

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12672

研究課題名（和文）認知症診断を目的とした脳波特徴パラメータ自動検出に関する基礎的研究

研究課題名（英文）Fundamental study on automatic detection of EEG characteristic parameters for the diagnosis of dementia

研究代表者

杉 剛直（Sugi, Takenao）

佐賀大学・理工学部・教授

研究者番号：00274580

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：認知症外来にて記録された82例の脳波データより、認知症の進行度や早期発見に関連した脳波特徴パラメータの抽出と検証を行った。認知症および軽度認知障害と診断された57例からは、本研究が独自に構築したものを含めて、相関性が見られる複数の特徴パラメータが選択された。また、認知症以外の患者群25例も含めた解析では、認知症と認知症以外の群との識別を、脳波特徴パラメータにより可能であることが示唆された。更に、将来的な臨床応用を念頭に、脳波特徴パラメータ自動検出システムの基盤を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳波検査は簡便に脳機能診断が可能のため、脳波特徴パラメータが認知症診断のバイオマーカーとなれば、広く一般的に利用可能で客観的な認知症の診断指標となりうる。また、本研究は脳波特徴パラメータの自動検出を念頭においているため、コンピュータによる診断支援技術が確立されれば、脳波検査による認知症診断の効率が飛躍的に向上し、専門医不足の解消にも寄与する。加えて、脳波検査は脳機能情報の経年的記録が容易であるため、脳波特徴パラメータの推移から、薬物治療効果の定量評価や認知症の進行発症予測への応用も可能である。

研究成果の概要（英文）：We validated EEG characteristic parameters associated with the progression and early detection of dementia from EEGs of 82 patients obtained from a hospital. From 57 patients with dementia and mild cognitive impairment, we extracted several characteristic parameters that were correlated with the progression of dementia, including those established in this study. In addition, the analysis including 25 non-dementia patients suggested that EEG characteristic parameters have a possibility to discriminate between dementia and non-dementia patients. Furthermore, we developed the basis of an automatic EEG characteristic parameter detection system for aiming at clinical applications.

研究分野：生体医工学

キーワード：脳波 認知症 脳波自動判読システム 早期診断 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

(1) 高齢化社会が急速に進んでいる現代社会において、認知症の患者は増加の一途をたどっている。認知症の診断や治療効果の客観的評価手法、更には早期治療を可能とするための認知症早期発見手段の確立は、極めて重要な課題である。認知症そのものの確定診断技術は、CT, MRI, SPECT などの機能画像法による脳機能診断によって可能である。しかしながら、被爆などの侵襲性や費用が高額であること、診断可能な病院施設に限られている。認知症早期診断のバイオマーカー（生体内の指標）に関する分子生物学的研究として、血清、髄液、遺伝子などがあげられるが、これらはいずれも臨床において広く一般に用いられるものではない。

(2) 一方、認知症の鑑別診断において、脳波検査は補助的に利用されているが、近年の研究によって認知症診断のバイオマーカーとしての可能性が期待されるようになってきた。脳波検査そのものは、脳波計測用の生体アンプの性能向上などにより、一般病院でも広く利用可能な状況となってきた。だが、脳波の判読は専門的な訓練を受けた脳波判読医によって行われ、その数も限られている。そのため、脳波検査を広く一般に認知症早期診断へと応用するためには、コンピュータによる自動診断の補助が不可欠であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、認知症の中でも最も患者数の多い、アルツハイマー病を起因とした認知症患者の脳波記録データを解析し、認知症の進行具合と関連性が見られる脳波特徴パラメータを見だし、それらの脳波特徴パラメータが多くの患者において普遍性を有しているかを検証することである。これによって、認知症診断に脳波検査が有効である可能性を確認する。また、これらの脳波特徴パラメータを、脳波記録データから自動的に抽出し、診断結果として呈示可能なシステムの基盤を構築することも、もう一つの研究目的とする。

