

# 法政大学学術機関リポジトリ

HOSEI UNIVERSITY REPOSITORY

PDF issue: 2024-05-29

## 長時間心電図に基づく心臓突然死リスク評価： 複数指標の併用による分類精度の向上

中村, 彩耶 / Nakamura, Saya

---

(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/10.15002/00014231>

# 長時間心電図に基づく心臓突然死リスク評価 —複数指標の併用による分類精度の向上—

Sudden Cardiac Death Risk Stratification based on 24-hour Holter ECG  
--- Improving Classification Accuracy with Multiple Indices ---

中村彩耶

Saya NAKAMURA

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 study proposes a method of cardiac risk assessment based on the long term Holter ECG recordings. The risk assessment is important to prevent the sudden cardiac death incidents which are one of the major cause of death worldwide, e.g. 70,000 in Japan and 400,000 in the U.S. annually. Conventional risk assessment indices are obtained by short term ECG record recorded at the clinical laboratory in the hospital. Such practice tend to miss important symptoms because of the short observation period. For that reason, characterization of the long term ECG record draw a considerable attention. This research adopted several such indices based on the long term ECG record for the cardiac risk assessment. Namely, Indices based on QT and RR intervals, such as cRRI-QT, RRI-Amplitude, QT-Amplitude, QTc-Amplitude, SDNN and those based on T wave morphology as AR or ARP are introduced and examined. Logistic regression analysis is applied to those indices obtained from 11 cardiac high risk (SCD-H), 14 low-risk (SCD-L) patients and 25 control subjects (Control). It has been shown that the combination of RRI-amplitude, ARP and cRRI-QT yielded the best classification accuracy. Sensitivity and specificity were larger than 0.8 except for SCD-L sensitivity being 0.7. The number of cases should be increased to validate the result.

**Key Words** : SCD risk assessment, Holter ECG, T-wave alternans, Heart rate variability, QT-RR interval co-variability, Logistic regression analysis.

## 1. はじめに

米国では年間約 40 万人、日本では約 7 万人が心臓突然死により死亡している[1], [2]. 心室細動という不整脈による心停止を起こした際は自動体外式除細動器 (Automated External Defibrillator: AED) 等の除細動器を用いた除細動が有効である. しかしながら, 除細動が 1 分遅れるごとに生存率は 7~10%低下するといわれている[4]. 心臓突然死は植え込み型除細動器等の対策を行うことで予防できるため, 事前にリスクを知り, 対策を講じておくことが重要である.

従来, T-wave オルタナンスや, QT Dispersion など短時間の心電図を用いた指標が提案されていたが, これらは心電図を計測するにあたり検査室での踏み台昇降等により心拍数を上昇させる必要があった. 家族性 QT 延長症候群や, ブルガダ症候群等の不整脈突然死症候群について, 近年遺伝子検査による心臓突然死リスクの検出も検討されているが, 原因となる主要遺伝子の検出率は 15~20% 程度にとどまる[5]. また, 近年, 長時間心電図を用

いたリスク評価指標について提案されている[6], [7]. そこで本稿ではホルター心電計によって自然な環境下で取得された 24 時間の心電図データから成る長時間心電図を用いた心臓突然死リスク評価指標について提案する.

## 2. 解析手法

### (1) 心電図概要

心電図は P,Q,R,S,T という 5 つの波から構成されている. 本稿では QT 間隔と RR 間隔, T 波に基づく指標を扱う. QT 間隔とは Q 波始点から T 波終点の間隔のことであり, 心臓の収縮時間を表す. RR 間隔とは R 波の頂点を結んだ間隔のことを言い, 鼓動の間隔を表す.

### (2) Bazett の補正式

Bazett の補正式を以下に示す.

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad (1)$$

一般に RRI と QTI には相関性があるといわれ、一方が長くなるともう一方も長くなるという性質を持つ。そこで QTI に対する RRI の影響を除くため、Bazett の補正式を用い QTc を求めた。

### (3) スプライン平滑化

スプライン平滑化は以下の式で表される。

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

パラメータ  $\alpha$  の値が 0 に近づくときより滑らかな曲線となり、1 に近づくとき元のデータに対する追従性が高くなる。本研究では RRI, QTI, QTc のトレンドを推定するために使用した。また、スプライン平滑化によって求めた RRI, QTI, QTc それぞれのトレンド成分の振幅の値を RRI Amplitude, QTI Amplitude, QTc Amplitude とし、指標として検討した。

