

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09475

研究課題名(和文)心電図解析によるてんかん発作の検知・予知システム確立のための広帯域頭蓋内脳波解析

研究課題名(英文)Wide-band ECoG analysis for establishing epilepsy detection and prediction system based on ECG algorithm

研究代表者

前原 健寿(MAEHARA, TAKETOSHI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：40211560

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：頭蓋内脳波を用いて心拍変動(HRV)解析による検討を行い、機序の解明とてんかん発作予知精度の向上を目指した。2019年5月から2022年1月に11人の患者に12回の頭蓋内電極を用いた皮質脳波記録を行い発作予知の感度は平均78%、偽陽性は平均1.42回/hrと頭皮脳波とほぼ同等であった。このことから頭蓋内脳波で記録される発作より以前に、脳内に発作を誘発する何らかの変化が起こり、心拍変動を生じているのであろうと推測できた。また臨床症状を伴わない電気的発作(electrical seizure)も予知可能であったことから頭皮脳波で偽陽性とされた場合でも、実際には発作である症例が存在すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

てんかんは全人口の1%が罹患する疾患で日本だけでも約30万人の患者はてんかん発作が制御できずに苦しんでいるのが実情である。我々は心拍変動を解析しててんかん発作を予知し、臨床発作の消失、軽減を行うシステム開発に取り組んできた。今回、頭蓋内電極を用いた解析を行い、心拍変動はてんかん発作以前に起こることを証明した。また頭皮脳波で偽陽性とされた場合にも頭蓋内脳波では臨床症状を伴わない電気的発作である可能性も示唆された。今回の検討で心拍変動によるてんかん発作の機序が一部解明されたことは、本システムの臨床応用につながり、てんかん患者に対する非侵襲的な発作予知への道を開くものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We have proposed an epileptic seizure prediction method using a machine learning anomaly detection technique based on heart rate variability (HRV) during long-term scalp electroencephalogram (EEG) recordings. However, mechanism of epilepsy prediction system using HRV is unclear. In this study, we confirmed usefulness of this system and tried to disclose the mechanism in patients underwent intracranial electrocorticogram (ECoG) recordings. Between May 2019 and January 2022, 11 patients underwent 12 times intracranial ECoG recordings for detection of epileptic focus. Epilepsy prediction rate is 78% and the number of false-positive prediction is 1.42 times/hr, that were almost same as those of EEG recording. These results suggested that HRV change is preceded before epileptic seizures. We also found that electrical seizure without clinical manifestation is predicted by HRV analysis. Therefore, we need to pay attention the possibility that false-negative prediction might be a true seizure.

研究分野：脳神経外科

キーワード：てんかん発作予知 心拍変動(HRV)解析 頭蓋内電極 部分てんかん 広帯域脳波解析 Autoencoder (AE) モデル 定位的頭蓋内脳波

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

我々はてんかん発作全てを止めるという従来の治療の限界を認識し、てんかん発作を予知し、臨床発作の消失、軽減を行うシステム開発に取り組んできた。このような発作予知の研究には、諸外国をはじめ多くの研究機関が参入している。しかし殆どは、頭皮脳波や頭蓋内脳波をモニターとして用いているため、日常生活におけるモニターとしての使用は困難な面が多い。

我々は、てんかん発作の前に心拍変動が見られるという近年の研究結果に着目し、頭皮脳波ではなく心電図解析によるてんかん発作の検知・予知システムの研究を行い、頭皮脳波、臨床発作に先駆けて心電図変化によるてんかん発作予測に成功している(研究分担者:藤原)。心拍変動とは1拍毎の心拍動周期(R-R間隔)に見られるゆらぎであり、心臓の交感神経系、副交感神経系に大きく関与している。藤原らの先行研究(2016)では、心電図のR-R間隔に関する時間領域指数と周波数領域に関する8つの指標を測定し、多変量統計的プロセス管理を行い、発作間欠期データから逸脱の度合いを算出することで発作予知のための心拍変動アルゴリズム作成に成功している。心電図は、脳波や頭蓋内脳波よりも非侵襲的で容易に施行できる優れたモニターである。

本システムを臨床応用するためには解決すべき問題点が存在している。その問題点とは、以下の2点である。1)我々は心拍変動に対するアルゴリズム解析がてんかん発作予知に有効であることを証明しているが、その機序は明らかではなくさらなる検討が必要である。2)先行研究における発作検知感度は93%と従来の頭皮脳波を用いた発作予測感度74%より良好であるものの、偽陽性率は0.8と高くなっているため、偽陽性を減らすための新たな研究が必要である

