

携帯型連続24時間ポリグラフィックモニタリングの 有用性：睡眠時の心拍変動性による虚血性心疾患患 者の自律神経機能評価

足立, みちる
九州大学生体防御医学研究所附属病院生気候学部門

<https://doi.org/10.15017/7318853>

出版情報：福岡医学雑誌. 86 (2), pp.40-57, 1995-02-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



携帯型連続 24 時間ポリグラフィックモニタリングの有用性

—睡眠時の心拍変動性による虚血性心疾患患者の自律神経機能評価—

九州大学生体防御医学研究所付属病院生気候学部門

足 立 み ち る

The Usefulness of Portable 24-hour Polygraphic Monitoring —Evaluation of Autonomic Nervous Activity of the Patients with Ischemic Heart Disease by Using Heart Rate Variability During Sleep—

Michiru ADACHI

*The Department of Bioclimatology and Medicine (Director : Prof. T. Yanaga),
Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Beppu 874*

Portable 24-hour polygraphic monitorings were performed on 109 cases with neurological or cardiovascular disorders, sleep disturbances and metabolic diseases to clarify its usefulness and limitations. Moreover, an evaluation of autonomic nervous activity was done in different stages of sleep in normal young ($n = 9$), normal middle-aged subjects ($n = 8$) and patients with ischemic heart disease ($n = 7$) using power spectral analysis of heart rate. The parameters recorded in this study were electroencepharogram(EEG), electrooculogram, electromyogram of chin muscles, electrocardiogram, respiratory curve, walking pulse and body position. Using polygraphic monitoring, the patients with cardiac arrhythmia showed abnormal EEG in 20% and those with neurological events in 86.7%. The improvement of sleep structure was found after pacemaker implantation in the patients with bradyarrhythmias (75%). Time spans of slow wave sleep and REM sleep of patients with ischemic heart disease decreased significantly from 120.9 ± 40.6 min to 79.1 ± 25.3 min, 112.8 ± 16.5 min to 63.6 ± 23.6 min, respectively ($p < 0.05$). RR50, that is number of R-R intervals greater than 50msec compared to the preceding R-R interval, decreased significantly in each stage of sleep in the patients with ischemic heart disease compared to normal subjects (stage 2: 18.3 ± 6.1 /min to 3.8 ± 3.0 /min, $p < 0.01$; SWS: 7.8 ± 8.0 /min to 3.2 ± 2.5 /min, $p < 0.05$; REM: 17.9 ± 6.0 /min to 4.4 ± 4.3 /min, $p < 0.01$). The HF power in all stages of sleep showed a trend of the decrease in the patients with ischemic heart disease. In REM sleep, the LF power in patients with ischemic disease was lower significantly compared to that in normal middle-aged subjects (6.1 ± 3.2 to 12.1 ± 4.1 , $p < 0.05$). The L/H ratio also decreased significantly (1.08 ± 0.30 vs. 2.35 ± 1.03 , $p < 0.05$). The slope of $1/f^\alpha$ above 0.15Hz in IHD patients was less in stage 2 (-0.404 ± 0.280 vs. -0.849 ± 0.183 , $p < 0.01$) and in REM sleep (-0.294 ± 0.368 vs. -0.665 ± 0.291 , $p < 0.05$).

Above results suggest the involvement of a decrease of sympathetic activity in addition to decrease of parasympathetic activity especially in REM sleep in the patients with ischemic heart disease.

In conclusion, polygraphic monitoring is useful for a detection of abnormality of EEG and an evaluation of autonomic activity in cardiovascular disorders.

は じ め に

連続 24 時間心電図 (ホルター心電図) の不整脈や狭心症の診断, 治療, 予後評価における有用性は広く認められている。最近, 連続モニタリングは心電図で

けではなく血圧¹⁷⁾¹⁹⁾, 体温¹⁴⁾ など他の生体情報についても行われつつある。生体情報を非観血的に知ることは検者, 被検者にとり肉体的・精神的ストレスが少なく有利である。ことに, 一度に多くの生体情報を得ることのできるポリグラフィックモニタリングは病態の

研究や原因の究明にはきわめて有用である¹⁾²⁾。

ホルター心電図はその解析法においても進歩が著しく、特に心拍の揺らぎ(いわゆる心拍変動性 heart rate variability)を用いての自律神経機能評価が興味を引いている。1964年、Angelone ら⁶⁾は呼吸による洞性不整脈を respiratory sinus arrhythmia と名づけたが、これは心拍変動性の時系列解析法の最初のものであった。Bond ら¹¹⁾は睡眠中の呼吸性洞不整脈は年齢や疾病の有無により変化し、それは自律神経機能の変化を反映しているとした。影山ら²⁶⁾がCV値を、またEwing ら¹⁶⁾がRR50などの指標を考案し、主に糖尿病患者の迷走神経の機能評価法として有用であると報告した。1973年にはSayers⁴⁵⁾が心拍のスペクトル解析により体温調節もしくはレニン-アンジオテンシン調節を反映する超低周波(0.01-0.03 Hz)領域⁴⁾、血圧調節を反映する低周波領域(0.1 Hz)、呼吸性不整脈を反映する高周波領域(0.35 Hz)の3つの領域を報告して以来、コンピューターの進歩と相俟って、心拍変動性における高速フーリエ解析法(以下、FFT法と略す。)⁴⁾⁴¹⁾やPagani ら³⁹⁾による最大エントロピー法が自律神経機能評価法として広く検討されるに至った。これらの方法では、低周波のパワー(LF値)は迷走神経によって修飾された交感神経活動を表し、高周波のパワー(HF値)は迷走神経活動を表すものとしている⁴⁾²⁰⁾³²⁾³⁸⁾³⁹⁾⁴¹⁾⁴²⁾⁴⁵⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾。また、FFT解析によるパワースペクトル曲線は縦軸-横軸ともlog表示することにより直線化でき、その傾きは $1/f^x$ ゆらぎと呼ばれる。とくに近年、0.1 Hz以下の低周波をよく反映しているとされてスペクトル解析の新指標と考えられている²⁹⁾³²⁾⁴⁴⁾。

一方、携帯型脳波モニタリングについてはてんかんの診断における有用性が報告されているにすぎない¹²⁾⁵⁰⁾。そこで、本研究では携帯型24時間ポリグラフィックモニタリングを用いて、日常生活上のてんかん発作の把握だけでなく、その適応を広げ、有用性と問題点の解明を目的とした。また、とくに虚血性心疾患について呼吸循環器系を支配する自律神経の機能評価について検討した。

方 法

1) 対象

対象は、当科に入院した循環器系疾患患者64例、呼吸器系疾患患者11例、神経系疾患患者19例、内分泌疾患5例、計92例(男性47名、女性36名、年齢 53.6 ± 16.7 歳)、および対照群として正常若年者9名(男性7

名、女性2名、年齢 25.4 ± 4.67 歳)、正常中年者8名(男性5名、女性3名、年齢 46.1 ± 6.47 歳)であった(表1)。

正常若年、中年者とはすべての血液生化学検査、生理学検査また理学的診断にて異常が見られなかったものである。虚血性心疾患群(男性4名、女性3名、年齢 61.9 ± 6.67 歳)とは運動負荷心電図もしくは発作時心電図でのST低下が0.1 mV以上のもので、冠動脈造影検査で1枝以上に75%以上の狭窄があるものであり、7例のうち6例は前下行枝狭窄で1例は前下行枝狭窄兼回旋枝狭窄であった。

2) 24時間ポリグラフィックモニタリング

生体情報記録のため用いた機器は、8chのポリグラフィックレコーダー Medilog 9000 (Oxford)と2chのホルター心電図 SCH-28 (フクダ電子)である。Medilog 9000は、1ch、2chを脳波 C_4/A_1 、 O_1/O_2 の双極誘導、3chは眼球運動図(electrooculogram, 以下EOGと略す。)、4chはおとがい下筋電図(electromyogram, 以下EMGと略す。)、5chは心電図(CM5誘導)、6chは鼻腔下の温度センサーによる呼吸図、7chはDIGI-WALKER(YAMASA)による歩行記録図、8chは体位測定器(フクダ電子)とした。実際のポリグラフ記録を図1に示す。Medilog

Table 1 Summary of polygraphic monitoring

<i>Cases in which heart rate variability was measured</i>	
Normal young subjects	26 cases
Normal middle-aged subjects	9 cases
Patients of ischemic heart disease	8 cases
Patients of hypertension	7 cases
Patients of hypertension	2 cases
<i>Cases in which heart rate variability was not measured</i>	
Cases of arrhythmic patients	83 cases
VPC・SVPC	60 cases(55.9%)
Af・AF	16 cases
SSS	12 cases
block	4 cases
post PMI	1 cases
Poor recording in ECG	4 cases
Poor recording in EEG	12 cases(11.0%)
Poor recording in EEG	11 cases(10.1%)

VPC: ventricular premature beats, SVPC: supraventricular premature beats, Af: atrial fibrillation, AF: atrial flutter, SSS: sick sinus syndrome, PMI: pacemaker implantation.

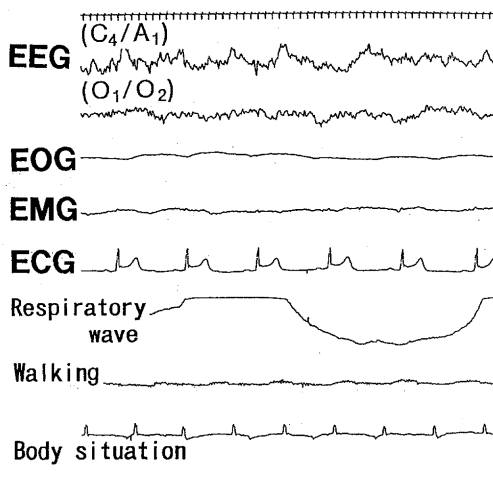


Fig. 1 The recordings of portable 24-hour polygraphic monitoring. Six-channel physiological signals, including 2 channel EEG (C_4/A_1 and O_1/O_2), ECG (Lead 2), respiratory wave, electrooculogram (EOM), electromyogram (EMG) were monitored.

