

機関番号: 23903

研究種目: 基盤研究 (C)

研究期間: 2008~2010

課題番号: 20590832

研究課題名 (和文) ホルター心電図の自動解析による閉塞型睡眠時無呼吸の検出と予後予測

研究課題名 (英文) Screening for sleep disordered breathing by cyclic variation of heart rate

研究代表者

早野 順一郎 (HAYANO JUNICHIRO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 90173054

研究成果の概要 (和文): 睡眠時無呼吸にともなう特徴的な心拍数の変動である cyclic variation of heart rate をホルター心電図から自動検出するアルゴリズムとして autocorrelated wave detection with adaptive threshold (ACAT) を開発した。ACAT は中等症以上の睡眠時無呼吸を感度 83%、特異度 88% で検出し、睡眠時無呼吸のスクリーニング法としての有用性を証明した。

研究成果の概要 (英文): Episodes of sleep apnea/hypopnea are associated with characteristic cyclic variation of heart rate (CVHR). We developed automated CVHR-detection algorithm named autocorrelated wave detection with adaptive threshold (ACAT). In 862 subjects referred to diagnostic polysomnography, the ACAT detected patients with moderate-to-severe sleep apnea with 83% sensitivity and 88% specificity.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野: 医歯薬学

科研費の分科・細目: 内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード: 臨床心血管病態学、睡眠呼吸障害、睡眠時無呼吸、心電図、心拍変動

1. 研究開始当初の背景

(1) 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) は睡眠中の上気道の完全または部分的閉塞を繰り返す病態で、間欠的な低酸素血症と覚醒を伴う。多くの前向き研究が、OSA は致死性、非致死性心血管事故のリスクファクターであり、そのリスクは持続的陽圧換気治療によって軽減されることを報告している。OSA 患者では、繰り返し起こる無呼吸発作によって交感神経緊張、血圧上昇、不整脈が惹起される。これと一致して、一般には午前中に存在する突然死の好発時間帯が、OSA 患者では睡眠中に存在することが報告されている。また、OSA は血液凝固能の亢進、血管の酸化ストレス、

炎症反応、内皮障害と関連する。これらの事実は OSA の診断が心血管疾患の臨床や一次、二次予防には必須であることを示している。

(2) OSA の確定診断には終夜睡眠ポリグラフ (PSG) 検査が必要であるが、この検査は費用と手間、そして検査中に心血管事故が起こるリスクから、多くの心血管系患者に実施することは困難である。OSA を有する確率の高い患者を見つけるための簡単で効率的なスクリーニング方法の導入が望まれる。この目的において、循環器診療で広く使用されているホルター心電図による睡眠中の心電図記録は最も有望な方法である。

OSA の無呼吸・低呼吸発作は、周期性心拍数変動(CVHR)として知られる特徴的な心拍数の変動パターンを伴う。CVHR は無呼吸・低呼吸中の徐脈と、呼吸再開に伴う頻脈の繰り返しから成る。多くの先行研究は、このパターンが OSA のスクリーニングに使えることを示唆している。

(3) しかし、これまでの研究の殆どは、少数(≤150)の被験者による検討で、しかも典型的な OSA と正常者の識別を endpoint とするものである。CVHR は、自律神経機能障害があると振幅が減少して検出が難しくなることが知られている。CVHR と類似した心拍数の変動は、睡眠中の周期性下肢運動障害(PLM)でも、発作に伴って観察される。さらに、検査法の識別能力は、OSA の定義、すなわち重症度のカットオフレベルに依存する。心電図による OSA のスクリーニング法の有用性を明らかにするには、CVHR と OSA の重症度との間の定量的な関係を、バイアスを除外した臨床研究によって調べる必要がある。

