

生体信号の移動エントロピー解析に基づく自律神経活動の評価

Evaluation of the Autonomic Nervous Activity Based on Transfer Entropy of Biological Signals

坂本真^{*}, 杉田典大^{**}, 吉澤誠^{***}, 阿部誠^{**}, 狩野佑介^{**}, 山家智之[†]

Makoto Sakamoto^{*}, Norihiro Sugita^{**}, Makoto Yoshizawa^{***},
Makoto Abe^{**}, Yusuke Kano^{**}, Tomoyuki Yambe[†]

^{*}東北大学大学院医工学研究科, ^{**}東北大学大学院工学研究科,
^{***}東北大学サイバーサイエンスセンター, [†]東北大学加齢医学研究所

^{*}Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University,

^{**}Graduate School of Engineering, Tohoku University,

^{***}Cyberscience Center, Tohoku University

[†]Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

キーワード： 移動エントロピー (transfer entropy), 血圧調整システム (blood pressure control system),
圧受容器反射 (baroreflex), 心臓血管系 (cardiovascular system)

連絡先： 〒 980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

東北大学サイバーサイエンスセンター 先端情報技術研究部 吉澤・本間研究室

坂本真, Tel.: (022)795-7130, Fax.: (022)795-7129, E-mail: sakamoto@yoshizawa.ecei.tohoku.ac.jp

1. はじめに

生体循環系は生命維持に関わる重大な任務を負った制御システムである。そのため、循環系に関わる疾患には重大な疾患となるものが多数ある。その例として、日本人の三大死因でもある脳血管障害（脳卒中）や心臓疾患が挙げられる。これらの疾患は高血圧症と関係が深いとされており、収縮期血圧が高くなるほど脳卒中や虚血性心疾患による死亡リスクが上昇するという報告がされている¹⁾。このように、高血圧症と死亡率の高さとの関連から、高血圧症の原因の解明が喫緊の課題となっている。

高血圧症の原因としては大動脈弁閉鎖不全症（心拍出量に関するもの）や粥状動脈硬化（循環

血液量に関するもの）が挙げられるが、このように原因がわかるものは全体の5~10%程度で残りの90%以上のものについては原因が明確にはなっておらず、本態性高血圧と呼ばれている²⁾。本態性高血圧の原因については様々な検討がなされているが、その1つとして圧受容器反射の異常が報告されている^{3, 4)}。圧受容器反射とは、頸動脈洞と大動脈弓にある圧受容器により血圧を常にモニターして中枢神経に伝え、心臓や血管の働きを介して血圧の変動を急速に修正する循環反射であり、血圧調整システムの大部分を担っている。本態性高血圧患者では、この圧受容器反射がうまく機能していないか、その反射作用が弱いために血圧調整が正常に行わ

れない可能性がある。したがって、この血圧調整システムの機序を詳しく解析することによって、高血圧症の原因の解明につながる知見が得られる可能性がある。

血圧調整システムを評価する場合、従来では、血圧調整の大部分を担う圧受容器反射を血圧変動から心拍数変動への開ループ系とみなし、線形性に基づき Δ 心拍数/ Δ 血圧 などの指標を用いていた。だが、実際には閉ループを成している血圧変動と心拍数変動の間を開ループ系とみなしているため、このような従来の方法では正確な評価を行っているとは言えず、基本的に信号間の因果関係を知ることはできない。また、従来の血圧調整に関する研究のほとんどが心拍数変動との関係を解析したものであったが、Fig.1 に示したモデルのように、実際の血圧調整は末梢血管抵抗などの心拍数以外の生理信号も大きく関わっており、システムの機構を理解するためには血圧と心拍数との関係だけでは不十分である可能性がある。

