

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19832

研究課題名（和文）片頭痛の発作発症時期同定のための疼痛筋電位解析

研究課題名（英文）Analysis of Electromyograph to estimate the Onset Time of the Migraine Attacks

研究代表者

下田 真吾（Shimoda, Shingo）

名古屋大学・医学系研究科・特任教授

研究者番号：20415186

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、筋活動のように日常生活の中で取得できる生体信号から片頭痛などの神経系疾患の問題点を抽出し、疾患の早期発見や予測、さらには個別化医療の実現に向けたここに応じた状態の出力を目標に研究を進めた。具体的には、片頭痛患者の首肩回りの筋活動から片頭痛発作を予測するためのWearableデバイスの開発と、それを利用した計測解析を進め、筋活動・大脳基底核・三叉神経等の関連をモデル化するとともに、その有効性の実験的検証を進めた。さらにその結果を基に片頭痛の起こりやすさの指標の提案を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通じて、日常生活の中で常時生体信号を計測し、自らの状態を把握する重要性を認識することができた。多くの場合そのような生体信号は無意識の中で変化しており、その無意識の変化を的確にとらえ、意識的な症状が出る前に適切な対処を行っていくことが、今後の医療・ヘルスケアにとって非常に重要な側面となっていくものと思われる。とくに筋活動は、神経系の最終出力としてその重要な役割を果たすことが期待されるが、神経系・免疫系・内分泌系など様々なものの変化を適切にとらえていく必要がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to extract issues related to neurological disorders such as migraines from biosignals obtainable in daily life, like muscle activity, and to develop outputs tailored to the condition for early detection, prediction of diseases, and realization of personalized medicine.

Specifically, we developed a wearable device to predict migraine attacks from the muscle activity around the neck and shoulders of migraine patients. We advanced measurement analysis using this device, modeled the relationships among muscle activity, basal ganglia, trigeminal nerve, and others, and conducted experimental validation of their effectiveness. Based on these results, we also proposed an index for the likelihood of migraines.

研究分野：ロボティクス

キーワード：片頭痛 筋活動 リアルタイム計測 個別化医療

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、世界人口の 52 %の人が頭痛に苦しめられている[1]。日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会が監修作成した「頭痛の診断ガイドライン 2021」[2]によるとわが国での片頭痛の有病率は 8.4 %、緊張型頭痛の有病率は約 22 %である。少なくとも日本人の約 3 人に 1 人は年に 1 回は頭痛の経験がある計算となる。中でも片頭痛は日常生活への影響が大きい頭痛と言われており、Sakai ら[3] が調査した片頭痛患者の 74.2 %は片頭痛によって日常生活が損なわれていると述べており、Takeshima ら[4] が調査した片頭痛患者の 20.3 %は 3 か月の間に仕事ができない期間があったと述べた。そのため、アブセンティーズムおよびプレゼンティーズムによる経済損失が大きな問題となっている[5]。また米国における生涯生存年数を下げる疾患で片頭痛は第 3 位[6]、世界では第 2 位である[7]。

片頭痛とは頭部の片側もしくは両側にズキズキとした拍動性の痛みが発生し、痛みが 4~72 時間持続する頭痛である[8]。片頭痛は「前兆のある片頭痛」と「前兆のない片頭痛」に大別され、キラキラした光が視界に現れる閃輝暗点と呼ばれる症状が前兆症状として一定時間現れることがある。また、前兆期より以前に予兆期が存在することが知られており、予兆期には疲労感や集中力の低下、頸部のこり、食欲亢進などが現れる[9]。そして、ストレスやホルモンの変化、空腹、気象の変化、香水、頸部痛などの要因が引き金となって片頭痛が発生する[10]。しかし、主な原因が 1 つとは限らず、複数の要因の影響を受ける片頭痛患者がいるため、片頭痛発作のコントロールが難しい場合がある。そのため、実際の治療は予防と発作時の急性期治療薬の使用に大別される。後者の中心は、頭痛をもたらしている拡張した血管を収縮させるトリプタン系薬である。トリプタン系薬は片頭痛発作早期の段階での服用が推奨されており[11]、頭痛がピークに達してからの服用では十分な効果が得られない。そのため、適切な服薬タイミングがわからない片頭痛患者の場合は QOL が著しく低下する。片頭痛患者の QOL を高めるためには、日常的に患者の状態を把握することで片頭痛が起こりやすい時期を予測し、適切な服薬タイミングを教示することが重要となる。