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、頭蓋内脳波を用いた心電図解析によるてんかん発作の検知・予知システムの研究を行うことで、上記2つの問題を解決することにある。頭蓋内電極を用いた発作時脳波は発作時頭皮脳波に比べて、早期に発作を検知できると同時に頭蓋骨、皮膚等による減衰の無い時間解像度の高い信号情報を与えてくれる。

次に頭蓋内電極記録中に偽陽性として検知された皮質脳波を分析することで頭皮脳波が検知できない電氣的発作が起きているかを確認し、偽陽性の本質を解明する。

## 3. 研究の方法

てんかん焦点診断のために、頭蓋内電極を留置した患者でビデオ脳波同時記録を行う。頭蓋内電極には、硬膜下電極あるいは定位的頭蓋内脳波(SEEG)を用いて行い、両者の比較も行う。発作時皮質脳波を用いて予知が可能であったかを確認する。頭蓋内脳波では、A)頭蓋内脳波で記録された発作波が心拍変動を惹起し、その後に臨床発作や、頭皮脳波変化が起きているのか? B)頭蓋内脳波で記録される発作より以前に、脳内に発作を誘発する何らかの変化が起こり、心拍変動を生じているか?を検討する。

次に頭蓋内電極記録中に偽陽性として検知された皮質脳波を分析することで頭皮脳波が検知できない電氣的発作が起きているかを確認する。頭蓋内脳波では、頭皮脳波と異なり、臨床症状を伴わない電氣的発作(electrical seizure)が確認できる症例もいる。この場合には、頭皮脳波で偽陽性と診断されたもの実際には陽性所見を得ていると考えられる。一方で発作が確認できない真の偽陽性の場合でも、詳細な脳波分析を行う。脳波変化が起きている場合にはどのような変化が起きているかを分析し、心電図変化に影響を及ぼす偽陽性の脳波変化をfeedbackすることで、偽陽性を減じたより正確な心電図発作予知システムを構築する予定である。本研究の皮質脳波分析には、従来の目視による脳波変化の欠点を補う目的でHF0(高周波律動)からDC(direct current)電位変化も分析できる広帯域脳波解析を用いる予定である。この手法は「難治性てんかん病態におけるグリア機能の解明と診療ガイドライン作成の研究」(2016~2018年度、日本医療開発機構 難治性疾患実用化研究事業:研究代表者 前原健寿)において研究し、日本てんかん学会機関紙である「てんかん研究」2017;35:3-13に「難治部分てんかん患者の焦点検索における、発作時DC電位・HF0の記録および解析の標準化案」として世界に先駆け誌上報告したものである。

## 4. 研究成果

1)2019年5月から2022年1月に11人の患者に12回の頭蓋内電極を用いた皮質脳波記録を行い発作予知の感度を測定した。内訳は開頭による硬膜下電極留置7人,SEEG5人であった。発作予知の感度は平均78%(40% -100%)であった。この結果は、頭皮脳波の発作予知の感度とほぼ同じである。このことから、B)頭蓋内脳波で記録される発作より以前に、脳内に発作を誘発する何らかの変化が起こり、心拍変動を生じているのであろうと推測できた。

2)ただし、この発作予知率は頭皮脳波の発作予知率よりも若干低いことから発作予知できなかった脳波に対してHF0(高周波律動)及びDC(direct current)電位変化を用いた広帯域脳波解析を施行した。発作予知できた脳波と比較してHF0(高周波律動)及びDC(direct current)電位変化に特徴的な変化を見出すことはできなかった。

3)硬膜下電極とSEEGを施行した同一症例の比較では、硬膜下電極では感度が90%でSEEGの67%よりも発作予知の感度が高かった。この理由としてSEEGは仮説を設けて焦点を含む多領域に電極を配置する一方、硬膜下電極は焦点近傍に密に電極を置くことで、発作を十分に記録できたのではないかと考えられた。

### 【SEEGとsubdural ECoGの結果のまとめ】

Table 3. SEEGとsubdural ECoGでのHRV解析による発作予測結果一覧.

