

P300 頂点潜時に基づく重回帰分析による MMSE スコアの推定に関する検討

三輪 晃暉^{1,a)} 吉川 大弘^{1,b)} 古橋 武^{1,c)} 寶珠山 稔² 牧野 多恵子³ 柳川 まどか⁴ 鈴木 裕介⁵
梅垣 宏行⁶ 葛谷 雅文⁷

概要：脳波の特徴量の一つである P300 は、オドボール課題において、被験者が注目した低頻度刺激の呈示後約 300ms~600ms 後に、頭頂から後頭部にかけて観測される陽性の電位変化である。P300 頂点潜時は、年齢や課題の難易度、被験者の認知機能の状態など、様々な要因によって変化することが報告されている。一方、認知症のスクリーニングテストの一つである MMSE (MiniMentalStateExamination) のスコアは、P300 頂点潜時に相関があることが報告されている。筆者らは、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を対象に、オドボール課題による脳波計測実験を行い、MMSE スコアを目的変数、P300 頂点潜時、年齢、教育歴、課題難易度の 4 変数を説明変数とする重回帰式を同定してきた。今回、外れ値を考慮することで重回帰式の精度向上ができたので報告する。

キーワード：視覚オドボール課題、認知症、MMSE スコア、P300、重回帰分析

1. はじめに

日本では、高齢者の一人暮らしと認知症患者の数は年々増加し、2030 年にはそれぞれ 700 万人以上となり、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 [1]。認知症は現在、病気自体を治す治療法はまだ確立されておらず、症状の進行を抑えることが主な治療法となっている。そのため、予防と早期発見が重要であるとされる。

本稿では、脳波の特徴量である P300 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（オドボール課題）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である。P300 頂点潜時は刺激呈示から P300 の頂点までの時間であり、従来研究は、健常者群、軽度認知障害者群、アルツハイマー病患者群において P300 頂点潜時が次第に延びることが報告されている [2]。また、P300 頂点潜

時は MMSE スコアと負の相関があること [3]、年齢と正の相関があること [4]、さらに、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 [5] 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。しかし従来研究では、上述の関係を定式化した報告はなされていない。

本研究では、オドボール課題の難易度を変えながら P300 頂点潜時の測定実験を実施し、得られた計測結果から、MMSE スコアを目的変数、P300 頂点潜時、年齢、教育歴、課題難易度の 4 変数を説明変数とする重回帰式を同定してきた [6]。今回、外れ値を考慮することで重回帰式の精度向上ができたので報告する。

2. 実験

名古屋大学医学部附属病院老年内科に通院している MMSE20 以上かつ 65 歳以上の患者 24 名から脳波データを取得できた。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。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 法に則り、1 電極 (Pz)、および基準電極 (A1, A2 : 耳朶) を装着し、サンプリング周波数 1000Hz で測定を行った。P300 を測定するために、視覚オドボール課題を被験者に呈示した。視覚刺激は、図 1 に示すスタンダード刺激（高頻度刺激）とターゲット刺激（低頻度刺激）とし、難易度をスタンダード刺激の半径とター

¹ 名古屋大学大学院工学研究科情報・通信工学専攻
² 名古屋大学 脳とこころの研究センター
³ 星城大学 リハビリテーション学部
⁴ 名古屋大学医学部附属病院 老年内科
⁵ 名古屋大学医学部附属病院 地域連帯・患者相談センター
⁶ 名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学
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・老年科学
a) miwa@cplx.cse.nagoya-u.ac.jp
b) yoshikawa@cse.nagoya-u.ac.jp
c) furuhashi@nuce.nagoya-u.ac.jp

ゲット刺激の半径の比とした。

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 1 半径比により難易度を定量化した呈示刺激

本実験では、スタンダード刺激 88 回とターゲット刺激 22 回をランダムに呈示することを 1 セットとし、50%~90%の各難易度につき 1 セットを難易度をランダムに変えて呈示した。刺激呈示間隔は呈示時間 500ms、消灯時間 500ms とし、追加課題としてターゲット刺激の際にはボタン押しを依頼した。

