

Computer-aided differential diagnosis system for Alzheimer's disease based on machine learning with functional and morphological image features in magnetic resonance imaging

山下, 泰生

<https://doi.org/10.15017/1441073>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（保健学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済



博士論文

MR 画像の形態および機能画像特徴量を用いた

機械学習に基づくアルツハイマー病の

コンピュータ支援鑑別診断システム

Computer-aided Differential Diagnosis System for Alzheimer's

Disease Based on Machine Learning with Functional and

Morphological Image Features in Magnetic Resonance Imaging

九州大学大学院医学系学府保健学専攻

学生番号 : 3MD09011Y

氏名 : 山下 泰生

(平成 26 年 1 月 22 日 提出)

Computer-aided differential diagnosis system for Alzheimer's disease based on machine learning with functional and morphological image features in magnetic resonance imaging

Yasuo Yamashita^{1,2}, Hidetaka Arimura^{3*}, Takashi Yoshiura⁴, Chiaki Tokunaga², Ohara Tomoyuki⁵, Koji Kobayashi², Yasuhiko Nakamura², Nobuyoshi Ohya², Hiroshi Honda⁴, Fukai Toyofuku³

¹Graduate School of Medical Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan

²Division of Radiology, Department of Medical Technology, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

³Faculty of Medical Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan

⁴Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

⁵Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Email: arimurah@med.kyushu-u.ac.jp

Received 1 September 2013; revised 8 October 2013; accepted 25 October 2013

Copyright © 2013 Yasuo Yamashita *et al.* This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a dementing disorder and one of the major public health problems in countries with greater longevity. The cerebral cortical thickness and cerebral blood flow (CBF), which are considered as morphological and functional image features, respectively, could be decreased in specific cerebral regions of patients with dementia of Alzheimer type. Therefore, the aim of this study was to develop a computer-aided classification system for AD patients based on machine learning with the morphological and functional image features derived from a magnetic resonance (MR) imaging system. The cortical thicknesses in ten cerebral regions were derived as morphological features by using gradient vector trajectories in fuzzy membership images. Functional CBF maps were measured with an arterial spin labeling technique, and ten regional CBF values were obtained by registration between the CBF map and Talairach atlas using an affine transformation and a free form deformation. We applied two systems based on an arterial neural network (ANN) and a support vector machine (SVM), which were trained with 4 morphological and 6 functional image features, to 15 AD patients and 15 clinically normal (CN) subjects for classification of AD. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) values for the two systems based on the ANN and SVM with both image

features were 0.901 and 0.915, respectively. The AUC values for the ANN- and SVM-based systems with the morphological features were 0.710 and 0.660, respectively, and those with the functional features were 0.878 and 0.903, respectively. Our preliminary results suggest that the proposed method may have potential for assisting radiologists in the differential diagnosis of AD patients by using morphological and functional image features.

Keywords: Computer-aided Classification (CAD); Alzheimer's Disease; Magnetic Resonance Imaging (MRI); Arterial Spin Labeling (ASL); Fuzzy Membership Image; Cortical Thickness; Cerebral Blood Flow (CBF)

1. INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the majority of developed countries [1-5]. AD is associated with morphological and functional changes, *i.e.*, the atrophy of gray matter in the cerebral cortex, and the decrease of cerebral blood flow (CBF) in specific cerebral regions which can be evaluated with magnetic resonance imaging (MRI) and nuclear medicine examinations obtained by positron-emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) [6-13]. However, the examinations by PET and SPECT are more expensive and invasive than those using MRI. On the other hand, arterial spin label-

*Corresponding author.

ling (ASL) is a cheaper and non-invasive MR imaging technique for the measurement of CBF without using contrast medium [14,15]. Yoshiura *et al.* suggested that the CBF map images measured by the ASL technique can be used to assist radiologists in the discrimination of patients with AD [16].

In recent years, various kinds of computer-aided diagnosis (CAD) methods for AD patients have been developed [17-21]. However, to the best of our knowledge, there is no CAD system for the classification of AD patients using machine learning with morphological and functional image features obtained by MR imaging alone. Therefore, our purpose in this study was to develop a computer-aided differential diagnosis system for AD patients based on machine learning with morphological and functional image features obtained by MR imaging without contrast medium.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Subjects and MR Data

This study was approved by an institutional review board of the Kyushu University Hospital. We applied our proposed method to three-dimensional (3D) T1-weighted MR images of the whole brain and ASL images obtained from 30 cases, including 15 patients who were clinically diagnosed with AD by a neuropsychiatrist at Kyushu University Hospital (age range: 54 - 89 years; mean age: 77 years; Mini-Mental State Examination (MMSE) score: 11 - 25; mean: 22) and 15 cognitively normal (CN) subjects (age range: 68 - 86 years; mean age: 73 years; MMSE score: 28 - 30; mean: 29). These data were acquired on a 3.0-T MRI scanner (Intera Achieva 3.0 T Quasar Dual R2.1; PHILIPS Electronics, Best, Netherlands).

T1-weighted sequencing was performed using a magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sequence (time of repetition (TR): 8.3 ms; time of echo (TE): 3.8 ms; time of inversion (TI): 240 ms; flip angle: 8 degrees; sensitivity encoding (SENSE) factor: 2; number of samples averaged (NAS): 1; $240 \times 240 \times 150$ voxels; individual voxel size: $1.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm}$). ASL was performed using quantitative signal targeting by alternating radiofrequency pulses labeling of arterial regions (QUASAR), a pulsed ASL technique developed by Petersen *et al.* [22]. The QUASAR protocol consisted of two-dimensional image sequencing (labeling slab thickness: 150 mm; gap between the labeling and imaging slabs: 15 mm; SENSE factor: 2.5; TR: 4000 ms; TE: 22 ms; sampling interval: 300 ms; sampling time points: 13; 64×64 matrix; individual voxel size: $3.6 \text{ mm} \times 3.6 \text{ mm}$; 84 dynamics; seven transverse slices of 6.0 mm thickness (gap: 2 mm)). T2-weighted images (TR: 3000 ms; TE: 105 ms; 512×512 matrix; seven transverse slices of 6.0 mm thickness) were obtained at the

same slice level as the ASL sequence.

2.2. Proposed Method

Our proposed method consists of three steps, *i.e.*, the measurement of the functional and morphological image features, and the classification of AD patients based on machine learning. Figure 1 shows the overall scheme for the calculation of AD patients and CN subjects based on the functional and morphological image features. The average CBFs in 16 cerebral cortical regions were determined as functional image features based on the CBF map images obtained by the ASL technique. The average thicknesses in ten cerebral cortical regions were measured as morphological image features in 3D T1-weighted whole brain images. In the next step, a combination of functional and morphological image features for classification of AD patients was selected based on the statistical p-values and post studies in 16 average CBFs and ten cerebral thicknesses. Finally, AD patients and CN subjects were classified by using a machine learning technique, *i.e.*, an artificial neural network (ANN) or a support vector machine (SVM).

2.2.1. Measurement of Functional Image Features

Average CBFs in 16 cerebral cortical regions were determined as functional image features based on the CBF map image, which was non-linearly aligned with the Talairach brain atlas by using a registration method with an affine transformation and a free form deformation (FFD). The Talairach brain atlas is one of the standard models labeled for functional human brain mapping, and consists

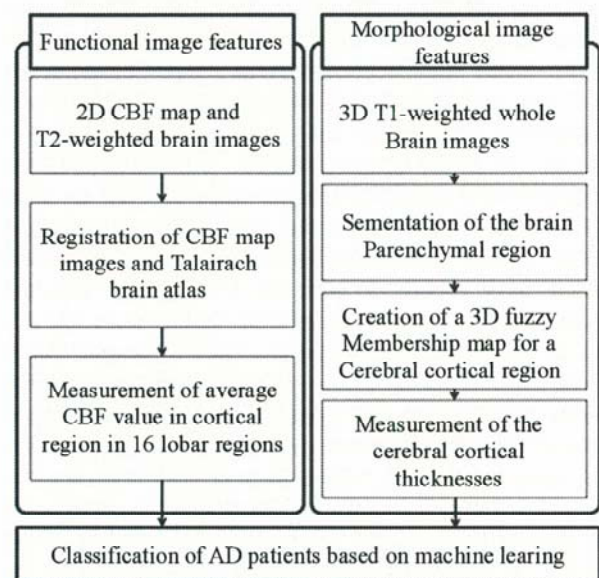


Figure 1. Overall scheme for the calculation of AD patients and CN subjects based on the functional and the morphological image features.

of 5 levels (hemisphere, lobe, gyrus, tissue and cell level) [23-25]. The lobe and tissue levels were used for measuring the average CBF in each lobe of the cerebral cortical region.

We developed the registration method between the Talairach brain atlas and a CBF map image of a patient through the corresponding T2-weighted brain image. Figure 2 illustrates the registration procedure for measurement of the average CBF values in 16 cortical regions. Our registration method was composed of two steps. In the first step, an affine transformation was applied as a global registration. The affine transformation is given by

$$\begin{pmatrix} X_n \\ Y_n \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_{11} & C_{12} & C_{13} \\ C_{21} & C_{22} & C_{23} \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_n \\ y_n \\ 1 \end{pmatrix} \quad (1)$$

where x_n and y_n are the coordinates in the moving image (the CBF map image or the Talairach brain atlas), and X_n and Y_n are the coordinates in the deformed image. The affine transformation matrix consisting of C_{11} to C_{32} was obtained by using a least squares method based on a singular value decomposition so that the feature points in the moving and reference images corresponded with each other. For determination of the affine transformation, the minimum and maximum coordinates of the binary images of the moving images and T2-weighted images were selected as four sets of corresponding feature points.

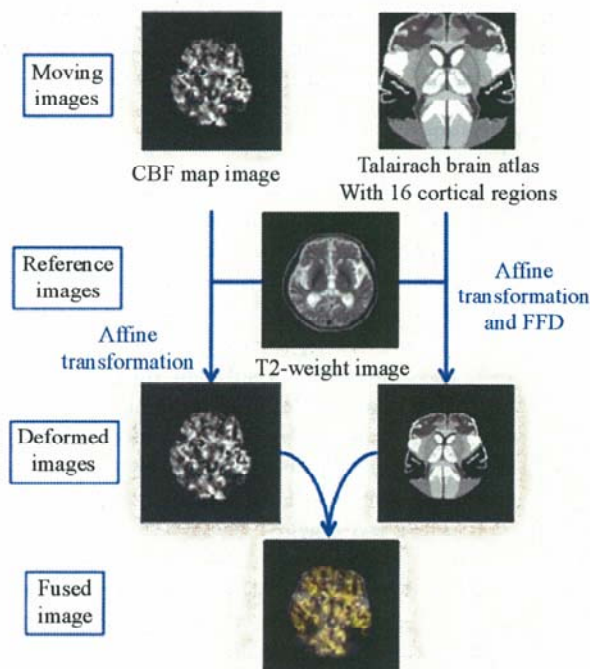


Figure 2. Flowchart of registration for extraction the average CBF values in 16 cortical regions.

In the second step, FFD was employed as a non-linear local registration [26] to register the Talairach brain atlas with the T2-weighted images by determining the transformation function based on B-spline functions, from which a moving vector (D_x, D_y) in a two-dimensional image was obtained. The moved coordinates (X, Y) in the coordinate system in the T2-weighted image were defined by

$$(X, Y) = (x + D_x, y + D_y) \quad (2)$$

where x and y are the original coordinates in the Talairach brain atlas. Sixty-four sets of corresponding feature points were determined by using a template-matching technique between the Talairach atlas and 64 subimages (matrix size: 128×128) obtained from the T2-weighted image. Each feature point was determined as the coordinates where the centers of the template subimage took the maximum cross-correlation coefficient in the Talairach atlas.

To approximate the moving distance space $D_{x,y}$, we formulate an approximation function $D_{x,y}$ as uniform bicubic B-spline functions, which were defined by using a control lattice Φ overlaid on the domain Ω . We assumed that Φ is an $(m+3)(n+3)$ lattice which spans the integer grid in the domain Ω . Let Φ_{ij} be the value of the control point on lattice Φ , located at (i, j) for $i = 1, 0 \dots m+1$ and $j = 1, 0 \dots n+1$. The approximation function $D(x, y)$ in the moving distance space was defined in terms of these control points by

$$D_x(x, y) = \sum_{k=0}^3 \sum_{l=0}^3 B_k(s) B_l(t) \phi_{(i+k)(j+l)} \quad (3)$$

where $i = \lfloor x \rfloor + 1$, $j = \lfloor y \rfloor + 1$, $s = x - \lfloor x \rfloor$, $t = y - \lfloor y \rfloor$ ($0 \leq t < 1$), $k = 0, 1, 2, 3$, and $l = 0, 1, 2, 3$. The functions B_k and B_l are uniform cubic B-spline basis functions defined as

$$B_0(t) = \frac{(1-t)^3}{6} \quad (4)$$

$$B_1(t) = \frac{3t^3 - 6t^2 + 4}{6} \quad (5)$$

$$B_2(t) = \frac{-3t^3 + 3t^2 + 3t + 1}{6} \quad (6)$$

$$B_3(t) = \frac{t^3}{6} \quad (7)$$

We chose 16 cerebral cortical regions in the Talairach brain atlas, i.e., frontal, limbic, occipital, parietal, sublobar, temporal lobes, posterior cingulate gyri and pre-cuneuses in the left and right brain hemispheres after the registration, where the average CBFs were measured.

2.2.2. Measurement of Morphological Image Features
Our method applied cerebral cortical thicknesses as mor-

phological image features for the classification of AD patients. Tokunaga *et al.* developed an automated method for measuring the 3D cerebral cortical thicknesses in AD patients based on 3D fuzzy membership maps derived from T1-weighted images, which includes the atrophy in the cortical and white matter regions determined on each cortical surface voxel by using membership profiles on trajectories of local gradient vectors in a fuzzy membership map [21]. For measurement of the cortical thicknesses in ten cerebral regions, we adopted Tokunaga's method. This method consisted of mainly three steps as follows:

- 1) Segmentation of the brain parenchymal region based on a brain model matching between a brain mask and a 3D T1-weighted image;
- 2) Creation of a fuzzy membership map for the cerebral cortical region based on the fuzzy c-means (FCM) clustering algorithm;
- 3) Calculation of the cerebral cortical thickness using localized gradient vector trajectories in fuzzy membership maps.

In order to investigate the regional atrophy at the lobe level, *i.e.*, frontal, temporal, parietal, occipital lobes and insula for the left and right brain hemisphere, the cerebral cortical thicknesses were separately evaluated in ten lobar regions. The ten lobar regions were obtained by registration of the lobar model image to each brain parenchymal image by using the affine transformation and FFD. The lobar model image was selected from a probabilistic reference system for the human brain at the International Consortium for Brain Mapping (ICBM) website of the Laboratory of Neuro Imaging (LONI) [27].

2.2.3. Classification of AD Patients

We applied two machine learning classifiers, *i.e.*, an ANN and a SVM, which were trained with the functional and morphological image features, to 15 AD patients and 15 CN subjects for classification of AD. The input functional features for the classifiers were the average CBF values in the six regions, *i.e.*, the four lobes (left occipital lobe, left posterior cingulate gyrus, left and right precuneus) where AD-related hypoperfusion was found in the previous step, and the two regions (right occipital lobe and right parietal lobe) where the hypoperfusion was expected based on previous reports [28]. In addition, the input morphological features were the average values of the cortical region thicknesses in four regions, *i.e.*, the left and right temporal lobes, and the left and right insula, all of which showed statistically significant differences between AD and CN subjects. All input features were normalized for the training and testing of the classifiers. Ten input features for the ANN were normalized from -0.9 to 0.9, because the hyperbolic tangent (tanh) func-

tion was used as a neuron output function. The ANN with ten inputs, four hidden layers and one output was trained based on a Levenberg-Marquardt algorithm, in which the learning coefficient was empirically set as 0.9, a convergence criterion was empirically set as 0.0001 and the maximum number of iterations was set as 200. Regarding the SVM, input features were normalized from -1.0 to +1.0. We constructed an SVM classifier with a Gaussian kernel by using the open source software package SVM light [29], which was empirically set as 3.0 for this study. The regularization parameter C of a cost function for determination of an optimal hyperplane, which can efficiently distinguish between AD cases and CN subjects, was empirically determined as 180. The maximum number of iterations was set as 100,000.

2.2.4. Evaluation of Our Proposed Classification System for AD

The performance of our proposed method was evaluated based on a receiver operating characteristic (ROC) analysis, where the area under the ROC curve (AUC) was used as a measure of the performance for classification of AD. The ANN and the SVM were trained and tested using a leave-one-out-by-case method. The ROCKIT program was used for creating the ROC curve [30]. The performances of classification of AD patients based on an ANN and a SVM were compared with each other. In addition, the performances using the morphological and/or functional image features were compared with those using one of two kinds of image features to investigate the effect of the image features.

The statistical differences in CBFs and cortical thicknesses between AD patients and CN subjects in each lobe were estimated with the Student paired *t* test.

3. RESULTS

Figures 3(a) and (b) show the relationship between the average CBFs and cortical thicknesses in the frontal lobe and temporal lobe, respectively. The relationships between the CBFs and cortical thicknesses of the AD patients and CN subjects in the frontal lobe and the temporal lobe were overlapped in their feature spaces. There were no statistically significant differences between the two groups in the average CBF or cortical thicknesses of frontal lobe. On the other hand, there were statistically significant differences between the AD patients and the CN subjects in the average CBF of precuneus ($p < 0.05$) and cortical thicknesses of the temporal lobe ($p < 0.05$). Table 1 shows the results of average CBFs and average thicknesses in cortical regions of each lobe. The average CBFs and cortical thicknesses of AD patients were 29.3 ml/100ml/min and 3.15 mm, respectively. On the other hand, the average CBFs and cortical thicknesses of CN subjects were 33.1 ml/100

Table 1. The results of average CBFs and average thicknesses in cortical regions of each lobe.

	Left									Right								
	Frontal lobe	Tempora lobe	Parietal lobe	Occipital lobe	Insula	Limbic lobe	Sub-lobar	Posterior cingulate gyrus	Precuneus	Frontal lobe	Tempora lobe	Parietal lobe	Occipital lobe	Insula	Limbic lobe	Sub-lobar	Posterior cingulate gyrus	Precuneus
Cortical thickness (mm)																		
AD patients	3.36	3.32	3.16	3.42	2.71					3.39	3.21	2.96	3.19	2.78				
Average CBF (ml/100 ml/min)	28.3	29.3	29.0	28.2		29.0	33.5	29.6	30.2	26.9	27.4	27.5	28.1		30.4	30.1	31.8	29.2
Cortical thickness (mm)																		
CN subjects	3.64	3.77	3.43	3.69	3.01					3.78	3.71	3.21	3.61	3.10				
Average CBF (ml/100 ml/min)	31.9	33.1	32.6	34.6		32.4	34.2	35.5	35.1	29.0	30.2	30.1	32.9		34.6	32.5	34.7	35.3

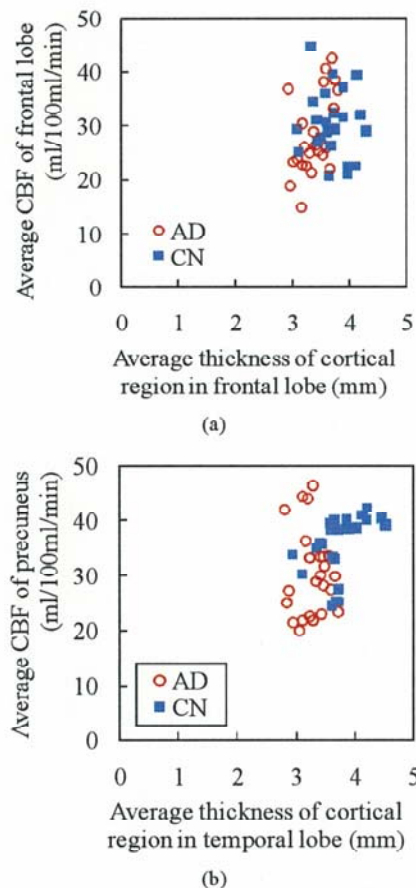


Figure 3. Relationship between the average CBFs and cortical thicknesses in the frontal lobe (a) and temporal lobe (b). There were no significant differences between the two groups in either the average CBF or the cortical thicknesses in the frontal lobe (a). On the other hand, there were statistically significant differences between the AD patients and the CN subjects in the average CBF of the precuneus ($p < 0.05$) and cortical thicknesses of the temporal lobe ($p < 0.05$) (b).

ml/min and 3.50 mm, respectively. In addition, there were statistically significant differences between the AD patients and the CN subjects in the average CBFs of the left occipital lobe, left posterior cingulate gyrus, left precuneus, and right precuneus and in the cortical thicknesses of the left and right temporal lobe, and left and right insula ($p < 0.05$).

