



血清化学成分の系統樹 : ファジイ関係による階層的  
分類 ; 血清化学成分の系統樹 : 性と年齢の効果 ;  
血清化学成分の系統樹 : 疾患状態による影響  
(Dendrogram of chemical constituents in serum...

大竹, 邦夫

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1976-10-15

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0157

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000157>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・本籍	お お たけ くに お 大 竹 邦 夫 (兵庫 県)
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 記 第 1 5 4 号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与の日付	昭 和 5 1 年 1 0 月 1 5 日
学位論文題目	(1) 血清化学成分の系統樹 (第1報) = ファジィ関係による階層的分類 = (2) 血清化学成分の系統樹 (第2報) = 性と年令の効果 = (3) 血清化学成分の系統樹 (第3報) = 疾患状態による影響 =
審査委員	主査 教授 岡 本 彰 祐 教授 山 口 延 男 教授 埴 功

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 1. 緒 言

医療の場で、生体内部の機構や状態をとらえるために、我々は生体というシステムの発生する出力を種々のフィルターを通して、いわゆる臨床検査という可観測項目群として、生体内の情報を受けとっている。我々はそれらの情報から生体の内部機構や状態の判断を迫られる。著者はこの内部機構の実体的素子群の相互の多変量的関係性（以後関係構造と呼ぶ）が何らかの写像により観測項目群のそれに投影されると考えた。そこでまず第1にこの観測項目群の関係構造を明確に示さなければならない。第2に性と年令という基本的な外的基準によって識別される生理的な生体の状態の違いが、この観測項目群の関係構造にいかなる変化を与えているかを、いいかえれば、生体の状態の変化と観測項目群の関係構造の間の対応を検討しなければならない。第3にこの生理的変化から得られた知識を背景にして、疾患と呼ばれる種々の生体の状態の変化に対する観測項目群の関係構造の変化の対応の仕方を調査していかなければならない。以上の方向で研究をすすめれば、臨床検査項目群を診断に役立てる際の、重要な背景的知識を得ることができよう。著者がこの目的で開発した方法と、それを血清化学検査に適用して得られた結果について報告する。

### 2. 検査項目群の関係構造

上述のように、臨床診断に際して、単に検査値の大小のみを問題にする立場では不十分であるが、逆に  $n$  項目それぞれの相互関係  $nH_2 = n+1 C_2$  通り（例えば  $n=24$  なら、 $300$  通り）すべてを考慮するのは繁雑すぎて意味が少ない。そのため著者は、より似ている又はより近い関係にある項目同志がより密接に位置するような明解な図の作成を意図した。ところで“似ている”とか“近い”とかの関係は数学用語の“関

係”ではなく、もっとあいまいなものである。このようなあいまいな関係を数学的に取扱うために Zadeh は“ファジィ関係”という概念を提唱している。

### 1) ファジィ関係

通常の数学では、直積空間  $X \times Y = \{(x, y) \mid x \in X, y \in Y\}$  における関係  $R$  は、 $X \times Y$  から 2 点  $\{0, 1\}$  への写像として定義され、 $R$  を特性づける  $\mu_R(x, y) \in \{0, 1\}$  を特性関数と呼んでいるが、この写像の値域を 2 点  $\{0, 1\}$  から区間  $[0, 1]$  に拡張したものがファジィ関係であり、この時の  $\mu_R(x, y) \in [0, 1]$  をメンバーシップ関数と呼ぶ。このファジィ関係によって、通常の数学で扱えないあいまいな関係を数学的に取り扱え、メンバーシップ関数によってその関係の程度を示すことができる。

### 2) 類似関係

通常の数学で同値関係が定義されているように、ファジィ関係のうち反射律、対称律、推移律をみたすものを類似関係と呼ぶ。反射律、対称律をみたすファジィ関係行列  $\mathbf{A}$  を与えれば、 $\mathbf{S} = \mathbf{A}^m$  (但し  $m \geq n - 1$ ) が類似関係行列をみたすことが証明される。

### 3) 系統樹作成のアルゴリズム

各項目間の類似度を表現するモデルとして寄与率をとり行列をつくれば、これは反射律、対称律をみたすので上述の演算により類似関係行列を得る。これを任意の閾値で切ってゆくと常に同値関係行列を得るので、各階層での項目の同値分類ができる。この閾値をたて軸にとり図示すれば 1 つの系統樹を得るが、これこそが項目群の関係構造を明解に示すものである。この系統樹作成の手順を以下に示す。

