

心拍変動解析とオートエンコーダによるてんかん発作予知 アルゴリズムの開発

Development of Epileptic Seizure Prediction Algorithm by Combining
Heart Rate Variability Analysis and Autoencoder

藤原 幸^{*1*2}
Koichi FUJIWARA

坂根 史弥^{*2}
Fumiya SAKANE

宮島 美穂^{*3}
Miho MIYAJIMA

山川 俊貴^{*4}
Toshitaka YAMAKAWA

加納 学^{*2}
Manabu KANO

前原 健寿^{*3}
Taketoshi MAEHARA

^{*1}名古屋大学
Nagoya University

^{*2}京都大学
Kyoto University

^{*3}東京医科歯科大学
Tokyo Medical and Dental University

^{*4}熊本大学
Kumamoto University

Epileptic seizures should be predicted before their onsets to avoid injuries or accidents of patients. The RR interval (RRI) fluctuation in an electrocardiogram (ECG), called heart rate variability (HRV), is a well-known phenomenon which reflects the autonomic nervous function, and changes in HRV in preictal phase have been reported. We developed an epileptic seizure prediction algorithm by combining HRV analysis and an anomaly detection technique. This work adopted autoencoder for anomaly detection. The application result to clinical data collected from 66 patients with focal epilepsy showed that the average sensitivity was 75.3%, and the average false positive rate was about 2.49 times per hour, which was worse than a previous report. However, the proposed algorithm functioned well for almost all patients, and did not apply for specific a few patients. The future work will clarify in which types of patients the epileptic seizure prediction algorithm does not function.

1. はじめに

てんかんとは、大脳ニューロンの過剰な放電に由来する反復性の発作を特徴とする慢性の脳疾患である。てんかん患者は全国に約 100 万人おり、このうち 30%以上のてんかん患者は、抗てんかん薬を服薬しても、てんかん発作を抑制できない難治性てんかんを患っている [1]。てんかん発作を発作起始前に予知できれば、即効性抗てんかん薬や迷走神経刺激療法を用いた発作抑制あるいは軽減ができると期待される。これにより、てんかん発作に伴う重大な事故や怪我が予防できるため、難治性てんかん患者の生活の質 (quality of life; QoL) の改善が期待できる [2]。このように発作予知に基づいて発作起始の前に介入をすることで、発作を抑制または軽減する治療法を Closed-Loop てんかんケアと呼ぶ。

脳波 (electroencephalogram; EEG) を用いたてんかん発作予測は、これまででも試みられてきた [3, 4]。しかし、EEG はアーチファクトに弱く、その測定のために身体の動きは制限されてしまうために日常的に用いることは難しい。てんかん患者の約 80%は長時間 EEG 電極をつけたくないとする報告もある [5]。一方、心拍パターン変化は、ウェアラブルデバイスなどを用いることで容易に測定できる [6]。焦点性発作では、臨床上のてんかん発作が起始する前に、てんかん発作に伴って発生するてんかん放電が自律神経系を支配する脳幹に影響を与え、その影響が心拍パターン変化として表れるという報告 [7, 8] がなされている。これに基づき Fujiwara らは、心拍変動 (heart rate variability; HRV) 解析と異常検出手法のひとつである多変量統計のプロセス管理 (multivariate statistical process control; MSPC) とを用いた、覚醒時てんかん患者のてんかん発作予測アルゴリズムを開発した [9]。

難治性てんかん患者は、発作予測技術を用いても予測できない発作を恐れているという報告がある [5, 10]。また、Closed-

連絡先: 藤原幸一, 名古屋大学工学研究科物質プロセス工学専攻,
名古屋市千種区不老町, fujiwara.koichi@material.nagoya-u.ac.jp

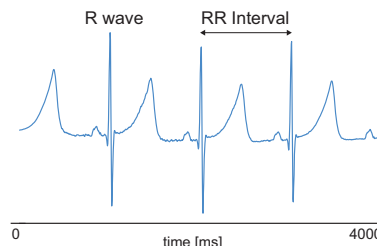


図 1: 典型的な ECG 波形

Loop てんかんケアにおいては、偽アラームによる投薬や神経刺激などの患者への不必要な介入は好ましくない。そのため、包括的なてんかんケア実現には、よりてんかん発作の予知精度を改善していく必要がある。

そこで本研究では、HRV 解析と autoencoder (AE) とを用いた、新たなてんかん発作予測アルゴリズムを提案する。さらに、従来法である MSPC, One-class サポートベクターマシン (One-class support vector machine; OCSVM) および Local outlier factor (LOF) による発作予測アルゴリズムと、提案法による発作予測精度を臨床データを用いて比較する。

