

機械学習を利用した医療画像診断支援に関する研究

猪谷 達也, 三浦直樹, 高橋 信, 北村 正晴
(東北大学)

Application of Machine Learning Methods to Medical Image Diagnosis Tatsuya Idani, Naoki Miura, Makoto Takahashi, Masaharu Kitamura (Tohoku University)

Abstract - Neural network has been utilized to the diagnosis of Alzheimer disease using SPECT brain image in order to identify the specificity regions important for discrimination with the use of principle component analysis. The selected regions have been confirmed to be quite important for discrimination based on the principle component analysis.

Key Words : Neural network, SPECT brain image

1. 背景

近年 PET (Positron Emission Tomography、ポジトロン断層撮像) や SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography、シングルフォトン断層撮像) など、血流量や代謝機能などの脳の活動を放射性物質を用いて非侵襲的に可視化する技術が目覚しく発達し、関連した研究や臨床での応用が盛んに行われている。高齢化社会において大きな問題となっている痴呆症は、大脳皮質や大脳基底核、辺縁系の機能と密接に関わっていると考えられており、これらの計測に適した PET、SPECT は痴呆症の診断や病態の評価において重要な役割を担っている^{[1],[2]}。本研究で対象にしている SPECT は、装置価格が PET に比べて安価で、比較的容易に脳機能画像を得ることが可能である。ただし、SPECT による画像は、その撮像原理上の空間分解能が PET に比べて低く、また、正常例における局所脳血流量やグルコース代謝の絶対値の変動が大きく、絶対値のみで正常と異常の区別を行うことは重症でもない限り困難であると言われている。また、PET と SPECT では撮影のために用いる放射性各種が異なり、標識できる薬剤も異なるので、同じ脳機能画像でも両者では得られる知識が異なる。これら 2 つの点から、SPECT による症例の診断は多くの経験と熟練を要する。これらの問題点を解決するために、医師の診断を支援するためのシステムの開発が望まれている。

本研究グループでは、SPECT 脳画像診断の支援システムの開発を最終的な目的として、これまでニューラルネットワーク (以下 NN) や C4.5、自己組織化学習 (以下 SOM) 等の機械学習手法を用いて症例毎の弁別を行ってきた。本報告では、NN による SPECT 脳画像診断のための知識獲得の手法について検討した。更に、自己組織化学習において得られた結果^[4]と比較し、それらの有効性について分析した結果について述べる。今回対象としたのは正常 51 例とアルツハイマー 30 例の計 81 例である。これらの SPECT 脳画像から、診断のための明示的な知識を獲得することを目的とした。

2. SPECT 画像データ

サンプルとして用いた SPECT 脳画像は、東北大学加齢医学研究所において撮影、データベース化された症例別の画像である。画像は 35 × 46 × 37 ボクセルであり、ボクセルは一边 4mm である。撮影のために使用された薬剤は ^{99m}Tc、撮像装置は日立メディコ SPECT2000H である。画像は前処理として正規化、平滑化されたものである。正規化とは、解剖学的構造の個体差を取り除くために、それぞれの脳を AIR と呼ばれる手法^[5]を用いて回転変形や非線形変換を施すことにより、MRI によって得られた標準脳を基準にして合わせる処理である。また、ここでの平滑化とは正規化を行っても吸収できない固体差を、画像に平滑化フィルタをかけて低減するための処理である。平滑化処理にはピクセル毎のノイズを減少させる効果もある。本研究で用いた画像は 1 辺 10mm の平滑化フィルタをかけたものである。解析の対象は、正常な群 (以下 Normal) と Alzheimer 群の 2 つであり、それぞれのサンプル数は Normal が 51 例、Alzheimer が 30 例である。ここで解析用データはそれぞれ時間的に異なる時に撮像されたデータであり、独立性が高い。これらの画像に対して、Normal と Alzheimer の違いをより際立たせるために、各スライスの画素値を小脳領域の平均との比率に変換し定量化した (Fig.1)。小脳は痴呆の進行に対して、血流量の変動が少ないと言われており、規格化する際の基準として適している。そして、熟練医師により領域指定された機能領域のマスクを用い、機能領域毎の平均血流量をその画像の属性値として抽出した。抽出した機能領域の数は 40 である (Table.1)。以降の解析には、この小脳比変換した属性値を用いた^[6]。

