

博士論文

ウェーブレット変換を用いた
胎児心拍変動解析

東北大学医学部産科婦人科学教室

木村芳孝

①

博士論文

ウェーブレット変換を用いた
胎児心拍変動解析

東北大学医学部産科婦人科学教室

木村芳孝

1. 序論

1985年 Akselrod らが、イヌの心電図R-R間隔変動に対し、高速フーリエ変換 (FFT) を用いて周波数解析を行い、自律神経系活動と周波数帯域のLF、HFピークとの関係を指摘して以来、心拍変動の周波数解析が盛んに行われるようになった¹⁾。胎児領域に於いても、周波数解析を用いた心拍変動の研究が行われるようになり、胎児仮死への応用も試みられてきた^{2) 3) 4) 5)}。

これらの研究を通して次第にLF、HFピークそれ自体が時間に変動している可能性が指摘されだし、安静時、運動時等の状態変動に伴う変化、睡眠状態での変化、サーカデアリズムとの関連等々が研究されるようになった⁶⁾。LF、HFのピーク、しいてはそれを含むLF領域、HF領域がどのように調節されているのか。これに対する最初の報告は、Ivanovらの1996年の論文によりなされた⁷⁾。かれらは、成人の心電図R-R変動に対し時間周波数解析の一方であるウェーブレット変換を用い、HF領域の時間変化構造を調べた。その時間変化の振幅分布が正常では個人によらず全てほぼ完全に同一でありガンマ分布をとること、しかし、睡眠中の分布構造はsleep apnoea例で変化すること、他の周波数領域でもガンマ分布をとることを報告している。ここでは、胎児心拍周波数成分のLF領域に着目し、ウェーブレット変換を用いその時間変動と統計分布構造を調べ、胎児に於いても同じ事が成り立つか、いつからその分布構造をとるか、どんな時にそれが崩れるかを調べた。併せて胎児仮死への臨床応用を試みた。

2. 方法・対象

東北大学付属病院産婦人科外来を受診した妊娠17週から40週までの正常妊婦で協力の得られたもの40例を正常群とした。また、臍帯血酸素分圧が20 mmHg未滿を確認した17例を胎児仮死群とした。ただし、臍帯血酸素分圧は、母体腹壁から採血 (胎児採血) したか、または、帝王切開時臍帯血により確認した。これら17例のうちPHが7.2以上の10例を低酸素群とし、それ未滿の7例をアシデミア群とした (Table 1)。

データ収集法

正常群については午前9時から午後3時までの時間帯でデータを収集した。このうち、24時間の観測時間をしたものは、3例あった。また、胎児仮死群では、採血の時間になるべく近い時間を観測時間に選んだ。

安静半仰臥位の母体腹壁腹壁に 1.15 Mz 超音波トランスジューサ (COROMETRI CS社製、URTRASONIC TRANSDUCER5700) を取り付けた。陣痛計で陣痛を監視しながら、8000心拍 (約60分) 以上の胎児心拍を計測、高精度自己相関法を用い胎児心ドプラ信号間を求め、胎児心拍変動時系列を得た。この時系列は、直接またはオフラインでマイクロコンピュータ (NEC社製、PC-9801NA/A) に入力した。

解析方法

対象の時系列は8000心拍以上とした。

(1) 前処置

雑音は、直前10データの平均値Mの整数倍で欠落したものについては、その間隔を整数倍で割ったもので補完した。その他の場合は除去した。0.3秒毎にBerger法を用いて再サンプリングを行った (Fig. 7)。

(2) ウェーブレット変換

一般にウェーブレット変換は、時間域・周波数域に局在する関数 $g(t)$ (Mother wevelet 関数) をスケーリングパラメータ a とシフトパラメータ b によって拡大、シフトして出来るウェーブレット関数群 $g_{a,b}(t)$ と入力信号 $s(t)$ の内積として次の式で定義される。

$$S(a, b) = \langle g_{a,b}(t) | s(t) \rangle$$

但し、

$$g_{a,b}(t) = g(t/a-b) / \sqrt{a}$$

Mother wevelet 関数は4次のスプライン関数を用いた。

ここで、スケーリングパラメータ a は、抽出する周波数帯を与える。大きい a は高周波数を表す。 a は離散ウェーブレット変換では2の中剰をとる。 a は1/32とした。従って抽出した周波数帯は $1/(32 \cdot 0.3) = 0.104$ Hz を中心とする周波数帯となる。シフトパラメータ b は時間経過を意味し非負整数値。

$S(a, b); b = 0, 1, 2, 3, 4, \dots$

という時系列を $s(t)$ のクラス $1/a$ と呼ぶ。ここでは、クラス 32 を求めたことになる。

多重解像度解析を使い分解数列をタップ数 41 として近似し、逐次 1 つおきにダウンサンプリングしながらクラス 32 を求めた。従って、横軸は、 $0.3 \cdot 32 = 9.6$ 秒間隔の時間軸となる。

$S(1/32, b)$ の絶対値の 3 次の移動平均をこのクラスの振幅を示す時系列とした (Fig. 1)。

(3) 振幅分布の作成

導出したクラス 32 の振幅の時系列の 0 から最大値までを 100 当分し、それぞれの区間に入る点の数の頻度分布を調べた。最大値は観測された時間内であった。従って、分布の横軸は時系列の最大値を 100% としたときの振幅の%値である。得られた分布は、バンドエッジ 0.1π のローパスフィルターを用い平滑化した。縦軸は分布の度数最大値の逆数を掛け標準化した。従って分布は相対頻度となる (Fig. 2)。振幅時系列の最大値と平滑化された分布の最多度数をとる%値の積を、振幅の標準化された最多頻度値 (以後最多頻度値と呼ぶ) とした。

