

睡眠中の呼吸規則性の定量的解析

東風谷 祐子*・疋田 あかり**・大橋 絵里子***・市丸 雄平**

(平成 25 年 12 月 12 日査読受理日)

Quantification of Regular Respiration during Sleep

KOCHIYA, Yuko HIKITA, Akari OHASHI, Eriko and ICHIMARU, Yuhei

(Accepted for publication 12 December 2013)

キーワード：呼吸，規則性，睡眠段階

Key words : respiration, regularity, sleep stage

1. 目的

厚生労働省によると、2010年(平成22年)の平均寿命は男性79.55歳、女性86.30歳であったのに対し、健康寿命は男性70.42歳、女性で73.62歳である。健康寿命と平均寿命には約10歳の差がみられる。この原因としては、糖尿病、心筋梗塞、脳梗塞、がんを中心とした生活習慣病患者の増加が大きな比重を占める。生活習慣病は、食事、運動に加え、睡眠との関連性も指摘されており、睡眠不足や睡眠障害は糖尿病¹⁾や高血圧²⁾などの関連要因であることが報告されている。このことより、睡眠時間および睡眠の質を評価し、改善することが重要であると考えられる。睡眠の評価法は、終夜睡眠ポリグラフィ(Polysomnography: PSG)が標準である。PSGは、睡眠中の多くの生理情報を記録することができるため、睡眠深度、睡眠時異常行動、呼吸、循環動態を評価することが可能である。しかし、睡眠検査室など大掛かりな設備を必要とし、多くの対象に対して記録することは困難であるとともに、多くの電極が装着されるために、不自然な環境下での記録となる。

ホルター心電図法は、より多くの対象に測定でき、かつより自然な状態での生理情報を記録する方法として普及し、最近では装置も小型軽量化され、長時間のデジタルデータの記録も容易となってきた。心電図を用いた睡眠の簡易評価法に関しては、これまでにいくつか報告されている³⁾⁴⁾。私たちは、最小自乗余弦スペクトル解析法により、心拍の時系列変化に対する余弦曲線の適合度を示すRA(Rhythm Adaptability)というパラメータを抽出することにより、睡眠段階を推定する可能性について報告した⁵⁾⁶⁾。この方法は、心拍より呼吸の規則性を推定したものであり、ノンレム睡眠の睡眠段階3, 4では呼吸は規則的となる⁷⁾ことに注目した演算式である。しかし、心不全

あるいは脳血管障害では、心房細動など多くの不整脈が見られる。この場合には、心拍変動でとくに規則性呼吸を推測することは困難となる。さらに、糖尿病アシドーシスでは、Kussmaulの呼吸に代表される呼吸異常が見られる。糖尿病では、自律神経異常を伴うこともあり、心拍変動性は低下している可能性もあり、呼吸の規則性により呼吸中枢の安定性を推測することが重要である。以上のことから、本研究では、RAを用いて呼吸曲線より直接睡眠中の呼吸規則性を定量化した。RAと呼吸自体の関連性について検討するために、1呼吸毎の呼吸間隔を認識するプログラムを構築し、変動係数(coefficient of variation: CV)を求めた。また、呼吸のパワースペクトル解析を行い、パワースペクトルの尖度(kurtosis)を求め、これらの指標の特性について検討した。

2. 方法

2.1. 対象

自覚する睡眠障害、期外収縮および呼吸循環器疾患などの既往歴のない健康な女性5名、男性1名(平均年齢27.7±2.2歳、身長161.7±4.9cm、体重53.4±4.9kg)を対象とした。実験方法について事前に説明し、同意を得た。本実験は、東京家政大学倫理委員会の承認を得た。

2.2 測定方法

測定は、消灯状態にて夜間就床から起床まで行った。測定装置は、intercross社製ミニチュアDAQターミナル-410(130mm×60mm×40mm、200g)を使用した。測定項目は、脳波、オトガイ筋筋電図、心電図、眼球運動、呼吸とした。脳波装着部位は、国際脳波学会標準法10/20法(ten-twenty electrode system)のC3-A2、C4-A1の部位とした。心電図装着部位は、胸骨柄下および胸部誘導V5の位置(CM5誘導)とした。呼吸は、胸部に呼吸バンドを装着し、呼吸運動を測定した。データのサンプリング周波数は、500Hzで記録した。記録したデータは、12bit

