

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03002

研究課題名(和文) 音声の病態分析を用いた治療効果のフォローアップ技術の開発

研究課題名(英文) Development of Technology for Therapeutic Effect Follow-up by Voice
Pathophysiological Analyzing

研究代表者

徳野 慎一 (TOKUNO, Shinichi)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：40508339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：診療上で医師の主観的評価や自記式質問紙による患者本人の主観的判断に頼らざるを得ない疾患が少なからずある。我々は患者の音声解析して客観的な指標を示すことで、そうした疾病のスクリーニングやモニタリングを可能とする技術を開発した。うつ病においては、十分な感度と特異度を持った指標が完成した。また、その指標が医師の評価と相関が取れることも確認した。さらにこの指標を用いてスマートフォンアプリケーションを作成し一般に公開した、また、この指標を用いたクラウドシステムが商品化された。パーキンソン病についても同様の指標を開発したが、更なる検証が必要である。双極性障害や認知症の指標については現在なお開発中である。

研究成果の概要(英文)：There are many diseases that have to rely on subjective assessment by a doctor or subjective judgment of a patient by a self-administered questionnaire in medical treatment. We have developed a technology that enables screening or monitoring of such diseases by analyzing patient's voice and showing objective indicators. In depression, indicators with sufficient sensitivity and specificity were completed. We also confirmed that the index can be correlated with the doctor's evaluation. Furthermore, a smartphone application was created using this index and released to the public, and a cloud system using this index was commercialized. Similar indicators were developed for Parkinson's disease, but further examination is necessary. Indicators of bipolar disorder and dementia are currently under development.

研究分野：音声病態分析

キーワード：音声病態分析 うつ病 双極性障害 パーキンソン病 認知症

1. 研究開始当初の背景

一般的に外来診療において医師が治療する際には、病状の変化や治療効果の判断をするために、定期的な受診において患者への問診、理学的な検査、採血等によるバイオマーカーのチェックを行う。しかしながら、間欠的なバイオマーカーのチェックによつて的確な治療効果の判定ができる疾患は少なく、患者への問診による医師の主観判断に負うところが大きい。特に、バイオマーカーの確立していない精神疾患や神経疾患では医師の主観判断に頼らねばならない。

疾患によっては、疾患に特徴的な表情、姿勢、仕草、声が存在する。医師は患者と対面した際に、五感を駆使して患者の表情、姿勢、仕草、声などを詳細に観察し病状の把握に努めるが、過去の患者の病状と的確に比較することは困難を極める。特に、診察と診察の間の病状の変化は問診に頼らざるを得ないが、そこには患者自身の reporting bias (自己の意識による過小評価や過大評価) が加わることになる。そこで、侵襲の少ない簡便な自宅でも計測可能な客観的指標(バイオマーカー)があれば、より適切な治療の効果の判定が可能となる。高血圧等の一部の内科的疾患では家庭内での血圧計測等で客観的かつ連続的に経過を観察することが主流となりつつある。

新薬開発における臨床試験においては、患者の主観判断による QOL に代表されるクリニカルエンドポイントが求められる一方、限られた期間に判断するためそれに変わるサロゲートエンドポイントとして客観的な指標が求められている(Downing. Clin Pharmacol Therap. 2001)。そこで、期待されているのが各種のバイオマーカーであるが、ここで言うバイオマーカーには採血等で得られるホルモン等の生体の放出物質、代謝産物などの物質のみではなく、画像診断やその他の生理学的な変化までを含む(山口. 日本薬理学雑誌 2008)。

前述のように、患者の声は非常に基本的な診断要素の1つであるが、音声を生理学的な指標(バイオマーカー)として利用しようとする研究はほとんどなかった。心拍数などの多くの生理学的指標は様々なストレスでも変動してレスポンスが早いという欠点があり、病状の変化による比較的長い変化に対応できない。その中で唯一音声は質的な要素を持っており、我々はその可能性を探ってきた。声帯は副交感性の神経である迷走神経の枝である反回神経の支配を受けており、精神的な変化や神経的な異常を反映する。

