

長期短期記憶と心拍変動に基づく 睡眠時無呼吸症候群のスクリーニング

Sleep Apnea Detection by Combining Long Short-Term Memory and Heart Rate Variability

岩崎 絢子^{*1} 仲山 千佳夫^{*2} 藤原 幸一^{*2*3} 角 幸頼^{*4} 松尾 雅博^{*4} 加納 学^{*2}
Ayako Iwasaki Chikao Nakayama Koichi Fujiwara Yukiyooshi Sumi Masahiro Matsuo Manabu Kano
角谷 寛^{*5}
Hiroshi Kadotani

^{*1}京都大学医学部

Faculty of Medicine, Kyoto University

^{*2}京都大学情報学研究科

Graduate School of Informatics, Kyoto University

^{*3}名古屋大学工学研究科

Graduate School of Engineering, Nagoya University

^{*4}滋賀医科大学精神科

Department of Psychiatry, Shiga University of Medical Science

^{*5}滋賀医科大学睡眠行動医学講座

Department of Sleep and Behavioral Sciences, Shiga University of Medical Science

Sleep apnea syndrome (SAS) is a prevalent disorder which causes daytime fatigue with increased risk of cardiovascular diseases. A large number of patients are undiagnosed and untreated partly because of the difficulty in performing its gold standard test, polysomnography (PSG). In this research, we propose a simple screening method utilizing heart rate variability (HRV) and long short-term memory (LSTM) which is a kind of the neural network techniques. The result of applying this algorithm to clinical data demonstrates that it can discriminate between patients and healthy people with high sensitivity and specificity.

1. はじめに

睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome; SAS) は睡眠中に呼吸停止または呼吸量の低下が頻回に出現する病態であり、無呼吸低呼吸指数 (Apnea Hypopnea Index; AHI) が 5-10 以上の睡眠呼吸障害に、昼間の眠気などの自覚症状を伴う状態を指す [1]. AHI は、睡眠 1 時間あたりの無呼吸および低呼吸の回数であり、SAS の重症度の診断に用いられる。なお、無呼吸は 10 秒以上換気が停止する状態、低呼吸は呼吸気流が 50% 以上低下した状態が 10 秒以上継続する状態である。

無呼吸に伴い睡眠が障害されるため熟睡感が得られず、日中の傾眠や集中力の低下を生じることがあり、交通事故の原因となる。報告によって異なるものの、SAS 患者が自動車事故を起こす可能性は健常者の 2-10 倍といわれており [2], SAS の診断および治療の社会的な影響は大きいと考えられる。さらに、SAS はほとんど自覚症状がないケースでさえ高血圧症・冠動脈疾患・脳血管障害のリスクを高めるため、SAS の治療は予後にも重要である。[3,4].

SAS のほとんどは上気道の狭窄・閉塞によるものであるため、睡眠中にマスクを装着し持続的に陽圧をかけることによって気道の閉塞を防止する持続陽圧呼吸法 (Continuous Positive Airway Pressure; CPAP) が代表的な治療法となっている。SAS は CPAP 治療により症状や生活習慣病の合併リスクが改善される [5-7] 疾患であるため、SAS の早期発見および治療は重要である。疫学調査によると、日本での SAS 有病率は男性 3.3%, 女性 0.5% であり、患者数は 200 万人近いとされているが、自身が SAS であることを自覚している人は少なく、受診しているのは 12 万人に過ぎない [8,9].

SAS の確定診断には終夜睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography; PSG) が用いられている。PSG は睡眠中の被験者の心

連絡先: 藤原幸一, 名古屋大学, fujiwara.koichi@material.nagoya-u.ac.jp

電・筋電・呼吸気流・SpO₂などを計測し、SASの有無や重症度を調べることができる検査である。しかし、PSGのデータ取得と解析に専用機器と熟練検査技師を必要とするため、限られた施設でしか実施できないのが現状である。そこで SAS の診断には、PSG の検査項目の一部を省いた SAS 簡易モニタが利用されることがある。SAS 簡易モニタは在宅で使用できるものの、適切な使用には医師による監督が必要であり、装置の装着も必ずしも容易ではない [10]. したがって、在宅で手軽に SAS 罹患をスクリーニングし、その結果に応じて適切に病院の受診を促すことができるシステムが必要である。

