

# オドボール課題中の脳波に基づく 認知症の兆候検出に関する研究

三輪 晃暉<sup>1</sup> 吉川 大弘<sup>1,a)</sup> 古橋 武<sup>1</sup> 寶珠山 稔<sup>2</sup> 牧野 多恵子<sup>3</sup> 柳川 まどか<sup>4</sup>  
鈴木 裕介<sup>5</sup> 梅垣 宏行<sup>6</sup> 葛谷 雅文<sup>7</sup>

受付日 2018年8月27日, 再受付日 2018年10月17日,  
採録日 2018年10月28日

**概要:** 脳波が認知症スクリーニング検査の MMSE (Mini-Mental State Examination) スコアと関係があることが報告されている。そのため、脳波計測を行うことで MMSE スコアを推定できれば、認知症早期発見支援につながると期待される。しかし MMSE スコアと脳波の特徴量との関係は、これまで定量的には同定されていない。そこで本研究では、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 スコアを目的変数として、P300 頂点潜時・振幅・正接、課題の難易度、 $\alpha$  波パワー、 $\beta/\alpha$ 、年齢、教育歴、を説明変数とする重回帰式を同定する。P300 頂点正接は本研究が初めて導入する変数である。説明変数選択には変数増減法を適用した。結果として、説明変数には P300 頂点潜時、P300 頂点正接、課題の難易度、 $\alpha$  波パワー、年齢、教育歴の 6 変数が有意な変数として選択された。得られた回帰式の MMSE スコア推定値の 95%信頼区間は  $\pm 3.12$  であった。

**キーワード:** オドボール課題, P300 頂点潜時, P300 頂点正接, MMSE (Mini-Mental State Examination), 認知症スクリーニング検査, QOL (Quality of Life), スマートチェア

## A Study on Detection of Symptoms of Dementia based on EEG in Oddball Paradigm

KOKI MIWA<sup>1</sup> TOMOHIRO YOSHIKAWA<sup>1,a)</sup> TAKESHI FURUHASHI<sup>1</sup> MINORU HOSHIYAMA<sup>2</sup>  
TAEKO MAKINO<sup>3</sup> MADOKA YANAGAWA<sup>4</sup> YUSUKE SUZUKI<sup>5</sup> HIROYUKI UMEGAKI<sup>6</sup>  
MASAFUMI KUZUYA<sup>7</sup>

Received: August 27, 2018, Revised: October 17, 2018,  
Accepted: October 28, 2018

**Abstract:** It has been reported that EEG (Electroencephalogram) signals are related to MMSE score which is one of the screening tests for dementia. If the MMSE score can be estimated by measuring EEG, it is expected to be used for the early detection of dementia. However, no regression equation between MMSE score and EEG has been identified yet. The authors measured EEG of dementia patients who were attending the Geriatrics of Nagoya University hospital using Oddball tasks. This paper identifies a multiple regression equation with MMSE score as the objective variable, and the P300 peak latency, peak amplitude, and peak tangent,  $\alpha$  wave power,  $\beta/\alpha$ , age, years of education as the explanatory variables. This paper introduces the P300 peak tangent as a new explanatory variable. We apply a variable selection method: stepwise selection method. The stepwise selection method selected the P300 peak latency, peak tangent, difficulty of oddball tasks,  $\alpha$  wave power, age, and years of education as significant variables. The 95% confidence interval of estimated MMSE score was  $\pm 3.12$ .

**Keywords:** Oddball paradigm, P300 peak latency, P300 peak tangent, MMSE (Mini-Mental State Examination), dementia screening tests, QOL (Quality of Life), smart chair

## 1. はじめに

日本では、1人暮らしの高齢者と認知症患者の数が年々増加し、2030年にはいずれも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[17]。高齢者にとっては、健康寿命を長くする等のQOL (Quality of Life) が重要であるが、認知症は症状が進行すると治療が困難となりQOLを低下させてしまうため、認知症の早期発見が重要視されている[1]。しかし、認知症を自覚することは困難であるため、1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[5]。

認知症のスクリーニング検査の1つにMMSEがある[3], [6]。このMMSEテストでは「今日は何日ですか」等の質問に対する正答数0~30がスコアとしてつけられる。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の専門家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等の難点が報告されている[18]。また被験者1人では実施できないことから、1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。

脳波測定を容易に実施できる機器の開発が進められている。たとえば、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、スマートチェアの開発が進められている[19]。名古屋COIでは、このスマートチェアに非接触磁気センサを搭載することで、脳波測定を可能とする研究も進められている[11]。脳波から認知症の兆候を検出することが可能となれば、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、他者

の助けを必要とせずに、認知症発症の可能性を早期発見できる。

脳波と認知症の関係については、オドボール課題における事象関連電位の1つであるP300との関係が報告されている。P300とは、事象関連電位の1つであり、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である。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[8]。そして、P300頂点潜時はMMSEスコアと負の相関があること[2]、認知症の症状の1つに集中力の低下があり[13]、P300頂点の振幅は集中力と正の相関があること[12]が報告されている。さらに、Goodinら[7]はP300頂点潜時と年齢に正の相関があることを、佐田ら[14]は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を報告している。また、脳波の主要成分の1つである $\alpha$ 波においては認知症が進行すると、振幅低下や徐波化が起きること[16]が報告されている。一方で、 $\alpha$ 波のパワーと $\beta$ 波のパワー比 $\beta/\alpha$ は集中力を測る指標とされている[20]。また、MMSEスコアは、教育歴が高いほど、高くなるといわれている。これら従来研究には、推定モデルを作り、認知度合いを定式化したものは見当たらない。

