

脳波／筋電図を利用したマウスの睡眠ステージ判定

鈴木 悠太[†] 佐藤 牧人^{††} 塩川 浩昭^{‡,‡‡} 柳沢 正史^{††} 北川 博之^{‡,‡‡}

[†] 筑波大学 システム情報工学研究科 〒 305-8573 茨城県つくば市天王台 1-1-1

^{††} 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) 〒 305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

[‡] 筑波大学 計算科学研究センター 〒 305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1

^{‡‡} 筑波大学 システム情報系情報工学域 〒 305-8573 茨城県つくば市天王台 1-1-1

E-mail: [†], ^{††}{s1520652,sato.makito.ge,yanagisawa.masa.fu}@u.tsukuba.ac.jp,

[‡], ^{‡‡}{shiokawa,kitagawa}@cs.tsukuba.ac.jp

あらまし 脳波や筋電図から獲得される時系列データからノンレム睡眠やレム睡眠、覚醒といった睡眠ステージを判定することは、睡眠解析の臨床および研究において極めて重要な課題である。しかし、現在の睡眠ステージの判定は熟練の判定者の目視による判定が主流となっており、精度の高い自動睡眠ステージ判定は未だ存在していない。このため、睡眠ステージの判定には膨大な人件費や時間が必要となり、睡眠研究および睡眠診断の大規模化が困難となっている。そこで本研究では、脳波および筋電図を利用した高精度な睡眠ステージ判定手法 exFASTER を提案する。exFASTER では、Sunagawa らにより提案された FASTER において時系列の情報を考慮していないことにより誤判定されるデータについて正しく判定を行うために、FASTER の判定結果に関して時系列的に不自然な睡眠ステージの遷移を行っているデータに対して判定結果の修正を行う。本稿では、提案手法 exFASTER および、既存手法 FASTER について、比較的ノイズが少ないマウス 14 匹を用いて比較評価を行った結果、exFASTER の判定精度は FASTER より統計的に有意に高いことを明らかにした。

キーワード 脳波, 筋電図, 睡眠ステージ判定, マウス, 時系列データ

1. はじめに

臨床用, 研究用を含めて, 睡眠ステージに関する情報は睡眠解析を行う上で基準となる情報である。しかし, 睡眠ステージの自動判定は, 現在市販されているものも含めて, 精度の高い睡眠ステージ判定アルゴリズムは未だ存在していない。そのため, 睡眠ステージを判定する場合, 主に熟練の判定者の目視による手作業での睡眠ステージ判定が現在主流となっている。熟練の判定者によりコンピュータの補助なしで睡眠判定を行う場合, 24 時間分のデータに対して睡眠ステージ判定を行うには, 2 時間以上の時間が必要となる。このため, 睡眠研究および睡眠診断を行う上で, 主に人件費や時間といったコストが大きくなるため, 睡眠研究の大規模化が困難となっている。このように, 睡眠ステージの高精度な自動判定技術の確立は, 睡眠研究の大規模化において極めて重要な課題となっている。

1960 年頃から, 様々な動物を対象として, ニューラルネットワーク [1] や波形認識法と決定木学習 [2] などの様々な技法を利用した睡眠ステージ判定手法が開発されてきた。しかし, これらの睡眠ステージ判定手法の多くは, 人間の手によるパラメータの調整や結果の修正などが必要な半自動の睡眠ステージ判定手法である, もしくは, 複数の個体に対しては使用できない手法であるといった問題があった。睡眠ステージの自動判定が困難となる原因としては, 脳波および筋電図の特性の個体差やノイズが非常にのりやすいことなどが考えられる。脳波および筋電図の特性の個体差とは, たとえば, 多くの睡眠ステージ判定

ではレム睡眠の特徴であるシータ波とノンレム睡眠のデルタ波を検出することで睡眠ステージの判定を行っているが, 個体 A のデルタ波は 4Hz, シータ波は 7Hz 付近に現れ, 個体 B のデルタ波は 7Hz, シータ波は 10Hz 付近に現れるといったように, 個体ごとにデルタ波やシータ波の現れる周波数帯が異なり, デルタ波とシータ波で周波数帯域が重複することがある。これが複数の個体に対して同時に睡眠ステージ判定を行うことができない原因である。脳波および筋電図にノイズがのる原因としては, 電極を埋め込む場所のずれにより同じ位置のデータがとれないということやマウスの動きにより電極がずれることなどが考えられる。ノイズがのることにより, デルタ波やシータ波といった本来の波形の特徴とは違うノイズの特徴が波形に現れてしまい, 正しく睡眠ステージが判定できなくなる。これらの問題を解決することが出来れば, 睡眠ステージ判定の自動化が可能になると考えられる。

上記の問題の中で, 脳波や筋電図の特性の個体差の影響を可能な限り小さくすることで自動化を達成したマウスの睡眠ステージ判定手法として, Sunagawa らが提案した FASTER (Fully Automated Sleep sTaging method via EEG/EMG Recording) [3] がある。FASTER は脳波および筋電図について周波数特性が似ているデータ同士を同じクラスに分類し, クラス単位で睡眠ステージ判定を行うことで, 脳波や筋電図の特性の個体差の影響を可能な限り小さくした睡眠ステージ判定手法である。FASTER は従来の半自動睡眠ステージ判定手法と比較して同程度の判定精度である 90% 程度の判定精度を実現して

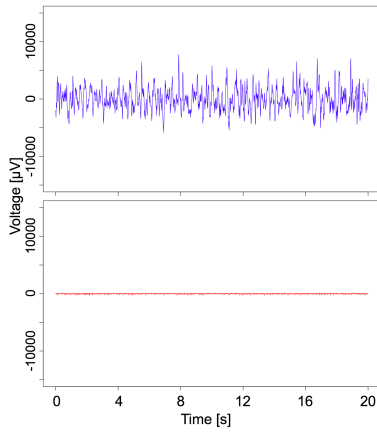


図 1 典型的なマウスのノンレム睡眠の波形例
(上段：脳波，下段：筋電図)

