

# 認知機能障害の早期スクリーニングをめざして

## —脳機能計測とベイジアンマイニングに基づく NL/MCI/AD の 3 群判別—

### Toward Early Detection of Cognitive Impairment in Elderly —Bayesian Classification of NL/MCI/AD Using fNIRS—

加藤 昇平\*<sup>1</sup> 遠藤 英俊\*<sup>2</sup> 鈴木 祐太\*<sup>1</sup>  
Shohei Kato Hidetoshi Endo Yuta Suzuki

\*<sup>1</sup>名古屋工業大学 Nagoya Institute of Technology  
\*<sup>2</sup>国立長寿医療研究センター National Center for Geriatrics and Gerontology

We have developed a non-invasive screening system of the elderly with cognitive impairment for early detection of dementia. In addition of our previous research of speech-prosody based data-mining approach, we had started the measurement of functional brain imaging for patient having a cognitive test by using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). We had collected 42 CHs fNIRS signals on frontal and right and left temporal areas from 50 elderly participants during an cognitive tests in a specialized medical institute. We propose a two phase Bayesian classifier, which can discriminate among elderly individuals with three clinical groups: normal cognitive abilities (NL), patients with mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer's disease (AD). This paper also reports the examination of the detection performance by cross-validation, and discusses the effectiveness of this study for early detection of cognitive impairment in elderly subjects.

## 1. はじめに

日本国における超高齢化社会の進展は目覚ましく、最近の推計結果では国内の認知症者数は約 200 万人以上と言われている [Awata 09]。こうした中、平成 20 年 7 月、厚生労働省において「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」が取りまとめられ、今後の認知症対策の 1 つの柱として認知症の早期診断の重要性が掲げられている。

現在、認知症のスクリーニングは、HDS-R (改訂長谷川式簡易知能評価スケール) [Katoh 91], MMSE (Mini-Mental State Examination) [Folstein 75], CDR (Clinical Dementia Rating) [Morris 93] などが、fMRI, FDG-PET, CSF バイオマーカーなどの神経生理学に基づくテスト [Zhang 11] と同様に広く用いられている。これらは一定のトレーニングを受けた医師、あるいは臨床心理士などにより、主として医療機関において実施されている。しかしながら、日常の外来診療場面では、HDS-R などの簡易検査であっても、5~20 分程度の時間を要し、他の外来患者の診療に支障をきたすとの指摘もあり、医師の負担の軽減が重要になると考えられる。さらに簡便で使用しやすく、かつ、従来のツールと同等以上の性能を有するツールが開発されれば、より広範にスクリーニングを実施することが可能となり、認知症の早期診断に資することが可能になる。そこで我々は、先行研究において、高齢者の発話音声に着目し、音声韻律特徴を用いた認知機能障害のスクリーニングを研究してきた [加藤 11]。これは、音声情報のみを用いるため誰でも在宅・外出などで場所を問わず手軽に実施できる (1 次スクリーニング) 長所を持つものの、脳機能を直接測定するものではないため、専門医療機関に直接誘導する 2 次スクリーニングとしては限界が認められる。

一方で、fMRI, FDG-PET, CSF バイオマーカーなどの神経生理学に基づくテストにおいては、非侵襲的ではあるものの、髄液採取の困難性、放射線被曝、大掛かりな測定装置、被

験者の束縛など制約が多く、多くの高齢者を対象とした早期スクリーニングには適さないと考える。そこで本研究では、特別な測定環境を必要とせず、自然な体勢で課題実行中の脳機能を測定できる、機能的近赤外分光法 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) に着目し、認知課題テスト実施中の高齢者の脳機能計測データを用いて認知症スクリーニングの支援ツールを開発する。

本稿では、まず、実験参加者、認知課題、ならびに、臨床診断および脳機能計測データ採取について説明し、NIRS 測定データからの特徴量抽出、ならびに、ベイジアン・クラシフィアによるクラス分類手法を提案する。そして、健常者 (NL)、軽度認知機能障害 (MCI) 患者、および、アルツハイマー型認知症 (AD) 患者の弁別における有効性について議論する。

## 2. 認知課題と fNIRS 計測

### 2.1 実験参加者

実験には 50 名の高齢者 (年齢 64~92 歳、男性 18 名、女性 32 名) が参加した。表 1 に被験者の臨床診断群と年齢構成の内訳を示す。ここでは、MCI 群として CDR0.5 相当、AD 群として CDR1 相当の患者を対象とした。

