

—— 研究助成報告 ——

ウェアラブルHRVセンサを用いたてんかん臨床発作予測・検知システム開発

宮 島 美 穂¹⁾，藤 原 幸 一²⁾，山 川 俊 貴³⁾

要旨：てんかん発作前には、心臓自律神経活動の指標である心拍変動（heart rate variability; HRV）が変化する。この現象を利用して、てんかん発作を事前に予測・警報するシステムが実現すれば、患者のQoLの改善が期待される。今回我々は、HRV計測によるウェアラブルてんかん発作予測システムの開発を試みた。まず、症候性局在関連てんかん患者14名・全般てんかん患者6名の長時間ビデオ脳波モニタリング検査データより、発作周辺期および発作間欠期のHRVデータを取得した。発作間欠期データの一部を用い、多変量統計的プロセス管理に基づいた、機械学習技術による異常検知アルゴリズムを構築した。発作間欠期におけるHRV変数間の相関関係からの逸脱の度合いを示す統計量である T^2 、 Q のいずれかが10秒以上管理限界を超えた際に「発作前」と判断する仕様とし、発作周辺期および発作間欠期のHRVデータに後ろ向きに本アルゴリズムを適用し、性能を検証した。次に、上記のアルゴリズムを搭載したリアルタイムHRV解析・発作予測スマートフォンアプリと小型HRVセンサを組み合わせたウェアラブル発作予測システムを、症候性局在関連てんかん患者7名に装着してもらい、発作予測性能や使用感を検証した。アルゴリズムの後ろ向き検証では、症候性局在関連てんかんでは感度91%、誤検出率0.7回/時間、全般てんかんでは感度79%、誤検出率0.6回/時間の性能が示された。実装試験でも、感度86%、誤検出率0.6%と同様の結果が得られ、心電図電極貼付部位のかゆみや発赤が散見されたが、不快感や拘束感の訴えは少なかった。提案手法は脳波による発作予測法に匹敵する感度が得られ、実用性も有望であった。今後はモデリングデータを増やしてアルゴリズム性能を改善するとともに、シャツ型電極の導入によりウェアラビリティを高め、発作検知にも応用したい。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2018；29：97-102

Key Words：てんかん発作予測、心拍変動解析（HRV）、心臓自律神経活動、多変量統計的プロセス管理、生活の質（QoL）

1 序論

てんかん発作による外傷、熱傷、溺水等の事故は多く、てんかん患者の外傷や事故のリスクは一般人口の1.7倍にものぼる¹⁾。もし、てんかん発作を事前に予測して患者や介護者に警報できれば、安全な場所に移動する、適切な体勢を取る等の回避行動によって、てんかん発作に伴う事故を予防することが可能となり、難治てん

かん患者のQoLの改善が期待できる。

従来のてんかん発作予測手法の研究は、発作前の脳波変化の検出を対象とする手法が主であった²⁾。一方で、患者の事故予防を目的としたシステムを想定した場合、脳波計は身体の拘束が大きくアーチファクトも混入しやすいため、これを日常生活で用いることは現実的ではない。

一方で、発作時の頰脈に代表されるように、

¹⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 心療・緩和医療学分野
〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45]

²⁾ 京都大学大学院情報学研究科 システム科学専攻

³⁾ 熊本大学 大学院先端機構

てんかん発作が心臓自律神経活動に影響を及ぼすことはよく知られている。そして、てんかん発作起始前にも、心拍の揺らぎを示す心拍変動 (Heart rate variability, HRV) が変化することが報告されている^{3,4)}。

