

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01285

研究課題名(和文)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

研究課題名(英文)Development of multiscale analysis of biosignal time series

研究代表者

清野 健 (Kiyono, Ken)

大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号：40434071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：生体信号解析のために多重スケール解析の基礎理論および分析手法を開発した。多重スケール解析の重要な応用例として長時間相関の分析がある。本研究の重要な成果として、トレンド除去に基づくランダムウォーク解析の基礎理論を確立した。また、非定常信号に対する効果的なトレンド除去手法として Savitzky-Golay フィルターの有用性を示し、Savitzky-Golay トレンド除去フィルターを用いたランダムウォーク解析の高速アルゴリズムを開発した。一方で、多重スケール解析を心拍変動の分析に応用し、脳梗塞発症リスクの予測、心疾患の生命予後予測における有用性を示した。

研究成果の概要(英文)：To analyze biosignal time series, fundamental theory and practical analysis methodology of the multiscale analysis were developed. As an important application of multiscale analysis methods, the long-range correlation analysis has been widely used. In this study, we developed a unified theory of detrending-operation-based random-walk analysis characterizing the long-range correlation observed in biosignal time series. As a practical detrending-operation, we established properties of Savitzky-Golay filter and developed a fast algorithm of the detrending-operation-based random-walk analysis using Savitzky-Golay filter. Moreover, as an application of the multiscale analysis to heart rate variability, we demonstrated that the multiscale analysis is applicable to cerebral infarction risk assessment and mortality risk assessment of cardiac patients.

研究分野：生体信号処理

キーワード：多重スケール解析 生体信号解析 心拍変動

1. 研究開始当初の背景

これまで、健常人の心拍変動の動的特性には共通性があり、心疾患におけるその特徴の喪失は生命予後の悪化につながる事が示されてきた。このことは、心拍変動の動的特性が生体の恒常性維持を担うダイナミクスに関する情報を反映していることを示唆する。とはいえ、生体システムにおいては異なる時間・空間スケールを持ったダイナミクスが協調して働いており、システムが全体として作り出す生体信号の動的特性を、機能や臓器間の関係性といった観点から理解するには至っていない。そこで、本研究では、動的な生体信号特性と恒常性維持機構との関係の理解を目指すため、生体信号の動的特性の新たな解析法として多重スケール解析の開発に取り組む。

2. 研究の目的

本計画では、生体信号の動的な特性に反映された生理学的・臨床的意味を読み解くため、多重スケール解析に基づく生体信号時系列の解析法を開発する。生体には分子、細胞、組織、臓器などの階層性があり、各階層のダイナミクスが異なる特徴的時間スケールで機能を発揮している。ここでは、時間スケールが異なる生体機能を分離して評価するために、生体信号時系列を階層的スケール構造へと分解し、そこに反映されたダイナミクスの特性を定量化する。さらに、このような解析法を生物・医療統計へと応用するために、仮説検定に必要な統計的方法論を整備する。

3. 研究の方法

多重スケール解析を応用した生体信号時系列の解析手続きは、一般論として、(1) 非定常性の除去、(2) 多重スケールへの分解、(3) 各スケールでの動的特性の定量化、(4) 動的特性の生理学的・臨床医学的意義の発見(知識発見と統計的推論)の4段階にまとめられる。本研究では、これらの各段階における基本的な考え方を整理し、具体的な方法論を構築する。以下により詳細な内容を示す。

(1) 非定常性を除去するための方法の検討：時系列に見られる非定常なトレンド成分を除去する方法のうち、多重スケール解析と親和性の良いものを検討する。方法の検証には、確率過程のモデルにトレンド成分を加算した数値例と、心拍変動などの実際の生体信号時系列を使う。

(2) 多重スケールへ分解する方法の検討。

(3) 動的特性の定量化の方法の検討：前項の(1)(2)を組み合わせ、時系列の動的特性を評価する方法を開発する。ここで注目する特性は、a) スケールフリー(スケーリング)とスケール特異性、b) 情報論的エントロピーの応用、c) 非ガウス統計の応用である。

(4) 動的特性の生理学的・臨床医学的意義の発見のための方法(知識発見と統計的推論)：定量化された時系列の特性と生理学

的・臨床的知見を結びつけるための統計的方法を開発する。

また、以上の数理的理論および方法論の開発に加えて、応用についても検討する。ここでは、心拍変動、睡眠ポリグラフデータ(気流、血中酸素飽和度など)、身体活動量、重心動揺の時系列を分析する。これらの時系列について、生理学的・臨床的条件(年齢、性別、基礎疾患、投薬など)と関連性がある特徴的時間スケールを検出する。

