

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 武田 基秀  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 1118 号  
学位授与の日付 令和5年3月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 脳形態MRIを用いたアルツハイマー病臨床診断の為の深層学習モデルの構築と判断領域の可視化

論文審査委員 主査 教授 島田 斉  
副査 教授 藤井 幸彦  
副査 准教授 伊藤 浩介

### 博士論文の要旨

#### 【背景と目的】

アルツハイマー病は徐々に進行する認知障害のため社会適応が困難となり、その介護の負担を中心として大きな社会問題となっている。一方、人工知能の医療への活用は進展しており大きな変革を生み出す途上にある。臨床において、臨床徴候、画像診断、生物学的マーカーなどを組み合わせて診断することが推奨されているが、ADの確定診断は病理診断である。ADの病理はA $\beta$ 42の凝集による老人斑とリン酸化tauの凝集による神経原繊維変化の出現、および神経細胞の脱落によって特徴つけられるが、この所見は海馬、海馬傍回を含む側頭葉内側部、および側頭頭頂連合野で病初期より認められ、かつその侵襲が強い。その結果として形態学的に同部位の脳実質の萎縮をきたす。したがって、これらの特徴的な形態学的変化を判断できる客観的な指標があれば臨床における診断の補助として用いることが可能であり、日常臨床で用いることができる非侵襲的かつ客観的な指標を開発することが喫緊の課題である。本研究は、最適化した深層学習を脳形態の磁気共鳴画像法 (MRI) に用いることにより、高い判別性能を持った診断補助システムを構築するとともに、通常ブラックボックスである判断根拠を可視化することにより、臨床補助システムとして臨床診断に付加価値を付与することのできる画像判別システムを構築することを目的とし、その性能の評価を行った。

#### 【対象と方法】

対象は2015/4/6から2017/6/13までの期間に撮像された68例(正常例 (Control) 36症例、AD症例 32症例)のMRI形態画像を用いた。事前学習されたVGG16及びConvNeXtTiny (CNXT)を最適化した深層学習モデルを使用して、鑑別診断能を検証した。さらにGrad-CAM、SmoothGradを用い本研究の深層学習モデルがADと判断した根拠について、重み付けの高い部位の可視化を行い判断根拠の明確化を行った。

#### 【結果】

診断能の評価において、VGG16を用いた場合、受信者動作特性 (ROC) 分析の総合評価指標であるAUC値は0.990、正解率0.943、適合率0.900、再現率1.000であった。次に、CNXTを用いた場合、AUC値は0.986、正解率0.986、適合率0.983、再現率0.992であった。最適化した深層学習モデルがいかなる特徴をその判断根拠しているかについての可視化した結果は、VGG16とGrad-CAM++を使用し、並びに、CNXTとSmoothGrad

を用い、いずれも、海馬や海馬傍回の萎縮、側副溝の拡大を捉えて、これら AD において早期から萎縮をきたす部位の重みが高かった。Case B がより安定しかつ良好な結果を示した。

#### 【考察】

本研究の結果について、最近の類似研究の結果、臨床医の判別精度と比較して、データが少ないにもかかわらず良好な性能を達成でき、臨床の補助システムとして医療に付加価値を与えうる潜在力があることの立証になったと考えた。

深層学習モデルの最適化において、ConvNeXt (CNXT) を使い良好な結果となった。深層学習の判断根拠の可視化と分析について、Grad-CAM++ による可視化は一部において結果を示すことはできたものの、特定な場所を示さないケースもあり不安定であった。CNXT と SmoothGrad を使用することにより、可視化において安定した良好な結果を得ることができた。臨床と本技術の活用の中で価値を生み出す潜在性を示唆していると考えられた。

今後の課題として、実践において臨床的価値を付加するために、臨床の現場と共同して本技術の更なる改良が必要である。データについて、単施設で撮像された画像であり、今後画像の質に対する堅牢性を担保する必要性とデータ量が小さい問題があり、データを拡大した継続的な研究が必要であると考えられた。

#### 【結論】

深層学習モデルを使用した脳形態の MRI の画像診断を用いることにより、良好な診断性能を持った判別システムを構築することができた。さらに判断根拠を可視化してその情報を供給し、臨床に診断補完システムという付加価値を与えることが可能であることを示すことができた。

#### 【考察】

本研究の結果について、最近の類似研究の結果、臨床医の判別精度と比較して、データが少ないにもかかわらず良好な性能を達成でき、臨床の補助システムとして医療に付加価値を与えうる潜在力があることの立証になったと考えた。CNXT と SmoothGrad を使用することにより、可視化において安定した良好な結果を得ることができた。臨床と本技術の活用の中で価値を生み出す潜在性を示唆していると考えられた。課題として、実践において臨床的価値を付加するために、臨床の現場と共同して本技術の更なる改良が必要であること、並びに、画像の質に対する堅牢性を担保する必要性から、データを拡大した研究が必要である。

#### 審査結果の要旨

申請者は、進行性の認知障害をきたして社会適応が困難となるアルツハイマー病を対象として、脳形態の磁気共鳴画像法 (MRI) 画像に、人工知能 (深層学習) の技術を応用することで、高い判別性能を持った診断補助システムを構築し、さらに通常ブラックボックスである判断根拠も可視化する画像判別システムを構築して、その性能を評価する一連の研究を行った。その結果、診断能の評価において①VGG16 を用いた場合、受信者動作特性 (ROC) 分析の総合評価指標である AUC 値は 0.990、正解率 0.943、適合率 0.900、再現率 1.000、②CNXT を用いた場合、各々 0.986、0.986、0.983、0.992 であった。さらに、最適化した深層学習モデルがいかなる特徴をその判断根拠としているかについて可視化した結果、③VGG16 と Grad-CAM++ を使用した場合、CNXT と SmoothGrad を用いた場合、いずれも海馬や海馬傍回の萎縮、側副溝の拡大をとらえており、④AD において早期から萎縮をきたすこれらの部位の重みが高く、⑤Case B がより安定しかつ良好な結果を示したことなどを明らかにした。

本研究は深層学習モデルを使用した脳形態 MRI の画像診断を用いることにより、良好な診断性能を持った判別システムが構築可能で、さらに判断根拠を可視化することで臨床に診断保管システムという付加価値を与えることを示すものであり、アルツハイマー病の簡便で精度の高い臨床診断法の確立に寄与する意義深い研究である。よって博士論文として価値あるものと認められる。