

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01281

研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者の睡眠の質に関する研究

研究課題名(英文) Instability of nocturnal parasympathetic nerve function in patients with chronic lung disease with or without nocturnal desaturation

研究代表者

藤本 圭作 (Fujimoto, Keisaku)

信州大学・学術研究院保健学系・教授

研究者番号：70242691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：慢性呼吸器疾患(CLD)では入眠潜時が長く中途覚醒が多く深睡眠は欠如し顕著な睡眠障害を示し、38.1%に中等度以上の睡眠呼吸障害(SDB)を認めた。脈拍変動解析による交感神経活動(SNA)と副交感神経活動(PNA)はコントロール群と有意差は認めなかったが、PNAは不安定であった。特に夜間低酸素を示す群でPNAがより不安定であり、日中および夜間の低酸素と有意な関連を示した。一方、夜間のSpO₂>90%が維持されている在宅酸素療法施行CLD患者では、PNAの不安定性は改善を示した。以上からCLD患者では睡眠呼吸障害および低換気による夜間の低酸素が睡眠の質を低下させていると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We examined the factors contributing to sleep disturbance in patients with chronic lung disease (CLD). CLD patients showed sleep disturbance such as longer sleeping latent time, a lot of interrupted sleep, lack of deep sleep, and deteriorated good sleep, and 38.1% of CLD showed moderate-to-severe sleep disordered breathing (SDB). Sympathetic nerve activity (SNA) and parasympathetic nerve activity (PNA) evaluated by pulse rate variability showed no significant difference, but the stability of PNA was deteriorated in CLD patients, especially, in the patients with nocturnal oxygen desaturation, and the instability of PNA significantly correlated with hypoxemia at night. On the other hand, the CLD patients prescribed long-term oxygen therapy and maintained their SpO₂>90% at night showed significant improvement in the instability of PNA. These findings suggest that the presence of SDB and nocturnal hypoxemia due to hypoventilation may deteriorate the sleep quality in CLD patients.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：自律神経活動 慢性呼吸器疾患 夜間低酸素 在宅酸素療法 睡眠呼吸障害 交感神経活動 副交感神経活動 睡眠障害

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を含む慢性呼吸器疾患 (CLD) 患者の中には、日中の動脈血酸素分圧 (PaO₂) は 60 Torr を超えるが、夜間睡眠中に閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) の合併および換気機能障害による低換気によって顕著な低酸素血症を来たす患者が存在する。これらの患者の睡眠障害については十分な研究がなされておらず、酸素療法の効果についても検討されていない。

2. 研究の目的

日中安静時の動脈血酸素分圧 (PaO₂) > 60 Torr を示す CLD 患者の睡眠障害の有無とその要因について検討をおこない、酸素療法の効果について検討することである。

3. 研究の方法

【対象】信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症アレルギー内科に通院している CLD 患者で、不可逆性の換気機能障害を有し、日中 PaO₂ > 60Torr の安定期にある患者 42 名と、コントロール群として慢性呼吸器疾患、心不全、睡眠呼吸障害の既往および睡眠障害の無い 60 歳以上の健常人ボランティア 17 名を対照とした。心房細動などの高度の不整脈を有する被検者は脈波の解析に影響を与えるため除外した。全員にインフォームドコンセントを得て研究をおこなった (信州大学医学部医倫理委員会の承認を得ている。承認番号: 2100)。

