

第 4 章

老年期痴呆診断への応用

4.1 はじめに

老年期痴呆は我が国の保健医療にとって大きな課題の1つとなりつつある。その理由として、(i) 人口の高齢化が進んでいる(背景には出生率、死亡率の低下がある)。1999年現在、65歳以上の人口比率は約14%であり、2025年には25%に達すると予想されている。(ii) 痴呆の発症率は高齢になるほど高くなる。年代別の老年期痴呆の有病率は65-69歳で1.2-1.9%、70-74歳で2.6-3.8%、75-79歳で4.7-6.1%、...である(大友, 1990)。(iii) 老年期痴呆者の多くが家族と共に生活している(柄沢, 1988)。厚生省の1975年の調査によると、65歳以上の在宅者のうち約4.8%に老年期痴呆者が見いだされている(東京都, 1975)。(iv) 痴呆の原因療法の確立が不十分である。特に、アルツハイマー病の抗痴呆薬の研究など有効な治療薬の開発が望まれる。そもそも、老年期痴呆とは、(a) 成人(高齢者)に認められる記憶及び知能の障害、(b) 多くは持続性で回復が困難、(c) 脳の器質性要因が想定される、(d) 意識障害による一過性の知能障害は除くと定義されている(American Psychiatric Association, 1987)。このことから、老年期痴呆診断においては、知能障害の程度と脳の器質変化を知ることが肝要である。前者に対しては、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(加藤ら, 1985)、Mini-Mental State(Folstein *et al.*, 1975)、N式精神機能検査(福永ら, 1988)等の簡易知能テストによる点数評価が行われている。これらは質問形式であるため、被験者の意識状態、気分、意欲、聴力、視力などによる評価点数の誤差が避けられないであろう。一方、後者に対してはX線コンピューター断層装置(X-ray computed tomography; X-CT)、磁気共鳴映像装置(magnetic resonance imaging; MRI)、ポジトロン断層装置(positron emission tomography; PET)、シングルフォトン断層装置(single photon emission computed tomography; SPECT)等を用いた画像診断が行われている。X-CTやMRIでは年々高分解能で且つ高速に脳器質画像を得られるようになってきており(Drayer, 1988)、広く日常診療でも取り入れられている。しかしX-CTではX線被曝は避けられず(真野ら, 1979)、同一被験者に対する反復検査を行うことは難しい。またMRIでは高磁場(~1.5T)が生体組織に及ぼす影響は解明されていないので今後一層の物理・医学両

側面からの学際的研究が必要とされている。一方、PETやSPECTなどの脳核医学検査では脳機能の画像化および定量解析を可能にする。PETでは ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等のポジトロン放出核種で標識された化合物を投与し、体内で電子と陽電子が結合し消滅する際に放出される対向 γ 線(消滅光子)を同時係数して断層像を得る。投与核種の放出 γ 線のエネルギーが高いため高感度画像が得られ、また深さ方向にも解像力があるため脳血流、脳代謝、神経伝達機能の測定と組織レベルでの機能診断が可能である(西村, 1995; 西村, 1998)。しかし、ポジトロン放出核種の半減期は非常に短い(例えば、 ^{11}C は約20分、 ^{13}N は約10分)ため、大量投与が可能であるが、PET施設にはサイクロトロンをはじめとする巨額な設備が必要である。このようなことから、日常診断で用いるには限界があると考えられ、現在でも国内で約30の施設で稼働しているにすぎない。一方、SPECTでは標識化合物として ^{99m}Tc 、 ^{123}I 等の半減期の長い(例えば、 ^{99m}Tc は約6時間、 ^{123}I は約13時間)ものを用い、体内から放出される γ 線(個々の光子)を係数し断層像を構成する。放出 γ 線エネルギーはPETでの標識化合物に比べ低いため、体内における γ 線吸収や散乱の影響が避けられず、感度や分解能ではPETに劣っている。しかし、X-CTやMRIでは得られない動態画像を得られることから脳血流、脳代謝、神経伝達機能診断などは可能である。また、近年のSPECT技術の発展によりより高感度、高分解能画像が得られるようになってきている。現在、国内では1000台以上のSPECT装置が稼働し今後更に普及していくと考えられる。

しかし、これらの老年期痴呆診断、特に画像診断を受けるためには被験者自身が検査施設へ移動することが必要である。老年期痴呆者の中には移動が困難な場合も多く、より簡便な老年期痴呆診断が必須であると考えられる。脳波検査の場合、比較的簡易設備で実施できるので老年期痴呆者により身近な医療機関で実施することが可能である。それゆえ、脳波解析による痴呆の有無・進行度などを知ることができれば、効率よく治療方針の決定や治療効果の判定などを行なえると考えられる。このようなことから、脳波を用いた老年期痴呆診断法の確立は今後の保健医療を発展させることにもつながるであろう。本章では、前章で示された老年期痴呆者脳波の局所揺らぎ特性を定量的に評価することを試み、局所揺らぎダイナミクスに基づいた老年期痴呆診断の応用可能性について考察する。

4.2 2次元相空間における動態解析

3.4節“ウェーブレット解析との比較”で考察したように、各瞬間での局所統計量値に縮約されている局所非線形性の揺らぎダイナミクスは健康高齢者と老年期痴呆者とは全く異なる。そこで、その局所非線形性の揺らぎを定量的に評価することを試み、局所揺らぎを用いた時系列診断法の有用性について考察しよう。

まず、確率過程 $\{q(t)\}$ に対してその微分量 p を定義する:

$$p(i) \equiv \frac{q(i+1) - q(i)}{\Delta t_L}, \quad i = 1, \dots, N' - 1. \quad (4.1)$$

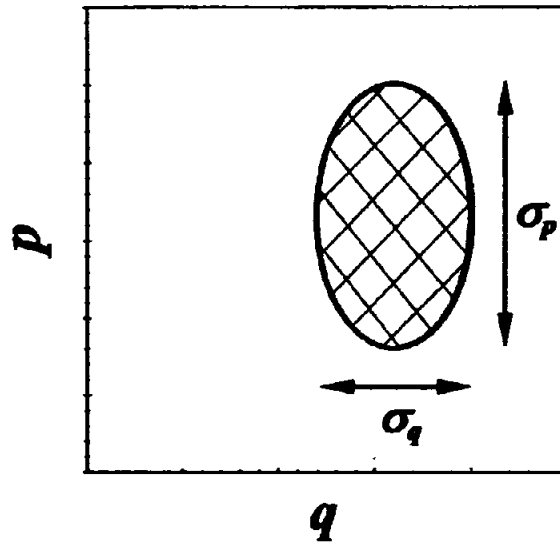


図 4.1: (q, p) 相空間における動態解析と揺らぎ量の定量評価.

