

平成 25 年度 学位論文

呼吸・心電図による睡眠時生理情報解析システムの確立と応用

指導教員 市丸 雄平教授

東京家政大学大学院

家政学研究科

人間生活学専攻

東風谷 祐子

## 論文概要書

### 呼吸・心電図による睡眠時生理情報解析システムの確立と応用

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や高血圧などの関連要因であることが報告されている。これより、睡眠時間および睡眠の質を日常的にモニタリングし、早期に改善していくことは健康の維持・増進、睡眠に関連する疾病予防の観点から重要である。睡眠の評価法は、終夜睡眠ポリソムノグラフィ（Polysomnography: PSG）が標準であり、脳波、眼球運動、筋電図など多くの生理情報を記録することにより睡眠段階の判定が行われている。しかし、PSGは多くの電極を装着するため、技術と時間を要し、睡眠検査室などで測定されることが多く、日常的に測定することは困難である。ホルター心電図は、携帯型で日常生活下の生理情報を記録することが可能であり、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。このため、心電図より睡眠段階を推定するパラメータを抽出することにより、在宅で簡易的に睡眠の質を評価することが可能になると考えられる。

自律神経活動は、睡眠段階に応じて変化することが知られており、心拍変動の周波数解析より得られる自律神経活動指標を用いて睡眠段階を推定する手法が検討されている。心拍変動の周波数解析を行うと低周波成分（Low Frequency: LF）と高周波成分（High Frequency: HF）に分けられる。LF成分は、レニン-アンジオテンシン系、血流成分、体温調節、周期性呼吸など種々の成分が関与して

いる。一方、HF 成分は呼吸に同期した変動であり、呼吸性洞性不整脈（Respiratory Sinus Arrhythmia: RSA）によって構成され、そのパワーあるいは振幅は心臓迷走神経活動を反映している。心拍変動の周波数解析は、データのサンプリング間隔が等間隔であることが基本であり、心電図 RR 間隔を等間隔化するための補間処理が必要となる。また、サンプル数に制約があり、5 分未満の短時間のデータ解析には不向きである。そのため PSG による睡眠段階の判定区間の 20 秒あるいは 30 秒と一致せず、心拍変動解析は同一の睡眠段階が連続して出現する区間に限定されやすい。これより、本研究では不等間隔データでも解析でき、比較的少ないサンプル数でも解析することができる最小自乗余弦スペクトル解析法を用いて、30 秒毎の心拍変動解析を行った。本方法は、生体リズム解析法として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る。今回、睡眠時の心拍の呼吸性変動を定量化し、睡眠段階の推定に有用なパラメータを抽出した。

## 第 1 章：心拍変動性を用いた睡眠段階の推定可能性について

健康成人 6 名を対象に PSG 記録を行った。Microsoft Excel を用いて最小自乗余弦スペクトル解析を行うシステムを構築し、30 秒毎の心電図 RR 間隔の時系列変動に対し、周期を 0.1 秒毎増加させた余弦曲線をあてはめて最適余弦曲線を検出し、心拍変動の高周波成分を抽出した。余弦曲線の適合性は、確率（Probability）を直接法で求め、その逆数の対数を演算したものを RA（Rhythm Adaptability）と定義した。RA は、原波形が余弦曲線にあてはまるほど高い値を示す。心拍 RA は、30 秒毎の呼吸曲線より算出した呼吸 RA と有意

な相関性が認められ、ノンレム睡眠で高値、レム睡眠で低値を示す約 90 分の周期性変動を示した。睡眠前半で脳波  $\delta$  波帯域のパワーが増加しているとき、心拍 RA も増加しており、6 例中 6 例で有意な相関性が認められた。一方、睡眠後半では 3 例で相関性が認められなかった。心拍 RA による睡眠段階 3, 4 判別の感度および特異度は 71% であり、カットオフ値は個々人の睡眠時心拍 RA の平均値に近い値であった。以上のことから、心拍 RA は、睡眠リズムや深睡眠の時間を推定するのに有用な指標であると推測した。本研究の限界として、期外収縮や心房細動などの不整脈が多くみられる場合には、心拍 RA より深睡眠を推定することは困難であり、この手法は適用できないことがあげられる。

## 第 2 章：睡眠時の呼吸規則性の定量化について

不整脈が多く見られる場合には、心拍 RA より深睡眠を推定することは困難であるという第 1 章での問題点を踏まえ、本章では呼吸の RA について検討を加え、呼吸曲線より直接睡眠時の呼吸規則性を定量化した。呼吸規則性を定量化する指標として変動係数 (coefficient of variation : CV) やパワースペクトルの尖度 (kurtosis) があり、これらの指標の特性を検討した。CV と RA は、睡眠段階間で有意差が認められ、ノンレム睡眠の段階 2, 3, 4 では CV は低値、RA は高値を示した。その判別の感度および特異度は約 64% であった。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点で優れており、ノンレム睡眠時の規則性呼吸を定量化する指標としての有用性が推測された。また、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であり、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した。

### 第3章：睡眠時の呼吸・心拍の関連性について

1 呼吸周期内における心拍数の最大値と最小値の差を算出し、睡眠段階毎に比較検討した。レム睡眠では6例中6例で呼吸周期と振幅に有意な相関性が認められた。ノンレム睡眠段階1,2および段階3,4では6例中5例で相関性が認められ、1例は呼吸周期の増大に従い4秒付近までは振幅が増加したが、それ以降は低下傾向を示した。回帰式の傾きは、5例中4例が睡眠段階3,4に比べレム睡眠で有意に高い値を示した。このことより、ノンレム睡眠では振幅は呼吸周期依存性であり、回帰式の勾配は低い傾向であることが示された。一方、レム睡眠においても呼吸周期依存性に振幅は増加したが、その勾配は段階3,4に比べ高いことが示された。これらの振幅の特徴は、リズム性に加え心拍変動性より睡眠段階を推定するための一つの指標となると推測した。

本研究において、従来、ホルター心電計は不整脈、虚血性変化および自律神経活動の測定に用いられてきたが、RAの概念を導入することにより睡眠周期および睡眠深度の推定も可能になると推測される。本成果は、睡眠不足や睡眠障害が関連した疾病予防や体調改善の把握、また睡眠あるいは睡眠障害と生活習慣病の関連性についての研究発展に寄与するものと期待できる。

## Summary

### Development of Respiration and Heart Rate Rhythm Analysis System by using Cosine Spectrum Method for Estimation of Sleep Stages

Epidemiological studies have reported an association between sleep deprivation or sleep disturbance and increased risk of diabetes, hypertension and obesity. Evaluation of sleep duration and sleep quality is thus important to reduce sleep related disease and to improvement of quality of health. Sleep stage is usually estimated by polysomnography (PSG) recordings. However, this procedure takes a lot of time, requires instruments to monitor several physiological signals and is usually performed in sleep laboratories. Twenty-four hour Holter electrocardiogram (ECG) is an ambulatory monitoring system and used to detect transient myocardial ischemia, cardiac arrhythmias, and cardiac autonomic nervous activities. Autonomic nervous activity changes are modified by sleep stages. Thus, previous studies have reported method for estimating sleep stages by using parameters of autonomic nervous activity obtained from heart rate variability (HRV). With spectral analysis of HRV, the power spectrum contains two main frequency components, low-frequency component (LF, 0.04-0.15Hz) and high-frequency component (HF, 0.15-0.50Hz). The HF component is equivalent to respiratory sinus arrhythmia (RSA) and reflects parasympathetic modulation. RSA is beat-to-beat fluctuations in heart rate associated with respiratory cycle, being heart rate accelerates during inspiration, and decelerates during expiration.

Neural coupling between the respiratory and circulatory control system in the brainstem appear to be responsible for the generation of RSA. Two main theories are proposed concerning the RSA: 1) direct modulation of the cardiac vagal preganglionic neurons by central respiratory drive and 2) inhibition of cardiac vagal efferent activity by lung inflation. The methods of power spectral analysis of HRV need equidistant data and 5 minute segments of data. However, sleep stages are generally scored every 30 second segments by PSG observing. The least square cosine spectrum method is possible to estimate the cosine components of the data composed of unequal intervals and short time series data. Thus, I have analyzed RR intervals for every 30 seconds interval by using the method and extracted the parameter for the estimation of sleep stages. In order to solve this issue, we further made a step to estimate deep sleep by using RA of respiratory wave.

#### Chapter1: Estimation of Sleep Stages by using Heart Rate Rhythm Analysis

Overnight polysomnographic recording was performed in six healthy subjects, aged between 26-32 years. I have analyzed RR intervals for every 30 seconds interval by using Least Square Cosine Spectrum Method and extracted the “Probability” as an index to evaluate the regularity of heart rate rhythm. I calculated “ $\text{Log}(1/\text{Probability})$ ” and referred to as “RA (Rhythm Adaptability)”. The RA of heart rate and respiration were positive correlations. The RA of heart rate was lower during REM sleep and wakefulness, and was higher during sleep stages 3 and 4. The RA of heart rate showed 90-minutes rhythm during sleep, and significant positive

correlations with EEG power in delta wave during the first half of sleep time. The RA of heart rate demonstrated sensitivity and specificity of 71% for sleep stages 3 and 4. I confirmed that the RA of heart rate provides valuable information concerning the estimation of deep sleep and sleep cycle. This study have a limitation in estimating deep sleep only by using RA of heart rate such as in the cases of patient with arrhythmia, autonomic nerve disorder.

### Chapter2: Quantification of Regular Respiration during Sleep

Sleep stages influence medullary respiratory neuronal activity. Respiration becomes regular during NREM sleep and irregular during REM sleep. To make quantitative analysis of the regularity of respiration, three parameters were examined, 1) the CV (coefficient of variation) 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 of respiration derived by cosine curve fitting. The CV was lower and both kurtosis and RA were higher during NREM sleep, indicating regular respiration, and opposite changes during REM sleep. The CV and RA showed higher accuracy in the detection of NREM sleep compared with kurtosis. For the calculation of CV value of breath-by-breath respiration, each breath is required to be detected manually. On the other hand, RA has not need to detect each breath cycle and could be analyzed automatically. I suspected that RA of respiration might be useful for the quantification of regular respiration during sleep and the prediction of NREM sleep without monitoring the heart rate.



Chapter3: Relationship between respiratory frequency and heart rate amplitude during sleep

The exact relationship between heart rate and the phase of respiration depends on respiratory frequency and tidal volume. The amplitude of RSA is progressively diminished with increasing frequency. Few studies have been investigated the relationship between respiratory frequency and RSA amplitude during sleep. I measured the absolute values of amplitude expressed as the difference between the maximum and minimum heart rate within the respiratory cycle. A positive correlation between respiratory cycle and amplitude was obtained from all subjects during REM, five of six subjects during NREM sleep. In four of five subjects, the slope of regression line obtained by RSA amplitude and respiratory cycle being higher during REM sleep compared with sleep stage 3 and 4. I suspected that the characteristics of heart rate amplitude might be parameter for the estimation of sleep stages by using heart rate variability.

In conclusion, RA derived from heart rate or respiration might be useful parameters to estimate sleep stages, especially NREM deep sleep.