HRVは、心拍動周期である、心電図 (Electrocardiograph, ECG) のR-R間隔 (R-R interval, RRI) の自発的なゆらぎであり、心臓自律神経活動の指標として広く用いられている⁵⁾。時間領域分析、周波数領域分析等の分析法により、代表的なものだけでも10以上の指標が存在する。自律神経活動の中核として、島皮質、前頭前野、眼窩前頭皮質、前部帯状回等の大脳皮質領域や、扁桃核、視床下部、中脳水道周囲灰白質がその制御に関わっているとされる⁶⁾。発作前のHRV変化は、発作症状開始前にも発作と何らかの関連をもって上記の脳部位の活動に変化が生じることで起きている現象と考えられる。従って、測定が簡便な心臓自律神経活動の指標であるHRVに基づいて、てんかん発作を予測できる可能性がある。

本研究では、患者が日常的に使用可能な発作予測システムの実現を目指して、HRV解析に基づいた発作予測アルゴリズムと小型心拍計を組み合わせ、ウェアラブルてんかん発作予測システムの開発を試みた。そして、てんかん患者を対象とした実装試験を行い、その性能を検証した。

2 発作予測アルゴリズムの構築

2.1 方法

2.1.1 被験者および使用データ

東京医科歯科大学医学部附属病院脳神経機能外科、国立精神・神経医療研究センター精神科、東北大学病院てんかん科、奈良医療センターにて精査目的で長時間ビデオ脳波モニタリング検査を受けた14名の局在関連てんかん患者および6例の全般てんかん患者を対象とした。ビデオ脳波モニタリングシステム (ニューロファックス EEG-1200, 日本光電) により、臨床目的でビデオ、脳波、心電図を同時に記録したデータを用いた。サンプリング周波数は500Hz または1000Hz である。取得したデータより、覚醒時の発作周辺期および発作間欠期の

心拍データを抽出した。発作周辺期データは複雑部分発作または二次性全般化発作を対象とし、発作起始の前後各20分間とした。てんかん発作の臨床症状が出現した瞬間を発作起始と定義し、日本てんかん学会認定てんかん専門医がビデオ脳波モニタリングデータを確認し決定した。発作間欠期は、临床上のてんかん発作の起始から最低でも50分以上離れ、20分以上安定して心電図が記録されている区間とした。

2.1.2 HRV解析⁵⁾

HRV解析の主な分析法に、時間領域分析と、周波数領域分析がある。前者はRRIの測定値を直接分析する方法であり、後者はRRI値をプロットした曲線の周波数解析を行う手法である。本研究では、時間領域指標としてmeanNN (RRIの平均値)、SDNN (RRIの標準偏差)、RMSSD (隣接するRRIの差の2乗平均平方根)、NN50 (ある測定期間のうち、隣接するRRIの差が50msを超えた回数) の4つ、周波数解析指標としてTotal Power (TP; RRIの分散)、low frequency (LF; 低周波数領域 (0.04-0.15Hz) のパワー)、high frequency (HF; 高周波数領域 (0.15-0.40Hz) のパワー) の4つ、計8つの指標を算出した。

発作前および発作間欠期の心電図データから、ピーク検出アルゴリズムを用いてR波を検出し、RRIを算出した。HRVを算出する際の窓幅は3分に設定し、移動方形窓を使用した。時間領域指標はRRIから直接計算した。周波数領域指標は、3次スプライン補間したRRIを、サンプリング周波数1Hzでリサンプリングすることで得られたRRIから計算した。周波数領域指標の計算には、10次の自己回帰モデルを使用した。

2.1.3 多変量統計的プロセス管理を用いた発作予測アルゴリズムの構築

多変量統計的プロセス管理は異常検出に有益な機械学習技術のひとつであり、プロセス産業において広く用いられている⁷⁾。多変量統計的プロセス管理では、変数の線形結合によって変数間の相関関係を捉える主成分分析を用いるこ

Tab. 1 長時間ビデオ脳波検査データの後ろ向き検証における発作予測性能

	患者数	発作数	間欠期データ量 (時間)	統計量	感度 (%)	誤検出率* (回/時間)
LRE	14	11	38.4	T^2	55	1.2
	TLE 7			Q	91	0.7
	FLE 3 その他 4					
GE	6	10	10.4	T^2	50	2.0
	IGE 2			Q	80	1.7
	SGE 4					

