

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462749

研究課題名(和文) 整数心拍数・呼吸数変動の非線形解析によるICU入室患者の重症度と転帰の判定

研究課題名(英文) Outcome and severity prediction of critically ill patients by complexity analysis of integer heart rate or respiratory rate stored in bed-side monitor

研究代表者

遠藤 裕 (Endoh, Hiroshi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：90168831

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：病的状態になると生体信号はより単純化すると報告されている。集中治療部のベッドサイドモニターに記録・保存されている心拍数データに対して複雑性解析を行い、転帰・重症度予測の可能性を検討した。敗血症における検討では、24時間心拍数(1分ごと計1440個)の複雑性指標とAPACHE II及びSOFAスコアと有意な高い相関を認めた。蘇生後24時間以内の転帰予測の検討では、心拍数の変動がより複雑になると、良好な転帰が期待されることが示された。以上、成人のICU入室患者において、ベッドサイドモニターが記録する心拍数の変動により、重症度や転帰の予測が可能であることが示された。

研究成果の概要(英文)：It is recently described that bio-signals are getting more simple, regular, and predictable in pathological state. We studied whether complexity analysis of integer heart rate (1440data/day) measured with Bed-side monitor could predict severity or outcome in ICU settings. In septic patients, there were significant correlations between multi-scale entropy (MSE) and APACHE II score or MSE and SOFA score. In post resuscitation patients, MSE, approximate entropy, and Detrended fluctuation analysis of integer heart rate of first 24hours after return of spontaneous circulation in good outcome patients were significantly higher those in poor outcome patients. Thus, less variability of integer heart rate strongly indicates more serious state or poor outcome.

研究分野：集中治療

キーワード：ベッドサイドモニター 整数心拍数 非線形解析 複雑性解析 重症患者 重症度予測 転帰予測

1. 研究の背景

(1) 従来、生体は外部環境の変動に対して内部環境を一定にする生理学的な制御システム(恒常性)を有し、安定した生理学的状態とはその変動が少ない状態であるとされて来た。例えば、心拍数や血圧はその平均値が生理的な範囲にあり、更に平均からの偏差が少ない状態が生理学的に安定した健康的な状態と考えられて来た。

(2) 近年、生理学的に安定した状態とは生理学的な揺らぎや細かな変動による複雑性が存在している状態であり、病的状態や加齢ではこの複雑性が減少、生体信号はより単純かつ予測可能になることが報告されている(JAMA1992;267:1806-9)。Goldberger は、健康状態にある生体信号は、非定常的、非線形的、フラクタル構造、非平衡的な特性を有し、逆に、これら指標の喪失は病的状態や加齢を意味するとして(Lancet 1996;347:132-4)。

(3) 現在、肺、血管系、神経系の構造だけではなく、生体信号の多くがフラクタル構造(繰り返し構造)を有することが知られている。実際に、心電図 RR 間隔(Circulation 1997;96:842-8, Circulation2000;101:47-53 等々)、体温(AmJ Respir Crit CareMed 2006;174:290-8)、血圧(Crit Care Med 2000;28:2051-7)、脳波、血糖値(Crit Care Med2010;38:849-54)、ホルモン分泌(Crit Care Med2005;33:512-9)、脳圧(Crit Care Med 2006;34:87-95)、呼吸数(Crit Care Med 1998;26:1817-23, J trauma 2010;68:1310-6)などの様々な生体信号の複雑性の減少と重症度や転帰との関連が報告されている。

(4) 一方、自律神経バランスを反映するとされる心拍変動(Heart Rate Variability :HRV) は、主として心電図の RR 間隔の周波数分析を用いた評価により、周術期の合併症や転帰を予測する有用な手段として報告されている。しかし、周波数分析を行うには、データの補間と再サンプリング等の数学的操作が不可欠であり、この煩雑性により、一部の集中治療部(ICU)や手術室内の応用に留まっている。

今回、ベットサイドの生体モニターが表示する整数心拍数や整数呼吸数の変動から ICU 入室患者の重症度と転帰予測が可能ではないかと考えた。

(5) 複雑性(非線形)解析は「複雑さ」を評価する解析方法であり、大きく分けるとエントロピー - 解析とフラクタル解析に分けられる。エントロピー - 解析に基づく指標として、Approximate Entropy (ApEn)、Sample Entropy (SampEn)、Multiscale Entropy (MSE)等が、一方フラクタル解析に基づく指標として、Hurst 指数、Detrended Fluctuation Analysis(DFA)、Power Law、Multifractal Analysis 等がある。

