

令和元年6月13日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10298

研究課題名(和文) 外耳道内圧脈波による非侵襲的頭蓋内圧測定法に関する研究

研究課題名(英文) Utility of the external auditory canal pressure pulse waves for non-invasive intracranial pressure measurement

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：頭蓋内圧(ICP)が亢進すると、脳コンプライアンスが低下するため、血圧に連動した頭蓋内圧脈波波形は先鋭化し、外耳道内圧(EACP)脈波も連動する傾向がある。このEACP変化に着目して、非侵襲的ICPモニタの実用化の可能性を検討した。最初に、統計解析法による深層学習法(目的変数：実測ICP、独立変数：EACP振幅情報とスペクトル情報25要因)により推定したICPの標準誤差は、実測ICP値が1～55 cmH<sub>2</sub>Oの範囲で4.3cmH<sub>2</sub>O以下であることを明らかにした。次に、実測ICPと頭蓋内固有共振周波数との関係は、単純な二次関数で表されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的・社会的意義は、身体を全く傷つけることなく、圧力センサによる外耳道内圧(EACP)脈波信号から頭蓋内圧(ICP)の変動量を知ることができる非侵襲的ICPモニタを実用化する点である。本装置は、物理的な入力や刺激を一切用いずにEACP変化のみからICP変動をモニタすることを可能とする。耳栓型圧力センサは、通常のイヤホンと同様に装着でき、外耳道を緩やかな密閉状態に保つとともに、その装着は専門的な操作を必要とせず、感染症などのリスクもなく、長期連続計測が可能である。本装置は、入院時の意識障害や鎮静が取れる期間などで幅広く適用でき、脳神経外科医療モニタリングに新しい医療価値を提供する。

研究成果の概要(英文)：The need to understand and control intracranial pressure (ICP) is required for treatments in various clinical situations. Noninvasive monitoring of the ICP via the auditory system is theoretically possible because changes in ICP transfer to the inner ear through connections between the cerebral spinal fluid and the cochlear fluids. First, the nonlinear data modeling to discover complex relationships was analyzed by IBM SPSS neural networks. The results show that the standard error of the estimate ICP by the 25 factors selected as independent variables of the external auditory canal pressure pulse waves was 3.0 cmH<sub>2</sub>O in the range 0.95 to 30 cmH<sub>2</sub>O, and it was 4.3 cmH<sub>2</sub>O in the range 30.1 to 55 cmH<sub>2</sub>O. Second, we focused on the natural resonance frequency (NRF) of the brain to predict the ICP value. The individual NRF, which was calculated by the transfer function method, only depends on the measured ICP value and their relationship can be presented in the simple quadratic functions.

研究分野：脳神経外科学関連

キーワード：頭蓋内圧 脳脊髄液 蝸牛水管 内耳 外耳道内圧脈波 非侵襲的頭蓋内圧測定 頭蓋内共振系 音響圧センサ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 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 (ICP: intracranial pressure) 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 ICP 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 ICP 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) 一方、蝸牛水管と内耳の解剖学的所見から、ICP の影響を受けた交流圧変動は、内耳・中耳・鼓膜を介して外耳道内圧 (EACP: external auditory canal pressure) 脈波として観察できる<sup>①</sup>。身体を全く傷つけることなく、圧力センサによる EACP 信号から ICP の変動量を知ることができる画期的な非侵襲的 ICP モニタ装置が実用化できれば、その恩恵は計り知れないと考えるに至った。

①「完全非侵襲的 ICP モニタリングを実現」 そのためには、物理的な入力や刺激を一切用いずに EACP 脈波信号解析だけから ICP 変動をモニタできる測定原理を生理学的側面と学術的観点から検証する必要がある。

②「耳栓型圧力センサだけで簡単・安全モニタリング」 耳栓型圧力センサは通常のイヤホンと同様に装着でき、外耳道を緩やかな密閉状態に保つとともに、その装着は専門的な操作は必要とせず、感染症などのリスクもなく、リアルタイムかつ長期連続計測が可能である。