そこで本研究では、脳波と認知症との関係に注目し、MMSEスコアと脳波との重回帰式を同定することで、脳波計測結果からMMSEスコアを推定可能とし、認知症の早期発見支援を目指す。そのために、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実施した。そして、本重回帰式の目的変数をMMSEスコアとし、説明変数候補としてP300頂点潜時・振幅・正接、 $\alpha$ 波パワー、 $\beta/\alpha$ 、オドボール課題の難易度、教育歴、年齢をあげて、変数増減法を適用して変数選択を実施し、適切な重回帰式を同定する。P300頂点正接は本研究が初めて導入する変数である。結果として、説明変数にはP300頂点潜時、P300頂点正接、課題の難易度、 $\alpha$ 波パワー、年齢、教育歴の6変数が有意な変数として選択された。得られた重回帰式のMMSEスコア推定値の95%信頼区間は $\pm 3.12$ であった。

## 2. 解析手法

### 2.1 視覚オドボール課題

P300を測定するための課題に、視覚オドボール課題がある[10]。この課題では、被験者に出現頻度の異なる2種類以上の刺激を呈示し、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)等の追加課題を課す。

<sup>1</sup> 名古屋大学大学院工学研究科情報・通信工学専攻  
Department of Information and Communication Engineering, Graduate School of Engineering, Nagoya University, Nagoya, Aichi 464-8603, Japan  
<sup>2</sup> 名古屋大学脳と心の研究センター  
Brain & Mind Research Center, Nagoya University, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan  
<sup>3</sup> 星城大学リハビリテーション学部  
Department of Rehabilitation and Care, Seijoh University, Tokai, Aichi 476-8588, Japan  
<sup>4</sup> 名古屋大学医学部附属病院老年内科  
Department of Geriatrics, Nagoya University Hospital, Nagoya, Aichi 466-8560, Japan  
<sup>5</sup> 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, Nagoya, Aichi 466-8560, Japan  
<sup>6</sup> 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  
Department of Community Healthcare and Geriatrics, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Aichi 466-8560, Japan  
<sup>7</sup> 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, Nagoya, Aichi 464-8601, Japan/Department of Community Healthcare and Geriatrics, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Aichi 466-8560, Japan  
a) yoshikawa@cse.nagoya-u.ac.jp

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

Fig. 1 Oddball Stimuli quantifying the degree of difficulty by radius ratio.

呈示刺激の難易度の調整には図 1 に示す図形を使用する [15]. ターゲット刺激とスタンダード刺激の半径差を変えている. 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

$$D = \frac{d_t}{d_s} \quad (1)$$

と定義する.

ターゲット刺激呈示後の約 300 ms 付近の脳波には大きな陽性電位の P300 が含まれる. 脳波は S/N 比が小さいため, ターゲット刺激を複数回呈示した際の脳波形 (ターゲット波形) を加算平均することでノイズ除去を行い, P300 を求める.

### 2.2 脳波形のはずれ値除去

脳波から P300 頂点潜時を抽出する際には, ノイズ除去のために, 一定数のターゲット波形を加算平均する. しかし, 加算するターゲット波形に大きなノイズやアーチファクトを含む波形が含まれていると, 加算波形の P300 頂点潜時が大きすぎてしまうことがある. 本節では, はずれ値を, P300 頂点潜時に悪影響を与えるノイズやアーチファクトを含むターゲット波形とする. はずれ値は下記に示す手順で除去する. また, はずれ値除去の効果については, 文献 [21] に参照する.

まず, 全ターゲット波形を初期の波形プールとする. この中から半数の波形をランダムに抽出して加算平均を求め, P300 の候補波形の頂点潜時を求めた後, 抽出波形を元のプールに戻す. この復元抽出と, P300 頂点潜時の算出を繰り返したとき, 大きく外れる頂点潜時に最頻度で貢献する波形をはずれ値として波形プールから除去する. 以上の手順を繰り返すことではずれ値を除去していく. はずれ値除去ループの停止条件は, 最頻度の値が減少しなくなるときのときとする.

手順を以下にまとめる. 図 2 はフローチャートである.