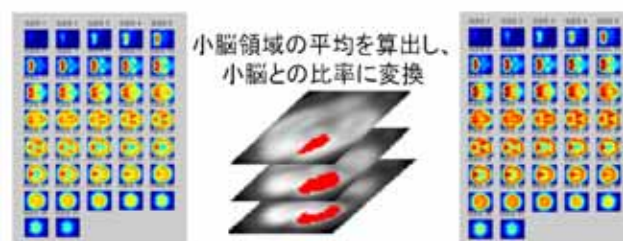


Fig.1 Cerebella ratio transform

Table.1 Functional regions

No.	機能領域名	No.	機能領域名
1	基底核左	21	海馬傍回左
2	基底核右	22	海馬傍回右
3	帯状回左	23	中脳
4	帯状回右	24	眼窩前頭回左
5	側頭葉内側皮質左	25	眼窩前頭回右
6	側頭葉内側皮質右	26	後頭葉内側面皮質左
7	外側後頭葉左	27	後頭葉内側面皮質右
8	外側後頭葉右	28	視床左
9	舌状回左	29	視床右
10	舌状回右	30	頭頂葉内側皮質左
11	前頭葉内側面皮質左	31	頭頂葉内側皮質右
12	前頭葉内側面皮質右	32	下頭頂小葉左
13	傍シルビウス皮質左	33	下頭頂小葉右
14	傍シルビウス皮質右	34	上頭頂小葉左
15	前頭前野左	35	上頭頂小葉右
16	前頭前野右	36	一次運動感覚野左
17	側頭葉左	37	一次運動感覚野右
18	側頭葉右	38	運動前野左
19	小脳左	39	運動前野右
20	小脳右	40	橋

3. ニューラルネットワークによる知識獲得

3.1. ニューラルネットワーク

本報告ではバックプロパゲーション法にもとづく NN に、構造化学習を適用して⁹⁾、弁別上重要な属性を選出することを試みている。構造化学習においては、学習に寄与しない NN の結合係数がゼロに収束するように削除（忘却）されていくという特徴を持つ。用いたネットワークは 4 層構造である。中間層は 2 層あり中間層-1 は 1 入力で、40 個のニューロンがある。中間層-2 は中間層-1 からの出力を相互入力しており、5 個のニューロンがある。実質的には中間層-1 の出力が入力層の役割を果たしている。

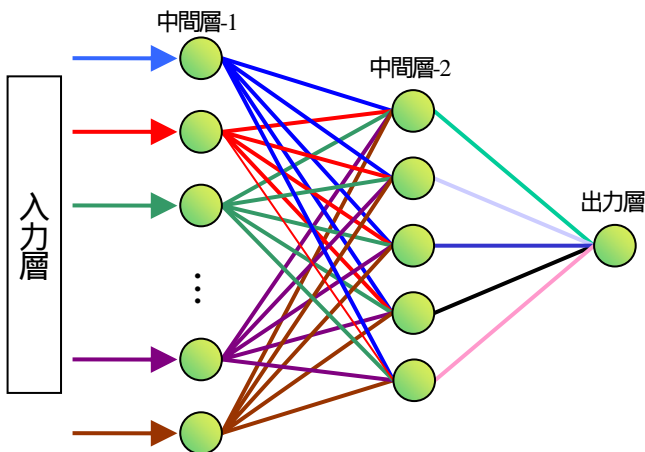


Fig.2 Neural network architecture

3.2. 主成分分析（以下 PCA）によるネットワーク解析
NN の出力層出力は次式で与えられる。

$$z = \text{sigmoid}(LW_{2,1} \times y_1 + LW_{2,2} \times y_2 + \dots + LW_{2,5} \times y_5 + \text{bias}) \quad (1)$$

z : 出力層出力
y : 前層 Neuron 出力
LW : 結合係数

出力層出力が持つ情報はほぼ 100%、Normal か Alzheimer かを判定するものである。そのため、出力を算出する変数 $LW \times y$ が持つ情報もほぼ 100%、Normal か Alzheimer かを判定するためのものであると考えられる。 $LW \times y$ を入力として 5 次元データで主成分分析を行った結果を Table.2 及び、Fig.3 に示した。Fig.3 は横軸は第一主成分、縦軸は第二主成分を表しており、青は Normal を、赤は Alzheimer を表している。すように第 1 主成分が全情報の 99.84% を持っており、それが Normal と Alzheimer を弁別するものであることがわかる。更に第 1 主成分の固有ベクトルの係数を見ても、Neuron2-3 からの信号が他よりも圧倒的に大きく寄与している。これより出力層出力は中間層-2 の Neuron2-3 に大きく依存していることがわかる。Fig.4 は縦軸に中間層 2 の各 Neuron の出力 y に結合係数 LW を掛け合わせたものを、横軸にサンプル番号を示したものである。青は Normal を、赤は Alzheimer を表している。事実 Neuron2-3 の $LW \times y$ は、他の $LW \times y$ よりも圧倒的に大きい。

同様に、中間層 Neuron2-3 の出力に影響を与える中間層 1 の Neuron を特定する。中間層 1 の Neuron は 1 入力であるため、この層の Neuron を特定することで、弁別上重要な属性を抽出できると考える。

