

令和 2 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（特設分野研究）

研究期間：2017～2019

課題番号：17KT0127

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Mathematical understanding of pathological transition observed in heart rate variability

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） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、心拍変動の動的特性に注目し、心疾患の予後予測や労働環境における健康リスク評価の新たな方法論を開発した。心拍変動の新たな解析法として、粗視化エントロピー、非ガウス過程のキュムラント分解、身体活動量を組み合わせたマルチモーダル指標、長時間相互相関解析を導入した。これらの解析法については、その基盤をなす数学的理論を整備した。また、ニューラルネットワークモデルである Quasi-Recurrent Neural Network (QRNN) を用いた心不全患者の生命予後予測についても検討し、従来の心拍変動特徴量に加えて QRNN を用いることで、予後予測精度が向上することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、ウェアラブルセンサやIoT技術の発展により、日常生活中心拍数や心拍変動を継続的に計測することが可能になった。本研究では、そのようなデータを活用し、心疾患患者の状態の評価や予後予測、さらには、労働者の日常の体調評価を実現する方法を開発した。今後、国内では心疾患患者数の増加により病院ベッド数の不足が予測されている。そのため、在宅での療養を効果的なものに改善する必要がある。本研究の成果は、そのような在宅での患者モニタリングに応用可能である。さらに、職場環境における健康管理など、日常の健康管理への幅広い応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we studied on the dynamical characteristics of heart rate variability (HRV) and developed a new methodology for prognosis and diagnosis of heart disease patients. As further applications of HRV, health management methods in the working environments were also developed. As a new analysis method for HRV, we introduced coarse-grained entropy analysis, cumulant decomposition analysis, multimodal index combining physical activity, and long-term cross-correlation analysis. We established the mathematical theory for these analysis methods. In addition, we also investigated the mortality risk assessment of heart failure patients using the Quasi-Recurrent Neural Network (QRNN). By using QRNN in addition to the conventional HRV features, the predictive power of the mortality was significantly improved.

研究分野：生体情報論

キーワード：心拍変動 複雑系ゆらぎ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) リスク予測因子としての心拍変動特性

心臓突然死による死亡者数は、世界全体で毎年数百万人、日本において毎年3~5万人と推定されている。その原因の約8割は心室細動などの不整脈死であり、その発生予知は難しいとされてきた。しかし近年、心電図検査からえられる情報に基づき非侵襲的に心臓突然死のリスクを推定する方法が提案されるようになっており、心疾患における死亡リスクの確率的評価が可能になりつつある。そのようなリスク評価に有用と考えられる検査の一つが、心拍変動特性の分析である。我々はこれまでに、発達乱流の統計理論や非平衡系のゆらぎの理論において提案された非ガウス分布の数理モデルを心拍変動解析に応用することで、心疾患患者(慢性心不全および急性心筋梗塞後患者)における死亡リスクの新たな予測指標を見出した。この指標は、従来知られている死亡リスクの予測因子と統計的に独立であり、心拍変動の従来見過ごされていた側面を定量化している可能性がある。我々の研究では、心拍変動の非ガウス性が交感神経遮断薬の投与により減少したことから、交感神経の過剰亢進が非ガウス性の増加として検出できる可能性がある。交感神経の過剰亢進は致死性不整脈を起こす機序の一つとして知られており、致死的不整脈の発生予知においてもその定量化が重要と考えられている。従来、交感神経活動を非侵襲的に測定することは難しいとされてきた。しかし、心拍変動解析に対し新たな数理的手法を導入することで、交感神経活動を評価できる可能性がある。

また、我々は、慢性心房細動時の心拍変動に対して時系列の複雑性を定量化するエントロピー指標を適用し、この指標が脳梗塞の予測因子であることを見いだした。この指標は、脳梗塞発症リスクの評価法として認知されているCHADS<sub>2</sub>やCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアによる調整後も、中等度の脳梗塞発症予測因子として有意であった。これらの事実は、心拍変動の動的特性や複雑性に、臨床的に有用な情報が反映されていることを示している。本研究では、このような心拍変動の解析法をさらに発展させることで、臨床診断に有用な情報を抽出する技術を開発する。