Figure 4 shows ROC curves for the overall performance of our method in classifying patients with AD and CN subjects by using the ANN system and the SVM system. The AUC values for the ANN- and the SVM-based systems using both image features were 0.901 and 0.915, respectively. The AUC values for the ANN- and SVM-based systems with the morphological features

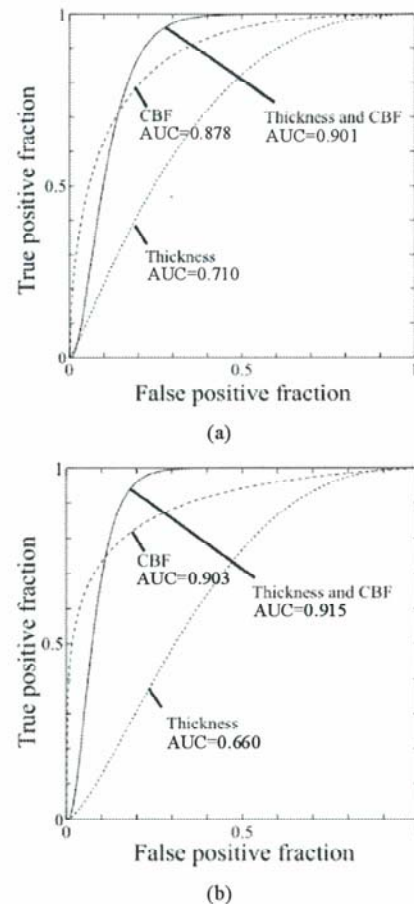


Figure 4. Receiver-operating characteristic curves for overall performance of our method in classification of patients with AD and CN subjects by using the ANN system (a) or the SVM system (b). The areas under the curve in both classifier systems were improved to over 0.9 when calculated using the average CBFs and thicknesses. The area under the curve in the SVM system was particularly improved, to 0.915, when the average CBFs and thicknesses were used.

were 0.710 and 0.660, respectively, and those with the functional features were 0.878 and 0.903, respectively.

4. DISCUSSION

This study showed that the proposed CAD system based on a combination of the morphological and functional image features yielded a higher diagnostic performance for classification of AD compared with those using only of the two kinds of image features. Although the proposed method misclassified two AD patients and a CN subject when using only one type of features, the proposed method correctly identified three cases when both the functional and morphological image features were

used. **Figure 5** shows one (an 81-year-old male with an MMSE score of 20) of the two AD cases that were misclassified using only the cortical thickness features. However, the proposed method correctly classified this AD case when a combination of the functional and morphological image features was used, which may have been due to the low CBF value, as shown in **Figure 5**.

Arimura *et al.* [17] developed a CAD method for AD with measuring cerebral cortical thicknesses based on normal vectors in 3D T1-weighted MR image. The AUC value in their method was 0.909 in a leave-one-out test method in identification of AD cases among 29 AD cases (mean age: 70; mean MMSE: 20) and 19 CN cases (mean age: 62; mean MMSE: 28). Klöppel *et al.* [18] proposed a CAD method by using a linear SVM to classify the grey matter segment of T1-weighted MR scans, and tested their method for distinguishing AD from CN cases. According to their results, 95% (a sensitivity of 95.0% and a specificity of 95.0%) of AD patients were distinguished in a leave-one-out test among 20 AD cases (mean age: 81; mean MMSE: 17) and 20 CN cases (mean age: 80; mean MMSE: 29). Colliot *et al.* [19] reported that their developed method based on hippocampal volumes in 3D T1-weighted MR images achieved a classification rate of 84% (a sensitivity of 84%, a specificity of 84%, and a AUC value of 0.913) between 25 AD patients (mean age: 73; mean MMSE: 24) and 25 controls (mean age: 64; MMSE: no description). Ramirez *et al.* [20] developed a CAD system for AD patients based on a baseline principal component analysis (PCA) system in brain SPECT images. They re-

ported a sensitivity of 100%, a specificity of 92.7%, and an accuracy of 96.9% for 41 AD cases and 56 CN cases (age and MMSE were not mentioned). On the other hand, in our results, the AUC values using the SVM-based system when individually using morphological features and functional features were 0.660 and 0.903, respectively. In comparison between this study and past studies, the AUC value of the proposed method was lower than conventional methods when using only morphological image features. However, the AUC value achieved 0.915 when applying the combination of two image features.

The proposed CAD system for differential diagnosis of AD has the advantage that it can provide the functional and morphological image features by means of only an MR examination without contrast medium. If the differential diagnostic accuracy of AD could be improved by using our proposed system, then highly accurate AD diagnosis would be achievable by only an MR examination without contrast medium, and the examination burden for patients would be mitigated.

Our proposed method has three limitations. The first limitation is that the classification results were affected by some artifacts on MR imaging. Such artifacts were particularly prevalent when using the ASL technique, and included motion artifacts, N/2 ghost artifacts, which are a type of magnetic susceptibility artifacts, and the artifacts caused by blood flow in the vessels. **Figure 6** shows an AD case (a 72-year-old man with an MMSE score of 23) that was incorrectly classified as a CN subject due to overestimation of the CBF value by motion artifact. The second limitation was the number of cases

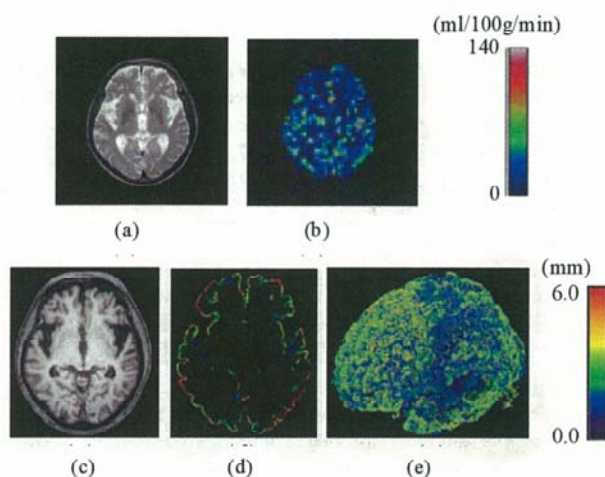


Figure 5. Original MR images and color-coded maps of cerebral cortical thicknesses in patients with Alzheimer's disease (age: 81 years; gender: male; mini-mental statement examination score: 20): (a) an original T2-weighted image; (b) an original CBF map image obtained by the ASL technique; (c) an original T1-weighted image; (d) a color-coded axial map of cortical thicknesses; (e) a color-coded volume-rendering map of cortical thicknesses.

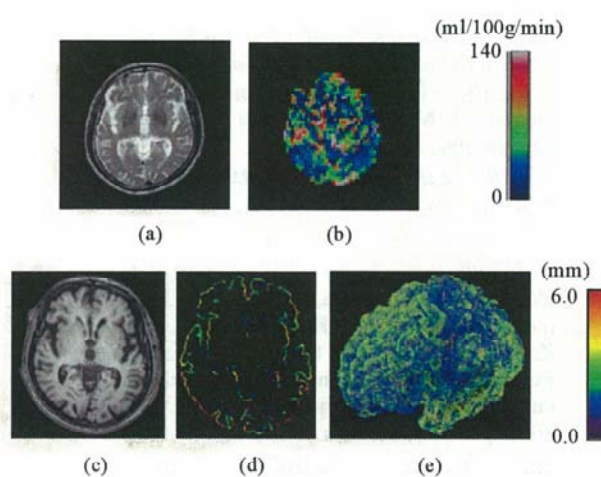


Figure 6. Original MR images and color-coded maps of cerebral cortical thicknesses in patients with Alzheimer's disease (age: 72 years; gender: male; mini-mental statement examination score: 23): (a) an original T2-weighted image; (b) an original CBF map image obtained by the ASL technique; (c) an original T1-weighted image; (d) a color-coded axial map of cortical thicknesses; (e) a color-coded volume-rendering map of cortical thicknesses.

used to train the classifier. Both machine learning classifiers, SVM and ANN, were trained with 15 AD cases and 15 CN subjects in our proposed method. It will be necessary to collect more data sets in order to improve the classification accuracy, because the number of training cases greatly influences the result [31]. The third limitation is that additional classifiers will need to be tested, because only the SVM and ANN were evaluated in this study.

5. CONCLUSION

We have developed a computer-aided classification system for AD patients based on a combination of morphological and functional image features obtained by MR imaging without contrast medium. Our preliminary results suggest that the proposed method may have feasibility for the classification of AD patients by using morphological and functional image features.

6. ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to all members of the Arimura-Laboratory (<http://www.shs.kyushu-u.ac.jp/~arimura>) for their valuable comments and helpful discussion. The authors thank the members of the Division of Radiology of the Department of Medical Technology at Kyushu University Hospital. This work was supported by JSPS KAKENHI Grant Number 21791199.

REFERENCES

- [1] World Health Organization (2006) The World Health Report 2006, Working Together for Health. <http://www.who.int/whr/2006/en/index.html>
- [2] Chris, H., Vikas, S., Guofan, X. and Sterling C.J. (2011) The Alzheimer's disease neuroimaging initiative, predictive markers for AD in a multi-modality framework: An analysis of MCI progression in the ADNI population. *NeuroImage*, **55**, 574-589. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.081>
- [3] Catriona, D.M., David, C., Stephen P.M. and A. Peter P. (2001) Risk factors for dementia. *Advances in Psychiatric Treatment*, **7**, 24-31. <http://dx.doi.org/10.1192/apt.7.1.24>
- [4] Yoshitake, T., Kiyohara, Y., Kato, I., Ohmura, T., Iwamoto, H., Nakayama, K., Ohmori, S., Nomiya, K., Kawano, H., Ueda, K., Sueishi, K., Tsuneyoshi, M. and Fujishima, M. (1995) Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population. *Neurology*, **45**, 1161-1168. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.45.6.1161>
- [5] Claire, M. and Christian, D. (2006) Alzheimer disease: Progress or profit? *Nature Medicine*, **12**, 780-784. <http://dx.doi.org/10.1038/nm0706-780>
- [6] Bronge, L., Bogdanovic, N. and Wahlund, L.O. (2002) Postmortem MRI and histopathology of white matter changes in Alzheimer brains: A quantitative, comparative study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **13**, 205-212. <http://dx.doi.org/10.1159/000057698>
- [7] Brun, A. and Englund, E. (1986) A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: A pathoanatomical study. *Annals of Neurology*, **19**, 253-262. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410190306>
- [8] Englund, E. (1998) Neuropathology of white matter changes in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **9**, 6-12. <http://dx.doi.org/10.1159/000051183>
- [9] Agosta, F., Pievani, M., Sala, S., Geroldi, C., Galluzzi, S., Frisoni, G.B. and Filippi, M. (2011) White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy. *Radiology*, **258**, 853-863. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.10101284/-/DC1>
- [10] Matsuda, H. (2007) Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Annals of Nuclear Medicine*, **15**, 85-92. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02988596>
- [11] Hirata, Y., Matsuda, H. and Nemoto, K. (2005) Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neuroscience Letter*, **382**, 269-274. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2005.03.038>
- [12] Matsuda, H. (2007) Role of neuroimaging in Alzheimer's disease, with emphasis on brain perfusion SPECT. *Journal of the Nuclear Medicine*, **48**, 1289-1300. <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.106.037218>
- [13] Li, S., Shi, F., Pu, F., Li, X., Jiang, T., Xie, S. and Wang, Y. (2007) Hippocampal shape analysis of Alzheimer disease based on machine learning methods. *American Journal of Neuroradiology*, **28**, 1339-1345. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A0620>
- [14] Petersen, E.T., Zimine, I., Ho, Y.C. and Golay, X. (2006) Non-invasive measurement of perfusion: A critical review of arterial spin labelling techniques. *British Journal of Radiology*, **79**, 688-701. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/67705974>
- [15] Kim, S.G. and Tsekos, N.V. (1997) Perfusion imaging by a flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: Application to functional brain imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, **37**, 425-435. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910370321>
- [16] Yoshiura, T., Hiwatashi, A., Noguchi, T., Yamashita, K., Ohyagi, Y., Monji, A., Nagao, E., Kamano, H., Togao, O. and Honda, H. (2009) Arterial spin labelling at 3-T MR imaging for detection of individuals with Alzheimer's disease. *European Radiology*, **19**, 2819-2825. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1511-6>
- [17] Arimura, H., Yoshiura, T., Kumazawa, S., Tanaka, K., Koga, H., Mihara, F., Honda, H., Sakai, S., Toyofuku, F. and Higashida, Y. (2008) Automated method for identification of patients with Alzheimer's disease based on three-dimensional MR images. *Academic Radiology*, **15**, 274-284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2007.10.020>
- [18] Klöppel, S., Stonnington, C.M., Chu, C., Draganski, B., Seahill, R.I., Rohrer, J.D., Fox, N.C., Jack, C.R., Ashburner, Jr, J. and Frackowiak, R.S.J. (2008) Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain*, **131**, 681-689. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn319>

- [19] Colliot, O., Chételat, G., Chupin, M., Desgranges, B., Magnin, B., Benali, H., Dubois, B., Garnero, L., Eustache, F. and Lehericy, S. (2008) Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology*, **248**, 194-201. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2481070876>
- [20] Ramírez, J., Górriz, J.M., Segovia, F., Chaves, R., Salas-Gonzalez, D., López, M., Álvarez, I. and Padilla, P. (2010) Computer aided diagnosis system for the Alzheimer's disease based on partial least squares and random forest SPECT image classification. *Neuroscience Letters*, **472**, 99-103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2010.01.056>
- [21] Tokunaga, C., Arimura, H., Yoshiura, T., Ohara, T., Yamashita, Y., Kobayashi, K., Magome, T., Nakamura, Y., Honda, H., Hirata, H., Ohki, M. and Toyofuku, F. (2013) Automated measurement of three-dimensional cerebral cortical thickness in Alzheimer's patients using localized gradient vector trajectory in fuzzy membership maps. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, **6**, 327-336. <http://dx.doi.org/10.4236/jbise.2013.63A042>
- [22] Petersen, E.T., Lim, T. and Golay, X. (2006) Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, **55**, 219-232. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.20784>
- [23] Talairach, J. and Tournoux, P. (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-Dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging. Thieme Medical Publishers, Inc., New York.
- [24] Lancaster, J.L., Woldorff, M.G., Parsons, L.M., Liotti, M., Freitas, C.S., Rainey, L., Kochunov, P.V., Nickerson, D., Mikiten, S.A. and Fox, P.T. (2000) Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping*, **1**, 120-131. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0193\(200007\)10:3<120::AID-HBM30>3.0.CO;2-8](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0193(200007)10:3<120::AID-HBM30>3.0.CO;2-8)
- [25] Lancaster, J.L., Rainey, L.H., Summerlin, J.L., Freitas, C.S., Fox, P.T., Evans, A.C., Toga, A.W. and Mazziotta J.C. (1997) Automated labeling of the human brain: A preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Human Brain Mapping*, **5**, 238-242. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1997\)5:4<238::AID-HBM6>3.0.CO;2-4](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:4<238::AID-HBM6>3.0.CO;2-4)
- [26] Lee, S., Wolberg, G. and Shin, S.Y. (1997) Scattered data interpolation with multilevel B-splines. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, **3**, 228-244. <http://dx.doi.org/10.1109/2945.620490>
- [27] Laboratory of Neuro Imaging (2012) International consortium for brain mapping. <http://www.loni.ucla.edu/ICBM/>
- [28] Alsop, D.C., Detre, J.A. and Grossman, M. (2000) Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spinlabeled magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*, **47**, 93-100. [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(200001\)47:1<93::AID-ANA15>3.0.CO;2-8](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(200001)47:1<93::AID-ANA15>3.0.CO;2-8)
- [29] Joachims, T. (2008) SVMlight, Cornell University. <http://svmlight.joachims.org/>
- [30] Metz, C.E., Herman, B.A. and Roe, C.A. (1998) Statistical comparison of two ROC curve estimates obtained from partially-paired datasets. *Medical Decision Making*, **18**, 110-121. <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X9801800118>
- [31] Wua, T.K., Huangb, S.C. and Mengc, Y.R. (2008) Evaluation of ANN and SVM classifiers as predictors to the diagnosis of students with learning disabilities. *Expert Systems with Applications*, **34**, 1846-1856. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eswa.2007.02.026>

博士論文

MR 画像の形態および機能画像特徴量を用いた

機械学習に基づくアルツハイマー病の

コンピュータ支援鑑別診断システム

Computer-aided Differential Diagnosis System for Alzheimer's

Disease Based on Machine Learning with Functional and

Morphological Image Features in Magnetic Resonance Imaging

九州大学大学院医学系学府保健学専攻

学生番号：3MD09011Y

氏名：山下 泰生

(平成 26 年 1 月 22 日 提出)

MR 画像の形態および機能画像特徴量を用いた機械学習に基づくアルツハイマー病の コンピュータ支援鑑別診断システム

医学系学府保健学専攻

3MD09011Y

山下 泰生

要旨：

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は、高齢化が進む先進国で最も多い認知症である。アルツハイマー病患者の脳領域の特定の領域において、大脳皮質厚と脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) が低下することが知られている。そこで、本研究の目的は、MR (magnetic resonance) 画像だけを用いて形態および機能画像特徴量を計算し、機械学習に基づくアルツハイマー病のコンピュータ支援鑑別診断システムを開発することである。

本研究では、まず、非侵襲的な MR 撮像法の一つである ASL (arterial spin labeling) により得られた CBF マップから脳領域ごとの平均 CBF 値を機能画像特徴量とした。次に、10 の脳領域の大脳皮質厚を、ファジーメンバシップマップ上の勾配ベクトル軌道に基づき求め、形態画像特徴量とした。機械学習として、人工ニューラルネットワーク (artificial neural network: ANN) とサポートベクターマシーン (support vector machine: SVM) を用いた。第 1 章では、研究の背景と目的について述べた。第 2 章では、機能画像特徴量に基づく AD 鑑別診断のための CAD (computer-aided diagnosis) の開発を詳述した。第 3 章では 4 つの形態画像特徴量と 6 つの機能画像特徴量を用いて学習し、二種類の機械学習技術に基づく 2 つのシステムについて述べた。これらのシステムを 15 症例の AD 患者と 15 例の健常者に適用した。ANN と SVM に基づく 2 つのシステムにおける受信者動作特性 (receiver operating characteristic: ROC) の曲線下面積 (area under the curve: AUC) は、それぞれ 0.901 および 0.915 であった。形態画像特徴量を用いた ANN および SVM に基づく 2 つシステムの AUC は、それぞれ 0.710 および 0.660 であり、機能画像特徴量を用いた場合は、それぞれ 0.878 および 0.903 であった。我々の結果は、形態および機能画像特徴量による AD の鑑別診断において、提案手法が放射線科医の診断の一助となる可能性を示唆した。

なお、学位論文「Computer-aided Differential Diagnosis System for Alzheimer's Disease Based on Machine Learning with Functional and Morphological Image Features in Magnetic Resonance Imaging」は、本論文の第 3 章の内容にあたる。

キーワード： コンピュータ支援診断, アルツハイマー病, 核磁気共鳴画像, Arterial Spin Labeling, ファジーメンバシップ画像

Computer-aided Differential Diagnosis System for Alzheimer's Disease Based on Machine Learning with Functional and Morphological Image Features in Magnetic Resonance Imaging

Department of Health Sciences

3MD09011Y

Yasuo Yamashita

Abstract:

Alzheimer's disease (AD) is a dementing disorder and one of the major public health problems in developed countries with greater longevity. The cerebral cortical thickness and cerebral blood flow (CBF) could be decreased in specific cerebral regions of patients with the dementia of Alzheimer type. Therefore, the aim of this study was to develop a computer-aided classification system for AD patients based on machine learning with the morphological and functional image features derived from only a magnetic resonance (MR) imaging system.

In our research, average CBF values in ten cortical regions were measured as functional features using an arterial spin labeling, which was one of MR imaging techniques. The cortical thicknesses in ten cerebral regions were derived as morphological features by using gradient vector trajectories in fuzzy membership images. An arterial neural network (ANN) and a support vector machine (SVM) were employed as machine learning techniques. Chapter 1 mentioned the background and aim of my research. Chapter 2 described the development of a computer-aided diagnosis (CAD) system for AD patients based on functional image features. Chapter 3 elaborated the two systems based on the two machine learning techniques, which were trained with 4 morphological and 6 functional image features and were applied to 15 AD patients and 15 clinically normal subjects for classification of AD. The areas under the receiver operating characteristic curve (AUC) for the two systems were 0.901 and 0.915, respectively. The AUC for the ANN- and SVM-based systems with the morphological features were 0.710 and 0.660, respectively, and those with the functional features were 0.878 and 0.903, respectively. Our results suggest that the proposed based on morphological and functional image features method may have a potential for assisting radiologists in the differential diagnosis of AD patients.

Chapter 3 includes the Ph.D. dissertation "Computer-aided Differential Diagnosis System for Alzheimer's Disease Based on Machine Learning with Functional and Morphological Image Features in Magnetic Resonance Imaging".

