

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：34504

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K11539

研究課題名(和文) 睡眠時生理信号の数理解析に基づく神経変性疾患に併発する睡眠障害の病態生理の解明

研究課題名(英文) Clarification of pathophysiology of sleep disorders associated with neurological disorders based on mathematical analysis of polysomnography data

研究代表者

吉野 公三 (YOSHINO, Kohzoh)

関西学院大学・生命環境学部・教授

研究者番号：10358343

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)：神経変性疾患に併発する睡眠障害の病態生理を睡眠時生理信号の数理解析に基づいて明らかにすることを目的とした。主な成果を以下に挙げる。(1) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)のある筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者群の睡眠時酸素飽和度SpO₂の低下速度がSASのある非ALS患者群に比べて遅いことを明らかにした。(2) SAS患者がPDを併発すると、レム睡眠と覚醒段階間の規格化遷移確率と遷移率が低くなる一方、一度レム睡眠もしくは覚醒段階になるとそれが継続しやすいことを明らかにした。(3) SASのあるPD患者群の無呼吸・低呼吸イベントに対する心拍上昇振幅はSASのある非PD患者群に比べて低いことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者とパーキンソン病(PD)患者にとって自覚しにくい非運動症状(睡眠関連疾患、自律神経障害)の特徴量を明らかにした。これらの疾患では、自覚可能な運動症状よりも非運動症状が先行して生じる場合があり、同定した特徴量を活用することにより、ALSやPD等の神経変性疾患の早期スクリーニングに応用できる可能性があり、学術的にも社会的にも意義が高い。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the sleep polysomnography data from neurodegenerative disease patients having concomitant sleep apnea syndrome (SAS). (1) We showed the difference in the dynamics of oxyhemoglobin saturation (SpO₂) between amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with SAS and non-ALS patients with SAS. The decreasing speed of SpO₂ in the case of ALS with SAS patients was significantly slower than those of the non-ALS with SAS patients. (2) We showed that normalized transition probability and transition rate from REM to Wake and from Wake to REM in PD patients with SAS were significantly lower than those in the non-PD patients with SAS. Moreover, the Wake and REM stages of PD patients with SAS were significantly more likely to continue than those of the non-PD patients with SAS. (3) We showed that the amplitude of increase in the heart rate in response to obstructive apnea/hypopnea events was significantly lower for patients in the PD group with SAS than those of the non-PD group with SAS.

研究分野：医療生体データサイエンス

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 パーキンソン病 睡眠 自律神経 睡眠時無呼吸症候群 睡眠段階 心拍数 睡眠ポリグラフ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は中脳黒質のドーパミン分泌細胞の変性を原因とし、症状には振戦や筋強剛などの運動症状と自律神経障害や睡眠障害などの非運動症状がある。進行した場合、重度の運動機能障害の他に、嚥下障害、精神症状、言語障害や認知症を引き起こす場合があり、日常生活が困難となる。PD の最も効果的な治療薬である L-dopa の効果の持続は、進行期になると短くなる。このため、早期に治療を開始し、進行を抑える必要がある。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の認可薬であるリルゾールは、症状が軽い段階にのみ進行抑制効果が認められている。また、発症早期の呼吸補助治療の延命効果が報告されている。以上より、神経変性疾患を発症早期の段階で発見することは極めて重要である。

従来、神経変性疾患の臨床研究は、運動症状を中心に行われてきたが、PD 患者に併発する睡眠障害と自律神経障害等の非運動症状は自覚可能な運動症状よりも先行して生じる場合が比較的多い。先行研究の MIBG シンチグラフィ検査によれば、心臓交感神経が PD 発症初期に変性することが報告されている。研究代表者は、これまでに睡眠時の無呼吸・低呼吸イベント後の覚醒に伴う自律神経系 (心拍数) の応答性、PD 患者の睡眠段階の動的遷移過程 (遷移確率、継続時間分布)、ALS 患者の睡眠時動脈血酸素飽和度 (SpO₂) の低下パターンの3つについて、それぞれ疾患特有のパターンがあることを、少数の患者データを対象とした予備的検討において観測した。これらの特徴を検知することで、PD 等の神経変性疾患を早期にスクリーニングできる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、神経変性疾患に併発する睡眠関連疾患の病態生理を睡眠時生理信号の数理解析に基づいて明らかにすることを目的とする。特に次の(1)-(4)の項目の解明を研究目的とする。

