

博士論文

心疾患を有する患者の安静閉眼覚醒時における呼吸リズム  
に関する検討

岡本 宗史

## 目次

要旨	3
1. 序文	5
2. 心疾患を有する患者の安静閉眼覚醒時における呼吸リズムの解析	8
2-1. 目的	8
2-2. 方法	8
2-2-1. 対象	8
2-2-2. 調査対象者の心疾患	9
2-2-3. ポリソムノグラフィー	10
2-2-4. 呼吸状態の記録	11
2-2-5. 気流信号の解析	11
2-2-6. 主要有害心血管イベントの評価	12
2-2-7. CPAP の使用評価	12
2-2-8. 統計解析	13
2-3. 結果	13
2-3-1. 対象	13
2-3-2. 気流信号のシャノンエントロピーS	16
2-3-3. 心疾患を有する患者の呼吸不規則性	19
2-3-4. 主要有害心血管イベントとエントロピーS	28
2-3-5. CPAP アドヒアランス	33
2-3-6. 年齢とシャノンエントロピーS	36
2-4. 考察	39
3. 結語	43
4. 謝辞	43
5. 参考文献	44

## 要旨

背景：心疾患と呼吸リズムの関連に関するこれまでの研究は、重症の心不全患者を対象としたものである。比較的軽度の慢性心不全（CHF）を含む心疾患で、心疾患を有さない患者と比較して覚醒時の呼吸リズム障害が認められるかどうかは明らかでない。本研究では、心疾患を有する患者または比較的軽度の心不全患者で呼吸リズムの障害が認められるかどうかを検討することを目的とした。

方法：本研究は、睡眠呼吸障害の評価のために終夜睡眠ポリソムノグラフィー検査を受けた入院患者を対象とした。診断用ポリソムノグラフィーを用いて睡眠開始前の 3.5 分間の安定した呼吸を抽出し、気流信号を高速フーリエ変換によって解析して、シャノンエントロピー S を用いて呼吸不規則性を定量化した。

結果：睡眠呼吸障害の疑いを有する 162 例（年齢  $61.5 \pm 14.6$  歳、男性 101 例、無呼吸低呼吸指数  $32.8 \pm 19.1$  回/時間）について遡及的研究を実施した。このうち、虚血性心疾患（Ischemic heart disease : IHD）、もしくは心房細動（Atrial Fibrillation : Af）、慢性心不全（Chronic heart failure : CHF）、大動脈解離の既往を合併した心疾患を有する患者は 39 人であった。これらの心疾患を有する患者における気流信号のシャノンエントロピー S の中央値は、心疾患を有さない患者と比べて有意に高い結果となった ( $p < 0.001$ )。IHD ( $n=21$ )、Af ( $n=12$ )、および CHF ( $n=16$ ) を有する患者は、それぞれの心疾患を有さない患者よりも有

意に高いシャノンエントロピーSの値を示した ( $p=0.009$ 、 $p=0.048$ 、および  $p<0.001$ )。さらに、シャノンエントロピーSの値は、血漿脳内ナトリウム利尿ペプチドレベルと有意に相関していた ( $r=0.443$ 、 $p<0.001$ )。多重ロジスティック回帰分析では、心疾患の存在は、無呼吸・低呼吸指数、ボディマス指数、高血圧、脂質異常症とは独立して、覚醒時の呼吸不規則性と有意に関連していた。

結論：睡眠時呼吸障害の診断のために終夜睡眠ポリソムノグラフィー検査を受けた心疾患を有する患者では、心疾患を有さない患者と比較して覚醒時の呼吸不規則性が認められた。

## 1. 序文

心不全患者は社会の高齢化に伴い増加傾向であり、経済学的、社会的にも大きな問題となっている。2013年の総務省の統計に基づく、65歳以上の1000人中10人が2010年に新規心不全を発症した。さらに、2025年には新規心不全が約37万人発症するといわれている<sup>1, 2</sup>。Wangらによる欧米での疫学調査では、症状を有さない左室機能不全の有病率は3%であり、無症候性左室機能不全患者でも死亡リスクの増加と関連していることから、無症候期から、いうならば隠れ心不全患者を見つけ出し介入する必要がある<sup>3</sup>。

一方、呼吸リズムの障害は、慢性心不全（Chronic heart failure : CHF）患者で観察される最も特徴的な所見の一つである<sup>4</sup>。呼吸リズムの調節は、大脳皮質による行動性調節、化学受容体による化学的調節、伸展受容体による神経性調節から構築される。CHF患者では主に化学的調節の調節不全により呼吸リズムが障害される。

CHFが進行すると、睡眠中に、周期的な異常呼吸の典型的な形態であるチェーンストーク呼吸が発現することが知られている<sup>5, 6</sup>。チェーンストーク呼吸は、20～30秒の過呼吸と10～40秒の低呼吸または無呼吸が繰り返し生じる周期的な呼吸パターンを特徴とする。チェーンストーク呼吸を持つ慢性心不全患者は、チェーンストーク呼吸を持たない患者に比べて、覚醒時と睡眠時の動脈血

二酸化炭素分圧が低いことが知られている。CHF 患者におけるチェーンストーク呼吸は、肺うっ血に伴う覚醒時の動脈血二酸化炭素分圧の低下、肺内水分量の増加に基づく肺気量減少、肺から化学受容体までの血液循環時間の延長、血圧の変動などが、相加的・相乗的に作用し発症すると考えられている<sup>7</sup>。中でも呼吸の安定性を示す指標としてループゲインとよばれる概念がある。CHF 患者における肺静脈のうっ血と間質圧の上昇が、肺迷走神経求心性神経刺激の増加を引き起こし、ループゲインを亢進させることが、チェーンストーク呼吸の大きな要因と考えられている<sup>7</sup>。

心不全におけるチェーンストーク呼吸の存在は予後不良の指標となることが知られている<sup>8</sup>。さらに、Brack らは、日中のチェーンストーク呼吸が CHF の重症度とより密接に相関していることを示した<sup>6</sup>。すなわち、安定した重症心不全を有する 60 名の外来患者に、24 時間の呼吸パターンをモニターしたところ、日中の 10%以上のチェーンストーク呼吸を有する 18 人の患者では、836 日の追跡期間中、10%未満のチェーンストーク呼吸を有する 42 人の患者よりも短命であり ( $p<0.05$ )、日中のチェーンストーク呼吸が 10%以上の患者は、年齢、性、脳内ナトリウム利尿ペプチド、左室駆出率、および NYHA クラスを調節後も、死亡率の独立した予測因子 (ハザード比 : 3.8、95%信頼区間 : 1.1-12.7、 $p<0.05$ ) であった。

Kumagai N らや Asanoi H らは、覚醒時の呼吸不規則性を定量化する方法を提案し、日中の呼吸不規則性の重症度と CHF との関係が示した研究も報告されている<sup>9, 10</sup>。しかし、これまでの研究は比較的重度の CHF 患者を対象としたものであり、日中の呼吸不規則性の評価法に確立されたものはない。軽度の CHF 患者も含めたより幅広い心疾患を有する患者が、心疾患を有さない患者と比較して日中の呼吸不規則性を示すかどうかは依然不明である。また、日中の呼吸不規則性が心血管イベントの予測するマーカーとなりうるかも知られていない。

さらに、呼吸リズムの制御障害は、睡眠呼吸障害 (Sleep-disordered breathing : SDB)<sup>11, 12</sup> の病態生理に関与する可能性がある。覚醒時の呼吸不規則性が CPAP (Continuous positive airway pressure) 療法への不耐と関連しているとの報告もみられる<sup>13, 14</sup>。未治療の重度閉塞性睡眠時無呼吸は、心血管イベントのリスクを有意に増加させることが示されていて、CPAP 療法の忍容性は心血管イベント予防の観点から重要である<sup>15</sup>。SDB 患者の日中の呼吸不規則性を評価することは、CPAP 療法の忍容性を推測する上で有用かもしれないが、いまだその報告はわずかである。また、SDB 患者における日中の呼吸不規則性の背景疾患については、全く解明されていない。

さらに、加齢が呼吸リズムに影響を及ぼすか検討した報告はこれまでに認めない。今回、加齢により呼吸リズムの不規則性に変化を生じるかどうか合わ

せて検討を行った。

## 2. 心疾患を有する患者の安静閉眼覚醒時における呼吸リズムの解析

### 2-1. 目的

本研究は、SDB が疑われる患者のポリソムノグラフィー (Polysomnography : PSG) データを用いて、軽度の心不全患者を含めた心疾患を有する患者では、心疾患を有さない患者に比べて入眠前の呼吸不規則性がより重度であるかどうかを評価することを目的に実施した。また、呼吸不規則性の重度が主要心血管イベントの発症リスクとなりうるかどうかを合わせて検討した。

さらに、覚醒時の呼吸不規則性が CPAP 療法への不耐に影響を与えているかどうか検討した。最後に、呼吸不規則性の年齢変化を検討した。

### 2-2. 方法

#### 2-2-1. 対象

2015 年 1 月から 2019 年 12 月までの間に睡眠呼吸障害の疑いにより東京大学医学部附属病院で終夜ポリソムノグラフィーを受けた 20 歳以上の入院患者 261 例を遡及的に抽出した。ただし、多系統萎縮症、コルチコバサル変性、レ



ビー小体型認知症を有する患者は除外した。更に、得られたポリソムノグラフィデータにおいて覚醒時の安定した呼吸の気流信号を 3.5 分間、抽出することができなかった 99 名の患者も除外した。これにより、残り 162 名の患者を対象として調査を行なった。

