

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	脳波を用いたアルツハイマー病の早期診断方法の研究
Title(English)	
著者(和文)	上田泰士
Author(English)	Taishi Ueda
出典(和文)	学位:博士（工学）， 学位授与機関:東京工業大学， 報告番号:甲第10041号， 授与年月日:2015年12月31日， 学位の種別:課程博士， 審査員:八木 透,木村 康治,伊能 教夫,中島 求,中尾 裕也
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10041号, Conferred date:2015/12/31, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

平成 27 年度 学位論文

脳波を用いたアルツハイマー病の
早期診断方法の研究

指導教員 八木 透 准教授

東京工業大学

情報理工学研究科 情報環境学専攻

上田 泰士

目次

第 1 章	1
緒論	1
1.1 はじめに	1
1.2 認知症が社会に与える影響	1
1.3 AD による脳の変性	3
1.4 アルツハイマー病治療と診断技術の課題	5
1.5 AD の脳波に関する過去の研究	8
1.6 研究対象と目的	9
1.7 本論文の構成	12
第 2 章	14
PVF による AD の特徴抽出	14
2.1 はじめに	14
2.2 脳波の発生機序	15
2.3 初期 AD による脳波の異常性	21
2.4 脳波特徴量 Power Variance Function	22
2.5 本章のまとめ	27
第 3 章	29
アルツハイマー病患者と健常者の PVF の比較	29
3.1 はじめに	29
3.2 リファレンス処理	30
3.3 雑音除去方法	30
3.4 各群の PVF の分布	36
3.5 平均値の比較	39

3.6 電極同士の比較および PVF とパワースペクトルの比較	41
3.7 考察	48
3.8 結論	50
第 4 章	51
21 電極での脳波の PVF に基づいた軽度認知障害患者の判別	51
4.1 はじめに	51
4.2 マハラノビス汎距離による判別方法	52
4.3 変数選択方法	53
4.4 判別結果	56
4.5 考察	59
4.6 結論	63
第 5 章	64
少数電極での脳波の PVF に基づいた軽度認知障害患者の判別	64
5.1 はじめに	64
5.2 リファレンス処理と PVF の設定	66
5.3 PVF の電極間バランスの比較	66
5.4 判別方法	67
5.5 判別結果	69
5.6 考察	72
5.7 結論	74
第 6 章	75
結論	75
6.1 本研究の成果	75
6.2 本研究の課題と今後の展望	77
参考文献	80
研究業績	88
謝辞	92

略号

AD	Alzheimer's Disease	アルツハイマー病
MCI	Mild Cognitive Impairment	軽度認知障害
EEG	Electroencephalography	脳電図
PVF	Power Variance Function	
PSD	Power Spectral Density	パワースペクトル
DFM	Difference from Mean	平均値との差
PET	Positron Emission Computed Tomography	ポジトロン断層法
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像法

第1章

緒論

1.1 はじめに

今日、認知症が世界的に社会問題となっている。認知症とは、何らかの脳疾患に伴い、主に記憶、言語機能をはじめとする認知機能に障害を有する症状のことを言う。認知症の原因として最も多いのがアルツハイマー病（AD: Alzheimer's disease）である。AD は進行性の認知障害で、根本治療方法は未だに確立されていないが、早期に発見すれば、投薬によりその進行を遅らせることが可能であるため、AD を早期に発見する診断方法の開発が急務となっている。そこで本研究は、患者の脳波を元に AD を早期発見する診断技術の開発を目的としている。

本章では、まず、認知症が社会に与える影響と、AD の従来の治療および診断方法の課題について述べる。その後、本研究の研究対象と目的について述べ、最後に本論文の構成を示すことで、本論文の道筋を示す。

1.2 認知症が社会に与える影響

認知症による記憶障害や言語障害などの症状は、患者本人にとっては生活する上での自立能力に重大な影響を及ぼし、さらに患者を介護する親族によっても、肉体的・精神的に大きな負担となる。そのため、先進国においては介護施設の入所者のじつに 75%以上が認知症患者であり、また認知症患者のうち介護施設で暮らしている比率は 30～50%であると推定されている [1]。このような介護を中心とした認知症に関連するコストは社会にとっても大きな負担となる。家族による介護および、保険や社会的な介護サービス、医療費を含めた認知症に関連するコストは 2010 年の時点ですでに世界の GDP の 1 %を超える 6040 億ドルと推定されており [2]、この額は、国民経済額ならばトルコに次いで世界で 18 位の国家に相当する。図 1-1 に、認知症関

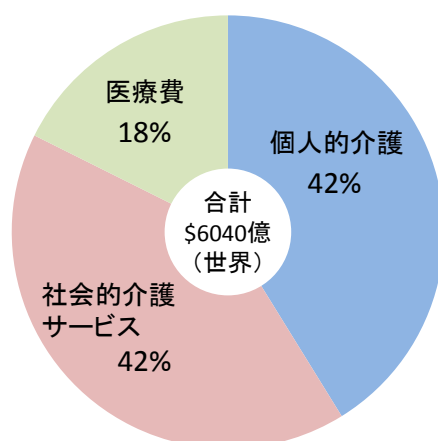


図 1-1 世界の認知症関連コストの内訳（文献 [2]より作成）

連コストの内訳を示す。図 1-1 に示すように、家族や親族などの個人的介護が 42%，社会的な介護サービスが同じく 42%であり、介護関連コストが 8 割以上を占めている。医療費は 18%程度である。このことから、認知症によって社会へ負担となるコストのほとんどは介護によるものであることが分かる。このように、多くの認知症患者で介護が必要となってしまうことが、関連コストが莫大となる原因の一つでもある。さらに社会への影響を大きくしている要因が、世界人口の急速な高齢化である。近年は、特に低・中所得国ⁱにおいて、人口増加と経済発展に伴い急速に高齢化が進んでおり、これに伴って認知症患者も増加を続けている[3]。図 1-2 に、WHO が 2012 年に報告した世界の認知症患者数の推移を示す。認知症患者は毎年およそ 770 万人ずつ増え続けており、2011 年ではおよそ 3560 万人であった認知症患者は、2030 年までに 2 倍

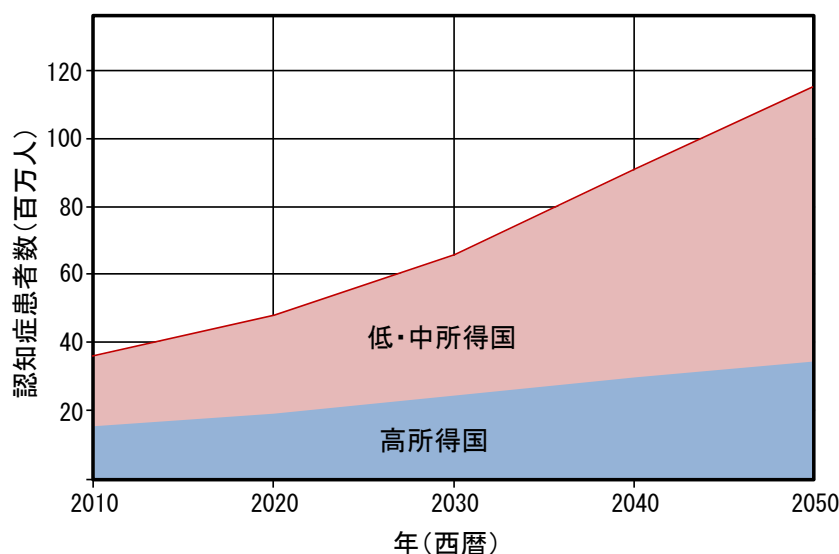


図 1-2 世界の低・中所得国と高所得国の認知症患者数（文献 [2]より作成）

ⁱ 世界銀行アトラスメソッド (<http://www.worldbank.org>) による 2010 年時点での分類。

の 6570 万人、2050 年までには 3 倍の 1 億 1540 万人に増えると予測されている。認知症患者の増加に伴い、認知症に関する社会の負担コストはさらに増加することが予想される。また、図 1-2 より、現在の認知症患者の半数以上を低・中所得国が占めており、2050 年にはこの割合が 70%以上となることが分かる。先進国においては、認知症の研究や理解が進み、社会的なサポートが進んでいる一方、低・中所得国では、認知症は単なる老化の一つと捉えられていることが多く、認知症の社会的なサポートが進んでいない。世界保健機構 (WHO: World Health Organization) の報告によれば、認知症によって社会福祉サービスを受けられる国は、高所得国では 88%である一方で、低・中所得国ではわずか 9%である[4]。したがって、低・中所得国における認知症患者の増加は、先進国よりもさらに深刻な社会問題になると予想する。WHO は、認知症患者の世話をする家族などが、うつ病や不安症などの精神疾患をもつ傾向があり、身体的にも不健康を強いられている現状があると指摘している。さらに介護者は就労が制限されるなど、社会的にも困難に直面する場合が多い。低・中所得国においては、経済の発展が人口の高齢化のペースに追い付かない場合、認知症患者のサポートにかかわるコストは、国にも国民にとっても対応不可能な負担となり、多くの認知症患者とその家族が苦しみ続ける危険性があると考えられる。

以上に述べたように、認知症患者は世界規模で増え続け、社会に対し多大なコスト負担となる。特に現在の低・中所得国においてその影響は深刻なものになると予想する。したがって、将来の認知症患者を可能な限り減らすことが重要であり、そのためには、認知症の治療技術の発展と、認知症が要介護まで進行する前に発見するための、早期診断技術の発展が不可欠である。認知症の原因として最も多いのがアルツハイマー病 (AD: Alzheimer's disease) であり、認知症患者の 60~80%が AD と推定されている[5]。したがって、認知症患者の削減には、AD の予防や治療がとりわけ重要である。次節で AD による脳の変性について述べた後、AD の早期治療・診断技術の課題について述べる。

1.3 AD による脳の変性

AD の発生機序として、現在最も広く受け入れられている説は、AD の原因物質がアミロイド β と呼ばれる蛋白質であると考えられるアミロイドカスケード仮説である[6]。図 1-3 に、アミロイドカスケード仮説による AD 発症プロセスを示す。まず、脳内の「アミロイド前駆体蛋白質 (APP: Amyloid Precursor Protein)」が、正常に分解されず、アミロイド β 蛋白質が生産される。アミロイド β 蛋白質は単体では水溶性だが、多数蓄積することによって絡まりあい、非水溶性の線維となる。この線維を老人班と呼ぶ。やがて老人班が蓄積すると神経細胞に障害を及ぼす。

また、アミロイド β はリン酸化酵素(GSK-3 β)を活性化する[7]。GSK-3 β は、タウ蛋白の過剰なリン酸化と、間接的に神経伝達物質のアセチルコリンの減少を引き起こす。過剰にリン酸化したタウ蛋白質は、凝集・線維化し、神経原線維を病変させる。これらアセチルコリンの減少や神経原線維変化は、ニューロン同士の情報伝達を阻害し、やがてニューロン自体を死滅させる。

ADによって極初期に障害を受ける部位は、主にアセチルコリン作動性の神経核であり、脳深部に位置するマイネルト基底核が最も顕著に変性し、その周辺の内側中隔核、ブローカ対角帯核も変性する[8]。アセチルコリン作動性神経核とは、神経伝達物質であるアセチルコリンを利用する神経核であり、神経核とは、何らかの神経系の分岐点や中継点となっている神経細胞群のことである。さらに、内側中隔核、ブローカ対角帯核からの入力を受ける海馬や扁桃体が周囲組織のニューロンから脱落する[9]。

また、ADによる脳の特徴として、低血糖が数多く報告されている[10][11][12]。低血糖がADの発症に寄与しているのか、それともADの結果として低血糖となっているかは定かではないが、脳の持続的な低血糖は細胞壊死を引き起こすため、低血糖がADを促進する可能性は高い。SPECTやPETによる所見によれば、AD初期では側頭葉、頭頂葉での糖代謝低下がみられ、AD後期においては前頭葉においても低下することが分かっている[13]。低血糖の脳波への影響として、 δ

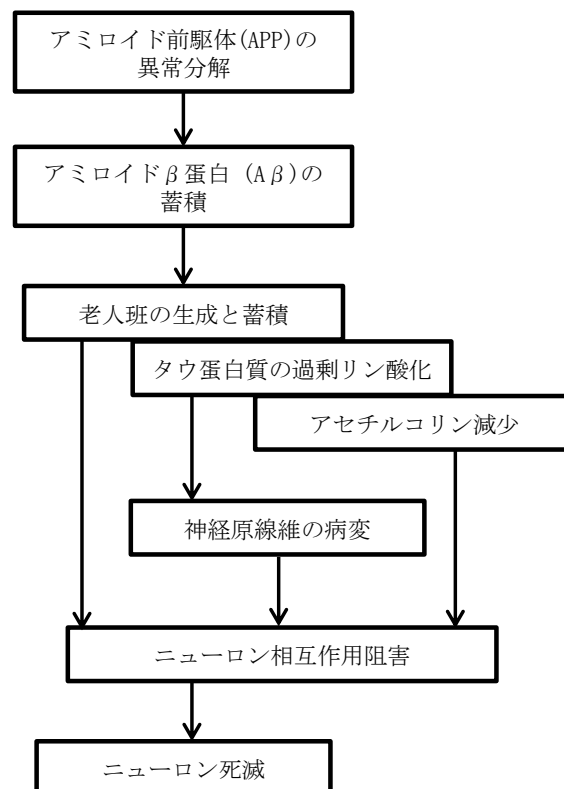


図 1-3 アミロイドカスケード仮説

波や θ 波の群発、不規則な θ 波の出現を引き起こすことが報告されている[14]。

1.4 アルツハイマー病治療と診断技術の課題

現在、ADを根本治療する薬や手法で実用化されているものはない。ADは、脳内の神経細胞を徐々に死滅させる不可逆的な進行性の病気であるため、ADを発病後に治癒するということは、一度失った神経細胞を再生することを意味する。しかし、神経細胞は非再生型の細胞であり、胎児期を過ぎると分裂することは無いため、ADを発病後に回復させることは、今後再生医療が高度に発達しない限り困難であると考ええる。そのため、AD治療では、ADが顕在化する前に治療する、いわゆる先制治療が必要となり、そのためにはADを早期に発見する診断技術が重要となる。

2011年以降、日本を含め国際的に広く利用されているAD治療薬は4種類ある。軽度から中等度のADに利用されているのがリバスチグミン（日本名：イクセロンパッチ®/リバスタッチパッチ®）、ガランタミン（日本名：レミニール®）であり、中等度から高度のADに利用されているのがドネペジル（日本名：アリセプト®/ドネペジル®）、メマンチン（日本名：メマリー®）である。これらの薬を直接比較した研究は発表されていないが、いずれの薬も共通して、ニューロン間の情報を伝達する神経伝達物質を制御することによって、病状の進行を抑えている。また、近年ではADの原因と考えられているアミロイド β やタウ蛋白質の、脳内への蓄積を抑える薬も報告されており、ADの予防や治療への効果が期待されている[15][16]。これら、投薬によるADの予防や進行の抑制は、病状が重篤となる前にADを早期発見し、できる限り早いタイミングで実施する必要があるため、ADの早期発見のための診断技術が各所で研究されている。

今日、ADを含め認知症の診断は、アメリカ精神医学会が定義しているDSM-IV(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)や、WHOによる国際疾病分類第10版(ICD-10)、あるいは、認知症診断の簡便法として、MMSE(Mini-Mental State Examination)がある。特にMMSEは、今日最も広く使用されている認知症診断テストであり、11項目30点満点の認知機能のテストを行い、20点以下であると認知機能障害である疑いが強いとされる。以上のように、認知症の診断方法はいくつかあるが、これらの診断テストで認知症と判断される状態では、病状がかなり進行しており、決して早期とはいえない。そこで、認知症の早期に特徴的な神経心理学的異常パターンに関する研究がおこなわれてきた。Petersenらは、記憶障害に重点が置かれた診断基準により、ADの前駆段階として軽度認知障害(MCI: Mild Cognitive Impairment)という概念を定義した[17]。2011年には、National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIAAA) 合同作業グループがADの新しい診断基準を発表し、ADを背景としたMCI

の診断基準を次のように定めている（以下文献[18]を一部改編）。

- ・ 以前と比較して認知機能の低下があり，本人，情報提供者，熟練した臨床医のいずれかによって指摘される。
- ・ 記憶，遂行，注意，視空間認知のうち 1 つ以上の認知機能領域における障害がある。
- ・ 日常生活動作は自立しているが，昔よりも時間を要したり，非効率であったり，間違いが多くなったりする場合がある。
- ・ 認知症ではない。
- ・ 血管性，外傷性または薬物誘起性の原因をできる限り除外する。
- ・ 縦断的な認知機能の低下がある。
- ・ AD に関連する遺伝子変異に一致する病歴がある。

上記のとおり，MCI は「日常生活は自立している」，「認知症ではない」とされており，MCI を精度よく発見することができれば，患者が MCI の段階から投薬治療を行い，AD の進行を抑えることで要介護にならずに日常生活を送れる可能性が高い。しかし，MCI の診断結果は専門家によって異なる場合も多く，MCI から AD へ発展する割合は，3～18%と開きがあるのが現状である[19]。そこで，テストによる操作的な診断方法ではなく，脳機能画像や，生体マーカーによる病理学的所見を用いた AD 早期診断技術が各所で研究開発されてきた。

現在，AD を早期発見可能な診断技術として臨床現場で実用化されているのは，ポジトロン断層法（PET: Positron Emission Computed Tomography），単光子放出コンピュータ断層撮影法（SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography），そして，磁気共鳴画像法（MRI: Magnetic Resonance Imaging）である。しかし，PET，SPECT では，注射による放射性造影剤の投与が侵襲的なため患者の受診の心理的ハードルになり，放射性造影剤を用いない MRI でも，高額な検査装置価格が施設への導入障壁となる。とくに，今後認知症の影響が深刻化する低・中所得国においては，装置価格が重要となる。このように，「侵襲性」と「装置価格」は，患者と医療機関双方にとっての「利用しやすさ」の重要な要素である。そこで図 1-4 に，検査装置価格を横軸に，侵襲性を縦軸にとして，現状の AD 症診断技術の利用しやすさを示した。同図より，EEG（脳波計: Electroencephalograph）が，他の装置に比べて検査装置が安価で，なおかつ非侵襲のため利用しやすいと考える。近年では，少数電極の EEG が数万円で販売されており，個人でも気軽に入手可能となった。さらに，EEG は脳の神経活動を直接反映した情報であるため，AD の診断に有効であると考えられる。NIRS（近赤外分光法: Near-infrared spectroscopy）は，MRI ほど高価ではなく，非侵襲で脳血流量を計測できる装置である。しかし，NIRS は EEG よりも高価であり，また，NIRS で得られる脳血流量の情報は脳の神経活動そのものではないため，NIRS を使った AD 診断技術の有用性にはまだ多くの議論がある[20][21]。また，脳脊髄液検査は，脳脊髄液内のアミロイド β や，タウ蛋白質の量を計測するもので，安価かつ高精度に

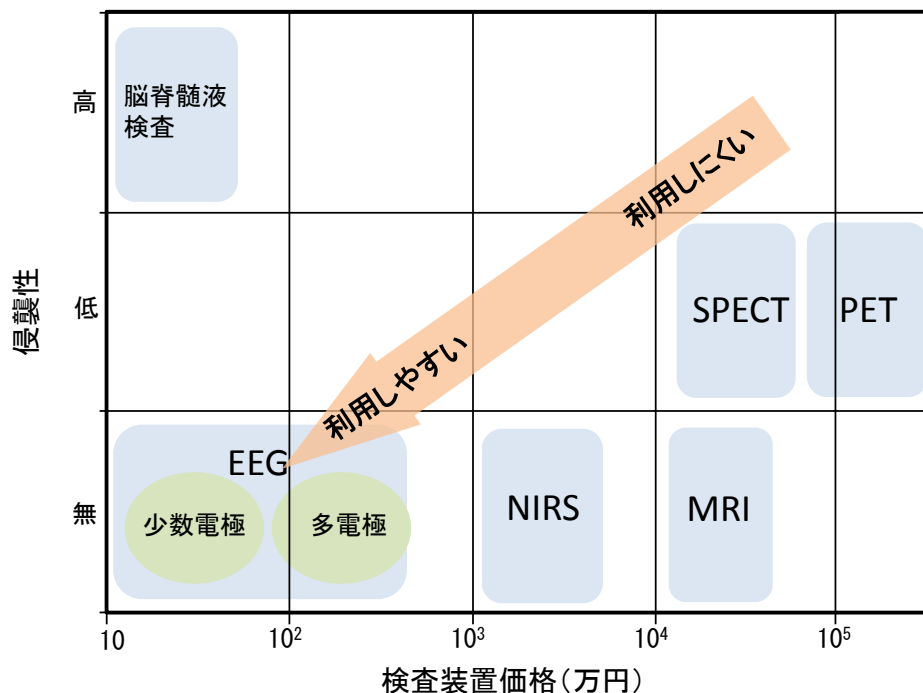


図 1-4 AD 診断方法と使用しやすさの関係

早期の AD を発見できるが、患者の脳脊髄液を注射で抜き取ることが侵襲的であり、保険適応もされていないため普及には至っていない[22]。

以上のことから、EEG を利用した診断装置が有用であると考ええる。EEG を用いて AD を早期に発見する手法は研究レベルでは存在するが、まだ実用化され普及している方法は見当たらない[23][24]。EEG による AD 診断技術の普及を妨げている要因は、1) 多数の電極を患者に張り付ける際の患者と検査技師の負担が大きいことと、2) 開発手法が有効であると認められるだけの十分な評価データが集まっていないことだと考える。もし、1) の課題が解決され、高齢者が気軽に試せるような診断装置ができれば、やがて評価データも集まり、2) の課題も解決されると予想する。例えば、安価な少数電極の EEG ヘッドギアでも精度よく MCI 段階の AD を検出できるようになれば、職場や公共空間においてスマートフォンなどから遠隔サーバー上のデータ解析システムを利用することによって脳波診断が可能となるため、EEG ヘッドギアを勤務先や公共空間などに常備すれば、気軽に脳波診断を行うことが可能となり、EEG による AD の早期診断を後押しすると考える。

1.5 AD の脳波に関する過去の研究

AD 患者の脳波について最も多く研究が行われているのは脳波のスペクトル解析に基づいた診断方法である[25]。AD 患者の脳波のスペクトルで最も多く報告されている異常性が、「徐波化」である。これは δ 波、 θ 波のパワーの増加と、 α 波、 β 波のパワーの減少が起こる症状であり、特に AD 患者の左側頭葉で顕著である[26]。また AD の初期段階では β 波の減少と θ 波の増加が起こり、重度になるにつれ α 波の減少と δ 波の増加へ移行していくと考えられており[27][28]、AD の進行具合と EEG の平均周波数の低下に有意な相関が見られている。しかし、スペクトル解析に基づいた診断方法では、AD と健常者の判別率は 80%程度であり、特に軽度の AD については判別が困難であるため、その精度の向上が課題となっている[29][30][31]。

スペクトル解析に次いで最近 20 年の間には脳波の非線形動態解析が数多く行われてきた。特に多く報告されているのが、AD 患者の脳波の dimensional complexity (correlation dimension) D_2 の低下である[32][33]。 D_2 は、一定長さのデータ中に含まれる独立変数の個数を反映した値であり、脳波によって皮質上の活動の複雑さを評価するものと見做されている。このことから、AD 患者の脳ではニューロンが脱落しているために、脳の電氣的活動が単純化していると考えられている。また、健常者の D_2 が、閉眼時と開眼時で大きく異なるのに対し、AD 患者では閉眼時も開眼時も変化が無いという特徴もある[32]。この脳波の複雑さは、スペクトル解析と同様に AD の症状の進行具合と良い相関があることが分かっている。非線形動態解析を元にしたニューラルネットワークによる判別では、92%という高精度で AD を判別可能であり、これはスペクトル解析よりも高精度である[34]。しかし、AD の初期段階における判別は困難であるため、臨床現場での実用には至っていない。

また、患者の脳の認識能力を定量化することで AD を判別する試みとして、聴覚や視覚を刺激した際に特異的に脳全体で同期して発生する脳波「事象関連電位 (ERP: Event Related Potential)」を利用した研究も存在する[35][36][37]。これらの研究では、ERP の波形に、アルツハイマー病では発生タイミングの遅れや振幅の差異が発生することが報告されており、初期の AD 患者では認知機能が低下していることを示している。しかし、MCI 患者の判別が可能なレベルの特徴は表れておらず、AD 診断方法としての実用には至っていない。また、ERP の抽出時は脳活動が活発な状態となりやすく、ERP と無関係な背景脳波が多量に混入する。そこで背景脳波を除去するために、多数の電極で測定した脳波を加算平均し、同期した成分として ERP を抽出するのが一般的であるが、それゆえに ERP を用いた少数電極での AD 診断は困難と考える。また、ワーキングメモリタスクと呼ばれる、一時的な記憶を要する課題を AD・MCI 患者に課し、その反応を調べる研究もなされており、AD 患者では健常者に比べて、課題実行時の β 帯域で

の脳波同期強度が有意に低下することが分かっている。しかし MCI 患者と健常者間には有意差は見られず、MCI 患者と健常者の判別は困難である [35]。

AD 患者の脳ではニューロンの喪失により脳皮質間の信号伝達が劣化しているという考えから行われてきた研究が、AD 患者の脳波の複数電極間における相互関係を調べる研究である。AD 患者の複数電極間での相互相関係数は、 α と β 帯域において優位に小さいことが報告されている [38]。また脳波の高周波における相互相関の低下は、認知障害と有意に相関があることが分かっている [39]。相互相関係数以外にも、相互情報量(MI: Mutual Information)や脳波位相同期を利用して電極間脳波の相互関係を調べる研究もなされている [40]。これらの研究により、AD だけでなく MCI 患者に対しても側頭葉内における β 帯域での位相同期及び MI が小さいことが分かった。これら電極間の相互関係を調べる方法の問題点は、電極が多数複数必要であるという点である。位相同期の異常は、特定の電極間の同期に異常が表れるわけではなく、頭皮全体にわたってまばらに現れているため、多数のチャンネルで測定した同期強度を、平均化などを行って統計処理する必要がある。このような方法では、前節で述べたような少数電極による AD 診断は実現できない。

以上の様に、AD を脳波によって診断する試みが多数なされているが、AD による脳の病変との関連性が不明なものも少なくない。例えば、脳波の複雑さの指標である Dimensional Complexity は、単に徐波化をとらえているだけではないかという議論が起こっている [41]。また、脳波の同期性(Synchrony)の評価指標は、研究グループによって多数考案されているが、なぜ脳波の同期性に変化が起こるかを正確に示した研究は見当たらない [42]。一方、脳波電位の振幅のゆらぎに注目することで、MCI さえも高感度に検出できる可能性が示されている [24] [43]。このことから、脳波のパワー変動も AD におけるニューロン異常の重要な指標となると考える。第 2 章で詳しく述べるが、AD の異常性がパワー変動に表れるメカニズムは、神経生理学的にも説明できる現象である。この方法では、脳電位の振幅のゆらぎを、脳電位の 2 乗値の分散で評価して電極毎に評価している。さらに各電極上での値を MCI 患者のデータベースとパターンマッチングすることによって、85%程度の精度で健常者と MCI 患者を判別することが可能となっている。本研究では、脳波のパワー変動を、周波数毎に評価できる特徴量として、筆者が独自に考案した Power Variance Function(PVF)を利用する。

1.6 研究対象と目的

本研究は、国を問わず被験者も医療機関も利用しやすい AD 早期発見技術の実現に向け、EEG を用いた MCI 判別手法の開発を目的とする。ただし、従来の定義による MCI 患者は、AD へ発展

する割合が 3～18%程度であり，ほとんどの患者が治療を必要としないため，早期発見する対象としては不適切である。そこで本研究では，MCI 患者を，「初回の診断では健常者として診断されたが，その後 12～18 か月以内に受けた再診断の際に possible AD (AD の可能性あり) または probable AD (AD の可能性が高い) と診断された患者」とした。そして，患者がまだ AD と診断されていない初回の脳波を解析する。これにより，有病率 100% の MCI 患者のデータを解析することが可能となる。また，病状の進行状況と脳波の変化の関連を調べるために，健常者と，初回で既に AD と診断された患者の脳波も解析する。表 1-1 に，本研究で用いる脳波データセットの被験者の年齢，男女比，MMSE スコアを示す。なお，本データは脳機能研究所と国立精神神経センター武蔵病院の共同研究で収録されたデータである[44]。本データは，国立精神神経センター武蔵病院の倫理委員会で承認され，すべての被験者から書面で同意を得て測定されている。

本データセットの脳波の記録には，三栄電機製脳波計 Biotop を用いられ，電極は，図 1-5 に示す国際 10-20 法に従い 21 か所 (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz, Fpz, Oz) に取り付けられた。表 1-2 に，頭蓋部位と電極，および解剖学的脳部位名称の対応関係を示す。アース電極は Fz と Cz の中間に取り付け，基準電位を右耳朶とした。被験者は閉眼安静状態とし，サンプリング周波数 200 [Hz] で 5 分間測定した。測定環境は一般的な病院の個室で，シールドルームは用いていない。

本研究では，表 1-1 に示す MCI 患者と健常者の脳波データを元に，AD が脳波に及ぼす影響を明らかにし，MCI 患者と健常者を判別することを目標とする。

表 1-1 研究対象の脳波データセット

	健常者 (n=57)	MCI 患者 (n=25)	AD 患者 (n=32)
年齢 (範囲)	71.8±8.3 (57- 89)	71.9±10.2 (49 - 86)	73.1±7.4 (58 - 88)
性別 女性/男性	26/31	13/12	26/6
MMSE (範囲)	28.5±1.6 (24 - 30)	25.9±1.8 (24 - 30)	15.2±6.5 (0 -23)

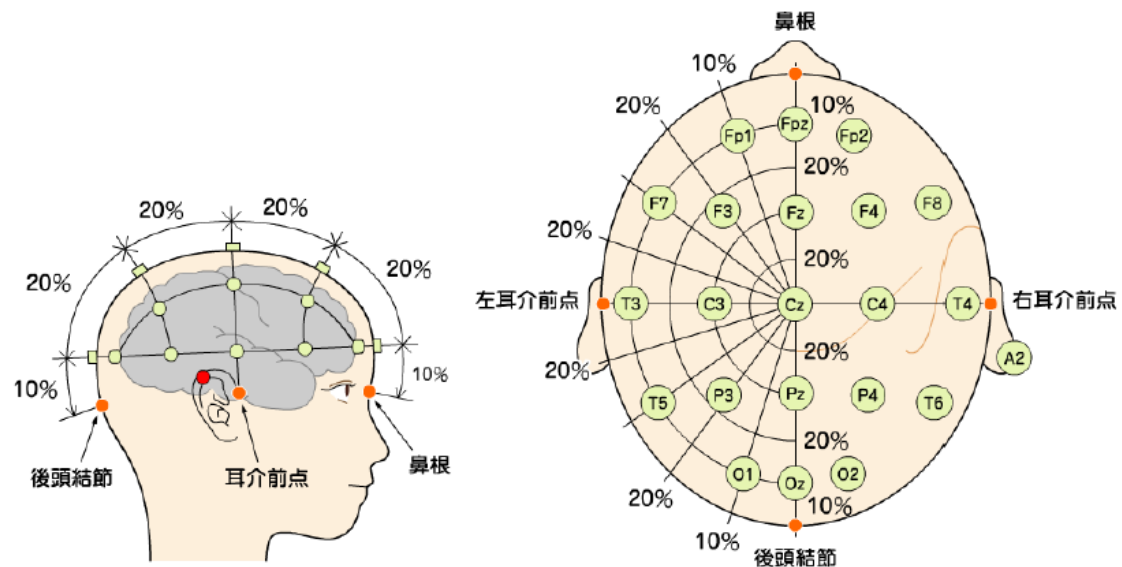


図 1-5 国際 10-20 法による電極貼り付け位置

(脳機能研究所ホームページより <http://www.bfl.co.jp/>)

