

# アルツハイマー型認知症患者の言語パターン： 機械学習によるアプローチ

百田 友紀<sup>1)</sup>, 岸本 泰士郎<sup>2)</sup>

Yuki Momota, Taishiro Kishimoto

アルツハイマー型認知症 (AD) に対する疾患修飾治療が実現しつつあるなか、低侵襲に繰り返し実施できる客観的な症状評価方法の開発が求められる。AD の代表的な症状は記憶障害であるが、比較的早い病期から言語障害を呈することが知られ、発話量に比べて情報量の少ない「空疎な発話」が特徴とされる。近年は自然言語処理や機械学習を用いて AD の言語的特徴を調べる研究も広く行われている。しかし、こうした研究に用いられる自然言語処理や機械学習の手法は多様で、結果を比較しづらい側面がある。また、先行研究では、欧米言語による大規模データセットを用いる場合が多く、日本語に関する報告は少ない。さらに、機械学習による識別を可能にする因子について臨床的な観点からの詳細な検討はあまり行われていない。著者らは、日本語話者の AD 患者および健常者 (HC) の発話データを大量に収集し、自然言語処理および機械学習を用いて AD の発話特徴を探索した。50 歳以上の AD 患者 42 名および HC 52 名から 276 の音声サンプルを取得し、シンプルなパイプラインで機械学習モデルを構築した。自然言語処理のためのアドオンライブラリとして、多言語間で共通の尺度を用いた構文解析を行うために設計された Universal Dependencies に基づく GiNZA を使用した。分類アルゴリズムには eXtreme Gradient Boosting を使用した。その結果、AD と HC の識別精度は 0.84 (標準偏差 = 0.06)、area under the curve は 0.90 (標準偏差 = 0.03) であった。識別に重要であった上位 10 個の特徴量のうち、7 個は品詞に関連し、残りの 3 個は係り受けに関連していた。両群を比較すると、AD 群では発話の具体性に関連した特徴量の出現率が低く、発話の停滞に関連した特徴量の出現率が高いことが示され、「空疎な発話」の特徴に矛盾しない言語パターンと考えられた。本研究では、自然言語処理の有用性ととも、AD 患者の言語の詳細な分析が客観的な症状評価法の開発につながる可能性が示された。

## 索引用語

アルツハイマー型認知症, 認知症, 機械学習, 自然言語処理, 音声言語病理学/言語聴覚学

## はじめに

アルツハイマー病は認知症の原因疾患として最も頻度が

高く<sup>7,12,33)</sup>、疾患修飾薬の開発も進められていることから、正確な診断と症状評価の重要性が高まっている<sup>47)</sup>。脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF)<sup>10,37,51,57)</sup> や陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography : PET)<sup>8,26)</sup> は、バイ

著者所属：1) 慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室, Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine

2) 慶應義塾大学医学部ヒルズ未来予防医療・ウェルネス共同研究講座, Hills Joint Research Laboratory for Future Preventive Medicine and Wellness, Keio University School of Medicine

本論文は PCN 誌に掲載された最新の研究論文<sup>35)</sup> を編集委員会の依頼により、著者の 1 人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

doi : 10.57369/pnj.24-050

表 1 参加者背景

	AD 患者		対照 HC	
	平均	(標準偏差)	平均	(標準偏差)
データ数	140		136	
人数 (女性)	42 (29)		52 (28)	
年齢	80.2	(8.6)	73.4	(7.3)*
教育年数	12.2	(3.2)	14.3	(2.9)*
CDR	1.1	(0.6)	0.0	(0.0)*
MMSE	18.1	(4.3)	28.8	(1.4)*
論理的記憶 II (WMS-R)	0.5	(1.2)	11.9	(3.1)*

年齢, 教育年数, および検査得点はベースラインの値。

\* $P < 0.05$ .

