

NIRS を用いた機械学習による ASD の診断補助指標の開発

日大生産工(院) ○富澤 友貴 日大生産工 柳澤 一機 日大生産工 綱島 均

1 緒言

近年, 発達障害の診断補助に関する研究が注目されている. 発達障害とは, 注意欠陥・多動性障害や自閉症スペクトラム障害(ASD: Autism Spectrum Disorders)などに分類される発達遅延の総称であり, 診断においては血液検査などの定量的な診断は行えず, 専門医による診断基準に基づいた問診のみによって行われるため, 正確な診断が困難な場合が見られる. そこで, 臨床の現場においては定量的な診断方法の確立が期待されている.

発達障害の診断補助についての先行研究として藤岡ら¹⁾は, 発達障害の1つであるASD者のアイコンタクト異常などの独特の注視パターンを客観的に測定し, 判別分析を行うことで高い確率でASD者の判別が可能であることを示した. ここでは, ASD者の社会的コミュニケーションの障害に注目することで判別を行っているが, ASD者の診断基準には社会性以外に限定された興味や行動についても記述されている. 社会性のみならず, 社会性および限定的興味や行動の両方の特徴を内包した評価指標を開発することで, より正確な診断補助指標の開発が期待できる.

そこで注目されているのは, 脳科学的な側面からASD者の特徴を捉え診断補助に応用する研究である. 先行研究として, Naritaら²⁾はASD者の認知課題時における前頭葉の血流変化を近赤外分光法(NIRS: Near-Infrared Spectroscopy)を用いて計測した結果, 定型発達(TD: Typically Developed)者とASD者の脳活動に差異があることを確認した. NIRSは, 非侵襲的な脳活動の計測方法であり, 発達障害の診断補助のための脳活動計測方法として注目されている. しかし, NIRSによって得られる信号は計測値が相対変化の値であり, 定量的に評価することが難しいという問題がある. そこで, 本研究ではTD者及びASD者の脳活動をNIRSを用いて計測し, 定量的な評価方法の検討をすることで, ASDの診断補助指標の開発を行う.

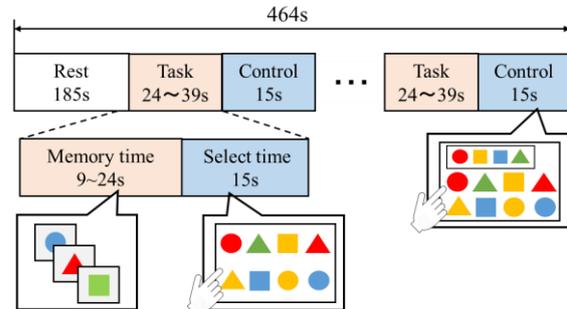


Fig.1 Experiment design

2 NIRSの原理

NIRSとは, 近赤外光を用いて酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)と脱酸素化ヘモグロビン(deoxy-Hb)の変化量を計測することで, 間接的に脳活動を捉えることができる計測方法である. 一般的に脳活動が生じるとき, 局所的に脳血流が増加し血中ヘモグロビン濃度が変化するため, oxy-Hbとdeoxy-Hbの濃度変化を計測することができる.

3 脳活動計測実験

3.1 実験方法

本研究では, ASD診断補助指標の開発のため, TD者21名, ASD者11名の計32名を対象に安静時および認知課題時の脳活動計測を行った. 浜松ホトニクス社製NIRO200を用い, 前頭前野左右背外側部の全2chを計測した.

実験課題と実験デザインを図1に示す. 本研究では認知課題として, 異なる色や形の図形を3秒ごとに提示し記憶してもらい, その後選択画面で数個の図形の中から記憶した図形を提示順に指し示すタスクと, 画面上部に表示された図形を同じ画面に表示された図の中から指し示してもらおうコントロールを設定した. このタスクとコントロールを1試行とし, これを6試行繰り返した. タスクについては, 1試行ごとに覚える図形数を増加させていき, 1試行目には1つ, 6試行目には6つとした. また, 安静時の脳

Development of Indices for Diagnosis of ASD Using NIRS and Machine Learning

Yuki TOMIZAWA, Kazuki YANAGISAWA and Hitoshi TSUNASHIMA

活動計測として、タスク前に185sのレストを設け、実験参加者には閉眼し安静にするよう指示した。

3.2 実験結果

実験より得られたNIRS信号を離散ウェーブレット変換による多重解像度解析によって信号を再構成しノイズを除去した。

Naritaら²⁾の先行研究においてASD者の脳活動の特徴は前頭前野左背外側部に現れると報告されている。そこで、本研究では計測チャンネルの内、左背外側部に当たる2chのNIRS信号に注目して検討を行う。図2(a)に再構成したTD者のNIRS信号、図2(b)に再構成したASD者のNIRS信号を示す。

安静時のNIRS信号の特徴として、TD者はoxy-Hbの変動が小さく緩やかな変動が見られたのに対し、ASD者はoxy-Hbが大きく変動し激しく振動する場面が見られた。また、認知課題時にはTD者は課題開始と共にoxy-Hbが上昇を示す場面が見られたのに対し、ASD者は課題に関連した変動が見られないことや、コントロール時においてoxy-Hbが上昇を示し、認知課題時にoxy-Hbが減少するような遅れの強い変動を示す場面が見られた。

これらの特徴を定量的に評価する指標を作成することでASDの診断補助を行える。

4 指標の作成と評価

4.1 安静時脳活動に注目した指標

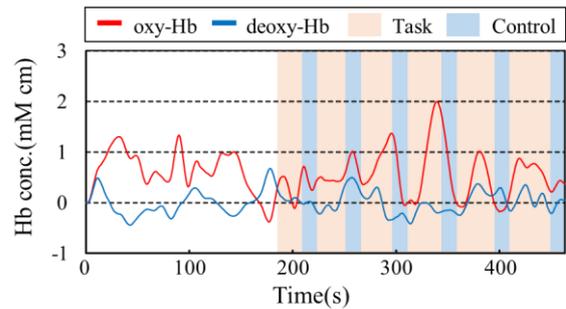
ASD者の安静時の脳活動の特徴として、NIRS信号の振幅の変化が大きいことや信号が激しく振動することが挙げられた。そこで、ASD者の安静時の脳活動に注目した評価指標としてローレンツプロットの面積³⁾と変曲点の数の2つを提案した。

① ローレンツプロットの面積による評価

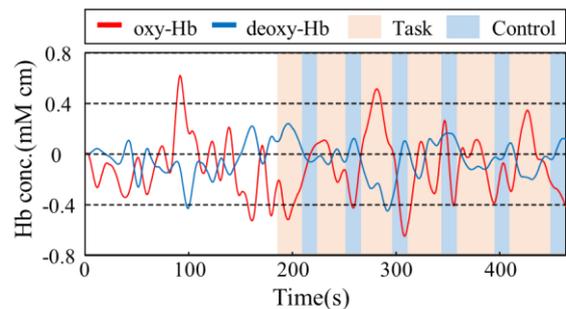
安静時の n 番目のデータを x 座標、 $n+1$ 番目のデータを y 座標にプロットし、データのまとまりを楕円と定義することで、その面積の大きさからデータのばらつきや周期性を評価するローレンツプロットの面積による評価を提案した。

ローレンツプロットの面積の算出には、安静時のNIRS信号のばらつきに注目するため、再構成前の2chのoxy-Hbの値を用いた。

TD者は振幅の変化が緩やかであるためローレンツプロットの値は小さくなると予想され、逆にASD者は振幅の変化が大きいためローレンツプロットの面積は大きくなると予想される。このことからTD者とASD者の脳活動を定量的に評価することができる。



(a) TD participant



(b) ASD participant

Fig.2 Result of NIRS signal (2ch)

② 変曲点の数による評価

山登り法によって、oxy-Hbの値が正から負、負から正に変動する回数をカウントする変曲点の数を用いることでASD者特有のoxy-Hbの激しい変動を評価できると考えられる。

変曲点の算出には再構成後の2chのoxy-Hbを用いた。変曲点の数についてもローレンツプロットの面積と同様に、TD者においては小さい値となり、ASD者においては大きい値となると予想できる。

4.2 認知課題時脳活動に注目した指標

ASD者の認知課題時の脳活動の特徴として、課題と関連しない変動が見られることや変動の遅れが見られることなどが挙げられた。そこで、ASD者の認知課題時の脳活動に注目した評価指標として重み付き分離度(WS: Weighted Separability)⁴⁾とoxy-Hbの最大値・最小値の差の2つを提案する。

① WSによる評価

NIRS信号の定量的評価に関する先行研究として、柳澤ら³⁾はoxy-Hbとその変化率である微分値に注目した指標の開発および検討を行った。oxy-Hbを横軸、oxy-Hbの微分値を縦軸とした位相平面にタスクとレストの平均値をそれぞれ試行ごとにプロットし、プロットしたタスクとレストのクラス内分散とクラス間分散の比から算出した分離度に、タスクとレストの位相の反転を補正するための重みづけを行ったWSを用いることでNIRS信号の変化を定量的に評価できることを示した。

この指標は発達障害者のタスクの切り替えの苦手さに注目したものであり、ASD者は位相平面上のプロットが大きくばらつくためWSの値は小さくなり、TD者はプロットのばらつきが小さくなるためWSの値は大きくなる。

WSの算出には、課題の難易度を考慮し、1試行目と6試行目の信号を除外した、2試行目から5試行目の再構成した2chのoxy-Hbを用いた。

② oxy-Hbの最大値・最小値の差による評価

ASD者の脳活動の特徴に注目するため、oxy-Hbの変動を正と負の判定に用いた最大値・最小値の差を提案する。タスクおよびレストごとにTD者に近い特徴を持つ波形なのか、ASD者に近い特徴を持つ波形なのかを解釈し、TD者に近いなら正の値として、ASD者に近いなら負の値としてoxy-Hbの最大値・最小値の差を算出する。

しかし、本研究で行った認知課題においてはタスク時に図形の記憶および選択を行うが、記憶時と選択時では脳活動が異なることが予想され、波形の解釈にも違いが出ると考えられる。そこで、oxy-Hbの最大値・最小値の差については、タスクを記憶・選択に分けて解釈し指標の作成を行う。

oxy-Hbの最大値・最小値の差の算出についてもWSと同様に2試行目から5試行目の2chのoxy-Hbを用い、実験参加者間での比較のため再構成したoxy-Hbを、平均を0、分散を1とする標準得点化を行ったデータを用いて算出した。

4.3 提案した4つの指標の評価

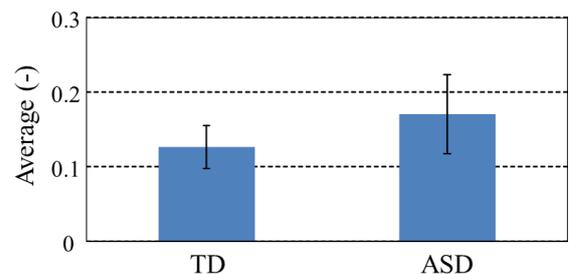
算出した4つの指標について定型発達者とASD者の間でt検定を行った。

図3(a)にローレンツプロット的面積、図3(b)に変曲点の数、図3(c)にWS、図3(d)にoxy-Hbの最大値・最小値の差の平均値および標準誤差を示す。

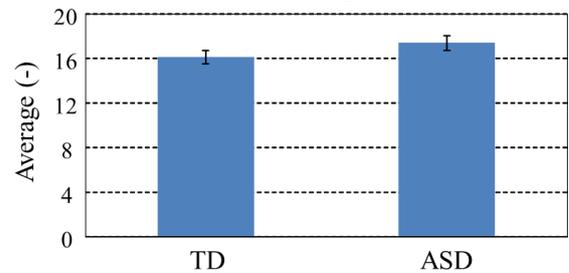
図3(a)について、ローレンツプロット的面積は指標作成時に想定していた通り、ASD者の信号のばらつきが影響したことで、ASD者の平均値がTD者より大きい値となった。

図3(b)の変曲点の数についても想定していた通りに、oxy-Hbの激しい変動が影響したことで、ASD者の平均値がTD者より大きい値となった。

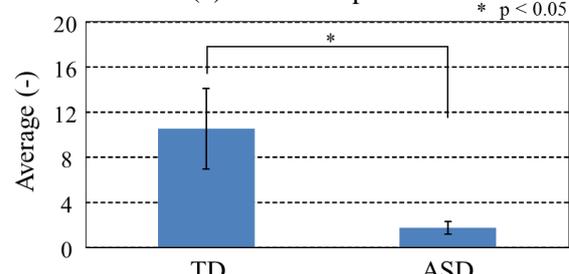
図3(c)について、WSはASD者よりTD者の方が大きくなる傾向が見られ、平均値もASD者よりTD者の方が大きい値となった。この結果はASD者の課題の切り替えの苦手さが影響したのだと考えられる。また、t検定を行った結果、WSにおいては有意差が見られた。



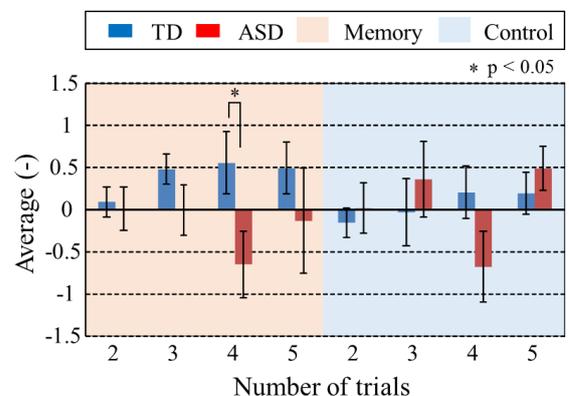
(a) Lorenz plot



(b) Inflection point



(c) WS



(d) Difference between maximum value and minimum value

Fig.3 Mean value and standard error of indices

図3(d)のoxy-Hbの最大値・最小値の差については、想定通りに記憶時においてTD者が正の値、ASD者は負の値となったのに対し、選択時には逆の結果となった。この結果について、記憶時については、図形の提示と共に記憶するという実験参加者全員で同様の課題を行うのに対し、図形の選択時は素早く選択する場合や、記憶を呼び起こしつつ十分な時間を持って選

択する場合など様々であり、脳活動において個人差の影響が大きくなる。

次に検定の結果について、記憶時の4試行目のみで有意差が見られた。この結果は人間のワーキングメモリの容量限界が影響したのだと考えられる。先行研究として、Nelsonら⁵⁾は一度に記憶し処理することができるのは3~5個程度の情報の塊が限界であることを示した。また、この結果については課題の難易度や個人差によって変動するとも言われている。本研究で行った実験は試行によって記憶する図形が変動する課題であり、十分な強度の課題ではない試行が見られたため、4試行目のみで有意差が見られたのだと考えられる。また、コントロールにおいて想定通りの結果であったのは4試行目のみであったが、この結果も同様の理由であると考えられる。以上のことから、oxy-Hbの最大値・最小値の差については4試行目に注目することで評価が行えると考えられる。

これらの結果から、ASD者の特徴を捉えた4つ指標を作成することができたと考えられる。

5 機械学習を用いた4指標での識別

作成した4つの指標を単体で用いても、診断補助を行うことは難しい。そこで、機械学習を用い、作成した4指標を特徴量としてTD者とASD者の識別を行った。

識別には線形のサポートベクターマシン(SVM : Support Vector Machine)を用いた。作成したローレンツプロットの面積、変曲点の数、WSの3指標および、4試行目の記憶およびコントロールから算出した最大値・最小値の差の合計5つのデータの特徴量とし、TD者21名とASD者11名の計32名の識別を行った。また、学習データを十分に確保するため交差検定を用いて識別を行い、コストパラメータ c を0.1とした。

識別より得られた再現率、精度、正解率の結果を表1に示す。表1より、実験に参加したTD者の内、TD者であると判定された割合を表す再現率は76%、ASD者の再現率は90%となった。また、TD者と判定された内、実際にTD者と判断された割合を表す精度は94%、ASD者の精度は67%となった。実験参加者全体でTD者をTD、ASD者をASDとなった割合である正解率は81%となった。

この結果は、ASD者の安静時や認知課題時の脳活動に注目した4指標を組み合わせることで、TD者とASD者の特徴に違いが見られたため、高い正解率で識別ができたと考えられる。

Table 1 Result of Identification

	TD	ASD
Recall	76 %	91 %
Precision	94 %	67 %
Accuracy	81 %	

6 結言

本研究では、発達障害の1つであるASDの診断補助指標の開発および検討を行った。TD者とASD者の安静時及び認知課題時の脳活動計測をNIRSにて行い、ASD者の脳活動の特徴に注目した4つの定量的な評価指標（ローレンツプロットの面積、変曲点の数、WS、oxy-Hbの最大値・最小値の差）を作成しSVMを用いて識別を行った。

その結果、80%以上の精度でTD者とASD者を識別することが可能であることを示した。この結果から、作成した4つの指標を特徴量とし、SVMによって識別することでASDの診断補助指標を開発できる可能性を示した。

「参考文献」

- 1) Toru Fujioka, Keisuke Inohara, et al., Gazefinder as a clinical supplementary tool for discriminating between autism spectrum disorder and typical development in male adolescents and adults, *Molecular Autism*, Vol.7, No.19, (2016), pp.1-14
- 2) Narita N., Saotome A., Higuchi H., et al., Impaired prefrontal cortical response by switching stimuli in autism spectrum disorders, *Journal Pediatric Neurology*, Vol.10, No.2, (2012), pp.87-94
- 3) 谷田陽介, 萩原啓, 心拍RIIのローレンツプロット情報に着目した入眠移行期の簡易推定法, *生体医工学*, Vol.44, No.1, 2006, pp.156-162
- 4) 柳澤一機, 綱島均, 酒井薫, 前頭前野を対象にしたニューロフィードバックにおけるNIRS信号の評価手法の提案, *人間工学*, Vol.51, No.1, (2015), pp.42-51
- 5) Nelson C, The magical number 4 in shortterm memory: A reconsideration of mental storage capacity, (2001)