

スプライン平滑化を用いた糖尿病患者の日内変動検証

吉野, 邦宏 / YOSHINO, Kunihiro

(発行年 / Year)

2013-03-24

(学位授与年月日 / Date of Granted)

2013-03-24

(学位名 / Degree Name)

修士(工学)

(学位授与機関 / Degree Grantor)

法政大学 (Hosei University)

p377.5
M34
2012-67

2012年度 修士論文

スプライン平滑化を用いた 糖尿病患者の日内変動検証

指導教授 八名和夫 教授



法政大学大学院 工学研究科
情報電子工学専攻 修士課程

ヨシノ クニヒロ

11R4168 吉野 邦宏



目次

abstract	3
序論	4
第1章 心電図概要	5
1.1 心電図波形	5
1.2 QT_c	6
1.3 相関係数	7
第2章 解析手法	10
2.1 コサイナー法	10
2.2 スプライン平滑化	11
第3章 解析データ	12
3.1 解析データ詳細	12
第4章 解析手順	13
4.1 前処理	13
4.2 解析手順詳細	14
第5章 結果	15
5.1 コサイナー法とスプライン平滑化の比較	15
5.2 QTI , RRI , QT_c 日内変動	17
5.3 $QTCT$, $QTCA$	57
5.4 <i>Wilcoxon</i> の符号付順位和検定	57
第6章 考察	61
6.1 コサイナー法とスプライン平滑化の比較	61
6.2 QTI , RRI , QT_c の日内変動検証	62
6.3 QT_c の比較	63
結論	64
謝辞	65

参考文献	66
付録	67
心臓の働き	67
ホルター心電図.	67
QT 間隔と自律神経の関連	68
糖尿病	68
インスリン抵抗性	69

abstract

This paper examines the characteristics of circadian change of diabetic patients. Recently their circadian changes are found to be associated with insulin resistance suggesting the importance of issue. The purpose of this study was to verify the presence or absence of diabetes patient-specific rhythm of circadian change of QT interval, RR intervals and QTc. Previous studies have used the cosinor method to circadian change. In this paper, for better characterization of the circadian change, spline smoothing technique applied to a decimated data. New indices named circadian transition time (CT) and circadian transition amplitude (CA) associated with the subjects' awakening process are defined to characterize diabetic patients' condition. The method is applied to twenty normal and twenty diabetic patients.

序論

本稿では、従来日内変動を求める際に使用されていたコサイナー法を、より拡張させたスプライン平滑化により算出した日内変動よりリスク評価を行う指標を検討する。現代の日本において糖尿病患者の増加が進んでいる。糖尿病は世界的にも患者数が急増しつつある病気だが、日本人はもともと遺伝的な要因により糖尿病になりやすいとも言われており、糖尿病の潜在患者数の増加は欧州諸国よりも早いペースで進んでいる。国内では1070万人もの糖尿病患者がいるが、世界の糖尿病人口は3億7000万人まで上っている。これに伴い、糖尿病による死亡率が上昇している。そこで糖尿病の早期発見することが重要とされている。糖尿病による死亡が増えている原因は、インスリン抵抗性によりインスリンが十分に働かなくなり、血糖値を調整できなくなることで引き起こる心血管疾患の発症が増加しているためだと考えられている。また、インスリン抵抗性は QT 間隔の日内変動との関係性があると言われている。

そこで本稿では正常者と糖尿病患者の心電図における QT 間隔、 RR 間隔と QT 間隔を補正した QT_c の日内変動を見ることで、糖尿病患者特有のリズムの有無を検証する。また、日内変動を見るために従来の研究ではコサイナー法が用いられている。しかしコサイナー法は、おおまかな日内変動を見ることができが細かい変化を見ることができない。そこで日内変動の細かい変化を見るために、スプライン平滑化を用ることでより特徴を抽出できる方法を提案し、従来の方法と比較することでどちらが有効かを検証する。

第1章 心電図概要

1.1 心電図波形

1903年、*Willem Einthoven*が心電図を記録する検流計を発明した。心電図とは心臓の電氣的な刺激を計測し記録したものであり、5種類の (*PQRST*) の波から成り立っている。心房が収縮する時に記録される波形が *P* 波、心室が収縮する時に記録される波形が *QRS* 波、心臓が収縮し終わって元に戻る時に記録される波形が *T* 波である。つまり心臓が1回収縮して戻る度に *PQRST* の1組が心電図上に記録される。次に、*QT* 間隔とは *QRS* 波の始まりから *T* 波の終わりまでの時間を指し、心室の興奮時間から終了までの心室の電氣的収縮時間 (*Action Potential Duration*) を表している。*QT* 間隔は *RR* 間隔と相関があるため睡眠時には延長し、覚醒時には収縮するといった性質がある。図 1.1 に心電図の波形示す。

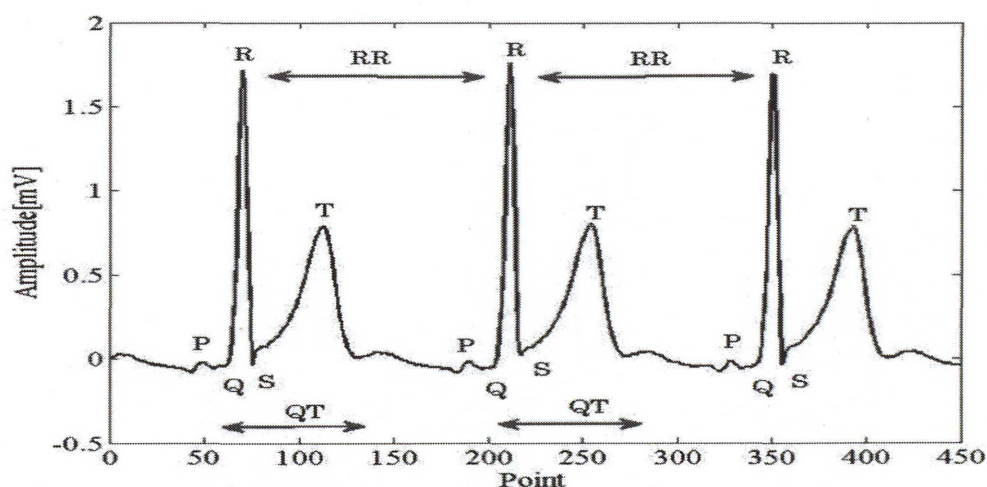


図 1.1: 心電図

1.2 QT_c

QT 間隔は RR 間隔と相関があるため一定の値を得られない。そこで用いられるのが補正式である。補正式を使い QT 間隔を補正することで QT 間隔と RR 間隔の相関をなくすることができる。この QT 間隔を補正した値を QT_c という。補正式は *Bazett* の補正式 (1.1) や日本光電の *ECAP* の補正式 (1.2), *Yoshinaga* の補正式 (1.3) などほかにも多数あるが、今回はこの3つの補正式を用いて補正を行った。また補正式にはそれぞれ特徴があり、*Bazett* の補正式は心拍数が高い場合に過剰に補正してしまう、*Yoshinaga* の補正式は心拍数に影響されないといった特徴がある。

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad (1.1)$$

$$QT_c = QT + \frac{(1 - RR)}{7} \quad (1.2)$$

$$QT_c = \frac{QT}{RR^{0.31}} \quad (1.3)$$

1.3 相関係数

相関係数 (*Correlationcoefficient*) とは2つのデータに対して類似度を示す統計学的指標である. 相関係数は-1から1の間の実数値をとり, 1に近いときは2つのデータには正の相関があるといい, -1に近ければ負の相関があるという. 0に近いときは2つのデータの相関は弱いといえる. 今回は *QT* 間隔と *RR* 間隔の相関係数と *QT* 間隔を補正した後の相関係数を求める. 以下に相関係数を求める式 (1.4) と正常者と糖尿病患者の相関係数を表 1.1, 1.2 に示す.

$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - y)^2} \quad (1.4)$$

表 1.1: 正常者相関係数

	相関係数	<i>Bazett</i>	<i>ECAP</i>	<i>Yoshinaga</i>
01	0.6703	-0.2829	0.1599	0.1643
02	0.8050	0.0262	0.5234	0.4725
03	0.7396	-0.3415	0.2107	0.1832
04	0.7924	-0.4265	0.2961	0.1553
05	0.6948	-0.2692	0.2201	0.1796
06	0.6327	-0.2262	0.1576	0.1649
07	0.7383	-0.5074	0.1017	0.036
08	0.8296	-0.3462	0.2331	0.3013
09	0.8123	-0.1987	0.3883	0.3912
10	0.6698	-0.2090	0.2805	0.2024
11	0.7194	-0.5457	-0.0387	0.0078
12	0.8177	0.1647	0.6088	0.5419
13	0.6128	-0.5267	-0.1105	-0.1072
14	0.6419	-0.2192	0.1986	0.1824
15	0.7189	-0.2950	0.1709	0.2054
16	0.7416	-0.4127	0.1911	0.1425
17	0.8445	-0.4348	0.1716	0.3018
18	0.6527	-0.3883	0.0485	0.0628
19	0.7606	-0.3645	0.1502	0.1836
20	0.8442	-0.0769	0.4942	0.4813

表 1.2: 糖尿病患者相関係数

	相関係数	<i>Bazett</i>	<i>ECAP</i>	<i>Yoshinaga</i>
01	0.5848	-0.1814	0.2039	0.1568
02	0.5526	-0.3911	0.1034	-0.0312
03	0.5593	-0.1861	0.2008	0.1344
04	0.5946	0.1697	0.3730	0.2805
05	0.7470	0.1971	0.5709	0.4852
06	0.5342	-0.3148	0.0501	0.0325
07	0.6992	-0.4786	0.0143	0.022
08	0.6909	-0.3113	0.2610	0.1548
09	0.6911	-0.1612	0.2940	0.2546
10	0.5908	-0.2164	0.2505	0.1390
11	0.7146	-0.6005	-0.0265	-0.0528
12	0.4824	-0.0814	0.1887	0.1560
13	0.5650	-0.1158	0.2320	0.1921
14	0.6188	0.0599	0.3972	0.3215
15	0.8380	-0.2939	0.5142	0.3689
16	0.6745	0.0153	0.4492	0.3689
17	0.5066	-0.4700	0.0756	-0.0993
18	0.6480	-0.1093	0.3093	0.2529
19	0.7558	0.1834	0.5222	0.4858
20	0.7038	-0.3343	0.2606	0.1571

第2章 解析手法

2.1 コサイナー法

コサイナー法とは心拍変動の日内変動解析に古くから用いられている。時系列信号 $x(t)$ に対して信号モデルの当てはめを最小二乗法により行う。ここでは M は *Mesor* (*midline estimating statistic of rhythm*) と呼ばれ、律動の変動の平均値である。 A はリズムの振幅、 T はあらかじめ固定された周期を表す。また、 t_{ap} は *Acrophase* と呼ばれ振幅が最大となる時刻を表す。以下にコサイナー法の式 (2.1) を表す。この式によって日内変動に対して正弦波の当てはめを行う。またコサイナー法の例を図 2.1 に示す

$$x(t) = M + A \cos \left(\frac{2 \pi (t - t_{ap})}{T} \right) \quad (2.1)$$

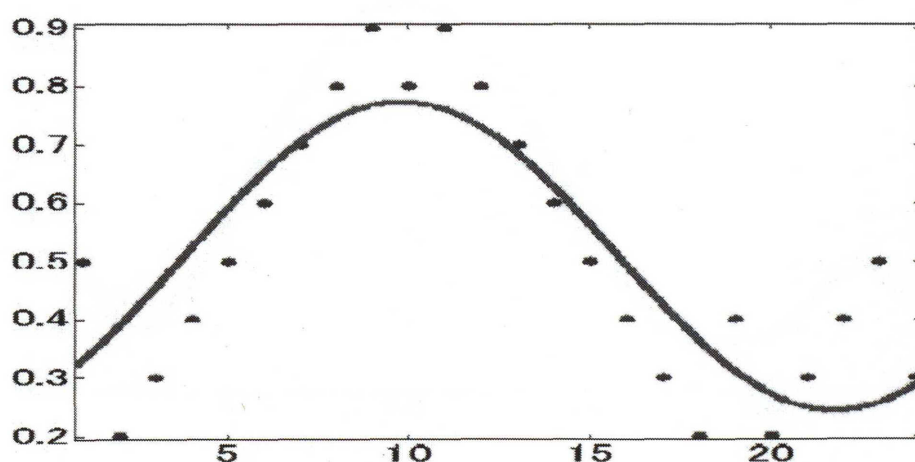


図 2.1: コサイナー法

2.2 スプライン平滑化

スプライン関数とは与えられた全ての点を一つの高次元多項式で結ぶのではなく、観測列全体を区間毎に分割し、その区間毎に隣接する点を異なる多項式で滑らかにつなげる手法である。今回用いたスプライン平滑化とは、点を完全には通らずに滑らかに繋げる方法のことをいう。以下にスプライン平滑化の式 (2.2)、スプライン平滑化の例を図 2.2 示す。

$$p \sum_{i=0} w_i (y_i - s(x_i))^2 + (1 - p) \int \left(\frac{d^2 s}{dx^2} \right)^2 dx \quad (2.2)$$

スプライン平滑化は式の p の値を変化させることで点への依存度を決定する。この値は 0 から 1 の値を取り、0 に近い場合はより滑らかな曲線になり、1 に近い場合はデータにより依存した曲線になる。また p を 1 にした場合は完全に点を通る線になり、これをスプライン補間という。

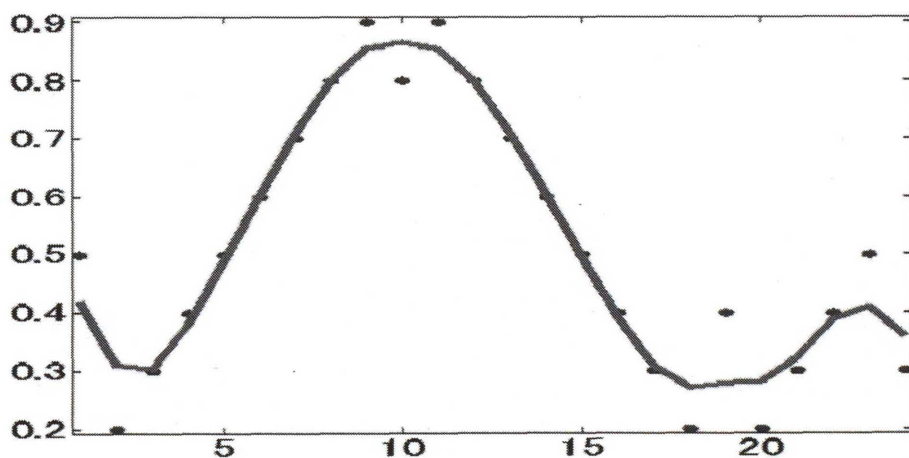


図 2.2: スプライン平滑化

第3章 解析データ

3.1 解析データ詳細

3誘導ホルター心電計で計測した24時間心電図データを使用した。

- 正常者心電図 20 例
- 糖尿病患者心電図 20 例

正常者の心電図はXYZ誘導ホルター心電計によって200[Hz]でサンプリングされたデータのX誘導を選出し，糖尿病患者の心電図はXYZ誘導ホルター心電計によって125[Hz]でサンプリングされたデータの最も変動の少ないチャンネルを選出した。

第4章 解析手順

4.1 前処理

正常者と糖尿病患者のデータそれぞれに対して、心電図に含まれる低周波成分のノイズ、基線変動を除去する。今回はハイパスフィルタを用いて基線変動除去を行った。この時利用したハイパスフィルタは移動平均法を使って設計した。以下に移動平均法の式(4.1)を示す。

$$firx_n = \sum_{i=1}^N x(n-i) * w(i) \quad (4.1)$$

ここで n は $N+1, N+2, \dots$ である。(4.1)式に時刻 n のデータ x をフィルタ次数 N 点分だけ遡り、各データ x とフィルタ係数 w を加算することで出力データ $firx$ (基線変動除去後)が求まる。

4.2 解析手順詳細

前処理したデータに対して1時間おきに1時間の内の最初の1分間のデータを選出し、1人の被験者に対して24時間のデータを作成した。そして、 Q 波始点、 R 波頂点、 T 波終点をそれぞれ検出し、 QT 間隔と RR 間隔を求める。その後コサイナー法とスプライン平滑化を用いて、 QT 間隔と RR 間隔それぞれ日内変動の図を作成する。また、補正式を用いて QT 間隔の補正を行い QT_c を求めて、 QT_c に対しても同じ処理を行う。求めた QT 間隔と RR 間隔、 QT_c の *boxplot* を描く。この後コサイナー法とスプライン平滑化の日内変動を比較することで、糖尿病患者特有のリズムの有無を検証、コサイナー法とスプライン平滑化の有効性を比較する。図4.1に求めた QT 間隔の *boxplot* を示す。

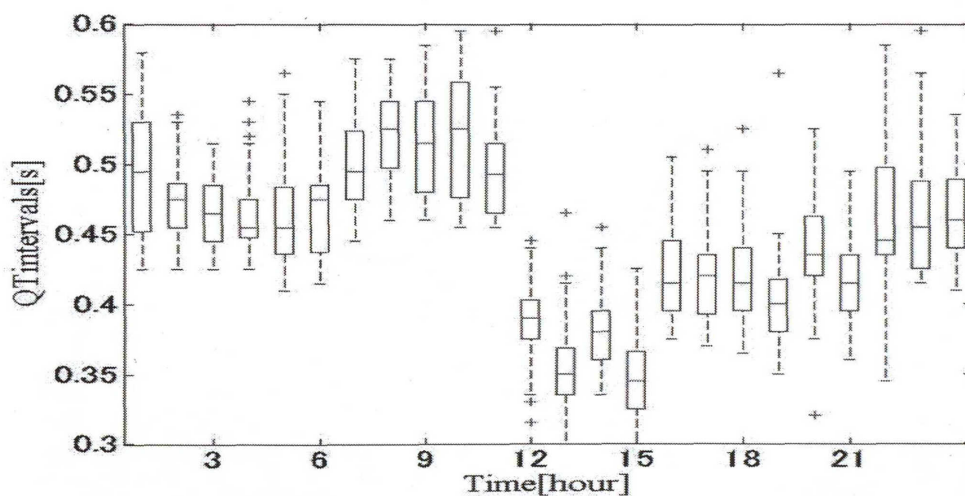


図 4.1: boxplot

第5章 結果

5.1 コサイナー法とスプライン平滑化の比較

正常者，糖尿病患者の QT 間隔に対して，コサイナー法とスプライン平滑化を用いて日内変動の検出した．以下で表示する結果は正常者，糖尿病患者ともに一例ずつのみである．

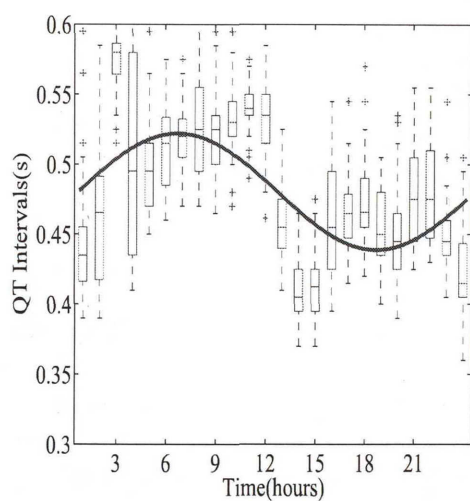


図 5.1: 正常者 QT コサイナー法

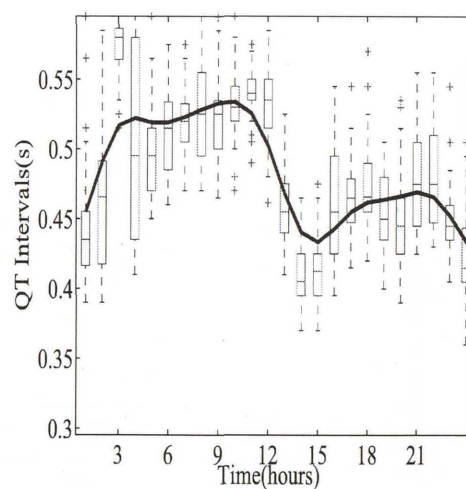


図 5.2: 正常者 QT スプライン平滑化

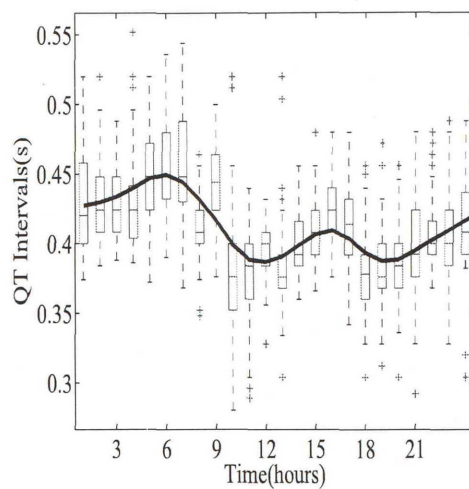
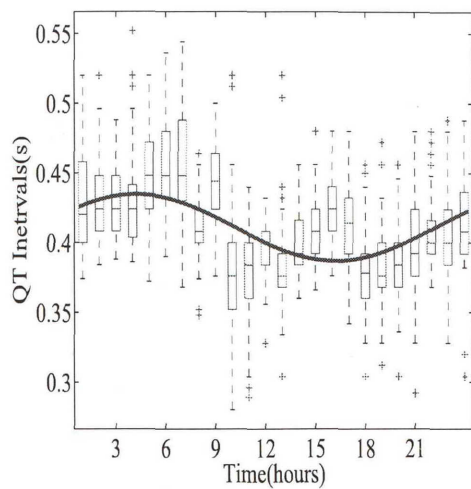


