

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07964

研究課題名（和文）新規脳波バイオマーカーを用いた機械学習によるてんかんの診断手法の開発

研究課題名（英文）Development of a Diagnostic Method for Epilepsy by Machine Learning Using Novel EEG Biomarkers

研究代表者

上原 平（Uehara, Taira）

国際医療福祉大学・医学部・准教授

研究者番号：30631585

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：焦点てんかん、特に内側側頭葉てんかんでは、発作間欠期てんかん性放電（IED）の多くは頭皮上脳波では視認できない。私たちは、機械学習を用いて、このような「見えない」IEDを検出する手法の開発を行った。焦点てんかん患者を対象に頭蓋内および頭皮上脳波の同時記録を行い、頭蓋内脳波で海馬IEDを同定し、頭皮上脳波の特徴量を用いて機械学習を実施した。これにより、頭皮上脳波では視認できない海馬IEDを高精度で検出する分類器を作成した。外部データを用いた検証では、側頭葉てんかん患者のIED頻度の増加を検出できることが示されたが、てんかん患者と非てんかん患者との判別には改善が必要であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究の学術的意義は、人間の目では認知できないIEDを、頭蓋内脳波と頭皮上脳波の同時記録を学習データとすることで、人工知能によって高精度に検出できる可能性が示唆された点にある。また、外部データの検証により、側頭葉てんかん患者のIED頻度を反映する結果が得られ、臨床応用の実現性も示された。一方で、てんかん患者と非てんかん患者との判別においては、改善が必要であることも明らかになった。社会的意義としては、この研究に基づく将来の研究により、誤診のリスクが低減し、正確な診断に基づく治療が提供されることで、患者の生活の質の向上や医療コストの削減が期待される。

研究成果の概要（英文）：In focal epilepsy, particularly mesial temporal lobe epilepsy, many interictal epileptiform discharges (IEDs) are not visible on scalp electroencephalography (EEG). We developed a method to detect such "invisible" IEDs using machine learning. We conducted simultaneous recordings of intracranial and scalp EEGs in patients with focal epilepsy. By identifying hippocampal IEDs in the intracranial EEGs and using the features of the scalp EEGs, we performed machine learning. This allowed us to create a classifier that can detect hippocampal IEDs with high accuracy, even when they are not visible on scalp EEGs. Validation with external data showed that the classifier reflected the IED frequency in patients with temporal lobe epilepsy. However, it was suggested that improvements are needed to distinguish between epilepsy patients and non-epilepsy patients.

研究分野：神経内科学、臨床神経生理学

キーワード：てんかん 脳波 機械学習 発作間欠期てんかん性放電

1. 研究開始当初の背景

てんかんは誤診の多い疾患であり、てんかんと診断された患者の 20~30%は、実際はてんかんではないという報告もある (Chowdhury et al. Eur J Neurol 2008)。てんかんの診断は主に発作症状の問診と、脳波検査に基づいて行われる。脳波で認められる棘波・鋭波などの発作間欠期てんかん性放電 (interictal epileptiform discharge; IED) は、てんかんに特異的な所見であり、診断に重要である。ところが、正常脳波が誤って IED と判断されることが多く、過剰診断の主因になっている (Tatum. Neurology 2013)。また、焦点てんかんでは、IED の多くは小領域に限局するため、通常の頭皮上脳波では視認できず、初回の脳波検査での IED の出現頻度は 50%以下と低い (King et al. Lancet 1998)。特に、焦点てんかんの中でも患者数の多い、内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy; MTLE) では、脳深部の海馬から IED が発生することが多く、それらは頭皮上脳波検査では検出されにくい。近年、てんかん性放電によって、生理的な脳活動が広範囲で変調を受け、脳領域間の同期性の変化 (Ibrahim et al. Brain 2014) や、睡眠紡錘波の病的惹起 (Gelinas et al. Nat Med 2016)、前頭・頭頂連合野のガンマ活動抑制 (Fahoum et al. PLoS One 2013)、睡眠中の周期性交代性パターンの変化 (Parrino et al. Sleep Med Rev 2006) などが生じることが報告されている。このような「遠隔効果」は広範囲に及ぶため、IED そのものよりも頭皮上で同定しやすく、診断に有用な指標となる可能性がある。しかし、このことを検証するには、頭蓋内脳波と頭皮上脳波の同時記録の解析が必要であり、これまで行われてこなかった。

