

平成 27 年度 未来研究ラボシステム 研究成果報告書

研究種目：展開研究

研究期間：平成 25 年 10 月～平成 28 年 3 月

研究課題名：情報論的階層性に注目したビッグデータ解析基盤の構築と応用

ラボ長

所属：機能創成・生体工学

氏名：清野 健

研究成果（当初の研究目的と得られた結果を記載してください。図表を含め 3 ページ程度）：

本研究の目的は、大規模データが有する情報論的構造の解析技術を開発し、生体信号データを具体例としてその有用性を示すことである。現在、国内外において大規模に医療情報を集積し、医療の質の向上、効率化に役立てようとする取り組みがはじまっている。大規模医療データの 2 次利用には、予測・予防医療に役立つ知識の発見、エビデンスに基づいた研究開発、医療政策決定など、発展的応用の可能性があり、その利活用のためのルール・法整備が検討されている。そのような医療大規模データの利活用の可能性と具体的な方法論を示すことが本研究のねらいである。

今年度は、本プロジェクトのメンバを中心として、研究集会「動的生体情報論の現状と展望」を企画し、9 月 10-11 日に統計数理研究所を会場として開催した。この研究集会は、統計数理研究所共同研究集会として、統計数理研究所の助成により開催したものである。国内の数理科学から医学にわたる幅広い研究者が参加し、現状の課題と今後の可能な共同研究について議論した。その他の研究成果は以下である。

（1）心臓植え込み型デバイスの将来需要予測にみられる地域格差

近年、超高齢社会を迎えた日本においては、医療費増加や医師不足が問題となっている。特に地方での専門医の不足は深刻な問題になりつつある。さらなる高齢化が進む日本においてそのような問題に対処するためには、現状の把握だけでなく将来的な推移も踏まえて、解決策を探る必要がある。そこで、本研究では心臓ペースメーカー (cardiac Pace Maker; PM) や植え込み型除細動器 (Implantable Cardioverter Defibrillator; ICD) といった心臓植え込み型デバイスに焦点を当て、その将来における地域ごとの需要の定量的な予測を試みた。

ここでは、2006～2014 年の国内における PM 及び ICD の全手術件数データを分析し、都道府県別の年齢別人口構成と手術件数の関係を調べた。また、多重回帰分析を用いた分析により、年齢別人口構成から PM 及び ICD の新規手術件数を予測するモデルを構築した。さらに、これらのモデルに都道府県別将来推計人口を適用することで、各都道府県における心臓植え込み型デバイスの将来需要を予測した。我々の予測では、都道府県ごとの 2030 年のペースメーカー新規植え込み手術件数増加率は、高齢化率の違いに応じて最大五倍以上の差が見られた。

（2）心不全に伴う中枢性睡眠時無呼吸における呼吸と心拍の同期性と予後の関連

心拍変動には呼吸周期と同期した振動成分が含まれていることが知られている。そこで、本研究では、心不全に伴う中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) において呼吸と心拍の同期現象を評価し、生命予後との関連を検討した。対象は 2008 年 12 月～2010 年 10 月までに呼吸循環モニター検査 (フクダ電子 LS-300) を施行した心不全症例で、CSA を認めた 90 例であり (年齢 72 歳、男性 61 例)、

平均 22 ヶ月間の経過を観察した。無呼吸イベント中と正常呼吸中の 10 分間の鼻気流、経皮的酸素飽和度 (SpO₂)、および心拍データ (RRI) より、2 信号間の同期特性を調べ、生命予後との関連を検討した。各指標は CSA 発生周期を含む VLF 領域のフィルタをかけ、次いで Hilbert 変換により瞬時位相を求めて位相間の相互情報量 (mutual information flow: MIF) を求めた。対象の無呼吸低呼吸指数 (AHI) は 22±12/時で、中枢性無呼吸低呼吸指数 17±11/時であった。死亡例では鼻気流と RRI、および SpO₂ と RRI の間に正相関を認めた。年齢、性別、心房細動、AHI で調節した Cox 比例ハザードモデルでは鼻気流と RRI の MIF はハザード比 2.02、95%信頼区間 (CI) 1.28-3.19、 $p < 0.0001$ 、SpO₂ と RRI の MIF はハザード比 2.25、95%CI 1.36-3.72、 $p < 0.0001$ であった。鼻気流や SpO₂ と RRI の同期性が高い症例は予後が不良であった。このことから、同期現象に注目することで自律神経機能が評価できる可能性が示された。本研究成果を第 35 回日本ホルターノンインベシブ心電図学会にて発表し、優秀演題賞を受賞した。