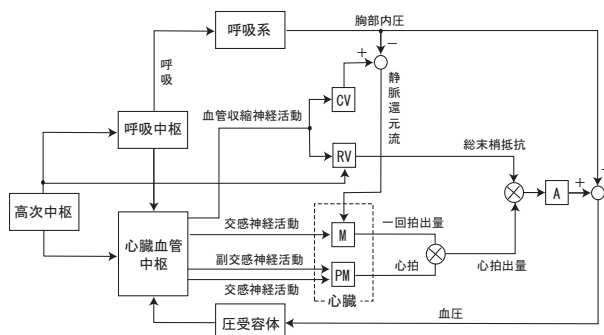


Fig. 1 Mulder による循環系の血圧制御性モデル⁵⁾ (M:心筋細胞, PM:洞房結節, RV:抵抗血管, CV:容量血管, A:動脈圧)。

これに対して本研究では、2つの信号間における確率的因果関係を解析することができる移動エントロピー (transfer entropy: TE)⁶⁾ 解析に着目した。TE は確率変数によって定義される情報量を用いて計算され、線形解析だけでなく、非線形やカオス性を含む時系列の解析にも適している。加えて、TE を用いた解析で遅延時

間を考慮することにより、時系列相互間の情報の移動方向、すなわち因果関係の方向を推定することができる。したがって、本研究では、血圧調整システム内の複数の信号間において TE 解析を行い、それぞれの信号間の因果関係を調べることで血圧調整システムの機序の解明を目指した。

2. 従来の2つの信号間における因果関係の推定方法

従来、2つの信号間における関係性を調べる方法としては、相互相関関数、コヒーレンス関数などの線形解析法や、相互情報量、相対エントロピーなどを用いる非線形解析法が挙げられる。これらは、2つの信号間における関係の強さの程度を評価するのに適しているが、2つの信号を入れ替えて評価しても同様の結果となるため、そのまま用いた場合、因果性という情報の流れる方向までを含めて解析することには適していない。

これに対し、相互相関関数では、情報の流れが一方向のみであれば時間差からその方向を推定できる。しかし、2つ以上の成分があり双方向に流れている場合には、その検出は困難である⁷⁾。また、遅れ時間を考慮した相互情報量である遅延相互情報量 (time delayed mutual information: TDMI)⁸⁾ などに関しても、周期的な変化をする信号間では正しく因果関係が推定できないと報告されている⁹⁾。本研究の解析対象である生体システム内の信号は周期的変動をするため、TDMI によって信号間の因果関係を推定することは難しいと考えられる。

3. 移動エントロピー

従来の方法と異なり、TE は周期的変動をする信号間であっても正しく因果関係を推定できることが分かっている⁹⁾。また、Schreiber⁶⁾ は

TE を用いることで結合写像格子系を用いた情報移動方向の推定を行っており，TE は非線形的な変動をする信号間にも適用できることが分かっている．以下，TE の計算方法について述べる．

2 つの変数 X と Y について，時刻 t における実現値をそれぞれ $x(t)$ ， $y(t)$ とすると，変数 X から変数 Y へ時間 τ 後に移動するエントロピー $TE(X, Y, \tau)$ は (1) 式のように定義される．なお， $\langle \cdot \rangle_t$ は時間平均を表す．

$$TE(X, Y, \tau) = \left\langle \log_2 \frac{p_{Y|YX}(y(t+\tau)|y(t), x(t))}{p_{Y|Y}(y(t+\tau)|y(t))} \right\rangle_t \quad (1)$$

ここで， $p_{Y|YX}(y(t+\tau)|y(t), x(t))$ と $p_{Y|Y}(y(t+\tau)|y(t))$ は，共に条件付き確率密度関数であり，Bayes の定理を用いて結合確率密度関数で表すことができる．これについて， $p_{Y|YX}(y(t+\tau)|y(t), x(t))$ の場合を (2) 式に示す．

$$p_{Y|YX}(y(t+\tau)|y(t), x(t)) = \frac{p_{YYX}(y(t+\tau), y(t), x(t))}{p_{YX}(y(t), x(t))} \quad (2)$$

ここで， $p_{YYX}(y(t+\tau), y(t), x(t))$ と $p_{YX}(y(t), x(t))$ は共に結合確率密度関数であり，(3) 式で示すカーネル推定法を用いて計算する．

$$p_{YYX}(y(t+\tau), y(t), x(t)) = \frac{1}{N-\tau} \sum_{t'=1}^{N-\tau} \Theta(z) \quad (3)$$

