

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 05 月 11 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21592000

研究課題名（和文）肥満睡眠時無呼吸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）Clinical research on optimal airway and respiratory managements for obese patients with obstructive sleep apnea

研究代表者：磯野 史朗

（ISONO SHIROH）

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：80212968

研究成果の概要（和文）：

1) 睡眠時無呼吸患者では座位により咽頭の閉塞性が改善し、この効果は肥満度とは無関係であったが、重症患者では軟口蓋部の改善が期待できず、口経路でのマスク換気が有利であることが示唆された。2) 全身麻酔導入後の筋弛緩状態そのものではマスク換気は悪化せず、線維性攣縮を伴うサクシニルコリン投与では特に口経路の換気量が増加し、肥満患者では口経路でのマスク換気が有利であることも示唆された。

研究成果の概要（英文）：

1) Postural change from supine to sitting significantly improved collapsibility of pharyngeal airway in anesthetized and paralyzed patients with obstructive sleep apnea. The influences of sitting position on retropalatal airway collapsibility were smaller in patients with more severe obstructive sleep apnea. 2) Muscle paralysis, per se, under general anesthesia did not deteriorate mask ventilation in anesthetized persons, and instead, succinylcholine-induced fasciculation significantly improved mask ventilation particularly through the oral airway route. In obese patients with obstructive sleep apnea, use of the oral airway route and sitting posture are advantageous for mask ventilation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	750,000	4,050,000

研究分野：麻酔学、周術期管理学、生理学

科研費の分科・細目：麻酔・蘇生学

キーワード：睡眠時無呼吸、肥満、周術期、気道管理、マスク換気

1. 研究開始当初の背景

肥満患者の急速な増加は、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。呼吸・循環・代謝系に様々な疾患を併発

するため、肥満患者の安全な周術期管理方法の確立は非常に重要なテーマである。肥満は閉塞型睡眠時無呼吸の最も重要な危険因子であり、肥満を伴った睡眠時無呼吸患者は睡

眠時同様全身麻酔導入後には咽頭の完全閉塞を来す(Isono S, et al. *J Appl Physiol*, 1997)。麻酔科医はこの気道閉塞を解除し適切にマスク換気しなければならない。しかし、肥満と睡眠時無呼吸の存在はマスク換気不能と気管挿管困難の独立危険因子と報告されており、肥満睡眠時無呼吸患者は麻酔導入時の気道管理上最も注意すべき患者群である(Kheterpal S et al., *Anesthesiology* 2006)。肥満患者では肺の機能的残気量が著明に低下しているため、全身麻酔導入中の換気不全が短時間であっても急速に低酸素血症が進展する。従って、これらの患者に対する麻酔導入時の適切な気道管理・呼吸管理方法の確立は重要である。

有効なマスク換気のために最も重要なことは、咽頭気道の開通性を維持することである。我々は、全身麻酔・筋弛緩状態におけるヒトの咽頭気道開通性に関する研究を継続し、この咽頭気道開通性には、睡眠時無呼吸の存在、肥満や顎顔面形態、頭位・体位・顎位、肺容量などが大きく影響することを報告してきた。これらの研究から、咽頭内で最も気道閉塞を来しやすい部位は軟口蓋後壁部であり、いわゆる舌根部は比較的気道開通性が維持されていることが判明した。つまり、マスク換気は、鼻気道経路より口気道経路の方が有効であることを示唆する。興味深いことに、これらの咽頭閉塞性には、肥満が大きく関与していた。①肥満は軟口蓋部の閉塞性を高めるが舌根部の咽頭閉塞には大きく関与しない(Watanabe, Isono, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2002)、②肥満は下顎前方移動による軟口蓋部気道開通性改善を妨げる(Isono, et al. *Anesthesiology* 1997)、③肥満者は非肥満者よりも肺容量増加により咽頭気道開通性が改善する(Tagaito Y, Isono S, et al. *J Appl Physiol* 2007)、④肥満者は吸気努力時の舌と軟口蓋の相互作用が少ない(Isono, et al. *J Appl Physiol* 2003)、⑤肥満者では咽頭気道閉塞性を改善する適切な sniffing position が枕を高くするのみでは得にくい(Isono S, et al. *Anesthesiology* 2005)など、肥満者と非肥満者では咽頭気道開通性のメカニズムが異なることが示唆される。従って、肥満者での麻酔導入時咽頭気道維持の方法も非肥満者とは大きく異なると類推される。