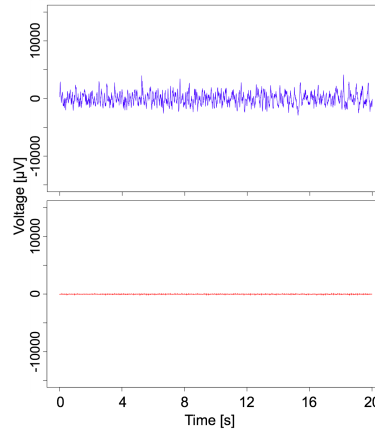


図 2 典型的なマウスのレム睡眠の波形例
(上段：脳波，下段：筋電図)

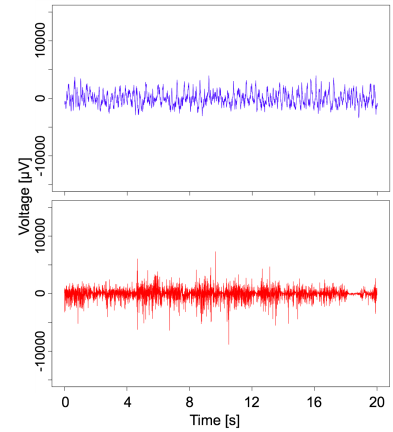


図 3 典型的なマウスの覚醒の波形例
(上段：脳波，下段：筋電図)

いることが報告されている。従来、24 時間分のデータに対して目視による睡眠ステージ判定に 2 時間以上要していたのに対して、FASTER を用いることで判定時間を約 10 分にまで短縮することができる。また、FASTER は脳波や筋電図の特性の個体差に強い性質を持つことが知られており、複数の個体や薬物投与または遺伝子組み換えされたマウスに対しても高い判定精度を実現している。

しかし FASTER には、全体的な判定精度は 90%程度を実現しているがレム睡眠に限定したときの判定精度が 80%程度が限界である、ノイズを含むデータに対しては精度が大きく下がる、といった問題がある。また、FASTER では、睡眠ステージ判定を行う際に時系列の情報を考慮せずに判定を行っている。FASTER において正しく判定できないデータには、例えば、本来はノンレム睡眠が続いている脳波／筋電図のデータにおいて、ノイズやマウスの寝返りなどが原因でノンレム睡眠のデータの一部がレム睡眠や覚醒であると誤判定でされてしまうといったものが多くある。このような誤判定は、時系列で見てみると不自然な睡眠ステージの遷移をしている場合が多い。

そこで本研究では、FASTER を拡張したより高精度な自動睡眠ステージ判定手法 exFASTER を提案する。exFASTER では、FASTER を用いた睡眠ステージ判定結果を利用し、時系列的に不自然な遷移をしている睡眠ステージ部分をより妥当な睡眠ステージへと自動修正する。本研究では、提案手法 exFASTER の詳細について述べるとともに、実際のマウスの脳波および筋電図データを利用した既存手法との比較を通じた exFASTER の有効性について議論する。

本稿の構成は以下のとおりである。まず 2 節にて、本研究で扱う睡眠ステージ判定方法について概説する。その後、先行研究である FASTER について 3 節で述べる。4 節では我々の提案手法である exFASTER の詳細について説明し、5 節にて実データを用いた有効性評価を行う。6 節にて、本研究に関連する研究について外観を述べた後、7 節にて本稿をまとめる。

2. 事前準備：睡眠ステージの分類

本節では、本研究で対象とする睡眠ステージの判定方法につ

いて説明する。

睡眠ステージを判定するための方法としては、脳波／筋電図の波形と睡眠ステージとの関係性を用いたものが主流である。

睡眠ステージは、大きく分けて、ノンレム睡眠、レム睡眠、覚醒という 3 つのステージに分類される。ノンレム睡眠は、睡眠全体の約 8 割を占める睡眠で、身体を支える筋肉は働いているため寝返りを打つという特徴がある。これに対してレム睡眠は、基本的にノンレム睡眠の後に現れる睡眠で、身体を支える筋肉の緊張がほとんどないため、あまり動きがないという特徴がある。

各睡眠ステージにおけるマウスの脳波および筋電図の典型的な波形例を図 1-3 に示す。

図 1 はノンレム睡眠における典型的な波形を示したものである。ノンレム睡眠において、脳波は 1-6Hz の低周波成分(デルタ波)を多く含んで振幅が大きくなるのに対し、筋電図の振幅は小さくなる特徴がある。図 2 はレム睡眠における典型的な波形を示したものである。レム睡眠では、脳波は 7-11Hz の高周波成分(シータ波)を多く含むがノンレム睡眠と比べて振幅が小さくなる、また、筋電図の振幅は非常に小さいという特徴をもつ。図 3 は覚醒における典型的な波形を示したものである。覚醒では、脳波はレム睡眠時の脳波パターンと似た波形を持つのに対し、筋電図の振幅はノンレム睡眠およびレム睡眠と比較して非常に大きいという特徴がある。

睡眠ステージ判定を含む睡眠解析では、一般的に解析を一定区間ごとに区切って行い、一区間のことをエポックと呼ぶ。マウスの睡眠解析を行う場合、一般的にエポックの間隔は 4-20 秒を用いる。間隔が短いほど精度が高くなるが、計算量が大きくなるという問題がある。本研究では、エポックの間隔は 20 秒間隔とする。

3. 先行研究：FASTER

本節では、既存の自動睡眠ステージ判定手法である FASTER [3] について説明する。

FASTER は、(1) 特徴抽出ステップ、(2) クラスタリングステップ、(3) アノテーションステップという 3 つのステップから

構成されている。特徴抽出ステップでは、主成分分析 [4] により脳波／筋電図のデータから特徴抽出を行う。クラスタリングステップでは、脳波／筋電図のデータに関して、特徴が似ているエポック同士を同じクラスタに分類する。そして、アノテーションステップでは、各クラスタの特徴から最も類似する睡眠ステージにエポックを分類する。本節では、この3つのステップについて説明する。

