

自由行動下 24 時間心電図ビッグデータ「ALLSATR」の生理学的 および臨床医学的価値

湯田 恵美[†] 古川由己[†] 吉田 豊[†] 早野順一郎[†]

概要: 情報通信技術の発展により、臨床検査として記録される 24 時間自由行動下のホルター心電図データがビッグデータとして蓄積されるようになり、また、そこに含まれる情報の詳細な分析によって日常生活の自律神経機能や健康リスクを予測する指標など、従来は捉えることのできなかった様々な生体情報を抽出できるようになった。これらの指標は日常生活下のヒトのダイナミックな生態を映し出すので、そこには背景にある自然環境・社会環境などの環境因子の変化の影響が反映されていると考えられる。そのような環境因子の影響は、従来行われてきた個々の心電図記録の観察だけではなかなか見えてこなかったが、データがビッグデータとして集積されると、それらがデータ全体の大きな変動要因として見えてくる。環境因子の臨床検査データへの影響については、これまでほとんど研究されてこなかったが、今後、生体情報のビッグデータを活用するためには、環境因子の影響をモデル化する研究が必要である。Allostatic State Mapping by Ambulatory ECG Repository (ALLSTAR) 研究では、日本全国で記録された数十万例規模のホルター心電図データについて 1 拍毎の心拍の時系列データベースを構築し、ホルター心電図指標に対する環境因子の影響の分析を行なっている。この規模のデータベースの効率的な解析や新しい解析技術の開発には、多くの人的・時間的および計算資源が求められ、オープンデータ化を視野に入れた展開が必要だが、そのためには倫理的な課題の解決と十分な情報セキュリティ技術が求められる。本稿では、ALLSTAR 研究から得られた成果を報告するとともに、生体ビッグデータ解析の意義と今後の課題を明らかにしたい。

キーワード: 24 時間心電図, 心拍変動, ビッグデータ, オープンデータ, ALLSTAR

Allostatic State Mapping by Ambulatory ECG Repository Significance and Issues of ALLSTAR Big Data Project

EMI YUDA[†] YUKI FURUKAWA[†] YUTAKA YOSHIDA^Z
JUNICHIRO HAYANO[†]

Abstract: Holter electrocardiogram (ECG) is the most widely distributed and successful 24-hour biological monitoring of ambulatory human beings. A plenty of methods and indices have been developed for analyzing Holter ECG signals that provided autonomic functions during daily life, long-term mortality risk in patients, sleep qualities, and sleep apnea. Allostatic State Mapping by Ambulatory ECG Repository (ALLSTAR) is a project that constructs a database of Holter ECG recorded all over Japan. So far, more than 400 thousands of 24-hour Holter ECG data has been registered and forming big data. Because Holter ECGs are recorded under daily activities, they are affected by the changes in natural and social environmental factors. Although the influences of environmental factors have been seldom recognized from individual ECG recordings, they become recognized as major factors determining variations observed in big data. Modeling of the effects of environmental factors seems important for clinical and other utilization of these biosignal big data. Also, given the scale and complexity of the database, large amount of human, time, and computational resources are required for analyzing them and developing the new method. Although making the database open data seems a useful solution, it is necessary to solve ethical issues and sufficient information security technology. In this paper, we report the results obtained from the ALLSTAR research, and also clarify the significance of biological big data analysis and future problems.

Keywords: 24-hour Ambulatory ECG, heart rate variability, big data, open data, ALLSTAR

1. はじめに

ホルター心電図は、自由行動下の生体信号の 24 時間連続モニタとして最も普及している方法で、日本では推定で年間延べ 120 万人分の 24 時間データが記録されている。記録には超小型・軽量の心電計が用いられ(図 1)、記録中の活動が制限されない。このような臨床検査としての品質が担保されたデータが、世界的規模で日々記録されている状況は人類史的にも貴重で、この情報をデータベース化するこ

とで、地球環境や災害、社会事象などが生体に与える影響についての情報が、経時的に視覚化できる可能性がある。

ホルター心電図検査では、1 回の検査で約 10 万心拍の心電図波形と心拍動間隔の時系列データが得られるが、医療で一次利用されているのは、心拍数の日内変化、病的不整脈の発生状況、心筋虚血を示す心電図波形変化の有無などに限られる。一方、研究を目的とする二次利用としては、心拍動間隔の時系列解析(心拍変動解析)が行われ[1-3]、現在も新しい解析法や指標が続々と報告されている[4-7]。

一方、ホルター心電図情報をビッグデータとしてデータベース化する試みや、他のデータベースと連携させる試み

[†]名古屋大学大学院医学研究科
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

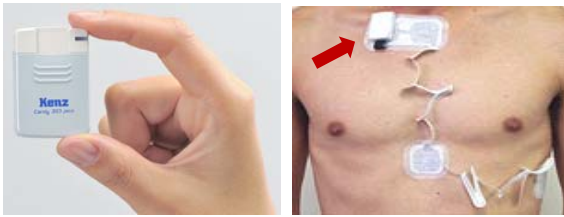


図1 超小型ホルター心電計(重さ 13g, 左)と, 防水電極とともに装着した状態(右, 矢印部が本体)