座位により咽頭気道周囲軟部組織への重力の作用や肺容量が変化するため咽頭閉塞性の改善が期待される。特に肥満患者ではこれらの効果が強いことが予想されるが、睡眠時無呼吸患者でその効果が系統的に評価されていない。

全身麻酔導入後に筋弛緩薬を投与することがマスク換気を悪化させるかどうか議論のあるところであるが、最近肥満患者でマスク

換気が困難な場合サクシニルコリン投与でマスク換気が改善したという報告がある(Amathieu R et al. *Anesthesiology* 2011)。筋弛緩薬特にサクシニルコリン投与によりマスク換気がどう影響されるかを系統的に研究することは臨床的に重要な課題である。座位あるいは筋弛緩薬によりマスク換気改善が期待できるが、その場合の有利な呼吸経路も、肥満患者では異なる可能性があると考えられる。

2. 研究の目的

①座位による咽頭閉塞性の変化を評価する
②サクシニルコリン投与によるマスク換気効率の変化を評価することにより、肥満睡眠時無呼吸患者において、適切にマスク換気を行う最適な頭位、体位、呼吸経路、人工呼吸モードを確立する。

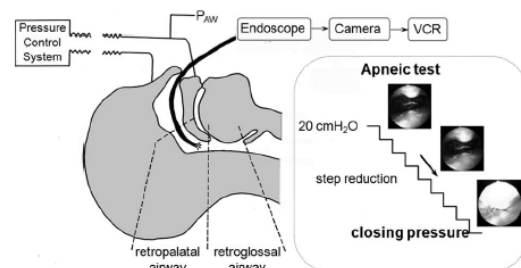
3. 研究の方法

(1) 研究1：9名の睡眠時無呼吸患者(表1参照)を対象に、座位の咽頭閉塞性に与える影響を全身麻酔下咽頭内視鏡で調べた。

Characteristics	Data
Age, yr	52.0 (43.6–57.8)
Weight, kg	76.0 (61.6–87.0)
Height, m	1.65 (1.59–1.79)
BMI, kg/m ²	27.9 (23.8–31.9)
ODI	47.5 (12.7–56.0)
CT ₉₀ , %	18.7 (3.8–45.2)
Nadir SpO ₂ , %	86.2 (76.0–89.5)
Lowest SpO ₂ , %	67.0 (33.8–75.0)
AHI, hr ⁻¹	42.2 (9.6–78.5)
ΔLV, ml	330 (140–564)

(表1)

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する。約1分間人工呼吸を一旦停止した状態で、気道内の圧力を20cmH₂O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に記録し、この画像解析により咽頭各部位の閉塞圧を測定した(図1)。

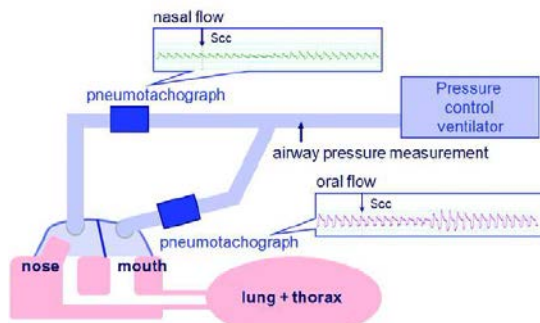


(図1)

(2) 研究 2 : 睡眠時呼吸障害の無い全身麻酔手術予定患者 (表 2) を対象に、プロポフォールによる全身麻酔導入後に口鼻分離特殊マスクを用いて、従圧式人工呼吸中に、ロクロニウム (n=14) あるいはサクシニルコリン (n=17) 投与前後の一回換気量変化を測定した。頭位、顎位は中立位として固定した。6 名では、サクシニルコリン前後の咽頭内気道の開通性変化を内視鏡を用いて観察した (図 2)。

