

修士論文

多チャンネル時系列データにおける
代表的データの抽出とその利用

- f N I R S 計測データに対する適用と検討 -

同志社大学大学院 生命医科学研究科
医工学・医情報学専攻 医情報学コース
博士前期課程 2012年度 1010番

星野 雄地

指導教授 廣安 知之教授

2014年1月24日

Abstract

We proposed the method which generates typical waveforms from whole data and estimate activated channels from similar waveforms. Currently, standard analyses for fNIRS data methods have not been established yet because, in fNIRS measurement, uncertainty of optical path length makes comparison of the signal intensity difficult. Many previous studies have proposed methods which estimate the activated channels using general linear model and t-test. However, it has been reported that these methods cause erroneous results by sample selection or degree of freedom. On the other hand, practical diagnoses using fNIRS focus on the waveforms of cerebral blood flow change.

Therefore, we have investigated the way to generate the typical waveforms with bootstrap method from multi-channel fNIRS data. In addition, we investigated whether the activated channels could be detected from the degree of similarities between the typical waveforms and the waveforms measured by fNIRS. As the result, we estimated activated channels by selecting channels which have high degree of similarities with typical waveforms. In conclusion, our proposed method have the possibility to estimate the region of interest by selecting the similar parts which have been estimated from the maximum-likelihood waveforms generated out of measurement whole multi-channels data.

目次

1	序論	1
2	fNIRS を用いた脳機能イメージング	2
2.1	fNIRS の基本原理	2
2.2	多チャンネル fNIRS	2
2.3	多チャンネル fNIRS データの標準的解析手法とその問題点	3
3	多チャンネル fNIRS データにおける類似度を用いた解析手法の提案	4
3.1	概要	4
3.2	代表的脳血流変化波形との類似度を指標とした活性部位の推定	4
3.3	Weighted Center (WC) と類似度による脳活動の時間的変化の推定	6
4	提案手法の検証実験	7
4.1	モデル波形による検証	7
4.2	多チャンネル fNIRS 計測データへの適用	8
4.3	考察	10
5	結論	12

1 序論

近年のセンシング技術の発達に伴い、大量のデータを同時に計測することが可能となり、様々な情報の時間変化を計測することは我々の生活にとって必要不可欠となった。特に、医療の分野では fNIRS (functional Near Infrared Spectroscopy) や fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) のように、従来は知ることが出来なかった脳の情報を取得することが可能となり、疾病の予防や診断といった QOL (Quality of Life) の向上に貢献している。こうした、大量の時間変化情報、すなわち時系列データの登場とともにそれら进行处理し解析することの重要性が高まっている。例えば多チャンネル fNIRS 計測では、脳活動状態の変化を測定し、データ解析を行うことで精神疾患のパターンに合致するか判別可能だとされ、うつ症状の鑑別診断補助として先進医療に認可されている¹⁾。しかしながら、fNIRS データの解析には様々な手法が存在し、標準的な処理・解析手法が確立されていないという課題も存在する。

このような背景のもと、fNIRS データの統計処理および解析のプラットフォームとなるソフトウェアを開発することを目的に様々な研究が行われている。その代表例として NIRS-SPM が存在し、近年多くの研究で活用されている²⁾。一方で、fNIRS データは個人差が大きく実験ごとに結果が異なることがあるため、統計手法に頼りきった解析では誤った結果に陥る可能性が考えられる³⁾。実際に、診断補助として fNIRS が用いられる際は波形の差異を比較することから、統計解析のみでなく脳血流変化の時間的変化を活かした解析手法が必要だと考えられる。そこで本稿では、多チャンネル fNIRS データの解析手法として、大量のデータから代表的なデータを生成し、その代表データと類似した波形を求めることで活性部位を推定する手法と、波形の類似度と時間変化を用いた脳活動伝播を可視化する手法の2つを提案し、検討を行う。

本稿の構成を以下に示す。第2章で fNIRS の基本原理と解析手法の問題点について触れ、提案手法の必要性を述べる。第3章では提案手法の説明を行う。そして、第4章では、提案手法の有効性を示すことを目的に、モデルデータと実際の計測データに対して検証実験を行う。最後に第5章で、本稿の検討における結論を述べる。

2 fNIRS を用いた脳機能イメージング

2.1 fNIRS の基本原理

fNIRS (functional Near Infrared Spectroscopy) は、近赤外光により非侵襲的に大脳皮質内の神経活動に連動した脳血流変化に伴う酸素化ヘモグロビン (Oxy-Hb) と脱酸素化ヘモグロビン (Deoxy-Hb) の濃度変化量を計測する脳機能イメージング装置のひとつである⁴⁾。波長 700 ~ 900 nm の近赤外光は皮膚や骨などの生体組織には高い透過性を持つ、これは、近赤外光が可視光と比較して散乱を受けにくく、血液中のヘモグロビンのように生体内の限られた物質のみが近赤外光を吸収する性質を持つからである⁵⁾。fNIRS は近赤外光の高い透過性とヘモグロビンの酸化状態により吸光度が異なる性質を利用して、頭皮上から照射した近赤外光を約 30 mm 離れた位置で検出し、性状を解析することにより時間変化に伴う大脳皮質のヘモグロビン濃度変化を計測できるとされる⁵⁾。

ヘモグロビンなどの光を吸収する物質の濃度変化の算出には、式 (2.1) に示す拡張ランベルト・ベール則が用いられる。

$$A = \log \frac{\Delta I_{out}}{I_{in}} = \varepsilon \Delta C d + \Delta S \quad (2.1)$$

ここで、 d は光路長、 I_{in} は照射光強度、 ε は吸光係数 (単位: $M^{-1}cm^{-1}$)、 C は分子濃度 (単位: M) である。 ΔI_{out} は透過光量変化、 ΔC は濃度変化、 ΔS は散乱による光の減衰量を意味し、通常は定数として扱われる。生体に入射される波長 λ の光量を $I_{in}(\lambda)$ 、生体内で吸収と散乱を受けて外に戻ってきた光の変化量を $\Delta I_{out}(\lambda)$ 、Oxy-Hb の吸光係数を $\varepsilon_{oxy}(\lambda)$ 、Deoxy-Hb の吸光係数を $\varepsilon_{deoxy}(\lambda)$ 、そして Oxy-Hb の濃度変化を ΔC_{oxy} 、Deoxy-Hb の濃度変化を ΔC_{deoxy} とすると以下の式 (2.2) が成り立つように fNIRS は設計されている。

$$A = \log \frac{\Delta I_{out}}{I_{in}} = (\varepsilon_{oxy}(\lambda) \Delta C_{oxy} + \varepsilon_{deoxy}(\lambda) \Delta C_{deoxy}) d + \Delta S \quad (2.2)$$

fNIRS 計測では複数の波長を用いて Oxy-Hb、Deoxy-Hb、両者の和である Total-Hb の濃度変化を算出するが、光路長を計測することが出来ないため、得られる信号強度は濃度変化と光路長の積となる。すなわち fNIRS 計測で得られるヘモグロビンの変化量は絶対量ではなく、相対量を測定するものであり、生体を通過することによる様々な不確定要素を勘案している⁴⁾。

2.2 多チャンネル fNIRS

実際の診断や臨床に用いられる fNIRS は Fig. 1 に示すように、多数の照射チャンネル (CH) と検出チャンネルの組み合わせで構成されている。各 CH の配置は格子状に並べられ、プローブホルダーを用いる事により CH 構成及び計測部位の再現性を高めている。Fig. 2 に示すようにこの配置方法において、各検出位置における検出信号は隣り合う照射位置、すなわち左右上下に隣接した CH の信号を検出する必要がある。そこで、各検出点においてどの CH の照射光かを識別する方法として変調・ロックイン方式もしくは時分割方式が

用いられる．変調・ロックイン方式は照射光に 0.6 ~ 1.0 Hz の変調を加え，ロックインアン
プにより目的の変調光のみを検出する手法であり⁶⁾，時分割方式は照射光のパルス点灯時
間を 6 ms オーダーでずらすことにより照射位置を検出する手法である⁷⁾．上述の手法を
用いることで fNIRS 計測は 120 CH もの多点計測を行うことが可能である．

2.3 多チャンネル fNIRS データの標準的解析手法とその問題点

fNIRS 計測データの解析方法には，脳血流変化が時系列データであることに加え，相対
量であること，被験者や測定部位などの測定条件に起因する再現性の低さの観点からゴー
ルド・スタンダードな手法は存在しない．そのため，実験者の実験デザインや先行事例を
もとに適切な解析手法を用いる必要がある．一方で，プローブホルダーを用いた多チャ
ンネル fNIRS が普及したことにより標準的解析ソフトの研究が進められつつある²⁾．

