

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18427

研究課題名（和文）深層学習を用いたてんかん発作予測のための新たな特徴量の創出

研究課題名（英文）Extraction of new electrophysiological feature for the prediction of epileptic seizures

研究代表者

山本 祥太（Yamamoto, Shota）

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：20795728

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：これまでの深層学習を利用した特に波形に関する研究では、ほとんどのものが波形の分類精度を上げることに焦点を当てており、作成した深層学習モデルが実際にどのような特徴を捉えてその分類を行ったかということが、全くと言っていいほど明らかになっていなかった。画像解析用に開発された手法である integrated gradient という手法を利用したところ、てんかん焦点において発作時にみられる power の分布に一つのパターンが見られることがわかった。このパターンを特徴量として用いると、これまでに報告されてきた特徴量よりも高い精度で、脳波を分類できることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに報告されてきた波形解析は個人ごとに行われていることが多かったが、今回の研究では波形を数値データとして直接深層学習の入力として使用し、患者間で共通のてんかん発作時に現れる波形特徴量を抽出できることを示した。てんかん発作を波形からより正確に同定することは、発作を検知して脳を刺激しててんかん発作の伝播を防ぐシステムを作成する際に非常に重要である。今回報告した手法や、新しい指標が今後てんかん患者診療に応用されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：A deep learning model named Epi-Net using raw iEEG signals detected seizures of different types of epilepsy with better accuracy than the SVM model using power and PAC features. Moreover, we evaluated how each frequency amplitude contributed to the seizure likelihood inferred by the trained Epi-Net, and proposed the data-driven epileptogenicity index, d-EI, based on the relative contribution of each frequency. The proposed d-EI succeeded in classifying the seizures and the interictal states better than other previously known features such as the power, PAC, and ER.

研究分野：Neurosurgery

キーワード：epilepsy deep learning data-driven

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

てんかん患者の頭蓋内脳波から power や phase amplitude coupling などの既存特徴量を組み合わせて発作の同定や予測が試みられていたが、その精度は十分ではなかった。このため埋め込み型の頭蓋内留置型の電極から得た、各個人につき数年間の膨大なデータを用いて、発作の予測を行うことも試みられたがそれでも精度は十分とは言えなかった(Cook et. al., Lancet, 2013)。また、同定、予測両者において、既存の波形特徴量を元にして波形分類を精度よく行うためには、その個人から多くの発作時脳波を取得し、個人ごとに発作を同定または予測するモデルを作成する必要があり、データを取得するだけで数年間の長期間が必要となることがあるという、デバイスの実用化をめざす上で大きな問題が存在した。すなわち、当時は病態や発作焦点が異なるてんかん患者の発作時または発作直前に現れる共通の波形特徴量を抽出する試みはなされておらず、多数の患者から得られたデータを別の患者の発作同定や予測に利用できていなかった。さらに、画像だけでなく波形分類においても深層学習がしばしば利用されるようになってきていたが、これまでの研究では、ほとんどのものが波形の分類精度を上げることに焦点を当てており、作成した深層学習モデルが実際にどのような特徴を捉えてその分類を行ったかということが、全くと言っていいほど明らかになっていないという問題があった。深層学習を用いた分類手法は、そのモデルが何を根拠に分類を行ったかが人にわかりづらく、ノイズに弱いという報告もあり、これも実用化の妨げとなっていると考えられた。

2. 研究の目的

まず第一に深層学習を用いて、多くの種類のてんかん発作時、または発作前の状態に共通する頭蓋内脳波上の特徴が抽出することを目的とした。次に、単に深層学習を用いて高い波形分類精度が得られることを示すだけでなく、人に理解できる様な、これまでの既存特徴量に近い形で、深層学習が抽出した特徴を明らかにする事を目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1) 発作の同定、てんかん発作時に現れる新規特徴量の抽出

