

脳波の複雑性解析を用いた概日リズムの推定 Estimation of Circadian Rhythms Using Complexity Analysis of EEG Signals

飯沼 佑太¹ 信川 創¹
Yuta Inuma Sou Nobukawa

¹千葉工業大学 情報工学科

¹Department of Computer Science, Chiba Institute of Technology

1. はじめに

生物は 24 時間周期の昼夜変化に同調して、ほぼ 1 日の周期で生体内環境を能動的に変化させる機能を持っている。人間においては体温やホルモン分泌など体の基本的な機能は約 24 時間のリズムを示すことがわかっており、これを概日リズムと呼ぶ。松果体から分泌されるホルモンであるメラトニンはその概日リズムをコントロールしている。メラトニンの分泌は、網膜から入った外界の光刺激による影響を受ける。具体的には、明るい光によってメラトニンの分泌は抑制されるため、日中のメラトニン分泌は低く夜間に増加する明瞭な日内変動が生じることとなり、この日内変動によって概日リズムが形成される[1]。

概日リズムの乱れによる睡眠覚醒リズム障害はさまざまな病気の症状として報告されている。アルツハイマー病では、健常者よりメラトニン分泌量が低下していることから概日リズムの乱れが発生し、不眠や夜間覚醒、徘徊、日中の眠気や活動低下につながる睡眠・覚醒の異常があることが示されている[2]。睡眠・覚醒の異常に対する治療法として非薬物療法が行われている。双極性障害、うつ病、統合失調症などの精神疾患は、主な症状として健常者の方と比べ概日リズムが乱れることがわかっている[3]。

このような精神疾患においては、現在薬物療法が主流である。特に双極性障害やうつ病においては気分安定薬の投与が用いられる[4, 5]。しかし、気分安定薬に伴う過剰な水分摂取、及び大量投与による中毒症状やふらつきや過鎮静などの症状が生じやすい[5]。そのため、薬物療法のみならず、非薬物療法との併用が期待されている。それに対して、非薬物療法として、時間生物学的治療(Chronotherapy)がある。これは、睡眠・覚醒スケジュールや生体リズムに影響を与える環境刺激がもたらす個人への影響を制御することで概日リズムの安定化を図る手法であり、光療法や断眠療法などが挙げられる。しかしこれらの治療法は、光療法での過度な光の照射や、断眠療法での不十分な断眠によって混合状態を引き起こす危険性がある。これらの治療法は、概日リズムが乱れている事が前提なため、治療中も適時概日リズムの乱れを監視する必要がある。

概日リズムの乱れを計測する方法として行動計(アクチグラフィ)を用いる手法がある。この手法は、アクチグラフィ機器は手首、足首、腰に装着することができ、数日から数週間に渡り手足の動きの発生と程度を記録し睡眠と覚醒を推定する[6]。この手法は、脳活動を反映した睡眠・覚醒によって生まれる体動から概日リズムを明らかにするものと言える。

一方、脳波はメラトニン分泌の影響を直接的に受ける脳活動を反映しており精神疾患に概日リズムの変化をより直接に反映するアプローチとして現在研究が進んでいる[7, 8]。我々は今回、簡易脳波計を用いて脳波を測定した。これは手足の動きの発生や程度から計測するアクチグラフィに対して、頭に装着し脳の電気信号を直接計測する簡易脳波計の方が、概日リズムを検出するより直接的なアプローチになるのではないかと考えたからである。

脳活動は、速い時間スケールの活動による機能的に分離された局所的な情報伝達と、遅い時間スケールの活動による長距離の軸索投射を行う情報伝達により複雑な制御機能を備えている[9]。そのため、脳活動のダイナミクスは複数の時間スケールで動作することが予想される[10]。このような複数の時間スケールに亘る脳活動(EEG 活動)の複雑性の定量化において、各時間スケールの複雑性を評価するマルチスケールエントロピー解析法が広く用いられている[11,12]。本研究では、簡易脳波計を用いて昼と夜で脳波を測定し、脳波の複雑性を解析し覚醒度に着目して概日リズムの推定を行う。

2. 手法

2.1 脳波

脳波計測は国際 10-20 法に準拠する電極配置から 8 電極(F3, F4, C3, C4, P3, P4, Po3, Po4)を用いて測定した。計測時の被験者は安静閉眼とする。サンプリング周波数は 121.37Hz とした。計測秒数は 3 分 30 秒で計測秒数の中央値を基準に 1 分 30 秒の範囲を切り出し解析した。計測時間は昼の 13:00 と夜の 19:00 に 3 回ずつ計測した。本研究は、各被験者から測定した脳波データに 1-60Hz のバンドパスフィルタと 23.5-25Hz のノッチフィルタをかけた。

2.2 被験者

脳波データの測定には、MEDICAL COMPUTER SYSTEMS の 8ch ワイヤレス脳波アンプ NB1-EEG8 neurobelt を使用し、千葉工業大学情報科学部で行われた。被験者は健常な若年者男性 5 名(範囲 20-22 歳)で、測定前に本研究の説明を行い、同意書に署名を貰った。なお、本研究は千葉工業大学倫理委員会を通して行われた。

2.3 マルチスケールエントロピー解析

マルチスケールエントロピー(MSE)解析は、粗視化を行い複数の時間スケールにおける時系列の複雑性を定量化する手法である。

まず、脳波(EEG)の時系列 $\{x_1, x_2, \dots, x_N\}$ は時間のス

ケールファクター(SF) τ を用いて(1)式のように重ね合わせないウィンドウで粗視化する。SF $\tau = 1$ の粗視化された時系列では、元の時系列と同一であり、SFが大きいほど長い時間スケールを表す。

$$y_j^{(\tau)} = \left(\frac{1}{\tau}\right) \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, \quad 1 \leq j \leq \frac{N}{\tau} \quad (1)$$