ところで、睡眠時に無呼吸もしくは低呼吸になると、血中酸素飽和度の低下などにより自律神経活動に変化が現れることが知られており [11], その変化を検出できれば、SAS スクリーニングを実現できると考えられる。心拍変動 (Heart Rate Variability; HRV) は自律神経活動と関係があることが知られているが、実際に SAS 患者の無呼吸時には HRV が変化するという報告がある [12-15]. HRV データの収集には、心拍データを高精度かつ簡便に測定できるウェアラブル心拍計測デバイス [16] が利用できる。これを用いることにより、睡眠時に採取した心拍データから HRV 解析を行い、SAS 罹患の可能性を在宅で簡便に判定できるようになると考えられる。

そこで、本稿では HRV データと、ニューラルネットワークの一種である長期短期記憶から SAS スクリーニングを行う手法について検討する。

2. 心拍変動解析

2.1 RR 間隔

HRV 解析では、図 1 のように心電図の最も高いピーク (R 波) の間隔 (R-R interval; RRI) を取得するのが一般的である [17]. 健康人から得られた RRI のプロットを図 2 に示す。このように、生理的な条件下でも RRI は呼吸などによる影響を受け

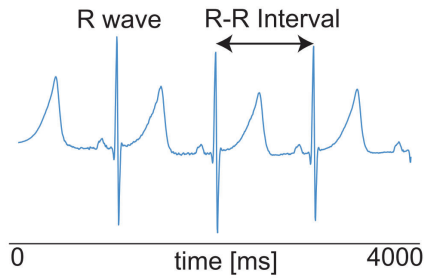


図 1: 心電図波形の例

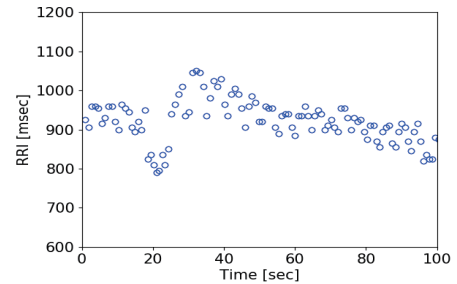


図 2: RRI データの一例

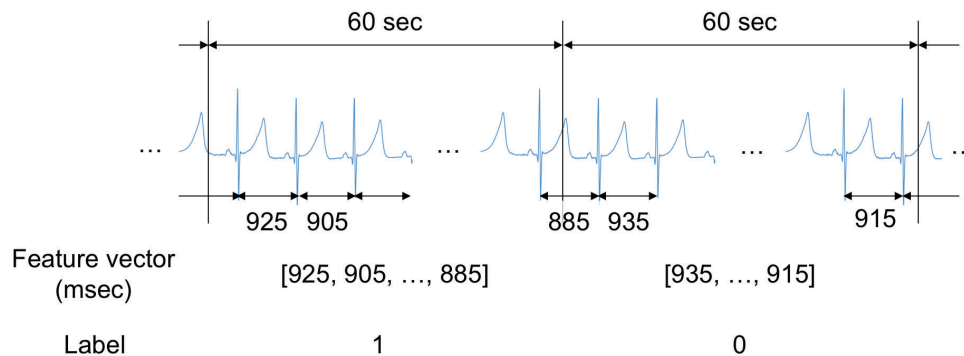


図 3: 特徴量抽出スキーム

1 拍ごとに変動している。

こうして得られた RRI を 60 秒ごとなど一定の長さの区間に分割し、区間内に含まれる RRI データから求めた平均や分散、周波数領域特徴量から得られた値などを特徴量として SAS のスクリーニングを試みている先行研究は多く存在するが [17-19], 本研究では RRI データのみを用いて SAS 患者と健常者の分類を行った。同様の試みは既に存在するものの [20] 本稿では臨床現場のニーズを踏まえ、各区間における正常呼吸か無呼吸の判別だけでなく、個々の被験者が SAS に罹患しているか否かの判別を行った。

2.2 特徴量抽出

PSG データから得られた被験者の第 II 誘導心電図から RRI [msec] を抽出した。これを図 3 のように 60 秒ごとに分割し、区間で発生した RRI を格納して特徴量ベクトルとした。なお、RRI の測定は不等間隔であるため、特徴量ベクトルの長さは可変である。さらに、技師による判読結果に基づいて、各区間が無呼吸状態を示す「1」か、正常呼吸を示す「0」かでラベリングした。

