

心拍変動時系列を用いた敗血症性ショック予測 Septic shock prediction using time series of heart rate variability

横田 康成[†] 河村 洋子[†] 松丸 直樹[‡] 白井 邦博[‡]
Yasunari Yokota Yoko Kawamura Naoki Matsumaru Kunihiro Shirai

1. はじめに

敗血症 (sepsis) は、細菌が血液に感染して引き起こされる全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome; SIRS) と呼ばれる反応を伴う全身性感染である。敗血症が重症化すると敗血症性ショックを経て、肺、腎臓、心臓、肝臓などの重要臓器が機能不全となり、40~60%は30日以内に死亡する。敗血症性ショックを呈した患者の術後30日以内の死亡率は、約34%であり、心筋梗塞や肺梗塞症より高頻度と報告される[1]。特に、集中治療室 (Intensive Care Unit; ICU) では、点滴やレスピレーターなど様々なドレイン、カテーテル、センサが体内に挿入されているため、感染のリスクが高い。敗血症を重症化させないため、敗血症発症後、1時間以内の抗生剤投与が提唱 (敗血症撲滅キャンペーン) されている[2]。しかし、敗血症は、血液検査によって細菌の存在を確認して診断され、治療が開始されるが、現状では、経験豊富な専門医による患者の主観的観測によって敗血症を疑ってから血液検査が行われるため、発見が遅れがちになる。そのため、客観的かつリアルタイムにモニタ可能な手段で敗血症を検出する手法の確立が急務とされている。

ところで、敗血症を発症すると自律神経活動に変調をきたし、心拍変動 (Heart Rate Variability; HRV) に変化が現れると期待されることから、自律神経モニタとしてのHRVの利用が試みられている。例えば、森口らは、重症敗血症群に置いて敗血症性ショックの発症2時間前にすでに、HRVが有意に減少していることを報告した[3]。また、Ahmadらは、骨髄移植手術後の患者に限定しているが、敗血症の発症前から時系列に沿ってHRVの減少過程を観測し、発症の120時間前にはHRVが25%減少していたことを報告した[4]。本研究においても、敗血症性ショックを発症することを未然に防ぐため、HRVによる患者の常時モニタリングを行うことを最終的な目的として、ICU患者のHRV時系列変化を調査してきた[5][6]。

しかし、現状では、ICU患者においては、様々な障害によって不整脈などの異常心拍が極めて多く、異常心拍の除去が困難であるため、リアルタイムに心電図からHRVを推定できない問題が指摘されている[3]。さらに、HRV解析においては、一般に、期外収縮、多段脈をはじめとする不整脈を除去しないと、HRVは極端に大きな値を示すようになり、HRV推定精度は低下する。

本研究では、HRVの確率モデルを利用して異常心拍とトレンドを自動的に除去し、自律神経由来のHRVを分離・抽出する手法を提案する。そして、本手法を利用して、敗血症性ショックに至った患者の数日間のHRVの変化を推定した結果、敗血症性ショックに至る前に、HRVが徐々に

減少してゆき、その後、HRVが上昇に転じる、すなわち、敗血症発症におけるHRVの時間変化にV字パターンの特徴が出現したことを示す。患者のHRVをモニタし、V字パターンが出現したらアラームを鳴らし、診断・治療を促すという敗血症発症の検知モニタとして実現の可能性が示唆される。

2. 異常心拍とトレンドの除去

提案法[7]では、まず、時刻 t_n でのRR間隔を x_n とする。RR間隔 x_n が正常ならば $q_n = 1$ 、異常ならば $q_n = 0$ とおくフラグを用意し、これらのフラグをまとめて $Q = (q_1, q_2, \dots, q_N)$ とおく。低次の多項式のパラメータを θ として、トレンドを表す関数を $f(t; \theta)$ と表す。「トレンドを表す関数 $f(t; \theta)$ と正常心拍を表すフラグ Q が正しければ、RR間隔からトレンドを表す関数を引いた残差系列 $x_n - f(t_n; \theta), n = 1, 2, \dots$, such that $q_n = 1$ は、正規分布に従う」という基本的な考え方から、残差系列 $x_n - f(t_n; \theta), n = 1, 2, \dots$, such that $q_n = 1$ の確率密度分布がもっとも正規分布に近くなるように、トレンドを表す関数 $f(t; \theta)$ と正常心拍を表すフラグ Q を決定する。具体的には、すべてのフラグの組み合わせ $Q = (0, 0, 0, \dots, 0), (0, 0, 0, \dots, 1), \dots, (1, 1, 1, \dots, 1)$ についてRR間隔 x_n とトレンドを表す関数 $f(t_n; \theta)$ の $n = 1, \dots, N$, such that $q_n = 1$ にわたる平均誤差を最小にするように多項式のパラメーター θ を決定し、残差系列 $x_n - f(t_n; \theta)$ の正規性尺度 $g(\{x_n - f(t_n; \theta) | n = 1, \dots, N; q_n = 1\})$ を最大にするフラグ Q を選択するように、反復法により離散最適化を行う。正規性尺度 g は、4次モーメント m_4 が、最大値をとった後、最初に $m_4 < 3.1$ となったフラグ Q を選択するものとした。提案法は、従来法では除去しきれなかった異常心拍やトレンドを適切に除去できた。それにより、HRVの新たな成分を抽出することが可能になり、HRV推定精度も向上した。

