

琉球大学学術リポジトリ

[原著]地域における保健医療情報の数量化による検討
:
健常例血漿遊離アミノ酸分画値の多変量解析による
所見

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学保健学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 赤松, 隆, 古見, 耕一, 井上, 範江, 福島, 輝美, 野田, 寛, 遠藤, 巖, 鈴木, 信, Akamatsu, Takashi, Furumi, Kohichi, Inoue, Norie, Fukushima, Terumi, Noda, Yutaka, Endho, Iwao, Suzuki, Makoto メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016380

地域における保健医療情報の数量化による検討

健常例血漿遊離アミノ酸分画値の多変量解析による所見

赤松 隆 古見耕一 井上範江 福島輝美

* 野田 寛 ** 遠藤 巖 *** 鈴木 信

琉球大学保健学部成人保健学教室

* 同 附属病院 耳鼻科

** 同 附属病院 外科

*** 同 附属病院 地域医療部

緒 言

地域保健医療情報の解析は種々の方法が適用されるが、これらの領域に提供されている情報量が増加すると、情報の選択、処理、判断に関しては一元的に総括処理する事が困難であり、なんらかの基準が必要になってくる。又、各々の個体から同時に得られた多量の変数に対するいわゆる多変量の統計処理の結果より各変数間の関係を把握する事も更に困難であると考えられる。これらの生体情報の処理の方法としては、近年、多変量解析による手技が適用されており、1) 2) これによる評価は広範囲に対象が求められ、この様な変量処理の結果としての情報は終局的には数量化によって多面的な利用が可能である。すなわちこれらの数量化分析の結果ではこれらの多面的に散布された変数を総合的に把握し、そのデータに存在する特徴を具体的に指摘する事が可能であると考えられる。3)

今回、私共はこの様な目的に添った一試行として全自動アミノ酸分析計(JLC-6AH)により当研究室で測定した20歳から100歳代までの健常例85例における血漿遊離アミノ酸分画値17種に関して、各アミノ酸分画値間の変動傾向を把握する為にFACOM 230-35電子計算機を使用し標準的FORTRAN 7000水準プログラムにより、主成分分析を施行し、次いで得られた一次結合値に関して、年齢ならびに階級区分よりの特徴をとらえる為にクラスター分析を施行し、これらの集団要素の類別を試みた。

対象ならびに方法

解析に用いた血漿遊離アミノ酸分画値に関しては、1975~1978年迄に得られた20歳~100歳代迄の健常例85例を対象とした。検体採取に関しては、前夜半より禁食とし、早朝空腹時に約8ccの採血を施行し、ヘパリンにて管筒を湿じゅんした注射器にて肘静脈より採血をおこない得られた検体はただちに3000回転25分間の遠心分離を行い血漿部分は1%はピクリン酸液にて除蛋白を施行し、ダウエックス・クロール型200~400メッシュのレジンを使用して、遊離アミノ酸分画部分を抽出し、これらを50℃にて、減圧蒸留した後PH 2.2のCitrate Buffer溶解し、アミノ酸分析時迄保存した。

これらの健常例85例の年齢的区分は、20~30歳代42例、40~50歳代10例、60~80歳代11例、90歳代10例、100歳代12例である。

血漿遊離アミノ酸分画値の測定は、カラムクロマトグラフィー法による全自動アミノ酸分析計(JLC-6AH)を使用し、標準的な17種について測定した。すなわち、

リジン(LYS)、ヒスチジン(HIS)、アルギニン(ARG)、アスパラギン酸(ASP)、スレオニン(THR)、セリン(SER)、グルタミン酸(GLU)、プロリン(PRO)、グリシン(GLY)、アラニン(ALA)、シスチン(CYS)、バリン(VAL)、メチオニン(MET)、イソロイシン(ILE)、ロイシン(LEU)、チロシン(TYR)、フェニルアラニン(PHE)である。一検体の分析に必要な所要時間