(4) 統計的処理

分布関数の適合度検定には Piasson の適合度検定を用いた。また得られたパラメータの有意差は Kruskal-Wallis の検定により、その他の統計量は t 検定によって行った。

3. 結果

最多頻度値は、週数とともに増加した。妊娠 26 週から 34 週に限定した場合、正常例 0.365 ± 0.04 に比べ低酸素例では 0.268 ± 0.027 と値の低下が見られた。アシデミア例は 0.110 ± 0.028 であり正常例、低酸素例に対し値の低下が見られた。これらは全て危険率 0.05 で有意だった (Fig. 3)。

正常群のクラス 32 の分布は全て $b = 0.12$ 、 $\nu = \text{Log}(N) - 1$ のガンマ分布に危険率 0.05 で有意に適合した。ただし、 N は分布の最大値をとる横軸の値、 Log は自然対数とする (Fig. 4)。 ν の妊娠 17 週から 20 週の平均は 1.61、妊娠 21 週から 25 週の平均は 1.61、妊娠 26 週から 40 週の平均は 1.57 で各週数群間には有意な違いはなかった。低酸素群では全例に於いて 0.05 の危険率で上記ガンマ

分布に適合を示し、 ν の平均値は1.513であった。これは、妊娠26週以降の正常群の ν と有意差はなかった。アシデミア群ではガンマ分布と有意な適合を示したのは5例であった。他の2例は適合を示さなかった。上記の式より計算した ν の平均は0.766で正常群、低酸素群それぞれと有意差が認められた (Table 2、3)。

Fig. 5は同一胎児の朝、昼、夕、夜の約6時間毎の分布を調べたものである。 ν が、それぞれ近い値を示したことが分かる。これらの分布は統計的には区別できず、同一のものと見なせた。他の2例も同様であった。

4. 考察

ガンマ分布構造は、妊娠17週から成立していた。また、そのパラメータ ν は個体、観測時間帯、妊娠週数によらず一定であった。この分布が成人のみならず、胎児の妊娠初期から見られたことは生体循環調節機構にとってきわめて基本的な特性であることを示している。ガンマ分布は非線形関係からのみ導かれる事から、循環調節機構の非線形構造が、生体にとって本質的な役割を示すと考えられる。

パラメータ ν が週数によらず一定値1.6をとることは、クラス32に関し最大頻度をとる振幅と最大振幅の比が14:100で一定であることを示している。このような空間的振幅の最大値が時間的な最多頻度値を規定する関係が、フラクタル構造を形成する原理となり、上記のパラメータの時間普遍性を保証することになると考えられる。

クラス32は、0.1 Hzの周波数帯域に対応している。胎児心拍変動でも成人同様、LF領域は0.1付近のピークを中心とした、交感神経主体とし自律神経により調節される周波数領域として定義可能であることが知られている⁸⁾。従ってクラス32の変動は交感神経を主体とした胎児自律神経系の変動を表すものと考えられる。一方、ガンマ分布は、不規則課程の ν 個の対数和の分布の構造を持つ。これは、刺激と感覚が対数関係にあることに関係すると思われる。すなわち中枢からの刺激が効果器で ν だけ蓄積されてクラス32の変動として現れるためと考えられる。一度に興奮出来る量と定常状態での効果器の反応する蓄積量が生体調節機構の効果器の閾値として決まっているため上記パラメータの時間普遍性が導かれると考えられる。アシデミア群でこれらの関係が変化したことは、従って重症の仮死状態で中枢からの刺激と循環調節の関係が変化したためと考えられる。これには、①仮死で弱まった中枢からの刺激に対し、定常時の閾値をさげ最悪の

状態に対処しようとする循環調節機構の働きか、また、②単に機質的变化のため、調節を受けていない効果器それ自体の発現である小さな変動が普段は最大頻度値として現れ、時々大きな最大振幅値が緊急事態に対する別の調節機構によって現れたための2つの理由が考えられる。 ν が整数値をとらない事の意味は不明である。しかし、これは、中枢からの刺激と循環調節機構がフラクタル性を有することを意味するためと推察される。

クラス32の最多頻度値が、正常例で週数によって明確な増大を示し、妊娠26週から34週までの胎児仮死例では、仮死の重症化に対して有意な低下を示した。現行の胎児仮死モニターはこの週数では適用に限界がある。また、新生児脳麻痺に、この週数の胎児仮死の関与が大きいと考えられるようになって来ており最多頻度値が臨床面に於いても重要な働きをすると考えられる⁹⁾。