図 5.3: 糖尿病患者 QTI コサイナー法 図 5.4: 糖尿病患者 QTI スプライン平滑化

次にコサイナー法とスプライン平滑化で算出した曲線を重ねた図を示す. ※実線：コサイナー法, 点線：スプライン平滑化

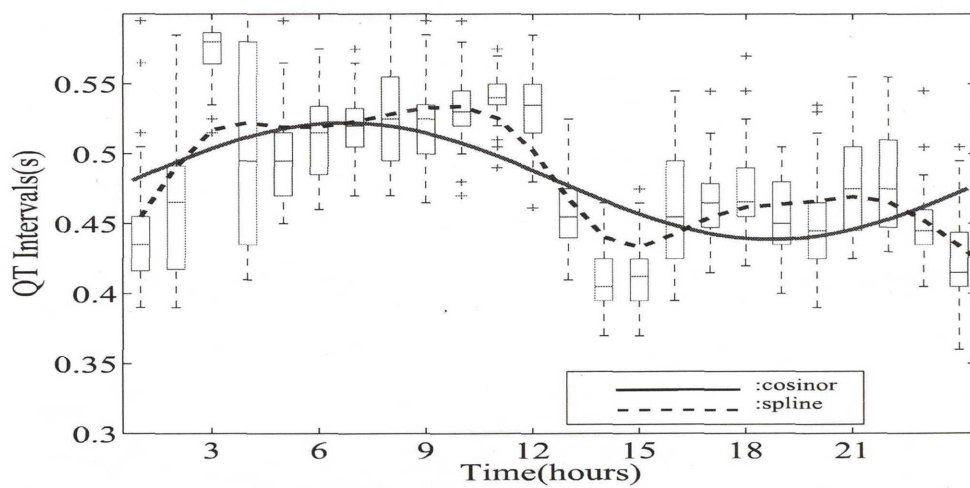


図 5.5: コサイナー法, スプライン平滑化比較

5.2 QTI , RRI , QT_c 日内変動

スプライン平滑化を用いて算出した QT 間隔, RR 間隔, QT_c の日内変動の結果を示す. 正常者を N , 糖尿病患者を D とする.

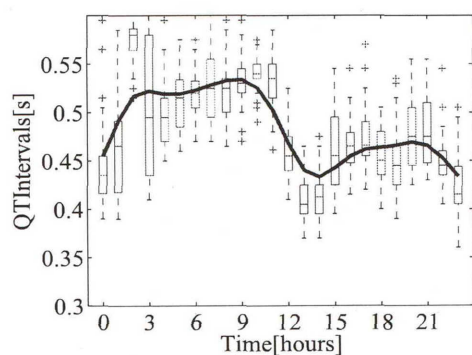


図 5.6: $N01(QTI)$

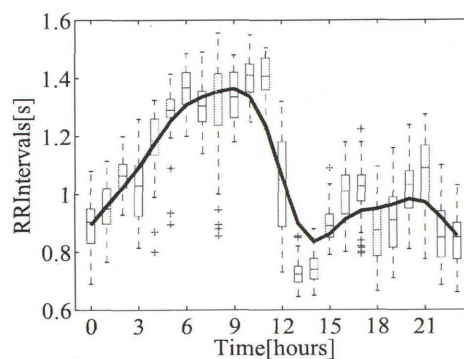


図 5.7: $N01(RRI)$

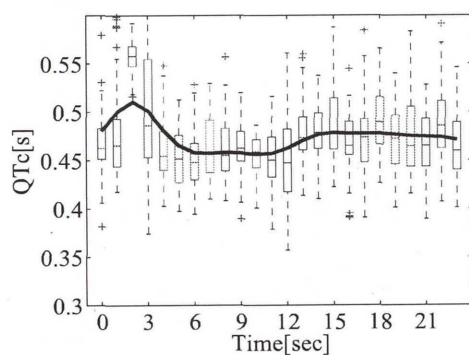


図 5.8: $N01(Bazett)$

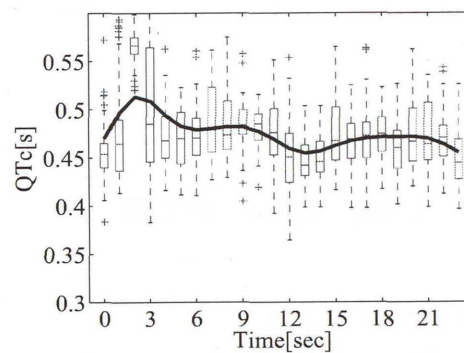


図 5.9: $N01(ECAP)$

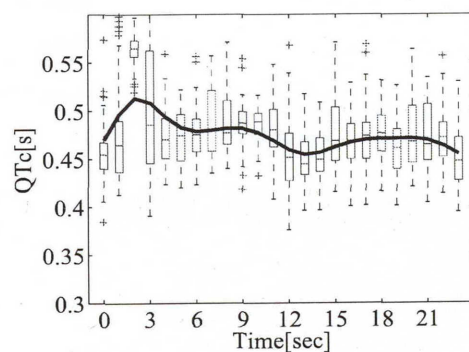
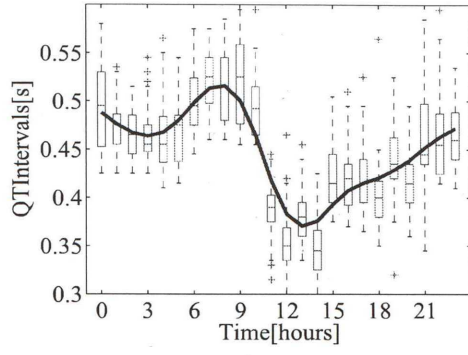
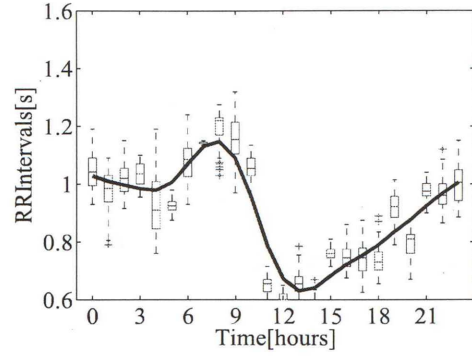