は約6時間であった。

測定値の処理は、標準17種分画の基準液を使用して対数比例法によってプログラム計算機を使用し、最終的に各分画値についてのデータを得た。

統計処理

主成分分析の統計モデルは正規分布が条件であり、これらの得られた情報の正当性について検討する必要があるので、各々の血漿遊離アミノ酸分画値についてその分布状態に関するヒストグラムを作成した。その所見ではシステチンを除いては対数変換したデータの方が正規分布によく適合している結果が得られたので、これらの全変数に関して対数変換したデータを用いた。主成分分析の技法としては共分散行列あるいは、相関行列より解析が可能であるが、共分散行列より出発する解析によると、絶体量の大きい変数の影響が強いアミノ酸間の関係をみる場合に不適當であるのでその影響の少ない相関行列による解析を施行した。電子計算機は琉球大学の計算センターに設置さ

れている FACOM 230-35 の中型電子計算機を使用した。相関行列より解析する主成分分析のプログラムに関しては、対数変換プログラムより得られた数値に適応させる為に当教室で多少の改良を加えたものを使用した。すべてのデータ入力はカードによって行い、17種の血漿遊離アミノ酸分画値に関してその相関行列、各因子の固有値、寄与率、固有ベクトル、因子負荷量ならびに各症例の一次結合値を求めた。更に主成分分析の結果で得られた一次結合値を第3主成分までに関して、クラスター分析を適用した。クラスター分析に関しては各種の方法が用いられているが、生体情報に関する分析に最も適合していると思われるウォード法を採用し、分析をおこなった。ウォード法は変数間、すなわち一次結合値間の変動を最小にする方法である。

結 果

オリジナルデータ及び対数変換データの平均値、分散、標準偏差は表1、ならびに表2に示した。

Table 1. Original data

Amino Acid ($\mu\text{mol/L}$)	Mean	Var.	Standard Deviation
Lys	295.74	7773.01	89.29
His	69.36	667.91	25.84
Arg	68.84	768.77	27.73
Asp	15.37	1796.50	44.68
Thr	156.87	5387.74	73.41
Ser	106.99	1337.78	36.58
Glu	187.93	5265.16	72.56
Pro	47.69	1277.78	35.75
Gly	214.64	5122.58	71.57
Ala	362.45	10674.11	103.32
Cys	38.49	206.49	14.37
Val	217.11	2017.01	44.91
Met	19.55	77.75	8.82
Ile	59.84	472.20	21.73
Leu	116.62	944.72	30.74
Tyr	59.15	350.76	18.73
Phe	58.77	570.68	23.89

N=85

Table 2. Log. Converted data

Amino Acid ($\mu\text{mol/L}$)	Mean	Var.	Standard Deviation
Lys	5.6451	0.0712	0.3020
His	4.1408	0.2604	0.5103
Arg	4.1584	0.1457	0.3817
Asp	2.4589	0.4720	0.6870
Thr	4.9548	0.2036	0.4512
Ser	4.6181	0.1115	0.3339
Glu	5.1639	0.1467	0.3830
Pro	3.6962	0.2364	0.4862
Gly	5.3230	0.0882	0.2970
Ala	5.8521	0.0841	0.2900
Cys	3.5694	0.1848	0.4299
Val	5.3586	0.0452	0.2126
Met	2.8682	0.2251	0.4744
Ile	4.0226	0.1556	0.3945
Leu	4.7274	0.0821	0.2865
Tyr	4.0348	0.0901	0.3002
Phe	4.0149	0.1056	0.3250

N=85

各アミノ酸分画値の相関行列は表3に示した。これらは主成分分析の基礎数値となり、その相関行列の所見ではケトゲニックアミノ酸群の各々に関して相対的に高い相関係数が示され、逆にシスチンに関しては、他のアミノ酸との相関係数が相対的に小さい事が特徴的であった。グルコニックアミノ酸群に関しては一部のものは高い相関が示されたが、全体として個々のアミノ酸分画の相関については特徴ある傾向をつかむ事は困難であった。