CDR : Clinical Dementia Rating, MMSE : Mini Mental State Examination, WMS-R :

Wechsler Memory Scale- Revised

(文献 35 より和訳して引用)

オマーカーに基づく診断や評価に有用であるが, 所要時間, コスト, 侵襲性などの課題があり, 日常診療での実施は難しい<sup>15,28,36</sup>。リン酸化タウなどの血液バイオマーカーも有望視されているが, 標準的なカットオフ値は決定されていない<sup>13,44</sup>。このため, 低侵襲で繰り返し取得しやすい客観的データの活用が求められる。

アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease : AD) の代表的な症状は記憶障害であるが, 比較的早い病期から言語障害を呈することが知られ, その特徴は「空疎な発話」と表現される。具体的な内容を伝達する名詞などの言葉の想起が難しくなり (喚語困難), 「あれ」「それ」などの指示詞や言い誤りが増えるため, 発話内容の具体性が低下し, 発話量に比べ情報量が少なくなる<sup>2,17,24,40</sup>。Nicholas, M. らは「空疎な発話」について, 言語表出能力の評価法の 1 つである絵画説明課題を用いて, 品詞を数える方法で定量的に示した<sup>40</sup>。

しかし, 絵画説明課題を臨床場面で繰り返し実施するには, 評価手続きが煩雑であることや検査者の評価が一貫しない可能性などが制約となりうる<sup>6</sup>。近年は自然言語処理や機械学習などを用いて, AD の疾患特異的な発話特徴や健常者 (healthy controls : HC) との識別精度を調べる研究も報告されている<sup>6,19,23</sup> (総説は以下の文献 16, 38, 53 を参照)。自然言語処理は, 人が日常的に使っている言語をコンピュータに処理させる技術である<sup>25</sup>。機械学習は, コンピュータが大量のデータから背景にあるルールやパターンなどを見つけるデータ分析の方法で, 経験 (学習) とともに性能が向上する<sup>11</sup>。

しかし, 先行研究の多くは, 公表されている欧米言語に

よる単一の大規模データセットを用いており, 日本語を含むアジアの言語に関する報告は少ない<sup>3,19,23,52</sup> (総説は以下の文献 16, 38, 53 を参照)。また, 先行研究では機械学習による識別精度の高さを追求する傾向があり, 識別を可能にする因子について, 臨床的な観点からの詳細な検討はあまり行われていない。さらに, 近年の総説では自然言語処理や機械学習には多様な手法が用いられ, 研究で得られた知見の比較や解釈が困難な場合もあることが指摘される<sup>16,38,53</sup>。これまで, 日本語のデータを用いて AD 患者と HC の発話を識別し, その根拠となる発話特徴を示した研究は報告されていない。

本研究では, 多数の日本語話者を対象としたデータセットに基づき, 比較的シンプルな自然言語処理および機械学習の手法を用いて, AD 患者と HC の発話を識別し, 臨床的に有用な AD の客観的評価指標となりうる発話特徴を調べることを目的とした。

## 1. 研究の方法および結果

本研究には国立研究開発法人日本医療研究開発機構の委託研究にて収集したデータを用いた<sup>29</sup>。対象は NIA-AA (米国国立老化研究所 (National Institute on Aging : NIA) および Alzheimer 病協会 (Alzheimer's Association : AA)) の基準に該当し<sup>34</sup>, 50 歳以上で, AD の臨床診断を受けた患者 42 名, および精神疾患の既往のない HC 52 名である (表 1)。

すべての参加者から書面によるインフォームドコンセントを得た。被験者には, 最低 4 週間の間隔をあけて約 10 分

表 2 識別精度

	F 値*1	適合率*2 (Precision)	再現率*3 (Recall)	特異度*4 (Specificity)	AUC
平均値	0.84	0.85	0.84	0.84	0.90
標準偏差	(0.06)	(0.06)	(0.06)	(0.09)	(0.03)

AUC : area under the curve.

\*1F 値 =  $2 \times \text{適合率} \times \text{再現率} / (\text{適合率} + \text{再現率})$ ; \*2適合率 =  $TP / (TP + FP)$ ; \*3再現率 (感度) =  $TP / (TP + FN)$ ; \*4特異度 =  $TN / (FP + TN)$ .

