

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：85306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09737

研究課題名(和文) 動画・脳波・呼吸心拍情報に基づく統合的新生児発作モニタリングシステムの提案

研究課題名(英文) Proposal of an integrated monitoring system for neonatal seizures based on informations of EEG, Video and Vital signs.

研究代表者

竹内 章人 (Takeuchi, Akihito)

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター(臨床研究部)・独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター(臨床研究部)・新生児科医師

研究者番号：40731386

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：当初、新生児の発作時動画画像解析を行ったが保育器内環境の影響で児の四肢位置情報の抽出が困難であった。その後対象を乳児に変更し、乳児のてんかん性spasmsについて、動画画像から抽出した四肢運動量変化量、運動量相関、脳波振幅変動、速波振幅を指標にしてNeural Network(LLGMN)を用いることで、90%以上の識別率、感度、特異度でspasmsと非発作時の運動を自動識別できた。また新生児用のマット型モニタの開発を行い、体表脈波信号処理の最適化を行ったところ、心拍信号と呼吸信号の抽出に成功した。本研究により新たな新生児発作モニタリングシステム開発のために重要な基本的技術を確立することができた。

研究成果の概要(英文)：At first, we analyzed neonatal seizures, however, it was difficult to extract of movement due to background images. Instead of neonatal seizures, we analyzed infantile seizures (epileptic spasms) as the second best. After feature extraction of video images of infantile seizure and analysis of electroencephalogram (EEG), we calculated 2 indices of limb movements (motion variation, correlation in the movement of 4 limbs) and 2 indices of EEG signals (variation of the EEG amplitude, amplitude of fast wave). To establish the seizure detection system, neural network was trained using these 4 indices. This system could detect infantile seizures with high (more than 90%) accuracy, sensitivity and specificity. We also tried to develop a non-invasive monitoring sensor. We could separate the respiration and heart beats signals from body surface pulse signals by signal processing. We established basic technology for development of a new seizure monitoring systems for infants.

研究分野：胎児新生児学

キーワード：新生児発作 動画画像解析 モニタリングシステム 体表脈波センサ

1. 研究開始当初の背景

新生児発作とは、新生児期にみられるけいれん発作または眼や舌の異常な動き、無呼吸、心拍数の変化などのけいれんを伴わない発作である[1]。新生児発作は低酸素性虚血性脳症や脳出血、脳梗塞、頭蓋内感染症、低血糖症、電解質異常、てんかん性脳症などの症状としてみられ、その基礎疾患の治療とともに発作を抑制する治療が必要となる[1]。新生児発作の予後はその基礎疾患によるところが大きい[1]、新生児発作が遷延する重積状態は神経学予後不良と関係しているとも報告されており[2]、発作を正確に把握して速やかに治療を行う必要がある。

新生児期にはjitterinessなどの不随意運動がみられることが多く[1]、臨床症状から新生児発作が疑われたもののうち発作時脳波変化を認めた真の新生児発作は24%に過ぎなかったという報告もある[3]。このように臨床症状だけから新生児発作か否かを判断することは難しいため、その判断には発作時脳波の記録が重要である。新生児発作の正確な把握のため、新生児集中治療においては近年脳波の振幅情報を経時的に表示できるようにしたamplitude integrated EEGが導入されつつあり、脳波の長時間モニタリングが行われるようになってきている[4]。

また、新生児発作では臨床症状を伴わないで脳波上だけ発作をおこしている潜在発作が多いことが知られており、脳波上認められた発作のうち臨床症状を伴っていたものは34%にすぎなかったという報告もある[3]。抗けいれん剤には呼吸抑制、循環抑制、肝機能障害などの副作用があるため、潜在発作をどこまで治療するかについては議論があり[5]、臨床症状のある発作（臨床発作）だけを治療対象にすべきとの意見もある。すなわち、治療を行う上で脳波だけのモニタリングでは不十分であり、けいれんや呼吸・心拍の異常などの症状を含めて評価する必要がある。

