

〈脳神経外科速報 vol.32 no.1 e20223201c, 2022〉

# 構造 MR 神経画像の BAAD 解析による認知機能障害の識別

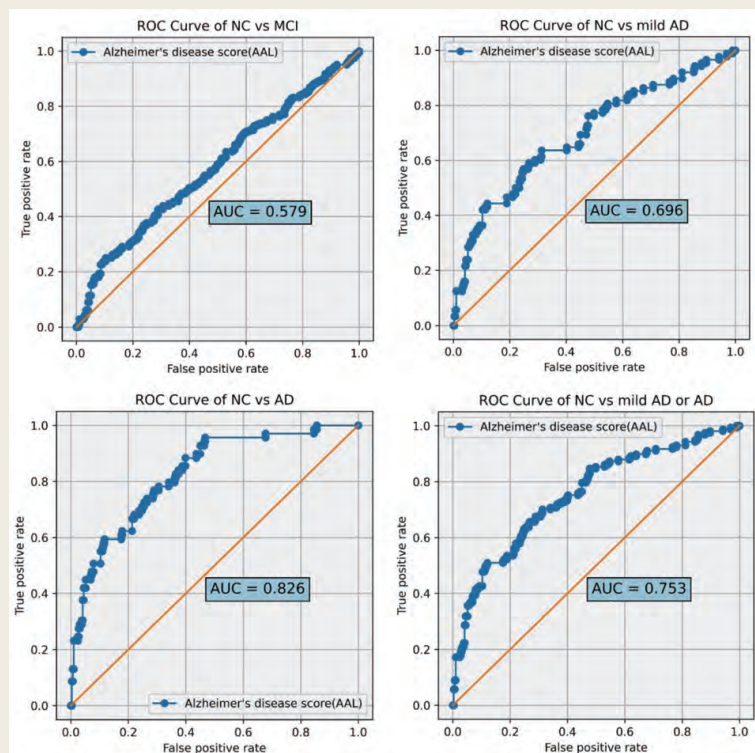
佐藤 透<sup>1)</sup>, 石田 学<sup>2)</sup>, 澤田陽一<sup>3)</sup>, 北本 浩<sup>1)</sup>, 加藤佳樹<sup>1)</sup>, 塩塚芳子<sup>1)</sup>, 佐場英昭<sup>1)</sup>, 村上佳奈<sup>1)</sup>, 佐々木 賜<sup>1)</sup>, 安部雄大<sup>1)</sup>, 原野かおり<sup>3)</sup>

1) 医療法人社団涼風会佐藤脳神経外科脳神経外科 〒729-0104 広島県福山市松永町 5-23-23

2) 島根大学大学院脳神経内科

3) 岡山県立大学保健福祉学部現代福祉学科

## Key Slide



**Fig.3**

Evaluation of AD inference performance based on the ADS and MMSE total score: ROC curve and AUC discriminate NC from MCI, mild AD, AD, mild AD/AD by ADS.

# BAAD analysis of structure MR neuroimages for discrimination of cognitive function impairment

Toru SATOH<sup>1)</sup>, Manabu ISHIDA<sup>2)</sup>, Yoichi SAWADA<sup>3)</sup>, Hiroshi KITAMOTO<sup>1)</sup>,  
Yoshiki KATO<sup>1)</sup>, Yoshiko SHIOZUKA<sup>1)</sup>, Hideaki SABA<sup>1)</sup>, Kana MURAKAMI<sup>1)</sup>,  
Megumi SASAKI<sup>1)</sup>, Yudai ABE<sup>1)</sup>, Kaori HARANO<sup>3)</sup>

1) Department of Neurological Surgery, Ryofukai Satoh Neurosurgical Hospital

2) Department of Neurology, Shimane University Graduate School of Medicine

3) Department of Contemporary Welfare, Faculty of Health and Welfare, Okayama Prefectural University

**Background:** The first steps in the diagnosis and treatment of dementia are to discriminate mild cognitive impairment (MCI), mild Alzheimer type dementia (mild AD), and AD from normal cognition (NC). We clinically applied Brain Anatomical Analysis using Diffeomorphic deformation (BAAD), a Voxel-based morphometry support software equipped with a machine learning inference model, for identification of cognitive impairment, by using structure MR neuroimages (3D-T1-weighted images).

