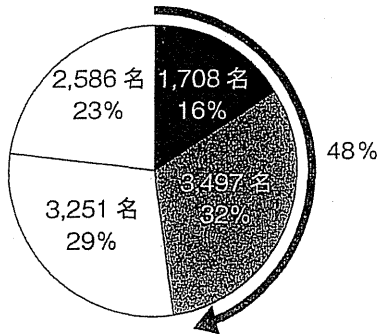


服薬に関して苦労する 때가 あるか

【現在、認知症治療薬を使用中】
患者さんへの服薬に関して苦労する
ときがありますか？

- よくある
- 時々ある
- ほとんどない
- 全くない



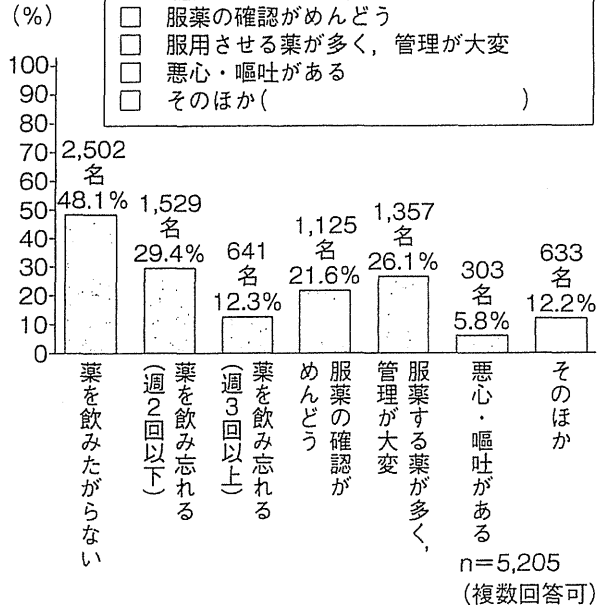
- よくある
- 時々ある
- ほとんどない
- 全くない

n=11,042

服薬に関して苦労する点

「よくある」、「時々ある」方は、具体的にどの
ような点に苦労していますか？(複数回答可)

- 患者さんが薬を飲みたがらない
- 患者さんが薬を飲み忘れる
(2回以下/週, 3回以上/週)
- 服薬の確認がめんどう
- 服用させる薬が多く、管理が大変
- 悪心・嘔吐がある
- そのほか()



認知症治療薬の使用を現在はやめている理由

上記の質問で「使用したことがある」を選択
した方にお聞きます。
現在は認知症治療薬の使用をやめている理
由は何でしょうか？
(複数回答可)

- 薬を飲みこみにくくなったから
- 副作用が出たから
- 薬の効果が感じられないから
- そのほか()

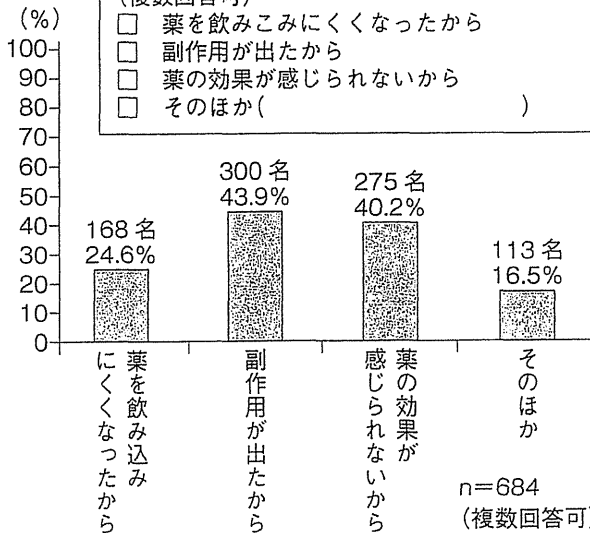


図2 介護者アンケート(アンケート実施期間: 2012年3~6月)

いにみることができ安心するのです。

遠藤 貼付剤で最も気になることはかぶれなどの皮膚症状ですが、その点はいかがですか。

武地 貼付剤にとって皮膚症状は大きな問題です。約10%の方がかゆみなどで服用が継続できなくなる印象です。それ以外の方は、処方時に

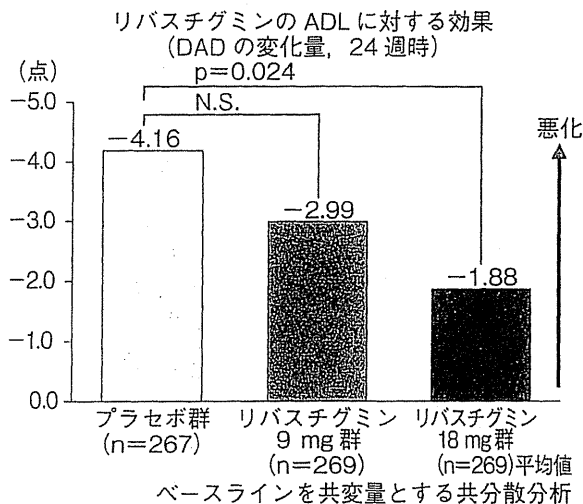
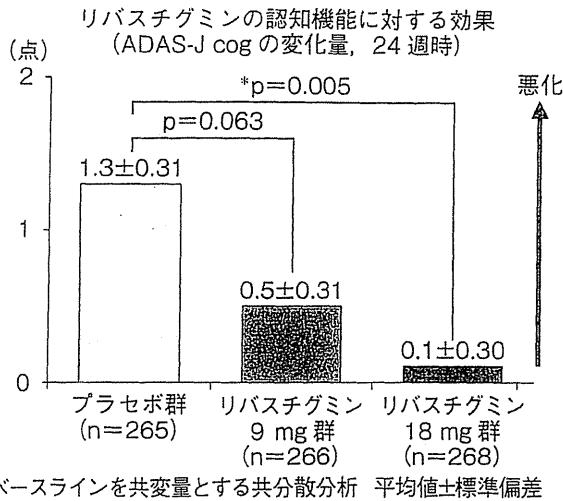


図3 リバステグミンの効果(国内後期第Ⅱ/第Ⅲ相試験)(文献2より改変引用)

先手を打って、ヘパリン類似物質やベタメゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩などを一緒に処方しますが、結局使わなかったという方が半分以上おられ、残りの方は少し使用されているようです。

遠藤 藤井先生、いかがですか。

藤井 身柱マッサージとの併用もありますが、自発的な発語がみられることがあります。また、睡眠障害なども比較的穏やかになったように思います。

皮膚症状についても、われわれの施設では10%以下であり、軽度なものです。

武地 内服薬では、10%程度で吐き気や食欲不振が原因で休薬される方がいますが、貼付剤で

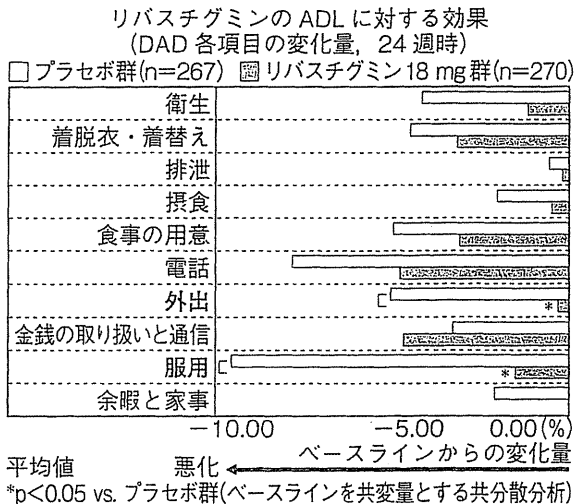
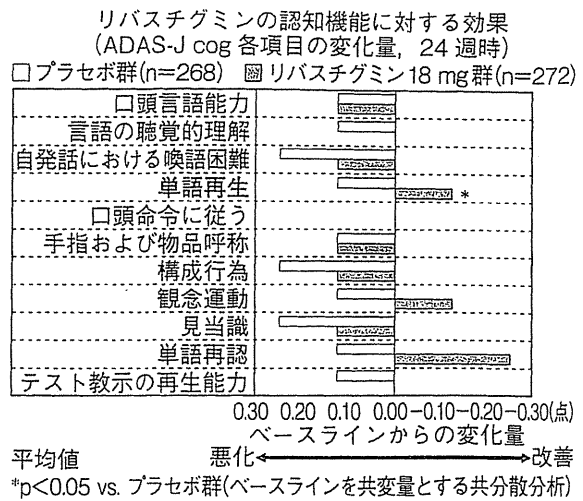


図4 リバステグミンの効果(国内後期第Ⅱ/第Ⅲ相試験事後解析)(文献3より改変引用)

はこれまでに消化器症状を示す患者さんを経験していません。

遠藤 国内外の臨床試験では、貼付剤の効果について、ほかの内服薬と比較しても認知機能の進行遅延については劣りませんし、ADLの維持ができます。特に初期に障害されやすいコーヒーを入れる、お茶を入れるといった飲みものの用意や外出、買い物などのIADLに対する効果が顕著で、その点が薬を選択するポイントかもしれません(図3~5)。

内服薬と貼付剤を比較すると、意外と貼付剤の人气が高く、患者さんや家族の方は貼付剤に対する期待が大きいと感じています。リバステグミンではコミュニケーション能力が向上する

アルツハイマー型認知症患者に対するリバスチグミンの有用性
ADCS-ADL(日常生活動作評価, 24週時)のレスポナー解析
改善した患者の割合(24週時)