本研究は、東京大学医学部附属病院の倫理審査委員会の承認を得た（許可番号 630）。

## 2-2-2. 調査対象者の心疾患

対象患者の過去の診療録を参照し、冠動脈インターベンションが行われた虚血性心疾患（Ischemic heart disease : IHD）、慢性心房細動（Atrial fibrillation : Af）、CHF、大動脈解離の既往があることを確認できた者を心疾患（+）と定義した。Af については、PSG 実施日から 1 年以内の最も近い日（中央値 0 日）の 12 誘導心電図（Electrocardiogram : ECG）（152 例）または PSG データから得られた ECG 信号（10 例）のいずれかにより診断した。CHF は、ループ利尿薬、またはカリウム保持性利尿薬、または  $\beta$  遮断薬を処方されている患者で、診療録上で明確に CHF と診断されている患者または血漿 BNP 値が 100pg/mL 以上のケースと定義した。血漿 BNP 値については、PSG を受けた日から 1 年以内の最も近い日（中央値 59.0 日）の血漿 BNP 値のデータを使用した。なお、遡及的な研究の性質上、血漿 BNP 値のデータは 67 例のみでしか確認でき

なかった。血圧と心拍数のデータは PSG 実施日の診療録から抽出した。高血圧症、糖尿病、脂質異常症の合併については、服用している薬剤をもとに同定した。更に、脳卒中の既往歴のある患者や維持透析中の患者も診療録を用いて同定した。

### 2-2-3. ポリソムノグラフィー

すべての患者は、午後9時から翌日の午前6時まで PSG 検査を受けた。PSG はポリグラフシステム (SG-1100、日本光電、東京、日本) を用いて測定した。睡眠の判定は、6本の脳波電極、2本の基準電極、および顎下筋電図を用いた。呼吸による気流は、口鼻においたサーミスターと鼻気圧センサーを用いて記録した。そのほか、心電図と動脈血酸素飽和度を記録した。PSG データは American Academy of Sleep Medicine Criteria<sup>16</sup> に従って解析した。無呼吸は、10秒間以上持続する気流の完全な停止である。閉塞性睡眠時無呼吸 (Obstructive sleep apnea : OSA) は、無呼吸のイベントの間に胸部や腹部の動きを伴うイベントである。中枢性睡眠時無呼吸 (Central sleep apnea : CSA) は、無呼吸のイベントの間に胸部や腹部の動きを伴わないイベントである。低呼吸は、3%以上の動脈血酸素飽和度低下または覚醒反応を伴う気流の減少が10秒間以上持続するものと定義されている。無呼吸・低呼吸指数 (Apnea Hypopnea index : AHI) は、無呼吸と低呼吸の回数を総睡眠時間 (時間) で除した値である。閉塞性睡眠時

無呼吸指数 (OSA index : OSAI) および中枢性睡眠時無呼吸指数 (CSA index : CSAI) は、それぞれ OSA および CSA の回数を総睡眠時間 (時間) で除したものとした。

#### 2-2-4. 呼吸状態の記録

患者が仰臥位安静状態で閉眼覚醒時の 3.5 分間の安定した呼吸の気流信号を抽出した。筋電図信号の振幅が大きい時間帯は、体動中であると判定し、解析には不適切であると判断して除外した。閉眼状態は、アルファ波の検出を用いて判断した。また、無呼吸や低呼吸を含むエポックについても除外した。3.5 分間の安定した呼吸の気流信号が複数回みられた症例については、呼吸不規則性が最も小さい 3.5 分間を解析の対象として用いた。また、同一患者で安定した 3.5 分間の呼吸の気流信号が 2 回観察された 47 例については、覚醒時の呼吸不規則性の再現性を評価するために利用した。

#### 2-2-5. 気流信号の解析

鼻口用サーミスターからの 3.5 分間の気流信号を 5 Hz のサンプリングレートでデジタル化した。気流信号の振動パターンの解析には、日比らの先行研究<sup>17</sup>で報告されている高速フーリエ変換 (FFT) を用いて得られた振幅スペクトル  $A(f)$  を用いた。すなわち、 $A(f)$  は周波数の関数としての振幅分布を表している。スペクトルリークの可能性を避けるために、信号は Hamming window ( $w(n)$ )

を掛けてウィンドウ化した。

$$w[n] = 0.54 - 0.46 \cos(2\pi n/N) \text{ for } n = 0, 1, 2, \dots, (N - 1).$$

そして、ハミングウィンドウ信号の FFT を用いて、気流信号の振幅スペクトルを解析した。さらに、シャノンエントロピー  $S$  に従って、正規化された  $A(f)$  に基づいてスペクトルエントロピー  $S$  を決定し、呼吸不規則性を評価した。エントロピー  $S = -\sum A(f) \times \log_2(A(f))$  を 0.1~0.7Hz の周波数を用いて算出した。

#### 2-2-6. 主要有害心血管イベントの評価

2015年1月から2017年12月までの間の入院患者119例の診療録を参照し、他院への転院等でイベント有無の追跡ができなかった26例を除いた93例に対して、終夜睡眠ポリソムノグラフィー検査3年後の主要有害心血管イベント（MACE：心血管死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、心不全、脳卒中、その他の入院を要する心血管イベント）を評価した。

#### 2-2-7. CPAP の使用評価

対象患者の診療録を参照し、CPAP療法を導入した者は、半年後のCPAP使用状況を評価した。CPAPの平均使用時間4時間以上かつ使用日割合70%以上を使用できる場合を良好なアドヒアランスありと判断した<sup>18</sup>。また観察期間中に本人の意思により中止した者のCPAP利用率は0%とした。

## 2-2-8. 統計解析

群間の連続変数は、Kolmogorov-Smirnov 検定において正規分布していない変数があったため、Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。相関分析では、スピアマン相関係数を用いた。質的変数はカイ二乗検定を用いて評価した。ロジスティック回帰分析モデルでは、独立変数として、無呼吸・低呼吸指数 (Apnea Hypopnea index : AHI)、ボディマス指数 (Body mass index : BMI)、高血圧症や脂質異常症の合併、心疾患や CHF の有無を用いて、強制投入法により呼吸不規則性と関連する因子を決定した。重回帰分析モデルでは独立変数として、年齢、AHI、BMI を用いて呼吸不規則性と関連する因子を決定した。

心疾患の有無を鑑別するために最適なシャノンエントロピーS のカットオフ値は、ROC 曲線を描き、Youden Index を用いて算出した。

すべての結果は、平均値±標準偏差 (SD) または中央値 (25~75 パーセンタイル) で表した。統計解析は、IBM SPSS Statistics 26 for Windows (SPSS Inc.) を用いて行なった。P<0.05 の差が統計的有意性を示すと考えた。

## 2-3. 結果

### 2-3-1. 対象

162 名の患者のうち、39 名が何らかの心疾患を有しており、これを心疾患

(+) 群とした。具体的には、IHD を有する患者は 21 名、Af を有する患者は 12 名、CHF を有する患者は 16 名、大動脈解離の既往を有する患者は 3 名であった。また、IHD と CHF を同時に有する患者は 6 名、Af と CHF を同時に有する患者は 5 名、IHD と Af を同時に有する患者は 2 名であった。なお、IHD と Af と CHF を同時に有する患者、大動脈解離の既往と他の心疾患を同時に有する患者は認めなかった。表 1 に患者の特徴を示す。年齢と性別の分布には両群間で有意差はなかったが、心疾患 (+) 群では BMI、AHI、3%酸素飽和度低下指数が有意に高かった。糖尿病の治療を受けている患者割合は両群間で有意差がなかったが、心疾患 (+) 群では高血圧症または脂質異常症に対する薬物治療を受けている患者割合が有意に高かった。オピオイドを使用していた患者はいなかった。

103 名の患者に CPAP 導入を行った。このうち、半年後の CPAP 使用状況が把握できなかった 6 名と、他院へ移管した 1 名を除外した 94 名（男性 60 名）を対象とし調査を行った。観察期間中に CPAP 療養を中止した者は 24 名（男性 13 名）、半年後も CPAP 療養を継続できた者は 70 名（男性 47 名）であった。

表 1. 患者の背景

背景	心疾患(+)群	心疾患(-)群	P 値
	n=39	n=123	
年齢 (歳)	64.9±14.5	60.5±14.6	0.100
性別 (男/女)	27/12	74/49	0.308
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.8±5.3	26.2±5.4	0.038
AHI	38.1±19.9	31.1±18.6	0.026
OSAI	14.6±16.7	11.1±15.4	0.155
CSAI	1.4±2.4	0.6±1.1	0.040
3%ODI	29.5±18.4	22.8±17.2	0.019
高血圧症	36/39 (92.3%)	63/123 (51.2%)	<0.001
脂質異常症	26/39 (74.3%)	47/123 (38.2%)	0.002
糖尿病	12/39 (30.8%)	24/123 (19.5%)	0.141
BNP (pg/ml)	75.7±68.1	27.2±37.6	0.001
	n=28	n=39	

数値は平均値±標準偏差もしくは該当する数 (%)。BMI：ボディマス指数、AHI：無呼吸低呼吸指数、OSAI：閉塞性睡眠時無呼吸指数、CSAI：中枢性睡眠時無呼吸指数、3%ODI：3%動脈血酸素飽和度低下指数、BNP：脳内ナトリウム利尿ペプチド

