

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	少数電極の脳波を用いた認知症診断方法の研究
Title(English)	
著者(和文)	渡邊ゆり
Author(English)	Yuri Watanabe
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11350号, 授与年月日:2019年12月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:八木 透,山口 雅浩,金子 寛彦,小俣 透,石田 忠
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11350号, Conferred date:2019/12/31, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

2019 年度 学位論文

少数電極の脳波を用いた
認知症診断方法の研究

東京工業大学 工学院 機械系
ライフエンジニアリングコース

氏 名	渡邊 ゆり
提出日	2019 年 11 月 7 日
指導教員	八木 透 准教授

目次

第1章	序論	3
1.1	はじめに	3
1.2	認知症の現状	3
1.3	認知症の主な原因疾患	5
1.4	認知症の治療と診断技術の課題	6
1.5	脳波を使用した従来の認知症診断研究	8
1.6	本研究の対象と目的	9
1.7	解析に使用したデータ	11
1.8	アーチファクト除去と規格化	12
1.9	本論文の構成	12
第2章	3重相関値によるアルツハイマー病の特徴抽出	14
2.1	はじめに	14
2.2	認知症における同期性の低下	15
2.3	3重相関値指標による判別	15
2.4	電極の選定	25
2.5	3重相関値の2次元での評価	33
2.6	3重相関値指標結果	34
2.7	多電極での評価	35
2.8	本章のまとめ	36
第3章	平均周波数によるアルツハイマー病の特徴抽出	38
3.1	はじめに	38
3.2	平均周波数指標による判別	38
3.3	平均周波数指標結果	41
3.4	本章のまとめ	42
第4章	年齢が提案指標へ与える影響	43
4.1	はじめに	43
4.2	平均周波数指標における年齢の影響	44
4.3	3重相関値指標による年齢の影響	46
4.4	アルツハイマー型認知症判別指標	48
4.5	考察	51
4.6	本章のまとめ	54
第5章	3重相関値指標と平均周波数指標を用いたAD判別	55
5.1	はじめに	55
5.2	感度特異度曲線によるカットオフ値の決定	55
5.3	判別結果	56

5.4	脳電位データ長と精度.....	57
5.5	年齢を考慮した指標.....	60
5.6	本章のまとめ.....	61
第6章	AD以外の認知症の判別.....	63
6.1	はじめに.....	63
6.2	レヴィ小体型認知症の判別.....	63
6.3	脳血管性認知症の判別.....	67
6.4	鑑別診断.....	70
6.5	本章のまとめ.....	72
第7章	結論.....	74
7.1	本研究の成果.....	74
7.2	本研究の課題と今後の展望.....	76
付録	83
参考文献	89
業績リスト	92
謝辞	95

第1章 序論

1.1 はじめに

近年，我が国では高齢者の増加に伴い，認知症高齢者も増加を続けている．認知症患者の数は現在約 460 万人であり，厚生労働省の推計によると，2025 年には約 700 万人に増加するとされている．厚生労働省が 2015 年 1 月に報道発表した認知症施策指針総合戦略の資料によると，高齢者の約 4 人に 1 人が認知症またはその予備群であると報告されている．現在は，認知症患者は 65 歳以上の約 7 人に 1 人であるが，2025 年には約 5 人に 1 人にまで増加すると推測されている[1]．また，認知症は日本だけの問題ではない．世界保健機構 (WHO) によると，世界の認知症有病数はおよそ 3560 万人にのぼり，2030 年までに 2 倍の 7470 万人，2050 年までに 3 倍の 1 億 3150 万人に増えると予想されている[2]．つまり，認知症患者の急激な増加は世界規模で社会問題になっている．特に中・低所得の国において認知症による経済的・社会的な損失や負担は深刻である．それらの国では認知症患者をサポートする社会保障制度は整備されておらず，94%は家族が患者をケアしているとみられている．2013 年 12 月にロンドンで G8 認知症サミットが開かれ，これをうけて設立された世界認知症審議会 (WDC: World Dementia Council) の第 12 回会合が 2018 年 3 月，WDC および日本医療政策機構の共催によって開催されるなど，世界各国が本格的な対策に向けて動き始めた．

現在，一部の認知症（慢性硬膜下血種，正常圧水頭症等）を除いて，進行を遅らせることはできるが完全に治癒することはできず，根治薬はまだない．しかし，少しでも早く認知症かどうかを判別し発症初期段階で治療を始めれば，進行を遅らせて治療により日常生活の支障を減らすことは可能である．そのため患者本人だけでなく，介護をする側にとっても，認知症を早期に発見する技術の開発が求められている．そこで本研究では，医療機関だけでなく，手軽にどこでも簡便に認知症を発見する診断技術の確立を目指している．

本章では，認知症の現状と認知症の主な原因疾患について述べ，認知症の診断技術の課題を提示する．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した後，本論文の道筋を示す．

1.2 認知症の現状

図 1-1 に 65 歳以上の高齢者の認知症患者と有病率の将来推計について示す[1]．棒グラフは各年齢層の認知症有病率が糖尿病有病率の増加により上昇すると仮定した場合の認知症患者の人数，また折れ線グラフは，各年齢層の認知症有病率が 2012 年以降も上昇すると仮定した場合の高齢者有病率を示している．年齢，性別，生活習慣の有病率が認知症の有病率に影響することから，ここに示す資料は 2060 年までに糖尿病有病率が 20%増加すると仮定した将来推計値を示している．棒グラフを見ると，認知症患者

数が増え続け、それに伴い、高齢者有病率も右肩上がりに増え続けている。具体的に年齢別に見ると、図 1-2 に示すように、年齢が上がるにつれて認知症の割合は増加し、85 歳以上の高齢者では 55%以上の方が認知症になると推定している [3]。以上より、急速に進む高齢化に伴う認知症患者の増加の対策を早急に行う必要があることがわかる。

認知症を早期に発見して治療を開始し、進行を遅らせて健常者に近い生活でいられる期間を延ばすことは、今後さらに進む高齢化社会にとって非常に重要である。そこで、認知症の原因疾患を早期に判別する診断技術が求められている。次節で、認知症の主な原因疾患について述べた後、早期診断技術の課題について述べる。

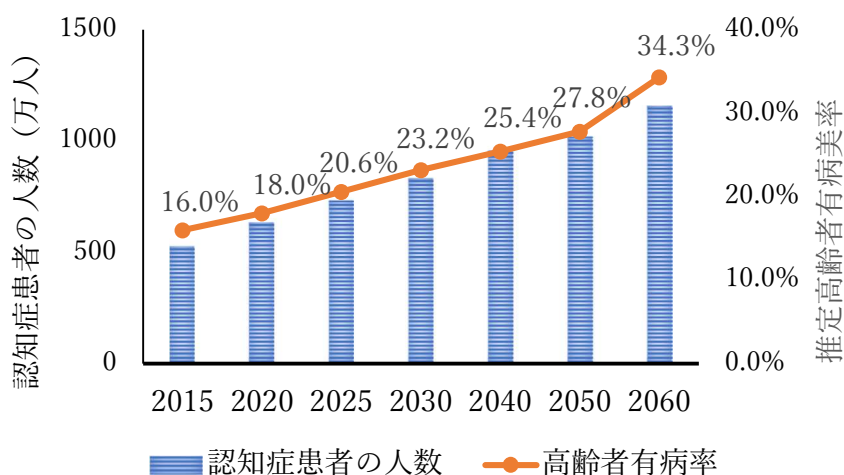


図 1-1 65 歳以上の認知症高齢者数と有病率の将来推計（文献[1]を改編）

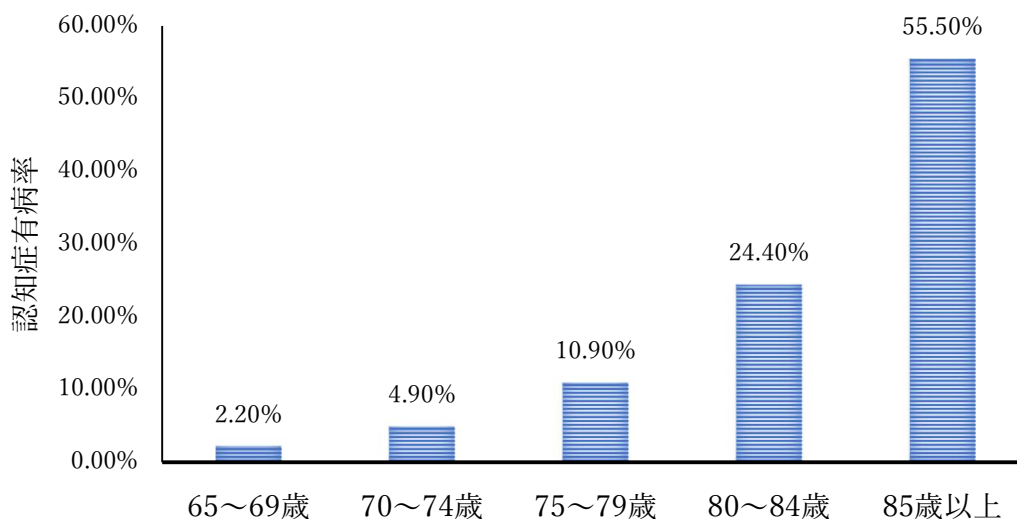


図 1-2 年齢別認知症有病率（文献[1]を改編）

1.3 認知症の主な原因疾患

認知症を引き起こす原因疾患は、いくつか種類があり、認知症の約9割を大きく分けて以下の3種類に分類することができる。

- ・アルツハイマー型認知症
- ・脳血管性認知症
- ・レヴィ小体型認知症

図 1-3 が示すように、最も割合が大きく約67.6%を示すのがアルツハイマー型認知症である。その次に脳血管性認知症、レヴィ小体型認知症と続く[6]。

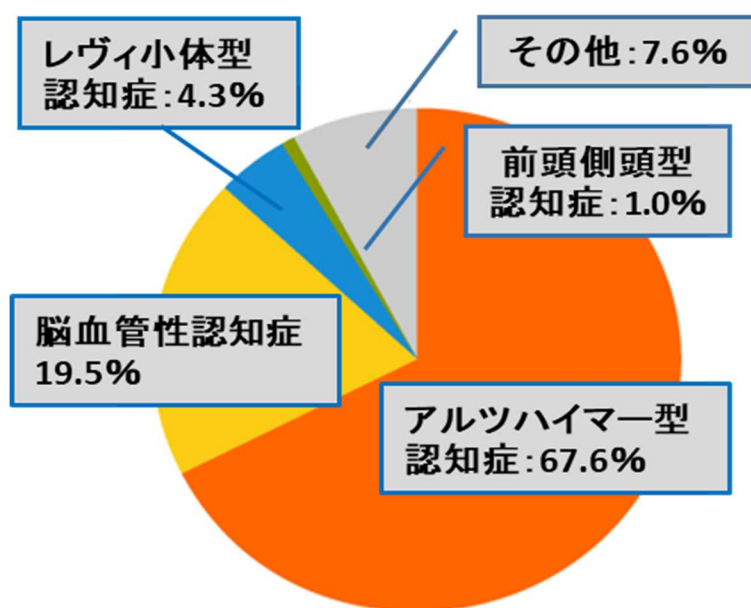


図 1-3 認知症の原因疾患の割合

次に、3大認知症の発症部位と症状について以下にまとめる。

① アルツハイマー型認知症

発症部位：海馬

主に記憶障害、判断力の低下といった症状が現れる。記憶をつかさどる海馬や頭頂葉の脳細胞が広範囲で萎縮する。

原因・症状：アミロイド β や p-tau と呼ばれる異常なタンパク質が脳内にたまることで、神経細胞の損傷と脳の萎縮を引き起こす。

② 脳血管性認知症

発症部位：脳血管

原因・症状：脳梗塞や脳出血などによって発症する認知症である。血管の一部が詰まったり、破れたりすることで、血管が担っていた部分の脳の神経細胞が障害を受け、記憶障害、判断力障害が起こり、認知機能が段階的に悪化する。

③ レヴィ小体型認知症

発症部位：海馬から後頭葉までの広範囲

原因・症状：レヴィ小体という異常なタンパク質がたまり、脳の神経細胞が徐々に減ることで、認知機能障害だけでなく、幻視、睡眠障害、運動障害、自律神経障害、精神障害と多岐の障害が生じる。

以上のように、認知症の症状は原因疾患により異なるだけではなく、疾患が脳のどの部位に現れるかによっても症状が異なる。次節では、認知症の治療と診断技術の課題について述べる。

1.4 認知症の治療と診断技術の課題

現在、ごく一部の例外を除いて、認知症の進行を完全に止める方法や根本治療薬はない。そのため、認知症の治療は、認知症の進行を少しでも緩やかにすることを目的としている。認知症の治療は大きく分けて、「薬物治療」と「非薬物療法」がある。薬物治療は、生活障害の改善を目的としている。また医学的アプローチとして認知機能向上や心理症状低減が目標であり、中核症状の進行を抑える認知機能改善薬と、行動・心理症状を軽減する向精神薬、睡眠薬が用いられる。非薬物療法は、認知機能のリハビリ（パズル、クイズ、計算など）や運動療法等である。脳を活性化し、残存機能を高めて身体的・精神的機能低下を減らすリハビリテーションができれば、認知機能の維持・向上に結び付き、生活能力や生活の質の改善につながると考えられている[5]。そのため認知症患者が早期のリハビリテーションを開始することは重要である。

現在行われている認知症の診断は、病歴、現症、身体所見、神経心理検査、血液検査、脳脊髄液検査、画像検査等を用いた鑑別診断である。鑑別診断とは、認知症の有無だけでなく、可能性がある複数の病気について、様々な検査結果を比較しながら合理的に絞り込み特定することをいう。また、神経心理検査の有用な評価尺度として、スクリーニングには Mini Mental State Examination(MMSE)が国際的にも広く用いられている。MMSEでは11項目30点満点の認知機能テストが行われ、23点以下で認知症の疑い、27点以下は軽度認知障害(MCI)の疑いがあると判断される。一方、血液中のタンパク質を調べ、血液検査では内科的疾患に伴う認知症を鑑別して軽度認知障害(MCI)のリスクを調べる。最近では、アルツハイマー病に特異的なリン酸化タウタンパク質(p-tau)を、血

液中で定量できるシステムも報告されている[7]。脳脊髄液検査では脳脊髄液中のアミロイド β 42低下とp-tauの上昇を見ることができる。画像検査では形態画像検査を行い、治療可能な認知症を除外することが可能である。磁気共鳴画像法（MRI：Magnetic Resonance Imaging）は脳萎縮を判別することに、単一光子放射断層撮影法（SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography）は脳血流の低下を見ることに適している。また、ポジトロン断層法（PET：Positron Emission Tomography）は糖代謝の低下を検出することができる。さらに、脳波（EEG：Electroencephalograph）を用いて、 α 波の徐波化、振幅低下、出現頻度の低下、不規則化など認知症特有の特徴を利用した診断も行われている。

表 1-1 に各診断方法の侵襲性、装置の価格、記録の簡便性についてまとめた。同表が示すように、認知症診断方法はいくつかの方法があるが、大規模な装置は高額であることからすべての医療機関に導入することは難しく、かつ侵襲的な検査は患者の身体的負担、心理的なハードルになる。例えばMRIは、侵襲性はないが高額な検査装置であるために医療施設に導入する際に障壁になる。PETやSPECTはMRI同様に高額で大規模な検査装置で、注射による放射性造影剤の投与が侵襲的であることから、患者の心理的な負担が大きい。また、造影剤を投与してから1時間近く動かずに安静にした後、30分程度の測定に入ることから簡便な測定とはいえない。脳脊髄液検査、血液検査は安価に測定ができるが侵襲的であり、特に脳脊髄液検査は採取中に痛みを伴うことから患者の心理的負担になる。一方、脳波検査は、脳の器質的障害による脳機能障害の程度の確認、てんかんなど他の認知症類似疾患との鑑別に用いられることが多い。特に高齢で発症するてんかんは、失神や一過性虚血発作など、非けいれん性で意識障害を起こす複雑部分発作が多い。そのため認知症と誤診されることがあることから、脳波検査が鑑別に有用である。脳波はてんかんの診断に必須の検査法であり、脳神経系の診療を行う脳神経内科や脳外科のある施設には脳波計は備えられている。以上より、侵襲性がなく、装置の価格も安く、記録が簡便であることを満たしているものは、脳波計であるといえる。

表 1-1 診断方法の特徴

	MRI	PET/SPECT	脳脊髄検査	血液検査	脳波計
侵襲性	無し	有り 静脈注射	有り 髄液採取	有り 血液採取	無し
装置の価格	高	高	低	低	低
記録の簡便性	やや 簡便	非簡便 (被験者概ね不動)	非簡便 (採取中痛み有り)	簡便	簡便

現在の医療現場では、脳波を用いて認知症を判別する際、医師が脳波を目視で判読することで診断しており、自動化されたシステムがない。この理由の一つは、電極装着に時間がかかることである。脳波測定では多数の電極を頭皮全体にペーストで貼り付けて測定することから、検査技師の負担が大きい。また患者は測定中に体を動かすことができないため、長時間の測定は患者の負担を増大させる。

次節に脳波について示すとともに、脳波を使用した認知症診断方法のこれまでの研究について述べる。

1.5 脳波を使用した従来の認知症診断研究

大脳皮質は 140 億個の神経細胞から構成され、個々の神経細胞が発する電気信号（活動電位）を介して、運動、知覚（聴覚、視覚など）、記憶、感情、意欲など様々な情報の伝導・伝達が行われている。頭皮上に電極を付けると脳波を観測することができるが、頭皮と大脳皮質の間には頭蓋骨、髄膜、脳脊髄液が介在する。そのため個々の神経細胞の活動電位が脳波として記録されるわけではなく、脳波として検出している信号は、電極近傍あるいは遠隔部の神経細胞集団の電気活動の総和であると考えられている[11]。

脳波はその周波数により α 波 (8~13Hz)、 β 波 (14~30Hz)、 θ 波 (4~7Hz)、 δ 波 (0.5~3Hz) に分類される（なお β 波を速波 (fast wave)、 θ 波と δ 波を徐波 (slow wave) と呼ぶ）。認知症では、個々の神経細胞の機能低下や神経細胞の消失に伴うネットワーク構造の変化が要因となり、健常者とは異なる脳波が出現する。そのため脳波を使って認知症を判別する研究がこれまで広く行われており、大きく分けると次の 3 つに分類できる。1 つ目はスペクトル解析を用いて認知症を判別する手法である[12][13]。認知症では、 α 波、 β 波のパワーが減少し、一方で δ 波、 θ 波のパワーが増加するので（徐波化[14]）、この特徴を利用して本手法では認知症を判別している。2 つ目は、認知症により脳の電氣的活動が変化することに着目したものである。これは、認知症患者の脳内の神経細胞が脱落することによる脳波の変化を、エントロピー解析やフラクタル次元の揺らぎ解析により捉えるという手法である[15]。3 つ目は、認知症による同期性の低下を捉えるものである。これは、神経細胞の消失による脳皮質間の信号伝達の劣化により起こると考えられ、2 電極間のコヒーレンス解析、グレンジャー因果解析を用いて認知症か否かを判別する手法である[16][17]。

上記に示した手法の大半は、5 分以上の脳電位データを使用し、電極数は 16 電極以上と多い[18][19]。前節で述べたように、脳波は他の診断方法に比べて侵襲性がなく、簡便である。しかし電極数が多く、かつ測定時間が長い従来手法では、患者の負担が大きく、誰もが手軽に使用できる簡便な手法とはいえない。そこで被験者のストレスを少なくするために、装着が簡単な少数電極を用いて測定時間を短くすることで、従来よりも簡便な認知症診断システムを実現できると考えた。また、このようなシステムにより、

医療機関だけでなく、公共施設・介護施設・家庭などで認知症の簡易検査を行うことができるようになれば、患者にも家族にも大きな恩恵になると思われる。

1.6 本研究の対象と目的

以上のような現状を鑑み、医療機関だけでなく、誰でも簡便に認知症か否かを判別できるシステムの実現を本研究の目標とする。図 1-3 に示したように認知症の原因疾患の約 9 割は、アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体型認知症が占めている。そこで、約 7 割を占めるアルツハイマー型認知症患者を判別できることを確認した後、同じ手法で脳血管性認知症、レビー小体型認知症も判別可能かどうかを検証することで、認知症の原因疾患である約 9 割の原因疾患において、提案手法が有効であるかの検討を行う。さらに、複数ある認知症の原因疾患から 1 つを特定する「鑑別診断」が可能かどうかを検証する。

今回は、座位・覚醒時安静閉眼状態の脳波に注目し、図 1-4 に示す国際 10-20 法に従って電極を配置した。具体的には、まず鼻根点と外後頭隆起を結ぶ線の中点および両側の耳介前点を結ぶ線の中点から Cz を定める。Cz を中心として鼻根点と外後頭隆起を結ぶ直線をそれぞれ、10, 20, 20, 20, 20, 10% に分割し、前から Fpz, Fz, Cz, Pz, Oz とする。Cz を通る両側の耳介前点を結ぶ直線も同様に分割し、左から T3, C3, Cz, C4, T4 とする。次に左の Fp, T3, Oz を結ぶ半円も同様に分割して FP1, F7, T3, T5, O1 とし、右の Fpz, T4, Oz を結ぶ半円も同様に分割して Fp2, F8, T4, T6, O2 とする。それぞれの中点を測定し F3, F4, P3, P4 とする [20]。測定には脳波計（日本光電工業（株） EEG-9100）を用いて右耳朶基準の脳電位を 5 分間記録した。同脳波計は、0.08~300Hz のバンドパスフィルタ回路で信号を濾波し、サンプリングレート 1000Hz で AD 変換したうえで 200Hz にリサンプリングする市販製品である。後述するが、本研究では測定開始直後のデータを除いた 1 分間のデータを解析に使用した。なお図 1-5 に示すように、測定した 21 電極の脳電位データから、解析に必要な電極の脳電位データを選択して使用した。

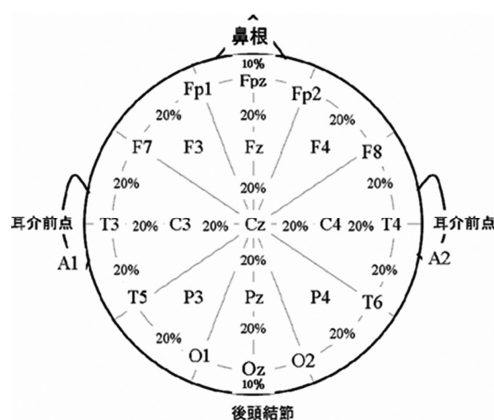
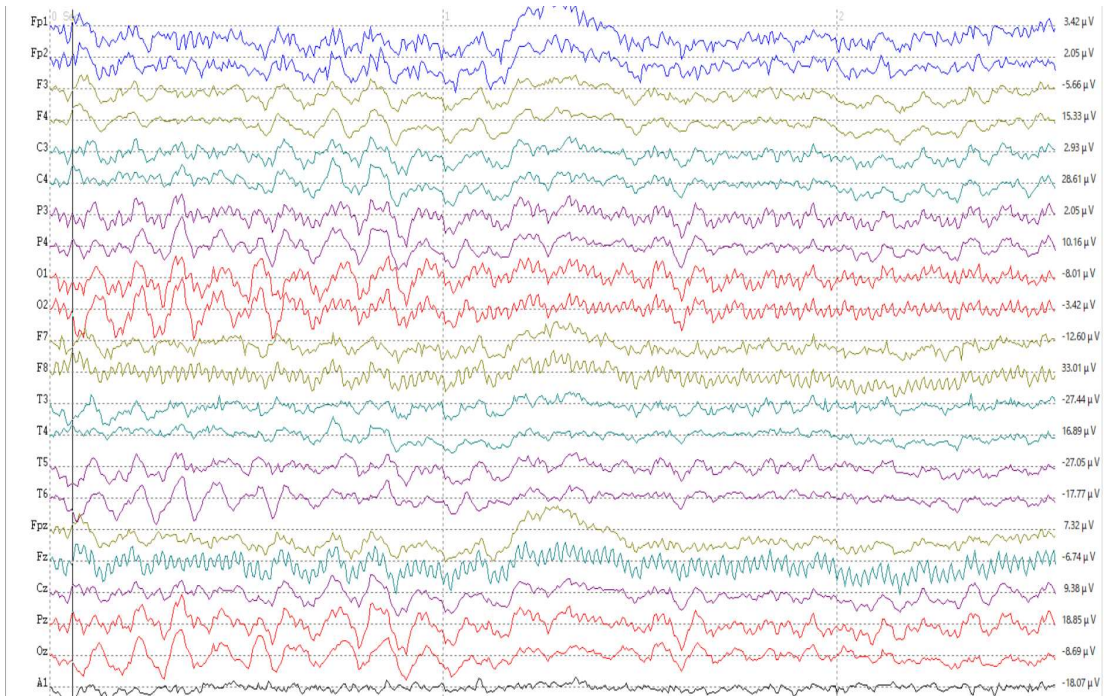
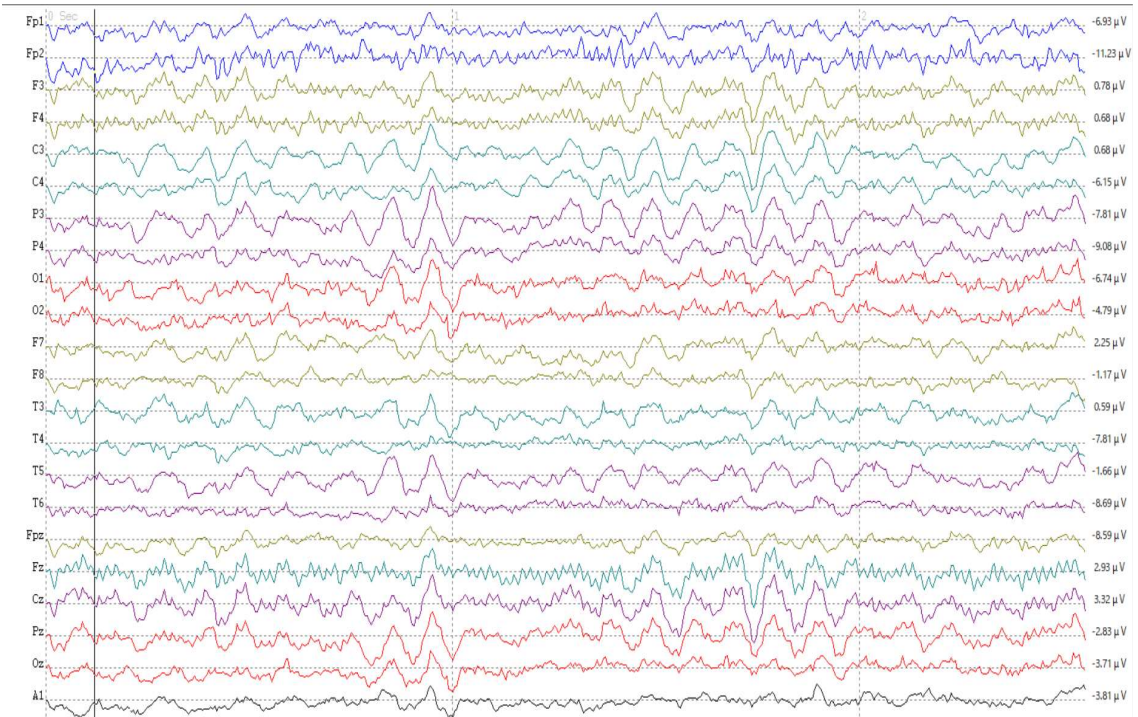


図 1-4 国際 10-20 法による電極配置
(文献[42]デジタル脳波の記録・判読指針より抜粋)



(a)



(b)

図 1-5 測定した脳電位データ

(a) 健常者の脳電位 , (b) アルツハイマー病患者の脳電位

1.7 解析に使用したデータ

提案手法の評価には、健常群 (NLC: Normal control), アルツハイマー型認知症群 (AD: Alzheimer's disease), レヴィ小体型認知症群 (DLB: Dementia with Lewy bodies), 脳血管性認知症群 (VCI: Vascular Cognitive Impairment) のデータを用いた。健常群とアルツハイマー型認知症群は、2つの医療機関のデータを用いた。まず、この二つのデータの詳細について以下に説明する。

①NLC と AD

著者は、全国の高齢者の認知症有病率推計統一調査において国内7か所のうちの1サイトである茨城県利根町にて2009-2010年に実施された調査[21]に付随して、追加受検に同意した地域在住高齢者402名に対して脳波検査を行った。AD群は、そのデータの中で、認知症有病率調査における診断に基づいてADと診断された群である[22]。またNLC(健常者)群は、同様にして上記402名のデータの中から認知機能正常と診断された264名のうち、MRI所見と脳波所見(医師による判読)が正常かつ鬱病ではない52名を抽出した群である。なお、このデータ群は匿名性を守って学術的に使い公表することも含めて同意を得ており、筑波大学附属病院倫理審査委員会にて解析を承認されたデータである。もう1組のNLC群とAD群のデータは、東京都健康長寿医療センター研究所(都老研)で取得した。健常者の判定は、1年ごとのFDG-PET検査(放射性薬剤[F-18]標識FDGを用いて脳の働きを見るPET検査)に自発的に応募した健常ボランティア高齢者のうち、専門医によるPET所見が良好(A, B, Cの3段階評価のうちA判定)だった50名をNLC群とした。ADの診断基準は、core clinical criteriaにおいてprobable AD dementiaの基準を満たし、かつFDG-PET所見がAD診断に矛盾しない症例を選択し、ADと診断された22名をAD群とした。なおデータの取得については、東京都健康長寿医療センター研究所の倫理委員会で承認され、脳波検査は同意が得られた希望者に対して実施した。これらのデータの詳細を表1-2に示す。ここでmは平均値、SDは標準偏差である。

表 1-2 健常群 (NLC) とアルツハイマー型認知症群 (AD) のデータ

Data	NLC	AD	NLC	AD
N(M/F)	52(28/24)	20(5/15)	50(9/41)	22(4/18)
Age (y) (m±SD)	65~85 71.9 ±5.9	71~95 84.4±6.3	61~83 73.5 ±5.1	56~85 70.0±9.3
MMSE (m±SD)	29.1±1.1	19.1±3.5	29.7±0.5	18.5±6.9
臨床データ 協力医療機関	筑波大学 臨床医学 利根有病率調査 (2010年)		東京都健康長寿医療センター 研究所(都老研) (2018年)	

②DLB と VCI

レヴィ小体型認知症群 (DLB) は、2005 年の臨床診断基準[23]に基づいて DLB と診断された通院患者のうち、同意を得て 2013-2014 年に脳波測定を施行した群である。脳血管性認知症群 (VCI) は、富山県済生会富山病院に頸動脈狭窄の診断で入院した患者から、頸動脈狭窄を認めて、かつ軽度認知障害のある患者を選択した。なお DLB 群は公立学校共済組合関東中央病院倫理委員会、VCI 群は富山県済生会富山病院倫理委員会によって解析を承認されたデータである。データの詳細は表 1-3 の通りである。

表 1-3 レヴィ小体型認知症群 (DLB) と脳血管性認知症群 (VCI) のデータ

Data	DLB	VCI
N(M/F)	31(18/13)	55(8/47)
Age(y) ($m \pm SD$)	59~92 79.2 \pm 7.5	58~87 72.8 \pm 6.8
MMSE ($m \pm SD$)	21.3 \pm 5.3	27.0 \pm 1.6
臨床データ 協力医療機関	関東中央病院 (2013~2014 年)	済生会富山病院 (2008 年~2013 年)

1.8 アーチファクト除去と規格化

本研究では、測定開始直後のデータを除いた 1 分間のデータを後述する解析に使用し、解析する際の前処理として、アーチファクト除去処理と正規化処理を行った。アーチファクト除去処理は、アーチファクト除去に使用するデータ幅（この幅を「セグメント」と呼ぶものとする）を 4 秒として、 $\pm 100 \mu V$ 以上のセグメントを除いた。また、3 サンプル (0.015 秒) の間、電位が完全に一致した場合を 1 カウントとし、累積 5 カウントの時のセグメントを除いた。さらに、セグメントすべてが $\pm 1 \mu V$ 以内の場合は除く処理を行った。正規化処理は、各電極の電位の標準偏差で各電位を除すことで行った。このような正規化処理を行うことで、電極ごとのばらつきを抑えるとともに、異なる被験者間での比較が可能になると考えた。

1.9 本論文の構成

第 1 章では、認知症の現状について述べ、現在行われている認知症の診断方法と課題について説明した。さらに、専門の医療機関でなくても、認知症の診断ができるように簡便な診断方法を用いることが認知症の早期発見につながることを説明した。

第 2 章では、認知症による同期性の低下に着目し、3 重相関値を用いた判別手法について説明する。従来の脳波を使用した認知症患者の判別には、20 個近い多数の電極を頭部全体に装着するものが多く、測定時間も 5 分以上かかるものが多かった。そこで、3 個の電極、短時間の脳電位データを用いた手法の開発を目標とする。まず、提案手法

と同期性の低下に着目した従来研究との違いを明示し、3重相関値の3次元分布において、アルツハイマー型（AD）認知症群と健常群（NLC）の特徴について述べる。次にこの特徴を用いた3重相関値指標により、2つの医療機関からのデータを用いてAD群とNLC群の間に統計的有意差が見られるかを検証する。

第3章では、多くの認知症患者にみられる α 波の周波数低下と出現量の低下（徐波化）の特徴を利用した平均周波数による判別手法について説明する。次に、2つの医療機関からのデータに対して同手法を適用し、AD群とNLC群に統計的有意差が見られるかを検証する。

第4章では、3重相関値指標と平均周波数指標の年齢の影響について議論する。認知症は高齢者に多いことから、健常高齢者を認知症患者と誤診する可能性がある。そこで3重相関値指標と平均周波数指標の2つの指標の線形結合で判別指標を定義し、2つの医療機関で得たAD群とNLC群のデータに適用する。そして提案した判別指標がアルツハイマー型認知症の判別に有効であることを示す。

