

令和元年6月6日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09526

研究課題名(和文) 閉塞性睡眠時無呼吸フェノタイプ診断プログラムの構築および診断機器の開発

研究課題名(英文) The establishment of new program diagnosing the phenotype of obstructive sleep apnea and the development of the diagnostic device.

研究代表者

小川 浩正(Ogawa, Hiromasa)

東北大学・事業支援機構・准教授

研究者番号：90361162

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)：本研究は、閉塞性睡眠時無呼吸の成因に基づいたフェノタイプ診断プログラムの構築・診断機器開発・治療法確立を目的とし、呼吸ドライブ・呼吸努力度を測定するセンサの開発をおこなった。長方形のピエゾフィルムセンサ(12×30mm)を胸郭に貼付し、発生電圧と、食道バルーンを用いて測定した食道内圧(胸腔内圧)変化を検討し、ピエゾセンサ発生電圧が胸腔内圧を反映すること、貼付部位として胸骨上窩が優れていることを明らかにした。また、口腔内圧と食道内圧の変化が一致し、口腔内圧を用いてピエゾセンサ発生電圧を容量校正可能であることも明らかにした。以上から、容量評価可能な呼吸ドライブおよび呼吸努力度測定センサを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

閉塞性睡眠時無呼吸は、上気道内腔の解剖学的狭小化、上気道開大筋活動低下、呼吸ドライブが関与して上気道閉塞によって起こる。発症病態は個々人によって異なり、発症病態に基づいて治療法の開発を行うべきである。今回開発した呼吸ドライブ・呼吸努力度測定センサにより、これまでのポリソムノグラフィ検査では解明困難であった発症病態を明らかにすることが可能となった。また、人工呼吸時の胸腔内圧測定のセンサとなりうることを示された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to establish new program diagnosing the phenotype of obstructive sleep apnea and to develop the diagnostic device. We have developed the new sensor for the measurement of respiratory drive and effort. We used a piezo film sensor with a rectangular shape (12x30 mm). Subjects were attached it on chest wall, and were recorded the induced voltage generated in the piezo films with the esophageal pressure, which reflect the intrathoracic pressure, by the esophageal balloon. As a result, we have showed that the change in the induced voltages generated in the piezo films reflect the changes in intrathoracic pressures, and the best sensitive adhesive point is the suprasternal space. In addition, we have showed that the changes in mouth pressure match the changes in esophageal pressure, which means that it is possible to calibrate the induced voltage generated in the piezo films with the mouth pressure by volume.

研究分野：呼吸内科学分野

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸 呼吸ドライブ 胸腔内圧 呼吸努力度

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸(Obstructive Sleep Apnea: OSA)の治療において、持続陽圧呼吸療法(Continuous Positive Airway Pressure: CPAP)の有効性は確立されていますが、アドヒアランスの問題で CPAP 治療効果が望めないことが多く経験されます。現在の OSA の治療法としては、CPAP のほかに、Oral Appliance、外科的手術、体位療法などがおこなわれていますが、その効果は重症度や閉塞の部位・病態などに左右されます。薬物療法に関しては効果が十分に見込めるものは開発されていないのが現状ですが、症例を限定すれば効果が期待できることをうかがわせる報告もあります。これら治療効果が一定しない理由として、異なる生理学的成因から OSA が発症していることから説明できます。

OSA の生理学的成因としては、(1)上気道解剖学的因子：狭小性・易虚脱性、(2)上気道機能因子：睡眠時の上気道開大筋の不十分な反応性、(3)覚醒反応因子：気道狭窄時の易覚醒反応、(4)呼吸調節因子：換気調節システム反応性亢進、の4つの因子が考えられています。(1)上気道解剖学的因子としては、上気道の狭小性そして、上気道の易虚脱性があげられます。これについては、OSA と健常者で、上気道のコンプライアンスを比較した報告を私たちは行っております