標準的な fNIRS の解析手法として報告されているものは，古典的解析手法である t 検定
と一般線形モデルによる時系列データへのモデル関数の当てはめである．t 検定では課題開
始前と課題中の Oxy-Hb の変化量が統計的に有意か否かを検定する⁸⁾．一般化線形モデル
ではガウス関数や血流動態関数をもとにモデル関数を作成し，回帰分析を適用させること
で適合度が最大となるときのモデル関数に対応する重み β を反応の大きさとする．しかし
ながら，これらの手法では時系列データの波形としての特徴を考慮していないことや，標
本選択や標本サイズに検定結果が左右されてしまうといった問題が存在する．また，個人
差の影響やノイズ成分の多い CH の取り扱いなど様々な課題について検討する必要がある
のが現状である．一方で，うつ病診断などの医療現場において fNIRS が用いられる場合
では，健常者と患者において言語流暢課題を行った際の脳血流変化の傾向，すなわち波形の
差異を指標として診断を行う⁴⁾⁹⁾．このことから，fNIRS データの解析には信号強度だけ
ではなく，時間分解能の高さを活かした時間的な変化を捉えることが重要であると考えら
れる．

そこで，本稿では多チャンネル fNIRS で計測された脳血流変化の波形としての特徴を活
かした解析手法について提案し，実際の計測データに対し適用することで検討を行う．

3 多チャンネル fNIRS データにおける類似度を用いた解析手法の提案

3.1 概要

2.3 節で述べた，多チャンネル fNIRS で計測された脳血流変化の波形の特徴を活かした解析手法として多チャンネル計測データにおける代表的な波形の生成，類似性，時間変化情報の3つを指標として検討することが重要であると考えた．これらの指標により，大量のデータにおける尤もらしい波形から，それと類似した波形と時間変化情報を持つ CH の推定が可能となり，統計的手法に頼らない検討が可能となる．

そこで我々は，以下に示す2つの手法を提案し，次節にて提案手法の説明を行う．

- (1) 代表的脳血流変化波形との類似度を指標とした活性部位の推定
- (2) Weighted Center (WC) と類似度による脳活動の時間的変化の推定

3.2 代表的脳血流変化波形との類似度を指標とした活性部位の推定

fNIRS の空間分解能が 30 mm と他のモダリティと比較して低いことと，脳機能賦活によって Hb 濃度が変化する領域にある程度の広がりがあることを加味すると，それぞれの CH は空間的に独立ではなく近傍 CH の脳血流変化と類似した波形が現れることが報告されている⁴⁾⁵⁾．こうした背景から，多チャンネル fNIRS の計測データから類似した波形を持つ CH を探索することで活性部位の推定が可能だと考えられる．そこで，計測データからモデルとなる代表的な脳血流変化データを生成し，代表的波形との相互相関により類似度を求め，活性 CH を推定する方法について述べる．本稿では，計測したデータ群から代表的脳血流変化データを生成しその代表的データと計測により得られたデータとの類似度を全 CH で求め，類似度の高い CH 上位 10 個を用い，活性 CH の推定が可能か検討した．

3.2.1 ブートストラップ法による代表的脳血流変化波形の生成

fNIRS 計測データのようにバラつきの多いデータに対して全ての CH の加算平均により代表的な波形を生成することは外れ値による影響を受けやすく，データの存在しない位置に平均値をとってしまう可能性が考えられる．そこで，全 CH の計測データから代表値を算出する際に，リサンプリングを行い確率的に尤もらしい値を求めることが可能な手法としてブートストラップ法を用いる．

ブートストラップ法とは，標本集団からのリサンプリングを繰り返すことにより母集団の性質を推定する方法であり，観測したデータからのサンプリング（標本抽出）により擬似データ群を生成する代表的なりサンプリング（標本再抽出）法である¹⁰⁾．具体的には， k 個の小標本 x_1, x_2, \dots, x_k に対し，重複を許して k 個の標本 $X_1^*, X_2^*, \dots, X_k^*$ を無作為に抽出する．この動作を無作為復元抽出と言い，一般的にはこのような無作為復元抽出を 500 ~ 1000 回繰り返す．抽出された標本に対し標本平均や分散といった母数の推定値を求め，そ

の繰り返した回数分得られるブートストラップ標本分布から母集団の確率分布や誤差を推定することが可能となる．ブートストラップ法の無作為抽出において $X_1^*, X_1^*, \dots, X_1^*$ となることも考えられる．しかしながら，ブートストラップ標本はランダムな無作為抽出であることから毎回異なる標本が生成される可能性が極めて高く，ブートストラップ標本に基づく平均値も毎回変動することが想像できる．加えて， $X_1^*, X_2^*, \dots, X_k^*$ は元の観測データである x_1, x_2, \dots, x_k からの無作為標本であるため，ブートストラップ標本平均 \bar{X}^* のブートストラップ期待値は \bar{x}^* と一致することは明らかである．

次に，fNIRS 計測データに対しブートストラップ法を適用する方法について述べる．ここに， n 個の計測点においてサンプリング周期 0.1 s で t 秒間計測された時系列データ $X_n(t)$ があるとする．

$$\begin{aligned} X_1(t) &= x_1(0.1), x_1(0.2), \dots, x_1(t) \\ X_2(t) &= x_2(0.1), x_2(0.2), \dots, x_2(t) \\ X_3(t) &= x_3(0.1), x_3(0.2), \dots, x_3(t) \\ &\vdots \\ X_n(t) &= x_n(0.1), x_n(0.2), \dots, x_n(t) \end{aligned}$$

ここで，ある時刻 t における n 個の小標本 $x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)$ に対し，重複を許して n 個の標本 $x_1^*(t), x_2^*(t), \dots, x_n^*(t)$ を無作為に抽出する．無作為抽出を B 回繰り返し，時刻 t におけるブートストラップ標本 $\{x(1)_1^*(t), x(2)_2^*(t), \dots, x(B)_n^*(t)\}$ の平均値 $\overline{x(B)_n^*}(t)$ を求める．この動作を $t/0.1$ 回行い，最終的にブートストラップ標本時系列 $X(B)_n^*(t)$ が生成される．これを多チャンネル fNIRS 計測における代表的データとして扱う．本手法における代表的データ生成の概念図を Fig. 3 に示す．

3.2.2 相互相関関数による波形の類似度算出

fNIRS 計測で得られた波形の類似度評価には相互相関関数を選択した．相互相関関数とは，二つの時系列信号においてどちらかの時間軸を相対的にずらしながら，それぞれの時点において重なり強度を積和（内積）により算出するものである¹¹⁾．ここで，ある時系列を $X(t)$ ，もう一方を $Y(t)$ としたとき，区間 N における相互相関 C_{XY} は式 (3.1) のように定義される．

$$C_{XY}(\tau) = \sum_{t=0}^N X(t)Y(t+\tau) \quad (3.1)$$

C_{XY} の値は信号の積和であることから，2つの信号が類似していれば大きくなり反対であれば小さくなる．しかし，式 (3.1) では一方のデータの値が極端に大きい場合，その値に影響を受けることからロバストな指標ではないと考えられる．そこで，本稿では波形の類似度を定量的に評価するために以下に示す基準化相互相関関数 $Corr_{XY}$ を用いた．

$$Corr_{XY}(\tau) = \frac{\sum_{t=0}^N X(t)Y(t+\tau)}{\sqrt{\sum_{t=0}^N |X(t)|^2} \sqrt{\sum_{t=0}^N |Y(t)|^2}} \quad (3.2)$$

$Corr_{XY}$ により算出される類似度は $-1.0 \sim 1.0$ で表され、 τ は $X(t)$ と $Y(t)$ の時間差 (lag) を示す。二つの波形が逆位相の場合類似度はマイナスで表され、類似度が高ければ 1.0 もしくは -1.0 に近くなる。相互相関関数は類似度の算出の際、波形の強度値 (振幅) に依存しないことからブートストラップ法による代表的データとの相性が良いと考えられる。これは、代表的データ生成において活性傾向の波形が逆位相の波形によって打ち消されない限り、強度値が小さくても、それと類似した波形を選択することで結果的に活性 CH を推定できると考えたからである。

3.3 Weighted Center (WC) と類似度による脳活動の時間的変化の推定

大脳皮質には機能局在があることが知られており、多チャンネル fNIRS の計測領域が大脳皮質であることを踏まえ、様々な研究で fNIRS を用いたワーキングメモリーや聴覚領域、視覚領域など脳機能の検討が行われている⁴⁾。これは、fNIRS が計測する Hb 濃度変化が脳の血流変化に起因することが関係する。一般的に、神経細胞が活動すると、その周辺の限られた領域の血管が拡張して組織に含まれる血液量が増加し、ヘモグロビンの酸化還元率も変化する。fNIRS の空間分解能が低いことや脳血流変化が神経活動に伴う二次的な変化であることを考慮しても、神経活動が起因していると考えると類似した脳血流変化波形においても時間的な差異が生じる可能性がある¹²⁾¹³⁾。

そこで、本稿では多チャンネル fNIRS 計測データをもとに脳活動の伝播を検討することを目的に相互相関関数及び WC を用いた fNIRS 計測における脳活動の時間的変化を可視化する手法について述べる。

