

長時間心拍動数に基づく睡眠中の生理状態評価に関する研究

著者	藤江 建朗
学位名	博士(工学)
学位授与機関	大阪電気通信大学
学位授与年度	2021
学位授与番号	34412甲第65号
URL	http://id.nii.ac.jp/1148/00000284/



博士学位論文

長時間心拍動数に基づく
睡眠中の生理状態評価に関する研究

DL16A001

藤江 建朗

大阪電気通信大学大学院

医療福祉工学研究科

医療福祉工学専攻

2022 年 3 月

目次

1 章 序論	5
1.1 節 睡眠と健康	5
1.2 節 日中の過剰な眠気 (Excessive daytime sleepiness : EDS)	9
1.3 節 睡眠時無呼吸症候群について	10
1.4 節 睡眠計測の必要性について	16
1.5 節 本論の目的と構成	18
2 章 睡眠計測技術における基礎的知見	20
2.1 節 緒言	20
2.2 節 睡眠について	20
2.3 節 ヒトの脳波計測について	22
2.4 節 ヒトの睡眠時間, 睡眠と覚醒の調節機構について	26
2.5 節 睡眠計測技術について	31
2.5.1 睡眠ポリグラフ (Polysomnography: PSG) 検査について	31
2.5.2 睡眠の簡易計測について	42
2.5.2.1 脈波を使用した睡眠段階推定法	42
2.5.2.2 加速度センサを使用した睡眠段階推定法	43
2.5.2.3 心拍変動を使用した睡眠段階推定法	43
2.5.2.4 体動を使用した睡眠段階推定法	44
2.5.3 既存の睡眠計測の問題点について	44
2.6 節 結言	47
3 章 PSG および 1CH 脳波との睡眠段階判定者間での正確性評価	48
3.1 節 緒言	48
3.2 節 睡眠段階の判定方法について	48
3.3 節 PSG および 1CH 脳波による睡眠段階判定結果について	50
3.4 節 判定者内, および判定者間での比較結果の評価について	59
3.5 節 結言	61
4 章 脈波数と睡眠中覚醒反応との関連性の評価	63
4.1 節 緒言	63
4.2 節 睡眠中覚醒反応と心拍数, 血圧との関係について	63

4.3 節	実験方法	66
4.4 節	エポック間の平均脈波数と覚醒反応, 各睡眠段階について.....	69
4.5 節	エポック間脈波数変動量 (Pulse rate variation: PRV) を使用した覚醒反応, 各睡眠段階との関係性と覚醒反応の検出精度について	70
4.6 節	脈波数変動量と睡眠中覚醒反応の精度評価について	74
4.7 節	結言.....	76
5 章	睡眠段階, 睡眠変数とトーン-エントロピー法との関連性の評価	78
5.1 節	緒言.....	78
5.2 節	トーン-エントロピー法について	79
5.3 節	PSG 検査で取得できる睡眠変数について.....	81
5.4 節	トーン-エントロピー法による睡眠段階の推定結果.....	82
5.5 節	トーン-エントロピー値と睡眠変数との相関結果について.....	90
5.6 節	結言.....	94
6 章	総括	95
	参考文献	99
	謝辞	115
	研究業績	116

1章 序論

1.1節 睡眠と健康

我が国の病について記述された書物として、平安時代末期から鎌倉時代初期に描かれたとされる病草紙という絵巻物がある。この絵巻物は様々な病で構成されている。睡眠に関しても『不眠の女』と『眠り癖のある男』が描かれており、すでに西暦 1000 年前後の時代において睡眠で苦しんでいる人たちが認識されていた[1]。ルネサンス期のヨーロッパでは、倫理的な医学が活性化され、適度な睡眠が生気の質と量の平衡をもたらし、健康を維持するために必要であることが知られていた[2]。そのため、中世ヨーロッパでは、睡眠時の体位、食事の摂取様式、夢の解釈、就寝時刻、睡眠の長さや就寝環境が議論されている。17世紀では、ドイツ人である Christoph Whilhem Hufeland は、睡眠は生きるために必要な行為であり、生体リズムに同調した睡眠の意義を訴えている[2]。

現代においても、身体的、および精神的な健康を維持するために、睡眠は重要な因子の一つであることは周知の事実である。1993年に米国が発表した睡眠に関する調査報告書として Wake up America a national sleep alert がある[3]。この報告書では、1993年時点で眠気、あるいは睡眠障害による経済損失について直接コストだけでも年間 159 億ドルとなり、睡眠に関連した産業事故を含む経済損失総額は年間 460 億ドルであると報告されている[3]。つまり、睡眠の不調は身体的、および精神的な健康を害するだけでなく、社会的な健康も害し多大な経済的損失を伴うことが指摘された。その後、米国では睡眠ラボセンターの設立が増加することとなり、睡眠に関する問題について国家として取り組むきっかけとなった。2002年に我が国では、日本学術会議により睡眠学の創設と研究推進について提言がなされた[4]。この提言の中で、我が国の成人における睡眠障害有病率は約 20%だと言われており、約 5 人に一人の割合で、睡眠について何らかの問題を抱えている人が存在していると報告された。また、2002

年時点での睡眠障害や睡眠不足による経済的損失は約 2.0 兆円程度になると試算されており，下記に示す改善策と提言策の実施が必要だとされた。

- ① 睡眠に関する研究の統合と推進
- ② 研究推進機構の必要性等
- ③ 横断的研究体制の推進
- ④ 睡眠学に関する知識の普及と教育の推進

その後，我が国が国家として睡眠について取り組むきっかけとなるもう一つ要因として，2003 年に起きた JR 西日本の新幹線オーバーラン事故がある。事故後の調査で，運転士は重度の睡眠時無呼吸症候群に罹患していることが分かり運転中の居眠りが原因であった[5]。国土交通省は，鉄軌道，自動車交通，海上交通，そして航空交通関係事業者に対して，注意喚起，健康管理と睡眠の質について客観的な評価の実施を義務付けた。この提言が我が国での睡眠検査数の増加を促進させる要因となり，歴史的に睡眠への関心は人々の中にあり，現代においてその注目度はさらに増している。

日本人の睡眠時間は 1970 年以降から減少傾向が続いている[6]。睡眠不足は，日中の過度な眠気，倦怠感，集中力低下，高血圧，糖尿病や脂質異常症などの生活習慣病を招き増悪する因子であることが知られている[7, 8]。また，我が国においても，生活習慣病に罹患している人は罹患していない人と比較して不眠と抑うつを訴える割合が高いと言われている[9]。睡眠時間と食欲について調べた研究では，Everson らは 10 匹のラットを睡眠不足状態とした結果，食物摂取量が増加したにも関わらず体重減少を示し，外観も衰弱した傾向を示したと報告している[10]。睡眠時間と食欲の増減については，神経ペプチドであるレプチンとグレリンが関与していることが知られており，空腹感や食欲にも影響をおよぼすとしている。食欲減退作用があるレプチンに対してグレリンは食欲を

増進させることが分かっている。Spiegel らは 12 人の健康な成人男性に対してカロリーと睡眠制限の実験を行った。その結果、レプチンの減少とグレリンの増加が認められ、炭水化物含有量の高い食品を摂取する傾向であったと報告している[11]。また、11 名の若年男性を対象とした 1 回の睡眠を 4 時間に制限し 6 夜続けさせた実験では、インスリン拮抗物質である血中コルチゾール濃度が夕方から上昇し交感神経系活動も賦活していたと報告されている[7]。このことから、睡眠不足は耐糖能低下を招き、グレリン増加による空腹感の増加、食欲亢進による過食と炭水化物含有量摂取の増加から食後高血糖を引き起こすことは十分に考えられる。

睡眠と糖尿病の関係について、Kawakami らは我が国の電力会社の糖尿病と診断されていない 2,649 人の男性従業員を対象に 8 年間調査した前向きな疫学研究で、入眠困難な人はそうでない人と比較して 2 型糖尿病発症率が 2.98 倍も高く、ほとんど毎日発生する高頻度な中途覚醒者は、そうでない人と比べ 2.23 倍も 2 型糖尿病を発症すると報告している[12]。睡眠と高血圧に関連する研究では、Tochikubo らは長時間残業をしている労働者に対して調査を行っている。平均睡眠時間を 8 時間とした就業日と平均睡眠時間を 3.6 時間とした睡眠不足日の 2 群の翌日の血圧値を比較した結果、それぞれの平均血圧値は $123 \pm 8 / 76 \pm 7$ mmHg と $129 \pm 8 / 79 \pm 6$ mmHg という結果であり、睡眠不足群の方が有意に高く、心拍数も 76 ± 8 BPM と 81 ± 11 BPM で睡眠不足群の方が有意に高い傾向を示し、尿中ノルエピネフリンの排泄量も同様だったと報告している[13]。睡眠不足は神経伝達物質であるノルエピネフリンの増加により交感神経系を賦活させ、代謝内分泌系以外に心血管系へも影響をおよぼしていることがわかる。

以上のことから、睡眠不足を引き起こす睡眠関連疾患と生活習慣病には関連性があり、睡眠不足が生活習慣病の発症、および増悪因子の一つであると指摘される理由がわかる。

児童期から青年期における睡眠時間について、2014年に文部科学省が小学校から高等学校 800校について、睡眠を中心とした生活習慣等についてアンケートを行い 771校から回答を得ている[14]。その結果によると、翌日に学校がある日の就寝時間として午前0時以降に就寝する子どもの割合は、小学生(n=4790)では1.6%だったのに対して、中学生(n=8009)は21.4%、高校生(n=10333)は47%という結果であり、学校段階が上がるにつれて就寝時間が遅くなる傾向を示した。同時に学校段階が上がるにつれて寝不足を感じている子どもの割合も増加し、小学生(n=4773)では58.9%、中学生(n=7985)では71.9%、高校生(n=10317)では75.4%と3人に一人が自覚していることがわかった。午前中の授業で眠気を感じるかという問いに対して「よくある」、あるいは「ときどきある」と回答した子どもの割合は、小学生(n=4784)では35.1%だったのに対して、中学生(n=8002)は59.7%、高校生(n=10325)では78.5%に達していた。以上のからも、就寝時刻の遅延増加により寝不足を感じる子どもの割合が増加し、授業中の眠気、つまり日中の過剰な眠気を訴える子どもの割合も増加することがわかった。就寝時刻の遅延、授業中や日中の眠気を自覚する子どもの割合増加の原因として、寝る直前まで、テレビ、ゲームやスマートフォンとの接触頻度が増加すると、遅延や症状を自覚する割合が増える傾向であったとしている。心身の不調についても、イライラ感、平日と週末の起床時刻のずれを訴える子どもでは、就寝時刻が遅い傾向を示した。児童期や青年期の睡眠不足についても、成人期同様に心身ともに不調を示す傾向であることがわかる。また、日中の眠気により集中力低下や学業の低下を招くことが予想される。

1.2節 日中の過剰な眠気 (Excessive daytime sleepiness : EDS)

櫻井らによれば、日中の過剰な眠気 (Excessive daytime sleepiness : EDS) の定義について、日常生活に支障のある日中の眠気であり、程度の差はあるが病的な眠気を指すと説明している[15]。米国ウィスコンシン州職員を対象とした睡眠に関する大規模疫学調査である Wisconsin Sleep Cohort Study では、1週間に2日以上にわたって生じる日中の耐え難い眠気、爽快感のない起床、日常生活に支障をきたす眠気存在をEDSと定義している[16]。この定義からは、EDSには過剰な眠気には倦怠感が含まれていることとなる。清水は、眠気とは十分な眠りを取れば回復する現象を指し、倦怠感は休養のみによって回復することと述べており、これらを区別することは容易であるが、患者が区別することは難しいと説明している[2]。そのため、疲労による倦怠感単独では眠気や睡眠衝動を伴わない。患者が感じている感覚が眠気であっても倦怠感と表現する場面もあり、両者を区別することなく疲労を感じている場合には、いつも疲れていると表現するため、EDSの問診には注意が必要であると言われている[15]。

健康なヒトでは、睡眠と覚醒という生理現象をお互いに抑制しあい、第2章で説明するホメオスタシスによる睡眠衝動と概日覚醒反応により、交互に出現させている。このリズムによる眠気は生理現象として正しい反応であるが、下記に示すような過剰な眠気には検査により確定診断を行う必要がる[15]。

過剰な眠気の原因となる疾患^[15]

- ① 閉塞性睡眠時無呼吸症候群
- ② ナルコレプシー
- ③ 上気道抵抗症候群
- ④ 中枢性過眠

- ⑤ アルコール摂取
- ⑥ 重症拘束性肺疾患
- ⑦ 睡眠不足症候群
- ⑧ 神経筋疾患
- ⑨ ロングスリーパー症候群
- ⑩ 治療薬あるいは薬物の影響
- ⑪ 周期性四肢運動
- ⑫ 睡眠スケジュール障害，交代勤務
- ⑬ 慢性疼痛，身体的不快
- ⑭ パーキンソン病などの神経疾患

1.3節 睡眠時無呼吸症候群について

EDS を主要症状とする疾患の一つに生活習慣病と関連が深い睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome：SAS）について説明する。SAS は，米国睡眠学会（American Academy of Sleep Medicine：AASM）が我が国を含む他国の睡眠学会と共同で策定した睡眠障害国際分類（International Classification of Sleep Disorder 3rd, ICSD-3）によって定められている[17]。ICSD-3 は表 1-1 に示すように睡眠関連呼吸障害を 5 群 19 診断名に分類されている。また，SAS には閉塞性，中枢性と混合性の 3 つの無呼吸が存在し，一晩でこれらの無呼吸が混在して発生すると言われている[18]。睡眠呼吸障害（Sleep disordered breathing：SDB）の発生因子として図 1-1 に示すように複数の要因が相互に作用することで生じていることが報告されている[19, 20]。

SAS の定義としては，自覚症状の出現に関わらず，睡眠 1 時間当たりの無呼吸，低呼吸指数（Apnea hypopnea index：AHI）が 5 回以上認められた状態を SDB と診断され，日中の眠気，倦怠感，中途覚醒などの自覚症状が伴う場合に

表 1-1 睡眠障害国際分類における睡眠関連呼吸障害^[18]

1. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群

- ① 閉塞性睡眠時無呼吸, 成人
- ② 閉塞性睡眠時無呼吸, 小児

2. 中枢性睡眠時無呼吸症候群

- ① チェーンストークス呼吸を伴う中枢性睡眠時無呼吸
- ② チェーンストークス呼吸を伴わない身体疾患による中枢性睡眠時無呼吸
- ③ 高地周期性呼吸による中枢性睡眠時無呼吸
- ④ 薬物, または物質による中枢性睡眠時無呼吸
- ⑤ 原発性中枢性睡眠時無呼吸
- ⑥ 乳児期の原発性中枢性睡眠時無呼吸
- ⑦ 未熟性に伴う原発性中枢性睡眠時無呼吸
- ⑧ 治療時出現中枢性睡眠時無呼吸

3. 睡眠関連低換気症候群

- ① 肥満低換気症候群
- ② 先天性中枢性肺胞低換気症候群
- ③ 視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気
- ④ 突発性中枢性肺胞低換気
- ⑤ 薬物, または物質による睡眠関連低換気
- ⑥ 身体疾患による睡眠関連低換気

4. 睡眠関連低酸素血症

- ① 睡眠関連低酸素血症

5. 孤発症状と正常範囲の異型

- ① いびき
- ② カタスレニア

ついて SAS と診断される[17]. また, 睡眠検査のゴールドスタンダードである睡眠ポリグラフ (Polysomnography : PSG) 検査, または検査室外で行う睡眠検査において, 睡眠 1 時間あたり, または検査時間 1 時間あたり 15 回以上の主に閉塞性呼吸イベント (無呼吸, 低呼吸など) を認める場合も閉塞性無呼吸症候群と診断される[17].

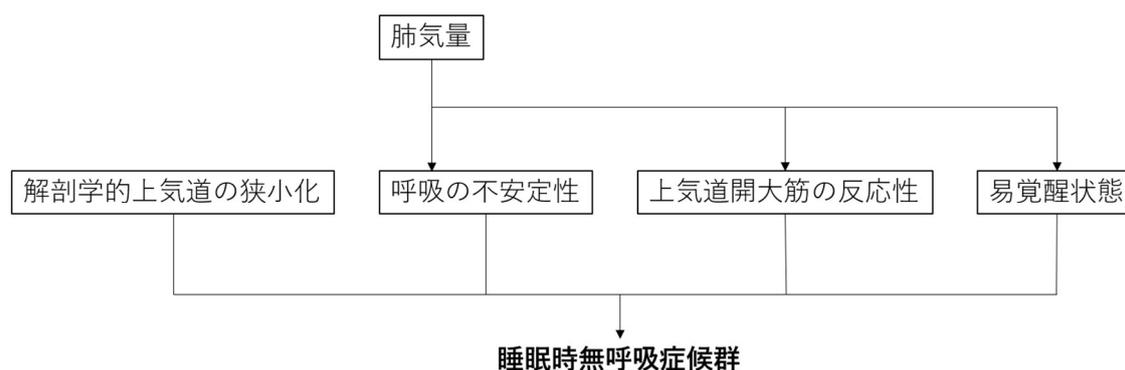


図 1-1 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の発生要因^[19, 20]

SAS の定義としては、自覚症状の出現に関わらず、睡眠 1 時間当たりの無呼吸、低呼吸指数（Apnea hypopnea index : AHI）が 5 回以上認められた状態を SDB と診断され、日中の眠気、倦怠感、中途覚醒などの自覚症状が伴う場合について SAS と診断される^[17]。また、睡眠検査のゴールドスタンダードである睡眠ポリグラフ（Polysomnography : PSG）検査、または検査室外で行う睡眠検査において、睡眠 1 時間あたり、または検査時間 1 時間あたり 15 回以上の主に閉塞性呼吸イベント（無呼吸、低呼吸など）を認める場合も閉塞性無呼吸症候群と診断される^[17]。

AHI を構成する因子である無呼吸と低呼吸の定義について説明する。無呼吸は、呼吸気流が 10 秒以上停止し、その間に努力呼吸が見られる場合と定義されている^[21]。低呼吸については、時代により定義が変更されているが、2021 年時点では、呼吸気流、または胸腹部の動きがベースラインから 30%以上減少し、かつ酸素飽和度が 4%低下した場合となる。以上のことから、AHI は睡眠単位時間当たりの無呼吸と低呼吸の和を意味し、この数値により SAS の程度も変化することになる。SAS の AHI による重症度分類としては、AHI5 から 15 未満を軽症、15 から 30 未満までを中等症、AHI30 以上を重症としている^[17]。

SAS の一般的な症状として、日中の過剰な眠気（Excessive daytime sleepiness : EDS）、いびきや無呼吸がある。米国のウィスコンシン州職員を対

象とした睡眠調査では、AHI5以上でEDSを週2回以上訴える者の内訳として、男性が15.5%で女性が22.6%であると報告されている[16]。その他の症状として、熟眠感の欠如、倦怠感、夜間頻尿、睡眠中呼吸困難、性功能低下、幻覚やうつ症状なども付随して認められる[22]。

SASのうち閉塞性睡眠時無呼吸症候群（Obstructive sleep apnea syndrome：OSAS）が約90%を占めており、図1-2に示すように睡眠中の上気道の虚脱や閉塞により呼吸気流の反復する停止、あるいは減少を招き、間欠的な血液中の低酸素と高二酸化炭素、それによるpHの変化、それに対応するように睡眠中の覚醒反応の発生による頻回な睡眠分断を引き起こす。頻回な睡眠の分断が原因であるEDSは、集中力低下による居眠り運転、労働生産性や学力の低下から、社会的な損害と個人レベルでの生活の質（Quality of life：QOL）を低下させる

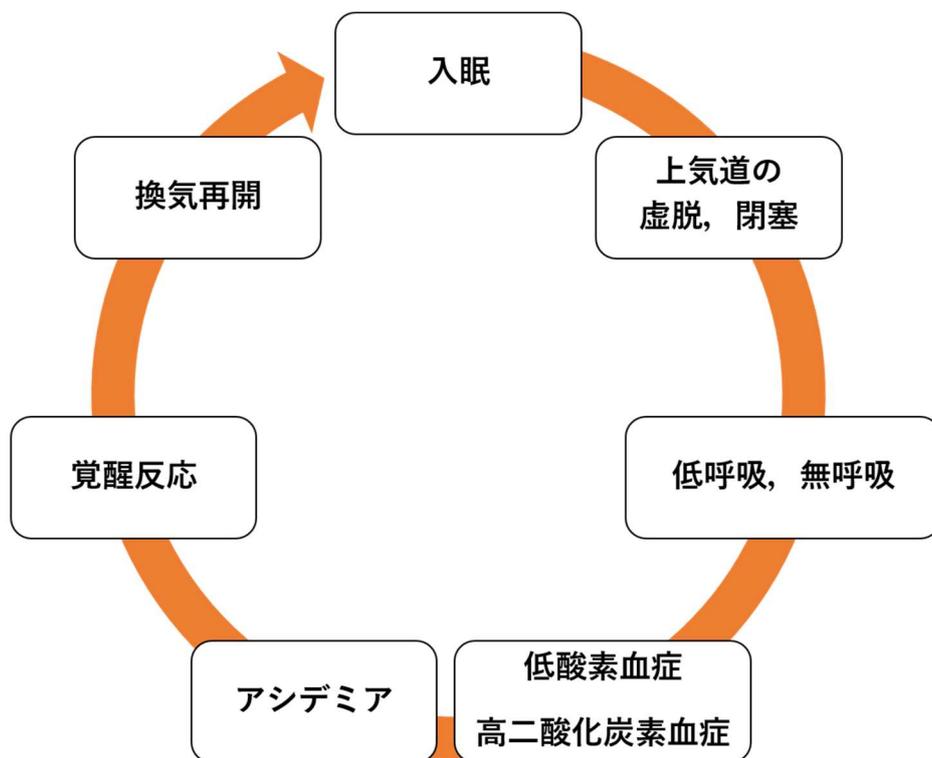


図 1-2 睡眠呼吸障害による生体反応

ことが知られている。また、SAS 患者の無呼吸中の努力呼吸増強や間欠的低酸素血症は心血管疾患の重要なリスクファクターとして知られている。SAS 患者の心血管疾患合併率は、SAS 患者全体の 30%と高値であり、そのうち虚血性心疾患では 30%、急性冠症候群でも 50%以上と報告されている[20]。

SASに関する大規模疫学調査として、1993年から続いている Wisconsin Sleep Cohort Studyがある[16]。30から60歳男性のSDB有病率は、AHI5以上で24.0%、AHI15以上の中等症で9.1%であったと報告している。同年代の女性では、それぞれ9.0%と4.0%であった。2013年の調査では、AHI5以上のSASに罹患している人の割合として、成人男性が14%で成人女性が5%という結果であった。1993年の調査結果と比べ増加傾向であることがわかった[23]。2019年にBenjafieldらは、世界各国のSAS潜在患者数の推定研究を報告している[24]。PubMedとEmbaseに公開されているSASの有病率に関する研究について、公開されている全ての研究が2012年のAASM判定スコアリング基準を使用したと仮定してAHIを推定するアルゴリズムを開発した。その結果では、AHI5以上の30から69歳の男性と女性を合わせた患者数は9億3600万人であると報告した。また、我が国の患者数推定値として、AHI5以上の患者数は2,200万人、15回以上では900万人という結果であり、早急なスクリーニング検査体制の整備や日々の睡眠管理手法の確立が必要である。

SASを確定診断するための検査方法として、入院して実施するPSG検査と携帯型装置（Portable monitoring：PM）を使用して行う在宅睡眠検査（Home sleep test：HST）とに分類できる。HSTは検査室外で行う検査であるため Out of center sleep testing（OCST）とも呼ばれている。表1-2にAASM、および日本睡眠学会が示す睡眠検査について示す[25, 26]。OCSTはPSG検査が適応できない症例の代替えとして実施されていたが、関連学会やICSD-3において、OCSTはPSG検査と同じように診断用の検査法として加えられ分類されるようになった[17, 27, 28]。我が国においてType1は入院が必要であり、本論で述べ

表 1-2 睡眠検査の分類^[25, 26]

定義	
Type1	検査者による監視（アテンド）下で行われる標準的なPSG検査で使用される機器
Type2	EEG, EOG, オトガイ筋筋電図, EOG, 心拍数, 口鼻呼吸気流, 呼吸努力, 酸素飽和度を含む最小7chの連続記録が可能, かつ Type 1 のPSG検査に準じ睡眠段階とAHIの評価が可能であるが, アテンドをしていない検査.
Type3	換気, または口鼻気流（最小2chは換気運動, または換気運動と呼吸気流が必須）, 心拍数またはECG, 酸素飽和度を含む最小4chの連続記録が可能であり, 睡眠段階の評価はできない.
Type 4	Type 3 の仕様を満たさない機器であり, 多くは酸素飽和度と呼吸フローの記録が可能である. 睡眠段階は評価できない.

る PSG 検査も Type1 に該当する。Type2 は、検査者のアテンドがない在宅で行う PSG 検査のことを指し、Type1 の PSG 検査と比べチャンネル数も制限されている。Type3 の最低チャンネル数は 4ch であり、在宅で行う検査である。Type4 は、最低 1ch でモニタする在宅用検査機器である。Type3, および Type4 については、脳波を計測していないため睡眠段階を判定することはできない。日本睡眠学会では、OCST で SAS の判定を目的とする場合、Type2, または Type3 を用いよう推奨している [25]。Type1 の PSG 検査と比較し OCST で SAS を判定した場合、呼吸イベントが過小評価されるため、無症状の一般集団、あるいは職域での SAS 除外診断で使用することは推奨されておらず、SAS の診断用として OCST には限界がある [25, 29]。

1.4節 睡眠計測の必要性について

2003年に厚生労働省は「健康づくりのための睡眠指針～快適な睡眠のための7箇条～」を策定した。その後、2014年には「健康づくりのための睡眠指針

表 1-3 健康づくりのための睡眠指針 2014 睡眠 12 箇条^[30-32]

睡眠12箇条	
1.	良い睡眠で、からだも心も健康に。 良い睡眠で、体、心の健康づくりを行い、事故防止を図る。
2.	適度な運動、しっかり朝食、ねむりとめざまめのメリハリを。 定期的な運動、規則正しい食生活は良い睡眠をもたらす。 朝食は体と心の目覚めに重要で、寝酒を避け、就寝前の喫煙やカフェインは避ける。
3.	良い睡眠は、生活習慣病予防につながります。 睡眠不足や不眠は生活習慣病の危険を高める。 睡眠時無呼吸は生活習慣病の原因となり、肥満はSASの原因となる。
4.	睡眠による休養感は、こころの健康に重要です。 眠れない、睡眠による休養感が得られない場合、心のSOSの場合があり、日中もつらい場合、うつ病の可能性も。
5.	年齢や季節に応じて、ひるまの眠気で困らない程度の睡眠を。 必要な睡眠時間は人それぞれで、加齢とともに徐々に短縮し朝型になる。 日中の眠気で困らない程度の自然な睡眠が一番。
6.	良い睡眠のためには、環境づくりも重要です。 自分にあたりラックス法が眠りへの心身の準備となる。 自分の睡眠に適した環境づくりが大切。
7.	若年世代は夜更かし避けて、体内時計のリズムを保つ。 子どもには規則正しい生活を。 夜型を避け、朝日が覚めたら日光を取り入れる。夜更かしは睡眠を悪くする。
8.	勤労世代の疲労回復・能率アップに、毎日十分な睡眠を。 日中の眠気が睡眠不足のサイン、睡眠不足は結果的に仕事の能率を低下させる。 睡眠不足が蓄積すると回復に時間がかかる。
9.	熟年世代は朝晩メリハリ、ひるまに適度な運動で良い睡眠。 寝床で長く過ごす熟眠感が減る。年齢にあった睡眠時間を大きく超えない習慣を身に付け、適度な運動は睡眠を促進させる。
10.	眠くなってから寝床に入り、起きる時刻は遅らせない。 眠くなったら寝床に就く、就寝時刻にこだわりすぎない。 眠ろうとすると頭を冴えさせ寝つきを悪くする。眠りが浅い時は、むしろ積極的に遅寝、早起きを。
11.	いつもと違う睡眠には、要注意。 睡眠中の激しいいびき・呼吸停止、手足のぴくつき・むずむず感や歯ぎしりは要注意。 眠っても日中の眠気や居眠りで困っている場合は専門家に相談
12.	眠れない、その苦しみをかかえずに、専門家に相談を。 専門家に相談することが第一歩。薬剤は専門家の指示で使用。

2014」]として改訂され睡眠対策をより一層推進する必要があるとして情報発信された[30-32]. 表 1-3 に示すように 2014 年に出された指針では, 2003 年の 7 箇条から 12 箇条へと指針が増やされた. 第 1 条では, 12 箇条の総論の説明がなされ, 第 2 条から第 5 条までは睡眠に関する基本的な科学的知見を説明されている. 第 6 条から第 10 条までは, 予防や保健指導の方法について説明され, 第 11 条から第 12 条で睡眠関連疾患の早期発見について要点を述べている.

第 7 条の「若年世代は夜更かし避けて, 体内時計のリズムを保つ」は, 児童期, 青年期の睡眠不足の問題点でも説明したが, 我が国の子どもの睡眠不足は深刻な問題である. 学校段階が上がるにつれて睡眠時間は短縮し, 睡眠不足から心身の不調や学業低下を招くことが考えられる. そのため, 保護者や子ども自身が就寝時間, 起床時間, 睡眠量の把握を客観的に行えるツールが必要であり, 睡眠量の可視化は健康や学業の面からみても個人の QOL 向上や国益に繋がる.

次に, 第 11 条について「いつもと違う睡眠には, 要注意」は, EDS を自覚症状として気づく必要がある. Chervin は, OSAS 患者の自覚症状と睡眠検査による客観的な所見に関連性があるか調査した[33]. OSAS 患者 180 名を対象とした調査では, 眠気を訴える患者が 22%だったのに対して, 活力の欠如を訴えた患者は約 40%もあり, 疲労が 57%, 倦怠感が 62%という結果であった. そのため, 眠気という自覚症状の有無のみで睡眠の質の程度をスクリーニングすることはできない. いびきなどはスマートフォンなどで睡眠中に録音するアプリが発売され, 睡眠に関心のある人であれば使用することも可能である. しかし, 基本的に激しいいびきや無呼吸などの他覚症状は, ベッドパートナーがいなければ気づくことは難しく, 青年期以降の睡眠の質低下は生活習慣病の発症, 労働生産性の低下から医療費増大や国力低下に繋がることが予想できる.