- (1) 全ターゲット波形を初期の波形プールとする.  $f_{max0} = 1$  とする.
- (2) 波形プールから半数の波形の組合せをランダムに抽出し, 加算平均を求めて極大値を算出し, 元のプールに抽出波形をもどす. これを 10,000 回繰り返す.
- (3) 極大値のヒストグラムを作成する. ヒストグラムの例を図 3 に示す.
- (4) 300 ms ~ 600 ms にピークを持つヒストグラムに正規分布を

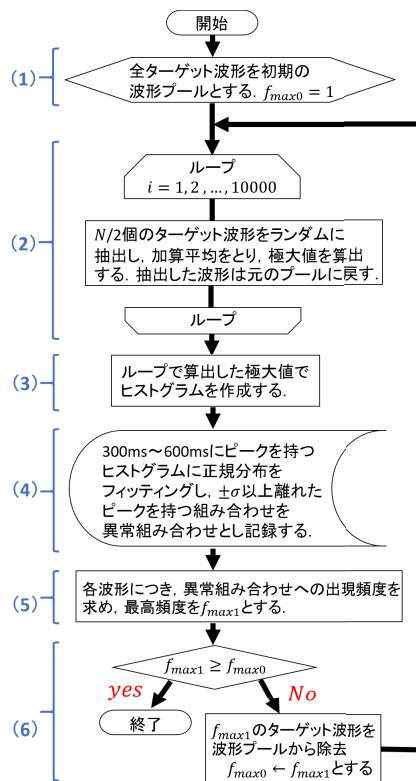


図 2 はずれ値 (脳波形) 除去のフローチャート

Fig. 2 Flowchart of the process of outlier elimination (brain wave).

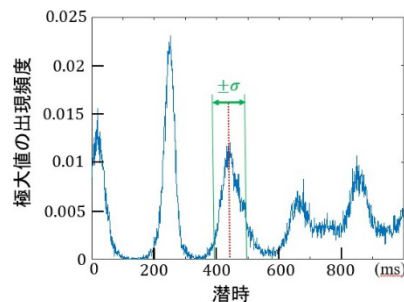


図 3 極大値のヒストグラム

Fig. 3 Histogram of local maximum.

布をフィッティングして, 分布の平均から  $\pm\sigma$  の範囲外にピークを持つ波形の組合せを, 異常組合せとして記録する.

- (5) 各波形につき, 異常組合せへの出現頻度を求める. 最頻度を  $f_{max1}$  とする.
- (6)  $f_{max1} < f_{max0}$  であれば, 最頻出の波形を波形プールから取り除き,  $f_{max0} = f_{max1}$  として, ステップ (2) へもどる.

### 2.3 P300 頂点正接

2.2 節のはずれ値除去法を適用して得られた加算平均波形から, ベースライン電圧を引く. ベースライン電圧はターゲット刺激呈示時を時刻 0 として,  $[-100 \text{ ms}, 0]$  の期間の平均電圧とする. そして, ターゲット刺激呈示時の振



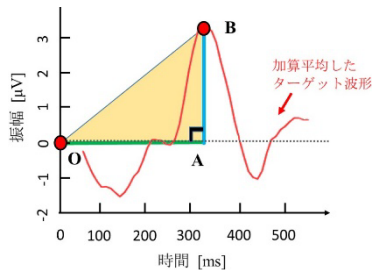


図 4 P300 頂点正接  
Fig. 4 P300 peak tangent.

幅  $0 \mu V$  の点を原点とする．この原点から P300 の頂点までの直線の傾きを P300 頂点正接とする．図 4 において P300 頂点正接は、

$$P300 \text{ 頂点正接} = \overline{AB} / \overline{OA} \quad (2)$$

である．

脳波形表示の慣例に従うと、図 4 は正負を反転させてプラスを原点の下側にして図示すべきだが、ここでは傾きのイメージがとらえやすいように、上下を反転させてない。

## 2.4 $\alpha$ 波パワー、 $\beta/\alpha$ の算出法

$\alpha$  波帯域は  $8 \sim 13 \text{ Hz}$ 、 $\beta$  波帯域は  $14 \sim 30 \text{ Hz}$  とする．P300 抽出用とは別に、脳波データに  $1 \sim 32 \text{ Hz}$  のバンドパスフィルタをかける．刺激呈示時から  $1,024 \text{ ms}$  の脳波データ（サンプリング周波数  $1 \text{ kHz}$ ）に窓幅  $1,024$  ポイントのハンニング窓を掛け、高速フーリエ変換を行う．得られた値を 2 乗して窓幅で割ることで、1 つの呈示刺激における脳波のパワースペクトルを得る．ターゲット・スタンダード刺激の全刺激呈示数分のパワースペクトルの加算平均を求め、その  $\alpha$  波帯の面積を  $\alpha$  波パワー、 $\beta$  波帯の面積を  $\beta$  波パワーとする．そして、 $\beta$  波パワーを  $\alpha$  波パワーで割ることにより  $\beta/\alpha$  を求める．

## 2.5 クックの距離

クックの距離  $D_i$  [9] は、回帰分析において各サンプル値が推定値に与える影響の大きさを表す指標であり、異常値の検出によく用いられる．同距離は次式で与えられる．

$$D_i = \frac{\sum_{k=1}^n (\hat{y}_k - \hat{y}_{k \setminus i})^2}{(m+1)s_e^2} \quad (3)$$

ここで、 $\hat{y}_k$  は回帰式の推定値を表し、 $\hat{y}_{k \setminus i}$  は  $i$  番目のデータを除いてモデルを同定した場合の回帰式の推定値である．また、 $m$  は説明変数の数、 $s_e^2$  は推定値の残差分散である． $D_i = 0.5$  を閾値として、この値を超えるデータははずれ値とすることが多い．

