

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 6 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03095

研究課題名(和文) 日常生活下の身体活動と心拍変動情報に基づく高齢者のフレイルティの定量化手法の開発

研究課題名(英文) Development of a quantification method of frailty in elderly people based on physical activity and heart rate variability measured in daily life

研究代表者

中村 亨 (Nakamura, Toru)

大阪大学・基礎工学研究科・特任教授(常勤)

研究者番号：80419473

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、日常生活下における24時間ホルター心電図計測により取得される心拍変動および身体加速度の大規模データベース(約10万件)を用いて、フレイルの新たな定量化手法の開発を行うことを目的に実施された。身体活動量の年齢・性別・地域・季節依存性を明らかにし、身体活動に影響を与える要因に基づく「身体活動年齢」を定義し、フレイルとの関連を検討した。さらに睡眠・覚醒判別アルゴリズム開発に基づく睡眠疫学的知見を得るとともに、深層学習による日常生活動作分類を行った。これらは、多角的なフレイルの評価指標として有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We aimed at developing a new quantification method of frailty using a large-scale database (about 100,000) of heart rate variability and body acceleration data measured by 24-hour Holter electrocardiogram in daily life. We demonstrated the dependency of total amount of physical activity on age, gender, region, and seasonality. We then proposed the index, "physical activity age", derived from the factors influencing total amount of physical activity, and further examined the relationship with frailty. We also obtained sleep epidemiological knowledge by developing the sleep-wake discrimination algorithm. Further, the classification of daily living behaviors by using deep learning approaches was conducted. These could be useful for evaluating frailty in elder people.

研究分野：生体情報工学

キーワード：加齢・老化 フレイル 動的恒常性 身体活動

1. 研究開始当初の背景

(1) 少子高齢化社会における医療費削減は喫緊の社会問題である。近年、医療費削減の有効な施策として、要介護状態にある高齢者数の減少への取り組みの重要性が強く認識されている。高齢者(主に後期高齢者)が要介護状態に至る原因の第一位は、脳血管障害(18.5%)であるが、それに引き続く主な原因として、認知症(15.8%)、フレイルティ(虚弱:13.4%)、転倒・骨折(11.8%)といった身体的・精神的不活発性が関与するものが挙げられている。ここで、フレイルティとは、高齢期に生理的予備能力が低下することでストレスや疾患に対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡等の転帰に陥りやすい状態(健康障害を起こしやすい脆弱な中間の状態:図1)のことであり、筋力や活動性の低下等の身体機能問題のみならず、認知機能障害やうつ病等の精神・心理的問題、独居や経済的困窮等の社会的問題を含む概念である。従って、要介護状態に陥る他の原因である認知症、転倒・骨折とも密接に関わる状態であると考えられる。また、フレイルティは、年齢とは独立した健康障害や死亡の予測因子であるため、その状態の早期検知の重要性が指摘されている。

(2) フレイルティの概念には、適切な介入により再び健康な状態へ戻るという可逆性が包含されている(図1:ただし、身体機能障害に陥ってからの可逆性は低いとされる)。従って、フレイルティに陥った高齢者を早期に発見し、適切な介入を行うことが可能になれば、生活機能の維持・向上、さらには健康寿命の延伸へ繋がると考えられる。しかしながら、その定義・診断基準については世界的に多くの議論がなされているにも関わらず、現状ではコンセンサスが得られたものは存在しない。最も主流な評価基準として、Friedらによって提唱された基準がある。この基準では、体重減少(一年間で約4.5Kg以上)、主観的疲労感、日常生活活動量の減少(男性383kcal/1週間、女性270kcal/1週間以下)、身体能力の減弱(歩行速度:約4.6mを歩行する時間から導出、身長と性別で基準が異なるが約6~7秒以上)、筋力(握力:BMIと性別で閾値が異なる)の低下のうち3項目以上に該当した場合にはフレイルティとされる。しかし、この基準では、それぞれの項目の定量性に問題があるとともに、日本人の高齢者にそのまま適用可能かどうかは不明である。さらに、生体機能の維持能力の評価といった場合、これらの項目で必要十分であるのかは検討の余地があると考えられる。実際、免疫系機能や自律神経機能からフレイルティを検討する取り組みも存在する。

(3) フレイルティを生体システムが持つ動的恒常性の維持機構という視点で捉えると、

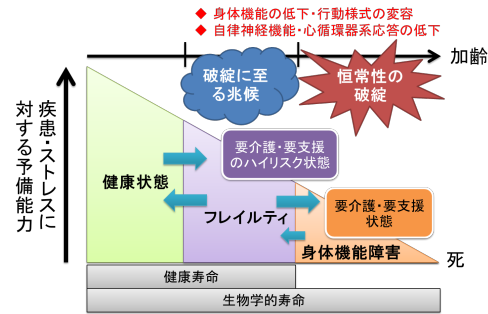


図1: フレイルティと恒常性破綻との関連 (葛谷雅文, 日本老年医学会雑誌, 2009を改変)