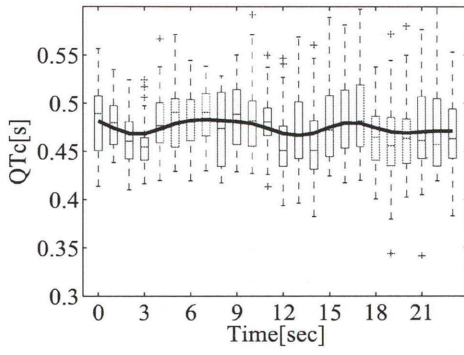
図 5.10: $N01(Yoshinaga)$



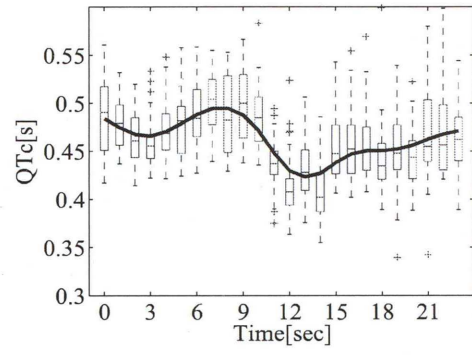
☒ 5.11: $N02(QTI)$



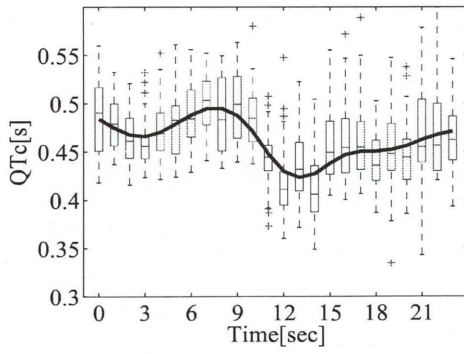
☒ 5.12: $N02(RRI)$



☒ 5.13: $N02(Bazett)$



☒ 5.14: $N02(ECAP)$



☒ 5.15: $N02(Yoshinaga)$

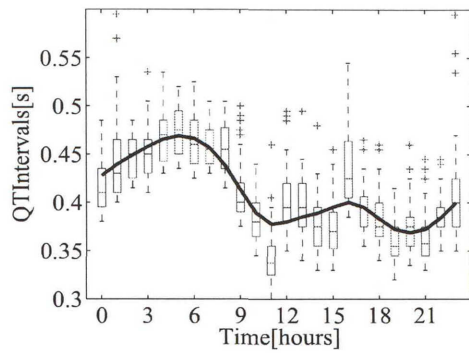


図 5.16: $N03(QTI)$

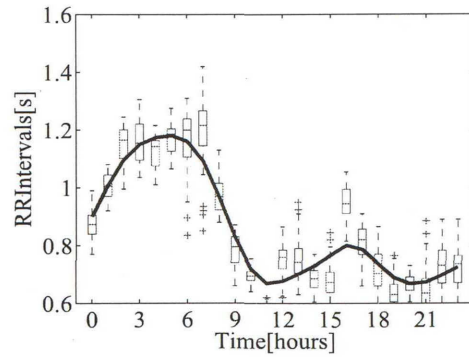


図 5.17: $N03(RRI)$

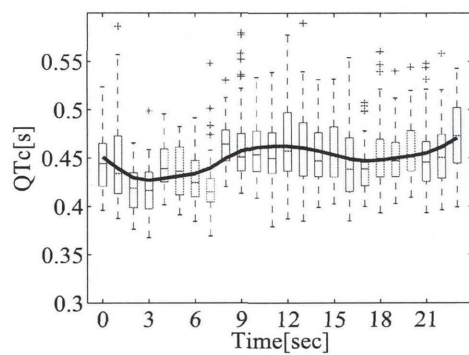


図 5.18: $N03(Bazett)$

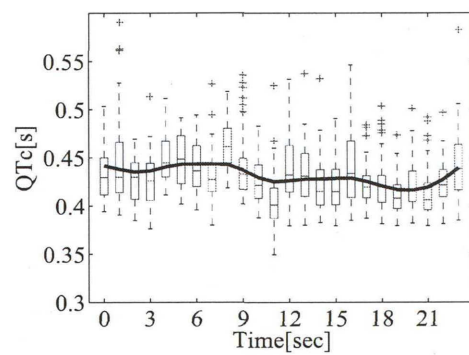


図 5.19: $N03(ECAP)$

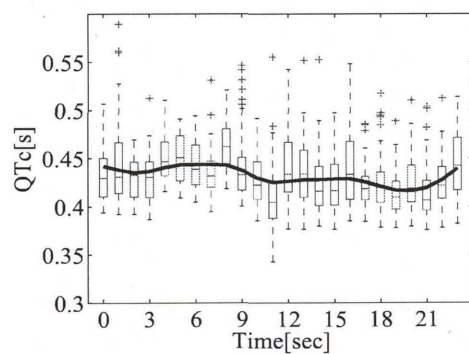


図 5.20: $N03(Yoshinaga)$

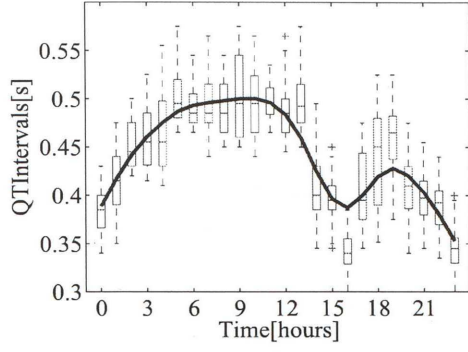


図 5.21: $N04(QTI)$

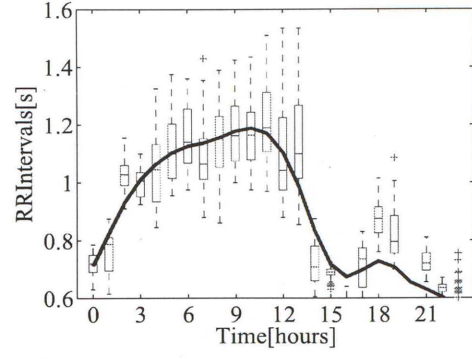


図 5.22: $N04(RRI)$

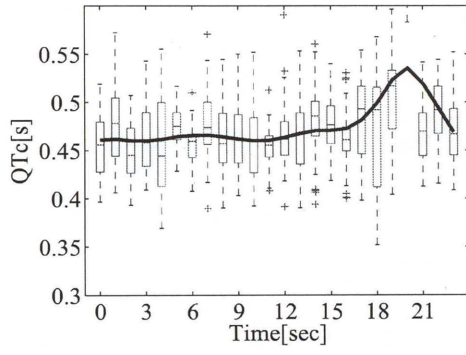


図 5.23: $N04(Bazett)$

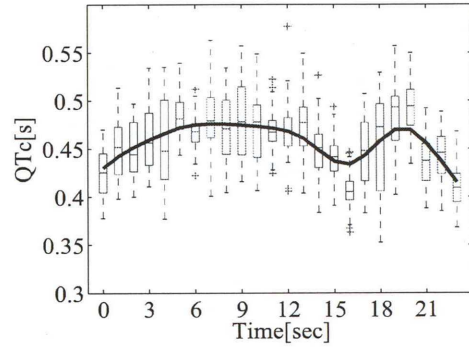


図 5.24: $N04(ECAP)$

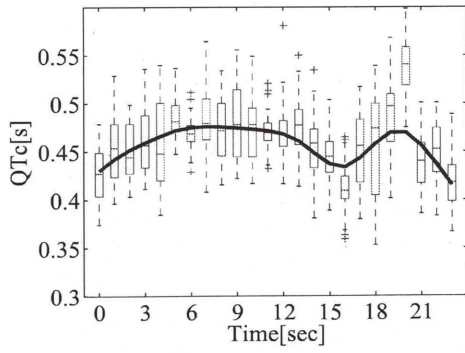


図 5.25: $N04(Yoshinaga)$

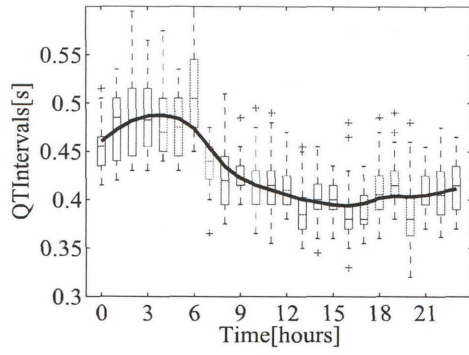


図 5.26: $N05(QTI)$

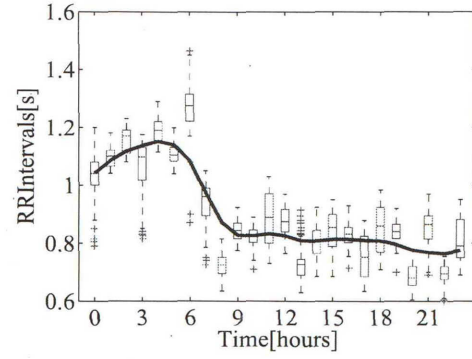


図 5.27: $N05(RRI)$

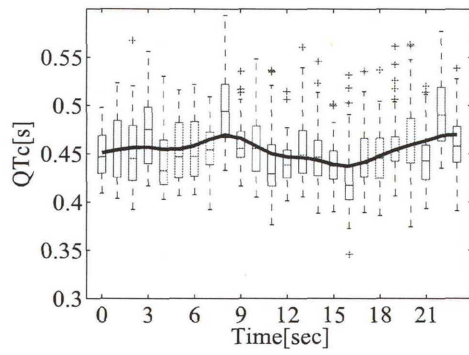


図 5.28: $N05(Bazett)$

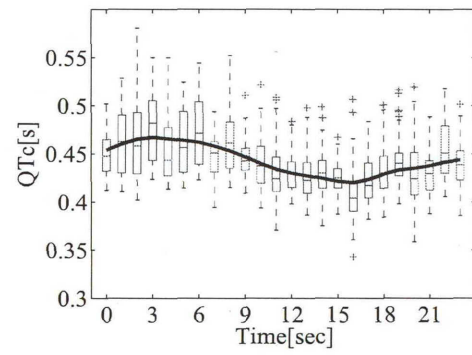


図 5.29: $N05(ECAP)$

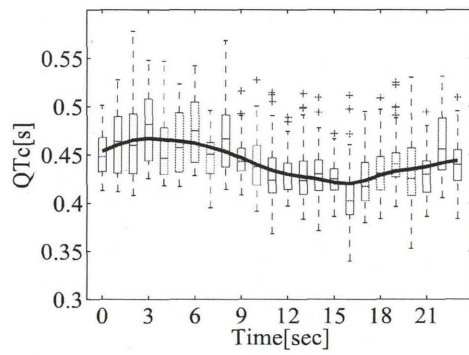


図 5.30: $N05(Yoshinaga)$

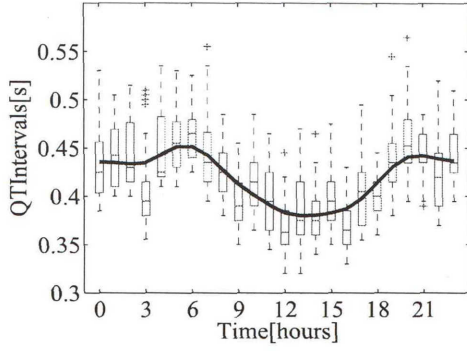


図 5.31: $N06(QTI)$

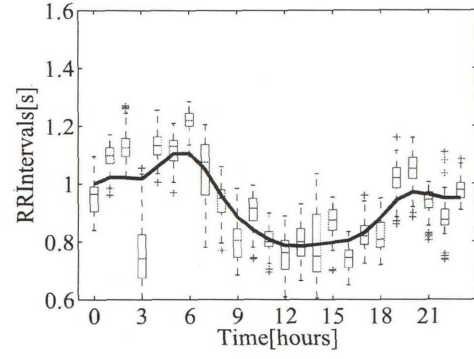


図 5.32: $N06(RRI)$

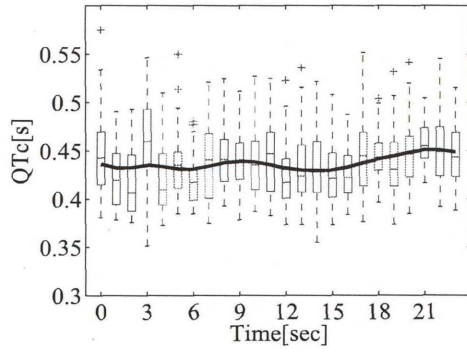


図 5.33: $N06(Bazett)$

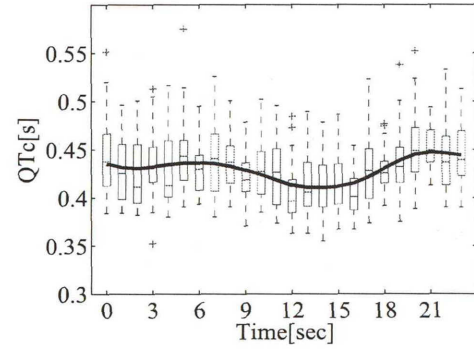


図 5.34: $N06(ECAP)$

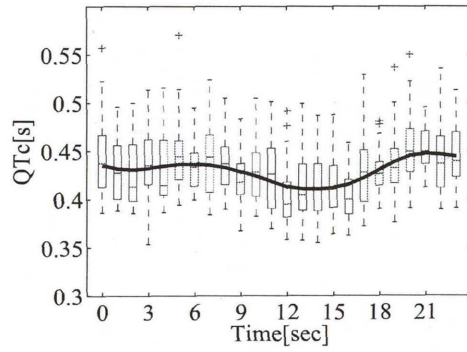


図 5.35: $N06(Yoshinaga)$

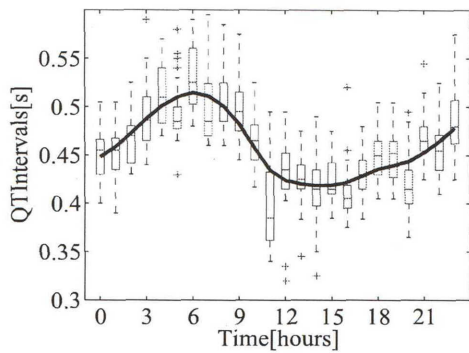


図 5.36: $N07(QTI)$

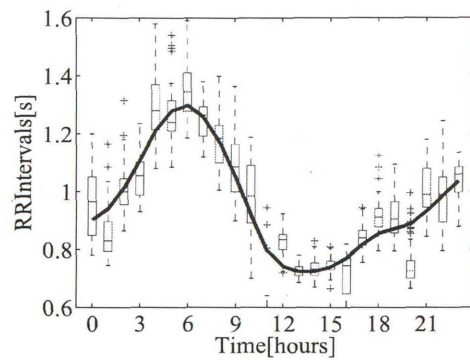


図 5.37: $N07(RRI)$

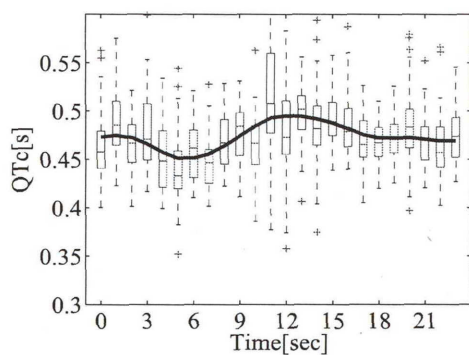


図 5.38: $N07(Bazett)$

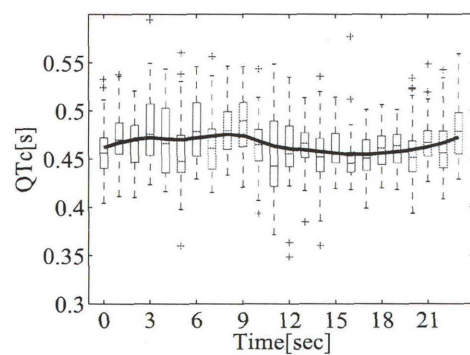


図 5.39: $N07(ECAP)$

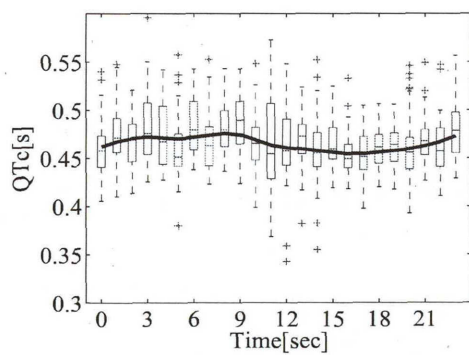


図 5.40: $N07(Yoshinaga)$

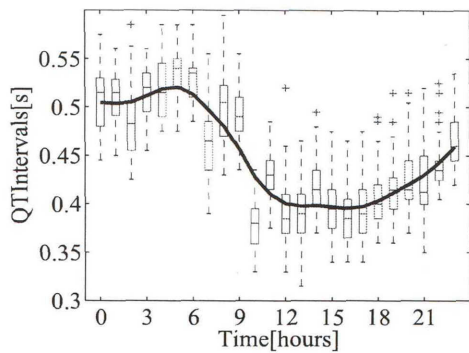


図 5.41: $N08(QTI)$

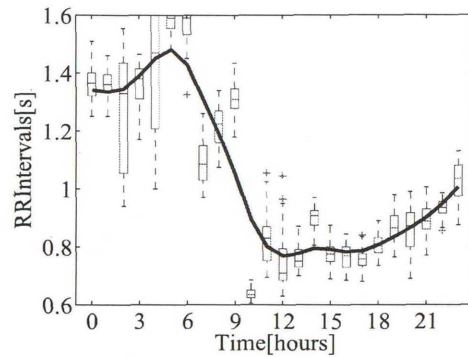


図 5.42: $N08(RRI)$

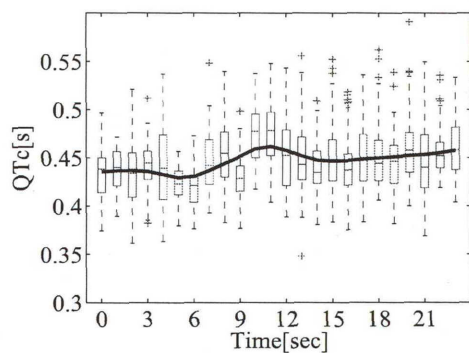


図 5.43: $N08(Bazett)$

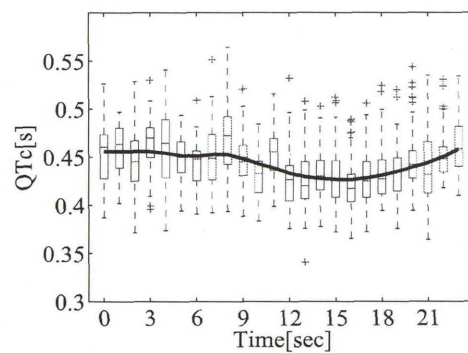


図 5.44: $N08(ECAP)$

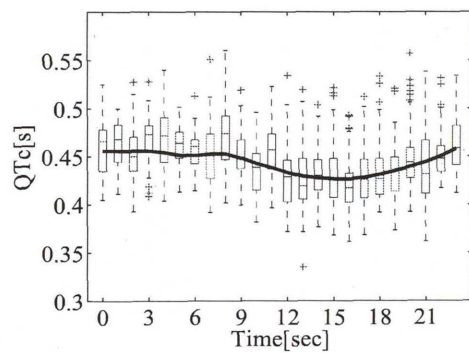


図 5.45: $N08(Yoshinaga)$

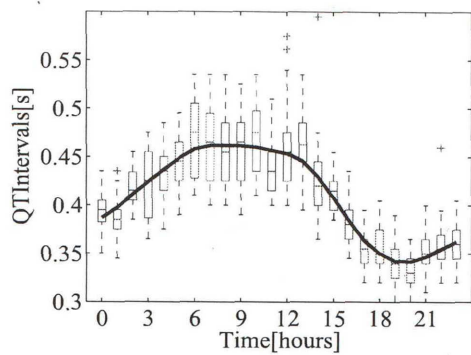


図 5.46: $N09(QTI)$

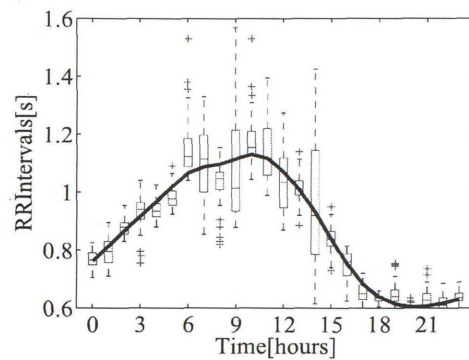


図 5.47: $N09(RRI)$

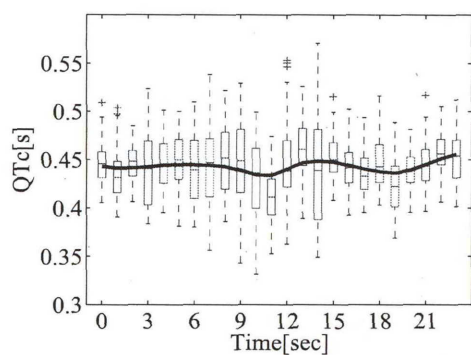


図 5.48: $N09(Bazett)$

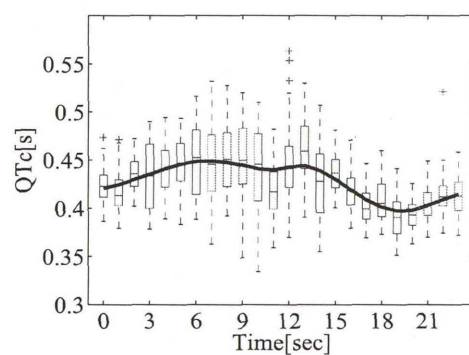


図 5.49: $N09(ECAP)$

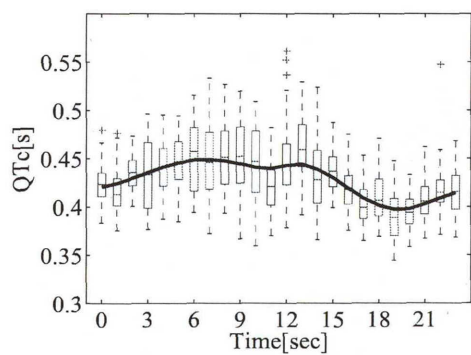


図 5.50: $N09(Yoshinaga)$

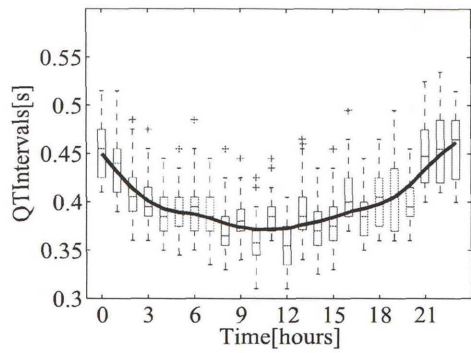


図 5.51: $N10(QTI)$

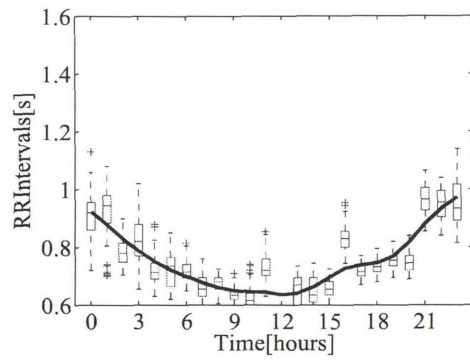


図 5.52: $N10(RRI)$

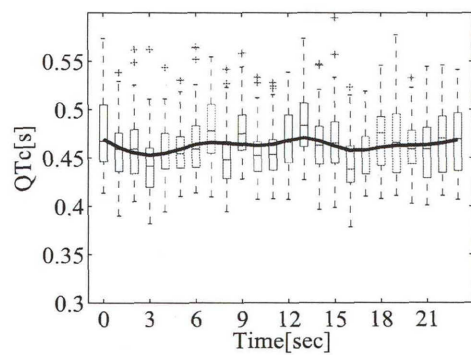


図 5.53: $N10(Bazett)$

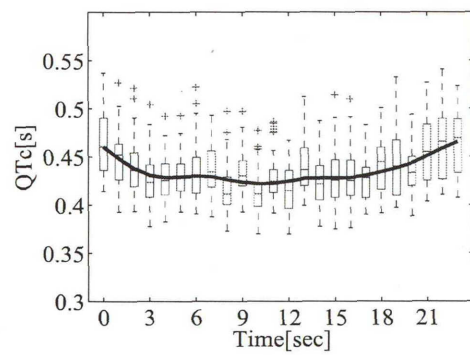


図 5.54: $N10(ECAP)$

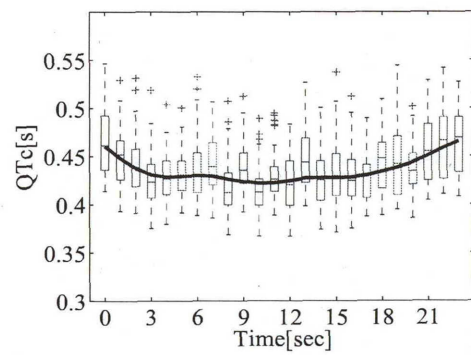


図 5.55: $N10(Yoshinaga)$

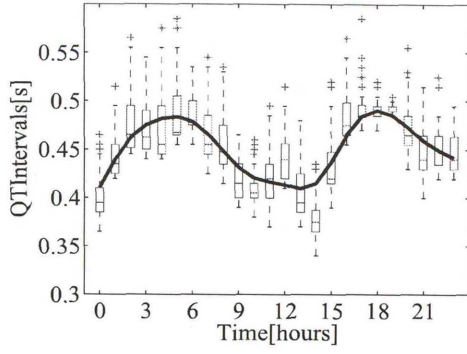


図 5.56: $N11(QTI)$

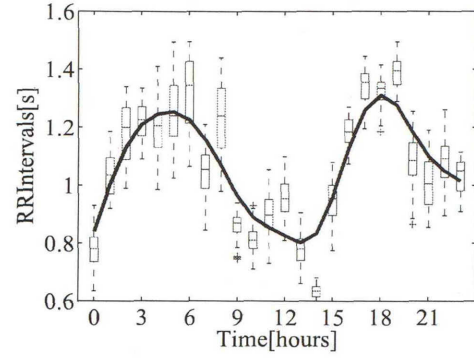


図 5.57: $N11(RRI)$

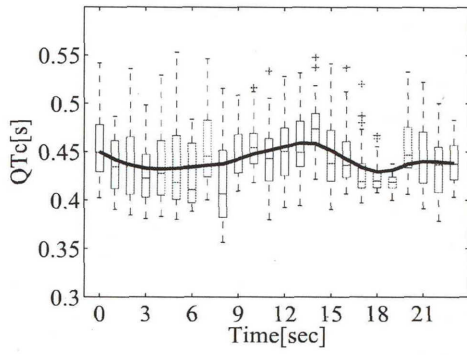


図 5.58: $N11(Bazett)$

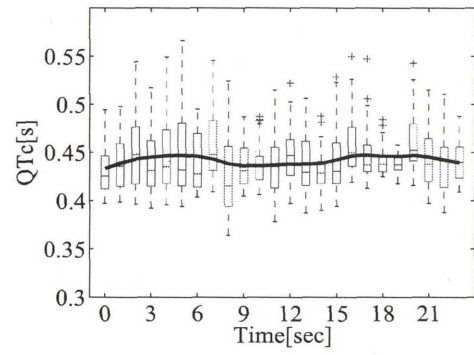


図 5.59: $N11(ECAP)$

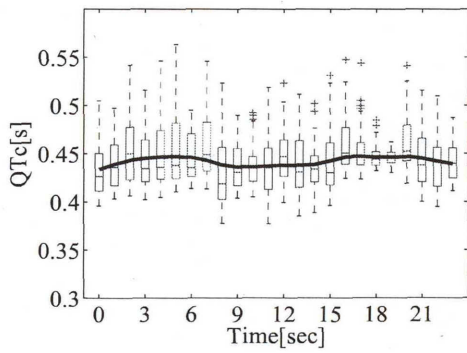
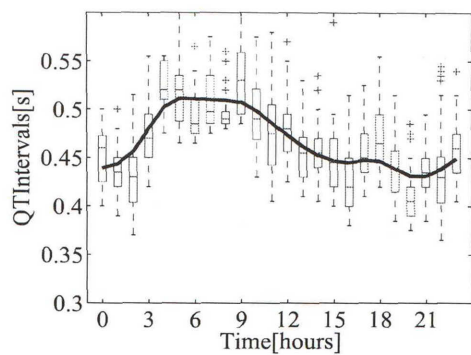
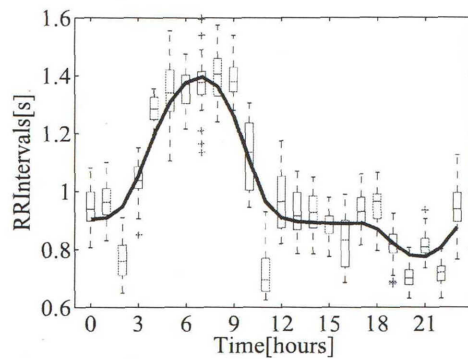


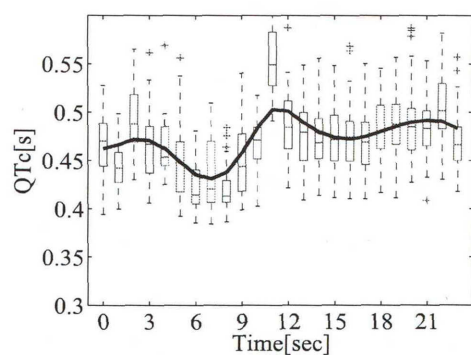
図 5.60: $N11(Yoshinaga)$



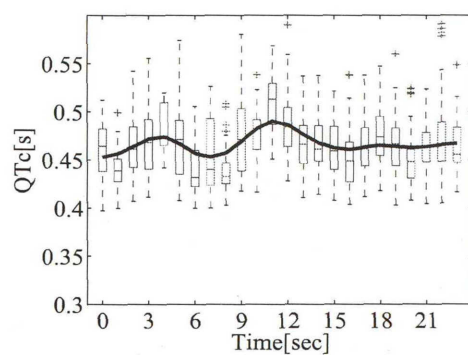
☒ 5.61: $N12(QTI)$



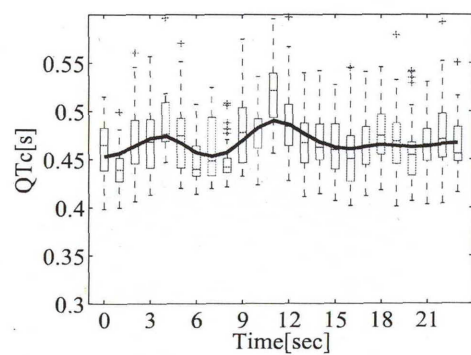
☒ 5.62: $N12(RRI)$



☒ 5.63: $N12(Bazett)$



☒ 5.64: $N12(ECAP)$



☒ 5.65: $N12(Yoshinaga)$

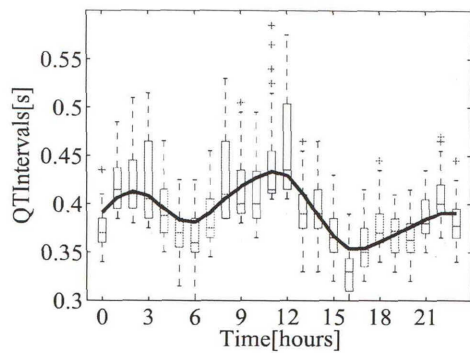


図 5.66: $N13(QTI)$

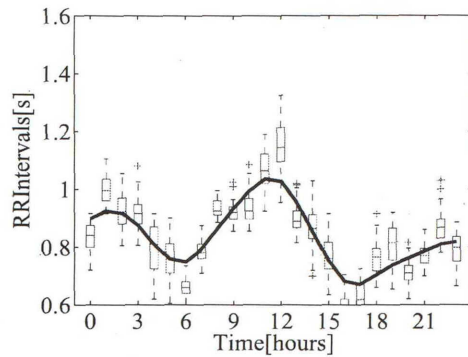


図 5.67: $N13(RRI)$

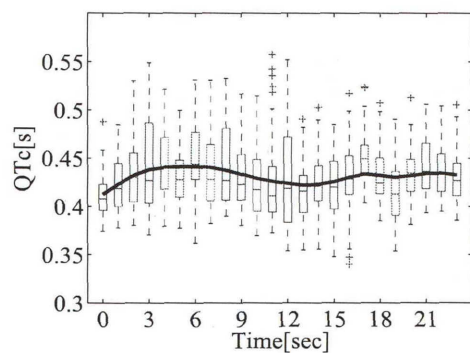


図 5.68: $N13(Bazett)$

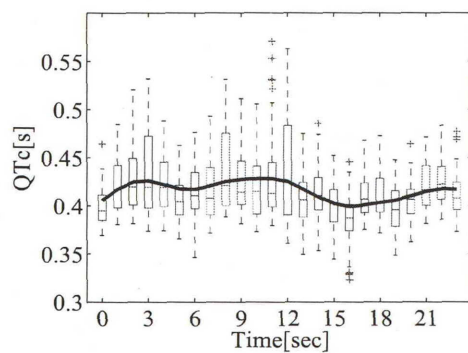


図 5.69: $N13(ECAP)$

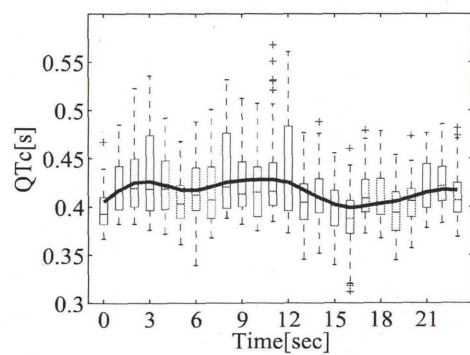
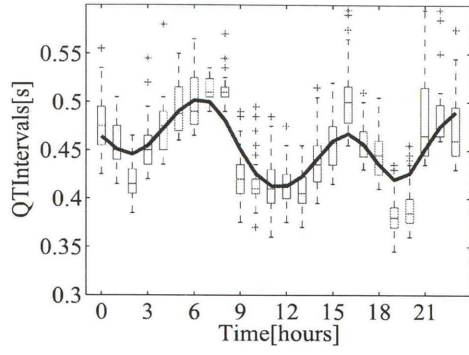
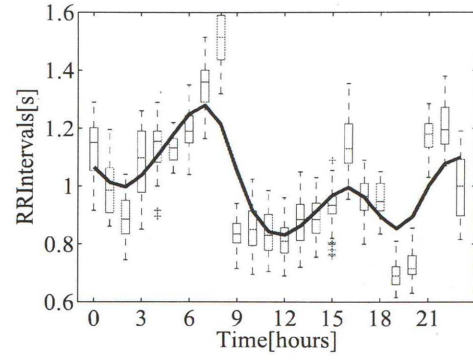


