

重みづけスプライン平滑化を応用した2型糖尿病患者における心電図 RRI-QTI 日内リズム特徴分析

佐藤, 慶幸 / SATO, Kei

(出版者 / Publisher)

法政大学大学院理工学・工学研究科

(雑誌名 / Journal or Publication Title)

法政大学大学院紀要. 理工学・工学研究科編 / 法政大学大学院紀要. 理工学・工学研究科編

(巻 / Volume)

55

(開始ページ / Start Page)

1

(終了ページ / End Page)

5

(発行年 / Year)

2014-03-24

(URL)

<https://doi.org/10.15002/00010479>

重みづけスプライン平滑化を応用した 2型糖尿病患者における 心電図 RRI-QTI 日内リズム特徴分析

Weighted Spline Smoothing Technique Applied to the Circadian Trend Estimation
for RR-QT Intervals of Type 2 Diabetic Patients

佐藤慶

Kei SATO

指導教員 八名和夫

法政大学大学院工学研究科情報電子工学専攻修士課程

This paper describes a new method of trend estimation based on weighted spline smoothing technique. The method aims to cope with both smoothness and tracking capability at rapidly changing period of the data. Although QT intervals are extensively utilized for characterizing T2DM pathological conditions, their long term circadian changes are not fully studied. The cosinor method has been utilized in the preliminary work describing the relation between circadian QT interval changes and insulin resistance. This work proposes to utilize weighted spline smoothing technique for more precise characterization of the circadian variation of the QT interval sequences. Circadian changes of QT intervals for 19 T2DM patients and 24 normal subjects are analyzed by the proposed method. The estimated trends yield new indices QTI Amplitude. Proposed method showed QTI Amplitude difference QT in intervals/day for T2DM patients and normal subjects are 0.12 ± 0.04 (ms) and 0.17 ± 0.05 (ms) ($p < 0.001$). QTI Amplitude of T2DM patients are significantly smaller than normal subjects. The circadian amplitude obtained by the standard cosinor method showed significant difference between two groups. However, the significance level is much higher with the new method.

Key Words : diabetes, circadian change, cosinor method, weighted spline smoothing Holter ECG

1. はじめに

生体機能には様々な周期で変動するリズムが認められる。従来、この日内リズムの解析法の1つとして F. Halberg が提唱したコサイナー法使用されている。本稿では、このコサイナー法をより拡張したスプライン平滑化を日内変動算出法として提案し、また2型糖尿病患者の RR インターバル(RRI) および QT インターバル(QTI) に適用することでリスク評価を行う。現代の日本社会では糖尿病患者の増加が進んでいる。厚生労働省の国民健康・栄養調査報告によると、糖尿病が強く疑われる人や可能性を否定できない「予備群」が合わせて 27.1% と推計され、国民の4人に1人以上が糖尿病かその予備群であり、糖尿病に起因して発生する合併症による被害がある。[1] 糖尿病は自律神経障害を引き起こす場合があることから QT 延長や QT dispersion などの QTI との関連が広く調べられているが、長時間連続計測から得られる日内変動との関連を調べた研究は多くない。[2][3][4] また、

糖尿病を発症する原因としては、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があげられる中で、最近、インスリン抵抗性により QT 間隔の日内変動が低下するとの報告がされ、より詳細な研究が望まれている。[5][6] そこで本稿では、糖尿病患者の RRI および QTI の日内リズムより、糖尿病独自の特徴を捉え健常者との差別化を図ることを目的とし、また日内リズムを算出する際の手法の提案をする。

2. 解析手順

(1) 基線変動除去

まず、心電図に含まれる低周波成分のノイズを1)よりハイパスフィルタを用いて基線変動除去を行う。

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

1)式に時刻 n のデータ x をフィルタ次数 N 点分だけ
 通り、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。本研究では、
 $N=1000$, カットオフ周波数を $0.5(\text{Hz})$ としている。基線変動
 除去前後の心電図の一部を図 1 に示す。