はこれまで殆どない。その主な理由は、ホルター心電図データが個々の医療機関で保管され、機関を超えた統合が行われなかった事による。ホルター心電図の特性を考えると、ビッグデータとしてのデータベースの構築はそのポテンシャルを引き出す重要なステップになることが期待される。

このような背景から、2010年に Allostatic State Mapping by Ambulatory ECG Repository (ALLSTAR)プロジェクト[8]が、7大学9名の研究者を中心に、データの所有者である(株)スズケン(名古屋)の協力を得て発足した。本プロジェクトは、日本全国で記録されるホルター心電図の約5%にあたる年間約6万件のホルター心電図データの収集とデータベース化を進めており、現在約40万件が登録されている。本論文では、当プロジェクトで得られた知見を基に、ホルター心電図ビッグデータの価値と課題について報告する。

2. ALLSTAR プロジェクト

2.1 プロジェクトの目的

ALLSTAR プロジェクトの目的は、日本全国で記録されるホルター心電図データから、環境因子が健康や疾患に与える影響の評価法を確立し、ホルター心電図の医療における利用価値の向上とともに、健康寿命の延伸を中心とする予測・予防医療の推進に貢献することである(図2)。

ホルター心電図検査は、通常の臨床検査と異なり、日常生活下で行われるため、そこから得られるデータには環境からの需要に反応した変動が含まれる。このようなデータを適切に解釈するには、内部環境の指標の恒常性をもって健康を定義する homeostasis の概念だけでは不十分で、環境からの要求に対する指標の適切な反応性をもって健康の定義とする allostasis の概念が必要である。プロジェクトの名称にある allostatic state mapping はこの考えに基づいており、ホルター心電図から得られる動的な心電現象を、環境因子の変化に対する生体反応として捉え、それを地理的・時間的にマッピングすることで、生体の負担度やそれによる健康リスクを視覚化するというプロジェクトの趣旨を表している。

ALLSTAR プロジェクトでは、その発足から2016年まで、年間3回のプロジェクト委員会を開催し、その中で、医療活動で得た生体情報の二次利用の倫理性、データベースの構築とセキュリティの担保、データの解析と結果の解釈などについて検討してきた。また、2017年には、日本生体工

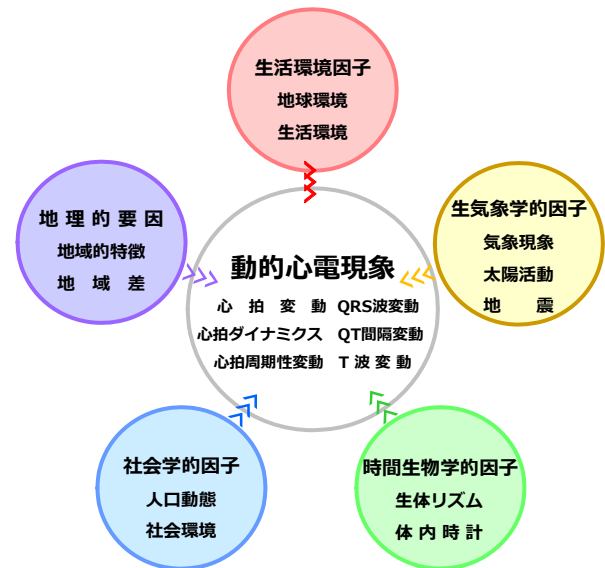


図2 ALLSTAR プロジェクトの目的(文献[8]より)

学会の専門別研究会として「バイオメディカル・ビッグデータ研究会」が発足し、ALLSTAR プロジェクトは、その中の活動テーマのひとつとして情報発信を行うと共に、生体情報のビッグデータに共通する課題として、データベースの構築、管理、運用、倫理的問題を検討している。

2.2 データベースの構築

ALLSTAR プロジェクトに使用されているデータは、(株)スズケンの札幌、東京、名古屋にある心電図解析センターが、医療機関から解析の依頼を受けた24時間ホルター心電図の内、検査対象者によるプロジェクトでの使用を拒否する申し出のあったもの(実際には殆どない)を除いた、全データである。したがって、対象となるホルター心電図は、疾患のスクリーニングや診断、重症度判定、治療効果判定など、何らかの医療上の目的で記録されたものである。

ALLSTAR プロジェクトのホルター心電図記録には、(株)スズケン社製のホルター心電計(Cardy 2, Cardy 2P, Cardy 203, Cardy 301, Cardy 302 Mini and Max, Cardy 303 pico and Cardy 303 pico+のいずれか)が使用されている。これらの心電計は、24時間の心電図をサンプリング周波数125 Hzでデジタル化して保存する。データは、札幌、東京、名古屋のいずれかの心電図解析センターに送られ、ホルター心電図解析器(Cardy Analyzer 05, (株)スズケン)によって、全ての心拍の不整脈判定と拍動間隔の測定が行われる。

解析センターは、ALLSTAR プロジェクトの目的のために、対象となるデータを匿名化し、年齢、性別、記録日時、記録場所(郵便番号)とともにデータベースに保存している。(株)スズケンは、収集、保存されたデータの研究目的での使用についてのライセンスを、ALLSTAR プロジェクト委員会に付与し、ポータブルハードディスクを介してデータをプロジェクトの専用サーバに転送している。