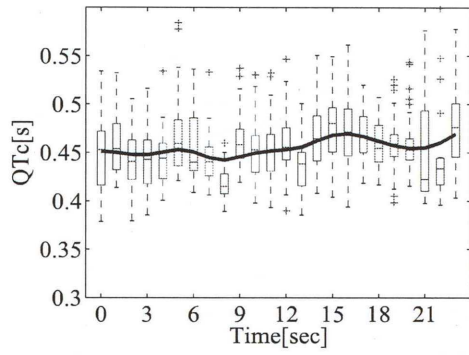
図 5.70: $N13(Yoshinaga)$



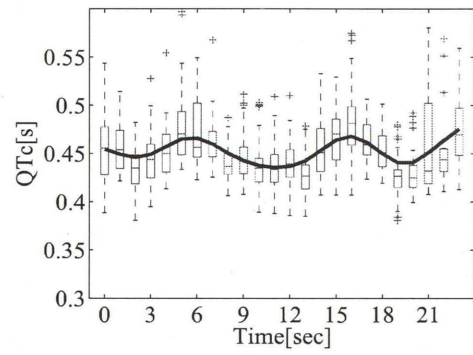
⊠ 5.71: $N14(QTI)$



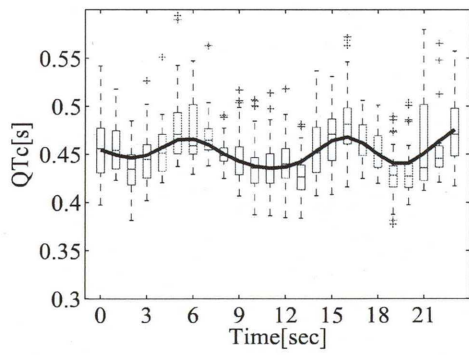
⊠ 5.72: $N14(RRI)$



⊠ 5.73: $N14(Bazett)$



⊠ 5.74: $N14(ECAP)$



⊠ 5.75: $N14(Yoshinaga)$

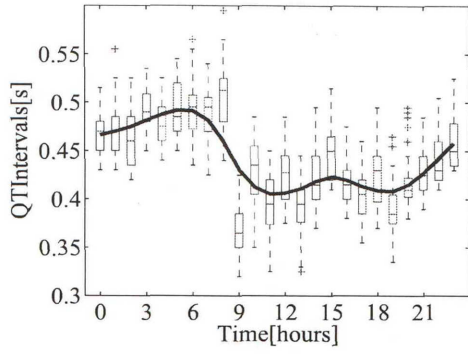


図 5.76: $N15(QTI)$

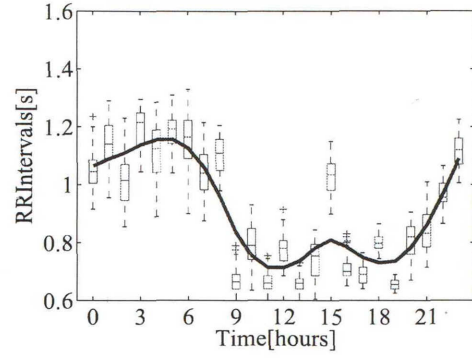


図 5.77: $N15(RRI)$

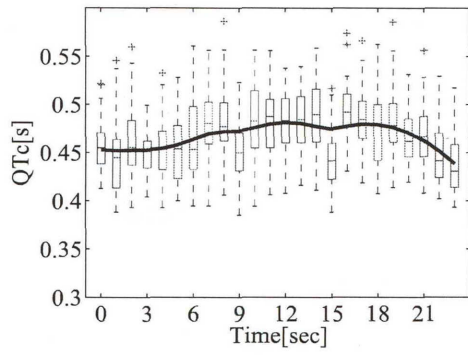


図 5.78: $N15(Bazett)$

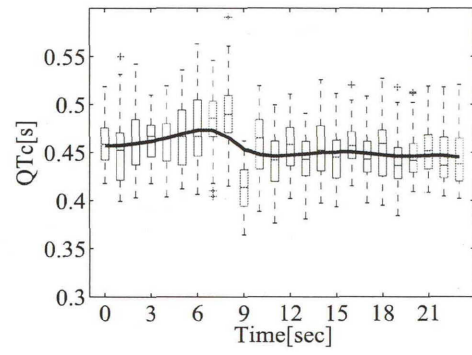


図 5.79: $N15(ECAP)$

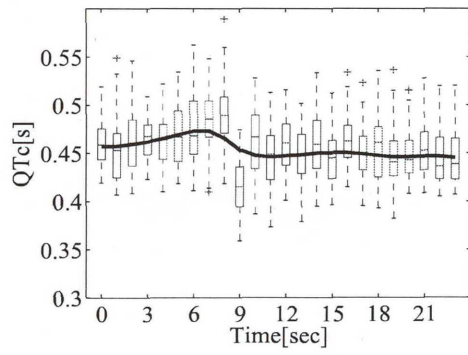


図 5.80: $N15(Yoshinaga)$

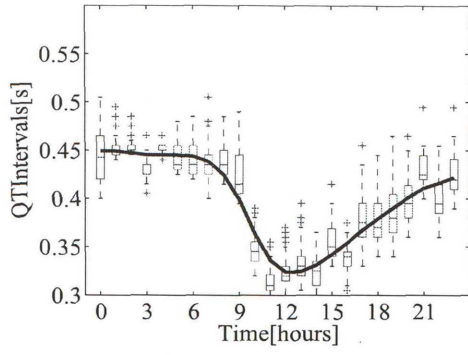


図 5.81: $N16(QTI)$

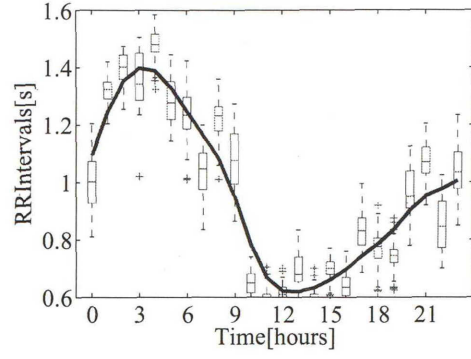


図 5.82: $N16(RRI)$

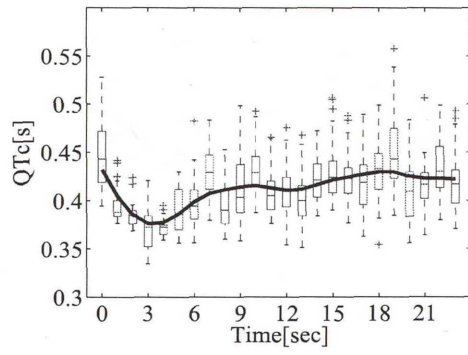


図 5.83: $N16(Bazett)$

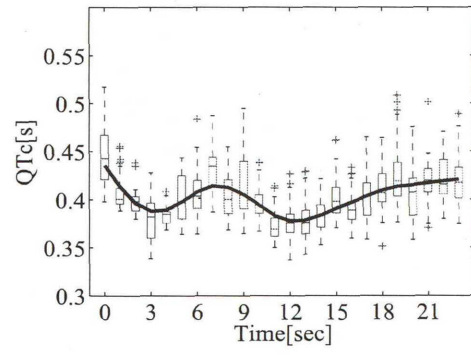


図 5.84: $N16(ECAP)$

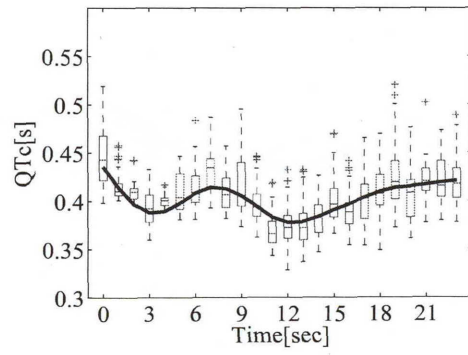


図 5.85: $N16(Yoshinaga)$

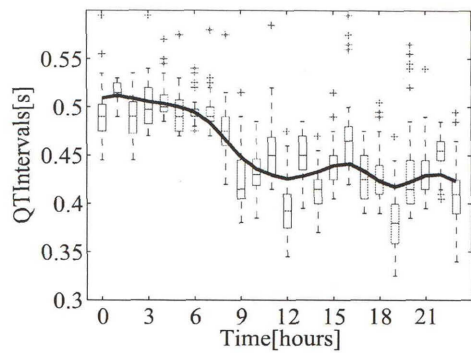


図 5.86: $N17(QTI)$

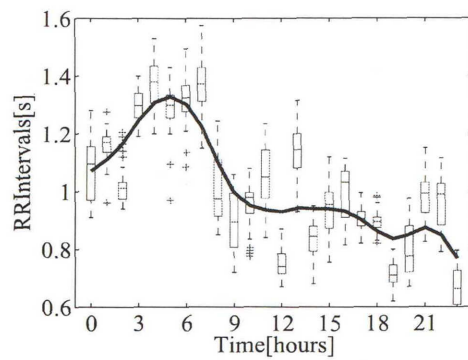


図 5.87: $N17(RRI)$

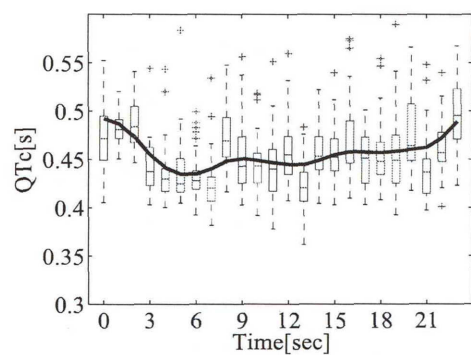


図 5.88: $N17(Bazett)$

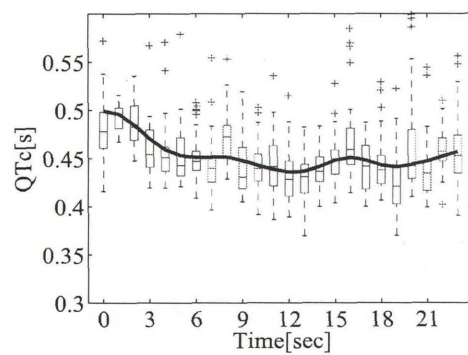


図 5.89: $N17(ECAP)$

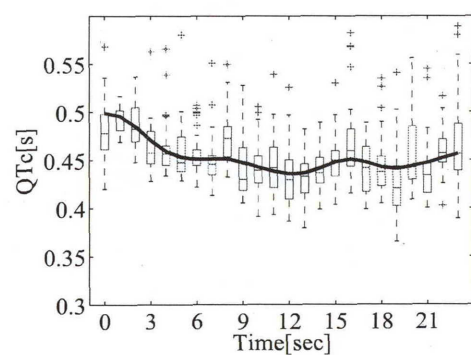


図 5.90: $N17(Yoshinaga)$

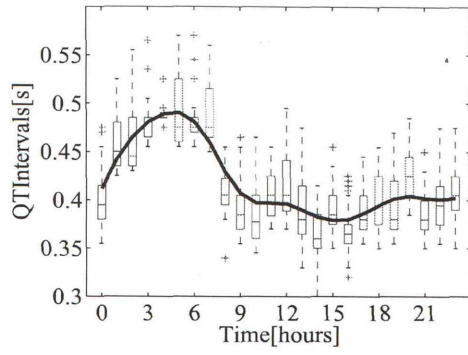


図 5.91: $N18(QTI)$

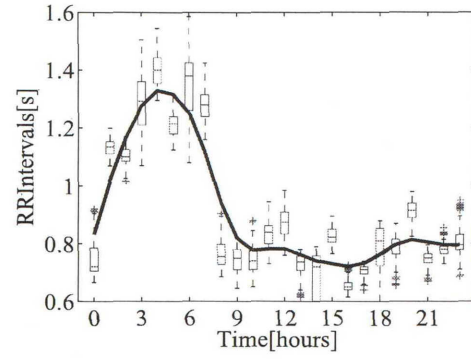


図 5.92: $N18(RRI)$

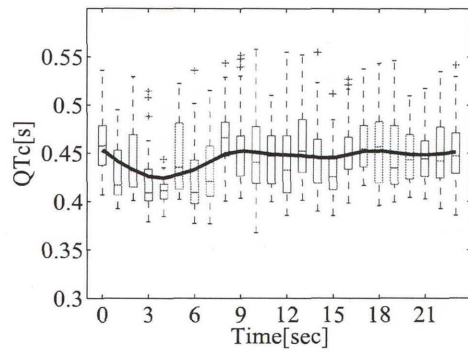


図 5.93: $N18(Bazett)$

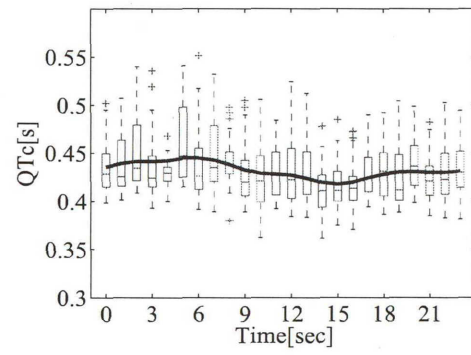


図 5.94: $N18(ECAP)$

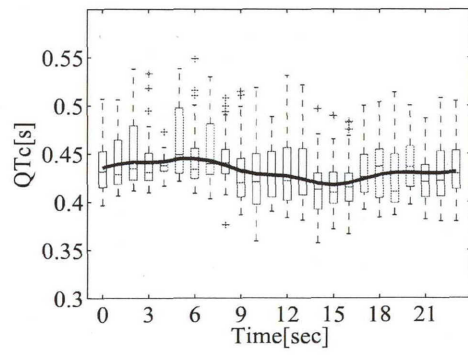


図 5.95: $N18(Yoshinaga)$

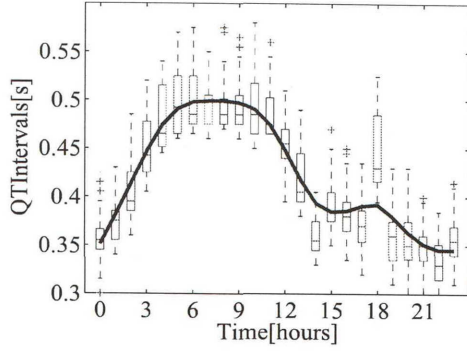


図 5.96: $N19(QTI)$

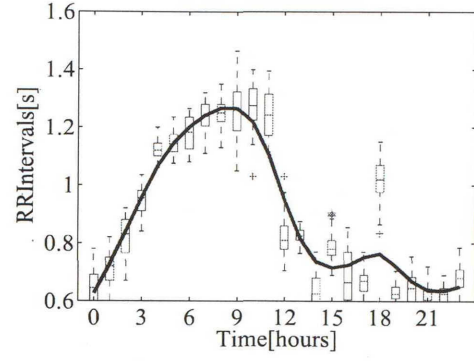


図 5.97: $N19(RRI)$

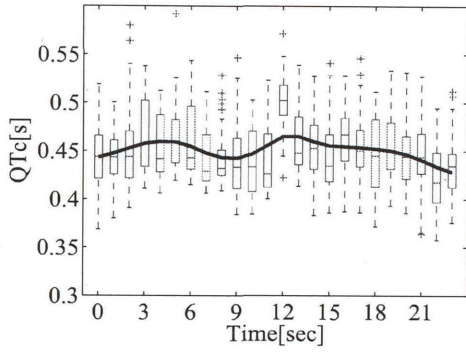


図 5.98: $N19(Bazett)$

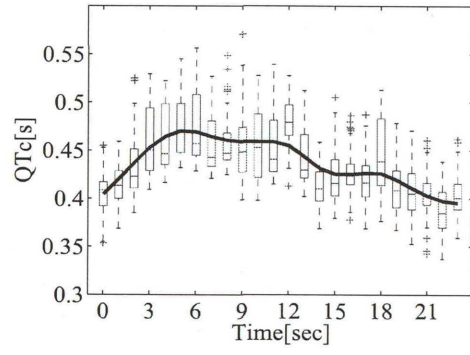


図 5.99: $N19(ECAP)$

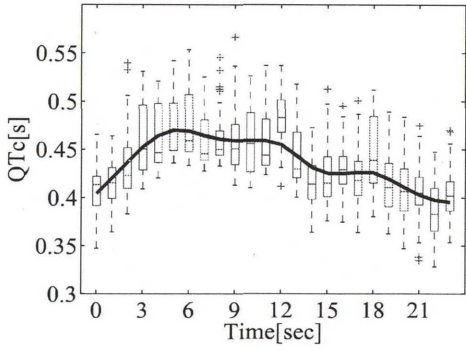


図 5.100: $N19(Yoshinaga)$

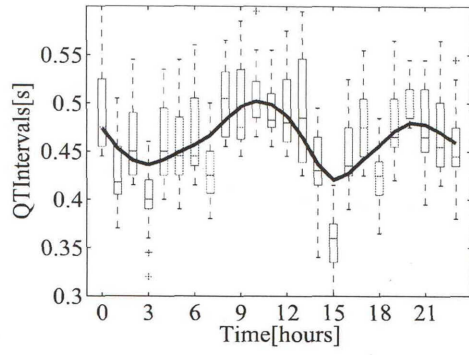


図 5.101: $N20(QTI)$

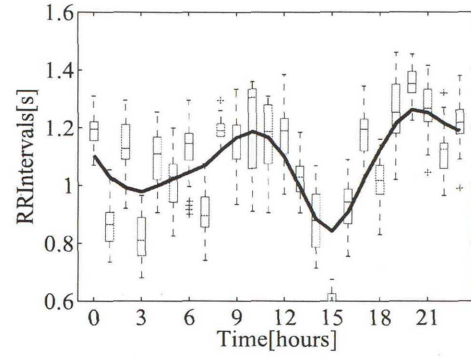


図 5.102: $N20(RRI)$

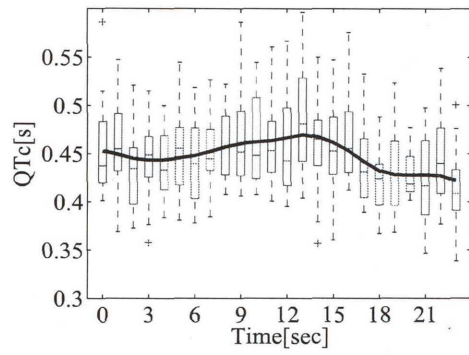


図 5.103: $N20(Bazett)$

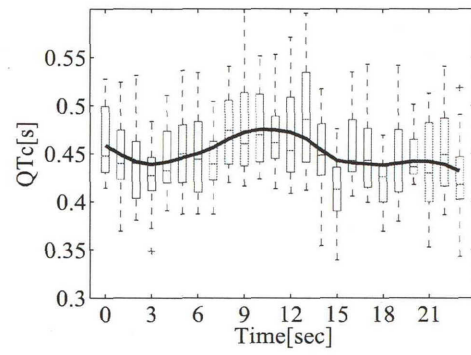


図 5.104: $N20(ECAP)$

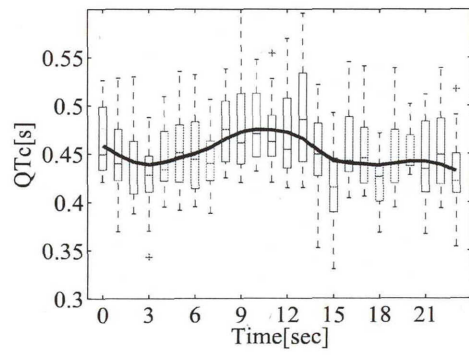


図 5.105: $N20(Yoshinaga)$

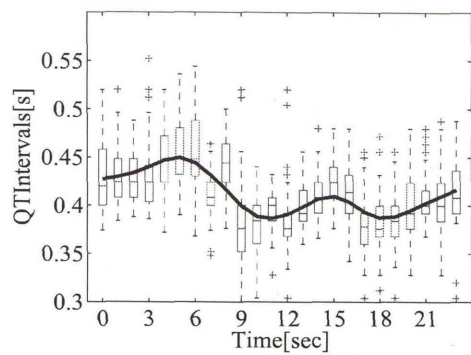


図 5.106: $D01(QTI)$

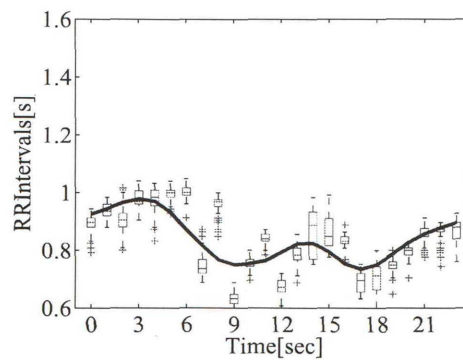