第5章では、第4章で算出した指標で、NLC群とAD群の感度特異度曲線の交点をカットオフ値とした際の感度、特異度、正解率を示す。医療機関で行われている他の診断方法の精度と比較し、少数電極かつ短い測定時間であっても、提案手法が簡易な認知症診断ツールとして有効であることを示す。

第6章では、AD以外の認知症（レヴィ小体型認知症、脳血管性認知症）についても同様の手法で判別できることを示す。さらに、提案手法によって認知症の原因疾患の特定（鑑別診断）が可能かを検証する。

第7章では、各章で得られた知見を整理し、本研究で新しく得られた知見をまとめる。さらに、今後の課題と本研究がどのように社会に貢献できるか、具体的なアイデアを述べる。

第2章 3 重相関値によるアルツハイマー病の特徴抽出

2.1 はじめに

認知症によって神経細胞が喪失し、脳皮質間の信号伝達が劣化することで、周囲のネットワークとの同期性が低下する。この特徴を利用して認知症を診断する従来研究が数多く存在する。それらの多くは、2 電極間の同期性を議論している [17][24]。例えば、2 電極間の相関値を用いることで、AD 患者と健常高齢者を約 73% で分類できることが報告されている[17]。この手法は、AD 患者が健常高齢者に比べ左側頭部 T3-T5 間のコヒーレンスが大きく減少する特徴を用いたものである。2 電極で相関を見る方法は誤検出（偽陽性率）が高いことが多い（前述の文献[17]では 41%）。脳内の活動源はダイポールで近似でき、正常な被験者であれば、1 つの活動源から発生した脳電位が同期しているはずである[25]。正確に同期性を捉えているのであれば、正常な被験者を誤診することなく判別できるため、偽陽性率は低いはずである。それにもかかわらず偽陽性率が高いのは、脳波は空間分解能が低いことから 2 電極では同期性を十分に捉えていない可能性がある。実際、本研究に使用した利根町のデータで文献[17]で使用していた T3-T5 の 2 電極間の α 帯域のコヒーレンスを算出したところ、図 2-1 に示すように個体差が大きくコヒーレンスが低下する傾向はあるが統計的有意差はなかったことから両者を判別すると 60% 程度でしか判別ができなかった。

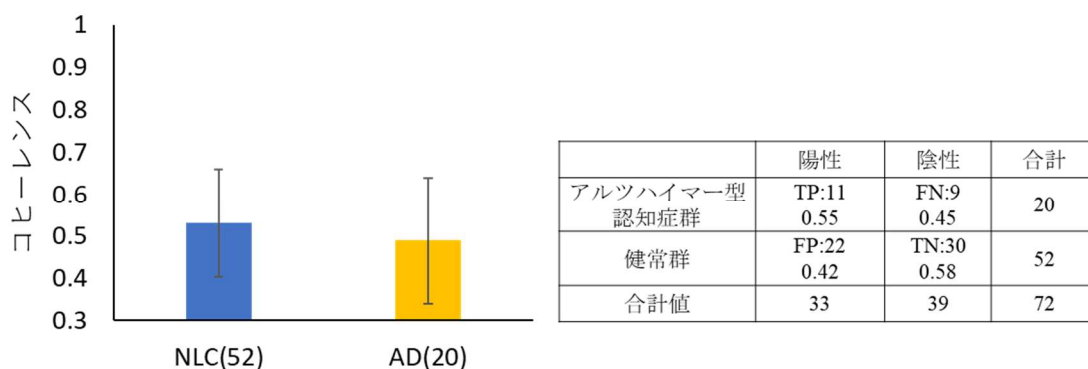


図 2-1 健常群と AD 群の 2 電極間のコヒーレンス

電極間脳電位の相互関係を調べる方法は、多くの電極を使用するものが多い。これは、同期が見られる電極ペアを探すのに多数の電極を使用して同期性を算出し、平均を取る等の処理が行われるためである。多数の電極を使用する場合、電極の装着が医療機関でないと難しいことから、医療機関以外で使用できるような簡易型システムの実現には電極数少ないことが重要である。

偽陽性率と電極数の問題を解決することを目標とした提案手法は、電極 2 点間ではなく 3 点間の相関（3 重相関）に着目したものである。3 つの電極の 3 重相関値を算出するには、基準電極の脳電位と、これに対して時間のずれ（遅延時間）のある 2 電極を合わせた 3 電極脳電位の相関値を算出することから、時間軸と相関値の 3 次元の空間で相関があるかを見る必要がある。このように、2 点間よりもさらに広い領域の相関を見ることで従来法とは異なる新しい特徴量を 3 次元の空間から見つけることができ、認知症患者と健常者を分類できる可能性があると考えた。

本章では、同期性の低下の生理学的メカニズムについて議論し、3 重相関値の指標が健常者群とアルツハイマー型認知症群をどのように判別できるかについて述べる。

2.2 認知症における同期性の低下

近年の臨床研究の知見では、デフォルト・モード・ネットワーク（Default Mode Network: DMN）と呼ばれるネットワークが安静時の脳活動を担い、脳の各部位が DMN と同期しながら活発に行われていると考えられている [26]。DMN の異常を構成する主要な脳の領域がワーキングメモリー（前頭前野）や記憶（海馬）、意欲（帯状回）など、アルツハイマー病の萎縮が見られる脳の領域とほぼ重なっており、アルツハイマー型認知症では早期からこのネットワークに異常が生ずることが判明している [27][28]。また安静時の α 波は DMN と正の相関を示すことから、両者の同期が DMN 活動を反映し、思考のトップダウン処理を担っていることも報告されている [29]。

そこで筆者は、認知症によるネットワークの乱れは、電極間の同期の乱れと関連があるのではないかと考え、安静時の脳活動が近傍 3 カ所での 3 重相関値の時間方向と 3 重相関値方向のばらつきを同期の乱れと捉えた。そこで、アルツハイマー型認知症が健常群よりも同期が乱れていることを定量化するために、両者の 3 重相関値の分布より、同期の乱れを示す特徴量を抽出した。次項に 3 重相関値の定義式と指標値について述べる。

2.3 3 重相関値指標による判別

国際 10-20 法に準拠した 21 電極中の 3 個 1 組の電極から観測される脳電位の時系列 $EVA(t)$, $EVB(t)$, 及び $EVC(t)$ と、1 つの電極の電位信号に対して τ_1 , τ_2 の時間ずれのある信号との積を使用して 3 重相関値を定義した。

まず、実数 x , y , および z を引数にとり、 $(x > 0$ かつ $y > 0$ かつ $z > 0)$ または $(x < 0$ かつ $y < 0$ かつ $z < 0)$ のとき 1, それ以外の時に 0 の値を取る関数 $\theta(x, y, z)$ と定義する。

$$\theta(x, y, z) \begin{cases} 1, & (x > 0 \text{ かつ } y > 0 \text{ かつ } z > 0) \\ \text{または} & (x < 0 \text{ かつ } y < 0 \text{ かつ } z < 0) \\ 0, & (\text{otherwise}) \end{cases} \quad (1)$$

時刻を t として、3 か所で記録された脳電位の時系列を $EVA(t)$, $EVB(t)$, 及び $EVC(t)$ と置くと、3 重相関値を以下の式で表すことができる。

$$S_t(\tau_1, \tau_2) = \frac{1}{N_t} \sum_{m=0}^{M-1} \left| \theta(EVA(t+m\Delta t), EVB(t+m\Delta t), EVC(t+m\Delta t)) \right. \\ \left. \times EVA(t+m\Delta t) EVB(t+m\Delta t - \tau_1) EVC(t+m\Delta t - \tau_2) \right| \\ N_t = \sum_{m=0}^{M-1} \theta(EVA(t+m\Delta t), EVB(t+m\Delta t), EVC(t+m\Delta t)) \quad (2)$$

ここで、 τ_1 , τ_2 は遅延時間、 $\Delta t = 0.005s$ はサンプリング間隔である。3 重相関値の計算区間が1秒、サンプリング周波数が200Hzなので $M=200$ となる。式(1)に示すように計算対象領域を限定しているため、3つの脳電位が同符号の時のみを対象とする。具体的には、図2-2に示すように、例えば、P3, P4, Ozで3重相関値を算出する際は、基準電極をP3とした時のある時間の電位と、残りの2電極P4, Ozにおいて遅延時間 τ_1 , τ_2 の時の電位が同符号である時のみ式(2)で3重相関値を算出する。また、 N_t は解析区間($m = 0 \dots M - 1$)で3つの脳波信号が同符号になるサンプル点数である。このように計算対象領域を限定したのは、後述の3重相関値のばらつき解析で利用するためである。

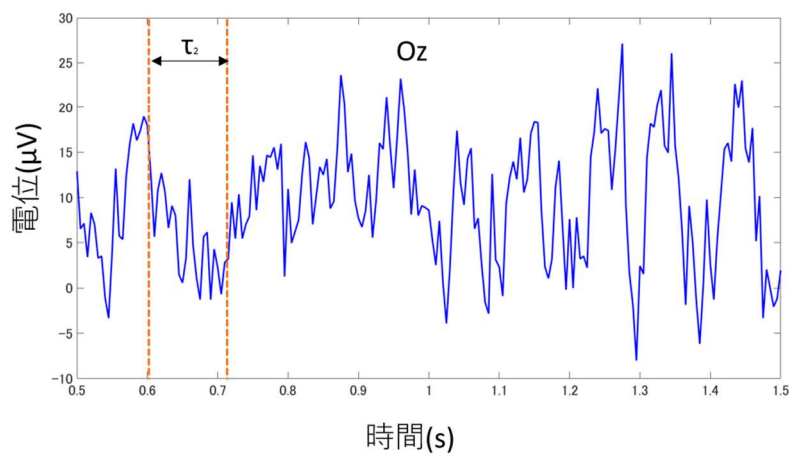
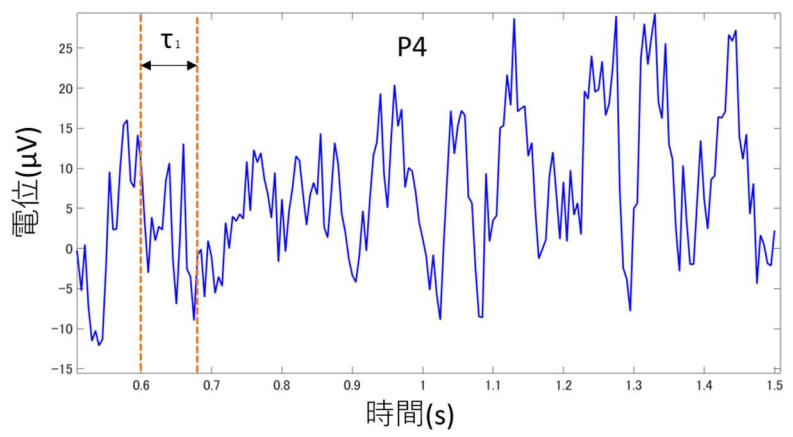
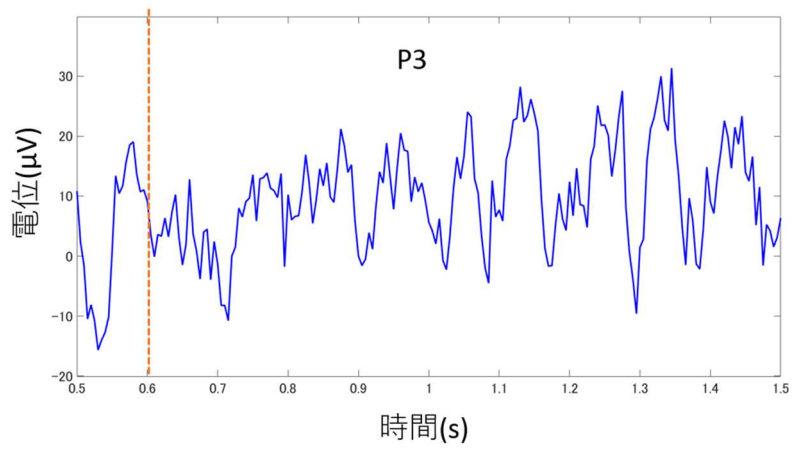


図 2-2 1 秒間の 3 つの電極からの脳電位

次に、3重相関値算出の計算を1秒ごとに行うと、3重相関値は、2つの遅延パラメータ τ_1, τ_2 が形成する3次元の特徴空間上にプロットされる。図2-3、図2-4は、今回の評価に用いた健常高齢者(NLC)とAD患者のデータの1例である。健常高齢者と認知症患者の3重相関値の分布を比較すると、認知症患者は健常高齢者に比べ、時間軸に対する3重相関値が不規則に並んでいることが分かる。3重相関値を樹林に例えると、健常高齢者は隣り合う木の高さに大きな差がなく、また規則正しく樹林が生えているのに対し、AD患者は隣り合う木の高さに差が見られ、樹林がまばらに生えているように見える。これは、AD患者では近接する電極の脳電位が同期していないことを示す。そこで、樹林の高さ(3重相関値の極大値)を3重相関値、樹林が植わっている間隔(3重相関値が極大値をとる τ_1, τ_2 の間隔)を隣接する時間軸の間隔として、3重相関値のばらつきと3重相関値が極大値をとる τ_1, τ_2 の間隔のばらつき度合を評価することで、AD患者と健常高齢者の特徴の違いを定量的に捉えることが可能となると考えた。

図2-3、図2-4に示した3重相関値の3次元分布は、健常者はAD患者に比べて全体的にばらつきは少ないが、健常高齢者でも一部の領域のばらつきが多い場合や、AD患者でも、全体的にばらつきが多く見えるが、一部の領域はばらつきが小さい場合がある。そこで、図2-5、図2-6に健常者とAD患者の1秒ごとに作成した10秒間の遅延時間 τ_1, τ_2 に対する3重相関値の分布を示す。3重相関値の計算は、3つの電極の脳電位が同符号の時のみを計算対象としていることから、3つの電極の脳電位が異符号、つまり、計算対象外の領域はグレーで表示されている。また、3重相関値の値が大きい程、赤色で表示している。3重相関値の値に大きなばらつきがなければ、赤黒の濃淡の差は小さく、時間方向にばらつきがなければ、黒の格子間隔は均等に並ぶことになる。

図2-5と図2-6の両図を比べると、全体的に健常群(図2-5)の方が赤黒の濃淡の差が小さい。格子間隔のばらつきは小さい傾向があるが、図2-3の健常者の10秒間の3重相関値分布を見ると必ずしも常にばらつきが小さいとはいえない。一方、図2-6のAD患者も同様に、常にばらつきが大きいわけではないことが分かる。したがって10秒間の3重相関値だけでは、健常群とAD群を判別することは難しいと思われる。さらに10秒間の分布の中でも、3重相関値が一様に分布していない場合もあることから、3重相関値分布をさらに分割して分類することとした。

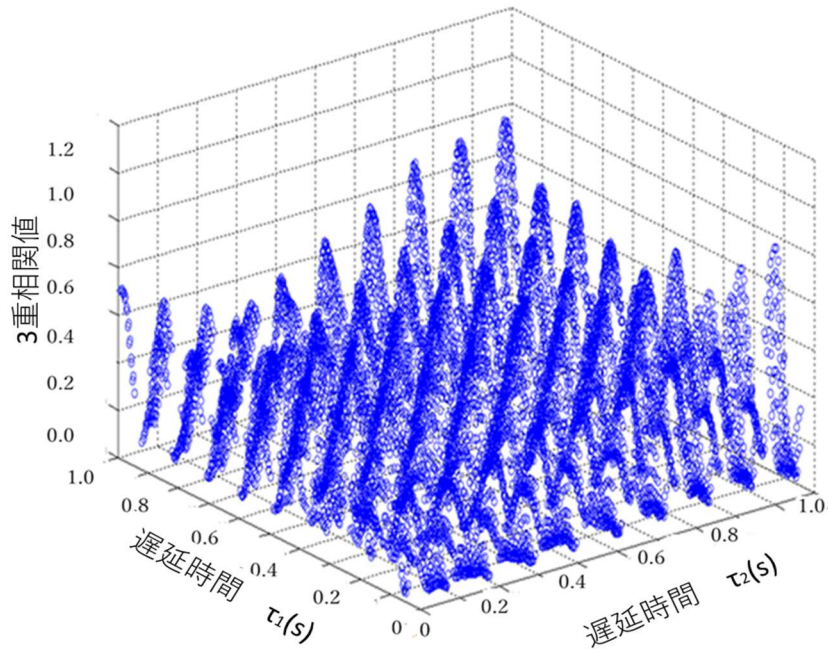


図 2-3 健常高齢者の3重相関値分布例

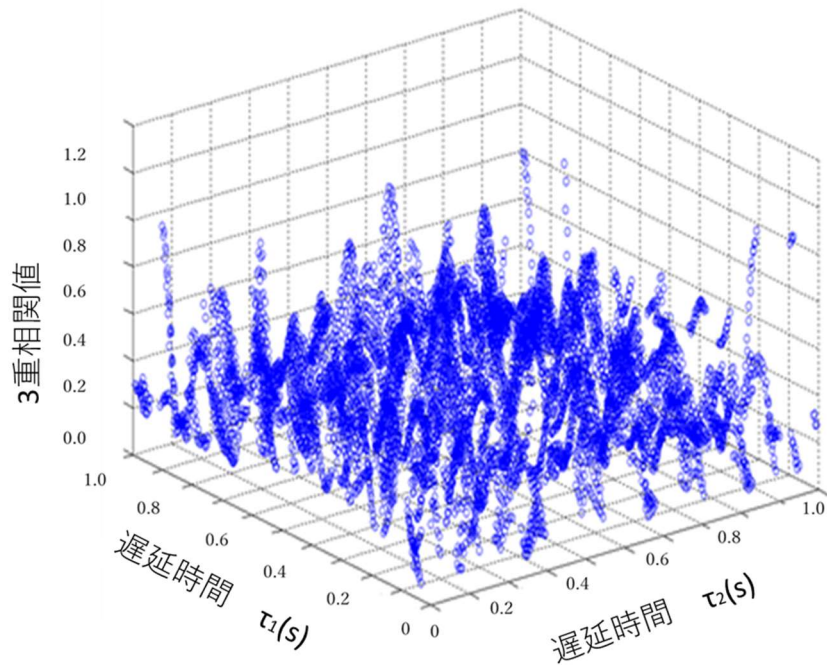


図 2-4 AD患者の3重相関値分布例

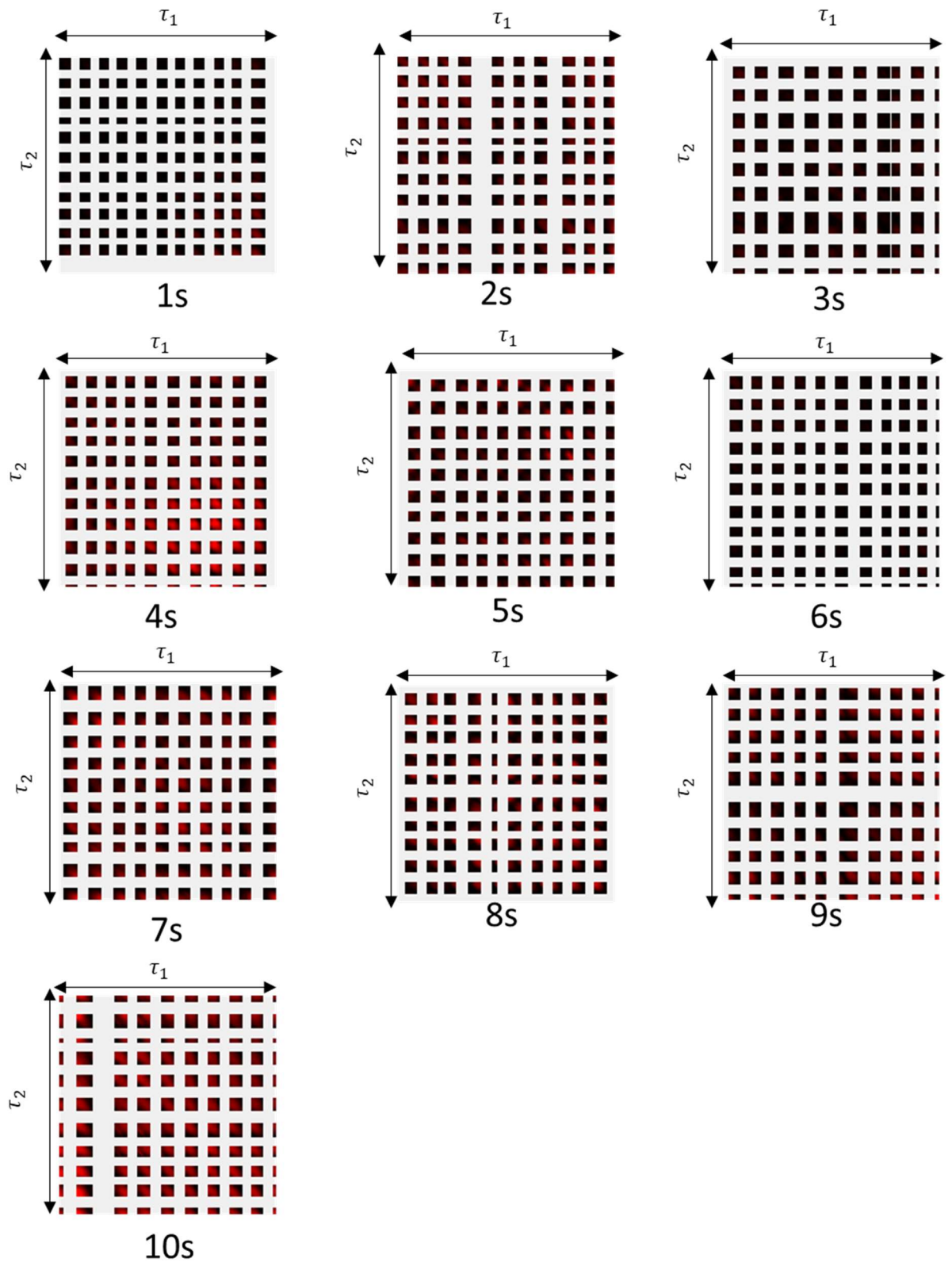


図 2-5 健常群の 10 秒間の 3 重相関値分布

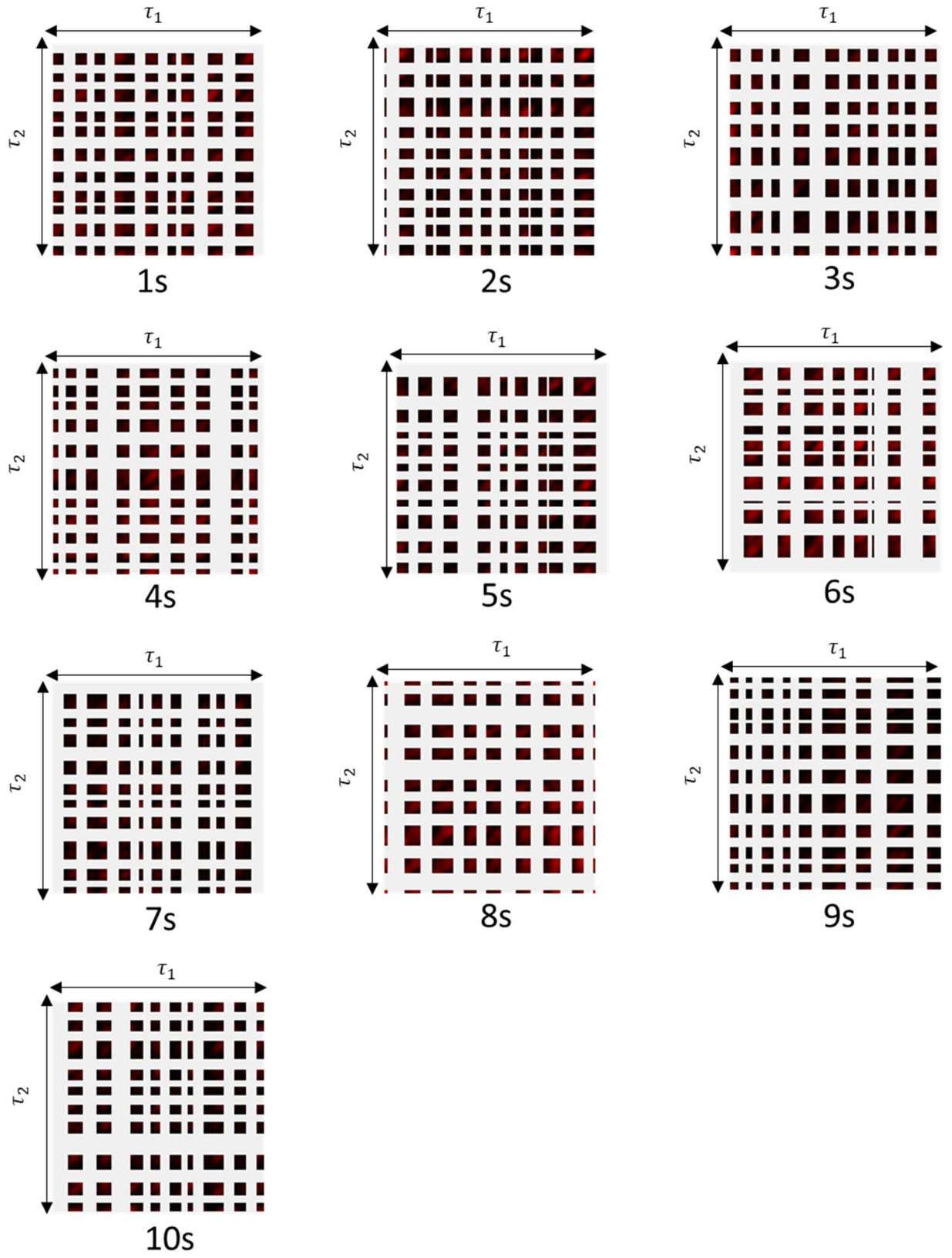


図 2-6 AD 群の 10 秒間の 3 重相関値分布

そこでまず、式(2)を用いて連続する 10 秒間の時系列を 1 秒毎の小区間に分割し、遅延パラメータ τ_1, τ_2 の範囲を 1 秒 (0.005 秒刻み) で 3 重相関を求める。このようにして 1 秒間の 3 重相関値を算出した後、図 2-3, 図 2-4 において、 τ_1 軸、 τ_2 軸を 0.2 秒ごとに区切って得られる各々の矩形領域において 3 重相関値の最大値を算出する。次に、算出した最大値の標準偏差 std_S_i を算出する。その後、 $i=1, 2, \dots, 10$ s までの 10 個の標準偏差 std_S_i とそれらの標準偏差の平均値 ave_S を算出する (なお τ_1 軸、 τ_2 軸の 0.2 秒ごとの区切り幅、ならびに 3 重相関値を算出する 10 秒の間隔は、実験的に値を変化させて決定した)。さらに、この 10 個の標準偏差の標準偏差 std_S を算出し、標準偏差と平均値の比を指標 S_k ($k=1, 2, \dots$) とする (式(3))。使用するデータ長について後述するが、 S_k は、10 秒ごとに作成し、今回は 1 分間 (60 秒) のデータを用いたので 6 個の S_k を算出した。

$$\begin{aligned} \overline{std_S_i} &= \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} std_S_i \\ ave_S &= \overline{std_S_i} \\ std_S &= \sqrt{\frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} (S_i - \overline{std_S_i})^2} \\ S_k &= \frac{ave_S}{std_S} \end{aligned} \tag{3}$$

次に、 $S_i(\tau_1, \tau_2)$ の 3 重相関値が極大値をとる τ_1, τ_2 の間隔のばらつき度合い (時間軸方向のばらつき度合) を示す指標を定義する。図 2-7 の格子状の図は、図 2-3, 図 2-4 の 3 次元グラフにおける τ_1, τ_2 軸で囲まれた平面を上から見た状態を示している。式(2) の 3 重相関値は 3 つの電位が同符号になるところのみを計算対象としていることから、3 つの脳電位 のどれか 1 つの符号が異なる場合は黒領域、3 つの脳電位波形が同符号をとる場合は白領域で表している。

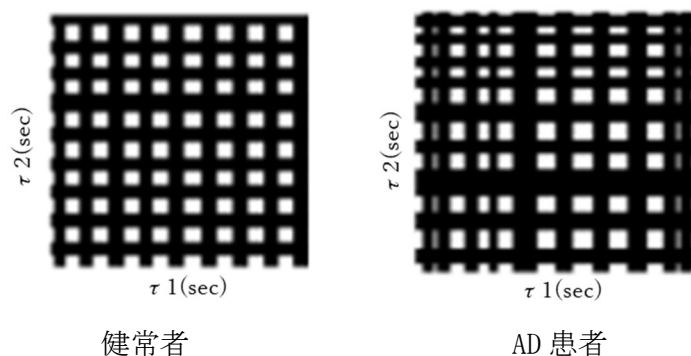


図 2-7 健常者 (左) と AD 患者 (右) の 3 重相関値分布例

(図 2-3, 2-4 それぞれを, 上から見た図で, 青いプロット部分を白で表示)

この格子状の図において, 健常高齢者と AD 患者を比較すると, AD 患者は τ_1 方向と τ_2 方向の両方向, もしくは, どちらかの方向の間隔のばらつきが大きい傾向が見られた. したがって任意の時間において, τ_1 方向, τ_2 方向ともに隣接する白領域間の距離でばらつき度合いを定量評価できると考えた. すなわち, 白領域間の距離を図 2-8 に示すように, dx_i ($i=1, 2, \dots, m$), dy_j ($j=1, 2, \dots, n$) とし, dx_i と dy_j が τ_1 方向, τ_2 方向において, それぞれ白領域の縦横が均等に並んでいるか, あるいは白領域が乱れて並んでいるかを判定する. そこで式 (4) に示すように, m 個の dx_i の標準偏差 std_dx と n 個の dy_j の標準偏差 std_dy を算出し 2 つの標準偏差の平均値 SD_l ($l=1, 2, \dots, 10$ s) を 10 秒ごとに 10 個算出し, 10 個の平均値から SD_k ($k=1, 2, \dots$) を算出した.

$$std_dx = \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (dx_i - \bar{dx})^2}, \quad \bar{dx} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m dx_i$$

$$std_dy = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (dy_i - \bar{dy})^2}, \quad \bar{dy} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n dy_i$$

$$SD_l = (std_dx + std_dy)/2$$

$$SD_k = \frac{1}{10} \sum_{l=1}^{10} SD_l$$

(4)

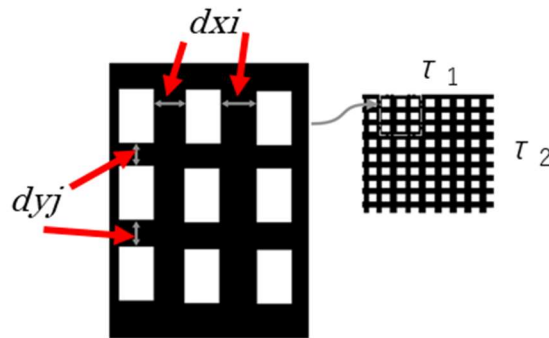


図 2-8 時間軸方向のばらつき間隔

今回、1分間の脳電位データを使用していることから、10秒ごとに算出された SD_k , S_k のそれぞれの平均値 (60秒/10=6個の平均) より最終的な S , SD を算出し、それらの線形結合で指標 d を定義する (a , b は定数).

$$d = aS + bSD$$

(5)

3重相関値と3重相関値が極大値をとる τ_1, τ_2 の間隔の両者のばらつきが大きい程、すなわち d が大きい程、AD 傾向を示すと考えられる.

