

水俣病患者の脳構造の画像解析研究

主任研究者 平井俊範 (宮崎大学医学部病態解析医学講座放射線医学分野 教授)

研究要旨

水俣病は客観的な診断法の確立が課題となっている。現在まで行ってきた脳MRIの画像統計解析データ (脳形態と白質の情報) を用いて機械学習を行い、水俣病の客観的で精度の高い診断ができるかどうかを検討した。局所脳容積、拡散テンソル画像から抽出した局所拡散指標を機械学習させることで高い診断能が得られることが示唆された。

キーワード: 水俣病、MRI、画像統計解析、機械学習、人工知能

研究者協力者

中村政明 (国立水俣病総合研究センター臨床部 総合臨床室長)

阿部 修 (東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻 放射線医学講座放射線診断学専攻分野 教授)

戌亥章平 (東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻 放射線医学講座放射線診断学専攻分野 大学院生)

東美菜子 (宮崎大学医学部附属病院放射線科講師)

服部洋平 (宮崎大学医学部附属病院放射線科医員)

I 研究目的

水俣病問題は公式確認から 60 年が経過しているが、いまだ最終解決に至っていない。このような中、病像の全容を解明するために不知火海沿岸の住民健康調査を実施すべきとの声が挙がっている。しかしながら、これまで確立している診察手法では、60 年を経過した現在において、認められる症候が当時のメチル水銀によるものなのかどうかを判断することは極めて困難であり、住民健康調査の実効性に疑問を生ずることになる。また、平成 21 年に成立した水俣病被害者の救済及び水俣病問題の解決に関する特別措置法 (平成 21 年法律第 81 号) において、政府は健康調査研究を行うこととされており、さらに、そのためには、メチル水銀が人の健康に与える影響を把握する調査の手法の開発を図ることとされており、まずは手法開発を進めることが法的にも求められている。

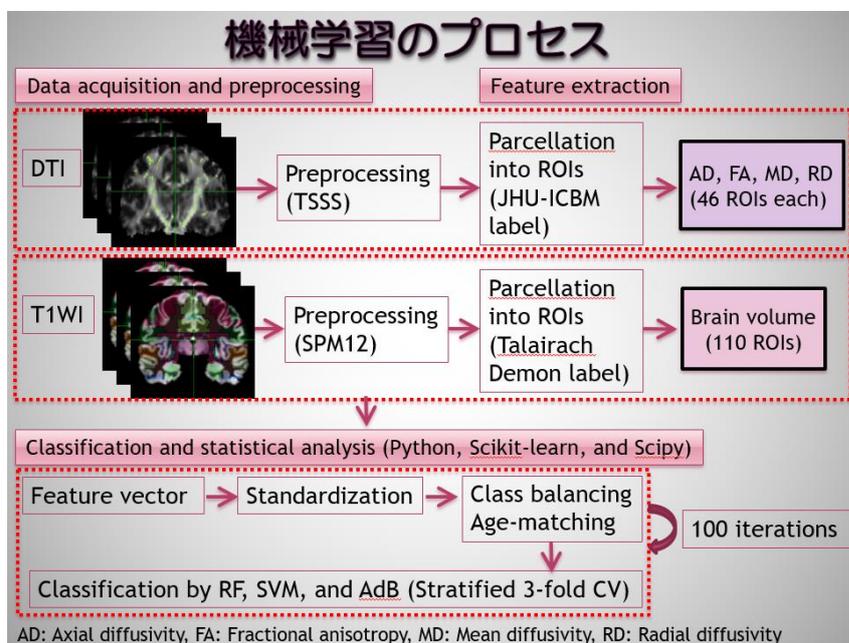
水俣病患者の診断において、現在画像を用いた客観的な診断法が確立されていない。水俣病患者の脳は病理学的に後頭葉や小脳などの特定の部位が侵されやすいことが明らかにされているが、頭部 MRI を用い *in vivo* で多数例を標準脳に重ねた統計解析して検討した報告はみられない。昨年度までに、水俣病患者の頭部 MRI を用いた画像統計解析を行い、水俣病患者の脳の形態と白質の変化を検討してきた。SPM を用いた voxel-based morphometry に

て、患者群は、両側小脳、右烏距溝周囲で有意に小さく、両側視床で小さい傾向であった。tract-based spatial statistics (TBSS) を用いた脳白質線維の連絡の強さの解析にて、全水俣病患者と健常者との比較においてFAが健常者と比べ患者が有意に低下していた部位は、小脳、視床、中心前・後回、頭頂葉、視放線を含めた後頭葉の白質であった。

