

## 筋萎縮性側索硬化症患者の意思伝達技術

内藤 正美

### A Method for Obtaining the Intention of Totally Locked-in ALS Patients

Masayoshi NAITO

A communication method is presented for patients with amyotrophic lateral sclerosis in totally locked-in state who are completely unable to move any part of the body and have no usual communication means. The method analyzes changes in cerebral blood volume accompanied with changes in brain activity. When a patient is asked a question and the answer to it is 'yes', the patient makes his/her brain active by calculating mentally or singing in his/her head as fast as possible. The patient keeps relaxing when the answer is 'no'. The change in blood volume is detected at the frontal lobe with near-infrared light. The instantaneous amplitude and phase of the change are calculated using the analytic signal, and the maximum amplitude and phase change are obtained. The answer 'yes' or 'no' of the patient is detected using a discriminant analysis with these two quantities as variables.

**Key words:** human communication, near infrared light, amyotrophic lateral sclerosis, analytic signal, discriminant analysis, brain-computer interface

筋萎縮性側索硬化症 (ALS: amyotrophic lateral sclerosis) は、運動神経が次第に侵されていく進行性の神経難病である。ALS に罹患した患者は、病状が進むと動かせる身体部位が全くなることがあり (TLS: totally locked-in state), その場合、通常のコミュニケーション手段では患者からの意思の疎通をとることができなくなる。コミュニケーションが生活の質を保つうえで基本的な要求であることを考えると、なんらかの新たな手段によりコミュニケーションを確保することがきわめて重要である。このことから、患者の脳活動を計測し、それによって患者の意思を判定する装置が開発された。患者に問いかけたときに、患者に代わって「はい」「いいえ」の答えを返す装置であり、脳波を使うもの<sup>1)</sup>と近赤外光を使うもの<sup>2)</sup>がある。

本稿では近赤外光を使う装置について、文献 2 に基づいて信号解析法を中心に解説する。近赤外分光法 (NIRS: near-infrared spectroscopy) の詳細については本特集の

他の解説を参照されたいが、TLS にある ALS 患者についても、NIR トポグラフィーにより、運動タスクを想像した場合および言語タスクに対してそれぞれ運動野とプロカ野が賦活することが見いだされ<sup>3)</sup>、光を用いる意思伝達装置の可能性が示されていた。

さて、近赤外光を意思伝達装置に応用する場合、特有の難しさが現れる。まず、介護者が家庭で使う装置であることから価格を抑えなければならない。そして、日常的に使う装置であることから意思の判定時間を短くする必要がある。これらのことから、チャンネル数が限られ、また、何度かの試行の平均をとることなく一度の計測で意思を判定することが要求される。したがって、脳血液動態の空間分布を知ることが難しく、また、脳血液動態の背景ゆらぎを除去して賦活応答だけを確実に取り出すことができない。

本稿で解説する意思判定法は、背景ゆらぎをむしろ利用する方法である。以下、従来の NIRS 解析法に基づく方法との比較結果も交えて、この方法について解説する。

東京女子大学文理学部数理学科 (〒167-8585 東京都杉並区善福寺 2-6-1) E-mail: naito@lab.twcu.ac.jp

## 1. 計測方法とタスク

計測システムは、近赤外光で脳血液量の変動を計測する1波長1チャンネルの装置である。光源と受光素子を30 mm離して面状のプロープ内に配置し、このプロープを額に密着させて前頭葉の血液量変化を検出する。プロープを面状にしたのは、患者が日常的に使う装置であることから、装着時に頭皮上の圧力を分散し装着の負担を低減するためである。一方、プロープが面状であると、毛髪がある部分に装着した場合、プロープと頭皮の間に毛髪が入り光を遮るので十分な感度を得られない。このため、計測部位を額とし前頭葉の活動を計測する。前頭葉はさまざまな情報が集まる部位であり、計算したり、歌ったり、考えたりすると活性化される。