機械学習 (教師あり学習) は、コンピュータがデータから学習してパターンを見つけ、新たなデータを自動的に分類する人工知能の一種であり、近年、様々な疾患の診断に応用されている (Erickson et al. Radiographics 2017)。機械学習では多くの場合、データをそのまま用いるのではなく、診断に重要な情報を抽出した「特徴量」を入力する。診断精度を上げるためには、特徴量の選択が極めて重要である。私たちは、頭蓋内・頭皮上脳波同時記録を用いて、頭皮上脳波で観察可能な IED の遠隔効果を同定し、それらの特徴量として機械学習を行うことで、頭皮上脳波で視認できない場合でも、IED の判別が可能ではないかと考えた。

2. 研究の目的 (図 1)

- 1) 焦点てんかん患者の頭蓋内・頭皮上脳波同時記録を解析し、IED の遠隔効果による頭皮上脳波の変化を同定する。
- 2) IED 遠隔効果の脳波指標を特徴量とした機械学習を用いて、頭皮上脳波では視察的に同定できない IED の自動判別を行う。

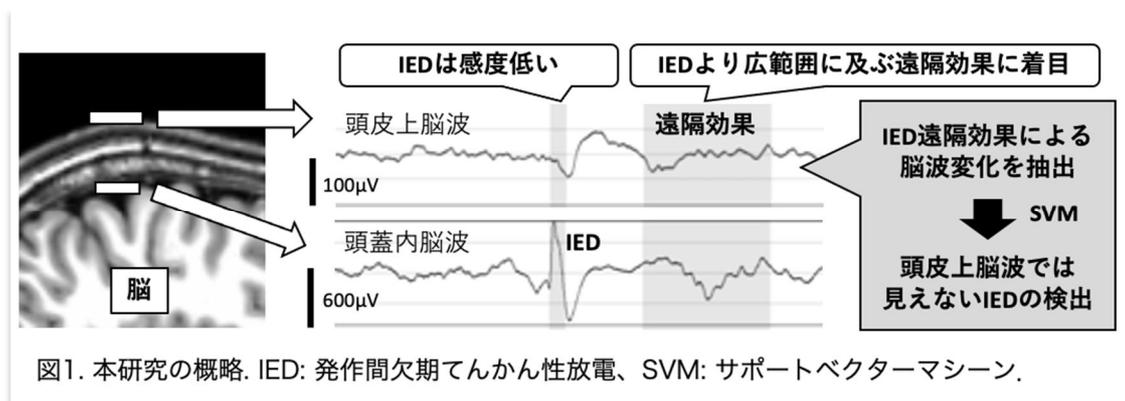


図1. 本研究の概略. IED: 発作間欠期てんかん性放電、SVM: サポートベクターマシン。

3. 研究の方法

研究 1: てんかん外科手術前検査として、頭蓋内・頭皮上脳波同時記録を行った難治性焦点てんかん患者のうち、深部電極を用いて両側海馬の頭蓋内脳波記録を行った、側頭葉てんかん患者 10 名 (13~46 歳) のデータを解析した。IED はノンレム睡眠で増加することから、睡眠段階 N2 または N3 の 60 分間を解析区間とした。深部電極で記録された海馬脳波を用いて、手動的に IED の抽出を行った。頭皮上脳波から、ノンレム睡眠中の生理的な神経振動である、睡眠紡錘波 (sleep spindle; SS) と slow oscillation (SO) を同定し、海馬 IED との時間的連関を解析した。SS と SO の抽出は、先行研究 (Helfrich et al. Neuron 2018) と同様の手法で自動的に行った。また、海馬 IED 前後の頭皮上脳波の 1~30 Hz の周波数帯域の脳波変化を、時間周波数解析を用いて解析した。時間周波数解析には Wavelet 変換を用いた。1 Hz 以下の SO については、周波数フィルターを用いて、同様に海馬 IED 前後の変化を解析した。各患者で IED 数が異なることから、統計解析には線形混合効果モデルを用いた。脳波解析、統計解析は、MATLAB を用いて行った。