### (4) 相関係数

RRI と QTI の相関性を求めるため、相関係数を用いた。データが  $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$  であるとき、 $x$  と  $y$  の相関係数  $r_{xy}$  は以下の式で定義される

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (3)$$

QTI, RRI の相関係数を cRRI-QT とし、指標として用いる。

### (5) HRV

心拍変動(Heart Rate Variability: HRV)の時間領域における解析として、本稿では SDNN, SDANN を使用する。SDNN は RRI の標準偏差を示す指標であり、SDANN は RRI の 5 分ごとの標準偏差の平均値を示す指標である。

### (6) ARP

T 波を 1 拍毎に特異値分解することによって 3 つの成分に分割する。

$$X = U \sum V^T \quad (4)$$

$$S = \sum V^T \quad (5)$$

S を T 波の特徴ベクトルとして定義する。今回使用している心電計は 3 誘導であるため、特徴ベクトル  $S_1, S_2, S_3$  が得られる。このうち、特徴成分を多く含む  $S_1, S_2$  を解析に用いる。

得られた特徴成分を 5 分割し、それぞれ Phase1 ~ Phase5 とする。そして、この Phase を用い相対誤差  $e$  を Phase 毎に求める。m を各 Phase の特徴ベクトルの点数、i を 2 分間の T 波の個数とすると相対誤差  $e$  は以下の式で

求めることができる。

$$e_j^i = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^m ((s_1^i[k] - s_1^{i+j}[k])^2 + (s_2^i[k] - s_2^{i+j}[k])^2)}{\sum_{k=1}^m ((s_1^i[k] - s_2^i[k])^2)}} \quad (6)$$

ピリオドグラムのナイキスト値とノイズ帯 (0.4-0.47[cpb]) の比をとったものを AR とし、AR(ArternansRatio)を以下の式で定義する。

$$AR = \frac{P_{0.5} - \text{mean}(P_{\text{noise}})}{\text{std}(P_{\text{noise}})} \quad (7)$$

24 時間の AR を降順にソートしたものを ARP(Arternans Ratio Percentile)とする。また、パーセンタイルの AR を ARP( $\alpha$ )と表す。

## 3. 使用データ

自然な環境下でホルター心電計によって計測された 24 時間の長時間心電図を使用する。また、全被験者を心臓突然死のリスク毎に 3 群に分類する。重篤な心疾患を有する、または致死性不整脈等のイベントを起こした被験者を高リスク(SCD-H)として 11 例、良性の不整脈や高血圧を有する被験者を低リスク(SCD-L)として 14 例、健康な被験者を健常者(Control)として 25 例使用する。これらの心電図データは日本医科大学より提供されたものである。