光源には、家庭で使うことから発光強度よりも安定性やコスト面に配慮し、LEDを用いた。波長は840 nmである。受光素子は、Si PIN ダイオードである。光源がプロープ内にあるので、プロープと装置本体は光ファイバーでなく、より扱いやすい電気的な配線で結ばれる。

意思の判定は次のように行う。患者は、問いかけに対する答えが「はい」であれば、暗算をしたり頭の中だけでできるだけ早く歌を歌うなどして脳を活性化させる。答えが「いいえ」であれば、安静を保つ。装置は、脳の活性化状態の変化に伴う前頭葉の血液量変化を検出する。額から入射した近赤外光は脳内で散乱され、一部が額に戻って受光素子で検出される。活性化に伴い前頭葉の血液量が増えると、ヘモグロビンによる光の吸収が増え、戻り光量が減る。したがって、戻り光量を計ることで前頭葉の血液量変動を知ることができる。

被験者は、22～80歳までの男女40名のALS患者であり、そのうち23名はTLSではなく、17名はTLSである。実験に際し、TLSでない23名については本人から同意を得た。TLSの17名については、家族からの依頼による実験への参加であった。

計測は3区間からなる。はじめ12秒間の安静期間、次に12秒間の回答期間、その後12秒間の安静期間である。安静期間においては被験者に、呼吸に合わせてゆっくりと数を数えるなど軽度のタスクを課した。回答期間においては、質問に対する答えが「はい」の場合、被験者は脳を活性化させた。答えが「いいえ」のときは、安静時と同じタスクを続けた。実験では被験者の回答を知る必要があることから、質問をするのではなく、「はい」あるいは「いいえ」の回答をするように被験者に依頼した。

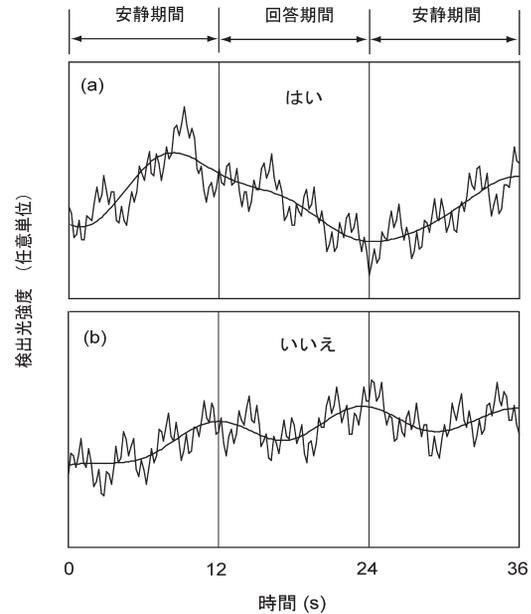


図1 検出光強度の波形。検出光量が少ないほど脳血液量が多い。滑らかな曲線は、0.1 Hzの低域通過フィルターをかけた変動。

## 2. 解析方法

### 2.1 検出波形

図1に、光強度の典型的な検出波形を示す。縦軸は受光素子の出力であり、値が小さいほど脳血液量が多い。1.4 Hz付近の細かい振動は心拍によるもので、0.3 Hz付近の大きい振幅の振動は人工呼吸器の影響である。図で滑らかな変動は、0.1 Hzを遮断周波数とする低域通過フィルターをかけた結果である。なお、図1で低域通過フィルターをかける際、両端で波形に乱れないフィルターを得るために工夫をしている。詳細については、文献2を参照されたい。

図でフィルター後の波形から、2つの特徴的な性質がわかる。まず、答えが「いいえ」の場合には、約10秒周期の低周波振動(LFO: low frequency oscillation)がみられること、そして答えが「はい」のときには、回答期間と後期安静期間にわたってLFOが脳活性化に伴う大きな変動にマスクされ、振幅が大きくなるとともに振動回数が減ることである。すべての波形がこの典型例のようにはっきりした差異を示すわけではないが、全体としてこのような傾向がみられる。