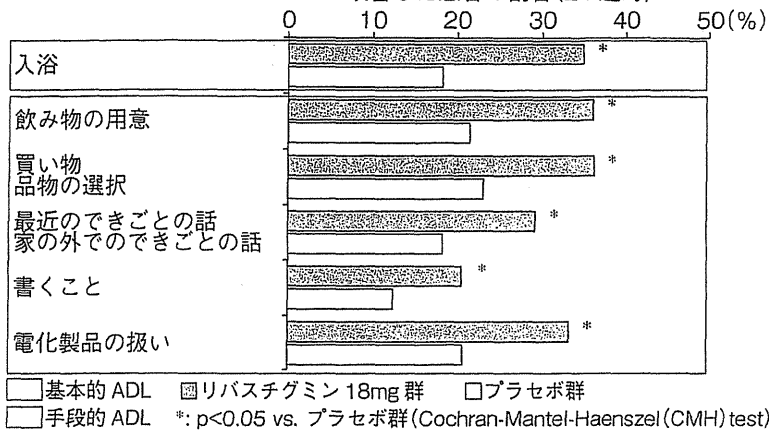


図5 アルツハイマー型認知症患者に対するリバスチグミンの有用性(海外第Ⅲ相試験事後解析)(文献4より改変引用)

患者さんが多いという意味でも非常に期待しています。

最後にリバスチグミンで特有の効果を体験されたなどございますか。

武地 既にお話に出っていますが、あまり話されなかった方が自分の症状について話されるようになりました。また、介護者の力を借りずに自分で貼付剤が貼れるようになった方もいます。

遠藤 藤井先生、いかがですか。

藤井 家族が久しぶりにお見舞いにいらした際、リバスチグミンと身柱マッサージの効果で、患者さんが変わったのでびっくりされたケースがあります。家族に対し依存性が強く、家族がいらっしゃると、家族の方にべったりだったので、これから薬を貼ってマッサージしてもらうから「もう帰っていい」とおっしゃったのです。これを聞いて家族はうれしい意味でびっくりしていたということでした。

リバスチグミンのような薬物療法と、マッサージのような非薬物療法を組み合わせることが、これから多くの認知症患者さんを診ていくときのヒントになるのではないかと強く感じました。

おわりに

遠藤 本日は、早期診断・早期対応で現状の課題から始まり、地域との連携や地域での取り組み、

今後影響を与えるような施策に対する期待や問題点、貼付剤の有用性、ケアなど多岐にわたり、お話を伺いました。

最後に、一言ずついただけないでしょうか。

武地 従来の経口剤では内服できていなかった患者さんが、リバスチグミンを使えるようになって、治療を継続できるようになった方もいらっしゃいます。AD治療にとって新しい選択肢ができたことはいいことだと思っています。

藤井 われわれは、リバスチグミンのような薬物療法とマッサージのような非薬物療法を併用することで、ケアを担当する人が、非薬物療法も治療のひとつと考え、多くの認知症患者さんに主体的に対応していく道筋が見ついたのではないかと考えています。

遠藤 本日は、認知症治療における地域連携と貼付剤の有用性について様々なお話を伺いました。

どうもありがとうございました。

文献

- 1) Satoh S et al: Rivastigmine patch and massage for Alzheimer's patients. Geriatr Gerontol Int (in press).
- 2) Nakamura Y et al: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with

Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2011; 1: 163-179.

- 3) 中村 祐ほか:軽度および中等度アルツハイマー型認知症患者を対象とした rivastigmine パッチの国内第Ⅱb/Ⅲ相試験における事後の追加解析結果—ADAS-J cog, DAD, MENFIS, BEHAVE-AD, および改訂クリントン尺度の

下位項目別の探索的追加解析—臨床精神薬理 2012; 15: 575-583.

- 4) Alva G et al: Efficacy of rivastigmine transdermal patch on activities of daily living: item responder analyses. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26: 356-363.

本鼎談を総括して

国立長寿医療研究センター病院長 鳥羽 研二

厚生労働省は、今後の認知症施策の方向性の中で、長寿国である日本では、生涯半数が罹患する認知症になっても尊厳をもって質の高い生活を送ることを共通の望みとし、

「かつて、私たちは認知症を何も分からなくなる病気と考え、徘徊や大声を出すなどの症状だけに目を向け、認知症の人の訴えを理解しようとするどころか、多くの場合、認知症の人を疎んじたり、拘束するなど、不当な扱いをしてきた。今後の認知症施策を進めるに当たっては、常に、これまで認知症の人々が置かれてきた歴史を振り返り、認知症を正しく理解し、よりよいケアと医療が提供できるように努めなければならない」

と過去の精神病院への長期入院における認知症医療を反省して、在宅中心の医療に舵を切り替えた。

老年医学では、高齢者疾患、特に認知症では福祉との連携も重要で、生活機能を重視した「包括的なアプローチ」を特徴としている。

第1の包括性はチーム医療であり、治療チームには、コメディカルだけでなく、患者・家族も加わる。日本老年医学会会員の中で、家族教室の試みが広まっている。

第2の包括性は、認知症の予防から身体疾患を抱える終末期までをみる包括性である。終末期の人工栄養問題にも積極的に取り組んでいる。

第3の包括性は、医療保険と介護保険双方の利点、欠点を知り、サービスを組み合わせる情報提供する機能である。退院支援や、認知症の地域ネットワーク、認知症カフェなど日本老年医学会学会員の活動は広がっている。

これらの活動は日本老年医学会学術集にも反映されている。

包括的なアプローチは、治療面では、認知症の服薬管理、服薬支援も含まれる。抗認知症薬のコンプライアンスは概して低く、1年以上継続は半数以下というデータもある。服薬支援に1時間以上かかったり、飲むことを嫌がることもある。リバスチグミンは貼付剤であり、このような困難に対し新しい対応が可能である。

認知症のアウトカムは「穏やかな在宅生活の維持」が新しい潮流である。認知症治療では、認知症の人と介護者双方に目配りした研究とそれによる知恵の発信が問われている。

課題実行時 fNIRS 脳機能計測データのベイジアンマイニングに基づく認知機能障害の 3 群判別

Bayesian Classification of Cognitive Impairment Using fNIRS Measurement during Cognitive Tests

加藤 昇平
Shohei Kato

名古屋工業大学 大学院工学研究科 情報工学専攻
Dept. of Computer Science and Engineering, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology
shohey@nitech.ac.jp, <http://www.katolab.nitech.ac.jp>

遠藤 英俊
Hidetoshi Endo

国立長寿医療研究センター
National Center for Geriatrics and Gerontology

鈴木 祐太
Yuta Suzuki

名古屋工業大学 大学院工学研究科 情報工学専攻
Dept. of Computer Science and Engineering, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

keywords: early detection of dementia, functional near infrared spectroscopy: fNIRS, Bayesian classifier

Summary

This paper presents a new trial approach to early detection of dementia in the elderly with the use of functional brain imaging during cognitive tests. We have developed a non-invasive screening system of the elderly with cognitive impairment. In addition of our previous research of speech-prosody based data-mining approach, we had started the measurement of functional brain imaging for patient having a cognitive test by using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). We had collected 42 CHs fNIRS signals on frontal and right and left temporal areas from 50 elderly participants (18 males and 32 females between ages of 64 to 92) during cognitive tests in a specialized medical institute. We propose a Bayesian classifier, which can discriminate among elderly individuals with three clinical groups: normal cognitive abilities (NC), patients with mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer's disease (AD). The Bayesian classifier has two phases on the assumption of screening process, that firstly checks whether a suspicion of the cognitive impairment (CI) or not (NC) from given fNIRS signals; if any, and then secondly judges the degree of the impairment: cognitive impairment (MCI) or Alzheimer's disease (AD). This paper also reports the examination of the detection performance by cross-validation, and discusses the effectiveness of this study for early detection of cognitive impairment in elderly subjects. Consequently, empirical results that both the accuracy rate of AD and the predictive value of NC are equal to or more than 90%. This suggests that proposed approach is adequate practical to screen the elderly with cognitive impairment.

1. はじめに

日本社会の急速な長寿高齢化に伴い、近年における国内の認知症者数は約 200 万人以上と言われており、2015 年には約 302 万人に倍増することが報告されている [栗田 09]。こうした中、2008 年 7 月、厚生労働省において「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」が取りまとめられ、今後の認知症対策の 1 つの柱として認知症の早期診断の重要性が掲げられている。

現在、認知症のスクリーニングは、HDS-R (改訂長谷川式簡易知能評価スケール) [加藤 91]、MMSE (Mini-Mental State Examination) [Folstein 75]、CDR (Clinical Dementia Rating) [Morris 93] などが、fMRI [de Leon 04]、FDG-PET [Mosconi 10]、CSF バイオマーカー [de Leon 07] などの神経生理学に基づくテスト [Zhang 11] と

同様に広く用いられている。さらに簡便で使用しやすく、かつ、従来のツールと同等以上の性能を有するツールが開発されれば、より広範にスクリーニングを実施することが可能となり、認知症の早期診断に資することが可能になる。そこで我々は、先行研究において、高齢者の発話音声に着目し、音声韻律特徴を用いた認知機能障害のスクリーニングを研究してきた [加藤 11b]。これは、音声情報のみを用いるため誰でも在宅・外出などで場所を問わず手軽に実施できる (1 次スクリーニング) 長所を持つものの、脳機能を直接測定するものではないため、専門医療機関に直接誘導する 2 次スクリーニングとしては限界が認められる。

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

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

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

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

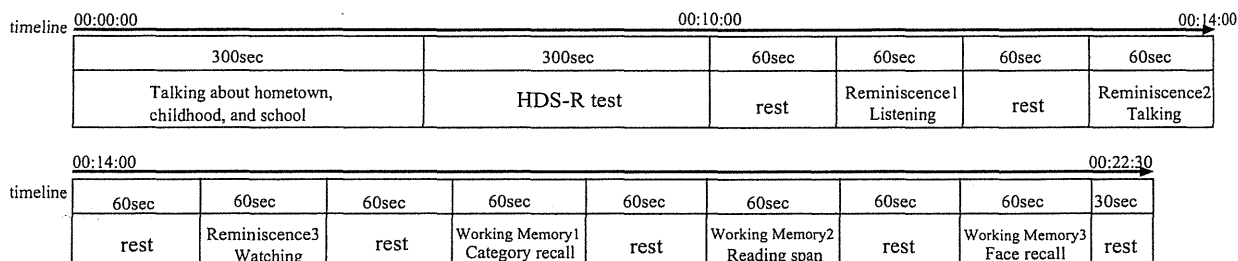


図1 Block Design Task of Cognitive Tests.

