

一般血液検査データによる認知症リスク判定法の開発

酒谷 薫¹⁾, 大山 勝徳²⁾, 胡 莉珍³⁾

1) 日大工・電気電子 2) 日大工・情報 3) 日大・電気電子

【1. 緒論】

近年、アルツハイマー病 (AD) に対する新薬開発がとん挫し [1]、認知症に対する戦略は治療から発症予防に重点が置かれるようになってきた [2]。すなわち、認知症は進行してから治療を始めても効果が少なく、早期に認知機能障害を発見して発症を予防することが重要である。認知症の前段階である軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment, MCI) は、運動療法などの予防的介入により認知症の発症を遅らせたり、抑制できる可能性がある [3]。しかし、医療現場では、認知症は軽度から中等度のある程度進行してから診断される症例が多い。この原因の一つは、認知症のスクリーニング検査法に問題があると思われる。

一般に、認知症のスクリーニング検査にはミニメンタルステート検査 (MMSE) などの問診式の質問セットが使用される。MMSE は世界で最も多く使用される認知症スクリーニング検査である [4]。しかし、MMSE には次の欠点がある。第 1 に、医師と患者がマンツーマンで行うために人手と時間がかかり、マススクリーニング検査には不向きである。第 2 に、主観的検査法なので被験者の協力が必要である。第 3 に、視覚聴覚障害などの障害があると検査が困難である。

一方、MRI や PET などの画像診断法の認知症の診断精度は高いが、大規模な施設を要し検査時間や費用の面からもスクリーニング検査に不適である。また、アミロイド β 、タウなど AD に関連するたんぱく質 (バイオマーカー) を検出する検査法があるが、正確な検出には髄液採取が必要である [5]。最近、血液サンプルからこれらのバ

イオマーカーを検出する試みがあるが、未だ実用化の途上にある [6]。

我々は、新しいスクリーニング検査法の開発に向けて、全身状態の異常が認知機能に与える影響に着目した。すなわち、糖尿病、高血圧などの生活習慣病に加えて [7, 8]、栄養障害 [9]、貧血 [10]、肝機能障害 [9]、腎機能障害 [10] などの全身状態の異常が認知機能を障害し、認知症のリスクになるという報告が散見されるようになってきた。重要な点は、これらの全身状態の異常は、健康診断に使用する一般の血液生化学検査により評価できることである。このことは、一般血液生化学検査データより認知機能が推定できる可能性を示唆している。

本研究では、深層学習を応用して一般血液生化学検査データより認知機能障害が推定できるか検討した [11]。深層学習は、ヒト神経回路をモデルにした多層構造アルゴリズムを用いて自動的に特徴量を決定することができるため、従来の機械学習では解析が困難であった複雑なデータの解析が可能となった。現在、医学分野では画像診断などへの応用が急速に進んでいる [11]。

【2. 方法】

2.1 対象

対象は南東北春日リハビリテーション病院の入院患者 202 名とした。平均年齢は 73.4 ± 13.0 歳 (男性 87 例, 女性 115 例) である。全症例のうち 191 例 (94.6%) は生活習慣病 (1 つ以上) の治療を受けており、139 例 (68.8%) は脳血管障害の既往を有していた。本研究は総合南東北病院の倫理委員会の審査を受け、患者もしくは家族から

書面にて承諾を得た。

2.2 認知機能の評価

認知機能障害の評価には MMSE を用いた。MMSE は 30 点満点の 11 の質問からなり、スコアの合計点数 (0~30 点) により認知機能障害の程度が評価される。本研究における被験者の MMSE の平均スコアは 25.3 ± 4.0 (13~30 点) であった。カットオフ値は 23 以下 (認知症疑い) / 24 以上 (正常) とした。また、MMSE スコア 27~30 点 (正常)、24~26 点 (軽度認知障害、MCI)、21~23 点 (軽度認知症)、0~20 (中等度~重度認知症) の可能性とした[12]。

2.3 血液検査項目

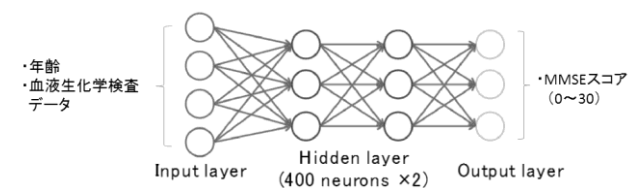
本研究に使用した血液検査項目は、全血算と一般生化学的検査項目を使用した。アミロイドβなどの特殊たんぱく質などは含まれていない。