### 2-3-2. 気流信号のシャノンエントロピーS

本研究では、呼吸不規則性を定量化するためにシャノンエントロピーSを採用した。本評価法の再現性を確認するために、同一 PSG 記録から 3.5 分間の安定した呼吸の記録を 2 回抽出できた 47 例を評価し、1 回目と 2 回目の相関を比較したところ、有意な正の相関を示した ( $r=0.759$ 、 $p<0.001$ ) (図 1)。また、CSAI は全患者の中で気流信号のシャノンエントロピーSと有意な正の相関を示した ( $r=0.196$ 、 $p=0.012$ ) が、OSAI は有意な相関を示さなかった ( $r=0.113$ 、 $p=0.152$ ) (図 2)。



図 1. 呼吸不規則性の再現性

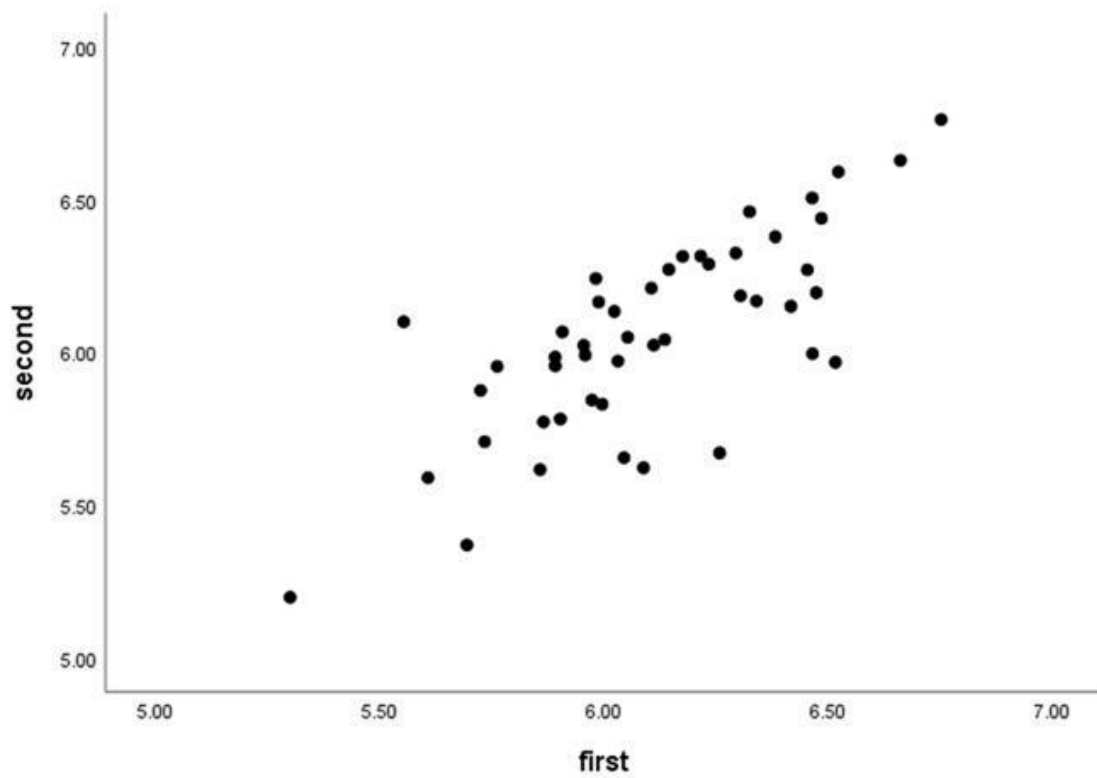


図 1—呼吸不規則性の再現性。同一患者でシャノンエントロピーSを2回測定した47例を評価し、1回目と2回目の相関関係を比較したところ、有意な正の相関関係を認めた ( $r=0.759$ 、 $p<0.001$ )。

図 2. CSAI または OSAI とシャノンのエントロピー S との関係

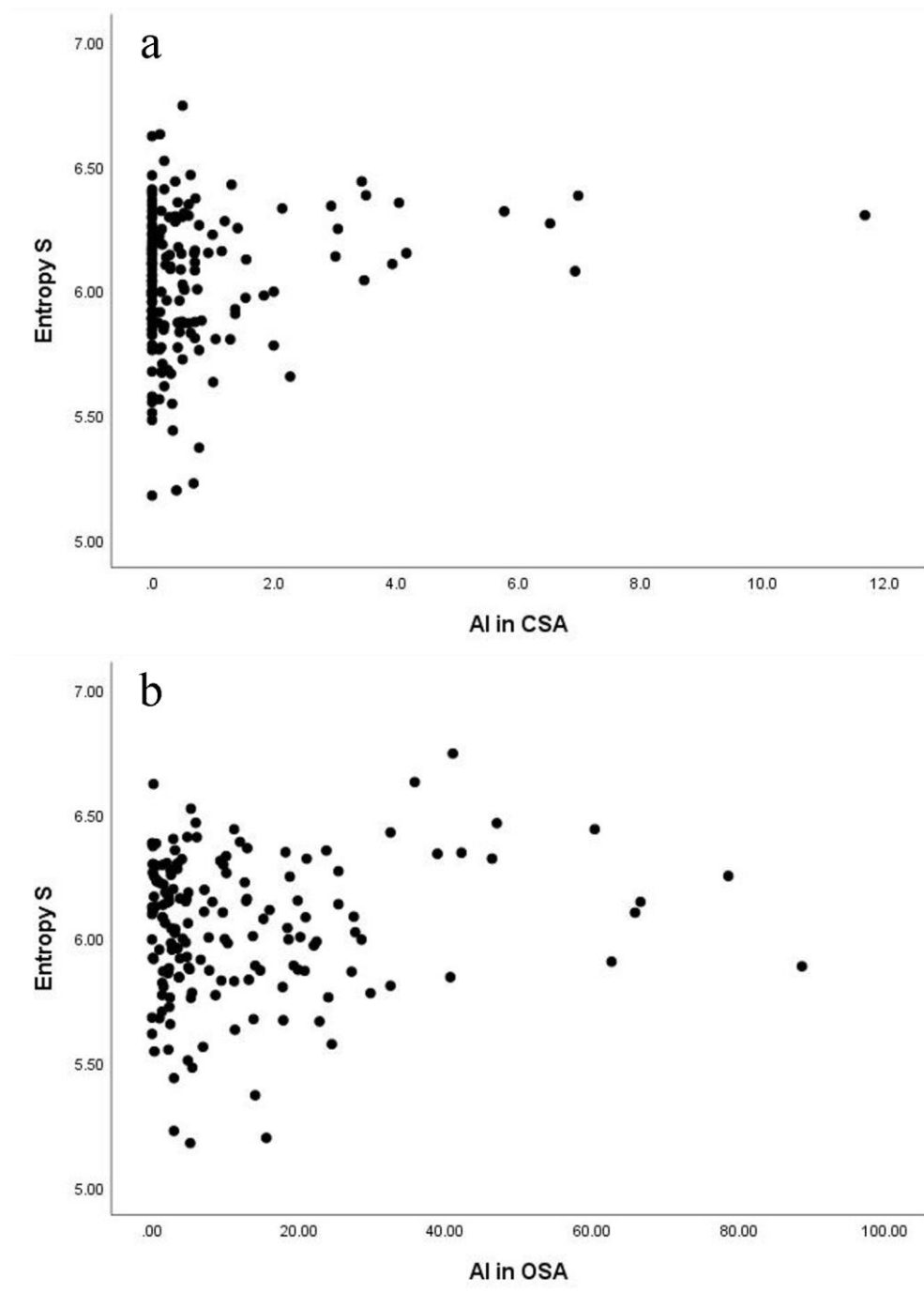


図 2 - CSAI または OSAI とシャノンのエントロピー S との関係。

a CSAI とシャノンエントロピー S の関係。両者の間には、有意な正の相関関係を認めた (Spearman  $r=0.196$ 、 $p<0.012$ )。

b OSAI とシャノンエントロピー S の関係。両者の間には、有意な相関関係を認めなかった (Spearman  $r=-0.113$ 、 $p=0.152$ )。

### 2-3-3. 心疾患を有する患者の呼吸不規則性

図3aは、心疾患 (+)、(A) または心疾患 (-)、(B) の気流信号の一例を示す図である。図3bは、振幅スペクトル  $A(f)$  の特性の一例を示す図である。これらの評価から、(A) の呼吸パターンは (B) の呼吸パターンよりも不規則であることがわかる。

心疾患 (+) の患者と心疾患 (-) の患者の呼吸回数は、 $16.8 \pm 4.5$ 、 $16.9 \pm 3.6$

(回/分、平均±標準偏差) であり、有意な差はなかった。気流信号のシャノンエントロピー  $S$  の中央値は、心疾患のある患者で  $6.30$  [ $6.11 \sim 6.38$ ]、心疾患のない患者で  $6.00$  [ $5.83 \sim 6.16$ ] であり (中央値 [25~75 パーセンタイル])、心疾患 (+) の患者で有意に高値であった ( $p < 0.001$ ) (図4)。続いて、IHD、Af、CHF を別々に評価した。シャノンエントロピー  $S$  の中央値は、CHF を有する患者では  $6.32$  [ $6.15 \sim 6.41$ ]、CHF を有さない患者では  $6.02$  [ $5.84 \sim 6.22$ ] であり (中央値 [25~75 パーセンタイル])、CHF を有する患者で有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。同様に、IHD を有する患者および Af を有する患者のシャノンエントロピー  $S$  の値は (順に  $6.22$  [ $5.96 \sim 6.39$ ]、 $6.16$  [ $6.06 \sim 6.37$ ])、これらの疾患がない患者と比較して (順に  $6.04$  [ $5.85 \sim 6.23$ ]、 $6.04$  [ $5.86 \sim 6.25$ ])、有意に高い値を示した (順に  $p = 0.009$ 、 $p = 0.048$ ) (図5 Aから C)。さらに、各心疾患の比較をより明確に評価するために、IHD と Af の患者におけるシャノンエン