睡眠状態を正確に判定するには脳波, 眼電図と筋電図の 3 つの生体信号が必要である. そのため, 現代の医療において第 2 章でも説明する睡眠検査のゴー

ルドスタンダードである睡眠ポリグラフ検査を使用し判定することが推奨されている。しかし、この検査には、多数の電極装着、高額な検査費用や検査機器、専用の施設整備や検査者の育成など問題点も多い。また、PSG 検査で計測した生体信号を判定者が目視で判定しなければならず、判定精度の管理が重要となることが指摘されている。そのため、手軽にどこでも検査することは不可能である。まして、健康管理のための睡眠管理となると、体重測定をするように日々の睡眠生理状態を計測し評価する手法の開発は必要である。

1.5節 本論の目的と構成

以上のことから、本研究では脳波以外の生体信号を使用して睡眠生理状態の推定について検討することを目的とする。本研究で提案した手法による睡眠生理状態の推定結果について、PSG 検査から得られた判定結果と比較することで手法の精度を評価する。第 2 章でも説明するが、従来の睡眠生理状態の推定研究では、比較対象となる PSG 検査の判定結果について精度評価が行われていないという問題点がある。PSG 検査の判定結果の精度が行われないうまま、開発手法の推定結果と比較し一致性について論じても、結果の精度は担保されないのではないかと考える。そのため、本研究で使用する PSG 検査の判定結果について、2 名の判定者による判定精度について評価を行った。その後、本研究で提案する睡眠生理状態の推定手法から得られた結果と比較し、本手法の有効性について検討した。

次に本論文の構成について述べる。第 2 章では、睡眠計測技術における基礎的知見として、睡眠ポリグラフ検査、睡眠簡易計測、そして既存の睡眠計測の問題点について説明した。第 3 章では、睡眠ポリグラフ検査から取得した生体信号から、睡眠段階や睡眠変数を判定する判定者の精度評価について、睡眠ポリグラフ検査と 1CH 脳波を使用して、判定者内、判定者間での正確性評価につ

いて研究結果を示し、本論の PSG 検査の精度について説明した。第 4 章では、日中の過剰な眠気の原因の一つである睡眠中覚醒反応の検出精度について、脈波数との関連性について実験結果を示し検討した。第 5 章では、心臓自律神経系活動の指標の一つであるトーン-エントロピー法を使用して、睡眠段階と睡眠変数との関連性について検討し説明した。最後に第 6 章では本研究成果について、睡眠管理の必要性、既存の睡眠検査の問題点、提案した睡眠生理状態の推定方法の検討についてまとめた結果を説明する。

2章 睡眠計測技術における基礎的知見

2.1節 緒言

本章では、睡眠中の長時間計測の概要について述べる。第 2.2 節では、睡眠の定義について説明し、睡眠脳波の歴史的背景役割について概説する。第 2.3 節では、睡眠脳波計測について説明し、第 2.4 節では、ヒトの睡眠時間、睡眠と覚醒の調節機構について述べる。第 2.5 節では、睡眠検査のゴールドスタンダードである睡眠ポリグラフ (polysomnography : PSG) 検査と睡眠簡易計測について述べ、PSG 検査の問題点について明らかにする。

2.2節 睡眠について

睡眠の定義について井上は以下のように説明している[34]。睡眠は解析法により 2 つの見方ができる。一つは行動睡眠であり、もう一つは脳波睡眠である。行動睡眠とは、閉眼が基本的な変化として観察され、ヒトも動物も独特の眠りの姿勢を取る。一般的にヒトの睡眠は臥位であり、基準化された行動から定義された睡眠として行動睡眠と呼ぶ。しかし、行動睡眠から読み取れる情報は乏しく、睡眠と覚醒を正確に分けることは不可能である。高等生物に睡眠の検査をする場合、大脳から発生している電気変化（脳波）を計測し判断することができる。これを脳波睡眠と定義されている。

脳波活動に基づいた睡眠とは、国際基準となった Rechtschaffen と Kales が報告した睡眠段階判定のための導出部位と記録条件である R&K 法、および日本睡眠学会判定基準・補足定義から、覚醒状態から睡眠状態へ移行する入眠により説明することができる[35, 36]。つまり入眠とは、脳波などを用いて「消灯または就床後、初めて睡眠段階のいずれかと判定された区間を入眠とする」とある[37]。現代においても、覚醒状態と睡眠状態を簡便に区別する生理学的マーカーとしては、脳波を用いた識別以外にない。

脳波 (Elektrenkephalogram) を世界で最初に記録したのは、ドイツ人精神科

医の Hans Berger 氏で 1924 年 7 月 6 日に計測されている。被験者は、17 歳の少年で脳腫瘍疑いのため穿頭術を受けた際に長靴型陶器電極と Edelman の弦電流計を使用して観察された[38]。その 5 年後の 1929 年 7 月 25 日に脳波に関する第一報として、40 歳男性の神経膠肉腫摘出後の穿頭術部位に亜鉛メッキされた針電極を挿入して、二重コイル電流計を使用し硬膜上から脳波を導出し記録したものを報告されている[38-40]。1930 年の第二報では、第一報で述べられた波形に対して、 α 波（第一級の波）（Alphawellen= α -W）、 β 波（第二級の波）（Betawellen= β -W）と命名し脳波を EEG（Elektrenkephalogram）と略することを提唱した。同報では、触覚刺激により α 波が消失し β 波が出現することを提示している[38, 40]。第三報以降で Berger は睡眠脳波についても報告されているが、睡眠脳波については Loomis らがより詳細に報告されている。1937 年に Loomis らはヒトの脳波を計測し睡眠の深さと脳波パターンについて報告した[41]。この研究により、脳波を観察することで覚醒状態から入眠し深睡眠へと移行する睡眠深度の客観的な評価が可能となった。また、Loomis らは、睡眠紡錘波である sleep spindle[42]、K 複合である K-complex[43, 44]、睡眠段階の分類[45-48]や睡眠経過図[48]についても報告している[49]。Loomis らがレム睡眠を発見できなかった理由について、宮内は脳波黎明期における Loomis の知られざる功績、その 2 の中で以下のように紹介している。Loomis は、脳波以外に眼電図や筋電図（おそらく上腕）も同時に記録していたにも関わらず、なぜレム睡眠を発見できなかったのか？ 共同研究者の Davis によれば「徐派睡眠後の低振幅脳波を示す睡眠があることは気づいていた。しかし、spindle, δ 波, K-complex と入眠期の意識消失に興味が集中していたため、低振幅脳波である state B（脳波が low voltage, 緩徐な眼球運動がある）に気づけなかった。急速眼球運動にも気が付いていたが、それが（state B とは）別の状態であるとは考えなかった。我々は大きな獲物を取り逃がした」とある[50]。

レム睡眠は、1953 年にシカゴ大学の Aserinsky と Kales により発見され

た[51]. 睡眠中に周期的に訪れる急速眼球運動の時期があることを発見し、この時期には夢を見ていることが多く、呼吸数や心拍なども変化することを見つけた。この睡眠状態を、賦活睡眠、逆説睡眠、またはレム睡眠と呼ばれ、レム睡眠以外の睡眠を徐波睡眠、またはノンレム睡眠と呼ばれるようになった。Aserinsky らの発見により睡眠は2つに分けられると説明されるようになる。つまり、睡眠には、急速眼球運動を伴うレム睡眠 (rapid eye movement: REM) とレム睡眠以外という意味のノンレム睡眠 (non-rapid eye movement: non-REM) であり、2021年の現在でも同様の呼び名である。哺乳類の眠りの機能については未だ不明であるが、多くの説では、ノンレム睡眠の役割はエネルギー保持と神経系の回復にあり、レム睡眠については、睡眠中の周期的な脳の活性化、局所の回復過程、感情面の調整を役割とする報告がある[52].

2.3節 ヒトの脳波計測について

ヒトの脳波を中心とした睡眠分類の研究については、1936年に Davis や Loomis らの研究により初めて報告されている[44]. レム睡眠が発見される以前の報告であったため、覚醒段階とオーツ睡眠 (ノンレム睡眠) のみであった。各分類は次の通りである。覚醒を state A とし、次に state B (低電位)、state C (紡錘波)、state D (紡錘波, ランダム波)、state E (ランダム波) という分類であった。その後も、1950年には Gibbs & Gibbs による分類、1960年には藤沢による分類が報告されている[53]. それ以外にも様々な分類が報告され、電極の貼付位置などの統一も定まらない状態であった。レム睡眠の発見以降、レム睡眠の電気生理学的な研究としては、1957年に Dement らが33名の被験者の夜間睡眠中の脳波観察を行い、ノンレム睡眠後に90分周期でレム睡眠が反復して現れることを報告している[54]. 1965年には菱川らが、レム睡眠中のオトガイ筋筋電図では筋緊張が完全に消失することを発見し報告した[55]. これら

の研究により、睡眠中に必要な生体信号として、脳波、眼電図、そしてオトガイ筋筋電図の計測と記録が周知され、1968年に Rechtschaffen と Kales の二人が睡眠計測において標準的な記録法と睡眠段階の判定基準について提唱し R&K 法として広く知られるようになる[35]。R&K 法により、睡眠段階判定においてエポック単位での判定を基本とした規則が定められた。また、脳波などを使用した健常被験者の睡眠実験が標準化され、どの研究機関で計測されても、電極貼付位置、睡眠段階の判定条件や結果の用語が統一され、電気生理学的な睡眠研究の言語も標準化された。しかし、この R&K 法には、無呼吸イベントや睡眠中の覚醒反応 (arousal, または microarousal) が含まれておらず、睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) の診断などでは使用が難しく、2007年に米国睡眠学会 (American Academy of Sleep Medicine: AASM) により、睡眠中のイベントを判定する基準を含めたマニュアルが提唱された。表 2-1 に R&K 法と AASM の睡眠段階の比較について示す。AASM が提唱した The American Academy of Sleep Medicine Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Rules, Terminology and Technical Specifications は、R&K 法のエポック単位ごとの判定などの考え方を残しつつ、米国の睡眠医療の状況などにより改定され続けている[17, 21]。次に R&K 法、および AASM の判定マニュアルにおける各睡眠段階の判定方法について説明する。現在、睡眠医療における睡眠段階の判定方法は、R&K 法を基本とし AASM の判定マニュアルに沿って判定されている。覚醒段階、ノンレム睡眠 (Stage1 から 3)、レム睡眠の 5 種類について、1 エポックを 30 秒として、記録開始から終了まで連続したエポックを一つずつ判定する。エポック判定には下記の 3 点に分けて判定を行う。

- ① 各々のエポック中に、脳波波形 (α 波や徐波) がどの程度占めているか判定する。
- ② 各々のエポック中のどの部位に特徴的な脳波波形 (K 複合, 睡眠紡

錘波) が位置しているか判定する.

- ③ あるエポックの眼電図において急速眼球運動の存在を認めた場合、エポックを遡って Stage REM と判定する.

これら3点の判定法を意識し、各睡眠段階の定義を満たすエポックについて、その睡眠段階を判定する。各睡眠段階の定義は以下の通りである。覚醒段階 (Stage W) は、1 エポック中に α 波が 50%以上を占める場合、または 50%が占めていなくても、①瞬目 ②読書中の眼球運動の確認 ③不規則な眼球運動とオトガイ筋筋電図の高振幅が認められ場合は覚醒段階とする。睡眠段階 1 (Stage 1) の判定基準は、1 エポック中に α 波が 50%未満である場合に判定する。また、SEMs (slow eye movements) の出現、オトガイ筋筋電図の振幅が覚醒段階よりも低振幅、背景波は低振幅で様々な周波数の脳波 (low voltage, mixed frequency: LVMF) となり、75 μ V 以上の振幅をもつ 5 Hz 以上で 14 Hz 以下の先鋭な波形である頭蓋頂鋭波 (vertex sharp wave) が確認される。睡眠段階 2 (Stage 2) は、睡眠紡錘波 (11 から 16 Hz)、あるいは K 複合 (持続時間が 0.5 秒以上で陰性鋭波から急速に陽性波となるはっきりとした二相性の波形) を確認した場合に判定する。高振幅徐派 (high voltage slow activity, 2 Hz 以下, 75 μ V 以上) の出現が 1 エポック中に 20%未満である必要がある。睡眠段階 3 と 4 については、先にも述べたように、R&K 法では睡眠段階 4 まで区分けしているが、AASM の判定マニュアルでは判定作業が煩雑であるため統合された。R&K 法における睡眠段階 3 の定義は、2 Hz 以下で 75 μ V 以上の高振幅徐派が 1 エポック中に 20%以上から 50%未満であることと定めている。睡眠段階 4 においては、睡眠段階 3 と同様に高振幅徐波が 1 エポック中に 50%以上を占める必要がある。レム睡眠 (Stage REM) の判定には、脳波の背景波が LVMF であり、持続的なオトガイ筋筋電図の振幅低下、眼電図で REMs が確認されることが必要である。

表 2-1 R&K 法による睡眠段階判定基準と AASM の判定マニュアルとの違い^[17, 21]

R & K 法		AASM Manual
エポック長	15秒, もしくは30秒で設定. 研究者が決定する	30秒のみ
睡眠段階名	Stage W, Stage 1, Stage 2, Stage 3, Stage 4. Stage REM	Stage W, Stage N1, Stage N2, Stage N3 Stage R
各睡眠段階の定義		
覚醒段階	1 エポック中に α 波が50%以上認められる場合	R&K法と同様
睡眠段階1	脳波の背景活動は, 低振幅で様々な周波数の脳波が主体で, 1エポック中の α 波は50%未満であり, 睡眠紡錘波とk複合が認められない場合.	R&K法と同様
睡眠段階2	睡眠紡錘波, またはk複合が確認でき, 1エポック中に脳波振幅が75 μ V以上の徐派が20%未満の場合.	R&K法と同様
徐波睡眠 (SWS)	Stage 3 脳波振幅が75 μ V以上の徐派が1エポック中に20%以上の場合. Stage 4 脳波振幅が75 μ V以上の徐派が1エポック中に50%以上の場合.	判定方法はR&K法と同じだが, Stage 3と4を統合し Stage N3とした
レム睡眠	脳波の背景活動は, 低振幅で様々な周波数の脳波が主体で, オトガイ筋電図の活動が最小値を示し, 眼電図で急速眼球運動が認められる場合.	R&K法と同様

SWS: Slow wave sleep

レム睡眠開始時には、低振幅な鋸歯様の θ 波（4 から 7 Hz）帯域付近（鋸歯状波, sawtooth wave）の脳波活動が確認されることがある。最後に覚醒反応について説明する。睡眠中の覚醒反応は、睡眠段階とは独立した現象であり、1992 年に AASM の前身である American Sleep Disorders Association (ASDA) により定義された睡眠分断のマーカである [56]。ASDA の定義によれば、3 秒以上の急激な周波数変化とされており、 α 波、 θ 波または 16 Hz 以上の周波数の波とされ睡眠紡錘波は含まれていない。また、覚醒反応出現前に安定した 10 秒以上の睡眠が必要であり、レム睡眠中では 1 秒以上のオトガイ筋筋電図上昇が必要とされている。睡眠中覚醒反応の判定の必要性として、この覚醒反応の増加が日中の過剰な眠気と関連していることが報告され、SAS、周期性四肢運動やその他の睡眠障害患者において高頻度で生じていることが知られており、判定マニュアルにも追加して記載されている。 [57]。

2.4節 ヒトの睡眠時間、睡眠と覚醒の調節機構について

加齢とともに睡眠の質が変化することは知られている。1966 年に Rofftwarg らが年齢別の睡眠時間の変化について報告した [58]。図 2-1 は、新生児から 85 歳までの 1 日の合計睡眠時間、およびレム睡眠とノンレム睡眠の割合を示している。新生児期では全睡眠時間の約 50%がレム睡眠で占めているが、2 から 3 歳までの間に約 25%まで低下し急激にレム睡眠が減少していることがわかる。その後、20 代でのレム睡眠の割合は全睡眠時間の約 22%まで低下し、その後の減少は緩徐となり、睡眠時間も加齢とともに減少していることがわかる。しかし、2020 年に実施された NHK 国民生活時間調査では、性別と年代別の睡眠時間の割合は図 2-2 に示すように加齢とともに増加していることがわかる。40 代の睡眠現象は、生理学的要因というよりは仕事などの社会的要因により影響を受けている。また、男女ともに 2015 年と比較して 2020 年の方が 30 から 40

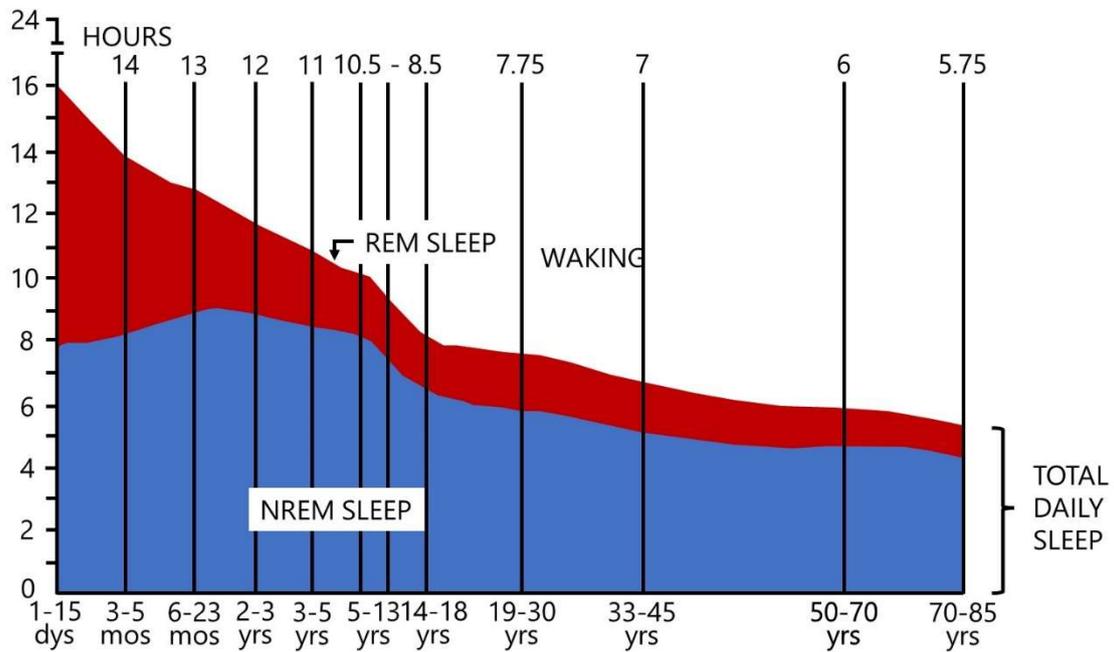


図 2-1 年代別合計睡眠時間， およびレム睡眠とノンレム睡眠の割合^[58]

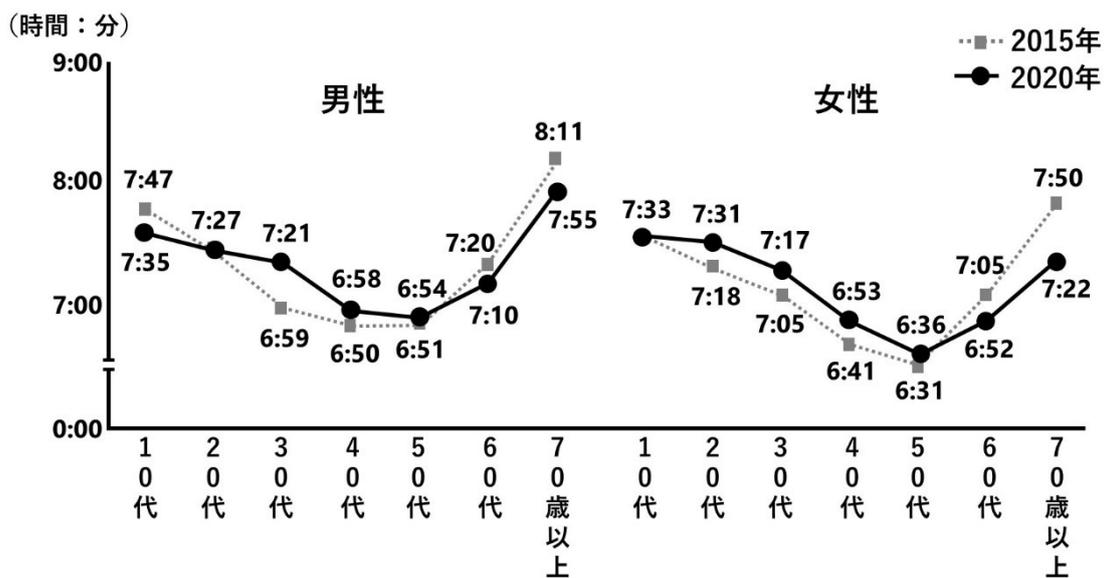


図 2-2 我が国の性別と年代別の睡眠時間の割合^[6]

代にかけて睡眠時間が増加している。この要因として、2019年から流行している COVID-19 による影響が指摘されている[6]。30代以降から老年期における睡眠の質と量について、2004年に Ohayon が報告したメタ解析の結果の図 2-3 を示す[59]。患者数 3577 名、年齢範囲 5 から 102 歳の睡眠ポリグラフ検査の結果によれば、加齢とともに睡眠時間は減少し、徐波睡眠とレム睡眠は減少しており、中途覚醒時間は増加が認められた。

次に睡眠覚醒調節について説明する。ヒトの睡眠覚醒調節には二つのメカニズムが関係していると言われている。一つは視交叉上核由来の概日リズム、もう一つは恒常性維持機構であるホメオスタシス現象である[60]。概日リズムは体内時計やサーカディアンリズムとも呼ばれ、1日周期の中で覚醒すべき時間帯と睡眠を取るべき時間帯の決定に関与している[61]。哺乳類における体内時計の制御を行う部位は、視床下部にある視交叉上核 (suprachiasmatic

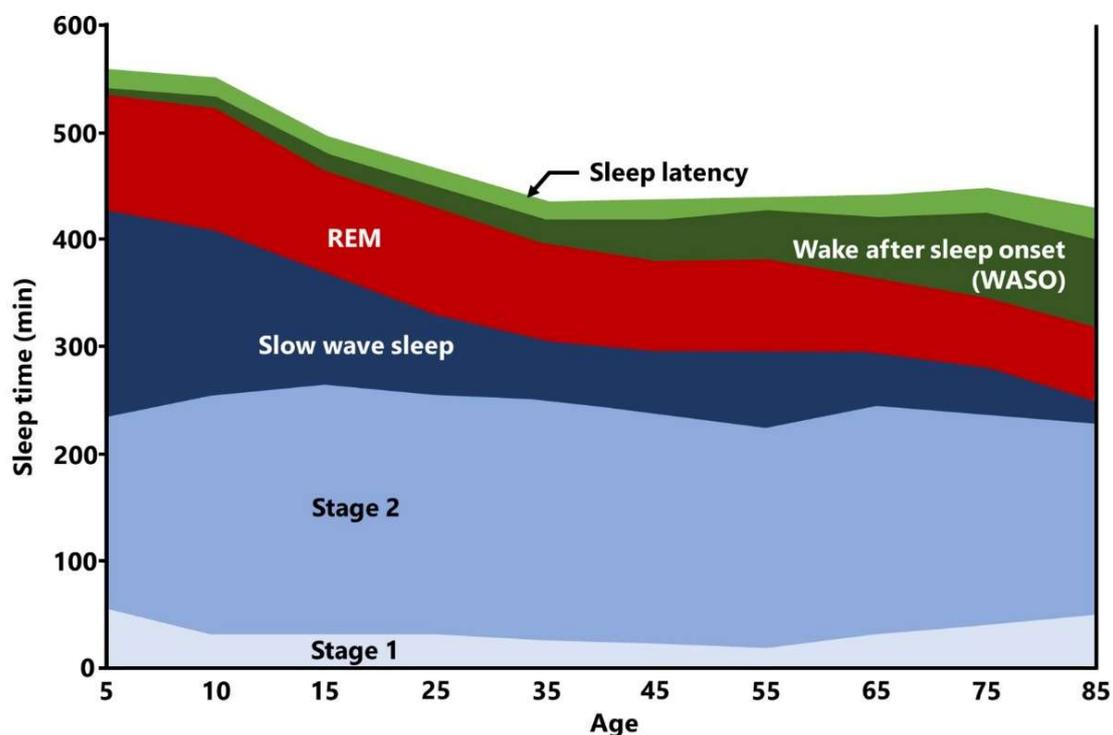


図 2-3 年代別における各睡眠段階の割合^[59]

nucleus: SCN) が役割を担っている。SCN は左右に分かれており、各々1 万個程度の神経細胞からなる神経核であり、体内時計の中枢機能を担っている[62]。体内時計の中枢機能である中枢時計は、高照度光や遮光が無い状態である明暗のサイクルが無い状態であっても1 日周期の行動を維持する機能がある。入眠時期や睡眠深度の調節は体内時計により行われており、多くの生体機能は1 日周期による概日リズムにより心身状態が整えられている。この概日リズムの同調因子としては、照度の高い光への暴露がある。睡眠時間が規則正しくなると、高照度光や遮光が適切に行われ、体内時計の周期が昼夜の変化とともに同調し睡眠覚醒が調節される。

睡眠における恒常性維持機構としては、睡眠時間、覚醒時間などにより睡眠欲求の高まりと関係し、覚醒中に蓄積すると言われているプロスタグランジン D₂ (PGD₂) やアデノシンなどの睡眠物質である神経伝達物質が眠気や睡眠を誘発している。20 世紀初頭、睡眠物質は睡眠毒素と呼ばれ、1909 年の石森國臣らや1913 年の Piéron らは、断眠させた犬の脳脊髄液を取り出し断眠しなかった犬の脳内に注射することで断眠しなかった犬が眠りはじめたことを報告している[63]。これらの研究で報告された脳脊髄液中に含まれている物質を睡眠毒素と呼んでおり、後にダルタチオン、ウリジンや PGD₂ などの睡眠物質が含まれていることが報告されている[64, 65]。覚醒時間が長時間になると、PGD₂ などが蓄積し、睡眠に対する要求が高まり睡眠中の深睡眠量は増加することが知られており、覚醒時間の長さによって一定量の睡眠を確保しようとする働きが恒常性維持機構として働く。

次に自律神経系の構成と活動について述べる。自律神経系活動は交感神経系、副交感神経系と腸管神経系の3 部門に分けられる。自律神経系は、末梢神経系のなかでも平滑筋、心筋や腺に分布し、呼吸、循環、代謝、体温、排泄など生命維持の基本的な役割を担っており、ヒトの内部環境や恒常性維持機構において重要な役割を果たしている。ここでは交感神経系と副交感神経系について述

べる。交感神経系は非常事態時に心臓などへの出力を増加させる。具体的な支配領域としては、第一胸髄から第二腰髄までのいずれから分岐して発出しており、瞳孔、唾液腺、心臓、肺気管支、肝臓、胃、小腸、副腎と腎や、皮膚や体中の血管網にも結合している。副交感神経系は、第Ⅲ、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ脳神経、仙髄の S2 から S4 から分岐して発出している。副交感神経系も交感神経系と同様に、瞳孔や心臓などにも分布しているが皮膚や冠動脈以外の血管には分布していない。睡眠中の自律神経系活動としては、筋交感神経系活動（muscle sympathetic nerve activity: MSNA）で計測し記録する方法が使われている。MSNA は、骨格筋の栄養血管の収縮を支配する節後ニューロンの交感神経系活動を計測している。方法としては、微小電極を下肢の腓骨神経と脛骨神経などの末梢混合神経に無麻酔で刺入して計測する[66]。1991年に Hornyak らが報告した研究では、14名の睡眠不足の健康な被検者に対して睡眠中に MSNA を計測した結果、1分間に出現する MSNA のバースト数を計測した burst rate (BR) では、睡眠時間が経過するにつれて BR は低下する傾向を示した。また、K 複合出現時には短期間の増加を伴ったとしている[67]。Okada らは、健常者 12 名に対して、睡眠中に MSNA と EEG, EOG, EEG, 呼吸運動と血圧を同時に計測し、BR は睡眠深度が深くなるにつれて減少し、レム睡眠では BR は上昇する傾向を示し、血圧も顕著に変動したと報告している[68]。また、レム睡眠中であっても、急速眼球運動が確認される期間は急速眼球運動が確認されない期間と比較して BR が有意に高いことが報告されている[69]。これらの研究から、レム睡眠中では MSNA は減少していることから副交感神経系が賦活し、レム睡眠では自律神経系活動は不安定な期間であるがわかる。睡眠中の覚醒反応においても、睡眠段階 2 の特徴的波形である K 複合以外に、一過性の α 波の出現で BR が上昇し続けて血圧上昇が確認されている[69]。そのため、睡眠中の覚醒反応では、一過性に交感神経系が賦活していることが示唆できる。

2.5節 睡眠計測技術について

第 2.4 節でも述べたようにヒトへの脳波計測と記録が行われたのは 1924 年のことである。それ以前の睡眠深度の推定方法は、睡眠深度が深ければ覚醒しにくいという仮説のもと、振り子状のハンマーを石の板に打ち付ける装置で覚醒に要する強さを時間とともに計測する研究や、硬球を一定の高さから落として落下時の衝撃音から覚醒に要した音の大きさと睡眠経過時間を測定する研究などが行われていた[70]。その後、脳波計測のヒトへの応用、眼電図、オトガイ筋筋電図の併用により睡眠段階を分類し、睡眠状態と覚醒状態、睡眠深度の同定が可能となり、睡眠ポリグラフ検査の原型が作られた。この第 2.5 節では、睡眠計測のゴールドスタンダードである睡眠ポリグラフ検査について説明し問題点について述べる。また、睡眠の簡易計測についても紹介し既存の睡眠計測の問題点についても述べる。

2.5.1 睡眠ポリグラフ (Polysomnography: PSG) 検査について

図 2-4 に示す PSG の基本電極については、1986 年に提唱された R&K 法[35]により記載されており、左右の眼球運動図である眼電図、オトガイ筋筋電図、そして頭頂部誘導である C3 と C4 への電極貼付によって導出される脳波である。当初、PSG 検査は 3 電極のみで計測されていた。Loomis, Aserinsky & Kleitman や菱川らも、この R&K 法の原型で計測していたことになる。その後、PSG 検査は睡眠関連疾患への診断を目的に電極数やセンサ数が増え周辺機器も高度化した。また、計測に求められる技術も変わり、計測に必要な一連の作業も煩雑化した。PSG 検査に必要な一連の業務について以下に示す[71]。