ここで、 Δt_L は§3.1で定義した局所区間のずらし幅である。このとき、 (q, p) 相空間を構成すれば、 $(q(t), p(t))$ 値は2次元相空間内において時系列の揺らぎ特性を反映した動態特性を示すであろう(図 4.1参照)。図 4.2-6にはHOモデルと脳波時系列に対するすべての確率過程に対して再構成した (q, p) 相空間ダイアグラムを示す。

局所フラクタル次元では、HOモデルの q - p 分布は健康高齢者のそれに比べ非常に局在している。一方、老年期痴呆者では q - p 分布の広がり健康高齢者のそれに比べ大きいことが理解できる(図 4.2(a)-6(a)参照)。

局所平均では、HOモデルの p 軸方向の広がり脳波時系列のそれと比べて小さく、全体的に横長の分布形となっている。一方、脳波時系列では p 軸方向の分布の広がり大きいために全体的に縦長の分布形となっている(図 4.2(b)-6(b)参照)。

局所分散では、HOモデルの q 軸方向の分布の広がり小さいのに対し、脳波時系列のそれでは q 軸方向の分布が広く横長の分布形となっている。特に、老年期痴呆者 *hira* では p 軸方向の広がりも他の被験者に比べると大きい(図 4.2(c)-6(c)参照)。

局所歪度では、HOモデルの q - p 分布は $(0, 0)$ によく局在しているが、脳波時系列のそれでは q, p 両方向共に広がり大きい。特に、老年期痴呆者 *hira* では q, p 両方向共その広がり大きいことが理解できる(図 4.2(d)-6(d)参照)。

同様に局所尖度でも、老年期痴呆者 *hira* に対する q - p 分布の広がりが大変に大きいことが理解できる(図 4.2(e)-6(e)参照)。

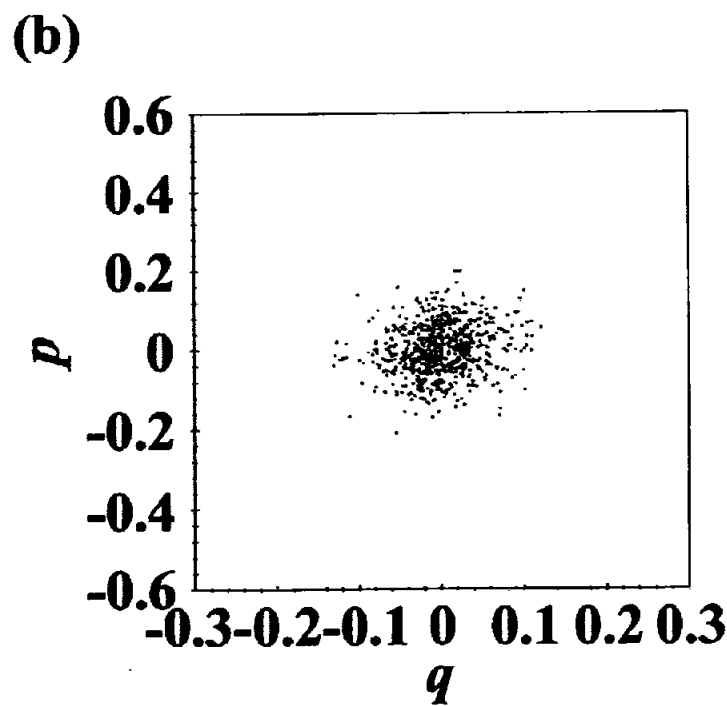
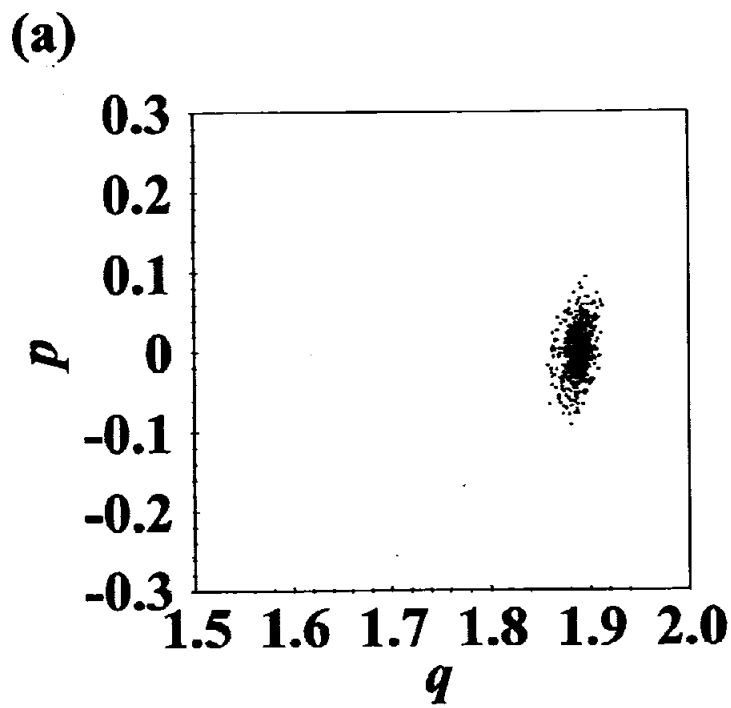


図 4.2: 調和振動子モデルの局所統計量の相空間ダイアグラム (a) 局所フラクタル次元, (b) 局所平均.

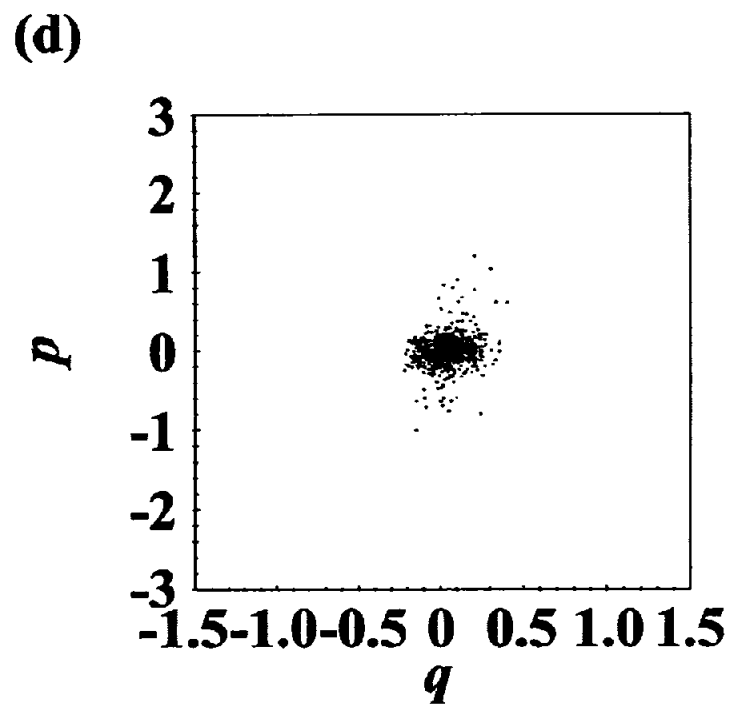
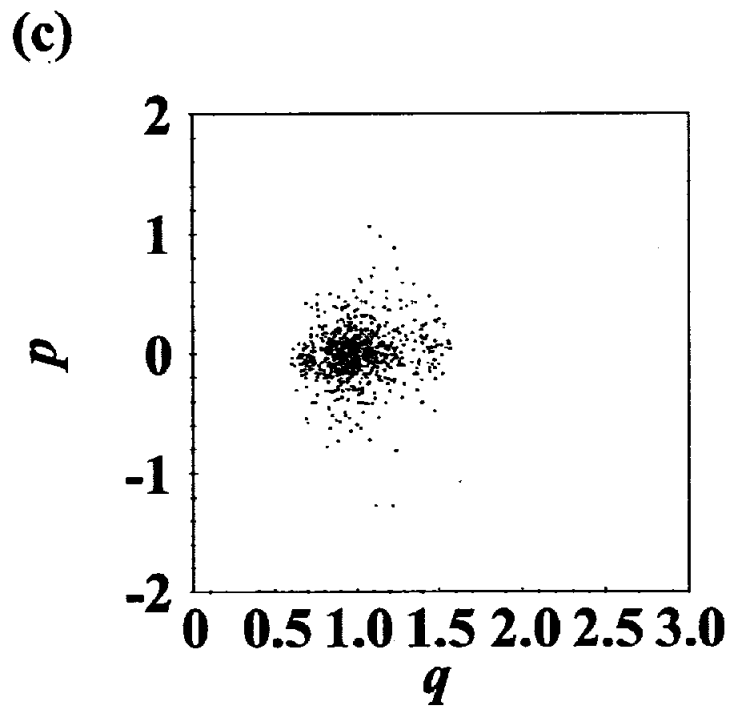


