

シンポジウム：目に見えるストレス：ニューロイメージング心身医学の新展開

脳画像と機械学習

兒玉直樹* / 高橋昌稔

抄録：人間の脳活動の複雑な変化をとらえる方法として MRI 画像に対する機械学習の応用が注目されている。医学の分野でも認知症、統合失調症、うつ病など中枢神経疾患の診断や病態解析に用いられている。心身医学関連の分野でも有効性が報告されており今後の研究の発展が期待される。

Key words : 脳画像, MRI, 機械学習

はじめに

機械学習を使った論文が近年増加傾向にある。特に MRI と組み合わせて使われる論文の増加が著しく、PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) の検索結果では 2005 年では 5 本だったものが 2015 年は 234 本となっており、10 年で約 45 倍に増えている。機械学習の手法は従来にはない特徴をもった優秀なアルゴリズムであることは間違いないが、それに加えて、コンピュータの処理能力が安価になっており、データ記憶装置の低コスト化が進んでいて安価に解析環境を整えることが可能になっていることや、統計解析のフリーソフトである R (<https://cran.r-project.org/>) が多くの機械学習のアルゴリズムを実装するようになったこと、機械学習のアルゴリズムを比較的簡便に使える python (<https://www.python.org/>) の機械学習ライブラリ scikit-learn (<http://scikit-learn.org/stable/>) のなどのソフトウェア環境も普及してきていることなど、使いやすい環境が整ってき

たことも関係していると考えられる。

機械学習とは何か

1946 年に当時としては圧倒的な演算能力と汎用プログラム能力を備えた ENIAC が誕生し、コンピュータがいつかは人間と同等もしくは人間を凌駕する知的能力をもつのではないかと期待されるようになった。それを受けて 1956 年のダートマス会議で「人工知能 (Artificial Intelligence)」という言葉が誕生した。当初は大いに期待されたが、コンピュータは明示的なルールがある問題は得意な一方で、コンピュータに現実の複雑な問題を解かせることは当初考えられていたよりも難しいということがわかった。1966 年に米国政府から当分の間は機械翻訳についての成果は期待できないという報告 (ALPAC レポート) が出てこの分野への研究支援が打ち切られるようになり、さらに 1969 年には Minsky らによってニューラルネットワークの一種である単純パーセプトロンの限界が示された¹⁾。そのために徐々に人工知能の研究は下火になっていた。

1980 年代になり、ある特定の専門領域の知識を取り込み、それをもとに推論を行うというエ

*産業医科大学神経内科, 心療内科(連絡先: 兒玉直樹, 〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1)

キスパートシステムが注目されるようになった。しかし基本的には「もし〇〇ならば、△△」という形で知識を蓄積するために、専門領域の知識を取り込む段階で、専門家が想定することができた問題にしか答えることができないという限界があり、想定外の未知の問題には対応することができない。くわえて、このエキスパートシステムの開発過程において、専門家の知識を取り出してコンピュータに理解できるように一定の規則としてプログラムすることの困難さが指摘されるようになった。その後、知識を記述すること自体の困難さから、知識を記述することそのものを研究するオントロジー研究などが生まれたが、エキスパートシステム開発はしだいに下火になっていった。

このような背景の中で、文字認識などの分野で蓄積されてきた基礎技術と解析可能なデータの増加から機械学習が注目されるようになった。今までの方法は推論や問題解決のためのルールを人間があらかじめ用意をしておき、それをもとにコンピュータが処理を行うというやり方だった。機械学習は与えられたデータから機械が規則性を学習し、人が細かい指示を与えなくてもデータを認識することを目的とする技術である。この方法だと処理のすべてをプログラムする必要がなく、手作業でプログラムすることが困難な処理でも実現することが可能となった。また、この手法で使われるアルゴリズムは画像や音声などの複雑なデータから意味をもつものを見つけることに対しても有効な手段であった。

代表的なアルゴリズム

機械学習に用いられるアルゴリズムはさまざまなものがある。機械学習に使われるアルゴリズムは大きく分けて「教師有り学習」と「教師無し学習」に分けられる²⁾³⁾。教師有り学習はコンピュータに入力するデータ（例えば検査データ）とそれに対となる正解（例えば正常群か患

