

## Closed-Loop てんかんケア実現に向けたてんかん発作予知技術の開発

## Epileptic Seizure Prediction Technology for Realizing Closed-Loop Epileptic Treatment

藤原 幸一 <sup>\*1</sup>  
Koichi FUJIWARA坂根 史弥 <sup>\*1</sup>  
Fumiya SAKANE宮島 美穂 <sup>\*2</sup>  
Miho MIYAJIMA山川 俊貴 <sup>\*3</sup>  
Toshitaka YAMAKAWA加納 学 <sup>\*1</sup>  
Manabu KANO前原 健寿 <sup>\*2</sup>  
Taketoshi MAEHARA<sup>\*1</sup>京都大学  
Kyoto University<sup>\*2</sup>東京医科歯科大学  
Tokyo Medical and Dental University<sup>\*3</sup>熊本大学  
Kumamoto University

Quality of life of epileptic patients may be improved if epileptic seizures are predicted before the onset because they can be avoided injuries or accidents occurred by seizures. Heart rate variability (HRV) is a physiological phenomenon that reflects autonomous nervous activities. Because excessive neuronal activities in the preictal period of epilepsy affect the autonomic nervous systems and autonomic nervous function affects HRV, it is assumed that a seizure can be predicted through monitoring HRV. We developed an epileptic seizure prediction algorithm by integrating HRV analysis and an anomaly monitoring technique. The application result to clinical data, sensitivity was 91%, and its false positive rate was about 0.7 times per hour. Also, our technology may contribute to realizing a closed-loop epileptic treatment which can prevent seizure attack if a patient takes drugs shortly before seizure onsets. In this article, we show the current development progress of the epileptic seizure prediction system and its perspective.

## 1. はじめに

てんかんとは脳細胞のネットワークに起きる異常な神経活動のため、けいれんや意識障害などのてんかん発作を来す疾患である。疫学的には、患者は人種や性別を問わず人口の1%程度であり、日本では約100万人の患者がいるとされる。適切な抗てんかん薬を選択することによって、てんかん患者の約7割は発作を抑制できるが、3割のてんかん患者は抗てんかん薬では発作を抑制できないため、このようなてんかんを難治性てんかんと呼ぶ[Chang 03]。てんかん発作に伴う事故が重傷や死亡につながる場合があり、交通事故に限らず、発作に伴う風呂場での溺死や、コンロでの調理中における火傷は数多く報告されている。しかし、患者が数十秒前にてんかん発作を予知できれば、事故や怪我の防止につながるため、生活の質を改善できる。

脳波(electroencephalogram; EEG)を用いたてんかん発作予知の研究が行われているが[Isaemidis 03]、脳波計は身体の拘束が大きく身体運動によってアーチファクトが混入するため、これを日常生活で用いることは現実的ではない。てんかん発作起始前には、患者の心拍に変化が現れることが知られている。この原因として、細胞の異常興奮が心拍を支配する心臓自律神経中枢に影響を与えている、または発作を誘発するような心臓自律神経状態を反映して心拍変化が生じる、などが考えられている[Lotufov 12]。

心拍データを用いた自律神経活動の評価方法として、心拍変動(heart rate variability; HRV)解析が用いられている[Camm 96]。HRVとは心電図(electrocardiogram; ECG)上のR波と次のR波の間隔(RR Interval; RRI)のミリ秒オーダーのゆらぎのことである。したがって、てんかん患者のHRVを監視することで、てんかん発作を起始前に予知できる可能性

がある。

我々はHRVを用いたてんかん発作予知アルゴリズムを開発した[Fujiwara 16]。開発したアルゴリズムでは、てんかん患者のRRIデータからHRV解析によっていくつかの指標を抽出し、抽出したHRV指標を入力とする発作予知モデルを用いててんかん発作を予知する。モデル構築にはプロセス制御分野で用いられる異常検出手法である多変量統計のプロセス管理(multivariate statistical process control; MSPC)を用いている。さらに、HRVはウェアラブルデバイスを用いて、脳波などと比較して容易に測定が可能であるため、発作予知アルゴリズムと組み合わせることにてんかん発作予知システムを開発した。

