

—— 研究助成報告 ——

機械学習ならびに深層学習による てんかんの発作の同定と発作予測

Seizures Identification and Prediction in Epileptic Patients using Machine Learning and Deep Learning

貴 島 晴 彦¹⁾, 山 本 祥 太¹⁾, 柳 澤 琢 史¹⁾

要旨：難治性てんかんの外科治療において、発作時の頭蓋内脳波解析の精度が治療の予後に影響する。従来は、頭蓋内脳波はてんかん専門医が目視で波形特徴を識別し診断してきたが、近年、様々な信号解析の有用性が報告されている。脳波を周波数分解し各帯域でのパワーを指標とした診断や、高周波数帯域の振幅と低周波数帯域の位相との関係性（Phase-amplitude coupling, PAC）などの特徴について有用性が指摘されている。我々は更に、波形信号を深層学習モデルで識別することで、波形からてんかんの特徴を抽出することを試みた。実際、周波数帯パワー及びPACを用いた場合と比較して、深層モデルを用いることで、より高い精度の発作検知ができることを示した。数理的な手法と深層学習を含む機械学習を組み合わせることで、目に見えないてんかん性の特徴量を検出し、より客観的な発作同定、発作予測の可能性について検討する。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2021；32：101-106

Key Words：Phase-amplitude coupling, 頭蓋内脳波, 特徴量, 深層学習, 自動診断

序論

てんかんは薬物治療の発達にも関わらず、20-30%の患者では十分は発作抑制が得られず、難治に経過する。このような難治例には外科治療が考慮されるが内側側頭葉てんかんなど以外では、満足な効果が得られないことも多い。これらに対して侵襲的な検査法として、頭蓋内電極がしばしば用いられる。最近では広い周波帯域を対象として発作時、発作間欠期のより細かなてんかん性異常が検索されている。これらの波形特徴は、てんかん専門医が視覚的に判断することで診断されている。また近年は、デジタル脳波計の普及により様々な信号解析が可能となり、人の目には見えない高周波帯域の活動

や、異なる周波数間の同期的関係性（cross-frequency coupling）¹⁾、脳領域間での情報伝達ネットワーク（機能的結合解析およびグラフ理論）²⁾などの特徴もてんかんの焦点診断に有用であるとされている。Fig. 1はてんかん発作時の頭蓋内脳波の一例であるが、発作焦点と思われる電極では発作開始後に律動波が観察される。さらに、同電極信号について時間周波数解析を行うと、発作開始直後にHigh frequency oscillation (HFO) が観察される。また、HFOと低い周波数帯域（ θ, α, β ）の位相とのPhase-amplitude couplingを評価すると、非発作時と比較して著明に増加していることがわかる¹⁾。てんかん専門医は、これらの情報を統合し、最終的な切除範囲を決定するが、これら全ての指

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科 大阪大学医学部附属病院てんかんセンター
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

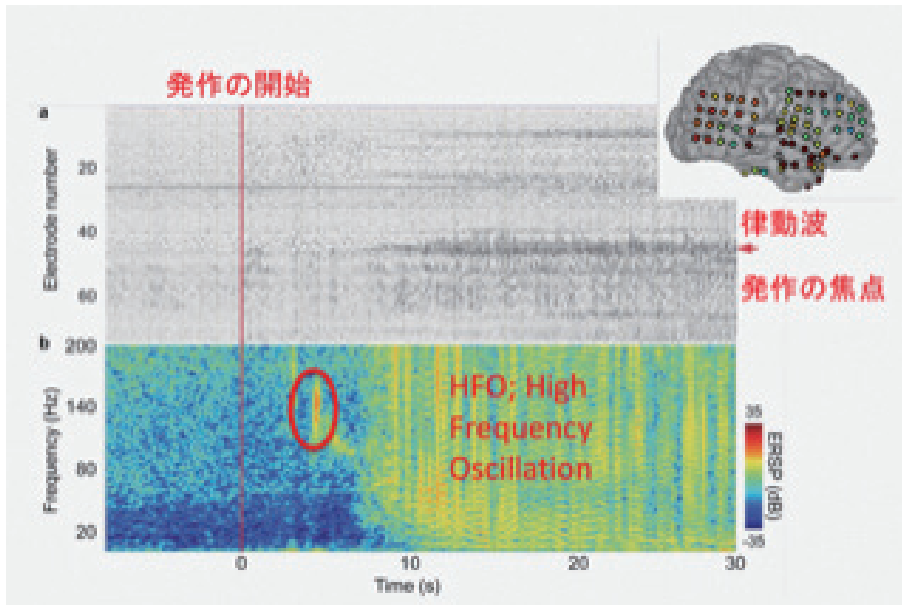


Fig. 1 てんかん発作時における頭蓋内脳波の例

(a) 頭蓋内脳波の各電極について発作前後の波形を示している。赤線は発作開始時刻を示す。もっとも早くに発作性活動を認めた電極を発作の焦点として矢印で示す。同電極信号には律動波が観察される。(b) さらに発作焦点の信号を時間周波数解析した結果を示す。発作開始後に80-150HzのHFOが増強している様子が観察される。