3.1 特徴抽出ステップ

特徴抽出ステップでは、まず脳波／筋電図の時系列データをエポック単位に分割をする。次に分割した各エポックを、FFT(Fast Fourier Transform) [5, 6] により周波数領域のデータに変換する。最後に、脳波／筋電図の周波数領域データに対して主成分分析 [4] を行うことで、脳波／筋電図の特徴を抽出する。FASTER において主成分分析で獲得する主成分は第4主成分までとする。

3.2 クラスタリングステップ

クラスタリングステップでは、特徴抽出ステップで抽出した4つの主成分を特徴ベクトルとしてクラスタリングを行うことで、脳波／筋電図の波形の特徴が似ているエポック同士を同じクラスタに分類する。FASTER では、クラスタリング手法として Azzalini らが提案したノンパラメトリック密度推定クラスタリング [7] を用いている。ノンパラメトリック密度推定クラスタリングでは、4つの主成分を特徴ベクトルとした座標軸上においてガウシアンカーネル関数による確率密度推定を用いたクラスタリングを行う。確率密度推定では、4つの主成分を特徴ベクトルとした座標軸上においてエポックが密集している場所が高い確率密度を示す。

3.3 アノテーションステップ

アノテーションステップでは、まず各クラスタの EMG パワーおよび EEG デルタパワーを計算する。EMG パワーとは、1エポック分の筋電図のスペクトルの総和をとったものであり、クラスタの EMG パワーとは、クラスタ内に存在する全てのエポックの EMG パワーにおける中央値のことを指す。これに対して、EEG デルタパワーとは、1エポック分の脳波のスペクトルの中でも 1-6Hz(デルタ波成分) のみの総和をとったものであり、クラスタの EEG デルタパワーとは、クラスタ内に存在する全てのエポックの EEG デルタパワーの中における中央値のことを指す。

アノテーションステップでは各クラスタの EMG パワーと EEG デルタパワーを計算後、クラスタの EMG パワーが閾値 P_{EMG} よりも大きいクラスタについて、クラスタに含まれる全てのエポックを覚醒状態のエポックに分類する。次に、閾値 P_{EMG} よりも EMG パワーが小さいクラスタの内、EEG デルタパワーが閾値 P_{delta} よりも大きいクラスタについて、そのクラスタに含まれる全てのエポックをノンレム睡眠のエポックに分類する。そして残ったクラスタに含まれる全てのエポックをレム睡眠のエポックに分類する。閾値 P_{EMG} は、全エポックの EMG パワーを値が小さい順で並べた際の下から $\alpha\%$ 目の値とする。同様に、閾値 P_{delta} は、全エポックの EEG デルタパワーを値が小さい順で並べた際の下から $\beta\%$ 目の値とする。

FASTER では、 $\alpha = 50\%$ 、 $\beta = 10\%$ を推奨している。ただし、この閾値の値はマウスの種類や個体などによって変動することがあるため、最適な値を選択する必要がある。

4. 提案手法 exFASTER

FASTER を用いた睡眠ステージ判定は、時系列の情報は考慮していない手法である。しかし、時系列の情報には重要な情報が含まれていることがある。例えば、あるエポックが覚醒であると判定される場合においても、前後のエポックがノンレム睡眠である時、時系列的な睡眠ステージの遷移を考慮すると覚醒と判定された結果が誤っている可能性がある。

そこで本研究では、各睡眠ステージを隠れマルコフモデル [8, 9] に準じた状態としてモデル化することで、確率的に不自然な睡眠ステージの遷移をしているエポックの検出を行い、より妥当である睡眠ステージに再分類する手法 exFASTER を提案する。exFASTER では、まず人手でラベル付けした脳波および筋電図の睡眠ステージ判定結果を学習データとして与えたマルコフモデルの遷移確率を求めることで、遷移する確率が極めて低い、つまり不自然な睡眠ステージの遷移をしているエポックの検出を行う。そして、不自然な睡眠ステージの遷移を行うエポックの中でも、FASTER のクラスタリングステップにおいて分類されたクラスタの中心から大きく離れているエポックを間違った睡眠ステージに分類されているエポックであるとしてマルコフモデルの遷移確率が最も高くなるような睡眠ステージへ分類を変更する。

本節の構成は以下のとおりである。まず4.1節にて、隠れマルコフモデルに準じた状態遷移を用いた睡眠ステージのモデル化を用いた睡眠ステージ間の遷移確率の計算について述べる。4.2節では、エポックが自身が分類されるクラスタの中心からどれくらい離れているかを示す指標である不確実度の定義について述べる。4.3節では、4.1節で求めた睡眠ステージ間の遷移確率と4.2節で求めた不確実度を用いることで、不自然な睡眠ステージの遷移を検出する方法について述べる。

4.1 睡眠ステージ間の遷移確率の計算

本節では、隠れマルコフモデル [8, 9] に準じた状態遷移を用いた睡眠ステージのモデル化について述べる。

エポック数を N 、エポックの集合を $E = \{E_1, E_2, \dots, E_N\}$ とする、ただしエポックの集合 E は E_1 から順に時系列順に並んでいるものとする。本節では、 n 番目のエポック E_n の睡眠ステージが $y \in \{N, R, W\}$ (ただし、 N : ノンレム睡眠, R : レム睡眠, W : 覚醒とする) である確率 p を求める方法について説明する。

学習データとして人手でラベル付けした脳波および筋電図の睡眠ステージ判定結果を用意する。この人手でラベル付けした脳波および筋電図の睡眠ステージ判定結果を用いて、連続する2つのエポックの睡眠ステージの遷移の様子を観測することで、図6のような、遷移前の睡眠ステージを a 、遷移後の睡眠ステージを b としたときの睡眠ステージ間の遷移確率 p_{ab} を求める (ただし、 $a, b \in \{N, R, W\}$ (N : ノンレム睡眠, R : レム睡眠, W : 覚醒) とする)。遷移前の睡眠ステージがノンレム睡眠

