

コンピュータ・シミュレーションによる 医学データの解析

新潟大学医学部検査診断学教室（主任：屋形 稔教授）

岡田 正彦

Computer simulations in clinical medicine

Masahiko OKADA

Department of Laboratory Medicine, Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Minoru Yakata)

Many mathematical models has been proposed on various biological systems including cardiovascular system, renal system, respiratory system, central nervous systems, electrocardiograms, electroencephalograms, electromyograms, and pharmaco-kinetics. It has been shown that simulation techniques on the basis of these models could be powerful tools not only in basic researches but also in clinical practice, e. g., control of insulin therapy in diabetes mellitus, diagnosis of electrocardiograms, and so on.

In this overview, we present the recent advance in computer simulations in medicine, and introduce an approach to building a model that we newly developed using an example of age curves of mortality rate from cancer.

Key words: computer simulation, mathematical model, clinical application, decision-making, cancer.

コンピュータ・シミュレーション, 数理モデル, 臨床応用, 意志決定, 癌.

数理モデルを利用したコンピュータ・シミュレーションは、実際に見たり動かしたりすることが困難な現象を調べるための方法で、医学においても疫学、心理学、形態学、生理学、生化学などに並ぶ新しい研究手段として確立されつつある。生体現象を数理モデルで記述する試みはすでに古くから行われてきたが、最近では単にモデルを作るだけの研究から一歩進んで、医学の様々な分野で実質的な成果を挙げるようになってきた。

そこで本文では、医学におけるコンピュータ・シミュレーションの最近の進歩について概観するとともに、著者が最近作成したモデルを例に、この方法への1つのアプローチの仕方について述べてみたい。

最近の成果

コンピュータ・シミュレーションの適用分野は、血液循環¹⁾、呼吸器²⁾、腎³⁾⁻⁵⁾、心電図⁶⁾⁻⁸⁾、筋電図⁹⁾、代

Reprint request to: Masahiko Okada,
Department of Laboratory Medicine,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951 Japan

別刷請求先：〒951 新潟市旭町1番町
新潟大学医学部検査診断学教室
岡田 正彦

謝¹⁰⁾、癌細胞増殖¹¹⁾などをはじめ、きわめて多岐にわたっており枚挙に暇がない。これらの中から、最近の話題をいくつか拾ってみる。

糖尿病治療のための人工膵臓(島)の研究が進むにつれて、インスリンの投与量を長期的に自動調節する方法を確立する必要が生じてきた。このためには、生体内で血糖値がどのような制御をうけているのかをあらかじめ解析しておかなければならないが、内因性インスリンの分泌能、インスリン感受性の変化、腎機能などこれに関与する因子はきわめて多彩で、動物実験だけではあらゆる条件を調べつくすことは困難である。そのため、血糖値制御の数理モデルが数多く提唱され、シミュレーション実験が行われてきたが、最近では生体のあらゆる状態を再現できる高度な血糖値制御モデルも完成している¹⁰⁾。後は、装置の小型化と長期間連続使用が可能なグルコース・センサーの開発を待てば、体内植込み型の人工膵臓も夢ではなくなってきた。

今、最もホットな話題の1つは、心電図逆問題と呼ばれるもので、体表面で記録した波形から心筋の興奮(wavefront)の伝播様式を求める試みである。体表面をメッシュ状に細かに分割して、各部位から心電図を記録していくと、それぞれ少しずつ異なったパターンが得られるが、これらのデータには、心筋のどの部位がどのような順番で興奮していくのかについての情報が含まれているはずである。体表面心電図は、立体的な心筋の活動電位の分布を肺その他の組織をはさんで平面的に記録したものであるため、この問題を完全な形で解くことは不可能であることがすでに証明されていたが、最近になって、心筋の興奮を表わす特定のモデルを想定することによってこれを解く道が残されていることが分かってきた。現在、様々な解法が提案されつつあるが^{7) 8)}、もし、この問題が解決されると、電気的興奮が心臓壁を伝わる様子をCTスキャナのように立体的に映像化できることになり、心筋硬塞や不整脈の診断に大きく貢献するはずである。

各種の方法

シミュレーションにも種々の手法がある。“単純なモデル”としては、分析の対象をブラックボックスとみなし、入力と出力の関係だけを数式で近似したものがある。たとえば血中に投与した薬物が腎から排泄される過程を考える時、腎そのもののメカニズムは特に考慮せず、その物質の血中濃度と尿中濃度に関するデータだけから近似モデルを組み立てる方法である。この時の数式は、伝

達関数と呼ばれる周波数応答か、または数個の指数関数を合成したもの⁹⁾がよく使われる。このような方法では、モデルを簡単に組み立てることができ、また一定の条件下でかなり良い近似も得られるという利点がある反面、1つのモデルで生理的な変動範囲から病的状態にいたるまでのすべてを再現することが困難な場合が多い。