表4には主成分分析の結果、得られた固有値、寄与率、累積寄与率、固有ベクトルならびに因子負荷量を第1主成分から第4主成分まで示した。

これらのなかで第1主成分から第3主成分までの3次元空間内での各主成分の解明を試みた。これらの結果によると集団としての個々のアミノ酸の類別は、

1. LYS, PRO, ALA, TYR & PHE
2. ASP & GLU
3. SER & GLY
4. LEU, VAL & ILE
5. HIS & THR
6. ARG
7. MET
8. CYS

の8群に区分が可能であった。

Table 3. Correlation matrix of Plasma free individual amino acid fractions

Amino Acid	Lys	His	Arg	Asp	Thr	Ser	Glu	Pro	Gly	Ala	Cys	Val	Met	Ileu	Leu	Tyr	Phe
Lys	1.0000																
His	0.3932	1.0000															
Arg	0.6787	0.5176	1.0000														
Asp	0.6236	0.0714	0.5321	1.0000													
Thr	0.3294	0.4817	0.3403	0.0883	1.0000												
Ser	0.5411	0.2155	0.5577	0.6049	0.0639	1.0000											
Glu	0.5190	0.0657	0.3551	0.7218	0.0497	0.4287	1.0000										
Pro	0.7294	0.3645	0.6471	0.6432	0.2440	0.4335	0.5167	1.0000									
Gly	0.5720	0.2913	0.6267	0.6199	0.2319	0.7211	0.4375	0.5600	1.0000								
Ala	0.6544	0.3931	0.6937	0.4674	0.3280	0.2970	0.3776	0.6721	0.3702	1.0000							
Cys	0.0672	0.1840	0.0887	0.1530	0.0897	0.0470	0.2203	0.0949	0.0264	0.0217	1.0000						
Val	0.6341	0.2646	0.4483	0.3176	0.3697	0.2837	0.3822	0.4685	0.3143	0.5505	0.1117	1.0000					
Met	0.4904	0.3222	0.4718	0.4591	0.1612	0.4285	0.3066	0.5396	0.4087	0.4763	0.0384	0.4925	1.0000				
Ile	0.5266	0.5146	0.5762	0.3847	0.2819	0.3761	0.2673	0.4964	0.3804	0.4950	0.0576	0.6049	0.5941	1.0000			
Leu	0.5546	0.3741	0.3534	0.2904	0.3748	0.2373	0.2438	0.4106	0.2484	0.4652	0.0192	0.8128	0.6311	0.7155	1.0000		
Tyr	0.7282	0.4150	0.6413	0.5482	0.2387	0.4815	0.5155	0.7163	0.4523	0.6632	0.1884	0.6429	0.6733	0.6189	0.6472	1.0000	
Phe	0.7729	0.3983	0.6273	0.7076	0.1186	0.5285	0.5627	0.7405	0.5227	0.6208	0.1093	0.5368	0.7125	0.6064	0.5634	0.8459	1.0000

N=85

Table 4. Result of principal component analysis on plasma free individual amino acid fractions

COMPONENTS	I		II		III		IV	
	ess. vec.	fac. lod.	ess. vec.	fac. lod.	ess. vec.	fac. lod.	ess. vec.	fac. lod.
Essential Value	8.3355		1.7522		1.2539		1.1624	
Contribution Rate (%)	49.0		11.5		7.4		6.8	
Compiled Contribution Rate (%)	49.0		60.5		67.9		74.7	
Lys	0.2992	0.8640	0.0295	0.0412	-0.0499	-0.0559	0.0085	0.0092
His	0.1762	0.5086	-0.3460	-0.4835	-0.3834	-0.4293	-0.0736	-0.1009
Arg	0.2759	0.7966	-0.0021	-0.0027	-0.3032	-0.3395	-0.1616	-0.1742
Asp	0.2464	0.7114	0.4222	0.5879	0.1053	0.1179	-0.0905	-0.0976
Thr	0.1191	0.3439	-0.4504	-0.6273	-0.3315	-0.3712	-0.1627	-0.1754
Ser	0.2193	0.6330	0.2904	0.4057	-0.2064	-0.2312	-0.1843	-0.1988
Glu	0.2062	0.5954	0.3460	0.4835	0.0271	0.0303	0.3512	0.3787
Pro	0.2827	0.8163	0.0859	0.1201	-0.0766	-0.0858	0.0589	0.0635
Gly	0.2324	0.6710	0.2343	0.3273	-0.2882	-0.3277	-0.2940	-0.3170
Ala	0.2614	0.7546	-0.0873	-0.1247	-0.0277	-0.0333	-0.0039	-0.0042
Cys	0.0329	0.0949	-0.0880	-0.1230	-0.4000	-0.4479	0.7654	0.8252
Val	0.2468	0.7127	-0.2361	-0.3297	0.2759	0.3090	0.1527	0.1646
Met	0.2524	0.7286	-0.0550	-0.0769	0.2441	0.2734	0.0083	0.0090
Ile	0.2556	0.7379	-0.2132	-0.2979	0.1872	0.2096	-0.1589	-0.1713
Leu	0.2394	0.6911	-0.3184	-0.4449	0.3958	0.4432	0.0188	0.0202
Tyr	0.3049	0.8804	-0.0384	-0.0537	0.0872	0.0999	0.1873	0.2041
Phe	0.3070	0.8862	0.0957	0.1337	0.0958	0.1073	0.1119	0.1206

