

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：12602
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2020
課題番号：18K12141
研究課題名（和文）マルチモダリティ生体信号計測によるてんかん発作自動検出および重症度評価技術の確立

研究課題名（英文）XX

研究代表者
宮島 美穂（MIYAJIMA, Miho）
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：70616177
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：66名のてんかん患者における85回分の多様な型の発作と、221時間分の発作間欠期データを用いて、機械学習の手法であるautoencoderによって発作間欠期と発作時を識別するアルゴリズムを構築した。識別性能は、受信者動作特性曲線における曲線下面積（AUC、1に近いほど高性能）による評価で0.92と良好であった。また機械学習手法の最適化や発作型ごとの性能検証を行い、焦点性てんかんの二次性全般化発作に対して多変量統計的プロセス管理に基づくアルゴリズムを適用し、最適条件ではAUC = 1を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
心拍データのみを用いて、比較的軽い発作も含め高性能で発作検知が可能なアルゴリズムを構築できた。今後、本アルゴリズムを代表者らの有するウェアラブルてんかんモニタリングシステムのプラットフォームに実装し、プロトタイプ構築および精度検証を目指したい。
本研究の成果は、発作を検出してオンデマンド抑制するclosed-loop型治療や、発作記録に基づき治療方針を示唆する人工知能診療支援システムなど、次世代のてんかんケアにも応用可能性が高い。更に心拍や呼吸の持続モニタリング技術は、近年問題視されているてんかん突然死の病態解明にも役立つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：We used autoencoder, which is a type of neural network, for detecting changes in heart rate variability associated with an epileptic seizure. We collected electrocardiogram data from 66 patients with focal epilepsy. The collected ictal data included focal aware seizures and focal impaired awareness seizures as well as focal to bilateral tonic-clonic seizures. We trained an autoencoder model from randomly selected 78 hours of interictal data and validated the model using the rest of episodes. The overall seizure detection sensitivity by 60 sec from clinical seizure onset was 77.6%. The area under the curve (AUC) of 0.92 was achieved. This means the level of detection performance is generally considered meaningful. The false positive rate for an unknown cause was 1.5 per hour. This results suggest that the proposed epileptic seizure detection algorithm demonstrated preferable performance focal seizures including nonconvulsive seizures.

研究分野：臨床てんかん学

キーワード：てんかん発作検知 心拍変動解析

1. 研究開始当初の背景

てんかんの推定国内患者数は100万人以上で高齢発症も多く、その対策が重要視されている。1990年代以降、抗てんかん薬の認可数は2倍以上となった。また、迷走神経刺激術等の非薬物療法の普及や、ゲノム情報に基づき薬剤反応性を予測する個別化治療創生の試みなど、治療法の開発が加速している。新規治療の効果判定は、患者が自己申告する発作頻度に基づいて行われるが、発作の多くは意識障害を伴うため患者が自覚できず、自己申告の発作回数は全発作の半分以上と不正確である。また発作の持続時間や発作に伴う転倒など発作の重症度の変化も重要だが、これらも患者自身による正確な評価は困難である。発作の厳密なモニタリングは、入院下のビデオ脳波検査によって、脳波上のてんかん放電と症状の組み合わせにより行う。しかし日常的な発作評価の前提では、脳波計測は拘束度が高くアーチファクトに弱いため日常的に行うには無理があり、脳波以外の計測方法により、日常環境で発作の回数や重症度を客観的かつ高精度に評価できるウェアラブル発作自動検出システムの必要性がますます高まっている。

一方、既存の発作検知システムは発作の有無の検出のみにとどまり、また治験での利用を前提とした高精度なものではない。てんかん発作の症状は、全身の激しいけいれんを伴う強直間代発作や焦点起始両側強直間代発作、軽度の意識障害に動作停止や不自然な動作(自動症)を伴う意識減損焦点発作など多彩であり、発作検知には心拍、表面筋電図など複数の指標を組み合わせたマルチモダリティ計測が推奨されている。センサは腕時計型、衣服型、皮膚貼付型等があるが、計測の安定性と装着感のバランスからシャツ型センサが好適と考えられる。近年、長期間のマルチモダリティ計測に適した導電性繊維によるシャツ型電極が開発された。しかし一方で、シャツ型電極による発作検出のための具体的な計測方法および解析方法は確立されていない。基盤的知見として、発作自動検出のために必要十分なモダリティやセンシング部位、感度や同期精度、解析方法を明らかにする必要がある。近年、多数のウェアラブル発作自動検知デバイスが製品化されているが、軽度の発作を高精度で検出できるシステムは未だ存在しない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、シャツ型センサに代表されるような新世代のマルチモダリティセンサによるてんかん発作自動検出に最適な、多指標生体信号の測定法・解析法を開発することである。強直間代発作や焦点起始両側強直間代発作だけでなく、比較的軽微な発作である意識減損焦点発作等も含めて高精度で検出し、てんかんの重症度評価が可能となるシステムの基盤技術を確立することを目指した。

