

高齢者の発話音韻と脳血流を用いたベイジアンマイニングに基づく 認知機能障害の早期スクリーニング

Early Detection of Cognitive Impairment in the Elderly Based on Bayesian Mining Using Speech Prosody and Cerebral Blood Flow Activation

加藤 昇平*¹ 遠藤 英俊*² 本間 昭*³ 佐久間 拓人*¹ 渡邊 恵太*¹
Shohei Kato Hidetoshi Endo Akira Homma Takuto Sakuma Keita Watanabe

*¹名古屋工業大学大学院工学研究科情報工学専攻

Dept. of Computer Science and Engineering, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

*²国立長寿医療研究センター

National Center for Geriatrics and Gerontology

*³認知症介護研究・研修東京センター

Tokyo Dementia Care Research and Training Center

With the aim of providing computer aided diagnosis of dementia, we have developed a non-invasive screening system of the elderly with cognitive impairment. In our previous research, we have studied two data-mining approaches by focusing on speech-prosody and cerebral blood flow (CBF) activation during cognitive tests. On the power of these research results, this paper presents a prosody-CBF hybrid screening system of the elderly with cognitive impairment based on a Bayesian approach. The system is constructed by SPCIR (Speech Prosody-Based Cognitive Impairment Rating) based cutoff as the 1st screening, and, as the 2nd screening, two-phase Bayesian classifier for discriminating among elderly individuals with three clinical groups: elderly individuals with normal cognitive abilities (NL), patients with mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer's disease (AD). This paper also reports the screening examination and discusses the cost-effectiveness and the discriminant performance of proposed system for early detection of cognitive impairment in elderly subjects.

1. はじめに

ごく早期の認知症の発見・予防を目的とした認知機能障害のスクリーニングは、益々進む社会の長寿高齢化において大いに期待される技術である [栗田 09]。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], MIS (Memory Impairment Screen) [伊集院 08], CDR (Clinical Dementia Rating) [Morris 93] などが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、コンピュータによるデータマイニング技術を応用した認知機能障害のスクリーニングを開発してきた。専門医の診断・加療を必要とする高齢者をより多く専門医療機関に誘導するために、高齢者の発話音韻特徴を用いる手法 [加藤 11]、および、脳血流の賦活特徴を用いる手法 [加藤 12] をそれぞれ考案した。これは、音声情報のみを用いるため誰でも在宅・外出など場所を問わず手軽に低コストで実施できる (1 次スクリーニング) 長所を持ちつつ、脳機能を直接測定する (2 次スクリーニング) ことで判別の信頼性を確保するねらいがある。脳機能計測としては、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) を採用している。

本稿では、それらの成果を総括・統合し、音声-fNIRS 同時計測を実施した臨床データ (N=48) を用いて 2 段階スクリーニングの効果を検証する。そして、1 次スクリーニングのコスト効果と 2 段階スクリーニングを用いた健常者 (NC)、軽度認知機能障害 (MCI)、および、患者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 48 名の高齢者 (年齢 64~92 歳, 男性 18 名, 女性 30 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。始めの 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。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 (鳥津製作所製) を用いた。測定部位は、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, 10 チャンネル, 合計 42 チャンネルの部位において脳血流を計測した。fNIRS の測定環境や測定方法についての詳細は文献 [加藤 12] を参照されたい。

本稿では、高齢者が実施した認知課題のうち、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

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@katolab.nitech.ac.jp

表 1: A Breakdown List of Participants (N=48)

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)	6(4,2,0)	8(2,5,1)	5(2,1,2)	4(1,3,0)	30(13,13,4)
Subtotal	10(6,2,2)	8(5,3,0)	12(5,6,1)	12(3,5,4)	6(1,3,2)	48(20,19,9)

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

表 2: Correlation between SPCIR and HDS-R by Multiple Linear Regression

	SPCIR _{PCA-FSW-AIC}
# of regressors	42
Multiple- R^2	0.61
Adjusted- R^2	0.54
S.E.	2.40
P-value	$< 2.2 \times 10^{-16}$

物の名前を出来るだけ多く答える」課題回答時の音声および fNIRS データを解析対象とする。

3. 音声韻率に基づく認知機能障害判定

本節では 1 次スクリーニングとして高齢者の発話音韻特徴を用いた重回帰分析による認知機能障害危険度 SPCIR (Speech-Prosody Based Cognitive Impairment Rating) の算出手法を簡素に述べる。

3.1 音声韻律特徴

音声は、3 つの要素 (韻律、音質、音韻) から成り立つ。この中でも、韻律的特徴が人間の感情表現 (例えば、文献 [Cowie 01, Scherer 03]) や認知機能障害 (例えば、文献 [Taler 07, Taler 08]) などを特定するために重要な非言語情報となり得ることが明らかにされている。本研究では、以下に記述する 128 種の音声韻律特徴を考慮する。