LRE：症候性局在関連てんかん，GE：全般てんかん，TLE：側頭葉てんかん，
FLE：前頭葉てんかん，IGE：特発性全般てんかん，SGE：症候性全般てんかん

*体動などの原因が不明な誤検出イベント

とで、正常状態であるモデル構築用データの傾向に従わない標本を異常と検出できる。多変量データにおいて、個々の指標を独立に監視するのではなく、変数間の相関関係に着目し、指標同士の相関関係が大きく変化した場合に異常が発生したと判定する。数式を含む原理の詳細は本稿では割愛する。てんかん発作予測に当てはめると、多変量統計のプロセス管理とは、発作間欠期のHRVデータから正常範囲を見つけ出し、そこから逸脱した状態を異常と判定する。変数間に存在する相関関係をモデル化できるため、多変量のHRV指標のモニタリングに有用である。また、正常データのみからモデルを構築できるため、異常データ、すなわち発作時データの収集が困難であるてんかん発作予測に適している。

MSPCでは正常管理領域を定義するために、 T^2 統計量と Q 統計量の二つの指標が利用され、サンプルの $T^2 \cdot Q$ 統計量がそれぞれの管理限界を超えたときに、サンプルを異常値と判断する。

モデル構築は、

1. モデル構築用の全患者データを一つにまとめ、標準化する。
2. T^2 統計量および Q 統計量を計算する。
3. 患者ごとに T^2 統計量および Q 統計量の管理限界を決める。

という手順で行った⁸⁾。

モデリングデータとして、発作間欠期のHRVデータのうち、症候性局在関連てんかんでは18.9時間、全般てんかんでは5.2時間分を使

用した。 $T^2 \cdot Q$ 統計量それぞれの管理限界は、患者ごとに、モデル構築用データの95%が発作間欠期と判定されるように設定し、 T^2 または Q 統計量が、それぞれの管理限界を10秒以上連続して超えた場合に「発作前」と判定した。症候性局在関連てんかんでは11個の発作周辺期データと38.4時間分の発作間欠期データを、全般てんかんでは10個の発作周辺期データと10.4時間分の発作間欠期データを検証用データとし、それぞれオフラインでアルゴリズムを適用した。

2.2 結果

個々のデータに対するアルゴリズム適用結果について、右前頭葉てんかん患者の過運動発作の発作周辺期、および発作間欠期の例をFig. 1に示す。発作周辺期では、 T^2 および Q 統計量が発作起始のそれぞれ約150秒前および約800秒前に管理限界を超えて上昇し、「発作前」と正しく判定された。一方、発作間欠期では T^2 および Q 統計量はいずれも全区間で管理限界を下回っており、「発作間欠期」と正しく判定された。

本アルゴリズムにより、局在関連てんかんでは11回の発作に対し感度91%、発作間欠期を発作周辺期と誤判定する誤検出率0.7回/時間、全般てんかんでは10回の発作に対し感度79%、誤検出率0.6回/時間の性能が得られた。予測が成功した全ての発作では臨床発作起始の30秒以上前に判定された。

