

脳波 AI による乳児てんかん性スパズム症候群の長期予後予測

Prediction of Long-Term Prognosis in Infantile Epileptic Spasms Syndrome Using EEG-Based Artificial Intelligence



藤原 幸一 (Koichi FUJIWARA, Ph. D.)

北海道大学電子科学研究所 教授・奈良先端科学技術大学院大学メディルクス研究センター 教授

(Professor, the Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University, the Medilux Research Center, Nara Institute of Science and Technology)

IEEE, 人工知能学会, 計測自動制御学会, 日本てんかん学会, 日本睡眠学会 他

受賞: 新技術財団市村学術賞 功績賞 (2017 年), 計測自動制御学会 論文賞 (2017 年), 人工知能学会 全国大会優秀賞 (2018 年), 電気通信普及財団賞 テレコムシステム技術賞 (2021 年), 計測自動制御学会 著述賞 (2022 年, 2024 年) 他

著書: 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) スモールデータ解析と機械学習, オーム社 (2022)

研究専門分野: 機械学習 生体信号処理 医療 AI・医療機器開発

あらまし

乳児てんかん性スパズム症候群 (IESS) *1 は乳児期に発症するてんかん性脳症であり、発症後のてんかん発作の残存や発達への影響が問題となる。とくに病因が明確でない症例では、発症時点で長期予後予測することが難しいため治療方針の決定に苦慮する。そこで本研究では IESS に特徴的な異常脳波であるヒプスアリスミア*2 に着目し、その波形を自動抽出したうえで、バーストのデルタ帯域とベータ帯域の位相情報を入力とする自己注意型オートエンコーダ (SA-AE) を開発した。本研究では、病因が不明であった IESS 患者 22 例を対象として解析したところ、長期予後不良群の検出に対し、 $AUC = 0.91$ という高い精度が得られた。さらに、学習したモデル内部のアテンション重みを解析することで、どの脳波チャンネル間の相関が予後予測に寄与したかを可視化した結果、既知の IESS の病態と一致することを確認できた。本研究は、IESS の長期予後を脳波より予測可能とすることで、小児て

んかん診療における臨床意思決定支援への応用が期待される。

1. 研究の目的

乳児てんかん性スパズム症候群 (Infantile epileptic spasms syndrome; IESS、旧病名: ウエスト症候群) は、生後 3-11 か月時に発症し、頭部を一瞬垂れたり、四肢を一瞬縮めたりするてんかん性スパズムだけでなく精神運動発達にも深刻な影響を与える疾患である。およそ 4,000~5,000 出生にひとり発症するまれな疾患であるが、小児薬剤抵抗性 (難治) てんかんの中では最も人数が多い [1]。IESS は何らかの脳障害が病因となることが多いが、画像検査や遺伝学的検査などでも明確な病因を特定できない症例では、発症初期の段階で 5 年先などの長期的な予後予測することが難しい。治療により発作が消失する症例 (予後良好) もあれば、てんかん発作が消失せず別のてんかん症候群に移行する症例 (予後不良) もあり、適切な治療戦略の立案には予後を早期に予測することが重要である。

本研究の目的は、発症時の治療前に測定した脳波データから、IESS の長期発作予後を予測する AI モデルを開発することである。もし発症時点で長期予後予測できれば、不要な抗てんかん薬治療の長期化を避ける、あるいは脳外科手術などのより積極的な介入を早期に検討する意思決定に寄与する。また、患者家族に対して将来的な病態の見通しをより客観的に説明できるようになる。

本研究ではヒプスアリスミアとよばれる IESS に特徴的な異常脳波に注目し、長期予後予測 AI モデルの開発を目指した。

2. 研究の背景

これまで IESS の予後予測に関する研究は、発症の臨床的背景や治療反応性に着目して進められてきた。たとえば、早期の治療開始、病因、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 療法*3 への反応などが予後と関係することは知られているが、特に病因が不明な症例では長期予後を予測することは容易ではなかった。

てんかんの診断には脳波を用いるため、古くからてんかん患者の脳波解析が行われてきた。脳波解析手法として、複雑性解析、コヒーレンスによる機能結合解

脳波 AI による乳児てんかん性スパズム症候群の長期予後予測

Prediction of Long-Term Prognosis in Infantile Epileptic Spasms Syndrome Using EEG-Based Artificial Intelligence

析、位相に着目した phase lag index (PLI) などがある。また、IESS では、高振幅徐波と棘波が不規則に混在するヒプスアリスミアとよばれる異常脳波が出現し、IESS の重要な診断所見である。そのため、病態解明などを目的としてヒプスアリスミアに着目した解析が行われてきた。

近年、てんかん脳波解析においても機械学習 (machine learning; ML) や深層学習 (deep learning; DL) の利用が進んでいる。しかし、その多くは発作検出や発作予知を目的としたものであり、やはり ML などを用いた IESS の長期予後予測に焦点を当てた研究は少ない。これは、IESS そのものが希少な疾患で、十分な症例を集めるのが困難であること、予後良好となる症例と比較して、予後不良となる症例は少なく例数が不均衡となるため、通常の実二値分類を行う機械学習アルゴリズムでは高精度なモデルを学習させることが難しいためであると考えられる。

そこで本研究では、ヒプスアリスミアに着目して IESS の長期予後を予測する AI モデルの開発を行った。

3. 研究の方法

本研究では、まず AI モデルの入力として用いる特徴量の設計を行った。体動アーチファクトの少ない睡眠時に着目して、EEG データからヒプスアリスミアを抽出した。そして、各チャンネルのデルタ帯域 (0.5-4 Hz) とベータ帯域 (13-30 Hz) の波形を取り出し、それぞれヒルベルト変換によって瞬時位相を求めた。これは、各チャンネルの位相がヒプスアリスミアの興奮性神経伝達の特徴を示すと考えられるためである [2]。さらに前処理として、左右対称チャンネル間でベースラインをそろえたうえで、信号を 0~1 に正規化した。これはヒルベルト変換で求める位相が信号のゼロクロッシング付近で急変し、学習が不安定になるのを抑えるためである。

特徴量は最終的にチャンネル、特徴量、抽出したヒプスアリスミアの 3 次元データとして並べてモデルに入力した。ここで特徴量数はデルタ帯域とベータ帯域の瞬時位相の 2 種類である。

本研究では、長期予後予測 AI に異常検知の枠組み

を導入した。すなわち、予後良好群のヒプスアリスミアの特徴を学習して、その特徴と異なるヒプスアリスミアを呈する症例を異常、すなわち予後不良と判断する。IESS の予後不良例は多様な臨床経過を辿るため、予後不良群を一つのまとまったクラスとして学習するよりも、予後良好群からの逸脱として検出する方が適しているといえる。

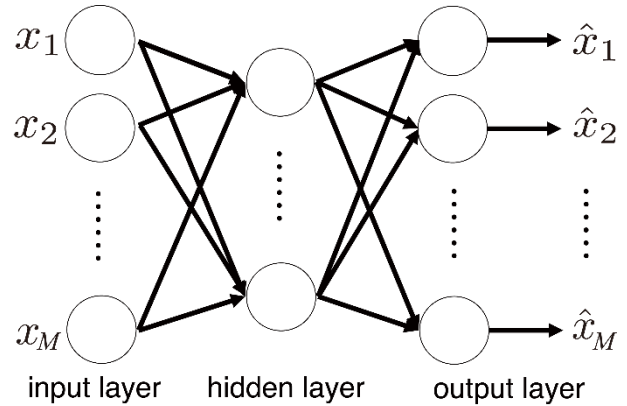


図 1: オートエンコーダの構造

本研究では、自己注意機構付きオートエンコーダ (self-attention autoencoder; SA-AE) をベースとして長期予後予測 AI モデルを開発した。オートエンコーダ (AE) とは、入力とできるだけ近い値を出力するように学習させたニューラルネットワークの一種で、図 1 のように入力層、中間層、出力層からなる [3]。通常、中間層の次元は、入力層と出力層の次元よりも小さくなるようにネットワークを構成する。そしてネットワークの学習後に出力層を取り除き、中間層の値を取り出すことで、情報を保持したままデータの次元を削減できる。AE は画像解析で用いられる畳み込みニューラルネットワーク (convolutional neural network; CNN) の浅い層におけるデータの次元削減に利用されることが多い。しかし、AE は異常検知にも用いることができる。大量の正常データから学習させた AE は、正常データが入力されたとき、入力と出力の再構築誤差 (reconstruction error; RE) は小さい。しかし、異常データが入力された場合は、再構築誤差が大きくなると考えられる。すなわち、再構築誤差は異常度とみなすことができる。

自己注意機構 (SA) とは、系列データにおいてデー

脳波 AI による乳児てんかん性スパズム症候群の長期予後予測

Prediction of Long-Term Prognosis in Infantile Epileptic Spasms Syndrome Using EEG-Based Artificial Intelligence

タ中のそれぞれの要素が、同一データ内の他の要素とどれだけ関連しているかを計算する仕組みであり、大規模言語モデルを支える生成 AI の基本的なアーキテクチャである Transformer の中核技術である [4]。Transformer では、文脈の理解のために利用され、文中のある単語が他のどの単語に注意 (Attention) を向けるべきかをスコア化する。たとえば「彼はリンゴを食べた。それは甘かった」という文では、自己注意機構によって、「それ」が「リンゴ」を指している可能性を高く評価できる。SA-AE は、時系列データを対象とし異常検知の精度改善を期待して、自己注意機構を含むように AE を拡張したネットワークである [5]。自己注意機構を採用することで、時系列内の依存関係を考慮した異常検知を可能とする。本研究で開発した SA-AE のネットワーク概要を図 2 に示す。

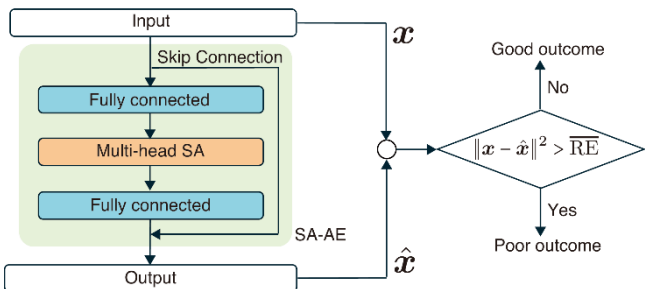


図 2 : 4.自己注意機構付きオートエンコーダの構造

4. 結果と考察

本研究では、2008 年から 2017 年までに名古屋大学病院で診療された原因不明 IESS 患者のうち、治療前の脳波検査でヒプスアリスミアを示し、5 年以上の追跡が可能であった 22 例を対象とした。最終観察時点で発作が消失し、てんかん治療を要しなかった症例を予後良好群、発作が残存し抗てんかん薬治療を要した症例を予後不良群と定義した。内訳は良好群 15 例、不良群 7 例であり、追跡期間の中央値は 11 年であった。両群の臨床的背景を比較すると、発症月齢、治療前脳波測定時期、ACTH 治療期間や投与量などに有意差は認められず、単純な臨床背景だけでは予後の違いを予測することは困難であった。

長期予後予測 AI は、異常検知モデルを採用するた

め、予後良好群のみを用いて学習した。学習時は予後良好群の患者を学習用データセット、ハイパーパラメータ調整用データセット、検証用データセットの 3 群にランダムに分割した。このとき、良好群 15 例のうち 7 例が学習用、3 例が調整用、5 例がテスト用となるように設定した。一方、予後不良群 7 例はすべて検証用データセットとして使い、学習やハイパーパラメータ調整には使用していない。

本モデルは、抽出したヒプスアリスミアの特徴量を入力として、RE が最小となるよう SA-AE を学習させた。入力特徴量にはデルタ帯域とベータ帯域の両方を使っているものの、損失関数としての RE はデルタ帯域のみで定義した。これは、先行研究でベータ帯域の位相遅れが予後予測にあまり寄与しないと報告されていたためである。最終的に、RE が閾値以下であればその患者は予後良好、超過すれば予後不良と判定した。

モデルを学習させた結果を示す。学習させたモデルでは IESS の予後不良検出に、感度 100%、特異度 88%~90%、AUROC 0.91~0.96 と高い性能が得られた。さらにアブレーション解析を実施したところ、左右対称チャンネル間での正規化を行うこと、デルタ帯域とベータ帯域の両方を入力に用いること、AE に SA を導入することが、本モデルの性能向上に重要であることが示された。特にベータ帯域のみでは性能が大きく低下し、ヒプスアリスミアを構成するデルタ帯域とベータ帯域を同時に扱うことの有効性が示された。

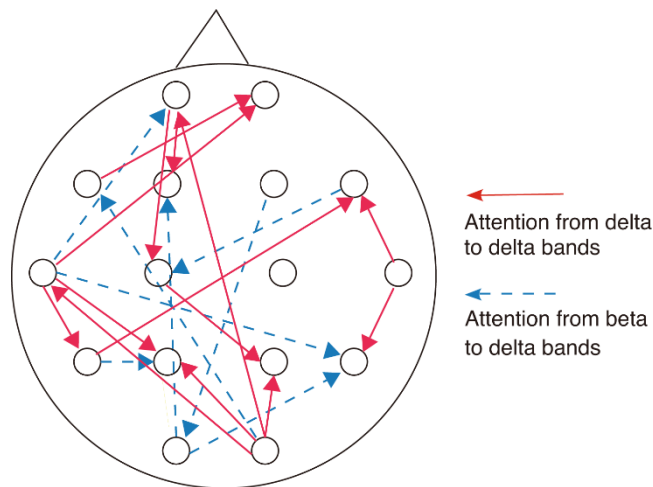


図 3 : SA-AE モデルにおけるアテンション重みのマップ。矢印の色は脳波帯域を表す。

脳波 AI による乳児てんかん性スパズム症候群の長期予後予測

Prediction of Long-Term Prognosis in Infantile Epileptic Spasms Syndrome Using EEG-Based Artificial Intelligence

さらに SA の重みを脳内の情報処理のつながり方、つまりコネクティビティとして可視化した結果を図 3 に示す。このコネクティビティ解析の結果より、デルタ帯域同士の近接チャネル間のつながりが重要であることや、後頭部や頭頂部の特定チャネルが情報ハブとなっている可能性が示された。これは、IESS の病態が局所異常ではなく脳ネットワークの異常として形成されるという病態と整合的であり、特に IESS では後頭部などの髄鞘化が早期に進むという指摘とも合致している[6]。このように、本研究では SA の重みを可視化することで、AI の判断根拠を病態生理と対応づけて解釈できる可能性を示した。臨床応用を考えるうえで、AI がブラックボックスではなく、解釈可能であることは重要であるといえる。

5. おわりに

本研究成果は、IESS のみならず他の小児てんかんへの応用が期待される。小児てんかんの臨床では、発作が将来的に残存するだけでなく、発達についての予後や治療反応性、手術適応の予測が重要であり、これらを含めた意思決定支援 AI へと拡張することが考えられる。脳波のみならず、その他の臨床情報、遺伝学的情報などを統合することで、より詳細な個別化医療へ発展させることを目指す。

本研究の今後の課題は、多施設共同研究による外部検証である。単施設・単一集団のデータでは汎化性能の検証に限界があり、背景の異なる患者群や多施設の症例での検証が求められる。このため、今後は多施設でのデータ共有体制の整備も重要となるだろう。

用語解説

*1 乳児てんかん性スパズム症候群 (IESS)

乳児期に発症するてんかん性脳症であり、かつてはウェスト症候群とよばれていた。てんかんスパズムと呼ばれる特徴的発作、および発達への影響を伴いうる。

*2 ヒプスアリスミア

IESS に特徴的な脳波異常であり、高振幅の徐波と多焦点性の棘波が不規則に混在する。

*3 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 療法

ESS の急性期治療に用いられる治療薬で、発作とヒプスアリスミアを劇的に改善できる。

参考文献

- [1] Y. J. Chu, C. F. Chang, W. C. Weng, P. C. Fan, J. S. Shieh, and W. T. Lee, "Electroencephalography complexity in infantile spasms and its association with treatment response," *Clin Neurophysiol*, vol. 132, no. 2, pp. 480–486, 2021.
- [2] S. Kanai, M. Oguri, T. Okanishi, Y. Miyamoto, M. Maeda, K. Yazaki, R. Matsuura, T. Tozawa, S. Sakuma, T. Chiyonobu, S. I. Hamano, and Y. Maegaki, "Quantitative pretreatment EEG predicts efficacy of ACTH therapy in infantile epileptic spasms syndrome," *Clin Neurophysiol*, vol. 144, pp. 83–90, 2022.
- [3] G. E. Hinton and R. R. Salakhutdinov, "Reducing the dimensionality of data with neural networks," *Science*, vol. 313, no. 5786, pp. 504–507, 2006.
- [4] A. Vaswani, N. Shazeer, N. Parmar, J. Uszkoreit, L. Jones, A. N. Gomez, Ł. Kaiser, and I. Polosukhin, "Attention is all you need," *Advances in Neural Information Processing Systems*, vol. 2017-Decem, no. Nips, pp.5999–6009, 2017.
- [5] K. Fujiwara, H. Iwamoto, K. Hori, M. Manabu: Driver Drowsiness Detection Using R-R Interval of Electrocardiogram and Self-Attention Autoencoder, *IEEE Transactions on Intelligent Vehicles*,9(1),2956 - 2965 (2024)
- [6] B. Koo and P. Hwang, "Localization of focal cortical lesions influences age of onset of infantile spasms," *Epilepsia*, vol. 37, no. 11, pp. 1068–1071, 1996.

関連文献

R. Suzui, J. Natsume, M. Kawaguchi, Y. Ito, H. Yamamoto, T. Nakata, H. Kidokoro, Y. Takahashi, S. Tatsuki, *K. Fujiwara: Prediction of Long-term Prognosis in Infantile Epileptic Spasms Syndrome of Unknown Etiology based on Hypsarrhythmia by

脳波 AI による乳児てんかん性スパズム症候群の長期予後予測

Prediction of Long-Term Prognosis in Infantile Epileptic Spasms Syndrome Using EEG-Based Artificial Intelligence

Self-Attention Autoencoder, IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, DOI: 10.1109/JBHI.2025.3647091 (In Press)

この研究は、令和4年度SCAT研究助成の対象として採用され、令和5～6年度に実施されたものです。