

平成30年6月18日現在

機関番号：33303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19469

研究課題名(和文) 前頸部軟部組織持続陰圧負荷による閉塞型睡眠時無呼吸の新しい治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a new therapy for obstructive sleep apnea due to continuous negative pressure loading in the front cervical soft tissue

研究代表者

齋藤 雅俊 (SAITO, Masatoshi)

金沢医科大学・医学部・助教

研究者番号：30595319

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：異常な換気ドライブが、小児の閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の病態との関係が指摘され、覚醒時のCO₂換気応答(hypercapnic ventilatory response: HCVR)を測定し、成人OSASで検討した。結果、覚醒時HCVRは、重症OSASほど亢進した。無呼吸低呼吸指数(apnea hypopnea index:AHI)と経皮CO₂値は相関せず、呼気CO₂値は重症ほど低くなった。経皮と呼気CO₂値に相関はなかった。肥満群では睡眠時の体内CO₂濃度が高いが、呼吸変動は低下した。閉塞性換気障害のあるOSAS群は、睡眠時平均呼気CO₂値は低下し、呼吸変動は増加した。

研究成果の概要(英文)：An abnormal ventilation drive was pointed out with relation to the condition of childhood obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), and CO₂ ventilatory response (HCVR) at awake was measured and examined by adult OSAS. As a result, the arousal HCVR was enhanced as severe OSAS. Apnea hypopnea index (AHI) and percutaneous CO₂ value did not correlate, and exhaled CO₂ value became lower as severe. There was no correlation between percutaneous and exhaled CO₂. In the obese group, the CO₂ concentration in the body during sleep was high, but the respiratory variation decreased. In the OSAS group with obstructive ventilatory impairment, mean sleep exhalation CO₂ value decreased and respiratory variation increased.

研究分野：睡眠呼吸障害

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸症候群 CO₂換気応答 無呼吸低呼吸指数

1. 研究開始当初の背景

我が国は、今後急速に高齢化社会となり、医療費の増加が予想される。未治療の閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は、高率に脳出血・脳梗塞など脳血管障害や、高血圧、不整脈や心筋梗塞・狭心症などの心血管障害を合併することが指摘されている。最近では、OSAS によって夜間に繰り返される数百回もの低酸素、覚醒反応、それに伴う交感神経の活性化により、様々な炎症性メディエーターが刺激され脂質代謝異常、耐糖能異常による糖尿病、血栓塞栓症などの原因になると報告されている。また、無呼吸時の胸腔内圧上昇による逆流性食道炎や、夜間頻尿との関係、睡眠不足などからうつ病など精神疾患との関係も指摘されている。

OSAS は、加齢とともに上気道開大筋群の活動性が低下し、本邦においては非肥満者でも睡眠時無呼吸を発症することが多い。Greenberg-Dotan S 等は、OSAS 患者に COPD や喘息など閉塞性肺疾患の有病率が高いこと、COPD を合併した OSAS 群でより夜間の低酸素が強いことを報告している (Sleep Breath. 2014 Mar; 18(1):69-75)。COPD に OSAS を合併することで換気障害がより強くなり、高炭酸ガス血症を来しやすくなると考えられる。疫学調査によると、喫煙はいびきと OSAS の有病率との関連が示唆されており、受動喫煙への暴露は、習慣性いびきと単独の関連因子であると報告されている。過去の喫煙者は OSAS のリスク上昇を示さないことから、喫煙による気道の炎症および障害が、睡眠中の上気道の閉塞に機能的、神経的に関与する可能性がいわれている (Proc Am Thorac Soc 5: 136-143. 2008)。

喫煙は COPD の成因の 9 割以上を占める、主要な原因である。しかしながら喫煙は前述の OSAS の他、全身の炎症として心血管疾患、内分泌代謝疾患、骨粗鬆症、うつ病など全身の併存症を合併することが広く知られるようになってきた。

小児 OSAS の病態に、CO₂ に対する換気ドライブの低下が指摘されている¹⁾。また、OSAS 肥満青年群(12~16 歳)においても、睡眠時に CO₂ 換気応答 (hypercapnic ventilatory response: HCVR) が低下することで、分時換気量の低下、気流の低下、吸気時間に対する一回換気量の低下を来し、上気道閉塞を来す可能性が報告されている²⁾。