## 目次

序章 .....	1
第 1 章 心拍変動性を用いた睡眠段階の推定可能性について .....	5
1. 目的 .....	5
2. 方法 .....	6
3. 結果 .....	9
4. 考察 .....	12
第 2 章 睡眠時の呼吸規則性の定量化について .....	15
1. 目的 .....	15
2. 方法 .....	16
3. 結果 .....	19
4. 考察 .....	21
第 3 章 睡眠時の呼吸・心拍の関連性について .....	25
1. 目的 .....	25
2. 方法 .....	26
3. 結果 .....	27
4. 考察 .....	28
総括 .....	30
謝辞 .....	32
参考文献 .....	33
公表論文目録 .....	38
図と表 .....	39

## 序章

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。第2次「健康日本21」では、健康寿命の伸び幅が平均寿命の伸び幅を上回ることを目指しており、これにより個人の生活の質の低下を防ぎ、また社会的負担の軽減にもつながると考えられている。健康寿命を延ばすためには、糖尿病、心筋梗塞、脳梗塞、がんを中心とした生活習慣病対策が重要である。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や高血圧、肥満などの関連要因であることが報告されている。短時間睡眠は、インスリン抵抗性・血糖値の上昇をもたらすこと<sup>1)</sup>や、3日間徐波睡眠を断眠すると、インスリン感受性の低下、耐糖能の低下、交感神経活動の増加がみられたこと<sup>2)</sup>、また、1日あたり5時間以下の睡眠が高血圧発症の有意な関連要因であったとの報告がみられる<sup>3)</sup>。さらに、睡眠不足や睡眠障害は、注意力や集中力を低下させ、作業能率の低下、産業事故や交通事故の増加の要因ともなる。以上のことから、食事、運動に加え、睡眠を評価、改善していくことは、健康の維持・増進、睡眠に関連する疾病予防の観点から重要な意味を有する。

睡眠は、急速眼球運動が出現するレム睡眠（rapid eye movement: REM）と、出現しないノンレム睡眠（non-rapid eye movement: NREM）があり、さらにノンレム睡眠は睡眠段階1-4に分類される。睡眠段階3と4は、脳波δ波（徐波）の出現量によって判定さ

れることから両者は合わせて徐波睡眠（slow wave sleep: SWS）と呼ばれている。睡眠は、浅いノンレム睡眠（睡眠段階 1-2）から始まり、深いノンレム睡眠（睡眠段階 3-4）を経てレム睡眠が出現する。ノンレム睡眠とレム睡眠は交互に対となって出現し、90-120分周期で一晩に4-5回繰り返される。1回のノンレム睡眠とそれに続くレム睡眠までを睡眠周期（sleep cycle）と呼び、1晩を通した睡眠全体のうち、睡眠前半の睡眠周期ではSWSが多くみられ、その他のノンレム睡眠やレム睡眠が占める割合は少なく、朝方の睡眠後半ではレム睡眠と睡眠段階2が多く占める。睡眠・覚醒リズムは、深部体温の低下やメラトニン分泌量の増加など他の生体リズム現象と同期しており、これらは視交叉上核にある体内時計によって制御されており、概日リズムと呼ばれる。その周期は、およそ25時間である。1日が24時間の昼夜リズムとは約1時間のずれがあり、光や食事、社会的規制などの同調因子によって24時間に同調させられている。しかし、現代社会では、小児から成人まで生活は夜型化し、睡眠不足が常態化しているとともに、このずれを修正しづらい環境にあり、睡眠・覚醒リズムの乱れが生じている。2010年国民生活時間調査報告書によると、平日の睡眠時間は7時間14分であり、1970年以降最も低い水準である<sup>4)</sup>。また、入眠障害、中途覚醒、早期覚醒のいずれか1つ以上を有している場合を不眠症とした場合、その有病率は21.4%であり、5人に1人が睡眠に問題を抱えていることが報告されている<sup>5)</sup>。これより、睡眠の量および質を日常生活においてモニタリングし、不眠の兆候を早期に発見し、改善していくことが重要であると考えられる。

睡眠の評価法は、終夜睡眠ポリソムノグラフィ (Polysomnography: PSG) が標準である。PSG は、脳波、眼球運動、オトガイ筋筋電図を基本とし、呼吸運動、心電図、酸素飽和度などの生体情報を同時記録し、終夜における睡眠段階、睡眠時異常行動、呼吸および循環動態を総合的かつ客観的に評価する。睡眠段階の判定には、Rechtschaffen & Kales<sup>6)</sup>の標準判定基準が用いられており、20 秒あるいは 30 秒ごとに判定する。しかし一方で、PSG は電極を装着に時間と労力を必要とし、測定者、被験者の負担が大きい。また、睡眠検査室での測定に限定されやすく、日常の睡眠状態を長期的に評価していくことは困難という問題点があげられる。これらのことから、在宅で簡易的に睡眠を評価する方法が検討されている。アクチグラフは、活動量を単位時間ごとに測定するものであり、腕時計式で非侵襲的に長期連続測定が可能である。これは、睡眠・覚醒パターンを評価する上で有用であるが<sup>7)8)</sup>、睡眠段階を判定することはできない。ホルター心電計は、循環器病学における検査法の一つとして、不整脈や虚血性心疾患の診断と治療効果判定に用いられており、自律神経機能検査の一つとしても用いられている。携帯型で日常生活下の 24 時間の呼吸、心電図などの生体情報を記録でき、より多くの対象者に測定することが可能である。さらに、近年では心電図 RR 間隔を長時間計測できる小型で軽量の機器も開発されており、より簡便に測定することが可能となってきている。このことより、心電図より睡眠段階を推定するパラメータを抽出することで、在宅において簡易的に睡眠の質を評価することが可能になると考えられる。

自律神経活動は、睡眠段階に応じて変化することが知られており<sup>9)</sup>、心拍変動の周波数解析より得られる自律神経活動指標を用いた睡眠段階判別が検討されている<sup>10-12)</sup>。心拍変動の周波数解析は、データのサンプリング間隔が等間隔であることが基本であり、不等間隔データである心電図 RR 間隔を等間隔化するための補間処理が必要となる。また、サンプル数に制約があり、5分未満の短時間のデータ解析には不向きである。そのため、PSG による睡眠段階の判定区間の 20 秒間あるいは 30 秒間と解析区間が一致せず、心拍変動解析は同一の睡眠段階が連続して出現する区間に限定して行われることが多い。これより本研究では、データのサンプリング間隔が等間隔である必要性がなく、解析区間を任意に設定でき、比較的少ないサンプル数でも解析することができる最小自乗余弦スペクトル解析法<sup>13-16)</sup>を用いて心拍変動解析を行った。本方法は、生体リズム解析法として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る。PSG による睡眠段階の判定区間と一致させるため解析区間を 30 秒とし、睡眠段階の推定に有用なパラメータの抽出を行い、その有用性を検討した。

## 第1章 心拍変動性を用いた睡眠段階の推定可能性について

### 1. 目的

心電図より得られる情報として不整脈、心筋虚血、心拍変動などがある。心拍変動は、心臓の1拍毎の心拍動周期（RR間隔）のゆらぎであり、心臓の洞結節を支配する交感神経・副交感神経により調節されており、自律神経活動の評価に広範に用いられている。また、心拍変動は急性心筋梗塞後の死亡率の予測因子<sup>17)</sup>、心筋梗塞以外の冠動脈疾患における予後予測因子<sup>18)19)</sup>としても注目されている。心拍変動の周波数解析を行うと、0.04-0.15Hzの低周波成分（Low Frequency: LF）と0.15-0.45Hzの高周波成分（High Frequency: HF）に分けられる。LF成分は、レニン-アンジオテンシン系<sup>20)</sup>、血流成分<sup>21)</sup>、体温調節<sup>22)</sup>、周期性呼吸<sup>23)</sup>など種々の成分が関与している。一方、HF成分は呼吸に同期した変動であり、呼吸性洞性不整脈（Respiratory Sinus Arrhythmia: RSA）によって構成される。LF成分は、交感神経と副交感神経の協同の支配を受け、HF成分であるRSAは主に副交感神経活動の支配を受けていることが示されている<sup>24)</sup>。RSAは、呼吸に従った心拍の変動であり、吸気時にRR間隔は短縮し脈が速くなり、呼気時にRR間隔は延長し脈は遅くなる<sup>25)</sup>。RSAの発生には、脳幹レベルでの呼吸による迷走神経活動の修飾機構が関与しており、迷走神経機能が亢進するとRSA振幅は増加し、迷走神経遠心路の障害時にはRSAの変動が少なくなる。本研究では、最小自乗余弦スペクトル解析法を用いて心拍変動の高周波成分を抽出し、睡眠段階を推定するためのパラメータを抽出した。パラメータの有用性を検討するために、呼吸との関

連性、脳波活動、とくに徐波睡眠（SWS）で多く出現する  $\delta$  波との関連性、および PSG による睡眠段階との関連性を検討した。

## 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成人女性 5 名、男性 1 名（平均年齢  $27.7 \pm 2.2$  歳、身長  $161.7 \pm 4.9$  cm、体重  $53.4 \pm 4.9$  kg）を対象とした。各被験者に事前に実験内容を説明し、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

消灯状態にて夜間就床から起床まで PSG を行った。測定前の飲酒、コーヒーや薬剤の摂取、特別な運動は避け、就床・起床時刻は各被験者の通常の生活とほぼ同じになるよう要請した。測定装置は、intercross 社製ミニチュア DAQ ターミナル - 410（ $130\text{mm} \times 60\text{mm} \times 40\text{mm}$ 、 $200\text{g}$ ）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。脳波電極は、国際脳波学会の標準法（ten-twenty electrode system: 10/20 法）に従い、C3-A2、C4-A1 の部位に装着した。アルコールを染み込ませた脱脂綿で頭皮を拭いて脱脂した後、電極糊をつけた皿電極を置き、コロジオン溶液を染み込ませたガーゼ片をおいてドライヤーで乾燥させて固定した。時定数は、0.3 秒で記録した。眼球運動の電極は、右目眼窩外側縁の外側 1cm、下に 1cm、左目眼窩外側縁の外側 1cm、上に 1cm の位置に装着した。心電図電極は、胸骨柄下および胸部誘導 V5 の位置（CM5 誘導）にデ



イスポ電極を装着した。呼吸は、胸部に呼吸バンドを装着することにより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。

### 2.3 データ処理

データは、データファイルとヘッダーファイルより構成される。データファイルは、A/D 変換した後、12bit のバイナリ形式で保存した。図 1-1 は、バイナリファイル構造の一例を示したものである。この図では、8 チャンネルのデジタルデータが書き込まれている。1 つのチャンネルに下位、上位バイトがあり、1 チャンネルから 8 チャンネルの順で繰り返し表示されている。図 1-2 のヘッダーファイルには、ファイル名、測定チャンネル数、サンプリング数、デジタル変換ビット数、オフセット値、ゲインが書き込まれている。波形表示には、波形表示プログラム WAVE (マサチューセッツ工科大学: G.B. Moody) を用いた。心電図 QRS 波の自動検出を行った後、CRT 画面にて誤認識があるか確認し、手動で校正した。校正後のデータより RR 間隔を求め、ファイル出力した。呼吸のデータは、300msec 毎に再サンプリングした。

### 2.4 解析方法

脳波および筋電図のデータは、高速フーリエ変換 (fast Fourier transformation: FFT) を行った。脳波は 30 秒毎の  $\delta$  波帯域 (1-4Hz) のパワー値、筋電図は 30 秒毎の 15-30Hz のパワー値を求めた。また、PSG データより Rechtschaffen&Kales<sup>6)</sup> の国際分類に基づき、30 秒間隔で睡眠段階の視察判定を行った。

## 2.5 最小自乗余弦スペクトル解析法

汎用性の高い表計算ソフト Microsoft Excel を用いた解析システムを設計した。プログラムは、Visual Basic for Applications を用いて作成した。30 秒毎の時系列変動に対し、最小自乗余弦スペクトル解析<sup>13)14)</sup>を行い、周期性成分を抽出した。余弦曲線を式 1 に示す。周期を 0.1 秒毎変化させて、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。また、余弦曲線の適合性である確率 (Probability) を直接法<sup>26)</sup>で求めた。Probability は、原波形が余弦曲線にあてはまるほど低い値を示す。そのため、変動の規則性を定量的に把握することが可能であると考えられる。Probability の値はマイナスの乗数になるため、その逆数の対数を取り、RA (Rhythm Adaptability) と定義した (式 2)。心電図 RR 間隔より算出した 1 心拍毎の瞬時心拍数に対し、最小自乗余弦スペクトル解析を行い、得られた RA を心拍 RA、呼吸データより得られた RA を呼吸 RA とした。図 1-3 は、30 秒間の瞬時心拍数の時系列変化に最適余弦曲線をあてはめた図である。上段の余弦曲線は、周期 3.4 秒、振幅 1.7bpm で原波形に対する近似曲線の最小自乗の残差が多いため適合度は低くなり、RA は 0.5 を示している。一方、下段の余弦曲線は、周期 4.0 秒、振幅 3.6bpm であり、残差が少ないため適合度は高くなり、RA は 12.1 を示している。RA は、原波形が余弦曲線にあてはまるほど高い値を示し、心拍や呼吸の時系列変化のリズム性を定量的に解析することが可能である。

$$Y=M+A\cos (2 \pi t/\omega - \theta ) \cdots \cdots (式 1)$$

M : Mesor(平均値)、 A : Amplitude(振幅)、 t : time(時間)

$\omega$  : Period(周期)、  $\theta$  : Acrophase(位相)

$$RA = \log(1/Probability) \cdots \cdots (式 2)$$

## 2.6 統計処理

相関性の検定には、Pearson の積率相関係数を用いた。睡眠段階間の比較には、1 元配置分散分析を用いた。心拍 RA によるノンレム睡眠の判別精度を検定するために、感度 (sensitivity) および特異度 (specificity) 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<sup>27)</sup>を作成した。有意水準を  $p<0.05$  とした。

## 3. 結果

### 3.1 呼吸 RA と心拍 RA の相関性

図 1-4 は、1 例の呼吸 RA を横軸に、心拍 RA を縦軸にとり相関性を検討したものであり、有意な相関が認められた ( $p<0.001$ )。同様の結果が全例で得られた。

### 3.2 睡眠段階毎の心拍 RA

表 1-1 に睡眠段階別の心拍 RA の平均および標準偏差を示した。ノンレム睡眠段階 3, 4 で高値を示し、レム睡眠、運動時間 (Movement Time: MT)、覚醒期において低値を示し、睡眠段階間で有意な差が認