(Wu D, Ogawa H, et al. *Respirology*. 1999 Mar;4(1):69-75) その中で、OSA の上気道は健常人に比べ、虚脱しやすいことを示しております。(2)上気道機能因子としては、睡眠時の上気道筋活動性の低下があげられます。睡眠時の上気道筋活動低下は健常人でもみられる生理現象ですが、OSA ではその活動性の低下が健常人よりも大きいと報告されています。実際、オートガイ下を電気刺激することで、OSA の無呼吸低呼吸イベントが改善することを報告しております(丸田勝弘, 小川浩正 他 *呼吸* 23(10): 829-833 2004)。これは、OSA において、上気道筋活動低下が OSA での無呼吸低呼吸イベント発生に関与していることを示しております。このほかに、咽喉頭腔の吸気陰圧による反応性低下も考えられています。(3)覚醒反応因子としては、覚醒閾値が低いことがあげられます。OSA 発生による上気道閉塞・狭窄、呼吸努力、そして、酸素飽和度低下などにより健常人に比べ容易に覚醒してしまうことが睡眠の分断化をおこし睡眠障害の原因となっています。(4)呼吸調節因子としては、呼吸調節反応の亢進があげられます。UvuloPalatoPharyngoPlasty : UPPP (口蓋垂一口蓋一咽頭一形成術)を行いますと、OSA 患者全例で無呼吸低呼吸イベントが有意に改善するわけではありません。OSA 患者に対して、高炭酸ガス換気応答検査をおこないますと、UPPP での治療効果があがらない群(無呼吸低呼吸イベントが有意に低下しない群)では、炭酸ガスに対する換気応答性が亢進しております。これは、呼吸ドライブが亢進している場合、OSA が発生しやすいことを示しております。(Suzuki M, Ogawa H, et al. *Sleep Breath*. 2004 May;8(2):73-83)。

これら4因子が等しく OSA 病態に関与しているわけではなく、個々人の OSA 病態にさまざまに関与していることが推測されます。つまり、発生病態別に OSA のフェノタイプが存在することが考えられます。しかしながら、実際、4因子それぞれを主成因とする OSA がどの程度みられているのかについては十分に検討されておられません。

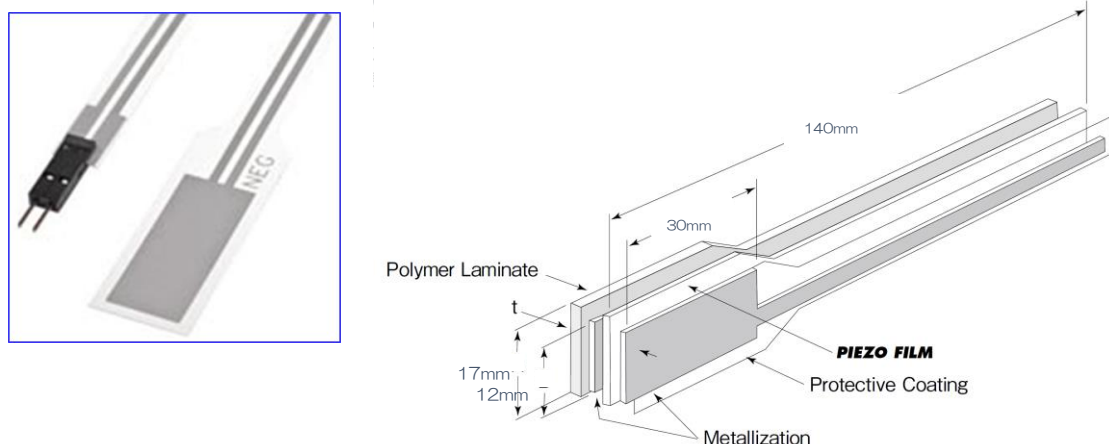
2. 研究の目的

閉塞性睡眠時無呼吸(Obstructive Sleep Apnea: OSA)について、成因にもとづいたフェノタイプ診断プログラムを構築するとともに、そのプログラムに基づき、OSA フェノタイプ比率を明らかにすることを第1の目的とします。第2の目的は、構築されたフェノタイプ診断プログラムに基づいた診断機器の開発、そしてフェノタイプ別の OSA 治療法の確立を第3の目的とします。

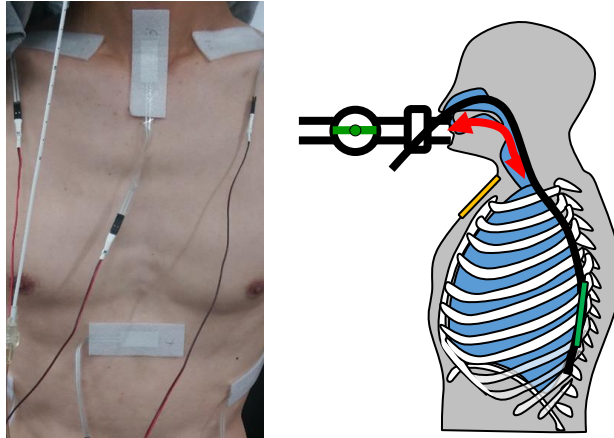
3. 研究の方法

・非侵襲的胸腔内圧測定方法の確立

フェノタイプ鑑別のために必要な情報として、呼吸時の吸気圧・呼気圧が必要である。そのためには、胸腔内圧を記録することが必要である。胸腔内圧測定の標準的方法は、食道バルーンによる食道内圧測定であるが、侵襲的な検査であるため、それに代わる非侵襲的で簡便な測定方法の確立が必要である。今回、ピエゾ素子センサを用い、胸腔内圧測定が可能であるかを検討した。用いたセンサは、銀インクスクリーン印刷した長方形(12×30mm)のピエゾフィルムエレメント(FDT1-028KA, IDEC, JAPAN)である(下図)。