これまでも新生児発作の自動識別を試みた研究があるが、脳波信号をいかに処理して正確に発作時脳波の出現を同定するかという点が重視されているものが多い[6]。発作モニタリングのための長時間脳波記録時にはビデオ記録も同時に行われることが多く[3]、通常これは脳波の後方視的検討の際に同時記録された動画情報として利用されるが、この動画情報をもとに新生児発作を識別するという試みが、これまでにKarayiannisらやPisaniらによって行われている[7,8]。これらの研究では痙攣の動きが明瞭な間代発作を自動識別することには成功しているが、新生児の自発運動のうち比較的周期性のある動きを誤って発作であると判断することが多く、自動識別の特異度は高くなかった。また、間代発作以外の姿勢異常を呈する発作などについては自動識別に成功していない。

また、これまでに開発された新生児の動きを解析する技術の多くは、児の四肢や頭部などに位置情報を示すマーカーを装着する必要があったが[9]、我々が応用を試みている技術は児にマーカーを装着する必要がないため非侵襲的である。新生児の皮膚の脆弱性や、新生児になるべくストレスをかけるべきでないという考え方から、新生児のモニタリングはなるべく侵襲が少ないことが望ましいとされている[10]。

我々はビデオ撮影した新生児の自発運動を解析する技術を開発しており[11]、この技術を応用することで新生児のけいれんや肢位の異常などの症状を非侵襲的に、自動的に識別できるようになる可能性があると考えた。

2. 研究の目的

本研究では1)新生児発作の動画像を解析し、非発作時と発作時の運動の特徴の差を明らかにし、新生児発作を動画像で自動識別する方法を確立すること、2)新生児発作の脳波を解析し、脳波の振幅変化情報を利用した簡便で感度の高い発作時脳波自動識別の方法を確立すること、3)マット型エアパックセンサを用いて、新生児発作モニタリング中の児の呼吸、心拍情報を計測するための方法を確立すること、4)計測した全身運動と脳波、呼吸、心拍の情報を統合して確立ニューラルネットを用いて評価し、新生児発作を自動識別するシステムを確立することにより、臨床的新生児発作を非侵襲的かつ自動的に識別する新たなシステムを提案することを目的とした。

3. 研究の方法

[1]発作時動画像の自動識別

保管されているビデオ脳波情報で、代読者の同意が得られたものについて解析を行った。臨床症状があり発作時脳波変化を認める発作を対象とし、小児神経専門医が発作時脳波を解析して判断した。目標症例数は10例とした。解析対象となる情報は、発作間欠時の10分間と、発作時を含むその前後の10分間とした。解析対象となる動画像については、個人情報保護のため記録された施設で動画像編集ソフトを用いて顔にマスキング処理を行う。脳波データから個人情報 を消去し、マスキング処理を行った動画像と対応させ解析用データとした。

解析ではまず、動画像を児の体位部分を画素値1(白)、背景を画素値0(黒)とする背景差分画像に変換する。フレームごとにフレーム間差分画像を抽出し、さらに四肢の運動を抽出し、それらの運動変化量、運動頻度、同期性、運動周期などを算出する[中島ら]。対照として発作間欠時、発作前、発作後などの動画像を使用して同様の解析を行った。

しかしこの新生児発作動画像に関しては、

後述する通り保育器内の環境（様々な医療機器や背景のタオルなどの存在）の影響で動画画像解析が困難であったため、新生児期に近い時期ということで乳児期のてんかん発作時脳波ビデオの解析に変更した。

[2] 発作時脳波の自動識別

上記のデータについて、発作の特徴が現れやすい周波数帯域の情報を抽出するため、脳波に2次のバターワース特性のバンドパスフィルタを施し、全波整流後、でリサンプリングした値をチャンネルの脳波振幅と定義した。また、速波領域の情報を抽出するため、フィルタの通過帯域を50-100Hzとして同様の処理を行なうことで、速波振幅を算出した。

