

連続 wavelet 変換による 二葉機械弁機能不全の診断に関する研究

学位論文内容の要旨

【背景】人工弁閉鎖音信号は短時間に発生する急激で断続的な周波数の変化を伴う非定常信号であるため、定常信号の周波数解析法である FFT は人工弁音解析には馴染まず、臨床検査法として使用されていない。最近では時間周波数解析の一つである Wigner-Ville distribution(WVD)を用いた検討も報告されたが、臨床的に確立していない。一方で二葉機械弁の弁葉の閉鎖がお互いに非同期で split と呼ばれる心音の分裂像を示し、それが一心拍毎に変動することは既に知られているが、これに注目した弁機能不全診断の報告はない。

【目的】本研究では二葉人工弁閉鎖音の split に注目した、時間-周波数解析による弁機能検査法の確立とその臨床への導入を目的とし、まずこの目的に適った解析法の選択と解析システムの開発を試みた。次に構築したシステムを用いて二葉機能不全弁音を解析し、人工弁音の時間周波数解析による弁機能不全の診断の可能性を検討した。

【予備検討 1】

【対象及び方法】LabVIEW 対応信号処理ツール (SPT)を信号解析に用いて、3種類の周波数成分が混在する 4種類のテスト信号を時間-周波数共同領域解析(JTFA:短時間フーリエ変換(STFT)、Gabor 変換、WVD 及び連続 wavelet 変換(CWT)、adaptive 変換)と連続 wavelet 変換(CWT)で解析し、その結果を比較検討した。

【結果 1】いずれの方法も 3種類の信号を分離しえた。JTFA はいずれも類似した解析結果を示したが、STFT は trade off 現象を、WVD はクロス項などの欠点を認めた。一方、CWT は高周波数スケールでは高い時間分解能を、低周波数スケールでは高い周波数分解能を示した点で JTFA と異なり、trade off やクロス項などの欠点を認めなかった。以上の結果から、解析結果を判定しやすい CWT を本研究の信号解析法として選択した。

【予備検討 2】

【対象及び方法】CWT は、mother wavelet により解析可能な周波数領域が異なることから、本研究の目的に最適な wavelet を選択する予備検討を行った。人工弁音収集には周波数特性が 7kHz までほぼ平坦なエレクトレットコンデンサマイクロホンを信号増幅器に接続した。人工弁音用信号増幅器と A/D 変換器の間に並列に挿入した高音域用バンドパスフィルタ HFF (800~4,000Hz)と低音域用バンドパスフィルタ LFF (300~700Hz)からの 2信号を、WindowsXP 上にインストールした信号処理ソフト(Daq-Win Ver.5.0 L00、エルメック社製)にてサンプリング周波数 10kHz で収録した。信号解析には多数の mother wavelet をサポートしている石川の wavelet 解析ソフト"MEM"を用い、各種 mother wavelet (Mexican hat、Gabor 8、Morlet 原法、及び石川の改変による Morlet wavelet)について SJM 人工弁による大動脈弁置換術症例の同一の人工弁閉鎖音信号を解析し、split の検出しやすさを検討した。

【結果2】各種 mother wavelet の中で、石川の改変による Morlet の wavelet による CWT(Morlet CWT)が最高周波数スケール(5KHz)で最も明瞭に split を検出したことから、本システムによる Morlet CWT を二葉弁閉鎖音解析システムとした。

【本論】

【対象と方法】対象は事前にシネ検査にて弁葉の運動を観察した正常一葉弁(n=10)、正常二葉弁 194 例(大動脈弁置換(AVR)群(n=92:SJM 88、MIRA 1、ATS 2、CM 1)、僧帽弁置換(MVR)群(n=86:SJM 83、ATS 1、CM 1、DM 1)、Bentall 手術群(n=16:SJM 16))と 10 例の機能不全弁(大動脈弁 n=7:SJM 6、CM 1)、僧帽弁 n=3:SJM 3)である。予備検討で構成したシステムを用いて、1例当たり 15~36 心拍分の閉鎖音をデータに Morlet CWT を行い、split の有無、split の間隔(SI)及び各症例内の split 間隔の変動係数(CV)を算出し、対象症例の特徴的所見を検討した。群間の比較は Mann-Whitney U test を用い、多群間の比較には Bonferroni 補正を行った。p-value は全て 0.05 未満で有意差ありとした。

