

公開講演会要旨

多変量自己回帰モデルを用いた 生体内フィードバック解析

稲城市立病院* 和田 孝 雄

(1993 年 11 月 6 日, 統計数理研究所 講堂)

1. 生体とフィードバック解析

最近, 医学・生物学の方面においても, ゆらぎの解析をはじめとする時系列解析が一種の流行となって来ている. とはいえ, 時系列研究のほとんどは, その領域を問わず一変数系の解析を対象としており, 多変数系の解析となると世界的に見ても極めて少ない. これは医学研究者から見るとまことに不思議な現象であると言わざるを得ない. その理由の一つには, 多変量時系列データの採取の難しさもあるが, 解析自体の難しさや実用的な解析手法がなかったことが大いに関係しているのであろう.

著者が多変量自己回帰 (AR) モデルに興味を持ったのは, 10 年前に『ダイナミックシステムの解析と制御』と題するモノグラフ (赤池・中川 (1972)) を見つけた時がきっかけであった. セメントロータリーキルンという全く異質の系を扱っているにも関わらず, その手法がまさに生体のフィードバック系へのアプローチそのものを示唆しているのを見て, その有用性を確信したのである.

もともと, フィードバックという概念は工学の分野, ことに電気のそれから導入されたものであろう. しかし, そのような人工的なシステムをはなれ自然界について考えてみると, 生体ほどフィードバックのからまり合いからなる複雑な系というものは, 他に存在しないのではないかとさえ思われる. これは生体という高度な有機体を制御するために自然が 35 億年かけて作りあげた精緻なメカニズムなのである.

最近のメディカルエレクトロニクスの進歩のおかげで, 多変数の同時時系列データが容易に入手されるようになり, 多変量系, ことにフィードバック系の解析の重要性が認識されはじめた. その意味で, この講演の役割は, 生体内フィードバック系の解析に赤池法を利用するために必要な基礎的知識と具体的応用例を提示することにある (Wada et al. (1988a, 1988b, 1988c, 1990, 1993), 和田 (1989, 1990), Wada (1994)).

2. 腎におけるフィードバックとその解析

ここで, 生体内の代表的なフィードバック系の一つとして, 腎系球体と尿細管との間における制御関係についての解析を具体的に示してみたい.

腎は尿を作る臓器である. 1 個の腎の中にはネフロンと呼ばれるミニ器官が 100 万個 (本

* 内科: 〒206 東京都稲城市大丸 1171.

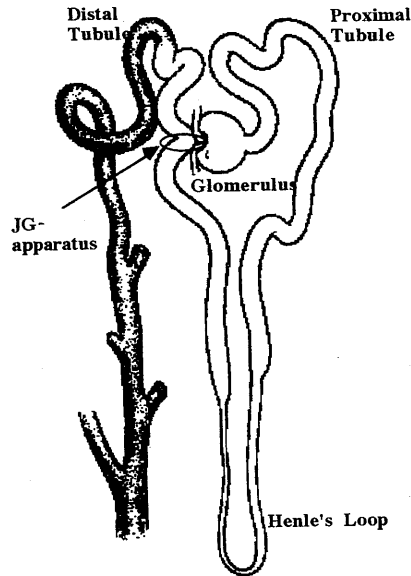


図1. 単一ネフロン of 走行過程と JG 装置.

も存在していて、この一本一本が尿を作っているのである。このネフロンの形を見ると図1のようになっている。まず、ネフロンの出発点は糸球体 (glomerulus) と呼ばれる球状の構造で、その中には毛細血管が糸玉のように巻かれている。この毛細血管の中にはもちろん血液が流れているが、この血液から血球成分や蛋白分子などを除いた液体部分が濾過されて原尿が出来る。糸球体に続く長い管が尿細管と呼ばれる部分であり、ここで原尿の成分の修整が行われる。

さて、この尿細管の走行を見ると、近位尿細管 (proximal tubule) としていったん糸球体から離れて行き、ヘンレ係蹄のあとで遠位尿細管部 (distal tubule) となって再び糸球体に接触する。この接触部分が JG (juxta-glomerular) 装置と呼ばれる部分で、おそらくフィードバック作用を行っているのではないかといわれている。つまり、糸球体で濾過されるナトリウムないしクロールの量をこの JG 装置でフィードバック制御している可能性が繰り返し述べられて来たのである。

最近、カリフォルニアの Holstein-Rathlow and Marsh (1989) は近位尿細管の中の圧と遠位尿細管の中のクロールの濃度を連続測定することに成功した。その値をトレースしたのが図2である。この振動状態のパワースペクトルを調べてみると図3のようになり、この圧 (P) とクロール濃度 (Cl) はほとんど同じようなスペクトルを示す。ことに 0.04 ヘルツ付近のピークが両者で全く重なっているのは興味深い。ただし、原著者らはこの二つの変数間には原波形で見るとずれがあることを指摘し、これがフィードバック制御の存在を示す重要な所見となると指摘している。