より忠実な“複雑なモデル”を作るには、システムの個々の構成要素(コンパートメント)を微分方程式で記述し、制御理論にもとずいた統合を行う方法が一般的に使われる^{1) 4) 5) 10)}。たとえば、前述の血糖値制御の問題では、内因性インスリンの分泌機能、インスリンの代謝、インスリンの血中濃度などの要素がそれぞれ微分方程式で記述されている。こうして得られた式には変数(インスリン投与量など)とパラメータ(循環血液量など)が含まれているが、シミュレーションに先立って未知のパラメータの値を求めておく必要がある。そこで、この連立微分方程式をラプラス変換によって解いた後、実際のデータにあてはめながら最良の近似が得られるように各値を決定していく。パラメータの最適値を得る方法としては、最小自乗法など代数的な解法の外に、コンピュータを利用した繰り返し計算法がいろいろ工夫されている。これまで、変数とパラメータの数が50個以上にもなる複雑なモデルも報告されている^{1) 5)}。

細胞の膜電位⁹⁾や呼吸器の気道モデル²⁾では、コンデンサーや抵抗などを構成要素とする電気的等価回路を想定した式が利用されているが、このような例では、電子工学や物理学の知識が重要な役割を演じている。前述の方法とはかならずしも明確な区別はできないが、若干異なった立場でのアプローチである。

最も典型的で古典的なシミュレーションは、一見でために変動している現象を乱数を使って再現する方法である。一様分布、正規分布、指数分布、ポアソン分布など様々な性質を持つ乱数を数学的に合成することができるので、様々な自然現象を定量的に取り扱うことが可能である。神経インパルスの情報伝達や癌細胞の成育¹¹⁾などの研究に古くから利用されている。

また、過去のできごとがその後起こる一連の事象の発生確率に影響を与えているような時系列をマルコフ連鎖と呼ぶが、その確率モデルは、疾病の余後判定や信号のリズム解析⁶⁾などに広く利用されている。その他、生体信号をその周波数成分に展開したモデルで診断する方法¹²⁾や数理モデルを利用して特定の波形だけを自動的に検出する方法などもある^{13) 14)}。

癌死亡率曲線のモデル

次に、具体的な例でシミュレーション・モデルを組み立てる方法について考えてみたい。対象は、わが国男性の昭和35年から55年までの全悪性腫瘍による年齢別死亡率である(図1: 横軸は年齢、縦軸は人口10万人当たりの死亡率)。

このグラフには、いくつか奇妙な特徴が認められる。まず、なぜ75~80歳以上の高齢層では死亡率が低下してしまうのであろうか。そして、なぜこのピークが時代とともに少しずつ高齢層の方へ移動してきたのであろうか。良くみると、各曲線は60歳前後で交差しており、単にピークが移動しているだけでなく、曲線全体が右へ移動しているように見える。高齢層で死亡率が低下する点に関しては、過去の文献や教科書では、集計上のアーチファクトであると説明されている。つまり、老人は家庭内で死亡する例が多く十分な検査がなされないために、診断が正確でないというのが理由である。しかし、集団検診での年齢別の癌の発見率が図1と同じ傾向を示すことから、この問題はかならずしもアーチファクトだけでは説明がつかないと思われる。そこで、これらの謎を解くために、年齢別死亡率のグラフをいくつかの要因に分解してみることにする。

まず第1に、このグラフは死亡率の年次変化をみたものであるが、そのパターンが徐々に変化してきていることから、癌死亡に影響を与える環境中の要因が各時代により異なっていることが考えられる。第2に、同一の集団を経年的に追跡した場合の死亡率の変化も考える必要がある。このようなグラフは、生まれた年ごとの年齢別死亡率曲線として同じデータから作図することができるが、やはり年代によってパターンが異なることから(図は省略)、出生年に固有の要因も考慮しなければならない。

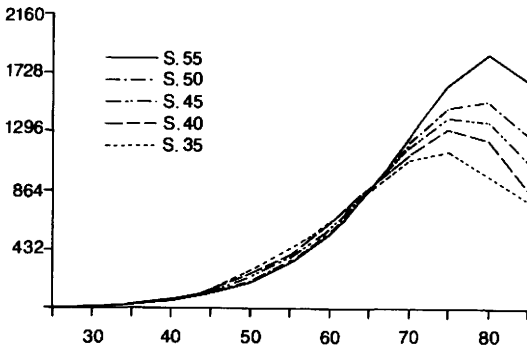


図1 わが国男性の全悪性腫瘍による年齢別死亡率のグラフ

第3は、これら2つの要因に左右されない、加齢による死亡率の真の変化があるはずである。実は、図1のデータから、これら3つの要因を数学的に分離する問題はコホート分析と呼ばれ、応用統計の分野で熱心に議論されているが¹⁵⁾、まだ解法が見つかっていなかった。