められた。

### 3.3 脳波 $\delta$ 波帯域のパワーおよび心拍 RA の時系列変化

図 1-5 は、1 例の就床後 45 分から 30 秒間の脳波、脳波パワースペクトルおよび瞬時心拍数の時系列変化とその最適余弦曲線を示したものである。脳波  $\delta$  波（0.5-2.0Hz、振幅  $75 \mu V$  以上）が出現しており、パワースペクトル解析でも 1-4Hz の  $\delta$  波帯域が高値を示している。心拍は、リズム性が高く RA は 8.7 を示している。図 1-6 は、同一例の睡眠段階図、脳波  $\delta$  波帯域のパワーおよび心拍 RA の時系列変化を示したものである。脳波  $\delta$  波帯域のパワーおよび心拍 RA は、高い値を示す時間帯と低い値を示す時間帯が繰り返される周期的な変動を示し、ノンレム睡眠段階 3, 4 でピーク近辺を示し、レム期で低い水準に達していることが確認された。総就床時間の時系列変化に対し、周期を 60-120 分まで 1 分毎に変化させて最適余弦曲線を検出した結果、この例では脳波  $\delta$  波帯域のパワーは 107 分、心拍 RA は 101 分の周期で変動していることが確認された。表 1-2 に全例の総就床時間、脳波  $\delta$  波帯域のパワーおよび心拍 RA の変動周期を示した。変動周期の差は、6 例中 4 例が 15 分未満であり、脳波  $\delta$  波帯域のパワーの平均  $\pm$  標準偏差は  $90.8 \pm 12.9$  分、心拍 RA は  $95.3 \pm 18.5$  分であった。また図 1-6 より、脳波  $\delta$  波帯域のパワーは、とくに睡眠初期で高値を示し、睡眠後半では前半に比べ低値を示したのに対し、心拍 RA は睡眠後半においても高値を示す傾向がみられ、ほぼ同じ振幅で周期的に変動していることが確認された。図 1-7 は別の 1 例の脳波  $\delta$  波帯域のパワーと心拍 RA の時系列変化を示したものであるが、同様の傾向が得られた。

### 3.4 脳波 $\delta$ 波帯域のパワーおよび心拍 RA の相関性

図 1-8 は、1 例の総就床時間に対する脳波  $\delta$  波帯域のパワーと心拍 RA の相関性を検討したものである。有意な相関が認められ ( $p<0.001$ )、同様の結果が 6 例中 6 例で認められた。次に、各被験者の総就床時間より睡眠を前半と後半に分けて脳波  $\delta$  波帯域のパワーと心拍 RA の相関性を検討した。表 1-2 にその結果を示す。睡眠前半では 6 例中 6 例、睡眠後半では 6 例中 3 例で有意な相関性が認められた ( $p<0.05$ )。

### 3.5 心拍 RA によるノンレム睡眠段階 3, 4 の推定

ノンレム睡眠段階 3, 4 を推定するための心拍 RA のカットオフ値について ROC 曲線<sup>27)</sup> を用いて検討し、対角線 ( $y=1-x$ ) と曲線の交点をカットオフ値と設定した。表 1-3 は、心拍 RA のカットオフ値、感度および特異度を示したものである。カットオフ値は、各被験者で異なることが示された。感度の平均 $\pm$ 標準偏差は  $71.0\pm 6.2\%$ 、特異度は  $71.1\pm 6.1\%$ であった。各被験者の RA の値を検討するため、睡眠時心拍 RA の平均値、標準偏差値、最大値、最小値および睡眠段階 3, 4 判別のカットオフ値を表 1-4 に示した。RA の最大値は、個人差があり、最も高い値を示した被験者では 16.4、低い値を示した被験者では 8.8 であった。カットオフ値は、各被験者の RA の平均値に近い値であることが示された。

### 3.6 心拍 RA によるレム睡眠の推定

図 1-9 に 1 例の心拍 RA と筋電図の時系列変化を示した。RA が低値を示す時間帯に、筋電図は高値を示す時間帯と低値を示す時間帯

がみられた。RA がカットオフ値未満の時間帯の筋電図について、レム睡眠と、MT・覚醒で検討した結果、この被験者ではそれぞれ  $0.9 \pm 1.8 \mu V^2/Hz$ 、 $51.0 \pm 72.8 \mu V^2/Hz$  であった。RA の値が低く、筋電図が低い値を示すときに、レム睡眠であると推測された。

## 4. 考察

### 4.1 呼吸 RA と心拍 RA の関連性

本研究において、呼吸と心拍の RA に有意な相関性が認められ、心拍 RA は呼吸 RA を反映するものと推測された。呼吸中枢は、睡眠の影響を受け、レム睡眠とノンレム睡眠で中枢制御が異なる。ノンレム睡眠では延髄の呼吸中枢により呼吸が制御されており、呼吸パターンは規則的となるが、レム睡眠では大脳皮質も関与し、不規則になる<sup>28)</sup>。RA が高い値であるときは呼吸制御因子が単一化された状態であると推測され、遠心路系としては副交感神経系が優位になったものと推測される。

### 4.2 脳波 $\delta$ 波帯域と心拍 RA の関連性

心拍 RA は、ノンレム睡眠時に高値、レム睡眠時に低値を示す周期的な変動を示し、その周期は約 90 分であった。この周期は、ノンレム睡眠とレム睡眠とが 1 組となった睡眠周期と一致する。睡眠周期は、睡眠構築に関する変数の 1 つであり、重要な睡眠指標である。また、脳波  $\delta$  波は睡眠が深くなるにつれて出現率が增大する。睡眠段階の判定区間において、脳波  $\delta$  波が 20%以上みられるとノンレム睡眠段階 3、50%以上みられるとノンレム睡眠段階 4 と判定され、段階 3 と 4 を合わせた徐波睡眠 (SWS) は睡眠の質の評価に重

要であると考えられている。睡眠周期の中でも第 1 睡眠周期では SWS の出現率が 50-60%であり、粗体動が少ない<sup>29)</sup>。また、SWS の出現とほぼ同期して成長ホルモンが多量に分泌されること<sup>30)31)</sup>、さらに、長時間睡眠と短時間睡眠の睡眠段階の分布をみると、SWS の出現時間は変わらず、段階 2 とレム睡眠が長時間睡眠では増加し、短時間睡眠では減少することが報告されており<sup>32)</sup>、ヒトは睡眠中に覚醒時の活動のために最小限必要な SWS を確保していると考えられている<sup>29)</sup>。本研究の結果より、脳波  $\delta$  波帯域のパワーが増加しているときは、心拍 RA が増加することが示唆された。すなわち脳波  $\delta$  波帯域のパワーが増加する第 1 睡眠周期については、脳波  $\delta$  波と心拍 RA は関連性があることが推測された。

#### 4.3 心拍 RA によるノンレム睡眠段階 3, 4 の推定

心拍 RA によるノンレム睡眠段階 3, 4 推定の感度・特異度は、71%であった。SWS が減少し、段階 2 やレム睡眠の出現率が増大する睡眠後半においても心拍 RA は高値を示し、脳波  $\delta$  波と心拍 RA の相関性が低下していたことから、脳波、筋電図、眼球運動より視察判定された段階 3,4 と、心電図情報からの分析結果に乖離が生じていることが推測され、このことが判別精度に影響を与える要因となっていると考えられた。また、カットオフ値は、個々人で異なることが示され、今回の対象では各被験者の RA の平均値に近い値であった。カットオフ値の設定には、今後対象例を増やした検討が必要であるとともに、個人内でも RA の値に日間変動があるか検討が必要である。さらに、心電図 RR 間隔を測定できる小型で軽量の機器が開発されており、乳幼児や高齢者においても容易に心拍を測定

することが可能となってきた。このことより、今後は心拍 RA について他の年齢層を対象にした検証も行っていく必要性が考えられる。

レム睡眠、MT、覚醒では、RA は低値を示すことが確認されたが、これらの睡眠段階をさらに分類することは、このパラメータでは困難である。レム睡眠の特徴は、自律神経機能の特異的な変動であり、心拍数、呼吸数および血圧の上昇がみられ<sup>33)</sup>、筋電図は最低値を示す。これより、心拍 RA がカットオフ値未満のときの筋電図について検討した。RA が低値のとき、筋電図は低値を示す時間帯と高値を示す時間帯がみられ、筋電図が低値のときはレム睡眠、高値のときは MT あるいは覚醒期であることが推察された。レム睡眠の判別には、心電図と筋電図を同時記録することが必要であると考えられた。

以上のことから、心拍 RA は、PSG に比べ情報量が不十分であるという欠点はあるが、簡便な方法で日常生活下における睡眠のリズムや深睡眠の時間を把握する有用な指標であると推測された。本研究の限界として、期外収縮、心房細動などの不整脈が多くみられる場合や心拍変動性が低下している場合には、心拍 RA より深睡眠を推定することは困難であり、この手法が適用できないことがあげられる。



## 第2章 睡眠時の呼吸規則性の定量化について

### 1. 目的

呼吸は、ノンレム睡眠で規則的、レム睡眠で不規則となることが知られており<sup>28)</sup>、この睡眠時の規則性呼吸は心拍でも推定することが可能であると推測された<sup>34)35)</sup>。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。また、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。このような場合には、呼吸曲線より直接睡眠時の呼吸規則性を定量化することが必要であると考えられ、本研究では呼吸の RA について検討を加えた。呼吸の規則性を定量化する指標として、呼吸波形の振幅の変動係数 (coefficient of variation: CV) を用いた報告<sup>36)</sup>、臨床例において検討されたものでは呼吸周期の CV 値<sup>10)</sup>、パワースペクトルの尖度 (kurtosis)<sup>37)38)</sup> を用いた報告がある。今回、RA と呼吸自体の関連性について検討するために 1 呼吸毎の呼吸周期を自動認識するシステムを構築し、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 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

第 1 章と同様

### 2.2 測定方法

第 1 章と同様

### 2.3 データ処理

第 1 章と同様

### 2.4 解析方法

#### 1) 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、Visual Basic for Applications (Microsoft) を用いてプログラムを作成した。内容は以下のとおりである。

- 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、ゼロク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、呼吸認識点 (Breath (i)) とし、次の呼吸認識点 (Breath (i+1)) を自動検出した。ここで (Breath (i)) は、i 番目の呼吸認識点となる。
- ④ 呼吸認識点は、原波形のバイナリファイルとは別の呼吸認識点用

のバイナリファイルに保存した。プログラム上では、put コマンドを用いて呼吸認識点（時間）に「1」を書き込んだ（図 2-1）。

- ⑤ 次に、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、過剰認識（False Positive）および認識ミス（False Negative）について、スクリーン上で校正した。図 2-2 は、Visual Basic 6.0 を用いて作成したフォームである。コマンドボタン Load File をクリックして、データファイルを取り込む。プログラム上では get コマンドを用いて原波形および認識点用のバイナリファイルをそれぞれ読み込んで、ピクチャボックスに表示させた。この図では、測定開始より 43 分から 44 分までの 1 分間の表示であるが、任意の時間をテキストボックスに入力して Wave をクリックすることで、その時間のデータが表示される。呼吸認識点の誤認識は、ピクチャボックス内をクリックすることにより容易に追加・削除が行えるよう設計した。左クリックした場合は、バイナリファイルにおいてその点（時間）から一定の範囲内に「0」を書き込み、認識点は削除される。一方、右クリックした場合には、その点（時間）に「1」を書き込み、認識点が追加される。追加および削除により認識点用のバイナリファイルは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周期を、30 秒毎に平均値および標準偏差値を求めた。式 3 より CV 値を算出し、呼吸規則性の指標として用いた。

$$CV(\%) = \text{標準偏差} / \text{平均} \times 100 \cdots \cdots (\text{式 3})$$

## 2) フーリエ解析

呼吸自体の周期が、10-2 秒(呼吸数換算 6-30 回/分) であると周波数は 0.1Hz~0.5Hz である。したがって、呼吸数を正しく推定するには、1Hz 以上のサンプリング数にする必要があるため、今回のサンプリング周波数は 3.3Hz(300msec)とした。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 を用いて解析プログラムを作成した。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 (300msec×128 サンプリング数) に対して連続的に解析した。0.15-0.5Hz 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。

## 3) 最小自乗余弦スペクトル解析

第 1 章と同様

## 2.5 統計処理

相関性の検定は、Pearson の積率相関係数を用いた。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の判別能について検討するために、感度 (sensitivity) および特異度 (specificity) 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 曲線<sup>27)</sup>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

1 例は、呼吸データにノイズが混入し、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 2-3 は、被験者 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 秒間における呼吸周期の平均、標準偏差および CV は、ノンレム睡眠で 3.96sec、0.15sec、3.79%、レム睡眠では 4.33sec、0.53sec、12.14%であった。