さて、この2変数の変動状態を多変量 AR モデルで解析してみたらどうなるであろうか。私達は主として二つの方式を用いている。その第一は赤池のパワー寄与率という概念を利用すること、第二はインパルス応答を利用する方式である。前者は周波数領域から見たフィードバック様式を、後者は時間領域から見たそれを記述する方法である。

このいずれの場合にも、上記2変数の実測された時系列データについて言えば、2変量 AR モデルへのあてはめを行うことから始められる。こうして最適な AR モデルが決定すれば、その

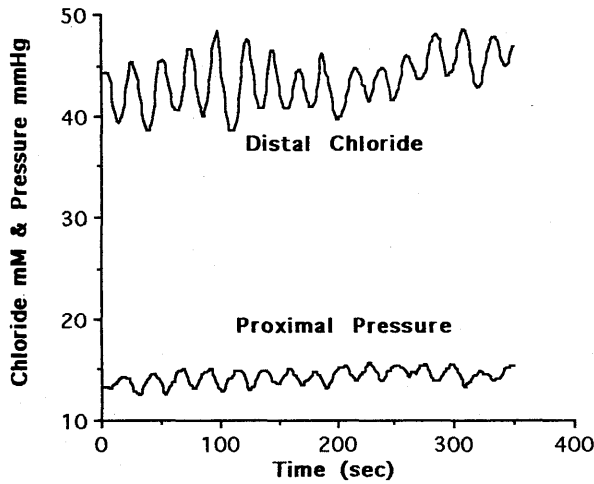


図2. 近位尿細管の圧 (P) と遠位尿細管のクロール濃度 (Cl) のトレース (Holstein-Rathlow and Marsh (1989) による).

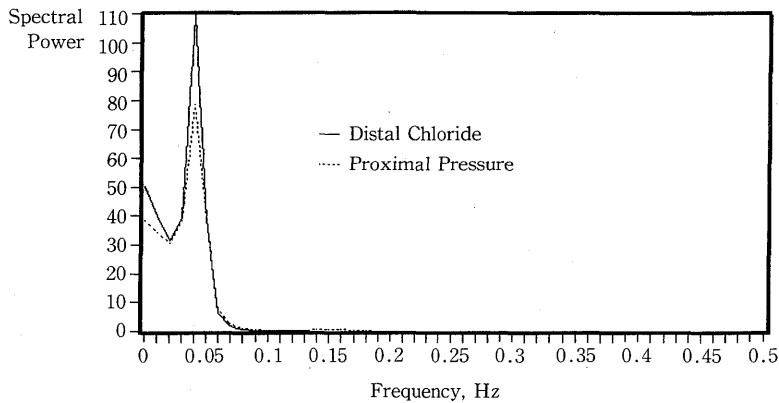


図3. P と Cl のパワースペクトル.

時に得られた AR 係数行列を用いて、赤池のパワー寄与率とインパルス応答の両者を求めることが出来る。それをグラフで表現すれば、その系の持つフィードバック様式を直観的に把握することが出来る。そういう意味で、特別な数理的素養がなくても、その系の医学・生物学的意味がわかっている研究者には充分利用が可能である。

3. パワー寄与率とインパルス応答

図4には上記2変数の系について得られたパワー寄与率のマップを示してある。この図の左側は遠位尿細管の中のクロール濃度 (Cl) のパワースペクトルが、近位尿細管の中の内圧 (P) の変動 (すなわち残差ノイズのパワー) によってどの程度ドライブされているかを示している。X 軸は周波数を表し、Y 軸は寄与率を表している。これでわかるように、0 ヘルツに近いところでは近位尿細管の圧による寄与がほぼ 44% (0.44) になっているが、他の周波帯では寄

