

心拍数から推定した概日/非概日リズムの振幅比率に基づく アルツハイマー型認知症判定

○松田尚也¹ 荒井亮太郎¹ 藁谷由香¹ 中理怡恒¹ 佐藤寛之¹ 高玉圭樹¹ 廣瀬雅宣²
長谷川洋³ 白石眞² 松田隆秀² (電気通信大学¹ 聖マリアンナ医科大学² 長谷川診療所³)

Alzheimer Dementia Detection based on Circadian Rhythm Disorder of Heartrate

*N. Matsuda¹, R. Arai¹, Y. Waragai¹, I. Nakari¹, H. Sato¹, K. Takadama¹,
M. Hirose², H. Hasegawa³, M. Shiraishi² and T. Matsuda²

(¹ The Univ. of Electro-Communications, ² St. Marianna Univ. School of Medicine, and
³ Hasegawa Clinic)

Abstract— This paper proposes Alzheimer dementia (AD) detection method based on the amplitude ratio between the circadian/non-circadian rhythm computed from heartrate during sleep. To investigate the effectiveness of the proposed method the subject experiment was conducted with one AD patient, three elderly, ten middle-aged, and eight young persons. From the experiments, the following implications have been revealed: (1) the amplitude ratio tends to be small in AD patients; and (2) the method detected AD with 91.7% of AD, 16.7% of the elderly, 7.1% of the middle-aged and 0.0% of the young persons (which can classify AD patients with the non-AD patients).

Key Words: Alzheimer dementia detection, heartrate, circadian rhythm, amplitude

1 はじめに

近年、認知症高齢者数は増加傾向であり、日本では2012年に462万人、2025年の推計は675万人~730万人に増加すると言われている。特に、認知症高齢者の中で、アルツハイマー型認知症(AD)の患者は全体の半分程度を占めるが、しかし、ADの完全な予防法や根本的な治療法は見つかっておらず、初期症状が現れるまでに約10~20年かかることから、ADが発覚する頃には処置が困難な場合が多い。そのため、ADの早期発見・早期対応が重要な課題となっている。現在、広く利用されているAD判定法ではMini-Mental State Examination (MMSE)¹⁰⁾などの口頭質問によるスクリーニング検査があるが、検査対象者に心理的負担がかかり定期的な検査は難しい。また、健常者と様子が相違ない認知症の初期段階では、MMSEの実施機会に至りにくい問題もある。この問題を解決するには、日常生活の中でADを発見し早期に治療することが重要である。

その目的へ向け、Nikamalfardらは、ADの高齢者睡眠障害が非ADの高齢者睡眠障害と比較して、睡眠浅化による中途覚醒や早朝覚醒の頻度が高くなる点²⁾³⁾に着目し、マット型センサを用いて個人の睡眠状況(センサ加圧による睡眠時間や起床回数)を、ADの睡眠障害の観点から長期的に観察し、ADとの関連性を分析している¹⁾。しかし、決定的にADと非ADの高齢者睡眠の区別することは難しい。また、高齢者の睡眠は認知・行動的介入により改善することが分かっており⁴⁾、睡眠がその日の行動に影響を受けることを意味し睡眠時間や起床回数だけではADの判定に不安定さが残る。田中らは、音声対話システムとアバターを用いて患者へ質問(MMSEなどのスクリーニング法を参考)し得た応答から早期認知症を検出する手法を提案した⁵⁾。MMSEと異なり質疑応答時に質問者が不要である

ことから、医師の負担が少ない。しかし、検査者が質問に応答する必要がある以上、健常者が日常生活下で自発的に継続して判定することが難しい。

そこで、本研究ではADの症状の一つであるメラトニン異常分泌のリズムの乱れである、概日リズム障害に注目する。概日リズムとは睡眠・覚醒のリズムにあらわれる約24時間周期の生体リズムであるが、概日リズム障害を発症すると、概日リズムが不安定となり、深部体温の生体リズムの概日性が欠如する¹¹⁾。また、心拍数は同じく概日性が見られることが分かっている¹³⁾¹⁴⁾。以上の二つの観点から、概日リズム障害による概日リズムの乱れによって、心拍数の生体リズムも乱れ概日性が欠如するという仮説を立てる。この仮説のもと、心拍数に表れる概日リズムに着目したAD判定法を提案するとともに、その有効性を検証することを目的とする。具体的には、マット型センサから得た個人の睡眠時の心拍数データから、約24時間周期の概日リズムと、この概日リズムと比較するために用いる概日リズム以外の(24時間周期でない)生体リズムである非概日リズムを最尤推定による三角関数で推定し、推定した振幅から算出した“概日リズム振幅/非概日リズム振幅”の比率(概日リズム振幅比率)からADを判定する。概日リズム振幅や非概日リズム振幅そのものを直接判定に用いないのは、その振幅が被験者の体質やマット型センサの設置状況による影響を受けやすく、AD判定のための閾値を決めることが難しいからである。