* 大学院博士課程人間生活学専攻

** 栄養学科臨床栄養情報研究室

*** 大学院修士課程健康栄養学専攻

のバイナリデータに変換した。呼吸のデータは、300 msec 毎に再サンプリングし、アスキーデータ化した。PSG データより Rechtschaffen&Kales⁸⁾の国際分類に基づき、30 秒間を1エポックとして睡眠段階の視察判定を行った。

2.3 呼吸間隔の自動認識プログラムの開発

1 呼吸毎の呼吸間隔を算出するために、Visual Basic 6.0 および Visual Basic for Applications (Microsoft) を用いてプログラムを作成した。内容は以下の通りである。

- ① 前後5点を含めた11点(3秒間)の勾配を求め、呼吸の高周波成分についてフィルターをかけた。
- ② フィルター化呼吸波形は、原波形を微分化したものであり、ゼログロッシング法を用いて1呼吸毎の認識点(時間)の検出を行った。
- ③ その認識点から一定の範囲内における原波形呼吸曲線の最小値を検出し、吸気開始点(Breath (i))とし、次の呼吸開始点(Breath (i+1))を自動検出した。ここで、(Breath (i))は、i番目の吸気開始点(呼吸認識点)となる。
- ④ 呼吸の原波形と呼吸認識点をスクリーンに同時表示させた。過剰認識(False Positive)および誤認識(False Negative)は、スクリーン上で校正した(図1)。

- ⑤ 呼吸認識点は、バイナリデータに保存し、追加および削除を行うとバイナリデータが上書きされるように設計した。

以上の処理により得られた呼吸間隔について、30秒毎の平均および標準偏差を求めた。(1)式より変動係数(coefficient of variation: CV)を算出した。

$$CV(\%) = \text{標準偏差} / \text{平均} \times 100 \dots (1)$$

2.4 フーリエ解析

フーリエ解析のアルゴリズムは、Numerical Recipes in Cを参考にし、Visual Basic for Applicationsを用いて解析システムを構築した。30秒間の呼吸により構成されるスペクトルの抽出を目的とするため、38.4秒(300 msec × 128 サンプリング数)に対して連続的に解析した。0.15-0.5 Hzにおけるパワースペクトルの平均周波数およびその標準偏差を求め、尖度(kurtosis)を算出した。

2.5 最小自乗余弦スペクトル解析

Visual Basic for Applicationsを用いて解析システムを構築した。最小自乗余弦法を用いて30秒毎の呼吸変動の周期性成分を抽出するプログラムを作成した。余弦曲線は次式に示す。

