

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 5月31日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21790781

研究課題名（和文） 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における病態多様性と新たな治療戦略
—非線形解析を用いて—研究課題名（英文） Phenotyping Patients With Obstructive Sleep Apnea and Treatment
Strategy - an adoption of non-linear analysis -

研究代表者

山内 基雄 (YAMAUCHI MOTOO)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30405378

研究成果の概要（和文）：

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の覚醒時安静呼吸時系列波形解析を行った。OSASの中でも混合型無呼吸が頻回に観察される一群では、閉塞型無呼吸がほとんどを占める OSAS に比較して、線形・非線形指標で評価した呼吸不規則性は有意に高度であり、チェーン・ストークス呼吸を含む中枢性睡眠時無呼吸症候群と同等であった。また呼吸不規則性が OSAS において持続陽圧呼吸（CPAP）療法のアドヒアランスを予測できるかどうか検討したところ、CPAP アドヒアランスが不良な OSAS では、覚醒時安静呼吸は有意に不規則であった。以上より OSAS には多様な病型があり、覚醒時安静呼吸時系列波形線形・非線形解析から評価した呼吸不規則性はその多様性を反映するだけでなく CPAP アドヒアランスを予測できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We analyzed the respiratory time series data during wakefulness in patients with obstructive sleep apnea (OSA). Breathing irregularity evaluated by both linear and non-linear analyses in patients with mixed apnea dominant OSA was significantly greater than in patients with obstructive apnea dominant, and was similar to central sleep apnea syndrome. Moreover, breathing irregularity was a predictive marker for CPAP adherence in patients with OSA. Thus we conclude that breathing irregularity during wakefulness evaluated by both linear and non-linear analyses reflects not only an OSAS phenotype but CPAP adherence.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：1) 睡眠時無呼吸症候群、2) 非線形解析、3) 呼吸制御システム、
4) 持続陽圧呼吸（CPAP）療法、5) CPAP アドヒアランス

1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（Obstructive

sleep apnea syndrome; OSAS）は心血管疾患
やメタボリック症候群の独立した危険因子

であり、生命予後を悪化させることが明らかにされている。有効性や生命予後改善が証明されている唯一の治療法は持続陽圧呼吸（CPAP）療法であるが、CPAPを拒否したり途中で中断したりする患者が約25-50%存在するといわれる（Zozula et al, Curr Opin Pulm Med, 2001）。またCPAPにても呼吸障害が残存する患者も存在し、さらに近年、CPAPにより新たに中枢型無呼吸が出現するという病態（complex sleep apnea）も提唱されている。これらの知見はOSASの病態の多様性を示唆するものであり、OSASの中には単純にCPAPを用いて上気道に陽圧をかけ睡眠中の上気道閉塞を防ぐだけでは十分に治療できない患者群が存在する。しかし、その患者群に対する有効な治療戦略がないのが実情であり、今後検討すべき重要な課題である。

睡眠呼吸障害は呼吸制御システムの不安定性と見なすことができるとCherniackらは提唱している（Cherniack, N Engl J Med, 1981）。生体の恒常性を保つために呼吸は呼吸制御システム（Loop）のなかでnegative feedbackにより変動している（図1）。申請者は、このnegative feedbackによるレスポンスにはマウス系統差（strain difference）が存在することを報告し、また低酸素暴露や深吸気などのダイナミックな変化がそのシステムに生じた場合、過剰なレスポンス（elevated loop gain）は、無呼吸を含む不安定呼吸を誘発することを（図2）報告してきた（Yamauchi et al, J Appl Physiol, 2007; Yamauchi et al, J Appl Physiol, 2008; Yamauchi et al, Respir Physiol Neurobiol, 2008）。

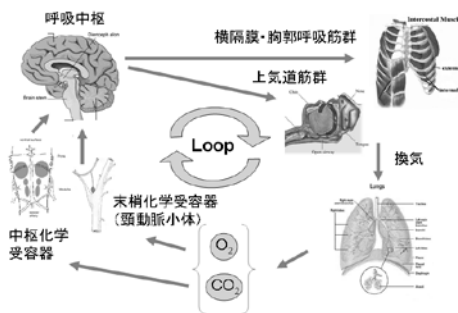


図1. 呼吸制御システム（Loop）

また近年、生体信号の時系列データ非線形解析は医学領域に新しい解析手法として紹介されている。生体系は非常に多くの要素の複雑な相互作用により成り立つ大規模な複雑系であり、一見不規則に見える生体信号が非線形的な変動をしていることが明らかにされている。さらに生体信号の非線形解析指標がいろいろな疾患や病態を説明することも報告されている。申請者はマウス呼吸波形の非線形解析を用いて、自発的深吸気

（sigh）前後で呼吸の複雑性は変動し、かつその変動にはマウス系統差があり、無呼吸と関連することを報告した（Yamauchi et al, Respir Physiol Neurobiol, 2008）。

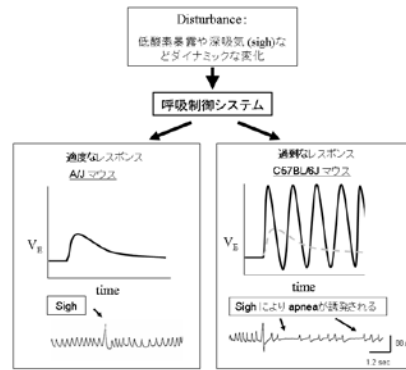


図2.

