

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700544

研究課題名(和文)非ガウス統計を応用した心拍変動解析法の開発と生体情報計測への応用

研究課題名(英文)Application of non-Gaussian statistics to heart rate variability analysis

研究代表者

清野 健(Kiyono, Ken)

大阪大学・基礎工学研究科・准教授

研究者番号：40434071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：生体信号時系列の確率分布に見られる正規分布からの乖離(非ガウス性)を定量化する時系列解析法を開発した。ここでは、非ガウス時系列の非対称性に対して中央値まわりの変動を正負の方向に分解し、それらを局所半正規分布で近似することで非対称な変動特性を評価する方法を開発した。この方法を健常人の心拍変動時系列に応用し、加齢の影響が時系列の非対称性に見られることを明らかにした。また、広いクラスの対称非ガウス分布に対して、相乗分解による非ガウス性の統計的評価法を開発した。この方法を、心疾患患者の心拍変動解析に応用した結果、分布の裾の形状が予後の予測因子である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Time series analysis methods to characterize deviation from Gaussian distribution (non-Gaussian properties) were developed. To characterize asymmetric properties in observed time series, we proposed positive- or negative-directional non-Gaussian statistics. Using this method, it was demonstrated that the asymmetric properties of heart rate variability depend on aging. In addition, to characterize a wide variety of symmetric non-Gaussian distributions with fat tails, we introduced a multiplicative stochastic process in which an observed time series is assumed to be described by the multiplication of Gaussian and amplitude random variables. Based on this framework, we proposed an analysis method using log-amplitude cumulants. As an application of this method, we showed the relation between non-Gaussian shapes of heart rate variability and mortality in heart failure patients.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：生体情報・計測 ノンインベシブ心電学 非線形解析 非ガウス統計 心拍変動

1. 研究開始当初の背景

心臓突然死による死亡は、米国において毎年 30~40 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る。現状では、その発生予知は難しく、不整脈発生時の対処として有効な埋め込み型除細動器移植の必要性についても、その基準は十分には確立していない。

一方で、非侵襲的に心臓突然死のリスクを推定する方法が欧米を中心に考案されており、心臓突然死と関連する疾患において、死亡リスクの確率的な評価が可能になりつつある。これらの試みはノンインベシブ不整脈学・心電学として整備されはじめており、有用な検査法の開発が国内外の医療界において待望されている。

最近、我々は非ガウス分布を特徴付ける非ガウス指標を心拍変動解析に導入し、慢性心不全における心臓死の新たなリスク因子を見出した。この指標は、従来知られている心不全のリスク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。交感神経受容体遮断薬の投薬による非ガウス指標の減少から想定される生理学的解釈は、交感神経活動との関連である。交感神経の亢進は心室性不整脈を起こす機序の一つとして知られており、致死的不整脈の予知においても重要な因子と考えられている。本研究では、心拍変動の非ガウス性に反映された生理学的機序を解明し、交感神経活動の非侵襲的評価法の開発、および心臓突然死の予知の問題に応用する。

2. 研究の目的

本研究では、これまで未発展であった非ガウス時系列の解析法の基礎理論を整備し、心拍変動に含まれる動的生体情報を抽出する分析法を開発する。さらに、この分析法を応用し、死亡リスクの評価や心臓突然死の予知の問題に取り組む。

3. 研究の方法

心拍変動のゆらぎは安静時であっても顕著に見られ、そのゆらぎには主に自律神経による調節機序が反映されている。本研究では、観測されたゆらぎからシステムの情報を抽出する方法に、統計物理学を手本とした粗視化のアイデアを導入する。粗視化の好例として、アインシュタインの「ブラウン運動の理論」(1905)があり、この理論では水中に浮かんだブラウン粒子の運動の観測を通じて当時未確認であった原子、分子の存在を確かめる方法が議論されている。ブラウン運動の系について1つ水分子の運動を追跡することは原理的に不可能である。しかし、時間刻みのある程度離散的に粗視化すれば、多数の水分子衝突の集積の結果として、ブラウン粒子の確率的記述が可能になる。アインシュタイ

ンの理論では、ブラウン粒子の確率的な記述から、間接的にまわりの水分子に関する情報が引き出されている。

一方、本研究において定量化を目指すものは、交感神経、迷走神経、神経体液性因子等の生体内の動的情報である。単独の生理学的調節機序の時間発展を非侵襲的に追跡することは困難であるが、ダイナミクスの特性的時間に合わせて心拍変動の粗視化スケールを変化させることで、ある程度情報を分離することが可能になると予想される。

