

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 9 月 14 日現在

機関番号：26201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17362

研究課題名(和文)機械学習を利用した自己組織化マップによる急性脳症の早期診断および予後予測法の開発

研究課題名(英文) Distinguishing acute encephalopathy by acute phase using machine learning and self-organizing map

研究代表者

大栗 聖由 (Masayoshi, Oguri)

香川県立保健医療大学・保健医療学部・講師

研究者番号：70791078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、発症早期のAESDとFSの双極誘導における脳波をコンピュータにて定量的に解析し、発症早期における患者個々の鑑別ができる検査法の開発を目的とする。研究成果として、脳波解析によりalphaや速波成分によってAESDはFSと比較し有意に低値を示し、脳の機能的結合性上昇している結果となった。また、自己組織化マップを用いたAESD診断マップより、AESD症例20例中16例を診断可能であった。発症48時間以内のAESDに脳波解析を行うことで、画像所見を呈する前のU fiber障害を早期に発見している可能性があり、けいれん重積後に徐波を呈するFSとの鑑別点になりえると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、発症48時間以内の脳波解析を用いることでAESDとFSの客観的な鑑別点を明らかにすることができた。また、脳波解析結果を用いることで、発症後急性期におけるAESDとFSの鑑別を行える可能性が考えられた。また、自己組織化マップを用いることで、AESDとFSの自動鑑別診断の可能性を示すことができた。

今後、症例数を増やして自動診断マップの有用性を確認することで、臨床現場で用いられている脳波計に組み込めるソフトを開発できる。ソフトが完成し、臨床の脳波計に組み込むことが可能となれば、発症急性期にAESDとFSの鑑別診断補助システムとして稼働でき、急性脳症の早期鑑別が可能となる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed at developing a test method that can quantitatively analyze brain waves in bipolar induction of AESD and FS and distinguish individual patients in the early stage of onset. The results conveyed that AESD showed a significantly lower value than FS due to alpha and fast wave components in EEG analysis. Further, the functional connectivity of the brain was increased. In addition, 16 out of 20 AESD cases could be diagnosed from the AESD diagnosis map using the self-organizing map.

By performing EEG analysis for AESD within 48 hours of onset, it is possible that U-fiber disorders may be detected at an early stage before consulting imaging results. Furthermore, it is a distinguishing point from FS, which shows slow waves after status epilepticus.

研究分野：小児神経

キーワード：急性脳症 小児 脳波解析 power spectrum phase lag index 自己組織化マップ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児の急性脳症は、本邦の乳幼児に多く、「ほとんどの場合、感染症に続発し急性発症して意識障害を主徴とする症候群」と定義されている。その中でもけいれん重積型(二相性)急性脳症は頻度が高く、死亡例は少ないが後遺症を高確率に残すことが報告されている。発症後3~9日経過してからMRIにて皮質下白質の異常が認められるが、発症2日目までの診断法は確立されていない。また、予後良好な熱性けいれん重積でも発症から数日はよく似た症状経過を呈する。急性脳症は低体温療法などの特異的治療があるため、早期の熱性けいれん重積との鑑別方法の確立が望まれている。

急性脳症の急性期に脳波で大きな周波数の遅い波(大徐波)が診断に有用といわれているが、実際われわれが行った急性脳症17人と熱性けいれん重積20人の脳波波形における視覚的な検討では、両群ともほぼ全例に大徐波を認めたため、鑑別に有用ではなかった。両群の脳波の鑑別は視覚的な判読では困難であった。

次に、視覚的に早期鑑別できなかった症例の脳波について、周波数解析を行った。その結果、発症後24時間以内では大徐波に埋もれて確認できない速波が熱性けいれん重積と比較し、急性脳症(特にけいれん重積型脳症)で有意に減少することを発見した。私たちは発症急性期の脳波を解析することで、急性脳症では皮質下白質の障害により速波成分が少ない徐波が生成され、熱性けいれん重積では皮質の過同期により速波成分を含む徐波が生成されるのではないかと仮説を立てた。

2. 研究の目的

これまでの研究成果や予備実験から、脳波では視覚的に確認困難な“速波”が急性脳症と熱性けいれん重積を鑑別するカギであると仮説を立てた。本研究では脳波の速波成分に着目し、機械学習を利用した自己組織化マップを用いて急性脳症の新たな自動鑑別診断および予後予測法を開発する。