Keywords: computer-aided diagnosis (CAD), Alzheimer's disease, magnetic resonance imaging (MRI), arterial spin labeling (ASL), fuzzy membership image

目次

第 1 章

緒言 1

1.1. 背景.....	1
1.1.1. アルツハイマー型認知症.....	1
1.1.2. MRI (MAGNETIC RESONANCE IMAGING)を用いたアルツハイマー病の形態画像診断.....	2
1.1.3. 核医学画像を用いたアルツハイマー病の機能画像診断.....	3
1.1.4. MRI を用いたアルツハイマー病の機能画像診断.....	4
1.1.5. コンピュータ支援診断システム.....	6
1.1.6. 先行研究.....	6
1.2. 研究目的.....	8

第 2 章

ASL(ARTERIAL SPIN LABELING)の機能画像情報に基づくアルツハイマー病のコンピュータ支援診断システムの開発.....	9
2.1. 目的.....	9
2.2. 方法.....	9
2.2.1. 症例.....	9
2.2.2. 手法の概要.....	10
2.2.3. TALAIRACH ATLAS を用いた画像レジストレーション.....	12
2.2.4. FREE FORM DEFORMATION.....	13
2.2.5. CBF (CEREBRAL BLOOD FLOW) マップに基づく機能画像特徴量の算出.....	17
2.2.6. SVM (SUPPORT VECTOR MACHINE) に基づくアルツハイマー病の鑑別.....	18
2.3. 結果.....	19
2.4. 考察.....	21
2.4.1. 画像レジストレーションの精度.....	21
2.4.2. CBF マップの画像アーチファクト.....	22
2.5. まとめ.....	23

第 3 章

非造影 MR 画像の機能画像情報と形態画像情報を用いた機械学習に基づくアルツハイマー病のコンピュータ支援診断システムの開発	24
3.1. 目的	24
3.2. 方法	24
3.2.1. 症例.....	24
3.2.2. 手法の概要	24
3.2.3. 機能画像特徴量の算出	25
3.2.4. 形態画像特徴量の抽出	26
3.2.5. アルツハイマー病患者の鑑別	26
3.2.6. 提案手法の評価	27
3.3. 結果	27
3.4. 考察	31
3.4.1. 先行研究との比較	34
3.4.2. 提案手法のリミテーション	35
3.5. まとめ	35

第 4 章

結語	36
謝辞	37
参考文献	38
研究業績	43

本論文で用いる主な略語，キーワード

略語	正式語	説明
CAD	computer-aided diagnosis	コンピュータ支援診断；コンピュータによって，医用画像を解析することで診断に有用な情報を医師に提示し，診断を支援するシステム．
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病；認知症の一種で，神経変性疾患．早期から海馬，扁桃および嗅内野などの側頭葉内側部で萎縮が起こるとされ，このような部位で脳血流が低下する．日本では，最も多い認知症のタイプである．
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像；核磁気共鳴（nuclear magnetic resonance, NMR）現象を利用して生体内の任意の断面を画像化する方法．撮像法により種々のコントラストの画像を得ることが可能である．
ASL	arterial spin labeling	組織に流入する動脈血を磁氣的にラベリングし，それらを内因性のトレーサーとして用いることで，非侵襲的に灌流画像を得る MRI の非造影撮像法．
CBF	cerebral blood flow	脳血流量；単位時間（min）当たり単位脳組織（100ml）当たりに流入する血液量（ml）． [ml/100ml/min] で表される脳血流動態の指標．成人の全脳平均 CBF は，50 [ml/100ml/min] 程度．
MMSE	mini-mental state examination	ミニメンタルステート検査；認知機能評価法．認知症の診断用に開発された質問セット．30 点満点の 11 の質問からなり，見当識，記憶力，計算力，言語的能力，図形的能力などをカバーする検査手法であり，24 点以上で正常，10 点未満では高度な知能低下，20 点未満では中等度の知能低下と診断する．
ANN	artificial neural network	人工ニューラルネットワーク；神経回路網を模擬した教師あり機械学習の識別器のひとつ．教師あり機械学習は，入力データと教師データの

		関係の数理モデル.
SVM	support vector machine	サポートベクターマシン;教師あり機械学習の識別器のひとつ. 線形分離可能な空間に非線形写像することで, マージン最大化の理論に基づき 2 クラス分類を行う. ANN よりも汎化性が高いと言われている.
ROC	receiver operating characteristic	受信者動作特性;放射線医学では縦軸に真陽性率, 横軸に偽陽性率をとった ROC 曲線を用いて, 観察者またはシステムの動作特性を評価する.
AUC	area under the curve	曲線下面積;ROC 曲線の曲線下面積は, 0 から 1 までの値をとり, 2 群の分類問題における精度評価法の 1 つとなる. 1 に近いほどシステムの性能がよいことを意味する.
FFD	free form deformation	自由形状変形;制御格子の交点を制御点とし, 近傍の制御点との関連性を基底関数で定義し, 物体をなめらかに変形させる技術. 制御格子の組み方と基底関数によって形状変化の程度を制御できる.
FCM	fuzzy C-means	ファジーC 平均法;あるものを分類する際に, クラスタへの所属の度合いを示すメンバーシップ値を推定し, 曖昧さを残したまま分類する手法.

第1章 緒言

1.1. 背景

1.1.1. アルツハイマー型認知症

認知症とは、「脳の器質的障害によって生ずる持続的な認知機能の低下の状態であり、それが社会的あるいは日常的生活を行っていく上で、明らかに障害を来すものであって、脳が広範な障害を受けた時に出現する一般的な症候である」と定義することができる[1]。日本や米国などの先進国は、高齢化の一途を辿り、それに伴う認知症患者の増加が社会的な問題となっている[2-6]。我が国における認知症人口では、アルツハイマー型認知症、つまりアルツハイマー病

(Alzheimer's disease: AD) が最も多く、血管性認知症、レビー小体型認知症などが続いている[7]。AD は、最初の症例報告を行ったドイツの精神科医 Aloysius Alzheimer の名に由来している。AD は人格の変化を主な症状とし、記憶力低下で始まり、高次機能障害を経て、最終的に大脳皮質の大規模な機能障害によって大脳皮質の機能が完全に失われる失外套症候群へと進行する認知症である。AD の原因因子として、アミロイド β 蛋白がある。大脳皮質に蓄積されたアミロイド β 蛋白は、老人斑と呼ばれるシミを形成し脳内に炎症を来し神経細胞が死滅することで脳の萎縮を起こす[1]。そのため AD 患者では、大脳皮質の灰白質の萎縮の程度が同年代の健常者に比べ大きいことが知られている。また、AD 患者では一部の脳領域で血流低下が起こることがわかっている。AD の治療では、近年治療薬の開発によってドネペジル塩酸塩などの薬物治療が進行抑制主に行われているが、進行抑制が主な効能であるため、早期診断と早期治療開始が重要とされる。

AD の診断は、従来アメリカ精神医学会の診断基準 (DSM-IV) あるいは 1984 年に発表された NINCDS-ADRDA 研究班による AD の診断基準に準拠しておこなわれ、本邦でも広く使用されている[8-10]。AD 診断に利用される知能評価ツールとして、MMSE (Mini-Mental State Examination) [11]がある。MMSE は、認知症などの精神疾患の評価に用いる評価ツールであり、米国で 1975 年に認知症の診断用のために、フォルスタインらが開発した質問セットである。30 点満点の 11

の質問からなり、見当識、記憶力、計算力、言語的能力、図形的能力などをカバーする検査手法であり、24 点以上で正常、10 点未満では高度な知能低下、20 点未満では中等度の知能低下と診断する。また、2011 年に NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association) ワーキンググループにより全ての認知症疾患に対する認知症の診断基準が提唱された[8,9]。NIA-AA では、早期診断のために、従来の MMSE や改訂長谷川式簡易知能評価スケール[12]による知能検査の他に、バイオマーカーや画像診断を積極的に取り入れることが推奨されており[13]、画像診断の重要性が高まっている。現在は、形態的側面と機能的側面の両方から AD の画像診断が行われており、磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) による脳の形態と機能画像情報や、単一光子放出断層撮影 (single photon emission computed tomography: SPECT) や陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography: PET) による脳機能画像情報が診断に有用とされている[14-19]。

1.1.2. MRI (magnetic resonance imaging)を用いたアルツハイマー病の形態画像診断

AD の形態画像評価では、MR 画像による脳の萎縮の評価が重要となる。AD では、経過とともに進行する大脳皮質の萎縮と脳室拡大が起こり、特に海馬の萎縮は比較的早期からみられ、MRI の 3 次元 T1 強調画像は有用である。高齢者では一般に側脳室の拡大と脳溝の開大がみられるが、AD 患者では加齢による生理的变化を超えて萎縮が起こる。また、海馬だけでなく、後方連合野を含む側頭-頭頂-後頭移行部も皮質の萎縮が起こりやすい領域である。さらに進行例では、側頭葉基底部で特に強い萎縮を認めることがある。Fig. 1 に 70 歳の AD 患者と同年齢の健常者の脳組織標本の冠状断像を示す[Nigel Cairns, Washington University / Copyright 2010 The New York Times Company]。AD 患者の知的機能や病期と画像上の萎縮とはある程度の相関を認めるが、解離する例も多く、生理的老化に伴う萎縮を考慮しながら診断する必要がある[1,19]。定量的に萎縮を評価する方法として、体積計測 (volumetry) があり、妥当性が高いが、その煩雑さ、熟練を要することから臨床で用いることは困難である[20]。

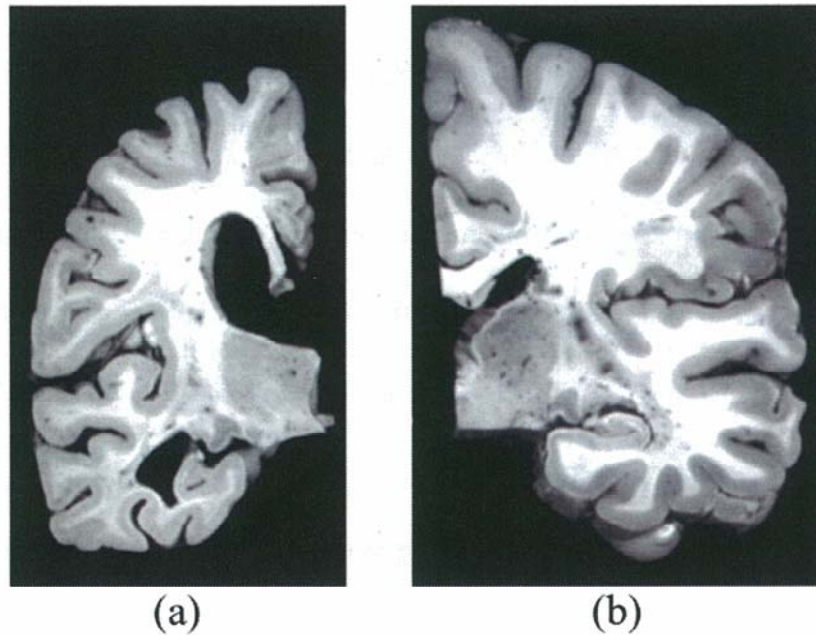


Fig. 1 Brain slices of (a) a 70-year-old patient with Alzheimer's disease, and (b) a normal 70-year-old person without AD. (Nigel Cairns, Washington University / Copyright 2010 The New York Times Company)

1.1.3. 核医学画像を用いたアルツハイマー病の機能画像診断

これまで、AD の機能画像診断においては、後部帯状回、楔前部、頭頂側頭葉などの脳血流、酸素代謝および糖代謝の低下を、脳血流 SPECT、酸素代謝 PET や糖代謝 PET を用いて評価してきた。AD 患者の脳循環代謝障害は、病期によって異なり、大脳皮質の障害によって起こる症状と対応した変化を示すことが多い。軽度の記憶力低下を主症状とする早期 AD では、海馬を含む側頭葉内側部の障害が脳血流 SPECT で観察される。さらに AD の進行が進むと、前頭葉の脳循環代謝障害が明瞭となる[1]。AD 患者の脳血流 SPECT では、早期から後部帯状回および楔前部の血流低下が起こり、進行につれて頭頂側頭移行部の血流が低下し、さらに進行すると前頭葉の血流低下が見られる。Fig. 2 は、同じ AD 患者の糖代謝 PET と脳血流 SPECT 画像であり、機能画像の一例として提示する。Fig. 2 の症例では、側頭葉から後頭葉にかけて血流低下領域がみられる[21]。しかし、医師にとって、微細な血流の変化を指摘することは、経験と時間を要する作業である。そこで脳血流 SPECT 検査では、3 次元統計画像解析を用いることで、Statistical

Parametric Mapping (SPM) または 3-Dimensional Stereotactic Surface Projection (3D-SSP) に基づく正常対照脳データベースとの比較を行い、血流の異常部位を検出し診断の一助としている[1, 22]. Minoshima らは, FDG-PET において, 3D-SSP が AD の鑑別に有用であることを示した[23]. また, 近年アミロイドイメージングの研究が進んでいる. アミロイドイメージングとは, AD の原因となるアミロイドの脳への沈着を PET 用製剤を用いて直接画像化し評価する試みであり, 将来の臨床応用が期待されている[24,25].

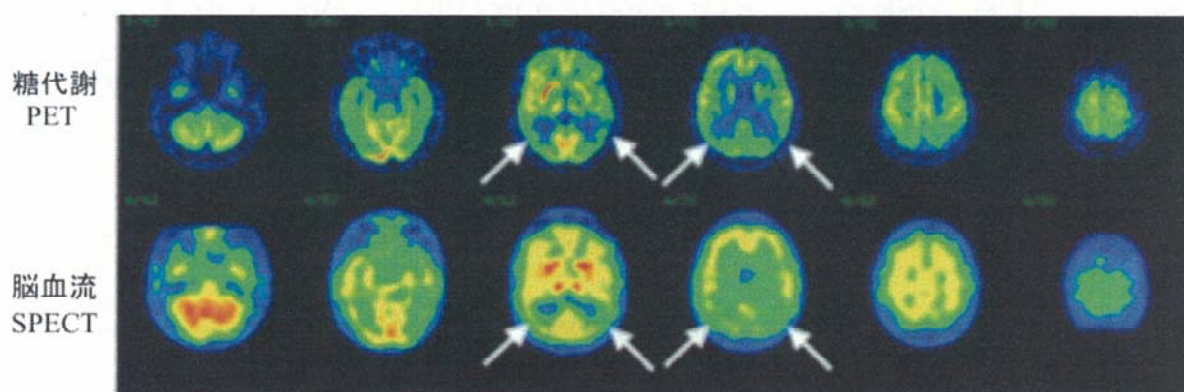


Fig. 2 PET and SPECT images of AD patient (MMSE score = 19, r of z maps = 0.62), particularly with respect to reduced uptake in temporoparietal association cortex (white arrows).

(Herholz K., et al., J Nucl Med, 43(1), 21-26, 2002)

1.1.4. MRI を用いたアルツハイマー病の機能画像診断

近年, MRI の撮像法のひとつである ASL (arterial spin labeling) を用いることで造影剤や放射性同位元素のトレーサーを投与することなく, 安全・安価・簡便に脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) を測定でき, MRI を用いた機能画像診断が可能となった. ASL では, まずラジオ波 (radio frequency: RF) を用いて, 脳内に栄養する動脈血を磁気的にラベリングし, 脳に灌流するタイミングでラベル像を撮像する. 次に動脈血のラベリングを行わずにラベル像と同位置でのコントロール像を撮像する. 最後に, コントロール像からラベル像を減算することで灌流画像を求め, 灌流画像から CBF マップを作成する[26]. Fig. 3 は, 基本的な ASL の撮像手法の一つである Q2TIPS (QUIPSS II with thin-slice TI1 periodic saturation) の例である[27]. Q2TIPS では, コントロール像

からラベル像を差分した ΔM を用いて下式より CBF を算出する.

$$f = \frac{\Delta M}{2M_{0B} \cdot TI_1 \cdot \exp(-TI_2/T1_B) \cdot q} \quad (1)$$

ここで, f は CBF, ΔM は信号強度の差, M_{0B} は血液の磁化, TI_1 はラベルされた血液が脳組織に流入する時間, TI_2 は血液のラベルから撮像までの時間, $T1_B$ は血液の $T1$, q は補正係数を表す.

Alsop らは, AD 患者の後部帯状回や頭頂側頭連合野皮質における血流の低下を, ASL を用いて測定した[28]. Yoshiura らは, PASL (pulsed ASL)を応用した QASAR (quantitative signal targeting by alternating radiofrequency pulses labeling of arterial regions) に基づく CBF が AD の鑑別に有用であることを示唆した[29].

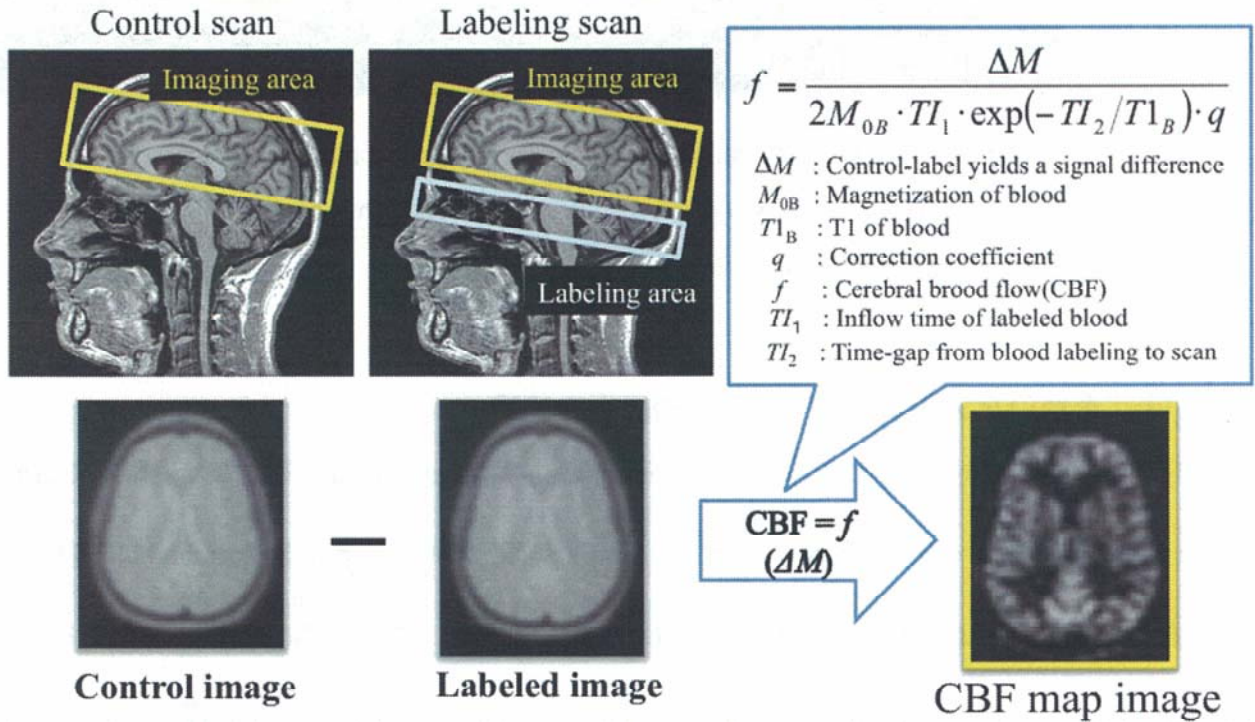


Fig. 3 Basic idea of arterial spine labeling based on Q2TISP algorithm.