将来的にてんかん発作予知システムが実用化できれば、発作起始の前に即効性抗てんかん薬の服薬することなどにより、発作を抑制または軽減できると期待される。このような治療法をClosed-Loop てんかんケアと呼び、いくつかの製薬メーカーが即効性抗てんかん薬の開発を進めている。

現在、我々はてんかん発作予知システムの実用化に向け、臨床データ収集の継続とアルゴリズムの精度向上、ウェアラブルデバイスの開発を行っている。本稿では、てんかん発作予知システムの概要と、現在の開発状況および今後の見通しを述べる。

## 2. 心拍変動解析

本節では、HRV解析[Camm 96]について紹介する。

## 2.1 RR 間隔

典型的なECG波形を図1に示す。ECG波形はいくつかのピークから構成されているが、最も高いピークをR波と呼び、R波と次のR波の間隔[ms]をRR間隔(RRI)という。

## 2.2 時間領域指標

時間領域指標は、RRIデータより直接計算できる。

- meanNN: RRIの平均値。
- SDNN: RRIの標準偏差。

連絡先: 藤原幸一, 京都大学大学院情報科学研究科システム科学専攻, 京都市左京区吉田本町, fujiwara.koichi@i.kyoto-u.ac.jp

- **RMSSD**: 隣接する RRI の差の根平均二乗.
- **Total power**: RRI の分散.
- **NN50**: ある時間内に隣接する RRI の差が 50 msec を超えるペアの個数.

### 2.3 周波数領域指標

RRI データは等間隔に取得されていないため、そのまま周波数領域指標を計算することは難しい。そこで、スプラインなどを用いて RRI データを補間し、等間隔にデータをリサンプリングする。周波数領域指標は、リサンプリングされた RRI データのパワースペクトル密度 (power spectrum density; PSD) より求めることができる。ここで、RRI データの PSD の計算には、Fourier 変換または自己回帰 (auto regression; AR) モデルを用いることができる。

- **LF**: PSD の低周波領域 (0.04Hz - 0.15Hz) のパワー。交感神経活動を反映しているとされる。
- **HF**: PSD の高周波領域 (0.15Hz - 0.4Hz) のパワー。副交感神経活動を反映しているとされる。
- **LF/HF**: LF と HF の比。交感神経活動と副交感神経活動のバランスを表す。

医学的な HRV 解析ガイドラインでは、周波数解析を正確に行うには、RRI データを少なくとも 2 分間計測すること、および ECG サンプル周波数は 200Hz 以上とすることが推奨されている [Camm 96]。本研究では周波数領域指標の算出のため、RRI の補間には 3 次スプラインを用い、AR モデルにて PSD を計算した。時間窓は 3 分とした。

## 3. HRV データによるてんかん発作予知

近年の機械学習技術の発展によって、医用画像や生体信号を解析することで疾患の診断や鑑別を自動化する技術の開発が進んでいる。通常、機械学習を用いてモデルを構築する場合は、ラベルが付与された質の高いデータが大量に必要である。しかし、臨床でデータを収集する場合はモデリングに十分なデータを集めるのが困難、または高コストな場合が多い。たとえば、専門医でないと診断の困難な疾患も多く、発作など着目したい症状が現出している状況でデータを採る機会が稀なことがある。また、健常者からデータを採取する場合でも、時間拘束やセンサ装着の手間があるため、手軽に依頼できるわけではない。そもそも、患者の臨床データの収集でも健常者からのデータ採取でも倫理審査が必要であり、人権や安全面の確認、個人情報保護などを考慮しなければならない。したがって、HRV データの解析においても、大量にデータが利用できること、または着目している症状についてのデータが十分に利用できることを前提としない解析手法が求められる。