## 2.6 回帰分析と 95% 信頼区間

MMSE スコアを目的変数、P300 頂点潜時・振幅・正接、課題の難易度  $D$ 、 $\alpha$  波パワー、 $\beta/\alpha$ 、年齢、教育歴を説明

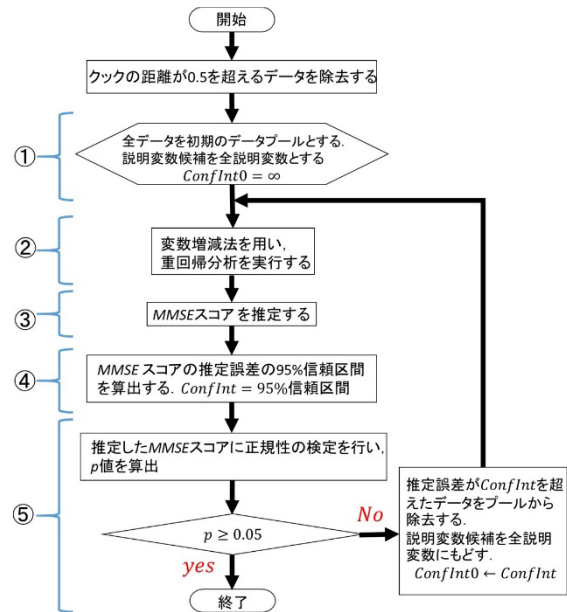


図 5 はずれ値 (MMSE スコア) 除去のフローチャート

Fig. 5 Flowchart of the process of outlier elimination (MMSE score).

変数候補として重回帰式を同定する．重回帰式の同定に際して、以下に説明する MMSE スコアのはずれ値除去法を適用する．得られた重回帰式を学習データに適用することで、MMSE スコア推定値を算出し、MMSE スコアとの誤差の標準偏差推定量  $\nu$  を基に、次式により 95% 信頼区間を算出する．

$$95\% \text{ 信頼区間} = \pm t_{n-1, \alpha/2} \sqrt{\nu^2/n} \quad (4)$$

ただし、 $t_{n-1, \alpha/2}$  は自由度  $n-1$  の  $t$  分布において両側の累積確率が  $\alpha = 0.05$  となるときの検定統計量 ( $t$  値) である． $n$  は学習データ数である．

## 2.7 変数選択法と MMSE スコアのはずれ値除去法

MMSE スコアにはずれ値が含まれる場合、重回帰式の推定精度は悪化する．そこで、2.6 節のクックの距離  $D_i$  が  $0.5$  を超えるデータをはずれ値として除去した後、さらに、推定誤差の 95% 信頼区間を求めて、その区間外の学習データをはずれ値として学習データプールから除去する．この後のはずれ値除去法の基準には推定誤差分布の正規性を用いる．シャピロウィルク検定を行い、その  $p$  値が有意水準の  $0.05$  を超えた時点で、はずれ値除去を終了する．

説明変数の選択法には変数増減法を採用する．変数増減法 [4] は、2 段階の閾値（たとえば、 $0.05$  と  $0.1$ ）を設けて、 $p$  値が  $0.05$  を下回る変数を採用し、 $0.1$  を上回る変数を棄却し、 $p$  値がその間の変数は棄却せず採用保留のまま、変数をランダムに追加して同様の取捨選択を繰り返して、説明変数を決定する方法である．ツールには、matlab R2010a の stepwisefit 関数がある．図 5 は変数選択とはずれ値除去のフローチャートである．以下にその流れをまとめる．

- 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  $ConfInt0 = \infty$  とする．
- ② P300 頂点潜時・振幅・正接，課題の難易度  $D$ ， $\alpha$  波パワー， $\beta/\alpha$ ，年齢，教育歴を説明変数候補とし，MMSE 実測値を目的変数として，変数減少法，もしくは，変数増減法を用いて重回帰式を同定する．
- ③ 重回帰式により MMSE スコアを推定する．
- ④ MMSE スコアの推定誤差の 95%信頼区間を算出する． $ConfInt = 95\%$ 信頼区間とする．
- ⑤ 推定した MMSE スコアに正規性の検定（シャピロウィルク検定）を行い， $p$  値を算出する．その  $p$  値が有意水準 0.05 以上であれば作業を終了する．そうでない場合は，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． $ConfInt0 \leftarrow ConfInt$  としてステップ ② に戻る．

### 3. 実験

#### 3.1 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本実験の被験者を依頼して，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．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．

#### 3.2 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 法にのっとり，図 6 のように 1 電極 (Pz)，および基準電極 ( $A_1$ ,  $A_2$ : 耳朶) を装着し，サンプリング周波数 1 kHz でオドボール課題における脳波を計測した．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だき，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) は被験者の見やすい距離 (約 1m)，高さに配置した．その実験状況のイメージを図 7 に示す．

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を行い，刺激呈示回数は，図 1 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 500 ms，何も表示されていない消灯時間 500 ms の計 1,000 ms とした．図 1 の難易度をランダムに変えて，各難易度について 110 回の刺激呈示を行った．全難易度での実施にはこだわらず，被験者の様子や中止の要望に応じ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た．被験者が視覚オドボール課題の内容を忘れてしまった場合は，そのつど説明を繰り返した．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．

#### 3.3 データ処理

P300 が 1~4Hz の帯域にあることから，ノイズ除去のために，本実験では 1~5 Hz のバンドパスフィルタを脳波にかけた．そしてフィルタ後の脳波形からベースラインの

表 1 被験者の MMSE と年齢  
Table 1 Subject's MMSE and age.