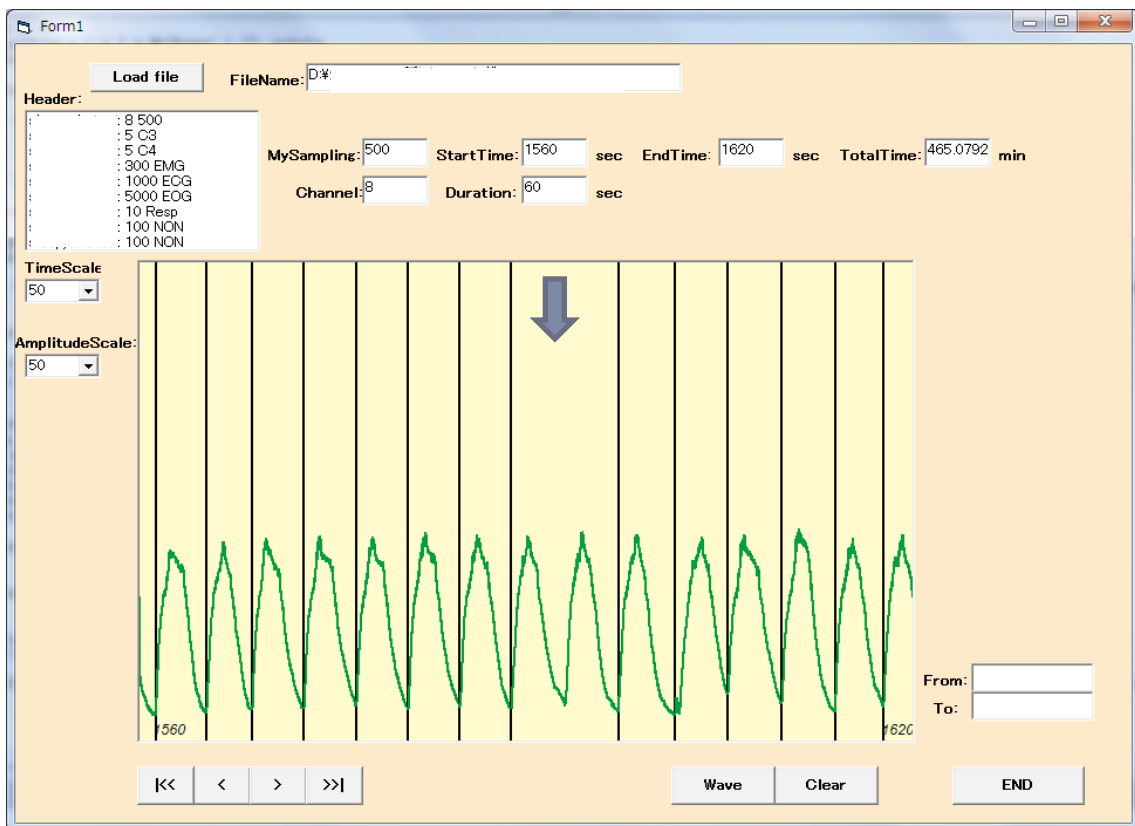


図1 1呼吸の自動認識画面(実行画面)
 図中矢印のように、呼吸認識点が不良であった点はピクチャボックス内をクリックすることにより、追加することができるよう設計した。

$$Y = M + A \cos(2\pi t / \omega - \theta) \dots \dots (2)$$

Y: 余弦曲線の推定値 M: 平均値 (Mesor)

A: 振幅 (Amplitude) t: 経過時間 ω : 周期

θ : 位相 (Acrophase)

この解析では、呼吸周期に合わせて ω を0.1秒ごとに漸増させ、原波形と推定された余弦曲線の差である残差の平方和が最小となる余弦曲線を最適余弦曲線とみなして検出した。余弦曲線の適合性については、確率 (Probability) を直接法で求めた⁹⁾。Probabilityは、原波形が余弦曲線にあてはまるほど低い値を示し、マイナスの乗数になる。そのため、Probabilityの逆数の対数を取り、RA (Rhythm Adaptability) と定義し、呼吸規則性の指標とした。

$$RA = \log(1 / \text{Probability}) \dots \dots (3)$$

2.6 統計処理

睡眠段階間の比較は、一元配置分散分析を用いて検定した。各パラメータによるノンレム睡眠推定の判別能について検討するために、感度および特異度を算出し、横軸に偽陽性率 (1-特異度)、縦軸に真陽性率 (感度) をとり、ROC (Receiver Operating Characteristics) 曲線¹⁰⁾を作成した。ROC 曲線は、左上の点に近くなるにつれ、曲線下面積 (area under the curve: AUC) は高値を示し、判別精度が高いと言える。AUCは、台形法にて算出し、paired-t検定を用いてRAとCV、RAとkurtosis間で比較した。有意水準は5%未満とした。

3. 結果

対象者1例は、呼吸データにノイズが混入し、正確な呼吸波形が得られなかったため解析対象から除外した。

3.1 呼吸間隔のCV

図2は、1例のノンレム睡眠 (上段) およびレム睡眠 (下段) における30秒間の呼吸の原波形を示したものである。ノンレム睡眠では、レム睡眠に比べて呼吸の周期および振幅が規則的に変動しており、振幅も高いことがわかる。この30秒間における呼吸間隔の平均、標準偏差およびCV

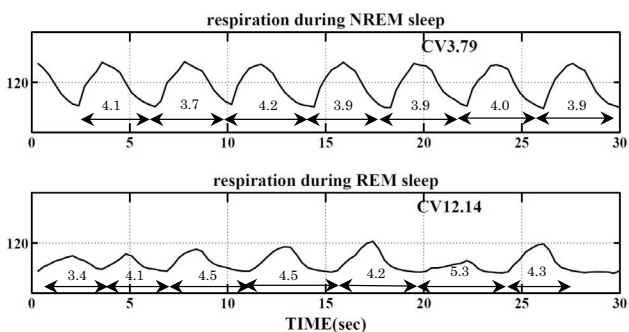


図2 ノンレム睡眠、レム睡眠における30秒間の呼吸の原波形とCV値 (1例)