2.4 電極の選定

3重相関値を算出するにあたり、全21電極の中で最適な3電極の選定の検討を行った。6~13Hzの周波数帯を用いて、前頭部、側頭部、後頭部、頭頂部において全12通りの3電極の組み合わせについて検証した。周波数帯は、 α 帯域において認知症患者は徐波化の特徴を示し、またDMNの乱れも α 帯域で見られることから α 帯域を使用することにした。6~8Hzの高い θ 帯域も加えたのは、AD群は徐波化により θ 帯域が増える傾向があることから、 θ 帯域を加えることで特徴が捉えやすいのではと考えたためである。なお、利根町のデータ(NLC群:52名, AD群:20名)を使用して検証した。

電極の選定に使用した12組の電極の組合せパターンについて、 S , SD の2次元分布及び、線形判別分析による判別の中率(全観測値数に占める、観測値とモデルの予測結果が一致した数の割合)を図2-9-1~図2-9-6に示す。なお、ここでNLC群の判別の中率は特異度、AD群の判別の中率は感度、全体の判別の中率は正解率に相当する。電極の選定に使用した12個のパターンについて S , SD の2次元分布及び、線形判別分析による判別の中率を図2-9-1~図2-9-6に示す。まず始めに、図2-9-1に着目すると、パターン①の2次元分布において健常群と比べ、AD群は S , SD ともに値が大きい傾向が見られることから、健常群とAD群で判別可能であることがわかる。パターン②においては、健常群は S , SD ともに値が小さい傾向を示しているが、AD群の SD の分布が全体に広がってしまっていることから、健常群との判別が難しくなっている。図2-9-2のパターン③はパターン①同様、AD群の S , SD が健常群よりも大きい傾向はあるもののパターン①に比べると精度は落ちる。これは、情動反応をつかさどる扁桃体付近の電極であることから、安静閉眼時には特徴を捉えることは困難である可能性がある。パターン④は、AD群、健常群ともに S , SD が広がって分布しており、前頭部では後頭部優位に出現する α 帯の特徴を捉えるのが難しいと考えられる。さらに、図2-9-3パターン⑤では、AD群の S が広がって分布しており、健常群との分離が難しいことわかる。パターン⑥においては、健常群の S が広く分布しており、AD群との分離を難しくしている。これは、健常群の3重相関値方向指標の S のばらつきが大きくなっていることから、相関関係を見る3電極間が離れることで、健常群であっても同期性を捉えることが難しくなっている可能性がある。図2-9-4はパターン⑦、パターン⑧ともに、AD群の SD が広がって分布しており、健常群との分離を難しくしている。さらに、図2-9-5のパターン⑨は、AD群が S , SD ともに値が小さい傾向を示しており、健常群との分離を難しくしている。また、パターン⑩においては、パターン⑥同様に、健常群の S が広く分布しており相関を取る3電極が離れているために、うまく同期性を捉えられていないと考えられる。図2-9-6においては、どちらのパターンも健常群とAD群に傾向が見られず、分離が難しい。以上のことから、 α 帯域を中心とした認知症の同期性の乱れは、脳全体で起こっているのではなく、限られた領域のみで起こっていると考えられる。

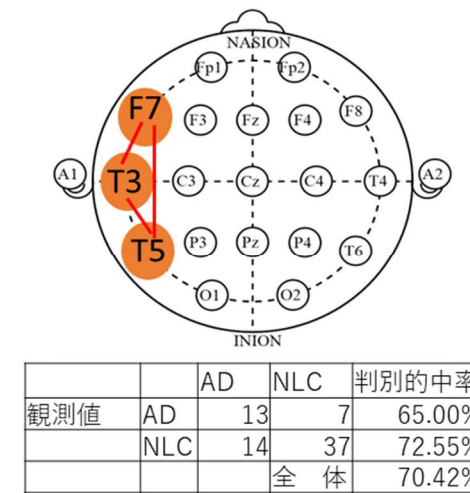
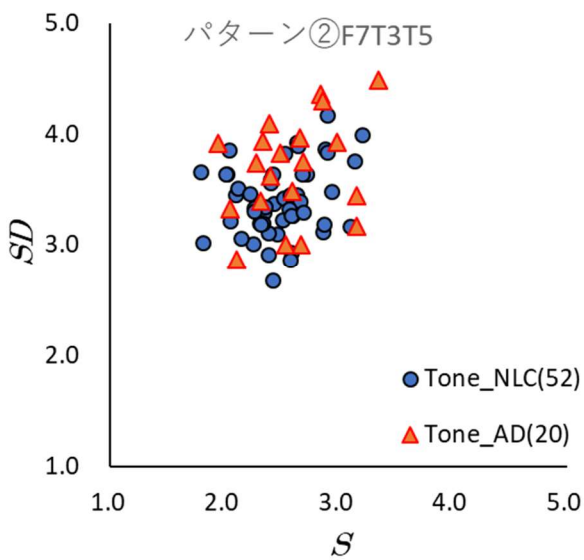
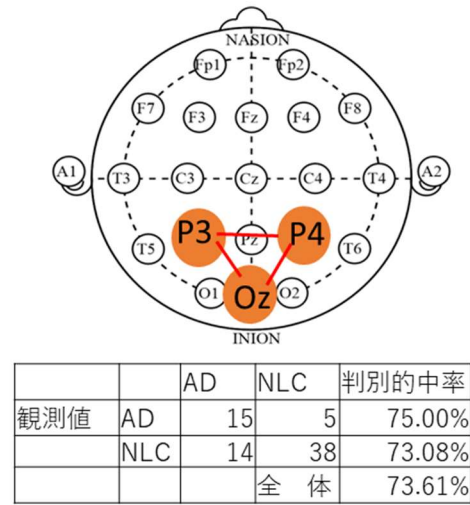
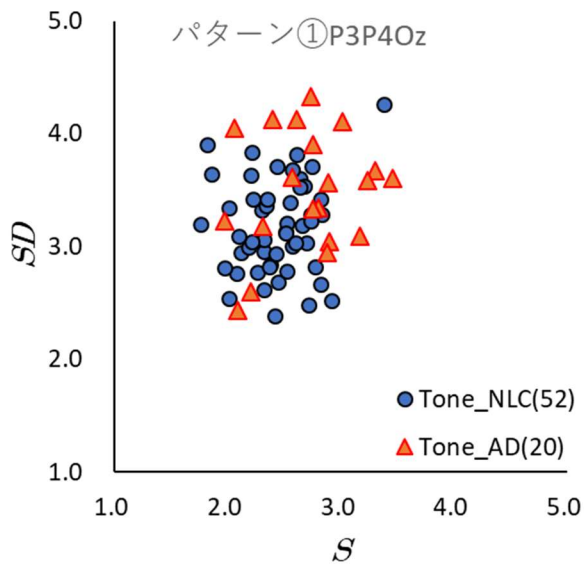
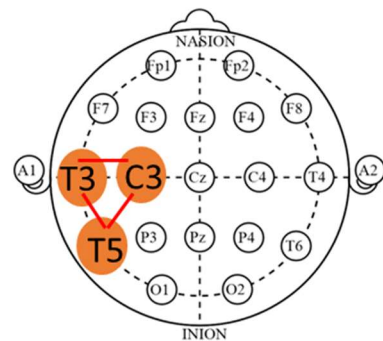
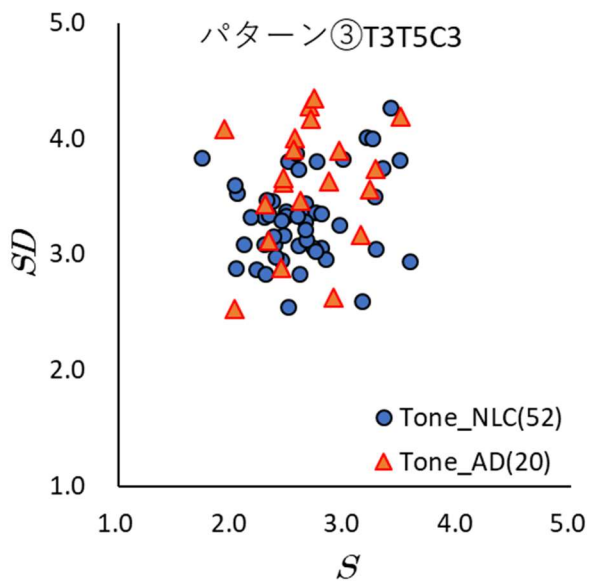
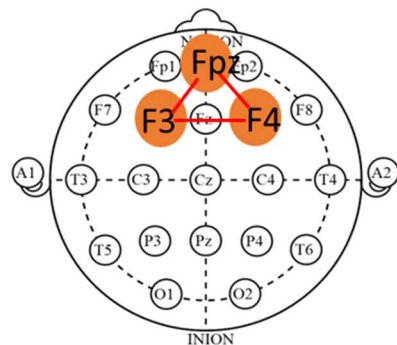
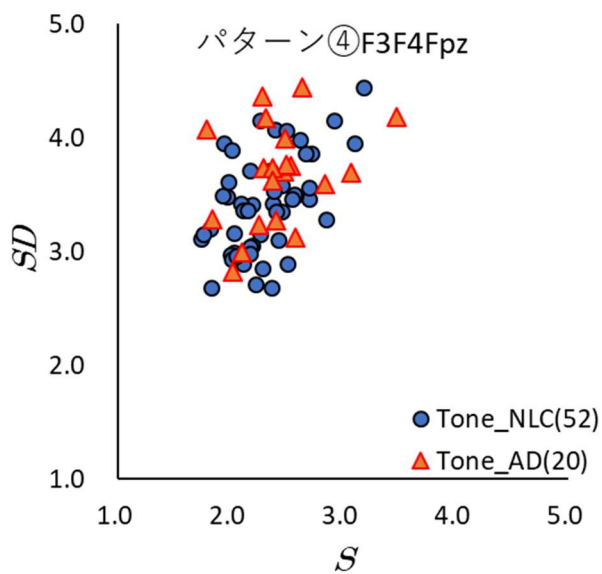


図 2-9-1 S, SD の 2 次元分布及び、線形判別分析結果
(パターン①とパターン②)

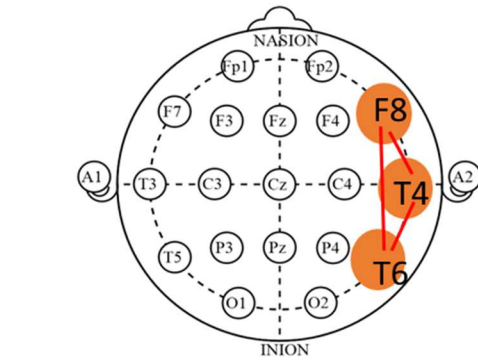
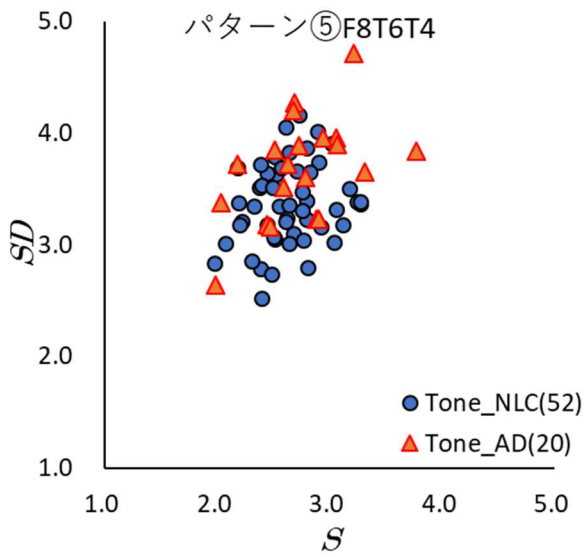


		AD	NLC	判別の中率
観測値	AD	13	7	65.00%
	NLC	16	36	69.23%
			全体	68.06%

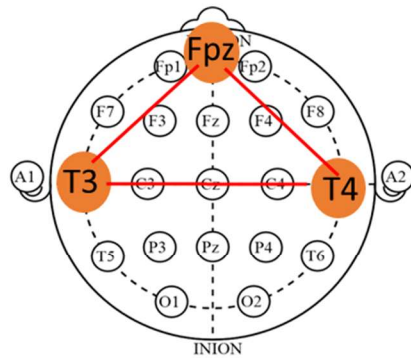
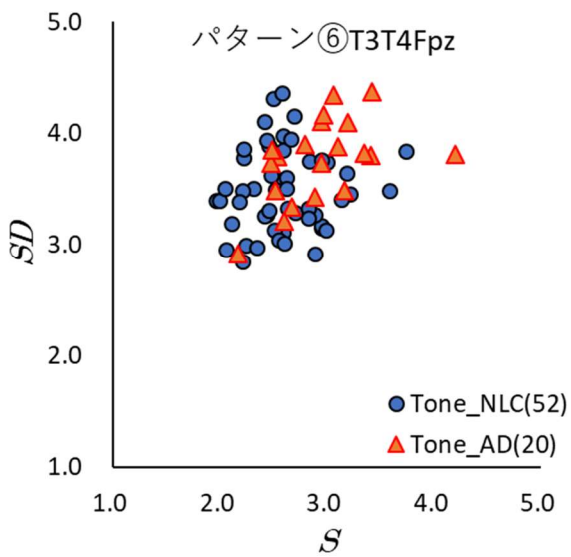


		AD	NLC	判別の中率
観測値	AD	14	6	70.00%
	NLC	18	34	65.38%
			全体	66.67%

図 2-9-2 S , SD の 2 次元分布及び、線形判別分析結果
(パターン③とパターン④)

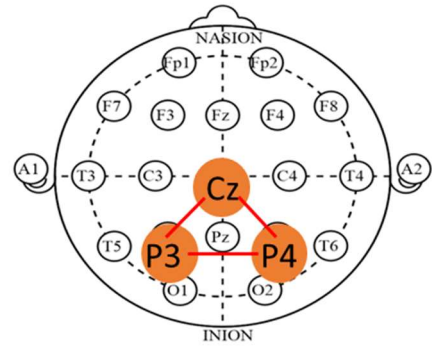
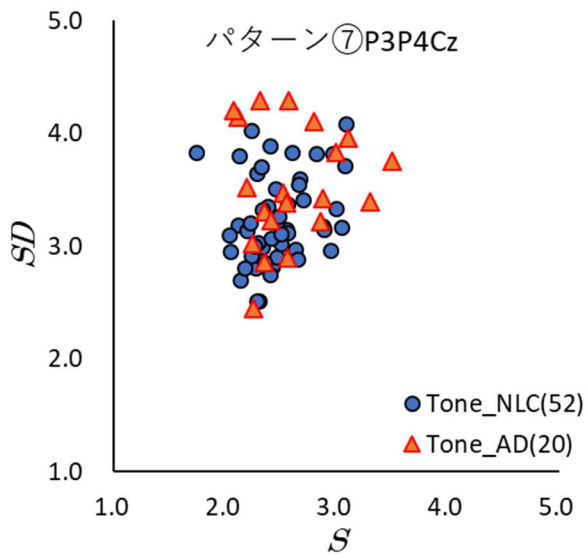


		AD	NLC	判別の中率
観測値	AD	13	7	65.00%
	NLC	17	35	67.31%
			全体	66.67%

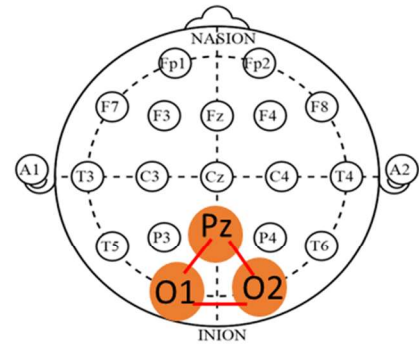
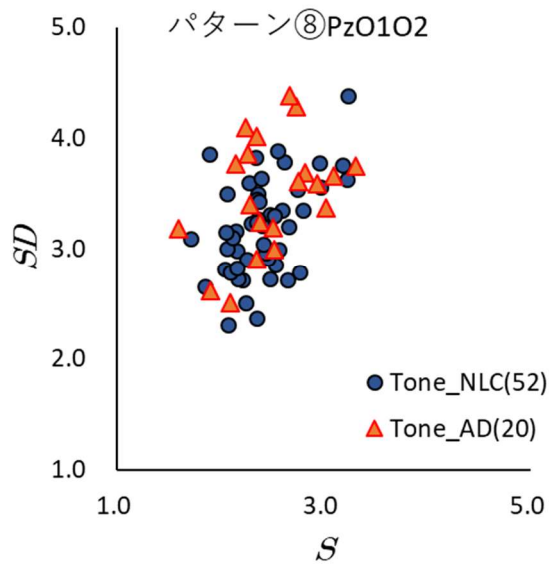


		AD	NLC	判別の中率
観測値	AD	12	8	60.00%
	NLC	16	36	69.23%
			全体	66.67%

図 2-9-3 S , SD の 2 次元分布及び、線形判別分析結果
(パターン⑤とパターン⑥)



	AD	NLC	判別の中率
観測値 AD	12	8	60.00%
NLC	17	35	67.31%
		全体	65.28%



	AD	NLC	判別の中率
観測値 AD	12	8	60.00%
NLC	17	35	67.31%
		全体	65.28%

図 2-9-4 S , SD の 2 次元分布及び、線形判別分析結果
(パターン⑦とパターン⑧)

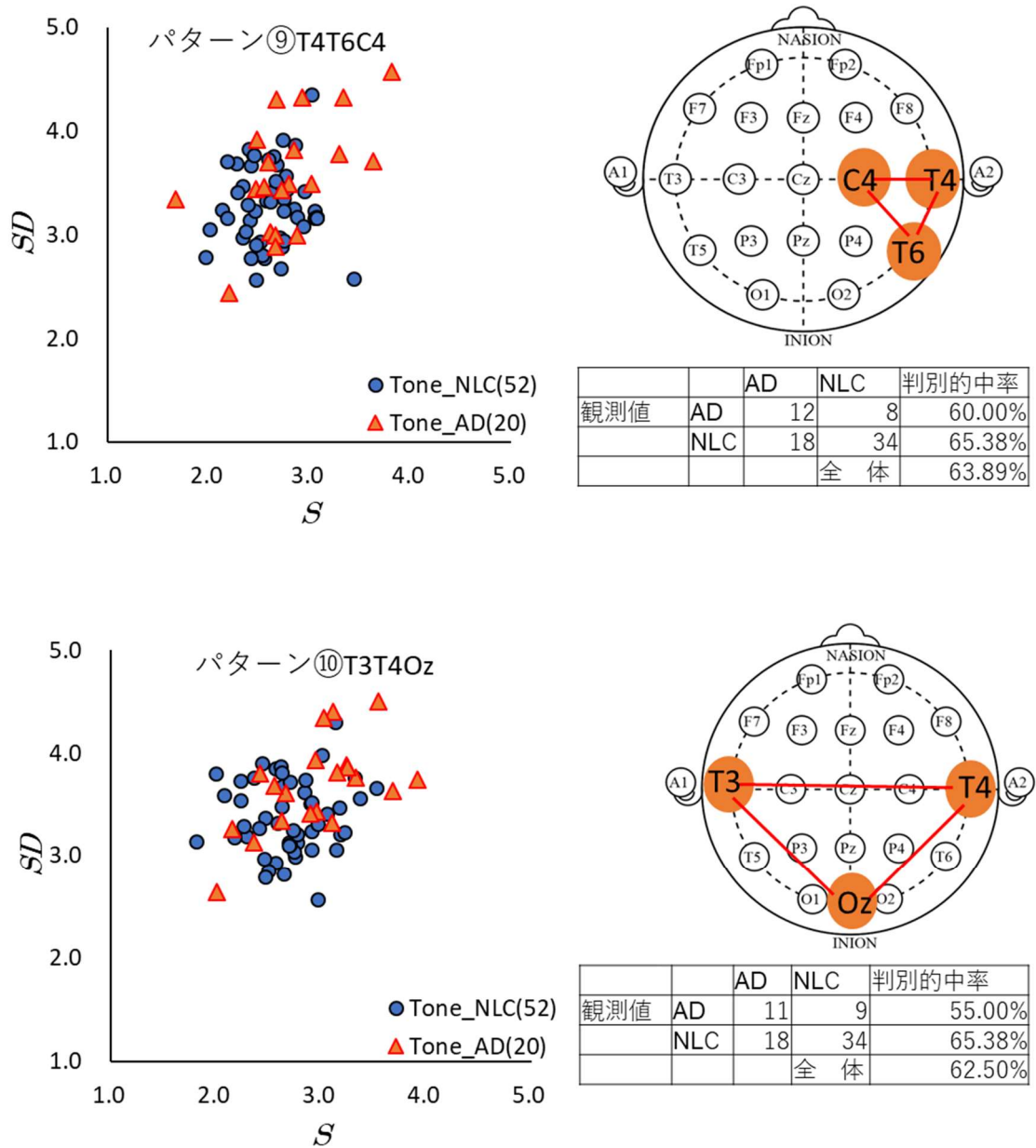
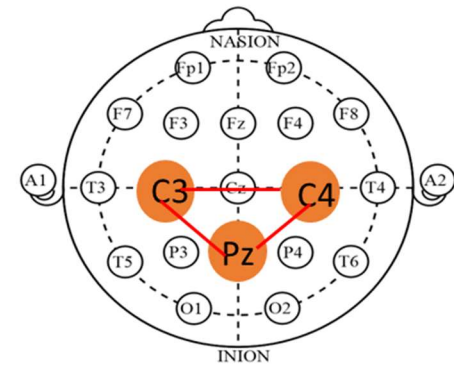
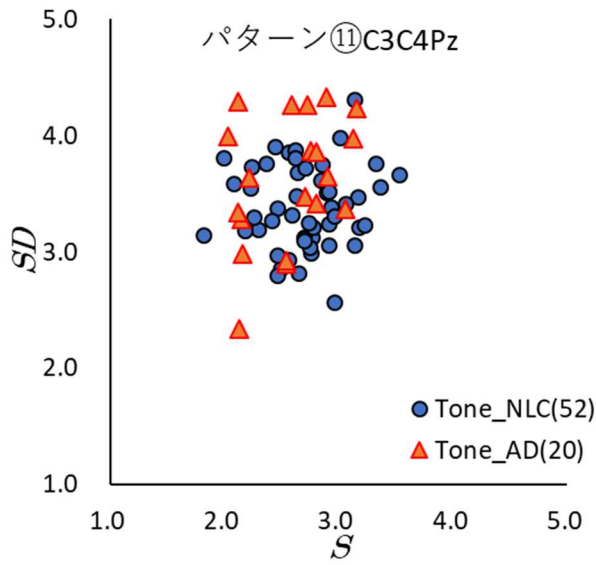
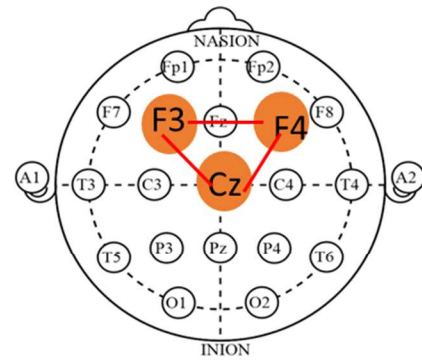
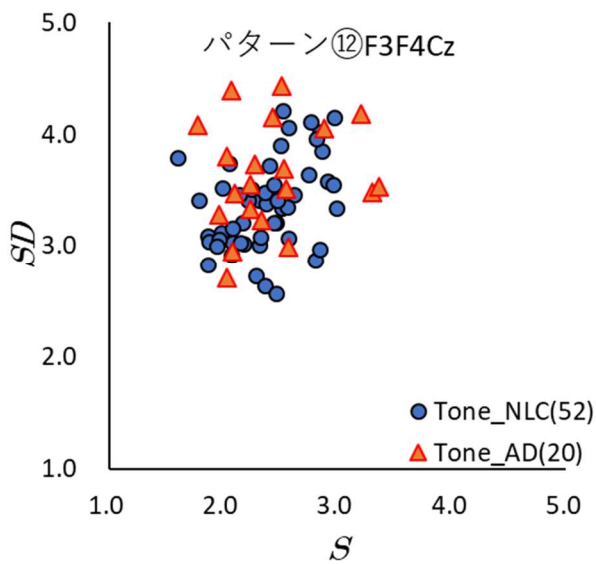


図 2-9-5 S, SD の 2 次元分布及び、線形判別分析結果 (パターン⑨とパターン⑩)



		AD	NLC	判別の中率
観測値	AD	12	8	60.00%
	NLC	19	33	63.46%
			全体	62.50%



		AD	NLC	判別の中率
観測値	AD	11	9	55.00%
	NLC	18	34	65.38%
			全体	62.50%

図 2-9-6 S, SD の 2 次元分布及び、線形判別分析結果
(パターン⑪とパターン⑫)

次に、 S , SD の 2 次元分布より健常群と AD 群を分ける分離面を設定できるか否かを調べるため、 S , SD を用いた線形判別分析の判別関数式に含まれる各説明変数 (S , SD) の有意性を検証した結果を表 2-1 にまとめ、最適な電極組合せパターンを検討した。その結果、全 12 組の電極組合せパターンのうち、パターン①の頭頂部 P3, P4, 後頭部 Oz の時に S , SD とともに統計的有意差が $p < 0.05$ で統計的有意差が見られた。その他のパターンにおいては、 S , SD とともに有意差が見られるパターンはなかった。例えば、パターン⑤では SD のみ統計的有意差があっても、 S の P 値が 0.64 であり、3 重相関値方向の指標で分離できない。これは図 2-9-3 の S と SD の 2 次元分布からも明らかで、健常群と AD 群の分離面を決定するのは難しいことがわかる。

表 2-1 電極ごとの S , SD の線形判別分析による統計的有意差

Electrode combination pattern	Three electrodes	S value (P value)	SD value (P value)
①	P3P4Oz	0.01 (P<0.05)	0.03 (P<0.05)
②	F7T3T5	0.64 (P>0.05)	0.01 (P<0.05)
③	T3T5C3	0.89 (P>0.05)	0.02 (P<0.05)
④	F3F4Fpz	0.90 (P>0.05)	0.06 (P>0.05)
⑤	F8T6T4	0.64 (P>0.05)	0.001 (P<0.01)
⑥	T3T4Fpz	0.02 (P<0.05)	0.05 (P>0.05)
⑦	P3P4Cz	0.47 (P>0.05)	0.02 (P<0.05)
⑧	PzO1O2	0.79 (P>0.05)	0.02 (P<0.05)
⑨	T4T6C4	0.17 (P>0.05)	0.06 (P>0.05)
⑩	T3T4Oz	0.14 (P>0.05)	0.03 (P<0.05)
⑪	C3C4Pz	0.09 (P>0.05)	0.02 (P<0.05)
⑫	F3F4Cz	0.71 (P>0.05)	0.02 (P<0.05)

また、表 2-1 の S の有意差があるパターンが少ないことから、全体的に、時間軸方向のばらつき (SD) よりも、3 重相関値方向のばらつき (S) で分離するのに適している組合せパターンが少ないことが分かる。これは、3 重相関値のばらつきが大きいことを示しており、健常者であっても部位によっては、同期性が見られないことを示している。したがってコヒーレンス等の 2 電極間の同期に着目した既存技術において、2 電極のみで捉えることの難しさを示している可能性がある。

そしてパターン①と対照的位置にある前頭部パターン④F3, F4, Fpz は、健常群の時間方向のばらつきが AD 同様に大きくなり、両群の分離が難しい結果となった。パターン①に近いパターン⑧頭頂部 Pz, 後頭部 O1, O2 は、 S が健常群でも大きくなった。以上の線形判別分析結果から、両変数に有意差があり、判別結果が最も良いのはパターン①であることが明らかとなった。ここで再び図 2-9-1 に着目すると、パターン①における S , SD の 2 次元分布では、右上方向に AD 群、左下方向に健常群が分布していることがわかる。線形判別分析による判別率の中率が健常群、AD とともに 70% を超え、全体の判

別の中率において約 74%となり，他のどの電極組合せパターンよりも高い．そこで以後は，3 電極 (P3, P4, Oz) に着目して解析することとした．

2.5 3 重相関値の 2 次元での評価

前節で P3, P4, Oz の組み合わせが最適な電極であることを示したので，以後の解析はこの 3 点の電極の組み合わせについて行う．3 重相関値より算出された 2 つの指標 S , SD はそれぞれ，3 重相関値の 3 次元空間における 3 重相関値方向の指標と時間軸方向 (τ_1, τ_2 方向) の指標である．利根町のデータ (健常群 : 52 名, AD 群 : 20 名) を 2 次元上にプロットすると，図 2-10 に赤線で示す判別面において健常群と AD 群とに分離できることがわかる．この時の線形判別分析の係数は $a = 0.69$, $b = 0.61$ となったので， S と SD を用いた，健常群と AD 群を判別する式を式 (6) で定義した．

$$d = 0.7S + 0.6SD \tag{6}$$

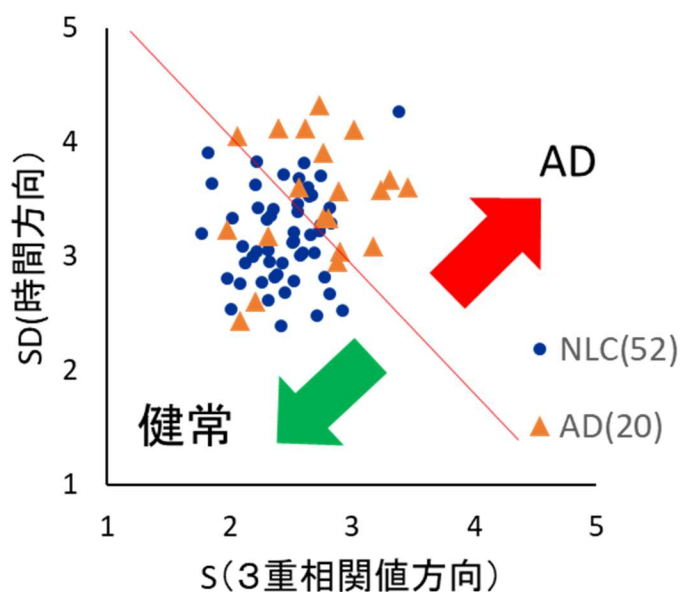


図 2-10 3 重相関値指標による S と SD

2.6 3重相関値指標結果

前節で算出した d を、利根町の健常群 52 名と AD 群 20 名 (Tone_NLC, Tone_AD), および都老研の健常群 50 名と AD 群 22 名 (TMIG_NLC, TMIG_AD) において算出した結果を図 2-11, 図 2-12 に示す. 被験者全員の d を算出し, 平均値と標準偏差をグラフにした. どちらのデータもともに, AD 群の方が健常群よりも値が大きいことが分かる. また, d において, 健常群と AD 群の間に統計的有意差があるかどうかを確認するために, マン・ホイットニーの U 検定を行ったところ, 2 つの医療機関のデータ (利根町, 都老研の健常群と AD 群) ともに統計的有意差があることが分かった.

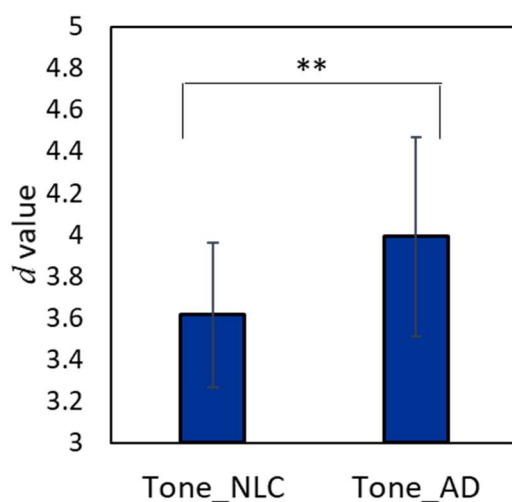


図 2-11 利根町の 3 重相関値指標結果 (平均値)

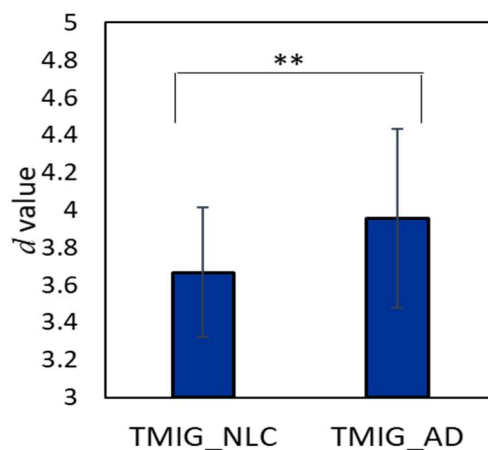


図 2-12 都老研の 3 重相関値指標結果 (平均値)

2.7 多電極での評価

簡便な認知症診断システムの実現を目指しているため、少数電極で解析を行うということに重きを置いてきたが、本節では電極を増やすことで精度が改善するのかどうかを検証した。そこで、今回最適だった電極 P3, P4, Oz に加え C3, Cz, C4 を加え、大きい三角形の領域 (図 2-14) での相関値を算出し、 S と SD を図 2-15 にプロットした。その結果、電極数を増やすことで、健常群であっても S , SD ともにばらつきが大きくなってしまい、AD 群との違いが見られなかった。6 電極間の同期性を調べる際、3 電極間で行うのと同様に 6 つの脳電位が同符号時を計算対象としており、6 電極が同時刻に同符号になることが 3 電極に比べて少ない。したがって、相関値を算出するデータ数が減ることで健常者においてもばらつきが多くなったことも原因のひとつと考えられる。

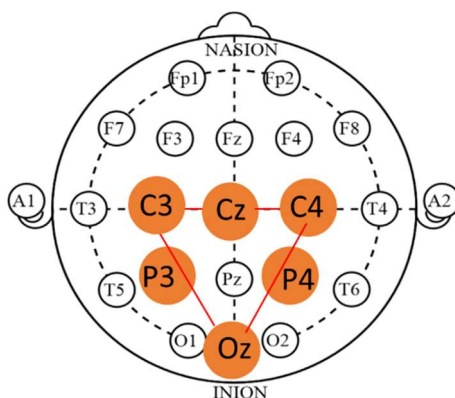


図 2-14 使用した 6 電極

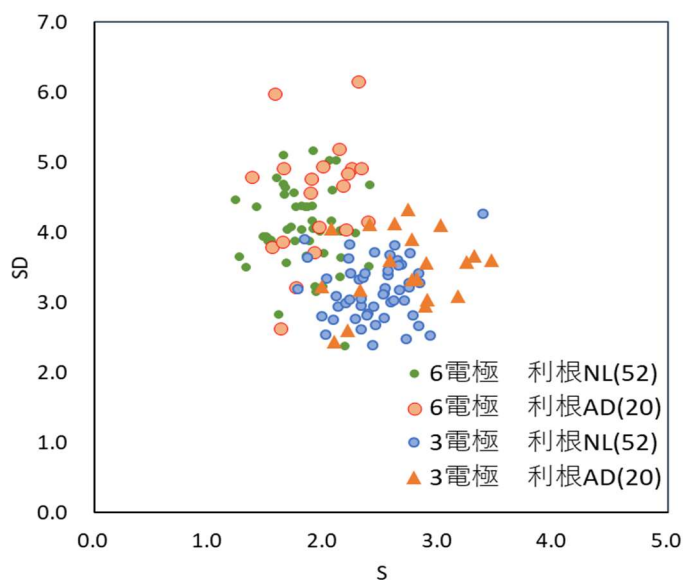


図 2-15 S と SD の 2 次元分布

2.8 本章のまとめ

認知症を脳波によって判別する既存技術の中に、周囲のネットワークの同期生が低下することに注目しているものがあるが、大半が2電極間の相関を見ている。しかし、2電極のみでは同期性を捉えられず結果的に偽陽性率が高いものや、2電極のペアだけでは判別が難しく多電極の電極ペアを評価しているものが多い。そこで、著者は、前章でも説明したように、少数電極を使用することを目的とした。そこで、アルツハイマー型認知症の安静閉眼時の脳電位の非同期性を頭頂部後部と後頭部3電極による3重相関値の3次元分布により定量的に評価する指標を定義した。

