

## <研究課題> パッチ脳波計と自動瞳孔計による 頭部外傷患者重症度の新たな評価指標の開発

代表研究者 東京科学大学脳神経外科 助教 阿部 大数  
共同研究者 東京科学大学脳神経外科 准教授 稲次基希  
東京科学大学医療創薬イノベーション教育開発機構 特任教授 長谷武志  
東京科学大学 救命救急医学 教授 森下幸治

### 【抄録】

本研究では、頭部外傷患者の重症度を評価するための新たな方法として、パッチ脳波計と自動瞳孔計により得られる定量的生体情報と、頭蓋内圧との相関を解析した。パッチ脳波計では前額部の脳波情報が得られ、周波数帯域ごとのパワースペクトラムを解析することで、軽症者と重症者との脳波の傾向の違いを可視化することが可能であった。脳波のスペクトラム情報と自動瞳孔計により得られる定量データを説明変数として、頭蓋内圧センサーにて検出された頭蓋内圧亢進状態を、AUROC0.67の精度で予測が可能であった。パッチ脳波計と自動瞳孔計という、簡便かつ定量的で、非侵襲的なデバイスを応用することで、頭蓋内圧センサーという侵襲性の高いモニタリングでしか得られない情報を代替できる可能性が示唆された。今後はより症例を蓄積し、validationの確立を進めることが必要である。

### 1. 研究の目的

頭部外傷は本邦で年間約30万人が罹患するとされており、きわめて頻度の高い疾患である。全体のうち重症例は5~10%程度と報告されており、割合としては決して多くはないものの、その多くが死亡あるいは寝たきりといった重篤な転帰をたどることが少なくなく、その予後をいかに改善するかは重要な社会的課題となっている。

頭部外傷患者の予後を悪化させる因子として、古くから“Talk and Deteriorate”と呼ばれる現象が知られている。これは、受傷直後には会話可能な軽症頭部外傷であるにもかかわらず、短時間のうちに意識レベルが低下していく状態を指し、従来より頭部外傷診療において不良な予後を示唆する兆候とされてきた。とくに高齢者では、加齢に伴う脳萎縮のため、頭蓋内出血や脳腫脹の影響が受傷早期には表面化しにくく、その結果、頭部外傷が過小評価されやすく、deteriorationをきたしやすと考えられている。Talk and deteriorateは若年者にも生じうる現象であり、その出現を受傷後早期の段階で予測し、意識障害が顕在化する前に適切なモニタリングや治療介入につなげることができれば、頭部外傷患者全体の予後改善が期待される。

Talk and deteriorationの発生に関与する因子としては、これまでに急性硬膜下血腫の存在や抗血栓薬内服歴、さらには採血検査における

D-dimer 高値などが報告されている。一方で、個々の患者においてTalk and deteriorationのリスクを定量的に評価する方法は、いまだ確立されていない。その背景として、Talk and deterioration自体の発生頻度が比較的 low、複数の独立した関連因子を十分に抽出することが難しいこと、また従来用いられてきた記述統計的な解析手法では、精度の高い予測モデルを構築しにくかったことが要因として考えられる。

近年、機械学習が医療分野にも広く導入され、従来の統計学的アプローチよりも高精度な予測モデルを構築できることが数多く報告されている。我々はこれまでに、入院時に得られる患者情報を用いて、軽症頭部外傷患者のうち24時間以内に意識障害が進行する症例を予測する機械学習モデルを作成した。このモデルは入院時スクリーニングとして一定の有用性を有するものの、実臨床の現場では、症状の悪化をリアルタイムに捉えることがより重要である。

頭蓋内病変の進行をリアルタイムに把握する方法として、頭蓋内圧センサーによる頭蓋内圧モニタリングが広く行われている。これは有効性が確立されたモニタリング手段である一方で、脳内へセンサーを直接挿入する必要があるため侵襲性が高く、現状では主として重症頭部外傷患者に限定して施行されている手技である。本研究では、頭蓋内圧センサーで検出さ

れる頭蓋内圧上昇を、非侵襲的に取得可能な生体情報から予測する機械学習モデルを開発することを目的とした。

## 2. 研究方法と経過

### 2-1 対象およびデータ収集

本研究の対象は、頭部外傷により当大学病院へ救急搬送され、頭蓋内圧 (ICP) センサー留置が行われた入院患者とした。ICP センサーは手術中あるいは搬送後の救急初療室にて挿入し、感染などの合併症が認められない限り、原則として 1 週間以上の連続モニタリングを実施した。センサー留置期間中には、自動瞳孔計測器 (IMI 社製) および前額部貼付型パッチ式脳波計 HARU-2 (PGV 社製) を併用し、非侵襲的な生体データを連続的に取得した。