TP : true positive, TN : true negative, FP : false positive, FN : false negative (文献 35 より和訳して引用)

間の面接を行い、絵画説明課題を含む神経心理学的検査を実施した。被験者の平均参加回数は約 3 回であった。各回のデータには神経心理学的検査の結果に基づいて AD ないし HC のラベル付けを行った。具体的には、Mini Mental State Examination (MMSE)<sup>18)</sup>、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)<sup>54)</sup>の論理的記憶 II、および Clinical Dementia Rating (CDR)<sup>9)</sup>の結果に基づき、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 (ADNI 2)<sup>1)</sup>の基準に従った。

絵画説明には、標準高次視覚検査 (Visual Perception Test for Agnosia : VPTA)<sup>41)</sup>に用いられる線画を使用した。この絵には、3 人の子どもが並んで座り、お菓子を食べている光景が描かれ、被験者にとって絵の内容を理解しやすいと考えられた。また、描かれた場面の背景状況を想像して説明する要素が含まれることから、語彙、意味、統語などのさまざまな言語的側面を調べる課題と考えられた<sup>48)</sup>。被験者には「この 3 人の間で起きていることをくわしくお話してください」と教示した。得られた発話データは文字に書き起こした。

機械学習の前処理となる自然言語処理には、構文解析ライブラリの GiNZA を用いた<sup>32,45)</sup>。GiNZA は広く普及しているプログラミング言語の Python に対応しており、多言語間で共通の尺度を用いて文の構造を解析することをめざして開発された Universal Dependencies<sup>42,43)</sup>に基づいている。発話テキストは、意味をもつ最小単位である形態素に分割した後、構文の要素となる形態素の係り受け関係に注目して各要素にタグ付けを行い、機械学習の特徴量とした。

機械学習には勾配ブースティングツリーアルゴリズムの eXtreme Gradient Boosting (XGBoost)<sup>14)</sup>を用いた。学習過程における各因子の重みは、識別への寄与度に相当する<sup>22)</sup>。機械学習モデルを構築するための特徴量には、発話におけるタグの出現数を総単語数で割った出現確率、およ

び隣り合うタグの組み合わせの出現数を総タグペア数で割った遷移確率を用いた。品詞のタグは 17 種類、係り受けのタグは 24 種類あり、それぞれを二乗した数のタグペアが存在しうるため、合計 906 個の特徴量が入力された。モデルのハイパーパラメータを選択するため、本研究の被験者が面接中に行った別課題での発話についてグリッドサーチを行った。使用したパラメータは以下に示すとおりである : max\_depth = 3, n\_estimators = 700, learning\_rate = 0.1, subsample = 0.6, colsample\_bytree = 1.0, gamma = 5, min\_child\_weight = 1.

モデルの汎化に関する検証には、100 回ランダムサブサンプリングを用いた<sup>56)</sup>。本研究では同じ被験者から平均 3 回程度データを取得しているが、同じ被験者のデータは学習データかテストデータのどちらか一方にのみ存在する条件で検証した。識別精度は、適合率 (precision)、再現率 (感度, recall)、特異度 (specificity)、F 値 (f1 : 適合率 (precision) と再現率 (recall) の調和平均)、および area under the curve (AUC) で示した。機械学習に関する統計解析には、Python の統計ライブラリ Statsmodels を用い、被験者の属性などに関する統計解析には SPSS バージョン 26.0 for Windows を用いた。

機械学習による AD と HC の識別精度は、総合的評価指標である F 値が 0.84、再現率は 0.84、特異度は 0.84、AUC は 0.90 であった (表 2)。100 回ランダムサブサンプリングの過程で平均化された数値に基づき、識別における重要度が高い特徴量を抽出すると、上位 10 個のうち 7 個は形態素に基づく特徴量であった。特に上位 4 個の特徴量は名詞、動詞などの内容語に関連していた (表 3)。

両群の違いをより詳細に検証するため、特徴量の出現率について群間比較を行った (図 1)。その結果、AD 群では、HC 群に比べて名詞や動詞などの内容語に関連する特徴量の出現率が低く、記号や間投詞の出現率が高いことが

表3 XGBoostにより抽出された重要度上位10個の特徴量

特徴量	重要度 (平均値)	(標準偏差)
NOUN_ADP	31.5	(3.0)
ADP_NOUN	24.9	(3.9)
VERB	14.7	(2.6)
NOUN	8.5	(1.2)
SYM	8.4	(1.2)
det_cc	7.8	(1.2)
obl_nmod	7.1	(1.4)
PART	6.8	(1.7)
nummod_mark	6.5	(0.8)
INTJ_PART	6.5	(0.4)