測定装置、被験者の束縛など制約が多く、多くの高齢者を対象とした早期スクリーニングには適さないと考える。そこで本研究では、特別な測定環境を必要とせず、自然な体勢で課題実行中の脳機能を測定できる、機能的近赤外分光法 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) に着目し、認知課題テスト実施中の高齢者の脳機能計測データを用いて認知症スクリーニングの支援ツールを開発する [加藤 11a].

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

2. 認知課題と fNIRS 計測

2.1 実験参加者

実験には 50 名の高齢者 (年齢 64~92 歳, 男性 18 名, 女性 32 名) が参加した。表 1 に被験者の臨床診断群と年齢構成の内訳を示す。ここでは、MCI 群として CDR0.5 相当, AD 群として CDR1 相当の患者を対象とした。Clinical Dementia Rating (CDR) とは、世界中で広く用いられている行動観察尺度 (観察式) による臨床認知症基準であり、記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家族状況および趣味、介護状況の 6 項目を 5 段階で評価される。本研究では、中等度や重度の認知症である CDR2 以上の被験者は対象群から除外した。また、課題実行に立ち会ったオペレータによる観察および課題の回答内容から被験者の態度を総合的に評価し、認知課題の遂行自体に明らかな問題のある被験者についても対象群から除外した。

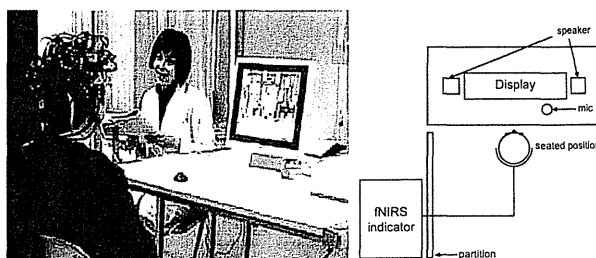


図2 Snapshot of fNIRS measurement of an elderly participant having a cognitive test.

2.2 認知課題

HDS-R テストを含め様々な認知課題を実行中の高齢者の脳機能を計測するために図 1 に示すブロックデザインの課題を設計し、音声・fNIRS 同時計測を行った。最初の 10 分間は被験者の出身地や少年時代の会話と長谷川式テストを実施し、後半の 12 分間で回想法 (1. 聴く, 2. 話す, 3. 見る) ならびにワーキングメモリ課題 (1. カテゴリ想起, 2. リーディングスパンテスト, 3. 顔想起) の認知課題を実施する。課題に集中して取り組めるように 1 課題の時間は 60 秒とし、各認知課題の前後に 60 秒の 1 点注視休憩 (レスト) を取らせた。各被験者は図 1 の課題を一通り実施した*1。

2.3 fNIRS 計測

機能的近赤外分光法 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) とは、近赤外光を用いて脳内のヘモグロビン流量を計測する技術であり、非侵襲かつ被験者への拘束が少なく、測定環境を選ばない比較的簡便な計測が可能である [Villringer 97]。脳血流の増加はその脳部位の神経活動の活性化を反映しており [Villringer 95]、脳血流の

*1 次節で述べる fNIRS 測定器のプロープ装着時間を含め、本課題は 40~50 分の長時間にわたり高齢者を拘束するため、被験者の高齢も考慮して課題の実行は 1 回が限界と判断した。

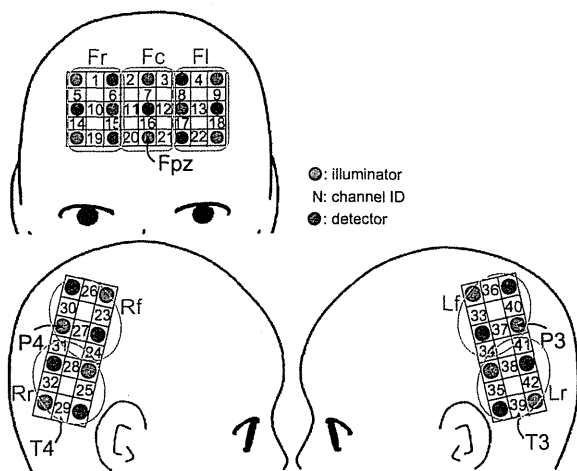


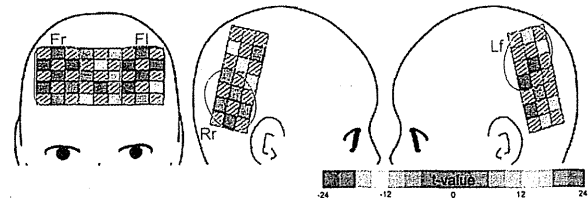
図 3 Channel arrangement of fNIRS measurement.

変化は血液中のヘモグロビン (Hb) 量の変化を測定することで捉えることが可能である。そのため、fNIRS で酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 量, 脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) 量, および、その総 (total-Hb) 量を計測し、計測されたこれらの変化を脳活動の指標と捉えることができる。本研究では、oxy-Hb の変化に注目した。認知課題実行中の高齢者の脳活動計測として、多チャンネル近赤外光脳機能イメージング装置 FOIRE-3000 (島津製作所製) を用いた。本研究では、図 3 に示すように、前頭前野に 22 チャンネル、右側頭葉および頭頂葉に各 10 チャンネル、合計 42 チャンネルの部位において脳血流を計測した。各プローブの装着位置については、脳波測定における国際 10-20 法の電極配置を参考に、前頭前野のプローブセットは最下部中央が Fpz に重なるように水平に配置し、左右側頭葉および頭頂葉のプローブセットは P3, T3 (P4, T4) の位置を基準に配置した。

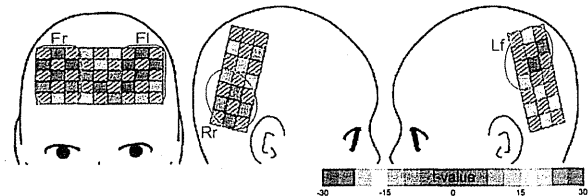
2.4 ワーキングメモリ課題実行時の fNIRS データの評価

本研究の予備的調査として、ワーキングメモリ課題 1 「カテゴリ想起」の課題実行中の fNIRS データ (oxy-Hb) を用いて全チャンネル毎 (33CH, 41CH を除く) の 3 群間の有意差検定を行った。検定方法は t-検定を用いて両側検定、有意水準 $P < 0.001$, Bonferroni 補正 (1/40) の下で実施した。図 4 は検定で有意差が確認されたチャンネルについて、t-値に基づき 16 色でマッピングしたものである。同図の結果から、健常群-疾病群の間で認知課題実行時の脳血流に有意な差が確認された。

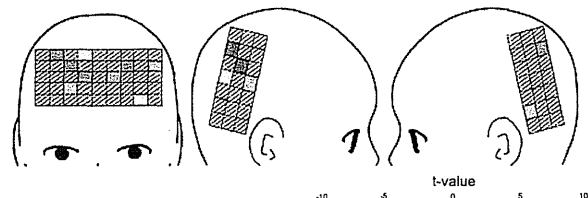
認知症患者は認知機能の障害によりワーキングメモリの機能が低下する。その結果、前頭前野の脳血流において健常群は疾病群と比較して有意に賦活することが確認できる (図 4(a), 図 4(b) の左図における Fr および Fl 領域)。また、左右側頭葉の脳血流においても健常群は疾病群と比較して有意に賦活することが確認された (図 4(a), 図 4(b) の中右図における Rr および Lf 領域)。加えて、



(a) NC 群-MCI 群



(b) NC 群-AD 群



(c) MCI 群-AD 群

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

図 4(c) の結果から、軽度な認知機能障害である MCI 群は AD 群に比べてこれらの脳血流が僅かながら有意に賦活することが確認できた。

このことから、認知課題実行中の fNIRS データを用いた認知症スクリーニングの実現可能性が示唆される。なお、同課題実行直前のレスト区間の fNIRS データを用いて同様の検定をおこなったところ、全てのチャンネルにおいて有意差は確認されなかった。

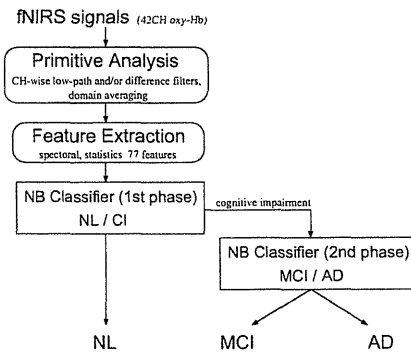


図 5 Classification of NC/MCI/AD by two-phase Bayesian Classifier.

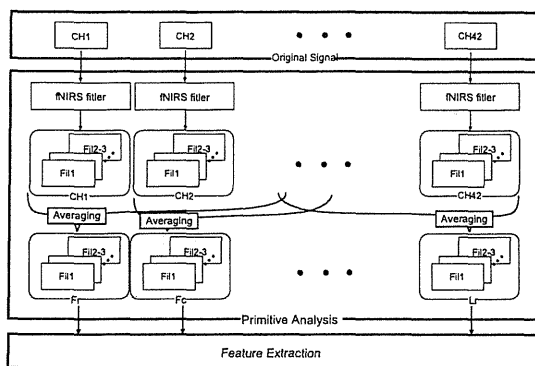


図 6 The outline of fNIRS primitive analysis.