標の複雑なパターンから最適な切除範囲を決定することは容易ではない。しかし、切除範囲の決定が患者の予後に直結することからも、頭蓋内脳波解析技術の高精度化と自動化はてんかん診療の改善に欠かせないと考えられる。

近年、深層学習³⁾などの人工知能(AI)の性能が向上し、多くの医療応用が実現した⁴⁻⁷⁾。深層学習は、神経細胞のように非線形な応答をする素子を層状に配置し、多層のネットワークを形成したアルゴリズムである。特に、畳み込み層とプーリング層を持つConvolutional neural network (CNN) と呼ばれるモデルが、画像識別などに高い成績を示すことが示されている。脳波などの波形信号に対してもCNNを用いた応用が既に報告されている⁷⁻⁹⁾。そこで我々は、近年急速に発達している数理的な手法と深層学習を含む機械学習を組み合わせることで、目に見えないてんかん性異常を検索し、より客観的な発作同定、発作予測の可能性について検討した。

方法

大阪大学医学部附属病院脳神経外科にて、難治性てんかん治療の目的で、頭蓋内電極留置術を行い、その後に焦点切除術を施行した患者21人を対象とした。本研究は大阪大学医学部附属病院倫理委員会にて承認されたプロトコルに則って、全員に研究参加の同意を得て行った(承認番号14353-19)。発作ごとに専門医による判断で最も早く発作時波形が出現したと考えられる1電極の波形の解析を行った。

まず、信号解析の代表的な指標である8帯域のpower (δ : 1-3Hz, θ : 3-8Hz, α : 8-13Hz, β : 13-25Hz, low- γ : 25-50Hz, high- γ : 70-110 Hz, high-frequency oscillation: 110-250 Hz, 250-500Hz) と2つの帯域間のphase amplitude coupling (phase: α : 8-13Hz, β : 13-25Hzとamplitude: 80-150 Hz) の一つ一つの指標を単独で利用して、指標毎の発作早期(発作起始から10秒間)波形の同定精度を検討した(Fig. 2)。

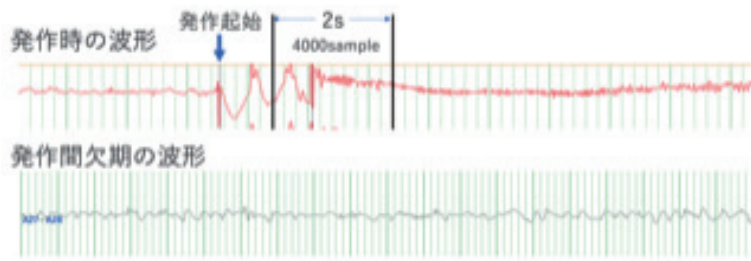


Fig. 2 発作時脳波の解析方法

てんかん専門医が同定した発作開始時刻を0秒とし、その前後の波形を抽出した。各2秒の信号について解析を行った。また、対照として発作間欠期の波形も同様に抽出した。

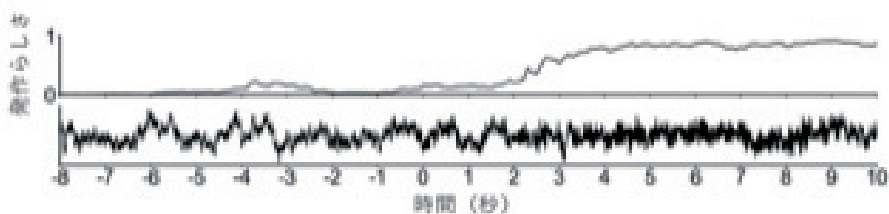


Fig. 3 発作時の頭蓋内脳波波形と深層学習モデルの出力例

発作時の頭蓋内脳波波形（下段）を示す。時刻0はてんかん専門医が同定した発作開始時刻を示す。上段の図は深層学習モデルが推定した発作らしさを表す。

次に、機械学習を用いて、全帯域のpowerを特徴量として使用した場合と、PACを追加した場合に上記の精度が上がるかどうかから、位相特徴量の有用性を検討した。更に、機械学習手法と、発作波形そのものから特徴を抽出する深層学習手法でいずれがより精度が高いかどうかを検討した。

上記指標で発作早期波形の同定では、深層学習により生波形から特徴を抽出した方が、機械学習に従来の代表的指標である周波数帯域のpower, PACを組み合わせた場合と比較して精度が高い事が分かったため、発作予測に関しても深層学習手法を用いる事で精度を上げる事ができると考え発作間欠期波形と発作直前波形（発作起始の1.7秒前から0.2秒前まで）の分類を、Convolutional Neural Network (CNN), Recurrent Neural Network (RNN), SVM (support vector machine) を用いて行い精度比較を行った。