てんかん発作予知では、発作のない期間 (発作間欠期) のデータを正常データとして、異常データは発作前後の期間 (発作周

辺期) のデータとなるが、てんかん患者からモデル構築に十分な量の発作周辺期データを収集するのは容易ではない。その一方で、てんかん患者の発作間欠期データや健常者データは、発作周辺期データと比較して容易に収集できる。

このような問題は、正常データに混入している一部の異常なデータを検出する異常検出というタスクとして考えることができる。異常検出の場合は、正常なデータがあればモデルが構築できるため、発作などの異常データを大量に収集しなくてもよい。異常検知アルゴリズムは任意のものを使用できるが、本研究ではこれまでに発作予知モデル構築 MSPC, one class support vector Machine (OCSVM), local outlier factor (LOF) などを用いて、比較した。本稿では例として、MSPC における発作予知アルゴリズムを示す。

### 3.1 多変量統計的プロセス管理 (MSPC)

MSPC は主成分分析 (principal component analysis; PCA) [Jackson 73] に基づいた手法であり、プロセスに異常が発生した場合に測定変数間の相関関係が変化することに着目して、測定変数間の相関関係を監視する。このため、MSPC では  $T^2$  統計量と  $Q$  統計量を同時に監視する。

いま、データ行列を  $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^{N \times M}$  とし、各列は平均 0 に中心化され、適切にスケールされているものとする。通常は各変数の分散が 1 となるようにスケールされる。ただし、 $M$ ,  $N$  はそれぞれ測定変数の数、およびサンプル数である。 $\mathbf{X}$  の特異値分解 (singular value decomposition; SVD) は

$$\mathbf{X} = \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{V}^T$$

$$= \begin{bmatrix} \mathbf{U}_R & \mathbf{U}_0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{\Sigma}_R & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{\Sigma}_0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{V}_R & \mathbf{V}_0 \end{bmatrix}^T \quad (1)$$

と表される。ここで、 $\mathbf{U}$  は左特異ベクトル、 $\mathbf{\Sigma}$  は特異値を対角に並べた行列、 $\mathbf{V}$  は右特異ベクトルである。PCA では、 $\mathbf{X}$  の右特異ベクトルとして負荷量行列  $\mathbf{V}_R \in \mathbb{R}^{M \times R}$  が得られ、 $\mathbf{V}_R$  の列空間が主成分の張る部分空間である。なお、 $R (\leq M)$  は採用する主成分の数である。

主成分得点は  $\mathbf{X}$  の主成分の張る部分空間への射影として得られる。主成分得点行列  $\mathbf{T}_R \in \mathbb{R}^{N \times R}$  は

$$\mathbf{T}_R = \mathbf{X} \mathbf{V}_R \quad (2)$$

となる。 $\mathbf{T}_R$  から  $\mathbf{X}$  を再構築した行列  $\hat{\mathbf{X}}$  は

$$\hat{\mathbf{X}} = \mathbf{T}_R \mathbf{V}_R^T = \mathbf{X} \mathbf{V}_R \mathbf{V}_R^T \quad (3)$$

だから、

$$\mathbf{E} = \mathbf{X} - \hat{\mathbf{X}} = \mathbf{X} (\mathbf{I} - \mathbf{V}_R \mathbf{V}_R^T) \quad (4)$$

が次元圧縮によって失われる情報、すなわち残差である。この残差を用いて  $Q$  統計量は

$$Q = \sum_{m=1}^M (x_m - \hat{x}_m)^2 = \mathbf{x}^T (\mathbf{I} - \mathbf{V}_R \mathbf{V}_R^T) \mathbf{x} \quad (5)$$

と定義される。ここで、 $\mathbf{x}$  は新たに測定されたサンプルである。 $Q$  統計量は、サンプルと主成分の張る部分空間の距離の 2 乗であるから、変数間の相関関係に基づいたサンプルとモデル構築データの非類似度を表している。