本論文の構成は次の通りである。2章では、提案手法のベースとなる‘Real-time Sleep Stage Estimation’について述べる。3章では、心拍数に表れる概日リズムに基づくAD判定法の原理(3.1節)、提案手法のメカニズム(3.2節)について述べる。4章ではAD患者、健常高齢者、健常中年者、健常若年者を対象とした被験者実験により有効性を検証し、結果を考察する。最後に本論文の5章にまとめる。

2 Real-time Sleep Stage Estimation

Real-time Sleep Stage Estimation (RSSE)¹²⁾ は、マツト型センサから得られた被験者の睡眠時の生体振動データに対して、複数の周波数成分からなる三角関数で表される心拍数を最尤推定し、得た推定心拍数から6段階(覚醒, レム睡眠, ノンレム睡眠 1~4)の睡眠段階を推定する手法である。そのうち、推定心拍数 $f(t)$ は周期群 $L = \{2^{14}, \dots, 2^2, 2^1\}$ [秒] をもとに、式 (1) のように L の正弦・余弦波とその係数 $a_{l,i}$ ($l \in L, i \in \{s, c\}$ (s は正弦波, c は余弦波の係数)), そして定数項 C を用いて表される。具体的には、睡眠時の心拍数データをもとに、係数 $a_{l,i}$ と定数項 C を推定し、 $f(t)$ を出力する。

$$f(t) = \sum_{l \in L} \{a_{l,s} \cos m_l t + a_{l,c} \sin m_l t\} + C \quad (1)$$

$$m_l = \frac{2\pi}{l}$$

最尤推定に用いられる尤度関数は、時刻 t の心拍数の生データ $HR(t)$ を用いて、式 (2) のように定義される。第一項 $\frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \{HR(t) - f(t)\}^2$ は推定式 $f(t)$ を $HR(t)$ にフィッティングさせ、第二項 $\frac{\lambda}{|L|} \sum_{l \in L} (a_{l,c}^2 + a_{l,s}^2)$ は $a_{l,i}$ のオーバーフィッティングを抑制する。 λ は第二項の重み付けをする (本論文では全ての場合において $\lambda = 1.0$ とする)。 N は推定するパラメータの総数を表し、係数の数 ($2|L|$) および定数項の数 (1) の和である。係数 $a_{l,i}$ および定数項 C は、式 (3) のように、尤度関数 J の各パラメータを偏微分し得た導出式上で、心拍数データの最初のデータ ($t = 0$) から最後のデータ ($t = T$) を用いて求める。ただし、 $HR(t)$ が存在しない時刻については飛ばされる。

$$J = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \{HR(t) - f(t)\}^2 + \frac{\lambda}{N} \sum_{l \in L} (a_{l,c}^2 + a_{l,s}^2) \quad (2)$$

$$N = 2|L| + 1$$

$$\frac{\partial J}{\partial a_s} = -\frac{2}{T} \sum_{t=1}^T \cos m_l t \{HR(t) - f(t)\} + \frac{2\lambda}{N} a_s = 0$$

$$\frac{\partial J}{\partial a_c} = -\frac{2}{T} \sum_{t=1}^T \sin m_l t \{HR(t) - f(t)\} + \frac{2\lambda}{N} a_c = 0$$

$$\frac{\partial J}{\partial C} = -\frac{2}{T} \sum_{t=1}^T \{HR(t) - f(t)\} = 0 \quad (3)$$

3 心拍数の概日リズム振幅比率推定によるAD判定法: CRARaADD

3.1 AD判定法

AD患者は健常高齢者と比較して心拍数への概日リズムが乱れるという仮説 (1章で解説) のもと、本論文では、心拍数の概日リズム振幅比率 (=概日リズム振幅/非概日リズム振幅) が設定した閾値よりも低い/高い時に、概日リズムが不安定/安定と評価し、ADである/

ないと判定する方法を提案する。この判定法のために、提案手法では、Real-time Sleep Stage Estimationを用いて心拍数を推定する。を用いる。

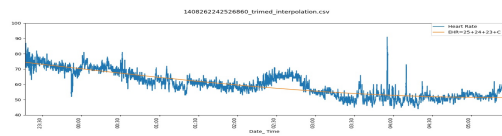
3.2 心拍数の概日リズム振幅比率推定

提案手法では、 $f(t)$ の推定に用いる周期群 L を概日・非概日リズムの周期群へ改変することでそれぞれの振幅を推定する。約 24 時間周期である概日リズムの周期群 (L_{CR} と表す) として、 L_{CR} を $\{25, 24, 23\}$ [時], つまり 24 時間前後で定義する。非概日リズムの周期群 (L_{NCR} と表す) として、 L_{NCR} を $\{12.5, 12, 11.5\}$ [時], つまり 12 時間前後で定義する一方で、非概日リズムの周期として 12 時間を用いる理由は、(1) 概日リズムの周期は人によって 23 ~ 25 時間の範囲に収まるとは限らず、23 時間を下回ることもあるため、12 時間よりも大きい周期を用いると概日リズムとの切り分けが難しくなる恐れがあるため、(2) 12 時間より小さい周期を用いることは、複雑な心拍数変動の推定を容易にし、推定における 24 時間周期の重要性が低下し振幅推定に支障をきたす可能性があるため、(3) 概日リズム振幅比率を用いる手法である以上、周期的に性質の異なる波の利用は避けるのが望ましく、例えば、ウルトラディアンリズム (約 90 分周期の生体リズム) のような存在する概日性のないリズムを非概日リズムとするのは、医学的には説明が容易になるものの、周期的な性質が大きく異なるためである。