図 4.2: 調和振動子モデルの局所統計量の相空間ダイアグラム (c) 局所分散, (d) 局所歪度.

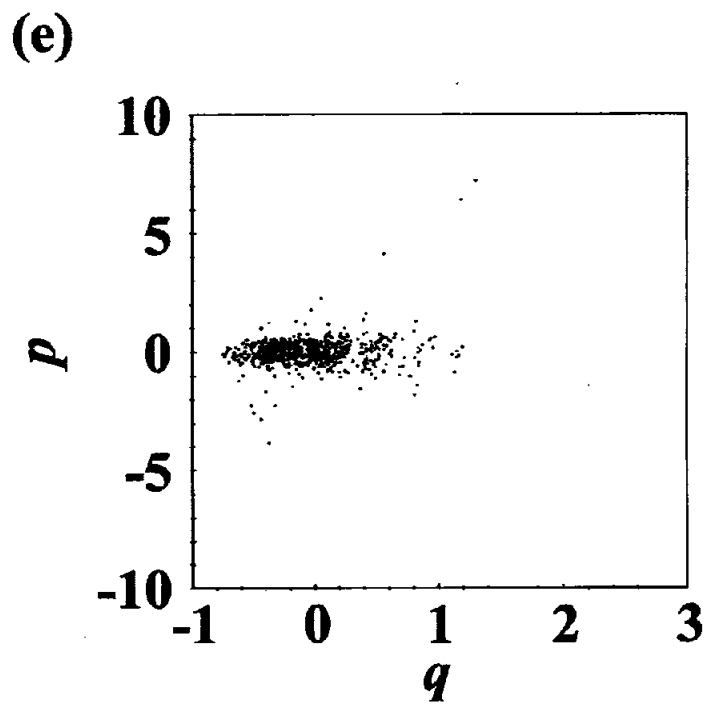


図 4.2: 調和振動子モデルの局所統計量の相空間ダイアグラム (e) 局所尖度.

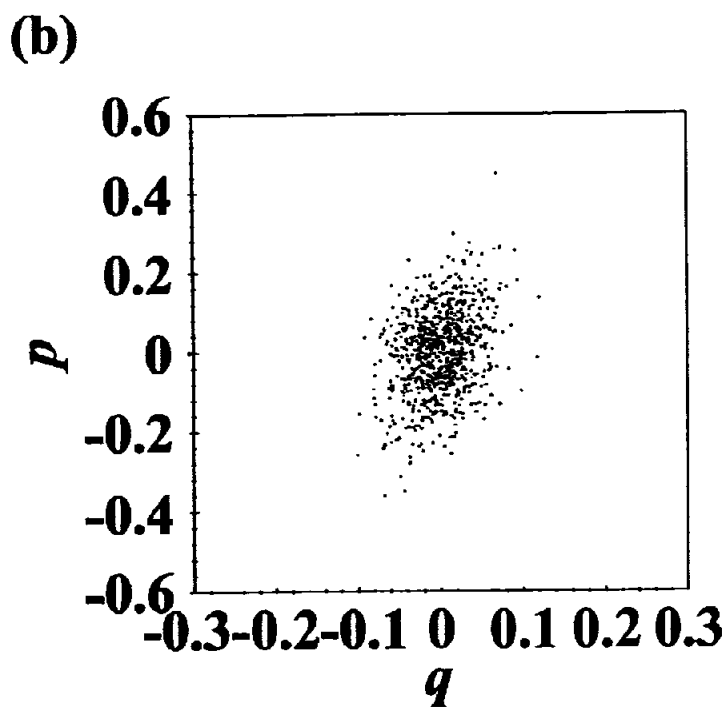
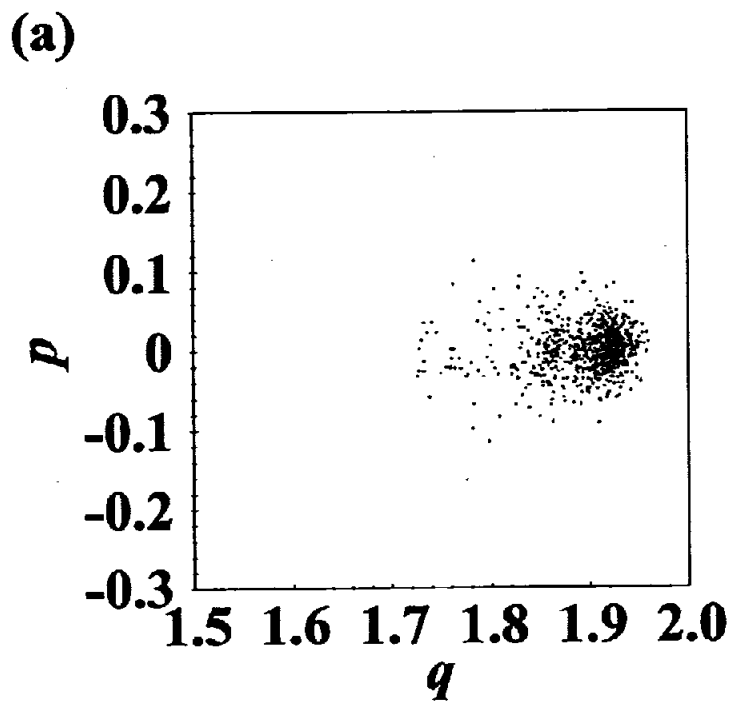
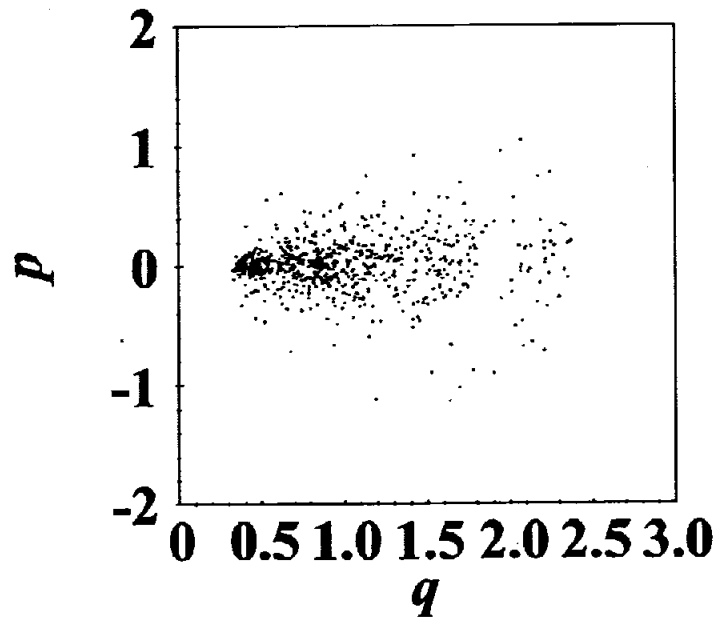


図 4.3: 健康高齢者 *hana* の局所統計量の相空間ダイアグラム (a) 局所フラクタル次元, (b) 局所平均.