【結果】正常一葉弁では最も周波数の高いスケールで一本の spike を伴う水滴様パターンを認めた。正常二葉弁の 164 例 194 弁は弁種によらず全例で split を示し、SI は心拍毎に変動した。3 群の SI は AVR 群(n=92) $2.072 \pm 1.136\text{ms}$ 、Bentall 群 (n=16) $2.301 \pm 1.163\text{ms}$ 、MVR 群 (n=86) $2.000 \pm 1.053\text{ms}$ で各群間に有意差はなかったが、CV は AVR 群 0.353 ± 0.228 、Bentall 群 0.282 ± 0.167 、MVR 群 0.507 ± 0.254 で、MVR 群で有意に大きかった(それぞれ $p < 0.001$)。このため、これ以後は AVR 群に Bentall 群を加え、正常 AVR 群(n=108、SI $2.106 \pm 1.138\text{ms}$ 、CV 0.343 ± 0.221)として弁位毎に検討することとした。機能不全弁は 10 例中 6 例(AVR 3、MVR 3)で split を認めなかった。残る 4 例(全て AVR)は split を認め、SI は $2.207 \pm 0.837\text{ms}$ 、CV は 0.1382 ± 0.105 で、正常 AVR 群と比較して CV が有意に低かった($p=0.042$)。大動脈弁機能不全の所見を split の消失(split 間隔:0、変動係数:0)もしくは CV の低下として ROC 解析を行った。変動係数のカットオフ値を 0.112 以下とすると、感度 85.7%、特異度 86.9%、精確度 86.1%だった。

【考察】正常一葉弁では見られない split と SI の変動を正常二葉弁全例に認めた所見は弁葉の繊細な可動性による非同期閉鎖によると考えられた。10 例の機能不全弁のうち 6 例に認めた split の消失についての報告はないが、正常弁の所見と比較して明らかに異なることから異常所見とした。一方、大動脈弁位の弁機能不全症例 4 例で認めた CV の低下は Donnersitein らが臨床及び実験的検討で結論した、弁葉が自由に可動するために生じる弁葉の閉鎖の非同期性が、pannus や血栓のために自由な可動が障害されて失われるために起こると考えられた。4 例中 3 例の再手術所見で血栓や pannus が hinge 構造や housing ring を超えて弁葉に接触していたということはその裏付けとなった。シネ検査は確実に二葉の開閉運動を観察でき、再手術決定の根拠となるが、その時間分解能は最大でも 17ms/1フレームのため、CWT で確認の容易な非同期閉鎖を確認することはほぼ不可能である。従って高周波数成分を高い時間分解能で検出可能な CWT はシネ検査に比べて早期からの弁葉の異常運動検出には鋭敏であり、特に大動脈弁位の機能不全検出について ROC 解析の結果、高感度、高特異度だったことから、本システムによる人工弁機能不全の診断はスクリーニング検査として有効だと考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 松 居 喜 郎

副 査 教 授 筒 井 裕 之

副 査 教 授 白 土 博 樹

学 位 論 文 題 名

連続 wavelet 変換による

二葉機械弁機能不全の診断に関する研究

人工弁機能不全に対する再弁置換術の手術成績は不良であり、その成績向上のためには早期診断が重要であると報告されている。現在、弁機能不全診断のため、心エコー検査とレントゲン透視検査が施行されるが、前者は人工弁葉がパイロライトカーボン製でエコー波を反射し観察が困難である。また後者は放射線被爆のために頻回に施行が困難であり、外来では聴診所見の変化が診断の一助となる場合がある。しかし、この聴診所見の変化は記録できず客観性に欠く。一方で、二葉機械弁閉鎖音が1~10kHzの周波数帯域に閉鎖音の分裂(split)を生じることが知られているが、これを元に弁機能不全の診断を試みた報告はない。本研究では二葉弁閉鎖音 split を検出し弁機能を客観的に評価することを目的として、①人工弁音解析システムを構築し、②ついで同システムにより正常弁音の所見を明らかにし、③最終的に機能不全弁閉鎖音に特徴的な所見を検討した。