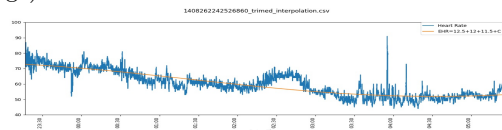
L_{CR} および L_{NCR} を式 (1) の L として設定し、式 (4) のような概日・非概日リズムの推定心拍数 $f_{CR}(t), f_{NCR}(t)$ を得る。Fig. 1(a)(b) は、それぞれ $f_{CR}(t), f_{NCR}(t)$ の推定結果の例を表し、縦軸と横軸はそれぞれ心拍数と時間を、青線は心拍数データを、橙線は L_{CR} または L_{NCR} 周期群の波からなる推定心拍数 $f_{CR}(t), f_{NCR}(t)$ を示している。

$$f_{CR}(t) = \sum_{l \in L_{CR}} \{a_{l,s} \cos m_l t + a_{l,c} \sin m_l t\} + C$$

$$f_{NCR}(t) = \sum_{l \in L_{NCR}} \{a_{l,s} \cos m_l t + a_{l,c} \sin m_l t\} + C \quad (4)$$



(a) Heart rate data (blue) and estimated $f_{CR}(t)$ by L_{CR} (orange).



(b) Heart rate data (blue) and estimated $f_{NCR}(t)$ by L_{NCR} (orange).

Fig. 1: A example of estimated $f_{CR}(t)$ and $f_{NCR}(t)$

続いて、AD判定に用いる概日リズム振幅比率 r を算出するために、 $f_{CR}(t), f_{NCR}(t)$ から概日・非概日リズムそれぞれの振幅として $\overline{a_{CR}}, \overline{a_{NCR}}$ を算出し、

$r = \overline{a_{CR}}/\overline{a_{NCR}}$ を出力する。本論文では、この r を用いて次の二つの概日リズム振幅比率を提案する。

- 概日・非概日リズムの正弦・余弦波の絶対値振幅比率 式 (5) のように L_k の正弦・余弦波の区別なしに全ての波の係数 $a_{l,i}$ の絶対値平均を算出したものを $\overline{a_k}$ とする。この概日・非概日リズム振幅 $\overline{a_{CR}}$, $\overline{a_{NCR}}$ の概日リズム振幅比率を r_A (ratio by Absolute average) とする。

$$r_A = \overline{a_{CR}}/\overline{a_{NCR}}$$

$$\overline{a_k} = \frac{1}{2|L_k|} \sum_{l \in L_k} (|a_{l,s}| + |a_{l,c}|); k \in \{CR, NCR\} \quad (5)$$

- 概日・非概日リズムの正弦・余弦波の予測振幅比率 $f_{CR}(t)$, $f_{NCR}(t)$ それぞれに対して、1日分の推定心拍数 ($t = 0 \sim 86400$ 秒 (=24 時間) の範囲) を算出し、その最大値と最小値の差分 (=予測振幅) を $\overline{a_k}$ として算出する。具体的には式 (6) で表され、Fig. 2 のように図示できる。縦軸と横軸はそれぞれ心拍数と時間を、青線は心拍数データを、橙線は推定心拍数 $f_k(t)$ の1日分の遷移を示している。この概日・非概日リズム振幅 $\overline{a_{CR}}$, $\overline{a_{NCR}}$ の概日リズム振幅比率を r_P (ratio by Predicted amplitude) とする。

また、これらは概日リズムが強い/弱い時には $\overline{a_{CR}}$ が大きく/小さくなり、概日リズムが弱い/強い時には $\overline{a_{NCR}}$ が大きく/小さくなる想定している。