	Rb study (n = 14)	Scs study (n = 17)	Endoscope study (n = 6)
age (years)	48 ± 14	54 ± 10	55 ± 10
male / female	4 / 10	3 / 14	0 / 6
Body mass index (kg/m ²)	24 ± 5	24 ± 4	22 ± 4
fentanyl (μ/kg)	1.8 ± 0.4	1.8 ± 0.3	2.0 ± 0.3
propofol (μ/ml)	3.9 ± 0.5	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.3
Scs (mg/kg)	N/A	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1
Rb (mg/kg)	0.7 ± 0.2	N/A	N/A
respiratory rate (min ⁻¹)	16	16	16
peak inspiratory pressure (cmH ₂ O)	15.3 ± 0.2	14.2 ± 1.2	16.0 ± 0
expiratory pressure (cmH ₂ O)	4.6 ± 0.9	3.9 ± 1.1	4.0 ± 0

(表 2)



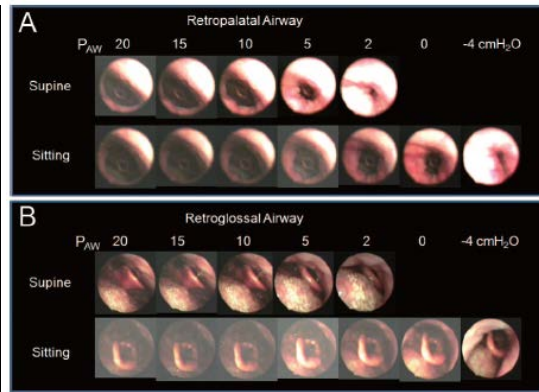
(図 2)

4. 研究成果

研究 1 は発表論文 3、研究 2 は発表論文 6 にて成果を報告した。

(1) 研究 1 :

図 3、表 3 に示すように、座位により軟口蓋後壁、舌根部いずれの部位も、最大断面積と咽頭閉塞圧が改善した。座位による咽頭閉塞圧改善は、Body Mass Index とは無関係であったが、重症患者では軟口蓋部の改善が期待できず、口経路でのマスク換気が有利であることが示唆された (表 4)。



(図 3)

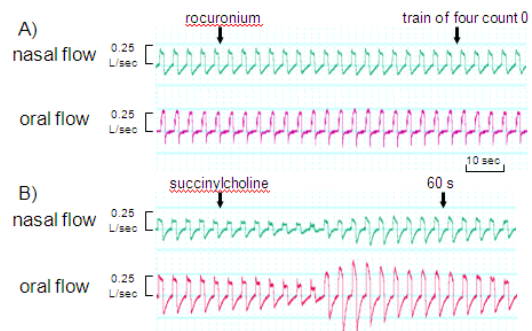
	Supine	Sitting
Retropalatal airway		
A _{max} , cm ²	1.25 (0.65–1.97)	1.91 (1.52–3.40)**
B	1.74 (0.88–7.06)	1.17 (0.68–1.92)*
K	0.16 (0.11–0.22)	0.18 (0.09–0.26)
r ²	0.95 (0.92–0.97)	0.97 (0.92–0.99)
P' _{close} , cm H ₂ O	2.20 (0.84–6.12)	-3.47 (-8.51--1.32)**
Retroglossal airway		
A _{max} , cm ²	1.75 (0.47–2.35)	2.42 (1.72–3.84)*
B	1.84 (1.20–3.70)	1.01 (0.65–2.19)**
K	0.21 (0.15–0.26)	0.15 (0.12–0.23)
r ²	0.97 (0.91–0.99)	0.97 (0.83–0.99)
P' _{close} , cm H ₂ O	2.67 (-2.22–5.02)	-5.31 (-9.70--1.60)**

(表 3)