3. 研究の方法

(1) 病院の認知症外来にて記録された脳波データ、並びに認知症診断に利用される心理検査結果を、本研究に用いた。脳波記録データの総数は、16名から記録された82例で、その内訳は認知症45例、軽度認知障害12例(Mild cognitive impairment, MCI)、認知症以外の神経疾患として25例(てんかん17例、パーキンソン病5例、脊髄小脳変性症3例)である。認知症の重症度を評価する指標として、認知症診断の心理検査で標準的に用いられる精神状態短時間検査の日本語版(Mini-Mental State Examination, MMSE-J)を用いた。MMSE-Jの評点は0-30点の範囲を取り、評点が低いほどに認知機能に問題があるとされる。更に、他の心理検査である日本語版ウェクスラー記憶検査法(the Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R)、うつ病の可能性を調べる老年期うつ病評価尺度(Geriatric Depression Scale, GDS)、専門医による総合的な認知症重症度評価も利用した。

(2) 脳波特徴パラメータには、研究代表者が過去に開発した脳波自動判読システムにおいて採用されているものを基本とした。これに、これまでの認知症の脳波解析に関する先行研究において報告があった脳波特徴パラメータを加えたものを解析対象とした。具体的には、まず脳波活動の基礎である後頭部優位に出現する律動波である後頭部優位律動(Posterior dominant rhythm, PDR)のOrganization(PDR出現状況を総合的に評価したもの)、周波数、振幅、並びにそれらの左右差である。次にPDR以外では、波、波、波それぞれの振幅、成分量、ピーク周波数、脳波全体に占める成分比とした。他には、徐波(波と波)成分の割合、波帯域のコヒーレンス(2つの脳波時系列間の関連性)も検証した。

(3) 解析の第一段階として、認知症例とMCI例から19例を抽出し、脳波活動の中で最も重要であるPDRに関する脳波特徴パラメータと、各種心理検査結果(MMSE-J, WMS-R, GDS)及び専門医による重症度評価との関連性を、相関係数によって定量評価した。

(4) 次に、認知症に関連した脳波特徴パラメータを自動抽出するシステムの基盤を構築することも考慮に入れ、多くの脳波データを効率よく解析するためのソフトウェアを構築した。実際の臨床脳波データでは、正確な解析の妨げとなるアーチファクト(脳波以外の雑音成分)が頻繁に混入する。そのため、これらアーチファクトを自動検出し、脳波記録データより除外した後、脳波特徴パラメータを計算するアルゴリズムを組み込んだ。対象としたアーチファクトは、眼球運動、記録電極の接着不良、筋活動により生じる電位変動である。アーチファクト自動検出のアルゴリズムは、脳波自動判読システムのものを基盤として、改訂を加えることで実現した。

(5) 構築したソフトウェアを用いて、全82症例の脳波記録データから得られる特徴を解析した。まず、認知症例とMCI例の脳波記録データから計算された脳波特徴パラメータと、心理検査で最も重要であるMMSE-Jの評点との相関性について解析した。続いて、個々の脳波記録データから計算された脳波特徴パラメータより、認知症、MCI、認知症以外の神経疾患それぞれの症例に対して平均値と標準偏差を求め、各症例間において脳波特徴パラメータの分布に差違が見られるかに関して解析した。

4. 研究成果

(1) PDRに関する脳波特徴パラメータと心理検査結果との相関係数を求めたものを表1に示す。表中のSerial7とは、MMSE-Jの検査項目の1つを抜き出したものである。相関係数の絶対値が0.3以上となった項目は3つで、MMSE-Jと振幅の0.36、WMS-Rの直後再生(Immed.)と周波数の左右差の0.40、WMS-Rの遅延再生(Delay)とOrganizationの左右差の-0.32であった。MMSE-Jと振幅との相関係数が0.36であったことは、認知症が進行するに伴ってPDRの振幅が減少する傾向にあることを意味している。これは他の研究において報告されている傾向とも一致していた。専門医による重症度評価との関連性については、Organizationとその左右差は、重症度が上がるにつれて大きな値となった。周波数は、重症度との相関性は低いようであるが、その左右差については増加傾向にあった。振幅については、重症度が上がるに従って減少し、その左右差は大きくなる傾向であった。ただし本結果は症例数が19例と少ないため、参考に留めておく。