現在、人工知能を用いた画像診断の研究が盛んに行われており、本研究にも診断能の向上に応用できるものと期待される。そこで本研究の目的は、現在まで行ってきた画像統計解析データ（脳形態と白質の情報）を用いて機械学習を行い、より客観的で精度の高い診断法が得られるかどうかを明らかにすることである。

II 研究方法

2014年10月から2019年10月までの間に脳MRIが撮影された水俣病14例（成人型6例，小児型5例，胎児型3例）および年齢をマッチさせた健常者74例を対象とした。3D-T1強調画像から抽出した局所脳容積（110特徴量、以下Volume）、拡散テンソル画像から抽出した局所拡散指標（AD: axial diffusivity, RD: radial diffusivity, MD: mean diffusivity, FA: fractional anisotropy、各46特徴量）を特徴量として、サポートベクターマシン(SVM)、ランダムフォレスト(RF)、アダブースト(AdB)による機械学習を行った。以下、特徴量(AD、RD、MD、FA、Volume)と学習器(RF、SVM、AdB)の組み合わせを(特徴量—学習器)と表記する。



(倫理面への配慮)

① 研究等の対象となる個人の人権の擁護

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に遵

守って実施する。

② 倫理審査委員会に倫理審査を依頼して、承認を得る。

宮崎大学医学部医の倫理審査委員会（令和01年8月19日付け委員会）において研究計画が承認された（第0-0077号）。

③ 個人情報保護の体制

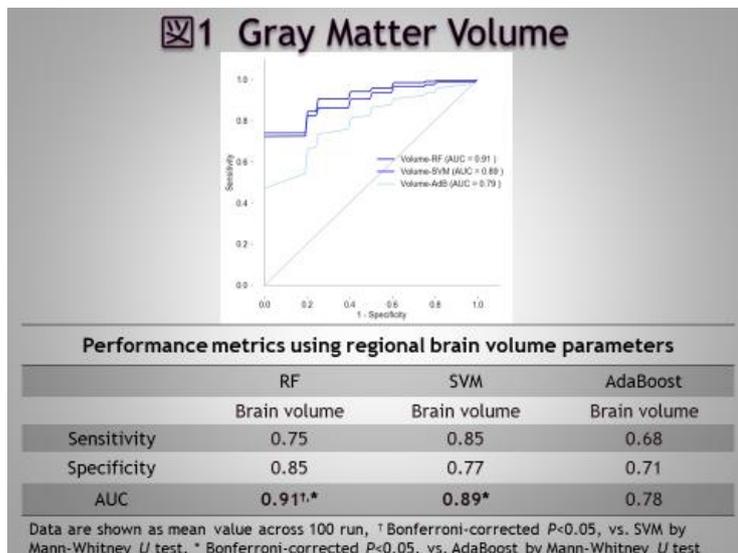
研究実施にかかわる資料・試料などを取り扱う際は、連結可能匿名化とし、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し被験者の秘密保護に十分配慮する。

④ 研究等の対象者に理解を求め同意を得る方法

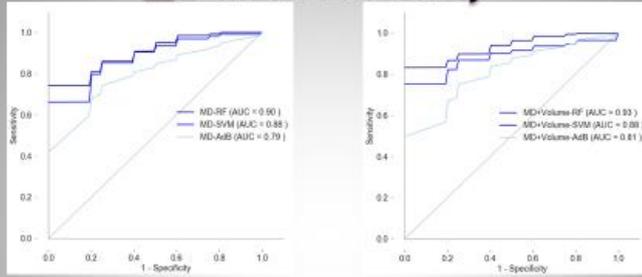
本研究では、既存の情報については、後方視的研究となるため被験者からインフォームド・コンセントを受けることは難しい。そのため、当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開する。これから対象となる被験者からは、インフォームド・コンセントを受けることとする。

III 研究結果

脳容積と拡散テンソル指標のうち、単一の特徴量を用いた場合の診断能をAUC（area under the curve）値で示す（結果 1-5）。Volume-RF (0.91)、Volume-SVM (0.89)、Volume-AdB (0.78)、AD-RF (0.94)、AD-SVM (0.94)、AD-AdB (0.86)、RD-RF (0.88)、RD-SVM (0.82)、RD-AdB (0.77)、MD-RF (0.90)、MD-SVM (0.88)、MD-AdB (0.79)、FA-RF (0.81)、FA-SVM (0.76)、FA-AdB (0.71)であった。両方の特徴量を用いた場合、一部のモデルにおいてはAUC値の向上がみられたが、AD-RF、AD-SVMのAUC値を上回るモデルはなかった（結果 2-5）。AD-RFとAD-SVMにおいてAUC値に有意差はみられなかった。