表 1 24 時間ホルター心電図から得られる心拍変動指標

指標	説明	目的
時間領域の解析 統計的指標 SDNN SDANN RMSSD pNN50 幾何学的指標 HRVTI	24 時間の NN 間隔の標準偏差(ms) 5 分毎の平均 NN 間隔の 24 時間に渡る標準偏差(ms) 連続する NN 間隔の差の自乗平均の平方根(ms) 差が 50 ms 以上の連続する NN 間隔の割合(%) 心拍変動 triangular index	急性心筋梗塞などの生命予後予測 [1,3,9,37] 自律神経障害のスクリーニング[1]
周波数領域の指標 HF LF LF/HF	高周波数(0.15-0.45 Hz)成分のパワー(ms ²) 低周波数(0.04-0.15 Hz)成分のパワー(ms ²) (パワーは自然体数値[ln]で表すこともある) LF 成分と HF 成分のパワーの比	自律神経機能評価[2,10,13]
VLF ULF	超低周波数(0.0033-0.04 Hz)成分のパワー(ms ²) 極低周波数(<0.0033 Hz)成分のパワー(ms ²) (パワーは自然体数値[ln]で表すこともある)	急性心筋梗塞などの生命予後予測 [1,3,9]
非線形解析の指標 α_1 α_2 β DC HRT λ	DFA による短時間(4-11 拍)スケーリング指数 DFA による長時間(>11 拍)スケーリング指数 両対数スペクトルによるスペクトル指数 PRSA による心拍数減速能 (ms) 心室性期外収縮に伴う heart rate turbulence 確率密度関数(PDF)の非ガウス性	急性心筋梗塞などの生命予後予測 [3,5,6,21]
周期性心拍数変動 Fcv Acv	Cyclic variation of heart rate (CVHR)の頻度 (/hr) CVHR の振幅	睡眠時無呼吸のスクリーニング[25,26] 循環器疾患の生命予後予測[7]

NN 間隔=連続する洞調律の R-R 間隔；DFA = detrended fluctuation analysis；PRSA=位相整流信号加算法

ALLSTAR データベースには、個々のホルター心電図データについて、年齢、性別、記録日時、記録場所の地理情報(郵便番号)とともに、24 時間の全心拍について、次の情報を時系列データとして登録している。(1) 心拍の時間的位置(精度 8 ms)、(2) 拍動間隔(精度 8 ms)、(3) 心拍の調律の種類を示すラベル、(4) 虚血性変化の指標。なお、ホルター心電図データの重要なアドバンテージは、心拍の調律の種類を示すラベルによって正常な洞調律の心拍と不整脈(心室性・心房性期外収縮、心房細動、心室頻拍など)とを識別できることである。この情報は、近年、普及している脈波信号のウェアラブルセンサの脈拍データからは得られない、心拍変動解析では、本来、洞調律の R-R 間隔(NN 間隔)だけを用いて解析する必要があることから、これはホルター心電図データの大きなメリットと言える。

なお、3 軸加速度センサーを内蔵するホルター心電計の導入に伴い、2010 年 11 月以降は、記録中の体位と身体活動の程度を表すアクチグラフが 24 時間に渡って、同時に記録されるようになった。3 軸のアクチグラフのデータは、x、y、z 軸それぞれ 31.25 Hz でデジタル化され、心電図とともにセンターに送られ、心電図情報と共にデータベースに登録されている。これによって、日常生活下のヒトの身体活動についてもデータベース化が始まり、それとともに心拍変動などの心電図から得られる指標の変化が、どのような

身体活動状況で生じたかを解析できるようになった。

2.3 倫理的対応

ALLSTAR プロジェクトは、名古屋市立大学大学院医学研究科及び医学部附属病院における医学系研究倫理審査委員会によって承認された研究プロトコルに従って実施している(承認番号 709, 2012 年)。また、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 12 月 22 日、文部科学省・厚生労働省告示第 3 号、平成 29 年 2 月 28 日一部改正)に基づいて、プロジェクトの目的とプロジェクトで利用する情報を、当プロジェクトのホームページ(<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/mededu.dir/allstar/>)およびホルター心電図データを所有する(株)スズケンのホルター心電図解析診断支援事業のホームページ(<http://www.suzuken.co.jp/product/holter/detail/>)で公開しており、その中で、検査対象者に自己の情報のプロジェクトにおける使用を拒否する機会を提供している。

3. ホルター心電図データベースの意義と課題

データベースの構築は、ホルター心電図情報の利用価値に新たな可能性とともに、それを引き出すための課題をもたらした。ホルター心電図データベースに期待される主な価値は、(1) 医療で一次利用される指標および研究目的で二次利用される指標の特性や規定因子解明のためのデータ、(2) 生理学的研究および臨床検査指標の開発のためのリフ

