

## 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</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>

**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減少法と変数増減法を適用した。結果として、変数増減法が変数減少法よりも適切な回帰式を同定でき、説明変数には P300 頂点正接、 $\alpha$  波パワー、 $\beta/\alpha$ 、年齢、教育歴の 5 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  $\pm 2.35$  であった。

**キーワード**：オドボール課題、P300 頂点潜時、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</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>

**Abstract**: It has been reported that EEG (Electroencephalogram) signals are related to MMSE (Mini-Mental State Examination) 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 two variable selection methods: variable decreasing method and increasing/decreasing method. The variable increasing/decreasing method identified a better regression equation and selected the P300 peak tangent,  $\alpha$  wave power,  $\beta/\alpha$ , age, years of education as significant variables. The 95% confidence interval of estimated MMSE score was  $\pm 2.35$ .

**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、一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 [16]。高齢者にとっては、健康寿命を長くするなどの 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、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 [5]。

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 [6], [3]。この MMSE テストでは「今日は何日ですか」など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

†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

†2 名古屋大学 脳と心の研究センター  
Brain & Mind Research Center, Nagoya University

†3 星城大学 リハビリテーション学部  
Dept. of Rehabilitation and Care, Seijoh University

†4 名古屋大学医学部附属病院 老年内科  
Dept. of Geriatrics, Nagoya University Hospital

†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

†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

†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

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などの難点が報告されている[17]。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。

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。例えば、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[18]。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[10]。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]、認知症の症状の一つに集中力の低下があり[12]、P300 頂点の振幅は集中力と正の相関があること[11]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[13]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[15]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[19]。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、年齢を挙げて、変数増加法、変数削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、変数削減法が変数増加法よりも適切な回帰式を同定でき、説明変数には P300 頂点正接、 $\alpha$  波パワー、 $\beta/\alpha$ 、年齢、教育歴の5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  $\pm 2.35$  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[9]。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)などの追加課題を課す。

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[14]。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 300ms 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。

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

### 2.2 脳波計のはずれ値除去

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 頂点潜時が大きくなってしまふことがある。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。

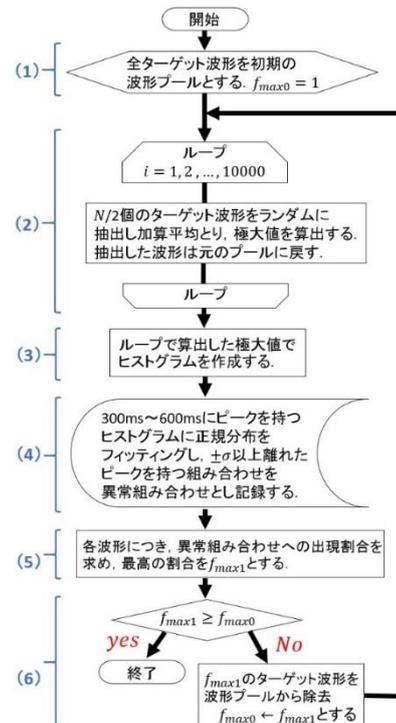


図2 はずれ値除去法 フローチャート

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取り除いていく、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時とする。

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。  $f_{\max 0} = 1$  とする。
- ② 波形プールから半数の波形の組み合わ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10000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 300ms~600msにピークを持つヒストグラムに正規分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もつ波形の組み合わせを、異常組み合わせとして記録する。
- ⑤ 各波形につき、異常組み合わせへの出現頻度を求める。最頻度を  $f_{\max 1}$  とする。
- ⑥  $f_{\max 1} < f_{\max 0}$  であれば、最頻出の波形を波形プールから取り除き、 $f_{\max 0} = f_{\max 1}$  として、ステップ②へもどる。

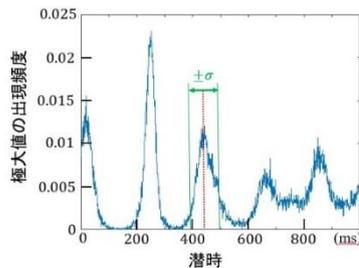


図3 極大値のヒストグラム

### 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、[-100ms, 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。