表 1-2 頭蓋部位名称と電極および解剖学的脳部位名称の対応関係

部位名称	電極記号	解剖学的部位
前頭極 (front polar)	Fp1, Fp2	前部前頭葉
前頭部 (frontal)	F3, F4	運動野
中心部 (central)	C3, C4	中心溝
頭頂部 (parietal)	P3, P4	感覚野
後頭部 (occipital)	O1, O2	視覚野
前側頭部 (anterior-temporal)	F7, F8	下部前頭部, シルビウス溝
中側頭部 (mid-temporal)	T3, T4	中側頭葉
後側頭部 (posterior-temporal)	T5, T6	後側頭葉
前頭極正中部 (frontal pole midline)	Fpz	大脳縦裂
前頭正中部 (frontal midline)	Fz	大脳縦裂
中心正中部 (vertex)	Cz	大脳縦裂
頭頂正中部 (parietal midline)	Pz	大脳縦裂
後頭正中部 (occipital midline)	Oz	大脳縦裂

1.7 本論文の構成

以後、本論文は、以下の通りに構成されている。

第2章では、まず、従来研究から明らかとなっているアルツハイマー病患者の脳波の特徴と、神経生理学的観点から予想される脳波の変化について論じ、アルツハイマー病患者の脳波では、14Hz以下の紡錘波や θ 波の散発と、 β 波以上の速波の減少が生じることを推察する。次に、前記を踏まえ、散発的に発生する脳波を感度良く抽出できる新たな指標として、周波数ごとのパワーの時間変動の分散をPVF(Power Variance Function)と定義し、PVFの特徴について述べる。

第3章では、健常者群、MCI患者群、AD患者群の脳波のPVFの比較を行う。まず、PVFの周波領域での分布が、おおむね正規分布していることを示した後、 z 検定によってMCI・AD患者の健常者に対する差異を、電極毎と周波数毎に調べる。また、従来手法であるパワースペクトルと、本研究で提案するPVFを比較し、PVFの方が感度良くADによる脳波の変化の一つである徐波の散発を検出可能であることを示す。また、結果として、MCI患者のPVFは健常者のPVFに比べて、前頭部、左側頭部、後頭部において θ 帯域のPVFが大きく、前頭部、右側頭部、後頭部において α 帯域のPVFが小さく、両側頭部では β 帯域のPVFが小さく、大脳縦列部、左側頭部では γ 帯域のPVFが小さいことと、AD患者は健常者に比べ、後頭部で θ 帯域のPVFが大きく、前頭部、右側頭部、後頭部において α 帯域のPVFが小さく、両側頭部後方では β 帯域のPVFが小さいことを示し、本結果についての考察を述べる。以上、第2章と第3章は、文献[45][46]に基づいている。

第4章では、PVFに基づいて健常者とMCI患者の判別を行う。そのために、まず、本章で用いるマハラノビス汎距離を用いた判別方法について述べる。そして、判別に用いる変数を、第3章で計算した z 値に基づいて選択する方法について説明し、判別に利用する変数を決定する。最後に、O1, C4, Cz, Fp1, F7, T5, T6のPVFを変数として用いることで、90%以上の精度でMCI患者群と健常者群を判別可能であることを示し、本章で得られた結果に対する考察を述べる。本章は文献[47]に基づいている。

第5章では、製品への応用の課題となる電極貼付けの際の労力低減と装置の低コスト化を目的に、第4章の方法を改良し、少数の電極を用いたMCI患者の判別手法を考案する。そのために、判別精度に悪影響を及ぼす要因として、単極誘導ではMCI患者に特有の θ 領域PVFの増大が検出しにくい例を示し、この解消方法として、前頭部と後頭部のPVFの差を判別指標として利用することを提案する。最後に結果として、基準電極を含め、前頭部と後頭部の合計4個以下の電極だけを用いてMCIを正判別率85%の精度で判別可能であることを示すとともに、本章

で得られた結果に対する考察を述べる。本章は文献[48]に基づいている。

第 6 章では、各章で得られた知見をまとめ、本研究の到達点を示す。そして、残された課題の解決の方向性を示すとともに、本研究の意義について総括する。

第2章

PVF による AD の特徴抽出

2.1 はじめに

本研究では、独自の脳波特徴量である PVF (Power Variance Function) を用いて AD による脳波の特徴を抽出する。AD の脳波を分析した従来研究は数多く存在するが、神経生理学的な所見を考慮せずに試行錯誤的にさまざまな解析手法を適用している研究も少なくない。しかし、神経生理学の分野では、臨床現場で実際に記録された、脳組織の変化による脳波の変化に関する知見が数多く存在し、AD による脳の変性と脳波の発生機序を考慮することで、AD の脳波にどのような変化が起こりえるかを推察可能であると考ええる。図 2-1 に、初期の AD で編成する脳の部位を示す。AD の極初期の段階では、脳深部に位置するマイネルト基底核が変性し[8]、次いで海馬、扁桃体が脱落する[9]。マイネルト基底核は、人が安静状態の時に自発的に発生する脳波（基礎律動）のリズム形成に深くかかわる器官であるため、AD の影響は基礎律動に顕著に表

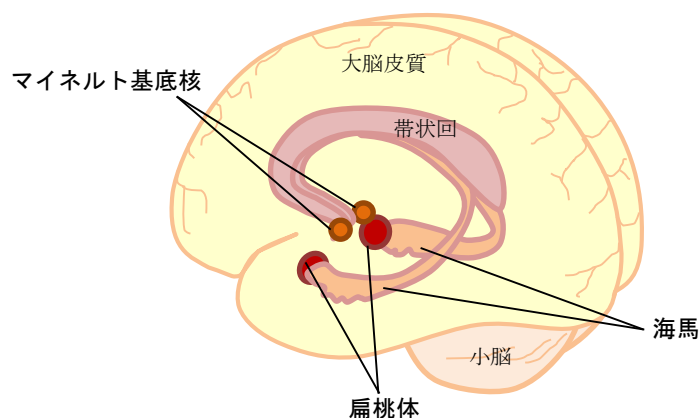


図 2-1 AD による脳の変性部位

れると考える。また、海馬と扁桃体はそれぞれ、 θ 波と速波を発生させる。したがって、AD の影響を推察するためには、基礎律動のリズム生成機序、および、海馬と扁桃体が発生する脳波の理解が不可欠である。

本章では、まず、AD によって変性を受けるマイネルト基底核と海馬、扁桃体を中心に脳波の発生機序について述べ、AD が脳波に及ぼす影響を過去の関連研究の知見を交えて推察する。最後にその推察に基づいてADの脳波の特徴を感度良く検出するために考案したPVFの定義と特徴について述べる。

2.2 脳波の発生機序

2.2.1 脳波とは

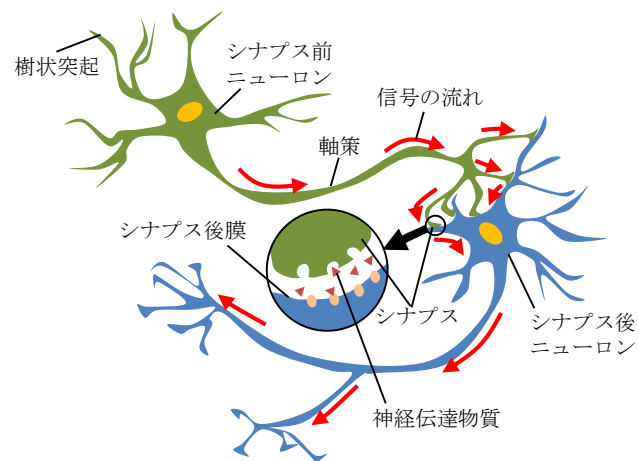
脳波とは、大脳皮質上に現れる 0.5Hz から 50Hz 程度の周波数で観測される電位変化である。人の脳波は、1924 年に Hans Berger によって初めて記録された[49]。その後、1934 年に、ノーベル生理学・医学賞受賞者の Adrian らが、頭蓋に開口のある被験者と共に行った実験により、脳波が脳から発生している電位変化であることが証明された[50][51]。この研究では同時に、被験者の脳腫瘍の摘出手術を行っており、手術前は 8~15Hz の典型的な α 波が観測されていたが、手術後は不規則な大振幅のスパイク状異常脳波（棘波）が観測されたことが分かっている。この結果により脳の損傷が脳波に明確な変化を及ぼすことも示された。現在では、脳波は人の覚醒状態や精神状態、疾患によってさまざまな変化を表わすことが分かっており、臨床現場では脳死判定や、癲癇、熱けいれん、低血糖症、脳虚血症などの診断に脳波が用いられている[52][53]。表 2-1 に、脳波と、脳波の主要な出現領域、および人の状態の関係を示す。表 2-1 に示すように、脳波は周波数によって呼び方が命名されており、周波数が低いものから順に、 δ 波（4Hz 以下）、 θ 波（4~8Hz）、 μ 波（8~12Hz）、 α 波（8~14Hz）、 β 波（14~30Hz）、 γ 波（30Hz 以上）と呼ばれ、また、 α 波以下の低周波を徐波、 β 波以上の高周波を速波と呼ぶ。この中で、Berger らによって初めて記録された脳波でもある α 波は、最も多く研究されており、安静状態で目を閉じると、自発的に大きな振幅で現れる。また、 θ 波や δ 波は、覚醒状態の成人では通常現れず、睡眠時に大振幅で発生する。 α 波や θ 波、 δ 波の様に、安静状態で脳への刺激が少ない時に自発的に現れる脳波は基礎律動と呼ばれ、脳疾患の診断において重要な役割を担う[54]。また、基礎律動の周期的な電位変化は脳波リズムと呼ばれる。また、表に挙げた例以外に、脳疾患による「異常脳波」が多数報告されており、これらも脳疾患の判別指標として有効である。

表 2-1 脳波の出現個所と人の状態

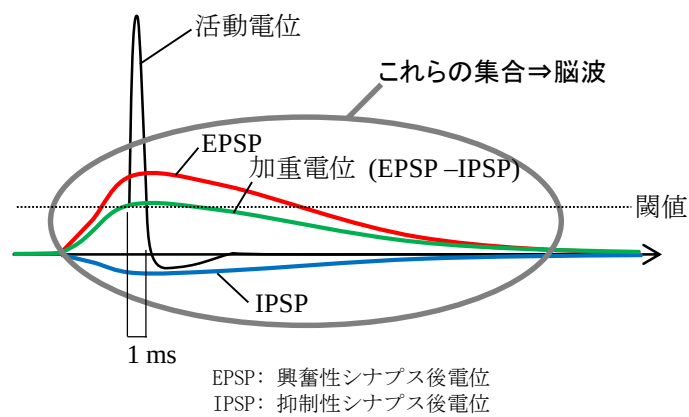
脳波種類	主な出現領域	人の状態	病理的所見
δ 波 (4Hz 以下)	成人の前頭部, 子どもの後頭部で大振幅	・成人の熟睡 ・乳児 ・持続的な集中	・大脳皮質の損傷 ・び慢性病変 ・代謝性水頭症 ・脳深部の病変
θ 波 (4~8Hz)	全域で発生し得る。状況に応じ様々。	・幼児期 ・成人の入眠時 ・集中時	・焦点皮質の病変 ・代謝性脳症 ・脳深部の病変 ・水頭症
α 波 (8~14Hz)	後頭部, 両側頭部, 安静時に頭頂部	・安静時 ・閉眼時 ・リラックス時	・昏睡時では, 脳幹障害, 低酸素脳症, 薬物中毒
β 波 (14~30Hz)	両側頭部, 前頭部で小振幅	・思考時 ・ストレス時	・精神安定剤服用時 ・薬物中毒
γ 波 (30Hz 以上)	体性感覚皮質	・物や, 音や光を認識した時	
μ 波 (8~12Hz)	感覚運動皮質	・安静時の運動ニューロン活動	

2.2.2 頭皮上電位変化の生成機序

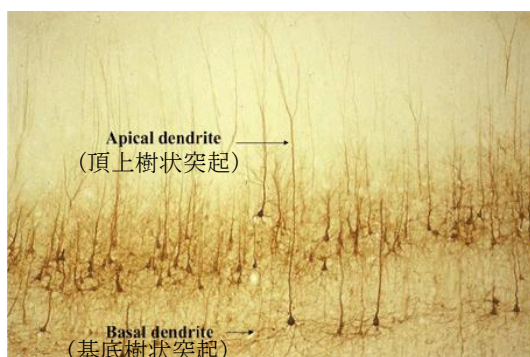
現在, 脳波は多数のニューロンのシナプス後電位が一定周期でリズムを形成し, それらが集積されて頭皮上で観測される波形と考えられている。はじめに, 図 2-2 を用いて, 脳波として頭皮上に現れるシナプスの電位変化について説明する。図 2-2(a) は, ニューロンネットワークの構造と各部名称を示している。ニューロン同士は, 軸索とシナプスによって結合しており, 電気信号を送り始めたニューロンをシナプス前ニューロン, シナプス前ニューロンの軸索上のシナプスから神経伝達物質を受け取るニューロンをシナプス後ニューロン, シナプスから神経伝達物質を受けるシナプス後ニューロン上の膜をシナプス後膜と呼ぶ。図 2-2(b) は, ニューロンが発火した際のニューロンの活動電位と, 興奮性シナプス後電位 (EPSP: Excitatory Postsynaptic Potential), 抑制性シナプス後電位 (IPSP: Inhibitory Postsynaptic Potential), およびそれらの加重電位を模式的に示したものである。シナプス後電位とは, シナプスを介し



(a) ニューロンネットワークの構造と名称

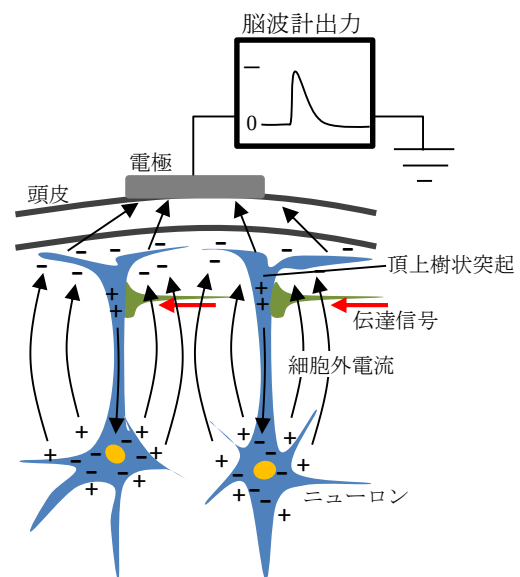


(b) ニューロンの電位変化 (文献 [79]より作成)



大脳皮質断面の染色画像

(<http://www.brain.riken.jp/bsi-news/bsinews15/no15/sp1-1.html>)



(c) 大脳皮質上の電位変化 (文献 [79]より作成)

図 2-2 脳波として現れるシナプスの電位変化

た信号伝達の結果、シナプス後ニューロンのシナプス後膜に発生する電位のことであり、個々のニューロンの種類によって、シナプス後膜の電位をプラス方向に変化（脱分極，興奮）させる場合と、マイナス方向に変化（過分極，抑制）させる場合がある。興奮させられた時のシナプス後電位を EPSP，抑制させられた時のシナプス後電位を IPSP と呼ぶ。複数のシナプス前ニューロンからの信号伝達により EPSP と IPSP の加重電位が一定の閾値を超えると、シナプス後ニューロンは活動電位を発生（発火）し、さらに後方のニューロンへと信号を伝える。図 2-2(b) に示すように、EPSP や IPSP の持続時間は、ニューロンの活動電位の持続時間（約 1ms）に比べ長く、数十ミリ秒以上にわたる[55]。このことから、1 周期が 20～2000 ms である脳波は、シナプス後電位の集積であるという考え方が一般的である。また、図 2-2(c)に示すように、大脳皮質上では、頂上樹状突起が大脳皮質表面に向かって伸びており、頂上樹状突起上には隙間なく他のニューロンとのシナプス結合がある。これにより、頂上樹状突起へシナプス後電位が発生し、頭皮上で電位変化（脳波）として現れる。以上の脳波の発生機序については 1930 年代に既に Adrian らによって報告されており、ウサギや猫の脳を針で直接刺激する実験により、多数のニューロンがほぼ同じタイミングで一斉に興奮（同期と呼ぶ）し、それに伴うシナプスの電位変化の総和が、数 10 ミリ秒継続するなめらかな電位変化として頭皮上で観測されることが分かっている[56]。

2.2.3 脳波リズムの生成機序

次に、脳波リズムの生成機序について述べる。ただし α 波の発生機序については現在も不明な点が多い。この理由は、 α 波が人以外には安定して出現せず、もし動物に出現したとしても、 α 波は覚醒安静時の脳波であるため麻酔使用下では出現せず、 α 波と単一神経細胞の活動を同時に観察することが困難だからである。したがって、従来は α 波に周波数や振幅の近い紡錘波（レム睡眠時の脳波に見られる 1～14Hz の波）をモデルにした研究がおこなわれている[54]。ここでは、紡錘波と、速波の発生を説明する Steriade[57]，Lopez da Silva[58]，加藤ら[59][60]の説について図 2-3 を用いて説明する。ただし、後述する通り、現在は、 α 波と紡錘波は生理学的特性が異なっていることが分かっている。

図 2-3 は、脳波リズム形成に係る神経回路の模式図である。脳波リズムの形成には、視床が関連していることが 1930 年代から既に分かっている[61][62][63]。視床は、20 あまりの「核」へと解剖学的に分類されており、個々の神経伝達の入出力先が異なっており、それぞれが異なった機能を担っていると考えられている。図 2-3 では個々の核を一つの細胞といて描いているが、実際は多数の細胞が集まって細胞群を形成している。視床網様核(RE 核)は、視床を取り囲む薄い網様構造の核で、視床・皮質核(Th-Cx 核)へ GABA 作動性の抑制性入力を送る。RE

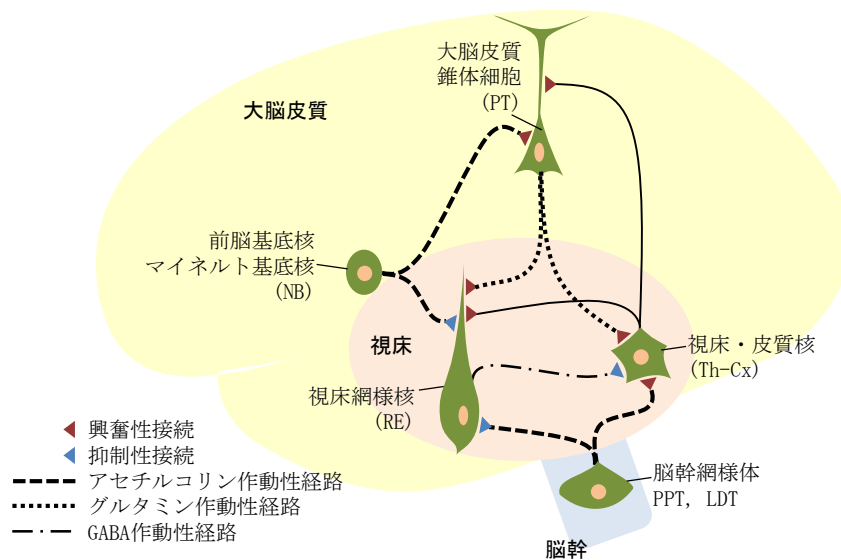


図 2-3 脳波リズム形成に関する神経回路（文献 [59] を改変）

核は、RE 核内の多くの介在ニューロンにも GABA 作動性の抑制性入力を送る。ここで、GABA 作動性とは、神経伝達物質 GABA を放出することでシナプス後ニューロンへ信号を伝達することを表わす。Th-Cx 核は興奮性の出力を大脳皮質の錐体細胞へ送る。大脳皮質の錐体細胞 (PT) は、グルタミン作動性の興奮性入力を RE 核と TH-Cx 核へ送る。こうして、視床－皮質－視床ループ回路を形成する。また、視床より脊髄側の脳幹網様体（脳橋被蓋核：PPT と外背側被蓋核：LDT）からは、アセチルコリン作動性の経路が、RE 核には興奮性、Th-Cx 核には抑制性の入力を送る。また、前脳基底部のマイネルト基底核 (NB 核) は、アセチルコリン作動性の経路が、大脳皮質全域の PT に対し興奮性の入力を、RE 核には抑制性の入力を送る。

紡錘波は、RE 核が起点に形成され则认为られている。RE 核は脱分極に重畳して 7～14Hz の頻度で連続的に発火する性質を持っており、この発火に伴い Th-Cx 核には同頻度の過分極が群発する。Th-Cx 核はリバウンド発火と呼ばれる低閾値で発火する性質があり、RE 核からの過分極入力により、同頻度 7～14Hz の発火が群発する。この性質は視床核のニューロンに特有の性質であり、静止膜電位および脱分極した状態では不活性であり、膜電位が 7～15mV 過分極された時だけ活性化する。Th-Cx 核で群発した信号は、PT へ伝わり、大脳皮質上に 7～14Hz の脳波リズムを生成する。また、睡眠に移行する際は、脳幹網様体の活動が低下することが知られている。その結果、RE 核への抑制性入力が減ることで RE 核は周期的な興奮をしやすくなり、Th-Cx 核は興奮性入力が減ることで過分極が進むのでリバウンド発火をしやすくなる。こうして RE 核と Th-Cx 核でのリズム形成がさらに増強され、ニューロン群の同期が強まる。一方、覚醒時は、脳幹網様体と NB 核の活動が活発化する。その結果、RE 核は NB 核からの抑制性入力や

PT からの興奮性入力を不規則に受け、周期的な興奮をしづらくなり、Th-Cx 核は脳幹網様体と PT から興奮性入力を受け、リバウンド発火をしづらくなる。こうして覚醒時には RE 核と Th-Cx 核間のリズム形成が阻害され、ニューロン群の周期的同期は弱まる。以上のメカニズムによって、睡眠時に、ゆっくりとリズムがはっきりした徐波が表れ、覚醒時には、 β 波などのリズムが希薄な速波が表れることが説明できる。

以上の紡錘波の発生機序は、 α 波には必ずしも当てはまらないことが分かっている。Lopez da Silva らが覚醒中の犬の α 波を調べた研究によると、 α 波は視覚皮質や視覚関係視床（外側膝状体、視床枕）から記録されており、波形の発信源となる等価双極子は、大脳皮質の錐体細胞の細胞体から基底樹状突起の層を中心として存在していたとの所見が得られている。加えて、大脳皮質の 2mm 程度に隣接する領域間の α 波コヒーレンスは、視床と大脳皮質間の α 波コヒーレンスより常に大きくなっており、これらの所見を合わせると、脳表面に平行につながる皮質内線維が α 波の波及に関与し、視床核の影響は軽度であると結論付けられている [58][54]。

上述の紡錘波と α 波の差異は、今後の AD の脳波に関する議論に深くかかわってくる。その理由は、AD で最初に病変するマイネルト基底核は、睡眠時の紡錘波の発生に関与している一方で覚醒中の α 波の発生には関与が浅い可能性があるからである。

また、徐波の発生には、上述の視床を中心とするループだけでなく、後述する通り海馬も深くかかわっていることが分かっている。

2.2.4 海馬と扁桃体の脳波

海馬は、発火閾値が非常に小さいため興奮しやすく、刺激を受けると 4~6Hz の律動性徐波（海馬覚醒波、海馬 θ 波と呼ばれる）を発生させる [64]。海馬の CA3 と呼ばれる部位からは興奮性の出力が海馬自身に再帰接続されており、これが「鋭波」とよばれる群生発火を引き起こす不安定な性質を与えていると考えられている。したがって、海馬へ入力される抑制性信号が海馬を安定させるために重要であり、この興奮と抑制のバランスが崩れ、海馬が異常発火する現象が、てんかん発作の主要因である。海馬は、海馬に隣接する嗅内皮質を介して大脳皮質のほぼ全域と接続している。また、前頭葉との直接接続も存在する。したがって、てんかん発作の様な異常発火は、脳全体に同期した大振幅の脳波を発生させるため、古くからてんかんの診断には脳波が用いられてきた。また、近年においては脳の知覚活動時に海馬から γ 波が発生することも報告されている。ただし、 γ 波は休息時や徐波睡眠時には消失する。

扁桃体は、20~40Hz の速波を発生させ、さらに外部刺激によって増強される [65]。扁桃体の主な接続先は、視床、視床下部、側頭葉、前頭前野、海馬、そして扁桃体への再帰接続であり、相互に信号を入出力している。

2.3 初期 AD による脳波の異常性

前節までに述べた、AD による脳の変性と、AD の変性個所が関与する脳波を考慮すると、MCI や初期 AD による脳波の異常性として、以下が起こると考える。

- 1) マイネルト基底核から視床への入力低下による、紡錘波の発生頻度の増加
- 2) 海馬への皮質からの抑制性信号の入力減少、および低血糖による、 θ 波発生頻度の増加
- 3) 扁桃体への入力減少による、速波の発生頻度の減少

以上より、総じて AD の脳波は徐波成分が多くなる（徐波化と呼ぶ）と推察する。実際、過去の研究で最も多く報告されている AD 患者の脳波の異常性が徐波化であり、ほとんどの研究において脳波のスペクトル解析が用いられている。また、徐波成分の増加は、AD の進行と有意な相関があることもわかっている。すなわち、AD の初期段階では β 波の減少と θ 波の増加が起こり、重度になるにつれ α 波の減少と δ 波の増加が起こる。また、重度 AD における α 波の減少は、左脳で顕著である [28] [27]。スペクトル解析による徐波化の解析を元にした健常者と AD 患者判別では、約 80% の正判別率が得られるとの報告があるが [34]、初期の AD 患者や MCI 患者については、健常者群との有意差は見られるものの、群同士の判別は困難である [66]。この理由は 2 つあると考える。1 つ目は、健全な老化によっても徐波化がある程度起こるため、健常者と AD 患者の判別がつかないということ。2 つ目は、2.2.3 節で述べたように、マイネルト基底核が関与しているのは紡錘波の生成に対してであり、 α 波には影響を与えない可能性があるということである。 α 波の発信源が大腦皮質表層であることを考慮すれば、 α 波の減少が起こるタイミングは、AD の進行により大腦皮質の委縮が発生した後であり、軽度の AD や MCI では α 波の減少は軽微であると予想する。したがって、MCI を感度良く見つけるためには、マイネルト基底核の病変に起因する、紡錘波の出現をとらえる必要があると考える。しかし、紡錘波が覚醒中に出現することは、何らかの脳疾患が無い限り稀であり、例えば、脳梗塞や、低血糖、貧血、脳腫瘍の患者においても、散発的に発生する程度である [54]。したがって MCI 患者においても、マイネルト基底核の病変による紡錘波が継続的に長時間出現し続けるとは考えにくく、パワースペクトル密度の様に、一定時間内のパワー密度の平均値をとらえる方法では、健常者と判別が可能なレベルの差異は検出できないと考える。このことは、てんかん発作を除けば他の多くの異常脳波についても同様である。そこで、上述のような散発的に発生する信号を感度良く検出するために、本研究独自の指標である PVF を提案する。次節では PVF について詳細に述べる。

2.4 脳波特徴量 Power Variance Function

PVF は、脳波内で散発する周波数成分を感度良く抽出するための特徴量である。PVF を次式で定義する。

$$\begin{aligned}\sigma^2(f) &= E[\{P(f, t) - E[P(f, t)]\}^2] \\ PVF(f) &= \log \sigma^2(f)\end{aligned}\quad (2.1)$$

f は周波数, t は時間, $P(f, t)$ は脳波の周波数毎のパワー時間変動であり, $E[x]$ は, x の時間領域での平均値を表わす。式(2.1)について, 図 2-4 を用いて説明する。図 2-4(a)は, 脳波信号のパワー時間変動 $P(f, t)$ を示しており, x 軸が周波数, y 軸が時間, z 軸が $P(f, t)$ を表わす。式(2.1)の 1 行目は, 分散の定義式に $P(f, t)$ を代入したものであり, $P(f, t)$ の時間領域での分散をすべての周波数上で計算すると, 変数としての t が消え, 図 2-4(b)に示すような周波数 f の関数となる。そして 2 行目に示すように, $\sigma^2(f)$ の対数をとったものを $PVF(f)$ と定義する。対数をとる理由は, 周波数領域での $\sigma^2(f)$ の分布を正規分布に近づけるためである。一例を図 2-5 に示す。図 2-5(a)と(b)はそれぞれ, 本研究のデータセットの健常者 57 名分の $\sigma^2(f)$ と, $\log \sigma^2(f)$, すなわち $PVF(f)$ を示す。個々の線が, 各被験者の $\sigma^2(f)$ と, $\log \sigma^2(f)$ である。また, 図 2-5(c)と(d)はそれぞれ, 6Hz 上での $\sigma^2(6)$ のヒストグラムと $\log \sigma^2(6)$ のヒストグラムである。図 2-5(c)より, $\sigma^2(6)$ の分布は 0 付近に偏った分布であり, 正規分布から大きく逸脱しているため, このまま統計的処理を行うことは望ましくない。一方, 図 2-5(d)に示すように, 対数をとった後の分布は左右対称な分布となるため, 正規性を仮定すれば統計処理を簡便に行える。

