

長時間心電図データに基づく T 波オルタナ ンス 解析による心臓突然死リスク評価

塩原, 理仁 / SHIOBARA, Msahito

(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)

58

(開始ページ / Start Page)

1

(終了ページ / End Page)

5

(発行年 / Year)

2017-03-31

(URL)

<https://doi.org/10.15002/00014223>

長時間心電図データに基づく T 波オルタナンス 解析による心臓突然死リスク評価

Risk Assessment of Sudden Cardiac Death based on a T-wave Alternans Measure Derived from the Long Term ECG Records

塩原 理仁

Masahito SHIOBARA

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 of cardiac risk assessment based on a long-term ECG records. The risk assessment is important because the sudden cardiac death is the major cause of death worldwide. It has been reported that the annual number of death is 20,000-30,000 in Japan and 300,000 in the U.S. The common known indices such as QT/ST length are derived from a short-term ECG record at the clinical laboratory in the hospital. It is preferable if they are obtained from the ECG data in daily life using IoT or wearable device. In this research direction indices based on the long-term Holter ECG record has been proposed. This paper focuses the use of T-wave alternans estimated from 24 hour Holter ECG record for the cardia risk assessment. The new risk index named T-wave alternans percentile has been defined and its usefulness has been examined. The robustness against the recording artifact is an important feature for the system utilized in noisy daily environment. It has been shown that the new index is robust in classifying the different risk patient groups and control subjects.

Keywords: Cardiac risk assessment, T-wave alternans, Holter ECG record, singular value decomposition

1. はじめに

総務省消防庁の統計では平成 26 年における心疾患等が原因による搬送者数は約 30 万人、死亡者数は約 2 万人と報告されている [1] また、米国における心臓突然死 (SCD: *Sudden cardiac death*) による死亡者は約 40 万人と報告されており [2]、全世界で心臓突然死が深刻な問題となっている。心臓突然死の対処法として自動体外式除細動器 (AED: *Automated External Defibrilla*) が有効であるが、AED による除細動が 1 分遅延する毎に 7-10% 生存率が低下すると報告されている [3]。現状、AED の設置場所は限定されており、心臓突然死が発生してからでは対処が困難である。このような背景から、事前に心臓突然死の発生リスクを評価することが重要となる。

心臓突然死に関する研究は従来からされており、QRS 幅拡大 [4]、QTc 延長症候群 [5]、QT 延長症候群 [6]、WPW 症候群、ST 上昇 [7]、TWA (*T-wave Alternans*) [8]-[10] などが指標として提案されてきた。従来、これらの指標は、患者

に運動負荷を与え観測していたため、短時間の心電図データであった。本稿では、ホルター心電図計を使用し自然環境下で観測した長時間心電図データを解析する [11]。本稿では TWA について着目する。この TWA の強度を示す指標としてオルタナンス率 (AR: *Alternans Ratio*) を定義し、AR を用いた高リスク被験者と低リスク被験者、健常者の間で心臓突然死のリスク評価を行う。

2. 解析方法

本研究では、3 誘導 (X, Y, Z) の心電図データにそれぞれ行い、2 分間の 3 誘導の心電図データを 1 セットとし 24 時間分を以下の手順で解析を行う。