9000 キャリブレーターにて、基準波形記録を5分間以上行った120分カセットテープで記録を開始し、必ず一晩の睡眠記録ができるようにした。2日連続して装着する場合は脳波の血電極のゼリー補充とカセットテープの交換を行った。SCM-28レコーダーを用いて、Medilog 9000の心電図が記録不良である場合の代りとなるようにCM5, NASA誘導の記録も併用した。

脳波(EEG)の記録には2chを用い、血電極をコロジオンで接着し、眼球図(EOG)の記録には同様の血電極を右眼外側下方と左眼外側上方にペーストで装着し、テープで固定した。筋電図(EMG)の記録には電極をおとがい下筋の左右2ヶ所に取り付けた。体位測定器は第四肋間前胸骨部にテープで固定し、歩行記録計は腰部のベルトに固定した。

また、対象者に渡した行動記録カードに食事・排泄・服薬・就寝・起床の時間を記録させ、なんらかの症状を呈した場合には、その開始時間や持続時間、その内容も記録させた。

EEGおよびその他の生体情報分析は、Medilog 9000再生装置(Oxford)で、60倍の高速再生したものを、displayで観察し記録状態の可否を判定した。次に、入眠時間と覚醒時間を確かめ、その入眠前および覚醒後約30分を含めた記録を、脳波計ME-135D(日本光電)にて3cm/secで実時間再生した。とくに、神経疾患患

者や徐脈性不整脈のある患者は必要に応じて昼間の記録も実時間再生した。

3) 脳波による睡眠深度解析

睡眠深度は、Rechtschaffen & Kales⁴³⁾の分類に従いREM睡眠とnon REM睡眠のstage 1からstage 4に分類した。この分類では、覚醒とは脳波の α 活動とオトガイ下筋筋電図の振幅の高さで判定される。睡眠段階1(stage 1)は α 活動の消失と眼球の緩徐な振り運動(slow eye movement)が特徴であるが、睡眠紡錘(sleep spindle)はまだ出現しない。睡眠段階2(stage 2)は12-14 Hzのsleep spindleが出現することが特徴で、睡眠が深くなるにつれシータ波、デルタ波が出現するが脳波記録の20%以下である。眼球運動は消失し、オトガイ下筋の放電は低下する。睡眠段階3(stage 3)は周期2 Hz以下で振幅75 μ V以上のデルタ波が記録の20-50%を占め、sleep spindleの頻度は少ない。睡眠段階4(stage 4)はstage 3で見られたデルタ波が脳波記録の50%以上を占めるものであるが、stage 3とstage 4は睡眠の働きの点からもあまり差はなく、この2段階を一括して徐波睡眠期(slow wave sleep, SWS)とした。REM睡眠の脳波は睡眠段階1に類似の低振幅のシータ波やベータ波や鋸歯状波を示す。特徴的なのは持続性のオトガイ下筋放電の完全消失と眼球の急速眼球運動(rapid eye movement)の出現である。睡眠段階1と2が軽睡眠、睡眠段階3と4が深睡眠を示す。

本研究では、脳波記録の実時間描出記録の20秒を1 epochとして医師が判読し、同時に呼吸数も測定した。睡眠深度は1分毎に、40秒以上を占める深度をもってその1分間の深度とした。また、20秒毎に計測した呼吸数は連続した3 epochの和を1分間の呼吸数とした。これから、覚醒(安静臥位) quiet wakefulness (QW)、軽睡眠 stage 2 (ST2)、深睡眠 slow wave sleep (SWS)=stage 3+4、レム睡眠 rapid eye movement sleep (REM)の4段階に分け各睡眠段階の出現時間(分)、全睡眠時間に対する割合(%),を求めた。体位や歩行は、夜間動作(寝返り・中途覚醒・排尿)を判定するための参考とした。

4) 心拍数および時系列解析による心拍変動係数の測定

心拍数および心拍変動係数を求めるためのRR測定はMedilog 9000により記録されたECGを60倍に高速再生し、QRSトリガーパルス、および1分間のタイマーパルスをA/D変換器(ONKEN 03)に送り、RR間隔をデジタル化して行った。A/D変換時間は10

μsec としたが、これは実時間の 0.6 msec に相当し、計測可能な能力の最小単位に相当する。

時系列解析による心拍変動係数としては、1分間での RR50, CV 値を求めた。ここで RR50 とは、連続する RR 間隔の差の絶対値が 50 msec 以上の場合の個数をさす¹⁶⁾。また、CV 値は1分間の RR 間隔の標準偏差/RR 間隔の平均値 $\times 100\%$ として求めた²⁶⁾。ただし、心房細動例、心室性・上室性期外収縮などの不整脈が1分間に5個以上ある例や、心電図上 QRS 波の R/S 比が変動しやすくトリガーパルスの取り落としが見られる例は、測定された RR 間隔の信頼性が低いため除外した。この条件を満たし、心拍数、心拍変動係数に信頼の置ける対象は虚血性心疾患患者7名、正常若年者9名、正常中年者8名であった。虚血性心疾患群の臨床的背景を表2に示した。

5) FFT 解析法

一般的に、データ点数 N に対して離散フーリエ変換を行うためには、 N^2 回の複素数のかけ算が必要である。このように、膨大な数の複素算の計算時間を飛躍的に短縮できる方法が Cooley と Tukey¹⁵⁾ によって提唱された fast Fourier Transform (高速フーリエ変換: FFT) アルゴリズムである²²⁾³⁷⁾。FFT では乗算の回数が $(N/2) \log_2 N$ ですむ。ただ、FFT を生体時系列信号解析に用いる場合問題となるのは、観測区間のデ

ータの取り扱いである。FFT はある限られたデータが周期的に繰り返されているとみなして行う計算法であるので、データの打ち切りかたが適切でないと期待した結果が得られない。FFT の部分区間延長における不連続接点の影響を軽減するために、窓関数を観測波形にかける方法が用いられる³⁷⁾。時系列 X_n に窓関数 W_n をかけて得られる新しい時系列 X'_n は次式となる。

$$X'_n = W_n \cdot X_n$$

窓関数の代表的なものにハニングとハミングがあり、ハニング関数 W_{n1} およびハミング関数 W_{n2} は次式で示される³⁷⁾⁵⁴⁾。

$$W_{n1} = 0.5 + 0.5 \cos(2\pi n/N)$$

$$W_{n2} = 0.54 + 0.46 \cos(2\pi n/N)$$

サンプリング周波数 f_c はサンプリングの定理によってきまる。観測波形が f_c 以上の高周波成分を含まないとすれば、

$$\Delta t \leq 1/2 f_c$$

となるような Δt 間隔でサンプリングすればもとの波形の中の情報はすべて含まれる。この f_c はナイキストの周波数と呼ばれている³⁷⁾。

本研究では、虚血性心疾患群7名と正常若年群、正常中年群17名の睡眠段階の判読により4段階に分けられた時系列データのうち、睡眠段階移行期の数分間

Table 2 Clinical characteristics of patients with ischemic heart disease

Pt (No.)	Age (yrs)	Gender	Clinical diagnosis	Risk factor	CO (l/min)	LVEF (%)	CTR (%)	Drug
1	53	M	OMI	H, C, T	5.40	35	57.0	aspirin 80 mg
2	54	M	OMI	S	6.11	27	53.0	dipyridamole 75 mg aspirin 80 mg metildigoxin 0.1 mg
3	56	F	OMI	S, T	4.42	62	50.0	diltiazem 90 mg nitroderm 2 seats trapidil 150 mg
4	74	F	OMI		3.99	64	55.7	dipyridamole 75 mg disopyramide 300 mg
5	62	F	AP	H, C, T	5.95	71	54.7	dipyridamole 75 mg aspirin 80 mg
6	63	M	AP	H, C, T	4.19	68	49.6	no drug
7	71	M	AP		3.90	83	42.6	no drug
Mean	61.9				4.85	58.6	52.3	
SD	6.7				0.87	18.6	4.01	

LVEF: left ventricular ejection fraction, CO: cardiac output, CTR: cardiothoracic ratio, H: hypertension (Systolic blood pressure is above 160 mmHg and/or diastolic blood pressure is above 95 mmHg), C: hypercholesteremia (above 230 mg/dl), T: hypertriglycericemia (above 150 mg/dl), S: smoker (above 10 pieces/day).