図 5.107: $D01(RRI)$

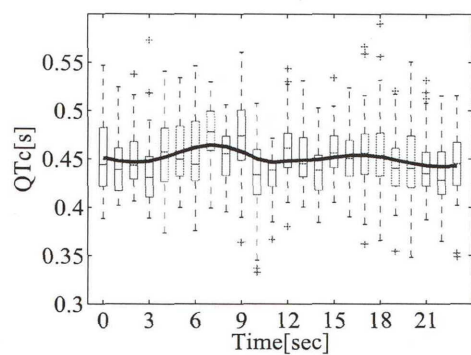


図 5.108: $D01(Bazett)$

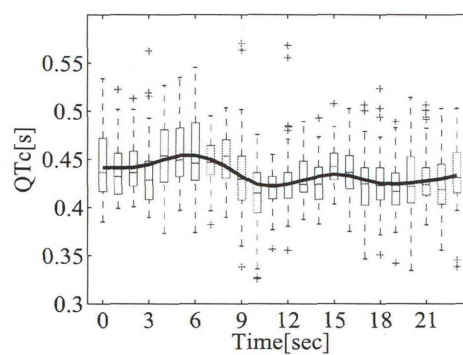


図 5.109: $D01(ECAP)$

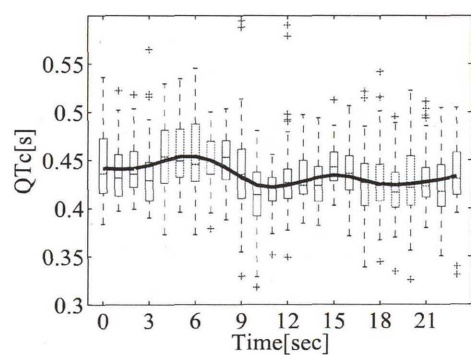


図 5.110: $D01(Yoshinaga)$

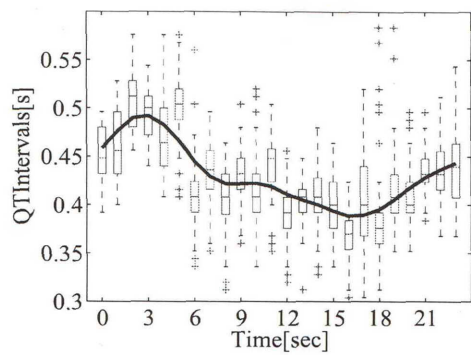


図 5.111: $D02(QTI)$

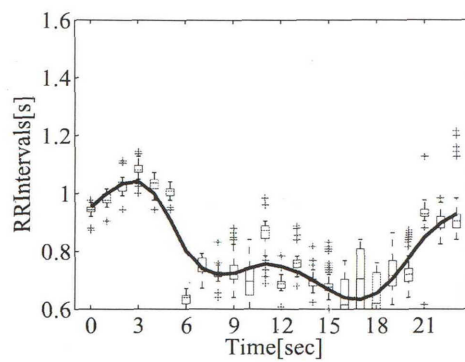


図 5.112: $D02(RRI)$

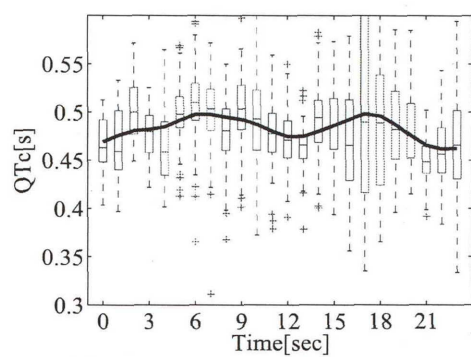


図 5.113: $D02(Bazett)$

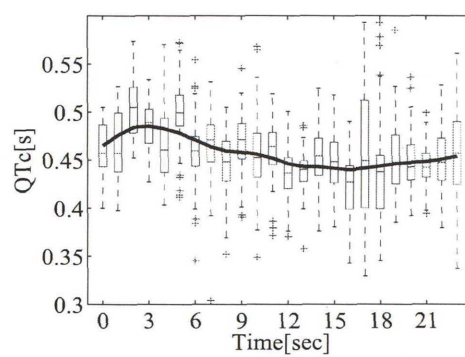


図 5.114: $D02(ECAP)$

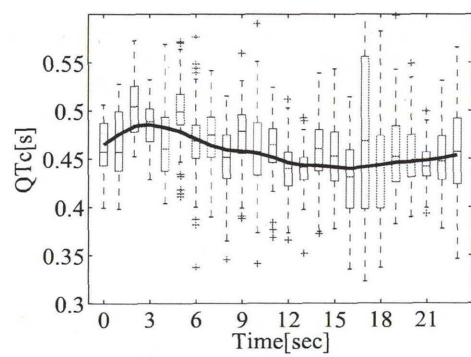


図 5.115: $D02(Yoshinaga)$

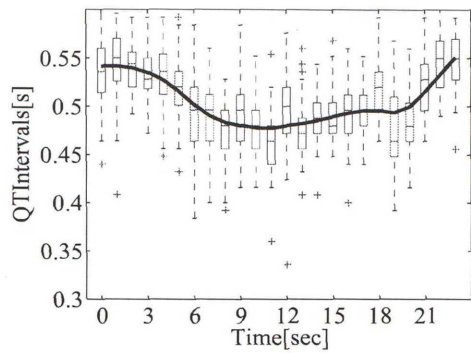


図 5.116: $D03(QTI)$

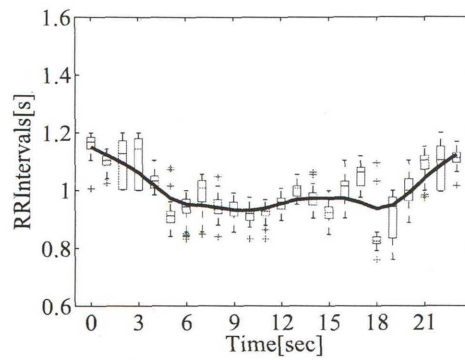


図 5.117: $D03(RRI)$

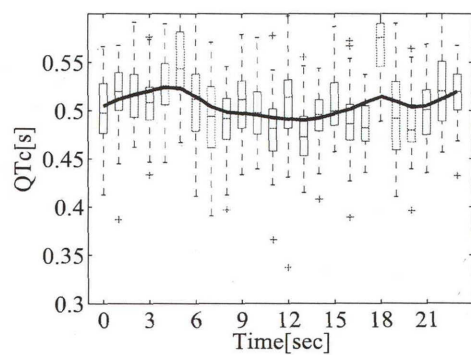


図 5.118: $D03(Bazett)$

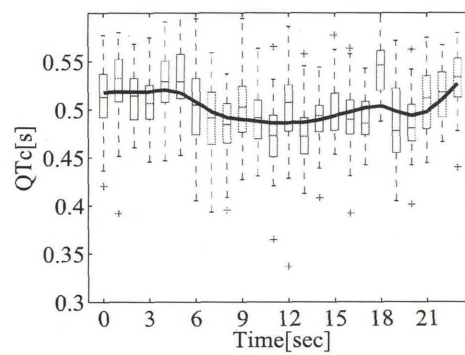


図 5.119: $D03(ECAP)$

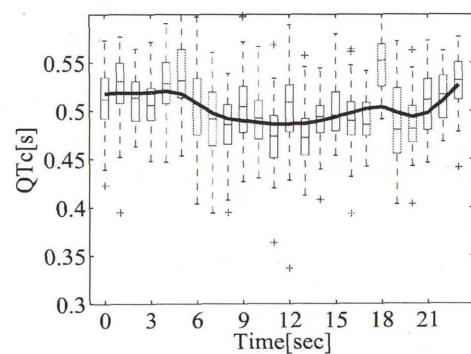


図 5.120: $D03(Yoshinaga)$

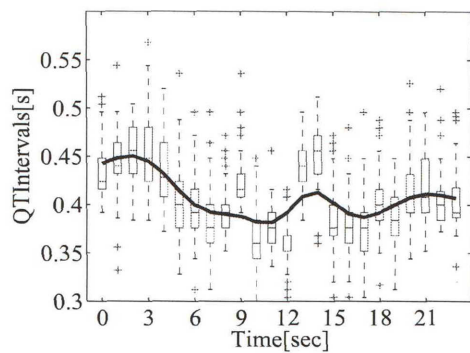


図 5.121: $D04(QTI)$

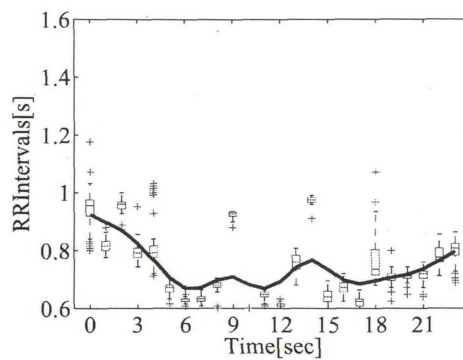


図 5.122: $D04(RRI)$

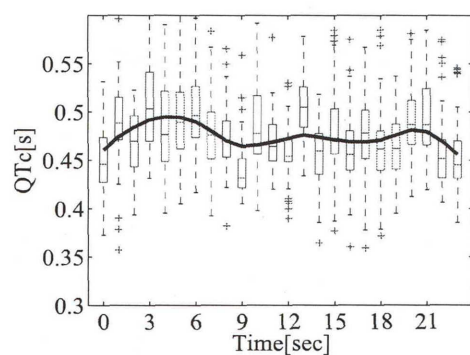


図 5.123: $D04(Bazett)$

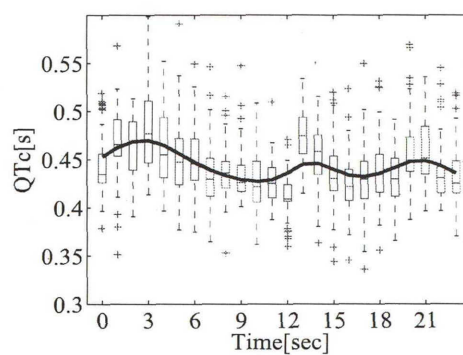


図 5.124: $D04(ECAP)$

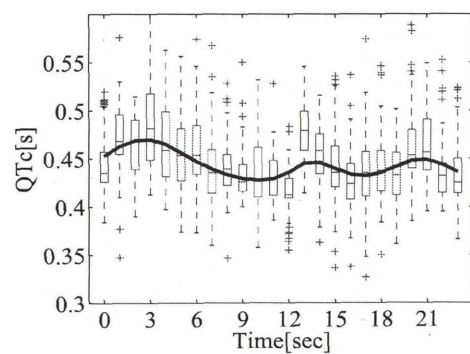


図 5.125: $D04(Yoshinaga)$

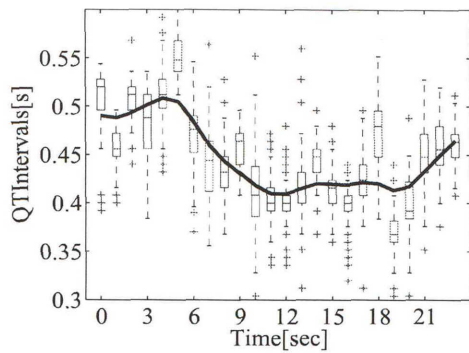


図 5.126: $D05(QTI)$

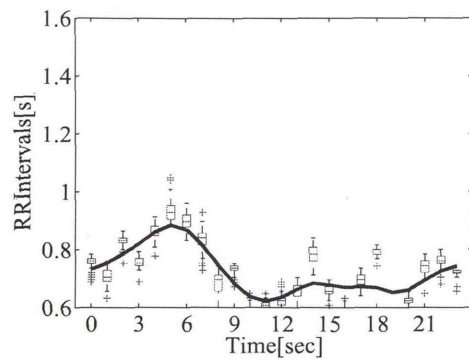


図 5.127: $D05(RRI)$

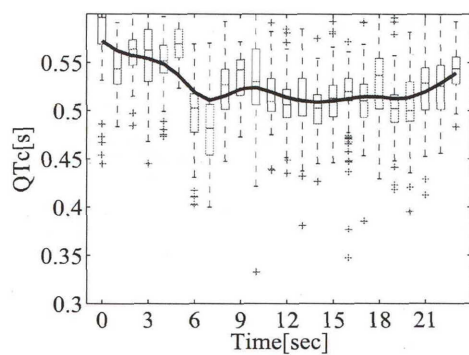


図 5.128: $D05(Bazett)$

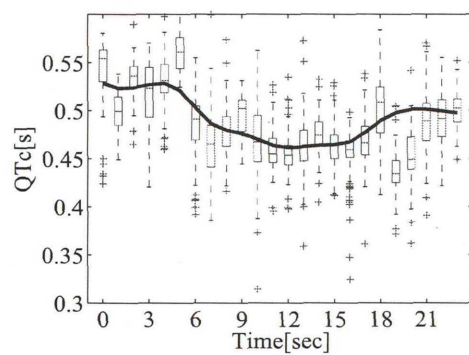


図 5.129: $D05(ECAP)$

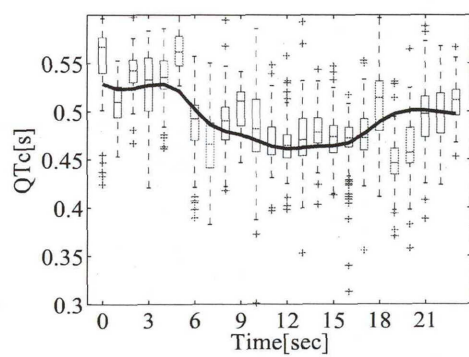


図 5.130: $D05(Yoshinaga)$

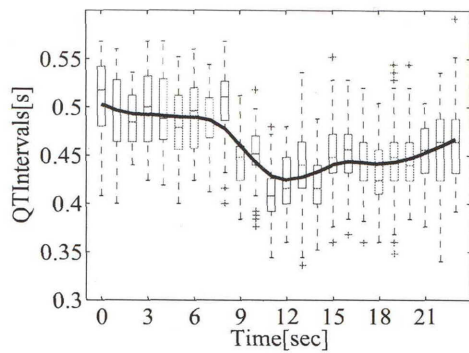


図 5.131: $D06(QTI)$

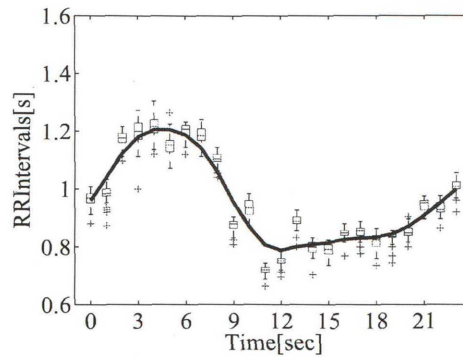


図 5.132: $D06(RRI)$

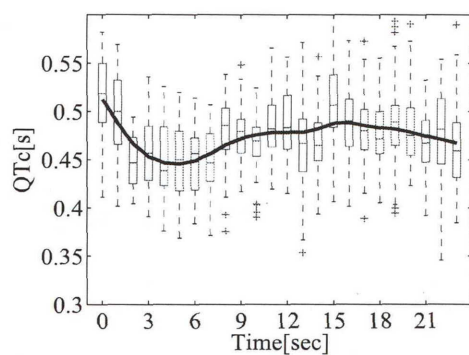


図 5.133: $D06(Bazett)$

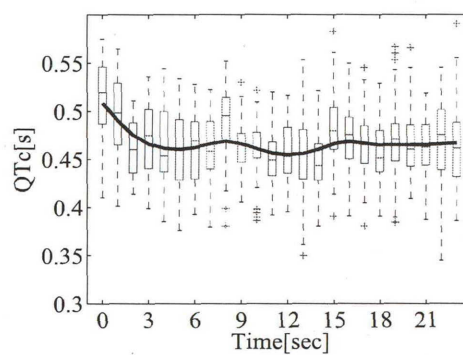


図 5.134: $D06(ECAP)$

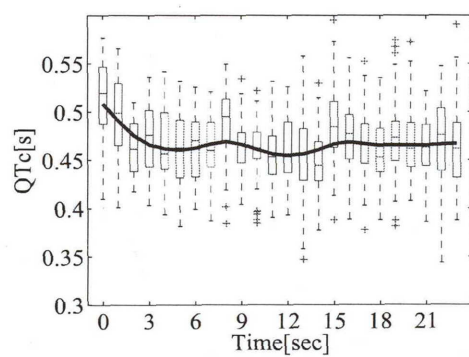


図 5.135: $D06(Yoshinaga)$

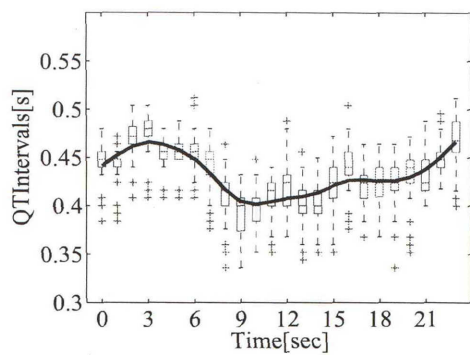


図 5.136: $D07(QTI)$

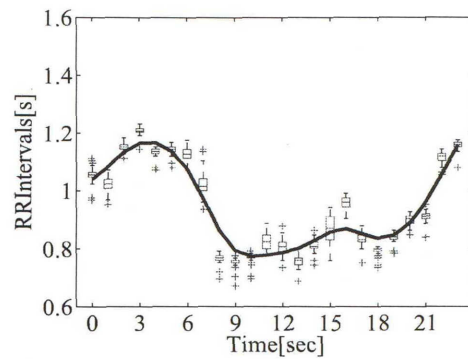


図 5.137: $D07(RRI)$

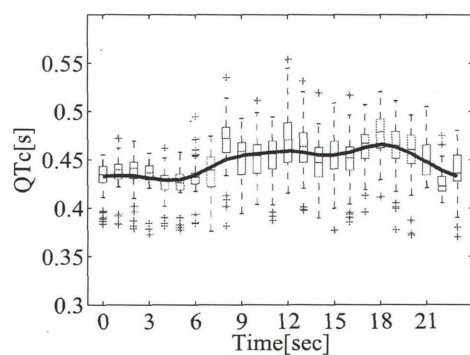


図 5.138: $D07(Bazett)$

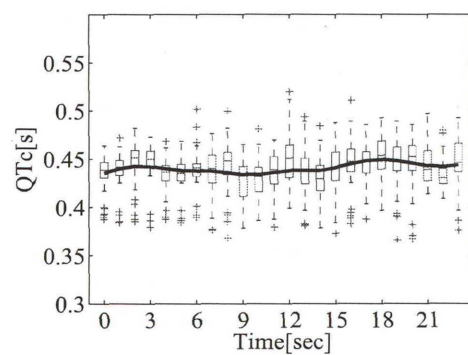


図 5.139: $D07(ECAP)$

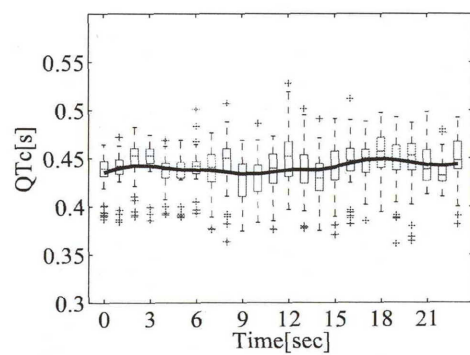


図 5.140: $D07(Yoshinaga)$

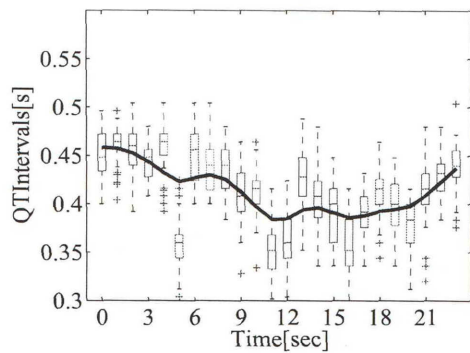


図 5.141: $D08(QTI)$

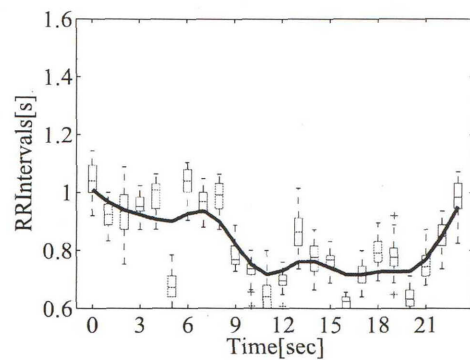


図 5.142: $D08(RRI)$

