

氏 名 ・ (本籍)	近藤 英明 (長崎県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第 596 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科 ・ 専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Association between Heart Rate Variability, Blood Pressure and Autonomic Activity in Cyclic Alternating Pattern during Sleep. (睡眠中の Cyclic Alternating Pattern における心拍変動, 血圧と自律神経活動との関連性)
論文審査委員	(主査) 教授 長谷川 仁志 (副査) 教授 尾野 恭一 教授 清水 宏明

学位論文内容要旨

Association between Heart Rate Variability, Blood Pressure and Autonomic Activity in Cyclic Alternating Pattern during Sleep.

(睡眠中の Cyclic Alternating Pattern における心拍変動, 血圧と自律神経活動との関連性)

申請者氏名 近藤 英明

研究目的

睡眠中の覚醒反応は睡眠脳波における非同期性の低振幅混合波の出現で特徴付けられる。多くの場合, この覚醒反応は高振幅徐波を含めた同期性の脳波変化を伴う。この脳波上の変化は周期的に観察されることがあり cyclic alternating pattern (CAP) と称されている。CAP において phase A は同期性成分の割合により 3 つの subtype に分類される。健常者では同期性の成分が主体である subtype A1 は睡眠前半の特に深睡眠への移行期から深睡眠にかけて頻発する。Subtype A2, A3 の順に非同期性成分が多くなるが, この 2 つの subtype は深睡眠から REM 睡眠への移行期に多く認められる。CAP は睡眠の安定性, 不安定性をも含む指標としてその生理的意義が明らかにされ各種疾患での睡眠評価に用いられてきている。しかし, CAP における心拍・血圧変動や自律神経活動はこれまで報告されていない。本研究では CAP における自律神経活動を明らかにするためにポリソムノグラフィの際に心電図だけでなく血圧も非侵襲的に測定し, 自律神経活動を評価するため高い時間分解能を有する complex demodulation (CD) 法を用いて心拍変動解析を行った。

研究方法

対象は健常男性大学生 10 名 (年齢平均 21.6 ± 1.1 歳) とした。本研究は, 秋田大学医学部倫理委員会の承認を得て, 被験者へは口頭および文書にて説明を行い, 同意を得た上で行った。脳波は睡眠覚醒段階を判定するための単極誘導に加えて CAP 判定のための双極誘導での記録も行った。サンプリング周波数は 1000Hz とした。血圧は容積脈波法により連続測定した。心拍数, 収縮期血圧の変動は CAP phase A の始まりを基準として各 phase A 開始 15 秒前から 60 秒後までを解析対象とした。心電図 RR 間隔を CD 法で解析し Low Frequency (LF: 0.04 ~ 0.15Hz)、High Frequency (HF: 0.15 ~ 0.4Hz) 成分の変動を連続的に評価した。統計処理は, PASW Statistics 17.02 を用いた。データは中央値 (四分位範囲, もしくは 25% 値 ~ 75% 値) で示した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

研究成績

心拍数は CAP の phase A 開始とともに上昇した。心拍数上昇の中央値は phase A1, A2, および, A3 でそれぞれ 0.64 (-0.30 ~ 1.69), 1.44 (0.02 ~ 3.79), 6.24 (2.53 ~ 10.76) bpm と 3 群間で有意差が認められた ($H = 516.9$, $df = 2$, $P < 0.001$)。心拍数のピークは phase A 開始 4.2 (3.5 ~ 5.4) 秒後に認められた。

血圧は phase A 開始後一過性に低下したのちに次第に上昇した。血圧上昇の中央値は phase A1, A2, および, A3 でそれぞれ 1.23 (-2.04 ~ 5.75), 1.76 (-1.46 ~ 9.32), 12.51 (4.75 ~ 19.94) mmHg と A3 では A1, A2 と比較して有意に高値であった ($H = 201.7$, $df = 2$, $P < 0.001$)。血圧のピークは phase A 開始 8.4 (7.0 ~ 10.3) 秒後に認められた。

