

医療におけるカオスと複雑系†

馬庭 芳朗*1 天田 実志*2 内田 一郎*3 太田 祥一*4 布川 寿恵*5

1. はじめに：チャンス発見学とカオスの医療応用

カオスの医療応用は、模索から発展の段階にきた。

カオスはこれまでの病名診断と単一に結合した治療行為の医療を変革するであろう。

従来から、今回紹介する脈波をはじめ、脳波、心拍にカオスが認められている^{1),2)}。また、生体はカオスのホメオダイナミクスをもつ状態が定常的であり、病態では周期状態に移行することも指摘されてきた^{3),4)}。

このような生体现象に対するカオスの認知の時代から、われわれのカオスの実地医療応用への変遷を、本誌 Vol.15 No.3, 2003. の特集のテーマとなったチャンス発見とソフトコンピューティングの観点からまず紹介する。

大澤らはチャンス発見の3つの原理を示している⁵⁾。すなわち、

原理1「チャンス発見は、環境の諸要素の間で起きる相互作用のプロセスによって実現される」

原理2「チャンスは準備された環境に到来する」

原理3「環境はいくつかの島からなり、チャンス発見にはそれらの相互作用を活性化するために島々を結ぶ橋が必要である」

これを本稿で述べるカオスの医療応用過程に当てはめてみる。

これまでの医療診断技術は、一瞬のクリस्प生体情報の線形解析が主体であった。例えば、血圧や脈拍数、

心電図成分分析、各種血液生化学検査などが挙げられる。これらの検査項目は生体の局所の1時点の正常・異常診断であり、医師はこのような情報を組み合わせて病態を診断していた。

一方で、近年、健康に対する概念が変貌しようとしている。これまでの医療検査項目に異常がなくとも、ストレスや更年期障害などに悩み、非健康と感じている人も多い。また、痛みや苦悩、生体の重症度の変化などを客観的に定量化できる情報を医療従事者も求めだした。

ここにおいて、生体を非線形的な力学系と捉える欲求が診断する側・される側双方に環境として整ったのである(原理2「チャンスは準備された環境に到来する」)。

著者らは、以前ファジィ理論の医療応用に従事していた。ここでは、外科手術後の感染症発症予測に関するファジィコンピュータソフトを日本化学療法学会の事業として開発した⁶⁾。このような、医学と工学系の交流を基礎に、新たに、生体時系列信号のカオス解析に関する研究が開始され、現在、日本生体情報解析研究会を組織するに至っている。言い換えれば、活性化された医学や工学、そして産学を結ぶ橋も形成されている(チャンス発見の原理3)。

2. カオスの医療応用の現況

日本生体情報解析研究会(表1)では、プライマリケア、麻酔学、救急医学、小児科、緩和医療などの各医学領域の研究者とカオス研究機関によりカオス理論の実地応用がすでに開始されている。一見雑多な領域と捉えられがちであるが、医学的な共通点がある。

- ① 患者の病態変化
- ② 患者の苦悩
- ③ 治療による患者の改善度

をカオスを用いて客観的に評価することである。このような一見当たり前の医療情報が未だ確立されていなかったため、カオスが医療従事者の共感を呼び、徐々に応用範囲が広がってきた。以下にこれらの研究を概説する。

† The chaos and complex system in medicine
Yoshio MANIWA, Mitsuyuki AMATA, Ichiro UCHIDA,
Shoichi OTA, Toshie NUNOKAWA

*1 公立おおや先端地域医学研究所

Oya Research Institute of Advanced Health Science

*2 日本光電工業株式会社

Nihon Kohden Corporation

*3 大阪大学大学院医学系研究科 生体機能調節医学講座(麻酔学講座)

Department of Anesthesiology, Osaka University Medical School

*4 東京医科大学霞ヶ浦病院救急医学

Department of Acute Medicine, Tokyo Medical University Kasumigaura Hospital

*5 都立清瀬小児病院腎内科

Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital

表 1. 日本生体情報解析研究会

施設 研究代表者	カオス応用領域
公立おおや先端地域医学研究所 馬庭芳朗	プライマリケア
大阪大学生体機能調節医学 内田一郎	麻酔科学, ペインクリニック
東京医科大学救急医学 太田祥一	救急医学
都立清瀬小児病院 布川寿恵	小児腎透析
有田市立病院外科 山本 基	緩和医療
群馬大学保健学科 小池弘人	代替医療
神戸大学保健学科 宇佐美 眞	理学療法
鳥取大学電気電子工学科 徳高平蔵	SOM とカオス
複雑系応用技術研究所 五百旗頭 正	カオス・複雑系
日本光電工業 天田実志	ソフトコンピューティング