大文字は品詞タグ、小文字は係り受けタグを示す。アンダーバーは隣り合うタグへの遷移を示す。

ADP: adposition (接置詞), cc: coordinating conjunction (等位接続詞), det: determiner (限定詞), INTJ: interjection (間投詞), mark: marker (節標識), nmod: nominal modifier (名詞修飾語), NOUN: noun (名詞), nummod: numeric modifier (数詞), obl: oblique nominal (斜格要素), PART: particle (接辞), SYM: symbol (記号), VERB: verb (動詞)

(和訳は文献5に基づく。文献35より和訳して引用)

観察された。「記号」の要素は、テキストデータを参照すると、言い淀んで無言になった部分と考えられた。間投詞には「まあ」などの感動詞や「えー」のように発話の空白を埋めるフィラーが含まれる。年齢および教育年数を揃えた事後解析において、結果に大きな違いはみられなかった。

## II. 考 察

### 1. 結果の考察

本研究では、日本語話者94名(AD患者42名, HC52名)に絵画説明課題を実施して得られた276の発話データについて、機械学習モデルを構築し、ADの発話パターンを調べた。その結果、AD群では発話の具体性に関連した内容語などの要素が減少し、発話の停滞に関連した記号や間投詞などの要素が増加することが定量的に示された。また、ADとHCの発話パターンの識別においては、構文に関連する要素である係り受け関係に比べ、名詞などの内容語に関連した形態素に注目することが重要であると示唆された。構文に関連する要素の重要度が相対的に低かった要因として、本研究で対象としたAD症例の重症度が比較的軽度で、文の構造という点で明らかな障害を呈していなかった可能性や、日本語の特性として語順が比較的自由で

あることが影響した可能性が考えられた。

### 2. 研究の意義

本研究では、国内の複数の施設でリクルートを行い、94名の日本語話者からおおよそ300のデータを新たに取得した。機械学習モデルはオープンソースライブラリなどを用いた比較的シンプルなパイプラインで構築し、自然言語処理のためのアドオンライブラリとして、多言語間で共通の尺度で構文解析を行うために設計された Universal Dependencies に基づく GiNZA を使用した。

機械学習の結果、ADとHCは84%の精度で識別され、先行研究と比較しても遜色ない水準であり<sup>19,23)</sup>、信頼性のあるモデルと考えられた。両群を比較すると、AD群では発話の具体性に関連した内容語などの要素が減少し、発話の停滞に関連した記号や間投詞などの要素が増加することが示され、「空疎な発話」の特徴に矛盾しない言語パターンと考えられた。日本語のように、欧米言語と異なり、大規模データセットにアクセスしづらい言語に関する研究は、海外の研究者からみても興味深いようである(総説は以下の文献16, 38, 53を参照)。本研究の構文解析に用いた GiNZA は文法などの体系が異なる多言語間で共通の尺度をつくるという課題に対する、自然言語処理分野の研究者の尽力により実現した技術といえる<sup>4,27,43)</sup>。本研究で得られた知見は、こうした近年の技術開発に依るところが大きい。今後は言語症状の分析や解釈について、異なる言語間でも共有しやすくなることが期待される。

## おわりに

本研究では、比較的多くの日本語話者のデータに基づく機械学習により、高い精度でAD患者とHCを識別し、臨床的に有用な客観的評価指標となりうる発話特徴が示された。

今後の課題として、1つめに、本研究では約300のデータセットを解析したが、より大きなサンプルサイズでは機械学習の精度が向上する可能性がある。また、絵画説明課題に用いた絵が比較的シンプルであったことから、より情報量の多い絵を用いた場合は発話量が増え、解析精度に寄与する可能性がある。2つめに、本研究に参加した患者は、磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)や単一光子放射断層撮影(single photon emission computed tomography: SPECT)などの検査を実施し、臨床的に