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

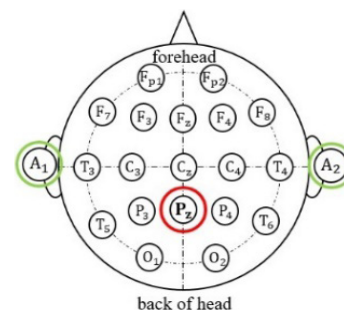


図 6 使用電極

Fig. 6 Positions of electrodes.

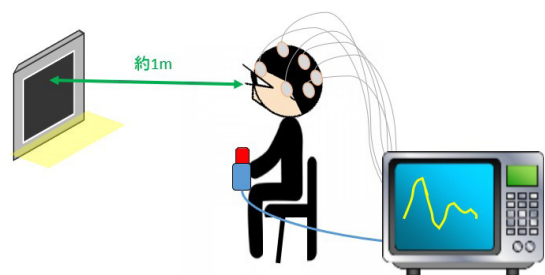


図 7 実験状況

Fig. 7 Experiment situation.

値を引いた。さらに、2.2節の脳波形のはずれ値除去法をターゲット波形に適用した。また、バンドパスフィルタによるノイズ除去前の脳波データから、2.4節の $\alpha$ 波パワー、 $\beta/\alpha$ を求めた。

### 3.4 重回帰式同定に用いるデータの内容

重回帰式に用いるデータには、表1で示した被験者24名に、1人あたりオドボール課題を最大9セット（途中での実験打ち切りがあったため、最小は3セット）行っただけ、得られたデータを用いた。データ数は、オドボール課題1セットにつき、P300頂点が1つ算出されることから、全部で152個のデータを測定することができた。各データには、MMSEスコア、P300頂点潜時・振幅・正接、 $\alpha$ 波パワー、 $\beta/\alpha$ 、オドボール課題の難易度、教育歴、年齢の情報が1つずつ含まれている。

## 4. 結果

### 4.1 MMSEスコアを推定する重回帰式

変数選択に変数増減法を適用して得られた重回帰式は

$$\begin{aligned}
 \text{MMSEスコア} = & -0.20 \times (\text{P300 頂点潜時}) \\
 & + 0.20 \times (\text{P300 頂点正接}) \\
 & + 0.13 \times (\text{難易度 } D) \\
 & - 0.15 \times (\alpha \text{ 波パワー}) \\
 & - 0.28 \times (\text{年齢}) \\
 & + 0.60 \times (\text{教育歴}) \tag{5}
 \end{aligned}$$

であった。P300頂点振幅と $\beta/\alpha$ は変数選択により削除された。また、各難易度におけるオドボール課題中の全データ152個中23個のデータがMMSEスコアのはずれ値として除去された。その結果、被験者数は21名に、被験者1人あたりのデータ数は、最大9、最小3（0を除く）となった。この除去データを含まない場合、重回帰式の推定値と実測値の誤差の95%信頼区間は $\pm 3.12$ であった。除去データを含めた場合の各被験者のMMSEスコア推定値（各難易度における脳波から得られたMMSEスコア推定値の平均値）の誤差の95%が $\pm 5.84$ の範囲にあり、このうち除去されなかったデータは $\pm 3.12$ の範囲にあった。

各説明変数の偏回帰係数、偏相関係数、 $p$ 値、偏回帰係数の95%信頼区間の上限と下限、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がないことから、多重共線性の可能性が低いことが分かる。表3は選択された説明変数間の相関係数を示す。表3の色は、値の大きいほど濃い色、小さいほど薄い色になるようにカラースケールを設定した。いずれの相関係数も絶対値が0.95以上のもの、すなわちVIF統計量が10を超えているものはなく、この観点からも多重共線性が起きていないことが分かる。また、各変数の $p$ 値はいずれも小さい。

表2 変数増減法を用いた場合の重回帰分析結果（説明変数候補：P300頂点潜時・振幅・正接、課題の難易度、 $\alpha$ 波パワー、 $\beta/\alpha$ 、年齢、教育歴）

Table 2 Results of Multiple regression analysis in case of using stepwise selection method.

	重相関R	重決定R <sup>2</sup>	補正R <sup>2</sup>	データ数 $n$		
	偏回帰係数	偏相関係数	$p$ 値	上限95%	下限95%	
P300頂点潜時	-0.20	-0.29	0.0013	-0.32	-0.081	
P300頂点正接	0.20	0.31	<0.001	0.089	0.30	
難易度	0.13	0.22	0.016	0.024	0.23	
年齢	-0.28	-0.45	<0.001	-0.38	-0.18	
教育歴	0.60	0.74	<0.001	0.50	0.70	
$\alpha$ 波パワー	-0.15	-0.26	0.0031	-0.25	-0.051	

表3 説明変数間の相関係数

Table 3 Correlation coefficient between explanatory variables.