2.1. 指尖加速度脈波カオス解析システムの開発

指尖脈波のカオスに関しては以前より、田原らの研究があった^{3),4)}。しかし、ヒトのもつ病態の多様性に対応できるような系統だった発展には至っていない。

著者らの脈波カオス研究は、へき地における患者の危険予知システムの必要性に端を発する。CT や MRI などの大規模な設備もなく、血液検査すら山間に点在する看家ではままならない状況で、多様な病態の危険度を簡易に評価することは希求の課題であった。

そこで、①脈波の測定からカオス解析まで一括して行える市販 PC を介したシステム構成、②多施設での使

用に耐えうる精度と利便性を考慮した加速度脈波カオス解析システムを開発した。

この同じシステムを用いて、異なった医学領域における系統的な脈波カオス研究が開始された。

システム構成は、透過型光学センサで検知された指尖脈波波形が1,000Hz のサンプリング周波数で PC カード型 A/D コンバータを解して市販 PC に取り込まれ、ソフトウェアによるフィルタ処理後、一つのソフト内で連動して加速度脈波評価による血流年齢の算出やカオス解析が行える⁷⁾。

加速度脈波は指尖容積脈波を 2 次微分した生体情報である(図 2)。従来はこの成分分析による血流年齢の評価に応用されていた^{8),9)}。

図 2 の b/a は末梢血管の弾性、d/a は収縮後期の反射波を表すとされ、これらが指数化されて血管年齢算出システムが数社から市販されている。

われわれのシステムでは、このような 1 波形の成分分析による評価値のほか、この時系列波形全体の決定論的ダイナミクスを評価する。津田らが指摘しているように、2 分以上の連続した生体信号測定は体動や他

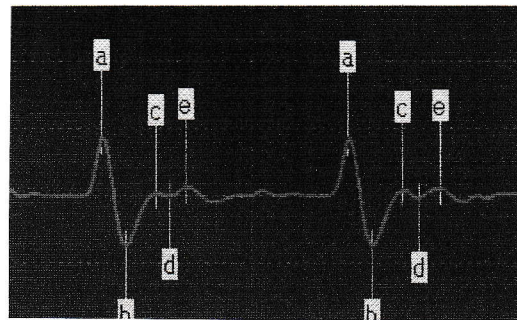


図 2. 加速度脈波と波形成分

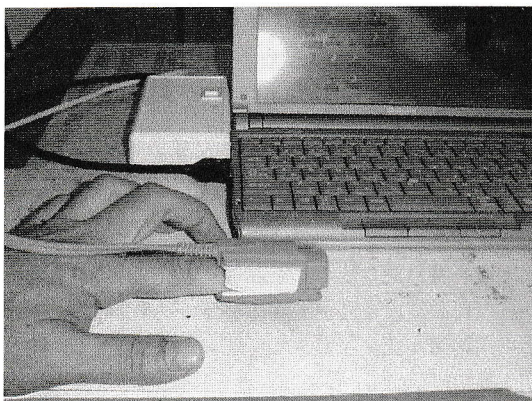


図 1. システム構成

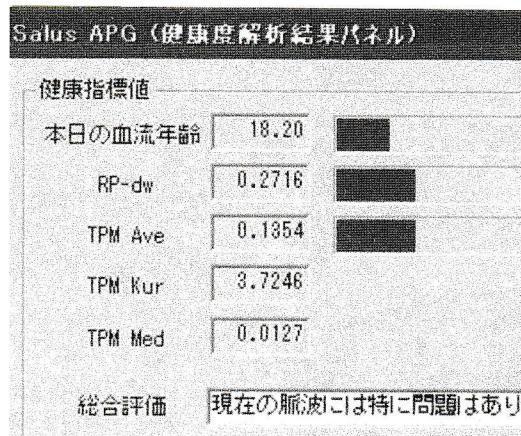


図 3. 加速度脈波健康度評価パネル

の雑音成分が混入してダイナミクスの定常性を保持しない¹⁰⁾。

したがって、われわれのシステムでも20秒間の測定中安定した6秒間の波形を自動検知して保存する。呼吸性の脈波の変動を考慮した予備試験において6秒間、200HZのサンプリングタイム、計1,200ポイントのデー