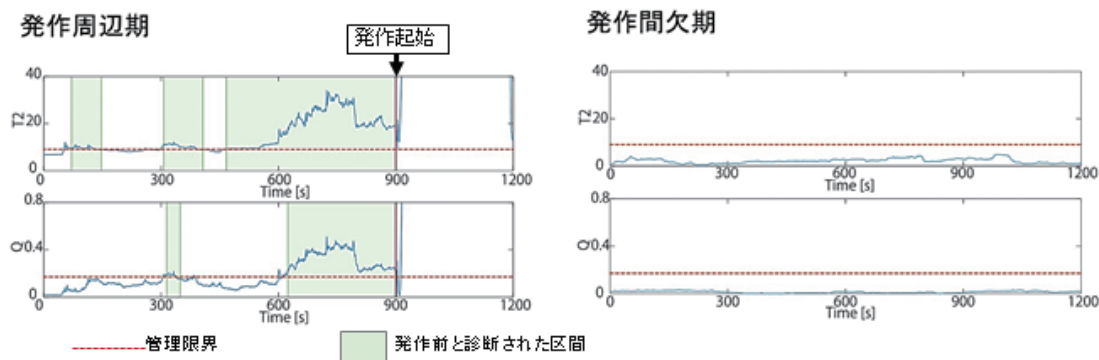


Fig. 1 発作予測アルゴリズム適用結果例

25歳男性の右前頭葉てんかんの過運動発作時および、発作間欠期のHRVデータに発作予測アルゴリズムを適用した結果。それぞれ、上段が T^2 統計量、下段がQ統計量の経時的変化を表す。

3 ウェアラブル発作予測システム構築と実装試験

独自の小型心拍計と、スマートフォンアプリ化した上述のアルゴリズムHRV解析に基づいた発作予測アルゴリズムとを組み合わせ、ウェアラブルてんかん発作予測システムを構築し、実装試験を行った。

3.1 方法

3.1.1 小型心拍計

心拍計測には、共同研究者の山川らが開発した、ウェアラブル心拍センサを用いた⁹⁾ (Fig. 2)。ミリ秒オーダーの精度でR波を検出可能であり、RRIデータをBluetooth LEを介してスマートフォンに送信できる。

3.1.2 リアルタイムHRV解析スマートフォンアプリの開発

上記の心拍センサに対応したリアルタイムHRV解析スマートフォンアプリを開発した (Fig. 3)。ウェアラブルセンサより送信されたRRIデータからリアルタイムにHRV指標を計算、可視化し、上記のアルゴリズムに基づき発作予測を行う。



Fig. 2 共同研究者の山川らが開発した小型ウェアラブル心拍計

3.1.3 ウェアラブル発作予測システム実装試験

1.1.1と同様の基準に合致した症候性局在関連てんかん患者7名を対象に、ビデオ脳波モニタリング中に本システムを装着してもらった。本システムにより計測したRRIデータを検証用データとし、1.3と同様の方法により、アルゴリズム性能をオフラインで検証した。また、患者に使用感についてのアンケートを行った。

3.2 結果

Tab. 2に実装試験中の発作回数と、有効な発



Fig. 3 筆者らが開発したリアルタイムHRV解析・発作予測アプリ
アプリ画面のスクリーンショット

作間欠期データ時間数を示す。発作予測性能は、計13回の発作に対し感度86%、誤検出率0.6%であり、ビデオ脳波検査データに後ろ向きにアルゴリズムを適用した場合とほぼ同様の結果が得られた。使用感の調査において、不快感や拘束感は少なかったが、長時間の電極貼付による皮膚のかゆみや発赤が散見された。

4 考察

HRV指標に MSPCを適用した本アルゴリズムは、非常に高い感度でてんかん発作を予測できることが確認された。ほとんどの発作で臨床発作起始の1分前までに発作予兆が検知されており、患者や介護者が警報を受けた場合を想定すると、事故回避行動をとるのに十分な余裕がある。さらに、特定のとんかん焦点や側方性、発作症候に限定されず、多彩な発作が予測可能であり、アルゴリズムの汎用性が高いことが示唆された。システム実装試験においても、後ろ向き検証とほぼ同等の発作予測性能が得られたことから、患者が日常使用できるウェアラブルてんかん発作アラームシステム実現の可能性が示唆された。

近年主流である、脳波に基づく発作予測アルゴリズムの性能は、感度70-100%、偽陽性率0.03-0.15回/時間程度のものが多い¹⁰⁾。心拍に基づく手法である本研究と比較すると、提案手法の感度は脳波による手法と同等だが、偽陽性率はやや劣っており、改善の必要がある。