## 4. 結果

SCD-H の QTI, RRI を図 1、トレンド成分を図 2 に示し、Control の QTI, RRI を図 3、トレンド成分を図 4 に示す。

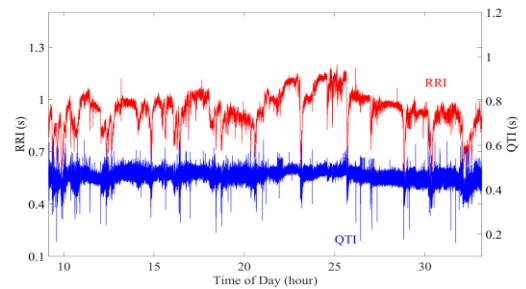


図 1 SCD-H の QTI, RRI

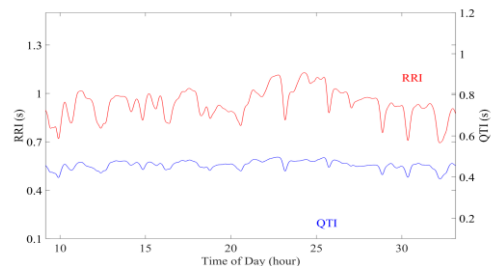


図 2 SCD-H の QTI, RRI トレンド成分

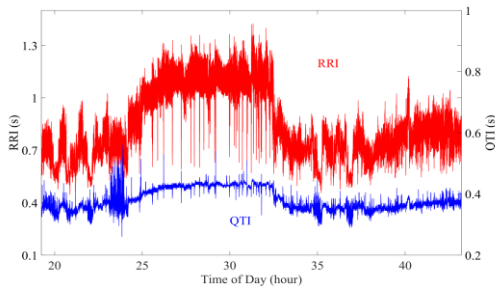


図 3 Control の QTI, RRI

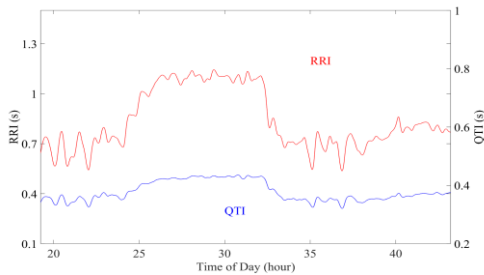


図 4 Control の QTI, RRI トレンド成分

次に、QT-RR 間隔の相関係数(cRRI-QT), RRI-Amplitude, QTI-Amplitude, QTc-Amplitude, SDNN, SDANN, ARP(0.05) のボックスプロットを図 5~11, Tukey 法による検定結果を表 1 に示す。

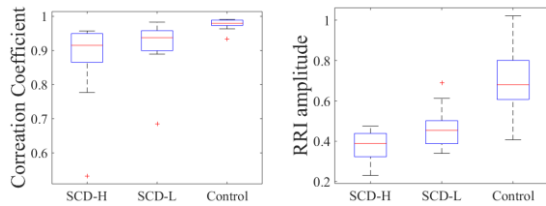


図 5 cRRI-QT のボックスプロット 図 6 RRI-Amplitude のボックスプロット

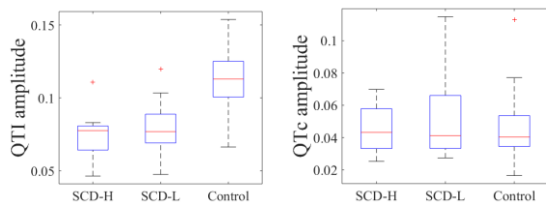


図 7 QTI-Amplitude のボックスプロット 図 8 QTc-Amplitude のボックスプロット

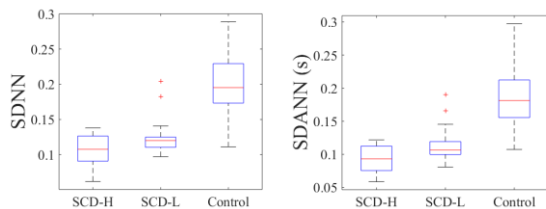


図 9 SDNN のボックスプロット 図 10 SDANN のボックスプロット

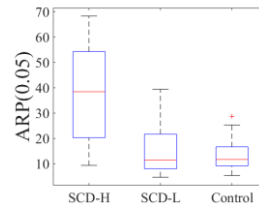


図 11 ARP(0.05) のボックスプロット

表 1 各指標における Tukey 法による検定結果

	SCD-H vs SCD-L	SCD-H vs Control	SCD-L vs Control
cRRI-QT	0.402	$7.9 \times 10^{-4}$	$1.5 \times 10^{-2}$
RRI-Amplitude	0.179	$1.1 \times 10^{-8}$	$1.0 \times 10^{-6}$
QTI-Amplitude	0.840	$3.0 \times 10^{-6}$	$6.0 \times 10^{-6}$
QTc-Amplitude	0.478	0.972	0.480
SDNN	0.325	$3.7 \times 10^{-8}$	$2.0 \times 10^{-6}$
SDANN	0.267	$5.0 \times 10^{-8}$	$5.0 \times 10^{-6}$
ARP(0.05)	$6.9 \times 10^{-5}$	$8.3 \times 10^{-7}$	0.729

RRI-Amplitude と ARP(0.05)の 2 つの指標を散布図として表したものを図 12 に示す. 赤が SCD-H, 緑が SCD-L, 青が Control を示している。

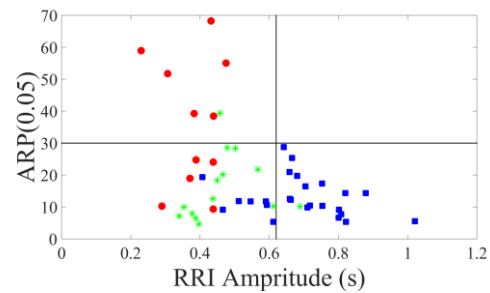


図 12 RRI-Amplitude と ARP(0.05)の散布図

図 12 より、目視で線を引くことで左上を SCD-H, 左下を SCD-L, 右下を Control と仮定して分類を行った際の感度・特異度を求めた結果を表 2 に示す。