(c)



(d)

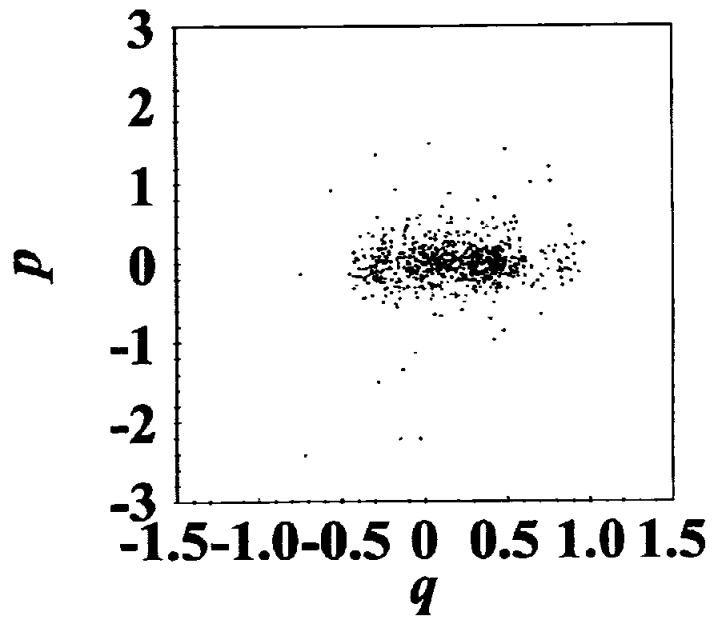


図 4.3: 健康高齢者 *hana* の局所統計量の相空間ダイアグラム (c) 局所分散, (d) 局所歪度.

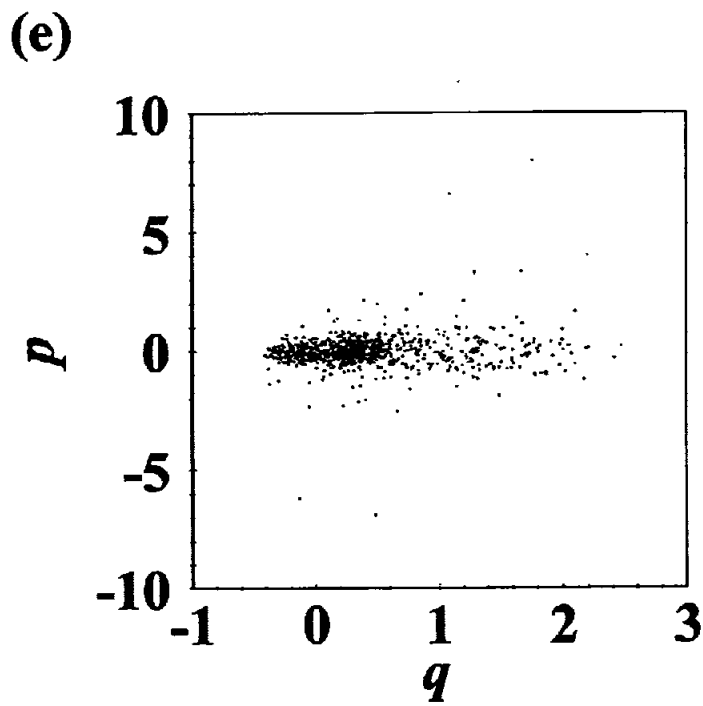


図 4.3: 健康高齢者 *hana* の局所統計量の相空間ダイアグラム (e) 局所尖度.

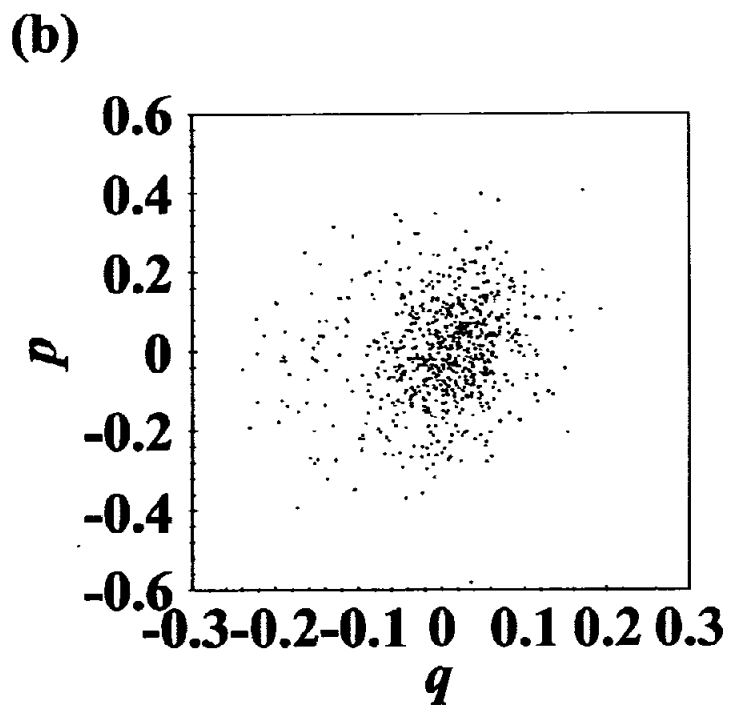
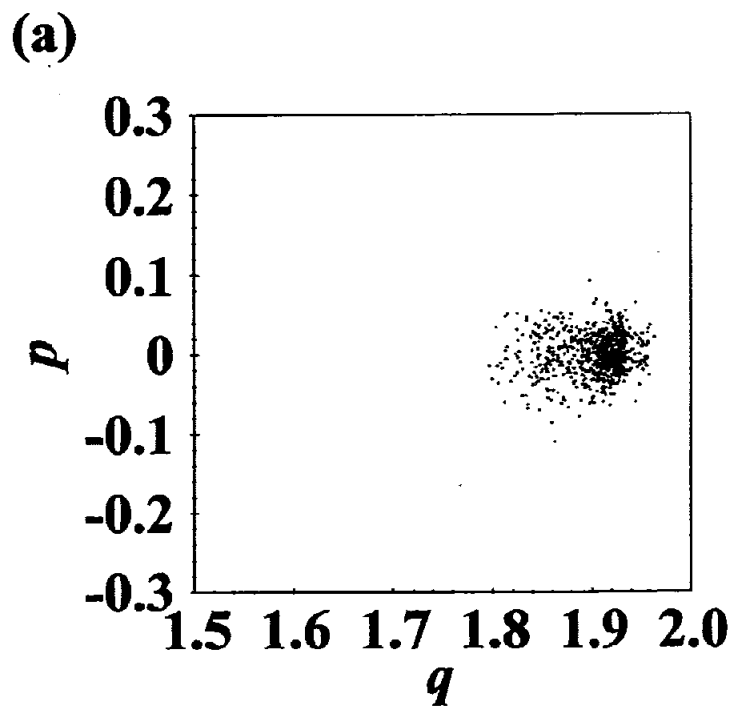
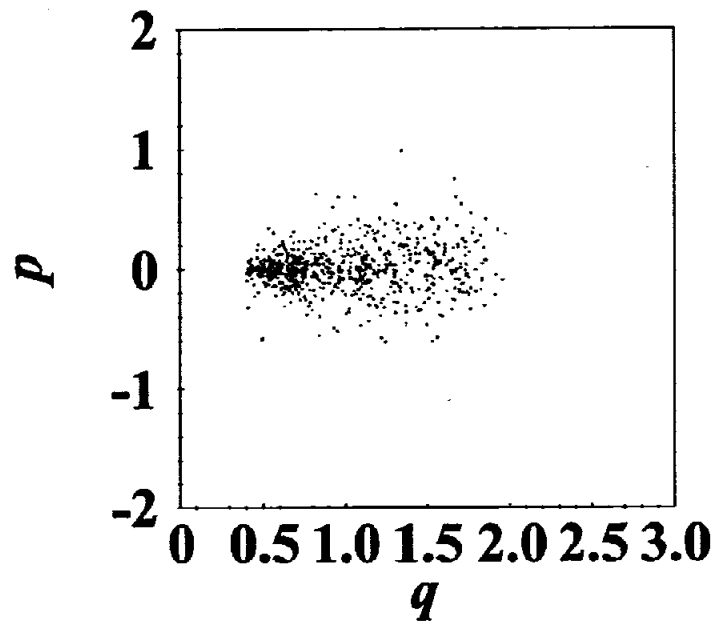