また、RRI データの個人差を除外するため、各患者ごとの RRI データを用いて平均 0、標準偏差 1 に正規化し、これらのベクトルを組み合わせる訓練用データを作成した。

2.3 モデル構築

時系列データに対して用いられる再帰ニューラルネットワーク (Recurrent Neural Network; RNN) の一種である LSTM (Long Short-Term Memory) は RNN で生じる勾配消失・爆発を解決したという点からよく用いられる。LSTM の構造を図 4 に示した。今回用いる LSTM のネットワーク構成 [21] は、通常の RNN のように前のタイムポイントでの出力を入力として受け取るだけでなく、長期的な状態を保持する記憶セルを

持ち、長期的な記憶から捨てるべきものを選択する「忘却ゲート (f)」, 入力から重要な情報を選択する「入力ゲート (i)」, 長期的な記憶から出力すべきものを選択する「出力ゲート (o)」を学習する [22]。本項では LSTM を用いて、生 RRI を格納して得られた特徴量ベクトルを入力とし、各区間が無呼吸か正常呼吸かの判別結果を出力するモデルを作成した。

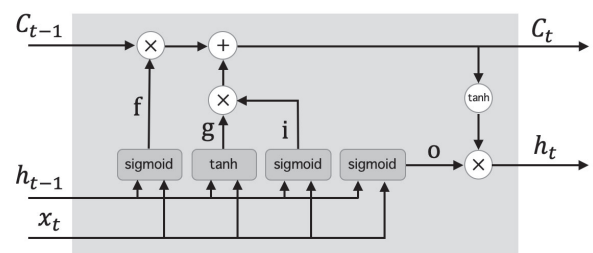


図 4: LSTM の構造 [22]

本研究では入力・LSTM 1 層 (32 units)・出力の 3 層のネットワークを用いて、学習率 0.01 の Adam optimizer により最適化を行いモデルを構築した。

2.4 SAS 患者と健常者の判定

被験者が SAS であるかを判定するために、被験者ごとに apnea/sleep (AS) ratio を算出した。

$$A = 100 t_a / t \quad [\%] \quad (1)$$

ただし、 t_a はモデルによって推定された無呼吸の期間の長さ [min], t は睡眠時間 [min] である。

A がある閾値 \bar{A} 以上の被験者を SAS, そうでない被験者を健常者と判定した。

3. 臨床データへの応用

3.1 被験者の特性

滋賀医科大学精神科にて患者 28 名分および健常者 39 名分の睡眠中 PSG データを収集した。なお、本データ収集および解析は、滋賀医科大学附属病院倫理委員会の承認の下、実施された。ECG 電極不良などにより、実際に解析可能なデータが取得できたのは患者 24 名分および健常者 35 名分であった。解析対象の 59 名の被験者の属性を表 1 にまとめた。

表 1: 被験者の特性

Age	Male			Female		
	AHI 0-14	15-29	30-	0-14	15-29	30-
18-30	7	0	0	15	0	1
31-50	7	2	5	6	0	0
51-80	0	7	7	0	1	1

3.2 結果

図 5 に (a) 訓練データ と (b) 検証データ における被験者ごとの AS ratio を示した。

SAS の診断基準である AHI 15.0 に最も近い (a) の Patient 5 (AHI: 15.3) を正常と無呼吸の境界とみなし、当該患者の AS ratio (0.168) を閾値 \bar{A} と設定したところ、感度・特異度ともに 100% で患者と健常者を分類することができた。また、検証用データにおいて、患者群の平均 AS ratio は 0.399, 健常者の平均 AS ratio は 0.058 であり、有意差が認められた ($p < 0.01$)。

4. 考察

4.1 先行研究との比較

先行研究 [17] では、RRI から抽出した HRV 指標と、機械学習手法の一つであるサポートベクターマシン (SVM) の組み合わせを用いて感度 100%, 特異度 86% で患者を判別している。一方、RRI と LSTM の組み合わせを用いた提案法はこの先行研究を上回る精度を示した。特徴量として RRI を用いることと、機械学習アルゴリズムとして LSTM を用いることとが精度向上に寄与しているのかを確認する追加実験として、先行研究で用いられたものと同じ HRV 指標と LSTM を組み合わせる精度を確認した。その結果、感度 96%, 特異度 82% となり、精度は両手法に比して低いものとなった。したがって、精度向上には特徴量として RRI を用いることが重要である可能性があり、陽に時系列データであることを考慮していない SVM では表現できていない RRI 時系列データの特徴を LSTM では表現できているなどが考えられる。