**Method:** 692 subjects (299 men, 393 women, median 79.0 years old) were enrolled. Cognitive function was evaluated by the Mini-mental state examination (MMSE), and classified into 4 groups from the total score (30 points); NC (30-28 points) 291 people, MCI (27-24) 244 people, mild AD (23-20) 88 people and AD ( $\leq 19$ ) 69 people. AD was inferred using BAAD from high-resolution neuroimages obtained by 3 Tesla MRI. The correlation between the risk of AD (AD score, ADS) obtained by BAAD and NC, MCI, mild AD, AD, and mild AD/AD was examined.

**Results:** From the receiver operating characteristic curve (ROC curve) and area under the curve (AUC), NC and MCI, mild AD, AD, and mild AD/AD were discriminated by the optimum ADS cutoff value. NC and MCI had an ADS threshold of 0.86 and an AUC of 0.579, and were insufficiently identified by ADS. NC and mild AD, AD, and mild AD/AD was discriminated with moderate predictive performance with ADS thresholds of 0.61, 0.44, and 0.61, respectively.

**Conclusions:** BAAD was clinically applied to screen for cognitive impairment. By inferring AD using the ADS threshold of 0.44-0.61 as a guide, it was possible to identify cognitive dysfunction from structure MR neuroimages.

**Key Words :** Alzheimer type dementia, Brain anatomical analysis using Diffeomorphic Deformation (BAAD), cognitive function impairment, Mini-mental state examination (MMSE), Voxel-based morphometry

(Received July 30, 2021; Accepted September 8, 2021)

Correspondence to Toru SATOH, M.D.,

Department of Neurological Surgery, Ryofukai Satoh Neurosurgical Hospital, 5-23-23 Matsunaga-cho, Fukuyama-shi, Hiroshima, 729-0104, Japan

E-mail: ucstbtrc [at] urban.ne.jp

## I. はじめに

---

認知症は、世界中で約5,000万人が患っており、毎年約1,000万人が新たに発症している<sup>1)</sup>。認知症の大半を占めるアルツハイマー型認知症 (Alzheimer type dementia: AD) は、いったん獲得された知的機能が不可逆的に障害される進行性の変性疾患で、これまで有効な治療法はないとされてきた。近年、症候改善薬による認知機能の増悪抑制に加えて、ADの発症・進行を根本的に制御するアミロイド疾患修飾薬が新たに開発され、認知機能障害に対する治療の進展が見込まれる<sup>2)</sup>。

認知症の診断・治療の嚆矢は、軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI)、軽度AD (mild AD) およびADを認知正常者 (Normal Cognition: NC) と識別することにある<sup>3)</sup>。滋賀医科大学で開発されたBrain Anatomical Analysis using Diffeomorphic deformation (BAAD) は、構造MR神経画像からVoxel-based morphometry (VBM)、Support vector machine (SVM) を組み合わせてADを推論するVBM支援ソフトウェアである<sup>4, 46)</sup>。BAADでは、ADでの脳萎縮パターンとの類似度がAD罹患リスク (AD Score: ADS) として算出され、認知機能障害の診断補助となる。

本研究では、認知機能障害のスクリーニングにBAADを臨床応用し、得られたADSと、Mini-mental state examination (MMSE) 総得点から分類されたNC, MCI, mild AD, AD, mild AD/ADとの相関を検討した。日常臨床において、構造MR神経画像から認知機能障害を識別する上でのBAADの有用性につき報告する。

## II. 対象と方法

---

### 1) 対象者

対象者は、当院で2017年11月から2019年12月までの26カ月間に認知機能障害のスクリーニング検査を実施した、60歳以上90歳未満の692名(中央値, 79.0歳)。本研究は、医療法人涼風会の倫理委員会で承認され、全例で説明と同意 (インフォームドコンセント) を得た。

### 2) 神経心理学的検査

神経心理学的検査として、精神状態短時間検査-日本版 (MMSE-J)<sup>7)</sup> を実施し、経験を有する脳神経外科専門医 (T.S.), 言語聴覚士 (H.K., Y.K., Y.S.) により評価した。MMSEの検査成績は、総得点 (30点) から平均値, 標準偏差を算出した。本研究では、MMSE 30~28点をHC, 27~24点をMCI, 23~20点をmild AD, 19点以下をADの4群に分類して検討した<sup>8, 9)</sup>。