本研究では、ウェアラブル表面筋電位センサを用いて片頭痛患者の日常生活での頸部表面筋電位(Surface electromyography: sEMG)を計測し、sEMGを基に片頭痛が起こりやすい時期を予測することと、これらの客観的指標を用いて適正な服用タイミングを「見える化」し、教示することを目指す。片頭痛患者の中には頸部にコリを感じる人がいるため[5]、頸部周辺の筋が片頭痛の影響を受けやすいと考え、今回頸部を sEMG の計測対象とする。片頭痛予測においては、片頭痛発生メカニズムの仮説を基に片頭痛の筋への影響を表現する指標を定義する。

2. 研究の目的

片頭痛の発生や片頭痛の前兆の発生メカニズムに関して複数の仮説が提唱されている[12][13][14][15]。Moskowitz ら[13]は、三叉神経の興奮によって片頭痛が発生するという三叉神経血管説を提唱した。

三叉神経血管説における痛みの発生メカニズムとは、血管周辺の三叉神経終末が興奮することにより、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide: CGRP)などの神経ペプチドが放出され、血管拡張や神経原性炎症が起こり、三叉神経を介して高次中枢に痛みの情報が投射されるというものである。この説は臨床における症状と照らし合わせて妥当なものと考えられており、CGRPを抑制する薬剤が片頭痛の発作頻度を減少させ、痛みを軽減することが示されている。しかし、どのような刺激が三叉神経終末を興奮させているのかは特定できていない。

一方、予兆症状は片頭痛の原因となる神経活動の変化が痛みの発生時や前兆症状より前に起きていることを示唆している。実際にSchulte ら[14]は、fMRIを用いて片頭痛患者の脳活動を継続して計測することで、片頭痛の発生の 48 時間前から脳の視床下部が活動し、三叉神経脊髄路核との機能的接続が強化されることを示した。この結果は視床下部が片頭痛の主要な発生源として働いている可能性を示唆している。

視床下部は交感神経および副交感神経からなる自律神経の調節を行い、ストレス反応、摂食行動、睡眠などを協調して管理している中枢である。予兆期の症状は疲労感や集中力の低下、頸部の肩こりおよび抑うつ気分であり、これらは視床下部の活動、特に交感神経の活動の影響を強く受けられていると考えられる。

3. 研究の方法

本研究では片頭痛の発生以前の視床下部の活動が頸部の筋の sEMG にも影響を及ぼすと仮定し、ウェアラブルデバイスを用いて片頭痛に関連した神経活動変化による sEMG への影響を検出することで片頭痛が起きやすい時期の予測を検討する。

視床下部、特に交感神経の活動を引き起こす事象の 1 つとして精神的ストレスが知られている[16]。

また、ストレスは僧帽筋の sEMG の振幅および二乗平均平方根(Root mean square: RMS)を安静時に比べて有意に高め、平均および中央周波数(Median frequency: MF)を安静時に比べて有意に低くすることが知られている[17]。

そこで本研究では、僧帽筋の sEMG の RMS と MF から成る Migraine-likelihood index

$$Migraine\text{-}likelihood\ index = \frac{RMS}{MF} \quad (1)$$

を導入し、視床下部の活動を表現することにする。

しかしながら、視床下部は自律神経系の調節を行っており常に活動していると考えられるため、視床下部の活動が確実に片頭痛を引き起こすとは考えづらい。

本研究では仮説として、視床下部の活動は片頭痛が起きやすい状態を作り出しており、片頭痛が起きやすい状態時に外的要因が trigger となって加わることで片頭痛へ発展すると考える。

本研究では、Migraine-likelihood index(MI)が視床下部の活動を表現すると仮定し、MI を用いて片頭痛が起きやすい状態を捉えることを試みる。今回、MI の時系列変化と標準偏差に着目する。MI の時系列変化を基に視床下部の活動の強度の変化を確認する。