図 4.4: 健康高齢者 *imam* の局所統計量の相空間ダイアグラム (a) 局所フラクタル次元, (b) 局所平均.

(c)



(d)

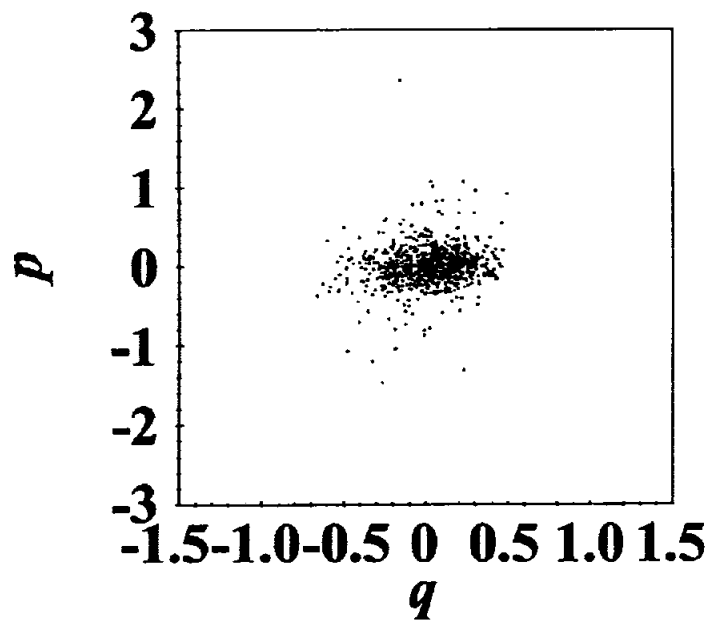


図 4.4: 健康高齢者 *imam* の局所統計量の相空間ダイアグラム (c) 局所分散, (d) 局所歪度.

(e)

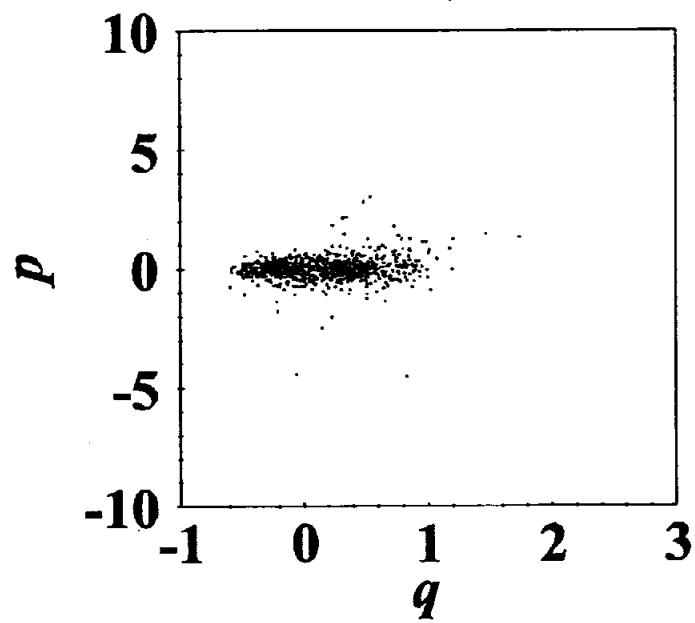


図 4.4: 健康高齢者 *imam* の局所統計量の相空間ダイアグラム (e) 局所尖度.