表1 優位律動のパラメータと心理検査結果との相関

| | MMSE-J | Serial 7 | WMS-R (Immed.) | WMS-R (Delay) | GDS |
|-------|--------|----------|-------------------|------------------|-------|
| Org. | -0.16 | 0.08 | 0.19 | -0.05 | 0.00 |
| Asym. | -0.26 | -0.19 | -0.29 | -0.32 | 0.23 |
| Freq. | -0.20 | -0.18 | 0.00 | -0.09 | -0.29 |
| Asym. | 0.03 | 0.09 | 0.40 | 0.02 | -0.01 |
| Amp. | 0.36 | 0.01 | -0.16 | 0.11 | 0.09 |
| Asym. | -0.20 | -0.20 | 0.00 | -0.13 | 0.00 |

(2) 図1には、本研究で構築した脳波記録データから脳波特徴パラメータを自動計算するソフトウェアを実行した画面の一部を示している。画面上には、脳波時系列とそのパワースペクトル、アーチファクトの有無や脳波特徴パラメータの情報が表示される。本ソフトウェアを利用することにより、アーチファクト混入の影響を大幅に減少させることができ、求められた脳波特徴パラメータの値が妥当なものであるかなどの検証を効率よく行え、大量の脳波記録データを解析処理するための基盤を構築することができた。

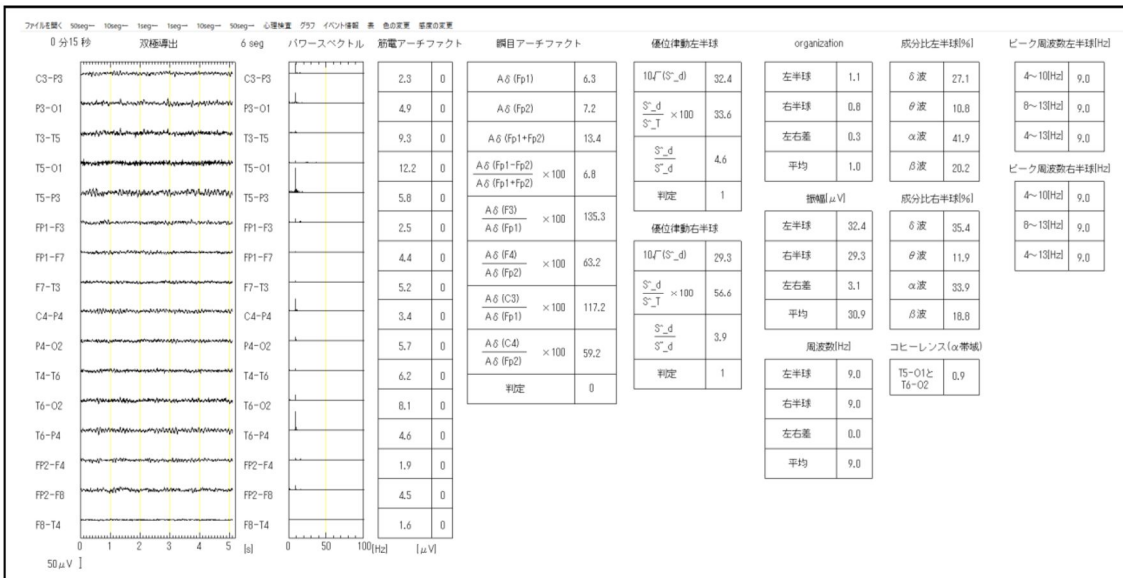


図1 脳波特徴パラメータを自動計算するソフトウェア

(3) 認知症例とMCI例の、合わせて57例の脳波記録データに対して、脳波特徴パラメータと心理検査のMMSE-Jの評点との相関係数を求め、その値が高かったもの5つを抽出した結果を図2に示す。横軸がMMSE-Jの評点、縦軸は脳波特徴パラメータの値で、各グラフ右上の数値が相関係数である。脳波特徴パラメータは、上段が左からPDRのOrganization、PDRの振幅、波帯域の成分比、下段が左から徐波(波と波)成分の割合、波帯域のコヒーレンスである。相関係数の値は、PDRのOrganizationで-0.48、波帯域の成分比は-0.39、徐波帯域の割合では-0.55と、負の相関が見られた。一方、PDRの振幅では0.40、波帯域のコヒーレンスでは0.52と正の相関を示した。これらの結果を総合すると、認知機能の低下に伴ってPDRのOrganizationが不良となり、PDRの振幅値は低下し、波成分の成分は増加、徐波帯域の割合も大きくなり、波の左右での同期性が悪くなっていると捉えられる。上記5つの脳波特徴パラメータのうち、PDRの振幅、波帯域の成分比、波帯域のコヒーレンスに見られた傾向は、過去に行われた先行研究における報告と同様であった。PDRのOrganization並びに徐波帯域の割合の2つは、本研究において採用された脳波特徴パラメータであるが、相関計数値がそれぞれ-0.48と-0.55と

