

## 心拍間隔時系列のアトラクタ上の近傍点間距離を用いた 糖尿病診断指標の検討

### On Diagnosis Index of Diabetes Based on Distance Between Neighboring Points on Attractor of Heart Beat Interval Signal

井上 知也† 汐崎 陽† 丸岡 玄門† 小杉 圭右‡ 増山 理§  
Tomoya Inoue Akira Shiozaki Genmon Maruoka Keisuke Kosugi Tohru Masuyama

#### 1. まえがき

現在日本では約 600 万人もの糖尿病患者が存在すると推定されている。その数が年々増加しており [1], 糖尿病を早期に発見, 治療するための正確な診断方法が必要とされている。糖尿病は合併症の重症度により, 進行度を評価することができる。糖尿病の合併症としては自律神経障害, 網膜症, 腎症があげられる。なかでも自律神経障害は糖尿病の初期の段階で現れる。これを評価することは心臓血管系の異常の早期発見に役立つ。自律神経は心臓血管系を支配しているので, 心拍の 1 拍ごとの間隔を記録した心拍間隔時系列には自律神経障害の影響が現われると考えられる。心臓血管系のシステムは非線形システムであるので, そのシステムの多次元空間に描く軌跡 (アトラクタ) にも変化が現れ, その変化を新たな特徴量として見出せるのではないかと考えられる。アトラクタの構造の特徴を表すものに, アトラクタ上の各点とその最近傍点との距離がある。本研究ではアトラクタ上の各点の最近傍点との距離で心臓血管系の自律神経活動の程度を定量化し, 糖尿病の合併症の評価に役立てることを目的とする。

#### 2. アトラクタの再構成

アトラクタ上の各点とその最近傍点との距離を求めるためにはアトラクタを把握する必要がある。しかし現実のシステムにおいては, 1 次元の時系列データしか観測できないことが多い。よって 1 次元のデータからアトラクタを描く必要がある。1 次元のデータからアトラクタを再構成する方法として, 信号を時間遅れ座標系に埋めこむ方法が用いられる。これはある信号  $x(t)$  が観測されたとき, 時間遅れの大きさを  $\tau$  として,  $m$  次元の再構成状態空間において

$$v(t) = (x(t), x(t + \tau), \dots, x(t + (m - 1)\tau)) \quad (1)$$

を構成する方法である。時間遅れ  $\tau$  は相互情報量により決定する [2]。

再構成に用いる次元  $m$  は相関次元を用いて決定する。相関次元の推定に用いられる GP 法 [3]-[4] では, まず次式で定義される相関積分  $C(\epsilon)$  を求める。

$$C(\epsilon) = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j=1}^N I(\epsilon - |v(i) - v(j)|) \quad (2)$$

ただし,  $I$  はヘビサイド関数である。このとき相関次元  $D$  は,

$$D = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log C(\epsilon)}{\log \epsilon} \quad (3)$$

となる。 $\epsilon$  を小さくしていった相関次元を求めれば良いが, 実データは有限であるので 0 に近づけるには限界がある。よって相関次元を求めるには,  $\epsilon$  がデータの分散に比べて極めて小さい範囲で  $\log C(\epsilon) - \log \epsilon$  プロットを描き, ほぼ直線とみなすことのできる領域の傾きを求める。直線領域の決定方法によっては推定値に大きな差が出てしまうことがある。そこで本稿では, 客観的な直線領域の決定方法として相関係数を使った方法を用いる。相関係数の絶対値が 1 に近いほど, 対象領域が直線であるとみなすことができる。求められた相関係数があるしきい値以上となる最大の領域を直線領域とする。そして直線領域における傾きを最小二乗法で求める。ここで求められた傾きの値を相関指数という。埋め込み次元の値を大きくしながら, それぞれの埋め込み次元における相関指数を求める。実際のアトラクタの次元よりも埋め込み次元が小さければ, 相関指数はその埋め込み次元にほぼ等しくなる。埋め込み次元の増加にともない相関指数は飽和する。そのとき収束していく値が相関次元である。実際の解析では相関指数が完全に収束することはまれなので, ある程度の収束が見られる範囲において相関指数を平均することによって相関次元を得る。求められた相関次元により, すべての被験者のシステムが飽和したとみなすことのできる次元を再構成に用いる次元  $m$  とする。

#### 3. 近傍点間の距離の求め方

2 章で再構成されたアトラクタを用いて最近傍点間の距離を求める。時刻  $t$  におけるアトラクタ上のある 1 点を  $v(t)$  とし,  $v(t)$  の最近傍点  $v(t')$  を探索する。 $v(t)$  と  $v(t')$  の 2 点間距離  $d(v(t), v(t'))$  を求め, 対数をとる。この操作をすべてのアトラクタ上の点において行う。そして, それらの平均値  $S$  を求める。 $S$  は次式で定義される。ここで  $N$  はアトラクタ上の点の数である。

$$S = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \log d(v(t), v(t')) \quad (4)$$

なお最近傍点の探索において,  $v(t)$  の時系列上の前後の  $k$  点は最近傍点の候補から除外するものとする。

#### 4. 実験

本実験では糖尿病患者 11 人, 健常者 14 人のデータを用いて最近傍点距離の平均  $S$  を求めた。解析対象とする心拍間隔時系列は測定時の条件が各被験者とも同一であ

† 大阪府立大学大学院工学研究科

‡ 大阪警察病院内科

§ 兵庫医科大学循環器内科

表1 糖尿病患者と健常者の最近傍点距離の平均  $S(\times 10^{-6})$ 

条件	糖尿病患者	健常者	$t_0$
安静時 10000 点	381±35	461±30	4.90
安静時 20000 点	219±17	269±14	5.35
体動時 10000 点	433±46	567±164	2.74