ァレンス, (3) データベースを自然および社会環境データベースと連携させることによる環境因子の生体作用に関するデータとしての可能性である。特に, 二次利用における心拍変動解析からは表 1 に示す様な多様な指標が得られる[1, 2, 9]。これらの指標のデータベース化によって, 従来知られていなかった各指標の生理学および臨床医学的特性の分析や, レファレンスの構築, 環境因子の地理的・時間的影響の解析などの可能性が生まれた。一方, そのための課題として, 自由行動下の生体信号の生理学的指標としての限界, 臨床検査として得られた指標の生理学的特性に対する疾患の影響, 診療で得られたデータの研究使用に関する倫理的問題などの課題が浮き彫りになってきた。以下, ALLSTAR プロジェクトの成果を基に, 使用目的ごとのデータベースの価値と課題について述べる。

3.1 日常生活の自律神経機能の評価

心拍変動指標の内, 高周波数(HF, 0.15-0.45 Hz)成分およびその低周波数(LF, 0.04-0.15 Hz)成分との比(LF/HF)は, 自律神経機能指標として受け入れられている(表 1)。HF 成分は心臓迷走神経のみによって伝達され[10], 起立や身体活動によって減少する[11, 12]ことから, 心臓迷走神経(副交感神経)活動の指標として利用されている。また, LF/HF は起立によって増加する[13]ことから交感神経の指標として使用されている[14]。

ホルター心電図からはこれらの”自律神経機能指標”が 24 時間に渡る時系列として得られることから, 日常生活の自律神経活動の変化を視覚化できることが期待されるが, そこにはいくつかの課題がある。まず, HF 成分を心臓迷走神経活動の指標として利用できるのは, 特定の条件が満たされる場合だけである。HF 成分は心臓迷走神経活動とは独立に, 呼吸数の減少および 1 回換気量の増加によって増大する[15]。また, HF 成分と心臓迷走神経活動の関連の機序は, HF 成分が休息によって増強する呼吸性洞性不整脈を反映することと, 休息は一般に心臓副交感神経活動の増加を伴うことによる間接的なものである[16, 17]。従って, HF 成分から心臓迷走神経活動が推定できるのは, 呼吸数および 1 回換気量の影響が制御された条件下で, 安静 - 緊張に伴って心臓迷走神経活動が変化する場合だけである。

一方, 交感神経活動指標としての LF/HF については, 測定条件だけでなく, 生理学的根拠に対する疑問もある[18]。LF/HF は立位で増加するが, それは主に HF パワーが立位によって減少することによる。LF パワーが立位によって増加するのは健常者の約 1/3 で, 1/3 では有意な変化なし, 残りの 1/3 ではむしろ減少する[19]。さらに, 心拍変動と生命予後との関連についての研究では LF/HF の増加ではなく, 逆にその低下が急性心筋梗塞後[20, 21]および高齢者[22]の死亡リスクと関連する。LF/HF が交感神経活動の指標であるとすると, このことは交感神経緊張が心血管系のリスクであるという事実と明確に矛盾している。

では LF/HF の減少はなぜ死亡リスクと関連するのか。著者らは ALLSTAR データベースを用いて, この疑問に対するひとつの答えを得ることができた[23]。ALLSTAR データベースの内, 24 時間の心電図と 3 軸加速度が同時記録されている 47,624 例において, 24 時間の記録中の体位(臥位)の割合と LF/HF との関連を調べたところ, LF/HF の 24 時間の平均値は, 臥位で過ごす時間の割合が大きい人ほど, 低下することを見出した。この結果は, LF/HF が立位で増加することから予想されるものであったが, LF/HF の低下の少なくとも一部は, 長い時間の臥床を強いられるような健康状態にあることと関連し, そのために死亡リスクと関連するものと考えられた。

自由行動下のホルター心電図で得られる HF 成分から心臓迷走神経活動を評価するには, 少なくとも測定時の体位と活動度, 呼吸状態についての情報が必要である。また, LF/HF については, 安易に交感神経活動の指標として用いるべきではなく, その評価や解釈においては少なくとも体位の影響を考慮にいれなければならない。これらの課題の解決には, 体位や活動度を 3 軸加速度センサーから, また呼吸数を心電図から推定する技術[24]などの併用によって推定する必要がある。さらに夜間に睡眠時無呼吸が起こると, 心拍の呼吸性変動である HF に直接影響するので, 心電図による睡眠時無呼吸の推定技術[25, 26]などを併用してその影響を排除する必要がある。

3.2 心拍変動のリファレンス値

心拍変動指標は, 加齢および性別の影響を受ける[27-31]。ただし, これらの報告の多くは, 検査室における短時間の心拍変動に関するものであり, 24 時間のホルター心電図から得られる心拍変動指標のリファレンス値についての報告は限られている。ホルター心電図は他の殆どの臨床検査とは異なり日常活動下で記録される。自由行動下の心拍変動指標は, 体位や活動, 睡眠・覚醒などの因子の影響を受け, 各因子の効果にも年齢や性別が影響する可能性がある。したがって, 多くの因子とその組み合わせが生じ,

