

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390363

研究課題名(和文) 睡眠時呼吸障害患者の適切な周術期気道管理・呼吸管理に関する研究

研究課題名(英文) Perioperative airway and respiratory management for patients with sleep disordered breathing

研究代表者

磯野 史朗 (Isono, Shiroh)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80212968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、睡眠時呼吸障害患者の適切な周術期気道管理方法を開発することを目的とした。研究1では、鼻カヌーラから得られる圧変化が、閉塞性呼吸障害の早期発見につながる可能性があるかどうか、術後の呼吸モニターとしての有用性を検証した。閉塞性呼吸異常は多くの場合吸気圧波形のパターン認識により自動的に判断可能であった。研究2においては、顎下部に陰圧を負荷することで咽頭気道閉塞性が改善するかどうかを検証した。非肥満患者においては、顎下部陰圧負荷により咽頭気道閉塞性の改善を認めたが、肥満患者では無効であった。術後の閉塞性呼吸障害の治療として鼻CPAP治療が困難な非肥満患者では有用な治療法であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to develop new strategies for perioperative airway and respiratory management for patients with sleep disordered breathing. First, we investigated possibility of using nasal cannula pressure for detecting obstructive disordered breathing as a postoperative respiratory monitor. We found that patterns of the respiratory signals obtained from the nasal cannula during obstructive breaths could be automatically detected and used for development of postoperative respiratory monitor. Second, we tested whether application of negative external pressure to the submental region decreases collapsibility of the passive pharynx in anesthetized subjects. We found that it was effective in non-obese subjects but not in obese subjects. We concluded that the submental negative pressure application could be an alternative treatment for postoperative obstructive events particularly in non-obese subjects who rejected nasal CPAP treatment.

研究分野：麻酔科学、呼吸生理学、睡眠医学

キーワード：呼吸 上気道閉塞 呼吸モニター 術後合併症 咽頭 睡眠時呼吸異常

### 1. 研究開始当初の背景

閉塞型睡眠時無呼吸症に代表される睡眠時呼吸障害(SDB)は、日本でも潜在的患者数は約 200 万人あるいは 1000 万人とも推定され(粥川他、現代医学 1996)、高血圧、虚血性心疾患、脳血管障害、糖尿病などの合併症を併発し死亡率を高めるため、欧米に限らず今や日本を含めた全世界の大きな健康問題である (Marin JM, et al. Lancet 2005)。最近この疾患は、全身麻酔導入時のマスク換気不能の独立危険因子であること (Kheterpal S et al., Anesthesiology 2006)、術後呼吸合併症の発生頻度を高める (Gali B et al., Anesthesiology 2009)、麻酔感受性が高く術後突然死とも関連する可能性が高い (Ciszkowski C, et al. N Engl J Med 2009)などが報告され、周術期という特殊な状況における SDB の適切なスクリーニング、診断、適切な術後疼痛管理を考慮した気道管理方法の開発が望まれている。

### 2. 研究の目的

本研究申請時の目的は、鼻カヌラから得られる生体情報をもとに、術後睡眠時呼吸障害の種類と頻度、手術直後の呼吸モニターがその後の呼吸状態予測に役立つか、術後睡眠時呼吸異常を改善する様々な方法の有効性を検討することであった。

目的 に関しては、研究期間中に Chung らの研究グループからポリソムノグラムを用いた詳細な結果が学会発表されたので、とに焦点を当てることとなった。

目的 は、Chung らの研究結果で予想通り夜間睡眠時の閉塞性無呼吸や低呼吸の頻度が増加することが報告されたので (Chung F et al. Anesthesiology 2014;120:287-98.) 鼻カヌラを用いて閉塞性呼吸イベントを診断する方法の開発と検証を目的とする研究を行った。

目的 は、やはり Chung らのグループから鼻 CPAP (気道内の陽圧) が術後睡眠時呼吸障害治療に有効であることが報告されたので (Liao P et al. Anesthesiology 2013; 119: 837-47.) これまで全く有効性が検討されていない気道外からの陰圧が咽頭気道閉塞治療に有効かどうかを検証する研究を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) 呼吸モニターの研究

本研究は、千葉大学医学部倫理委員会承認後に UMIN 登録 (UMIN000012707) を行ったうえで、書面による同意が得られた被験者を対象とした。千葉大学医学部附属病院で閉塞型睡眠時無呼吸の診断目的でポリソムノグラム検査を受ける患者と一般成人ボランティア合計 10 名において、通常の終夜ポリソムノグラム検査 (脳波、眼球運動、心電図、パルスオキシメータ、胸部部運動、呼吸測定用サーミスタ) を行うとともに、鼻圧波形測定と