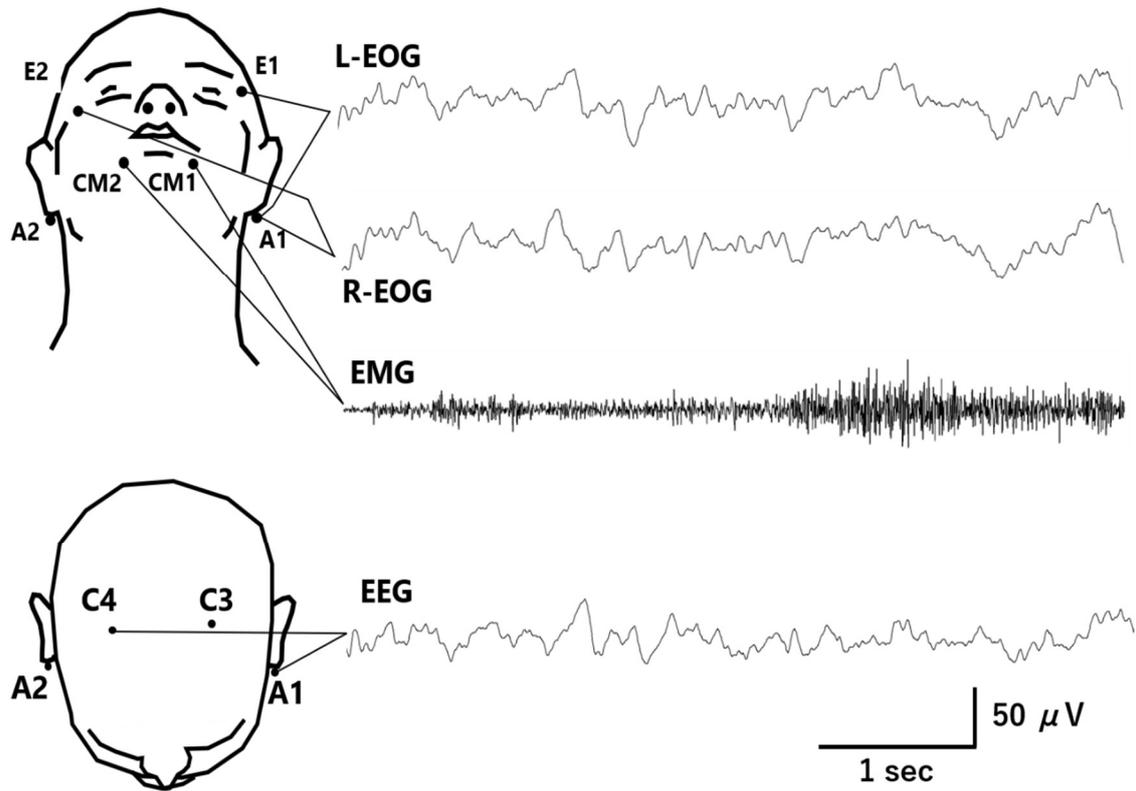


図 2-4 R&K 法で提案された PSG 検査の基本的電極^[35]

- ① デジタル脳波計や PSG 専用装置の点検，記録条件の設定・確認
- ② 電極・各種センサの装着，睡眠前の各種アンケートの実施
- ③ 電極接触抵抗の測定や各種センサの動作確認
- ④ バイオキャリブレーションの実施
- ⑤ 記録中の波形モニタ，ビデオ（終夜）監視，装置やセンサのトラブル時対応，患者コールへの対応，コメントの記入
- ⑥ 電極・各種センサの取り外し，睡眠後アンケートの実施
- ⑦ 記録のバックアップ
- ⑧ 記録の分析（判読），および結果レポートの作成 など

PSG 検査と一概に言っても、その業務は多岐にわたり、求められる技術として、ハードやソフトウェアへの専門知識、患者への接遇マナーと記録データなどの秘密保持など求められる能力も多い。そのため専門医療従事者の育成にも時間を要している。

検査前準備として、検査者は被検者に対して、検査当日の昼寝、飲酒、過度の運動やカフェインの摂取は禁止であることを説明しておく。また、睡眠抑制作用のある薬物、睡眠薬や精神安定剤は医師の指示に従い、場合によっては必要期間休薬する。また検査者は、検査内容、検査のタイムスケジュールなどについての説明も行い検査への同意を得る。睡眠検査を行う環境設定としては、温度、湿度、光と音が 3 大環境要因と言われている[72]。室内音は 40 dB 以下とし、温度は 22 から 24°C、湿度は 50 から 60%、照度は 3 lux 以下の環境が良いとされている。温度湿度については、高温で多湿条件下では、覚醒が増加し徐派睡眠、レム睡眠や睡眠効率が低下するという報告もあるため睡眠中の環境設定は重要である[73]。

表 2-2 に一般的な PSG 検査の各種センサを示す[74]。PSG 検査のセンサとしては、脳波、眼電図、オトガイ筋筋電図を基本電極として、気流計測のための呼吸センサ、いびきセンサ、体位、心電図、呼吸運動計測のための胸・腹部センサ、動脈血酸素飽和度、前脛骨筋筋電図が追加センサとして添付することを推奨している[35, 71, 72, 74]。

脳波は覚醒状態と睡眠状態を判定するために必要なだけでなく、各睡眠段階の判定にも重要な生体信号の一つである。PSG 検査における脳波電極の配置としては、図 2-5 に示すように国際脳波学会の標準法 (ten-twenty electrode system: 10/20 法) に沿って貼付される[71]。頭頂部誘導である C3 と C4 は、vertex sharp wave、睡眠紡錘波、K 複合や覚醒段階の判定指標として必要な α 波を観察するために有用である。目的となる半球の導出部位の対側の耳朶を基準電極とする単極誘導で計測と記録を行う。また、後頭部誘導である O1 と O2

表 2-2 睡眠ポリグラフ検査のセンサー一覧，装着部位，目的^[74]

生体信号項目	センサの種類	装着部位	目的
脳波	血電極	頭部	睡眠段階判定
眼球運動	血電極	左右の外眼角から上下1cm	覚醒・REM睡眠判定
オトガイ筋筋電図	血電極	下顎に3か所	覚醒・REM睡眠判定
気流	口鼻温度センサ	上口唇，鼻腔	無呼吸判定
	PVDF	上口唇	
	鼻圧センサ	鼻腔	低呼吸判定
いきび	ピエゾ素子	咽頭部	閉塞性無呼吸低呼吸
	マイクロフォン		
心電図	血電極	CM5	不整脈・自律神経機能
呼吸運動	食道内圧	食道にバルーン挿入	
	RIP	胸部・腹部	閉塞性・中枢性の識別 呼吸努力測定
	ピエゾ素子	胸部・腹部	
	PVDF	胸部・腹部	
	胸骨上窩部圧センサ	胸骨上窩部	
横隔膜・肋間筋筋電図	横隔膜上部・肋間部		
酸素飽和度	パルスオキシメーター	指先	低呼吸・低換気の判定
下肢筋電図	血電極	前脛骨筋筋腹2から4cm間隔	周期性四肢運動

RIP: respiratory inductance plethysmography, PVDF: polyvinylidene fluoride

を加えることにより覚醒の判定を確実にする。睡眠に伴う異常脳波検出のため左右の前頭部誘導である F3 と F4 などを追加し導出する。

眼球運動導出方法として，角膜は網膜に対して電位が陽性になることを利用し眼球の回転による電位の変化を導出する眼電図（electrooculogram: EOG）がある[71, 72]。貼付位置として，左外眼角から 1 cm 下方を E1，右外眼角から 1 cm 上方を E2 として装着する。左耳朶 A1 と結ぶことで 2 誘導の単極誘導が使用される。眼電図はレム睡眠における急速眼球運動の観察以外に，入眠初期に見られる緩やかな眼球運動も観察が可能である。

オトガイ筋筋電図の電極貼付位置としては，正中下顎下縁から 1 cm 上方に 1 か所，下顎下縁から 2 cm 下方で正中から 2 cm 右側と左側に 2 か所に貼付する。下顎下の一つを使用し下顎下縁上方の電極を基準電極とする双極誘導で導出を行う。残りの 1 電極はバックアップ電極となる。オトガイ筋筋電図は，レム睡眠の鑑別以外に覚醒状態の判定にも使用する。

呼吸センサは、口鼻センサ、胸部と腹部の呼吸努力センサの 3 種類は必要だとされている[71]。口鼻センサの種類としては、無呼吸判定に有用なセンサとして、吸気と呼気の気流の温度変化により抵抗値を変化することで計測するサーミスタ法がある。低呼吸判定用のセンサとしては、吸気、呼気で発生する差圧から気流変化を検出するエアプレッシャー法がある。また、温度変化により電荷を生じるパイロ効果を使用した polyvinylidene fluoride (PVDF) がある。エアプレッシャー法では、被検者が口呼吸となると正確に計測できないという欠点がある。また、エアプレッシャー法を単体で使用すると低呼吸を過大に評価する傾向があることが知られており、AASM の判定マニュアルでは温度センサによる無呼吸判定、エアプレッシャー法による低呼吸判定を行うよう推奨している[74]。胸腹部に対する呼吸努力センサとしては、2007 年に AASM が推奨しているセンサとして、respiratory inductance plethysmography (RIP) が推奨されている。また、2012 年に提唱された判定マニュアルからは、胸腹部ベルトに内蔵された PVDF フィルムによるピエゾ効果を応用したセンサの使用

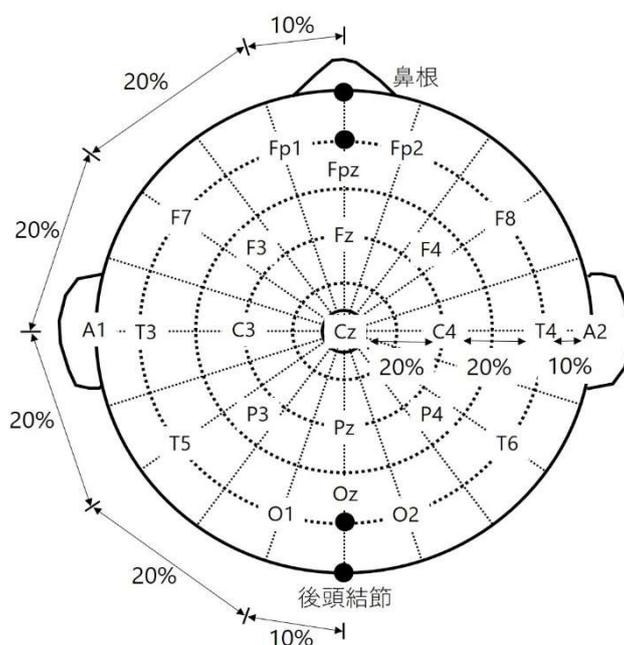


図 2-5 国際脳波学会による標準法 (10/20 法) [71]

が認められている[21, 74].

いびきセンサの貼付位置としては、喉頭部周辺で最も検出できる部位に貼付する。センサの種類としては、内蔵された振動板が振動しコイル内で発生した電磁誘導の性質を利用した導電型マイクロフォン、内蔵された振動膜をコンデンサーとして蓄電し、振動によるコンデンサー内の静電容量変化を電気信号として計測するコンデンサー型マイクロフォンやピエゾ素子などがある。

睡眠中、仰臥位は側臥位と比べ無呼吸などの呼吸イベントが悪化することが報告されており[75]、睡眠中の体位の計測は睡眠関連疾患の評価に必要なセンサである。体位センサの貼付位置として、胸部、あるいは腹部の呼吸努力センサのベルトへ取り付ける。検出する体位は、立位、座位、仰臥位、左側臥位、右側臥位、腹臥位の 5 方向が一般的であるが、9 方向を検出するセンサも存在する。以前はセンサ内に内蔵された水銀や金属球が体位により変化することで電圧の変化を出力し体位を計測していたが、現在は水銀の使用規制により XYZ 軸を計測する加速度センサを使用している。

心電図は、重篤な不整脈や心拍数などをモニタするために重要な役割を担う。誘導として、CM5、あるいは修正 II 誘導を AASM は推奨している。近年、PSG 検査を対象とする主たる疾患に SAS がある。SAS 患者は循環器系疾患を罹患している場合が多いが、PSG 機器やソフトウェアに不整脈アラーム機構が搭載されていないため、検査者には不整脈に対する知識や対処方法も身につけておく。

動脈血酸素飽和度は、動脈血中の酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの割合について、波長の違う光を皮膚上が当てて吸光度の変化を計測し算出する。AASM の判定マニュアルでは、酸素飽和度の速い変化を観察するため、最大許容信号変化時間は心拍数 80 回/分において 3 秒以下と規定されている[21, 76].

最後に前脛骨筋筋電図について説明する。周期性四肢運動やむずむず脚症候群などの鑑別に必要なセンサである。貼付位置は、足関節を背屈させたときに収縮し隆起する前脛骨筋の中央部 2 から 4 cm 間隔に 2 か所貼付し双極誘導で

導出する。

上記で説明した電極を装着後，接触抵抗の計測を行い，抵抗値が 10 k Ω 以下，可能なら 5 k Ω 以下にする．睡眠中における長時間計測を目的とする検査法であるため，検査記録開始時の抵抗値は重要となる．また，各電極の接触抵抗のばらつきは数 k Ω 以下にする[71]．検査前の較正としては，PSG 機器の較正と生体信号波形に対する生体較正とがある．PSG 機器の較正は，すべてのチャンネルについて行う．生体較正としては以下の通りである．

- ① 被検者に臥位の状態で開眼してもらい 30 秒間前方を凝視してもらう．
- ② 次に 30 秒間閉眼後に開眼してもらい脳波上で α 波の抑制と閉眼による誘発を確認する．
- ③ 頭部を固定した状態で眼球の左右運動，あまた上下運動を行ってもらう．
- ④ 瞬目をしてもらい，脳波と眼電図の観察行う．
- ⑤ 歯を食いしばってもらい脳波とオトガイ筋筋電図の変化を観察する．
- ⑥ 発声後のいびきセンサを確認する．
- ⑦ 鼻呼吸でのサーミスタセンサ，およびエアフローセンサの観察を行う．
- ⑧ 口呼吸でのエアフローセンサの確認を行う．
- ⑨ 呼吸を停止してもらい，呼吸センサの確認を行う．
- ⑩ 拇趾の背屈，および底屈による両下肢に貼付した筋電図の振幅について確認を行う．
- ⑪ 左側，および右側臥位となり体位センサの確認を行う．

また，胸腹部の呼吸努力センサの振幅についても確認を行う[71]．

次に PSG 検査で計測された生体信号から算出される睡眠変数と睡眠経過図について説明する．表 2-3 に主な睡眠変数と評価する時の参考値（健康若年成人）を示す[77, 78]．睡眠変数は，①睡眠構築，②覚醒反応，③呼吸イベント，④酸

表 2-3 睡眠変数一覧[77]

指標名	略語	単位	定義	参考値
消灯時刻	Lights Out	時：分	消灯した時刻	
点灯時刻	Lights On	時：分	点灯した時刻	
総記録時間	TRT	min	消灯から点灯までの時間	
睡眠時間	SPT	min	睡眠開始から最終覚醒まで	平日 7.5時間～8時間 週末 8.5時間
総睡眠時間	TST	min	睡眠段階1, 2, 3とレム睡眠の和	
睡眠効率	SE	%	$TST/TRT \times 100$	75～97%
入眠潜時	SL	min	消灯からいずれかの睡眠段階が現われた最初のエポックまでの時間	0～25分
レム睡眠潜時	REM latency	min	入眠からレム睡眠の最初のエポックまで	
入眠後覚醒	WASO	min	$TRT - SL - TST$	
各段階時間		min	各段階の時間の和	
各段階の出現率	%stage	%	$(\text{各段階の時間})/TST \times 100$	レム睡眠 SPTの75～80%未満 覚醒段階 SPTの5%未満 睡眠段階1 SPTの2%未満 睡眠段階2 SPTの45～55%未満 睡眠段階3 SPTの13%未満 レム睡眠 SPTの20～25%

指標名	略語	単位	定義
覚醒反応数	No. of arousal	回	全覚醒反応の和
覚醒反応指数	Ari	回/hr	全覚醒反応数 × 60/TST
閉塞性無呼吸数	No. of OA	回	閉塞性無呼吸の数
混合性無呼吸数	No. of MA	回	混合性無呼吸の数
中枢性無呼吸数	No. of CA	回	中枢性無呼吸の数
低呼吸数	No. of H	回	低呼吸の数
総無呼吸・低呼吸数	No. of A + H	回	無呼吸と低呼吸の和
無呼吸指数	AI	回/hr	無呼吸数 × 60/TST
低呼吸指数	HI	回/hr	低呼吸 × 60/TST
無呼吸・低呼吸指数	AHI	回/hr	(無呼吸数 + 低呼吸数) × 60/TST
体位別AHI	Supine/Left/Right/Prone AHI	回/hr	各体位のAHI
睡眠期別AHI	NREM/REM AHI	回/hr	ノンレム睡眠とレム睡眠のAHI

指標名	略語	単位	定義
睡眠中平均SpO ₂ 値	Mean SpO ₂	%	睡眠中の平均酸素飽和度
睡眠中最低SpO ₂ 値	Lowest SpO ₂	%	睡眠中の最低酸素飽和度
90%以下持続時間	ODT < 90%	min	酸素飽和度が90%未満となった合計時間
90%以下の割合	%ODI < 90%	%	(ODI<90%) / TST × 100
3% desaturation 指数	ODI3	回/hr	単位時間当たりの3% desaturation数
睡眠時周期性四肢運動指数	PLMSI	回/hr	PLMS × 60 / TST
PLMS覚醒反応指数	PLMS Ari	回/hr	覚醒反応を伴うPLMS数 × 60/TST

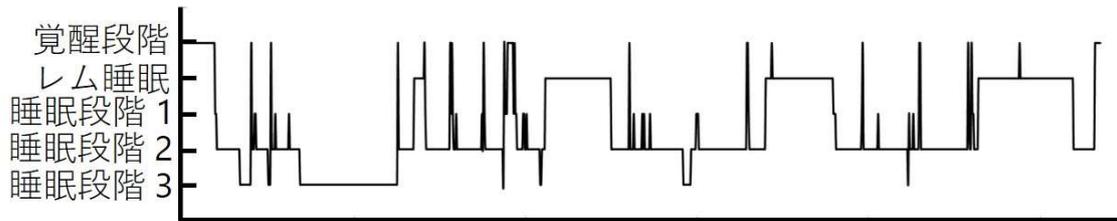


図 2-6 本研究に参加した被験者の睡眠経過図

素飽和度，⑤運動イベント，⑥心電図などの指数がある．本研究で使用する睡眠変数については第 5 章 3 節でも述べる．次に睡眠経過図について図 2-6 に示す[78]．睡眠経過図はヒプノグラムとも呼ばれ，睡眠の経過や変化を視覚的に捉えることが可能である．

PSG 検査の判定精度管理について述べる．PSG 検査は多数の電極とセンサを装着し，睡眠中長時間計測と記録を行う検査である．そのため，長時間データの判定には時間を要し，睡眠段階やイベントの判定には定義や判定テクニックの習得が必要となる．判定には高い専門性が必要となりソフトウェアによる精度の高い自動判定が望まれている[79]．しかし，自動判定には異常波形の判別，当該エポック前後の睡眠の流れ，ノイズの鑑別などについては自動判定が難しく，検査者の視察判定と比べても精度に問題があることが指摘されている[74, 80]．そのため，計測データの判定精度を向上させるためには，検査者の視察判定が必要となる．視察判定は検査者が目視で行うため，判定者個人である判定者内，判定者同士である判定者間や施設間での判定精度を計測し精度管理に努める必要がある．

精度管理には，一致率と κ 係数が指標として使用されている[80]．睡眠段階判定の一致率判定には，エポック毎に行い判定者内，あるいは判定者間で検証する必要がある．検証としては，1 夜の PSG 検査に対する一致，睡眠段階ごとの一致を算出し比較を行う． κ 係数は信頼性評価に頻用される統計学的指標であ

る[81]. κ 係数は一致率と同様に 0 から 1 の間で値をとり、値が高くなるほど一致度が高いという評価になる。以下に指標をしめす。 $0 \leq \kappa \leq 0.2$ はごく軽度の一致、 $0.2 < \kappa \leq 0.4$ は軽度の一致、 $0.4 < \kappa \leq 0.6$ は中等度の一致、 $0.6 \leq \kappa \leq 0.8$ は高度の一致、 $\kappa > 0.8$ はほぼ完璧な一致とされている[81]。判定者内、判定者間、あるいは施設間での一致率を検討した研究は 1970 年代頃より行われ報告されている。同一施設内における判定者間の一致率の検討では、健常被検者 1 名に対して 2 名の判定者が 1 エポックを 20 秒として判定し 76.0%であったと報告されている[82]。1996 年に報告された Schaltenbrand らの検討では、被検者 60 名に対して 2 名の判定者が判定を行い一致率は 87.5%であった[83]。判定者内での一致率を比較した研究では、被検者 10 名に対して 2 週間間隔で 2 回判定した一致率は 94.3%であったと報告されている[84]。八木らは、判定者の判定精度について、判定者内の一致率は 90%以上、判定者間では 85%、 κ 係数では 0.8 以上が望ましいと述べている[85]。PSG 検査は睡眠医療にとって、睡眠の質と量を計測できるだけでなく、睡眠関連疾患の診断を行う検査でありゴールドスタンダードと言われている。しかし、現在のところ精度の高い判定結果には判定者の視察判定の技量に左右される検査であることがわかる。

2.5.2 睡眠の簡易計測について

PSG 検査の問題点の一つに多数の電極による被検者への拘束性の高さ入院が必要であることが挙げられる。また、健康管理を目的とした睡眠管理を行うには、在宅で連日計測できることが望まれる。この節では、PSG 検査以外の睡眠検査法の中でも簡易計測について述べる。

2.5.2.1 脈波を使用した睡眠段階推定法

脈波を使用した睡眠状態の推定研究としては、森屋らは被験者 9 名に対して

PSG 検査を行い、脈波情報と PSG 検査の判定結果からレム睡眠とノンレム睡眠の判別比較を行い、一致率としては 75.2%であったと述べている。PSG 検査の判定には臨床検査技師、あるいは十分に教育を受けた睡眠研究者が R&K 法に沿って判定を行ったと記述しているが判定精度の記述はない[86]。また、Pillar らは市販されている Watch PAT100 機器の脈波情報を使用した覚醒反応の検出感度としては、感度が 0.80、特異度は 0.79 であったと報告している[87]。判定方法については、AASM のマニュアルに基づき判定したと記述はあるが、判定者の身分などについては触れていない。

2.5.2.2 加速度センサを使用した睡眠段階推定法

睡眠中に加速度センサを使用して睡眠の質を推定する研究は多く報告されている。特に睡眠深度の推定や睡眠と覚醒の区分け推定に用いられることが多い。睡眠中、アクチグラフを手首に装着し睡眠と覚醒を区別する検討では、41 名の被験者に PSG 検査と手首アクチグラフを使用し比較が行われている、結果として、睡眠と覚醒の区別は 88.0%の一致で区別でき、入眠潜時の一致は 0.90 であったと報告されている[88]。和田らは、3 軸加速度センサを腹部に装着し、睡眠中の体動をリアルタイムで計測し推定する研究を報告している。結果としてレム睡眠で睡眠中の体動の約 68%が確認されたと報告しているが、睡眠段階の判定には心拍数計のみであり脳波は計測していない[89]。

2.5.2.3 心拍変動を使用した睡眠段階推定法

心拍変動から睡眠段階を推定する方法として、心拍変動は自律神経系活動の指標として使用することが可能である。睡眠中の自律神経系活動の変化から睡眠段階を推定する手法は多く用いられ、心電図による拘束性のある手法からマットレスセンサによる生体振動データから心拍変動を導出する手法も検討され

ている。渡辺らは、エアマットレスから心拍、呼吸、いびきと体動を計測し、それらの生体信号の圧力変化から睡眠段階を推定している。心拍変動については、低、中、高周波成分に分けて解析を行い、PSG 検査の睡眠段階判定との一致率と比較している。平均一致率は 43%と低値であるが、覚醒段階との一致率は 100%である被検者もおりばらつきが大きい。無拘束での睡眠状態推定の可能性について示唆している[90]。この研究では、PSG 検査を行い R&K 法に基づき判定を行ったと記述されているが、目視判定や判定者の身分などについての記述はない。

2.5.2.4 体動を使用した睡眠段階推定法

睡眠中、筋電図のアーチファクトをカウントする方法、特殊パッドをベッドマットレスに敷き体振動を計測する方法、四肢や体幹の筋電図を計測する方法、赤外線モーションセンサを使用して計測する方法などで体動を測定し睡眠段階と比較する研究が行われている。神林らは、非接触方法として赤外線モーションセンサと PSG 検査の判定結果とで比較し研究では、睡眠中の体動から睡眠周期を推定できた割合は 76.9%であり体動から睡眠段階の推定の可能性を示唆している[91]。ここでも PSG 検査と比較されているが、睡眠段階の判定方法、判定者の身分や判定精度についての記述はない。

2.5.3 既存の睡眠計測の問題点について

第 2.3 節では、睡眠計測の手法として、睡眠検査のゴールドスタンダードである PSG 検査と簡易計測法について述べた。PSG 検査については、睡眠と覚醒の判定について必要な脳波、レム睡眠を判定するために必要な眼電図やオトガイ筋筋電図についても記録しており、ヒトの睡眠状態を客観的に判定することが可能である。睡眠簡易計測については、脈波、心拍変動、体動などを使用し

て覚醒と睡眠の区別を推定できる可能性は示唆されているが、決定的な手法については確立されていないのが現状である。この節では、PSG 検査、および睡眠簡易計測の問題点について述べる。

PSG 検査の問題点としては、設備や人材、検査費用、多数の電極を装着するなど問題点の多さは指摘されている[77]。特に、睡眠段階などの判定精度の管理については PSG 検査精度の根幹を揺るがす重要な問題である[77, 82-85, 92]。八木は判定精度の問題点として、判定法の問題、判定症例の問題、判定者の技術的問題の3点を挙げている[85]。

判定法の問題として、判定者によって1エポック内の α 波の占める割合の見方の違いから、睡眠段階1のエポックである場合でも α 波の割合の見方の違いから、覚醒段階や睡眠段階2と判定されてしまうと指摘している。また、覚醒反応の判定についても触れており、覚醒反応の反応性の強弱から、判定者の判断により睡眠段階の判定にばらつきが生じると指摘されている[93]。つまり、判定マニュアルに基づいた目視判定を行った場合でも、判定者の主観的評価を完全に払拭することは不可能であることを示唆している。そして、睡眠段階2の特徴的な波形であるK複合や睡眠紡錘波についても、判定者の認識の違いから睡眠段階1と誤判定される場合や、徐波についても振幅やエポック内の占有率の量的評価の違いにより判定精度が低下すると報告されている。

次に判定症例の問題として、R&K法に基づいて判定した場合、健常被検者と睡眠障害患者を比較した研究では、健常者の睡眠段階判定一致率は88.2%なのに対して、うつ病患者の睡眠段階判定一致率は85.3%であったと報告されている[83]。睡眠段階の判定には脳波を使用するが、健常者と疾患群では脳波の見え方が向精神薬などの服用により違うためと考えられる。

次に判定者の技術的問題では、睡眠段階の判定経験により一致率に差があることが指摘されており、経験年数の長い判定者の一致率は高い傾向であったと報告している[94]。判定精度についても、睡眠段階の判定に関わる判定者は、

常に判定者内で判定の一致率を向上する訓練が必要であり、再現性の高い判定スキルの習得が求められている。精度管理の目標の目安として、判定者内の一致率は 90%以上、判定者間では 85%以上、 κ 係数では 0.8 以上と目標値としては高値である。そのため、目視判定の精度管理には再現性などで限界があり、目視に頼る判定には問題があると考ええる。

睡眠の簡易計測法の問題点についても、比較対象となる PSG 検査の判定精度の管理が挙げられる。脳波以外の生体信号から睡眠段階を推定する研究では、比較する結果として PSG 検査で判定された、あるいは脳波以外の信号で推定された睡眠段階の結果を使用することが多く、両者の判定結果について一致率や κ 係数を用いて評価する研究が散見された。しかし、PSG 検査の問題点でも述べたように、判定者の精度管理について言及している論文が少ないのが現状である。1996 年に米国で行われた閉塞性睡眠時無呼吸症候群などを調査したコホート研究である Sleep Heart Health Study では[95]、この研究に参加する PSG 検査の判定者について精度評価を行っている[96]。3名の判定者が判定した 29,507 エポックの一致を κ 係数で評価した結果、 κ 係数は 0.81 から 0.83 という結果であった。3名の判定者内での精度としては、判定者によって判定されたエポックに違いはあるものの (17,828 エポックから 20,289 エポック)、 κ 係数の値は 0.79 から 0.87 であり、判定者間でも判定者内でも高値を示す結果であった。20 数個の電極から生体信号を計測する PSG 検査の判読作業は、熟練した判定者が判定したとしても、判定者の主観的評価などにより完全に一致することはない。睡眠簡易計測の比較結果である PSG 検査の判定結果について、判定精度の検証がなされないまま正解データとして扱うことは問題であると考ええる。また、睡眠段階の判定に使用した判定マニュアル、判定者の身分や判定経験年数の記載がない場合、PSG 検査の判定結果の精度は担保されておらず、睡眠簡易計測の研究結果における精度についても疑義が生じる可能性がある。

2.6節 結言

本章では、睡眠計測技術について紹介し、PSG 検査、および睡眠簡易計測研究の問題点について述べた。睡眠簡易計測で推定された睡眠段階結果について、PSG 検査の判定結果と比較することは重要である。しかし、比較対象の正解データである PSG 検査について、判定者の身分、判定の経験年数、判定マニュアル、そして判定者の判定精度評価の記載は重要であると考えられる。

3章 PSG および 1CH 脳波との睡眠段階判定者間での正確性評価

3.1節 緒言

本章では，睡眠ポリグラフ（polysomnography: PSG）検査を使用して睡眠中に計測した生体信号から目視で判定した睡眠段階の精度の評価について説明する．第 3.2 節では，睡眠段階の判定方法について説明し，第 3.3 節では，PSG および 1CH 脳波から 2 名の判定者により判定した睡眠段階の比較結果について示す．第 3.4 節では，第 3.3 節で得た研究結果を基に判定者内，および判定者間での比較結果の評価について述べる．

3.2節 睡眠段階の判定方法について

睡眠時無呼吸群（sleep apnea syndrome: SAS）の主要症状には，日中の過度な眠気，集中力低下や知的機能の低下などがある．これらの症状は，身体的，精神的な健康を害するだけではなく，社会的な健康，すなわち学力低下や仕事の生産性低下を招き，時には山陽新幹線のオーバーランに代表されるような社会問題となるような事故を引き起こすことが知られている．そのため，健康管理を目的とした睡眠管理の重要性が認識されるようになった．特に職業運転従事者や企業にとって，健康管理や従業員の睡眠管理は組織が担うよう社会的に要求されている[5]．睡眠の質や量を確定させる検査法としては，第 2 章でも説明した PSG 検査がある．しかし，在宅で連日測定することは不可能である．そのため，IoT 技術を活用したウェアラブル機器による睡眠管理に関する基礎研究や応用技術の開発が注目されている[97-99]．これらのことから，簡易に睡眠を評価する技術の需要は今後増加することが予測される[100-103]．

医療機関で標準的に使われている睡眠検査として PSG 検査がある．また，PSG 検査から記録された多数の生体信号から睡眠段階を判定する手法として，1986 年に Rechtschaffen と Kales により提案され標準化し広く普及した．それ以

降, 睡眠段階判定の規則やセンサ数や貼付位置変更などを経て[35], 現在では標準化され主に医療機関で使用され, SAS, ナルコレプシーや周期性四肢運動などの診断に実施されている. 標準化された睡眠段階の判定やイベントのスコアリングなどは, 睡眠に従事する医療従事者の目視判定, あるいはソフトウェアによる自動判定により判定されている. ソフトウェアによる自動判定の一般的な解析項目として, 睡眠段階, 覚醒反応イベント, 呼吸イベント, いびき数, 酸素飽和度や体位などがある. しかし, 欠点として解析精度が指摘されており, 日本睡眠学会などは自動判定後に追加と修正を加えるよう提案している. 目視による判定にも判定者の主観による個性差が問題として指摘されている. 多施設間での睡眠段階判定結果を比較した研究では, 判定者間の一致率は約 83%であったと報告されており[104], Danker-Hopfeらの研究では82.0%と報告されている[105]. これらの結果からも目視判定による判定方法であっても十分な精度が保証されているとはいえない. 最近の報告では, 一人のみで行われた睡眠段階の判定には信頼性が低いと考えるべきとさえいわれている[79].