研究 2: 研究 1 の結果、観察された IED 直後に出現する SS (IED-SS) の生理学的意義を検証す

るため、SS の機能と考えられている睡眠依存性学習効果との関連性を以下の実験で確認した。長時間ビデオ脳波モニタリングを行った焦点てんかん患者 15 名および健常者 11 名を対象に、指タッピング課題による運動系列学習実験を実施した。運動系列学習は就寝前と翌朝に行い、成績の改善率を睡眠依存性学習効果とした。てんかん患者群では、長時間ビデオ脳波モニタリングの一環として抗てんかん薬を減薬した時期と、通常用量に戻した時期の 2 時点で実験を行い、減薬に伴う IED および IED-SS の増加と睡眠依存性学習効果の変化の相関を解析した。脳波解析と統計解析には、MATLAB を用いた。

研究 3：海馬 IED に伴う頭皮上脳波変化を特徴量とした機械学習を行った。てんかん外科手術の術前検査として、頭蓋内・頭皮上脳波同時記録を行った難治性焦点てんかん患者のうち、海馬から IED が出現していた患者 17 名（13～46 歳）のデータをトレーニングデータとした。研究 1 と同様に、睡眠段階 N2 および N3 を解析対象とした。頭蓋内脳波記録から海馬 IED を手動的に同定し、独立した判定者が同時記録された頭皮上脳波でも IED をチェックした。頭皮上脳波で視認できない海馬 IED を抽出し、それを中心とした前後 1 秒間を IED エポックとした。また、頭蓋内脳波および頭皮上脳波の両方で IED が同定されない 2 秒間を非 IED エポックとした。各患者から IED エポックと非 IED エポックを無作為に 100 個ずつ選択し、全体の 70% のデータを用いて、IED エポックと非 IED エポックの頭皮上脳波を判別する分類器を作成し、残りの 30% のデータで性能を検討した。分類器の作成にはサポートベクターマシンの使用した。研究 1 で得られた頭皮上脳波変化に加え、先行研究で示唆された脳波変化も含めて様々な指標を網羅的に算出し、特徴量とした。具体的には、頭皮上の 19 電極における脳波の line length、歪度、尖度、各周波数帯域のパワー値などに加え、各電極間の脳波の同期性の指標（coherence、weighted phase-lag index）を特徴量として用いた。分類における重要度を相互情報量で評価し、特徴量を絞った。作成した分類器を各患者に個別に適用し、学習に使用されなかったデータも含めたエポックの判別精度を検証した。次に、分類器の有用性をトレーニングデータとは別の外部データで検証した。外部データとして、側頭葉てんかん患者 36 名（16～68 歳）と、非てんかん患者 33 名（16～76 歳）の長時間ビデオ脳波モニタリングの頭皮上脳波データを用いた。側頭葉てんかん患者群における抗てんかん薬減量時と非減量時の比較と、側頭葉てんかん患者群と非てんかん患者群の群間比較を行なった。脳波解析、機械学習、統計解析には Python の各種ライブラリを使用した。