3. ベイジアン・クラシファイアを用いた NC / MCI / AD の 3 群判別

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

3.1 fNIRS 初期解析

まず、プリミティブ解析として、fNIRS 測定信号の原波形に対して各チャンネル毎に低域通過フィルタおよび差分フィルタをかけてノイズを除去し、注目する領域内のチャンネルの加算平均を行う (図 6)。ここでは、3 種類の低域通過フィルタ (いずれもバターワース特性、次数 5) に通して平滑化し、これらに 2 つの差分データを加えた、1 チャンネルあたり 5 個の fNIRS 時系列信号を用意する。

- F1 (遮断周波数 1.92Hz) : 主に環境光によるノイズを除去する。
- F2 (遮断周波数 0.96Hz) : 脈波や血圧による変動成分 (背景ノイズ) を抽出する。
- F3 (遮断周波数 0.48Hz) : 主に顎開閉, 眼球運動, 首傾倒などの運動/体動によるノイズを除去する。
- F1-F3: F1 から F3 を差分した信号系列. 変動に着目する。
- F2-F3: F2 から F3 を差分した信号系列. 変動に着目する。

そして、測定脳部位を以下の 7 領域に分割し (図 3 参照) 各領域内の fNIRS 時系列信号をそれぞれ加算平均する。

- Fr. 前頭前野の右側 7 チャンネル (CH: 1,5,6,10,14,15,19)
- Fc. 前頭前野の中央部 8 チャンネル (CH: 2,3,7,11,12,16,20,21)
- Fl. 前頭前野の左側 7 チャンネル (CH: 4,8,9,13,17,18,22)
- Rf. 右頭頂葉の前方 5 チャンネル (CH: 23,24,26,27,30)
- Rr. 右側頭葉の後方 5 チャンネル (CH: 25,28,29,31,32)
- Lf. 左頭頂葉の前方 5 チャンネル (CH: 33,34,36,37,40)
- Lr. 左側頭葉の後方 5 チャンネル (CH: 35,38,39,41,42)

表 2 fNIRS Feature Candidates

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

3.2 fNIRS 特徴抽出

脳血流変動の特徴を表す特徴量として、前節で用意した fNIRS データから、それぞれ表 2 に示す特徴量を計算し、被験者 1 課題について各領域あたり 11 個の fNIRS 特徴量を算出する。認知機能障害の判別に有効な fNIRS の特徴は未だ明らかでなく、fNIRS の信号解析においても、例えば脳波における $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \theta$ 各波などの周波数帯域や、事象関連電位 N100, P300 のように確立された特徴量は見つかっていない。そこで本研究では、試行錯誤的ではあるものの、本稿で述べるようなデータマイニングのアプローチに着目した。前述の初期解析で除去できない程のアーチファクトや雑音による影響が含まれるデータについては、目視による fNIRS 信号の判読により事前に除去している。

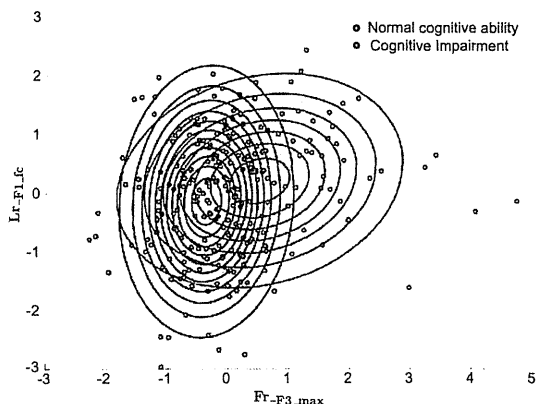
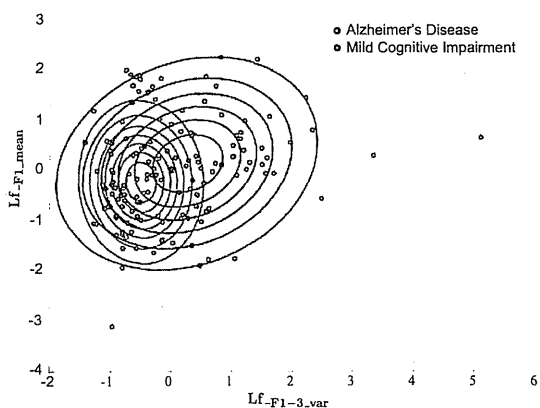
3.3 ベイジアン・クラシファイア

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

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

表 3 Selected fNIRS Features

Classifier	Selected Feature
NB _{NC/CI}	Fr_F3_max, Lr_F1_fc
NB _{MCI/AD}	Lf_F1-3_var, Lf_F1_mean, Fc_F1-3_var

図 7 Distributions of NC/CI estimated by classifier NB_{NC/CI}.図 8 Distributions of MCI/AD estimated by classifier NB_{MCI/AD}.

4. NC/MCI/AD 判別実験

表 1 で示した 50 名の高齢者が実施した認知課題 (図 1) のうち、ワーキングメモリ課題 1 (カテゴリ想起) の終盤 20 秒で実施された「果物の名前を出来るだけ多く答える」課題回答時の fNIRS データを用いて NC/MCI/AD の判別実験を行った。検証方法として、leave-one-out 交差検定を用いた。表 3 に各 Naive-Bayes Classifier で採用された fNIRS 特徴量の一覧を示す。

図 7 および図 8 に判別器 NB_{NC/CI} および NB_{MCI/AD} でそれぞれ推定された各 2 群の分布をそれぞれ示す。図 8 においては変数選択規準への寄与度の上位 2 変数を用いてプロットした。ここでは、前記 20 秒間の fNIRS 測定信号のデータ解析と特徴抽出を 4 秒毎に 5 分割して実施し、計 250 点 (図 8 は 145 点) でプロットおよび分布の推定を行った。また、各変数は平均 0 分散 1 に正規化されている。これらの図から、主にそれぞれの第 1 軸 (水

表 4 Classification Results

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

平軸) の変数の分布の偏りによって 2 群が概ね判別出来ることが示唆される。

ここで、本実験で得られた fNIRS 特徴量について議論する。まず、健常群 (NC) と疾病群 (CI) を判別するために有効な fNIRS 特徴量として、表 3 (上段) と図 7 の結果から、前頭前野 (今回の臨床データについては右領域) の血流量が低下し、側頭後方領域 (今回の臨床データについては左側頭後方領域) の賦活周期が伸長すると認知機能障害の疾病群に判別する傾向にあることが確認された。このことは、認知機能の障害に伴いワーキングメモリの機能が低下することに適った結果であると考えられる。主にアルツハイマー型認知症において後帯状回の脳部位における血流の低下が確認されていること [Walhovd 10] にも関連が期待される。

次に、軽度認知機能障害 (MCI) とアルツハイマー型認知症 (AD) を判別するために有効な fNIRS 特徴量として、表 3 (下段) と図 8 の結果から、頭頂領域 (今回の臨床データについては左頭頂領域) の賦活の分散および平均値が減少すると、軽度認知機能障害からアルツハイマー型認知症を判別する傾向にあることが確認された。このことは、軽度認知機能障害からアルツハイマー型認知症へ進行した患者の脳における病態学的特徴として、後帯状回や楔前部における脳血流の低下が認められること [Ishiwata 06] との関連が期待される。

被験者 50 名に対する推定テストの交差検定結果を表 4 に示す。表 4 の結果から AD の判定正答率と NC の判定的中率がともに 90% 以上であることがわかる。このことから、AD 群に属する被験者が健常 (NC) と誤判定されることがなく、かつ、健常と判定された被験者が AD 患者であることがなかった (1 名のみ MCI 患者だった) ことがわかる。このことは、認知症スクリーニングが求められる仕様を鑑みて好ましい結果であると言える。また、MCI の判定正答率も 73.7% と許容できる性能であると考えられる。誤判定された 5 名の 8 割が疾患側 (AD) に判定されていることも受け入れやすい結果である*2。今後は、上記の性質を保持しつつ全体の正答率を向上させる改良を進めたい。

*2 一方、NC の判定正答率は 52% 程度であったが、本スクリーニングの役割が専門病院への受診誘導であることを考えると、AD や MCI の判定正答率が優先して評価される。

5. おわりに

本研究では、課題実行中の高齢者の脳活性に着目し、ベイジアンマイニングに基づいた非侵襲かつ簡便な認知機能障害のスクリーニング技術を開発した。機能的近赤外分光法 (fNIRS) を用いて認知課題実行中の脳血流を計測し、oxy-Hb の変動から健常 (NC)、軽度認知機能障害 (MCI)、アルツハイマー型認知症 (AD) の臨床診断群を自動判別する手法を提案した。本稿では、50 名の高齢者から採取した fNIRS 測定データと臨床診断群に関して、カテゴリ想起の課題実行時の脳血流情報を用いて専門医療機関に直接誘導する 2 次スクリーニングとしては許容できる判別性能を確認した。しかしながら、臨床データの規模はまだ小さく、fNIRS 特徴量の抽出・選択にもまだ検討の余地があると考えられる。今後の課題としては、その他の課題実行時のデータを用いた検証実験、高齢者データを増加することによる分析・推定性能の向上、ならびに、音声韻律情報による 1 次スクリーニング技術との連携・統合することで、次世代の認知症のスクリーニングツールを開発したいと考えている。