3. 研究の方法

1) てんかん患者における、脳波計によるマルチモダリティ計測データ収集

発作検知アルゴリズムの学習用データおよび検証用データとして、成人の焦点性てんかん患者を中心に、診療目的で記録された、長時間ビデオ脳波モニタリングデータを収集した。東京医科歯科大学医学部附属病院、国立精神・神経医療研究センター、東北大学医学部附属病院、奈良医療センター、土浦協同病院、山口県立医療センター、等において発作時および発作間欠期の心拍、筋電図、音声等を記録した診療目的の長時間ビデオ脳波データを収集した。発作起始時刻および発作型をてんかん専門医が判定し、各発作型の発作時データと発作間欠期データをデータベース化した。

2) てんかん患者および健常者における、ウェアラブルセンサによるマルチモダリティ計測データ計測試験およびデータ収集

てんかん患者においては、長時間ビデオ脳波モニタリング中に、シャツ型電極等のウェアラブルセンサにより、心拍、身体加速度、血中酸素飽和度等のマルチモダリティ計測を行った。1)と同様に、計測中に発作が起きた場合は、発作起始時刻および発作型をてんかん専門医が判定した。また、健常者でも同様にウェアラブル計測を行った。これにより、ウェアラブル発作検知システムによる実計測を想定した計測試験を行うと同時に、発作検知アルゴリズムの学習用データおよび検証用データを収集した。

3) 発作検出アルゴリズムの構築と検証

当初は、てんかん患者のマルチモダリティデータをより多く収集して発作検出アルゴリズムおよび計測システムを最適化したうえで、システム試作と精度検証を行う予定であった。しかしCOVID-19感染拡大により、代表者の施設における研究活動全般、特に患者接触を伴う研究活動の制限、テレワークシフトによる研究支援員の活動制限、一般入院診療制限による、研究被験者候補者の減少、他施設訪問の制限に伴う他施設データ収集の制限等、予測不可能であった事態が生じた。このため、システム試作と精度検証は困難となった。従って研究計画を変更し、学習用/検証用データを豊富に所持している心拍モダリティに基づく発作検出アルゴリズムの精度を高める取り組みを、重点的に行った。

上記で収集した発作間欠期の心拍変動データを学習データとし、機械学習の手法である autoencoder または多変量統計のプロセス管理に基づく異常検知手法を応用して、発作間欠期と発作時を区別する発作検知アルゴリズムを構築した。検証用データに本アルゴリズムを適用し、発作検知の精度を検証した。下記の3つのテーマに沿って検証を行った。

3a) 焦点てんかん患者における多様な型の発作の検出

66名の焦点てんかん患者（男性45名、女性21名、年齢13-67歳）の長時間ビデオ脳波モニタリングデータより、44名の患者における85回の発作を含む、計約270時間分の心拍データを抽出した。約78時間分の発作間欠期データを用いてニューラルネットワークの一種である自己符号化器を学習させ、てんかん発作の事後検出アルゴリズムを構築した。同じ患者群における発作時データと、学習データに使用しなかった発作間欠期データを検証用データとして用いた。性能は受信者操作特性 (Receiver operating Curve; ROC) における曲線下面積 (Area under the curve; AUC) により、AUC が1に近いほど高性能として評価した。

3b) 発作早期検出アルゴリズムの汎用性の検証

発作検出アルゴリズムの汎用性を検証するために、学習用データを収集した患者群とは異なる患者群のデータに対して、発作検出アルゴリズムを適用し、その性能を比較することによって汎用性を検証した。てんかん患者の長時間皮質脳波データベース¹上の焦点性てんかん患者27名の心電図データを対象とした。合計で発作間欠期約80時間分および発作368回分の発作周辺期の心電図データより心拍変動データを抽出して検証用データとし、3a)と同じアルゴリズムを適用して発作早期検出性能を検証した。