4. 研究成果

(1) 時系列の非対称間欠性の解析法

心身の健康維持には、交感神経と副交感神経からなる自律神経の作用が適切にバランスすることが必要である。したがって、そのような自律神経の作用を非侵襲的に評価する方法を開発することは重要な課題である。心拍動のリズムのゆらぎを反映した心拍変動には、交感神経と副交感神経の相反的な調節機序が働いており、これらのバランスが時系列に見られる変動の非対称性として評価できる可能性がある。そこで、本研究では、時系列の非対称構造を特徴づける片側偏差、片側非ガウス指標、正負相関の3つの指標を開発した。

これらの指標を使い、健常人の心拍変動を年代別に解析し、年齢依存性について調べた。その結果主に30秒と10分程度のスケールにおいて、心拍変動の非対称性に加齢の影響が見られた。本研究成果により、心拍変動の非対称性に注目することで、加齢に関連した自律神経活動の変化が評価できる可能性が示された。

(2) 心筋梗塞後患者の心臓死リスクの推定

心筋梗塞後の突然死の予知において、心拍変動特性の有用性は認識されつつあるが、現時点で確立された診断指標は確立されていない。そこで、本研究では、我々が開発した非ガウス指標や従来の心拍変動指標の中で、心筋梗塞後患者の予後予測能があるものを検討した。その結果、25秒の粗視化スケールの非ガウス指標が心臓死の選択的な予測因子であることが見出された。

(3) パーキンソン病患者および多系統委縮症患者の心拍変動特性

心拍変動の非ガウス指標の増加が、交感神経緊張と関連している可能性を、パーキンソン病患者および多系統委縮症患者の心拍変動を解析することで検討した。これらの疾患では、非ガウス指標が健常人のコントロール群と比較して有意に増加する傾向は見られなかった。これらの疾患では交感神経活動が減弱することが知られており、本研究の結果は、非ガウス指標の増加と交感神経緊張と関連性を支持するものであった。

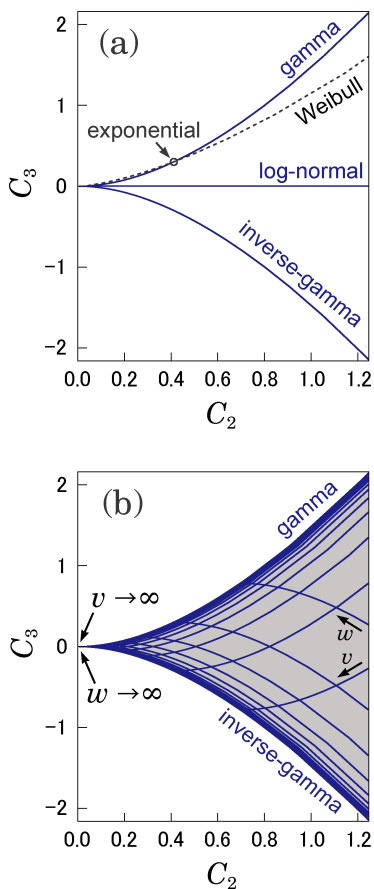


図1 対数振幅キュムラントにより分類される非ガウス分布のクラス．2次と3次の対数振幅キュムラント C_2 , C_3 を両側指数分布 (exponential), 超統計 (gamma, log-normal, inverse-gamma), ワイブル分布 (Weibull), F 分布 (b) について求めたもの．原点は正規分布に対応し，そこからのずれが対数振幅キュムラントにより特徴づけられる．

(4) 心拍変動の PRSA 信号の非対称性

Bauer らは心拍数の上昇時と減少時を分類してその変動パターンを評価する，phase-rectified signal averaging (PRSA) という方法を提案している．心拍変動の PRSA 信号の分析法は，心拍変動に作用する交感神経と副交感神経の活動を選択的に評価することを意図したものである．本研究では，心拍数の上昇時と減少時の PRSA 信号の非対称性を検討した．健常人 100 名を対象とした分析では，PRSA 信号の非対称性はほとんど見られず，ほぼ対称な振る舞いが見られた．

(5) 非ガウス過程の相乗分解

広いクラスの非ガウス時系列を特徴づけるために，非ガウス確率過程に対して対数振幅キュムラントと対数振幅自己共分散を定義し，その推定法を提案した．この枠組みでは，対称な非ガウス分布に従う定常確率過程を，標準正規確率変数 X と対数振幅確率変数 Y に分解し， $X \exp Y$ の形で表現する．この

場合，過程の非ガウス性，つまり，正規分布からの乖離は，対数振幅 Y の性質により評価される．正規確率過程の場合，対数振幅は定数になり，非ガウス過程では確率的に変動する．本研究では対数振幅のキュムラントと自己共分散が，観測時系列から推定可能であることを理論的に示した．

上記の対数振幅統計の応用例として，これまでに提案されている非ガウス過程の現象論的モデル，Castaing の対数正規型分布，Beck-Choen の超統計 (superstatistics), Levy 安定分布，伸長指数分布を検討した (図 1)．これらのモデルに対して，対数振幅統計量の解析解を求め，数値実験により理論解が観測時系列の性質を正しく予言していることを確かめた．