一方で、患者が日常使用する発作予測システムへの応用を想定すると、心拍計測手法は、脳波に比し、低拘束性、低アーチファクト、簡便性、低コストの点で優れる。更に、心拍データは脳波より圧倒的にデータ量が少ない。処理能力に制限のあるウェアラブル端末でリアルタイムに解析を行うためには、心拍データがコンパクトな点は大きなメリットである。以上より、実用性の点では、提案手法は脳波手法と比し大きな利点がある。

本研究における課題は、以下の3点である。まず、本研究はサンプルサイズが小さく、患者の臨床特性も均一でないため、アルゴリズム性

Tab. 2 実装試験における発作予測性能

患者数	発作数	間欠期データ量 (時間)	統計量	感度 (%)	誤検出率 (回/時間)
7	14	38.4	t^2	14	1.3
	sGTC 1		Q	86	0.6
	CPS 8 SPS 4				

sGTC；二次性全般化発作 CPS；複雑部分発作 SPS；単純部分発作



Fig. 4 シャツ型電極の例 (ミツフジ(株)による“hamon”)

能に影響する要因の検討が困難である。より多くのデータを集め、てんかん焦点部位や側方性、発作型ごとにアルゴリズムの有効性を検討する必要がある。また、粗大なECGアーチファクトが混入した区間を除外しているため、安静時のデータが多いというバイアスがある。今後は、RRI検出性能の改善により、日常生活で想定される様々な状況のデータを解析対象とする予定である。さらに、ハードウェアについては、ECG電極貼付による皮膚のかぶれが問題となった。近年登場した導電性繊維を用いたシャツ型電極 (Fig. 4) は、装着が容易で、皮膚への負担も少ない。今後はセンサ部にシャツ型電極を採用し、より実用性の高いシステムを目指したい。

参考文献

- 1) Mahler B, Carlsson S, Andersson T, Tomson T. Risk for injuries and accidents in epilepsy. *Neurology* 2018 ; 10.1212/WNL.0000000000005035.
- 2) Carney PR, Myers S, Geyer JD. Seizure prediction: Methods. *Epilepsy Behav* 2011 ; 22 : S94–101.
- 3) Behbahani S, Dabanloo NJ, Nasrabadi AM, Teixeira CA, Dourado A. Pre-ictal heart rate variability assessment of epileptic seizures by means of linear and non-linear analyses. *Anadolu Kardiyol Dergisi/The Anatol J Cardiol* 2013 ; 13 : 797–803.
- 4) Schiecke K, Wacker M, Piper D, Benninger F, Feucht M, Witte H. Time-Variant, Frequency-Selective, Linear and Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability in Children With Temporal Lobe Epilepsy. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014 ; 61 : 1798–1808.
- 5) Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability : Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Eur Hear J* 1996 ; 17 : 354–381.
- 6) Jansen K, Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure* 2010 ; 19 : 455–60.
- 7) Kano M, Hasebe S, Hashimoto I, Ohno H. A new multivariate statistical process monitoring method using principal component analysis. *Comput Chem Eng* 2001 ; 25 : 1103–1113.
- 8) Fujiwara K, Miyajima M, Yamakawa T, Abe E, Suzuki Y, Sawada Y, et al. Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features. *IEEE Trans Biomed Eng* 2016 ; 63 : 1321–32.
- 9) Yamakawa T, Kinoshita R, Fujiwara K, Kano M, Miyajima M, Sakata T, et al. Accuracy comparison between two microcontroller-embedded R-wave detection methods for heart-rate variability analysis. 2015 Asia-Pacific Signal Inf. Process. Assoc. Annu. Summit Conf., IEEE; 2015, p.1010–1013.
- 10) Gadhoumi K, Lina J-M, Mormann F, Gotman J. Seizure prediction for therapeutic devices: A review. *J Neurosci Methods* 2016 ; 260 : 270–282.