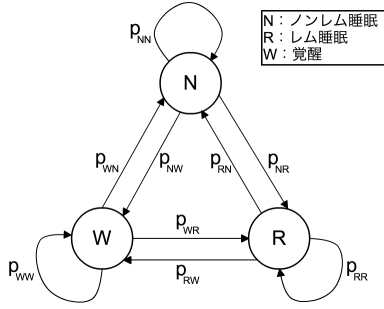


図 4 遷移確率 p_{ab}

であるエポックからノンレム睡眠に遷移した回数を A 、レム睡眠に遷移した回数を B 、覚醒に遷移した回数を C とした場合の遷移確率 p_{NN} , p_{NR} , p_{NW} は以下の式で表される。

$$p_{NN} = \frac{A}{A+B+C} \quad (1)$$

$$p_{NR} = \frac{B}{A+B+C} \quad (2)$$

$$p_{NW} = \frac{C}{A+B+C} \quad (3)$$

遷移前の睡眠ステージをレム睡眠とした場合の遷移確率 p_{RN} , p_{RR} , p_{RW} 、遷移前の睡眠ステージを覚醒とした場合の遷移確率 p_{WN} , p_{WR} , p_{WW} についても同様に求めることができる。

求めた睡眠ステージ間の遷移確率 p_{ab} を用いて、図 5 のように、 n 番目のエポックを E_n 、 $n-1$ 番目のエポックを E_{n-1} 、 $n+1$ 番目のエポックを E_{n+1} として、 E_{n-1} , E_n , E_{n+1} におけるそれぞれの状態を $x, y, z \in \{N, R, W\}$ とする。このとき、睡眠ステージ x から睡眠ステージ y に遷移する確率を p_{xy} 、睡眠ステージ y から睡眠ステージ z に遷移する確率を p_{yz} としたとき、 E_n が睡眠ステージ y となる遷移確率 p は以下の式で表される。

$$p = p_{xy} \times p_{yz} \quad (4)$$

4.2 不確実度 u の計算

不確実度は、エポックが自身が分類されるクラスタの中心からどれくらい離れているかを示す値であり、エポックがクラスタの中心に近いほど小さい値をとり、エポックがクラスタの中心から遠いほど大きい値をとる。本研究では不確実度 u を次のように定義する。

定義 4.1 (不確実度 u)

FASTER のクラスタリングステップで生成されるクラスタの集合を $C = \{C_1, \dots, C_M\}$ としたとき、クラスタ C_i ($1 \leq i \leq M$) に含まれるエポックの集合を $C_i = \{E_{i1}, E_{i2}, \dots, E_{iL}\}$ とする。ただしクラスタ C_i に含まれるエポックの数を L とする。FASTER のアノテーションステップで求めた各クラスタの EMG パワーと EEG デルタパワーより、クラスタ C_i の EMG パワーと EEG デルタパワーをそれぞれ m_0 , e_0 としたとき、クラスタ C_i に含まれるエポック E_{ij} ($1 \leq j \leq L$) の EMG パワーと EEG デルタパワーがそれぞれ m_j , e_j であるとするれば、不確実度 u は以下の式で表される。

$$u = \sqrt{(m_0 - m_j)^2 + (e_0 - e_j)^2} \quad (5)$$

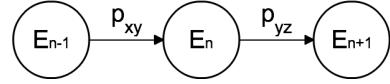


図 5 エポック間の睡眠ステージの遷移

4.3 睡眠ステージの遷移の修正

本研究では時系列的に不自然な睡眠ステージの遷移を次のように定義する。

定義 4.2 (不自然な睡眠ステージの遷移)

不自然な睡眠ステージの遷移を行うエポックとは、遷移確率 p が閾値 θ_p よりも小さく、そして不確実度 u が閾値 θ_u よりも大きいようなエポックとする。閾値 θ_p とは、前後のエポックに対して不自然な睡眠ステージの遷移を行っているエポックを検出するための閾値である。また、閾値 θ_u とは、クラスタの中心から大きく外れたエポックを検出するための閾値である。

$p < \theta_p$ と $u > \theta_u$ の両方を満たすエポックが存在する場合、そのエポックは不自然な睡眠ステージの遷移を行っているとして、遷移確率 p が最も大きくなる睡眠ステージに分類を変更する。

5. 評価実験

本節では提案手法 exFASTER の有効性評価を行う。本実験では、提案手法 exFASTER と Sunagawa らが提案した FASTER の睡眠ステージ判定精度を 5.2.2 節で説明する評価指標を用いて比較する。また、FASTER では閾値として EEG デルタパワーを用いていたが、EEG シータパワーや、EEG デルタパワー及び EEG シータパワーの比率については閾値として用いていない。これらの値を閾値として用いることは、睡眠ステージを判定する上で有効であると考えられるため、本実験では、EEG デルタパワーの代わりに EEG シータパワーや、EEG デルタパワー及び EEG シータパワーの比率を FASTER と exFASTER における閾値として用いた手法についても比較を行う。

5.1 データセット

本実験で用いるマウスのデータは、比較的ノイズが少ないマウス 14 匹に関する人手でラベル付けした脳波および筋電図のデータを使用する。本実験で用いるマウスはすべて、薬物投与や遺伝子組み換えなどが行われていない正常な状態を表す野生型 (WildType) である。マウスの脳波および筋電図のサンプリング周波数は 250Hz、エポックサイズは 20 秒である。脳波および筋電図のエポック数は、全てのマウスに関して 2014 年 11 月 8 日から 2014 年 11 月 12 日の 4 日分の 17,280 エポックであり、14 匹のマウスで計 241,920 エポックとする。

5.2 実験方法

本実験では、交差検証 (Cross Validation) を用いて実験を行う。交差検証では、まず全てのマウスの中から 1 匹のマウスを訓練データとして、5.2.1 節で述べる手法を用いて睡眠ステージ判定を行い、5.2.2 節で述べる 7 つの評価指標のひとつである Accuracy が最も高くなるような P_{EMG} と P_{delta} を求める。