ウェーブレット変換の心拍変動の解析は、時系列の非線形特性の解析、特にカオス、フラクタル構造解析に有用と考えられている¹⁰⁾。他の、時間周波数の手段には、SFFT、ウェゲナー分布などがある。ウェーブレット変換は、これら方法と比べ、時間分解能に優れ、フラクタル構造の解析に優れている。ウェーブレット変換はSFFTに対し周波数分解能が落ちる。しかし、これは、時間分解能が優れていることを示している。周波数ウィンドウと時間軸ウィンドウの相対性により、これらの長さの積が一定であるからである。また、ウェーブレット変換は、Mother wavelet functionの拡大・縮小を前提にしている。2重の自己相関を前提にするウェゲナー分布や、一定のウィンドウを掛けるSFFTに比べ、自己相似性の解析に適している。Ivanovらの、上記論文ではクラス8を呼吸性変動(HF)の時間変化として捉え、その振幅分布を調べている。彼らは、Mother waveletとしてガウス型関数を用い、また、クラスの振幅を求めるのに、Hilbert変換を用いている。Mother wavelet functionの性質が解析対象にマッチしているかどうか変換の精度に大きな影響を与える。しかし、特定の時系列に対しどのMother wavelet functionが最適化を決める一般的アルゴリズムは無い。連続ウェーブレット変換ではガウス型を用い、今回のような、離散ウェーブレット変換には4次のスプライン関数を用いることが多い。これらは、演算系が比較的短く、関数形が三角関数の局所化した形に近く、時間周波数の解析ウィンドウの面積が小さいからである。Hilbert変換を振幅導出に用いなかったのは、計算のアルゴリ

ズムの複雑化を避けるためである。今回用いた、絶対値の3次の移動平均をとる方法は、交流回路論に於ける交流の実行値を求めることに当たる。分布の横軸は、もとのクラスの最大振幅を基準とした%値を用いた。これは、Ivanovらの分布の最大値で標準化する方法に対し生理的意味の対応がつきやすく、ガンマ分布の特性に依存しない標準化となっており、分布パラメータの決定を容易にした理由と考えられる。従って、最多頻度%値Nから λ を導く式は、単純にガンマ分布の頂点を示す値の式から導かれた。

データは胎児心ドプラ信号間隔を用いた。ドプラ信号間隔は 1000 Hz でサンプリングされた原信号を14 Hz でエンベロープをとり、1.0 から 1.5 を時定数にもつ高精度自己相関法にて導出している。これは、ほぼ 0.6 Hz 付近をカットオフ周波数にもつローパスフィルターを時系列に掛けることに相当する。本研究で扱う 0.1 Hz 付近の精度は従って保証されている¹¹⁾。実際、AR法を用いた胎児心電図R-R間隔とのこの領域の積分値との相関は 0.994 であり、本研究の精度的正当性を示している。

ガンマ分布などの心拍変動時系列のフラクタル性の詳しい構造を解明する事により、中枢からの刺激と循環調節機構の詳しい非線形構造が解明される可能性が開けた。今後、これらの臨床面での応用と、フラクタル性を軸に、この非線形構造の解明の可能性が期待される。

文献

- 1) S. Akselrod, D. Gordon, D. C. Sannon, A. C. Bager & R. J. Cohen: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control, *Science* 213:220-222, 1981.
- 2) E. Ferrazzi, G. Pardi, P. L. Setti, M. Rodolifi, S. Civardi & S. Cerutti: Power spectral analysis of the heart rate of the human fetus at 26 and 36 weeks of gestation, *Clin. Phys. Physiol. Meas.*, Vol. 10, Suppl. B, 57-60, 1989.
- 3) M. Y. Divon, Sze-Ya Yeha, E. Z. Zimmer, L. D. Platt, E. Paldi & R. H. Paul: Respiratory sinus arrhythmia in the human fetus, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 151, 425-428, 1985.
- 4) M. Y. Divon, H. Winkler, Sze-Ya Yeh, L. D. Platt, O. Langer, & I. R. Merkatz: Diminished respiratory sinus arrhythmia in the asphyxiated term infants, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 155, 1263-1266, 1986.
- 5) J. Karin, M. Hirsch & S. Akselrod: An Estimate of Fetal Autonomic State by Spectral Analysis of Fetal Heart Rate Fluctuations, *Pediatr Res* 34, 134-138, 1993.
- 6) 矢永尚士: ホルター心電図における自律神経機能研究面から、*JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY* VOL. 12, n0.1, 1992.
- 7) P. C. Ivanov, M. G. Rosenblum, C. -K. Peng, J. Mietuse, S. Havlin, H. E. Stanley & A. L. Goldberger: Scaling behaviour of heartbeat intervals obtained by wavelet-based time-series analysis, *Nature*, Vol 383, 26, september, 323-327, 1996.
- 8) Y. Kimura, K. Okamura, A. Yajima: Power spectral analysis for autonomic influences in heart rate and blood pressure variability in fetal lambs, *Am. J. Physiol.*, 271, (Heart Circ. Physiol. 40), H1333-H1339, 1996.
- 9) 荒木勤、米山芳雄: 胎児脳障害発生因子の検討、*日本産婦人科学会雑誌、研修医コーナー*、47巻、7号、131-138、1995.
- 10) J. A. Crowe, N. M. Gibson, M. S. Woolfson & M. G. Somekh: Wavelet transform as a potential tool for ECG analysis and compression, *J. Biomed. Eng.*, Vol. 14, May, 286-272, 1992.

1 1) Y. Kimura, K. Okamura, A. Yajima: Spectral analysis of beat-to-beat intervals of the fetal heart obtained by doppler ultrasound, Gynecol Obstet Invest, 41, 5-9, 1996.

