

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591158

研究課題名(和文)呼吸不全、肥満低換気症候群における急性増悪は低酸素化学感受性の低下が関与する

研究課題名(英文)The decreases in hypoxic ventilatory response affect acute exacerbation in patients with respiratory failure and/or obesity hypoventilation syndrome

研究代表者

木村 弘(Kimura, Hiroshi)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：20195374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：健常者、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者、睡眠時無呼吸(SAS)患者に対して、安全なwithdrawal法を用い低酸素換気応答(HVR)を測定した。HVRには被験者間で個人差があり、HVRが正常パターンを示す割合は健常者、COPD、SASの順に多かった。COPDではHVRと増悪に関連を認めず、SASではHVRと睡眠呼吸障害の重症度は関連を認めなかったが、HVRが高いほど睡眠効率は良好であった。動物実験では、C57BL/6Jマウスで3ヶ月齢と12ヶ月齢時にHVRと高炭酸ガス換気応答(HCVR)を測定したが、HVR、HCVRとも12ヶ月齢で低下しており、加齢による化学感受性の低下が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the hypoxic ventilatory response (HVR) in terms of the withdrawal test developed by Dejours in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), sleep apnea syndrome (SAS) and healthy controls. Findings included that there exist the individual differences in HVR for all subjects and HVR was gradually decreased in accordance with the order of healthy control and COPD and SAS. In patients with COPD, an acute exacerbation was not associated with HVR. In patients with SAS, there was no association between severity of sleep disordered breathing and their HVR. On the other hand, there was positive correlation between sleep efficiency and HVR. In addition, animal studies were performed to investigate the effects of aging on HVR and hypercapnic ventilatory response (HCVR). Both HVR and HCVR in C57BL/6J male mice were significantly lower at the age of 12 months than of 3 months, implying aging decreases the chemosensitivity.

研究分野：呼吸生理学

キーワード：換気応答 低酸素 増悪 慢性閉塞性肺疾患 睡眠時無呼吸症候群

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 生体における血液ガスの恒常性は、呼吸調節系における2つのフィードバックシステム、つまり高炭酸ガス換気応答 (HCVR) と低酸素換気応答 (HVR) において調節されている。通常の平地環境下での健常人においては、呼吸調節系は約 90% が HCVR により、約 10% が HVR により制御されている。しかし、HCVR は高炭酸ガス環境下ではその感受性は鈍化しやすい、つまり、順応を起こしやすいため、呼吸器疾患に罹患した病的状況下では HVR の果たす役割は増加する。つまり、低酸素血症や高炭酸ガス血症の病態下では HVR の果たす役割は通常以上に大きくなるが、HVR の測定は低酸素負荷を伴うため容易には施行しえない。Dejours が提唱した withdrawal test (WT 法) は、空気吸入下から数呼吸の 100% 酸素を吸入することにより、高濃度酸素の影響が頸動脈体に作用するものの中枢へはさようしない時間内で生じる換気量減少 (換気抑制) を評価するものである。WT 法では、100% 酸素吸入による一過性の換気量減少を減少率として評価することで、頸動脈体を含む末梢科学受容器の感受性を推定しうる。一回の検査時間は数分ですみ、安全かつ定量的に評価しうる検査法として呼吸生理学的にその意義は確立されている。

## 2. 研究の目的

(1) 「呼吸不全 (準呼吸不全) 患者で、容易 (もしくは進行性) に高炭酸ガス血症をきたす肺泡低換気患者の病態の本態は低酸素化学感受性の低下にある」という仮説を検証するために、健常人、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者、睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者に対して WT 法を用い、HVR を測定した。

(2) 加齢に伴う化学感受性の変化を明らかにすることを二つ目の目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 健常人、COPD 患者、SAS 患者に対して

WT 法を施行し、疾患群で低酸素換気応答 (HVR) を比較検討する。さらに、COPD 患者では、HVR と BMI、%1 秒量 (%FEV<sub>1</sub>)、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub> との関連、および HVR と WT 法施行後 1 年間の急性増悪との関連を検討した。SAS 患者では、HVR と睡眠呼吸障害との関連を検討した。