このことから、フィルター後の波形を振動回数と振幅で定量化すると、「はい」と「いいえ」をこの2量で分離できることが期待される。本稿の方法では、この2量を変数とする判別分析により、意思を判定する。

0.1 Hz付近のLFOは脳血液動態の自発振動として多

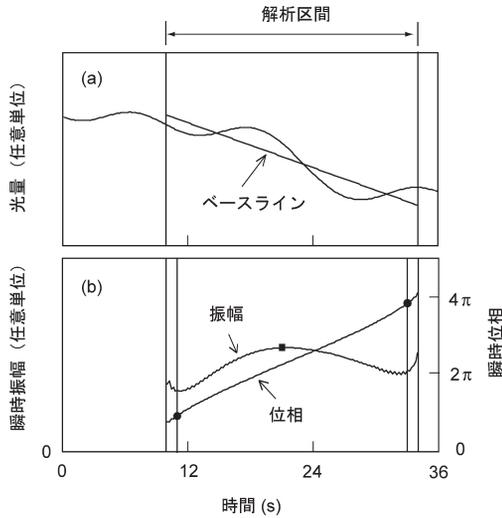


図2 (a) 解析区間とベースライン. (b) 瞬時振幅と瞬時位相.

くの研究者に興味をもたれており、詳しく調べられている。最近の研究<sup>4)</sup>でも、この振動は脳血液循環系の自動調節と局所的な代謝の自律的なダイナミクスに関係していることが示唆され、乱雑な活動ではない。本稿の意思伝達装置では1回の試行で意思を判定するため、患者の意思によるものでないこの振動を試行平均により除去することができないが、乱雑な活動でなければ、LFOをむしろ「いいえ」の場合の特徴（小振幅、多振動）として利用することができる。

## 2.2 波形の定量化

波形を振動回数と振幅で定量化するには、まず、低域通過フィルター後に、「はい」と「いいえ」の波形が全体として最も大きく異なる区間を設定する。この区間を解析区間とよぶ。定量化は、この解析区間における波形に対して実施する。解析区間の設定は後で述べるように自動化する。

さらに、図2(a)のように解析区間における変動を直線で最小二乗近似し、ベースラインとする。それから、ベースラインを差し引いた信号に対してヒルベルト変換<sup>5)</sup>を求める。原信号を $s(t)$ とすると、そのヒルベルト変換 $\tilde{s}(t)$ は $s(t)$ と $1/\pi t$ の畳み込み積分で与えられるが、 $\tilde{s}(t)$ は0のまわりで $s(t)$ と位相のずれた振動をする。したがって、 $s(t)$ が0のまわりで振動すれば、 $s(t)-\tilde{s}(t)$ 平面で軌道が原点のまわりでループを描く。このことから、ループがどれだけ回ったか、すなわち位相角がどれだけ回ったかによって振動がどれだけ進んだかを知ることができる。

さて、 $s(t)$ と $\tilde{s}(t)$ から、振動の瞬時振幅 $A(t)$ と瞬時位相 $\phi(t)$ がそれぞれ

$$A(t) = \sqrt{s(t)^2 + \tilde{s}(t)^2} \quad (1)$$

$$\phi(t) = \tan^{-1}\{\tilde{s}(t)/s(t)\} \quad (2)$$

により得られる。図2(b)のように、位相は $(-\pi, \pi]$ ではなく、 $(-\infty, \infty)$ に展開して求める。この $A(t)$ と $\phi(t)$ を用いて、波形を振動回数と振幅で定量化する。解析区間における振動回数は、1回振動すると位相が $2\pi$ だけ進むことから、解析区間両端の位相差を $2\pi$ で割って