### 2.2 認知課題

HDS-R テストを含め様々な認知課題を実行中の高齢者の脳機能を計測するために図 1 に示すブロックデザインの課題を設計し、音声・fNIRS 同時計測を行った。最初の 10 分間は被験者の出身地や少年時代の会話と長谷川式テストを実施し、後半の 12 分間で回想法 (1. 聴く, 2. 話す, 3. 見る) ならびにワーキングメモリ課題 (1. カテゴリ想起, 2. リーディングスパンテスト, 3. 顔想起) の認知課題を実施する。各認知課題の前後に 60 秒の 1 点注視休憩 (レスト) を取らせた。

### 2.3 fNIRS 計測

機能的近赤外分光法 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) とは、近赤外光を用いて脳内のヘモグロビン流量を計測する技術であり、非侵襲かつ被験者への拘束が少なく、測定環境を選ばない比較的簡便な計測が可能である [Villringer 97]。脳血流の増加はその脳部位の神経活動の活発

連絡先: 加藤昇平, 名古屋工業大学大学院工学研究科情報工学専攻, 〒466-8555 名古屋市昭和区御器所町, 052-735-5625, shohey@nitech.ac.jp

表 1: A Breakdown List of Participants (N=50)

Age	64-70	71-75	76-80	81-85	86-92	Total
Male	3(2,0,1)	2(1,1,0)	4(3,1,0)	7(1,4,2)	2(0,0,2)	18(7,6,5)
Female	7(4,2,1)	7(5,2,0)	8(2,5,1)	6(2,1,3)	4(1,3,0)	32(14,13,5)
Subtotal	10(6,2,2)	9(6,3,0)	12(5,6,1)	13(3,5,5)	6(1,3,2)	50(21,19,10)

Value in bracket means the number of subjects in NL, MCI, AD clinical groups.

timeline	00:00:00						00:10:00				00:14:00
	300sec		300sec		60sec	60sec	60sec	60sec	60sec	60sec	60sec
	Talking about hometown, childhood, and school		HDS-R test		rest	Reminiscence1 Listening	rest	Reminiscence2 Talking			
timeline	00:14:00									00:22:30	
	60sec	60sec	60sec	60sec	60sec	60sec	60sec	60sec	60sec	30sec	
	rest	Reminiscence3 Watching	rest	Working Memory1 Category recall	rest	Working Memory2 Reading span	rest	Working Memory3 Face recall	rest		

図 1: Block Design Task of Cognitive Tests.



図 2: Snapshot of fNIRS measurement of an elderly participant having a cognitive test.

化を反映しており [Villringer 95], 脳血流の変化は血液中の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 量の変化を測定することで捉えることが可能である。そのため, fNIRS で計測された oxy-Hb 量の変化を脳活動の指標と捉えることができる。そこで本研究では, 認知課題実行中の高齢者の脳活動計測として, 多チャンネル近赤外光脳機能イメージング装置 FOIRE-3000 (島津製作所製) を用いた。本研究では, 図 3 に示すように, 前頭前野に 22 チャンネル, 右側頭葉および頭頂葉に 10 チャンネル, 左側頭葉および頭頂葉に 10 チャンネル, 合計 44 チャンネルの部位において脳血流を計測した。

#### 2.4 有意差検定

本研究の予備的調査として, ワーキングメモリ課題 1「カテゴリ想起」の課題実行中の fNIRS データ (oxy-Hb) を用いて全チャンネル毎 (33CH, 41CH を除く) の 3 群間の有意差検定を行った。検定方法は t-検定を用いて両側検定, 有意水準  $P < 0.001$ , Bonferroni 補正 (1/40) の下で実施した。図 4 は検定で有意差が確認されたチャンネルについて, t-値に基づき 16 色でマッピングしたものである。同図の結果から, 健常群-疾病群の間で認知課題実行時の脳血流に有意な差が確認された。このことから, 認知課題実行中の fNIRS データを用いた認知症スクリーニングの実現可能性が示唆される。なお, 同課題実行直前のレスト区間の fNIRS データを用いて同様の検定

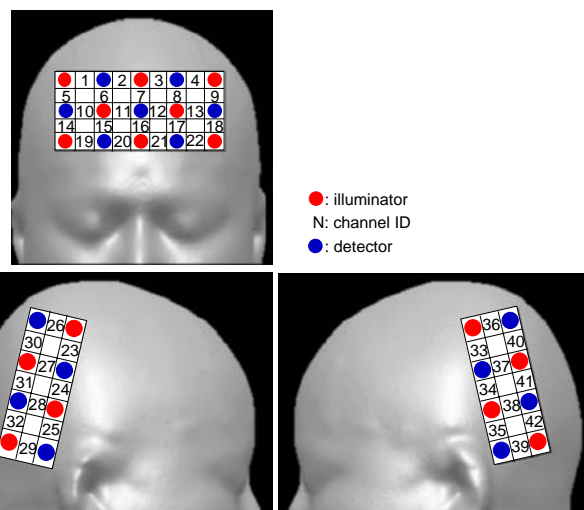


図 3: Channel arrangement of fNIRS measurement.