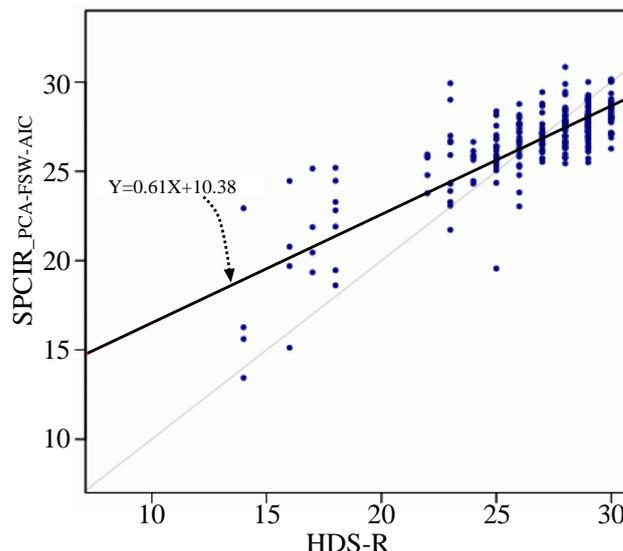
スペクトルとピッチに関する特徴量 (13) 音声の高さに関するピッチ構造を反映させるために、基本周波数の変動や基本周波数と基本周波数の n 倍の周波数を持つ n 次高調波成分から得られる統計特徴量を抽出する。

フォルマントに関する特徴量 (33) 音声の特徴を表すフォルマント構造を反映させるために、母音の識別に関連する第 1, 第 2 フォルマントに加えて、声質の特徴を現す第 3, 第 4 フォルマントを抽出しフォルマント周波数の統計特徴量を抽出する。

エネルギーに関する特徴量 (22) 音声の大きさに関する振幅構造を反映させるために、短時間パワーとその包絡線から得られる統計特徴量を抽出する。

メルケプストラムに関する特徴量 (60) 発話音声の声道成分に由来した周波数特性として周波数スペクトル包絡に着目し、これを表現する対数ケプストラムの低次成分に対して人間の周波数知覚特性を考慮し重み付けしたメル周波数ケプストラム係数 (MFCC) を算出する。同係数 (次数 12) の統計特徴量を抽出する。

これらの特徴量および抽出計算の詳細については文献 [加藤 11] を参照されたい。

図 1: Scatter plot of HDS-R and SPCIR_{PCA-FSW-AIC}.

3.2 SPCIR: speech prosody-based cognitive impairment rating

前節で述べた 128 種の特徴量から主成分分析および特徴選択手法により合成・選択された音声特徴を説明変数とし、高齢者の HDS-R スコアを目標属性として重回帰分析を行うことにより、音声韻律に基づく認知機能障害判定 (SPCIR: speech prosody-based cognitive impairment rating) を導出した。表 2 にこれらの判定による相関性の結果を示す。図 1 に HDS-R スコアと SPCIR の散布図を示す。SPCIR_{PCA-FSW-AIC} は、重回帰分析の事前に 128 特徴を主成分分析で合成した上で赤池情報量規準 (AIC) を用いたフォワードステップワイズ変数選択アルゴリズム (PCA-FSW-AIC) により算出されたことを示す。

4. 脳血流賦活に基づく NC/MCI/AD の 3 群判定

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化を反映しており [Villringer 95]、脳血流の変化は血液中のヘモグロビン (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 で酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 量、脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) 量、および、その総 (total-Hb) 量を計測し、計測されたこれらの変化を脳活動の指標と捉えることができる。本研究では、oxy-Hb の変化に注目した。

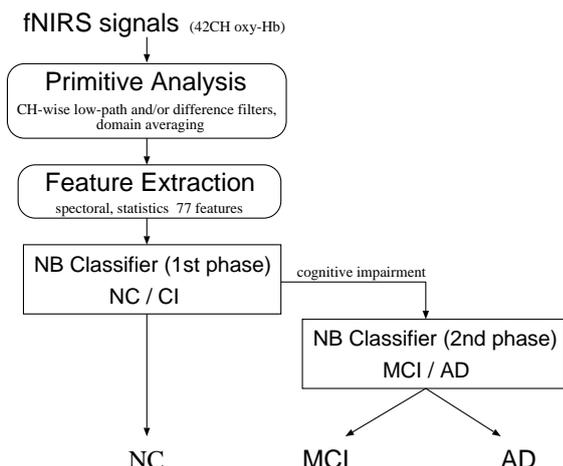


図 2: Classification of NC/MCI/AD by two-phase Bayesian Classifier.