睡眠状態を把握する手段として, 少数電極を使用した計測法が多数研究され報告されている[106-108]. それらの研究報告で使用されている正解データには, PSG 検査から取得され目視, あるいは自動で判定された睡眠段階が使われ, 研究手法で得られたデータとの一致を評価されている. しかし, 前段でも述べたように, 睡眠検査のゴールドスタンダードとされている PSG 検査であっても, 判定された睡眠段階について, 本当にその被験者の睡眠段階を反映しているかは疑問である. そのため, PSG 検査から得られた睡眠段階を新たな手法で得られた睡眠段階で比較する場合, PSG 検査から得られた睡眠段階の精度を担保する必要があると考える. そこで本章では, 本研究で使用する睡眠段階の判定基準について説明し, 本研究の判定者たちの睡眠段階の判定能力について結果を示し精度の検証を行うこととする. また, PSG 検査から取得された生体信号から PSG 記録と 1CH 脳波記録の 2 つのデータを作成し, 電極の数によって判定

精度がどのように変化するのか詳細に検証を行う。

本研究で使用する睡眠段階判定マニュアルは、米国睡眠学会が提案している判定マニュアル Vwe.2.1 に準拠した。睡眠段階を判定するための解析ソフトは SOMNOmedics 社製の DOMINO を使用した。30 秒を 1 エポックとし、1 エポックごとに目視で判定を行い、1 エポック内に二つ以上の睡眠段階が混在している場合は、エポック内でより多くの割合を占めている睡眠段階を優先して判定した。睡眠段階は、覚醒段階 (Wake)、REM 睡眠 (REM)、睡眠段階 1 (N1)、睡眠段階 2 (N2)、睡眠段階 3 (N3) の五つに分類した。脳波の周波数は、徐波は 0.5 Hz から 2.0 Hz の周波数帯で前額部誘導から導出された波形のピーク間の最低振幅は 75 μ V とした。 δ 波は 0 Hz から 3.99 Hz、 θ 波は 4 Hz から 7.99 Hz、 α 波は 8 Hz から 13 Hz、 β 波は 13 Hz 以上を定義として使用した。覚醒反応 (Arousal) は、3 秒以上持続する脳波上の浅い睡眠相への変化と定義され、いずれかの睡眠段階経過中で、脳波周波数の急激な変化、 α 波、 θ 波、及び/あるいは紡錘波ではない 16 Hz を超える周波数が 3 秒以上持続し、変化が起こる前に 10 秒以上安定した睡眠が認められる場合を覚醒反応と判定した。REM 継続中の覚醒反応は、オトガイ筋筋電図の緊張増加を加え判定した。

3.3節 PSG および 1CH 脳波による睡眠段階判定結果について

本節では、実験の手法について説明し、次に PSG および 1CH 脳波による睡眠段階の視察判定の結果について述べる。

表 3-1 に本実験の被験者である健康若年男性 10 名の身体情報を示す[109]。実験前に睡眠障害に関する受診歴がないことを事前に確認した。また、実験前日より激しい運動は避けるよう指示し、飲酒、睡眠に影響を与えるような薬物や過度のカフェインの摂取は控えるよう指示した。被験者にはインフォームドコンセントを実施したのち同意を得て実験に参加してもらった。なお、本実験の実施内容についても大阪電気通信大学倫理委員会の承認を受けている (生倫

表 3-1 被験者の身体情報^[109]

項目 (単位)	平均 (標準偏差)
身長 (cm)	169.6 (4.5)
体重 (kg)	68.8 (9.6)
体脂肪率 (%)	18.7 (6.0)
収縮期血圧 (mmHg)	115.4 (6.9)
拡張期血圧 (mmHg)	76.8 (13.4)
全就床時間 (min)	486.5 (4.8)
総睡眠時間 (min)	399.9 (61.7)

認 14-001 号).

PSG 検査の手法については第 3 章で説明した内容と同じ方法を採用した。睡眠段階の判定は第 3.2 節で説明した方法で行った。判定者は医療機関で PSG 検査に従事している医療従事者 2 名 (判定者 A, 看護師, 臨床工学技士: 判定歴 15 年, 判定者 B, 臨床検査技師, 臨床工学技士, RPSGT: 判定歴 5 年) が判定した。判定基準は, 米国睡眠学会判定マニュアル Ver.2.1 に基づき行った。30 秒を 1 エポックごとに分割し, エポックごとに目視で睡眠段階を判定した。

次に睡眠段階の精度評価について説明する。まず, 被験者 10 名の睡眠段階の判定手順としては, 先に 5 名の PSG 記録から睡眠段階を 2 名の判定者が別々に判定し, その後, 残りの 5 名について 1CH 脳波から睡眠段階の判定を実施する。次いで, 少なくとも 1 か月の間隔を空け, 先に PSG 記録を判定した 5 名の被験者の 1CH 脳波記録について判定を実施, 先に 1CH 脳波記録を判定した 5 名の被験者の PSG 記録を判定した。以上より, 合計 10 セットの判定結果を得た。

判定結果の一致の正誤についてはエポック単位で比較する。判定結果の一致率は以下の式 (1) により算出した。分母の記録エポック数とは, PSG 記録で

取得された総エポック数を示し、分子の判定が一致したエポック数とは、判定結果後に同じ睡眠段階と判定したエポック数として定義した。

$$\text{一致率} = \frac{\text{判定が一致したエポック数}}{\text{記録エポック数}} \times 100 \quad (\%) \quad (1)$$

次に一致率の比較について説明する。一致率は判定者内と判定者間とで比較した。判定者内とは、判定者 A と判定者 B における PSG 記録および 1CH 脳波記録で判定した睡眠段階の判定結果間での比較を指す。判定者間とは、判定者 A と判定者 B の間における PSG 記録と 1CH 脳波記録での判定結果の一致率といった判定者間における比較を指す。一致率以外の比較方法として、判定者内での PSG 記録と 1CH 脳波記録の睡眠段階判定におけるピアソン相関係数と κ 係数を算出し使用した。また、判定者間、および PSG 記録と 1CH 脳波記録での Bland-Altman 解析も算出し実施した。判定結果における系統誤差を評価するために Bland-Altman 解析を使用した。系統誤差には固定バイアスと比例バイアスがあり、判定数に依存するバイアスかどうかを検討することが可能である。Bland-Altman プロットにおける縦軸の 0 が 95%信頼区間外にあれば固定バイアスがあるとみなされる。プロットの回帰式の傾きが有意($p < 0.05$)であれば比例バイアスの存在が認められる。

次に結果について説明する。判定者間と判定者内での各被験者における判定結果の一致率について表 3-2 表 3-3 に示す[109]。被験者 10 名での判定者間における PSG 記録の平均一致率は、 $84.2 \pm 3.0\%$ であり約 80%から 90%の間で分布した。次に判定者 A、判定者 B での判定者内の PSG 記録と 1CH 脳波記録での一致率は、判定者 A では PSG 記録と 1CH 脳波記録との一致率が 76.1%から 88.8%であり、平均一致率は $83.6 \pm 3.9\%$ であった。判定者 B では、74.1%から 84.9%の間で分布し、平均一致率は判定者 A より低い $80.1 \pm 3.7\%$ という結果であった。判定者間での PSG 記録と 1CH 脳波記録の判定結果について判定者 A と判定者 B

表 3-2 PSG および 1CH 脳波での判定者間一致率^[109]

被験者	一致率 (%)	
	PSG	1ch脳波
1	81.1	73.1
2	85.9	80.3
3	79.8	85.8
4	89.7	86.4
5	84.3	85.3
6	83.2	84.1
7	86.1	87.1
8	87.3	85.4
9	81.4	84.4
10	83.5	79.3
平均 (標準偏差)	84.2 (3.0)	83.1 (4.3)

表 3-3 PSG および 1CH 脳波との比較による判定者内一致率^[109]

被験者	一致率 (%)	
	判定者A	判定者B
1	85.6	74.1
2	82.0	78.7
3	84.5	79.0
4	88.8	83.9
5	78.9	79.6
6	76.1	77.2
7	84.1	83.6
8	82.0	85.9
9	87.4	77.2
10	86.0	82.1
平均 (標準偏差)	83.6 (3.9)	80.1 (3.7)

表 3-4 PSG および 1CH 脳波における判定者間での睡眠段階判定クロス集計表^[109]

PSG	判定者A					
	Wake	REM	N1	N2	N3	合計
判定者B						
Wake	1395	14	43	17	0	1469
REM	49	1035	5	33	0	1122
N1	194	82	304	205	1	786
N2	91	134	231	4944	237	5637
N3	3	0	0	194	519	716
合計	1732	1265	583	5393	757	9730

1CH脳波	判定者A					
	Wake	REM	N1	N2	N3	合計
判定者B						
Wake	1352	41	61	48	2	1504
REM	50	1200	61	55	0	1366
N1	272	119	318	230	0	939
N2	51	149	116	5011	165	5492
N3	1	0	0	222	206	429
合計	1726	1509	556	5566	373	9730

のクロス集計表を表 3-4 に示す[109]。PSG 記録において、判定者 A では Wake と判定しているが、判定者 B では N1 と判定したエポック数が 194 回あり、その逆の判定の 43 回と比較して多い結果であった。また、判定者 A が REM と判定しているエポックで判定者 B は N2 と判定している回数も 134 回あり、その逆が 33 回と差が見られた。REM と N1 の間でも同様に 82 回と 5 回という結果で差異が認められた。今回の実験では睡眠段階の判定基準を定めて判定を行ったが、目視判定では個性差の排除が困難な可能性が示唆される結果となった。PSG 記録と同様に 1CH 脳波記録においても、判定者 A で Wake、判定者 B で N1 と判定したエポックが 272 エポックに対して 61 エポック、判定者 A で REM、判定者 B で N2 と判定したエポックが 149 エポックに対し 55 エポックという結果であった、また、判定者 A で REM と判定し判定者 B で N1 と判定したエポッ

表 3-5 各判定者における PSG と 1CH 脳波での睡眠段階判定クロス集計表^[109]

判定者A	PSG					
	Wake	REM	N1	N2	N3	合計
1CH脳波						
Wake	1544	11	109	62	0	1726
REM	52	1192	54	211	0	1509
N1	54	34	236	231	1	556
N2	80	28	184	4838	436	5566
N3	2	0	0	51	320	373
合計	1732	1265	583	5393	757	9730

判定者B	PSG					
	Wake	REM	N1	N2	N3	合計
1CH脳波						
Wake	1304	12	121	65	2	1504
REM	37	976	125	228	0	1366
N1	81	58	401	399	0	939
N2	46	76	139	4817	414	5492
N3	1	0	0	128	300	429
合計	1469	1122	786	5637	716	9730

クが 119 エポックに対して 61 エポックであった。これらの比較でも PSG 記録と 1CH 脳波記録の判定結果は同様の傾向を示した。判定基準は定めているが、これらの結果から判定者の能力や主観に依存する判定基準の存在を示唆した結果となった。

次に判定者内での PSG 記録と 1CH 脳波記録との判定結果についてクロス集計表したものを表 3-5 に示す^[109]。判定者 A の PSG 記録と 1CH 脳波記録の判定結果では、PSG 記録で N3 の判定に対して 1CH 脳波記録では N2 と判定したエポック数が 436 エポックに対して、その逆は 51 エポックであった。また、PSG 記録では N2 と判定し 1CH 脳波記録では REM と判定したエポックは 221 エポックであるのに対して、その逆は 28 エポックと大きな差異が認められた。判定者 B でも同様に、PSG 記録で N2、1CH 脳波記録では REM と判定したエポ

ック数が 414 エポックであるのに対して、その逆では 128 エポックという結果であった。また、PSG 記録判定で N2, 1CH 脳波記録では REM と判定したエポック数が 228 エポックであるのに対して、その逆は 76 エポックと判定者 A と同様の傾向が観察された。判定者 B では、PSG 記録の判定で N2 としたものを 1CH 脳波記録では N1 と判定するエポックも多く観察された。

図 3-1, 図 3-2 は被験者 10 名の判定者間での PSG 記録, および 1CH 脳波記録でのピアソン相関係数と κ 係数の箱ひげ図を示す[109]。ピアソン相関係数, κ 係数のいずれにも対応ありの t 検定を適応し有意差 0.05 として評価を行った。その結果, 相関係数, κ 係数ともに統計的に有意な差は認められなかった。そのため, 1CH 脳波記録で判定しても PSG 記録と比較して有意な一致率の低下は認められない可能性が示唆された。

図 3-3 に判定者間での各睡眠段階における Bland-Altman 解析の結果を示す[109]。図の横軸と平行な実線が平均値を示し, 点線は 95%信頼区間を示している。傾きのある実線は 10 点の近似直線を表している。有意な固有バイアスと比例バイアスが認められるのが 1CH 脳波記録の N1 であった。有意な固定バイアスのみが認められたのが PSG 記録の N1, 比例バイアスのみが PSG 記録と 1CH 脳波記録 Wake であった。PSG 記録と 1CH 脳波記録に関わらず, Wake と N1 の判定で個性差があることが示唆された。

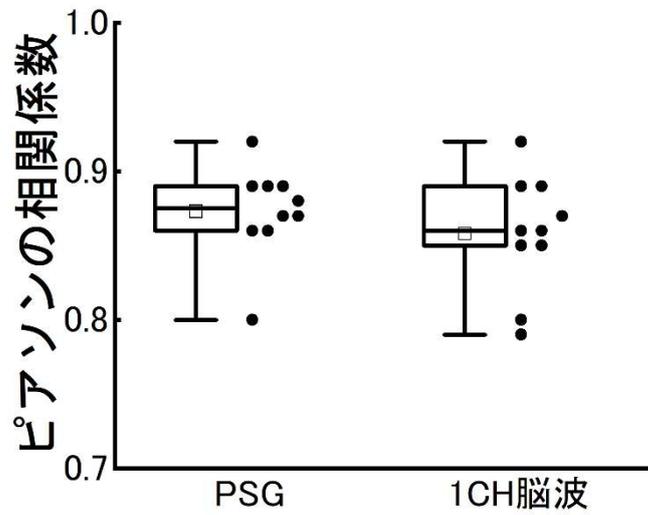


図 3-1 PSG および 1CH 脳波の判定者間でのピアソンの相関係数^[109]

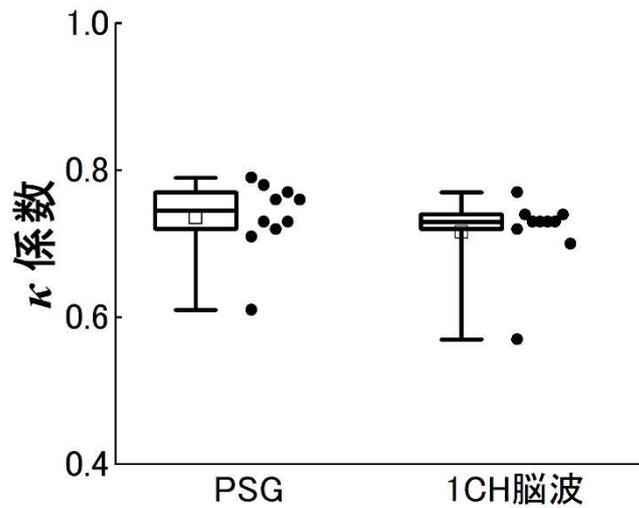


図 3-2 PSG および 1CH 脳波の判定者間でのピアソンの κ 係数^[109]

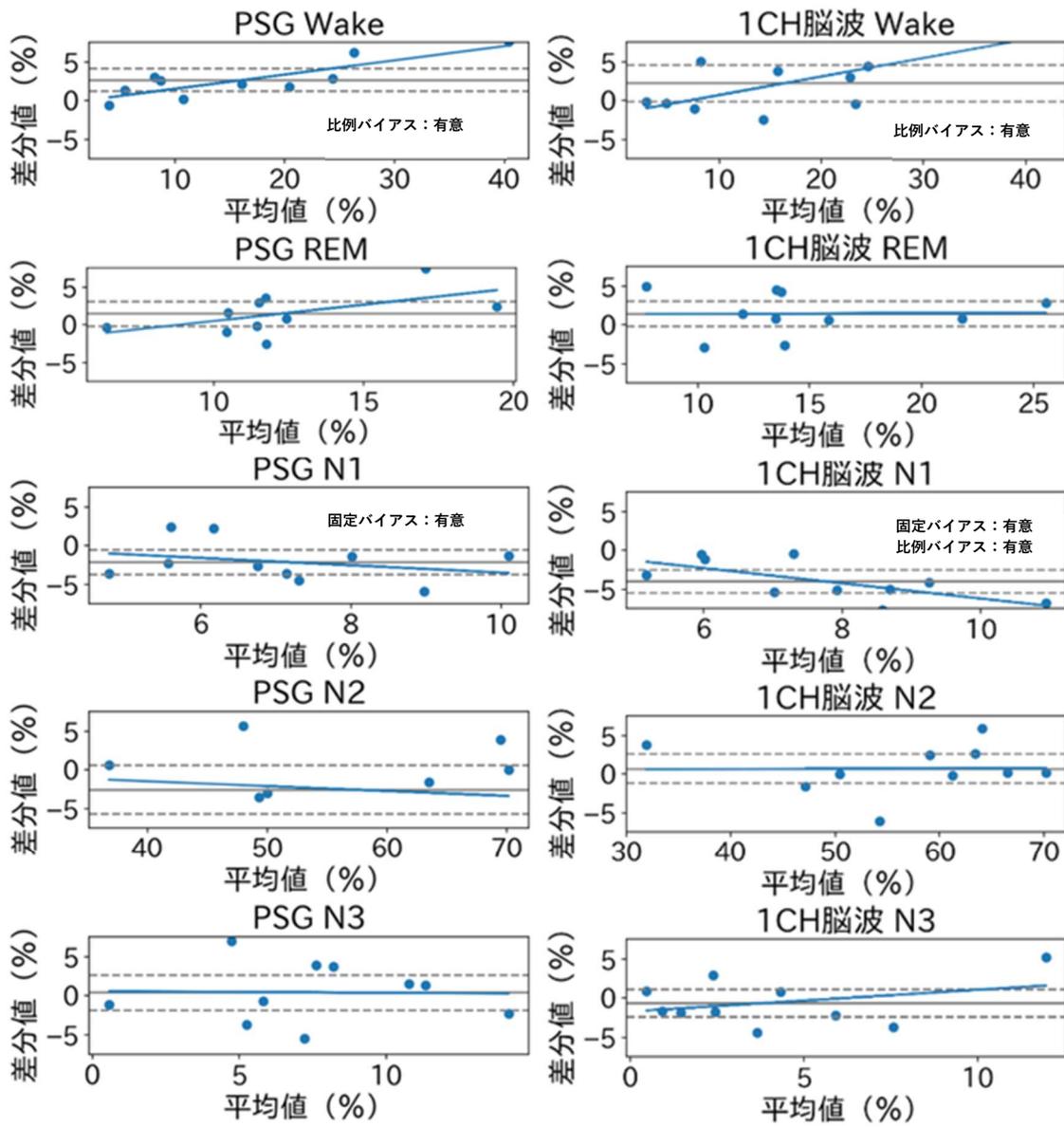


図 3-3 PSG と 1CH 脳波での各睡眠段階における判定者間での Bland-Altman 解析結果^[109]

3.4節 判定者内、および判定者間での比較結果の評価について

判定者間の判定結果について考察を述べる。本研究の判定者間での睡眠段階の平均一致率は $84.2 \pm 3.0\%$ であった。Rosenberg らの9つの PSG 記録を複数期間で比較した研究では一致率が 82.6% であったと報告されている[104]。Younes らの研究では、被験者 56 名の PSG 記録を比較した結果、一致率は 78.9% とやや低値ではあるが本研究結果と同程度の正確性であったと考えられる[110]。Nonoue らは PSG 記録、および脳波と眼電図の 2 チャンネル信号で睡眠段階を判定し比較した研究を報告している[111]。14 名の被験者を対象に判定者間で睡眠段階を比較した結果、一致率は PSG 記録では 89.2% 、 κ 係数は 0.85 であったと報告されている。また、脳波と眼電図による判定では一致率は 85.5% 、 κ 係数は 0.80 であった。この結果は、本研究結果よりも高い結果となっている。考えられる要因として、判定者の個性差もあげられるが、それ以外に PSG 記録と 1CH 脳波記録の判定に少なくとも 1 カ月の間隔を空け先の判定結果の記憶の影響を排除するよう配慮した本研究に対して、Nonoue らの報告にはそのような配慮の記述はなく、記憶の影響が関与した可能性は排除できず、それが本研究よりも高い一致率となった可能性も考えられる。

PSG 検査は睡眠の質や量を数値化するだけでなく、睡眠疾患の確定診断にも使用される睡眠検査のゴールドスタンダードといわれており、世界中で検査されている標準法として知られている。しかし、本研究や先行研究の報告にもあるように、睡眠段階の一致率が 90% に満たない検査法でもある。考えられる要因は、本研究結果でも示唆されたように判定者の個性差によることが大きい。本研究結果では、1CH 脳波記録の平均一致率は $83.1 \pm 4.3\%$ と PSG 記録の一致率に近い結果であった。PSG 検査のような多数の電極を装着し判定する検査法と比べ、1CH 脳波記録のような限られた情報のみで判定した睡眠段階の方が一致率は低くなると考えられた。しかし、表 3-2 表 3-3 に示したように 1CH 脳波記

録の判定者間の一致率について有意な低下は見られてない。これは Nonoue らの研究でも同様の結果であった。理由として、睡眠段階の判定に使用される主たる生体信号が脳波であることが考えられる。REM を除けば、睡眠段階 N1 から N3 までの各睡眠段階には特徴的な脳波があり、その脳波により判定されるため PSG 記録と 1CH 脳波記録との間での一致率に大きな乖離は生じなかったと考えられる。また、Nonoue らの研究結果と比べ、我々の研究結果では REM 睡眠の一致率は低かった。これは、REM の判定基準に眼電図が必要であることが挙げられる。Nonoue らの研究で使用された生体信号には眼電図が入っているが、我々の研究では 1CH 脳波のみを使用し判定している。そのため、少数電極で REM の判定精度を向上させようと思えば眼電図の追加やオトガイ筋筋電図も考慮に入れる必要があることが分かる。

次に、判定者間での睡眠段階の判定結果について表 3-4 のクロス集計表から検討する。N1, N2 と REM の判定について、PSG 記録より 1CH 脳波記録のほうが REM を判定したエポック数が増えている結果であった。判定者 A と判定者 B の PSG 記録で判定した REM のエポック数は、それぞれ 1265 と 1122 エポックであった。それと比べ 1CH 脳波では、それぞれ 1509 と 1366 エポックであり判定エポックが増加している。1CH 脳波の方が過剰に判定している要因として、前途で考察した REM 判定に必要な電極が脳波以外に必要であることが考えられる。つまり、眼電図、オトガイ筋筋電図により REM の開始と終了を判定するのに対して、1CH 脳波のみであれば REM の終了は N2 の特徴的な脳波波形である紡錘波、K 複合波、あるいは覚醒反応のような急激な脳波の振幅の出現に依存する。そのため、両判定者とも REM と判定したエポックが増加する傾向になったと考える。しかし、表 3-4, 表 3-5 は 10 名の被験者の合計エポックを示している。一人当たりの誤判定エポックを考えると数十エポック単位となり、一夜 7 時間として 1000 エポック単位を計測する睡眠検査として、その後さは数%程度の影響しか与えていない。

次に表 3-5 に示す判定者内の判定結果について検討する。判定者 A における PSG 記録と 1CH 脳波記録との間では、PSG 記録では N3 と判定したエポックを 1CH 脳波記録では N2 と判定する回数が多く見られた。これは判定者 B でも同様の結果であった。また、先行研究でも同様の結果が報告されている。PSG 検査の多くは本研究と同様に AASM の判定マニュアルに基づいて判定されている。しかし、睡眠段階を判定は、判定者の目視による判定であるため、判定者の主観を完全に排除して判定することは困難である。そのため、それが判定者の個性差として表れ N2 と N3 を分類する個人間での認識に相違が生じていると考えられる。

最後に図 3-3 に示す系統誤差の評価のため Bland-Altman 解析の結果について検討する。Wake については、PSG 記録と 1CH 脳波記録での差異は認められないが、有意な比例バイアスが認められた。Wake の定義は、急激な脳波の周波数変化と定義されており、これには定義されている周波数帯なども存在しない。そのため、被験者の脳波の見え方に依存する部分があり、判定者の個性差によって影響されている可能性が考えられる。N1 の有意な固定バイアスについては、N1 の脳波の背景活動は低振幅であり、他の睡眠段階のような特徴的な脳波波形ではない。そのため、判定者 A と判定者 B の N1 の判定相違には、脳波以外にエポックの前後関係を判定の考慮に入れている可能性がある。エポックの前後情報は判定者の判定によって変わる可能性があり、それが個性差となり判定に影響を与えている可能性がある。以上の検討より、センサ数の減少による判定精度の影響よりも、判定者の個性差による判定結果への影響の方が大きい可能性が示唆された。

3.5節 結言

本章では、本研究の睡眠段階判定者の判定精度について検証を行った。第 3.2 節で睡眠段階の判定方法について説明した。第 3.3 節では、被験者 10 名に対し

て PSG 検査を行い，そのデータを PSG 記録と 1CH 脳波記録に分けて，判定者 2 名が別々に睡眠段階を判定し，その結果を示し説明した．第 3.4 節では，睡眠段階の判定精度について説明し，センサ数よる判定結果の影響より判定者の主観情報による個性差の方が判定結果への影響が大きい可能性が示唆されたことを説明した．

4章 脈波数と睡眠中覚醒反応との関連性の評価

4.1節 緒言

本章では、睡眠中の脈波数と覚醒反応（Arousal）との関連性について述べる。第 4.2 節では、睡眠中の覚醒反応について説明し、心拍数、血圧との関係について従来研究を踏まえて説明し、脈波数と脈波数変動量について述べる。第 4.3 節では、エポック間の平均脈波数と覚醒反応、各睡眠段階について研究結果を示す。第 4.4 節では、脈波数変動量を使用した覚醒反応、各睡眠段階との関連性、および脈波数変動量による覚醒反応の検出精度に関する研究結果を示す。第 4.5 節では、第 4.3 節と第 4.4 節の結果から脈波数変動量と睡眠中覚醒反応の精度評価について述べる。

4.2節 睡眠中覚醒反応と心拍数、血圧との関係について

睡眠の分断を引き起こす疾患として、睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome: SAS）、周期性四肢運動や慢性不眠症などがある。頻発する睡眠中の分断は、日中の過度の眠気（excessive daytime sleepiness: EDS）を引き起こすことが知られている[57, 112, 113]。また、EDS 以外にも中途覚醒、集中力低下や起床時頭痛などの症状も出現し、日常生活にも支障をきたすと言われている[5, 22, 30-33]。分断睡眠の原因である睡眠中の覚醒反応（図 4-1）は『睡眠中に起こる脳波の急激な周波数変化』として定義されており[56]、定量的に評価するためには、第 2 章で述べた PSG 検査を使用して計測する必要がある。しかし、健康管理を目的とした睡眠管理を行うために、連日 PSG 検査を行うことは現実的ではない。そのため、睡眠中の心臓自律神経系活動を計測し、日々の睡眠管理を目的に睡眠の質や量を推定する研究が行われている。睡眠中の心臓自律神経系活動の変化を記録した研究は多数報告されている。安定したノンレム睡眠では心拍数が減少する傾向にあることが報告されている[114]。また、覚醒段階と比べ深睡眠では交感神経系活動、血圧や心拍数が大幅に減少し、レム睡眠中