結果

全帯域のpowerを特徴量として利用した場合の発作同定精度とPowerに加えてPACを特徴量として利用した場合の精度を比較した。機械学習手法として、SVMを利用した。全帯のpowerを特徴として利用した場合のAUC (area under the receiver operating characteristic curve) は 0.75 ± 0.304 (mean $\pm$ SD) であった。これに対してPACを追加した場合は、 0.808 ± 0.251 であり、有意に識別精度が上昇した ($p < 0.05$)。また、powerの帯域毎では δ 帯域を利用した場合にAUCが最も高かった。

深層学習を用いて発作時波形を解析すると、発作時刻に同期して、モデルが出力する発作らしさが増加した (Fig. 3)。他の患者についても同様に、発作時に、深層学習モデルが出力する発作らしさが増加することが確認された。また、深層学習を利用した場合の精度：AUCは

0.944 ± 0.067 (mean $\pm$ SD) であり, 全帯域の power と PAC を指標として SVM を利用した精度と比較して, 深層学習を用いることで有意に精度が上昇した。

考察

PAC のような位相に関係する特徴量も発作波形を特徴づける指標であることが確認できた。また従来よく利用されてきた power に指標として加える事で, 発作早期波形の同定精度を上げる事ができる事が示された。さらに, 発作早期波形の同定, 発作直前の波形の分類において, 従来法よりも深層学習を利用して波形から直接特徴を抽出させることで, より分類精度をあげる事ができる特徴を抽出できる可能性が示唆された。深層学習が抽出した特徴を, どのように我々が理解できる指標とできるかが今後の課題である。

一般に, 深層学習では大量のデータが必要になる。糖尿病性網膜症の診断技術では, 約13万枚の網膜画像5, 頭部CT画像の自動診断では, 約30万枚の画像4が使われた。本研究では, 発作時の頭蓋内脳波について当施設で収集した大量のデータを利用することで深層学習が可能となった。今後さらに大量で高品質なデータを集めることで, 精度の向上が期待される。ただ, 本研究で得られた知見は, 当院でのデータのみをもとに得られているため, 他施設でのデータについて同様に適用できるか明らかでない。今後, 多施設共同で大規模な検証を行うことで, てんかん治療に寄与する頭蓋内脳波特徴の同定につながると期待される。

文献

- 1) Edakawa, K. et al. Detection of Epileptic Seizures Using Phase-Amplitude Coupling in Intracranial Electroencephalography. *Sci Rep* **6**, 25422, doi : 10.1038/srep25422 (2016).
- 2) Nissen, I. A. et al. Identifying the epileptogenic zone in interictal resting-state MEG source-space networks. *Epilepsia* **58**, 137-148, doi : 10.1111/epi.13622 (2017).
- 3) LeCun, Y., Bengio, Y. & Hinton, G. Deep learning. *Nature* **521**, 436-444, doi : 10.1038/nature14539 (2015).
- 4) Chilamkurthy, S. et al. Deep learning algorithms for detection of critical findings in head CT scans : a retrospective study. *Lancet* **392**, 2388-2396, doi : 10.1016/S0140-6736 (18) 31645-3 (2018).
- 5) Gulshan, V. et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **316**, 2402-2410, doi : 10.1001/jama.2016.17216 (2016).
- 6) Esteva, A. et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* **542**, 115-118, doi : 10.1038/nature21056 (2017).
- 7) De Fauw, J. et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med* **24**, 1342-1350, doi : 10.1038/s41591-018-0107-6 (2018).
- 8) Lawhern, V. J. et al. EEGNet : a compact convolutional neural network for EEG-based brain-computer interfaces. *J Neural Eng* **15**, 056013, doi : 10.1088/1741-2552/aace8c (2018).
- 9) Alfredo Canziani, A. P., Eugenio Culurciello. An Analysis of Deep Neural Network Models for Practical Applications. *arXiv* **1605.07678** (2017).

Summary

Seizures Identification and Prediction in Epileptic Patients using Machine Learning and Deep Learning

Haruhiko Kishima, Shota Yamamoto, Takufumi Yanagisawa

For the epileptic surgery, the accuracy of intracranial EEG (iEEG) analysis during seizures affects the prognosis of the treatment. iEEG has been diagnosed visually, but in recent years, the usefulness of various signal analysis methods has been reported, such as the power of some frequency bands and phase-amplitude coupling (PAC), which is the relationship between the amplitude of the higher frequency band and the phase of the lower frequency band. We further attempted to extract epileptic features from waveforms using deep learning. It was shown that seizure detection can be performed with higher accuracy by deep learning compared to using frequency band power and PAC. By combining mathematical methods with machine learning, including deep learning, we can find for invisible epileptic features and investigate the possibility of more objective seizure identification and seizure prediction.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2021 ; 32 : 101-106