1.1.5. コンピュータ支援診断システム

コンピュータ支援診断 (computer-aided diagnosis: CAD) システムは、医用画像から画像処理・パターン認識技術を用いて抽出した、診断に有用な情報を、“第二の意見”として提示し、“医師の診断を支援”するシステムである[31, 32]。CAD システムの開発の歴史は古く、1960 年代にまで遡る [31-33]。世界で最初に発表された CAD システムの論文は、1967 年に Winsberg らの報告した乳房 X 線画像によるものである[33]。初期の CAD システムは、乳房 X 線画像[34-37]や胸部単純 X 線画像を対象としていた[32]が、近年のコンピュータ断層撮影 (computed tomography: CT) や MRI 画像における技術進歩による画像枚数の増加と、人間ドックのように不特定の病を対象とした診断の必要性から、CT における肺病変の検出[38-43]や CT colonography における大腸ポリープの検出[44-47]など CAD システムの用途も多岐にわたるようになった。

日本では、脳血管障害や認知症などの変性疾患の予防と早期発見を目的として、CT や MRI を用いた脳ドックによる健康診断が行われている。頭部 MRI を用いた脳ドックでは、無症候性の梗塞、脳萎縮や未破裂動脈瘤などの早期発見を目的としており、これらの疾患の診断を支援するための様々な CAD が開発されている[48-53]。Arimura らは、MR angiography を用いた無症候性の脳動脈瘤の検出のための CAD システムを開発した[48,49]。Yamamoto らは、MR 画像から多発性硬化症の白質病変検出のための CAD を開発した[53]。認知症の 1 つである脳血管性認知症の鑑別のために、Yamashita らは、MR 画像から白質病変を自動抽出し評価するシステムを開発した[51]。

1.1.6. 先行研究

AD を対象とした従来の CAD は、形態画像情報による CAD と機能画像情報による CAD の 2 つに分類できる。形態画像情報に基づく CAD では、MRI の T1 強調画像において皮質と白質を区別でき、皮質の萎縮の程度を定量化できることを利用している。皮質容積の縮小や側脳室の拡大のような脳脊髄液の増加に由来する、脳皮質の萎縮に基づいた AD の鑑別法の開発を行った報

告が多数ある[50, 54-60]. また, 松田らは, 認知機能低下の軽い早期 AD においても海馬の萎縮が特異的にみられることに基づき, 海馬体の周辺にあたる嗅内野を含むいわゆる海馬傍回の萎縮の程度を標準脳に投影した健常者のデータベースと比較し評価する voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease(VSRAD)を開発した[58]. 石井らは, 3 次元 T1 強調画像に VBM (Voxel-based morphometry) を用いて, 早期 AD の診断における ROC 解析の AUC が 0.94 であったと報告した[59]. Klöppel らは, 線形サポートベクターマシーン (support vector machine: SVM) を用いて T1 強調画像の灰白質のセグメントによって症例分類する CAD を提案し, 健常者群から AD 症例を分類することを試みた[60].

一方, 機能画像情報に基づく CAD では, 酸素代謝 PET や脳血流 SPECT において, 後部帯状回や楔前部などで脳血流が低下することを利用している[22]. Ishii らは, 脳血流 SPECT 画像に 3D-SSP に基づく CAD を開発し, AD とレビー小体型認知症の鑑別を試みた[61]. Ramirez らは, 脳血流 SPECT 画像における主成分分析 (principal component analysis: PCA) システムに基づく AD 患者の鑑別のための CAD システムを開発した[62]. Padilla らは, AD の鑑別に用いる機能画像情報として, 脳血流 SPECT と糖代謝 PET 両方のデータベースを利用した CAD を報告した[63]. また, 脳血流以外の機能画像情報を用いた AD の CAD として, Grana らは, MR の拡散テンソル画像を用いた AD の CAD の開発を試みた[64].

AD の機能画像情報と形態画像情報を合わせた先行研究として水村は, VSRAD による MR を用いた皮質厚に基づく形態画像情報と SPM による脳血流 SPECT を用いた CBF に基づく機能画像情報を組み合わせることで診断に有用であることを示した[65]. しかし, これまでに ASL に基づく非造影 MR 画像のみから得られた形態および機能画像の特徴量を用いた AD の鑑別のための CAD システムは開発されていない.

1.2. 研究目的

ASL に基づく機能画像特徴量を手動で評価することは、時間を要する作業であり、その結果には観察者内・観察者間変動が含まれる。また、形態画像特徴量と機能画像特徴量の有用性は、前述のように証明されつつあり、それらを自動的に測定するシステムは診断を支援できる可能性がある。本研究の目的は、非造影 MR 画像から得られた形態および機能画像の特徴量に基づく AD 患者のコンピュータ支援鑑別診断システムを開発することである。我々の提案する手法を用いることで、複数の装置による検査を必要とせず、非侵襲的に、AD の診断が MR 検査のみで可能となる。その結果、患者の身体的・経済的な負担が大幅に軽減でき、観察者内・観察者間変動を低減できる可能性があると考ええる。

第2章 ASL(arterial spin labeling)の機能画像情報に基づくアルツハイマー病のコンピュータ支援診断システムの開発

2.1. 目的

第2章の目的は、ASLを用いて求めた機能画像特徴量に基づくADのCADシステムを開発することである。

2.2. 方法

2.2.1. 症例

本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の許可の下行った。症例は、15症例のAD患者（男女比=9:6、年齢=54-89歳、年齢の中央値=77歳、MMSE=11-25、MMSEの中央値=22）および15症例の健常対照者（男女比=6:9、年齢=68-86歳、年齢の中央値=73歳、MMSE=28-30、MMSEの中央値=29）のMR画像を使用した。使用したAD患者および健常対照者のASLに基づくCBFマップをFig. 4に示す。Fig. 4(a)は、MMSE 15点の72歳女性のAD患者のCBFマップ、Fig. 4(b)は、MMSE 30点の70歳女性の健常対照者のCBFマップである。Fig. 4(a)では、側頭葉から頭頂葉にかけての血流低下が認められる。なお、使用した症例は神経放射線科医の画像診断を参考に、精神科医によって総合的に確定診断されている。MR画像は、3.0 TのMR装置(Achieva Quasar Dual, Philips Medical Systems, Best, Netherlands)を用いて、前交連(anterior commissure: AC)と後交連(posterior commissure: PC)を結ぶ線(AC-PC line)に平行なスライスを基底とし撮影された、quantitative signal targeting by alternating radiofrequency pulses labeling of arterial regions (QUASAR)[66]に基づくCBFマップを1症例につき7スライス(Transverse, スライス厚=6 mm, スライス間隔=2 mm, ピクセルサイズ=3.4 mm, マトリックスサイズ=64×64, 12 bits, TR=4,000 msec, TE=22 msec, フリップ角=35, 11.7°)および、CBFマップと同位置で撮像した2次元のT2強調画像(Transverse, スライス厚=6 mm, スライス間隔=2 mm, ピクセルサイズ=0.45 mm, マトリックスサイズ=512×512, 12 bits, TR=3,000 msec, TE=105 msec)7スライスを用いた。

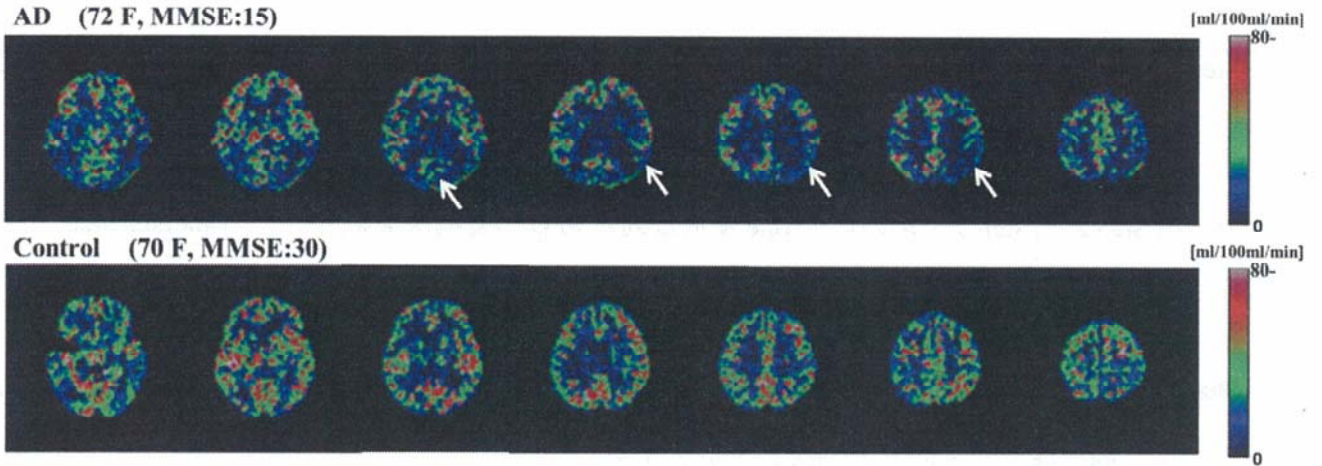


Fig. 4 CBF maps of (a) an AD patient (age : 72, female, MMSE : 15) and (b) a control subject (age : 70, female, MMSE : 30) obtained by an ASL technique. The CBFs in specific regions indicated by arrow decrease for an AD patient.

2.2.2. 手法の概要

提案手法では、脳の解剖学的標準脳図譜である Talair atlas[67,68]と CBF マップを T2 強調画像にレジストレーションすることによって Talairach atlas と CBF マップを重ね合わせた。なお、Talairach atlas に関しては、2.2.3.にて詳しく述べる。次に、Talairach atlas の脳領域ごとに平均の CBF 値を算出した。最後に、脳領域ごとに抽出された平均の CBF 値を特徴量として、SVM[69-71]を用いて AD 患者と健常対照者の鑑別を行った。以下に提案手法の流れを示す。また、Fig. 5 に提案手法の流れ図を示す。

準備： 1つの基準脳 T2 強調画像にレジストレーションを行った Talairach atlas をあらかじめ用意しておく。

[Step 1] Affine 変換を用いて CBF マップとそれぞれの症例の T2 強調画像のレジストレーションをおこなう。

[Step 2] Affine 変換を用いて、基準脳 T2 強調画像をそれぞれの症例の T2 強調画像にグローバル

レジストレーションをおこなう。

[Step 3] free-form deformation (FFD)を用いて、Affine 変換後の基準脳 T2 強調画像を T2 強調画像にローカルレジストレーションをおこなう。

[Step 4] Step 2 と Step 3 で求めた Affine 変換行列と FFD の変換関数を用いて、Talairach atlas をそれぞれの症例の T2 強調画像にレジストレーションをおこなう。

[Step 5] Step1 で求めた CBF マップと Step3 で求めた Talairach atlas を重ねることによって機能的脳領域ごとの平均の CBF 値を計算する。

[Step 6] SVM の出力に基づいて AD を鑑別する。

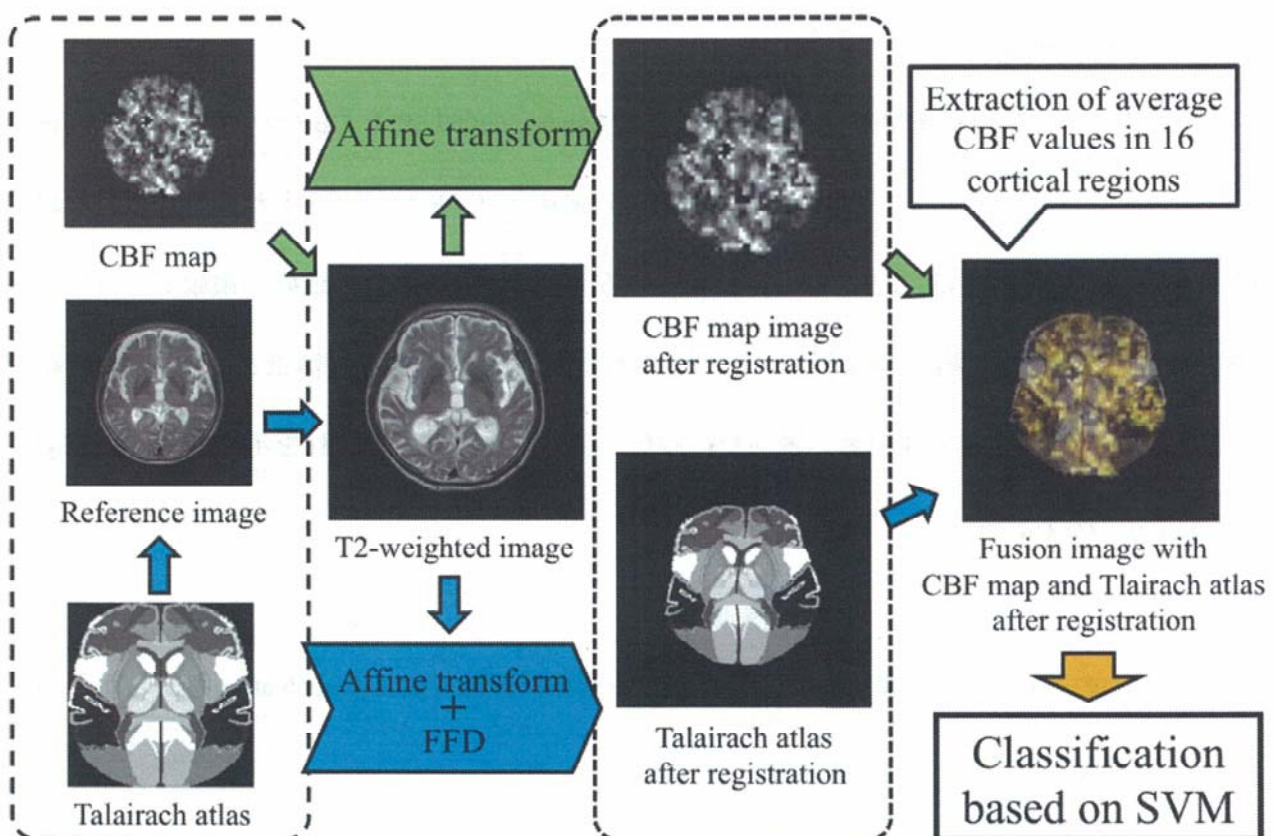


Fig. 5 Overall scheme of the proposed method

2.2.3. Talairach atlas を用いた画像レジストレーション

本研究では脳皮質の機能的な領域ごとに平均の CBF 値を求めるために、Talairach atlas を用いた。Talairach atlas は、Hemisphere Level, Lobe Level, Gyrus Level, Tissue Level, Cell Level から構成されている[67,68]。Fig. 6 に Talairach atlas の模式図を示す。本研究では、Tissue Level の皮質領域における Gyrus Level の区分を用いて領域ごとに皮質の抽出をおこなった。Talairach atlas は、領域ごとにラベリングされた141×172マトリックスの AC-PC line に平行な 2 次元画像[72]を使用した。Talairach atlas のスライス選択に関しては、全ての症例で同じスライス位置 (Fig. 7) を使用した。スライス位置は、CBF マップおよび T2 強調画像のスライス厚、スライス間隔に基づいて決定した。ASL および同位置の T2 強調画像の撮像は、AC-PC line に平行なスライスを基準とし撮影されている。一方、Talairach atlas も AC-PC line を基準として定義されていることから、スライス厚とスライス間隔から計算したスライス位置の Talairach atlas を手動であらかじめ用意した。

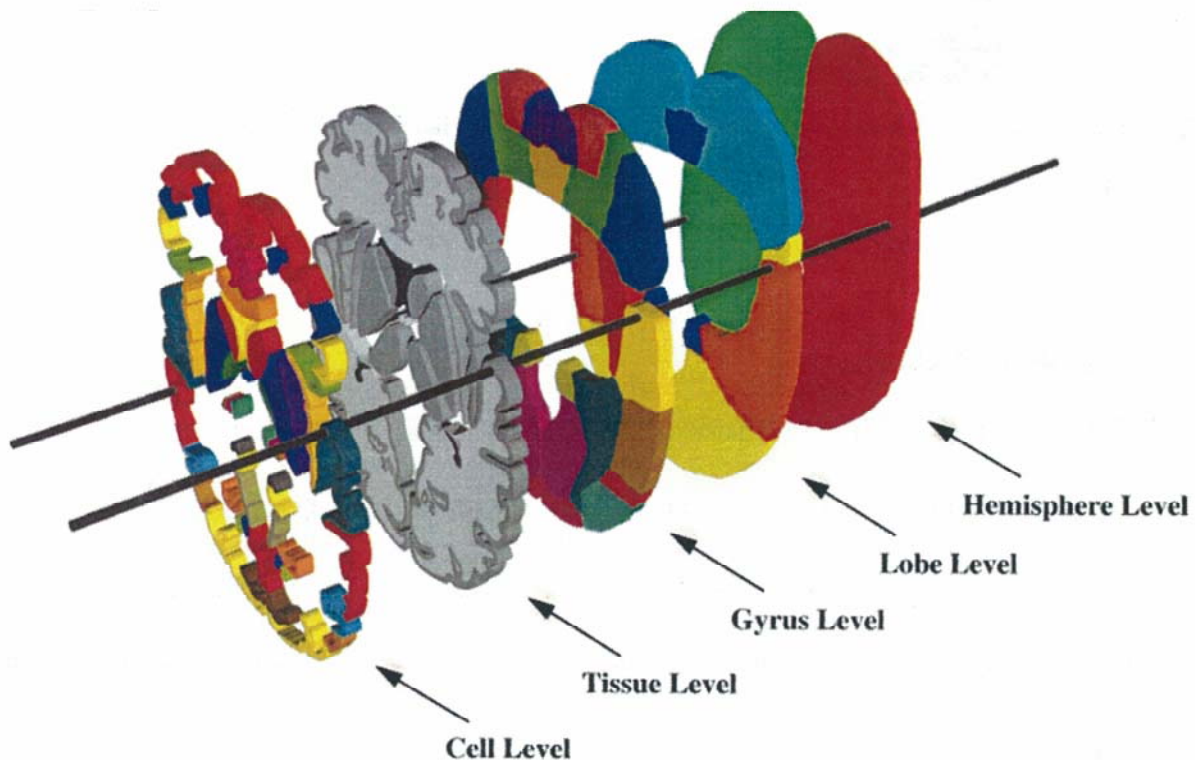


Fig. 6 A schema of Talairach brain atlas which is one of famous standard model of human brain, and consists of 5 levels.

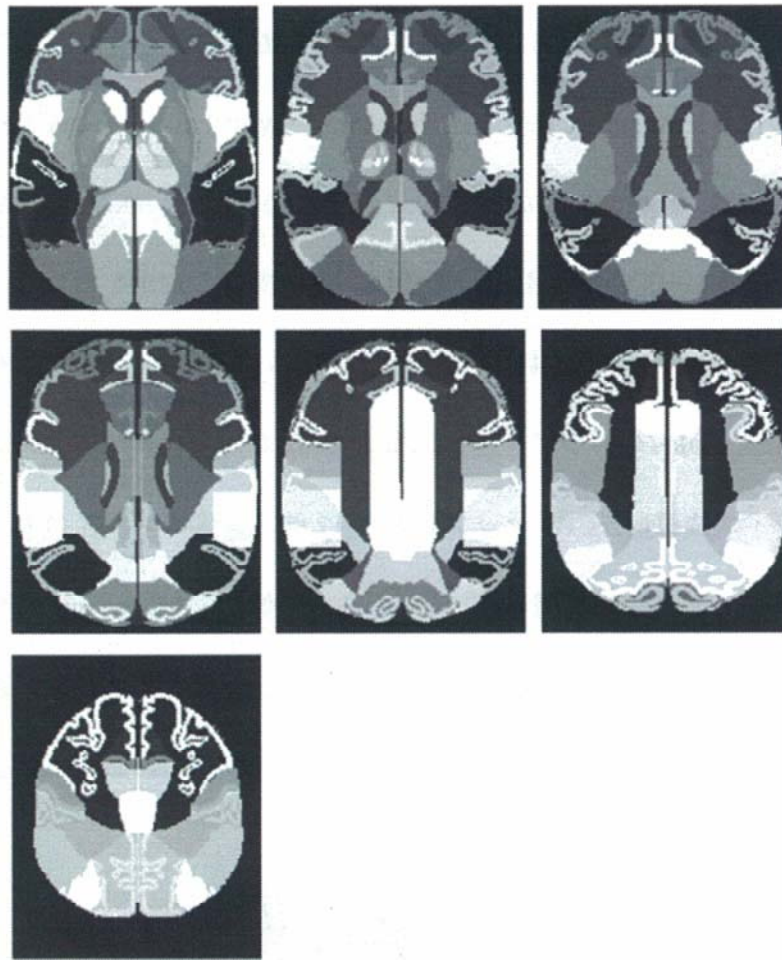


Fig. 7 Illustrations of seven slices of a Talairach brain atlas with labels in hemisphere, lobe, gyrus, tissue, and cell levels.

2.2.4. Free Form Deformation

提案手法では、脳の解剖学的標準脳図譜である Talairach atlas と CBF マップを T2 強調画像にレジストレーションすることによって Talairach atlas と CBF マップを重ね合わせた。レジストレーションには、Affine 変換に基づく大まかな位置合わせの後、FFD を用いて細部のレジストレーションを行った。FFD は、変形対象となる画像に対して、画素の移動量を示す制御格子と呼ばれるパラメータ空間を設定し、基底関数によって制御された制御格子を利用して画像を非線形に変形する手法である。本項では、FFD について、提案手法で行った方法を基に説明する。

変形対象となる基準脳 T2 強調画像の座標を (x, y) とすると, 変形後の座標 (X, Y) は, 移動量 D_x , D_y を用いて次式のように示すことができる.

$$(X, Y) = (x + D_x, y + D_y) \quad (2)$$

ここで, $i = [x] - 1, j = [y] - 1, s = x - [x], t = y - [y]$ のパラメトリック空間 Φ 上に, 基準脳 T2 強調画像を投影した領域 $\Omega = \{(x, y) | 0 \leq x < m, 0 \leq y < n\}$ を定義すると, D_x は下式のように B-spline 関数を用いて表現できる[73].

$$D_x(x, y) = \sum_{k=0}^3 \sum_{l=0}^3 B_k(s) B_l(t) \phi_{(i+k)(j+l)} \quad (3)$$

Fig. 8 にパラメトリック空間 Φ のパラメトおよび制御格子 ϕ_{ij} を示す. パラメトリック空間において, 特徴点を (x_f, y_f) , 特徴点の数を p , 特徴点がレジストレーションによって移動した距離を d_f とすると, 特徴点と移動距離の関係は, $F = \{(x_f, y_f, d_f)\} (f = 0, \dots, p - 1)$ と表現できる.