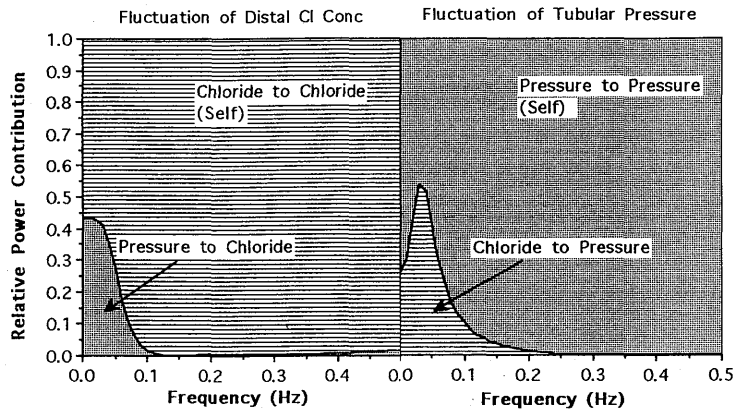


図4. P と Cl の制御関係を示すパワー寄与率のマップ。

与率が低くなっている。この図の右側は P のパワーに対する Cl のノイズパワーの寄与率を示している。 Cl の寄与は0.04ヘルツの付近で最大になっている。

この周波数はちょうど図3に示した P , Cl のパワースペクトルのピークに一致している。つまり、2変数ともに主として0.04ヘルツの振動を持っているが、実はこの振動はもともと Cl の変動から来たもので、 P から来たものではないことを示している。このように通常のパワースペクトルからは読み取れないフィードバックの情報が赤池のパワースペクトルを用いることによって明らかに読み取れることが分かる。

しかし、ここで読み取れるのは周波数領域の情報だけであることに注意して頂きたい。つまり、言い替えれば P と Cl の2変数の間に、非対称性のフィードバック関係が存在することは

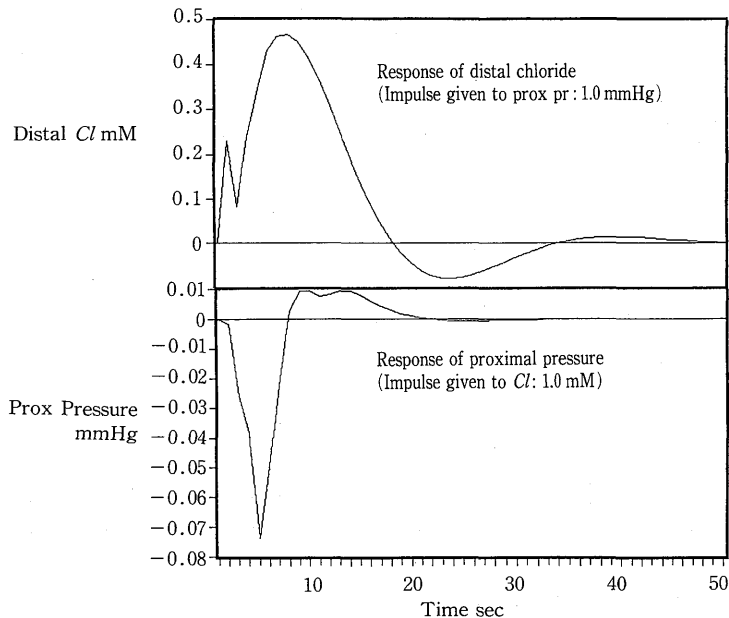


図5. P と Cl の制御関係を示すインパルス応答 (開放系)。

分かるが、その実態が医学・生物学の立場から見てもう一つ具体的につかめないのである。つまり P が変化した時に時間軸に沿って Cl がどう反応するのか、また Cl が変化した時に P がどう変化するのかが分からないところに不満が残る。この部分を補ってくれるのがインパルス応答であると言えよう。

そのインパルス応答（開放系）を図5に示す。この数理的な意味についての詳細は省略するが、要するにこの系に関する観察データから得られた状態方程式を用いてシミュレーションを行うのである。この図の上半分を示すように、クロール濃度に1秒間だけ1.0 mMのサイズのパルス様刺激を加えたとすると、 P は約7-8秒ぐらい遅れて0.48 mmHgだけ上昇する。図の下半分は P に1.0 mmHgに相当するパルス様刺激を加えた場合のクロール濃度の応答を示し、約5秒遅れて0.07 mMだけ低下することが示された。

この二つの応答を制御面から眺めて見ると、近位尿細管の圧が上昇すると遠位尿細管の中のクロール濃度が低下し、その結果として再び近位尿細管の圧は低下するというフィードバックループが成り立っていることになる。これは、腎生理学の分野でよく知られた macula densa theory (JG装置の macula densa 部と糸球体の間にフィードバックがあるという説) を支持する興味深い解析結果である。

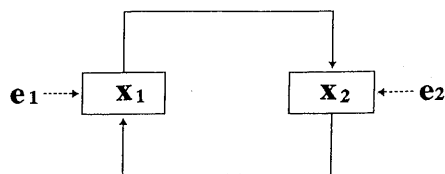
4. なぜフィードバック解析に自己回帰モデルを用いるか

上記の例はフィードバック系の特徴を非常によく表している。つまり、 Cl と P の2変数間にフィードバック関係が成り立っていると、 Cl から出た出力は入力として P に影響を与え、また P から出た出力は Cl に影響を与える。こうして、いわゆる堂々巡りが始まるために、2変数の出力曲線は極めて類似することになる。実際に図2に示した Cl と P の振動状態はよく似ており、両者のパワースペクトルを見ると、図3のようにほとんど同じ形をしているのである。