#### 3.2 呼吸のパワースペクトルの kurtosis

図 2-4 は、図 2-3 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。横軸に周波数、縦軸に振幅の 2 乗値（パワー）を示している。ノンレム睡眠（上段）では 0.2-0.3Hz の間に高いピークがみられ、ピーク周波数 0.26Hz、平均周波数 0.26Hz、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 0.21Hz、平均周波数 0.24Hz、標準偏差 0.06、kurtosis 7.3 であった。

#### 3.3 呼吸波形と最適余弦曲線

図 2-5 は、図 2-3 の呼吸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 2-6 は、図 2-3 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 および RA は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 は低値を示した。表 2-1 は、各被験者の睡眠段階毎の平均値を代表値とし、5 例の平均および標準偏差を求めた結果である。CV および RA は、睡眠段階間で有意差が認められたが ( $p<0.05$ )、kurtosis は有意な差は認められなかった。

### 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 2-7 は 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 2-2 は、全例の結果を示している。全例の AUC の平均±標準偏差は、CV $0.68\pm0.08$ 、kurtosis $0.53\pm0.20$ 、RA $0.66\pm0.15$  であり、kurtosis に比べて RA で有意に高値を示した ( $p<0.05$ )。感度・特異度は、RA が 63%、64%、CV が 64%、64%、kurtosis が 52%、54%であった。

## 4. 考察

### 4.1 呼吸規則性の定量的解析システム

#### 1) CV

呼吸の規則性は、呼吸周期がより均一であることにより推測される。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。呼吸の認識点は、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も検討することが可能となった。今回のシステムにより、1呼吸毎の呼吸間隔を定量化し、実データの呼吸周期の変動を確認することが可能となった。

#### 2) kurtosis

kurtosis は、正規分布の標準偏差値が小さくなると、その値が高値を示す。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。本方法は、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、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

CV および RA は、睡眠段階間で有意差が認められたが、kurtosis は有意差が認められなかった。睡眠段階 2, 3, 4 において CV は低値、RA は高値を示した。その判別能を ROC 曲線下面積より検討した結果、CV および RA が高値を示し、感度・特異度は約 64%であった。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、ノンレム睡眠時の規則性呼吸を定量化する指標として有用であると推測した。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。

呼吸制御の中樞は、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（ヘーリ



ング・ブロイエル反射)。呼吸中枢自体は、主に動脈血の酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>)、二酸化炭素分圧 (PaCO<sub>2</sub>)、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し、行動性調節系と呼ばれる。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、脳橋にあるレム睡眠の中枢から発生する活発な神経活動 (ponto-geniculo-occipital waves: PGO 波) の群発が延髄の呼吸中枢を含む脳幹部の広範な領域だけでなく、大脳や間脳に起点をもつ呼吸の行動性調節系にも波及すると言われている<sup>39)</sup>。この行動性調節系がレム睡眠では作動し、不規則な呼吸パターンが出現する。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。これより、この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<sup>36)</sup>。また、これらの規則性呼吸は、呼吸のみならず心拍でも推定でき、計測精度や心電図 R 波の検出精度がより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。

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。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。

### 第3章 睡眠時の呼吸・心拍の関連性について

#### 1. 目的

心拍変動のパワースペクトル解析を行い、睡眠時の自律神経活動を検討した研究では、HF 成分はノンレム睡眠で増加、レム睡眠で低下し、LF 成分はその反対であるという結果が得られている<sup>11)40)</sup>。これらの研究では、全周波数成分に対する各周波数成分の比率を用いて検討されており、レム睡眠では交感神経活動が増加し、相対的に副交感神経活動が低下することを示している。一方、各周波数成分の絶対値を用いた研究では、LF 成分はレム睡眠に比べてノンレム睡眠で低値を示したが、HF 成分はレム睡眠とノンレム睡眠で変わらないという報告<sup>12)</sup>や、HF 成分はノンレム睡眠で低下したとの報告がみられる<sup>41)</sup>。このことより、HF 成分については、比率を用いた場合と絶対値を用いた場合で結果が異なること、絶対値を用いた場合では研究者間で結果が異なり一定の見解が得られていないことが推察され、HF 成分の絶対値を用いて睡眠段階を推定することは困難とされている。HF 成分は、RSA によって構成される成分であるが、その大きさ（パワーまたは振幅）は呼吸周波数の影響を受け、呼吸周波数の減少に従って増大することが報告されており<sup>42)43)</sup>、RSA 振幅を心臓迷走神経活動の指標とする場合には呼吸周波数が一定であることが前提である。しかし、これまで呼吸周波数を一定にして睡眠時の RSA 振幅を測定した報告や、睡眠時の呼吸周波数と RSA 振幅の関連性を検討した報告はない。本研究では、呼吸周波数を一定にして RSA 振幅の絶対値を計測し、呼吸と心拍

を制御している脳幹の神経ネットワークに睡眠段階が影響を及ぼすか検討を加えた。

## 2. 方法

### 2.1 対象

第 1 章と同様

### 2.2 測定方法

第 1 章と同様

### 2.3 データ処理

第 1 章と同様

### 2.4 解析方法

第 2 章で開発した呼吸間隔の自動認識プログラムを用いて 1 呼吸毎の呼吸周期（周波数の逆数）を算出し、さらに 1 呼吸周期内における心拍数の最大値と最小値の差を RSA 振幅として算出した。睡眠段階は、PSG データより Rechtschaffen&Kales<sup>6)</sup>の国際分類に基づき、30 秒間隔で視察判定を行い、レム睡眠、ノンレム睡眠段階 1, 2、ノンレム睡眠段階 3, 4 に分類した。不整脈や体動を含むエポックは、解析から除外した。

### 2.5 統計処理

相関性の検定には、Pearson の積率相関係数を用いた。回帰式の傾きの差は、t 値を検定することによって確認した。有意水準は 5%未満とした。

### 3. 結果

図 3-1 は、2 秒より 8 秒まで 0.1 秒毎の呼吸周期の頻度分布を 1 例について示したものである。レム睡眠に比べ、段階 3, 4 では分布が狭くなる傾向がみられた。この例の呼吸周期の平均±標準偏差は、レム睡眠で  $3.6 \pm 1.5$  秒、段階 1, 2 で  $3.9 \pm 0.5$  秒、段階 3, 4 で  $3.9 \pm 0.4$  秒であった。

図 3-2 は、横軸に呼吸周期、縦軸にそれぞれの呼吸周期における振幅の平均値および標準偏差を示したものである。この例では、どの睡眠段階においても呼吸周期と RSA 振幅に有意な相関性が認められた ( $p < 0.05$ )。回帰式は、レム睡眠で  $y = 1.97x - 3.55$ 、 $r = 0.86$ 、段階 1, 2 で  $y = 1.01x - 0.30$ 、 $r = 0.75$ 、段階 3, 4 で  $y = 0.28x + 1.61$ 、 $r = 0.46$  であり、回帰式の傾きはレム睡眠で大きく、続いて段階 1, 2、段階 3, 4 であった。段階 3, 4 とレム睡眠、段階 3, 4 と段階 1, 2 で回帰式の傾きの検定を行った結果、有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。

表 3-1 は、全例の結果を示したものである。6 例中 4 例は、全ての睡眠段階で呼吸間隔と RSA 振幅に有意な相関性が認められた ( $p < 0.05$ )。1 例は睡眠段階 3, 4、別の 1 例は睡眠段階 1, 2 において、呼吸周期の増大に伴い 4 秒付近までは振幅が増加したが、それ以降は低下傾向を示し、有意な相関性は認められなかった。有意な相関性が認められた例について、回帰式の傾きの検定を行った結果、5 例中 4 例は段階 3, 4 に比べ、レム睡眠で有意に高い値を示した ( $p < 0.05$ )。段階 1, 2 では、段階 3, 4 に比べ 1 例は傾きが高値 ( $p < 0.05$ )、1 例は低値 ( $p < 0.05$ )、2 例は有意差が認められず、一定の見解が得られなかった。

#### 4. 考察

呼吸周期の増大に伴い RSA 振幅は増大し、有意な相関性が認められ、既報と一致した結果が得られた。睡眠段階別にみると、この相関性はノンレム睡眠段階 1, 2 および 3, 4 では 6 例中 5 例で認められ、ノンレム睡眠時の RSA 振幅は呼吸周期依存性であることが示された。また、その勾配はレム睡眠に比べ低いことが示された。RSA 振幅は、呼吸周波数の減少のほか、1 回換気量の増加によっても増大することが報告されている<sup>43)</sup>。ノンレム睡眠では覚醒時に比べ分時換気量が 10-15%減少しており<sup>44)45)</sup>、呼吸数あるいは 1 回換気量の減少がみられることから、回帰式の傾きの低値には 1 回換気量の減少が関与していると推測した。一方、レム睡眠においては 6 例中 6 例で振幅は呼吸周期依存性に増加した。その勾配は段階 3, 4 に比べて有意に高い値を示したことから、レム睡眠では呼吸周期の増大に伴う振幅の増加の程度が大きいことが示された。本研究の測定により、各睡眠段階における振幅の特徴を定量的に捉えることが可能となり、これらはリズム性に加え、心拍変動性より睡眠段階を推定するための一つの指標となると推測した。

呼吸と心拍の中枢は延髄に存在し、ニューロンを介して情報が伝達される。心臓迷走神経活動を介した中枢性の伝達機構および肺の伸展受容体からの反射機構により、RSA は出現する。吸気時、呼吸中枢の吸息ニューロンが興奮すると心臓迷走神経運動ニューロンの活動は抑制され、脈は速くなる。さらに肺の膨張に伴い、伸展受容器から求心性刺激が働き、心臓迷走神経の出力は抑制される。続いて、ヘーリング・ブロイエル反射を介して吸息ニューロンが抑制される

と心臓迷走神経運動ニューロンの活動が戻り、呼気時には脈が遅くなる<sup>46)</sup>。本研究において、この呼吸と心拍の関連性に睡眠段階が関与していることが示された。

## 総括

最小自乗余弦スペクトル解析法を用いて、30秒毎の時系列データに対し、周期を0.1秒毎増加させた余弦曲線をあてはめて最適余弦曲線を検出した。余弦曲線の適合性を示す指標としてRAを開発し、睡眠段階推定における有用性を検討した。RAは、原波形が余弦曲線にあてはまるほど高値を示し、リズム性を定量化するのに有用であると推測した。

1. 心拍RAは、呼吸RAと有意な相関性が認められ、ノンレム睡眠で高値、レム睡眠で低値を示す約90分の周期性変動を示した。睡眠前半で脳波 $\delta$ 波帯域のパワーが増加しているとき、心拍RAも増加しており、6例中6例で有意な相関性が認められた。一方、睡眠後半では3例で相関性が認められなかった。心拍RAによる睡眠段階3, 4判別の感度および特異度は71%であり、カットオフ値は個々人の睡眠時心拍RAの平均値に近い値であった。心拍RAは、睡眠リズムや深睡眠の時間を推定するのに有用な指標であると推測した。
2. 不整脈が多く見られる場合には心拍RAより深睡眠を推定することは困難であり、呼吸曲線より直接睡眠時の呼吸規則性を定量化することが必要であると考え、呼吸RAについて検討を加えた。呼吸規則性を定量化する指標として呼吸間隔のCV、パワースペクトルのkurtosisがあげられ、これらの指標の特性を検討した。CVとRAは、睡眠段階間で有意差が認められ、ノンレム睡眠段階2, 3, 4でCVは低値、RAは高値を示した。その判別の感度および特異度は、64%であった。また、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点で優れている。以上のことから、呼吸 RA は、ノンレム睡眠時の規則性呼吸を定量化する指標として有用性があると推測した。

3. 1 呼吸周期内における心拍数の最大値と最小値の差をとり、心拍変動性の振幅を睡眠段階毎に検討した。レム睡眠では 6 例中 6 例で呼吸周期と振幅に有意な相関性が認められた。ノンレム睡眠段階 1, 2 および段階 3, 4 では、6 例中 5 例で呼吸周期と振幅の相関性が認められたが、1 例は呼吸周期の増大に従い 4 秒付近までは振幅は増加したが、それ以降は低下傾向を示し、相関性が認められなかった。回帰式の傾きは、5 例中 4 例が睡眠段階 3, 4 に比べレム睡眠で有意に高い値を示した。以上のことより、ノンレム睡眠およびレム睡眠で振幅は呼吸周期依存性であることが示されたが、回帰式の傾きはレム睡眠で高いことが明らかとなり、これらの睡眠段階毎の振幅の特徴は、リズム性に加え、心拍変動性より睡眠段階を推定する指標の一つとなりうると推測した。

本論文の結論として、RA の概念を導入することにより、睡眠段階、特にノンレム睡眠段階 3, 4 の深睡眠期を推定することが可能となり、さらに不整脈、あるいは自律神経障害が想定される場合でも呼吸の RA は睡眠状態を推測する重要なパラメータであることが示された。