高い値を取ったことから、認知症の進行度や早期診断を行うためのバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。実際には、複数の脳波特徴パラメータを組み合わせた評価基準を構築することが、より普遍性と信頼度の高い指標になるものと考えられる。

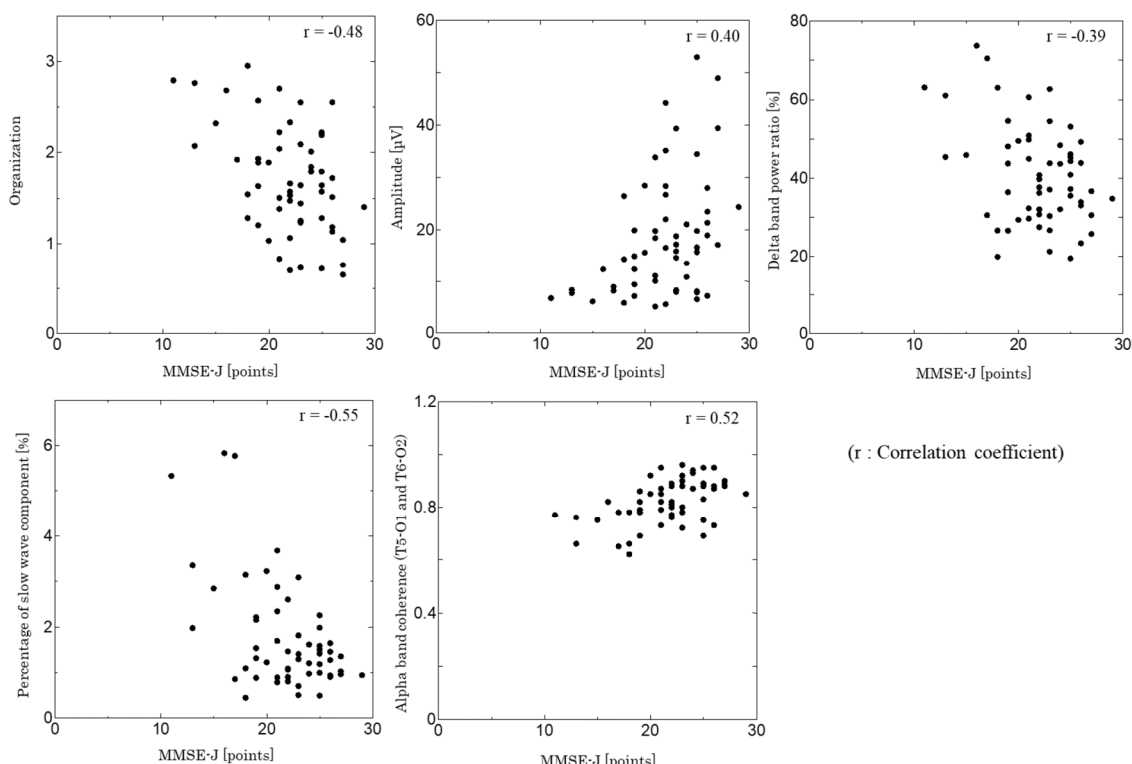


図2 脳波特徴パラメータと心理検査 MMSE-J の評点との相関性

(4) 認知症例と MCI 例の、合わせて 57 例を認知症群 (Dementia) とし、認知症以外の患者群 (Non-dementia) 25 例 (てんかん 17 例, パーキンソン病 5 例, 脊髄小脳変性症 3 例) との間で脳波特徴パラメータの分布に差が見られるかについての解析を行った。それぞれの群に対して各脳波特徴パラメータの平均値と標準偏差を求め、両群の分布に差が見られるかについて検定した。複数の脳波特徴パラメータにおいて有意差が見られたが、そのうち代表的なもの 3 つを図 3 に載せる。これらの脳波特徴パラメータは、図 2 で示した 5 つのうち 3 つであり、左から PDR の Organization, PDR の振幅、波帯域の成分比である。図中の数値は各群の平均値を表している。図中の記号は、* が有意水準 0.05 未満、** が有意水準 0.01 未満を意味している。認知症以外の患者群は、認知症群と比較して、PDR の Organization が不良で、PDR の振幅値が高く、波帯域の成分比が大きいことを意味している。これらの結果は、認知症以外の患者群の方が脳波検査における脳機能異常度が高いことに相当する。実際、認知症群の脳波記録データは、脳波診断の視点からは正常範囲であることが多く、図 2 に示した特徴も正常範囲における変化を捉えたものであった。これらを総合すると、図 3 で得られた結果は妥当なものと判断された。本研究で用いた認知症以外の患者群の多くは、てんかん症例であった。他のパーキンソン病と脊髄小脳変性症は症例数が少なく、また運動異常を伴うためアーチファクトの混入頻度も著しく高かった。そのため、図 3 で得られた結果に関しては、脳波記録データ数を増やしての更なる検証が必要と判断した。

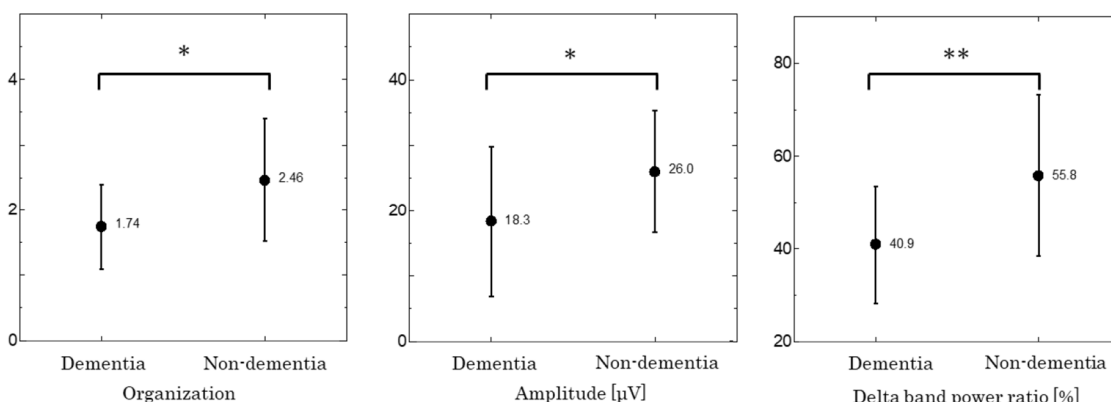


図3 認知症群と認知症以外の患者群における脳波特徴パラメータの分布