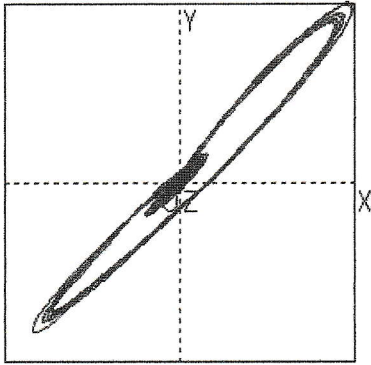


図4. 高校生の加速度脈波アトラクタ (TPM: 0.10)

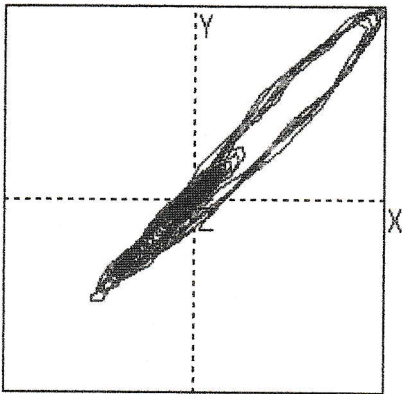


図5. 84歳女性 脱水症 (TPM: 0.18)

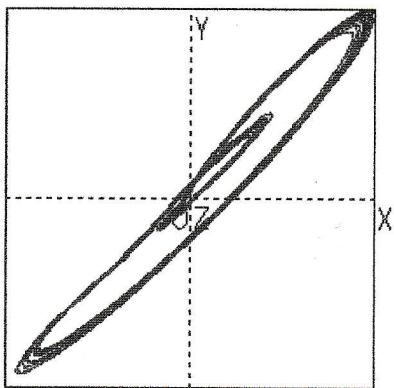


図6. 36歳女性 感冒性胃腸炎 (TPM: 0.03)

タ保存で決定論的ダイナミクスは評価できる。

ここで、われわれは加速度脈波のカオス統計量として、軌道平行測定法 (TPM) とリカレンスプロット法に注目し、脈波カオスにおける健康評価項目とした(図3)。なお、局所ファジィ構成法により算出した加速度脈波の最適埋め込み次元は2、遅れ時間は1である。

カオスアトラクタの任意の接線ベクトルの平行度を示す TPM (接線ベクトルが平行で0、直交で0.5) は、局所血流のレオロジーの乱雑さを示し、われわれの予備的検討では健常値0.09-0.12であった^{11),12)}。例えば、薬剤投与や交感神経緊張状態、炎症性疾患では TPM は低値となり、脱水や末梢循環不全を呈する病態では逆に高値を示すことが観察されている。健常高校生、高齢者肺炎・脱水例、感冒性胃腸炎中年女性の加速度脈波アトラクタと TPM 値を示す (図4-6)。

一方、リカレンスプロットは時系列波形のカオス的非定常性を視覚化する手法として注目されている。保存された6秒間1,200ポイントから構成されたりカレンスプロットの白の割合を Rp-Dw とし、加速度脈波の定常性の数量化を試みている¹³⁾。

2.2. 加速度脈波カオスの検証

脈波や脳波などの生体信号が決定論的力学系であることは容易に想像できる。しかし、これを検証する方法には論議があることも事実である。

われわれは、大動脈バルーンパンピング (IABP) という特殊な環境下で脈波のカオスを検証する機会を得た。

IABP は心筋梗塞などで、自己心拍だけでは循環維持ができない場合や心負担の減少を目的として、大動脈内にバルーンカテーテルを挿入し、心拍に同期させてバルーンを拍動させることにより機械的に血流を得る手法である。したがって、IABP の比率により機械的な