者群）を用意して、コンピュータに機械学習させるアルゴリズムである。これによってコンピュータが分類などの判断を自動的に行うことができるようになる。データとそれに対応する正解さえあれば、判断のための細かい手順をプログラムすることなく自動化できたり、コンピュータがデータの中のどのパラメータを使って予測を行ったかという結果から、どのパラメータが重要かということを推定することができたりする。教師無し学習はコンピュータに入力するデータのみで、対応する正解は用意せず機械学習させるアルゴリズムである。つまり入力データの中にある一定のパターンやルールを抽出することが目的となる。例えば店舗での売り上げデータから商品の購入パターンをみつけたり、大量の製品検査データから自動的に不良品をみつけたりすることに使われる。

個々のアルゴリズムにはそれぞれ特徴があるが、決定的な優劣があるのでなく、データに応じてアルゴリズムを選択する必要がある。以下に代表的なアルゴリズムをいくつか紹介する。

1. 決定木 (decision tree)

教師有り学習の1つで、あるパラメータにある値が入っているかどうかで線引きをするアルゴリズムである。例えば、肝機能異常のある患者さんの血液検査でHBs抗原が陽性であれば、B型肝炎の可能性ありと判別し、その中でHBe抗原が陽性で6カ月以上ALT異常ありならB型慢性肝炎と判別するといった判断のツリーを自動的につくるアルゴリズムである。人間にとって理解しやすい結果を得ることができるが、精度の高い結果を得ることは難しい。このアルゴリズムを、与えるパラメータやサンプル数を制限したうえで、複数同時に走らせて、その結果の多数決をとるといった集団学習の手法を用いて精度を高めた Random forests というアルゴリズムが提唱されて用いられるようになってきている⁴⁾。

2. サポートベクターマシン (Support Vector Machine : SVM)

教師有り学習の1つで、分類する際にマージン（余白）が最も大きくなるような境界を探すアルゴリズムである。本来は線形分離可能（例えば平面上なら直線で境界線が引ける）なデータしか分類できないが、カーネル関数を使って非線形分類問題にも応用できるようになった。現在知られているものの中でも性能の高いアルゴリズムの1つである。

MRI 画像への応用

2000年代から画像データの一種である神経画像データから情報を取り出す新しい手段として機械学習の手法が用いられるようになった⁵⁾。Mitchellら⁶⁾は脳画像から認知状態を解読する試みを行い、機械学習アルゴリズムを用いて脳のさまざまな認知状態を区別することが実現可能であることを示した。また、60個の具象名詞に対するfMRIデータから、数千個の他の具象名詞に対する神経活動のfMRI所見を非常に高い精度で予測することができることを示した⁷⁾。Davatzikosら⁸⁾は脳活動の空間的な活動パターンにおける機械学習の実際の応用として、SVMを用いてfMRI画像から嘘をついているときの脳活動をとらえることができると報告した。このように、単に脳のどの部分の体積が変化しているとか、どの部分の活動が上昇しているという情報だけではなく、脳の複数の部位の体積や活動の変化の組み合わせをパターン認識して、その変化に潜んでいる意味を情報として取り出すことが可能になった。この技術は、脳の複数の領域にまたがった複雑な変化をとらえる必要がある中枢神経疾患の画像診断の方法として研究されるようになった。以下に特別な刺激提示装置を必要としない構造MRIや安静時脳活動MRIの研究を主体に紹介する。

1. アルツハイマー病

アルツハイマー病は認知症の原因となる最も一般的な疾患で、この疾患の診断に対して機械学習を使った解析法が研究されている。Killianyら⁹⁾は構造MRI画像から、臨床的に認知症になる前の段階で、将来アルツハイマー病になるかどうかを推定することが実現可能であることを示した。Davatzikosら¹⁰⁾はSVMを用いてこれらのパターンを自動的に検出する方法を開発した。その後、Klöppelら¹¹⁾¹²⁾が2つの施設の異なるMRI装置で撮像したT1強調画像から線形SVMを使用してアルツハイマー病と正常な人を分類した。彼らはまた、認知症診断では、SVMが十分に訓練された神経放射線学者に匹敵することを示した。Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI-1)で北米57の施設で撮像されたMRI画像を用いて学習させたアルゴリズム (random forests) を用いて、アルツハイマー病の患者と健常人とを sensitivity 88.6%/specificity 92.0%/accuracy 90.3%で判別することができた。またこのアルゴリズムでヨーロッパの国際共同研究である AddNeuroMed study のMRI画像を解析しても sensitivity 83.2%/specificity 89%/accuracy 86.1%と別のコホートに対してもほぼ同等の結果を得ることができ、将来の臨床応用に耐える頑健性があると報告している¹³⁾。

