

P300 頂点潜時に基づく認知症の兆候検出に関する研究

A study on Detection of Symptoms of Dementia Based on Peak Latency of P300.

三輪晃暉^{*1} 吉川大弘^{*1} 古橋武^{*1} 寶珠山稔^{*2} 牧野多恵子^{*3}
Koki Miwa Tomohiro Yoshikawa Takeshi Furuhashi Minoru Hoshiyama Taeko Makino

柳川まどか^{*4} 鈴木裕介^{*5} 梅垣宏行^{*6} 葛谷雅文^{*7}
Madoka Yanagawa Yusuke Suzuki Hiroyuki Umegaki Masafumi Kuzuya

^{*1} 名古屋大学大学院工学研究科情報・通信工学専攻
Dept. of Information and Communication Eng., Graduate School of Eng., Nagoya University #1

^{*2} 名古屋大学 脳と心の研究センター Brain & Mind Research Center, Nagoya University #2
^{*3} 星城大学 リハビリテーション学部 Dept. of Rehabilitation and Care, Seijoh University #3

^{*4} 名古屋大学医学部附属病院 老年内科
Dept. of Geriatrics, Nagoya University Hospital #4

^{*5} 名古屋大学医学部附属病院 地域連携・患者相談センター
Center for Community Liaison and Patient Consultations, Nagoya University Hospital #5

^{*6} 名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年内科
Dept. of Community Healthcare and Geriatrics, Graduate School of Medicine, Nagoya University #6

^{*7} 名古屋大学未来社会創造機構／大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年内科
Institute of Innovation for Future Society / Dept. of Community Healthcare and Geriatrics, Graduate School of Medicine, Nagoya University #7

P300 is an enhanced positive component in EEG(Electroencephalogram) observed around 300ms after an Oddball stimulus is presented to a subject. It has been reported that the peak latency of P300 is dependent on the degree of task difficulty, age, educational background, and MMSE (Mini-Mental State Examination) score. The authors measured the peak latency of dementia patients attending the Geriatrics of Nagoya University hospital and identified a multiple regression equation with MMSE score as the objective variable. The 95% confidence interval of estimated MMSE was ± 3.42 . In this paper, a method to eliminate outliers of EEG data is employed. The 95% confidence interval was ± 3.14 , and the obtained model has a better ROC curve than that of a regression model without the outlier elimination.

1. 初めに

日本では、一人暮らしの高齢者と認知症患者の数は年々増加し、2030年にはいずれも700万人以上(65歳以上の全高齢者数の約20%)に達すると推定されている[内閣16]。健康寿命を長くするなどQOL(Quality of Life)を重視する医療の確立・展開が重要課題となっている。しかし、認知症は症状が進んでからでは治療が困難であり、QOLの低下を招くため、早期発見が重要であるとされている[Arai 15]。

認知症は自覚することが困難であるため、一人暮らしの高齢者向けの認知症兆候検出システムのニーズがある[Ebly 99]。名古屋COI(Center of Innovation)拠点未来社会創造機構サステナブル基盤部門では、図1に示すスマートチェアの開発が進め

られている[名古屋15]。名古屋COIは、このスマートチェアに非接触磁気センサを搭載し、脳波測定を可能にする研究も進めている[Wang 14]。この脳波から認知症の兆候を検出できれば、高齢者はスマートチェアに座って日々くつろいでいるだけで、第三者の手助け無しに、認知症発症の可能性を早い段階で知ることができる。

国際的に広く使われている認知症のスクリーニング検査の一つにMMSE(Mini Mental State Examination)がある[Folstein 75], [Cockrell 88]。図2に示すような「今日は何日ですか」などの質問にいくつ答えられたかによって点数がつけられる。この検査は病院等の医療機関において、医師や臨床心理士等によって実施されている。MMSEには、問題文が固定されているために被験者が検査慣れをする可能性があること、被験者が不快に感じ真剣に答えないことがあることなどの難点が指摘されている

連絡先: 三輪晃暉, 名古屋大学大学院工学研究科情報・通信工学専攻, 052-789-2793, miwa@cmplx.cse.nagoya-u.ac.jp

[中島 11]. また、被験者一人では実施できないことから、一人暮らしの高齢者が自宅で気軽に検査に利用することは難しい。



図 1: スマートチェア

質問と注意点		回答	得点
1 (5点) 時間の 見当識	「今日は何日ですか」※ 最初の質問で、被験者の回答に複数の項目が含まれていてもよい。その場合、該当する項目は省く	日	0 1
	「今日は何年ですか」	年	0 1
	「今の季節は何ですか」		0 1
	「今日は何曜日ですか」	曜日	0 1
	「今月は何月ですか」	月	0 1