二つの概日リズム振幅比率 r_A , r_P それぞれで閾値 1.0 よりも小さい/大きいものを概日リズムの弱い/強いと評価し、二つの振幅比率で概日リズムが弱いと評価したものを AD として判定する。これは、 $\overline{a_{CR}}$ と $\overline{a_{NCR}}$ の計算方法によって概日リズムの強弱評価の特徴が異なるため、それらの特徴を組み合わせることで AD 検出の精度を向上が望めるためである。それぞれの概日リズム振幅比率の特徴は次の通りである。 r_A は、波の係数 $a_{l,i}$ を絶対値として振幅比率算出に用いることで、各波の位相の情報を無視し振幅を計算する特徴がある。これにより、例えば、 $f_k(t)$ の振幅が低い際に、全ての係数 $a_{l,i}$ が低いためか、それとも波同士の打ち消し合い (正負の係数) が発生することにより最終的な振幅が低いためかとの区別が可能である。これに対して、 r_P は $f_k(t)$ の振幅を見ているのが特徴である。

$$r_E = \overline{a_{CR}}/\overline{a_{NCR}}$$

$$\overline{a_k} = \max(f_k(t)) - \min(f_k(t)) \quad (6)$$

$$(0 \leq t \leq 86400 = 24 \cdot 60 \cdot 60, k \in \{CR, NCR\})$$

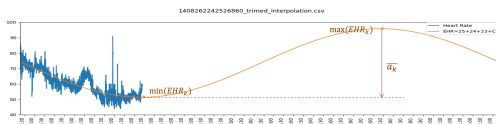


Fig. 2: Heart rate data (blue), $f_k(t)$ for 24 hour (orange) and calculation process of $\overline{a_k}$

3.3 正常範囲外位相による異常なデータの除外

得た推定心拍数について、心拍数または概日リズムの生理学的性質の観点から不自然であるデータが確認

されるため、これを除外する基準を設ける必要がある。そこで、推定で得られるある値に正常範囲を設定し、正常範囲外のデータを除外対象と見なすこととする。ただし、ここで言う‘除外対象’は、あくまで、‘生理学的に不自然なデータの除外を考慮した場合に、除外するデータ’であり、必ずしも除外すること自体が正しいとする訳でないことに注意されたい。本論文では、以下の正常範囲外位相の基準によって除外対象を定める。

一般的に深部体温は明け方頃に最も小さくなるが、心拍数も同じ概日リズムに従うことから推定心拍数 $f_{CR}(t)$ が最小値となる時間が明け方から大きくずれている場合、適切に推定されていない。このような観点から、式 (7) を用いて、概日リズムの1日分の推定心拍数が最小 $\min(f_{CR}(t))$ となる時刻 $t = T_m$ を求め、0:00 ~ 13:00 または 19:00 ~ 24:00 を位相的な正常範囲とし、 T_m がこれらの範囲外である 16:00 \pm 3:00 の場合はそのデータを除外する。Fig. 3 はある心拍数データから T_m を求めている例である。縦軸と横軸はそれぞれ心拍数と時間を、青線は心拍数データを、橙線は推定心拍数 $f_{CR}(t)$ の1日分の遷移を示す。橙色の垂直点線で記された部分が、推定心拍数が最小 $\min(f_{CR}(t))$ となる時刻 $t = 5:39$ を指す。この時刻は正常範囲内にあり、このデータは除外対象ではない。

$$T_m = t_0 + t \text{ (when } \min(f_{CR}(t))\text{)}$$

$$t_0 \dots \text{ マット型センサによるデータの計測開始時刻} \quad (7)$$

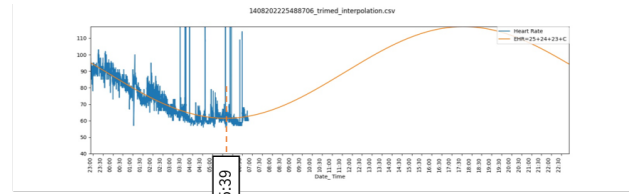


Fig. 3: A example of calculation $T_m (= 5 : 39)$ from EHR_{CR}

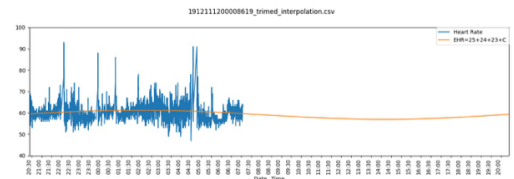


Fig. 4: abnormal pattern (1) of excluded data

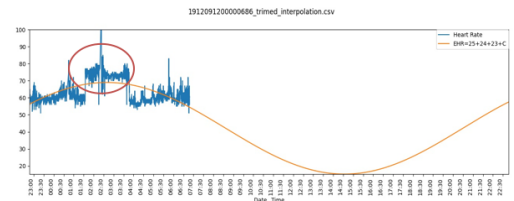


Fig. 5: abnormal pattern (2) of excluded data

この基準で除外されたデータは、後述する3種類の異常のうちどれか1つに該当する。Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6 は3種類の異常それぞれの例である。縦軸と横