③「日常的医療から災害医療まで ICP モニタリングの汎用化に貢献できる」 本装置は入院時の意識障害や鎮静が取れる期間などで幅広く適用でき、脳神経外科医療モニタリングに新しい医療価値を提供する。

### 2. 研究の目的

(1)「EACP の交流波形情報から直流である ICP が類推できるか？」 ICP が亢進すると、脳コンプライアンスが低下するため、血圧に連動した ICP 波形は先鋭化し、EACP 波形も連動する傾向がある。そこで深層学習は、ICP 値を目的変数として、EACP 波形から本質的な情報を抽出した内部表現・潜在表現・特徴を多層パーセプトロンニューラルネットワーク (MLP) によって学習する。新しい患者に対して学習した MLP で推定した ICP と実測 ICP から、測定精度を検証することを目的とする。

(2)「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。」心臓から駆出される血流脈波が頸動脈、椎骨動脈を經由し脳に至ることで、ICP 脈波を形成するが、このことで頸動脈波における入出力波形である ICP 脈波は共振関係にある<sup>②</sup>。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。

### 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、2013年7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40名(男性23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)

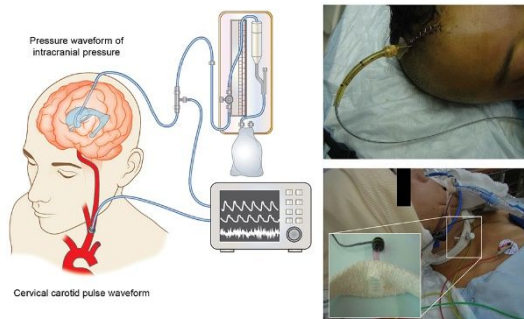


Fig.1 ICP 測定装置と頸動脈センサ



Fig.2 外耳道内圧脈波測定装置

① 脳室ドレナージは、外耳道の位置で 0cmH<sub>2</sub>O 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。ICP センサ (Integra Camino® Intracranial Pressure Monitor: Integra LifeSciences Corporation: Plain-sboro 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)

② CCPW は、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とを組合せ、首の外頸動脈位置にソフトバンドで固定した。(Fig.1 右下図参照)

③ EACPPW は、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 (ただし、初期段階 13 名は 50Hz) で AD 変換した。(Fig.2 参照)

(2) 信号解析は、オフラインで 1 frame 10.24 秒間隔とし、およびオーバーラップを 50 % として、5.12 秒間隔ごとのデータ処理を行った。その信号処理には、Matlab version 2016a (The Mathworks, Natick, MA, USA) を用いた。また統計解析には、IBM SPSS Statistics 23 を使用した。

#### 4. 研究成果

##### (1) EACP による ICP 値高低判別の可能性

今回の症例の中で EACP 脈波は ICP のある臨界値より高いか低いかを判別するのに十分な情報を含んでいるかどうかを検討した。頭蓋内の非線形伝達系による波形歪が生じた EACP 脈波信号解析法として、新たに圧力振幅 (Pa) と周波数 (Hz) に対する累積ロジスティック分布特性を提案した。

まず、振幅情報は、圧力振幅 (Pa) と累積ヒストグラムの logit (確率  $p$ :  $\text{logit} = \ln(p/1-p)$ ) との対応関係に着目し、累積確率  $p$  が 0.12 以下 ( $\text{logit} = \text{from } -3 \text{ to } -5$ )、0.23 から 0.77 の範囲 ( $\text{logit} = \text{from } -1 \text{ to } +1$ )、および 0.88 以上 ( $\text{logit} = \text{from } +3 \text{ to } +5$ ) に分けて回帰直線を求めた。(Fig. 3(a) と (b) 参照) 次にスペクトル情報は、周波数 (Hz) と累積パワースペクトル密度の logit との対応関係に着目し、両者の回帰直線を求めた。(Fig. 3(c) と (d) 参照)

目的変数は、実測した ICP (MICP) である。説明変数は、患者情報 (7 要因)、EACP 脈波波形情報 (19 要因) およびスペクトル情報 (6 要因) を選定した。

