

# 論文の内容の要旨

論文題目 心拍変動解析を用いた新しい睡眠呼吸障害の病態把握および不整脈症例への応用

氏名 杉山裕章

**【序文】** 呼吸性洞性不整脈 (respiratory sinus arrhythmia: RSA) は、洞調律 (sinus rhythm: SR) 時の呼吸と心拍との交互作用を示す代表的な生理的不整脈であり、R-R 間隔 (R-R interval: RRI) のスペクトル解析により得られるパワースペクトルにて高周波 (high frequency: HF) 領域のピークを形成する成分とされる。

RSA が生理的現象であるのに対し、呼吸障害に伴う心拍変動も知られている。睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) の患者で、就寝中の無呼吸相と直後の努力性頻呼吸相に対応した一連の心拍数の漸減・漸増パターンが認められることが報告されており、CVHR (cyclical variation of heart rate) と呼ばれる。心拍変動のスペクトル解析において、CVHR は超低周波 (very low frequency: VLF) 領域に相当し、RSA よりも長周期の成分であることが示されている。

SAS 患者に対しては、持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP) 療法による心血管リスクの低減効果が確立しているにも関わらず、一部を除いて多くの SAS 患者が未診断であるとする報告がある。その大きな要因の一つとして、標準的な SAS 診断検査である睡眠ポリグラフィ (polysomnography: PSG) には多くの医療・人的資源が必要であり、患者負担も高額である点が指摘されている。そこで、SAS の診断率向上に寄与するような、より簡便かつ廉価な代替検査が求められている。24 時間ホルタ

一心電図などで得られる就寝中の心電図 (electrocardiogram: ECG) はその一候補として期待されている。実際、無呼吸出現に伴って出現する心拍の CVHR パターンを自動検出して SAS スクリーニングを行う診断アルゴリズムも報告されている。しかし、これらのアルゴリズムは SR 例を想定したもので、SAS 患者では高率に合併する心房細動 (atrial fibrillation: AF) が基本調律である場合には適用することができない。

絶対性不整脈と呼称される AF 患者の心電図を用いてスペクトル解析を行うと、そのパワースペクトルには SR 例で見られる RSA 相当の HF ピークを欠くため、従来より AF における心室応答 (ventricular response: VR) は呼吸の影響を受けないとされてきた。しかし近年、慢性 AF を有する中枢性無呼吸 (CSA) 患者で、Cheyne-Stokes 呼吸時に一致した VLF 領域の心拍変動成分を認めるとの報告がなされ、AF 患者でも睡眠呼吸障害 (sleep-related breathing disorder: SRBD) を反映した心拍変動が存在する可能性がある。

**【方法】** 都内の睡眠障害専門クリニックに PSG 施行目的に入院した症例のうち、全睡眠中 AF を呈した 36 例のデータを解析対象とした。AHI (apnea-hypopnea index) により、SAS の重症度 (軽症, 中等症, 重症) および病型 (中枢型, 閉塞型, 低呼吸型) を分類した。

SRBD と関連した心拍変動の評価は、無呼吸や低呼吸に伴う 4%以上の酸素飽和度 ( $\text{SpO}_2$ ) 低下イベント前後で切り出した RRI 部分時系列の同期加算平均信号を用いて行った。同期に用いるアンカーとして  $\text{SpO}_2$  シグナルを使用し、ベースライン値から 2% 低下した時点を時刻 0 とした ( $t=0 \text{ sec.}$ )。各  $\text{SpO}_2$  イベントでアンカーを中心に前後 150 秒 (計 300 秒間) の RRI 部分時系列を切り出し、アンカーを揃えてすべての部分時系列を重畳した後、 $t=-150 \sim 150 \text{ sec.}$  (以下、区間  $[-150, 150 \text{ sec.}]$  のように略) の各時刻で加算平均を行った。SRBD イベントに対応した一定の心拍変動パターンが存在するのであれば、RRI 加算平均信号は周期性振動を示すことになり、それを Cyclical Oscillation of the Ventricular Response (COVER) と呼称した。RRI 加算平均信号の周期性は、高速フーリエ変換 (fast Fourier transform: FFT) を用いたスペクトル解析を用いて定量的に確認した。FFT により推定されたパワースペクトルにおいて、VLF 領域 (0.003~0.04Hz) のパワーを VLFp とし、全パワーに対する VLFp の割合を rVLF とした。各症例の PSG 中の RRI タコグラムにおいて、4%以上の  $\text{SpO}_2$  低下イベントに対応するアンカーと同数

の基準時刻 ( $t=0$  sec.) を中に無作為に設定した。同基準時刻を中心とし、区間  $[-150, 150$  sec.] で切り出した RRI 部分時系列をアンカリングしてすべて重ね、加算平均信号を求めて、そのパワースペクトルの VLF 成分を計算した。同様の操作を 200 回くり返す中で、 $\text{SpO}_2$  低下イベントで同期させた場合の VLFp が得られる確率が 0.05 未満の時に COVER ありと判定した。COVER の有無で全体を COVER 群と非 COVER 群とに分け、各種因子を 2 群間比較した。