#### (2) 複雑系の予兆現象の検出

近年、複雑系科学の分野では、地球環境の急激な変化、株価の大暴落、大地震などのカスτροφイー的变化の前兆現象の存在が、分岐の理論との関連で議論されるようになってきている。また、大規模な危機的イベントについては、その発生の予知が可能とするDragon-King理論が提案されている。そのような枠組みで提案されている予兆現象は、自己相関や分散の増加、対数周期性を含むべき変動である。そんな中、我々は非ガウス性の増加が予兆現象であることを報告してきた。本研究では、分岐現象の数理モデルにパラメトリックノイズを新たに導入することで、従来の予兆現象と共に、非ガウス性の増加も生じることを示す。また、心拍変動特性の経時的変化を調べることで、類似の予兆現象の存在を検証する。

#### (3) ウェアラブルセンサ、IoT技術の発展

近年、家庭内や日常生活中に血圧、心拍数、身体活動量などの生体信号を測定し、インターネットを通じてそのデータを集積することが可能になっている。そのようにして集積された生体データを利用し、健康の維持・向上に活かすためには、データの背後にある数理的構造を読み解く技術の発展が不可欠である。今後、国内では心疾患患者数の増加により病院ベッド数の不足が予測されている。そのため、在宅での療養をより効果的なものに改善する必要がある。また、職場環境においては高齢労働者の割合が増加しており、職場の健康管理の必要性が高まっている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、心拍変動の動的特性を解析する方法を開発し、病気の診断・予後予測、日常の健康・ウェルネス管理へ応用する技術を開発することである。複雑系としての生体システムでは、心拍変動の特性に長時間相関や非ガウス性などが見られる。これらの特性の解析法の数学的基盤は十分に確立していない。本研究では、単に発見的に心拍変動の特徴を調べるだけでなく、解析法の数学的基盤を確立することで、当該分野の今後の発展の基礎を与える。

### 3. 研究の方法

本研究では、ウェアラブル心拍計を用いて計測された大規模な心拍変動データベースを利用し、複雑系ゆらぎの解析法やマルチモーダルな生体信号特徴量の導入など、従来の心拍変動の研究にはなかったアプローチを導入する。以下に研究の概要をまとめた。

#### (1) 心拍変動の複雑性の定量化と生理学的・臨床的意義の解明

本研究では、心拍変動に見られる複雑な動的特性を系統的に定量化し、その中から診断や予後予測に有用な情報を明らかにする。数理科学分野において、複雑系との類似性に注目した解析法が心拍変動に応用され、その有用性が議論されてきた。しかし、その妥当性、生理学的意義はほとんど明らかになっていない。ここでは、生理学的・臨床的視点の分析により、心拍変動指標の特性、有用性について検証する。従来の数理科学的視点の研究では、多くの場合、疫学研究のデザインがなく、臨床的意義を追及する視点が欠けていた。本研究では、連携研究者の協力の下、コホート研究に基づき、臨床転帰を予測可能な指標を探索する。また、新たなリスク予測指標の開発にも取り組む。

## (2) ウェアラブル心拍センサの応用技術の開発

近年、ウェアブルセンサやIoT技術の発展により、日常生活中心拍数や心拍変動を継続的に計測することが可能になった。現在市販されているウェアブル心拍センサには、心拍計測の機能だけでなく、加速度センサや温度センサなど複数の生体情報のモニタリングが可能になっている。本研究では、心拍変動のみに注目するのではなく、身体活動量や体温など複数の生体情報を組み合わせたマルチモーダル指標を開発する。このような指標を活用し、代謝当量の推定、心機能の評価、体調指標などを開発する。

## 3) IoTを活用した職場環境の実世界データ科学的アプローチ

ウェアラブルセンサの情報をクラウド上に集積できるシステムを活用し、工事現場、工場、運送業で働く作業員の日常の生体情報を集積する。これらのデータの分析に基づき、職場の健康管理に応用可能な生体情報の分析法を開発する。近年、夏季の猛暑による熱中症の発生が問題になっている。ここでは、職場の熱中症発生リスクの推定など、職場環境に関連した課題解決のための方法を開発する。

## 4. 研究成果

### (1) うっ血性心不全患者の生命予後の予測指標 [雑誌論文1, 2]

我々の先行研究において、心拍変動の非ガウス性が、心不全および心筋梗塞患者の予後悪化因子であることを見いだした。ここでは、さらに、点過程モデリングとマルチフラクタル解析の組み合わせ [雑誌論文1]、非ガウス分布のキュムラント展開 [雑誌論文2]を導入し、心拍変動の非ガウス性をより詳細に分析した。その結果、心拍変動の単調性と間欠的な不安定性が混在する場合に、強い非ガウス性が見られ、その特性が予後悪化と関連していることが見いだされた。