2. 研究の目的

成人 OSAS 患者における CO₂ 換気応答 (HCVR) について検討し、成人 OSAS の覚醒時 CO₂ に対する換気応答 (HCVR) との関係性を明らかにする。また、睡眠時の HCVR と、換気ドライブの関係性を明らかにする。

3. 研究の方法

2016 年 11 月から 2018 年 3 月に、いびきま

たは無呼吸を主訴に金沢医科大学病院睡眠医学センターを受診し、PSG 検査を施行した方 63 名(男性 55 名、女性 8 名 年齢 63.9 ± 12.9 歳、BMI 25.9 ± 4.7kg/m²、Apnea Hypopnea Index 41.5 ± 20.8/hr、%肺活量 100.6 ± 12.3%、1 秒率 74.6 ± 7.6%、気道抵抗 2.1 ± 0.7cmH₂O/L/s 平均 ± SD) を対象とした。

肺機能検査を行い PSG 施行前に、CO₂ 換気応答の検査を施行する。具体的には下図に示すように、7%CO₂ + 40~93%O₂ 混合気の入ったバックを閉鎖回路とし、2-3 回深呼吸をさせ自然呼吸をさせると約 3 秒で混合静脈血 CO₂ と回路内の P_{ET}CO₂ が平行に達する。その後 5 分ほど P_{ET}CO₂ の上昇と換気量の増加を測定する。

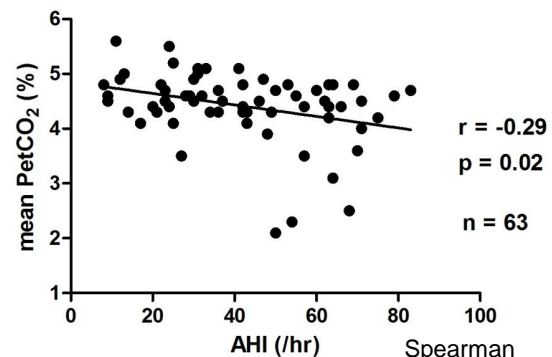
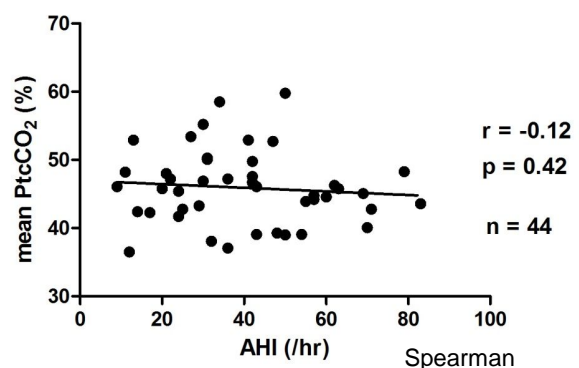


同日夜間に PSG を施行し、睡眠呼吸障害の種類と重症度を評価する。PSG 施行時に、経皮 CO₂ (PtcCO₂) と呼気 CO₂ (PetCO₂) を測定し、覚醒時、睡眠時 CO₂ の測定を行った。

4. 研究成果

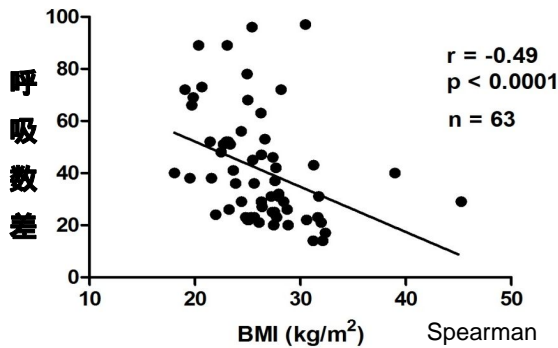
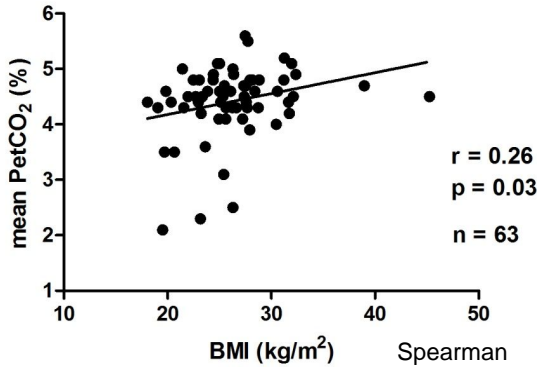
睡眠時平均呼気 CO₂(%) と経皮 CO₂(%)