【方法】CLD 患者および高齢者ボランティアに、自宅あるいは信州大学医学部附属病院睡眠検査室において、1 あるいは 2 夜連続で睡眠検査をおこなった。指にパルスオキシメータを装着し経皮的酸素飽和度 (SpO₂) を測定した。携帯型の睡眠時無呼吸症候群簡易診断機器スリープアイ (株式会社デンソー) を就寝時に寝床あるいはベッドの敷布の下に敷き睡眠呼吸障害をモニタ - した。腕に光電式容積脈波計を装着し、脈拍変動から自律神経活動を評価した。尚、在宅酸素療法が施行されている患者は指示されている酸素流量を SpO₂>90% になるように吸入しながら検査をおこなった。また、CLD 患者 22 名においては、経皮 CO₂ モニタ - (Radiometer 経皮 PCO₂/SpO₂ モニタ - TGM/TOSCA、IMI 株式会社) による PtcCO₂ および簡易脳波計 (スリープスコープ®) による睡眠構築についても検討をおこなった。自律神経活動の評価として、光電式容積脈波計から得られた脈拍変動を complex demodulation 法により周波数解析 (instantaneous time-frequency analysis) をおこない、低域周波数変動 (low frequency, LF) と高域周波数変動 (high frequency, HF) を示す領域のパワーの比である LF/HF を SNA の指標とし、HF を PNA の指標とした。さらに HF については心拍変動ログ解析プログラムソフト (HRV LOG Analysis Pro-DSA 版、NoruPro Light Systems, Inc) を用い、一定以上の振

幅およびピークを示す HF band の中心周波数の変動性から PNA の安定性を評価した。すなわち、同一中心周波数を示す HF バンドが 20 秒以上持続する時間の全記録時間に占める割合を %HF_{20sec} とし、5 分以上同一中心周波数が持続する時間の全記録に対する割合 %HF_{5min} として、副交感神経活動の安定性の指標とした。

4. 研究成果

CLD 患者を夜間睡眠中に顕著な低酸素を示す nocturnal oxygen desaturation (NOD) 群、示さない non-NOD 群、LTOT が施行され、夜間の SpO₂>90% が維持されていた LTOT 群の 3 群に分けて検討をおこなった。顕著な低酸素を示すとは、SpO₂<90% となる時間が夜間記録時間の 3% 以上を占める場合とした。高齢者ボランティアと CLD 3 群の内訳は表 1 に示す。CLD3 群間において、年齢、性別、BMI には差はみられないが、NOD 群および LTOT 群では呼吸機能障害の程度が高く、LTOT 群では軽度の高炭酸ガス血症を示す患者がみられた。

表 1. CLD 患者 3 群および高齢者ボランティア (control) の内訳および呼吸機能検査の結果

	Control	Non-NOD	NOD	LTOT
Number	17	17	12	13
COPD, n	12	10	8	8
CPFE, n	1	1	2	2
IP, n	2	0	2	2
BE, n	2	1	1	1
Age, years	65.3 ± 1.7	77.0 ± 2.3 **	76.4 ± 3.3 **	77.2 ± 2.2 **
Sex, male/female	15/2	15/2	12/0	13/0
BMI, kg/m ²	23.4 ± 0.7	22.5 ± 0.9	20.6 ± 1.0 *	21.7 ± 0.9
FVC, %	103.2 ± 1.8	98.7 ± 6.0	93.1 ± 6.2	73.4 ± 5.1 ***†‡
FEV ₁ , %	97.6 ± 2.3	74.2 ± 4.2 **	54.8 ± 6.1 ***†	45.4 ± 5.5 ***††
FEV ₁ /FVC, %	78.6 ± 1.7	61.9 ± 3.6 **	46.2 ± 4.3 ***†	51.0 ± 6.8 **
FRC, %	102.0 ± 5.7	103.8 ± 7.1	103.8 ± 7.1	122.4 ± 12.3
RV, %	142.5 ± 13.2	171.7 ± 19.7	203.0 ± 30.9	203.0 ± 30.9
TLC, %	113.8 ± 6.0	118.3 ± 7.0	121.1 ± 10.9	121.1 ± 10.9
RV/TLC, %	43.8 ± 2.6	48.4 ± 3.7	54.8 ± 4.3 †	54.8 ± 4.3 †
DLCO, %	67.7 ± 4.9	46.6 ± 4.4 ††	34.1 ± 3.1 ††	34.1 ± 3.1 ††
PaO ₂ , Torr	75.9 ± 2.5	66.0 ± 2.4 †	72.6 ± 3.6	72.6 ± 3.6
PaCO ₂ , Torr	38.4 ± 1.0	36.6 ± 1.8	42.4 ± 1.3 †‡	42.4 ± 1.3 †‡
HCO ₃ ⁻ , mmol/L	24.6 ± 0.4	24.0 ± 0.9	26.5 ± 0.7 †	26.5 ± 0.7 †

Values are means ± SEM. *p < 0.05 and **p < 0.01 vs. Control subjects; †p < 0.05 and ††p < 0.01 vs. non-NOD; ‡p < 0.05 vs. NOD.

