

氏名	山口 梢
学位の種類	博士（応用情報科学）
学位記番号	論博情第53号
学位授与年月日	平成 31年 3月 22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（課程博士）
論文題目	ウェーブレット相互相関解析を用いた脳波におけるてんかん性異常波の特徴抽出
論文審査委員	（主査）教授 水野（松本） 由子 （副査）教授 竹村 匡正 （副査）准教授 原口 亮

学位論文の要旨

脳波活動は、統計学的性質が時間とともに変化する非線形・非定常過程といえる。この非線形・非定常的変動の定量化を目的に、様々な解析法を用いて脳波研究が進められており、脳疾患や多様な精神疾患の病態メカニズムの解明において有用な情報を提供している。脳波研究が最も効力を発揮する分野のひとつがてんかんである。てんかん性異常波は、発作時だけでなく、発作間欠期に出現する。また、てんかん性異常波は、単発で出現するものや、数秒持続ものがあり、持続時間に違いがある。この異常波の持続時間が長期になると、てんかん発作を生じることがある。さらに続く場合、重積状態となって、昏睡状態を引き起こすことがある。そこで、異常波出現を予知することにより、てんかん診断における定量的評価の補助につながると考えられる。

本博士論文では、てんかん性異常波について、信号処理学的解析手法を用いて、異常波出現中、及びその前後の脳波を定量的に調べ、てんかん性異常波発生のメカニズムの解明を目的として行った研究について記した。

第1章では、研究の背景及び目的、既存の研究について記述している。

第2章では、てんかん性異常波と、出現前の正常時の脳波(背景脳波)に着目し、発生機序を解明するために、精神疾患患者に現れるてんかん性異常波出現時の脳内の部位間関連性の特徴を詳しく調べるた。てんかん性異常波出現前、出現中、終了後の脳波について、ウェーブレット相互相関解析を用いてウェーブレット相互相関係数(wavelet-crosscorrelation coefficients: WCC)を求め、定量的に解析した。被検者はてんかん性異常波に起因すると思われる精神疾患を持つ患者9人とした。脳波は、異常波出現前4秒間、異常波出現中2秒間、異常波終了後4秒間を対象とし、これらを、異常波出現前4-2秒間：(A)、異常波出現前2-0秒間：(B)、異常波出現中2秒間：(C)、異常波終了後0-2秒間：(D)、異常波終了後

2-4 秒間 : (E)の、2 秒毎 5 セグメントに分けた。解析した周波数帯域は、シータ 1 帯域 (4-5 Hz)、シータ 2 帯域(6-7 Hz)、アルファ 1 帯域(8-10 Hz)、及びアルファ 2 帯域(11-13 Hz) の 4 帯域とし、全被検者における全電極間の平均 WCC 値を、セグメント間で比較し、検討した。さらに、各帯域での時間変化を知るために、5 つの領域(外側矢状方向、内側矢状方向、中心矢状方向、外側冠状方向、内側冠状方向)における WCC 値を抽出し、部位間関連性をマップにプロットした。セグメント間の比較には、一元配置分散分析(one-way ANOVA)、多重比較に Bonferroni 法を用いた。全被検者における全電極間の WCC 値の比較より、シータ 1 帯域、及びシータ 2 帯域では、異常波出現中(C)の部位間関連性が高値を示した。これは、異常波出現中に、通常ではみられない細胞間の異常な関連性が形成されていることを示している可能性が考えられた。さらに、領域別に検討した結果より、シータ 1 及びシータ 2 帯域では、異常波出現直前で、前頭-後頭部及び、頭頂-側頭部間で異常波出現前 0-2 秒間に、既に関連性が高値を示していることがわかった。これは、異常波出現前の前兆ともいえる異常波類似の状態を経て異常波が出現されることとつながると考えられる。このことより、シータ波帯域において、異常波を認めない異常波出現前の脳波の部位間関連性が増加した場合、その後 2 秒以内に異常波が出現する可能性があるとして予測できることが示唆された。

第 3 章では、てんかん性異常波の持続時間の違いに着目し、異常波の持続時間の特徴的なパターンを抽出するために、異常波出現中、及びその前後の脳波の経時的変化を、ウェーブレット相互相関解析を用いて脳内の部位間関連性、及び情報伝播を調べ、定量的に解析した。被検者は、視察脳波にてんかん性異常波がみられるてんかん患者 12 人とした。脳波は、異常波出現前、異常波出現中、異常波終了後の 3 区間を 1 エポックとし、本研究では、異常波の持続時間によって 2 つのグループに分類した。てんかん性異常波の持続時間が 2 秒以上 3 秒未満の脳波を Short Run とし、てんかん性異常波の持続時間が 3 秒以上の脳波を Long Run と定義した。解析時間は 2 秒間で行い、それぞれを 2 秒間毎のセグメントに分けた。Short Run では、異常波出現前 10 秒間(A、B、C、D、E)、異常波出現中 2 秒間(F)、異常波終了後 10 秒間(G、H、I、J、K)の計 22 秒間 11 セグメントとした。Long Run では、異常波出現前 10 秒間(A'、B'、C'、D'、E')、異常波出現中 10 秒間(F'、G'、H'、I'、J')、異常波終了後 10 秒間(K'、L'、M'、N'、O')の計 30 秒間 15 セグメントとした。解析周波数帯域は、4-13 Hz を 1 Hz 台毎に区切り、平均値を算出した 10 周波数帯域を対象とした。19 電極間の全ての組合せにおける平均ウェーブレット相互相関係数 (wavelet-crosscorrelation coefficients: WCC)値及び、平均の時間差(time-lag: LAG)値を帯域別に算出し、全被検者における全電極間の平均 WCC 値を、Short Run 及び Long Run 別に、セグメント間の比較を行った。さらに、異常波の持続時間の特徴的なパターンを知るため

