88　AIによる脳波を用いた電気けいれん療法の効果予測	平野　仁一

【目的】全世界で約 3 億 5,000 万人がうつ病に苦しんでおり、うつ病は生活の質にも大きな影響を与える疾患である。ECT（Electroconvulsive therapy）の安全性と有効性は確立しており薬物療法が奏功しない治療抵抗性うつ病は ECT の適応とされる。近年機械学習を用いて ECT の効果予測を行う研究が報告されているが、いずれも限定されたサンプル数、モデルの汎用性の低さといった限界が存在し現実的なモデルとは言い難い。このため今回汎用性の高い保険採用脳波データを機械学習にかけることにより、実臨床でも高い有用性を有する電気けいれん療法の治療効果予測モデルを作成する本研究を立案した。

【方法】慶應義塾大学医学部精神・神経科にて 2012 年以降に電気けいれん療法を受療した症例を後方視的に登録し、1. 診断と統計に関するマニュアルにて大うつ病性障害うつ病相の診断基準を満たす、2. CT 施行 2 週間前に通常臨床にて施行された安静閉眼時脳波検査（日本光電社製デジタル脳波計、基準電位：両側耳朶、Sampling rate：500 Hz、19 ch）を受療している、3. 脳波検査受療後に ECT を受療の 3 点を満たす症例を組み入れた。登録症例から、年齢、性別、重症度等の臨床情報を抽出し、治療反応性の指標としてモントゴメリーアスベルグうつ病評価尺度あるいはハミルトンうつ病評価尺度、Clinical Global Impressions Scale の得点で ECT に対する治療反応（寛解の有無）を評価した。得られた脳波に対して、独立成分分析を用いた前処理を行い筋電や体動等のノイズ除去を行った。その後各チャンネルの周波数帯域ごとのパワースペクトル密度ならびに脳波の空間分布特性を定量化する microstate analysis の指標を算出した。臨床データならびに上記脳波解析にて得られた特徴量をもとに Light GBM を用いて、2 クラスのパターン識別器（寛解ならびに非寛解）を作成した。交差検証法としては 10 fold cross validation を用いた。

【結果】212 名のデータが後方視的に集められた。その中から組み入れ基準を満たす 93 例が最終的な機械学習モデル作成に用いられ Light GBM を用いてモデル作成を行なった。結果、予測精度 77.4%（感度 87.5%、特異度 77.4%）のモデルが作成された（下図）。

予測モデルの結果

		予測	
		寛解	非寛解
結果	寛解	49	7
	非寛解	14	23

88. AI による脳波を用いた電気けいれん療法の効果予測

平野　仁一

慶應義塾大学 医学部 精神・神経科学教室

Key words：機械学習，脳波，電気けいれん療法

緒　言

全世界で約 3 億 5,000 万人がうつ病に苦しんでおり、うつ病は生活の質にも大きな影響を与える疾患である。ECT（Electroconvulsive therapy）の治療反応率は抗うつ薬より高く、治療効果発現も早く、安全性と有効性は確立しており薬物療法が奏功しない治療抵抗性うつ病は ECT の適応とされてきた。一方で ECT の作用機序に関しては、多くの仮説構築がなされているが、未だ ECT の作用機序は不明である。このため作用機序から治療効果予測因子の演繹ができず、ECT に関する強固な治療効果予測因子は存在しない。

近年、MRI の脳構造画像ならびに機能的 MRI を用いて機械学習にて ECT の効果予測を行う研究が報告されているが、いずれも限定されたサンプル数、モデルの精度の低さ、MRI の汎用性の低さといった限界が存在し現実的なモデルとは言い難く、報告数も限られる［1〜5］。先行研究は構造画像ならびに機能的 MRI を用い、脳の 3 次信号（脳血流）を対象として時間分解能（数秒単位）に乏しく、真に脳内情報伝達を反映できていない可能性が存在する。脳の 1 次信号（電気信号）を対象として時間分解能（msec 単位）に優れる脳波を用いた治療効果予測モデルは存在しない。

近年機械学習は、医学においてその効果が注目されている。本邦の精神科領域においても、精神症状の定量化を行う試みは存在するが、本邦精神科領域において機械学習を用いて治療効果予測を行なった研究は存在しない。

汎用性の高い保険採用脳波データを機械学習にかけることにより、脳内の生体変化をより鋭敏に反映し、精度が高く、実臨床でも高い有用性を有する電気けいれん療法の治療効果予測モデルを作成する本研究を立案し、慶應義塾大学医学部精神・神経科にて 2012 年以降に電気けいれん療法を受療した症例を後方視的に登録し脳波データを収集解析し、機械学習を用いて ECT の効果予測モデルを作成した。