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

$\alpha$ 波帯域は8~13Hz、 $\beta$ 波帯域は14~30Hzとする。P300抽出用とは別に、脳波データに1~32Hzのバンドパスフィルタをかける。刺激呈示時から1024msの脳波データ(サンプリング周波数1kHz)に窓幅1024ポイントのハニング窓を掛け、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 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を基に、95%信頼区間を算出する。

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

ただし、 $t_{n-1, \alpha}$ は自由度  $n-1$ 、有意水準  $\alpha = 0.05$  の  $t$  分布の値である。 $n$ は学習データ数である。

### 2.6 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、回帰式を同定した後に、回帰式による推定値との学習データとの誤差の95%信頼区間を求めて、その区間外の学習データを学習データプールから削除するはずれ値除去法を採用する。この除去作業は信頼区間が収束した時点終了する。

説明変数の選択法には変数減少法と変数増減法の2通りを採用する。変数減少法は、まず、全説明変数候補を用いて重回帰式を同定し、説明変数の  $p$  値に閾値を設けて、閾値を上回った変数を候補から削除して再度重回帰式を同定することを繰り返す方法である。変数増減法[4]は、 $p$  値に2段階閾値を設けて、説明変数候補の取り込みと削除を繰り返し、最終的に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4は変数選択と外れ値除去のフローチャートである。以下のその流れをまとめる。

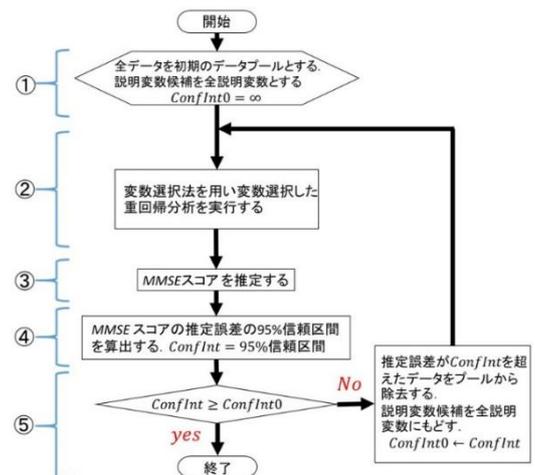


図4 はずれ値 (MMSEスコア) 除去のフローチャート

- 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・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  $ConfInt \geq ConfInt0$  であれば終了する。 $ConfInt < ConfInt0$  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。 $ConfInt0 \leftarrow ConfInt$  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。

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

#### 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 1kHz 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。

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 500ms、何も表示されていない消灯時間 500ms の計 1000ms 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、その都度説明を繰り返した。

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 1~4 Hz の帯域にあることから、ノイズ除去のために、本実験では 1~5Hz 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。

### 4. 結果

#### 4.1 MMSE スコアを推定する重回帰式

変数選択に変数減少法を適用して得られた重回帰式は

$$\begin{aligned} \text{MMSE スコア} = & -0.21 \times (\text{P300 頂点潜時}) \\ & - 0.27 \times (\text{P300 頂点正接}) \\ & + 0.18 \times (\text{難易度 D}) \\ & - 0.27 \times (\text{年齢}) \\ & + 0.70 \times (\text{教育歴}) \\ & - 0.11 \times (\alpha \text{ 波パワー}) \end{aligned} \quad (2)$$

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 38 個のデータが MMSE スコアのはずれ値として除去された。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  $\pm 2.39$  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  $\pm 5.57$  の範囲にあり、このうち除去されなかったデータは  $\pm 2.54$  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、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無いことから、多重強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、値の大きいほど赤色、小さいほど青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強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 で 6 変数、表 4 で 5 変数、表 5 で 4 変数が選択されたので、これら選択された 15 変数の  $p$  値に対して

表 2 変数減少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)