3c) 心拍変動のAI解析に基づく焦点起始両側強直間代発作検知アルゴリズム 学習データが異なるモデル間の予備的検討

焦点起始両側強直間代発作は焦点性てんかんにおけるもっとも重症度の高い発作型である。多変量統計のプロセス管理に基づく発作検知アルゴリズムにおいて、焦点起始両側強直間代発作のみを検知対象とした場合、焦点起始両側強直間代発作に特化した新規学習データが必要か、それとも既存の学習データがそのまま利用できるのかについて予備的検討を行った。長時間ビデオ脳波検査中に覚醒時焦点起始両側強直間代発作を生じた焦点性てんかん患者6名を検証の対象とした。覚醒時の発作間欠期データを学習データとして多変量統計のプロセス管理に基づくアルゴリズムを2種類構築した。それぞれの学習データは、モデルA:対象患者6名から採取した発作間欠期データ、モデルB:検証対象の6名を含む130名の多様な発作型を呈する焦点性患者の発作間欠期データとした。各アルゴリズムを検証用データセットの発作周辺期、発作間欠期にそれぞれ適用し、焦点起始両側強直間代発作に対する発作検出性能の差を検証した。

4. 研究成果

1) てんかん患者における、脳波計によるマルチモダリティ計測データ収集

約600例分のデータを収集し、データベースを構築した。

2) てんかん患者および健常者における、ウェアラブルセンサによるマルチモダリティ計測データ計測試験およびデータ収集

2a) シャツ型センサによる心拍データ計測

患者46名と、年齢・性別をマッチした健常者39名で計測を行った。安定した計測には電極部位が皮膚に密着する必要があるが、ジャストサイズのシャツに対して拘束感を訴え大き目のサイズを選択し、電極のずれや浮きが生じたケースが散見された。また、てんかん患者における脳波計測中には脳波計入力用、およびバイタルモニタ用の2種類のディスプレイ型心電図電極と接続ケーブルをシャツの下に装着するため、シャツと皮膚が密着しにくい状態であり、ノイズの混入が多かった。またトランスミッタ性能の要因から、データ欠落が一定程度発生していた。これらの理由から、長時間ビデオ脳波中の条件においては、30分以上継続して心電図のR-R間隔が安定計測できた患者は約半数であり、計測精度には課題があった。シャツ型電極装着により、皮膚の発赤、かゆみなどを訴える者もいたが、いずれも軽微で装着中止後2日以内には消失した。シャツ型電極ではディスプレイ型電極に比べて皮膚への負担が少ないが、日常的に長時間装着するには、さらなる低減の必要があるかもしれない。使用感についてのアンケート結果では、身体的な不快感、日常生活における支障が大きいと回答した者は少なく、日常生活時の持続装着を想定しても概ね許容範囲内と考えられた。

2b) シャツ型センサによる呼吸計測

シャツ型電極による心拍計測で得られたデータに基づき、呼吸に伴う心電図のR波の振幅変動により呼吸数を検知するEDR (ECG derived respiratory signals) 法²を用いた呼吸数検出を試みた。健常者10人において座位、臥位の2種類の体位で、深呼吸と普通呼吸それぞれでEDR法により検出した3分間の呼吸数を算出し、ピエゾ素子センサによる呼吸モニタリング結果と比較した。深呼吸/普通呼吸の2種類の呼吸を座位/臥位の2種類の体位で計測したところ、相対誤

差が、臥位の深呼吸では2%前後と比較的誤差が少ないものの、普通呼吸では30%程度過少評価する傾向が見られ、呼吸モニタリングの精度には限界があることが分かった。

3) 発作検出アルゴリズムの構築と検証

3a) 焦点てんかん患者における多様な型の発作の検出

発作起始後60秒までの区間における発作検出の性能は、全患者平均で感度は77.6%、誤検出頻度は1.52回/時であった。受信者動作特性(ROC)曲線による曲線下面積(AUC)は0.92と良好であった(図1)。うち0.9以上の患者が66例中61例であり、大多数に対してアルゴリズムが有効であることが示唆された(図2)。なお早期検出にあたる、発作15分から発作起始時点の区間における異常検出の結果は感度75.3%、誤検出頻度は2.49回/時であり、発作起始後の検出では、誤検出率が低減していた。