は、ノンレム睡眠で3.96 sec, 0.15 sec, 3.79%, レム睡眠では4.33 sec, 0.53 sec, 12.14%であった。

3.2 呼吸のパワースペクトル

図3は、図2と同一例、同一時間帯における30秒間の呼吸のスペクトル解析結果である。ノンレム睡眠 (上段) では0.2-0.3 Hzの間に高いピークがみられ、ピーク周波数0.26 Hz, 平均周波数0.26 Hz, 標準偏差0.04, パワースペクトルのkurtosisは16.8であった。一方、レム睡眠 (下段) では周期の異なる波が混在しており、ピーク周波数0.21 Hz, 平均周波数0.24 Hz, 標準偏差0.06, kurtosis 7.3であった。

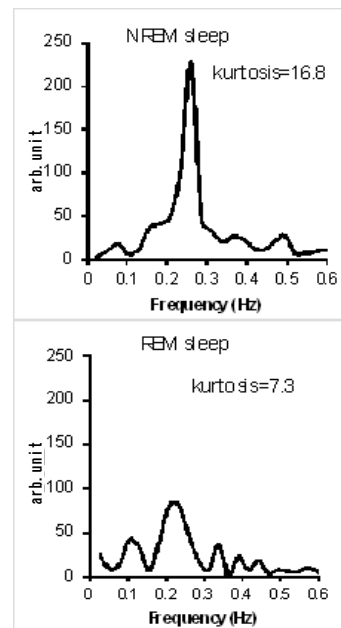


図3 ノンレム睡眠、レム睡眠における呼吸のパワースペクトル解析 (1例)

3.3 呼吸の原波形と最適余弦曲線

図4は、図2の呼吸の原波形に、最適余弦曲線をあてはめた結果である。ノンレム睡眠 (上段) における最適余弦

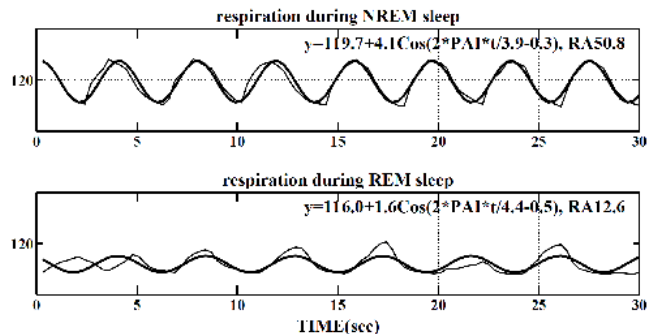


図4 ノンレム睡眠、レム睡眠における30秒間の呼吸波形 (細い線) と最適余弦曲線 (太い線) (1例)

曲線は、周期3.9sec、振幅4.1bpmであった。原波形に対する近似呼吸の最小自乗の残差が少ないため、適合度の確率は高くなり、RAは50.8を示した。一方、レム睡眠(下段)における最適余弦曲線は、周期4.4sec、振幅1.6bpmであり、残差が多いため適合度の確率は低くなり、RAは12.6を示した。

3.4 終夜における各パラメータの時系列変動

図5は、図2と同一例の睡眠段階、呼吸間隔のCV、kurtosis、およびRAの睡眠中の時系列変化を、睡眠開始点より30秒間隔で示したものである。この図よりノンレム睡眠では、CVは低値、kurtosisは高値、さらにRAも高値を示していることが確認された。一方、レム睡眠では、CVは高値、kurtosisおよびRAは低値を示していた。表1は、同様の検討を被験者全例について行い、睡眠段階毎の各パラメータの平均値を求めた結果である。睡眠段階間で有意差が認められたパラメータは、CVおよびRAであり(p<0.05)、kurtosisは睡眠段階で有意な差は認められなかった。

