



Title	診断支援を志向した脳機能画像へのデータマイニングの応用に関する基礎的研究
Author(s)	幡生, あすか
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69510
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (幡 生 あ す か)

論文題名 診断支援を志向した脳機能画像へのデータマイニングの応用に関する基礎的研究

論文内容の要旨

脳血流SPECT (single photon emission computed tomography) は認知症の早期発見や診断、また虚血性脳血管障害に対する血行再建術の適応可否の決定に用いられる。画像を基にした診断は従来、医師の視覚的な判断により行われてきた。しかし近年、IT技術の進歩により、視覚的診断の補助を目的としたソフトウェアが開発されてきた。さら現在は疾患名の付与まで行うシステムが研究されている。そこで、本論文では脳血流SPECT画像を用いた2つの研究について報告する。1つ目はアルツハイマー病 (AD) とパーキンソン病 (PD) を画像データから分類する手法の考案、2つ目は脳主幹動脈閉塞・狭窄症に対する脳血流SPECT画像からの脳循環測定法に対する検討である。

まず、ADとPDの分類について述べる。¹²³I-IMP投与30分後および3時間後に撮像されたSPECT画像を入力データとし、機械学習の一種であるサポートベクターマシン (SVM) を分類器としてそれら画像から疾患の分類を行う分類モデルの構築を試みた。対象は大学病院を受診し、診断のためSPECT画像の撮像が必要であり、かつ研究参加への同意が得られた者のうち、ADまたはPDと診断された68名 (AD: 24名、PD: 44名) である。得られた画像データは標準化した後、AD群とPD群で血流量に差があるボクセルのみを選択するため片側 t 検定を適用し、 p 値が0.01未満となったボクセルを抽出した。次に抽出したボクセルへTalairach atlasのLobe Levelの部位情報を付与した。付与した部位毎に変数増加法による変数選択を行い、分類に重要な脳部位を探索した。SVMのパラメータはleave-one out cross validationによる正答率を基準とし、グリッドサーチにより調整した。Temporal、sub-lobar、parietal、limbic及びfrontal areasがADにおいて局所脳血流 (regional cerebral blood flow; rCBF) の低下がみられ、frontal、anterior、parietal及びoccipital areasがPDにおいてrCBFの低下がみられた。またモデル構築に選択された部位はこれまでに血流低下が報告されている部位とおおむね一致した。予測モデルの最終的な正答率はトレーニングセットで98.1%、テストセットで78.6%であった。また、予測モデル構築に際し使用された部位は、早期像・後期像の両方を含んでいた。これはADとPDの判別においては早期像に加え後期像を用いることで診断に有用な情報が得られる可能性を示唆する。ただし、本研究はデータ数が少なく、画像情報以外の患者情報は加味しない基礎的な研究であったため、今後は症例数を増やし、病気の進行度や周辺症状の有無等を加味した検討が必要であるという結論に至った。

次に脳主幹動脈閉塞・狭窄症に対し、脳血流SPECT画像を用いた脳循環測定法に対する検討について述べる。脳主幹動脈閉塞・狭窄症では虚血性脳血管障害の再発予防を目的とした血行再建術が行われるが、その適応の可否を決定するためには脳循環代謝測定が必要であり、現在のところ、PET (positron emission tomography) 及びアセタゾラミド負荷SPECT検査のみが有効である。しかしながら、PET検査は実施可能な医療機関に限られており、アセタゾラミド負荷SPECT検査は、稀ではあるがアセタゾラミドにより重篤な副作用が発生しうするため、薬剤負荷を必要としないSPECT検査法があれば侵襲性の軽減や検査時間の短縮に繋がると考え、本研究を実施した。まずPET OEF (oxygen extraction fraction) の異常低下部位がSPECT CBF (cerebral blood flow) から検出可能かどうかを検討した。対象は^{99m}Tc-ECDを用いた脳血流SPECTと¹⁵O-PETの両方を行った脳主幹動脈狭窄・閉塞性病変をもった症例、20症例である。画像はDRIP (Daemon Research Image Processor, multipurpose image analysis software; FUJIFILM RI Pharma Ltd in Tokyo; Japan) により処理された状態で提供を受けた。提供を受けたデータに対し3DSRTによる標準化を行い、大脳領域11部位、小脳領域1部位の合計12部位に分割し、分割したそれぞれの部位を左右半球で別部位として、合計24の関心領域を設定した。その後、それらの各関心領域に対し、左右比 (asymmetry ratio; AR) を算出した。SPECT画像では撮像初期のデータではトレーサーの分布による影響が、後期では代謝による影響が大きくなると考えられる。そこで、測定時間を14分割した時刻 t_i ($i = 1, 2, \dots, 14$) での測定値 (t_1 (Drip1) から t_{14} (Drip14)) についても検討を行った。まずPET OEFのARが1.089を超える、または0.918未満となった部位をPET OEF異常部位と定義し、このPET OEF異常部位が、SPECT CBFから検出できるかどうかを検討した。その結果、SPECT CBFの異常値の定義に既知報告を用いた場合、Drip Allでは感度及び特異度はそれぞれ20.6%、93.0%であった。さらに同様の検討を初期時間の画像のみに対しても実施したところ、Drip 1ではそれぞれ70.6%、22.0%、Drip (1+2) ではそれぞれ35.5%、75.8%、Drip (1+2+3) ではそれぞれ38.2%、87.1%であっ