(2) 加齢に伴う化学感受性の変化を検討するため、C57BL/6J マウス (n=6) を継続飼育し、3 ヶ月齢と 12 ヶ月齢時にプレチスモチャンパーを用いて HVR および HCVR を測定した。室内気安静呼吸を 10 分間モニタしたあと、その後チャンパー内を 8%O<sub>2</sub>+92%N<sub>2</sub> で充満させ 3 分間呼吸をモニタし (HVR)、その後室内気にて 10 分間のインターバルをおいたあと、8%CO<sub>2</sub>+92%O<sub>2</sub> を充満させ 3 分間呼吸をモニタした (HCVR)。換気応答は一呼吸毎の 1 回呼吸時間と一回換気量から計算した分時換気量を用い、室内気から低酸素および高炭酸ガス環境にした場合の分時換気量の増加率として評価した (
$$: (後値 - 前値) / 前値 \times 100 + 100 (\%)$$
)。

## 4. 研究成果

(1) 健常人 (20 名)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 (16 名)、睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者 (11 名) において、WT 法を用い、HVR の測定を施行した。健常人では 40% (8/20)、COPD では 18.8% (3/16)、SAS では 9.1% (1/11) で換気量の抑制が認められ、つまり、低酸素換気応答が正常パターンを示した。

各疾患群でみると、COPD 患者では、患者背景は、年齢 70.9 ± 10.0 歳、BMI 20.1 ± 3.8 kg/m<sup>2</sup>、病期分類では、期がそれぞれ、5、6、5、0 名であった (Table 1-1)。WT 法による換気量の変化率と BMI、%FEV<sub>1</sub>、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub> との関連を検討したが、いずれも関連を認めなかった (Figure 1)。また、COPD 患者 16 名中 6 名で増悪を認め、その内、3 名で入院加療が必要であった。HVR と増悪・入院加療との関連を検討したが、両者とも関連を認め

なかった (Figure 2)。

SAS 患者は、年齢  $57.1 \pm 13.9$  歳、BMI  $29.3 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$ 、AHI  $42.7 \pm 13.7$ 、3%ODI  $34.1 \pm 11.9$  の対象群であった (Table 1-2)。AS では、健常者、COPD 患者に比較し、低酸素応答が失われる傾向を認めていたが、HVR と AHI、3%ODI とは関連を認めなかった。しかし、HVR が高いほど睡眠効率は良好であり ( $p < 0.05$ 、 $r = -0.618$ )、覚醒反応は低い傾向を認めた (Figure 3)。

HVR および HCVR の加齢変化の検討では、継続飼育した C57BL/6J マウス ( $n=6$ ) では、12 ヶ月齢時では 3 ヶ月齢時と比較して HVR ( $284.6 \pm 73.9\%$  vs  $173.4 \pm 48.9\%$ ,  $p < 0.01$ )、HCVR ( $504.4 \pm 163.2\%$  vs  $295.0 \pm 73.9\%$ ,  $p < 0.05$ ) とも有意に低下していた (Figure 4)。したがって C57BL/6J マウスでは加齢により化学感受性が低下することが明らかになった。

Table 1-1 COPD患者背景

性別(男性/女性) ,n	14/2
年齢(歳)	$70.9 \pm 10.0$
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	$20.1 \pm 3.8$
喫煙指数(pack-year)	$67.6 \pm 30.2$
%FEV <sub>1</sub> (%)	$63.3 \pm 22.8$
COPD病期分類(1/2/3/4) ,n	5/6/5/0
%VC (%)	$98.4 \pm 15.9$
%RV (%)	$141.6 \pm 35.6$
%DLco(%)	$41.3 \pm 19.4$
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	$78.4 \pm 10.7$
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	$40.5 \pm 5.8$
CAT*	$11.9 \pm 5.9$

\*: COPD Assessment Test (平均±標準偏差)

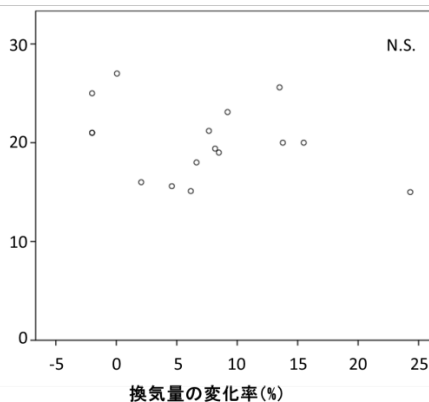
Table 1-2 SAS患者背景

性別(男性/女性) ,n	7/4
年齢(歳)	$57.1 \pm 13.9$
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	$29.3 \pm 4.2$
ESS	$10.2 \pm 5.3$
AHI	$42.7 \pm 13.7$
3%ODI	$34.1 \pm 11.9$
覚醒反応	$33.4 \pm 14.9$
睡眠効率(%)	$74.0 \pm 15.0$
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	$81.0 \pm 10.6$
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	$41.8 \pm 3.3$