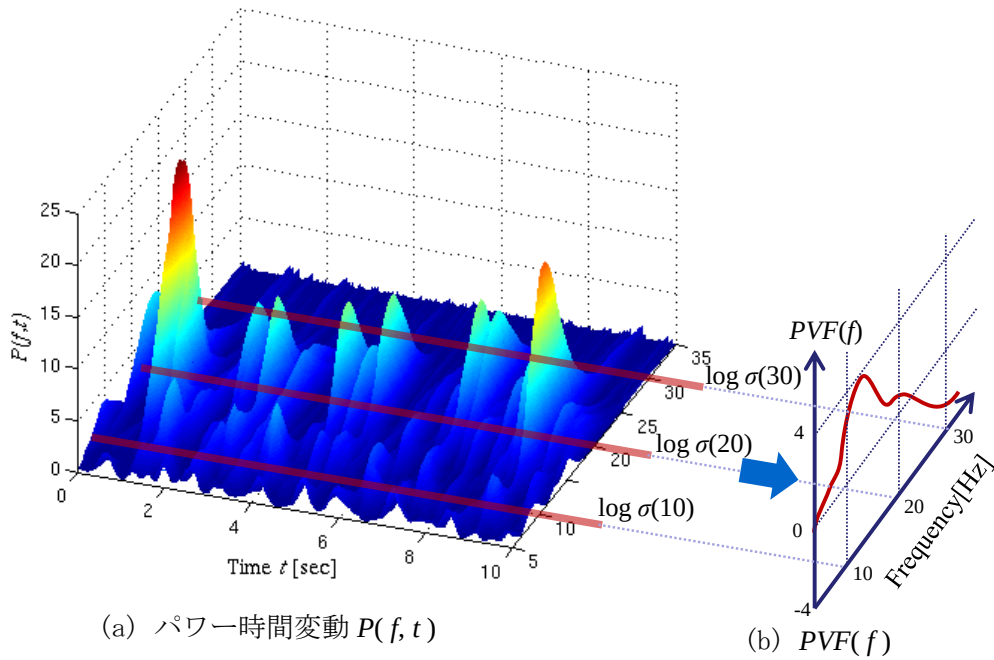


図 2-4 PVF の概念図

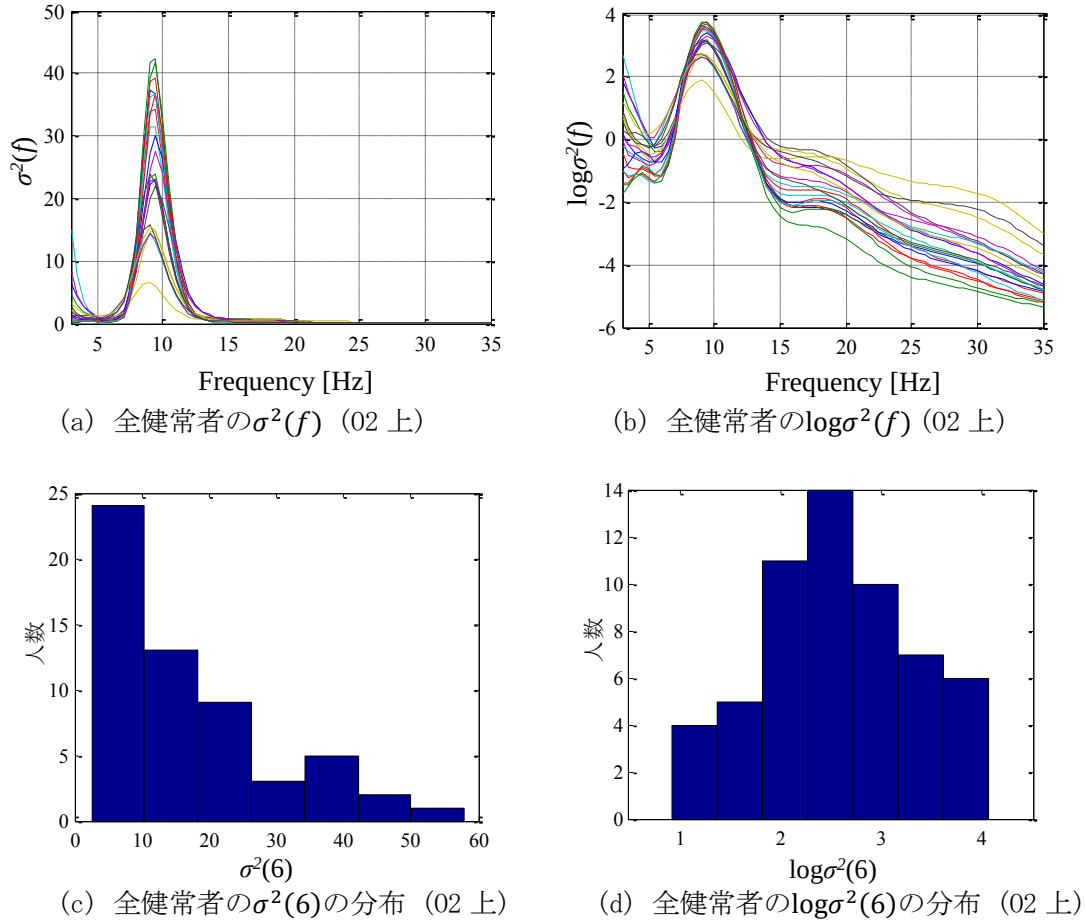


図 2-5 対数による分布の正規化

式(2.2)に、パワー時間変動 $P(f, t)$ の定義を示す。周波数毎のパワー時間変動 $P(f, t)$ は、連続ウェーブレット変換(CWT: Continuance Wavelet Transform)によって求める。 $x(t)$ の CWT を $CWT[x(t)]$ とすると、電極 i から計測された脳波信号 $x_i(t)$ のパワー時間変動は、 $CWT[x_i(t)]$ の絶対値の2乗 $|CWT[x_i(t)]|^2$ となる[67]。しかし、脳波電位のレベルは、個々の被験者の電極の装着具合などにより異なる。この影響を取り除くために、式(2.2)に示すように、 $x_i(t)$ の平均振幅で $x_i(t)$ を除した信号からパワー時間変動 $P_i(f, t)$ を求める。したがって、 $P_i(f, t)$ と以降の計算結果は無次元である。

$$P_i(f, t) = \left| CWT \left[\frac{x_i(t)}{\sqrt{E[x_i^2(t)]}} \right] \right|^2 \quad (2.2)$$

また、任意の時系列信号 $x(t)$ の CWT は次式で定義される[68]。

$$CWT[x(t)](a, t) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \int_{-\infty}^{\infty} x(\tau) \psi^* \left(\frac{t - \tau}{a} \right) d\tau \quad (2.3)$$

$\psi(t)$ は、マザーウェーブレット、 $\psi^*(t)$ は、 $\psi(t)$ の複素共役を表わす。パラメータ a はスケールパラメータと呼ばれ、 $\psi(t)$ を拡大縮小させる。上式からわかるように、連続ウェーブレット変換は、時系列信号 $x(t)$ と、 a によって拡大縮小されたマザーウェーブレット $\psi(t)$ との相互相関関数を意味している。したがって、 $x(t)$ と $\psi(t)$ が似通っているほど $CWT[x(t)](a, t)$ の値は大きくなり、ウェーブレット変換の結果はマザーウェーブレット $\psi(t)$ によって異なる。ウェーブレット変換を行う際は、解析信号のどのような特徴を抽出したいかによって適切なマザーウェーブレット $\psi(t)$ を選択する必要がある。

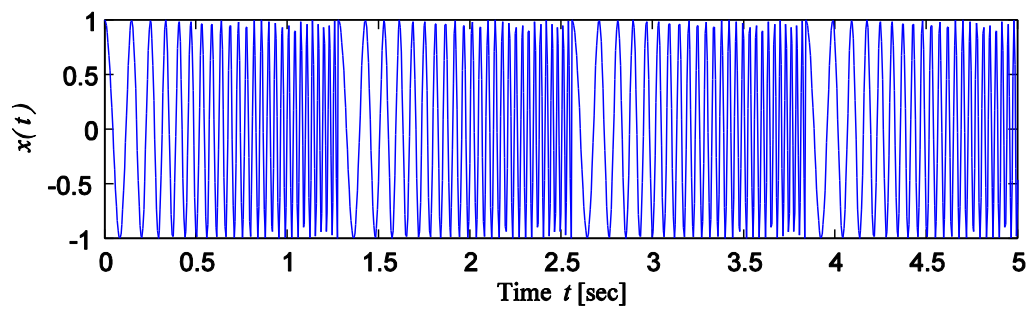
本研究では、マザーウェーブレットとして、局所周波数解析に一般に用いられる Gabor のマザーウェーブレットを用いる。Gabor のマザーウェーブレットは次式の通りである。

$$\Psi(t) = \frac{1}{2\sqrt{\pi}\sigma} e^{-\frac{t^2}{2\sigma^2}} e^{-j2\pi f_0 t} \quad (2.4)$$

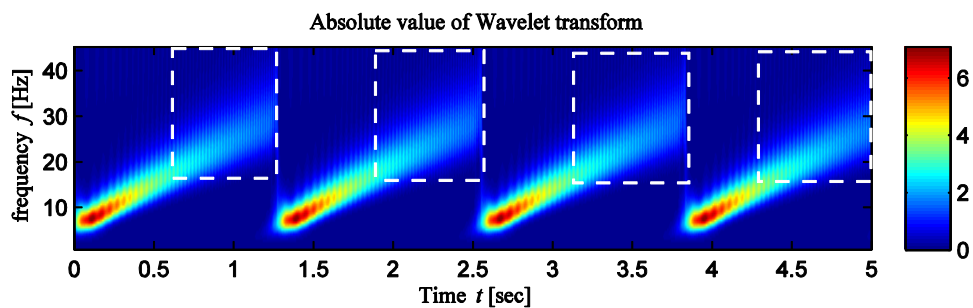
上式の通り、Gabor のマザーウェーブレットは、三角関数にガウス関数を乗じたものになっており、ガウス関数の窓幅は、パラメータ σ によって決まる。Gabor のマザーウェーブレットの特徴は、明確な中心周波数 f_0 を持っていることであり、これにより局所的な周波数解析を直感的に分かりやすく行える。いま、式(2.4)を式(2.3)に代入し、 $f_0=1$, $a=1/f$ とおくと、次式となる。

$$CWT[x(t)](f, t) = \sqrt{f} \int_{-\infty}^{\infty} x(\tau) \frac{1}{2\sqrt{\pi}\sigma} e^{-\frac{f^2(t-\tau)^2}{\sigma^2}} e^{-j2\pi f(t-\tau)} d\tau \quad (2.5)$$

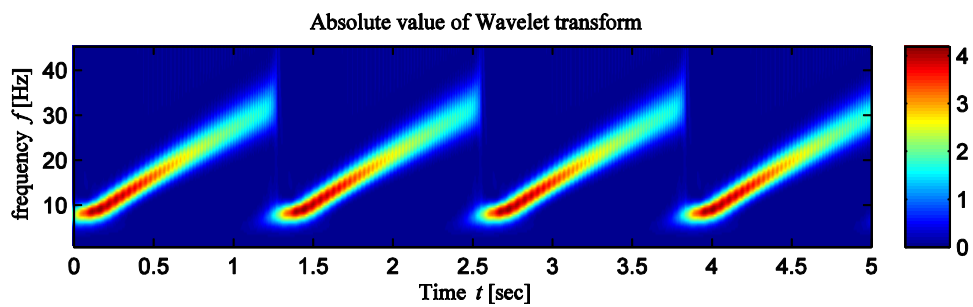
上式から、 $CWT[x(t)](f, t)$ は、 $x(t)$ と、ガウス窓内の周波数 f である三角関数との相互相関関数を表わしていることが分かる。そのため、任意の f , t に対して $CWT[x(t)](f, t)$ が大きければ、それは $x(t)$ が時間 t において周波数 f となる成分を多く含んでいることを意味する。また、式(2.5)内のガウス関数に注目すると、 f が大きい時は時間方向の窓幅が小さくなり、 f が小さい時は窓幅が大きくなる。すなわち、高い周波数に対しては短い時間区間を対応付け、逆に低い周波数に対しては長い時間区間を対応付けている。これにより、広範な周波数帯域を持つ不規則信号に対しても、それぞれの周波数に対応した適切な窓幅で局所周波数解析が可能であり、この点が従来の短時間フーリエ変換よりも優れている点である。任意の f に対する窓幅は、 σ によって決まる。 σ を小さくすれば時間分解能は高くなるが周波数分解能は低くなる。逆に σ を大きくすれば時間分解能は低くなるが周波数分解能は高くなる。したがって、低周波から高周波までのパワー時間変動をバランスよく検出するためには適切な σ を設定する必要がある。そこで、適切な σ を求めるために、周波数が単調増加するスイープ波の $|CWT[x(t)]|$ を、様々な σ を用いて計算した結果を図+に示す。前記スイープ波はサンプリング周波数 200Hz で、周波数を脳波の出現領域である 5Hz から 35Hz まで 1, 28 秒間で線形に増加させたものである（図 2-6(a)）。図 2-6(b)の $\sigma=4$ の時は、高周波が明瞭ではない（破線枠囲い部）。また、図 2-6(d)の $\sigma=16$ の時



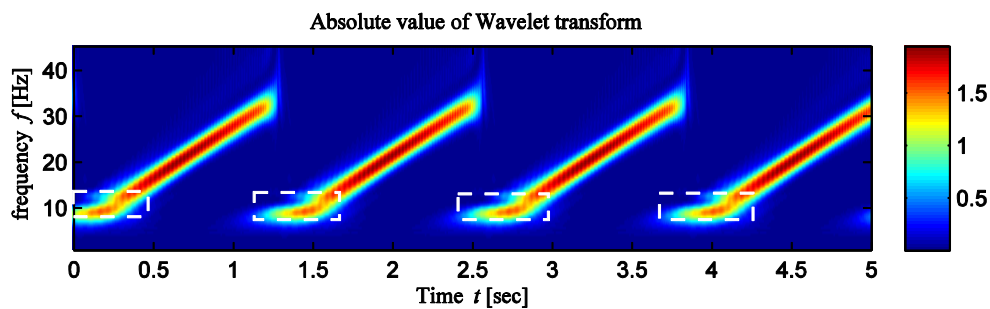
(a) スイープ波の波形



(b) $\sigma = 4$ のときのパワー時間変動



(c) $\sigma = 8$ のときのパワー時間変動



(d) $\sigma = 16$ のときのパワー時間変動

図 2-6 異なる σ による計算結果の比較

は、低周波の時間的变化が不明瞭である（破線枠囲い部）。図 2-6(c)の $\sigma=8$ が、低周波から高周波までの周波数変化をバランスよく表わしている。以上より、本研究では $f_0=1$, $\sigma=8$ として CWT を計算する。

以上のようにパワーの時間変動の分散に基づく PVF は、パワーの一定時間内の平均値に基づくパワースペクトル密度よりも、散発的な周波数成分を感度良く検出することができる。図 2-7 より、簡単なモデルを使って、散発的な信号の発生頻度に対する、分散と平均値の挙動を示す。図 2-7(a)は、ある周波数において散発的に発生する信号によるパワーの発生を模式的に示している。ここでは説明を簡単にするために、信号発生によるパワー変動 $P(t)$ が、図の様なパワー A のステップ信号として表れる場合を考える。信号の発生頻度は、注目している時間枠 T 中の、パワーが発生している総時間の割合 r に相当する。 r は次式となる。

$$r = \frac{\sum_0^n a_k}{T} (\leq 1) \quad (2.6)$$

このとき、時間枠 T でのパワー変動 $P(t)$ の平均値 m と分散 σ^2 は、それぞれ次式となる。

$$m = rA \quad (2.7)$$

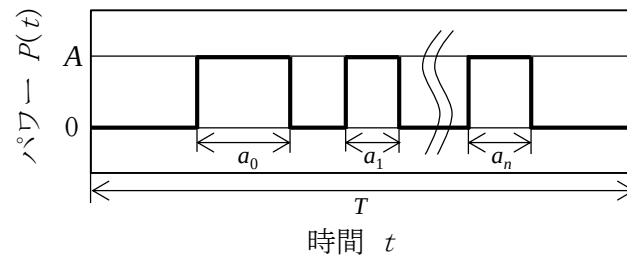
$$\begin{aligned} \sigma^2 &= E[(P(t) - rA)^2] \\ &= E[P(t)^2] - r^2 A^2 \\ &= A^2(r - r^2) \end{aligned} \quad (2.8)$$

さらに、平均値 m と分散 σ^2 の r に対する変化を比較しやすいように、それぞれの最大値で除すると、次式となる。

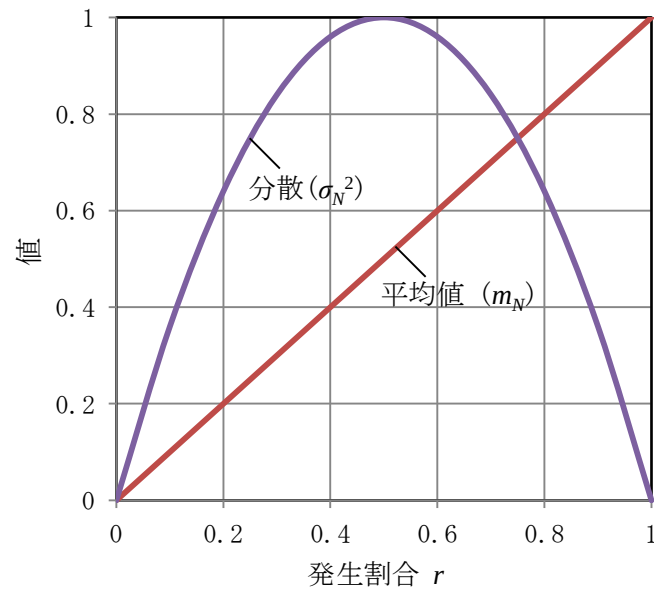
$$m_N = r \quad (\leq 1) \quad (2.9)$$

$$\sigma_N^2 = -4\left(r - \frac{1}{2}\right)^2 + 1 \quad (\leq 1) \quad (2.10)$$

式(2.9)、式(2.10)のグラフを図 2-7(b)に示す。同図に示すように、分散 σ_N^2 は、平均値に比べて、信号発生割合の増加に対し急進に増加し、発生割合が 0.5 の時に最大となる。そして信号の発生割合が 0.75 以下では、常に分散 σ_N^2 の方が大きな値となっている。このように、散発的な信号発生は、パワー変動の分散を用いることで感度良く検出できる。以上の平均値と分散の関係は、パワースペクトルと PVF の関係と同じであり、PVF は、様々な周波数帯の散発的な信号発生を高感度に検出する機能を持つ。したがって、MCI 患者の脳波に散発的に発生する徐波も感度良く検出できることが期待できる。



(a) パワー変動の模式図



(b) パワー発生割合に対する分散と平均値の変化率

図 2-7 パワー発生割合に対する分散と平均値の比較

2.5 本章のまとめ

本章では、まず、AD の脳で最初に障害を受ける個所がマイネルト基底核、海馬、扁桃体であることを述べた。また、AD の脳では、低血糖に陥っているケースが多いことにも触れた。

次に、AD によって変性を受けるマイネルト基底核と海馬、扁桃体を中心に脳波の発生機序について述べ、マイネルト基底核が、紡錘波の抑制に関与していること、海馬が θ 波の発生部位であり、非常に興奮しやすい器官であること、扁桃体が興奮すると、速波が発生することを述べた。

その後、AD による脳の変性が脳波に与える影響について議論し、初期の AD では、紡錘波が

散発している可能性を示した。同時に、初期の AD や MCI での紡錘波などの異常脳波の散発は、従来のスペクトル解析では十分に検出できず健常者と判別できないことを説明した。

最後に、散発的に発生する信号を各周波数上で感度良く検出するための特徴量として PVF を提案し、PVF が、パワースペクトルに比べ散発的な信号をとらえやすく、初期 AD や MCI による紡錘波などの散発も感度良く検出できる可能性を示した。

次章では、PVF を本研究で用いる脳波データセットに適用し、健常者、AD 患者、MCI 患者のグループ同士での比較を行う。

第3章

アルツハイマー病患者と健常者の PVF の比較

3.1 はじめに

本章では、健常者群、MCI 患者群、AD 患者群の脳波の比較を行い、AD による脳波の異常性が表れやすい頭皮上の領域と周波数を明らかにすることを目的とする。EEG では基準とする電位の選択方法（リファレンス処理）によって振幅や位相が変化するため、目的に応じて適切なリファレンス処理が必要である。また、EEG の測定信号には、脳波以外にも様々な雑音が混入しており、雑音は脳波解析結果へ悪影響を与える。したがって、脳波解析に先立って雑音除去をする必要がある。本章ではまず、測定信号のリファレンス処理方法と、雑音処理方法について述べる。次に、本研究で提案する PVF を全被験者について計算し、PVF の分布を調べる。その後、 z 検定により、健常者群と、MCI・AD 患者群の PVF の平均値を比較し、健常者と MCI・AD 患者の脳波の差異が表れやすい電極を示す。同時に、従来の脳波の特徴量であるパワースペクトルによる z 値と、PVF の z 値を比較し、PVF の方が感度良く MCI・AD 患者と健常者の差異を抽出可能であることを示す。

なお、本章は関連研究[45] [46]を元に構成しているが、本論文執筆に当たりパワースペクトルとの比較を追加し、また、雑音処理方法を改良している。具体的には以後の本文中にて説明する。

3.2 リファレンス処理

本章では、AD の異常脳波が頭皮上のどの部分に表れるかを調べるために、局所的な脳波の発生位置の特定によく用いられる平均電位基準導出法（AV 法：Average potential reference）を用いる。AV 法では、任意の電極 i で測定される時間 t における電位 $V_{i,AV}(t)$ を次式で計算する。

$$V_{i,AV}(t) = V_{i,R}(t) - \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n V_{k,R}(t) \quad (3.1)$$

ここで、 $V_{i,R}(t)$ は任意の基準電位から得た電極 i の電位である。

また、AV 導出法では測定時の基準電位の影響を受けずに脳波を評価可能である。ポティアースの電位を基準とした、電極 i の電位と基準電極 r の電位を、それぞれ $V_{i,o}(t)$, $V_{r,o}(t)$ とすると、

$$V_{i,R}(t) = V_{i,o}(t) - V_{r,o}(t) \quad (3.2)$$

となる。式 (3.2) を、式 (3.1) へ代入すると次式となる。

$$\begin{aligned} V_{i,AV}(t) &= V_{i,o}(t) - V_{r,o}(t) - \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \{V_{k,o}(t) - V_{r,o}(t)\} \\ &= V_{i,o}(t) - V_{r,o}(t) - \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n V_{k,o}(t) + V_{r,o}(t) \\ &= V_{i,o}(t) - \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n V_{k,o}(t) \end{aligned} \quad (3.3)$$

上式 2 行目において $V_{r,o}(t)$ は相殺されるため、元の脳波データのリファレンス電位がどこであっても、AV 導出法には影響が表れない。ただし、アース電位基準の電位 $V_{i,o}(t)$ の影響を受けるため、アース電極の取り付け位置は重要である。本研究でのアース位置は頭皮上中心に位置する Fz と Cz の中間であり、頭皮上の電位をバランスよく検出可能である。

3.3 雑音除去方法

図 3-1 に、雑音除去前の測定信号を示す。目視で確認できる雑音は注釈で示した。測定信号に含まれる雑音は、以下が主である。

- 1) 外部雑音：測定環境に存在する電気機器に起因する周期的な雑音。
- 2) 眼電：被験者の眼球運動による電位変化。主に前頭部の電極に表れる。
- 3) 被験者の体動による雑音：被験者の体の動きに起因する大振幅の雑音。全電極に同時にあらわれる。

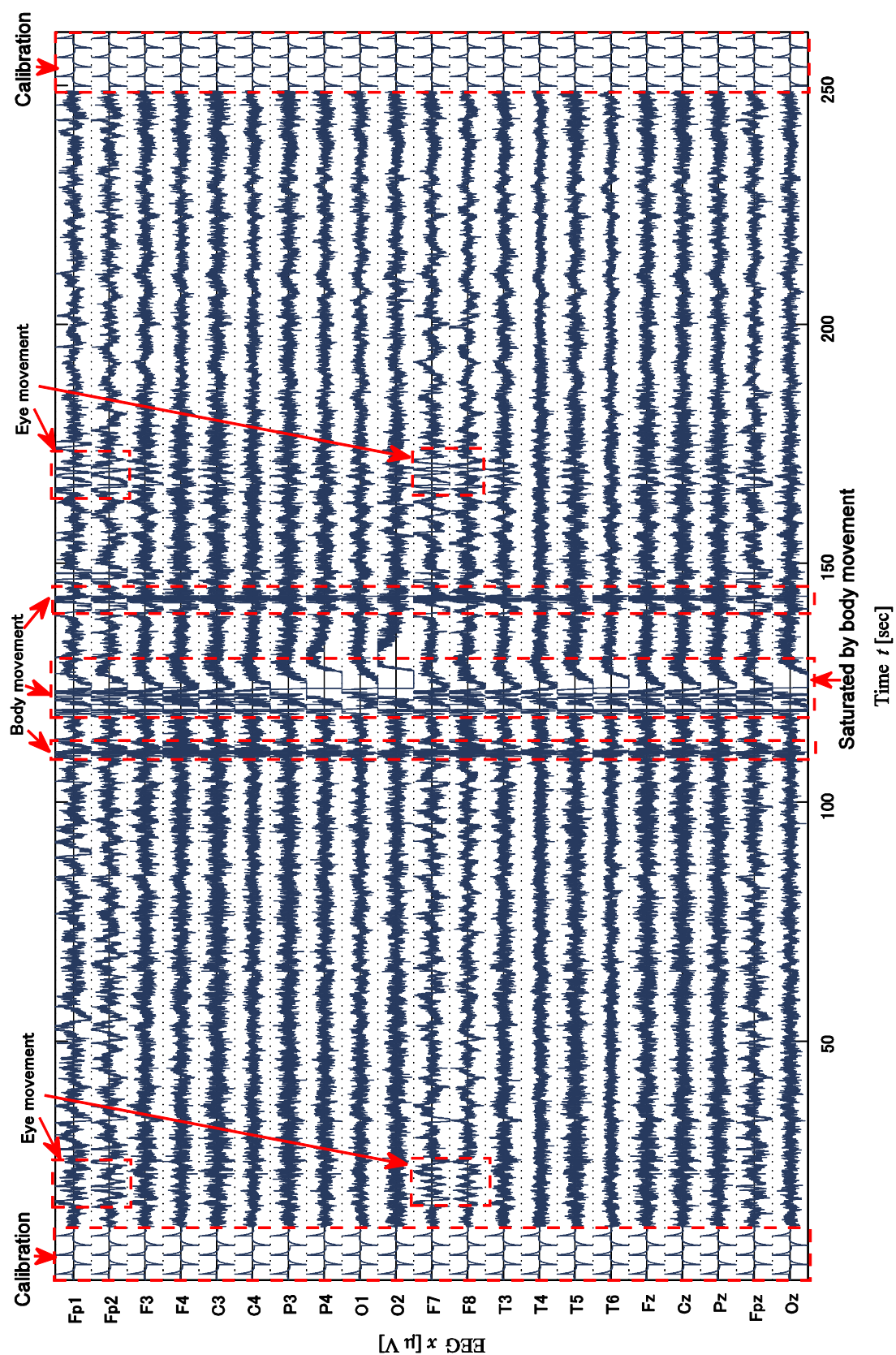


図 3-1 雑音除去前の測定データ

4) キャリブレーション信号・非測定部分

5) 筋電：被験者の表情筋の活動による筋電。主に側頭部，前頭部に表れる。

これらのうち，1)と2)は，脳波の周波数帯域から外れていることが多いため，バンドパスフィルターによって除去可能である。また，3)については，脳波ではありえない大振幅となる場合があるため，一定電圧を閾値として，一定時間以上にわたって閾値を超え続けた場合

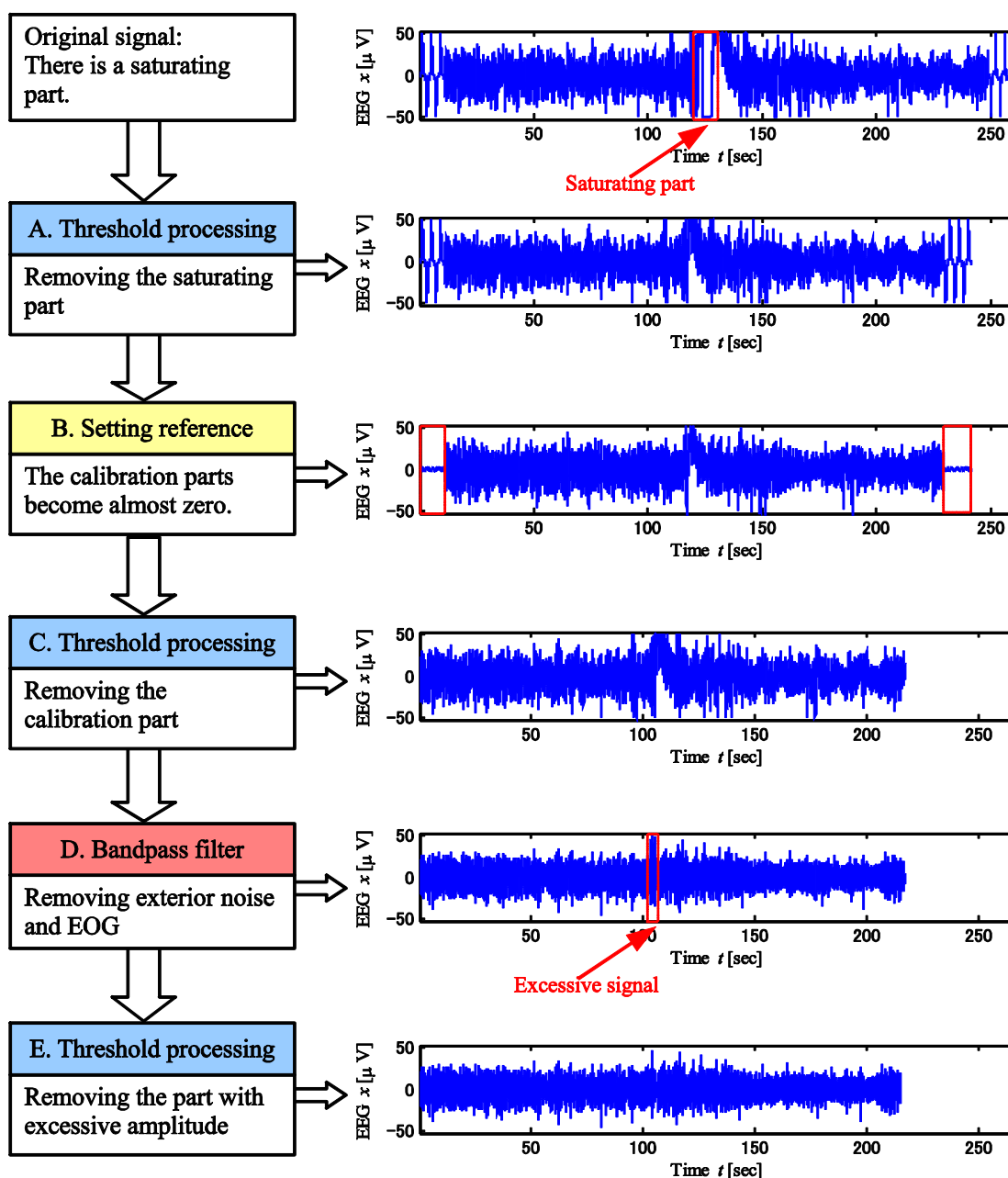


図 3-2 雑音除去の手順

はその区間を除去する処理を施す（閾値処理）。4）のキャリブレーション信号は、AV 導出法をした際に振幅 0 となるため、一定の閾値以下の電圧を一定時間以上とりつづけた場合に除去する処理を施す。5）については、脳波の周波数帯と重なり、なおかつ過大振幅にもならないことが多いが、PVF を計算する際に検出可能である。これについては後述する。

図 3-2 と以下に、雑音除去の手順を示す。

- A: 体動などによりサチレーションしている部分を閾値処理によって除去する。今回は、5 サンプル長の区間の全サンプルが $49.5 \mu\text{V}$ 以上だった場合にその区間を除去するように設定した。
- B: AV 導出法によるリファレンス処理を行う。これにより、キャリブレーション部分の振幅がほぼ 0 となる。
- C: 閾値処理によってキャリブレーション部分を除去する。ここでは、10 サンプル長の区間の全サンプルが $2 \mu\text{V}$ 以下だった場合にその区間を除去するように設定した。
- D: 外部雑音や EOG を 2~40Hz のバンドパスフィルタによって除去する。
- E: 再度、体動などによる代位振幅部分を閾値処理によって除去する。ここでは 20 サンプル長の区間の 1 つ以上のサンプルが $50 \mu\text{V}$ 以上であった場合にその区間を除去するように設定した。

なお、閾値処理の際に除去した区間の直前と直後そのまま結合すると接続点が不連続となり、後の信号処理へ悪影響を及ぼす可能性がある。そこで、接続点の直後 5 サンプルを除去し、除去した区間の前後 5 サンプルを元に最小二乗法を用いて三角関数で補間した。図 3-3 に、補間の様子を示す。図中の矢印は接続点であり、補間によってなめらかに修正されている。

