

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21306

研究課題名（和文）HRV解析を応用した、睡眠時無呼吸患者における睡眠障害の重症度評価

研究課題名（英文）Evaluation of Sleep Disorder Severity in Sleep Apnea Patients Using HRV Analysis

研究代表者

中野 那津子（NAKANO, Natsuko）

大阪大学・医学部附属病院・その他

研究者番号：90966938

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸患者のPSG心電図データを用い、HRV解析を行った。N2仰臥位においてイベントのない区間と低呼吸を認める区間で比較した結果、低呼吸によりLF、LF/HFの増加を認め、交感神経活動の亢進が示唆された。しかし、患者別のパワースペクトル密度（PSD）ではイベントの有無に関係なく、LF優位型、HF優位型などの傾向があり、さらにLF、LF/HF値は軽度の患者で高い傾向を認めた。以上より、HRV解析結果は、判定しうる呼吸イベントの有無だけでなく患者の呼吸パターンや脳波変化などを反映している可能性が考えられ、これらを考慮した結果の解釈が必要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

呼吸イベントだけでなく自律神経のバランスを反映しうるHRV解析を用いた本研究により、治療の必要性を過小評価する可能性のあるAHIに基づく重症度評価に替わり、HRV解析は睡眠分断の要因と睡眠の質を反映する新たな指標となり得ると考えられた。方法論の確立により、治療選択に活かされる、睡眠呼吸障害の多様性の評価が可能となる点で臨床的に意義がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, HRV analysis was performed using PSG ECG data from patients with mild to moderate obstructive sleep apnea, and the results were compared between the interval without events and the interval with hypopnea in the N2 supine position, showing an increase in LF and LF/HF with hypopnea, suggesting increased sympathetic nerve activity. However, the power spectrum density (PSD) by patient showed a trend toward LF-dominant and HF-dominant types, regardless of the presence or absence of events, and LF and LF/HF values tended to be higher in patients with mild OSA. In conclusion, the results of HRV analysis may reflect not only the presence or absence of detectable respiratory events, but also the patient's respiratory pattern and electroencephalogram changes.

研究分野：睡眠呼吸障害

キーワード：睡眠時無呼吸 心拍変動 重症度

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸 (Obstructive Sleep Apnea: OSA) は、睡眠中に完全または部分的な上気道の閉塞を繰り返すことを特徴とし、過度の眠気や睡眠の質の低下、疲労感などの症状を訴えることが多い。OSA の診断および重症度評価には無呼吸低呼吸指数 (Apnea Hypopnea Index: AHI) が汎用されているが、AHI と症状の程度の相関は乏しいことが課題となっている。

無呼吸・低呼吸の終了には皮質または皮質下覚醒反応が関わっており、これら睡眠の断片化が症状の原因のひとつとなっている。しかしながら、現在の終夜睡眠ポリソムノグラフィ (Polysomnography: PSG) では、脳波上の皮質覚醒反応のみで睡眠断片を評価しており、皮質下覚醒反応は捉えられていない。

HRV 解析には、①OSA に伴う交感神経活動の亢進、②睡眠深度と自律神経バランス (P Busek et al. *Physiol. Res.* 54: 369-376, 2005)、③睡眠の不安定性を評価したものがある (Luigi FS et al. *Clin Neurophysiol* 111 (2000) 99-101)。これらの報告より、HRV 解析は AHI には反映されない睡眠断片の要因と睡眠の質を反映する指標となりえると考えられた。

### 2. 研究の目的

本研究では、 $5 \leq \text{AHI} < 20$  (軽度)、 $20 \leq \text{AHI} < 40$  (中等度) とし、OSA 患者と健常者の PSG データを用いて HRV 解析を行い、自律神経バランスを評価する。

研究期間に以下の①②を行い、最終目標として HRV 解析は新たな OSA 重症度の指標になりえるのかを明らかにする。

- ① AHI 重症度別に睡眠深度毎のスペクトラムを比較し、自律神経のバランス傾向を調べる。
- ② AHI 軽度群を対象に、体位等、閉塞性呼吸イベントに影響しうる要因を考慮し、スペクトラム解析を行う。

### 3. 研究の方法

本研究では、大阪大学医学部附属病院睡眠医療センターにて実施した終夜睡眠ポリソムノグラフィデータより収集した心電図データに対し HRV 解析を行い、睡眠段階、イベントの有無、体位等一定条件化の自律神経バランスを評価し比較する。

#### (1) 終夜睡眠ポリソムノグラフィ検査 (PSG: Polysomnography)

PSG 検査は睡眠障害診断のためのゴールドスタンダードとされており、睡眠の質や量、呼吸や運動イベントなどが評価でき、標準的に心電図も記録されている。AASM (米国睡眠医学会: American Academy of Sleep) による睡眠および随伴イベントの判定マニュアルに従い、記録と判定を行った。主な判定は以下の通りである。