食道内圧測定を同時に行った。食道内圧は、鼻内圧波形単独で吸気流量制限 (閉塞性異常呼吸パターン) を正確に診断できるかどうかを評価するために測定した。評価者のバイアスが入らないように、ゴールドスタンダードによる診断、評価者の目による診断、自動解析システムによる診断は、異なる評価者によって行い、正確性を評価することとした。

本研究の主要評価項目は、自動解析による呼吸パターン診断能力である。それぞれの患者で感度特異度を正確に評価し ROC 曲線の AUC を求め、自動解析の精度を客観的に評価する。この AUC を参考に、自動解析ソフトの改善や確認を行う。本研究では、10 名の睡眠時無呼吸患者から得られた睡眠サイクルごとの呼吸データ約 20 単位ずつを用いて改良目的的研究と有効性検証研究を行うこととした。

#### (2) 顎下部陰圧負荷の臨床研究

本研究は、千葉大学医学部倫理委員会承認後に UMIN 登録 (UMIN000010555) を行ったうえで、書面による同意が得られた被験者を対象とした。千葉大学医学部附属病院で全身麻酔下の手術が予定された非肥満女性患者 10 名と肥満女性患者 10 名で研究を行った。

患者	非肥満群	肥満群
	成人女性10人	成人女性10人
年齢[歳]	57±12	56±11
身長[m]	1.55±0.1	1.53±0.1
体重[kg]	50±5.9	77±15**
BMI[kg/m <sup>2</sup> ]	21±1.9	33±6.7**
首回り[cm]	32±1.4	38±3.8**
apnea hypopnea index [h <sup>-1</sup> ]	7.5±9.9	21±13*

手術前に、簡易呼吸モニターを用いて、睡眠時無呼吸の重症度を評価した。手術当日、手術室にて全身麻酔に必要なモニターを装着した後、プロポフォルとロクロニウムの静脈内投与で全身麻酔を導入し、プロポフォルで全身麻酔を維持した。鼻マスクより内視鏡を挿入し、軟口蓋後壁部あるいは舌根部を観察し、顎下部に陰圧負荷用マスクを装着しランダムに選択された陰圧 (0cmH<sub>2</sub>O, -25cmH<sub>2</sub>O, -50cmH<sub>2</sub>O) を負荷しつつ約 1 分間人工呼吸を一旦停止し無呼吸とした。この間、気道内の圧力を 20cmH<sub>2</sub>O まで増加させ徐々に低下させた時の咽頭気道の変化を内視鏡画像としてビデオテープに記録した。後日、それぞれの気道内圧に対する咽頭断面積を測定し、静的気道内圧断面積関係を指数関数でフィッティングした。これから得られた最大断面積 (A<sub>max</sub>)、咽頭閉塞圧 (P<sub>close</sub>)、咽頭壁硬さの指標となる K 値をそれぞれの顎下部陰圧負荷レベルで求め、顎下部陰圧負荷の効果、非肥満群と肥満群の比較を統計学的に行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 呼吸モニターの研究

研究期間終了時までには予定被験者数を完了することができなかったため、有効性検証研究

究は今後継続して行うこととしたが、改良目的の研究において、吸気流量制限呼吸の自動解析ソフトを改善する過程で、新しい解析アルゴリズムを開発し、これを日本国内外に特許申請を行うことに成功した。準備段階での解析では、鼻カヌラによる呼吸流量測定は、睡眠時無呼吸患者および健康ボランティアにおいて、終夜安定した測定が可能であり、閉塞性無呼吸や低呼吸を波形パターンの変化として認識することが可能であった。食道内圧測定から同定された吸気流量制限呼吸波形は、多くの場合そうでない波形とは明らかな相違点を見出すことができた。しかし、口呼吸が主体と考えられる場合、覚醒時の不規則呼吸時など解析アルゴリズムに工夫が必要であることも判明した。

## (2) 顎下部陰圧負荷の臨床研究

顎下部に陰圧を負荷することで、咽頭気道閉塞性の改善が得られることを初めて証明することに成功した。非肥満患者においては、 $-25\text{cmH}_2\text{O}$ 、 $-50\text{cmH}_2\text{O}$  の顎下部陰圧負荷によって軟口蓋部の閉塞圧を、それぞれ  $2.3 \pm 3.2\text{cmH}_2\text{O}$ 、 $2.0 \pm 3.0\text{cmH}_2\text{O}$  減少させ、K 値の変化から評価できた舌根部の咽頭壁の硬さを増加させることが示された。しかしながら、肥満患者においてはこれらのいずれの変化も認められなかった。