赤松 隆ほか

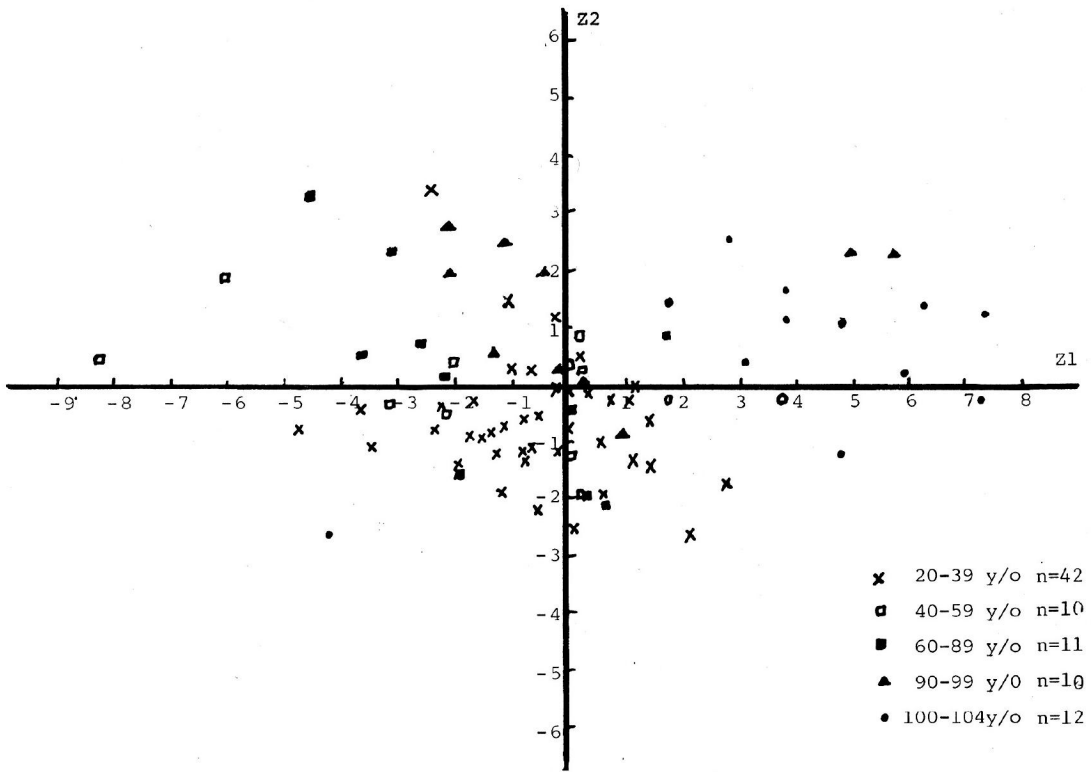


Fig. 1. Dissemination of primary conjugation values between first and second components.