トロピー S の値を、他の心疾患をもつすべての患者を除外して評価した。すなわち、患者プールから Af または CHF を除外した後、IHD を有する患者 (n=13) では、IHD を有さない患者 (n=126) に比べて、シャノンエントロピー S の値が有意に高かった (p=0.029)。同様に、他の心疾患を有する患者を除外した後、Af を有する患者 (n=5) の方が Af を有さない患者 (n=123) よりもシャノンエントロピー S の値は有意に高かった (p=0.026) (図 6)。大動脈解離の既往歴の影響は、これらの患者数が少ないため、個別には評価しなかった。

さらに、維持透析を受けている患者では気流信号のシャノンエントロピー S が有意に高値であった (p=0.002) が、脳卒中や高血圧症の患者では有意差が認められなかった (順に p=0.94、0.15) (図 5 D から F)。CHF を有する患者には透析患者も含まれていたため、透析患者を除く CHF 患者の覚醒時の呼吸不規則性も比較した。透析患者を除いた後、気流信号のシャノンエントロピー S の中央値は、CHF を有する患者では 6.30 [6.13~6.40]、CHF を有さない患者では 6.02 [5.84~6.22] であり、CHF を有する患者で有意に高値であった (p=0.003)。また、CHF の判定基準が不明確であることを補うため、CHF (-) 群のうち、CHF の治療薬を服用していないものの血漿 BNP 値が 100pg/mL を超えた患者 (n=2) と、CHF の治療薬を服用していたが血漿 BNP 値のデータがない患者 (N=11) を除外した後、CHF (+) 群と CHF (-) 群で比較しても、CHF を有する群でシャノン

エントロピー S の値が有意に高かった ( $p < 0.001$ )。

次に、血漿 BNP 値データのある 67 名の患者のうち、シャノンエントロピー S と血漿 BNP 値との相関を調べた(図 7)。その結果、エントロピー S と血漿 BNP 値には有意な正の相関が認められた ( $r = 0.443$ ,  $p < 0.001$ )。

心疾患の有無を鑑別するために最も適したシャノンエントロピー S について ROC 曲線を用いて検討した。ROC 曲線の AUC は 0.77 であった。最適な閾値は 6.11 と算出され、このカットオフ値を用いた場合、感度は 79.5%、特異度は 65.9% (カイ二乗値 24.6、 $p < 0.001$ ) であった。

心疾患の有無、年齢、性別、BMI、AHI、高血圧症、脂質異常症を独立変数として多重ロジスティック回帰分析を実施した。シャノンエントロピー S が全体の 75 パーセントイル以上の呼吸不規則を持つ群は、年齢、性別、BMI、AHI、高血圧症、脂質異常症とは有意な関連がみられず、心疾患の有無と有意に関連していた(表 2)。

図3. 各群における呼吸パターンの一例

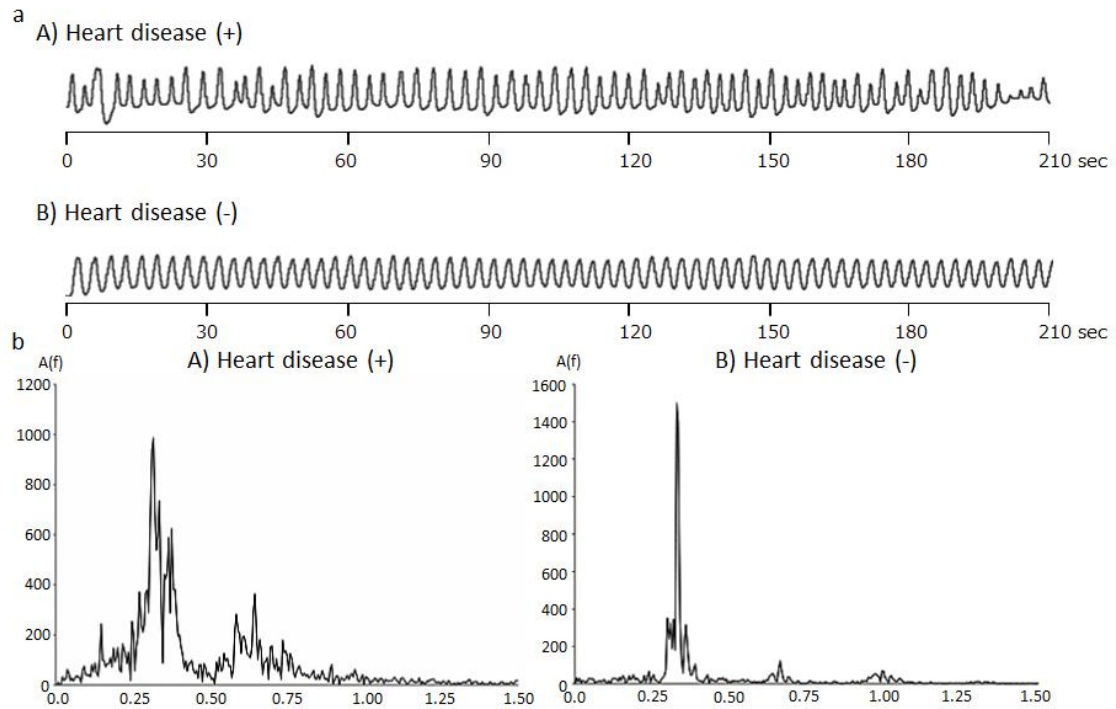


図3ー心疾患の有無による典型的なフローパターンと振幅スペクトルの比較。  
a 3分間半のエポックで観察した心疾患を有する患者(A)と心疾患を有さない患者(B)の典型的なフローパターン。心疾患を有する患者では、有さない患者と比較して、呼吸がより不規則となっていることが観察される。  
b 心疾患を有する患者(A)と有さない患者(B)の高速フーリエ変換による典型的なパワースペクトル。心疾患を有する患者の振幅スペクトルは幅が広くマルチモーダリティを有しているのに対し、心疾患を有さない患者の振幅スペクトルは幅が狭く1つのピークを有する。

図4. 心疾患のある患者とない患者のシャノンエントロピーSの比較

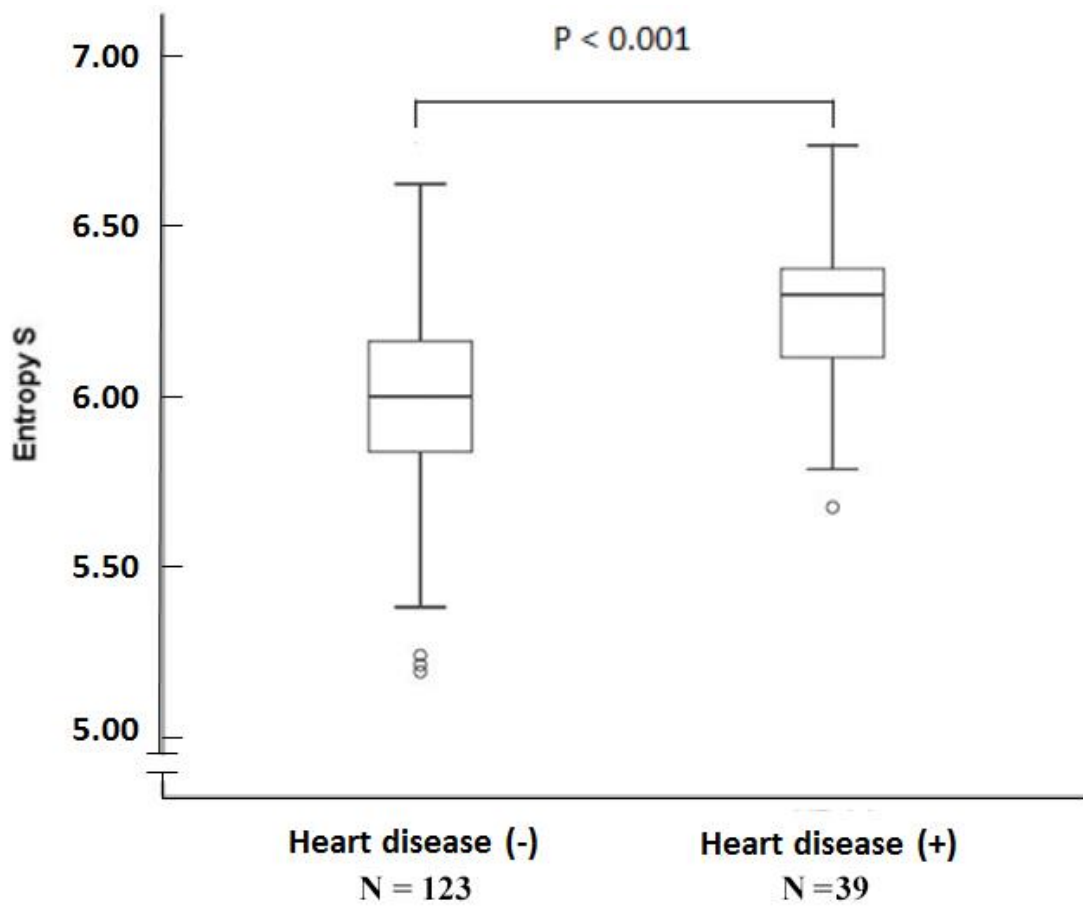


図4 - 心疾患のある患者とない患者のシャノンエントロピーSの比較。Mann-Whitney U 検定を用いた検定では、シャノンエントロピーSは、心疾患を有する患者の方が心疾患を有さない患者よりも有意に高かった ( $p < 0.001$ )。