### 3) MRI 神経画像

BAAD 解析に必要な頭部 MRI は、3 テスラ MRI [SIGNA Pioneer (GE ヘルスケア・ジャパン)] を使用し、下記の条件で撮像した。3D-T1 強調画像は、BRAVO;TR/TE, 9.2/3.6 (ms);FOV, 240 × 240 (mm);matrix, 288 × 256 (mm);スライス厚, 1.6 (mm);撮影枚数, 196;撮像時間, 6 分 33 秒。FLAIR は、Fast spin echo;TR/TE, 8,000/128 (ms);FOV, 240 × 240 (mm);matrix, 288 × 192 (mm);スライス厚, 4.0 (mm);撮影枚数, 39;撮像時間, 4 分 26 秒。

### 4) ADS と MMSE 総得点による AD 識別性能の評価

構造 MR 神経画像の DICOM データは、BAAD (ver.4.3.1) で解析した。ADS は、AD の脳萎縮パターンとの類似度が 0 ~ 1 (NC ~ AD) の数値で算出された。ADS による AD の識別は、海馬周辺の関心領域に限定することなく、解剖学的アトラス、automated anatomical labeling (AAL) に含まれる、全脳すべての関心領域 (灰白質) の体積を入力データとし、BAAD の人工知能に投入して評価した。MMSE 総得点から分類した NC, MCI, mild AD, AD, mild AD/AD の各群について、ADS 真陽性率と偽陽性率の ROC 曲線を作成、AUC を算出して、ADS による AD 識別性能を評価した。

## III. 結 果

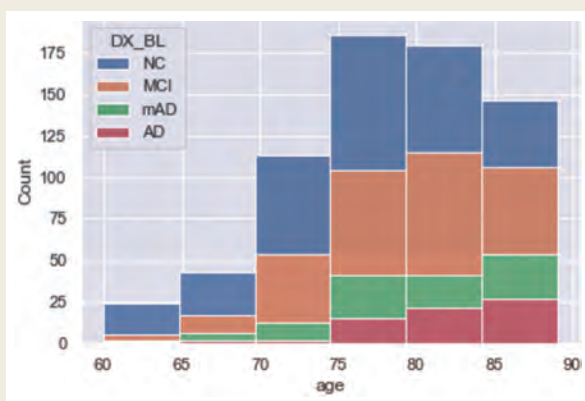
### 1) 神経心理学的検査成績と対象者の構成

MMSE 総得点から、対象者 692 名を NC (30 ~ 28 点) 291 名, MCI (27 ~ 24) 244 名, mild AD (23 ~ 20) 88 名, AD ( $\leq 19$ ) 69 名の 4 群に分類した。各群の男女比、年齢、MMSE 総点数および ADS の平均値を Table 1 に示した。また、診断ラベルのヒストグラムを Fig. 1 に、中央値と四分位範囲を Fig. 2 に示した。

**Table 1**

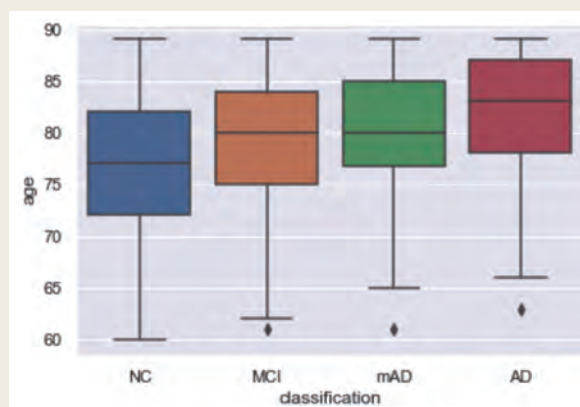
Clinical data : Gender ratio, age , MMSE and ADS of 4 groups classified by MMSE total score: NC (30-28 points) 291 people, MCI (27-24) 244 people, mild AD (23-20) 88 people, AD ( $\leq 19$ ) 69 people.

Item	NC	MCI	mild AD	AD	Total
No	291	244	88	69	692
Male/Female	125:166	100:144	40:48	34:35	299:393
(%)	(43:57)	(41:59)	(45:55)	(49:51)	(43:57)
Age	76.5 ± 6.9	79.2 ± 5.9	79.7 ± 6.4	82.0 ± 5.9	78.4 ± 6.6
MMSE (Score/30)	28.9 ± 0.8	25.8 ± 1.1	21.7 ± 1.0	15.1 ± 4.1	25.5 ± 4.5
ADS (AAL)	0.44 ± 0.30	0.52 ± 0.32	0.65 ± 0.31	0.79 ± 0.22	0.53 ± 0.32



**Fig. 1**

Diagnostic label histogram: Age distribution of NC (30-28 points) 291 people, MCI (27-24) 244 people, mild AD (23-20) 88 people, AD ( $\leq 19$ ) 69 people.