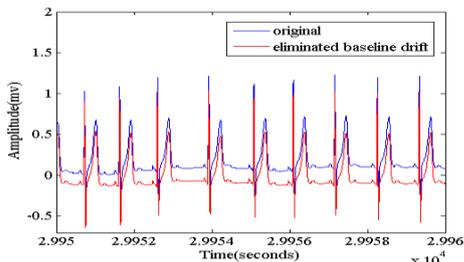


図 1 基線変動除去前後

(2) R 波頂点検出

R 波頂点は式 2) より、2 次差分を取ることで特徴を
 抽出し、閾値を設定することで検出する[8]。閾値は、2 次
 差分後の心電図データ(ecg) の $\max(\text{ecg})=\text{mean}(\text{ecg})\times 0.25$
 と設定する。

$$M_i = 2a_i - a_{i-d} - a_{i+d} \quad (2)$$

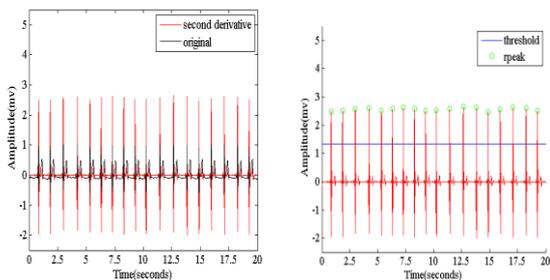


図 2 R 波検出(左: 2 次差分 右: R 波頂点検出)

a) R 波頂点検出エラー対策

エラー対策として一分間毎の RRI の平均±標準偏差を超
 える場合、エラーと捉え削除する。図 3, 4 に上記の例を
 示す。図 3 は、式(2) より R 波の特徴を抽出をした心電
 図の一部だが、R 波を正常に検知出来ない箇所がある。
 そこで、エラー対策を施すことで図 4 (右) に示すように
 図 4(左) で存在していた RRI エラー部分を削除出来る。

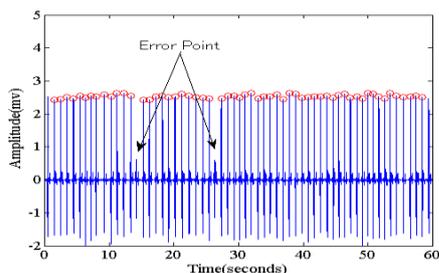


図 3 R 波検出(左: 2 次差分 右: R 波頂点検出)

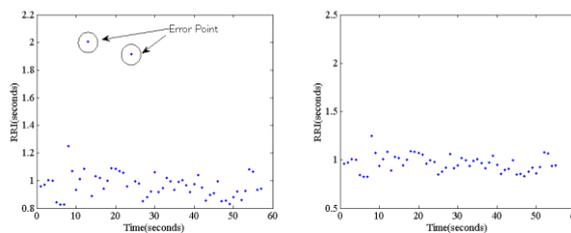


図 4 R 波エラー対策(左: 異常検出 右: 異常点削除)

(3) Q 波始点, T 波終点検出

Q 波始点は、まず R 波頂点より 0.02 秒さかのぼった
 中での最小値を Q 波始点と捉え、さらに Q 波頂点から
 0.015 秒さかのぼりその中で最大値を Q 波頂点とする。T
 波終点においては接線法(T 波頂点と微分最大点を結ん
 だ接線と基線の交点)を用いる。それぞれの例を図 4 に
 示す。

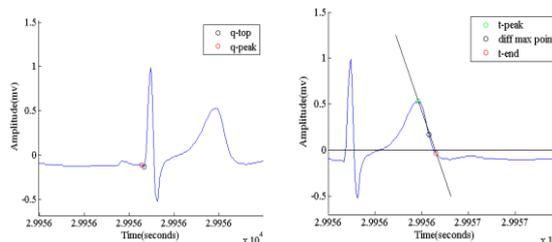


図 5 Q 波、T 波検出(左: Q 波始点 右: T 波頂点)

a) T 波終点検出エラー対策

また、T 波終点計測のエラー修正として、T 波終点位置
 (Tend)が $\text{RRI}(i)+\text{RRI}(i)\times 0.3 < \text{Tend}(i) < \text{RRI}(i)+\text{RRI}(i)\times 0.6$ に
 収まらない場合、 $\text{Tend}(i)=\text{RRI}(i)+\text{RRI}(i)\times 0.4$ とする。図 6
 に T 波終点修正例を示す。