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 2 に示す 2 段階の Naive-Bayes Classifier を用いた fNIRS データからの NC/MCI/AD 3 群判別システムを提案する。以下に同システムにおける計算手順を簡素に示す。

4.1 fNIRS 初期解析

fNIRS 測定信号の原波形に対して各チャンネル毎に低域通過フィルタおよび差分フィルタをかけてノイズを除去し、注目する 7 領域内のチャンネルの加算平均を行う。

4.2 fNIRS 特徴抽出

脳血流変動の特徴を表す特徴量として、初期解析後の fNIRS データから、最大・最小・平均・分散・回帰直線の傾き・基本周波数・周波数重心などの特徴量を計算し、被験者について各領域あたり 11 個の fNIRS 特徴量を算出する。

4.3 ベイジアン・クラシファイア

上記の特徴量と臨床診断結果の因果関係を示す 2 段階の Naive-Bayes Classifier を学習する。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 $NB_{NC/CI}$ 、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 判別器を構築する。

これらの手続きの詳細については文献 [加藤 12] を参照されたい。

5. 音声・脳血流スクリーニングを用いた NC/MCI/AD 判別実験

本稿では、これまでに我々が開発してきた音声および脳血流を用いた認知症スクリーニングシステムの効果を検証する。それぞれの研究にて音声/脳血流単独での認知機能障害のスクリーニングツールとしての応用可能性を検証済みだが、これらを組合せた総合システムの効果は検証していなかった。本節では、これらを 2 段階に結合したスクリーニングのプロトコルを提案し、臨床データを用いて判別のコストと性能を検証する。

表 3: Classification Results (SPCIR Cutoff: 26)

Detection \ Clinical	NC*	MCI	AD	accuracy
NC	19(18)	1	0	95.0%
MCI	6(6)	13	0	68.4%
AD	0(0)	0	9	100%
predictive value	76.0%	92.9%	100%	85.4%

* Value in bracket means the included number of subjects which are classified NC by SPCIR (1st screening).

表 4: Classification Results (SPCIR Cutoff: 27)

Detection \ Clinical	NC*	MCI	AD	accuracy
NC	15(5)	2	3	75.0%
MCI	3(3)	16	0	84.2%
AD	0(0)	1	8	88.9%
predictive value	83.3%	84.2%	72.7%	81.3%

* Value in bracket means the included number of subjects which are classified NC by SPCIR (1st screening).

表 5: Classification Results (SPCIR Cutoff: 28)

Detection \ Clinical	NC*	MCI	AD	accuracy
NC	14(0)	4	2	70.0%
MCI	0(0)	18	1	94.7%
AD	0(0)	1	8	88.9%
predictive value	100%	78.3%	72.7%	83.3%

* Value in bracket means the included number of subjects which are classified NC by SPCIR (1st screening).

5.1 1 次スクリーニング

まず、1 次スクリーニングとして 3. 節で述べた発話音韻による認知機能障害評価 SPCIR を採用する。このシステムでは、高齢者の発話した音声データのみを用いて評価値を計算するため、コストが非常に安く在宅あるいは診療所や福祉施設等の出先にかかわらず、一人でも気軽に測定・チェックが行える利点を持つ。そこで、これを第 1 次のスクリーニングシステムとして使い、発話音声から計算した SPCIR のスコアを用いて健常/疑いの判定を行う。通常は、1 名の被験者から複数の音声データが入力されるため、これらの SPCIR スコアの最低点を判別に利用する。被験者の SPCIR が予め設定したカットオフ値に満たない場合には、脳機能を直接測定する 2 次スクリーニングに移行する。カットオフ値以上の場合は健常 (NC) とみなして判定は終了する。カットオフ値が小さいほど 1 次スクリーニングの判定は緩くなる。

5.2 2 次スクリーニング

2 次スクリーニングとしては、4. 節で述べた fNIRS 測定器を用いた脳血流賦活による 2 段階の 3 群 (NC/MCI/AD) 判別器を採用する。ここでは、音声によるチェックで認知機能障害の疑いを持たれた高齢者の脳機能を直接測定することで、コンピュータによる最終的な判別結果 (NC/MCI/AD) を確定する。ここで、MCI あるいは AD と判別された高齢者を (AD から優先して) 専門医療機関での受診を誘導する仕組みを考えている。fNIRS による脳機能測定を必要とするため音声と比較してコストは大幅に増加するものの、fMRI などの測定と比べればコストは低く被験者への身体拘束もない。

5.3 判別結果

被験者 48 名に対するスクリーニングテストの結果を表 3-5 に示す。ここでは、SPCIR による 1 次スクリーニングのカットオフ値を 26~28 の 3 値で設定した場合の結果を考察する。

同表において、NC の判定において、1 次スクリーニングで健常と判別された人数を括弧に内数で示す。2 次スクリーニングの検証方法には Leave-one-out 交差検定を用いた。