また、視床下部の活動が大きく頻繁に変化する状態を不安定な状態と考え、それを MI の標準偏差によって表現することで視床下部の活動の不安定さの変化を確認する。

それらの結果と実際に片頭痛が起こった時期との比較を行い、片頭痛が起きやすい状態を捉えることを試みる。

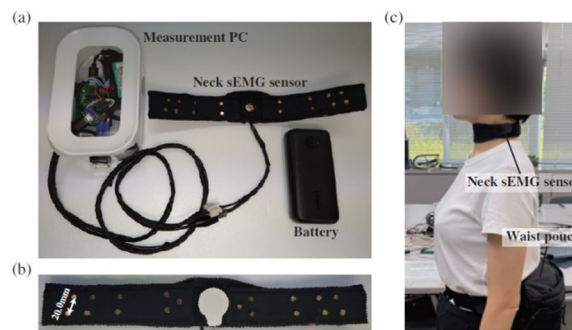


図 1 頸部 sEMG 計測用ウェアラブルデバイス. (a) ウェアラブルデバイス全体図. (b)sEMG センサ部. (c) ウェアラブルデバイス装着例

頸部 sEMG 計測用ウェアラブルデバイス

頸部 sEMG 計測用ウェアラブルデバイスは我々が開発してきた中密度 sEMG センサ[18]の技術を応用して開発を行った。

図 1(a)は、我々が開発した頸部 sEMG 計測用ウェアラブルデバイスである。

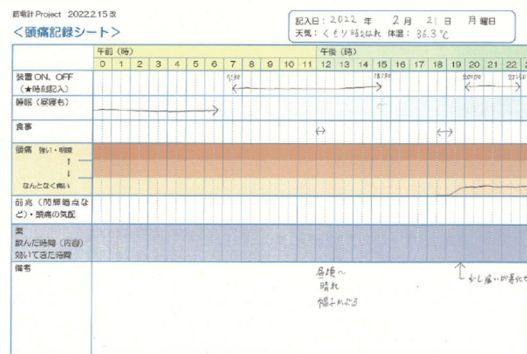


図 2 頭痛記録シートの記入例

sEMG 計測部(図 1(b))には、左右それぞれ 8 つの電極が配置されており、左右それぞれ 4ch の sEMG が計測可能である。sEMG のサンプリング周波数は 2.0[kHz]である。計測された信号は分解能 16bit で A/D 変換によって 0.0 から 3.3[V]の間の値に変換される。またセンサは sEMG だけでなく、気圧計付き IMU(WT901B, WitMotion Shenzhen Co.,Ltd)および GPS(Adafruit Ultimate GPS with USB - 66 channel w/10 Hz updates, Adafruit)を実装しており、気圧や動作、センサの稼働時間の記録が可能である。計測用 PC には Raspberry Pi zero を使用しており、バッテリー駆動で約 24 時間連続使用が可能である。図 1(c)はデバイス使用時の様子である。被験者は sEMG センサを首に巻き、バッテリーおよび計測用 PC を入れたポーチを腰に装着した状態で日常生活を行う。

4. 研究成果

実験条件

本実験は、社会福祉法人シナプス埼玉精神神経センターおよび理化学研究所の倫理審査で承認された実験プロトコルに則って行われた。被験者は反復性片頭痛患者の成人男女8名 (Mean: 32.8歳, SD: 6.2)である。すべての被験者は実験承諾書に同意し、実験に参加した。被験者は可能な限り頸部 sEMG 計測用ウェアラブルデバイスを装着し、日常生活を送ることが求められた。また被験者は図2の記入例のように、デバイスを装着した日の気候や装着した時間、頭痛の強度、服薬や前兆の有無などを頭痛記録シートに記入することが求められた。この頭痛記録シートによって片頭痛と sEMG データの比較が容易となる。

頸部 sEMG 計測結果

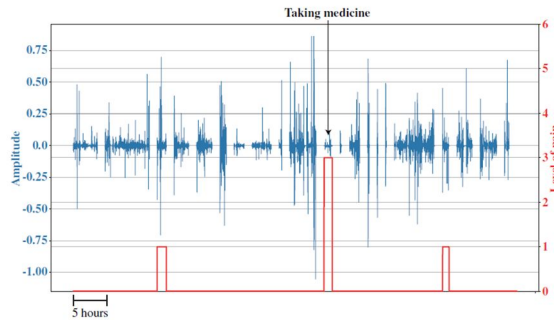


図3 片頭痛患者の左僧帽筋の sEMG および片頭痛時の痛みのレベル。

主に片頭痛が発生した時期が明確になっている被験者1名のデータについて詳しく述べる。本被験者は合計11日間で21回の計測を行い、1日平均約2.4時間 sEMG の計測を行った。

図3の青線は被験者が計測した21回分の左僧帽筋の sEMG データを並べたものである。sEMG はノイズ除去を行い、1000点ごとに描画した。赤線は、頭痛記録シートにおける頭痛の痛みの最大値を6としたときの片頭痛発作時の痛みのレベルを表している。本被験者は計測時に3回の片頭痛発作があり、そのうち1回で服薬した。本実験では長時間の sEMG 計測を行っており、片頭痛患者を対象としたこのような sEMG 計測を行った例は他には見られない。

[1] Lars Jacob Stovner, Knut Hagen, Mattias Linde, and Timothy J Steiner: “The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates”, *The journal of headache and pain*, vol. 23, no. 1, pp. 1?17, 2022.