- ・睡眠判定: 脳波, 左右眼電図, 頤筋筋電図を用い, stage W, N1, N2, N3, REM を判定
- ・覚醒反応: EEG 周波数の変化が 3 秒以上持続するもの, REM 睡眠では頤筋筋電図の亢進を伴うものを判定
- ・呼吸イベント判定: 口鼻温度センサー, 鼻圧センサーによるフロー波形, 胸腹部呼吸運動, SpO2 を用い, AASM Ver2.5 (推奨) に基づき, 閉塞性/中枢性/混合性の無呼吸と低呼吸を判定, 低呼吸は鼻圧波形の振幅においてベースラインより 30%以上の低下が 10 秒以上持続し, 3%以上の SpO2 低下, または覚醒反応を伴うものを判定

- ・下肢イベント判定：左右前脛骨筋を用い、下肢運動または周期性下肢運動を判定
  - ・心電図：修正第Ⅱ誘導を用いて記録
  - ・体位：上腹部正中位置に装着した体位センサー、または修正が必要な場合は映像記録を用い、仰臥位、左側臥位、右側臥位、伏臥位、立位/座位を記録
- 通常のPSG解析を行った後、HRV解析を行う5分区間の情報（時間、睡眠ステージ、呼吸イベントや下肢運動イベントの有無、体位）を収集した。

## (2) 心拍変動 (HRV) 解析

PSGより得られた一晩の心電図記録を使用、解析にはKubios HRV (Kubios Oy社製)を用いて指定区間(同一睡眠ステージおよび体位)のFFT Spectrum解析を行った。本研究では、LF(n.u)、HF(n.u)、LF/HFを使用し、サンプルの中央値を用いた。

## (3) 対象

2019年から2023年の間にPSGを施行した60歳以下、AHI 5-40の患者データを対象とした。向精神薬を服用している例が多く、本研究ではすべて服用ありとし、除外基準(CPAPタイトレーション、RBD精査目的検査、心疾患、糖尿病)を満たしたものを解析対象とした。

## 4. 研究成果

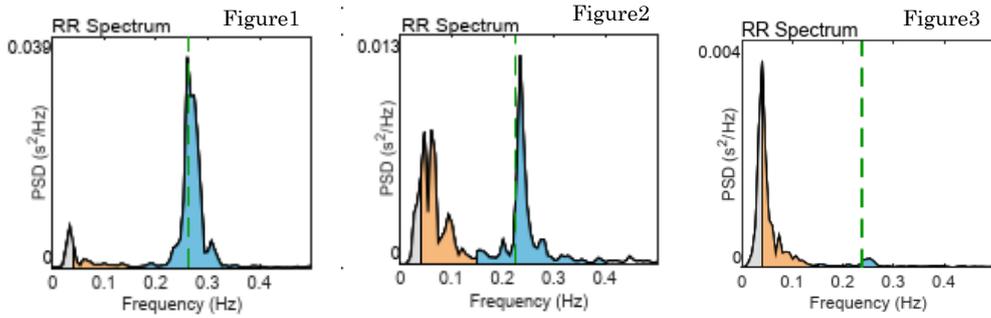
対象14名についてHRV解析が可能なデータサンプル数を確認の上、まずは解析方法の確立にあたりN2仰臥位のデータ解析を行うこととした。N2仰臥位の十分なサンプルが得られなかった4名は除外し、10名(軽度7名、中等度3名)のN2仰臥位のデータについて解析を行った。患者の基本属性及びPSGの結果を占めず。(table 1)

Table 1	Mild OSA	Moderate OSA	
subjects(n)	7	3	
M/F	4/3	1/2	
Age(years)	43.1	±13.5	49.0 ±5.3
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.4	±5.4	30.0 ±3.00
AHI	12.1	±4.3	29.5 ±8.1
仰臥位AHI	25.5	±8.8	34.1 ±10.3
仰臥位以外AHI	11.5	±4.1	15.2 ±10.3
ODI(3%)	10.5	±6.0	30.3 ±9.5
minSpO <sub>2</sub>	87.7	±3.0	72.0 ±4.4
Arousal index	16.3	±5.9	16.1 ±11.9
N1(%)	17.2	±10.3	10.7 ±8.7
N2(%)	50.1	±16.2	63.9 ±16.7
N3(%)	17.3	±17.1	10.6 ±10.5
stage R(%)	15.5	±6.6	14.8 ±3.2

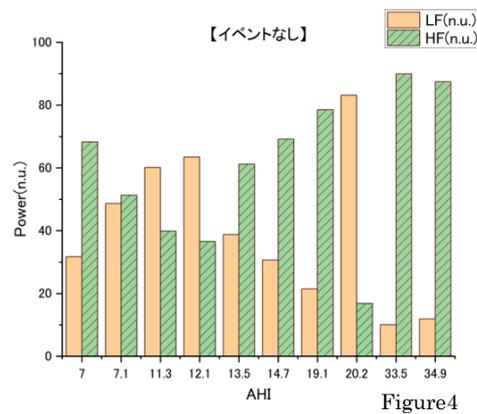
N2仰臥位のデータをさらに【イベントなし】【低呼吸あり(下肢イベントなし)】に分け、HRV解析結果を比較検討した。