$$x_{\text{osc}} = \frac{\phi(t_2) - \phi(t_1)}{2\pi} \quad (3)$$

となる。ここで、 $t_1$ は解析区間開始1秒後、 $t_2$ は解析区間終了1秒前である。数値的なヒルベルト変換により解析区間両端の波形が乱れるので、図2(b)に示すように解析区間の両端をカットする。振幅としては、 $t_1$ から $t_2$ の区間における瞬時振幅の最大値を%比率で表示した値を採用する。

$$x_{\text{amp}} = \frac{\max\{A(t)\}}{\text{検出光量の平均値}} \times 100 \quad (4)$$

これにより、血液量変動の各波形はベクトル $\mathbf{x} = (x_{\text{osc}}, x_{\text{amp}})'$ で表され、それぞれのデータは $(x_{\text{osc}}, x_{\text{amp}})$ 平面において1つの点で表される。なお、ヒルベルト変換は、原信号 $s(t)$ のフーリエ成分を片側逆変換するフィルターを用いて求められる。

## 2.3 判別分析

マハラノビス距離を用いて、 $(x_{\text{osc}}, x_{\text{amp}})$ 平面を「はい」の領域と「いいえ」の領域に分ける。マハラノビス距離はデータの分散の逆行列を計量とする距離であり、その二乗が

$$d^2(\mathbf{x}) = (\mathbf{x} - \bar{\mathbf{x}})' \Sigma^{-1} (\mathbf{x} - \bar{\mathbf{x}}) \quad (5)$$

で与えられる。ここで、 $\mathbf{x}$ はデータ点、 $\bar{\mathbf{x}}$ はデータの重心、 $\Sigma$ は分散共分散行列である。データが正規分布しているときには、あるデータが $\mathbf{x}$ の位置に現れる確率密度が $\exp\{-d^2(\mathbf{x})\}$ に比例するので、 $d^2(\mathbf{x})$ が小さいほど出現確率が高い。

領域は次のようにして分ける。回答が「はい」と既知であるモデルデータ群の分散を用いて、この群の重心から計った点 $\mathbf{x}$ のマハラノビス二乗距離を $d_1^2(\mathbf{x})$ 、同様に「いいえ」群の重心と分散を用いて計った二乗距離を $d_2^2(\mathbf{x})$ とし、判別関数を $Q(\mathbf{x}) = (1/2)\{d_1^2(\mathbf{x}) - d_2^2(\mathbf{x})\}$ で与える。すると、 $Q(\mathbf{x}) = 0$ （これは二次曲線）上の点は、正規分布を仮定した場合「はい」群の重心と「いいえ」群の重心から等確率の距離にあり、 $Q(\mathbf{x}) > 0$ のときは $d_1^2(\mathbf{x}) < d_2^2(\mathbf{x})$ であるから、点 $\mathbf{x}$ は「いいえ」群よりも「はい」群に属する確率のほうが高い。

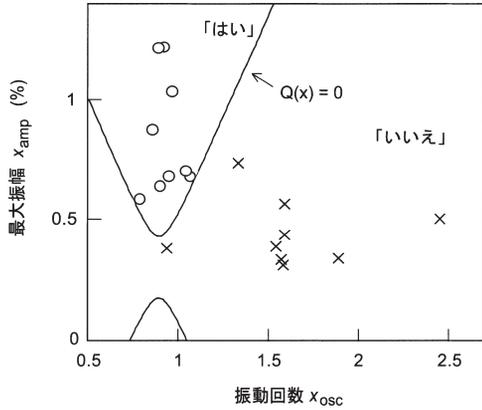


図3  $(x_{osc}, x_{amp})$  平面の「はい」「いいえ」領域とデータ点. 分離度100%の例. ○:「はい」データ, ×:「いいえ」データ.