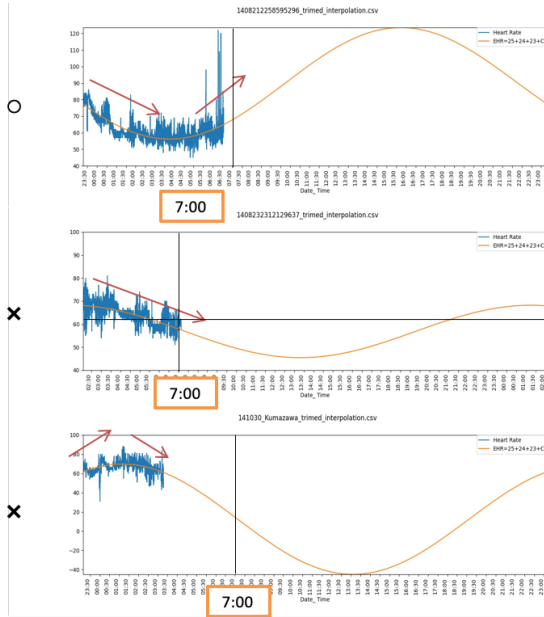


Fig. 6: abnormal pattern (3) of excluded data

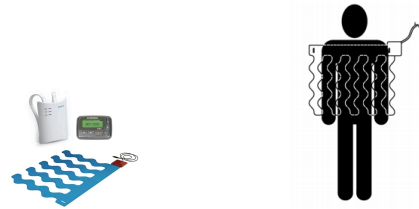
軸はそれぞれ心拍数と時間を、青線は心拍数データを、橙線は推定心拍数 $f_{CR}(t)$ の1日分の遷移を示す。(Fig. 6には3つのグラフがあり、一番上は異常のない場合のデータであり、他のグラフは、詳細な異常点は若干異なるものの同じ異常として分類するデータである。)具体的には、(1)Fig. 4のように推定振幅が極端に低く、概日リズムの推定が困難な場合、(2)Fig. 5の赤丸で示した箇所のように不自然な心拍数の遷移が発生する場合(この異常は、基本的にはセンサの設置状況や記録ソフトの一時的な問題の影響に起因)、(3)Fig. 6について、上から一つ目の“x”のデータのように元の心拍数が常に下降傾向にある場合、または、二つ目の“x”データのように心拍数が1度目の上昇し下降に転じた後にそこから最後まで上昇に転じない(これにより、心拍数の最低点を推定することができない)場合である。

4 AD患者と健常者の比較実験

4.1 実験内容

4つの被験者グループ(高齢AD患者、健常(=非AD患者)高齢者、健常中年者、健常若年者)ごとの、二つの振幅比率 r_A, r_P それぞれのAD判定率(弱概日リズム評価率)と二つの振幅比率の総合AD判定率($r_A \cap r_P$)から手法の有効性を検証する(いずれも閾値1.0)。分析対象は、認知症介護施設にいるAD患者1人の18日分の睡眠時の心拍数データ($n=18$)、健常高齢者(60~70代)の3人の数日分の睡眠時の心拍数データ($n=6(=1+2+3)$)、中年者(40~50代)10人の数日分の睡眠時の心拍数データ($n=18(=2+2+2+1+3+3+3+1+1+1+1+2+2+2)$)と、若年者(20~30代)8人の数日分の睡眠時の心拍数データ($n=14(=2+3+1+1+1+1+2+3)$)である。心拍数データの計測にはEmfit社開発のマット型センサEmfitを用いる。

推定心拍数 $f_k(t)$ を出力した後、正常範囲外位相(3.3節)に該当するデータを除外した。Table. 1は除外したデータ数およびデータに確認された異常パターンを被験者グループ別にまとめたものである。除外後の



(a) Emfit (b) how to install Emfit

Fig. 7: matte-type sensor ‘Emfit’ used to measure heartrate

データ数は、AD高齢者($n=12(=18-6)$)、健常高齢者($n=5(=6-1)$)、健常中年者($n=14(=18-4)$)、健常若年者($n=10(=14-4)$)となった。

Table 1: Excluded data judged by Section 3.3

	pattern 1	pattern 2	pattern 3	total
AD patient	3	3	0	6
elderly	1	0	0	1
middle-aged	1	0	3	4
young	3	0	1	4

4.2 結果

Fig. 8とFig. 9は、それぞれ、データごとの概日リズム振幅比率 r_A と r_P について、各被験者グループの累積を示している。横軸が概日リズム振幅比率、縦軸が累積(0~100%)をそれぞれ表している。また、データの累積は、AD患者を青線、健常高齢者を赤線、健常中年者を緑線、健常若年者を黄線で表している。各累積線上の点は一つのデータを表し、横軸はその値を閾値とした場合にADと判定された(=弱概日リズムと評価された)割合[%](=各被験者グループ内で比率が小さい順にソートした時の順番/被験者グループ内のデータ総数)を表している。黒線は本論文で設定する閾値1.0を表し、この線の左側の(比率値が1.0より低い)点がADと判定されたデータであり、つまり、各被験者グループの線と黒線の交点の累積が閾値1.0におけるAD判定率となる。Table. 2は、Fig. 8とFig. 9および r_A, r_P の両方でADとして判定されたデータの結果をまとめたものである。 r_A による評価では、AD患者の100.0%、健常高齢者の83.3%、健常中年者の28.6%、若年者の20.0%をADと判定し、AD患者は捕捉するものの健常高齢者のほとんどが誤評価された。しかし、ADと健常高齢者と健常若年者を区別できる可能性がある。 r_P による評価では、AD患者の91.7%、健常高齢者の16.7%、健常中年者の7.1%、健常若年者の0.0%がADと判定し、AD患者と健常者の区別ができる可能性がある。 r_A と r_P による評価では、 r_P と同様のAD患者の91.7%、健常高齢者の16.7%、健常中年者の7.1%、健常若年者の0.0%がADと判定された。

