

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16648

研究課題名（和文）安静時脳波を用いたレビー小体型認知症の診断・予後予測に関する有用性の実証研究

研究課題名（英文）The Demonstrative Study on the Utility of Resting-State EEG for the Diagnosis and Prognosis Prediction of Lewy Body Dementia

研究代表者

畑 真弘 (Hata, masahiro)

大阪大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：80816223

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、脳波検査を利用して、一般的な医療施設でも利用可能な、認知症の鑑別診断及び予後予測に有効な客観的バイオマーカーを開発することを目的とした。当院脳外科と共同で、安静時脳波データを用いて、様々な認知症疾患と健常者を識別するための深層学習モデルを開発し、その成果は国際学術誌に掲載された。さらに、ポータブル脳波計を使用して脳波検査をより簡易に行い、そのデータを機械学習モデルで解析することにより、精神神経疾患の発症を高精度に予測できることを示し国際学術誌にて発表した。これらの知見を活用し、ポータブル脳波計を使用した認知症性疾患の識別研究を進め、その成果は国際学術誌で査読を受けている。

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、一般医療施設で実施可能な低コストで非侵襲的な脳波検査を用いて認知症の早期診断と予後予測のための客観的バイオマーカーを開発することを目指した点にある。社会的意義としては、早期診断により適切な介入が可能となり、認知症患者とその家族の生活の質を向上させることが期待される。さらに、ポータブル脳波計を使用することで、より広範囲な施設でのスクリーニングが実現し、医療アクセスの格差を縮小し、全体の医療コスト削減に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to develop objective biomarkers effective for the differential diagnosis and prognosis prediction of dementia, utilizing EEG tests that could be applied in general medical facilities. In collaboration with our hospital's department of neurosurgery, we developed a deep learning model using resting-state EEG data to distinguish between various dementia diseases and healthy individuals, and the results were published in an international scientific journal. Furthermore, by employing portable EEG devices to simplify the EEG testing process and analyzing the data with machine learning models, we demonstrated the capability to predict the onset of neuropsychiatric diseases with high accuracy, which was also published in an international scientific journal. Utilizing these findings, we are advancing research on the identification of dementia diseases using portable EEG devices, and these results are currently under peer review in an international scientific journal.

研究分野：精神医学

キーワード：認知症 脳波 機械学習 深層学習 レビー小体型認知症

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知症は世界的に増加傾向で特に少子高齢化が深刻な本邦では社会的な負担が増大している。病初期から治療介入することで疾患の進行を遅らせられる可能性があり、早期に診断を確定させ適切な管理をすることで介護者の負担を大幅に軽減させることができる。特に、三大認知症の一つで、神経病理診断では認知症の 20% を占めると報告されているレビー小体型認知症は、抑うつ気分、幻視などの精神症状、自律神経症状による易転倒性、失神などの特徴がありマネジメントに特有の工夫が必要であるが経過の中で臨床症状の現れ方に個人差が大きく診断の見逃しが少なくない。近年、脳ドパミントランスポーターシンチなど有力なバイオマーカーが開発されているが高額な費用や利用可能な施設に限られるなどの限界がある。

2. 研究の目的

本研究では、安価で低侵襲に施行でき本邦に広く普及している脳波検査を用いて、特別な設備を備えていない一般施設でも臨床応用可能な、認知症疾患の鑑別診断および予後予測に有用な客観的なバイオマーカーを得ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究対象

主な研究では、大阪大学病院精神科に来院した患者のうち、101 名のアルツハイマー病 (AD)、75 名のレビー小体型認知症 (DLB)、60 名の特発性正常圧水頭症 (iNPH) の患者を対象とした。全患者は、2009 年 4 月から 2020 年 12 月の間に、人口統計、認知・神経精神医学的評価、脳 MRI または CT による脳構造評価、血液検査 (血球数、血液化学、甲状腺機能、ビタミン B12、葉酸、など) および EEG 記録を受けた。追加の検査として SPECT、CSF マーカー、MIBG 心筋シンチグラフィ、DAT、PSG が実施された。これらの検査に基づき、内分泌疾患、脳の構造的病変、脳損傷の履歴、薬物/アルコール乱用など、認知機能に影響を与える可能性のある身体疾患を有する患者は除外された。

認知機能に関しては、認知症および軽度認知障害 (MCI) レベルの患者が含まれ、全 AD 患者は国際基準に基づいて診断された。DLB および iNPH の患者もそれぞれの国際的な診断基準に従い診断された。DLB および iNPH と AD を併発していると考えられる患者に対しては、DLB および iNPH の診断が優先された。すべての診断は、経験のある精神科医によって行われ、専門家会議で診断に合意がなされた症例をエントリーした。

