
ポスター

[PO-9~16、P-17~33] ポスター立会

2019年6月8日(土) 14:30 ~ 15:30 ポスター会場 (熊本市民会館 2F ホワイエ)

[P-29] 混合効果モデルを利用した周期性を持つ経時データの解析

池田 徳典 (熊本大学病院 総合臨床研究部)

混合効果モデルを利用した複数の周期性を持つ 経時データの解析

池田 徳典^{*1}, 角間 辰之^{*2}

^{*1} 熊本大学病院 総合臨床研究部 研究展開センター

^{*2} 久留米大学バイオ統計センター

Data analysis of combined circadian rhythm by using mixed-effect model

Tokunori Ikeda^{*1}, Tatsuyuki Kakuma^{*2}

^{*1} Dept. of Clinical Investigation, Kumamoto University Hospital

^{*2} Dept. of Biostatistics Center, Kurume University

抄録: 周期性のある経時データを次元を落として新たに情報化することで、別データとの関係性を検証する方法について、多発性硬化症 (multiple sclerosis:MS)治療薬であるフィンゴリモドを例とし検討を行った。血中のリンパ球減少を誘導することでMSの再発を予防するフィンゴリモドは、同剤内服開始直後に一時的な心拍数低下が起こる。この心拍数減少が起こる機序と本来の薬効である血中のリンパ球減少が起こる機序は同じであるため、「心拍数の減少が強い患者程、リンパ球減少の程度が強い」と想定し、フィンゴリモド導入を行った30例のMS患者を対象とし検討を行った。心拍数は24時間周期の概日リズム (circadian rhythm)であり、本研究ではフィンゴリモド内服後の心拍数波形を多種のコサイン波形として表現し、混合効果モデルにて統計モデル化した。その結果、各MS症例における同薬剤が心拍数に与える影響度をコサイン波形の amplitude と phase angle の変数として抽出可能で、これとフィンゴリモド内服前後でのリンパ球の減少数との関係性を検証した結果、amplitude とリンパ球数の減少数との間に正の関係性が認められ、amplitude が高い症例程リンパ球数の減少が大きかった。この結果から、フィンゴリモド内服直後に発生する心拍数の情報を利用して、その後起こるリンパ球数の減少の程度を予測できる可能性があり、本手法は有用である可能性がある。

キーワード Circadian rhythm, 混合効果モデル

1. はじめに

近年の医療機器及びその周辺デバイスの発展は、大量の患者情報を取得することを可能とした。特に血圧や脈拍、心拍数等の周期性のある概日リズム (circadian rhythm)のようなデータの場合、医療機器の小型化によって24時間連続でのデータを獲得できるようになってきた。

しかしながら、このような circadian rhythm を有する経時データと採血データのような他のデータ値との関係性を検証する場合、circadian rhythm のデータが大量であるために、どのような解析を行えばいいのか解析のアプローチに困ることがある。今回、この具体的な例として、多発性硬化症という疾患を例として検討を行った。

多発性硬化症 (MS)は、中枢神経 (脳や脊髄)にリンパ球が浸潤することで多彩な臨床症状を呈する疾患である。この疾患の治療薬の1つ

としてフィンゴリモドが存在する。フィンゴリモドは、MSの原因であるリンパ球をリンパ節内に滞留させ、血中のリンパ球を減少させる効果を持ち、内服一ヶ月程度でリンパ球数の減少は定常化する (血中のリンパ球が減少すれば、脳に移行し浸潤するリンパ球も減少する)。一方で、フィンゴリモドには幾つかの重大な副作用が存在し、その中の1つに内服開始後の一時的な心拍数低下が存在する。この心拍数低下は内服開始直後に最も低下するため、初めてフィンゴリモドを内服する際、患者は病院に1泊入院し、フィンゴリモド内服開始後から心電図モニターを装着の上、安静のもとで定時的な心拍数の確認を受ける。この心拍数減少が起こる機序と、本来の薬効である血中のリンパ球減少は同様の機序で起こるため、「心拍数の減少が強い患者程、リンパ球減少の程度が強い」との仮説を考えた場合、周期性のある経時

データ (心拍数データ)を次元を落として個々の患者毎に情報化し、他データ (リンパ球数)との関係性を検証する課題に帰結する。

2. 方法

1) 患者

2012年～2016年の間に熊本大学病院脳神経内科に入院し、フィンゴリモド (0.5mg/日)が導入された多発性硬化症患者30名。本研究は、熊本大学大学院 生命科学研究部 研究倫理委員会より承認を得た研究である (第1279号)。

2) データ

心拍数データは、フィンゴリモド内服開始時点から30分毎に測定され24時間、48時点の入院中データを使用した。リンパ球数データは、フィンゴリモド内服開始1年前～内服開始直前までの採血結果の平均値と、内服開始1ヶ月以降～1年後までの採血結果の平均値 (この薬剤は内服開始1ヶ月以降に血中リンパ球数が安定するとされる)を使用し、両者の差をフィンゴリモドによるリンパ球の減少数とした。