Table 1 低酸素群、アシデミア群の週数、血液ガス所見。平均値±標準偏差で示してある。

週数平均はいずれも妊娠31週で有意差は無かった。PH、酸素分圧は定義を満たしている。二酸化炭素分圧はアシデミア群で上昇傾向を示したが有意差は無かった。

Table 2 妊娠週数の変化に伴う ν の変化。

妊娠26週から40週で低下傾向が見られたが、各週数群で有意差は見られなかった。

Table 3 状態による ν の変化。但し、正常群は、上記の妊娠26週から40週までの正常群とした。

正常群の平均妊娠週数は、31週であった。 ν は、正常群に対し低酸素群で変化せず、重症胎児仮死であるアシデミア群で有意に低下した。

Table 1. Blood gas values and gestational age of hypoxemia and acidemia group.

State of fetus (number)	hypoxemia group (10)	acidemia group (7)
Gestational age (weeks)	31.5±3.6	31.0±4.6
PH	7.28±0.02	7.08±0.04
PO ₂ (mmHg)	11.4±4.7	12.5±4.5
PCO ₂ (mmHg)	56.7±7.7	58.8±18.9

Table 2. Gestational variance of ν .

Gestational age (weeks)	number	ν (mean±s.e.)
17w-20w	10	1.61±0.05
21w-25w	17	1.67±0.08
26w-40w	13	1.54±0.61

Table 3. State variance of ν .

Gestational age (weeks)	number	ν (mean±s.e.)
normal	13	1.54±0.61 ⁺
hypoxemia	10	1.51±0.05 [*]
acidemia	7	0.77±0.24 ^{*+}

(Values are expressed as the mean±SEM. *, +; p<0.05.)

Fig. 1 (a) は得られた正常胎児例の 900 秒分のタコグラム。(b) は上段に対応するクラス 3 2 の 5952 秒分のタコグラムを示す。

Fig. 2 (a) はクラス 3 2 の変動を、(b) は、(a) の縦軸の最大値を 100 とし、0 から最大値まで 100 当分、横軸を度数分布にしたもの。(c) は、それを縦軸、横軸を逆にして折れ線をつないだものと、平滑化したも。

Fig. 3 左図は、クラス 3 2 の振幅の最多頻度値の週数変化。週数によって有意に上昇している。右図は、最多頻度値の状態変化。全ての群で、妊娠週数を妊娠 26 週から 34 週とした。正常群に対し低酸素群、アシデミア群と有意な減少を示した。

Fig. 4 計測値とガンマ分布。実線は右上方わく内のガンマ分布、ただしパラメータは、最多頻度の%値を N としたとき自然対数を用い、 $\nu = \text{LOG}(N) - 1$ で表される。四角いドットは計測値。

