

心電図QT-RR間隔共変性を用いた2型糖尿病患者の重症度評価

増田, 裕太 / MASUDA, Yuta

(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)

6

(発行年 / Year)

2016-03-24

(URL)

<https://doi.org/10.15002/00013289>

心電図 QT-RR 間隔共変性を用いた 2 型糖尿病患者の重症度評価

ON THE STRATIFICATION OF TYPE 2 DIABETES BY ECG QT-RR INTERVAL COVARIABILITY

増田裕太

MasudaYuta

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 method for the stratification of type 2 diabetic patients. The mutual entropy between RR and QT intervals over 24 hour Holter ECG recordings as a measure of QT-RR co-variability has been adopted for the stratification among diabetic, high blood pressure patients and control. Then additional diabetic related indices such as BMI, TC, TG, Cr, SBP are integrated to see if patients with major adverse cardiovascular events (MACE) are differentiated among all diabetic patients. Data were obtained from 19 diabetic patients, 9 high blood pressure patients and 24 control subjects. Mutual entropy between beat to beat QT and RR intervals showed a good stratification result between control and combined class of diabetic and high blood pressure patients. High blood pressure patients showed less QT-RR co-variability but was not statistically significant. Logistic regression analysis revealed that the set of indices, the mutual entropy, Cr and SBP showed best separation of MACE with sensitivity 0.80 and specificity 0.923. Although the number of data is limited, the results show the method would be useful for the stratification of diabetic patients.

Keywords : *diabetes, Holter ECG, QT intervals, RR intervals, QT-RR co-variability, biosignal classification, mutual entropy,*

1. はじめに

現在日本では厚生労働省の国民健康・栄養調査[1]では糖尿病が強く疑われる者が 950 万人、糖尿病の可能性を否定できない者が 1100 万人、合計で約 2000 万人と推定されている。また CDC(Centers for Disease Control and Prevention)によると[2]米国では全米人口の約 9%にあたる 2900 万人が糖尿病有病者とされ、21 万人が糖尿病と診断されていることから世界的に問題となっている。糖尿病は脳卒中や心筋梗塞などの合併症を引き起こすことがあるため事前にリスク評価を行い早期に発見することが重要である。これまでも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 などが研究され[3][4]、近年ではインシュリン抵抗性との関連からも研究されてきたが[5]、24 時間の長時間心電図記録を用いた研究は多くない。本研究では、長時間計測から得た RR 間隔(RRI)と QT 間隔(QTI)の共変性に注目して糖尿病リスクの階層化の可能性について検討した。24 時間ホルター心電図で記録した健常者 24 例、糖尿病

患者 17 例、高血圧患者 7 例の QT-RR 間隔原系列のデータとそれに対してスプライン平滑化を用いて求めたトレンドの相関係数と相互情報量を用いて共変性を評価し 3 グループでの階層化を図る。また、糖尿病患者から得られた総コレステロール(TC)、Tryacylglyceride(TG)などの指標やそれらを説明変数として用いたロジスティック回帰分析により主要心血管イベント(Major Adverse Cardiovascular Events: MACE)を持つ糖尿病患者とそうでない糖尿病患者における層別化の観点からも検討した。

2. 解析手法

(1) スプライン平滑化

スプライン平滑化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り式(1)の多項式を最小化する 3 次関数である。第 1 項でデータに対する追従性、第 2 項で曲線の滑らかさを決定する。パラメータ α を 0~1 の間で変化させることで

追従度が決定する。0に近いほど滑らかな曲線になり、1に近いほど追従性の高い曲線になる。本研究ではスプラインのパラメータ α についても、有効な値について検討した。また、RRI と QTI の振幅を spline トレンドの最大値を最小値の差から求め、RRI の振幅を RRCA(RR Carcadian transition Amplitude)、QTI の振幅を QTCA(QT Carcadian transition Amplitude)として定義した。図1に beat ごとの健常者データに対してスプライン平滑化を $\alpha=0.5$ で実行した例を示す。

$$\alpha \sum I(x_n - s(t_n))^2 + (1 - \alpha) \int \left(\frac{d^2 s(t)}{dt^2} \right) \quad (1)$$