解析データは合計 40 名分 (5 秒ごとのデータ合計 5221) であり、MICP 値範囲は 0.95 ~ 101.6 cmH<sub>2</sub>O であった。統計解析は、主として EACP の振幅波形情報とスペクトル情報 (計 25 要因) に着目して行った。直流成分である MICP 値の高低が、EACP 脈波交流成分要因だけから判別できるかどうかを検討した。

① 自動的に二つのグループに分ける独自の判別分析結果から、今回の症例の中において、ある臨界 ICP (55 cmH<sub>2</sub>O) が存在し、それ以上か (Group 1) 以下か (Group 2) の判別正答率は 100% であることがわかった。

② 従来の線形判別分析法では、Group 1 の正答率は 63.8% であり、Group 2 の正答率は 98.2% であり、および元のグループ分けされた場合全体の正答率は 94.1% であった。つまり、全体 5221 個中 306 個も間違えた判別結果を示

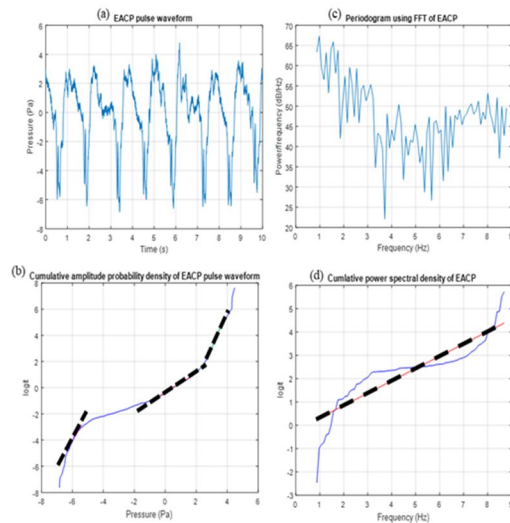


Fig.3 An example of the signal processing results. (a) : the EACP pulse waveform, (b) : the cumulative amplitude probability density, (c) : the periodogram using FFT, (d) : the cumulative power spectral density.

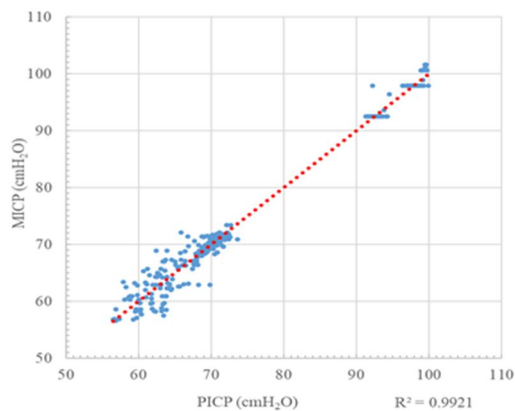


Fig.4 Neural network multilayer perceptron method (Number of Hidden layers: one, Number of units: 11, and the standard error of the estimate: Std. error = 1.5 cmH<sub>2</sub>O).

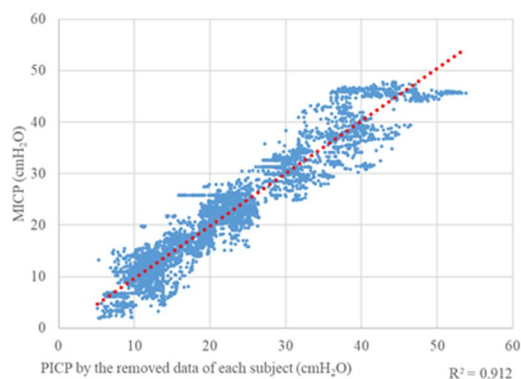


Fig. 5 The relationship between the MICP and the PICP by the removed data of each subject. The standard error of the estimate is 3.0 cmH<sub>2</sub>O within the range from 1 to 30 cmH<sub>2</sub>O of the MICP. The standard error of the estimate is 4.3 cmH<sub>2</sub>O within the range from 30.1 to 55 cmH<sub>2</sub>O of the MICP.