4. 研究成果

研究 1：各患者から抽出した海馬 IED の数は、平均（標準偏差）1311.2（621.3）個であった。海馬 IED と頭皮上 SS の時間的連関を解析したところ、同側の前頭部において、海馬 IED 後 0.4～1.2 秒の間で有意に SS の出現頻度が上昇していた。これらの IED に後続する SS（IED-SS）は、それ以外のものに比べて、有意に振幅が高かった。また、頭皮上 S0 の陰性ピークは、海馬 IED 前後 0.2 秒に有意に出現頻度が高かった。この変化は前頭部、中心部、頭頂部、側頭部に認められた。海馬前後の脳波変化の定量的解析でも、これらの結果を支持する結果が得られた。すなわち、時間周波数解析では、前頭部優位に、海馬 IED 後、約 0.5～1.5 秒の間に、SS に対応する 10～18 Hz の周波数帯域でパワー値の上昇を認めた（図 2 矢印）。同様に、部位非特異的に、海馬 IED 前後 0.5 秒間で S0 の振幅の上昇を認めた。また、海馬 IED 前後 0.5 秒間では、S0 のみならず、1～10 Hz の広い周波数帯域でパワー値の増大を認めた（図 2）。S0 の inter-trial phase coherence を解析したところ、海馬 IED 後に有意な上昇を認めた。以上の結果から、海馬 IED に伴う頭皮上脳波の変化として、前頭部優位に SS が後続し、広範囲で徐波の振幅が増大し、S0 と共起するがその位相が変化することが示唆された。

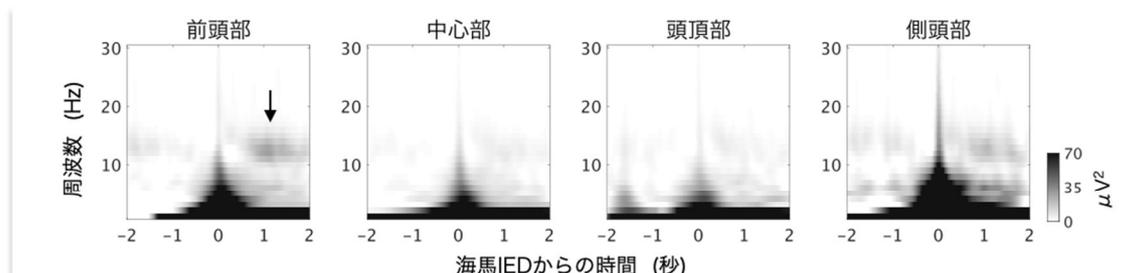
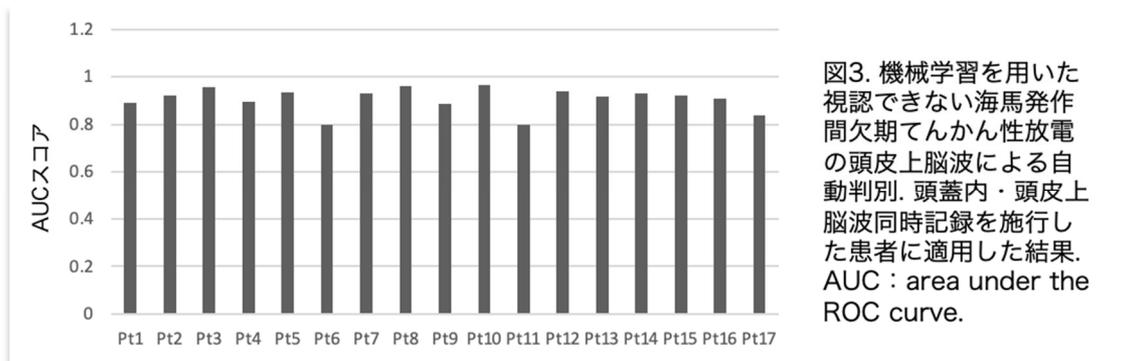


図2. ノンレム睡眠中の海馬発作間欠てんかん性放電（IED）前後の頭皮上脳波のパワー値の変化：ウェーブレット変換を用いた時間周波数解析。ベースラインからの変化を示す。