図5. 各種疾患の有無によるシャロンエントロピーSの比較

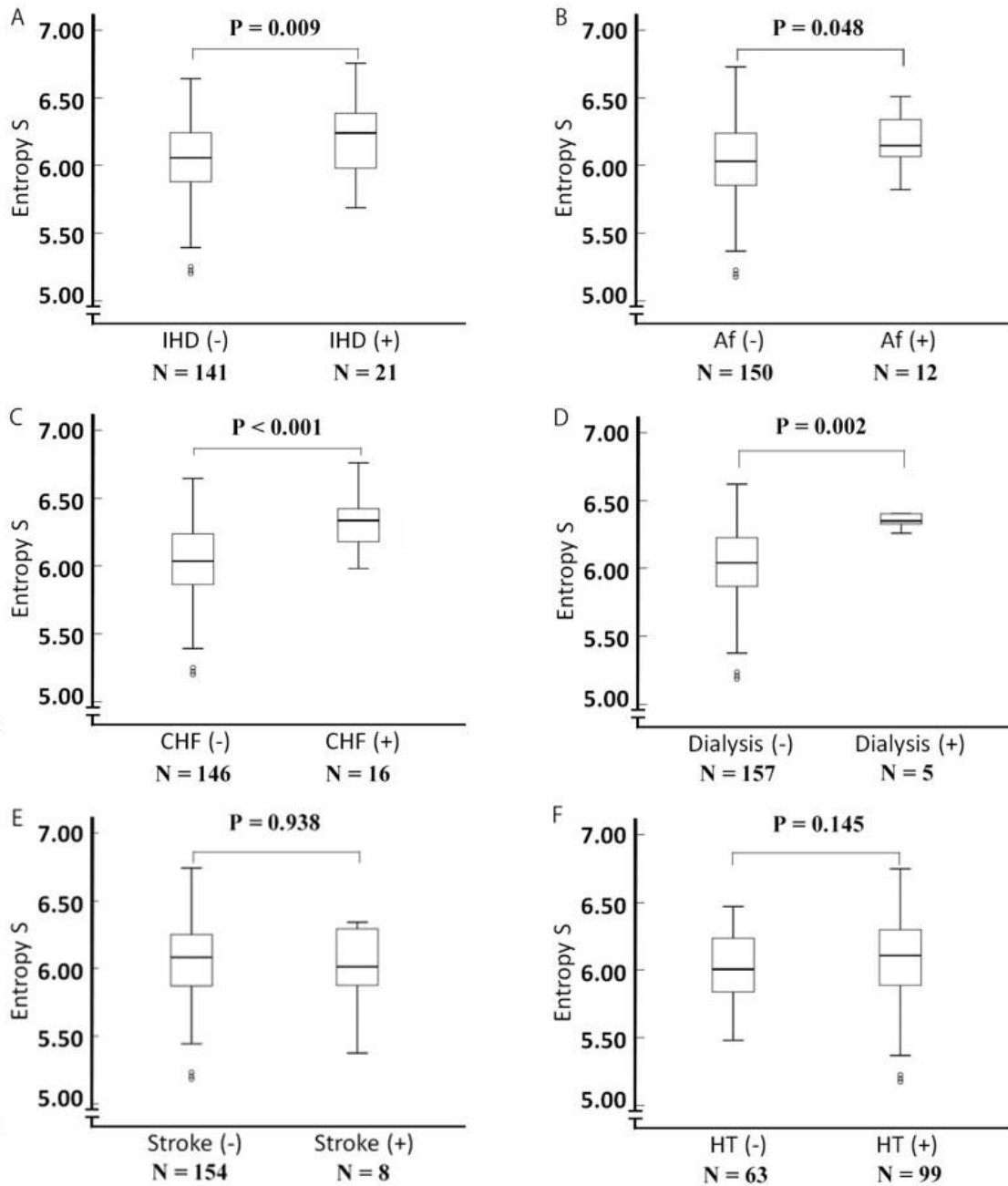


図5ー各種疾患の有無によるシャロンエントロピーSの比較。IHD、Af、CHF、透析患者ではそれぞれの疾患を有する患者は、疾患を有さない患者と比較してシャロンエントロピーSが有意に高かった。一方、脳卒中や高血圧患者では有意な差を認めなかった。IHD：虚血性心疾患、Af：心房細動、CHF：慢性心不全、HT：高血圧症。



図6. 主要心血管イベントとシャノンのエントロピーSとの関係

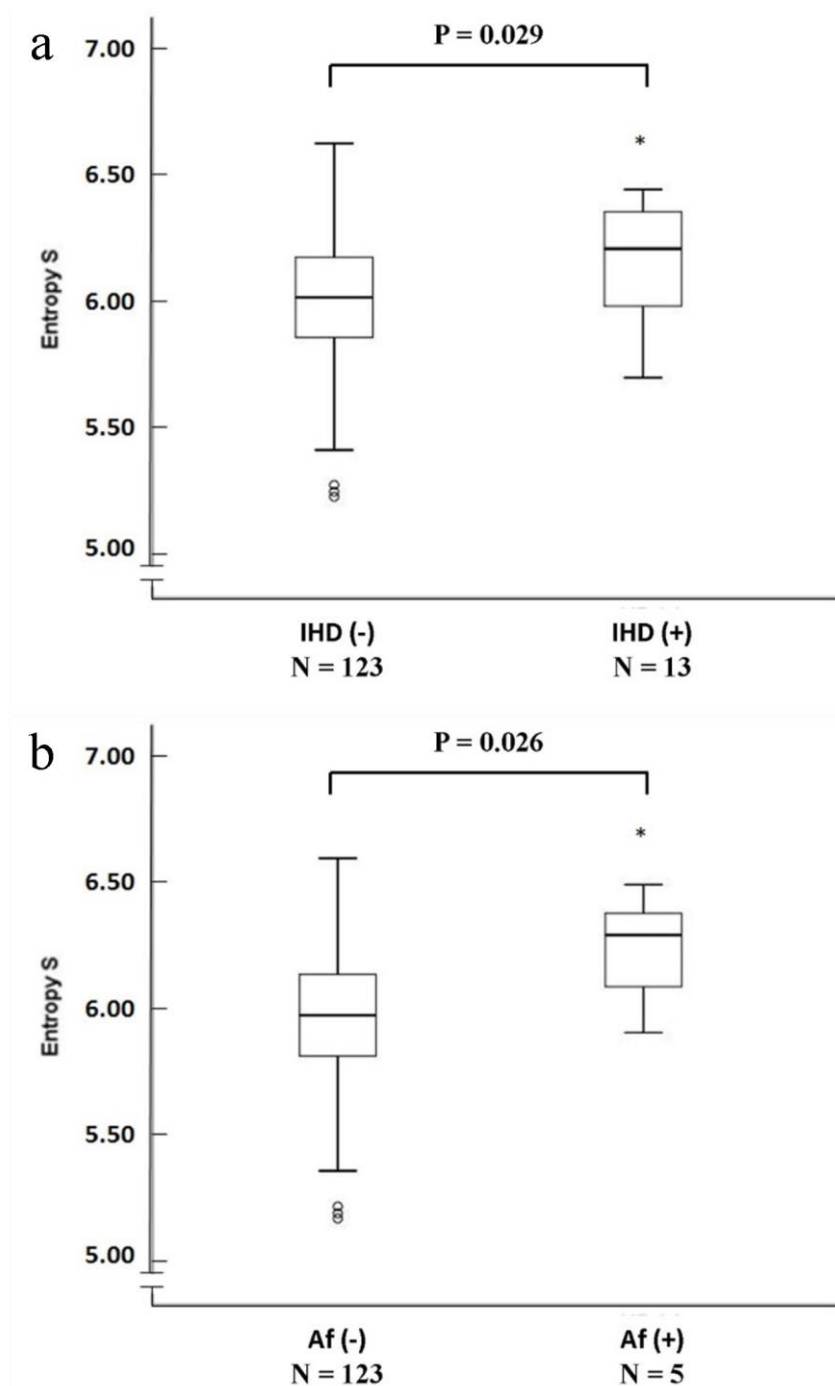


図6 -他の心疾患を除外した際の IHD、Af 有無によるシャノンのエントロピー Sの比較。他の心疾患を除外した場合でも IHD (a) もしくは Af(b)を有する患者において、シャノンエントロピーSは、それぞれを有さない患者よりも有意に高かった (順に p=0.029、0.016)。