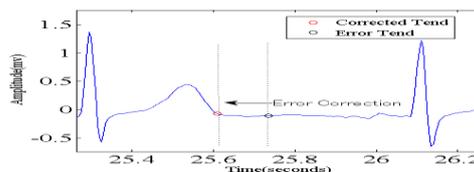


図 6 T 波終点修正

(4) RRI, QTI 日内変動

以下に、RRI および QTI 日内変動例を示す。

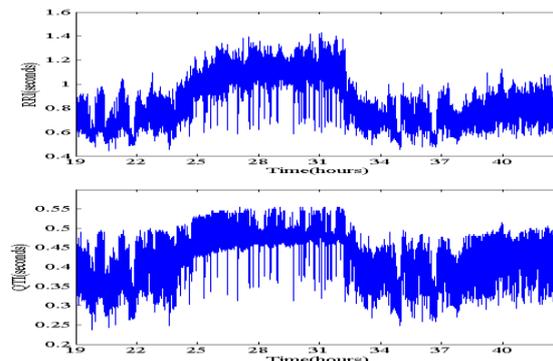


図 7 日内変動(上: RRI 下: QTI)

3. 解析手法

(1) コサイナー法

コサイナー法は、基本周期を24時間として周期回帰モデルを用いて周期回帰分析を行う。本稿では、24時間周期に加え12時間周期コサイナー法も取り入れる。

以下に、周期回帰モデルを示す。(Mは平均値, Aは振幅, θ は位相, ε は誤差)

$$y = M + A \cos(\omega t + \theta) + e_n \quad (3)$$

$$E = \sum e_n^2 \quad (4)$$

累積自乗誤差Eが最小を最小とする時のAが本稿で用いる指標となる。

a) 24時間周期および12時間周期コサイナー法

次に、24時間周期、12時間周期コサイナー法の基本式を順に示し、また、下記式より算出したRRI-QTIトレンドを示す。 A_{24} とは24時間周期での振幅, A_{12} とは12時間周期での振幅である。

$$x(t_n) = M + A_{24} \cos\left(\frac{2\pi}{24}t + \theta_1\right) + e_n \quad (5)$$

$$x(t_n) = M + A_{12} \cos\left(\frac{4\pi}{12}t + \theta_2\right) + e_n \quad (6)$$

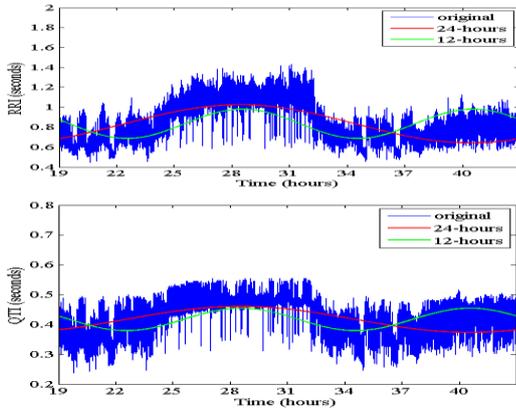


図8 コサイナー法適用日内変動(上: RRI 下: QTI)

(2) スプライン平滑化

スプライン平滑化とは、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。スプライン平滑化関数は式(6)に示す評価数を最小化する区分3次関数である。

$$p \sum_n w_n (x_n - s(t_n))^2 + (1-p) \int \left(\frac{d^2 s(t)}{dt^2}\right)^2 dt \quad (7)$$

パラメータ p および重み w_i の値により平滑化の強さとデータ適合度のバランスを調整することができる。本

稿では、p を経験的に 1.0×10^{-12} としている。 w_i は、オリジナルデータと p を上記に設定したときに算出されるトレンドとの基準点前後10分間のかい離度を計算し、一定以上を超えた場合1以上と設定することで、変化の大きい箇所を顕著にとらえることを狙いとしている。以下に、かい離度と重みの時系列変化および、重み有/無時のスプライントレンドを示す。なお、今回は経験的にかい離度の閾値は0.1とする。

