

長時間心電図から得られる指標群に基づく突然死のリスク評価：T波オルタナンスとQT-RR相関性によるリスク評価

笠原, 啓祐 / KASAHARA, Keisuke

(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)

57

(開始ページ / Start Page)

1

(終了ページ / End Page)

5

(発行年 / Year)

2016-03-24

(URL)

<https://doi.org/10.15002/00013272>

長時間心電図から得られる指標群に基づく 突然死のリスク評価 -T 波オルタナンスと QT-RR 相関性によるリスク評価-

Risk assessment of sudden death based on the index group obtained from a long term Holter electrocardiogram
- Risk assessment by the T-wave Alternans and QT-RR correlation-

笠原啓祐

Keisuke Kasahara

指導教員 八名和夫

法政大学大学院理工学研究科応用情報工学専攻修士課程

This paper proposes a new method of sudden cardiac death risk assessment based on 24 hour three-lead ECG recording. The use of the long term ECG recording has two advantages than conventional risk assessment by ECG recordings taken in the examination lab, i.e. the method will have more chance to detect abnormality and the data are corrected in the natural daily activity. The method combines T-wave alternans and QT-RR interval co-variability yielding better classification accuracy compared to that achieved by the single use of the indices. Data analysis using 11 high and 13 low-risk patients and 25 control subjects revealed that the proposed method classified three categories with high average sensitivity and specificity of 82 % and 93% respectively.

Keywords : sudden cardiac death, ECG, T-wave alternans, QT-RR interval, co-variability, sensitivity, specificity,

1. はじめに

現在、アメリカでは年間 70 万近くの人が冠状動脈性心臓病で亡くなっている[1]。また、日本でも年間約 7 万の人が冠状動脈性心臓病で亡くなっており、その半数が心臓突然死(Sudden Cardiac Death : SCD)が原因である[2]。心臓突然死の主な原因は心室細動などの致死性不整脈であり、その救命には自動体外式除細動器(Automated External Defibrillator: AED)が有効である。心臓突然死を未然に防ぐためにはリスク評価を使用した方法しかない。そのため、心臓突然死のリスク評価を行い事前に対策をすることが社会的にも重要となっている。突然死のリスク評価の指標として TWA (T-Wave Alternans), QTI-RR の相関性などがある。本論文では TWA と、RR-QTI の相関性の 2 つのリスク指標を用いた解析を行う。TWA 検出では、Alternans Ratio Percentile (ARP)と呼ばれる 100 ビート毎に Alternans Ratio(AR)を計算し求められる指標を新たに導入した。24 時間分の AR を降順にソートし、そこから θ の AR を算出する。QT-RR の相関性ではスプライン平滑化を用いて得られるトレンド成分から相関係数を算出し相関性を調べる。使用する解析データは重篤な心臓疾患などを有したこ

とのある高リスク被験者群、高血圧などの良性な不整脈を有したことのある低リスク群、健康な健常者群の 3 つの群に分類し、比較を行っていく。最終的に求めた ARP と QT-RR の相関係数を用いて 2 つの指標を組み合わせ、感度と特異度を算出する。本論文では、長時間心電図データであるホルター心電図を用いて、新たに 2 つのリスク指標を組み合わせた突然死のリスク評価の手法を提案していく。

2. 基線変動除去

心電図には基線変動と呼ばれる低周波成分のアーチファクトが含まれており、それらを取り除くために、基線変動除去を行う必要がある。通過帯域(バンドパスフィルタ)は 0.5Hz から 60Hz、フィルタ長は 1001 次元のものを使用した。以下の図 1 に基線変動除去の例を示す。青線が基線変動除去前の心電図データ、赤線が基線変動除去後の心電図データを表している。