3つの電極の選定には、前頭部、側頭部、頭頂部、後頭部において全12通りの3電極の組み合わせについて検証した結果、3電極(P3, P4, Oz)が最も精度がよかった。また、周波数は θ 帯の高いところから、 α 帯までの6~13Hzを使用した。上記3つの電極と周波数帯で3重相関値を算出する。3重相関値と遅延時間の3次元分布より、アルツハイマー型認知症は健常群に比べ、3重相関値方向と時間方向にばらつきが見られることが分かった。これは、相関値のみに着目したのではなく、3つの同符号脳電位の中での相関関係を2つの方向の指標を用いて定量的に評価を行った。アルツハイマー型認知症患者の3重相関値の3次元分布において、アルツハイマー型認知症の分布が健常者に比べてばらつきがみられた現象は、臨床研究の知見における「DMNの同期の乱れ」と関連があると考えられる。このばらつきを定量化するために、3重相関値のばらつき指標 S と時間方向の指標 SD に指標を定義し、2次元の線形結合により3重相関値の指標値 d を定義した。この指標は2つの指標とも大きいほど、アルツハイマー病といえる。

上記に示した3重相関値による特徴が大きく表れた3電極(頭頂部後部 P3P4 と後頭部 Oz)の部位は、アルツハイマー病患者のSPECT画像での血流低下を示す部位と一致する。図2-16にSPECTで撮影された健常者とアルツハイマー病患者の画像を示す。血流低下部位を青色、緑色で表示されており、アルツハイマー病患者は健常者に比べ、黄色の矢印で示すように、頭頂部後部が緑色で表示され血流低下を示している。このため、3電極間の3重相関値のばらつきと3重相関値に対する時間方向のばらつきは、血流低下によるシナプスの機能障害機能障害、局所間のネットワークの乱れを示している可能性がある。

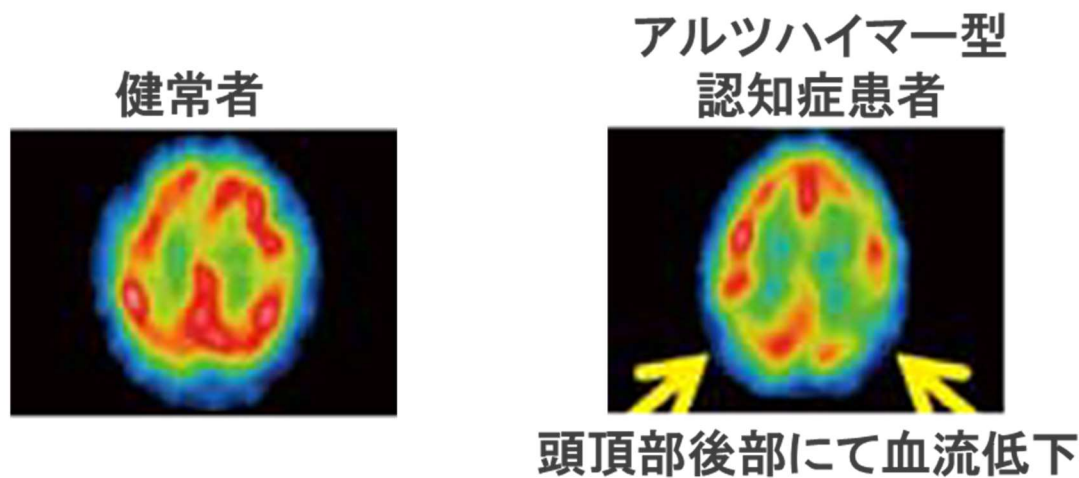


図 2-16 健康者とアルツハイマー型認知症患者の SPECT 画像

(八千代病院 神経内科部長 川畑信也先生作成)

<https://www.nmp.co.jp/public/info2/index.html> より抜粋,

最終閲覧日 2019/11/4)

なお、3つの電極ではなく、6つの電極で相関値を算出したところ、良い結果は得られなかった。これは計算対象を6つの電極からの脳電位が同符号時としており、この条件にあてはまるデータが少なくなることで、健康群であってもばらつきが大きくなってしまったことが原因のひとつと考えられる。

3重相関値の指標値 d を用いて健康群と AD 群の判別を行うと、マン・ホイットニーの U 検定を行った結果、利根町 (NLC: 52 名, AD: 20 名)、都老研のデータ (NLC: 50 名, AD: 22 名) とともに、健康群とアルツハイマー型認知症に統計的有意差 ($P < 0.01$) があることが分かった。

3重相関値の3次元分布図 2-3、図 2-4 は、健康者、アルツハイマー病患者の1例である。2.3節で述べたように1秒間ごとに作成される3重相関値の3次元分布は常に図 2-3 のように整然と分布しているわけではなく、アルツハイマー型認知症患者の分布を常に乱れた分布というわけではない。また、どちらも個体差がある。AD: 3 名, NLC: 3 名の4秒間の3重相関値の2次元と3次元の分布を論文の最後に付録として載せた。また、3次元分布より、2次元フーリエ変換結果を指標とする方法も試してみたが、健康群とアルツハイマー型認知症群の差を見るのは難しかった。この結果も付録に載せた。

第3章 平均周波数によるアルツハイマー病の特徴抽出

3.1 はじめに

認知症に共通に見られる特徴の1つに「 α 波の徐波化」がある。これは、 α 波が減り、徐波（ α 波より周波数帯が低い波）が多くなるというものである。この特徴は従来研究でもよく行われているスペクトル解析で得た脳波の周波数の特性に着目している。一般にAD患者の脳波では、 α 波の徐波化が認知症患者の特徴であることが明らかになっている[31]。認知症患者は、 δ 波、 θ 波のパワー増加と α 波、 β 波のパワーの減少が見られ、図3-1に示すように、認知症の進行とともに α 波の周波数低下と出現量の低下が起こるため、徐波の出現量が増加すると考えられている[32][33]。

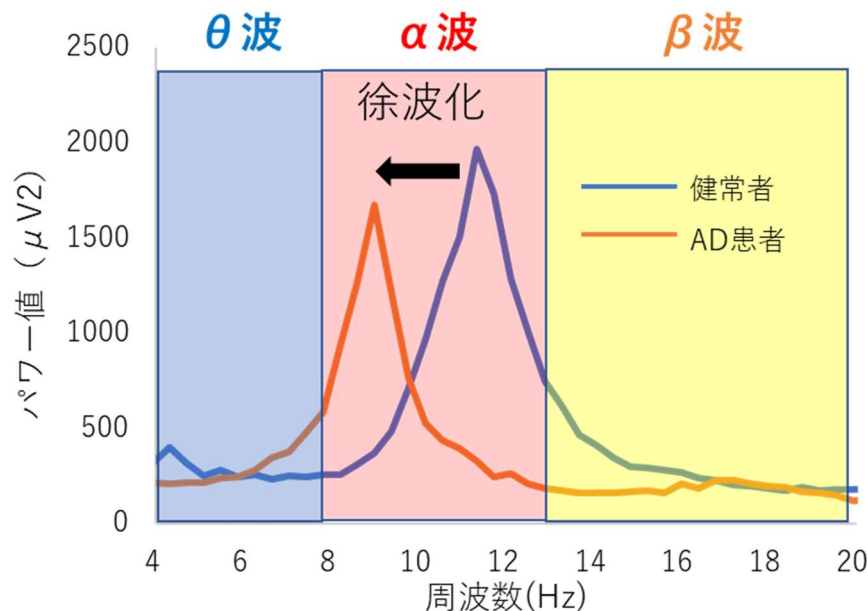


図 3-1 周波数とパワー値の関係

3.2 平均周波数指標による判別

認知症に見られる α 波の徐波化の特徴を定量的に評価するため、個人ごとにDFTにより算出したパワースペクトル密度の値から、設定した帯域の平均周波数を算出した。ここでDFTを行う際はハミング窓を適用し、窓幅は1秒とした。これは、徐波化に伴い周波数が低下することを定量化したものである。具体的には、式(7)に示すように、インデックス k ($k=1, 2, 3, \dots$) に対する平均周波数を算出する。下限周波数インデックスを l 、上限周波数インデックスを h 、各周波数のパワースペクトル密度を PSD_k 、とすると平均周波数 f_{ave} は以下の式によって計算される。

$$f_{ave} = \frac{\sum_{k=l}^h k \cdot PSD_k}{\sum_{k=l}^h PSD_k} \quad (7)$$

式(7)を用いて認知症患者における平均周波数を算出することで、徐波化の影響を平均周波数の低下で捉えることを試みた。まず利根町のデータ（NLC群：52名，AD群：20名）を使用して，NLC群とAD群の判別率を算出して最適な周波数帯の検討を行った。利根町のデータを用いて行った理由は，平均周波数は健常高齢者でも低下する傾向があることから，健常群に高齢者の割合が少ない利根町のデータを使用してチューニングを行った方が健常群とAD群を分ける指標として有効であると考えたためである。都老研データは，健常高齢者の占める割合が多いので，チューニングをするデータ群として適さない。また健常高齢者であれば後頭部優位に現れる α 波が，徐波化によりその平均周波数が θ 波帯へ移動すると考えられることから，頭頂部後部及び，後頭部のP3，P4，Ozの3電極を使用した。3電極それぞれの平均周波数を算出した後，3つの平均周波数の平均値 f を指標とした。図3-2に2つの医療機関における，各周波数帯において，平均周波数について平均値をグラフにし，標準偏差をエラーバーで表示した。ここで，利根町のデータをTone_NLC, Tone_AD, 都老研のデータをTMIG_NLC, TMIG_ADとする。これらのデータを用いて，表3-1に示す周波数帯域で検証を行った。徐波化の影響は， θ 帯域から α 帯域にかけて起こることから，この範囲内で周波数の刻み幅を変えて最適な周波数帯を決定した。ここで，それぞれの医療機関の健常群とAD群において，マン・ホイットニーのU検定を行ったところ，利根町の健常群とAD群には統計的有意差が見られたのは6Hz～11Hzと6Hz～13Hzであった。また，表3-1に示すように6-13Hzのとき，正解率75%で最も精度が良かったことから，6Hz～13Hzを以後の解析対象とした。

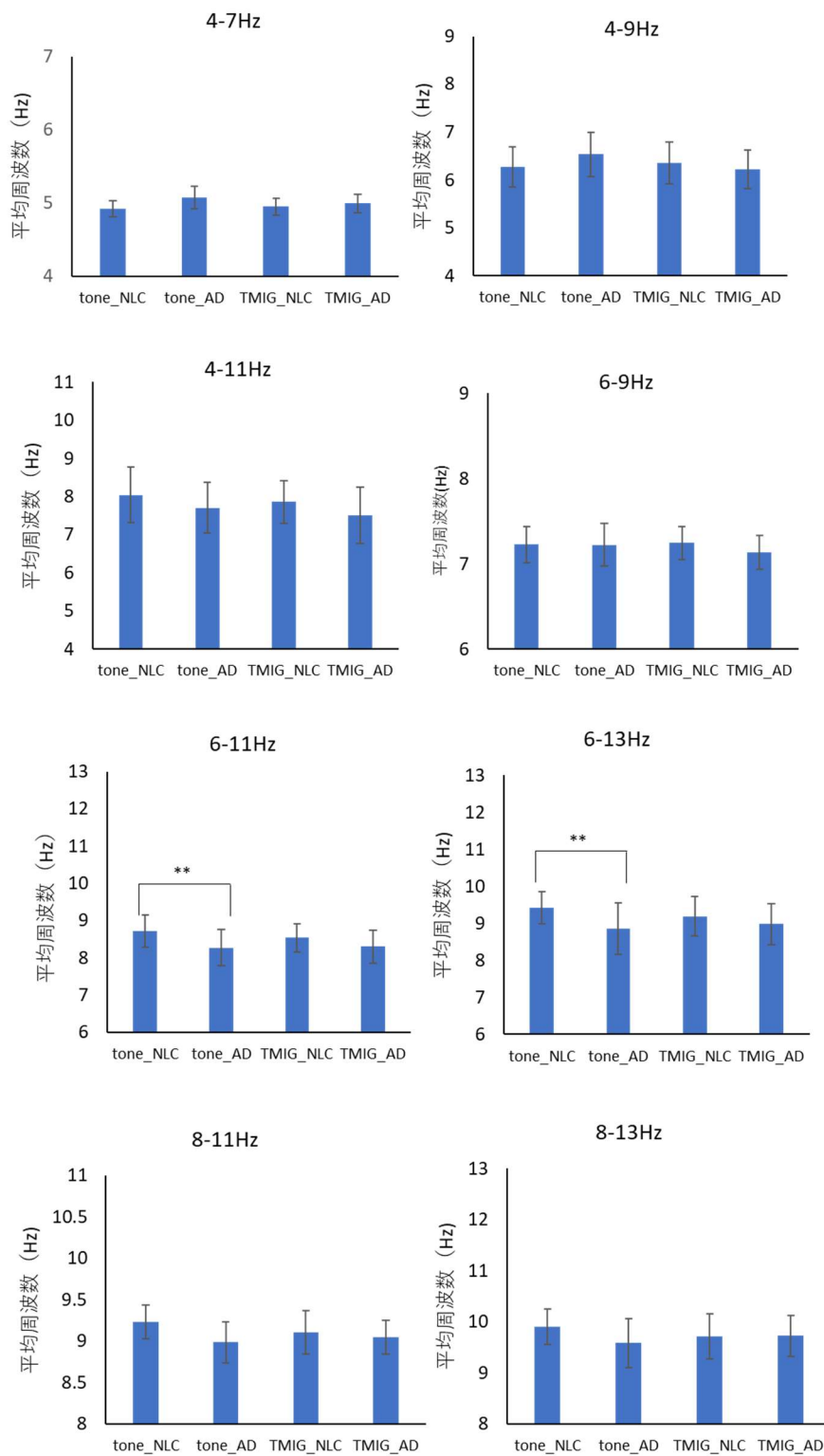


図 3-2 各周波数帯における平均周波数結果

表 3-1 平均周波数算出の周波数帯と精度の関係

	周波数の開始 4Hz	周波数の開始 6Hz	周波数の開始 8Hz
周波数刻み 幅:3Hz	4Hz~7Hz	6Hz~9Hz	8Hz~11Hz
	74%	60%	71%
周波数刻み 幅:5Hz	4Hz~9Hz	6Hz~11Hz	8Hz~13Hz
	60%	70%	70%
周波数刻み 幅:7Hz	4Hz~11Hz	6Hz~13Hz	
	63%	75%	

3.3 平均周波数指標結果

高齢者の脳波は、健常であっても加齢に伴い、成人脳波に比較して、 α 波の周波数低下と出現量の低下が起こる。図 3-3 に見られるように高齢者は健常であっても、アルツハイマー病患者同様に徐波化を示すことがある。

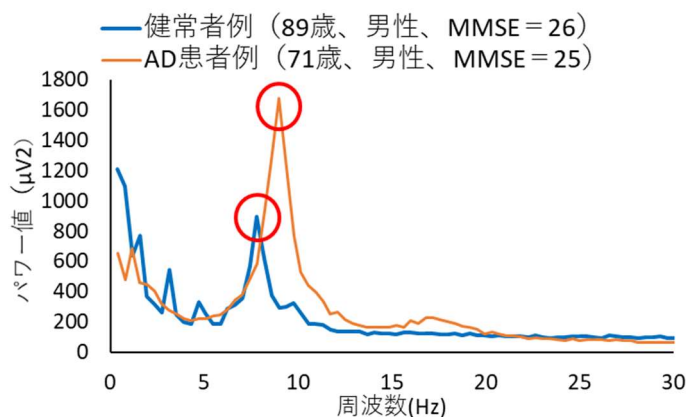


図 3-3 健常者と AD 患者のパワースペクトル

以上の特徴により、前節で示したように、最適な周波数帯 6Hz~13Hz において、利根町のデータは AD 群が健常群よりも値が小さくなり徐波化の特徴を示した。一方、都老研のデータでは、マン・ホイットニーの U 検定から利根町の健常群と AD 群には統計的有意差が見られたが、都老研の健常群と AD 群に統計的有意差は見られなかった。つまり、都老研の健常群は AD と同様な徐波化の傾向を示していることから、両者の判別が困難だったといえる。

3.4 本章のまとめ

徐波化の特徴を用いて、3 電極から算出される平均周波数による指標を定義した。徐波化は AD 患者の脳波では、 α 波の徐波化が認知症患者の特徴であることが明らかになっている。文献 [22] [32][33]にもあるように、認知症の進行とともに α 波の周波数低下と出現量の低下が起こるため、徐波の出現量が増加すると考えられている。そこで、徐波化を定量的に評価するために、平均周波数を定義した。 α 波は後頭部に優位に出現することから、3 重相関値の算出の際と同様に頭頂部後部及び、後頭部 3 電極を用いた。周波数帯は徐波化の特徴が見られる θ 帯域から α 帯域までの間でもっとも精度が高かった周波数帯域 (6~13Hz) で解析を行った。その結果、AD 群は健常群と比べて小さい値を示した。これは、6~13Hz 間のパワー値において、徐波化によって、高い周波数帯のパワー値が減少し、低い周波数帯のパワー値が増加することにより、AD 群の平均周波数の値が健常群よりも小さくなるためである。

平均周波数の算出を、利根町のデータと都老研のデータについて行った。その結果、利根町のデータでは、健常群と AD 群の間に統計的有意差 ($P < 0.01$) が見られたが、都老研のデータでは見られず、健常群の一部が AD 群と同様に平均周波数の低下を示していた。このことから、健常高齢者の徐波化が AD と同様の結果になったと考えられる。そこで次章では、利根町と都老研の健常群のデータの年齢に着目し、解決方法について述べる。

第4章 年齢が提案指標へ与える影響

4.1 はじめに

脳波は年齢とともに変化する。小児の脳波は低い周波数が中心であり、年齢とともに少しずつ高くなり、8歳ごろに成人と同じ周波数になっていく。その後、成人では θ 波の振幅と出現量は年齢とともに減少していくが、高齢になると再び増加する。また、優勢である α 波の周波数は老化によってわずかながら低下し、 α 波全体の出現量は老年期になると低下すると言われている[22]。このように、脳波は年齢の影響を受けやすい。そのため、健常高齢者は、認知機能や問診で健常と判断されても、脳波検査で徐波化が見られることがある[22]。

以上から、健常高齢者はアルツハイマー型認知症患者のように徐波化の影響が時には見られるため、脳波による認知症診断では注意が必要である。徐波化を使用した従来方法の研究で健常者を60代に絞って認知症患者との検証を行った従来技術もある[34]が、健常群のデータに高齢者を入れるべきである。健常群の選定は今後高齢者が認知症患者の増加を考えると、健常の高齢者を認知症と誤認識しないこと、つまり偽陽性率を下げるのが重要である。

平均周波数指標において、健常群がアルツハイマー型認知症群と有意差が見られなかった。その理由は都老研のデータが利根町のデータに比べて、健常高齢者の被験者が多いことに起因していると思われる。図4-1に利根町データ（健常群：Tone_NLC, AD群：Tone_AD）と都老研データ（健常群：TMIG_NLC, AD群：TMIG_AD）の年齢のヒストグラムを示す。これを見ると、健常群において、都老研のデータは利根町のデータに比べ75歳以上の高齢者が多いことが分かる。また、アルツハイマー型認知症群において、都老研データは利根町のデータに比べ、若い層が多いことが分かる。これにより、両者のデータを用いることで、健常群、AD群ともに幅広い年齢層のデータにおいて精度の検証が可能である。年齢の影響を受けにくい指標とする上でもこのようなデータを用いて検証を行うことに意味がある。

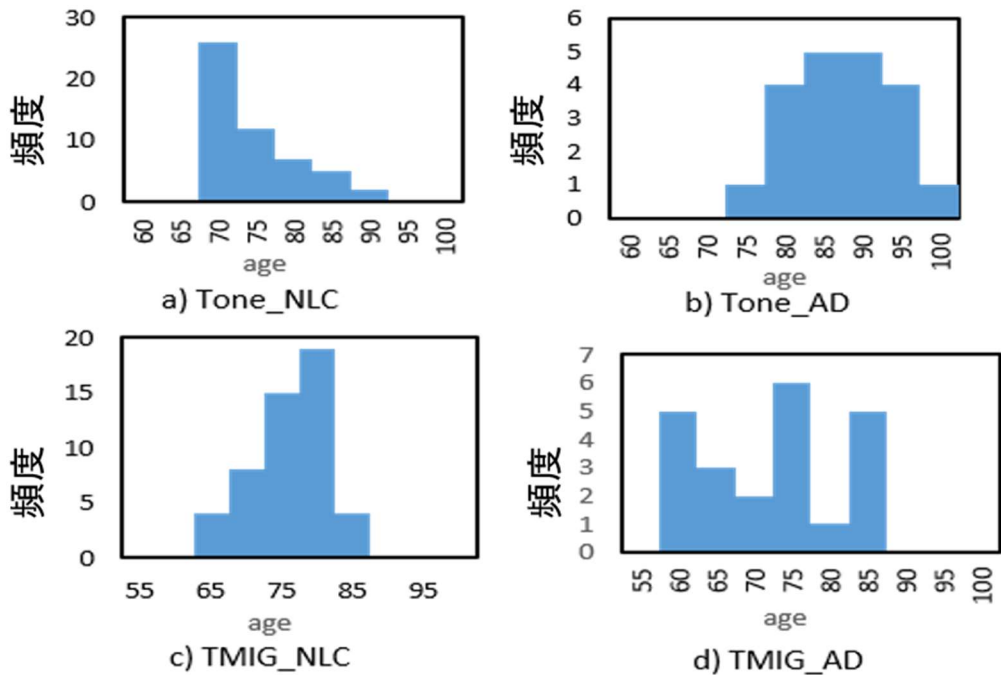


図 4.1 利根町データ (Tone_NLC,Tone_AD) と都老研データ (TMIG_NLC,TMIG_AD) の年齢ヒストグラム

4.2 平均周波数指標における年齢の影響

図 4-2 は利根町のデータについて、年齢を横軸、平均周波数指標を縦軸にプロットしたものである。また、同様に図 4-3 に都老研のデータについて年齢を横軸、平均周波数指標を縦軸にプロットした。平均周波数は値が大きいほど健常、値が小さくなるほど AD 群である。利根町の結果をみると、約 9.1Hz を閾値（閾値を赤線で表示）とした場合、約 75% で健常群と AD 群を分けることができる。しかし、都老研のデータでは、75 歳付近の年齢の被験者の大半が AD 群と同様に平均周波数が小さい値を示しているのが分かる。そのため、利根町データと同様の閾値で健常群と AD 群を分けると約 60% の正解率となってしまう。これは、健常高齢者の徐波化の影響であると考えられる。医師の診断で健常と判断されていても、AD 群と同様に α 帯のパワー値の減少に伴う平均周波数の低下が起こっているため、徐波化の特徴量のみでは加齢の影響を取り除いて高精度に判別することができないのである。これが、前章で示した、都老研のデータにおいて、健常群と AD 群で統計的有意差が見られなかった理由である。

一方、利根町のデータを見ると、70 歳近辺のやや若い健常の年齢層では、徐波化はあまり見られないことから、徐波化を特徴量とする手法は従来研究でも多く行われているように、高齢ではない健常高齢者を判別するには有効な指標であることには間違いない。従来研究[34]では、健常群と AD 群の判別は 80% の精度だった。これは、先にも述べた

ように 60 歳代の若い健常群と AD 群とで比較を行っているためである。平均周波数指標においても、利根町データの 75 歳以下の若い健常群に絞れば、80%の正解率で判別可能であることを確認している。つまり、AD であれば年齢に関わらず徐波化が起こることから、健常者が高齢でなければ高精度に判別が可能である。

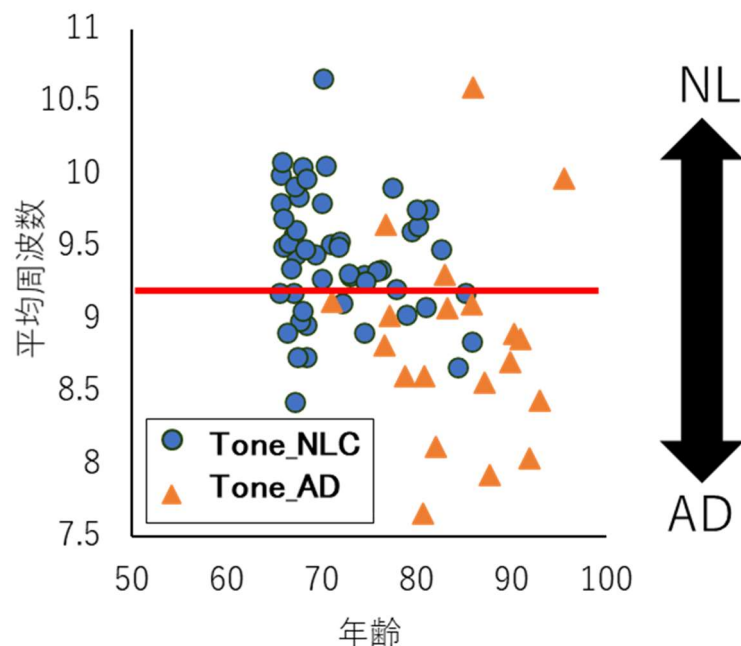


図 4-2 利根町の平均周波数指標結果

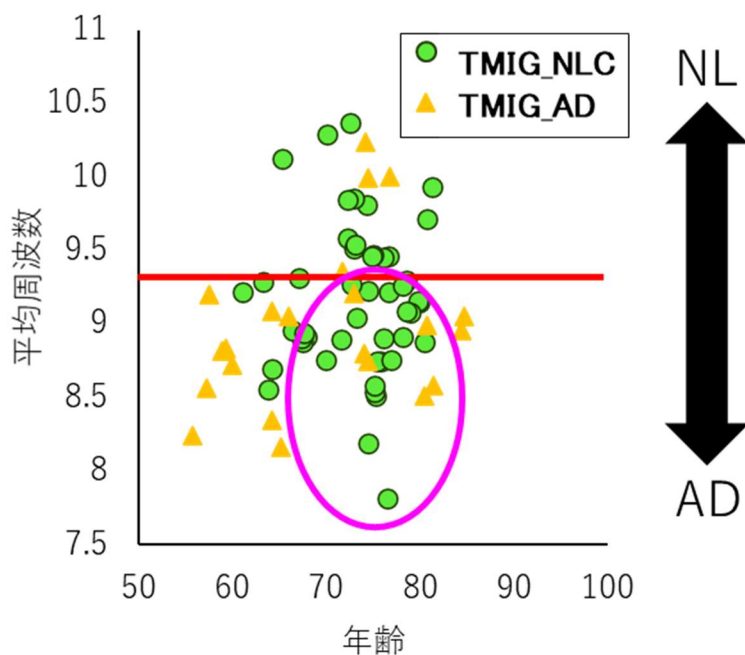


図 4-3 都老研の平均周波数指標結果

しかし近年問題となっているのは高齢者の急激な増加に伴う認知症患者の増加であるため、健常高齢者を認知症患者と誤認識することなく判別すること、つまり低い偽陽性率を実現することが、簡易スクーリングで信頼できるシステムとして使用してもらう上で大変重要になる。そこで次節では、3重相関値指標における年齢の影響について考察する。

4.3 3重相関値指標による年齢の影響

3重相関値指標では、利根町データ、都老研データともに、健常群とAD群に統計的有意差は見られたが、年齢の影響があるのかを平均周波数指標同様に調べた。その結果、図4-5より、平均周波数で問題だった75歳近辺の都老研のデータにおいて、平均周波数指標ほどは、健常高齢者を誤認識するという年齢の影響を受けていないことが分かる。しかし、利根町のデータにおいて、平均周波数の指標に比べ、70歳近辺の若い健常者がうまく判別できていない（図4-4のピンクの枠）ことが分かる。

以上のことより、平均周波数の指標では健常高齢者とAD群の判別が困難であるが、若い健常者の場合は3重相関値指標よりも精度が良いことが判明した一方、3重相関値指標は75歳近辺の健常高齢者の判別が良好であった。したがって、この二つの指標を組み合わせることでお互いの指標の正解率の改善になるのではと考えた。次節では、最終的に健常群とAD群の判別に使用する複合指標について説明する。

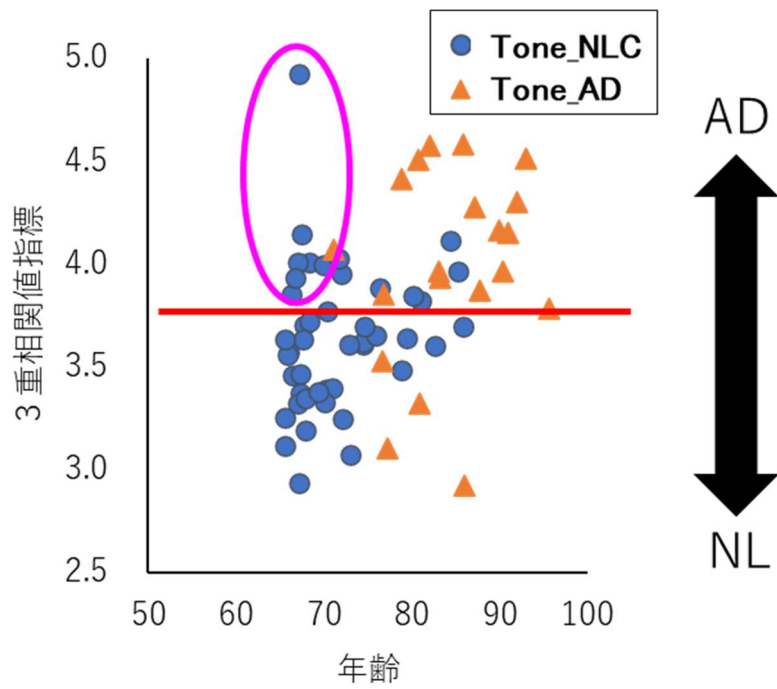


図 4-4 利根町の3重相関値指標結果

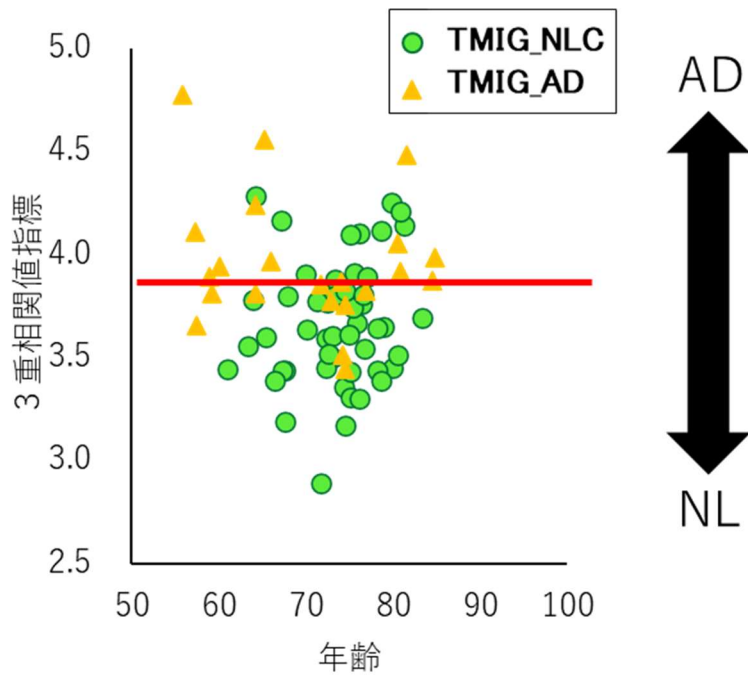


図 4-5 都老研の3重相関値指標結果

4.4 アルツハイマー型認知症判別指標

利根町のデータについて、3重相関値の指標と平均周波数指標を2次元にプロットすると、図4-6に示すように健常群(NLC)とアルツハイマー型認知症群(AD)を分けることができる。

そこで平均周波数の指標と3重相関値の指標の両者を使用し、平均周波数の特徴から算出した f と、3重相関の特徴量から算出した d の線形結合から成る指標値 FD を以下のように定義した。

$$FD = \alpha f + \beta d \tag{8}$$

利根町データと都老研データの両者を用いて、AD群とNLC群とで線形判別分析を行ったところ、式(8)の係数 α と β がそれぞれ $\alpha = 0.5769$ 、 $\beta = -0.7857$ と求まり、 $FD = 0.6f - 0.8d$ とした。

この指標値 FD を用いることで、前章に述べた年齢の影響が改善されているかを確認した結果を図4-7、図4-8に示す。図4-7では70歳近辺の健常者の誤検出の割合が図4-4に比べて少なくなり、図4-8では図4-5に比べて75歳近辺の健常者の誤検出が少なくなっていることが確認できる。こうして、2つの指標を用いた新しい指標により、片方の指標だけでは困難であった2群の判別の精度を上げることができた。