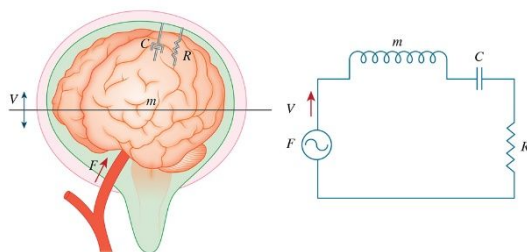


Fig.6 脳音響力学モデルと等価回路モデル

すことがわかった。

③ MLP 法では、どの程度の正答率を示すか検討した。具体的に、Dependent variable: Groups(1,2), Covariates: EACP 25 要因, Rescaling of covariates: Standardized, Randomly partitions: Training 70% and Test 30%, Automatic architecture selection: number (8) of units in Hidden layer (1), Type of training: Batch, Optimization algorithm: Scaled conjugate gradient 等の条件で分析した。その結果、Training では正答率 100%であり、および Test では正答率 99.9%を示すことがわかった。また、EACP25 要因の重要度は、すべての説明要因が 20%以上の重要度を示していることがわかった。

(2) 深層学習法による非侵襲的 ICP 推定法

① ある臨界 ICP 55 cmH<sub>2</sub>O より高いか低いかを判別できる外耳道内圧脈波に関する独立要因 25 種類を(1)で選定した。ここでは、一方の臨界 ICP 以上は、患者が 3 名と少ないので学習あり統計解析法で検討した。その結果、ニューロネットワーク多層パーセプトロン分析 (MLP) による類推 ICP の標準誤差は 1.3cmH<sub>2</sub>O であった。(Fig.4 参照)

② 他方の臨界 ICP 以下は、37 名と患者数が多いため対象患者データの学習なし統計解析法も検討した。具体的に、全データの中からある対象患者データだけを除去する方法で、MLP 法によりその対象患者の類推値の標準誤差を検討した。その結果、MLP 法による類推 ICP の標準誤差は、ICP が 1~30 cmH<sub>2</sub>O の範囲で 3.0 cmH<sub>2</sub>O であり、および 30~55 cmH<sub>2</sub>O の範囲で 4.3 cmH<sub>2</sub>O であった。(Fig.5 参照)

(3) 測定原理

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 (Fig.6 左図参照) 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。

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

Fig.6 右図は、等価回路モデルを示す。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

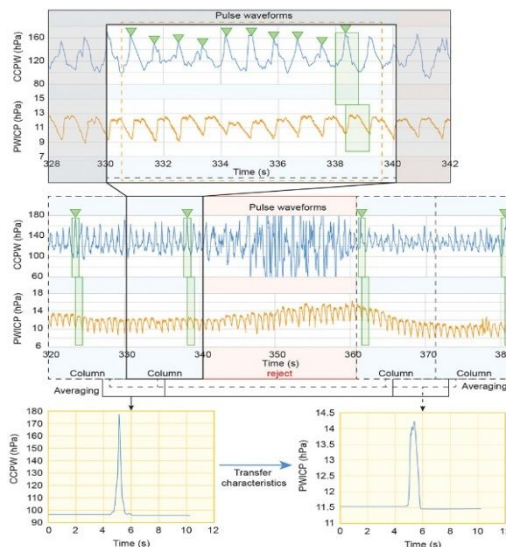


Fig.7 Center graph: The raw data of cervical carotid pressure waveform (CCPW) and the pulse waveform of intracranial pressure (PWICP). After rejection of the noise (red line square), the data was cut in consecutive 10.24 seconds which was called a "column" (black dot square). Upper graph: magnified one column. The largest one (green square) from the positive peak of cardiac pulsation of CCPW (green arrow head) was selected in each column, as well as a synchronized PWICP. Lower two waveforms: The selected CCPW and PWICP were averaged by the weighted average method. And the transfer characteristics from CCPW to PWICP was calculated.