## 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。

本研究の遂行から論文作成に至るまで、ご指導を賜りました市丸雄平教授に心より感謝し、厚く御礼申し上げます。

論文作成にあたり貴重なご意見を頂きました同研究科 岩田力教授、岡純教授、宮坂京子教授、大西淳之准教授に深く感謝致します。日頃より多くのご助言を頂きました同研究科 武田純枝教授に深く感謝致します。

また、論文作成にあたりご協力頂きました研究室の皆様に、心より感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1) Spiegel K, et al: Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354 : 1435-1439, 1999
- 2) 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
- 3) 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
- 4) NHK 放送文化研究所: 2010 年国民生活時間調査報告書
- 5) Kim K, et al: An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 23, 41-47, 2000
- 6) 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
- 7) Cole RJ, Kripke DF, Gruen W: Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep* 15, 461-469, 1992
- 8) Sadeh A, Sharkey KM: Activity based sleep wake identification: an empirical test of methodological issues. *Sleep* 17, 201-207, 1994
- 9) 日本睡眠学会編: 睡眠学ハンドブック, 朝倉書店, 42-47, 1994
- 10) 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
- 11) Busek P, Vankova J, Opavsky J, Salinger J, Nevsimalova S: Spectral

- analysis of heart rate variability in sleep. *Physiol Res* 54, 369-376, 2005
- 12) Ako M, Kawara T, Uchida S, Miyazaki S, Nishihara K, Mukai J, Hirao K, Ako J, Okubo Y: Correlation between electroencephalography and heart rate variability during sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 57, 59-65, 2003
  - 13) Halberg F, Lagoguy M, Reinberg A: Human circannual rhythms over a broad spectrum of physiological processes. *Inter. J. Chronobiology* 8, 225-268, 1982
  - 14) Ichimaru Y: Least Square Multivariate cosine spectrum analysis for ambulatory blood pressure and heart rate. *Therapeutic Res.*, 14, 194-201, 1993
  - 15) Sasaki T: Biological rhythm. *Bull Inst Const Med* 27: 68-75, 1977
  - 16) Abaira V, Ibarz JM: Spectral estimation of temporal series at unequal intervals. *Comp Biomed Res* 19: 203-212, 1986
  - 17) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, et al: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59, 256-262, 1987
  - 18) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al: Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 21, 729-736, 1993
  - 19) Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, et al: Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol* 62, 714-717, 1988
  - 20) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, et al: Power

- spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213, 220-222, 1981
- 21) Golenhofen K, Hildebrandt G: Die Beziehungen des Blutdruckrhythms zu Atmung und Periphere Durchblutung. *Pflugers Archiv* 267, 27-45, 1958
- 22) Kitney RI: An analysis of the nonlinear behavior of the human thermal vasomotor control system. *J Theor Biol* 52, 231-248, 1975
- 23) Ichimaru Y, Yanaga T: Frequency characteristics of the heart rate variability produced by Cheyne-Stokes respiration during 24-hour ambulatory ECG monitoring. *Comp Biomed Res* 22, 225-233, 1989
- 24) Pomerantz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248, H151-H153, 1985
- 25) Ludwig C: Beitrage zur Kenntniss des Einflusses Respirationsbewegungen auf den Blutlauf im Aortensysteime, *Arch. Anat. Physiol.* 13, 242-302, 1947
- 26) 佐々木隆, 千葉喜彦編: 時間生物学, 朝倉書店, 325-328, 1979
- 27) Zweig MH, Campbell G: Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 39, 561-577, 1993
- 28) Martin RJ: Cardio respiratory disorders during sleep, FUTURA PUBLISHING COMPANY, 21, 1984
- 29) 日本睡眠学会編: 睡眠学ハンドブック, 朝倉書店, 32, 1994
- 30) Honda Y, Takahashi K, Takahashi S, Azumi K, Irie M, Sakuma M,

- Tsushima T, Shizume K: Growth hormone secretion during nocturnal sleep in normal subjects. *J Clin Endocrinol* 29, 20-29, 1969
- 31) Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH: Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest* 47, 2079-2090, 1968
- 32) Webb WB, Agnew HW: Sleep stage characteristics of long and short sleepers. *Science* 168, 146-147, 1970
- 33) Snyder F, Hobson JA, Morrison DF, and Goldfrank F: Changes in respiration, heart rate and systolic blood pressure in human sleep. *J. Appl. Physiol.* 19, 417-422, 1964
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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, 145-152, 2007
- 37) 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
- 38) 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
- 39) Sullivan CE: Breathing in sleep. In: *Physiology in Sleep* (Orem, J. et al. eds.), Academic Press, New York, 213-272, 1980
- 40) Bonnet MH, Arand DL: Heart rate variability: sleep stage, time of

- night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 102, 390-396, 1997
- 41) Vaughn BV, Quint SR, Messenheimer JA, and Robertson KR: Heart period variability in sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94, 155–162, 1995
- 42) Angelone A, Coulter NA: Respiratory sinus arrhythmia: a frequency dependent phenomenon. *J Appl Physiol* 19, 479-482, 1964
- 43) Hirsch JA, Bishop B: Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 10, H620-629, 1981
- 44) Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW: Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 37, 840-844, 1981
- 45) Krieger J, Turlot JC, Mangin P, Kurtz D: Breathing during sleep in normal young and elderly subjects: hypopneas, apneas, and correlated factors. *Sleep* 6, 108-120, 1983
- 46) Anrep GV, Pascual W, Rossler R: Respiratory variations of the heart rate. II. The central mechanism of the respiratory arrhythmia and the interrelations between the central and reflex mechanisms. *Proc R Soc London Ser. B* 119, 218-230, 1936

## 公表論文目録

本論文は、以下に掲載された。

- (1) 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
- (2) 東風谷祐子，疋田あかり，大橋絵里子，市丸雄平：睡眠中の呼吸規則性の定量的解析，東京家政大学研究紀要，54(2), 1-6, 2014



図と表

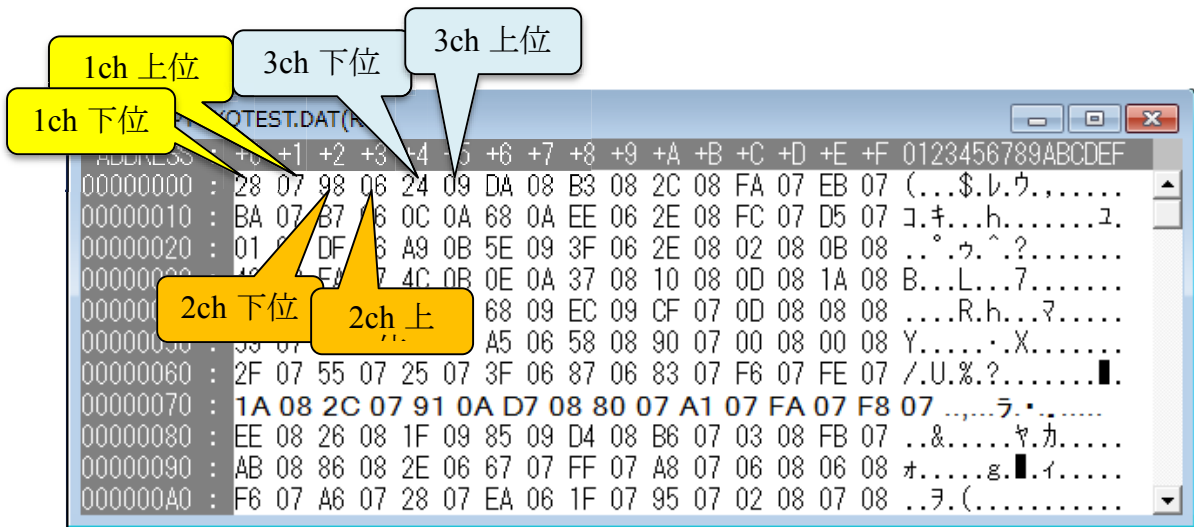


図 1-1 原データのバイナリファイル構造

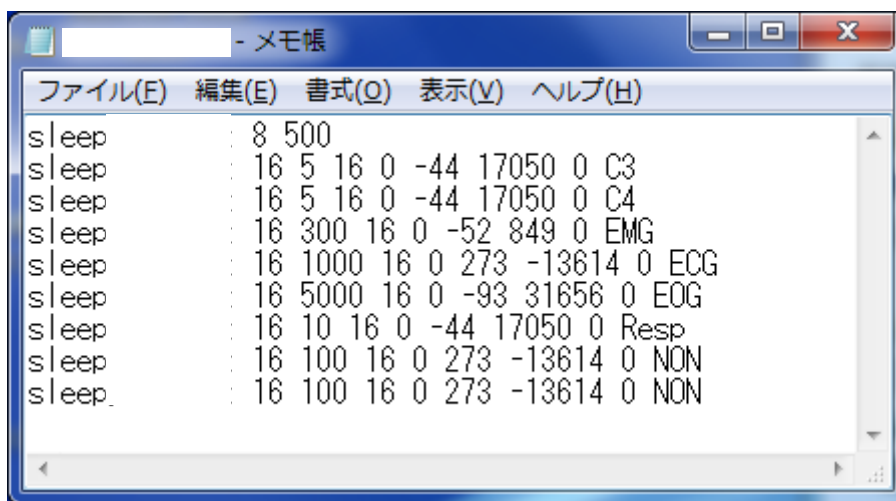


図 1-2 原データのヘッダーファイル構造

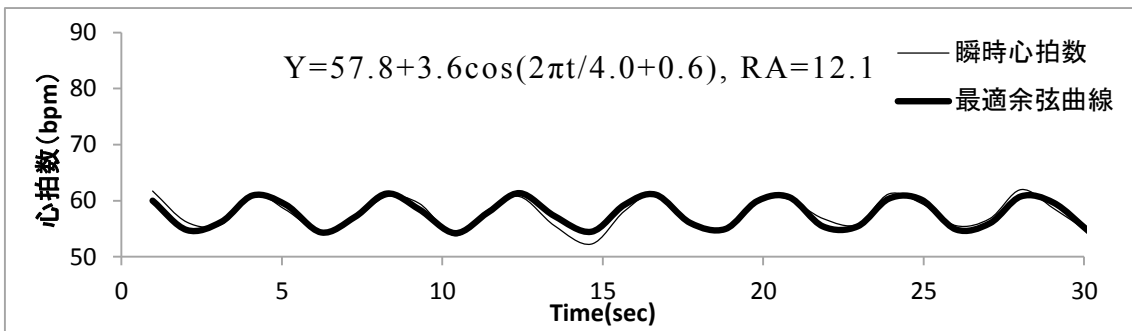
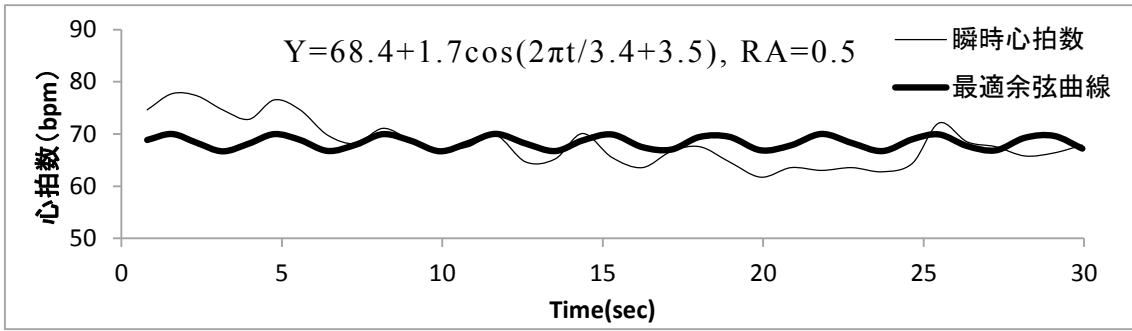


図 1-3 30 秒間の瞬時心拍数と最適余弦曲線

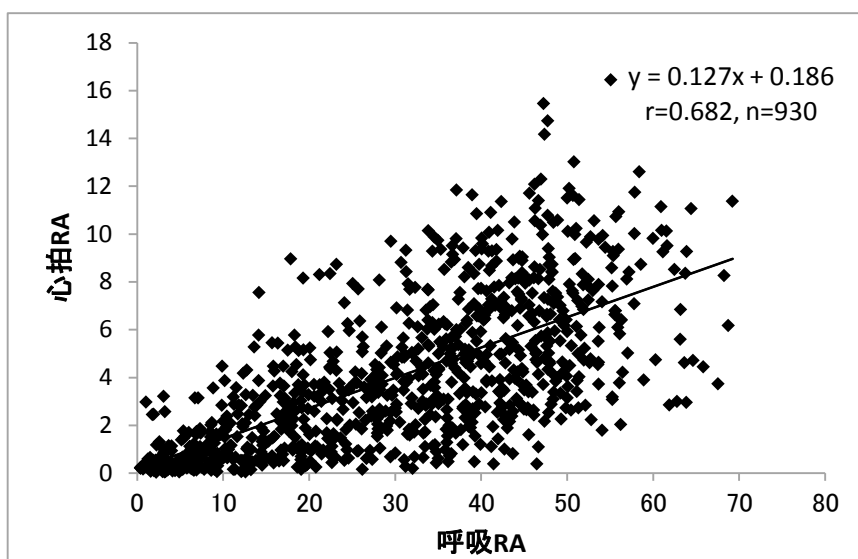


図 1-4 呼吸 RA と心拍 RA の相関性 (表 1-1 被験者 A)