Table.2 Contribution and eigenvectors

	第 1 主成分	第 2 主成分
寄与率	0.9835	0.0134
Neuron2-1	0.0000	0.0000
Neuron2-2	0.0967	-0.1978
Neuron2-3	-0.9899	0.0828
Neuron2-4	0.1035	0.9767
Neuron2-5	0.000	0.000

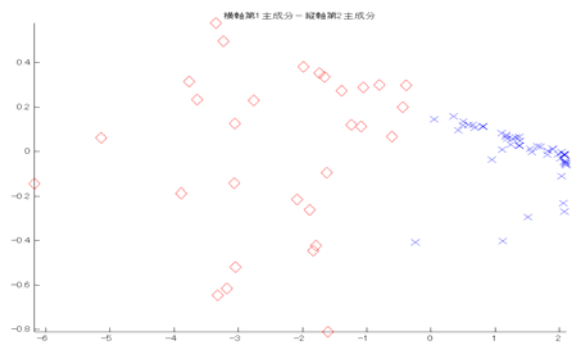


Fig.3 PCA output

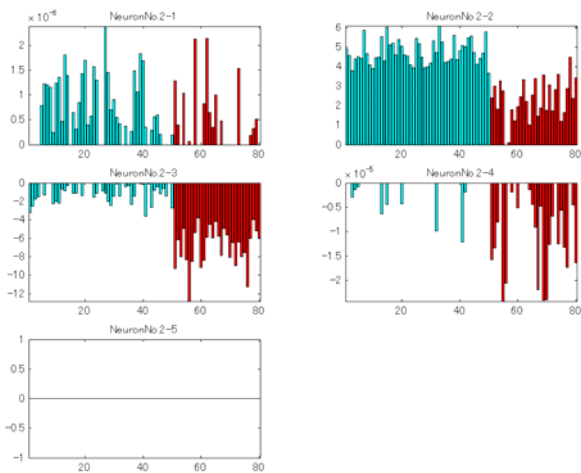


Fig.4 Neuron Output \times weights (LWxy)

3.3. 弁別への寄与

上記の PCA を用いて、出力層 中間層-2 中間層-1 の順にネットワークを逆流し、信号伝播上重要な Neuron 及び、属性を抽出した。以下に流れを示した。

中間層-2 の出力 $LW \times y$ を元に PCA を行い、累積寄与率が 80% に達するまでの主成分を採用する。

採用された各主成分において、固有ベクトル係数を大きい方から積算し、全体の 80% に達するまでの固有ベクトル係数 (= Neuron2-x) を採用する。

採用された Neuron2-x への入力 $LW \times x$ に対し、PCA を行い、累積寄与率が 80% に達するまでの主成分を採用する。

採用された各主成分において、固有ベクトル係数を大きい方から積算し、全体の 40% に達するまでの固有ベクトル係数 (= Neuron1-x、つまり入力属性) を採用する。

~ を 100 回繰り返し、採用された入力属性を集計した。

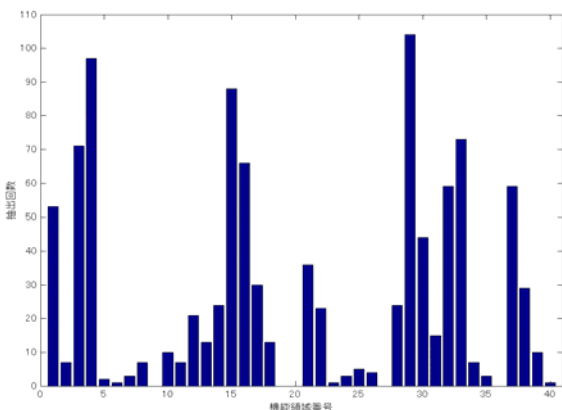


Fig.5 Count for selected region

3.4. 弁別に寄与した属性抽出の結果

学習回数を 10000 回として、学習後 PCA による解析を行い弁別において重要な属性を抽出した。これを 100 回繰り返し、弁別上重要として抽出された回数を集計した。その結果を Fig.5 に示した。縦軸は抽出回数、横軸は属性の番号を現している。100 回の内、50 回以上抽出された属性は 9 個であった。それに該当する機能領域は、基底各左、帯状回左、帯状回右、前頭前野左、前頭前野右、視床右、下頭頂小葉左、下頭頂小葉右、1 次運動感覚野右である。

4. 考察

先行研究の自己組織化学習において抽出された、弁別上重要な属性は Table.3 のようになった。一定の閾値を設けてそれ以上を満たした属性は、NN と SOM それぞれ 9 個であった。この内、NN と SOM の双方から重要と判定された属性は 5 個であった。この 5 個の属性の信号値をもとに PCA を行った。結果は Tabel.4 及び、Fig.6 である。