ここで， N はデータのサンプル数， $\Theta(z)$ は (4) 式で表されるステップ関数である．なお，(4) 式中の z は最大距離 $\|\cdot\|_{max}$ を用いて (5) 式のように表される．

$$\Theta(z) = \begin{cases} 1, & \text{for } z \geq 0 \\ 0, & \text{for } z < 0 \end{cases} \quad (4)$$

$$z = r - \left\| \begin{array}{c} y(t'+\tau) - y(t+\tau) \\ y(t') - y(t) \\ x(t') - x(t) \end{array} \right\|_{max} \quad (5)$$

また，(5) 式の r は精度半径であり，本研究では (6) 式のように定義される SROT 法により求めた．

$$r = \frac{0.45A}{n^{\frac{1}{5}}} \quad (6)$$

ただし， A は適用する時系列データの標準偏差と四分位範囲を 1.34 で除した値のうち小さい方の値とし， n はデータのサンプル数を表す．

さらに，(7) 式に示すように， $0s \leq \tau \leq 5s$ における $TE(X, Y, \tau)$ の最大値を $TE_{max}(X, Y)$ と定義した．

$$TE_{max}(X, Y) = \max_{0s \leq \tau \leq 5s} TE(X, Y, \tau) \quad (7)$$

2 変数 X ， Y 間で，正味の情報移動が有意に存在する，すなわち (8) 式が成立するならば， X は原因的で， Y は結果的と推察することができる．これは，情報理論の観点からは，因果関係は情報移動の非対称性であるとみなされるためである．

$$TE_{max}(X, Y) > TE_{max}(Y, X) > 0 \quad (8)$$

次に，TE を図を用いて説明する．変数 X のエントロピーを (9) 式のように定義すると，TE は (10) 式のように表される．

$$H(X) = - \sum_t p(x(t)) \log_2 p(x(t)) \quad (9)$$

$$\begin{aligned} TE(X, Y, \tau) &= \left\langle \log_2 \frac{p_{YYX}(y(t+\tau), y(t), x(t)) \cdot p_Y(y(t))}{p_{YX}(y(t), x(t)) \cdot p_{YY}(y(t+\tau), y(t))} \right\rangle_t \\ &= -H(X, Y, Y') + H(X, Y) + H(Y, Y') - H(Y) \end{aligned} \quad (10)$$

なお， Y' は遅延 τ 後の Y を表す．

これらの関係を図示したものが Fig.2 である．この中で， $TE(X, Y, \tau)$ は，はじめは Y には無く，かつ遅延 τ 後に X から Y に移動した情報を意味する．このように，TE はある時間経過後に，ある変数から別の変数に移動した情報の絶対量を表していることが分かる．

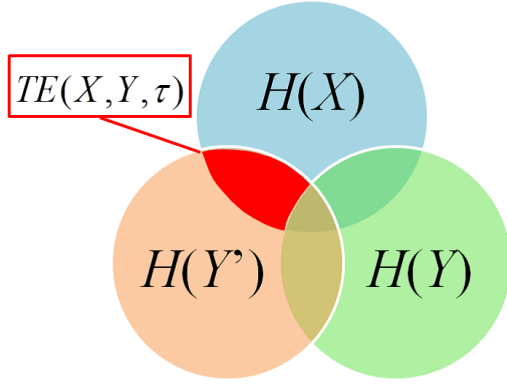


Fig. 2 変数 X, Y, Y' それぞれのエントロピー $H(X), H(Y), H(Y')$ と $TE(X, Y, \tau)$ の関係図．赤い部分が $TE(X, Y, \tau)$ を表す．

なお, TE は対象とする変数を 3 変数に拡張することができ, それを内因性移動エントロピー (intrinsic transfer entropy : ITE) と呼ぶ．ITE は (11) 式のように定義され, 因果関係を調べたい 2 変数以外の変数を経由する情報の回り込みを除くことができる．

$$ITE(X, Y, \tau; Z) = \left\langle \log_2 \frac{p_{Y|YZX}(y(t+\tau)|y(t), z(t), x(t))}{p_{Y|Y}(y(t+\tau)|y(t), z(t))} \right\rangle_t \quad (11)$$