以下、真の加齢変化を年齢効果と呼ぶことにする。年齢効果以外の要因はすべて生体外にその原因を求めることができるので、ある時点 t における発癌要因を一まとめにして f(t) と表わすことにする。このような要因が生体に作用してから発癌にいたるまでの時間や感受性の個人差が不明であるため、f(t) を直接的求めることはできない。そこで、時代 j に x 歳となる集団が、出生から j 年までの間に受けた影響の総和

$$F(x, j) = \int_{j-x}^j f(t) dt \dots\dots\dots (1)$$

を考え、これを外的効果と呼ぶことにする。外的効果は、単に発癌因子ばかりではなく、癌の早期発見や治療成績の向上による死亡率の低下などの要因も含むものとする。ここで、年齢効果を g(x) とすると、時代 j における年齢 x 歳の集団の死亡率は、

$$d(x, j) = g(x) \cdot F(x, j) \dots\dots\dots (2)$$

と表わすことができる。d(x, j) は既知であるので、g(x) か F(x, j) のいずれかが分かれば、このモデルは決定できることになる。ここでもし、年齢効果がすべての時代を通して共通であると仮定すれば、時代 j の年齢別死亡率を時代 j' のそれで割った値は、外的効果の項だけからなる式

$$F(x, j) / F(x, j') \dots\dots\dots (3)$$

となるはずである。そこで、昭和35年から昭和55年までの実際のデータで、この計算を行ってみた。その結果、式(3)はどの時代においても単一のピークを持つ2次曲線に近いパターンになることと、そのピークが時代とともに高齢層へ移動していることが分かった。このような性質にもとづいて、外的効果 F(x, j) のパターンを近似的に再現しうる関数を捜せばよいことになる。これに該当する関数はいくつか存在するが、ここでは、

$$F(x, j) = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x-m_j)^2}{2\sigma^2}\right)$$

$$\sigma = \frac{s}{(1+\lambda \frac{j-1955}{5})^3} \dots\dots\dots (4)$$

を利用する。式(4)中、 x と j が変数である。また、 m_j は時代 j におけるピークの位置を、 s は曲線の広がり、 λ は時代による変化を規定するパラメータである。3つのパラメータの値を定める具体的な方法は省略するが、ある種の繰り返し計算によって図1のパター

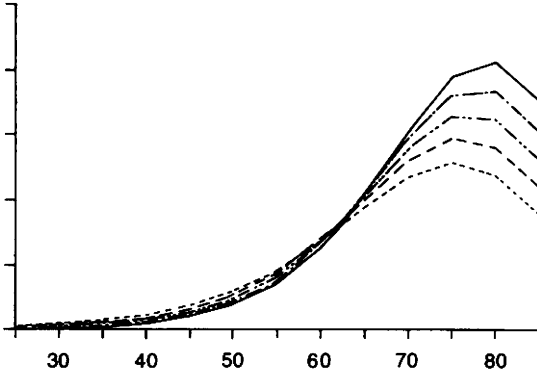


図2 数理モデルによる図1のグラフのシミュレーション結果

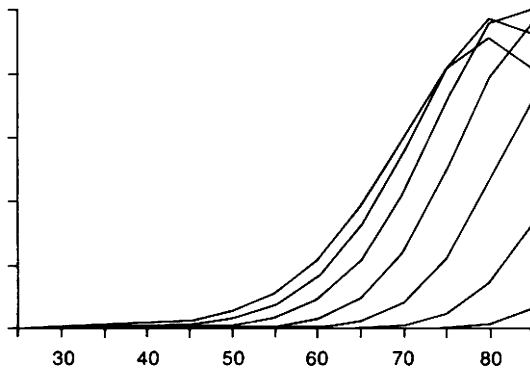


図3 昭和60年から95年までのシミュレーションの結果

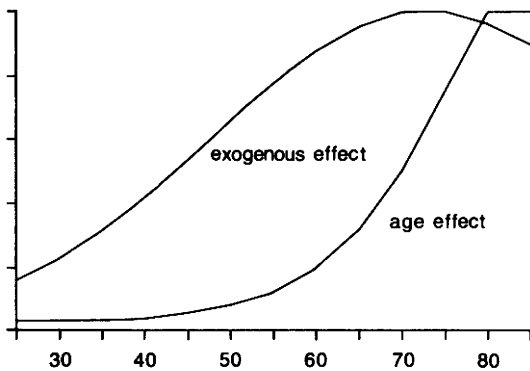


図4 図1のグラフから分離した年齢効果と外的効果

ンにうまく適合する値を決定することが可能である¹⁶⁾。

こうして、式(2)より任意の j に対する年齢別死亡率の曲線を再現(シミュレーション)できることになる。図2は、図1のグラフのシミュレーション結果である。このモデルの再現性は、前述のデータ以外にも胃癌、肺癌、食道癌などのデータで評価したが、いずれも良い近似が得られている¹⁶⁾。図3は、同じモデルを使った昭和60年から昭和95年までの未来予測の結果である。

