

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26507011

研究課題名(和文) 睡眠呼吸障害の病態分析と個別化治療の構築を目指して

研究課題名(英文) Pathophysiological analysis of sleep-disordered breathing toward building the individualized treatment.

研究代表者

中山 秀章 (Hideaki, Nakayama)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30444144

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)：睡眠時無呼吸の要因である咽頭等の上気道のつぶれやすさ、呼吸の乱れやすさ、目の覚めやすさを評価するための検査法の確立、それに伴う病態分析を試みた。肥満の強い場合には、上気道の狭さの影響が強く、非肥満患者において、他の因子と上気道を開かせる筋の影響を評価する重要性があると考えられた。本アプローチのみでは時間と人手のかかる検査であり、より簡便、臨床的に使える方法の開発が求められる。

研究成果の概要(英文)： Sleep-disordered breathing (SDB) is the multifactorial disorder including upper airway collapsibility, breathing instability and arousability. We tried to establish the way to evaluate these factors and to classify pathophysiological traits. In obese patients with SDB, anatomical upper airway narrowing is the most important factor. Therefore, in non-obese patients, it is more efficient to evaluate functional upper airway collapsibility in addition to breathing instability and arousability. Actually, because this method is time-spending and effort-dependent, we need to develop the simpler and more reliable way on the clinical base.

研究分野：睡眠呼吸障害

キーワード：睡眠呼吸障害 呼吸調節 覚醒閾値

1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠呼吸障害(SDB)の多病態因子から生じると考えられている。最も重要な病態因子は、上気道の虚脱しやすさであるが、肥満、骨格的要因による解剖学的要素と、代償性、反射性の上気道開大筋反応とからなる。また、気道内腔陰圧を生じる呼吸出力の程度(呼吸調節)と、覚醒しやすさが関与すると考えられている。

覚醒には、自然と目が覚めるもの(自然覚醒)の他、音や呼吸努力などの外的・内的刺激により生じることが知られている。以前は、SDBでは、睡眠により上気道の虚脱が起こり、無呼吸や低呼吸などの呼吸イベントを生じ、その後、防御的に覚醒が起こると、上気道が開大し、呼吸が再開する。そして再び入眠すると、同様のプロセスを繰り返すと考えられていた。しかし、近年、呼吸再開においては、必ずしも覚醒を伴っていない呼吸イベントもあることがわかってきている。他方、覚醒があると、覚醒がない場合の呼吸イベントに比べ、その後の換気反応が大きくなり、動脈血の炭酸ガス分圧の低下をより生じ、結果、次の呼吸の不安定さに繋がやすくなる。

したがって SDB の発生には、上気道の虚脱性、呼吸の安定性、覚醒のしやすさが関与し、SDBはこの3つの要素の程度と相互作用により発現してくるものとして捉えられ、理論的には SDB を中枢性から閉塞性まで説明できると考えられた。

2. 研究の目的

(1) 呼吸イベントにおける上気道の虚脱性、呼吸の不安定性、覚醒しやすさを評価する検査方法を確立する。

(2) 上記の関係より SDB の類型化を試み、患者それぞれで、主因を同定し、有効な治療法の可能性について検討する。

(3) 臨床的検査である睡眠ポリグラフ(PSG)から各病態因子の推定ができるか検討する

3. 研究の方法

(1) マニュアルタイトレーション時における治療圧降下上昇(DDDU)法による評価法の確立

前述のように上気道の虚脱性、呼吸調節の不安定性、覚醒のしやすさの各要素の評価法を、確立する。理論上、SDBにおいては、至適CPAP圧(治療CPAP圧)により上気道が開存し、呼吸は安定する。治療圧より数 cmH₂O ずつ下げるトライアルを複数回行う。各トライアルで、上気道が虚脱することで、一過性に換気は減少することになる。しかし、この低換気により炭酸ガスの貯留を呈し、代償性に呼吸出力を増加させ、換気の不足分を補うようになる。覚醒が生じない限り、呼吸が増大し、上気道も代償性に開大し、呼吸が安定する。数分後、再び治療 CPAP 圧にもどすと、呼吸出力が増加している分、一過性に換気の増大がみられることになる。これらの圧変化および換気量の変化を評価することで、呼吸調節の不安定性を示す loop-gain、上気道の反応性を評価することが可能である。さらに途中で覚醒が生じる場合には、覚醒閾値の推定される。さらにCPAP 圧(Nasal Pressure)と換気量の関係よりCPAP なしの状態での換気量が推定され、解剖学的上気道の虚脱性の評価ができる。これらの妥当性、再現性を確認し、影響因子も検討しながら、検査手法の技術の確立を目指す。