図7. 血漿BNP値とシャノンのエントロピーSとの関係

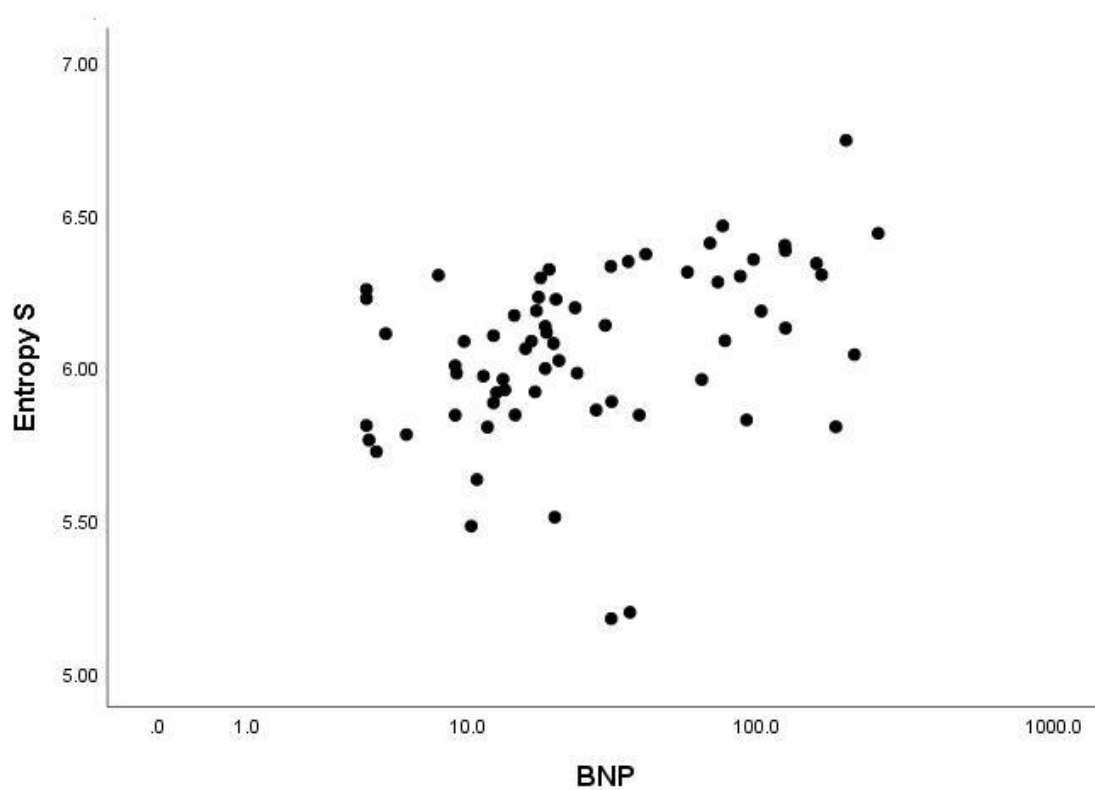


図7ー血漿BNP値とシャノンのエントロピーSとの関係を示した散布図。CHFを有する14名の患者とCHFを有さない53名の患者を合わせた計67名で解析を行った。両者の間には、有意な正の相関関係を認められた (Spearman  $r=0.443$ 、 $p<0.001$ )。

CHF：慢性心不全、BNP：脳内ナトリウム利尿ペプチド

表 2. 覚醒時の呼吸不規則性に関連する因子に関する

多重ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
心疾患 (- : 0, + : 1)	9.979	3.678-27.074	<0.001
年齢 (歳)	1.009	0.976-1.042	0.612
性別 (男/女)	0.682	0.269-1.734	0.422
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.074	0.988-1.169	0.094
AHI	1.004	0.982-1.027	0.721
高血圧症 (- : 0, + : 1)	0.479	0.171-1.341	0.161
脂質異常症 (- : 0, + : 1)	0.735	0.299-1.807	0.502

心疾患、年齢、性別、BMI、AHI、高血圧症、脂質異常症の存在を独立変数として多重ロジスティック回帰分析を行った。従属変数：0=気流信号のシャノンエントロピー  $S < 6.25$ 、1=シャノンエントロピー  $S > 6.25$ 。

CHF：慢性心不全、AHI：無呼吸低呼吸指数、BMI：ボディマス指数

#### 2-3-4. 主要有害心血管イベントとエントロピーS

次に、呼吸不規則性の重度が主要心血管イベントの発症リスクとなるという仮説を検証した。93名の患者のうち、3年後に主要有害心血管イベントを発症した患者は7名であり、これをイベント (+) 群とした。表3に患者の特徴を示す。年齢と性別、BMIの分布には両群間で有意差はなかったが、イベント (+) 群では心疾患の保有が有意に高かった。

シャノンエントロピーSの中央値は、イベント (+) の患者で 6.35 [6.26~6.41]、イベント (-) の患者で 5.98 [5.81~6.15] であり、イベント (+) の患者で有意に高値であった ( $p<0.001$ ) (図8a)。

さらに、心疾患 (+) の患者では、心疾患 (-) の患者と比較して主要心血管イベントの発症リスクが高いことから、心疾患有無に分けて検証を行った。心疾患を有さない患者では、シャノンエントロピーSの中央値は、イベント (+) の患者とイベント (-) の患者で有意差を認めなかった ( $p=0.203$ ) が、心疾患を有する患者では、シャノンエントロピーSの中央値は、イベント (+) の患者で 6.36 [6.25~6.41]、イベント (-) の患者で 6.11 [5.92~6.32] あり、イベント (+) の患者で有意に高値であった ( $p=0.012$ ) (図8b)。

次に、心疾患 (+) の患者において、血漿BNP値、シャノンエントロピーSを独立変数、3年後の主要心血管イベントの発症を従属変数として多重ロジ

ステップ回帰分析を実施した。3年後までに主要心血管イベントの発症を生じた群は、血漿 BNP 値とは有意な関連がみられず、シャノンエントロピー S 値と有意に関連していた (表 4)。

表 3. 患者の背景

背景	イベント(+)群 n=7	イベント(-)群 n=86	P 値
年齢 (歳)	64.7±9.7	61.8±13.4	0.727
性別 (男/女)	5/2	55/31	0.691
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.9±3.2	26.2±5.2	0.467
心疾患 (+/-)	6/1	18/68	<0.001
血漿 BNP 値 (pg/ml)	125.4±198.6	34.8±48.8	0.043
	n=7	n=52	

数値は平均値±標準偏差もしくは該当する数 (%)。

BMI：ボディマス指数、BNP：脳内ナトリウム利尿ペプチド

図8. 主要心血管イベントとシャノンのエントロピーSとの関係

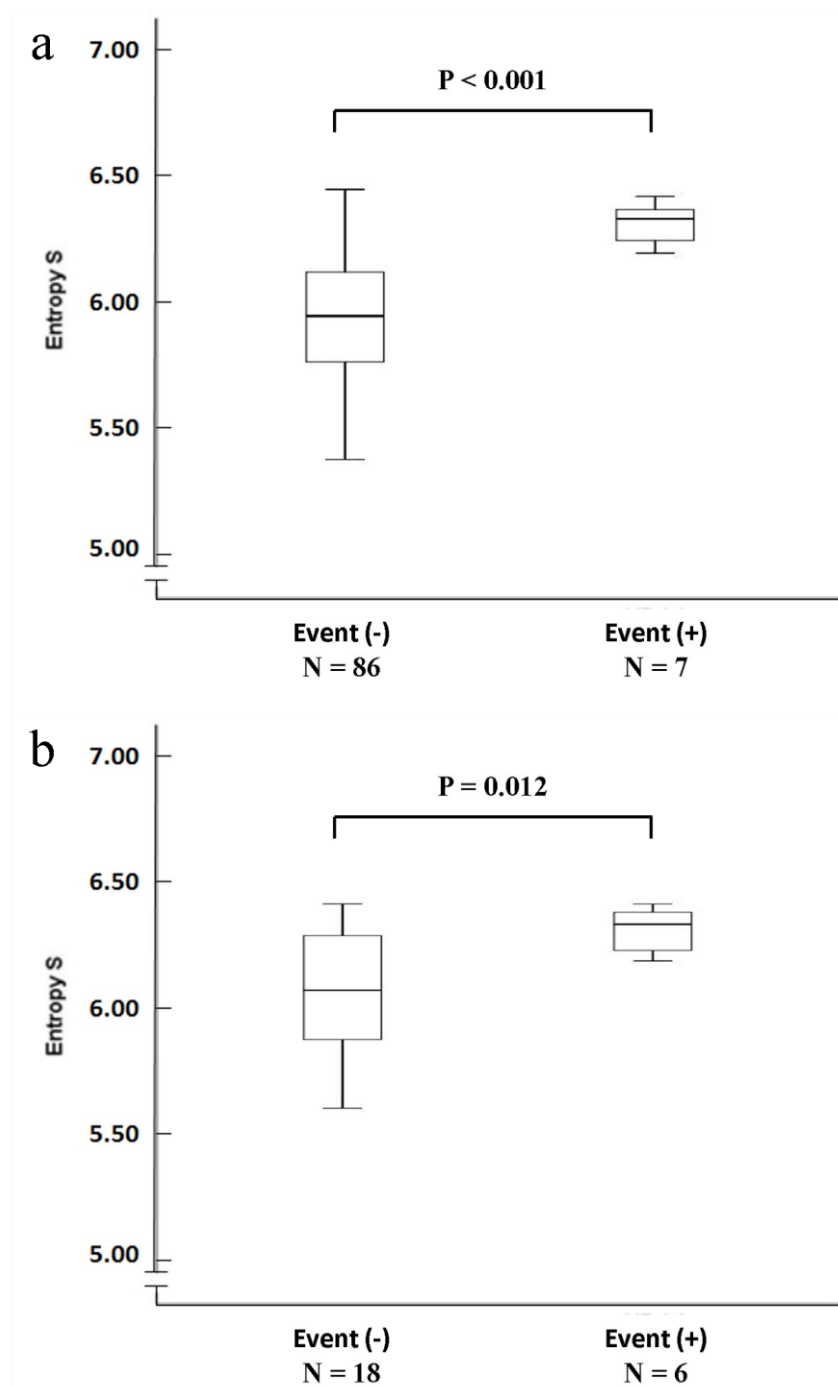


図8ー主要心血管イベントとシャノンのエントロピーSの比較。  
Mann-Whitney U 検定を用いた検定では、全患者 (a) もしくは心疾患を有する患者 (b) において、シャノンエントロピーSは、3年後までに主要心血管イベントを発症した患者の方が、発症しなかった患者よりも有意に高かった (順に  $p < 0.001$ 、 $0.012$ )。