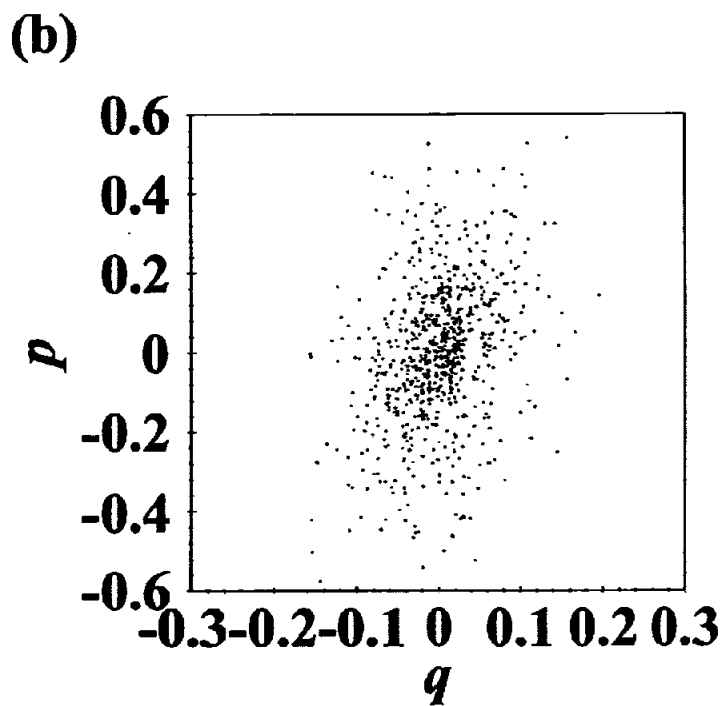
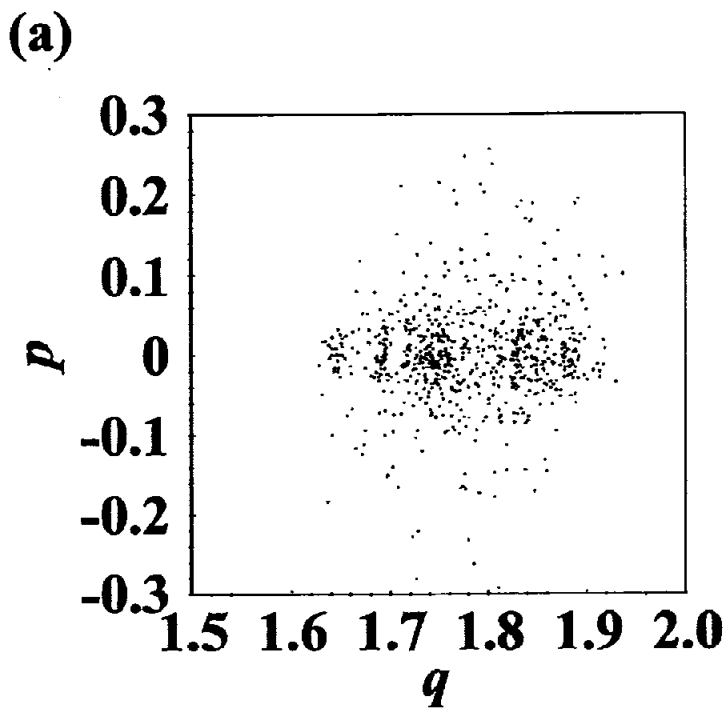
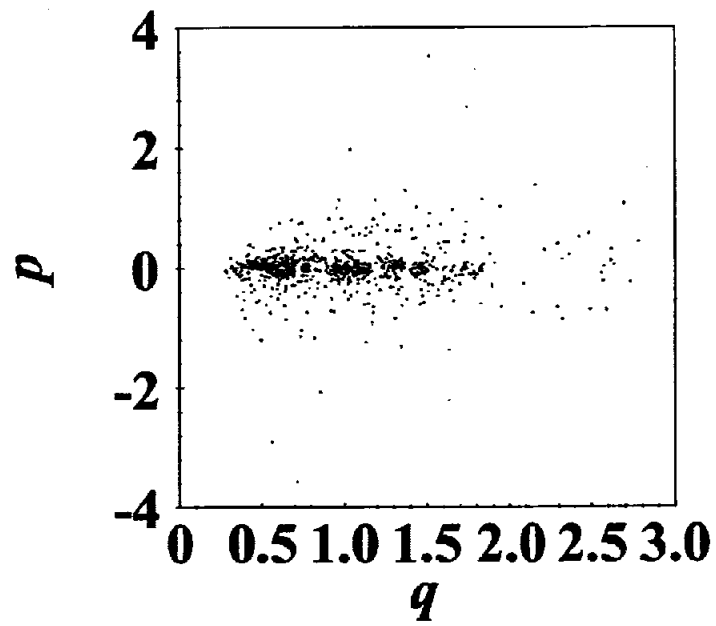


図 4.5: 老年期痴呆者 *hira* の局所統計量の相空間ダイアグラム (a) 局所フラクタル次元, (b) 局所平均.

(c)



(d)

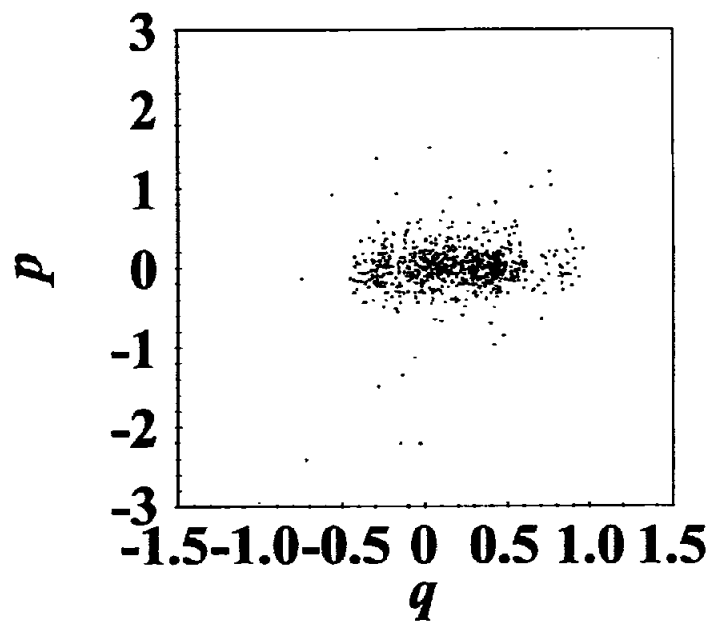


図 4.5: 老年期痴呆者 *hira* の局所統計量の相空間ダイアグラム (c) 局所分散 (d) 局所歪度.

(e)

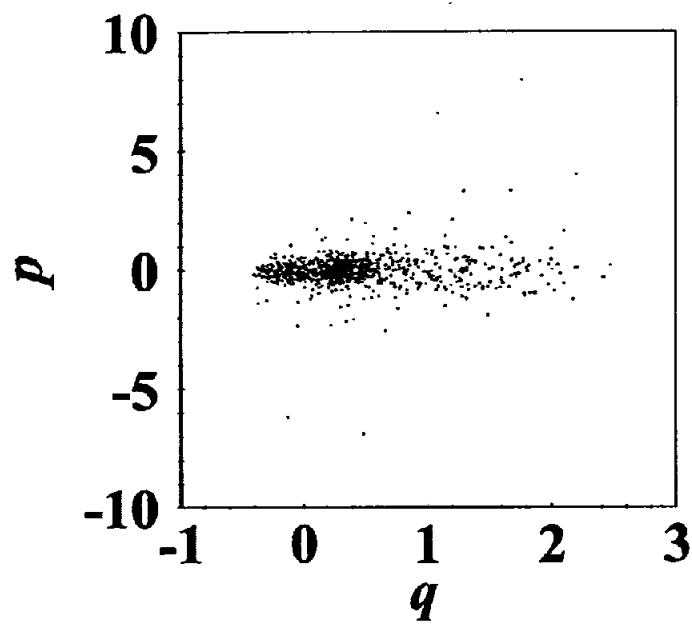


図 4.5: 老年期痴呆者 *hira* の局所統計量の相空間ダイアグラム (e) 局所尖度.