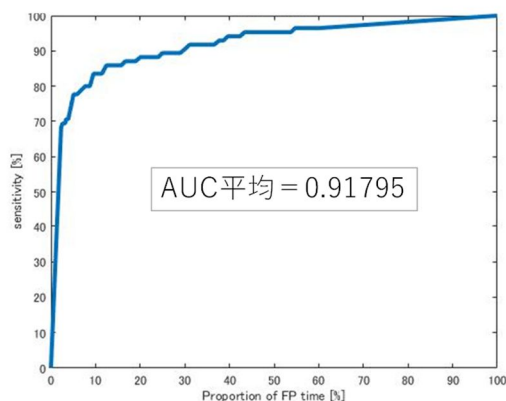


図1. 66例のAUC平均

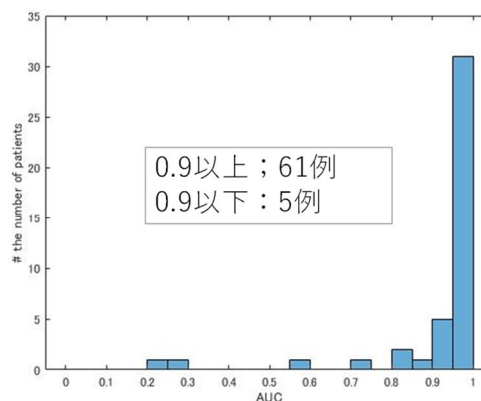


図2. 66例のAUCの分布

3b) 発作早期検出アルゴリズムの汎用性の検証

発作早期検出性能は、感度が57%、誤警報率は1時間あたり3.4回であり、学習データと同じ患者群における検証結果と比較すると感度・誤警報率ともに低下した。発作型および発作焦点の側方性と、感度および誤警報率との関連は明らかでなかった。このことより、学習用データと異なる患者群の検証用データに対しては発作予測性能が低下し、汎用性には課題があることが確認された。アルゴリズムの汎用性の向上には、患者ごとのパラメータの調整や、心拍以外の指標の追加などの取り組みが必要と考えられた。

3c) 心拍変動のAI解析に基づく焦点起始両側強直間代発作検知アルゴリズム 学習データが異なるモデル間の予備的検討

6名における6個のFBTCS検出に際するモデルA、BのAUCはそれぞれAUC=1とAUC=0.99であり、学習用データセットによる顕著な差は見られなかった。本結果より、焦点起始両側強直間代発作検出に際しては、必ずしも同発作を有する患者で学習したモデルを新たに作成する必要はなく、多様な発作型の患者の学習データによるモデルの使用が可能であることが示唆された。

1. Ihle M, Feldwisch-Drentrup H, Teixeira CA, Witon A, Schelter B, Timmer J, et al. EPILEPSIAE - A European epilepsy database. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2012; 106: 127-38.
2. O'Brien C, Heneghan C. A comparison of algorithms for estimation of a respiratory signal from the surface electrocardiogram. *Comput. Biol. Med.* 2007; 37: 305-14.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0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 宮島美穂、藤原幸一、山川俊貴	4. 巻 66(5-6)
2. 論文標題 てんかんを取り巻く社会の動向 てんかん発作検知・予知に関する最近の研究動向	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 クリニシアン	6. 最初と最後の頁 440-445
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 宮島美穂	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 ウェアラブルてんかんモニタリングシステム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Epilepsy	6. 最初と最後の頁 40-43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 宮島美穂
2. 発表標題 ウェアラブルデバイスを用いたてんかん発作モニタリングの試み
3. 学会等名 第13回てんかんリハビリテーション研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮島美穂、藤原幸一、合田飛、関拓哉、芹野真郷、稲次基希、岩崎真樹、田端さつき、神一敬、中里信和、澤井康子、大杉奈保美、前原健寿
2. 発表標題 心拍変動解析に基づくてんかん発作自動検知の試み
3. 学会等名 第7回全国てんかんセンター協議会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 M. MIYAJIMA, A. GODA, Y. SUZUKI, F. SAKANE, K. FUJIWARA, T. YAMAKAWA, Y. WATANABE, S. HASHIMOTO, M. INAJI, K. JIN, N. NAKASATO, Y. SAWAI, T. HOSHIDA, T. MAEHARA, M. KANO
2. 発表標題 Autoencoder neural network algorithm for epileptic seizure detection based on heart rate variability analysis
3. 学会等名 20th World (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芹野真郷、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 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 第8回全国てんかんセンター協議会総会
4. 発表年 2021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	藤原 幸一 (FUJIWARA Koichi) (10642514)	名古屋大学・工学研究科・准教授 (13901)	
研究分担者	山川 俊貴 (YAMAKAWA Toshi taka) (60510419)	熊本大学・大学院先端科学研究部(工)・准教授 (17401)	

	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	前原 健寿 (MAEHARA Taketoshi) (40211560)	東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授 (12602)	

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