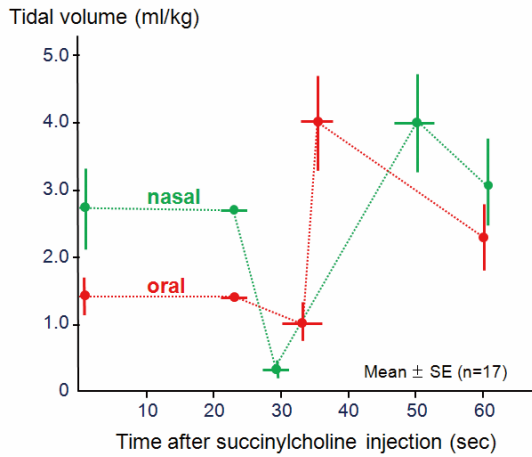
	P' _{close} Difference	
	Retropalatal	Retroglossal
Lung volume change	-0.650	-0.317
Age	0.151	0.077
BMI	0.267	0.000
ODI	-0.900*	-0.650
AHI	-0.786*	-0.607

(表 4)

(2) 研究 2 :



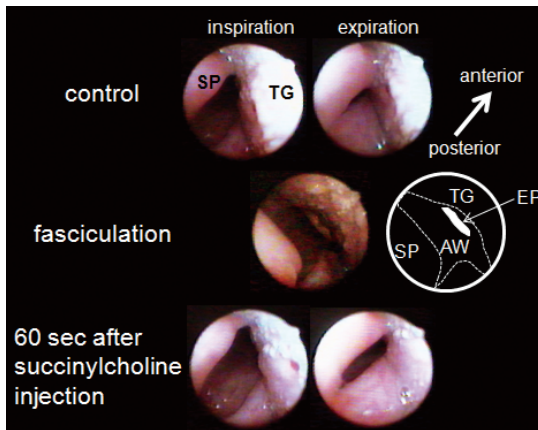
(図 4)



(図 5)

図 4 の A) から明らかなように、ロクロニウム投与前後では、一回換気量の変化は全くなく、ロクロニウム投与による筋弛緩では、マスク換気は悪化しないことが明らかとなった。

図 4 の B) 及び図 5 に示したように、サクシニルコリン投与後の線維性攣縮に一致して、鼻気道経路、口気道経路いずれの一回換気量も著明に増加し、60 秒後の筋弛緩状態においても一回換気量が増加したままで、サクシニルコリンはマスク換気を改善させることが明らかとなった。変化率から考えると、特に口気道経路でのマスク換気量を増加させることが判明した。内視鏡を用いた気道の観察では、特に口狭部での咽頭拡大が著明であった (図 6)。



(図 6)

Tidal volume ratio	correlations with BMI: R value (P)		
	nasal route	oral route	total airway
p process / control	-0.57 (0.018)	0.32 (0.22)	-0.44 (0.079)
paralysis / control	-0.60 (0.010)	-0.25 (0.34)	-0.55 (0.023)

(表 5)

表 5 に示すように、特に鼻気道経路でのサク

シニルコリンによる換気量改善率は、BMI と負の相関 ($r=-0.60$, $P=0.01$) を示し、肥満者で鼻気道経路でのマスク換気を行った場合には、この効果が期待しにくいことが示唆された。

以上、研究 1、研究 2 の研究成果および今までの我々の研究結果を総合的にまとめると、肥満睡眠時無呼吸患者のマスク換気を適切に行うには、座位、スニッフィング位として、両手をを用いた開口、下顎挙上、頭部後屈を含む気道確保を行い、人工呼吸は PEEP を付加した従圧式陽圧人工呼吸を行うことが推奨される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

1) Ikeda A, Isono S, Sato Y, Yogo H, Sato J, Ishikawa T, Nishino T. Effects of muscle relaxants on mask ventilation in anesthetized persons with normal upper airway anatomy. *Anesthesiology* (accepted) (査読有り)

2) Isono S. Obesity and Obstructive Sleep Apnea: Mechanisms for Increased Collapsibility of Passive Pharyngeal Airway. *Respirology*. 2012; 17: 32-42. (査読有り)