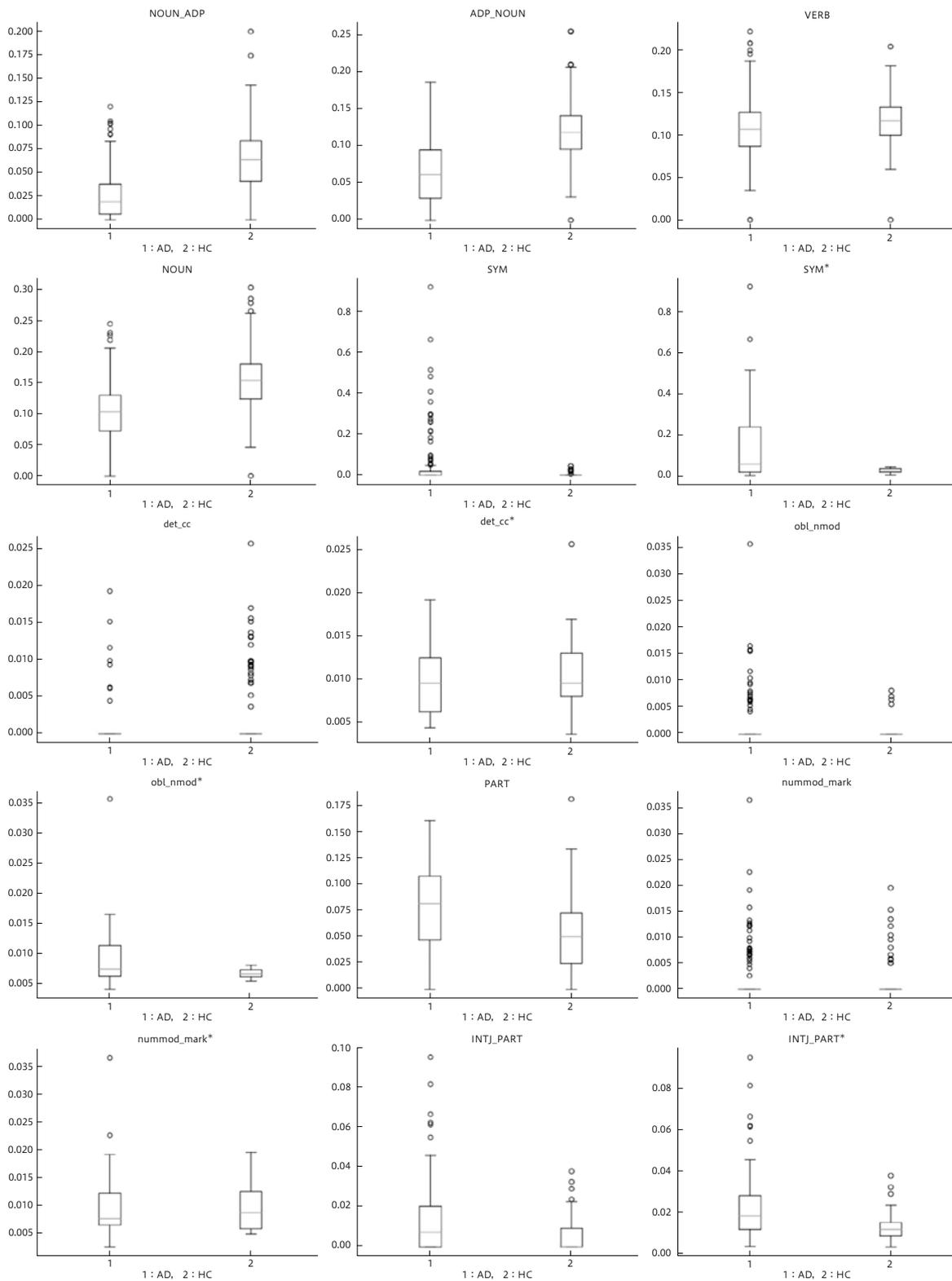


図 1 XGBoost で抽出された重要度上位 10 個の特徴量の分布

\*図を明瞭に表示するため、ゼロ値を除外した。

大文字は品詞タグ、小文字は係り受けタグを示す。アンダーバーは隣り合うタグへの遷移を示す。

AD : patients with Alzheimer disease, ADP : adposition (接置詞), cc : coordinating conjunction (等位接続詞), det : determiner (限定詞), HC : healthy controls, INTJ : interjection (間投詞), mark : marker (節標識), nmod : nominal modifier (名詞修飾語), NOUN : noun (名詞), nummod : numeric modifier (数詞), obl : oblique nominal (斜格要素), PART : particle (接辞), SYM : symbol (記号), VERB : verb (動詞)  
(和訳は文献 5 に基づく。文献 35 より和訳して引用)