2. 研究の目的

この研究の目的は、睡眠中の心電図による CVHR の自動検出が OSA のスクリーニングの有用な指標を与えるか否かを検討することである。具体的には次のことを行った。(1)CVHR の自動検出のために、新たに適応閾値自己相関波検出(ACAT)アルゴリズムを開発した。(2)独立した訓練用のデータを用いて、ACAT アルゴリズムを最適化した後、睡眠呼吸障害の診断を目的とする PSG 検査のために紹介された連続症例の PSG 中の心電図データに適用した。(3)時間あたりの CVHR の検出回数(CVHR 指数)と無呼吸・低呼吸指数(AHI)との間の相関および一致度、そして ACAT アルゴリズムによる中等症から重症(AHI ≥ 15/時)の患者の識別能力を調べた。

3. 研究の方法

(1) 倫理審査

本研究のプロトコルは藤田保健衛生大学および名古屋市立大学大学院医学研究科の倫理審査委員会で審査され、その承認を受けた。

(2) 被験者

この研究では、3 つの独立した PSG データを分析に用いた。

①訓練用データ:ACAT アルゴリズムを最適化するためのデータとして、2004 年 1 月から 2004 年 12 月の間に藤田保健衛生大学病院の睡眠検査室において睡眠呼吸障害の診断の目的で PSG を受けた 364 例のうち洞調律で、かつ PLM 指数 10 以上の PLM 有しない者から無作為に抽出した 63 例の PSG データを用いた。男性 55 例、女性 8 例、18-86 歳、body mass index (BMI) 26 ± 6 (19-46) kg/m²、AHI 26 ± 22 (0-91)/時、記録時間は 454-596 分であった。

②比較用データ:過去に報告されている CVHR

検出アルゴリズムとの間の性能の比較を目的に、インターネットからの取得が可能な open-access Physionet Sleep Apnea-ECG database の PSG データを用いた。このデータベースは Computer in Cardiology Challenge 2000 のために作成された。PSG から抽出された 70 例の単一誘導の心電図で、100 Hz でサンプリングされた長さ 401-578 分のデータである。各例について、無呼吸の存在、非存在を 1 分ごとに判定した結果が別のファイルとして添えられている。被験者は男性 57 例、女性 13 例、27-63 歳、BMI 28 ± 6 (19-45) kg/m²、AHI 28 ± 28 (0-91) /時である。

③検証用データ:ACAT の性能を検証するためのデータとして、2005 年 1 月から 2008 年 12 月の間に藤田保健衛生大学病院の睡眠検査室において睡眠呼吸障害の診断の目的で PSG を受けた連続 1193 例の PSG データを用いた。次の被験者は除外した。(a) 16 歳未満、(b) 心臓ペースメーカー移植例、(c) 心房細動、(d) 分析可能な PSG データの長さが 360 分未満。

(3) PSG データ

訓練用および検証用データの PSG は、Alice 3 または Alice 4 Diagnostic Sleep System (Phillips Respironics, オランダ)を用いて記録した。睡眠ステージ、呼吸イベント、PLM は American Academy of Sleep Medicine の診断基準および公表されている基準を用いて、藤田保健衛生大学病院睡眠検査室の PSG 認定技師により判定された。すなわち、無呼吸および低呼吸は、気道の閉塞(閉塞性)または呼吸努力の消失(中枢性)による 10 秒以上の呼吸停止または低下で、次の少なくとも 1 つを伴うものとした。① 50%を超える気流の低下、②3%の酸素飽和度の低下、③引き続いて起こる覚醒。AHI は、各 PSG より time in bed (TIB)1 時間あたりの無呼吸および低呼吸の平均回数として定義した。PLM は、下肢の筋電図から検出される周期 4-90 秒、個々の運動の持続時間 0.5-5 秒の、4 回以上連続する下肢の運動と定義した。無呼吸や低呼吸に一致して起こる周期的な下肢の運動は PLM とは判定しなかった。TIB1 時間あたりの PLM の平均回数を PLM 指数と定義した。