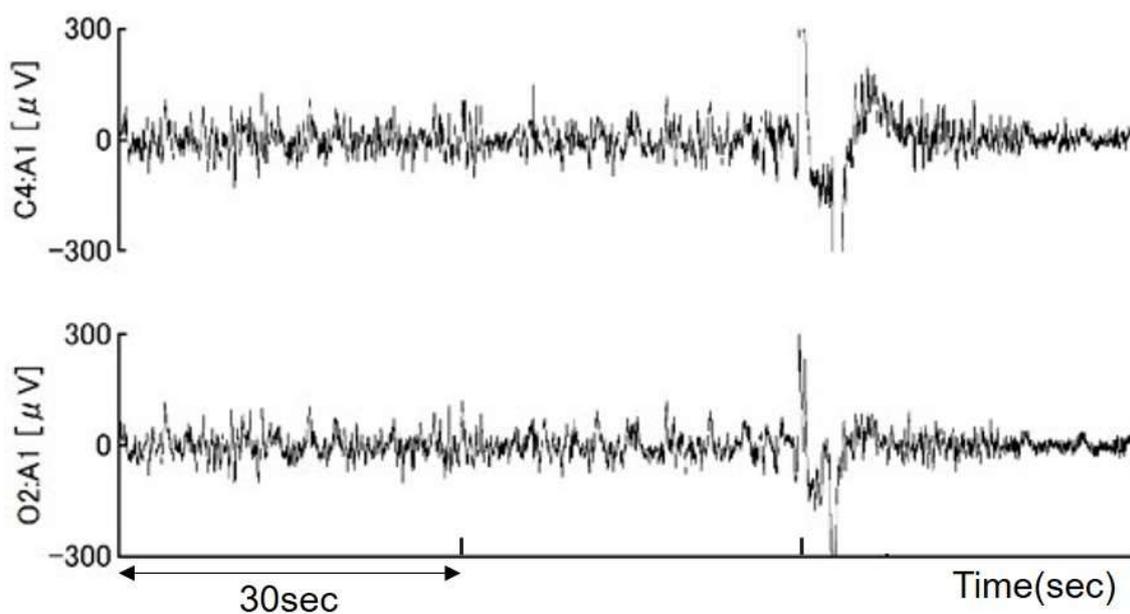


図 4-1 睡眠中覚醒状態の脳波

では、交感神経系活動は有意に増加し、血圧と心拍数は覚醒時と同様まで上昇すると報告されている[115]。睡眠中の覚醒反応と心臓自律神経系活動を調査した研究では、覚醒反応は交感神経系の発火潜時を短縮させ[116]、心拍数や血圧を瞬時に上昇させることが報告されている[117-121]。そのため、この生理現象に着目し安定した睡眠状態から心臓自律神経系活動を測定して睡眠中の覚醒反応を推定することは可能と考えられる。脈波情報を使用した睡眠状態推定に関する研究では、PSG 検査から取得された睡眠段階と脈波情報から k 平均法を使用して睡眠段階を推定した結果、一致率は平均で 75.2%だったと報告されており脈波情報と睡眠との関連性について示唆されている[86]。睡眠中の心拍数から周波数スペクトル解析を使用して覚醒反応を推定した研究では、パワースペクトル密度による検出精度の ROC 曲線下面積 (area under the curve: AUC) は 0.67 ± 0.03 、ウェーブレット変換における LF/HF 比での検出精度の AUC は 0.66 ± 0.03 であったと報告されている[122]。また、SAS 患者の睡眠中覚醒反応と心拍数の相関係数は $r=0.51$ (CI 0.23-0.71, $p = 0.001$) であったと報告されており[123]、検出手法の確立はなされていない。

次に、本研究で使用した脈波数について述べる。脈波数は、パルスオキシメーターで計測された脈波から算出される。計測のために照射された入射光は、動脈血層、静脈血層、血液以外の層で吸収を受けて生体を通過し受光部を経て測定機器に信号として入力される。動脈層は拍動により経時的に厚みが増加するのに対して、動脈層以外の組織は経時的に厚みが増加しない。生体組織を透過した透過光は、動脈血層の厚みの増加を反映し、変化成分を抽出することにより、脈波信号のみの情報を取得することが可能となる。PSG 装置のパルスオ

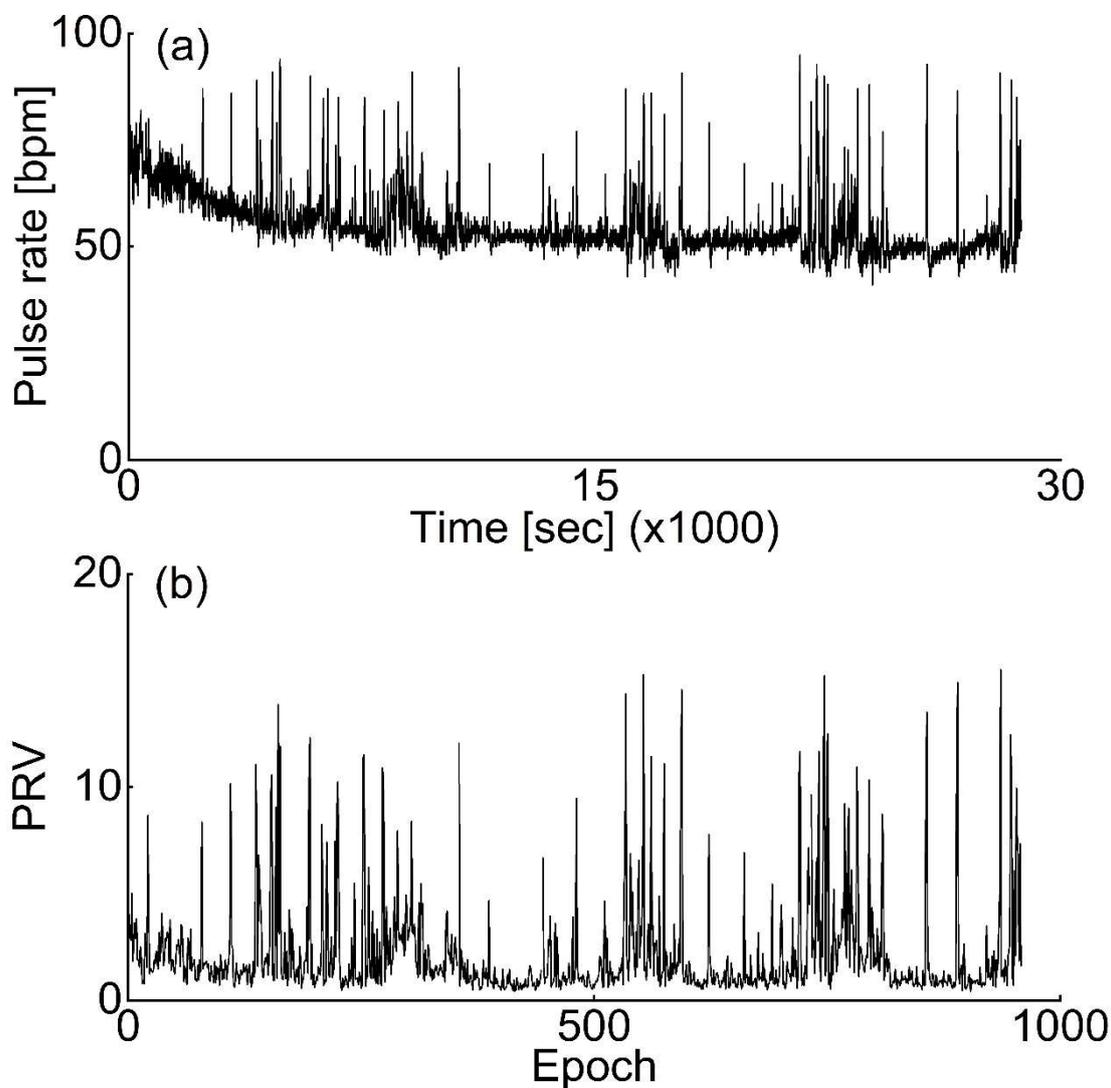


図 4-2 脈波数 (PR) と脈波数変動量 (PRV) との関係^[124]

キシメーターで計測し、サンプリング周波数 128Hz で記録した波形から算出された。隣り合う波形の立ち上がり点間隔から算出された脈波数は、サンプリング周波数 4Hz で記録した。

睡眠中は、睡眠経過時間とともに副交感神経系活動が賦活され、入眠時と比較し心拍数や脈波数は減少傾向となる。そのため、隣り合うエポック間の脈波数の変動量を算出し覚醒反応の推定を行うため脈波数を正規化した。検査開始から終了までの PSG 装置内に European Data Format (EDF) で記録された脈波数の一例を図に示す。図 4-2(a)の縦軸は脈波数で横軸は時間である[124]。この被験者の計測時間は 28,725 秒であった。変動量の算出方法として記録した脈波数データから、30 秒を 1 エポックずつ区分けして 1 エポック単位ごとの脈波数の標準偏差を算出し脈波数変動量 (pulse rate variation: PRV) とした。図 4-2(b)は縦軸が PRV、横軸は 28,725 秒をエポックに変換した 958 エポックである[124]。脈波数の変動量の時系列に着目することで、時間的な脈波数の低下傾向の影響を受けず、エポック間の比較が可能となる。

4.3節 実験方法

本節では、実験の手法について説明し、エポック間の平均脈波数と覚醒反応、各睡眠段階との関係性について述べる。次にエポック間の脈波数変動量である PRV の算出方法について説明し、各睡眠段階と覚醒反応との関係性について述べる。

被験者は、健常男性 20 名とした。年齢分布は 20.5 ± 1.1 歳、BMI は 22.1 ± 2.8 kg/m² であった (平均値 \pm 標準偏差)。いずれの被験者も現病歴や既往歴に睡眠障害がないことを確認した。実験当日は、睡眠に影響を与える薬物の服用、昼寝、飲酒、過度のカフェイン摂取や激しい運動避け、普段通りの生活を送るよう指示した。また、被験者には実験前にインフォームドコンセントを行い、実

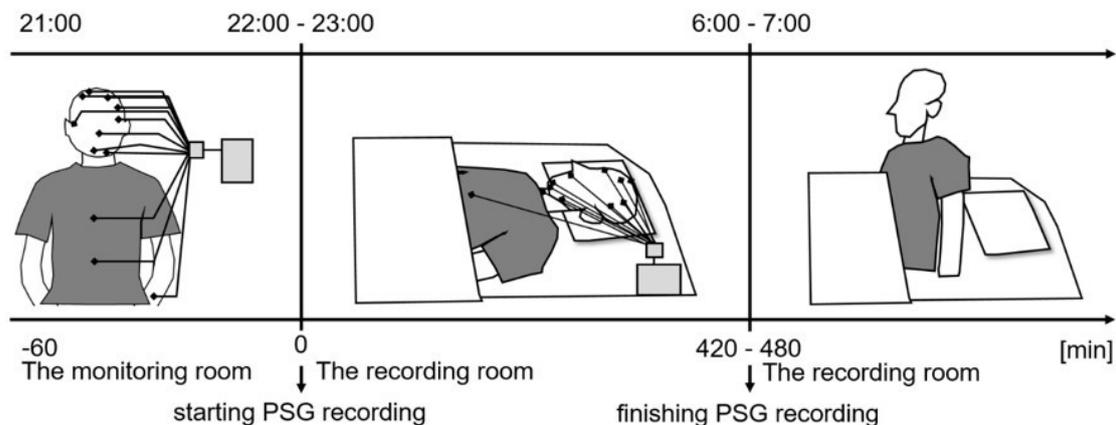


図 4-3 本実験の流れ

験内容、手順および結果による効果について説明し、実験への参加について同意を得て測定を行った。本実験の実施内容は大阪電気通信大学倫理委員会の承認を受けている（生倫認 14-001 号）。

実験手順について図 4-3 に示す。第 2 章で説明した PSG 検査に必要な各種電極を被験者に装着し、22 時から 23 時の間に睡眠測定室へ移動し就寝してもらった。就寝の体位は制限せず、飲水や排泄についても認めた。起床時刻は、明朝 6 時から 7 時の間とし最終覚醒を確認して測定を終了した。図 4-4 に示すように PSG 検査で計測した生体信号は、トランスミッタに内蔵された CompactFlash カードに記録されると同時に Wi-Fi で観察室（Monitoring room）にも転送され、観察室で検査者の監視のもと測定した[124]。

PSG 検査で記録した生体信号のうち、脳波、眼電図とオトガイ筋筋電図を使用し睡眠段階と覚醒反応を視察で判定した。解析ソフトは、SOMNOmedics 社製の DOMINO を使用し、American Academy of Sleep Medicine (AASM) の判定マニュアルに基づき判定経験が 12 年の医療従事者が判定した[21, 125]。覚醒反応は、3 秒以上持続する脳波上の浅い睡眠相への変化と定義されており、いずれかの睡眠段階経過中で、脳波周波数の急激な変化、 α 波、 β 波、および/あるいは紡錘波ではない 16 Hz を超える周波数が 3 秒以上持続し、変化が起こる

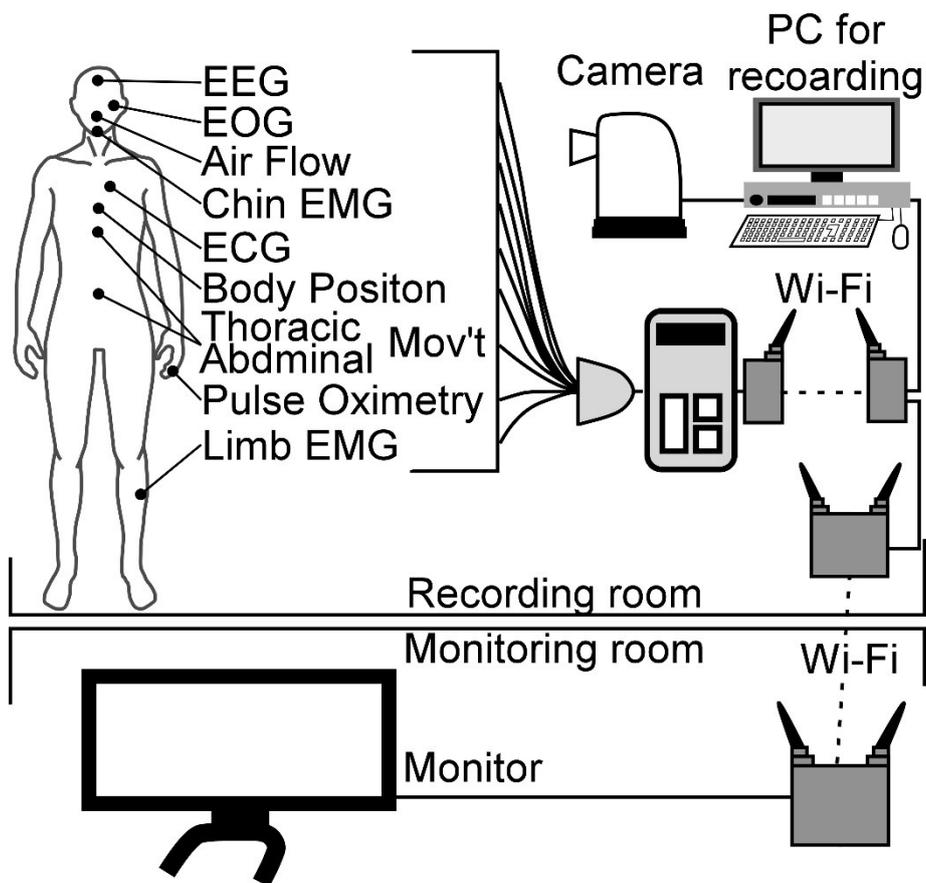


図 4-4 PSG 検査で測定可能な生体信号とモニタリング概要図^[124]

前に 10 秒以上安定した睡眠が認められる場合を覚醒反応と判定した。

次に、PRV による覚醒反応検出法について説明し、PRV を使用した覚醒反応、各睡眠段階との関係性について述べる。その後、覚醒反応の検出精度について説明する。隣り合うエポック間の脈波数の変動量である PRV は、覚醒反応検出精度の検討を目的とするため、PSG 検査開始から入眠までの覚醒段階、および最終覚醒段階から検査終了までの覚醒段階を除外して検討した。図 4-5 に覚醒反応、および脈波数と PRV との関係性について示す^[124]。図 4-5(a)は覚醒反応のない睡眠状態での連続する 3 エポックを示す。安定した睡眠状態であるため、脈波数の変化もなく PRV の変動もみられない。図 4-5(b)では、II b エポック内で覚醒反応が出現しているため、脈波数は変化し PRV も変動していることがわ

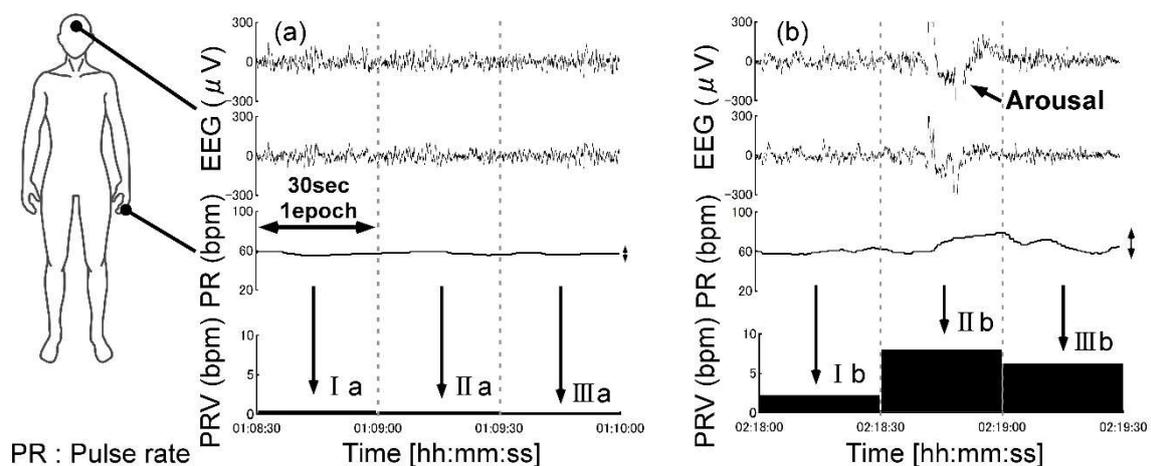


図 4-5 覚醒反応と脈波数 (PR), 脈波数変動量 (PRV) との概要.

(a) 覚醒反応のない睡眠, (b) 覚醒反応のある睡眠^[124]

かる. 覚醒反応の推定精度を検討するため, PRV の閾値を 1.0 から 10.0 まで変化させ (PRV1.0-PRV10.0), 設定した閾値以上となっているエポックを覚醒反応のあるエポックとして検出した. また検出精度の評価として, 感度, 特異度, 偽陽性, 偽陰性を使用して検討を行った. PRV による覚醒反応検出に関する Receiver operating characteristic curve (ROC) 曲線を描出し, ROC 曲線下面積 (area under the curve: AUC) を算出しカットオフ値を求めた. PRV カットオフ値の感度, 特異度, 偽陽性, 偽陰性についても検討した.

4.4節 エポック間の平均脈波数と覚醒反応, 各睡眠段階について

次に, 図 4-2(a)に示すエポック間の平均脈波数と覚醒反応, 各睡眠段階との関係について説明する. 図 4-6 に被験者 20 名の PSG 検査中の覚醒反応と各睡眠段階のエポック間脈波数分布を示す^[124]. ボックスプロットのボックス内黒塗りの四角は平均値を示し, 上下の縦軸誤差範囲は標準偏差を表している.

覚醒反応におけるエポック間平均脈波数の平均値±標準偏差は 60.5 ± 9.1 bpm であった. 各睡眠段階におけるエポック間平均脈波数は, 覚醒段階が

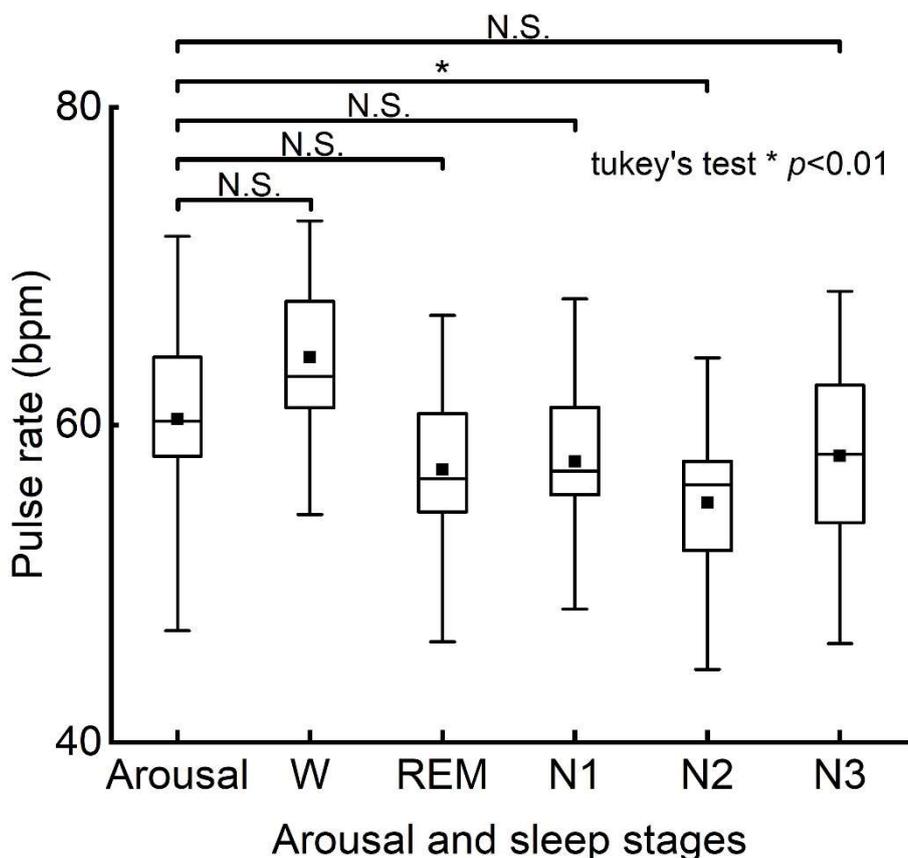


図 4-6 平均脈波数と覚醒反応，各睡眠段階の比較^[124]

66.4±10.0 bpm，レム睡眠が 58.1±6.7 bpm，睡眠段階 1 が 58.1±6.7 bpm，睡眠段階 2 が 55.8±6.4 bpm，睡眠段階 3 が 58.4±6.3 bpm であった。各睡眠段階での差異があるか検討するため，繰り返しのない一元配置分散分析後，有意水準 0.05 とした Tuley-Kramer 法による多重比較検定を行った。結果として，覚醒反応から見て各睡眠段階との間で有意な差が認められた ($p < 0.01$)。レム睡眠，睡眠段階 1 と睡眠段階 3 の間では有意な差は見られなかった。睡眠段階が深くなるにつれて，エポック間の平均脈波数が減少する傾向は見られなかった。また，覚醒反応のエポック間の平均脈波数の分布形状とレム睡眠，睡眠段階 1，睡眠段階 2 と 3 の分布形状が近い形状となる結果となった。

4.5節 エポック間脈波数変動量 (Pulse rate variation: PRV)

を使用した覚醒反応，各睡眠段階との関係性と覚醒反応の検出精度について

被験者 20 名の PRV と覚醒反応，各睡眠段階の結果を図 4-7 に示す[124]。エポック間の平均脈波数のボックスプロットと同様に，ボックス内黒塗りの四角は平均値を示し，上下の縦軸誤差範囲は標準偏差を表している。覚醒反応における PRV の平均値±標準偏差は 5.6 ± 4.9 bpm であった。各睡眠段階での PRV の平均値±標準偏差は，覚醒段階が 6.1 ± 6.8 bpm，レム睡眠が 2.3 ± 1.7 bpm，睡眠段階 1 が 2.8 ± 3.3 bpm，睡眠段階 2 が 1.6 ± 1.6 bpm，睡眠段階 3 が 1.2 ± 0.9 bpm であった。Tuley-Kramer 法によるの多重比較検定の結果，覚醒反応と全ての睡眠段階の間で有意な差がみられた ($p<0.01$)。また，各睡眠段階との間でも有

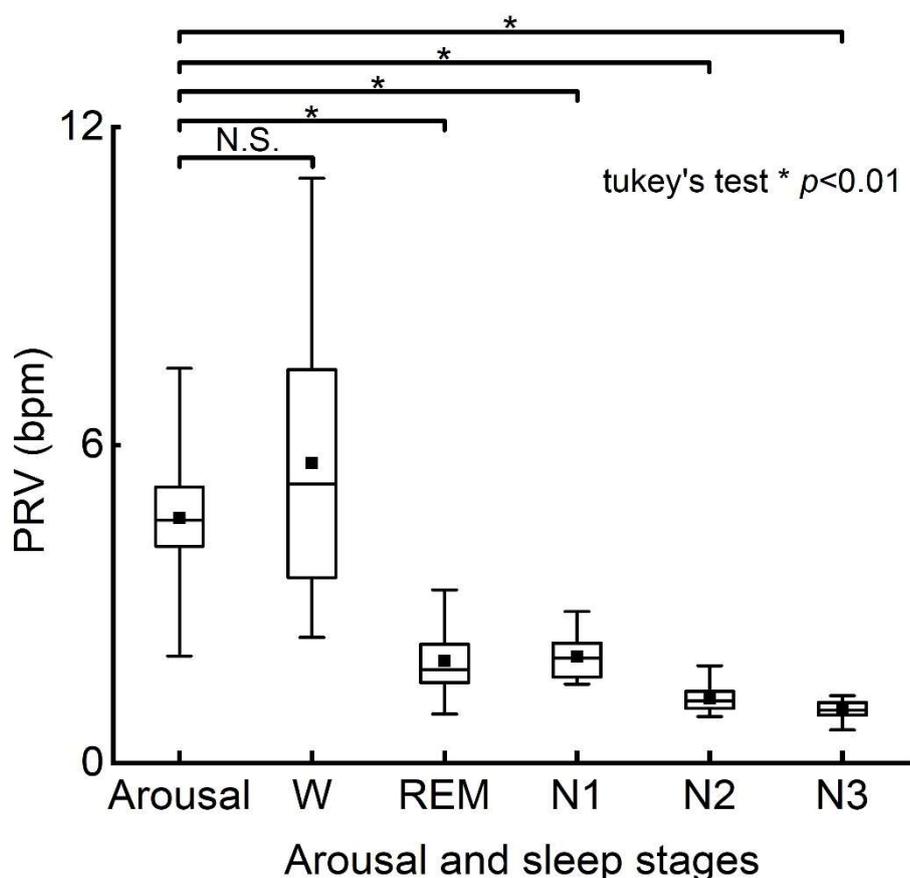


図 4-7 脈波数変動量(PRV)と覚醒反応，各睡眠段階の比較^[124]

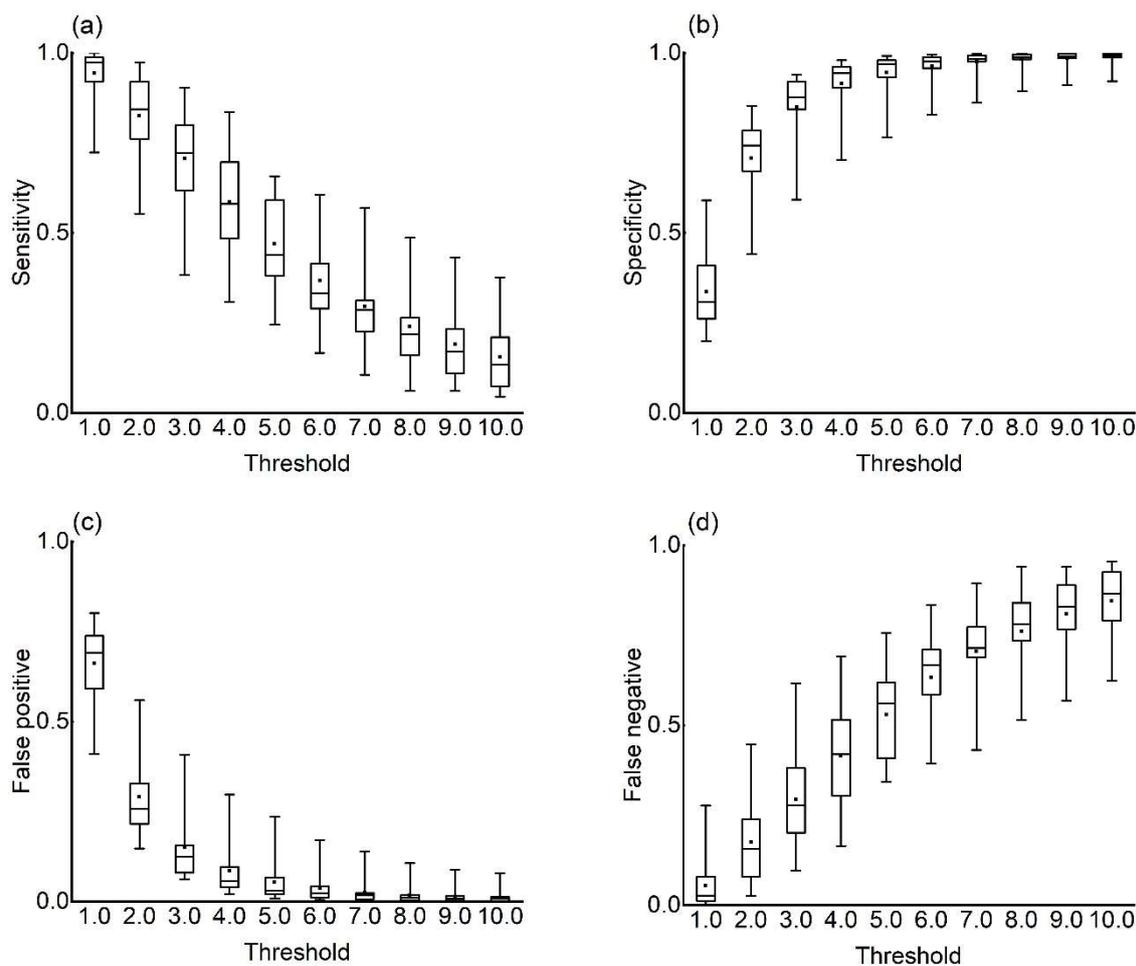


図 4-8 閾値 1.0 から 10.0 までの脈波数変動量 (PRV) による覚醒反応検出精度^[124]

意な差が見られた ($p < 0.01$). このことから、睡眠が深くなるにつれて PRV は減少する傾向が確認された。また、覚醒反応における PRV の分布形状は、他の睡眠段階の分布形状と異なる形状を示した。

次に、PRV を使用した覚醒反応検出の精度結果について述べる。図 4-8 に被験者 20 名の PRV 閾値が 1.0 から 10.0 (PRV1.0-PRV10.0) までの覚醒反応検出における感度、特異度、偽陽性、偽陰性の結果を示す。図 4-8 に示すボックスプロットのボックス内黒塗りの四角は平均値を示し、上下の縦軸誤差範囲は標準偏差を表している [124]。図 4-8(a)と図 4-8(c)では、PRV の閾値が高くなるにつれ感度、偽陽性は下がる傾向を示し、図 4-8(b)と図 4-8(d)では、PRV の閾値が上