を除き、安定した時間で重なり合いのない 5 分間の RR 間隔のデータを用いた。

それぞれの RR 間隔は同一ではないため、まずこの RR 間隔から Newton の first-degree interpolation method²⁵⁾ により 300 msec 毎の瞬時心拍を算出した。FFT 解析では 2^{10} 個のデータが必要なため、1024 個 (2^{10} 個) のデータを使用し (1024 x 300 msec = 307.2 sec)、窓関数ハニングで平滑化した後³⁷⁾、NEC-9801UX コンピューターにて FFT 解析を行った。パワースペクトル演算の際、直接観測波形のフーリエ変換を行って平均をとる方法と自己相関関数を求めた後にフーリエ変換する方法があるが、前法を用いた。この 5 分毎のパワースペクトルを睡眠段階それぞれの加算平均曲線として、各対象者について求めた。この方法での解析可能な最小の周波数は 0.00326 Hz、また最大周波数は 0.8 Hz であるが、信頼性の問題から 0.4 Hz までの範囲しか表示しなかった。

スペクトル解析のパラメーターとして、1) LF 値：スペクトルの 0.07-0.09 Hz 間の power, 2) HF 値：スペクトルの呼吸性 peak ± 0.01 Hz の power, 3) L/

H 比：LF 値/HF 値の 3 値を調べた。

6) $1/f^\alpha$ ゆらぎの解析

$1/f^\alpha$ ゆらぎとはスペクトル解析の 0.1 Hz 以下の比較的 low 周波域の power がよく反映され長時間の心拍変動性の指標として注目されている方法をさす²⁹⁾³²⁾⁴⁴⁾。これは、x 軸を log power, y 軸を log frequency とし心拍スペクトルを直線的に表したものであり、 f の乗数 α はその直線の傾きで表す。本研究では各対象症例の各睡眠段階毎に求めたパワースペクトル図の x 軸 power と y 軸 frequency をそれぞれ対数表示し、描出されたグラフを相関直線で表した。正常者の 24 時間心電図記録を $1/f^\alpha$ ゆらぎ法で表すと負の正相関直線となり、その傾斜 α (slope) は -1.0 に限りなく近づく。本研究では LF 値と HF 値が異なる意義を有することを考慮して、LF 値と HF 値の境界とされる 0.15 Hz を中心にし、回帰直線の slope を 0.15 Hz 以上と 0.15 Hz 未満に分けて求めた。

7) 統計

データはすべて平均 $\pm$ 標準偏差で示した。Student' t-test により、それぞれの群の同一睡眠段階で比較し、

Table 3 Diagnostic efficacy of polygraphic monitoring

Clinical diagnosis	Number of cases	Diagnosis of polygraphic monitoring	Positive rate
1) Neurological disorders			
cerebrovascular disease	9/11	slow wave	81.8 %
inflammatory disease	1/1	slow wave	100 %
epilepsy	1/3	spike and wave	33.3 %
sustained vegetable state	2/2	slow wave	100 %
2) Disorders during sleep			
sleep apnea syndrome	9/15	apnea	60.0 %
narcolepsy	1/1	sleep onset REM period sleep attack	100 %
3) Cardiovascular disease			
Cheyne-Stokes respiration	1/1	apnea	100 %
arrhythmias (sick sinus syndrome, block)	1/5	slow wave	20 %
pacemaker implantation	3/4	improvement of sleep structure	75 %
4) Metabolic disorders			
diabetes mellitus	3/4	decrease of heart rate variability	75 %

$p < 0.05$ にて有意差ありとした。

成 績

1) 携帯型連続 24 時間ポリグラフの臨床的意義

表 3 は携帯型連続 24 時間ポリグラフを行った症例の総括を示す。意識消失発作やけいれんの病歴があり、てんかんの疑いのあるもの 3 例のうち 1 例において脳波で spike や wave を認めた (33.3%)。神経疾患では脳梗塞、脳出血などの脳血管障害が多く、その他、化膿性脳髄膜炎後の脳膿瘍による持続性植物状態や、悪性腫瘍の髄膜転移があったが、脳波の徐波化など非特異的变化を示したものは 15 例中 13 例であった (86.7%)。

睡眠時無呼吸症候群の疑いでポリグラフを行ったもののうち 15 例中 9 例に睡眠時無呼吸症候群が見られた (60.0%)。また、ナルコレプシーの症例が 1 例認められた。

不整脈のうち洞機能不全症候群やブロックによる脳波の異常は 5 例中 1 例に認められた (20%)。また、ペースメーカー植え込み後の 4 例中 3 例 (75%) に深睡眠の増加、軽睡眠の減少という睡眠の質の改善が見られた。

2) 睡眠構築

正常若年者、中年者および虚血性心疾患群における睡眠の 4 段階別の時間およびその占める割合を表 4 にしめす。虚血性心疾患群では正常若年者に比し深睡眠

が、正常中年者に比し REM 睡眠時間が有意に低下していた。REM 潜時 (入眠後最初の stage 2 出現より REM 睡眠が出現するまでの時間)、途中覚醒時間も長い傾向を示したが有意ではなかった。

3) 睡眠段階と呼吸数、心拍数、時系列解析による心拍変動性の関係

3 群の各睡眠段階における呼吸数、心拍数、心拍変動係数を表 5、図 2 にまとめた。

呼吸数は虚血性心疾患群と正常若年群、正常中年群の間で差はなかった。

心拍数は虚血性心疾患群では REM 睡眠で最も低下した ($55.6 \pm 8.4/\text{min}$)。すべての睡眠段階で正常若年群、正常中年群に比し低値を示したが有意差は見られなかった。

RR50 は虚血性心疾患群で正常群に比し有意に低下していた。正常若年群では、他の 2 群に比し覚醒時 $14.8 \pm 5.8/\text{min}$ と低値であり、軽睡眠で $18.3 \pm 6.1/\text{min}$ と高値であった。正常中年群では正常若年群に比し覚醒時も低下していたが、睡眠中は正常若年群に比しさらに低下する傾向を示した。さらに、虚血性心疾患群は REM 睡眠で高値 ($4.4 \pm 4.3/\text{min}$)、深睡眠で低値 ($3.2 \pm 2.5/\text{min}$) であった。CV 値は RR50 と同様の变化を示した。

4) FFT スペクトルの LF, HF 値および L/H 比の結果

図 3 に睡眠段階移行期も含めた一夜の 5 分毎の全ス

Table 4 Characteristics of sleep structure

	young subjects (n=9)	middle-aged subjects (n=8)	IHD (n=7)	Y vs. M	p-value Y vs. IHD	M vs. IHD
TST(min)	463.1 $\pm$ 58.9	453.3 $\pm$ 76.0	361.7 $\pm$ 133.6	NS	NS	NS
ST 2(min)	170.9 $\pm$ 46.8	187.3 $\pm$ 49.3	160.4 $\pm$ 98.8	NS	NS	NS
SWS(min)	120.9 $\pm$ 40.6	105.1 $\pm$ 44.0	79.1 $\pm$ 25.3*	NS	$p < 0.05$	NS
REM(min)	123.6 $\pm$ 29.7	112.8 $\pm$ 16.5	63.6 $\pm$ 23.6**	NS	$p < 0.01$	$p < 0.01$
% ST 2(%)	36.8 $\pm$ 8.1	41.1 $\pm$ 5.9	41.0 $\pm$ 13.6	NS	NS	NS
% SWS(%)	26.0 $\pm$ 7.6	22.9 $\pm$ 8.1	22.9 $\pm$ 6.4	NS	NS	NS
% REM(%)	26.4 $\pm$ 5.0	25.0 $\pm$ 2.5	18.1 $\pm$ 7.1	NS	NS	NS
SL(min)	26.2 $\pm$ 28.6	33.5 $\pm$ 18.0	17.6 $\pm$ 13.7	NS	NS	NS
RL(min)	65.6 $\pm$ 27.2	62.6 $\pm$ 19.4	87.3 $\pm$ 79.1	NS	NS	NS
WASO(min)	6.0 $\pm$ 9.3	11.2 $\pm$ 11.0	21.9 $\pm$ 23.7	NS	NS	NS

Mean $\pm$ SD, TST: total sleep time, ST 2: stage 2. SWS: slow wave sleep (stage 3+4), REM: rapid eye movement sleep, SL: sleep latency (time span from bed-rest to stage 2 sleep onset), RL: REM latency (time span from stage 2 sleep onset to REM sleep onset), WASO: wakefulness after sleep onset. Y: young subjects, M: middle-aged subjects, IHD: patients of ischemic heart disease.

*: $p < 0.05$ (Y vs. IHD), **: $p < 0.01$ (Y vs. IHD), *: $p < 0.01$ (M vs. IHD).

ベクトル解析の一例を、図4に睡眠段階毎のパワースペクトルの加算平均曲線の一例を示す。表6と図5は4群のFFT解析におけるLF, HF値, L/H比をまとめたものである。HF, LF値の単位はすべて 1×10^2 BPM²/Hzであるため、以下省略した。

正常若年群ではLF値は覚醒時15.9と高く睡眠中ではREM睡眠で13.0、深睡眠では10.0であった。HF値は軽睡眠(9.8 $\pm$ 4.6)、深睡眠(9.8 $\pm$ 6.3)で高

く、覚醒, REM睡眠で低下した。L/HはLF値と同様の变化を示した。

正常中年群ではLF値は覚醒時に高く(18.0 $\pm$ 16.2)軽睡眠で急激な低下を示し(8.6 $\pm$ 2.8)、深睡眠を経て(6.9 $\pm$ 3.6)、REM睡眠で再び急な上昇(12.1 $\pm$ 4.0)を示した。一方HF値は睡眠中は正常若年群と正常中年群は同様の経過であるが覚醒時には大であった。L/HはREM睡眠でのLF値の上昇, HF値の低下によ