3. 研究の方法

共同研究施設から、けいれん重積(30分以上持続したけいれん)を発症し、救急外来で記録された発症後2日以内のデジタル脳波データ40例(急性脳症20例、熱性けいれん重積20例)を収集し、脳波解析を行った。

解析にはMATLABを用いて脳波を定量的に解析できるpower spectrum解析と位相差を解析できるphase lag indexを用いて行った。Phase lag indexは、位相関連性(0~1)の平均値を周波数ごと(1~40Hz)に算出して記録した。0に近いほど位相がずれており、1に近いほど位相がそろっていると判断した。その後、「教師なし学習」を行い類似データの集合体を作成することができる自己組織化マップを用いてAESDとFSの自動鑑別マップを作成した。

4. 研究成果

1. パワースペクトラム解析結果: AESDは、Theta、Alpha、Beta、Gamma周波数帯域においてFSと比較し有意に低値を示した。また、AESDとFS鑑別における感度と特異度は、Beta周波数帯域で感度90%、Alpha周波数帯域で特異度95%となった(図1)。

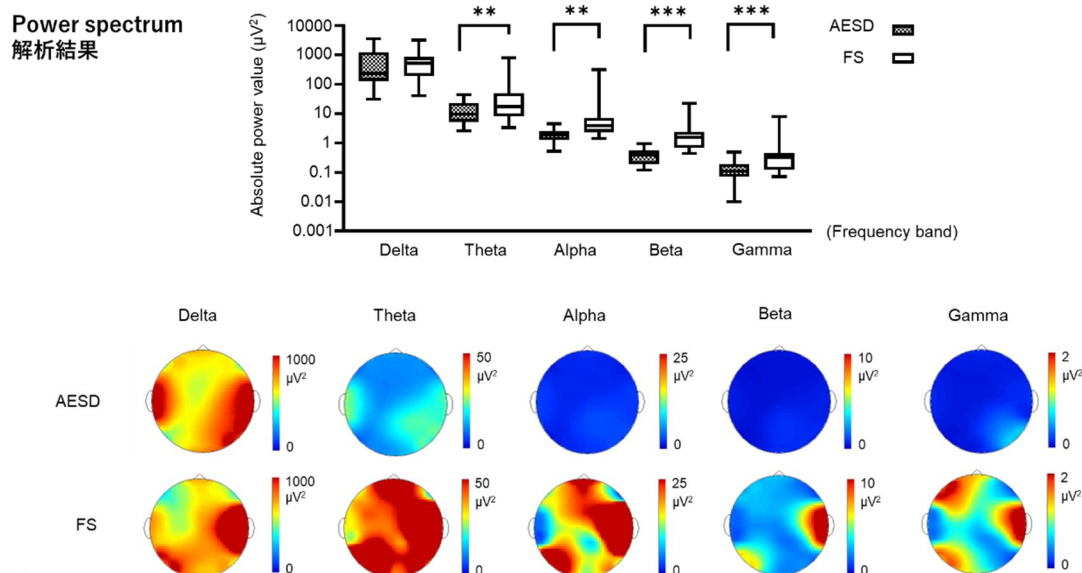


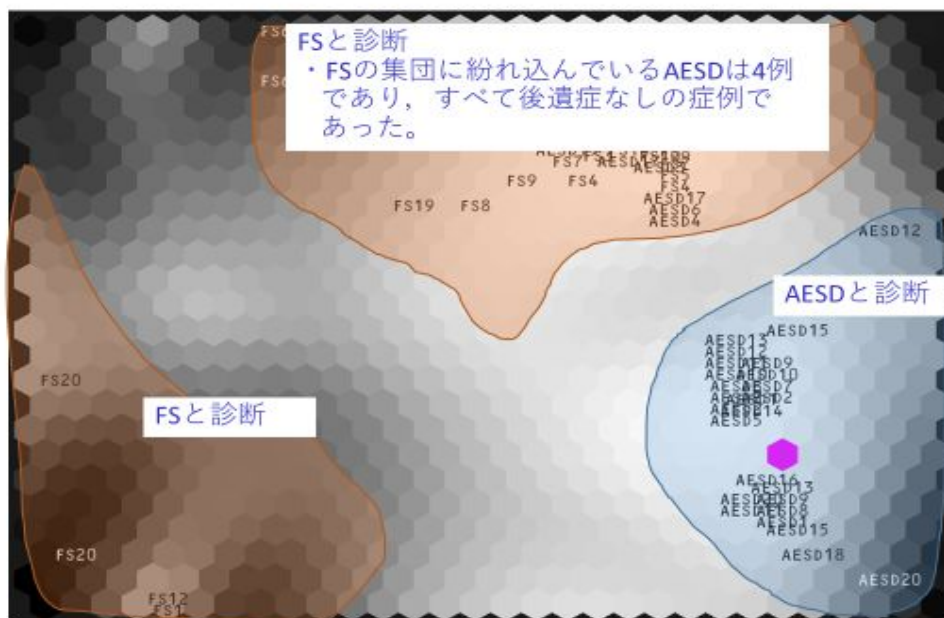
図1

2. Phase lag index: AESDはFSと比較し、周波数成分にかかわらず電極間の機能的結合性

(同期性)が有意に上昇していた。

3. 自己組織化マップを用いた AESD 診断マップ: AESD 症例 20 例中 16 例を診断可能であった。また、残り 4 例はすべて後遺症なしであり、後遺症が認められない FS の中に分類されていた。