(1) 睡眠時動脈血酸素飽和度 (SpO₂) の低下・回復動態

睡眠時無呼吸症候群(SAS)は神経変性疾患とも密接に関連している。SAS のある ALS 患者と SAS のある非 ALS 患者の睡眠時 SpO₂ の動態の違いを明らかにする。

(2) 睡眠段階の動的遷移過程 (状態遷移確率と継続時間分布)

PD 患者を対象に睡眠段階の動的遷移過程を解析し、PD のない群と比較する。

(3) 睡眠時無呼吸・低呼吸イベントに対する自律神経系の応答性

自律神経系の活動状態は心拍変動データを数値解析することにより評価できる可能性がある。特に、睡眠時は体動が少なく、体姿勢もほぼ一定であることから、心拍変動データから自律神経活動状態を安定して評価できる可能性が高い。しかし、先行研究が活用する心拍変動のパワースペクトル (周波数) 解析のような定常解析では十分に非定常な自律神経活動を評価することができない。このため、イベントに対する過渡的な応答を評価する方法が有効であると考え、本研究では、睡眠時の無呼吸・低呼吸イベント後の覚醒に伴う自律神経系の応答性を瞬時心拍数の過渡応答時系列を数値解析することで定量評価する。PD 患者では、心臓交感神経の変性が見られるのに対して、睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者では、反対に心臓交感神経活動の亢進が見られる。本課題では、SAS のある PD 患者群の閉塞性睡眠時無呼吸・低呼吸イベントに対する心拍数上昇応答を SAS のある非 PD 患者群と比較する。

(4) 睡眠脳波の不規則性

SAS のある PD 患者群と SAS のある非 PD 患者群の睡眠脳波の不規則性を比較する。

3. 研究の方法

解析に用いた睡眠時生理信号はいずれも国立病院機構大阪刀根山医療センター (旧: 刀根山病院) の睡眠ポリグラフ検査で計測された。

(1) 睡眠時動脈血酸素飽和度 (SpO₂) の低下・回復動態

SAS のある ALS 患者 17 名、SAS のある非 ALS 患者 45 名を解析対象とした。睡眠中に SpO₂ の低下振幅が 2~40% の低下現象を本研究で構築したアルゴリズムを用いて自動検出し解析対象とした。SpO₂ 低下現象を、(a) 中枢性かそれ以外 (閉塞性等) か、(b) 無呼吸か低呼吸か、(c) NREM 期か REM 期中途覚醒時か、の 3 種類の要因で分類し、分類の組み合わせ毎に SAS のある ALS 患者群と SAS のある非 ALS 患者群間で SpO₂ 低下速度を比較した。NREM 期及び中途覚醒時における中枢性以外の低呼吸イベントによる SpO₂ 低下現象の低下速度を用いて SAS のある ALS 患者群と SAS のある非 ALS 患者群間の判別モデルを作成しその判別精度を計算した。

(2) 睡眠段階の動的遷移過程 (継続時間分布、状態遷移確率)

SAS のある PD 患者 31 名と年齢、性別、BMI、AHI 値で傾向スコアマッチングした脳神経疾患の合併がない SAS のある非 PD 患者 31 名を対象とした。各睡眠段階間の規格化遷移確率 (特定の睡眠段階から別の睡眠段階への遷移確率) と遷移率 (1 時間当たりの遷移回数) を計算し、群間比較を行った。両群間の有意差検定に Mann-Whitney の U 検定を用いて多重比較補正に Storey 法を用いた。さらに、各睡眠段階の継続時間分布を計算し、両群間の有意差検定に log-rank 検定を

用いた。

(3) 睡眠時無呼吸・低呼吸イベントに対する自律神経系の応答性

心電図 (RR 間隔) が正常に測定できた SAS のある PD 患者 23 名と脳神経疾患の合併がない SAS のある非 PD 患者 36 名 (OSAS 群) の閉塞性無呼吸・低呼吸イベントに対する心拍応答を比較した。睡眠中の心電図から瞬時心拍数 (HR) を算出した。以下の指標算出に必要な baseline を定めるために、SpO₂ 低下開始から 10 秒前までの間の HR の中央値を baseline とした。次に、(a) SpO₂ 低下開始から最大 HR に到達するまでの時間 (上昇潜時) と (b) 最大 HR と baseline の差 (上昇振幅) を算出した。さらに、心拍応答の上昇振幅と 123I-MIBG シンチグラフィの H/M 比との間の相関係数を計算した。