2.4 データ解析

深層学習による認知機能障害の推定を行った。本研究では、深層学習にフィードフォワード型 Deep Neural Network (以下、DNN) を使用した (図 1) [13]。本法は、入力ユニット→隠れ層→出力ユニットのように単一方向へのみ信号が伝播する計算法である。隠れ層 (2 層以上) には入力層の各データに適切な重みを付けて和を取ったものが入力され、さらに入力されたデータに対して何らかの変換を行った後に出力する。出力が正解 (教師信号) に近づくように隠れ層のニューロンの重みが最適化されるように繰り返し学習していく (教師あり学習)。

本研究では、DNN により一般血液生化学データから認知機能の指標として MMSE スコアを予測できるか検討した。一般血液生化学検査データを入力層に入れ、MMSE スコア (0~30) を出力層に入れて教師信号とした。

図 1 フィードフォワード型 Deep Neural Network (DNN)



2.5 予測値の精度検証

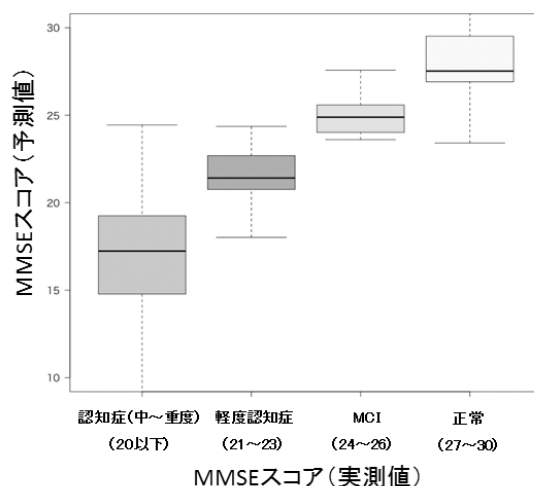
予測精度の検証には、leave-one-out cross-validation (一個抜き交差検証) を行った。すなわち、標本群 (202 例) から 1 つの症例を抜き出してテスト事例とし、残りを訓練事例 (201 例) とした。これを全事例が一回ずつテスト事例となるよう検証を繰り返した。次に、深層学習による MMSE の予測値と実測値の相関関係を検討した。

【3. 結果】

DNN を用いて年齢、血液検査データより MMSE スコアを推定し、MMSE スコアより認知機能障害の程度を評価した。表 1 に基づいて、認知機能障害は、正常:27~30、軽度認知機能障害 (MCI):24~26、早期認知症:21~23、中等度・重度認知症:20 以下と 4 クラスに分類した。

図 2 に MMSE スコアによる認知機能障害の 4 クラス分類の予測値 (縦軸) と実測値 (横軸) の関係を示す。

図 2 MMSE スコアによる認知機能障害クラス分類の予測値と実測値の関係



深層学習の入力層（年齢、血液検査データ）で MMSE 予測に対して、年齢が最も重要度が高かった。血液検査データではアルブミンは年齢の次に高い重要度を示していた。MMSE と有意の相関関係を示し、かつ高い重要度を示す項目は、貧血に関連する血液項目（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV）、Na であった。

【4. 考察】

4.1 深層学習による認知症スクリーニング検査の有用性

本研究結果は、深層学習を用いることにより、年齢と一般血液検査データから MMSE スコアを高精度で予測できることを示唆している。本法は、以下のような有用性があり、従来の認知症スクリーニング検査の欠点を補う新しいスクリーニング検査になる可能性がある。

- ① 健診データを用いるので、本検査のために新たに採血する必要がない。
- ② 問診の必要がなく、大人数のスクリーニング検査を短時間に行うことができる。
- ③ 被験者の協力を必要としない客観的データである。
- ④ 認知症関連物質を検出する特殊な検査法ではないので低価格に設定できる。

これらの有用性を生かすことにより、本スクリーニング検査は健康診断の一環（オプション）として認知症のリスク判定を系統的に行うことができる。また、本検査は採血を必要としないことから、スポーツジムやコンビニエンスストアなど医療施設外においても認知症のリスク判定を行うことができる。さらに、健診結果をスマートフォンなどに入力することにより認知症のリスク判定を行うことも可能となる。