図 2: MMSE の抜粋

本稿では、脳波の特徴量である P300 の頂点潜時に着目し、P300 頂点潜時に基づいた認知症の早期発見支援を目指す。P300 とは、事象関連電位の一種であり、出現頻度の異なる 2 種類以上の刺激を被験者に与えた際、低頻度の刺激呈示の約 300ms 後に誘発される陽性電位を指す。P300 頂点潜時とは低頻度の刺激呈示から P300 の頂点までの時間のことであり、従来研究では、健常者群、軽度認知障害者群、アルツハイマー病患者群の順に P300 頂点潜時が延伸することが報告されている [Indoria 17]。また P300 頂点潜時は MMSE スコアと負の相関があることが示されている [Braverman 03]。さらに Goodin ら [Goodin 78] などにより P300 頂点潜時と年齢に正の相関があること、佐田ら [佐田 02] によりオドボール課題の難易度が高いほど P300 頂点潜時が延びることが報告されている。一方で、MMSE スコアは、教育歴が高いほど、高くなるといわれている。前回の研究 [三輪 18] では、P300 頂点潜時、課題の難易度、年齢、教育歴の 4 変数を説明変数とし、目的変数に MMSE を使い、重回帰分析を行うことで重回帰式を同定し、95% 信頼区間が ± 3.42 のモデルを得た。

本稿では p 値に基づく変数選択と、推定値の 95% 信頼区間に基づくはずれ値除去を併用することで、モデルの精度向上を目指す。本手法によるモデルの推定精度向上効果を確認するために、文献 [三輪 18] の老年内科の通院患者のデータと文献 [高倉 16] の 70 代の健常者のデータに適用して MMSE スコア推定を行い、はずれ値除去を行わない場合のモデルとの比較を行う。

2. 実験

2.1 被験者

名古屋大学医学部附属病院老年内科に通院している患者に被験者を依頼して、脳波計測実験を実施した。実験期間は 2016 年 9 月 14 日～2016 年 11 月 16 日と 2017 年 2 月 21 日～2017 年 5 月 16 日であった。被験者の選考基準は MMSE20 以上とした。実験の趣旨に同意していただき、かつ、脳波計測に成功した被験者数は 24 名であった。表 1 に、各被験者の MMSE スコアと年齢を示す。被験者は MMSE スコアの昇順にソートしてある。本実験は名古屋大学医学系研究科生命倫理審査委員会の承認 (課題番号 2016-0160) を得て、実施した

表 1: 被験者の MMSE と年齢

被験者No.	MMSEスコア	年齢	被験者No.	MMSEスコア	年齢
1	20	85	13	27	83
2	20	85	14	27	72
3	21	79	15	27	78
4	21	91	16	28	69
5	22	79	17	28	80
6	22	73	18	29	77
7	23	74	19	29	74
8	25	78	20	29	68
9	25	75	21	29	75
10	25	78	22	30	83
11	26	74	23	30	81
12	26	80	24	30	81

2.2 視覚オドボール課題

P300 頂点潜時を測定するための課題に、視覚オドボール課題がある [Sanei 03]。この課題では、被験者に 2 種類以上の刺激を出現頻度に差をつけて呈示し、被験者にはターゲット刺激 (低頻度刺激) の出現時に出現回数を数え上げる (計数課題)、もしくは、ボタンを押す (ボタン押し課題) ことを求める。ターゲット刺激呈示後の約 300ms 付近の脳波には P300 が含まれる。脳波には大きなノイズが含まれ、P300 はノイズに埋もれている。そこで、ターゲット刺激を複数回呈示した際の脳波形を加算平均することでノイズ除去を行い、P300 を求める。