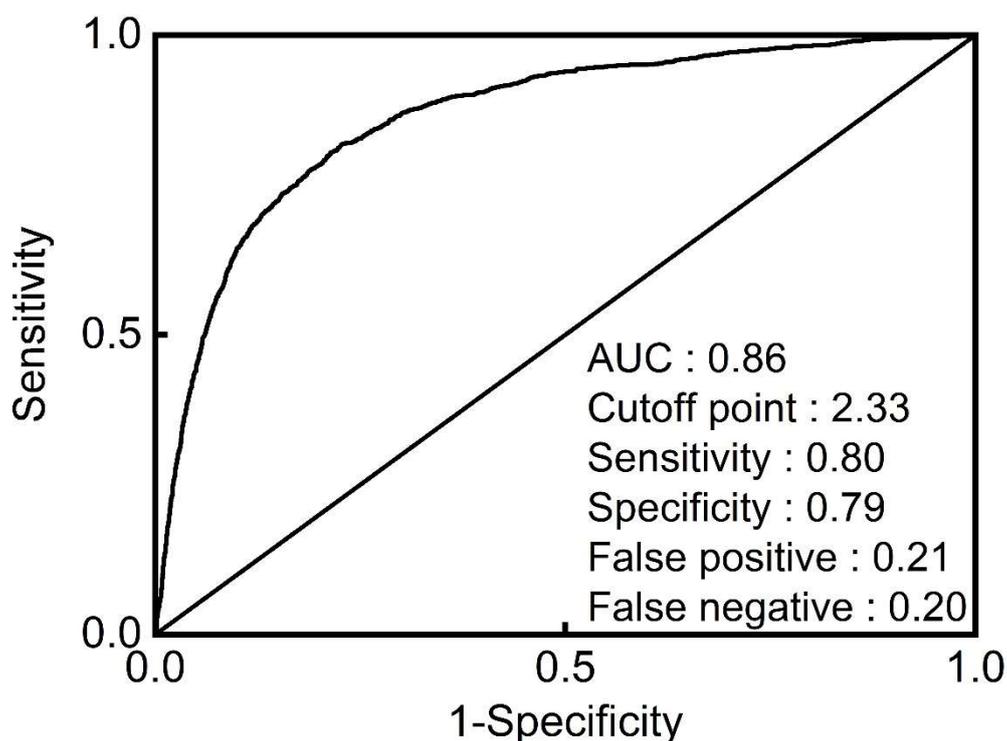


図 4-9 脈波数変動量 (PRV) による覚醒反応検出の ROC 分析^[124]

昇するにつれて特異度，偽陰性が上がる傾向を示した。PRV-1.0 の結果では，感度 0.94 ± 0.07 ，特異度 0.34 ± 0.10 ，偽陽性 0.66 ± 0.10 ，偽陰性 0.06 ± 0.07 であり，感度は高値であるが偽陽性も高く特異度も低値となる結果であった。

次に ROC 分析から導出した PRV のカットオフ値による覚醒反応検出に関する精度評価について述べる。図 4-9 に覚醒反応と PRV による ROC 曲線の結果を示す^[124]。AUC は 0.83 (95CI, 0.85-0.87) であった。PRV のカットオフ値は Youden index をしようして算出した^[126]。Youden index を使用したカットオフ値は 2.33 (PRV-2.33) であった。PRV-2.33 としたときの感度，特異度，偽陽性，偽陰性は，それぞれ 0.80，0.79，0.21，0.20 であり中等度の検出精度であった。

次に偽陽性となる誤検出エポックについて表 4-1 に結果を示す^[124]。被験者 20 名の PSG 検査で記録された全エポック数は 18448 エポックであった。PRV-2.33 とした場合の覚醒反応誤検出エポック数は 3641 エポックであり，全エポ

表 4-1 偽陽性となる誤検出エポックの分布図. [124]

(a) 各睡眠段階での誤検出エポックの割合

(b) 誤検出エポックでの各睡眠段階の割合

(a)	Total epochs	Stage W	Stage REM	Stage N1	Stage N2	Stage N3
False detection epochs rate (count)	19.7%	71.2%	35.5%	38.5%	16.3%	5.1%
	(3641/18448)	(363/510)	(1213/3419)	(362/940)	(1576/9648)	(127/2515)

(b)	Stage W	Stage REM	Stage N1	Stage N2	Stage N3
False detection epochs rate (count)	10.0%	33.3%	9.9%	43.3%	3.5%
	(363/3614)	(1213/3614)	(362/3614)	(1576/3614)	(127/3614)

ック数の誤検出エポックを 100%とした場合の各睡眠段階に占める割合 19.7%を占めていた。表 4-1(a)は各睡眠段階のエポック数を 100%とした場合の誤検出エポックが占める割合を示し、表 4-1(b)は誤検出した 3641 エポックを 100%とした場合の各睡眠段階が占める割合を示している。この結果から、他の睡眠段階と比べREM睡眠と睡眠段階 2 で多くの誤検出エポックが確認されたことが分かる。

4.6節 脈波数変動量と睡眠中覚醒反応の精度評価について

睡眠中の心拍数は、副交感神経系活動の賦活により睡眠時間が経過するとともに減少傾向となることが報告されている[127, 128]。しかし、図 4-7 に示すエポック間平均脈波数は睡眠が深くなるにつれて減少する傾向は見られなかった。考えられる要因として、深睡眠である睡眠段階 3 は睡眠の前半に多く出現することが知られている。そのため、睡眠後半で観察される脈波数の減少が見られないため、睡眠段階 3 のエポック間平均脈波数の分布形状が他の睡眠段階と同程度の値に位置したと考えられる。それに比べて、PRV は睡眠段階が深くなるにつれて減少する傾向が確認された。つまり、PRV のような脈波数の変動量に着目すれば、睡眠時間の経過による脈波数の減少変化の影響を受けることがな

いことを示している。また、PRV と各睡眠段階の関係性について、睡眠段階 1 とレム睡眠で有意な差が認められ、レム睡眠と睡眠段階 2、睡眠段階 3 でも有意な差が認められた。レム睡眠では、交感神経系活動が賦活され心拍数は安静覚醒時よりやや低下するかあるいは同等数程度であると報告されている[129-131]。そのため、周波数スペクトル解析におけるレム睡眠とノンレム睡眠を比較した研究では、レム睡眠の LF/HF が 1.87 ± 0.60 、ノンレム睡眠では 0.686 ± 0.302 であり、周波数スペクトル解析を使用したレム睡眠とノンレム睡眠の分離の可能性が示唆されている[132]。本研究でも、レム睡眠とノンレム睡眠で PRV 値に有意な差が確認されたことから先行研究と同様の傾向が示された。

次に PRV を使用した覚醒反応検出精度について述べる。PRV の閾値 1.0 (PRV-1.0) での覚醒反応検出精度として、感度は 0.97 と高値であった。しかし、特異度 0.31、偽陽性が 0.69 という結果であった。PRV を使用した睡眠中覚醒反応の検出の可能性は示唆されたが、低い特異度と高い偽陽性から誤検出が多いことも分かった。図 4-8 からわかるように、PRV の閾値を変化させることで偽陽性は低下するが、検出感度も低下する傾向を示している。これは、誤検出している覚醒反応以外の要因と覚醒反応の PRV が近似する傾向を示している。そこで、PRV の最適値を客観的根拠に基づいて求めるため、PRV による覚醒反応検出に関する ROC 曲線を描出し AUC を求め PRV のカットオフ値を算出した。カットオフ値 2.33 (PRV-2.33) での覚醒反応検出性能は、AUC の値は 0.86 (95%CI, 0.85-0.87) であった。AUC はグラフ曲線下の面積部分を示しており、判別能力が高ければ値が 1 に近くなり、判別能がランダムである場合の値は 0.5 となる。AUC は PRV-2.33 での検出感度は 0.80、特異度 0.79 であったことから、PRV-1.0 と比べ特異度が改善されていることが分かる。市販されている Watch PAT100 の Peripheral arterial tone 信号を用いた覚醒反応検出精度の先行研究では、感度 0.80、特異度 0.79、AUC は 0.87 であったと報告されており[87]、パルスオキシメーターから算出された PRV でも同程度の精度で検出でき

ることが分かる。Watch PAT100 は睡眠時無呼吸症候群のスクリーニング検査に使用されている機器であり、この機器の結果と同程度の結果を示したことから、睡眠管理を行うための日々の計測や睡眠関連疾患の一つである睡眠時無呼吸症候群のスクリーニング検査の客観的評価項目の一つとして PRV を新たに追加できる可能性が示唆された。

次に PRV-2.33 で誤検出したエポックの検討について述べる。表 4-1(b)で示したように、誤検出エポックの 76.6%がレム睡眠と睡眠段階 2 であった。レム睡眠の心臓自律神経系活動は交感神経系活動が賦活される。そのため、レム睡眠の PRV は副交感神経系活動が優位な睡眠段階 3 の PRV と比較しても変動が大きく、睡眠段階 1、睡眠段階 2 に近い分布形状を示したと予想される。レム睡眠時の誤検出エポックを減少させるには、レム睡眠を推定する必要があると考える。脈波情報からレム睡眠とノンレム睡眠を推定する先行研究では、推定精度が 81%から 94%であったと報告されている [86]。レム睡眠の推定からレム睡眠の誤検出エポックを特定し除外できる可能性があることから精度向上を図る余地はあると考える。睡眠段階 2 の誤検出エポックの要因として、睡眠段階 2 の特徴的な脳波である K 複合波、 δ 波や cyclic alternating pattern (CAP) などが心拍数の上昇と関連していると報告されており [118, 133-135]、これらが覚醒反応検出精度を低下させる要因となる。

4.7節 結言

本章では、第 4.2 節で睡眠中の覚醒反応について説明し、覚醒反応と心拍数、血圧との関係性について述べた。第 4.3 節では、被験者 20 名に PSG 検査を行い、記録された生体信号からエポック間平均脈波数と覚醒反応、各睡眠段階を算出した結果を示し関連性について説明した。エポック間平均脈波数では、睡眠段階が深くなるにつれて減少する傾向が見られず、各睡眠段階とも同程度の分布形状を示した。第 4.5 節では、エポック間の脈波数変動量 (pulse rate

variation: PRV) を求め, PRV と覚醒反応, 各睡眠段階との関係性について明らかにした. PRV を使用した睡眠中覚醒反応の検出について, 検出精度は先行研究と同程度の値であった. このことから, PRV を使用した睡眠中覚醒反応の検出の可能性が示唆された.

5章 睡眠段階，睡眠変数とトーン-エントロピー法との関連性の評価

5.1節 緒言

健康を管理するうえで睡眠管理は重要な管理項目の一つとなっている。第2章でも述べたように，厚生労働省は睡眠について12項目の具体的な睡眠管理方法について提言案を示し，広く国民に睡眠の重要性について周知している[30-32]。また，日本学術会議も睡眠学の創設の必要性と研究推進の提言について報告している[4]。睡眠不足は，生活習慣病を惹起させ，児童期や青年期においては，集中力低下，性格変化，日中の眠気や学力低下を引き起こすことが知られています。睡眠の質を図る指標として，しばしば睡眠効率が使用されます[136]。睡眠効率は，中途覚醒時間などを除いた正味の睡眠時間である総睡眠時間（total sleep time：TST）と就床から起床までの時間である総就寝時間（time in bed：TIB）の比率として定義されている[78]。睡眠効率は，睡眠の持続性と定義されることもあり，入眠困難，中途覚醒，起床困難など不眠症に対する客観的な指標として使用されると言われている[136]。そのため，睡眠状態を把握のために様々な検査法や推定法が報告されている。そのなかでも睡眠検査のゴールドスタンダードは睡眠ポリグラフ（polysomnography：PSG）検査である。PSG検査は，睡眠の質と量を数値化し，睡眠変数として表現することで，睡眠を可視化することが可能である。また，そのことで睡眠関連疾患の確定診断を行うことができる[21, 37, 78, 125]。

しかし，第2章でも述べたように PSG 検査にはいくつかの問題点が指摘されている[77, 85]。特に入院が必要，高額な検査費用，多数の電極を装着する必要があることから，日々の睡眠管理を行うには不向きな検査である。そこで本章では，PSG 検査で可視化される睡眠変数について，心臓自律神経系活動の指標の一つであるトーン-エントロピー法との関連性について比較検討し関連性について評価する。第5.2節では，心臓自律神経系活動の指標の一つであるトーン-

エントロピー法について説明する。第 5.3 節では、PSG 検査で算出される睡眠変数について説明する。第 5.4 節では、トーン-エントロピー法と睡眠段階の関連性について結果を示す。第 5.5 節では、トーン-エントロピー法による睡眠変数の関連性について結果を示す。第 5.6 節では、第 5.4 節と第 5.5 節の結果からトーン-エントロピー法による睡眠段階、睡眠変数の関連性の評価について説明する。

5.2節 トーン-エントロピー法について

自律神経系活動と睡眠の関係については、第 2 章で述べた通りである。そのため、自律神経系活動の指標を使用し睡眠状態を推定する研究は多くされている。本節では、自律神経系活動の指標の一つであるトーン-エントロピー法を使用した睡眠状態の推定の可能性について検討するため、トーン-エントロピー法について説明する。

トーン-エントロピー法は自律神経系活動を時間領域で定量的に評価する手法で、1997 年に Oida らによって報告された[137]。姿勢変化、年齢、糖尿病患者の重症度について自律神経系活動の変動を評価することが可能である[138-141]。まず、心電図の隣り合う RR 間隔を計測し変化率を求める。一つ目の RR 間隔を $I(n)$ 、二つ目の RR 間隔を $I(n+1)$ とした場合、 $I(n)-I(n+1)$ で隣り合う RR 間隔の変化量を求めることができる。この変化量を $I(n)$ で割ることで変化率を導き出すことができ、この値を Percentage Index (PI) としトーン-エントロピー法では重要な指標となる。以下に PI を求める式 (2) を示す。

$$PI(n) = \frac{[I(n) - I(n+1)] \cdot 100}{I(n)} \quad (2)$$

$I(n)$ と比較し $I(n+1)$ の方が長くなると負値となり心拍数は減少傾向を示す。
 $I(n+1)$ が短くなると PI は正值となり心拍数は上昇傾向となることを示している。

次に、求めた PI を RR 間隔の時系列データから抽出しヒストグラムを描出し、 PI ヒストグラムの統計的性質を表す指標としてトーンとエントロピーを求める。
以下にトーンの求める式 (3) を示す。

$$Tone = \frac{1}{n} \sum_n PI(n) \quad (3)$$

ここで PI は RR 間隔の変化率を表し、 n は PI の総数とする。トーンは PI の平均値を表し、心拍数の加速と減速のバランスを示しており、副交感神経系活動を反映していると言われている。

次にエントロピーを求める式 (4) を以下に示す。

$$Entropy = - \sum_i p(i) \log_2 p(i) \quad (bit) \quad (4)$$

ここで、 $p(i)$ は PI 全体に対して $i(\%)$ となる確率を示している。エントロピーは心臓自律神経系活動の総体を示しており、 PI ヒストグラムのばらつきを表しており、 PI が $i(\%)$ になるときの情報量の期待値を表している。 PI のばらつきが増加すると PI ヒストグラムの情報量が増しエントロピーは高値となる。 PI のばらつきが低下すると情報量も少なくエントロピーも低値となる。

次にトーン-エントロピー法の解析結果の解釈方法について説明する。縦軸をトーン、横軸をエントロピーとした 2 次元空間上に男性被検者 142 名 (30 から 60 歳代) と女性被検者 73 名 (40 から 70 歳代) のトーンとエントロピー値に

ついてプロットした結果では、性差による違いはなく、右下のトーンが低くエントロピーが高い位置から左上のトーンが高くエントロピーが低い位置へと加齢とともにプロットするルートを進ると報告している[139]。また、Oida らによる報告では、トーンが高くエントロピーが低い状態では自律神経系活動が低下しており、トーンが低くエントロピーが高い状態では自律神経系活動が増加していると報告されている[137]。睡眠中、トーンは負となり、トーンが負であるということは PI が負に偏っており、RR 間隔が延長する傾向にあり心拍数は低下していることを示す。

5.3節 PSG 検査で取得できる睡眠変数について

PSG 検査のデータから客観的に睡眠状態を評価する指標として図 5-1 に示すように睡眠変数や睡眠ヒストグラムがある。睡眠変数は、PSG 検査で得られたデータから睡眠の生理現象と睡眠関連疾患について睡眠状態を数値化し評価や診断を行うことができる[78]。睡眠変数を算出するのに必要な情報としては、検査開始または消灯時間 (Light off)、睡眠開始時刻 (sleep onset)、検査終了、あるいは点灯時刻 (Light on) を入力し、各睡眠段階判定、覚醒反応、無呼吸と低呼吸、下肢運動、いびきなどのイベント入力、不整脈、体位などがある。

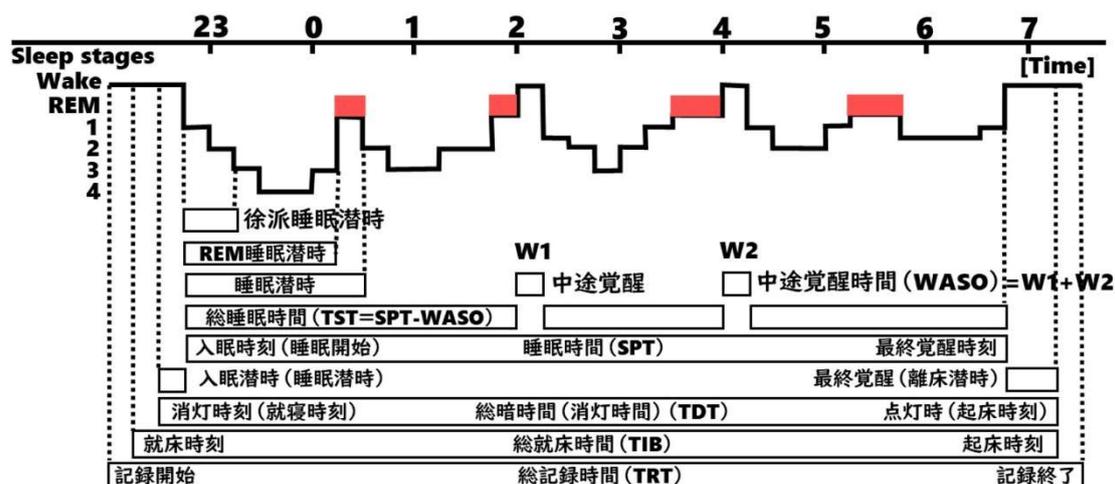


図 5-1 睡眠ヒストグラムと睡眠変数との関係^[78]

睡眠変数には、睡眠時間に関する指標、睡眠段階の量に関する指標、覚醒に関する指標、下肢筋電図に関する指標、睡眠呼吸障害に関する指標などがある。睡眠時間に関する指標の中には、総就床時間 (Time in bed: TIB)、睡眠時間 (Sleep period Time: SPT)、総睡眠時間 (Total sleep Time: TST)、睡眠効率 (Sleep efficiency: SE) などがあり睡眠の量について可視化することが可能である。その中で、睡眠効率は、総就床時間である TIB における総睡眠時間 TST の割合を示しており定義している。TIB は、就床から起床までの時間としており、TST は PSG 検査で入眠が確認された時刻から最終覚醒時刻までである SPT から、中途覚醒時間を除いた時間を指している。そのため睡眠効率は、睡眠開始時刻、中途覚醒の時間、最終覚醒により変化することが知られている。つまり、就床し入眠までに時間を要す場合、中途覚醒が多い場合、最終覚醒をせず検査が終了した場合には睡眠効率が低下する傾向にある。ある疾患では、日中の過剰な眠気の予測因子として睡眠効率の低下があると報告されている[142]。日中の過剰な眠気の原因としては、睡眠の頻回な覚醒反応が挙げられており、睡眠時無呼吸症候群の主症状の一つと言われている。そのため、健康管理を目的とした睡眠管理として、睡眠効率を知ることは重要な健康指標の一つといえる。

5.4節 トーン-エントロピー法による睡眠段階の推定結果

第 5.4 節では、実験の手法について説明し、次にトーン-エントロピー法の算出方法と本実験で判定を行った睡眠段階の推定の可能性について述べる。

被験者は、健常男性 7 名とした。年齢分布は 20.4 ± 1.4 歳、BMI は 22.8 ± 3.4 kg/m^2 であった (平均値 \pm 標準偏差)。いずれの被験者も現病歴や既往歴に睡眠障害がないことを確認した。実験当日は、睡眠に影響を与える薬物の服用、昼寝、飲酒、過度のカフェイン摂取や激しい運動を避け、普段通りの生活を送るよう指示した。図 4-3 に示す実験手法については第 3 章で説明した通りである。第 2 章で説明した PSG 検査に必要な各種電極を被験者に装着し、22 時から 23



図 5-2 睡眠段階とトーン値とエントロピー値の解析区間の算出方法の概要図

時の間に睡眠測定室へ移動し就寝してもらった。就寝の体位は制限せず，飲水や排泄についても認めた。明朝 6 時から 7 時の間に起床してもらい最終覚醒として測定を終了した。

トーンとエントロピー値による睡眠段階の推定評価の方法として，図 5-2 に示すように睡眠段階とトーンとエントロピー値の解析区間を 30 秒と 120 秒の両区間で比較した。睡眠段階の判定方法としては，PSG 検査で記録した生体信号から，第 3 章でも説明したように AASM の判定マニュアルに基づき判定経験が 12 年の医療従事者が判定した[21]。1 エポック 30 秒で判定された睡眠段階から，1 エポック 120 秒の睡眠段階を作成するため，1 エポック 30 秒の睡眠段階を 4 エポック毎に分割し，4 エポックのなかで一番多く占めた睡眠段階について，そのエポックの睡眠段階として判定した。また，4 エポック中に睡眠段階が同数となった場合は，より覚醒段階に近い睡眠段階を選択した。

トーン-エントロピー値の算出方法としては，PSG 検査で記録された心電図データから RR 間隔を算出し Percentage index (PI) を求め，PI 値から 30 秒毎と 120 秒毎のトーンとエントロピー値を求めた。各睡眠段階での差異があるか検討するため，繰り返しのない一元配置分布分散分析後，有意水準 0.05 とした

表 5-1 被験者情報

被験者	年齢	BMI	SPT	TST
Sub.1	23	22.2	379.5	364.0
Sub.2	21	28.7	366.5	345.5
Sub.3	19	21.8	476.0	451.0
Sub.4	20	19.3	449.0	414.0
Sub.5	19	20.4	497.2	480.2
Sub.6	20	20.8	459.5	449.5
Sub.7	21	26.1	497.9	480.4

Tukey-Kramer 法による多重比較検討を行った。

表 5-1 に被験者 7 例の年齢, BMI, 睡眠時間 (SPT) と総睡眠時間 (TST) を示す。入眠から最終覚醒までの時間は約 6 時間から 8 時間程度であった。図 5-3 に示すのは縦軸がトーン, 横軸がエントロピーとした 2 次元空間上にプロットしたトーン-エントロピー値の散布図である。また表 5-2 にトーンとエントロピー値の各解析区間の平均値と標準偏差を示す。図 5-3(a) の 30 秒解析区間でのトーン値は -0.277 ± 0.568 , エントロピー値は 3.661 ± 0.325 bit (平均値 \pm 標準偏差) であった。図 5-3(b) の 120 秒解析区間のトーン値は -0.218 ± 0.181 , エントロピー値は 4.229 ± 0.401 bit であった。120 秒解析区間の結果は, 先行研究で報告されているトーンとエントロピーの 2 次元空間上のプロット位置と同程度の結果であることが分かる。次に各睡眠段階におけるトーンとエントロピーの平均値について図 5-4 に示す。30 秒解析区間における各睡眠段階でのトーン値は, 覚醒段階が -0.291 ± 0.719 , レム睡眠が -0.199 ± 0.582 , 睡眠段階 1 が -0.369 ± 0.675 , 睡眠段階 2 が -0.268 ± 0.545 , 睡眠段階 3 が -0.226 ± 0.397 という結果であった。

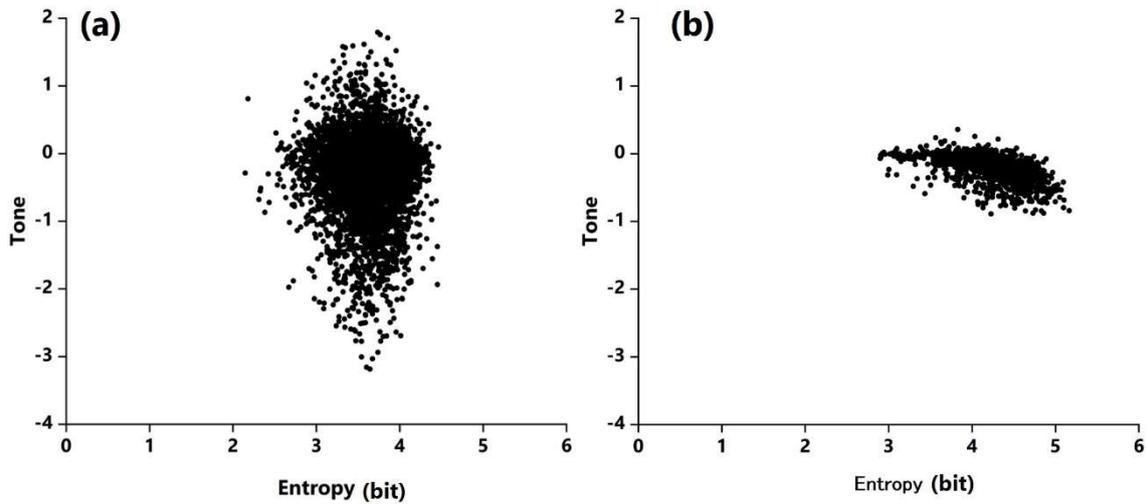


図 5-3 解析区間別のトーン-エントロピー散布図.

(a)解析区間 30 秒, (b)解析区間 120 秒

各睡眠段階におけるトーンの平均値の差違として、覚醒段階はレム睡眠と有意な差 ($p < 0.05$) が見られ、レム睡眠は睡眠段階 1 と睡眠段階 2 で有意な差 ($p < 0.01$) が確認された。それ以外の睡眠段階の間では有意な差は見られなかった。

各睡眠段階におけるエントロピー値は、覚醒段階が 3.639 ± 0.320 bit, レム睡眠が 3.581 ± 0.357 bit, 睡眠段階 1 が 3.711 ± 0.290 bit, 睡眠段階 2 が 3.671 ± 0.280 bit, 睡眠段階 3 が 3.598 ± 0.369 bit であった。各睡眠段階の差違として、覚醒段階ではレム睡眠 ($p < 0.05$), 睡眠段階 1 ($p < 0.01$) で有意な差が確認され、レム睡眠では睡眠段階 1 と睡眠段階 2 で有意な差 ($p < 0.01$) が確認された。睡眠段階 1 では睡眠段階 3, 睡眠段階 2 でも睡眠段階 3 で有意な差 ($p < 0.01$) が確認

表 5-2 解析区間別のトーン値とエントロピー値

項目	解析区間：30秒	解析区間：120秒
トーン	-0.277 ± 0.568	-0.218 ± 0.181
エントロピー	3.661 ± 0.325	4.229 ± 0.401

された。それ以外の睡眠段階の間では有意な差は見られなかった。

次に 120 秒解析区間における各睡眠段階でのトーン値は、覚醒段階が -0.270 ± 0.719 、レム睡眠が -0.206 ± 0.178 、睡眠段階 1 は -0.119 ± 0.201 、睡眠段階 2 は -0.229 ± 0.181 、睡眠段階 3 では -0.172 ± 0.139 であった。各睡眠段階におけるトーンの平均値の差違として、覚醒段階は睡眠段階 3 と有意な差 ($p < 0.01$) が確認され、睡眠段階 2 も睡眠段階 3 と有意な差 ($p < 0.01$) が見られた。各睡

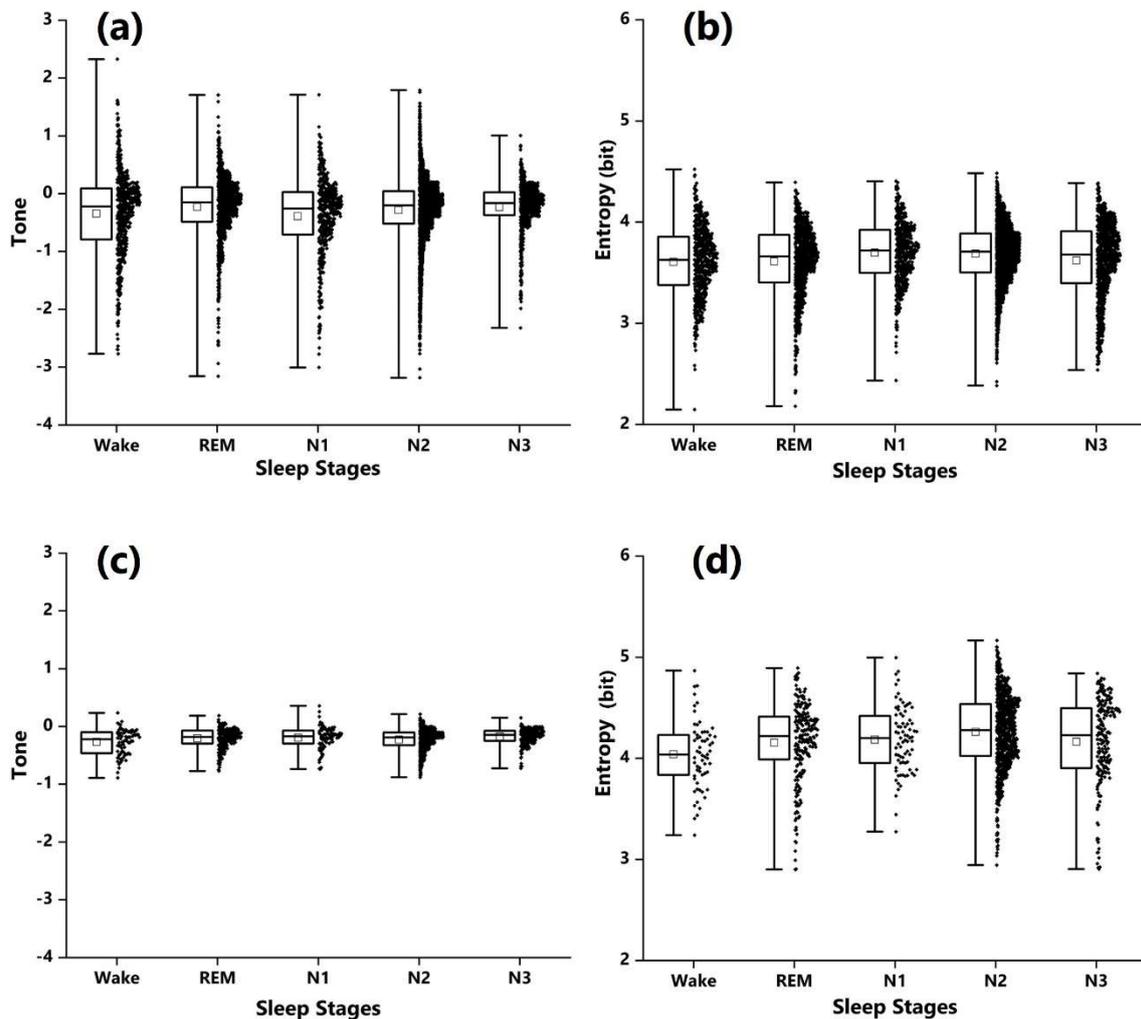


図 5-4 解析区間別での各睡眠段階におけるトーン値，エントロピー値。
(a) 解析区間 30 秒でのトーン値と各睡眠段階，(b) 解析区間 30 秒でのエントロピー値と各睡眠段階，(c) 解析区間 120 秒でのトーン値と各睡眠段階，
(d) 解析区間 120 秒でのエントロピー値と各睡眠段階