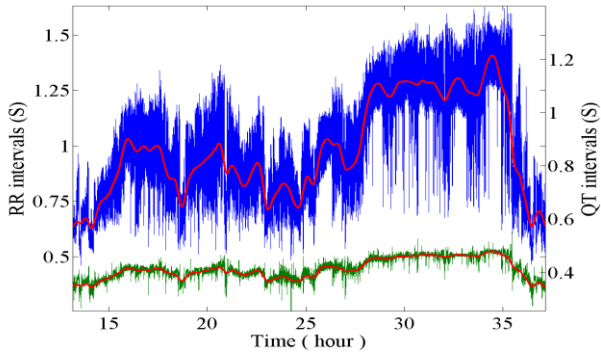


図1 スプライン平滑化実行例

(2) 共変性指標

本研究ではQT-RRの共変動を数値で表すために相関係数と相互情報量を用いた。相関係数とは相関の程度を表す線形の指標であり共分散を標準偏差で割った式(2)によって-1から1の値で求められる。1に近いときは正の相関があり、-1に近いときは負の相関がある。相互情報量とは式(3)で求められる相関の程度を表す非線形の指標である。一方を知ることによって他方が何であるかを表し非負の値をとる。

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (2)$$

$$I(X; Y) = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s P(X_i, Y_j) \log_2 \frac{P(X_i, Y_j)}{P(X_i)P(Y_j)} \quad (3)$$

(3) 検定

本研究では分析に用いたデータ数が少ないため統計的な有意差の有無を確認するためにノンパラメトリック検定であるWilcoxonの順位と検定とKruskal-Wallis検定を用いた。前者は2つの母集団について中央値に差があるのかを確かめるノンパラメトリック検定である。本研究では、糖尿病患者とMACEを有する重篤な糖尿病患者において各指標を用いて2群間に有意差があるのか検証した。後者は一元配置分散分析に相当し、3群以上の標本

の中央値に差があるかを確かめるノンパラメトリック検定である。本研究では、健常者-糖尿病患者、健常者-高血圧患者、糖尿病患者-高血圧患者の2群ずつに対して検定を行った。また、Kruskal-Wallis検定では3群以上のデータに対してMann-Witney検定を2群ずつ繰り返しているため、調整済み有意確率として得られた有意確率を検定回数で割るBonferroni調整を行っている。

(4) ロジスティック回帰分析

糖尿病患者の中でも虚血性心疾患等の主要心血管イベントを持つ患者とそうで無い患者がいるため、糖尿病にかかわる各指標を用いて糖尿病患者の中での階層化を行うにあたって有意な指標の検討・予測を行うためにロジスティック回帰分析を用いた。ロジスティック回帰分析とは判別分析を多種類の説明変数に基づいて「あり」、「なし」のような2値を予測、従属変数に対する説明変数の影響力を検討する手法である。ある現象が発生する確率 p は、説明変数を x 、定数を b_0 、回帰係数を $b_1 \sim b_p$ とすると式(4)で表され、それをロジット変換で線形回帰モデルに変形したものが式(5)で表される。本研究では尤度比による変数増加報を用い、説明変数の追加または除去の基準については $p=0.2$ とした。

$$p = \frac{1}{1 + \exp(-b_0 - b_1 x_1 - \dots - b_p x_p)} \quad (4)$$

$$l = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_p x_p \quad (5)$$

3. 解析データ

(1) 解析データ

24時間ホルター心電図計から得られた健常者24例、糖尿病患者17例、高血圧患者7例の原系列データを用いた。QTI、RRIの振幅はそれぞれbeatごとのデータに対してspline平滑化を用いて最大値から最小値の差を用いて求めた。それぞれ求めた共変性の指標を相関係数、相互情報量を用いて数値的に評価する。