このことから、モデルデータを用いて判別関数をつくり、 $Q(\mathbf{x})=0$ を境に  $(x_{osc}, x_{amp})$  平面を2つの領域に分ける。そして、意思を判定すべきデータ（テストデータ） $\mathbf{x}_a$  に対して、 $Q(\mathbf{x}_a)$  の正負により「はい」か「いいえ」と判定する。

#### 2.4 解析区間の最適化

高い判定精度を得るには、「はい」と「いいえ」の波形の差異が顕著であるような区間を解析区間として選ぶ必要がある。目視でこれを実行するのは困難なので、区間の設定を自動化するのがよい。それには「はい」群と「いいえ」群の分散行列を平均し、その逆行列を計量とする2群の重心間マハラノビス距離が最大となる区間を解析区間とする。文献2では相関比を最大化する方法をとったが、同じ結果を与える。

### 3. 結果

#### 3.1 「はい」「いいえ」2群への分離度

意思判定の正答率を検証するために先立ち、各被験者に対し、モデルデータとテストデータすべてを用いて「はい」と「いいえ」の回答の分離を試みた。本稿の解析法が妥当かどうか検証するためである。図3に、ある被験者について  $(x_{osc}, x_{amp})$  平面を「はい」の領域と「いいえ」の領域に分けた例を示す。2群のデータが、判別線  $Q(\mathbf{x})=0$  により完全に分離されている。図4は、全被験者での分離結果である。分離度が低い被験者もいるが、それらの被験者では目視でも「はい」回答と「いいえ」回答の波形の識別が困難であった。それを除くと「はい」「いいえ」が高率で分離されている被験者も多く、本稿の方法が回答の特徴を相当程度に捉えているものといえる。

#### 3.2 判定正答率

全数分離の分離度が低いケースでは、データ自体が本方

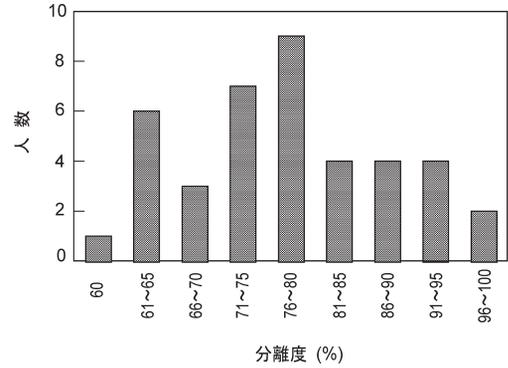


図4 「はい」回答と「いいえ」回答の分離度。データは、モデルデータとテストデータ全数。

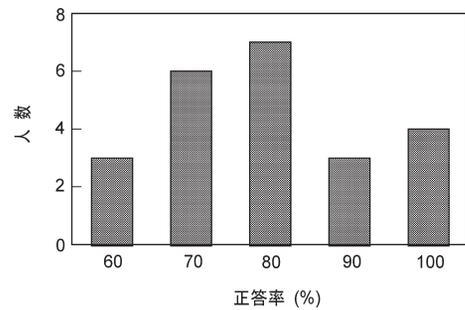


図5 意思判定正答率の分布 (分離度76%以上の被験者)。

法で「はい」「いいえ」を識別するに十分な構造をもたないので、意思判定の正答率を検証するデータとして採用するのは適切でない。そこで、分離度が75%を超える被験者のデータを採用し、判定正答率を求めた。そのようなケースは、TLSでない被験者では23名中16名(70%)、TLSの被験者では17名中7名(41%)であった。

図5に正答率の分布を示す。「はい」「いいえ」それぞれ5~9個のモデルデータを用いて  $(x_{osc}, x_{amp})$  平面を分割し、「はい」「いいえ」それぞれ5個のテストデータに対して正答率を求めた結果である。このうち TLS の被験者については、正答率70%が2名、80%が3名、100%が2名であった。正答率が低いケースは、モデルデータに対して決定した判別関数が、テストデータに対してはよい判別関数でないことを意味する。それらを含めても、平均でほぼ80%の正答率を得た。

