

# 心拍変動解析に基づくてんかん発作予知のための 不整脈補正手法の開発究

所属：京都大学 情報学研究科 システム科学専攻

助成対象者：藤原幸一

共同研究者：

## 概要

心電図(EGG)における RR 間隔(RRI)の変動を心拍変動(HRV)と呼ぶ。HRV は自律神経活動を反映するとされ、さまざまなヘルスマニタリングシステムへの応用が提案されている。しかし、HRV は不整脈の影響を受けて容易に変化するため、EGG 波形に不整脈が混入するとモニタリング性能が低下するおそれがある。本研究では、健常者でも起こりうる心室期外収縮(PVC)を対象として、denoising autoencoder (DAE)を用いて PVC を含む RRI データの補正を行うアルゴリズムを提案する。提案法を DAE-based RRI modification (DAE-RM)と呼ぶ。PVC を模擬した人工アーチファクトを加えた臨床 RRI データ(PVC-RRI)に DAE-RM を適用したところ、PVC アーチファクトを加える前の RRI データとの平方平均二乗誤差(RMSE)は、DAE-RM による補正によって 84% 改善された。この結果から、DAE-RM が PVC-RRI データを適切に補正できることが示された。提案する DAE-RM により HRV 解析に基づくより正確なヘルスマニタリングシステムが実現できる可能性が示された。

## abstract

We are developing an epileptic seizure prediction algorithm on order to realize an AI-based system for a new epileptic care. If an epileptic seizure can be predicted, a patient may prevent accident or injuries caused by epileptic seizures. EEG-based seizure prediction systems have been investigated; however, the use of EEG in daily life is not realistic because EEG recording strongly puts restrictions on the body and is intolerant to artifacts. 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. Thus, based on these studies, we proposed an HRV-epileptic seizure prediction algorithm for realizing a seizure prediction device that can be used in daily life. The developed seizure prediction algorithm has already tested in hospitals. However, HRV features greatly change when RRI data contains artifacts, which deteriorates the performance of HRV-based health monitoring. Thus, artifacts in the RRI data should be modified appropriately for precise HRV analysis. There are two main causes of RRI artifacts: R wave detection error and arrhythmia. Since premature ventricular contraction (PVC) is common arrhythmia occurred in many healthy persons, this research proposes a method for modifying RRI artifacts disturbed by PVC. The proposed PVC modification method utilizes denoising autoencoder (DAE) which is a noise reduction algorithm based on a neural network.

## 研究内容

### 概要

心電図 (electrocardiogram; ECG) 上の R 波と次の R 波の間隔, RR 間隔 (RR interval; RRI) のゆらぎを心拍変動 (heart rate variability; HRV) と呼び, 自律神経活動を反映した生体现象である. そのため, 循環器疾患のモニタリングやストレス推定などに古くから用いられており, 様々な HRV 指標が提案されている. Fujiwara らは, てんかん発作起始前の過剰な神経発火が自律神経活動および HRV に影響するという報告に基づいて, HRV に基づいたてんかん発作予知アルゴリズムを提案した. 脳卒中も同様に自律神経活動および HRV に影響するという報告があるため, HRV を監視することで脳卒中の発症を検知できる可能性がある.

しかしながら, HRV 解析は心電図上に不整脈が混入すると大幅に解析精度が低下することが知られている. たとえば期外収縮 (PVC) は健常者でも起こりうる一般的な不整脈であるが, PVC が混入すると正しく HRV 解析を行えないという問題があった. 特に脳卒中患者では脳卒中の原因として不整脈が隠れていることが多い. そのため, 実用上は脳卒中

検知に HRV 解析が適用できない可能性があった。

そこで、本研究ではまず不整脈混入時でも、正しく HRV 解析を行えるように不整脈を補正するアルゴリズムを開発した。本アルゴリズムの開発には、ニューラルネットワークの一種であるノイズ除去自己符号化器 (DAE) を用いた。提案した手法の RRI 補完性能を、生体信号についてのオープンデータである Physionet の正常洞調律データを用いて検証した。

## 研究目的

心電図 (ECG) 波形の最も高いピークを R 波と呼び、隣接する R 波と R 波の間隔を RR 間隔 (RRI) と呼ぶ。RRI が時間的に変動する現象を心拍変動 (HRV) と呼び、HRV は自律神経活動を反映した生体活動である。そのため、HRV はストレスや眠気を評価する指標として用いられ、近年ではてんかん発作予知や脳卒中検知にも活用されている。

RRI データにアーチファクトが混入すると、HRV 指標が大きく変化してヘルスマモニタリング性能が低下するため、HRV 解析を行う前にアーチファクトを適切に補正する必要がある。RRI データに混入するアーチファクトの原因は、主に R 波検出抜けエラーと不整脈がある。心臓の正常な拍動リズムは洞結節が興奮することで生み出されるが、洞結節以外で興奮が生じると、本来の収縮に先行して心臓が興奮することがある。この不整脈を期外収縮と呼び、特に心室で興奮が生じる期外収縮を PVC と呼び、健常者でも自然に起こりうる。PVC が生じると RRI データに大きな変動が生じ、RRI から計算される HRV も影響される。PVC によって歪められた HRV 指標をその後の解析に用いると、誤った結果を導き出す危険性がある。

そこで本研究では、HRV 解析およびてんかん発作予知を含む HRV 解析を活用したヘルスマモニタリングサービスの精度向上を目的として、PVC を含む RRI データを補正する手法を開発した。