### 2-2 頭蓋内圧亢進の定義

頭蓋内圧亢進は、ICP センサーで測定した頭蓋内圧が 20 mmHg 以上に上昇した状態と定義した。

### 2-3 説明変数

頭蓋内圧亢進を予測する説明変数として、自動瞳孔計測器から得られる各種パラメータと、パッチ式脳波計 (HARU-2) による周波数解析データを用いた。瞳孔計からは、左右の瞳孔径 (Size)、最小瞳孔径 (MIN)、瞳孔収縮率 (CH)、平均および最大瞳孔収縮速度 (MCV)、反応時間 (LAT)、平均瞳孔拡張速度 (DV)、Neurological Pupil index (NPi) などの定量指標を取得し、これらを予測モデルの入力とした。HARU-2 については、前額部電極から記録された脳波を付属ソフトウェアにて高速フーリエ変換し、各周波数帯域の相対パワースペクトラムを変数として採用した。

### 2-4 機械学習モデルの学習

予測モデルの構築にあたっては、研究期間中に収集し得た症例数に限りがあり、過学習を最小限に抑える必要があることから、機械学習手法として **logistic regression** を選択した。脳波解析およびモデルの学習は Python 3.9 環境で実施し、**numpy**, **sklearn**, **matplotlib**, **pandas**, **mne**, **umap** といったライブラリを使用した。

### 2-5 データ処理

ICP センサーによる頭蓋内圧は、サンプリング周波数 250 Hz で連続記録した。本研究では、前述の通り 20 mmHg を頭蓋内圧亢進の閾

値としたが、その判定には連続波形から算出した 30 分間の平均頭蓋内圧値を用いた。自動瞳孔計測器による評価は、おおむね 2~4 時間ごと実施した。脳波は前額部正中および左右電極から取得し、連続データとして保存した。

### 2-6 モデルの評価方法

機械学習モデルの性能評価には、Receiver Operating Characteristic 曲線下面積 (area under the ROC curve: AUROC) を指標として用いた。脳波の raw データには、各種フィルタを適用してアーチファクトやノイズを除去したのち、高速フーリエ変換を行い、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  各帯域の相対パワースペクトラムを算出した。さらに、脳活動の指標を計算し、これらも予測モデルの説明変数として追加した。

## 3. 研究の成果

### 3-1 脳波解析

得られた脳波の持続データ(図 1)に高速フーリエ変換を行い、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  帯域の相対的パワースペクトラムを計算して経時の変化を描画すると、図 2 のように、各周波数帯域の経時的な変化を可視化することが可能であった。

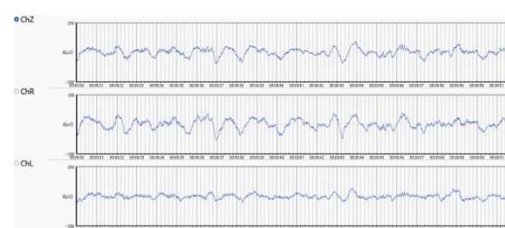


図 1

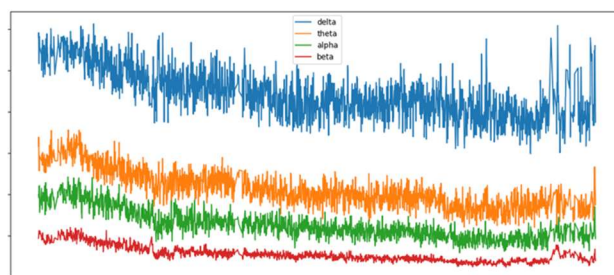
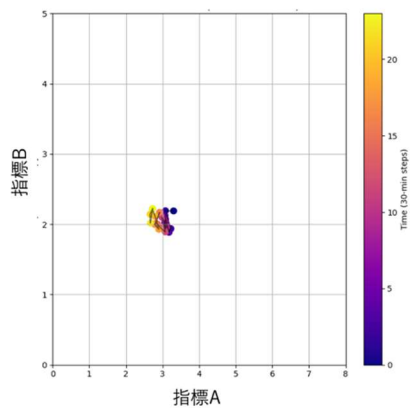