自己組織化マップを用いた AESD 診断マップ



発症 48 時間以内の AESD では、発症後早期で遷延する徐波を認める FS と比較して速波成分が有意に減少し、電極間の同期性が上昇する傾向であった。画像所見を呈する前の U fiber 障害を早期に発見している可能性があり、けいれん重積後に徐波を呈する FS との鑑別点になりえると考えられた。また、本検討において、脳波解析結果を用いた自己組織化マップを作成し、AESD と FS の診断マッピングを開発した。今後は症例数を増やし、自動鑑別マップの有用性を検討していきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Oguri Masayoshi, Okanishi Tohru, Ikeguchi Takuya, Ogo Kaoru, Kanai Sotaro, Maegaki Yoshihiro, Wada Shinichi, Himoto Takashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Influence of gender on diaphragm thickness using a method for determining intima media thickness in healthy young adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Medical Imaging	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12880-022-00748-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yamada Hiroyuki, Okanishi Tohru, Okazaki Tetsuya, Oguri Masayoshi, Fukuda Hiromi, Uchiyama Yuri, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi, Maegaki Yoshihiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Gait disturbance in a patient with de novo 1.0-kb SOX2 microdeletion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 68~72
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.braindev.2021.07.007	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Oguri Masayoshi, Okanishi Tohru, Kanai Sotaro, Baba Shimpei, Nishimura Mitsuyo, Ogo Kaoru, Himoto Takashi, Okanari Kazuo, Maegaki Yoshihiro, Enoki Hideo, Fujimoto Ayataka	4. 巻 11
2. 論文標題 Phase Lag Analyses on Ictal Scalp Electroencephalography May Predict Outcomes of Corpus Callosotomy for Epileptic Spasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 576087
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2020.576087	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yamada Hiroyuki, Tamasaki Akiko, Oguri Masayoshi, Hori Ikumi, Saitoh Shinji, Maegaki Yoshihiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Frequent epileptic apnoea in a patient with Pitt-Hopkins syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Epileptic Disorders	6. 最初と最後の頁 673~677
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1684/epd.2020.1212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Takashi, Nomura Yuki, Oguri Masayoshi, Hirooka Yasuaki, Hanajima Ritsuko	4. 巻 20
2. 論文標題 Olfactory function deteriorates in patients with Parkinson's disease complicated with REM sleep behavior disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100261 ~ 100261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.enesci.2020.100261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanai Sotaro, Okanishi Tohru, Nishimura Mitsuyo, Oguri Masayoshi, Enoki Hideo, Maegaki Yoshihiro, Fujimoto Ayataka	4. 巻 11
2. 論文標題 Insufficient Efficacy of Corpus Callosotomy for Epileptic Spasms With Biphasic Muscular Contractions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.00232	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Hiroyuki, Ohno Koyo, Shiota Madoka, Togawa Masami, Utsunomiya Yasushi, Akaboshi Shinjiro, Tsuchie Hirokazu, Okada Takayoshi, Oguri Masayoshi, Higami Shigeru, Noma Hisashi, Maegaki Yoshihiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Prevalence and clinical characteristics of children with medical complexity in Tottori Prefecture, Japan: A population-based longitudinal study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 747 ~ 755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.06.008	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Matsuura Kazuki, Ishikura Ryoko, Oguri Masayoshi, Saito Yoshiaki	4. 巻 62
2. 論文標題 Atypical Symptoms in Migraine-Related Alice in Wonderland Syndrome: Expansion of the Phenotype and Reflection on the Pathomechanism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Yonago Acta Medica	6. 最初と最後の頁 163 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33160/yam.2019.03.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kurata Hirofumi, Saito Kengo, Kawashima Fumiaki, Ikenari Takuya, Oguri Masayoshi, Saito Yoshiaki, Maegaki Yoshihiro, Mori Tetsuji	4. 巻 244
