

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26870314

研究課題名(和文) 迷走神経刺激療法有効性事前判定のためのてんかん発作軽減効果予測手法の開発

研究課題名(英文) Development of method for predicting effect of VNS on epileptic seizure alleviation

研究代表者

藤原 幸一 (Fujiwara, Koichi)

京都大学・情報学研究科・助教

研究者番号：10642514

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)：難治性てんかんの治療法の1つに迷走神経刺激療法(VNS)がある。VNSは手術で胸部に植込んだデバイスにより左頸部迷走神経を電気刺激することで、てんかん発作の回数や症状を軽減する緩和的治療法であり、半数の患者において発作回数が半減すると報告されている。しかし、その作用機序は未だ解明されていない。そこで本研究では、VNSの作用機序解明に向け、VNS施行患者の臨床データ解析を行った。解析対象データはVNS施行患者のEEGである。本研究では、脳活動を反映したEEGにVNSによってどのような変化が現れたのかを調べた。前頭葉のコネクティビティ向上がてんかん発作緩和に影響しているとの知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：Vagus Nerve Stimulation (VNS) is treatment of refractory epilepsy; however, its physiological mechanism has not been fully understood. The mechanism of VNS needs to be investigated in order to avoid ineffective operations. Because an epileptic seizure is caused by the spread of excessive discharge from neurons in the cerebrum, analyzing effects of VNS on EEG would be useful for VNS mechanism investigation. The EEG data of epileptic patients with VNS were analyzed by using Granger Causality (GC) and the graph theory. In addition, a directed graph constructed from those GC values would express neural connection. The result supported the existing hypothesis indicating the bilateral asymmetry of the VNS effect on the brain, and furthermore, it suggested that VNS would increase neural connection between the frontal lobe and other brain regions, and that should control epileptic seizures by keeping patients awake.

研究分野：生体信号処理

キーワード：てんかん 脳波解析 迷走神経刺激療法 コネクティビティ

1. 研究開始当初の背景

難治性てんかんの治療法の1つに迷走神経刺激療法 (VNS) がある。VNS は手術で胸部に植込んだデバイスにより左頸部迷走神経を電気刺激することで、てんかん発作の回数や症状を軽減する緩和的治療法であり、2年間の治療継続により半数の患者において発作回数が半減すると報告されている。日本でも近年、保険収載され、適応となる患者が増加している。

しかし、その作用機序は未だ解明されておらず、そのため VNS 手術前にその効果を予測することはできないという問題がある。無駄な VNS 埋込手術を回避するためには、まず VNS の作用機序を解明する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、VNS の作用機序解明に向け、VNS 施行患者の臨床データ解析を行った。解析対象データは VNS 施行患者の脳波 (EEG) である。本研究では、脳活動を反映した EEG に、VNS による刺激の有無によってどのような変化が現れたのかを調べることで、VNS の作用機序解明につながる知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

VNS を埋め込んだてんかん患者 3 名より、術後の入院検査時に脳波を採取し、採取したデータに対してグラフ理論に基づいたコネクティビティ解析を実施した。

本研究で収集した患者臨床データの内訳は、前頭葉てんかん患者 2 名、全般性てんかん患者 1 名であって、本研究では、コネクティビティの指標として、グレンジャー因果性 (GC) を用い、GC に基づいて有向グラフを構築し、それぞれのノードでの入次数と出次数を EEG チャネル間のコネクティビティと定義した。

VNS 刺激期と間欠期でのコネクティビティの変化を観察した。

4. 研究成果

臨床データから VNS が脳活動に与える影響について考察したところ、左右脳半球間での神経活動の非対称性、VNS 刺激の脳辺縁系の神経活動への影響の 2 点で、既存の研究成果との一致が見られたことで、本研究の解析手法の有効性を確認した。

特に前頭葉てんかんにおいて、VNS

刺激中に前頭葉のコネクティビティが著しく上がっている様子が確認できた。てんかん発作は主に寝起きやぼうっとしているときなど集中力の欠けた状況で起きやすいとされるが、前頭葉の活動は集中力との関係が指摘されている。

このことより、前頭葉のコネクティビティ向上がてんかん発作緩和に影響していると考えられる。

現在は、本成果の確認のためにさらなるデータ臨床データの収集を行うとともに、より詳細に EEG を解析するため、高密度脳波計の採用を検討している段階である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 6 件)

1. T. Kodama, K. Kamata, K. Fujiwara, M. Kano, Toshitaka Yamakawa, I. Yuki, Y. Murayama: Schemic stroke detection by analyzing heart rate variability in rat middle cerebral artery occlusion model, IEEE Transactions on Neural Systems & Rehabilitation Engineering, 10.1109/TNSRE.2018.2834554 (2018)
2. K. Fujiwara, M. Miyajima, T. Yamakawa, E. Abe, Y. Suzuki, Y. Sawada, M. Kano, T. Maehara, K. Ohta, T. Sasai-Sakuma, T. Sasano, M. Matsuura, and E. Matsushima: Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 63, 1321/1332 (2016)
3. M. Matsuo, F. Masuda, Y. Sumi, M. Takahashi, N. Yamada, M. H. Ohira, K. Fujiwara, T. Kanemura and H. Kadotani: Comparisons of Portable Sleep Monitors of Different Modalities: Potential as Naturalistic Sleep Recorders, Frontiers in Neurology, [http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2016.00110\(2016\)](http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2016.00110(2016))
4. T. Kanemura, H. Kadotani, M. Matsuo, F. Masuda, K. Fujiwara, M. Ohira and N. Yamada: Evaluation of a Portable Two-channel Electroencephalogram Monitoring System to Analyze Sleep Stages, Journal of Oral and Sleep Medicine, 2, 101/108 (2016)