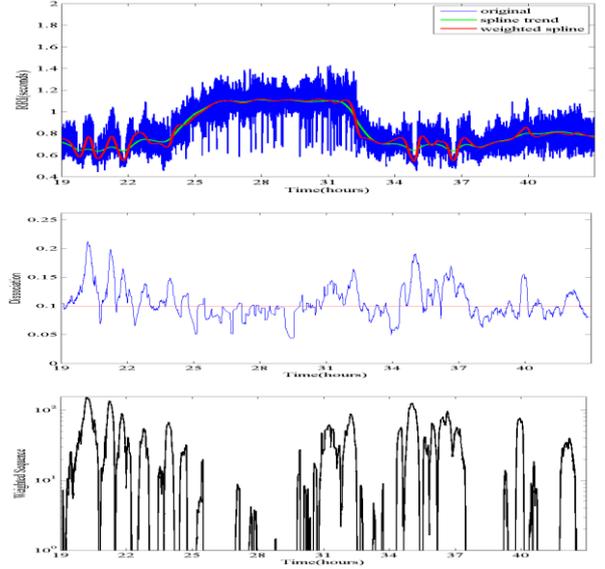


図9 スプライン平滑化適用 RRI 日内変動 (上: RRIトレンド 中: かい離度 下: 重み)

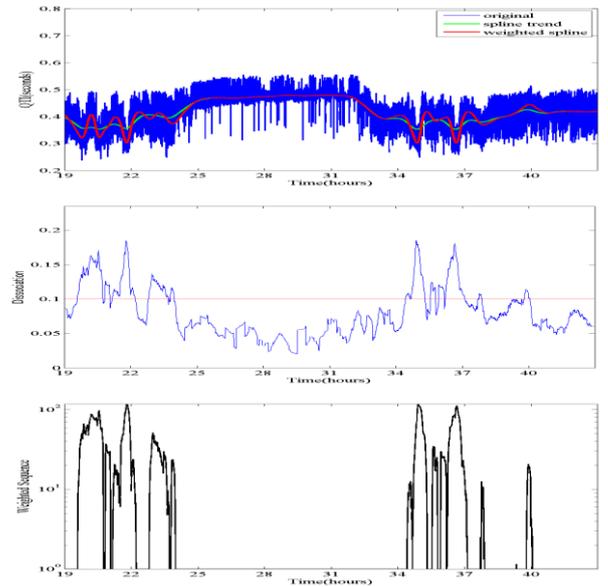


図10 スプライン平滑化適用 QTI 日内変動 (上: QTIトレンド 中: かい離度 下: 重み)

4. 解析データ

(1) 被験者

本稿では、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する。

- 健常者(Control) 24例
- 2型糖尿病患者(T2DM) 19例

3 誘導の中で最もノイズが少ないもの選別し、それを解析データとする。サンプリング周波数は、健常者200(Hz)、糖尿病患者は125(Hz)である。

(2) 指標

本稿では、各手法にて算出したトレンドより変動幅(最大値と最小値の差)を用いて、2型糖尿病患者を評価する。以下に、各手法より算出した24時間RRIトレンドの指標の説明図を示す。

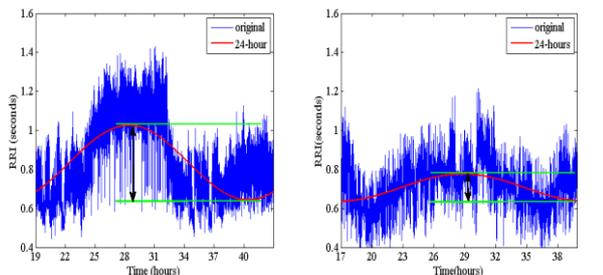


図 1.1 24時間周期コサイナー(右:Control 左:T2DM)

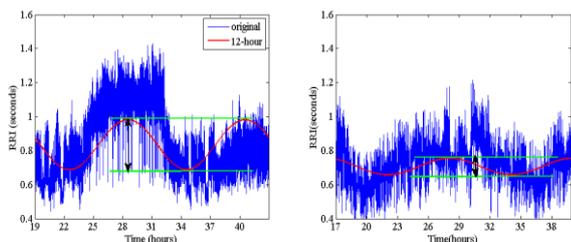


図 1.2 12時間周期コサイナー(右:Control 左:T2DM)

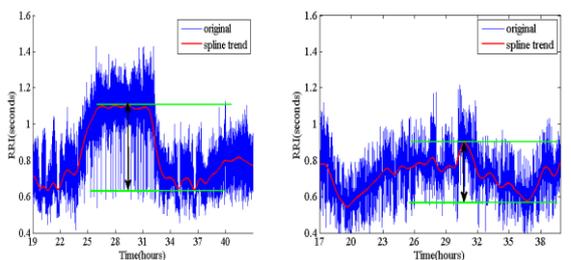


図 1.3 重みなしスプライン(右:Control 左:T2DM)