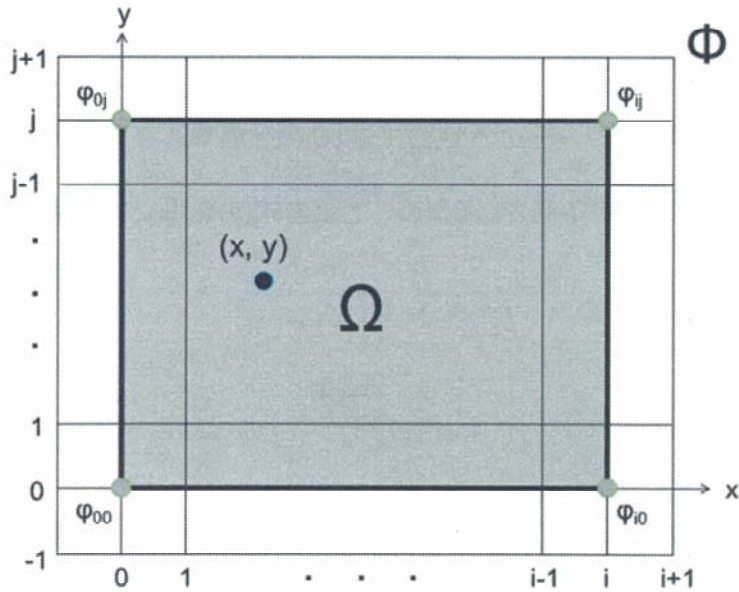


Fig. 8 A configuration of control lattice Φ .

パラメトリック空間 Φ において, 制御格子数は $(m + 3) \times (n + 3)$ で段階的に変化させた. また, 制御格子の交点 ϕ_{ij} は移動量を決定するための値を示す制御点であり, $i = -1, 0, \dots, m + 1$ および, $j = -1, 0, \dots, n + 1$ となる. また, 式(3)の B_k および B_l は, 基底関数であり, 式(4)-(7)に示す.

$$B_0(t) = \frac{(1-t)^3}{6} \quad (4)$$

$$B_1(t) = \frac{3t^3 - 6t^2 + 4}{6} \quad (5)$$

$$B_2(t) = \frac{-3t^3 + 3t^2 + 3t + 1}{6} \quad (6)$$

$$B_3(t) = \frac{t^3}{6} \quad (7)$$

ここで、 $0 \leq t < 1$ である。

パラメトリック空間上の制御格子の交点である制御点 ϕ_{kl} の値は式(8)より、 ϕ_{kl} を中心とした 4×4 近傍の制御点と移動距離 $F = \{(x_f, y_f, d_f)\}$ ($f = 0, \dots, p-1$)の組み合わせによって決まる。

$$\phi_{kl} = \frac{\omega_{kl} d_f}{\sum_{a=0}^3 \sum_{b=0}^3 \omega_{ab}^2} \quad (8)$$

ここで、 k と l は、それぞれ 4×4 近傍の格子の縦軸と横軸を示し $k = 0, 1, 2, 3$ および $l = 0, 1, 2, 3$,

$k = (i+1) - \lfloor x_f \rfloor$, $l = (j+1) - \lfloor y_f \rfloor$ である。また、 $\omega_{kl} = B_k(s)B_l(t)$, $\omega_{ab} = B_a(s)B_b(t)$ である。

使用した特徴点の組み合わせによっては、 4×4 近傍の制御点は重複する可能性がある。重複した制御点の値は必ずしも一致しないことが予想されるため、下記の式(9)を用いて最適な制御点の値を求めた。

$$\phi_{ij} = \frac{\sum_f \omega_f^2 \phi_f}{\sum_f \omega_f^2} \quad (9)$$

制御点の値を決定するための特徴点は、基準脳の T2 強調画像の脳領域を 50%ずつ重複させ 8×8 に 64 分割した長方形のテンプレートの中心座標と、各症例の T2 強調画像上でテンプレートを走査し、相互相関係数に基づくテンプレートマッチングを用いて抽出した。FFD は、基準脳 T2 強調画像とレジストレーションした各症例の T2 強調画像の相互相関係数が 0.6 を超えるまで行った。相互相関係数は、次式を用いて求めた。

$$C = \frac{1}{X \cdot Y} \sum_{x=0}^{X-1} \sum_{y=0}^{Y-1} \frac{(p(x,y) - \bar{p})(r(x,y) - \bar{r})}{\sigma_p \sigma_r} \quad (10)$$

ここで, X と Y はテンプレート画像の x と y 方向のピクセル数, $p(x, y)$, $r(x, y)$ は, 各症例および基準脳 T2 強調画像の (x, y) におけるピクセル値, σ_p , σ_r は, 各症例および基準脳 T2 強調画像の標準偏差, $\bar{p}$ および $\bar{r}$ は各症例および基準脳 T2 強調画像の平均ピクセル値を示す.

Fig. 9 に提案手法において使用したレジストレーションの一例を示す. 始めの Affine 変換によるレジストレーションでは, 制御格子は線形な変化のみを示すが, FFD によるレジストレーションの後は, 非線形な移動が実施されていることがわかる.

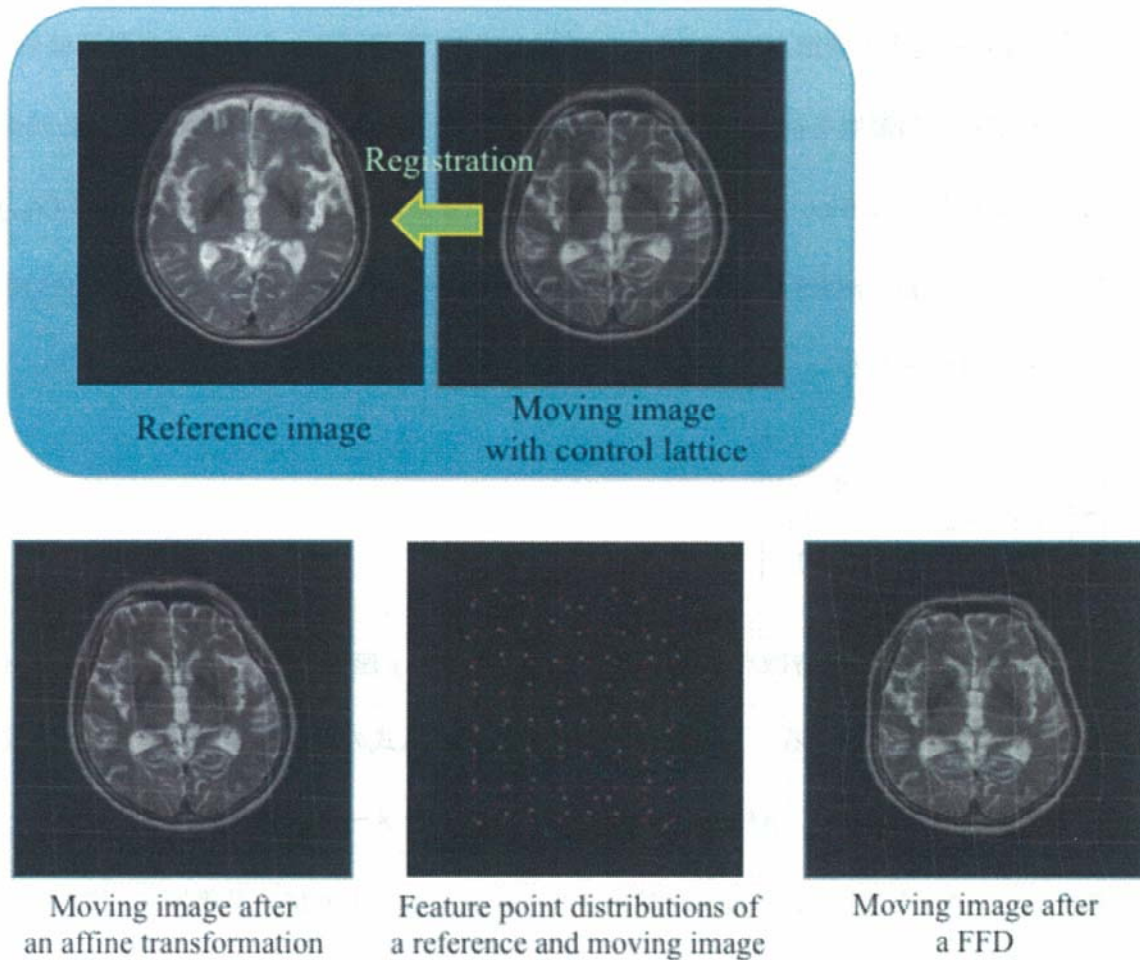


Fig. 9 Illustrations of T2-weighted images with control lattice. A moving image was registered to a reference image by a 2-step registration method with an affine transformation (bottom left) and FFD (bottom right). Feature point distributions show corresponding feature points in a reference image (red) and moving image after an affine transformation (white).

2.2.5. CBF (cerebral blood flow) マップに基づく機能画像特徴量の算出

AD では、CBF が低下する脳領域は、特定の脳領域を中心として生じることが知られているため、CBF 値を Talairach atlas による機能的脳領域ごとに特徴量として算出した。そのため本研究では、CBF マップと Talairach atlas を正確にレジストレーションするため、同位置の T2 強調画像にそれぞれを重ね合わせることで間接的にレジストレーションを行った。始めに、Affine 変換を用いて、CBF マップ を T2 強調画像に直接レジストレーションした。理由は 2 つあり、1 つめは、ASL が echo planer imaging (EPI)を用いて撮像されているため、画像に歪みを生じているからである。2 つめは、対象が AD 患者であることから、撮影前後の頭部の位置がずれる場合があるからである。Affine 変換の特徴点は、CBF マップおよび T2 強調画像から大津の自動閾値処理[74]を用いてそれぞれの脳領域を抽出し、 x, y 座標における最小、最大のピクセル位置から頭部の前後左右 4 点を使用した。Affine 変換行列のパラメータは、3 点以上の特徴点の対、つまり (x_n, y_n) と (X_n, Y_n) ($n = 1, 2, \dots, m$, m は 3 以上)と、Affine 変換行列から作られる次の連立方程式(11)を解くことによって、求められる。

$$\begin{bmatrix} X_n \\ Y_n \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C_{11} & C_{21} & C_{31} \\ C_{12} & C_{22} & C_{32} \\ 0 & 1 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_n \\ y_n \\ 1 \end{bmatrix} \quad (11)$$

ここで、本研究では、4 つの特徴点を用いたので、 x 座標と y 座標のそれぞれの関係から 8 個の連立方程式を作ることができる。この場合、変数の数よりも式の数が多いため、最小二乗法[75]に基づく特異値分解を用いて、Affine 変換行列の 6 つのパラメータを求めた。

次に、Talairach atlas を T2 強調画像にレジストレーションするために、基準脳 T2 強調画像を用意した。基準脳 T2 強調画像には、1 名の健常者 T2 強調画像を選択し、あらかじめ手動にて Talairach atlas を合わせ込んだ。さらに、基準脳 T2 強調画像を各症例の T2 強調画像にレジストレーションさせ、その変換関数を用いて、基準脳 T2 強調画像に合わせ込んだ Talairach atlas を各症例の T2 強調画像にレジストレーションした。また、基準脳 T2 強調画像を各症例の T2 強調画

像にレジストレーションする際には、Affine 変換に基づくグローバルレジストレーションの後、2.2.4.にて記述した FFD に基づくローカルレジストレーションを適用した。FFD に基づくレジストレーションの後に、Talairach アトラスの Gyrus Level および Tissue Level の 16 の機能的領域区分ごと、つまり、左右の前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、辺縁葉、sub-lobar、後部帯状回および楔前部の皮質の平均 CBF 値を求めた。その際、脳領域ごとに皮質領域が含まれる CBF マップのピクセルを抽出し、CBF 値が 100 (ml/100ml/min) 以下のピクセルにおいて CBF の平均をとった。また、ノイズ低減のため CBF マップにはメディアンフィルター(カーネルサイズ=3×3)を適用した。

2.2.6. SVM (support vector machine) に基づくアルツハイマー病の鑑別

入力した特徴量は、Talairach atlas の機能的領域区分に基づき算出した 16 領域の平均 CBF 値から、Student *t* 検定において優位差のあった左後頭葉、左後部帯状回、左右の楔前部、および AD における血流低下が著明とされる[22]、右後頭葉、側頭葉の平均 CBF とした。SVM は、フリーソフトの SVM light [71]を使用し、カーネル関数として次式のガウシアンカーネルを用いた。

$$K(x_i, x_j) = \exp(-\gamma \|x_i - x_j\|^2) \quad (12)$$

x_i, x_j は任意の入力データの組みである。本研究では、式(12)の γ を 0.55 に、重なりのあるクラス分布に対応するための、マージンの大きさのトレードオフを制御するソフトマージンパラメータ (C) を 120 に、学習の繰り返し回数の上限を 10,000 と経験的に設定した。学習およびテストには、トレーニングセットから 1 症例を一時的に除外し、残った症例からモデル構築しテストを繰り返す、leave-one-out-by-case 法を用いた。提案手法の総合的な性能を評価するために、receiver-operating characteristic ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析[76]を行った。

2.3. 結果

Fig. 10 に求めた右楔前部と左後頭葉の平均 CBF 値の関係を示す。AD 患者の右楔前部および左後頭葉の平均 CBF 値は、健常対照者の平均 CBF 値と比べ低い傾向にあった。また、Fig. 11 に AD 患者と健常対照者の脳領域ごとの皮質の平均 CBF 値を示す。左後頭葉、左後部帯状回、左右の楔前部において、AD 患者の平均 CBF 値は健常対照者と比較して有意に低い結果となった ($p < 0.05$)。Fig. 12 に提案手法の性能を示す ROC 曲線を示す。ROC 曲線における AUC (area under the ROC curve) は、0.903 であった。AUC は、ROC 曲線の曲線下面積は、0 から 1 までの値をとり、2 群の分類問題における精度評価法の 1 つである。AUC が 1 に近いほどシステムの性能がよいことを意味する。また、ROC 曲線上で、真陽性率(true positive fraction: TPF)が 0.815、偽陽性率(false positive fraction: FPF)が 0.17 であるとき、AD 患者と健常対照者の鑑別の正確度は 0.823 (24.7 / 30)であった。正確度は提案手法の鑑別の正確さを示しており、30 症例中 24.7 人 (ROC 曲線上より算出したため小数を含む) で AD 患者を AD または健常対照者を健常と正しく分類できるシステムであることを示す。本研究の正確度は、一般的に高いとは言えない。しかし、本研究の提案手法から出力される客観的な定量値を second opinion として用い、読影を行えば、読影者の主観的評価のバラツキを減らせる可能性があると考えられる。

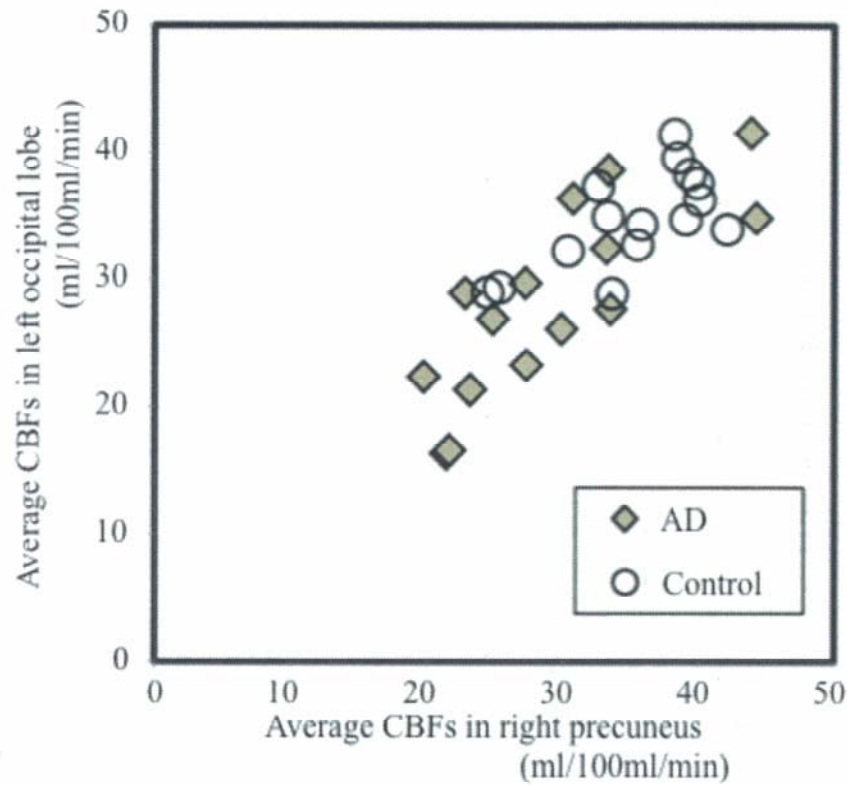


Fig. 10 Relationship between the average CBFs in cortical regions of right precuneus and left occipital lobe.

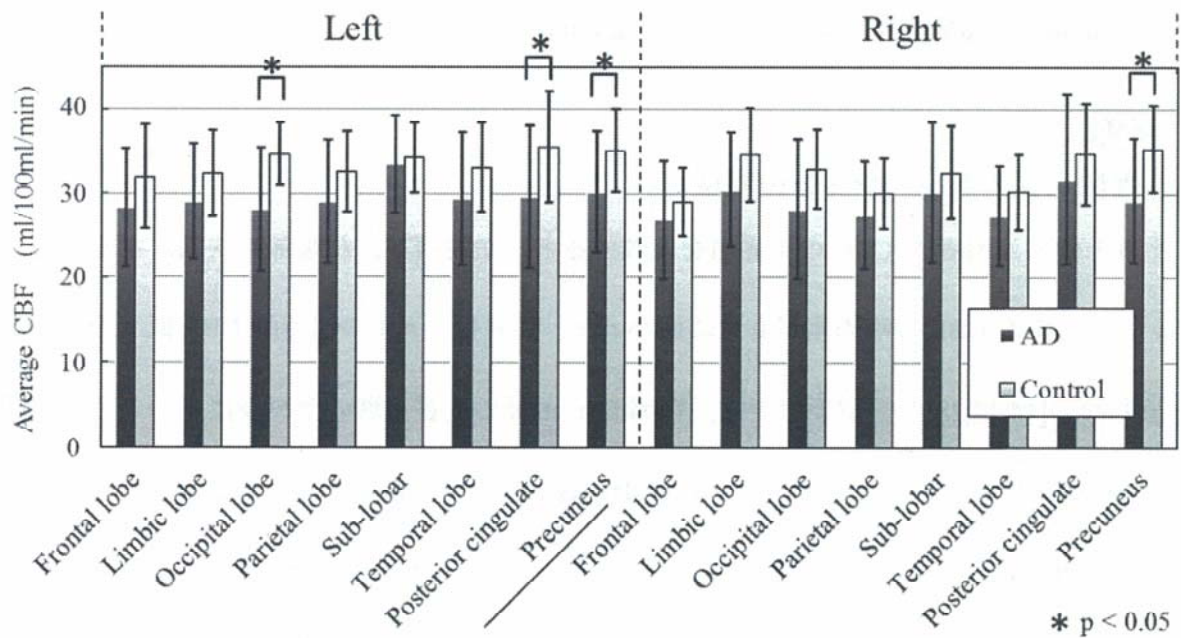


Fig. 11 Average CBFs in cortical regions of cerebral lobes between control subjects and patients with AD.