2. 心拍変動解析

本節では、HRV 解析 [11] 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.
- 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 サンプリング周波数は 200Hz 以上とすることが推奨されている [11]。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

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 (発作周同期) 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同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康者データは、発作周同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に多変量統計のプロセス管理 (multivariate statistical process control; MSPC), one class support vector Machine (OCSVM), local outlier factor (LOF), オートエンコーダ (AE) などを適用、比較した。

本稿では、AE を用いた発作予知モデル構築について述べる。

3.1 autoencoder

AE とは、学習データのみを用いて、入力と等しい出力が得られるように学習させるニューラルネットワークの一種である。Figure 2 に AE の概念を示す。Figure 2 で $x_1, \dots, x_4$ は入力変数、 $\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_4$ は出力変数であり、図中の丸をユニットと呼ぶ。各ユニットでは、複数の入力の線形和にバイアスと呼

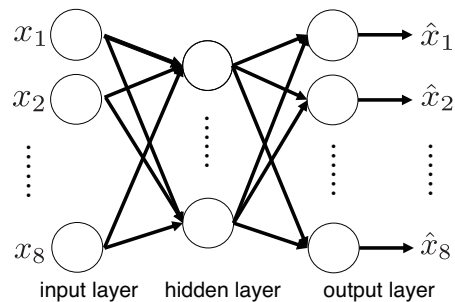


図 2: Autoencoder

ばれる定数を加え、さらに活性化関数を用いることで出力が得られる。

学習プロセスでは出力を入力値に近づけるように、コスト関数の最小化を目指す。コスト関数を最小にする重みとバイアスは、確率的勾配降下法によって求める。本研究では、以下の式 (1) で表される変形された平均二乗誤差関数をコスト関数として採用している。

$$E = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \|\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}(\mathbf{x}_k)\|^2 + \lambda \times \Omega_w + \beta \times \Omega_s \quad (1)$$

ただし、 K はサンプル数、 $\mathbf{x}_k$ と $\hat{\mathbf{x}}(\mathbf{x}_k)$ はそれぞれ k ($1 \leq k \leq K$) 番目のサンプルの入力変数ベクトル、対応する出力変数ベクトルである。 λ , β はそれぞれ L_2 正則化項、スパース正則化項の係数である。コスト関数にスパース正則化項を追加することで、隠れ層からの出力のスパース性に制約を課することができる。しかし、重み $w_{ij}^{(1)}$ の値を大きく、 $z_i^{(1)}$ の値を小さくすることで、スパース正則化項は小さくできる [17]。そのため、 L_2 正則化項をコスト関数に追加することで、重みが過度に大きくなることを防いでいる。

AE は入力とできるだけ近い出力を得るモデルであるから、入力と出力の誤差が著しく大きくなったときは、学習させた入出力間の関係が変化したと考えられる。すなわち、AE ではそのような変化を異常として検出できる。本研究では、再構築誤差 RE として入力と出力の誤差の L_1 ノルムを採用し、 RE が予め定められた管理限界を超過したときに異常が発生したとみなす。

$$RE = \|\hat{\mathbf{x}} - \mathbf{x}\|_1 = \sum_{k=1}^K |x - x_k| \quad (2)$$

3.2 発作予知アルゴリズム

HRV 解析と AE 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

Algorithm 1 AE による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 $\hat{\mathbf{X}}^{(i)}$ を計算する。
- 2: $\hat{\mathbf{X}}^{(1)}, \dots, \hat{\mathbf{X}}^{(I)}$ をひとつの行列 $\hat{\mathbf{X}}$ にマージする。
- 3: $\hat{\mathbf{X}}$ を適切に標準化し、標準化後の行列を $\mathbf{X}$ とおく。
- 4: AE の学習を行う。
- 5: 患者ごとに適切な RE の管理限界 $\overline{RE}$ を決定する。