それは生体システムの動的平衡状態が破綻する前段階の状態に相当する(図1)。近年の動力学や非平衡系物理学での理論研究の知見に基づくと、生体システムに慢性的な強い負荷(例えば、強いストレス等)が加わると、それに適応するためにシステムは様々な内的なバランスを取りながら平衡状態(これが生体機能として表出する)を維持しようと働く。しかし、この働きはシステムにとって非常にコストが高い状態(例えば、窓を開けた状態で部屋の温度を一定に保とうとするのと同様な状態)であり、結果として破綻リスク(故障・疾患発症)の増加に繋がるとされる。フレイルティもこのような動的恒常性維持といった観点で捉えることが可能である。恒常性の変調は生体システムの出力データの変動(ゆらぎ)に反映されるため、生体信号時系列の動力的・統計的特性変化の評価によって破綻直前状態(フレイルティ)かどうかの評価が可能である。

(4) 我々は、これまでに心拍変動による自律神経機能や自発的身体活動における行動制御機構の機序・破綻原理の解明について、データ解析と理論的側面からの研究を行ってきた。また、近年、24時間ホルター心電図計により同時記録された日常生活下での心臓拍動間隔系列(心拍変動)と身体加速度データの大規模データベースの構築を行っており(約20万件の心拍変動データが登録済みで、毎年約5万件が追加されている。そのうち約10万件には同時記録した加速度データが存在)、後期高齢者を含む幅広い年齢層の身体加速度および心拍変動データの利用が可能となっている。これらの取り組みから、フレイルティを生体の恒常性維持機構の破綻の前段階として捉え、既存の大規模データベースおよび開発技術の応用により、日常生活下の身体活動量や行動様式、自律神経機能、心機能等の変調に基づく新たなフレイルティの定量化手法の提案が可能ではないかとの発想に至った。

2. 研究の目的

(1) 既存の心拍変動指標(主に自律神経機能評価指標)、概日リズム(含む睡眠)等の

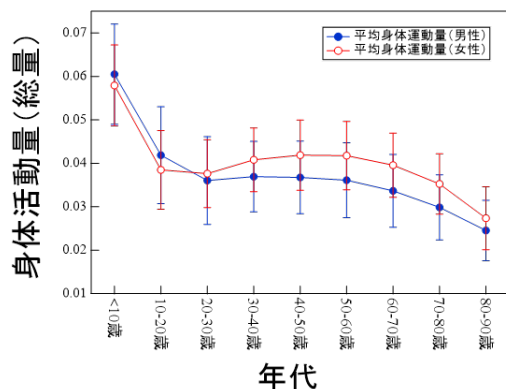


図2: 身体活動量の年齢・性別依存性

生体リズム指標を網羅的に検討することにより、フレイルティの新規定量化手法を提案する。

(2) ホルター心電図計内蔵の3軸加速度センサデータから日常生活の行動ログを再構築する手法を開発する。

### 3. 研究の方法

(1) 身体活動量の評価: 既存の約10万件のホルター心電図計データベース(含む同時3軸加速度センサデータ)を用いて、24時間の身体活動量の年齢依存性、性別依存性、地域依存性、季節依存性などを検討し、「身体活動年齢」指標を作成した。具体的には、先行研究に従い、体幹加速度データを重力成分(姿勢成分)と身体運動成分に分解し、身体運動成分のvector magnitudeを身体活動量と定義し解析に用いた。また、消費エネルギー量を算出可能な活動量計との同時計測により、本研究での定義する身体活動量の妥当性を検討した。年齢依存要因を入力とするmulti-layer neural networkを構築し、機械学習により身体活動年齢を推定可能な推定器を作成した。

(2) 睡眠疫学指標: 睡眠・覚醒判定において睡眠ポリグラフ検査と同等な精度を有するAMI社のアクチグラフとホルター心電図計との同時計測を行い、体幹加速度データから睡眠・覚醒を判定可能な判別器を作成した。体幹加速度データの重力成分と身体運動成分から1分毎の特徴量(基本統計や体幹角度などの4特徴量)を導出し、アクチグラフによる睡眠・覚醒判定結果を教師信号とするサポートベクターマシンにより、睡眠・覚醒判別器を作成した。入力特徴量は、因子分析とrelief-Fアルゴリズムにより選択した。一方、体幹角度データより入床、起床タイミングを推定するアルゴリズムを開発した。構築した判別器により約10万件のデータを解析し、睡眠指標(睡眠区間、睡眠効率、睡眠潜時など)を導出した。