また, TE と同様, (12) 式に示すように, $0s \leq \tau \leq 5s$ における $ITE(X, Y, \tau; Z)$ の最大値を $ITE_{max}(X, Y; Z)$ と定義した．

$$ITE_{max}(X, Y; Z) = \max_{0s \leq \tau \leq 5s} ITE(X, Y, \tau; Z) \quad (12)$$

一方, 各変数が持っている情報量はその変化の仕方によって異なるため, 異なる個体から得られる生理的信号の TE の値そのものを単純に比較することはできない．したがって, (13), (14) 式のように対象とする全ての変数の結合エントロピーで除することで TE, ITE の規格化を行った．

$$normTE(X, Y, \tau) = \frac{TE(X, Y, \tau)}{H(X, Y, Y')} \times 100[\%] \quad (13)$$

$$normITE(X, Y, \tau; Z) = \frac{ITE(X, Y, \tau; Z)}{H(X, Y, Y', Z)} \times 100[\%] \quad (14)$$

ここで $H(X, Y, Y')$ と $H(X, Y, Y', Z)$ はそれぞれ変数 X, Y, Y' と変数 X, Y, Y', Z の結合エントロピーを表す．この規格化の意味を図で示したものが Fig.3 である．この規格化により, 関連する信号全ての結合エントロピーに対し, その中で移動した情報量の割合がどの程度であるかを示すことができる．なお, これ以降 TE や ITE を表す場合は, この方法により規格化されたものを用いている．

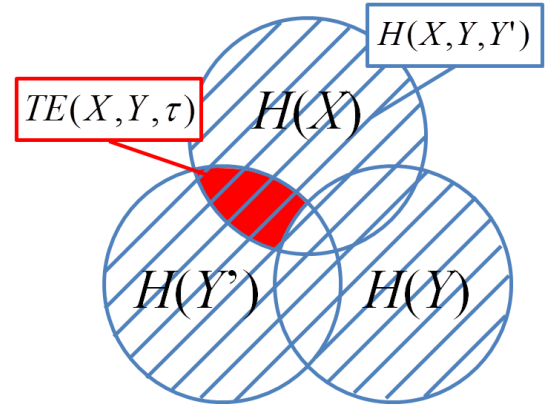


Fig. 3 変数 X, Y, Y' の結合エントロピー $H(X, Y, Y')$ と $TE(X, Y, \tau)$ の関係図．青の斜線部分が変数 X, Y, Y' の結合エントロピー $H(X, Y, Y')$ を表し, 赤い部分が $TE(X, Y, \tau)$ を表す．

4. 実験データ解析

実際に血圧調整システム内の信号間における因果関係を調べるために, 若年者と高齢者に対して行った呼吸統制実験のデータを用いて TE を解析した．

4.1 実験の概要

被験者は十分な安静を取った後, 安静座位の状態で 7 分間, 心電図 (エーカークリップ; フ

クダ電子社製)と連続血圧 (Portapres ; TNO-TPD BMI 社製) を連続的に測定した。被験者は7分間の測定中に、自由呼吸と2種類の呼吸統制を行うが、そのプロトコルの詳細を Fig.4 に示した。まず測定開始から3分間は自由呼吸を行い、その後の2分間は10秒周期(呼気6秒、吸気4秒)の呼吸統制を行う。さらに最後の2分間は4秒周期(呼気2秒、吸気2秒)の呼吸統制を行い、7分間の測定を終える。呼吸統制は視覚と音でタイミングを合わせることが可能なPC上のソフトウェアを用いた。測定のサンプリング周波数は全て1kHzとした。

被験者は若年者59名(男性48名、女性11名; 25.7 ± 6.3 歳)、高齢者96名(男性93名、女性3名; 69.8 ± 4.0 歳)の計155名であった。1人の被験者につき日および時間帯を変えて最大で4回の測定を行い、総データ数は381例であった。

