

- 5) McKenna RJ, Brenner M, Fischel RJ, et al.: Should lung volume reduction surgery unilateral or bilateral? J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 1331-1339.
- 6) The national emphysema treatment trial group: Rationale and design of the national emphysema treatment trial (NETT): A prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 518-528.
- 7) Yoshinaga, Y., Iwasaki, A. Kawahara, K. and Shirakusa, T.: Lung Volume Reduction Surgery Results in Pulmonary Emphysema. Japanese J. Thoracic Cardiovascular Surgery 47: 445-451. 1999.
- 8) Takayuki Shirakusa, Iwasaki Akinori, Minoru Yoshida, and Hideo Toyoshima: Rehabilitation of the Patient with Respiratory Disease; Experiences with Surgery for Chronic Lung Disease in Japan; USA, 1999; 529-533.
- 9) 岩崎昭憲・吉永康照・川原克信・白田高歩・吉田稔: Volume reduction surgery——長期成績はどこまで期待できるか——; 内科 (84). 926-929, 1999
- 10) Miyamoto K, Aida A, Nishimura M, et al.: Gender effect on prognosis of patients receiving long-term home oxygen therapy. Am Respir crit care Med 1995; 152: 972-976.

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) における組織低酸素の決定因子

西村 正治^{1)*} 古谷 純吾¹⁾ 辻野 一三¹⁾ 澁谷 英二¹⁾
齋藤 拓志¹⁾ 宮本 顕二²⁾ 川上 義和¹⁾

はじめに

組織低酸素は組織レベルにおける酸素供給の相対的低下と定義され、動脈血酸素含量、組織血液量、ヘモグロビン解離曲線、組織代謝などによって決定される¹⁾。近年ATPの最終異化産物である尿酸の尿中排泄量が夜間睡眠中の組織低酸素の指標となる可能性が報告されているが²⁻⁵⁾、我々は以前より睡眠時無呼吸症候群 (SAS) における組織低酸素の評価と意義に注目し、睡眠前後の尿中尿酸排泄量を反映する尿中尿酸クレアチニン比 ($\Delta\text{UA}/\text{Cr}$) が睡眠時無呼吸による組織低酸素の指標となることを次の2点より確認し報告してきた。1) この指標で組織低酸素ありと判定された患者では夜間睡眠時の血中アデノシン濃度も有意に高い。2) nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) 治療により $\Delta\text{UA}/\text{Cr}$ も血中アデノシン濃度も組織低酸素あり群においてのみ低下し、加えて組織低酸素なし群との有意差が消失する。すなわち、これらの指標は共に組織低酸素に伴うATP異化を反映している。しかし $\Delta\text{UA}/\text{Cr}$ で評価した組織低酸素は無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index: AHI) や動脈血酸素飽和度 (SaO_2) の低下の程度とは関連がなく、その発現は組織の酸素需要または供給に関係する他の因子によって規定されている可能性がある⁶⁻⁸⁾。

そこで本研究では、SASに伴う組織低酸素が、無呼吸に対する循環応答の個体差によって生じるとの仮説をたて、組織低酸素の有無と心拍変動 (heart rate variability: HRV) との関連について検討した。

対象と方法

対象は当科に入院した夜間睡眠時 SaO_2 最低値が80%以下の閉塞型SAS患者28名 (男性26名、女性2名) である。年齢は 50.6 ± 11.7 (SD) 歳で、apnea hypopnea index (AHI) は 49.8 ± 21.4 (SD) である。いずれの対象も高尿酸血症を有する者や尿酸代謝に影響を与える可能性のある薬剤 (痛風治療薬、テオフィリン製剤、利尿剤など) を投与されている者は除外した。