眠段階でのエントロピー値は、覚醒段階は 4.038 ± 0.338 bit, レム睡眠が 4.156 ± 0.398 bit, 睡眠段階1が 4.156 ± 0.330 bit, 睡眠段階2が 4.260 ± 0.376 bit, 睡眠段階3が 4.163 ± 0.439 bit であった。各睡眠段階におけるエントロピーの平均値の差違として、覚醒段階は睡眠段階2と有意な差 ($p < 0.01$) が見られた。睡眠段階2はレム睡眠 ($p < 0.01$) と睡眠段階3 ($p < 0.05$) と有意な差が見られた。

次に、個人の生活習慣などの状態によってトーンとエントロピー値にばらつきが生じている可能性も考慮し、各被験者間での睡眠段階の関連性について評価する。図 5-5 に 30 秒と 120 秒解析区間における各被験者のトーンとエントロピーの平均値を示す。この結果から、各被験者によってトーンとエントロピー値の分布にばらつきがあることがわかる。そのため各被験者の 120 秒解析区間でのエントロピー値と各睡眠段階を比較した結果を図 5-6 に示す。各被験者によって、各睡眠段階におけるエントロピー値の分布に違いがあることが分かり、睡眠段階によって特徴となりうる値を示していないことがわかった。

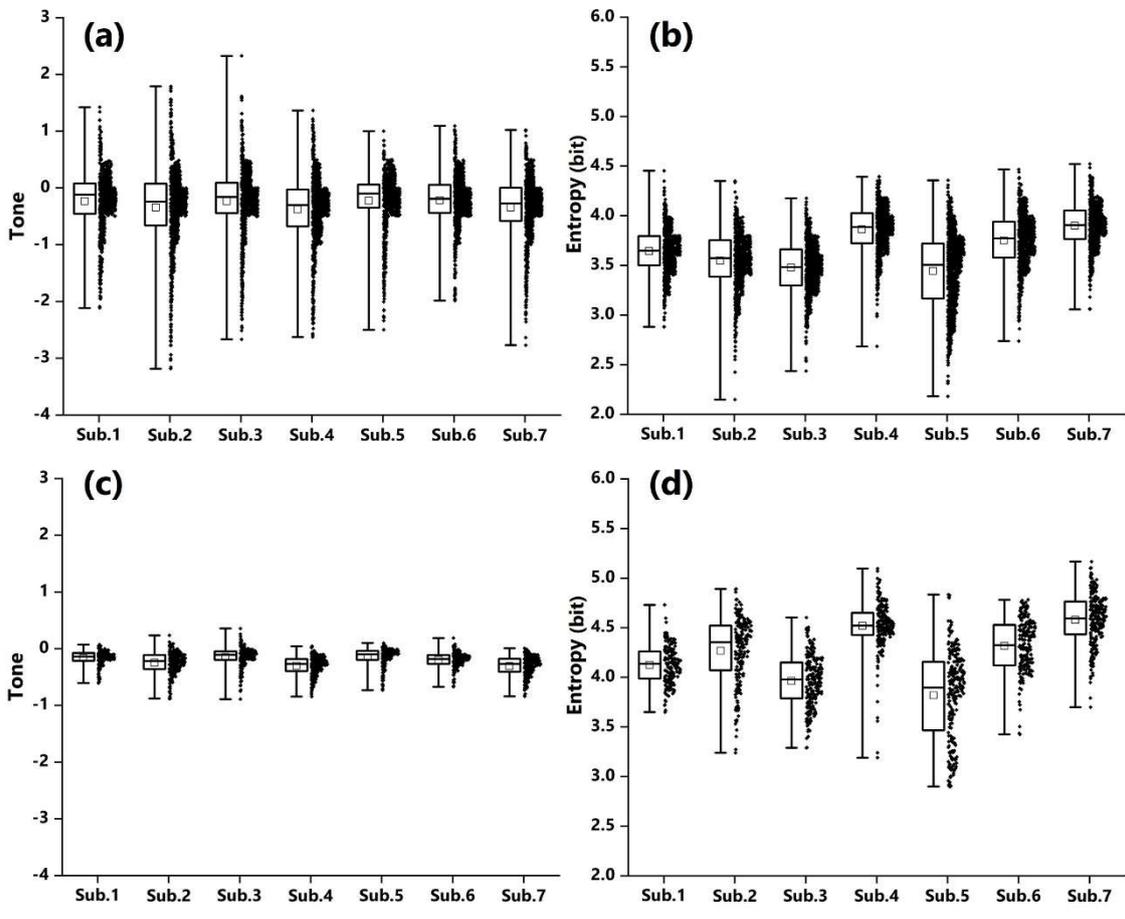


図 5-5 各被験者のトーン値とエントロピー値

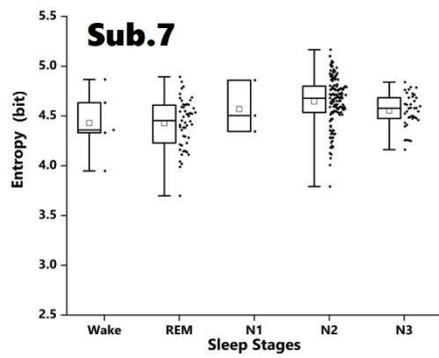
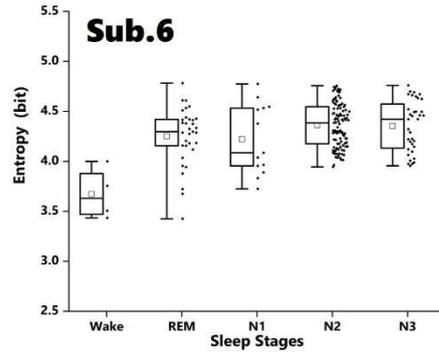
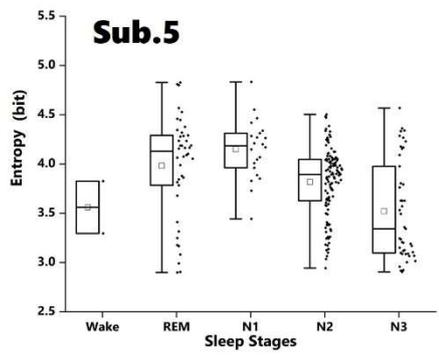
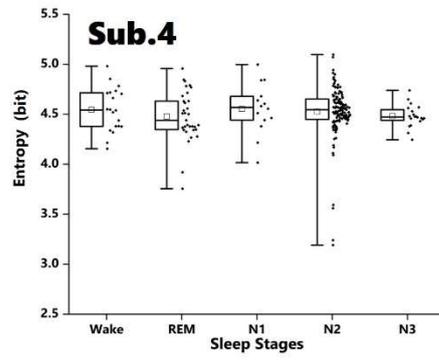
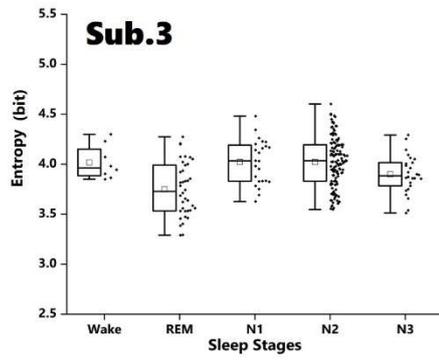
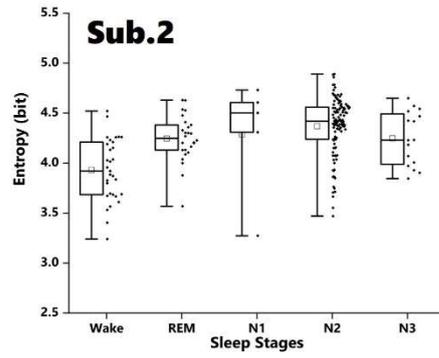
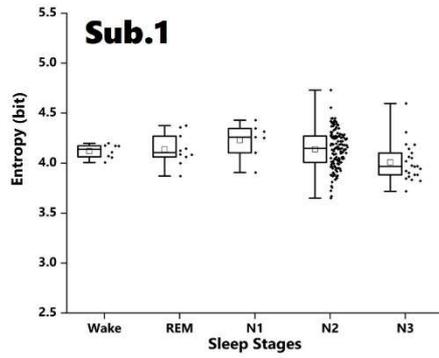


図 5-6 各被験者の睡眠段階とエントロピー値

5.5節 トーン-エントロピー値と睡眠変数との相関結果について

第 5.4 節で述べたように、トーン、あるいはエントロピー値による睡眠段階の推定については、トーン-エントロピー値が各睡眠段階を反映するというよりは、睡眠の経過時間を反映している可能性があることが示唆された。そこで、本節では、睡眠時間 (SPT)、総睡眠時間 (TST)、あるいはそれらから算出される睡眠効率との関係性について結果を示す。

図 5-7 に被験者 7 名のトーン-エントロピー法により算出された各値について、縦軸をトーン、横軸をエントロピーとした 2 次元空間上にプロットした。また、睡眠が経過するにつれてプロットした値のカラースケールを変化させた。赤色が入眠初期、緑色が中期、青色が最終覚醒である。この結果から、最終覚

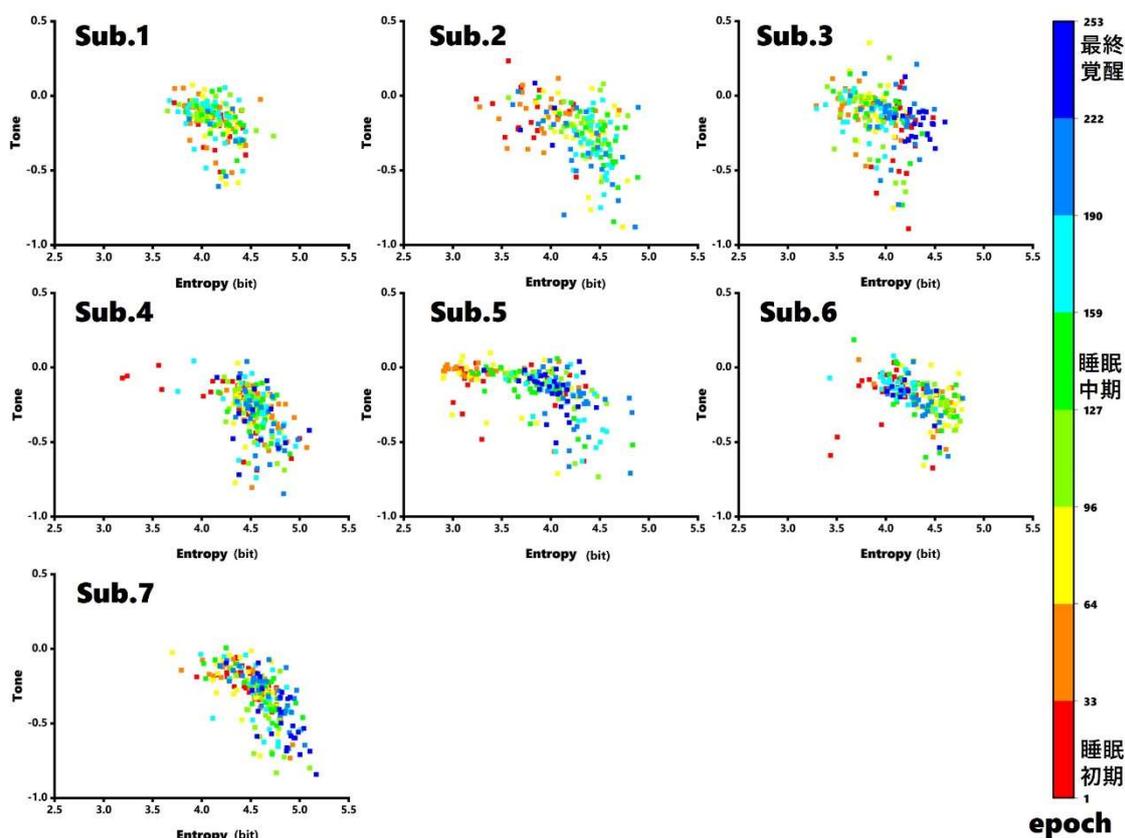


図 5-7 各被験者のトーン-エントロピーにおける睡眠経過の変化

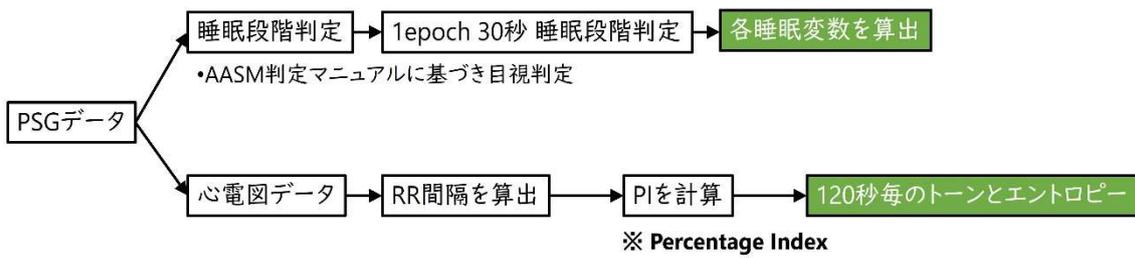


図 5-8 睡眠変数とトーン-エントロピーの解析の流れ

醒に近づくにつれてエントロピー値が増加している可能性を示唆している。そこで、睡眠経過とエントロピー値の時系列データの推移との関係性について検討する。前節と同じ20名の被験者から得られたデータを使用し、図5-8に示す手順によってデータ解析を行った。前節で120秒解析区間におけるエントロピー値が先行研究と同程度の結果を得ていることから、解析区間は120秒のみで検討した。評価方法としては、図5-9に示すようなエントロピー値の時系列データの傾きとSPT、TST、睡眠潜時と睡眠効率について、ピアソン相関係数を使

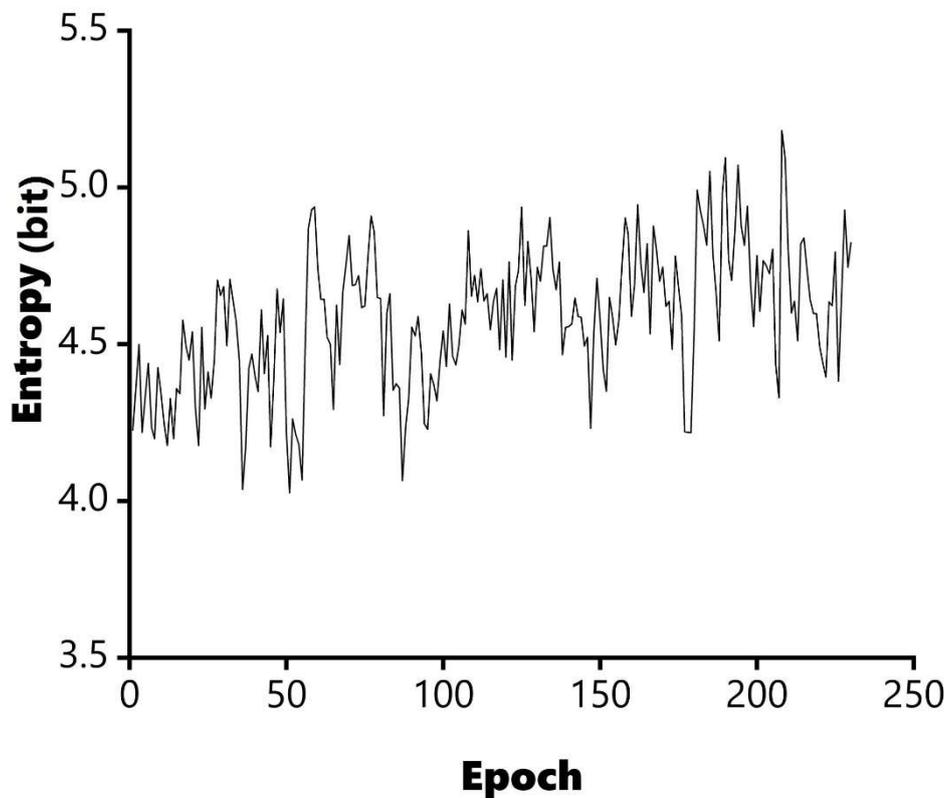


図 5-9 被験者の睡眠中のエントロピー値の経過図

表 5-3 被験者情報

項目	平均値±標準偏差
エントロピー値の傾き (bit/epoch)	0.00103 ± 0.0011
睡眠時間 (SPT) (min)	468.9 ± 32.5
総睡眠時間 (TST) (min)	427.5 ± 105.2
入眠潜時 (min)	13.0 ± 8.6
睡眠効率 (%)	90.5 ± 3.2

用して評価した。

表 5-3 に睡眠変数とエントロピー値の傾きの平均値を示す。エントロピー値の傾きの平均値は 0.00103 ± 0.0011 であった。SPT は 468.9 ± 32.5 分、TST は 427.5 ± 105.2 分、入眠潜時は 13.0 ± 8.6 分、入眠効率は $90.5 \pm 3.2\%$ であった。

次に、表 5-4 にエントロピー値の時系列データの傾きと各睡眠変数とのピアソン相関係数の結果を示す。SPT との相関係数は 0.04、TST では 0.16、入眠潜時は -0.25、入眠効率は 0.72 と強い相関関係にあった。図 5-10 に縦軸に睡眠効率、横軸にエントロピー値の傾きとした散布図を示す。睡眠効率が上がるにつれて傾きを強くなる傾向がわかる。

表 5-4 各睡眠変数とエントロピー値の傾きとの相関係数

項目	ピアソン相関係数値
睡眠時間 (SPT)	0.04
総睡眠時間 (TST)	0.16
入眠潜時 (min)	-0.25
睡眠効率 (%)	0.72

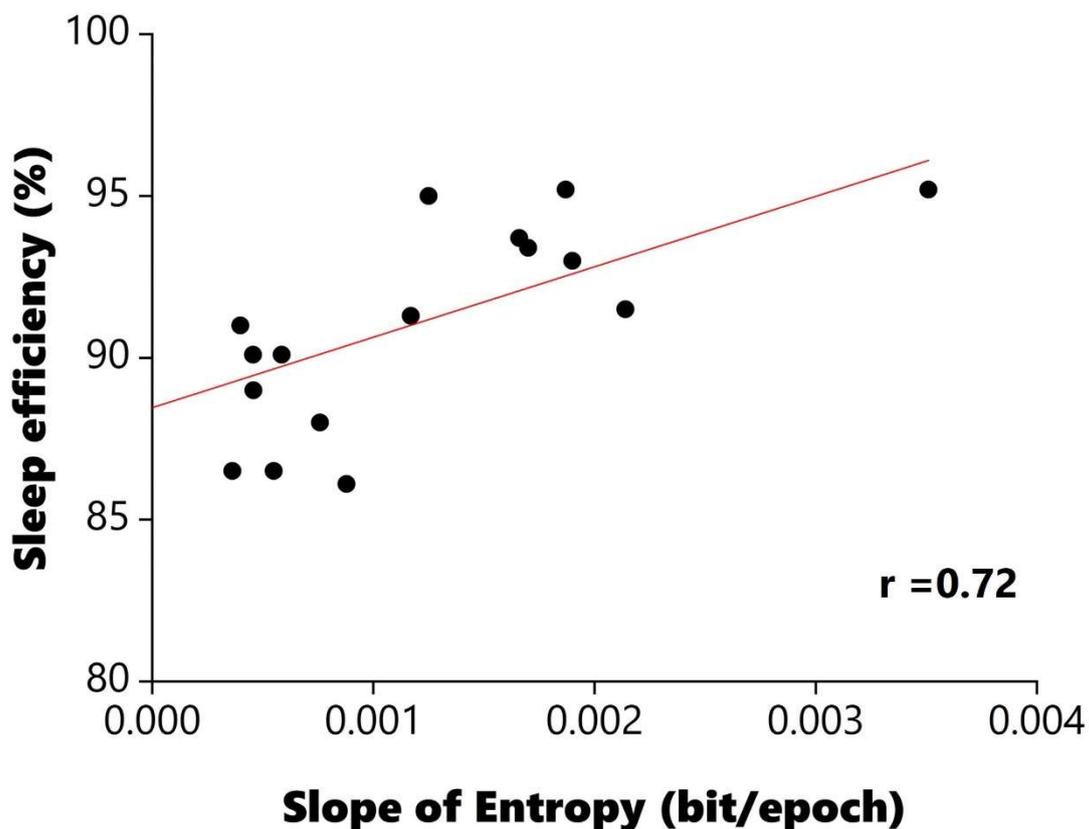


図 5-10 睡眠効率とエントロピー値の傾きの散布図

睡眠効率とエントロピー値の時系列データの傾きの関係性について検討する。睡眠効率は、総就床時間における総睡眠時間の割合を示しており、正味の睡眠時間の割合を示している。そのため、総就床時間を確保していたとしても、入眠潜時が長い、中途覚醒が頻回にある、入眠している時間が短いなどで割合は低下する。また、若年者よりも老人、入眠困難不眠症や SAS に罹患している患者では睡眠効率は低下すると言われている。睡眠中のエントロピー値は図 5-9 にも示したように睡眠の経過とともに増加する傾向にあった。エントロピー値は、副交感神経系の指標として活用されている。そのため正味の睡眠時間の割合が増加すれば、副交感神経系活動は賦活されエントロピー値が増加したと推察される。つまり、エントロピー値が生理学的な反応を反映した可能性が示唆された。睡眠効率を推定する研究として、17 名の被験者が参加したアクチグラフを使用した推定法では、PSG 検査とアクチグラフの両方から算出された睡

眠効率のピアソン積率相関係数値は 0.65 であったと報告している。これらの結果から本研究手法で得られた相関係数値の方が高いことが分かる。エントロピー値は、心拍数から算出される心臓自律神経系活動の指標の一つでウェアラブル機器などにより連日計測が可能である。そのため睡眠管理の指標の一つとして活用できる可能性が示唆された。

5.6節 結言

本章では、睡眠中のトーン値とエントロピー値から睡眠段階の推定可能性について述べ、次にエントロピー値と睡眠変数の一つである睡眠効率との相関関係について結果を示し検討した。第 5.2 節では、睡眠変数と睡眠効率について説明した。第 5.3 節では、睡眠変数の先行研究について説明した。第 5.4 節では、被験者 7 名に対してトーン値とエントロピー値と睡眠段階との関係性について結果を示し、睡眠段階の推定の可能性について述べた。第 5.5 節では、エントロピー値と睡眠効率とのピアソン相関係数を算出し、睡眠効率の推定の可能性について述べた。

6章 総括

睡眠という生理現象の研究は、Berger らによるヒトの脳波計測の成功や Loomis らによる睡眠脳波研究により発展した。睡眠状態を判定するには、行動から判定する行動睡眠、あるいは脳波により判定する脳波睡眠しかない。また、レム睡眠とノンレム睡眠を分類するには、眼電図とオトガイ筋筋電図という 2 種類の生体信号を追加する必要がある。つまり、現代の科学をもってしても睡眠を客観的に正しく判断するには脳波、眼電図とオトガイ筋筋電図の計測以外にない。睡眠が病気と関連することは平安時代には認識されており、医療が高度化し長寿となった現代では、睡眠の質や量の低下は生活習慣病の増悪因子となり、学力や生産性の低下や多大な損害が生じる産業事故につながるということが知られている。そのため、睡眠衛生について国が主導して情報周知や教育を行うことが必要となった。睡眠の質や量の評価や睡眠関連疾患を診断するには、睡眠検査のゴールドスタンダードと言われる睡眠ポリグラフ (Polysomnography : PSG) 検査を行う必要がある。しかし、PSG 検査を行うには、入院が必要であり、多数の電極装着、高額な検査料、検査設備や検査機器の設置など設備投資という問題点がある。また、睡眠段階や睡眠変数を判定するための検査者の育成にも時間がかかる。検査者が行う目視判定には、一般的に米国睡眠学会が提唱する判定マニュアルを使用する。しかし、判定者の主観的評価を取り除くことは不可能であるため、検査者の判定精度管理も大きな課題となり気軽に受ける検査という位置づけではない。そのため、健康管理を行うための睡眠管理として、睡眠生理状態を在宅で日々計測できる手法の開発は必要である。そこで本論文では、長時間心拍動数に基づく睡眠中の生理状態評価から睡眠状態の推定の可能性について第 2 章、第 3 章、第 4 章、第 5 章の 4 つの視点からまとめた。

第 2 章では、睡眠計測の歴史、および PSG 検査を含めた睡眠計測について説明し、睡眠計測の問題点について述べた。特に睡眠計測の問題点として、PSG

検査における睡眠段階の判定精度管理については、睡眠生理状態を推定するための重要な項目となる。本論文では、睡眠生理状態を心拍動数から推定することを目指したが、その比較対象は PSG 検査から判定された結果を基に行っている。つまり、PSG 検査から得られた結果は正解結果という位置づけとなる。また、他の先行研究においても、PSG 検査結果を同様に扱っている研究は多く見られた。PSG 検査で記録された生体信号から睡眠段階を判定するのは判定者であるヒトが行う。そのため判定者の主観的視点や思考は排除することが難しく、判定者内や判定者間での完全な一致は無く、精度の高い再現性を求めることはできない。また、比較対象として使用する PSG 検査の判定結果について、判定者の精度評価を記述している研究も少なかった。そのため本論文では、PSG 検査の判定者の判定精度について検証する必要があることを指摘した。

第 3 章では、第 2 章で指摘した PSG 検査の問題点である判定者の判定精度評価について検討した。本章で対象となる判定者は、本論文の PSG 検査で睡眠段階を判定した判定者に参加してもらった。本章では、健常男子 10 名の被験者に PSG 検査を実施し、PSG 記録と PSG 記録から抽出した 1CH 脳波記録の睡眠段階判定結果について比較し、睡眠段階の目視判定による判定精度の問題点と 1CH 脳波記録による簡易検査の可能性について数値的に評価することを目的とした。結果として、判定者間の PSG 記録と 1CH 脳波記録における睡眠段階一致率は、平均で $84.2 \pm 3.0\%$ と先行研究と同程度の結果を得た。判定について、 δ 波の特徴波形や REM を判定するために必要な眼電図やオトガイ筋筋電図の情報不足が誤判定につながった可能性が示唆された。本論文で使用する PSG 検査の判定結果の精度について、一定の水準があることを示す結果となったと考える。

第 4 章では、30 秒ごとに区分けしたエポックの脈波数の標準偏差を脈波数変動量 (Pulse rate variation : PRV) として算出し、PRV を使用した睡眠中覚醒反応の検出精度について検討を行った。健常者 20 名に PSG 検査を実施し、目視判定で睡眠段階と覚醒反応を判定し、PRV での覚醒反応推定結果とを比較した。

PRC 曲線下面積 (AUC) とカットオフ値と求め、感度と特異度により精度評価を行った。結果として、AUC は 0.86 (95%CI, 0.85-0.87)、カットオフ値は 2.33 であった。閾値を 2.33 とした PRV による覚醒反応の検出感度は、0.80、特異度は 0.79 であった。先行研究である末梢動脈数による覚醒反応検出の感度は 0.80、特異度は 0.79、AUC は 0.87 と報告されており、本章で提案した手法と同程度の結果を示すことができた。この結果から、本手法は新たな製品開発に向けた基礎データを示すことができたと考える。

第 5 章では、睡眠中の心拍変動からトーン値とエントロピー値を算出し、睡眠段階の推定可能性について議論した。次に、睡眠変数の一つである睡眠効率との関係性について述べた。本章では、健常者 20 名に PSG 検査を実施し、目視で睡眠段階を判定し睡眠変数も算出した。PSG 記録の心電図から心拍変動を算出しトーン値とエントロピー値も算出した。トーン値、あるいはエントロピー値と各睡眠段階との間には関連性が見られなかった。睡眠変数との関連性については、睡眠中のエントロピー値の時系列データについて傾きを求め、睡眠時間 (SPT)、総睡眠時間 (TST)、入眠潜時と睡眠効率についてピアソン相関係数を使用して検討した。結果として、各睡眠変数とエントロピー値の時系列データの傾きとの相関係数値は、SPT が 0.04、TST が 0.16、入眠潜時が -0.25 で睡眠効率は 0.72 という結果であった。睡眠効率は、正味の睡眠時間を表していると言われている。エントロピー値は副交感神経系の賦活により増加するため、睡眠の経過とともに副交感神経系が優位となり、エントロピー値が生理学的な反応を反映した可能性が示唆された。睡眠効率を推定する先行研究として、17 名の被験者から計測したアクチグラフを使用し、PSG 検査とアクチグラフの両方から算出された睡眠効率のピアソン積率相関係数値は 0.65 であったと報告している。これらの結果から、エントロピー値の時系列データの傾きは、睡眠管理の指標の一つとして活用できる可能性が示唆された。

本研究では、PSG 検査の判定者の判定精度について精度結果を示したうえで、

睡眠生理状態を推定する手法の提案を行った。第 4 章で提案した手法について、睡眠中の覚醒反応について心臓自律神経系活動の変化に着目し脈波数変動量により推定しうる結果を示した。このことにより、睡眠の質を計測することが可能であると考えられる。また、第 5 章で記述した手法について、睡眠の量を判定できる睡眠効率の推定について、エントロピー値の経時変化との相関関係を示し推定しうる可能性を示した。この 2 つの手法を組み合わせることで、睡眠の質と量の両方の推定の可能性が示唆され、健康管理のための睡眠管理を行ううえで、日々計測可能な指標の一つとして睡眠衛生の向上に寄与すると考える。

