

Fisher 正確確率検定を用いた脳血液量データの検討と 認知症重症度と脳血液量の関連

高橋 真悟† 清水 祐介† 児玉 直樹† 竹内 裕之†

†高崎健康福祉大学大学院 〒370-0033 群馬県高崎市中大類町 37-1

E-mail: †{1210102, 1510101, kodama, htakeuchi}@takasaki-u.ac.jp

あらまし 近年、臨床検査機器における解析が重要となっており、非侵襲で計測できる脳血液量データについても解析に工夫が必要である。本研究では、重度認知症患者と中程度認知症患者の脳血液量のデータについて、課題における脳血液量および重症度について Fisher 正確（直接）確率検定を行い、認知症の重症度と脳血液量の増加の関連について解析を行った。本研究で用いた脳血液量データについてはカテゴリー流暢性課題遂行中のデータを用いた。対象データは重度認知症患者 9 名、中程度認知症患者 29 名である。重度認知症患者では脳血液量が増加した者が 2 名、低下した者が 7 名であり、中程度認知症患者では、増加した者が 23 名、低下した者が 6 名であった。このとき、Fisher 正確確率 p は 0.003 であり、認知症の重症度と脳血液量には有意な関連があることが示唆された。

キーワード Fisher 正確確率検定, 脳血液量データ, 認知症の重症度

1. はじめに

近年、さまざまな生体計測機器が開発されており、計測データの解析法に関する研究が広く行われている。また、医療の情報化が進んでおり、臨床検査機器における解析法が非常に重要となっている。

孫らは検疫における新興・再興感染症の高感度の検出とその流行の予防を目的として、小型マイクロ波レーダー等の生体センサーを用いて体温・心拍数・呼吸数を約 15 秒で計測し、計測結果からニューラルネットワーク判別関数を用いて感染症発症の有無を判別する感染症スクリーニングシステムを開発している[1]。小林らは SPECT (Single photon emission computed tomography) の解析ソフトである 3DSRT を用いて、アルツハイマーの重症度と脳血液量の変化について解析を行っている[2]。その中で我々は、近年開発された非侵襲的に脳血液量を計測できる NIRS (near infrared spectroscopy) 装置を用いて、認知症患者の脳血液量を計測しており、認知症患者への有用性について検討を行っている[3]。NIRS とは近赤外光を利用し、脳血液量を計測する手法であり、近年では携帯可能な装置も開発されている。しかし、NIRS 装置による脳血液量の計測は、光路長の問題から絶対量を計測できないため、あくまで相対変化で評価しなければならない。そのため、NIRS を用いた脳血液量計測は解析法が重要である。

我々のこれまでの検討では、健常高齢者およびアルツハイマー型認知症患者の脳血液量を計測しており、ベースラインから課題遂行時の脳血液量の変化量で比較を行っている。しかし、相対変化を検討するため、脳血液量は個人差やバラツキも大きく、変化量の差の検討だけではなく、さまざまな解析法についても検討

する必要がある。

本研究では、重度認知症患者と中程度認知症患者の脳血液量のデータについて、課題における脳血液量および重症度について Fisher 正確（直接）確率検定を行い、認知症重症度と脳血液量の増加の関連について解析を行った。なお、本研究ではカテゴリー流暢性課題中の脳血液量データを用いた。

2. 本研究の対象と方法

解析に用いた脳血液量データの対象は、重度認知症患者 9 名、中程度認知症患者 29 名である。重度認知症患者については男性 2 名、女性 7 名、年齢 83.9 ± 3.8 歳、Mini Mental State Examination スコア 10-15 点である。中程度認知症患者は男性 9 名、女性 20 名、年齢 81.9 ± 5.8 歳、Mini Mental State Examination スコア 16-24 点であり、これらのデータについて Fisher 正確確率検定を行い、認知症の重症度と脳血液量の関連について検討した。

Mini Mental State Examination とは認知機能や記憶力を測定する検査であり、項目数は 11 項目であり、満点は 30 点となっている。脳血液量データを計測した装置は、日立ハイテクノロジーズ製のウェアラブル光トポグラフィ (WOT100) を用いた。この装置は前頭前野領域における脳血液量の変化を計測でき、計測チャンネルは 10CH である。

