

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591055

研究課題名(和文)ホルター心電図による睡眠時無呼吸スクリーニングの有用性の実証

研究課題名(英文)Screening for sleep disordered breathing by Holter electrocardiograms

研究代表者

早野 順一郎(Hayano, Junichiro)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90173054

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：心電図による効果的な睡眠呼吸障害(SDB)のスクリーニング法の確立を目的に、SDBに伴う心拍数の周期的変動を自動検出するアルゴリズム(ACAT)を開発した。SDBを疑い睡眠ポリグラフ検査を受けた862例において、ACATは中等症以上のSDBを感度83%、特異度88%で検出した。また、1運送会社の全男性トラック運転手165例において、ACATは、中等症以上のSDBを感度88%、特異度98%で検出した。さらに、ACATを急性心筋梗塞発作後のうつ状態を含む716例に適用したところ、SDBはうつ状態を有する人では死亡のリスクと関連するが、非うつ状態の患者では関連しないことが分かった。

研究成果の概要(英文)：Despite the adverse cardiovascular consequences of sleep disordered breathing (SDB), the majority of patients remain undiagnosed. To establish an effective ECG-based screening tool for SDB, we developed an automated algorithm (ACAT) that detects cyclic variation of heart rate accompanying SDB episodes. Among 862 patients undergoing polysomnographic examination, the ACAT detected moderate-to-severe SDB with 83% sensitivity and 88% specificity. The ACAT also detected SDB patients among 165 apparently healthy track drivers in a transportation company. Furthermore, we applied the ACAT algorithm to Holter ECG recordings in 716 patients after an acute myocardial infarction and found that depression and SDB are interactively associated with increased mortality risk during a median follow-up of 25 months.

研究分野：循環器内科学

キーワード：睡眠時無呼吸 ホルター心電図 心拍変動 コンピュータ 死亡率 うつ病

1. 研究開始当初の背景

(1) 閉塞型睡眠時無呼吸は心血管系疾患の発症および死亡率の重要なリスク因子であるにも係らず、患者の75%以上は診断を受けることなく放置されている。この原因として、睡眠時無呼吸の確定診断に必要な睡眠ポリグラフ検査を実施可能な施設やその受入れ可能数が限られていることがある。この状況を解消するためには、睡眠ポリグラフ検査が必要な人を抽出するための簡便かつ効果的なスクリーニング方法の確立が必要である。

(2) ホルター心電図による CVHR の検出は、睡眠時無呼吸のスクリーニング法として期待されているが、一般集団における有用性は不明である。

(3) うつ病と睡眠時無呼吸は急性心筋梗塞 (AMI) 後の患者にしばしば合併し、予後を悪化させる因子であるが、AMI の急性期に睡眠時無呼吸の評価を行うことは通常の臨床現場では従来困難であったこともあり、両者の間の関連や予後に対する交互作用は不明である。

2. 研究の目的

(1) 心電図による閉塞型睡眠時無呼吸のスクリーニング法の確立を目的に、心拍数周期性変動 (CVHR) を自動検出するアルゴリズムの有用性を大規模臨床研究として検証する。

(2) 心電図による睡眠呼吸障害の検出法の一般集団における精度を検証する。

(3) うつ病と睡眠時無呼吸が、AMI 後の予後に与える影響の間に、交互作用があるか否かを検証する。

3. 研究の方法

(1) 心電図から睡眠時無呼吸に伴う CVHR を検出するアルゴリズム、auto-correlated wave detection with adaptive threshold (ACAT) を開発した。ACAT は、睡眠ポリグラフ検査を受けた 63 例のデータで最適化し、Physionet の Apnea-ECG database で検証した後、連続 862 例の睡眠ポリグラフの心電図データに適用した。心電図から推定した無呼吸・低呼吸指数 (AHI) と、睡眠ポリグラフによる実測値の一致度を比較した。