参考文献

1. 土佐 光, 寂蓮: 病草紙: 楽春院 写; 平安時代末期.
2. 日本睡眠学会: 序章 睡眠論の系譜と睡眠学の発展. In: 睡眠学. 第 2 版 edn.: 朝倉書店; 2020: 1-8.
3. National Commission on Sleep Disorders R: Wake up America [microform] : a national sleep alert : report of the National Commission on Sleep Disorders Research / submitted to the United States Congress and to the Secretary, U.S. Department of Health and Human Services. [Washington, D.C.?]: The Commission; 1993.
4. 日本学術会議: 睡眠学の創設と研究推進の提言 : 日本学術会議精神医学・生理学・呼吸器学・環境保健学・行動科学研究連絡委員会報告: 日本学術会議精神医学研究連絡委員会; 2002.
5. 国土交通省 : 交通事業に係る運転従事者の睡眠障害に起因する, 事故等の防止対策に関する連絡会議 (2003). "睡眠時無呼吸症候群 (S A S) 問題への対応について." from https://www.mlit.go.jp/sogoseisaku/liaison_conference/2/030327_2_.html Accessed 2021, 9/21.
6. NHK 放送文化研究所世論調査部 (2020). "国民生活時間調査 2020 コロナ禍で睡眠時間は増えた?減った?". from <https://www.nhk.or.jp/bunken/yoron-jikan/column/sleep-2020-2.html> Accessed 2021, 9/21.
7. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E: Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet 1999, 354(9188):1435-1439.
8. Suka M, Yoshida K, Sugimori H: Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. J Occup Health 2003, 45(6):344-350.
9. 内村 直: 生活習慣病と睡眠障害(シンポジウム : 心身機能と睡眠障害,2006

- 年,第 47 回日本心身医学会総会(東京)). 心身医学 2007, 47(9):771-776.
10. Everson CA, Bergmann BM, Rechtschaffen A: Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep* 1989, 12(1):13-21.
 11. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E: Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004, 141(11):846-850.
 12. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H: Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27(1):282-283.
 13. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M: Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. *Hypertension* 1996, 27(6):1318-1324.
 14. 文部科学省：総合教育政策局地域学習推進課家庭教育支援室 (2014). "睡眠を中心とした生活習慣と子供の自立等との関係性に関する調査の結果." from https://www.mext.go.jp/a_menu/shougai/katei/1357460.htm Accessed 2021, 9 月 29 日.
 15. 櫻井 滋, 高橋 進: 睡眠時無呼吸と日中の過剰な眠気 (あゆみ 睡眠呼吸障害の合併症--Multiple risk factor としての睡眠時無呼吸). *医学のあゆみ* 2008, 224(12):893-897.
 16. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine* 1993, 328(17):1230-1235.
 17. *Medicine AAOs: International classification of sleep disorders, 3rd ed.: Diagnostic and coding manual.* American Academy of Sleep Medicine 2013.
 18. Ryan CM, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson KA, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J *et al*: Shift in sleep apnoea type in heart

- failure patients in the CANPAP trial. *The European respiratory journal* 2010, 35(3):592-597.
19. White DP: Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005, 172(11):1363-1370.
 20. 百村 伸: 睡眠呼吸障害と循環器疾患 : Overview (第 59 回日本心臓病学会 学術集会 シンポジウム 睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク). *日本心臓病学会誌 : Journal of cardiology Japanese edition* 2012, 7(1):27-31.
 21. American Academy of Sleep M, 日本睡眠学会: AASM による睡眠および随伴イベントの判定マニュアル : ルール,用語,技術的仕様の詳細, VERSION 2.1 edn: ライフ・サイエンス; 2014.
 22. 榊原博樹: 睡眠時無呼吸症候群の疫学. *日本臨床* 2000, 58(8):1575-1586.
 23. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM: Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology* 2013, 177(9):1006-1014.
 24. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pepin JL *et al*: Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019, 7(8):687-698.
 25. 日本睡眠学会 (2015). "エキスパートコンセンサス 2 (EC2) ." from <http://jssr.jp/data/pdf/EC2.pdf> Accessed 2021, 9 月 29 日.
 26. Chesson AL, Jr., Berry RB, Pack A: Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2003, 26(7):907-913.
 27. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R, Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep M: Clinical guidelines for the use of

- unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007, 3(7):737-747.
28. Kuna ST, Badr MS, Kimoff RJ, Kushida C, Lee-Chiong T, Levy P, McNicholas WT, Strollo PJ, Jr., OSA AAAECoAMoAw: An official ATS/AASM/ACCP/ERS workshop report: Research priorities in ambulatory management of adults with obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2011, 8(1):1-16.
 29. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JE, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of P: Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2014, 161(3):210-220.
 30. Uchiyama M: Guideline of Sleep for Health Promotion 2014 by Ministry of Health, Labour, and Welfare. *Trends in the Sciences* 2015, 20(6):6_68-66_71.
 31. 土器屋 美, 兼板 佳: 健康づくりのための睡眠指針 2014 の概要 (特集 高齢者の睡眠障害 : 健康睡眠を目指して) -- (高齢者睡眠障害の治療). *日本臨床* 2015, 73(6):1042-1045.
 32. 厚生労働省健康局 (2014). "健康づくりのための睡眠指針 2014 ". from <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000047221.pdf> Accessed 2021, 9月29日.
 33. Chervin RD: Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000, 118(2):372-379.
 34. Inoue S: ヒトは動物はなぜ眠るのか. *Journal of the Society of Biomechanisms* 2005, 29(4):181-184.
 35. Kales Anthony RA: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects: Government printing office; 1968.

36. Hori T, Sugita Y, Koga E, Shirakawa S, Inoue K, Uchida S, Kuwahara H, Kousaka M, Kobayashi T, Tsuji Y *et al*: Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2001, 55(3):305-310.
37. 日本睡眠学会コンピュータ委員会編: 学習用 PSG チャート. 睡眠ポリグラフ記録の判読法と解説. 日本睡眠学会 1999.
38. 山口 成: Hans Berger のヒトの脳波の発見とその後の脳波学の発展 : Hans Berger の年代記も含めて. *精神神経学雑誌 = Psychiatria et neurologia Japonica* 2008, 110(2):134-143.
39. Berger H: Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1929, 87(1):527-570.
40. Jung R, Berger W: [Fiftieth anniversary of Hans Berger's publication of the electroencephalogram. His first records in 1924--1931 (author's transl)]. *Arch Psychiatr Nervenkr* (1970) 1979, 227(4):279-300.
41. Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA: Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology* 1937, 21(2):127.
42. Loomis AL, Harvey EN, Hobart G: POTENTIAL RHYTHMS OF THE CEREBRAL CORTEX DURING SLEEP. *Science* 1935, 81(2111):597-598.
43. Loomis AL, Harvey EN, Garret A, Hobart I: DISTRIBUTION OF DISTURBANCE-PATTERNS IN THE HUMAN ELECTROENCEPHALOGRAM, WITH SPECIAL REFERENCE TO SLEEP. *Journal of Neurophysiology* 1938, 1(5):413-430.
44. Davis H, Davis PA, Loomis AL, Harvey EN, Hobart G: ELECTRICAL

- REACTIONS OF THE HUMAN BRAIN TO AUDITORY STIMULATION DURING SLEEP. *Journal of Neurophysiology* 1939, 2(6):500-514.
45. Loomis AL, Harvey EN, Hobart G: FURTHER OBSERVATIONS ON THE POTENTIAL RHYTHMS OF THE CEREBRAL CORTEX DURING SLEEP. *Science* 1935, 82(2122):198-200.
 46. Loomis AL, Harvey EN, Hobart G: BRAIN POTENTIALS DURING HYPNOSIS. *Science* 1936, 83(2149):239-241.
 47. Loomis AL, Harvey EN, Hobart G: Electrical potentials of the human brain. *Journal of Experimental Psychology* 1936, 19(3):249-279.
 48. Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA: Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology* 1937, 21(2):127-144.
 49. 宮内 哲: 脳波黎明期における Loomis の知られざる功績 -Alfred Loomis, the last amateur scientist who built the Palace of Science- その 1. *臨床神経生理学* 2019, 47((4)):182-192.
 50. 宮内 哲: 脳波黎明期における Loomis の知られざる功績 -Alfred Loomis, the last amateur scientist who built the Palace of Science- その 2. *臨床神経生理学* 2019, 47((6)):526-535.
 51. Aserinsky E, Kleitman N: Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953, 118(3062):273-274.
 52. Siegel JM: Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature* 2005, 437(7063):1264-1271.
 53. Fujisawa K: The Psycho-Physiological Studies of Sleep. *Japanese Psychological Research* 1960, 2(4):120-134.
 54. Dement W, Kleitman N: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming.

- Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1957, 9(4):673-690.
55. Hishikawa Y, Sumitsuji N, Matsumoto K, Kaneko Z: H-Reflex and Emg of the Mental and Hyoid Muscles during Sleep, with Special Reference to Narcolepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965, 18:487-492.
 56. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992, 15(2):173-184.
 57. Stepanski E, Lamphere J, Roehrs T, Zorick F, Roth T: Experimental sleep fragmentation in normal subjects. *Int J Neurosci* 1987, 33(3-4):207-214.
 58. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC: Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 1966, 152(3722):604-619.
 59. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV: Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004, 27(7):1255-1273.
 60. Borbely AA: A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982, 1(3):195-204.
 61. Dijk DJ, Lockley SW: Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *J Appl Physiol* (1985) 2002, 92(2):852-862.
 62. Ralph MR, Lehman MN: Transplantation: a new tool in the analysis of the mammalian hypothalamic circadian pacemaker. *Trends Neurosci* 1991, 14(8):362-366.
 63. 石森國臣: 不眠動物ノ脳質中ニ証明シ得タル催眠性物質=睡眠ノ眞因. *東京醫學會雜誌* 1909, 23:429-457.
 64. Inoue S, Honda K, Komoda Y, Uchizono K, Ueno R, Hayaishi O: Differential sleep-promoting effects of five sleep substances nocturnally infused in

- unrestrained rats. Proc Natl Acad Sci U S A 1984, 81(19):6240-6244.
65. Huang ZL, Urade Y, Hayaishi O: Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness. Curr Opin Pharmacol 2007, 7(1):33-38.
 66. Goso Y, Asanoi H, Ishise H, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Takashima S, Umeno K, Inoue H: Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. Circulation 2001, 104(4):418-423.
 67. Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG: Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. Brain 1991, 114 (Pt 3):1281-1295.
 68. Okada H, Iwase S, Mano T, Sugiyama Y, Watanabe T: Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans. Neurology 1991, 41(12):1961-1966.
 69. Shimizu T, Takahashi Y, Suzuki K, Kogawa S, Tashiro T, Takahashi K, Hishikawa Y: Muscle nerve sympathetic activity during sleep and its change with arousal response. J Sleep Res 1992, 1(3):178-185.
 70. Basner M: Arousal threshold determination in 1862: Kohlschutter's measurements on the firmness of sleep. Sleep Med 2010, 11(4):417-422.
 71. 日本睡眠学会: PSG の準備・手順・較正. In: 臨床睡眠検査マニュアル. 改訂版 edn.: ライフ・サイエンス; 2015: 19-27.
 72. 野田 明, 古池 保: 終夜睡眠ポリグラフィ. 生体医工学 2008, 46(2):134-143.
 73. Okamoto-Mizuno K, Mizuno K, Michie S, Maeda A, Iizuka S: Effects of humid heat exposure on human sleep stages and body temperature. Sleep 1999, 22(6):767-773.
 74. 川名 ふ: 睡眠ポリグラフ検査(PSG) (特集 睡眠医療周辺の検査 UPDATE : 最新の技術と評価法). 睡眠医療 : 睡眠医学・医療専門誌 2014, 8(4):549-562.

75. Cartwright RD: Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984, 7(2):110-114.
76. 日本睡眠学会: トランスデューサーの原理. In: 臨床睡眠検査マニュアル. 改訂版 edn.: ライフ・サイエンス; 2015: 2-12.
77. 八木 朝: 我が国における睡眠ポリグラフ検査 (PSG) の現状. *医学検査* 2016, 65(1):1-11.
78. 日本睡眠学会: PSG 所見の評価と報告書作成. In: 臨床睡眠検査マニュアル. 改訂版 edn.: ライフ・サイエンス; 2015: 56-64.
79. Fiorillo L, Puiatti A, Papandrea M, Ratti PL, Favaro P, Roth C, Bargiotas P, Bassetti CL, Faraci FD: Automated sleep scoring: A review of the latest approaches. *Sleep medicine reviews* 2019, 48:1-12.
80. 日本睡眠学会: PSG の判定精度管理. In: 臨床睡眠検査マニュアル. 改訂版 edn.: ライフ・サイエンス; 2015: 65-67.
81. Kundel HL, Polansky M: Measurement of observer agreement. *Radiology* 2003, 228(2):303-308.
82. Roessler R, Collins F, Ostman R: A period analysis classification of sleep stages. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970, 29(4):358-362.
83. Schaltenbrand N, Lengelle R, Toussaint M, Luthringer R, Carelli G, Jacqmin A, Lainey E, Muzet A, Macher JP: Sleep stage scoring using the neural network model: comparison between visual and automatic analysis in normal subjects and patients. *Sleep* 1996, 19(1):26-35.
84. Kubicki S, Holler L, Berg I, Pastelak-Price C, Dorow R: Sleep EEG evaluation: a comparison of results obtained by visual scoring and automatic analysis with the Oxford sleep stager. *Sleep* 1989, 12(2):140-149.
85. 八木 朝, 鈴木 亨, 桑原 啓: 睡眠段階視察判定の精度管理 (特集 睡眠検査精度の向上のために). *睡眠医療* 2009, 3(1):35-40.

86. 森屋 彰, 鈴木 琢, 大内 一, 亀山 研: 脈波情報を用いた睡眠状態推定とその応用. ヒューマンインタフェース学会論文誌 2008, 10(2):207-214.
87. Pillar G, Bar A, Betito M, Schnall RP, Dvir I, Sheffy J, Lavie P: An automatic ambulatory device for detection of AASM defined arousals from sleep: the WP100. Sleep Med 2003, 4(3):207-212.
88. Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ, Gillin JC: Automatic sleep/wake identification from wrist activity. Sleep 1992, 15(5):461-469.
89. 和田 史: 寝返り動作による睡眠段階計測システムの開発. Journal of Life Support Engineering 2012, 24(1):40-40.
90. Watanabe T, Watanabe K: Estimation of the Sleep Stages from the Bio-Data Non-invasively Measured in the Sleep. Transactions of the Society of Instrument and Control Engineers 2002, 38(7):581-589.
91. 萩原 優神啓: 体動の出現頻度を用いた睡眠周期推定の試み. 生体医工学 2012, 50(1):99-104.
92. Hirshkowitz M: Polysomnography Challenges. Sleep Med Clin 2016, 11(4):403-411.
93. Drinnan MJ, Murray A, Griffiths CJ, Gibson GJ: Interobserver variability in recognizing arousal in respiratory sleep disorders. American journal of respiratory and critical care medicine 1998, 158(2):358-362.
94. 桑原 啓, 内村 直, 小川 清: 脳波・筋電図の臨床 PSG 共通データを用いた睡眠段階判定における問題点の検討. 臨床脳波 2006, 48(8):485-492.
95. Quan SF, Howard BV, Iber C, Kiley JP, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Robbins J, Samet JM *et al*: The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. Sleep 1997, 20(12):1077-1085.
96. Whitney CW, Gottlieb DJ, Redline S, Norman RG, Dodge RR, Shahar E, Surovec S, Nieto FJ: Reliability of scoring respiratory disturbance indices

- and sleep staging. *Sleep* 1998, 21(7):749-757.
97. de Zambotti M, Cellini N, Goldstone A, Colrain IM, Baker FC: Wearable Sleep Technology in Clinical and Research Settings. *Med Sci Sports Exerc* 2019, 51(7):1538-1557.
 98. Bianchi AM, Mendez MO, Cerutti S: Processing of signals recorded through smart devices: sleep-quality assessment. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2010, 14(3):741-747.
 99. Boe AJ, McGee Koch LL, O'Brien MK, Shawen N, Rogers JA, Lieber RL, Reid KJ, Zee PC, Jayaraman A: Automating sleep stage classification using wireless, wearable sensors. *NPJ Digit Med* 2019, 2:1-9.
 100. 遠藤 誠, 千葉 伸, 和田 弘, 谷口 雄, 太田 史, 大櫛 哲, 中島 庸, 森山 寛: 終夜睡眠ポリグラフ検査と簡易検査の比較検討. *耳鼻咽喉科展望* 2004, 47(6):424-431.
 101. 水城 ま, 山田 博, 佐藤 正, 安藤 貴, 山口 一: 睡眠時無呼吸症候群の診断, 治療における簡易型睡眠時ポリグラフの有用性の検討. *医療* 2006, 60(5):305-310.
 102. 藤本 圭: 睡眠時無呼吸症候群スクリーニング検査の必要性と機器開発. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 2013, 23(3):268-273.
 103. 藤本 圭: 非侵襲的および簡便に生体情報を得る機器の開発を目指して. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 2020, 29(1):1-6.
 104. Rosenberg RS, Van Hout S: The American Academy of Sleep Medicine inter-scorer reliability program: sleep stage scoring. *J Clin Sleep Med* 2013, 9(1):81-87.
 105. Danker-Hopfe H, Kunz D, Gruber G, Klosch G, Lorenzo JL, Himanen SL, Kemp B, Penzel T, Roschke J, Dorn H *et al*: Interrater reliability between scorers from eight European sleep laboratories in subjects with different

- sleep disorders. *J Sleep Res* 2004, 13(1):63-69.
106. Lucey BP, McLeland JS, Toedebusch CD, Boyd J, Morris JC, Landsness EC, Yamada K, Holtzman DM: Comparison of a single-channel EEG sleep study to polysomnography. *J Sleep Res* 2016, 25(6):625-635.
 107. Berthomier C, Drouot X, Herman-Stoica M, Berthomier P, Prado J, Bokar-Thire D, Benoit O, Mattout J, d'Ortho MP: Automatic analysis of single-channel sleep EEG: validation in healthy individuals. *Sleep* 2007, 30(11):1587-1595.
 108. Imtiaz SA, Rodriguez-Villegas E: A low computational cost algorithm for REM sleep detection using single channel EEG. *Ann Biomed Eng* 2014, 42(11):2344-2359.
 109. 藤江建朗, 玉元由果莉, 海本浩一, 中村英夫: PSG および 1CH 脳波との睡眠段階判定者間での正確性評価. *医工学治療* 2021, 33(3):138-147.
 110. Younes M, Raneri J, Hanly P: Staging Sleep in Polysomnograms: Analysis of Inter-Scorer Variability. *J Clin Sleep Med* 2016, 12(6):885-894.
 111. Nonoue S, Mashita M, Haraki S, Mikami A, Adachi H, Yatani H, Yoshida A, Taniike M, Kato T: Inter-scorer reliability of sleep assessment using EEG and EOG recording system in comparison to polysomnography. *Sleep and Biological Rhythms* 2017, 15(1):39-48.
 112. Kingshott RN, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ: Does arousal frequency predict daytime function? *The European respiratory journal* 1998, 12(6):1264-1270.
 113. Togo F, Natelson BH: Heart rate variability during sleep and subsequent sleepiness in patients with chronic fatigue syndrome. *Auton Neurosci* 2013, 176(1-2):85-90.
 114. Carrington MJ, Barbieri R, Colrain IM, Crowley KE, Kim Y, Trinder J: Changes

- in cardiovascular function during the sleep onset period in young adults. *J Appl Physiol* (1985) 2005, 98(2):468-476.
115. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM: Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *The New England journal of medicine* 1993, 328(5):303-307.
 116. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ: Arousal from sleep shortens sympathetic burst latency in humans. *J Physiol* 1999, 515 (Pt 2)(Pt 2):621-628.
 117. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM: Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995, 96(4):1897-1904.
 118. Sforza E, Jouny C, Ibanez V: Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol* 2000, 111(9):1611-1619.
 119. Trinder J, Padula M, Berlowitz D, Kleiman J, Breen S, Rochford P, Worsnop C, Thompson B, Pierce R: Cardiac and respiratory activity at arousal from sleep under controlled ventilation conditions. *J Appl Physiol* (1985) 2001, 90(4):1455-1463.
 120. Trinder J, Allen N, Kleiman J, Kravetski V, Kleverlaan D, Anson K, Kim Y: On the nature of cardiovascular activation at an arousal from sleep. *Sleep* 2003, 26(5):543-551.
 121. Azarbarzin A, Ostrowski M, Younes M, Keenan BT, Pack AI, Staley B, Kuna ST: Arousal Responses during Overnight Polysomnography and their Reproducibility in Healthy Young Adults. *Sleep* 2015, 38(8):1313-1321.
 122. Sforza E, Pichot V, Cervena K, Barthelemy JC, Roche F: Cardiac variability and heart-rate increment as a marker of sleep fragmentation in patients with a sleep disorder: a preliminary study. *Sleep* 2007, 30(1):43-51.

123. Pitson DJ, Stradling JR: Autonomic markers of arousal during sleep in patients undergoing investigation for obstructive sleep apnoea, their relationship to EEG arousals, respiratory events and subjective sleepiness. *J Sleep Res* 1998, 7(1):53-59.
124. 藤江建朗, 田川統基, 中村英夫, 海本浩一: 健常者のエポック間脈波数変動量を使用した睡眠中覚醒反応の検出精度について. *電子情報通信学会論文誌 D* 2019 J102-D(3):194-202.
125. Deng S, Zhang X, Zhang Y, Gao H, Chang EIC, Fan Y, Xu Y: Interrater agreement between American and Chinese sleep centers according to the 2014 AASM standard. *Sleep and Breathing* 2019, 23(2):719-728.
126. Fluss R, Faraggi D, Reiser B: Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J* 2005, 47(4):458-472.
127. Huikuri HV, Niemela MJ, Ojala S, Rantala A, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE: Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation* 1994, 90(1):121-126.
128. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A: Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990, 81(2):537-547.
129. Vanoli E, Adamson PB, Ba L, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC: Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995, 91(7):1918-1922.
130. Trinder J, Kleiman J, Carrington M, Smith S, Breen S, Tan N, Kim Y: Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J Sleep Res* 2001, 10(4):253-264.

131. Bonnet MH, Arand DL: Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997, 102(5):390-396.
132. Mendez M, Bianchi AM, Villantieri O, Cerutti S: Time-varying analysis of the heart rate variability during REM and non REM sleep stages. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006, 2006:3576-3579.
133. Tank J, Diedrich A, Hale N, Niaz FE, Furlan R, Robertson RM, Mosqueda-Garcia R: Relationship between blood pressure, sleep K-complexes, and muscle sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, 285(1):R208-214.
134. Kassab MY, Farooq MU, Diaz-Arrastia R, Van Ness PC: The clinical significance of EEG cyclic alternating pattern during coma. *J Clin Neurophysiol* 2007, 24(6):425-428.
135. Gonzalez-Salazar JS, Alba A, Mendez MO, Luna-Rivera JM, Parrino L, Grassi A, Terzano M, Milioli G: Characterization of the autonomic system during the cyclic alternating pattern of sleep. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2014, 2014:3805-3808.
136. Reed DL, Sacco WP: Measuring Sleep Efficiency: What Should the Denominator Be? *J Clin Sleep Med* 2016, 12(2):263-266.
137. Oida E, Moritani T, Yamori Y: Tone-entropy analysis on cardiac recovery after dynamic exercise. *J Appl Physiol (1985)* 1997, 82(6):1794-1801.
138. Oida E, Kannagi T, Moritani T, Yamori Y: Physiological significance of absolute heart rate variability in postural change. *Acta Physiol Scand* 1999, 165(4):421-422.
139. Amano M, Oida E, Moritani T: A comparative scale of autonomic function with age through the tone-entropy analysis on heart period variation. *Eur*

- J Appl Physiol 2006, 98(3):276-283.
140. Oida E, Kannagi T, Moritani T, Yamori Y: Aging alteration of cardiac vagosympathetic balance assessed through the tone-entropy analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1999, 54(5):M219-224.
 141. Oida E, Kannagi T, Moritani T, Yamori Y: Diabetic alteration of cardiac vago-sympathetic modulation assessed with tone-entropy analysis. Acta Physiol Scand 1999, 165(2):129-134.
 142. Moreno-López C, Santamaría J, Salamero M, Del Sorbo F, Albanese A, Pellecchia MT, Barone P, Overeem S, Bloem B, Aarden W *et al*: Excessive daytime sleepiness in multiple system atrophy (SLEEMSA study). Arch Neurol 2011, 68(2):223-230.

謝辞

博士学位論文を提出するにあたり、多くの方々のご指導とご助力を賜りました。

長きにわたりご指導、ご鞭撻を賜りました大阪電気通信大学大学院 医療福祉工学研究科 医療福祉工学専攻准教授 中村英夫先生に謹んで感謝申し上げます。また、博士後期課程への進学相談から本論文を完成まで導いてくださいました主査の大阪電気通信大学大学院 医療福祉工学研究科 医療福祉工学専攻教授 海本浩一先生に厚く御礼申し上げます。

本論文の作成にあたり、多くの貴重かつ有益なご助言を賜りました大阪電気通信大学大学院 医療福祉工学研究科 医療福祉工学専攻 吉田正樹教授、田中則子教授、日坂真樹教授、ならびに立命館大学 理工学部 ロボティクス学科准教授 岡田志麻先生に深謝申し上げます。

本研究の遂行に対して多くのご支援とご協力を頂きました有限会社 MTS の橋本義弘様、広島工業大学 生命学部 生体医工学科准教授 前田康治先生、社会福祉法人大阪暁明館 大阪暁明館病院 臨床工学科 玉元由果莉様、大阪電気通信大学大学院中村研究室の田川統基様、井上貴文様、および所属学生の皆さまに心より御礼申し上げます。

最後に、筆者の研究活動について理解を示してくれた両親、研究活動を支え励まし応援してくれた妻の綾香と長男の朗冬、2022 年晩夏に誕生予定の子どもに心から感謝いたします。

研究業績

学術論文

1. 藤江建朗, 玉元由果莉, 海本浩一, 中村英夫: PSG および 1CH 脳波との睡眠段階判定者間での正確性評価, 医工学治療, 33(3): 138-147, 2021.
2. 馬淵誠士, 志村宏太郎, 松本有里, 梅本雅彦, 北田文則, 木村正, 藤江建朗, 中村英夫: ロボット支援下広汎子宮全摘術が執刀医に与えるストレス・疲労の検討, 臨床婦人科産科 75(2): 281-288, 2020.
3. 藤江建朗, 田川統基, 中村英夫, 海本浩一: 健常者のエポック間脈波数変動量を使用した睡眠中覚醒反応の検出精度について. 電子情報通信学会論文誌 D J102-D(3), : 194-202, 2019.

国際学会発表

1. Yukari Tamamoto, **Tatsuro Fujie**, Hideo Nakamura: Accuracy evaluation of manually scored polysomnography and automatic sleep scoring, The 42th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Online), 2020.
2. **Tatsuro Fujie**, Tagawa Munenori, Nakamura Hideo, Koichi Umimoto: Evaluation of the Accuracy of Parametric and Non-Parametric Estimation in Kullback-Leibler Divergence in Rapid Eye Movement Sleep Estimation, The 41th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Berlin), 2019.

3. **Tatsuro Fujie**, Munenori Tagawa, Hideo Nakamura: Accuracy of sleep arousal response detection using pulse rate variation in young healthy subjects, The 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Hawaii), 2018.
4. Munenori Tagawa, **Tatsuro Fujie**, Hideo Nakamura: A Study on Heart Rate Variability by Posture Obtained from Pulse wave and R wave, The 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Hawaii), 2018.
5. **Tatsuro Fujie**, Munenori Tagawa, Hideo Nakamura: Relationship between arousal responses and differential rate of pulse rate in young male subjects, The 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Jeju), 2017.

国内学会発表

1. **藤江建朗**, 玉元由果莉, 中村英夫: 心臓自律神経系活動と睡眠変数の関連性の評価, 電子情報通信学会技術研究報告 vol. 121, no. 77, MBE2021-9, pp. 9-9, 2021.
2. **藤江建朗**, 玉元由果莉, 前田康二, 中村英夫: 心拍変動による自律神経系活動と睡眠段階との関連性の評価, 第 60 回日本生体医工学会大会, Online, 2021.
3. 前田康治, **藤江建朗**, 玉元由果莉, 中村英夫: 若年健常者における睡眠時心拍数及び心臓自律神経系活動と睡眠段階との関係, 第 12 回臨床睡眠医学会学術集会, Online, 2020.

4. 前田康治, 藤江建朗, 玉元由果莉, 中村英夫: 手術時の心拍変動解析による身体的負荷計測の精度評価, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2020, Online, 2020.
5. 玉元由果莉, 藤江建朗, 中村英夫, Complex Demodulation 法による睡眠時脳波 spindle 波検出精度の評価, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2020, Online, 2020.
6. 玉元由果莉, 藤江建朗, 中村英夫: 睡眠ポリグラフにおける目視判定と自動スコアリングの精度評価, 電子情報通信学会技術研究報告 vol. 119, no. 452, MBE2019-86, pp. 29-33, 2020.
7. 玉元由果莉, 藤江建朗, 中村英夫: 単一チャンネル脳波を用いた睡眠段階自動判定アルゴリズムについての検討, 第 59 回日本生体医工学会大, Online, 2019.
8. 藤江建朗, 玉元由果莉, 中村英夫: 少数チャンネルによる睡眠段階視察判定の精度評価について, 第 44 回日本睡眠学会, 名古屋, 2019.
9. 藤江建朗・田川統基・中村英夫・海本浩一: 脈波数変動を使用したレム睡眠検出の評価, 電子情報通信学会技術研究報告 vol. 118, no. 321, MBE2018-36, pp. 1-6, 京都, 2018.
10. Tatsuro Fujie, Munenori Tagawa, Hideo Nakamura: Accuracy of arousal response and stage wake detection with pulse rate variation, 第 57 回日本生体医工学学会, 札幌, 2018.

11. gbv 田川統基, 藤江建朗, 中村英夫：脈波と心電図による心拍数計測における体位別の精度に関する検討, 電子情報通信学会技術研究報告 vol. 117, no. 507, MBE2017-79, pp. 1-4, 東京, 2018.
12. 藤江建朗, 田川統基, 中村英夫：エポック間脈波数変化を使用した覚醒反応検出精度に関する検討について, 電子情報通信学会技術研究報告 vol. 117, no. 507, MBE2017-91, pp. 61-66, 東京, 2017.
13. 田川統基, 藤江建朗, 中村英夫：脈波と心電図 R-R 間隔でのエポック間心拍数変化による覚醒反応検出正確性の評価, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2017, 岐阜, 2017
14. 藤江建朗, 田川統基, 井上貴文, 中村英夫：若年男性の non-REM 睡眠中の覚醒反応と心拍変化率との関係性についての検討, 日本生体医工学シンポジウム 2016, 旭川, 2016.
15. 藤江建朗, 井上貴文, 中村英夫：若年男性における心臓自律神経系と睡眠状態との相関性についての検討, 第 55 回日本生体医工学会大会. 富山, 2016.