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  $\hat{x}[t]$  を算出する.
5:    $\hat{x}[t]$  を標準化し, これを  $x[t]$  とする.
6:   AE を適用し, 式 (2) より再構築誤差  $RE[t]$  を求める.
7:   if  $(RE[t] > \overline{RE}) \wedge (C[t-1] = \mathcal{N})$ 
        $\vee ((RE[t] \leq \overline{RE}) \wedge (C[t-1] = \mathcal{A}))$  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

```

示す. $y^{\{i\}}$ 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 $\hat{x}^{\{i\}}$ を算出し, それらを I 人分集めて AE を学習させる. HRV 指標には個人差が存在するため, 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. τ 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 $\bar{\tau}$ 以上連続して再構築誤差 RE が管理限界 $\overline{RE}$ 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, RE 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.

4. 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, 大阪大学病院, 東京大学病院, 奈良医療センタにおけるてんかん外科手術の術前検査時に, 局在関連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. また, 一部, ヨーロッパてんかんデータベースからもデータを収集した [20]. 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 Neurofax EEG-1200) を用いて, てんかん患者の発作ビデオ, ECG, EEG データを記録した. これらの検査はシールドルームにて実施した. アーチファクト混入など解析に適さない区間のデータを除外した上で, EEG データと発作ビデオに基づいて, 日本で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した. 一方, 発作予知アルゴリズム構築のために, 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.

最終的にてんかん患者 66 名 (男性 45 名, 女性 21 名, 年齢 13-67 歳) より合計約 270 時間分のデータを収集し, 44 名の

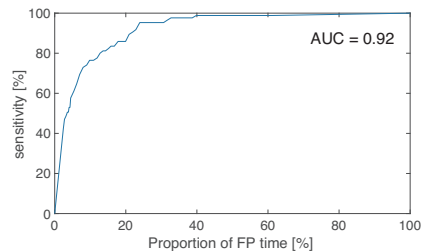


図 3: ROC curve for all patients

患者から 85 回の発作が記録された. 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. 約 78 時間分の発作間欠期データを学習データとして, AE を用いた発作予知を試みた. ここで中間層は 6 層とし, ハイパーパラメータは $\rho = 0.0033$, $\lambda = 0.0022$, $\beta = 0.97$ とした. 中間層, 出力層における活性化関数はそれぞれ, ロジスティックシグモイド関数, 線形関数とした.

この結果, 全患者平均で感度は 75.3%, 擬陽性頻度は 2.49 回/h であり, この成績は先行研究と比較して低下している [9]. 発作が記録された 44 名の患者における受信者動作特性 (receiver operating characteristic; ROC) 曲線と AUC (area under the curve) を図 3 に示す. 縦軸は感度 [%] であるが, 擬陽性率時間率 [%], すなわち予知対象時間に対して擬アラームが発報した時間の割合を表している.

しかし, 実際には患者によって, 発作予知が成功するかが異なっている. 図 4 に発作が記録された 44 名の患者ごとの AUC の分布をまとめた. この図より 44 名の患者のうち 37 名が AUC が 0.9 以上であり発作予知が有効であるが, 7 名の患者において発作が予知ではないことがわかる. 図 5, 6 に発作予知が有効な患者 A と有効でない患者 B の, 発作予知結果を示す. 図上段が発作間欠期, 図下段が発作周辺期における予知結果であり, 破線は管理限界, 縦線が発作起始時刻を表している. 図 6 からわかるように, 患者 B では多くの擬陽性が発生している. 先行研究で高い発作予知性能を達成していた理由として, 解析に用いている臨床データの患者数が, 症例を注意深く選択していたため 14 名と少なく, 発作予知が困難な患者があまりデータに含まれていなかったためだと思われる.

今回の解析結果より, 多くのてんかん患者では将来的に発作予知が有望な治療法となりうることがわかった. その一方で, 少数の患者では発作予知は有効ではない. このような患者がてんかん発作予知システムを使用すると, 発作の見逃しによって事故や怪我につながりかねず, 誤アラームが頻発すると煩わしさを感じてしまう, また, Closed-Loop てんかんケアにおいては, 偽アラームによる投薬や神経刺激などの患者への不必要な介入の原因となりかねない. したがって, 今後は性別や年齢, てんかん症候群, 服薬している抗てんかん薬など, どのようなタイプの患者であれば発作予知が有効であるか, 臨床データのみならずてんかん発作と HRV の生理学的関係からも解明する必要がある.

5. まとめと今後の展望

本研究では, HRV 解析と AE を用いたてんかん発作予知アルゴリズムを提案した. 提案法を臨床データに適用したところ, 多数の患者では有効であるが, 一部患者において発作が適切に予知できないことが明らかとなった. 今後は, 発作予知が有効である患者群を確認していく必要がある.

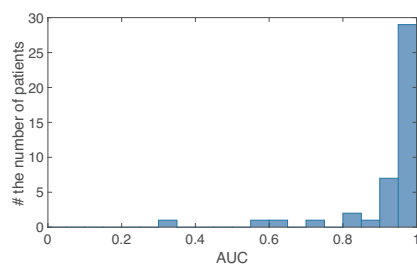


図 4: AUC Distribution

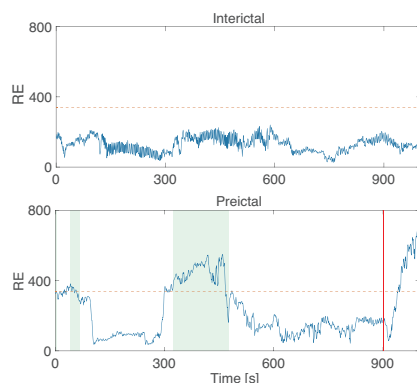


図 5: Seizure prediction result of Patient A

すでに我々の開発した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、2017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。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を容易に取得するためのセンサの開発も並行して実施している。