2.3 実験設定

脳波計は、デジテックス研究所製の PolymateII AP216 を用いた。国際 10-20 法 [10-20] に則り、図 3 のように 1 電極 (SP_zS)、および基準電極 (\$A_1\$, \$A_2\$: 耳) を装着し、サンプリング周波数 1000Hz で測定を行った。実験は静かな部屋で行い、空調は被験者の要望に合わせて調節した。被験者には利き腕にボタンを持っていたが、ターゲット刺激が画面に現れた際には、速やかにボタンを押すことを依頼した。モニタ (DELL UltraSharp 1906FPT 19 LCD Monitor) は被験者がターゲット・スタンダード刺激を見やすい距離 (約 1m)、高さに配置した。本実験では、ボタン押し課題を採用し、また呈示刺激には図 4 の図形 [高倉 16] を使用した。ターゲット刺激とスタンダード刺激の違いは半径にある。ターゲット刺激の半径を d_t 、スタンダード刺激の半径を d_s として、課題の難易度 D を、

$$D = \frac{d_t}{d_s} \tag{1}$$

と定義する。刺激呈示は、ターゲット刺激を 20%、スタンダード刺激を 80% の頻度でランダムにモニタ中央に表示することで行

い、刺激呈示回数は、図4の各段階の難易度において、110回（ターゲット刺激 22 回、スタンダード刺激 88 回）とした。刺激呈示間隔は、スタンダード刺激またはターゲット刺激が表示されている点灯時間 500ms、何も表示されていない消灯時間 500ms の計 1000ms とした。図4の難易度の段階をランダムに変えて、各段階について 110 回の刺激呈示を行った。全段階の実施にはこだわらず、被験者の様子を見て途中で打ち切ることもあった。

実験開始時に、被験者に視覚オドボール課題の説明をして、ボタン押しを依頼し、計測実験終了後に MMSE を行った。計測実験と同日に MMSE が実施されていた場合は、先に実施されたテストのスコアを採用した。

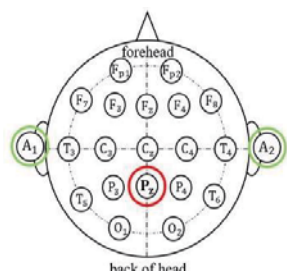


図 3: 使用電極

難易度 D	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%
ターゲット	●	●	●	●	●	●	●	●	●
スタンダード	●	●	●	●	●	●	●	●	●

図 4: 半径比により難易度を定量化した呈示刺激

3. 解析手法

3.1 P300 頂点潜時の算出法

P300 は 1-4Hz の帯域で捉えられるため\cite{P300delta}, 収録された脳波データに 1~5Hz のバンドパスフィルタをかけた。次に、難易度の各段階におけるターゲット刺激時の脳波形（ターゲット波形）について、ターゲット刺激呈示後 0~1000ms の区間の波形から、ベースライン（ターゲット刺激呈示より-100~0ms の区間の波形の平均値）の値を引いた波形を求めた。そして、はずれ値除去し、残ったターゲット波形の加算平均を求めることで P300 頂点潜時を算出した。

3.2 重回帰分析と 95%信頼区間

表 2: 変数選択とはずれ値除去による重回帰分析結果

重相関R	0.82		
重決定R2	0.67		
補正R2	0.67		
	偏回帰係数	偏相関係数	P-値
頂点潜時	-0.66	-0.71	0
難易度	0.37	0.51	4.3E-09
教育歴	0.41	0.56	4.1E-11

本実験で扱う重回帰分析は、目的変数を MMSE スコアとし、説明変数に 3.1 節で得られた P300 頂点潜時、課題の難易度 D、年齢、教育歴を用い、重回帰式を同定する。同定した重回帰式の各説明変数の p 値をみて、有意水準 0.05 を超える説明変数がある場合はその説明変数を除去し、再度重回帰式を同定した。

得られた重回帰式を学習データに適用し、MMSE スコアの推定値を求め、その推定誤差の 95%信頼区間を算出した。

3.3 p値による変数選択と 95%信頼区間によるはずれ値除去

データにはずれ値が含まれる場合、重回帰式の推定精度は悪化し、推定誤差が大きくなる。そこで、全説明変数を候補として、p値に基づく変数選択によるモデル同定を実施した後、推定値の 95%信頼区間外のデータをはずれ値として除去する。この作業を繰り返してはずれ値を次第に除去していき、信頼区間が収束した時点で作業を終了する。この手法により得られた重回帰式を最終モデルとした。図5はフローチャートである。