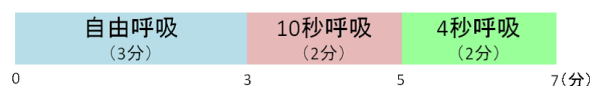


Fig. 4 呼吸統制実験のプロトコル。

4.2 解析方法

血圧信号として拍内平均血圧 MBP 、心臓系信号として心拍数 HR 、血管系信号として収縮期血圧と拡張期血圧の差である脈圧 PP を対象として、これら3つの信号間における ITE_{max} を求めることにより解析を行った。解析前の処理として、拍ごとのデータである各信号に3次のスプライン補間を施し、2Hzで再サンプリングした後、0.04~0.15Hzを通過域とするバンドパスデジタルフィルタ(3次バターワース型)に通した。そしてフィルタ処理後の各信号を平均0、分散1に正規化し、 ITE_{max} を計算した。 MBP 、 HR 、 PP の3つの信号間の因果関係性を見る場合、 $MBP \rightarrow HR$ 、 $HR \rightarrow MBP$ 、 $HR \rightarrow PP$ 、 $PP \rightarrow HR$ 、 $PP \rightarrow MBP$ 、 $MBP \rightarrow PP$ の計6通

りの方向がある。その6通りの ITE_{max} の中で最も大きい値をとる方向を最大移動エントロピー方向 (maximam transfer entropy direction: MTED) とすると、MTED は3つの信号間において最も確率的な因果関係が強い方向であるとみなすことができる。

4.3 解析結果と考察

Fig.5は、各MTEDに対してどのくらいの割合の被験者がそのMTEDをとるのかについて示したグラフである。この結果を見ると、若年者において $MBP \rightarrow HR$ と $MBP \rightarrow PP$ の方向がMTEDとなる割合が大きかった。これらはそれぞれ、圧受容器反射により心拍数および血管を調整していることを意味すると考えられる。すなわち、この2つの方向は主に圧受容器反射による働きを表していると考えられる。実際に、圧受容器反射機能が低下している高齢者においてはこれらのいずれにおいても強い因果関係がほとんど見られなかった。しかし、高齢者においても圧受容器反射は機能しているので、 $MBP \rightarrow HR$ と $MBP \rightarrow PP$ の方向の情報移動は存在しているはずである。高齢者においてこれらの方向のMTEDをとる割合が小さかった理由は、循環系の物理的要因による因果関係を表す $HR \rightarrow MBP$ や $HR \rightarrow PP$ の ITE_{max} が相対的に大きくなったためであると考えられる。

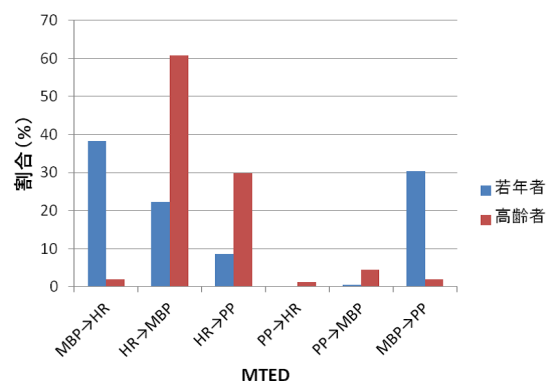


Fig. 5 各MTEDをとる被験者の割合。

次に, Fig.5 に対して被験者を従来の圧受容器反射感度の指標である α_{LF} ¹⁰⁾ に基づいて $0 \leq \alpha_{LF} < 5$, $5 \leq \alpha_{LF} < 10$, $10 \leq \alpha_{LF}$ のように 3 群で分けて表示し, さらに若年者と高齢者とで分けたグラフをそれぞれ Fig.6, Fig.7 に示した. α_{LF} は (15) 式によって計算される.

$$\alpha_{LF} = \sqrt{\frac{S_{RRI}}{S_{SBP}}} \quad (15)$$

ここで, S_{RRI} , S_{SBP} はそれぞれ RR 間隔, 収縮期血圧のパワースペクトルにおける低周波成分 (0.04~0.15Hz) のパワーを表す. なお, 若年者と高齢者における α_{LF} の分布は Fig.8 に示した通りである.