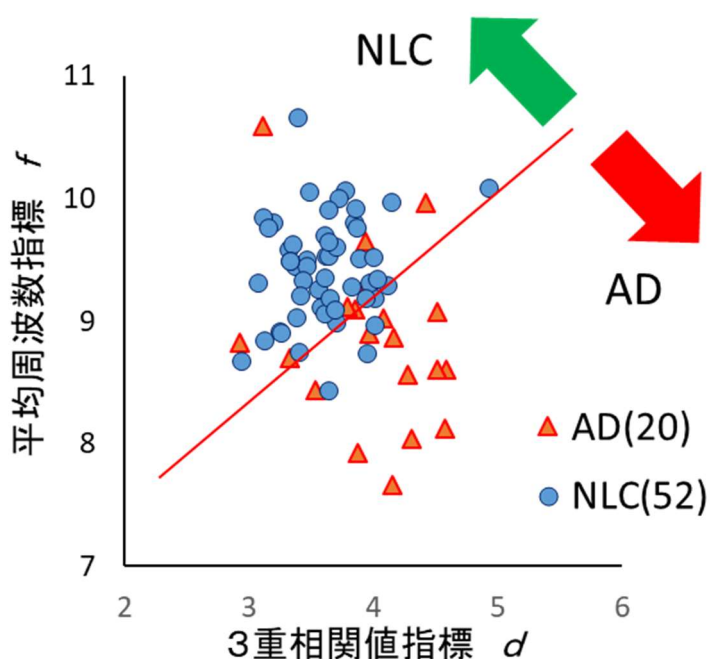


図 4-6 3重相関値指標と平均周波数指標の2次元マップ

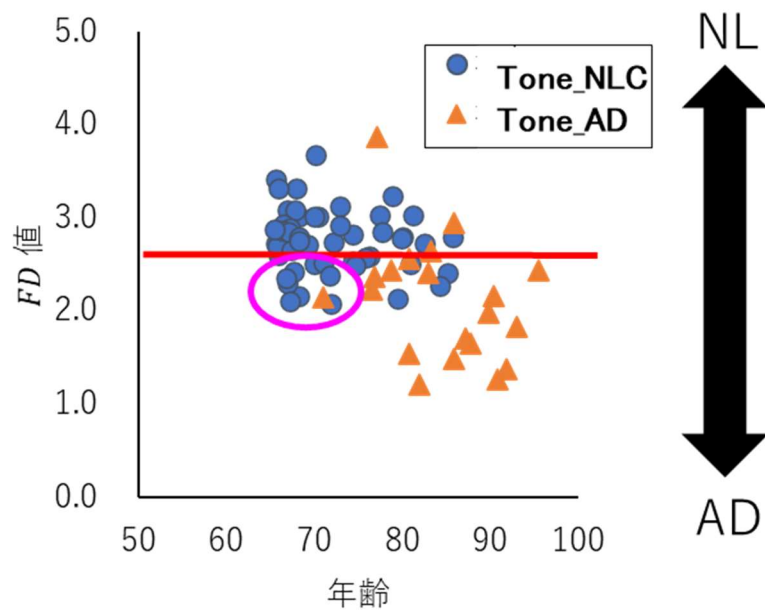


図 4-7 利根町の *FD* 指標結果

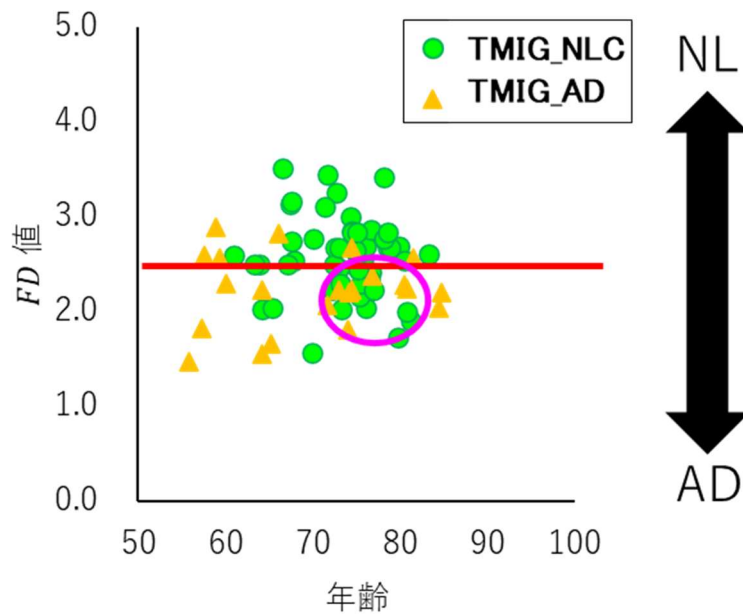


図 4-8 都老研の *FD* 指標結果

次に、利根町データの *FD* と、都老研データの *FD* のグラフを図 4-9、図 4-10 に示す。*FD* が小さいほど AD であり、マン・ホイットニー U 検定の結果、どちらのデータともに、NLC 群と AD 群間で統計的有意差を示した。

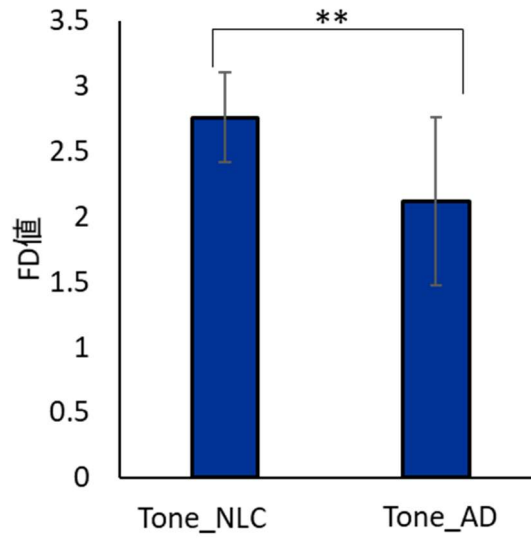


図 4-9 利根町の FD 指標結果 (平均値)

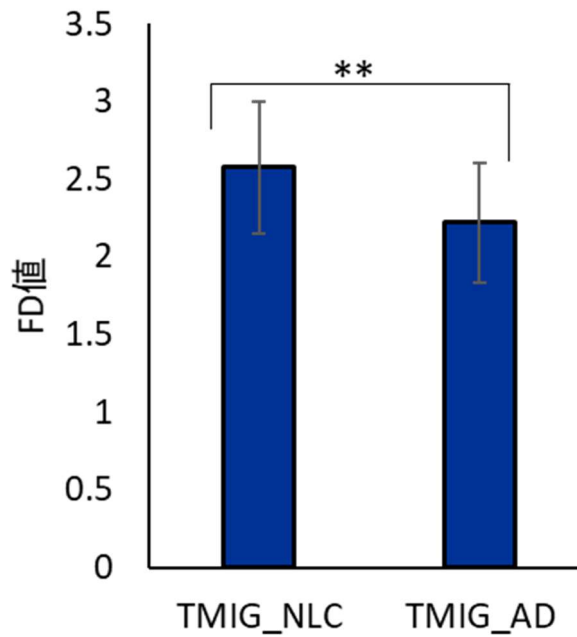


図 4-10 都老研の FD 指標結果 (平均値)

さらに、以上に述べた 3 重相関値指標 d 、平均周波数 f を線形結合した指標 FD が最適であること評価するため、図 4-11 に示す ROC (receiver operating characteristic curve) 曲線を用いて評価を行った。ROC 曲線は、横軸に偽陽性率、縦軸に感度をプロットしたものである。ROC 曲線下の面積 (Area under the curve, AUC) は分類器 (分類のアルゴリズム) の性能の良さを表す。0 から 1 までの値をとり、完全な分類が可能など

きの面積は1で、ランダムな分類の場合は0.5になる。そこで、それぞれの指標についてAUC (area under the curve) を算出すると、 d を用いた時がAUC=0.76、 f を用いた時がAUC=0.72、 FD を用いた時がAUC=0.8であった。一般的にAUCが0.7から0.9の時に予測能力が高く、0.9以上で高精度と言われており、 FD を使用した時が最適であることを示すことができる結果といえる。

以上の結果から、既存研究でよく行われている徐波化に着目した手法は、健常高齢者とAD患者に見られる徐波化の影響により、この指標のみを使うと健常高齢者をAD患者と間違った判別をしてしまう可能性があることが明らかとなった。そこで、加齢の影響を受けにくい3電極間の相関を用いた手法と組み合わせることで、片方の指標のみを使用するよりも、精度を上げて判別が可能であることが分かった。

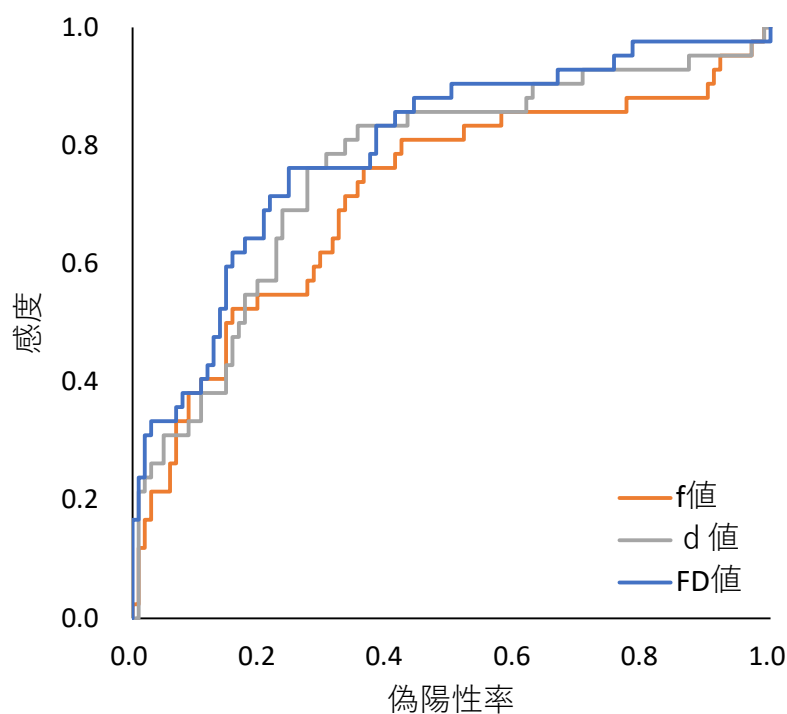


図 4-11 各指標のROC曲線

4.5 考察

平均周波数指標と3重相関値指標での両指標において、判別できないものがある。それらについて、下記に説明する。

- ①本来AD群なのにNLと判別されている場合
原因：徐波化、3重相関値の乱れが見られない

⇒NL と判別される

②本来 NL 群なのに AD と判別されている場合

原因： α 波の割合が少ないことから平均周波数は低く，3 重相関値の SD 指標が大きくなる

⇒AD と判別される

上記のことが原因で，判別がうまくいかないことがあるが，図 4-7 に示すように大きく群からはずれているもの少ないことから，アプリケーションとして結果を提示する際は，群間からの距離で評価を行うことで誤検出の割合を減らすことが可能である．詳細は 7 章に記載する．

今回，認知症全般の特徴である徐波化は健常高齢者にもみられる特徴であるため，年齢の影響を受けにくい特徴量を見つける必要があることから，3 重相関値指標を新しく定義し，平均周波数指標と組み合わせた複合指標が，健常群と AD 群を判別する際に加齢の影響を受けにくい指標として有用である可能性があるとしている．そのため，まず，3 重相関値により算出される S と SD を用いた d 指標が健常高齢者をうまく判別できていることを確認することが必要だった．結果的に， d 指標と f 指標の複合指標が最適だったと結論づけたことから， d 指標算出を経由しないで， S ， SD ， f の線形判別分析により複合指標を求めても同等の結果が得られることを ROC 曲線により示す（図 4-9）．

S ， SD ， f による線形判別係数は利根町データと都老研データを合わせたデータで算出を行った結果，新しい指標を SDF とすると，

$$SDF = 0.7S + 0.6SD - 0.6f \quad (9)$$

となり，この指標について ROC 曲線で FD との比較を行った結果，AUC の値は同じであり，同等の精度であることを確認できた．よって，今後は， FD を使用して評価を行うものとする．

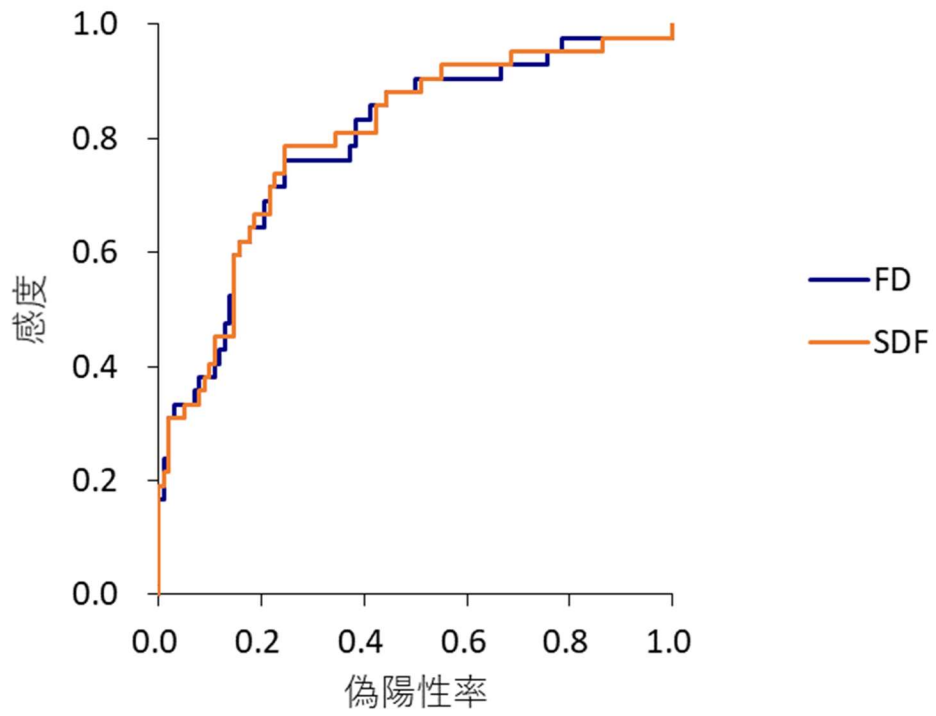


図 4-9 *FD* と *SDF* の ROC 曲線

4.6 本章のまとめ

AD 群と健常群において、平均周波数指標において統計的有意差を示さなかった都老研データにおいて原因を調査した。その結果、徐波化の特徴が健常な高齢者にも見られることが原因だった。これは、高齢者の徐波化は必ず起こるものではなく、個人差が見られるものの、高齢な健常群が多いデータ群では注意が必要である。簡便な認知症判別システムにおいて、健常な高齢者を AD と判別してしまうことはなるべく避けるべきである。これは、システムの信頼に関わることであり、感度を上げることよりも、健常者を健常者と正しく判別することは簡易スクリーニングでは重要である。

そこで、3重相関値指標、平均周波数指標ともに加齢の影響が精度の影響を及ぼしているかどうかを確認するために、年齢と指標値の関係の評価を行った。その結果、3重相関値指標は平均周波数指標に比べ、加齢の影響を受けていないことが分かった。一方、平均周波数指標は、75歳以上の健常高齢者において、AD 群と同様の傾向を示していた。しかし、75歳以下の健常群においては、平均周波数指標では徐波化の傾向がほとんど見られないことから、3重相関値指標よりも健常群を AD 群と誤認識する割合は低い。そこで、両者の指標を統合することで最適な判別指標となると考え、線形判別分析により係数を決定し、複合指標 FD を定義した。次章に、この指標のカットオフ値を設定し、その際の感度、特異度、偽陽性率、偽陰性率、正解率を示す。

第5章 3重相関値指標と平均周波数指標を用いたAD判別

5.1 はじめに

本章では、FD指標のカットオフ値を設定し、健常群とアルツハイマー認知症群の判別結果を示す。今回は簡便な測定を目的としていることから、少数電極だけでなく、測定時間についても短い時間の脳電位データを使用することも目的である。そこで提案手法は1分という短いデータが妥当であることを、3重相関値指標、平均周波数指標の2つの指標について示す。

5.2 感度特異度曲線によるカットオフ値の決定

データの正解率を算出するにあたり、AD群とNLC群、DLB群とNLC群の境界値を設定するため、医学分野で多用されるRCD曲線(Relative Cumulative frequency Distribution, 相対累積度数分布)を利用した。これは疾患群と正常群の相対累積度数分布、相対逆累積度数分布を同じグラフ上に描き、その交点付近を最適境界値とする方法である。疾患群を検出する際、疾患群の分布の曲線を感度曲線、正常群の分布の曲線を特異度曲線と呼ぶことから、ここでは感度特異度曲線(Sensitivity-Specificity Curve, SS Curve)と呼ぶことにする。感度特異度曲線では、横軸に指標値を、縦軸に相対累積度分布または相対逆累積度分布を取る。「正常群指標値<疾患群指標値」の場合は、正常群を相対累積度分布でプロットし、疾患群を相対逆累積度分布でプロットする。一方、「正常群指標値>疾患群指標値」の場合は、正常群を相対逆累積度分布でプロットし、疾患群を相対累積度分布でプロットする。このようにして作成した感度曲線と特異度曲線の交点付近を正常群と疾患群の境界値(カットオフ値)とした。

上記に示すように、設定した境界値より、表5-1に示すように真陽性率(TP)、真陰性率(FN)、偽陰性率(FN)、偽陽性率(FP)を算出し、感度、特異度、偽陽性率、偽陰性率、正解率を算出した。それぞれは、以下の式で算出される。

$$\text{感度} = TP / (TP + FN)$$

$$\text{特異度} = TN / (TN + FP)$$

$$\text{偽陽性率} = 1 - \text{特異度}$$

$$\text{偽陰性率} = \text{感度}$$

$$\text{正解率} = (\text{真陽性} + \text{真陰性}) / \text{被験者全員}$$

図5-1に示すように、利根町と都老研のデータを合わせて、健常群とAD群の感度特異度曲線を作成した。健常群の特異度曲線とAD群の感度曲線の交点付近をカットオフ値にした、その結果、FD=2.5を閾値とすることにした。

表 5-1 指標値の結果に対する性能を表す指標の定義

	指標値の結果	
	陽性	陰性
疾患群	真陽性：TP	偽陰性：FN
健常群	偽陽性：FP	真陰性：TN

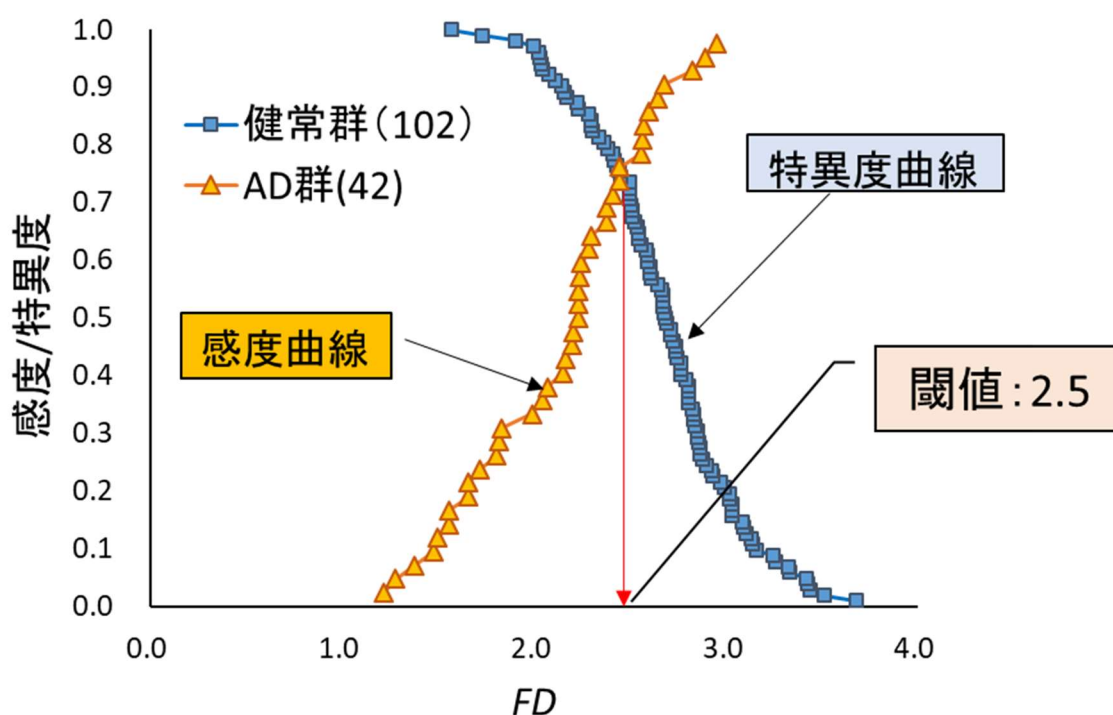


図 5-1 FDに対する感度特異度曲線

5.3 判別結果

前節で設定した境界値を用いて、健常群とアルツハイマー型認知症群を判別した結果を表 5-2 にまとめた。この結果から、感度=76%、特異度=75%、偽陽性率=25%、偽陰性率=24%、正解率=76%と算出された。

表 5-2 境界値 2.4 の時の判別結果

	陽性	陰性	合計
アルツハイマー 型認知症群	TP:32 0.76	FN:10 0.24	42
健常群	FP:25 0.25	TN:77 0.75	102
合計値	57	87	144

5.4 脳電位データ長と精度

以上の処理結果は全て1分間の脳電位データを使用したものである。従来手法のほとんどは5分以上のデータを使用しており、1分という短いデータを使用したものはほとんどない。脳波測定の際、体を動かすと体動によりアーチファクトの原因になることから、なるべく体を動かさないようにして測定する必要がある。今回使用するデータを取得する際も、患者さんに脳波測定中はなるべく体を動かさないようにということを伝えて測定を行った。しかし、高齢者に同じ姿勢で長時間も動かずにじっとしてもらうことは困難な場合もある。健康な高齢者でも、体を自由に動かさないというのは、心身ともにストレスであることに間違いない。そこで、簡便な認知症診断を実現する上で、脳波の測定時間を短くすることは、患者さんの負担を減らす上で重要であると考えた。

3重相関値は、前述の通り1秒ごとに算出し、10秒ごとに処理を行うため、最短10秒間のデータで判別することは可能である。そこで、データ長を10秒、30秒、60秒、90秒、120秒とした時の3重相関値指標と平均周波数指標の精度の評価を行った。なお、今回の解析で使用したデータは、5分間測定したデータの前半20秒間をカットしたところから使用している。20秒間カットした後のデータを使用する理由は、測定開始直後はアーチファクトが生じやすいためである。精度の算出は、感度特異度曲線の交点をとした。以下に、データ長に対する3重相関値指標と平均周波数指標の感度特異度曲線を示す(図5-2～図5-6)。

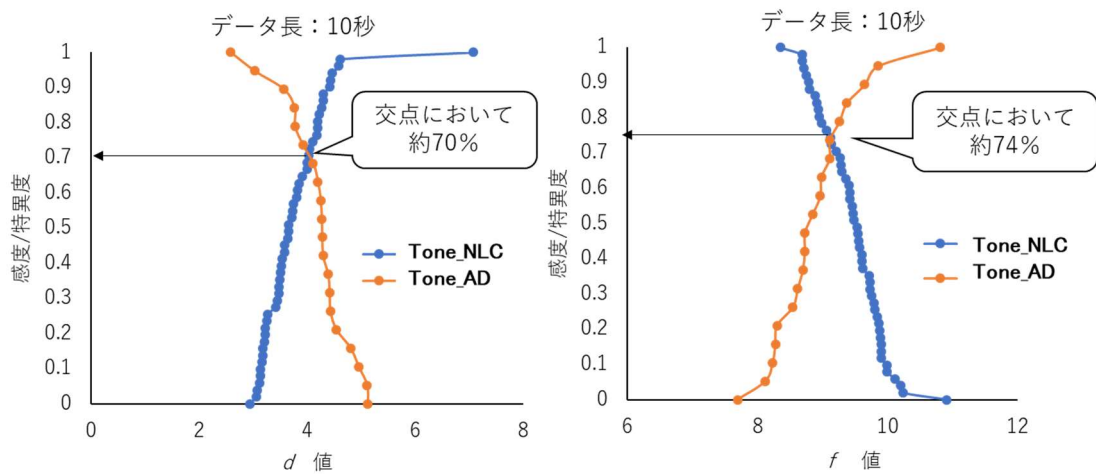


図 5-2 データ長 10 秒の時の判別率

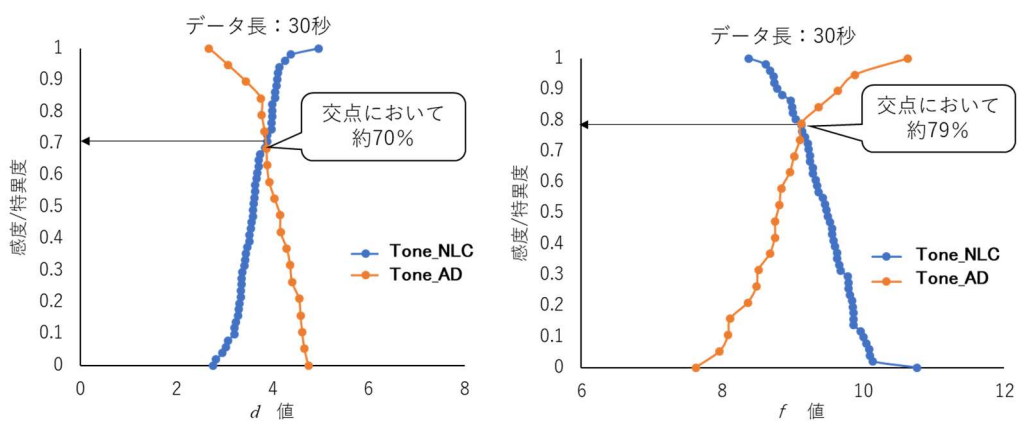


図 5-3 データ長 30 秒の時の判別率

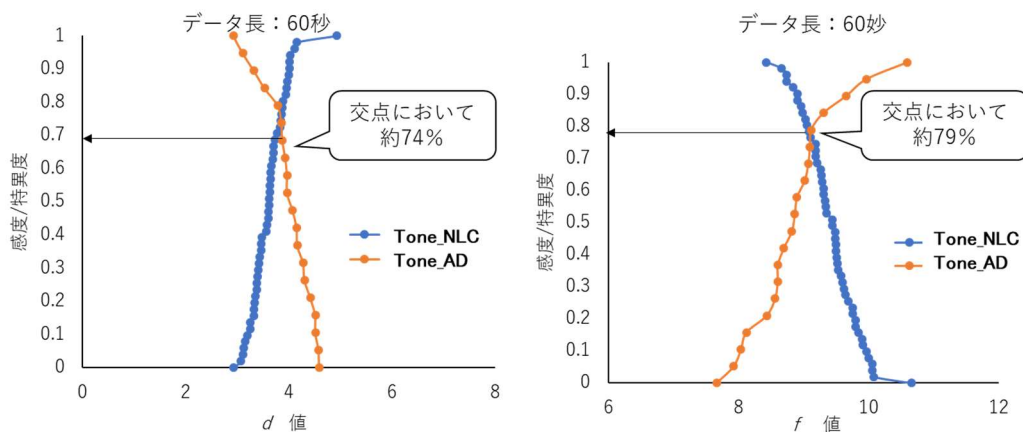


図 5-4 データ長 60 秒の時の判別率

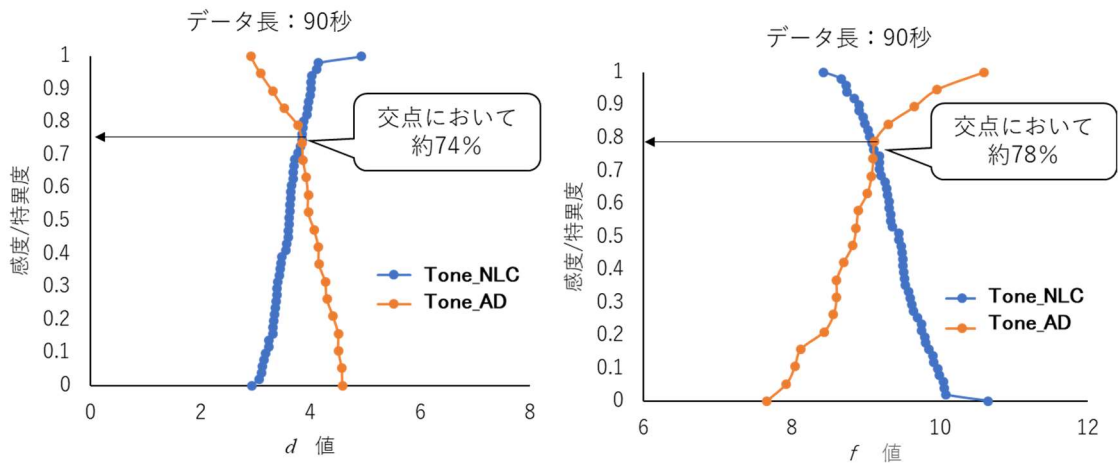


図 5-5 データ長 90 秒の時の判別率

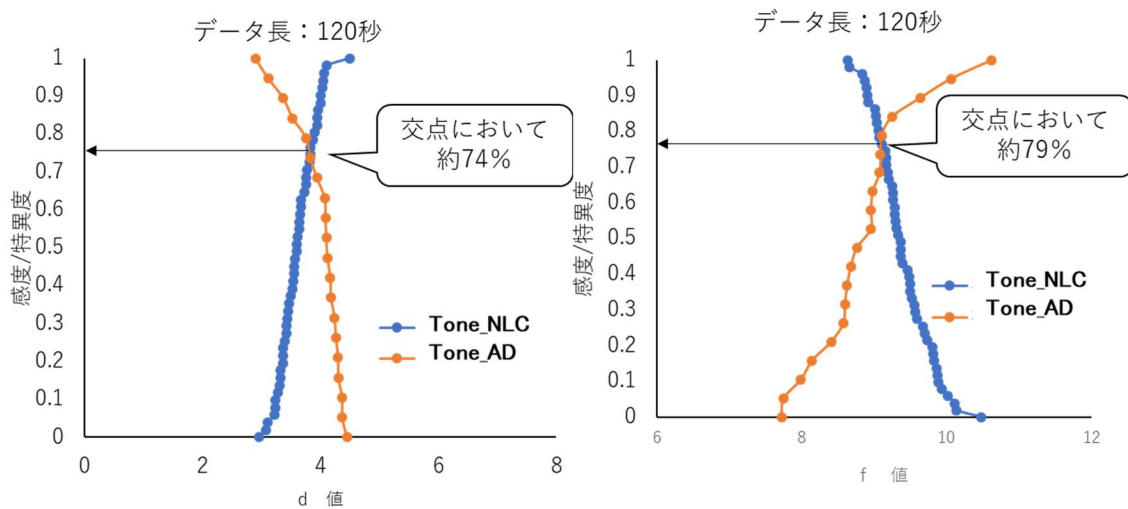


図 5-6 データ長 120 秒の時の判別率

以上のデータ長と判別率の関係を図 5-7 に示す。この結果から、10 秒間のデータ長では、3 重相関値、平均周波数の両者ともに十分な精度は得られないことが分かった。どちらの指標も 60 秒まではデータ長の長さに伴い精度は上がるが、3 重相関値指標は 60 秒以上のデータ長であっても精度は上がることなく、平均周波数指標も同様に 60 秒以上のデータ長では精度も変化がないことが分かった。以上の 2 つの指標のデータ長と精度の関係から、データ長は 60 秒が妥当であると判断した。通常、脳波解析の多くは 5 分程度のデータ長を用いているものが多くみられるが [35] [36]、本手法は短い時間で判別が可能であることを示した。

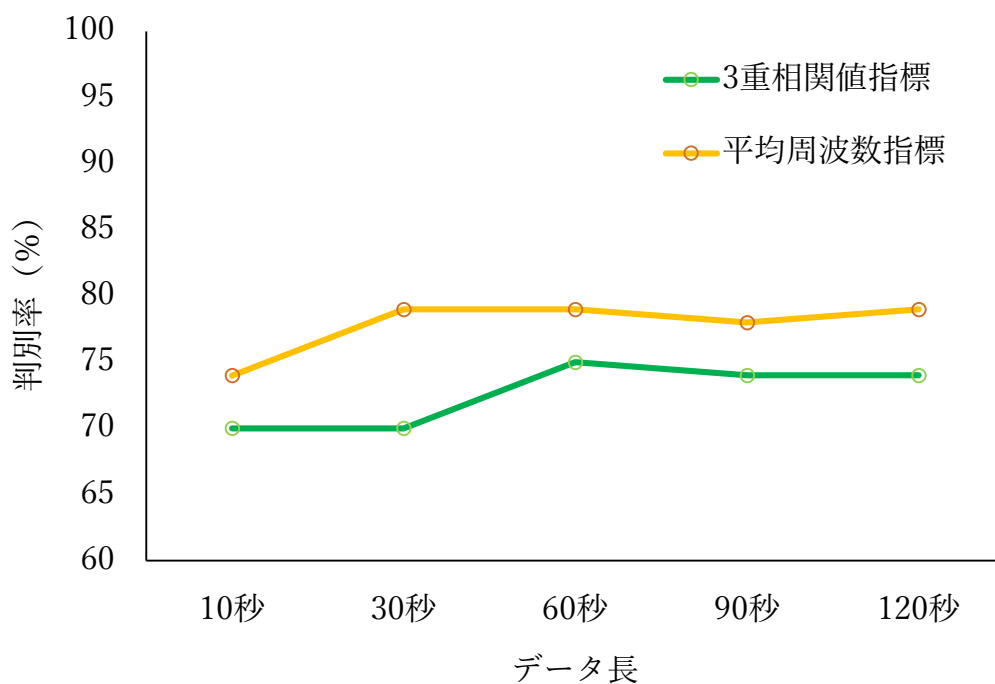


図 5-7 データ長と判別率

5.5 年齢を考慮した指標

今回提示した *FD* 指標に、年齢をパラメータとして加えた場合の評価を行った。利根町、都老研データを合わせて線形判別分析により判別関数を算出したところ、図 5-8 に示す感度特異度曲線の精度は 76% で *FD* 指標と同等の精度であった。これは、*FD* 指標を定義する際に、年齢層に幅がある利根町と都老研の 2 つの機関からのデータを使用したことから年齢の影響が既に加味されていたことが理由と考えられる。前にも述べたような加齢による徐波の影響と、認知症による徐波の影響の区別をする注意が必要であることから、年齢を加味することで健常者と認知症の判別を難しくする可能性もある。また高齢な健常者は個体差が大きいと言われていることから[43]、今後、被験者のサンプル数を増やして検証をする必要がある。

簡易スクリーニングとして広く使われている *MMSE* は、年齢に影響を受けると言われており[44]、年齢によってカットオフ値を考慮する必要がある。ただし、診断結果が年齢によるものなのか、疾患によるものなのかの判断が難しい。そこで、*MMSE* は感度特異度が高い（感度：81%、特異度：89%）が、これだけで診断は困難である。以上を考えると、加齢の影響を受けにくい指標が求められることから、本提案手法は、加齢の影響を受けにくい指標として有効である。