睡眠時 PtcCO₂ 値は、apnea hypopnea index(AHI) と相関は見られなかったが、睡眠時 PetCO₂ 値は、重症 OSAS ほど低い傾向がみられた(下図)。



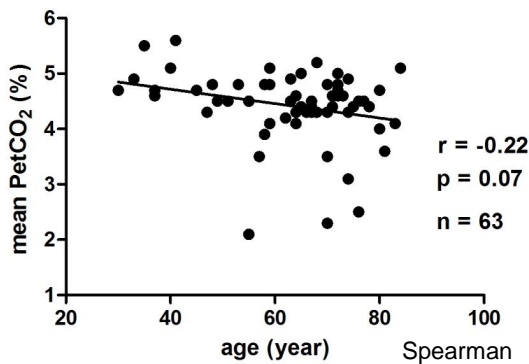
睡眠時平均呼気 CO₂(%), 最大最小呼吸差 (/min) と BMI(kg/m²)

mean PetCO₂ と Body Mass Index(BMI)に弱い正の相関が見られた。最大最小呼吸数差と BMI に負の相関が見られた。肥満 OSAS 群は mean PetCO₂ が高くても、呼吸変動が少なかった(下図)。

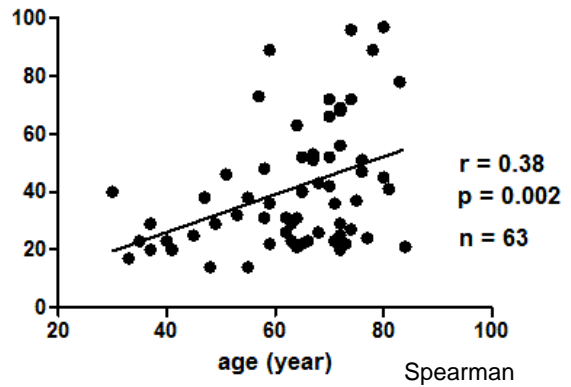


睡眠時平均呼気 CO₂(%), 最大最小呼吸差 (/min) と年齢

mean PetCO₂ 値と年齢には相関は認めなかった。最大最小呼吸数差と年齢に弱い正の相関が見られた。高齢 OSAS 患者では睡眠時に呼吸変動が大きかった(下図)。

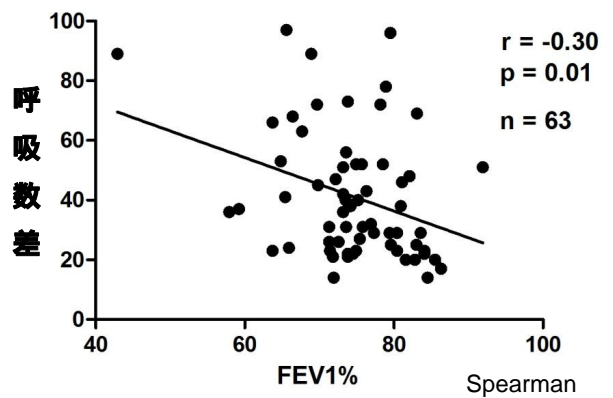
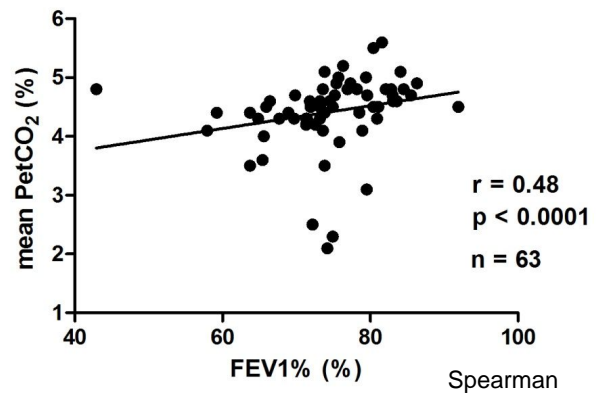