Fig. 5 分布の時間変化。%値の大きい部分での変化が見られるが、 ν はほぼ一定値をとった。

Fig. 1

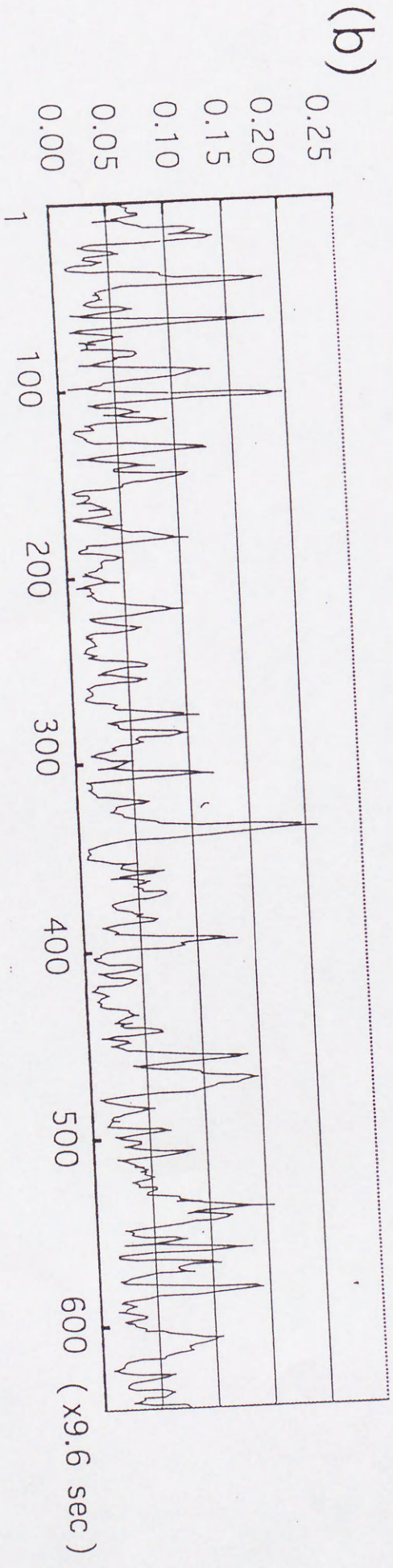
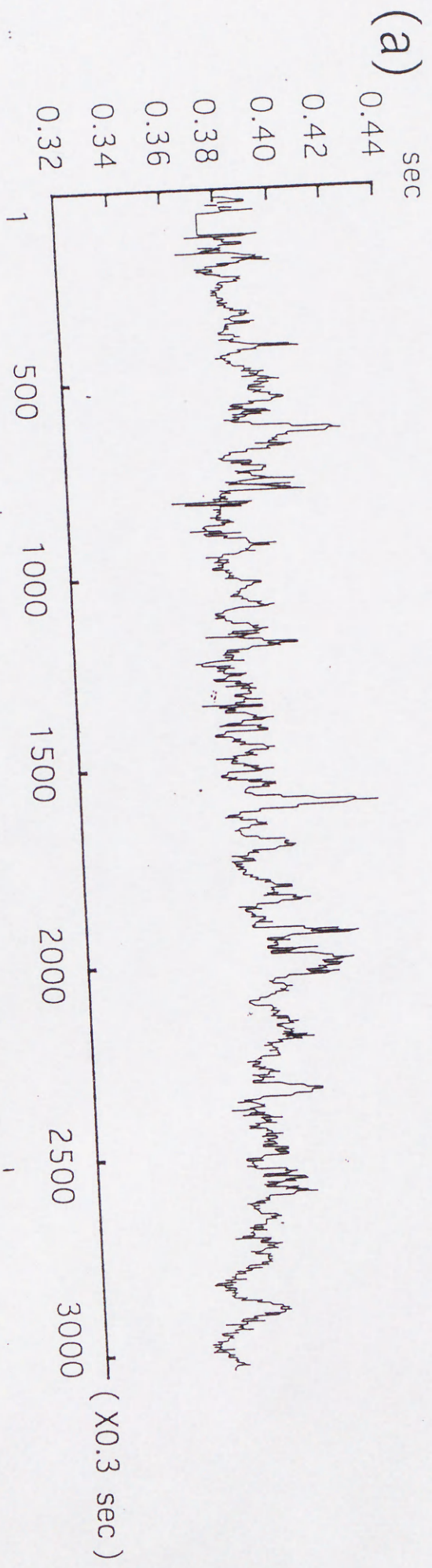
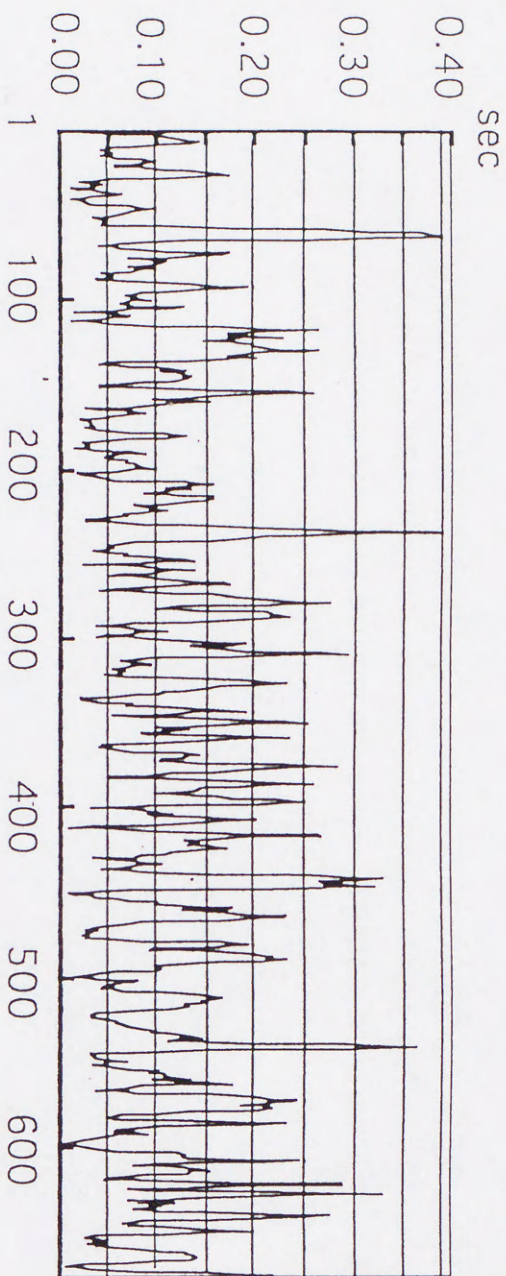
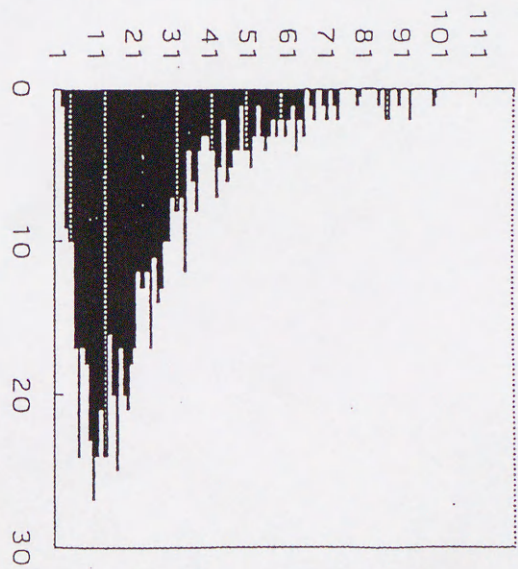


Fig. 2

(a)



(b)



(c)