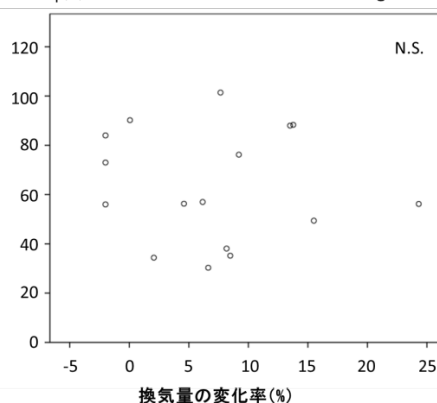
AHI: Apnea Hypopnea Index (平均±標準偏差)  
ESS: Epworth sleepiness scale

Table 1: 患者背景 (COPD, SAS)

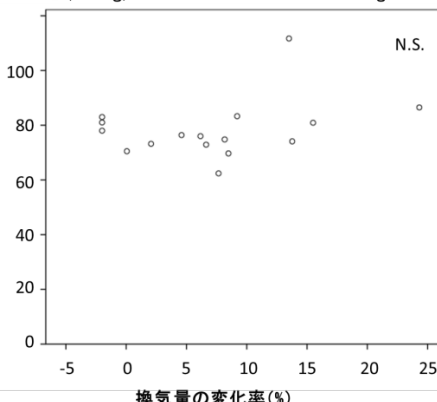
BMI (kg/m<sup>2</sup>) Figure1-1



%FEV<sub>1</sub>(%) Figure1-2



PaO<sub>2</sub> (mmHg) Figure1-3



PaCO<sub>2</sub> (mmHg) Figure1-4

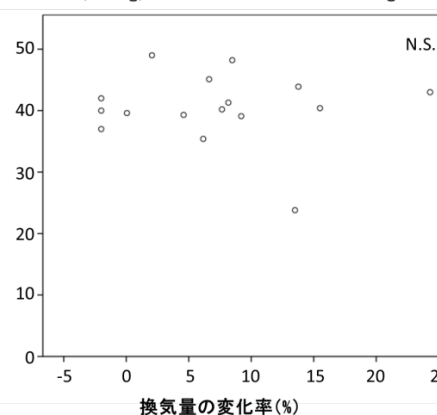


Figure 1: 換気量の変化率と各パラメータとの関係 (COPD 患者)

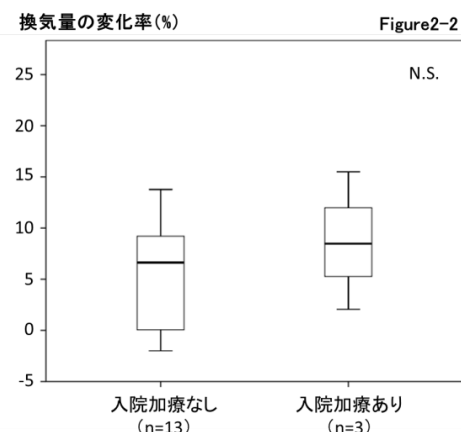
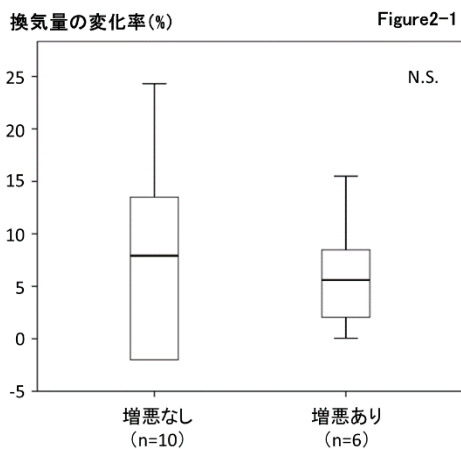


Figure 2 : 換気量の変化率と増悪・入院加療との関係 (COPD 患者)