累積寄与率が第 1 主成分と第 2 主成分で 0.9202 になるため、この 2 つの主成分のみで、5 個の属性を持つ情報を十分に反映していると考えられる。Fig.6 は横軸に第 1 主成分、縦軸に第 2 主成分を取り、各サンプルデータをプロットしたものである。青は Normal を赤は Alzheimer を表している。Normal と Alzheimer で別れてプロットされているのがわかる。第 1 主成分は固有ベクトルの各係数が +0.35 ~ 0.5 付近であることから、5 個の属性値の絶対値を反映していると考えられる。Alzheimer は脳の一部分が萎縮し、血流量が低下して機能障害が出る疾病である。Normal と比較すると、各機能領域の平均血流量は全体的に小さくなると考えられ、Fig.6 においても Alzheimer が Normal よりも負側の領域にプロットされている。抽出された 5 個の機能領域は実際の病理的知見を反映したものであると考えられる。

第 2 主成分の固有ベクトルを見ると、視床右と下頭頂小葉左右の係数の絶対値が、他の 2 個のそれよりもはるかに大きい。このことから第 2 主成分は、視床右と下頭頂小葉左右のバランスを表していると考えられる。Alzheimer 例の中には、第 2 主成分の絶対値が大きくなるものがあり、疾病が進行するにつれて、病変部位の血流量が低下し、視床と下頭頂小葉のバランスが崩れてくるものと考えられる。

以上より、NN と SOM によって抽出された 5 個の属性は、Normal と Alzheimer の差異を十分に反映していると考えられ、診断する上での重要な指標になると言える。

5. まとめ

本報告では Normal と Alzheimer の SPECT 脳画像から、診断のための知識を獲得することを目的として、学習後のネットワークに対し、PCA を適用して弁別上重要な属性を抽出した。更に、NN と SOM 双方に抽出された属性を分析し、それらが症例毎の差異を十分に反映していることを示した。

Table.3 Effective region for discrimination for NN and SOM

No.	NN	SOM
1	基底核左	
3	帯状回左	帯状回左
4	帯状回右	帯状回右
11		前頭前野内側面皮質左
14		傍シルピウス皮質右
15	前頭前野左	
16	前頭前野右	
28		視床左
29	視床右	視床右
31		頭頂葉内側皮質右
32	下頭頂小葉左	下頭頂小葉左
33	下頭頂小葉右	下頭頂小葉右
37	1次運動感覚野右	

参考文献

- [1]「脳の科学」編集委員会：脳機能のイメージング - 基礎から応用まで - ，星和書店（1998）.
- [2]鳥塚莞爾：クリニカルPET：臨床応用のためのガイドブック，先端医療技術研究所（1997）.
- [3]<http://www.bishopw.loni.ucla.edu/AIR3/>
- [4]猪谷達也他：SPECT 脳画像診断への自己組織化学習の適用，計測自動制御学会システム情報部門第31回知能システムシンポジウム資料，pp.219-224（2004）.
- [5]松本玲，三浦直樹，高橋信，北村正晴，川島隆太，福田寛：SPECT 画像による痴呆症の診断システムの研究（1）機械学習による自動診断，日本エム・イー学会東北支部大会講演論文集，11（2003）.
- [6]渡辺邦彦他：SPECT 脳機能画像診断へのニューラルネットワーク適用，計測自動制御学会東北支部第182回研究集会（1999）.

Table.4 PCA output (five effective region)

	第1主成分	第2主成分
寄与率	0.7997	0.1205
3：帯状回左	0.5177	-0.0045
4：帯状回右	0.4402	0.0291
29：視床右	0.5392	0.6671
32：下頭頂小葉左	0.3482	-0.5381
33：下頭頂小葉右	0.3554	-0.5143

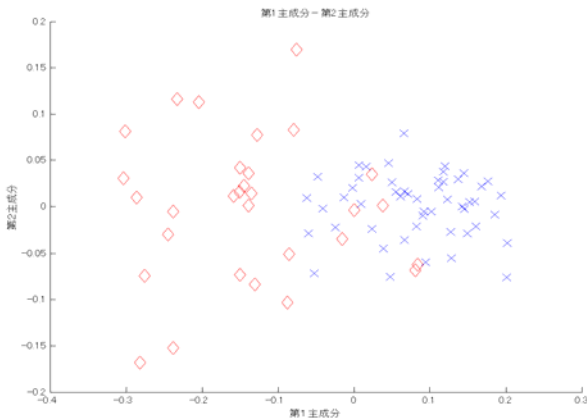


Fig.6 PCA output

6. 謝辞

本研究は通信・放送機構 地域提案型研究開発制度による支援を受けて行われた。ここに謝意を表す。