以上の処理を施した後の測定信号を、図 3-4 に示す。目に見える雑音は無くなっていることが分かる。

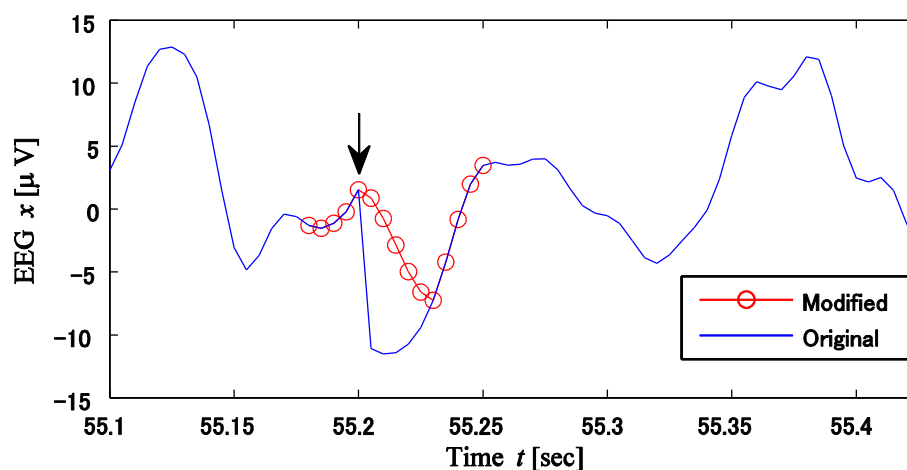


図 3-3 除去区間同士の補間

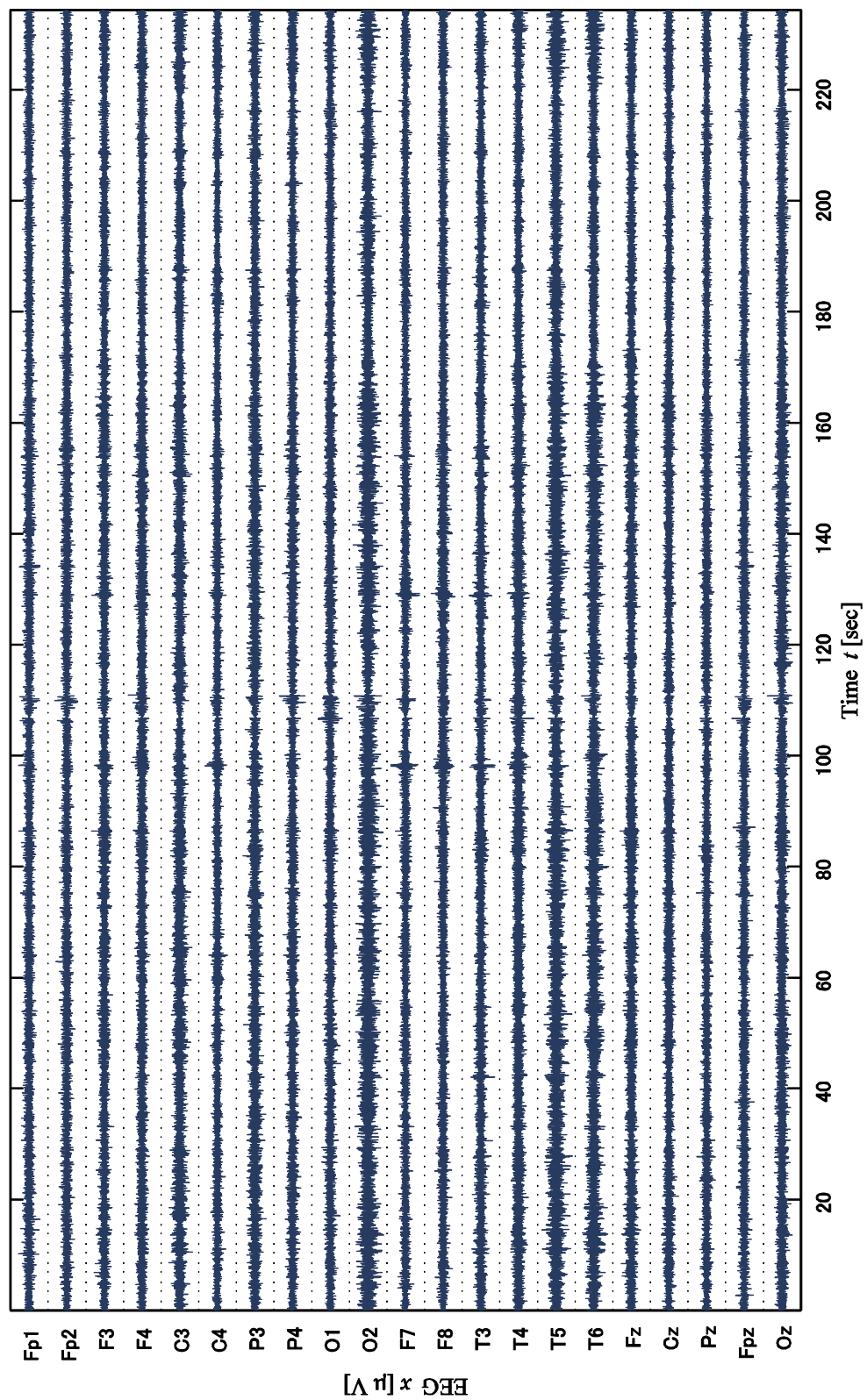


図 3-4 雑音除去後の測定データ

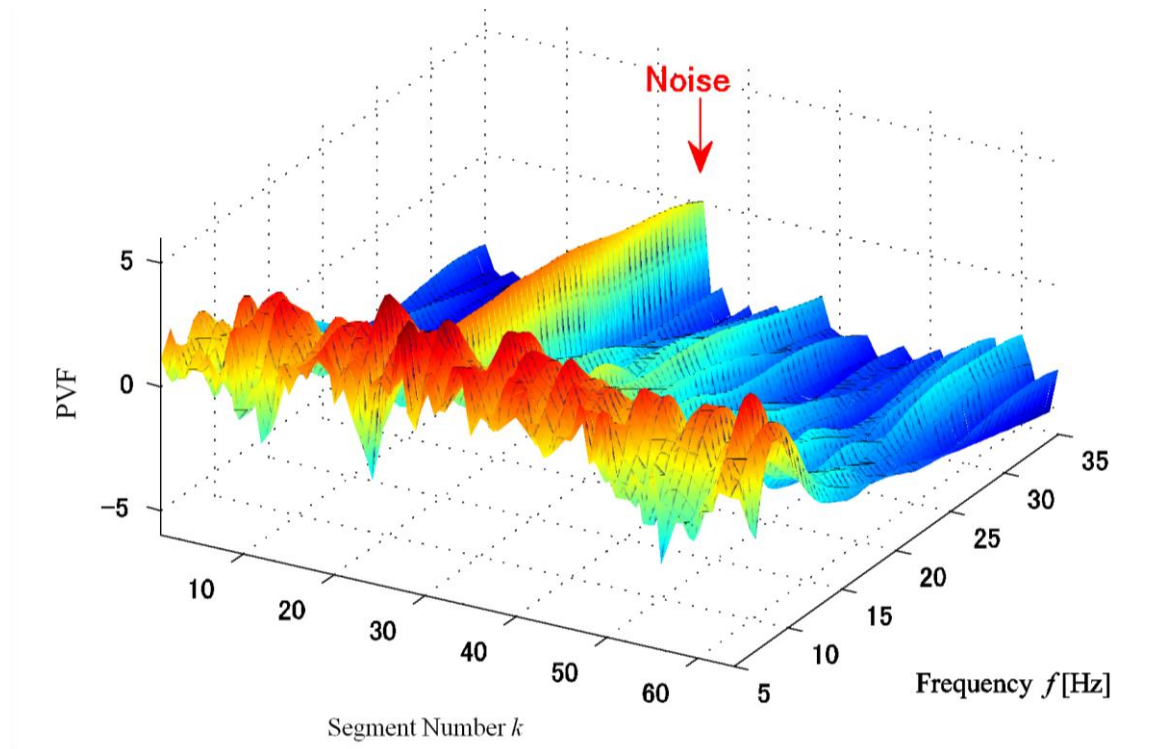


図 3-5 セグメントごとの PVF

最後に、5) の筋電による雑音を PVF の閾値処理によって除去する。PVF は、突発的なパワー変化に敏感であるため、筋電による広い周波数帯域での急激なパワー変動からは、過大な PVF が得られる。そこで、脳波データを一定長さごとのセグメントに分け、雑音を含んだセグメントを除去することを考えた。図 3-5 は、セグメント分けしたデータのそれぞれのセグメントの PVF を計算して並べた図である。図 3-5 に示すように、筋電を含んだセグメントは広い周波数帯域で極端に PVF が大きな値となる。したがって周波数方向で PVF を積分すると、筋電を含んだセグメントだけ極端に大きな積分値 (PVF 積分値と呼ぶ) となるため、これを利用し、各セグメントの PVF 積分値から標準偏差 σ_{IPVF} を計算し、 $2\sigma_{\text{IPVF}}$ 以上となるセグメントは、雑音ありとして除去した。その後、残りの全セグメントの PVF 積分値の平均値 m_{IPVF} を求め、PVF 積分値が m_{IPVF} に近い上位最大 40 個のセグメントの PVF の平均値を、当該被験者の PVF とした。また、セグメントのデータ長は、1024 サンプルとした。雑音を無駄なく取り除くには、データ長の短いセグメントを使うことが望ましい。しかし、データ長が短すぎると、変化に時間のかかるパワー変動を検出できなくなる。また、第 2 章で述べたとおり、 α 波以下の徐波帯域では健常者と MCI 患者の差が大きくなると予想できるため、特にこれらの帯域でセグメント長の影響が少ないことが望ましい。そこで、図 3-6 のように、様々なデータ長での PVF を調べた。図 3-6 より、

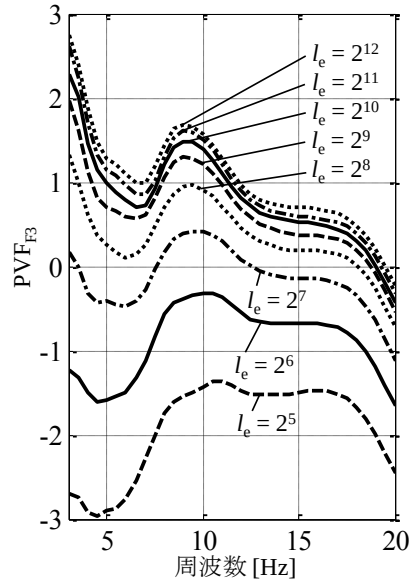


図 3-6 セグメントのサンプル長が PVF へ与える影響

データ長 2^{10} サンプル以上からは、 α 帯域以下の PVF の形の変化が少ないため、セグメントのデータ長を 2^{10} (=1024) サンプルとした。

なお、関連研究[46]では、セグメント長を 256 サンプルとしていたが、低周波のパワー変動をとらえきれていない可能性があったため、本論文において上述の通り修正した。

3.4 各群の PVF の分布

PVF の周波数帯域を 3~35Hz, 周波数刻み幅を 0.5Hz として全被験者の PVF を計算した。まず, PVF の大まかな特徴をとらえるために、健常者群, MCI 患者群, AD 患者群の個々の被験者の PVF をそれぞれ図 3-7, 図 3-8, 図 3-9 に示した。各グラフは、EEG の電極位置に対応し、図の上方が前頭部である。グラフ内の個々の線が個々の被験者から計算した PVF である。健常者群, MCI 患者群の PVF は、 α 帯域 (8~14Hz) にピークを持ち、高周波になるほど PVF が小さな値となっている。一方、AD 患者の PVF は、 $\delta \sim \theta$ 帯域 (3~7Hz) にピークがあり、全体的に右下がりのグラフとなっている。これらのグラフから、AD は脳波の徐波化が進み、 α 波が減少していることが分かるが、MCI と健常者についてはこれらのグラフからは明確な差異を認めづらい。次節にて、群同士の詳細な比較を行う。

判別分析などの統計処理を行う際は、サンプルの正規性を仮定して行うことが多い。本研究でも第 4 章において多次元正規分布を仮定した判別分析を行う。そこで、各群の PVF の分布の

正規性を調べた。各グラフ内では、1つの周波数上毎に被験者の人数分の値が分布している。この各周波数上の分布に対し、カイ二乗検定による正規分布への適合の評価を行った。各図において、グレー網掛部の周波数領域は、危険率5%で正規分布への適合が棄却された部分である。ほとんどの領域で適合しているが、例えば、健常者群のT6やAD患者群のC4では一部棄却された部分がある。これら、正規分布へ適合していない部分は、検定や判別分析の際その信頼性が低い可能性があるため注意する。第4章での判別分析の際は、棄却された周波数のPVFは、判別変数として用いないこととする。また、MCI群については、正規性が棄却された周波数は存在しなかった。

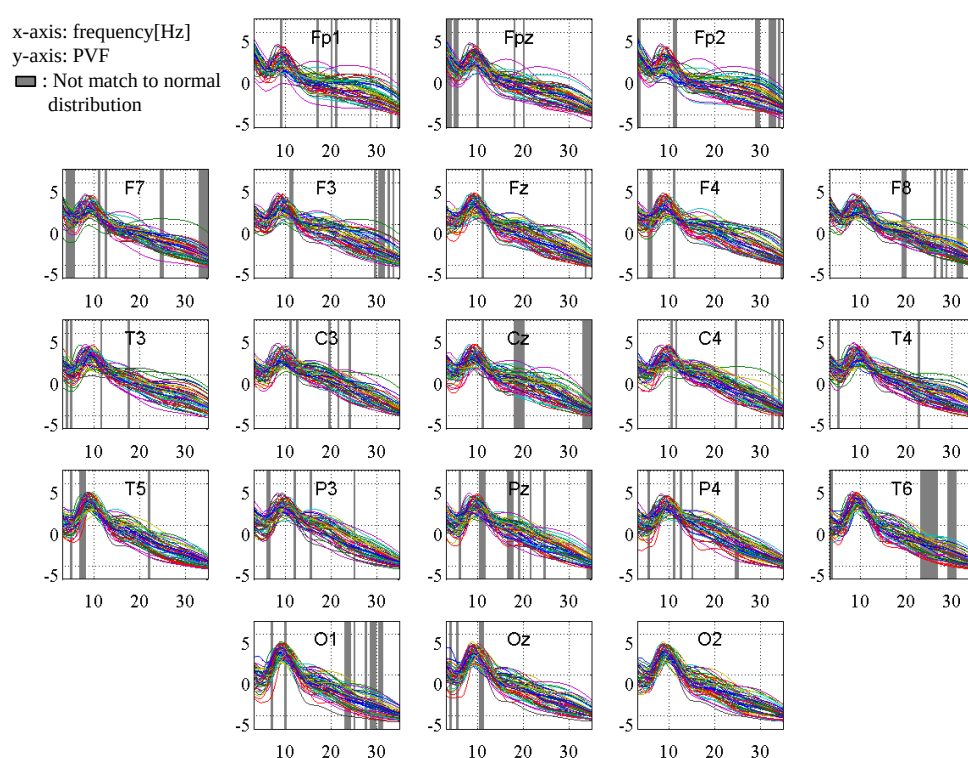


図 3-7 健常者の PVF の分布

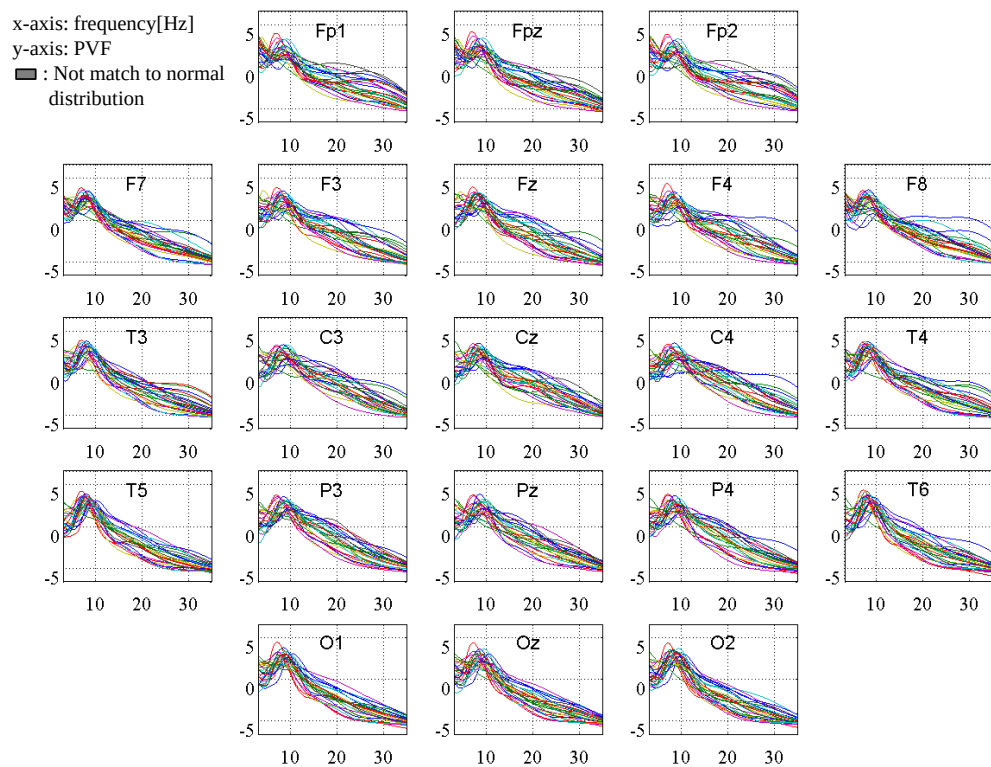


図 3-8 MCI 患者の PVF の分布

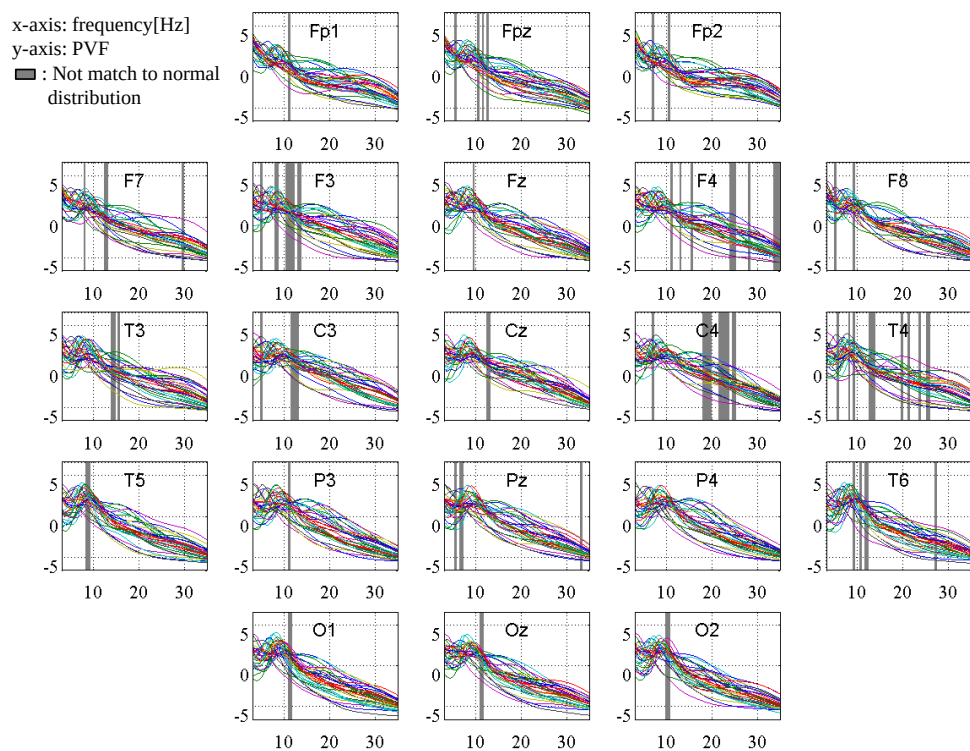


図 3-9 AD 患者の PVF の分布

3.5 平均値の比較

本節では、健常者と MCI, AD 患者の差が現れやすい電極位置と周波数を調べるために、健常者と MCI・AD 患者群の PVF の平均値の差を z 検定によって評価した。z 検定では、a 群と、b 群ふたつの群同士の差を比較する指標として次式で定義される z 値を用いる[69]。

$$z = \frac{m_a - m_b}{\sqrt{\frac{\sigma_a^2}{n_a} + \frac{\sigma_b^2}{n_b}}} \quad (3.4)$$

ここで、 m_a と m_b はそれぞれ a 群と b 群の平均値、 σ_a^2 と σ_b^2 は、それぞれ a 群と b 群の分散、 n_a と n_b はそれぞれ a 群と b 群の標本数である。正規分布した群の標本を用いた場合、z 値は標準正規分布になり、z 値に対応する標準正規分布の確立密度から検定を行うのが z 検定である。例えば、有意水準 $p < 0.05$ を満足する z 値は、両側検定の時 ± 1.96 である。z 値は、a 群と b 群の平均値の大小関係に応じて正負が変わるため、群同士の大小関係を直感的に把握しやすい。なお、健常者群と AD 患者群に、PVF の分布が正規分布に適合していない周波数帯域が一部存在するが、本節では便宜上これらの周波数帯域でも z 検定を行う。また、平均値の差の検定には t 検定がよく用いられるが、第 4 章において判別分析に使用するマハラノビス汎距離と相性が良いのが z 検定であるため、本研究では z 検定を利用する。

まず、MCI 患者と健常者の z 検定の結果を図 3-10 示す。図 3-10 において、緑線は健常者の PVF の平均値、青線は MCI 患者の PVF の平均値を示す。また、赤く網掛けされた領域は、色が濃い順に有意水準 $p < 0.001, 0.01, 0.05$ で有意差のあった周波数領域である。全ての電極において、 θ 領域 (4.5~8Hz) の PVF に $p < 0.001$ 以下の高度な有意差がみられ、健常者に比べて MCI 患者の PVF が大きい。後頭部の 01, 0z, 02 では、 δ 帯域 (3~4Hz) で健常者より MCI 患者の PVF が大きい。また、前頭極の Fp1, Fp2 以外では β 帯域で有意に MCI 患者の PVF が小さく、特に左側頭部の T3, T5 での低下が著しい。 α 帯域 (8~14.5Hz) では、10Hz 付近を境に周波数が高い領域のみ有意差が見られ、前頭極 Fp1, Fpz, Fp2 と、中心部 C3, Cz, C4 を除いた領域にて、MCI 患者の PVF が有意に小さい。

次に、AD 患者と健常者の z 検定の結果を図 3-11 に示す。図 3-11 において、緑線は健常者の PVF の平均値、青線は AD 患者の PVF の平均値を示す。F7 と T4 以外のすべての電極において、 δ 領域 (3~4Hz) の AD 患者の PVF が健常者より有意に大きく、特に後頭部 01, 0z, 02 での差が大きい。また、全ての電極において、 α 帯域高周波成分 (10~14.5Hz) において AD 患者の PVF が健常者より有意に小さい。 β 帯域以上では、T3, C3, T5, T6, P3, Pz, P4 にのみ、有意水準 $p < 0.01 \sim 0.05$ で AD 患者の PVF が小さかった。

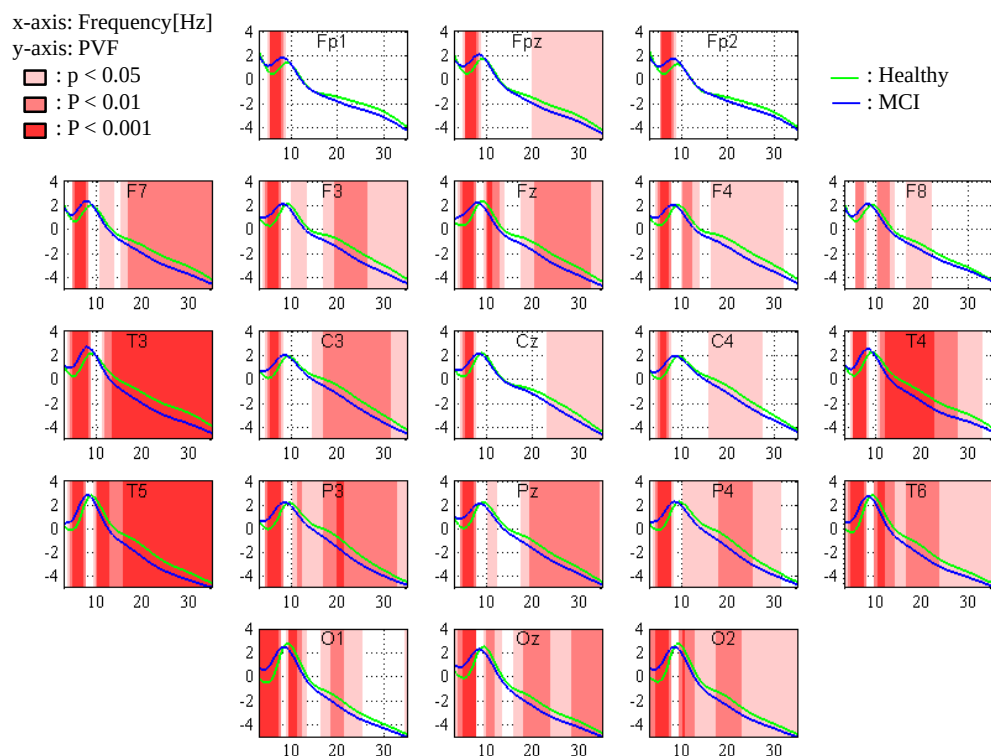


図 3-10 健常者と MCI 患者の PVF の平均値の比較

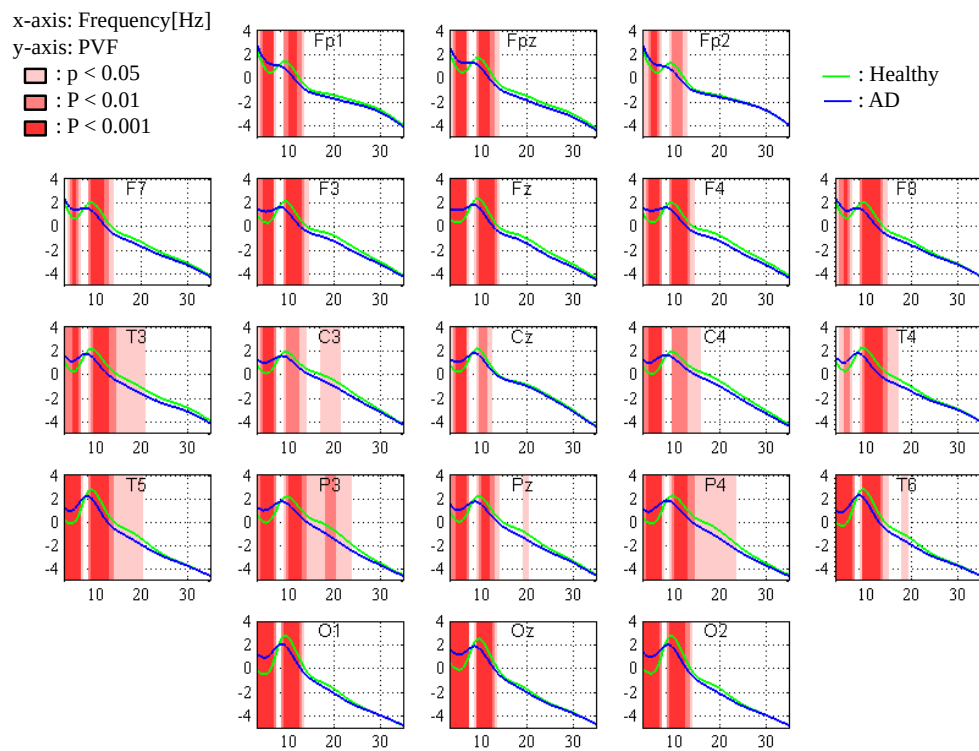


図 3-11 健常者と AD 患者の PVF の平均値の比較

3.6 電極同士の比較および PVF とパワースペクトルの比較

本節では，電極位置による z 値の差異を比較するとともに，パワースペクトル(PSD: Power Spectral Density)と PVF それぞれの z 値の比較を行う。PVF と PSD の比較に際し，PSD をフィルタリングし，PVF と同程度のなめらかさになるようスムージングを行った。図 3-12 は，スムージング前の PSD (青線) と，スムージング後の PSD_s (紫線) を示す。同図に示すように，スムージング前の PSD は周波数による細かい変動が大きく，被験者ごとの分散も非常に大きくなるため，そのまま PVF と比較することは意味をなさない。そこで，次式で示すように，ガウス関数 $g(f)$ を周波数領域で畳み込むことで，PSD をスムージングした。

$$\begin{cases} PSD_s(f) = \frac{1}{M} (PSD * g)(f) \\ M = \int_{-\infty}^{\infty} g(f) df \\ g(f) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{f^2}{2\sigma^2}} \end{cases} \quad (3.5)$$

上式において， $PSD_s(f)$ はスムージング後の PSD， $(PSD * g)(f)$ は，スムージング前の $PSD(f)$ と $g(f)$ の畳み込み積分を表わす。3 行目のガウス関数の窓幅を決める σ は，PVF の滑らかさと同程度になるように試行錯誤で決定し， $\sigma=1$ とした。また，PSD の原信号には PVF での雑音除去と同じ処理を施し，1024 サンプル長のセグメントごとに $\log PSD(f)$ を計算し，過大信号を含む

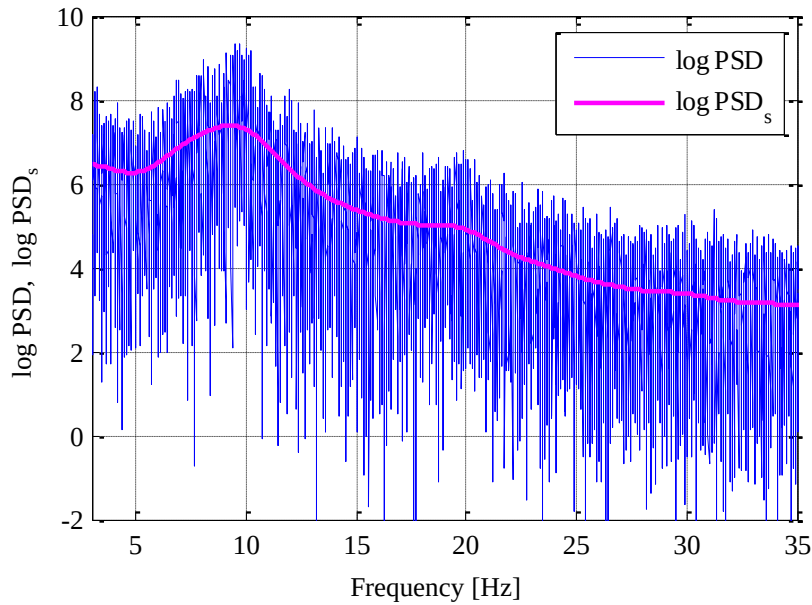


図 3-12 パワースペクトルの平滑化

セグメントは除去して雑音除去を行った。なお、以後 PSD とは、 $\log PSD(f)$ を指すものとする。こうして計算した健常者群、MCI 患者群、AD 患者群の PSD から、PVF の場合と同様に z 値を計算した。

表 3-1 と表 3-2 に、前節で計算した PVF の z 値と、本節で計算した PSD の z 値について、それぞれ周波数帯域ごとの平均値を等高線図で示した。ただし、前節より、 α 帯域では有意差のあった 11~14Hz の z 値だけを平均化した。表 3-1 は、MCI 患者群の健常者群に対する z 値、表 3-2 は、AD 患者群の健常者群に対する z 値である。紙面上方が前頭部に位置するように描いてあり、カラーバーの暖色が正の z 値、寒色が負の z 値で、 z 値の絶対値が大きいほど、色が明るくなる。また、有意差の有無を分かりやすくするために、有意水準 5%以下となる $|z| < 1.96$ の範囲については灰色一色とした。また、 z 値は、符号が正の場合健常者に比べて PVF が大きいことを意味し、逆に負の場合は、PVF が健常者に比べて小さいことを示す。また、 z 値の絶対値が大きいほど、健常者との差も大きい。