睡眠呼吸障害指数 RDI は CLD 3 群間で有意な差は認められなかった (表 2)。RDI 15 回/時間中等度以上の睡眠呼吸障害を示す患者は 20 名で、その比率は 3 群間で差は見られなかった。また 4 名は 30 以上の重症 OSA の合併を認めた。夜間の平均および最低 SpO₂、SpO₂<90% となる時間が夜間記録時間に占める割合である CT90、SpO₂ が 3% あるいは 4% 以上低下する平均 1 時間あたりの回数 (3%ODI, 4%ODI) は NOD 群で低値を示した。自律神経活動に関して、LTOT 群では LF/HF 比が高齢者ボランティアと比較して、低値を示した以外に差は見られず、CLD 群において SNA の亢進および PNA の抑制は認められなかった。一方、PNA の安定性の指標である %HF_{20sec} および %HF_{5min} は CLD 群において有意に低値であり、PNA の安定性は損なわれていた。CLD 群内では、夜間低酸素を来たす NOD 群において non-NOD 群に比し、さらに PNA の安定性は損なわれていた。PNA の不安定性は日中安静時の PaO₂ および夜間の低酸素との間に有意な相関が見られた (図 1)。多重解析においても両者が唯一の説明変数であった。一方、LTOT を受けている患者は、呼吸機能障害が重症であるにも関わらず、NOD 群に比し、%HF_{20sec}

および $\%HF_{5min}$ は高値を示し、PNA の不安定性は有意に改善していた。

表2. 睡眠呼吸障害、低酸素指標および自律神経活動指標の比較。

	Control	non-NOD	NOD	LTOT
Number	17	17	12	13
RDI, events/h	8.9 ± 0.9	18.4 ± 3.0 *	12.9 ± 2.1	11.5 ± 1.9
Mean SpO ₂ %	94.9 ± 0.4	95.5 ± 0.4	91.2 ± 0.5 ****	96.7 ± 0.4 ***§
Lowest SpO ₂ %	86.1 ± 1.3	87.9 ± 1.1	76.8 ± 2.5 ****	89.5 ± 1.1 *§§
CT90, %	2.5 ± 1.0	0.8 ± 0.2	27.7 ± 6.0 ****	0.4 ± 0.2 *§§
3%ODI, events/h	7.7 ± 1.5	4.4 ± 2.1 *	11.0 ± 2.5 **	1.1 ± 0.3 ***§§
4%ODI, events/h	4.7 ± 1.0	3.2 ± 1.6	6.5 ± 1.6 **	0.5 ± 0.2 ***§§
LF/HF ratio	0.97 ± 0.06	0.96 ± 0.09	0.88 ± 0.09	0.74 ± 0.04 **
HFamp, ms	21.8 ± 1.9	27.1 ± 4.2	20.7 ± 1.8	24.0 ± 2.1
HF _{20sec} %	51.7 ± 4.0	25.9 ± 2.9 **	15.2 ± 1.9 ****	32.2 ± 5.0 ***§§
HF _{5min} %	19.5 ± 3.8	2.5 ± 1.2 **	0.2 ± 0.1 **	2.9 ± 1.7 **

Values are means ± SEM. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ vs. Control subjects; † $p < 0.05$ and

‡ $p < 0.01$ vs. non-NOD; § $p < 0.05$ and §§ $p < 0.01$ vs. NOD. NOD was defined as CT90 $> 3\%$.