次に、粗視化された EEG の時系列の複雑性をサンプルエントロピー (SampleEn) で定量化する。SampleEn は、連続する m 個のデータが許容範囲 (r) 内で相互に類似しているデータセットの個数と同様の $m+1$ 個の類似しているデータの個数を用いた自然対数で表され(2)式ようになる。

$$S_E(m, r, N) = -\log \frac{U^{m+1}(r)}{U^m(r)} \quad (2)$$

低 SF のエントロピー値は短距離の時間的複雑性を、高 SF の場合は長距離の時間的複雑性を捉えている。このように、複数の時間スケールで複雑性を評価することで、従来の多くの研究で行われてきたような単一の時間スケールでの評価に比べて、本質的に動的な脳波の複雑性をより包括的に評価する[10]。

3. 結果

MSE 解析をかけた後、対標本 t 検定を行った結果、昼と夜で最も SampEn に差があった電極 C3 の結果を図 1 に示す。前頭葉と中央溝の格納領域 (電極 F3, F4, C3, C4) にて夜より昼の方が脳波の複雑性が高いことが分かった。特に左脳の前頭、中央の格納領域 (電極 F3, C3) にて大きな差が確認でき、電極 F3 ではスケールファクター $\tau = 18$ の時、検定統計量 $t = 2.4753$ 、電極 C3 ではスケールファクター $\tau = 20$ の時、検定統計量 $t = 4.2683$ であった。

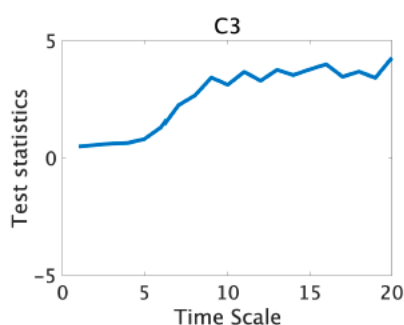


図 1. 電極 C3 における測定した EEG 信号を MSE 解析の後行った対標本 t 検定の結果。SampEn は $t > 0$ の時昼の方が高く $t < 0$ の時夜の方が低い

5. おわりに

本研究では、脳波の複雑性に着目した概日リズムの推定を行うことを目的に、昼と夜で脳波を計測し、それぞれの時間帯での脳波の各時間スケールにおける SampEn を対標本 t 検定にかけて複雑性の違いを確認した。対標本 t 検定の結果から、夜より昼の方が脳波の複雑性が高いことが分かった。日中の脳リズムの変化の複雑性と時間的相関性の

持続性は覚醒度やパフォーマンスの変化と相関しており、時間帯別における安静時の脳波活動のフラクタル特性の違いが報告されている[8]。このことから、計測した脳波データから夜よりも昼の方が脳の覚醒度が高いことが確認できた。この結果は、メラトニン分泌周期と脳の覚醒度との関係と一致する。従って、脳波の複雑性解析により概日リズムの推定が可能であることが分かった。しかし、これらのデータだけでは脳波の複雑性解析を用いて概日リズムの乱れを診断することは困難である。そのため今後は、脳波を計測する時間帯と被験者数を増やし、概日リズムの推定に必要な詳細な指標について縦断的な調査を行う予定である。

謝辞

この研究は栢森情報科学振興財団の助成 (交付番号: K32 研 XXV 第 571 号) を受けて遂行された。(研究代表者: 信川創)

参考文献

- [1] T. Abreu, et al., "A review on Bipolar Disorder and circadian cycles", *Journal of Affective Disorders* 185(2015)219-229
- [2] 岡 靖哲, "認知症における睡眠障害", *臨床神経学* 54 巻 (2014)12 号
- [3] 山田尚登, "精神疾患における睡眠・覚醒リズムの評価とその意義", *精神誌*(2010)112 巻 9 号
- [4] 橋本亮太, et al., "精神疾患のトランスレーショナルリサーチ-統合失調症-", *日薬理詩* 137 79~82(2011)
- [5] 寺尾 岳, et al., "双極性障害の診断と治療" *精神神経学雑誌 = Psychiatria et neurologia Japonica* 112.12(2010): 1261-1268
- [6] Michael T. Smith, et al., "Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders", *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 14, No. 7: 1231-1237
- [7] Manuel Alejandro Cruz-Aguilar, et al., "Melatonin Effects on EEG Activity During Sleep Onset in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease", *Journal of Alzheimer's Disease Reports* 2 (2018) 55-65 DOI 10.3233/ADR-170019 IOS Press
- [8] Pierpaolo Croce, et al., "Circadian Rhythms in Fractal Features of EEG Signals", *Front. Physiol.*, 12 November 2018
- [9] 加藤光広, "脳形成障害・てんかんのトピックス", *脳と発達* 2010 年 42 巻 5 号 p. 333-338
- [10] Kanji Ueno, et al., "Neurophysiological basis of creativity in healthy elderly people", *Clinical Neurophysiology* 126 (2015) 524-531
- [11] Madalena Costa, et al., "Multiscale entropy analysis of biological signals", *Phys. Rev. E* 71 021906 - Published 18 February 2005
- [12] Fell J, et al., "EEG analysis with nonlinear deterministic and stochastic methods: a combined strategy.", *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 2000;60:87-108