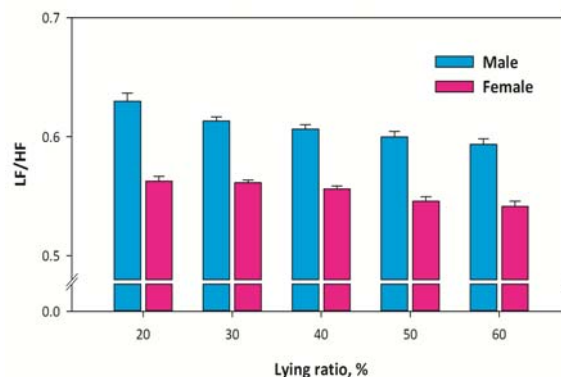


図 3. 心拍変動 LF/HF と 1 日のなかでの臥位時間の割合 (lying ratio)との関係。データは年齢の影響を調整した最小二乗平均と標準誤差を表す(文献[23]より)。

それぞれのカテゴリに対してのリファレンスを得るためには、膨大なデータの収集が求められる。

この観点から ALLSTAR データベースには、リファレンス値を決めるためのリソースとしての価値が期待されるが、そこには大きな課題がある。それは、データが健常者から得られたものではなく、診療上のなんらかの目的のために収集されたものであるということがある。この課題の完全な解決策は今のところ見つかっていないが、次善策として、スクリーニングや診断目的で検査を受け、結果が陰性であった群の抽出を進めているところである。

ホルター心電図から得られる心拍変動指標のリファレンス値に関する最近の話題として、Heart Rhythm 誌上での Sammito ら [32, 33] の報告とそれに対する Editorial comment [34] がある。Sammito らは、20 歳から 50 歳を 10 歳刻みでカバーする男女 695 例の様々な職業や社会階層のボランティアから得られた 24 時間ホルター心電図を基に、心拍変動指標のリファレンス値を報告した [32]。しかし、彼らの報告に対して、Bauer, Camm, Cerutti および Yamamoto ら 14 名の心拍変動研究のエキスパートの連名による Editorial comment が掲載され、その中で心拍変動の計算方法と指標の選択に誤りがあることが指摘された [34]。要約すると、(1) Sammito らは 24 時間の R-R 間隔時系列からトレンドを除去した後に SDNN などの 24 時間指標を計算したために、SDNN の主要成分である R-R 間隔の日内変動が除かれ、健常者にはあり得ない異常に低い SDNN 値になっている、(2) HF や LF のパワーを 256 秒のセグメント区切って計算し、しかも絶対値ではなく総パワーに対する比(normalized values)のみを報告しているため、本稿で LF/HF について先に論じたように、個々のセグメントの値がその時の体位によって強く影響され、それを体位情報が不明な 24 時間に渡って平均した値には生理学的にも臨床医学的にも意義はない、(3) 逆に、24 時間を 1 ブロックとする FFT 解析によってのみ得られる予後予測指標である VLF や ULF についてのデータが提示されていない、(4) 対象集団の不均一性が強く、24 時間心拍変動は生活環境や活動様式の影響を受ける可能性を考えると、そこから得られたレファレンス値の価値は少ない、という内容である。これに対して、Sammito らは標準的な方法で算出された SDNN や HF および LF パワーを追加報告している [33]。これらの議論の中心はテクニカルな問題であるが、24 時間心拍変動のリファレンス値についての現状と課題を示している。

3.3 他のデータベースとの連携

ALLSTAR プロジェクトは、ホルター心電図データベースの構築を通じ、環境因子が健康や疾患に与える影響の評価法の確立と、健康寿命の延伸を中心とする予測・予防医療の推進を目的としている。この観点から、ALLSTAR プロジェクトでは、他の様々な環境因子や健康寿命に関するデータベースとの連携による分析を行った。

環境が心拍変動に与える影響の解析としては、気象庁の気象データベース、気象庁地磁気観測所の地磁気データベース、国立天文台の月と地球の地心距離のデータベースなどとの関連である。特に、地球環境の変化が生態系に与える影響が懸念される中では、気温、気圧、湿度、日照時間が実環境において生体(ヒト)に与える影響を実測データから解析する意義は大きい。ALLSTAR データベースには、ホルター心電図の記録場所の郵便番号と記録日時が含まれる。したがって、測定地点の測定時の気象データとの連携が可能と考えられたが、それには測定地点とその場所に最も近く気象データベースを有する地上気象観測点(気象台、測候所、観測所)との間の対応が必要であった。そこで、日本全国の郵便番号について、その地点に最も近い観測点を地図上の特定し、郵便番号と直近観測点の ID 番号との対応表を作成した。この表によって、はじめて個々のホルター心電図データを、その記録地点の記録日の過去の気象データと連携させることが出来るようになった。さらに、気象が生体に与える影響の分析では、同じ観測値であってもその影響は、地域の住環境や季節によって異なる。現在、これらの要因を考慮して分析を進めているところである。