3. ICU患者に対するHRV解析

3.1 対象

本研究は、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理委員会の承認下で行われた。岐阜大学医学部附属病院高次救命治療センターに入院し、同意を得られた患者120名を対象とした。ICU入院時から患者に装着される生体情報モニタ (フィリップス製MP70) から収集されるバイタルデータのうち、第2誘導で計測された心電図のべ2359日分を使用した。計測サンプリング周波数は250Hzである。血圧、心拍数、SpO2、呼吸数、体温などのバイタルデータのサンプリング周波数は、0.1Hzである。

3.2 方法

1分間隔の心電図に対して、ヒルベルト変換により包絡線を求め、QRS強調処理を施す。基本周波数を45~

[†] 岐阜大学工学部応用情報学科, Department of Information Science, Faculty of Engineering, Gifu University

[‡] 岐阜大学医学部附属病院高次救命治療センター, Advanced Critical Care Center, Gifu University Hospital

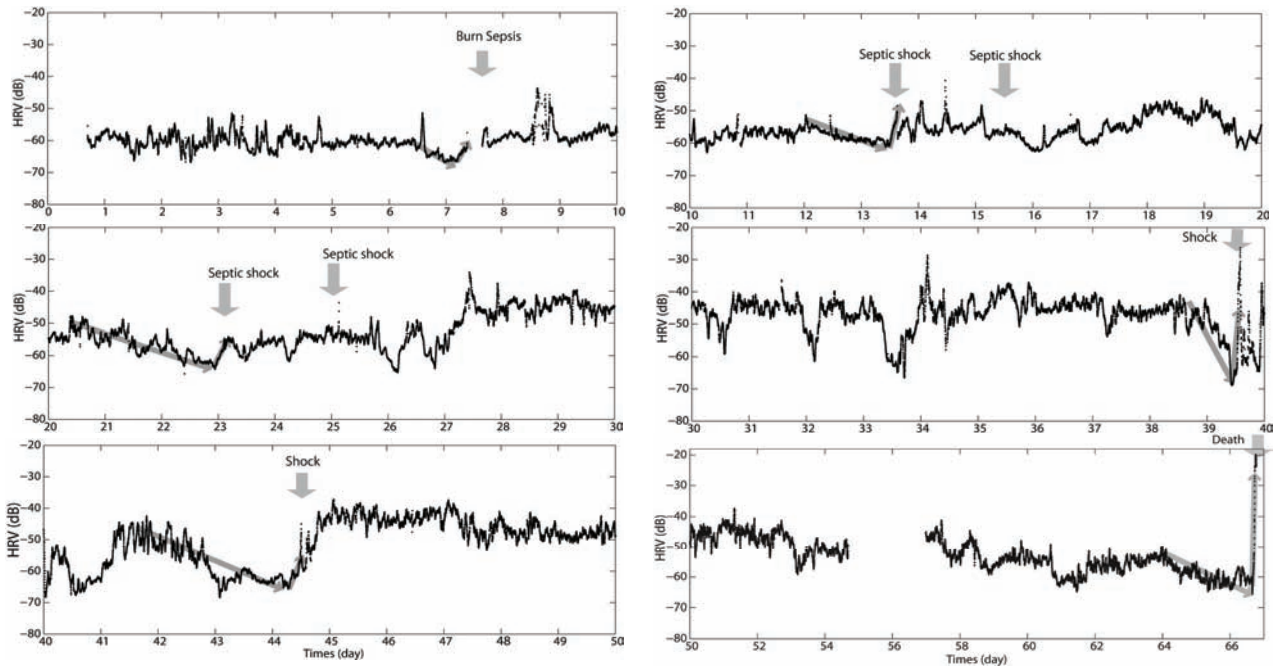


図1 HRV 時系列

250bpm の範囲で求め、極大位置についてサブサンプル以下の精度で R 波のピーク時刻と QRS 強調波信号値を割り出し、差分により RR 間隔を算出する。提案法により、異常心拍とトレンドを自動的に除去し、自律神経由来の HRV を分離・抽出する。AR モデルを適用するために、時間軸が等間隔になるように、平滑化スプラインで 0.1 秒間隔に再サンプリングし、パワースペクトル密度を推定する。LF (Low Frequency) 成分、HF (High Frequency) 成分の範囲[8]、つまり周波数 0.04Hz から 0.4Hz を積分した値を HRV の推定値とした。

4. 結果と考察

敗血症を発症した患者 (78 歳男性, 重症熱傷) の HRV 時間経過の結果の一例を図 1 に示した。横軸は、入院時からの経過日数, 縦軸は、1 点の HRV 推定値に対して、前後 15 分間でメディアンフィルタをかけた HRV (dB) である。

患者は、数回敗血症性ショックを発症し、その後 67 日目に永眠された。敗血症性ショックに至る前に、1 日以上かけて HRV が徐々に減少してゆき、その後、HRV が上昇に転じる、すなわち、敗血症発症における HRV の時間変化に V 字パターンの特徴が出現した。こうした HRV の V 字パターンが敗血症性ショックに至るまでの一つの時間経過であると推測され、これまで、15 患者 21 例に同様な V 字パターンの症例が観測された。さらに、HRV の V 字パターンが出現したら、具体的には、HRV の最小値を更新したら、アラームを鳴らし、診断・治療を促すという敗血症発症の検知モニタの実現の可能性が示唆された。

5. まとめ

本研究では、HRV の確率モデルを利用して異常心拍とトレンドを自動的に除去し、自律神経由来の HRV を分離・抽出する手法を提案した。実際に、本手法を利用して、敗血症性ショックに至った患者の数日間の HRV の変化を推定した結果、敗血症性ショックに至る前に、HRV が徐々に減少してゆき、その後、HRV が上昇に転じる、すなわち、

敗血症発症における HRV の時間変化に V 字パターンの特徴が出現したことを示した。これらの処理は、すべて自動的にかつリアルタイムで行うことが可能であるため、24 時間患者の HRV をモニタし、敗血症発症の検知モニタとして常時患者の容態把握に適用可能である。