二葉機械弁閉鎖音は、短時間で周波数成分が著しく変化する非定常信号であることから、その解析には時間-周波数解析を必要とする。そこで、弁閉鎖音の解析に適した時間-周波数解析法を選択する目的で5種類の解析法(短時間フーリエ変換、Gabor変換、Wigner-Ville分布、adaptive変換及び連続wavelet変換)について3種類の信号および定型的な二葉弁閉鎖音をテスト信号として解析結果を検討した。この5種類の解析法の中で、連続wavelet変換が二葉弁のsplitおよびその周波数帯域に相当する信号を最も高い時間分解能で検出しえたことから、連続wavelet変換を用いることとした。一般に連続wavelet変換の解析可能な周波数範囲は選択するmother waveletにより異なり、石川の改変によるMorlet waveletが周波数の高いsplitを最も明瞭に検出した。この2つの結果から、本研究では石川の改変によるMorlet waveletを用いた連続wavelet変換(Morlet CWT)を用いたシステムを構築することとした。

次に正常症例におけるsplitのMorlet CWT所見を明らかにするために2種類のバンドパスフィルターを内蔵する自作の信号収集機器とサンプリング周波数10kHzのA/D変換器により5種類の二葉機械弁の閉鎖音信号を採取し、それぞ

れの Morlet CWT による解析結果を検討した。5 種類の二葉機械弁はいずれも高周波数帯域に split を呈した。また、この所見は同時に検討した 4 種類の一葉機械弁では認められなかったことから、正常二葉機械弁に特徴的な所見とした。また、split 間隔の変動の程度は変動係数を用いて表示した。大動脈弁位 108 例と僧帽弁位 86 例の正常例において split 間隔とその変動係数を検討したところ、僧帽弁位では、split 間隔の変動係数が有意に高値であった。最後に、この正常所見を参考に二葉弁機能不全 10 例の split 所見を検討した。10 例中 6 例は Morlet CWT の結果 split の消失を認めた。残る 4 例は大動脈弁位で、いずれも split を検出したが、split 間隔の変動係数はいずれも 0.3 以下で正常大動脈弁位の split 間隔の変動係数 0.343 に比べ低値であった。大動脈弁位に限って正常例と弁機能不全例の split 間隔の変動係数について ROC 解析したところ、感度 85.7%、特異度 86.9%であった。これらの所見から、Morlet CWT を用いた閉鎖音 split の解析による弁機能不全診断法はスクリーニング検査として有効であると考えられた。

公開發表では、副査の白土教授から重症度と split との相関、変動係数の評価の統計的妥当性、解析方法の影響について、筒井教授から、split の消失と変動係数との関係、split 消失のメカニズム、pannus、血栓の鑑別について、主査の松居教授からは、二つの弁葉の自由度と split 消失との関係、再手術症例の経過の特徴、臨床経過での注意すべき所見についての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は本研究の結果やこれまでに発表された論文、臨床成績を引用し、誠実かつ的確に解答し、今後の展望として模擬循環回路を用いた実験モデルの展開が必要であると結論した。

本研究は非侵襲かつ安価であり、主観的な聴診所見を客観化することで二葉機械弁機能不全の新たなスクリーニング検査方法を開発する一端を担ったものであり、人工弁機能不全の診断と治療成績の向上に重要な寄与しうるものであると評価される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得などもあわせ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。