21人の頭蓋内脳波を留置したてんかん患者の脳波データを利用した。これまで報告されてきたてんかん発作時に現れる特徴量である power や phase amplitude coupling と呼ばれる指標を、代表的な機械学習手法の一つである support vector machine の入力として利用した場合の、発作時と発作間欠期波形の分類精度を基準とした。これに対して今回の研究では、波形そのものを深層学習の入力として直接利用して分類を行った。これまでではてんかん波形解析においては個人ごとにモデルが作成されることが多かったが、今回は患者間で共通の特徴を抽出するために、評価は leave-one-patient-out nested cross validation により行った。これにより、患者間で共通の特徴の抽出には、従来手法より深層学習を用いた手法の方が優れている事を示した。さらに、この深層学習モデルが実際にどのような特徴を抽出したのかを、人に理解できる様な形で提示することを試みた。このために、画像分類に利用された深層学習モデルが、画像のどの部分に着目してその分類結果を導いたかを明らかにするために開発された Integrated Gradient と呼ばれる手法を利用した。この手法は、波形分類に利用された深層学習モデルが、どの周波数帯域に注目してその分類を行ったかを明らかにするために応用できることが報告されており、我々はこれをさらに改変して利用して、実臨床で得られた脳波データから周波数帯域のパターンが抽出可能である事を示した。さらにこの抽出された指標と、従来の指標の波形分類精度を比較する事で、この深層学習が抽出したと考えられる指標の実用可能性について検討を行った。さらに、この得られた指標を、発作焦点の波形だけではなく他の電極から得られたデータにも適用する事で、発作焦点の導出にも利用可能である可能性についても検討し報告した。

(2) 発作の予測

上記のうち20人分のデータを利用して、てんかん発作の直前の波形と、発作間欠期の波形分類が可能かどうかを検討した。これらの波形は人が目で見て分類することが難しい。分類手法は以下の3種類の機械学習法とし、これらの精度比較を行った。 Linear support vector machine (SVM) (入力する特徴量は、波形から計算した0-500Hzまでの8帯域のpowerとした)、 EnvNet (波形そのものを入力として、end to end learning が可能な深層学習モデル。環境音を発生源ごとに分類する手法として開発された。)、 bilateral long short term memory recurrent neural network (BiLSTM) (波形そのものを入力として利用した。時系列データの分類において優れているとされるモデル)。発作予測についても、患者間で共通の特徴を抽出ことを目的とし、精度は20人を5つのグループに分けて、5-fold cross validation により評価した。

4 . 研究成果

(1-1) 深層学習によるてんかん発作時共通の特徴の抽出

21 人の患者の頭蓋内データにおいて、患者間で共通の特徴の抽出には従来の特徴量 + 機械学習手法よりも、深層学習を直接波形データに適用する方が有意に優れていた。

(1-2) 深層学習により抽出された波形特徴量を明らかにする手法 modified integrated gradient の開発

これまで Integrated Gradient は深層学習モデルが抽出した画像特徴の可視化に利用されており、波形特徴からの周波数帯域ごとの特徴の抽出にも利用できると報告されていた。今回はこの手法を、一般に脳波などの電気生理データで amplitude が低下するとされる高周波数帯域の、深層学習の分類への関与を過小評価しない手法に改変した。

(1-3) てんかん発作時に現れる周波数帯域毎の amplitude の分布

(1-2)の手法をもちいることで、500Hz までの高い周波数帯域まで含めた帯域ごとの power の分布が、てんかん発作時にどのようなパターンを持ちやすいかを明らかにした。17-92Hz、180Hz 以上の amplitude の上昇、それ以外の帯域での amplitude の低下が特徴的であることを明らかにした。

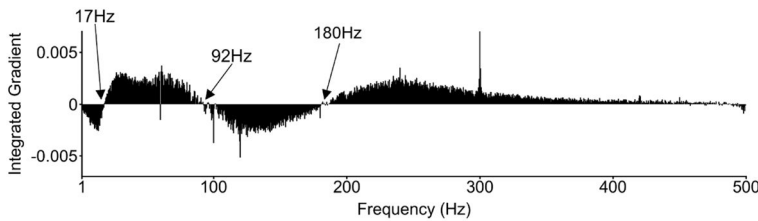


Figure 4. Contribution of the amplitude of each frequency component. Figure 4 shows the mean of the integrated gradient of each frequency component that was calculated for all 2 s segments for all patients. Each bar represents every 0.5 Hz (from 1 to 500 Hz). The spectral frequency values and arrows show the frequency at which the sign changes (from positive to negative or vice versa).

(1-4) 新しい発作時波形特徴量 data-driven epileptogenicity index(d-EI)

(1-3)で得られた結果をもとに、発作時波形に現れる特徴量である d-EI という指標を見出した。この特徴は、これまでの代表的な指標である power や phase amplitude coupling と比較して発作時波形の分類精度が高かった。しかし、元の深層学習モデルと同等の精度ではなく、深層学習モデルはこのほかの特徴も利用していることが示唆された。

(1-5) d-EI による発作焦点診断の可能性

d-EI を発作焦点と考えられた電極だけでなく、全電極に適用し、発作時の上昇度と予後との関連性を評価した。結果、d-EI の発作時の上昇度が高い電極部位の脳を切除できていることと、発作消失には有意な関連があることがわかった。これは d-EI は単に発作時波形の特徴というだけでなく、発作焦点診断にも応用可能であることを示唆している。

(2-1) BiLSTM による発作直前波形の特徴抽出

発作直前波形の分類精度は、SVM を基準とした場合、EnvNet は同等だったが、BiLSTM は有意に高かった。この結果から、recurrent neural network は人の目視では判別が難しい特徴も抽出可能であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamamoto Shota, Yanagisawa Takufumi, Fukuma Ryohei, Oshino Satoru, Tani Naoki, Khoo Hui Ming, Edakawa Kohtaroh, Kobayashi Maki, Tanaka Masataka, Fujita Yuya, Kishima Haruhiko	4. 巻 18
2. 論文標題 Data-driven electrophysiological feature based on deep learning to detect epileptic seizures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neural Engineering	6. 最初と最後の頁 056040 ~ 056040
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1741-2552/ac23bf	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本 祥太、柳澤 琢史、福間 良平、藤田 祐也、田中 将貴、角野 喜則、小林 真紀、クー ウィミン、梶川 隆一郎、谷 直樹、押野 悟、中島 義和、貴島晴彦
2. 発表標題 頭蓋内脳波波形からのdata drivenなてんかん発作波形特徴量の抽出
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本祥太、柳澤琢史、福間良平、藤田祐也、田中将貴、小林真紀、Khoo Hui Ming、谷 直樹、押野 悟、貴島晴彦
2. 発表標題 深層学習を利用した頭蓋内脳波波形からのてんかん発作予測の試み
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本祥太、柳澤琢史、福間良平、Khoo Hui Ming、谷 直樹、押野 悟、枝川光太郎、小林真紀、田中将貴、橋本洋章、藤田祐也、原田達也、貴島晴彦
2. 発表標題 AI のてんかん波形診断への応用
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 山本祥太、柳澤琢史、福間良平、藤田祐也、田中將貴、小林真紀、クー ウイミン、谷 直樹、押野 悟、貴島晴彦
2. 発表標題 深層学習を利用した頭蓋内脳波波形からのてんかん発作同定
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 Shota Yamamoto, Takufumi Yanagisawa, Ryohei Fukuma, Satoru Oshino, Naoki Tani, Hui Ming Khoo, Kohtaro Edagawa, Maki Kobayashi, Masataka Tanaka, Yuya Fujita, Haruhiko Kishima
2. 発表標題 A new data-driven electrophysiological feature to detect epileptic seizures
3. 学会等名 NEURO2022
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

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