2 Mean Diffusivity

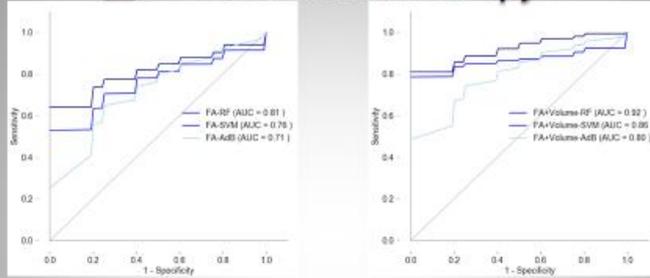


Performance metrics using regional MD and brain volume parameters

	RF		SVM		AdaBoost	
	-Volume	+Volume	-Volume	+Volume	-Volume	+Volume
Sensitivity	0.73	0.80	0.79	0.88	0.74	0.72
Specificity	0.82	0.91	0.73	0.75	0.71	0.72
AUC	0.90	0.93†*	0.88	0.88†	0.79	0.81

Data are shown as mean value across 100 run, † $P < 0.05$, MD vs. MD + brain volume by Mann-Whitney U test, * Bonferroni-corrected $P < 0.05$, vs. SVM by Mann-Whitney U test

3 Fractional Anisotropy

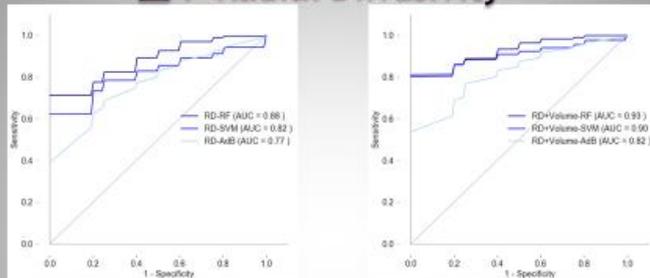


Performance metrics using regional FA and brain volume parameters

	RF		SVM		AdaBoost	
	-Volume	+Volume	-Volume	+Volume	-Volume	+Volume
Sensitivity	0.71	0.80	0.73	0.86	0.73	0.72
Specificity	0.79	0.88	0.74	0.79	0.67	0.69
AUC	0.81	0.92†*	0.76	0.86†	0.71	0.80†

Data are shown as mean value across 100 run, † $P < 0.05$, FA vs. FA + brain volume by Mann-Whitney U test, * Bonferroni-corrected $P < 0.05$, vs. SVM by Mann-Whitney U test

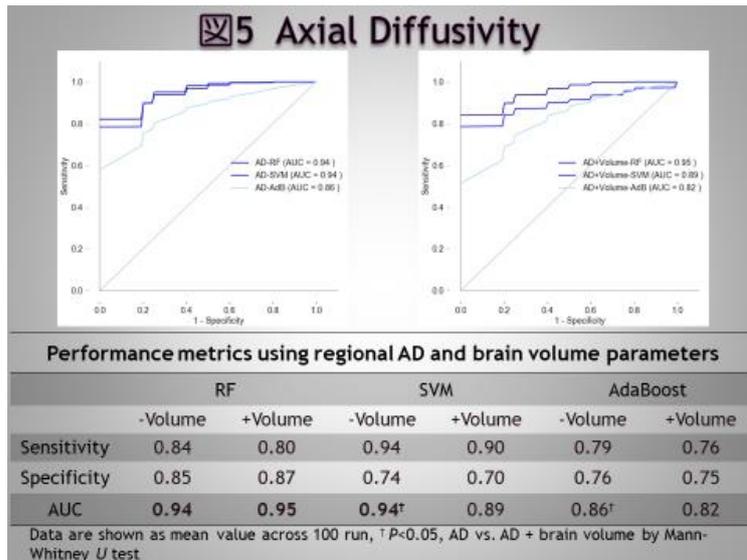
4 Radial Diffusivity



Performance metrics using regional RD and brain volume parameters

	RF		SVM		AdaBoost	
	-Volume	+Volume	-Volume	+Volume	-Volume	+Volume
Sensitivity	0.71	0.80	0.77	0.88	0.75	0.74
Specificity	0.79	0.88	0.77	0.76	0.67	0.77
AUC	0.88	0.93†*	0.82	0.90†	0.77	0.82†