3) 統計モデル

Tongらは、1976年に、circadian rhythmを呈する時系列データのモデルとして、コサイン波形を用いたモデルを報告している[1]。今回、このモデルを応用し、周期が24時間、データ値が最高値を取る時間 (phase angle)を ψ と設定した心拍数を混合効果モデルを使ってモデル化した。

$$y_{ij} = \beta_0 + A_i \cos\left(\frac{2\pi(t_{ij} - \psi_i)}{P}\right) + \varepsilon_{ij}$$

y_{ij} : Value of heart rate at a time (hour) in each individual

β_0 : Common intercept

π : Circle ratio

P : 24 hours

ψ_i : Individual phase angle of cosine curve at peak time in each individual

t_{ij} : Time point of day (hour) in each individual

A_i : Individual amplitude of cosine curve

ε_{ij} : Residual error

このモデルは、

$$\cos(X - Y) = \cos X \cos Y + \sin X \sin Y$$

の性質を利用して、

$$= \beta_0 + A_i \cos\left(\frac{2\pi t_{ij}}{P}\right) \cos\left(\frac{2\pi \psi_i}{P}\right) + A_i \sin\left(\frac{2\pi t_{ij}}{P}\right) \sin\left(\frac{2\pi \psi_i}{P}\right) + \varepsilon_{ij}$$

$$= \beta_0 + \alpha_i \cos\left(\frac{2\pi t_{ij}}{P}\right) + \beta_i \sin\left(\frac{2\pi t_{ij}}{P}\right) + \varepsilon_{ij}$$

$$\alpha_i = A_i \cos\left(\frac{2\pi \psi_i}{P}\right), \beta_i = A_i \sin\left(\frac{2\pi \psi_i}{P}\right), A_i = \sqrt{\alpha_i^2 + \beta_i^2}, \psi_i = \frac{P}{2\pi} \arctan\left(\frac{\beta_i}{\alpha_i}\right)$$

α_i, β_i : Total estimated coefficient value from fixed and random effects in the mixed-effect model

と置くことで、回帰モデルとして表現できる。さらにサイン・コサイン部分に fixed effect に加えて random effect を持たせ、患者毎に異なる心拍数

変動を考慮した。このモデルでは複数時点で採取された周期性のある心拍数情報を、患者毎のコサイン波形として捉え、コサイン波形の振幅である amplitude と phase angle という2つの情報に次元を落とした。このモデルにフィンゴリモド内服による心拍数変動を考慮し (内服開始後約6時間で最も心拍数が低下する)、最終的に周期の異なる3つのコサイン波形を組み合わせ、フィンゴリモド内服開始後24時間の心拍数波形をモデル化した (実際には年齢と性別も共変量としている)。

$$y_{ij} = \beta_0 + A_i \cos\left(\frac{2\pi(t_{ij} - \psi_{1i})}{P}\right) + B_i \cos\left(\frac{4\pi(t_{ij} - \psi_{2i})}{P}\right) + C_i \cos\left(\frac{6\pi(t_{ij} - \psi_{3i})}{P}\right) + \varepsilon_{ij}$$

3つのコサイン波形それぞれから得られる症例毎の amplitude と phase angle は、フィンゴリモドが心拍数に与えた影響度の情報を含んでいると想定されるため、これらの変数とフィンゴリモド内服前後でのリンパ球数の減少数との関係性について、スピアマンの相関係数及び単回帰モデルを用いて検討を行った。

3. 結果

2つ目のコサイン波形の amplitude とリンパ球数の減少数との間に正の関係性が認められた。2つ目の amplitude のコサイン波形は12時間周期であり、主にフィンゴリモド内服後の心拍数の変化に対応しており、フィンゴリモドが心拍数に与えた影響度とリンパ球数との関係性を適切に捉えることが出来た。

4. 考察

心拍数の情報はフィンゴリモド導入直後に得られるため、今回の手法を用いることで、その後起こるリンパ球数の減少の程度を予測できる可能性がある。そのため、本手法は有効である可能性があるが、今後別データでの検証が不可欠である。

5. 結語

複雑な周期性のあるデータも多種のサイン・コサイン波形を組み合わせることで次元を落とし、他のデータとの関連性を検証することが可能かもしれない。

参考文献

- [1] Tong YL. Parameter estimation in studying circadian rhythms. *Biometrics* 32(1):85-94, 1976.
- [2] Ikeda T, Kakuma T, Watari M, et al: Fingolimod-induced decrease in heart rate may predict subsequent decreasing degree of lymphocytes, *Scientific reports*, 6;8(1): 16430, 2018