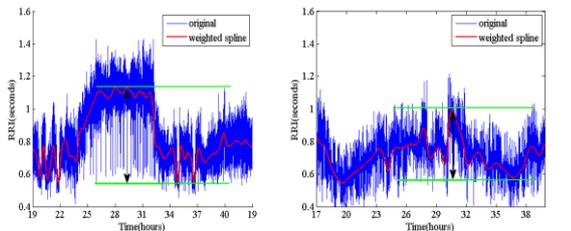


図 1.4 重みありスプライン(右:Control 左:T2DM)

5. 結果

まず、RRI24 時間日内リズム変動幅について図と表で示す。

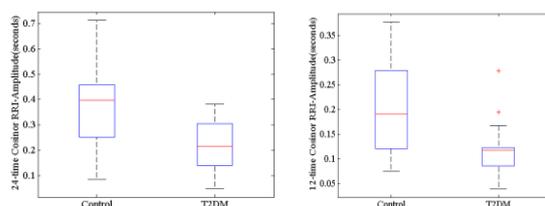


図 1.5 RRI コサイナー変動幅(左:24時間 右:12時間)

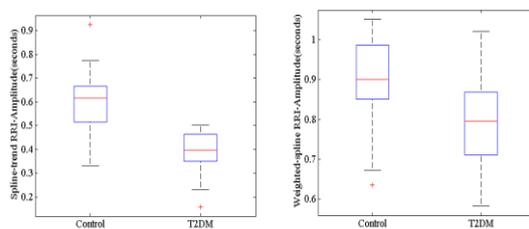


図 1.6 RRI スプライン変動幅(右:w=0 左:w ≥ 1)

表 1. RRIトレンド変動幅

	Control	T2DM
24Cosinor	0.38±0.15	0.21±0.09*
12Cosinor	0.20±0.09	0.11±0.05§
Spline	0.59±0.13	0.39±0.09†
W-Spline	0.69±0.14	0.48±0.20‡

*p<0.0001 §p<0.001 †p<0.00001 ‡p<0.0001

次に、QTI24 時間日内リズム変動幅について図と表で示す。

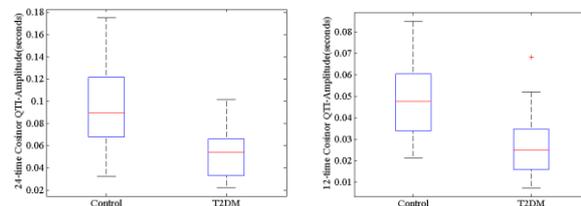


図 1.7 QTI コサイナー変動幅(左:24時間 右:12時間)

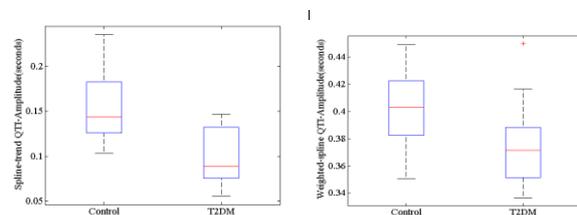


図 1.8 QTI スプライン変動幅(右:w=0 左:w ≥ 1)

表 1. QTIトレンド変動幅

	Control	T2DM
24Cosinor	0.09±0.03	0.05±0.02*
12Cosinor	0.05±0.02	0.02±0.01§
Spline	0.15±0.03	0.10±0.03†
W-Spline	0.17±0.05	0.12±0.04‡