表 2 散布図による分類での感度特異度

	SCD-H	SCD-L	Control
Sensitivity	0.545	0.857	0.720
Specificity	0.974	0.667	0.960

RRI-Amplitude と ARP(0.05)の 2 つの指標を用いロジスティック回帰分析によって求められた回帰式を以下に示す. SCD-H を HR, SCD-L を LR, Control を NML とする. 予測カテゴリが  $m$  となる確率を  $\text{Pr}(m)$  とするとそれぞれの確率は以下の式で求められる。

$$\Pr(HR) = \frac{1}{1 + \text{Exp}(-a_1 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n)} \quad (8)$$

$$\Pr(HRorLR) = \frac{1}{1 + \text{Exp}(a_2 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n)} \quad (9)$$

$$\Pr(LR) = \Pr(HRorLR) - \Pr(HR) \quad (10)$$

$$\Pr(NML) = 1 - \Pr(HRorLR) \quad (11)$$

2 指標を用いた際、 $a_1=5.023$ ,  $a_2=8.399$ ,  $b_1=18.596$ ,  $b_2=0.102$  であり、 $b_1$ は RRI-Amplitude,  $b_2$ は ARP(0.05)の係数である。このとき得られた回帰式を各データに適用し、再度カテゴリをあてはめ感度特異度を求めた結果を表 3 に示す。

表 3 RRI-Amplitude と ARP(0.05)による感度特異度

	SCD-H	SCD-L	Control
Sensitivity	0.818	0.714	0.920
Specificity	0.974	0.889	0.880

さらに cRRI-QT を追加し、3 指標としてロジスティック回帰分析を行った。 $a_1=7.313$ ,  $a_2=10.715$ ,  $b_1=0.2547$ ,  $b_2=18.123$ ,  $b_3=-0.094$  であり、 $b_1$ は cRRI-QT,  $b_2$ は RRI-Amplitude,  $b_3$ は ARP(0.05)の係数である。このとき得られた回帰式より、2 指標の際と同様に求めた感度特異度を表 4 に示す。

表 4 3 指標における感度特異度

	SCD-H	SCD-L	Control
Sensitivity	0.818	0.714	0.920
Specificity	0.974	0.889	0.920

## 5. 考察

SCD-H について示している図 2 の 19 時付近では、RRI が減少しているにもかかわらず、QTI は上昇しておらず微増しているように見られる。また、26 時から 28 時ごろの間、RRI は増減しているものの、QTI の変化はあまり見られない。一方、図 4 の Control の例では RRI が上昇すると QTI が上昇し、RRI が低下すると QTI も低下するという相関性が目視においても確認することができる。このことから SCD-H では QTI と RRI の相関性が低く、Control では間隔の相関性が高いと考えられる。

QTI, RRI について、特に RRI に着目すると、Control がより変動が大きく SCD-H がより変動が小さいという結果が図 1~4 から目視で確認することができる。RRI は睡眠時に上昇し、活動時に低下するという特性が Control においてより顕著に出たためではないかと考えている。

表 1 の検定結果より、cRRI-QT, RRI-Amplitude, QTI-Amplitude, SDNN, SDANN では SCD-H vs. Control,

SCD-L vs. Control において  $P < 0.05$  となり有意差を認めた。また、ARP(0.05)では SCD-H vs. SCD-L, SCD-H vs. Control において有意差を認めた。今回用いた指標はすべて、単独では 3 群の分類という視点では不十分な結果となった。

そこで、単独での精度の高かった RRI-Amplitude, ARP(0.05)の 2 指標を用い散布図による分類を行ったところ、SCD-H の感度以外は 0.8 以上という良好な値を得た。また、この 2 指標を用い、ロジスティック回帰分析を行ったところ、SCD-L の感度は 0.7 程度であるが、そのほかの感度・特異度は 0.8 以上を示し、散布図での分類での課題であった SCD-H の感度は 0.81 に向上した。さらに cRRI-QT を追加し回帰分析を行ったところ、Control の特異度は 0.92 に向上した。

このことから、単独での精度が高い指標をいくつか組み合わせることは、リスク評価指標の精度を高めるという点で有用ではないかと考えている。

## 6. 結論と今後の展望

cRRI-QT, RRI-Amplitude, ARP(0.05)の 3 指標を用いた回帰分析を行った場合の感度特異度が最も高く、SCD-L の感度以外で 0.8 以上、SCD-L の感度においても 0.7 という良好な値を示した。また、cRRI-QT と ARP(0.05), RRI-Amplitude と ARP(0.05)という 2 指標による回帰分析の結果よりも感度特異度ともに向上するという結果を得ることができた。