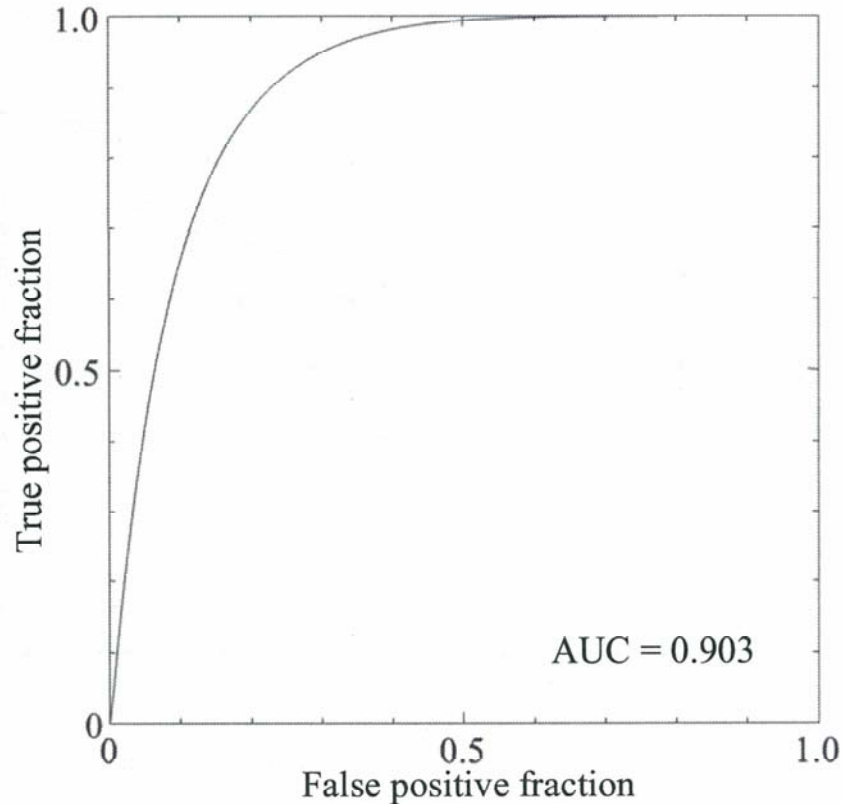


Fig. 12 Receiver-operating characteristic curve for overall performance of our method in classification of patients with AD and control subjects.

2.4. 考察

2.4.1. 画像レジストレーションの精度

AD 患者と健常対照者の CBF の平均値を比較すると、左後頭葉、左後部帯状回、左右の楔前部において、AD の CBF の平均値が有意に低かった。これは、AD の局所的 CBF 低下の特徴として矛盾しない[14,22,28]。提案手法では、Talairach atlas の皮質領域のラベルに基づき、脳領域ごとの CBF の平均値を算出した。そのため、Talairach atlas と CBF マップの皮質領域のレジストレーション精度が重要となる。本手法におけるローカルレジストレーションでは、基準脳 T2 強調画像より作成したテンプレートを用い、テンプレートマッチング法に基づいて、局所の移動量を決定する特徴点を抽出した。さらに、多数の特徴点を利用した非線形な局所的レジストレーションをグローバルレジストレーションに組み合わせることで、良好なレジストレーションが行え

た。また、ミスレジストレーションによって、血流量の少ない白質領域や脳実質のない領域に関心領域を設定すると CBF の平均値は低下するが、提案手法の結果から、著しい CBF の低下のある領域はみられなかった。

2.4.2. CBF マップの画像アーチファクト

今回使用した CBF マップにおいて、画像アーチファクトのある症例が 30 症例中 13 症例存在した。その内、AD 症例において脳動脈の高信号と N/2 ゴーストアーチファクトが共に存在した症例が 1 例あった。Fig. 13 (a)に示す AD 患者の CBF マップでは、脳梁縁動脈の位置に高い CBF となるアーチファクトを生じていた。これは、ラベリングされた血液が脳組織に到達する前の動脈内に残った状態で撮影されることにより生じるアーチファクトであり、アーチファクトが生じた動脈部を前頭葉の皮質領域として抽出したため、CBF の平均値を過大評価していた。この症例以外に、同様の脳動脈アーチファクトが、4 例の AD 患者および 5 例の健常対照者で脳梁縁動脈、前大脳動脈および中大脳動脈の各起始部において確認された。このアーチファクトが各領域の CBF の平均値を求める際に関心領域内に含まれると、CBF を過剰評価することが予想される。そこで提案手法では、CBF の平均値を算出する際に、CBF が 100 (ml/100ml/min) を超えるピクセルは計算に含まれないよう設定した。そのため、ほとんどの脳動脈アーチファクトは、CBF の平均値に影響しなかった。しかし、Fig. 13 (a)の症例については、脳動脈アーチファクトの CBF がしきい値未満であったため、CBF の平均値を過剰評価してしまった。また、Fig. 13 (b)に示す健常対照者の CBF マップのように、側頭葉から後頭葉にかけて弧形のアーチファクトのある症例があった。これは、EPI (echo planar imaging) 特有の N/2 ゴーストアーチファクトであり、渦電流や不完全な傾斜磁場、磁場の不均一性、k 空間の奇数/偶数行で整列ミスが生じることにより起こる[77]。N/2 ゴーストアーチファクトは、2 例の AD 患者および 2 例の健常対照者で確認された。本手法において、各領域の皮質領域内に N/2 ゴーストアーチファクトを含むと、CBF の

平均値は過剰または過小評価してしまうことが予想される．Fig. 13(b)の症例において，アーチファクトの存在した頭頂葉の CBF の平均値は，他の健常対照者の平均値と比べ差はなかった．しかし，N/2 ゴーストアーチファクトは，発生した部位によっては，CBF の平均値に影響を与える可能性のあるアーチファクトである．

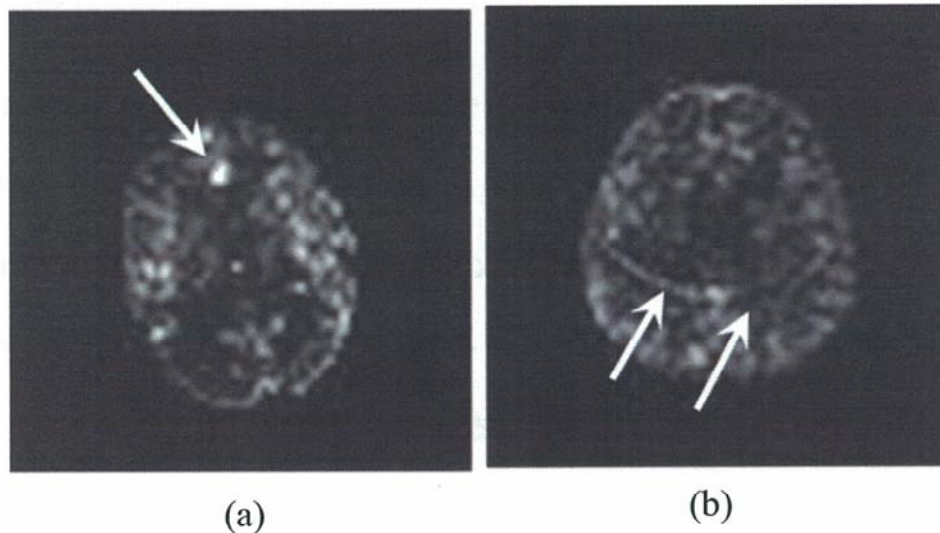


Fig. 13 Two CBF map images with some artifacts in (a) an AD patient and (b) a control subject.

2.5. まとめ

第2章では，非造影MR撮像法のひとつであるASLによるCBFマップの脳血流量に基づいた，ADの機能画像特徴量に基づくCADを提案した．提案手法を15症例のAD患者および15症例の健常対照者の画像に適用した結果，ROC曲線におけるAUCは0.903，正確度は0.847であった．この結果から，機能画像特徴量を用いた提案手法がADの鑑別支援に有用であることが示唆された．脳機能画像のみにおける自動鑑別システムとしての提案手法の最終ゴールは，アルツハイマー病の鑑別支援にあり，安価で比較的容易に検査可能なASLの撮像技術を用いた早期アルツハイマー病のスクリーニング検査に応用できれば，社会的意義は大きいと考える．

第3章 非造影 MR 画像の機能画像情報と形態画像情報を用いた機械学習に基づくアルツハイマー病のコンピュータ支援診断システムの開発

3.1. 目的

第3章の目的は、非造影 MR 画像から求めた形態および機能画像の特徴量を用いた機械学習に基づく AD 患者のコンピュータ支援鑑別診断システムを開発することである。なお、本章は、学位論文「Computer-aided Differential Diagnosis System for Alzheimer's Disease Based on Machine Learning with Functional and Morphological Image Features in Magnetic Resonance Imaging」の内容にあたる。

3.2. 方法

3.2.1. 症例

本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の許可の下おこなった。九州大学病院の精神神経科医によって AD と臨床診断された 15 症例の AD 患者（年齢範囲：54-89 歳，平均年齢：77 歳，MMSE (Mini-Mental State Examination)：11-25，平均 MMSE：22）と 15 例の臨床的な健常者（年齢範囲：68-86 歳，平均年齢：73 歳，MMSE：28-30，平均 MMSE：29）を含む 30 例の MR 画像から得られた全脳の 3 次元 (3D) T1 強調画像と ASL 画像および ASL と同一スライス断面の T2 強調画像に提案手法を適用した。なお、これらのデータは、第2章で採用した症例と同じものである。

3.2.2. 手法の概要

我々の提案手法は、形態画像特徴量の算出および機能画像特徴量の算出、機械学習に基づく AD 患者の鑑別の 3 つのステップからなる。Fig. 14 に、形態および機能画像の特徴量に基づく AD 患者と健常者の算出の概要を示す。ASL により得られた CBF マップ画像に基づく機能画像特徴量として 16 の脳領域における平均の CBF を用いた。全脳の 3 次元の T1 強調画像から形態

画像特徴量として 10 の脳領域における平均皮質厚を測定した。次に、AD 患者の鑑別のための形態および機能画像特徴量の組み合わせを、 p 値と 16 領域の平均 CBF，および 10 領域の脳皮質厚に関する先行研究に基づき選択した。最後に、ANN または SVM による機械学習を用いて、AD 患者と健常者を鑑別した。

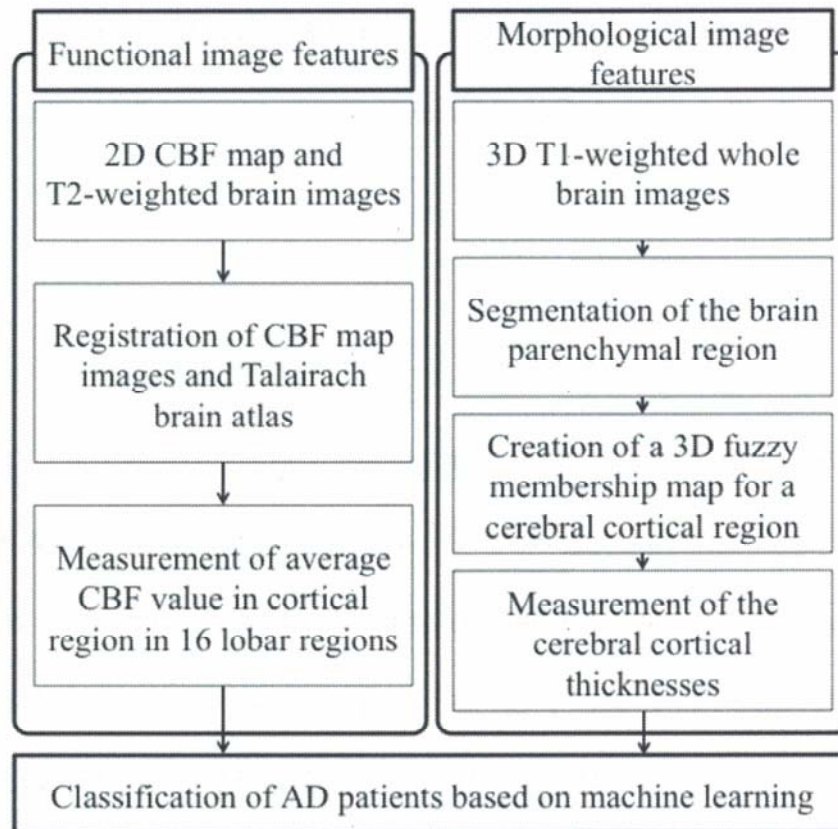


Fig. 14 Overall scheme for the calculation of AD patients and clinically normal subjects based on the functional and the morphological image features.

3.2.3. 機能画像特徴量の算出

Affine 変換と FFD を用いた CBF マップ画像と Talairach atlas との非線形レジストレーションによって決定した 16 の脳領域における平均 CBF を，機能画像特徴量として用いた。本章で用いた機能画像特徴量は，第 2 章で抽出されたものである。

3.2.4. 形態画像特徴量の抽出

我々の手法は、AD 患者の鑑別のための形態画像特徴量として、脳皮質厚を採用した。Tokunaga らは、T1 強調画像から得られた 3D ファジーメンバーシップマップに基づく局所勾配ベクトル軌道上にメンバーシッププロファイルを設定し算出した脳表ボクセルによって決定された、灰白質および白質に萎縮を含む、AD 患者の脳皮質厚の自動測定法を開発した[78]。10 の脳領域における皮質厚を測定するために、我々は、下記に示す 3 つのステップからなる Tokunaga らの手法を用いた。

1. 脳マスクと 3D-T1 強調画像のモデルマッチングに基づく脳実質領域の区分化
2. ファジーC 平均 (fuzzy c-means: FCM) クラスタリングアルゴリズムに基づく脳領域のファジーメンバーシップマップの作成
3. ファジーメンバーシップマップにおける局所勾配ベクトルを用いた脳皮質厚の算出

左右の前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉や島皮質における葉レベルの局所的な萎縮の程度を評価するために、脳皮質厚を 10 の領域ごとに分割して評価した。Affine 変換と FFD を用いて、10 の脳葉が既知の脳葉モデル画像に脳実質をレジストレーションさせることで、10 領域を同定した。脳葉モデル画像には、LONI (Laboratory of Neuro Imaging) [79]の web サイトから、人の脳の参照システムとして公表されている、ICBM (International Consortium for Brain Mapping) を用いた。

3.2.5. アルツハイマー病患者の鑑別

我々は、AD 患者鑑別のために 15 症例の AD 患者と 15 症例の健常者の形態および機能画像特徴量を学習させた ANN と SVM の 2 つの機械学習の識別器を採用した。鑑別のために入力した機能画像特徴量は、前のステップで明らかとなった 4 つの AD で低灌流となる脳領域(左後頭葉、

左後部帯状回、左楔前部および右楔前部)と、先行研究から AD で低灌流となることが報告されている 2 領域 (右後頭葉と右頭頂葉) を加えた 6 領域の平均 CBF 値である。さらに、入力した形態画像特徴量は、AD と健常対照者で統計的有意差のあった左右の側頭葉および左右の島皮質の 4 領域の平均脳皮質厚である。入力した全ての特徴量は、識別器の学習とテストのために正規化した。ANN は、10 の特徴量を出力神経関数に双曲正接を用いたために、-0.9 から 0.9 の範囲で正規化し入力とした。ANN は、学習係数を 0.9 に、収束限界を 0.0001 に経験的に設定し、最大反復回数を 200 と設定し、Levenberg-Marquardt 法に基づく 4 つの中間層と 1 つの出力層から構成した。SVM は、フリーソフトの SVM light[71]を使用し、カーネル関数としてガウシアンカーネルを経験的にガンマを 3.0 に設定して用いた。また、重なりのあるクラス分布に対応するための、マージンの大きさのトレードオフを制御するソフトマージンパラメータ C を 180 に、学習の繰り返し回数の上限を 100,000 と経験的に設定した。

3.2.6. 提案手法の評価

提案手法における AD の鑑別の精度を総合的に評価するために、ROC 解析を行い、AUC により評価した。ANN と SVM は、leave-one-out-by-case 法によって学習とテストを実施した。ROC 曲線は、ROCKIT[76]によって作成した。ANN と SVM の精度の差をそれぞれ比較し、さらに形態と機能の 2 種類の画像特徴量をそれぞれ単独または組み合わせて使用した場合の鑑別精度に関しても評価した。また、各 CBF と皮質厚の AD と健常対象者間の違いは、Student t 検定によって評価した。

3.3. 結果

Fig. 15 (a) および (b) は、前頭葉と側頭葉における平均 CBF と脳皮質厚の関係をそれぞれ示す。AD 患者と健常対象者における前頭葉と側頭葉の CBF および脳皮質厚の関係は、特徴空間上で、それぞれ重なり合っている。前頭葉における CBF と脳皮質厚には、統計的有意差はな

かった。しかし、楔前部の平均 CBF および側頭葉の脳皮質厚では、AD 患者と健常対象者に統計的有意差が認められた ($p < 0.05$)。Table. 1 は、各葉における平均 CBF と平均皮質厚の表である。AD 患者の平均 CBF は、29.3 ml/100 ml/min、平均脳皮質厚は、3.15 mm であった。一方で、健常対象者の平均 CBF は、33.1 ml/100 ml/min、平均脳皮質厚は、3.50 mm であった。さらに、左後頭葉、左後部帯状回、左楔前部および右楔前部の平均 CBF と、左右の側頭葉および左右島皮質の平均脳皮質厚において、AD 患者と健常者に統計的有意差があった ($p < 0.05$)。Fig. 16 は、ANN または SVM を用いた場合の提案手法における AD と健常対照者の鑑別における提案手法の成績を示した ROC 曲線である。形態および機能の両方の画像特徴量を用いた ANN および SVM に基づくシステムの AUC は、それぞれ 0.901 および 0.915 であった。形態画像特徴量のみを使用した場合の ANN および SVM に基づくシステムの AUC は、それぞれ 0.710 および 0.660 であり、機能画像特徴量のみの場合は、0.878 および 0.903 であった。

Table 1. Mean of CBF and cerebral cortical thickness in 18 lobar regions.

		Left								
		Frontal lobe	Temporal lobe	Parietal lobe	Occipital lobe	Insula	Limbic lobe	Sub-lobar	Posterior cingulate gyrus	Precuneus
AD patient	Cortical thickness (mm)	3.36	3.32	3.16	3.42	2.71				
	Average CBF (ml/100ml/min)	28.3	29.3	29	28.2		29	33.5	29.6	30.2
Control	Cortical thickness (mm)	3.64	3.77	3.45	3.69	3.01				
	Average CBF (ml/100ml/min)	31.9	33.1	32.6	34.6		32.4	34.2	35.5	35.1

		Right								
		Frontal lobe	Temporal lobe	Parietal lobe	Occipital lobe	Insula	Limbic lobe	Sub-lobar	Posterior cingulate gyrus	Precuneus
AD patient	Cortical thickness (mm)	3.39	3.21	2.96	3.19	2.78				
	Average CBF (ml/100ml/min)	26.9	27.4	27.5	28.1		30.4	30.1	31.8	29.2
Control	Cortical thickness (mm)	3.78	3.71	3.21	3.61	3.1				
	Average CBF (ml/100ml/min)	29	30.2	30.1	32.9		34.6	32.5	34.7	35.3

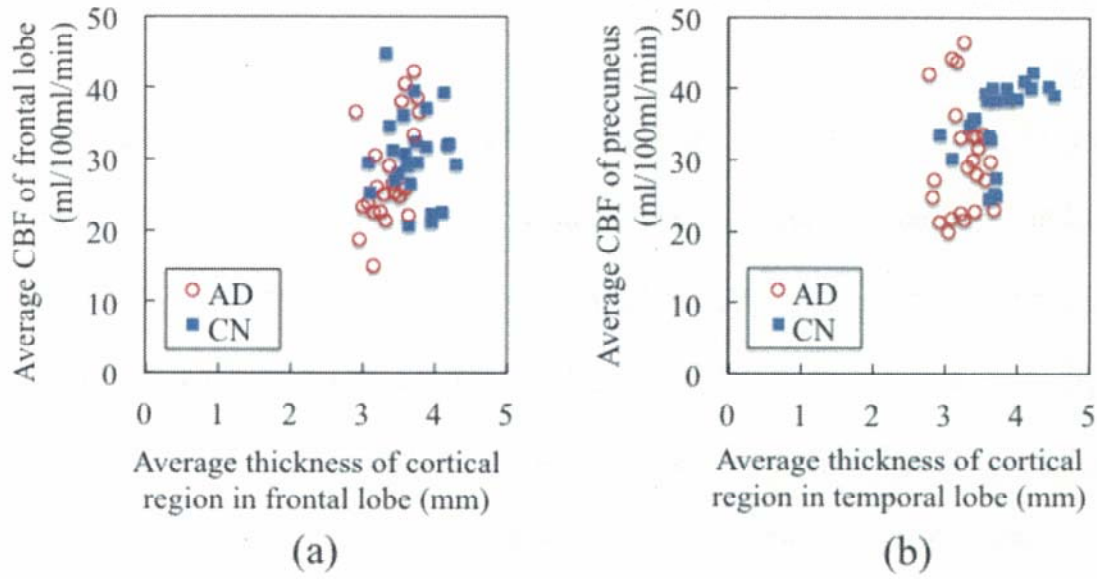


Fig. 15 Relationship between the average CBFs and cortical thicknesses in the frontal lobe (a) and temporal lobe (b). There were no significant differences between the two groups in either the average CBF or the cortical thicknesses in the frontal lobe (a). On the other hand, there were statistically significant differences between the AD patients and the clinically normal subjects in the average CBF of the precuneus ($p < 0.05$) and cortical thicknesses of the temporal lobe ($p < 0.05$) (b).