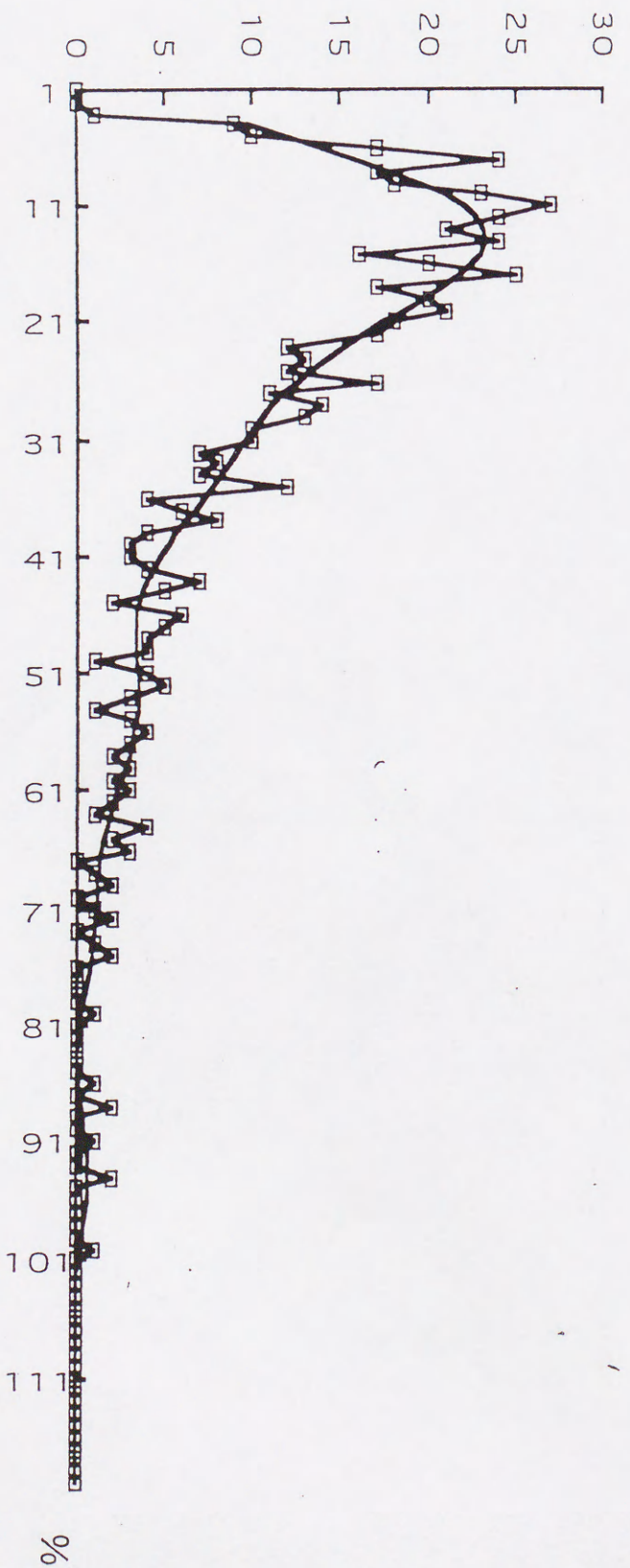
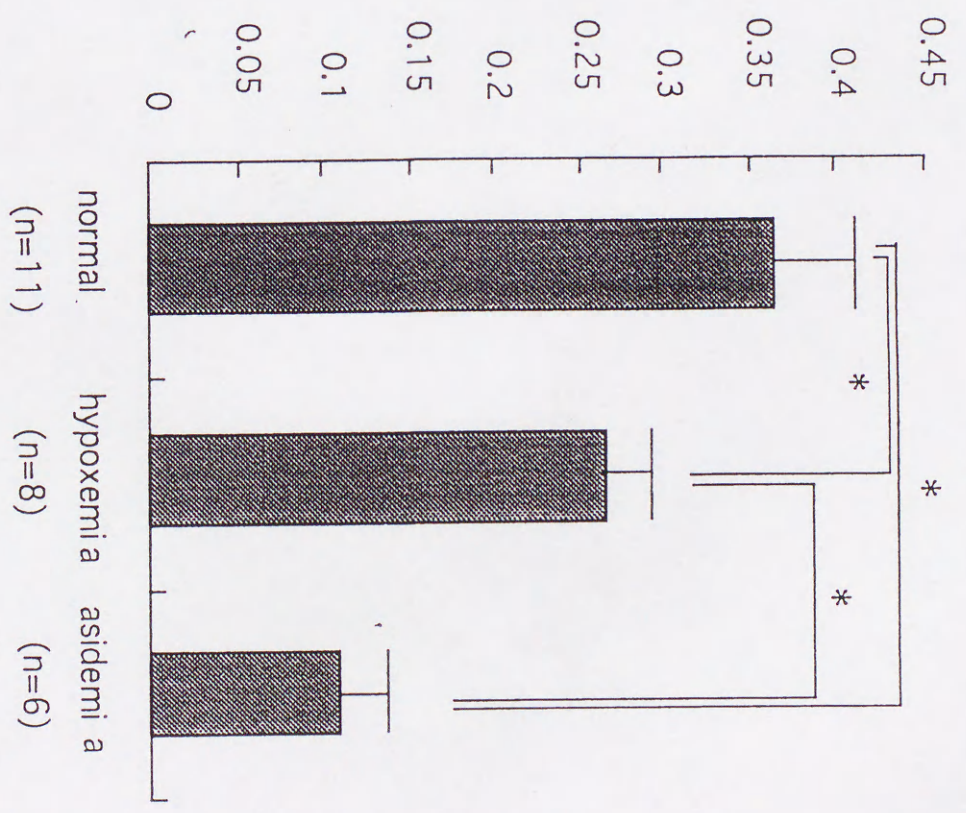