(1) 心拍変動：心疾患患者の心拍変動(洞調律を対象)について、加齢、性差、基礎疾患、薬剤などの影響について評価する。また、総死亡、心臓死リスクの予測因子の存在を調べる。

(2) 睡眠ポリグラフデータ：睡眠時呼吸障害が心血管系に与える影響を評価する。気流、血中酸素飽和度などの時系列の特性の中で、総死亡、心臓死の予測因子の存在を調べる。

(3) 重心動揺：足圧中心の変動について、静止立位の制御に関連した動的特性を調べる。従来、相乗ノイズの重要性が指摘されており、その点を非ガウス性の分析に基づき検証する。

4. 研究成果

平成27年度の主な成果は、(1)生体信号時系列に含まれる非定常トレンド成分の除去法の開発とその性能評価、(2)平均2乗偏差の推定に基づくランダムウォーク解析の数理的解明である。

(1)については、従来広く用いられてきた局所多項式のあてはめによるトレンド除去法の問題点を克服するために、Savitzky-Golay フィルタを用いた方法を提案した。従来法では非線形フィルタを用いるため統計的推定にバイアスが生じるという欠点がある。それに対し、Savitzky-Golay フィルタを用いた方法では、この点が解決されること、さらに、従来法よりも優れたトレンド除去能力があることを示した。生体信号時系列にはトレンド成分を含んだ非定常性がしばしばみられるため、信頼度の高いトレンド除去法の開発は非常に有用である。

(2)については、detrended fluctuation analysis (DFA) および detrending moving average (DMA) 解析について、線形確率過程のパワースペクトル(フーリエスペクトル)との関係を解析的に導出した。これまで、DFA および DMA については、数値実験に基づき経験的にそれらの特性が示されていただけであり、解析的な結果はほとんど示されていなかった。本研究では、単一周波数成分に対する応答に基づき、これらの方法の特性を解析的に導く方法を開発した。さらに、DFA の時間-周波数対応のずれを補正する方法を開発した。DFA および DMA を使ったフラクタル解析は、生体信号時系列の分析に広く応用されてきた。我々の成果は、その正当性と解釈に数理的基礎を与えるものである。

平成28年度の成果は以下である：

(1) トレンド除去スケーリング解析法の数理的基盤の確立：Detrended fluctuation analysis (DFA)や detrending moving average analysis (DMA)などのトレンド除去スケーリング解析法の基礎理論を構築した。これらの解析法は、時系列にみられる長時間相関を定量化するものである。本研究では、トレンド除去スケーリング解析法の周波数応答特性を解析的に導出する方法を提案した。この方法の応用例として、DFA および DMA の周波数応答特性を解析的に求め、これらの解析法の基本特性を明らかにした。

(2) Detrending moving average analysis (DMA)の高速アルゴリズムの開発：DMA の高速アルゴリズムを構築した。DMA では、観測時系列に含まれる滑らかなトレンド成分を除去するため Savitzky-Golay フィルタが用いられている。Savitzky-Golay フィルタは畳み込みとして計算可能であるが、ここでは部分和計算の逐次更新式を導入することで、畳み込みを用いる方法よりも高速なアルゴリズムを開発した。従来のアルゴリズムが時系列の長さの2乗に比例した計算時間が必要であるのに対し、本研究で提案したものは時系列の長さの2乗に比例した計算時間に短縮可能である。

(3) Detrended fluctuation analysis (DFA)の非線形フィルタ特性：現在、長時間相関やフラクタル構造の分析のためにDFAが広く用いられるようになっている。本研究では、DFAで用いられている区分的多項式のあてはめが非線形フィルタであるため、推定誤差が大きくなることを明らかにした。さらに、Savitzky-Golay フィルタを用いることで、その欠点が改善できることを示した。

平成29年度の主な成果は以下である：

(1) DFA や DMA は、2 信号間の相互相関にみられる長時間相関解析に対しても適用されてきた。本研究ではそのような解析法の数学的基礎を確立した。線形確率過程の調和成分の位相に注目した場合、DFA では非一様な位相のずれが発生するが、DMA では位相のずれは発生しない。このことは、DMA の優位性を表している。また、高次 DMA の高速アルゴリズムを開発した。

(2) 心拍変動と呼吸変動の振幅変動の長時間相関分析。(1)で開発した長時間相互相関の解析法の高速アルゴリズムを用いて、心肺系にみられる同期特性を分析した。結果として、心拍変動と呼吸変動の振幅変動に長時間相関がみられることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 8 件)

[1] K. Kiyono. Establishing a direct connection between detrended

fluctuation analysis and Fourier analysis. *Physical Review E* 92 (2015): 042925.