ADと診断されているが、他の疾患（前頭側頭葉変性症、レビー小体病など）が完全には除外されていない可能性がある<sup>7,20,50,55</sup>。また、HCについてはMRIなどの検査を実施していないため、無症候性の脳血管障害などを有していた可能性も完全には除外できない<sup>30,31,46,49</sup>。

本研究で対象としたAD患者のベースラインにおけるMMSEの平均点は18.1点（標準偏差=4.3）で、重症度はおおむね軽度から中等度と考えられる。したがって、本研究で得られた結果は、より軽度の患者にそのまま適用できないことを考慮する必要があるが、AD患者の発話特徴に関する今後の研究の土台となる可能性がある。今後の展望として、データ量の増大、言語の意味論や語用論を考慮した高次の自然言語処理、深層学習を用いた分析などにより、精度が向上する可能性がある。また、認知症の診断は病理との関連が重視される傾向にあり、アミロイドβやタウなどのタンパク質の蓄積との関連を考慮した複合的な分析が有用と考えられる<sup>21,34,39</sup>。

本研究では、先行研究に遜色ない精度でAD患者と対照HCの発話内容を識別することができ、ADの言語における特徴とされる「空疎な発話」に矛盾しない発話パターンが示された。本研究から得られた知見は、自然言語処理の有用性を示すとともに、客観的な症状評価法の開発につながるものと考えられた。

#### 利益相反

百田友紀は、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

岸本泰士郎は、住友ファーマ株式会社、MSD株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、大塚製薬株式会社、エーザイ株式会社、武田薬品工業株式会社、ルンドベック・ジャパン株式会社から講演料を、住友ファーマ株式会社から助成金を、持田製薬株式会社から奨学・奨励寄付を、森ビル株式会社から寄付講座の提供を受け、株式会社FRONTEO、協和薬品工業株式会社、大塚製薬株式会社、株式会社TechDoctor、I'mbesideyouのアドバイザーに関与している。

#### 謝辞

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構より助成を受けている（JP18he1102004）。94名の研究参加者およびリクルートに協力いただいた先生方に深く感謝いたします。

#### 文献

- 1) Aisen, P. S., Petersen, R. C., Donohue, M. C., et al. : Clinical core of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative : progress and plans. *Alzheimers Dement*, 6 (3) ; 239-246, 2010
- 2) Appell, J., Kertesz, A., Fisman, M. : A study of language functioning in Alzheimer patients. *Brain Lang*, 17 (1) ; 73-91, 1982
- 3) Aramaki, E., Shikata, S., Miyabe, M., et al. : Vocabulary size in

speech may be an early indicator of cognitive impairment. *PLoS One*, 11 (5) ; e0155195, 2016

- 4) Asahara, M., Kanayama, H., Tanaka, T., et al. : Universal Dependencies Version 2 for Japanese. 2018 (<https://aclanthology.org/L18-1287.pdf>) (参照 2024-02-14)
- 5) 浅原正幸, 金山 博, 宮尾祐介ほか : Universal Dependencies 日本語コーパス. *自然言語処理*, 26 (1) ; 3-36, 2019
- 6) Asgari, M., Kaye, J., Dodge, H. : Predicting mild cognitive impairment from spontaneous spoken utterances. *Alzheimers Dement (NY)*, 3 (2) ; 219-228, 2017
- 7) Beach, T. G., Monsell, S. E., Phillips, L. E., et al. : Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol*, 71 (4) ; 266-273, 2012
- 8) Bejanin, A., Schonhaut, D. R., La Joie, R., et al. : Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain*, 140 (12) ; 3286-3300, 2017
- 9) Berg, L. : Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol Bull*, 24 (4) ; 637-639, 1988
- 10) Blennow, K., Wallin, A., Agren, H., et al. : Tau protein in cerebrospinal fluid : a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol*, 26 (3) ; 231-245, 1995
- 11) Butler, K. T., Davies, D. W., Cartwright, H., et al. : Machine learning for molecular and materials science. *Nature*, 559 (7715) ; 547-555, 2018
- 12) Carandini, T., Arighi, A., Sacchi, L., et al. : Testing the 2018 NIA-AA research framework in a retrospective large cohort of patients with cognitive impairment : from biological biomarkers to clinical syndromes. *Alzheimers Res Ther*, 11 (1) ; 84, 2019
- 13) Chatterjee, P., Pedrini, S., Ashton, N. J., et al. : Diagnostic and prognostic plasma biomarkers for preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 18 (6) ; 1141-1154, 2022
- 14) Chen, T. Q., Guestrin, C. : XGBoost : A scalable tree boosting system. *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. Association for Computing Machinery, San Francisco*, p.785-794, 2016
- 15) Chételat, G., Arbizu, J., Barthel, H., et al. : Amyloid-PET and <sup>18</sup>F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol*, 19 (11) ; 951-962, 2020
- 16) Clarke, N., Foltz, P., Garrard, P. : How to do things with (thousands of) words : computational approaches to discourse analysis in Alzheimer's disease. *Cortex*, 129 ; 446-463, 2020
- 17) Cummings, J. L., Benson, F., Hill, M. A., et al. : Aphasia in dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, 35 (3) ; 394-397, 1985
- 18) Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. : "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12 (3) ; 189-198, 1975
- 19) Fraser, K. C., Meltzer, J. A., Rudzicz, F. : Linguistic features identify Alzheimer's disease in narrative speech. *J Alzheimers Dis*, 49 (2) ; 407-422, 2016
- 20) Hampel, H., Cummings, J., Blennow, K., et al. : Developing the

- ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. *Nat Rev Neurol*, 17 (9) ; 580-589, 2021
- 21) Hardy, J. A., Higgins, G. A. : Alzheimer's disease : the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256 (5054) ; 184-185, 1992
  - 22) Hastie, T., Tibshirani, R., Friedman, J. : *The Elements of Statistical Learning : Data Mining, Inference, and Prediction*. Springer Nature, New York, 2001
  - 23) Hernández-Domínguez, L., Ratté, S., Sierra-Martínez, G., et al. : Computer-based evaluation of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients during a picture description task. *Alzheimers Dement (Amst)*, 10 ; 260-268, 2018
  - 24) Hier, D. B., Hagenlocker, K., Shindler, A. G. : Language disintegration in dementia : effects of etiology and severity. *Brain Lang*, 25 (1) ; 117-133, 1985
  - 25) Hirschberg, J., Manning, C. D. : Advances in natural language processing. *Science*, 349 (6245) ; 261-266, 2015
  - 26) Jack, C. R. Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., et al. : Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease : an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 12 (2) ; 207-216, 2013
  - 27) Kanayama, H., Han, N. R., Asahara, M., et al. : Coordinate structures in Universal Dependencies for Head-final languages. *Proceedings of the Second Workshop on Universal Dependencies (UDW 2018)*. Association for Computational Linguistics, Brussels, p.75-84, 2018
  - 28) Karikari, T. K., Ashton, N. J., Brinkmalm, G., et al. : Blood phospho-tau in Alzheimer disease : analysis, interpretation, and clinical utility. *Nat Rev Neurol*, 18 (7) ; 400-418, 2022
  - 29) Kishimoto, T., Takamiya, A., Liang, K. C., et al. : The project for objective measures using computational psychiatry technology (PROMPT) : rationale, design, and methodology. *Contemp Clin Trials Commun*, 19 ; 100649, 2020
  - 30) Kobayashi, S., Okada, K., Yamashita, K. : Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relation to cerebral blood flow and risk factors. *Stroke*, 22 (11) ; 1379-1383, 1991
  - 31) Longstreth, W. T. Jr., Bernick, C., Manolio, T. A., et al. : Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people : the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*, 55 (9) ; 1217-1225, 1998
  - 32) Matsuda, H : megagonlabs/ginza (<https://github.com/megagonlabs/ginza>) (参照 2024-02-15)
  - 33) Matsui, Y., Tanizaki, Y., Arima, H., et al. : Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly : the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80 (4) ; 366-370, 2009
  - 34) McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., et al. : The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7 (3) ; 263-269, 2011
  - 35) Momota, Y., Liang, K. C., Horigome, T., et al. : Language patterns in Japanese patients with Alzheimer disease : a machine learning approach. *Psychiatry Clin Neurosci*, 77 (5) ; 273-281, 2023
  - 36) Morrison, M. S., Aparicio, H. J., Blennow, K., et al. : Ante-mortem plasma phosphorylated tau (181) predicts Alzheimer's disease neuropathology and regional tau at autopsy. *Brain*, 145 (10) ; 3546-3557, 2022
  - 37) Motter, R., Vigo-Pelfrey, C., Kholodenko, D., et al. : Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 38 (4), 643-648, 1995
  - 38) Mueller, K. D., Hermann, B., Mecollari, J., et al. : Connected speech and language in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : a review of picture description tasks. *J Clin Exp Neuropsychol*, 40 (9) ; 917-939, 2018
  - 39) Mueller, S. G., Weiner, M. W., Thal, L. J., et al. : Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease : the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimers Dement*, 1 (1) ; 55-66, 2005
  - 40) Nicholas, M., Obler, L. K., Albert, M. L., et al. : Empty speech in Alzheimer's disease and fluent aphasia. *J Speech Hear Res*, 28 (3) ; 405-410, 1985
  - 41) 日本高次脳機能障害学会編, 日本高次脳機能障害学会 Brain Function Test 委員会著 : 標準高次視知覚検査. 新興医学出版社, 東京, 2003
  - 42) Nivre, J., de Marneffe, M. C., Ginter, F., et al. : Universal dependencies v1 : a multilingual treebank collection. *Proceedings of the 10th International Conference on Language Resources and Evaluation (LREC 2016)*, European Language Resources Association (ELRA), Portorož, p.1659-1666, 2016
  - 43) Nivre, J., de Marneffe, M. C., Ginter, F., et al. : Universal Dependencies v2 : An Evergrowing Multilingual Treebank Collection. *Proceedings of the 12th International Conference on Language Resources and Evaluation (LREC 2020)*, European Language Resources Association, Marseille, p.4034-4043, 2020
  - 44) Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., et al. : CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 15 (7) ; 673-684, 2016
  - 45) Omura, M., Asahara, M. : UD-Japanese BCCWJ : Universal Dependencies Annotation for the Balanced Corpus of Contemporary Written Japanese. *Proceedings of the Second Workshop on Universal Dependencies (UDW2018)*. Association for Computational Linguistics, Brussels, p.117-125, 2019
  - 46) Pantoni, L. : Cerebral small vessel disease : from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*, 9 (7) ; 689-701, 2010
  - 47) Petersen, R. C., Aisen, P. S., Beckett, L. A., et al. : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) : clinical characterization. *Neurology*, 74 (3) ; 201-209, 2010
  - 48) Sajjadi, S. A., Patterson, K., Tomek, M., et al. : Abnormalities of connected speech in semantic dementia vs Alzheimer's disease. *Aphasiology*, 26 (6) ; 847-866, 2012
  - 49) Schmidt, R., Scheltens, P., Erkinjuntti, T., et al. : White matter lesion progression : a surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. *Neurology*, 63 (1) ; 139-144, 2004
  - 50) Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., et al. : The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 66 (2) ; 200-208, 2009
  - 51) Shaw, L. M., Vanderstichele, H., Knapik-Czajka, M., et al. :