研究 2：学習後の夜にてんかん発作を生じた 6 名を除外し、患者群 9 名、健常者群 11 名を対象とした。健常者では、先行研究同様に睡眠依存性学習効果を認めた。すなわち、就寝前と比べて、翌朝に指タッピング課題の成績が向上していた。一方、てんかん患者群では、抗てんかん薬を減薬し、てんかん性放電が活発な時期には、有意な睡眠依存性学習効果を認めなかった。抗てんかん薬減薬に伴う睡眠依存性学習効果の変化は、睡眠時間や IED 頻度の変化との間に有意な相関を認め

なかったが、IED-SS 頻度の変化と有意な負の相関を認めた。この結果は、IED-SS が、手続き記憶課題における睡眠依存性学習効果に負の影響があることを示唆するものであり、てんかん患者の認知機能障害の一因となっている可能性を示した。

研究3：トレーニングデータの70%を用いて分類器を作成し、残り30%のデータに適用したところ、頭皮上脳波では視認できない海馬 IED を、正解率 0.75、適合率 0.74、再現率 0.74、F1 スコア 0.74、AUC スコア 0.83 で検出可能であった。この分類器を各患者に適用し、患者ごとの分類精度を検討したところ、AUC スコア は平均（標準偏差）0.90（0.05）であった（図3）。相互情報量によると、寄与が大きい特徴量は、line length、帯域のパワー、帯域、帯域の coherence などであった。作成した分類器を、トレーニングデータとは別の、側頭葉てんかん患者 36 名の頭皮上脳波データに適用したところ、長時間ビデオ脳波モニタリングの一環として抗てんかん薬を減量・中止している時期の脳波は、そうではない時期と比べて、IED と判定される区間が有意に多かった。これは、抗てんかん薬減量に伴う IED の出現頻度増加を反映しているものと考えられた。一方、側頭葉てんかん患者 36 名と、非てんかん患者 33 名の比較では、IED と判定される区間の数に有意差は認めなかった。以上の結果から、機械学習によって、頭皮上脳波から、視認できない海馬 IED を、精度良く判別することができ、外部データにおいても側頭葉てんかん患者の IED 頻度の増加を検出できることが示された。しかしながら、側頭葉てんかん患者と非てんかん患者の判別においては、精度が不十分であり、現在、その原因を検証中である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Uehara Taira, Akamatsu Naoki, Tomura Masaki, Yamashita Chikara, Taira Akihiko, Suezumi Koki, Murai Hiroyuki	4. 巻 100
2. 論文標題 Waking amnesia as a postictal symptom after seizure-induced arousal in a patient with transient epileptic amnesia: An ictal video-electroencephalogram finding	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Seizure	6. 最初と最後の頁 21 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seizure.2022.06.006	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 Mukaino Takahiko, Uehara Taira, Yokohama Jun, Okadome Toshiki, Arakawa Tomomi, Yokoyama Setsu, Sakata Ayumi, Takase Kei ichiro, Togao Osamu, Akamatsu Naoki, Shigeto Hiroshi, Isobe Noriko, Kira Jun ichi	4. 巻 63
2. 論文標題 Atrophy of the hippocampal <sc>CA1</sc> subfield relates to long term forgetting in focal epilepsy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epilepsia	6. 最初と最後の頁 2623 ~ 2636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/epi.17378	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 Okadome Toshiki, Yamaguchi Takahiro, Mukaino Takahiko, Sakata Ayumi, Ogata Katsuya, Shigeto Hiroshi, Isobe Noriko, Uehara Taira	4. 巻 13
2. 論文標題 The effect of interictal epileptic discharges and following spindles on motor sequence learning in epilepsy patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 979333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2022.979333	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 Mukae Nobutaka, Shimogawa Takafumi, Sakata Ayumi, Uehara Taira, Shigeto Hiroshi, Yoshimoto Koji, Morioka Takato	4. 巻 -
2. 論文標題 Reflection of the Ictal Electrographic Discharges Confined to the Medial Temporal Lobe to the Scalp-Recorded Electroencephalogram	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical EEG and Neuroscience	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) 10.1177/15500594211062702	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 Uehara Taira, Shigeto Hiroshi, Mukaino Takahiko, Yokoyama Jun, Okadome Toshiki, Yamasaki Ryo, Ogata Katsuya, Mukae Nobutaka, Sakata Ayumi, Tobimatsu Shozo, Kira Jun-ichi	4. 巻 237
2. 論文標題 Rapidly spreading seizures arise from large-scale functional brain networks in focal epilepsy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 118104 ~ 118104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2021.118104	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 上原 平	4. 巻 15
2. 論文標題 睡眠中のてんかん性放電による脳機能的ネットワークの障害	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 睡眠医療	6. 最初と最後の頁 203-207
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 上原 平	4. 巻 36
2. 論文標題 てんかんと記憶障害	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dementia Japan : 日本認知症学会誌	6. 最初と最後の頁 18-24
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14件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 山口高弘, 岡留敏樹, 向野隆彦, 上原平, 下川能史, 重藤寛史, 磯部紀子
2. 発表標題 突発性のてんかん性放電とは異なるてんかん性脳波異常を機械学習にて検出する試み
3. 学会等名 第52回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上原平, 向野隆彦, 岡留敏樹, 迎伸孝, 酒田あゆみ, 重藤寛史, 飛松省三, 村井弘之
2. 発表標題 海馬発作間欠期てんかん性放電は前頭部に睡眠紡錘波を誘発する
3. 学会等名 第52回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上原 平
2. 発表標題 てんかんと記憶障害 機能的ネットワークとの関連
3. 学会等名 第 39 回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上原 平, 向野隆彦, 横山 淳, 岡留敏樹, 迎 伸孝, 重藤寛史, 酒田あゆみ, 赤松直樹, 村井弘之
2. 発表標題 睡眠紡錘波と徐波振動の連関に与える 発作間欠期てんかん性放電の影響
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 上原平, 向野隆彦, 横山淳, 岡留俊樹, 迎伸孝, 酒田あゆみ, 吉良潤一, 飛松省三
2. 発表標題 てんかん発作伝播における脳機能的結合性の関与
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taira Uehara, Takahiko Mukaino, Jun Yokoyama, Toshiki Okadome, Nobutaka Mukae, Ayumi Sakata, Jun-ichi Kira, Shozo Tobimatsu
2. 発表標題 Importance of resting-state functional connectivity in propagation of focal seizures
3. 学会等名 33rd International Epilepsy Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上原平、向野隆彦、横山淳、岡留敏樹、三好絢子、赤松直樹、重藤寛史、吉良潤一、飛松省三
2. 発表標題 てんかん発作が主症状であった抗MOG抗体陽性脳炎の2例
3. 学会等名 第14回日本てんかん学会九州地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上原平、向野隆彦、横山淳、岡留敏樹、迎伸孝、重藤寛史、飛松省三
2. 発表標題 睡眠中のてんかん性放電と脳機能的ネットワークの相互作用
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上原平
2. 発表標題 脳神経内科医がみるてんかんー認知症・睡眠との密接な関連性ー
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上原平、重藤寛史
2. 発表標題 肝不全を背景として非痙攣性てんかん重積状態を起こし脳波判読に苦慮した一例
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口高弘, 岡留敏樹, 向野隆彦, 上原平, 下川能史, 重藤寛史, 磯部紀子
2. 発表標題 発作間欠期てんかん性放電による背景脳波の変化を機械学習にて検出する試み
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Taira Uehara
2. 発表標題 Network analysis of the relationship between seizure semiology and brain localization
3. 学会等名 第56回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上原 平
2. 発表標題 頭蓋内脳波による安静時機能的結合性解析
3. 学会等名 第53回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上原 平
2. 発表標題 意識障害例の脳波評価
3. 学会等名 第53回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2023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	重藤 寛史 (Shigeto Hiroshi) (50335965)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	迎 伸孝 (Mukae Nobutaka) (60532843)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	

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