はじめに、表 3-1 より、MCI 患者群について述べる。 δ 帯域では、PVF と PSD 双方において後頭部の z 値が大きい。また、PSD の方が有意差のある領域は広いが、後頭部の z 値の値自体は、PVF の方が大きい。 θ 帯域では後頭部と左側頭部、左前頭部、および前頭正中部において PVF の z 値が著しく大きい。PSD も同様の傾向を示しているが、後頭部や左前頭部は PVF ほど大きな値ではない。 α 帯域では、PVF では中心部と前頭極を除いた冠状線上の z 値が小さいが、PSD では左側頭部と右後頭、右全側頭部にのみ有意差があり、PVF ほど顕著な z 値の低下はない。 β 帯域では、PVF が中心正中部と前頭極以外で z 値が小さくなっており、若干左側頭部での減少が大きい。PSD では右中心部と右前側頭部以外の主に左側で z 値が小さくなっており、PVF よりも左右差が顕著である。 γ 帯域は PVF も PSD もほぼ同じ傾向を示しており、全体的に左側で z 値が小さい。ただし、PSD のほうが、わずかに低下の度合いが大きい。全体的には、 α 以下の徐波帯域においては PVF の方が PSD よりも z 値の絶対値が大きく、感度良く MCI 患者と健常者の差を抽出していることが分かる。一方 β 以上の速波では、PVF と PSD で z 値の大きさにはほとんど差が見られないが、 β 帯域においては、電極位置による z 値の大小関係が両者で異なった。

次に、表 3-2 より、AD 患者について述べる。 δ 帯域では、PSD、PVF とともに後頭部で z 値が大きく、PVF の方が PSD より顕著に大きな値となっている。 θ 帯域では、PVF では後頭部にて著しく z が大きく、加えて右頭頂部でも z 値が大きい。PSD ではほぼ左右対称で、後頭部において z 値が大きい、PVF ほど顕著ではない。 α 帯域では、PVF では冠状線上に著しく小さい z 値となった。一方 PSD では中心部と右側頭部を除くおもに左側で z 値が小さくなっているが、PVF ほど顕著ではない。 β 帯域では、PVF において正中部を除く頭頂部のみ、わずかな有意差が

あったが、PSD では有意差は見られなかった。 γ 帯域では、PVF、PSD ともに有意差は見られなかった。全体的には、MCI 患者の場合と同様に、 α 波以下の低周波では PVF の方が PSD より z 値の絶対値が大きく、感度良く AD 患者と健常者の差を抽出している。一方、 β 以上の速波では、PVF と PSD で顕著な差は見られなかった。

MCI 患者と AD 患者を比較すると、 θ 帯域と、 β 帯域では MCI の方が z 値の絶対値が大きい。一方、 δ 帯域と α 帯域では AD の方が z 値の絶対値が大きかった。

また、より詳細に PVF と PSD を比較するために、それぞれ各周波数帯域での z 値の絶対値の最大値を、絶対値の大きい電極順に MCI 患者群のものを表 3-3 に、AD 患者群のものを表 3-4 に示した。表 3-3 より、MCI 患者では α 以下の徐波帯域において、PVF が PSD より大きな値となっており、特に θ 帯域では z 値の最大値に 1.14 の差がある。この差は、有意水準 p 値に換算すると、PSD の $z=5.36$ が $p=2.30 \times 10^{-7}$ 、PVF の $z=6.50$ が、 $p=2.67 \times 10^{-10}$ に相当し、PVF の方が PSD の 1/1000 倍の水準である。また、表 3-4 より、AD 患者では PVF と PSD の徐波帯域での差がより顕著になり、 θ 帯域では z 値の最大値に 2.15 の差がある。前記と同様に有意水準 p 値に換算すると、PSD の $z=4.94$ が $p=2.00 \times 10^{-6}$ 、PVF の $z=6.09$ が、 $p=3.53 \times 10^{-9}$ に相当し、やはり PVF の方が PSD の 1/1000 倍の水準となっている。以上のことから、徐波帯域においては、PVF の方が PSD より感度良く MCI および AD の健常者からの差を抽出できていることが分かる。一方、 β 波以上の速波では、MCI 患者の $\beta \cdot \gamma$ 波において z 値の絶対値の最大値が PVF より PSD の方が上回っており、 β 波ではその差は 0.7 程度である。これは p 値に換算すると、PSD の $z=-4.91$ が $p=2.32 \times 10^{-6}$ 、PVF の $z=-4.13$ が $p=7.89 \times 10^{-5}$ に相当するので、PSD の p 値が PVF の約 1/30 倍となり、徐波帯域における差ほど顕著ではないことが分かる。

表 3-1 MCI 患者の Z 値の電極間の比較および PVF と PSD の比較

	z-score by PVF	z-score by PSD
δ (3-4Hz)		
θ (4-8Hz)		
α -high (11-14Hz)		
β (14-30Hz)		
γ (30-35Hz)		

表 3-2 AD 患者の Z 値の電極間の比較および PVF と PSD の比較

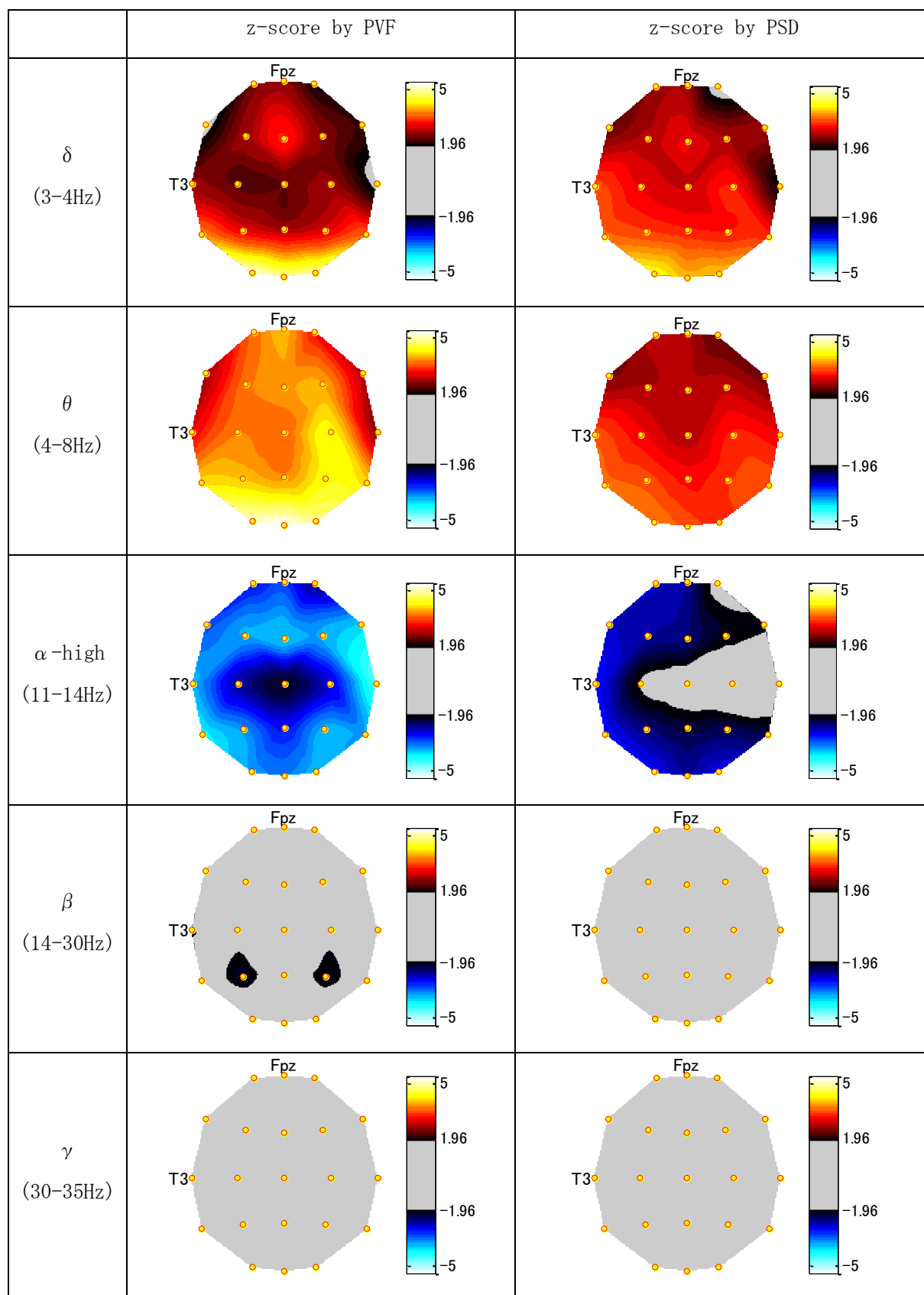


表 3-3 PVF と PSD から計算した MCI 患者の z 値の最大値

δ [3~4Hz]				θ [4~8Hz]				α [8~14Hz]				β [14~30Hz]				γ [30~35Hz]			
PVF		PSD		PVF		PSD		PVF		PSD		PVF		PSD		PVF		PSD	
z	ch	z	ch	z	ch	z	ch	z	ch	z	ch	z	ch	z	ch	z	ch	z	ch
3.85	O1	3.53	O1	6.50	O1	5.36	F3	4.49	T3	4.34	T3	-4.13	T3	-4.91	T5	-3.66	T3	-3.71	T3
3.23	O2	3.16	O2	6.08	O2	5.26	O2	-3.74	T4	3.52	T5	-4.09	T5	-4.89	T3	-3.58	T5	-3.53	F7
3.11	T6	3.13	Oz	5.78	Oz	5.24	P4	3.73	P3	3.11	F7	-3.72	T4	-4.50	O1	-2.90	F7	-3.37	T5
2.71	Oz	3.02	T5	5.73	Fz	5.20	Fz	-3.69	O1	-3.01	O1	-3.32	P3	-4.22	O2	-2.83	Pz	-3.05	F3
2.34	T5	2.93	Pz	5.64	T6	5.17	T3	3.62	F7	-2.86	F8	-3.19	F7	-4.21	Oz	-2.78	Oz	-3.04	C3
2.22	P4	2.89	P3	5.40	F3	5.12	F7	3.60	Fpz	-2.72	O2	-3.15	C3	-4.18	T6	-2.74	P3	-2.98	Fz
2.18	Fz	2.86	P4	5.12	T3	5.08	Pz	3.53	P4	2.50	Fp1	-3.04	T6	-4.13	F7	-2.73	Fz	-2.95	T6
2.03	T3	2.78	T3	5.12	F7	5.07	O1	3.52	Fp1	-2.46	P3	-2.95	O2	-3.95	P3	-2.65	C3	-2.83	P3
2.02	F3	2.60	C3	5.10	P4	4.95	T5	-3.48	T5	-2.43	T6	-2.92	P4	-3.66	Pz	-2.46	Cz	-2.79	Fpz
1.88	Pz	2.49	T6	5.01	P3	4.92	Oz	3.44	Fp2	2.42	Fpz	-2.87	Oz	-3.43	P4	-2.33	F3	-2.70	Pz
1.87	P3	2.46	Fz	4.96	Pz	4.91	P3	-3.41	T6	-2.31	F4	-2.84	Pz	-3.37	C3	-2.24	Fpz	-2.69	Oz
1.69	F4	2.38	Cz	4.88	T5	4.87	C3	-3.35	Fz	-2.29	Fz	-2.84	Fz	-3.31	F3	-2.22	T4	-2.63	Cz
1.55	C3	2.26	F3	4.80	T4	4.73	Cz	3.30	Oz	2.22	F3	-2.77	F3	-3.28	T4	-2.21	O2	-2.53	O1
1.46	C4	2.25	C4	4.78	Fpz	4.51	Fp1	-3.30	O2	2.16	C3	-2.70	O1	-2.87	Fz	-2.19	T6	-2.45	O2
-1.44	Fp2	2.06	F7	4.77	Fp1	4.43	Fpz	3.13	C3	-2.14	Pz	-2.51	Cz	-2.65	Fpz	-2.08	P4	-2.36	Fp1
1.42	Cz	2.01	F4	4.71	F4	4.37	F4	3.00	F3	-2.12	Oz	-2.50	F4	-2.61	F4	-2.04	F4	-2.29	T4
1.40	T4	-1.71	Fp2	4.43	Cz	4.29	T6	-2.95	F8	2.06	Fp2	-2.42	C4	-2.46	F8	-1.97	O1	-2.17	P4
-1.33	Fpz	1.25	Fpz	4.23	C3	4.16	C4	-2.81	F4	2.03	T4	-2.30	F8	-2.46	Cz	-1.68	Fp1	-2.11	F4
-0.98	Fp1	1.20	T4	4.11	Fp2	3.50	T4	2.75	Pz	1.79	P4	-2.27	Fpz	-2.31	Fp1	-1.55	C4	-1.70	C4
-0.82	F7	1.11	F8	3.88	C4	3.49	Fp2	2.46	C4	-1.63	Cz	-1.78	Fp1	-2.28	C4	-1.28	Fp2	-1.51	Fp2
-0.62	F8	1.00	Fp1	3.26	F8	3.46	F8	2.40	Cz	1.39	C4	-1.49	Fp2	-1.66	Fp2	-0.90	F8	-1.46	F8

表 3-4 PVF と PSD から計算した AD 患者の z 値の最大値

δ [3~4Hz]				θ [4~8Hz]				α [8~14Hz]				β [14~30Hz]				γ [30~35Hz]			
PVF		OSD		PVF		PSD		PVF		PSD		PVF		PSD		PVF		PSD	
z	ch	z	ch	z	ch	z	ch	z	ch	z	ch	z	ch	z	ch	z	ch	z	ch
5.33	O1	4.72	O1	6.09	Oz	4.94	O1	-5.07	T4	-4.79	O1	-3.16	T4	-3.05	T5	-1.35	F4	-1.14	Fpz
5.02	Oz	4.39	O2	5.97	O1	4.73	O2	-5.03	O1	-4.70	O2	-2.90	T3	-2.88	T3	-1.30	C4	-1.11	Fz
4.94	O2	4.30	Oz	5.77	O2	4.62	C4	-4.99	F8	-4.32	F7	-2.88	P4	-2.85	T6	-1.29	Fpz	1.03	O2
4.03	T5	4.08	T5	5.16	C4	4.61	Oz	-4.93	T5	-4.31	Fpz	-2.82	T5	-2.70	O1	-1.23	T3	-0.96	Fp1
3.84	T6	4.06	P3	5.03	P4	4.52	T6	-4.86	Oz	-4.20	Fp1	-2.67	P3	-2.70	P3	-1.19	Fz	-0.91	T3
3.53	Fz	4.03	C4	4.89	T5	4.51	P3	-4.86	O2	-4.03	Oz	-2.52	T6	-2.61	Pz	-1.11	P4	-0.86	F7
3.44	P3	3.95	T6	4.77	T6	4.48	T5	-4.53	Fz	-4.00	T5	-2.50	F8	-2.61	P4	-0.88	P3	-0.84	Cz
3.34	P4	3.91	T3	4.74	Fpz	4.45	P4	-4.45	T6	-3.95	T3	-2.46	F4	-2.51	F8	-0.82	Fp1	0.81	Oz
3.13	F4	3.90	P4	4.63	F4	4.31	Pz	-4.38	F4	-3.88	F8	-2.36	F3	-2.49	O2	-0.78	Pz	-0.75	F3
3.09	F3	3.78	Pz	4.60	P3	4.29	T3	-4.35	F3	-3.76	F3	-2.32	Fz	-2.34	C3	-0.78	F7	0.75	O1
3.08	C4	3.71	C3	4.59	Fz	4.29	C3	-4.23	T3	-3.74	Fp2	-2.29	C4	-2.27	F7	-0.77	F3	0.73	T4
3.02	Pz	3.64	Fz	4.46	Fp1	4.18	Fz	-4.17	P4	-3.72	Fz	-2.20	F7	-2.23	Fpz	-0.68	C3	-0.72	T6
3.01	Fpz	3.46	F4	4.39	Pz	4.17	F4	-4.16	F7	-3.70	T6	-2.15	C3	-2.14	Oz	-0.56	Cz	0.70	Fp2
2.87	C3	3.44	Cz	4.37	F3	4.09	Fp1	-3.99	P3	-3.58	F4	-2.12	O2	-2.13	F3	-0.30	T6	-0.62	F4
2.86	T3	3.35	F3	4.29	C3	4.06	Fpz	-3.86	Fpz	-3.38	Pz	-2.07	Pz	-2.12	F4	-0.26	F8	-0.54	C3
2.86	Cz	3.24	Fpz	4.25	Cz	4.03	Cz	-3.66	Fp1	-3.34	P3	-2.04	Fpz	-2.09	C4	-0.21	T4	-0.54	Pz
2.82	Fp1	3.23	F8	3.70	Fp2	3.94	F3	-3.56	Pz	-3.28	Cz	-1.87	O1	-2.08	Fz	-0.19	Oz	-0.48	C4
2.61	F8	3.18	Fp1	3.69	T3	3.80	F8	-3.20	Fp2	-3.28	P4	-1.80	Fp1	-2.00	Fp1	0.12	Fp2	0.38	F8
2.52	Fp2	2.97	F7	3.53	F7	3.75	T4	-3.19	C4	-3.05	C3	-1.75	Oz	-1.86	Cz	-0.11	T5	-0.38	P4
2.28	F7	2.88	T4	3.39	F8	3.53	F7	-3.08	C3	-2.75	C4	-1.21	Fp2	-1.78	T4	0.09	O1	0.36	P3
2.23	T4	2.37	Fp2	3.02	T4	3.48	Fp2	-3.04	Cz	-2.73	T4	-0.74	Cz	-1.66	Fp2	0.06	O2	0.34	T5

3.7 考察

本節では、まず雑音除去方法を示した後、本研究のデータセットに対し PVF を計算し、健常者群、MCI 群、AD 群それぞれの PVF の分布を調べた。その結果、どの群の PVF もほとんどの周波数上で正規分布に適合していたが、健常者群と AD 患者群では、一部適合していない周波数領域が存在した。これは、健常者と AD 患者は、MCI 患者に比べて個人差による PVF のばらつきが大きく、PVF の分布が多峰性となっていたことが原因と考える。健常者には、AD を発症していないものの、他の疾病に罹患している被験者が含まれていた可能性がある。また、AD 患者については、AD 患者全員の MMSE の範囲が 0~23 と幅広く、AD の進行具合の異なる様々な患者が含まれていたことが、PVF のばらつきへ繋がったと考える。

平均値の比較では、MCI・AD 患者群ともに有意水準 $p < 0.001$ の高度な有意差が徐波帯域を中心に広範囲で見られた。このことから、第 2 章で推察したとおり、AD の進行とともに徐波成分の発生頻度が増えていることがうかがえる。また、MCI 患者群は、徐波帯域の PVF の増大、 α 高周波帯域の PVF 減少に加え、速波帯域の PVF の減少も見られたのに対し、AD 患者群では速波帯域の PVF の有意な減少は表れなかった。これは、AD 患者では α 波の減少が MCI 患者よりも一層顕著であったため、本研究で規格化された脳波に含まれる全パワー内の α 波の比率の減少分が、 β 波の比率増大を引き起こしたと考える。また、MCI 患者の $\beta \cdot \gamma$ 帯域の PVF の減少は、左側頭部で顕著であり、これは従来研究と一致し、妥当な結果である [28][27]。

電極同士の比較および、PVF と PSD の比較では、 θ 波以下の徐波の増加が、MCI・AD 患者ともに後頭部で顕著であることと、PVF が PSD よりも感度良く徐波の増加を検出できることを示した。この結果は、第 2 章で述べた推察が正しかったことを示している。すなわち、AD、MCI 患者では徐波成分が継続的に出続けているわけではなく、短い時間間隔で散発しているため、PSD よりも PVF が感度良く散発をとらえることができたと考える。一方、 β 波以上の速波についてはほとんど PVF と PSD に差が無かった。この理由は、速波が継続的に出現することは珍しいことではなく、PVF の出現頻度に対する感度が PSD に対して有意になるほど敏感ではなかったからと考える。この現象については、図 2-7 から推測できる。図 2-7 において信号の出現率に対する分散の変化は、出現率 0 で最も傾きが大きく、出現率 0.5 では傾き 0 となる。したがって、信号出現率の 0 に近い時には、稀に発生する信号に対し高感度に分散の値が増加するが、もともとある程度の出現率で発生している信号の出現率の変化に対しては、分散の値はあまり感度良く反応しないことが分かる。また、 β 帯域の低下部位は、PSD にくらべて PVF の z 値の低下部位の左右差が小さかった。そこで、表 3-3 の PVF の β 帯域で z 値の低下している部位と、 α 帯域、 γ 帯域で z 値が低下している部位を比較すると、 β 帯域の左右差はちょうど α 帯域と γ

帯域の中間程度であることが分かる。この現象は PVF で用いているウェーブレット変換の性質によるものだと考える。ウェーブレット変換では、高周波帯域では時間領域での窓幅が狭くなる一方で、周波数領域の窓幅は広くなるため、PVF の β 帯域には、PSD よりも周辺の周波数帯域の影響が大きく表れたと考える。しかし、いずれにしても健常者と MCI 患者の差異は、速波帯域以上に、徐波帯域で極めて顕著であることと、速波帯域の差異も、PSD と同程度で検出できるという点で、PVF は健常者と MCI 患者の判別分析へ有用であると考えられる。PVF による MCI と健常者の差の z 値は、01 の θ 波において最大 6.5 であり、これは有意水準 $p=2.67 \times 10^{-10}$ という非常に高度な有意差である。過去の研究においても、これほど高水準の有意差が MCI と健常者で表れた例は見当たらない。なお、 p 値は、検定方法によって大きく変わる場合もある。特に、これまで最も高精度に健常者と MCI 患者を判別した研究として文献[40]があり、本研究と同じデータセットを用いて健常者と MCI 患者の差をマン・ホイットニーの U 検定で評価している。彼らの評価結果では、 p 値は最小で $p=4.4 \times 10^{-4}$ である。そこで参考として、PVF において $z=6.5$ となった周波数をマン・ホイットニーの U 検定で評価したところ、 $p=1.12 \times 10^{-4}$ となり、前記文献よりも感度良く健常者と MCI 患者の差を検出していることが分かった。ただしそれほど大きな差はないことから、前記文献での脳波特徴量と、本研究の PVF では、同じ現象をとらえている可能性がある。前記文献では、AD 患者では脳皮質同士の接続が弱くなることを仮定し、脳波の皮質間の同期性の低下を評価指標として用いている。しかし、第 2 章で述べたとおり、AD による最も初期の脳の病変は、マイネルト基底核の病変であり、皮質間の非同期は、大脳皮質の病変が進行し始め、 α 波の大脳皮質上での波及が乱れ始めてから起こるため、MCI 段階の患者の脳には起こらないと推測する。したがって、脳波の同期性の低下は、皮質間の接続の低下によって起こっているものとは考えにくい。おそらく、マイネルト基底核の病変による徐波の散発が、全ての電極で同期して起こるのではなく、局所的に発生していることが、同期性の低下を引き起こしていると予想する。

本章によって判明した、健常者と MCI 患者の差が大きい電極位置および、周波数帯域の PVF をパラメータとすれば、健常者と MCI 患者の高精度な判別が可能になると考える。

3.8 結論

本章では、雑音処理の方法を説明したうえで、PVF を全被験者について計算し、健常者群、MCI 患者群、AD 患者群それぞれの分布と、平均値の比較、変化の大きい電極位置を調べた。また、従来の脳波解析で一般に用いられていたパワースペクトルとの比較も行った。その結果、以下の結論を得た。

1. PVF の分布は、ほとんどの電極上・周波数上で正規分布しているが、一部正規分布に適合しない電極位置・周波数帯も存在するため、判別分析の際は注意を要する。
2. MCI 患者は、 θ 波を中心に徐波の出現頻度が増加し、 $\alpha \sim \gamma$ 波の出現頻度が低下する。徐波の増加は後頭部で顕著であり、 $\alpha \sim \gamma$ 波の減少は、冠状線部、左側頭部で顕著である。
3. AD 患者は、 δ 波と θ 波の徐波の出現頻度が増加し、 α 波の出現頻度が低下する。徐波の出現は、後頭部・頭頂部で顕著であり、 α 波の減少は、冠状線部で顕著である。
4. 徐波の増加は、PVF の方が PSD よりも感度良く検出できる。一方、速波の減少は、PVF と PSD で大きな差はない。
5. PVF によって検出できる MCI 患者と健常者の差は、従来のどの研究よりも高度な有意差である。

次章では、本章の結果に基づいた判別分析を行う。

第4章

21 電極での脳波の PVF に基づいた 軽度認知障害患者の判別

4.1 はじめに

本章では、第3章で計算した PVF に基づいて健常者と MCI 患者の判別を行う。本研究で計算した PVF には、1つの電極につき 0.5Hz 刻みで 3~35Hz まで合計 65 個の値があり、被験者一人当たり全 21 電極なので、合計 $21 \times 65 = 1365$ 個の変数を持つ。判別の際にはこれらの変数から、判別に適した必要最小限の変数を選択する必要がある、変数の選択方法は極めて重要である。そこで本章では、PVF によって高精度な MCI 判別が可能であることを示すだけでなく、変数の選択方法が判別精度へ与える影響について調査し、高精度な判別を可能とする変数の選択方法について考察する。本章ではまず、多次元正規分布に基づく標本の判別方法として、マハラノビス汎距離を利用した方法について簡単に述べる。次に、変数の選択方法と、選択方法に応じた判別精度の変化を示し、健常者と MCI 患者の判別精度が、最大で感度 96%、特異度 93%、正判別率 94%という極めて高精度になったことを示す。最後に、変数選択方法と判別精度の関係について考察する。

なお、本章は関連研究[47]に基づいているが、本論文執筆に際し、判別に用いるデータと変数選択方法を再考している。前記関連研究では健常者 57 名から無作為に選んだ健常者 24 名と、MCI 患者 25 名のうち雑音除去後のデータ長が一定長さ以上である 24 名に対して計算していた。また、判別に用いる電極を、 z 値が大きいものだけに限定していた。しかし、本論文では PVF による MCI 判別の可能性をより綿密に調査するため、データベースに含まれる全ての健常者と全ての MCI 患者を対象に判別精度を計算し、電極は z 値にかかわらず全ての電極を用いた。

4.2 マハラノビス汎距離による判別方法

マハラノビス汎距離とは、複数の正規分布する変数で構成される母集団（多次元正規分布）と標本の類似度を、変数の散らばり具合と散らばる方向を考慮して定量化することが可能な無次元の指標である。古くから判別分析のツールとして用いられており、例えばある標本 S が、群 A 、群 B のどちらに属しているかを判別する際は、標本 S を特徴付ける複数の変数を元に、群 A と群 B に対するマハラノビス汎距離をそれぞれ求め、値の小さい方（距離の近い方）を、標本 S が属する群であるとして判別する[70]。本研究では第3章において、被験者の PVF はほとんどの周波数上で正規分布していることを示した。したがって、PVF を電極毎・周波数毎に異なる分散と平均値で分布している多次元正規分布としてとらえれば、マハラノビス汎距離によって標本の属する群を判別することが可能である。

平均値ベクトル μ_1 、分散共分散行列 Σ_1 である多次元正規分布 Π_1 に対する、特定の標本から得た変数群 $\mathbf{x}$ のマハラノビス汎距離 $D_M(\mathbf{x})$ は次式で定義される。

$$D_M(\mathbf{x}) = (\mathbf{x} - \mu_1)^T \Sigma_1^{-1} (\mathbf{x} - \mu_1) \quad (4.1)$$

マハラノビス汎距離の性質を直感的に理解しやすいように、例として変数が2個だけの場合について、図4-1を用いて説明する。同図には、白丸で示すように2つの変数 x 、 y をもつ集団 Π が分布している時に、×印で示す4つの位置について、マハラノビス汎距離 D_M と、平均値からのユークリッド距離 D_E をそれぞれ示した。ユークリッド距離 D_E が、すべての位置でおよそ

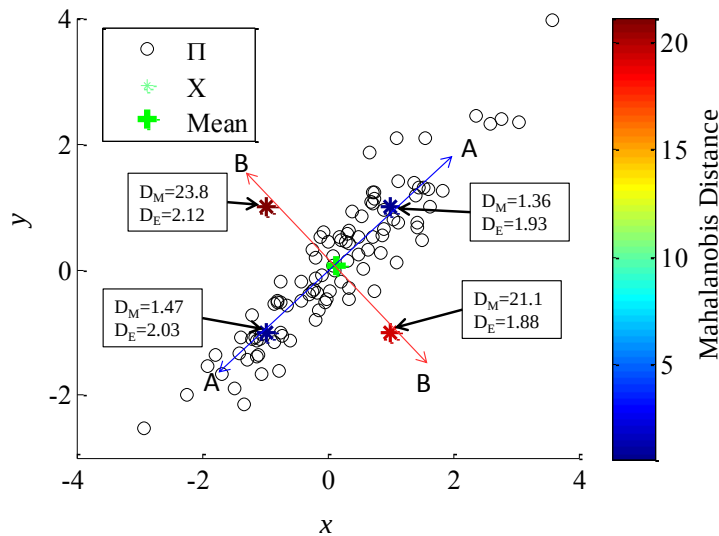


図 4-1 2 変数の場合のマハラノビス汎距離と分布の関係（資料 [80] を改変）

2 程度の値であるのに対し、マハラノビス汎距離 D_M は、分布の分散が長い方向（図内矢印 A の方向）に位置するときは小さな値であり、逆に分布の分散が短い方向（図内矢印 B の方向）に位置するときは大きな値となっている。このようにマハラノビス汎距離は、分散が長い方向に標本が位置する場合は、標本が集団 Π に属する可能性が大きいいため距離が短く、逆に分散が短い方向では標本は集団 Π に属する可能性が少ないため距離が長くなるように規格化された類似度の指標である。また、1 次元の時のマハラノビス距離は、 z 値と等しくなる。したがって、 z 値が大きいことは、少なくともその変数についてはマハラノビス距離が大きいことを意味し、変数選択の際の重要な指標となる。

本研究において被験者を判別する際は、PVF を変数とみなして健常者群、MCI 患者群それぞれに対するマハラノビス汎距離を計算し、よりマハラノビス距離が短い方の群に被験者と分類する。また、精度計算は「一つとって置き法 (leave-one-out) [71]」で行う。一つとって置き法では、リファレンスデータとして、全健常者と全 MCI 患者の PVF から、判別対象である被験者の PVF を取り除いたデータを用いる。これにより、個々の被験者はリファレンスデータに含まれない未知のデータとして扱えるため、本判別手法を実際に新たな被験者に対して適用した場合と同等の判別精度を計算できる。なお、リファレンスデータからは平均値ベクトルと分散共分散行列を計算する。ここで、分散共分散行列の定義により、標本数より個数の多い変数に対する分散共分散行列の逆行列は計算できない。本研究の場合、MCI 患者の人数が 25 名であるが、4.1 節で述べたように PVF は一人につき合計 1365 個ある。したがって、少なくとも 25 個以下の変数を全 PVF から選択する必要がある。そこで、例えば最も判別精度を高くする 25 個の変数を総当たりで検索した場合、その組み合わせ数は、 ${}_{1365}C_{25} \doteq 3.92 \times 10^{13}$ となる。1 つの組合せでの判別が 1μ 秒で計算できたとしても、全ての計算を実行し終わるまでに 1 年以上かかる計算となり、総当たりで組合せを見つけることは現実的ではない。そこで、本章では、前章で計算した z 値を基準にした選択方法を利用することで、計算時間を短縮する。次節では、この変数選択方法について述べる。

4.3 変数選択方法

変数選択において、最も直接的に高精度な変数の組み合わせを決めるには、図 4-2(a) のフローチャートに示すように、まず全ての変数 ($PVF_m(f_n):m$ は電極位置, $f_n=3+0.5n$, $1 < n < 65$) について一つずつ判別を実施して判別精度を評価し、最も高精度に判別した変数 ($PVF_m(f_{best})$) を選択する。次に、組み合わせる変数を、再度残りの全ての変数一つずつ組み合わせで判別を実施して判別精度を評価し、最も高精度に判別した変数を追加するという流れを、判別精度が