- Cerebrospinal fluid biomarker signature in alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*, 65 (4) ; 403-413, 2009
- 52) Shimada, M., Meguro, K., Yamazaki, H., et al. : Impaired verbal description ability assessed by the Picture Description Task in Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr*, 27 (1) ; 57-65, 1998
- 53) Slegers, A., Filiou, R. P., Montembeault, M., et al. : Connected speech features from picture description in Alzheimer's disease : a systematic review. *J Alzheimers Dis*, 65 (2) ; 519-542, 2018
- 54) Wechsler, D. : Wechsler Memory Scale-Revised : Manual. Psychological Corporation, San Antonio, 1987
- 55) Weiner, M. W., Veitch, D. P., Miller, M. J., et al. : Increasing participant diversity in AD research : plans for digital screening, blood testing, and a community-engaged approach in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 4. *Alzheimers Dement*, 19 (1) ; 307-317, 2022
- 56) Xu, Q. S., Liang, Y. Z. : Monte Carlo cross validation. *Chemometr Intell Lab Syst*, 56 (1) ; 1-11, 2001
- 57) Zetterberg, H., Skillbäck, T., Mattsson, N., et al. : Association of cerebrospinal fluid neurofilament light concentration with Alzheimer disease progression. *JAMA Neurol*, 73 (1) ; 60-67, 2016