

# 正弦波フィッティングを用いた心拍変動解析による 自律神経評価及び呼吸周波数推定

## 学位論文内容の要旨

心臓の拍動は自律神経の影響によって拍動のリズムが制御されている。交感神経と副交感神経に伝達速度の相違が存在するため拍動のリズムを周波数解析することで、自律神経の活動を推測することが可能である。これが心拍変動解析と呼ばれる。心拍変動には特に呼吸の影響が呼吸性洞性不整脈として大きく現れる。この呼吸性洞性不整脈に着目した解析手法として正弦波フィッティングを利用した解析手法を考案し、低血糖状態の検出、呼吸の推定、睡眠時無呼吸の検出への応用のための実験を行った。

心拍変動の解析のためには、一般に心電図波形から R 波を取り出し、RR 間隔という形に変換する。このとき、R 波を正確に検出するという過程が必要となる。そこで本論文では、まず心電図波形から R 波を検出するためのアルゴリズムを考案した(第 2 章)。

正弦波フィッティングを利用した本解析手法は、従来の周波数解析手法と比べ、任意の解析区間と任意の周波数分解能、そして不等間隔のまま解析できるという特徴を持った解析手法である。これは、生体信号の特に心拍のような不等間隔データに対して有効な手法であると考えられる。この解析手法は、任意の解析区間の時系列データに対して正弦波のフィッティングを行い、その正弦波の周波数や振幅から従来の周波数解析のスペクトルに相当する値を算出するというものである。この解析を自動的に行うために、心電図波形から R 波を検出し、正弦波フィッティング解析を行うプログラムを作成した。また、この手法によって得られた指標を用いて自律神経機能を評価できる可能性が示された(第 3 章)。

インスリン依存糖尿病患者にとってインスリン治療は低血糖の危険性と常に隣り合わせである。低血糖の進行は重度の障害を引き起こす可能性があり早期発見が重要である。低血糖時には交感神経症状が起こることが知られている。そこで、心拍変動を解析することで、低血糖検出が可能ではないかと考え、動物実験を行った。その結果、低血糖時に RR 間隔の低下、心拍変動の直流成分の低下、心拍変動の正弦波振幅成分の低下などが明らかとなった。このことから、心拍変動を正弦波フィッティング解析することで低血糖検出の可能性が示唆された(第 4 章)。

心拍変動には呼吸性洞性不整脈による変動が多く含まれている。このことから、心拍変動を周波数解析することで、呼吸周波数を推定しようとする試みがなされている。従来の周波数解析手法は等間隔データでしか解析を行えないため、心拍変動データを解析するには補間の作業が必要とな

る。また、ある範囲のスペクトルピークをとるという方法では、その範囲に呼吸周波数が存在することが前提となるため、呼吸周波数が範囲外で合った場合にうまく推定できない。そこで、補間を必要としない正弦波フィッティング解析をもちいて、解析する周波数を RR 間隔に適応させて変化させることによって呼吸周波数を推定する手法を考案し、健常者から実測した呼吸周波数と心拍変動から推定した呼吸周波数を比較することで本手法の呼吸推定の有効性を確かめた。その結果、本手法を用いた呼吸推定値は健常者の呼吸とよく一致したことが示された(第5章)。

睡眠時無呼吸症は、低酸素症や睡眠障害を引き起こすものである。現在行われている呼吸状態をモニタリングする手法は呼吸を妨げ、拘束感を伴う手法である。本研究で用いた呼吸推定は心電計やパルスオキシメータの波形から推定することが可能なため、呼吸に対する影響がより小さいと考えられる。そこで、睡眠時無呼吸症の生体データをインターネット上の生体データバンク PhysioNet から取得し、それを正弦波フィッティング解析し、呼吸推定値に閾値を設けることで正常呼吸相と非正常呼吸相を判別した。PhysioNet で心電図と呼吸から正常呼吸相と非正常呼吸相の判別を行ったデータと比較したところ、sensitivity が 94%、specificity が 97%、accuracy が 95% であった。しかし、中枢性の無呼吸症に比べて、閉塞性の無呼吸症の判別は困難であった。それは非正常呼吸相での呼吸努力の影響によるものであった。一方、非正常呼吸相での呼吸努力がない中枢性では現段階のアルゴリズムでの検出が可能であることが示された。また、非正常呼吸相からの回復時の心拍変動の変化を利用することで検出率が改善する可能性が示唆された(第6章)。