2. 論文標題 Developing a mouse model of acute encephalopathy using low-dose lipopolysaccharide injection and hyperthermia treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 743 ~ 751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1535370219846497	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Kanai Sotaro, Oguri Masayoshi, Okanishi Tohru, Itamura Shinji, Baba Shimpei, Nishimura Mitsuyo, Homma Yoichiro, Maegaki Yoshihiro, Enoki Hideo, Fujimoto Ayataka	4. 巻 9
2. 論文標題 Symmetry of ictal slow waves may predict the outcomes of corpus callosotomy for epileptic spasms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56303-3	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Oguri Masayoshi, Saito Yoshiaki, Okanishi Tohru, Matuura Yuka, Akiyama Shota, Ikeguchi Takuya, Narita Aya, Hirooka Yasuaki, Maegaki Yoshihiro	4. 巻 42
2. 論文標題 High-frequency component in flash visual evoked potentials in type 3 Gaucher disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 19 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.08.005	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ueda Riyo, Takeichi Hiroshige, Kaga Yoshimi, Oguri Masayoshi, Saito Yoshihiko, Nakagawa Eiji, Maegaki Yoshihiro, Inagaki Masumi	4. 巻 42
2. 論文標題 Atypical gamma functional connectivity pattern during light sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 129 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.11.001	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 大栗聖由, 小河佳織, 末澤千草, 太田安彦, 山口航, 樋本尚志
2. 発表標題 香川県立保健医療大学における臨床生理学実習の新型コロナウイルス感染対策について
3. 学会等名 第15回日本臨床検査学教育学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大栗聖由, 岡西徹, 金井創太郎, 前垣, 義弘
2. 発表標題 脳波周波数解析を用いた小児けいれん重積型（二相性）急性脳症の早期バイオマーカーの確立
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masayoshi Oguri, Tohru Okanishi, Ichiro Kuki, Yuko Nakamura, Takashi Himoto, Yoshihiro Maegaki
2. 発表標題 Assessment of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion from febrile status epileptics and febrile seizure using EEG spectrum analysis
3. 学会等名 ISDEE2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masayoshi Oguri, Masashi Nishiyama, Yoshio Iwai, Yoshihiro, Maegaki
2. 発表標題 Early differentiation of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion in patients with febrile status epilepticus using phase lag index
3. 学会等名 The International Child Neurology Association virtual Congress 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大栗 聖由, 池口 拓哉, 和田 晋一, 小河 佳織, 前垣 義弘, 樋本 尚志
2. 発表標題 健常者における横隔膜筋厚と口腔内圧の検討
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shota AKIYAMA, Masayoshi OGURI, Masashi NISHIYAMA, Yuka MATSUURA, Yoshiaki SAITO, Yasuaki Hirooka, and Yoshihiro MAEGAKI
2. 発表標題 EARLY DIFFERENTIATION OF ACUTE ENCEPHALOPATHY WITH BIPHASIC SEIZURES AND LATE REDUCED DIFFUSION FROM FEBRILE STATUS EPILEPTICUS USING EEG ANALYSIS
3. 学会等名 The 20th International Symposium on Status Epilepticus (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋山 翔太, 大栗 聖由, 西山 正志, 池口 拓哉, 佐藤 研吾, 廣岡 保明, 前垣 義弘
2. 発表標題 脳波を用いたけいれん重積型急性脳症 (AESD) と熱性けいれん (FS) の早期鑑別
3. 学会等名 日本臨床検査教育協議会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 けいれん重積型急性脳症の診断支援装置	発明者 前垣義弘、大栗聖由	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、6856917	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 けいれん重積型急性脳症の診断支援装置、診断支援プログラム及び診断支援方法	発明者 前垣義弘、大栗聖由、岩井儀雄、西山正志、臼井愛美	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-147916	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	前垣 義弘 (Maegaki Yoshihiro)	鳥取大学・医学部脳神経医科学講座脳・神経小児科学 (15101)	

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