	P300 頂点潜時	P300 頂点正接	難易度	$\alpha$ 波パワー	年齢	教育歴
P300 頂点潜時	1					
P300 頂点正接	-0.41	1				
難易度	-0.24	-0.24	1			
$\alpha$ 波パワー	0.2	-0.26	-0.09	1		
年齢	0.25	-0.18	-0.06	-0.03	1	
教育歴	-0.24	-0.14	0	0.03	-0.12	1

重相関係数 $R$ は0.86と高い値が得られた。

表2の偏回帰係数より、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。たとえば、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。

表2の偏回帰係数より、教育歴が高いほどMMSEスコアが上昇し、また年齢が高くなるほどMMSEスコアは下降しており、従来研究と傾向が一致した。

表2の偏回帰係数より $\alpha$ 波パワーが大きくなるとMMSEスコアが下降する結果が得られた。文献[16]では認知症が進むと $\alpha$ 波パワーが低下し、徐波化が起きることが報告されている。パワー分布の低周波化と関係があることが示唆される。ただし、本実験は覚醒時の結果であり、文献[16]は安静閉眼時の結果である。

表2のP300頂点正接の偏回帰係数が正の値を持ち、P300頂点潜時が長く、P300頂点振幅が小さいほどMMSEスコアが小さくなる。従来研究ではP300頂点潜時が長いほどMMSEスコアが小さいこと[2]が報告されている。認知症の症状の1つに集中力の低下があること[13]、集中力の低下にとともにP300の振幅が小さくなること[12]が関係していると考えられる。P300頂点正接は、本研究が初



表 4 シャピロウィルク検定とブルーシュ=ペイガン検定の結果

Table 4 Results of Shapiro Wilk test and Breusch-Pagan test.

除去回数	正規性 <i>p</i> 値	不均一分散 <i>p</i> 値	データ 数 <i>n</i>
0	0.0041	< 0.001	152
1	0.0099	< 0.001	151
2	0.044	< 0.001	145
3	0.012	< 0.001	140
4	0.0066	< 0.001	135
5	0.45	0.12	129
6	0.19	0.41	121
7	0.014	0.51	117
8	0.0098	0.34	114
9	0.0098	0.34	114

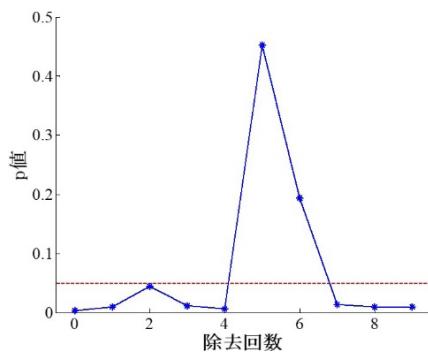


図 8 シャピロウィルク検定の *p* 値の推移  
Fig. 8 Transition of *p*-value of Shapiro Wilk test.

めて着目したが、*p* 値も小さいことから、P300 頂点正接は MMSE スコア推定の有力な変数であることが分かった。

#### 4.2 回帰診断の結果

表 4 に、はずれ値除去による *p* 値の推移の結果を示す。除去回数は、95%信頼区間を用いたはずれ値除去の回数である。このはずれ値除去は、シャピロウィルク検定による *p* 値が 0.05 より大きくなった 5 回目以降で終了となる。表では 9 回目まで除去を進めた場合の *p* 値の推移を示す。正規性の *p* 値は、シャピロウィルク検定の *p* 値である。また、回帰診断の 1 つとして、不均一分散の検定にはブルーシュ=ペイガン検定を用いた。表 4 の不均一分散の *p* 値とは、ブルーシュ=ペイガン検定の *p* 値である。図 8、図 9 はそれぞれシャピロウィルク検定の *p* 値、ブルーシュ=ペイガン検定の *p* 値のグラフである。横軸は除去回数である。表 2 の除去回数 5 回目の重回帰式において、シャピロウィルク検定の *p* 値は 0.45 と大きく、推定誤差は正規分布に近く、また、ブルーシュ=ペイガンの検定の *p* 値は 0.12 であり、不均一であるとはいえない結果となった。

図 8 より、誤差項の正規性は除去回数 5 回目において最も良く、さらにデータ除去を進めると正規性が失われているのが分かる。図 10、図 11、図 12 はそれぞれ除去回数 0、5、9 回目の推定誤差のヒストグラムである。黒いバー

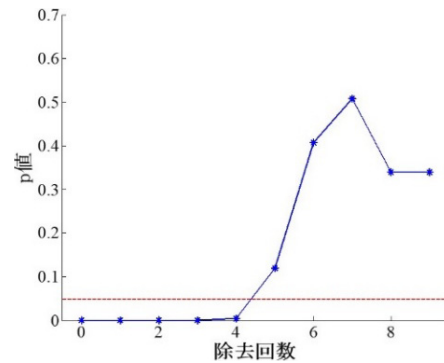


図 9 ブルーシュ=ペイガン検定の *p* 値の推移  
Fig. 9 Transition of *p*-value of Breusch-Pagan test.