(2) 各指標

本研究ではQTI-RRIの相関係数、相互情報量、振幅だけでなく、2型糖尿病患者から得られた糖尿病に関する指標を用いてMACEを有する糖尿病患者とその他の糖尿病患者の層別化についても検討した。具体的な指標としては、BMI (Body Mass Index)、クレアチニン (Cr)、クレアチニンクリアランス (CCr)、総コレステロール (Total Cholesterol: TC)、中性脂肪 (Triglyceride: TG)、グリコヘモグロビン (HbA1c)、収縮期血圧 (Systolic Blood Pressure: SBP) を用いた。BMIは身長と体重から人の肥満度を表す体格指数である。Crは筋肉運動のエネルギー源であるクレアチンリン酸の代謝物であり、老廃物である。CCrは糖尿病における腎障害の有無を調べるための検査

であり、糖尿病腎症期分類に用いられる。TC は血液中に存在するコレステロール量であり、糖質代謝の異常を知ることができる。TG は人の体を動かすためのエネルギー源となるが、使い切れなかった分は中性脂肪として蓄えられる。HbA1c は血液中のヘモグロビンとブドウ糖が結合したものであり、高血糖な状態が続くとあまったブドウ糖との結びつきが増えHbA1cが多くなる。HbA1cは6.5%以上で糖尿病と判断される。SBP は収縮期血圧であり、140mmHg 以上で高血圧と判断される。これらの指標に対してWilcoxonの順位検定とロジスティック回帰分析を用いて糖尿病患者間での層別化の可能性について検討した。

4. 結果

(1) Spline 実行結果

以下に健常者、糖尿病患者、高血圧患者に対して spline 平滑化を $\alpha = 0.5$ で実行した結果を示す。

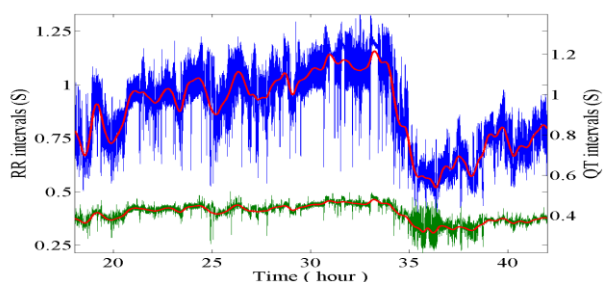


図1 健常者の spline 平滑化実行結果

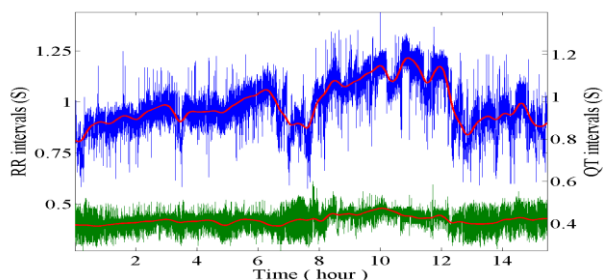


図2 糖尿病患者の spline 平滑化実行結果

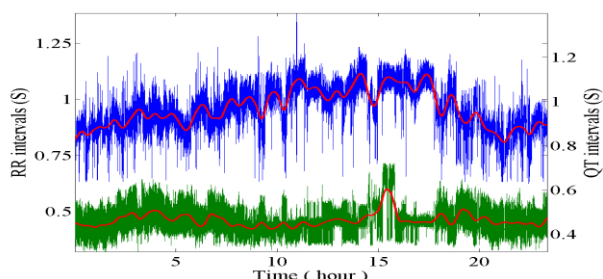


図3 高血圧患者の spline 平滑化実行結果

図1から図3は健常者、糖尿病患者、高血圧患者に対して spline 平滑化を $\alpha = 0.5$ で実行したときの結果である。健

常者では RRI と QTI の共変性が目視で確認できるが、糖尿病と高血圧患者では健常者ほど共変性は確認できない。

(2) 検定結果

相関係数と相互情報量に対して Kruskal-Wallis 検定を行った結果を示す。

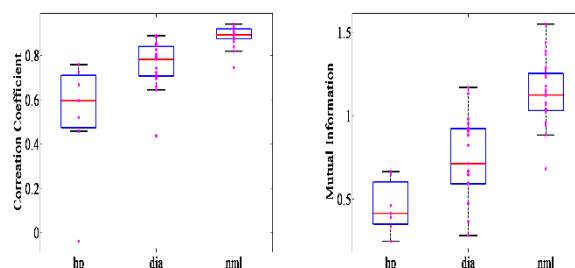


図4 beat 毎のデータ(左: 相関係数, 右: 相互情報量)

