

## ● 一般演題

睡眠時無呼吸症候群における RR 間隔の  
マルチフラクタル解析

石川医院 石川 康宏

平塚市民病院産婦人科 持丸 文雄

## はじめに

フラクタルとは、scale に対する自己相似を意味するが、MexicanHat (Mh) や第一次ガウス導関数 (G1D) などのマザー・ウェーブレットも、scale に対して自己相似である。また、ウェーブレット変換 (WT) は、すべての関数は唯一のウェーブレットをアフィン変換することにより成立すると考えており、ウェーブレットの scale に対する自己相似性を用いて、他の関数の自己相似性を検出することが可能となる。こうした理由から、WT は過去の事象との関連を示す指標である Hurst 係数、特異点の指標である Lipschitz 指数、およびマルチフラクタル解析に用いられている。

Detrended fractal analysis (DFA) や Fourier 変換などは、信号の全領域が scale に対して均一であり、唯一の特異的な指数で表されるモノフラクタルな信号の解析には有効である。しかし、自然界にみられる多くのフラクタル構造には、不均一性が存在することが徐々に明らかになってきている<sup>1)</sup>。最近、WT を使い、より複雑なフラクタル的構造の全体像を定量化する方法が開発され、Struzik, Ivanov ら<sup>2)</sup>によって、この方法が心拍変動 (HRV) の分析に応用された。

健常人の RR 間隔はマルチフラクタルであり、心不全の患者ではそのフラクタル性 (multifractality) が失われるとされている<sup>2)</sup>。

健常人では、non-REM 期は REM 期と比較してフラクタルな要素が減少する<sup>3)</sup>ことが知られ

ており、無呼吸症候群 (SAS) の HRV ではフラクタル構造が喪失するとの報告<sup>4)</sup>はあるが、睡眠の深さとの関連は検討されていない。SAS において HRV のマルチフラクタルと睡眠の深さおよび無呼吸 (apnea) との関連を検討した。

## 1 方 法

SAS の症例、a01 から a10 の HRV のデータは、以下の physionet のデータ・ベースから得た。

'Data for development and evaluation of ECG-based apnea detectors' (<http://www.physionet.org/physiobank/database/apnea-ecg/>)

SAS の症例で睡眠の深さのステージの記載があるデータは、以下のデータ・ベースから得た。

'The Sleep Heart Health Study Polysomnography Database' (<http://www.physionet.org/physiobank/database/shhspsgdb/>)

SAS の合計 11 例の睡眠時 (約 8 時間) の Holter 心電計の RR 間隔の時系列データに関し、マルチフラクタル解析を Mallat の方法<sup>5)</sup>で行った。症例 a01 から a10 のおのおのにつき、apnea を認めない 10 分間と継続的あるいは断続的に apnea を認める 10 分間を十数カ所切り出した。このなかで最大エントロピー法 (MEM) により 0.15 Hz 以上のスペクトルが優位なものを non-REM 期と推定し、waxing and waning を認め、かつ 0.15 Hz より低周波数のスペクトルが優位であるものを REM 期<sup>3)</sup>と推測した。

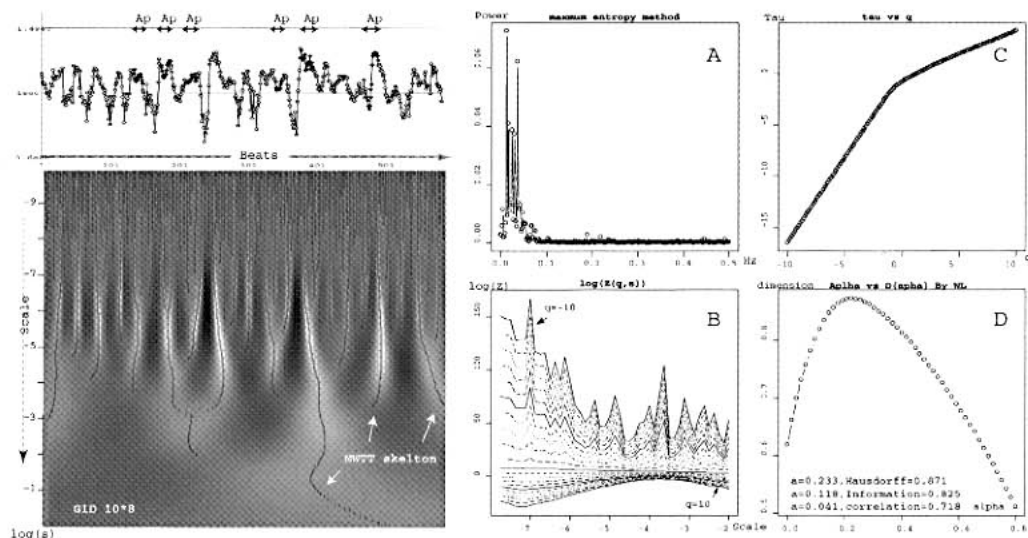


図 1 REM 期に apnea がみられた SAS の HRV のマルチフラクタル解析

左上の画像は、RR 間隔の時系列データ。左下は、CWT の画像と maxima line を重ねて表示した。右の A は最大エントロピー法によるスペクトル解析。主な power は 0.15 Hz 以下に認める。B は分配関数。C の質量係数  $\tau(q)$  は、単調増加である。D は、C の  $\tau(q)$  をルジャンドル変換して得られたマルチフラクタル・スペクトル。convex の形成を認める。