(3) 高次移動平均フィルタを用いたスケーリング解析の高速アルゴリズムの開発と性能評価

ヒトの脳波や心拍変動など、多くの生体信号時系列には長時間相関がみられ、その特性は加齢や疾病によって変化することが知られている。一方、生体信号時系列にはトレンド成分などの非定常性がみられる場合があり、その影響で誤った長時間特性が検出されることが指摘されている。そのため、生体信号の長時間相関解析 (スケーリング解析) においては、時系列に含まれるトレンド成分の除去が不可欠である。これまで、トレンド除去を考慮したスケーリング解析法として、多項式のあてはめを用いた Detrended Fluctuation Analysis (DFA) が代表的な解析方法として使われてきた。最近では、移動平均を用いた Detrending Moving Average algorithm (DMA) について、その性能の高さが認識されている。さらに、DMA を拡張した高次 DMA が提案されている。この方法は従来の DMA に比べ、より高いトレンド除去能力を持つことが示されている。このような特性は、トレンド成分を含む非定常時系列解析において、長時間相関の正確な特徴づけに重要となる。しかしながら、高次 DMA は莫大な計算時間を要するという欠点があり、この欠点は DMA の実用的な使用の妨げになると考えられる。そこで本研究では、高次 DMA の高速アルゴリズムを提案する。本アルゴリズムでは、(1) 平行移動を用いた計算の簡略化、(2) 漸化式を用いた計算量の削減という 2 つの工夫を基にし、計算過程の高速化を実現した。さらに、本アルゴリズムでは、漸化式を用いた反復計算で発生する丸め誤差を低減する工夫も導入されている。DMA を用いた解析に必要な計算時間を数値的に評価した結果、従来のアルゴリズムでは、データ長の 2 乗に比例する計算時間が必要であったのに対し、本研究で提案するアルゴリズムでは、データ長に比例する計算時間へと、大幅な時間短縮が見られた。さらに本研究では、高次 DMA のトレンド除去能力について、数値的・解析的に検討した。ここでは、多項式で記述されるトレンド成分を仮定し、高次 DMA により除去可能な多項式の次数を評価した。また、ヒトの心拍変動時系列を DFA と DMA のそれぞれで解析し、1/f ゆらぎと呼ばれる長時間相関特性の評価を行った。

(4) 心房細動患者の心拍変動に基づく脳梗塞発症リスクの予測

心房細動は 60 歳以上の高齢者に多くみられ、加齢とともに有病率が増加する。心房細動を発症すると、心房内に不規則な興奮波が発生し、心房自体のポンプとしての機能が失われるため、血栓ができやすくなる。さらに、心房内で形成された血栓が血流により脳に運ばれ、脳血管が閉塞すると脳梗塞が生じる。そのため、心房細動の治療では血栓形成の予防を考慮する必要がある。

一方で、血栓予防のための抗血栓薬は、出血リスクを高める副作用があるため、抗血栓療法には慎重な判断が求められる。現在、脳梗塞発症リスクの判定には、心不全、高血圧、糖尿病の既往などを点数(指標)化したCHA2DS2-VAScスコアが用いられるようになっている。しかし、そのスコアに基づくリスク層別化は、中程度かそれ以下の予測能にとどまる。最近、我々は、持続性心房細動患者の脳梗塞発症リスクの推定に、心拍変動特性が有用であることを報告した。ここでは、心拍変動の「複雑性」を評価するための指標として、多重スケールエントロピーが用いられ、この指標はCHA2DS2-VAScスコアよりも高い予測能を示した。本研究では、その結果を踏まえ、心拍変動特性と持続性心房細動患者の脳梗塞発症リスクの関係をより詳細に調べた。先行研究では、多重スケールエントロピーを「複雑性」の指標として導入したが、そもそも「複雑性」とはどのような特性かという根本的な定義を示していない点があいまいであった。