4.2 なぜ一般血液検査で認知機能を推定できるのか？

本研究では、深層学習により一般血液検査データ

から MMSE スコアで表される認知機能障害を高い精度で推定することができた。この理由について医学的な観点から考察する。

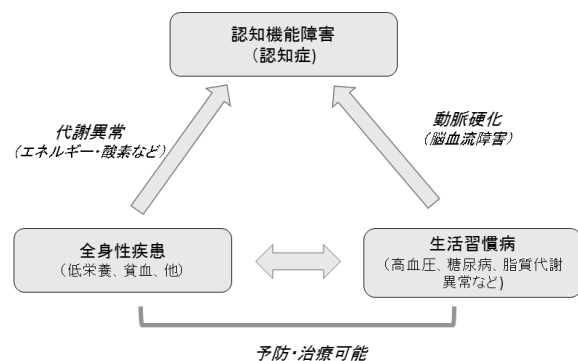
本研究の対象の大部分（94.6%）は生活習慣病の治療を受けている高齢者（73.4 ± 13.0 歳）であり、68.8%の症例は脳血管障害の既往を有していた。このことは、脳動脈硬化が進行していることを示唆している。近年、認知障害と認知症に対する脳血管の寄与が重視され、Vascular Cognitive Impairment (VCI) という概念が提案されている [14]。すなわち、VCI は従来の血管性認知症よりも幅広い概念であり、心原性塞栓症、アテローム動脈硬化症、虚血性、出血性、遺伝性などの病因の如何にかかわらず、脳血管疾患と関連したすべての認知障害に対して用いることが提唱されている。このことより、本研究における認知機能障害を示した大部分の症例は、VCI と思われる。

血液検査と MMSE の相関では、アルブミン及び A/G 比は MMSE スコアと正相関を示した。また、アルブミンは深層学習の予測でも高い重要度を示した。すなわち、栄養状態と認知機能には密接な関係があり、栄養状態が悪いほど認知機能が低下することを示唆している。Brooke らは認知症における栄養障害や体重低下は認知機能の低下と相関があることを報告しており、本研究結果はそれを支持している [9]。また、赤血球数、ヘモグロビン濃度は MMSE スコアと正相関を示した。これらの項目に加えて貧血の指標となるヘマトクリットや MCV は深層学習でも高い重要度を示した。これらの結果は貧血と認知機能には密接な関係があり [9]、貧血が高度なほど認知機能が低下することを示唆している。栄養状態や貧血は脳活動を支えるエネルギーと酸素供給と密接に関連しており、これらの代謝障害が認知機能を低下させると考えられる。

以上より、本研究における認知機能障害は、生

活習慣病を基礎とした動脈硬化性脳循環障害による認知障害（VCI）にエネルギーや酸素代謝などの代謝障害が加わったことにより発症したものと考えられる（図 4）。このように考えると、中年期に食事運動療法を中心とした行動変容により生活習慣病と全身性代謝異常を予防すれば、高齢期の認知障害は予防できる可能性がある。高齢者の認知障害の病理では AD と微小血管性脳障害が混在し、認知障害のリスクを高めている可能性が指摘されており [14]、中年期の行動変容は高齢期の AD の発症を抑える効果が期待できる。

図 4 全身性疾患としての高齢者認知障害



参考文献

1. Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2018;378:321-330.
2. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-2734.
3. Nickel F, Barth J, Kolominsky-Rabas PL. Health economic evaluations of non-pharmacological interventions for persons with dementia and their informal caregivers: a systematic review. *MC Geriatr*. 2018 9;18(1):69.
4. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat Res* 1975;12: 189-198
5. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, et al. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 22;3:CD010803.

6. Tatebe H, Kasai T, Ohmichi T, et al. Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology: pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and down syndrome. *Mol Neurodegener*. 2017;12:63.
7. 羽生春夫 生活習慣病と認知症 総説 日老医誌2013 ; 50 : 727—733
8. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:431-436.
9. Brooke J and Ojo O. Enteral nutrition in dementia: a systematic review. *Nutrients*. 2015 3;7:2456-68.
10. Schneider ALC, Jonassaint C, Sharrett AR, et al. Hemoglobin, Anemia, and Cognitive Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 71: 772-779
11. 大江和彦 これからの医療における AI の活用と課題 *Jpn J Drug Inform* 2017; 19: N1-N3
12. Health Professional Guide to Memory Loss: Mini-Mental State Examination (MMSE) <http://www.cwhn.ca/en/HPmemoryMMSE>
13. Oyama K, Hu L, Sakatani K Prediction of MMSE score using time-resolved near-infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 2018 (in press)
14. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 2672-2713.