表1 平均値±標準偏差

	相関係数	相互情報量
健常者	0.889±0.043	1.139±0.191
糖尿病患者	0.756±0.107	0.752±0.244
高血圧患者	0.527±0.271	0.453±0.156

表2 Kruakal-Wallis 検定(相関係数)

比較対象	有意確率
高血圧患者-糖尿病患者	0.346
健常者-糖尿病患者	0.000
健常者-高血圧患者	0.000

表3 Kruakal-Wallis 検定(相互情報量)

比較対象	有意確率
高血圧患者-糖尿病患者	0.246
健常者-糖尿病患者	0.000
健常者-高血圧患者	0.000

表2,3から健常者-糖尿病患者, 健常者-高血圧患者では有意差が認められたが, 糖尿病患者と高血圧患者では有意差は認められなかった。

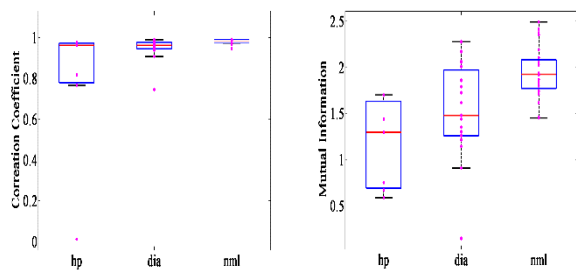


図5 spline 平滑化(左:相関係数 $\alpha = 0.8$, 右:相互情報量 $\alpha = 0.57$)

表3 平均値±標準偏差

	相関係数	相互情報量
健常者	0.980 ± 0.001	1.947 ± 0.276
糖尿病患者	0.951 ± 0.054	1.530 ± 0.515
高血圧患者	0.782 ± 0.350	1.163 ± 0.485

表4 Kruakal-Wallis 検定(相関係数)

比較対象	有意確率
高血圧患者-糖尿病患者	1.000
健常者-糖尿病患者	0.002
健常者-高血圧患者	0.003

表5 Kruakal-Wallis 検定(相互情報量)

比較対象	有意確率
高血圧患者-糖尿病患者	0.333
健常者-糖尿病患者	0.001
健常者-高血圧患者	0.014

Spline 平滑化の結果については平滑化パラメータ α を 0.1 ~0.9 まで変化させたため、最も有意差が認められたパラメータ α についてのみ記載した。相関係数では $\alpha = 0.8$ 、相互情報量では $\alpha = 0.57$ が最も有意差が認められた。

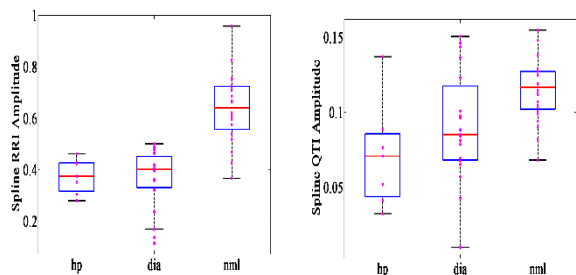


図6 RRI と QTI の振幅(左: RRCA , 右: QTCA)

表6 平均値±標準偏差

	RRCA	QTCA
健常者	0.614 ± 0.132	0.115 ± 0.002
糖尿病患者	0.364 ± 0.118	0.091 ± 0.037
高血圧患者	0.375 ± 0.067	0.071 ± 0.035

表7 Kruakal-Wallis 検定(RRCA)

比較対象	有意確率
高血圧患者-糖尿病患者	1.000
健常者-糖尿病患者	0.000
健常者-高血圧患者	0.000

表8 Kruakal-Wallis 検定(QTCA)