さらに、サンプルがモデル構築データの内挿であることを保証するために、Hotelling の  $T^2$  統計量を用いる。 $T^2$  統計量は

$$T^2 = \sum_{r=1}^R \frac{t_r^2}{\sigma_{t_r}^2} = \mathbf{x}^T \mathbf{V}_R \mathbf{\Sigma}_R^{-2} \mathbf{V}_R^T \mathbf{x} \quad (6)$$

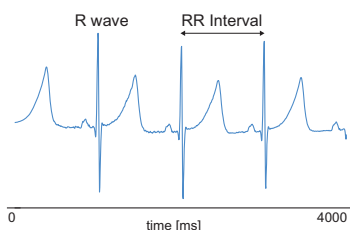


図1 典型的な ECG 波形

**Algorithm 1** MSPC を用いた発作予知モデル構築

- 1:  $i$  番目のてんかん患者 ( $i = 1, \dots, I$ ) の発作間欠期に採取した RRI データ  $\mathbf{y}_i$  より HRV 指標  $\tilde{\mathbf{X}}^{\{i\}}$  を計算する.
- 2:  $\tilde{\mathbf{X}}^{\{1\}}, \dots, \tilde{\mathbf{X}}^{\{I\}}$  をひとつの行列  $\tilde{\mathbf{X}}$  にマージする.
- 3:  $\tilde{\mathbf{X}}$  を適切に標準化し, 標準化後の行列を  $\mathbf{X}$  とおく.
- 4:  $\mathbf{X}$  から SVD により  $\Sigma_R$  および  $\mathbf{V}_R$  を計算する.
- 5:  $i$  番目の患者の  $T^2$  および  $Q$  統計量の管理限界  $\bar{T}^{2\{i\}}, \bar{Q}^{\{i\}}$  を適切に決定する.

と定義される. ここで,  $\sigma_{t_r}$  は第  $r$  主成分得点  $t_r$  の標準偏差である.  $T^2$  統計量は主成分によって張られる部分空間におけるサンプルの原点からの規格化された距離を表す. つまり,  $T^2$  統計量が小さいほどサンプルはモデル構築データの平均に近い.

MSPC では,  $T^2$  統計量および  $Q$  統計量のいずれかが予め設定した管理限界を超えた場合に, 異常が発生したと判断する. 管理限界をどのように設定すればよいかについては様々な考え方があがるが, たとえば 99% または 95% 信頼区間, すなわち正常データの 99% または 95% が正常であると判定されるように設定する方法がよく用いられる.  $T^2$  統計量は PCA におけるメジャーな主成分の張る部分空間におけるデータの変動を監視し,  $Q$  統計量はマイナな主成分の張る部分空間でのデータの変動を監視しているといえる. このようにデータをメジャーな主成分およびマイナな主成分の張る部分空間に分割してデータ監視するという MSPC の性質は, HRV の異常検出において重要な役割を担うことがわかってきた. この点は 3.4 節で議論する.

**3.2 発作予知**

HRV 解析と MSPC を組み合わせることで, てんかん患者の自律神経機能を監視する. Algorithm 1 に, モデル構築手順を示す.  $\mathbf{y}^{\{i\}}$  は  $i$  番目の患者の発作間欠期に採取した RRI データである. そして RRI データから 2 節に記載の HRV 解析手法を用いて HRV 指標  $\tilde{\mathbf{X}}^{\{i\}}$  を算出し, それらを  $I$  人分集めて MSPC にてモデルを構築する. HRV 指標には個人差が存在するため, ステップ 5 でそれぞれの患者に適した管理限界を設定する必要がある.

