

# 研究結果報告書

2020年4月26日

<研究課題> 神経微細構造および機能画像による脊髄損傷患者の評価：  
新たなイメージングバイオマーカーの創出

代表研究者 千葉大学医学部附属病院 整形外科 助教 牧 聡  
共同研究者 千葉大学大学院医学研究院 整形外科学 講師 古矢丈雄  
千葉大学医学部附属病院整形外科 医員 北村充広  
千葉大学医学部附属病院整形外科 医員 宮本卓弥

## 【まとめ】

我々は、人工知能を用いて頸髄損傷患者の神経学的予後の予測を試みた。受傷直後に MRI を受け、受傷後 1 ヶ月後の ASIA Impairment Scale (AIS) が判明している頸髄損傷患者の MRI 画像を収集し、人工知能の訓練と検証に用いた。実際の AIS と予測された AIS の間の  $\kappa$  係数は 0.52 であり、中程度の一致を示した。人工知能を用いた頸髄損傷の神経学的予後予測は可能であった。

## 1.研究の目的

### 1-1 脊髄損傷

急性脊髄損傷 (SCI) は患者の生活に壊滅的な影響を与え、毎年世界で 13~22 万 6 千人が発症している。急性頸部脊柱管損傷の神経学的予後を正確に予測することで、患者とその家族に、推定される日常生活動作について説明することができる。さらに、神経学的予後を知ることで、リハビリテーションの目標を設定することができ、SCI 治療のための新薬の開発や臨床試験における治療効果を評価することができる。急性期の SCI の早期バ

イオマーカーの必要性は大きいですが、急性期 SCI の神経学的転帰を予測することは、脊髄ショックと SCI の患者の不均一な性質のために困難である。

### 1-2 MRI

MRI は、軟部組織の損傷、脊髄の圧迫、脊髄の内部構造を可視化するためのスタンダードである。これまでの従来の MRI 研究では、髄内出血の長さや最大脊柱管圧迫の位置での管径が神経学的転帰の重要な予測因子であることが示されている。しかし、これらの MRI 特性が SCI の予後を予測できるかどうかは、研究のコホート数が少なく、エビデンスが少ないため、結論は出ていない。

### 1-3 人工知能

当初、拡散強調画像と functional MRI を用いた脊髄損傷患者の評価を行う予定であった。この方法では疫学的に新規患者の組み入れ数に限りがあり、MRI 撮影時間が長くなるデメリットがあった。しかし、新しく人工知能の解析手法を習得できたため、過去のデータを用いて新しい患者の神経予後予測を行うことを試みた。この人工知能を用いた手法

が脊髄損傷の新しいイメージングバイオマーカーとなりうるか調査を行なった。

Deep learning-based radiomics (DLR) は、人工知能の手法の一つである畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を用いて自動的に放射線画像の特徴を定量化し、患者の予後の層別化を可能にする可能性がある。DLR は、関心領域からあらかじめ設計された手作業による特徴量を抽出する従来の方法に比べて、自動的に抽出された画像特徴量に基づいて予後を決定できるという点で優れている。現在、がんの表現型や生存予後を予測する DLR を用いた信頼性の高い研究がある。脊椎領域の機能的転帰を予測するために DLR を使用した先行研究はなく、我々はこの有望な技術を急性 SCI の予後を予測するために応用しようとした。

#### 1-4 目的

本研究の目的は、頸部脊柱管損傷患者の神経学的予後を予測する DLR の能力を評価することである。

## 2.方法

### 2-1 対象

本研究は、関連 4 施設の倫理委員会 (IRB) の承認を得ており、後方視的解析のためインフォームドコンセントは免除された。

除外基準は以下の通りである。

受傷後 24 時間以内に MRI 検査を受け、受傷後 4 週間時点で米国脊髄損傷協会の重症度分類 (AIS) が判明している 5 施設の頸髄損傷患者のデータを後方視的に検討した。脳梗塞、胸腰部 SCI の既往歴があり、頭部外傷や認知

症などの意識障害があった症例は除外した。認知症 2 名、脳損傷 6 名、脳梗塞の既往歴 2 名、頸椎症の既往歴 1 名、頸椎症性脊髄症による麻痺の既往歴 1 名、胸腰部 SCI 3 名、MRI の画質が悪い 6 名の計 21 名を除外し、217 名を登録した。

### 2-2 AIS の評価

脊髄損傷患者の神経学的検査の基準とされ、識別力と評価力のある信頼性の高い測定器とされている AIS を、入院時と受傷後 4 週間 (3~5 週間の範囲) の神経学的測定ツールとアウトカム測定器として使用した。