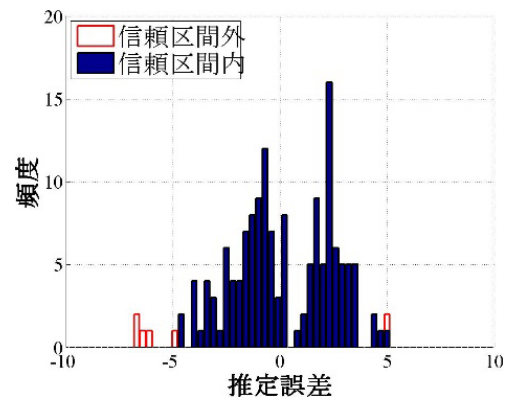


図 10 除去回数 0 のときの推定誤差のヒストグラム  
Fig. 10 Histogram of estimation error in case of the number of removals is 0.

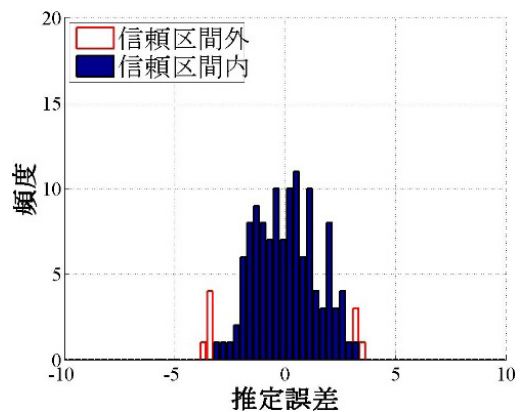


図 11 除去回数 5 のときの推定誤差のヒストグラム  
Fig. 11 Histogram of estimation error in case of the number of removals is 5.

が 95%信頼区間内、白いバーが区間外にあることを示す。除去回数 1 回目では正規分布からは大きくずれた分布であり、5 回目では正規分布に近い分布となり、9 回目ではドーム状の尖った分布となっている。図 13 は尖度と歪度の除去回数に対する推移を示す。図 13 より、除去回数 5 以上で歪度の絶対値は 0 近くにあり、尖度の絶対値は除去回数とともに増加していることが分かる。このことから、95%信頼区間を用いたはずれ値除去を行うことで、誤差項が正規

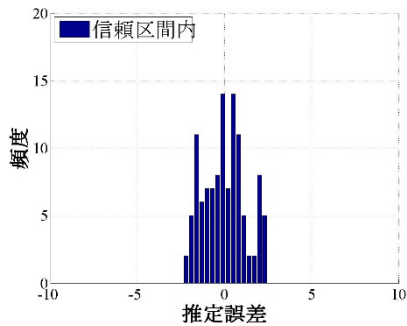


図 12 除去回数 9 のときの推定誤差のヒストグラム

Fig. 12 Histogram of estimation error in case of the number of removals is 9.

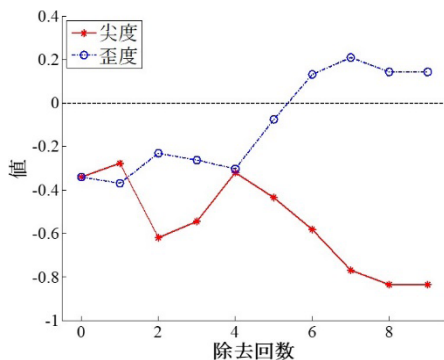


図 13 尖度と歪度の推移

Fig. 13 Transition of kurtosis and skewness.

性を持つようになるが、はずれ値除去を過剰に行うと尖度の絶対値が大きくなって（分布形状が尖って）しまい、誤差項が再び正規性を失ってしまうことが分かった。

## 5. まとめ

本論文では、MMSE スコアと脳波の回帰式を同定し、認知症の早期発見支援を目指した。脳波計測実験により得られた P300 頂点潜時・振幅・正接、課題の難易度、 $\alpha$  波パワー、 $\beta/\alpha$ 、年齢、教育歴を説明変数候補として、変数増減法により MMSE スコアの多重回帰式を同定した。その結果、P300 頂点潜時、P300 頂点正接、課題の難易度、 $\alpha$  波パワー、年齢、教育歴の 6 つが有意な説明変数として選択された。重回帰式の 95%信頼区間は  $\pm 3.12$  であった。また、回帰診断を行ったところ、推定誤差は正規分布に近く、分散は不均一であるとはいえない結果となった。

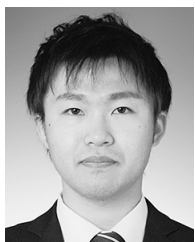
本論文では老年内科への通院患者の脳波データを基に回帰式を同定した。今後は、高齢健常者の脳波を測定し、さらに、階層化モデル等を構築することで、より一層の精度向上を図っていく。そして、フィールド実験を通して、認知症の早期発見支援の可能性を探っていく。