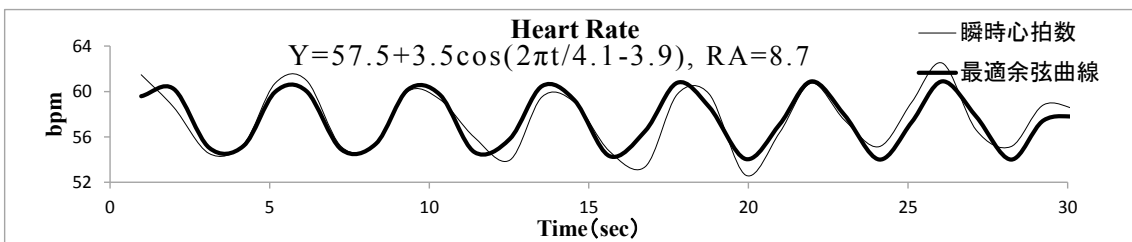
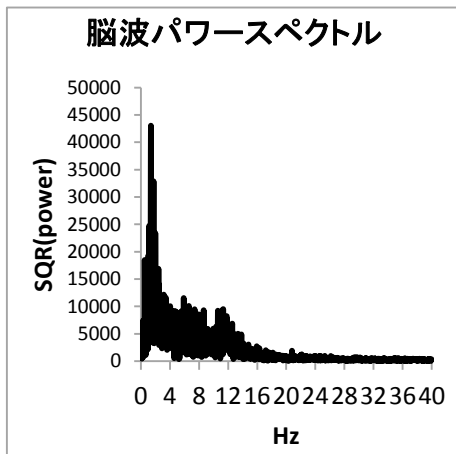
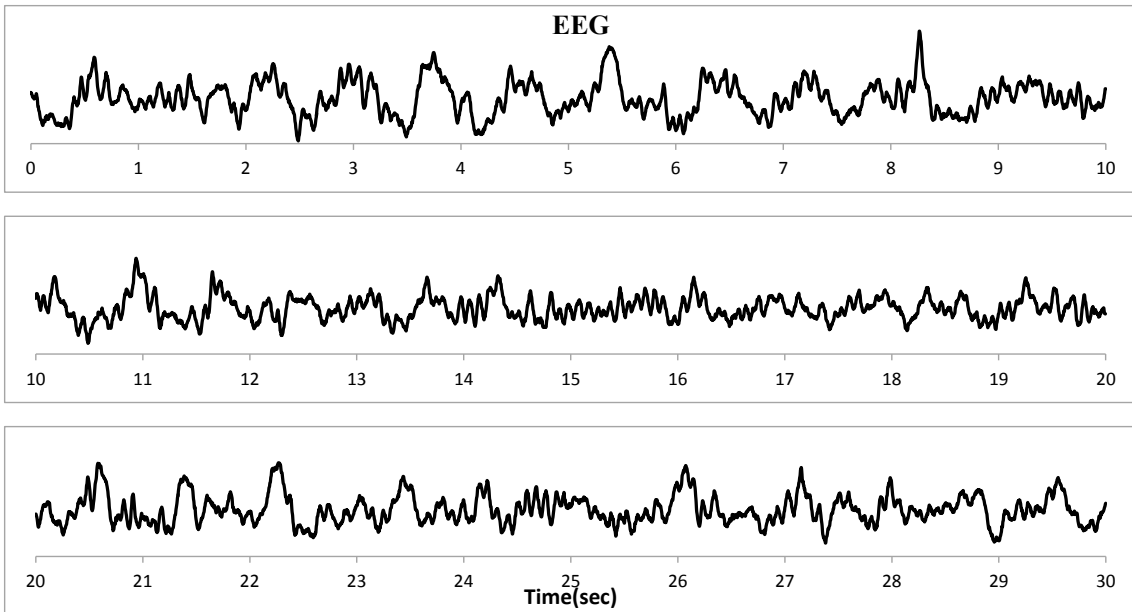


図 1-5 上段より就床後 0:45:00~0:45:30 の脳波、  
脳波パワースペクトルおよび瞬時心拍数（表 1-1 被験者 A）

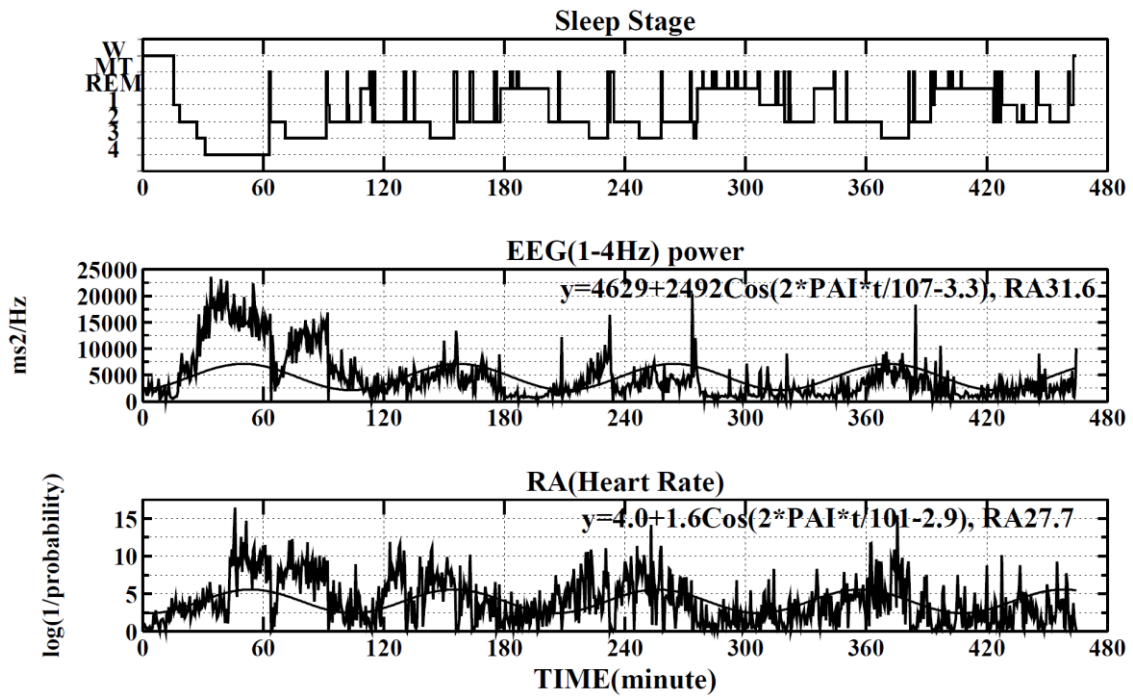


図 1-6 上段より睡眠段階図、脳波  $\delta$  波帯域のパワーおよび心拍 RA の時系列変化 (表 1-1 被験者 A)

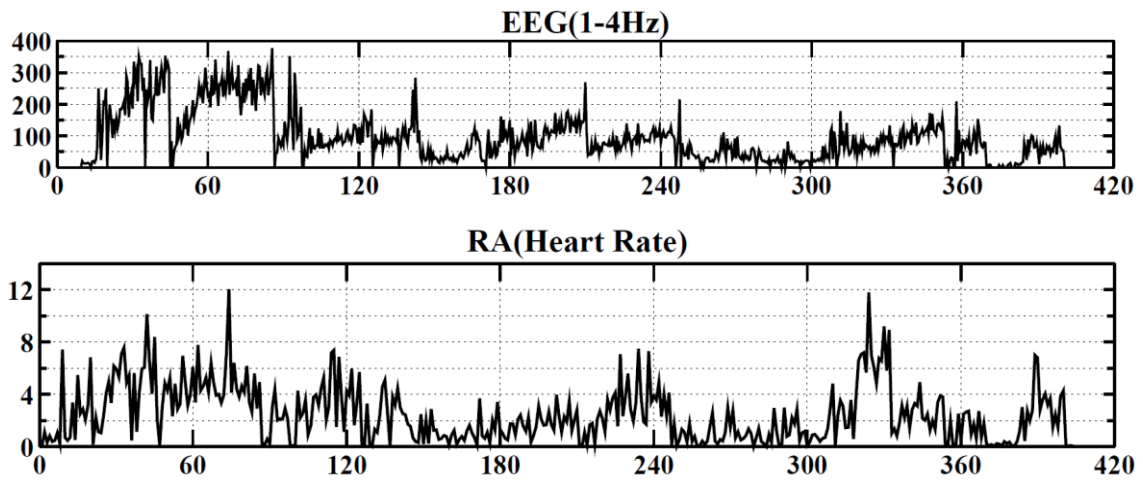


図 1-7 脳波  $\delta$  波帯域のパワーおよび心拍 RA の時系列変化

(表 1-1 被験者 B)

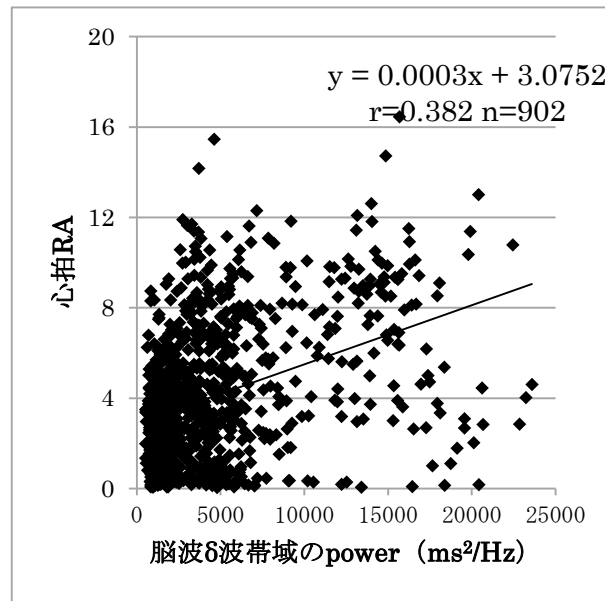


図 1-8 総就床時間における脳波  $\delta$  波帯域のパワーと心拍 RA の相関性 (表 1-1 被験者 A)



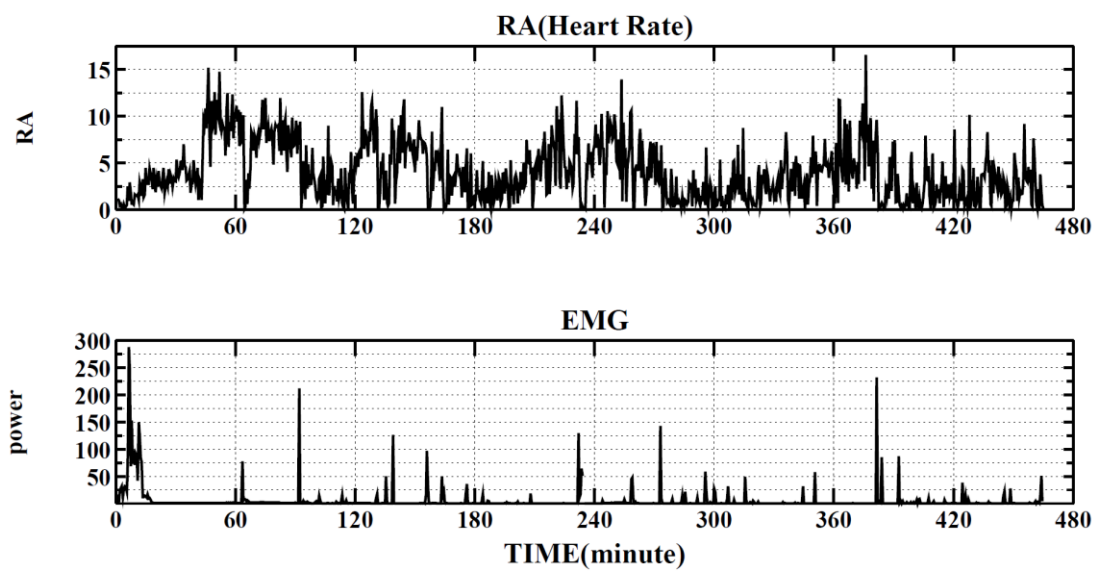


図 1-9 心拍 RA と筋電図の時系列変化 (表 1-1 被験者 A)

表 1-1 全例の睡眠段階別の心拍 RA の平均

被験者	段階 3, 4	段階 1, 2	REM	MT, WAKE
A	7.0	4.0	2.1	0.8
B	2.8	2.1	1.1	0.9
C	5.4	3.9	3.1	1.6
D	3.7	2.0	1.2	0.6
E	2.9	1.7	1.0	1.4
F	5.0	3.7	1.2	0.9
平均(標準偏差)	4.5(1.6)	2.9(1.1)	1.6(0.8)	1.0(0.4)