次に、AF 時の VR 主要規定因子である房室結節 (atrioventricular node: AVN) の伝導性指標を推定した。 $\text{SpO}_2$  低下イベントで同期加算を行う際に準備した重畳 RRI 部分時系列内に 10 秒間のウィンドウを設定し、その内部に含まれる RRI データの最小値 (minimum [min.] RRI) および標準偏差 (RRI scatter) を求め、それぞれ中央時刻における不応期 (refractory period: RP)、不顕伝導 (concealed conduction: CC) の指標とした。ウィンドウを区間  $[-150, 150$  sec.] で 5 秒間ずつシフトさせれば、経時的な RP と CC の推移が得られるが、無作為に設定した基準時刻を用いた RRI と同様の統計検定法により周期振動の有無を判断した。

一方、睡眠中の全 RRI データに対するスペクトル解析から得られるパワースペクトルの VLF 成分を  $\text{VLF}_{\text{all}}$  と定義し、全パワーに対するその比を  $\text{rVLF}_{\text{all}}$  とした。 $\text{rVLF}_{\text{all}}$  を独立変数とし、重症 SAS ( $\text{AHI} \geq 30/\text{hour}$  [h]) に対する識別能を受信者操作特性 (receiver operating characteristic [ROC]) 分析で評価した。

**【結果】** 対象における年齢は  $62.6 \pm 11.2$  歳、 $\text{AHI}$   $44.8 \pm 28.3/\text{h}$  であった。1 例を除いて SAS 患者であり、重症度は軽症 3 例、中等症 7 例、重症 25 例、病型に関しては低呼吸型 13 例、中枢型 4 例、閉塞型 18 例であった。代表的な合併疾患は、高血圧 (67%) および脂質異常症 (44%) であり、ジギタリス薬 (36%)、 $\beta$  遮断薬 (36%)、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬 (53%) などの服用例が多かった。

COVER は 32 例で認められ、SAS 症例 (35 例) の約 9 割に相当した。非 COVER 群に比べ、COVER 群では  $\text{AHI}$  が有意に高値を示した ( $12.4 \pm 8.9/\text{h}$  vs.  $48.9 \pm 27.2/\text{h}$ ,  $p=0.013$ )。COVER の有無は SAS 重症度と関連しており (Cramer 連関係数 0.67,  $p<0.001$ )、SAS 病型とは無関係であった。その他、平均 RRI や症例の年齢、合併疾患や服用薬剤に関しては、COVER の存在とは有意な連関はなかった。 $\text{rVLF}$  は  $\text{AHI}$  と有意な正相関を示し

(Pearson 相関係数  $r=0.55, p=0.001$ ), COVER 群で非 COVER 群よりも高値を示した ( $0.69 \pm 0.22$  vs.  $0.27 \pm 0.13, p=0.001$ ).

AVN 伝導性指標である min. RRI および RRI scatter については, COVER が確認された 32 症例の 26 例において少なくとも一方の VLF 領域の振動が確認された.

重症 SAS に対する  $rVLF_{all}$  の ROC 曲線における曲線下面積は 0.74 (95%信頼区間 0.56-0.92,  $p=0.024$ ) と中等度の予測能を有しており, 0.15 をカットオフ値にした場合の感度, 特異度は 64%, 82%であった.

**【考察】** SRBD を反映した心拍変動は AF 患者においても高率に存在した. COVER を認めなかった 4 例のうち, 1 例は SAS 非該当例で, 残る 3 例は軽症ないし中等症の低呼吸型 SAS 例であった. COVER 有無と SAS 病型との関連性が低い一方で, SAS 重症度や AHI との有意な関連性を示したことから, 就寝中に多数回の SRBD イベントを認める重症 SAS 例ほど COVER が高率に検出されると思われた.

また, COVER を認めた症例の約 8 割で AVN の RP または CC 指標が RRI と同周期の周期性振動を示し, COVER 成立における自律神経系による介在が推察された.

$rVLF_{all}$  を用いた ROC 分析からは, 就寝中の ECG 情報のみで CPAP 適応基準を満たす重症 SAS を比較的精度良く選別できることがわかり, VLF 成分の抽出感度をさらに高めることで AF 患者に対する新たな SAS スクリーニング法となりうる可能性も示唆された.

**【結論】** 慢性 AF 患者においても, SR 例に類似した睡眠中の無呼吸や低呼吸などの SRBD イベントを反映した心拍変動が VLF 領域に認められる可能性が高い. 同心拍変動は主に自律神経系で介在されると思われ, 各種 SAS 指標と有意な相関性を示す. VLF 領域をターゲットとする睡眠中の心拍変動解析は, AF 患者における心電図を用いた新しい SAS 診断法を可能にするかもしれない.