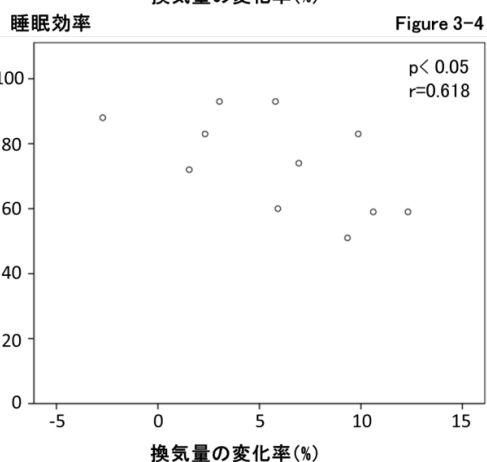
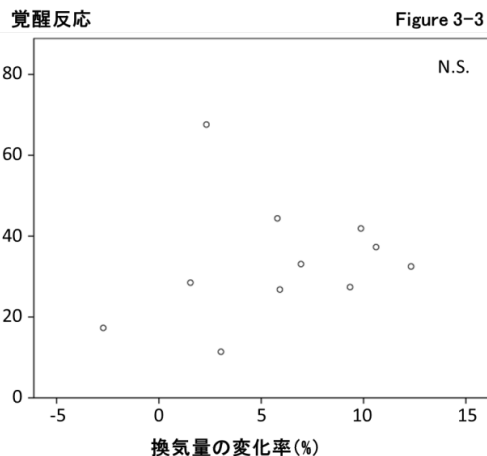
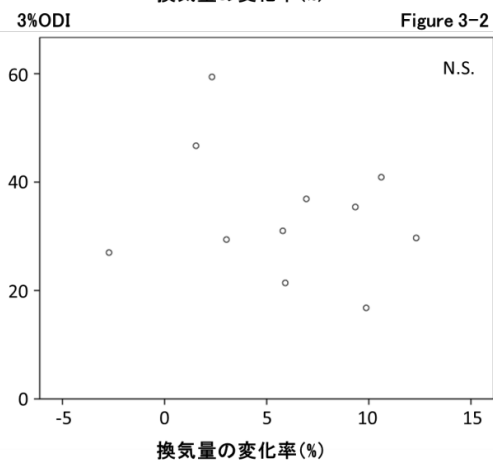
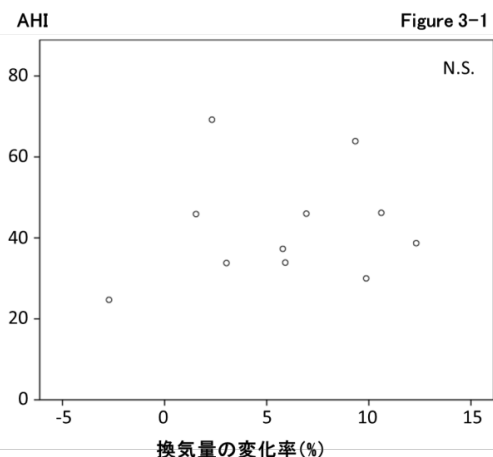


Figure 3 : 換気量の変化率と各パラメータとの関係 (SAS 患者)

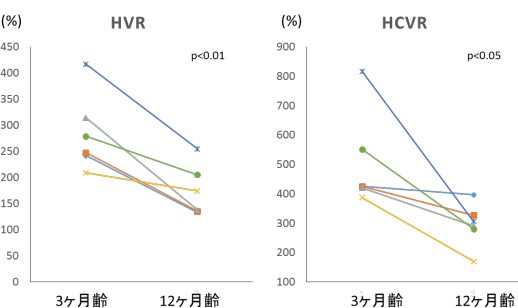


Figure 4 加齢と換気応答

< 引用文献 >

Dejours P. *Physiol Rev* 1962; 42:335-358.

Honda Y et al. *Jpn J Physiol* 1979; 29:781-788.

5 . 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] ( 計 9 件 )

Yoshikawa M, Fujita Y, Yamamoto Y, Yamauchi M, Tomoda K, Koyama N, Kimura H. The Mini Nutritional Assessment Short-form predicts exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2014;19(8) : 1198-203.

Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Kumamoto M, Yoshikawa M, Campanaro CK, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H. Effects of environment light during sleep on autonomic functions of heart rate and breathing. *Sleep Breath.* 2014;18:829-835.

Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Fujita Y, Yamauchi M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Kimura H. Distribution of bone mineral content is associated with body weight and exercise capacity in patients with COPD. *Respiration.* 2014;87:158-164.