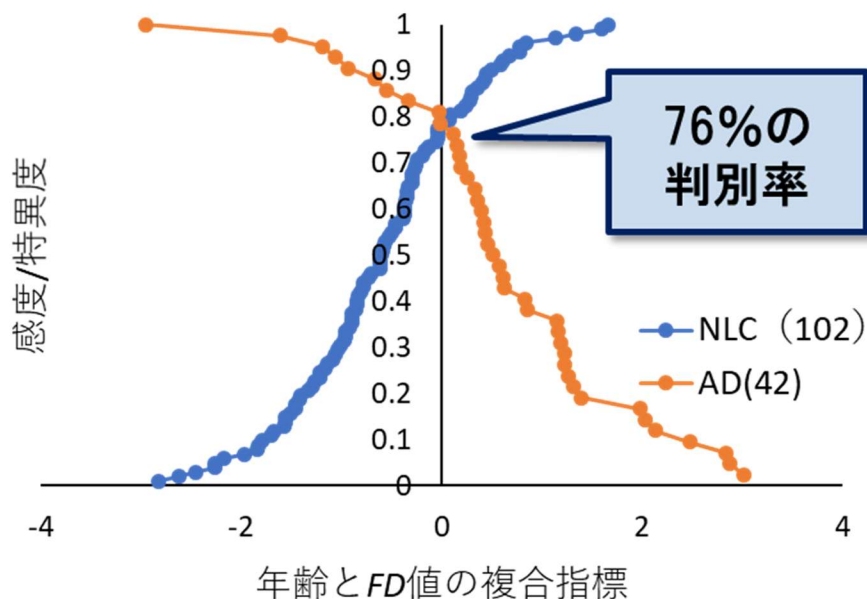


図 5-8 年齢と *FD* の複合指標の感度特異度曲線

5.6 本章のまとめ

3 重相関値指標と平均周波数指標から作成した *FD* 指標を用いて、健常群とアルツハイマー型認知症群を判別した結果、感度=76%、特異度=75% (偽陽性率=25%、偽陰性率=24%、正解率 (Accuracy) =76%) と算出された。この値は、1 分間の脳電位データによって算出されたものであり、1 分を超える脳電位データを用いても精度に差がないことから 1 分間のデータが最適で十分であることを示した。

AD を診断する際に使用されている他の手法の性能について表 5-3 にまとめた。提案手法の感度特異度の値は、大規模な診断装置である MRI や広く使用されている認知機能検査 MMSE と比較すると精度は落ちる。しかし、早期診断の指標として使われている神経心理検査である CDT よりは精度は高く、FDG-PET の特異度よりも高いことが分かる。認知機能の障害が疑われる場合は、まず、MMSE のような認知機能検査が行われる。MMSE のような認知機能検査は被験者の検査慣れがあるなど、必ずしも的確に認知機能を捉えられていない可能性がある。また、どの検査項目も感度特異度の値が良くても、一つの検査の成績のみで認知症と診断するのは困難であると言われている。そこで、本手法もこれらの診断方法と同様に補助診断ツールの一つとして活用できると考えられる。

表 5-3 提案手法と既存の AD 診断方法の精度

	感度	特異度
提案手法	76%	75%
MMSE [37]	81%	89%
CDT [38]	72%	64%
CSF [39]	71~90%	83%
FDG-PET [40]	94%	73%
MRI [41]	85%	88%

第6章 AD 以外の認知症の判別

6.1 はじめに

これまで、認知症患者の中で約7割を占め最も割合の高いアルツハイマー型認知症と健常者を判別できるかを議論してきた。第1章にも述べたように、認知症はアルツハイマー型認知症の他にもいくつかあり、レヴィ小体型認知症、脳血管性認知症はアルツハイマー型認知症について高い割合を示す。アルツハイマー型認知症と合わせるとこれらは認知症の全体の約9割を占めることから、これら3つは「3大認知症」と呼ばれている。そこでこれらも健常者と判別することが可能かを確認する必要があると考えた。

6.2 レヴィ小体型認知症の判別

レヴィ小体型認知症患者のデータにおいて、3重相関値の分布に、アルツハイマー型認知症のような不規則な分布が見られるのかを確認した。レヴィ小体型認知症群 (DLB) の3重相関値の3次元分布例を図6-1に示す。

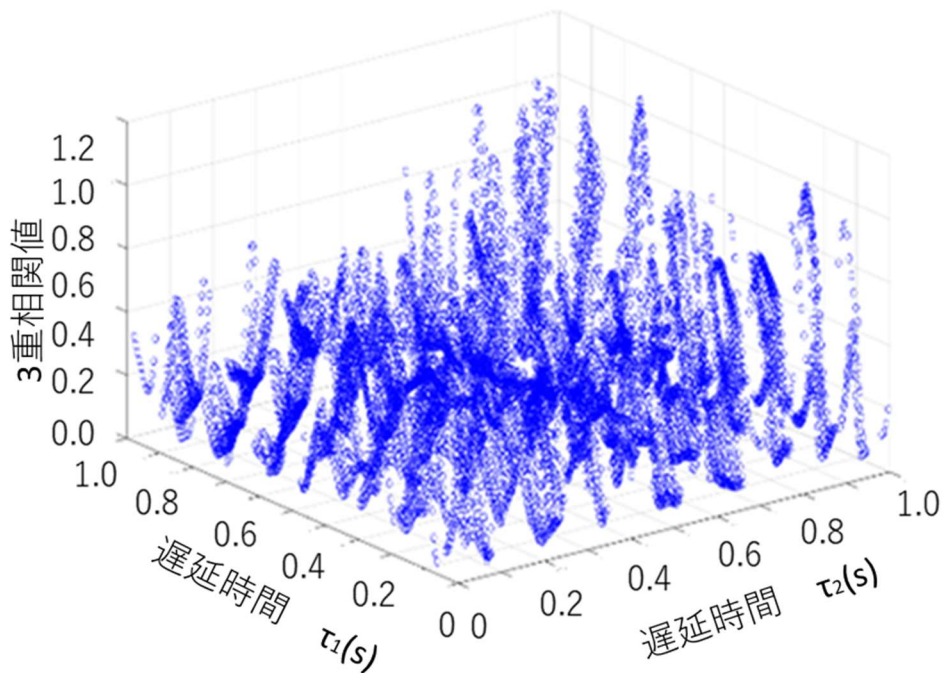


図 6-1 レヴィ小体型認知症群の3重相関値分布例

図 6-1 を見ると、健常者のデータに比べて、アルツハイマー型認知症群 (AD) 同様に、不規則な分布であることが分かる。そこで、利根町のデータ群において、3 重相関値指標の結果を利根町のデータ群と比較したグラフを図 6-2 に示す。3 群 (健常群, AD 群, DLB 群) の比較をするために、クラスカルワリス検定と多重比較を行った結果、 $P < 0.01$ で統計的有意差があり、さらに多重比較 (Steel-Dwass) を行った結果、AD 群と NLC 群, DLB 群と NLC 群では $P < 0.01$, AD 群と DLB 群 $P < 0.05$ で統計的有意差が見られた。なお、エラーバーは標準偏差を示している。この結果より、DLB 群も AD 群と同様、3 重相関値指標で健常群と判別可能であることが分かった。

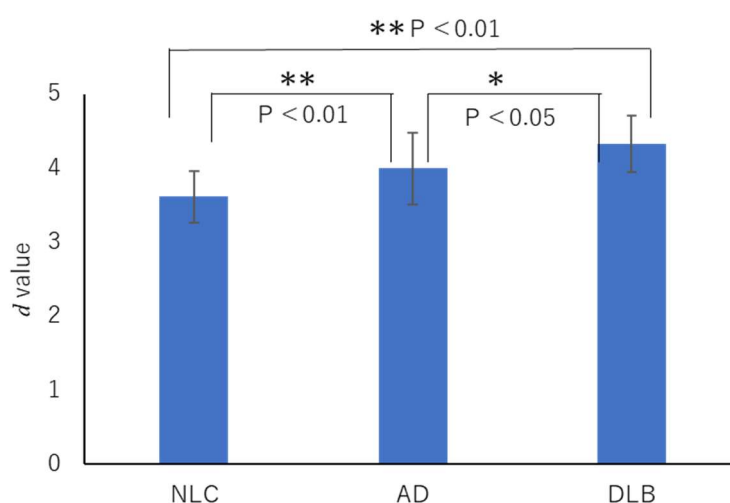


図 6-2 3 重相関値指標結果 (平均値)

次に平均周波数指標の結果を図 6-3 に示す。3 重相関値の時に検証した方法と同様に、クラスカルウォリス検定の結果、 $P < 0.01$ で統計的有意差があり、多重比較 (Steel-Dwass) を行った結果、AD 群と NLC 群, DLB 群と NLC 群, AD 群と DLB 群において、いずれも $P < 0.01$ で統計的有意差が見られた。また、AD 群よりも、DLB 群は小さくなっており、このことは DLB 群が AD 群と比較して後頭部の脳波の徐波化を呈する患者の割合が高いという生理学的特徴と合致している。

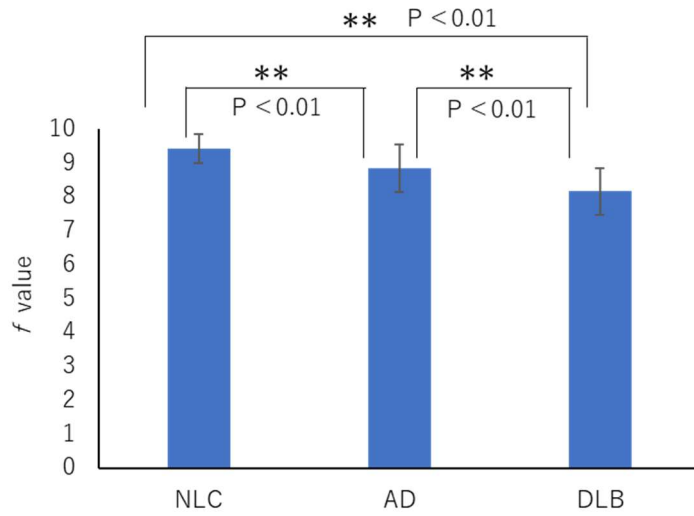


図 6-3 平均周波数値指標結果 (平均値)

上記に示した2つの指標値を結合した結合指標 *FD* の、健常群とAD群、DLB群の判別結果を図6-4に示す。クラスカルウォリス検定の結果 $P < 0.01$ で統計的有意差がありさらに、多重比較(Steel-Dwass)を行った結果、AD群とNLC群、DLB群とNLC群、AD群とDLB群において、いずれも $P < 0.01$ で統計的有意差が見られた。DLB群の *FD* はAD群よりも値が小さく、健常群との差が大きくなった。

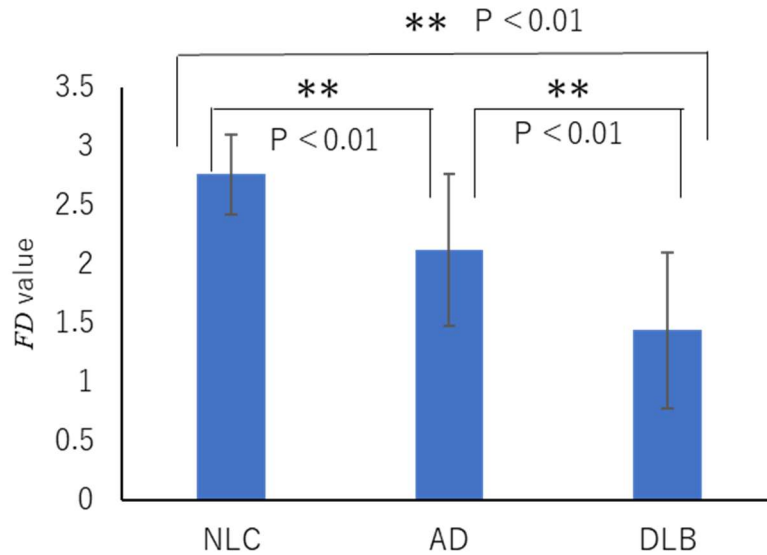


図 6-4 *FD* 指標結果 (平均値)

次に、DLB 群と健常群の判別精度を算出するために、まず、感度特異度曲線より健常群とのカットオフ値を求めた。図 6-5 に示す感度特異度曲線より、健常群と AD 群のカットオフ値 (2.2) よりも、健常群と DLB 群のカットオフ値 (2.4) は小さいことがわかる。つまり、 FD の値は、「DLB<AD<NLC」の関係になった。

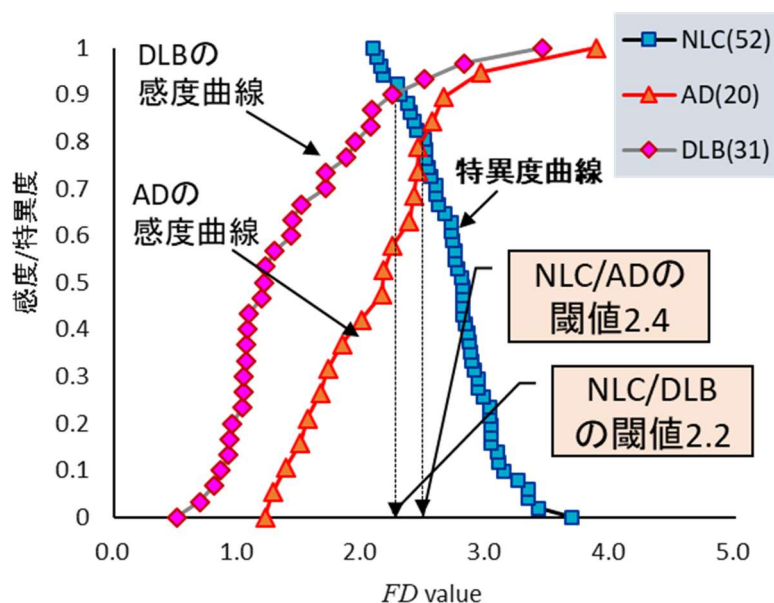


図 6-5 健常群, AD 群, DLB の感度特異度曲線

健常群と DLB 群のカットオフ値から健常群と DLB 認知症群を判別した結果を表 6-1 にまとめた。DLB 群と NLC 群の判別は、感度=0.9, 特異度=0.88, 正解率=0.89 であった。

表 6-1 境界値 2.4 の時の判別結果

	陽性	陰性	合計
レヴィ小体型認知症群	TP:28 0.90	FN:3 0.1	31
健常群	FP:6 0.12	TN:46 0.88	52
合計値	34	49	83

以上の結果から、レヴィ小体型認知症 (DLB) も、アルツハイマー型認知症 (AD) と同様の手法で健常群と判別可能であることがわかった。カットオフ値は、健常群とアルツハイマー型認知症者のカットオフ値が大きいことから、カットオフ値を AD に合わせることで、同じカットオフ値を用いて、健常群と AD 群, DLB 群を判別できる。

6.3 脳血管性認知症の判別

次に、脳血管性認知症 (VCI : Vascular Cognitive Impairment) 群において、同様の検証を行った。第 1 章でも述べたように、脳血管性認知症は脳の血管障害によって起こる認知症である。脳血管性認知症の症状は近縁の病態を示すことは近年言われており、アルツハイマー型認知症との混合型も見られる。VCI 群の 3 重相関値の分布を図 6-6 に示す。AD 群、DLB 群と同様に、健常群と比べて、不規則な分布になっていることがわかる。

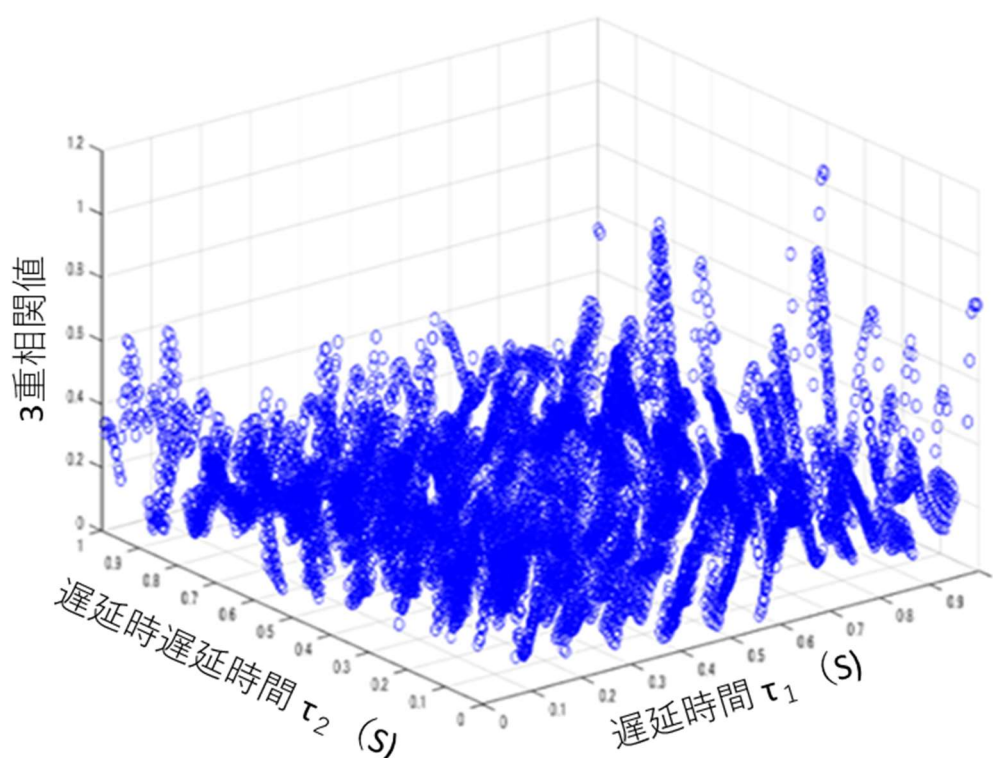


図 6-6 脳血管性認知症群の 3 重相関値分布例

次に脳血管性認知症群の 3 重相関値指標の結果を利根町のデータ群と一緒に並べた結果を図 6-7 に示す。クラスカルワリス検定と多重比較を行った結果、 $P < 0.01$ で統計的有意差があり、さらに多重比較(Steel-Dwass)を行った結果、AD 群と NLC 群、VCI 群と NLC 群では $P < 0.01$ の統計的有意差が見られた。しかし、AD 群と VCI 群は統計的有意差は見られなかった。

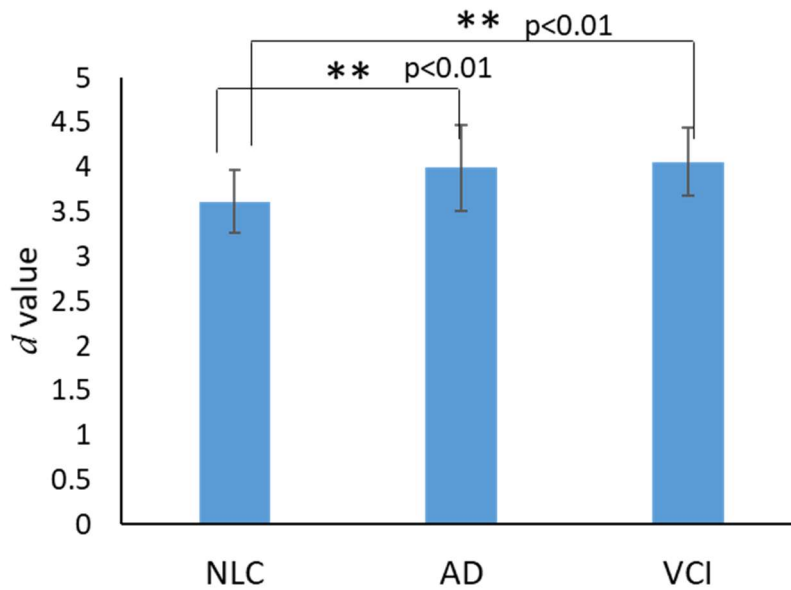


図 6-7 3重相関値指標結果 (平均値)

さらに、平均周波数の指標についても同様に各群の平均値を算出し、図 6-8 にまとめた。クラスカルワリス検定と多重比較を行った結果、 $P < 0.01$ で統計的有意差があり、さらに多重比較(Steel-Dwass)を行った結果、AD 群と NLC 群、VCI 群と NLC 群では $P < 0.01$ の統計的有意差が見られた。しかし、3重相関値指標同様、AD 群と VCI 群の値は統計的有意差は見られなかった。

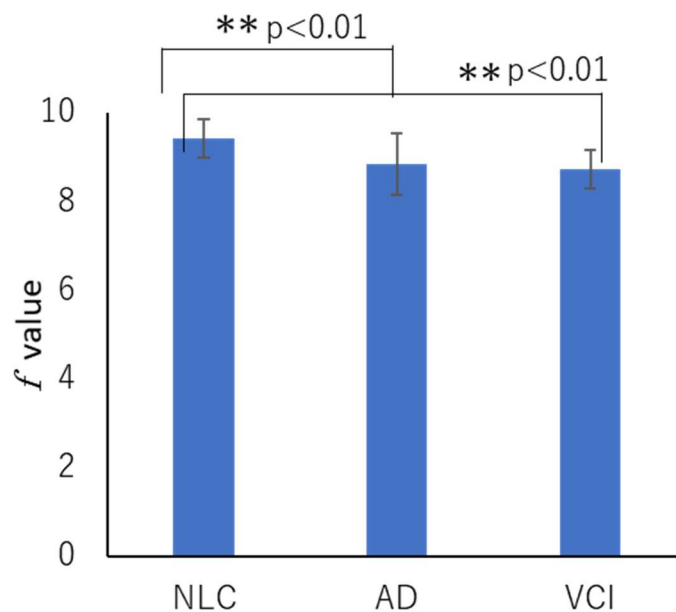


図 6-8 平均周波数指標結果 (平均値)

次に、上記2つの指標を結合したFDにおいても図6-9に示す。クラスカルワリス検定と多重比較を行った結果、 $P < 0.01$ で統計的有意差があり、さらに多重比較(Steel-Dwass)を行った結果、AD群とNLC群、VCI群とNLC群では $P < 0.01$ の統計的有意差が見られた。しかし、平均周波数指標、3重相関値指標同様、AD群とVCI群の値は統計的有意差は見られなかった。

以上の結果より、脳血管性認知症群はアルツハイマー型認知症群と似た傾向を示したことから、同じ指標で健常群と判別することが可能であることが分かった。

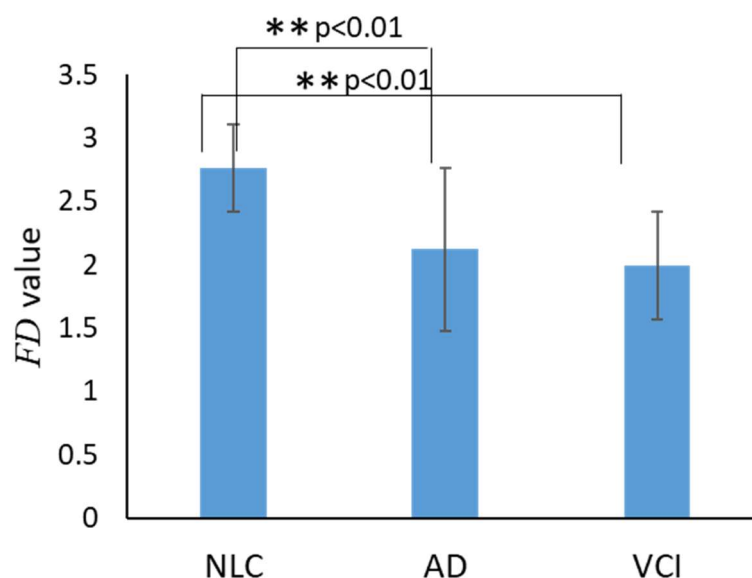


図6-9 3重相関値指標結果(平均値)

脳血管性認知症群と健常群との判別精度を算出するために、まず、感度特異度曲線より健常群とのカットオフ値を求める。図6-10に示す感度特異度曲線より、健常群とVCI群のカットオフ値(2.42)はAD群と健常群を判別する際のカットオフ値(2.4)と値に差がない。このグラフからも、VCI群とAD群の傾向が近いことが分かる。カットオフ値2.42で判別した時の結果を表6-2に示す。VCI群とNLC群の判別は、感度=0.84、特異度=0.83、正解率=0.84であった。

表 6-2 境界値 2.4 の時の判別結果

	陽性	陰性	合計
脳血管性認知症群	TP:46 0.84	FN:9 0.16	55
健常群	FP:9 0.17	TN:43 0.83	52
合計値	55	52	83

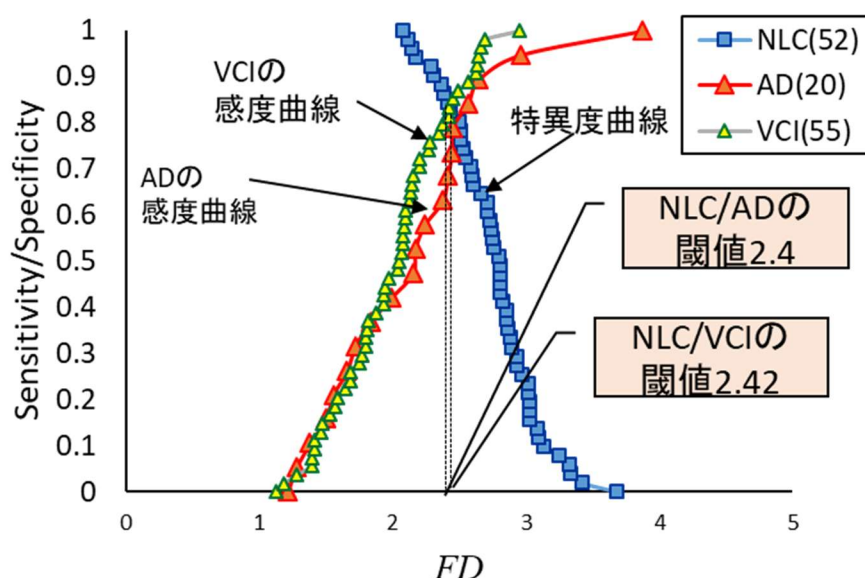


図 6-10 健常群, AD 群, VCI の感度特異度曲線

6.4 鑑別診断

6.2 節, 6.3 節の結果より, アルツハイマー型認知症同様にレヴィ小体型認知症と脳血管性認知症群は健常群と判別が可能であることを示した. しかし, アルツハイマー型認知症と脳血管性認知症は 3 重相関値指標, 平均周波数指標とともに, 同様の傾向があることから両者を鑑別することは困難であることが分かった. しかし, レヴィ小体型認知症とアルツハイマー型認知症に関しては, 徐波化がレヴィ小体型認知症ではアルツハイマー型認知症よりも顕著に現れる特徴があることから平均周波数指標で健常群との差が大きい値を取った. また, 3 重相関値指標でも時間軸方向のばらつきが大きい特徴が見られ, 図 6-11 に示すように, SD が AD の値の値よりも大きい値を取ることで健常群との差が AD 群よりも大きい結果となった.

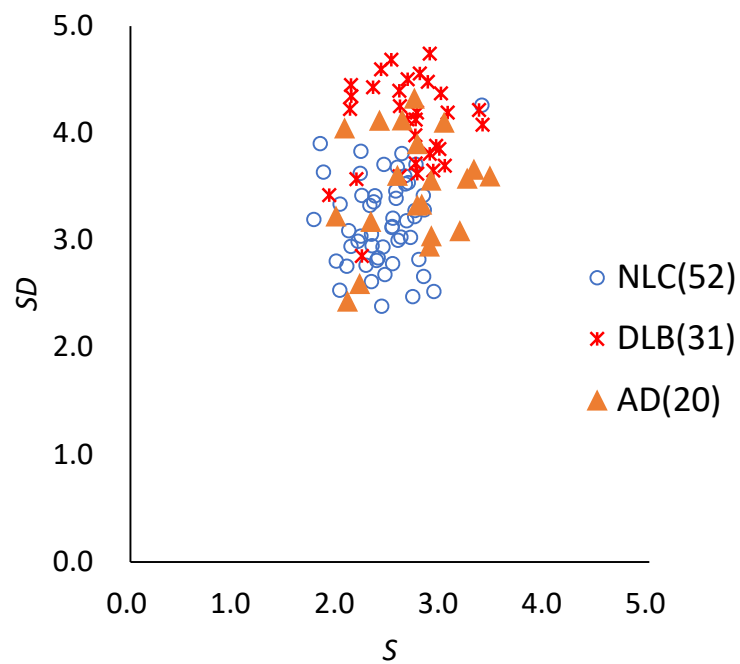


図 6-11 健常群，認知症群，アルツハイマー型認知症群の
SSD2 次元分布

このように，AD 群と DLB 群には有意差が見られることから，感度特異度曲線より，カットオフ値を決定し，表 6-3 に判別結果をまとめた．カットオフ値を 1.69，AD 群を陽性，DLB 群を陰性とした際，感度=0.74，特異度=0.7，正解率=0.73 となった．

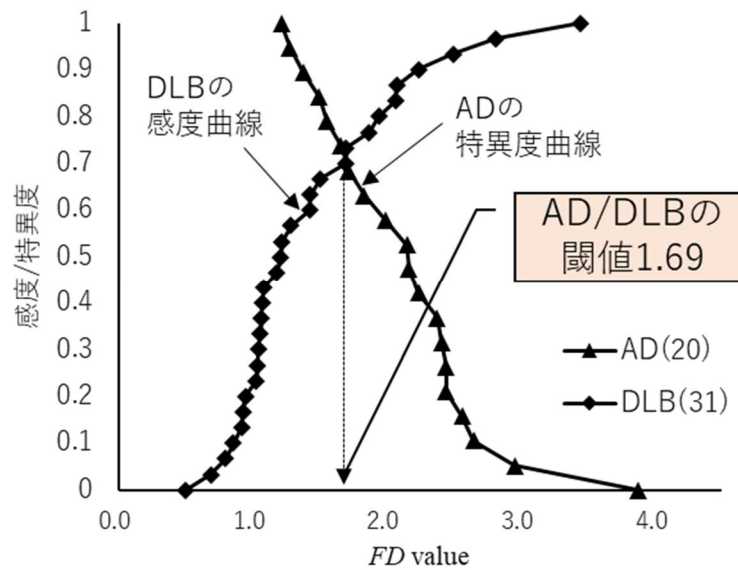


図 6-11 AD 群と DLB 群の感度特異度曲線

表 6-3 アルツハイマー型認知症とレヴィ小体型認知症の判別結果

	陽性	陰性	合計
レヴィ小体型認知症群	TP:23 0.74	FN:8 0.26	31
アルツハイマー型認知症群	FP:6 0.3	TN:14 0.7	20
合計値	29	32	51

6.5 本章のまとめ

前章では、健常群とアルツハイマー型認知症群の判別について述べてきたが、本章では、アルツハイマー型認知症について多いレヴィ小体型認知症群と脳血管性認知症認知症群についても健常群との判別が可能かどうかの評価を行った。その結果、3重相関値においては、二つの認知症ともにAD群と同様に健常群と比べると、3重相関値方向、時間方向ともにばらつきが見られることが分かった。また、平均周波数においても、どちらも徐波化の傾向を示し、特にレヴィ小体型認知症群はAD群よりも大きい差を示した。このような結果から、同じ複合指標FDにおいて、健常群との判別が可能であることを示した。また、AD群と脳血管性認知症群は統計的有意差がないことから両者の判別は困難であるが、レヴィ小体型認知症群は、3重相関値指標、平均周波数指標ともに、AD群との値の差が大きいことから、両者の鑑別はできる可能性があることを示した。

医療現場において認知症における鑑別診断は、地域のクリニックで主に行われているMMSE等のスクリーニング検査だけでは判断が難しく、専門の医療機関でMRIやSPECT

等，複数の診断により診断を確定することが多いのが現状である．アルツハイマー型認知症とレヴィ小体型認知症は統計的な有意差が見られたことから鑑別診断に使用できる可能性を示唆したが，あくまでも診断方法の1つという位置づけであり，複数の診断方法の結果を踏まえ，可能性が疑われた場合，専門医への受診を早めに促すことが本手法の目的である．

第7章 結論

7.1 本研究の成果

本研究の目的は、認知症の早期発見のために、簡便に測定できる認知症診断補助ツールを開発することである。医療機関だけでなく、医療関係者でない人でも診断補助ツールを使用することで、結果に応じて、専門医に診てもらおうかどうかを判断できる。また、大規模な MRI や CT 等の高価な装置を導入するのが難しい地域のクリニック等の医療機関であっても、本手法のツールを導入することは可能である。そこで、測定を簡便にできる少数電極かつ測定時間が短い認知症診断技術を目指し、研究を進めた。今回は安静閉眼時の脳波を使用した。従来研究では被験者に課題を与えることで健常者と認知症患者を判定しているものもある[45]。これらは、ワーキングメモリに着目したものであり認知症により高次機能が低下すると脳波にその特徴が現れることに着目している。集中度の低下にも関係することから θ 帯域の前頭部にその特徴が現れるが、課題を与えた時の集中度は認知機能低下と関係ない。そして、認知症患者と健常者で前頭部の活性化部分の特徴に違いはあるものの、健常者であっても個体差があることから認知症の診断には適していない。また、開眼時の脳波測定は瞬目の影響を取り除く必要がある。このような点から認知症診断方法としては実用化に至っていない。

1.5 節に述べたように本手法のように3電極間の同期性ではなく、グレンジャー因果等を用いて2電極間の同期性から正常群とADを判別するものもある[16]。これは感度85%と高いが、偽陽性率が30%であった。健常者では同一の発生源からの脳波は同期すると考えられるため、偽陽性率は低いはずである。しかし、2電極で相関を見る方法では偽陽性率は高くなる傾向がある[17]。提案手法では3つの電位の相関だけを用いるのではなく、時間軸方向のばらつきにも着目し、「3重相関値方向」と「時間方向」の2つのばらつき (S , SD) によって健常群か認知症群かを判別している。これにより2電極間の相互相関よりも個人差を吸収することができ、偽陽性率を下げる結果になったと考えられる。また、脳波を使用した認知症判別に広く使用されている徐波化の特徴を使用した方法は、認知症でなくても高齢者でも見られる特徴であることから、加齢の影響を受けやすく、結果的に偽陽性率が高くなるという問題点がある。しかし、本提案手法の3重相関値の手法は加齢の影響を受けにくい特徴量であることからこの問題を回避することが可能である。さらに、若い健常者は徐波化の特徴量で認知症患者と高精度に判別できることから、徐波化の特徴を利用した平均周波数指標と3重相関値指標の両者を使用した複合指標を使用することで、高精度に健常者と認知症患者を判別できることを確認した。