我々は既に先行的な研究により、音声からヒトの感情を読み取る技術を確認し(光吉. 特許 4704952)、音声から得られた感情と脳内の活動がリンクしていることを fMRI によって確認した(Mitsuyoshi. DSR2011 2011, 光吉. 日本疲労学

会誌 2011)。また、本技術を利用してストレスによる感情の変化を捉えることに成功しており(Tokuno. DSR2011 2011, 光吉俊二. 日本疲労学会誌 2011)、さらにアルゴリズムを進化させることで感情の変化パターンからストレスの程度(うつ度)を自記式のアンケートによるスクリーニングに引けを取らない精度で抽出を可能とするばかりか、reporting bias を排除することに成功した(Tokuno. XVI World Congress of Psychiatry 2014)。

2. 研究の目的

本研究の目的は声帯が精神的な影響を受けやすい副交感性の神経である反回神経の支配を受けていることに注目し、コンピュータープログラムによる音声分析を用いた様々な疾患の連続的なフォローアップシステムの構築である。既に普及している端末(スマートフォンなど)を用いてシステム構築することで導入の容易化を図り、客観的な指標を示すことで治療効率の向上と医師の負担の軽減を図る。

具体的には、これまで培ってきた技術を用いて、更に対象疾患を増やし、精神・神経疾患の病状評価、治療効果のフォローアップのための音声病態分析アルゴリズムを新たに開発し、ICT技術によるフォローアップシステムを構築する。

対象となる疾患としてストレス関連疾患(うつ病など)、神経系疾患(認知症、パーキンソン病など)である。ストレス関連疾患は先行研究の発展型であり、神経系疾患においてはパーキンソン病の吃音などの特徴的な運動神経の変化と疾患に付随する精神症状を捉える。これら、開発されたフォローアッププログラムによる結果を主観(問診)・客観(他のバイオマーカー)を交えた医師の総合判定結果と比較することでその有用性を示す。

3. 研究の方法

(1) 音声病態分析による病状評価・治療効果評価プログラムの作製

まず、様々な精神・神経疾患の患者の音声をサンプリングする。得られた、音声データを用いて、疾患固有の特徴的な信号パターン(パラメータ)を模索し、音声病態分析による病状評価・治療効果評価プログラムのプロトタイプを作成する。音声を解析するには、音声の随意成分(話者が意識的に変えられる成分)と不随意成分(話者が意識的には変えられない成分)とに分離する必要があるが、その技術については既に先行研究において開発済である(光吉. 特許 4704952)。疾患の病状と音声の比較に関しては、音声サンプリングと同時に実施する医師の診断(主として主観的判断)、患者の主観的判断、採血、唾液採取、睡眠測定、心理テストなどと比較することで総合

的に行う。本研究におけるプログラムの開発は、医師の診断や患者の判断および各種試験によってラベリングされた音声データから各精神・神経疾患に特徴的な信号パターン(パラメータ)を抽出しその強度を得ることに主眼が置かれる。手法的には感情分析に使用した先行研究において実施した音声の基本周波数と音声強度の変化あるいは音声の立ち上がりや立下りのパターンによる分類などの他、新たな解析等を加えて分析する。

(2) 音声病態分析プログラムによる解析結果の臨床的妥当性評価

新しく作成されたプログラムの妥当性を評価する際は、新たに収集した音声データを用いて評価する。対象とする疾患は同様のものとする。音声サンプリングと同時に医師の診断(主として主観的判断)、患者の主観的判断、採血、唾液採取、睡眠測定、心理テスト、などを行い、音声分析の結果と比較する。その際、同一の症例を複数回サンプリングしフォローアップが可能かどうかをチェックする。

(3) 音声解析プログラムによる解析結果の脳生理学的妥当性評価

音声解析プログラムによる解析結果について臨床的妥当性のみならず脳生理学的妥当性についても検討する。これは、精神医学領域において専門家の面接が最も異常を検知する感度・特異度が優れているが、本研究への専門家の導入には限界があり、他方、自記式スクリーニングおよび現時点でのバイオマーカーによるスクリーニングには限界があるからである。先行研究の音声による感情認知の研究において光吉・田中はfMRIによる音声と脳の活動の関連性を示した(Mitsuyoshi, DSR2011 2011, 光吉, 日本疲労学会誌 2011)。しかしながら、fMRIによる検証は、撮影時の雑音や拘束が問題であり、精神的な問題を抱える被験者には実施が困難である。そこで、本研究ではより非侵襲的な光トポグラフィによる大脳皮質の血流計測と音声による解析との比較を実施する。