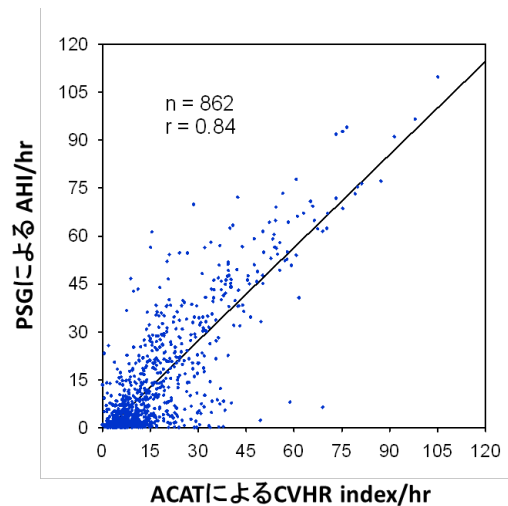
(2) ある運送会社のトラックドライバーを中心とする全ての男性従業員 165 名 (42 ± 12 歳) を対象に、睡眠ポリグラフ検査を実施した。ACAT アルゴリズムを用いて、心電図から CVHR を検出し、睡眠ポリグラフから実測した AHI との一致度を分析した。

(3) 研究に参加した AMI 後の患者の内、337 例はうつ状態であり、379 例は非うつ状態で

あった。睡眠時無呼吸の有無は、ホルター心電の R-R 間隔の CVHR の頻度を ACAT アルゴリズムによって測定し、15 回/時以上の患者を睡眠時無呼吸と判定した。

4. 研究成果

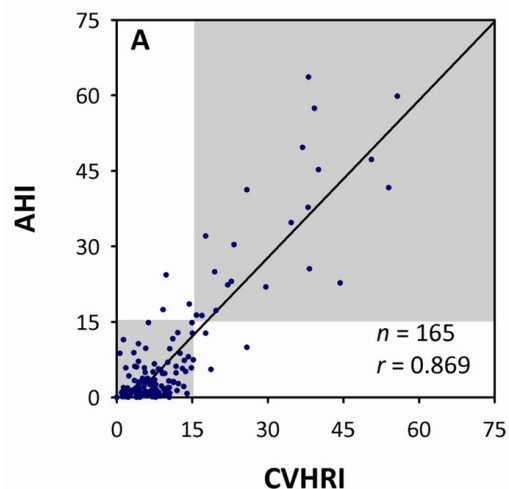
(1) ACAT アルゴリズムで検出された 1 時間あたりの CVHR の頻度 (CVHR 指数) は、AHI と密接に相関した ($r = 0.84$)。CVHR 指数は、AHI が 15 以上の患者の検出に有用で、CVHR 指数 15 をカットオフ値とすると、感度は 83%、特異度は 88%であった。



ACAT の睡眠時無呼吸の検出力は、加齢、心臓自律神経機能障害の影響を受けなかった。

ACAT アルゴリズムによる CVHR の検出は、中等症から重症の睡眠時無呼吸の心電図によるスクリーニングのための強力なツールとなることが分かった。

(2) トラックドライバーを中心とする男性従業員 165 名の内、AHI 5 が 62 名 (38%)、15 が 26 名 (16%)、30 が 16 名 (10%) であった。ACAT アルゴリズムから得られた CVHR 指数は、AHI と、 $r = 0.87$ で相関した。CVHR 指数 15 をカットオフとすると、AHI 15 の人を、感度 88%、特異度 97%で検出することができた (陽性尤度比 30.7、陰性尤度比 0.12)。