呼吸数差



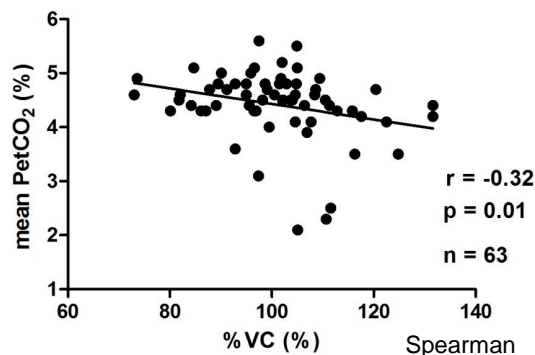
睡眠時平均呼気 CO₂(%), 最大最小呼吸差 (/min) と1秒率(FEV1%)

1秒率と mean PetCO₂ 値には正の相関が見られた。1秒率と最大最小呼吸数差には弱い負の相関が見られた。閉塞性換気障害のある OSAS 群は睡眠時に呼吸変動が大きくなる傾向がみられた(下図)。



睡眠時呼気 CO₂ 値と肺機能

睡眠時 mean PetCO₂ 値と%VC には弱い負の相関が見られた



まとめ

1. AHI と経皮 CO₂ 値には相関を認めず、呼気 CO₂ 値では重症ほど低くなる傾向がみられた。経皮 CO₂ と呼気 CO₂ 値に相関はなかった。
2. 肥満群では睡眠時の体内 CO₂ 濃度が高くなる傾向があるが、呼吸変動は低下した。
3. 睡眠時の平均呼気 CO₂ 値は年齢による差を認めず、睡眠時の呼吸変動は加齢とともに増加した。
4. FEV1%が低い OSAS 群では、睡眠時平均呼気 CO₂ 値は低下し、呼吸変動は増加する傾向があった。
5. 睡眠時呼気 CO₂ 値は、%VC が大きくなるにつれ低下する傾向がみられた。

考察

1. 短時間で PaCO₂ が変化する場合、経皮 CO₂ の測定は十分に追従できない可能性が指摘されており³⁾、呼気モニターが CO₂ 値の変化を敏感に測定した可能性が考えられる。
2. OSAS 肥満成人群でも、OSAS 肥満青年群と同様に、睡眠時 CO₂ に対する呼吸の代償反応が弱くなり、呼吸変動が低下することが、無呼吸重症化の一因と考えられる。
3. 高齢者の閉塞性換気障害のある OSAS 群では、より呼吸変動を大きくすることで、睡眠時 CO₂ 値を一定に保っていると考えられる。
4. 覚醒時 CO₂ 呼気値を増加する因子として、換気量低下が報告されており⁴⁾、睡眠時呼気 CO₂ 値にも影響を及ぼしている可能性が考えられる。

参考文献：

- 1) Arch Dis Child 2004;89:261-266.
- 2) SLEEP 2012; Vol. 35, No9:1257-67
- 3) Respiration 2008; 75:257-64
- 4) Eur Respir J 1999;13:418-23

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 0 件)

[学会発表](計 1 件)

佐久間 貴士、齋藤 雅俊、西木 一哲、中瀬 啓介、野尻 正史、加藤 諒、四宮 祥平、亀田 茉莉、高原 豊、小島 好司、藤本 由貴、及川 卓、中川 研、水野史朗、長内和弘、梅 博久

、閉塞性睡眠時無呼吸症候群における睡眠時経皮 CO₂ と呼気 CO₂ の検討、日本呼吸器学会、2018 年 4 月 27 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 雅俊 (SAITO, Masatoshi)

金沢医科大学・医学部・助教

研究者番号：30595319