表 1 評価指標の計算

		コンピュータによる判定	
		○	×
人間による判定	○	TP	FP
	×	FN	TN

求めた P_{EMG} と P_{delta} を用いて、残りのマウスをテストデータとした睡眠ステージ判定を行い、7つの評価指標を用いた判定精度の計算を行う。同様の計算を他のマウスをそれぞれ訓練データとした場合に関しても行い、各マウスを訓練データとして得られた判定精度の平均を最終的な判定精度とする。

5.2.1 比較手法

本実験では、以下の6つの手法について比較を行う。

- exFASTER delta
- exFASTER theta
- exFASTER ratio
- FASTER delta
- FASTER theta
- FASTER ratio

exFASTER は提案手法であり、FASTER は3節で説明した Sunagawa らにより提案された手法である。exFASTER と FASTER の後に記した delta, theta, ratio は、それぞれ睡眠ステージを判定する閾値として EEG デルタパワー、EEG シータパワー、EEG デルタパワー及び EEG シータパワーの比率を使用した手法であることを表している。

FASTER delta と exFASTER delta を比較することにより、Sunagawa らが提案した FASTER と提案手法 exFASTER の比較を行う。また、exFASTER delta と exFASTER theta, exFASTER ratio を比較することにより、EEG デルタパワーの代わりに EEG シータパワーや、EEG デルタパワー及び EEG シータパワーの比率を用いた手法の有効性について検証する。

5.2.2 評価指標

本実験では、睡眠ステージ判定の判定精度を計算するための評価指標として、Sensitivity [3] と Specificity [3], Accuracy [3] を用いる。Sensitivity と Specificity は、各睡眠ステージ（ノンレム睡眠、レム睡眠、覚醒）ごとに計算することとする。Sensitivity は、表1を用いて以下の計算式で表される。

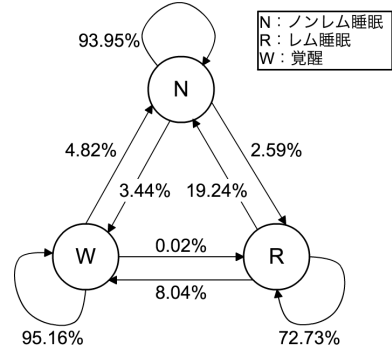
$$Sensitivity = \frac{TP}{TP + FP} \quad (6)$$

この式は、レム睡眠に関する Sensitivity の場合であれば、人間による判定でレム睡眠と判定されたエポックの中で、コンピュータによる判定でも正しくレム睡眠と判定されたものの割合を示す。

これに対して Specificity は、表1を用いて以下の計算式で表される。

$$Specificity = \frac{FN}{FN + TN} \quad (7)$$

この式は、レム睡眠に関する Specificity の場合であれば、人間による判定でレム睡眠ではないと判定されたエポックの中で、コンピュータによる判定でも正しくレム睡眠ではないと判定されたものの割合を示す。

図 6 睡眠ステージ間の遷移確率 P_{ab} の学習結果

Accuracy は、 TP_{NREM} , TP_{REM} , TP_{WAKE} をそれぞれノンレム睡眠、レム睡眠、覚醒の場合における TP の値とし、同様に FP_{NREM} , FP_{REM} , FP_{WAKE} をそれぞれノンレム睡眠、レム睡眠、覚醒の場合における FP の値とした時、以下の計算式で表される。

$$TP_{ALL} = TP_{NREM} + TP_{REM} + TP_{WAKE} \quad (8)$$

$$FP_{ALL} = FP_{NREM} + FP_{REM} + FP_{WAKE} \quad (9)$$

$$Accuracy = \frac{TP_{ALL}}{TP_{ALL} + FP_{ALL}} \quad (10)$$

この式は、人間による判定とコンピュータによる判定が一致した割合を示している。

本実験では、ノンレム睡眠の Sensitivity と Specificity, レム睡眠の Sensitivity と Specificity, 覚醒の Sensitivity と Specificity, Accuracy という7つの評価指標を用いて、睡眠ステージ判定手法の判定精度を計算する。

5.3 実験結果と考察

5.3.1 遷移確率 p_{ab} の学習結果

5.1節で述べた14匹のマウスに関して人手でラベル付けた脳波および筋電図の睡眠ステージ判定結果を学習データとして、遷移確率 p_{ab} を求めた結果を図6に示す。図6より、 E_{n-1} , E_{n+1} がノンレム睡眠の時、 E_n がレム睡眠となる確率は $2.59\% \times 19.24\% = 0.498\%$ であり、覚醒となる確率は $3.44\% \times 4.82\% = 0.166\%$ であることがわかる。同様に、 E_{n-1} , E_{n+1} がレム睡眠の時、 E_n がノンレム睡眠となる確率は 0.498% 、覚醒となる確率は 0.002% であり、 E_{n-1} , E_{n+1} が覚醒の時、 E_n がノンレム睡眠となる確率は 0.166% 、レム睡眠となる確率は 0.002% であることがわかる。これより、連続する3つのエポックに関して、1つ目と3つ目のエポックが同一の睡眠ステージで2つ目のエポックのみ違う睡眠ステージを示すような遷移をする確率はすべての場合において1%よりも低いことがわかる。また、 E_{n-1} と E_n と E_{n+1} が全て異なる睡眠ステージであるような睡眠ステージの遷移を行う確率についても同様にすべて1%よりも低いことがわかる。そして、覚醒からレム睡眠への遷移を含むような睡眠ステージの遷移を行う確率についてもすべて1%よりも低いことがわかる。これは、2節で説明したように、レム睡眠は基本的にノンレム睡眠の後に現れる睡眠ステージであり、覚醒の後に現れる確率は極めて低いため、不自然な睡眠ステージの遷移として考えることができ