そこで、本研究では、多重スケールエントロピーと関連しつつも、確率過程の特性として数学的に解釈可能な別の指標を用い、脳梗塞発症リスクと関連する心拍変動特性を明らかにすることを目的とした。特に、多重スケールエントロピーの定義の基盤をなす確率過程の自己共分散と確率分布を考え、これらの特性と脳梗塞発症リスクの関連性を検証した。本研究の対象は、藤田保健衛生大学病院で治療を受けた持続性心房細動患者173人である。このうち、平均で3.8年の観察期間内に22人が脳梗塞を発症した。ホルター心電図検査において計測された24時間心電図からRR間隔時系列(心拍変動)を抽出し、それを分析した。時系列の解析では、先行研究と同様に、局所平均化を使った心拍変動の粗視化時系列を生成し、この粗視化時系列を元の心拍変動の標準偏差で割ることで標準化した。ここでは、分散、自己共分散、および確率分布のエントロピーを指標として、脳梗塞発症群と非発症群を比較した。各指標の中央値の検定では、確率分布のエントロピーにのみ有意差($p=0.015$)がみられた。

キーワード：生体情報，生命予後予測，医療統計

研究経費（H27年度）の内訳

備品費	消耗品費	旅費	謝金	その他	合計
円	241,204円	46,150円	0円	62,646円	350,000円

共同研究者等

(1) 共同研究者（氏名・所属）

鎌谷研吾・基礎工学研究科・システム創成・社会システム数理

(2) 研究協力者（氏名・所属・学年（学生の場合））

松井翔二郎・基礎工学研究科・機能創成・生体工学・M2

藤井翔太・基礎工学研究科・機能創成・生体工学・M2

森脇康貴・基礎工学研究科・機能創成・生体工学・M2

島谷哲史・基礎工学研究科・機能創成・生体工学・M1

発表論文等 (平成 28 年 3 月 31 日現在)

[雑誌論文]

1. Kengo Kamatani and Masayuki Uchida. Hybrid multi-step estimators for stochastic differential equations based on sampled data. *Statistical Inference for Stochastic Processes* 18, 177-204 (2015).
2. Eiichi Watanabe, Mayumi Yamamoto, Itsuo Kodama, Hiroshi Inoue, Hirotsugu Atarashi, Ken Okumura, Takeshi Yamashita, Gregory Y.H. Lip, Yuji Okuyama, Akiko Chishaki, Ken Kiyono and Hideki Origasa on behalf of the J-RHYTHM Registry Investigators, Net clinical benefit of adding aspirin to warfarin in patients with atrial fibrillation: Insights from the J-RHYTHM Registry, *International Journal of Cardiology*, in press, 2016.
3. Fukuda, M., T. Miura, Y. Ogiyama, H. Fukuta, Y. Isobe, R. Sato, D. Fuwa, K. Ota, Y. Shirasawa, A. Yoshida, K. Kiyono, Y. Yamamoto, J. Hayano, and N. Ohte. L/T-type calcium channel blocker reduces non-Gaussianity of heart rate variability in chronic kidney disease patients under preceding treatment with ARB. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, in press, 2016.
4. Toru Nakamura, Ken Kiyono, Herwig Wendt, Patrice Abry, Yoshiharu Yamamoto, Multiscale analysis of intensive longitudinal biomedical signals and its clinical applications, *Proceedings of the IEEE* 104, 242-261 (2016).
5. Ken Kiyono, Establishing a direct connection between detrended fluctuation analysis and Fourier analysis, *Physical Review E* 92, 042925 (2015).
6. Eiichi Watanabe, Ken Kiyono, Junichiro Hayano, Yoshiharu Yamamoto, Joji Inamasu, Mayumi Yamamoto, Tomohide Ichikawa, Yoshihiro Sobue, Masehide Harada, Yukio Ozaki, Multiscale Entropy of the Heart Rate Variability for the Prediction of an Ischemic Stroke in Patients with Permanent Atrial Fibrillation, *PloS one* 10, e0137144 (2015).

[著書]

1. Ken Kiyono, Junichiro Hayano, Eiichi Watanabe, Yoshiharu Yamamoto, HRV and Sympathetic Nerve Activity, in *Clinical Assessment of Autonomic Nervous System*, in press, 2016.

[学会発表]

1. Ken Kiyono, Multiscale non-Gaussian analysis based on Mellin transform: application to heart rate variability analysis, *Challenges in Data Science: a Complex Systems Perspective*, 17 October, 2015.
2. 清野健, Detrended fluctuation analysis の周波数領域特性, 日本物理学会 2015 年秋季大会, 9 月 16 日, 2015.
3. 藤井翔太, 鈴木康之, 野村泰伸, 渡邊英一, 早野順一郎, 山本義春, 清野健, 心不全患者の予後予測因子としての心拍変動低周波成分の変調特性, 第 54 回日本生体医工学会大会, 5 月

7日-9日, 2015.