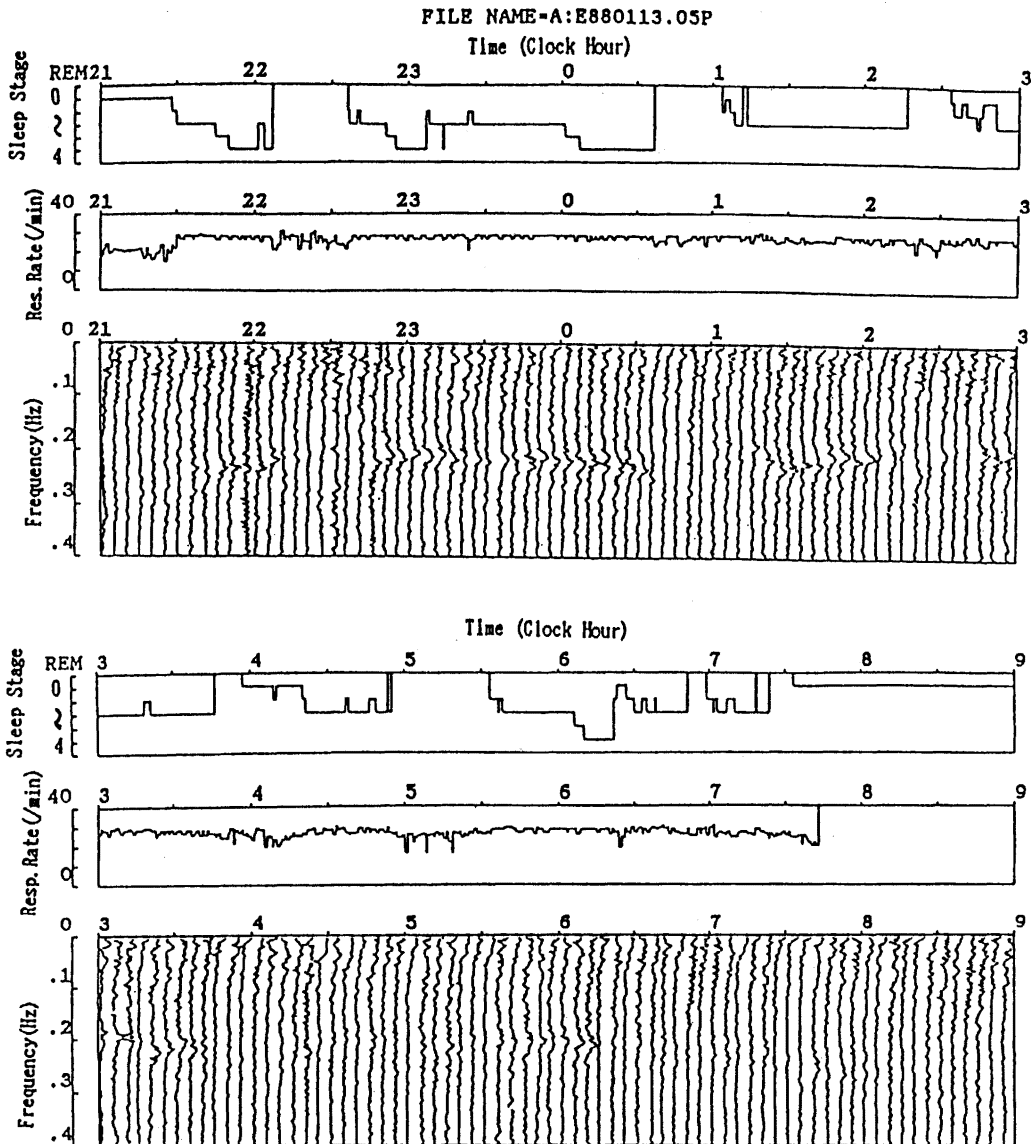


Fig. 3 The illustration of sleep stage, respiratory rate and FFT power spectra of 53-years old normal male over a night. Spectral analyses were done every 5-minutes in such a case. Respiratory peak of FFT power spectra and respiratory rate were changed with different sleep stage.

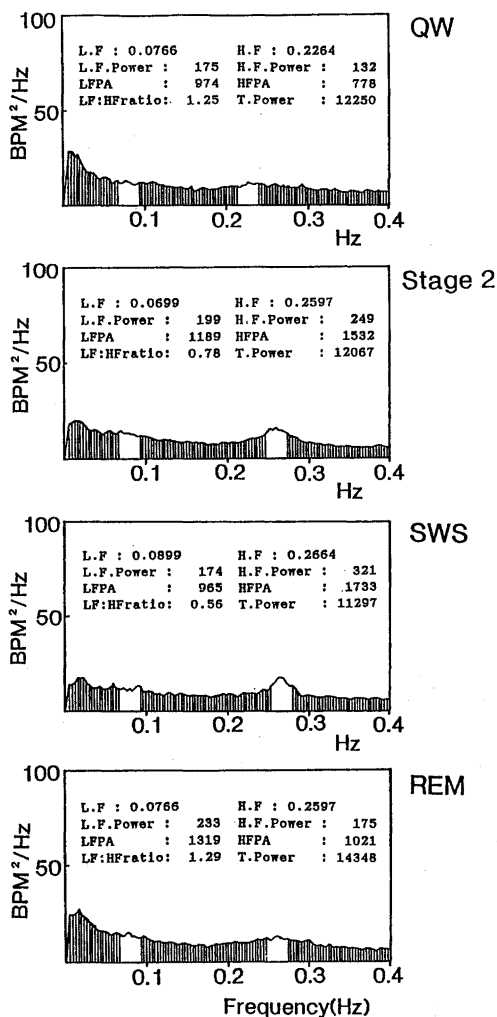


Fig. 4 The arithmetic average of power spectra in each sleep stage in a normal middle-aged subject. Respiratory peak in power spectra was most prominent in slow wave sleep (SWS). L.F. : frequency of the highest power (peak power) in the low frequency area (0.07-0.09); H.F. : frequency of the highest power in the high frequency area (0.15-0.4); L.F. Power : peak power in the low frequency area; H.F. Power : peak power in the high frequency area; LFPA : power of the low frequency area; HFFA : power of the high frequency area; LF:HF ratio: the ratio of the low frequency to high frequency area; T. Power : total spectral power below 0.4 Hz; QW : quiet wakefulness; SWS : slow wave sleep; REM : rapid eye movement sleep.

り急激な上昇を示した。虚血性心疾患群の LF 値は、睡眠時に低下が見られ（軽睡眠： 6.3 ± 2.8 ，深睡眠： 4.9 ± 4.0 ），とくに REM 睡眠では著しく低下した（ 6.1 ± 3.2 ）。また，HF 値の睡眠段階による変化は LF 値の変化と同様の傾向を示した。REM 睡眠での L/H は正常中年群に比べ有意に低下した。（正常中年群： 2.35 ± 1.03 vs，虚血性心疾患群： 1.08 ± 0.30 ， $p < 0.05$ ）

5) $1/f^\alpha$ ゆらぎの slope の分析 (表 7, 図 8)

図 6 に正常例，図 7 に心筋梗塞例の $1/f^\alpha$ ゆらぎ解析の実例を示す。

3 群ともに，0.15 Hz 未満では -0.6 ~ -0.9 の傾きとなり，傾きの大きい順では REM 睡眠 > 軽睡眠 > 深睡眠であった。正常若年群では 0.15 Hz 以上の傾きが軽睡眠，REM 睡眠で -1.0 以下と急峻であったが，正常中年群の 0.15 Hz 以上の傾きは緩徐であった。さらに，虚血性心疾患群では正常中年群に比し軽睡眠で -0.404 ± 0.280 ($p < 0.01$)，REM 睡眠で -0.294 ± 0.368 ($p < 0.05$) と有意に低下していた。図 7 に示した REM 睡眠の傾きが -1.479 (0.15 Hz 未満)，+0.181 (0.15 Hz 以上) と異常を示した 1 例は左心不全で急死した。

考 察

1) 携帯型連続 24 時間ポリグラフィックモニタリングの有用性と問題点

本法は，てんかんの診断率として 33.3%，睡眠時無呼吸症候群の診断率として 60% を示し，またペースメーカー植え込み後の睡眠構築の改善 (75%) など種々の病態の診断に有用であった。

その臨床的意義としては，第一に生体の種々の情報を一台の機器で記録できるということである。ポリグラフ記録により脳-心，肺疾患の関連性の解明や病態把握を試みた報告もあるが³¹²⁾，Terrence ら⁵⁰⁾ はてんかんやそれを疑われる患者の夜間突然死の原因の検索が脳波だけでは不十分であることを指摘した。また，Beauregard ら⁹⁾ は意識消失発作の患者のうち神経系疾患によると思われたが実際は循環器系疾患であったものが 15.4%，また循環器系の原因によると思われたが，実際は脳波異常が見られたものが 26.3% であり，脳波と心電図との同時記録は失神の原因の診断に有用と報告した。このように睡眠時無呼吸症候群の鑑別¹⁸⁾や夜間突然死の原因の解明や治療の選択において有用である。

第二に，患者を入院させることなく自宅での記録が

Table 6 Changes of heart rate spectral values in each stages during sleep

		young subjects (n=9)	middle-aged subjects (n=8)	IHD patients (n=7)	Y vs. M	p-value Y vs. IHD	M vs. IHD
QW	LF	15.9±5.9	18.0±16.2	16.7±13.9	NS	NS	NS
	HF	8.2±2.7	15.1±17.0	15.8±12.9	NS	NS	NS
	L/H	2.00±0.92	1.52±0.60	1.16±0.23	NS	NS	NS
ST 2	LF	11.4±3.4	8.6±2.8	6.3±2.8*	NS	p<0.05	NS
	HF	9.8±4.6	7.4±4.4	5.4±2.5	NS	NS	NS
	L/H	1.27±0.42	1.39±0.51	1.22±0.31	NS	NS	NS
SWS	LF	10.0±3.0	6.9±3.6	4.9±4.0*	NS	p<0.05	NS
	HF	9.8±6.3	7.1±5.4	4.3±3.6	NS	NS	NS
	L/H	1.24±0.62	0.97±0.36	0.97±0.13	NS	NS	NS
REM	LF	13.0±3.9	12.1±4.0	6.1±3.2**	NS	p<0.05	p<0.05
	HF	8.7±3.2	6.5±3.8	5.7±2.6	NS	NS	NS
	L/H	1.58±0.50	2.35±1.03	1.08±0.30**	NS	p<0.05	p<0.05

mean±SD

QW: quiet wakefulness, ST 2: stage 2, SWS: slow wave sleep, REM: rapid eye movement sleep, Y: young subjects. M: middle-aged subjects, IHD: ischemic heart disease, LF: power of low frequency area. HF: power of high frequency area, L/H: L/H ratio.