**Fig. 2**

Median and interquartile range diagram: Age and diagnostic classification of NC, MCI, mild AD and AD.

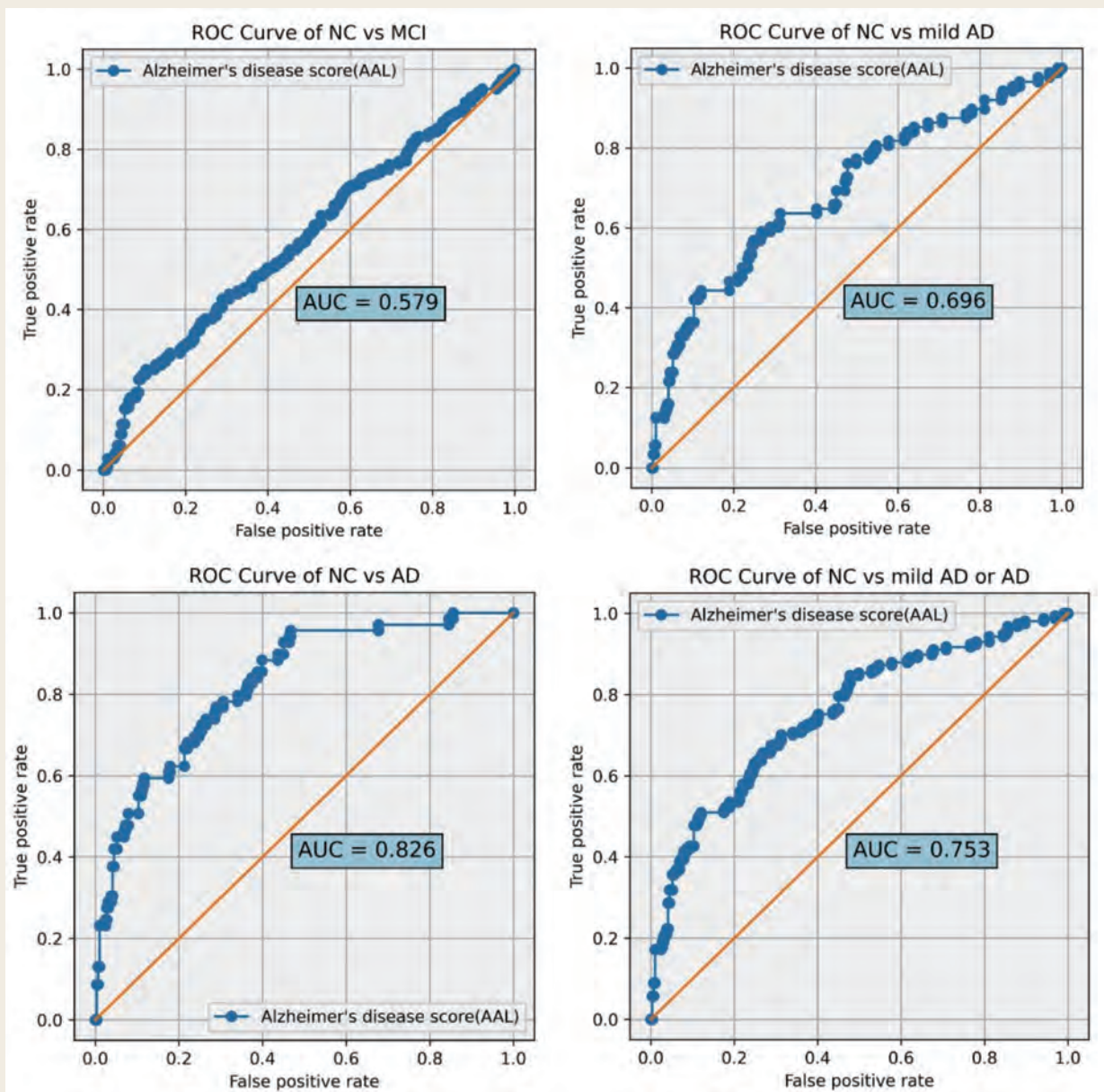
## 2) ADS と MMSE 総得点による AD 識別性能の評価

ADS を用いて MMSE 総得点から分類した NC と MCI, mild AD, AD, mild AD/AD の各群を識別する推論性能を評価した。灰白質の局所体積について、ROC 曲線、AUC を算出し、Youden-index が最大となる ADS カットオフ値を最適な閾値とした。NC と mild AD とは、ADS 閾値 0.61 で、AUC = 0.696、精度 0.675、感度 0.687、特異度 0.636 で識別された。NC と AD とは、ADS 閾値 0.44 で、AUC 0.826、精度 0.611、感度 0.529、特異度 0.957 で識別された。NC と mild AD/AD は、ADS 閾値 0.61、AUC 0.753、精度 0.692、感度 0.687、特異度 0.701 で識別された。NC と mild AD, AD, mild AD/AD とは、いずれも中等度の予測性能で識別された。しかし、NC と MCI とは、ADS 閾値 0.86、AUC 0.579、精度 0.600、感度 0.897、特異度 0.245 であり、ADS による識別は不十分であった (Table 2, Fig. 3)。

**Table 2**

Discrimination of MCI, mAD, AD, and mAD/AD by ADS from NC: Optimal cutoff value, AUC, accuracy, sensitivity, specificity and Youden-index.

Model (AAL)	Threshold	AUC	Accuracy	Sensitivity	Specificity	Y-index
NC vs MCI	0.86	0.579	0.600	0.897	0.245	0.143
NC vs mild AD	0.61	0.696	0.675	0.687	0.636	0.324
NC vs AD	0.44	0.826	0.611	0.529	0.957	0.486
NC vs mild AD/AD	0.61	0.753	0.692	0.687	0.701	0.388



**Fig. 3**

Evaluation of AD inference performance based on the ADS and MMSE total score: ROC curve and AUC discriminate NC from MCI, mild AD, AD, mild AD/AD by ADS.