	非肥満患者 (n=10)		肥満患者 (n=10)	
	Retropalatal	Retroglossal	Retropalatal	Retroglossal
$\Delta A_{\text{max}}\text{-NEP}_{25} (\text{cm}^2)$	$0.01 \pm 0.17$	$0.14 \pm 0.20$	$0.03 \pm 0.31$	$0.19 \pm 0.32$
$\Delta A_{\text{max}}\text{-NEP}_{50} (\text{cm}^2)$	$0.12 \pm 0.27$	$0.29 \pm 0.37$	$0.14 \pm 0.24$	$0.31 \pm 0.32$
$\Delta K\text{-NEP}_{25}$	$0.06 \pm 0.10$	$0.06 \pm 0.05^*$	$0.02 \pm 0.06$	$0.01 \pm 0.02$
$\Delta K\text{-NEP}_{50}$	$0.08 \pm 0.09$	$0.06 \pm 0.04^*$	$0.03 \pm 0.04$	$0.01 \pm 0.04$
$\Delta P'_{\text{close}}\text{-NEP}_{25} (\text{cmH}_2\text{O})$	$2.3 \pm 3.2$	$2.9 \pm 2.7$	$0.7 \pm 0.8$	$1.4 \pm 1.7$
$\Delta P'_{\text{close}}\text{-NEP}_{50} (\text{cmH}_2\text{O})$	$2.0 \pm 3.0$	$3.7 \pm 2.6^*$	$1.1 \pm 1.2$	$1.0 \pm 1.9$

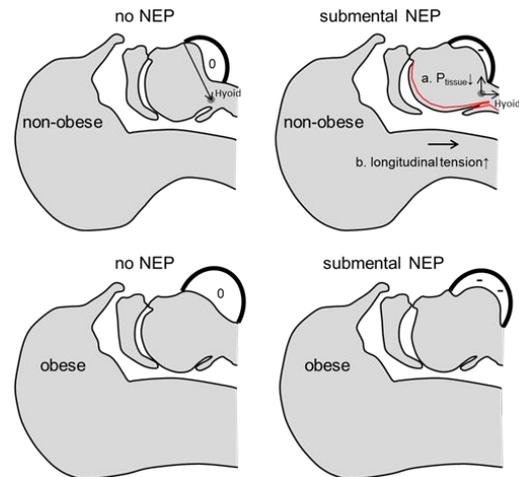
興味深いことに、首周りが細いことが、顎下部陰圧負荷による舌根部閉塞圧と舌根部壁の硬さ改善につながることを示唆された。

	age	BMI	首回り	AHI
retroglossal $\Delta P'_{\text{close}}$				
NEP <sub>25</sub>	-0.228	-0.408	-0.518* †	-0.289
NEP <sub>50</sub>	-0.222	-0.502*	-0.506* †	-0.587*
retroglossal $\Delta K$				
NEP <sub>25</sub>	-0.325	-0.545*	-0.568* †	-0.425
NEP <sub>50</sub>	-0.558* †	-0.538*	-0.573* †	-0.390

以上の結果から、顎下部陰圧負荷は、非肥満患者においては咽頭気道閉塞改善に有用であることが示唆されたが、その効果は肥満患者では減弱することが示された。

そのメカニズムとして、我々は、肥満患者と非肥満患者での咽頭壁内脂肪分布の違いが関与する可能性を、発表論文内で始めて言及することができた。図に示すように、非肥満患者では、顎下部陰圧が咽頭周囲の組織圧を低下させる、咽頭周囲軟部組織（特に舌根部）の移動に伴う組織圧低下と壁のコンプ

ライアンス低下、舌による軟口蓋圧迫の軽減が関与すると考えられた。肥満患者においては、舌根部に脂肪が多く分布し、脂肪はヤング率(0.182)が筋肉(0.0675)よりも約3倍大きく、圧力変化による組織移動が困難であることが、非肥満患者での咽頭気道閉塞性改善のメカニズムが働きにくいのではないかと推察された。



顎下部に専用カラーを装着する顎下部陰圧負荷療法は、鼻 CPAP 用のマスク装着に比較して違和感が少ない。鼻 CPAP 装着が困難な閉塞性睡眠時無呼吸患者に対し、顎下部陰圧負荷は術後の上気道閉塞治療に有用である可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

Kato S, Isono S, Amemiya M, Sato S, Ikeda A, Okazaki J, Sato Y, Ishikawa T. Submental negative pressure decreases collapsibility of the passive pharyngeal airway in nonobese women. J Appl Physiol (1985) 査読有 118, 2015, 912-920. DOI: 10.1152/jappphysiol.00158.2014.

