

研究終了報告書

「非専門医によるてんかん診療質向上のための診療支援 AI 基盤の創出」

研究期間：2018年10月～2022年3月

研究者：藤原 幸一

1. 研究のねらい

てんかんとは脳細胞ネットワークの異常な神経活動に起因する、けいれんや意識障害などの発作を来す疾患である。てんかんは疫学的には人口の1%程度が罹患しており、日本では100万人以上の患者がいる。このうち70%程度の患者は抗てんかん薬によって発作を抑制できるが、残りの患者はどの抗てんかん薬を選択しても発作を抑制できず、これを難治性てんかんと呼ぶ。

日本てんかん学会によって専門医の育成が進められているが、専門医は数が不足しているのみならず、地域による偏在もある。てんかん治療の第一選択は抗てんかん薬であるが、発作型、症候群に応じて様々な薬が存在し、患者の状態に併せて選択される。難治性てんかんの場合は多剤での服用が多く、副作用もあるため、抗てんかん薬の処方には細心の注意が求められる。非専門医にとって、これらのきめ細かい治療的配慮は困難な場合が多い。症候群および発作型の診断にはビデオ脳波モニタリングシステムなどの専用機器が必要であるが、そのような機器があっても発作ビデオおよび脳波判読による発作型診断は、てんかん専門医でさえしばしば容易でない。さらに、発作型に基づいた適切な薬剤選択や外科手術の検討は、非専門医にはいっそう困難である。そのため、不適切な薬剤で治療効果が得られない例や、外科手術で発作抑制可能な薬剤抵抗性症例が放置されたり、挙児希望が必要以上に制限されるといった例が後を絶たない。

本研究では、てんかんを対象とした非専門医の診療の質の向上とそれを通じた患者 QoL の改善のため、ウェアラブルセンサ技術を活用した診療支援 AI 基盤を開発する。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究では、てんかん専門医以外の医師によるてんかん診療の質の向上と、それを通じたてんかん患者 QoL 改善を目的とし、ウェアラブルてんかん発作検出システムと、適切な抗てんかん薬を推奨できる人工知能(AI)の開発を目指した。

本研究では、まずウェアラブル心拍センサを用い、リアルタイムに心拍データを解析して、てんかん発作を自動的検出するアルゴリズムを開発した。てんかん発作検知には心拍データを用いているため、不整脈が発生すると、誤検知してしまうことが明らかとなった。そこで、てんかん発作検出精度を改善するために、健常者でも日常的に起こりえる不整脈を自動的に検知し、補正を行うアルゴリズムを開発し、本補正アルゴリズムを用いることで、誤検知を抑制し、てんかん発作検知精度を改善できることを確認した。

本研究成果によって、患者自身の安全性や QoL の改善はもとより、適切なたんかんケアによって、交通事故などの予防につながれば社会全体の安全向上が期待される。さらに本研究

は医師、特に専門医の偏在という今後の超高齢化社会を見据えた医療・ヘルスケアシステムの整備に係る社会問題に対して、ウェアラブルセンサと機械学習の融合による AI の開発を通じてアプローチするものであり、独自性の高いものであるといえる。本研究で開発する医療・生体データに駆動された AI 基盤は、専門医による治療が必要な他の疾患にも適用であり、特に治療において至適薬剤の選択が重要となる神経疾患への応用が期待され、本邦の医療費、福祉費の抑制にも広く貢献できる。

(2) 詳細

てんかん発作検知アルゴリズム

てんかんの病態は脳の神経活動の異常興奮であり、これまでもその病態を直接反映する脳波を用いたてんかん発作検知が多く試みられてきた。しかし、脳波測定はまばたきのような小さな身体運動でもアーチファクトが混入し安定的な計測が困難なため、これを長時間連続して安定的に用いることは現実的ではない。

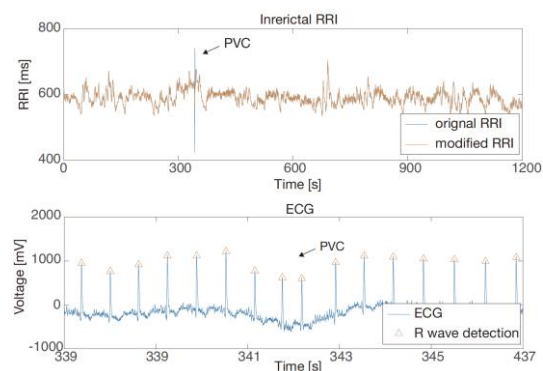
てんかん発作起始前より、てんかん患者の心拍に微少な変化が現れることが知られている。この原因として、細胞の異常興奮が心拍を支配する心臓自律神経中枢に影響を与えている、または発作を誘発するような心臓自律神経状態を反映して心拍変化が生じる、などどの仮説が提案されている。