2. 統合失調症

統合失調症は一般人口の1%にみられる一般的な精神疾患である。MRI上で脳室の拡大、内側側頭葉、上側頭回、頭頂葉、皮質下領域などの変化が知られている¹⁴⁾。このように統合失調症のMRI所見は複雑な変化を示すために、機械学習を用いたアプローチが有効ではないかと考えられている⁵⁾。Davatzikosら¹⁵⁾が構造MRI画像に対してSVMを用いて統合失調症患者と健常人を80%の正解率で判別できることを報告した。Kawasakiら¹⁶⁾は、30名の統合失調症患者

と30名の健常人のデータを使いトレーニングを行った部分最小二乗法アルゴリズムで、別の集団(16名の統合失調症患者、16名の健常人)を80%の正解率で判別できることを報告した。Ardekaniら¹⁷⁾は拡散テンソル画像を用い25名の統合失調症患者と25名の健常人のデータを使い線形判別分析アルゴリズムで、sensitivity 96%/specificity 100%/accuracy 98%で統合失調症と健常人を判別できることを報告した。これらの研究はサンプル数が少ないことや、さまざまな表現形をもつ統合失調症の一部しかとらえられていないのではないかという意見もあり今後の発展が期待されている¹⁸⁾。安静時脳活動のfunctional connectivity(機能的接続性)をdeep neural networkで解析して統合失調症と健常人を判別する試みや¹⁹⁾、症状初発時の構造MRI画像からその後の予後を推定するような試みなども行われている²⁰⁾。

3. うつ病

うつ病は生涯有病率が6.1%と高い疾患で²¹⁾、これについても正確な診断や適切な治療を行う目的で機械学習を使った研究が行われてきている。構造MRIを使って行われた研究には診断と治療反応性を目的としたCostafredaら²²⁾(診断におけるsensitivity 64.9%/specificity 70.3%/accuracy 67.6%)、治療反応性を目的としたLiuら²³⁾(accuracy: 82.9%)、重症度の推定を目的としたMwangiら²⁴⁾、などの研究が報告されている。また安静時の脳活動を使った研究では診断を目的としたZengら²⁵⁾(sensitivity 100%/specificity 89.7%/accuracy 94.3%)などの研究が報告されている。上記の研究の多くはSVMを用いたアルゴリズムを用いている。特定の課題を使って行った研究にはShimizuら²⁶⁾の緻密な研究をはじめとしてNouretdinovら²⁷⁾やRondinaら²⁸⁾などの研究が報告されている。

4. 心身医学関連の研究

Cerasaら²⁹⁾は摂食障害群(6名のanorexia nervosa群と11名のbulimia nervosa群)と健常群の構造MRIをSVMを用いたアルゴリズムで解析し、80%以上の正解率で判別できたと報告した。この際に後頭葉、後小脳葉、楔前部、感覚運動野/前運動野、内側前頭前野などが摂食障害と健常人との判別に関連していることが示された。Lavagninoら³⁰⁾は15名のanorexia nervosa群と同数の健常者の構造MRIをlasso回帰を用いたアルゴリズムで解析しsensitivity 86.7%/specificity 80%/accuracy 83.3%でanorexia nervosa群と健常人を判別できることを報告した。

疼痛関連では慢性疼痛のバイオマーカーの可能性の1つとして構造MRIの解析が行われている。33名の慢性骨盤痛患者と同数の健常人の構造MRIをSVMを用いたアルゴリズムで解析し、sensitivity 69.7%/specificity 72.7%/accuracy 72.7%でできることを報告した。この際に一次体性感覚野、前補足運動野、海馬、扁桃体などが慢性骨盤痛患者と健常人との判別と関連することが示された³¹⁾。また、47名の慢性腰痛患者と同数の健常人の構造MRIをSVMを用いたアルゴリズムで解析し、sensitivity 76%/specificity 75%/accuracy 76%でできることを報告した。この際に体性感覚野、運動野、前頭前野などが慢性腰痛患者と健常人との判別と関連することが示された³²⁾。