- ① 各項目間の寄与率行列  $\mathbf{A}$  をつくる。
- ②  $\mathbf{S} = \mathbf{A}^m$  ( $m \geq n - 1$ ) を求める。
- ③  $\mathbf{S}$  の要素を重複しないように、小さいものから順に並べ、これらをこの順に  $T_i$  ( $i = 1, 2, \dots, \ell$ ) に代入する。
- ④ 以下の (( )) 内の手順を  $i = 1, 2, \dots, \ell$  まで行う。((  $\mathbf{S}$  の要素のうち  $T_i$  より大きいか又は等しいものは 1 とおき、小さいものは 0 とおいて行列  $\mathbf{B}$  をつくり、 $\mathbf{B}$  によって同値類に分類する))

## 3. 結果と考案

以下の対象に上述のアルゴリズムを適用して得られた結果から、血清化学検査項目群の関係構造について論じる。

### 1) 男女、各年令層、健常者と患者すべて混合の対象に対する適用

ここで扱った項目はアルブミン (ALB), アミラーゼ (AML), アルカリフォスファターゼ (AP), 尿素窒素 (BUN), B リポ蛋白 (BLP), カルシウム (CA), コリンエステラーゼ (CHE), クロール (CL), クレアチニン (CRE), 直接ビリルビン (DBL), ブドウ糖 (GLU), glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), カリウム (K), ロイシンアミノペプチターゼ (LAP), 乳酸脱水素酵素 (LDH), ナトリウム (NA), リン (P), 総ビリルビン (TBL), 総コレステロール (TC), 総脂質 (TLP), 総蛋白 (TP), チモール混濁試験 (TTT), 尿酸 (UA) の血清化学検査 24 項目、対象例は 8378 例である。この対象から得られた系統樹から、(TBL, DBL), (GOT, GPT), (TLP, TC), (TP, ALB, CA, AML), (C

RE, BUN) が各々非常に強い関係を持ち、逆にGLU, P, K, UAはそれぞれ他の諸項目から独立している等、従来の医学的常識とよく一致するなど本法の有効性を立証すると共に、AMLがTPと強く関係しているなどの新事実も判明した。このAMLの関係性がALBとものか、又はグロブリン (GLB) とものかは、この時点では不明であった。

## 2) 正常値群を男女及び年齢層に分類した各群それぞれに対する適用

血清化学検査24項目測定者約5万例のうち、性と年齢の記載があり、溶血、乳び、高ビリルビン血清でなく、24項目すべてがホフマン法によりあらかじめ設定した正常範囲に入っている981例を正常値群と名付け対象に選んだ。扱った項目はTLP, TP, TBLをLIP (TLP-TC), GLB, 間接ビリルビン (IBL) に入れ替えた以外は対象1) の場合と同じである。この981全例の系統樹及び、男女それぞれ20~79才を20才ごとの3年齢層に層別した6群 (若年男性154例, 若年女性156例, 中年男性182例, 中年女性155例, 老年男性159例, 老年女性175例) についてのそれぞれの系統樹を作成し、性と年齢による検査項目群の関係構造に対する影響を検討した。その結果、基本的な構造はどの群にも保たれており、これは生体の実体的素子群にとっての必須の基本的な構造が観測項目群に写像されたものと考えられる。またどの群にもAMLとGLBの強い関係が認められ、1) でのAMLとTPの関係はAMLとGLBの関係に由来することが判明した。性差については中年層で最も明確な影響を認め、若老年でもわずかに認めた。年齢差については、若年では性差があまり明確でないと同時に項目群の構造自体も単純であり、中年になると男女差が明確になると共に構造自体も複雑化してくる。これが老年になると再び男女差が失われ構造自体も単純になってくる。このことから生体システムとして次のようなモデルを考えることができる。それは生物に基本的な主システムを取りまくサブシステムが主システムと互いにスイッチで連なる構造を持つ。性の相異によって、また年齢を経るに従いそれぞれのサブシステムのスイッチが開閉されることで、システムは全体としての動作の特徴を表わす。従ってこのシステムでは、性差に由来する生理的状態の相違や、経年変化による生理的状態の変遷は、サブシステム群のスイッチの開閉に基くシステム構成の変化に対応するものと考えることができる。