表 2 睡眠ステージ判定手法の判定精度の比較

method	ノンレム睡眠		レム睡眠		覚醒		Accuracy
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	
FASTER delta	89.49±0.41%	94.02±0.73%	78.36±1.00%	98.33±0.06%	94.61±0.72%	92.31±0.36%	91.09±0.21%
FASTER theta	92.21±0.37%	85.90±0.68%	0.00±0.00%	100.00±0.00%	94.61±0.72%	92.31±0.36%	88.83±0.22%
FASTER ratio	89.51±0.41%	93.99±0.73%	78.20±1.00%	98.35±0.06%	94.61±0.72%	92.31±0.36%	91.10±0.20%
exFASTER delta	93.79±0.21%	93.87±0.54%	79.72±0.59%	99.08±0.05%	94.79±0.59%	95.26±0.20%	93.41±0.21%
exFASTER theta	96.22±0.17%	85.41±0.55%	0.00±0.00%	100.00±0.00%	94.55±0.61%	96.34±0.17%	90.62±0.24%
exFASTER ratio	93.84±0.20%	93.62±0.53%	79.00±0.61%	99.11±0.04%	94.61±0.58%	95.26±0.19%	93.33±0.21%

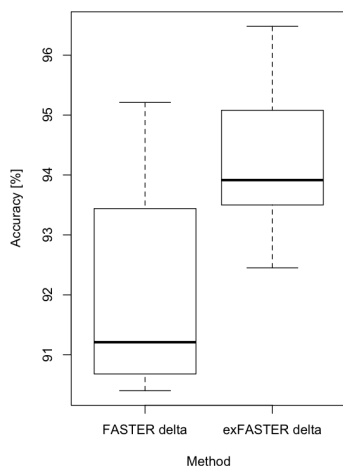


図 7 FASTER delta と exFASTER delta の Accuracy の箱ひげ図

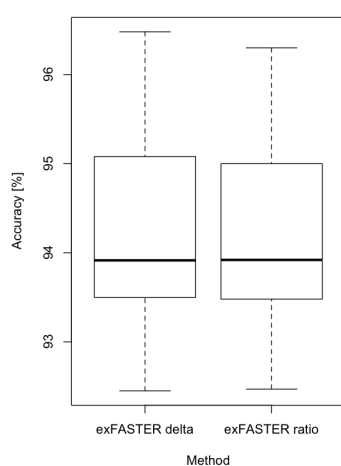


図 8 exFASTER delta と exFASTER ratio の Accuracy の箱ひげ図

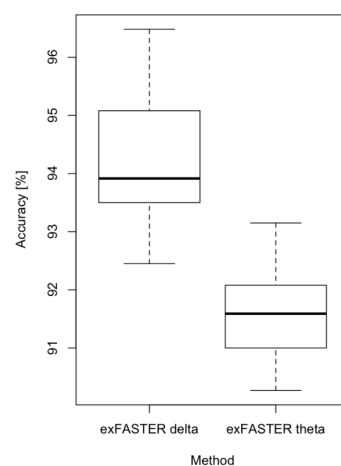


図 9 exFASTER delta と exFASTER theta の Accuracy の箱ひげ図

る。したがって、不自然な睡眠ステージの遷移を検出するための閾値 θ_p は 1% が妥当であると考えられる。

5.3.2 睡眠ステージ判定手法の比較

14 匹のマウスに対して 6 つの手法を適用した結果について表 2 に示す。表に示した値は、平均値 ± 標準偏差% の形式で示した実験結果である。表 2 の FASTER delta と exFASTER delta の実験結果より、Accuracy とノンレム睡眠の Sensitivity、覚醒の Specificity に関しては exFASTER delta の方が高い値を示していることがわかる。また、残りの 4 つの評価指標に関してはほぼ同程度の値であることがわかる。図 7 は、FASTER delta の Accuracy と exFASTER delta の Accuracy について箱ひげ図で表したものである。箱ひげ図とはデータのばらつき具合を示すために用いる図で、データ内における最小値、第 1 四分位数、中央値、第 3 四分位数、最大値を表現している。図 7 より、FASTER delta の Accuracy と exFASTER delta の Accuracy の値の範囲について第 1 四分位数から第 3 四分位数までの値には重複がないため、2 つの分布には差がある可能性が考えられる。FASTER delta の Accuracy と exFASTER delta の Accuracy の分布の有意な差の有無を検定するために、標本が正規分布に従う分布であると仮定する t 検定 [10] と正規分布に従う分布であると仮定しないマン・ホイットニーの U 検定 [10] を行う。ただし、帰無仮説は、FASTER delta の

Accuracy と exFASTER delta の Accuracy の間に有意な差はないとして、有意水準を 5% とする。14 匹のマウスに対して FASTER delta を適用した結果の Accuracy と exFASTER を適用した結果の Accuracy に対して、t 検定を行った結果の p 値が 0.000133、マン・ホイットニーの U 検定を行った結果の p 値が 0.000971 であった。どちらの値も有意水準である 5% より低い値であるため、FASTER delta の Accuracy と exFASTER delta の Accuracy の間に有意な差があるといえる。したがって、exFASTER の判定精度は FASTER より統計的に有意に高いといえる。

表 2 の exFASTER delta と exFASTER ratio、FASTER delta と FASTER ratio の実験結果より、7 つの評価指標全てにおいて同程度の値を示していることがわかる。図 8 は、exFASTER delta の Accuracy と exFASTER ratio の Accuracy について箱ひげ図で表したものである。図 8 より、閾値として EEG デルタパワーを用いた場合と EEG デルタパワー及び EEG シータパワーの比率を用いた場合とでは、明確な有意差は確認できない。これは閾値として EEG デルタパワーを用いた場合と EEG デルタパワー及び EEG シータパワーの比率を用いた場合のどちらの場合においても、クラスタ単位の睡眠ステージ判定はほぼ正確に行うことができている、誤判定したエポックの多くはクラスタに分類する段階で間違った睡眠ステー