3) 磯野史朗 睡眠呼吸障害の病態生理 口腔内・上気道、閉塞型睡眠時無呼吸 *medicina*. 2011; 46: 943-947. (査読無し)

4) Tagaito Y, Isono S, Tanaka A, Ishikawa T, Nishino T. Sitting posture decreases collapsibility of the passive pharynx in anesthetized paralyzed patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2010; 113: 812-8. (査読有り)

5) 磯野史朗 閉塞型睡眠時無呼吸：咽頭閉塞性とその周期性のメカニズム 睡眠時無呼吸：最近の進歩と展望 *最新医学* 2009; 64: 14-21 (査読無し)

6) Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults: Pathophysiology and perioperative airway management. *Anesthesiology* 2009; 110: 908-21. (査読有り)

[学会発表] (計 15 件)

1) 磯野史朗. 肥満患者の周術期呼吸管理.

第2回肥満症外科治療セミナー. 2011年11月12日、東京

2) Isono S. Structural mechanisms of upper airway obstruction in patients with obstructive sleep apnea. Lecture as a visiting professor of University of Michigan. October 20, 2011, Ann Arbor, USA

3) Aya Ikeda. Influences of muscle relaxants on mask ventilation. 2011 International Symposium for Academic Exchange between Anesthesiologists and Basic Scientists. September 11, 2011, Chiba, Japan

4) 磯野史朗. Collapsible tube で考える睡眠時無呼吸症の病態生理. 第2回呼吸・循環SDBフォーラム. 2010年11月02日、東京

5) Isono S. Overview of OSA pathophysiology: Behavior of the pharyngeal airway as a collapsible tube. Challenges in the Perioperative Management of OSA patients. October 15, 2010 San Diego, USA

6) 磯野史朗. 肥満は如何にして OSA を発症させるか? 肥満と閉塞型睡眠時無呼吸症候群: 現状把握と将来への新展開, 第45回睡眠呼吸障害研究会 2010年7月3日、名古屋

7) Isono S. Upper airway and SDB physiology. Respiratory Structure and Function, 14th Congress of APSR. November 18, 2009, Seoul, Korea

8) Isono S. SDB pathophysiology Overview. Respiratory Neurobiology and Sleep, 14th Congress of APSR. November 17, 2009, Soule, Korea

9) 磯野史朗. 閉塞性睡眠時無呼吸の病態生理 Update: Collapsible tube としての咽頭機能 review. 第20回東海睡眠呼吸障害研究会, 2009年9月5日、名古屋

10) Isono S. Influences of lung volume on collapsibility of the passive pharynx in patients with obstructive sleep apnea. The XI Oxford Conference, July 26, 2009, Nara, Japan

11) Isono S. Perioperative safety of patients with obstructive sleep apnea syndrome. Upper Airway, XI International Expert

Meeting on Neuromuscular Physiology and Pharmacology: Coupling Muscle and Nerve, July 3, 2009, Munich, Germany

12) 磯野史朗. 肥満患者の周術期ケア: 咽頭閉塞性と肺容量変化. 体型と呼吸機能, 第49回日本呼吸器学会, 2009年6月13日、東京

13) Isono S. Pharyngeal anatomy and obstructive sleep apnea. American Academy of Dental Sleep Medicine 18th annual meeting. June 6, 2009, Seattle, USA

14) Isono S. Anatomy of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea. Upper Airway: State of Art, American Thoracic Society 2009 International Conference. May 20, 2009, San Diego, USA

15) Isono S. Obesity influences on upper airway function: The role of lung volume changes. Burgers, Bedtime and Breathing. ATS 2009 annual meeting, May 20, 2009, San Diego, USA

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・准教授
研究者番号: 80212968

(2) 研究分担者 石川 輝彦
(ISHIKAWA TERIHIKO)
千葉大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 30272305

研究分担者 飯寄 奈保
(IIYORI NAO)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 10400970

研究分担者 佐藤 由美
(SATO YUMI)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 50507176

研究分担者 余語 久則
(YOGO HISANORI)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 60385474