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

- [1] 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).
- [2] 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).
- [3] Cockrell, J.R. and Folstein, M.F.: Mini-Mental State Examination (MMSE), *Psychopharmacology Bulletin*, pp.2-4 (2014).
- [4] Draper, N.R.: *Applied Regression Analysis*, Hoboken, NJ, Wiley-Interscience, pp.307-312 (1998).
- [5] Ebly, E.M. et al.: Living alone with dementia, *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, Vol.10, No.6, pp.541-548 (1999).
- [6] 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).
- [7] 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).
- [8] Indoria, S.P. et al.: A study of P300 and Mini Mental State Examination in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia, *SJAMS 2017, Society of Child Neurology*, Vol.34, No.6, pp.491-497 (2002).
- [9] Neter, J. et al.: *Applied Linear Statistical Models*, 4th ed., Chicago, Irwin (1996).
- [10] Sanei, S. and Chambers, J.A.: *EEG Signal Processing*, WILEY (2007).
- [11] Wang, K. et al.: Detection of P300 brain waves using a magneto-impedance sensor, *2014 the 8th International Conference on Sensing Technology*, pp.2-4 (2014).
- [12] 岡本一真: 加齢、課題への集中度と事象関連電位, *北関東医学*, Vol.43, No.3, pp.237-244 (1993).
- [13] 大谷道明, 岡村 仁: 高齢者の認知機能と運動療法, *理学療法ジャーナル*, Vol.41, No.1, pp.47-52 (2007).
- [14] 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).
- [15] 高倉健太郎ほか: 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, *電子情報通信学会技術研究報告 = IEICE Technical Report: 信学技報*, Vol.115, No.514, pp.201-206 (2016).
- [16] 高梨淳子: 認知症の脳波検査, *医学検査*, Vol.66, J-STAGE-2, pp.55-61, DOI: 10.14932/jamt.17J2-8 (2017).
- [17] 内閣府: 平成 28 年版高齢社会白書 (2016).
- [18] 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).
- [19] 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).
- [20] 平井章康, 吉田幸二, 宮地 功: 簡易脳波計による学習時の思考と記憶の比較分析, *マルチメディア, 分散協調とモバイルシンポジウム 2013 論文集*, pp.1441-1446 (2013).
- [21] 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, *電子情報通信学会技術研究報告 (IEICE Technical Report: 信学技報)*, Vol.117, No.417, pp.5-10 (2018).





### 三輪 晃暉

2017年3月名古屋大学工学部電気電子・情報工学科卒業，同年4月同大学大学院工学研究科博士課程前期課程情報・通信工学専攻に進学，現在に至る．主としてニューロエンジニアリングに関する研究に従事．人工知能学会

会員．



### 吉川 大弘 (正会員)

1997年名古屋大学大学院博士課程修了．同年カリフォルニア大学バークレー校ソフトコンピューティング研究所客員研究員．1998年三重大学工学部助手．2005年名古屋大学大学院工学研究科 COE 特任准教授．2006年

10月同研究科准教授，現在に至る．主としてソフトコンピューティングとその応用に関する研究に従事．博士(工学)．IEEE，人工知能学会，日本知能情報ファジィ学会，進化計算学会各会員．



### 古橋 武

1985年名古屋大学大学院工学研究科博士後期課程電気系専攻修了．工学博士．2004年名古屋大学大学院工学研究科計算理工学専攻教授，現在に至る．ソフトコンピューティング，感性工学に関する研究に従事．1996年

日本ファジィ学会論文賞受賞．IEEE，日本知能情報ファジィ学会，電気学会等の会員．



### 寶珠山 稔

1994年名古屋大学医学系研究科博士後期課程修了(医学)．博士(医学)．2004年名古屋大学大学院医学系研究科教授，2013年名古屋大学脳とこころの研究センター教授(兼任)，現在

に至る．臨床神経生理学(脳波・脳磁図)に関する研究に従事．日本神経学会，日本臨床神経生理学会等の会員．



### 牧野 多恵子

2013年名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻発育・加齢医学講座(老年科学)医学博士課程単位取得退学．博士(医学)．臨床心理士．2014年名古屋大学未来社会創造機構

特任助教．2017年星城大学リハビリテーション学部講師，現在に至る．臨床心理学，神経心理学に関する研究に従事．



### 柳川 まどか

2012年名古屋大学大学院医学研究科修了(医学博士)．2013年より名古屋大学医学部附属病院(老年内科)助教，現在に至る．老年病専門医(日本老年医学会)認知症専門医(日本認知症学会)．



### 鈴木 裕介

1990年浜松医科大学医学部医学科卒業．1997年ロンドン大学キングス・カレッジ研究員．2011年名古屋大学医学部大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学講師．2015年より名古屋

大学医学部附属病院地域連携・患者相談センター病院准教授，現在に至る．



### 梅垣 宏行

1990年名古屋大学医学部卒業，1998年名古屋大学大学院医学系研究科修了，医学博士．2017年より名古屋大学医学部医学系研究科地域在宅医療学老年科学准教授，現在に至る．老年医学を専門とし，認知症患者の診療に従

事．日本老年医学会，日本認知症学会の会員．



### 葛谷 雅文

1989年名古屋大学大学院医学研究科修了（医学博士）。1991年米国国立老化研究所研究員。1996年名古屋大学医学部附属病院（老年科）助手，同上講師，准教授を経て2011年名古屋大学大学院医学系研究科（老年内科）教

授，2014年より名古屋大学未来社会創造機構教授（併任）。日本老年医学会，日本内科学会，動脈硬化学会，在宅医学会等の会員。日本学術会議連携会員。