Shiroh Isono. Pathophysiological considerations of perioperative respiratory managements of obese patients with obstructive sleep apnea. Sleep and Anesthesia edited by Frances Chung, SLEEP MEDICINE CLINICS 査読無 Vol 8, 2013, 59-64. DOI: 10.1016/j.jsmc.2012.12.005

[学会発表](計4件)

Kato S, Isono S, Amemiya M, Sato S, Ikeda A, Okazaki J, Sato Y, Ishikawa T. Submental negative pressure application improves collapsibility

of the passive pharyngeal airway. American Society for Anesthesiologists annual meeting 2015, October 13, New Orleans, USA.

Kato S, Isono S, Amemiya M, Sato S, Ikeda A, Okazaki J, Sato Y, Ishikawa T. Submental negative pressure application improves collapsibility of the passive pharyngeal airway. Annual meeting of Society for Anesthesia and Sleep Medicine 2015, October 10, New Orleans, USA.

加藤 辰一郎、池田 彩、雨宮 めぐみ、佐藤 晋、石川 輝彦、磯野 史朗 下顎陰圧負荷(NEP)により気道開通性は改善する 第 61 回日本麻酔科学会総会 2015 年 5 月 16 日、横浜、神奈川

Kato S, Amemiya M, Sato S, Sato Y, Ikeda A, Okazaki J, Ishikawa T, Isono S. Does negative pressure applied to the submental region improve collapsibility of the passive pharyngeal airway? Annual meeting of Society for Anesthesia and Sleep Medicine 2013, October 10-11, San Francisco, USA.

〔産業財産権〕

出願状況(計 6 件)

名称 : Apparatus for determining respiratory condition

発明者 : 野中 幸夫、磯野 史朗、清水 剛  
権利者 : 同上

種類 : 特許

番号 : 14/316143

出願年月日 : 2014 年 6 月 26 日

国内外の別 : 外国

名称 : 呼吸状態判定装置

発明者 : 野中 幸夫、磯野 史朗、清水 剛  
権利者 : 同上

種類 : 特許

番号 : EP14173858. 3

出願年月日 : 2014 年 6 月 25 日

国内外の別 : 外国

名称 : 呼吸状態判定装置

発明者 : 野中 幸夫、磯野 史朗、清水 剛  
権利者 : 同上

種類 : 特許

番号 : 201410302886. 5

出願年月日 : 2014 年 6 月 28 日

国内外の別 : 外国

名称 : Apparatus for determining respiratory condition

発明者 : 野中 幸夫、磯野 史朗、清水 剛  
権利者 : 同上

種類 : 特許

番号 : US13/901135

出願年月日 : 2013 年 5 月 23 日

国内外の別 : 外国

名称 : Apparatus for determining respiratory condition

発明者 : 野中 幸夫、磯野 史朗、清水 剛  
権利者 : 同上

種類 : 特許

番号 : 13169071.1

出願年月日 : 2013 年 5 月 24 日

国内外の別 : 外国

名称 : Apparatus for determining respiratory condition

発明者 : 野中 幸夫、磯野 史朗、清水 剛  
権利者 : 同上

種類 : 特許

番号 : 201310196223.5

出願年月日 : 2013 年 5 月 24 日

国内外の別 : 外国

名称 : 呼吸状態判定装置

(届出時 : フローリミテーション検出装置)

発明者 : 野中 幸夫、磯野 史朗、清水 剛  
権利者 : 同上

種類 : 特許

番号 : 特願 2012-123248

出願年月日 : 2012 年 5 月 30 日

国内外の別 : 日本

6. 研究組織

(1) 研究代表者

磯野 史朗 (ISONO Shiroh)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号 : 8 0 2 1 2 9 6 8

(2) 研究協力者

石川 輝彦 (ISHIKAWA Teruhiko)

佐藤 由美 (SATO Yumi)

岡崎 純子 (OKAZAKI Junko)

雨宮 めぐみ (AMEMIYA Megumi)

加藤 辰一郎 (KATO Shinichiro)

池田 彩 (IKEDA Aya)

佐藤 晋 (SATO Shin)