2.1 基線変動除去

ホルター心電計から観測された心電図は、人々の日常生活の下で観測するため外部からのノイズが含まれることがある。外部からのノイズは波形の歪み (基線変動) の原因

となるため、ノイズ除去をする必要がある。ノイズ除去にはバンドパスフィルタ(カットオフ周波数：0.8-60[Hz],フィルタ長：1001)を使用する。

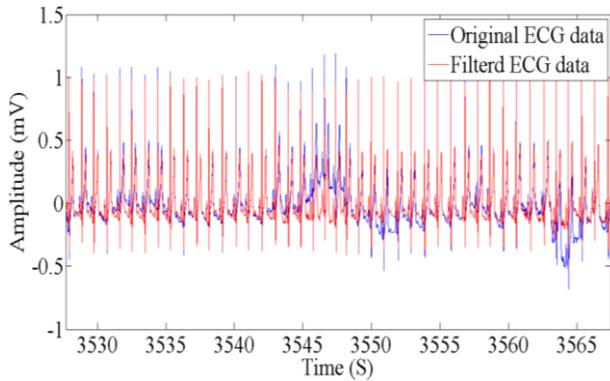


図1 バンドパスフィルタ処理前後の心電図

基線を揃えることで、R波やT波などの心電図波形の検出が容易になる。バンドパスフィルタを利用した基線変動除去は、ホルター心電計から得られた3誘導全ての心電図データに処理を施す。

2.2 T波検出

T波の検出は、初期段階にT波の暫定的範囲を求める。T波の暫定範囲を決定する暫定始終点は以下のように求められる。

$$T_s = R_i + (RRI_i \times 0.15) \quad (2.1)$$

$$T_e = R_i + (RRI_i \times 0.5) \quad (2.2)$$

T波暫定範囲から頂点を求め、前後150[ms]をT波解析範囲とした。頂点から150[ms]と設定したのはT波以外の波形(R波やS波など)を含まないようにするためである。

2.3 T波5分割

T波検出後、T波を5つにPhaseに分割する。T波全体は300[ms]分のデータがあるので、1つのPhaseあたり60[ms]とする。T波全体の解析と同時に、T波を5分割したときの各Phaseの解析も行う。

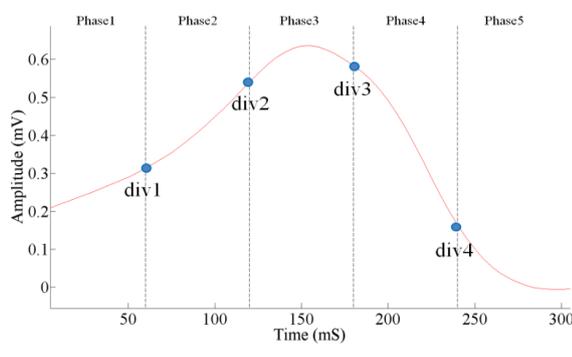


図2 各Phaseの対応位置と分割点

2.4 特異値分解

本論文では主たる解析手法に特異値分解(Singular Value Decomposition: SVD)を使用しており、本項では特異値分解について述べる。特異値分解は信号処理技術の1つとして挙げられ、多変量データを解析する際に適している手法である。また、主成分分析としても用いられる手法でもある。3誘導心電図に式(2.3)の処理を行い、特徴成分 S_1, S_2, S_3 を抽出する

$$X = U \Sigma V^T \quad (2.3)$$

本稿では S_3 をノイズ成分とみなし S_1, S_2 のみを使用することにする。

2.5 相対誤差検出

TWAは異なる2つのT波が交互に発生する現象であるため、TWAを検出するにはT波2拍とその次のT波の変動を見る必要がある。本稿ではT波の1,2拍目のT波の各点数と1,3拍目のT波の各点数を比較し相対誤差を求めてTWAの検出を行う。相対誤差の求め方は以下のようになる。

$$e_j^i = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^m ((S_1^i[k] - S_1^{i+j}[k])^2 + (S_2^i[k] - S_2^{i+j}[k])^2)}{\sum_{k=1}^m ((S_1^i[k] - S_2^i[k])^2)}} \quad (2.4)$$