[2] E. Watanabe, K. Kiyono, J. Hayano, et al., Multiscale entropy of the heart rate variability for the prediction of an ischemic stroke in patients with permanent atrial fibrillation. *PLoS one* 10 (2015): e0137144.

[3] T. Nakamura, K. Kiyono, H. Wendt et al., Multiscale analysis of intensive longitudinal biomedical signals and its clinical applications. *Proceedings of the IEEE*, 104, 242-261 (2016).

[4] Y. Tsujimoto, Y. Miki, S. Shimatani, K. Kiyono, Fast algorithm for scaling analysis with higher-order detrending moving average method. *Physical Review E*, 93, 053304 (2016).

[5] A. Carbone, K. Kiyono, Detrending moving average algorithm: Frequency response and scaling performances. *Physical Review E*, 93, 063309 (2016).

[6] K. Kiyono, Y. Tsujimoto, Time and frequency domain characteristics of detrending-operation-based scaling analysis: Exact DFA and DMA frequency responses. *Physical Review E*, 94, 012111 (2016).

[7] K. Kiyono, Y. Tsujimoto, Nonlinear filtering properties of detrended fluctuation analysis. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 462, 807-815 (2016).

[8] R. Matsuoka, K. Yoshino, E. Watanabe, K. Kiyono, Association between Multiscale Entropy Characteristics of Heart Rate Variability and Ischemic Stroke Risk in Patients with Permanent Atrial Fibrillation. *Entropy*, 19, 672 (2017).

〔学会発表〕(計 16 件)

[1] 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, 名古屋国際会議場, 2015年5月7-9日。

[2] 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みられるスケーリングとクロスオーバー特性, 名古屋国際会議場, 2015年5月7-9日。

[3] 松井 翔士郎, 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徴と予後との関係, 名古屋国際会議場, 2015年5

- 月 7-9 日 .
- [4] 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, 名古屋国際会議場, 2015 年 5 月 7-9 日 .
- [5] 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, 名古屋国際会議場, 2015 年 5 月 7-9 日 .
- [6] Ken Kiyono, Multiscale non-Gaussian analysis based on Mellin transform: application to heart rate variability analysis, Challenges in Data Science: a Complex Systems, トリノ, 2015 年 10 月 14 - 17 日 .
- [7] 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および低周波数成分の振幅変調に見られる長時間相関, 第 31 回心電情報処理ワークショップ, 名古屋クラウンホテル, 2015 年 10 月 24 - 25 日 .
- [8] 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, 名古屋クラウンホテル, 2015 年 10 月 24 - 25 日 .
- [9] 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, 名古屋クラウンホテル, 2015 年 10 月 24 - 25 日 .
- [10] Y. Miki, Y. Suzuki, E. Watanabe, J. Hayano, Y. Yamamoto, T. Nomura, K. Kiyono, Long-range correlations in amplitude variability of HF and LF components of heart rate variability, 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2016, Orlando, FL, USA, August 16-20, 2016.
- [11] Y. Tsujimoto, Y. Suzuki, M. Shimono, T. Nomura, K. Kiyono, Savitzky-Golay filter-based detrended fluctuation analysis: theory and its application to physiological time-series, 8th International Workshop on Biosignal Interpretation (BSI2016), Osaka, 1-3 November, 2016.
- [12] Y. Miki, Y. Suzuki, M. Shimono, E. Watanabe, J. Hayano, Y. Yamamoto, T. Nomura, K. Kiyono, Nonlinearity of heart rate variability induced by respiratory modulation, 8th International Workshop on Biosignal Interpretation (BSI2016), Osaka, 1-3 November, 2016.
- [13] R. Leonarduzzi, P. Abry, H. Wendt, K. Kiyono, Y. Yamamoto, E. Watanabe, J. Hayano, Scattering Transform of Heart Rate Variability for the Prediction of Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation, 8th International Workshop on Biosignal Interpretation (BSI2016), Osaka, 1-3 November, 2016.
- [14] 越川 真行, 本池 雄二, 市川 智英, 川合 真由美, 原田 将英, 渡邊 英一, 尾崎 行男, 清野 健, 島谷 哲史, 機械学習による心不全予後予測能の向上, 日本ホルター・ノンインベシブ心電学研究会, 2018 年 3 月 12 日 .
- [15] 藤田 壤, 清野 健, 多重スケール Savitzky Golay フィルタを用いた生体信号の波形形状解析, 計測自動制御学会関西支部・システム制御情報学会若手研究発表会, 2018 年 1 月 12 日 .
- [16] K. Kiyono, Theory and applications of detrending-operation-based fractal-scaling analysis, International Conference on Noise and Fluctuations (ICNF2017), 20-23 June 2017.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし .

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

清野 健 (KIYONO, Ken)

大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号 : 4 0 4 3 4 0 7 1