をおこなったところ, 全てのチャンネルにおいて有意差は確認されなかった。

### 3. ベイジアンクラシファイアを用いた NL/MCI/AD の 3 群判定

認知症のスクリーニングでは, まず, 認知機能の健全性を判断し, 疑義がある場合にはその程度に応じて軽度認知機能障害あるいは認知症であるかを判定するプロセスが考えられる。そこで本稿では, 図 5 に示す二段階の Naive-Bayes Classifier を用いた fNIRS データからの NL/MCI/AD 3 群判別システムを提案する。

#### 3.1 fNIRS 特徴抽出計算

##### 3.1.1 ノイズ除去

まず, 各チャンネルの fNIRS 信号を 3 つの低域通過フィルタ (遮断周波数: 1.92Hz, 0.96Hz, 0.48Hz) に通して平滑化し, これらに 2 つの差分データを加えた, 1 チャンネルあたり

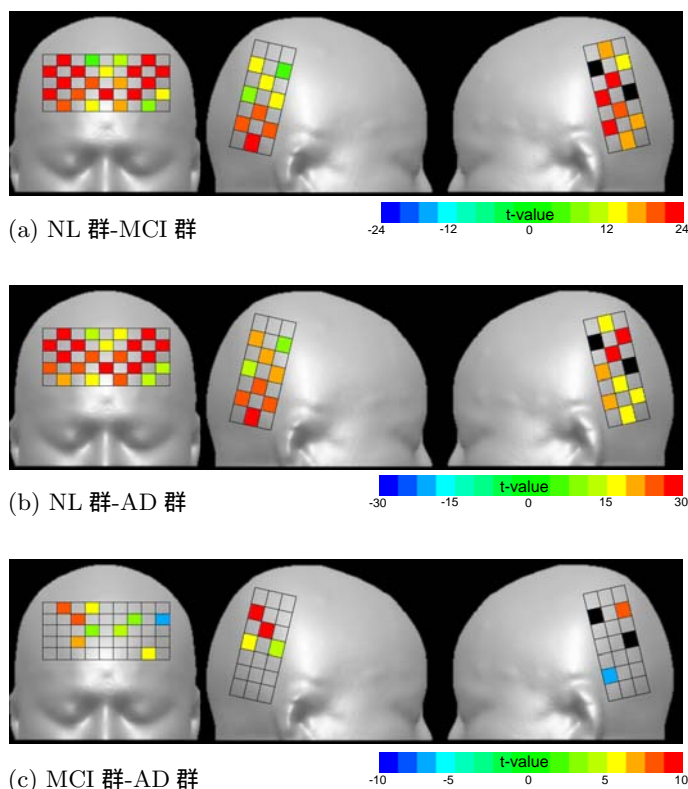


図 4: Results of t-test for significant differences in channel-wise fNIRS signals between any single pair from NL, MCI, and AD groups.

5 個の fNIRS 時系列信号を用意する ( 図 6 ) .

### 3.1.2 領域内加算平均

次に, 測定脳部位を以下の 7 領域に分割し各領域内の fNIRS 時系列信号をそれぞれ加算平均する .

- Fr. 前頭前野の右側 7 チャンネル
- Fc. 前頭前野の中央部 8 チャンネル
- Fl. 前頭前野の左側 7 チャンネル
- Rf. 右頭頂葉の前方 5 チャンネル
- Rr. 右側頭葉の後方 5 チャンネル
- Lf. 左頭頂葉の前方 5 チャンネル
- Lr. 左側頭葉の後方 5 チャンネル

### 3.1.3 スペクトル解析と統計量

脳血流変動の特徴を表す特徴量として, 前節で用意した fNIRS データから, それぞれ表 2 に示す特徴量を計算し, 被験者 1 課題について各領域あたり 11 個の fNIRS 特徴量を算出する .