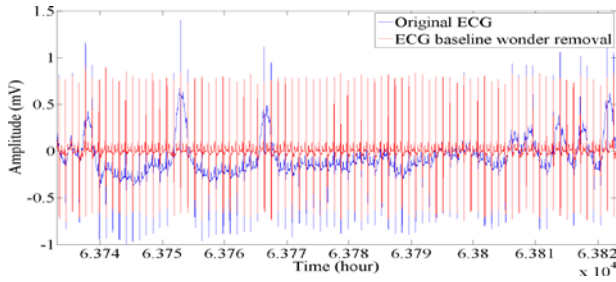


図1 基線変動除去

3. T波検出

R波の頂点とR波とR波の間隔RRIを用いてT波の暫定的な始点と終点を求める。始点と終点を求める式を以下に示す。

$$Ts(i) = R(i) + (RRI(i) * 0.1) \quad (1)$$

$$Te(i) = R(i) + (RRI(i) * 0.5) \quad (2)$$

求めた暫定的なT波の始点と終点の範囲から最大値を求め、それをT波の頂点とする。最終的にT波の頂点から前後150mの範囲をT波の範囲とする。

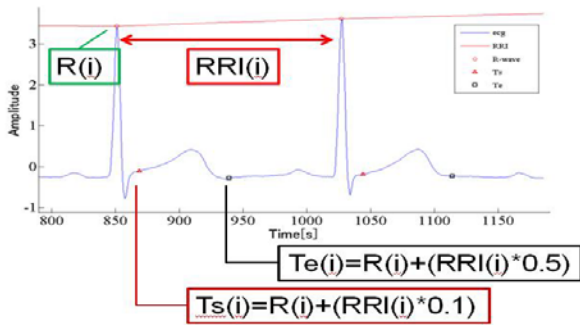


図2 T波検出

4. SVDによるT波ループの構成

特異値分解は信号処理技術の1つであり、多変量データを解析する際に適しており主成分分析としても用いられる。以下に特異値分解の式を記載する。任意の長方形行列Xに対して、互いに相関のない3つの行列に分解する。任意のm*n行列Xは

$$X = U \Sigma V^T \quad (3)$$

UはXの入力の規定となるm*mの正規直行行列、VはXの出力の規定となるn*nの正規直行行列である。本論文ではSVDによって得られる特徴ベクトルの内、より対象のデータの特徴を意味する第一成分と第二成分のみを用いる。ここで、第一成分S1をX軸、第二成分S2をY軸としてT-loopを作成する。T波オルタナンスが存在する場合、T-loopは奇数拍と偶数拍で異なる分布になる。

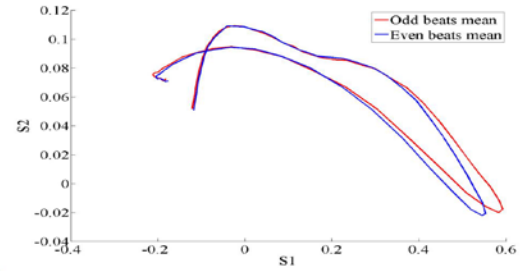


図3 T-loop

5. 交番現象検出

解析の際、T波を部分的に捉えるためにT波を5分割する。分割したT波はそれぞれPhase1, Phase2, Phase3, Phase4, Phase5と定義する。分割したT波のPhase毎に相対誤差eを求める。連続した3拍分を1組とし、i拍目を基準とした時のi+1, i+2との相対誤差を計算する。

$$e_j^i = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^N ((S1^i[k] + S1^{i+j}[k])^2 + (S2^i[k] + S2^{i+j}[k])^2)}{\sum_{k=1}^N (S1^i[k]^2 + S2^i[k]^2)}} \quad (4)$$

式(4)で求めた相対誤差eをスペクトル解析し、ナイキスト周波数での強度(ナイキスト値)を求め、リスク評価の指標として使用する。ナイキスト値が高くなるとT波が交互変化していることがわかる。Phase毎に求めた相対誤差eを離散フーリエ変換し、スペクトルを5つ求める。その後スペクトルを加算平均してペリオドグラムを求める。求めたペリオドグラムを用いてTWAを評価するには0.5[cycle/beat]付近の値では被験者によってピーク値に差が生じてしまうため参考にする事が出来なくなってしまう。そこで、周囲のノイズ成分を考慮し、以下の式を使用することでTWA検出でのリスク評価の指標とする。以下の式で求められる指標をAlternans Ratio(AR)と呼び、交番現象の強度を表す指標となる。noiseは0.4~0.47[cpb]とする。ARの値が高ければ高いほどTWAが存在していると言える。

$$AR = \frac{P_{0.5} - \text{mean}(P_{\text{noise}})}{\text{std}(P_{\text{noise}})} \quad (5)$$