3.3.1 WC の概要

計測した脳血流変化波形のタスク区間における信号の積分値 $\text{mM} \cdot \text{mm} \cdot \text{s}$ を AUC (Area Under the Curve) とする。脳血流変化が大きければ AUC の値は大きくなり、減少傾向を示した場合、AUC は負の値を取る。次に、タスク区間の AUC が半分となる時間 s を WC とする。Fig. 4 に AUC と WC の概念を示す。先行研究により双極性障害とうつ病の被験者が健常者の AUC より有意に大きく、WC の値にも大きな差異が生じることが報告されている⁹⁾。精神疾患患者の波形と健常者との脳血流変化波形が異なることは既知であることから、類似した波形における WC の差異を検討することで脳活動の時間変化を量的に示すことが可能となる。

4 提案手法の検証実験

4.1 モデル波形による検証

提案手法により、ブートストラップ法による代表的データの生成及び代表的データと類似した波形の選択が可能かどうか検討するためにモデルとなる脳血流変化を作成し適用した。

4.1.1 モデル波形の生成

本稿では脳血流変化のモデル波形として活性モデル、不活性モデル、ノイズモデル、減少モデルの4種類を作成した。モデル波形は、レスト 30 s、タスク 30 s、レスト 60 s で計測を行ったと仮定し、生成した4種類の波形を Fig. 5 に示す。fNIRS 計測における脳血流変化の活性モデル及び減少モデルの作成にはガウス関数を使用し、課題開始後約 30 s に上昇もしくは下降のピークが来るように設計した。不活性モデル波形は脳血流変化が全く起こらず課題開始後も $0 \text{ mM}^* \text{ mm}$ を保つ波形とした。また、ノイズ波形はランダムガウスノイズを用い、その際の標準偏差は 5.0 とした。すべてのモデル波形のサンプル数は 1200 点でサンプリング周期は 0.1 s とした。

4.1.2 検討方法

実際の fNIRS 計測の実験結果を仮定して前頭部 22 CH、両側頭部 48 CH の合計 70 CH になるようモデル波形を生成した。各モデル波形の内訳は活性モデル 15 CH、減少モデル 10 CH、不活性モデル 35 CH、ノイズモデル 10 CH とした。代表的波形生成におけるブートストラップ法の繰り返し回数 B は 1500 回とし、ある時刻 t における代表値はブートストラップ標本の平均値とした。類似度の算出には相互相関関数を用い、使用するデータ区間は課題遂行期間を仮定した 30 s ~ 60 s における 30 s 間 ($n=300$) とした。代表的データ波形との類似度が高い CH のうち上位 10 CH を選択し、その中に活性モデル波形が含まれるか検討した。

4.1.3 結果と考察

ブートストラップ法による代表的データ生成結果を Fig. 6 に示す。終盤にかけてノイズ成分が重畳しているが課題遂行期間の代表的データは活性傾向を示した。ノイズ成分が課題後半にかけて重畳した理由として、活性モデル、減少モデルにおける強度値の差が大きくなるため標本分布のバラつきが大きくなり、ノイズ成分がブートストラップ標本の生成に影響を及ぼしたことが原因だと考えられる。また、活性モデルに対して不活性モデルの割合が多いことから代表データの濃度変化(強度値)は小さくなった。しかしながら、代表データとモデル波形 70 CH との相互相関では、活性モデル 15 CH で 0.84 と高い類似度を示し、不活性モデル 35 CH 及びノイズモデル 10 CH では 0.4 より低くなった。この結果から、代表的データ波形との類似度が高い CH のうち上位 10 CH を選択すると、10 CH 全てに活性モデルが含まれていた。このことから、代表的データにノイズ成分が重畳していても活性傾向を示していれば、それと類似した CH を選択することで活性傾向を示す CH を推定することが出来る可能性が示唆された。

4.2 多チャンネル fNIRS 計測データへの適用

実際に多チャンネル fNIRS で脳機能計測を行った際の計測データに対し提案手法を適用し、検証実験を行った。実験課題として、うつ病の診断にも用いられる言語流暢課題 (VFT: Verbal Fluency Task) を選択し、計測部位は前頭部と両側頭部とした。

4.2.1 実験概要

多チャンネル fNIRS として、日立メディコ製の ETG-7100 を用いた。プローブ構成は前頭部 22 CH, 右側頭部 24 CH, 左側頭部 24 CH の合計 70 CH で構成され、CH と CH の間隔は 30 mm であった。被験者にプローブを設置するにあたり、EEG (ElectroEncephaloGram) の電極配置基準である国際 10-20 法を参考に設置した。国際 10-20 法は脳波計測研究において電極の位置と脳の解剖学的部位との対応が確認されている。このことから、fNIRS 計測においても計測 CH と大脳皮質の大まかな位置情報を当てはめることが可能となる¹⁴⁾。被験者は、実験内容に関する同意を得た 8 名の健常男性 (22.8±0.7 歳, 右利き) とし、全員が fNIRS 計測の被験者経験があった。実験は 15:00 ~ 17:00 の間に行い、その際の実験室温は 20.5±1.4 °C であった。脳血流変化計測のサンプリング周期は 0.1 s であり、16 bit の A/D 変換器を介して PC へ取り込んだ。データ処理として、脈波成分を取り除くために 5.0 s の移動平均と低域通過フィルタ 1.0 Hz の処理を行った¹⁵⁾。また、すべての被験者の脳血流変化データに対しタスク開始時の Hb が 0 mM*mm を通るように 0 点補正を適用した。データ解析には、Oxy-Hb 濃度変化を用いた。これは、一般的に Oxy-Hb が局所の脳活動に伴う脳血流の増加に敏感であり、fNIRS 計測における局所脳血流変化の指標として用いられることが多いためである¹⁶⁾。

4.2.2 実験設計

本実験では被験者に呈示する課題として、言語流暢課題を選択した。言語流暢課題とは、実験者の指示に従って、制限時間内に思い浮かぶ単語 (例えば、実験者が「あ」を指定した場合「あ」で始まる単語を発声 (想起) する) を考える課題である¹⁾。言語流暢課題は、実験がシンプルかつ容易でありながら、長期記憶から回答の呼び出し、すでに答えた言葉を保持しておく作業記憶、不適切な言葉の抑制や努力の維持といった認知的機能を要する課題であり、fNIRS 研究により前頭部及び前側頭部で活性が認められている¹⁷⁾。

実験設計は Fig. 7 に示すようにレスト 30 s, タスク 30 s, レスト 60 s の計 120 s で構成した。被験者が十分に落ち着いてから計測を開始し、レスト期間に被験者は「あ、い、う、え、お」と発声するようにした。計測中、被験者は閉眼することで環境光や視覚情報を除去した。タスクに呈示した頭文字は、比較的語数が多いとされる「き」で統一し、思いつく限りの単語を想起し、発声するようにした。

4.2.3 検討方法

(1) 代表的脳血流変化波形との類似度を指標とした活性部位の推定

それぞれの被験者において、計測した 70 CH のデータに対して提案手法を適用した。最初に、タスク区間における 70 CH の計測データを用いて代表的データを生成し、

その後、代表的データと計測したすべての CH とで相互相関を求めた。次に、相互相関の結果から、類似度が高かった上位 10 CH ($n=10$) と低かった下位 10 CH ($n=10$) とで AUC の平均値を比較した。また、提案手法と既存手法の比較を行うため、Welch の t 検定でレストとタスクに有意差が認められた CH のうち t 値が大きい上位 10 CH との比較を行った。 t 検定には計測データのタスク開始前 10 s 間 ($n=100$) とタスク終了前 10 s 間 ($n=100$) を用いた。 t 値の大小関係に着目した理由としてサンプルサイズが同等であるとき、それぞれの t 値を比較することは平均値の差の大きさを比較することになるからである。

(2) Weighted Center (WC) と類似度による脳活動の時間的変化の推定

相互相関関数及び WC を用いた fNIRS 計測における脳活動の時間的変化を可視化する手法について述べる。WC は前述の通り、タスク区間の脳血流変化の AUC を 2 分するような時間である。類似した波形間における伝播を捉えるために、相互相関関数を用いて類似した波形を持つ CH の組み合わせを求めた。その際の類似度は 0.7 以上とした。その後、最も多くの CH と類似した波形をもつ CH を選択し、選択した CH との組み合わせで WC の差分をとり、その値をもとに WC 差分値カラーマップを作成し検討した。カラーマップの作成は各プローブの CH 配置を参考に作成し、チャンネルとチャンネルの間隔は線形補間法により補間した。

4.2.4 実験結果

多チャンネル fNIRS 計測における言語流暢課題遂行時の脳血流変化代表例として、被験者 A の前頭部の計測結果を Fig. 8, 両側頭部の計測結果を Fig. 9, Fig. 10 に示す。多くの被験者で、被験者 A と同様にタスク区間中において前頭部両端及び左右側頭部前方において大きな活性が見受けられ、タスク開始とともに脳血流変化は上昇した。

(1) 代表的脳血流変化波形との類似度を指標とした活性部位の推定

それぞれの被験者において計測した 70 CH のデータをもとに提案手法で作成した代表的データを Fig. 11 に示す。ここで、図中のグレーで示した部分はブートストラップ標本における標本標準偏差である。被験者 8 名中 7 名の被験者で、代表データが上昇傾向を示した。一方、被験者 H は代表的データが減少傾向を示し、標準偏差が他の被験者と比較して大きい結果となった。