消化器関連の心身症ではLabusら³³⁾が女性の過敏性腸症候群患者108名と同数の健常人を対象とした研究を報告している。この研究では皮質および皮質下の領域を165に分割して構造MRI画像から取り出したおのおのの領域のパラメータをL1正則化した部分最小二乗判別分析(sPLS-DA)を用いて過敏性腸症候群患者と健常人の判別を試みている。過敏性腸症候群患者80名と同数の健常人のデータをアルゴリズムの学習に用いて、残りの過敏性腸症候群患者28名と同数の健常人を構造MRI画像だけから

判別を行ったところ sensitivity 68%/specificity 71%/accuracy 70%であったと報告している。過敏性腸症候群は、中枢だけで病態が完結せず、脳腸相関 (brain-gut interaction) が重視される代表的な心身症であるが、この分野にも機械学習アルゴリズムによる MRI 画像解析が有用な手段であることを示した。同様の機能性消化管疾患である機能性ディスペプシアの患者と健常人との判別を安静時脳活動を用いて SVM アルゴリズムで 86.7%判別が可能であったという報告もされており³⁴⁾、心身相関が病態に深く関与する心身症関連の疾患にも今後の応用が期待される。

おわりに

MRI 画像への機械学習の応用はアルツハイマー病の研究など中枢神経疾患の領域などで研究が先行しており、その有効性が証明されつつある。心身症関連の分野でも応用が始まっており、今後の研究の進展が期待される。

シンポジウムで発表した内容を訂正加筆したものである。

本稿に関して申告すべき利益相反はなし。

文献

- 1) Minsky M, Papert SA : Perceptrons : An Introduction to Computational Geometry. The MIT Press, Cambridge MA, 1969
- 2) 松尾 豊 : 人工知能は人間を超えるか. KADOKAWA, 2015
- 3) 杉山 将 : イラストで学ぶ 機械学習. 講談社, 2013
- 4) Breiman L : Random forests. *Mach Learn* 45 : 5-32, 2001
- 5) Pereira F, Mitchell T, Botvinick M : Machine learning classifiers and fMRI : a tutorial overview. *Neuroimage* 45 : S199-209, 2009
- 6) Mitchell TM, Hutchinson R, Niculescu RS, et al : Learning to decode cognitive states from brain images. *Mach Learn* 57 : 145-175, 2004
- 7) Mitchell TM, Shinkareva SV, Carlson A, et al : Predicting human brain activity associated with the meanings of nouns. *Science* 320 : 1191-1195, 2008
- 8) Davatzikos C, Ruparel K, Fan Y, et al : Classifying spatial patterns of brain activity with machine learning methods : application to lie detection. *Neuroimage* 28 : 663-668, 2005
- 9) Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, et al : Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 47 : 430-439, 2000
- 10) Davatzikos C, Fan Y, Wu X, et al : Detection of prodromal Alzheimer's disease via pattern classification of magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging* 29 : 514-523, 2008
- 11) Klöppel S, Stonnington CM, Chu C, et al : Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain* 131 : 681-689, 2008
- 12) Klöppel S, Stonnington CM, Barnes J, et al : Accuracy of dementia diagnosis : a direct comparison between radiologists and a computerized method. *Brain* 131 : 2969-2974, 2008
- 13) Lebedev AV, Westman E, Van Westen GJ, et al : Random Forest ensembles for detection and prediction of Alzheimer's disease with a good between-cohort robustness. *Neuroimage Clin* 6 : 115-125, 2014
- 14) Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, et al : A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49 : 1-52, 2001
- 15) Davatzikos C, Shen D, Gur RC, et al : Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 1218-1227, 2005
- 16) Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F, et al : Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage* 34 : 235-242, 2007
- 17) Ardekani BA, Tabesh A, Sevy S, et al : Diffusion tensor imaging reliably differentiates patients with schizophrenia from healthy volunteers. *Hum Brain Mapp* 32 : 1-9, 2011
- 18) Klöppel S, Abdulkadir A, Jack CR Jr, et al : Diagnostic neuroimaging across diseases. *Neuroimage* 61 : 457-463, 2012
- 19) Kim J, Calhoun VD, Shim E, et al : Deep neural network with weight sparsity control and pre-training extracts hierarchical features and enhances classification performance : Evidence from whole-brain resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia. *Neuroimage* 124 : 127-146, 2016
- 20) Mourao-Miranda J, Reinders AA, Rocha-Rego V, et al : Individualized prediction of illness course at the first psychotic episode : a support vector machine MRI study. *Psychol Med* 42 : 1037-1047, 2012
- 21) Ishikawa H, Kawakami N, Kessler RC, et al : Lifetime and 12-month prevalence, severity and