一方、ALLSATAR データベースと健康寿命のデータベースの連携として、心拍変動と健康寿命の地域差との関連を分析した [35]。健康上の理由で他人の力を借りることなく生きられる期間である健康寿命と、生きていられる期間である平均寿命との間には、男性で平均 9.02 年、女性で平均 12.40 年のギャップがある [36]。高齢人口が増加する中で、このギャップは社会の負担となることから、健康寿命の延伸は健康政策における喫緊の課題である。2013 年の厚生労働省のレポートによると、都道府県別の健康寿命には地域間で 3 年弱の差がある。そこで、ALLSTAR ビッグデータを用いて、健康寿命の地域差と、心拍変動指標との関係を調べたところ、都道府県別の健康寿命と、年齢の影響を調整した県別の心拍変動 (SDNN) との間には、男女とも、正の関連がある事がわかった。さらに、男女それぞれにおいて、健康寿命の長さによって都道府県を人口の合計ができるだけ等しくなるように 3 グループに分けたところ、男女とも、SDNN は、健康寿命の長さの順で大きくなった (図 4 上段)。一方、平均寿命のランキングによって都道府県を分けた場合には、男女とも SDNN の大きさに有意な関連はなかった (図 4 下段)。

平均寿命を短縮する因子は死因であり、3 大死因として知られている悪性腫瘍、心疾患、脳血管障害の寄与が大きい。一方、健康寿命の短縮には、認知症、フレイル(加齢による衰弱)、脳血管障害の寄与が大きい [36]。したがって、健康寿命を延伸するためには、認知機能および身体機能の不活発化の予防が必要で、それに適した指標のセルフモニタリングによる早期発見が必要かも知れない。24 時間心拍変動の SDNN の低下は、心筋梗塞後の死亡率の予測因子で

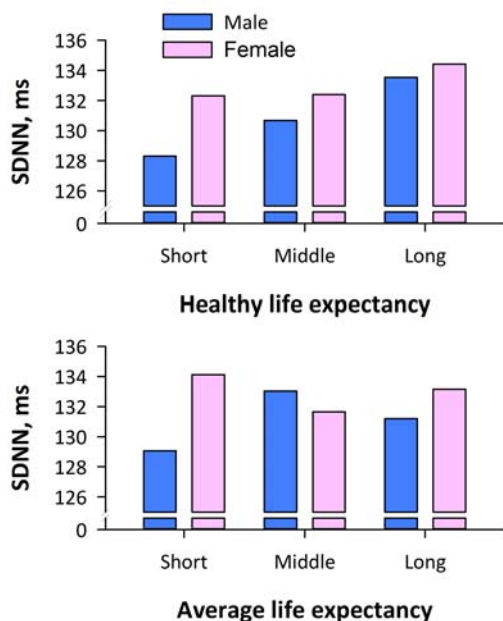


図4 健康寿命および平均寿命と心拍変動
 データは年齢の影響を補正した最小二乗値平均値を示す。標準誤差は全ての群で 0.4 ms 未満である。
 Average life expectancy = 平均寿命, healthy life expectancy = 健康寿命, SDNN = 24 時間の洞調律心拍動間隔の標準偏差 (文献[35]の図を改変)

あるが[5, 37], 少なくとも精神的, 身体的活動時には心拍変動が減少する[1, 2]. SDNN と認知機能および身体機能の不活発化との関係は単純ではないが, この知見は, 心拍変動のデータベースから, 健康寿命延伸のためのモニタリング指標が得られる可能性を示唆するものと考えられる。

3.4 ALLSTAR データベースの課題

24 時間ホルター心電図記録には多くの情報が含まれ, 日々データが蓄積されている。この状況を考えると, この情報全体を活用する技術の開発には, 膨大な人的・時間的および計算資源が必要で, プロジェクトの推進のためには, 多くの研究者の間でのデータベースの共有が必要である。また, その結果として, データベースの透明性と信頼性の向上, プロジェクトに対する学会や医師会の参加, 官民協働の推進, 経済や行政の効率化など多くのメリットも期待できる。一方, ホルター心電図データの共有範囲のコントロールとセキュリティの確保はプロジェクトの最重要課題でもある。

まず, 第1の課題は医療の目的で収集されたデータの二次利用の倫理性と, データを所有している企業(本プロジェクトでは(株)スズケン)が受けるかも知れない社会的批判や風評被害のリスクのマネジメントである。医療情報の研究活用に関する倫理性に関しては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 12 月 22 日, 文部科学省・厚生労働省告示第 3 号, 平成 29 年 2 月 28 日一部改正)に基づいて, 研究機関の倫理審査委員会の承認を受け

た研究計画書に従って実施することが求められる。したがって, 同指針の目的および方針にある「社会的及び学術的な意義を有する研究の実施」という要件が担保される仕組みが必要である。また, 現時点では医療情報の公益利用についての十分な社会的コンセンサスも得られているとはいえない。医療情報の二次利用のためのオープンデータ化というさらに広い枠組みの検討も同時に必要である。

第2に, 医療ビッグデータの二次利用には, データの匿名化技術によるプライバシー保護の徹底が前提となる。ALLSTAR データベースの個々のデータは, 年齢, 性別の他に, 秒単位の測定日時と測定地点の郵便番号と結びつけられている。現在のデータ数から見ると, 分析の方法によっては粒度が細かすぎて, 十分な匿名性が保てない可能性がある。特に, データベースを他のデータベースと連携させた場合には, 匿名性に関するリスクが急速に高まる可能性がある。さらに, ホルター心電図データは R-R 間隔だけでも 10 万拍分の時系列データであることから全く同じデータが存在する確率は殆どなく, 元のデータを持っている人はそのデータがデータベースに含まれているかどうかを確かめることができる。