この研究では AHI ≥ 15/時の患者を中等症から重症の OSA、また PLM 指数 ≥ 10/時の患者を有意な PLM と判定した。

(4) 心電図の分析

PSG データより単一誘導の心電図をサンプリング周波数 100 Hz で抽出した。心電図データはパーソナルコンピュータ上で QRS 波検出アルゴリズムにより処理し、全ての QRS 波の時間的位置を測定し、正常、心室性期外収縮、上室性期外収縮、アーチファクトのラベルを付けた。分析結果は睡眠呼吸障害の診断結果を知らされていないホルター心電図技師によってレビューされ、全ての誤判定が修正された。

心臓自律神経機能を評価するために、連続する正常 R 波からなる全ての R-R 間隔(NN 間隔)の SD (SDNN)を求め、SDNN <65 ms を心臓自律神経機能障害と判定した。

(5) CVHR の自動検出

CVHR の自動検出のために ACAT アルゴリズムを開発した(特許出願 No. 2010-51387)。このアルゴリズムはホルター心電図解析器(Cardy Analyzer, Suzuken 株式会社、名古屋)に組み込まれている。

分析の前に、NN 間隔時系列データを水平ステップ関数で補間し、2 Hz で再サンプリングした。ACAT アルゴリズムは NN 間隔などの心拍動間隔データのみを使用する時間領域の分析方法である。このアルゴリズムは CVHR を、平滑化した心拍動間隔時系列の中に現れる周期的で相互に相関のあるディップとして捉える。ACAT アルゴリズムの処理過程は以下の通りである。①心拍動間隔時系列に 2 次多項式を fitting して平滑化する、②平滑化した時系列の中の幅が 10-120 秒、深さと幅の比が >0.7 ms/s である全てのディップを検出する、③同時に NN 間隔時系列の上下の包絡線を、幅 130 秒の移動窓内の 95 および 5 パーセントイルポイントとして求める、④そして次の 4 基準を満たすディップを CVHR と判定する。(a) 深さが包絡線の幅の $>40\%$ 、(b) ディップの間隔が 25-130 秒、(c) 波形が先行する 2 つのディップおよびそれに続く 2 つのディップと似ている(相関係数 >0.4)、(d) 4 つの連続するディップの間の 3 つの間隔(周期)と、それらの周期の平均との差が $<22\%$ 。

この研究では TIB1 時間あたりの CVHR の平均個数を CVHR 指数と定義した。

(6) プロトコール

訓練用データを用いて、AHI と CVHR 指数との間の相関係数が最大になるよう、ACAT アルゴリズムのパラメータは、最適化した。また、同データにより、中等症から重症の OSA 患者(AHI ≥ 15 /時)の検出感度と特異度の平均値が最大になるように CVHR 指数のカットオフ値を決定した。後の全ての分析では、このカットオフ値を既定値として使用した。次に、ACAT アルゴリズムの性能を、公表されている従来の心電図による OSA 検出アルゴリズムと比較するために、比較用データとして Physionet Apnea-ECG データベースに適用した。最後に、ACAT アルゴリズムを検証用データに適用した。CVHR の検出は、PSG の結果を知らされていない技術者により、自動化された ACAT アルゴリズムを用いて行なわれた。

(7) 統計処理

AHI と CVHR 指数との間の相関および一貫度は、Pearson の相関係数および Bland-Altman の一致係数(両者間の差の 95%信頼範囲により評価した。後者は 2 指標間の差の平均 ± 1.96 SD

として計算した。2 群間の一貫度の違いは、2 指標間の差の SD の、F 検定により比較した。CVHR 指数による中等症から重症の OSA 患者の識別力は receiver-operating 特性(ROC)曲線の分析により評価した。識別力の差異の評価には、Hanley-McNeil 法によって ROC 曲線の area under the curve (AUC)を比較した。カットオフ値の識別力は、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率によって評価した。P < 0.05 を統計的有意性の規準とした。

4. 研究成果

(1) 訓練データによる ACAT の最適化

訓練データによる ACAT アルゴリズムの最適化の結果、同データにおける CVHR 指数と AHI との相関は $r = 0.95$ 、Bland-Altman の一致係数は、13 ~ -13/時となった。また、中等症から重症の OSA 患者を識別するための CVHR 指数の最適カットオフ値は 15/時となり、これによる ROC 曲線の AUC は 0.913 (標準誤差 0.011)、感度 83%、特異度 81%となった。