Table 2: result of detection as AD (ADD)

	n	r_A ADD	r_P ADD	$r_A \cap r_P$ ADD
AD patient	12	12 100.0%	11 91.7%	11 91.7%
elderly	6	5 83.3%	1 16.7%	1 16.7%
middle-aged	14	4 28.6%	1 7.1%	1 7.1%
young	10	2 20.0%	0 0.0%	0 0.0%

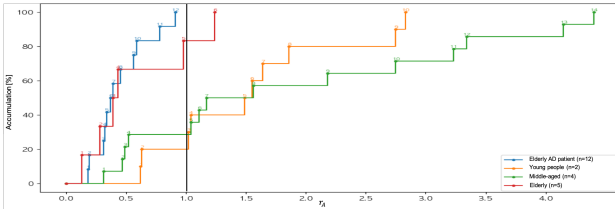


Fig. 8: weak circadian rhythm judgement cumulation by r_A (threshold 1.0)

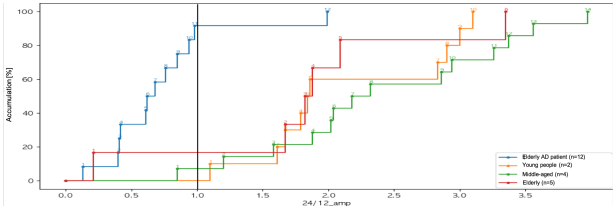


Fig. 9: weak circadian rhythm judgement cumulation by r_P (threshold 1.0)

4.3 考察

概日リズム振幅比率 r_A では、AD 患者・健常高齢者と健常若中年者の分離ができる可能性があった。また、概日リズム振幅比率 r_P では、AD 患者と健常者の分離が可能という特徴があった。この二つの分離特徴の違いを考察する。続いて、 r_A と r_P による総合 AD 判定率が r_P の AD 判定率と一致したことについて考察する。

r_A で係数 $a_{l,i}$ の絶対値平均を用いていることに注目して、式 (8) のように正弦・余弦波それぞれの絶対値総和/総和の比率を打ち消し比率 $R_{CR,s} \cdot R_{CR,c}$ と $R_{NCR,s} \cdot R_{NCR,c}$ として定義する。例えば、概日・非概日リズム、正弦・余弦波で分類される $a_{l,i}$ が全て同符号の場合、比率は 1.0 (絶対値総和=総和) となり、これは波同士が協調しあい安定することを意味する。対して、異符号が含まれる場合、比率は 1.0 より大きく (絶対値総和 > 総和) なり、波同士の打ち消しが発生し不安定になることを意味する。Fig. 10 は被験者グループ別にこの比率をまとめたものである。横軸・縦軸は正弦波・余弦波の打ち消し比率 $R_{k,s}, R_{k,c}$ を対数目盛で表し、青の四角の点が概日リズム周期群 L_{CR} 、赤の丸の点が非概日リズム周期群 L_{NCR} による打ち消し比率を表している。グラフの左下 (1.0,1.0) にある点は、波が安定しているデータで、右下/左上に行くほど正弦波/余弦波が不安定、右上に行くほどその両方で不安定である。また、Fig. 11 では、被験者グループ別のデータのうち、 r_A, r_P それぞれの AD 判定による被験者グループ分離の特徴に該当するデータのみをまとめたものである。各列それぞれが一つのデータを表しており、4 つの値は表上部でそれぞれラベル付けされた $R_{k,i}$ の値である。値が 1.0 ならば安定とし白、1.0~2.0 ならば微かに不安定とし黄色、2.0~ ならば不安定とし赤色で着色している。健常若年者と健常中年者では概日リズムは安定し非概日リズムは安定、または、正弦・余弦波の一方が不安定になる。しかし、健常高齢者では概日リズムは安定するが非概日リズムが全体的に不安定になり、AD 患者では非概日リズムの不安定さに加えて概日リズムの正弦・余弦波の一方も不安定なる。これは、高齢であるほど睡眠が不安定になる傾向があり、それに合わせて AD 患者と健常高齢者の心拍数の変遷が不安定であることを示す。(推定心拍数は??節で述べ