表4. 主要心血管イベント発症に関する多重ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
血漿 BNP 値 (pg/ml)	1.002	0.994-1.010	0.595
シャノンエントロピーS	31441.572	1.612-613103621.091	0.040

血漿 BNP 値、シャノンエントロピーSを独立変数として多重ロジスティック回帰分析を行った。従属変数：0=3年後までの主要心血管イベント無し、1=3年後までの主要心血管イベント有り。

BNP：脳内ナトリウム利尿ペプチド



### 2-3-5. CPAP アドヒアランス

半年後の CPAP アドヒアランスが良好であった者は 25 名（男性 15 名）、一方で不良であった者は 69 名（男性 45 名）であった。

CPAP アドヒアランスについて、年齢、性別、BMI、AHI、シャノンエントロピー S との関係それぞれ調べた。単変量解析では、年齢、BMI は有意に CPAP 継続に影響を与えたが、性別、AHI、そしてシャノンエントロピー S では有意な関係を認めなかった（表 5）。

次に、年齢、性別、BMI、AHI、シャノンエントロピー S を独立変数として多重ロジスティック回帰分析を実施したが、いずれも CPAP アドヒアランスと有意な関係をみられなかった（表 6）。

表 5. CPAP アドヒアランスに関する単変量解析

	良好群 n=25	不良群 n=69	P 値
年齢 (歳)	65.4±11.5	58.8±14.2	0.040
性別 (男/女)	15/10	45/24	0.642
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.7±4.3	27.9±5.9	0.044
AHI	37.2±13.3	40.7±20.1	0.774
シャノンエントロピー S	6.03±0.2	6.03±0.3	0.748

数値は平均値±標準偏差もしくは該当する数 (%)。

AHI：無呼吸低呼吸指数、BMI：ボディマス指数

表 6. CPAP アドヒアランスに関する多重ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
年齢 (歳)	1.041	0.996-1.087	0.076
性別 (男/女)	0.912	0.309-2.694	0.868
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.948	0.854-1.052	0.318
AHI	0.986	0.956-1.016	0.355
シャノンエントロピー S	1.813	0.265-12.413	0.544

年齢、性別、BMI、AHI、シャノンエントロピー S を独立変数として多重ロジスティック回帰分析を行った。

AHI：無呼吸低呼吸指数、BMI：ボディマス指数

## 2-3-6. 年齢とシャノンエントロピーS

年齢とシャノンエントロピーSの相関を調べた(図9)。全患者(n=162)における年齢とシャノンエントロピーSには、有意な相関を認めなかった( $r=-0.112$ ,  $p=0.155$ ) (図9a)。心疾患の存在がシャノンエントロピーSに影響を与える可能性があることから、心疾患を有さない患者(n=123)における年齢とシャノンエントロピーSの相関を調べた結果、シャノンエントロピーSと年齢には有意な負の相関が認められた( $r=-0.230$ ,  $p=0.010$ ) (図9b)。

次に、年齢、性別、BMI、AHIを独立変数、シャノンエントロピーSを従属変数として重回帰分析を実施した。シャノンエントロピーSは、性別、BMI、AHIとは有意な関連がみられず、年齢と有意に関連した(表7)。年齢とBMIには比較的強い共線性を認めたが( $VIF=19.35$ )、BMIとシャノンエントロピーSには、有意な相関を認めなかった( $r=0.113$ )。

さらに、一般集団に近い集団での検討のため、肥満者( $BMI \geq 30$ )や重度睡眠呼吸障害患者( $AHI \geq 30$ )を除外し解析を行った(n=56)が、同様にシャノンエントロピーSと年齢には有意な負の相関を認めた( $r=-0.319$ ,  $p=0.017$ )。

図9. 年齢とシャノンのエントロピーSとの関係

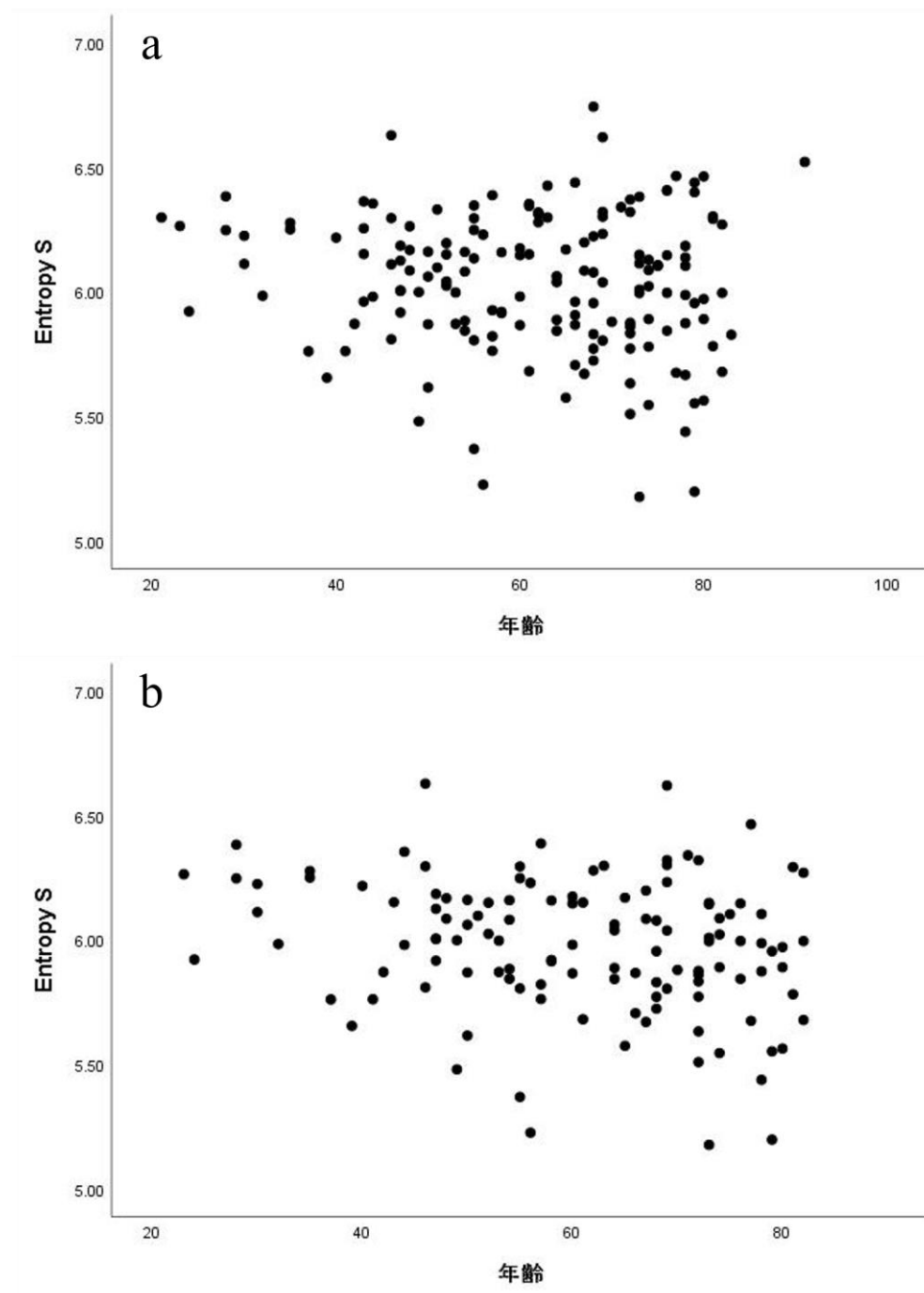


図9 - 年齢とシャノンのエントロピーSとの関係。

a 全患者における年齢とシャノンエントロピーSの関係。両者の間には、有意な相関関係が認められなかった (Spearman  $r=-0.112$ 、 $p=0.155$ )。

b 心疾患を有さない患者における年齢とシャノンエントロピーSの関係。両者の間には、有意な負の相関関係を認めた (Spearman  $r=-0.230$ 、 $p=0.01$ )。

表7. シヤノンエントロピーSに関連する因子に関する重回帰分析

	非標準化係数	95%信頼区間	P 値
年齢 (歳)	-0.004	-0.008 - -0.001	0.024
性別 (男/女)	0.052	-0.096 - -0.111	0.883
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.005	-0.009 - 0.010	0.898
AHI	0.001	-0.002 - 0.004	0.425

年齢、性別、BMI、AHI を独立変数として重回帰分析を行った。

AHI：無呼吸低呼吸指数、BMI：ボディマス指数

## 2-4. 考察

本研究において、IHD、Af、またはCHFなどを有する患者では、これらの心疾患を有しない患者に比べて、入眠前の呼吸が不規則であることが明らかになった。

我々の患者は、CHF患者からではなく、SDBが疑われる患者から募集された。そのため、CHFの重症度が標準化された方法で評価されなかったが、本研究の心疾患(+)またはCHF(+)群の平均血漿BNP値は(それぞれ75.7pg/mLおよび116.8pg/mL)、過去にCHF患者の日中呼吸不規則性を示した報告の対象患者の平均血漿BNP値よりもはるかに低かった<sup>9, 10</sup>。また、遡及的研究の性質上、NYHAによる分類が行えていないが、全ての患者は独歩で入院していることから、CHF(+)においても、NYHA分類でI度もしくはII度の患者が多かったと推定される。さらに、CHFの診断を受けていないIHDまたはAfの患者では、これらの疾患がない患者と比較して呼吸不規則性が認められたことから、未診断のCHFがSDB患者の呼吸リズムに影響を与えることが示唆された。