第1章では、認知症患者が日本だけでなく、世界中で急激に増加している現状について述べ、早期発見、早期治療の重要性を説明した。早期に発見するには、医療機関だけでなく、誰でも手軽に扱えるツールが最適であることから簡便な認知症診断ツールが有

効であることを述べた。これを実現するには、装置の値段が安価な脳波を用い、装着が簡単な少数電極を使用し、被験者のストレスを少なくするために測定時間を短くすることが重要だと説明した。

第2章では、従来から行われている2電極間の同期性の低下だけでなく、3電極間の同期性の低下を3電極間の相関値を用いる手法について説明した。アルツハイマー型認知症で血流低下を示す部位である頭頂部後部及び、後頭部3電極の脳波の3重相関値の3次元分布において、アルツハイマー型認知症群は健常群に比べ3重相関値方向と時間方向においてばらつきがあることを示した。このことは、血流低下による、シナプスの機能障害を示しているのではないかと考えた。この特徴から3重相関値指標を定義し、2つの医療機関のデータにおいて健常群とアルツハイマー型認知症群に統計的有意差が見られることを示した。

第3章では、認知症患者に見られる α 波の周波数低下と出現量の低下を示す「徐波化」の特徴を用いた平均周波数の指標を提案した。この徐波化の特徴は従来手法でもよく用いられている概念ではあるが、徐波化は、認知症患者だけではなく、加齢によっても起こると言われており、個体差はあるものの認知症患者ではない健常高齢者でも見られる。そこで、利根町のデータ群では統計的有意差が見られ、有効な指標であることを示すことができたが、健常群に75歳以上の高齢者がいる都老研のデータ群では、統計的有意差が見られなかったことを示した。

第4章では、3重相関値指標と平均周波数指標において、年齢の影響について説明をした。3重相関値指標は、平均周波数指標に比べ、加齢の影響を受けにくい指標であることが分かった。一方、平均周波数指標は、3重相関値指標に比べ、若い健常群において誤判別が少ないことから、両者の指標を線形結合で使用することで、年齢の影響を受けにくいアルツハイマー型認知症の判別指標となることを説明した。

第5章では、判別指標を用いた2つの医療機関からの健常群とアルツハイマー型認知症の判別結果を示した。感度特異度曲線によりカットオフ値を設定し、結果を示した。2つの医療機関の健常群とAD群のデータを合わせて判別精度の算出したところ、感度76%、特異度75%、正解率76%だった。

第6章では、アルツハイマー型認知症以外の認知症であるレヴィ小体型認知症、脳血管性認知症でも、3重相関値指標、平均周波数指標においてAD群同様に健常群と統計的有意差が見られ、ADの判別に用いた指標で健常群と判別が可能であることを示した。健常群とレヴィ小体型認知症群の判別精度は、感度90%、特異度88%、正解率89%だった。また、健常群と脳血管性認知症群の判別精度は、感度84%、特異度83%、正解率84%だった。さらに、3つの認知症における鑑別診断について検証結果を示し、アルツハイマー型認知症と脳血管性認知症は提案指標において特徴が似ていることから鑑別は難しいが、アルツハイマー型認知症と、レヴィ小体型認知症では、3重相関値指標、

平均周波数指標において統計的有意差があることから鑑別診断ができる可能性について述べた。

以上の過程を経て、本研究では3個という少数電極を用いた認知症判別技術を開発した。精度は、3つの認知症の正解率は76%~89%を得ており、簡易の診断ツールとして、認知症簡易スクリーニングとして使用するには問題ない精度であると考えた。

7.2 本研究の課題と今後の展望

図7-1に、健常群と認知症群(AD, DLB, VCI)について横軸にMMSE(値が小さいほど認知症)、縦軸にFD(値が小さいほど認知症)をプロットした。MMSEは地域のクリニック等、小さい医療機関であってもスクリーニング検査として使用されている。30点が満点で、27点以上は正常、22点~26点が軽度認知障害の疑い、21点以下は認知症の疑いが強いとして、診断される。図7-1の結果を見ると、FDが小さい範囲に認知症群、FDが大きい範囲に健常群が集まっているが、認知症群の中で、VCI群、DLB群は、MMSEの値が小さいほど(認知症の疑いが強いほど)、FDが小さくはなっていないことがわかる。つまり、今回の提案手法で得られたFDは、認知症の程度具合と大きな相関関係はない。そのため、FDの大小関係で認知症の程度を評価することは難しい。

しかし、個々の値ではなく、群として見ると、VCI群はMMSEの値がAD群に比べて全体的に値は大きいことから、MMSEでは認知機能の低下は大きく示していないにも関わらず、FDは明らかに健常群よりも小さい値を示している。また、DLB群もMMSEでは大きく値が低下を示さない患者であっても本手法では明らかに健常群とは大きく異なる分布を示していることから、MMSEで軽度な認知機能低下を示す場合でも、有効な指標といえる。

今回の最大の目的である認知症の早期発見、専門医療機関での早期受診を促すことを実現するには、簡便なスクリーニングが重要である。認知症の進行具合については、専門の医療機関での詳細な診断にゆだね、認知症の可能性のあることを被験者に通知することが重要である。ただし、今後、経年変化の脳電位データを詳細に解析することで、認知症の程度や将来の認知症になるかどうかの予測が可能になるかもしれない。また、既に認知症と診断されている被験者のデータだけでなく、まだ認知症と診断されていない健常者が将来認知症になる可能性があるかどうか、脳波の経年変化だけでなく、MRIやPET等の画像診断の経年データとともに解析することで、将来の予測が可能である。脳波は個人差があることから、個人の経年変化を追跡することで、新しい特徴が見えてくる可能性があるからである。これは今後の課題とする。

また、提案手法は、1分間のデータで1秒ごとに作成された60個の3重相関値の値から10秒ごとにばらつき度合いの評価を行い、3重相関値分布より特徴量としてSとSDの2つのみで評価している。今回の手法では線形判別分析により係数を決定し、2個の特徴量のみで評価しているため、情報量が落ちている。そこで機械学習を用いれば、

60 個の特徴量だけでなく，本論文で使用している 6～13Hz の周波数帯だけでなく様々な周波数帯の結果も特徴量として学習させた機械学習を用いることで，異なる結果が得られる可能性はある．また 3 重相関値から得られる特徴量だけでなく，MMSE, 年齢，平均周波数も機械学習の教師データとして学習させることで精度が改善される可能性はある．脳波は個体差が大きいことから，多くの教師データを使用した機械学習により個体差の問題を解決できる可能性もあることから，これも今後の課題とする．

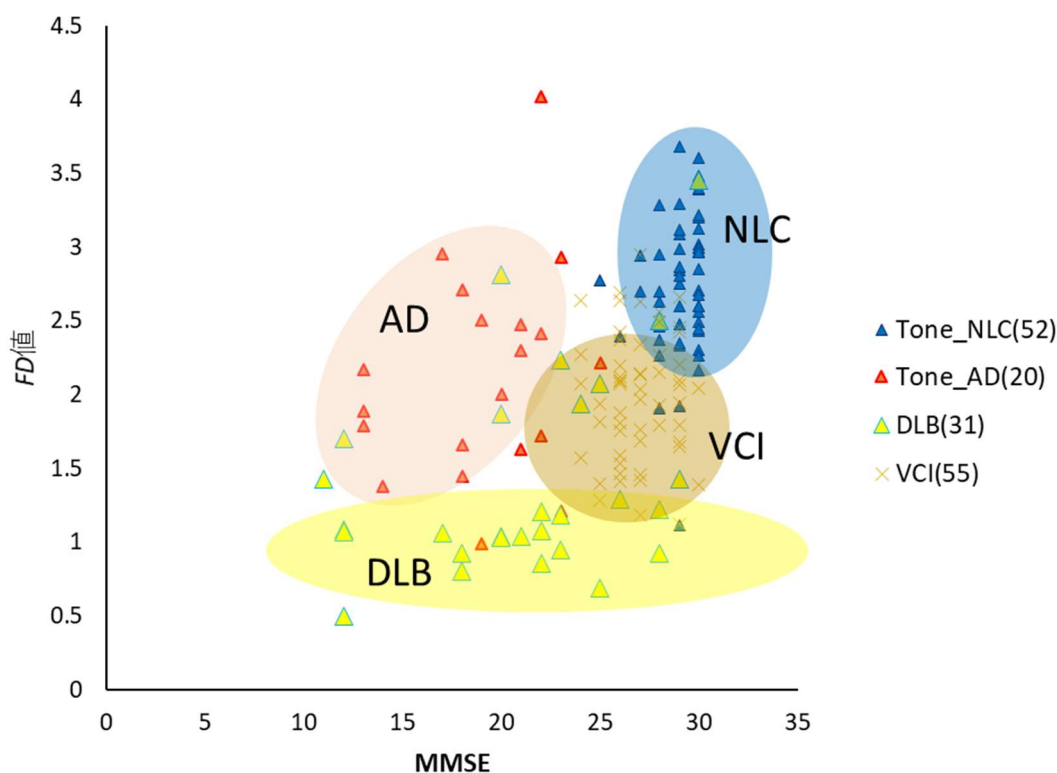


図 7-1 各疾患群の MMSE と FD

以下に提案手法の今後の世の中での適用方法また適用する際の今後の課題について述べる．図 4-11 に示した FD の ROC 曲線より，偽陽性率を上げることで感度を上げることが可能であることから，偽陽性率を調整しカットオフ値を調整することで，本手法の適用先の要望に応えることが可能である．なお，簡易スクリーニングとしてユーザに判別結果を伝える際は，図 7-1 のように MMSE と FD の 2 次元グラフより自分がどの領域に近いかを示すのが良いと思われる (図 7-2)．

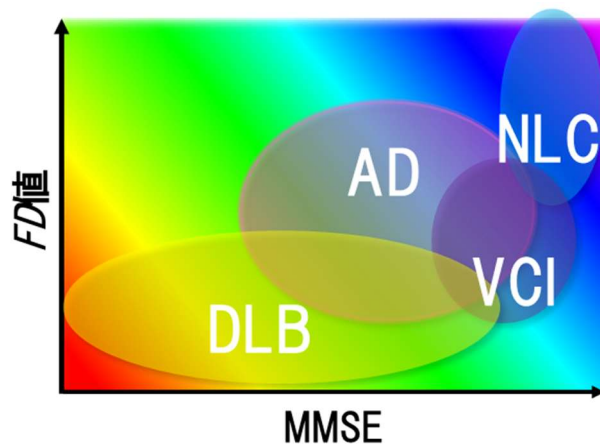


図 7-2 アプリケーション適応例①

また，2つ目のアプリケーション適応例として，MMSE を用いずに 3 重相関値指標と平均周波数指標の算出結果から，健常群と AD 群のどちらに近いかをマハラノビス距離を用いて決定することも可能である．マハラノビス距離は，データの分散の方向を考慮した距離である．図 7-3 に健常群データと AD 群データそれぞれから任意の 4 点についてマハラノビス距離を算出した結果を示す．健常群からのマハラノビス距離を D_{NLC} ，AD 群からのマハラノビス距離を D_{AD} とした．健常群からの距離が AD 群からの距離より小さい場合は健常者，逆に健常群からの距離が AD 群からの距離よりも大きい場合は AD の可能性がある」と判別する．

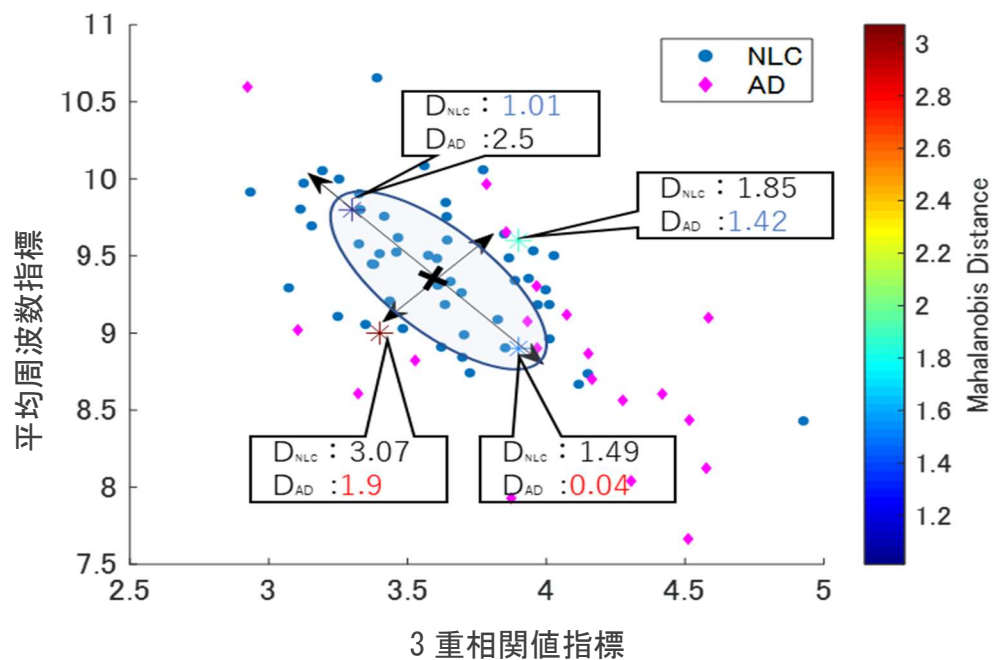


図 7-3 アプリケーション適応例②

次に、本手法の処理の流れと今後の展望を説明する。提案する診断補助ツールの処理の流れは、図 7-4, 7-5 に示す通りである。3 電極の脳電位を測定可能な脳波計で取得したデータを入力し、6~13Hz のバンドパスフィルタをかけた後、前処理としてノイズ処理と規格化処理を行う。その後、3 重相関値と平均周波数の算出を行い、認知症判別指標の FD を算出する。 FD の値で認知症の可能性はあるか否かを判別する。また、マハラノビス距離を用いる場合、 FD は算出せずに、 d 値と f からテンプレートの群（例えば利根町の健常群と AD 群のデータ）からのマハラノビス距離を算出する。健常群からの距離 D_{NLC} に比べ認知症群 $D_{dementia}$ からの距離が小さい場合は認知症の可能性はあるか否かを判別する。どちらの方法も、判別結果から、認知症性の可能性があると判別された場合は、専門医療機関に行くことを促す。

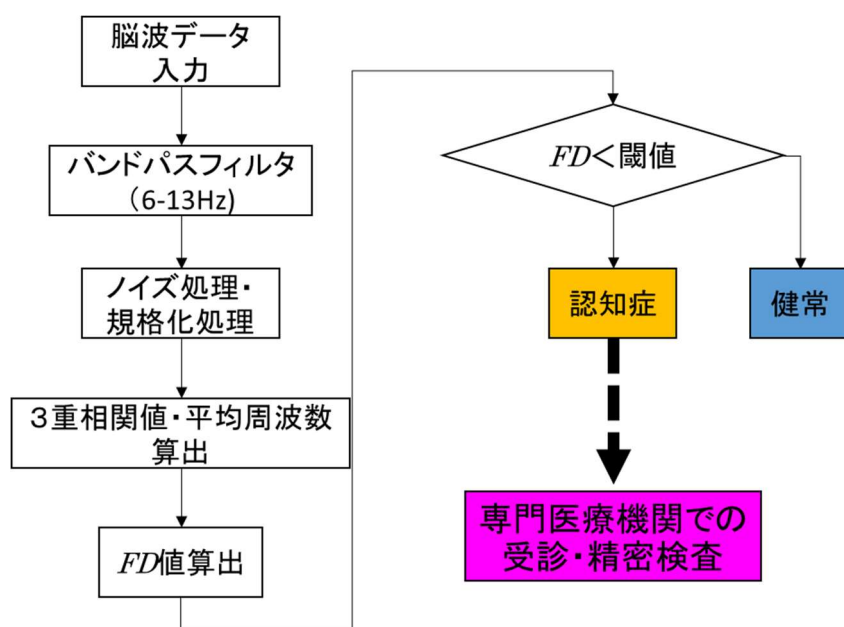


図 7-4 診断補助ツールの処理の流れ①

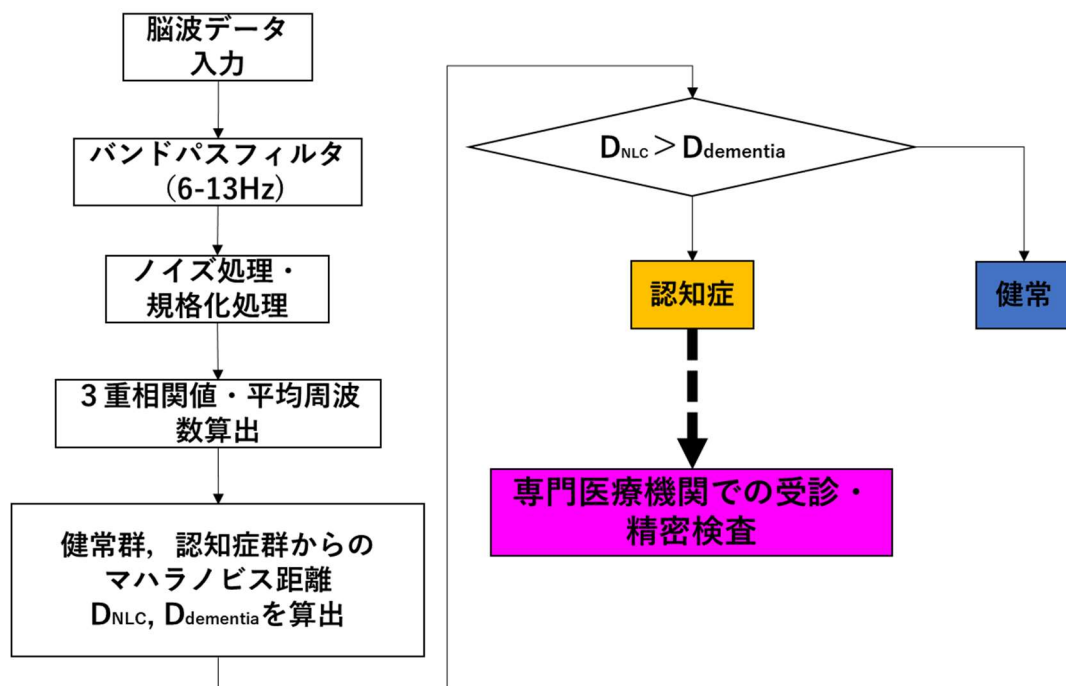


図 7-5 診断補助ツールの処理の流れ②

厚生労働省は、団塊の世代が 75 歳以上となる 2025 年を見据え、認知症の人の意思が尊重され、できる限り住み慣れた地域のよい環境で自分らしく暮らし続けることができる社会を実現することを目指して、平成 27 年に「認知症の人にやさしい地域づくり」を推進していくため、新オレンジプランを策定した[3]。これは、早期診断・早期対応の体制を整備するというものである。図 7-6 は、地域で認知症本人と家族をサポートする体制を示している。認知症初期集中支援チームは、認知症サポート医と医療や介護の専門の職員で構成され、これに認知症地域支援推進員が加わり協力してサポートを行う。

図 7-6 に示すように、認知症初期集中支援チームは、個人を訪問し定期的に対話を行うことで、個人の状況を把握し認知症の早期発見につながるというものである。これを受け、地域ごとにこのような体制を実現するための取り組みが始まっている。

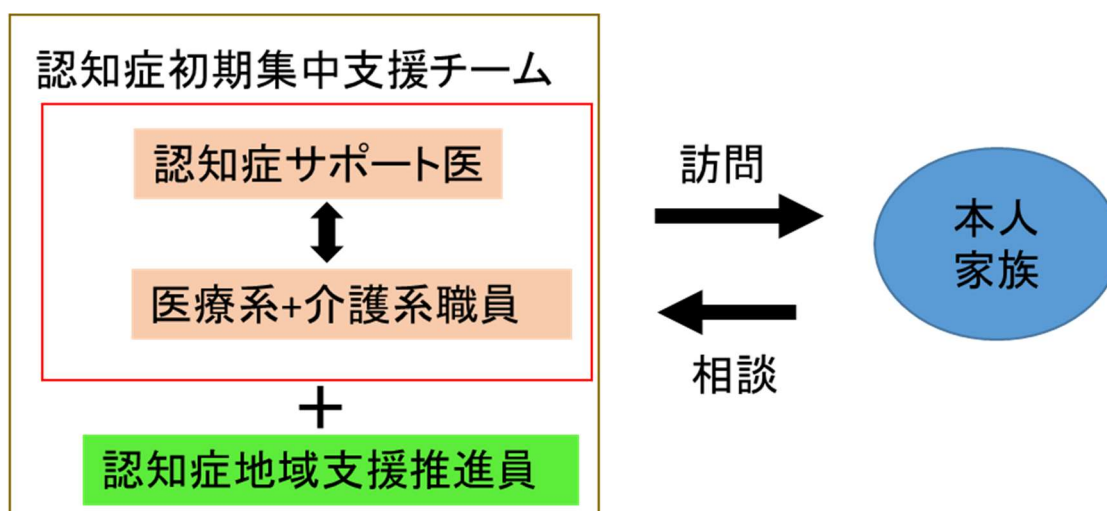


図 7-6 地域で支える認知症支援ネットワークの構成

図 7-7 に示すように、本人、家族と認知症初期集中支援チームが連絡を取り合うことで、かかりつけ医の早期受診、さらに、かかりつけ医の判断で専門医療機関への受診につながり、早期発見、早期受診の流れを実現できる。具体的には、認知症初期集中支援チームは認知症の疑いがあると家族や本人から相談を受けた場合や、認知症で困っていることがあると相談を受けた場合等、様々な状況に応じて訪問し、相談にのる。その際、医療機関に行くべきかどうかを判断し、かかりつけ医の受診を促す重要な役割がある。そこで、今回提案した認知症判別システムを、ポータブルな脳波計に組み込むことで、簡便な認知症診断ツールとして、チームが訪問時に使用可能である。さらに、チームのスタッフでなくても、高齢者自身が家庭でこのツールを使用して自ら測定することも可能であることから、あらかじめ測定した結果をサポート医に相談することができる。つまり、血圧や体温を測定するのと同じように手軽に脳波を測定してもらいたい。このようにポータブルの認知症診断ツールであれば、使用する環境を選ばずに、どこでも利用が可能であることから、かかりつけ医を受診するきっかけになる。

さらに、医療現場においても、MRI や PET 等の大規模な診断装置がないクリニック等で、医師の問診に加えて使用することも可能である。このように、簡便な診断ツールであることから、手軽に利用することが可能であり、診断ツールの結果を専門医療機関で精密検査を受けるきっかけにして早期発見・早期治療の開始に貢献したい。

また今後、今回の診断ツールを実用化するにあたっては大きく分けて 2 点ある。一点はデバイスの開発、他はアプリケーションの開発である。デバイスの開発では、装着の容易度、かつ脳波計の精度を検証して、脳波計の完成を目指す。これは最も重要な部分であり、開発期間は少なくとも 1 年は必要である。アプリケーションの開発では、ユーザに分かりやすい表示をどうするか等、使う用途に応じて検討を行う。その際、医師や医療関係者からもアドバイスを受けて開発を進める予定である。さらにアプリケーション

ンの開発では、前述に示した今後の課題についても検討を行うと共に、他の臨床データについても検証を行う。以上のことから、開発期間を約2年とし、製品の実用化に向けて開発を進めたい。

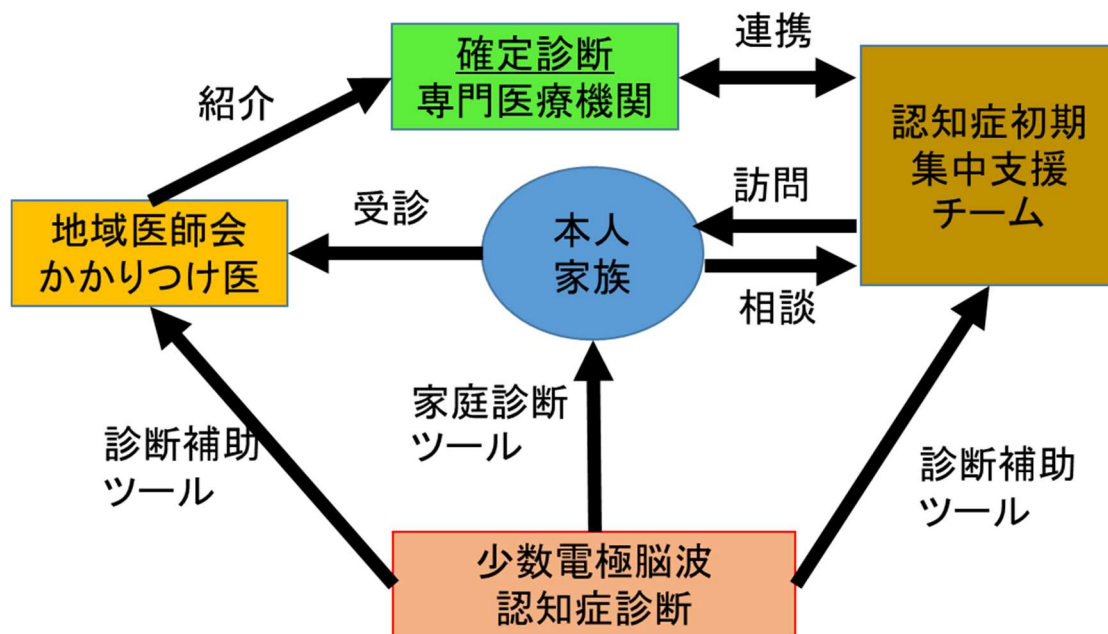
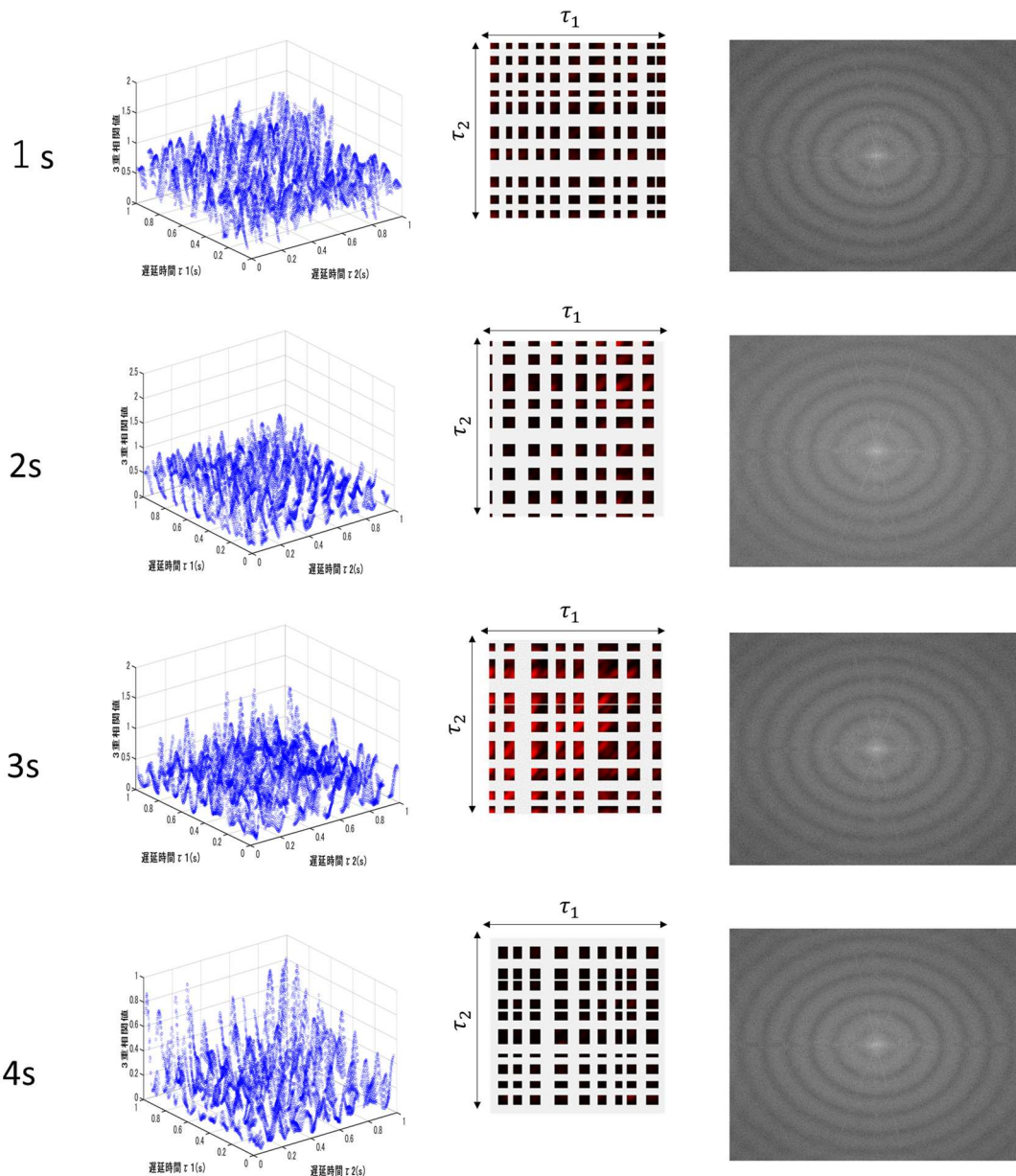


図 7-7 認知症早期発見に向けた地域での取り組み

付録

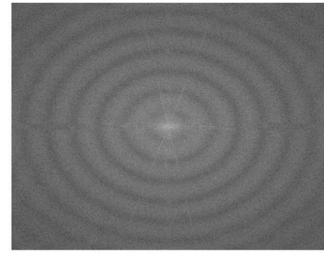
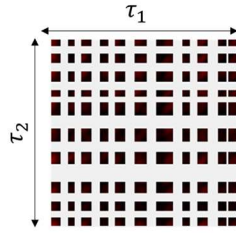
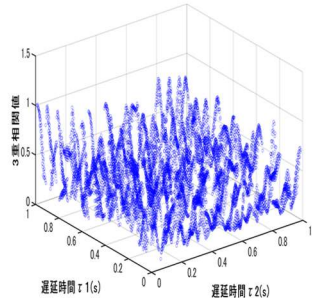
AD 群と健常群の 3 名ずつ 4 秒間の 3 重相関値の 3 次元の分布， 2 次元分布， 3 次元分布を 2 次元フーリエ変換した結果を示す． 2 次元分布は 3 次元分布を時間軸上に投影したものである． ただし， 2 次元フーリエ変換は本文にも記載したように 2 群に差が出なかつたことから指標には使用していない．

AD1

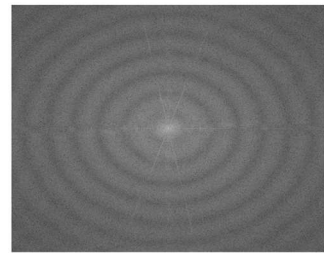
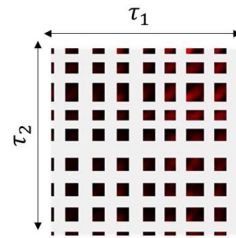
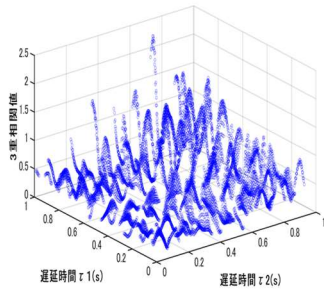


AD2

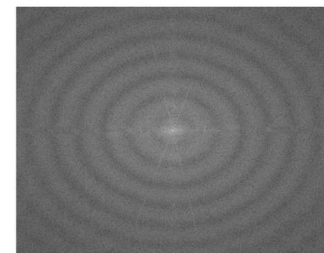
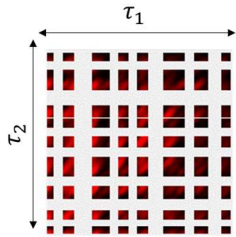
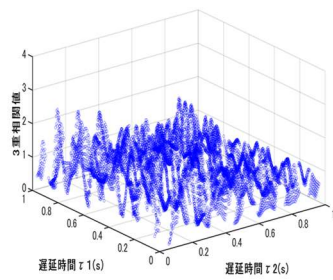
1 s



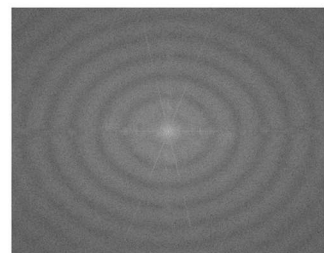
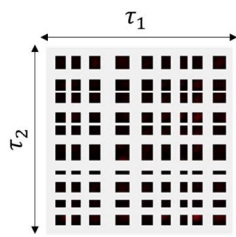
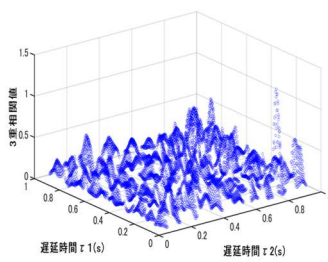
2s