比較対象	有意確率
高血圧患者-糖尿病患者	0.689
健常者-糖尿病患者	0.008
健常者-高血圧患者	0.043

高血圧患者と糖尿病患者では有意差は認められなかった。また, RRCA のほうが有意な結果となった。

(3)各指標の結果

糖尿病患者から得られた各指標に対して MACE を有する患者とそうでない患者で Wilcoxon の順位和検定を行った結果を示す。

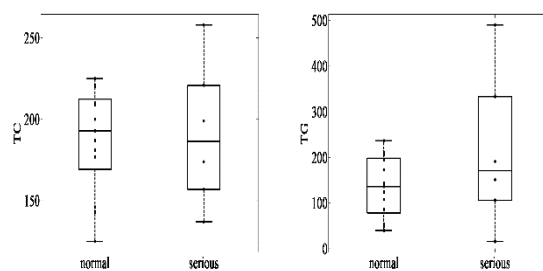


図7 総コレステロールと中性脂肪(左:TC , 右:TG)

表9 平均値±標準偏差

	TC	TG
糖尿病患者	187.462 ± 31.010	135.38 ± 63.371
MACE あり	191 ± 4.756	214.5 ± 155.832

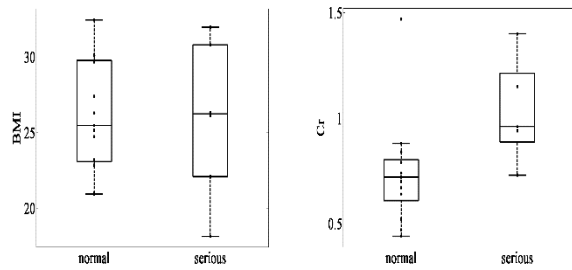


図8 BMIとクレアチニン(左: BMI, 右: Cr)

表10 平均値±標準偏差

	BMI	Cr
糖尿病患者	26.102±3.527	0.738±0.247
MACEあり	25.912±4.756	1.036±0.225

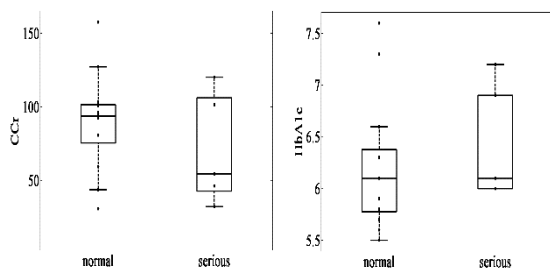


図8 クレアチニンクリアランスとグリコヘモグロビン(左: CCr, 右: HbA1c)

表9 平均値±標準偏差

	CCr	HbA1c
糖尿病患者	90.419±31.618	6.208±0.608
MACEあり	70.938±33.847	6.383±0.481

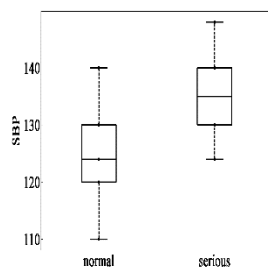


図9 SBP

表10 平均値±標準偏差

	SBP
糖尿病患者	124.923±9.203
MACEあり	135.333±8.055

表11 各指標検定結果

指標	有意確率
TC	0.983
TG	0.521
BMI	0.898
Cr	0.0187
CCr	0.556
HbA1c	0.449
SBP	0.00464

(4) ロジスティック回帰分析

以下に各指標において有意差が認められた Cr と SBP を説明変数としてロジスティック回帰分析を行った結果を示す。

表12 モデル係数のオムニバス検定

指標	モデルの有意確率
Cr SBP	0.009
Cr SBP beat 相互情報量	0.007
Cr SBP spline 相互情報量	0.002

表13 方程式中の変数(Cr と SBP)

	回帰係数	有意確率
Cr	7.259	0.071
SBP	0.214	0.082
定数	-35.749	0.064

表14 方程式中の変数(Cr, SBP, beat 相互情報量)

	回帰係数	有意確率
Cr	9.115	0.098
SBP	0.255	0.097
相互情報量	-6.998	0.177
定数	-37.554	0.111

表15 方程式中の変数(Cr, SBP, spline 相互情報量)