謝辞

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

◇ 参考文献 ◇

- [de Leon 04] de Leon, M. J., DeSanti, S., Zinkowski, R., Mehta, P. D., Pratico, D., Segal, S., Clark, C., Kerkman, D., DeBernardis, J., Li, J., Lair, L., Reisberg, B., Tsui, W., and Rusinek, H.: MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease., *Journal of Internal Medicine*, Vol. 256, No. 3, pp. 205-223 (2004)
- [de Leon 07] de Leon, M. J., Mosconi, L., De Santi, K. B. S., Zinkowski, R., Mehta, P. D., Pratico, D., et al.: Imaging and CSF studies in the preclinical diagnosis of Alzheimer's disease, *Annals of New York Academy of Sciences*, Vol. 1097, pp. 114-145 (2007)
- [Draper 98] Draper, N. and Smith, H.: *Applied Regression Analysis (3rd edition)*, John Wiley & Sons (1998)
- [Folstein 75] Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R.: "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *Journal of Psychiatric Research*, Vol. 12, No. 3, pp. 189-198 (1975)
- [Ishiwata 06] Ishiwata, A., Sakayori, O., Minoshima, S., Mizumura, S., Kitamura, S., and Katayama, Y.: Preclinical evidence of Alzheimer changes in progressive mild cognitive impairment: a qualitative and quantitative SPECT study, *Acta Neurologica Scandinavica*;114(2):91-6, 2006, Vol. 114, No. 2, pp. 91-96 (2006)
- [Morris 93] Morris, J. C.: The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules, *Neurology*, Vol. 43, No. 11, pp. 2412-2414 (1993)
- [Mosconi 10] Mosconi, L., Berti, V., Glodzik, L., Pupi, A., De Santi, S., and de Leon, M. J.: Pre-clinical detection of Alzheimer's disease using FDG-PET, with or without amyloid imaging, *Journal of Alzheimers' Disease*, Vol. 20, No. 3, pp. 843-854 (2010)
- [Villringer 95] Villringer, A. and Firnagl, U.: Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging, *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, Vol. 7, pp. 240-276 (1995)
- [Villringer 97] Villringer, A. and Chance, B.: Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function, *Trends in Neurosciences*, Vol. 20, pp. 435-442 (1997)
- [Walhovd 10] Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Dale, A. M., McEvoy, L. K., Brewer, J., Karow, D. S., Salmon, D. P., Fennema-Notestine, C., and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.: Multi-modal imaging predicts memory performance in normal aging and cognitive decline, *Neurobiology of Aging*, Vol. 31, No. 7, pp. 1107-1121 (2010)
- [Zhang 11] Zhang, D., Wang, Y., Zhou, L., Yuan, H., Shen, D., and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.: Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Journal of Neuroimage*, Vol. 55, No. 3, pp. 856-867 (2011)
- [加藤 91] 加藤伸司, 下垣光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 小坂敦二, 今井幸夫, 長谷川和夫: 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成, *老年精神医学雑誌*, Vol. 2, No. 11, pp. 1339-1347 (1991)
- [加藤 11a] 加藤昇平, 遠藤英俊, 鈴木祐太: 認知機能障害の早期スクリーニングをめざして: 課題実行時 fNIRS データのベイジアンマイニングに基づく NL/MCI/AD の 3 群判別, 第 30 回日本認知症学会学術集会抄録集, p. 171 (2011)
- [加藤 11b] 加藤昇平, 鈴木祐太, 小林朗子, 小島敏昭, 伊藤英則, 本間昭: 高齢者音声韻律特徴を用いた HDS-R スコアとの相関分析-音声を用いた認知症の早期スクリーニングをめざして-, *人工知能学会論文誌*, Vol. 26, No. 2, pp. 347-352 (2011)
- [栗田 09] 栗田圭一: 地域における認知症疾患医療センターの役割, *日本老年医学会雑誌*, 第 46 巻, pp. 203-206 (2009)

(担当委員: 山川 宏)

2011 年 8 月 23 日 受理

著者紹介

加藤 昇平(正会員)



1993 年名古屋工業大学電気情報工学科卒業。1998 年同大学院工学研究科博士後期課程電気情報工学専攻修了。同年豊田工業高等専門学校助手、1999 年同講師、2002 年名古屋工業大学講師、2003 年同助教授。現在同大学院情報工学専攻所属、准教授。博士 (工学)。知能・感性ロボティクス、知識推論・計算知能、ヒューマンインタラクションなどに興味を持つ。2006 年日本感性工学会技術賞。2010 年日本知能情報ファジィ学会論文賞。情報処理学会、電子情報通信学会、日本ロボット学会、日本感性工学会、日本知能情報ファジィ学会、日本認知症学会、IEEE 各会員。

遠藤 英俊



の理事を務める。

1982 年滋賀医科大学卒業。1987 年名古屋大学大学院医学研究科修了。その後、市立中津川総合病院内科部長。国立療養所中部病院内科医長などを経て、現在、国立長寿医療研究センター内科総合診療部長。医学博士。老年病専門医。著書に「認知症・アルツハイマー病が良くわかる本」(主婦の友社)「地域回想法ハンドブック」(河出書房新社)「かかりつけ医のための認知症診療ガイド」(医業ジャーナル社)など多数。日本老年精神医学会、日本認知症学会など

鈴木 祐太



2010 年名古屋工業大学情報工学科卒業。現在同大学院工学研究科博士前期課程情報工学専攻在学中。音声特徴解析、インタラクションシステムに関する研究に興味を持つ。

BAYESIAN-BASED EARLY DETECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN ELDERLY USING fNIRS SIGNALS DURING COGNITIVE TESTS

Shohei Kato¹, Hidetoshi Endo² and Yuta Suzuki³

¹*Dept. of Computer Science and Engineering, Nagoya Institute of Technology
Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8555, Japan*

²*Dept. of Comprehensive Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology
35 Gengo, Morioka-machi, Obu, Aichi 474-8511, Japan*

³*Dept. of Computer Science and Engineering, Nagoya Institute of Technology, Nagoya, Japan
shohey@ics.nitech.ac.jp*

Keywords: Early detection of dementia, Functional near infrared spectroscopy, fNIRS, Bayesian classifier.

Abstract: This paper presents a new trial approach to early detection of dementia in the elderly with the use of functional brain imaging during cognitive tests. We have developed a non-invasive screening system of the elderly with cognitive impairment. In addition of our previous research of speech-prosody based data-mining approach, we had started the measurement of functional brain imaging for patient having a cognitive test by using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). We had collected 42 CHs fNIRS signals on frontal and right and left temporal areas from 50 elderly participants (18 males and 32 females between ages of 64 to 92) during cognitive tests in a specialized medical institute. We propose a Bayesian classifier, which can discriminate among elderly individuals with three clinical groups: normal cognitive abilities (NL), patients with mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer's disease (AD). The Bayesian classifier has two phases on the assumption of screening process, that firstly checks whether a suspicion of the cognitive impairment (CI) or not (NL) from given fNIRS signals; if any, and then secondly judges the degree of the impairment: MCI or AD. This paper also reports the examination of the detection performance by cross-validation, and discusses the effectiveness of this study for early detection of cognitive impairment in elderly subjects. Consequently, empirical results that both the accuracy rate of AD and the predictive value of NL are equal to or more than 90%. This suggests that proposed approach is adequate practical to screen the elderly with cognitive impairment.

1 INTRODUCTION

It is no doubt about abrupt increase in elderly patients with dementia due to growing super-aging society in developed countries. Research and development of new dementia medications is accelerated. Development of the early detection methods for dementia that are both sensitive and specific is also very important as a diagnostic tool.

To screen for dementia and cognitive impairment, a questionnaire test such as Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975), Revised Hasegawa's Dementia Scale (HDS-R) (Imai and Hasegawa, 1994), Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, 1993), and Memory Impairment Screen (MIS) (Buschke et al., 1999), is commonly used in addition to a neurophysiological test (Zhang et al., 2011) (e.g., using MRI (de Leon et al., 2004), FDG-PET (Mosconi et al., 2010), and CSF biomark-

ers (de Leon et al., 2007)). Questionnaire tests have some disadvantages and their use is limited in the clinic. The MMSE, HDS-R, and CDR are more time-consuming than a general practitioner's consultation. In general, the questionnaire cannot completely dismiss the influence of education, social class, and gender difference on the results. In addition, there is a possibility that practitioner subjectivity may affect the scoring. Thus, we believe that the development of a simple, non-invasive examination that is objective and combined with a physiological test could enable the early detection of dementia in a broad population.

In our previous study, we have studied a novel approach to the early detection of cognitive impairment in the elderly (Kato et al., 2011), in which we focused on the prosodic features of speech sound during the subject's answers to the questionnaire. The method had an advantage that enables everyone to check his/her own cognitive ability anywhere because

Table 1: A Breakdown list of participants (N=50).

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

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

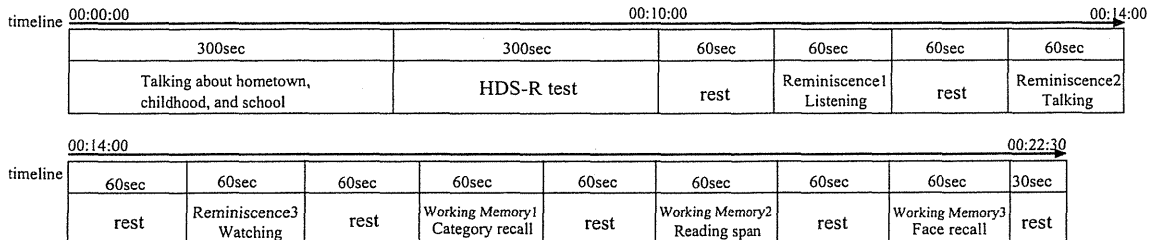


Figure 1: Block design task of cognitive tests.

of using speech signals only. The method is effective for the first step of screening for dementia, but, however, it has limitations of the reliability because the method does not measure brain function. On the other hand, a neurophysiological test, such as using MRI, FDG-PET, and CSF biomarkers, imposes severe constraint on a subject, for instance, pain at obtaining cerebral spinal fluid, radiation exposure, physical restraint and so on. This is a disadvantage in early screening, which should covers all elderlies.