ALLSTAR データベースを活用し, そこから十分なメリットを引き出すためには, 二次利用のしやすさを考慮したデータ形式も重要な検討事項である。ホルター心電図データでは個々の心拍に対して, その調律についてのデータが付随しており, 心拍変動解析においては必須の情報となる。また, 心拍変動解析には標準化されたアルゴリズムを用いる必要があるため, 基本的な心拍変動指標については, 適切なアルゴリズムで計算した結果を個々のデータに付随させることも考えられる。今後, ホルター心電図データの特徴や可能性を考慮したデータ形式を検討する必要がある。

ALLSTAR データベースには多くの課題がある。倫理的な問題や社会的なコンセンサスの形成は, ALLSTAR データベースだけを対象とする議論や方策では解決が困難で, 他の生体情報データベースにも共通する課題としての解決が必要と考える。この議論の幅を広げ, より多くの見識を得るために, 日本生体工学会において 2017 年に発足した専門別研究会「バイオメディカル・ビッグデータ研究会」では, 生体情報ビッグデータのオープンデータ化における課題を中心テーマのひとつとして検討して行く予定である。

4. おわりに

自由行動下のヒトの生体信号の長時間連続記録である 24 時間心電図ビッグデータの生理学および臨床医学的価値と課題について, ALLSTAR プロジェクトを中心に述べた。ホルター心電図ビッグデータには他の手段では得られないメリットがあるが, その十分な活用のためには解決すべき多くの課題がある。その解決のための議論の場の形成に本論文が資することができれば幸甚である。