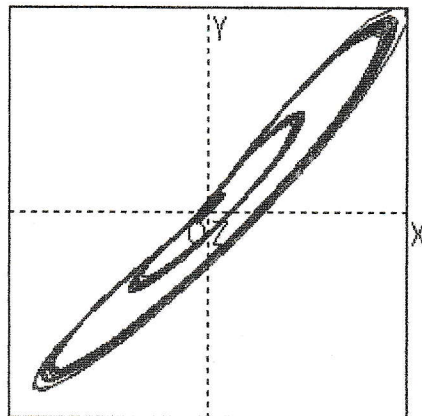


図7. IABP 比率100%の加速度脈波アトラクタ

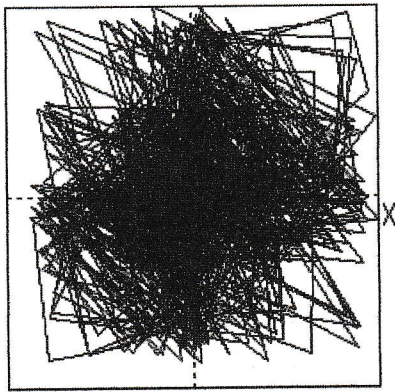


図8. RS サロゲートデータのアトラクタ

脈波から生体の決定論だけの脈波までが観察される。そこで、サロゲート法を用いて IABP 症例の加速度脈波のカオス性を検証した。

RS および AAFT サロゲート法により IABP 比率を減じていく過程の加速度脈波サロゲート波形を生成し、オリジナル波形とサロゲート波形のカオス統計量を比較した。

図9に示すように IABP 比率が100%から11%まで減少するにつれ(自己心拍による脈波生成が増えるに従い)オリジナルの加速度脈波波形の TPM は上昇し決定論的ダイナミクスは複雑化した。また、オリジナル波形より、RS および AAFT 法によりそれぞれ39個のサロゲートデータを生成し、オリジナルデータの TPM と比較すると、モンテカルロ検定で有意差を証明できた。また、第1リアブノフ指数での比較も同様であつた。

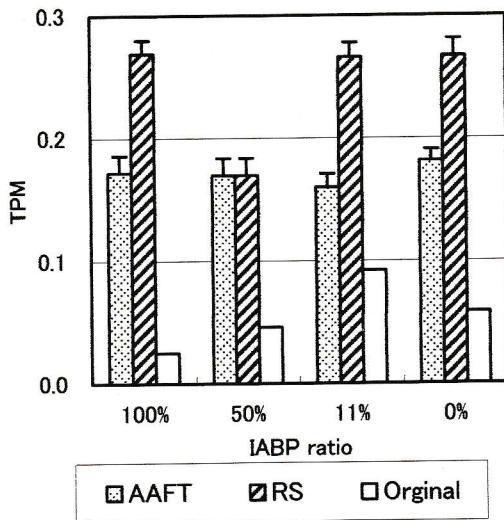


図9. IABP 比率と TPM (サロゲートデータ n=39)

た。

したがって、IABP による機械的脈波形成でも血管解剖や血液粘度など多数の因子による決定論的カオスが存在し、IABP 比率が減少して自己心拍になると、自律神経系や心機能などの影響で脈波形成はさらに複雑なカオスとなることが考察できる。IABP11%のときと較べて、自己心拍のみ(比率0%)のオリジナル波形の TPM 値が逆に低下しているのは、薬剤投与により脈波形成の周期性が増したためと解釈できる。

2.3. 救急医療における重症度判定と予後予測

高度先進医療の要である救急医学や集中治療室においても、却って、現代医療の弱点が浮き彫りにされる。

集中治療を受ける患者は、心電図波形や動脈圧、酸素飽和度、呼吸数など様々な生体信号が随時モニタされ、必要に応じて血液検査や画像診断も追加される。

しかし、特に集中治療室モニタで検知される生体情報は病態が最も危篤となった場合に警報を鳴らす危険信号としてしか利用されていない。例えば、血圧が低下したとき、あるいは、心拍数が異常に多くなった時の異常値のアラームである。また、病態の重症度と回復過程予測は多くの血液検査情報の組み合わせ診断に頼ってきた。

ここに顕著にカオスと複雑系の医療応用の価値が示される。

唯のアラームでしかなかった生体モニタ情報も波形を1時点の数値として捉えず、時系列変化波形としてその非線形ダイナミクスを評価することである。

加速度脈波動的情報は、血管の弾性と収縮度、今までは採血しないと不明であった自律神経系の調節、心臓にカテーテルを挿入しなければならなかった心拍出量など、多数の生体因子が織り成す複雑系である。