[2] “頭痛の診療ガイドライン 2021”, https://www.jhsnet.net/pdf/guideline_2021.pdf

[3] F. Sakai and H. Igarashi: “Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey”, *Cephalalgia*, vol. 17, no. 1, pp. 15?22, 1997.

[4] Takao Takeshima, Kumiko Ishizaki, Yoko Fukuhara, Tamami Ijiri, Masayoshi Kusumi, Yosuke Wakutani, Masatada Mori, Mika Kawashima, Hisanori Kowa, Yoshiki Adachi, and others: “Populationbased door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study”, *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 44, no. 1, pp. 8?19, 2004.

[5] Toshihiko Shimizu, Fumihiko Sakai, Hitoshi Miyake, Tomofumi Sone, Mitsuhiro Sato, Satoshi Tanabe, Yasuhiro Azuma, and David W Dodick: “Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace”, *The Journal of Headache and Pain*, vol. 22, no. 1, pp. 1?11, 2021.

[6] Valery L Feigin, Theo Vos, Fares Alahdab, Arianna Maeve L Amit, Till Winfried B?arnighausen, Ettore Beghi, Mahya Beheshti, Prachi P Chavan, Michael H Criqui, Rupak Desai, and others: “Burden of neurological disorders across the US from 1990-2017: a global burden of disease study”, *JAMA neurology*, vol. 78, no. 2, pp. 165?176, 2021.

[7] Valery L Feigin, Emma Nichols, Tahiya Alam, Marlana S Bannick, Ettore Beghi, Natacha Blake, William J Culpepper, E Ray Dorsey, Alexis Elbaz Richard G Ellenbogen, and others: “Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990?2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016”, *The Lancet Neurology*, vol. 18, no. 5, pp. 459?480, 2019.

[8] “The International Classification of Headache Disorders 3rd edition” <https://ichd-3.org/>

- [9] NJ Giffin, L Ruggiero, Richard B Lipton, SD Silberstein, JF Tvedskov, J Olesen, J Altman, Peter J Goadsby, A Macrae, : "Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study", *Neurology*, vol. 60, no. 6, pp. 935-940, 2003.
- [10] Leslie Kelman: "The triggers or precipitants of the acute migraine attack", *Cephalalgia*, vol. 27, no. 5, pp. 394-402, 2007.
- [11] D Valade: "Early treatment of acute migraine: new evidence of benefits", *Cephalalgia*, vol. 29, no. 3 suppl, pp. 15-21, 2009.
- [12] John R Graham and Harold G Wolff: "Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate", *Archives of Neurology & Psychiatry*, vol. 39, no. 4, pp. 737-763, 1938.
- [13] MA Moskowitz, MG Buzzi, DE Sakas, and MD Linnik: "Pain mechanisms underlying vascular headaches. Progress Report 1989.", *Revue neurologique*, vol. 145, no. 3, pp. 181-193, 1989.
- [14] Laura H Schulte and Arne May: "The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks", *Brain*, vol. 139, no. 7, pp. 1987-1993, 2016.
- [15] Karl Spencer Lashley: "Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine", *Archives of Neurology & Psychiatry*, vol. 46, no. 2, pp. 331-339, 1941.
- [16] Constantine Tsigos and George P Chrousos: "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress", *Journal of psychosomatic research*, vol. 53, no.4, pp. 865-871, 2002.
- [17] Jacqueline Wijsman, Bernard Grundlehner, Julien Penders, and Hermie Hermens: "Trapezius muscle EMG as predictor of mental stress", *ACM transactions on embedded computing systems (TECS)*, vol. 12, no.4, pp. 1-20, 2013.
- [18] S Okajima, E I´a´nez E, H Yamasaki, AC Garc´a, FS Alnajjar, N Hattori, and S Shimoda S: "Quantification of Extent of Muscle-skin Shifting by Traversal sEMG Analysis Using High-density sEMG Sensor", In 2019 IEEE International Conference on Cyborg and Bionic Systems (CBS), pp. 272-277, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡島 正太郎
2. 発表標題 ウェアラブルデバイスを用いた日常生活の頸部 表面筋電の計測による片頭痛発作予測の検討
3. 学会等名 日本ロボット学会学術講演会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	島津 智一 (Shimazu Tomokazu) (10322413)	埼玉医科大学・医学部・客員講師 (32409)	
研究分担者	安 ち (An Qi) (70747873)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授 (12601)	
研究分担者	岡島 正太郎 (Okajima Shotaro) (90846544)	国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・研究員 (82401)	
研究分担者	上田 彩子 (Ueda Sayako) (40582416)	日本女子大学・人間社会学部・准教授 (32670)	

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
---------	---------