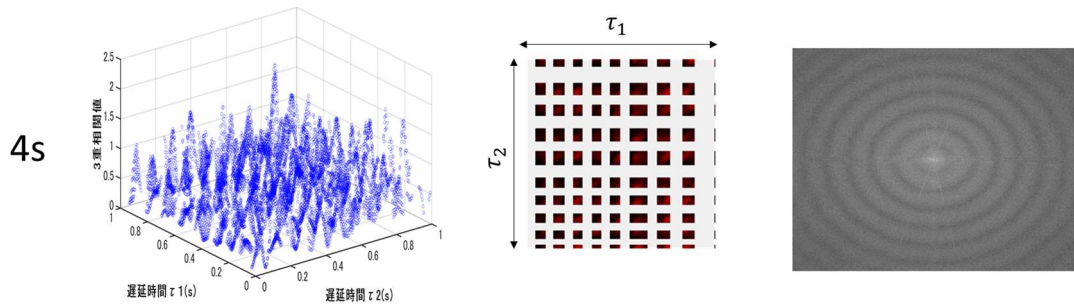
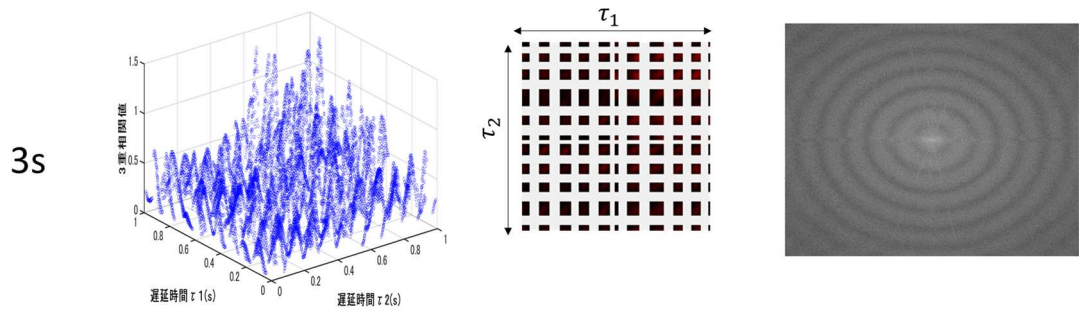
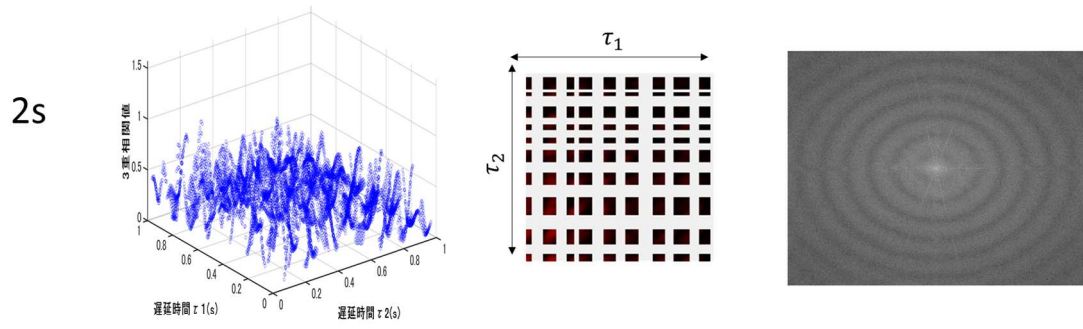
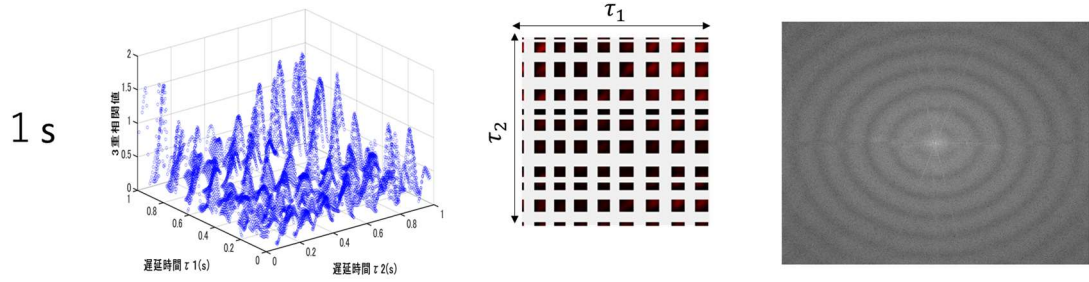
3s



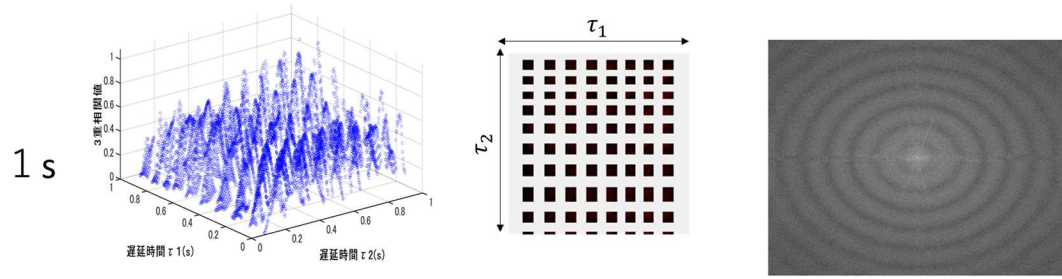
4s



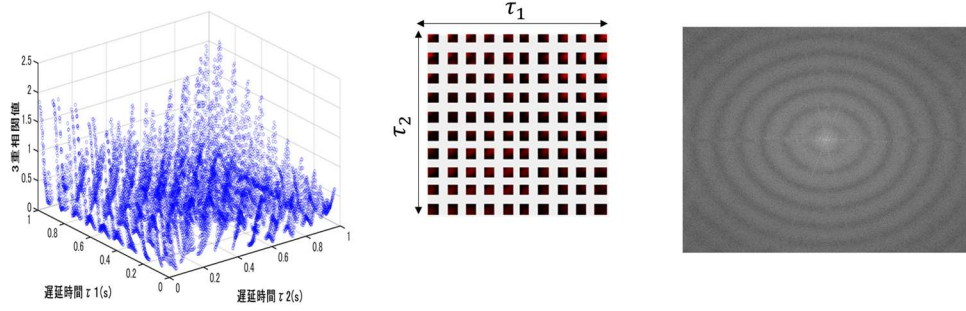
AD3



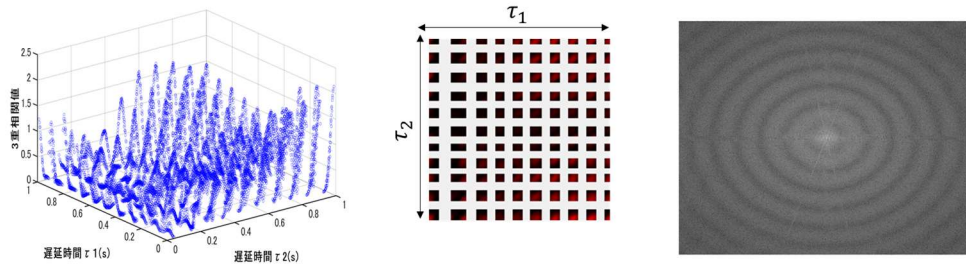
NL1



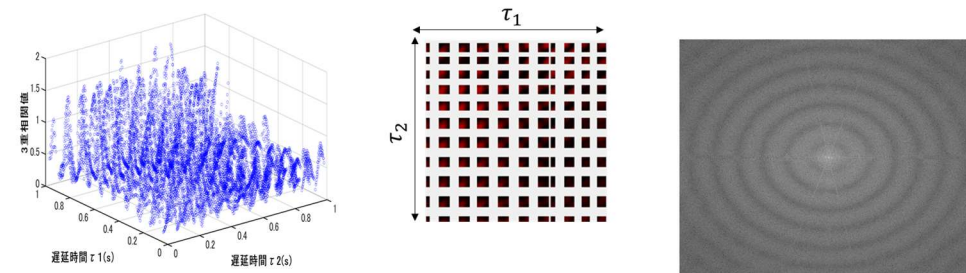
2s



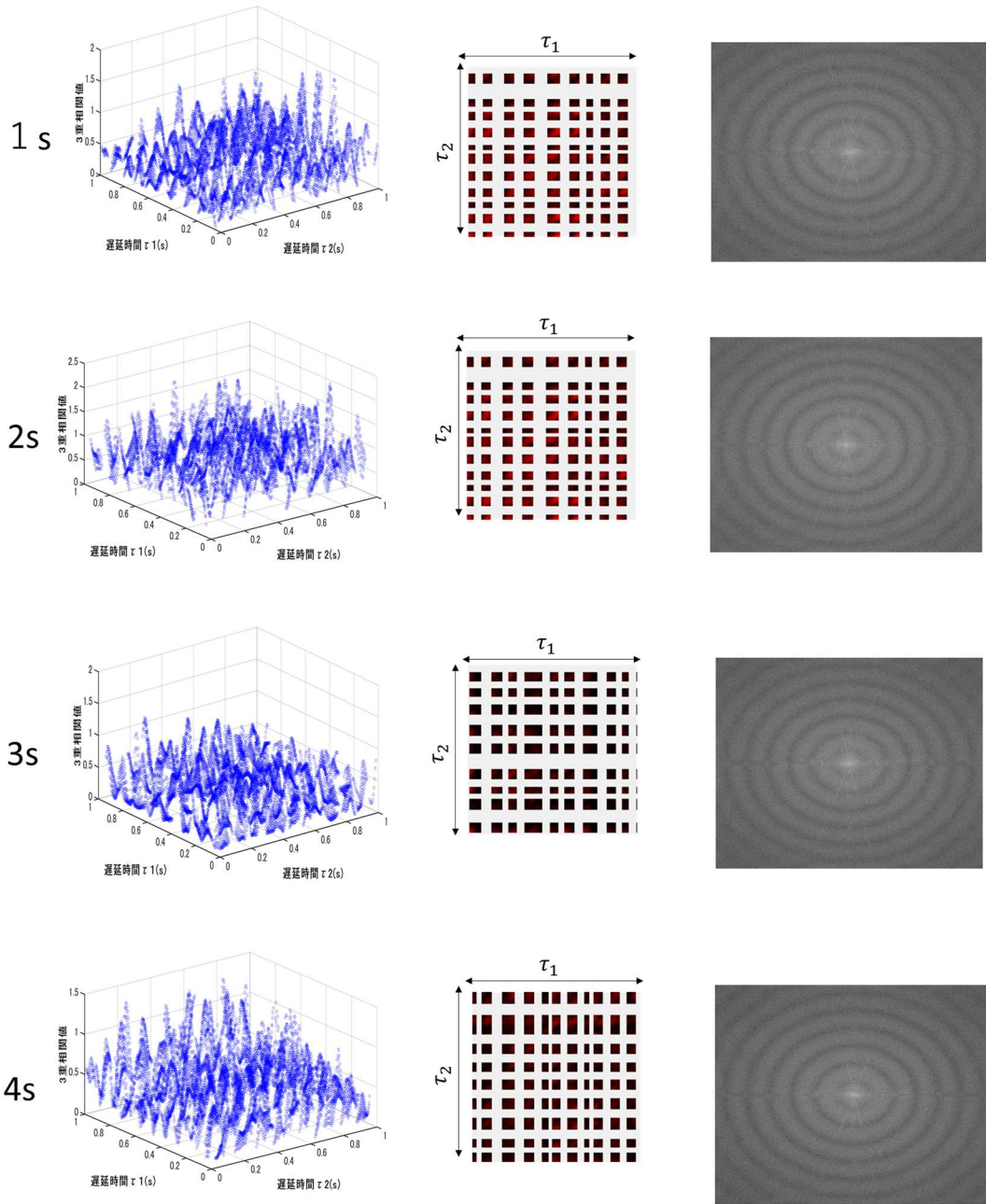
3s



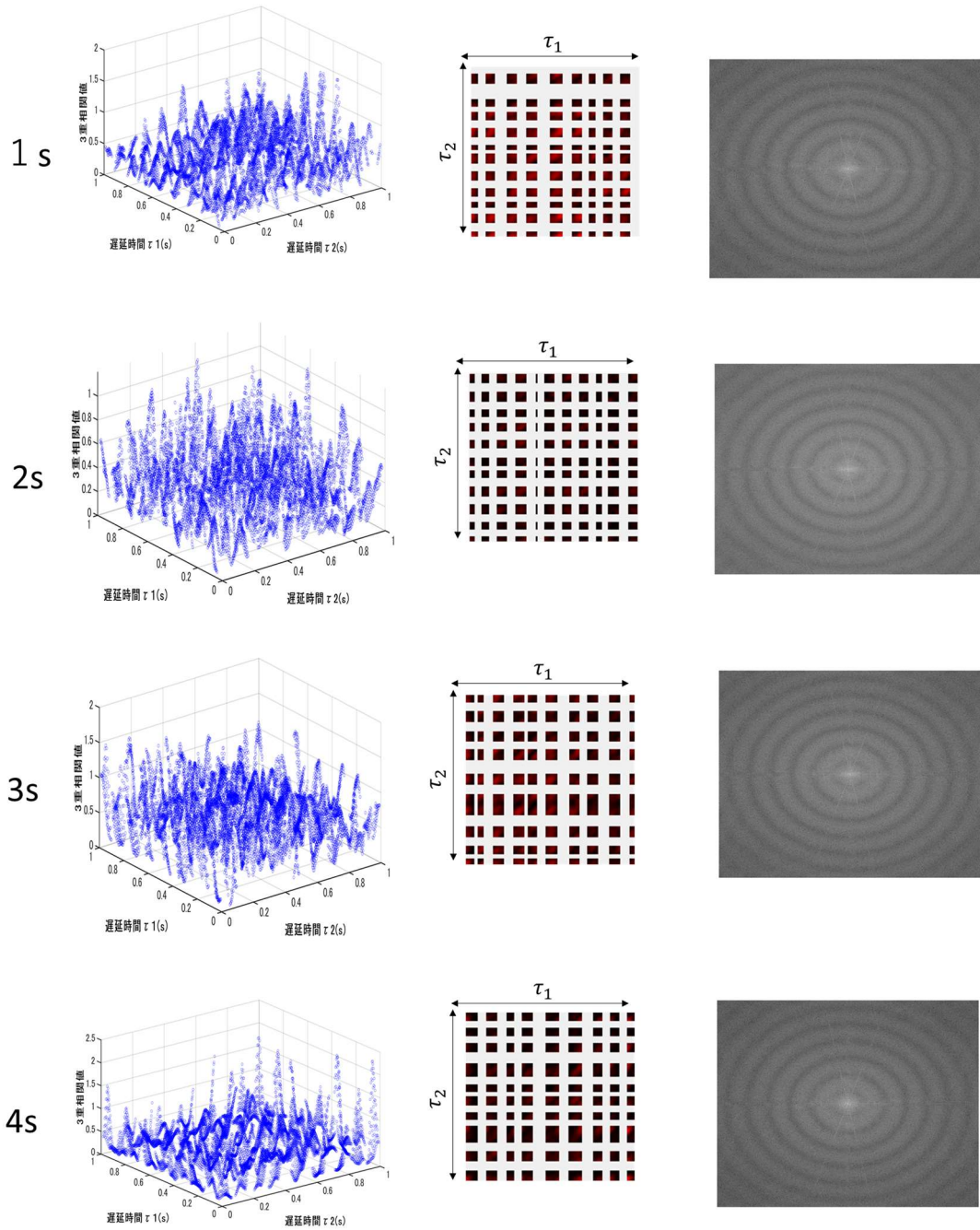
4s



NL2



NL3



参考文献

- [1] 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業, 「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」, 2017.
- [2] M. Prince, A. Wimo, M. Guerchet, G.C. Ali, Y.-T. Wu, M. Prina: *The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, costs and trends*, Alzheimer's Disease International, London, 2015.
- [3] 厚生労働省, 認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～ (新オレンジプラン), 2015.
- [4] 認知症疾患診療ガイドライン作成委員会編, 日本神経学会監修: 認知症疾患診療ガイドライン医学書院, 東京, 2017.
- [5] The Alzheimer's Association: *Alzheimer's Disease Facts and Figures: Alzheimer's and dementia*, 9(2), 569–581, 2013.
- [6] 朝田隆, 厚生労働研究費補助金 (認知症対策総合研究事業「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告書, 2013.
- [7] Tatebe H, Kasai T, Ohmichi T, Kishi Y, Waragai M, Kondo M, Allsop D, Tokuda T: Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology: pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and down syndrome. *Mol Neurodegeneration*, 12(1), 1-11, 2017.
- [8] Perry R, McKeith I, Perry E: *Dementia with Lewy Bodies. Clinical, Pathological and Treatment Issues*. Cambridge University Press, Cambridge, 1996.
- [9] McKeith I, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB)., *Neurology*, 47, 1113-1124, 1996.
- [10] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, Jul 4, 89(1), 88-100, 2017.
- [11] 久保田有一, 中本英俊, 大城信行, 野村俊介, 谷藤誠司,: 神経治療に役立つ脳波判読のコツ, *神経治療*, 32(2), 2015.
- [12] S. J. Colloby, R. A. Cromarty, L. R. Peraza et al.: Multimodal EEG-MRI in the differential diagnosis of Alzheimer's disease 20 Disease Markers and dementia with Lewy bodies, *Journal of Psychiatric Research*, 78, 48–55, 2016.
- [13] H. Garn, C. Coronel, M. Waser, G. Caravias, and G. Ransmayr: Differential diagnosis between patients with probable Alzheimer's disease, Parkinson's disease dementia, or dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia, behavioral variant, using quantitative electroencephalographic features, *Journal of Neural Transmission*, 124(5), 569–581, 2017.
- [14] Ernst N., Fernando L.D.S.: *Normal Aging and Transient Cognitive Disorders in the Elderly, Electroencephalography (third edition)*, Williams & Wilkins, 329-338, 1993.
- [15] N. Houmani, G. Dreyfus, and F. B. Vialatte: Epoch-based entropy for early screening of Alzheimer's disease," *International Journal of Neural Systems*, 25, 2015.
- [16] K. J. Blinowska, F. Rakowski, M. Kaminski et al.: Functional and effective brain connectivity for discrimination between Alzheimer's patients and healthy individuals: a study on resting state EEG rhythms, *Clinical Neurophysiology*, 128(4), 667–680, 2017.
- [17] Adler G, Brassens S, Jajcevic A: EEG coherence in Alzheimer's dementia, *Journal of Neural Transmission*, 110, 1051-1058, 2003.

- [18] Musha T, Matsuzaki H, Kobayashi Y, Okamoto Y, Tanaka M, Asada T: EEG markers for characterizing anomalous activities of cerebral neurons in NAT (neuronal activity topography) method, *IEEE Trans Biomed Eng.*, 60, 2332-2338, 2013
- [19] Myrto Stylianou, Nicholas Murphy, Luis R. Peraza, Sara Graziadio, Ruth Cromarty, Alison Killen, John T. O'Brien, Alan J. Thomas, Fiona E.N. LeBeau, John-Paul Taylor: Quantitative electroencephalography as a marker of cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies and an aid to differential diagnosis, *Clinical Neurophysiology*, 129(6), 1209-1220, 2018.
- [20] 久保田有一, 中本英俊, 大城信行, 野村俊介, 谷藤誠司,:神経治療に役立つ脳波判読のコツ, *神経治療*, 32(2), 2015.
- [21] 久永明人, 池嶋千秋, 朝田隆: 我が国における認知症の疫学的研究の現況. *老年精神医学* 24(1):124-128, 2013.
- [22] 林, 朝田, 石川, 高橋, 田中, 今城, 柴田, 小林, 桂川黒木, 松崎, 武者: 地域在住正常高齢者と認知症高齢者の脳波所見, *臨床神経生理学*, 43(1), 1-9, 2015.
- [23] McKeith IG, Dyckson DW, Lowe J, et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology*. 65(12), 863-1872, 2005.n
- [24] Z. Sankari, H. Adeli, and A. Adeli: Intrahemispheric, interhemispheric, and distal EEG coherence in Alzheimer's disease, *Clinical Neurophysiology*, 122(5), 897-906, 2011.
- [25] 成瀬康: 脳波データの振動成分の信号解析, *システム制御情報学会誌*, 598(9), 348-352, 2015.
- [26] Y.A.L. Pijnenburg, Y. vd Made, A.M. van Cappellen van Walsum, D.L. Knol, Ph. Scheltens and C.J. Stam, EEG synchronization likelihood in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease during a working memory task, *Clinical Neurophysiology*, 1156-1332, 2004.
- [27] Marcus E. Raichle, 「浮かび上がる脳の陰の活動」, *日経サイエンス*, 2010年6月号
- [28] A. Hafkemeijer, J. van der Grond, S.A. Rombouts: Imaging the default mode network in aging and dementia, *Biochimica et Biophysica Acta* 1822, 431-441, 2012.
- [29] Katharina Brueggen¹, Carmen Fiala, Christoph Berger, Sina Ochmann, Claudio Babiloni, Stefan J. Teipe: Early Changes in Alpha Band Power and DMN BOLD Activity in Alzheimer's Disease: A Simultaneous Resting State EEG-fMRI Study, *Front Aging Neurosci*, 2017.
- [30] 松浦雅人: α 波とデフォルト・モード神経回路, *日本生物学的精神医学会誌* 2(4), 2012.
- [31] Ernst N., Fernando L.D.S.: Normal Aging and Transient Cognitive Disorders in the Elderly, *Electroencephalography (third edition)*, Williams & Wilkins, 329-338, 1993.
- [32] Silverman AJ, Busse EW. Barnes RH, :Studies on the processes of aging: electroencephalographic findings in 400 elderly subjects, *Electroenceph Clin Neurophysiol* 7(1), 67-74, 1955.
- [33] Nakano T, Mitasaka M, Ohtaka T and Ohmori K, :Longitudinal changes in computerized EEG and mental function of the aged: a nine-year follow-up study, *Int Psychogeriatr* 4(1), 9-23, 1992.
- [34] C Huang, Wahlund L, 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), 2000.
- [35] E. Neto, F. Biessmann, H. Aurlen, H. Nordby, and T. Eichele: Regularized linear discriminant analysis of EEG features in dementia patients," *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 273, 2016.
- [36] L. Wu, L. Wu, Y. Chen, and J. Zhou: A promising method to distinguish vascular dementia from Alzheimer's disease with standardized low-resolution brain

- electromagnetic tomography and quantitative EEG, *Clinical EEG and Neuroscience*, 45(3), 152–157, 2014.
- [37] Tsoi KFC et al., Cognitive Tests to Detect Dementia A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Intern Med* 175, 1450-1458, 2015.
- [38] 加藤佑佳, 小海宏之, 成木迅, 園田薫, 安藤悦子, 岸川雄介: Executive Clock Drawing Test の臨床的有用性に関する研究 ; Rouleau 法との比較検討から, 日本老年精神医学会, 2015.
- [39] Kanai M, et al.: Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1-40, and A beta1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol*,44(1),7-26,1998.
- [40] 伊藤健吾, 乾好貴, 木澤剛, 木村泰之, 加藤隆司, ”認知症の治療における核医学診断の現状と展望”, *臨床神経学* 57 巻 9 号, 2017.
- [41] Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C: Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion., *Lancet Neurol.*;1(1):13-21.,2002.
- [42] デジタル脳波の記録・判読指針, *臨床神経生理学* 43 巻 1 号
- [43] 山崎まどか, 松浦雅人, 成人および高齢者の脳波, *臨床神経生理学* 42(6), 387-392, 2014.
- [44] 河月 稔, 神経心理学的検査, J-STAGE-号 認知症予防のための検査特集, 11-21, 2017.
- [45] 上床真美, 俣江忠, 塗木淳夫, 辻村誠一, 湯ノ口万友, 黒野明日嗣, ” Sternberg 課題遂行中の脳波トポグラフィによる認知症早期診断法の予備的研究”, *生体医工学*, 47(1), 64-69 ,2009.

業績リスト

[学術雑誌発表論文(査読あり)]

1. **渡邊ゆり**, 小林洋平, 田中美枝子, 織茂智之, 朝田 隆, 八木 透, 「脳波の平均周波数と3重相関値によるアルツハイマー型認知症及びレヴィ小体型認知症の解析」, 計測自動制御学会, 55(9), 536-544, 2019.【第1章, 第2章, 第3章, 第5章, 第6章】
2. **渡邊ゆり**, 田中美枝子, 小林洋平, 石井賢二, 朝田 隆, 八木 透, 「認知症診断支援システムにおける加齢の影響評価」, 日本認知症予防学会(投稿中).【第4章】

[国際会議における発表(査読あり)]

1. **Yuri Watanabe**, Yohei Kobayashi, Mieko Tanaka, Takashi Asada, Kenji Ishii, Tohru Yagi, “An analysis for Alzheimer’s disease using cross-correlation and averaged frequency of EEG data”, 11th Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON-2018), pp.1-5, 2018. (DOI: 10.1109/BMEiCON.2018.8609932)【第1章, 第2章, 第3章】
2. **Yuri Watanabe**, Yohei Kobayashi, Mieko Tanaka, Takashi Asada, Kenji Ishii, Tohru Yagi, “Analysis for Alzheimer’s disease using cross-correlation of EEG data”, 10th Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON-2017), pp.1-5, 2017. (DOI: 10.1109/BMEiCON.2017.8229145)【第1章, 第2章】

[国内学会における発表]

1. **渡邊ゆり**, 田中 美枝子, 小林 洋平, 石井 賢二, 朝田 隆, 八木 透, 「脳波の平均周波数と3重相関値によるアルツハイマー型認知症の解析」, 日本認知症予防学会学術集会, 2019.
2. **渡邊ゆり**, 小林洋平, 田中美枝子, 織茂智之, 朝田 隆, 八木 透, 「脳波を用いた3重相関値によるレヴィ小体型認知症の検討」, SICE ライフエンジニアリング部門シンポジウム (LE2018), 2018.
3. **渡邊ゆり**, 小林洋平, 田中美枝子, 柴田 孝, 朝田 隆, 八木 透, 「電極脳電位の3重相関値と平均周波数を用いた血管性認知障害の評価」, 生体工学シンポジウム, 2018.
4. **渡邊ゆり**, 小林洋平, 田中美枝子, 朝田隆, 石井賢二, 八木 透, 「3電極脳電位からの3重相関値を用いたアルツハイマー病解析」, 第19回日本早期認知症学会学術大会, 2018.
5. **渡邊ゆり**, 小林洋平, 田中美枝子, 朝田 隆, 石井賢二, 小杉幸夫, 武者利光, 八木 透, 「3電極脳電位の3重相関値を用いた認知症解析」, 医用・生体工学研究会 神経工学&バイオサイバネティクス, 2017.
6. **渡邊ゆり**, 小林洋平, 田中美枝子, 朝田 隆, 石井賢二, 小杉幸夫, 武者利光, 八木 透, 「3電極脳電位を用いた認知症診断支援システム」, 臨床脳電位学会 第1回学術大会, 2017.

[受賞]

1. 学生奨励賞:「脳波を用いた3重相関値によるレヴィ小体型認知症の検討」, 計測自動制御学会(SICE)ライフエンジニアリング部門シンポジウム, 2018年9月11日

<学位論文に関するもの以外>

[国際会議における発表]

1. Yohei Kobayashi, **Yuri Watanabe**, Mieko Tanaka, Yukio Kosugi, Toshimitsu Musha and Kouichi Kikuchi, “Hybrid Emotion Analyzer Combination of EEG-based Features, Facial Expressions and the Degree of Attention”, Brain Informatics & Health (BIH), 2016. (査読なし)
2. **Yuri Watanabe**, Yukio Kosugi, Jiro Kurata, “The electrocorticographic coherence and bicoherence analysis during sevoflurane anesthesia”, 35th Annual International IEEE EMBS

Conference, 2013. (査読あり)

3. **Yuri Watanabe**, Yukio Kosugi, Jiro Kurata, “The electrocorticographic coherence and bicoherence analysis during sevoflurane anesthesia”, Transactions of the Japanese Society for Medical and Biological Engineering: BME, Vol.51, Supplement, p. R-56, 2013. (査読あり)
4. **Yuri Watanabe**, Jiro Kurata, Shuo Zhang, Yohei Kobayashi, Toshimitsu Musha, and Yukio Kosugi, “Attenuation of cortical coherence shared by anesthetic-induced unconsciousness and Alzheimer's disease”, The 2013 International Conference on Brain and Health Informatics, 2013. (査読なし)
5. **Yuri Nojima**, Yukio Kosugi, “Using the Multi Potential Method Applicable to the Adaptive Nonlinear Mapping of Medical Images”, Proc. EMBC2001(CD-ROM: #465), Vol.3, pp.2399-2402, 2001. (DOI: 10.1109/IEMBS.2001.1017260) (査読あり)
6. Yukio Kosugi, **Yuri Nojima** and Kuniaki Uto, “Coincidence enhancement as a brain-like information processing principle applicable to the adaptive nonlinear mapping of images”, Proc. World Multi-Conference on Systematics, Cybernetics and Informatics (SCI 2001) and Information Systems Analysis and Synthesis ISAS 2001), Vol.X, pp.331-336, 2001. (査読あり)

[国内学会における発表]

1. 柴田 孝, 小林洋平, **渡邊ゆり**, 田中美枝子, 浦田彰夫, 小杉幸夫, 黒田 敏, 「Oblique-Transcranial Direct Current Stimulation の脳波解析と臨床効果, 亜急性期脳梗塞の症例」, Neurorehabilitation, 2019.
2. 柴田 孝, 小杉幸夫, 田中美枝子, 小林洋平, **渡邊ゆり**, 八木 透, 黒田 敏, 「血管性認知障害の認知機能を簡便に予測する脳波モデル」, STROKE2019.
3. 柴田 孝, 武者利光, 小杉幸夫, 田中美枝子, 小林洋平, **渡邊ゆり**, 八木 透, 黒田 敏, 「Deep Neuronal Activity Topography を用いた血管性認知障害の脳波評価」, 日本脳神経外科学会第 77 回学術総会, 2018.
4. 柴田 孝, 武者利光, 小杉幸夫, **渡邊ゆり**, 松崎晴康, 小林洋平, 久保道也, 堀江幸男, 黒田 敏, 「経頭蓋直流電気刺激を施工した正常被験者に対する deep Neuronal Activity topography (d-NAT) の脳波変化」, 第 8 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会, 2017.
5. 小林洋平, **渡邊ゆり**, 田中美枝子, 小杉幸夫, 寺町康昌, 武者利光, 倉島 渡, 塚田啓一, 菊池光一, 「脳波解析と瞳孔反応, 表情反応を用いた感情推定」, 電子情報通信学会技術研究報告, 2015.
6. **渡邊ゆり**, 小林洋平, 武者利光, 小杉幸夫, 朝田 隆, 「脳波の時空間ゆらぎによる脳機能評価の一試み」, 第 6 回臨床脳電位研究会, 2014.

[特許]

1. **渡邊ゆり**, 小林洋平, 武者利光, 小杉幸夫, 菊池光一, 「感情推定装置及び感情推定方法」, 国際公開番号: WO/2016/143759, 国際出願番号: PCT/JP2016/057041.
2. **渡邊ゆり**, 小林洋平, 武者利光, 小杉幸夫, 朝田 隆, 「脳活動測定装置, プログラム, 及び方法」, 国際公開番号: WO/2016/013596, 国際出願番号: PCT/JP2015/070893.
3. **渡邊ゆり**, 小林洋平, 武者利光, 小杉幸夫, 「ストレス評価装置及び方法」, 公開番号: 特開 2018-057510.
4. **渡邊ゆり**, 村下君孝, 渡邊康人, 「画像処理装置およびぶれ量算出方法」, 国際公開番号: WO/2010/100677, 国際出願番号: PCT/JP2009/001010.
5. **渡邊ゆり**, 村下君孝, 清水雅芳, 宮川あゆ, 「画像処理方法及び画像処理装置」, 国際公開番号: WO/2007/032156, 国際出願番号: PCT/JP2006/315121.
6. **野島ゆり**, 清水雅芳, 村下君孝, 水口 有, 「動画像補正係数算出装置」, 公開番号: 特開

2010-45866, 公開番号:特願 2009-268140.

7. 野島ゆり, 清水雅芳, 「画像ノイズ検出方法および装置」, 公開番号:特開 2004-259231, 出願番号:特願 2003-52282.野島ゆり, 清水雅芳, 「画像補正装置および画像補正方法」, 国際公開番号: WO/2009/150696, 国際出願番号: PCT/JP2008/001476.

[受賞]

1. 特許優秀発明賞受賞「画像補正装置および画像補正方法」, 株式会社富士通研究所, 2006年
2. 株式会社富士通社長賞(中央表彰), 株式会社富士通研究所, 2006年

謝辞

本研究を進め、学位論文をまとめるにあたり、多くの方々のご支援とご指導を承りました。心より感謝申し上げます。

八木透准教授には、研究のアドバイスだけでなく、スライドのまとめ方、論文の書き方まで終始あたたかいご指導を賜りました。深くお礼を申し上げます。社会人博士だけでなく母親業もあり、時間に大きな制約がある中で、研究室に行けない時でもスカイプでミーティングをしてくださる等、多忙な状況を理解していただきながら、ご指導していただいたことに心より感謝しております。本当にありがとうございました。

ご多忙のところ論文の審査に携わってくださった小俣透教授、石田忠准教授、山口雅浩教授、金子寛彦教授には、有益なご助言を賜りましたことを、厚く、御礼申し上げます。

本研究を当初からご指導していただきました株式会社脳機能研究所研究本部長小杉幸夫東工大名誉教授には、東工大修士課程時代から大変お世話になり、博士課程に進学するきっかけを作っていただきました。一度は家庭に入り育児に専念していた私に再び研究者の世界に戻るきっかけを作っていただいたことに深く感謝しております。

株式会社脳機能研究所名誉顧問・東京工業大学名誉教授の武者利光先生には、本研究を進めるにあたり、暖かい激励とご指導、ご鞭撻を頂きましたことに心より感謝申し上げます。

また、いつも私の研究を支えてくださり、業務と学業の両立に理解をしてくださった株式会社脳機能研究所の田中美枝子主任研究員、(株)NIPRO LFR 総合研究所小林洋平副主席には大変感謝しております。そして、株式会社脳機能研究所、株式会社 DSI の全ての研究員、スタッフの皆様、いつもあたたかく支えていただき本当にどうもありがとうございました。

そして、八木研究室のメンバーの皆様、学生生活を再び楽しく送ることができたのはみなさんのやさしさのおかげです。若い研究室メンバーとの会話はいつも楽しく、私の研究の活力になったことは間違いありません。心より、感謝しております。どうもありがとうございました。

最後に、いつも応援してくれた両親、また、育児、学業、仕事の両立に理解を示し支えてくれた家族に深く感謝しております。特に国際学会で数日家を離れる際、我慢して送り出してくれた二人の大切な息子達に感謝したいと思います。本当に、ありがとう。