## 3) 正常値群, 糖尿病群, 高血圧群, 肝臓病群それぞれに対する適用

2) と同様に選んだ正常値群 (1782例) 及び糖尿病 (88例), 高血圧 (265例), 肝臓病 (372例) の診断を受けているそれぞれの被験者群についてそれぞれの系統樹を作成し、疾患による観測項目群の関係構造への影響を検討した。

ここで扱った項目はLIPをトリグリセライド (TG) に入れ替えた以外は2) と同じである。この対象群それぞれの系統樹から、各疾患群は正常値群に対しそれぞれ明確な構造の変化をもつことが判明した。しかもその構造の変化には正常値群に対して新たなサブ構造が付加されるもの (例えば正常値群でGLUは他の諸項目から独立しているのに糖尿病群ではNA, CLと強い関連をものことや、正常値群では他の諸項目からほぼ独立しているCHEが高血圧群ではBLP, TC, TGに関連をもつこと等その他もろもろ) と、逆に構造の一部が崩壊されているもの (例えば正常値群ではBLP, TC, TGが強く関連しているのに肝臓病群ではTCもTGも共にそれぞれが他の諸項目から独立していることや、正常値群でGLBはAMLと強く関連すると共にBLP, TC, TGにもかなり関連があるのに糖尿病群ではGLBは他の諸項目から独

立していること等その他もろもろ)とがある。このことから2)で述べた“スイッチで主システムに結合されたサブシステム群からなる生体システム”のモデルの概念を疾患状態解明のためのモデルとしても取り挙げることの有効性が示された。そして疾患という生体の状態の変化には、健常状態にはないサブシステムが付加される(又はスイッチが閉じる)ものと、健常状態では動いていたサブシステムが崩壊する(又はスイッチが開く)ものがあるといえる。

#### 4. 結 語

以上のように、性や年齢という生理的状態の相違や、疾患という生体の状態の変化は単に検査項目のそれぞれの値に変動を与えるだけでなく、それら諸項目間の相互の関係性自体にそれぞれの状態に応じた変化を与えていることが立証された。従って種々の検査項目によって患者の状態をは握しようとするには、単に測定値の大小だけでなく、それら諸項目間の関係構造にも注意しなければならない。本研究により得られた系統樹は、臨床医学に数々の問題を提起し得ると共に、日常臨床の重要な背景的知識を与えるであろう。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

1952年鳥居らが6種類の肝機能検査による判別関数を黄疸の鑑別診断に用いた研究を嚆矢として、1959年 Ledley と Lusted が Bayes の定理、Boole 代数を診断論理に適用して以来、数理モデルによる医学情報の解析が世界的に広まった。我国においても、疾患の鑑別診断に役立てることを主たる目的として、種々の数理統計学的手法が適用されてきている。

しかしそれらの多くは、従来からの疾患分類をそのまま外的基準として承認し、その上に立って効率よく鑑別するにとどまり、医療面での実際的な活用までに至っていない。

この論文は、まず“生体の内部機構の実体的素子群の関係構造が観測項目群のそれに、何らかの写像により投影されている。”という仮説を立て、情報科学的な方法論によって、血清化学検査を診断に役立てる際の、重要な背景的知識を得ようとしたものである。本論文は3編から成り、各編の主題は以下の通りである。

- (1) 観測項目群の関係構造を明確に示すこと。
- (2) 生体の生理的状態の変化に対する観測項目群の関係構造の変化の対応の仕方の検討。
- (3) 各疾患状態の変化に対する観測項目群の関係構造の変化の対応の仕方の検討。

(1)は Zadeh によって提唱された新しい数学上の概念である Fuzzy 関係を使って、著者の独創的な方法により、観測項目群の関係構造を明確に図示することに成功し、その方法と適用例をまとめたものである。検査項目を内的基準から階層的に分類し得た点において、これは画期的方法であり、臨床医学に対する情報科学的な研究を進める際の有力な武器の1つとなることが示されたものである。

本方法を用いて“生体の内部機構の実体的素子群の関係構造と観測項目群の関係構造との写像特性”を明らかにしていく方向で、(2)においては性と年齢という生理的状態、(3)においては糖尿病、高血圧、肝臓病のそれぞれについての特性を明確に示し得たものである。

以上のように、本研究は高度な手法を背景に、システム医学における統合的な方法論を提挙し、各測定

値の大小のみでなく測定項目間相互関係によって生体の状態を知る方策を明証したもので、臨床医学に有用な新知見を加えたものである。よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。