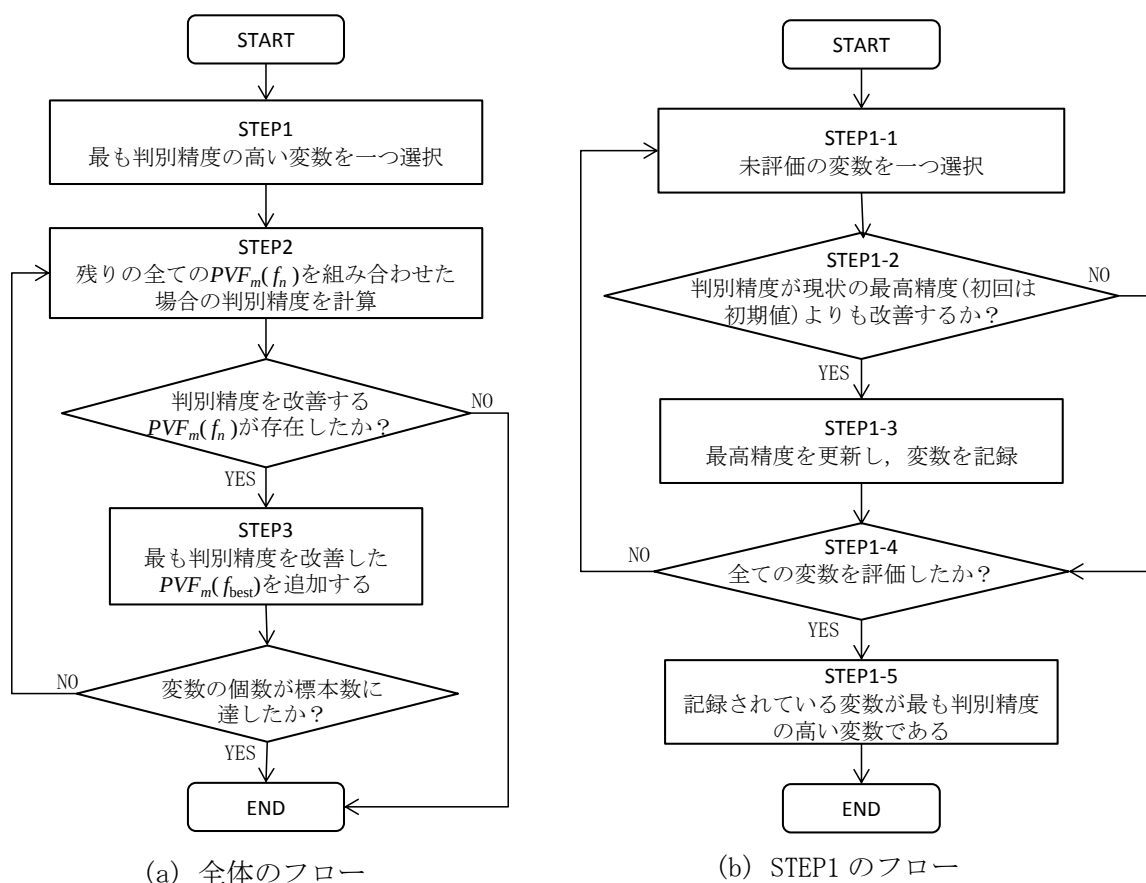


図 4-2 変数選択フロー

向上しなくなるか、追加した変数がリファレンスデータの標本数になるまで実行すればよい。ここで、「判別精度」の意味について整理しておく。本論文では、判別精度とは、正判別率、特異度、感度を総称した呼び方とする。また、正判別率、特異度、感度の定義は以下のとおりである。

正判別率 (Accuracy): 全被験者のうち、健常者を正しく健常者、MCI 患者を正しく MCI 患者として判別した割合

特異度 (Specificity): 全健常者のうち、健常者を正しく健常者として判別した割合。

感度 (Sensitivity): 全 MCI 患者のうち、MCI 患者を正しく MCI 患者として判別した割合。

以上の様に、判別精度には 3 つの指標が存在する。したがって、変数評価の際の「判別精度改善」とは、どの指標がどうなると改善と見なすかを定義する必要がある、この定義と、変数評価する順番に応じて、最終的に選択される変数と判別精度が異なってくる。例えば、判別精度の改善を、「正判別率が向上すること」「感度・特異度の平均値が向上すること」などと定義すると、感度が 100% 近くても特異度が 70% 程度というような偏った結果になる場合がある。あるいは、「感度が高くなること」や「特異度が高くなること」と定義すると、感度だけ高い結果や、特異度だけ高い結果になる場合がある。また、変数評価する順番については、例え

ば、始めに極端に特異度だけ高くなる変数を選択してしまうと、判別精度改善の定義によっては追加する変数を評価しても判別精度が改善したとみなされずに、偏った結果に終わってしまう場合がある。このように、反復的に変数選択をする際は、判別精度改善の定義と、変数を評価する順番が重要となる。そこで、本研究における変数追加時の判別精度改善の定義と、追加する変数を評価する順番について説明する。

まず、変数追加時の判別精度改善の定義は、感度と正判別率が共に高くなるように「感度が低下せず、特異度が向上する」または「正判別率が低下せず、感度が向上する」ことにした。変数追加前の正判別率、感度、特異度をそれぞれ $\rho_{ac,k}$, $\rho_{se,k}$, $\rho_{sp,k}$, 変数追加後のものをそれぞれ $\rho_{ac,k+1}$, $\rho_{se,k+1}$, $\rho_{sp,k+1}$, とすると、上述の判別精度改善の定義は次式となる。

$$\begin{aligned} &(\rho_{se,k+1} \geq \rho_{se,k} \text{ and } \rho_{sp,k+1} > \rho_{sp,k}) \\ &\text{or} \\ &(\rho_{ac,k+1} \geq \rho_{ac,k} \text{ and } \rho_{se,k+1} > \rho_{se,k}) \end{aligned} \tag{4.2}$$

また、図 4-2(b)には、図 4-2(a)STEP1 内部のフローを示した。図 4-2(b)STEP1-2 において、選択した変数による判別精度の改善の判断にも、式(4.2)の定義を用いる。式(4.2)の1行目は、特異度の向上に感度の維持を条件として付加することで、特異度だけが上がり過ぎることを防いでいる。また、式(4.2)の2行目は、正判別率が変化せずに感度が上がれば改善とみなすことで、特異度だけが上がってしまった場合に、特異度を低下させ、感度を上げることで正判別率を維持する効果を持つ。以上の様に、本研究では感度の向上を優先した設定となっている。これは、健常者を間違って MCI 患者と判断してしまうよりも、MCI 患者を間違って健常者として検出してしまう方が、後々に被験者にとって不適切であると考えたからである。

次に、追加する変数を評価する順番について説明する。ここでは、3.6 節で計算した健常者群と MCI 群の差の z 値を参考にする。 z 値の絶対値が大きいほど、健常者群と MCI 群の差が大きいため、判別精度への影響が大きいと予想する。しかし、たとえ z 値が大きくても、すでに追加されている変数との相関が強い変数や、正規性が乏しい変数は判別精度を向上しないことが知られている[69]。また、 z 値が小さい変数であっても、他の変数との組み合わせによっては判別精度を向上することがある。したがって、 z 値の大きな変数単体では判別精度を向上させることは確かであるが、これらを組み合わせた場合の判別精度を予測することは難しい。そこでまず、3.4 節において正規分布への適合が棄却された PVF は用いないこととした。そして優先順位の設定には、表 3-3 に示した帯域別 z 値の絶対値の最大値の、各電極での平均値（以後、平均最大 z 値と呼ぶ）を元に、以下のパターンを設定した。

パターン 1: 平均最大 z 値が大きい電極順に PVF を評価

パターン 2: 平均最大 z 値が小さい電極順に PVF を評価

パターン 3: 平均最大 z 値とは無関係に PVF 評価（10 ページ 2 行目で列挙した順番）

表 4-1 各電極での平均最大 z 値

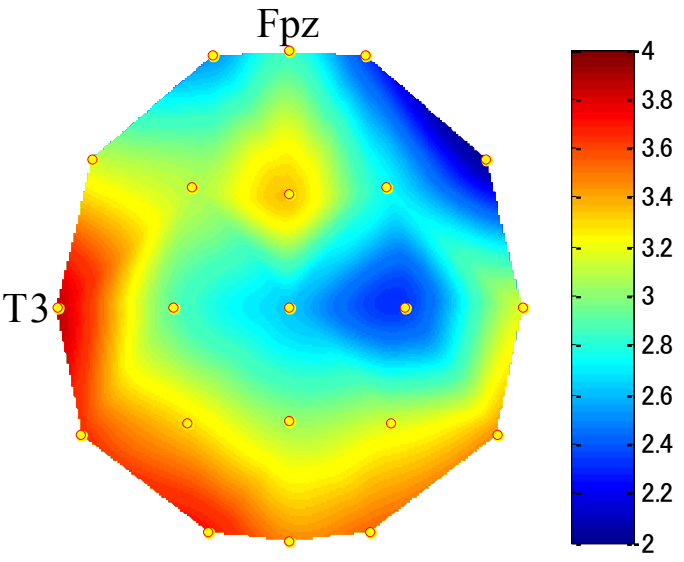
Contour map of the mean of the max of the z-score on each range of frequency	Electrodes	mean of the max of the z-score
	T3	3.89
	O1	3.74
	T5	3.67
	O2	3.55
	Oz	3.49
	T6	3.48
	Fz	3.36
	P3	3.33
	T4	3.18
	P4	3.17
	F7	3.13
	F3	3.10
	Pz	3.05
	C3	2.94
	Fpz	2.84
	F4	2.75
	Cz	2.65
	Fp1	2.55
	C4	2.35
	Fp2	2.35
	F8	2.01

表 4-1 に、平均最大 z 値の等高線図と、各電極での値を、値が高い順に表に示した。等高線図より、前頭正中中部 Fz と、左側頭部から後頭部にかけて値が高いことがわかる。なお、関連研究[47]では、この値を元に、Fz と T3, T5, O1, Oz に電極を限定して PVF を用いて、当時の最高精度である正判別率、感度、特異度共に 87.5%を得ている。本研究では、より高精度な結果と、変数選択方法の知見を得るために、全ての電極について変数選択を行う。

4.4 判別結果

表 4-2 から表 4-4 に、各パターンでの判別結果と、選択された変数を示す。これらの表では、変数として追加された順に、PVF の電極と周波数、z 値、変数として追加された時の判別精度を示した。各行での判別精度は、その行より上段の行に示した全ての変数を用いて計算したことを意味する。3つのパターンで、正判別率、特異度、感度ともに 90%以上となったのは、パターン 2 の、平均最大 z 値が小さい電極順に PVF を評価した場合であった。パターン 1 では、感度が 96%となったが、特異度が 79%と低い。また、パターン 3 では、正判別率が 92.7%、特異度が

94.7%であるが、感度が88%である。以下で、各パターンの結果を詳しく説明する。

表 4-2 より、パターン 1 では、最初に T3 の 7Hz の PVF を変数として選んでおり、この時点で感度は80%であった。その後 F4 の 3.5Hz の PVF を追加し、さらに感度が88%に向上したが、特異度は上がっておらず、F6 の 8.5 の PVF を追加した際には、感度が92%まで上がった一方特異度が75.4%から73.7%へ低下している。最終的には全部で4つの変数が追加され、感度が96%まで上がった一方で、特異度は79%までしか向上しなかった。z 値は、始めに追加した T3 が4.91と高い値であるが、それ以外で特に高い z 値をもつ PVF は選択されていない。周波数帯域は、 θ 帯域 (T3 の 7Hz) , δ 帯域 (F4 の 3.5Hz) , α 帯域 (F6 の 8.5Hz) , β 帯域 (F6 の 15Hz) とバランスよく選択されている。電極の位置は、左側頭部 (T3) と、右前頭部 (F4, F6) であった。

表 4-3 より、パターン 2 で最初に選択されたのは O1 の 5.5Hz の PVF であり、この時点での判別精度は正判別率 79.3%、特異度 80.7%、感度 76%であった。また O1 の 5.5Hz の PVF の z 値は6.34と極めて高い。その後、F7, T6 の PVF を追加した際には特異度と感度両方が向上しており、T5 を追加した際は感度が向上した一方で特異度が低下したが、C4, Fp1 の PVF を追加したことによって、特異度も向上し、最終的には7つの変数を用いて正判別率、特異度、感度ともに90%以上という極めて高精度な結果となった。z 値はパターン 1 よりも大きなものが目立ち、3 番目と4番目に追加された F7 の 10Hz と T6 の 8.5Hz 以外は、z 値の絶対値が2以上であり、有意水準 5%以内を満たすものである。また、選択された周波数は、6 番目に追加された C4 の 14.5Hz の PVF 以外は $\theta \sim \alpha$ 帯域の徐波である。電極位置は、後頭部 (O1) , 中心部 (Cz, C4) , 左前頭部 (Fp1, F7) , 両側頭部 (T5, T6) と、広範囲にわたった。

表 4-4 より、パターン 3 で最初に選択されたのはパターン 2 と同じ O1 の 5.5Hz の PVF であった。その次に F4, Fp2 と、右前頭部の電極を選択し、その後左側頭部の T3, 左前頭部の F3 を選択し合計6つの変数が追加された。この間、感度はF4の選択時に88%となった後は変化せず、特異度が向上し続け、最終的にはパターン 2 を超える 94.7%の特異度となった。選択した周波数帯域は、 δ 帯域 (F4 の 3.0Hz) , θ 帯域 (O1 の 5.5Hz) , α 帯域 (Fp2 の 11.0Hz, F3 の 9.5Hz) , そして β 帯域 (Fp2 の 15.0Hz, T3 の 15.0Hz) であり、他のパターンよりやや高周波が多かった。

図 4-3, 図 4-4, 図 4-5 にそれぞれ、パターン 1, パターン 2, パターン 3 で選択された変数を用いて全被験者から計算したマハラノビス汎距離をプロットした。横軸が健常者群からのマハラノビス汎距離、縦軸が MCI 患者群からのマハラノビス汎距離である。境界線は、健常者群と MCI 患者群それぞれからのマハラノビス汎距離が等しくなる線であり、境界線から上が MCI 患者群、下が健常者群に近いことを示す。いずれのグラフも表 4-2 から表 4-4 に示した結果と一致していることが分かる。

表 4-2 パターン 1 : 平均最大 z 値が大きい電極順に PVF を評価した場合の結果

Order of added	Electrodes	Frequency [Hz]	z-score	accuracy %	specificity %	sensitivity %
1	T3	7	4.91	76.8	75.4	80.0
2	F4	3.5	1.10	79.3	75.4	88.0
3	F8	8.5	0.42	79.3	73.7	92.0
(Final result) 4	F8	15	-1.76	84.2	79.0	96.0

表 4-3 パターン 2 : 平均最大 z 値が小さい電極順に PVF を評価した場合の結果

Order of added	Electrodes	Frequency [Hz]	z-score	accuracy	specificity	sensitivity
1	O1	5.5	6.34	79.3	80.7	76.0
2	Cz	4	2.71	82.9	80.7	88.0
3	F7	10	-1.37	87.8	86.0	92.0
4	T6	8.5	-0.27	90.2	89.5	92.0
5	T5	13.5	-3.10	90.2	87.7	96.0
6	C4	14.5	-2.05	92.7	91.2	96.0
(Final result) 7	Fp1	8	2.82	93.9	93.0	96.0

表 4-4 パターン 3 : 平均最大 z 値とは無関係に PVF を評価した場合の結果

Order of added	Electrodes	Frequency [Hz]	z-score	accuracy	specificity	sensitivity
1	O1	5.5	6.34	79.3	80.7	76.0
2	F4	3.0	0.35	82.9	80.7	88.0
3	Fp2	15.0	0.29	86.6	86.0	88.0
4	F4	11.5	-1.74	87.8	87.7	88.0
5	T3	15.0	1.55	90.2	91.2	88.0
(Final result) 6	F3	9.5	-1.55	92.7	94.7	88.0

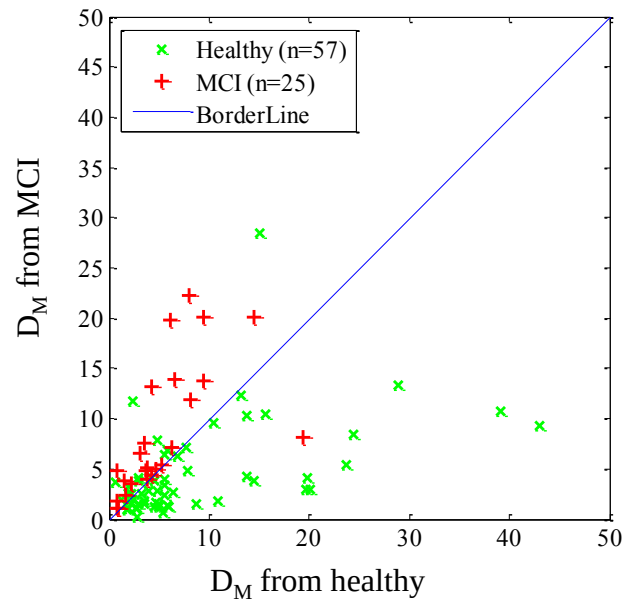


図 4-3 全被験者のマハラノビス汎距離（パターン 1 による被験者の分布）

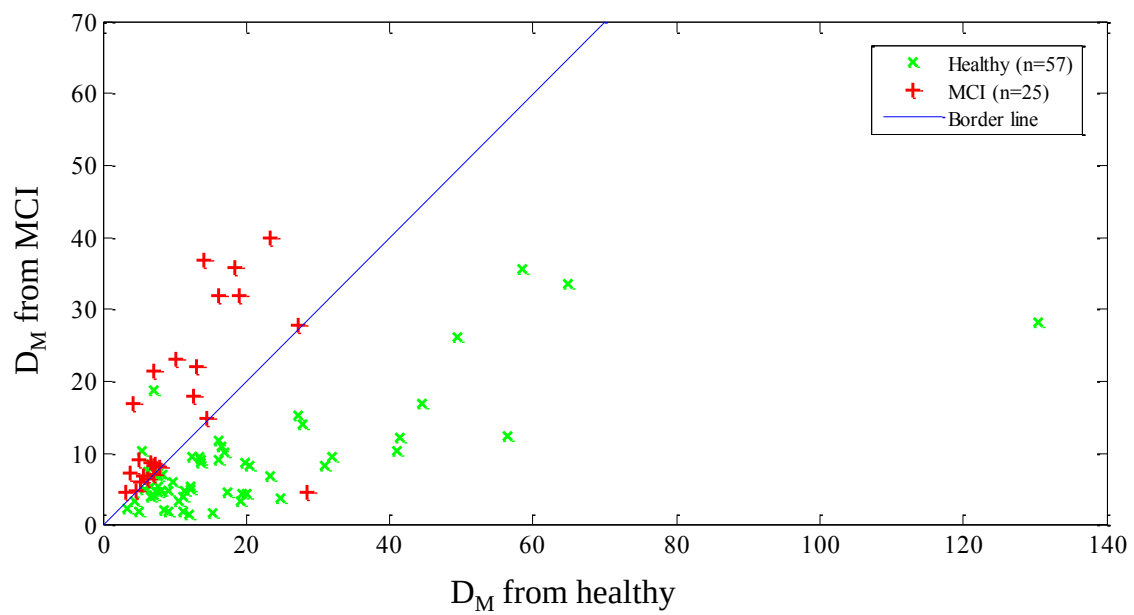


図 4-4 全被験者のマハラノビス汎距離（パターン 2 による被験者の分布）

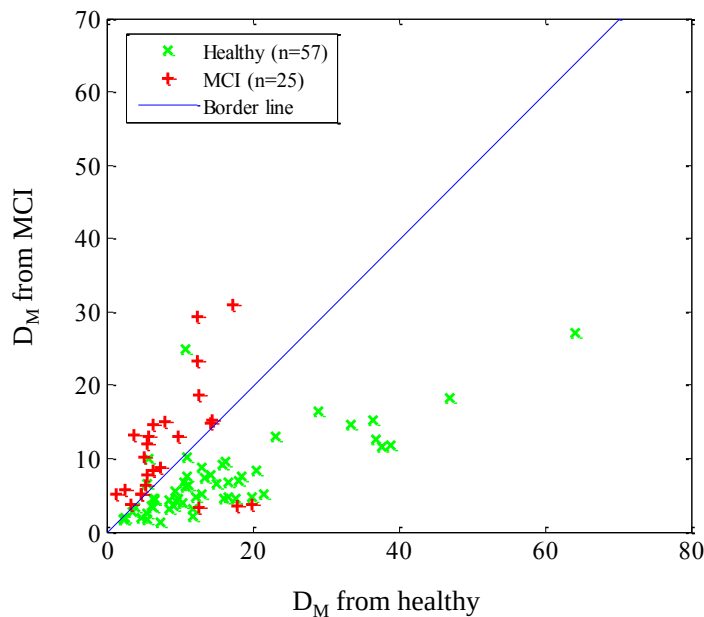


図 4-5 全被験者のマハラノビス汎距離（パターン 3 による被験者の分布）

4.5 考察

本章では、健常者と MCI 患者を、PVF のマハラノビス汎距離によって判別した。変数選択方法では、判別精度を改善するか否かで変数の取り込みを逐次決定していくことで、高精度な判別を可能とする変数の選択を試みた。すでに考案されている変数選択の方法の一つとしてよく用いられているのが、F 検定を利用した方法である[69]。この方法では、判別精度を改善するか否かを、F 検定による群間の差異が広がったかどうかで判定している。しかし、この方法は最初に取り入れられている変数がそもそも高度な有意差を持つ場合、それ以上判別精度を改善しないことが分かっており、本研究でも当初 F 検定による変数選択を試みたが、いずれも特異度、または感度だけが極端に大きくなるような結果であった。本章で行ったように、変数を取り入れた際の判別精度を一つとって置き法で実際に評価することによって変数の追加を決定することで、PVF のように非常に高度な有意差をもつ変数が存在するデータについても、複数変数による判別精度の向上が可能になると考える。

本章では、平均最大 z 値に基づいて、3 つのパターンについて変数選択・判別を試みた。これによって、変数選択は、 z 値が小さいものから順に、すなわち、群間距離の短い変数から順に評価することが、最終的に正判別率、特異度、感度をバランスよく向上させる方法であることを示した。平均最大 z 値が大きいものを先に評価すると、もしその変数による判別精度が、

特異度、感度いずれかだけが低い、偏った結果だった場合に、その後の変数取り込みによって式(4.2)が満たされることが少なくなり、そのまま偏った結果になる傾向が強いと考える。特に、パターン1の結果を考慮すると、 z 値が高い PVF は、感度を向上させる傾向が強く、特異度の向上に寄与しない傾向があると考ええる。また、平均最大 z 値が大きい電極は、お互いに相関が強い場合が多く、判別精度を改善しないと考える。一方、パターン2の様に、始めに単独で判別精度の高い変数を選択した後は、感度を急激に上げることのない比較的 z 値の小さい変数を、頭皮上の様々な位置から選択して追加していくことで、特異度と感度をバランスよく向上させることが可能であると考ええる。以上の考察が正しければ、次の2点が仮定できる。

- 1) z 値が大きい PVF であっても、健常者の中には同様に PVF が MCI のように変化している被験者が一定割合存在している
- 2) z 値にかかわらず、同時に複数の電極位置で起こる MCI 患者に特有の変化が存在している。

上記2)は、単一の電極上での PVF の大小ではなく、複数の電極での PVF の相対的な大小関係に MCI の特徴が表れる可能性を示しており、今後調査する価値があると考ええる。

本章の判別結果のうち、最もバランスがよく、高精度な結果は、平均最大 z 値が小さい電極順に PVF を選択した場合であり、正判別率 93.9%、特異度 94.7%、感度 96%であった。表 4-5 に、他の関連する従来研究の判別精度を示す。Musha 2013 [24]と、Dauwel 2009 [21]は、本研究と同じ脳波データセットに由来するデータを元に MCI 患者と健常者の判別を行っているため、精度の比較が可能である。また、参考として、MRI による診断技術 MRI (VSRAD) [72]の判別率と、PET を用いた診断技術 PET [73]の判別率を示す。表 4-5 に示す通り、本研究の判別精度は、従来の脳波を用いた研究だけでなく、今日主に臨床現場で実用されている MRI や PET を利用した方法をも上回る結果である。MCI 患者を本研究ほど高精度に判別した従来研究は存在しない。したがって、本章で手案した 21 電極を利用した PVF による診断方法は、臨床現場での実用にも足る性能であると考ええる。このことから、PVF が MCI の特徴を抽出するのに優れた指標であることが分かる。また、この判別精度は一つとって置き法によって計算されているため、未知のデータに対しても有効性が期待できる。ただし、MCI 患者の標本数が 25 名であり、社会の全ての MCI 患者の脳波を代表するにはまだ数が少ないと考える。今後、さらに被験者の人数が集

表 4-5 他の関連研究との比較

Study	Accuracy	Specificity	Sensitivity
This study using 21 electrodes	93.9	94.7	96.0
Musha 2013 [24]	85.0*	85.0*	85.0*
Dauwel 2009 [23]	83.3	No data	No data
MRI (VSRAD) [72]	87.0	No data	No data
PET [73]	No data	93.0	84.0

*: The rate was calculated by sensitivity-specificity curve

まった際には、さらに判別に用いる変数を更新したいと考える。また、本研究で測定した脳波は全て同一の環境で測定されたものであるが、測定時の電極の取り付け位置の癖などの影響を受けている可能性がある。したがって、本章の結果の妥当性をより一般的に評価するためには、他の環境において測定したデータについて同様の解析を行い、比較を行うことが重要であると考え、今後の課題とする。なお、PVF の代わりにパワースペクトルを用いて、パターン 2 による変数選択・判別を行ったが、正判別率 75.6%、特異度 70.2%、感度 88%となり、正判別率と特異度が低い結果となった。したがって、本章での高精度な判別は、判別手法や変数選択方法によるものだけではなく、PVF の性質によるものであることが分かる。

本章までの判別結果は、被験者の脳波を 21 電極の平均値を基準とした AV 導出法で得ている。これにより、MCI の脳波に特異的に起こる変化の発生部位を感度良く検出することができ、脳波の変化が起きた位置の情報が、高精度な判別に寄与していたと考える。これはパターン 2 において、様々な電極上の PVF を用いることで高精度な判別が可能となったことから明らかである。しかし、AV 導出方では 21 電極全てを利用する必要があるため、21 電極を被験者の頭皮に張り付けるのは、被験者にとっても計測者にとっても負担である。また、電極が多いほど装置のコストも高価となるため、診断装置としては普及しにくいと考える。次章では、脳電位のリファレンス処理を再考し、少数電極による健常者と MCI 患者の判別を試みる。

4.6 結論

本章では、PVF を多次元正規分と見なし、健常者群と MCI 患者群を、マハラノビス汎距離を用いて判別した。判別に用いる変数の選択方法として、判別精度の改善を基準に変数を評価し、改善するものを追加していく方法を考案した。また、変数を評価する順番として、健常者群と MCI 患者群の差（平均最大 z 値）によって評価する電極に順位をつけ、健常者群と MCI 患者群の差が大きい順、小さい順、無関係な順について判別精度を比較し、以下の結論を得た。

1. 判別精度を高くするには、始めに健常者群と MCI 患者群の差の大きい変数を選択した後、健常者群と MCI 患者群の差にかかわらず、頭皮上のさまざまな位置の電極から変数を追加することで、正判別率、特異度、感度をバランスよく向上することができる
2. 前章で計算した z 値には差として表れていない、頭皮上の電極間での PVF の相対的な大小関係に MCI の特徴が表れている可能性がある
3. PVF を変数とすることで、正判別率、特異度、感度ともに 90%以上の精度で健常者と MCI 患者を判別することが可能である

次章では、少数電極による健常者と MCI 患者の判別手法について述べる。

第5章

少数電極での脳波の PVF に基づいた 軽度認知障害患者の判別

5.1 はじめに

本章では、少数電極での脳波の PVF に基づいた MCI 患者の判別を試みる。前章までは、AV 導出法を用いていたため、電極を減らすことができない。したがって、リファレンス処理を変更する必要があるが、単体電極を基準電位とした場合（単極誘導と呼ぶ）は、個々の電極に特有の脳波の変化が検出しにくくなるため、AV 導出法を用いた時ほど健常者と MCI 患者の差が明確に表れず、MCI と健常者の判別精度は低下する。MCI 患者と健常者の判別が困難な例を図 5-1 に示した。図 5-1(a)は、左が Cz を基準電極とした際の健常者の θ 波 (6.5Hz) の PVF、右が MCI の θ 波 (6.5Hz) の PVF である。第 3 章で示した通り、MCI 患者の最も顕著な特徴は、 θ 波の PVF の増大であった。しかし、図 5-1(a)の両者の PVF を比較すると、健常者よりも MCI 患者の方が θ 波の PVF が小さい。このように、単極誘導では MCI 患者の PVF の増大が十分に観測できない場合がある。そこで本章では、頭皮上の PVF の大小関係、いわば PVF のバランスに着目した。例えば、図 5-1(b)は、図 5-1(a)のカラーバーのレンジを、健常者、MCI 患者それぞれの PVF の最大値と最小値の範囲に設定し直したものである。このように設定することで、健常者と MCI 患者の PVF の絶対的な値の大きさの比較ではなく、頭皮上の PVF の大小関係を可視化することができる。同図より、例に挙げた健常者は MCI 患者より PVF が高かったが、頭皮上で相対的にみると、前頭部に対して後頭部の PVF（丸囲い部）が小さいことが分かる。一方、MCI 患者は、健常者に比べて PVF が小さかったが、頭皮上で相対的にみると、前頭部に加えて、後頭部での PVF（丸囲い部）が高くなっていることが分かる。以上の様に、頭皮上の PVF のバランスに着目

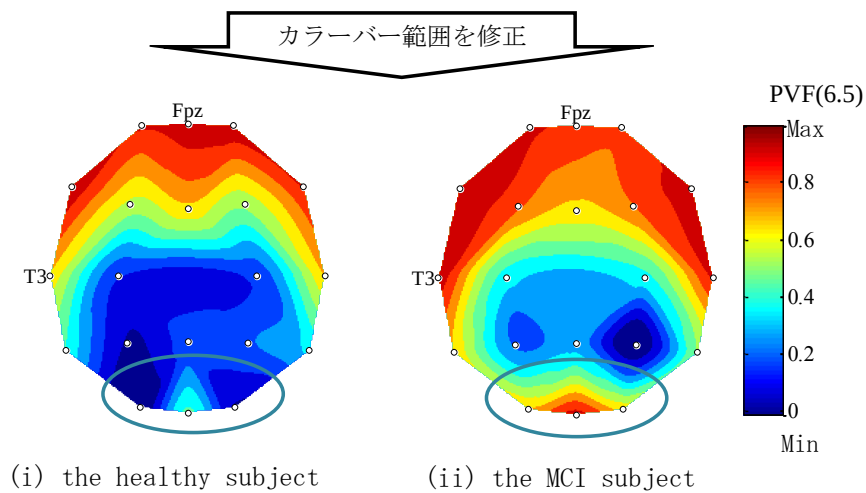
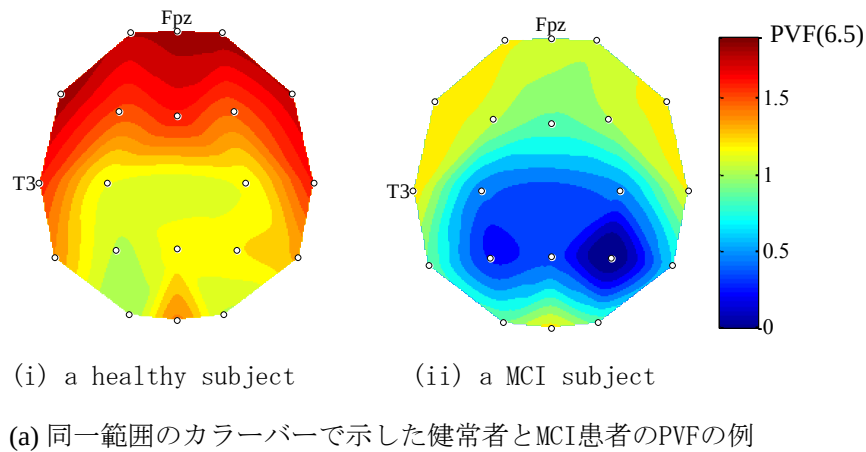