エントロピー - 解析では、得られた値がゼロに近ければ、その時系列データは規則的で予測可能であり、反対にゼロよりも大きければ不規則で予測不可能とされている。一方、フラクタル解析では、時系列データは2次元(時間をX軸、値をY軸とする)の広がりを持つことから、値が2に近づくほど複雑、1に近づくほど単純と判定される。

ApEn は外部刺激の影響が少ない状況(定常状態)において、少ないデータ数(n=100~900)の場合に適し、一方、DFAは外部刺激が多い環境(非定常状態)の解析に適しているものの、大きなデータ数(8000個以上)が必要とされている。MSE はデータを1~20個(scale factor)ごとの平均に基づき作成された時系列データに対してSampEnを算出、scale factor をX軸、scale factor ごとのSampEnの値をY軸にプロットして複雑性の変化を評価する方法である。

実際には、それぞれの指標の特性を理解した解析が重要である。

2. 研究の目的

ICUの生体モニターに測定・記録保存した心拍数(integer HR)、呼吸数(integer RR)のトレンド(時系列データ)に対して、複雑性の指標を算出、重症度スコアや転帰との関連を解析、整数バイタルインの複雑性解析による重症度と転帰の評価が可能であるかを検討した。

3. 研究の方法

(1) 敗血症患者における重症度予測

敗血症で入室した成人 41 名(平均 65 ± 16 歳)を対象とし、生体モニターに保存された整数呼吸数 (integerRR:iRR) と整数心拍数 (integerHR:iHR) のトレンドデータについて解析した。但し、調節人工呼吸管理中の患者は除外した。複雑性の指標として ApEn を算出した。ICU 入室 24 時間及び全 ICU 入室期間中の iRR と iHR の ApEn と一般的な入室時の重症度の指標である APACHEII スコア、日々の重症度の指標である SOFA スコアとの相関について検討した。

(2) 蘇生後脳症における早期の転帰予測

当院救急外来で自己心拍が再開した院外心停止患者を対象とした。ICU 入室 24 時間における 1 分間隔の 1440 個の integer HR に対して、複雑性指標として、ApEn、MSE (scalefactor1 ~ 10)、及び DFA を算出した。また、6 心拍ごとの標準偏差(STD)を算出した。転帰は入室 2 週間後の Glasgow Outcome Scale(GOS)1 ~ 2 を転帰良好群(G 群)、GOS3 ~ 5 を転帰不良群(P 群)とし、単変数解析及多変数解析、ROC 解析を行った。

4. 研究成果

(1) 敗血症患者における重症度予測

26 名が対象となった。ICU 入室日数は平均 13 ± 10 日、4 名が ICU 入室中に死亡した。全入室期間中の RRi 及び HRi の ApEn と APACHEII スコア間に、それぞれ $R=-0.4$ 、 $R=-3.4$ の有意な相関($p<0.05$)を認めた。更に、RRi 及び HRi の ApEn と最大及び平均 SOFA スコア間についても、それぞれ $R=-0.54$ 、 $R=-0.54$ 及び $R=-0.32$ 、 $R=-0.32$ の有意な相関を認めた($p<0.05$)。

一方、ICU 入室 24 時間の iRR と iHR については、APACHEII 及び SOFA スコア間に有意な相関を認めなかった。

また、ICU 生存例(37 例)と死亡例(4 例)における比較では、全入室期間中の RRi と HRi の ApEn は、それぞれ 1.78 ± 0.30 vs 1.27 ± 0.33 、 0.83 ± 0.42 vs 0.44 ± 0.21 、いずれも有意な違いを認めた($p<0.05$)。

以上、ApEn の低下は複雑性の低下を意味しており、iRR 及び iHR の ApEn と APACHEII 及び SOFA スコア間の有意な負の相関、更に、死亡例における iRR 及び iHR の ApEn の有意な低値はいずれも複雑性の低下がより重症度が高い病態を示唆された。