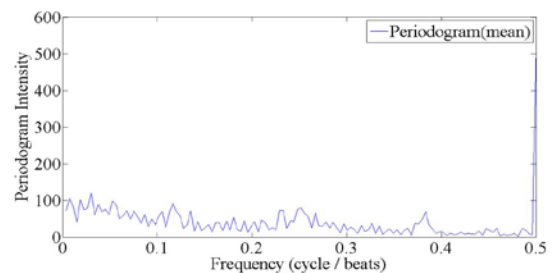


図4 ペリオドグラム

6. ARPによるリスク評価

本論文では新たに24時間の突然死リスクを定量的に捉えるため、オルタナンスレシオパーセンタイル値

(Alternans Ratio Percentile(θ))を導入した．求めた24時間分のARを降順にソートし，上位 θ 番目のARを抜き出し，それらを使用したリスク評価を行う．ARPを用いることで日常的に生じてしまう交互作用を取り除くことができ，より高度な解析が可能とすることを目的として新たに導入した．

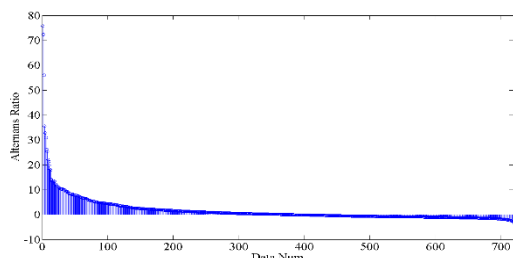


図5 AR降順ソート

7. スプライン平滑化によるトレンド推定

本論文では計測したQT-RR間隔に対してスプライン平滑化を用い，成分分解を行った．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，観測列全体を区間ごとに分割し，その区間ごと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．スプライン平滑化は以下の式で示される．

$$p = \sum (y_n - s(t_n))^2 + (1 - p) \int \frac{d^2 s(t)}{dt^2} dt \quad (5)$$

パラメータ p の値を0-1の間で変化させることで曲線の滑らかさを決定する．値が0に近いほど滑らかな曲線に，1に近いほど追従性の高い曲線になる．観測データに対してスプライン平滑化を行うことでトレンド成分，残差成分に成分分解する．本論文ではトレンド成分を用いた解析を行う．以下に示す図は24時間分のQT-RR間隔のデータに対してスプライン平滑化を用い，そこから算出されるトレンド成分の値をプロットしたものになる．

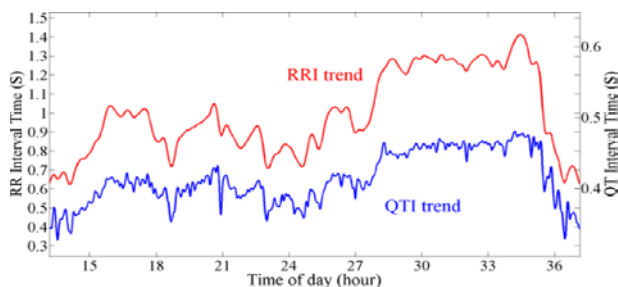


図6 トrend成分抽出

8. データ収集

使用するデータは，重篤な心臓疾患を融資悪性不整脈等が起きたことの有る高リスク被験者11例，高血圧のみまたは良性の不整脈等を有している低リスク被験13例，健常者25例の3種類を用いた．また，3種類のデータ

は全て3誘導24時間ホルター心電図データである．3誘導とは，体表面に3つの電極(X,Y,Z誘導)を使用することで同時に3つの心電図を計測したものである．これらのデータを3群に分割し，それぞれ