次に、生成した代表的データと計測 CH とで相互相関をとり、類似度が高かった上位 10 CH ($n=10$) と低かった下位 10 CH ($n=10$) とで AUC の平均値を比較した結果を Fig. 12 に示す。被験者 8 名中 7 名の被験者で、上位 10 CH ($n=10$) と下位 10 CH ($n=10$) の AUC に明確な差異が見受けられた。代表的データとの類似度が高い CH 群では AUC が大きく、反対に類似度が低い CH では AUC が小さくなった。既存手法との比較を行うため、Welch の t 検定で算出した t 値が大きかった上位 10 CH と類似度が高かった上位 10 CH ($n=10$) とで AUC の比較を行った結果を Fig. 13 に示す。その結果、すべての被験者で t 値をもとに選択した CH 群の方が AUC が大きい結果となった。

(2) Weighted Center (WC) と類似度による脳活動の時間的変化の推定

各被験者における WC 差分値カラーマップの作成結果を Fig. 14, Fig. 15 に示す。カラーマップの結果から、類似した CH 間で算出した WC の差分値であっても同一被験者内で差があることが示された。被験者 H は、相互相関による類似 CH 数が他の被験者に比べ極端に少なかったためカラーマップが作成できなかった。図示したカラーマップにおいて、青色は起点（最も多くの CH と類似した波形を持つ CH）に比べて WC が遅く、赤色に近ければ起点に比べて WC が早いことを意味する。実験の結果、すべての被験者で共通した傾向は見受けられなかったが、相対的に側頭部で WC が早く、反対に左右前頭部で遅い様子が見受けられた。また、すべての被験者で 2~4 s の時間差が見受けられた。

4.3 考察

(1) 代表的脳血流変化波形との類似度を指標とした活性部位の推定

提案手法を実際の計測データに適用した結果、被験者 H のみ代表的データが減少傾向を示した。これは、活性傾向を示した CH と比べて、ノイズ成分と減少傾向を示した CH が多かったことが要因だと考えられる。一方、代表的データが活性傾向を示した場合は、それと類似した波形を選択することで、AUC の大きい CH の推定が出来た。このことから提案手法を用いることで、70 CH あるデータの中から活性部位を推定できる可能性が示唆された。また、ブートストラップ法で生成された代表的データは Hb 濃度変化の強度値が小さかったが、活性 CH の推定には影響を及ぼさなかった。これは相互相関が比較対象の強度差に依存しないという性質が関係していると考えられる。

既存手法と提案手法により推定された活性 CH の比較を行った Fig. 13 の結果から、AUC の値による比較では既存手法である t 検定の方が活性 CH を推定できているように伺える。しかしながら、Fig. 16 に示すように、既存手法で選択された CH の波形には類似していない波形が含まれる。このことから、t 検定による選択では平均値の大小関係を比較するため活性している CH を推定することは可能であるが、波形の傾向が異なるものが選択される可能性が高い。この場合、それぞれの波形において、脳の機能や活動がどのように影響したのか検討する必要がある。

(2) 追検討：代表的データを用いた不活性 CH の分類と削除

減少傾向を示した被験者 H の代表的データをもとに減少傾向 CH 及びノイズ CH の除去を追検討した。追検討では、代表的データが活性傾向もしくは一定値に収束するまで CH を 10 CH ずつ削除し、残った CH 群から次の代表的データを生成する動作を繰り返した。

追検討の結果、各試行において生成された代表的データを Fig. 17 に示す。また、各試行における、類似度が高かった上位 10 CH ($n=10$) の AUC の変化を Fig. 18 に示す。以上の結果より、代表的データと類似した CH の削除と次の代表的データの生

成を繰り返すことで、代表的データの傾向は変化し、4回目の試行で生成された代表的データではわずかながら活性傾向を示した (Fig. 17 右下)。削除する CH の数や試行回数にはさらなる検討が必要ではあるが、代表的データが活性傾向でない場合においても類似した波形を持つ CH を削除し、新たに代表的データの生成を繰り返すことで目的とする CH の抽出が可能となることが考えられる。

(3) Weighted Center (WC) と類似度による脳活動の時間的変化の推定

WC 差分値カラーマップを示す Fig. 14, Fig. 15 では、類似した波形を持つ CH 間であっても脳血流変化の WC 値に差異が見受けられた。WC 値は時間情報であることから、それぞれの被験者において WC 差分値が大きい部位、反対に小さい部位があることが示された。すべての被験者における傾向として、側頭部で最初に活性が起こり最終的に前頭部左下部に終着するものであった。これは、言語流暢課題が言葉を扱うことに起因すると考えられる。

言語流暢課題では言葉を思い出し、発声するという動作だけでなく、作業記憶や抑制・努力、焦りといった要因が作用する¹⁾。このことから、最初に言葉に関係する言語領域が存在する左側頭部で反応が起こり、最終的に課題を遂行する上で必要となった情報の保持、制御を行う背外側前頭前野に終着した可能性がある¹²⁾¹⁸⁾。

先行研究では fMRI や PET (Positron Emission Tomography) において、計測で得られた時系列信号のコヒーレンスや相互相関を求めることにより脳活動の部位間における接続を検討している。このことから提案手法を用いることで fNIRS 計測においても脳活動の接続を検討可能だと考えられる¹⁹⁾。

5 結論

本稿では、多チャンネル fNIRS データの活性部位を推定する方法として、多チャンネルデータにおける代表的データの生成とそのデータとの類似性を指標とした活性部位推定手法を提案した。加えて、類似した CH 間における脳血流変化の時間差を比較することにより脳活動の時間推移を可視化する手法を提案した。本稿では、実際に計測で得られた fNIRS データに対し提案手法を適用し、検討を行った。

代表的データの生成に関して、モデルデータを作成し適用した結果、ノイズ成分や逆位相成分に大きな影響を受けることなく確率的に尤もらしい代表的波形を生成することができた。このことから、様々なノイズや傾向を持つ実際の計測データにおいても適用する価値を見出した。実際の計測データとして、言語流暢課題時における多チャンネル fNIRS 計測データを用いた。その結果、8 名中 7 名の被験者において、提案手法により活性部位 (CH) を推定することが出来た。残り 1 名の被験者においても、不活性傾向を示した代表的データと類似度の高い CH を削除していくことで、最終的に活性 CH を推定することが出来た。脳血流変化の面積を 2 分する時間 WC を用いることで、類似した CH 間における脳血流変化の時間差を推定することが出来た。また、WC 差分値をカラーマップ化することで脳活動の時間的差異を可視化することが出来た。

以上の結果より、提案手法を多チャンネル fNIRS データに適用することで活性部位の推定や脳活動の時間的变化を可視化することが可能であると考えられた。このことから、さらなる検討が必要ではあるが提案手法を多チャンネル fNIRS データの解析手法として活用出来る可能性が示唆された。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、3年間に渡って熱心なご指導、多くのご鞭撻を頂きました、同志社大学生命医科学部の廣安知之教授に心より感謝いたします。また、本研究を進める上で多くのご助言と丁寧なご指導を頂きました、同志社大学生命医科学部の山本詩子助教に心より感謝いたします。学部時代から3年間、fNIRSに関して様々なご指導を頂き、研究の基盤を支えていただきました横内久猛氏にこの場をお借りしてお礼申し上げます。また、研究を進める上で多くのご助言と、本論文の修正に多大なる時間を割いてくださいました同志社大学生命医科学研究科博士前期課程の井上楓彩氏と後藤真櫻氏に心より感謝いたします。さらに、本研究を遂行するにあたり、活発な議論をして頂いたNIRS研究班の皆様と、研究室の皆様にご心よりお礼申し上げます。最後に、研究生生活を経済的、精神的に支えてくれた家族と、心の支えとなった深い付き合い方々に深く感謝し、修士論文とします。