S_1, S_2 は2.4で求めた特徴成分である。以下に相対誤差の例を示す。

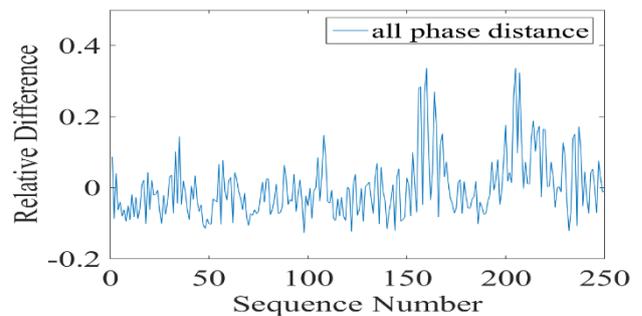


図3 相対誤差

相対誤差を求めた後、相対誤差系列を求め離散フーリエ変換を行いピリオドグラムを求める。

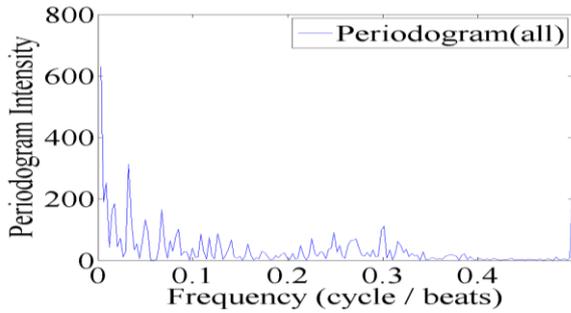


図4 ピリオドグラム例

2.5 オルタナンス率

2.4 で求めたピリオドグラムを利用してオルタナンス率(*Alternans Ratio* : AR)を(2.5)で定義する.

$$AR = \frac{P_{0.5} - \text{mean}(P_{\text{noise}})}{\text{std}(P_{\text{noise}})} \quad (2.3)$$

定義した AR は TWA の強度を表す指標であり, TWA が頻繁にみられる場合 AR は大きくなる. P_{noise} はノイズ成分 0.4-0.47[cycle/beat], $P_{0.5}$ はナイキスト周波数を表す. 本論文における TWA の解析は 2 分間毎に行い 2 分間の心電図データにつき AR が 1 つ求まる. 心電図データは 24 時間分あるため, AR は 720 個求められることになる.

2.6 ARP(Alternans Ratio Percentile)

24 時間の AR を算出した後, 求めた 24 時間 AR を降順に並べ替え, ARP(θ) と表記するオルタナンスレシオパーセンタイル値(*Alternans Ratio Percentile* : ARP)を定義する. ARP(θ) は降順に並べ替えた 24 時間 AR の上位 $\theta\%$ の AR を示すものである. 例として, 上位 5% の AR (上位 36 番目) の AR を表したいときには ARP(0.05) と示す.

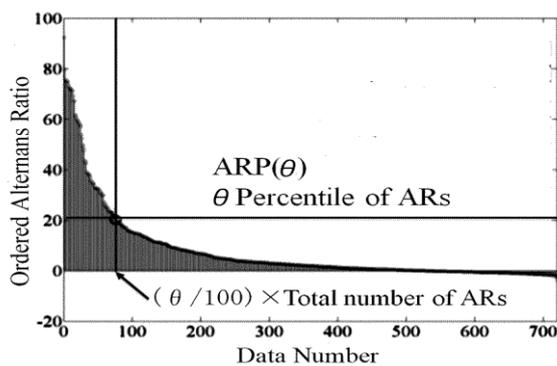


図 2.5. Alternans Ratio Percentile

3.5 で求めた ARP(θ) を利用し, 高リスク患者群 (*High Risk* : HR), 低リスク患者群 (*Low Risk* : LR), 健常者群 (*Control* : C) の 3 群による多重比較検定を行う. 本研究における多重比較検定は 2 リスク群同士を比較する検定とし, HR vs LR と HR vs C, LR vs C の 3 パターンの比較検定を行う.

3. 解析心電図データ

解析に使用した心電図データは, HR:13 例, LR:11 例, C:25 例の 3 誘導分の心電図データである. また, HR は心臓疾患(虚血性心疾患など), 悪性不整脈による疾患を起こしたことがある 60-80 代の被験者, HR は良性不整脈, 高血圧のみを有する 60-80 代の被験者, C は健康状態の 20 代の被験者である.

4. 解析結果

多重比較検定を行った結果を以下に示す. なお, 多重比較検定における有意水準は $p < 0.05$ とする.