方　法

1.　取込基準

1）診断と統計に関するマニュアルにて大うつ病性障害うつ病相の診断基準を満たす、2）EECT 施行 2 週間前に通常臨床にて施行された安静閉眼時脳波検査（日本光電社製デジタル脳波計、基準電位：両側耳朶、Sampling rate：500 Hz、19 ch）を受療している、3）脳波検査受療後に ECT を受療の 3 点を満たす症例を組み入れた。

2.　除外基準

1）本研究に不参加の意思を表明された方、2）以前に ECT を受療したことがある方（初回の ECT ではない方）のいずれかにあたる症例は除外した。

3.　データ取得

年齢、性別、身長、体重、重症度、罹病期間、エピソード回数、服薬履歴等をカルテより抽出する。また、治療反応性（寛解）の指標としてモントゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（MADRS）10 点以下あるいはハミルトンうつ病評価尺度（HDRS）7 点以下、Clinical Global Impressions Scale（CGI）1 点を用いて、寛解症例と非寛解症例にレベリングを行った。

4. 脳波解析

解析に当たっては、Matlab を用いた脳波解析のフリーソフトである EEGLAB を用いた。得られた脳波に対して、独立成分分析を用いた全自動前処理プログラムである HAPPE［6］を用いて筋電や体動等のノイズ除去を行い、前処理を行った。脳波から 40 秒間を取り出し、これを解析に用いた。その後各チャンネルの周波数帯域（δ波 1～4 Hz、θ波 4～8 Hz、α波 8～13 Hz、β波 13～30 Hz、γ波 30 Hz 以上）のパワースペクトル密度を算出し、これらを特徴量として抽出した。また、同様に脳波の空間的変位を定量化する microstate analysis を行い、これにて得られた値も特徴量として利用した。

5. 機械学習

臨床データならびに上記脳波解析にて得られた特徴量を scikit-learn を用いて教師あり学習を用いるパターン認識モデルである Support Vector Machine、Random Forest、Light GBM 等を用いて、2 クラスのパターン識別器（寛解ならびに非寛解）を作成した。交差検証法としては 10 fold cross validation を用いた。

結 果

212 名のデータが後方視的に集められた。その中から組み入れ基準を満たす 93 例が最終的な機械学習モデル作成に用いられた（表 1）。ベースラインの寛解率は 60.1%（56 症例／93 症例）であった。

一次解析として①臨床症状、②パワースペクトル密度、③microstate の解析結果のそれぞれを特徴量として組み合わせたデータセットを複数作成し、グリッドサーチ等を用いてハイパーパラメータの調整を行い K 近傍法（予測精度 63%）、ロジスティック回帰（予測精度 59.4%）、Linear Support Vector Machine（予測精度 62.3%）、Gaussian kernel Support Vector Machine（予測精度 63.4%）、Random Forest（予測精度 67.7%）、Light GBM（予測精度 70%）との結果を得た。一次解析で最も寛解率の予測精度が高かった臨床症状と各チャンネルの周波数帯域パワースペクトル密度を組み合わせたデータセットを最終解析のデータセットとし、学習モデルとして Light GBM を用い、ベイズ推定を用いたハイパーパラメータ調整を行い、最終的に予測精度 77.4%（感度 87.5%、特異度 77.4%）のモデルが作成された（図 1）。

表 1. 最終的にモデル作成に組み入れた症例の背景

	寛解（56名）	非寛解（37名）	p値
性別（女性／男性）*	31／25	19／18	0.705
年齢（年）	60.5 ± 14.1	61.3 ± 15.4	0.815
発症年齢（年）	54.0 ± 17.1	53.2 ± 17.7	0.830
エピソード期間（月）	14.1± 30.5	23.5 ± 36.5	0.211
エピソード回数	2.3 ± 1.9	2.4 ± 1.6	0.776
治療抵抗性*	21／56	18／37	0.286
精神病症状*	23／56	9／37	0.096

寛解群と非寛解群における背景因子を示している。p 値は 2 群間で統計学的検定を行った際の値。（*はカイ二乗検定、*がついていないものは t 検定をそれぞれ施行）

		予測	
		寛解	非寛解
結果	寛解	49	7
	非寛解	14	23

図 1. 最終モデルにおける結果

最終的に作成された予測モデルの混同行列（confusion matrix）を上記に示す。

考　察

ECT は気分障害に対して最大の治療効果を有する治療法であるが、その作用機序は不明であり、決定的な治療効果予測因子も存在しない。臨床症状や MRI 画像を用いた機械学習による ECT の治療効果予測モデルは存在するが、少ないサンプル数のためモデルの汎化性検証における問題、予測精度の問題、実臨床では脳画像収集が困難である実効性の問題等が存在する。