参考文献

- 1) 福田正人. 精神疾患とNIRS. 中山書店, 第1版, 2009.
- 2) Jong Chul Ye, Sungho Tak, Kwang Eun Jang, Jinwook Jung, and Jaeduck Jang. Nirs-spm: Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, Vol. 44, No. 2, pp. 428–447, 2009.
- 3) Sungho Tak and Jong Chul Ye. Statistical analysis of fnirs data: A comprehensive review. *NeuroImage*, Vol. 85, No. 1, pp. 72–91, 2013.
- 4) 酒谷薫. NIRS-基礎と臨床-. 第1版, 2012.
- 5) Ferrari Marco and Valentina Quaresima. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fnirs) development and fields of application. *Neuroimage*, Vol. 63, No. 2, pp. 921–935, 2012.
- 6) Yuichi Yamashita, Atsushi Maki, and Hideaki Koizumi. Measurement system for noninvasive dynamic optical topography. *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 4, No. 4, pp. 414–417, 1999.
- 7) Yuichi Yamashita, Atsushi Maki, and Hideaki Koizumi. Near infrared topographic measurement system: Imaging of absorbers localized in a scattering medium. *Rev. Sci. Instrum*, Vol. 67, No. 730, pp. 730–732, 1996.
- 8) Archana K. Singha and Ippeita Dan. Exploring the false discovery rate in multi-channel nirs. *Neuroimage*, Vol. 33, No. 2, pp. 542–549, 2006.
- 9) Shinji Shimodera, Yutaka Imai, Naoto Kamimura, Ippei Morokuma, Hirokazu Fujita, Shimpei Inoue, and Toshi A. Furukawa. Near-infrared spectroscopy of bipolar disorder may be distinct from that of unipolar depression and of healthy controls. *Asia-Pacific Psychiatry*, Vol. 4, No. 4, pp. 258–265, 2012.
- 10) Malenka Madera, Wolfgang Maderb, Linda Sommerladeb, Jens Timmerb, and Bjorn Schelte. Block-bootstrapping for noisy data. *Journal of Neuroscience Methods*, Vol. 219, No. 2, pp. 285–291, 2013.
- 11) Tilmann Sander, Stefanie Leistner, Heidrun Wabnitz, Bruno-Marcel Mackert, Rainer Macdonald, and Lutz Trahms. Cross-correlation of motor activity signals from demagnetoencephalography, near-infrared spectroscopy, and electromyography. *Computational Intelligence and Neuroscience*, Vol. 2010, No. 10, pp. 1–8, 2010.
- 12) Tilmann Sander, Stefanie Leistner, Heidrun Wabnitz, Bruno-Marcel Mackert, Rainer Macdonald, and Lutz Trahms. Cross-correlation analysis of the correspondence be-

tween magnetoencephalographic and near-infrared cortical signals. *Methods of Information in Medicine*, Vol. 46, No. 2, pp. 164–168, 2007.

- 13) Theodore Huppert, Solomon Diamond, Maria Franceschini, and David Boas. Homer: a review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Optics*, Vol. 48, No. 10, pp. 280–298, 2009.
- 14) Hellmuth Obrig and Arno Villringer. Beyond the visible—imaging the human brain with light. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol. 23, No. 1, pp. 1–18, 2003.
- 15) Yoko Hoshi. Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects. *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 12, No. 6, 2007.
- 16) Koji Matsuo, Tadafumi Kato, Masato Fukuda, and Nobumasa Kato. Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. *Psychol Med*, No. 32, pp. 1029–1037, 2002.
- 17) Haruka Dan, Ippeita Dan, Toshifumi Sano, Yasushi Kyutoku, Keiji Oguro, and Hidenori Yokota. Language-specific cortical activation patterns for verbal fluency tasks in japanese as assessed by multichannel functional near-infrared spectroscopy. *Brain and Language*, Vol. 126, No. 2, pp. 208–216, 2013.
- 18) Ujwal Chaudharya, Michael Halla, Joe DeCercea, Gustavo Reyb, and Anuradha Godavarty. Frontal activation and connectivity using near-infrared spectroscopy: Verbal fluency language study. *Brain Research Bulletin*, Vol. 84, No. 3, pp. 197–205, 2011.
- 19) Hiroshi Shibasaki. Human brain mapping: Hemodynamic response and electrophysiology. *Clinical Neurophysiology*, Vol. 119, No. 4, pp. 731–743, 2008.

付 図

1	fNIRS 実験装置の CH 構成	1
2	fNIRS 計測における CH 配置の模式図	1
3	ブートストラップ法による代表的データの生成方法	1
4	AUC と WC の概念図	2
5	生成した 4 種類のモデル波形	2
6	モデル波形における代表的データ	3
7	実験設計	3
8	前頭部計測結果 (被験者 A)	3
9	右側頭部計測結果 (被験者 A)	4
10	左側頭部計測結果 (被験者 A)	4
11	各被験者における fNIRS 計測データより生成された代表的データ	5
12	提案手法における AUC 平均値の比較 (n=10)	6
13	提案手法と t 検定における AUC の比較 (n=10)	6
14	WC 差分値カラーマップ (被験者 A ~ C)	7
15	WC 差分値カラーマップ (被験者 D ~ G)	8
16	提案手法と t 検定で推定された CH における波形の比較	9
17	各試行における提案手法で生成された代表的データの変化 (n=70,60,50,40)	9
18	各試行における AUC の変化 (n=10)	10