- ・高リスク群(11例)
- ・例リスク群(13例)
- ・健常者群(25例)とした．

9. 結果

(1) ARPによる心臓突然死のリスク評価

ARPの α の値を0.01, 0.05, 0.1, 0.15と変化させ解析を行った．以下にその結果のボックスプロット図を記載する．

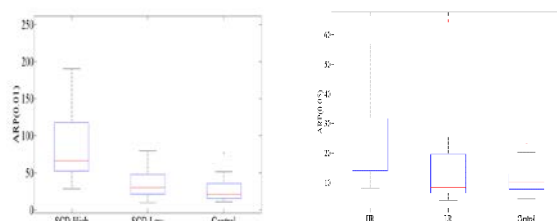


図7 ARPボックスプロット図(左:0.01 右:0.05)

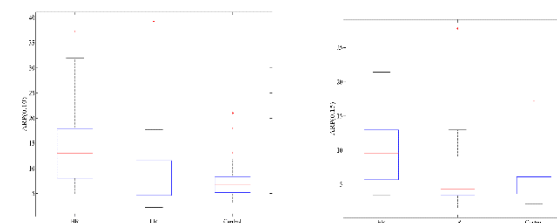


図7 ARPボックスプロット図(左:0.1 右:0.15)

続いて以下の表1に各グループ毎の平均と標準偏差を求めたものを示す．表2には2つのグループ間ごとで比較した検定結果を示す．それぞれ α の値を変化させ解析を行った．

表5.1 平均と標準偏差

θ	High Risk	Low Risk	Control
0.01	119.7 $\pm$ 41.9	33.8 $\pm$ 5.27	26.9 $\pm$ 3.19
0.05	38.2 $\pm$ 5.90	16.1 $\pm$ 2.76	13.1 $\pm$ 1.22
0.1	23.3 $\pm$ 3.79	10.4 $\pm$ 1.85	8.86 $\pm$ 0.86
0.15	15.3 $\pm$ 2.45	7.67 $\pm$ 1.40	6.70 $\pm$ 0.74

表5.2 グループ間の検定結果

θ	HR v.s LR	HR v.s C	LR v.s C
0.01	*0.01	**0.002	0.955
0.05	*0.07 $\times 10^{-3}$	*0.08 $\times 10^{-5}$	0.729
0.1	*0.04 $\times 10^{-2}$	*0.01 $\times 10^{-3}$	0.835
0.15	**0.003	*0.02 $\times 10^{-2}$	0.861

*p<0.05, **<0.001

表4 リスク指標の組み合わせによる解析

		HR	LR	Control
ARP(0.05)	Sensitivity	0.545	0.333	0.800
	Specificity	0.973	0.778	0.609
QTRC	Sensitivity	0.364	0.833	0.920
	Specificity	0.973	0.750	0.957
QTRC and ARP(0.05)	Sensitivity	0.545	0.833	0.920
	Specificity	0.973	0.806	0.957

(2) QT-RRi 相関性

続いて、QT-RRi の相関性についてのボックスプロット図と検定結果を以下に示す。

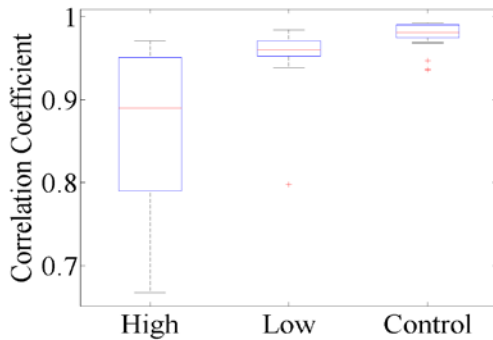


図 8 QT-RRi 相関係数ボックスプロット図

表 3 QT-RR 相関検定結果

p	HR v.s LR	HR v.s C	LR v.s C
0.4	0.463	*0.003	*0.007

*p<0.01

(3) T 波オルタナンスと QT-RR 相関性を統合したリスク評価

以下にT波オルタナンスとQT-RR相関性を統合した解析の結果を示す。T波オルタナンスではARP(0.05)の時の結果を用いた。以下に示す図はX軸にARP(0.05)、Y軸にQT-RR相関係数を取り全ての被験者の値をプロットした図である。黒い丸が高リスク被験者、アスタリスクが低リスク被験者、四角が健常者を表している。