(2) DDDU 法による病態因子を評価する症例の蓄積□し、□3つの要素の程度、相互作用による SDB の発生を類型化、分類を試みる。

(3) PSGデータより病態因子解析のアプローチ

PSGから類似情報を得られる可能性を検討するため、合併症を有しない患者に対し、呼吸イベントのタイプ(上気道虚脱性の指標)、持続時間、最低酸素飽和度(呼吸調節の指標)、AHI、イベント中の覚醒頻度(覚醒やすさの指標)を因子として、クラスター分析を行う。

4. 研究成果

(1) のべ 27 例の閉塞性睡眠時無呼吸患者(すべて男性、平均年齢 51.6 歳、BMI 28.1kg/m²、無呼吸低呼吸指数(AHI)49.6/h)に対してトライアルを行った。

(2) 複数回のトライアルが行えた症例は、18 例(67%)で、平均 10(3-22)回であった。

(3) BMI 30kg/m²以上は 6 名おり、呼吸安定する CPAP 圧 11(8-13)cmH₂O で、4 例において 4cmH₂O 程度の圧降下にて 80%に覚醒を伴い、上気道の虚脱性が大きく影響すると考えられた。

(4) BMI 30kg/m²未満では、呼吸安定する CPAP 圧 10(7-13)cmH₂O で、軽度の圧降下にて覚醒しやすいもの 2 例(17%)、最低圧の 4cmH₂O まで圧を下げたもの 4 例(34%)(上気道開大筋反応性あり)であった。

(5) 現状においては、類似性に基づく分類に必要な十分な症例数が得られておらず、今後のさらなる検討が必要である。

(6) 他方、PSG データ 210 例のクラスター分析では、明らかに PSG 上、タイプの違う 3 群に分類された。I 群: 重症、無呼吸優位、高度低酸素タイプ、II 群: 無呼吸優位、持続時間延長タイプ、III 群: 低呼吸優位、中枢

性イベント有タイプであった。I 群は、平均 BMI 32.5kg/m² と肥満であり、II 群は、23.8kg/m² と肥満のない群であった。

(7) I 群は、いわゆる典型的肥満、重症 SAS 群であり、解剖学的に生じやすい一群と考え、II 群は、肥満はないが、上気道の虚脱しく、上気道開大筋の代償が乏しい一群であり、上気道の虚脱性が主体であると考えられた。

(8) III 群は、上気道の虚脱性が主体でない病態であると考えられ、呼吸の不安定さや覚醒しやすさなどの病態を含む症例がいる可能性が高く、この一群を対象としてアプローチをすることを検討していきたい。

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 1 件)

Nakayama H. Breathing Irregularity is independently associated with the severity of obstructive sleep apnea in patients with multiple system atrophy. Journal of Clinical Sleep Medicine 2018 in press 査読有 <http://jcsleep.aasm.org>

[学会発表](計 9 件)

Nakayama H, Setoguchi Y et al. Three distinct subgroups of male obstructive sleep apnoea patients by cluster analysis based on polysomnographic variables. 第 23 回欧州睡眠学会、2016 年 9 月 15 日、ポローニャ(イタリア)

中山秀章、睡眠時の呼吸調節 Overview、第 56 回日本呼吸器学会、2016 年 4 月 9 日、京都

Nakayama H, Setoguchi Y et al. Are respiratory events and/or arousals during

each sleep stage different by upper airway collapsibility?、第 56 回日本呼吸器学会、2016 年 4 月 9 日、京都

Nakayama H, Setoguchi Y et al. Are respiratory events and/or arousals during each sleep stage different by upper airway collapsibility?、第 25 回欧州呼吸器学会、2015 年 9 月 28 日、アムステルダム (オランダ)

中山秀章、呼吸調節の観点から考える閉塞性睡眠時無呼吸の治療の可能性、第 40 回睡眠学会、2015 年 7 月 3 日、宇都宮

中山秀章、瀬戸口靖弘他 睡眠ステージは呼吸イベントにおける覚醒の起こしやすさに影響するか?、第 55 回日本呼吸器学会、2015 年 4 月 18 日、東京

中山秀章、睡眠呼吸障害の病態分析とそれに基づく個別化医療の可能性、第 24 回呼吸ケア・リハビリテーション学会、2014 年 10 月 25 日、奈良

Nakayama H, Setoguchi Y et al. Does sleep stages affect the occurrence of respiratory events with arousals?、第 22 回欧州睡眠学会、2014 年 9 月 18 日、タリン (エストニア)

中山秀章、瀬戸口靖弘他 閉塞性呼吸イベントと覚醒の関連についての検討、第 39 回睡眠学会、2014 年 7 月 3 日、徳島

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中山 秀章 (Hideaki Nakayama)
東京医科大学・医学部・准教授
研究者番号 : 30444144

(2)研究分担者

瀬戸口 靖弘 (Yasuhiro Setoguchi)
東京医科大学・医学部・兼任助教
研究者番号 : 90206649