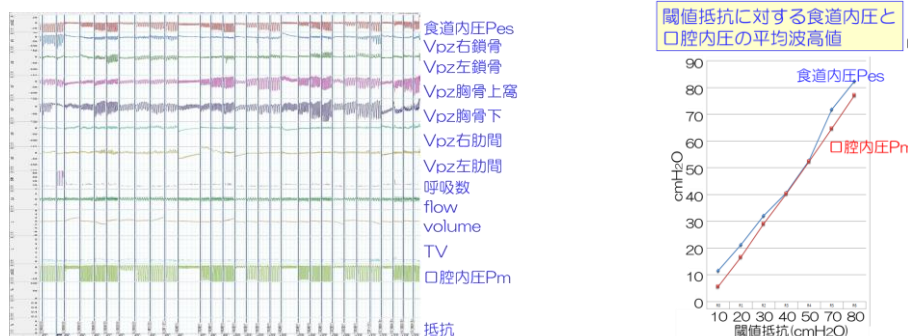
このセンサを胸郭の各部位に貼付し、また、食道バルーンを挿入し、食道内圧および口腔内圧値と、このセンサからのピエゾ発生電圧との関係を検討した（右下写真）。胸腔内圧測定は、食道バルーンを、食道下端より 10cm 上方の位置に留置、Pes 測定している。ピエゾセンサの貼付部位は、胸骨上窩・剣状突起下・両側鎖骨上窩・両側下部肋間（左下写真）。



測定したものは、ピエゾセンサ発生電圧 V_{pz} 、食道内圧 P_{es} 、口腔内圧 P_m 。閾値抵抗 (10, 20, 30, 40, 50, 70, 80 cmH₂O) 負荷時の $P_{es} \cdot V_{pz} \cdot P_m$ を測定し、関連性について検討した。

4. 研究成果

閾値抵抗にしたがって、食道内圧・口腔内圧増加とともに、各部位のピエゾ発生電圧は増加した（左下図）。その関係は、一定の関係性がみとめ、また今回の食道内圧変化度内ではピエゾ発生電圧は直線性が認められた（右下図）。反応性は良いのは、胸骨上窩であった。



食道内圧とピエゾ発生電圧は一定の関係性があり、測定前に較正することによりピエゾ発生電圧から胸腔内圧を推定することが確認された。較正に食道内圧は使用することはできないので、食道内圧のかわりに口腔内圧が代替となるか確認した。食道内圧と口腔内圧はほぼ一定の値を示すことがわかり、食道内圧のかわりに口腔内圧を用いて、ピエゾセンサの発生電圧を較正することで、ピエゾセンサ発生電圧から胸腔内圧が推定できることが確認された。ピエゾセンサにより胸腔内圧測定が可能となることにより、フェノタイプの、(1) 上気道解剖学的因子 (抵抗)、(2) 上気道機能因子 (易虚脱性)、(3) 呼吸調節因子 (呼吸ドライブ) を鑑別する道筋をつけられた。(1)、(2) においては、フローおよび呼吸量の測定、(3) は、呼気 CO₂ の測定が必要となるが、呼気 CO₂ については現在、測定機器の開発を行っている。今回の期間において、完成までいたることはできなかった。

しかしながら、今回確立したピエゾセンサを用いた胸腔内圧測定法は、OSA におけるフェノタイプ鑑別にやくだつだけでなく、人工呼吸の条件設定に必要な胸腔内圧測定を、食道バルーンを挿入することなく記録することが可能である。センサのニーズが臨床において高いことが推測され、製品開発をすすめている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

- ① 小川浩正、色川俊也、東條裕、宍倉裕、大河内眞也、黒澤一、一ノ瀬正和
睡眠中の非侵襲的呼吸努力測定用途としてのピエゾセンサの有用性
第 59 回日本呼吸器学会学術講演会 PP571 2019 年 04 月 12-14 日 東京

②今野なお、小川浩正、大久典子、横田恵理、青木桜子、三木俊、一ノ瀬正和、上月正博
閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸時の呼気 CO₂ モニタリングの有用性についての検討
日本睡眠学会第 44 回定期学術集会 P-018 2019 年 06 月 27-28 日 名古屋

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：黒澤 一

ローマ字氏名：Kurosawa Hajime

所属研究機関名：東北大学

部局名：事業支援機構

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：60333788

研究分担者氏名：色川 俊也

ローマ字氏名：Irokawa Toshiya

所属研究機関名：東北大学

部局名：事業支援機構

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：70375179

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。