Data are shown as mean value across 100 run, † $P < 0.05$, RD vs. RD + brain volume by Mann-Whitney U test, * Bonferroni-corrected $P < 0.05$, vs. SVM by Mann-Whitney U test



IV 考察

AD-RF、AD-SVM を用いたモデルの判別性能が最良であった。また、AD-RF および Volume-RF モデルを用いて重要度の高い特徴量を抽出した場合、過去の報告による水俣病の障害部位と合致する特徴量が抽出された。機械学習モデルを用いることで、水俣病を高い精度で診断することができた。

本研究の限界として、今回の機械学習を用いたモデルの診断能の検証を他の症例でなされてないことが挙げられる。白質病変やラクナ梗塞で除外された症例を利用して、本研究手法の有効性を検証する必要がある。。

V 結論

局所脳容積、拡散テンソル画像から抽出した局所拡散指標に対して機械学習モデルを用いることで、水俣病を高い精度で診断することができることが示唆された。

VI 次年度以降の計画

局所脳容積、拡散テンソル画像から抽出した局所拡散指標に対して機械学習モデルを用いることで診断能を向上できる結果を踏まえ、さらに診断能を上げる研究として、新たに functional MRI、脳磁図のデータを組み合わせることが考えられる。脳磁図は国立水俣病総合研究センター中村政明室長からデータを提供いただき、これらを東京大学の阿部修教授に解析してもらう予定である。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

Hirai T, Abe O, Nakamura M, Azuma M, Kadota Y, Hattori Y. Human Brain Structural Change Related to Chronic Methylmercury Poisoning. 25th Annual Meeting of the Organization for Human Brain

Mapping. Roma 2019

引用文献

- 1) Eto K. Pathology of Minamata Disease, Toxicologic Pathology 1997; 25: 614-623.
- 2) Takeuchi T, Eto K. The Pathology of Minamata Disease, Fukuoka: Kyushu University Press, 1999; 53-78.

Application of Machine Learning to multiparametric MRI in Chronic Methylmercury Poisoning (Minamata disease)

Toshinori Hirai*1, Masaaki Nakamura*2, Osamu Abe*3, Shohei Inui*3, Minako Azuma*1, Yohei Hattori*1

**1 Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki*

**2 Department of Clinical Medicine, National Institute for Minamata Disease*

**3 Department of Radiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo*

Keywords: Methylmercury; Brain cortex; MRI; Minamata disease; Machine Learning

Abstract

This study aimed to evaluate the potential value of machine learning (ML)-based analysis to diagnose Minamata disease using quantitative multiparametric MRI features. We studied MR imaging data of 31 patients and 126 healthy controls who attended National Institute for Minamata Disease in Minamata and underwent 3T three-dimensional (3D) spoiled gradient recalled echo (SPGR) and diffusion tensor imaging. Based on the inclusion and exclusion criteria, age matching and image appropriateness, 3D MR imaging data of 14 patients (fetal type, 3; infant type, 5; adult type, 6) and 74 controls were finally included in this study. Local brain volume extracted from 3D-T1-weighted images (110 features, hereinafter Volume), local diffusion index extracted from diffusion tensor images (AD, axial diffusivity; RD, radial diffusivity; MD, mean diffusivity; FA, fractional anisotropy; Each of the 46 features) was used as a feature. We performed machine learning with support vector machine (SVM), random forest (RF), and Adaboost (AdB). A combination of a feature value (AD, RD, MD, FA, Volume) and a learning device (RF, SVM, AdB) is referred to as feature value-learning device. The diagnostic ability when a single feature is used among the brain volume and the diffusion tensor index was shown by an AUC value. It was Volume-RF (0.91), Volume-SVM (0.89), Volume-AdB (0.78), AD-RF (0.94), AD-SVM (0.94), AD-AdB (0.86), RD-RF (0.88), RD-SVM (0.82), RD-AdB (0.77), MD-RF (0.90), MD-SVM (0.88), MD-AdB (0.79), FA-RF (0.81), FA-SVM (0.76), and FA-AdB (0.71). When both features were used, the AUC value was improved in some models, but none of the models exceeded the AUC values of AD-RF and AD-SVM. There was no significant difference in AUC value between AD-RF and AD-SVM. When feature values with high diagnostic ability were extracted using AD-RF and Volume-RF models, feature values that matched the damaged part of Minamata disease reported in the past were extracted. By using a machine learning model, Minamata disease could be diagnosed with high accuracy.