倫理的配慮として、全ての対象者もしくはその代託者に対して、事前に本研究の内容と使用する機器の安全性、期待される結果などについて説明し、研究の承諾を得た。また、高崎健康福祉大学研究倫理委員会の承認を得た。

2.1 ウェアラブル光トポグラフィ (WOT100)

本研究の解析では、日立ハイテクノロジーズ製のウェアラブル光トポグラフィで計測したデータを用いている。脳血液量について計測中の画面を Fig.1 に示す。本装置はヘッドセット、携帯制御ボックス、計測コントローラから構成され、ヘッドセットからは 705nm と 830nm の近赤外光を発光している。この 2 つの光を用いることで、酸化ヘモグロビンおよび還元ヘモグロビンの計測が可能であるが、酸化ヘモグロビンの変化量に注目することで脳の活動状態を知ることが可能であるとされているため(9)、本研究では酸化ヘモグロビンについて検討を行った。本装置の計測部位は前頭前野領域であり、計測チャンネルは 7 から 16 の 10CH あるが、頭皮の影響などを考慮し、CH7, CH10, CH13, CH16 の 4 チャンネルのデータについて検討を行った。

脳血液量データは 0 秒から 30 秒を安静、30 秒から 60 秒を統制条件課題 (単純発声課題)、60 秒から 90 秒をカテゴリー流暢性課題、90 秒から 120 秒を再度統制条件課題で計測しているものである。カテゴリー流暢性課題とは指定されたカテゴリーに属する単語を時間内にできるだけ多く回答していく課題となっており、前頭葉機能テストとして神経心理学的検査などで行われている。

2.2 Fisher 正確確率検定

Fisher 正確確率検定は独立性の検定であり、分割表が 2×2 のときに用いられる。独立性の検定には X^2 検定を用いることが多いが、標本数が少ないときには使用することができないものとなっている。

本研究の Fisher 正確確率検定における分割表では、認知症の重症度の大きさを列に、脳血液量を行としている。脳血液量データについては、カテゴリー流暢性課題時の脳血液量から統制条件課題時の脳血液量を引いた値 (変化量) を指標としている。本研究で用いたデータの秒数を n 、カテゴリー流暢性課題時の脳血液量データを x_i 、統制条件課題時の脳血液量データを y_i とすると、カテゴリー流暢性課題時の平均値と統制条件課題時の平均値はそれぞれ、

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i, \quad \bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i$$

の式で表すことができ、変化量は、

$$\text{変化量} = \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \right) - \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i \right)$$

で表すことができる[4]。分割表では横を重度認知症お

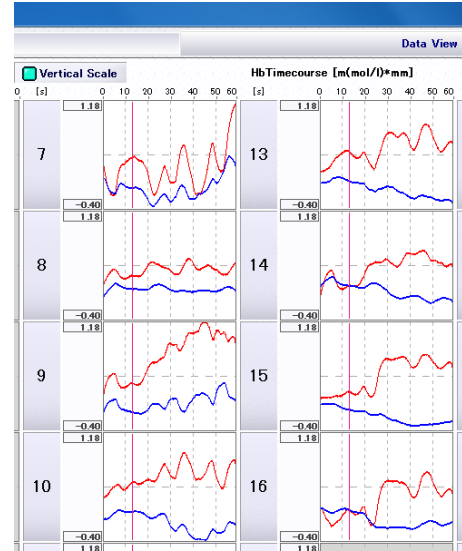


Fig.1 脳血液量の計測画面

Table 1 課題成績と増加量による結果

	重度 認知症	中程度 認知症	合計
脳血液量 (減少)	a	b	a+b
脳血液量 (増加)	c	d	c+d
合計	a+c	b+d	n (a+b+c+d)

よび中程度認知症に分類し、縦を脳血液量で分類した。なお、脳血液量の分類については変化量の正負(増減)で分類している。分割表について表 1 に示す。分割表は 2×2 であるため、 X^2 検定の使用が考えられるが、期待度数 (理論値) が 5 未満となるため Fisher 正確確率検定を行った[5],[6]。

Fisher 正確確率検定では、分割表について観測されるすべてのパターンの確率を超幾何分布にて計算し、それらの中で観測された分割表の確率よりも小さい生起確率を有する分割表の生起確率の和を p 値と定義する。Table 1 における生起確率は、

$$\text{生起確率} = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{n!a!b!c!d!}$$