(4) 音声解析プログラムのバージョンアップ

臨床的・脳生理学的評価により音声解析プログラムの結果に不具合を生じた場合は、アルゴリズムの強化およびパラメーターの調整等のバージョンアップを実施する。バージョンアップ後には、同様に臨床的・脳生理学的評価を実施するが、そのためのデータサンプリングは28年度の研究と並行して実施しておく。

(5) 携帯端末によるスクリーニングシステムの構築

フォローアップシステムの運用においてよりコストダウンを図るために、既に普及している携帯端末でも利用できるよう複数のOSへ移植する。先行研究で開発された感情認識プログラム(光吉・特願 06105143.9)は既に一般的なOS(Windows®)以外に携帯端末のOS(Android®, iOS®)への移植が完了しており、移植そのものはそれほど難しくはない。しかしながら、同ソフトについても携帯端末のデバイスの制限(音声録音時の指向性等)による判定結果の変化は十分には検討されていないため、本研究で開発されたプログラムの判定精度に対する評価を実施する必要がある。そこで、本研究ではプログラムの移植後に複数の録音装置や携帯端末デバイスを準備し、同じ音声サンプルを用いてその判定精度を比較検討する。また、音声の録音状態による特性を評価するため、研究室に設置した遮音室、静かな室内、街中などの条件で複数の録音デバイスによってサンプリングされた音声と比較する。さらに、患者が家庭で使用することを想定して、音声サンプリングから解析までの自動化、データの蓄積、マンマシンインターフェイスの改良などを実施し、より簡便に使用できるシステムの構築を目指す。

4. 研究成果

(1) 音声病態分析による病状評価・治療効果評価プログラムの作製

先行研究である「音声分析を用いたストレス評価および精神疾患スクリーニング技術の開発」にて作成したアルゴリズムは抑うつ病の検知において十分な感度を得たが特異度は十分ではなかった。しかしながら自記式質問紙の問題点である reporting bias は克服することができた。また、今研究で行った再検証において、結果に男女差があるなどの問題点も見つかった。そこで、本研究では、まず既存アルゴリズムの改良に着手した。感情から直接指標を出すのではなく、一旦中間指標を経てから最終指標(元気圧)を出すという仕組みにすることで感度を落とすことなく、男女差等の問題を克服できた。しかしながら、特異度においては向上できなかった。そこで、健常者の変動が大きいことに着目し、2週間の平均とばらつきを加味した新しい指標(活量値)を作成した。その結果、特異度を向上させることに成功した。

その一方で、新たな大うつ病検知の音声解析アルゴリズムにも取り組んだ。新たなアルゴリズムでは感情を介することなく音声の基本周波数の疾患特有の特徴を見出し、それを利用することで大うつ病を判別できるようした。本アルゴリズムと指標(MDVI (Major Depression Vocal Index))は特許を出願中である。

また、他の対象疾患における音声解析アルゴリズムの開発にも取り組んだ。上述の新しい大うつ病のアルゴリズムを応用し一部を変更することで、パーキンソン病においても十分な感度と特異

度をもって検知するアルゴリズムおよび指標(PDI (Parkinson's Disease Index))が完成した。

しかしながら、他の疾患(双極性障害、認知症等)については現段階においても開発の途上である。

(2) 音声病態分析プログラムによる解析結果の臨床的妥当性評価

MIMOSYS エンジンについては、様々なシチュエーションにおける妥当性の評価が行われた。陸上自衛隊のレンジャー訓練における評価では、自記式質問紙(GHQ-30)、血液バイオマーカー(BDNF)と比較した結果、訓練の前・中・後においてこれらと音声指標(元気圧)は同様の変化を示した。また、産業衛生の分野では3か月の長期計測により、活量値を用いることでうつ状態の危機的状態を検知することが出来た。また、その時点で適切な介入をすることで活量値も改善することが確認できた。また、臨床の現場において大うつ病患者と健常者が判別できること、および治療によってうつ症状が軽減すると元気圧が回復することも確認した。