に、前頭部(F3、F4)の2電極、頭頂部(P3、P4)の2電極、側頭部(T3、T4)の2電極、及び後頭部(O1、O2)の2電極を中心とし、他電極との組合せの平均 WCC 値及び、平均の LAG 値を抽出した。抽出した WCC 値は、セグメント間で比較し、平均 WCC 値、及び平均 LAG 値は、マップにプロットした。全被検者における全電極間の平均 WCC 値の比較結果より、Short Run 及び Long Run の、異常波出現開始時の関連性が、異常波出現前及び異常波終了後と比較して高値を示した。これは、異常波の持続時間の違いに関わらず、異常波開始時に、通常ではみられない細胞間の異常な関連性が形成されていることを示している可能性が考えられた。電極別に検討した結果より、Short Run では、側頭部及び後頭部において、異常波出現前 0-2 秒間より、視察脳波では一見正常に見えるが、既に異常な部位間関連性及び情報伝播が形成されていることがわかった。これは、異常波に類似した現象が異常波出現直前に既に現れていることを示していると考えられた。Long Run では、側頭部において、異常波出現前 2-4 秒間、異常波終了後 2-4 秒間で、異常波出現時と類似の部位間関連性及び情報伝播がみられた。このような部位間関連性及び情報伝播の増加は、異常波類似の状態であり、異常波出現前、及び異常波終了後でも出現していると考えられた。以上のことから、ウェーブレット相互相関解析を利用し、脳波の周波数成分の関連性及び情報伝播を求めることにより、視察脳波では変化が分からなかった微細な脳波活動の変化を抽出し、異常波の潜在的な準備状態を可視化することができた。本手法を用いて周波数成分の関連性及び情報伝播を求めることによって、持続時間の違うてんかん性異常波の出現の予測も捉えることが可能であると示唆された。

最後に、第 4 章では、第 2 章と第 3 章までで得られた主要な知見をまとめて、本論文の総括とした。

これらの一連の研究から得られた知見は、てんかん性異常波出現中及び出現前後の脳波活動の特徴を捉えたことである。特にウェーブレット相互相関解析を用いて、部位間関連性を算出し、てんかん性異常波出現の予知に関する指標を見出すことができたことは本博士論文の成果である。

論文審査の結果の要旨

本論文は、てんかん性異常波について、数学的解析手法を用いて、異常波出現前、異常波出現中、異常波終了後の脳波を定量的に調べたものである。博士論文は次の章より構成されている。

第 1 章では、研究の背景及び目的、既存の研究について記述している。

第2章では、精神疾患患者に現れるてんかん性異常波出現時の脳内の部位間関連性の特徴を詳しく調べるために、異常波出現前、出現中、終了後の脳波について、ウェーブレット相互相関解析を用いてウェーブレット相互相関係数（wavelet-crosscorrelation coefficients: WCC）を求め、定量的に解析した研究成果を述べた。被検者はてんかん性異常波に起因すると思われる精神疾患を持つ患者9名とした。脳波は、異常波出現前4秒間、異常波出現中2秒間、異常波終了後4秒間を対象とした。その結果、シータ1帯域、及びシータ2帯域では、異常波出現中の部位間関連性が高値を示した。さらに、領域別に検討した結果より、シータ1及びシータ2帯域では、異常波出現直前で、前頭-後頭部及び、頭頂-側頭部間で異常波出現前0-2秒間に、既に関連性が高値を示した。これは、異常波出現中に、通常ではみられない細胞間の異常な関連性が増加していることを示している可能性が考えられた。また、異常波を認めない背景脳波の部位間関連性が増加した場合、その後2秒以内に異常波が出現する可能性があることが予測できることが示唆された。

第3章では、てんかん性異常波の持続時間の違いにおける特徴的なパターンを抽出するために、異常波出現中、及びその前後の脳波の経時的変化を、ウェーブレット相互相関解析を用いて脳内の部位間関連性、及び情報伝播を調べ、定量的に解析した研究成果を述べた。被検者はてんかん性異常波がみられるてんかん患者12人とした。脳波は、異常波出現前、異常波出現中、異常波終了後の3区間を1エポックとし、異常波の持続時間によって2つに分類した。てんかん性異常波の持続時間が2秒以上3秒未満の脳波を Short Run とし、てんかん性異常波の持続時間が3秒以上の脳波を Long Run とした。19電極間の全ての組合せにおける平均ウェーブレット相互相関係数値及び、平均の時間差（time-lag: LAG）値を帯域別に算出した。その結果、Long Run では、側頭部において、異常波出現前2-4秒間、異常波終了後2-4秒間で、異常波出現時と類似の部位間関連性及び情報伝播がみられた。

第4章では、第2章と第3章で得られた主要な知見をまとめて、本論文の総括を述べた。

本博士論文より得られた一連の成果は、てんかん性異常波出現中及び出現前後の脳波活動の特徴を定量的に捉えたことである。これらの成果は、将来、てんかん性異常波の出現及び抑制のメカニズム解明の一助となる意義の高い知見であったと考えられる。

以上を総合した結果、本審査委員会では、本論文が「博士（応用情報科学）」の学位授与に値する論文であると全員一致により判定した。