さらに、健常ボランティア (HV) として地域在住の 55 名の高齢者をリクルートした。彼らの選定基準は、神経学的または精神疾患の履歴がないこと、重度の頭部外傷や薬物/アルコール乱用の履歴がないこと、日常生活に支障がなく認知機能に問題がないこと (MMSE スコア 27 以上) と定義した。参加者全員には研究目的を説明し、書面でのインフォームドコンセントを取得しました。本研究のプロトコルはヘルシンキ宣言の倫理的勧告に準拠しており、大阪大学病院の倫理委員会によって承認されている。

(2) EEG 記録

EEG データは、19 チャンネルの頭皮 EEG 装置 (NihonKoden、東京、日本) を使用して記録され、電極配置は国際 10-20 法に従った。データは連結耳朶基準で取得され、500Hz でサンプリングされ、オフラインで 0.53Hz から 60Hz の間でフィルタリングした。電極のインピーダンスは 5k 以下に保った。記録中、各被験者はベッドで仰向けになり、同じシールドルームで安静にしていた。すべての EEG 記録は、大阪大学病院の経験豊富な検査技師によって実施された。

EEG 記録セッションの前に、全被験者に対して、目を閉じて安静にし、記録中に眠らないように指示した。記録中、検査技師が EEG 信号をモニターし、EEG 信号が眠気を示した場合、口頭指示またはピープ音で覚醒を促した。また、筋電図のアーチファクトが含まれている場合、リラックスするように指示された。すべての EEG データは 20 分以上記録された。目を閉じた状態での EEG 記録中、被験者は注意力をコントロールするために 10 回開閉眼するよう指示された。

(3) EEG データの前処理

安静閉眼状態での EEG データを解析に使用した。全電極で視覚的に観察された重度の生物学的/環境的アーチファクトを含む EEG 期間は除外された。重度のアーチファクトを含む EEG データはチャンネルごとには除外されず、データのダウンサンプリングも行わなかった。解析には平均基準に基づいてオフラインで再計算された EEG データが使用された。結果的に、記録され

た大半の EEG 信号を解析に利用した。

(4) 深層ニューラルネットワーク

以前に開発された畳み込みニューラルネットワークモデルを適用し、被験者の EEG データの分類タスクを実施した。多チャンネルの広範な神経生理学的振動に基づいて、健常者と神経疾患患者を高精度で区別することを目指した。本研究では、一般化能力を高めるために被験者レベルの分類器でモデルを修正した。

4. 研究成果

各認知症患者および健常者は 80%以上の精度で識別された (AD:81.7%、DLB:93.9%、iNPH:93.1%)。また、3つの認知症疾患 (AD+DLB+iNPH) と健常者を 87.7%の精度で区別した。さらに、AD と DLB の 2 クラス分類の精度は 71.4%、4 クラス分類 (HV vs AD vs DLB vs iNPH) の精度は 68.2%であった。本研究は、深層学習法に基づく健常者と AD、DLB、および iNPH 患者の安静時 EEG 信号の正確な識別を実証した。提案されたアルゴリズムを用いることで、認知症患者と健常者は 80~90%の高い精度で分類された。これらの精度は、機械学習を用いた EEG 信号によるパワースペクトラムに基づく識別よりも高かった。従来の機械学習法に比べて、深層学習法は神経生理学的特徴の分類において大きな進歩をもたらすことができる。我々の知る限り、これは安静時 EEG 信号に基づく複数の認知症疾患と健常者の識別において最先端の成果である。

過去のいくつかの研究では、EEG 分類に機械学習アルゴリズムを使用して AD の分類を行ってきたが、これらの研究は比較的小さなサンプルサイズや過学習の影響などいくつかの制限があると考えられている。EEG の機械学習分類研究では、AD 対 HV のモデルの最も高い性能は relative power で取得され (AUC=0.76)、深層学習研究では、健康な被験者と AD 患者の EEG データに適用された CNN 分類器で AD 対 HV の分類精度が 85%と報告されている。これらの結果はほぼ我々の結果と同等であり、これらの研究手法の再現性を確認するものである。

我々の知る限り、これは DLB の識別に EEG データに深層学習アルゴリズムを適用した最初の研究である。また、DLB の識別に関する非深層学習 EEG 分類器のエビデンスはほとんどない。以前の機械学習研究では、健常者と DLB 患者の識別率は約 90%であり、これは我々の深層学習アルゴリズムに基づく結果と一致している。Dawman らの研究では、ランダムフォレストを機械学習法として使用して DLB とコントロールを区別し、臨床情報の追加による識別精度の変化はほとんどなかった。彼らの研究では、電力、電力比、フェーズ転送エントロピー、最小全域木など多くの EEG パラメータが含まれており、DLB とコントロールの間の識別において最も重要な特徴はシータ/アルファ比であった。彼らの研究では機械学習分析のために EEG パラメータが任意に設定されたが、本研究では生の EEG データが含まれ、特徴が自動的に分析された。

iNPH に関しては、本研究は iNPH の識別に EEG データに機械学習または深層学習アルゴリズムを適用した最初の研究である。iNPH の症状は、単一の神経領域ではなく複数の脳領域間の相互作用の障害に起因する可能性がある。EEG データによって評価された電力および電流密度値は、iNPH 患者で変化していた。本研究では、iNPH 患者と健常者の識別精度は 93.1%であり、AUC は 0.983 であり、正確な識別が達成された。

次に、現在、国際誌で査読を受けているポータブル脳波計を用いた認知症疾患の識別に関する研究の概略について述べる。

(1) 背景

アルツハイマー病 (AD) の現在のバイオマーカーを用いた診断は、侵襲性および費用の問題により障害されている。本研究は、これらの課題に対処するために携帯型脳波計 (EEG) を利用することを目指した。我々は、バイオマーカーで確認された AD 患者のサンプルを使用して、AD を特定するための新しい、非侵襲的かつ費用対効果の高い方法を提案し、早期かつアクセスしやすい病気のスクリーニングを促進することを目指した。

(2) 方法

本研究には、脳脊髄液を通じてアミロイド病理が確認された AD 患者 35 名と、年齢および性別を一致させた健康なボランティア (HV) 35 名が含まれた。全ての参加者は、目を閉じた状態で 2 分間の安静時 EEG エポックに焦点を当てた携帯型 EEG 記録を受けた。EEG 記録はスカログラム画像に変換され、「ビジョントランスフォーマー (ViT)」という最先端の深層学習モデルを使用して患者と HV を識別するために分析された。

(3) 結果

携帯型 EEG データから得られたスカログラム画像に ViT を適用した結果、バイオマーカーで確認された AD 患者と HV を識別する能力が顕著に示された。この方法は 73%の精度を達成し、受信者動作特性曲線下面積 (AUC) は 0.80 であり、神経生理学的測定を用いて AD 病理を特定

する上での強力な性能を示した。

(4) 結論

本研究の結果は、携帯型 EEG と高度な深層学習技術を組み合わせることが、バイオマーカーで確認された AD のスクリーニングのための変革的ツールとしての可能性を示している。本研究は、AD の神経生理学的理解に貢献するだけでなく、アクセスしやすく非侵襲的な診断方法の開発への新たな道を開く成果である。本提案のアプローチは、認知症の高度な診断実践の制限に対する有望な解決策を提供し、将来の臨床応用の道を開くことが期待される。

本研究では、脳波検査を利用して、特別な設備が不要な一般的な医療施設でも利用可能な、認知症の鑑別診断に有効な客観的バイオマーカーを開発することを目的として研究を実施し上記のような成果が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Keita Ueno, Ryouhei Ishii, Masaya Ueda, Takuma Yuri, China Shiroma, Masahiro Hata, Yasuo Naito	4. 巻 17
2. 論文標題 Frontal midline theta rhythm and gamma activity measured by sheet-type wearable EEG device	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1145282
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2023.1145282.	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 Yasunori Aoki, Rei Takahashi, Yuki Suzuki, Roberto D Pascual-Marqui, Yumiko Kito, Sakura Hikida, Kana Maruyama, Masahiro Hata, Ryouhei Ishii, Masao Iwase, Etsuro Mori, Manabu Ikeda	4. 巻 13
2. 論文標題 EEG resting-state networks in Alzheimer's disease associated with clinical symptoms.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 3964
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-30075-3.	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 Hata M, Watanabe Y, Tanaka T, Awata K, Miyazaki Y, Fukuma R, Taomoto D, Satake Y, Suehiro T, Kanemoto H, Yoshiyama K, Iwase M, Ikeda S, Nishida K, Takekita Y, Yoshimura M, Ishii R, Kazui H, Harada T, Kishima H, Ikeda M, Yanagisawa T	4. 巻 82
2. 論文標題 Precise Discrimination for Multiple Etiologies of Dementia Cases Based on Deep Learning with Electroencephalography.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropsychobiology	6. 最初と最後の頁 81-90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000528439.	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 Yasunori Aoki, Masahiro Hata, Masao Iwase, Ryouhei Ishii, Roberto D. Pascual-Marqui, Takufumi Yanagisawa, Haruhiko Kishima, Manabu Ikeda	4. 巻 2
2. 論文標題 Cortical electrical activity changes in healthy aging using EEG-eLORETA analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroimage: Reports	6. 最初と最後の頁 100143
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ynirp.2022.100143.	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 畑 真弘, 宮崎 友希, 池田 学	4. 巻 64
2. 論文標題 【認知症診療の新潮流-近未来の認知症診療に向けて】認知症診療における脳波検査の新たな役割への期待	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 精神医学	6. 最初と最後の頁 885-891
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 Hata M, Fujimoto M, Kanai K, Yoshiyama K, Nakatani Y, Nakabayashi D, Maemura S, Kawata S, Hakozaiki T, Nishikura S, Umemoto A, Sasada T, Iwata K, Tanaka H, Mamoto A, Toi Y, Taniguchi N, Saito M, Kimura Y, Kishimoto K, Hayami M, Ikeda M	4. 巻 41
2. 論文標題 No adverse events were observed in clozapine treated patients on extended hematologic monitoring intervals during the coronavirus pandemic in four psychiatric centers in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 179 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12166	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 上野 慶太, 城間 千奈, 上田 将也, 稲本 尊, 畑 真弘, 内藤 泰男, 石井 良平	4. 巻 26
2. 論文標題 作業療法と非侵襲的脳刺激法に関する最新の知見	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 最新精神医学	6. 最初と最後の頁 433-438
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 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 柳澤 琢史(大阪大学 高等共創研究院), 畑 真弘, 福岡 良平, 石井 良平, 吉山 顕次, 原田 達也, 池田 学, 貴島 晴彦	4. 巻 1
2. 論文標題 安静時脳波・脳磁図に深層学習を用いた認知症診断	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本脳神経外科認知症学会誌	6. 最初と最後の頁 1-6
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 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 Aoki Yasunori, Kazui Hiroaki, Bruna Ricardo, Pascual-Marqui Roberto D., Yoshiyama Kenji, Wada Tamiki, Kanemoto Hideki, Suzuki Yukiko, Suehiro Takashi, Matsumoto Takuya, Kakeda Kyosuke, Hata Masahiro, Canuet Leonides, Ishii Ryouhei, Iwase Masao, Ikeda Manabu	4. 巻 10
2. 論文標題 Normalized power variance of eLORETA at high-convexity area predicts shunt response in idiopathic normal pressure hydrocephalus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70035-9	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 該当する

1. 著者名 畑 真弘, 数井 裕光, 田中 稔久, 青木 保典, 池田 俊一郎, 吉山 顕次, 鐘本 英輝, 末廣 聖, 岩瀬 真生, 石井 良平, 柳澤 琢史, 池田 学	4. 巻 31
2. 論文標題 多技術を駆使した認知症診断バイオマーカー開発 認知症診断における神経生理学の応用(会議録)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 117
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 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 柳澤 琢史, 畑 真弘, 三浦 慎平, 福間 良平, 石井 良平, 吉山 顕次, 池田 学, 貴島 晴彦	4. 巻 48
2. 論文標題 精神神経疾患の脳波による診断技術の開発(会議録)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床神経生理学	6. 最初と最後の頁 354
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 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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 畑真弘
2. 発表標題 シート型脳波計の認知症診療への応用.
3. 学会等名 第52回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畑真弘
2. 発表標題 認知症診療におけるシート型脳波計の応用.
3. 学会等名 第24回ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畑 真弘
2. 発表標題 認知症診療におけるシート型脳波計の応用
3. 学会等名 第24回ヒト脳機能マッピング学会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 畑 真弘, 数井 裕光, 田中 稔久, 青木 保典, 池田 俊一郎, 吉山 顕次, 鐘本 英輝, 末廣 聖, 岩瀬 真生, 石井 良平, 柳澤 琢史, 池田 学
2. 発表標題 多技術を駆使した認知症診断バイオマーカー開発 認知症診断における神経生理学の応用
3. 学会等名 第35回日本老年精神医学会
4. 発表年 2020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
---------	---------