CVHR 指数による睡眠時無呼吸の検出力は、肥満、高血圧、糖尿病、自律神経機能障害の影響を受けなかった。

ACAT アルゴリズムから得られる CVHR 指数は、外見上健全な男性労働者における中等症から重症の睡眠呼吸障害のスクリーニングのための有用な指標となる。

(3) 中央値 25 か月の観察期間中に、83 例(11.6%)に複合エンドポイント(AMI 再発または死亡)がみられ、43 例(6.0%)が死亡した。うつ状態と睡眠時無呼吸の両者を有する 94 例では、複合エンドポイントが 25 例(26.6%)、死亡が 20 例(21.3%)にみられ、これは他の心血管系リスクファクターによる予測式による予測値よりも、3.9 および 6.9 倍高かった。うつ状態のみの患者、睡眠時無呼吸のみの患者、どちらもない患者では、予測値と差はなかった。うつ状態と睡眠時無呼吸のエンドポイントの予測力の間には有意な交互作用が見られた。睡眠時無呼吸のこれらのエンドポイントの予測力は、うつ状態がある患者では有意であったが ($P = .001$, $P < 0.001$)、うつ状態のない患者では有意でなかった。うつ状態のエンドポイントの予測力は、睡眠時無呼吸のある場合には有意であったが(共に $P < 0.001$)、睡眠時無呼吸のない場合は有意でなかった。

AMI 後の患者において、うつ状態と睡眠時無呼吸の間には交互作用があり、両者が共に存在するときのみ AMI の再発および死亡のリスクが高くなる。

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 6 件)

- 1: Kishihara M, Stein PK, Yoshida Y, Suzuki M, Iizuka N, Carney RM, Watkins LL, Freedland KE, Blumenthal JA, Hayano J. Multi-scale heart rate dynamics detected by phase-rectified signal averaging predicts mortality after acute myocardial infarction. *Europace*. 2013 ;15:437-43. doi: 10.1093/europace/eus409(査読有り).
- 2: Hayano J, Tsukahara T, Watanabe E, Sasaki F, Kawai K, Sakakibara H, Kodama I, Nomiyama T, Fujimoto K. Accuracy of ECG-based screening for sleep-disordered breathing: a survey of all male workers in a transport company. *Sleep Breath*. 2013;17:243-51. doi: 10.1007/s11325-012-0681-7(査読有り).
- 3: Hayano J, Carney RM, Watanabe E, Kawai K, Kodama I, Stein PK, Watkins LL,

Freedland KE, Blumenthal JA. Interactive associations of depression and sleep apnea with adverse clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Psychosom Med*. 2012;74:832-9. doi: 10.1097/PSY.0b013e31826d2c81(査読有り).

- 4: Suzuki M, Hiroshi T, Aoyama T, Tanaka M, Ishii H, Kishihara M, Iizuka N, Murohara T, Hayano J. Nonlinear measures of heart rate variability and mortality risk in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1454-60. doi: 10.2215/CJN.09430911(査読有り).
- 5: Freedland KE, Carney RM, Hayano J, Steinmeyer BC, Reese RL, Roest AM. Effect of obstructive sleep apnea on response to cognitive behavior therapy for depression after an acute myocardial infarction. *J Psychosom Res*. 2012;72:276-81. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.12.012(査読有り).
- 6: Kiyono K, Hayano J, Kwak S, Watanabe E, Yamamoto Y. Non-gaussianity of low frequency heart rate variability and sympathetic activation: lack of increases in multiple system atrophy and Parkinson disease. *Front Physiol*. 2012 Feb 22;3:34. doi: 10.3389/fphys.2012.00034(査読有り).

[学会発表](計 1 件)

1. Masaya Kishihara, Mari Suzuki, Narushi Iizuka, Robert Carney, Phyllis Stein, Lana L. Watkins, Kenneth Freedland, James Blumenthal, Junichiro Hayano. Long-Time-Scale Heart Rate Dynamics Detected by Phase-Rectified Signal Averaging Predicts Mortality After Acute Myocardial Infarction. 61th Am Coll Cardiol, 2011.11.21, Chicago (USA)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 1 件)

名称: CVHR 形状測定装置

発明者: 早野順一郎

権利者: 公立大学法人名古屋市立大学、株式会社スズケン

種類: 特願

番号: 2015-049863

出願年月日: 2015/03/12

国内外の別: 国内

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等なし

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