The values of LF and HF are $1 \times 10^2 \text{ BPM}^2/\text{Hz}$. *: $p < 0.05$ (Y vs. IHD). **: $p < 0.05$ (M vs. IHD).

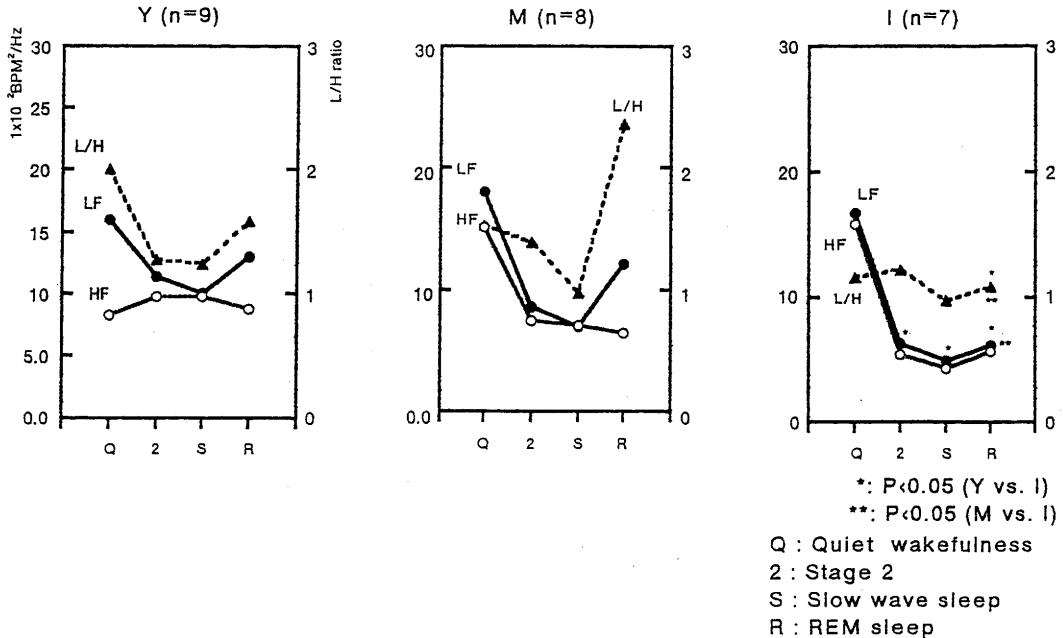


Fig. 5 The average power ($1 \times 10^2 \text{ BPM}^2/\text{Hz}$) of heart rate spectral analysis in young, middle-aged subjects and patients with ischemic heart disease (IHD) in each sleep stage. The LF power and L/H ratio of IHD patients are decreased significantly in REM sleep. Y: normal young subjects; M: normal middle-aged subjects; I: IHD patients; Q: quiet wakefulness; 2: stage 2; S: slow wave sleep; R: rapid eye movement sleep.

E900314

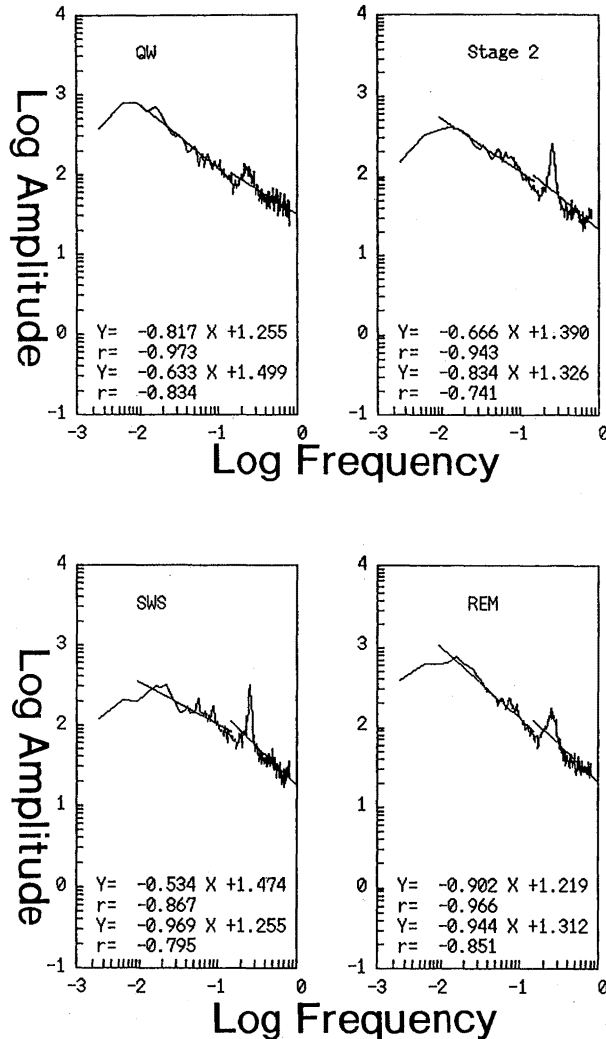


Fig. 6 The $1/f^x$ fluctuations of the FFT power spectra in each sleep stage in a healthy middle-aged female. Ordinate and abscissa show a logarithmic scale. The $1/f^x$ slope was calculated below 0.15 Hz and above 0.15 Hz separately.

可能なため、より自然な日常に近い状態の睡眠を得ることができることである。Sewitch らは⁴⁶⁾、テレメトリーシステムと Medilog 9000 を比較し Medilog 9000 の方が睡眠潜時（就寝後 stage 2 が出現するまでの時間）が長いとしているが、被検者にとっては、夜通しの監視をせずに済む利点がある。

第三に、ペースメーカー植え込み後の QOL 評価の指標として睡眠構築検討の有用性が示されたことである³⁾。

携帯型ポリグラフ記録の問題点としては種々のもの

があげられる。まず、検者にとり装着および記録の解析に非常に手間がかかることである。また、装着中に機器の故障や電極接触不良があっても、入院以外は確認して調整することができない。被検者自身、装着時の見かけの悪さを訴えるものもある。本研究では装着による睡眠障害は Hoelscher ら²³⁾の報告した 9% より少なく 7.3% であった。睡眠障害は神経質な患者や高齢者に多かった。今後これらの問題の解決のため、機器の軽量化、電極・コードの改良、解析機の改良・操作性の向上が重要である。さらに体温・血圧、動脈

E911129

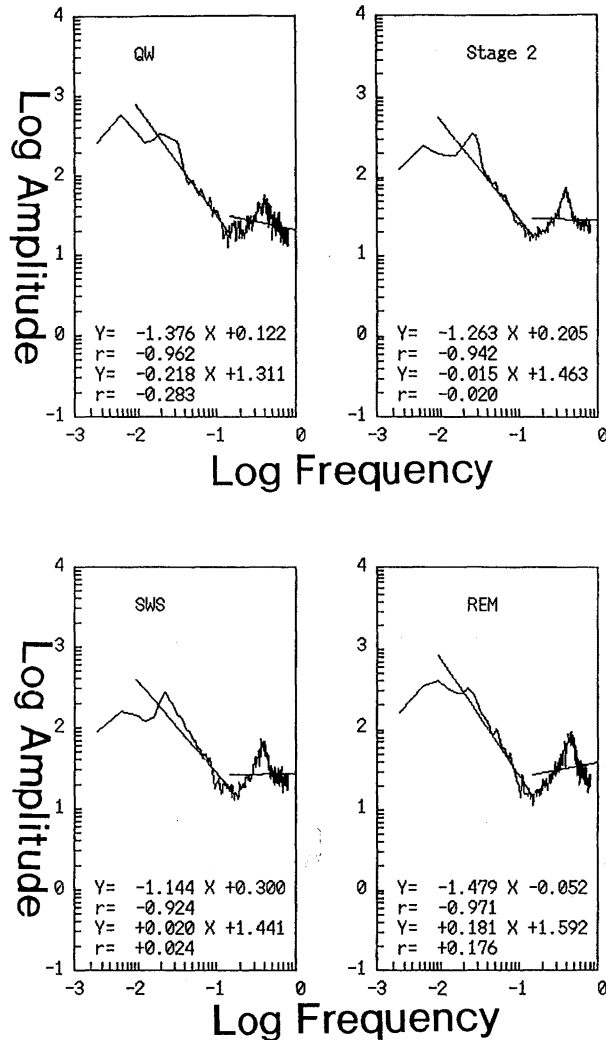


Fig. 7 The 1/f^α fluctuations of the FFT power spectra in a patient with old myocardial infarction. The slope above 0.15 Hz was positive in SWS and REM.