### (2) ウェアラブル生体センサを活用した労働環境の健康リスク評価の実現 [雑誌論文3]

肌着型の心拍計を用いて計測される、心拍数、3軸加速度、衣服内温度、GPS位置情報をクラウドに集積できるシステムを開発した。さらに、このシステムを用いて計測されたデータを用いて、労働環境を評価するアルゴリズムを開発した。評価項目として、以下を実現した：

#### (i) 作業・運動強度

従来の活動量計は、加速度センサからえられるデータを用いて、ウォーキング、ランニングなどを対象に代謝当量などを評価する仕様のものが多い。肉体労働の作業環境では、重量物の保持・運搬、道具の使用などがあるため、従来の活動量計のように加速度のみに注目するものでは正しく作業強度を評価できない。そこで、本研究では、加速度の特徴量と心拍数を組み合わせ、両者の変化の特性を評価することで、肉体労働の代謝当量を評価可能なアルゴリズムを開発した。

#### (ii) 暑熱作業リスク

近年、夏季の猛暑日の日数が増加傾向にあり、日最高気温が40℃達する日も珍しくない。そのような状況において、熱中症の発生が深刻な問題になっており、暑熱ストレスを避けられない職場環境においては、効果的な予防対策の導入が不可欠である。暑熱労働環境の許容基準としては、ISO7243:2017が参考にされることが多い。その場合、湿球黒球温度 (Wet-bulb Globe Temperature: WBGT)の許容上限値が基準となる。とはいえ、WBGTの許容上限を決めるためには、作業強度、衣服の熱抵抗も知る必要がある。それらの特性については、評価は簡単ではないため、ISO7243に従った運用は非常に難しいのが実情であった。そこで、本研究では、ウェアラブル生体センサで計測される、心拍数、加速度、衣服内温度を用いて、運動強度と衣服の熱抵抗を評価し、ISO7243に準拠した安全管理を容易に行うことを実現した。

#### (iii) 安静時心拍数の推定

安静時心拍数は、有用な健康指標であることが、過去の大規模な疫学研究により示されてきた。とはいえ、心拍数は、計測時刻、計測前の運動状態や情動により容易に変化するため、同じ計測条件で安静時心拍数を計測することは容易ではない。本研究では、日中の活動中の心拍数と加速度を計測することにより、安静時心拍数を推定する方法を開発した。この方法の利点は、毎日、決まった時間に同じ状況を設定して心拍数を計測する必要がないことであり、日中の数時間の活動のデータを用いるため推定の安定性、精度が高いことである。

本方法で推定された安静時心拍数の有効性を検証するために、2017年度の夏季に、工事現場、および、運送業の作業員に体調アンケートを実施し、安静時心拍数との相関を検証した。その結果、就業前、および、終業後に体調不良を感じたと回答した作業日と、特に体調に不良を感じなかったと回答した作業日の安静時心拍数に有意差がみられた。

### (3) 心房細動患者における脳梗塞発生リスクの評価指標 [雑誌論文4]

我々の専攻研究では、心房細動患者の心室応答時系列の粗視化エントロピーの増加が、脳梗塞の発生率上昇と関連することを報告した。ここでは、粗視化エントロピーの増加が意味する数理的メカニズムを明らかにするために、粗視化エントロピーに関連する、非ガウス性、および自己

相関特性を分けて分析を行った。その結果、主に心室応答時系列の非ガウス性の増加が脳梗塞の発生率の増加と関連することが見いだされた。この知見は、心房細動患者における脳梗塞発生リスクの推定精度の向上につながるものである。

#### (4) 異なる種類のウェアラブルセンサに対する共通の評価指標の開発

これまで、腕時計型、耳たぶクリップ型、肌着型など、さまざまな種類のウェアラブルセンサが開発・販売されてきた。それらのセンサの評価結果は、メーカーごとに異なっており、共通の評価指標で、作業強度や暑熱作業リスクを比較することは困難であった。本研究では、腕時計型、および、耳たぶクリップ型のデバイスに適用可能な、代謝当量 (METs)、暑熱作業リスク、および安静時心拍数の推定アルゴリズムを開発した。実験室および実世界作業環境において、肌着型、腕時計型、耳たぶクリップ型のウェアラブルセンサを用いて生体情報を計測し、センサタイプが異なっても、ほぼ同一の評価結果になることを確かめた。この成果は、職場環境の評価指標の標準化に貢献できる。