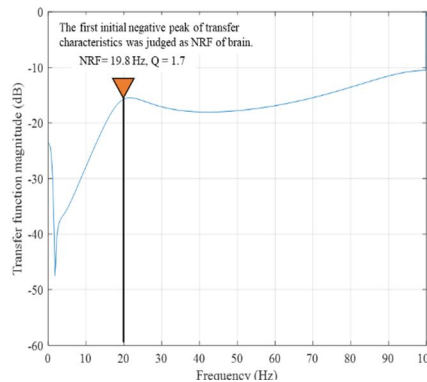


Fig.8 The graph for the relationship between transfer function magnitude and frequency. The first peak of transfer characteristics was judged as the NRF of the brain.

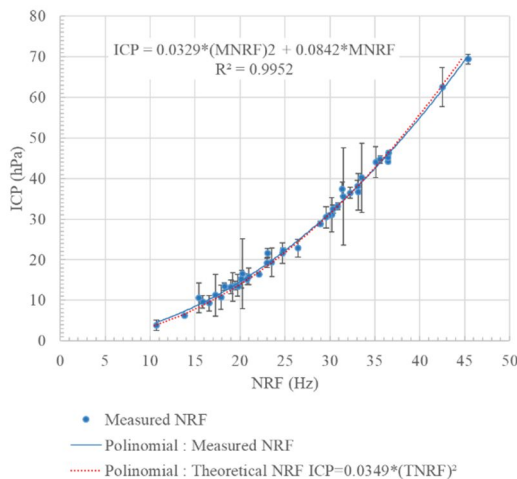


Fig.9 Blue points is plotted the relationship between the measured ICP value and the NRF of the brain. Error bars indicate SD. These parameters are strongly correlated with each other (R<sup>2</sup>= 0.999947). The blue polynomial: approximation graph from blue points. The red polynomial: theoretical calculation graph.

いることがわかる。ここで、 $m$ の平均は1.4 kg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 m<sup>3</sup>/Paで与えられる<sup>③</sup>。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 cmH<sub>2</sub>O)とNRF(Hz)との関係は式(3)によって表すことができる。

$$ICP = 0.03485(NRF)^2 \quad (3)。$$

#### (4) 測定原理の臨床検証

① 初期段階の13名を除いた、合計27名の患者(男性17名、女性10名)から、PWICPおよびCCPWを同時に収集したデータを採用した。27名の年齢は14~83(平均54)歳、身長は137~187(平均163)cm、体重は32~103(平均61)kgであった。また、6名の患者に外傷、4名に神経腫、5名に脳実質外腫瘍、4名に脳内出血、4名に梗塞、1名に脳脊髄液漏出の疾患があった。

#### ② データ分析法

データはオフライン状態で分析した。

Fig.7は、中央図にCCPWおよびPWICPのノイズ除去と波形切り出し例を示す。次に、CCPWの各列から、心拍動の最大の正のピークを抽出し、PWICPの各列から、同じ心拍動での1つのICPパルス波形を抽出した。さらに、同図上段図は、1つの列における、CCPWからの最大ピーク波形の抽出と、同じ心拍でのPWICPからのICPパルス波形の抽出例を示す。引き続き、各列から抽出したCCPWを加重平均法により平均化し、同様に、各列から抽出したPWICPを加重平均した。同図下段図は、加重平均したCCPWとPWICPの例を示す。

最終的な伝達特性は、加重平均したCCPWを入力として、加重平均したPWICPを出力として、伝達関数法により計算した。Fig.8は、CCPWからPWICPまでの伝達関数の計算例を示す。同図から、第1フォルマント周波数は、19.8Hzであることがわかり、この周波数を対象患者のNRFと判断した。

最後に、切り出された全ての列全体でPWICPを平均してICPを測定し、測定されたICPと計算されたNRFとの関係を調べた。18名の患者について1回、4名の患者について2回、3名の患者について3回、及び2名の患者について4回測定を行い、27名の被験者から合計43個のデータ(ICPとNRFとの関係)を得た。

#### ③ 結果

Fig.9は、43個のデータからの実測ICP(MICP)と実測NRF(MNRF)との関係を青色点で示し、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 $R^2$ 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。