In this study, we focus on functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) as a brain function measurement system, which can eliminate physical restraint from a subject by non-invasive procedures, and develop a prototype for computer-aided diagnosis of cognitive impairment in the elderly with the use of fNIRS signals during cognitive tests. In this paper, we present signal processing technique of feature extraction and selection for hyper-dimensional time series data of fNIRS signals, and propose the two-phase Bayesian classifier for discriminating among elderly individuals with three clinical groups. In addition, we addressed the effectiveness of proposed method in discriminating among elderly individuals with normal cognitive abilities (NL), patients with mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer's disease (AD)

2 METHOD

2.1 Participants

Fifty Japanese subjects (18 males and 32 females between the ages of 64 and 92 years) participated in this study. Table 1 shows the breakdown list of partici-

pants. In this study, all participants are clinically conditioned that CDR of a participant in MCI group and AD group corresponds to 0.5 and 1, respectively.

2.2 Cognitive Tests

To measure brain function of an elderly during various cognitive tests including HDS-R, we have made a block designed task shown in Fig. 1, and then conducted simultaneous voice-fNIRS measurement during cognitive tests. Firstly a participant talks about the topics of hometown and childhood and answers for an HDS-R questionnaire test for ten minutes. And then, he/she does three reminiscence tasks (1. listening, 2. talking, 3. watching) and three working memory tasks (1. category recall, 2. reading span, 3. face recall) for twelve minutes. These six tasks are done for 60 seconds after rest gazing at a single point on the display for 60 seconds interval.

2.3 fNIRS Measurement

Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) can measure neural activity of the cerebral cortex using infrared rays that are safe to living organisms (Villringer and Chance, 1997). fNIRS monitors regional relative changes of oxy/deoxygenated hemoglobin concentration to measure cortical activation utilizing the tight coupling between neural activity and regional cerebral blood flow (Villringer and Firnafl, 1995). This measurement method requires only compact experimental systems and can eliminate physical restraint from a subject by non-invasive procedures (Fig. 2).

We used the fNIRS topography system FOIRE-3000 Near-Infrared Brain Function Imaging System

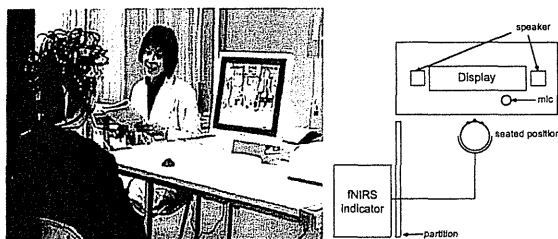


Figure 2: Snapshot of fNIRS measurement of an elderly participant having a cognitive test.

(Shimadzu, Kyoto, Japan), which uses near-infrared light with wavelengths of 780, 805, and 830 nm. We set 16 illuminators and 15 detectors in lattice pattern to form 42 channels (CHs) (22 CHs on frontal lobe, 10 CHs on right parietal and temporal lobe, 10 CHs on left parietal and temporal lobe) shown in Fig. 3.

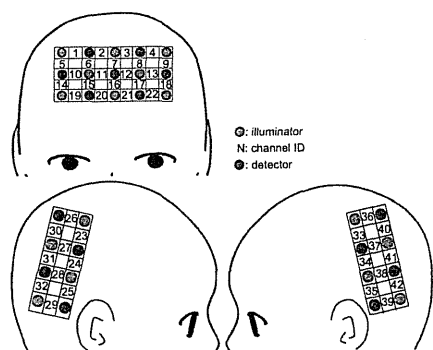


Figure 3: Channel arrangement of fNIRS measurement.

2.4 Statistical Tests of fNIRS Signals

Preliminary to development of the screening tool, we have conducted statistical tests of between-group significant differences using fNIRS signals of oxy-Hb during working memory task (1. category recall). We used two-tailed t-test with significance level of $(P < 0.001)$ after applying Bonferroni's adjustment ($1/42$). Fig. 4 shows the results of t-test for significant differences in channel-wise fNIRS signals between any single pair from NL, MCI, and AD groups. The CHs that exhibited significant oxy-Hb increase are colored according to the t-values, as shown in the color bar, while those below the threshold are indicated in gray. The results indicate the significant difference of fNIRS signals during cognitive test between normal group and disease groups. This suggests that fNIRS signals during cognitive test have potential for detection of cognitive impairment in elderly patients. Additionally, for fNIRS signals during rest, there are no CHs with significant difference between any single pair from NL, MCI, and AD groups.

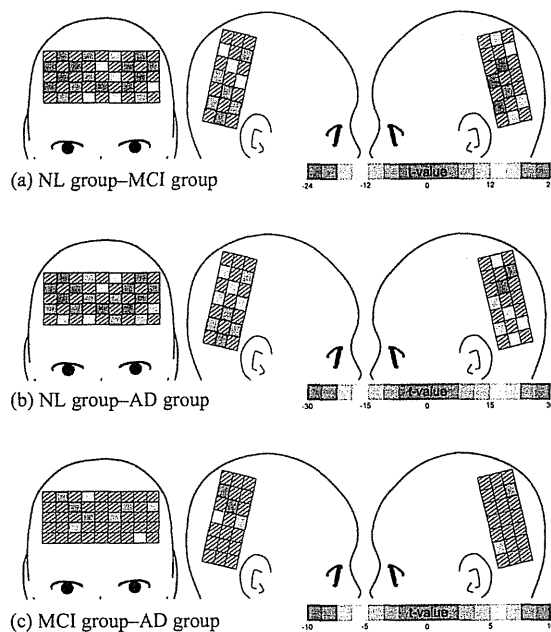


Figure 4: Results of t-test for significant differences in channel-wise fNIRS signals between any single pair from NL, MCI, and AD groups.

3 CLASSIFICATION OF NL, MCI, AD GROUPS

The section describes a Bayesian classifier, which can discriminate among elderly individuals with three clinical groups: normal cognitive abilities (NL), patients with mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer's disease (AD). To design algorithm for computer-aided diagnosis of cognitive impairment in the elderly, we consider the screening process by a specialist in geriatrics. We thus propose a two-phase Bayesian classifier shown in Fig. 5 on the assumption of screening process, that firstly checks whether a suspicion of the cognitive impairment (CI) or not (NL) from given fNIRS signals; if any, and then secondly judges the degree of the impairment: MCI or AD.

3.1 Primitive Analysis of fNIRS Signals

In advance of Bayesian classification, we make a primitive signal processing fNIRS signals shown in Fig. 6. Firstly, we make five fNIRS signals every channels such that noise is reduced by channel-wise smoothing through three low-pass filters and difference filters (Fig. 7).

F1 (cutoff freq. 1.92[Hz]): to remove noise arisen from

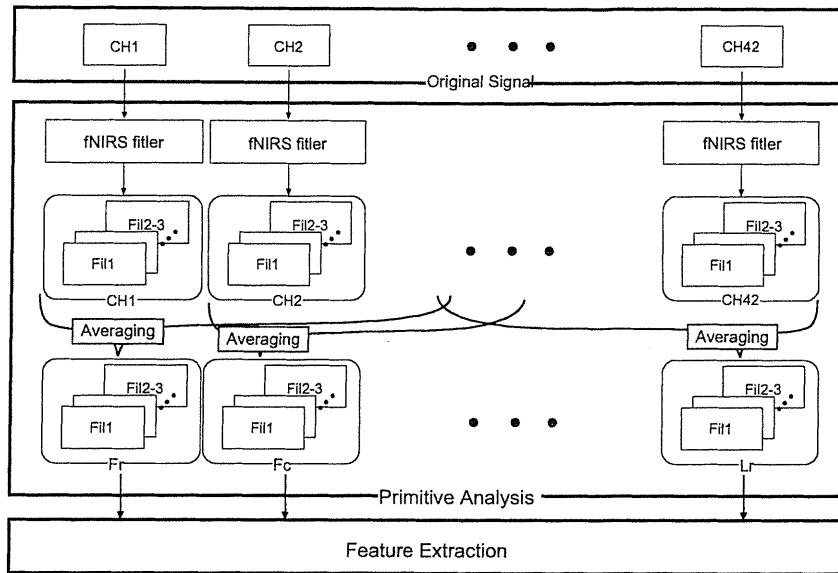


Figure 6: The outline of primitive analysis of fNIRS signals.

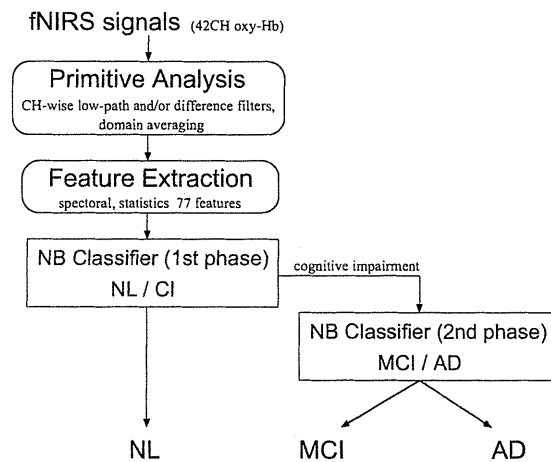


Figure 5: Classification of NL/MCI/AD by two-phase Bayesian Classifier.

environmental light.