発作予知は, Algorithm 2 の手順で実施される. ここで,  $y[t] \in \mathcal{R}$  はセンサで取得された  $t$  番目の RRI である.  $\tau$  はカウンタ,  $C$  は 2 値の状態  $C = \{\mathcal{N}, \mathcal{A}\}$  であり,  $\mathcal{N}, \mathcal{A}$  はそれぞれ正常と異常を表す. すなわち,  $\neg \mathcal{N} = \mathcal{A}$  であり, 本アルゴリズムでは予め定めた時間  $\tau$  以上連続して  $T^2$  または  $Q$  統計量が管理限界を超過しない限り, 状態  $C$  は  $\mathcal{A}$  に遷移しないものとする. これはアーチファクトが ECG に混入すると,  $T^2$  および  $Q$  統計量が大きく変動するためである. 最終的に HRV データより異常が検出されると, 患者に通知される.

**3.3 臨床データへの適用**

東京医科歯科大学病院, 東北大学病院, 国立精神・神経医療研究センターにおけるてんかん外科手術の術前検査時に, 難治性てんかん患者の発作間欠期および発作周辺期 RRI データを収集した. 本臨床データ収集および解析は, 東京医科歯科大学倫理委員会ほか各施設において倫理委員会の承認を受けて行った. ビデオ脳波モニタリングシステム (日本光電製 Neuro Fax EEG-1200) を用いて, てんかん患者の発作ビデオ, ECG, EEG データをおよそ 24~72 時間記録した. これらの検査は EEG 測定用シールドルームにて実施した. EEG データと発作ビデオに基づいて, 日本てんかん学会認定医 2 名が発作起始時刻を正確に同定した. 次に発作起始前 15 分から発作起始後 5 分の計 20 分の ECG データを, 発作周辺期 ECG データとして切り出

**Algorithm 2** HRV によるモニタリング

- 1:  $\tau[0] \leftarrow 0, C[0] \leftarrow \mathcal{N}$  と設定する.
- 2: **while do**
- 3:   センサより  $t$  番目 RRI  $y[t]$  を取得する.
- 4:   HRV 指標  $\tilde{\mathbf{x}}[t]$  を算出する.
- 5:    $\tilde{\mathbf{x}}[t]$  を標準化し, これを  $\mathbf{x}[t]$  とする.
- 6:   (5), (6) 式を用いて,  $\mathbf{x}[t]$  より  $t$  番目の  $T^2, Q$  統計量  $T^2[t]$  および  $Q[t]$  を求める.
- 7:   **if**  $((T^2[t] > \bar{T}^2 \vee Q[t] > \bar{Q}) \wedge (C[t-1] = \mathcal{N}))$   
        $\vee ((T^2[t] \leq \bar{T}^2 \wedge Q[t] \leq \bar{Q}) \wedge (C[t-1] = \mathcal{A}))$  **then**
- 8:      $\tau[t] = \tau[t-1] + y[t]$ .
- 9:   **else**
- 10:     $\tau[t] = 0$ .
- 11:   **end if**
- 12:   **if**  $\tau[t] \geq \bar{\tau}$  **then**
- 13:      $C[t] = \neg C[t-1]$  and  $\tau[t] = 0$ .
- 14:   **end if**
- 15:    $t+1$  番目の RRI データ  $y[t+1]$  が取得されるまで待機する.
- 16: **end while**

した. 一方, MSPC によるモデリングのために, 発作間欠期に記録された ECG データをいくつか切り出し発作間欠期 ECG データとした. データ長は 20 分である.

最終的にてんかん患者 A-N の 14 名より, 計 70 時間分のデータを収集した. このうち, 発作間欠期データは 8 名の患者より 11 例収集できた. 収集された ECG データより R 波を検出して RRI を計算, さらに HRV 指標を求めた.