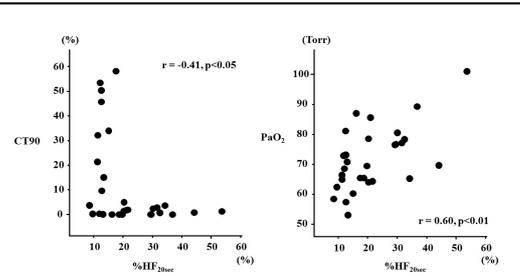


図1. 副交感神経活動 (PNA) の不安定性の指標である $\%HF_{20sec}$ と日中安静時の動脈血酸素分圧 (PaO_2) あるいは夜間の低酸素の程度を示す CT90 ($SpO_2 < 90\%$ が占める割合) との相関

CLD 患者 22 名においては、経皮 CO_2 モニタ - と簡易脳波計による睡眠構築について検討をおこなった。平均の $PtcCO_2$ は 45.5 ± 1.1 mmHg で、 $PtcCO_2$ 45 mmHg が占める割合は $48.6 \pm 9.1\%$ と高く、22 名中 21 名 (95.5%) で認められた。 $PtcCO_2$ 50 mmHg が占める割合は $23.0 \pm 7.8\%$ で 11 名 (50%) に、 $PtcCO_2$ 60 mmHg は 2 名 (9.1%) に認められた。睡眠構築については、入眠潜時が平均 59 分と同年代の予測に対して 2.77 倍と延長し、深睡眠の欠如と中途覚醒時間も回数も多く見られた (表 3)。睡眠効率も 57.6% と低下し、第 1 睡眠期の波のパワー値も低下し、熟眠度も低下していた。

表3. 簡易脳波計 (スリープスコプ) による睡眠構築の結果

	Control	CLD
Number	27	22
入眠潜時, 分	20.6 ± 3.0	59.0 ± 7.6 **
対入眠潜時, %	129.3 ± 18.8	276.6 ± 34.6 **
Awake, %	4.8 ± 0.6	33.8 ± 4.2 **
Non-REM 1, %	5.8 ± 0.4	15.7 ± 1.9 **
Non-REM 2, %	53.8 ± 1.3	38.1 ± 3.3 **
Non-REM 3, %	9.2 ± 1.2	0.3 ± 0.3 **
REM, %	26.4 ± 1.0	12.1 ± 1.6 **
中途覚醒指数, 回/時間	5.8 ± 0.7	40.5 ± 5.1 **
対予測中途覚醒割合, %	150.6 ± 19.2	358.8 ± 51.5 **
睡眠効率, %	89.7 ± 1.0	57.6 ± 4.1 **
対予測睡眠効率, %	98.0 ± 1.1	69.0 ± 5.0 **
δパワー値, $\mu V^2/分$	8940.6 ± 1259.7	1276.7 ± 289.8 **
対予測熟眠度, %	114.2 ± 16.1	73.8 ± 12.6 **

Values are means ± SEM. ** $p < 0.01$ vs. Control.

入眠潜時の延長は PaO_2 と負の相関が認められ、 PaO_2 が低いと入眠潜時が長くなった (図 2)。覚醒時間および中途覚醒割合、回数は

CT90 と正の相関があり、低酸素と関連していた。熟眠度については閉塞性障害と正の相関がみられた。以上より、CLD 患者では入眠潜時が長く中途覚醒が多く深睡眠は見られず熟眠度は低下し、同年代と比較しても顕著な睡眠障害を示した。これらは夜間の低酸素と換気機能障害と関連を示した。また、CLD 患者では夜間睡眠中の換気機能障害、低換気によって特に HQT 患者で $PtcCO_2$ が高値を示すことが明らかとなったが、LF/HF 比を抑制する以外には睡眠障害への影響はみられなかった。