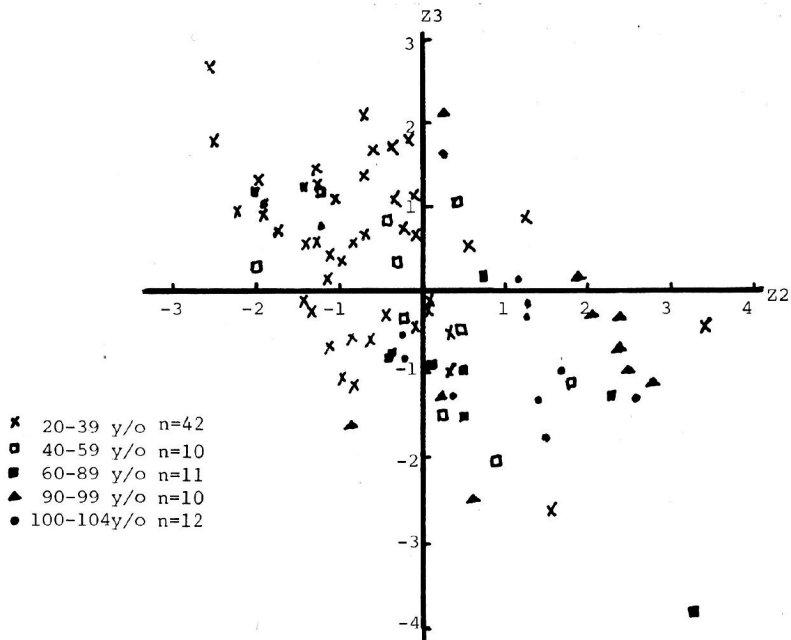


Fig. 2. Dissemination of primary conjugation values between second and third components.

主成分分析の結果得られた各症例の一次結合値の分布を第3主成分までで図1, ならびに図2に示した。対象を年齢, 階級別に見ると100歳代では総アミノ酸群ならびに必須アミノ酸群の量的水準の高い傾向が見られた。又, 40歳代では20歳~30歳代に比較しグルコゲニックアミノ酸群の水準が高い傾向が見られた。これらの一次結合値についてのクラスター分析の結果によると, 過程としては対象の密度の高い中心部から始まって漸次拡大している事が示された。これらのクラスター分

析の結果では85症例が23個のクラスターを結成している事が示された。

図3ならびに図4にこれらのクラスター形成における各々のクラスターに属する第1主成分より第3主成分までの個体の散布図を示した。この結果では, 中心部に近いクラスターに多くの症例が集中しており, 周辺のクラスターに関しては比較的症例数の少ないクラスターが散布している所見が伺われた。

