることで、医師の経験に頼ることなく、個人差のある軽度認知障害診断の定量評価が可能になるものと考えられる。今後、本手法を応用し、客観的に軽度認知障害と診断できる診断支援システムを構築する予定である。

表 2 テクスチャ特徴量の結果

特徴量	認知症移行群	非移行群
angular second moment	0.5023±0.0839	0.5184±0.0268
contrast	0.4695±0.1611	0.4267±0.0344
correlation	0.1056±0.0043	0.1030±0.0032*
variance	13.941±3.3131	23.414±2.4090
inverse difference moment	0.9137±0.0223	0.9183±0.0051
sum average	5.9323±1.1829	5.6937±0.4314
sum variance	94.051±13.196	93.229±9.6235
sum entropy	1.5079±0.2644	1.4612±0.0747
entropy	1.6746±0.3086	1.6202±0.0846
difference variance	0.6210±0.0700	0.6327±0.0196
difference entropy	0.5359±0.0893	0.5186±0.0229
information measure of correlation	-0.6852±0.0202	-0.6895±0.0059
information measure of correlation	0.9053±0.1819	0.9042±0.0080
maximal correlation coefficient	22.452±2.1707	22.064±2.2173

\*p<0.05

表 3 判別分析の結果

	認知症移行群	非移行群
認知症移行群	11	2
非移行群	4	8

表 4 ニューラルネットワークによる識別結果

	認知症移行群	非移行群
認知症移行群	12	1
非移行群	1	11

## 【参考文献】

- 1) Ronald C. Petersen, Glenn E. Smith, Stephen C. Waring, Robert J. Ivnik, Eric G. Tangalos, Emre Kokmen: Mild Cognitive Impairment, *J. Arch Neurol.*, 56-3 : 303-308, 1999.
- 2) R. M. Haralick, K. Shanmugam and I. Dinstein: Textural features for image classification, *IEEE Trans Syst Man Cybern*, SMC-3 : 610-621, 1973.
- 3) N. Kodama, H. Takeuchi : Correlation Between Cerebral Atrophy and Textures in Alzheimer-type Dementia Brains: A 3-Year Follow-up MRI Study, *IEEJ Trans. EIS*, 125-9 : 1382-1386, 2005.
- 4) C.M. Bottino, C.C. Castro, R.L. Gomes, C.A. Buchpiguel, R.L. Marchetti and N.R. Neto: Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging, *Int Psychogeriatr*, 14-1 : 59-72, 2002.
- 5) D.A. Bennett, J.A. Schneider, J.I. Bienias, et al.: Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*, 64 : 834-841, 2005.
- 6) Ganguli M, Dodge HH, Shen C, et al.: Mild cognitive impairment, amnestic type: an epidemiologic study. *Neurology*, 63 : 115-121, 2004.
- 7) 大津展之: 判別および最小 2 乗基準に基づく自動しきい値選定法, 信学論 D, J-63D : 349-356, 1980.
- 8) 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, 2 : 44-47, 2009.

## 〈発表資料〉

題 名	掲載誌・学会名等	発表年月
Gray Matter Atrophy in Mild Cognitive Impairment (MCI) and Alzheimer's Disease	Radiological Society of North America (RSNA) 2014	2014 年 11 月