表 1-2 全例の総就床時間、変動周期および相関係数

被 験 者	総就床 時間(分)	変動周期(分)		δ波帯域と心拍 RA の相関係数	
		δ波帯域	心拍 RA	睡眠前半	睡眠後半
A	464.5	107	101	0.425 (n=455)*	0.111 (n=447)*
B	403.5	92	120	0.489 (n=399)*	0.091 (n=391)
C	357.5	96	83	0.385 (n=349)*	0.385 (n=349)*
D	460	81	111	0.242 (n=450)*	0.242 (n=450)
E	452	71	71	0.270 (n=460)*	0.270 (n=460)*
F	419	98	86	0.303 (n=414)*	0.303 (n=414)

表 1-3 全例の睡眠段階 3, 4 の判別における心拍 RA の  
カットオフ値、感度および特異度

被験者	カットオフ値	感度	特異度
A	4.7	74.5	75.8
B	1.8	66.5	65.7
C	4.3	65.9	65.7
D	2.4	81.8	81.0
E	2.0	70.3	69.8
F	3.6	67.2	68.5
平均(標準偏差)	3.1(1.2)	71.0(6.2)	71.1(6.1)

表 1-4 全例の睡眠時心拍 RA の平均、標準偏差、最大値、最小値  
 およびカットオフ値

被験者	平均	標準偏差	最大値	最小値	カットオフ値
A	4.0	3.1	16.4	0.03	4.6
B	2.0	1.6	8.8	0.04	1.8
C	4.0	2.5	11.1	0.05	4.3
D	2.0	1.8	9.1	0.03	2.4
E	1.8	1.5	10.1	0.04	2.0
F	3.4	2.7	13.8	0.06	3.6

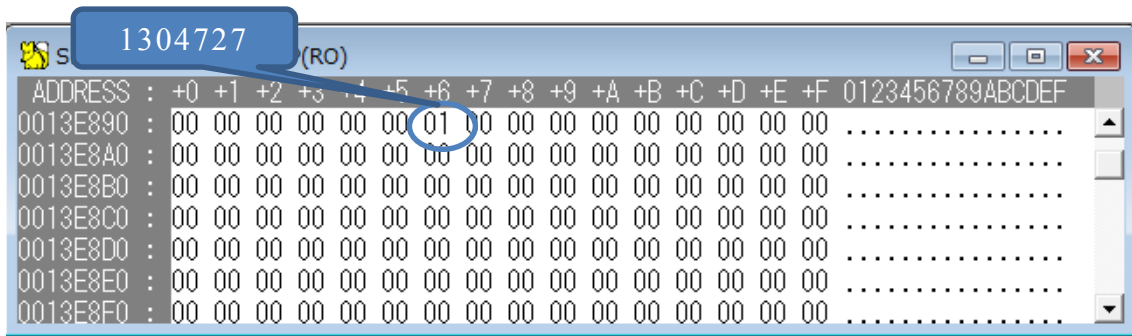


図 2-1 呼吸認識点のバイナリファイル構造

呼吸認識点に「1」が書き込まれている。バイナリエディタは、バイナリファイルを 1Byte ずつ 16 進法の数値の並びとして表示している。13E897 は、16 進法で表すと 1304727。0.002 秒毎のサンプリング間隔なので、 $0.002 \text{ 秒} \times 1304727 \text{ ポイント} = 2609.454 \text{ 秒目}$ である。

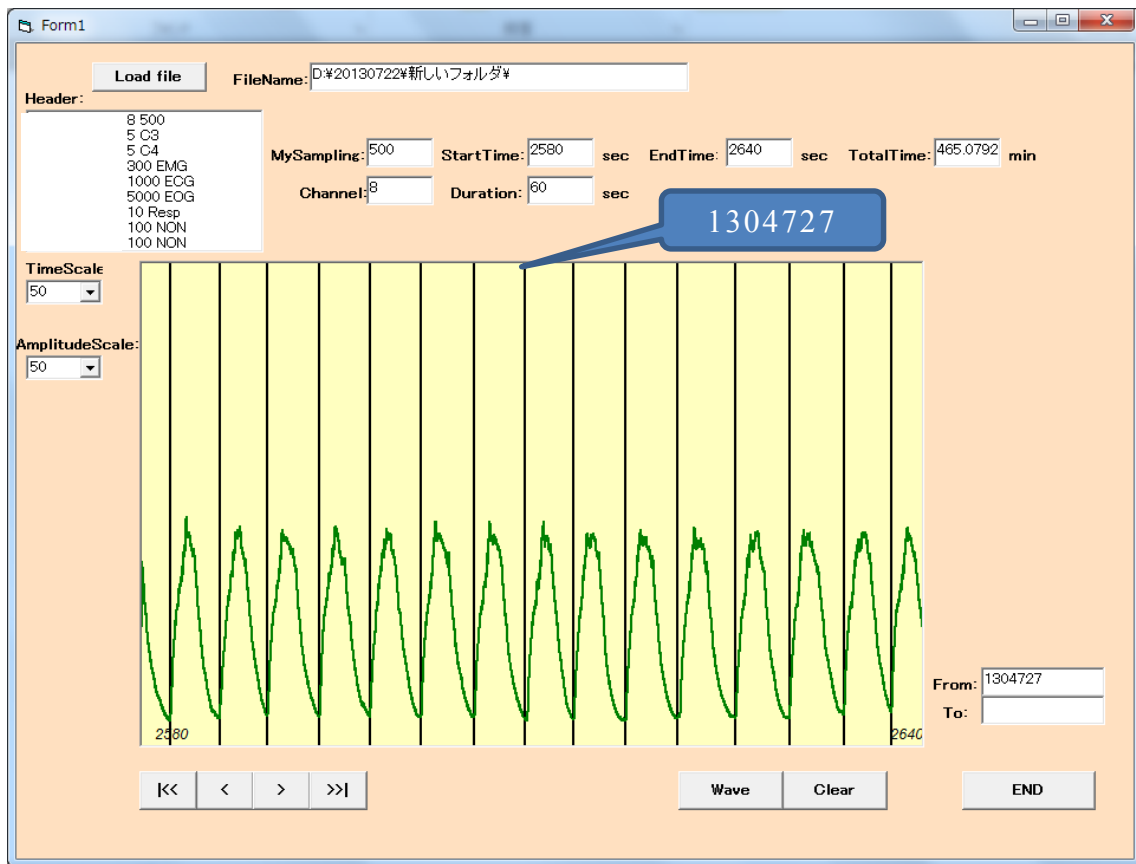


図 2-2 呼吸認識点の表示画面（実行画面）

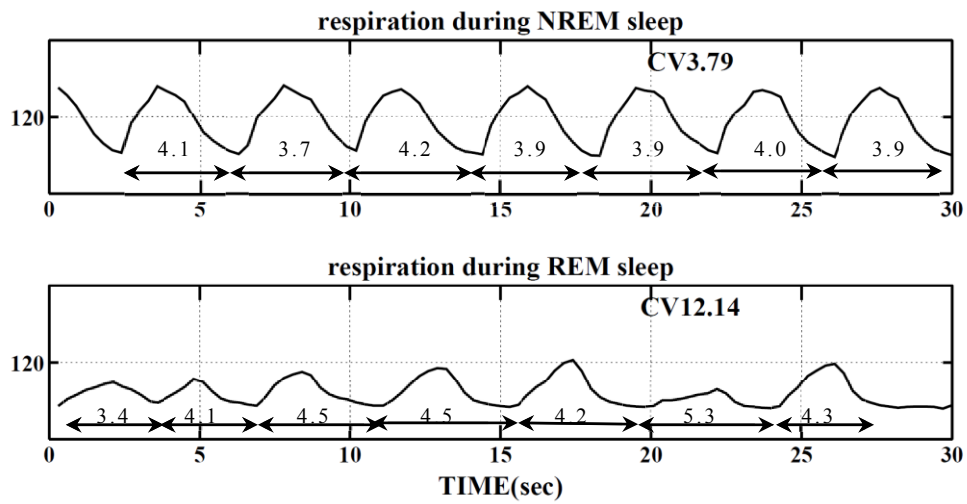


図 2-3 ノンレム睡眠（上段）、レム睡眠（下段）における  
30 秒間の呼吸波形と CV 値（1 例）



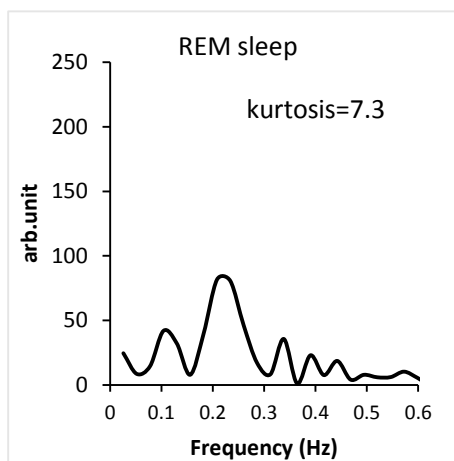
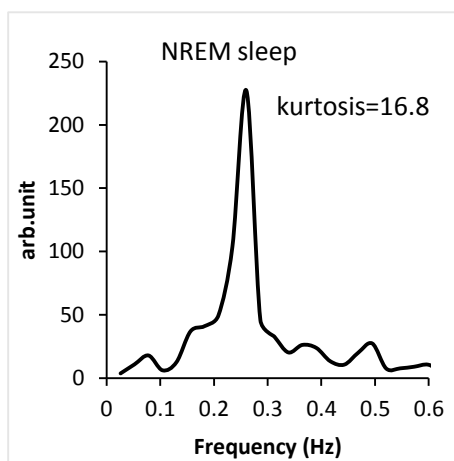