心拍データを用いた自律神経活動の評価方法として、心拍変動(HRV)解析が知られており、HRV とは心電図上の R 波と次の R 波の間隔(RR Interval; RRI)のミリ秒オーダーのゆらぎであると定義されている。そこで、HRV をリアルタイムに解析し、自律神経機能の変化をモニタすることで、てんかん発作を発作直後に検知できると考えられる。

本研究では、てんかん患者の RRI データから HRV 解析によって複数の指標を抽出し、抽出した HRV 指標を入力とする発作検知モデルを用いててんかん発作を検知する。ここで、発作検知モデル構築には、機械学習的な方法を用い、異常検知問題として定式化した。

不整脈検知および補正アルゴリズムの開発

てんかん発作検知では、心電図から導出される心拍変動(HRV)指標を用いた。しかし、何らかのアーチファクトが RRI データに混入した場合、HRV 指標が大きく変化してしまう。これによって、てんかん発作検知性能が低下すると考えられる。アーチファクトには心臓由来、または R 波検出アルゴリズム由来のものがある。前者は不整脈などによるアーチファクトで、後者は ECG における R 波を検出できないことによるアーチファクトである。てんかん発作を適切に検出するには、HRV 解析を行う前にこれらのアーチファクトを適切に補正する必要がある。そこで本研究では、健常者にも起こりうる珍しくない不整脈である期外収縮を対象として、これを RRI データのみから検



図：PVCを含むRRIとECG波形

出、補正するアルゴリズムを開発した。

その他

さきがけ研究の横展開として、企業との共同研究で、新薬開発における安全性薬理試験における神経症状現出検知バイオマーカーを開発した。安全性薬理試験は、新薬開発の過程において動物によって重篤な毒性が生じないかを確認する試験であり、重篤な毒性として嘔吐やけいれんなどの神経症状がある。神経症状が現出すると、稀に動物がそのまま死亡してしまうため、新薬開発のコストのみならず動物愛護の観点からも神経症状の現出を速やかに検知し、治療するのが望ましい。神経症状は自律神経系の異常と関わりがあるため、心拍データを監視することで、神経症状の現出を検知できると考えられる。そこで、これまでに開発したてんかん発作予知・検知システムを応用して、神経症状現出検知バイオマーカーを開発し、動物実験によってその有効性を検証した。

3. 今後の展開

現在、てんかん検知アルゴリズムを実装したスマートフォンアプリ、そして検知結果を医師がWebで確認するためのクラウドシステムのプロトタイプまで開発まで完了し、特に前者については、パンデミックで中止された院内で試験の再開に向けて、まず健常者による動作検証を行っているところである。

今後は臨床現場へ展開に向けて、新型コロナウイルス感染症による規制が解除された協力施設から順次、臨床現場での試験の実施を目指す。これと平行して、医薬品医療機器総合機構(PMDA)と本システムの医療機器としての上市に向けた相談も行う予定である。

4. 自己評価

本研究では、新型コロナウイルス感染症の影響による臨床データ採取の中断などもあったが、てんかん発作検知アルゴリズムを始めとするいくつかのは基盤技術の創出と、そのソフトウェア実装などを進めることができた。今後、パンデミックが終息し、社会が正常化されれば、開発した技術をベースとして、てんかん以外のさまざまな疾患に対応できる医療 AI の創出につながると期待される。特に、日本は AI を活用した医療機器プログラムの(SaMD)について、技術的にも制度的にも、諸外国に比べて大きく遅れていたが、良くも悪くもパンデミックの影響で遠隔医療などに着目が集まり、制度が急速に整備されつつある。今回のさきがけの成果は、出遅れていた日本の医療 AI 開発とその社会実装に大きく貢献するものであり、今後の展開が期待できるといえる。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 20件

1. S. Nagata, K. Fujiwara, K. Kuga, H. Ozaki: Prediction of GABA Receptor

Antagonist-Induced Convulsion in Cynomolgus Monkeys by combining Machine Learning and Heart Rate Variability Analysis, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 112, 107127 (2021)

本研究で開発してきたてんかん発作検知・予知アルゴリズムを応用して、新薬開発の非臨床評価項目(動物実験)である安全性薬理試験でのカニクイザル神経症状検知アルゴリズムを開発した。けいれんや嘔吐などの神経症状は重篤な副作用であり、神経症状が発現する投与量を調査することは重要である。しかしながら、稀に神経症状はよって被験動物を死亡させてしまうことがあり、コストのみならず動物愛護の観点からも問題視されていた。本研究成果によると、埋込デバイスによって採取された心拍データから神経症状の発現を迅速に検知できるため、速やかな動物の手当につながり、救命率を改善できるようになる。本研究によって、新薬開発プロセスの改善につながり、新薬開発の成功率の向上が期待される。

2. T. Abe, K. Fujiwara, T. Inoue, T. Kubo, T. Yamakawa, S. Nomura, M. Suzuki, and M. Kano: Optimal Design of Neuroprotective Focal Brain Cooling Device Using Surrogate Model Approach, IEEE Transactions on Medical Robotics and Bionics, 2(4), 681 – 691 (2020)

てんかん発作を抑止するための治療法として、脳冷却デバイスがある。これは、脳の発作焦点を冷却することでニューロンへ栄養する血流を低下させ、てんかん発作の原因となるニューロンの興奮を抑止するものである。本技術はデバイス内で生理食塩水を循環させて除熱するために、デバイス内部の流路設計が冷却能力に影響する。デバイス設計に数値流体力学(CFD)シミュレーションを用いていたが、計算量の大きさが最適化のボトルネックになっていた。そこで本研究では、少数のシミュレーションから得たデータから、シミュレーション結果を模擬する機械学習モデルであるサロゲートモデルの構築と、サロゲートモデルと遺伝的アルゴリズムの一種である NSGA-II に基づいた脳冷却デバイスの最適設計に取り組み、冷却性能を低下させることなく圧力損失を 28%削減できるデバイスの設計に成功した。

3. T. Yamakawa, M. Miyajima, K. Fujiwara, M. Kano, Y. Suzuki, Y. Watanabe, S. Watanabe, T. Hoshida, M. Inaji, T. Maehara: Wearable Epileptic Seizure Prediction System with Machine-Learning-Based Anomaly Detection of Heart Rate Variability, Sensors, 20(14), 3987 (2020)

さきがけ研究では、てんかん発作を検知して治療につなげるシステムを開発している。本研究では、開発したてんかん発作検知アルゴリズムを病室外で利用できるようにするために、ウェアラブルセンサと組み合わせてスマートフォンアプリとしてアルゴリズムとして実装してシステム化した。さらに、開発したシステムのその性能を、てんかん患者と健常者それぞれで検証した。その結果、オフラインでのアルゴリズムの性能とほぼ同等の性能を達成することを確認できた。

(2)特許出願

研究期間全出願件数: 5件(特許公開前のものも含む)

| | | |
|---|-----------|-------------------------------|
| 1 | 発 明 者 | 藤原幸一, 仲山千佳夫, 岩崎絢子 |
| | 発 明 の 名 称 | 睡眠時無呼吸症候群判定装置、睡眠時無呼吸症候群判定方法、及 |

| | | |
|---|-------|---|
| | | び、睡眠時無呼吸症候群判定プログラム |
| | 出願人 | 京都大学 |
| | 出願日 | 2021/1/9 |
| | 出願番号 | PCT/JP2020/529 |
| | 概要 | 本願は、心拍変動解析とニューラルネットワークの一種である LSTM を組み合わせて構成された、心拍データのみで睡眠時無呼吸症候群の罹患を高精度にスクリーニングできる AI アルゴリズムに係る発明である。 |
| 2 | 発明者 | 藤原幸一、坂根史弥 |
| | 発明の名称 | てんかん発作予測装置、心電指標データの分析方法、発作予測コンピュータプログラム、モデル構築装置、モデル構築方法、モデル構築コンピュータプログラム |
| | 出願人 | 京都大学 |
| | 出願日 | 2019/8/27 |
| | 出願番号 | PCT/JP2019/33590 |
| | 概要 | 本願は、心拍変動解析とニューラルネットワークに基づく異常検知アルゴリズムであるオートエンコーダーを組み合わせて構成された、心拍データのみでてんかん発作の発生を予測できる AI アルゴリズムに係る発明である。 |
| 3 | 発明者 | 藤原幸一、宮谷将太 |
| | 発明の名称 | 演算装置、検知装置、演算方法、及び、コンピュータプログラム |
| | 出願人 | 京都大学 |
| | 出願日 | 2019/5/9 |
| | 出願番号 | PCT/JP2019/18574 |
| | 概要 | 本特許は、心拍変動解析と機械学習アルゴリズムであるランダムフォレストを組み合わせて構成された、心拍データのみで睡眠時無呼吸症候群の罹患を高精度にスクリーニングできる AI アルゴリズムに係る発明である。 |

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. 【著作物】藤原: スモールデータ解析と機械学習, オーム社(2022)
2. 【著作物】藤原ほか, 次世代医療 AI - 生体信号を介した人と AI の融合 -, コロナ社(2021)
3. 【受賞】電気通信普及財団賞 テレコムシステム技術賞 (2021)
4. 【受賞】人工知能学会 全国大会優秀賞 (2018)
5. 【報道】NHK おはよう日本, NHK World など (2020)