と表すことができるが、この値は仮説検定で有意差を表すもの p 値とは異なっており、有意差を表す p 値を

求めるには実際の観測データよりも極端な場合も含めて考える必要があり、観測データから極端なデータが得られる総確率を求め、その和を計算することで有意差を表す p 値を求めることができる。この検定については 2 変数の間に有意な関連があるか検討するものであり、本研究では片側検定を行った。

3. 結果

CH7, CH10, CH13, CH16 における分割表を Tabal 2, Tabal 3, Tabal 3, Tabal 4 に示す。

CH7 では重度認知症患者のうち脳血液量が減少したものが 7 名、増加したものが 2 名、中程度認知症患者では増加したものが 22 名、減少したものが 7 名であり、このときの生起確率は 0.0058 であり、p 値は 0.0062 で 0.05 未満となり、有意な差が認められた。CH10 では重度認知症患者のうち脳血液量が減少したものが 4 名、増加したものが 5 名、中程度認知症患者では増加したものが 20 名、減少したものが 9 名であり、生起確率は 0.2330 であり、p 値は 0.3605 で有意な差は認められなかった。CH13 は重度認知症患者のうち脳血液量が減少したものは 7 名、増加は 2 名、中程度認知症患者は増加したものが 20 名、減少したも

のが 9 名であり、このときの生起確率は 0.0162 であり、p 値は 0.0180 で 0.05 未満となり、有意な差が認められた。CH16 は重度認知症患者のうち脳血液量が減少したものは 7 名、増加は 2 名、中程度認知症患者は増加したものが 23 名、減少したものが 2 名であり、このときの生起確率は 0.0032 であり、p 値は 0.0034 で 0.05 未満となり、有意な差が認められた。

4. 考察

近赤外光を用いた脳血液量計測は 2014 年 4 月 1 日から、「抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」として、保険診療にて行われているが、この検査は参考とする補助資料の 1 つとして結果を用いることになる [7]。計測する脳血液量についても、先述したように相対変化でなければならぬため、解析についても工夫が必要である。そのため、解析法を確立することでより精度が高い検査として使用できる可能性があると考えられる。

我々は認知症患者における脳血液量を計測しており、認知症に対する検査の有用性を検討しているが、検査として使用するためには個人単位でデータを評価しなければならない。しかし、個人単位で使用する前

Table 2 CH7 における分割表

	重度 認知症	中程度認 知症	合計
脳血液量 (減少)	7	7	14
脳血液量 (増加)	2	22	24
合計	9	29	38

Table 4 CH13 における分割表

	重度 認知症	中程度 認知症	合計
脳血液量 (減少)	7	9	16
脳血液量 (増加)	2	20	22
合計	9	29	38

Table 3 CH10 における分割表

	重度 認知症	中程度 認知症	合計
脳血液量 (減少)	4	9	13
脳血液量 (増加)	5	20	25
合計	9	29	38

Table 5 CH16 における分割表

	重度 認知症	中程度 認知症	合計
脳血液量 (減少)	7	6	13
脳血液量 (増加)	2	23	25
合計	9	29	38

謝 辞

本研究の一部は日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 (C) 26350902 により行われた。