ジのクラスタに分類されたためであると考えられる。

表2のexFASTER delta と exFASTER theta の実験結果より、Accuracy とノンレム睡眠の Specificity、レム睡眠の Sensitivity に関しては exFASTER delta の方が高い値を示していることがわかる。これに対して、ノンレム睡眠の Sensitivity に関しては exFASTER theta の方が高い値を示している。また、残りの3つの評価指標に関してはほぼ同程度の値であることがわかる。図9は、exFASTER delta の Accuracy と exFASTER theta の Accuracy について箱ひげ図で表したものである。図9より、exFASTER delta の Accuracy と exFASTER theta の Accuracy の値の範囲について75%以上が重複していないため、2つの分布には差がある可能性が考えられる。exFASTER delta の Accuracy と exFASTER theta の Accuracy の分布の有意な差の有無について、先程と同じ条件でt検定とマン・ホイットニーのU検定を行った結果、t検定ではp値が0.00000155、マン・ホイットニーのU検定ではp値が0.00000972であった。どちらの値も有意水準である5%より低い値であるため、exFASTER delta の Accuracy と exFASTER theta の Accuracy の間に有意な差があるといえる。exFASTER theta において、レム睡眠の Sensitivity が $0.00 \pm 0.00\%$ 、Specificity が $100.00 \pm 0.00\%$ であったのは、全てのマウスにおいて EEG シータパワーを閾値として睡眠ステージ判定を行っても正しく睡眠ステージの判定を行うことができず、睡眠状態のエポック全てを睡眠全体の約8割を占めるノンレム睡眠と判定した場合が最も高い精度を示したということが原因であると考えられる。以上のことより、睡眠ステージ判定を行うために用いる閾値としては EEG デルタパワーまたは EEG デルタパワー及び EEG シータパワーの比率を用いることが有効であるということがいえる。

5.3.3 exFASTER delta における閾値 θ_u の分析

exFASTER delta に関して、閾値 θ_u を変化させた際の Accuracy の変化について図10に示す。ただし、図10における閾値 θ_u の値は、exFASTER delta において不確実度 u の計算に EEG デルタパワーの対数と EMG パワーの対数を用いて計算した場合の値とする。図10より、exFASTER delta の Accuracy は閾値 θ_u の値が0.0から0.3という小さい値の時に大きい値をとり、閾値 θ_u の値が0.2の時に最大の値となっていることがわかる。閾値 $\theta_u = 0.0$ とした場合の exFASTER delta は、遷移確率 $p < \theta_p (= 1.0\%)$ であるエポックに関して不確実度 u を計算せずに睡眠ステージ判定した結果と同等であるため、本実験で用いたデータセットに対する不確実度 u の導入による効果は小さいことが明らかになった。この原因は、実データに含まれる誤判定が図11のようにクラスタの中心から離れた座標のみならず、図12のようにクラスタの重心付近にも多く存在していることに起因している。図11,12は、マウスに対して exFASTER delta を適用することにより生成されるクラスタの中でノンレム睡眠と判定された2つのクラスタについて、横軸を EMG パワーの対数、縦軸を EEG デルタパワーの対数としてクラスタ内のエポックをプロットしたものである。ただし、○で示したものをノンレム睡眠のエポック、×で示したものを

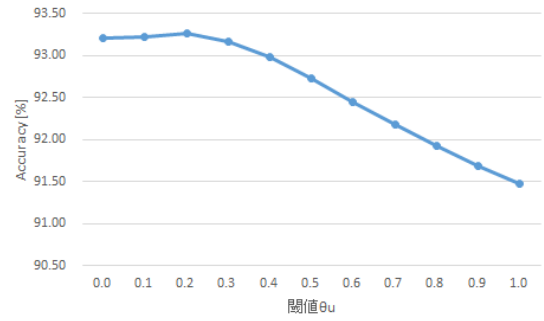


図10 exFASTER delta における閾値 θ_u に対する Accuracy の比較

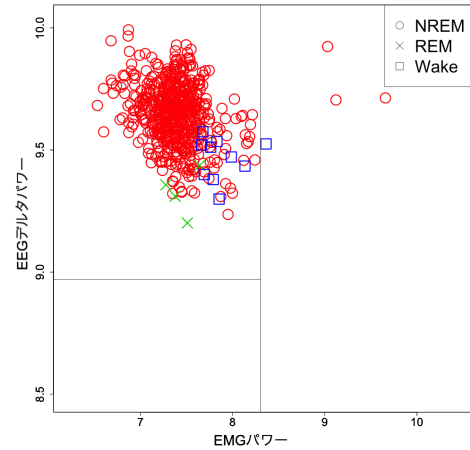


図11 ノンレム睡眠と判定されたクラスタ1に分類されるエポックの散布図

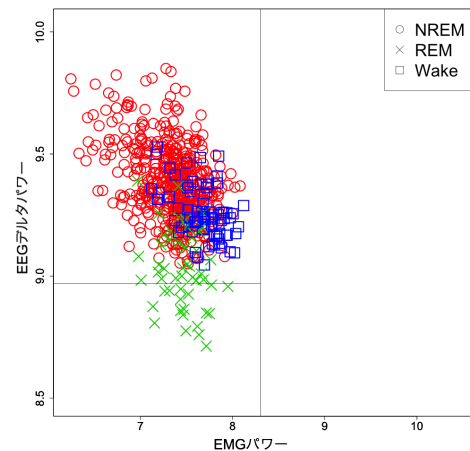


図12 ノンレム睡眠と判定されたクラスタ2に分類されるエポックの散布図

レム睡眠のエポック、□で示したものを覚醒のエポックとする。図11では、誤判定であるレム睡眠や覚醒のエポックが正判定であるノンレム睡眠のエポックが密集している場所から離れた場所にプロットされていることが確認できる。これに対して図12では、誤判定である覚醒のエポックと正判定であるノンレム睡眠のエポックの大部分が重なった位置にプロットされていることが確認できる。ゆえに、閾値 θ_u を比較的小さくした場合の方が図11と図12のどちらの場合においても多くの誤判定エポックを抽出できるため、より効果的に判定精度を向上する結

果となっていると考えられる。これは、14 匹のマウスに関して遷移確率 $p < \theta_p$ となるようなエポックの総数が 18822 であるのに対して、 $p < \theta_p$ となるエポックの中で人手でラベル付けした結果と異なっていたエポックの総数が約 70% を占める 12878 であることから妥当であると考えられる。