5. E. Abe, K. Fujiwara, T. Hiraoka, T. Yamakawa and M. Kano: Development of Drowsiness Detection Method by Integrating Heart Rate Variability Analysis and Multivariate Statistical Process Control, SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration, 9, 10/17 (2016)
6. K. Fujiwara and M. Kano: Efficient Input Variable Selection for Soft-sensor Design based on Nearest Correlation Spectral Clustering and Group Lasso, ISA Transactions, 58, 367/369 (2015)

〔学会発表〕(計 9 件)

1. S. Miyatani, K. Fujiwara, M. Kano: Denoising Autoencoder-based Modification of RRI data with Premature Ventricular Contraction for Precise Heart Rate Variability Analysis, IEEE EMBC, Jul 17-21, Hawaii (2018)
2. K. Hata, T. Abe, T. Inoue, K. Fujiwara, T. Kubo, T. Yamakawa, S. Nomura, H. Imoto, M. Suzuki, and M. Kano: CFD-Based Design of Focal Brain Cooling System for Suppressing Epileptic Seizures, Jul 1-5, San Diego (2018)
3. S. Ogawa, K. Fujiwara, E. Abe, T. Yamakawa, M. Kano, Design of False Heart Rate Feedback System for Improving Game Experience, IEEE ICCE2018, Jan. 12-14, Las Vegas (2018)
4. T. Kodama, K. Kamata, K. Fujiwara, M. Kano, T. Yamakawa, I. Yuki, Y. Murayama: A New Infarction Detection Method Based on Heart Rate Variability in Rat Middle Cerebral Artery Occlusion Model, IEEE EMBC2017, Jul. 10-15, Jeju, Korea (2017)
5. K. Hata, K. Fujiwara, M. Kano, T. Inoue, S. Nomura, H. Imoto, M. Suzuki: Design of Focal Brain Cooling System for Suppressing Epileptic Seizures, IEEE EMBC2017, July. 10-15, Jeju, Korea (2017)
6. K. Kamata, K. Fujiwara, T. Yamakawa,

M. Kano: Missing RRI interpolation for HRV analysis using Locally-Weighted Partial Least Squares Regression, IEEE EMBC2016, Aug. 16-20, Orlando, FL (2016)

7. K. Hata, K. Fujiwara, M. Kano, T. Inoue, S. Nomura, H. Imoto, M. Suzuki: CFD-based Design of Focal Brain Cooling Device for Preventing Epileptic Seizures, PSE Asia 2016, Jul. 25-27, Tokyo (2016)
8. K. Kamata, K. Fujiwara, T. Kodama, M. Kano, T. Yamakawa, N. Kobayashi, F. Shimizu: Development of Stroke Detection Method by Heart Rate Variability Analysis and Support Vector Machine, APSIPA ASC 2015, Dec. 17-19, Hong Kong (2015)
9. E. Abe, K. Fujiwara, H. Chigira, T. Yamakawa, K. Kano: Heart Rate Monitoring by Pulse Sensor Embedded Game Controller, APSIPA ASC 2015, Dec. 17-19, Hong Kong (2015)

〔図書〕(計 2 件)

1. ウェアラブルセンシング最新動向～電源・材料の開発から医療ヘルスケア分野への応用および次世代センシング技術, 情報機構, ISBN 978-4-86502-118-9, 2016年12月(5章分担執筆)
2. 藤原幸一, 宮島美穂, 山川俊貴, ウェアラブルデバイスとスマートフォンを用いたてんかん発作予知技術, Epilepsy, 2017年11月号 (2017)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 3 件)

1. 名称: 演算装置、検知装置、演算方法、及び、コンピュータプログラム  
発明者: 藤原幸一, 宮谷将太  
権利者: 京都大学  
種類: 特許  
番号: 特願 2018-90592  
出願年月日: 2018年5月  
国内外の別: 国内
2. 名称: 無呼吸識別システム及びコンピュータプログラム  
発明者: 藤原幸一, 仲山千佳夫, 加納学  
権利者: 京都大学

種類：特許  
番号：特開 2016-214491  
出願年月日：2016 年 5 月  
国内外の別：国内

3. 名称：眠気検出方法及び眠気検出装置  
発明者：山川俊貴，藤原幸一，平岡敏洋，阿部恵里花  
権利者：静岡大学・京都大学・エイケン工業株式会社  
種類：特許  
番号：特開 2015-226696  
出願年月日：2014 年 6 月  
国内外の別：国内

○取得状況（計 1 件）

1. 名称：てんかん性発作兆候検知装置、てんかん性発作兆候検知モデル生成装置、てんかん性発作兆候検知方法、てんかん性発作兆候検知モデル生成方法、てんかん性発作兆候検知プログラムおよびてんかん性発作兆候検知モデル生成プログラム  
発明者：藤原幸一，加納学  
権利者：京都大学  
種類：特許  
番号：特許第 6344912 号  
取得年月日：2018 年 5 月 22 日  
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://human.sys.i.kyoto-u.ac.jp/fujiwara/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤原幸一（Koichi FUJIWARA）  
京都大学・情報学研究科・助教  
研究者番号：10642514