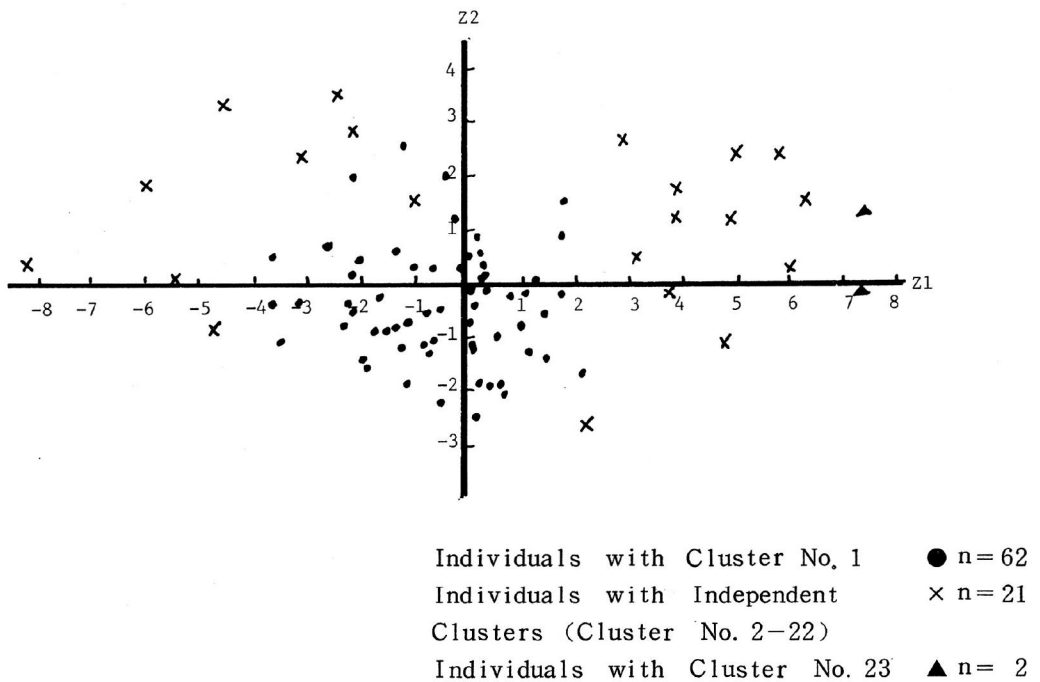


Fig. 3. Dissemination of individuals by cluster analysis between first and second components.
(Number of clusters, 23)

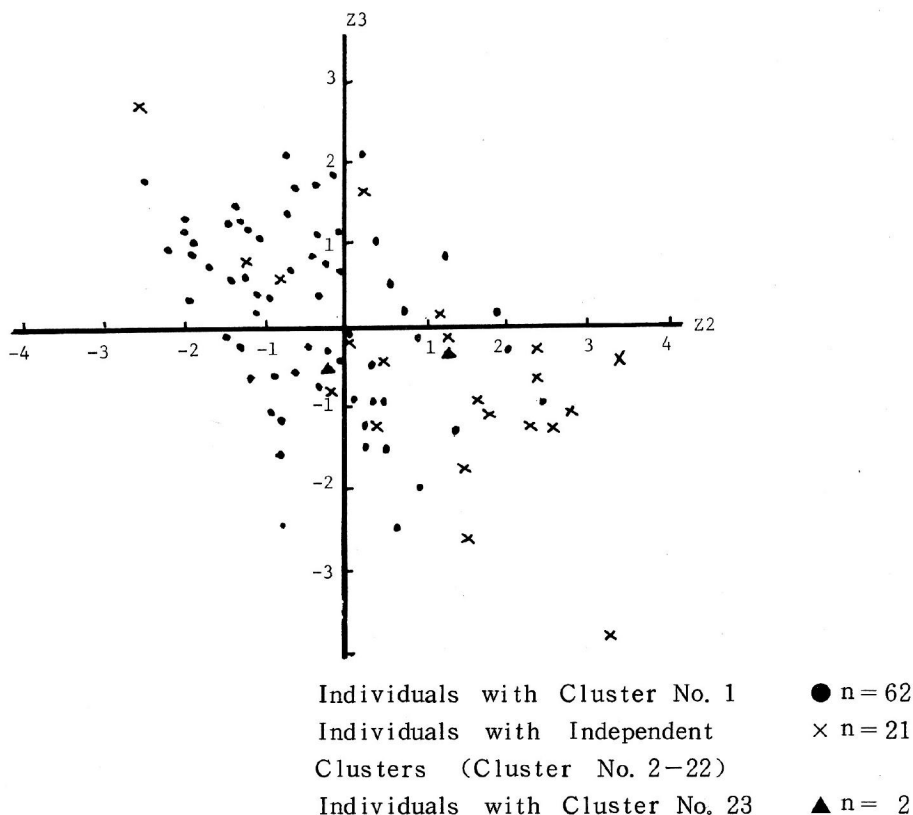


Fig. 4. Dissemination of individuals by cluster analysis between second and third components. (Number of clusters, 23)

考 察

多変量解析における生体情報の解析は基礎ならびに臨床保健医療の範中で多方面にわたって適用されているのが現状であり、4) 5) 6) 因子分析などによる疾病に対する risk factor の設定などはよく知られている事実である。我々の得られた血漿遊離アミノ酸分画値の平均値あるいは標準偏差に関しては、健常例の既に行われている報告による所見とそれ程差異はなかった。

既に我々が報告した血漿遊離アミノ酸値の年代別変動では 7) 40歳～60歳位に、殆んどのアミノ酸分画値の低下が示され、以後70歳から加齢に従って漸次上昇傾向が認められている。これらの上昇傾向はいわゆる老化に対する生体代謝の代