### 2-3 MRI

すべての患者は受傷後 24 時間以内に緊急 MRI を受けた。CNN のトレーニングと検証のために頸部脊髄 MRI の T2 強調画像 (T2WI) の中間矢状面を収集した。MRI 画像には受傷後 4 週間後の患者の AIS をラベル付けした。MRI 検査は 1.5T または 3.0T の MR システムを使用した。MRI 取得プロトコルは施設間で普遍的ではなかった。

### 2-4 CNN モデル

CNN アーキテクチャの構築には、プログラミング言語 Python 3.6.7 バックエンドに Tensorflow 1.14.0 を用いた Keras 2.4.2 を用いた。本研究では、ImageNet で画像を用いて学習済みの Xception アーキテクチャモデルを用いた。入力画像を 299×299 ピクセルにリサイズした後、AIS が A または B、C、D、E の MRI 画像のデータセットを用いてモデルを微調整した。ネットワークは 0.1 の学習率で 100 エポック分学習し、改善が見られない場合は学習率を下げた。モデル訓練の収束は、

クロスエントロピー損失関数を用いてモニターした。CNNは、GeForce RTX 2060グラフィックス処理ユニット（NVIDIA、サンタクララ、CA）、Core i7-9750中央処理ユニット（Intel、サンタクララ、CA）、16GBのランダムアクセスメモリを搭載したコンピュータを使用して訓練および検証を行った。

## 2-5 モデルの性能評価

AIS予測のためのCNNモデルの性能を5分割交差検証で評価した。その後、実際のAISと予測されたAISの間の一貫性を測定した。4つのサブグループのデータをトレーニングデータセットとし、残りの独立したサブグループを検証データセットとした。予測は、AまたはB、C、D、Eの4つの等級の中で最も高い確率で行われた。

## 2-6 統計解析

すべての計算は、統計パッケージJMP（バージョン13.2.0；SAS Institute Inc.）比較は、AISグレードAまたはB、グレードC、グレードD、およびグレードEの4つのグループ間で行われた。共変量（性と年齢、MRIまでの時間と退院までの日数）を4つの研究グループのうち2つのグループ間で比較するためにスチューデントt検定を使用した。統計的推論の両側検定において、P値<0.05は有意とした。DLRで予測されたAISと実際のAISの一貫性は、Cohenによる二次加重 $\kappa$ 係数で評価した。

## 3.研究の成果

### 3-1 患者背景

ベースラインの患者データを示す。1. 受傷後1ヶ月の時点でAISがAまたはB、C、D、E

であった患者/MRIスライス数は、それぞれ29/38、46/61、90/118、51/67であった。AIS群Eの平均年齢は他の群に比べて有意に若かった。ほとんどの患者は平均して受傷から5時間以内にMRIを撮影した。重症SCI患者は退院までの日数が長かった。入院時と受傷後1ヶ月のAISがAまたはB、C、D、Eであった患者は、それぞれ43/29、60/46、84/90、29/51であった。

### 3-2 DLRによる予測

MRI画像は284枚中128枚（45.1%）が正しく予測され、284枚中243枚（85.6%）が正しいAISから1つずれた範囲内で予測可能であった。また、実際のAISと予測されたAISの間の二次加重 $\kappa$ 係数は0.52であり、中程度の一貫性を示した。

本研究では、受傷後24時間後に撮影されたMRIをもとに、DLRが急性頸部SCIの短期的な神経学的予後を予測できることを実証した。これは、頸部SCIの神経学的予後をMRIで予測するためにDLRを適用した最初の研究である。

## 4. 今後の課題

### 4-1 臨床データの入力

本研究では入力は画像のみであるが、受傷時の麻痺の重症度や年齢などをモデルの入力に加えることでさらに正確な予測ができると考える。

### 4-2 データ数

本研究に含まれる患者数とMRI画像の数は人工知能の研究としては少ない。SCI後の神

経学的予後予測の精度を向上させるには、より大きなデータが必要である。

#### **4-3 長期的な予後**

我々は受傷後1ヵ月後の神経学的予後に焦点を当てており、長期的な神経学的予後には焦点を当てていない。重度の麻痺患者は通院が困難であるため、軽度や無症状の患者と同様に長期的な経過観察ができない傾向にあるためであるが中長期的な予後の予測は短期的な予測よりも重要である。

#### **5. 結果の公表方法**

Journal of Neurotrauma に投稿予定である。

日本脊椎脊髄病学会、日本脊髄障害医学会、Cervical Spine Research Society、日本整形外科学会での学会発表を予定している。