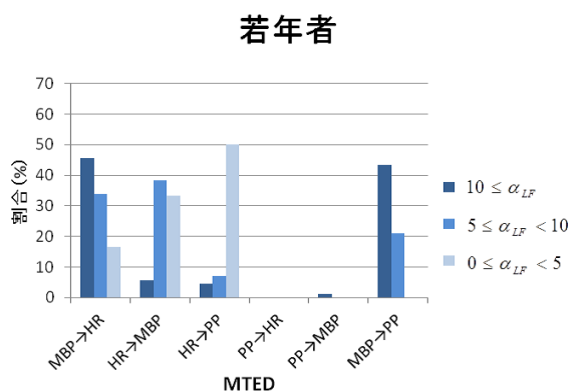


Fig. 6 Fig.5 で若年者を α_{LF} に基づいて 3 群 ($0 \leq \alpha_{LF} < 5$, $5 \leq \alpha_{LF} < 10$, $10 \leq \alpha_{LF}$) に分けて表示した場合の結果.

Fig.6, Fig.7 を見ると, α_{LF} が同程度であっても若年者と高齢者とで異なる MTED を取る傾向があった. 前述したように α_{LF} という指標は圧受容器反射の感度を表す指標であり, $MBP \rightarrow HR$ や $MBP \rightarrow PP$ の方向の因果関係と同じ傾向になると考えられる. 若年者に関してはこの予想通り, α_{LF} が大きい被験者ほど MTED が $MBP \rightarrow HR$ や $MBP \rightarrow PP$ である割合が大きくなっていった. しかし高齢者においては, α_{LF} が大きい被験者であっても MTED が $MBP \rightarrow HR$ や $MBP \rightarrow PP$ になることはほとんどなかった. この理由は, 前述したように $MBP \rightarrow HR$ と $MBP \rightarrow PP$ の方向の情報移動は確かに存在し

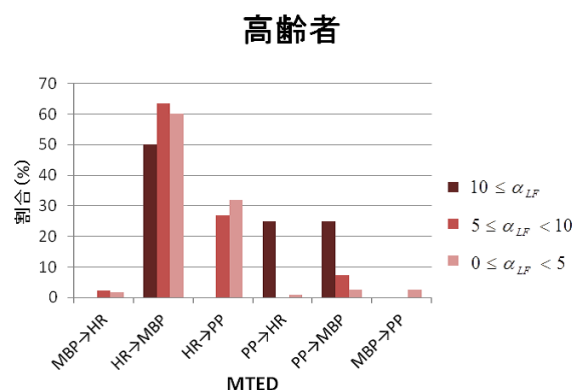


Fig. 7 Fig.5 で高齢者を α_{LF} に基づいて 3 群 ($0 \leq \alpha_{LF} < 5$, $5 \leq \alpha_{LF} < 10$, $10 \leq \alpha_{LF}$) に分けて表示した場合の結果.

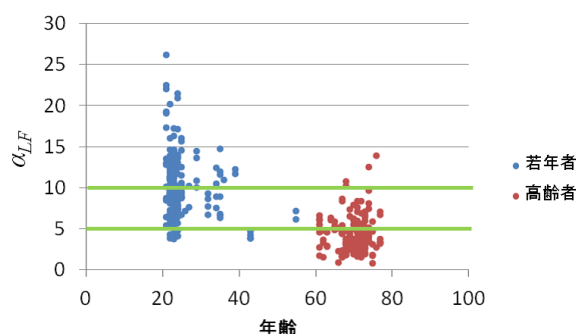


Fig. 8 若年者と高齢者の α_{LF} の分布. 緑の直線は分類 ($0 \leq \alpha_{LF} < 5$, $5 \leq \alpha_{LF} < 10$, $10 \leq \alpha_{LF}$) の境界線を表す.