血酸素分圧などのモニタリングも可能な携帯型ポリグラフの開発が望まれる。

2) 虚血性心疾患における睡眠構築の異常

本研究において虚血性心疾患群の深睡眠、REM睡眠の減少が示された。これは虚血性心疾患患者の睡眠の質の低下を示唆する。しかし、虚血性心疾患患者の睡眠構築についての報告は少なく⁵²⁾今後の検討が必要である。

3) 心拍数、呼吸数の変化

本研究においては心拍数・呼吸数が覚醒時に高く、睡眠時に低いことは、3群に共通していた。虚血性心

疾患患者は正常若年、中年群に比し、心拍数が低い傾向を示した。睡眠による心拍数・呼吸数の低下については、覚醒時の交感神経活動亢進、睡眠時での交感神経活動低下および迷走神経活動亢進によるものが多い⁵¹⁾³⁾⁴⁸⁾。睡眠段階による比較では、Khatri²⁷⁾らはREM睡眠での心拍数増加を報告しているが、本研究では3群ともに深睡眠に比較してREM睡眠での心拍数低下を認めた。また、non REM睡眠における呼吸数の低下はKriegerらの結果と一致する⁵¹⁾。

ポリソムノグラフ装着による睡眠中にしばしば呼吸の短時間停止を繰り返すことが認められ、このような

Table 7 Slopes of 1/f fluctuations

		young subjects (n=9)	middle-aged subjects (n=8)	IHD patients (n=7)	p-value		
					Y vs. M	Y vs. IHD	M vs. IHD
QW	<0.15 Hz	-0.618±0.128	-0.808±0.328	-0.640±0.444	NS	NS	NS
	≥0.15 Hz	-0.794±0.373	-0.530±0.279	-0.260±0.243	NS	NS	NS
ST 2	<0.15 Hz	-0.788±0.188	-0.858±0.219	-0.819±0.304	NS	NS	NS
	≥0.15 Hz	-1.02±0.301	-0.849±0.183	-0.404±0.280*	NS	p<0.01	NS
SWS	<0.15 Hz	-0.760±0.173	-0.749±0.103	-0.787±0.356	NS	NS	NS
	≥0.15 Hz	-0.907±0.243	-0.807±0.106	-0.505±0.330	NS	NS	NS
REM	<0.15 Hz	-0.808±0.126	-0.991±0.276	-0.941±0.341	NS	NS	NS
	≥0.15 Hz	-1.01±0.257	-0.665±0.291	-0.294±0.368**	NS	p<0.05	NS
Total	<0.15 Hz	-0.789±0.134	-0.228±0.227	-0.680±0.360	NS	NS	NS
	≥0.15 Hz	-0.973±0.251	-0.626±0.255	-0.228±0.130*	NS	p<0.01	NS

Mean±SD. The values are $\log_{10}$ (BPM²/Hz)².

QW: quiet wakefulness. ST2: stage 2, SWS: slow wave sleep, REM: rapid eye movement sleep. Total: The mean value of QW, ST2, SWS and REM. Y: young subjects. M: middle-aged subjects. IHD: patients of ischemic heart disease. *: p<0.01, **: p<0.05.

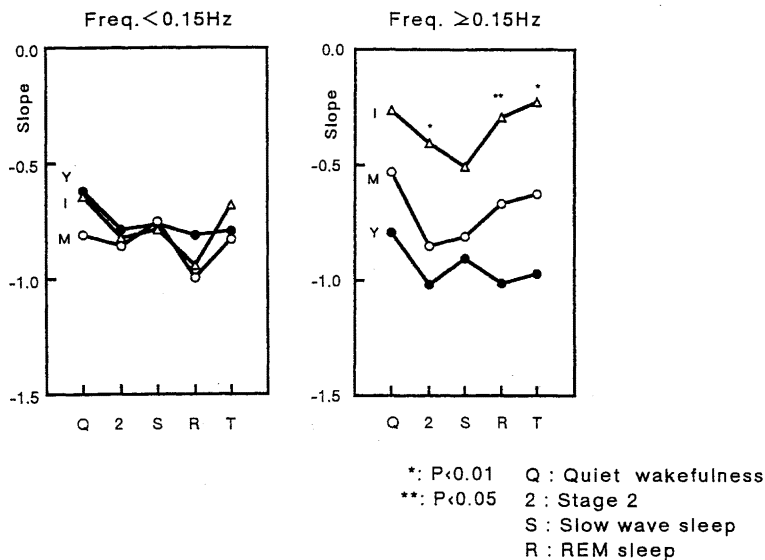


Fig. 8 The average of $1/f^x$ slopes of the FFT power spectra in young, middle-aged subjects and IHD patients in each sleep stage. Above 0.15 Hz, the slopes of IHD patients were less than those of another two groups. Q: quiet wakefulness; 2: stage 2; S: slow wave sleep; R: rapid eye sleep; T: total power of sleep.

無呼吸を呈する症例には高血圧症や心肥大がよく合併し睡眠時無呼吸として近年注目されている病態がある。Guilleminault ら¹⁸⁾は10秒以上の換気停止するエピソードが7時間の夜間睡眠中に30回以上起こり、かつREM睡眠だけではなくnon REM睡眠中にもおこるものを睡眠時無呼吸症候群と定義した。本研究ではこ

の定義に合致する者は虚血群に1名に見られた。しかし、本例では覚醒時にも市丸ら²⁴⁾の報告したULFA (ultra-low-frequency area) にpeakを持つCheyne-Stokes呼吸を呈し、純粋な意味での睡眠時無呼吸症候群ではなかった。

4) 心拍変動係数から見た自律神経機能の変化—とくに迷走神経の機能の評価—

1973年 Wheeler と Watkins⁵¹⁾ は呼吸による心電図 RR 間隔の変動が自律神経機能、とくに迷走神経活動を反映すると報告した。すなわち、心電図 RR 間隔の呼吸性変動が糖尿病患者で低下していること、この変動は硫酸アトロピン投与による副交感神経遮断により消失するが、 β 遮断剤であるプロプラノロールではまったく影響を受けないことから、心拍の呼吸性変動は主に迷走神経心臓枝の遠心性活動に強く依存すると考えた。一方、田中らはこの変動は低圧系の心肺圧受容体、迷走神経求心路、自律神経中枢、迷走神経遠心路からなる反射弓の機能の影響を受けることから、直ちに副交感神経活動の評価法として活用することは困難と報告した⁴⁹⁾。しかし、影山ら²⁶⁾、Ewing ら¹⁶⁾ は、RR 間隔の時系列解析による独自の指標を考察し、主に非侵襲的であり定量的であることから、その有用性について報告している。影山らは糖尿病性神経障害を有する患者の CV 値は低下し、これは迷走神経遠心路の障害を表すとした。また、生理的加齢においても 40 歳代では 10-30 歳代に比べ有意に低下すると報告した²⁸⁾。同様に、Ewing らの報告では RR50 は正常者に比較し糖尿病性神経症のある患者では有意に低下し 1 時間の RR50 は 5 以下になるとした¹⁶⁾。

睡眠時の心拍変動性について、Zemaityte ら⁵⁵⁾ REM 睡眠での心拍変動性は他の睡眠状態より上昇するとしている。この理由として迷走神経活動は non REM 睡眠時よりも軽度低下するが、交感神経活動亢進は一過性の心拍数増加をきたすのみで REM 睡眠時間における全般的な心拍変動性の低下として表れないためと述べた。基礎的には、Baust ら⁸⁾ の猫の研究がある。彼らは除神経心で交感神経、迷走神経機能を分離して調べ、synchronized sleep 時 (人間の REM 睡眠に相当すると考えられる。) の phasic な心拍数の増加は心臓副交感神経中枢の阻害により起こり、desynchronized sleep 時 (人間の non REM 睡眠) の tonic な心拍数低下は交感神経刺激の低下によるとしている。つまり、non REM 睡眠での交感神経活動低下、REM 睡眠での迷走神経活動低下を示した。

本研究での CV 値は REM 睡眠で高く Zemaityte らの報告と一致した⁵⁵⁾。正常者では RR50 は REM 睡眠と non REM 睡眠との間に大きな違いはなかったが、加齢による心拍変動性の低下が明らかであった。児玉らは 20-30 歳代では覚醒時に比較し RR50 が睡眠時有意に上昇するが、40 歳代では睡眠-覚醒の変化が見ら

れなかったとしている³⁰⁾。Myers らは心拍変動性の周波数分析との関連から CV 値と RR50 の信頼性の比較をおこなっているが、RR50 はスペクトル解析における 0.25 Hz から 0.35 Hz の領域の変化をより良く反映することから、夜間突然死の診断には RR50 の低下が有用であるとした³⁸⁾。本研究では虚血性心疾患による病的な心拍変動性の低下は CV 値より RR50 で強く、虚血性心疾患において睡眠時に迷走神経活動低下があることが示唆された。

5) 心拍スペクトル解析による自律神経機能評価—虚血性心疾患患者の変化について—

心拍スペクトル解析において通常 0.04 Hz-0.15 Hz の低周波成分 (LF) は迷走神経で修飾された交感神経活動を反映し、0.15 Hz-0.4 Hz の高周波成分 (HF) は迷走神経活動を純粹に示すものとされる。これは Akselrod らのイヌの心拍スペクトルの研究では副交感神経遮断剤のグリコピロレイトにより高周波成分の消失がおこるが、低周波成分もわずかに低下すること、また交感神経遮断剤プロプラノロールによっては高周波成分は変化なく低周波成分は低下することから証明されている⁴⁾。また、Pomeranz らは 8 名の健康若年男性に対し体位変換と薬物負荷による心拍スペクトルの変化を調べ、ヒトにも同様の結果が見られたが副交感神経遮断剤アトロピン投与よりも立位による高周波成分消失が強かったとした⁴¹⁾。また、L/H 比は LF 値に比しより交感神経活動を強く表しているものと考えられている⁵³⁾。本研究での HF 値の範囲は HF 値が呼吸数により変化し、睡眠中は呼吸調整ができないため、呼吸性 peak の変動をふまえて決定するようにした。また、LF 値の範囲については 0.09 Hz-0.15 Hz を mid frequency area として LF と分離し、baroreceptor reflex によるものとする考えもあり⁴⁾、本研究では 0.07-0.09 Hz という範囲に定義した。

FFT 法により心拍スペクトル解析を行った結果、正常若年群で覚醒時と REM 睡眠時には交感神経活動の亢進が、non-REM 睡眠時には迷走神経活動の亢進が見られることが示された。正常若年群では睡眠段階による LF 値と HF 値は独立した変化を示すことが明らかである。

本研究において、正常若年群で L/H 比は LF 値と同様に変化し、いずれも交感神経活動を示すものと思われた。一方、正常中年者は若年に比べ、睡眠時の全般的なスペクトルパワーの低下をみたが、覚醒時の HF 値は正常若年群に比し高値を示した。軽睡眠や REM 睡眠での L/H 比の軽度増加は加齢による生理的な交