た。以上の結果より今回用いたデータではDrip (1+2+3) がPET OEF異常部位の検出に最も適しており、Drip Allを用いた時よりも特異度の低下を6 %に抑えつつ、約2倍の感度が得られた。しかし、ROC曲線を用いて閾値決定を試みたところ、Drip (1+2+3) はDrip All、Drip 1、Drip (1+2) に比べて高いAUCを示したものの、そのAUCは0.657であり、SPECT CBFは局所部位においてPET OEFの異常を十分に反映しているとはいえない結果であった。そこで脳主幹動脈狭窄・閉塞性病変を有する患者で ^{99m}Tc -ECDと H_2^{15}O の局所分布が異なるかどうかについて検討した。これは先の結果が、部位による違いによるものかどうかを考察するためである。 ^{99m}Tc -ECDと H_2^{15}O の局所分布について、健康人では部位によってその相関に差異があると報告されている。しかし、脳主幹動脈狭窄・閉塞性病変を有する患者を対象とした検討は充分でない。用いた画像データは第3章と同一の20例であるが、部位を細分化して検討するため、3DSRTでnormalize処理を行った画像から脳内に位置するボクセルについて各ボクセルの値を取得した。次にLancaster法を用いて、MNI (Montreal Neurological Institute) の標準脳からTalairach標準脳に座標系を変換し、Talairach Daemonにより各ボクセルに部位情報を付加した。Level 3 (Gyrus level) を用いて大腦を68の部位に分割し、AR、及びAsymmetry index (AI; 式 (1)) を用いて各画像データにおける部位ごとの左右非対称性と、SPECT CBFとPET CBFの相関係数を算出した。

$$\text{AI} = |\text{右半球領域} - \text{左半球領域}| / ((\text{右半球領域} + \text{左半球領域}) / 2) \quad (1)$$

その結果、68 部位中 42 部位では PET と SPECT で左右の大小関係が一致したが、残る 26 部位では大小関係の逆転が認められた。また部位別では、(sub-lobar、extra-nuclear) 及び (sub-lobar、thalamus) の相関係数が高かった。相関係数は AR と AI を比較すると AR で高くなる傾向にあった。また、SPECT CBF では PET CBF に比べ左右差が小さく、部位によっては血流低下を捉えきれないでいる可能性が高いと考えられた。これらの結果から、今回、脳局所における SPECT CBFと PET OEF に良好な相関を認めなかった理由のひとつとして、部位による相関の程度の違いや各症例の虚血領域・程度による影響を受けた可能性があるとの結論に至った。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (幡 生 あ す か)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	高木 達也
	副 査	教授	上島 悦子
	副 査	教授	橋本 均

論文審査の結果の要旨

脳血流SPECT (single photon emission computed tomography) は認知症の早期発見や診断、また虚血性脳血管障害に対する血行再建術の適応可否の決定に用いられる。従来、画像診断は読影者の視覚的な判断により行われてきたため、読影者の経験等に影響を受ける可能性があった。そのため、読影者の経験等に影響を受けない客観的な診断方法の開発が望まれている。そこで申請者は、診断支援システム構築を指向した基礎的検討として、第1に脳血流SPECT画像を用いたアルツハイマー病 (AD) とパーキンソン病 (PD) を画像データから分類する手法の考案、第2に脳主幹動脈閉塞・狭窄症に対する脳血流SPECT画像からの脳循環測定法に対する検討を行った。

まず申請者は、ADとPDの分類モデルの構築を行った。 ^{123}I -IMP (N-isopropyl-4-[^{123}I] iodoamphetamine) 投与30分後 (早期像) および3時間後 (後期像) に撮像されたSPECT画像を入力データとし、サポートベクターマシンを分類器として、それら画像から疾患の分類を行う分類モデルを構築した。画像データは標準化後、片側t検定によりAD群とPD群で血流量に差があるボクセルを選択した。次にTalairach atlasのLobe Levelの部位情報を付与した。付与した部位毎に変数増加法による変数選択を行い、分類に重要な脳部位を探索した。その結果、予測モデルの最終的な正答率はトレーニングセットで98.1%、テストセットで78.6%となった。さらに構築された予測モデルは早期像・後期像の両方を含んでおり、ADとPDの判別においては早期像に加え後期像を用いることで診断に有用な情報が得られる可能性を示唆する結果を得た。

次に申請者は、脳主幹動脈閉塞・狭窄症に対し脳血流SPECT画像を用いた脳循環測定法に対する検討を行った。対象は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ethyl cysteinate dime)を用いた脳血流SPECT及び ^{15}O を用いたPET (positron emission tomography) の両方を行った脳主幹動脈狭窄・閉塞性病変を有する症例である。標準化を行った画像データに対し、大脳領域11部位、小脳領域1部位の関心領域を設定した。その後、それらの各関心領域に対して左右比を算出し、異常値の指標とした。測定時間を14分割した時刻 t_i ($i = 1, 2, \dots, 14$) での測定値についても検討を行った。その結果、全時刻の画像を用いるよりも t_i ($i = 1, 2, 3$) の画像のみを用いた際に、PETの酸素摂取率 (OEF) の異常部位が高精度に検出可能であった。しかし、そのAUCは0.657であり、SPECT 血流量 (CBF) のみでは局所部位におけるPET OEFの異常を十分に反映した情報を得ることはできなかった。その理由のひとつとして、SPECT CBFではPET CBFに比べ左右差が小さく、部位によっては血流低下を捉えきれていない事を示した。

以上、申請者は、ADとPDの判別においては早期像に加え後期像を用いることで診断に有用な情報が得られる可能性があるという新たな知見を得たこと、また脳主幹動脈閉塞・狭窄症において、SPECTとPETでは虚血領域の検出に違いが生じる可能性があるという知見を得たことにより、博士(薬学)の学位論文に値するものと認める。