心不全は高齢者によくみられる疾患である<sup>1, 2</sup>。さらに、CHFは、左室収縮機能が正常または軽度に障害されている場合でも、その後の死亡率を増加させることが知られている<sup>19</sup>。症状が顕在化する前のCHF患者、いわゆる隠れ心不全患者を同定し早期に治療を介入することで、将来の進行を予防することが重要

となってくる。

さらに、本研究において3年後までに心血管イベントが発生した患者では、心血管イベントが発生しなかった患者と比較して安静覚醒時における呼吸の不規則性を認めた。心疾患を有する患者に限定し解析しても同様の結果であったことから、心疾患を有する患者においては、シャノンエントロピーSを用いた呼吸不規則性の評価が、その後の心血管イベントを予測するバイオマーカーとなる可能性を有する。

また、SDBと心疾患との関連も重要な課題である<sup>20, 21</sup>。睡眠呼吸障害の病態と重症度は、解剖学的および非解剖学的な要素を含む様々な因子の影響を受ける<sup>22</sup>。覚醒時の呼吸不規則性はSDB患者のCPAP不耐と関連していたとの報告もあり、心疾患の合併は覚醒時の呼吸不規則性を介してCPAP療法の受け入れを妨げる可能性がある<sup>23</sup>。CHFを有する患者の心血管疾患の罹患率や死亡率を低下させるためには、CPAP療法へのより良いアドヒアランスが必要であるため<sup>24, 25</sup>、CPAP不耐のメカニズムを明らかにすることが重要である。覚醒時の呼吸不規則性はSDB患者のCPAP不耐と関連していたとの報告もあり<sup>14</sup>、心疾患の合併は覚醒時の呼吸不規則性を介してCPAP療法の受け入れを妨げる可能性がある<sup>23</sup>。しかし、本研究では、睡眠呼吸障害の患者のCPAPのアドヒアランスと呼吸不規則性との間に関連がみられなかった。先行研究では、鼻閉の患者などを除外する



ことで、CPAP のアドヒアランスに影響する他の要因を調整しているが、本研究では、同じ調整ができなかったことによるのかもしれない。

本研究では、シャノンエントロピー S を用いて呼吸不規則性を定量化した。この尺度は情報理論の基礎概念であり、データの規則性を定量的に記述することが必要とされる応用生物学の分野で広く利用されている<sup>17, 26, 27</sup>。また、過去の研究により、シャノンエントロピー S が呼吸変動係数と相関することが知られている<sup>17</sup>。呼吸リズムは様々な要因の影響を受けるが、気流信号のシャノンエントロピー S は同一患者の 1 回目の記録と 2 回目の記録の間に明確な相関を示しており、本測定値が呼吸不規則性を決定する内在的な要因を反映していることを示唆している。また、気流信号のシャノンエントロピー S が CSAI と相関したことは、呼吸の中樞調節のマーカールとしての臨床的意義を支持するものである。

この研究にはいくつかの限界がある。第一に、CHF の定義が不十分である。また、血漿 BNP 値は CHF の状態によって変化する可能性がある。しかし、比較的診断基準の明確な IHD または Af の患者において、明らかな CHF の診断がなくても、シャノンエントロピー S の値が有意に高かった。さらに、CHF (-) 群で分類の不明確な患者を除外しても、CHF (+) 群で呼吸不規則性が有意に重度であった。第二に、安定した呼吸の基準を満たす 3.5 分間を多くの患者で抽出できなかった。

た。このため、今後は、標準化されたプロトコルを用いて前向きな検討を行う必要がある。第三に、本研究の対象者は SDB が疑われる患者に限定されている。心疾患の存在は AHI とは無関係に重度の呼吸不規則性に寄与していたが、今回の結果が SDB を伴わない IHD、Af、または CHF の患者に一般化できるかどうかは明らかでない。第四に、我々は呼吸不規則性の解析者を患者の臨床記録から完全に盲検化することができなかった。最後に、患者の数、特に心疾患 (+) 群に分類された患者の数は比較的少なかった。しかし、我々のデータから、比較的軽度の心疾患患者でも呼吸不規則性が観察されることが初めて示唆された。シャノンエントロピー S を用いた呼吸不規則性の評価は、定量的であるだけでなく、安価で非侵襲的であることから、その背景にある病態生理を明らかにすることで、SDB を含む様々な疾患における重要なバイオマーカーとなり得ると考えられる。

また、本研究では、シャノンエントロピー S を用いた呼吸不規則性の評価において、心疾患を有さない対象患者では、加齢とともに呼吸不規則性が低減することが示された。肥満患者や重度の睡眠呼吸障害の患者を除いても、同様の相関がみられたことから、睡眠呼吸障害を有さない一般高齢者でも、このような相関がみられると推定している。我々のしるかぎり、呼吸リズムの加齢変化について検討した報告は、これまでにみられない。本研究では神経変性疾患

が対象から除外されており、さらに心疾患も除外することで、生存者バイアスをみている可能性もある。このような加齢変化の原因とその意義の解明は、今後の課題である。

### 3. 結語

IHD、Af、または比較的軽度の CHF を合併した SDB 患者では、入眠前の呼吸不規則性が観察された。重症の CHF を有する患者では覚醒時の Cheyne-Stokes 呼吸が観察される一方、比較的軽度の CHF の存在も覚醒時の呼吸不規則性と関連していることが示唆された。

### 4. 謝辞

今回の研究を遂行する機会およびご指導、ご鞭撻を賜りました、東京大学医学部老年病科秋下雅弘教授に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、有意義な助言、ご指導を頂いた山口泰弘先生、石井正紀先生に深く感謝いたします。

## 5. 参考文献

1. Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:884-92.
2. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 1999;20:447-55.
3. Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasani RS. The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. *Ann Intern Med.* 2003;138:907-16.
4. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Febo O, et al. Association between hemodynamic impairment and Cheyne-Stokes respiration and periodic breathing in chronic stable congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999;84:900-4.
5. Oldenburg O. Cheyne-stokes Respiration in Chronic Heart Failure. Treatment with adaptive servoventilation therapy. *Circ J.* 2012;76:2305-17.
6. Brack T, Thüer I, Clarenbach CF, Senn O, Noll G, Russi EW, et al. Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe

congestive heart failure is associated with increased mortality. *Chest*. 2007;132:1463-71.

7. Lorenzi-Filho G, Genta PR, Figueiredo AC, Inoue D. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. *Clinics*. 2005;60:333-44.

8. Hyunju Y, Amy M. S. The effect of adaptive servo ventilation (ASV) on objective and subjective outcomes in Cheyne-Stokes respiration (CSR) with central sleep apnea (CSA) in heart failure (HF): A systematic review. *Heart Lung*. 2016;45:199-211

9. Kumagai N, Dohi K, Fujimoto N, Tanimura M, Sato Y, Miyahara S, et al. A novel method for the quantitative evaluation of diurnal respiratory instability in patients with heart failure: A pilot study. *J Cardiol*. 2018;71:159-67.

10. Asanoi H, Harada D, Oda Y, Ueno H, Takagawa J, Ishise H, et al. Independent prognostic importance of respiratory instability and sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *J Cardiol*. 2017;70:476-83.

11. Edwards BA, Eckert DJ, Jordan AS. Obstructive sleep apnoea

pathogenesis from mild to severe: Is it all the same? *Respirology*. 2017;22:33-42.

12. Sands SA, Edwards BA, Terrill PI, Taranto-Montemurro L, Azarbarzin A, Marques M, et al. Phenotyping pharyngeal pathophysiology using polysomnography in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1187-97.

13. Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Jacono FJ et al. Differences in breathing patterning during wakefulness in patients with mixed apnea-dominant vs obstructive-dominant sleep apnea. *Chest*. 2011;140:54-61.

14. Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, et al. Breathing irregularity during wakefulness associates with CPAP acceptance in sleep apnea. *Sleep Breath*. 2013;17:845-52.

15. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-53.

16. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, and Quan SF for the American

Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed.: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

17. Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Iijima K, Takahashi M, Momose T, et al. Respiratory dysrhythmia in dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3: e002870

18. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al: Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:887-895.

19. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med*. 2002;137:631-9.

20. Kasai T. Sleep Apnea and Heart Failure. *J Cardiol*. 2012;60:78-85.

21. Ng AC, Freedman SB. Sleep disordered breathing in chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2009;14:89-99.

22. Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, et al. Analysis of Anatomical and Functional Determinants of Obstructive Sleep

Apnea. *Sleep Breath.* 2012;16:473–81.

23. Baratta F, Pastori D, Bucci T, Fabiani M, Fabiani V, Brunori M, et al. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2018;43:66–70.

24. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S; INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons from Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation.* 2017;136:1840–50.

25. Khan SU, Duran CA, Rahman H, Lekkala M, Saleem MA, Kaluski E. A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J.* 2018;39:2291–97.

26. Larsen PD, Trent EL, Galletly DC. Cardioventilatory coupling: effects of IPPV. *Br J Anaesth.* 1999;82:546–50.

27. Webber CL, Zbilut JP. Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *J Appl Physiol.* 1994;76:965–73.