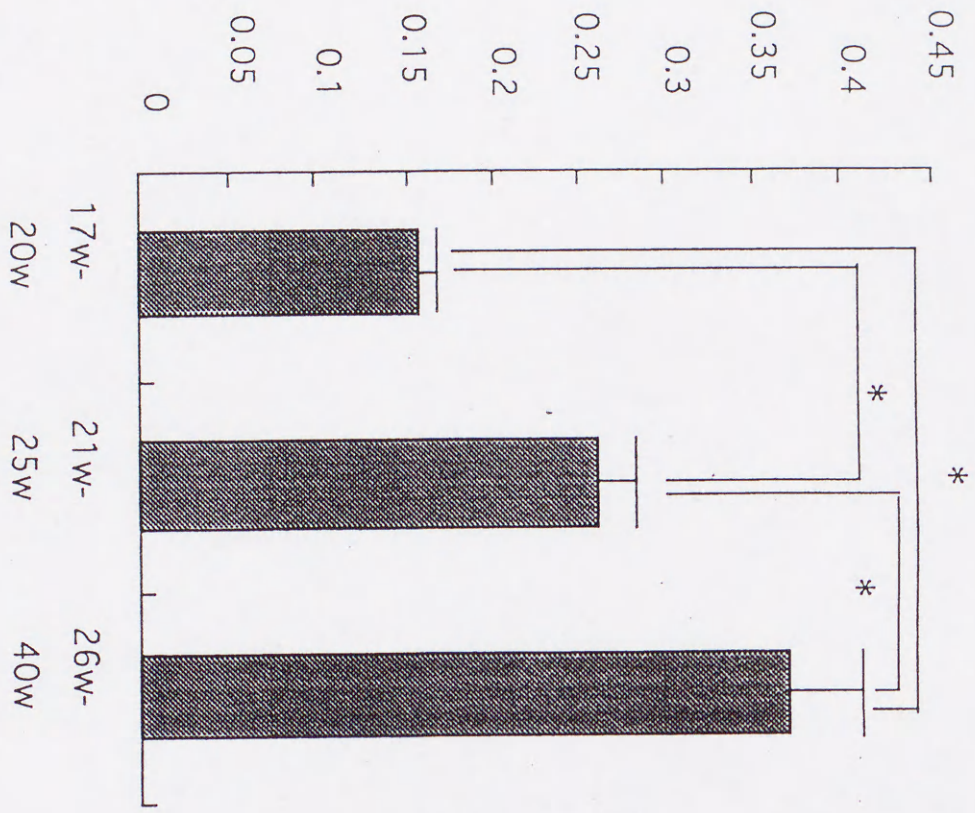
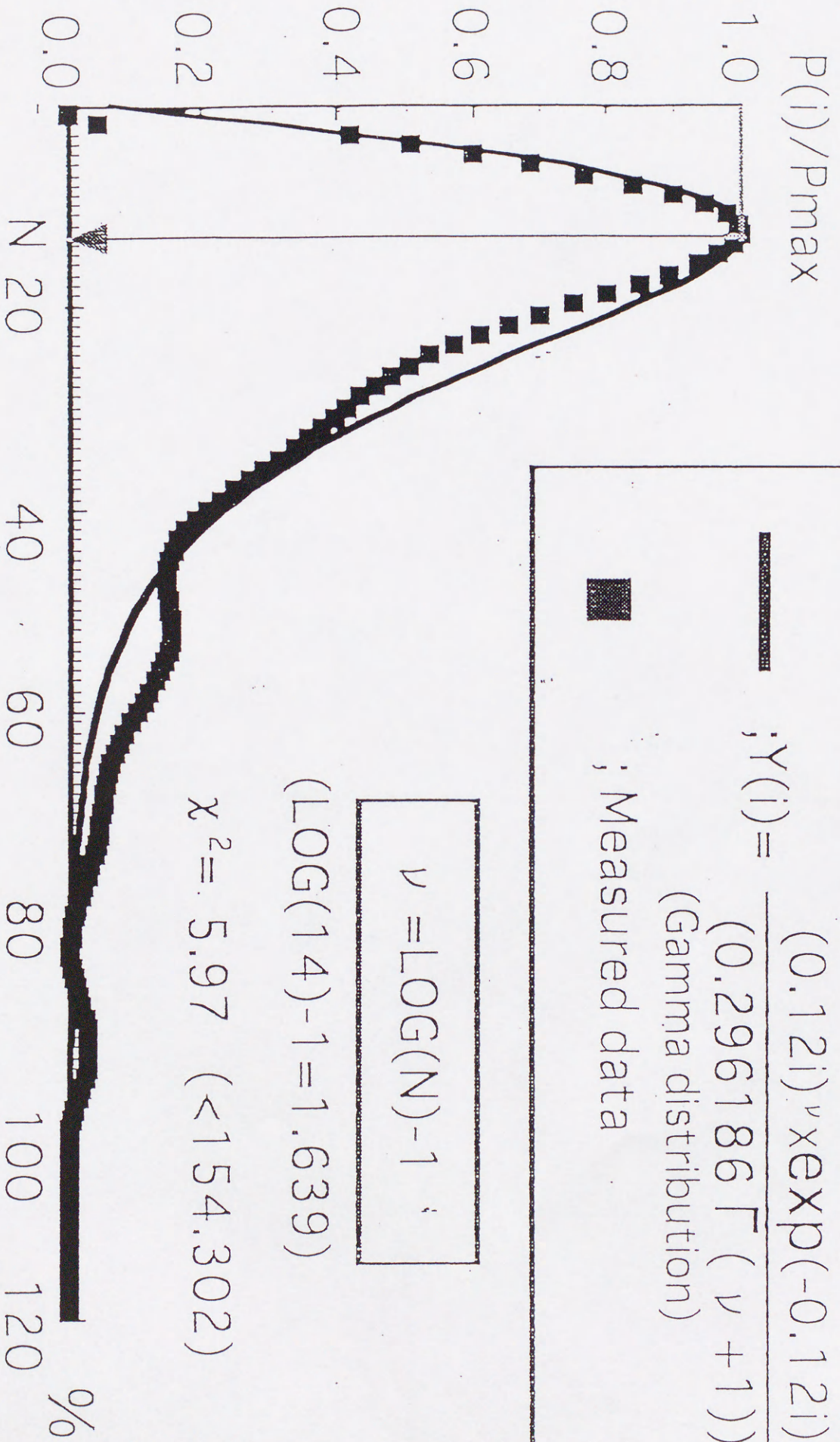