## 3.2 ベイジアン・クラシファイア

被験者の fNIRS 測定データから抽出した 77 個の fNIRS 特徴量を説明変数, 臨床診断群を目標属性としてベイジアン・クラシファイアを構築する . クラシファイアモデルには Naive-Bayes Classifier を採用した . 第 1 段階として, 認知機能に障害があるかどうかを推定する判別器  $NB_{NL/CI}$ , 障害が推定された場合にその程度を推定する第 2 段階の判別器  $NB_{MCI/AD}$  の 2 器を構築する .

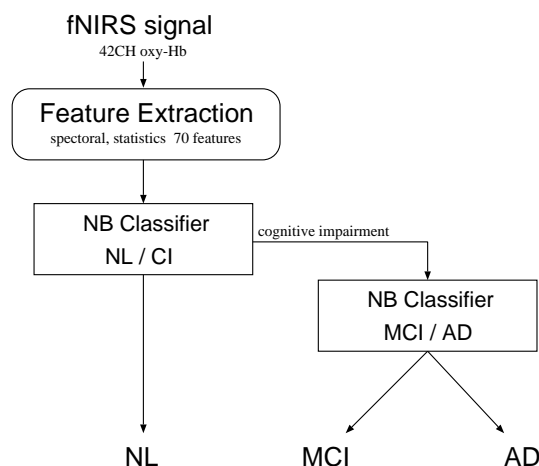


図 5: Classification of NL/MCI/AD by two-phase Bayesian Classifier.

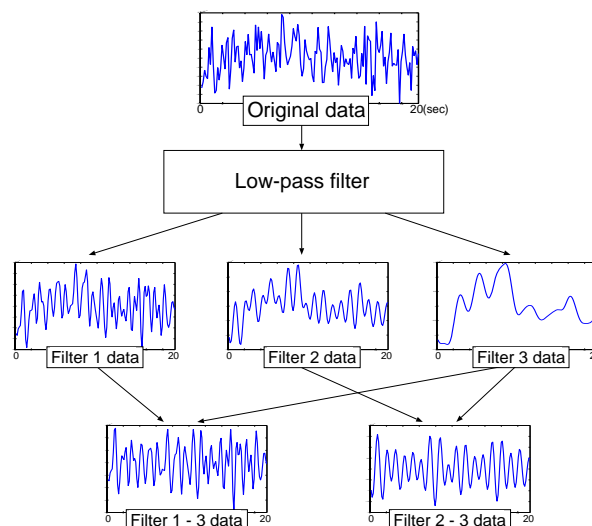


図 6: Flow of fNIRS feature extraction.

モデルを構築する際に, データから抽出した特徴量が多すぎると, その中には認知機能障害の判別に無関係な特徴量が含まれる可能性があり, モデルの構築や判別性能に悪影響を与えることが考えられる . そこで本稿では, モデル構築の事前に特徴選択を行う . 現在のところ, 高齢者の認知機能障害と因果関係の高い fNIRS 特徴は特定されておらず, 特徴選択として有用な理論や事前の知識は存在しない . また, 抽出した特徴量のすべての組合せを計算することは計算コストが高くなる . そのため, 一般的に多用されている逐次選択法としてフォワードステップワイズ法 [Draper 98] を用いて特徴選択を行う . フォワードステップワイズ法の特徴選択規準としては, 各 2 群の推定正答率の平均値を用いた .

## 4. NL/MCI/AD 判別実験

表 1 で示した 50 名の高齢者が実施した認知課題 ( 図 1 ) のうち, ワーキングメモリ課題 1 ( カテゴリ想起 ) の終盤 20 秒で実施された「果物の名前を出来るだけ多く答える」課題回答時の fNIRS データを用いて NL/MCI/AD の判別実験を行った . 検証方法として, Leave-one-out 交差検定を用いた . 表 3

表 2: fNIRS Feature Candidates

fNIRS filtered	Feature / Statistics
Filter 1 (F1)	Mean value (mean)
	Fundamental Frequency (f0)
	Centroidal Frequency (fc)
Filter 3 (F3)	Maximum value (max)
	Minimum value (min)
	Variance (var)
	Mean value (mean)
	Fundamental Frequency (f0)
	Gradient of the linear regression line (gr)
Filter1-3 (F1-3)	Variance (var)
Filter2-3 (F2-3)	Variance (var)

表 3: Selected fNIRS Features

Classifier	Selected Feature
NB <sub>NL/CI</sub>	Fr <sub>F3_max</sub> , Lr <sub>F1_fc</sub>
NB <sub>MCI/AD</sub>	Fc <sub>F1-3_var</sub> , Lf <sub>F1_mean</sub> , Lf <sub>F1-3_var</sub>