(2) 比較用データにおける検出精度

Physionet Apnea-ECG データベース 70 例に ACAT アルゴリズムを適用した結果、AHI と CVHR 指数との間の相関は $r = 0.91$ 、一致係数は 22 ~ -23/時であった。CVHR 指数 15/時をカットオフ値とした時の中等症から重症 OSA 患者識別力の ROC 曲線 AUC は 0.979 (標準誤差 0.0127)、感度 90%、特異度 100%、陽性的中率 100%、陰性的中率 88%であった。1 分ごとのセグメントにおける CVHR の有無と無呼吸・低呼吸の有無の一貫度は 83%であった。

(3) 検証用データにおける検出精度

1,193 例の被験者の内、319 例は心電図の記録不良または記録時間の不足(<360 分)のために分析から除外された。さらに、12 例で PSG 記録中に心房細動が観察されたために除外された。その結果、862 例(年齢 48 ± 16 歳、女性 22%、BMI 27 ± 6 kg/m²、TIB 494 ± 25 分、AHI 15 ± 20 /時、PLM 指数 5 ± 15 /時)が検討の対象となった。

ACAT アルゴリズムによって得られた CVHR 指数と AHI との間の相関は $r = 0.84$ 、一貫度は 21 ~ -19/時であった。カットオフ値 15/時の CVHR 指数による中等症から重症 OSA 患者の識別力は、AUC 0.913 (標準誤差 0.0108)、感度 83%、特異度 88%、陽性的中率 77%、陰性的中率 91%であった。

ACAT による AHI の推定および中等症から重症 OSA 患者の検出に影響する因子を検討した結果、65 歳以上の患者($n = 145$)では 65 歳未満($n = 717$)に比べて、AHI と CVHR 指数の相関係数が低かったが($r = 0.76$ 対 0.84 , $P < 0.001$)、中等症から重症 OSA 患者の識別力には差はなかった(AUC 0.914 対 0.915)。自律神経機能障害

(SDNN <65 ms, n = 206)は、相関($r = 0.81$)、識別力(AUC 0.911)に有意な影響はなかった。

一方、PLM は、CVHR と類似した心拍数の変化を伴い、多くが ACAT アルゴリズムによって CVHR として誤認識された。その結果、PLM 指数 ≥ 10 /時の被験者(n = 150)では、 < 10 の被験者に較べて AHI と CVHR 指数の相関が低下し($r = 0.64$ 対 0.86 , $P < 0.001$)、中等症から重症 OSA 患者の識別力も低下した(AUC 0.799 対 0.936 , $P = 0.001$)。

(4) 考察

本研究は、CVHR の自動検出による OSA の有無および重症度の推定を多数の臨床例で検討した初めての研究である。PSG 検査を受けた 862 例において、ACAT アルゴリズムによって得られた CVHR 指数は AHI と $r=0.84$ の高い相関と、中等症から重症の OSA 患者に対する高い識別力を示した。AHI と CVHR 指数との間の相関は高齢者(≥ 65 歳)では低下したが、OSA 患者の識別力は高齢者や自律神経機能障害(SDNN <65 ms)がある例でも影響を受けなかった。一方、PLM が存在すると、ACAT アルゴリズムが AHI を過大評価する原因となることが分かった。OSA が予後に与える影響を考えると、効果的な OSA のスクリーニング方法の開発は喫緊の課題である。この研究の結果は心電図による OSA のスクリーニングの有用性と限界を決める上で重要な知見を与えるものである。