年齢効果と外的効果の実際のパターンは図4のようになった。特に着目すべきは、外的効果で、同図には昭和35年のグラフのみを示しているが、これが少しずつ形を変えながら時代とともに右へ移動する。このグラフは、かつてこの世に癌の原因となる何かが大流行し、現在はそれが減少しつつあるという重要な点を示唆している。そしてパラメータ m_j の値から、それぞれ肺癌では昭和55年当時67歳、胃癌で85歳、食道癌で79歳の集団が最も強い影響を受けたと考えられる(男子のみ)。

図1のグラフは年齢効果と外的効果の積で表わされることから、最初に述べたいいくつかの謎もこれで説明できたことになる。

ま と め

数理モデルの正当性を証明するためには、実際のデータによる十分ならずが必要であるが、適切なモデルのもとでは、他の研究手段では得られない重要な結論に達することもある。本稿が、このような方法の普及に多少なりとも寄与すれば幸いである。

本稿は、第423回新潟医学会における特別講演の要旨をまとめたものである。ここに、当日司会の労をお取りいただいた丸山直滋先生、終始かわらぬご指導をいただいた屋形稔先生、山本正治先生に厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Coleman, T.G.: Mathematical analysis of cardiovascular function, IEEE Trans. Biomed. Eng., 32: 289~294, 1985.
- 2) Avanzolini, G. and Barbini, P.: A comparative evaluation of three online identification methods for a respiratory mechanical model, IEEE Trans. Biomed. Eng., 32: 957~963, 1985.
- 3) Blaufox, M.D., Orvis, A.L. and Owen, C.A. Jr.: Compartment analysis of the radiore-

- nogram and distribution of Hippuran 131 in dogs, *Am. J. Physiol.*, **204**: 1059~1064, 1963.
- 4) Okada, M.: A method for estimating renal functions based on the radioisotope renogram, *Comput. Biomed. Res.*, **16**: 218~233, 1983.
 - 5) Uttamsingh, R. J., Leaning, M.S., Bushman, J.A., Carson, E.R. and Finkelstein, L.: Mathematical model of the human renal system, *Med. Biol. Eng. Comput.*, **23**: 525~535, 1985.
 - 6) Ciocloada, Gh: Digital analysis of RR interval for identification of cardiac arrhythmias, *Int. J. Bio-Med. Comput.*, **14**: 155~169, 1983.
 - 7) Guise, J., Gulrajani, R. M., Savard, P., Guardo, R. and Roberge, F. A.: Inverse recovery of two moving dipoles from simulated surface potential distributions on a realistic human torso model, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **32**: 126~135, 1985.
 - 8) Yamashita, Y. and Takahashi, T.: Use of finite element method to determine epicardial from body surface potentials under a realistic torso model, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **31**: 611~621, 1984.
 - 9) Nandedkar, S. D., Stalberg, E. V. and Sanders, D.B.: Simulation techniques in electromyography, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **32**: 775~785, 1985.
 - 10) Salzsieder, E., Albrecht, G., Fischer, U and Freyse, E.-J.: Kinetic modeling of the glucoregulatory system to improve insulin therapy, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **32**: 846~855, 1985.
 - 11) Messierey, M. A. El, Tawil, M. A. El: New hypotheses on the mechanism of cancer growth and regression (computer simulation study), *Med. Biol. Eng. Comput.*, **22**: 448~452, 1984.
 - 12) Okada, M., Kimura, S. and Okada, M.: On the estimation of arterial pulse wave velocities in frequency domain: method and clinical considerations, *Med. Biol. Eng. Comput.*, **24**: 255~260, 1986.
 - 13) Okada, M.: A digital filter for the QRS complex detection, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **26**: 700~703, 1979.
 - 14) Okada, M. and Maruyama, N.: Software system for real time discrimination of multiunit nerve impulses, *Comput. Prog. Biomed.*, **14**: 157~168, 1982.
 - 15) Holford, T. R.: The estimation of age, period and cohort effects for vital rates, *Biometrics*, **39**: 311~324, 1983.
 - 16) Okada, M. and Okada, M.: Mysteries in age curves of mortality rate from cancer, *Med. Inform.*, to appear.
-