*p<0.0001 §p<0.001 †p<0.00001 ‡p<0.001

6. 考察

まず、図 1-7 に示したように QTI 及び RRI のビート毎検出を試みた。図 7 がその一例であるが、QTI が全ビート 0.2~0.6 の範囲に収まっていることから一定の検出精度があると考えられる。しかし、図 4 に示した R 波異常検出法や図 4 に示した T 波終点修正においては制限がややきつとも考えられるため今後の課題と考えている。図 8~10 に示した各トレンド推定法についてであるが、従来使用されている 24 時間周期コサイナー法に比べ 12 時間周期コサイナー法はよりリズムを捉えていることがわかる。しかし、睡眠から覚醒時に生じるような急激な QTI の変化には対応できていない。そこで、本稿で提案したスプライン平滑化によって求めたトレンド図 9, 10 を見ると、コサイナー法に比べてよりサンプル点に追従したトレンド推定が可能であった。このことから、スプライン平滑化は QTI の日内変動を算出する際により優れていると考えられる。特に、重みを加えたトレンドでは、睡眠のレム/ノンレム睡眠といったリズムを捉えていることも確認できる。しかし、図 9~10 に示したかい離度の閾値は経験的に決定したので、今後被験者を増やし最適な値を見つけることが必要だと考える。次に、図 11~18 および表 1, 2 に示した RRI および QTI のトレンド変動幅についてだが、各手法において T2DM は有意に短いことが確認できた。これは、2 型糖尿病患者におけるポンプ機能としての心室収縮の活動量が、健常者に比べ少ないためだと考える。また、提案手法の重み無しスプライン平滑化によるトレンド変動幅は、より有意な差が確認でき ($p < 0.00001$)、スプライン平滑化 RRI-QTI 日内変動を求める手法として有用であると考えられる。重みありスプラインによるトレンドは、24 時間のリズムを捉えてはいるが、両被験者においてトレンドの特徴を捉えるため、変動幅で評価する際に大きく有効であるとは考えにくい。しかし、かい離度や重みによりさらなる改善が見込まれるため今後さらなる検証が必要だと考える。

結論

本稿では、RRI-QTI の日内リズム算出法を提案するとともに、トレンド変動幅によって 2 型糖尿病患者と健常者の差別化を試みた。2 型糖尿病患者の RRI-QTI 日内リズム変動幅は健常者に比べ有意に短い結果となった。また手法については、被験者間のトレンド変動幅を指標として評価する際に、スプライン平滑化はコサイナー法に比べ有効であることがわかった。今後は、糖尿病のリスク評価について複数の指標を取り入れ精度を高めていきたい。

謝辞

本稿を作成するにあたり、終始適切な助言を頂き、丁寧に指導して下さいました八名先生、小野卓也氏に感謝致します。誠にありがとうございました。

付録

今後の展望として、今回指標として提案した RRI-QTI 24 時間トレンド変動幅が糖尿病の重症度への影響度を検証していきたい。そこで、以下に記す指標との関連性を見てみる。

- 総コレステロール (TC) : 220~259 (要注意)
- 中性脂肪値 (TG) : 150~299 (要注意)

上記指標を縦軸、RRI トレンド変動幅を横軸とした散布図を以下に示す。

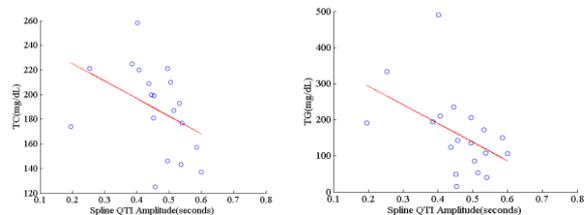


図 19 RRI トレンド変動幅との散布図(右:TC 左: TG)

RRI トレンド変動幅と TC および TG は、負の相関が確認できた。この傾向より、日内リズムと T2DM の重症度との関連について今後検証していく意義があると考えられる。

参考文献

- 1) 厚生労働省”平成 23 年国民健康・栄養調査報告” 国民健康・栄養調査, pp51-53, pp155(2013-3)
- 2) R. Fogari, A. Zoppi, P. Maffioli, C. Monti, P. Lazzari, A. Mugellini, G. Derosa ”Effects of aliskiren on QT duration and dispersion in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus” *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14, pp341-347(2012)
- 3) F Bellavere, M Ferri, L Guarini, et al., ”Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death? *Br Heart J* 1988 59, pp379-383(2010)
- 4) Yen-Chang Lin, Jianying Huang, Hong Kan, Vincent Castranova, Jefferson C. Frisbee and Han-Gang Yu, ”Defective calcium inactivation causes long QT in obese insulin-resistant rat” *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302 ,pp1013-1022(2011)
- 5) K. Tanaka, T. Ono et al., ”The effect of diurnal variation of the ventricular depolarization process to the insulin resistance,” *The Autonomic Nervous System (Official Journal of Japan Society of Neurovegetative Research)*, Suppl., p. 220, 2010..
- 6) Seki R, Yoshino K, Yana K, Ono T., ”A method for characterizing circadian changes in QT intervals of diabetic patients” *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, pp1941-1944(2011)