4.2 既存の簡易モニタとの比較

表 2 に従来の代表的な SAS 簡易モニタおよび提案法の感度と特異度を示す [23]。この表より、提案法は従来の SAS 簡易モニタより高い精度を示すことが分かる。さらに、利便性の観点においても提案法には SAS 簡易モニタへの優位性が存在する。事前の受診および医師による監督が必要である SAS 簡易モニタ [10] に対して、提案法は心拍データのみに基づいた手法であるためウェアラブル心拍センサを用いることで誰でも容易に測定でき、取得した心拍データの解析も自動で行える。つ

まり、提案法は従来の SAS 簡易モニタよりも、在宅での SAS スクリーニングに適していると考えられる。

表 2: 既存の簡易モニタおよび提案法の精度

Product	Sensitivity [%]	Specificity [%]
Healthdyne 202-11 Oximeter	97	80
Nellcor N-200	82	76
SageTech SNORESAT	100	63
ResMed AutoSet 3.03	97	32
Criticare 504 5 Oximeter	67	92
Konica Minolta Pulsox 7	94	62
提案法	100	100

5. まとめと今後の展望

本研究では、生 RRI データとニューラルネットワークの 1 つである LSTM を用いた SAS スクリーニング手法を提案した。提案法では、SAS 患者および健常者の睡眠時心拍データから心拍変動と長期短期記憶を用いて無呼吸・正常呼吸識別モデルを構築し、被験者の睡眠時心拍データから SAS 罹患を判定する。提案法を臨床データに適用したところ、SAS 患者を感度 100%, 健常者を特異度 100% で検出できた。これは従来の SAS 簡易モニタを上回る性能である。

今後はオープンデータを含む PSG データセットに対して本手法を適用するほか、大規模な PSG データ収集も行う。また、本研究ではモデルの構築と検証は PC 上で行ったが、将来的には提案法をスマートフォンのアプリとして実装し、ウェアラブル心拍センサと組み合わせて在宅で使用可能な SAS スクリーニングシステムを開発する。最終的に、被験者にウェアラブル心拍センサを装着させて検知精度や使用感を検証し、早期の実用化を目指す。

謝辞

本研究の一部は、科研費基盤 A #17H00872, JST さきがけ #JPMJPR1859, 科学技術振興財団, 住友から助成を受けて実施された。

参考文献

- [1] 榊原: 睡眠時無呼吸症候群診療ハンドブック, 医学書院 (2010)
- [2] C F P George: Driving and automobile crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome *Thorax*, 804/807 (2004)
- [3] Peppard, Paul E., et al.: Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension, *NEJM*, **Vol. 342**, No. 19, pp. 1378/1384 (2000)
- [4] Reichmuth, Kevin J., et al.: Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study; *Am J Respir Crit Care Med*, **Vol. 172**, No. 12, pp. 1590/1595 (2005)
- [5] Engleman, Heather M., et al.: Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome; *Am J Respir Crit Care Med*, **Vol. 159**, No. 2, pp. 461/467 (1999)