今後の課題として、ホルター心電計ゆえに日常生活の際に生じるノイズを考慮したデータクリーニングによる指標の有効性の向上や、症例数を増やすことによる心臓突然死リスクの評価指標の有効性の検証があげられる。

また、期外収縮に基づく指標等の有効性の検討を行い、指標を加えることで、さらなるリスク評価指標の精度向上が期待される。

謝辞：本研究を進めるにあたり、熱心にご指導いただきました法政大学八名和夫教授に深謝いたします。また、医学的な観点からご指導をいただきました共同研究者の日本医科大学小野卓也氏に感謝いたします。さいごに、様々な場面でご指摘や助言をいただきました八名研究室の皆様へ謝意を表します。

## 参考文献

- 1) Dariush Mozaffarian, et al., "Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update", Circulation, the American Heart Association, p.33, 2015.
- 2) I 救急編, 平成 28 年版救急救助の現況, 総務省消防庁, pp. 86-89, 2016.
- 3) 畑中哲生, ガイドライン 2005: 2. Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS), 日本内科学会雑誌 95(12), pp. 2441-2446, 2006-12-10

- 4) "Part 4: The Automated External Defibrillator: Key Link in the Chain of Survival", *Circulation*, the American Heart Association, Vol. 102, Issue suppl 1, p. I61, 2000.
- 5) Christopher Semsarian, et al., "Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives", *European Heart Journal*, Vol. 36, No.21, pp1290-1296, 2015.
- 6) K. Tanaka, et al., "Greater insulin resistance indicates decreased diurnal variation in the QT interval in patients with type 2 diabetes", *Heart and Vessels*, Vol. 29, No. 2, pp. 256-262, 2014.
- 7) T. Nishibe, et al., "RR-QT Interval Trend Covariability for Sudden Cardiac Death Risk Stratification", *Proc. 34th Ann. Int. Conf. IEEE EMBS*, pp. 4287-4290, 2012.
- 8) 相澤義房他, 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン(2010年改訂版), 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2009年度合同研究班報告), 2009.
- 9) Kasahara K, Shiobara M, Nakamura S, Yamashiro K, Yana K, Ono T., "Sudden cardiac arrest risk stratification based on 24-hour Holter ECG statistics," *Proc. IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015, pp. 5817-5820 Aug. 2015.
- 10) Laura Burattini, Wojciech Zareba, et al., "Correlation Method for Detection of Transient T-Wave Alternans in Digital Holter ECG Recordings", *A.N.E.*, vol.4, No.4, pp.416-424, 1999.
- 11) 金子睦雄 et al., 二階層 SOM を用いたホルター心電図での QRS 波形態分類システム, *日本エム・イー学会誌* 46(6), pp.576-586, 2008-12-10.
- 12) 心拍変動でなにがわかるか, *日集中医誌*, pp89-92, 2015-12
- 13) 内田治(2011) 「SPSSによるロジスティック回帰分析」オーム社.
- 14) 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.
- 15) A. J. Moss, "QTc Prolongation and Sudden Cardiac Death," *J. American College of Cardiology*, Vol. 47, No. 2, pp. 368-369, 2006.
- 16) F. Gaita, C. Giustetto, F. Bianchi et al., "Short QT Syndrome, A Familial Cause of Sudden Death," *Circulation*, Vol. 108, pp. 965-970, 2003.
- 17) H. Atarashi and S. Ogawa, "New ECG Criteria for High-Risk Brugada Syndrome", *Circ. J.*, Vol. 67, pp. 8-10, 2003.
- 18) 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.
- 19) P. Saravanan and N. C. Davidson, "Risk Assessment for Sudden Cardiac Death in Dialysis Patients," *Circ. Arrhythm Electrophysiol.*, Vol. 3, pp. 553-559, 2010.
- 20) K. Sakai, T. Ikeda, Y. Miwa, et al., "Time-domain T-wave Alternans Measured from Holter Electrocardiograms Predicts Cardiac Mortality in Patients with Left Ventricular Dysfunction," *Heart Rhythm*, Vol. 6, pp. 332-337, 2009.
- 21) 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.