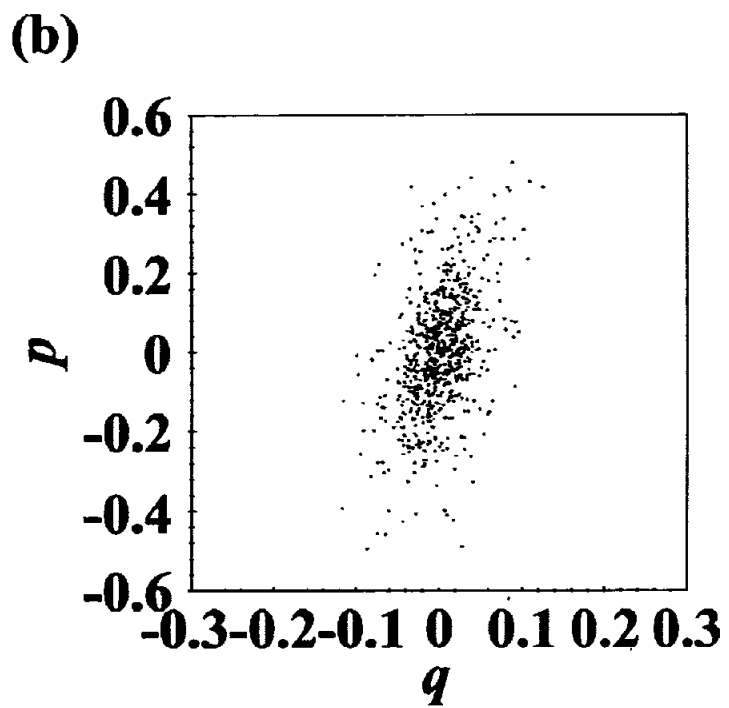
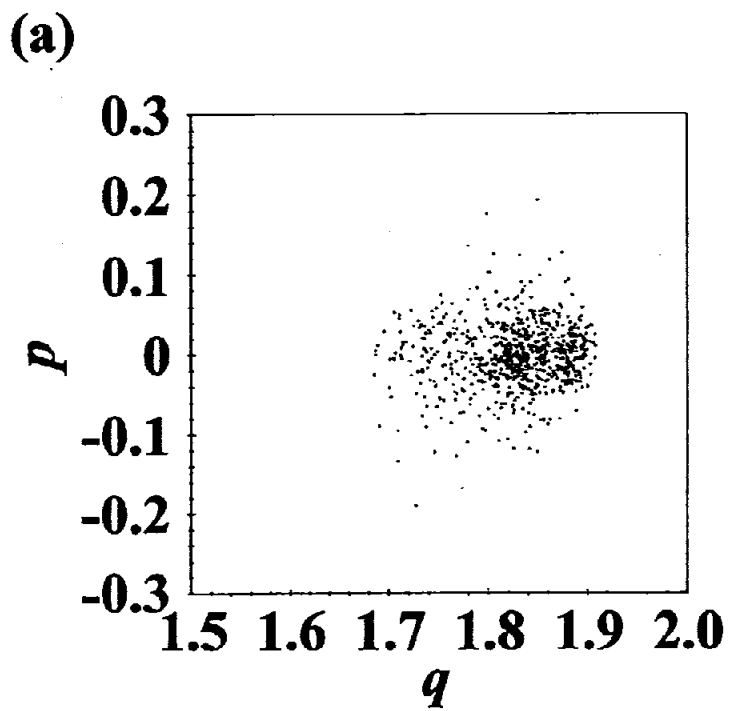
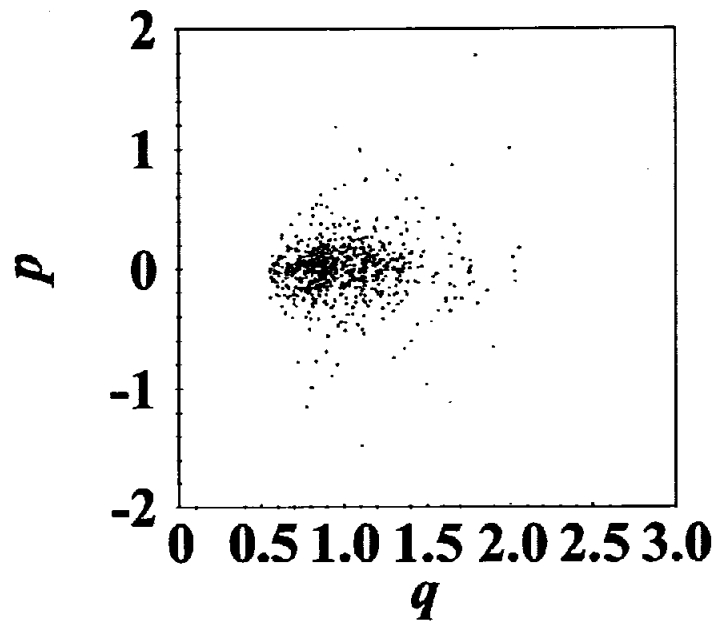


図 4.6: 老年期痴呆者 *hiro* の局所統計量の相空間ダイアグラム (a) 局所フラクタル次元, (b) 局所平均.

(c)



(d)

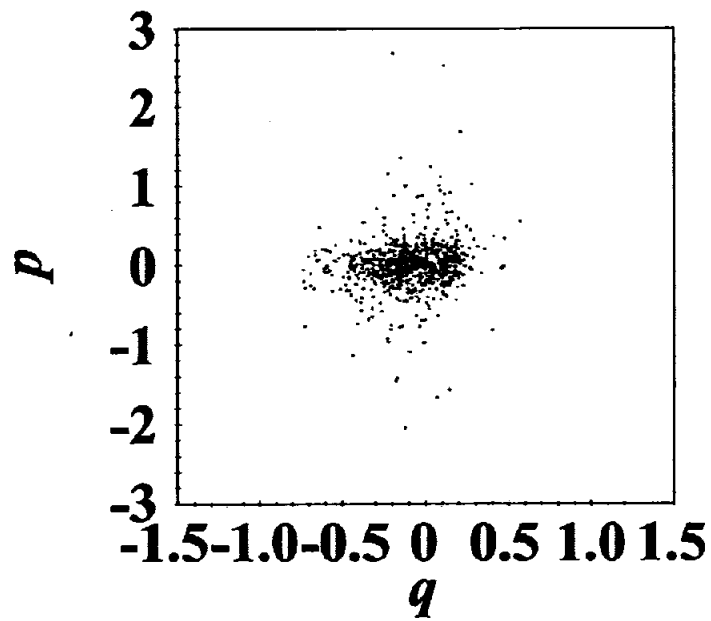


図 4.6: 老年期痴呆者 *hiro* の局所統計量の相空間ダイアグラム (c) 局所分散 (d) 局所歪度.

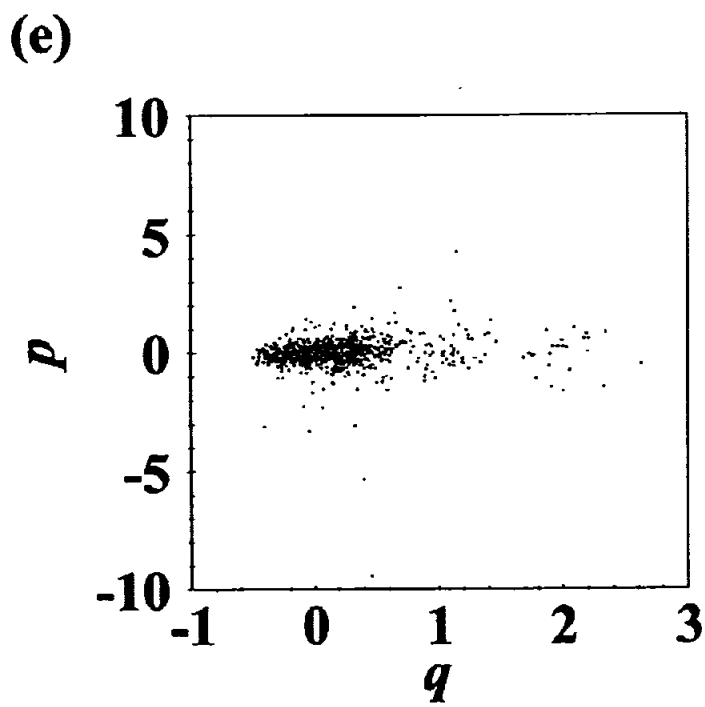


図 4.6: 老年期痴呆者 *hiro* の局所統計量の相空間ダイアグラム (e) 局所尖度.