この循環系の非線形ダイナミクスのカオスの評価は、病態の重症度判定のみならず、例えば、その一部を制御する大脳機能の回復などの予後予測にも応用できる

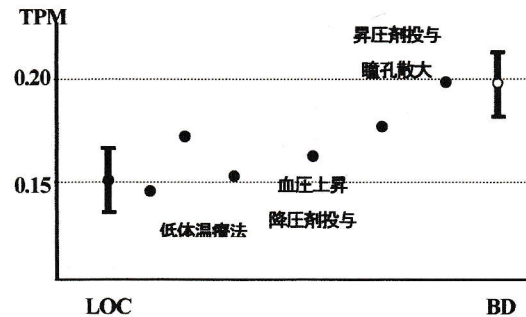


図10. 脳血管障害と脈波カオスの変遷
LOC: 意識障害例 (n=11), BD: 脳死例 (n=8)

可能性がある。

図10に示すように、可逆的意識障害例に比べ、病態の変遷により脳死に至ると、TPMは統計的にも有意差をもって上昇した。血流学的に健常ではカオス的であったものが、そのホメオダイナミクスが破綻し、ランダム性を増したと解釈できる。また、リカレンスプロット法でも脳死例では早期に非定常度が増した¹⁴⁾。

2.4. 患者の苦悩を適切に評価し治療に応用する

—小児腎透析とペインクリニックでの応用—

医療従事者でも、一般人でも痛みや体の疲労を客観的に評価する方法を思い浮かべることは容易ではない。交感神経緊張によるカテコラミン分泌量やサイトカインの測定は手技が煩雑で測定誤差も大きい。また、一般的な炎症指標であるCRPや白血球数は鋭敏性に欠ける。未だ、痛みや辛さの最大値を10点とするVAS(Visual Analogue Scale)法や表情の分類によるフェイススケールを使用しているのが現状である。

したがって、痛みや苦悩の新しい評価法は医師や看護師にとっても、患者にとっても重要な課題であると言える。

小児の腎透析の例を挙げる。言葉で自らの苦痛を言い表すこともできない腎障害をもった小児の夜間透析現場では、朝起きられない、学校に遅刻するなどの現実的な問題がある。透析の施行前後で血圧などのバイタルサインや医療的観察項目が不変であっても、表情や患児の行動から、その医療現場において看護師は透

析による体侵襲評価の必要性を実感していた。

1.1歳から5.6歳の5例の夜間腹膜透析経過中の加速度脈波カオス評価を図11, 12に示す。

蓄積し得た一般小児から高校生105例のTPMの健常範囲は0.09-0.12, Rp-Dwの健常範囲は0.40以下であった。すなわち、透析患児の経過のほとんどの時点において、脈波カオスは非定常性を示している。

他方、ペインクリニックでは治療前後の痛みを評価しなくてはならない。そこで、椎間板ヘルニアなどによる慢性腰痛症8例に対し、腰部硬膜外ブロック前後の加速度脈波カオスを評価した(図13)。

ブロック治療前の痛みの程度が高いほど(VASが高値な症例)、リカレンスプロット法の評価値(Rp-Dw)は低下率が高い傾向を示し、全例、治療により加速度脈波の非定常性が減少した。

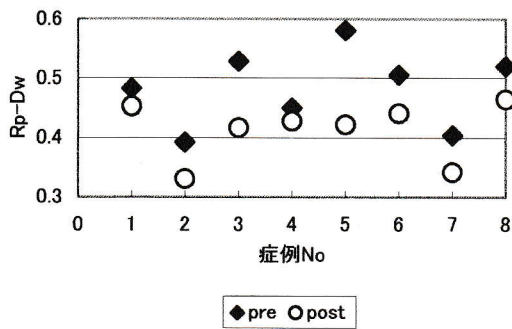


図13. ペインクリニック前後の Rp-Dw (p<0.05, Wilcoxon signed rank test)