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤松孝浩, 杉剛直, 後藤和彦, 松田吉隆, 後藤聡, 大石文芽, 山崎貴男 |
| 2. 発表標題 認知症診断への応用を目的とした脳波特徴解析システムの構築 |
| 3. 学会等名 第40回計測自動制御学会九州支部学術講演会予稿集, 104A3, pp.64-67 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 T. Fujimatsu, T. Sugi, K. Goto, Y. Matsuda, S. Goto, A. Oishi, T. Yamasaki |
| 2. 発表標題 Improvement of an EEG analysis system for patients with dementia |
| 3. 学会等名 Proceedings of The Twenty-Seventh International Symposium on Artificial Life and Robotics 2022 (AROB 27th 2022), pp. 157-160 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 杉剛直, 後藤和彦, 松田吉隆, 後藤聡, 大石文芽, 山崎貴男 |
| 2. 発表標題 認知症患者における脳波判読パラメータの特徴解析 |
| 3. 学会等名 第39回計測自動制御学会九州支部学術講演会予稿集, 104A2, pp.36-39 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤松孝浩, 後藤和彦, 杉剛直, 松田吉隆, 後藤聡, 大石文芽, 山崎貴男 |
| 2. 発表標題 認知症に関連した脳波特徴可視化のための解析システム構築 |
| 3. 学会等名 2021年日本生体医工学会九州支部学術講演会, 2A1 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-----------|--|--|----|
| 研究 分担者 | 松田 吉隆 (Matsuda Yoshitaka) (00578429) | 佐賀大学・海洋エネルギー研究所・准教授 (17201) | |
| 研究 分担者 | 後藤 聡 (Goto Satoru) (20225650) | 佐賀大学・理工学部・教授 (17201) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|