[3] 確立ニューラルネットワークを用いた自動識別システム構築

動画画像から抽出した四肢の運動量を元に、運動量の変動、四肢運動量の相関などを、脳波分析の結果を元に脳波振幅の変動、速波振幅などの指標を算出した。

児の運動や脳波を解析して得られた4つの評価指標から計算された非発作時と発作時の特徴ベクトルを学習データとして、教師信号とともにLog-Linearized Gaussian Mixture Network (LLGMN) [12]に与えて学習させた。学習後のLLGMNに、新たに解析して得られた児の特徴ベクトルを入力することで、入力された特徴ベクトルに対する発作/日発作の事後確率を算出した。

[4] 非侵襲的手法を用いた呼吸・心拍情報の記録

新生児発作の症例に限らず、臨床上の必要性から心電図電極を使用した呼吸心電図モニタリングをうけている新生児のうち同意が得られた者を対象として、新たに開発したエアパックセンサを使用した呼吸心拍情報の記録を行った。記録時間は安静時、覚醒時それぞれ10分間とした。このとき、呼吸心電図モニターのデータも同時に記録した。このデータは連結可能匿名化したうえで広島大学に送付した。

エアパックセンサで記録したデータを呼吸成分と心拍成分に分離し、それぞれ同時に記録されている呼吸心電図モニターでの呼吸数、心拍数と比較しながら、これにより、エアパックセンサの改良を進めた。

<参考文献>

1. Volpe JJ, ed. *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Saunders; 2008.
2. Anand V, Nair PMC. Neonatal seizures: Predictors of adverse outcome. *J Pediatr Neurosci*. 2014;9(2):97.
3. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(3):F187-91.
4. Hellstrom-Westas L, Rosen I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(6):503-511.
5. Van Rooij LGM, Toet MC, Osredkar D, Van Huffelen AC, Groenendaal F, De Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours or perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005.
6. Thomas EM, Temko A, Marnane WP, Boylan GB, Lightbody G. Discriminative and generative classification techniques applied to automated neonatal seizure detection. *IEEE J Biomed Heal Informatics*. 2013;17(2):297-304.
7. Karayiannis NB, Tao G, Frost JDJ, Wise MS, Hrachovy RA, Mizrahi EM. Automated detection of videotaped neonatal seizures based on motion segmentation methods. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(7):1585-1594. doi:10.1016/j.clinph.2005.12.030
8. Pisani F, Leali L, Parmigiani S, et al. Neonatal seizures in preterm infants: clinical outcome and relationship with subsequent epilepsy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16 Suppl 2:51-53.
9. Meinecke L, Breitbach-Faller N, Bartz C, Damen R, Rau G, Disselhorst-Klug C. Movement analysis in the early detection of newborns at risk for developing spasticity due to infantile cerebral palsy. *Hum Mov Sci*. 2006;25(2):125-144.
10. 仁志田 博司. *新生児学入門 第4版*. 医学書院; 2012.
11. 中島 翔太, 涼右田, 英朗早志, et al. A Clinical Diagnosis Support System for General Movements Evaluation to Assess Spontaneous Movements in Infants (in Japanese). *Trans Soc Instrum Control Eng*. 2014.
12. Tsuji T, Bu N, Fukuda O, Kaneko M. A recurrent log-linearized Gaussian mixture network. *IEEE Trans neural networks*. 2003;14(2):304-316.

