

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462679

研究課題名(和文)レム関連睡眠時無呼吸の病態解明と治療応用

研究課題名(英文)Clinical condition and treatment of REM-related sleep apnea

研究代表者

北村 拓朗 (KITAMURA, Takuro)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60341509

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)：レム関連睡眠時無呼吸とは閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)患者全体の10-36%と高頻度に認められるサブタイプのひとつで、呼吸障害がレム睡眠期に集中して生じる病態である。本研究の結果、(1)レム期の睡眠呼吸障害は覚醒水準、注意力の持続性や自覚的な眠気を与える影響が少なく自覚されにくい病態であること(2)レム関連睡眠時無呼吸の発現には体位依存性が負の影響を及ぼしていること(3)上気道の解剖学的要因との関連性が認められないことなど、ノンレム期の呼吸障害とは異なる病態があることが明らかとなった。レム関連睡眠時無呼吸は睡眠後半に生じやすく、自覚症状が乏しいため疾患特異的な診療アルゴリズムの作成が望まれる。

研究成果の概要(英文)：REM-related sleep apnea is one of the subtypes of the OSA found frequently. Our result suggests that, compared to non REM-related sleep apnea, REM-related sleep apnea has low impact on the vigilance and sustainability of attention. Posture dependence had a negative influence on the expression of REM-related sleep apnea. Furthermore, expression of R had little effect from the anatomical factor of the upper airway. When considered in conjunction with that of REM sleep duration increases in the sleep latter half, REM-related sleep apnea patients tend to lack of subjective symptoms. However, recent studies proved that obstructive events during REM sleep highly associate with cardiovascular and metabolic outcomes independently of obstructive events during NREM sleep. It is important to establish a specific strategy that allows early detection and treatment for REM-related sleep apnea.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：睡眠時無呼吸症候群 睡眠呼吸障害 レム関連睡眠時無呼吸 閉塞性睡眠時無呼吸

1. 研究開始当初の背景

レム関連睡眠時無呼吸とは閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 患者全体の 10-36% と高頻度に認められるサブタイプのひとつで、呼吸障害がレム睡眠中に集中して生じる病態である。レム睡眠中は「自律神経系の嵐」と呼ばれる自律神経機能の不規則な変化が生じ、脈拍・呼吸・血圧は不安定な状態となり、また上気道筋群の活動性が低下するため、上気道が虚脱しやすくなる。そのため閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) 患者ではレム期に呼吸障害の頻度が増加し、無呼吸時間の延長や酸素飽和度低下の増大が見られることが知られている (Findley et al. Chest 1985)。OSAS は(1)上気道の狭小化 (口蓋扁桃肥大、下顎後退、鼻閉、肥満、仰臥位での舌根後退など)、(2)上気道神経筋活動の低下、(3)呼吸調節の不安定性など、いくつかの要因の相互作用によって生じるが、中でも上気道神経筋活動の低下と呼吸調節の不安定性はレム睡眠中に顕著となることから、OSAS の病態形成にレム睡眠の与える影響は大きい。

レム関連睡眠時無呼吸の特徴として、女性や若年者、呼吸障害の軽症例に多いとの報告があるものの、その詳細な病態生理学的な特徴については不明な点が多く、上気道閉塞様式にレム関連睡眠時無呼吸に特徴的なものがあるのかなど、そのメカニズムについても明らかとなっていない。

レム期に生じる無呼吸はノンレム期よりも重度になる傾向があることから、レム関連睡眠時無呼吸は心血管イベントの発症と強い関連性を持つ可能性がある。またレム睡眠には記憶を固定させる働きがあることから、レム関連睡眠時無呼吸は高次認知機能や精神運動機能を低下させ、眠気の要因にもなりうることも考えられるが、レム睡眠関連睡眠時無呼吸の臨床的意義について十

分なエビデンスはまだない。さらにレム関連睡眠時無呼吸が将来的にノンレム期にも呼吸障害が生じる OSAS に進展するのか、それともレム依存性のない OSAS とは独立した病態なのかについても不明である (Mokhlesi and Punjabi. Sleep 2012)。

2. 研究の目的

レム関連睡眠時無呼吸患者に焦点を当て、レム関連睡眠時無呼吸の病態生理学的特徴や臨床的な重要性など未だ解明されていない点を明らかとし、レム関連性の病態に沿った診療アルゴリズムを作成することが目的である。

3. 研究の方法

(1) レム関連睡眠時無呼吸と睡眠体位との関連についての検討

無呼吸低呼吸指数 5 以上にて閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断された成人患者 505 名のうち、ノンレム期の仰臥位、側臥位、レム期の仰臥位、側臥位の全ての条件で 10 分以上の睡眠が記録された 214 名を対象とし、以下の研究を行った。

RPI に関連する因子の特定

レム関連性の程度を表す指標として、レム優位性指数 (REM predominant index: RPI) を算出した。RPI は、次の計算式で表される。“ $RPI = \log(\text{REM AHI} + 0.5) - \log(\text{NREM AHI} + 0.5)$ ” RPI を従属変数とした重回帰分析を行った。独立変数には、年齢、性別、肥満度、AHI、仰臥位優位性指数 (SPI) などを用いた。