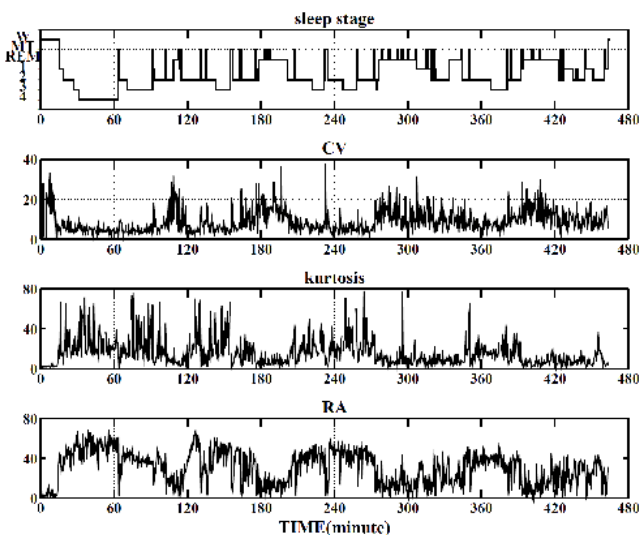


図5 上段より、睡眠段階、CV、kurtosis、およびRAを睡眠開始点より30秒間隔で時系列表示したもの(1例)

表1 睡眠段階毎の各パラメータの平均(標準偏差)(n=5)

	WAKE	REM	睡眠段階1	睡眠段階2	睡眠段階3	睡眠段階4
CV **	14.4 (2.2)	12.2 (1.9)	11.5 (1.8)	9.3 (1.5)	8.3 (2.1)	7.0 (2.0)
kurtosis	4.3 (2.5)	5.7 (3.9)	4.7 (3.1)	7.8 (7.8)	9.8 (12.5)	11.2 (12.4)
RA *	15.0 (3.7)	18.4 (2.0)	19.9 (3.3)	24.2 (8.1)	25.5 (10.2)	31.9 (12.2)

**P<0.001, *P<0.05 (睡眠段階間の比較)

3.5 各パラメータによるノンレム睡眠推定の判別能

ノンレム睡眠(睡眠段階2, 3, 4)の判別能を検討するため、ROC曲線を作成し、その曲線下面積(AUC)を各パラメータで比較した。図6は被験者1例の結果であるが、AUCはRAが最も高い値を示し、判別能が高いことが推測された。表2は被験者全例の結果を示している。全例の

AUCの平均値は、RA 0.66, CV 0.68, kurtosis 0.53であった。RAは、CVとは有意な差は認められなかったが、kurtosisに比べて有意に高値を示した(p<0.05)。

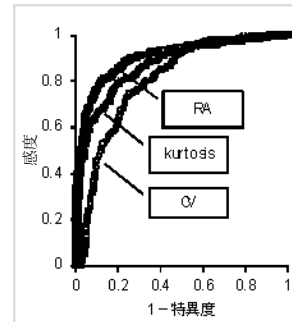


図6 ノンレム睡眠の段階2, 3, 4判別における各パラメータのROC曲線(1例)

表2 被験者全例のノンレム睡眠の段階2, 3, 4判別における各パラメータのROC曲線下面積

被験者	RA	CV	kurtosis
A	0.91	0.8	0.88
B	0.69	0.71	0.58
C	0.49	0.58	0.27
D	0.71	0.71	0.47
E	0.5	0.6	0.46
平均(標準偏差)	0.66 (0.15)	0.68 (0.08)	0.53 (0.20)*

*P<0.05 RAとの比較

4. 考察

呼吸の規則性は、周期の規則性と呼吸振幅の規則性で分けて検討することができる。岡田ら¹¹⁾は、呼吸波形を用いて睡眠時の呼吸規則性を定量化しているが、呼吸波形の振幅のCV値を用いていること、解析区間が5分間であるという点で本研究と異なる。また、CV値¹²⁾やパワースペクトルのkurtosis¹³⁾¹⁴⁾を用いたこれまでの研究では、主に臨床における検討である。本研究では、最小自乗余弦スペクトル解析法による余弦曲線に対する呼吸曲線の適合性を示すRAについて、CVおよびkurtosisと比較検討した。解析区間は、PSGにおける睡眠段階判定のエポックに合わせて30秒とした。