4. 三木裕貴, 鈴木康之, 野村泰伸, 渡邊英一, 早野順一郎, 山本義春, 清野健, 心拍変動の時間相関に見られるスケーリングとクロスオーバー特性, 第54回日本生体医工学会大会, 5月7日-9日, 2015.
5. 松井翔二郎, 渡邊英一, 鈴木康之, 野村泰伸, 清野健, 睡眠時無呼吸症候群を合併した心疾患患者における終夜睡眠ポリグラフデータの特性と予後との関係, 第54回日本生体医工学会大会, 5月7日-9日, 2015.
6. 島谷哲史, 渡邊英一, 鈴木康之, 野村泰伸, 清野健, 心臓植込み型デバイスの国内手術件数分析に基づく将来需要予測モデルの構築, 第54回日本生体医工学会大会, 5月7日-9日, 2015.
7. 森脇康貴, 鈴木康之, 野村泰伸, 渡邊英一, 早野順一郎, 山本義春, 清野健, 心拍変動に見られる分散不均一構造の解析, 第54回日本生体医工学会大会, 5月7日-9日, 2015.
8. 渡邊英一, 清野健, 心不全に伴う中枢性睡眠時無呼吸における呼吸と心拍の同期性と予後の関連, 第35回日本ホルター・ノンインベシブ心電図研究会, 6月13日, 2015.
9. 三木裕貴, 鈴木康之, 野村泰伸, 渡邊英一, 早野順一郎, 山本義春, 清野健, 心拍変動の高周波数及び低周波数成分の振幅変調にみられる長時間相関, 第31回心電情報処理ワークショップ, 10月24日, 2015.
10. 島谷哲史, 渡邊英一, 鈴木康之, 野村泰伸, 清野健, 多重回帰分析による心臓植え込み型デバイスの需要推移予測, 第31回心電情報処理ワークショップ, 10月25日, 2015.
11. 清野健, 渡邊英一, 慢性心房細動の心拍変動特性と予後との関係, 第31回心電情報処理ワークショップ, 10月24日, 2015.
12. 松井翔二郎, 渡邊英一, 鈴木康之, 野村泰伸, 清野健, 睡眠時無呼吸症候群を合併した心疾患患者の睡眠ポリグラフデータの解析, 統計数理研究所共同研究集会「動的生体情報論の現状と展望」, 9月10日-11日, 2015.
13. 森脇康貴, 鈴木康之, 野村泰伸, 渡邊英一, 早野順一郎, 山本義春, 清野健, 心拍変動に見られる分散不均一性, 統計数理研究所共同研究集会「動的生体情報論の現状と展望」, 9月10日-11日, 2015.
14. 島谷哲史, 清野健, 混合分布モデルと q -対数変換を用いた生体情報クラスタリング解析, 統計数理研究所共同研究集会「動的生体情報論の現状と展望」, 9月10日-11日, 2015.
15. 藤井翔太, 鈴木康之, 野村泰伸, 渡邊英一, 早野順一郎, 山本義春, 清野健, 心拍変動に見られる振幅変調特性の解析, 統計数理研究所共同研究集会「動的生体情報論の現状と展望」, 9月10日-11日, 2015.

[その他]

外部資金獲得状況・申請状況 (本研究課題に関連して、科研費、JST 等の競争的資金、受託研究、奨学寄付金等を受給された場合、また、申請された場合はその状況を記入ください)

[獲得状況]

1. 科研費・基盤研究 (C) (代表), 「多重スケール解析を応用した生体信号時系列の分析法の開

発」。研究期間：2015年4月1日～2018年3月31日(予定)。

2. 科研費・基盤研究(C)(分担),「心臓植込み型デバイス遠隔モニタリングの生体信号データに基づく災害時の対策立案」。研究期間：2014年4月1日～2017年3月31日(予定)。
3. 科研費・基盤研究(A)(分担),「固視微動および立位姿勢動揺とその神経症候に基づく姿勢保持の神経制御理論の再構築」。研究期間：2014年6月27日～2017年3月31日(予定)。
4. JST CREST(分担),「先端的確率統計学が開く大規模従属性モデリング」。

[申請状況]

1. 科研費・基盤研究(C)(特設分野研究)(代表),「心拍変動ダイナミクスにみられる病態遷移過程の数理的構造の理解とその応用」。

参考となるHP等

1. <http://www.sigmath.es.osaka-u.ac.jp/~kamatani/research/>
2. <http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/mededu.dir/allstar/>