	回帰係数	有意確率
Cr	12.708	0.116
SBP	0.295	0.102
相互情報量	-6.998	0.162
定数	-40.861	0.123

5. 考察

本研究では健常者、糖尿病患者、高血圧患者から得られた RRI と QTI の原型列データに対して spline 平滑化を用いて求めたトレンドから相関係数、相互情報量によって RRI と QTI の共変性を数値的に評価し多重比較を行うことで有意差の確認を行った。Beat 毎のデータでは表 2, 3 から相関係数、相互情報量ともに高血圧患者-糖尿病患者において有意差は認められなかった。これは、健常者では RRI と QTI の変動に相関性が強く、糖尿病患者と高血圧患者では健常者ほど相関が無いことがわかる。また、図 4 と表 1 から糖尿病患者より高血圧患者のほうが共変性が低いことから明らかである。相互情報量のほうが有意差がある結果となったのは、RRI と QTI が非線形な関係にあるため、非線形の指標である相互情報量のほうが有意な結果となったと考えられる。Spline 平滑化を用いた場合は beat 毎より有意な結果とならず、高血圧患者と糖尿病患者で有意差は認められなかった。また、spline 平滑化のパラメータ α を 0.1~0.9 まで変化させたときに相関係数では $\alpha = 0.8$ 、相互情報量では $\alpha = 0.57$ で最も有意な結果となったが、最適と考えられるパラメータにおいても高血圧患者と糖尿病患者では有意差は認められなかった。健常者と糖尿病患者については $p=0.001$ で相互情報量のほうが、健常者と高血圧患者については $p=0.003$ で相関係数のほうが有意な結果となった。振幅では、RRI においては $\alpha = 0.2$ 、QTI においては $\alpha = 0.1$ のときに最も有意な結果となった。spline のトレンドが滑らかになるほど有意差が見られる結果となり、RRI のほうが有意な結果となった。これは、図 1 から確認できるように QTI に比べて RRI のほうが日内変動は大きいためであると考えられる。各指標の検定については、表 11 からわかるように Cr と SBP において有意差が確認できた。この結果をもとにロジスティック回帰分析を行った結果、表 1 から $p=0.009$ で有意な回帰式を得ることができた。この結果から、重症な糖尿病患者とそうでない糖尿病患者の層別化に有効な指標であると考えられる。さらに、Cr, SBP に加えて共変性指標である相互情報量を加えた結果 Cr, SBP のみよりも有意な結果になった。また、Beat 毎の相互情報量より spline 平滑化トレンドの相互情報量のほうが有意な結果となった。相関係数では変選択法において beat, spline とともに説明変数として選択されなかった。このことから、糖尿病患者間の層別化では Cr と SBP が効果的な指標であり、spline トレンドの相互情報量を加えた場合にさらに有意な回帰式になったことから、共変性指標の有効性が示唆されたと考えられる。

結論: 本研究では QT-RR 間隔共変性が 3 群間の層別化において有効であることが確認でき、原型列データの相互情報量において最も有意な傾向が示された。また、糖尿病患者間においては Cr, SBP, 相互情報量を用いることで重症患者との層別化についても確認することができた。今後データ数を増やすことで同様の結果が得られるか確認する必要がある。

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

参考文献

- [1] 厚生労働省”平成 24 年国民健康・栄養調査報告” 国民健康・栄養調査, pp32-33
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; 2014.
- [3] R. Fogari, A. Zoppi, P. Maffioli, C. Monti, *et al.*, “Effects of Aliskiren on QT Duration and Dispersion in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus,” *Diabetes Obes. Metab.*, Vol.14, pp. 341-347, 2012.
- [4] F. Bellavere, M. Ferri, L. Guarini, G. Bax *et al.*, “Prolonged QT Period in Diabetic Autonomic Neuropathy: a Possible Role in Sudden Cardiac Death?” *Br Heart J.*, Vol.59, pp.379-383, 1988.
- [5] K. Tanaka, K. Yodogawa, T. Ono, K. Yana *et al.*, “Greater Insulin Resistance Indicates Decreased Diurnal Variation in the QT Interval in Patients with type 2 Diabetes,” *Heart Vessels*, Vol. 29, pp. 256-262, 2014.