表 1 T 波全体の検定結果

ARP(θ)	HR vs. LR	HR vs. C	LR vs. C
MAX	0.573	0.980	0.589
0.01	0.256	0.389	0.866
0.05	0.004*	0.000005*	0.664
0.10	0.011*	0.00003*	0.720
0.15	0.043*	0.003*	0.759
0.20	0.079	0.10	0.846

表 2 Phase1 での検定結果

θ	HR vs. LR	HR vs. C	LR vs. C
MAX	0.136	0.025*	0.837
0.01	0.068	0.002*	0.562
0.05	0.085	0.001*	0.258
0.10	0.102	0.001*	0.321
0.15	0.155	0.004*	0.431
0.20	0.179	0.010*	0.554

表 3 Phase2 の検定結果

θ	HR vs. LR	HR vs. C	LR vs. C
MAX	0.473	0.548	0.953
0.01	0.807	0.818	0.993
0.05	0.491	0.038*	0.422
0.10	0.550	0.042*	0.382
0.15	0.626	0.049*	0.344
0.20	0.547	0.068	0.512

表4 Phase3の検定結果

θ	HR vs. LR	HR vs. C	LR vs. C
MAX	0.967	0.786	0.598
0.01	0.976	0.889	0.751
0.05	0.592	0.034*	0.296
0.10	0.836	0.091	0.283
0.15	0.970	0.213	0.310
0.20	0.996	0.402	0.328

表5 Phase4の検定結果

θ	HR vs. LR	HR vs. C	LR vs. C
MAX	0.875	0.997	0.792
0.01	0.795	0.963	0.877
0.05	0.042*	0.002*	0.624
0.10	0.031*	0.003*	0.833
0.15	0.032*	0.005*	0.898
0.20	0.035*	0.007*	0.941

表6 Phase5の検定結果

θ	HR vs. LR	HR vs. C	LR vs. C
MAX	0.101	0.048*	0.996
0.01	0.045*	0.009*	0.934
0.05	0.052	0.007*	0.856
0.10	0.175	0.072	0.970
0.15	0.263	0.173	0.998
0.20	0.428	0.338	0.999

5. 考察

T波全体における多重比較結果は、 $\theta=0.05, 0.10, 0.15$ のとき高リスクと低リスク、高リスクと健常者との比較で有意差がみられたが、低リスクと健常者では有意差がみられなかった。TWAは高リスクと低リスク、健常を分類する際には最適なリスク指標であると考えられる。 $\theta=MAX, 0.01, 0.20$ の場合は、どのリスク比較においても有意差がみられなかった。 θ が最大値付近である場合、低リスク患者や健常者でもARが非常に大きくなる場合があり、3リスク群においてARの値の差がほとんどなくなるからであると考えられる。低リスク患者などのARが大きく見られる場合がある原因として、心電図データの一部にTWAが大きく見られるまたは、解析中におけるなんらかの計測ミスなどが原因であると考えられる。解析途中になんらかの影響でノイズなどが含まれARが異常に高くなるという可能性も少なからずあるとは予想される。このことから、最大値付近のARを利用するのは適していない

と思われる。また、 $\theta=0.20$ においても3リスク群それぞれの比較において有意差がみられないのは、 θ の値が大きくなるにつれARの値は3リスク群全てにおいて小さな値になり、3リスク群に値の差がほとんどみられないからであると考えられる。

T波の5分割した場合、Phase4,5以外では高リスク患者と健常者のみの比較で有意差がみられた。Phase4では $\theta=0.05, 0.10, 0.15, 0.20$ においてT波全体でみたときと同様に高リスクと低リスク、高リスクと健常者との比較で有意差がみられた。5つのPhaseを比べた際、最も有意差がみられたのはPhase4である。Phase4はT波ピークに後半部分であるが、TWAを解析し各リスク群の分類においてPhase4すなわちピーク後のT波部分に着目するのが良いと考えられる。T波全体の検定結果においてもPhase分割においても $\theta=0.05$ のとき、最も有意率が小さくなり3リスク群を分類するには最も適していると考えられる。一方、低リスク被験者と健常者の間ではT波全体、5分割した場合においても有意差がみられることは無かった。このことからリスク指標TWAは、高リスク被験者と低リスク被験者、健常者の間ではTWAの発生頻度に大きな違いがみられるが、低リスク被験者と健常者の間にはTWAはほとんど見られないと考えられる。