#### IV. 考 察

近年, MRI など脳神経領域の画像検査が広く行われ, 詳細な神経画像のボリュームデータを取得することが容易となった<sup>3, 9)</sup>. 構造 MR 神経画像に含まれるデータは膨大であり, 人的作業では, 特定の疾患を識別する情報を得ることは困難である.

機械学習はMR神経画像の多次元情報から、疾患を特定する共通のパターンを抽出することに適した技術である。VBMは、MR神経画像の次元数を減らし、脳局所関心領域の容積を客観的かつ定量的に検出することができる。VBMでは、個々で異なる3D-T1強調MRI画像を解剖学的に標準化した事前確率画像から、脳脊髄液、白質、灰白質を組織分割し、統計的手法を用いて、関心領域（灰白質）の体積を解析する。また、人工知能の基盤技術である機械学習アルゴリズムとして、Kernel法によるSVMを用いることで、少数のデータから推論モデルを作製することが可能となる<sup>1,46)</sup>。

BAADは、AD診断支援を行う機械学習・推論モデルのVBM支援ソフトウェアである<sup>1,46)</sup>。人工知能の学習には北米Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) データベースからAD 359例、NC 543例の診療情報と構造MR神経画像を教師データセットとして学習し、Leave-one-out交差検証で推論モデルの性能を評価し、精度93.3%、感度93.3%、特異度93.4%で、ADとNCとが識別された<sup>1)</sup>。BAADでは、脳全体を解剖学的アトラスに基づいて複数の局所領域に分割して関心領域を設定し、関心領域ごとに灰白質体積が算出され、さらに同年代の健常群と比較したz値が得られる。このz値を用いて、ADの脳萎縮パターンとの類似度がADSとして0～1の数値で提示され、0に近いほどNCである可能性が高く、1に近いほどADである可能性が高くなる。ADの診断は、構造MRI神経画像の情報のみでは困難であり、BAADで得られたADSには、NCとAD両者を鑑別する絶対的閾値は設定されておらず、対象群に応じて適切な閾値を検討する必要がある<sup>6)</sup>。

我が国では、構造MRIの評価にVoxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD)が頻用されてきた。VSRADではMRI画像の解析初期に画像の圧縮が行われるが、BAADでは圧縮されないため、BAADは情報の解像度が高い利点がある。また、VSRADでは、解析対象とする関心領域がアルツハイマー型認知症の疾患群から決定され、対照群は高齢者のみである。一方、BAADの関心領域は一般的な解剖学的アトラスを用いており、対照群も20代から80代までの幅広い年齢に対応している。そのため、BAADは、高齢者の認知症に限らず、様々な年代の脳の萎縮を伴う疾患を対象とした解析に用いることが可能である<sup>1,46)</sup>。