F2 (cutoff freq. 0.96[Hz]): to remove background noise arisen from biosignal such as pulse wave and blood pressure.

F3 (cutoff freq. 0.48[Hz]): to remove noise arisen from body movement such as jaw, eye, neck and so on.

F1-F3: to subtract F3 from F1.

F2-F3: to subtract F3 from F2.

Secondly, we segregate 42 CHs into the following seven brain areas and then make signal averaging that integrates fNIRS signals within each of the areas.

Fr: 7 CHs on the right side of frontal lobe (CH: 1,5,6,10,14,15,19).

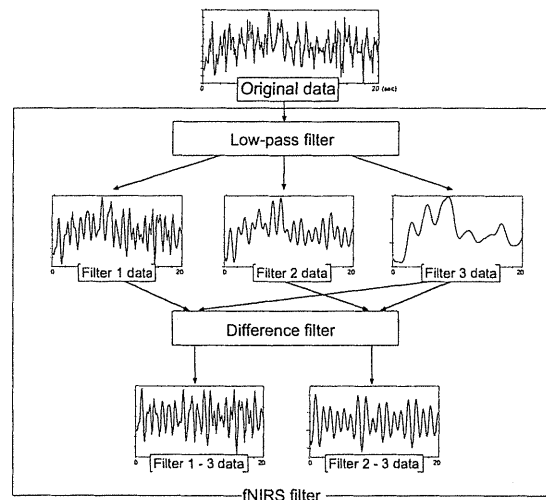


Figure 7: A filter design in fNIRS primitive analysis.

Fc: 8 CHs on the central part of frontal lobe (CH: 2,3,7,11,12,16,20,21).

Fl: 7 CHs on the left side of frontal lobe (CH: 4,8,9,13,17,18,22).

Rf: 5 CHs on the front of right parietal lobe (CH: 23,24,26,27,30).

Rr: 5 CHs on the rear of right temporal lobe (CH: 25,28,29,31,32).

Lf: 5 CHs on the front of left parietal lobe (CH: 33,34,36,37,40).

Lr: 5 CHs on the rear of left temporal lobe (CH: 35,38,39,41,42).

Table 2: fNIRS feature candidates.

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

3.2 Extraction of fNIRS Features

We enumerate features that represents fluctuations of regional cerebral blood flow if it is the slightest effective in detection of cognitive impairment, and extract 11 features shown in Table 2 from fNIRS signals in each of the seven brain areas.

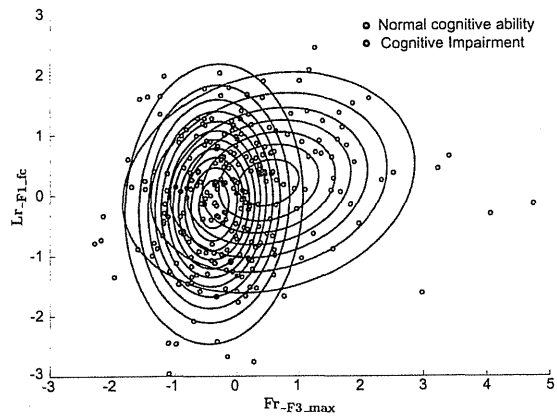
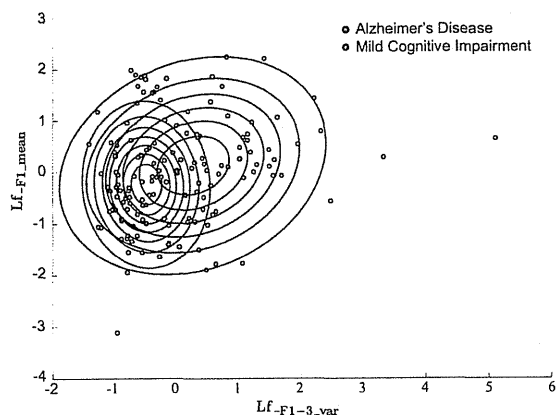
3.3 Bayesian Classifier

In this paper, we adopted naive Bayes classifier (NB), (Langley et al., 1992) which is a simple Bayesian classifier with strong independence assumption of attributes (Domingos and Pazzani, 1996). We construct two classifiers: $NB_{NL/CI}$, which checks whether a suspicion of the cognitive impairment (CI) or not (NL) at the first phase, if any suspicion, and $NB_{MCI/AD}$, which judges the degree of the impairment (MCI or AD) at the second phase.

In our strategy for feature extraction, all of the 77 fNIRS features described above may not be equally useful and important for discrimination among NL, MCI, and AD. In this study, we conduct systematic feature selection by using the forward stepwise (FSW) method (Draper and Smith, 1998), which is the most popular form of feature selection in statistics and consists of a combination of the forward selection and backward elimination methods. FSW is a greedy algorithm that adds the best feature (or deletes the worst feature) during each round. We make a model selection method based on the criterion of accuracy rate of the classification.

4 CLASSIFICATION ASSESSMENT

We have examined discrimination performance by


 Figure 8: Distributions of NL/CI estimated by classifier $NB_{NL/CI}$.

 Figure 9: Distributions of MCI/AD estimated by classifier $NB_{MCI/AD}$.

modeling two-phase Bayesian classifiers for discriminating among elderly individuals with NL, MCI, and AD, by using fNIRS signals of oxy-Hb during working memory task (1. category recall) (see Fig. 1) collected from 50 participants (see Table 1). Table 3 shows the selected fNIRS features by each of NB classifiers. To evaluate detection performance, we adopted leave-one-out cross-validation.

Table 3: Selected fNIRS features.

Classifier	Selected Feature
$NB_{NL/CI}$	Fr_F3_max, Lf_F1_fc
$NB_{MCI/AD}$	Lf_F1-3_var, Lf_F1_mean, Fc_F1-3_var

Fig. 8 and Fig. 9 show the distributions of NL group / CI group and MCI group / AD group by classifiers $NB_{NL/CI}$ and $NB_{MCI/AD}$, respectively. In the figures, 250 samples (145 samples in Fig. 9), such that fNIRS signals are analyzed after divided into five spans, are plotted. fNIRS features are mean and vari-

Table 4: Classification results.

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

ance normalize in each variable.

Table 4 shows the confusion matrices and the statistics of classification results using two-phase classifiers consist of $NB_{NL/CI}$ and $NB_{MCI/AD}$. The results indicate that both the accuracy rate of AD and the predictive value of NL are equal to or more than 90%. This means that no subject in AD groups are misclassified into NL group (only one is misclassified into MCI group), and that subjects classified into NL group are not all patient with AD (only one should be in MCI group). This suggests that proposed approach is adequate practical to screen the elderly with cognitive impairment. The results that the accuracy rate of MCI is 73.7% and that most of subjects misclassified are classified into AD group are both relative acceptable performance for screening tool.

5 CONCLUSIONS

We developed a new technology for early detection of cognitive impairment in the elderly, focusing on the brain activity during cognitive task. The detection method is based on the data mining approach using Bayesian classification and is simple and non-invasive procedure using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). We proposed a Bayesian classifier using fNIRS signals, which can discriminate among elderly individuals with three clinical groups: normal cognitive abilities (NL), patients with mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer's disease (AD). This paper also reported the examination of the detection performance by cross-validation, and the results that both the accuracy rate of AD and the predictive value of NL are equal to or more than 90%. Consequently, the empirical results suggested that proposed approach is adequate practical to screen the elderly with cognitive impairment.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to SHIMADZU Corporation, National Center for Geriatrics and Gerontology, and Ifcom Co. Ltd. for fNIRS measurement system, clinical data collection environment, and data collec-

tion, respectively. This work was supported in part by SENTAN, Japan Science and Technology Agency (JST), and part by Adaptable and Seamless Technology Transfer Program through target-driven R&D, JST, and part by Suzuken Memorial Foundation.

REFERENCES

- Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., Stewart, W. F., Sliwinski, M. J., Eckholdt, H. M., and Lipton, R. B. (1999). Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology*, 52(2):231–238.
- de Leon, M. J., DeSanti, S., Zinkowski, R., Mehta, P. D., Pratico, D., Segal, S., Clark, C., Kerkman, D., DeBernardis, J., Li, J., Lair, L., Reisberg, B., Tsui, W., and Rusinek, H. (2004). Mri and csf studies in the early diagnosis of alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine*, 256(3):205–223.
- de Leon, M. J., Mosconi, L., De Santi, K. B. S., Zinkowski, R., Mehta, P. D., Pratico, D., Tsui, W., Saint Louis, L. A., Sobanska, L., Brys, M., Li, Y., Rich, K., Rinne, J., and Rusinek, H. (2007). Imaging and CSF studies in the preclinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1097:114–145.
- Domingos, P. and Pazzani, M. (1996). Beyond Independence: Conditions for the Optimality of the Simple Bayesian Classifier. In *Proc. of International Conference on Machine Learning*, pages 105–112.
- Draper, N. and Smith, H. (1998). *Applied Regression Analysis (3rd edition)*. John Wiley & Sons.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat. Res*, 12(3):189–198.
- Imai, Y. and Hasegawa, K. (1994). The revised Hasegawa's Dementia Scale (HDS-R): evaluation of its usefulness as a screening test for dementia. *J. Hong Kong Coll. Psychiatr.*, 4(SP2):20–24.
- Kato, S., Suzuki, Y., Kobayashi, A., Kojima, T., Itoh, H., and Homma, A. (2011). Statistical analysis of the signal and prosodic sign of cognitive impairment in elderly-speech: a preliminary study. In *Proc. of 5th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies (BIOSTEC 2011)*, pages 322–327.
- Langley, P., Iba, W., and Thompson, K. (1992). An analysis of Bayesian classifiers. In *Proc. of The Tenth National Conference on Artificial Intelligence (AAAI-92)*, pages 223–228.
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11):2412–2414.
- Mosconi, L., Berti, V., Glodzik, L., Pupi, A., De Santi, S., and de Leon, M. J. (2010). Pre-clinical detection of Alzheimer's disease using FDG-PET, with or without amyloid imaging. *Journal of Alzheimers' Disease*, 20(3):843–854.