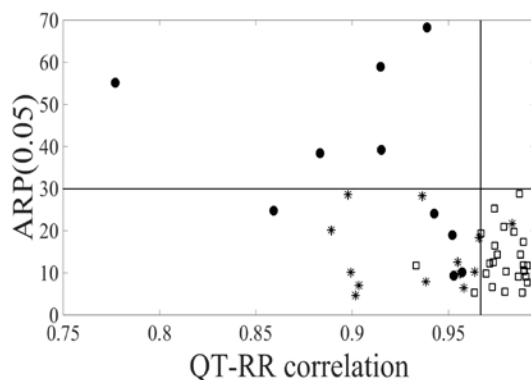


図 9 T 波オルタナンスと Qt-RR 相関の統合

また、2つの指標を組み合わせる感度、特異度を計測した。以下の表 4 に結果を示す。

10. 考察

表2より、 α の値が0.05の時に最も検定結果の値が低くなった。また、高リスク群と低リスク群、高リスク群と健常者群で全てのパラメータにおいて有意差が見られた。以上のことから、ARPの値は小さければ有意傾向が見られるわけではなく、適切な値を設定することが必要であると考えられる。しかしながら、TWA解析の際に問題となってくる低リスク群と健常者群の間に有意傾向を確認することはできなかった。表4より、TWA解析では低リスク群と健常者間、相関性では高リスク群と低リスク群で有意傾向を確認することはできなかったが2つの指標を組み合わせると高リスク間の感度以外で0.8を超えるといった結果になった。以上のことから突然死のリスク評価指標を組み合わせることによりよい結果が得られることがわかる。然しながら、高リスク間の感度ではどちらの指標でも0.8を下回り2つの指標を組み合わせても0.8を超えることはなかった。図9を見ると低リスク被験者や健常者はある程度まとまった分布をしているが、高リスク被験者にはばらつきが見られる。高リスク被験者に対しては被験者毎に適切なリスク指標を当てはめる必要があるのではないかと考えられる。このことを確認するためにも他のリスク指標を組み合わせた場合の解析を行っていく必要がある。

11. 結論

本稿では、2つのリスク指標を組み合わせる解析を行ってきた。その結果、高リスクの感度を除き感度、特異度の値が0.8を超えるといった結果が得られた。以上のことからリスク指標を組み合わせることは突然死のリスク評価を行う上で有効であると考えられ、本論文で提案する手法の有効性が示された。今後は、他のリスク指標を組み合わせる解析で感度の改善を図り、解析するデータの数を増やしていくことで有効性の確認をさらに行っていく必要がある。

謝辞：本研究を進めるにあたり、御指導、御教示いただいた八名和夫先生、小野卓哉先生に深く感謝致します。厚く御礼申し上げます。

参考文献

- [1] 厚生労働省'平成26年(2014)人口動態統計'
- [2] J E Muller, et al., "Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death", *Circulation*, vol.75, pp.131-138, 1987.
- [3] Hering HE, "Das Wesen des Herzalternans", *Munchener med Wochenshr*, vol.4, pp.1417-1421, 1908.
- [4] 山城晃一郎, "Alternans Ratio長時間順位統計に基づく心臓突然死リスク評価" 2014年法政大学 理工学研究科 応用情報工学専攻 修士論文
- [5] Toshihiro Nishibe, Kei Sato, Kunihiro Yoshino, Ryota Seki, Kazuo Yana, and Takuya Ono, "RR-QT Interval Trend Covariability for Sudden Cardiac Death Risk Stratification", *Proc. 34th Ann. Int. Conf. IEEE EMBS*, pp. 4287-4290, Aug.2012
- [6] Toshihiro Nishibe, Koichiro Yamashiro, Kazuo Yana and Takuya Ono, "T-wave Alternans Search over 24 Hour Holter ECG Recordings based on Singular Value Decomposition," *Proc.35th Ann. Int. Conf. IEEE EMBS*, pp. 2076-2079, Aug. 2013.