#### (5) 日常の心拍モニタリングに基づく心機能評価 [未発表、論文化予定]

心疾患の生命予後の予測因子として、心拍変動特性だけでなく、身体活動量の有用性が指摘されている。日常生活の身体活動量は心拍変動特性に影響を与えるため、身体活動量と心拍変動が独立したリスク因子とは考えられない。そこで、本研究では、身体活動量の増加にともなう心拍数の増加を定量化することで、心機能を評価する方法を検討した。ここでは、ホルター心電計ではなく、安価に日常生活中に毎日使用できるウェアラブルセンサを用いて計測される、心拍数と3軸加速度データを用いることを想定した。数千人の健常人データを用い、身体活動量と心拍数の非線形な関係を表す数理モデルを構築した。このモデルのパラメータを心機能の評価指標として活用できるかどうかを検討した。本研究の評価指標は、心疾患患者に対する簡易フレイル指標と関連することが見いだされた。

#### (6) 長時間相互相関解析の理論構築

心拍変動などの生体信号は長時間相関と呼ばれる特性を有する。ここでは、心拍数と呼吸数、心拍数と身体活動量といった2変数間の長時間相互相関特性を解析するための新たな方法を開発し、この解析の数学的基盤を支える理論を構築した。

弱定常過程を前提とする古典的な確率過程の理論では、2変量間の関係は相互相関関数、あるいは、相互パワースペクトルで完全に特徴づけられる。しかし、非定常過程においては、その理論を適用することはできない。そこで、本研究では非定常なベースライントレンドを除去し、ランダムウォークの解析法を用いて、2変量間の長時間相互相関の解析を実現する方法を開発した。ここでは、古典理論の相互相関関数、あるいは、相互パワースペクトルと新手法の関係の数学的に厳密に導き、数学的な根拠をもった長時間相互相関の解析法を構築した。

#### (7) Quasi-Recurrent Neural Network を用いた心不全患者の生命予後予測

心拍変動患者の心拍変動特性は、生命予後の予測指標として有用性が示されてきた。従来のアプローチでは、各研究者の経験とアイデアにより、心拍変動の特性を表す指標が導入され、その有用性が生存時間解析で検証されてきた。一方で、ニューラルネットワークなどの機械学習のアプローチでは、事前の特性指標の計算(特徴量抽出)が必要ない方法も存在する。このような方法については、画像解析などの分野でその有用性が示されている。本研究では、心拍変動時系列について、事前の特徴量抽出を行う従来法と、特徴量抽出を行わない Quasi-Recurrent Neural Network (QRNN) の予測結果を比較した。ここでは、心不全患者 108 例の 24 時間ホルター心電図から、13 時から 14 時までの RR データを抽出して使用した。予測するアウトカムは全死亡とした。特徴量抽出に基づく予測では、SDNN などの心拍変動指標 11 種を計算し、ランダムフォレストを用いて予測モデルを構築した。一方で、QRNN では、前処理として、時系列のトレンド除去のみを行った。4 年の観察期間中に 39 例が死亡した。QRNN とランダムフォレストの AUC はそれぞれ 0.68 と 0.67 で有意差はなかった。次いで QRNN の予測に基づき 2 群に層別化したときの生存率には有意差を認め (log-rank test:  $p < 0.01$ )。追加の検証により、心拍変動指標を用いた予測モデルと QRNN を用いた予測では、異なる特徴量を用いて、生命予後を予測している可能性が示された。今後、治療戦略に役立つ情報を得るために、QRNN がどのような特徴を学習し、死亡リスクを予想しているのかを明らかにする必要がある。