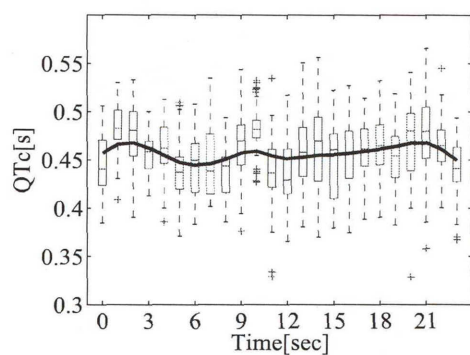


図 5.143: $D08(Bazett)$

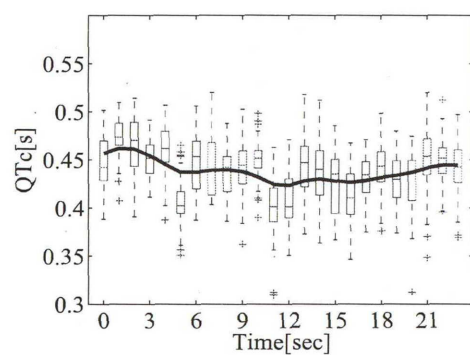


図 5.144: $D08(ECAP)$

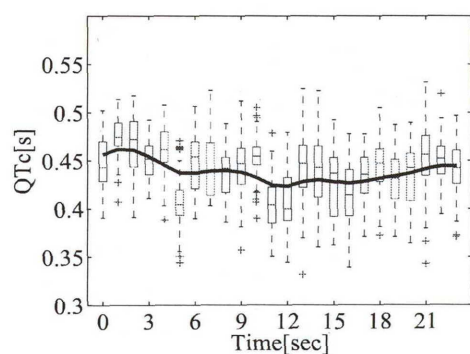


図 5.145: $D08(Yoshinaga)$

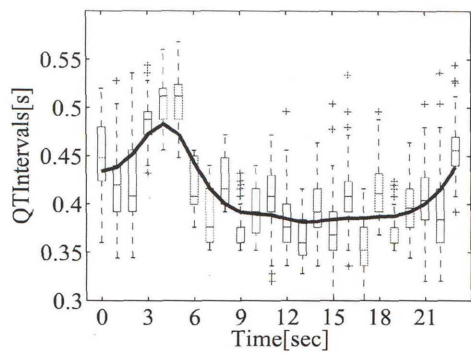


図 5.146: $D09(QTI)$

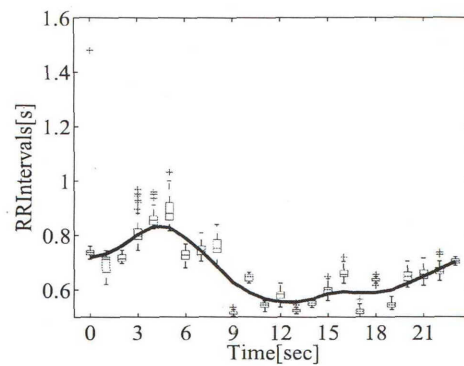


図 5.147: $D09(RRI)$

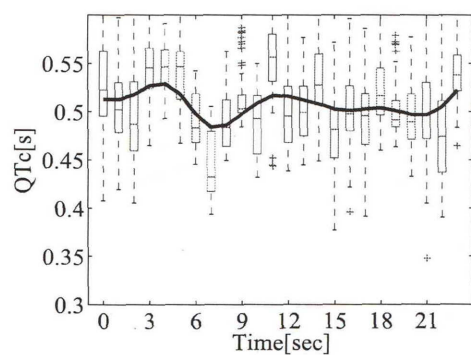


図 5.148: $D09(Bazett)$

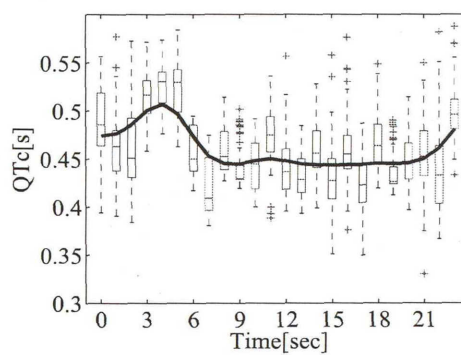


図 5.149: $D09(ECAP)$

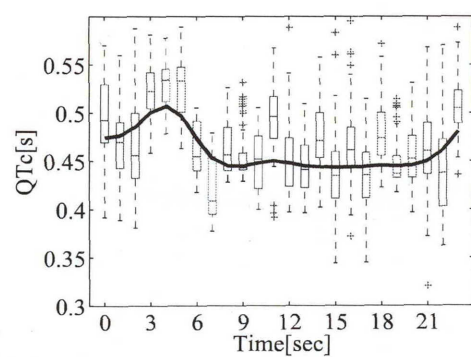


図 5.150: $D09(Yoshinaga)$

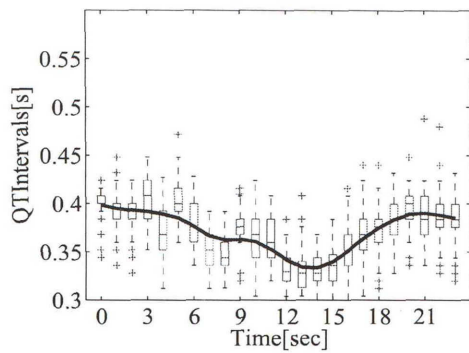


図 5.151: $D10(QTI)$

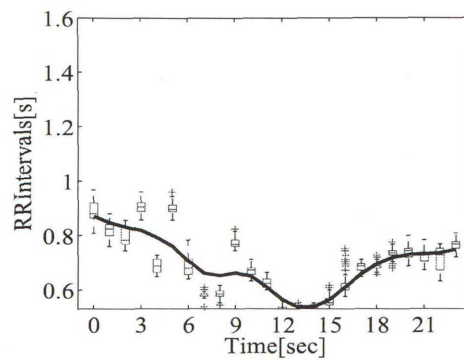


図 5.152: $D10(RRI)$

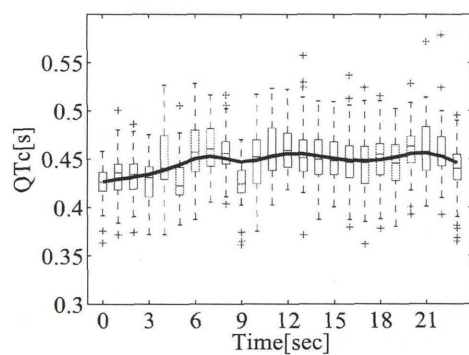


図 5.153: $D10(Bazett)$

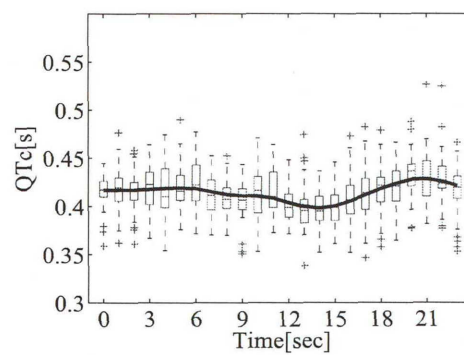


図 5.154: $D10(ECAP)$

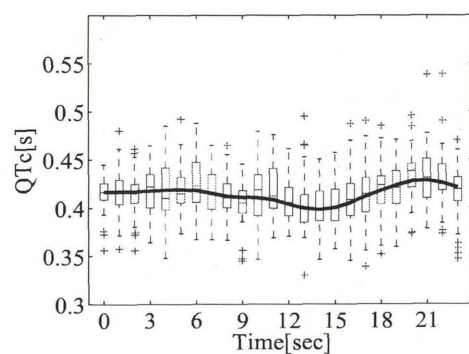


図 5.155: $D10(Yoshinaga)$

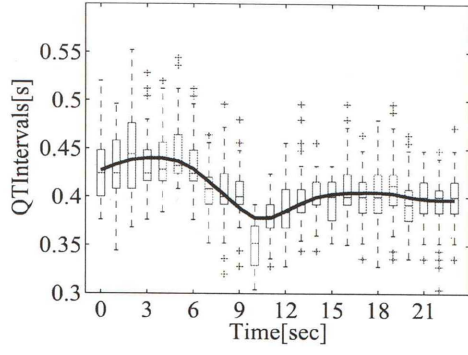


図 5.156: $D11(QTI)$

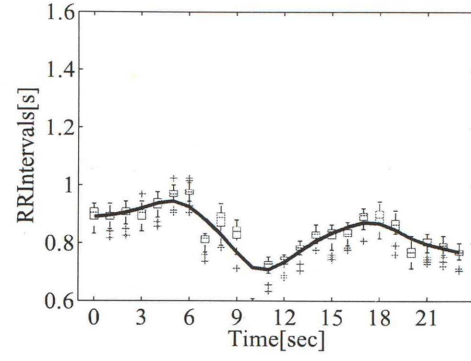


図 5.157: $D11(RRI)$

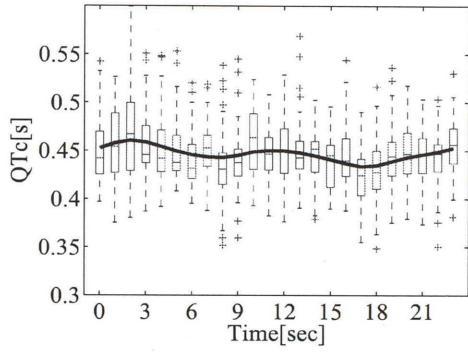


図 5.158: $D11(Bazett)$

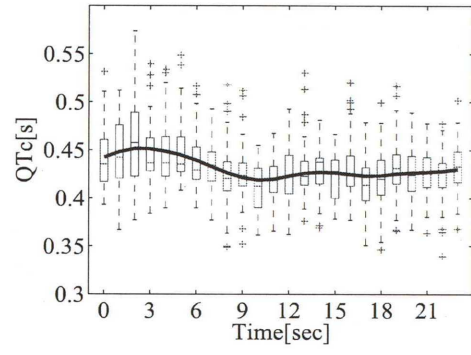


図 5.159: $D11(ECAP)$

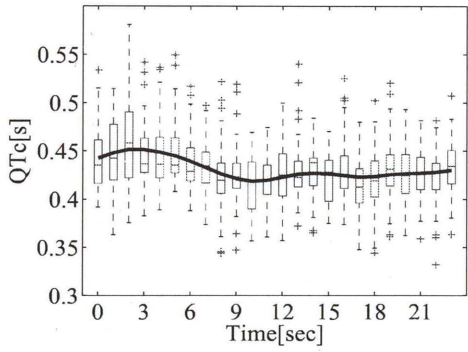


図 5.160: $D11(Yoshinaga)$

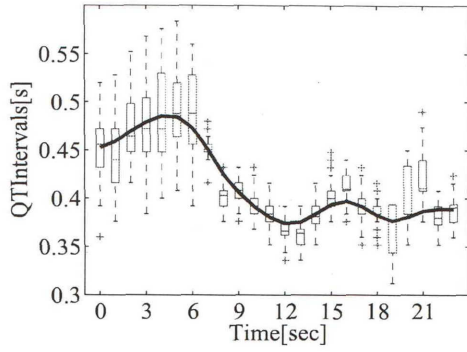


図 5.161: $D12(QTI)$

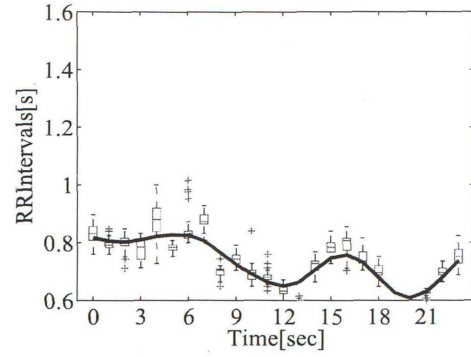


図 5.162: $D12(RRI)$

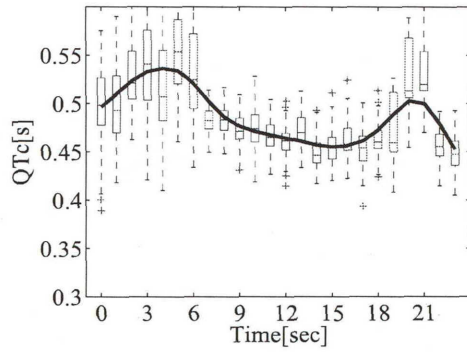


図 5.163: $D12(Bazett)$

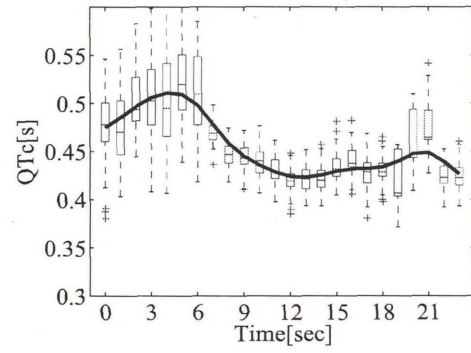


図 5.164: $D12(ECAP)$

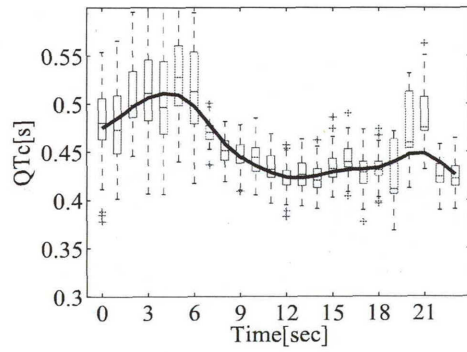


図 5.165: $D12(Yoshinaga)$

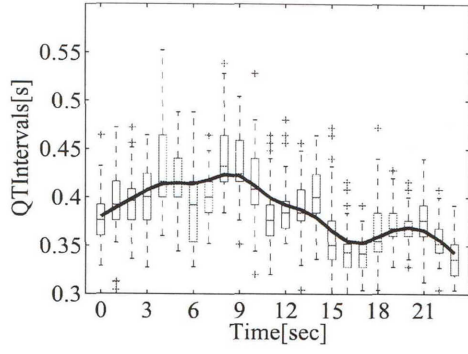


図 5.166: $D13(QTI)$

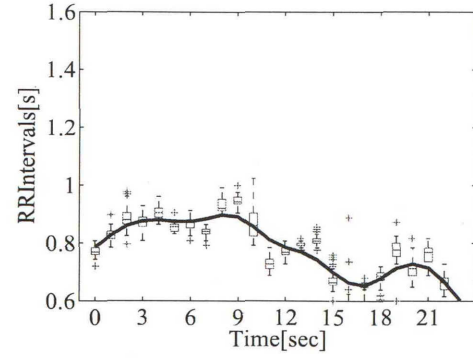


図 5.167: $D13(RRI)$

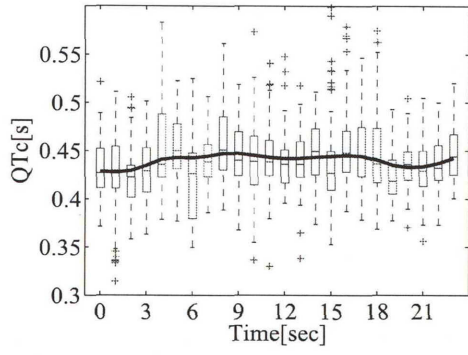


図 5.168: $D13(Bazett)$

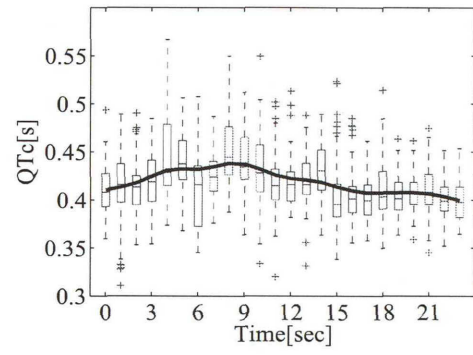


図 5.169: $D13(ECAP)$

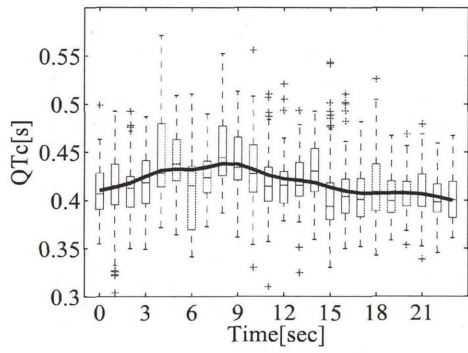


図 5.170: $D13(Yoshinaga)$

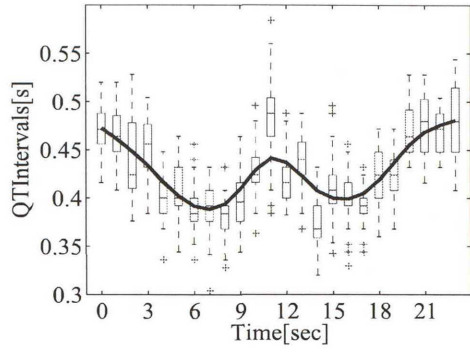


図 5.171: $D14(QTI)$

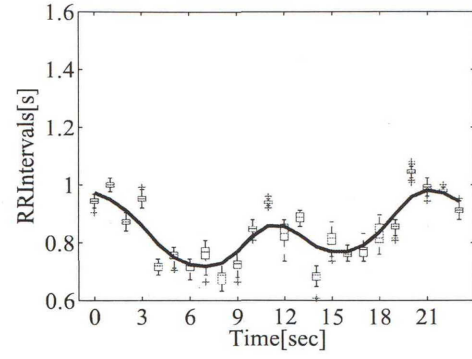


図 5.172: $D14(RRI)$

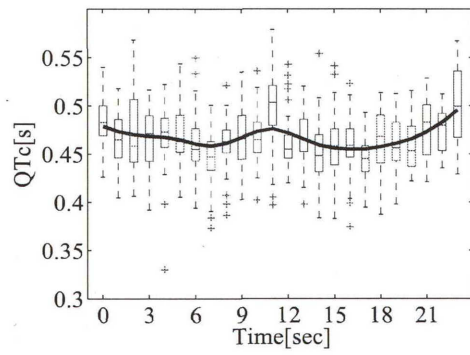


図 5.173: $D14(Bazett)$

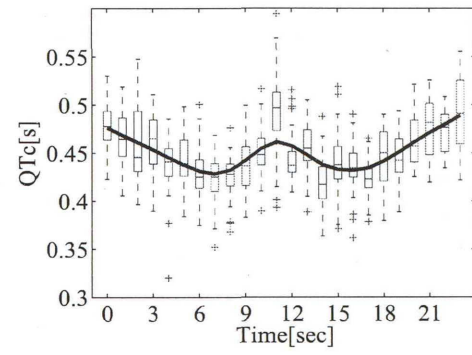


図 5.174: $D14(ECAP)$

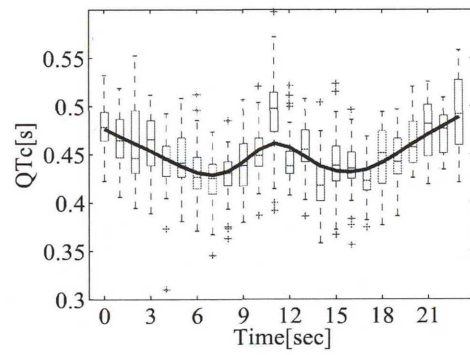


図 5.175: $D14(Yoshinaga)$

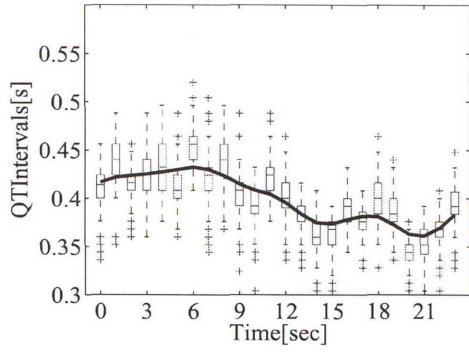


図 5.176: $D15(QTI)$

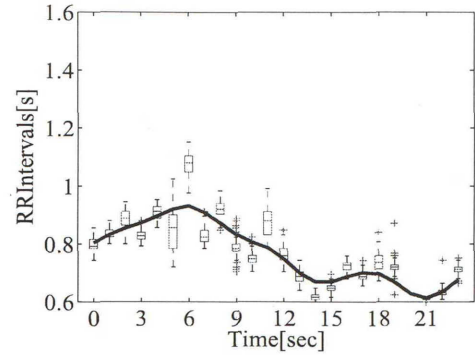


図 5.177: $D15(RRI)$