近年、多くの研究者が心電図による OSA の自動検出アルゴリズムを開発している。Khandoker らは自動学習機能を使って、心電図の R-R 間隔および心電図から得られる呼吸信号の wavelet 解析から OSA を自動検出する方法を報告している。彼らは 83 例の訓練データでアルゴリズムを開発し、Physionet Apnea-ECG データベースより得た 42 例のデータに適用している。彼らのアルゴリズムは 26 例中 24 例の OSA を検出し、16 例中 15 例の非 OSA 例を識別した。Mendez らは empirical mode decomposition 法と wavelet 解析を比較した。Physionet Apnea-ECG データベースの 25 例の訓練データと 25 例の検証データを使って、empirical mode decomposition 法では 85%、wavelet 解析では 87%の精度が得られ、両者とも OSA 患者と健常者を完全に識別し得たと報告している。本研究で、ACAT アルゴリズムは、Physionet Apnea-ECG データベースにおいて、これらの研究と同等の精度を示している。しかし、OSA の識別力を実際の臨床例で検証した研究は限られている。Roche らは R-R 間隔の増分の超低周波数成分(0.01-0.05 Hz)の相対的な増加(%VLF)を OSA のマーカーとして提唱している。大学病院に紹介された 150 例の OSA 疑い例で、彼らは、%VLF $> 4\%$ をカットオフ値とするとき、AHI ≥ 15 /時の 100 例の患者の識別力が ROC 曲線分析で AUC 0.70、感度 64%、特異度 69%であったと報告している。ACAT アルゴリズム

の臨床例での識別精度は、これらの値を明らかに凌ぐものである。

ACAT は従来のアルゴリズムとは異なった特徴を持っている。他のアルゴリズムは、無呼吸・低呼吸発作を含む時間のセグメント(多くは 1 分)を検出するものであるが、ACAT はひとつひとつの CVHR の時間的位置を検出する。この特徴により、ACAT アルゴリズムは、OSA の重症度を直接推定する指標として CVHR 指数が得られる。さらに、ACAT アルゴリズムでは、局所の R-R 間隔変動の包絡線の幅に応じた CVHR 検出閾値を用いることで、時間局所的にデータに適応する機能を有している。この機能は、従来のアルゴリズムでは CVHR の検出が困難とされている高齢者や自律神経機能障害でも、良好な CVHR の検出能力を保つことに役立っていると考えられる。

本研究では、Bland-Altman 法による AHI と CVHR 指数との間の一致の程度は中等度であったが、その原因として PLM が関与することがわかった。PLM 発作は、自律神経活動の賦活とそれによる心拍数の変化を伴うことが知られている。PLM に伴う心拍数の変化は、CVHR よりも、波の幅が狭く、波形が三角形を示し、周期も短いと報告されているが、本研究では、波の幅も周期も CVHR のそれらと少なからず重なることが観察された。PLM による心拍数の変化と CVHR の識別は今後の課題である。

今後の研究課題として、さらに 2 つの重要な問題がある。第 1 に、本研究では大学病院に PSG 検査による診断の目的で紹介された患者を対象とした。したがって、このアルゴリズムを他の集団に適用した場合の精度は不明である。健診における OSA のスクリーニングの重要性を考えると、一般人口での検出精度の検討が今後の課題である。第 2 に、本研究では検査室で PSG 中に記録された心電図を用いたが、OSA の検出力は測定環境の影響を受けるかもしれない。ACAT アルゴリズムの臨床的有用性を確立するには、自由行動下のホルター心電図で検出された CVHR と、PSG 検査の結果を比較する研究が必要である。

(5) 結論

OSA は心血管系疾患の発症率および死亡率を高める危険因子であり、交感神経緊張、血液凝固性亢進、血管の酸化ストレス、炎症反応、内皮機能障害などの心血管系疾患の主要な病態生理と関連している。OSA は心血管系に深刻な影響を与えることが分かっているにも関わらず、患者の殆どは診断されることなく放置されている。本研究は、ACAT アルゴリズムによる CVHR の自動検出が、中等症から重症の OSA の心電図によるスクリーニングのための強力な手段となりうることを示した。

本研究で開発された CVHR の自動診断アルゴリズム ACAT は、ホルター心電図解析器のプ

ログラムとして実用化され、現在、OSAのスクリーニング法としての実臨床での有用性の検討が進行中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計9件)