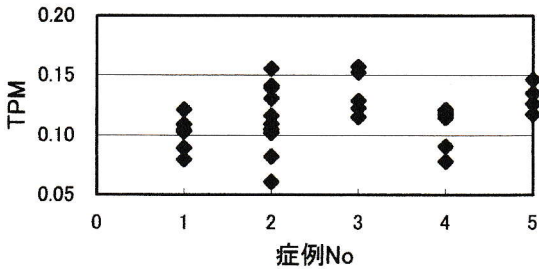


図11. 小児夜間腹膜透析経過中の TPM

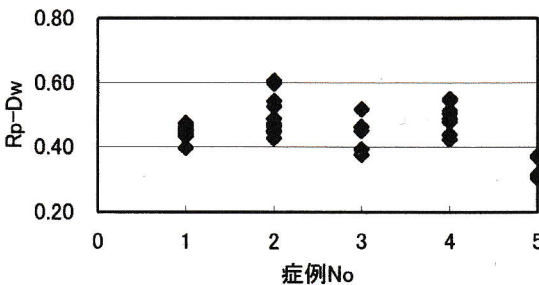


図12. 小児夜間腹膜透析経過中の Rp-Dw

2.5. ストレス評価と加速度脈波カオス

現代社会では、ストレスに悩む非健康者への対応が新しい課題となっている。もちろん、成人だけでなく学童においても同様である。ストレスの新しい評価法としては、交感神経・副交感神経系の亢進状態を反映すると言われる心拍変動評価が注目されているが、難点として測定と解析が煩雑であった。

ストレス反応は循環生理学的に反応のない初期の段階から、抵抗期、疲弊期に分類される。脈波のカオス解析の観点からこの抵抗期を交感神経が緊張しTPMが低値の状態、疲弊期を循環不全傾向を示しTPMが高値で脈波の非定常性を示すRp-Dwが高値の状態と仮定して、高校生80例でストレス度を評価した。

未だ、一般社会においてストレスは治療を要する病名とは解釈されていない。成人病健診の血液検査項目を仮に対象となった高校生に施行しても、ほとんど正常値を示すであろう。しかし、加速度脈波のカオス統計量からみると、経験的な健常値と判断されたものは

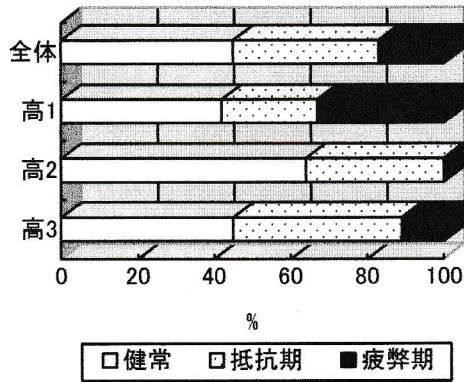


図14. 高校生の脈波カオス・ストレス度

半数に満たない。生活習慣や環境から推定すれば、高2が最も健康比が高かったことから、脈波カオスとストレス判定の妥当性が示されている。

2.6. その他の生体信号におけるカオスの医療応用

脈波と同様に脳波にも従来からカオスが指摘されてきた。

麻酔科領域では、麻酔深度の評価が重要な課題となっており、脳波による麻酔深度モニタとして BIS (Bispectral Index) が近年脚光を浴びている。

しかし、BIS は脳波の線形スペクトラム解析を基本としているため、鎮静モニタとしては有用であるが、麻酔のもう一つの機能である鎮痛の評価には適していないことも指摘されてきた。複雑系から発生した脳波信号解析にも、臨床医はこのように非線形解析を必要とした。

全身麻酔患者の BIS と脳波 TPM の推移を図15に示す。

このように BIS と比較して、臨床的な麻酔深度を安定して評価できる可能性があり、現在、研究が進行中である。

他方、脈波や脳波のように動的な生体信号を直接解析するのではなく、血液検査データの時系列変化にもカオスが実地応用されている。

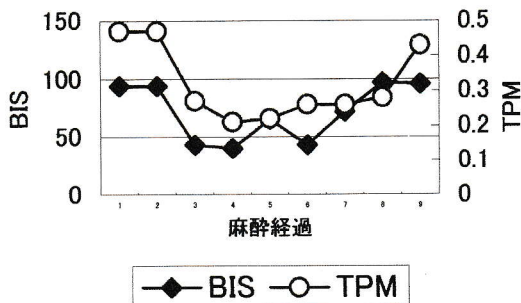


図15. 全身麻酔経過と脳波 TPM の変化

現在、わが国では糖尿病患者はその予備軍を含めると数百万人以上と推定されている。その治療は食事療法、内服薬投与、インスリン注射などであるが、内服薬もインスリンも一日一定量が投与される。糖尿病に限らず、このような生体の複雑系と非連続性を無視した、一定量の薬剤投与という医療行為自体に疑問を呈する時代となった。