2. 研究の目的

以上の背景から、呼吸制御システム（Loop）の複雑性あるいは不安定性を反映する呼吸時系列波形線形・非線形解析が個々の患者の呼吸調節特性を介してOSASの病態の多様性を反映する可能性を、さらにはCPAPの治療効果を予測できる可能性を検討することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法・成果

(1) 覚醒時安静呼吸時系列波形とOSASの多様性の関連についての検討

方法：対象は閉塞型無呼吸優位のOSAS患者（pure-OSAS）36例、混合型無呼吸優位のOSAS患者（mix-OSAS）20例、正常コントロール（control）10例、およびチェーン・ストークス呼吸を含む中枢性無呼吸優位のCSAS患者（pure-CSAS）6例。診断時の終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）から5分間の入眠前安静呼吸波形を抽出し、呼吸時系列波形線形・非線形解析を行った。

成果：mix-OSASでは、一呼吸毎の一回呼吸時間および一回換気量の変動係数（線形指標）、さらに非線形指標であるSample Entropyはpure-OSASおよびcontrolに比較して有意に高値を示し、pure-CSASと同等であった。すなわち、mix-OSASでは覚醒時安静呼吸が不規則であり、またその呼吸波形は予測困難であることが示された（図3, 4, 5）。さらにCPAPアドヒアランスは、mix-OSASではpure-OSASと比較して有意に不良であった。以上より、混合型無呼吸が頻回に観察されるOSASの一群では、覚醒時安静呼吸波形線形・非線形解析で評価した呼吸制御システムはOSASのほとんどを占める閉塞型無呼吸が優位なOSASとは異なることが示唆された。またこのようなOSASの多様性がCPAP治療効果に影響することが示唆された（Yamauchi, et al. Chest

2011; 140:54-61)。

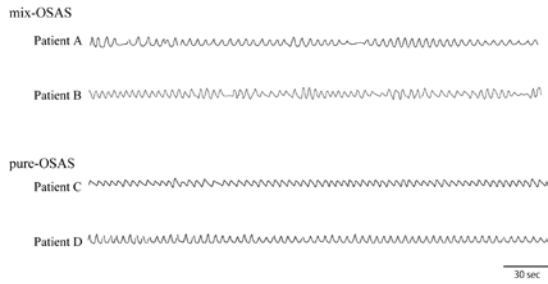


図 3. mix-OSAS と pure-OSAS の覚醒時呼吸波形典型例

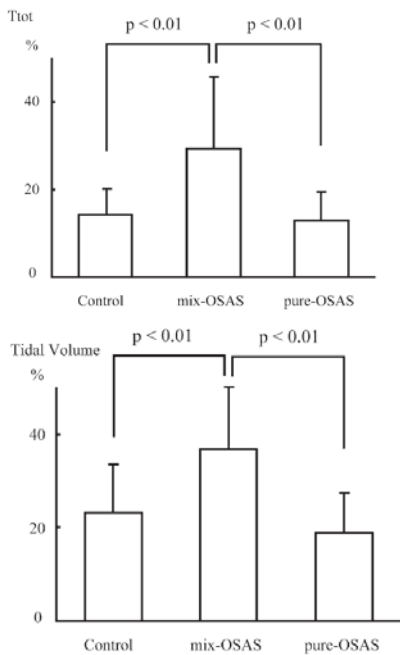


図 4. 一呼吸毎の一回呼吸時間 (Ttot) および一回換気量 (Tidal Volume) の呼吸変動係数

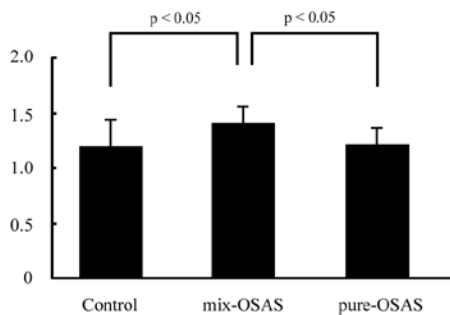


図 5. 覚醒時安静呼吸時系列波形から得られた Sample entropy 値

(2) 覚醒時安静呼吸時系列波形と OSAS の CPAP アクセプタンスの関連についての検討

方法：PSGでOSASと診断されCPAPを処方された患者から、鼻疾患やCPAPマスクトラブルなどがなくともかかわらずCPAP療法から6ヶ月以内に脱落した患者27人 (Group A) を抽出した。対照群は年齢、肥満度、OSASの重症度をマッチさせた21例のCPAPアドヒアランス良好な患者 (Group B) とした。検討 (1) と同様に診断時のPSGから入眠前の安定した5分間の呼吸波形を抽出し、呼吸不規則性を両群間で比較した。