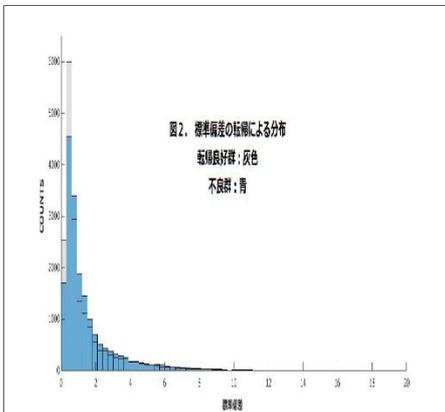
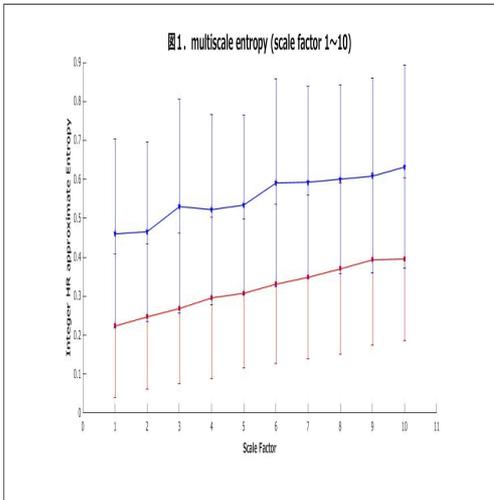
(2) 蘇生後脳症における早期の転帰予測

26 名が対象となり、G 群と P 群はそれぞれ 13 名であった。年齢、APACHEII 及び SOFA スコアに有意差を認めず、複雑性指標のすべてに有意差を認めた(すべて $p<0.05$)。MSE の scale factor ごとの entropy 変化を図 1 に示した(青:転帰良好群 vs 赤:転帰不良群)。P 群の STD はより低値な分布を示した(図 2)(灰色:転帰良好群 vs 青色:転帰不良群)。

多変数解析では有意な因子を認めなかった。ROC 解析では、ApEn と MSE の AUC は 0.82 と 0.79 であった(いずれも $p<0.05$)。

以上、蘇生脳症における自己心拍再開 24 時間の早期の整数心拍変動の複雑性解析により、転帰の早期予測が可能であることを示唆された。

結論として、ICU において、日常的にルーチンに行われている生体モニターが表示する 1 分間ごとの心拍数や呼吸数の変動により、重症患者の重症度と転帰の予測が可能であることが示された。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、究分担者及び連携研究者には
下線)

(雑誌論文) (計 0 件)

(学会発表) (計 4 件)

(1) 心停止患者における自己心拍再開24 時間
以内の心拍変動解析による転帰予測
遠藤裕、本多忠幸、新田正和、本田博之、星野
芳史、上村夏生、林悠介、鈴木友康
デジタルポスター発表(一般)
第 44 回日本集中治療医学会学術集会。
2017 年 3 月 9 日,教育文化会館(北海道札幌市)

(2) 敗血症における心拍変動の Deceleration
Capacity と Acceleration Capacity を用いた重症

度と転帰予測

遠藤裕、岡部康之、上村夏生、新田正和、林悠介、
渡邊要、本多忠幸、本田博之

ポスター発表(一般)

第 43 回日本集中治療医学会学術集会

2016 年 2 月 12 日,神戸ポートピアホテル(兵庫
県神戸市)

(3) 心拍変動の deceleration capacity による蘇生
後脳症の早期の転帰予測

遠藤裕、上村夏生、普久原朝海、渡邊要、本多忠
幸、林悠介、新田正和、本田博之

口演発表(一般)

第 43 回日本救急医学会総会・学術集会

2015 年 10 月 21 日, 東京国際フォーラム(東京
都千代田区)

(4) 近赤外線酸素モニタ - を用いた脳自己調
節能の評価

遠藤裕、本多忠幸、大橋さとみ、山口征吾、林悠介、
本田博之

ポスター発表(一般)

第 42 回日本集中治療医学会学術集会

2015 年 2 月 10 日,ホテル日航東京(東京都港
区)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

遠藤 裕 (ENDO, Hiroshi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号: 90168831

(2) 研究分担者

新田 正和 (NITTA, Masakazu)

新潟大学・医歯学総合病院・准教授

研究者番号: 90375791

(3) 連携研究者

なし