た通り、入力した心拍数データ開始時から順に読み込み、推定パラメータ (係数 $a_{l,i}$ および定数項 C) を更新するため、推定序盤のパラメータが不安定な波の変遷に影響され互いに打ち消すようになる。また、非概日リズム (12 時間周期) が不安定な場合が多いのは概日リズム (24 時間周期) よりも周期が短いためである。) 特に AD 患者では、概日・非概日リズムともに不安定である傾向にあったが、これは本研究の目的である心拍数の概日リズムの乱れを捕捉している可能性がある。よって、 r_A は係数 $a_{l,i}$ の絶対値平均を用いて睡眠時の心拍数変遷の不安定さの捕捉に長け、高齢者全体と若中年者の分離可能であり、対して、 r_P は概日・非概日リズムの単純な振幅、つまり概日リズムの乱れの捕捉に長け、AD 患者と健常者全体の分離が可能であると考えられる。

続いて、 r_A と r_P による総合 AD 判定率が r_P の AD 判定率と一致したことについて、 r_P は全体の波の振幅であり、 r_A はこれに波の不安定さ (打ち消し合い) を加味した波の振幅であるため、同じ閾値を設定した二つの概日リズム振幅比率で評価する場合は、おおよそ $\{r_A$ で AD と判定されたデータ $\} \supseteq \{r_P$ で AD と判定されたデータ $\}$ となると考えられる。しかし、その包含関係が完全に成立することは数学的に言えず、二つの比率が一致したことは偶発的なものであることが予想される。よって、以上のおおよその包含関係があることと r_A と r_P それぞれの分離特徴を考えると、 r_P の AD 判定のみによる AD 判定より、 r_A と r_P による AD 判定を合わせた総合 AD 判定の方が精度が高い AD 判定になると予想される。

$$R_{k,i} = \sum_{l \in L_k} |a_{l,i}| / \sum_{l \in L_k} a_{l,i} \quad k \in \{CR, NCR\}, i \in \{s, c\} \quad (8)$$

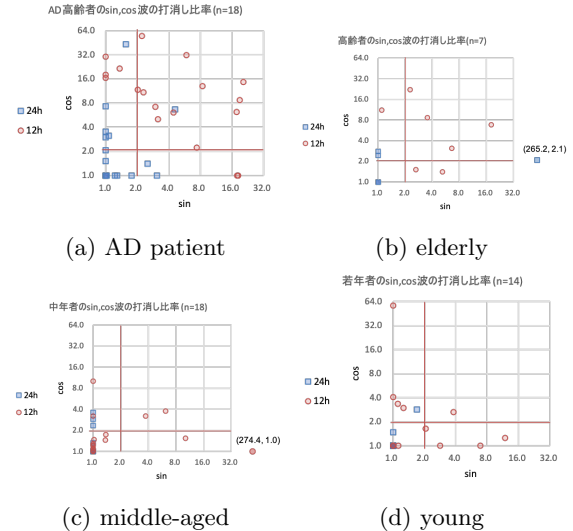


Fig. 10: Distribution of wave cancellation ratios $R_{k,i}$ by subject group (all data)

5 結論

本論文では、AD の概日リズム振幅低下による心拍数の概日性欠如の仮説のもと、推定心拍数から算出した概日リズム振幅比率によって概日リズムの強弱を評価し AD を判定する手法を提案した。AD 患者と健常

$R_{CR,s}$	$R_{CR,c}$	$R_{NCR,s}$	$R_{NCR,c}$
1.6	42.9	1.0	16.5
1.0	2.1	1.4	21.4
1.0	3.0	2.3	10.9
4.6	6.6	5.9	31.7
1.8	1.0	19.1	8.7
1.0	1.5	17.8	6.1
1.1	3.1	2.0	11.7
1.0	7.3	20.4	14.6
1.2	1.0	8.4	13.0
3.1	1.0	3.2	5.0
1.0	1.0	3.0	7.2
2.5	1.4	1.0	30.1
1.3	1.0	18.2	1.0

(a) AD patient (judged as weak cicadian by r_A and r_P)

$R_{CR,s}$	$R_{CR,c}$	$R_{NCR,s}$	$R_{NCR,c}$
1.0	1.0	5.2	1.4
1.0	2.8	6.6	3.1
1.0	1.0	1.1	11.1
1.0	1.0	2.6	1.5
1.0	1.0	3.5	8.7

(b) elderly (judged as weak cicadian by r_A)

$R_{CR,s}$	$R_{CR,c}$	$R_{NCR,s}$	$R_{NCR,c}$
1.0	1.3	1.0	1.5
1.0	1.0	1.0	1.1
1.0	1.0	1.0	1.2
1.0	1.0	1.0	3.2
1.0	2.3	1.4	1.7
1.0	1.0	1.0	1.0
1.0	1.0	1.0	1.3
1.0	1.0	1.0	1.0
1.0	1.0	1.0	1.2
1.0	1.0	1.0	1.0
1.0	1.0	1.4	1.5
1.0	1.0	1.0	1.1
1.0	1.0	274.4	1.0
1.0	1.0	1.0	1.0