4.1 呼吸規則性の定量的解析システム

1) CV

呼吸周期がより均一であることにより、呼吸の規則性は推測される。このためには、呼吸の1周期を決定する必要がある。そこで本研究では、呼吸を自動的に認識するプログラムを作成したが、全ての呼吸を間違いなく認識することは困難であった。したがって、より精度の高い認識プログラムを作成することが必要だったが、今回は呼吸規則性の定量化を検討することを最優先に考えたため、呼吸の誤認識に関してはスクリーン上で目視にて手動で校正し、睡眠中の全データについて呼吸認識点をファイル化した。呼吸認識点は、バイナリ形式で保存することにより、追加、

削除が容易に行われるようにした。また、脳波や心電図など他の生理学データのバイナリデータと時間的関連性をもったバイナリデータとしたため、これらのデータとの関連性を検討することも容易となった。

2) kurtosis

kurtosisは、正規分布の標準偏差値が小さくなると高値を示す。本研究では、呼吸のパワースペクトル解析を行い、kurtosisを求めた。呼吸がより単一の周波数成分によって構成されると、kurtosisは高値を示す。本方法では、呼吸のスペクトルの分布を推測することができ、さらにkurtosisを求めることで呼吸の規則性を定量的に把握することが可能である。

3) RA

余弦曲線は、規則的な周期をもつため、呼吸の原波形の周期あるいは振幅が規則的に変動していれば、予測された周期の余弦曲線に対する適合度が高くなる。一方、呼吸の周期あるいは振幅が一定でなく不規則であれば、余弦周期に対する残差成分が大きくなり、適合度が低くなる。この適合度を表す指標として、RAを開発した。RAの値が高いほど、原波形が余弦曲線にあてはまり、規則的であると推測される。最小自乗余弦スペクトル解析法は、周期的変動を伴うデータを直接的かつ定量的に解析することが可能であり¹⁵⁾¹⁶⁾、周期のみならず振幅についても検討することが可能である。

4.2 睡眠段階推定における有用性

睡眠段階との比較では、睡眠段階2, 3, 4においてCVは低値、kurtosisおよびRAは高値を示した。その判別能は、ROC曲線下面積よりCVおよびRAが高値を示し、CVとRAとの間に統計学的有意差はみられなかった。さらに、RAは1呼吸の検出を必要とせず、短時間で自動的に解析できること、呼吸の周期のみならず振幅も推定できるという点で優れており、睡眠時の呼吸規則性を定量化する指標としての有用性が推測された。ノンレム睡眠判別におけるRAのカットオフ値については、今後検討する必要がある。

呼吸制御の中枢は、延髄に存在する。吸気のための神経遠心路と呼気のための神経遠心路の神経活動が興奮すると、吸気のための吸気筋と呼気のための呼気筋が駆動する。吸気状態が続くと、胸郭に存在する受容体が駆動され、迷走神経を介して吸気が制限される(Hering-Breuer反射)。呼吸中枢自体は、主に動脈血の酸素分圧、二酸化炭素分圧、pHにより制御をうけるが、そのセンサーは頸動脈小体および延髄で主に脳脊髄液の成分を感受する。これにより、例えばpHが低下すると呼吸数が増加し、二酸化炭素濃度が増加すると換気量は増加する。これらの制御は睡眠中でも行われ、代謝性調節系と呼ばれる。一方、行動や情動に

関する情報も大脳や間脳から呼吸中枢へ影響を及ぼす。この制御は、行動性調節系と呼ばれ、中枢は前頭前野に存在し、随意的に制御することが可能である。レム睡眠では、この行動性調節系が作動し、不規則な呼吸が出現する。ノンレム睡眠では、行動性制御系が作動しないため、規則的となる。このことより、睡眠段階に応じた呼吸の変化を捉えることで、睡眠段階を推定する検討が行われている。また、これらの規則性呼吸は、呼吸のみならず心拍でも判定することができる。心拍は、計測精度や心電図QRS波の検出精度が高いという利点があるが、心不全、脳血管障害、糖尿病で心房細動などの不整脈が多く見られる場合にはその解析は困難である。さらに、病態においては、夜間睡眠中の呼吸をモニターし、呼吸の規則性、不規則性を定量化することは、脳幹の呼吸中枢の安定性を推測する上でも重要なことである。したがって、呼吸曲線より直接呼吸の規則性を定量化する指標は、臨床においても有用であると推測された。