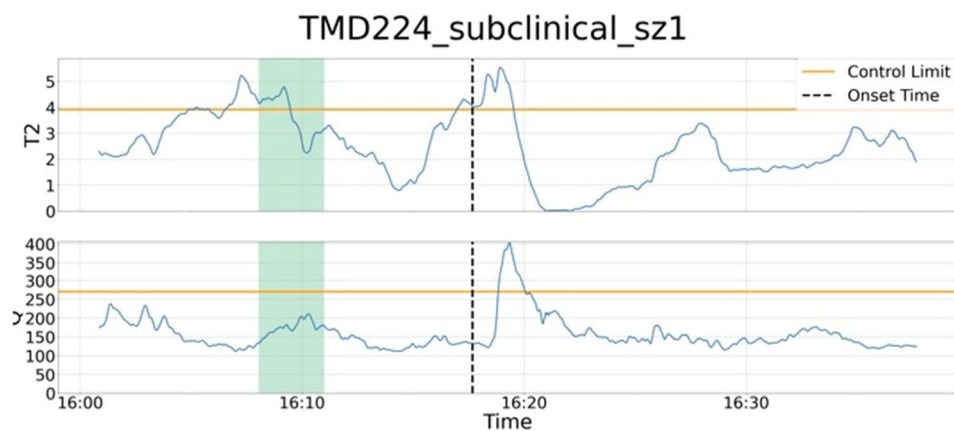
| 項目    | SEEG            | subdural ECoG | 合計      |          |
|-------|-----------------|---------------|---------|----------|
| 発作期   | 発作記録回数(回)       | 3             | 27      | 30       |
|       | 解析可能発作回数(回)     | 3             | 10      | 13       |
|       | 発作予知感度(%)       | 67            | 90      | 85       |
| 発作間欠期 | 検証用時間(h:m:s)    | 23:06:38      | 1:06:53 | 24:13:31 |
|       | 検証区間(箇所)        | 14            | 5       | 19       |
|       | 検証用各区間平均(h:m:s) | 1:39:03       | 0:13:23 | 1:16:30  |
|       | FP率(回/時間)       | 0.22          | 0       | 0.21     |

→発作予知感度はSEEGで67%, subdural ECoGで90%だった.

→FP率はSEEGで0.22回/時間, subdural ECoGで0回/時間だった.

→合計すると発作予知感度は85%, FP率は0.21回/時間となった.

4)この症例において硬膜下電極で記録された臨床症状を伴わない電氣的発作(electrical seizure)が5回記録されたが、4回は発作予知できた。このことから頭皮脳波で偽陽性とされた場合でも、実際には発作である症例が存在すると考えられた。



SEEGでしか把握できないsubclinicalが予知成功  
→ EEGだとFP扱い

5)頭蓋内電極を用いた皮質脳波記録では偽陽性は平均 1.42 回/hr(0 回/hr -6.2 回/hr)とやや高かった。硬膜下電極と SEEG の違いのように、偽陽性の一部は実際の electrical seizure である可能性が挙げられる。また開頭による硬膜下電極留置 7 人では偽陽性率の平均は 1.98 回/hr で SEEG5 人の平均 0.72 回/h よりも多かった。より侵襲度の高い開頭術で偽陽性が多かったことは、手術侵襲が心拍変動に何らかの影響を与えたことも否定できない。さらに今回の検討では頭皮脳波と異なり、覚醒期のみならず睡眠時の発作も記録していることも偽陽性率が高いことに関係している可能性も考えられた。また偽陽性部位の皮質脳波に HF0(高周波律動)及び DC(direct current)電位変化を用いた広帯域脳波解析を施行したが、現時点では特徴的な所見は得られずさらなる検討が必要と考えられた。

#### 引用文献

Fujiwara K, Miyajima M, Yamakawa et al. Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features. IEEE Trans Biomed Eng 2016 ;63:1321-32