- unmet need for treatment of common mental disorders in Japan : results from the final dataset of World Mental Health Japan Survey. *Epidemiol Psychiatr Sci* 25 : 217–229, 2016
- 22) Costafreda SG, Chu C, Ashburner J, et al : Prognostic and diagnostic potential of the structural neuroanatomy of depression. *PLoS One* 4 : e6353, 2009
 - 23) Liu F, Guo W, Yu D, et al : Classification of different therapeutic responses of major depressive disorder with multivariate pattern analysis method based on structural MR scans. *PLoS One* 7 : e40968, 2012
 - 24) Mwangi B, Matthews K, Steele JD : Prediction of illness severity in patients with major depression using structural MR brain scans. *J Magn Reson Imaging* 35 : 64–71, 2012
 - 25) Zeng LL, Shen H, Liu L, et al : Identifying major depression using whole-brain functional connectivity : a multivariate pattern analysis. *Brain* 135 : 1498–1507, 2012
 - 26) Shimizu Y, Yoshimoto J, Toki S, et al : Toward Probabilistic Diagnosis and Understanding of Depression Based on Functional MRI Data Analysis with Logistic Group LASSO. *PLoS One* 10 : e0123524, 2015
 - 27) Nourtdinov I, Costafreda SG, Gammernan A, et al : Machine learning classification with confidence : application of transductive conformal predictors to MRI-based diagnostic and prognostic markers in depression. *Neuroimage* 56 : 809–813, 2011
 - 28) Rondina JM, Hahn T, de Oliveira L, et al : SCoRS—A Method Based on Stability for Feature Selection and Mapping in Neuroimaging [corrected]. *IEEE Trans Med Imaging* 33 : 85–98, 2014
 - 29) Cerasa A, Castiglioni I, Salvatore C, et al : Biomarkers of Eating Disorders Using Support Vector Machine Analysis of Structural Neuroimaging Data : Preliminary Results. *Behav Neurol* 2015 : 924814, 2015
 - 30) Lavagnino L, Amianto F, Mwangi B, et al : Identifying neuroanatomical signatures of anorexia nervosa : a multivariate machine learning approach. *Psychol Med* 45 : 2805–2812, 2015
 - 31) Bagarinao E, Johnson KA, Martucci KT, et al : Preliminary structural MRI based brain classification of chronic pelvic pain : A MAPP network study. *Pain* 155 : 2502–2509, 2014
 - 32) Ung H, Brown JE, Johnson KA, et al : Multivariate classification of structural MRI data detects chronic low back pain. *Cereb Cortex* 24 : 1037–1044, 2014
 - 33) Labus JS, Van Horn JD, Gupta A, et al : Multivariate morphological brain signatures predict patients with chronic abdominal pain from healthy control subjects. *Pain* 156 : 1545–1554, 2015
 - 34) Liu P, Qin W, Wang J, et al : Identifying neural patterns of functional dyspepsia using multivariate pattern analysis : a resting-state fMRI study. *PLoS One* 8 : e68205, 2013

Abstract

Brain Images and Machine Learning

Naoki Kodama* Masatoshi Takahashi

*Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, Japan
(Mailing Address : Naoki Kodama, 1-1 Iseigaoka, Yahata-nishi-ku, Kitakyusyu-shi, Fukuoka 807-8555, Japan)

To clarify complex changes in human brain activity, the use of machine learning techniques for MRI is drawing attention. They are also used in medical fields for purposes, such as diagnosing dementia, schizophrenia, and depression, and analyzing the pathology of these central nervous system disorders. Now that such techniques have also been reported to be useful in psychosomatic medicine, the development of related studies is expected.

Key words : neuroimaging, MRI, machine learning
