

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Early heart-rate trajectory phenotypes predict short-term mortality in critically ill patients: a dynamic time-warping cluster analysis

重症患者の早期心拍軌跡表現型は短期死亡率を予測する
：動的時間ワーピングクラスター分析

日本医科大学大学院医学研究科 救急医学分野

大学院生 平野 瞳子

J Clin Monit Comput 40, 621–633 (2026).掲載

DOI: 10.1007/s10877-026-01415-1.

心拍数（HR）は患者の重症度を反映する重要な生理指標である。しかし、治療反応性を反映する HR の経時的推移の予後的意義については、依然として十分に解明されていない。本研究では、機械学習モデルを用いて集中治療室（ICU）入室後 24 時間における HR の経時的変動のフェノタイプを同定し、短期死亡率との関連を検証した。

2018 年 1 月から 2024 年 12 月の間に ICU に入院した 18 歳以上の患者を対象とした。ICU 入院後 24 時間以内に死亡、退院、または他病棟・他院に転院した患者、機械的循環補助を受けている患者、最初の 24 時間で測定可能な心拍数データが 12 時間未満である患者、心拍数が 50/分未満の徐脈状態が 6 時間以上継続する患者、臨床的に不安定な心拍パターンを示す患者は除外とした。主要評価項目は 30 日以内の全死亡率、副次評価項目は 90 日以内の全死亡率とした。

解析では、24 時間の HR 経時的推移間の時間的相違を定量化するため、線形補間した 1 時間ごとの時系列データに対して Dynamic Time Warping（DTW）を適用し、標準的な制約なし DTW によりペアワイズ距離を算出した。これらの距離に基づき、2 種類の DTW ベース手法を用いて教師なしクラスタリングを実施した。30 日および 90 日時点の全死亡率は Kaplan-Meier 法により推定し、log-rank 検定でクラスター間比較を行った。

18 歳以上の患者 7,423 例を同定し、除外基準適用後の 4,491 例を最終解析対象とした。これらに対し、時系列クラスタリング手法を用いて解析した結果、ICU 入室後 24 時間の HR 経時的推移は 5 つのフェノタイプに分類された：クラスター A（持続性頻脈）、クラスター B（早期正常化）、クラスター C（上昇傾向）、クラスター D（軽度頻脈-正常）、クラスター E（正常）。多変量 Cox 回路解析（参照：クラスター E）では、30 日死亡においてクラスター A（HR 2.83、95% CI 1.97-4.07、 $p < 0.001$ ）およびクラスター C（HR 2.35、95% CI 1.78-3.11、 $p < 0.001$ ）で死亡リスクの有意な上昇を認めた一方、クラスター B（HR 1.01、95% CI 0.74-1.38、 $p = 0.954$ ）およびクラスター D（HR 1.11、95% CI 0.82-1.51、 $p = 0.497$ ）では有意差を認めなかった。90 日死亡においても同様に、クラスター A およびクラスター C が独立した予後不良因子として関連した。Kaplan-Meier 解析ではクラスター間の生存率に有意差を認めた（log-rank $p < 0.001$ ）。5 つのクラスター群のうち、持続性頻脈を特徴とする群は、30 日および 90 日における全死因死亡率が有意に高く、経時的に心拍数が低下する群は予後良好であった。心拍数の動的変化が生命予後予測に有用であり、生理的ストレスや治療への反応の有意差を反映している可能性が示唆された。

審査委員より、鎮静薬と心拍数の関連、複数の AI の使い分け、より感度・特異度を高める方略、実臨床への応用に必要な項目、および疾患別の至適な心拍数などについて質問があり、いずれの質問にも適切に回答した。

本研究は、機械学習に基づく ICU 入室後 24 時間の心拍数経時的変化フェノタイプ解析により、短期死亡リスクを層別化し、治療反応性や予後不良に繋がる心拍数変化を明らかにした初めての研究であり、他の臨床研究者と共有すべき意義のあるものである。よって学位論文としてふさわしいものと判断した。