したがって、たとえば Cl と P の相関係数を計算してみればかなり高くなる。このことは両者に何らかの因果関係があると考えるのが普通であるが、どちらがどちらを制御しているのかは全く不明である。パワー寄与率とインパルス応答は、 Cl と P の波のずれを取り出すことによって、この2変数間の因果関係を判定する材料とするのである。

線形モデルを用いたフィードバック解析法の原理を理解するために図6のような x_1 , x_2 の2変数から成る単純なフィードバック系について考えてみたい。この系では x_1 の変動は x_2 に伝わるし、 x_2 の変動は x_1 に伝わる。したがって時間の経過から見ると x_1 , x_2 の変動には両者の変動が入り交じって、両変数は類似した変動曲線を描くことになる。言い替えれば、両者の過去の値の線形和が両者の現在の値を形成すると考えてよいであろう。

その時に x_1 , x_2 の変動を起こしているホワイトノイズの入力を e_1 , e_2 として、 x_1 , x_2 そのものから分離することが出来れば両者の制御関係を表現するのに非常に有効である。つまり、 x_1 が



A simple feedback system composed of two variables.

図6. x_1 , x_2 の2変数から成る単純なフィードバック系。

x_2 を (または x_2 が x_1 を) 如何に制御しているかではなく, e_1 が x_2 を (または e_2 が x_1 を) 如何に制御しているかという問題に置き換えてしまえばよいのである。つまり, この系は2変量の自己回帰モデルで表現することが出来る。これを k 変量の場合に拡張すると, 次のような一般的な多変量自己回帰モデル式が出来上がる。

$$x_i(s) = \sum_{j=1}^k \sum_{m=1}^M a_{ij}(m) x_j(s-m) + e_i(s)$$

ここで M は最適次数である。

つまり, 上記のパワー寄与率もインパルス応答も, ある変数の変動状態に他の変数のホワイトノイズがどう影響するかを検出する手段として利用したものである。その詳細な説明については Wada et al. (1988b) をご参照頂きたい。

5. 今後の問題点

本講演では多変量 AR モデルを用いたフィードバック解析について論じて来たが, まだこの手法については解決すべき問題点がいくつかある。それはデータの非正常性, 非線形性を全く無視して来たことである。実はこの問題については, 現在, 統数研の研究者との共同研究によって取り組み始めてはいるが, 一変量系はともかく, 多変量系については非常に難しい問題を残している。しかし, 今後もなお, 専門家の助けを借りながら残った問題点に取り組んで行きたいと考えている。最後に, 講演の機会を与えてくれた統計数理研究所に感謝する。

参 考 文 献

- 赤池弘次, 中川東次郎 (1972). 『ダイナミカルシステムの統計的解析と制御』, サイエンス社, 東京.
- Holstein-Rathlow, N.H. and Marsh, D.J. (1989). Oscillations of tubular pressure, flow, and distal chloride concentration in rats, *Amer. J. Phys.*, **256**, F1007-F1014.
- 和田孝雄 (1989). 多変量自己回帰モデルによる臨床検査データの解析, *医療情報学*, **9**, 263-272.
- 和田孝雄 (1990). 多変量自己回帰モデル (赤池モデル) による臨床検査データの解析, *病態生理*, **9**, 984-990.
- Wada, T. (1994). Multivariate autoregressive modeling for analysis of biomedical systems with feedback, *Proceedings of the First US/Japan Conference on Frontiers of Statistical Modeling: An Informational Approach*, 38-39, Kluwer, Netherlands.
- Wada, T., Akaike, H., Yamada, H. et al. (1988a). Application of multivariate autoregressive modeling for analysis of immunologic networks in man, *Comput. Math. Appl.*, **15**, 713-722.
- Wada, T., Jinnouchi, M. and Matsumura, Y. (1988b). Application of autoregressive modeling for the analysis of clinical and other biological data, *Ann. Inst. Statist. Math.*, **40**, 211-227.
- Wada, T., Kojima, F., Aoyagi, T. and Umezawa, H. (1988c). Feedback analysis of renin-angiotensin system under the effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, *Biotechnology and Applied Biochemistry*, **10**, 435-446.
- Wada, T., Yamada, H., Inoue, H., Iso, T., Udagawa, E. and Kuroda, S. (1990). Clinical usefulness of multivariate autoregressive modeling as a tool for analyzing T-lymphocyte subset fluctuations, *Math. Comput. Modelling*, **14**, 610-613.
- Wada, T., Sato, S. and Matuo, N. (1993). Application of multivariate autoregressive modeling for analyzing chloride-potassium-bicarbonate relationship in the body, *Medical and Biological Engineering and Computing*, **31**, s99-107.