- ① Kurono Y, Minagawa M, Ishigami T, Yamada A, Kakamu T, Hayano J. Acupuncture to Danzhong but not to Zhongting increases the cardiac vagal component of heart rate variability. *Auton Neurosci*. 査読有, 161, 2011, 116-20
- ② Kataoka H, Hayano J, Mizushima T, Tanaka M, Kubota E, Shimura T, Mizoshita T, Tanida S, Kamiya T, Nojiri S, Mukai S, Mizuno K, Joh T. Cardiovascular tolerance and autonomic nervous responses in unsedated upper gastrointestinal small-caliber endoscopy: a comparison between transnasal and peroral procedures with newly developed mouthpiece. *Dig Endosc*. 査読有 23, 2011, 78-85
- ③ Hayano J, Watanabe E, Saito Y, Sasaki F, Fujimoto K, Nomiya T, Kawai K, Kodama I, Sakakibara H. Screening for obstructive sleep apnea by cyclic variation of heart rate. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 査読有, 4, 2011, 64-72
- ④ Kojima M, Hayano J, Suzuki S, Seno H, Kasuga H, Takahashi H, Toriyama T, Kawahara H, Furukawa TA. Depression, alexithymia and long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Psychother Psychosom*. 査読有, 79, 2010, 303-11
- ⑤ Carney RM, Steinmeyer B, Freedland KE, Blumenthal JA, Stein PK, Steinhoff WA, Howells WB, Berkman LF, Watkins LL, Czajkowski SM, Domitrovich PP, Burg MM, Hayano J, Jaffe AS. Nighttime heart rate and survival in depressed patients post acute myocardial infarction. *Psychosom Med*. 査読有, 70, 2008, 757-63
- ⑥ Sakakibara M, Kanematsu T, Yasuma F, Hayano J. Impact of real-world stress on cardiorespiratory resting function during sleep in daily life. *Psychophysiology*. 査読有, 45, 2008, 667-70
- ⑦ Kojima M, Hayano J, Fukuta H, Sakata S, Mukai S, Ohte N, Seno H, Toriyama T, Kawahara H, Furukawa TA, Tokudome S. Loss of fractal heart rate dynamics in depressive hemodialysis patients. *Psychosom Med*. 査読有, 70, 2008, 177-85
- ⑧ Kiyono K, Hayano J, Watanabe E, Struzik

ZR, Yamamoto Y. Non-Gaussian heart rate as an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Heart Rhythm*. 査読有, 5, 2008, 261-8

[学会発表](計1件)

- ① Junichiro Hayano, Eiichi Watanabe, Yuji Saito, Fumihiko Sasaki, Keisaku Fujimoto, Tetsuo Nomiya, Kiyohiro Kawai, Itsuo Kodama, Hiroki Sakakibara. Cost-Effective Screening for Obstructive Sleep Apnea by Automated ECG Detection of Cyclic Variation of Heart Rate. American Heart Association Scientific Session 2010, 2010年11月13日、米国シカゴ市

[産業財産権]

○出願状況(計1件)

名称:睡眠呼吸障害の無呼吸発作又は低呼吸発作に伴うCVHRの検出装置

発明者:早野順一郎

権利者:名古屋市立大学、(株)スズケン

種類:特許出願

番号:2010-051387

出願年月日:2008年8月26日

国内外の別:国内

○取得状況(計2件)

名称:血管内皮機能検査装置

発明者:早野順一郎、小椋敏彦

権利者:オムロンヘルスケア(株)、早野順一郎

種類:特許

番号:4187498

取得年月日:2008年9月19日

国内外の別:国内

名称:心電図に基づく発作性心房細動の検出評価システム

発明者:早野順一郎

権利者:早野順一郎

種類:特許

番号:3806371

取得年月日:2006年5月19日

国内外の別:国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

早野 順一郎(HAYANO JUNICHIRO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号:90173054