- Villringer, A. and Chance, B. (1997). Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends Neurosci.*, 20:435–442.
- Villringer, A. and Firnagl, U. (1995). Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, 7:240–276.
- Zhang, D., Wang, Y., Zhou, L., Yuan, H., Shen, D., and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011). Multimodal classification of alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Neuroimage*, 55(3):856–867.

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

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

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

*1名古屋工業大学大学院工学研究科情報工学専攻

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

*2国立長寿医療研究センター

National Center for Geriatrics and Gerontology

*3認知症介護研究・研修東京センター

Tokyo Dementia Care Research and Training Center

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

1. はじめに

ごく早期の認知症の発見・予防を目的とした認知機能障害のスクリーニングは、益々進む社会の長寿高齢化において大いに期待される技術である [栗田 09]。現在、認知症のスクリーニングは、HDS-R (改訂長谷川式簡易知能評価スケール) [Kato 91], MMSE (Mini-Mental State Examination) [Folstein 75], MIS (Memory Impairment Screen) [伊集院 08], CDR (Clinical Dementia Rating) [Morris 93] などが広く用いられている。これらは一定のトレーニングを受けた医師、あるいは臨床心理士などにより、主として医療機関において実施されている。しかしながら、日常の外來診療場面では、HDS-R などの簡易検査であっても、5~20 分程度の時間を要し、他の外來患者の診療に支障をきたすとの指摘もあり、医師の負担の軽減が重要になると考えられる。さらに簡便で使用しやすく、かつ、従来のツールと同等以上の性能を有するツールが開発されれば、より広範にスクリーニングを実施することが可能となり、認知症の早期診断に資することが可能になる。

そこで我々は、コンピュータによるデータマイニング技術を応用した認知機能障害のスクリーニングを開発してきた。専門医の診断・加療を必要とする高齢者をより多く専門医療機関に誘導するために、高齢者の発話音韻特徴を用いる手法 [加藤 11], および、脳血流の賦活特徴を用いる手法 [加藤 12] をそれぞれ考案した。これは、音声情報のみを用いるため誰でも在宅・外出など場所を問わず手軽に低コストで実施できる (1 次スクリーニング) 長所を持ちつつ、脳機能を直接測定する (2 次スクリーニング) ことで判別の信頼性を確保するねらいがある。脳機能計測としては、特別な測定環境を必要とせず、自然な体勢で課題実行中の脳機能を測定できる、機能的近赤外分光法

(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) を採用している。

本稿では、それらの成果を総括・統合し、音声-fNIRS 同時計測を実施した臨床データ (N=48) を用いて 2 段階スクリーニングの効果を検証する。そして、1 次スクリーニングのコスト効果と 2 段階スクリーニングを用いた健常者 (NC)、軽度認知機能障害 (MCI)、および、患者アルツハイマー型認知症 (AD) 患者の弁別における有効性について議論する。

2. 認知課題と fNIRS 計測

2.1 実験参加者

実験には 48 名の高齢者 (年齢 64~92 歳, 男性 18 名, 女性 30 名) が参加した。表 1 に被験者の臨床診断群と年齢構成の内訳を示す。ここでは、MCI 群として CDR0.5 相当, AD 群として CDR1 相当の患者を対象とした。

2.2 認知課題

HDS-R テストを含め様々な認知課題を実行中の高齢者の脳機能を計測するためにブロックデザインの課題を設計し、音声・fNIRS 同時計測を行った。始めの 10 分間は被験者の出身地や少年時代の会話と長谷川式テストを実施し、後半の 12 分間で回想法 (1. 聴く, 2. 話す, 3. 見る) ならびにワーキングメモリ課題 (1. カテゴリ想起, 2. リーディングスパンテスト, 3. 顔想起) の認知課題を実施する。各認知課題の前後に 60 秒の 1 点注視休憩 (レスト) を取らせた。認知課題実行中の高齢者の脳活動計測として、多チャンネル近赤外光脳機能イメージング装置 FOIRE-3000 (島津製作所製) を用いた。測定部位は、前頭前野に 22 チャンネル, 右側頭葉および頭頂葉に 10 チャンネル, 10 チャンネル, 合計 42 チャンネルの部位において脳血流を計測した。fNIRS の測定環境や測定方法についての詳細は文献 [加藤 12] を参照されたい。

本稿では、高齢者が実施した認知課題のうち、ワーキングメモリ課題 1 (カテゴリ想起) の終盤 20 秒で実施された「果

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

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

Age	64-70	71-75	76-80	81-85	86-92	Total
Male	3(2,0,1)	2(1,1,0)	4(3,1,0)	7(1,4,2)	2(0,0,2)	18(7,6,5)
Female	7(4,2,1)	6(4,2,0)	8(2,5,1)	5(2,1,2)	4(1,3,0)	30(13,13,4)
Subtotal	10(6,2,2)	8(5,3,0)	12(5,6,1)	12(3,5,4)	6(1,3,2)	48(20,19,9)

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

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

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

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

3. 音声韻率に基づく認知機能障害判定

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

3.1 音声韻律特徴

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

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

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

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

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

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

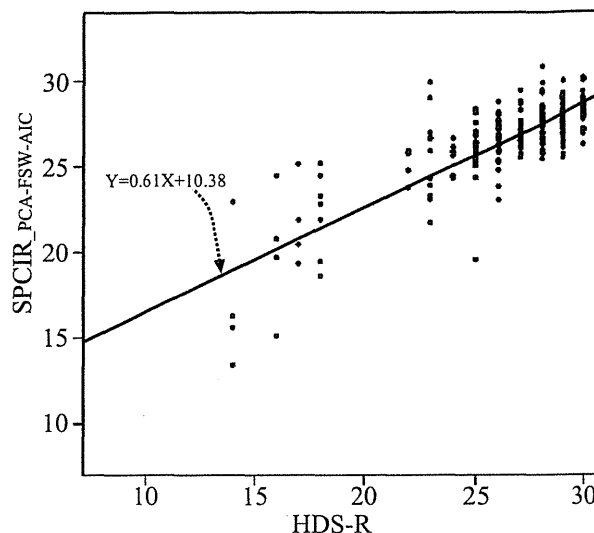


図 1: Scatter plot of HDS-R and SPCIR_{PCA-FSW-AIC}.

3.2 SPCIR: speech prosody-based cognitive impairment rating

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

4. 脳血流賦活に基づく NC/MCI/AD の 3 群判定

機能的近赤外分光法 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) とは、近赤外光を用いて脳内のヘモグロビン流量を計測する技術であり、非侵襲かつ被験者への拘束が少なく、測定環境を選ばない比較的簡便な計測が可能である [Villringer 97]。脳血流の増加はその脳部位の神経活動の活発化を反映しており [Villringer 95]、脳血流の変化は血液中のヘモグロビン (Hb) 量の変化を測定することで捉えることが可能である。そのため、fNIRS で酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 量、脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) 量、および、その総 (total-Hb) 量を計測し、計測されたこれらの変化を脳活動の指標と捉えることができる。本研究では、oxy-Hb の変化に注目した。

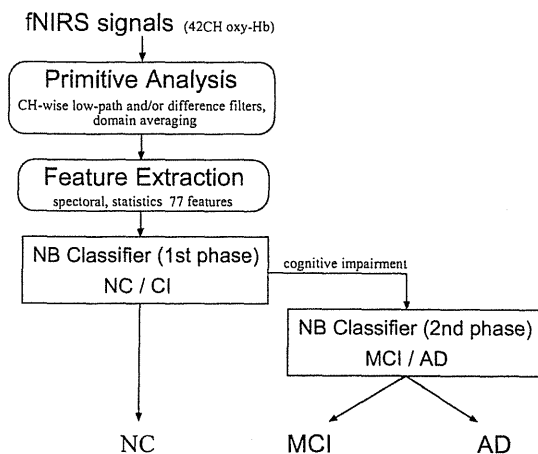


図 2: Classification of NC/MCI/AD by two-phase Bayesian Classifier.

認知症のスクリーニングでは、まず、認知機能の健全性を判断し、疑義がある場合にはその程度に応じて軽度認知機能障害あるいは認知症であるかを判定するプロセスが考えられる。そこで本稿では、図 2 に示す 2 段階の Naive-Bayes Classifier を用いた fNIRS データからの NC/MCI/AD 3 群判別システムを提案する。以下に同システムにおける計算手順を簡素に示す。

4.1 fNIRS 初期解析

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

4.2 fNIRS 特徴抽出

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

4.3 ベイジアン・クラシファイア

上記の特徴量と臨床診断結果の因果関係を示す 2 段階の Naive-Bayes Classifier を学習する。第 1 段階として、認知機能に障害があるかどうかを推定する判別器 NB_{NC/CI}、障害が推定された場合にその程度を推定する第 2 段階の判別器 NB_{MCI/AD} の 2 判別器を構築する。

これらの手続きの詳細については文献 [加藤 12] を参照されたい。

5. 音声・脳血流スクリーニングを用いた NC/MCI/AD 判別実験

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

表 3: Classification Results (SPCIR Cutoff: 26)

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

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

表 4: Classification Results (SPCIR Cutoff: 27)

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

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

表 5: Classification Results (SPCIR Cutoff: 28)

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

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

5.1 1 次スクリーニング

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

5.2 2 次スクリーニング

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