3. 解析法

3.1 P300 頂点潜時の算出法

P300 は 1-4Hz の帯域で現れるため、脳波データに 1~5Hz のバンドパスフィルタをかけた。次に、ターゲット呈示後 0~1000ms の区間の波形（ターゲット波形）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。そしてアーチファクトが含まれる脳波を除去し、さらに外れ値除去 [6] を行い、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 回帰式の同定と MMSE スコアの評価方法

MMSE スコアを目的変数、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、重回帰式を同定した。重回帰式の精度として、各被験者の MMSE スコアの実測値と推定値の誤差を求め、95%信頼区間を算出した。なお、各被験者の MMSE スコア推定値は、難易度の各段階における MMSE スコア推定値の平均とした。

4. 結果と考察

被験者 24 名のデータから得られた重回帰式は

$$\text{MMSE スコア} = 0.22 \times (\text{難易度}) - 0.16 \times (\text{年齢}) - 0.43 \times (\text{頂点潜時}) + 0.23 \times (\text{教育歴}) \quad (1)$$

であった。なお、(1) 式の各係数は偏回帰係数である。この重回帰式から得られた MMSE スコアの推定誤差の 95%信頼区間は ± 5.37 であった。図 2 は、MMSE スコアの推定値と実測値である。エラーバーにより標準偏差推定量を示している。破線は推定値=実測値のラインである。図より、スコアが 20~25 の被験者において、推定値が実測よりも大きく、スコア 30 で推定値が極端に小さくなっている。スコア 30 の被験者全員の推定値が 95%信頼区間の外にあった。

そこで、スコア 30 の被験者のデータを除いて重回帰式を同定したところ、式 (2) を得た。

$$\text{MMSE スコア} = 0.16 \times (\text{難易度}) - 0.37 \times (\text{年齢})$$

$$-0.32 \times (\text{頂点潜時}) + 0.47 \times (\text{教育歴}) \quad (2)$$

この重回帰モデルの 95 %信頼区間は ± 3.42 であった。

5. まとめと今後

脳波から認知症の早期発見を支援できるシステムの構築を目指して、MMSE スコアの推定式の同定を行った。本稿では、MMSE スコアの実測値が 30 となる被験者データを外れ値と見なして除去したところ、95 %信頼区間は ± 3.42 の推定精度を得ることができた。今後は、通院患者ではない高齢者のデータを増やすことで、モデルの精度向上を図っていく予定である。

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。

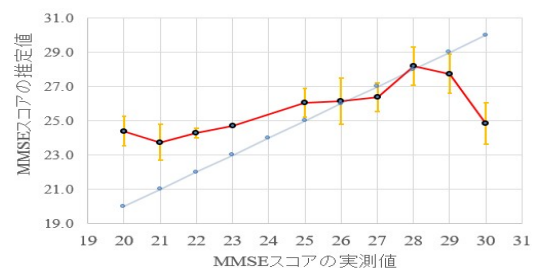


図 2 MMSE スコアの推定値の平均

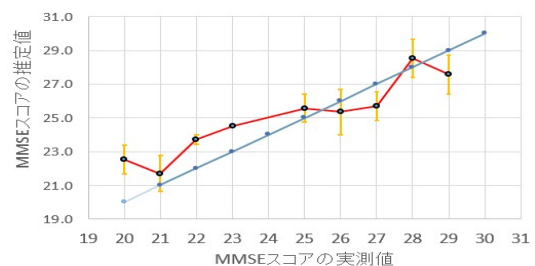


図 3 MMSE スコアの推定値の平均

参考文献

- [1] 内閣府：平成 28 年版高齢社会白書 (2016).
- [2] Indoria, S. P. et al.: A study of P300 and Mini Mental State Examination in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia (2017).
- [3] Braverman, E. R. et al.: P300 (latency) event-related potential: an accurate predictor of memory impairment, *Clinical Electroencephalography*, Vol. 34, No. 3, pp. 124-139 (2003).
- [4] Goodin, D. S. et al.: Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects, *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, Vol. 44, No. 4, pp. 447-458 (1978).
- [5] 佐田佳美ほか：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, 脳と発達, Vol. 34, No. 6, pp. 491-497 (2002).
- [6] 三輪晃暉ほか：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).