## 手法

本研究では PVC-RRI を補正するアルゴリズムを開発した。本アルゴリズムでは、ノイズ除去を目的とするニューラルネットワークの一種である denoising autoencoder (DAE) を用いる。Autoencoder (AE) はニューラルネットを用いた次元圧縮、特徴抽出手法である。AE は出力を入力とできるだけ等しくするため、入力と出力の再構築誤差を最も小さ

くするように学習を行う。次元圧縮された特徴を得るため、隠れ層のユニット数は入力変数の数よりも小さくすべきであるが、正則化項を導入することで隠れ層のユニット数を入力変数の数より大きくすることができる。この手法を **sparse AE (SAE)** と呼ぶ。

**DAE** は **AE** と同じ構造を持つニューラルネットであるが、学習時の入力にノイズを加え、ノイズを加える前の入力と同様の出力を得るよう学習を行う。ノイズを加えて学習を行うことから、**DAE** はノイズ除去能力を有すると考えられる。PVC が混入したことによる **RRI** データの変化はアーチファクトとみなすことができるので、**DAE** によって PVC アーチファクトを除去できる可能性がある。本研究では、**SAE** と **DAE** を組み合わせて用いた。この **DAE** に基づく手法を **DAE-based RRI modification (DAE-RM)** と呼ぶ。

## 結果

本研究では、PVC アーチファクトを加えた実際の **RRI** データに対し、提案する **DAE-RM** を適用し、性能を検証した。検証には、**PhysioNet** の正常洞調律データベース (**normal sinus rhythm database; NSRDB**) を用いた。NSRDB は成人 18 名の ECG と **RRI** のデータとなり、被験者は 26 歳から 45 歳までの 5 人の男性と、20 歳から 50 歳までの 13 名の女性で、全員が不整脈でないと診断されている。**RRI** データのいくつかにはアーチファクトが含まれており、**DAE-RM** の性能を評価する妨げとなるため、前処理としてこれらを除去した。前処理を行なった結果、18 名の被験者から **RRI** データのエピソードが 166 個作成され、エピソードの合計時間は 375 時間となった。PVC アーチファクトはエピソードのランダムな位置に加え、本ケーススタディではその位置を既知であるものとした。

**DAE** の学習にはひとりの被験者から得られたエピソードを用いた。中間層と出力層の活性化関数にはそれぞれ、シグモイド関数と恒等写像を用いた。**DAE** のパラメータは被験者 **B-F** から得られるエピソードを用いて決定し、**DAE** によって補正する要素の数が 4、中間層のユニット数が 20、最大試行回数が 2000 となった。パラメータ決定時に正則化項を用いてスパース性を導入した。そのため、ユニットを結合するほぼすべての重みが 0 となったことを確認した。

残り 17 名の被験者から得られたすべてのエピソードを用いて **DAE-RM** の性能を検証した。PVC-**RRI** データの作成と **DAE-RM** による補正は、加えたアーチファクトの位置に補正性能が依存することを防ぐため、5 回の試行を行ってその平均値を結果とした。元の **RRI** データと PVC-**RRI** データの平方平均二乗誤差 (**RMSE**) に対する、元の **RRI** データと補正

後の RRI データの RMSE の改善率は 83.5%であった。HRV 指標における RMSE の改善率は、meanNN: 81.6%, SDNN: 98.3%, Total Power: 98.4%, RMSSD: 97.5%, NN50: 68.3%, LF: 86.8%, HF: 95.1%, LF/HF: 91.7%となった。この結果から、PVC が HRV 解析に与える影響を DAE-RM によって抑えられていることが確認された。

## 結論

提案する DAE-RM を回帰手法である partial least squares (PLS) と、locally weighted PLS (LW-PLS) による補正性能と比較した。DAE-RM, PLS, LW-PLS を用いて RRI 補正を行った結果、提案する DAE-RM が 2 つの手法と比較して、最も良い性能であることが示された。以上の結果から、提案手法の DAE-RM は PVC が混入した RRI データの補正に有用であることが示された。

## 今後の見通し

本研究では、HRV 解析を用いたてんかん発作予知 AI の精度改善のために、ニューラルネットワークを用いて期外収縮 (PVC) を含んだ RRI データを補正するアルゴリズムを開発した。これにより、てんかん発作予知精度の改善が期待される。今後は、より大規模な臨床データを収集して、性能改善と検証を継続する。

さらに、てんかん発作予知 AI の早期の実用化を目指して、本研究成果を活用してアルゴリズムのさらなる発作予知精度の改善を目指す予定である。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が、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。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。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、医療機器として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。

本助成に関わる成果物

[論文発表]

K. Kamata, K. Fujiwara, T. Kinoshita, M. Kano: Missing RRI Interpolation Algorithm based on Locally Weighted Partial Least Squares for Precise Heart Rate Variability Analysis, Sensors 18(11), 3870 (2018)

[口頭発表]

S. Miyatani, K. Fujiwara, and M. Kano: Denoising Autoencoder-based Modification of RRI data with Premature Ventricular Contraction for Precise Heart Rate Variability Analysis, IEEE EMBC, Jul 17-21, Hawaii (2018)

[ポスター発表]

[その他]

特願 2018-9059: 藤原幸一, 宮谷将太: 演算装置、検知装置、演算方法、及び、コンピュータプログラム