謝辞

本研究は、文部科学省「地域産学官連携科学技術振興事業：地域イノベーションクラスタープログラム【岐阜県南部エリア】」(平成 21-22 年度)の支援により行われた。

参考文献

- [1] L.J. Moore, F.A. Moore, S.R. Tadd, S.L. Jones, K.L. Turner, B.L. Bass, "Sepsis in General Surgery The 2005-2007 National Surgical Quality Improvement Program Perspective," Arch. Surg. Vol.145, No. 7, pp. 695-700 (2010)
- [2] R.P. Dellinger, et al., "Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008," Intensive Care Med, Vol. 34, pp.17-60, pp.783-785 (2008)
- [3] 森口武史, 平澤博之, 織田成人, 立石義久, "Heart rate variability(HRV)解析による septic shock 発症の予知に関する検討," 日本臨床, Vol. 62, No. 12, pp.2285-2290 (2004)
- [4] S. Ahmad, T. Ramsay, L. Huebsch et al., "Continuous Multi-Parameter Heart Rate Variability Analysis Heralds Onset of Sepsis in Adults," PLoS one, Vol. 4, No. 8, e6642, Aug. (2009)
- [5] 横田康成, 白井邦博, 河村洋子, 松丸直樹, "心拍変動を指標とする敗血症発症の検知," BPES2010 第 25 回生体・生理工学シンポジウム論文集, pp.243-246 (2010)
- [6] Y. Yokota, Y. Kawamura, N. Matsumaru and K. Shirai, "Premonitory Symptom of Septic Shock in Heart Rate Variability," Proceedings of the 5 th Kuala Lumpur International Conference on Biomedical Engineering and 8 th Asian-Pacific Conference on Medical and Biological Engineering, Kuala Lumpur, Malaysia, June (2011)
- [7] 河村洋子, 横田康成, 松丸直樹, 白井邦博, "心拍変動解析のための異常心拍とトレンドの除去法," 信学技報, MBE2010-54, pp.103-108 (2010)
- [8] S. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A.C. Barger, and R.J. Cohen, "Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-to-Beat Cardiovascular Control," Science, Vol. 213, pp.220-222 (1981)