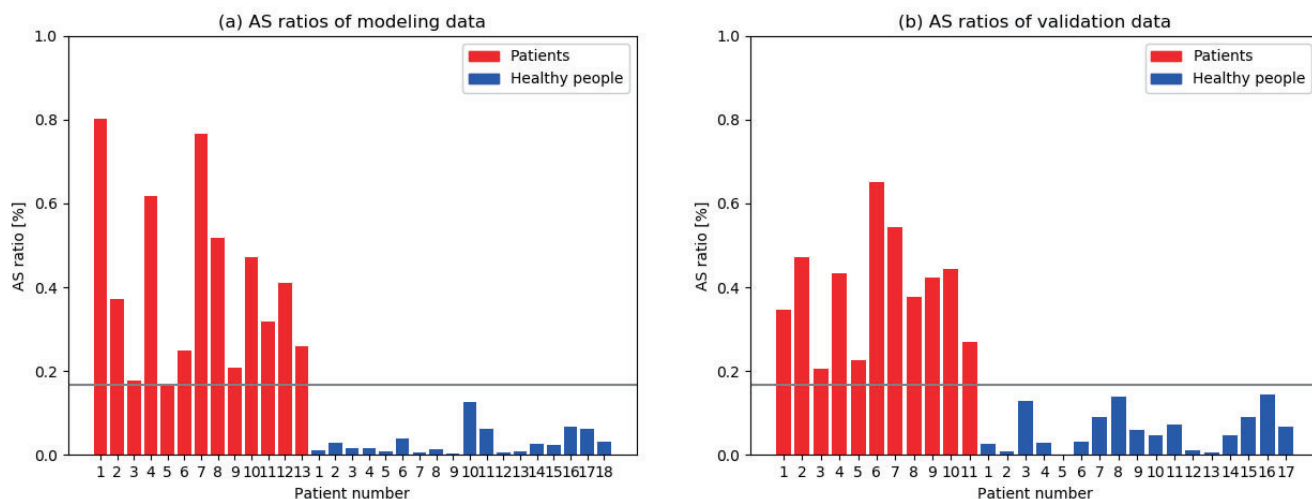


図 5: AS ratio: 訓練データ (左), 検証データ (右)

- [6] Douglas, Neil J.: Systematic review of the efficacy of nasal CPAP; Thorax, **Vol. 53**, No. 5, pp. 414/415 (1998)
- [7] Engleman, Heather M., et al.: Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome; The Lancet, **Vol. 343**, No. 8897, pp. 572/575 (1994)
- [8] 粥川裕平: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の有病率と性差, 年齢差; 治療学, **Vol. 30**, No. 2, pp. 179/182 (1996)
- [9] 厚生労働省: 平成 23 年度患者調査総患者数 傷病基本分類別; G473 (2011)
- [10] Chesson, Andrew L., et al.: Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults; Sleep, **Vol. 26**, No. 7, pp. 907/913 (2003)
- [11] Somers, Virend K., et al.: Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea; J Clin Invest, **Vol. 96**, No. 4, pp. 1897 (1995)
- [12] Marin, Jose M., et al.: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study; The Lancet **Vol. 365**, No. 9464, pp. 1046/1053 (2005)
- [13] Dingli, K., et al.: Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients; European Respiratory Journal, **Vol. 22**, No. 6, pp. 943/950 (2003)
- [14] Keyl C., et al.: Heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea; Clin sci, **Vol. 91**, pp. 56/57 (1996)
- [15] Shiomi, T., et al.: Augmented very low frequency component of heart rate variability during obstructive sleep apnea; Sleep, **Vol. 19**, No. 5, pp. 370/377 (1996)
- [16] Yamakawa, T., et al.: Development of a wearable HRV telemetry system to be operated by non-experts in daily life; APSIPA, 2013 Asia-Pacific. IEEE, (2013).
- [17] C. Nakayama, K. Fujiwara, M. Matsuo, M. Kano, and H. Kadotani: Development of sleep apnea syndrome screening algorithm by using heart rate variability analysis and support vector machine, *IEEE EMBC*, 8165/8168 (2015)
- [18] A. Kagura, K. M. Nam, and S. Reddy: A deep neural network classifier for diagnosing sleep apnea from ECG data on smartphones and small embedded systems, *BA Computer Science* (2014)
- [19] D. Novak, K. Mucha and T. Al-Ani: Long short-term memory for apnea detection based on heart rate variability, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (2008)
- [20] R. K. Pathinarupothi, Vinaykumar R. , E. Rangan, Gopalakrishnan E. and Soman K. P. : Instantaneous heart rate as a robust feature for sleep apnea severity detection using deep learning, *IEEE BHI*, 293/296 (2017)
- [21] Felix A. Gers, Schmidhuber J. and Cummins S. : Learning to Forget: Continual Prediction with LSTM, *Technical Report* (1999)
- [22] 斎藤: ゼロから作るディープラーニング2 ー自然言語処理編, オライリー・ジャパン (2018)
- [23] Flemons, W., et al.: Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature: an evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society: CHEST Journal, **Vol. 124**, No. 4, pp. 1543/1579 (2003)