参 考 文 献

- [1] 孫光鎬, Nguyen Quang Vinh, 松岡歩, 宮田圭輔, 金石振, 阿部重人, 松井岳巳, “非接触生体計測技術を用いた感染症スクリーニングシステムの開発”, *Japanese Journal of Disaster Medicine*, Vol.20 No.1, pp.10-15, 2015.
- [2] 小林清樹, 内海久美子, 館農勝, 高橋明, 齊藤正樹, 森井秀俊, 藤井一輝, 寺岡政敏, “アルツハイマー型認知症(AD)の重症度と脳血流低下部位の検討—3DSRT の解析を用いて—”, *老年精神医学雑誌*, 第 17 卷第 6 号, pp.665-672, 2006.
- [3] 高橋真悟, 児玉直樹, 小杉尚子, 竹内裕之, “カテゴリー流暢性課題と近赤外光を用いた認知症診断の可能性”, *電気学会論文誌 C*, Vol.135 No.4, pp.381-386, 2015.
- [4] 高橋真悟, 児玉直樹, 小杉尚子, 竹内裕之, “近赤外光を用いた脳血液量データにおけるデータ処理とその評価”, *DEIM Forum*, G6-3, 2015.
- [5] 竹森幸一, 三上聖治, 仁平将, 富田恵, “わが国の統計学解説書に見られる Fisher の直接確率法の両側確率と片側確率をめぐる混乱”, *弘前医療福祉大学紀要*, 5(1), pp.77-81, 2014.
- [6] 竹森幸一, “統計学入門書にみられる Fisher の直接確率法の両側確率と片側確率をめぐる混乱”, 7(2), pp.187-190, 2006.
- [7] 福田正人, “「抑うつ状態の鑑別診断補助」としての光トポグラフィー検査—精神疾患の臨床検査を保険診療として実用化する意義—”, *精神神経学雑誌*, 117, pp.79-93, 2015.
- [8] 松下太, 菅原万裕香, 入澤郁衣, 細山沙織, 北山淳, 杉原勝美, “NIRS を用いた前頭葉機能検査遂行時の脳活動の検討 : PASAT の 2 秒条件と 1 秒条件の比較”, *四條畷学園大学リハビリテーション学部紀要*, 8, pp.79-87, 2012.
- [9] 塙賢哉, 福島亜梨花, 山本詩子, “脳血流変化量に対する Deep Learning を用いた被験者の状態分類の基礎的検討”, *人工知能学会全国大会論文集*, 28, pp.1-4, 2014.
- [10] 福島亜梨花, 廣安知之, 横内久猛, “脳血流時系列データの類似部分抽出、および神経活動の時間的遷移同定法の提案と検討”, *人工知能学会全国大会論文集*, 27, pp.1-4, 2013.

に、疾患や対象群で脳血液量がどのような変化になるか解明しておく必要がある。本研究では認知症の重症度と脳血液量の関連について、Fisher 正確確率検定を用いて検討を行った。脳血液量は言語課題であるカテゴリー流暢性課題時の前頭葉におけるデータについて評価を行ったが、前頭葉機能には言語、行為、認知、記憶などの機能とこれらの土台となる注意機能などが含まれている[8]。そのため、カテゴリー流暢性課題を行うことで脳血液量が増加することが考えられる。分割表では重度認知症患者と中程度認知症患者に、脳血液量については増加、減少で分類したが、Fisher 正確確率検定の結果では CH7, CH13, CH16 に有意な関連が認められた。このことから、中程度認知症患者では脳血液量は増加し、重度認知症患者では増加しないものと考えられる。健常高齢者と認知症患者の脳血液量は、変化量(相対変化)の値でも差が認められたが、本研究で行った Fisher 正確確率検定においても、中程度認知症および重度認知症で脳血液量に差がみられることが示唆された。

近赤外光を用いた脳血液量計測は、様々な解析が行われている。埴らは機械学習アルゴリズムの一つで、Neural Network(NN) の一種である Deep Learning を用いて、数字記憶課題時の脳血流変化の時系列データのみで男女の識別を行っている[9]。福島らは 2 つの異なる脳血流時系列データから類似部分を自動で抽出するアルゴリズムを提案しており、2 つの脳血流時系列データのわずかな差や時間のずれを考慮し、自動で高速に類似部分を抽出できるようになったと報告している[10]。このように近赤外光を用いた脳血液量計測は、あらゆる解析が検討されているが、今後、個人単位で評価を行うため、その他の解析法および検定法を検討し、各疾患や対象群でどのように変化するか詳しく究明していく必要があると考えられた。

5. 結論

本研究では、重度認知症患者と中程度認知症患者の脳血液量のデータについて、課題における脳血液量および重症度について Fisher 正確(直接)確率検定を行い、認知症重症度と脳血液量の増加の関連について解析を行った。

Fisher 正確(直接)確率検定の結果、CH7, CH13, CH16 において、重症度と脳血液量は有意な関連が認められた。このことから、重度認知症患者では脳血液量が増加せず、中程度認知症患者では増加することが示唆された。脳血液量の計測については、今回行った Fisher 正確確率検定だけでなくさまざまな解析行い、解析法の確立に寄与するとともに、より診断および判別精度を向上させるよう検討していく必要がある。