### (1) 【イベントなし】

FFT spectrumのPSDは以下の例に示されるように、患者によりHFにピーク(Figure1)、HFとLFにピーク(Figure2)、LFにピーク(Figure3)を認めるパターンがみられた。

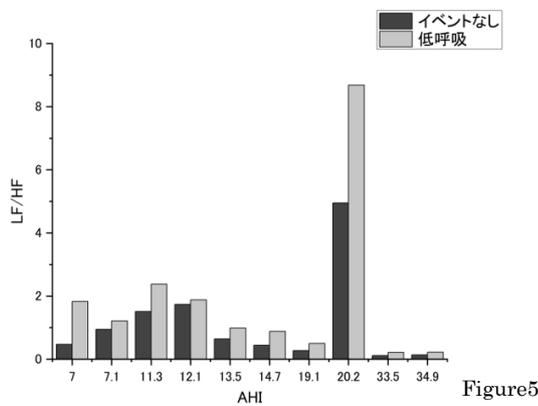


LF, HF の比を AHI で比較したところ、1例を除き AHI に関連して HF は高く、LF は低くなる傾向がみられた。(Figure4)

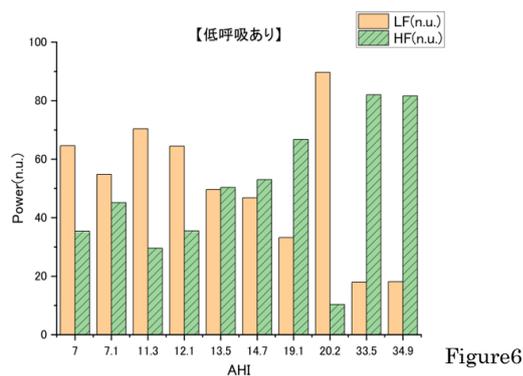


(2) 【イベントなし】【低呼吸あり】の比較

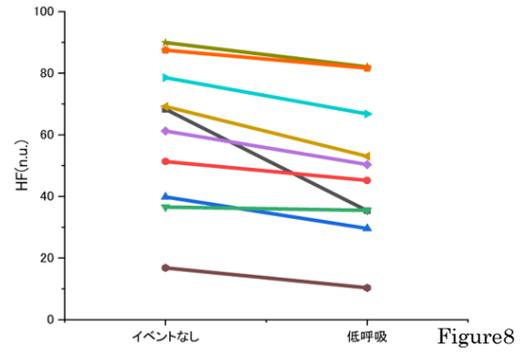
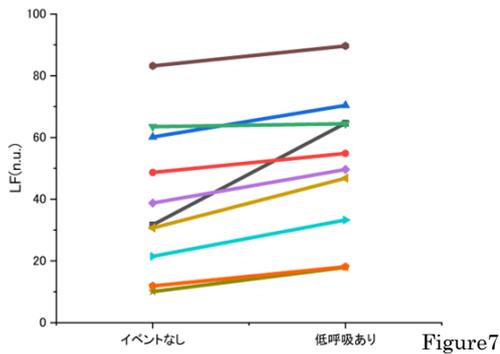
① LF/HF は、1例を除き AHI 軽度で高い傾向を示し、すべての症例において【イベントなし】と比較し【低呼吸あり】で増加した。(Figure5)



② 【低呼吸あり】の LF と HF の比は、【イベントなし】と同様に 1例を除いて AHI に関連して HF は高く、LF は低くなる傾向がみられた。(Figure6)



③患者ごとに比較した場合、すべての症例に置いて【低呼吸あり】で LF が増加し(Figure7), HF は減少した (Figure8)。



いずれの患者も呼吸イベントにより LF, LF/HF が増加しており, 先行文献と同様の結果が得られた。LF や LF/HF は AHI が中等度以下の症例においても呼吸イベントによる自律神経への影響を表す指標になり得ることが明らかになった。

LF と HF の比, LF/HF において他と異なる傾向をみせた 1 例について PSG データを確認したところ, 呼吸イベントに覚醒反応を伴わないことや低呼吸イベント中と後で呼吸回数は変化しないこと, また無呼吸後も緩やかに深呼吸を行う傾向を認めており, このような特徴がイベントのない状態から LF が高値となる要因のひとつとなったのではないかと考えられた。また, 一般的に交感神経の活性指標として用いられる LF/HF は AHI 軽度の患者でより高く, イベントのない状態から LF > HF である症例もみられたため, 呼吸イベントなど周期の長い変動の存在について確認する必要がある。

今回の結果から, SAS 患者における HRV を用いた睡眠評価方法を確立するためには, desaturation が顕著な呼吸イベント, または皮質/皮質下覚醒反応を伴う呼吸イベント, 中枢性の要素をもつ呼吸イベントや脳波上の変化など様々なパターンと PSD との関連について検討を重ねる必要がある。今回の研究はデータ数が少ないためさらにデータを増やし, 特に AHI 中等度以下となった患者における睡眠中の自律神経バランスの傾向を明らかにするとともに, HRV が新たな評価指標となり得るかを継続して検討を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------