先行研究ではサンプル数が限られるため①予測モデルの交差検証において分散が大きくなる Leave one out cross validation が主に用いられており、②予測モデルに主に線形サポートベクターマシンが用いられ、近年開発され高い予測性能を有するとされる Gradient Boost 系のアルゴリズムが用いられておらず予測精度が限定されている可能性があった。これらの問題点を踏まえて、今回先行研究に比較して十分なサンプルサイズを集積し、高い予測性能を有する Light　GBM を用いより一般的な交差検証法である 10-fold cross validation を用いてモデル検証を行った。

ECT 施行前の脳波を調べた先行研究によれば、治療反応性と microstate analysis［7］や connectivity［8］、が関係していたとされ、脳波が ECT の治療効果予測に寄与する可能性が示唆されている。さらに、機械学習を用いたうつ病全体の効果予測に関する review によれば脳波データを用いたモデルは、サンプル数が少ない等の方法論的問題は存在するものの、相対的に高い精度（80～88%）を示しており［2］、主に脳波データから作成された特徴量で作成された本予測モデルが 78%の精度を有する結果も先行研究の結果に合致していると考えられる。

ECT は重症うつ病を対象とするため、検査協力が困難な症例が存在する。MRI 検査は長時間閉所での撮像が必要であり、MRI を用いた予測モデルは対象が MRI 施行可能症例に限定され、実臨床における実用を大きく毀損している。一方、脳波検査は臨床上 ECT 施行前に必要とされており、事実本学においてもほぼ前例が脳波検査を施行されており、予測モデルを適用して予測可能な症例が限定されない。

本予測モデルの予測精度は先行研究と同程度であったが、脳波検査が ECT 施行前に必須の検査であり、MRI よりも実臨床において検査施行の実効性が高いことを考慮すれば、今回作成されたモデルの汎用性は高いと考えられる。気分障害における治療の中では全身麻酔を要する ECT は比較的侵襲が大きいと考えられる。うつ病は判断能力に影響をあたえる疾患であり、実臨床では ECT 施行が本人家族により躊躇されるケースは多い。本予測モデルは、87.5%の感度を有しており、ECT により寛解が見込まれるが ECT 実施に躊躇している症例に対して同意決定の援助となり、ECT が真に必要な症例に対する適切な医療提供に寄与すると考えられる。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、慶應義塾大学医学部精神神経科学教室の山縣文、喜田光洋、三村將である。

文 献

1) Takamiya A, et al. Predicting Individual Remission After Electroconvulsive Therapy Based on Structural Magnetic Resonance Imaging: A Machine Learning Approach. Journal of ECT. 2020. doi: 10.1097/YCT.0000000000000669.
2) Yena et al. Applications of machine learning algorithms to predict therapeutic outcomes in depression: A meta-analysis and systematic review. Journal of affective disorder, 241, 519-532, 2018. doi: 10.1016/j.jad.2018.08.073.
3) Leaver et al., Fronto-Temporal Connectivity Predicts ECT Outcome in Major Depression. Frontiers in Psychiatry, 21 2018. doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00092
4) Wang et al. Local functional connectivity density is closely associated with the response of electroconvulsive therapy in major depressive disorder. Journal of affective disorder, 225, 658-664, 2018. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.001.
5) Reedlich et al. Prediction of Individual Response to Electroconvulsive Therapy via Machine Learning on Structural Magnetic Resonance Imaging Data. JAMA Psychiatry. 2016 Jun 1;73(6):557-64. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0316.
6) Gabard-Durnam et al. The Harvard Automated Processing Pipeline for Electroencephalography (HAPPE): Standardized Processing Software for Developmental and High-Artifact Data. Frontiers in Neuroscience. 27 2018. doi.org/10.3389/fnins.2018.00097
7) Atluri et al., Selective Modulation of Brain Network Dynamics by Seizure Therapy in Treatment-Resistant Depression. Neuroimage Clinical. 20, 1176-1190. 2018. doi: 10.1016/j.nicl.2018.10.015.
8) Takamiya A, Hirano J., et al. Electroconvulsive Therapy Modulates Resting-State EEG Oscillatory Pattern and Phase Synchronization in Nodes of the Default Mode Network in Patients With Depressive Disorder. Frontiers in Human Neuroscience. 01 2019 doi.org/10.3389/fnhum.2019.00001