本研究の限界としては以下の点があげられる。呼吸測定に用いたセンサーでは、定量的な呼吸振幅の把握ができなかった。呼吸自体には、正常呼吸(Eupnea)、低呼吸(Hypopnea)、無呼吸(Apnea)、過呼吸(Hyperpnea)など呼吸周期のみならず、呼吸の振幅についての検討を行う必要性があるが、これにはより定量的な呼吸センサーが必要となる。技術的にはレスピトレースなどを用いることが必要であると考えられた。また、呼吸のモニター位置に関しては、とくに睡眠時無呼吸では、胸郭呼吸と腹部呼吸、さらには鼻呼吸で異なった呼吸位相、呼吸容量を示すことがあり、この点は今後改良すべきであると考えられた。

《謝辞》

測定にご協力いただきました対象者の皆様に、心より感謝致します。

《引用文献》

- 1) Tasali E, et al: Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. Proc Natl Acad Sci USA, 105, 1044-1049, 2008
- 2) Gangwisch JE, et al: Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. Hypertension, 47, 833-839, 2006
- 3) 大塚邦明, 小沢利男, 島田和幸, 矢永尚士, 齊藤英郎, 瀬戸勝男: ホルター心電図による睡眠深度の判定, 自律神経, 22(3), 252-260, 1985
- 4) 藤原義久, 黒田征平, 岡田志麻, 松浦英文, 安田昌司, 飯田健夫, 牧川方昭: カオス解析による心拍変動からの睡眠段階の推定, 生体医工学, 41(4), 328-334,

- 2003
- 5) 東風谷祐子, 市丸雄平: 心拍および呼吸変動の日内リズム解析法の確立, 日本生理人類学会誌, 14(1), 15-20, 2009
 - 6) 東風谷祐子, 市丸雄平: 心拍変動性を用いた睡眠段階の推定可能性について, 日本生理人類学会誌, 15(4), 9-14, 2010
 - 7) Martin RJ: Cardio respiratory disorders during sleep, FUTURA PUBLISHING COMPANY, 21, 1984
 - 8) Rechtschaffen A, Kales A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1968
 - 9) 佐々木隆, 千葉喜彦編: 時間生物学, 朝倉書店, 325-328, 1978
 - 10) Zweig MH, Campbell G: Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem, 39, 561-577, 1993
 - 11) 岡田志麻, 藤原義久, 安田昌司, 牧川方昭, 飯田健夫: 呼吸波形を用いた徐波睡眠期の推定, 日本感性工学会研究論文集, 7(1), 145-152, 2007
 - 12) Ichimaru Y, Clark KP, Ringler J, and Weiss WJ: Effect of sleep stage on the relationship between respiration and heart rate variability. IEEE Computers in Cardiology, 657-660, 1991
 - 13) 宮本智之, 市丸雄平, 片山宗一, 宮本雅之, 平田幸一: 脳幹・小脳梗塞における睡眠呼吸障害—呼吸リズムの定量的解析—, 脳卒中, 18, 225-235, 1996
 - 14) 宮本智之, 市丸雄平, 宮本雅之, 平田幸一, 片山宗一: 脊髄小脳変性症における睡眠呼吸障害—呼吸リズムの定量的解析—, 自律神経, 34, 424-431, 1997
 - 15) Halberg F, Lagoguy M, Reinberg A: Human circannual rhythms over a broad spectrum of physiological processes. Inter J Chronobiology, 8, 225-268, 1982
 - 16) Ichimaru Y: Least Square Multivariate cosine spectrum analysis for ambulatory blood pressure and heart rate. Therapeutic Res, 14, 194-201, 1993

Abstract

Heart rate and respiratory pattern show dynamic change during sleep. Respiration becomes regular during NREM sleep and irregular during REM sleep. To examine the regularity of respiration, three parameters were developed, 1) the coefficient of variation (CV) of the respiratory cycle, 2) the kurtosis of the power spectrum ranged from 0.15 to 0.5 Hz frequency band, and 3) the RA derived by cosine curve fitting. The CV was lower and kurtosis and RA were higher during NREM sleep, indicating regular respiration, and opposite changes during REM sleep. CV and RA showed higher accuracy to the detection of NREM sleep compared to kurtosis. We suspected that these parameters might be useful for the quantification of regular respiration during sleep and the prediction of NREM sleep without monitoring the heart rate.