図 2-4 ノンレム睡眠（上段）、レム睡眠（下段）における呼吸のパワースペクトルの kurtosis（1 例）

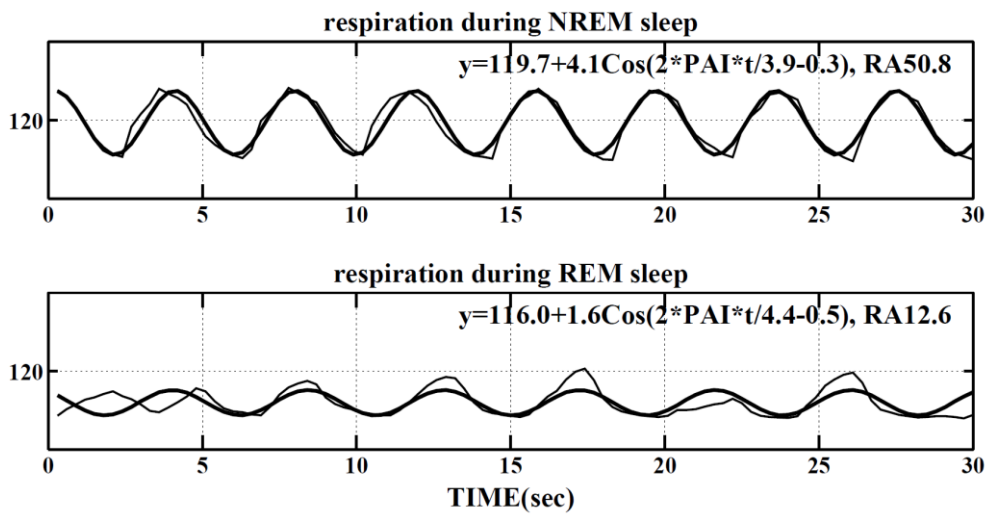


図 2-5 ノンレム睡眠（上段）、レム睡眠（下段）における 30 秒間の呼吸波形と最適余弦曲線（1例）

細い線は原波形、太い線は最適余弦曲線をあらわす。

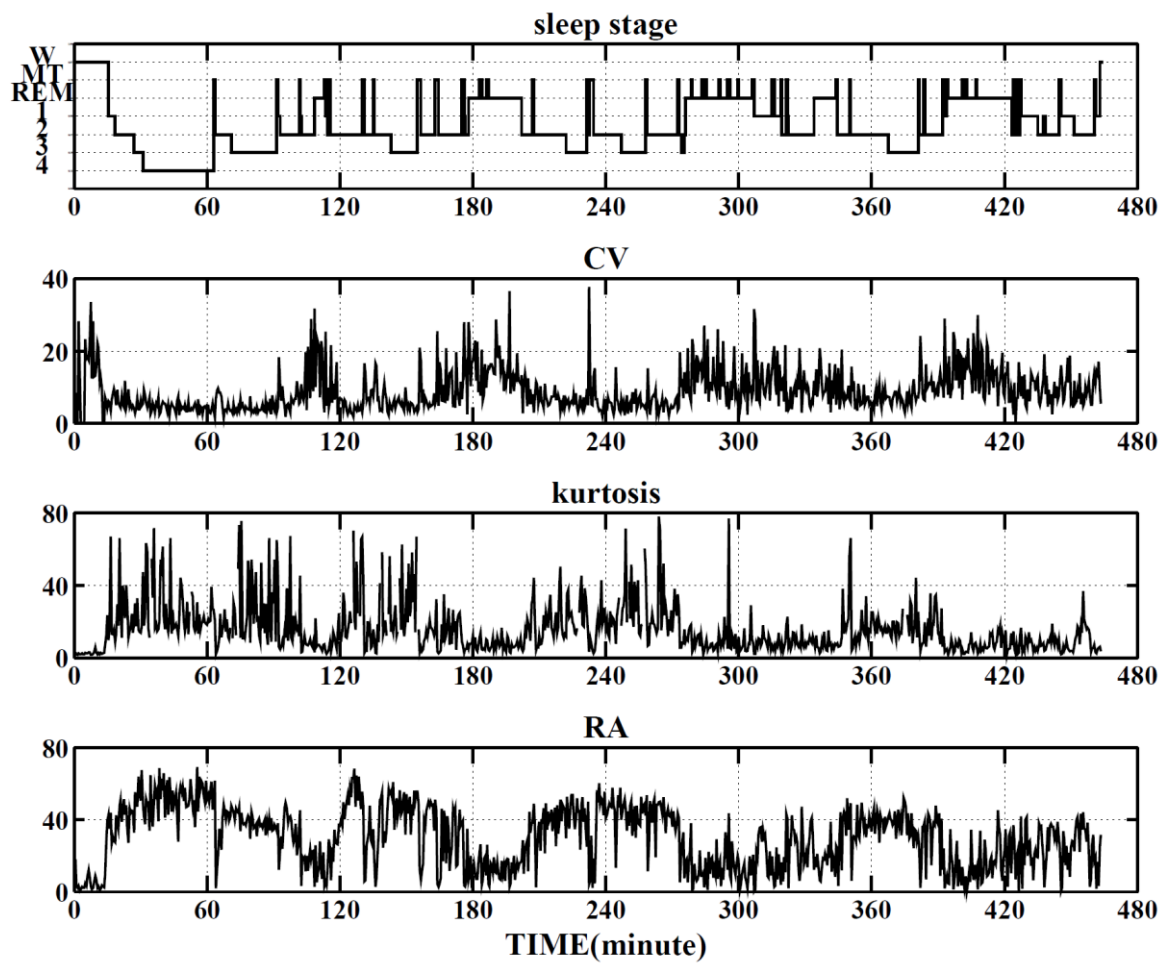


図 2-6 上段より睡眠段階、CV、kurtosis、および RA を睡眠開始点より 30 秒間隔で時系列表示したもの（1 例）

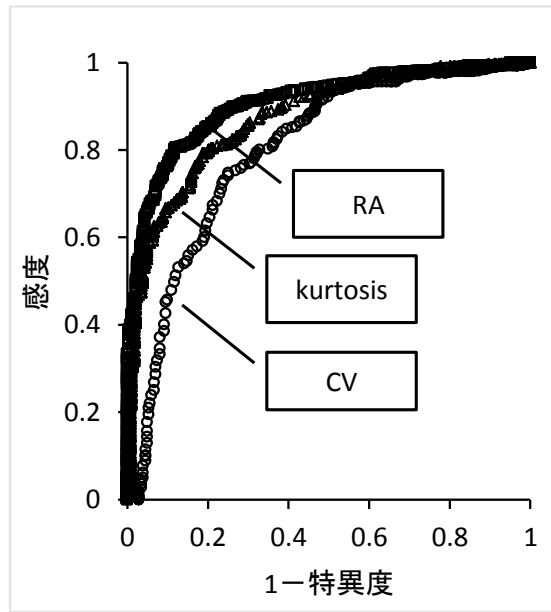


図 2-7 ノンレム睡眠段階 2, 3, 4 判別における各パラメータの ROC 曲線 (1 例)

表 2-1 睡眠段階毎の各パラメータの平均（標準偏差）（n=5）

	WAKE	REM	段階 1	段階 2	段階 3	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）

表 2-2 全例のノンレム睡眠段階 2, 3, 4 判別における  
各パラメータの ROC 曲線下面積 (AUC)

被験者	RA	CV	kurtosis
A	0.91	0.80	0.88
B	0.69	0.71	0.58
C	0.49	0.58	0.27
D	0.71	0.71	0.47
E	0.50	0.60	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

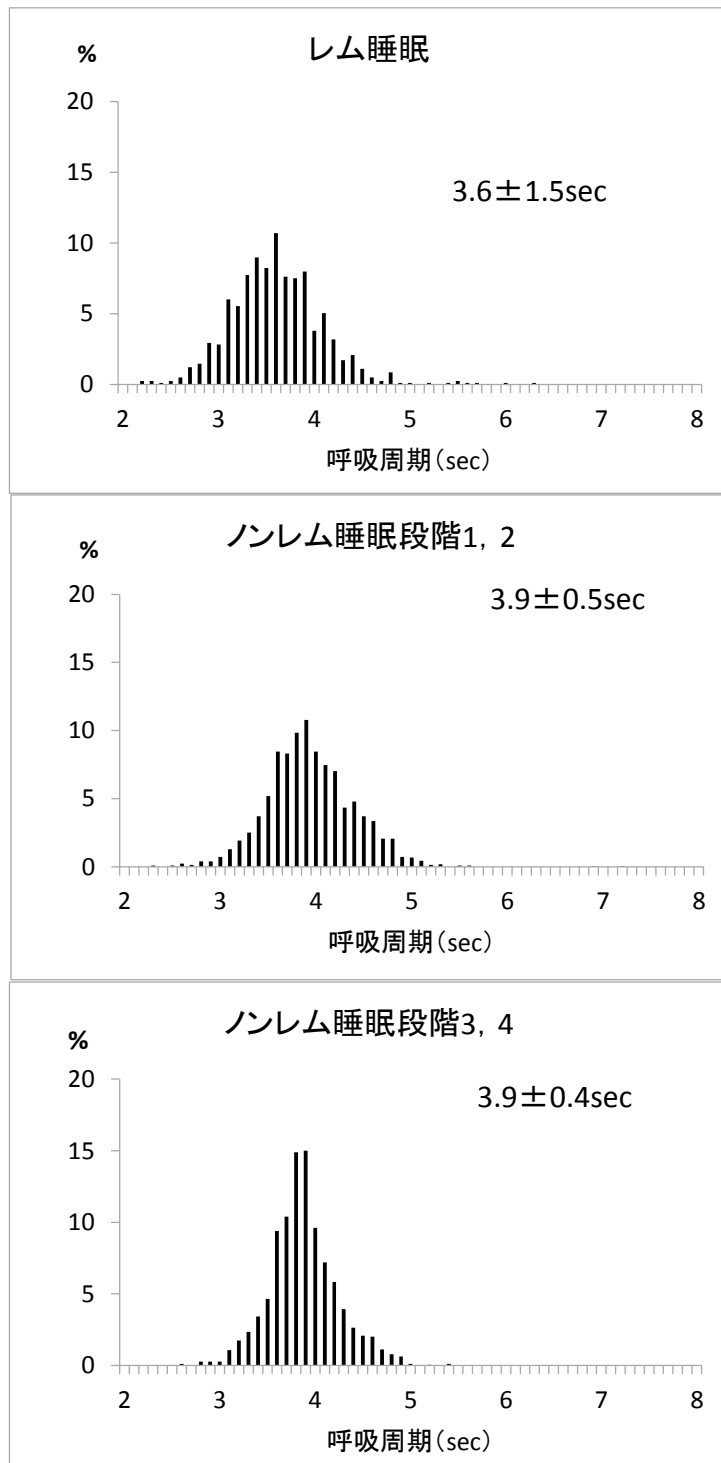


図 3-1 睡眠段階毎の呼吸周期の分布 (1例)

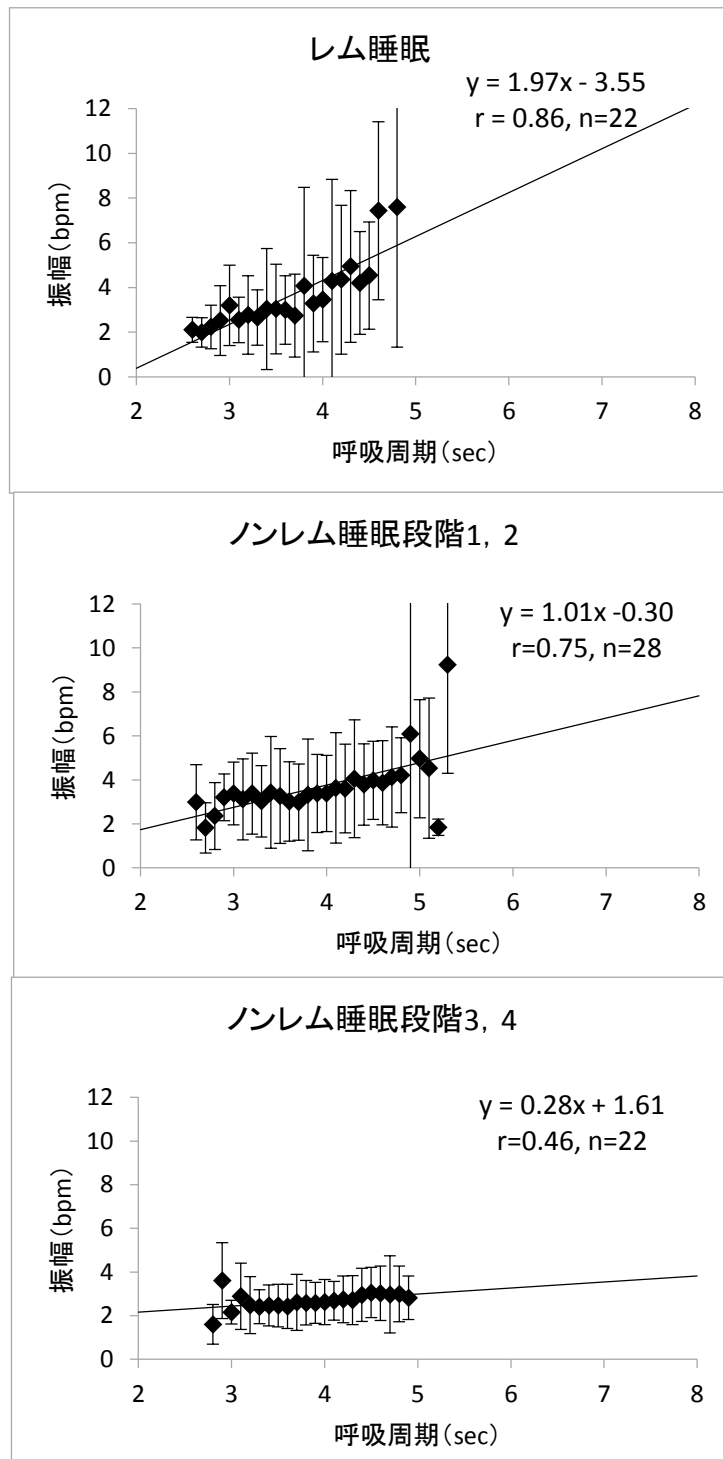


図 3-2 睡眠段階毎の呼吸周期と RSA 振幅の相関性 (1 例)



表 3-1 睡眠段階毎の呼吸周期と RSA 振幅の相関性

被験者	睡眠段階	回帰直線	r	n
A	レム睡眠	$y=1.99x-2.56$	0.932*	30
	段階 1,2	$y=0.72x+1.46$	0.622*	26
	段階 3,4	$y=0.62x+1.01$	0.296	14
B	レム睡眠	$y=1.97x-3.54^{**}$	0.859*	22
	段階 1,2	$y=1.01x-0.30^{**}$	0.604*	28
	段階 3,4	$y=0.28x+1.61$	0.461*	22
C	レム睡眠	$y=1.24x-0.04$	0.927*	30
	段階 1,2	$y=0.76x+2.89^{**}$	0.855*	34
	段階 3,4	$y=1.15x+1.49$	0.804*	25
D	レム睡眠	$y=2.24x-1.75^{**}$	0.630*	13
	段階 1,2	$y=0.50x+2.11$	0.365	25
	段階 3,4	$y=0.61x+1.24$	0.720*	16
E	レム睡眠	$y=0.90x-1.14^{**}$	0.746*	24
	段階 1,2	$y=0.30x+1.84$	0.614*	39
	段階 3,4	$y=0.38x+1.17$	0.653*	27
F	レム睡眠	$y=2.59x-2.83^{**}$	0.910*	32
	段階 1,2	$y=0.53x+6.83$	0.376*	29
	段階 3,4	$y=0.89x+5.31$	0.582*	25

\*\* p<0.05 段階 3, 4 との傾きの比較

\* p<0.05 呼吸周期と RSA 振幅の相関性