(3) 日常生活動作分類: 加速度データから

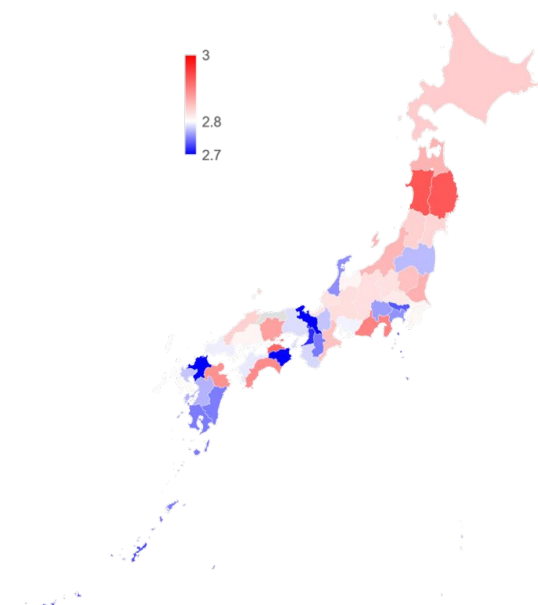


図3: 概日リズムのアクロフェーズ(活動中心時間で早寝・早起きと関連)の地域性。日の出・日の入り時刻との関連が存在。

日常生活動作を分類する目的で、重力成分と身体活動量成分より約200種類の特徴量を導出、次元圧縮手法を組み合わせたstacked autoencoderにより日常生活動作のクラスタリングを行った。一方、各クラスタリングに属する動作の同定を目的に、ビデオモニタリング実験を実施した。

### 4. 研究成果

(1) 身体活動量や概日リズムの年齢依存性、性別依存性、地域依存性、季節依存性などを明らかにした(図2、図3)。機械学習により「身体活動年齢」指標を作成した。これは、推定年齢と実年齢との乖離に基づくフレイルの客観的評価指標を提案するものである(論文執筆中、特許申請予定)。

(2) 体幹加速度データの特徴量に基づく睡眠・覚醒判別器を作成した。精度 $94.8 \pm 3.8\%$ 、異度 $95.5 \pm 4.7\%$ 、感度 $94.0 \pm 6.2\%$ の高精度で睡眠・覚醒が判別可能であった。また他の学習手法(kNN, kmeans++など)と比較して最も安定に性能を示すことを確認した。構築した判別器を使用し、約10万件のデータから睡眠指標(睡眠時間、睡眠潜時、睡眠効率、中途覚醒時間など)を導出した上、身体活動同様、年齢依存性、性別依存性、地域依存性、季節依存性などを明らかにした(論文執筆中)。

(3) 深層学習により、約200種類の特徴量に基づく日常生活動作のクラスタリング分類を行い、各クラスターと行動パターンとの関係性を検討した(論文執筆中、特許申請予定)。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

J. Hayano, K. Ohashi, Y. Yoshida, E. Yuda, T. Nakamura, K. Kiyono, Y. Yamamoto, Increase in random component of heart rate variability coinciding with developmental and degenerative stages of life, *Physiological Measurement*, Vol. 25, 39(5), pp. 054004-1-9, 2018.

DOI: 10.1088/1361-6579/aac007.2018  
志村広子、中村亨、金鎮赫、菊地裕絵、吉内一浩、山本義春、勤労者の日常生活下における行動、心理、生理、環境情報の統合連続モニタリングと大規模データベースの利活用、*ヒューマンインタフェース学会論文誌*、19巻、23-34頁、2017年

Foo Jerome Clifford, Noori Hamid Reza, Yamaguchi Ikuhiro, Vengeliene Valentina, Cosa-Linan Alejandro, Nakamura Toru, Morita Kenji, Spanagel Rainer, Yamamoto Yoshiharu, Dynamical state transitions into addictive behaviour and their early-warning signals, *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 284, 20170882-1-9, 2017年

(ア) DOI: 10.1098/rspb.2017.0882

[学会発表](計9件)

中村亨、強縦断・強横断身体活動データの健康・医療分野での利活用、第56回日本生体医工学会大会、2017年

Toru Nakamura, Stochastic Quantifiers of Behavioral Dynamics in Psychiatric, 39<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2017年

中村亨、IoTの時代の健康医療～行動インフォマティクスの創出に向けて～、バイオメクスフォーラム21研究会、2017年

中村亨、疾患動態の解明に向けた健康リスク検知、ジョイント、2017年

中村亨、身体加速度データの新たな価値創造による行動インフォマティクスの確立、ライフエンジニアリング部門シンポジウム2017、2017年

中村亨、日常生活下における行動、心理、生理、環境情報の統合モニタリングと大規模データベースの利活用、ライフエンジニアリング部門シンポジウム2017、2017年

中村亨、大規模身体加速度データベースの利活用による行動インフォマティクス、第57回日本生体医工学会、2018年

李俐、学習による身体加速度時系列データからの睡眠覚醒推定技術の開発、第57回日本生体医工学会、2018年

大東寛典、観測データに基づく信号生成システムの分岐構造の推定技術の開発、第57回日本生体医工学会、2018年

[その他]

国際研究集会：8th International Workshop on Biosignal Interpretation  
開催(2016年11月01日～2016年11月03日、大阪国際交流センター)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 亨 (NAKAMURA Toru)  
大阪大学・大学院基礎工学研究科・特任教授(常勤)  
研究者番号：80419473

(2) 研究分担者

山本 義春 (YAMAMOTO Yoshiharu)  
東京大学・教育学研究科・教授  
研究者番号：60251427

早野 順一郎 (HAYANO Junichiro)  
名古屋市立大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：90173054