1. 著者名 Watanabe E, Okajima K, Shimane A, Ozawa T, Manaka T, Morishima I, Asai T, Takagi M, Honda T, Kasai A, Fujii E, Yamashiro K, Kohno R, Abe H, Noda T, Kurita T, Watanabe S, Ohmori H, Nitta T, Aizawa Y, Kiyono K, Okumura K	4. 巻 49
2. 論文標題 Inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks? incidence, effect, and implications for driver licensing	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 271 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10840-017-0272-4	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakata Akio, Kaneko Miki, Shigematsu Taiki, Nakae Satoshi, Evans Naoko, Taki Chinami, Kimura Tetsuya, Kiyono Ken	4. 巻 3
2. 論文標題 Generalized theory for detrending moving-average cross-correlation analysis: A practical guide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chaos, Solitons & Fractals: X	6. 最初と最後の頁 100022 ~ 100022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.csf.2020.100022">https://doi.org/10.1016/j.csf.2020.100022</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koshikawa Masayuki, Harada Masahide, Noyama Shunsuke, Kiyono Ken, Motoike Yuji, Nomura Yoshihiro, Nishimura Asuka, Izawa Hideo, Watanabe Eiichi, Ozaki Yukio	4. 巻 20
2. 論文標題 Association between inflammation and skeletal muscle proteolysis, skeletal mass and strength in elderly heart failure patients and their prognostic implications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cardiovascular Disorders	6. 最初と最後の頁 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1186/s12872-020-01514-0">https://doi.org/10.1186/s12872-020-01514-0</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sun Guanghao, Tanaka Yosuke, Kiyono Ken, Hashimoto Kenichi, Takase Bonpei, Liu He, Kirimoto Tetsuo, Matsui Takemi	4. 巻 43
2. 論文標題 Non-contact monitoring of heart rate variability using medical radar for the evaluation of dynamic changes in autonomic nervous activity during a head-up tilt test	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Engineering & Technology	6. 最初と最後の頁 411 ~ 417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03091902.2019.1687771	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中江悟司, 金子美樹, 清野健	4. 巻 72
2. 論文標題 スマート衣服を活用した職場環境のウェルネス管理	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 繊維機械学会誌: せんい	6. 最初と最後の頁 445 ~ 452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計10件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Ryo Matsuoka, Kohzoh Yoshino, Eiichi Watanabe, Ken Kiyono
2. 発表標題 Analysis of multiscale entropy characteristics of heart rate variability in patients with permanent atrial fibrillation for predicting ischemic stroke risk
3. 学会等名 2018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野山駿介 (大阪大), 渡邊英一 (藤田保健衛生大), 清野健 (大阪大)
2. 発表標題 ランダムフォレストを用いた心房細動患者の予後予測
3. 学会等名 日本生体医工学会専門別研究会第59回「生体信号計測・解釈」研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi Nakae, Shumpei Ueda, Jo Fujita, Miki Kaneko and Ken Kiyono
2. 発表標題 Development of cyber-physical system-based wellness management for physical workers
3. 学会等名 The 2019 IEEE 1st Global Conference on Life Sciences and Technologies (LifeTech 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清野健
2. 発表標題 スマート衣料を活用した労働環境の評価と改善
3. 学会等名 繊維機械研究会(第17回)研究例会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清野健
2. 発表標題 健康リスク管理のためのスマート衣料「Smartfit」とサイバーフィジカルシステム
3. 学会等名 平成30年度繊維学会北陸支部学術普及講演会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ken Kiyono
2. 発表標題 Theory and applications of detrending-operation-based fractal-scaling analysis
3. 学会等名 2017 International Conference on Noise and Fluctuations, ICNF 2017(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Valenza G, Wendt H, Kiyono K, Hayano J, Watanabe E, Yamamoto Y, Abry P, Barbieri R
2. 発表標題 Multiscale properties of instantaneous parasympathetic activity in severe congestive heart failure: A survivor vs non-survivor study
3. 学会等名 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS(国際学会)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 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
2. 発表標題 機械学習による心不全予後予測能の向上
3. 学会等名 第37回 日本ホルター・ノンインベイスブ 心電学研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清野健, 中江悟司, 金子美樹
2. 発表標題 スマート衣服を活用した実世界データ解析
3. 学会等名 システム制御情報学会研究発表講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清野 健
2. 発表標題 スマート衣料を活用した労働環境評価と健康経営の実現
3. 学会等名 繊維機械学会講演会「繊維」×「AI」(招待講演)(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 堀照夫	4. 発行年 2019年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 267
3. 書名 スマートテキスタイルの開発と応用	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----