LF と HF の振幅の area under the curve (AUC) は phase A 開始前と比較して開始後にはいずれの subtype においても有意に高まっていた ($P < 0.001$)。Phase A 開始後の LF と HF の振幅の AUC は 3 群間で有意差が認められ A3 が最も高値であった (LF:H = 548.3, $df = 2$, $P < 0.001$, HF: H = 398.9, $df = 2$, $P < 0.001$)。

結論

本研究は CAP における心拍・血圧変動と自律神経活動評価のための心拍変動解析を行った初めての報告である。心拍・血圧変動は覚醒反応とスコアリングされる低振幅の速波成分を含む混合波の出現に先立つ同期性の高振幅徐波成分の出現とともに出現していた。血圧上昇は心拍上昇に遅れて認められた。心拍変動解析では低振幅混合波成分が多くなるにつれて LF のみならず HF の振幅は増大していた。今回の結果は睡眠中の同期性徐波の発生に関わる視床-大脳皮質ネットワークと中枢性の自律神経ネットワークの関連性を示唆する。今後, 両者の関連性が明らかとされ睡眠の生理的な意味づけや自律神経系からみた睡眠障害の病態生理が明らかとなることに期待したい。

学位（博士一乙）論文審査結果の要旨

主査： 長谷川 仁志

申請者： 近藤 英明

論文題名： Association between Heart Rate Variability, Blood Pressure and Autonomic Activity in Cyclic Alternating Pattern during Sleep

(睡眠中の Cyclic Alternating Pattern における心拍変動、血圧と自律神経活動との関連性)

要旨：

著者の研究は論文内容要旨に示すように、健常男性大学生10名(年齢平均21.6歳±1.1歳)に対し、睡眠中の覚醒反応として観察される周期性の脳波変化 cyclic alternating pattern (CAP) と、心拍数・血圧の変化および心拍変動との関連を解析したものである。脳波は睡眠覚醒段階を判定するための単極誘導に加えて CAP 判定のための双極誘導にて、血圧は容積脈波法により測定した。心拍数、収縮期血圧の変化は CAP phase A の始まりを基準として各 phase A 開始15秒前から60秒後までを解析、心拍変動は心電図 RR 間隔を complex demodulation (CD) 法で解析している。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明確さは以下の通りである。

1) 斬新さ

CAP において phase A は同期性成分の割合により3つの subtype に分類される。健常者では同期性の成分が主体である subtype A1 は睡眠前半の特に深睡眠への移行期から深睡眠にかけて頻発する。 subtype A2、A3 の順に非同期性成分が多

くなるが、この2つの subtype は深睡眠から REM 睡眠への移行期に多く認められる。CAP は睡眠の安定性, 不安定性をも含む指標としてその生理的意義が明らかにされ各種疾患での睡眠評価に用いられてきているが、CAP における心拍・血圧変動や自律神経活動はこれまで報告されていない。本研究の斬新さは、心拍・血圧変動は覚醒反応とスコアリングされる低振幅の速波成分を含む混合波の出現に先立つ同期性の高振幅除波成分の出現に伴うこと、血圧上昇は心拍上昇に遅れて認められたこと、さらに心拍変動解析では低振幅混合波成分が多くなるにつれて Low Frequency (LF:0.04~0.15Hz)のみならず High Frequency (HF:0.150.4Hz)の振幅が増大するといった CAP における心拍・血圧の変化や心拍変動（自律神経活動）をはじめで見出したことにある。

2) 重要性

前述の結果は、睡眠中の同期性除波の発生に関わる視床-大脳皮質ネットワークと中枢性の自律神経ネットワークの関連性を示唆している。今後、両者の関連性や睡眠の生理的な意味づけ、自律神経系からみた睡眠障害の病態生理解明の基盤となる重要な研究であると考えられる。

3) 研究方法の正確性

被験者の大学生の背景に有意な病態等はなく、適切な設定となっている。脳波、血圧、心拍変動解析、統計処理法とも確立されたものであり、正確性がある。

4) 表現の明確さ

課題の背景、研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載している
と考える。

以上述べたように、本論文は、学位を授与するに十分値すると判定された。