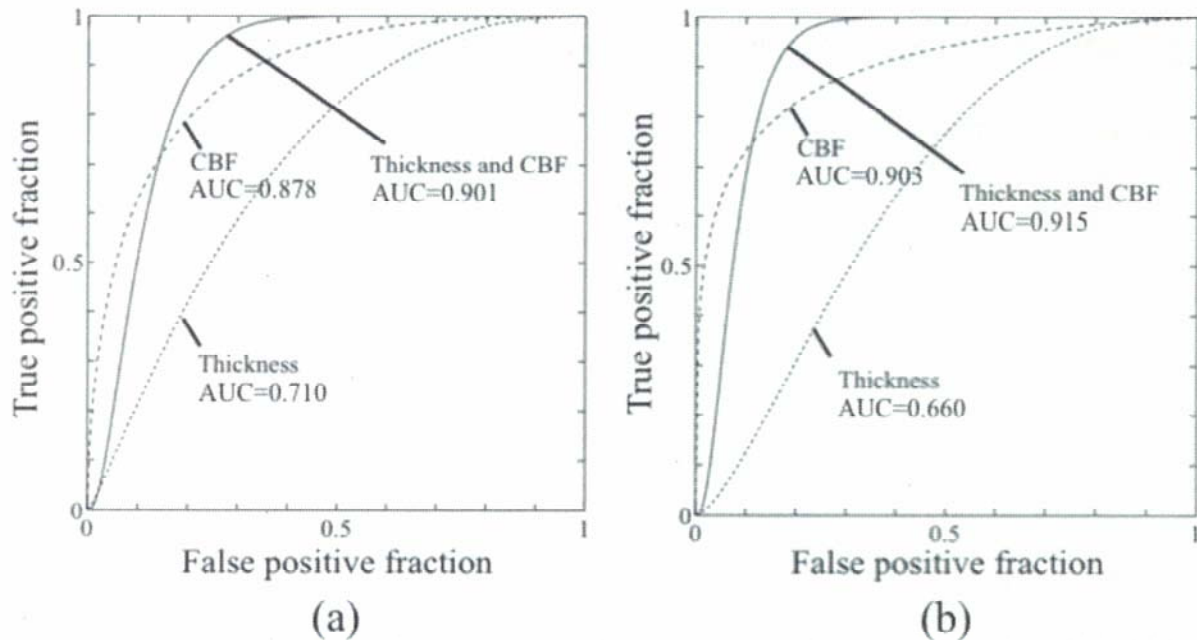


Fig. 16 Receiver-operating characteristic curves for overall performance of our method in classification of patients with AD and CN subjects by using the ANN system (a) or the SVM system (b). The areas under the curve in both classifier systems were improved to over 0.9 when calculated using the average CBFs and thicknesses. The area under the curve in the SVM system was particularly improved, to 0.915, when the average CBFs and thicknesses were used.

3.4. 考察

形態画像特徴量と機能画像特徴量をそれぞれ単独で用いて AD の鑑別を行う方法と比較して、形態画像特徴量と機能画像特徴量の組み合わせに基づいた、CAD システムの方が高い診断精度を導けることを本研究によって示した。提案手法において、1 種類の特徴量のみを用いて鑑別を行った場合では、2 症例の AD 患者と 1 例の健常者において、誤った鑑別結果を出力したが、形態および機能画像特徴量の両方を用いることでこれらの 3 症例は、正しく鑑別することができた。Fig. 17 は、脳皮質厚のみを特徴量として用いた場合に、誤った鑑別をした 2 症例の AD 患者のうち、MMSE スコア 20 点の 81 歳女性の例である。ところが、Fig. 17 に示すように低い CBF 値の情報を機能画像特徴量として形態画像特徴量に組み合わせることで、提案手法では、この AD 症例を正しく鑑別することができた。我々が提案した AD の鑑別診断のための CAD システムには、非造影の MR 検査のみから得られる形態画像特徴量と機能画像特徴量を用いているという利点がある。我々の提案手法によって AD の鑑別診断の精度を向上させることができれば、造影剤を使用しない MR 検査のみで非常に正確な AD 診断が可能となり、患者にとって検査の負担が緩和されることが考えられる。

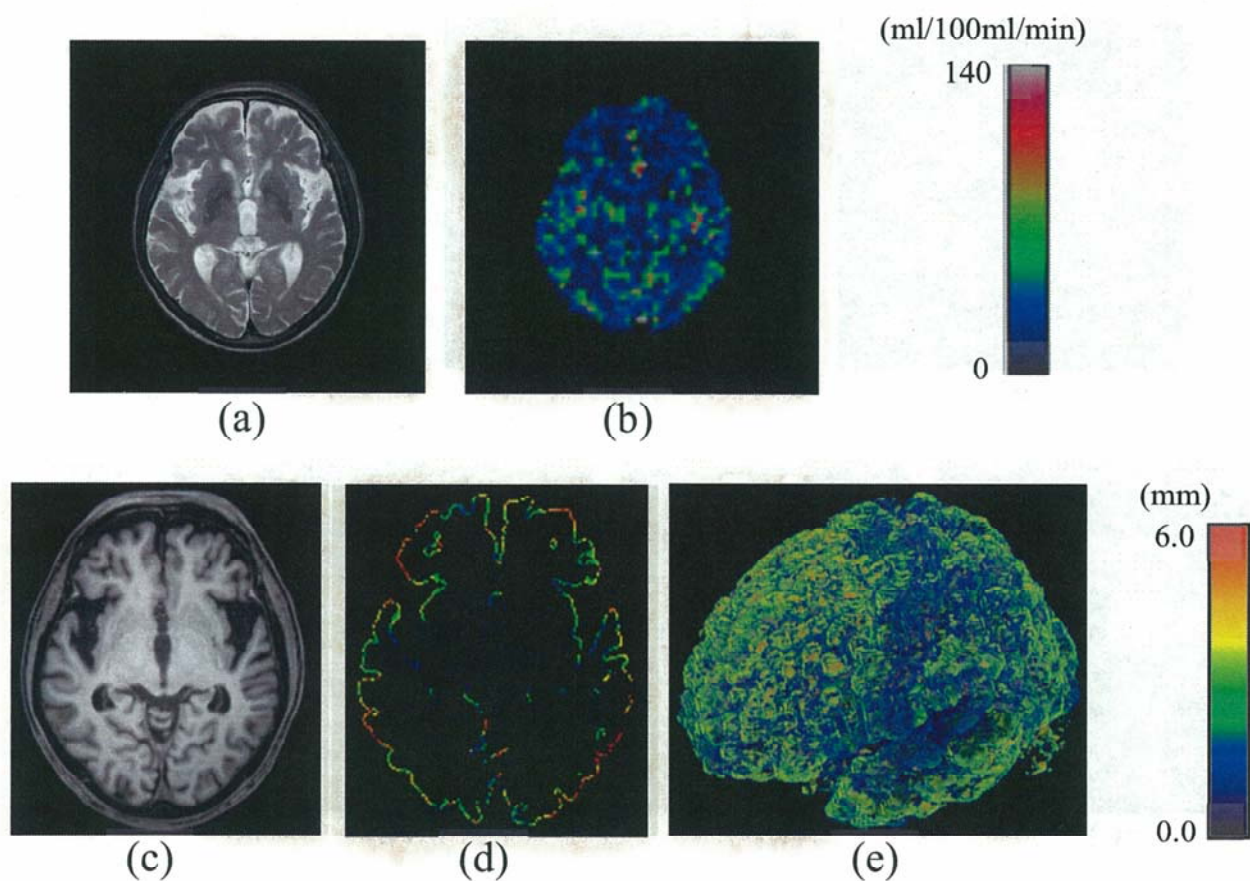


Fig. 17 Original MR images and color-coded maps of cerebral cortical thicknesses in patients with Alzheimer's disease (age: 81 years; gender: male; mini-mental state examination score: 20): (a) an original T2-weighted image; (b) an original CBF map image obtained by the ASL technique; (c) an original T1-weighted image; (d) a color-coded axial map of cortical thicknesses; (e) a color-coded volume-rendering map of cortical thicknesses.

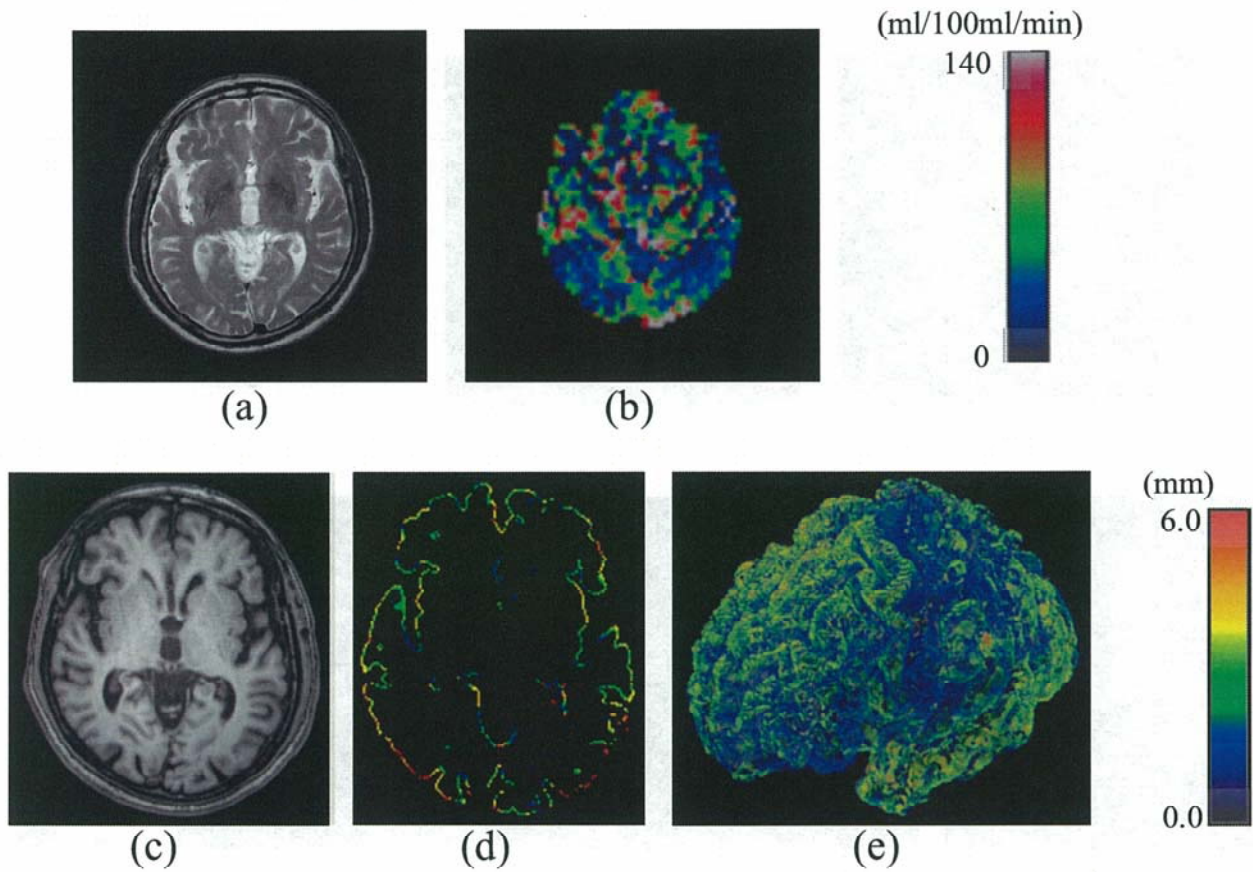


Fig. 18 Original MR images and color-coded maps of cerebral cortical thicknesses in patients with Alzheimer's disease (age: 72 years; gender: male; mini-mental state examination score: 23): (a) an original T2-weighted image; (b) an original CBF map image obtained by the ASL technique; (c) an original T1-weighted image; (d) a color-coded axial map of cortical thicknesses; (e) a color-coded volume-rendering map of cortical thicknesses.

3.4.1. 先行研究との比較

Arimura ら[50]は、3D-T1 強調 MR 画像における法線ベクトルに基づく脳皮質厚の測定による AD のための CAD を開発した。彼らの手法では、29 症例の AD 症例（平均年齢：70 歳，平均 MMSE：20 点）と 19 例の健常者（平均年齢：62 歳，平均 MMSE：28 点）による leave-one-out 法での AD 症例の鑑別における AUC 値は、0.909 であった。Klöppel ら[60]は、線形 SVM を用いて T1 強調画像の灰白質のセグメントによって症例分類する CAD を提案し、健常者群から AD 症例を分類することを試みた。彼らの結果によると、20 症例の AD 患者群（平均年齢：81 歳，平均 MMSE：17 点）と 20 例の健常者群（平均年齢：80 歳，平均 MMSE：29 点）のうち，leave-one-out テストにおいて 95.0%（感度 95.0%および特異度 95.0%）の AD 症例を鑑別できた。また，Colliot ら[80]は、3D-T1 強調画像上の海馬容積に基づいた提案手法において、25 症例の AD 患者（平均年齢：73 歳，平均 MMSE：24 点）と 25 症例の健常対象者（平均年齢：64 歳，MMSE：記述無し）間の鑑別率が 84%（感度 84%，特異度 84%，AUC 値 0.913）となったことを報告した。Ramirez ら[62]は、脳血流 SPECT 画像における主成分分析（PCA）システムに基づく AD 患者の鑑別のための CAD システムを開発した。彼らは、41 例の AD 症例と 56 例の健常者（年齢および MMSE は未記述）において、感度 100%，特異度 92.7%，正確度 96.9%であったと報告した[62]。一方，我々の結果では，形態画像特徴量または機能画像特徴量を用いて鑑別した場合，SVM に基づくシステムにおける AUC 値は，それぞれ 0.660 と 0.903 であった。本研究と先行研究を比較すると，形態画像特徴量を用いた場合の提案手法の AUC 値は，従来法と比べて低い。しかし，2 種類の特徴量を組み合わせて適用することで，AUC 値は，0.915 となった。また，先行研究（例：Arimura らの手法[50]）を用いて形態画像特徴量を求めると，さらに AUC 値が向上する可能性がある。

3.4.2. 提案手法のリミテーション

我々の提案手法には、3つのリミテーションがある。最初のリミテーションは、鑑別結果がMR画像のアーチファクトに影響を受けることである。第2章で述べた様にアーチファクトは、ASL技術を使用した際に顕著であり、モーションアーチファクトや磁化率アーチファクトの一つであるN/2ゴーストアーチファクト、血管内の血流に起因するアーチファクトが含まれる。モーションアーチファクトによってCBF値を過剰評価されたことで、健常者と誤って鑑別されたAD症例（MMSEスコア23点の72歳男性）をFig. 18に示す。MR画像アーチファクトは、今後のMRの技術の進歩により改善されることを期待する。また、我々の提案手法は、MR撮像法によらず、3次元T1強調画像およびASLに基づくCBF画像から評価可能であり、他のASLの撮像手法に基づくCBFにおいても応用可能であると考ええる。2番目のリミテーションは、識別器の学習に用いた症例数である。本研究において、SVMとANN両方の機械学習識別器は、AD患者15症例と健常者15例によって学習を行った。学習に用いる症例数は鑑別精度に大きく影響する[31]ため、診断精度を向上させるためには、さらに多くのデータを用いて学習させる必要があるかもしれない。本研究では、SVMとANNのみによって評価を実施したため、3つ目のリミテーションとして、その他の識別器を試す必要があるかもしれない。

3.5. まとめ

我々は、非造影のMR画像のみから得られた形態および機能画像特徴量の組み合わせに基づくAD患者のコンピュータ支援鑑別診断システムを開発した。我々の結果は、提案手法が形態および機能画像特徴量を用いてAD患者の鑑別が可能であることを示唆した。我々の提案する手法を用いることで、神経放射線科医の診断を助けることができれば、複数の装置による検査を必要とせず、非侵襲的に、ADの診断がMR検査のみで可能となり、患者の身体的・経済的な負担が大幅に軽減できる可能性があると考ええる。

第4章 結語

本論文では、非造影の MR 画像のみから求めた形態および機能画像特徴量の組み合わせに基づく AD 患者のコンピュータ支援鑑別診断システムの開発に関する研究について述べた。

第1章では、研究の背景とアルツハイマー病のコンピュータ支援診断システムに関して説明した。これまでのアルツハイマー病における CAD では、形態画像情報または機能画像情報のみを用いた手法の開発が行われており、ASL に基づく非造影 MR 画像のみから形態画像情報と機能画像情報を抽出し、これらを特徴量とする CAD は研究されていないことを我々の研究動機として述べた。

第2章では、ASL に基づく非造影 MRI の CBF マップから算出した機能画像特徴量に基づくアルツハイマー病のための CAD を開発した。提案手法では、SVM を用いた自動鑑別を試み、15 症例の AD 患者と 15 症例の健常者を対象として評価した。ROC 曲線における AUC は 0.903、正確度は 0.823 であった。

第3章では、さらに形態画像情報として先行研究で開発された脳皮質厚の定量法を利用し、第2章で開発した機能画像情報と組み合わせた、アルツハイマー病の CAD の有用性について述べた。提案手法において、ROC 曲線における AUC は、最大で 0.915 であった。我々の結果は、提案手法が形態および機能画像特徴量を用いて AD 患者の鑑別が可能であることを示唆した。提案手法を用いることで、神経放射線科医の診断を支援できれば、複数の装置による検査を必要とせず、非侵襲的に、AD の診断が MR 検査のみで可能となり、患者の身体的・経済的な負担が大幅に軽減できる可能性があると考ええる。さらに、観察者内・観察者間変動が低減され则认为ている。

謝辞

本研究の遂行にあたり終始かわらぬご指導をいただいた恩師九州大学大学院医学研究院 有村秀孝准教授に甚大なる謝意を表します。また、本研究に関し貴重なご教示を賜りました九州大学大学院医学研究院 豊福不可依教授に厚く謝意を申し述べます。本研究のテーマの立案と臨床的な面からのご指導並びに有益なご討論を頂いた九州大学大学院医学研究院 吉浦 敬准教授に深く感謝致します。最後に、本研究に対してご協力下さりました有村研究室の皆様と九州大学病院医療技術部放射線部門の皆様に心より感謝致します。

本研究は JSPS 科研費 21791199 の助成を受けたものです。

参考文献

- [1] 平井俊策, 痴呆症のすべて (改訂第2版), 永井書店, 大阪市, 2005.
- [2] National Institute of Health (NIH) in USA, National Institute on Aging, 2010.
<http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/>
- [3] Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) in Japan, For people, for life, for the future. ,2010.
<http://www.mhlw.go.jp/english/index.html>
- [4] Whitwell, J.L. and Josephs, K.A., Voxel-based morphometry and its application to movement disorders. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13, S406-S416, 2007.
- [5] Whitwell, J.L., Jack Jr., C.R., Pankrats, V.S., Parisi, J.E., et al., Rates of brain atrophy over time in autopsy-proven frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 39, 1034-1040, 2008.
- [6] Querbers, O., Aubry, F., Pariente, J., et al., Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: Impact of cognitive reserve. *Brain*, 132, 2036-2047, 2009.
- [7] Meguro K., Ishii H., Yamaguchi S., et al, Prevalence of dementia and dementing diseases in Japan: the Tajiri project. *Arch. Neurol.*, 59(7), 1109-1114, 2002.
- [8] McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., et al., The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.*, 7, 263-269, 2011.
- [9] Jack C.R. Jr., Albert M.S., Knopman D.S., et al., Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.*, 7(3), 257-262, 2011.
- [10] 東海林幹夫, 認知症の臨床と病態, 臨床神経学, 48(7), 467-475, 2008.
- [11] Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatric Research*, 12(3), 189-198, 1975.
- [12] Hasegawa K., The clinical assessment of dementia in the aged: a dementia screening scale for psycho geriatric patients. *Aging in the eighties and beyond: highlights of the twelfth international congress of gerontology*, Springer, USA, 207-218, 1983.
- [13] 日本神経学会, 認知症疾患治療ガイドライン 2010, 医学書院, 東京都, 2010.
- [14] 石井一成, 認知症の早期・鑑別診断における機能画像の役割. *年精神医学雑誌* 20(3), 42-49, 2009.
- [15] 松田 博, アルツハイマー病の画像診断. *Clinical Neuroscience*, 25, 173-177, 2007.
- [16] Forsberg A., Engler H., Almkvist O., et al., PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging.*, 10[Epub ahead of print], 2007.
- [17] Mintun M.A., Larossa G.N., Sheline Y.I., et al., [¹¹C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, 67, 446-452, 2006.
- [18] Edison P., Archer H.A., Hinz R., et al., Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an

- [^{11}C]PIB and [^{18}F]FDG PET study. *Neurology*, 68, 501-508, 2007.
- [19] Giovanni B.F., Nick C.F., Clifford R.J. Jr, et al., The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6, 67-77, 2010.
- [20] 森 悦朗, 痴呆性神経疾患の画像診断, *臨床神経*, 48, 880-883, 2008.
- [21] Herholz K., Schopphoff H., Schmidt M., et al., Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med.*, 43(1), 21-26, 2002.
- [22] Matsuda H., Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann. Nucl. Med.*, 15, 85-92, 2007.
- [23] Minoshima S., Kirk A., Robert A., et al., A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J. Nucl. Med.*, 36(7), 1238-1248, 1995.
- [24] Rowe C.C., Ng S., Ackermann U., et al., Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 68, 1718-1725, 2007.
- [25] Andreasen N., Hesse C., Davidsson P., et al., Cerebrospinal fluid beta-amyloid(1-42) in Alzheimer disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease. *Arch. Neurol.*, 56(6), 673-680, 1999.
- [26] 野口智幸, 吉浦敬, 樋渡昭雄, 他, 血液スピンラベリング(ASL)による脳血流の定量評価: 脳血流量の定量解析を中心に. *INNERVISION*, 23(9), 5-9, 2008.
- [27] Luh W.M., Wong E.C., Peter A., et al., QUIPSS II with thin-slice T1I periodic saturation: A method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 41, 1246-1254, 1999.
- [28] Alsop D.C., Detre J.A., Grossman M., Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spinlabeled magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.*, 47, 93-100, 2000.
- [29] Yoshiura T., Hiwatashi A., Noguchi T., et al., Arterial spin labelling at 3-T MR imaging for detection of individuals with Alzheimer's disease. *European Radiology*, 19, 2819-2825, 2009.
- [30] Hoffmann K.R., Doi K., Chan H.P., et al., Automated tracking of the vascular tree in DSA images using a double-square-box region-of-search algorithm. *Proc SPIE* 1986, 626, 326-333. 1986.
- [31] Chan H.P., Doi K., Galhotra S., et al., Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography, Automated detection of microcalcifications in mammography. *Medical Physics*, 14, 538-548, 1987.
- [32] Giger M.L., Doi K., MacMahon H., Image feature analysis and computer aided diagnosis in digital radiography. 3. Automated detection of nodules in peripheral lung fields. *Medical Physics*, 15, 158-166, 1988.
- [33] Winsberg F., Elkin, M., Marcy J. Jr., et al., Detection of radiographic abnormalities in mammograms by means of optical scanning and computer analysis. *Radiology*, 89, 211-215, 1967.

