

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11251

研究課題名(和文) レム関連睡眠時無呼吸の診療アルゴリズム作成

研究課題名(英文) Practice algorithm of the REM-related sleep apnea

研究代表者

北村 拓朗 (Kitamura, Tarkuo)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60341509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：レム関連睡眠時無呼吸とは閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)患者全体の10-36%と高頻度に認められるサブタイプのひとつで、呼吸障害がレム睡眠時に集中して生じる病態である。本研究の結果(1)レム関連睡眠呼吸障害群ではCPAPアドヒアランスが低値であり、眠気の改善も低い傾向がみられた。(2)鼻腔通気改善手術はレム期の呼吸障害に対して効果が高い一方、咽頭拡大手術はノンレム期の呼吸障害に対して効果が高かった。(3)65歳以上の高齢者ではレム期AHIと鼻腔抵抗値との間に相関を認め、また高齢者のレム関連OSAでは有意に鼻腔抵抗値が高値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1)レム関連睡眠時無呼吸に対するCPAPの効果：CPAP治療開始後の90日間の解析で、レム関連睡眠呼吸障害群ではアドヒアランス(1夜あたりの使用時間が4時間以上の割合)、エプワース眠気尺度(ESS)の改善度が有意に低値であった。1)レム関連睡眠時無呼吸に対するCPAPの効果：CPAP治療開始後の90日間の解析で、レム関連睡眠呼吸障害群ではアドヒアランス(1夜あたりの使用時間が4時間以上の割合)、エプワース眠気尺度(ESS)の改善度が有意に低値であった。

研究成果の概要(英文)：The REM related obstructive sleep apnea (REM-OSA) is one of the subtypes to account for 10-36% of the whole obstructive sleep apnea (OSA) patients and is clinical condition that respiratory events concentrates during REM sleep. As a result of this study, (1) CPAP adherence was low in the REM-OSA group, moreover, improvement of daytime sleepiness was poor in the REM-OSA group. (2) Nasal surgery is more effective for REM\_AHI than for NREM\_AHI. Although nasal surgery alone does not have a consistent effect on SDB. Meanwhile, the pharynx extended surgery is more effective for NREM\_AHI than for REM\_AHI. (3) The elderly people 65 years or older showed a correlation between REM\_AHI and nasal cavity resistance level, and a nasal cavity resistance level was significantly higher in REM\_OSA of elderly people.

研究分野：睡眠呼吸障害

キーワード：レム関連睡眠時無呼吸 睡眠呼吸障害 睡眠時無呼吸症候群 閉塞性睡眠時無呼吸

## 1. 研究開始当初の背景

レム関連睡眠時無呼吸とは閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 患者全体の 10-36% と高頻度に認められるサブタイプのひとつで、呼吸障害がレム睡眠中に集中して生じる病態である。レム睡眠中に生じる呼吸障害はノンレム睡眠中と比べ無呼吸時間が長く、酸素飽和度低下の程度も大きいことが知られており、近年、レム関連睡眠時無呼吸が高血圧 (Mokhlesi et al. 2014)、2 型糖尿病 (Grimaldi et al. 2014) の発症や、空間記憶の低下 (Varga et al. 2014) などにノンレム期の呼吸障害とは独立して影響を与えることなどが報告され、レム関連睡眠時無呼吸の特異的なアウトカムが明らかとなってきた。

このようにレム関連睡眠時無呼吸の病態生理学的特徴や臨床的意義が明らかとなってきた一方で、持続陽圧呼吸療法 (CPAP)、口腔内装置や外科的手術などの各種治療法に対する反応性や治療適応の基準などについてはいまだ明確にはなっていない。成人 OSA 患者 249 名を対象としたわれわれの検討では、レム期の AHI が 20 を越える OSA 患者のうち 43% が CPAP の保険診療対象外であった。よって、レム関連睡眠時無呼吸患者ではレム期の呼吸障害が重度であっても、CPAP 以外の治療 (口腔内装置や外科的治療など) が選択されることが多いと推察される。われわれはこれまで psychomotor vigilance task (PVT) および睡眠ポリグラフ検査を行った成人患者約 200 名を対象として、レムおよびノンレム期の呼吸障害指数が PVT のパラメータおよび主観的眠気 (ESS) に与える影響について重回帰分析を用いて比較検討し、その結果ノンレム期の呼吸障害と比べ、レム期の睡眠呼吸障害は覚醒水準、注意力の持続性や自覚的な眠気に与える影響が少なく自覚されにくい病態であることを明らかとしている。

以上のことからレム関連睡眠時無呼吸は特異的なアウトカムがある一方で、顕在化しづらく、適切な治療が行われていない症例が多く存在しているといえる。

## 2. 研究の目的

研究は睡眠時無呼吸症候群患者の中でも呼吸障害が主にレム睡眠中に生じる (レム関連睡眠時無呼吸) 患者に焦点を当て、疾患特異的なアルゴリズムを作成することを目的とした。

## 3. 研究の方法

産業医科大学若松病院の睡眠呼吸障害外来を受診し、閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) の診断目的にて終夜睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography: PSG) を受けた成人患者のうち、無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index: AHI) が 5 以上、かつ PSG 中にレム期、ノンレム期ともに 30 分以上認められ、CPAP、外科的手術を受けたものを対象に臨床研究を行った。

### (1) レム関連睡眠時無呼吸に対する CPAP の効果の検討

当該研究期間において新規に CPAP 治療を開始した患者を無呼吸低呼吸指数 (Apnea Hypopnea Index: AHI) がノンレム期の AHI の二倍以上である群 (レム関連睡眠呼吸障害群) とそれ以外に分類し、CPAP 治療に対する反応性 (アドヒアランス、自覚症状の改善) の違いについて解析した。