表 3 の結果から、カットオフ値を 26 点に設定することで 24 名 (50%) の被験者が 1 次スクリーニングのみで判別を終了するため fNIRS 測定のコストが半分に軽減されることがわかる。NC や AD の正答率はそれぞれ 95%, 100% と高く、一見して全体正答率も 85.4% と比較的良好な性能に見える。しかしながら、6 名 (約 32%) の MCI 患者が 1 次スクリーニングにて「健常」と誤判定された。本スクリーニングの役割が専門医療機関への受診誘導であることを考えると、この判定は看過できない。今回の臨床データに関しては、カットオフ値は小さすぎることがわかる。一方で、表 5 の結果から、カットオフ値を 28 点に設定した場合には被験者全員が 2 次スクリーニングへ移行していることがわかり、スクリーニングのコストは全く軽減できない。しかし、判別性能については MCI および AD の正答率も概ね 90% 超と良い結果であり、NC の判定的中率が 100% である点も非常に良い。カットオフ値が 27 の場合は、上記結果の中庸の性能を示した。これらの結果から、本システムの 1 次スクリーニングの NC 判定によるコストリダクション効果と MCI を見過ごすリスクとのトレードオフの関係が改めて確認された。

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。特に、音韻特徴の精査と特徴選択手法の高度化、ならびに、NC/MCI の弁別を重視した SPCIR を改良するとともに、表 3 や表 4 で誤判別された MCI 患者がその後 AD へ進行する (converter) 患者であるか否かを追跡調査したい。

6. おわりに

本研究では、認知症の早期発見・診断の支援を実現するために、高齢者に対して極めて簡便で非侵襲な認知機能障害のスクリーニングシステムを目指して研究開発を行ってきた。本稿では、高齢者の発話音韻、ならびに、機能的近赤外分光法 (fNIRS) を用いた認知課題実行中の脳血流賦活特徴に着目したこれまでの研究を統合し、データマイニング・アプローチに基づく音声と脳血流を用いた認知機能障害のスクリーニングシステムを開発し、健常 (NC)、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 2 段階のスクリーニングで自動判別する手法を提案した。

48 名の高齢者から採取した音声・fNIRS 同時計測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発話音韻特徴ならびに脳血流賦活特徴を用いて専門医療機関への受診誘導を想定した 2 段階スクリーニングの評価実験を行った。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 次スクリーニング性能改善によるコスト効果の向上、ならびに、fNIRS 判別器の 2 次スクリーニングとしての要求仕様を考慮した判別アルゴリズムの考案などがあげられる。

これらの課題を解決し、次世代の認知症のスクリーニングツールを開発することで、地域社会に生活する高齢者全般に認知機能チェックの機会を与えられるような仕組みを提供したい

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、A-STEP シーズ顕在化プログラム、ならびに、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、被検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

- [Cowie 01] Cowie, R., Douglas-Cowie, E., Tsapatsoulis, N., Votsis, G., Kollias, S., Fellenz, W., and Taylor, J. G.: Emotion recognition in human-computer interaction, *IEEE Signal Processing Magazine*, Vol. 18, No. 1, pp. 32–80 (2001)
- [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)
- [Scherer 03] Scherer, K. R., Johnstone, T., and Klasmeyer, G.: *Vocal expression of emotion*, R. J. Davidson, H. Goldsmith, K. R. Scherer eds., *Handbook of the Affective Sciences* (pp. 433–456), Oxford University Press (2003)
- [Taler 07] Taler, V. and Phillips, N.: Language performance in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: A comparative review, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, Vol. 30, No. 5, pp. 501–556 (2007)
- [Taler 08] Taler, V., Baum, S. R., Chertkow, H., and Saumier, D.: Comprehension of grammatical and emotional prosody is impaired in Alzheimer’s disease, *Neuropsychology*, Vol. 22, No. 2, pp. 188–195 (2008)
- [Villringer 95] Villringer, A. and Firnagl, 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)
- [伊集院 08] 伊集院睦雄, 本間 昭, 川合嘉子, 今井幸充, 権藤恭之: 軽度アルツハイマー型認知症例に対する MIS (Memory Impairment Screen) の適用可能性, *老年精神医学雑誌*, Vol. 19, No. 12, pp. 1349–1356 (2008)
- [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)
- [加藤 12] 加藤昇平, 遠藤英俊, 鈴木祐太: 課題実行時 fNIRS 脳機能計測データのベイジアンマイニングに基づく認知機能障害の 3 群判別, *人工知能学会論文誌*, Vol. 27, No. 2, pp. 28–33 (2012)
- [栗田 09] 栗田 圭一: 地域における認知症疾患医療センターの役割, *日本老年医学会雑誌*, Vol. 46, pp. 203–206 (2009)