(c) middle-aged judgement as weak cicadian

$R_{CR,s}$	$R_{CR,c}$	$R_{NCR,s}$	$R_{NCR,c}$
1.0	1.0	1.0	1.0
1.0	1.0	2.1	1.6
1.0	1.0	1.0	4.1
1.0	1.0	6.9	1.0
1.0	1.0	1.0	1.0
1.0	1.0	1.0	1.0
1.0	1.0	1.3	3.0
1.0	1.0	1.1	1.0
1.0	1.0	11.8	1.2
1.0	1.0	1.0	1.0
1.0	1.0	2.8	1.0

(d) young (no judgement as weak cicadian)

Fig. 11: List of wave cancellation ratios $R_{k,i}$ by subject group (Only data that correspond to the characteristics of r_A and r_P about the subject group separation.)

者の比較実験から次のことが分かった。(1) 概日・非概日リズムそれぞれの推定心拍数の係数の絶対値平均に基づく概日リズム振幅比率では、AD患者の100.0%、健常高齢者の83.3%、健常中年者の28.6%、若年者の20.0%をADと判定し、ADと健常高齢者と健常中年・若年を区別できる可能性が高く、(2) 概日・非概日リズムそれぞれの推定心拍数の予測振幅に基づく概日リズム振幅比率を用いることで、AD患者の91.7%、健常高齢者の16.7%、健常中年者の7.1%、健常若年者の0.0%をADと判定し、ADと健常高齢者の区別ができる可能性が高く、(3) 二つの概日リズム振幅比率(1)(2)の総合AD判定率はAD患者の91.7%、健常高齢者の16.7%、健常中年者の7.1%、健常若年者の0.0%、で(2)のAD判定率と同じであるものの、(1)(2)の特徴から最も有効な判定法であると考えられる。

今後の課題は、(1) 分析するデータの数を増やしてさらなる比較分析を行うこと、またAD患者に関しては特に他のAD患者ケースによる分析、(2)AD患者について、月日が開いた場合データそしてAD判定にどのような違いが見られるかの分析、(3)ADの進行度別でのAD判定率の変化や得られる特徴の違いの分析、(5)AD以外の型の認知症や軽度認知障害において提案手法を適用した場合の判定率や得られる特徴の違いの分析をすることが挙げられる。

参考文献

1) H. Nikamalfard, et al.: "A sleep pattern analysis and visualization system to support people with early dementia", *The fifth International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare and Workshops*, pp. 510-513, 2011.

2) 鈴木 圭輔, et al.: "高齢者睡眠障害の特徴とその対策", *日内会誌*, Vol. 103, pp. 1885-1895, 2014.

3) 井上 雄一: "認知症と睡眠障害", *認知神経科学*, Vol. 17, No. 1, pp. 26-31, 2015.

4) 田中 秀樹, et al.: "認知・行動的介入による高齢者の睡眠健康改善", *生理心理学と精神生理学*, Vol. 25, No.1, pp. 61-71, 2007.

5) 田中 宏季, et al.: "アバターとの対話によるマルチモーダル情報を伴った早期認知症の検出", *T 研究報告ユビキタスコンピューティングシステム (UBI)*, Vol. 2016-UBI-51, No. 14, pp. 1-4, 2016.

6) S. Bombois, et al.: "Sleep disorders in aging and dementia", *The journal of nutrition, health & aging*, Vol.14, pp. 212-217, 2010.

7) K. Crowley.: "Sleep and Sleep Disorders in Older Adults", *Neuropsychol Rev*, Vol.21, pp. 41-53, 2011.

8) S. Sadigh-Eteghad, et al.: "Amyloid-Beta: A Crucial Factor in Alzheimer's Disease", *Med Princ Pract*, Vol. 24, pp. 1-10, 2015.

9) N. E. Fultz, et al.: "Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep", *Science*, Vol. 366, Issue. 6465, pp. 628-631, 2019.

10) Marshal F.FolsteinSusan E.FolsteinPaul R.McHugh, et al.: " "Mini-mental state" : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician", *Journal of Psychiatric Research*, Vol. 12, Issue. 3, pp. 189-198, 1975.

11) I. V. Zhdanova, et al.: "Melatonin, circadian rhythms, and sleep", *Current Treatment Options in Neurology*, Vol. 5, pp. 225-229, 2003.

12) T. Harada, et al.: "Real-Time Sleep Stage Estimation from Biological Data with Trigonometric Function Regression Model", *AAAI Spring Symposium*, pp.348-353, 2016.

13) M. Massin, et al.: "Circadian rhythm of heartrate and heartrate variability", *Archives of Disease in Childhood*, Vol. 83, pp. 179-182, 2000.

14) 大塚 邦明, et al.: "心拍リズムのサーカディアン変動と1/f ゆらぎ", *BME*, Vol.8, No.10, pp. 17-21, 1994.