Fig.3



(* ; p<0.05)

Fig. 4



$$Y(i) = \frac{(0.12i)^\nu \exp(-0.12i)}{(0.296186 \Gamma(\nu + 1))}$$
 (Gamma distribution)

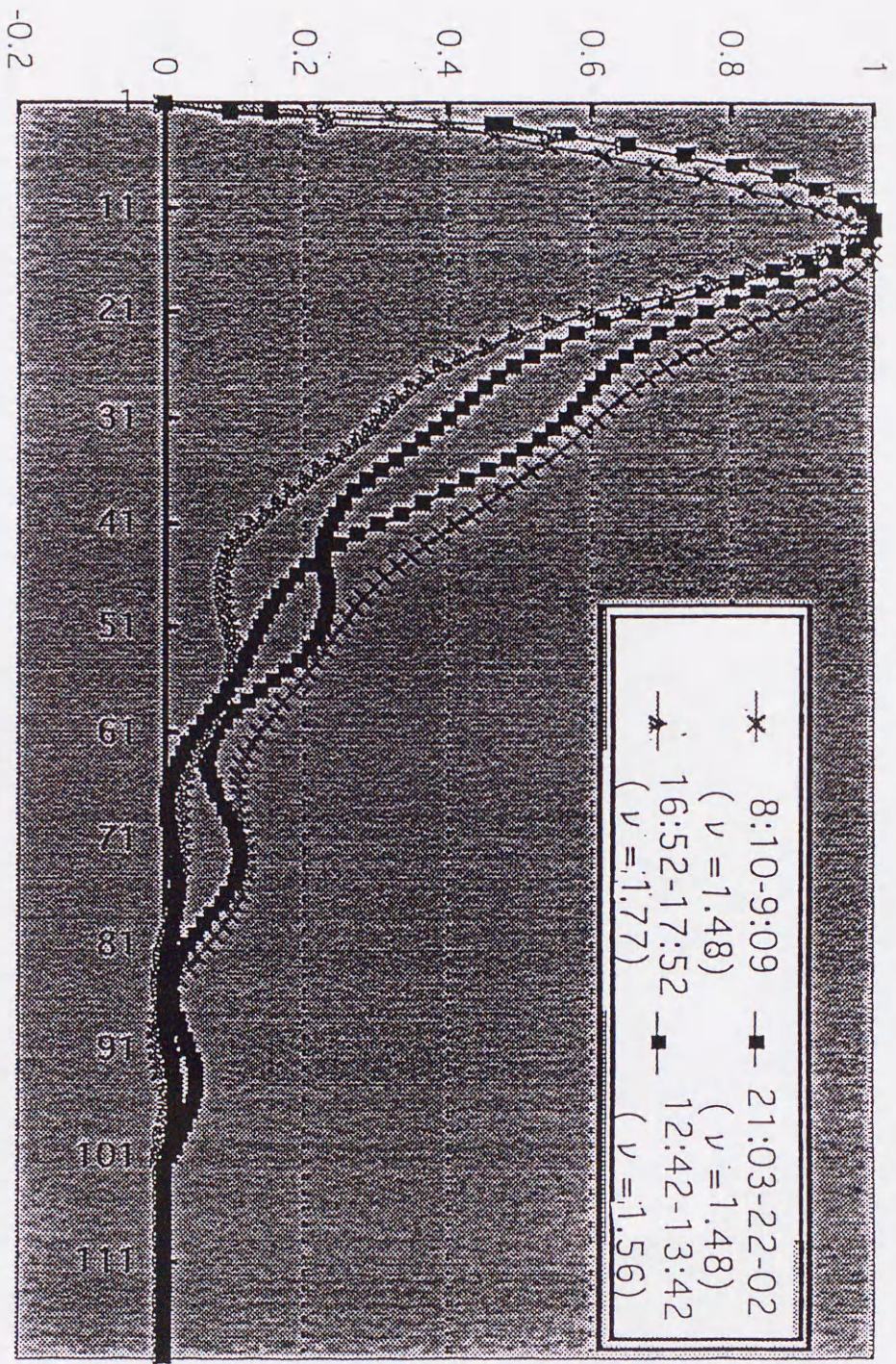
\blacksquare ; Measured data

$$\nu = \text{LOG}(N) - 1$$

$(\text{LOG}(14) - 1 = 1.639)$

$\chi^2 = 5.97 \quad (< 154.302)$

Fig.5 The time variance of distribution





Inches 1 2 3 4 5 6 7 8
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak

Blue	Cyan	Green	Yellow	Red	Magenta	White	3/Color	Black

Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