参考文献

- [1] A. J. Camm, M. Malik, J. T. Bigger, Jr., G. Breithardt, S. Cerutti, R. J. Cohen, *et al.*, Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use., *Circulation*, vol. 93, pp. 1043-65, Mar 1 1996.
- [2] J. Hayano, Introduction to heart rate variability, in *Clinical assessment of the autonomic nervous system*, S. Iwase, J. Hayano, and S. Orimo, Eds., ed Japan: Springer, 2016, pp. 109-127.
- [3] E. Watanabe, K. Kiyono, Y. Yamamoto, and J. Hayano, Heart rate variability and cardiac diseases, in *Clinical assessment of the autonomic nervous system*, S. Iwase, J. Hayano, and S. Orimo, Eds., ed Japan: Springer, 2016, pp. 163-178.
- [4] G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel, R. Schneider, K. Ulm, L. Rolnitzky, *et al.*, Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction, *Lancet*, vol. 353, pp. 1390-1396, 1999.
- [5] A. Bauer, J. W. Kantelhardt, P. Barthel, R. Schneider, T. Makikallio, K. Ulm, *et al.*, Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study, *Lancet*, vol. 367, pp. 1674-1681, 2006.
- [6] K. Kiyono, J. Hayano, E. Watanabe, Z. R. Struzik, and Y. Yamamoto, Non-Gaussian heart rate as an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure, *Heart Rhythm*, vol. 5, pp. 261-268, 2008.
- [7] J. Hayano, F. Yasuma, E. Watanabe, R. M. Carney, P. K. Stein, J. A. Blumenthal, *et al.*, Blunted cyclic variation of heart rate predicts mortality risk in post-myocardial infarction, end-stage renal disease, and chronic heart failure patients, *Europace*, Oct 26 2016.
- [8] *Allostatic State Mapping by Ambulatory ECG Repository (ALLSTAR)* Available: 2017.8.5
<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/mededu.dir/allstar/index.html>
- [9] *Dynamic electrocardiography*. New York: Wiley-Blackwell, 2004.
- [10] R. D. Berger, J. P. Saul, and R. J. Cohen, Transfer function analysis of autonomic regulation. I: canine atrial rate response, *American Journal of Physiology*, vol. 256, pp. H142-H152, 1989.
- [11] B. Pomeranz, R. J. Macaulay, M. A. Caudill, I. Kutz, D. Adam, D. Gordon, *et al.*, Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis, *Am J Physiol*, vol. 248, pp. H151-3, Jan 1985.
- [12] Y. Arai, J. P. Saul, P. Albrecht, L. H. Hartley, L. S. Lilly, R. J. Cohen, *et al.*, Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise, *American Journal of Physiology*, vol. 256, pp. H132-H141, 1989.
- [13] M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, *et al.*, Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog, *Circulation Research*, vol. 59, pp. 178-193, 1986.
- [14] G. Parati, G. Mancia, M. Di Rienzo, and P. Castiglioni, Point: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation, *Journal of Applied Physiology*, vol. 101, pp. 676-8; discussion 681-2, Aug 2006.
- [15] J. Hayano, S. Mukai, M. Sakakibara, A. Okada, K. Takata, and T. Fujinami, Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate, *American Journal of Physiology*, vol. 267, pp. H33-H40, 1994.
- [16] J. Hayano, F. Yasuma, A. Okada, S. Mukai, and T. Fujinami, Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency, *Circulation*, vol. 94, pp. 842-7, Aug 15 1996.
- [17] J. Hayano and F. Yasuma, Hypothesis: respiratory sinus arrhythmia is an intrinsic resting function of cardiopulmonary system, *Cardiovascular Research*, vol. 58, pp. 1-9, 2003.
- [18] J. A. Taylor and P. Studinger, Counterpoint: cardiovascular variability is not an index of autonomic control of the circulation, *Journal of Applied Physiology*, vol. 101, pp. 678-81; discussion 681, Aug 2006.
- [19] J. Hayano, S. Mukai, H. Fukuta, S. Sakata, N. Ohte, and G. Kimura, Postural response of low-frequency component of heart rate variability is an increased risk for mortality in patients with coronary artery disease, *Chest*, vol. 120, pp. 1942-1952, 2001.
- [20] M. T. La Rovere, J. T. Bigger, Jr., F. I. Marcus, A. Mortara, P. J. Schwartz, and A. Investigators, Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction, *Lancet*, vol. 351, pp. 478-484, 1998.
- [21] H. V. Huikuri, T. H. Mäkkilä, C. K. Peng, A. L. Goldberger, U. Hintze, M. Moller, *et al.*, Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction, *Circulation*, vol. 101, pp. 47-53, 2000.
- [22] H. Tsuji, F. J. Venditti, Jr., E. S. Manders, J. C. Evans, M. G. Larson, C. L. Feldman, *et al.*, Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort: The Framingham Heart Study, *Circulation*, vol. 90, pp. 878-883, 1994.
- [23] Y. Yoshida, Y. Furukawa, H. Ogasawara, E. Yuda, J. Hayano, and A. R. Group, What Does LF/HF of Heart Rate Variability in Ambulatory Monitoring Mean? - Effect of Body Position during Monitoring, in *Proceedings of the 2016 IEEE 5th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE)*, Kyoto, Japan, 2016, pp. 214-215.
- [24] E. Helfenbein, R. Firoozabadi, S. Chien, E. Carlson, and S. Babaeizadeh, Development of three methods for extracting respiration from the surface ECG: a review, *J Electrocardiol*, vol. 47, pp. 819-25, Nov-Dec 2014.
- [25] J. Hayano, E. Watanabe, Y. Saito, F. Sasaki, K. Fujimoto, T. Nomiyama, *et al.*, Screening for obstructive sleep apnea by cyclic variation of heart rate, *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 4, pp. 64-72, Feb 2011.
- [26] J. Hayano, T. Tsukahara, E. Watanabe, F. Sasaki, K. Kawai, H. Sakakibara, *et al.*, Accuracy of ECG-based screening for sleep-disordered breathing: a survey of all male workers in a transport company, *Sleep Breath*, vol. 17, pp. 243-51, Mar 2013.
- [27] D. C. Shannon, D. W. Carley, and H. Benson, Aging of modulation of heart rate, *Am J Physiol*, vol. 253, pp. H874-H877, 1987.
- [28] L. A. Lipsitz, J. Mietus, G. B. Moody, and A. L. Goldberger, Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt: Relations to aging and risk of syncope, *Circulation*, vol. 81, pp. 1803-1810, 1990.
- [29] D. M. Simpson and R. Wicks, Spectral analysis of heart rate indicates reduced baroreceptor-related heart rate variability in elderly persons, *Journal of Gerontology*, vol. 43, pp. M21-M24, 1988.
- [30] M. W. Agelink, R. Malessa, B. Baumann, T. Majewski, F. Akila, T. Zeit, *et al.*, Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate, *Clin Auton Res*, vol. 11, pp. 99-108, Apr 2001.
- [31] H. A. Abhishekh, P. Nisarga, R. Kisan, A. Meghana, S. Chandran, R. Trichur, *et al.*, Influence of age and gender on autonomic regulation of heart, *J Clin Monit Comput*, vol. 27, pp. 259-64, Jun 2013.
- [32] S. Sammito and I. Bockelmann, Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures, *Heart Rhythm*, vol. 13, pp. 1309-16, Jun 2016.
- [33] S. Sammito and I. Bockelmann, New reference values of heart rate variability during ordinary daily activity, *Heart Rhythm*, vol. 14, pp. 304-307, Feb 2017.
- [34] A. Bauer, A. J. Camm, S. Cerutti, P. Guzik, H. Huikuri, F. Lombardi, *et al.*, Reference values of heart rate variability, *Heart Rhythm*, vol. 14, pp. 302-303, Feb 2017.
- [35] E. Yuda, Y. Furukawa, Y. Yoshida, J. Hayano, and A. p. investigators, Association between regional difference in heart rate variability and Inter-prefecture ranking of healthy life expectancy: ALLSTAR Big Data Project in Japan, in *Big Data Technologies and Applications: Proceedings of the 7th EAI International Conference, BDTA 2016*, J. J. Jung and P. Kim, Eds., ed Seoul, Korea: Springer Nature, 2017, pp. 23-28.
- [36] *Progress of each goal in Healthy Japan 21 (2nd stage), the Ministry of Health, Welfare, and Labour*. Available: 2017.8.5
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/sinntyoku.pdf>
- [37] R. E. Kleiger, J. P. Miller, J. T. Bigger, Jr., A. J. Moss, and G. the Multicenter Post-Infarction Research, Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction, *Am J Cardiol*, vol. 59, pp. 256-262, 1987.