ているが, それらの方向よりも $HR \rightarrow MBP$ や $HR \rightarrow PP$ の ITE_{max} が相対的に大きくなったためであると考えられる. また, 高齢者で α_{LF} が大きかった被験者は圧受容器反射の感度が大きいのではなく, 不整脈等により心拍数変動が大きくなった結果, (15) 式における S_{RRI} が大きくなってしまったことが影響している可能性も考えられる.

さらに Fig.6 において注目すべき点として, 若年者では α_{LF} が大きい群の MTED が $MBP \rightarrow HR$ と $MBP \rightarrow PP$ とに分かれているという点がある. 前述したように, これらはそれぞれ圧受容器反射による心拍数調整もしくは血管調整を表すと考えられる. したがって, α_{LF} では分

類することができなかつた圧受容器反射による心拍数調整と血管調整の優位性の区別を，ITEを用いることにより評価できる可能性が示唆された．

5. おわりに

本研究では，非線形解析に用いられている情報量に基づいた解析方法に着目し，多くの要素が複雑に絡み合う血圧調整システム内における複数の信号間の確率的因果関係を調べることで，血圧調整の機序の解明を目指した．これを実現するために，周期的変動をする信号間であっても正しく因果関係を推定することができ，かつ，対象としている信号以外の信号を經由してくる影響を取り除くことができる内因性移動エントロピー ITE を採用することにした．

実際に，血圧調整システム内の信号間における因果関係を調べるために，若年者 59 名と高齢者 96 名に対して行われた呼吸統制実験におけるデータを用い，平均血圧，心拍数，脈圧の 3 つの信号間において，移動した情報量の割合を表す ITE_{max} を求めることにより解析を行った．各信号間における 6 方向の ITE_{max} の中で最も大きい値の方向 MTED をとる被験者の割合を求めた結果，圧受容器反射機能を評価できる可能性が示唆された．さらに，ITE を用いることにより圧受容器反射感度を表す従来指標 α_{LF} では分類することができなかつた圧受容器反射における心拍数調整と血管調整の優位性の区別を評価できる可能性が示唆された．

本方法の問題点は，解析に用いるデータのサンプル数がある一定数以上必要であることと，解析の際に各信号を狭帯域信号にしたことにより情報が欠落する可能性があることである．これらの問題点については，データのサンプル数やバンドパスフィルタの通過域を変化させて同様の解析を行い，より適切な条件の検討を行うべきであると考えられる．

参考文献

- 1) 檜垣 實男：超高齢者高血圧の血圧管理の意義と方策，日本老年医学会雑誌，43-6，697/699 (2006)
- 2) 本郷 利憲，廣重 力，豊田 順一：標準生理学，第 6 版，617，医学書院 (2006)
- 3) G. B. Guo and Abboud FM : Impaired central mediation of the arterial baroreflex in chronic renal hypertension, Am. J. Physiol., 246, 720/727 (1984)
- 4) G. Grassi, B.M. Cattaneo, G. Seravalle, A. Lanfranchi and G. Mancina : Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension, Hypertension, 31, 68/72 (1998)
- 5) G. Mulder : The heart of mental effort, Thesis, University of Groningen (1980)
- 6) T. Schreiber : Measuring information transfer, Phys. Rev. Lett., 85-2, 623/639 (2000)
- 7) 阪田 治，椎名 毅，斎藤 陽一：多次元有向情報量とその脳波因果性解析への応用，電子情報通信学会論文誌 A，J83-A-5，466/475 (2000)
- 8) N. Tanaka, H. Okamoto and M. Naito : Detecting and evaluating intrinsic nonlinearity present in the mutual dependence between two variables, Physica D, Nonlinear Phenomena, 147, 1/11 (2000)
- 9) 是永 智宏，田中 尚樹，阿部 正紀：相互情報量および移動エントロピーに基づく情報移動解析，電子情報通信学会総合大会講演論文集，2004-03-08，53 (2004)
- 10) M. Pagani, V. Somers, R. Furlan, S. Dell'Orto, J. Conway, G. Baselli, S. Cerutti, P. Sleight and A. Malliani : Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension, Hypertension, 12-6, 600/610 (1988)