これらのことから、本論文で提案した正弦波フィッティングを用いた心拍変動解析は、自律神経評価、呼吸周波数推定において適用可能であることが示された。また、本手法が心拍変動を利用した低血糖監視装置や睡眠時無呼吸監視装置や、簡便な呼吸モニタリングに応用できる可能性が示唆された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 三田村 好 矩  
副 査 教 授 河 原 剛 一  
副 査 教 授 清 水 孝 一  
副 査 助 教 授 村 林 俊

学 位 論 文 題 名

## 正弦波フィッティングを用いた心拍変動解析による 自律神経評価及び呼吸周波数推定

近年、心拍変動解析による自律神経機能評価に関する研究が行われている。これは、交感神経活動、副交感神経活動を心拍変動に含まれる周期性から評価するものである。副交感神経活動は心拍に及ぼす呼吸性の変動の大きさが根拠となっているが、多くは、心拍変動の低周波数成分 (LF:0.04~0.15Hz) と高周波数成分 (HF:0.15~0.4Hz) に含まれる成分の大きさによって評価しており、呼吸性でない周波数成分も一緒に評価している可能性がある。また、交感神経活動の指標には LF や LF/HF が使われるが、これが実際の交感神経活動を反映していないという指摘もある。

本論文は、このような現況にある心拍変動解析において、心拍変動の呼吸性の変動である呼吸性洞性不整脈に注目し、正弦波フィッティングをもちいて呼吸性洞性不整脈のみの情報を取り出すことによって、よりよい自律神経機能評価の実現や心拍変動からの呼吸情報を得ることを目的としたものである。

従来の心拍変動解析では広い範囲の周波数成分を解析していたが、正弦波フィッティングという簡単な手法を用いることで心拍変動の重要要素である呼吸性の変動のみに着目し、同時に任意の解析区間と任意の周波数分解能で解析することが可能となった。

心拍変動を呼吸周波数 (正弦波成分の周波数) と呼吸性変動 (正弦波成分の振幅) と直流成分 (正弦波成分を除いた成分) に分けて解析することによって、次のことが明らかとなった。健常な被験者に対して臥位とそれに対して交感神経優位である座位で心拍変動を計測したところ、高速フーリエ変換をもちいた従来の心拍変動解析では、両者に有意な差が見られなかったが、本手法で解析したところ直流成分に有意な差が示された。また、ウサギに自律神経作用薬を投与して心拍変動を測定したところ、心拍変動の直流成分が交感神経活動に大きく関わり、正弦波成分の周波数と振幅が副交感神経に大きく関わるのが明らかになった。このときの変化は、交感神経亢進時に直流成分が減少、交感神経抑制時に直流成分が増加、副交感神経抑制時に周波数で補正した振幅の値が減少というものであった。これによって本手法による解析結果が、自律神経活動の指標となりうる事が示された。

本論文ではこの自律神経機能評価の応用として低血糖時の自律神経活動に着目した低血糖監視装置に関する実験を行っており、低血糖時には交感神経作用薬を投与した交感神経亢進状態と同じ心拍変動になることが明らかとなり、通常時に比べ低血糖時は正弦波フィッティング解析によって得られた周波数、振幅、直流成分ともに有意な差が示された。

また、本手法が心拍変動の呼吸性の情報を得ていることから呼吸周波数などの呼吸情報を推定できるとし、鼻腔気流と比較することで、呼吸周波数推定の精度を明らかにする実験を行った。この実験で、本手法を用いた心拍変動からの呼吸周波数推定は実測した呼吸と有意な相関が認められ、呼吸周波数から一呼吸の間隔を求めることによって、さらに実測した呼吸との誤差を小さくすることができた。また、この手法の計算時間がリアルタイムに行うことが可能な計算時間であるということも示された。

この正弦波フィッティング解析の応用として、睡眠時無呼吸症の心拍変動解析を行った。その結果、睡眠時無呼吸症の非正常呼吸相では、通常の呼吸性洞性不整脈の心拍変動ではなく、呼吸数を閾値とすることで非正常呼吸相を推定することは困難であった。しかし、無呼吸からの回復時に大きく変化することを利用することによって、非正常呼吸相を85%以上の精度で検出することが可能となった。このことから正弦波フィッティング解析が睡眠時無呼吸症の非正常呼吸相の検出に応用できることが示された。

これを要するに、著者は心拍変動における自律神経活動指標と呼吸周波数推定法に関する新知見を得たものであり、心拍変動解析による自律神経機能評価に対して貢献するところ大なるものがある。よって著者は、北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格あるものと認める。