	重相関R	重決定R2	補正R2
	0.92	0.85	0.84
	偏回帰係数	偏相関係数	P-値
P300の頂点潜時	-0.21	-0.38	4.0E-05
P300の頂点正接	0.27	0.50	2.4E-08
難易度	0.18	0.36	0.00011
$\alpha$ 波パワー	-0.11	-0.26	0.0071
年齢	-0.27	-0.54	1.5E-09
教育歴	0.70	0.86	0

多重比較のホルムの検定法を適用すると、いずれも統計的に有意である結果となった。重相関係数  $R$  は 0.92 と高い値が得られた。

表 3 説明変数間の相関係数

	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	0.20	-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

変数選択に変数増減法を適用して得られた重回帰式は

$$\begin{aligned}
 \text{MMSE スコア} = & 0.30 \times (\text{P300 頂点正接}) \\
 & - 0.15 \times (\alpha \text{波パワー}) \\
 & + 0.21 \times (\beta / \alpha) \\
 & - 0.37 \times (\text{年齢}) \\
 & + 0.77 \times (\text{教育歴})
 \end{aligned} \quad (3)$$

であった。P300 頂点潜時・振幅、難易度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 46 個のデータが MMSE スコアのはずれ値として削除された。この除去データを含まない場合の誤差の 95%信頼区間は  $\pm 2.22$  であった。また、除去データを含めた場合の誤差の 95%が  $\pm 5.51$  の範囲にあり、このうち除去されなかったデータは  $\pm 2.35$  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、および重相関係数  $R$  を表 4 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ないことが分かる。さらに係数の  $p$  値はいずれも十分に小さく、多重比較を考慮しても有意な結果となった。

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に説明できる。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。

表 2、4 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 変数増減法を用いた場合の重回帰分析の結果  
 (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)

	偏回帰係数	偏相関係数	P-値
重相関R	0.94		
重決定R2	0.88		
補正R2	0.88		
P300の頂点正接	0.30	0.63	2.4E-13
$\alpha$ 波パワー	-0.15	-0.38	7.0E-05
$\beta/\alpha$	0.30	0.63	2.4E-05
年齢	-0.37	-0.72	0
教育歴	0.59	0.75	0

表 2、4 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。また、表 4 から、 $\beta/\alpha$  の偏回帰係数が正である。これらの結果から、認知症が進むほど、脳波のパワー分布が低周波化する傾向にあることが分かる。認知症の症状の 1 つに集中力の低下があること[12]、従来研究[19]で  $\beta/\alpha$  が集中力を示す指標として使われていることが関係していると考えられる。また、文献[15]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[15]は安静閉眼時の結果である。

表 2、4 に共通して 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[12]、集中力の低下に伴い P300 の振幅が小さくなること[11]が関係していると考えられる。P300 頂点正接は、本研究が初めて着目したが、変数減少法では P300 に関係する変数 (P300 頂点潜時・振幅・正接, 課題の難易度) の中でこの変数のみが選択された。 $p$  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。

変数増減法で得られた回帰式は、変数減少法で得られた回帰式に比べて、(1)選択された変数の数が少ない、(2)誤差の 95%信頼区間が狭い、さらに、(3)除去データも含めた誤差の 95%存在範囲も狭い、結果となり、変数増減法がよりよい回帰式を同定した。

#### 4.2 ROC 曲線と AUC による精度確認

本実験の通院患者のデータと、文献[14] の 70 代の健康な被験者のデータを合わせて、ROC 曲線と AUC により提案手法のモデルの精度を確認した。ただし、文献[14]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・振幅・正接, 課題の難易度,  $\alpha$ 波パワー,  $\beta/\alpha$ , 年齢の 6 変数として、通院患者群のデータを用いて重回帰式を同定し直した。また、ROC 曲線を求める際には、通院患者を認知症群、文献[14]の健常者を健常群とした。

表 5 説明変数候補を P300 頂点潜時・振幅・正接, 課題の難易度,  $\alpha$ 波パワー,  $\beta/\alpha$ , 年齢とした場合の重回帰分析の結果