Yoshikawa M, Yamauchi M, Fujita Y, Koyama N, Fukuoka A, Tamaki S, Yamamoto Y, Tomoda K, Kimura H. The Impact of Obstructive Sleep Apnea and Nasal CPAP on Circulating Adiponectin Levels. *Lung.* 2014;192:289-295

Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Campanaro CK, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H. Breathing irregularity during wakefulness associates with CPAP acceptance in sleep apnea. *Sleep Breath.* 2013;17:845-852.

山内基雄、木村 弘. 睡眠呼吸障害の呼吸調節,呼吸異常(呼吸パターンを含む)の最近の話題. *睡眠医療.* 2012;9-13.

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.

山内基雄、木村 弘. 睡眠呼吸障害と全身性疾患 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態生理と診断. *総合臨床.* 2011;1647-1651.

山内基雄、吉川雅則、木村 弘. 「呼吸不全を来す難治性呼吸器疾患克服への取り組み」原発性肺胞低換気症候群・肥満低換気症候群. 呼吸と循環. 2011;145-148.

[学会発表](計10件)

Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Fujita Y, Yamauchi M, Koyama N, Kimura H. Determinants of bone mineral density in the lumbar spine instable patients with COPD. *European Respiratory Society Annual Congress. Munchen,* 2014.

Fujita Y, Yamauchi M, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H. The possibility of breathing irregularity as an objective marker for dyspnea in patient with COPD. *American Thoracic Society International Conference. San Diego,* 2014.

Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Kimura H. The proportion of accompanying arousal to apneic event affects systemic blood pressure but not sympathetic nerve activity. *American Thoracic Society International Conference. San Diego,* 2014.

Fujita Y, Yamauchi M, Yoshikawa M, Kimura H. Breathing Irregularity During Wakefulness Associates With Daytime Sleepiness In OSAS. *American Thoracic Society International Conference. Philadelphia,* 2013.

Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Kimura H. The Differences Between Individuals In The Decrease Of Ventilation During The Transition From Wakefulness To Sleep Associates With The Difference In Apnea Hypopnea Indices Between NREM And REM Sleep. *American Thoracic Society International Conference. Philadelphia,* 2013.

藤田幸男、山内基雄、中村篤宏、大屋貴広、熊本牧子、山本佳史、本津茂人、児山紀子、須崎康恵、福岡篤彦、友田恒一、吉川雅則、木村 弘. Withdrawal法を用いた低酸素化学感受性の評価. 第53回日本呼吸器学会学術講演会. *東京国際フォーラム:東京都,* 2013.

Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Kimura H. The Effects Of Light Vs. Dark Environment On Sleep Disordered Breathing In Healthy Subjects. *American Thoracic Society International Conference. San Francisco,* 2012.

木村 弘. 睡眠時無呼吸症候群における最近のトピックス. 第79回日本呼吸器学会近畿地方会・第109回日本結核病学会近畿地方会. *メルパルク京都:京都府,* 2012.

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. *神戸コンベンションセンター:兵庫県,* 2012.

Yamauchi M, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Strohl K.P, Kimura H. CPAP acceptance and resting breathing irregularity during wakefulness in obstructive sleep apnea. The 12th Sleep and Breathing International Conference. Barcelona, 2011.

〔図書〕(計2件)

山内基雄、木村 弘. 睡眠時無呼吸症候群(SAS). 日本肥満学会編 生活習慣病改善指導士ハンドブック. 大阪:株式会社 コネクト. 2013;108-111.

吉川雅則、木村 弘. 呼吸不全と慢性閉塞性肺疾患(COPD). 大熊利忠、金谷節子編. 東京:羊土社. 2011;335-339.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

木村 弘 (Kimura Hiroshi)  
奈良県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 20195374

### (2) 研究分担者

吉川 雅則 (Yoshikawa Masanori)  
奈良県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 80271203

濱田 薫 (Hamada Kaoru)  
奈良県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 80228535

山内 基雄 (Yamauchi Motoo)  
奈良県立医科大学・医学部・学内講師  
研究者番号: 30405378

藤田 幸男 (Fujita Yukio)  
奈良県立医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 60571023

### (2) 連携研究者

福岡 篤彦 (Fukuoka Atsuhiko)  
奈良県立医科大学・医学部・博士研究員  
研究者番号: 10336852