償性作用が推察されよう。

今回行われた主成分分析の結果では、健常例では代謝群別のアミノ酸相互の相関度がやや高く、殊にケトゲニックアミノ酸群において、それが著明であり、いわゆる体内アミノ酸の代謝平衡に従った形の所見が得られている。更に主成分分析の結果、得られた固有値、寄与率、累積寄与率、固有ベクトル及び因子負荷量に関しては第1主成分より第3主成分までの3次元の間では、既に示した如く8群の分類が可能であった。

第1群ではグルコゲニックアミノ酸のうち特に変動の著明なアラニン、芳香族アミノ酸であるチロシン、フェニルアラニンが属しており、第2群ではアスパラギン酸、グルタミン酸などの脱アミノ反応後、炭素骨格がTCA回路にはいるものが

示されている。又、第3群のセリン、グリシンでは解糖系の中間体である3-ホスホグリセリン酸に由来するものであり、又、第4群は既によく知られている如く分岐鎖アミノ酸でありすべて必須アミノ酸の群に入っており、代謝上では筋肉や脂肪組織で主に代謝されるとみなされているものである。その他の5, 6, 7, 8群はスレオニンを除いては、代謝上独立したものであり分類上では個々に区分が可能であったものである。

更に各主成分の解釈を考えると第1主成分に関しては個々のアミノ酸の因子負荷量は正の値を持っており、変動に対しては量の問題すなわち、一般にサイズファクターと呼ばれるものと見なされ、これらの所見では体内におけるアミノ酸プールの絶体量に相応する成分であろうと考えられる。

第2主成分に関しては、正の因子負荷量を持つものはグルコゲニックアミノ酸群に多くみられ、負の因子負荷量を持つアミノ酸の中にはケトゲニックアミノ酸群ならびに他の部分が多く含まれている。従ってこの第2主成分に関しては、代謝過程の成分すなわち、グルコゲニックアミノ酸群あるいは他のアミノ酸群を対比させる成分であろうと考えられる。

第3主成分に関しては正の因子負荷量を持つアミノ酸8種のうち、必須アミノ酸群が5種であり、リジンも低値ではあるが負の負荷量を示していた。又、スレオニンを例外として必須アミノ酸レベルを反映していると見受けられ、第3主成分は必須アミノ酸群を非必須アミノ酸群に対比させる主成分であろうと理解できる。

第4主成分に関しては、シスチンを除くと他のアミノ酸の因子負荷量は小さくシスチンの0.825という高い因子負荷量からみて、シスチンを他のアミノ酸群に対比させる成分であると解釈できるが、シスチンは絶体量の変動幅も大きく、第4主成分に関しては、明白な解釈がやや困難であると感じられた。

この様な第3主成分までの累積寄与率は、67.9%であり、体内のアミノ酸代謝に関する動向を伺う事が可能であると考えられ、検体の採取、あるいは測定技術に関係する誤差を除いてもこれらの所見は、いわゆる生体内のアミノ酸代謝に関する情報を各主成分に関して、直接的に表現してい

るものと考えられる。更に、試行したクラスター分析の結果では、23個のクラスターを形成しており対象は健常例であるので、このクラスターの状態を見ると単独でクラスターを形成している個体は、いわゆる体内のアミノ酸プールのバランスが平均像から離れているものと理解できる。従って、健常例群のうちで外見上いかなる異常所見がなくとも代謝水準で眺めた場合、クラスター分析の技法により血漿アミノ酸プールのバランスが平均像から離れている所見を得る事ができたので、この様な方法により、健常例の中の異常所見として見なす事ができると考えられる。

主成分分析とそれを利用したクラスター分析全体として考えた場合、一部の情報の損失があっても今回、我々の行った所見では総合特性の指数化が有効であったと考えられる。

この様な主成分分析、クラスター分析を利用した解析は、更に特性指数を健康指標をして利用し、異常データの抽出などに利用する事も可能であろうと思われる⁸⁾。すなわちこの様な測定値そのものの所見からの健常例の中に含まれる潜在的異常所見の判別は、一般的な統計技法での処理では有意差検定その他を除いては困難であり、主成分分析などの結果による一次結合値の比較から見た傾向の統計的仮説検定が重要であり、実務面では、集団特性の把握と潜在的異常所見の除外に貢献度が大であると推察されるので、地域における一次健診データのマス・スクリーニングなどに利用可能であると考えられる。

