

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 号		
所属	保健学専攻 保健学分野 医療生命科学領域	氏名	植松 明和
学位論文題目	Relationship between Sympathetic Nerve Activity Evaluated by Pulse Rate Variability and Blood Pressure Early in the Morning in Sleep Disordered Breathing (脈拍変動によって評価した交感神経活動と睡眠呼吸障害における早朝血圧との関係)		
論文審査担当者	主査 伊澤 淳 副査 矢崎 正英, 藤本 圭作		
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>植松氏の研究は、睡眠呼吸障害（SDB）が睡眠中の自律神経バランスの異常および高血圧症（早朝血圧）に寄与しているかどうかを明らかにすることを目的として実施された。</p> <p>1. 論文の概要</p> <p>男性153名を対象とし、睡眠ポリグラフ検査（polysomnography: PSG）と同時に光電式容積脈波計を用いて安静臥床時の脈拍変動を記録した。脈拍変動は complex demodulation (CD) 法を用いて解析し、高周波成分（high-frequency: HF）の振幅が副交感神経活動を、低周波成分（low-frequency: LF）と HF 成分の振幅の比率（LF/HF 比）が交感神経活動を反映することに基づき、各睡眠段階（睡眠ステージ1～4、および REM 睡眠）における自律神経活動を評価した。CD 法は短時間（30秒）の計測で脈拍変動の周波数解析が可能であり、古典的な心拍変動と良好な相関が報告されている。血圧は就寝前と早朝に測定した。</p> <p>被験者（153例）の SDB は、無呼吸低呼吸指数（apnea hypopnea index: AHI）により、正常群（99例, AHI < 5）、軽度 SDB 群（28例, $5 \leq \text{AHI} < 15$）、中～重度 SDB 群（26例, $\text{AHI} \geq 15$）に分類した。平均 LF/HF 比は、全群において REM 睡眠 > 軽睡眠 > 深睡眠の順に高値であり、REM 睡眠中の交感神経活動の亢進が示された。中～重度 SDB 群において、各睡眠段階の LF/HF 比および就寝前と早朝の血圧は、正常群および軽度 SDB 群と比較して有意に高値であり、覚醒反応指数と有意な正の相関がみられた。早朝収縮期血圧は相関分析の結果、年齢、AHI、覚醒反応指数、LF/HF 比、睡眠中の末梢酸素飽和度（SpO_2）< 90%を呈する時間の割合（CT90）と関連することが示された。さらに、年齢と BMI で調整した重回帰分析において、早朝収縮期血圧は CT90 と関連することが示されたが、その他の睡眠指標や自律神経指標との関連は有意ではなかった。</p> <p>以上にに基づき、SDB が中等度～高度である場合、頻回の覚醒反応が交感神経活動を活性化し、年齢および BMI と独立して睡眠障害に伴う低酸素血症（CT90）が早朝収縮期血圧の上昇に関連していると考察された。</p>			

2. 審査結果

審査に先立ち、植松氏より本研究の概要について説明があった。本研究成果の新規性として、1) 時間分解能の高いCD法により短時間内の脈拍変動の周波数解析を実施し、睡眠段階別の自律神経機能を評価したこと、その結果、2) 交感神経活動の亢進は、覚醒反応指数と正の相関を認め、REM睡眠中の亢進が顕著であったこと、さらに、3) 睡眠中の低酸素血症と早朝収縮期血圧には年齢およびBMIと独立した関連があること、以上が挙げられた。

最終試験では、まず最初に心拍変動の周波数解析の原理と、指標(LF/HF, HF)の測定意義に関する質問があった。心拍数の変動を心電図のR-R間隔の変動から解析する研究が多く報告されており、本研究ではこれを脈波の変動から解析したこと、そして変動をスペクトル解析により周波数成分に分類すると、自律神経機能を反映する指標が得られ、LF/HFが交感神経活動、HFが副交感神経活動を示すことについて説明された。

続いて、CD法による30秒間の測定について、測定中に数回含まれる呼吸が常に一定の影響を持つといえるか、測定の再現性と信頼性について質問があった。これに対し、CD法を活用した先行研究によって再現性と信頼性が検証されていることが的確に説明された。ただし、測定の限界や誤差の生じる要因(不整脈や呼吸状態、身体活動等)について説明があり、本研究においては総脈拍数の10%を超える不整脈を認めた例は除外されたこと、安静仰臥位の記録としたことが説明された。

早朝収縮期血圧と関連する因子を検討した重回帰分析の結果について議論となった。実際に本研究では、年齢とBMIは早朝収縮期血圧の有意な規定因子であったが、SDBや自律神経機能に関連する指標はCT90のみが示されており、その他には有意な因子が抽出されなかった。睡眠、自律神経機能と血圧はそれぞれが互いに影響するため、因子間に多重共線性が存在すること、および解析例数が少ないために回帰分析に限界があることが考察された。

最後に、本研究成果の意義および今後の展望について活発な討論があり、短時間の脈拍変動解析の有用性を活かし、各睡眠段階それぞれにおけるSDBの病態(無呼吸低呼吸指数等)と自律神経機能の解析、治療前後の比較検討等、研究の展開が期待された。副査より、REM睡眠期にSDBが顕著になる例において、心血管イベント(狭心症や突然死)や高血圧、糖尿病等の病態が関連したとの報告が睡眠学会で注目されている、とのコメントがあった。簡便な脈拍変動の解析による自律神経機能解析が、SDBの病態の解明や予防および治療介入への示唆を提供する方向に今後の研究が展開するであろうと期待された。

以上から、本論文は睡眠呼吸障害と自律神経バランス異常(交感神経活動の亢進)が早朝収縮期血圧と関連することを示し、脳心血管病の予防のための新たな視点と示唆を提供するものであり、博士論文として研究の内容と成果は高く評価された。主査および副査は全員一致で本論文が信州大学大学院医学系研究科保健学専攻の博士論文にふさわしいものであると判断した。