感神経活動亢進を示すものと推測された。

虚血性心疾患群のパワースペクトル値の変化は特徴的であり、LF 値・HF 値ともに覚醒時に最も高く、睡眠中は低下が著しく、交感-迷走神経活動が相似した変化を示した。とくに REM 睡眠での L/H 比低下は正常中年者に比し有意であり交感神経活動低下の存在を示唆している。

虚血性心疾患患者の心拍変動性と予後との関係については数多くの報告がある。1987 年 Kleiger ら²⁸⁾ は心拍変動性が急性心筋梗塞の長期生存率の予測に有用であることを示した。すなわち心拍変動性が低いものほど死亡率が高く、これは心拍変動性の低下が迷走神経活動低下ひいては交感神経活動亢進に関与し心室細動などの致死性不整脈を引き起こす可能性の高いことを示唆した。その後、Lombardi²⁹⁾ らは急性心筋梗塞患者について、スペクトル解析による心拍変動性の変化から自律神経の機能回復過程の検討をおこなった。つまり、急性心筋梗塞発症 2 週間後には交感神経優位であり、迷走神経回復や交感神経-迷走神経相互関係の回復は遅れることを示した。また 1990 年、早野ら²⁰⁾ は冠動脈疾患患者をその罹患冠動脈の数により分類し、心電図の RR 間隔を最大エントロピー法でスペクトル解析した。そして、多枝病変患者には迷走神経機能の障害がみられることを報告した。Pagani ら⁴⁰⁾ は心筋梗塞後 1 カ月の患者に対し、精神的ストレスによる自律神経反応の変化について検討し、正常人に見られる LF 値の増加が患者では欠如していることを指摘した。以上、急性心筋梗塞発症早期では交感神経活動亢進、慢性期には迷走神経活動低下がみられるとする文献は多い。

血液生化学的にも、交感神経活動亢進の指標として、1969 年 McDonald らが急性心筋梗塞・患者の血清カテコラミン増加を報告した³⁶⁾。Matsuo らは虚血心筋において交感神経受容体が増加することを示している³⁵⁾。心臓における交感神経受容体は主に α_1 と β_1 であるが、 α_1 受容体への刺激は細胞内への Ca^{++} イオン流入を増加させ、 β_1 受容体への刺激は cyclic AMP の産生を増加させる。これは、虚血という侵襲に対し受容体数を増加させ、カテコラミンの効果を最大限発揮することによって、障害された虚血部の機能維持に役立てようとする合目的反応と考えられる。一方、cyclic AMP 増加による致死性不整脈の増加、細胞内 Ca^{++} 増加による過収縮・細胞障害の増強も起こり得る。さらに、林ら²¹⁾ は電気生理学的検討から、心筋虚血の早期において虚血部の受容体増加が交感神経機能の維持に

働くことを報告している。急性期に交感神経受容体を増加させて心機能を保ち、同時に心筋障害を進め、ついには心筋細胞自体や受容体の疲弊を生じると考えられる。

心筋梗塞発症後数か月では急激な迷走神経活動低下と交感神経活動亢進、ゆっくりとした迷走神経活動の回復を示すデータが多いが、数年の単位での梗塞患者の死亡率や死亡原因を自律神経機能の変化から調べたものは少ない。1992 年 Bigger ら¹⁰⁾ は、急性心筋梗塞発症後 2 週間から 4 年間の長期にわたる生存率についてホルター心電図により検討し、死の予測値としてスペクトル解析における ULF 値 (ultra low frequency power: $<0.0033\text{Hz}$)、VLF 値 (very low frequency power: $0.0033\text{--}0.04\text{Hz}$) の低下が、不整脈死には VLF 値の低下が有用であると報告し、大量のデータのスペクトル解析により信頼性を高め、LF 値の予後推測における有用性を強調している。しかし、その機序についての記載はない。本研究において虚血性心疾患患者では、REM 睡眠時、LF 値の低下は有意であり、他の睡眠段階には見られないことが明らかになった。この報告は REM 睡眠での交感神経活動の低下が虚血性心疾患患者の病態に悪影響を与える可能性を示唆している。本研究の虚血群は 4 例が梗塞後 2 カ月以上の前壁梗塞で、3 例が前壁領域の冠動脈の有意狭窄を持つ狭心症であり、迷走神経活動を来たしやす下壁梗塞が含まれていないことから障害動脈の差による影響は否定される。

6) $1/f^x$ ゆらぎの意義

$1/f^x$ ゆらぎは 1982 年小林、武者ら²⁹⁾ が心拍変動のパワースペクトルがその周波数と反比例することから考えだした概念である。1988 年 Saul ら⁴⁴⁾ は長時間連続心電図記録による $1/f^x$ ゆらぎが正常人ではその傾斜は -1.0 に近づき、0.1 Hz 以下の比較的低周波のスペクトルパワーをよく反映しているとした。また、Lipsitz ら³²⁾ は加齢により総スペクトルパワーの低下とくに HF 値の低下が起こるため、全体的に低下し傾斜が強くなると報告し、心拍スペクトル解析における $1/f^x$ ゆらぎの総括的かつ定量的指標としての有用性を強調した。本研究では $1/f^x$ ゆらぎを周波数により 2 つの傾きに分け、その予後診断における有用性を示した。0.15 Hz 未満の低周波部分と 0.15 Hz 以上の高周波部分とに分けることにより、 $1/f^x$ ゆらぎの最も有用とされる 0.1 Hz 以下と呼吸性 peak の現れる 0.15 Hz 以上を区別して考えることができた。

0.15 Hz 未満の低周波域では、全群の $1/f^x$ は REM

睡眠で最も急峻で深睡眠ではなだらかになり、交感神経活動の亢進した状態を示した。

さらに、0.15 Hz 以上の高周波域の $1/f^\alpha$ の変化は特徴的で、正常若年群では 0.25 Hz 付近の呼吸性 peak が明らかなものは slope は -1.0 前後であるのに、正常中年群の REM 睡眠においては呼吸性 peak が低下し、slope は緩徐化した。その説明として虚血性心疾患群の高周波域 $1/f^\alpha$ は、呼吸性 peak の低下や消失が見られたこと、さらに陳旧性心筋梗塞患者の 2 例に 0.4 Hz 近くの peak が出現し、slope が正になったことがあげられる。このうち 1 例は急性左心不全により死亡したが、0.4 Hz 付近の peak は呼吸数の増加 (25/min) による呼吸性 peak のずれであった。この変化は Myers ら³⁸⁾ の報告した突然死患者に見られる 0.4 Hz 付近の peak と一致している。Appel ら⁷⁾ は、 $1/f^\alpha$ ゆらぎの成因や意義はいまだ不明であるとしているが、本研究では 0.15 Hz 以上で正常に比べ虚血性心疾患群では slope の低下を来すこと、一方 0.15 Hz 以下では差がないことを明らかにした。

以上、心拍数、呼吸数、心拍変動係数、心拍スペクトル解析、 $1/f^\alpha$ ゆらぎから睡眠時の自律神経機能の変化を検討した。その結果これらの指標を総合的に判断することにより加齢、病態時における自律神経機能を詳細に評価できることが明らかとなった。

総 括

109 例に対して携帯型連続 24 時間ポリグラフィックモニタリングを行い、診断率、自律神経機能評価について検討し次の結果を得た。

1. 109 例にポリグラフィックモニタリングを行い、てんかんは 33.3 % の診断率であった。神経疾患では 15 例中 13 例に脳波異常を認めた (86.7 %)。睡眠時無呼吸症候群の診断率は 60 % であった。洞機能不全症候群、ブロックによる脳波異常は 20 % であった。ペースメーカー植え込み後の QOL 改善 (睡眠の質の改善) が 75 % に見られた。

2. 睡眠構築については、虚血性心疾患患者では正常に比し深睡眠時間の減少 (正常若年者群 120.9 ± 40.6 min vs. 虚血性心疾患群 79.1 ± 25.3 min, $p < 0.05$)、REM 睡眠時間の減少が認められた。(正常若年者群 123.6 ± 29.7 min vs. 虚血性心疾患群 63.6 ± 23.6 min, $p < 0.01$; 正常中年者群 112.8 ± 16.5 min vs. 虚血性心疾患群 63.6 ± 23.6 min, $p < 0.01$)

3. 心拍変動係数の時系列解析や心拍変動性スペクトル解析を行ったところ、虚血性心疾患患者では正常に

比し全睡眠段階での RR50 の低下 (SWS 3.2 ± 2.5 /min, $p < 0.05$; QW 4.0 ± 1.4 /min, REM 4.4 ± 4.3 /min, $p < 0.01$; ST2 3.8 ± 3.0 /min, $p < 0.001$)、REM 睡眠時の CV 値の低下が見られた ($2.8 \pm 0.7\%$, $p < 0.01$)。また、正常に比し全睡眠段階での HF power の低下傾向がみられ、虚血性心疾患患者の睡眠時の副交感神経活動の低下が示唆された。さらに、正常若年者に比し LF power の低下、正常中年者に比し REM 睡眠での LF power の低下と (6.1 ± 3.2 vs. 12.1 ± 4.1 , $p < 0.05$)、L/H 比の低下がみられ (1.08 ± 0.30 vs. 2.35 ± 1.03 , $p < 0.05$)、REM 睡眠における交感神経活動低下の可能性が示唆された。

$4.1/f^\alpha$ ゆらぎは正常に比し、虚血性心疾患患者では 0.15 Hz 以上の高周波領域にて、stage 2 および (-0.849 ± 0.183 vs. -0.404 ± 0.280 , $p < 0.01$)、REM 睡眠で低下した (-0.665 ± 0.291 vs. -0.294 ± 0.368 , $p < 0.05$)。

上記の成績は日常生活でのポリグラフィックモニタリングが、虚血性疾患患者の自律神経機能の評価に有用であることを示唆する。

稿を終えるにあたりご指導、ご校閲賜りました九州大学生体防御医学研究所気候内科矢永尚士教授に深く感謝いたします。貴重なご助言をいただきました獨協医科大学神経内科市丸雄平助教授、東京女子医科大学第二病院内科 I 大塚邦明助教授に深謝致します。また、ご協力いただいた気候内科医局の諸先生方に深謝いたします。本研究にあたり種々のご援助、ご協力をいただいた九州大学生体防御医学研究所人工気象室の佐藤義則氏に深謝いたします。また、本研究を補助して頂きました気候内科研究助手小幡寿美子さん、真下こずえさん、加藤由紀子さんに厚くお礼申し上げます。

なお、本論文の一部は第 8 回日本心電学会学術集会 (東京)、第 8 回日本心臓ペースング学会 (札幌)、第 5 回国際ホルター学会 (米国) において発表した。

文 献

1) 足立みちる, 児玉泰幸, 佐藤義則, 矢永尚士: 携帯型 24 時間ポリグラフィックモニタリングの有用性-睡眠時の迷走神経機能評価-. JPN J Electrocardiology 10: 329-335, 1990.