(6) 心拍変動の非ガウス分布構造と予後

心拍変動の非ガウス性の先行研究では，対数正規型の非ガウス分布をモデルとして，心拍変動の非ガウス性 (正規分布からの乖離) を評価し，心疾患患者においては，非ガウス性が高いほど死亡リスクが高いことが示されてきた．本研究では (5) で開発した方法を心拍変動時系列に応用し，観測される非ガウス分布の構造をより詳細に定量化する分析法を開発した．その結果，心拍変動の非ガウス性には，分布の裾の漸近的な振舞いの変化が見られることが明らかになった．さらに，分布の裾の構造が，指数型からべき型に近づくにつれ，死亡リスクが増加する傾向がみられた．このような分布の裾の特徴は，従来の非ガウス性の指標では特徴づけられなかったものである．

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 6 件)

K. Kiyono, H. Konno, Log-amplitude statistics for Beck-Cohen superstatistics, Phys. Rev. E **87**, 052104 (10 pages) (2013). DOI: 10.1103/PhysRevE.87.052104.

K. Kiyono, Log-amplitude cumulants and parameter estimation for Beck-Cohen superstatistics, 22nd International Conference on Noise and Fluctuation (ICNF2013), 1-4. DOI: 10.1109/ICNF.2013.6578910.

清野 健, 心房細動における房室結節特性の評価 心房細動に見られる呼吸性変動, 統計数理研究所共同研究リポート **294**, 133-139 (2013).

K. Kiyono, J. Hayano, S. Kwak, E. Watanabe, Y. Yamamoto. Non-Gaussianity of low frequency heart rate variability and sympathetic activation: lack of increases in multiple system atrophy and Parkinson disease. Frontiers in

Physiology 3, 34 (2012). DOI: 10.3389/fphys.2012.00034.
J. Hayano, K. Kiyono, Z. R. Struzik, Y. Yamamoto, E. Watanabe, P. K. Stein, L. L. Watkins, J. A. Blumenthal, R. M. Carney. Increased non-Gaussianity of heart rate variability predicts cardiac mortality after an acute myocardial infarction. Front Physiol. 2, 65 (2011). DOI: 10.3389/fphys.2011.00065.
K. Kiyono, Z. R. Struzik, J. Hayano. Asymmetric intermittency observed in human heart rate dynamics. Conference Proceedings IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 7743-6 (2011). DOI: 10.1109/EMBS.2011.6091908.

〔学会発表〕(計 10 件)

遠藤 哲太郎, 藤井 翔太, 清野 健, Mellin 変換を用いた間欠性ゆらぎの特徴付け: 心拍変動解析への応用, 日本物理学会第 69 回年次大会, 2014 年 3 月 30 日, 東海大学(神奈川).

清野 健, 非ガウス過程の対数振幅キュムラントを使った形状パラメタ推定, 日本物理学会 2013 年秋季大会, 2013 年 9 月 25 日, 徳島大学(徳島).

K. Kiyono, Application of non-Gaussian statistics to heart rate variability, 35th Annual International IEEE EMBS Conference, 2013 年 7 月 5 日, 大阪国際会議場(大阪).

K. Kiyono, Log-amplitude cumulants and parameter estimation for Beck-Cohen superstatistics, 22nd International Conference on Noise and Fluctuations, 2013 年 6 月 25 日 Le Corum (モンペリエ, フランス).

E. Watanabe, K. Kiyono, J. Hayano, Y. Sobue, M. Yamamoto, T. Ichikawa, Y. Ozaki. Nonlinear Dynamics of Heart Rate is Associated with Risk of Ischemic Stroke in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. 第 77 回日本循環器学会, 2013 年 3 月 15 日, パシフィコ横浜(神奈川).

清野 健, 間欠性ゆらぎの非ガウス統計を応用した心拍変動解析, 第 67 回バイオメックフォーラム 2 1 研究会, 2012 年 12 月 1 日, 大阪大学(大阪).

清野 健, 相乗確率過程を応用した心拍変動解析, 第 55 回自動制御連合講演会, 2012 年 11 月 18 日, 京都大学(京都).

清野 健, 心拍変動解析に基づく健康リスク評価, 第 103 回リスク工学研究会, 2012 年 10 月 29 日, 筑波大学(筑波).

清野 健, 心拍変動の時間反転対称性, 日本物理学会 2012 年秋季大会, 2012 年 9 月 19 日, 横浜国立大学(神奈川).

清野 健, 心拍変動の多重スケール解析,

威容診断のための応用統計数理の新展開, 2011 年 9 月 9 日, 統計数理研究所(東京).

〔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〕
ホームページ等
<http://www3.bpe.es.osaka-u.ac.jp/~kiyono/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清野 健 (KIYONO, Ken)

研究者番号: 40434071