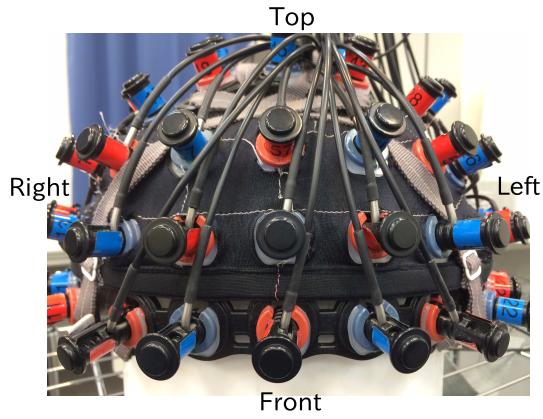


Fig. 1 fNIRS 実験装置の CH 構成

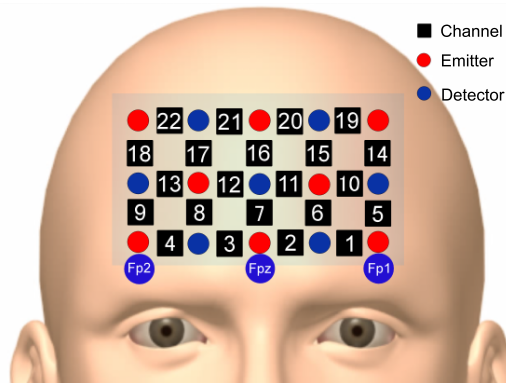


Fig. 2 fNIRS 計測における CH 配置の模式図

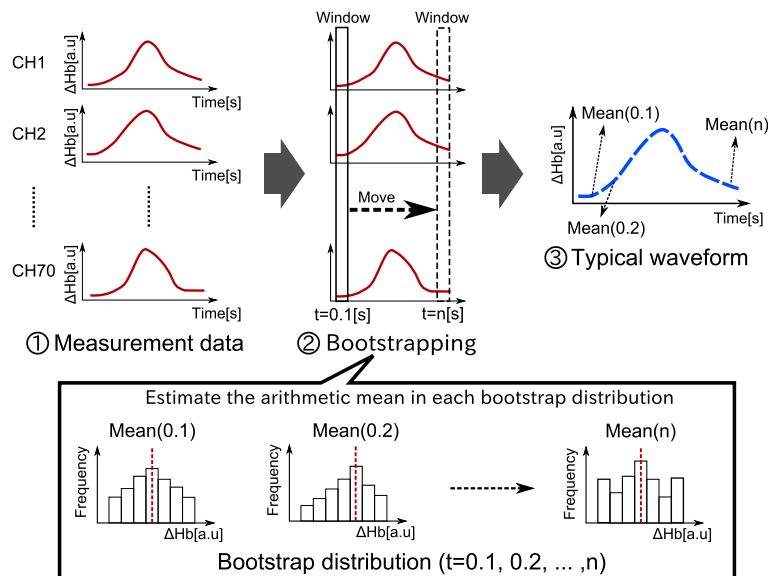


Fig. 3 ブートストラップ法による代表的データの生成方法

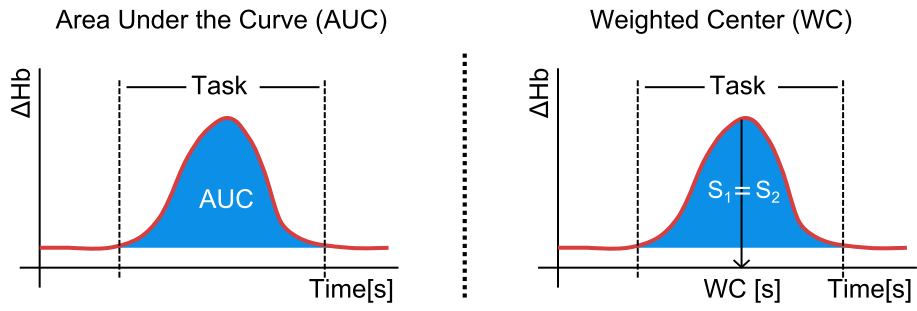


Fig. 4 AUC と WC の概念図

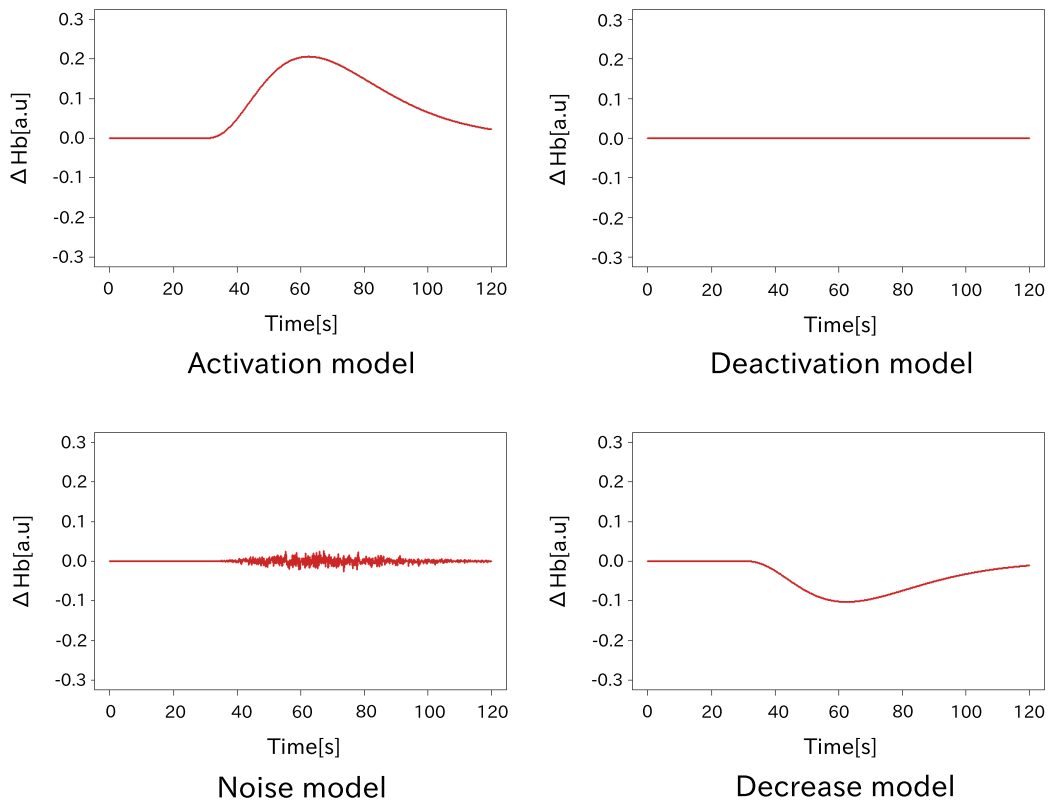


Fig. 5 生成した 4 種類のモデル波形

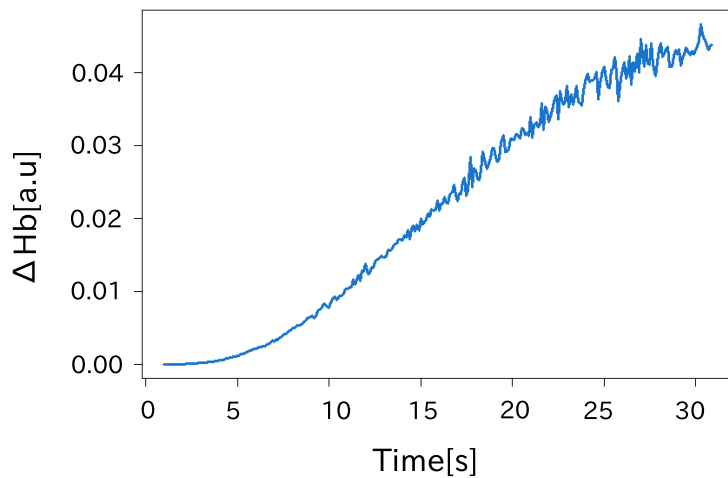


Fig. 6 モデル波形における代表的データ

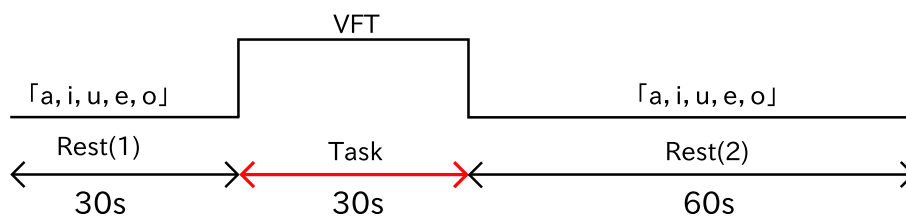


Fig. 7 実験設計

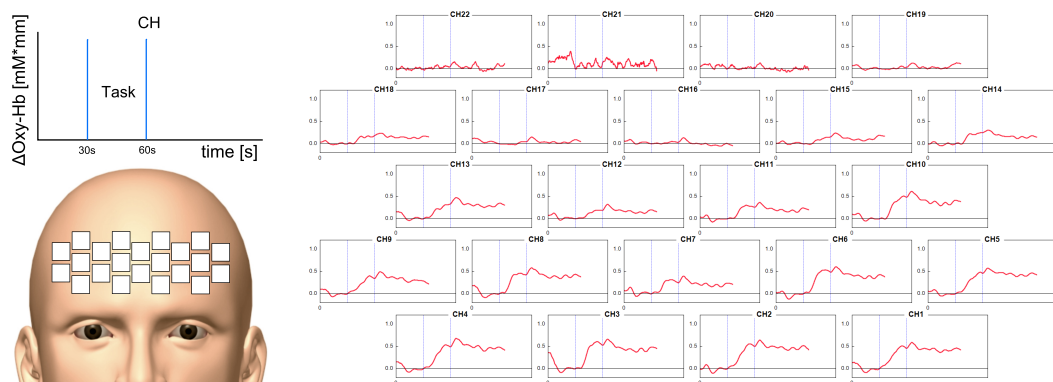


Fig. 8 前頭部計測結果 (被験者 A)

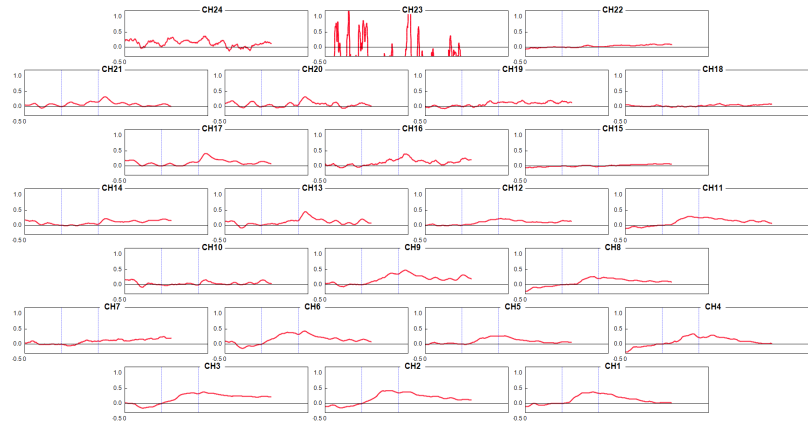
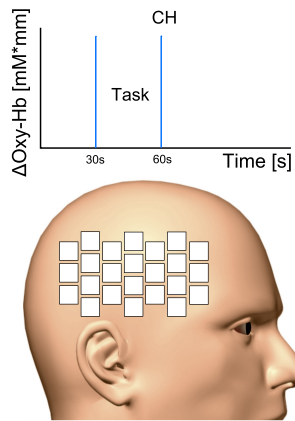


Fig. 9 右側頭部計測結果 (被験者 A)

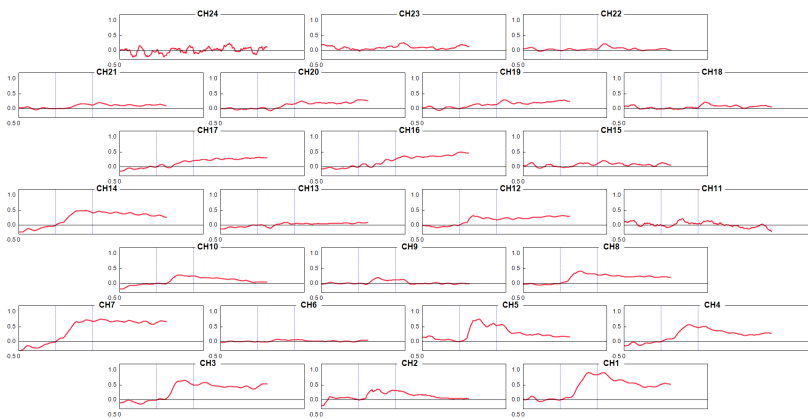
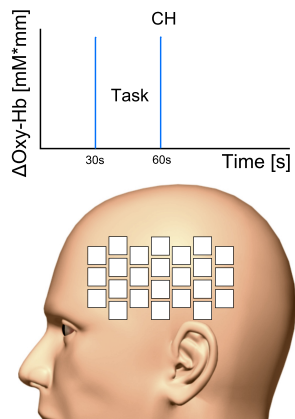


Fig. 10 左側頭部計測結果 (被験者 A)