2) 足立みちる, 佐藤義則, 矢永尚士: 心拍変動性による自律神経機能評価-携帯型 24 時間ポリグラフィックモニタリングによる検討-. JPN J Electrocardiology 12: 24-31, 1992.

3) Adachi M, Hata Y, Satoh Y and Yanaga T: Two cases of the improvement on sleep structure

after pacemaker implantation. *PACE* 16: 1618, 1993.

4) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC and Cohen RJ: Power spectral analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213: 220-222, 1981.

5) Aldredge JL and Welch AJ: Variations of heart rate during sleep as a function of the sleep cycle. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 35: 193-198, 1973.

6) Angelone A and Coulter NA: Respiratory sinus arrhythmia: a frequency dependent phenomenon. *J Appl Physiol* 19: 479-482, 1964.

7) Appel ML, Berger RD, Saul JF, Smith JM and Cohen RJ: Beat to beat variability in cardiovascular variables: Noise or music? *J Am Coll Cardiol* 14: 1139-1148, 1989.

8) Baust W and Bohnert B: The regulation of heart rate during sleep. *Exp. Brain Res* 7: 169-180, 1969.

9) Beauregard LM, Fabiszewski R, Black C, Lightfoot B, Schraeder PL, Toly T and Waxman HL: Combined ambulatory electroencephalographic and electrocardiographic recordings for evaluation of syncope. *Am J Cardiol* 68: 1067-1072, 1991.

10) Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE and Rottman JN: Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 85: 164-171, 1992.

11) Bond CW, Bohs C and Ebey JJ: Rhythmic heart rate variability (sinus arrhythmia) related to stages of sleep. *Conditional Reflex* 8: 98-107, 1973.

12) Bridgers SL, Wade PB, Whicker LR and Ebersole JS: Cassette EEG monitoring in the evaluation of syncope. *J Ambulatory Monitoring* 3: 1-4, 1990.

13) Burdick JA, Brinton G, Goldstein L and Laszlo M: Heart rate variability in sleep and wakefulness. *Cardiology* 55: 79-83, 1970.

14) Campbell SS, Gillin JC, Kripke DF, Erikson P and Clopton P: Gender difference in the circadian temperature rhythms of healthy elderly subjects: relationships to sleep quality. *Sleep* 12: 529-536, 1989.

15) Cooley JW and Turkey JW: An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of Computation* 19: 297-301, 1965.

16) Ewing DJ, Neilson JM and Travis P: New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 52: 396-402, 1984.

17) Fulran R, Guzzetti S and Crivellaro W: Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 81: 537-547, 1990.

18) Guilleminault C, Hoed J and Mitler MM: *Sleep Apnea Syndrome*. First. ed. ppl-12. Alan R. Liss Inc, New York, 1978.

19) Hata Y, Ichimaru Y, Kodama Y, Adachi M, Sato Y, Yokoi T and Yanaga T: Relationship between circadian rhythm of blood pressure and left ventricular function in hypertensive patient. *Chronobiology: Its role in clinical medicine, general biology and agriculture, Part A*: pp339-345, Wiley-Liss, Inc, 1990.

20) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohta N, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y and Takata K: Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease: Its relation to angiographic severity. *Circulation* 81: 1217-1224, 1990.

21) 林 潤一, 真部秀司, 渡部良夫: 虚血心筋における交感神経受容体の動態と受容体遮断剤の役割. 心臓活動の神経性調節とその病態, pp 115-123, 九州大学出版会, 1987.

22) 日野幹雄: スペクトル解析, 朝倉書店, 1977.

23) Hoelscher TJ, Erwin CW, Marsh GR, Webb MD, Radtke RA and Lininger A: Ambulatory sleep monitoring with the Oxford Medilog 9000: Technical acceptability, patient acceptance, and clinical indications. *Sleep* 10: 606-607, 1987.

24) Ichimaru Y and Yanaga T: Frequency characteristics of the heart rate variability produced by Cheyne-Stokes respiration during 24-hr ambulatory electrocardiographic monitoring. *Computers and Biomedical Research* 22: 225-233, 1989.

25) Inoue K, Miyake S, Kumashiro M, Ogata H and Yoshimura O: Power spectral analysis of heart rate variability in traumatic quadriplegic humans. *Am J Physiol* 258: H1722-1726, 1990.

26) 景山 茂, 持尾聡一郎, 阿部正和: 定量的自律神経機能検査法の提唱-心電図 R-R 間隔の変動係数を用いた非侵襲的検査法-*神経内科* 9: 594-596, 1978.

27) Khatri IM and Freis ED: Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol* 22: 867-873, 1967.

28) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and the MULTI-CENTER POST = INFARCTION RESEARCH GROUP: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59: 256-262, 1987.

29) Kobayashi M and Musha T: 1/f fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans Biomed Eng* 29:

456-457, 1982.

30) 児玉泰幸, 市丸雄平, 矢永尚士: 心拍変動性に対する加齢の影響- RR50 による検討-. 第41回日本自律神経学会総会抄録集 65: 1987.

31) Krieger J, Turlot JC and Mangin P: Breathing during sleep in normal young and elderly subjects: Hypopneas, apneas and correlated factors. *Sleep* 6: 108-120, 1983.

32) Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB and Goldberger AL: Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. *Circulation* 81: 1803-1810, 1990.

33) Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M and Malliani A: Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 60: 1239-1245, 1987.

34) Lopes JM, Tabachnik E and Muller NL: Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol* 54: 773-777, 1983.

35) Matuo R, Hayashi J, Manabe H and Watanabe Y: Effects of hypoxia on beta and alpha adrenergic receptor density in isolated mammalian cardiac myocytes. *J Amer Coll Cardiol* 7: 81A, 1986.

36) McDonald L, Baker C, Bray C, McDonald A and Restieaux N: Plasma catecholamines after cardiac infarction. *Lancet* 2: 1021-1023, 1969.

37) 南 茂夫: 科学計測のための波形データ処理. 1988.

38) Myers GA, Martin GJ, Magid NM, Barnett PS, Schaad JW, Weiss JS, Lesch M and Singer DH: Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: Comparison to other methods. *IEEE Trans Biomed Engineer* 33: 1149-1156, 1986.

39) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S and Malliani A: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research* 59: 178-193, 1986.

40) Pagani M, Mazzuero G, Ferrari A, Liberati D, Cerutti S, Vaitl D, Tavazzi L and Malliani A: Sympathovagal interaction during mental stress. *Circulation* 83 [suppl II]: II-43-II-51, 1991.

41) Pomeranz B, Macaulay RJB and Caudill

MA: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248: H151-H153, 1985.

42) Randall DC, Brown DR, Raisch RM, Yingling JD and Randall WC: SA node parasympathectomy delineates autonomic control of heart rate power spectrum. *Am J Physiol* 260: H985-H988, 1991.

43) Rechtschaffen A and Kales A: A manual of standardized terminology, technique and scoring system for sleep stages of human sleep. Los Angeles: Brain Information Service, Brain Research Institute, University of California, 1968.

44) Saul JP, Albrecht P, Berger RD and Cohen AR: Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Computers in Cardiology* 14: 419-422, 1988.

45) Sayers BM: Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16: 17-32, 1973.

46) Sewitch D and Kupfer D: Polysomnographic telemetry using telediagnostic and Oxford Medilog 9000 system. *Sleep* 8, 288-293, 1985.

47) 島崎 勝, 菊池健次郎, 小早川 洋, 山本真根夫, 工藤千佳, 和田篤志, 坂本孝志, 沢井仁郎, 向博也, 飯村 攻: 本態性高血圧患者の心電図 RR 間隔変動係数について-加齢, 血行動態および交感神経・副腎髄質機能との関連より-. *日老医* 28, 640-645, 1991.

48) 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.

49) 田中信行, 日吉俊紀, 川平和美, 堀切豊: 自律神経活動の調和と病態, ホルモンと臨床 39: 591-600, 1991.

50) Terrence CF, Witsotzey HM and Perper JA: Unexpected unexplained death in epileptic patients. *Neurology* 25: 594-598, 1975.

51) Wheeler T and Watkins PJ: Cardiac denervation in diabetes. *Brit Med J* 4: 584-586, 1973.

52) Williams RL, Kalacan I and Hirsch CJ: Electroencephalography of human sleep. *Clinical Application*. Wiley, 1974.

53) 矢永尚士: ホルター心電図における自律神経機能研究面から. *心電図* 12: 59-66, 1992.

54) 矢永尚士, 西村敏博: 心拍スペクトル解析, 臨床検査 35: 585-590, 1991.

55) Zemaityte D, Varoneckas G and Sokolov E: Heart rhythm control during sleep. *Psychophysiology* 21: 279-289, 1984.

(受付 1995-1-4)