MDVI については医師等によって評価されるうつ病の指標を提供する多重項目質問票であるHAM-D(ハミルトンうつ病評価尺度)と比較したところ、MDVIとHAM-Dの重症度とに有意な相関を得た。

また、PDI については医師の診断を基準として比較したところ十分な感度と特異度を得たが、さらなる検証が必要である。

(3) 音声解析プログラムによる解析結果の脳生理学的妥当性評価

NIRSによる評価を実施するために準備をしたが、十分な症例が集まらず断念した。

(4) 音声解析プログラムのバージョンアップ

本技術は音声の基本周波数を用いているため、理論的には言語に左右されないが、エビデンスが得られていない。そこで多国語に対応したシステムを構築し海外での音声取得を実施中であるが、海外との共同研究の困難さも完全に評価をするに至っていない。

(5) 携帯端末によるモニタリングシステムの構築

元気圧と活量値を使用して MIMOSYS (Mind Monitoring System)というスマートフォンアプリを開発した。これまでに約4500ダウンロードを得て、約1000人が継続的に利用中である。また、上述のごとく、アプリケーションを英語化した新しいバージョンを公開した。本アプリケーションは神奈川県 ME-BYO ブランドに選出され、WHO の総会においてもデモンストレーションを行った。

その一方で、本技術を用いたクラウドサービスが商用で公開された。

(<https://www.hitachi-systems.com/solution/s0308/mimosys/index.html>)

携帯端末によるモニタリングシステムの構築に先立ち、電話回線における音声圧縮や周囲のノイズの影響等についても評価した。音声圧縮については現在使用されているほぼすべての方法で特に問題なく使用できることを確認し、雑音については限界を確認することができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 22 件)

1. Higuchi M, Shinohara S, Nakamura M, Omiya Y, Hagiwara N, Takano T, Mitsuyoshi S, Tokuno S, Accuracy Evaluation for Mental Health Indicator Based on Vocal Analysis in Noisy Environments. Journal of Information and Communication Engineering (JICE), 4(1), 2018; 217-222, 査読有
2. Shinohara S, Omiya Y, Hagiwara N, Nakamura M, Higuchi M, Kirita T, Takano T, Mitsuyoshi S, Tokuno S, Case Studies of Utilization of the Mind Monitoring System (MIMOSYS) Using Voice and Its Future Prospects. ESMSJ (Econophysics, Sociophysics & other Multidisciplinary Sciences Journal) 7(1), 2017; 7-12, 査読有
3. Hagiwara N, Omiya Y, Shinohara S, Nakamura M, Higuchi M, Mitsuyoshi S, Yasunaga H, Tokuno S, Validity of Mind Monitoring System as a Mental Health Indicator using Voice. Advances in Science, Technology and Engineering Systems Journal, 2(3), 2017; 338-344, 査読有
4. Mitsuyoshi S, Nakamura M, Omiya Y, Shinohara S, Hagiwara N, Tokuno S, Mental status assessment of disaster relief personnel by vocal affect display based on voice emotion recognition. Disaster and Military Medicine, 3(1), 2017; 4., 査読有
5. Hagiwara N, Omiya Y, Shinohara S, Nakamura M, Yasunaga H, Mitsuyoshi S, Tokuno S, Validity of the Mind Monitoring System as a Mental Health Indicator, 16th International Conference on BioInformatics and BioEngineering (IEEE BIBE2016), 2016. 262-265, 査読有
6. 徳野慎一, [医工学の進歩の最前線] 音声病態分析学, 細胞(1346-7557) 48 巻 14 号, 2016; 673-676, 査読有
7. 徳野慎一, 音声病態分析技術の医学的検証, 心と社会 47(3), 2016; 22-25, 査読有
8. Tokuno S, Stress Evaluation by Voice: From Prevention to Treatment in Mental Health Care, ESMSJ (Econophysics, Sociophysics & other Multidisciplinary Sciences Journal) 5 (1) 2015; 30-35, 査読有