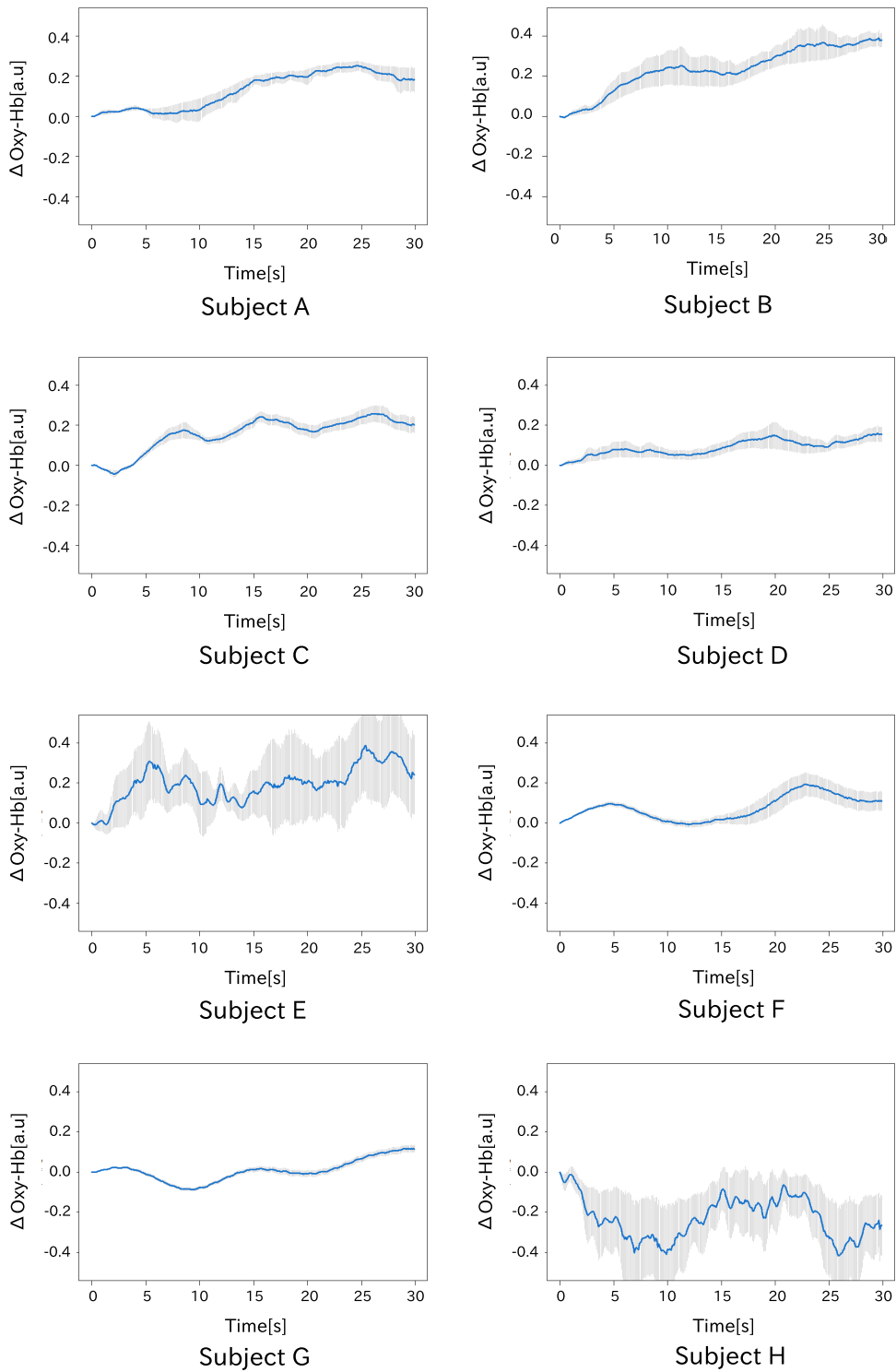


Fig. 11 各被験者における fNIRS 計測データより生成された代表的データ

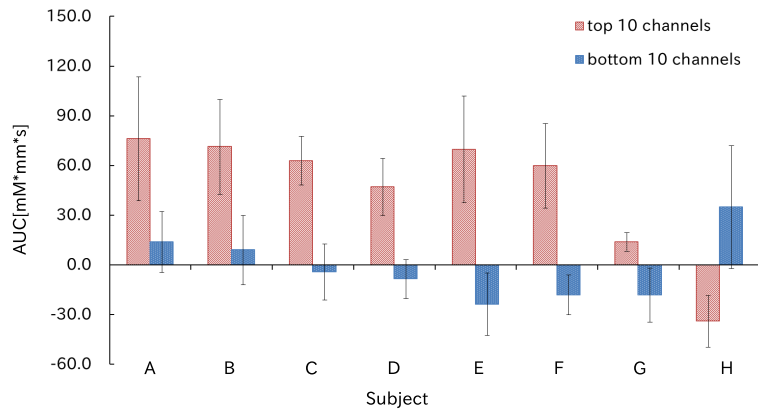


Fig. 12 提案手法における AUC 平均値の比較 (n=10)

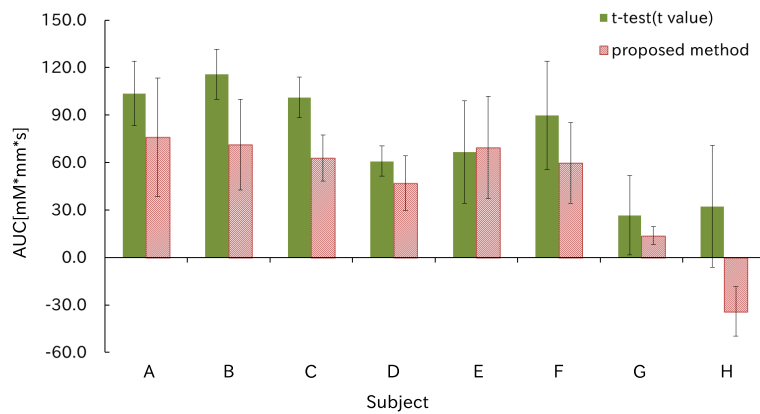


Fig. 13 提案手法と t 検定における AUC の比較 (n=10)

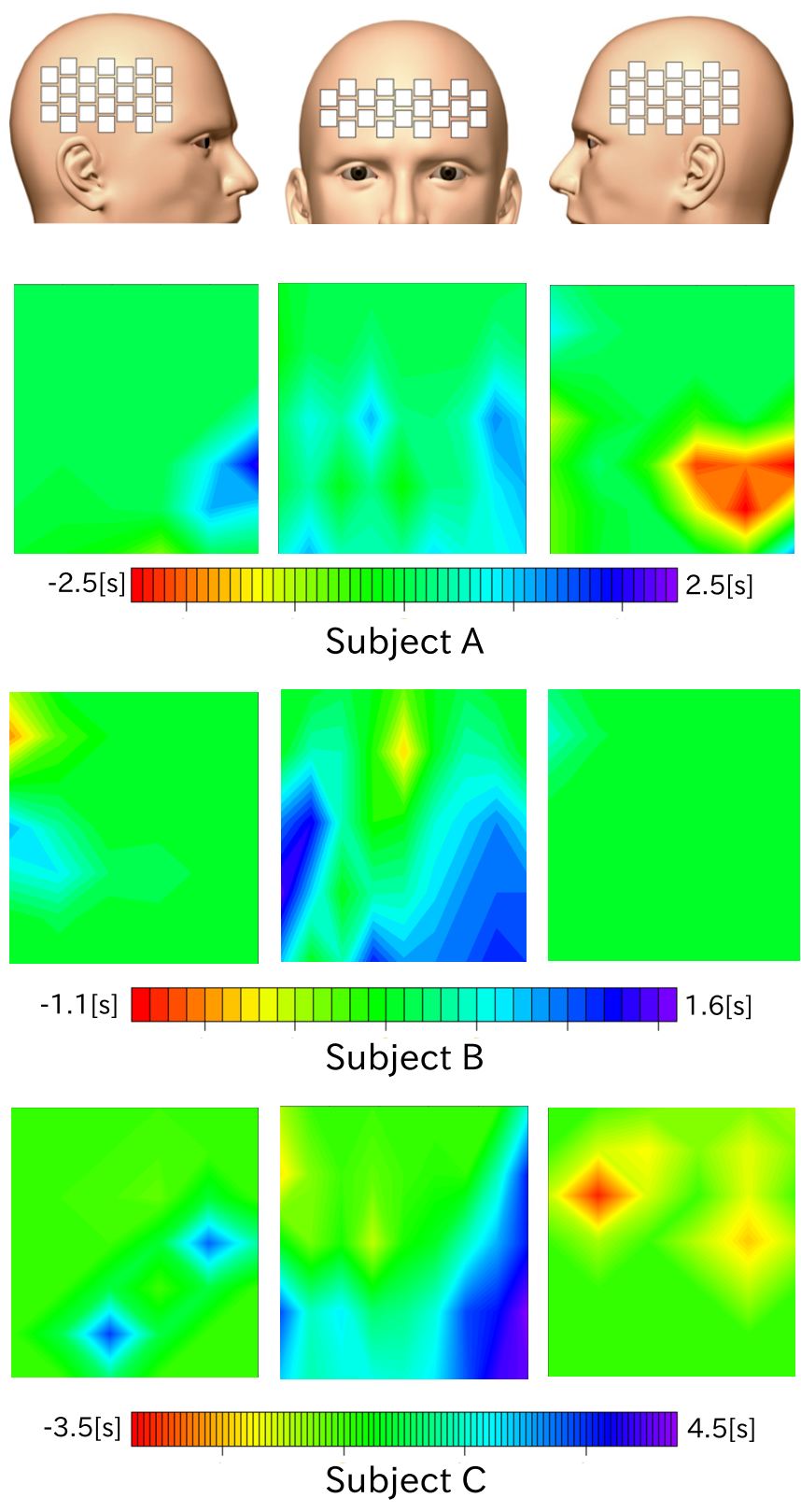
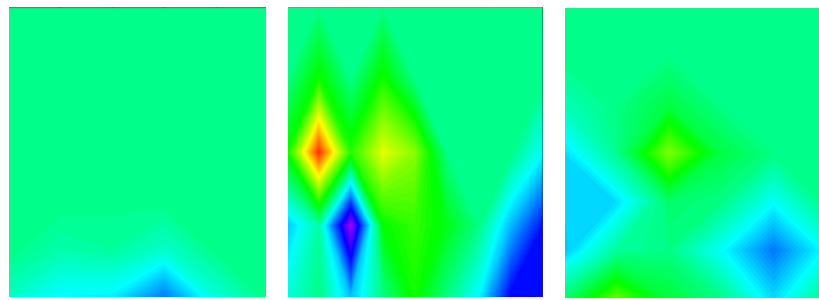
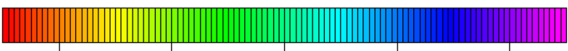
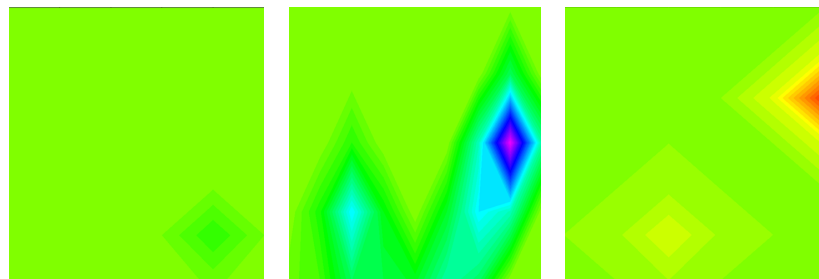