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Takahashi S, Shimizu K, Inaji M, Hashimoto S, Yamamoto S, Maehara T  | 4. 巻<br>100           |
| 2. 論文標題<br>Effectiveness of perampanel as a first add-on antiepileptic drug for the treatment of partial epilepsy.                 | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Epilepsy Behav.  | 6. 最初と最後の頁<br>106492  |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.yebeh.2019.106492   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-             |
| 1. 著者名<br>Mikuni N, Usui N, Otsubo H, Kawai K, Kishima H, Maehara T, Mine S, Yamamoto T  | 4. 巻<br>61            |
| 2. 論文標題<br>Current Status and Future Objectives of Surgical Therapies for Epilepsy in Japan  | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Neurol Med Chir (Tokyo)  | 6. 最初と最後の頁<br>619-628 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.2176/nmc.st.2021-0230. Epub 2021 Oct 8   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-             |
| 1. 著者名<br>Orihara A, Hara K, Hara S, Shimizu K, Inaji M, Hashimoto S, Maehara T  | 4. 巻<br>82            |
| 2. 論文標題<br>Effects of sevoflurane anesthesia on intraoperative high-frequency oscillations in patients with temporal lobe epilepsy | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Seizure  | 6. 最初と最後の頁<br>44-49   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.seizure.2020.08.029. Epub 2020 Sep 8  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-             |
| 1. 著者名<br>Egawa M, Hara K, Ikeda M, Kono E, Miyashita S, Miyasaka N, Inaji M, Maehara T, Yoshida M                                 | 4. 巻<br>111           |
| 2. 論文標題<br>Role of obstetricians in promoting pregnancy-related knowledge among women with epilepsy in Japan                       | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Epilepsy Behav   | 6. 最初と最後の頁<br>107176  |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.yebeh.2020.107176. Epub 2020 Jun 27   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-             |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Yamakawa T, Miyajima M, Fujiwara K, Kano M, Suzuki Y, Watanabe Y, Watanabe S, Hoshida T, Inaji M, Maehara T           | 4. 巻<br>20         |
| 2. 論文標題<br>Wearable Epileptic Seizure Prediction System with Machine-Learning-Based Anomaly Detection of Heart Rate Variability | 5. 発行年<br>2020年    |
| 3. 雑誌名<br>Sensors (Basel)   | 6. 最初と最後の頁<br>3987 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/s20143987   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-          |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Inaji M, Yamamoto T, Kawai K, Maehara T, Doyle WK                             | 4. 巻<br>61         |
| 2. 論文標題<br>Responsive Neurostimulation as a Novel Palliative Option in Epilepsy Surgery | 5. 発行年<br>2021年    |
| 3. 雑誌名<br>Neurol Med Chir (Tokyo)   | 6. 最初と最後の頁<br>1-11 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2176/nmc.st.2020-0172. Epub 2020 Dec 2                   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-          |

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>関沢 拓海、合田 飛、宮島 美穂、藤原 幸一、加納 学、稲次 基希、前原 健寿、高橋 英彦 |
| 2. 発表標題<br>心拍変動に基づくてんかん発作検出アルゴリズムの汎用性の検証                 |
| 3. 学会等名<br>第8回全国てんかんセンター協議会総会                            |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>前原健寿、藤原幸一、宮島美保、合田飛、安倍大数、橋本聡華、稲次基希 |
| 2. 発表標題<br>心拍変動を用いたてんかん発作予知 慢性頭蓋内電極脳波を用いた解析  |
| 3. 学会等名<br>第6回脳神経外科 BMI研究会                   |
| 4. 発表年<br>2019年                              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>宮島美保、藤原幸一、合田飛、安倍大数、橋本聡華、関拓哉、稲次基希、前原健寿 |
| 2. 発表標題<br>心拍変動を用いたてんかん発作予知 頭蓋内電極脳波留置症例における検討    |
| 3. 学会等名<br>第43回日本てんかん外科学会                        |
| 4. 発表年<br>2020年                                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Miho Sakuma, , Miho Miyajima, Motoki Inaji, Masato Serino, Koichi Fujiwara, Kano Manabu, Taketoshi Maehara   |
| 2. 発表標題<br>Epileptic Seizure Prediction Based on Heart Rate Variability in a Patient with Intractable Epilepsy Due to Trauma under Electrocorticogram Monitoring: A Case Report |
| 3. 学会等名<br>75th annual meeting of american epilepsy society   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>佐久間美帆, 宮島美穂 , 稲次基希, 芹野真郷, 藤原幸一 , 加納学 , 前原健寿      |
| 2. 発表標題<br>性頭蓋内脳波記録中に心拍変動解析を用いたてんかん発作予知を行った, 外傷性難治てんかん患者の1例 |
| 3. 学会等名<br>第 80回日本脳神経外科学会総会                                 |
| 4. 発表年<br>2021年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                         | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                  | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 藤原 幸一<br><br>(FUJIWARA Kouichi)<br><br>(10642514) | 名古屋大学・工学研究科・准教授<br><br><br><br>(13901) |    |

#### 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|