5.3.4 本実験のまとめ

本実験を通じて exFASTER は Accuracy の精度を向上することができることを明らかにした。exFASTER では、3 つ以上の連続するエポックにおいて、同一の睡眠ステージ判定を正解とする場合において、既存手法よりも高い精度で睡眠ステージ判定を行うことが可能である。一方で、コンピュータの誤判定により正しくない睡眠ステージの判定が 2 つ以上連続して混ざるような場合については、正しく判定することができないことも本実験を通じて明らかになった。これは、exFASTER では前後のエポックのみを用いて遷移確率の計算を行うことが原因であると考えられる。これは、例えば 2 つ以上前または後のエポックも考慮した遷移確率モデルを導入することで解決できる可能性がある。

6. 関連研究

6.1 主成分分析とニューラルネットワークを用いたヒトの睡眠ステージ判定手法

ニューラルネットワークを用いたヒトの睡眠ステージ判定手法として、横山らの研究がある [1]。横山らの手法では、まずエポックごとに脳波のスペクトルに対して主成分分析を行うことで、数次元の特徴ベクトルを抽出する。そして、ヒトの睡眠ステージの特徴である瘤波や紡錘波、徐波といった睡眠脳波中の特徴波の特徴ベクトルを教師データとして学習させたニューラルネットワークを用いて、主成分分析により抽出された特徴ベクトルから特徴波を検出することで、睡眠ステージを判定した。横山らの手法では、Sunagawa らの手法と同様に睡眠ステージ判定の際に時系列の情報を考慮していない。

6.2 波形認識法と決定木学習を用いたヒトの睡眠ステージ判定手法

決定木学習を用いたヒトの睡眠ステージ判定手法として、花岡らの研究がある [2]。花岡らは、専門家の視察方法をコンピュータ処理に置き換える波形認識法を用いて睡眠ステージの判定に必要な特徴パラメータを抽出する。そして、正準判別分析とランダムウォークに基づく離散化手法 RWS を用いて、特徴パラメータを少数の離散変量に変換した後、ブートストラップ法でサンプリングした訓練事例から複数の小さな決定木の集まり (コミッティ) を形成し、その分類結果を多数決処理して睡眠ステージを判定した。花岡らの手法では、Sunagawa らや横山らの手法と同様に睡眠ステージ判定の際に時系列の情報を考慮していない。

7. まとめ

本研究では、マウスの睡眠ステージを自動判定するための手法を提案した。先行研究である FASTER では、睡眠ステージの判定において時系列の情報は考慮していないという問題が

ある。しかし、時系列の情報には重要な情報が含まれていることが多く、FASTER において正しく判定できないエポックの中には時系列を考慮した判定であれば正しく判定できるものが多く存在した。そこで本研究では、Sunagawa らが提案したマウスの自動睡眠ステージ判定手法 FASTER において、判定結果について時系列的に不自然な睡眠ステージの遷移を行うエポックを正しい睡眠ステージに再分類する処理を拡張した exFASTER を提案した。また、FASTER では閾値として用いていない EEG シータパワーや、EEG デルタパワー及び EEG シータパワーの比率を閾値として用いた手法についても提案した。提案手法により時系列を考慮しないエポック単位の睡眠ステージ判定では検出することができなかった不自然な睡眠ステージの遷移を検出し、より妥当である睡眠ステージへの再分類を可能にした。既存手法 FASTER と提案手法 exFASTER について、比較的ノイズが少ない 14 匹にマウスを用いて評価指標 Sensitivity, Specificity, Accuracy による判定精度の比較を行った結果、exFASTER の判定精度は FASTER の判定精度より高い精度を示した。また、閾値として EEG デルタパワーを用いた場合と EEG デルタパワー及び EEG シータパワーの比率を用いた場合とでは、有意な差は存在しないことがわかり、閾値として EEG シータパワーを用いた場合には精度が低下することがわかった。

今後は、不確実度 u 以外の誤判定のエポックを検出するための指標の提案や 2 つ以上離れたエポックも考慮した睡眠ステージ間の遷移確率の計算手法の提案をする予定である。

謝 辞

本研究の一部は、科学研究費補助金・新学術領域研究 “宇宙に生きる” 「超ストレス環境・宇宙を見据えた新規睡眠覚醒制御手法の開発」 (#15H05942Y) による。

文 献

- [1] 横山 幸生, 島田 尊正, 竹村 淳, 椎名 毅, 齊藤 陽一, “睡眠脳波の主成分分析とニューラルネットワークによる特徴波検出”, 電子情報通信学会論文誌 A(1993) Vol.J76-A No.8 pp.1050-1058
- [2] 花岡 正明, 小林 正樹, 山崎 晴明, “波形認識法と決定木学習に基づく睡眠ステージの自動判定”, 電子情報通信学会論文誌 D(2001) Vol.J84-D2 No.12 pp.2672-2683
- [3] Genshiro A. Sunagawa, Hiroyoshi Sei, Shigeki Shimba, Yoshihiro Urade, Hiroki R. Ueda, “FASTER: an unsupervised fully automated sleep staging method for mice”, Genes to Cells(2013) 18, pp.502-518
- [4] ボルチ B., ファング C. 原著, 中村慶一訳, “応用多変量解析”, pp.204-215, 森北出版 (1975)
- [5] 佐川 雅彦, 貴家 仁志, “高速フーリエ変換とその応用”, 昭晃堂 (1993)
- [6] 日野 幹雄, “スペクトル解析”, 朝倉書店 (1990)
- [7] Adelchi Azzalini and Nicola Torelli, “Clustering via non-parametric density estimation”, Stat Comput (2007) 17, pp.71-80
- [8] 熊沢 逸夫, “学習とニューラルネットワーク”, 森北出版 (1998)
- [9] 中川聖一, “確率モデルによる音声認識”, 電子情報通信学会 (1988)
- [10] Michael J.Crawley 原著, 野間口 謙太郎, 菊池 泰樹訳, “統計学: R を用いた入門書”, 共立出版 (2008)