結果：CPAPアクセプタンス不良群では、一呼吸毎の一回換気量の変動係数は有意に高値を示し (図 6)、非線形指標であるmutual informationは有意に低値を示した (図 7)。以上より、覚醒時安静呼吸線形・非線形解析で評価した呼吸不規則性はCPAPアクセプタンスと関連することが示唆された。

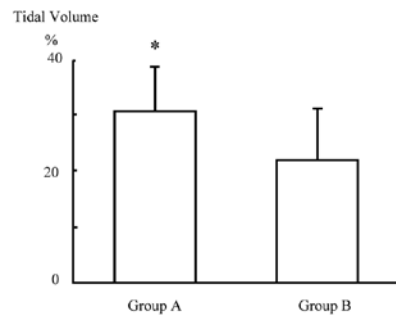


図 6. 一呼吸毎の一回換気量 (Tidal Volume) の呼吸変動係数

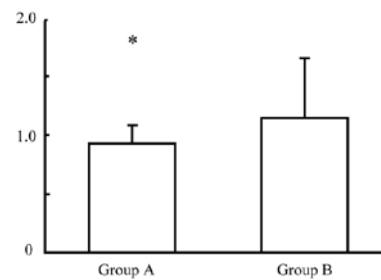


図 7. 覚醒時安静呼吸時系列波形から得られた mutual information 値

4. 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)

1. Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Jacono FJ, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H. Differences in

- Breathing Patterning During Wakefulness in Patients With Mixed Apnea-Dominant vs Obstructive-Dominant Sleep Apnea. Chest 2011; 140:54-61 査読有, DOI: 10.1378/chest.10-1082
2. Yamauchi M, Kimura H, Strohl KP. Mouse models of apnea: strain differences in apnea expression and its pharmacologic and genetic modification. Adv Exp Med Biol 2010; 669:303-307 査読無, DOI: 10.1007/978-1-4419-5692-7_62

[学会発表] (計 9 件)

1. Motoo Yamauchi, Hiroshi Kimura. OSA Phenotype and Breathing Irregularity. Sponsored symposium by Philips Respironics, Worldsleeep 2011, Kyoto, Oct. 19th, 2011
2. Motoo Yamauchi, Masanori Yoshikawa, Yoshinobu Ohnishi, Hiroshi Nakano, Kingman P. Strohl, Hiroshi Kimura. CPAP acceptance and resting breathing irregularity during wakefulness in obstructive sleep apnea. The 12th Sleep and Breathing International Conference, Barcelona, April 8th, 2011
3. Motoo Yamauchi, Shinji Tamaki, Masanori Yoshikawa, Yoshinobu Ohnishi, Hiroshi Nakano, Hiroshi Kimura. CPAP acceptance and resting awake breathing irregularity in obstructive sleep apnea. American Thoracic Society International Conference 2010, New Orleans, May 6th, 2010
4. Motoo Yamauchi, Kingman P. Strohl, Hiroshi Kimura. Should mixed apnea be classified with obstructive sleep apnea? The 11th Sleep and Breathing International Conference, Pittsburgh, Sep. 12th, 2009
5. 山内基雄, 吉川雅則, 牧之段 潔, 福岡篤彦, 藤田幸男, 児山紀子, 玉置伸二, 山本佳史, 友田恒一, 木村 弘. 『肥満低換気症候群は稀少疾患として位置づけるべきか?』-肥満度と呼吸調節機構からみたOSASとの差異-. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012/04/21
6. 山内基雄, 藤田幸男, 吉川雅則, 大西徳信, 中野 博, 木村 弘. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における覚醒時安静呼吸の不規則性とCPAPアクセプタンス 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 松本, 2011/11/04
7. 山内基雄, 木村 弘, OSASの多様性と治療戦略. 第 36 回日本睡眠学会学術集会, 京都, 2011/10/15
8. 山内基雄, 玉置伸二, 吉川雅則, 大西徳信, 中野 博, 木村 弘. CPAP acceptance予測因子としての覚醒時呼吸不規則性の可能性 第 35 回日本睡眠学会学術集会, 名古屋, 2010/07/02
9. 山内基雄, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 大西徳信, 中野 博, 木村 弘. 混合型睡眠時無呼吸は閉塞性睡眠時無呼吸として扱ってよいか? 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010/04/25

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山内 基雄 (YAMAUCHI MOTOO)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号: 30405378

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし