

ウェアラブルNIRSを用いた発達障害の診断補助に関する研究

日大生産工(院) ○須藤 健 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として近赤外分光法(NIRS : Near-Infrared Spectroscopy)を用いた計測が注目されている。発達障害とは、注意欠陥・多動性障害(ADHD : Attention Deficit Hyperactivity Disorder)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、専門医による問診や質問紙等によって行われる。そのため主観的な評価が診断に大きく影響し、正確な診断が困難な場合がある。そこで、従来の診断と併せて用いることのできる、主観評価によらない定量的な評価を行える補助的な診断方法の確立が期待されている。

そこで脳科学的な側面から発達障害者の特徴を捉え診断補助に応用する研究が注目されている。先行研究として、Narita¹⁾らはNIRSを用いてASD者の認知課題時における前頭葉の血流変化を計測した結果、定型発達者(TD : Typically Developed)とASD者の脳活動に差異があることを確認した。また、Monden²⁾らはADHD児に対してNIRSを用いて行動抑制課題時の脳活動を計測した結果、TD者は課題時に右前頭前野の脳活動の上昇が見られたが、ADHD者では見られず、TD者とADHD者を80%以上の精度で判別できることを確認した。

これらの先行研究ではASDとTDのみ、ADHDとTDのみで特徴から判別しているが、実際にはASDかADHDかわからない状態で診断することがあり、また、ASDとADHDを併発している可能性があるため、ASDとADHD双方の診断ができることが望まれている。また、計測に使うNIRSが大型で計測者に負担がかかり、簡便な計測できないという問題がある。

そこで、本研究では、小型で簡単に計測できるウェアラブルNIRSを用いて、ASD者、ADHD者及びTD者の安静時と認知課題時の脳活動を計測し、得られた情報からそれぞれを識別することが可能か検討を行う。

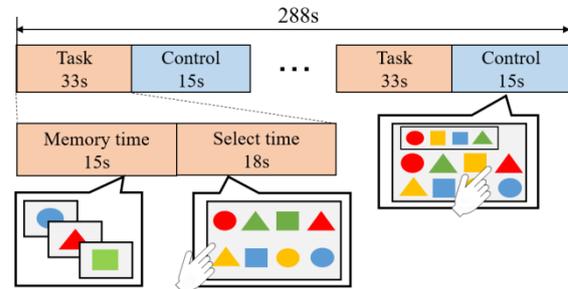


Fig.1 Experiment design

2 NIRSの原理

NIRSは、近赤外光を用いて脳血流内のヘモグロビン濃度変化量を測定することで、間接的に脳活動を非侵襲的に計測する装置である。脳の神経活動に伴い血流量が局所的に変化することで、血液中のヘモグロビンの濃度が変化する。そのため、脳に生体への透過性が高い近赤外光(700~900 nm)を照射し、その透過光・拡散光から酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)、脱酸素化ヘモグロビン(deoxy-Hb)の濃度変化及び酸素飽和度(StO₂)を計測することが可能である。

oxy-Hbとdeoxy-Hbの計測値は絶対値ではなく、基準値からの濃度変化量という相対値であるが酸素飽和度とは総Hbのうちのoxy-Hbの割合を表す絶対値であり、健常者の酸素飽和度は60~70%という基準があるため測定値の比較が可能である。

3 脳活動計測実験

3.1 実験方法

本研究では、10歳以下を子供、それ以外を大人とし、大人の参加者がASD者3名、ADHD者1名、併発者1名、定型発達者10名、子供の参加者がADHD者1名、併発者6名、定型発達者4名の計26名を対象に安静時及び認知課題時の脳活動計測を行った。なお、本臨床研究の実施にあたり、「塩野義製薬株式会社研究倫理委員会」にて適正に倫理審査・承認

Study on Diagnosis Assist of Developmental Disorders using Wearable NIRS

Takeshi SUDO, Kazuki YANAGISAWA and Hitoshi TSUNASHIMA

を受け実施した。アステム社製 Hb131-S を用い、前頭前野背外側部の全 4ch 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図形を提示した順番に選択するタスクと、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す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。また、安静時の脳活動計測として、180 秒間注視点を注視するように教示した。

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を用いて信号を再構成しノイズを除去した³⁾。

富澤ら⁴⁾の先行研究において、前頭前野左背外側部を対象に指標の作成がされている。そこで本研究では計測チャンネルのうち、左背外側部に当たる 1ch の NIRS 信号に注目して検討を行う。図 2(a) に TD 者、図 2(b) に ASD 者、図 2(c) に ADHD 者、図 2(d) に併発者の再構成した認知課題時の NIRS の信号を示す。

信号の特徴として、TD 者はタスク課題開始と共に oxy-Hb が上昇する傾向を示すのに対して、ASD 者や併発者は課題に関連しないような波形やタスク課題時に oxy-Hb が減少する傾向を示した。また、ADHD 者の傾向としては、タスク課題時に oxy-Hb が上昇し、コントロール課題時に oxy-Hb が減少する傾向を示すが、信号の変化が激しい傾向がある。

これらの特徴を定量的に評価できる指標をかけることで識別を行う。

4 診断補助指標による評価

4.1 安静時指標

安静時の脳活動の特徴として NIRS 信号の振幅の変化の激しさや変化の頻度が挙げられる。そこで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と極値の数の 2 つを使用した。

① ローレンツプロットの面積による評価

ローレンツプロットとは n 番目のデータを横軸に、 $n+1$ 番目のデータを縦軸にとり、プロットのまとまりを楕円と定義することで、その面積からデータのばらつきや周期性を評価する手法である。この楕円の面積が大きいほどプロットのばらつきが大きくなることを表し、逆に面積が小さいほどプロットのばらつきが小さくなることを表す。

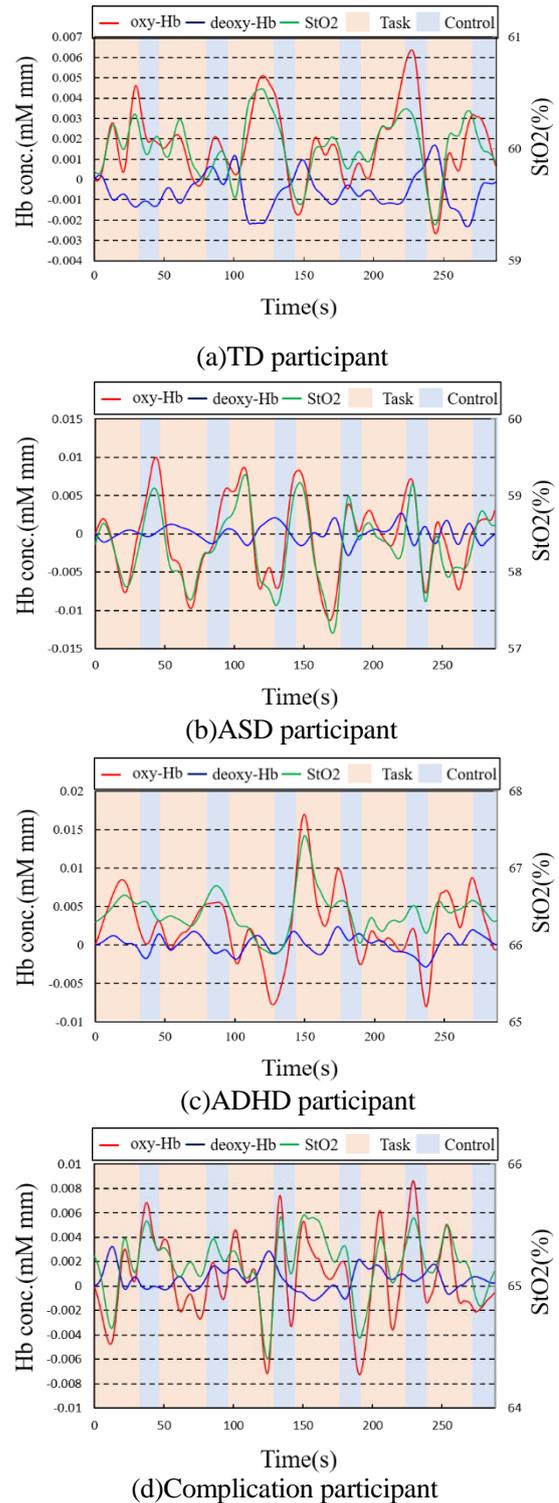


Fig.2 Result of NIRS signal

を表す。本研究においては、再構成前の NIRS 信号を用い、 n 番目の oxy-Hb の値を x 軸に、 $n+1$ 番目の oxy-Hb の値を y 軸に取りプロットから得られた楕円の面積を算出することで、NIRS による脳活動計測から得られた oxy-Hb の変動を定量的に評価する。

② 極値の数

山登り法によって、再構成後のoxy-Hbの微分値が正から負、負から正に変動する回数をカウントする極値の数を用いてoxy-Hbの変動の頻度を評価する。

4.2 認知課題時指標

認知課題時の脳活動として、課題と関連しない脳活動の変動や脳活動の切り替えの遅れ等の特徴を評価するための指標として重み付き分離度(W_S: Weighted Separability)とoxy-Hbの最大値・最小値の差を使用した。

① W_S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⁵⁾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及び検討を行った。この指標はASD者のタスクの切り替えの苦手さに注目したもので、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コントロールのクラス内分散とクラス間分散の日から算出した分離度に、タスクとコントロールの位相の反転を補正するための重み付けを行ったW_Sを用いることでNIRS信号の変化を定量的に評価する

② oxy-Hbの最大値・最小値の差による評価

NIRS信号をタスク課題及びレスト課題ごと分解し、またタスク課題において図形を記憶するタスクと図形を思い出して選択するタスクがあるので、それぞれがTD者に近い特徴を持つ波形なのか、ASD者に近い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・最小値の差の平均を算出する⁴⁾。ASD者の特徴として、記憶タスクでは図形の記憶に集中できずに後半で脳活動が下がる波形、選択タスクでは選択時に活動が見られない課題と関連しない波形、コントロールでは課題に関係なく上昇する波形等が挙げられる。

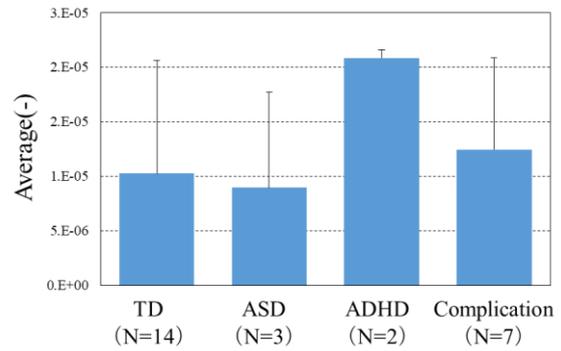
4.3 4つの指標の評価

図3(a)にローレンツプロットの面積、図3(b)に極値の数、図3(c)にW_S、図3(d)にoxy-Hbの最大値・最小値の差の平均値及び標準誤差を示す。

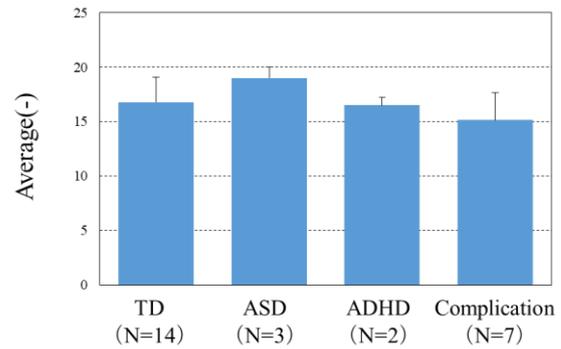
図3(a)について、ローレンツプロットの面積はADHD者の平均が他より大きく、これはADHD者の多動性が安静時の再構成前信号が影響し、振幅の変化が大きくなったと思われる。

図3(b)について、極値の数の平均値はASD者が最も大きくなった。これはASD者の激しい変動が影響したと考えられる。

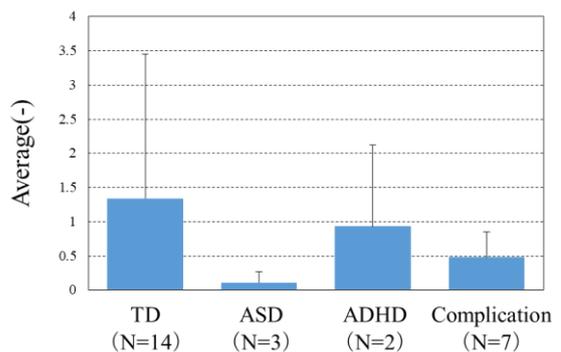
図3(c)について、W_SはTD者が他より高く、ASD者が最も低い値になった。ASD者の課題の



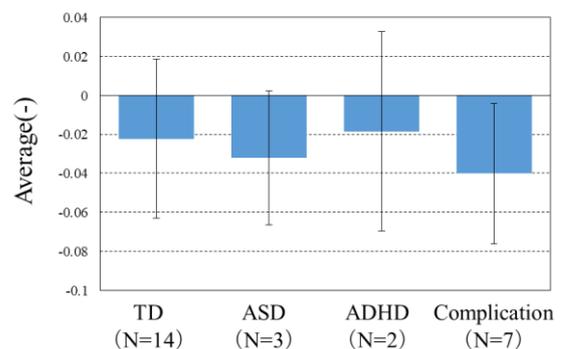
(a) Lorenz plot



(b) Number of extremes



(c) W_S



(d) Difference between maximum value and minimum value

Fig.3 Mean value and standard error of indices

切り替えの苦手さが影響したと考えられる。また、ADHD者はWSが低くないが、これはADHD者は課題の切り替えを苦手とせず、認知課題を行うことができるからだと考えられる。

図3(d)のoxy-Hbの最大値・最小値の差については、TDとADHDが高く、ASDと併発者が低いというWSに準じた結果となった。

5 機械学習を用いた4指標での識別

本研究では算出した4つの指標を特徴量とし、機械学習を用いてTD者と発達障害者の識別を行った。

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。SVMは2クラス間の識別問題を解くために作られた学習アルゴリズムで、グループ間の最も離れた箇所を見つけ出し、その中心に境界を引くことで、高い識別性能を実現する手法である。

作成したローレンツプロットの面積、極値の数、WS、oxy-Hbの最大値・最小値の差の4つのデータの特徴量とし、ASD者3名、ADHD者2名、併発者7名、定型発達者14名の計26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証としてleave-one-out 交差検証を用い、コストパラメータ c を0.1とした。

まず、TD者対発達障害者全体で識別を行ったが、ほとんど識別できない結果になった。これについては、大人と子供で特徴が異なることがあるため識別できなかったと考えられる。

そこで大人と子供で分けて識別を行った。大人のTD者対発達障害者で識別を行った結果、正解率が31%となり、識別できなかった。そこでTD対ASD者、TD者対ADHD者それぞれで識別を行った結果、TD者対ASD者では正解率が71.4%となり、識別できることを示した。この結果は富澤ら⁴⁾の結果と一致し、ASDを識別できる可能性を示した。一方で、TD者対ADHD者では正解率が58.4%となり、ADHD者とTD者は識別できない結果となった。これは、認知課題においてASD者は課題の切り替えの苦手さや脳活動の遅れなどTD者と異なる傾向を示し、逆にADHD者は認知課題や課題の切り替えを苦手としていないからだと考えられる。ADHD者は課題の反応時間よりTD者から識別できる可能性が示されており⁹⁾、脳活動よりASD者が識別できることで、双方を双方を診断できる可能性がある。また、子供のTD者対併発者で識別を行った結果、正解率は70%になった。併発者において高い正答率が出た理由として、ADHD的特性ではなく、ASDの特性である認知課題の苦手さが強く出たからだと考えられる。

このことから認知課題を用いてASD者及びADHD者の脳活動を計測し、識別を行ったときにASD者においては高い精度で診断できる可能性を示した。

6 結言

本研究では、小型で簡単に計測できるウェアラブルNIRSを用いて、ASD者、ADHD者及びTD者の安静時と認知課題時の脳活動を計測し、得られた信号から指標を算出し、それぞれを機械学習を用いて識別を行った。

その結果、ASD者、併発者に対しては高い精度で識別することができたが、ADHD者に対しては、識別することができなかった。

しかし、ADHD者は課題の反応時間より識別ができることが示されており、ASD者を脳活動から評価し、ADHD者を反応時間から評価することで、TD者と識別できる可能性を示した。

7 謝辞

本研究は塩野義製薬株式会社の創薬イノベーションコンペ[FINDS]の支援を受けて行われました

「参考文献」

- 1) Naoko Narita, Akiyuki Saotome, et al., Impaired prefrontal cortical response by switching stimuli in autism spectrum disorders, *Journal Pediatric Neurology*, Vol.10, No.2, (2012), pp.87-94
- 2) Yukifumi Monden, Ippeita Dan, et al., Individual classification of ADHD children by right prefrontal hemodynamic responses during a go/no-go task as assessed by fNIRS, *NeuroImage: Clinical*, vol.9, (2015), pp1-12
- 3) 柳澤 一機, 綱島 均他, 機能的近赤外分光装置(NIRS)を用いた高次脳機能計測とその評価, ヒューマンインターフェース学会, Vol.11, No.2, (2009), pp.183-191.
- 4) 富澤友貴他, NIRS を用いた機械学習によるASD の診断補助指標の開発, 日本大学生産工学部第50 回学術講演, (2017), pp.675 -678
- 5) 柳澤 一機, 綱島 均他, 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
- 6) 日比優子他, 視覚探索課題を用いた発達障害児の注意機能に関する実験的検討, *Human Developmental Research*, (2012), 26, 121-130