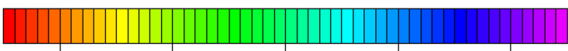
Fig. 14 WC 差分値カラーマップ (被験者 A ~ C)



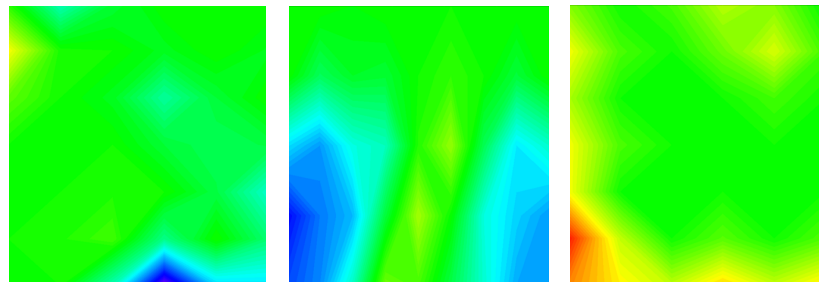
-2.4[s]  2.5[s]

Subject D



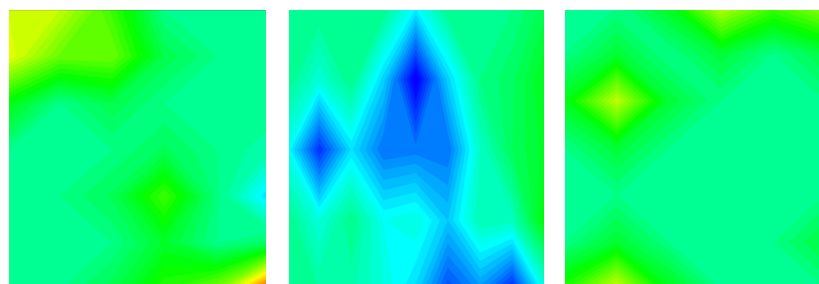
-1.5[s]  3.5[s]

Subject E



-3.0[s]  4.0[s]

Subject F



-3.0[s]  2.0[s]

Subject G

Fig. 15 WC 差分値カラーマップ (被験者 D~G)

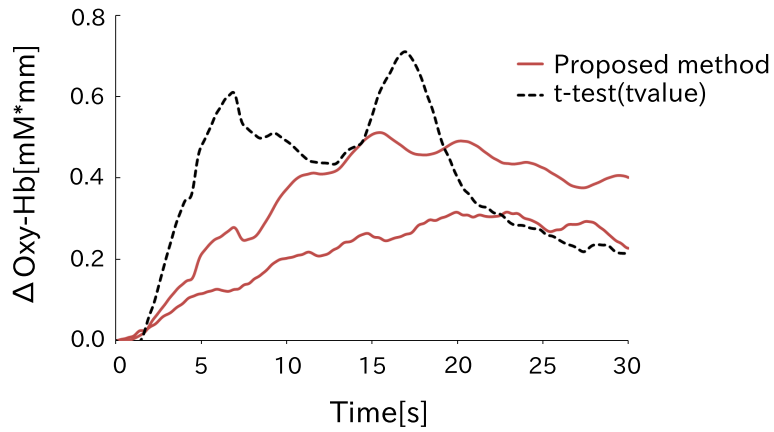


Fig. 16 提案手法と t 検定で推定された CH における波形の比較

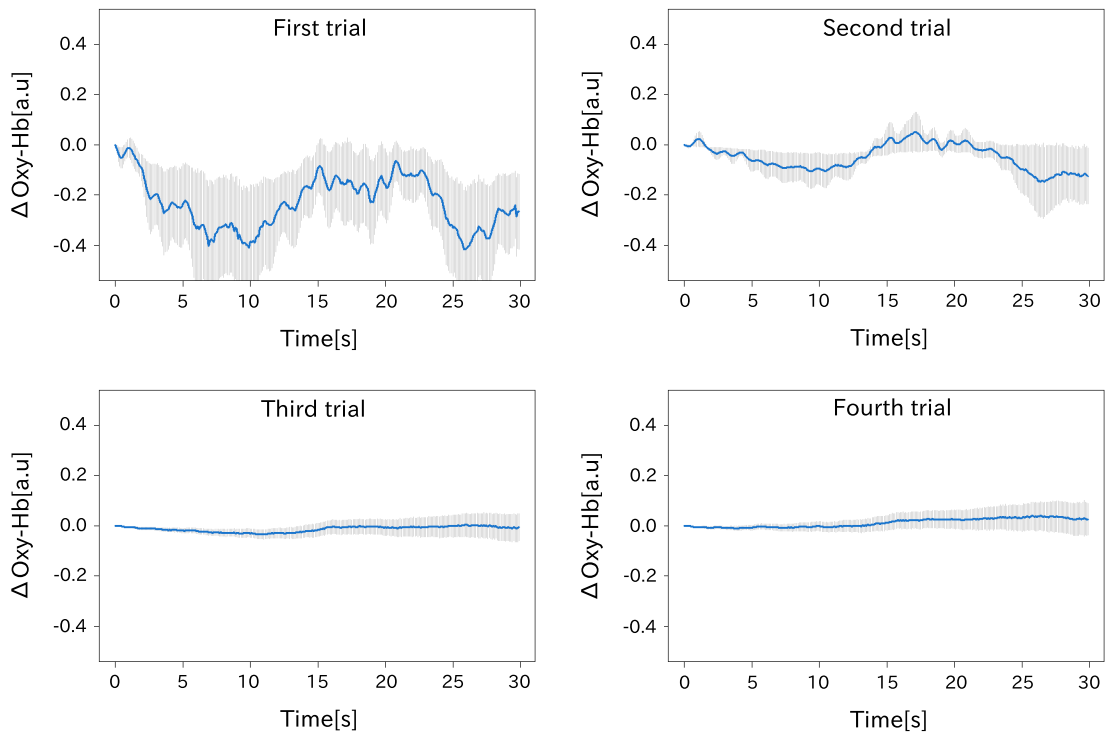


Fig. 17 各試行における提案手法で生成された代表的データの変化 (n=70,60,50,40)

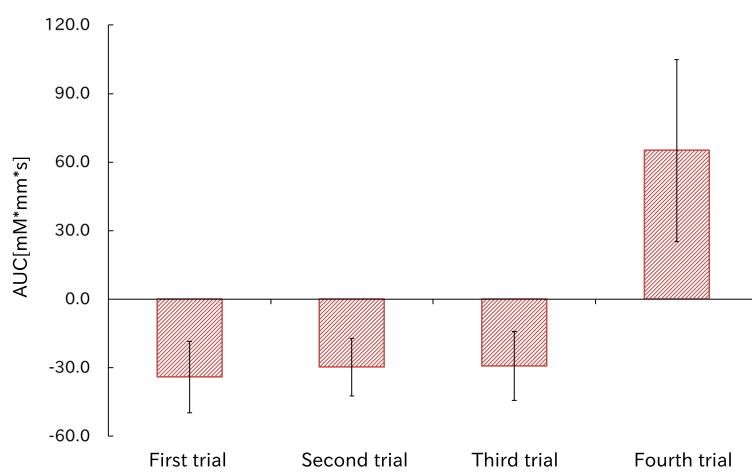


Fig. 18 各試行における AUC の変化 (n=10)