(4) 睡眠脳波の不規則性

SAS のある PD 群 31 名と SAS のある非 PD 群 40 名の睡眠脳波 (部位: F3, C3, O1) を解析した。睡眠開始から 4.5 時間までを解析範囲とし、1.5 時間ごとに同じ睡眠段階のエポック (アーチファクトを含むエポックは除外) を結合することで新しいデータセットを作成した (0-1.5h: 区間 1, 1.5-3.0h: 区間 2, 3.0-4.5h: 区間 3)。新しいデータセットの合計時間が 10 分以上のデータを解析対象とした。この条件を満たす睡眠段階 N1 と N2 の両睡眠段階を有する患者について、各部位の脳波のパワースペクトル密度 (PSD) と時系列信号の不規則性を表すサンプルエントロピーを計算した。各睡眠段階別に計測部位 3 箇所×6 種類の時間スケールのサンプルエントロピーのデータに対して主成分分析を行って得られた第 1~3 主成分得点と臨床特性 (年齢, 性別, AHI, BMI) を説明変数に用いたロジスティック回帰モデルを構築し、偏回帰係数の有意性を確認した。サンプルエントロピーの結果の解釈のために、2~8Hz を通過帯域としたバンドパスフィルターに通した脳波信号の瞬時振幅時系列をヒルベルト変換により計算し、その自己相関係数と情報エントロピーをそれぞれ算出して両患者群間の比較を行った。両群間の有意差検定に Mann-Whitney の U 検定を用いて、多重比較補正に Storey 法を用いた。

4. 研究成果

(1) 睡眠時動脈血酸素飽和度 (SpO₂) の低下・回復動態

NREM 期と中途覚醒時における中枢性以外の低呼吸イベントによる SpO₂ 低下現象の低下速度は、SAS のある ALS 患者群の方が、SAS のある非 ALS 患者群よりも統計的に有意に小さかった。この結果より、NREM 期における中枢性以外の低呼吸イベントは、非 ALS 患者群は気道の物理的閉塞が主な原因であるのに対して、ALS 患者群は、それに加えて肋間筋の疲労も原因となる可能性が考えられる。胸部・腹部呼吸運動の位相差解析により気道の物理的閉塞を検知することでこの仮説を検証することが今後の課題である。NREM 期もしくは中途覚醒時の中枢性以外の低呼吸イベントによる SpO₂ 低下現象の低下速度を説明変数に用いた判別モデルの判別精度は leave-one-out 法による交差検証の結果、NREM 期と中途覚醒時ともに感度 70%、特異度 75%であった。

(2) 睡眠段階の動的遷移過程 (継続時間分布, 状態遷移確率)

静的睡眠変数 (睡眠効率, 睡眠潜時, 各睡眠段階時間長) は、SAS のある PD 患者群と SAS のある非 PD 患者群間で統計的に有意差がなかった。REM から覚醒および覚醒から REM への規格化遷移確率と遷移率の両方において、SAS のある PD 患者群が SAS のある非 PD 患者群に比べて統計的に有意に低かった。REM の継続時間に関する累積確率密度関数と覚醒の継続時間に関する累積確率密度関数において、SAS のある PD 患者群の方が統計的に有意に高かった。以上より、SAS を併発した PD 患者は SAS のある非 PD 患者に比べて、REM と覚醒間の遷移が減少する一方、REM もしくは覚醒が開始すると継続しやすい傾向があることが明らかとなった。

(3) 睡眠時無呼吸・低呼吸イベントに対する自律神経系の応答性

閉塞性無呼吸・低呼吸イベントに対する瞬時心拍数の上昇振幅は、SAS のある PD 患者群の方が SAS のある非 PD 患者群よりも統計的に有意に低かった (効果量 Cohen's $d=1.03$)。心拍数の上昇潜時には有意差が認められなかった。心拍数の上昇振幅と心筋 MIBG シンチグラフィの H/M 比との間に比較的強い正の相関関係が認められた (スピアマンの順位相関係数 = 0.68, $p < 0.001$)。以上より、閉塞性呼吸イベントに対する心拍数の上昇振幅は心臓交感神経活動を反映し、OSAS を併発した PD 群では心臓交感神経の変性のために心拍数の上昇振幅が抑制された可能性が示唆された。