結 語

我々は今回、保健医療情報の数量化の一試行として、沖縄地域における健常者85例の血漿遊離アミノ酸分画値についてFACOM 230-35を使用して、標準的FORTRAN 7000水準のプログラムを使用して、主成分分析を施行し、次いで一次結合値についてクラスター分析を試みた。主成分分析の結果得られた成績は生体内におけるアミノ酸代謝所見と理論的に合致し、クラスター分析では85例が23種に区分され、クラスター分析の所見では健常例の中に含まれる潜在的異常所見の可能性が考えられた。

従って、この様な数量化分析による統計処理は、地域あるいは、産業領域における一次健診データのマス・スクリーニングなどに適用が十分可能であり、集団特性の把握と潜在性異常所見の除外に貢献度が大きいと考えられる。

文 献

- 1) 奥野忠一, 久米 均, 芳賀敏郎, 吉沢 正: 多変量解析法, 日科技連, 1976.
- 2) 柳井晴夫, 高根芳雄: 多変量解析法, 朝倉書店, 1977.
- 3) 田中平三, 林 正幸, 植田 豊, 伊達ちぐさ, 馬場照美, 山下英年, 庄司博延, 古川賢太郎, 大和田国夫, 金 燉 均: 多変量解析による小地域集団の健康水準評価の試み, 日本公衆衛生雑誌 25 (4), 201~209, 1978.
- 4) 高杉成一: 生理機能加齢変化の主成分分析, 最近医学 33 (1), 114~115, 1977.
- 5) 二塚 信, 野村 茂, 中村良三: 主成分分析による水俣病の臨床所見の解析, 日本公衆衛生雑誌 25 (12), 661~670, 1978.
- 6) 柏木 力: 医学統計解析, 朝倉書店, 1979.
- 7) 赤松 隆, 井上範江, 古見耕一: 高令者における血漿遊離アミノ酸分画値変動, 日本公衆衛生雑誌第36回目公衆衛生学会総会(兵庫)講演集, 24 (10), 364, 1977.
- 8) 赤松 隆, 古見耕一, 井上範江, 福島輝美, 野田 寛, 鈴木 信: 沖縄地域における百歳老人群の栄養評価 — 社会・経済的背景との関連について —, 日本公衆衛生雑誌, (印刷中)

Abstract

Quantitative Evaluation of Health Science Information in Community

— A Result of Multivariate Analysis of Plasma Free Individual Amino Acid Fractions on Healthy Subjects —

TAKASHI AKAMATSU, KOHICHI FURUMI, NORIE INOUE
TERUMI FUKUSHIMA, YUTAKA NODA*, IWAO ENDOH**
and MAKOTO SUZUKI***

Department of Adult Health

*Department of Otorhinolaryngology

**Department of Surgery

***Department of Community Medical Service

College of Health Sciences, University of the Ryukyus

In order to investigate the quantitative process of health science information in community, the levels of plasma free individual amino acid fractions detected by the automatic amino acid analyser (JLC-6AH) on 85 healthy subjects with ages between 20 and 104 residing in the Okinawa community were processed the technique of principal component analysis using FACOM 230-35 electric computer with the standardized Fortran 7000 programs, thereafter, the cluster analysis was proceeded for the obtained data through primary resulting conjugation values of each subject.

The computerized results of these data by principal component analysis were biologically in accord with the findings of amino acid metabolism in vivo, also these 85 subjects were able to divide into 23 clusters by cluster analysis. This suggested the possibility of revealate an abnormal factor invading in the group of healthy subjects. These combination analysis seems to be greatly contributed to the recognition of group characteristics and elimination of abnormal portion in healthy subjects, therefore, it could be practically applicable for the comparative evaluation of mass screening data of primary health examinations in each community.