### (2) レム関連睡眠時無呼吸に対する外科的手術の効果の検討

当該期間に鼻腔通気改善手術、咽頭拡大手術を計 40 名に行い、それぞれの術式におけるレム期およびノンレム期の呼吸障害指数の改善について解析を行った。Sher らの手術成功のクライテリアに従い、AHI が 50% 以上減少かつ AHI < 20 になったものを各ステージの Responder とした。

### (3) 鼻閉のレム関連睡眠時無呼吸発症に対する影響

AHI 5 以上にて OSA と診断された成人約 200 名において鼻腔通気度検査結果とレム期、ノンレム期の呼吸障害の関連について検討した

## 4. 研究成果

(1) CPAP 治療開始後の 90 日間の解析で、レム関連睡眠呼吸障害群ではアドヒアランス (1 夜あたりの使用時間が 4 時間以上の割合)、エプワース眠気尺度 (ESS) の改善度が有意に低値であった。また CPAP の一日平均使用時間も有意に低値であった。

(2) 鼻腔通気改善手術では前後の Total AHI の改善率の平均は 8% と低値であり、ノンレム期の AHI の改善には有意差を認めず Responder も 5% のみであったがレム期の AHI については有意な低下を認め、Responder も 20% であった (図 1)。一方、両口蓋扁桃摘出術および軟口蓋形成術等の咽頭拡大手術では、Total AHI、ノンレム期の AHI ともに有意な低下を認め、Responder も 67% と多かったが、レム期の AHI には変化を認めず、Responder も 17% と少なかった (図 2)。

**鼻腔通気改善手術の効果は  
NREM AHI < REM AHI**

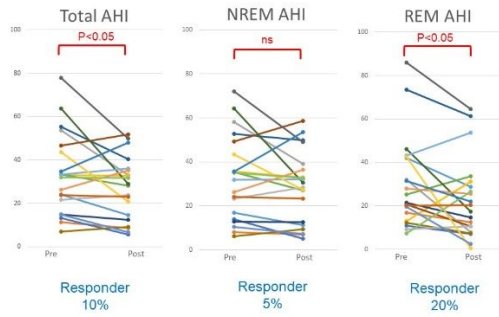


図 1

**咽頭拡大手術の効果は  
NREM AHI > REM AHI**

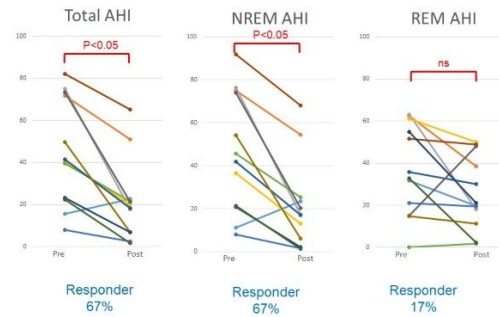


図 2

(3) 鼻閉のレム関連睡眠時無呼吸発症に対する影響

65歳未満の患者では鼻腔通気度とそれぞれの呼吸障害との関連は認められなかったが、65歳以上の高齢者ではレム期 AHI と鼻腔抵抗値との間に相関を認め、また高齢者のレム関連 OSA では有意に鼻腔抵抗値が高値であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kitamura T, Miyazaki S, Kadotani H, Kanemura T, Sulaiman HB, Takeuchi S, Tabata T, Suzuki H	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Non-REM sleep-disordered breathing affects performance on the psychomotor vigilance task	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sleep and Breathings	6. 最初と最後の頁 329-335
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11325-017-1553-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 北村拓朗、鈴木秀明	4. 巻 31
2. 論文標題 シンポジウム3 「Precision medicine in sleep medicine and surgery」成人OSAにおいてCPAPは本当に第一選択なのか？ 「Cons: CPAPは成人治療の第一選択ではない」	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 口咽科	6. 最初と最後の頁 27-31
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 北村拓朗、鈴木秀明、宮崎総一郎	4. 巻 30
2. 論文標題 睡眠呼吸障害と認知機能障害	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 口腔・咽頭科	6. 最初と最後の頁 25-29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takuro Kitamura
2. 発表標題 OSA with daytime sleepiness affects performance on the PVT
3. 学会等名 Homecare clinical forum 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北村拓朗、宮崎総一郎、Choi Shin
2. 発表標題 睡眠時無呼吸症候群の眠気と認知症
3. 学会等名 日本睡眠学会第43回定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北村拓朗
2. 発表標題 OSASにおいて耳鼻科手術はどこまで有効か？
3. 学会等名 日本睡眠学会第43回定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北村拓朗、宮崎総一郎、鈴木秀明
2. 発表標題 OSAにおける日中の眠気と注意力低下の関連について
3. 学会等名 第31回日本口腔・咽頭科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北村拓朗、鈴木秀明
2. 発表標題 成人OSAにおいてCPAPは本当に第一選択なのか？「Cons: CPAPは成人治療の第一選択ではない」
3. 学会等名 第30回 口腔咽頭科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北村拓朗、鈴木秀明
2. 発表標題 睡眠時無呼吸治療と認知症予防
3. 学会等名 第42回 日本睡眠学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北村拓朗
2. 発表標題 「シンポジウム睡眠呼吸障害とその周辺領域のアップデート」 睡眠呼吸障害と認知機能障害
3. 学会等名 第29回日本口腔咽頭科学会総会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考