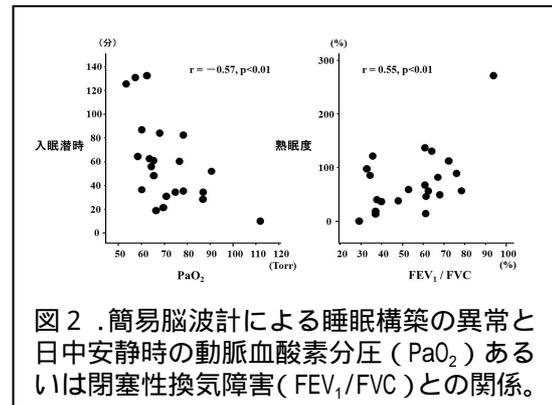


図2. 簡易脳波計による睡眠構築の異常と日中安静時の動脈血酸素分圧 (PaO_2) あるいは閉塞性換気障害 (FEV_1/FVC) との関係。

CLD 患者の中には睡眠障害を訴える患者が多く、睡眠障害は疾患の進行、増悪、生命予後とも関連することが報告されている。睡眠障害には換気機能障害、夜間の低酸素血症および高炭酸ガス血症、睡眠呼吸障害、自律神経活動の障害、精神的な抑うつや不安などが関与していることが示唆されている。これらの要因の中で、特に睡眠時の低換気に伴う低酸素および閉塞性睡眠時無呼吸が重要とされている。今回の CLD 22 名の簡易脳波計による検討では低酸素および閉塞性換気障害と関連して顕著な睡眠障害が認められ、睡眠潜時および中途覚醒は増加し、熟眠度は低下を示した。しかしながら、夜間の低換気に伴う炭酸ガス分圧の上昇とは無関係であり、やはり低酸素と密接に関係していた。OSA の合併も多く睡眠障害と関連があると考えられたが、直接の因果関係を証明するには至らず、低換気と同様に低酸素血症の惹起要因として重要に関与していると考えられた。睡眠障害と自律神経活動とは密接な関係があることが示唆されているが、CLD での検討は殆どなく、心拍変動解析による検討が散見されるが一致した見解は得られていない。今回の検討では、予想された SNA の亢進および PNA の抑制は認められなかった。その原因として、被検者が高齢者であり、生理的に心拍変動に乏しかったためではないかと推測される。また、呼吸機能障害に伴い、呼吸中枢からのアウトプットが大きいため呼吸に伴う心拍変動が顕著となった可能性がある。よって従来の心拍変動解析による自律神経活動の評価は適していないと考えられた。そこで我々はこれらの影響がない PNA の安定性に注目した。我々の先行研究によって、睡眠中の脳波上の

覚醒反応と心拍変動解析から得られた PNA の不安定性との間に密接な関係があることを報告し、覚醒反応は HF 領域の呼吸性変動に乱れ、すなわち変調 (demodulation) を来たし PNA の不安定性を惹起すると考えられた。今回の結果では明らかに、且つ顕著に PNA の安定性は損なわれており、とくに夜間の低酸素と関連して不安定となっていたことが証明された。つまり、CLD 患者の夜間睡眠中の換気機能障害に基づく低換気および OSA による周期的な低酸素によって覚醒反応が惹起され、PNA の不安定性が生じたと考えられ、PNA の不安定性は間接的に覚醒反応、すなわち睡眠障害を反映しているものと考えられた。

CLD では夜間睡眠中の睡眠呼吸障害および換気機能障害による低換気により低酸素を来たし、副交感神経活動の不安定性で示されるように睡眠障害を惹起していると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Fujimoto K, Ura M, Yamazaki H, Uematsu A. Instability of parasympathetic nerve function evaluated by instantaneous time-frequency analysis in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Biol. Rhythms* 2018, 21 February

<https://link.springer.com/article/10.1007/s41105-018-0153-y> Online first. (査読あり)

Wada Y, Kitaguchi Y, Yasuo M, Ueno F, Kawakami S, Fukushima K, Fujimoto K, Hanaoka M. Diversity of respiratory impedance based on quantitative computed tomography in patients with COPD. *Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018 Jun 5;13: 1841-9. (査読あり)