図 2, 3 に, 患者 A の発作間欠期および発作周辺期 HRV データを示す. 図中の縦線が発作起始時刻である. これらの図より, 発作が起こると RRI が大きく変化していることから, 確かにてんかん発作が自律神経活動に影響することがわかる. 図 3 の発作周辺期 HRV データでは, ほぼ全ての HRV 指標が発作起始 5 分程度前に変化しているが, 図 2 の発作間欠期データでも発作を含んでいないにもかかわらず HRV 指標の突然の変化が認められる. これらの結果より, HRV 指標を個別に監視するだけでは発作を予知できないことがわかる. そこで, 約 19 時間分の発作間欠期データをモデリングデータとして, MSPC を用いた発作予知を試みた. 主成分率は累積寄与率が 90% 以上となるように設定し 6 であった. また  $T^2, Q$  統計量の管理限界は, 患者ごとに信頼区間が 99% となるように決定した.

図 2, 3 の HRV データに対して, 発作予知を適用した結果を図 4, 5 に示す. 破線は  $T^2$  統計量および  $Q$  統計量の管理限界である. これらの結果より,  $T^2, Q$  統計量ともに発作起始の少なくとも 4 分前に管理限界を超えていることがわかる. 一方, 発作間欠期データでは,  $T^2, Q$  統計量ともに管理限界をほとんど超えることがない. 結果として,  $T^2, Q$  統計量での感度は, それぞれ 55% と 91% であった, また, 誤検出 (false positive: FP) 率は, それぞれ 1.2 回/h と 0.7 回/h であった. これらの性能は従来の EEG ベースの発作予知の性能と同程度である [Isasemidis 03].

**3.4 考察**

MSPC を用いた発作予知では,  $T^2$  統計量よりも  $Q$  統計量の方が, 感度, FP 率ともに高い性能を達成している. FP が発生している時間帯の EEG データとビデオを確認すると,  $T^2$  統計量において FP が発生している時間帯のほとんどで, 患者が食事をしたりベッドの上で身体を動かすなど, 自律神経系に大き

く影響をする活動を行っていた。 $T^2$  統計量はメジャーな主成分の張る部分空間での HRV の変動を監視しているため、体動などに起因する HRV の大きな変動によって FP が発生したものと考えられる。一方、EEG データを判読したところ、 $Q$  統計量にて FP が発生した時間帯のいくつかで、発作間欠期てんかん性放電があったことがわかった。これは臨床上の発作には至っていないが、脳内ではてんかん症状が現れていたことを示している。 $Q$  統計量はマイナな主成分の張る部分空間における HRV の変動を監視しているが、自律神経活動の変化に起因する HRV の小さな変動に反応していると考えられる。

また、異常検出アルゴリズムとして OCSVM を用いた場合、感度は 91%、FP 率は 2.5 回/h であり、MSPC よりも悪化した。これは PCA によってメジャーな変動とマイナな変動とを区別できる MSPC と異なり、OCSVM は HRV のメジャーな変動とマイナな変動とを区別できず、体動などもすべて発作兆候であると判定したためであると考えられる。

#### 4. 今後の展望

てんかん発作予知システムは、2014 年より東京医科歯科大学付属病院などで臨床試験を開始している。また、昨年度より AMED 先端計測プログラム（要素技術開発タイプ）に採択され、開発を加速している。昨年のもてんかん学会では、10 以上の施設から専門医に参集いただき本研究への協力を依頼するなど、研究体制の強化に努めている。また、本稿ではアルゴリズム面を中心に述べたが、シャツ型電極など HRV を取得するためのセンサの開発も並行して実施している。

今後、てんかん発作予知システムの実用化に向けた壁として想定されるのが、規制対応である。てんかん発作予知システムは一般的名称として「てんかんアラーム」という認証基準のないクラス 2 の医療機器に該当するため、上市には治験を行い有効性および安全性について確認し、規制当局によって承認を受ける必要がある。また、開発しているてんかん発作予知シス