重相関R	0.72		
重決定R2	0.52		
補正R2	0.50		
	偏回帰係数	偏相関係数	P-値
頂点潜時	-0.62	-0.57	2.9E-12
難易度	0.17	0.21	0.017
年齢	-0.19	-0.25	0
$\alpha$ 波パワー	-0.19	-0.25	0.0056

重回帰分析結果を表 5 に示す。変数選択に、変数減少法、変数増減法のどちらを用いても同一の結果が得られた。係数の  $p$  値はいずれも十分に小さく、多重比較を考慮しても

有意な結果となった。

この重回帰式による、除去データも含めた通院患者群／健康者群の推定 MMSE スコアから得られた ROC 曲線を図 5 に示す。AUC は 0.73 であり、中程度の精度のモデル式を得た。

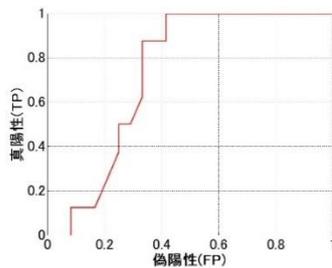


図 5 説明変数が P300 頂点潜時，課題の難易度，年齢， $\alpha$  波である重回帰式を適用した場合の ROC 曲線

## 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，変数減少法および変数増減法により MMSE スコアの多重回帰式を同定した。その結果，変数増減法が変数減少よりも精度の良い回帰式を同定し，P300 頂点正接， $\alpha$  波パワー， $\beta/\alpha$ ，年齢，教育歴の 5 つが有意な説明変数と選択された。重回帰式の 95% 信頼区間は  $\pm 2.23$  であった。

通院患者と 70 代の健康な被験者のデータを用いて，重回帰式の推定精度を確認した。その結果，AUC の値は 0.73 であり，中程度の精度のモデル式が得られた。

今後は，教育歴を含む健康高齢者の脳波計測を実施することで，MMSE 推定式の精度向上を図ること，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。

## 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

[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*, 2015., Vol. 15, No. 6, pp 673-687

[2] Braverman, E. R. et al, P300 (latency) event-related potential: an accurate predictor of memory impairment, *Clinical Electroencephalography*, 2003, Vol. 34, No. 3, pp 124- 139.

[3] Cockrell, J. R. and Folstein, M. F.: Mini-Mental State Examination (MMSE), *Psychopharmacology bulletin*, Liverpool, UK, 2014, pp 2- 4.

[4] Draper, N. R., *Applied Regression Analysis*. Hoboken, NJ, Wiley-Interscience, 1998. pp. 307–312.

[5] Ebly, E. M. et al, Living alone with dementia, *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 1999, Vol. 10, No. 6, pp 541- 548.

[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*, 1975., Vol. 12, No. 3, pp 189- 198.

[7] Goodin, D. S. et al, Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects, *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1978 , Vol. 44, No. 4, pp 447- 458..

[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, 2002, Vol. 34, No. 6, pp 491- 497.

[9] Sanei, S. and Chambers, J. A.: *EEG Signal Processing*, WILEY, 2007.

[10] Wang, K. et al, Detection of P300 brain waves using a magneto-impedance sensor, 2014 the 8th International Conference on Sensing Technology, Liverpool, UK, 2014, pp 2- 4.

[11] 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*, 1993, 43(3), 237-244

[12] 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*, 2007 41.1: 47-52.

[13] 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, *The Japanese*

[14] 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*, 2016, Vol. 115, No. 514, pp 201- 206.

[15] 高梨淳子:認知症の脳波検査, *医学検査*, 2017, 66 巻, J-STAGE-2, pp 55-61, doi: 10.14932/jamt.17J2-8.

[16] 内閣府: 平成 28 年版高齢社会白書, 2016.

[17] 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*, 2011, Vol. 48, No. 6, pp 637- 639

[18] 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.

[19] 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*, 2013, 1441-1446.

[20] 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, *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)