- [34] Chan H.P., Doi K., Vyborny C.J., et al., Improvement in radiologists' detection of clustered microcalcifications on mammograms - The potential of computer-aided diagnosis. *Investigative Radiology*, 25, 1102-1110, 1990.
- [35] Huo Z., Giger M.L., Vyborny C.J., et al., Effectiveness of CAD in the diagnosis of breast cancer: An observer study on an independent database of mammograms. *Radiology*, 224, 560-568, 2002.
- [36] Wu Y.T., Wei J., Hadjiiski L.M., et al., Bilateral analysis based false positive reduction for computer-aided mass detection. *Medical Physics*, 34(8), 3334-44, 2007.
- [37] Chan H.P., Wei J., Zhang Y., et al., Computer-aided detection of masses in digital tomosynthesis mammography: comparison of three approaches. *Medical Physics*, 35(9), 4087-95, 2008.
- [38] 藤田広志, 医用画像のためのコンピュータ支援診断システムの開発の現状と将来. *日本写真学会誌*, 66(5), 484-490, 2003.
- [39] Arimura H., Katsuragawa S., Suzuki K., et al., Computerized scheme for automated detection of lung nodules in lowdose CT images for lung cancer screening. *Academic Radiology*, 11, 617-629, 2004.
- [40] Uchiyama Y., Katsuragawa S., Abe H., et al., Quantitative computerized analysis of diffuse lung disease in high-resolution computed tomography. *Medical Physics*, 30, 2440-2464, 2003.
- [41] Li F., Arimura H., Suzuki K., et al., Computer-aided detection of peripheral lung cancers missed at CT: ROC analyses without and with localization. *Radiology*, 237, 684-690, 2005.
- [42] Suzuki K., Li F., Sone S., et al., Computer-aided diagnostic scheme for distinction between benign and malignant nodules in thoracic low-dose CT by use of massive training artificial neural network. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24, 1138-1150, 2005.
- [43] Li Q., Li F., Doi K., Computerized detection of lung nodules in thin-section CT images by use of selective enhancement filters and an automated rule-based classifier. *Academic Radiology*, 15, 165-175, 2008.
- [44] Yoshida H., Masutani Y., MacEneaney P., et al., Computerized detection of polyps in CT colonography. *Radiology*, 222, 327-336, 2002.
- [45] Nappi J., Yoshida H., Feature-guided analysis for reduction of false positives in CAD of polyps for CT colonography. *Medical Physics*, 30, 1592-1601, 2003.
- [46] Suzuki K., Yoshida H., Nappi J., et al., Massive-training artificial neural network (MTANN) for reduction of false positives in computer-aided detection of polyps: Suppression of rectal tubes. *Medical Physics*, 33, 3814-3824, 2006.
- [47] Suzuki K., Yoshida H., Nappi J., et al., Mixture of expert 3D massive-training ANNs for reduction of multiple types of false positives in CAD for detection of polyps in CT colonography. *Medical Physics*, 35, 694-703, 2008.
- [48] Arimura H., Li Q., Korogi Y., et al., Automated computerized scheme for detection of unruptured intracranial aneurysms in three-dimensional MRA. *Academic Radiology*, 11, 1093-1104, 2004.
- [49] Arimura H., Li Q., Korogi Y., et al., Computerized detection of intracranial aneurysms for 3D MR

- angiography: Feature extraction of small protrusions based on a shape-based difference image technique. *Medical Physics*, 33(2), 394-401, 2006.
- [50] Arimura H., Yoshiura T., Kumazawa S., et al., Automated method for identification of patients with Alzheimer's disease based on three-dimensional MR images. *Academic Radiology*, 15, 274-284, 2008.
 - [51] Yamashita Y., Arimura H., Tsuchiya K., Computer-aided detection of ischemic lesions related to subcortical vascular dementia on magnetic resonance images. *Academic Radiology*, 15, 978-985, 2008.
 - [52] Fujita H., Uchiyama Y., Nakagawa T., et al., Computer-aided diagnosis: The emerging of three CAD systems induced by Japanese health care needs. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 92(3), 238-248, 2008.
 - [53] Yamamoto D., Arimura H., Kakeda S., et al., Computerized detection of multiple sclerosis lesions based on 3.0T two-dimensional magnetic resonance images. The Institute of Electronics, Information and Communication Engineers (IEICE) Technical Report 2009, MI2008-171, 505-506, 2009.
 - [54] Arimura H., Yoshiura T., Kumazawa S., et al., SVM-based method for detection of Alzheimer's disease with atrophic image features on MR images. *Proc. ISICE*, 231-234, 2007.
 - [55] Arimura H., Yoshiura T., Kumazawa S., et al., Computer-aided diagnostic method for classification of Alzheimer's disease with atrophic image features on MR images. *Proc. SPIE*, 1(8), 6915, 2008.
 - [56] Holodny A., Waxman R., George A.E., et al., MR differential diagnosis of normal-pressure hydrocephalus and Alzheimer disease: significance of perihippocampal fissures. *American J. Neuroradiology*, 19, 813-819, 1998.
 - [57] Prashanthi V., Jeffrey L.G., Matthew L.S., et al., Alzheimer's disease diagnosis in individual subjects using structural MR images: Validation studies. *Neuroimage*, 39(3), 1186-1197, 2008.
 - [58] 松田博史, 早期アルツハイマー型認知症診断支援システム VSRAD について. *日本放射線技術学会雑誌*, 62(8), 1066, 2006.
 - [59] Ishii K., Kawachi T., Sasaki H., et al., Voxel-Based Morphometric Comparison Between Early- and Late-Onset Mild Alzheimer's Disease and Assessment of Diagnostic Performance of Z Score Images. *American J. Neuroradiology*, 26, 333-340, 2005.
 - [60] Klöppel S., Stonnington C.M., Chu C., et al., Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain*, 131, 681-689, 2008.
 - [61] Ishii K., Kanda T., Uemura T., et al., Computer-assisted diagnostic system for neurodegenerative dementia using brain SPECT and 3D-SSP. *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imaging*, 36, 831-840, 2009.
 - [62] Ramírez J., Górriz J.M., Segovia F., et al., Computer aided diagnosis system for the Alzheimer's disease based on partial least squares and random forest SPECT image classification. *Neuroscience Letters*, 472, 99-103, 2010.
 - [63] Padilla P., Lopez M., Górriz J.M., et al., NMF-SVM Based CAD Tool Applied to Functional Brain Images for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Medical Imaging IEEE Trans*, 502(3), 225-216, 2011.

- [64] Grana M., Termenon M., Savio A., et al., Computer Aided Diagnosis system for Alzheimer Disease using brain Diffusion Tensor Imaging features selected by Pearson's correlation. *Neurosciences Letters*, 502(3), 225-229, 2011.
- [65] 水村直, II. 各種診断デバイスを考える 機能画像と形態画像を用いた認知症診断－VSRAD と eZIS/SPM の画像統. *老年精神医学雑誌*, 19(1), 41-51, 2008.
- [66] Petersen E.T., Lim T., Golay X., et al., Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI. *Magn. Reson. Med.*, 55(2), 219-232, 2006.
- [67] Talairach J., Tournoux P., Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System an Approach to Cerebral Imaging. Thieme Medical Publishers, New York, 1988.
- [68] Lancaster J.L., Marty G.W., Lawrence M.P., et al., Automated talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping*, 10, 120-131, 2000.
- [69] Cristianini N., Shawe J.T., An introduction to support vector machines and other kernel-based learning methods. Cambridge University Press, 2000.
- [70] Vapnik V.K., The nature of statistical learning theory. Springer-Verlag, Berlin, 1995.
- [71] SVM light, <http://svmlight.joachims.org/>
- [72] Lancaster J.L., Rainey L.H., Summerlin J.L., et al., Automated labeling of the human brain: A preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method, *Hum Brain Mapping*, 5, 238-242, 1997.
- [73] Lee S., Wolberg G., Shin S.Y., Scattered Data Interpolation with Multilevel B-Splines. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 3(3), 228-244, 1997.
- [74] Otsu N., A threshold selection method from gray level histograms. *IEEE Trans. Syst. Man. Cybern. SMC*, 9, 62-66, 1979.
- [75] 金谷健一, これなら分かる最適化数学. 126-129, 共立出版株式会社, 東京, 2005.
- [76] Metz C.E., Herman B.A., Roe C.A., Statistical comparison of two ROC curve estimates obtained from partially-paired datasets. *Med. Decis. Making*, 18, 110-121, 1998.
- [77] Ray H., William G., Bradley Jr., et al., MRI: The basics, 2nd edition, Hashemi, Lisanti. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 353, 2004.
- [78] Tokunaga C., Arimura H., Yoshiura T., et al., Automated measurement of three-dimensional cerebral cortical thickness in Alzheimer's patients using localized gradient vector trajectory in fuzzy membership maps. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 6, 327-336, 2013.
- [79] Laboratory of Neuro Imaging, International consortium for brain mapping, 2012.
<http://www.loni.ucla.edu/ICBM/>
- [80] Colliot O., Chételat G., Chupin M., et al., Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology*, 248, 194-201, 2008.

研究業績

1. 論文（原著、総説、著書、その他）

① 原著

1 Yamashita Y, Arimura H, Yoshiura T, Tokunaga C, Ohara T, Kobayashi K, Nakamura Y, Ohya N, Honda H, Toyofuku F, Computer-aided Differential Diagnosis System for Alzheimer's Disease Based on Machine Learning with Functional and Morphological Image Features in Magnetic Resonance Imaging, Journal of Biomedical Science and Engineering, 2013 (in press), 2014.03.

2 Tokunaga C, Arimura H, Yoshiura T, Ohara T, Yamashita Y, Kobayashi K, Magome T, Nakamura Y, Honda H, Hirata H, Sasaki M, Toyofuku F, Automated Measurement of Three-dimensional Cerebral Cortical Thickness in Alzheimer's Patients Using Localized Gradient Vector Trajectory in Fuzzy Membership Maps, Journal of Biomedical Science and Engineering, Vol.6 No.3A, 327-336, 2013.03.

3 山下泰生, 有村秀孝, 吉浦 敬, 徳永千晶, 桑水流純平, 馬込大貴, 門司晃, 小林幸次, 古閑省一, 中村泰彦, 大屋信義, 本田 浩, 大喜雅文, 豊福不可依, MR 脳血流マップ画像を用いたアルツハイマー病の鑑別支援システムの開発, 医用画像情報学会雑誌, Vol. 28, No.3, 72-78, 2011, 2011.10.

4 Magome T, Arimura H, Kakeda S, Yamamoto D, Kawata Y, Yamashita Y, Higashida Y, Toyofuku F, Ohki M, Korogi Y, Automated Segmentation Method of White Matter and Gray Matter Regions with Multiple Sclerosis Lesions in MR Images, Radiological Physics and Technology, Vol.4, Issue 1 (2011), 61-72, 2011.01.

5 Yamamoto D, Arimura H, Kakeda S, Magome T, Yamashita Y, Toyofuku F, Ohki M, Higashida Y, Korogi Y, Computer-aided Detection of Multiple Sclerosis Lesions in Brain Magnetic Resonance Images: False Positive Reduction Scheme Consisted of Rule-based, Level Set Method, and Support Vector Machine, Computerized Medical Imaging and Graphics, 34, 404-413, 2010.05.

6 Kawata Y, Arimura H, Yamashita Y, Magome T, Ohki M, Toyofuku F, Higashida Y, Tsuchiya K, Computer-Aided Evaluation Method of White Matter Hyperintensities Related to Subcortical Vascular Dementia Based on Magnetic Resonance Imaging, Computerized Medical Imaging and Graphics, 34, 370-376, 2010.05.

7 Arimura H, Magome T, Yamashita Y, Yamamoto D, Computer-aided Diagnosis Systems for Brain Diseases in Magnetic Resonance Images, Algorithms, 2009, 2(3), 925-952, 2009.07

② 総説

- 1 Arimura H, Tokunaga C, Yoshiura T, Ohara T, Yamashita Y, Toyofuku F, Automated Measurement of Cerebral Cortical Thickness Based on Fuzzy Membership Map Derived from MR images for Evaluation of Alzheimer's Disease, The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) proceedings, 7116-7119, 2013.07.
- 2 Tokunaga C, Arimura H, Yoshiura T, Yamashita Y, Kobayashi K, Magome T, Honda H, Hirata H, Toyofuku F, Ohki M, Automated Measurement of Three-dimensional Cortical Thicknesses in Ten Cerebral Lobar Regions for Patients with Alzheimer's Disease, Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics (JKMP), Asia-Oceania Congress of Medical Physics (AOCMP), Fukuoka, Proc. of JKMP-AOCMP 2011, c9-1, 2011.09.
- 3 山下泰生, 有村秀孝, 吉浦敬, 徳永千晶, 小林幸次, 門司晃, 中村泰彦, 本田浩, 豊福不可依, ASL の CBF マップ画像を用いたアルツハイマー病の鑑別支援システムの開発, 信学技報 (IEICE Technical Report) Vol.2011, No.96, 100-104, 2011.01.
- 4 Kuwazuru J, Arimura H, Kakeda S, Yamamoto D, Magome T, Yamashita Y, Ohki M, Toyofuku F, Korogi Y, Automated Detection of Multiple Sclerosis Lesions: False Positive Removal Method Using an ANN-controlled Speed Function in a Level Set Method, International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA), Proc. of IFMIA 2011, 320-327, 2011.01.
- 5 Kuwazuru J, Arimura H, Kakeda S, Yamamoto D, Magome T, Yamashita Y, Ohki M, Toyofuku F, Korogi Y, Automated Segmentation of Multiple Sclerosis Candidate Regions using a Level Set Method based on an Artificial Neural Network, Asia-Oceania Congress of Medical Physics 2010 (AOCMP), Taipei, Proc. of AOCMP, 91-92, 2010.10.
- 6 Yamashita Y, Arimura H, Yoshiura T, Tokunaga C, Magome T, Monji A, Nakamura Y, Ohya N, Honda H, Higashida Y, Ohki M, Toyofuku F, Computerized Classification of Patients with Alzheimer's Disease Based on Arterial Spin-Labeled perfusion MRI, World Automation Congress 2010 (WAC), 2010.09.
- 7 Tokunaga C, Arimura H, Yoshiura T, Yamashita Y, Magome T, Honda H, Hirata H, Toyofuku F, Ohki M, Fuzzy-Based Segmentation of Brain Parenchymal Regions with Alzheimer's Disease into Cerebral Cortex and with Matter in 3.0-T Magnetic Resonance Images, World Automation Congress 2010 (WAC),

2010.09.

8 Yamashita Y, Arimura H, Yoshiura T, Tokunaga C, Magome T, Monji A, Nakamura Y, Ohya N, Honda H, Ohki M, Higashida Y, Toyofuku F, Computer-aided Classification of Patients with Alzheimer's Disease Based on Cerebral Blood Flow Map Measured by Arterial Spin Labeling MRI, Computer Assisted Radiology and Surgery 2010; 5 Suppl, S387-388, 2010.07.

9 Arimura H, Kawata Y, Yamashita Y, Magome T, Ohki M, Toyofuku F, Higashida H, Tsuchiya K, Computerized Evaluation Method of White Matter Hyperintensities Related to Subcortical Vascular Dementia in Brain MR Images, Proc. of SPIE, Vol. 7624 762424-1, 2010.06.

10 Yamashita Y, Arimura H, Yoshiura T, Tokunaga C, Magome T, Monji A, Noguchi T, Toyofuku F, Ohki M, Nakamura Y, Honda H, Computer-aided Classification of Patients with Dementia of Alzheimer's Type Based on Cerebral Blood Flow Determined with Arterial Spin Labeling Technique, Proc. of SPIE, Vol. 7624 76241J-1, 2010.06.

11 山下泰生, 有村秀孝, 吉浦敬, 馬込大貴, 小林幸次, 門司晃, 豊福不可依, 大喜雅文, 中村泰彦, 本田浩, ASL による脳血流マップに基づいたアルツハイマー型認知症の鑑別支援診断システムの開発, 信学技報 (IEICE Technical Report) Vol.109, No.407, 107-109, 2010.01.

③ 著書

1 Arimura H, Tokunaga C, Yamashita Y, Kuwazuru K., "Magnetic Resonance Image Analysis for Brain CAD Systems with Machine Learning" in Machine Learning in Computer-Aided Diagnosis: Medical Imaging Intelligence and Analysis Edited by Kenji Suzuki (The University of Chicago), IGI Global, 258-296, IGI global, USA, 2013.02.

2. 年次毎の研究報告

- ① 平成21年度は、症例収集および、3D-T1 強調画像と ASL 画像のレジストレーション手法の開発、自動的に Talairach 標準脳図譜に従って区域分けするアルゴリズムの開発を行い、学会発表4件と総説2件の業績を残した。
- ② 平成22年度は、脳血流低下区域の特徴量解析法の開発、SVM を用いた血流異常領域の検出アルゴリズムの開発およびレジストレーションアルゴリズムの改良を実施し、学会発表4件と総説3件の業績を残した。

- ③ 平成23年度は、脳血流低下区域の特徴量解析法の改良、レジストレーションアルゴリズムの改良を行った。また、成果報告として、3件の学会報告と医用画像学会誌に原著論文1報を報告した。
- ④ 平成24年度、25年度は、成果報告および英語論文の執筆に従事し、1件の学会発表と Journal of Biomedical Science and Engineering に原著論文1報を報告した。

3. 研究会・学会などの発表経験（期間、学術大会名、開催地等）

- ① 第37回日本放射線技術学会（JSRT）,2009.10.22.
- ② 第4回九州放射線医療技術学術大会,2009.11.21.
- ③ 電子情報通信学会（IEICE）,2010.01.28.
- ④ SPIE International Symposium Medical Imaging, San Diego, 2010.02.18.
- ⑤ 第66回日本放射線技術学会, 2010.04.10.
- ⑥ Computer Assisted Radiology and Surgery（CARS）, Geneva, 2010.06.23.
- ⑦ 第29回日本医用画像工学会（JAMIT）, 伊勢原, 2010.07.30.
- ⑧ World Automation Congress 2010（WAC）, Kobe, 2010.09.20.
- ⑨ 第67回日本放射線技術学会総会学術大会（Web開催）, 2011.05.09.
- ⑩ 医用画像情報学会, 徳島, 2011.10.22.
- ⑪ Radiological Society of North America 2011（RSNA）, CHICAGO, 2011.12.01.
- ⑫ 医用画像情報学会 MII 平成24年度年次（第163回）大会,（金沢）, 2012.06.02.

4. 受賞や研究費などの獲得

- ① 平成21年度～平成23年度 JSPS 科研費 若手研究 B（課題番号：21791199）
- ② 平成24年6月2日 日本医用画像情報学会 内田論文賞

5. 国内留学や海外派遣などの経験（期間、研究機関名、国名等）

- ① 平成23年11月～平成24年2月

Texas University Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA