

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08940

研究課題名(和文) 外耳道内圧脈波情報の深層学習による非侵襲的頭蓋内圧モニタの開発

研究課題名(英文) Development of a noninvasive monitoring intracranial pressure by deep learning methods used the external auditory canal pressure pulse information

研究代表者

降旗 建治 (Furihata, Kenji)

信州大学・医学部・特任准教授

研究者番号：90021013

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：医療測定器としての頭蓋内圧(ICP)値は、直流成分であり、脳室ドレナージなど侵襲的な方法でしか達成できない。まず、頭蓋内自然共振周波数(NRF)はICPのみに依存し、頭蓋内のICPとNRFの関係は二次関数で優れた相関関係を示すことから、個々のNRFはICP値のみに依存することを解明した。次に、外耳道内圧(EACP)脈波だけからICP値に関連するNRFだけを抽出できるかどうかを検討した。その結果、EACP波形以外の雑音対策に深層学習を使用した時系列予測が有効であること、EACP波形からICP値を推定するために、機械学習の回帰木モデルが最も安定して新規臨床データにも適用できることが確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義は、頭蓋内の直流成分であるICP値と交流脈波信号EACPIに含まれるNRF値の関係を解明したことである。

社会的意義は、深層学習法がEACP信号以外の雑音対策に有効であり、NRFを推定するにも回帰木モデルが新規データにも有効であることから、緊急医療現場でも精度よくICP値が類推できる点である。

研究成果の概要(英文)：We found that the intracranial natural resonance frequency (NRF) depended only on the intracranial pressure (ICP) and that the relationship between the ICP and the NRF in the brain was able to be calculated using a quadratic function ($ICP = 0.0329NRF^2 + 0.0842NRF$), with an excellent correlation ($R^2 = 0.9952$). Therefore, the individual NRF depends only on the ICP value. Deep learning is effective for countermeasures against artifacts other than the extra-auditory canal pressure waveform (EACPW). These results confirmed that the predicted response using a regression tree model was the most stable and could be applied to new clinical data.

研究分野：脳神経外科学関連

キーワード：頭蓋内圧 外耳道内圧脈波 深層学習 頭蓋内自然共振周波数 非侵襲的頭蓋内圧推定法 パワースペクトル 微分法によるピーク定量化 回帰木モデル

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳神経外科領域で必要とされる ICP 変動を非侵襲的にモニタすることのできる装置を開発することである。脳は、脳卒中や外傷などによる脳出血や脳腫脹に伴って頭蓋内圧が上昇することにより相対的な脳虚血が発生し、二次的な障害が発生してくる。患者の意識状態や神経症状は頭蓋内圧上昇により特徴的な変化を示すが、これら所見が現れてからでは治療が間に合わないことがある。これら病態の予防のためには、ICP を救急現場やベッドサイドでモニタリングすることが重要である。しかしながら持続的頭蓋内圧測定には、脳室ドレナージや脳圧センサ設置術などの侵襲的処置が必要であるため、十分な検査が行われているとはいえない状況がある。

(2) 「EACPの交流波形から直流であるICPが類推できるか？」

Erhardらは、最初にICP波形とEACP波形を同時観測し、両者は時間遅延を有し、それを補正すれば高い相関関係を持つことを報告した。その後、ICP推定法に結び付いた論文・特許は見当たらない。一方、Czosnykaらは、頭蓋内「圧力-体積」曲線モデルを提案した。この非線形特性モデルから、ICPの交流成分は、その平均値である直流成分の高低に伴い特徴的な波形ひずみを生じることがわかる。したがって、このような非線形ひずみ特性を示すEACP波形情報だけから、直流ICPを類推するモデルを構築できるかどうか研究課題である。

2. 研究の目的

(1) 本研究のモチベーションは、外耳道内圧脈波を分析してICP値を予測することである。そのためには、測定原理として生理学的側面から、実測ICPの直流成分と頭蓋内共振周波数(NRF: natural resonance frequency)との対応関係を明らかにする必要がある。心臓から駆出される血流脈波が頸動脈、椎骨動脈を経由し脳に至ることで、ICP脈波を形成するが、このことで頸動脈における出力波形であるICP脈波は共振関係にある。頭蓋内圧が上昇すると脳コンプライアンスは著しく低下し、そのNRFも上昇することになるが、この上昇率はICPに対して指数関数的関係にあると考えられる。この共振現象を検証することを目的とする。

(2) また、EACP脈波信号には、センサ挿入時の外耳道内密閉度、呼吸器系変動、体動、ハムノイズ等の影響により、観血的動脈圧測定Aラインのような安定した脈波形状が得られていない。つまり、EACP波形以外のアーチファクト対策が重要課題である。そこで、深層学習を使用した時系列予測がどの程度有効であるかを検討することを目的とする。

(3) 研究期間中の臨床試験は、コロナ禍のためにインフォームドコンセントにおける印鑑が必要な家族同意等を得ることが困難になり、特にICP値が高い患者を対象とした「侵襲センサと非侵襲センサ」による新たな臨床試験データを得ることが困難であった。深層学習は、モデルを学習させるための大量データが必要である。一方、機械学習には幅広い手法とモデルがあり、用途や処理するデータサイズ、解決したい課題のタイプに合わせて選択することができる。そこで、MATLAB R2023aの回帰学習器アプリを利用して各種回帰モデルの中から最適なモデルを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 「臨床試験の対象と方法」

臨床試験は、信州大学医学部倫理委員会の承認後、2014年11月から治療のため脳室ドレナージもしくは頭蓋内圧センサが設置された患者44名(男性27名、女性17名、年齢14~83歳、平均55.9歳)に対して、同意を得た上で実施した。3種類の脈波波形、具体的にはICP脈波、頸部心臓脈波(CCPW)、およびEACP脈波を同時記録した。(Fig.1左図参照)また、2021年10月と2022年8月に健常者(男性8名、女性2名)を対象に姿勢変化(仰臥位0度と半座位30度)時の外耳道内圧脈波(Fig.2参照)だけの臨床試験も実施した。

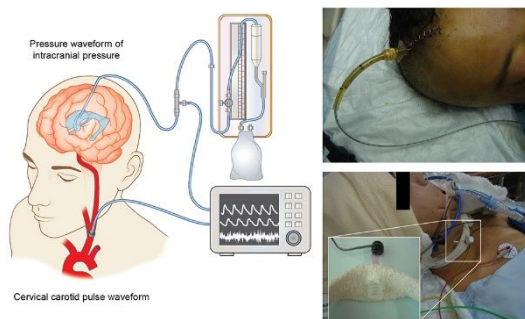


Fig.1 ICP測定装置と頸動脈センサ。



Fig.2 外耳道内圧脈波測定装置。

(2) 「脳室ドレナージ」：外耳道の位置で0 cmH₂Oの高さになるように調整した回路に観血的圧センサ (SCK-7604 transducer blood sampling set: Argon Medical Devices: Frisco TX USA) を接続した。その際、患者の姿勢は、枕をした仰臥位とした。ICPセンサ (Integra Camino® Intracranial Pressure Monitor: Integra Life Sciences Corporation: Plainsboro NJ USA)は、硬膜下腔または実質内部分へ設置した。(Fig.1右上図参照)
「CCPW」：トノメトリー法による専用の音圧センサ (Electret Condenser Microphone, Primo: EX-M5046) と低密度ポリエチレン製ジャバラ密閉容器を組合せ、首の総頸動脈位置にソフトバンドで固定した。(Fig.1右下図参照)
「EACPW」：専用の音圧センサ (Primo: EM162S5A) と耳せん (RION製、形状LL~S) を組合せ、耳せんにより密閉させて外耳道内に固定した。EACP出力信号は、90 dB以上の音圧レベルが得られる状態 (耳せんの空気漏れチェック) を有効とした。
すべての脈波信号は、量子化16bit、およびサンプリング周波数200HzでAD変換した。(Fig.2参照) その信号処理には、Matlab Version R2018a~R2023a (The Mathworks, Natick, MA, USA)を用いた。

4. 研究成果

(1) 「ICP測定原理の解明結果」

ICPを理解し制御する必要性は、様々な臨床状況における治療に必要とされる。ここでは、ICP脈波波形 (AC成分) からICP値 (DC成分) を予測するため、頭蓋内固有共振周波数 (NRF) に焦点を当てた。ICPとNRFとの関係は、単純な脳音響力学モデルによって説明できる。具体的には、脳 (質量m、単位:kg) は閉じた空間にあり、脳脊髄液は、ショックアブソーバー (脳脊髄容積コンプライアンスC、単位:F) および粘性 (抵抗R、単位:) の効果によって脳の動きを妨げる。動脈拍動 (力F、単位:N) は脳を動かす。脳の移動速度は速度V (単位:m/s) である。これらの各因子は次式で表される。

$$F = RV + m \frac{dV}{dt} + \frac{1}{C} \int V dt$$

脳のNRF(Hz)は、動脈拍動をシグモイド曲線で代用できる場合、式(1)で与えられる。

$$NRF = \frac{1}{2\pi\sqrt{mC}} \quad (1), \quad C = \frac{0.0000473}{\left(\frac{ICP}{13.33}\right)} \quad (2)$$

式(1)から、NRFは、mとCのみに依存していることがわかる。ここで、mの平均は1.4kgである。また、CはICPに反比例する。基準ICP値を13.33hPa (10mmHg) とした場合、基準Cは0.0000473 m³/Paで与えられる。したがって、Cは式(2)で表される。

式(1)と式(2)から、ICP (単位:hPa=1.0197 cmH₂O) と NRF (Hz) との関係は式(3)によって表すことができる。

$$ICP = 0.03485(NRF)^2 \quad (3).$$

Fig.3は、43個のデータからの実測ICP (MICP) と実測NRF (MNRF) との関係を示し、および多項式近似曲線 (ICP = 0.0329*(MNRF)² + 0.0842*(MNRF)) を青色線で示す。同図中、理論式(3)に基づくICPとNRFとの関係 (ICP = 0.0340*(NRF)²) は、赤色点線で示す。同図から、多項式近似曲線と理論曲線との一致度として、決定係数R²は0.999947であり、MICPとMNRFは理論値と強く一致したといえる。このことは、脳のNRFを求めることで、理論式(3)により、ICPを予測できることを意味する。

(2) 「深層学習を使用した時系列予測の有効性」

非侵襲的ICPモニタにとってEACP信号以外のアーチファクト対策は、ICP推定精度に直接影響を与えるため重要な課題である。ここでは、長短期記憶 (LSTM) ネットワークを使用して時系列データ (EACP) を予測し、その雑音に置き換える新しい対策法を開発した。LSTM ネットワークは、タイム ステップでループ処理してネットワークの状態を更新することにより入力データを処理する再帰型ニューラルネットワークを利用した。LSTM ネットワークを使用して、前のタイム ステップを入力として、時系列の後続の値を予測した。時系列予測用に LSTM ネットワークに学習させるには、シーケンス出力で回帰用の LSTM ネットワークに学習させる。ここで、応答 (ターゲット) は、1 タイム ステップ分 (サンプリング時間間隔0.005sec) シフトした値を持つ学習シーケンスとした。つまり、入力シーケンスの各タイム ステップで、次のタイム ステップの値を予測できるように LSTM ネットワークに学習させた。Step 1:最初の10sec間データ (2000個) を学習セットとテストデータに分割した。観測値の50%を学習に使用し、残りをテストに使用した。Step 2:良好な適合を実現し、学習の発散を防ぐには、ゼロ平均と単位分散を持つように予測子とターゲットを正規化した。Step 3:128個の隠れユニットを持

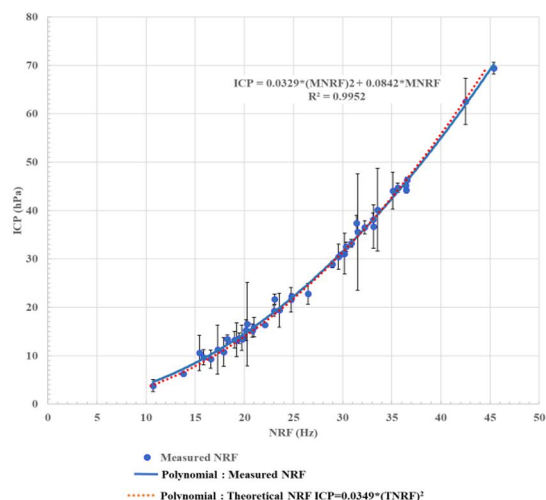


Fig.3 Plots (blue dots) of the measured ICP value and the NRF of the brain. Error bars indicate SD. These parameters are strongly correlated with each other (R²= 0.999947). The blue polynomial: approximation graph from blue dots. The red polynomial: theoretical calculation graph.

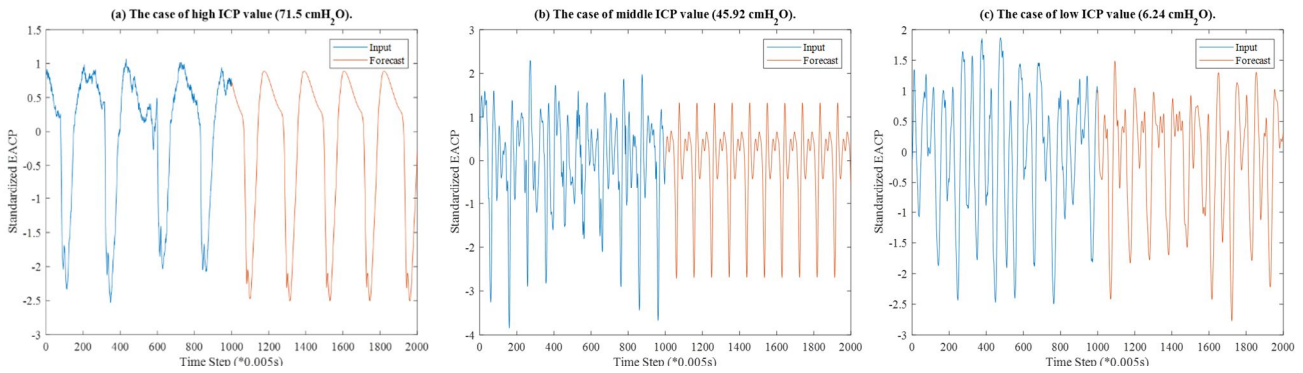


Fig.4 The three EACP waveforms of ICP values ((a):71.5 cmH₂O, (b): 45.92 cmH₂O, and (c): 6.24 cmH₂O) with forecasted waveforms (red lines) of the waveforms (blue lines) given the values from previous time steps using closed loop prediction.

つLSTM層を使用した。Step 4:Adam 最適化を使用して学習させ、学習を1,000エポック行った。その学習時間は、45sec前後であった。Step 5: テストデータを使用して、予測を実行した。精度を評価するには、予測とターゲット間の平方根平均二乗誤差 (RMSE) を計算した。Step 6: 将来の複数のタイム ステップの値を予測するには、関数 predictAndUpdateState を使用して、タイム ステップを1つずつ予測し、予測ごとにネットワークの状態を更新した。Step 7: 閉ループ予測では、前の予測を入力として使用し、シーケンスの後続のタイム ステップ (5sec) を予測した。Fig. 4は、閉ループ予測を使用した入力データ (青色線) に対応する予測値のシーケンス (赤色線) を3種類のEACP波形 ((a) ICP=71.5cmH₂O, (b) ICP=45.92 cmH₂O, (c) ICP=6.24cmH₂O) に関して示す。同図から、閉ループ予測では入力データ (5sec) から平均的な予測データ (5sec) が得られたことがわかり、全く波形が異なるアーチファクト対策に有効であることが明確である。

(3) 「機械学習の回帰木モデルによるEACP波形のパワースペクトルだけからNRF推定法の開発」

最初に、適切な「説明変数」を決定する必要がある。NRFに最も関連するものは、EACP波形のパワースペクトルである。ここでは、直流ICP値の平均時間として1分間を採用した。サンプリング時間間隔が0.005秒であったので、FFTは、12,000点で実行した。Fig. 5は、Fig. 4(a)のEACP波形のパワースペクトル(dB)を青色線で示す。また、平滑化は、Savitzky-Golay有限インパルス応答(FIR)平滑化フィルタを適用した。

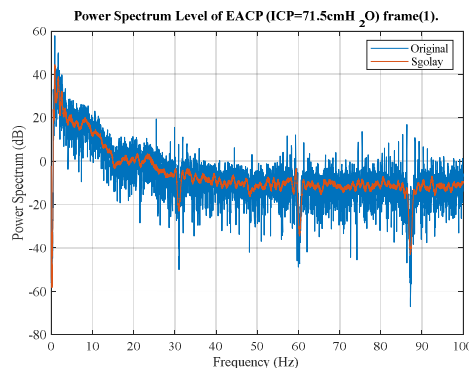


Fig.5 The power spectrum (dB: Blue line) estimated from FFT (12,000 points) of EACPW (ICP=71.5 cmH₂O: Fig.4(a)). A red line shows using a Savitzky-Golay finite impulse response smoothing filter.

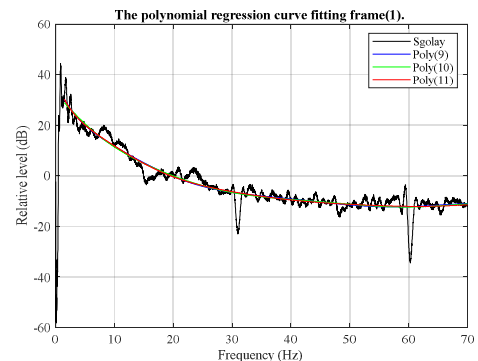


Fig.6 The 9th(blue), 10th(green) and 11th(red) order polynomial regression curves fitting.

その結果を同図中赤色線で示す。引き続き、スペクトル中のNRF成分を抽出するために、多項式回帰曲線を求めた。Fig. 6は、9次 (青色線) および11次 (赤色線) 多項式回帰曲線を求めた結果を示す。

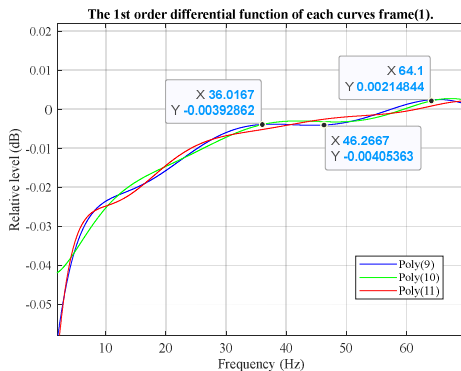


Fig.7 The 1st order differential function of each 9th(blue), 10th(green) and 11th(red) order polynomial regression curves.

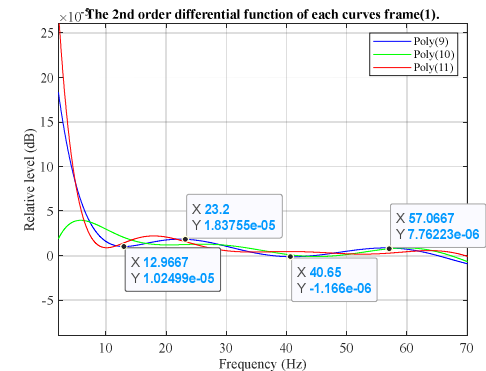


Fig.8 The 2nd order differential function of each 9th(blue), 10th(green) and 11th(red) order polynomial regression curves.

次に、微分スペクトルを求めてピーク特性とディップ特性を定量化した。Fig. 7は、一次微分スペクトルPoly(9)

を青色線、Poly(10)を緑色線、およびPoly(11)を赤色線で示す。また、Fig. 8は、二次微分スペクトルPoly(9)を青色線、Poly(10)を緑色線、およびPoly(11)を赤色線で示す。同図から、ピークやディップ数は多くても2個以下であることがわかる。NRFは、同図のピーク周波数とディップ周波数の中に含まれて

いるはずである。そこで、各ピーク周波数 (F_1, F_2)、各ディップ周波数 (F_1, F_2) とそれぞれ平均周波数 (F_m) に説明変数名 (36種類) を付して、機械学習の回帰モデルのインプットとして投入し、ステップワイズ法により目的変数 (TPNRF: 式(3)によりMICPから逆算して求めた理論的に推定したPNRF) と関連度の高い17種類の説明変数を選定した。その結果から、重要度の高い説明変数は、
 [Poly9diff2Peak_F2, Poly11diff1Dip_F1, Poly11diff2Dip_F2, Poly11diff2Peak_F2, Poly10diff2Dip_F1, Poly10diff1Dip_F1, Poly11diff2Dip_Fm, Poly10diff2Dip_Fm, Poly10diff2Peak_Fm, Poly10diff2Dip_F2, Poly9diff2Dip_F2, Poly10diff1Dip_F2, Poly9diff1Peak_F2, Poly10diff1Peak_F2, Poly11diff1Peak_F1, Poly9diff1Peak_F1, Poly9diff2Dip_Fm]

であることがわかった。ただし、欠測値は、0を代入した。Matlab 2023aの回帰学習器を使用すると、線形回帰モデル、回帰木、ガウス過程回帰モデル、サポートベクターマシン、カーネル近似、回帰木のアンサンブル、ニューラルネットワーク回帰モデルなどの回帰モデルに学習させることができた。それらの結果 (データ数522個) は、RMSE (Root Mean Square Error) と決定係数 (R^2) で評価した。例えば、線形回帰モデルでは $RMSE=3.63$ と $R^2=0.8129$ であり、回帰木モデル (Fig.9参照) では $RMSE=1.07$ と $R^2=0.9837$ であり、およびガウス過程回帰モデルでは $RMSE=0.01$ と $R^2=1$ であった。ここで、ガウス過程回帰モデルの特徴は、ニューラルネットワークの理論的モデルと考えられ、データが存在する場合には正確に、データが足りない場合には曖昧になる傾向が伺える。したがって、ガウス過程回帰モデルは多量に学習データがある場合により有効であると考えられる。

我々独自のモデルは、回帰木モデルで推定したPNRFに基づいて36種類の説明変数周波数からその近傍周波数すべてを検索し平均値を求めた結果がTPNRFに近似していた事実から構築した。Fig.10は、Fig.9の縦軸のPNRF近傍の全ての [diff1Peaks, diff1Dips, diff2Peaks, diff2Dips] 説明変数周波数を検索し平均値を求めた結果を縦軸のPNRFに示し、横軸に対応するTPNRFをプロットしたものである。同図から、我々独自のモデルは $RMSE=1.50$ と $R^2=0.9873$ であることが評価できた。

最後に、新規臨床試験データは、健康者 (10名) を対象に姿勢変化 (仰臥位0度と半座位30度) 時のEACP脈波データを収集した。ここでは、上記回帰モデルがこれら新規データに対してどの程度安定したPNRFが得られるかを検証した。健康者に対する各姿勢について有効なデータ数は31個であった。

表1は、仰臥位の場合におけるPNRFとPICPの平均値と標準偏差値を示す。

同図から、モデルの中では、回帰木モデルと我々のモデルが安定して推定できていることがわかる。

表2は、半在位の場合におけるPNRFとPICPの平均値と標準偏差値を示す。

同図から、全く学習できていない条件下では、標準偏差値が大きく線形回帰、回帰木、およびガウス過程モデル共に推定できていないことが明らかである。しかし、回帰木F2モデルは、ホルマントF2に関してかなり変動が小さいことから、ホルマントF1に関して推定したところ望ましいPNRFとPICPが得られていることがわかる。半座位の条件下でも回帰木モデルと我々独自モデルが安定して推定できているといえる。

< 引用文献 >

- Erhard WL, Klaus P, et al.: Noninvasive intracranial compliance monitoring. J Neurosurg 98(1), 214-218, 2003
 Czosnyka M, and Pickard J: Monitoring and interpretation of intracranial pressure. J Neuro Neurosurg Psychiatry, 75(6), 813-821, 2004
 Laksari K, Wu LC, Kurt M, Kuo C, and Camarillo DC: Resonance of human brain under head acceleration. J R Soc Interface 12, 1-9, 2015
 Martin BA, Reymond P, Novy J, et al.: A coupled hydrodynamic model of the cardiovascular and cerebrospinal fluid system. Am J Physiol Heart Circ Physiol 302, 1492-1509, 2012
 Qvarlander S, Sundstrom N, Malm J, and Eklund A: Postural effects on intracranial pressure: modeling and clinical Evaluation. J Appl Physiol 115, 1474-1480, 2013

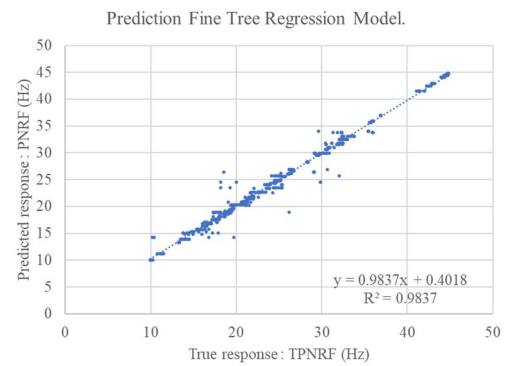


Fig.9 The relationship between predicted response (PNRF) and true response (TPNRF). It trained a tree regression model using the regression learner app of Matlab 2023a.

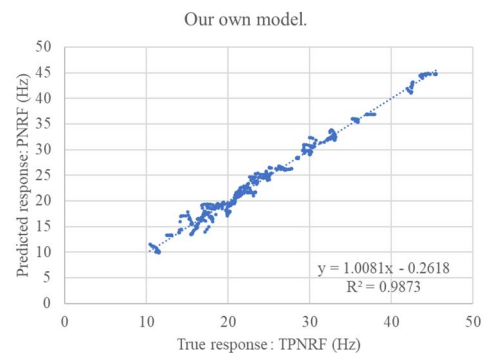


Fig.10 The relationship between predicted response (PNRF) and true response (TPNRF) by our own model. It trained a tree regression model using the regression learner app of Matlab 2023a.

表1 仰臥位0度の場合

	線形回帰モデル		回帰木モデル		ガウス過程モデル		我々独自モデル	
	PNRF (Hz)	PICP (cmH2O)	PNRF (Hz)	PICP (cmH2O)	PNRF (Hz)	PICP (cmH2O)	PNRF (Hz)	PICP (cmH2O)
平均値	22.04	21.19	20.55	15.12	28.76	29.75	20.33	14.83
標準偏差値	12.98	10.80	3.56	4.17	2.54	5.02	1.85	2.52

表2 半在位30度の場合

	線形回帰モデル		回帰木F2モデル		ガウス過程モデル		回帰木F1モデル		我々独自モデル	
	PNRF (Hz)	PICP (cmH2O)	PNRF (Hz)	PICP (cmH2O)	PNRF (Hz)	PICP (cmH2O)	PNRF (Hz)	PICP (cmH2O)	PNRF (Hz)	PICP (cmH2O)
平均値	-2.13	133.55	26.00	25.46	27.78	32.33	10.57	4.01	12.27	5.43
標準偏差値	61.27	146.20	6.13	10.53	11.84	30.29	1.00	0.74	1.33	1.15

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 Tetsuya Goto, Kenji Furihata and Kazuhiro Hongo	4. 巻 10-2526
2. 論文標題 Natural resonance frequency of the brain depends on only intracranial pressure: clinical research	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports nature research	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-59376-7	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 後藤哲哉, 田中雄一郎, 降旗建治, 本郷一博
2. 発表標題 非侵襲頭蓋内圧類推への挑戦
3. 学会等名 第30回脳神経外科手術と機器学会（CNTT2021）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤 哲哉、降旗 建治、本郷 一博
2. 発表標題 脳の血流による共振周波数は頭蓋内圧にのみ依存する：臨床研究
3. 学会等名 第58回 日本生体医工学会大会 P0-B-085
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤哲哉、降旗建治、本郷一博、小池徳男、安本智志、前多宏信
2. 発表標題 非侵襲的頭蓋内圧測定への挑戦
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 頭蓋内圧推定方法及び頭蓋内圧推定装置	発明者 小池徳男、安本智志、本郷一博、後藤哲哉、降旗建治	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、出願2019-069919	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	本郷 一博 (HONGO Kazuhiro) (00135154)	信州大学・医学部附属病院・特任教授 (13601)	
研究分担者	後藤 哲哉 (GOTO Tetsuya) (30362130)	信州大学・医学部・特任准教授 (13601)	

	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
研究協力者	小池 徳男 (KOIKE Norio)		
研究協力者	安本 智志 (YASUMOTO Satoshi)		

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