本研究では、BAADのAD識別性能を、MMSEの総点数から分類したNCとMCI, mild AD, AD, mild AD/ADの各群につき、ADSとの相関を臨床例で評価した。その結果、NCとMCIとは、ADSでの識別は不十分であったが、NCとmild AD, AD, mild AD/ADとは、ADS閾値0.44～0.61で、いずれも中等度の

予測性能で識別された。構造 MR 神経画像による AD 評価は、神経心理学的検査と比較して、客観性、再現性、定量性が高く、AD の進行動態を表す代理バイオマーカーとして注目されている<sup>10)</sup>。AD を推論する BAAD の性能は、これまで AD 診断が確定した北米 ADNI や Japanese ADNI などの公開データベースを用いて評価されてきた。本研究では、非 AD を含む比較的多数の臨床例で BAAD の性能評価を実施し、ADS により、NC と mild AD、AD、mild AD/AD とが識別された。認知機能障害のスクリーニングにおいて、構造 MR 神経画像から AD を推論する上で、BAAD による ADS は有用な診断支援になるものと考えられた。

## V. 研究の限界と展望

---

本研究では、認知機能障害のスクリーニングに、神経心理学的検査として最も汎用されている MMSE を実施し、総得点から、NC、MCI、mild AD、AD の 4 群に分類し、BAAD で得られた ADS との相関を検討した。その結果、NC と mild AD、AD および mild AD/AD とを識別する目安となる ADS 閾値 0.44 ~ 0.61 が得られた。しかし、MMSE 総得点から分類した NC、MCI、mild AD、AD の 4 群について、DSM、CDR などでの詳細が明らかにされていない。認知機能障害の分類をより明確にした上で、さらなる検討が必要である。また、AD 診断が確定された ADNI データベースを使用した BAAD では、非 AD 認知症が除外されているため、BAAD による認知機能障害のスクリーニングでは、非 AD 性病変変化を伴う AD 以外の認知症が含まれていることに留意する必要がある。今後の展望として、認知機能障害の経時的変化に対応して、ADS の縦断的な変遷を長期的に追跡することが肝要になると思われた。

## VI. 結 語

---

機械学習推論モデルを搭載した VBM 支援ソフトウェアである BAAD を臨床応用した。認知機能障害のスクリーニングにおいて、構造 MR 神経画像から AD を推論する上で、BAAD による ADS は診断支援に有用であった。

謝 辞：本論文の要旨の一部は、第 29 回日本脳ドック学会学術総会（2020 年 8 月 15 日、名古屋）、第 79 回日本脳神経外科学会学術総会（2020 年 10 月 17 日、岡山）で発表した。

## 文献

- 1) Syaifullah AH, et al: Machine Learning for Diagnosis of AD and Prediction of MCI Progression From Brain MRI Using Brain Anatomical Analysis Using Diffeomorphic Deformation. *Front Neurol* 11: 576029, 2021
- 2) Thomas E, et al: Aducanumab and disease modifying treatments for Alzheimer's disease. *Progress in Neurology and Psychiatry* 25: 4-6, 2021
- 3) 佐藤 透, 他: かなひろいテストによる軽度認知障害のスクリーニング—MRI画像のVBM解析による脳局所領域との相関性—. *脳外速報* 30: 978-88, 2020.
- 4) 椎野顯彦: Voxel based morphometry (VBM) の基本的概念と支援ソフトBAADの有用性の検討. *臨床神経学* 53: 1091-3, 2013
- 5) 椎野顯彦, 他: アルツハイマー病の画像診断—voxel-based morphometryと人工知能によるアルツハイマー病スコアの有用性. *脳循環代謝* (日本脳循環代謝学会機関誌) 28: 303-8, 2017
- 6) 椎野顯彦: 人工知能を用いた神経画像診断. *BRAIN and NERVE* 71: 733-48, 2019
- 7) 森 悦朗, 他: 神経疾患患者における日本語版Mini-Mental Stateテストの有用性. *神経心理学* 1: 82-90, 1985
- 8) 杉下守弘, 他: MMSE-J (精神状態短時間検査—日本版) 原法の妥当性と信頼性. *認知神経科学* 20: 91-110, 2018
- 9) Perneczky R, et al: Mapping scores onto stages: minimal state examination and clinical dementia rating. *Am J Geriatr Psychiatry* 14: 139-44, 2006
- 10) 舞草伯秀: 精神・神経疾患バイオマーカーとしての脳MRI画像解析—正当性・妥当性のある結果を目指して—. *Medical Imaging Technology* 39: 51-8, 2021