図 5-1 健常者と MCI の判別が困難な例

すれば、MCI の特徴を感度良く抽出できると考えた。そして、前頭部と、後頭部の PVF の差を用いることで、高精度な判別が可能となった。

本章では、まず、前章までに対するリファレンス処理と PVF の計算の変更点を示す。そして、再計算した PVF の頭皮上のバランスを健常者群と MCI 患者群で比較し、比較結果に基づいて、健常者と MCI 患者の判別を試みる。結果として、前頭部と後頭部の PVF の差を判別時の変数として用いることで、3～4 個の電極だけで、正判別率、特異度、感度ともに 85%程度の精度で判別可能であることを示す。

5.2 リファレンス処理と PVF の設定

本章では、基準電位を、Cz で計測した電位とした。Cz を基準として選らんだ理由は 2 つある。一つ目の理由は、Cz が頭部中心位置にあり、左右対称な脳波を測定できると考えたからである。二つ目の理由は、第 3 章の結果より、Cz は比較的 z 値が小さく、MCI の特徴をあまり反映しないため、基準電極として使っても影響が少ないと考えたからである。

また、第 4 章では、判別のために選択された PVF は全て 15Hz 以下であるため、高周波帯域は不要と判断し、PVF の計算を、3Hz から 20Hz まで、0.5Hz 刻みとした。

その他の PVF 計算パラメータは、前章までと同じである。

5.3 PVF の電極間バランスの比較

PVF の電極間でのバランスを定量的に評価するために、式 (5.1) で示す、全電極での PVF の平均値を基準とした各電極での PVF の値 (DFM: Difference From Mean) を導入する。

$$\text{DFM}_i(f) = \text{PVF}_i(f) - \frac{1}{N} \sum_k \text{PVF}_k(f) \quad (5.1)$$

ただし、 N は電極の総数で、本研究では $N=21$ である。 k は、電極を示す番号であり、10 ページ 2 行目で列挙した順番に、Fp1=1, Fp2=2, …と対応する。DFM は、全電極位置での PVF の全体平均に対する、個々の電極の PVF の大小関係を示すため、個々の電極上の PVF が、他の電極に対してどのような大小関係を持つかを相対的に定量化できる。

健常者群と MCI 群で DFM の平均値を比較した結果を図 5-2 に示す。緑線は健常者群の DFM の平均値を、青線は MCI 群の DFM の平均値を示す。また、赤く網掛けした部分は、 z 検定により MCI 群の DFM の平均値と健常者群の DFM の平均値に優位差のあった周波数帯域であり、色が濃い順に有意水準 $p < 10^{-4}$, 0.001, 0.01 であることを示す。図 5-2 より、健常者と MCI 患者ともに、 δ から θ 帯域において前頭部の DFM が大きく、後頭部の DFM が小さい。また、 α 帯域以上では、前頭部の DFM が小さく、後頭部での DFM が大きい。これは、被験者の PVF が、前頭部では θ 波の PVF が相対的に大きく、 α から β 帯域が相対的に小さいことを示し、また後頭部ではその逆であることを示す。健常者と MCI 患者を比べると、主に前頭部の Fp1, Fpz, Fp2, F3, Fz, F4 と、後頭部の O1, O2, Oz での有意差が顕著であり、健常者群より MCI 患者群の方が DFM の絶対値が小さいことが分かる。これは、MCI 患者群は前頭部と後頭部の PVF の差が、健常者群より小さいことを示している。

以上より、前頭部と後頭部の PVF の差を判別変数とすることで、高精度な判別が期待できる

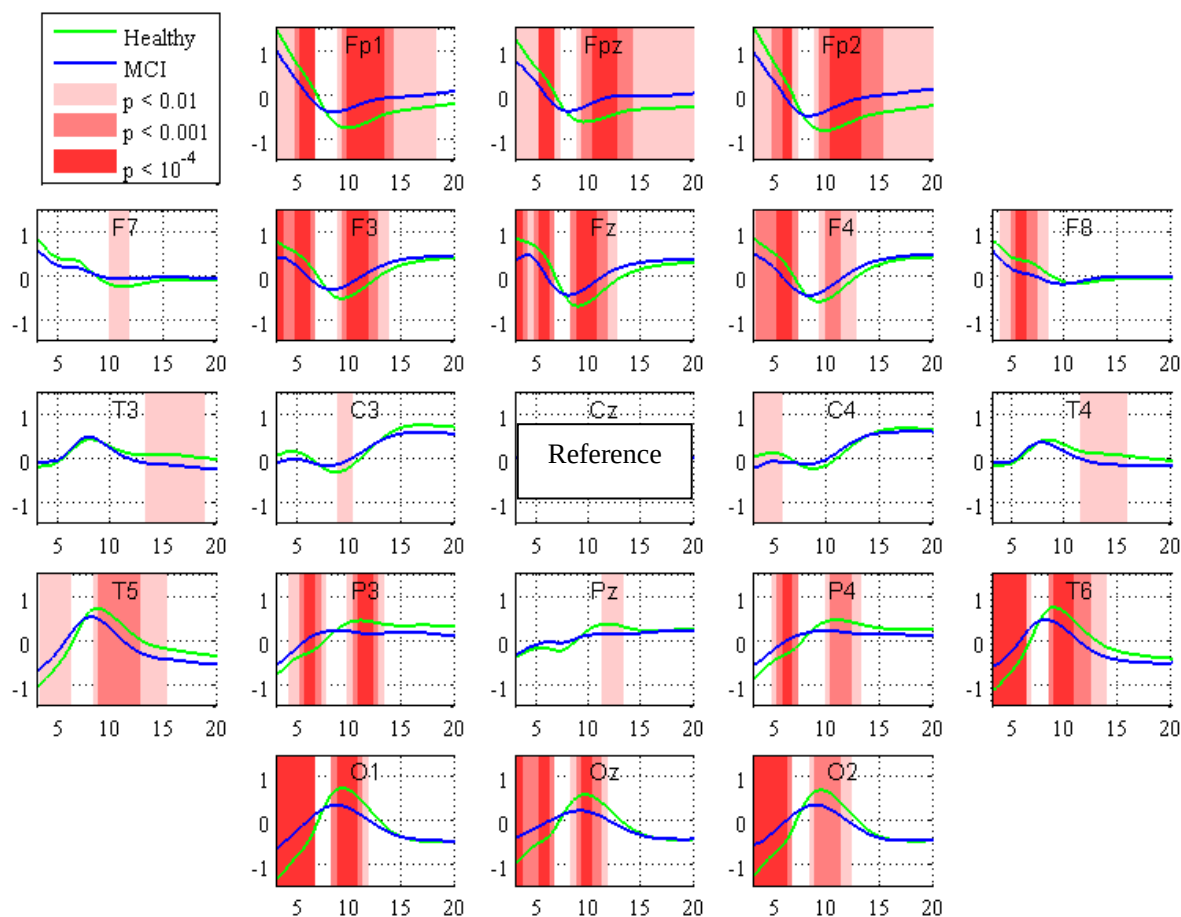


図 5-2 健常者群と MCI 患者群 の DFM の比較

と考えた。なお、本章の基となっている関連研究[48]では、DFM の平均値の差の検定に t 検定を用いているが、本論文では前章との整合性を取るために、 z 検定を採用している。 z 検定を用いても、有意差の大きい周波数や電極位置に変化はなかった。

5.4 判別方法

本章では、第 4 章に基づくマハラノビス汎距離による判別に加え、前頭部と後頭部の PVF の差によって健常者と MCI 患者が分離できる様子を視覚的に分かりやすく示すために、目視による線形判別も行う。以下で、それぞれの判別方法について説明する。なお、今後判別に用いる変数のことを、判別変数と称す。

5.4.1 マハラノビス汎距離による判別

図 5-2 において有意差の大きかった電極について、前頭部の電極と後頭部の電極同士の PVF の差を判別変数の候補とする。ここで PVF 同士の差とは、2 つの電極での PVF の、同じ周波数

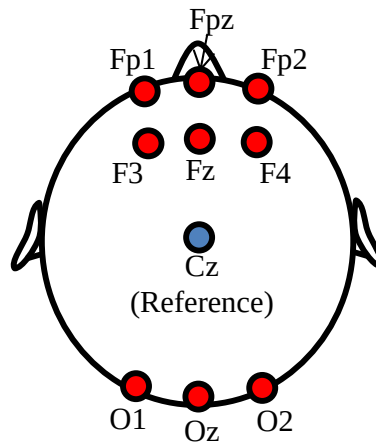


図 5-3 本章で利用する電極位置
(頭部真上から見た図。紙面上方が顔である)

での値の差を示すものとする。そして、第 4 章の変数選択方法パターン 2 と同じ要領で判別変数を決定し、マハラノビス汎距離によって MCI 患者と健常者の判別を行う。用いる電極は以下の通りである。

- ・前頭部で有意差の大きい電極：Fp1, Fp2, Fpz, F3, F4, Fz
- ・後頭部で有意差の大きい電極：O1, O2, Oz

上記で選択した電極と、基準電極の Cz の位置関係を、図 5-3 に示す。

以上の電極での PVF に対し、前頭部と後頭部の PVF の差を、以下 3 パターンの組み合わせについて計算する。

パターン A: Fp1, Fp2, Fpz それぞれと、O1, O2, Oz の PVF の差 (9 通りの組合せ) を判別変数の候補とする

パターン B: F3, F4, Fz それぞれと、O1, O2, Oz の PVF の差 (9 通りの組合せ) を判別変数の候補とする

パターン C: Fp1, Fp2, Fpz, F3, F4, Fz のそれぞれと、O1, O2, Oz の PVF の差 (18 通りの組み合わせ) を判別変数の候補とする

上記のパターン A, パターン B は脳波ヘッドギアへの実装性を意識した電極配置になっており、前頭部と後頭部それぞれで電極が一行に並ぶ電極配置であるため、冠状のヘッドギアに容易に実装が可能である。一方パターン C は、実装性とは関係なく、なるべく精度の高い変数の組み合わせを探索するために設定した。本章では、1 つの電極につき、3~30Hz, 0.5Hz 刻みで 35 個の PVF が存在するため、パターン A と B では、合計 $9 \times 35 = 315$ 個、パターン C では合計 $18 \times 35 = 630$ 個の判別変数候補が存在する。これらから、第 4 章の変数選択方法パターン 2 と同じ

要領で判別変数を決定し、マハラノビス汎距離によって MCI 患者と健常者の判別を行う。

5.4.2 目視による線形判別

目視による線形判別では、2 つの変数を用いて 2 次元平面上で健常者群と MCI 患者群をプロットし、両群を分離する直線を求める。まず、前節での z 検定において、MCI 群の DFM が健常者群よりも有意に大きかった電極・周波数と、MCI 群の DFM が健常者群よりも有意に小さかった電極・周波数から、それぞれ有意差が大きい順に 2 組の PVF を選んだ。表 5-1 に、選んだ電極と周波数、および p 値を示す。

次に、以下に示すように、前頭部に位置する電極 (F3, Fz) と後頭部に位置する電極 (O1) の PVF の差を判別用の変数とする。

- ・変数 A: $PVF_{O1}(9.5) - PVF_{Fz}(9.5)$
- ・変数 B: $PVF_{F3}(5.5) - PVF_{O1}(5.5)$

以上二つの変数を全被験者について計算し、グラフ上にプロットした上で、最も高精度に健常者群と MCI 患者群を分ける直線を目視で求める。

5.5 判別結果

表 5-2 に、マハラノビス汎距離を用いたパターン A, B, C (Mahalanobis: A, B, C), および目視 (Visually) での判別結果を示す。

マハラノビス汎距離を用いた判別では、パターン A とパターン C では同じ結果となった。したがって、パターン C において、F3, F4, Fz の PVF を組み合わせても、Fp1, Fp2, Fpz を用いた場合に比べて判別精度が改善しなかったことが分かる。パターン A と C の感度は 88% であり、パターン B に比べて高いが、特異度が 82.5% と比較的低い結果となった。パターン B では、感度が 84% でありパターン A, C に比べて低い、特異度、製判別率がともに 85% 以上であり、バランスの良い判別結果となった。また、パターン A, C では、Fp1, Fpz, O1 の、合計 3 つの電極を利用しているが、パターン B では、Fz と O1 の二つのみを利用している。

表 5-1 DFM が特に大きな有意差を持つ電極と周波数

DFM	Electrodes	Frequency	p-value
MCI < Healthy	F3	5.5 Hz	1.88×10^{-6}
	O1	9.5 Hz	2.44×10^{-5}
MCI > Healthy	O1	5.5 Hz	2.03×10^{-9}
	Fz	9.5 Hz	4.75×10^{-5}

表 5-2 判別結果

Method	Used variable	Accuracy %	Specificity	Sensitivity
Mahalanobis: A	PVF _{Fp1} (6.0)-PVF _{O2} (6.0) PVF _{Fp1} (3.5)-PVF _{Oz} (3.5) PVF _{Fpz} (6.0)-PVF _{Oz} (6.0)	84.2	82.5	88.0
Mahalanobis: B	PVF _{Fz} (6.0)-PVF _{O1} (6.0) PVF _{Fz} (8.5)-PVF _{O1} (8.5)	85.4	86.0	84.0
Mahalanobis: C	PVF _{Fp1} (6.0)-PVF _{O2} (6.0) PVF _{Fp1} (3.5)-PVF _{Oz} (3.5) PVF _{Fpz} (6.0)-PVF _{Oz} (6.0)	84.2	82.5	88.0
Visually	PVF _{O1} (9.5) - PVF _{Fz} (9.5) PVF _{F3} (5.5) - PVF _{O1} (5.5)	89.0	91.2	84.0

また、目視による線形判別では、図 5-4 に示すように、5.4.2 項で設定した変数 A を横軸に、変数 B を縦軸にして全被験者をプロットし、両群を精度よく分離する境界線 l_b を挿入した。境界線 l_b を基準とした判別精度は、正判別率が 89.0%，特異度が 91.2%，感度が 84% となり、正判別率・特異度が最も高い結果となった。用いている電極は、F3, Fz, O1 の三つの電極である。なお、他の研究との比較のために、最も高精度となった目視での判別結果を元に、感度・得異度曲線を作成した。まず、境界線 l_b の式を求めると、以下の通りであった。

$$l: y = -0.60x + 0.98 \quad (5.2)$$

つぎに、境界線 l_b に基づき、以下の判別式を導出した。

$$V_d = 0.60x + y \quad (5.3)$$

上式は、 l_b に平行な直線の切片へ x と y を投射するため、パラメータ A を x に、パラメータ B を y に代入することで、 V_d の値から MCI と健常者を判別することができる。図 5-5 に、式 (5.3) より作成した感度・特異度曲線を示す。感度曲線は、式 (5.3) が横軸の V_d 以下となる MCI 患者の割合を、特異度曲線は、 V_d 以上となる健常者の割合を示す。同図より、感度と特異度が交わる $V_d = 0.8$ の時、正判別率、感度、特異度が共に 85% になると推定できる。表 5-3 に、他の関連研究の判別精度を示す。Musha 2013 [22] は、本研究と同じデータセットを用いて脳波による MCI 判別を行った研究である。また、MRI (VSRAD) [72] と、PET [73] は、それぞれ MRI, PET を用いた MCI 診断技術である。本章での少数電極による MCI 判別精度は、いずれの研究とも同程度の判別率であることが分かる。

以上より、PVF の前頭部と後頭部の差を変数とすることで、リファレンス電極を含めて 3 ～ 4 つの電極のみで、健常者と MCI 患者を正判別率、特異度、感度ともに 85% 程度の精度で判別可能であることが分かった。

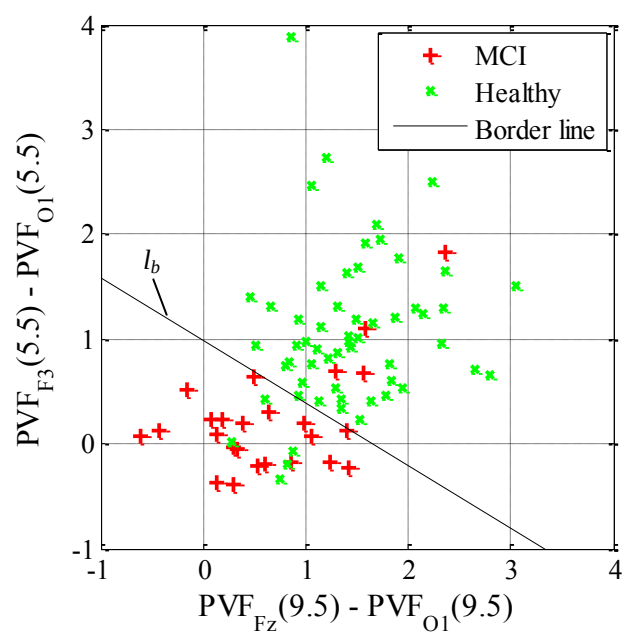


図 5-4 目視による線形判別の結果

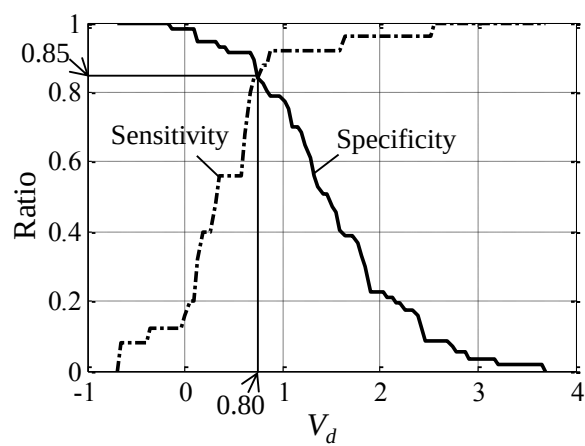


図 5-5 目視での線形判別による感度特異度曲線

表 5-3 他の関連研究との比較

Study	Sensitivity	Specificity	Accuracy
This study using 4 electrodes	85.0*	85.0*	85.0*
Musha 2013 [24]	85.0*	85.0*	85.0*
MRI (VSRAD) [72]	No data	No data	87.0
PET [73]	No data	93.0	84.0

*: The rate was calculated by sensitivity-specificity curve

5.6 考察

本章では、まず、各被験者の頭皮上の PVF のバランスに着目し、MCI 患者は健常者に比べ、前頭部と後頭部の $\theta \sim \alpha$ 帯域の PVF の差（前後差と称す）が小さいことを明らかにした。一般的に閉眼時の健常者には、後頭部で優勢的に α 波が発生し、それに伴い他の周波数帯域は抑制される[74]ため、健常者において PVF の前後差が大きいことは妥当な結果である。また、脳波の $\delta \sim \theta$ 帯域において高度な優位差があったことは、やはり MCI 患者の徐波の散発が原因だと考える。第 3 章の結果より、MCI 患者群の健常者群に対する徐波の PVF の増大は、後頭部で顕著であった。また、本章で計算した DFM によると、健常者では元々前頭部で徐波帯域の PVF が高いことが分かった。したがって、MCI 患者で後頭部の徐波の PVF が増大すれば、徐波帯域における PVF の前後差が小さくなることは自然な結果である。第 4 章までで用いていた AV 導出方では、全 21 電極での平均電位を基準電位としていたため、頭皮全体に対する各電極の相対的な電位変化がすでに検出されており、これが高精度な判別へつながったと考える。なお、脳波パワーの前後差に関する知見は、従来研究でも見つかっている。たとえば Kwak らは、AD の進行段階別に脳波をパワースペクトルで解析し、AD が進行するに従って、後頭部での徐波が増大することを報告している[75]。また、Huang らは、脳波のダイポール推定により AD・MCI 患者と健常者の $\alpha \sim \beta$ 波のパワー発生源を比較し、AD 患者のパワー発生源が健常者に比べて前方へ移動していることを報告しており、それを利用して健常者と MCI 患者を 78%の正判別率で判別に成功している[76]。以上のことから、MCI 患者の PVF の前後差が小さいことは妥当な結果であると考ええる。

健常者と MCI 患者の判別では、最大 4 つの電極のみを用いて、正判別率 85%程度の精度で判別することに成功した。この判別精度は、従来の MRI を用いた手法[72]と同程度であり、実用レベルの精度を満たしている。また、本章のパターン B の電極配置でのマハラノビス汎距離に応じた判別では、利用する電極はわずか 3 つで良く、21 電極を判別に用いている従来手法や、PET, MRI などの大規模な検査方法に比べ、簡易かつ安価に MCI を検出できる。21 電極を用いた EEG においては、電極の貼り付けの手間を軽減するために、ヘルメット型の電極の利用や、アクティブ電極の利用などによって、計測時の測定者および被験者の負担を軽減するツールの導入が試みられているが、これらのツールの導入にはコストがかかり、また、ヘルメット電極の場合は重量があるため数分間にわたる測定では被験者への負担が大きいなどの課題もある。本手法によって用いる電極数が少なくなれば、装置コストと、測定者、被験者双方の負担の軽減につながると考える。また、電極が少なければ高価なアクティブ電極も比較的導入しやすく、測定精度の向上にもつながると考える。ただし、利用する電極が少ない場合、雑音や電極位置

のずれの影響が精度に敏感に影響する可能性があるため、他の測定環境で計測した脳波をもとに判別を行う場合は、本報告の手順に沿って再度データベース構築と、判別に用いる電極、周波数、および判別式の設定が必要になると考える。しかし、前記電極と周波数を一度設定すれば、その後は選択した少数の電極のみでの判別が可能となる。今後、他の測定環境で計測した脳波でも本手法が適応できるかの検証を行いたい。また、今回は5分間測定した脳波を用いたが、被験者の負担を軽減するにはより測定が短い時間になった方がよい。脳波データの長さが判別精度へ与える影響を調べ、より短時間の測定でも高精度に判別可能かを評価したい。なお、さらに高精度化するためには、非線形判別手法を使う手段も考えられるが、サンプル数が少ない状態で、特定の環境で取得したデータに対して非線形判別手法を使うと、教師データに大きく依存した汎用性のない判別器が出来上がる可能性があるため、線形判別手法を使う方が望ましいと考える。そこで、更なる高精度化のためには、PVF とパワースペクトルを併用することが有効だと考える。第3章で示したように、 $\beta \sim \gamma$ 帯域については、パワースペクトルの方がPVF よりも有意差が大きかった電極も存在するため、PVF とパワースペクトルの併用により、高精度な判別が実現する可能性があると考え。また、前頭部と後頭部の PVF の差に、MCI と健康者の有意差が表れたことは、前頭部と後頭部の PVF の相関関係になんらかの差異があることを示している。したがって、前頭部と後頭部の PVF の関係性を評価する別の評価値（例えば相互相関係数など）を用いることで、また新たな知見が得られる可能性もあり、今後調べる意義があると考え。

5.7 結論

本章では、少数の電極で計測した脳波に基づいた MCI 判別を目的に、リファレンス処理を Cz 電極を基準とした単極誘導とし、頭皮上の PVF のバランスに着目して調査を行った。そして、頭皮上の PVF の前後差を利用した判別方法を実施した。以上の過程を通じて以下の結論を得た。

1. MCI 患者は健常者に比べ、前頭部と後頭部の PVF の差が小さい
2. 健常者と MCI 患者で特に有意差の大きい前頭部と後頭部の電極とリファレンス電極の Cz を合わせて合計 4 個以下の電極での $\theta \sim \alpha$ 帯域の PVF の差を用いて、MCI 患者を 85%程度の精度で判別できることを示した。

3. 本手法によって、手軽にアルツハイマー病の検査ができる安価な装置の開発に貢献できる
今後、他の測定環境で計測されたデータへの本手法の適応と、実用化へ向けた取り組みを進めたい。

第6章

結論

6.1 本研究の成果

本研究では、今後、世界的に深刻な社会問題になると予想する AD を、要介護となる前段階で早期発見するために、EEG を用いた診断技術の開発を目的とした。また、低所得国における AD の深刻化を念頭に、安価で気軽に使用しやすい装置実現のために、少数電極による AD 診断技術を目指し、研究を進めた。

第 1 章では、世界的に AD が今後深刻な社会問題となる恐れがあることを述べ、従来の AD 診断技術では、装置価格が高額なことから、侵襲的であることが、被験者にとって利用しにくい要因となっていることを指摘した。その中で、EEG が、他の装置に比べ安価でかつ非侵襲的であるため、将来の AD 診断装置として有力であることを示した。しかし EEG による AD 診断装置として普及している製品は未だに存在しておらず、その原因を、電極取り付けの手間が被験者とオペレータの負担となっていることと、十分な診療データが集まっておらず信頼性を疑問視されていることだと指摘した。

第 2 章では、脳波の発生機序を元に、AD の特徴を感度良くとらえる新しい指標として、PVF を考案した。AD によって最も早期に病変する部位は、脳のマイネルト基底核であり、マイネルト基底核の病変により、徐波の抑制機能が低下し、初期の AD では徐波の散発が生じていると予測した。そして、パワースペクトルよりも感度良く散発的な信号の発生を検出するために、脳波の周波数毎のパワー変動の分散を評価する方法を着想し、これを PVF と名付けた。

第 3 章では、健常者群、MCI 患者群、AD 患者群の PVF を比較した。PVF の比較に際し、AV 導出法によるリファレンス処理と、雑音除去を行った。また、脳波データからは除去しきれない筋電などの雑音を除去するための方法として、脳波データを 5.14 秒ごと（データ長 1024）の

セグメントに分け、セグメントごとの PVF から極端に大きな PVF を除去する方法を考案した。その後、各群の PVF の分布を調査し、カイ 2 乗検定により、PVF の分布が、ほとんどの領域で正規性を満たすことを示した。そして、健常者群と、MCI・AD 患者群の平均値の差を、 z 検定によって評価した結果、健常者群と MCI・AD 患者群では、主に $\delta \sim \theta$ の徐波帯域の PVF で非常に高度な有意差を持ち、特に後頭部において徐波の散発が活発であることを示した。一方、 α 波以上の帯域では、主に冠状線部において PVF の低下が著しいことを示した。また、パワースペクトルと PVF の z 値を比較し、PVF がパワースペクトルに比べて感度良く AD の特徴を検出していることを示した。パワースペクトルに限らず、PVF によって得られた MCI・AD 患者と健常者の有意差は、従来研究のどの指標よりも高感度であった。以上により、PVF が AD・MCI 患者の特徴を高感度に検出可能な、優れた指標であることを示した。

第 4 章では、21 電極から得た PVF を用いた、健常者と MCI 患者の高精度な判別方法を提案した。判別に際し、判別精度に基づいた変数選択方法を提案した。 z 値の大きい電極順、小さい電極順、無関係な順の 3 パターンで変数として使う PVF の評価・追加を行い、判別精度を比較した結果、 z 値の小さい電極順に変数进行评估する方法が最も高精度な判別を可能とすることを示した。判別結果として、正判別率 93.9%，特異度 94.7%，感度 96%の極めて高精度な判別が可能であることを示した。また、得られた知見として、健常者と MCI 患者の PVF を周波数上で比較した z 値には表れていない、PVF の頭皮上での相対的な大小関係に MCI の特徴がある可能性を示した。

第 5 章では、3 個または 4 個の電極を利用して、正判別率 85.4%，特異度 86.0%，感度 84%という MRI と同等の判別精度で MCI と健常者を判別できる方法を示した。その過程で、Cz を基準電位とした単極誘導を用い、前頭部と後頭部の $\delta \sim \alpha$ 帯域の PVF の差に健常者と MCI 患者の差が表れるという知見を得た。

以上の過程を経て、本研究では、3 個または 4 個の少数電極によって MRI と同等レベルの判別精度を持つ MCI 判別技術を開発した。3 電極だけの EEG であれば、すでに数万円程度で市販されており、本研究で示したプロトコルにしたがってデータ解析を行うソフトを作成すれば、家庭レベルから AD のスクリーニングが可能になると考える。また、本研究で考案した脳波指標である PVF は、脳波の散発を検出する指標であり、その用途は AD の診断に限定されるものではない。第 2 章でも述べたとおり、徐波の散発は、糖代謝異常、脳梗塞、脳腫瘍など、さまざまな脳の病変で発生することが知られている。しかしこれらの病変による異常脳波は、臨床医の判読によって見つけるところが多く自動化されていない。したがって、今後 PVF を他の病気の診断や、脳活動の指標として応用できる可能性が高い。脳波計が入手しやすくなっている現在、脳波を用いたアプリケーションは普及の潜在性が強い。PVF は病気の診断に限らず、感情や集

中状態、眠気など、脳の活動状態を表す指標として、あるいは脳波を使ったゲームや道具の操作など、BCI (Brain Computer Interface) [77]への利用にも有用であると考える。

6.2 本研究の課題と今後の展望

本研究で用いたデータは、2003年に実施された、脳機能研究所と国立精神神経センター武蔵病院の共同研究で収録されたデータであり、本研究での判別精度は、このデータに依存する結果になっていると考える。したがって、本研究の成果が、今後新たに取得される脳波データに対しても有効に機能するかどうかは確認が出来ていない。本研究の有効性を証明するためには、今後新たなデータについて解析をする必要があるが、本研究で用いたデータの様に、発病率が明確となっているデータを今後入手するためには、多額の経済的コストと、被験者の経過観察する時間などが必要であり難しい。そこで、信頼性の証明を待たずに EEG と本解析手法による脳波診断技術を世間へ公表し、多くの人々に使ってもらい、たくさんのデータを集めることが有効であると考え。EEG は非侵襲的であること、そして少数電極の EEG が比較的低価格であることが、本手法の普及を促進すると考える。例えば、脳波データの収集が目的であることを明かしたうえで、脳波を使ったエンターテインメント、娯楽用のアプリをスマホなどで遊んでもらうなど、病気の診断の枠にとらわれない方法が有効と考える。

本研究では、21 電極を用いた判別方法では、正判別率が 90%以上であったのに対し、少数電極による正判別率は 85%程度であった。したがって、病院など臨床現場では 21 電極による判別方法を、家庭や公共空間では、少数電極による判別方法を使うなど、環境によって使い分けられよいと考える。ただし、前述の通り社会へ普及しやすいのは少数電極による診断方法だと推測する。少数電極での判別方法による 85%という正判別率は MRI と同等レベルであるため、低い水準ではないが、より精度が高い方が望ましいことには変わりはない。第 4 章において、PVF の差の計算を、同じ周波数の PVF 同士の差として計算しているが、異なる周波数の PVF 同士の差を利用すれば、さらに高精度な判別を可能とする判別変数の組み合わせが見つかる可能性がある。この取組みについては、今後の課題とする。

また、本研究では、MMSE などの AD の進行具合と、PVF の相関関係については調査していない。PVF は、徐波化の原因と考えられる徐波の散発を感度良くとらえる指標であるため、AD の進行具合と PVF の相関関係は、パワースペクトルを用いた場合とほとんど変わらないと予想する [75][78]。また、AD の進行具合を脳波で判断することよりも、AD の可能性のある人を早期に病院での治療に向かわせるための簡便なスクリーニングが重要であると考え。以上のことから、本研究では AD の進行具合と PVF の相関関係にはとくに触れなかった。AD の進行具合と、それ

に応じた治療は、他の診断方法や、医師の判断にゆだねることとする。ただし、本診断方法によって、MCI である確率がどの程度であるかを定量的に示す仕組みは必要であると考える。本手法を実用した時に、どのような出力結果を利用者へ提示するかは、今後検討する必要がある。