糖尿病管理において、患者の自己血糖測定は広く普及している。1日1回測定、80日分の血糖値データから、カオス理論に基づく局所ファジィ再構成法を用いて、数時間から1日先の血糖値を70-90%の精度で予測することが可能となっている¹⁵⁾。この血糖値予測システムでは、ASP からサービスを受けることができ、予測値に基づいたインスリン投与により、良好な血糖管理が可能となっている¹⁶⁾。

3. まとめ

医療におけるカオスと複雑系の意義を記述することは、すなわち、新しい健康の概念を提唱することになる。

本稿で述べた多種多様な医学領域で何故カオスが注目されたのか。

医療における診断学も、これまで自然科学がとってきた要素還元論的な考えに基づき、細胞や臓器の局所的な状態の記述とその多変量解析に成り立ってきた。

一方で、ヒトのケアを担当する医療従事者はこのような要素還元論的な医療情報では、ヒトの痛みや苦悩を弁証できないことに気づいた。自分の健康感と医療診断の不一致により、病院を渡り歩く患者が多いこともこの事実を客観的に証明している。また細胞-臓器-生体が互いに関係しているダイナミクスでは、病態の変化には、初期値鋭敏性ととも、非連続性・長期予測不能性などが経験的に認知される。このカオス的な状態の評価こそ、新しい健康の概念の創生であることも判ってきた。

これまで述べてきた脈波カオスの記述には TPM とリカレンスプロット法を用いた統計量を使用した。しかし、従来のリアプノフ指数や相関次元などと同様に、これらはカオスの特徴づけるいくつかの指標でしかない。したがって、医療従事者が漠然と認知できる生体のカオス性の一部を還元しているにすぎないであろう。

新しい健康の考え方として、金子や池上によって提唱されたホメオカオス、あるいは“カオス状態の中庸的安定”の概念が広く普及することを望む。また、医療従事者(患者の観察者であり、ケアし治療するもの)が、患者の健康に動的自律性と非線形性を自覚し、新しく弁証しようとするのが、医療における複雑系研

究の発展にますます必要となるであろう。

参考文献

- 1) Wagner C.D., et al: Chaos in cardiovascular System. an update. Cardiovasc. Res., Vol.40, pp. 257-264 (1998)
- 2) Das, A., et al: Applicability of Lyapunov exponent in EEG data analysis. Complexity International, 9, pp. 1-8 (2002)
- 3) 田原孝, “臨床におけるカオスの応用,” バイオメカニズム学会誌, Vol.19, No.2, pp.105-116 (1995).
- 4) 田原孝, 他: “指尖脈波が示すカオスの心身情報”, 第6回生体・生理工学シンポジウム講演論文集, pp.385-390 (1991).
- 5) 大澤幸生: チャンス発見の3つの原理, 知能と情報, Vol.15, No.3 (2003)
- 6) 谷村弘, 他: 術後感染発症阻止抗菌薬の臨床評価に関するガイドライン (1997年版) 日治療誌 Vol.45, No.7, pp.553-641 (1997)
- 7) <http://www7.ocn.ne.jp/~maniwa/apg.pdf>
- 8) 非侵襲的動脈硬化診断研究会編, “動脈硬化の診断のガイドライン”, pp.169-185, 共立出版, 東京, (1999).
- 9) 高沢謙二, “循環モニターとしての加速度脈波の有用性”, ICUとCCU, Vol.17, pp.347-355 (1993).
- 10) 金子邦彦, 津田一郎: “複雑系のカオス的シナリオ”, 朝倉書店, 東京, (1996)
- 11) 五百旗頭正, 他, “カオスのアプローチによる加速度脈波を用いた定量的健康度診断,” 第11回インテリジェント・システム・シンポジウム講演論文集, 2001.9.24-25, 堺, pp.17-20 (2001).
- 12) 馬庭芳朗, 他, “加速度脈波カオス自動解析システムの開発,” 医学のあゆみ, Vol.200, No.11, pp.913-914 (2002).
- 13) T. Iokibe et. al., “Chaos-based Quantitative Health Evaluation and Disease State Estimation by Acceleration Plethysmogram,” Journal of Japan Society for Fuzzy Theory and Intelligent Informatics (in printing)
- 14) 太田祥一, 他, 救急医療におけるカオス解析の試み, 第12回インテリジェント・システム・シンポジウム論文集, 2002.11.21-22, 佐賀, pp.235-236 (2002).
- 15) 五百旗頭正, 他, “カオスを応用した血糖値予測制御システム,” 第10回東海ファジィ研究会 in 蒲郡講演論文集, 2001.2.10-2.11, 蒲郡, pp.11-1-11-8 (2001).
- 16) <http://www.riccx.com/j/> (2003年9月14日 受付)