(学会発表)(計 55 件)

- 樋口政和, 三浦勇太, 篠原修二, 中村光晃, 大宮康宏, 萩原直樹, 高野毅, 光吉俊二, 徳野慎一, 産業現場におけるメンタルヘルスケアのための音声をういた心の健康状態測定の見証, 第91回日本産業衛生学会, 2018.
- 大宮康宏, 萩原直樹, 高野毅, 篠原修二, 中村光晃, 樋口政和, 光吉俊二, 徳野慎一, 電話回線におけるコーデックが通話音声による健康状態推定に及ぼす影響. HCG シンポジウム 2017, 2017.
- 篠原修二, 大宮康宏, 中村光晃, 樋口政和, 萩原直樹, 高野毅, 光吉俊二, 徳野慎一, 音声指標によるパーキンソン病患者とうつ病患者と健常者の鑑別. HCG シンポジウム 2017, 2017.
- Higuchi M, Shinohara S, Nakamura M, Mitsuyoshi M, Omiya Y, Hagiwara N, Takano T, Tokuno S. An Effect of Noise on Mental Health Indicator using Voice, International Conference on Intelligent Informatics and BioMedical Sciences (ICIIBMS) 2017, 2017.
- Omiya Y, Hagiwara N, Takano T, Shinohara S, Nakamura M, Higuchi M, Mitsuyoshi S, Tokuno S. Difference in Speech Analysis Results by Compression. International Conference on Intelligent Informatics and BioMedical Sciences (ICIIBMS) 2017, 2017.
- Shinohara S, Omiya Y, Nakamura M, Higuchi M, Hagiwara N, Takano T, Toda H, Saito T, Tanichi M, Yoshino A, Mitsuyoshi S, Tokuno S. Major depression index derived from the relationship between hurst exponent and zero crossing rate in voice. Neuroscience 2017, 2017.
- Shinohara S, Omiya Y, Hagiwara N, Nakamura M, Higuchi M, Kirita T, Takano T, Mitsuyoshi S, Tokuno S. Case Studies of Utilization of the Mind Monitoring System (MIMOSYS) Using Voice and Its Future Prospects. International Workshop EDEN (Exploratory Domains of Econophysics News) - IX, 2017.
- Nakamura M, Omiya Y, Shinohara S, Mitsuyoshi S, Higuchi M, Hagiwara N, Takano T, Toda T, Saito T, Tanichi M, Yoshino A, Tokuno S. Feasibility study of classifying major depressive disorder and bipolar disorders using voice features, XVII World Congress of Psychiatry, 2017.
- 大宮康宏, 萩原直樹, 高野毅, 桐田賢, 篠原修二, 中村光晃, 樋口政和, 光吉俊二, 徳野慎一, 音声によるマインドモニタリングシステムにおける録音方式の違いによる有効性検証, 生体医工学シンポジウム 2017, 2017.
- 篠原修二, 萩原直樹, 大宮康宏, 中村光晃, 樋口政和, 萩原直樹, 高野毅, 光吉俊二, 徳野慎一, パーキンソン病患者スクリーニングのための音声障害指標の提案, 生体医工学シンポジウム 2017, 2017.
- Tokuno S, Mitsuyoshi S, Introduction of Pathophysiological Voice Analysis for Disease. 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'17), 2017.
- Shinohara S, Tokuno S, Novel voice indicator for distinguishing Parkinson's disease. 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'17), 2017.7.11-15
- 大宮康宏, 萩原直樹, 中村光晃, 篠原修二, 樋口政和, 光吉俊二, 戸田裕之, 長川真治, 徳野慎一, 陸上自衛隊における新入隊員の音声によるストレス計測の試み, 第90回日本産業衛生学会, 2017.5.12
- Tokuno S, Omiya Y, Shinohara S, Nakamura M, Hagiwara N, Mitsuyoshi S, Psychological impact of Kumamoto earthquake by voice analysis using a smart phone application, Neuroscience 2016, 2016
- Omiya Y, Hagiwara N, Shinohara S, Nakamura M, Mitsuyoshi S, Tokuno S. Development of Mind Monitoring System using Call Voice, Neuroscience 2016, 2016.
- Hagiwara N, Omiya Y, Shinohara S, Nakamura M, Yasunaga H, Mitsuyoshi S, Tokuno S. Validity of the Mind Monitoring System as a Mental Health Indicator, Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), 2016 IEEE 16th International Conference, 2016.
- 萩原直樹, 大宮康宏, 篠原修二, 中村光晃, 木暮祐一, 光吉俊二, 徳野慎一, スマートフォンを用いた音声による心の健康状態のモニタリングシステムにおける録音方式の違いによる有効性検証, 生体医工学シンポジウム 2016, 2016.
- Tokuno S. Medical evidence of voice pathophysiology analysis technology: Joint Symposium with IT Companies, 7th Asia Pacific Regional Conference of the International Association for Suicide Prevention, 2016.
- Nakamura M, Shinohara S, Omiya Y, Mitsuyoshi S, Takagi H, Ushiwatari A, Tokuno S. Correlation between self-administered psychological test and emotion measured by voice analysis, International Conference on Information Science and Management Engineering1 (ICISME2015), 2015.
- 篠原修二, 中村光晃, 大宮康宏, 高木宏昌, 牛渡智, 光吉俊二, 徳野慎一, 音声による心の健康度測定の妥当性について, HCG シンポジウム 2015, 2015.
- 大宮康宏, 萩原直樹, 桐田賢, 篠原修二, 中村光晃, 光吉俊二, 徳野慎一, スマートフォンを用いた音声による健康状態のモニタリングシステムの開発, HCG シンポジウム 2015,