次に、これら (q, p) 相空間における散布度を定量的に評価するために以下の2つのパラメータを導入する;

$$r_F = \frac{\sigma_p}{\sigma_q}, \quad (4.2)$$

$$r_A = \pi \sigma_q \sigma_p. \quad (4.3)$$

ここで、 σ_q, σ_p は $q(i), p(i) \ i=1, \dots, N'-1$ に対する標準偏差値である。パラメータ r_F は (q, p) 相空間における分布の対称性、そして、パラメータ r_A は分布の大きさに相当する (図4.1参照)。もしも、 $r_F=1$ 且つ $r_A=\pi$ のとき (q, p) 相空間においてその分布は単位円に相当する。表4.1にはすべての局所統計量の確率過程に対して求めた r_F, r_A の値を記した。

局所フラクタル次元の場合、 r_F は脳波時系列に対しては1より小さいが、調和振動子モデルに対しては1よりも大きい。また、健康高齢者と老年期痴呆者を比較してみると、健康高齢者の方が老年期痴呆者よりも小さい; $hana < imam < hiro < hira < 1 < HO$ 。 r_A の場合、調和振動子モデルが最小となり、以下健康高齢者、老年期痴呆者の順となる; $HO < imam < hana < hira < hiro$ 。

局所平均の場合、 r_F の値は老年期痴呆者に対して大きい値を与え、以下健康高齢者、調和振動子モデルの順に減少している。しかし、すべて1より大きい値である; $1 < HO < imam < hana < hira < hiro$ 。 r_A に関しては、調和振動子モデルに対して最小値を与えるが、大小関係で健康高齢者と老年期痴呆者とを分類することはできなかった。

局所分散の場合、 r_F は健康高齢者に対して小さい値を与え、続いて老年期痴呆者となる。ここまですべて1以下である、そして調和振動子モデルが最大値であった; $hana \leq imam < hiro < hira < 1 < HO$ 。 r_A に関しては、調和振動子モデルが最小であったが、局所平均と同様に、大小関係による健康高齢者と老年期痴呆者の分類はできなかった。

局所歪度の場合、 r_F は健康高齢者に対して1以上であるが小さい値となり、以下調和振動子モデル、老年期痴呆者の順である; $1 = hana < imam < HO < hiro < hira$ 。局所平均、局所分散と同様に r_A を用いての健康高齢者と老年期痴呆者の分類はできなかった。

局所尖度の場合、 r_F は健康高齢者に対して1以上であるが小さい値となる。続いて老年期痴呆者 $hiro$ 、調和振動子モデル、老年期痴呆者 $hira$ の順である; $1 < hana < imam < hiro < HO < hira$ 。 r_A に関して、老年期痴呆者の値は調和振動子や健康高齢者に比べ非常に大きいことが理解できる; $imam < HO < hana < hiro < hira$ 。

以上の結果をまとめると、 r_F は老年期痴呆者脳波のすべての局所統計量において健康高齢者脳波のそれと比べて大きな値をとること、また r_A は局所フラクタル次元と局所尖度で健康高齢者のそれと比べて大きな値をとることが示された (Saji and Konno, 2001)。

表 4.1: (q, p) 相空間内における r_F, r_A 評価値.

	LFD		LM		LV		LS		LK	
	r_F	$r_A (\times 10^{-3})$	r_F	$r_A (\times 10^{-3})$	r_F	$r_A (\times 10^{-1})$	r_F	$r_A (\times 10^{-1})$	r_F	$r_A (\times 10^{-1})$
HO	3.12	0.80	1.56	8.09	1.17	1.42	1.86	0.62	1.71	7.11
<i>hana</i>	0.69	4.10	3.14	11.4	0.46	3.48	1.00	2.90	1.36	13.9
<i>imam</i>	0.79	2.59	1.98	27.2	0.46	2.33	1.31	1.78	1.37	6.29
<i>hira</i>	0.95	14.2	3.80	35.0	0.97	6.88	2.10	23.3	1.94	177
<i>hiro</i>	0.82	6.25	4.60	16.5	0.90	2.13	1.86	2.68	1.65	134

4.3 他の脳波解析に基づいた診断法との比較

これまで脳ダイナミクスに関する研究は、個々の神経細胞レベルでは修正H-Hモデル等の非線形数理モデルを用いた非線形ダイナミクスに関する研究(Perkel *et al.*, 1964; Hayashi and Ishizuka, 1992), 一方でマクロには非線形連立常微分, 偏微分, 確率微分方程式系によって記述される高次元状態空間モデルの非線形性ダイナミクスに関する研究(Freeman, 1975; Zetterberg *et al.*, 1978; Nunez, 1995; Valdes *et al.*, 1999)などが行われている。脳機能は常に内的, 外的要因によって絶えず変化しており, 一般的に, これらの脳ダイナミクスから普遍法則を導くことは難しい。その為, これまで脳機能診断では脳機能変化を空間的に捉えることによって行われてきている; 例えば(i) ダイポールモデルによる診断(Musha and Okamoto, 1999; Hara *et al.*, 1999a, b)では空間的な大脳皮質表面の活性度を評価しており, また(ii) 人口ニューラルネットワークを用いた診断(花井ら, 1999)では多点観測脳波時系列を用いそのPSD情報から痴呆診断をする試みを提案している。一方, 本研究では1本の脳波時系列の局所非線形ダイナミクスを考察しており, その局所揺らぎのダイナミクスを用いて老年期痴呆者の特徴付けを行っている。すなわち, 脳波時系列に縮約される脳の非線形特性を局所非線形変換によって抽出し, その揺らぎのダイナミクスに老年期痴呆者の特徴を見いだしている。局所揺らぎの定量化は従来の手法に比べ容易であり, それゆえ, 1つの簡便な痴呆診断法として有用であると考えられる。

4.4 まとめ

本章では, 脳波の局所統計量の確率過程に対して2次元相空間における動態特性を解析し, 脳波の局所統計量の揺らぎを定量的に評価することは老年期痴呆者の鑑別に有用な情報となることが理解された。特に, 局所フラクタル次元と局所尖度の確率過程で, 老年期痴呆者の脳の局所非線形性が非定常性を示すことが最もよく理解できた。そこでこれらの統計量は, 老年期痴呆症の脳ダイナミクスと局所揺らぎの関係性について考察していく上でも有用となると考えられ, またこのことによって脳の加齢変化ダイナミクスを理解することも可能となるであろう。さらに脳の臨床診断像と局所非線形性に関する考察や, 痴呆進行に伴う空間的な局所非線形揺らぎダイナミクスの変化などについても明らかにしていくことが必要である。