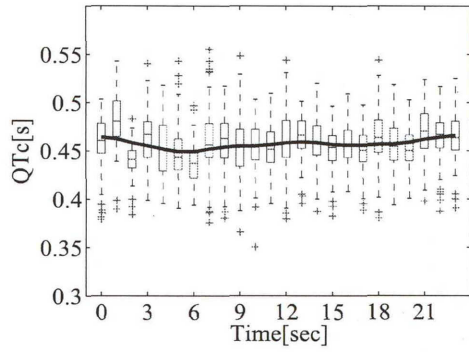


図 5.178: $D15(Bazett)$

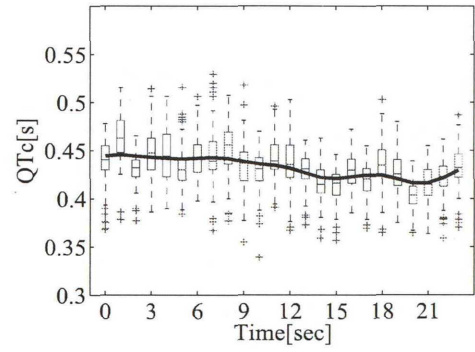


図 5.179: $D15(ECAP)$

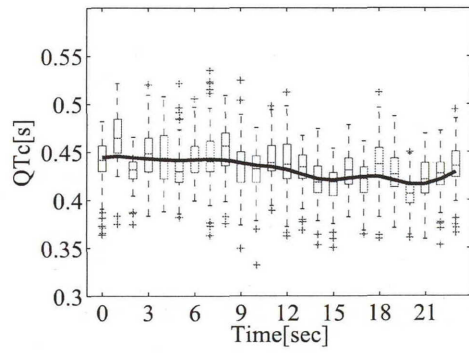


図 5.180: $D15(Yoshinaga)$

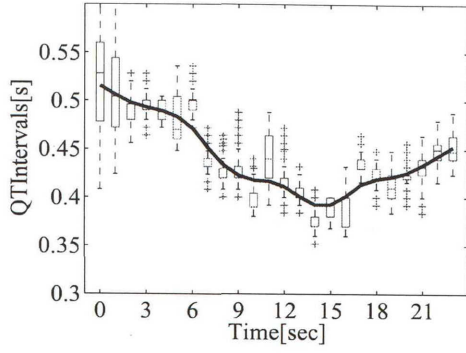


図 5.181: $D16(QTI)$

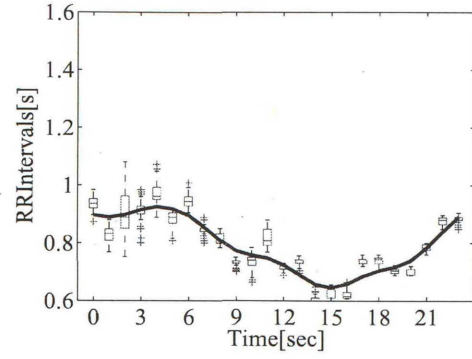


図 5.182: $D16(RRI)$

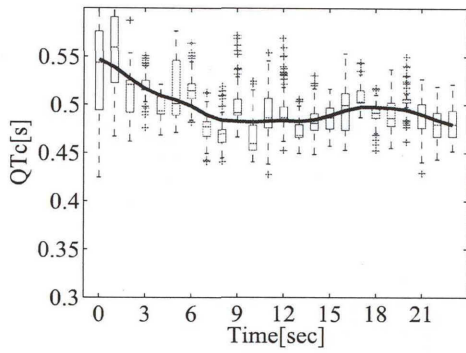


図 5.183: $D16(Bazett)$

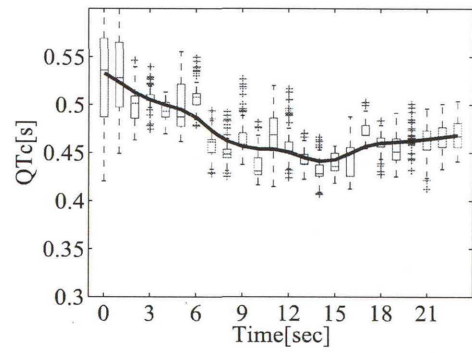


図 5.184: $D16(ECAP)$

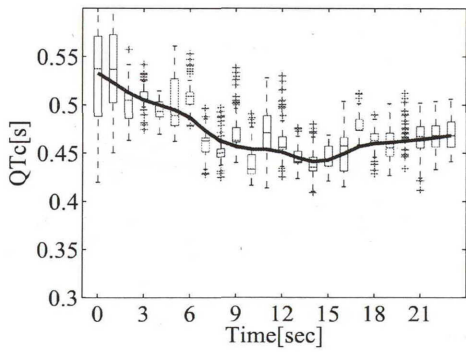


図 5.185: $D16(Yoshinaga)$

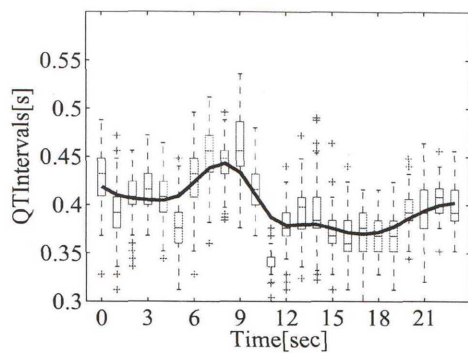


図 5.186: $D17(QTI)$

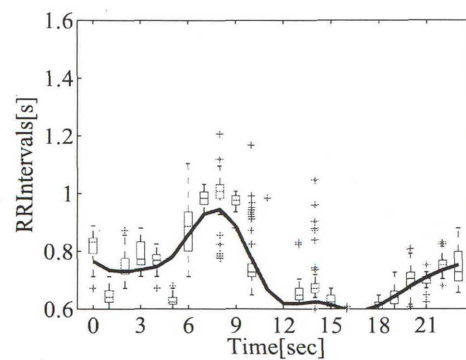


図 5.187: $D17(RRI)$

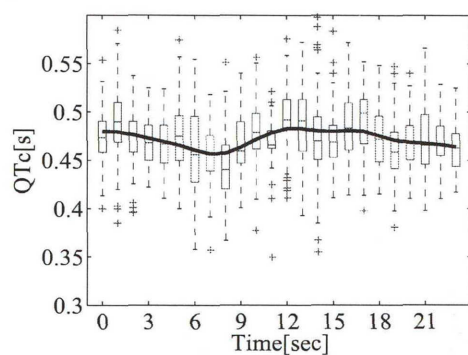


図 5.188: $D17(Bazett)$

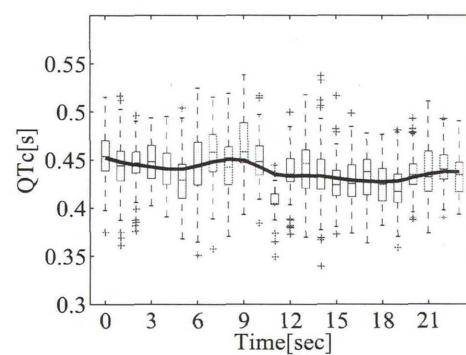


図 5.189: $D17(ECAP)$

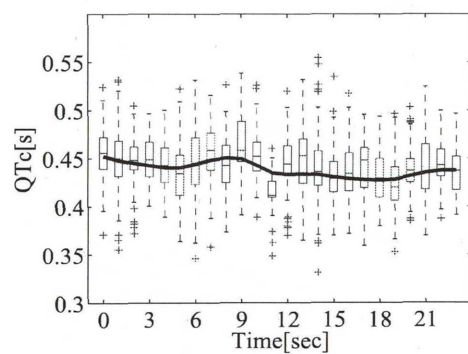


図 5.190: $D17(Yoshinaga)$

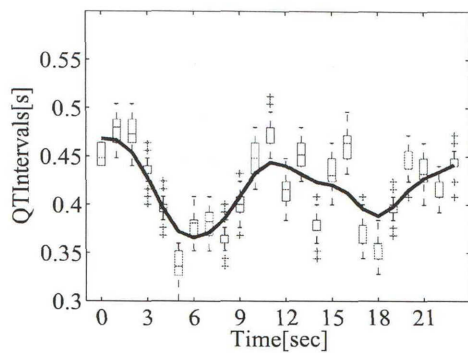


図 5.191: $D18(QTI)$

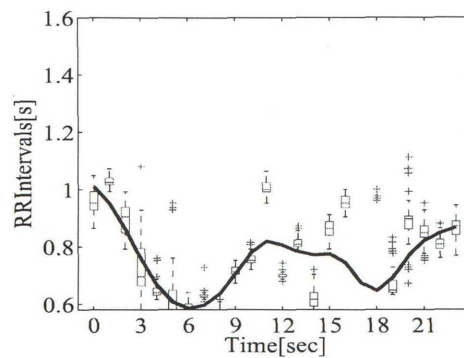


図 5.192: $D18(RRI)$

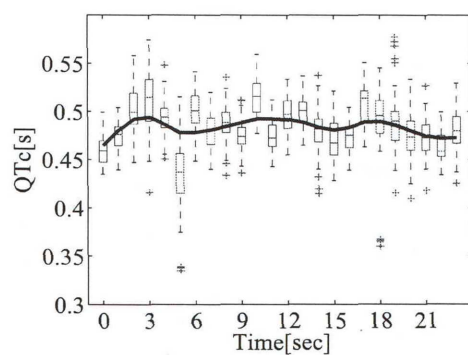


図 5.193: $D18(Bazett)$

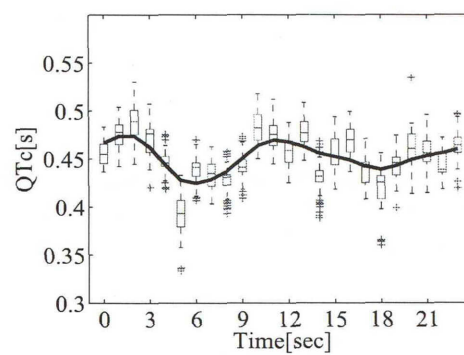


図 5.194: $D18(ECAP)$

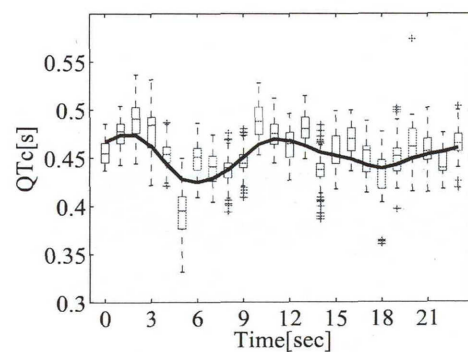
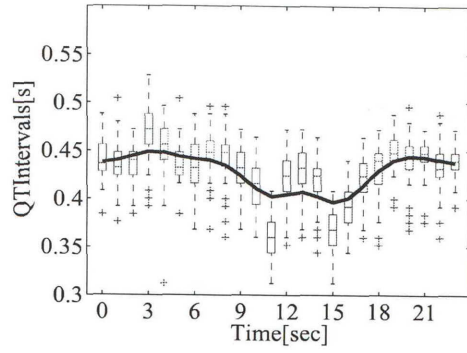
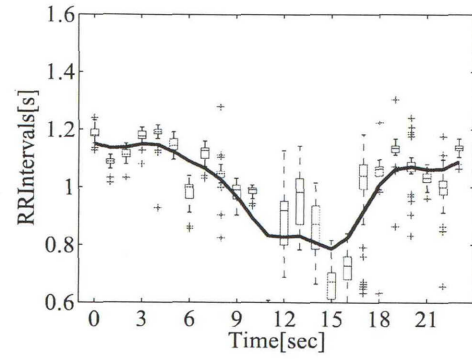


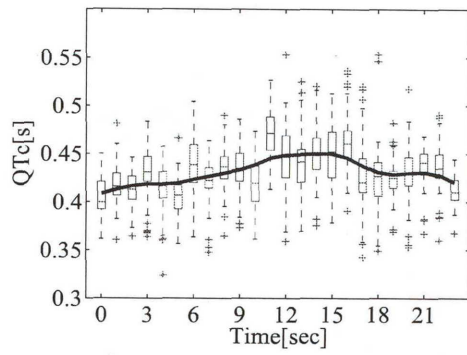
図 5.195: $D18(Yoshinaga)$



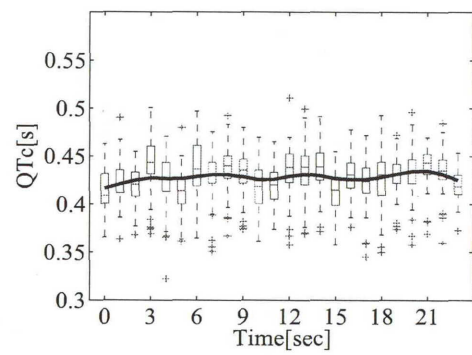
☒ 5.196: $D19(QTI)$



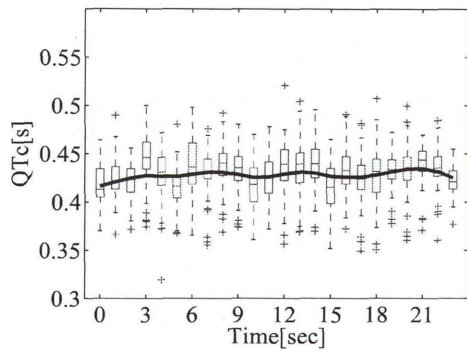
☒ 5.197: $D19(RRI)$



☒ 5.198: $D19(Bazett)$



☒ 5.199: $D19(ECAP)$



☒ 5.200: $D19(Yoshinaga)$

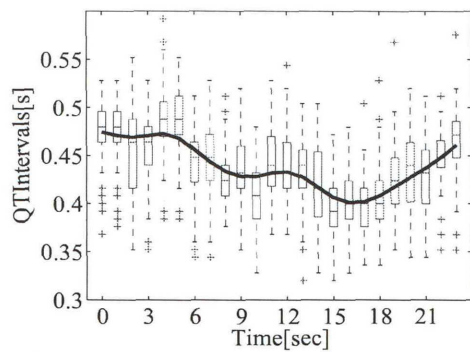


図 5.201: $D20(QTI)$

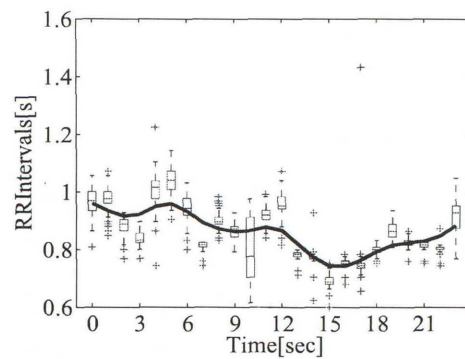


図 5.202: $D20(RRI)$

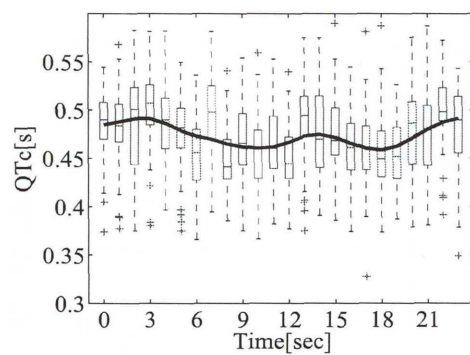


図 5.203: $D20(Bazett)$

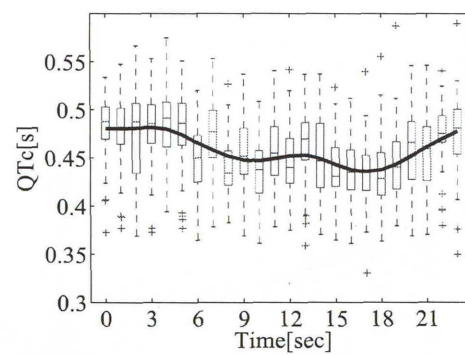


図 5.204: $D20(ECAP)$

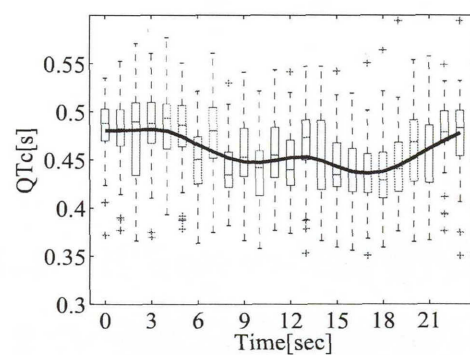


図 5.205: $D20(Yoshinaga)$

5.3 QTCT, QTCA

どの被験者にも見られる急激に変化する部分に注目する。この変化は時間帯から睡眠から覚醒するまでの時間だと考えられる。この時間帯の変曲点から変曲点までのQT間隔の変動時間をQTCT(*QT circadian transition time*), 変動幅をQTCA(*QT circadian transition amplitude*)とする。またRR間隔はRRCT, RRCA, QTcCT, QTcCAとする。以下にQTCT, QTCAの定義の図を示す。

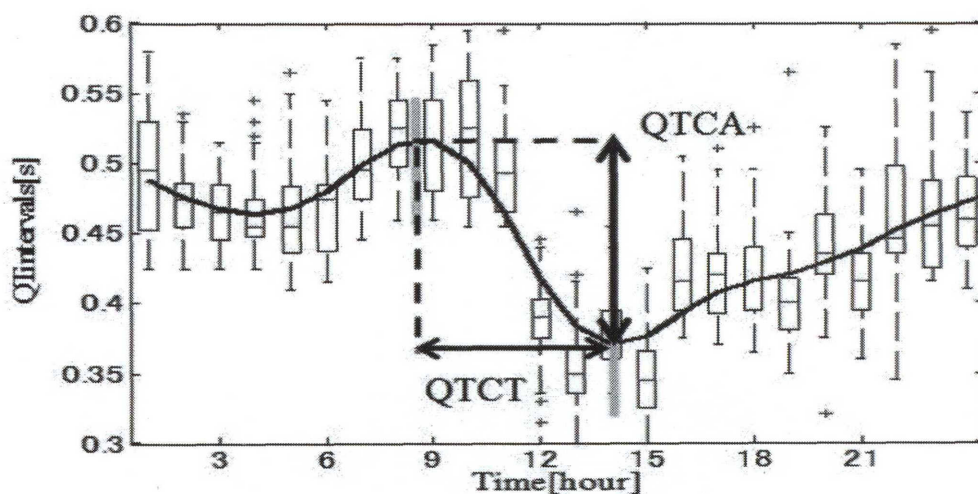


図 5.206: QTCT, QTCA 定義

5.4 Wilcoxon の符号付順位和検定

2つの観察された分布の間の重なりが偶然で期待されるよりも小さいかどうかを、両標本が同じ母集団から抽出されるという帰無仮説に基づいて検定する方法である。本稿ではQTCTとQTCA結果に対し、本検定を行う。

次に $QTCT$, $QTCT$, $RRCT$, $RRCA$, $QTcCT$, $QTcCA$ の結果を示す.