Fujimoto K, Yamazaki H, Ura M, Kitaguchi Y. Efficacy of tiotropium and indacaterol monotherapy and their combination on dynamic lung hyperinflation in COPD: a random open-label crossover study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Nov 1; 12: 3195-201. (査読あり)

Kurasawa S, Koyama S, Ishizawa H, Fujimoto K, Chino S. Verification of Non-Invasive Blood Glucose Measurement Method Based on Pulse Wave Signal Detected by FBG Sensor System. *Sensors (Basel)*. 2017 Nov 23; 17(12). pii: E2702. doi: 10.3390/s17122702. (査読あり)

Ushiki A, Nozawa S, Yasuo M, Urushihata K, Yamamoto H, Hanaoka M, Fujimoto K. Associations between the distance covered in the incremental

shuttle walk test and lung function and health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Invest* 2017; 55: 33-38. (査読あり)

Koyama S, Ishizawa H, Fujimoto K, Chino S, Kobayashi Y. Influence of individual differences on the calculation method for FBG-type blood pressure sensors. *Sensors (Basel)*. 2016, Dec 28; 17(1). pii: E48. doi: 10.3390/s17010048. (査読あり)

Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hotta J, Horie S, Hirayama J, Hanaoka M. Clinical characteristics and predictors of Mortality in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome and lung cancer. *J Pulm Respir Med* 2015, 5:3

<http://dx.doi.org/10.4172/2161-105x.1000263>, an open access journal (査読あり)

〔学会発表〕(計 5 件)

藤本圭作、浦 みどり。OSA と自律神経活動。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 第 3 回甲信越支部学術集会。2017 年。

Ura M, Fujimoto K. Sleep-disordered breathing and pregnancy-induced hypertension in women with and those without obesity. European Respiratory Society 2017 International Congress, 2017.

Fujimoto K, Yamazaki H, Ura M. A trial of the measurement of dynamic lung compliance by the new method using photoplethysmography in patients with COPD and pulmonary fibrosis. European Respiratory Society 2016 International Congress, 2016.

Jones P, Kato M, Fujimoto K, Kobayashi A, Hayamizu T, Hitosugi H, James M, Hagan G, Betsuyaku T. Large differences in rate of reported and unreported COPD exacerbations in Japanese patients: data from the COSMOS-J trial. European Respiratory Society 2016 International Congress, 2016.

Fujimoto K, Yamazaki H, Ura M, Harada M. Evaluation of night autonomic nerve Activity analyzed from heart rate variability in patients with COPD showing desaturation during sleep. American Thoracic Society (ATS) 2015 International Conference. 2015.

〔図書〕(計 1 件)

Fujimoto K. Chapter 11 Long-Term

Oxygen Therapy (or Home Oxygen Therapy) for COPD: The Present State and Future Problems. Respiratory Disease Series: Diagnostic Tools and Disease Managements Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systemic Inflammatory Disease. Eds: Nakamura H and Aoshiba K, Springer Science + Business Media Singapore Pte Ltd. Pp: 195-210, 2016. 11.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤本 圭作 (Fujimoto, Keisaku)
信州大学・学術研究院保健学系・教授
研究者番号: 70242691

(2) 研究分担者

山本 洋 (Yamamoto, Hiroshi)
信州大学・学術研究院医学系・准教授
研究者番号: 00322131

安尾 将法 (Yasuo, Masanori)
信州大学・学術研究院医学系・講師
研究者番号: 20402117

(3) 連携研究者

亀子 文子 (Kameko, Fumiko)
信州大学・学術研究院保健学系・助教
研究者番号: 60126670

寺澤 文子 (Terasawa, Fumiko)
信州大学・学術研究院保健学系・准教授
研究者番号: 40109210

(4) 研究協力者

浦 みどり (Ura, Midori)
信州大学・大学院医学研究科博士後期課程
医療生命科学分野
研究者番号: 50826089

山崎 春奈 (Yamazaki, Haruna)
信州大学・大学院医学研究科博士前期課程
検査技術科学分野
研究者番号: なし