に各 Naive-Bayes Classifier で採用された fNIRS 特徴量の一覧を示す。

被験者 50 名に対する推定テストの交差検定結果を表 4 に示す。表 4 の結果から AD の判定正答率と NL の判定的中率とともに 90% を超えていることがわかる。このことから、AD 群に属する被験者が健常 (NL) と誤判定されることがなく、かつ、健常と判定された被験者が AD 患者であることがなかった (1 名のみ MCI 患者だった) ことがわかる。このことは、認知症スクリーニングが求められる仕様を鑑みて好ましい結果であると言える。また、MCI の推定正答率も 73.7% と許容できる性能であると考えられる。誤判定された 5 名の 8 割が疾患側 (AD) に判定されていることも受け入れやすい結果である。

今後は、上記の性質を保持しつつ全体の正答率を向上させる改良を進めたい。

## 5. おわりに

本研究では、課題実行中の高齢者の脳活性に着目し、ページアンマイングに基づいた非侵襲かつ簡便な認知機能障害のスクリーニング技術を開発した。機能的近赤外分光法 (fNIRS) を用いて認知課題実行中の脳血流を計測し、oxy-Hb の変動から健常 (NL)、軽度認知機能障害 (MCI)、アルツハイマー型認知症 (AD) の臨床診断群を自動判別する手法を提案した。本稿では、50 名の高齢者から採取した fNIRS 測定データと臨床診断群に関して、カテゴリ想起の課題実行時の脳血流情報を用いて専門医療機関に直接誘導する 2 次スクリーニングとしては許容できる判別性能を確認した。

表 4: Classification Results

Detection Clinical	NL	MCI	AD	accuracy
NL	11	7	3	52.4%
MCI	1	14	4	73.7%
AD	0	1	9	90.0%
predictive value	91.7%	63.6%	56.3	68.0%

今後の課題としては、その他の課題実行時のデータを用いた検証実験、高齢者データを増加することによる分析・推定性能の向上、ならびに、音声韻律情報による 1 次スクリーニング技術との連携・統合することで、次世代の認知症のスクリーニングツールを開発したいと考えている。

## 謝辞

本研究は、一部、科学技術振興機構 (JST) 先端計測分析技術・機器開発プロジェクト、および、医科学応用研究財団の助成により行われた。fNIRS 測定機器を株式会社島津製作所、被験者測定環境を国立長寿医療研究センター、データ測定・編集を株式会社イフコムの協力のもと行われた。関係各位に感謝する。

## 参考文献

- [Awata 09] Awata, S.: Roll of the dementia medical center in the community, in *Japanese Journal of Geriatrics*, Vol. 46, pp. 203–206 (2009), (in Japanese)
- [Draper 98] Draper, N. and Smith, H.: *Applied Regression Analysis (3rd edition)*, John Wiley & Sons (1998)
- [Folstein 75] Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R.: “Mini-Mental State”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J. Psychiat. Res.*, Vol. 12, No. 3, pp. 189–198 (1975)
- [Katoh 91] Katoh, S., Simogaki, H., Onodera, A., Ueda, H., Oikawa, K., Ikeda, K., Kosaka, K., Imai, Y., and Hasegawa, K.: Development of the revised version of Hasegawa’s Dementia Scale (HDS-R), *Japanese Journal of Geriatric Psychiatry*, Vol. 2, No. 11, pp. 1339–1347 (1991), (in Japanese)
- [Morris 93] Morris, J. C.: The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules, *Neurology*, Vol. 43, No. 11, pp. 2412–2414 (1993)
- [Villringer 95] Villringer, A. and Firnafl, U.: Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging, *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, Vol. 7, pp. 240–276 (1995)
- [Villringer 97] Villringer, A. and Chance, B.: Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function, *Trends Neurosci.*, Vol. 20, pp. 435–442 (1997)
- [Zhang 11] Zhang, D., Wang, Y., Zhou, L., Yuan, H., Shen, D., and Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, the : Multimodal classification of Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment, *Journal of Neuroimage*, Vol. 55, No. 3, pp. 856–867 (2011)
- [加藤 11] 加藤昇平, 鈴木祐太, 小林朗子, 小島敏昭, 伊藤英則, 本間 昭: 高齢者音声韻律特徴を用いた HDS-R スコアとの相関分析- 音声を用いた認知症の早期スクリーニングをめざして-, *人工知能学会論文誌*, Vol. 26, No. 2, pp. 347–352 (2011)