6. 結論

本論文で提案したTWAを指標とした解析方法により高リスク被験者と低リスク被験者・健常者の分類が行えたのは良かった。一方で低リスク被験者と健常者間で分類が出来なかったので引き続き検討を重ねる必要がある。特異値分解を用いた方法を用いた場合、行列の積などが原因による計算量の増加が大きな欠点である。近年、携帯用ホルター心電計が代表的な例であるがウェアラブルデバイス向けの心拍計測装置などの開発が進められており注目されている。心拍計測だけではなく心電図の記録や、血圧などを計測するウェアラブル端末の開発もされており、実際に商品化もされている。しかし、心臓突然死のリスク評価を行うウェアラブル端末はまだ実用されておらず心臓突然死を減らすためにもウェアラブル端末向けの突然死リスク評価を行う装置の開発が必要となる。ウェアラブル端末は小型であり持ち運びなどには大変便利ではあるが、小型な分計算処理能力は低い。そのため、本論文で紹介した行列の積などの計算を行う特異値分解や離散フーリエ変換などによる心臓突然死のリスク評価方法ではウェアラブル端末に適用することが出来ない。また、3誘導心電図だと解析に大幅な時間がかかる。ウェアラブル端末でも心臓突然死リスク評価装置を実現させるには、単純な計算方法で行い、計算量を減らす必要がある。

謝辞

本研究を進めるにあたり、研究に関する助言やご指導を頂いた八名和夫教授に深く感謝の意を表します。また、1年

間の卒業研究に対する様々な助言,データの提供をして頂いた本医科大学の方々にも深く感謝の意を表します.最後に,2年間研究に関してお世話になりました八名研究室諸氏に厚く謝意を表し,謝辞と致します.

参考文献

- [1] 総務省 平成 26 年度 ”救急救助の現状” pp.76,2014
- [2] Veronique L. Roger, et al., "Heart Disease and Stroke Statistics 2012 Update : A Report From the American Heart Association", *Circulation*, vol.125, pp.e2-e220, 2012.
- [3] ”Part 4: The Automated External Defibrillator: Key Link in the Chain of Survival”, *Circulation*, the American Heart Association, Vol: pp.61,2003.
- [4] M. E. Lemmert, J. J. M. de Vreede-Swagemakers, L. W. M. Eurlings *et al.*, “Electrocardiographic Predictors of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Arrest in Patients with Coronary Artery Disease,” *Am. J. Cardiol.*, Vol. 109, pp. 1278-1282, 2012.
- [5] A. J. Moss, “QTc Prolongation and Sudden Cardiac Death,” *J. American College of Cardiology*, Vol. 47, No. 2, pp. 368-369, 2006.
- [6] F. Gaita, C. Giustetto, F. Bianchi et al., “Short QT Syndrome, A Familial Cause of Sudden Death,” *Circulation*, Vol. 108, pp. 965-970,2003.
- [7] H. Atarashi and S. Ogawa, “ New ECG Criteria for High-Risk Brugada Syndrome, *Circ. J*, Vol. 67, pp. 8-10, 2003.
- [8] Martinez JP, Olmos S, ”Methodological Principles of Twave alternans analysis:a unified framework”, *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol.52, pp.599-613,2005.
- [9] T.Sato,etal.,”T-wave vector alternans detection based on Holter ECG recordings”,*Proc.29th Int.Conf.IEEE EMBS Soc*,pp.2583-2586,2007.
- [10] E. S. Kaufman, D. M. Bloomfield, R. C. Steinman, P. B. Namerow, O. Costantini, R. J. Cohen, “ Indeterminate Microvolt T-Wave Alternans Tests Predict High Risk of Arrest or Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients with Left Ventricular Dysfunction,” *J. American College of Cardiology*, vol.48, No. 7, pp.1399-1404, 2006.
- [11] 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.