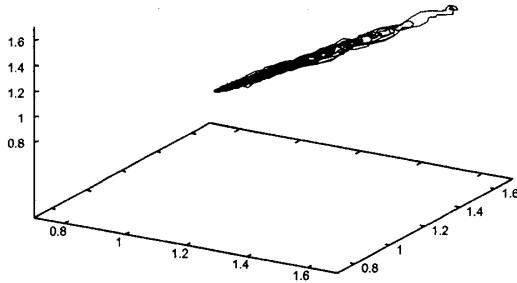


図1 糖尿病患者の3次元に射影したアトラクタの例

ることが望ましい。そこで本実験では心拍間隔が最も広がる区間、つまり最も安静にしている時間帯(安静時)と心拍間隔が最も狭くなる区間、つまり最も体を動かしている時間帯(体動時)を用いた。またサンプリング間隔を等しくするために、心拍間隔時系列を心拍数時系列に変換[5]して解析を行った。またデータ点数は多ければ多いほど正確な最近傍点を得ることができる。そこでデータ点数の違いと安静時と体動時との違いを見るために心拍間隔時系列から変換した心拍数時系列の安静時 10000 点、20000 点、そして体動時 10000 点を用いて最近傍点距離の平均を求めた。アトラクタを再構成する際の時間遅れ  $\tau$  は相互情報量により各被験者とも 1 とした。相関係数のしきい値を 0.8 とした。アトラクタの相関次元はすべての被験者において 6 未満であったので、再構成に用いる次元を 6 とした。また、最近傍点を求める際の  $k$  は 5 とした。安静時 10000 点、20000 点と体動時 10000 点における実験の結果を表 1 に示す。最近傍点との距離の平均である  $S$  は両群における被験者の平均値 ± 標準偏差で示す。  $t_0$  は  $t$  検定における検定統計量で、大きければ大きいほど糖尿病患者と健常者に差異があることを示す。安静時 10000 点、20000 点は危険率 0.1% で、体動時 10000 点は危険率 5% で糖尿病患者と健常者に有意差があることがわかった。

## 5. 考察

本章では解析の結果について考察する。安静時 10000 点、20000 点は危険率 0.1% で、体動時 10000 点は危険率 5% で糖尿病患者と健常者の最近傍点距離の平均 ( $S$ ) に有意差があることがわかった。このことから糖尿病患者と健常者のアトラクタの空間上の広がりには違いがあったと考えられる。糖尿病患者と健常者の心拍数時系列を 3 次元に射影したアトラクタの例をそれぞれ図 1、図 2 に示す。両図を見るとかなり空間上の広がり具合が違うことがわかる。このことからアトラクタの空間上の広がりの違いが  $S$  を通じて現れたと考えられる。糖尿病患者は合併症の自律神経障害により、副交感神経の活動が低下することが知られている。これにより心拍数時系列の振幅が小さくなり、アトラクタの空間上の広がりが

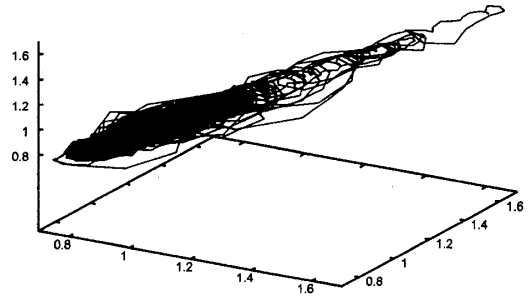


図2 健常者の3次元に射影したアトラクタの例

小さくなったと考えられる。これにより  $S$  が自律神経障害の評価に有効であると考えられる。本稿では 3 つの条件で実験をした。安静時 10000 点と 20000 点と比較すると、安静時 20000 点では  $S$  は小さくなっており、  $t_0$  は大きな値をとっている。データ点数が増加することでより正確な最近傍点を得られ、  $t_0$  が向上したと考えられる。よってデータ点数はできるだけ多い方がよいと言える。また安静時 10000 点と体動時 10000 点を比較すると、安静時の方が  $t_0$  が大きいことがわかる。この原因としては、体動時において副交感神経の活動が抑制されてしまうためと考えられる。

## 6. むすび

糖尿病患者と健常者の心拍間隔時系列からアトラクタ上の各点の最近傍点との距離の平均を求め、それが糖尿病の診断指標となりうるかどうかを調べた。安静時の 10000 点、20000 点と体動時 10000 点の心拍数時系列において  $t$  検定の結果より、糖尿病患者と健常者のアトラクタの各点における最近傍点との距離の平均に有意差があることがわかった。これより、最近傍点距離が糖尿病診断の指標となりうる可能性を見出した。本稿で述べた手法は正確な最近傍点を求めるために多くのデータ点数を必要であった。そのため今後の課題としては、短時間のデータによる糖尿病診断の手法の検討があげられる。

## 参考文献

- [1] 門脇 考：“糖尿病の分子医学,” 羊土社, 1992
- [2] 佐光 興亜：“心臓血管系のカオス,” 数理科学, no.381, pp.44-47, サイエンス社, 1995.
- [3] 合原 一幸, 池口 徹, 山田 泰司, 小室 元政：“カオス時系列解析の基礎と応用” 産業図書, 2000.
- [4] 宮野 尚哉：“複雑システムと時系列解析,” *Computer Today*, no .99, pp.4-11, サイエンス社, 2000.
- [5] Ronald D.Berger, Solange Akselder ,David Gordon and Richard J.Cohen：“An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability,” *IEEE Trans. Biomed. Eng* , vol.BME-33, pp.900-904,1986