(4) 睡眠脳波の不規則性

PSD 解析の結果、C3 部位の区間 1 と区間 2 の睡眠段階 N2 において、SAS のある PD 群の α 波と睡眠紡錘波の相対パワー値は SAS のある非 PD 群と比較して統計的に有意に低かった。この結果は、睡眠段階 N2 において睡眠紡錘波が低下することを報告した先行研究と一致する。様々な時間スケールと計測部位について計算したサンプルエントロピーに対して主成分分析を行い、得られた主成分得点と臨床特性を説明変数としたロジスティック回帰モデル分析を行った。その結果、区間 2 の睡眠段階 N1 と N2 において、それぞれ 4.4-8.8Hz の θ 波帯域と 2.2-4.4Hz の δ 波帯域に相当する時間スケールで粗視化した脳波のサンプルエントロピーの寄与が高い主成分変数の

偏回帰係数が統計的有意であった。偏回帰係数と主成分負荷量の符号より、区間2の睡眠段階N1の θ 波帯域の不規則性と睡眠段階N2の δ 波帯域の不規則性が高いことがSAS患者のPDの併発と有意に関連することが解釈できる。関連性が見られた脳波の2~8Hz帯域成分の瞬時振幅の不規則性を解析した。その結果、瞬時振幅の情報エントロピーは両患者群間に有意差がみられなかったのに対して、瞬時振幅の自己相関係数はSASのあるPD群の方がSASのある非PD群よりも統計的有意に低かった。この結果より、2~8Hz帯域の脳波の瞬時振幅はPD患者では周期性が低く、より不規則な白色雑音に近づく可能性が示唆された。以上より、本研究で観測したSASのあるPD患者の睡眠段階N1とN2中の δ 帯域と θ 帯域の脳波の不規則性の上昇は、同帯域の脳波成分の振幅変調の確率分布特性ではなく、時間相関性の低下によりもたらされた可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yoshino Kohzoh, Inomoto Saki, Iyama Akinori, Sakoda Saburo	4. 巻 25
2. 論文標題 Dynamic sleep stage transition process analysis in patients with Parkinson's disease having sleep apnea syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Informatics in Medicine Unlocked	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.imu.2021.100656	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoshino Kohzoh, Kawaguchi Ayano, Yata Shogo, Iyama Akinori, Sakoda Saburo	4. 巻 23
2. 論文標題 Analysis of heart rate response to obstructive apnea/hypopnea events in patients with Parkinson's disease with relatively severe sleep apnea syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Informatics in Medicine Unlocked	6. 最初と最後の頁 100554 - 100554
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.imu.2021.100554	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 石橋拓巳, 猪山昭徳, 佐古田三郎, 吉野公三
2. 発表標題 睡眠時無呼吸症候群を併発するパーキンソン病患者の脳波のサンプルエントロピー解析
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉野公三, 川口綾乃, 矢田翔梧, 猪山昭徳, 佐古田三郎
2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸症候群を伴うパーキンソン病における呼吸イベントに対する心拍応答の解析
3. 学会等名 第12回日本臨床睡眠医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石橋拓巳, 猪山昭徳, 佐古田三郎, 吉野公三
2. 発表標題 パーキンソン病患者の睡眠脳波の不規則性解析
3. 学会等名 2021年度統計数理研究所共同研究集会「健康・医療情報学, 生体計測・生体信号解析とその周辺2」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉野公三, 川口綾乃, 矢田翔梧, 藤原未沙貴, 元梅璃奈, 猪山昭徳, 佐古田三郎
2. 発表標題 パーキンソン病患者の睡眠時自律神経活動解析
3. 学会等名 2021年度統計数理研究所共同研究集会「健康・医療情報学, 生体計測・生体信号解析とその周辺2」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉野公三, 川口綾乃, 矢田翔梧, 猪山昭徳, 佐古田三郎
2. 発表標題 睡眠時無呼吸障害を併発するパーキンソン病患者の心拍応答解析
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yata S, Iyama A, Sakoda S, Yoshino K
2. 発表標題 Analysis of heart rate response to sleep apnea events in patients with Parkinson's disease
3. 学会等名 IEEE-BIBM2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 猪本咲希, 猪山昭徳, 佐古田三郎, 吉野公三
2. 発表標題 睡眠時無呼吸症候群を併発するパーキンソン病患者の動的睡眠段階遷移過程
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 吉野公三 (分担)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 564
3. 書名 「生体情報センシングと人の状態推定への応用」の6.3節「生体信号の数理解析に基づく心身の状態評価」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	猪山 昭徳 (IYAMA Akinori) (40645313)	独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センター(臨床研究部)・独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センター・研究員(移行) (84425)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------