最後に、本手法の今後の展望を、図 6-1 を用いて説明する。本研究では、代表的な異常脳波である、徐波の散発を感度良く検出可能な PVF を考案した。徐波の散発は、糖代謝異常、脳梗塞、脳腫瘍など、さまざまな脳の病変で発生することが知られているため、今後、脳波データがそろえば、これらの病気の EEG による早期発見も実現できる可能性がある。また、脳波を利用したゲームや、自動車運転時の居眠り検知などにも PVF を応用できる可能性がある。このようにさまざまな分野で脳波の応用技術を、安価な市販の EEG によって試験的利用できる環境を構築すれば、職場や公共空間の定期検診や、ちょっとした休憩中に人々が自由に診断装置を利用することで、病気の可能性を早期発見し、医療機関での受診を促すことができる。また、エ

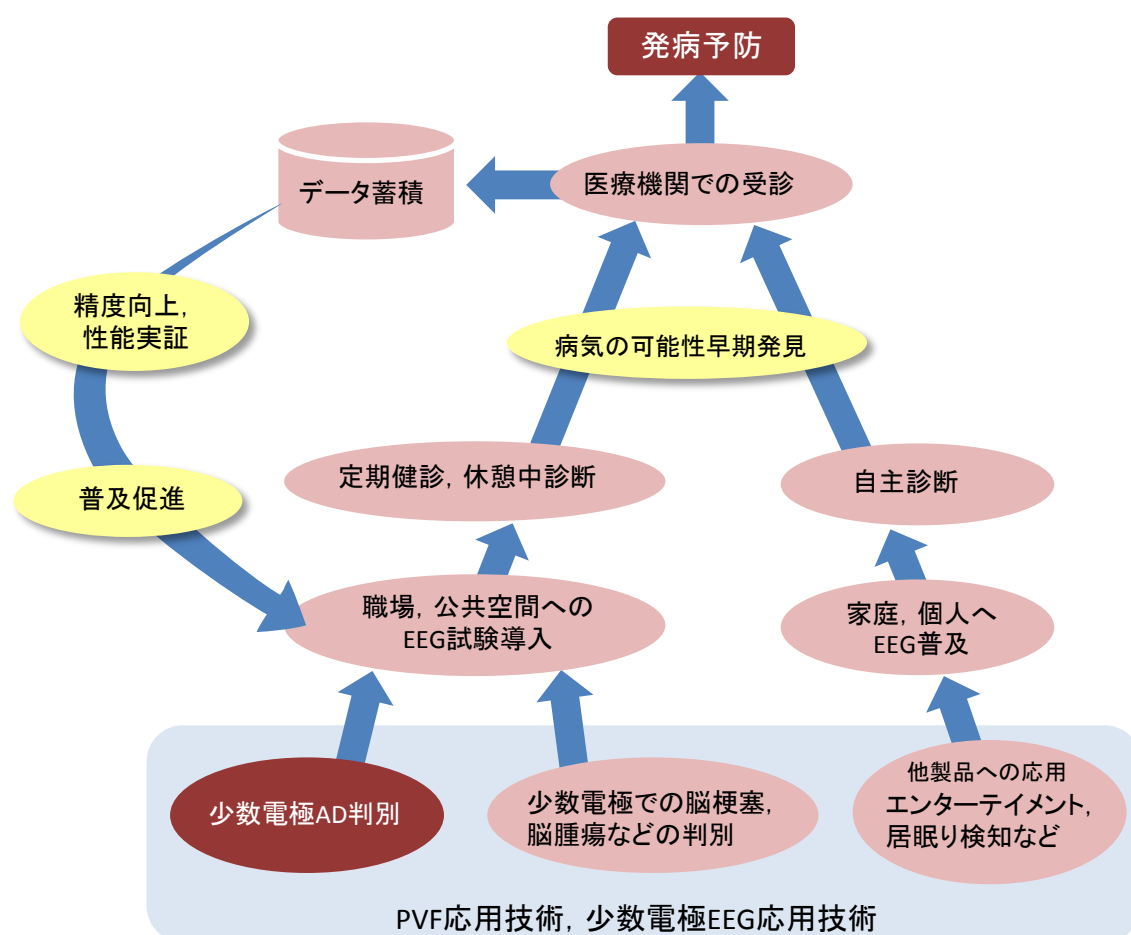


図 6-1 PVF 応用技術の今後の展望

ンターテイメントの分野で EEG が用いられるようになれば、家庭にも EEG が普及し、自宅で自主的に EEG による病気の診断を行うことが可能になり、病気の早期発見と予防が可能になる。また、EEG による診断結果と、医療機関での受診結果を関連付けてデータベースに蓄積していけば、診断アルゴリズムの精度の向上と、性能の実証が可能になり、さらに EEG による診断技術の普及が進むと考える。

将来、血圧計や、体温計と同じくらいに EEG が普及すれば、とくに低所得国においては、AD 患者人口の増大に歯止めをかけられると考える。

参考文献

- [1] Alzheimer's Disease International, "World Alzheimer Report 2009," World Alzheimer Report, 2009.
- [2] Alzheimer's Disease International, "World Alzheimer Report 2010," World Alzheimer Report, 2010.
- [3] A. Wimo, B. Winblad, L. Jonsson, "An estimate of the worldwide social costs of dementia in 2005," *Alzheimer's and Dementia*, 21(3), pp. 175-81, 2007.
- [4] World Health Organization, "Dementia: a public health priority," United Kingdom, 2012.
- [5] Alzheimer's Association, "Alzheimer's Disease Facts and Figures," *Alzheimer's & Dementia* 9(2), 2013.
- [6] H. John, S. J. Dennis, "The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics," *Science*, 297(5580), pp.353-356, 2002.
- [7] 高島明彦, "アルツハイマー病とは?～神経細胞死機構からのアプローチ～," *RIKEN BSI News*, 1(4), 1998.
- [8] P. J. Whitehouse, D. L. Price, A. W. Clark, J. T. Coyle, M. R. DeLong, "Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis," *Annals of Neurology*, 10(2), pp. 122-126, 1981.
- [9] H. Bradley T, V. Hoesen, G. W, D. Antonio R, B. Clofford L, "Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation," *Science*, 225(4667), pp. 1168-1170, 1984.
- [10] B. Gosta, A. Rolf, L. Folke, W. Bengt, "Changes in blood glucose and insulin secretion in patients with senile dementia of Alzheimer type," *Acta Medica Scandinavica*, 213(5), pp. 387-392, 1983.

- [11] A. Zoe, W. S. Robert, B. L. Julia, E. A. Denis , B. A. David, “Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function,” Archives of neurology, 61(5), pp. 661-666, 2004.
- [12] L. Lin , H. Christian, “Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review,” Brain research reviews, 56(2), pp. 384-402, 2007.
- [13] 田中謙吉, 宮内敏郎, 石井みゆき, 萩本浩 , 遠藤桂子, “アルツハイマー型痴呆症の重症度による局所脳血流と定量脳波の変化,” 臨床脳波, 33, pp. 462-466, 1991.
- [14] 中野隆史 , 宮坂松衛, “老人脳波の継時的変化—ぼけ・痴呆との関連において,” 臨床脳波, 24(11), pp. 741-751, 1982.
- [15] H. Hasegawa, L. Liu, I. Tooyama, S. Murayama , M. Nishimura, “The FAM3 superfamily member ILEI ameliorates Alzheimer’ s disease-like pathology by destabilizing the penultimate amyloid- β precursor,” Nature Communications, 5(3917), 2014.
- [16] Biogen Idec, “Biogen Idec Presents Positive Interim Results from Phase 1B Study of Investigational Alzheimer’ s Disease Treatment Aducanumab (BIIB037) at 2015 AD/PD™ Conference,” Biogen Media, 20. 3. 2015.
- [17] R. C. Petersen, G. E. Smith, S. C. Waring, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos , E. Kokmen, “Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome,” Archives of neurology, 56(3), pp. 303, 1999.
- [18] M. S. Albert, S. T. DeKosky, D. Dickson, B. Dubois, H. H. Feldman, N. C. Fox, A. Gamst, D. M. Holtzman, W. J. Jagust, R. C. Petersen, P. J. Snyder, M. C. Carrillo, B. Thies , C. H. Phelps, “The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’ s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’ s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’ s disease, ” Alzheimer’ s & Dementia, 7(3), pp. 270-279, 2011.
- [19] 日本老年精神医学会, 改訂・老年精神医学講座 ; 各論. 第1版第2刷, 東京: ワールドプランニング, 2011.
- [20] C. Hock, R. Villringer, F. Muller-Spahn, R. Wenzel, H. Heekeren, S. Schuh-Hofer, M. Hofmann, S. Monishima, M. Schwaiger , U. Dirnagl, “Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer’ s disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS)

- correlation with simultaneous rCBF-PET measurements,” *Brain research* 755(2) pp. 293-303, 1997.
- [21] H. Eda, “Near infrared spectroscopic measurement of brain activation and its limitations,” Technical report of IEICE. HIP, 106(328), pp. 63-66, 2006.
- [22] 東海林幹夫, “脳脊髄液・血液バイオマーカーの現状と今後の課題,” 小野薬品工業株式会社, 6, pp. 2-6, 2011.
- [23] D. Justin, V. Francois, L. Charles, J. Jaeseung, “EEG Synchrony Analysis for Early Diagnosis Of Alzheimer’s Disease: A Study with Several Synchrony Measures and EEG Data Sets2,” *Proceeding of 31 st Annual International Conference of the IEEE EMBS*, Minneapolis, pp.2224-2227, 2009.
- [24] T. Musha, T. Asada, T. Yamashita, T. Kinoshita, “EEG Markers for Characterizing Anomalous Activities of Cerebral Neurons in NAT (Neuronal Activity Topography) Method,” *Biomedical Engineering IEEE Transactions* 60(8) pp. 2332-2338, 2013.
- [25] J. Jeong, “EEG dynamics in patients with Alzheimer’s disease,” *Clinical neurophysiology*, 115(7), pp. 1490-1505, 2004.
- [26] D. M. Rice, M. S. Buchsbaum, A. Starr, L. Auslander, J. Hagman, W. J. Evans, “Abnormal EEG slow activity in left temporal areas in senile dementia of the Alzheimer type,” *Journal of gerontology*, 45(4), pp. M145-M151, 1990.
- [27] H. B. Daniel, M. A. Carlos, G. Ronald, W. D. Joshua, V. E. Richard, P. J. Stuart, G. B. Philip, “Quantitative measurement of delta activity in Alzheimer’s disease,” *Clinical EEG and Neuroscience*, 22(3), pp. 178-182, 1991.
- [28] C. A. Lawrence, D. Warren, S. Martha, “A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years,” *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 61(2), pp. 101-112, 1985.
- [29] W. E. Busse, R. H. Barnes, E. L. Friedman, E. J. Kelty, “PSYCHOLOGICAL FUNCTIONING OF AGED INDIVIDUALS WITH NORMAL AND ABNORMAL ELECTROENCEPHALOGRAMS: I. A Study of Non-Hospitalized Community Volunteers.,” *The Journal of nervous and mental disease*, 124(2), pp. 135-141, 1956.
- [30] E. Turton, P. Warren, “Dementia: A Clinical and EEG Study of 274 Patients over the Age of 60,” *The British Journal of Psychiatry*, 106(445), pp. 1493-1500, 1960.

- [31] 篠原正夫 , 十束支朗, “アルツハイマー病型痴呆症の定量脳波分析および脳血流との関係,” 臨床脳波, 33, pp. 456-461, 1991.
- [32] C. Besthorn, H. Sattel, C. Geiger-Kabisch, R. Zerfass , H. Forstl, “Parameters of EEG dimensional complexity in Alzheimer’s disease,” Electroencephalography and clinical neurophysiology, 95(2), pp. 84-89, 1995.
- [33] W. S. Prichard, D. Duke , K. Coburn, “Altered EEG dynamical responsivity associated with Alzheimer’s disease,” Dementia, 2, pp. 102-105, 1991.
- [34] W. S. Pritchard, D. W. Duke, K. L. Coburn, N. C. Moore, K. A. Tucker, M. W. Jann , R. M. Hostetler, “EEG-based, neural-net predictive classification of Alzheimer’s disease versus control subjects is augmented by non-linear EEG measures,” Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 91(2), pp.118-130, 1994.
- [35] R. Verleger, D. Kompf , W. Neukater, “Event-related EEG potentials in mild dementia of the Alzheimer type,” Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section, 84(4), pp. 332-343, 1992.
- [36] M. Gerez , A. Tello, “Selected quantitative EEG (QEEG) and event-related potential (ERP) variables as discriminators for positive and negative schizophrenia,” Biological psychiatry, 38(1), pp. 34-49, 1995.
- [37] R. Polikar, A. Topalis, D. Green, J. Kounios , C. M. Clark, “Comparative multiresolution wavelet analysis of ERP spectral bands using an ensemble of classifiers approach for early diagnosis of Alzheimer’s disease,” Computers in biology and medicine, 37(4), pp. 542-558, 2007.
- [38] J. W. Kowalski, M. Gawel, A. Pfeffer , M. Barcikowska, “The diagnostic value of EEG in Alzheimer disease: correlation with the severity of mental impairment,” Journal of clinical neurophysiology, 18(6), pp. 570-575, 2001.
- [39] J. J. Dunkin, A. F. Leuchter, T. F. Newton , I. A. Cook, “Reduced EEG coherence in dementia: state or trait marker?,” Biological psychiatry, 35(11), pp. 870-879, 1994.
- [40] Y. A. L. Pijnenburg, Y. Vd Made, V. C. A. M. V. Walsum, D. L. Knol, P. Scheltens , C. J. Stam, “EEG synchronization likelihood in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease during a working memory task,” Clinical Neurophysiology,

- 115(6), pp. 1332-1339, 2004.
- [41] D. Justin, S. K. M. R. Reddy, M. Toshimitsu, V. Francois-Beno, L. Charles, J. Jaeseung, C. Andrzej, "Slowing and loss of complexity in Alzheimer's EEG: two sides of the same coin?," International journal of Alzheimer's disease, 2011, 539621, 2011.
- [42] D. Justin, V. Francois, T. Musha, C. Andrzej, "A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG," NeuroImage, 49(1), pp. 668-693, 2010.
- [43] T. Musha, T. Asada, F. Yamashita, T. Kinoshita, Z. Chen, H. Matsuda, M. Uno, W. R. Shankle, "A new EEG method for estimating cortical neuronal impairment that is sensitive to early stage Alzheimer's disease," Clinical Neurophysiology, 113(7), pp. 1052-1058, 2002.
- [44] T. Musha, T. Asada, T. Yamashita, T. Kinoshita, Z. Chen, H. Matsuda, M. Uno, W. R. Shankle, "A new EEG method for estimating cortical neuronal impairment that is sensitive to early stage Alzheimer's disease," Clinical Neurophysiology, 113(7), pp. 1052-1058, 2002.
- [45] T. Ueda, T. Musha, T. Yagi, "Research of the characteristics of Alzheimer's disease using EEG," Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE, pp. 4998-5001, Minneapolis, 2009.
- [46] 上田泰士, 武者利光, 八木透, "脳波解析によるアルツハイマー病の特性に関する研究," 電気学会論文誌 C, 130(10), pp. 1827-1832, 2010.
- [47] T. Ueda, T. Musha, T. Yagi, "Diagnosis method of mild cognitive impairment based on power variance of EEG," Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2013 35th Annual International Conference of the IEEE, pp. 6003-6006, Osaka, 2013.
- [48] 上田泰士, 武者利光, 朝田隆, 八木透, "少数電極での脳波パワー変動を用いた軽度認知障害判別手法," 電気学会論文誌 C, 135(11), pp. 1369-1375, 2015.
- [49] L. F. Haas, "Hans Berger (1873 - 1941), Richard Caton (1842 - 1926), and electroencephalography," Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 74(1), pp. 9, 2003.
- [50] E. D. Adrian, B. H. C. Matthews, "The Berger Rhythm: Potential Changes from the

- Occipital Lobes in Man,” *brain*, 57(4), pp. 355-385, 1934.
- [51] P. L. Nunez , R. Srinivasan, “Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG,” Oxford University Press, 2006.
- [52] 田中恒孝, 松沢富雄 , 他, “低血糖性昏睡時のポリグラム-特に脳波変化について,” 臨床脳波, 6, pp. 439-444, 1969.
- [53] F. L. Silva , E. Niedermeyer, “Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields,” Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [54] 大熊輝雄, 臨床脳波学 (第 5 版) , 医学書院, 1999.
- [55] Y. N. Jan, L. Y. Jan , S. W. Kuffer, “A peptide as a possible transmitter in sympathetic ganglia of the frog,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76(3), pp. 1501-1505, 1979.
- [56] E. D. Adrian , B. H. C. Matthews, “The Interpretation of Potential Waves in the Cortex,” *The Journal of physiology*, 81(4) pp. 440-471, 1934.
- [57] S. Mircea, “Cellular Substrates of Brain Rhythms,” *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*, pp. 27-62, Lippincott Williams & Wilkins, 1993.
- [58] D. Silva, F. H. Lopes, J. E. Vos, M. J , V. R. A, “Relative contributions of intracortical and thalamo-cortical processes in the generation of alpha rhythms, revealed by partial coherence analysis,” *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 50(5), pp. 449-456, 1980.
- [59] 加藤元博, “脳波律動の発現機構(I),” 臨床脳波, 40, pp. 339-473, 1998.
- [60] 加藤元博, “脳波律動の発現機構(II),” 臨床脳波, 40, pp. 467-473, 1998.
- [61] B. Frederic, “Effects de la deafferentation complete dune region de lecorce cerebrale sur son activite electrique spontanee,” *C. r. Seanc. Soc. Biol*, 127, pp. 355-358, 1938.
- [62] B. Frederic, “L’active cerebrale au cours du sommeil et de la narcose: Contribution a letude du mecanisme du sommeil,” *Bull, Acad. r. Med. Belg*, 2, pp. 68-86, 1937.
- [63] E. Walker, *The primate thalamus*, Univ. Chicago Press, 1938.

- [64] K. Anita, A. Laszl, W. Xiao-Jing , B. Gyorgy, “Theta oscillations in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo: Activity-dependent phase-precession of action potentials,” *Hippocampus*, 8(3), pp. 244-261, 1998.
- [65] P. Denis, D. R , P. J. Guillaume, “Amygdala oscillations and the consolidation of emotional memories,” *Trends in cognitive sciences*, 6(7), pp. 306-314, 2002.
- [66] H. Soininen , P. J. Riekkinen, “EEG in diagnostics and follow-up of Alzheimer’s disease,” *Acta Neurologica Scandinavica*, 85(S139), pp. 36-39, 1992.
- [67] C. Torrence , G. P. Compo, “A practical guide to wavelet analysis,” *Bulletin of the American Meteorological Society*, 79(1), pp. 61-78, 1998.
- [68] C. K. Chui, 桜井明 , 新井勉, ウェーブレット入門, 東京電機大学出版局, 1993.
- [69] 岸根卓郎, 理論・応用 統計学, 養賢堂, 1983.
- [70] 菅民朗, 多変量統計分析, 現代数学社, 1996.
- [71] K. Fukunaga , D. M. Hummels, “Leave-one-out procedures for nonparametric error estimates,” *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 11(4), pp. 421-423, 1989.
- [72] Y. Hirata, H. Matsuda, K. Nwmoto , T. Ohnishi, “Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer’s disease from controls,” *Neuroscience Letters*, 382(3), pp. 269-274, 2005.
- [73] K. Herholz, E. Salmon, D. Perani, J. Baron, V. Holthoff, L. Frolich, P. Schonknecht, K. Ito, R. Mielke , E. Kalbe, “Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET,” *Neuroimage*, 17(1), pp. 302-316, 2002.
- [74] V. Romei, T. Rihs, V. Brodbeck, G. Thut, “Resting electroencephalogram alpha-power over posterior sites indexes baseline visual cortex excitability,” *Neuroreport*, 19(2), pp. 203-208, 2008.
- [75] Kwak , T. Yong, “Quantitative EEG findings in different stages of Alzheimer’s disease,” *Journal of clinical neurophysiology*, 23(5), pp. 457-462, 2006.
- [76] C. Huang, L.-O. Wahlund, T. Dierks, P. Julin, B. Winblad , V. Jelic, “Discrimination of Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study,” *Clinical Neurophysiology*, 111(11), pp. 1961-1967, 2000.

- [77] W. Jonathan R, M. Dennis J, N. Gregory W , F. Catherine A, “An EEG-based brain-computer interface for cursor control,” *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 78(3), pp. 252-259, 1991.
- [78] H. Merskey, M. Ball, W. Blume, A. Fox, H. Fox, E. Hersch, V. Kral , R. Palmer, “Relationships between psychological measurements and cerebral organic changes in Alzheimer’s disease,” *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 7(1), pp.45-49, 1980.
- [79] 末永和栄 , 岡田保紀, 最新脳波標準テキスト, メディカルシステム研修所, 2001.
- [80] Mathworks. ink, “MATLAB statistics toolbox function reference,” Mathworks. ink, 2008.

研究業績

〔学術雑誌発表論文〕（○印は学位論文に関連するもの）

- ①. 上田 泰土, 武者 利光, 朝田 隆, 八木 透, “少数電極での脳波パワー変動を用いた軽度認知障害判別手法”, 電気学会論文誌電子・情報・システム部門誌, Vol. 135, No. 11, pp. 1369-1375, 2015. **【第5章】**
2. 中村 亮介, 網野 梓, 上田 泰土, “制約条件を考慮した車輪型倒立振子移動機構の位相平面を用いた移動計画手法”, 計測自動制御学会論文集, Vol. 50, No. 6, pp. 455-460, 2014.
3. 町田 明子, 上田 泰土, 渥美 圭大, 白土 真紀, 高田 定樹, 八木 透, “化粧療法が高齢者の脳波にもたらす変化：認知症重症度による違い” 老年精神医学雑誌, Vol. 24, No. 9, pp. 915-927, 2013.
- ④. 上田 泰土, 武者 利光, 八木 透, “脳波解析によるアルツハイマー病の特性に関する研究”, 電気学会論文誌電子・情報・システム部門誌, Vol. 130, No. 10, pp. 1827-1832, 2010. **【第3章】**
5. 田村 晋司, 上田 泰土, 木村 康治, “絶対値を用いた不規則信号の包絡関数の解析”, 日本機械学会論文集 C 編, Vol. 753, No. 75, pp. 1473-1479, 2009.

〔国際会議における発表（査読有）〕（○印は学位論文に関連するもの）

- ①. Ueda, T., Musha, T., Yagi, T., “Diagnosis method of mild cognitive impairment based on power variance of EEG”, Proceedings of the 35st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 6003-6006, 2013. **【第4章】**
- ②. Ueda, T., Musha, T., Yagi, T., “Research for the Characteristics of Alzheimer Disease Using EEG”, Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 4998-5001, 2009. **【第3章】**

[国内学会，研究会，シンポジウムにおける発表]

1. 上田 泰土，中村 亮介，“歩行者通行情報を利用したロボットの衝突危険領域推定手法”，第 93 回エンターテインメント・ロボット・フォーラム，2014
2. 影広 達彦，平松 義崇，秋山 靖浩，本間 健，上田 泰土，中村 亮介，“人間共生ロボット「EMIEW2」”，日本ロボット学会インテリジェントホームロボティクス研究専門委員会，第 1 回インテリジェントホームロボティクス研究会，2014
3. 上田 泰土，中村 亮介，網野 梓，“歩行者通行情報を利用したロボットの衝突危険領域推定手法”，公益社団法人，計測自動制御学会システムインテグレーション部門，第 19 回ロボティクスシンポジウム，2014
4. 上田 泰土，中村 亮介，網野 梓，“人のすれ違い特性分析に基づくロボットの障害物回避技術の開発”，計測自動制御学会，第 13 回システムインテグレーション部門講演会，2012
5. 上田 泰土，荒賀 裕，武者 利光，八木 透，“脳波を用いたアルツハイマー病診断に関する研究”，平成 21 年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集，pp. 215-218，2009.
6. 上田 泰土，武者 利光，八木 透，“脳波解析によるアルツハイマー病の特性に関する研究”，第 24 回生体・生理工学シンポジウム論文集，pp. 5-8，2009.
7. 上田 泰土，荒賀 裕，武者 利光，八木 透，“脳波解析による脳内神経における生体信号伝搬ダイナミクスの推定”，第 48 回日本生体医工学会大会論文集，pp. 620，2009.
8. 上田 泰土，荒賀 裕，武者利光，八木 透，脳波解析による神経信号伝搬ダイナミクスに関する研究，電気学会医用・生体工学研究会資料，MBE-09-22～35，61-64，2009.
9. 田村 晋司，上田 泰土，木村 康治，“ウェーブレット自己相関関数を用いた不規則信号の時系列解析”，Dynamics & Design Conference，一般社団法人日本機械学会，2008.
10. 田村 晋司，上田 泰土，木村 康治，“絶対値を用いた不規則信号の包絡関数の解析”：Dynamics & Design Conference，一般社団法人日本機械学会，2008.

[解説]

1. 上田 泰土，“人のすれ違い特性分析によるロボットの障害物回避技術の開発”，計測と制御 2015 年 2 月号，2015.

[受賞]

1. 「人のすれ違い特性分析に基づくロボットの障害物回避技術の開発」第 13 回計測自動制御

学会システムインテグレーション部門講演会，学術奨励賞（SI2012）

2. 「人のすれ違い特性分析に基づくロボットの障害物回避技術の開発」第13回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会，優秀講演賞（SI2012）
3. 平成22年電気学会，電子・情報・システム部門，部門誌論文奨励賞，脳波解析によるアルツハイマー病の特性に関する研究，2011.9.8.

【特許】

1. 発明者：上田 泰土，中村 亮介，網野 梓，「外界センサ」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2013/059815，公開番号：PW02014/162380，出願日：2012年12月28日
2. 発明者：中村 亮介，網野 梓，上田 泰土「遠隔操作システム」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2013/057522，公開番号：PW02014/141479，出願日：2013年03月15日
3. 発明者：網野 梓，中村 亮介，上田 泰土「移動体」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2013/056566，公開番号：PW02014/141356，出願日：2013年03月11日
4. 発明者：網野 梓，中村 亮介，上田 泰土「移動体」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2012/079940，公開番号：PW02014/076837，出願日：2012年11月19日
5. 発明者：上田 泰土，中村 亮介，網野 梓，「移動装置」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2012/078429，公開番号：PW02014/068759，出願日：2012年11月2日
6. 発明者：中村 亮介，網野 梓，上田 泰土，「自律移動装置，制御装置および自律移動方法」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2012/062849，公開番号：PW02013/171905，出願日：2012年5月18日
7. 発明者：上田 泰土，中村 亮介，網野 梓，「自律移動装置」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2012/061211，公開番号：PW02013/161033，出願日：2012年4月26日
8. 発明者：網野 梓，中村 亮介，上田 泰土，「移動体」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2012/055512，公開番号：PW02013/132571，出願日：2012年3月5日
9. 発明者：上田 泰土，中村 亮介，網野 梓，「停立人物の向き推定手法」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2011/078805，公開番号：PW02013/088517，出願日：2011年12月13日

10. 発明者：網野 梓，中村 亮介，上田 泰士，「移動体」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2011/078729，公開番号：PW02013/088500，出願日：2012 年 12 月 12 日
11. 発明者：中村 亮介，網野 梓，上田 泰士，「様々な路面に対応する倒立振子型移動体」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2011/078576，公開番号：PW02013/084354，出願日：2011 年 12 月 9 日
12. 発明者：上田 泰士，中村 亮介，網野 梓，「自律移動装置」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2011/066200，公開番号：PW02013/011543，出願日：2011 年 7 月 15 日
13. 発明者：中村 亮介，網野 梓，上田 泰士，「速度計画装置を備えた倒立振子型移動体」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2011/066010，公開番号：PW02013/001658，出願日：2011 年 7 月 13 日
14. 発明者：網野 梓，中村 亮介，上田 泰士，「ロボットの頭部」出願人/特許権者：株式会社日立製作所，出願番号：PPCT/JP2011/061933，公開番号：PW02012/160659，出願日：2012 年 12 月 12 日

[プレスリリース]

1. “危険を予知して回避する人間共生ロボット「EMIEW2」の自律移動技術”，テレビ東京・ワールドビジネスサテライト，2014 年 3 月 18 日放映
2. “危険を予知して回避する人間共生ロボット「EMIEW2」の自律移動技術”，日本経済新聞，2014 年 3 月 7 日掲載

謝辞

本研究は、研究室の枠を超え、たくさんの方々のお力添えがあって成果を上げることができました。研究の手助けをしてくださった方々に心から感謝申し上げます。

八木透准教授には、研究の方向性について、論文の書き方について等、研究を進める上で重要な様々な心構えだけでなく、社会で日常生活を送る上でのマナーまで、大変親身に教えていただきました。就職後も、遠くアメリカにいる間も睡眠時間を削ってスカイプで相談に乗っていただきありがとうございました。八木先生の研究室に入っていなければ、脳機能研究所を始め、資生堂様の方々との興味深い共同研究にも携わることが出来なかったと思います。また、社会人博士として再び研究室の扉をたたき後押しをしていただきました。大変に貴重な経験をさせていただき、誠にありがとうございました。

お忙しいところ論文の審査に携わってくださった、伊能教授、木村教授、中島教授、中尾准教授、有益なご助言をいただきありがとうございました。また、本研究の基礎となっている PVF は、学部生の時の木村研究室での経験があったからこそ着想することができました。重ねて御礼申し上げます。ありがとうございました。

株式会社脳機能研究所社長の武者利光名誉教授には、研究のベースを作っていただきました。本研究の発想のベースは武者先生のアドバイスから始まりました。そして武者先生の脳波研究の情熱に感化され、自分のこの脳波研究を大変興味深く進めることが出来ました。世界的にも注目を浴びている武者先生の研究を間近で見ながら自分の研究を進められることは大変貴重かつ刺激的な体験でした。武者先生の貴重な研究内容を、惜しむことなく教えて下さった武者先生の寛大さにはいつも感謝しておりました。また、論文やパワーポイントの添削、海外での発表のコツなど、武者先生の長い研究生活で培われた貴重な技術をたくさん教えていただきました。こころより御礼申しあげます。ありがとうございました。

そして脳機能研究所の全てのスタッフ様と、脳機能研究所での研究会でアドバイスしていただいた小杉教授、関口様、佐藤様をはじめとした研究者の方々、本当にどうもありがとうございました。

自分にとって初めての海外での学会参加となった、ミネアポリスの学会では、東京大学の高山さん、斎藤さんと共に行動をさせていただき、とても楽しく有意義に学会期間を過ごすことができました。また学会中も親身になってアドバイスをくださった名古屋工業大学の船瀬様、名古屋大学の高橋様、どうもありがとうございました。また、社会人博士として共に学会へ同行し、学位の取り方から論文の執筆スケジュールまで親身に相談に乗ってくれた真鍋様、どうもありがとうございました。

修士時代に共同研究の機会を与えてくださった資生堂の高田様、町田様、そして秋田でお世話になったスタッフの皆様とケアハウスの皆様にもお世話になりました。実際にアルツハイマー病の方の脳波を測定する経験は、その後の研究方針にも大きな影響を与えました。目を閉じていても眼振による EOG が乗るということ、被験者に課題をしてもらうことは、想像以上に困難であるということ、そして、被験者にとって計測時間はとても長く感じるということなど、これらの事は実際に AD 患者の脳波計測をしなければ決して気付かないことでした。貴重な経験をさせていただきありがとうございました。

事務補佐員の塩沢さんには、学生生活を送る上でたくさんお世話になりました。大学院での手続きではいつも塩沢さんを頼りにさせていただきました。また、パーティーでのおいしいお料理と、楽しいお話をさせていただきました。快適な学生生活を送らせていただきどうもありがとうございました。

そして研究室の皆様、どうもありがとうございました。発表の際に、いつも準備を手伝ってくださった後輩の皆様、どうもありがとうございました。

最後に、影ながら応援してくれた両親、いつも支えてくれた妻と息子に深く感謝いたします。皆様、誠にありがとうございました。