表 5.1: $QTCT$, $QTCA$

	$QTCT$	$QTCA$
<i>Normal</i>	3.4 ± 0.8	87.8 ± 32.6
<i>Diabetic</i>	3.4 ± 0.8	$70.2 \pm 23.1^*$

$*p < 0.05$

表 5.2: $RRCT$, $RRCA$

	$RRCT$	$RRCA$
<i>Normal</i>	3.2 ± 0.9	461.4 ± 150.8
<i>Diabetic</i>	3.0 ± 0.8	$234.6 \pm 102.8^{***}$

$***p < 0.001$

表 5.3: $QTcCT$

	<i>Bazett</i>	<i>ECAP</i>	<i>Yoshinga</i>
<i>Normal</i>	2.9 ± 0.7	3.7 ± 1.1	3.7 ± 1.1
<i>Diabetic</i>	2.8 ± 0.6	3.2 ± 0.9	3.1 ± 0.8

表 5.4: $QTcCA$

	<i>Bazett</i>	<i>ECAP</i>	<i>Yoshinga</i>
<i>Normal</i>	24.1 ± 17.6	44.6 ± 16.4	45.5 ± 18.3
<i>Diabetic</i>	23.5 ± 17.3	$32.6 \pm 16.1^*$	$31.9 \pm 16.4^*$

$*p < 0.05$

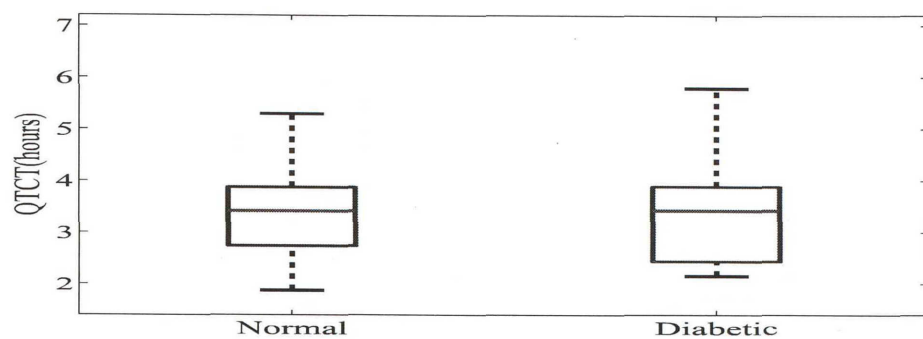


图 5.207: $QTCT$

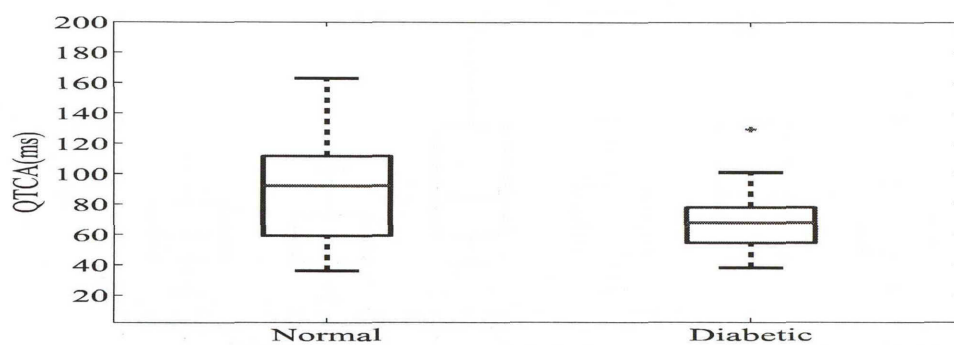


图 5.208: $QTCA$

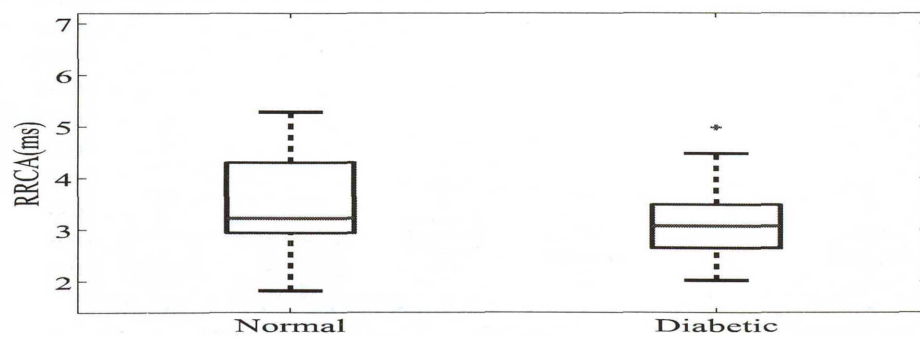
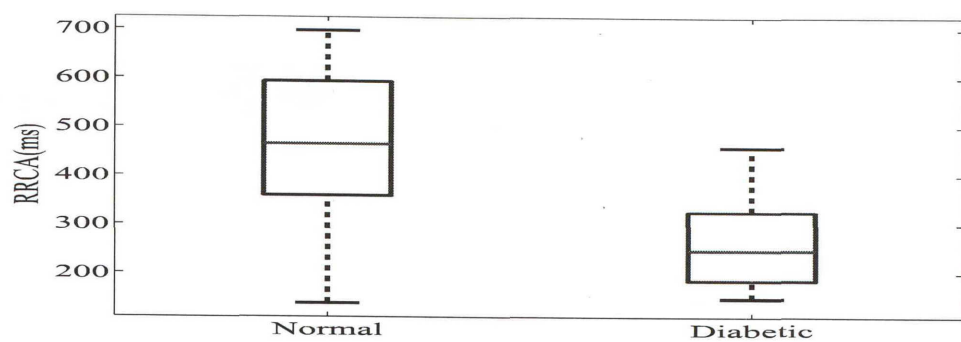
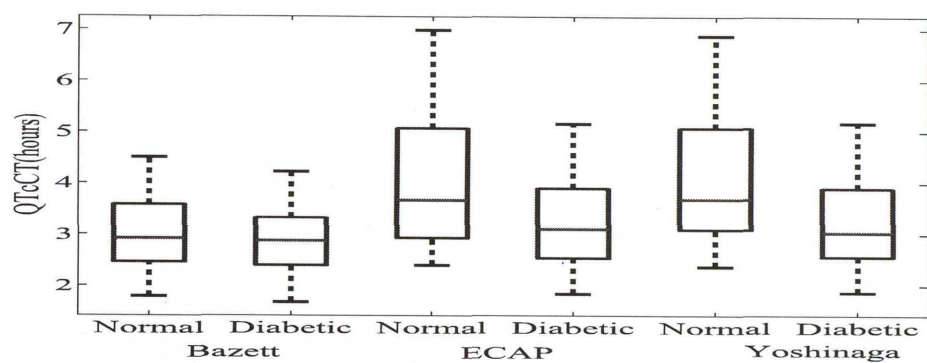


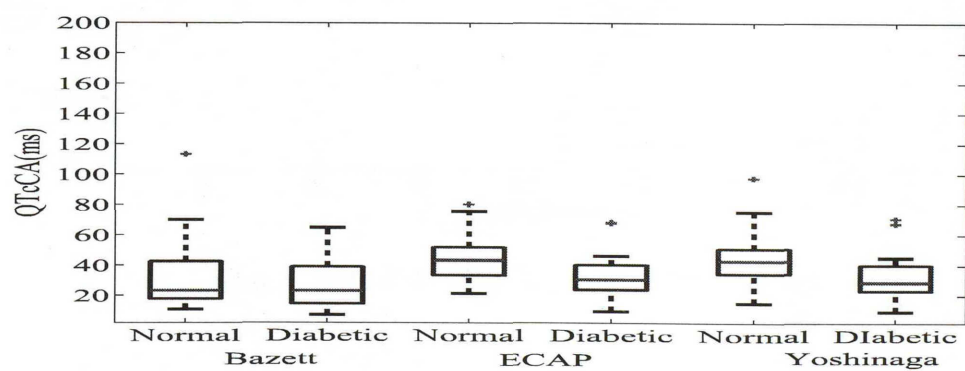
图 5.209: $RRCT$



☒ 5.210: $RRCA$



☒ 5.211: QT_{cCT}



☒ 5.212: QT_{cCA}

第6章 考察

6.1 コサイナー法とスプライン平滑化の比較

コサイナー法とスプライン平滑化を比較する．図6.1で円で囲われている部分を見ると，コサイナー法はおおまかな変化しか見ることができないが，スプライン平滑化では日内変動の細かい変化まで見ることができることがわかった．このことから，日内変動でより細かい変化を見る場合にはコサイナー法よりスプライン平滑化の方が有効であると考えられる．

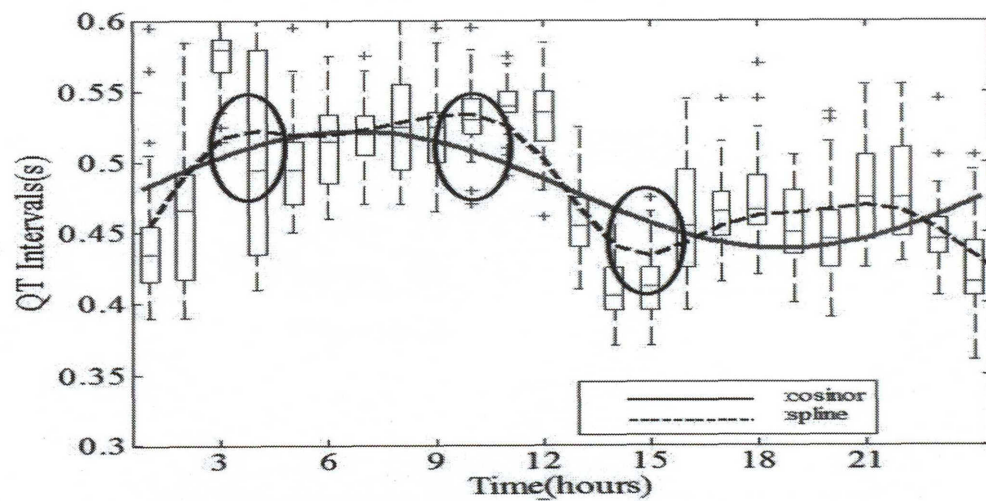


図 6.1: コサイナー法, スプライン平滑化比較

6.2 QTI , RRI , QT_c の日内変動検証

結果5.2からスプライン平滑化では曲線が上がって急激に下がる時間帯があることがわかる。これは時間帯と QT 間隔の性質から、睡眠から覚醒する時間帯だと考えられる。この変動の大きい時間帯を正常者と糖尿病で比較した結果、糖尿病患者は $QTCA$ と QT_cCA が正常者と比べて有意に短く($p < 0.05$), $RRCA$ も正常者に比べて有意に短かった($p < 0.001$)。これは糖尿病患者の日内変動の特徴だと考えられる。

表 6.1: $QTCT$, $QTCA$

	$QTCT$	$QTCA$
<i>Normal</i>	3.4 ± 0.8	87.8 ± 32.6
<i>Diabetic</i>	3.4 ± 0.8	$70.2 \pm 23.1^*$

* $p < 0.05$

表 6.2: $RRCT$, $RRCA$

	$RRCT$	$RRCA$
<i>Normal</i>	3.2 ± 0.9	461.4 ± 150.8
<i>Diabetic</i>	3.0 ± 0.8	$234.6 \pm 102.8^{***}$

*** $p < 0.001$

表 6.3: QT_cCA

	<i>Bazett</i>	<i>ECAP</i>	<i>Yoshinaga</i>
<i>Normal</i>	24.1 ± 17.6	44.6 ± 16.4	45.5 ± 18.3
<i>Diabetic</i>	23.5 ± 17.3	$32.6 \pm 16.1^*$	$31.9 \pm 16.4^*$

* $p < 0.05$

6.3 QT_c の比較

QT 間隔と QT_c を比較すると QT_c は RR 間隔に影響されないため、変動が少なくなり特徴がつかみづらいことがわかる。本稿では QT_c を求めるために3つの補正式を用いたが、*ECAP*, *Yoshinaga* の式を用いた場合は変動幅が正常者に比べて有意に短くなったが、*Bazett* の式では正常者と比べてあまり変化が見られなかった。これは *Bazett* の補正式は過剰に補正してしまうことから、変動が少なくなったためだと考えられる。今回用いた補正式は3つだが、他にいくつも補正式は存在する。しかし、今回 *ECAP* と *Yoshinaga* の式ではほとんど同じ結果になったため、他の補正式を用いても新たな変化は期待できない。

結論

本稿では、スプライン平滑化を応用し日内変動を詳細に特徴付ける手法と、新たな指標 $QTCT$, $QTCA$, $RRCT$, $RRCA$ 等を提案した。この結果、糖尿病患者は正常者に比べ、 QTI , RRI , QTc の変動幅が有意に小さいことが明らかとなった。また新たな指標により、糖尿病の病態評価、糖尿病移行リスクの評価が可能になると考えられる。今後は症例を増やし有効性の検証を進めていきたい。

謝辞

本研究を進めるにあたり、様々な面で多くの方々に御協力頂きました。特に御指導、御教授頂いた八名 和夫教授、小野 卓哉氏に深く感謝の意を表したいと思います。また、研究を進めるにあたり数多くの御指導、御協力いただいた諸先輩方、そして八名研究室所属の皆様
に心から感謝致します。

参考文献

- [1] Janos Molnar, Feng Zhang et al., "Diurnal Pattern of QTc Interval: How Long is Prolonged? Possible Relation to Circadian Triggers of Cardiovascular Events," J. Amer. College Cardiol. Vol. 27 No.1, pp. 76-83, 1996.
- [2] R. Kumar et al., "Diabetes and the QT interval: Time for debate," British J. of Diabetes and Vasc. Dis., Vol. 4, No. 3, pp. 146-150, 2004.
- [3] 田中古登子, 小野卓哉, 板倉潮人, 加藤貴雄, 水野杏一: "インスリン抵抗性の心室再分極過程に対する日内変動の影響", 日本自律神経学会 第62回日本自律神経学会総会, 2D-09 (2009)
- [4] R. Kumar et al., "Diabetes and the QT interval: Time for debate," British J. of Diabetes and Vasc. Dis., Vol. 4, No. 3, pp. 146-150, 2004.
- [5] M. Beglio et al., "Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population based cohort," J Inter. Med., Vol. 25, pp. 317-324, 2002.
- [6] NIH, National Diabetes Statistics, 2011, NIH Publication, No. 11-3892, pp. 1-12, 2011.

付録

心臓の働き

心臓とは、全身に血液を拍出するためのポンプの働き（収縮と拡張）を繰り返す器官である。心臓は心室、心房と呼ばれる構造を持っている。心室とは収縮することで心臓外、すなわち心臓の外側に血液を抽出する器官である。心房とは心室の上流にあり、心室に入る前の血液を貯留し、心室へと血液を送りこむ器官である。心臓の運動は全て電気刺激からなるもので、その電気刺激によって、規則正しく心臓は動くことが出来る。その電気刺激は心臓の電氣的な統括する洞結節が行っている。洞結節から出された電気刺激は刺激伝達系を伝わり、心房、心室へと伝わっていく。

ホルター心電図

本稿で用いた心電図はホルダー心電図と呼ばれるものである。ホルター心電図は、1961年にアメリカの *Holter* 博士によって開発された。病院などで一般的に行われる心電図検査は12誘導心電図と呼ばれるもので計測される。この心電図は短時間しか計測できず、動悸、息切れ、胸痛などの異常を必ずしも把握できるわけではなく正確な診断ができないことがある。そこで考え出されたのがホルター心電図である。ホルター心電図は24時間連続して心電図を記録するので、短時間の検査では検出できない一過性で無症状の不整脈や、排便時、運動時、食事中に発生する不整脈の診断が可能となる。データからは、不整脈の種類、頻度、持続時間、また一日の行動の記録から不整脈の出現状況を分析することができる。

QT 間隔と自律神経の関連

各種の心疾患で QT 間隔の計測が行われている理由として、心疾患および QT 間隔が自律神経系を含めた神経内分泌液と深い関係にあることが一因と考えられる。例えば、交感神経系のカテコラミン自身は心筋イオンチャネルの *I_{ks}* を活性化し、*Ca* 電流をも増強しプラトーレベルは高くするが、心室筋の活動電位持続時間 (APD) は短縮する。QT 間隔に対するプロパノロールの効果は有意のものは認められなかった。一方、副交感神経系を硫酸アトロピンでブロックすると QT 間隔は短縮した。さらに、QT 間隔は日内変動を示すことも知られており、これも自律神経の日内リズムと関連すると考えられている。

糖尿病

糖尿病とはインスリンの不足や作用低下によって、血糖値の上昇を抑える働き（耐糖能）が低下し、高血糖が慢性的に続く病気である。糖尿病の恐さは、自覚症状のないままに重篤な合併症が進展することで、微小な血管の障害である網膜症、腎症、神経障害の三大合併症のほか、より大きな血管の動脈硬化が進行して心臓病や脳卒中のリスクも高まりまる。また糖尿病には 1 型糖尿病と 2 型糖尿病があり、1 型はインスリン依存型とも呼ばれ、自己免疫疾患などが原因でインスリン分泌細胞が破壊されるもので、インスリンの自己注射が必要です。一方、2 型はインスリン非依存型と呼ばれ、遺伝的要因に過食や運動不足などの生活習慣が重なって発症する。本稿の被験者は 2 型糖尿病患者である。

インスリン抵抗性

インスリン抵抗性とはインスリンに対する感受性が低下し、インスリンの作用が十分に発揮できない状態のことを示す。インスリンは、標的臓器（骨格筋、脂肪組織、肝臓）に作用し、糖の吸収を促す働きを有するホルモンである。インスリン抵抗性があると、筋や脂肪組織の糖取り込み能が低下し、肝臓では糖新生が抑えられなくなる。その結果、血糖値が下がりにくくなり、血糖値を正常状態に戻すためにより多くのインスリンが必要となってる。この状態が続くと、膵臓のインスリン分泌機能が低下し、血糖値が上昇するために Ⅱ型糖尿病を引き起こすと言われている。