[問合せ先]

馬庭 芳朗

〒667-0432 兵庫県養父郡大屋町宮本42

公立おおや先端地域医学研究所

TEL: 079-669-0349

FAX: 079-669-1821

E-mail: maniwayo@gold.ocn.ne.jp

著者紹介

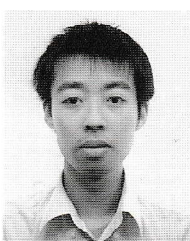


まにわ よしお
馬庭 芳朗 [正会員]

公立おおや先端地域医学研究所
1983年 大阪医科大学医学部卒業,
1990年 和歌山県立医科大学助手
1993年 同講師 (第2外科)
1996年 大屋町立南谷診療所所長
2002年 公立おおや先端地域医学研究所
所長2003年 鳥取大学工学部非常勤講師
現在に至る。

外科栄養学, プライマリケア, ファジィ・カオス・自己組織化マップの医療応用に関する研究に従事。

日本知能情報ファジィ学会, バイオメディカルファジィシステム学会, 日本外科学会などの会員, 博士 (医学)。



あまた みつゆき
天田 実志 [非会員]

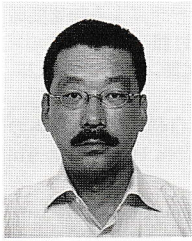
日本光電工業(株)事業本部 モニタリングビジネスグループ

1999年 電気通信大学 電気通信(昼)学部
情報工学科 卒業

同年日本光電工業(株) 入社

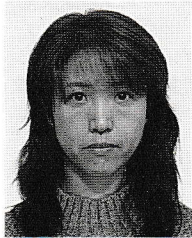
2001~2003年 大阪大学 医学部 医学系
研究科 生体機能調節医学講座 (麻酔科)
研究生

脈波解析ソフトウェアの開発, 脈波・脳波を中心とした生体信号を解析することで医療をはじめとした科学に有用な情報を発掘することをテーマに研究している。



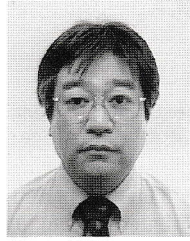
おおた しょういち
太田 祥一 [非会員]

東京医科大学霞ヶ浦病院救急医療部
1988年 東京医科大学卒業
1992年 杏林大学医学部救急医学助手
2000年 東京医科大学救急医学助手
2002年 東京医科大学救急医学講師、東京
医科大学霞ヶ浦病院救急医療部勤務
2003年 獨協医科大学越谷病院救急医療
科非常勤講師
日本救急医学会指導医、日本内科学会認
定内科専門医、日本プライマリケア学会
認定研修指導医、日本救急医学会評議員、
日本組織移植学会評議員、博士 (医学)



ぬのかわ としえ
布川 寿恵 [非会員]

1995年 入間看護専門学校卒
同年都立清瀬小児病院 腎内科病棟勤務
日本看護協会・日本看護科学学会 会員



うちだ いちろう
内田 一郎 [非会員]

大阪大学大学院医学系研究科生体機能調
節医学(麻酔学) 講座
1983年 大阪医科大学医学部卒業
1990年 大阪大学医学部大学院卒業
1991年 大阪大学医学部麻酔学講座助手
1992年 メリーランド大学(アメリカ) 医
学部研究員
1993年 テキサス大学サウスウエスタン校
医学部助手
1996年 大阪大学医学部麻酔学講座助手
2000年 大阪大学大学院医学部講師
現在に至る
麻酔科学、神経生理学、神経薬理学、カ
オス解析による麻酔深度測定や痛みの評
価に従事。
日本麻酔学会員、アメリカ麻酔学会、ア
メリカ神経科学会等の会員。