#### 3.3 タスク時の信号の変化高解析

NIRSの解析では、通常、タスクに対する信号の変化高を利用する。ここでは、この方法での正答率がどの程度になるか検討する。

検出光量の波形に0.15 Hzの低域通過フィルターをかけて人工呼吸器と脈拍の影響を除去し、それに対して、ベースラインを次のように設定した。すなわち、タスクによ

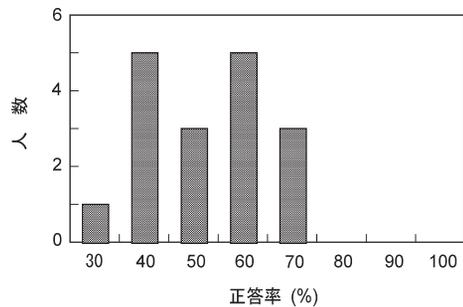


図6 タスク期間の信号変化高に基づく意思判定の正答率 (TLSの被験者全員)。

って変化した脳血液量ももとの戻る時間を5秒と仮定し、タスク開始前とタスク終了5秒後以降の波形をタスクによる変動ではないとみなした。そして、それを一次式で最小二乗近似しベースラインとした。次に、ベースラインを差し引いた信号に対して、タスク開始3秒後からタスク終了3秒後までの平均をとった。そして、この平均値をベースラインの平均値で規格化した量を変数としてマハラノビス二乗距離による判別分析を実施した。

図6に、この方法による、TLSの被験者全員に対する意思判定の正答率分布を示す。全体的に正答率が低く、最高でも70%であった。1チャンネル計測、1回の試行では、通常の方法で意思判定をすることは困難なようである。2章で述べた解析法では、判別分析の変数として信号の変化量のほかに振動回数も取り入れて解析を2軸とし、また解析する区間を最適化してあり、この両者が相まって正答率を高めたものと考えられる。

本稿の方法は、TLSの被験者に対する適用性（分離度の高い被験者の割合）が非TLSの被験者に比べて低かつ

た。これは、TLSの場合、「はい」「いいえ」どちらの場合も検出波形がLFO様の振動になっていることが多いためである。しかし、多くのTLS被験者で、試行平均をとると「はい」のタスク期間で検出光量に減少がみられ、LFOの陰に意思による信号変化が隠れているようである。これをどのように取り出すか、また、現在30秒以上かかっている判定時間をどう短縮するかなど、今後の課題である。

判定正答率は、判別関数をつくるモデルデータの「よさ」に依存する。波形の目視によりモデルデータを選別することは難しく、現在、モデルデータの組みの自動選別を検討中である。

## 文 献

- 1) 野方文雄, 大西秀憲: “SF世界の現実化: Neuron Signal Activated Computer Systemの開発を目指して”, 日本機械学会誌, **105** (2002) 703.
- 2) M. Naito, Y. Michioka, K. Ozawa, Y. Ito, M. Kiguchi and T. Kanazawa: “A communication means for totally locked-in ALS patients based on changes in cerebral blood volume measured with near-infrared light,” IEICE Trans. Inf. Syst., **E90-D** (2007) 1028-1037.
- 3) M. Haida, Y. Shinohara, Y. Ito, T. Yamamoto, F. Kawaguchi and H. Koizumi: “Brain function of an ALS patient in complete locked-in state by using optical topography,” *Proc. The Trans-disciplinary Symposium on The Frontier of Mind-Brain Science and Its Practical Applications (II)* (Hitachi Central Res. Lab., Tokyo, Hitachi Advanced Res. Lab., Saitama, 2000) pp. 95-97.
- 4) T. Katsura, N. Tanaka, A. Obata, H. Sato and A. Maki: “Quantitative evaluation of interrelations between spontaneous low-frequency oscillations in cerebral hemodynamics and systemic cardiovascular dynamics,” *NeuroImage*, **31** (2006) 1592-1600.
- 5) M. J. Smith: *Introduction to Digital Signal Processing* (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1992).

(2007年7月10日受理)