レム関連性と体位依存性の相互作用についての検討

各条件での AHI を算出し、仰臥位、側臥位における呼吸障害のレム関連性の有無によって対象を次の 4 群に分類し、群間比較を行った。仰臥位、側臥位ともにレム関連性が認められる群 (SLR 群)、b 仰臥位でのみレム関連

性が認められる群(SR 群)、c 側臥位でのみレム関連性が認められる群(LR 群)、d 仰臥位、側臥位ともにレム関連性の認められない群(NR 群)。

(2) レム関連睡眠時無呼吸が覚醒度に与える影響についての検討

睡眠ポリグラフ検査 (PSG) および PVT を施行した成人患者のうち、PSG 記録上、REM 期が 30 分以上認められた 167 名(男性 137 名、女性 30 名)を対象とした。PVT 測定には AMI 社製 PVT-192 モニターを用い、ランダムに光るモニターに対する単純反応時間を連続 10 分計測した。PVT のパラメータとして平均反応時間 (meanRT)、反応に 500ms 以上かかった回数 (Lapses)、時間経過による反応遅延の傾き (RRT Slope) を用い、レム期 AHI およびノンレム期 AHI が PVT のパラメータおよび主観的眠気 (ESS) に与える影響について重回帰分析を用いて比較検討した。

(3) レム関連睡眠時無呼吸発現に影響する因子のうち、上気道の解剖学的要因についての検討を行った。ノンレム期の仰臥位、側臥位、レム期の仰臥位、側臥位の全ての条件で 10 分以上の睡眠が記録された OSAS 患者 214 名を対象とし、レム優位性指数 (REM predominant index: $RPI = \log(\text{REM AHI} + 0.5) - \log(\text{NREM AHI} + 0.5)$) を算出し、RPI と顔面側面レントゲン (セファログラム) の各パラメータおよび鼻腔通気度との関連について重回帰分析を用いて比較検討した。セファログラムは座位にて頭位をフランクフルト平面を水平にして撮影を行い、Winceph ソフトウェアを用いて解析した。計測項目には以下を用いた。

SN: 頭蓋底長

SNA: 上顎突出度

SNB: 下顎突出度

ANB: 上下顎突出度の差 (下顎後退度)

PNS-P: 軟口蓋長

MP-H: 下顎平面(MP)からの舌骨間距離

IAS, inferior airway space: 下顎角(Go)部の上気道幅径

Fx, facial axis: N-Ba と Pt-Gn がなす角度 (顔面軸)

4. 研究成果

(1)

ステップワイズ法での RPI の予測式は以下の如くであった。

$$RPI = 0.541 - 0.008 * AHI - 0.319 * SPI$$

($R^2 = 0.146$, $p < 0.001$)

この結果より、レム関連睡眠時無呼吸の出現に体位依存性が負の影響を及ぼしていることが明らかとなった。

a レム関連睡眠時無呼吸の出現は体位による影響を受け、出現しやすい体位は症例によって異なる。b 仰臥位のレム関連性が OSAS の重症度に関連していることから、レム関連性の評価は仰臥位のみで行った方が良い可能性がある。c SLR 群では女性の占める割合が高く、体位依存性が少ないことが関与していることが明らかとなった。

(2) 対象の平均年齢は 51.3 ± 13.3 歳、平均 BMI は $26.3 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$ 、平均 AHI は $20.5 \pm 21.4/\text{hr}$ であった。年齢、性別、BMI にて調整した重回帰分析の結果、ノンレム期 AHI には Lapses、RRT Slope との有意味な相関が認められたがレム期 AHI には相関は認められなかった。また meanRT、ESS についてはノンレム期 AHI、レム期 AHI ともに有意味な相関は認められなかった。

(3) RPI と顔面側面レントゲン (セファログラム) の各パラメータおよび鼻腔通気度との関

連について重回帰分析を用いて比較検討した。との間に明らかな相関性は認められなかった。

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5件)

北村拓朗、宮崎総一郎、加根村隆、大川匡子、レム関連睡眠時無呼吸に対する体位の影響、第38回日本睡眠学会、2013年6月28-30日、秋田キャッスルホテル(秋田県、秋田市)

北村拓朗、宮崎総一郎、鈴木秀明、レム関連睡眠時無呼吸に影響する因子の検討、第26回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会、2013年9月12日、ANAクラウンプラザホテルグランコート名古屋(愛知県、名古屋市)

北村拓朗、宮崎総一郎、竹内頌子、鈴木秀明、レムおよびノンレム期の睡眠呼吸障害が日中の覚醒度に与える影響の違いについて、第27回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会、2014年9月11日、ホテルライフオーソ札幌(北海道、札幌市)

Takuro Kitamura、Soichiro Miyazaki、Clinical implication of REM related sleep apnea、10th Sleep Respiration Forum、2015年3月21日、Ansan (Korea)

北村拓朗、宮崎総一郎、鈴木秀明、レム関連睡眠時無呼吸が覚醒度に与える影響について、第40回日本睡眠学会、2015年7月2-3日、栃木県総合文化センター(栃木

県、宇都宮市)

[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:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 拓朗 (KITAMURA Takuro)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 60341509

(2) 研究分担者

宮崎 総一郎 (MIYAZAKI Soichiro)

滋賀医科大学・医学部・特任教授

研究者番号: 20200157