#### <引用文献>

- ① Furihata K, and Yamashita M: Transfer function for vital infrasound pressures between the carotid artery and the tympanic membrane. J. Acoust. Soc. Am., Vol.133, No.2, 1169-1186, 2013(査読有)
- ② Laksari K, Wu L.C, Kurt M, Kuo C, and Camarillo D.C: Resonance of human brain under head acceleration. J. R. Soc. Interface 12, 1-9, 2015
- ③ Martin B.A, Reymond P, Novy J, Baledent O, and Steriopulos N: A coupled hydrodynamic model of the cardiovascular and cerebrospinal fluid system. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 302: H1492-H1509, 2012

#### 5. 主な発表論文等

##### [雑誌論文](計2件)

- ① 降旗建治、後藤哲哉、本郷一博、小池徳男: 非侵襲的頭蓋内圧推定法に関する検討、電子情報通信学会技術研究報告、査読無、EA2017-35、pp.47-54、2017
- ② 降旗建治、後藤哲哉、本郷一博、小池徳男: 外耳道内脈波による頭蓋内圧高低判別の可能性、電子情報通信学会技術研究報告、査読無、EA2017-34、pp.41-46、2017

##### [学会発表](計2件)

- ① 後藤哲哉、降旗建治、本郷一博、小池徳男、安本智志、前多宏信: 非侵襲的頭蓋内圧測定への挑戦、日本脳神経外科学会第77回学術総会 2018年10月
- ② 後藤哲哉、降旗建治、原洋助、本郷一博、小池徳男、安本智志、前多宏信: 非侵襲的頭蓋内圧測定、第25回脳神経外科手術と機器学会、2016年3月

##### [産業財産権]

出願状況（計 3 件）

- ① 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：株式会社イチカワ、国立大学法人信州大学  
種類：特許  
番号：出願 2019-069919  
出願年：平成 31 年 4 月 1 日  
国内外の別：国内
- ② 名称：頭蓋内圧推定法及び頭蓋内圧推定装置  
発明者：小池徳男、安本智志、中野順、降旗建治、後藤哲哉、本郷一博  
権利者：株式会社イチカワ、国立大学法人信州大学  
種類：特許  
番号：出願 2016-120708  
出願年：平成 28 年 6 月 17 日  
国内外の別：国内
- ③ 名称：頭蓋内圧推定法及び頭蓋内圧推定装置  
発明者：降旗建治、後藤哲哉、本郷一博、小池徳男、安本智志、中野順  
権利者：株式会社イチカワ、国立大学法人信州大学  
種類：特許  
番号：出願 2016-109246  
出願年：平成 28 年 5 月 31 日  
国内外の別：国内

取得状況（計 2 件）

- ① 名称：頭蓋内圧測定装置及び頭蓋内圧測定方法  
発明者：降旗建治、小池徳男、安本智志、中野順  
権利者：株式会社イチカワ、国立大学法人信州大学  
種類：特許  
番号：特許第 6081278 号  
取得年：平成 29 年 1 月 27 日  
国内外の別：国内
- ② 名称：頭蓋内圧測定装置および測定方法  
発明者：降旗建治  
権利者：株式会社イチカワ、国立大学法人信州大学  
種類：特許  
番号：特許第 5766585 号  
取得年：平成 27 年 6 月 26 日  
国内外の別：国内

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：本郷 一博  
ローマ字氏名：HONGO KAZUHIRO  
所属研究機関名：信州大学  
部局名：学術研究院医学系  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：00135154

研究分担者氏名：後藤 哲哉  
ローマ字氏名：GOTO TETSUYA  
所属研究機関名：信州大学  
部局名：学術研究院医学系（医学部附属病院）  
職名：講師  
研究者番号（8桁）：30362130

(2)研究協力者

研究協力者氏名：小池 徳男  
ローマ字氏名：KOIKE NORIO

研究協力者氏名：安本 智志  
ローマ字氏名：YASUMOTO SATOSHI