てんかん発作予知システムは、医療機器の一般的名称として「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。このため、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。すでに規制当局とは将来の治験に向けて薬事相談をしており、数年内に治験を開始したいと考えている。

謝辞

本研究の一部は、AMED先端計測プログラム #171122, JST さきがけ #JPMJPR1859, JSPS 卓越研究員制度, セコム科学技術振興財団, 住友電工グループ社会貢献基金から助成を受けて実施された。

参考文献

- [1] P. Kwan and M. Brodie: Early identification of refractory epilepsy, *NEJM*, **342**(5), 314-319 (2000)
- [2] S. Ramgopala et al.: Seizure detection, seizure prediction, and closed-loop warning systems in epilepsy, *Epilepsy Behav.*, **37**, 291-307 (2014)
- [3] F. Mormann et al.: Seizure prediction: The long and winding road, *Brain*, **130**(2), 314-333 (2007)
- [4] K. Gadhoumi et al.: Seizure prediction for therapeutic devices: a review, *J Neurosci Methods*, **260**, 270-282 (2016)
- [5] A. Schulze-Bonhage et al.: Views of patients with epilepsy on seizure prediction devices, *Epilepsy Behav.*, **18**(4), 388-396 (2010)

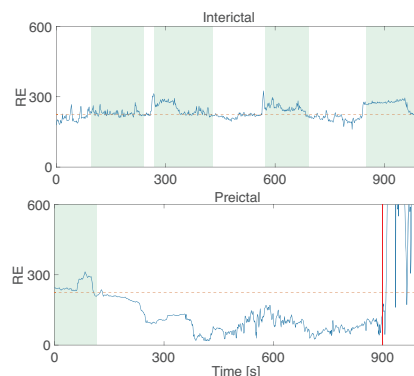


図 6: Seizure prediction result of Patient B

- [6] T. Yamakawa et al.: Real-time heart rate variability monitoring employing a wearable telemeter and a smartphone, *Proc. Asia-Pacific Signal Inf. Process. Assoc. Annu. Summit Conf., Kaohsiung, Taiwan, Oct. 29, 2014-Nov. 1, 1-4* (2014)
- [7] F. Leutmezer et al.: Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures, *Epilepsia*, **44**(3), 348-354 (2003)
- [8] K. Kato et al.: Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures, *Neurology*, **83**(15), 1332-1336 (2014)
- [9] K. Fujiwara et al.: Epileptic seizure prediction based on multivariate statistical process control of heart rate variability features, *Bio-Med Eng. IEEE*, **63**(6), 1321-1332 (2016)
- [10] D. T. Quiroga et al.: Patient and caregiver view on seizure detection devices: A survey study, *Seizure*, **41**, 179-181 (2016)
- [11] A. J. Camm et al.: Guidelines heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, *Eur. Heart J.*, **17**, 354-381 (1996)
- [12] E. Abe et al.: Development of drowsiness detection method by integrating heart rate variability analysis and multivariate statistical process control, *SICE JCMSI*, **9**(1), 010-017 (2016)
- [13] B. Schölkopf et al.: Estimating the support of a high-dimensional distribution, *Neural Comput.*, **13**(7), 1443-1471 (2001)
- [14] M. Breunig et al.: LOF: Identifying Density-Based Local Outliers, *Proceedings of the 2000 ACM SIGMOD International Conference on Management of Data*, **29**(2), 93-104 (2000)
- [15] M. Kano et al.: A new multivariate statistical process monitoring method using principal component analysis, *Comput Chem Eng.*, **25**(7-8), 1103-1113 (2001)
- [16] P. Momikos, J. MacGregor: Monitoring batch processes using multiway principal component analysis, *AIChE J.*, **40**(8), 1361-1375 (1994)
- [17] B. A. Olshausen and D. J. Field: Sparse Coding with an Overcomplete Basis Set: A Strategy Employed by V1, *Vision Res.*, **37**(23), 3311-3325 (1997)
- [18] N. Gosselin et al.: Age difference in heart rate changes associated with micro-arousals in humans, *Clin Neurophysiol*, **113**(9), 1517-1521 (2002)
- [19] S. M. Oppenheimer et al.: Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation, *Neurology*, **42**(9), 1727-1732 (1992)
- [20] <http://epilepsy-database.eu/>