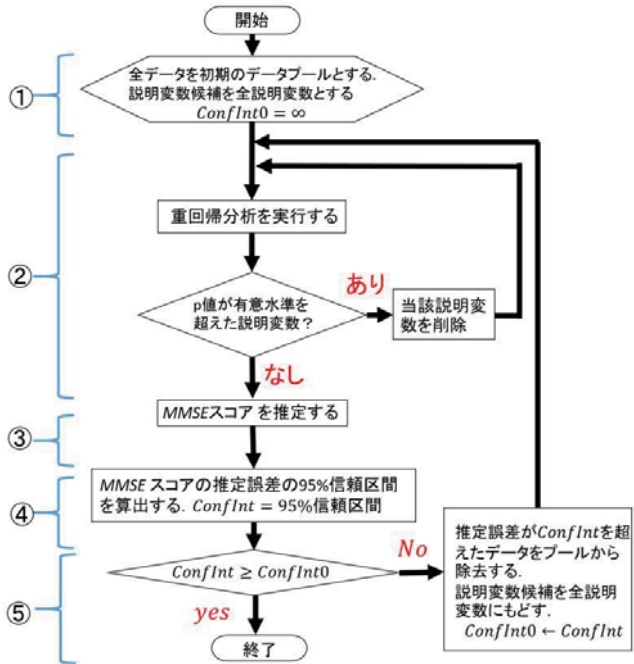


図 5: 95%信頼区間によるはずれ除去のフローチャート

- ① 全データを初期のデータプールとする。95%信頼区間の初期値を $ConfInt_0 = \infty$ とする。
- ② P300 頂点潜時、課題の難易度 D、年齢、教育歴を説明変数、MMSE 実測値を目的変数とする重回帰式を同定する。
- ③ p 値が有意水準を上回る説明変数があれば、これを除去してステップ②にもどる。無ければステップ④へ。
- ④ 重回帰式により MMSE スコアを推定する。
- ⑤ MMSE スコアの推定誤差の 95% 信頼区間を算出する。 $ConfInt = 95\% \text{ 信頼区間}$ とする。
- ⑥ $ConfInt \geq ConfInt_0$ であれば終了する。 $ConfInt < ConfInt_0$ であれば、推定誤差が $ConfInt$ を超えたデータをデータプールから除去する。 $ConfInt_0 \leftarrow ConfInt$ としてステップ②に戻る。

4. 結果

4.1 4つの説明変数による重回帰式の同定

表1のデータを用いて、変数選択とはずれ値除去を実施して得られた重回帰式は

$$\text{MMSEスコア} = -0.66 \times (\text{頂点潜時}) + 0.37 \times (\text{難易度}) + 0.41 \times (\text{教育歴}) \quad (2)$$

であった。年齢は変数選択により削除された。また、はずれ値として23%のデータが削除された。このモデルは、標準偏差推定

量 1.61, 95%信頼区間±3.15の精度であり, 文献[三輪 18]のはずれ値除去を行わなかったモデルの 95%信頼区間±3.42 より良い結果となった。

各説明変数の偏回帰係数, 偏相関係数, p 値, および重相関係数 R を表 2 に示す。各変数の偏回帰係数と偏相関係数に大きな差はなく, 多重共線性が起きている可能性が低いことがわかる。偏回帰係数によると, 教育歴が高いほど MMSE スコアは上昇し, また, 頂点潜時が延びるほど MMSE スコアが下降しており, 従来研究と傾向が一致した。難易度の偏回帰係数が正である理由は次のとおり説明できる。例えば, 頂点潜時を固定して考えると, 難易度が高いところと低いところで頂点潜時が同じであることは, 難易度が高いところでも頂点潜時が延びない被験者の MMSE スコアが高いことによる。

4.2 はずれ値除去の効果

文献[三輪 18]の通院患者のデータと文献[高倉 16]の 70 代の健康な被験者のデータを用いて, モデルの推定精度の比較を行った。ただし, この実験では教育歴を記録していなかったため, 説明変数候補を P300 頂点潜時, 課題の難易度, 年齢の 3 変数として, 通院患者群のデータを用いて, 変数選択とはずれ値除去を行い, モデルを同定し直した。結果を表 3 に示す。

得られた重回帰式を通院患者／健康者のデータに適用して

表 3: 説明変数候補を P300 頂点潜時, 課題の難易度, 年齢の 3 変数として変数選択とはずれ値除去を行った場合の重回帰分析結果

重相関R	0.79		
重決定R ²	0.62		
補正R ²	0.62		
	偏回帰係数	偏相関係数	P-値
頂点潜時	-0.88	-0.78	0
難易度	0.48	0.57	3.0E-11