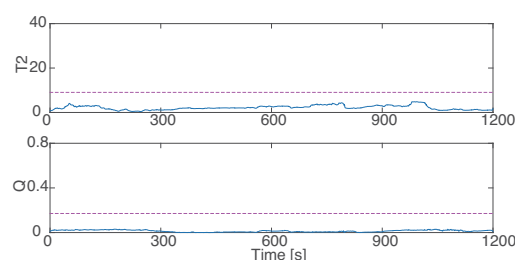


図 4 発作予知結果：患者 A の発作間欠期

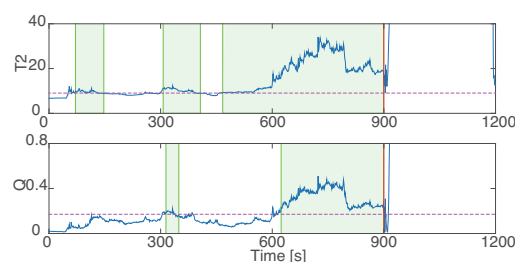


図 5 発作予知結果：患者 A の発作周辺期

ムは、HRV を取得するセンサは精度面で問題なければ任意のものでよい。狭義にはソフトウェアのみを指す。現在はソフトウェアのみで医療機器とすることができ、ハードウェアと一体化して「てんかんアラーム」として申請するのか、ハードウェアとソフトウェアを分離するのか、販売戦略面から考える必要がある。今後は、有効性・安全性を確保しつつてんかん患者の利便性も考慮しながら、どのような製品とすべきか、規制当局とコミュニケーションしていきたい。

#### 謝辞

本研究の一部は、AMED 先端計測プログラム #171122、村田学術振興財団、セコム科学技術振興財団、住友電工グループ社会貢献、服部報公会から助成を受けて実施された。

#### 参考文献

- [Camm 96] Camm, A. J., et al.: Guidelines Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, *Eur. Heart J.*, Vol. 115, pp. 354–381 (1996)
- [Chang 03] Chang, B. and Lowenstein, D. H.: Epilepsy, *N. Engl. J. Med.*, Vol. 345, pp. 1257–1266 (2003)
- [Fujiwara 16] Fujiwara, K., et al.: Epileptic seizure prediction based on multivariate statistical process control of heart rate variability features, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 63, No. 6, pp. 1321–1332 (2016)
- [Iasemidis 03] Iasemidis, L. D.: Epileptic seizure prediction and control, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 50, pp. 549–558 (2003)
- [Jackson 73] Jackson, J. E., et al.: Control Procedures for Residuals Associated with Principal Component Analysis, *Technometrics*, Vol. 21, pp. 341–349 (1973)
- [Lotufo 12] Lotufo, P. A., et al.: A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs, *Epilepsia*, Vol. 53, pp. 272–282 (2012)

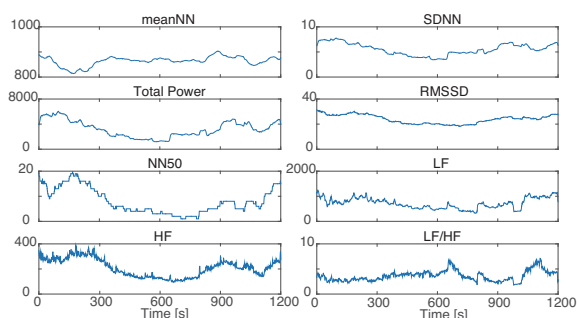


図 2 患者 A の発作間欠期 HRV データ

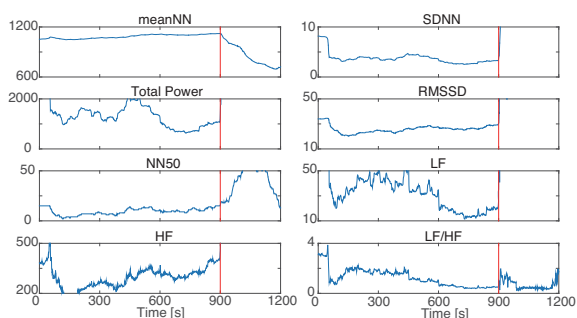


図 3 患者 A の発作周辺期 HRV データ