- 2015.
22. Tokuno S. Stress Evaluation by Voice: a novel stress evaluation technology, Annual Bilateral Behavioral Health Conference, 2015.
23. Tokuno S. Stress Evaluation by Voice: From Prevention to Treatment in Mental Health Care, International Workshop EDEN (Exploratory Domains of Econophysics News) - VII, 2015.

[図書] (計 1 件)

1. Tokuno S. Pathophysiological Voice Analysis for Diagnosis and Monitoring of Depression. Understanding Depression (pp.83-95). Springer, Singapore. (2018).

[産業財産権]

出願状況 (計 1 件)

名称: 推定方法、推定プログラムおよび推定装置
発明者: 篠原修二、大宮康弘
権利者: 東京大学、PST株式会社
種類: 特許
番号: 特願 2017-013856
出願年月日: 平成 29 年 1 月 30 日
国内外の別: 国内および国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

徳野 慎一 (TOKUNO, Shinichi)
東京大学 医学部附属病院 特任准教授
研究者番号: 40508339

(2) 研究分担者

矢作 直樹 (YAHAGI, Naoki)
東京大学 医学部附属病院 教授
研究者番号: 60158045

三苫 博 (MITOMA, Hiroshi)
東京医科大学 医学教育学講座 兼任教授
研究者番号: 20453730

関山 敦生 (SEKIYAMA, Atsuo)
大阪大学大学院 薬学研究科 寄付講座教授
研究者番号: 30403702

松尾 洋孝 (MATSUO, Hitotaka)
防衛医科大学校 分子生体制御学 講師
研究者番号: 00528292

鈴木 豪 (SUZUKI, Go)
独立行政法人宇宙航空研究開発機構 有人
宇宙ミッション本部 主任医長
研究者番号: 50649035

高山 英次 (TAKAYAMA, Eiji)
朝日大学歯学部 口腔生化学 准教授

研究者番号: 70533446

増田 潤子 (MASUDA, Junko)
岡山大学 自然科学研究科 助教
研究者番号: 20424674

(3) 連携研究者

妻鳥 元太郎 (TSUMATORI, Gentaro)
防衛医科大学校 防衛医学講座 教授
研究者番号: 00585698

戸田 裕之 (TODA, Hiroyuki)
防衛医科大学校 精神科 講師
研究者番号: 00610677

角田 智哉 (TSUNODA, Tomoya)
防衛医科大学校 精神科 助教
研究者番号: 10638620