図 2

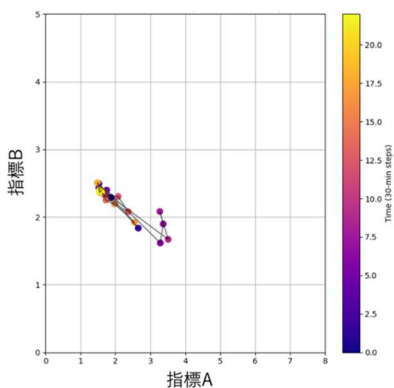
次に、得られた周波数帯域ごとの相対的パワースペクトラムから、指標 A 及び指標 B を 2 次元平面上でプロットすると、図 3 のようになった。図 3 では指標 A が横軸、指標 B が縦軸となっており、各点の色は観察された時間内における時間変化を示しており、計測の初めの頃が紫色、計測期間の最後の頃が黄色で描画されている。

重症手術例では、指標 A が高く、指標 B が

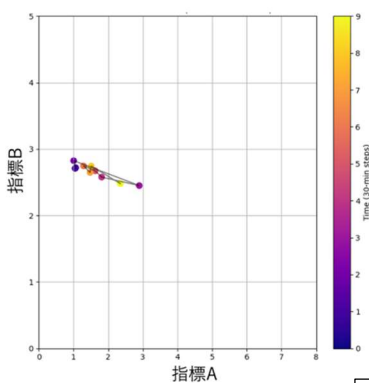
低く、また経時的な変化が少ない様子が見てとれた。びまん性軸索損傷例も同様に指標 A が高めで指標 B が低い傾向に有賀、指標 A に関しては経時的な変動が見られた。軽症例では指標 A が低く、指標 B が高くなる傾向が可視化された。



重症：減圧開頭症例



びまん性軸索損傷例



軽症例

図 3

3-2 頭蓋内圧亢進状態の予測モデルの構築  
本研究期間中に、頭蓋内圧センサーを留置し、脳波及び自動瞳孔計により安定して記録

が可能であったのは 8 例であった。同 8 例に対して、非侵襲的生体情報である脳波及び自動瞳孔計のデータから、頭蓋内圧の上昇を予測するための機械学習モデルの構築を行った。

先述の通り、脳波の連続データから指標 A 及び指標 B を計算し、また自動瞳孔計にて計測される変数を説明変数とした。初めに、UMAP を用いて多次元の説明変数を 2 次元に可視化し、頭蓋内圧亢進状態とそうでない状態を heat map に描画すると図 4 のようになった。

さらに、logistic regression による頭蓋内圧亢進状態を予測するモデルを構築し、leave one out にて評価を行うと、AUROC は 0.67 であった。

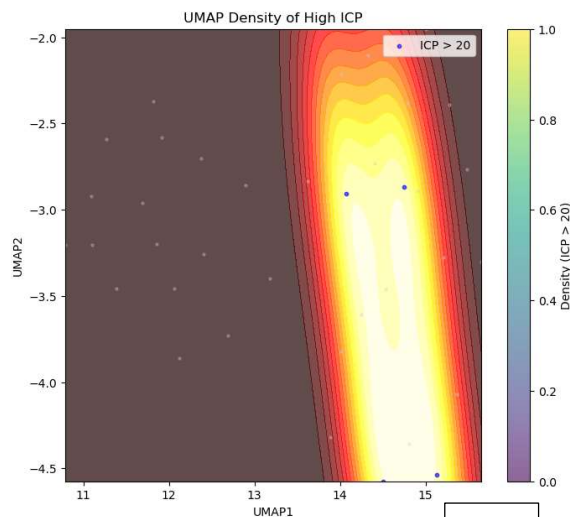


図 4

#### 4. 今後の課題

本研究では、頭部外傷患者における頭蓋内圧亢進を、非侵襲的手法によって検出することを目的として解析を行った。前額部貼付型の HARU-2 脳波計は、記録部位が前額部に限られるものの、容易に脳波を取得でき、その周波数帯域の変化を解析することで、重症頭部外傷と軽症頭部外傷の特徴を反映しうる可能性が示唆された。さらに、脳波および自動瞳孔計から得られる非侵襲的生体情報を用いて、頭蓋内圧センサーによりモニタリングされる頭蓋内圧亢進状態を予測する機械学習モデルを構築し、症例数はまだ限られているものの、AUROC 0.67 で予測が可能であった。