MEM にて、REM, non-REM の推定が困難なものは解析から除外した。使用したマザー・ウェーブレットは、Mh, G1D, 第三次ガウス導関数である。マルチフラクタル・スペクトルの算出手順を簡単に述べると、

1. 位置パラメータを  $u$ , スケールを  $s$  とする  $Wf(u, s)$  から局所最大値を算出し、各スケールの局所最大値を結ぶ線分を得る (この線分は、maxima line あるいは skelton とよばれている)。
2. 確率の次数モーメントを  $q$  とし、次式のごとく、分配関数を求める。  

$$Z(q, s) = \sum_p |Wf(u_p, s)|^q$$
3. 分配関数の対数のスケールの対数に対する傾きから質量指数  $\tau(q)$  を求める。  

$$\log_2 Z(q, s) = \tau(q) \log_2 s + C(q)$$
4.  $\tau(q)$  をルジャンドル変換することで、変数  $\alpha$  (リプシッツ・ヘルダー指数) とマルチフラクタル・スペクトルを次式から算出する。

$$D(\alpha) = \min_{q \in \mathbb{R}} (q(\alpha + 1/2) - \tau(q))$$

マルチフラクタル・スペクトルから、ハウスドルフ次元、情報次元、相関次元を求めた。得られた multifractality について、REM および apnea の関連を三元分割表とロジスティック回帰<sup>6)</sup>にて分析した。

## 2 結 果

図 1 は、睡眠の深さのステージが判明している症例の REM 期に apnea がみられた HRV の 10 分間のマルチフラクタルである。左上段の HRV のグラフは、waxing and waning を示している。左の画像は、連続ウェーブレット変換 (CWT) と modulus maxima により垂直方向の局所最大値を結んだ線 (skelton) を重ねて表示してある。右の図 1A は、MEM による周波数分析で、0.15 Hz より低周波数領域の power が優位である。図 1B は分配関数のグラフである。図 1C は分配関数の傾きから質量指数  $\tau(q)$  を求めている。マルチフラクタルであるためには、 $\tau(q)$  が単調増加である必要がある。図 1D は  $\tau(q)$  をルジャンドル変換することで、変数  $\alpha$

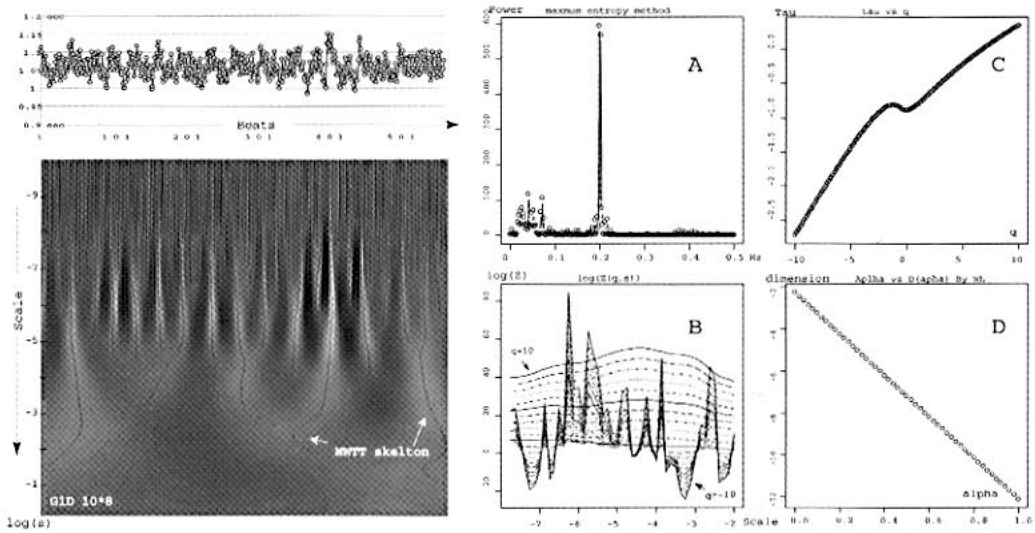


図 2 図 1 と同じ SAS で、睡眠の深さステージ 2 (non-REM) の HRV のマルチフラクタル解析  
 右の C の質量指数  $\tau$  (q) は単調増加でなく、D のスペクトルも convex の形成を認めない。