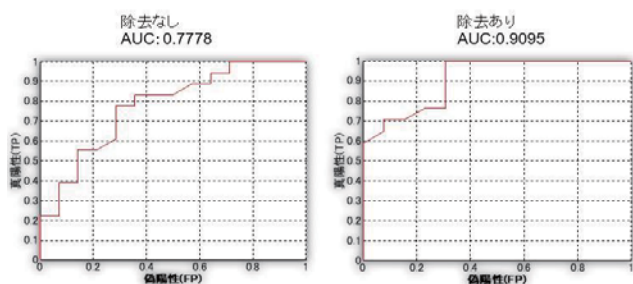


図 6: ROC 曲線

(左)変数選択のみによるモデル (右)変数選択とはずれ値除去によるモデル

MMSE スコア推定値を求め, 難易度毎の MMSE スコア推定値の平均値を被験者の MMSE スコア推定値とした。文献[高倉 16]の健康者は全て健康群とした。通院患者は, MMSE の軽度認知症判定の目安である 27 点を基準として, 27 点以下の被験者を認知症群, 28 以上の被験者を健康群とした。図 6 は ROC 曲線である。左側が変数選択のみを実施した場合であり, 右側が変数選択とはずれ値除去の両方を実施した場合である。ROC 曲線から AUC を算出した結果, 左側の除去なしでは 0.78, 右側の除去ありでは 0.91 であった。

5. まとめ

本稿では, 変数選択と推定値の 95%信頼区間によるはずれ値除去を適用し, モデルの精度向上を目指した。得られたモデルの MMSE スコア推定値の 95%信頼区間は±3.14 であった。

また, 変数選択とはずれ値除去によるモデルは, 変数選択のみによるモデルより, AUC が高いことが分かった。

今後は健康者を被験者とする追加実験によるモデルの精度向上と, モデルによるフィールド実験を通して認知症の兆候発見の可能性を探っていく。

6. 謝辞

本研究は, 名古屋 COI 拠点未来社会創造機構サステナブル基盤部門の援助を得て遂行された。

参考文献

- [内閣 16] 内閣府: 平成 28 年版高齢社会白書 (2016).
- [Arai 15] Arai, H. et al: Japan as the front-runner of super-aged societies: Perspectives from medicine and medical care in Japan, *Geriatrics & Gerontology International*, Vol. 15, No. 6, pp 673-687 (2015).
- [Ebly 99] Ebly, E. M. et al: Living alone with dementia, *Dementia and geriatric cognitive disorders*, Vol. 10, No. 6, pp 541- 548(1999).
- [名古屋 15] 名古屋 COI 拠点未来社会創造機構サステナブル基盤部門: 研究成果公開 スマートチェア, 歩行支援ロボット(2015).
- [Wang 14] Wang, K. et al: Detection of P300 brain waves using a magneto-impedance sensor, 2014 the 8th International Conference on Sensing Technology, Liverpool, UK, pp 2-4(2014).
- [Folstein 75] Folstein M. F. et al: “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *Journal of psychiatric Research*, Vol. 12, No. 3, pp 189- 198(1975).
- [Cockrell 88] Cockrell, J. R. and Folstein, M. F.: Mini-Mental State Examination (MMSE), *Psychopharmacology bulletin*, Liverpool, UK, pp 2- 4(2014).
- [中島 11] 中島健二: 認知症疾患治療ガイドライン 2010, 日本老年医学会雑誌, Vol. 48, No. 6, pp 637- 639(2011).
- [Indoria 17] Indoria, S. P. et al.: A study of P300 and Mini Mental State Examination in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Dementia (2017).
- [Braverman 03] Braverman, E. R. et al: P300 (latency) event-related potential: an accurate predictor of memory impairment, Vol. 34, No. 3, pp 124- 139 (2003).
- [Goodin 78] Goodin, D. S. et al: P300 (latency) event-related potential: an accurate predictor of memory impairment, Vol. 34, No. 3, pp 124- 139 (2003).
- [佐田 02] 佐田ほか: 漢字および図形に対する認知機能評価 第 2 報 精神遅滞児における視覚性事象関連電位 P300, Vol. 34, No. 6, pp 491- 497 (2002).
- [三輪 18] 三輪ほか: 脳波データを用いた MMSE スコアの推定に関する検討, Vol. 117, No. 417, pp 5- 10 (2018).
- [高倉 16] 高倉, 吉川, 古橋: オドボール課題の難易度の違いに関する年齢と P300 頂点潜時との関係についての検討, Vol. 115, No. 514, pp 201- 206 (2016).
- [Sanei 03] Sanei, S. and Chambers, J. A.: *EEG Signal Processing*, WILEY (2007).