頭部外傷患者における頭蓋内圧の上昇は、脳ヘルニアを経て脳死・死亡へ進展しうるため、その早期検出と適切な治療介入による頭蓋内圧の低下は極めて重要である。とくに、意識障害が進行し病状が悪化していく「Talk and

deteriorate」と呼ばれる現象は、Marshallらが1984年に報告しており、頭部外傷患者の約10%に認められ、その半数以上が死亡あるいは植物状態に陥るとされる予後不良因子である。Lobatoらの報告でも、重症頭部外傷患者のうち、重症化する前に一度は会話可能であった症例が全体の25%を占め、そのうち32%が最終的に死亡したとされている。このような症例を早期に同定することが臨床上の大きな課題であり、その一つの確立された手段が頭蓋内圧モニタリングである。頭蓋内圧モニタリングは頭蓋内圧を定量的に評価しうる優れた方法である一方、脳内にカテーテル型センサーを挿入する必要があり、脳内出血や感染などのリスクを伴う侵襲的手技であるため、一般的には重症例に限って適応される。したがって、非侵襲的に頭蓋内の状況を推定できる手法の開発が望まれている。

本研究では、非侵襲で簡便に実施可能な自動瞳孔計測器とパッチ式脳波計に着目し、これらから得られる情報と頭蓋内圧亢進との関連を検討した。脳波の周波数情報および自動瞳孔計による瞳孔の生理的指標のみを用いても、頭蓋内圧亢進状態をROC-AUC 0.67で予測できることが示された。頭蓋内圧亢進と自動瞳孔計指標との関連を調べた先行研究はすでに存在し、自動瞳孔計のみでは良好な予測は困難であるとの報告もある。その研究では、機器が算出するNeurological Pupil index (NPi)との相関が主に評価されており、対象疾患も多岐にわたっていた点が、本研究と大きく異なる。本研究では、NPi単独にとどまらず、瞳孔の生理的状态を反映する複数のパラメータを組み合わせることで、自動瞳孔計のデータのみでも、一定の精度で頭蓋内圧亢進を推定しうる可能性が

示されたと考えられる。また、本研究で用いた自動瞳孔計および前額部脳波計はいずれも小型で扱いやすく、専門的な訓練を受けていない医療者でも使用可能であり、プレホスピタルへの応用も視野に入る。救急現場からこれら非侵襲デバイスで患者状態をより正確に把握することで、重症度評価の精度向上と、より早期の適切な治療介入につながることを期待される。

本研究の限界として、測定が実施できた症例数が依然として少ない点が挙げられる。頭蓋内圧亢進状態の予測モデル構築に用いた症例は7例にとどまり、本研究では同一患者から多くのタイムポイントを抽出し、過学習を抑制したモデルを使用したものの、その予測結果の一般化可能性には制約があると考えられる。今後は、より多数の症例を蓄積しモデルの学習を継続するとともに、外部データセットによる検証が不可欠である。また、本研究は比較的重症の頭部外傷患者を対象としているため、軽症頭部外傷患者に本モデルを適用できるかどうかについては、別途検証が必要である。脳波計測に関しては、瞳孔計測と異なり他の電子機器からの干渉を受けやすいという問題もあり、今後はより簡便で安定した計測環境・手技の確立が課題となる。

## 5. 研究成果の公表方法

本研究成果は日本脳神経外科学会学術総会での発表を予定している。

以上

# Developing Novel Metrics for Assessing Traumatic Brain Injury Severity Using a Patch-Type Electroencephalograph and an Automated Pupillometer

**Primary Researcher:** Daisu Abe  
Assistant professor, Department Neurosurgery, Institute of Science Tokyo

**Co-researchers:** Motoki Inaji  
Associate professor, Department Neurosurgery, Institute of Science Tokyo  
Takeshi Hase  
Specially appointed professor, Center for Education in Healthcare Innovation  
Koji Morishita  
Professor, Department of Acute Critical Care and Disaster Medicine

In this study, as a novel approach to assessing the severity of patients with traumatic brain injury, we analyzed the correlation between intracranial pressure (ICP) and quantitative physiological data obtained using a patch-type electroencephalograph (EEG) and an automated pupillometer. The patch-type EEG captured frontal EEG signals, and analyzing the power spectrum across different frequency bands enabled the visualization of distinct EEG trends between mild and severe cases. By utilizing the EEG spectral data and quantitative metrics from the automated pupillometer as explanatory variables, we were able to predict elevated ICP states—as detected by an invasive ICP sensor—with an AUROC of 0.67. These findings suggest that applying simple, quantitative, and non-invasive devices, such as the patch-type EEG and automated pupillometer, could potentially serve as an alternative for obtaining information that traditionally requires highly invasive ICP monitoring. Moving forward, it is necessary to accumulate more cases and proceed with establishing robust validation.