表 1 multifractality の出現と apnea と睡眠の深さとの関連

	Apnea (+)		Apnea (-)	
	MultiFractal (+)	MultiFractal (-)	MultiFractal (+)	MultiFractal (-)
REM (+)	10	4	6	1
REM (-)	7	7	5	9

(リップシッツ・ヘルダー指数)とマルチフラクタル・スペクトル  $D(\alpha)$  を求めた図である。 $\alpha \geq 0$  で、convex を形成し滑らかに上方に凸であり、multifractality を有すると判定される。 $q=0, q=1, q=2$  での  $\alpha$  の値を得て、この  $D(\alpha)$  から容易にハウスドルフ次元は 0.871、情報次元は 0.825、相関次元は 0.718 を算出できる。

図 2 は、同一症例の睡眠の深さステージ 2 (non-REM) の HRV のマルチフラクタル解析の画像である。右の図 2C の質量指数  $\tau$  (q) は、図 1 と異なり単調増加でなく、図 2D のスペクトルも convex の形成を認めない。

表 1 は、REM と apnea と睡眠のステージとの関連を表した三元分割表である。REM (-) は、non-REM を意味する。multifractality を結果変

数とし、apnea を調整変数とし、REM を説明変数としたとき、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定で、apnea (+) と apnea (-) の条件下で、multifractality と REM のオッズ比が 1、すなわち発生リスクが同じか否かを検定した。apnea (+), apnea (-) の部分表から、CMH は、 $\chi^2$  値 ( $p=0.001$ ) は 6.909 となり、帰無仮説は否定され、apnea がどうであれ multifractality と REM は関連があり、REM (+), REM (-) で multifractality (+) の発生が変化するといえる。また、Mantel-Haenszel 推定量は 5.5 であった。apnea (+), apnea (-) の水準のいずれにおいても、REM (-) と比べ REM (+) の場合、multifractality は 5.5 倍起こりやすいといえる。

表 2 ロジスティック回帰による調整オッズ比

	推定値	標準誤差	$\chi^2$	p 値	調整オッズ比	95%信頼区間
切片	-0.219	0.497	0.194	0.659		
REM	1.759	0.685	6.583	0.010	5.807	1.514~22.26
Apnea	-0.137	0.644	0.045	0.830	0.871	0.246~3.080

表 2 のロジスティック回帰分析では、REM の係数の推定値は 1.759,  $p=0.010$ , apnea の係数の推定値は -0.137,  $p=0.830$  であり、調整オッズ比は、REM 5.81, apnea 0.87 であった。

### 3 考 察

健常人における HRV のフラクタル構造が睡眠のステージ (特に REM 期と non-REM 期) で変化することが DFA や Fourier 解析で知られている<sup>3,7)</sup>。これらの研究は、睡眠のステージが multifractality に大きな影響を与えていることを示唆している。健常人や心不全患者の睡眠時の HRV について、解析の時間間隔を 10 分程度から 8 時間まで変化させて解析すると、同一睡眠でも同一の multifractality を示すのではなく、multifractality が変化している (石川: 未発表データ)。Ivanov らは、無呼吸症候群 (SAS) の HRV のフラクタル構造が喪失<sup>4)</sup>すると報告しているが、睡眠のステージとの関連が考慮されていない。図 1 に示したごとく、SAS の患者の apnea の出現時にも、REM 期であれば multifractality を示していた。

### 結 論

1) SAS の HRV の multifractality の発現には、REM の有無が強く関与し、apnea の関与は有意ではない。

2) REM (+) の時は、non-REM の時に比べ、multifractality は 5 倍程度発生しやすい。

3) 今後、SAS に限らず、睡眠時の HRV のフラクタル構造の研究には、睡眠の深さを考慮する必要あると考えられる。

【謝 辞】ロジスティック回帰などの統計的な分析についての京都の河野保先生のご指導に深謝いたします。

本研究の一部は、さいたま市地域医療研究費補助事業・補助金による。

### 文 献

- 1) Goldberger AL, Amaral LAN, Hausdorff JM, et al. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *PANAS* 2002;99:2466-72.
- 2) Ivanov PCh, Golodberger AL, Amaral LAN, et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature* 1999;399:461-5.
- 3) Togo F, Yamamoto Y. Decreased fractal component of human heart rate variability during non-REM sleep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;280: H17-H21.
- 4) Ivanov PCh, Goldberger AL, Havlin S, et al. Wavelets in medicine and physiology. In: von den Berg JC, eds. *Wavelets in Physics*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. p.391-419.
- 5) Mallat S. *Wavelet tour of signal processing*, 2nd edition. San Diego: Academic Press; 1998. p.163-219.
- 6) Agresti A. *An Introduction to Categorical Data Analysis*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1996. p.53-70, 103-44.
- 7) Kantelhardt JW, Ashkenazy Y, Ivanov PCh, et al. Characterization of sleep stages by correlations in the magnitude and sign heartbeat increments. *Phys Rev E* 2002;65:051908