4. 研究成果

新生児発作の動画画像解析を10例行ったが、集中治療を行っている状況であるため、ビデオ撮像の画角が理想的ではなかったり、黄疸治療のための光療法を行っていたり、児の背景に輸液ルート、人工呼吸器の回路、ポジショニングのためのタオル類などが多く映り込んでいたりした影響か、四肢の運動量抽出解析が成功しなかった。

このため、先ほど述べたように体格の近い乳児に対象を変更し、乳児期のてんかんである、點頭てんかんの発作を解析することにした。點頭てんかんは、spasmsとよばれる四肢の攣縮が、10秒前後間隔で複数回のシリーズを形成して出現するが、今回検討した症例では52回の発作時データと113の非発作時データが得られた。また対照として、既に研究目的として同意を得た上で記録されていた9例の健常乳児の動画画像を解析し、434の非発作時動画画像データが得られた。

これらのデータから算出された4指標をLLGMNに学習させたうえで、ランダムに抽出した発作時データを用いて感度、特異度などの検証を行ったところ、脳波データも合わせた4指標では発作検出の正確性95.2±1.1%、感度96.2±1.2%、特異度94.2±1.2%であった。運動に関連した2指標だけの場合は正確性87.3%、感度81.5±1.3%、特異度93.1±1.5%であり、脳波に関連した2指標だけの場合は正確性81.5±1.3%、感度84.6±1.2%、特異度78.5±3.1%であった。以上のように、動画画像のみ、脳波のみでの解析よりも動画画像解析を組み合わせたことで、正確性、感度、特異度ともに上昇した。

非侵襲的手法を用いた呼吸・心拍情報の記録に関しては、当初エアパック型センサを用いて研究を開始したが、新生児に使用するにあたってエアパック型センサの硬さが課題であることが明らかになった。そのため、耐圧分散マットの下に引いても使用できる体表脈波センサの開発、改良を行った。3例の新生児について、改良された体表脈波センサでの記録を行い、信号処理を行う事で心拍と呼吸の信号を分離することに成功した。

以上のように、本研究により非侵襲的に記録した動画画像と脳波の情報を統合した発作モニタリングシステム開発の基本的技術を確立することができ、さらに新生児の呼吸・心拍情報を非侵襲的にモニタリングできる可能性についても検討することが出来た。

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1件)

①Ogura Y, Hayashi H, Nakashima S, Zu Soh, Shibasaki T, Shimatani K, Takeuchi A, Nakamura M, Okumura A, Kurita Y, Tsuji T.

A neural network based infant monitoring system to facilitate diagnosis of epileptic seizures. Conference proceedings:IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 5614-5617, 2015, 査読有

[学会発表] (計2件)

①Ogura Y, Hayashi H, Nakashima S, Zu Soh, Shibasaki T, Shimatani K, Takeuchi A, Nakamura M, Okumura A, Kurita Y, Tsuji T. A neural network based infant monitoring system to facilitate diagnosis of epileptic seizures. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2015年

②尾倉侑也, 中島翔太, 右田涼, 早志英朗, 曾智, 芝軒太郎, 島谷康司, 竹内章人, 中村信, 栗田雄一, 辻敏夫. 痙攣発作診断支援のための新生児モニタリングシステム. 2014年12月. 岡山

[図書] (計1件)

①竹内章人. 赤ちゃんのSOSサイン見極めポイント早わかり! 新生児の臨床フィジカルアセスメント(痙攣)ネオネイタルケア30(10), 42-45, 2017

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等: なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹内 章人 (TAKEUCHI, Akihito)
独立行政法人国立病院機構センター・
臨床研究部・医師
研究者番号: 40731386

(2) 研究分担者

曾 智 (SO, Zuh)
広島大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号: 80724351

(3) 連携研究者

辻 敏夫 (TSUJI, Toshio)
広島大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号: 90179995

(4) 連携研究者

島谷 康司 (SHIMATANI, Koji)
県立広島大学・保健福祉学部・教授
研究者番号: 00433384

(5) 連携研究者

小林 勝弘 (KOBAYASHI, Katsuhiro)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・
教授
研究者番号：60273984

(6) 研究協力者

中村 信 (NAKAMURA, Makoto)

(6) 研究協力者

影山 操 (KAGEYAMA, Misao)

(7) 研究協力者

兵頭 勇紀 (HYODO, Yuki)