(1) 組織低酸素の評価

尿中尿酸排泄量の評価には尿中尿酸クレアチニン比 $\Delta\text{UA}/\text{Cr}$ を用いた。これは尿中尿酸クレアチニン比の睡眠前後での増加率に相当し、
$$\Delta\text{UA}/\text{Cr} = \{(\text{UA}/\text{CrAM}) / (\text{UA}/\text{CrPM}) - 1\} \times 100 (\%)$$
 で表される。ここでUAは尿中尿酸濃度、Crは尿中クレアチニン濃度を表し、UA/CrAMは朝起床時、UA/CrPMは就寝時のデータである。測定日は日中侵襲的検査や運動負荷検査などのない日を選び、夜8~9時に完全排尿させ、その尿に1N-NaOHを50:1の割合で混和し、0℃で朝まで保管した。起床後も直ちに採尿し、入眠前と同様の処置をした。尿中尿酸の測定はウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法により、また尿中クレアチニンの測定はクレアチナーゼ・ペルオキシダーゼ法により行った。以上の測定を3夜にわたって行い、その平均値を各被験者の代表値とした。またその内1夜でポリソムノグラフィーを施行した。

(2) 24時間ホルター心電図による心拍変動の評価

ポリソムノグラフィーと同時に24時間ホルター心電図を施行した。心拍変動 (HRV) は以下の3指標をコンピュータ解析で求めた。

- ①SDNN (standard deviation of all NN intervals)
- ②r-MSSD (the square root of the mean of the sum of the square of differences between adjacent

1) 北海道大学医学部第一内科

2) 北海道大学医療技術短期大学部

* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

NN intervals) ③SDANN (standard deviation of the averages of NN intervals in 5-minute segments of the entire recording)。①SDNNは24時間の洞調律下のNN間隔(RR間隔)の標準偏差で、心拍の変動全体の指標である。交感神経による調節や副交感神経を介する呼吸性変動など様々な影響による変動を反映する。②r-MSSDは隣り合ったNN間隔の差の自乗の平均値の平方根で、主に速い心拍の変動の指標である。呼吸性変動の評価に適している。③SDANNは連続する5分毎のセグメントのNN間隔の平均値の24時間の標準偏差で、呼吸性変動の影響は通常受けず、交感神経による比較的遅い心拍の調節を主に反映する。解析は24時間全体のデータの他、日中のみ(7-21時)および夜間のみ(0-5時)の時間帯についてそれぞれの指標を求め、組織低酸素との関係を検討した。いずれも結果はmean ± SEで表した。2群間の比較には、対応のないt検定を用いた。各指標間の相関係数はPearsonの相関係数を求めた。いずれも $p < 0.05$ を有意とした。

結果

28名のSAS患者中、10名が $\Delta UA/Cr$ が0以上で組織低酸素ありと判定された。組織低酸素あり群となし群とではBMI、AHI、 SaO_2 の低下の程度、および合併症の有病率に有意な差はないが、年齢は前者で有意に高かった(59.6 ± 8.2歳 vs 45.7 ± 10.9歳、 $P < 0.01$) (表1)。

心拍変動解析では24時間全体の比較ではSDNN、r-MSSD、SDANNいずれの指標でも組織低酸素あり群でなし群より低かった(図1、2、3)。しかし日中の比較では全ての指標で差は消失し、一方夜間では呼吸性心拍数変動を反映するSDNNとr-MSSDの2指標が組織低酸素ありの群でなし群よりも有意に低かった(図1、2、3)。なおSDNN、r-MSSD、SDANNは24時間、日中のみ、夜間のみ、いずれでも年齢との間に有意な相関はなかった。

考案、結論

本報告ではSAS症例には同程度の無呼吸や低酸素血症を呈しながらも組織低酸素を伴う症例と伴わない症例が存在し、さらに前者は後者よりも高齢であること、さらにホルター心電図で評価した心拍変動が小さいことを示した。一般にSASの重症度はAHIや SaO_2 などで評価されるが、本研究は組織低酸素の評価が従来の方法では評価できないSASの一面を反映する新しい手段となる可能性を示唆するものである。

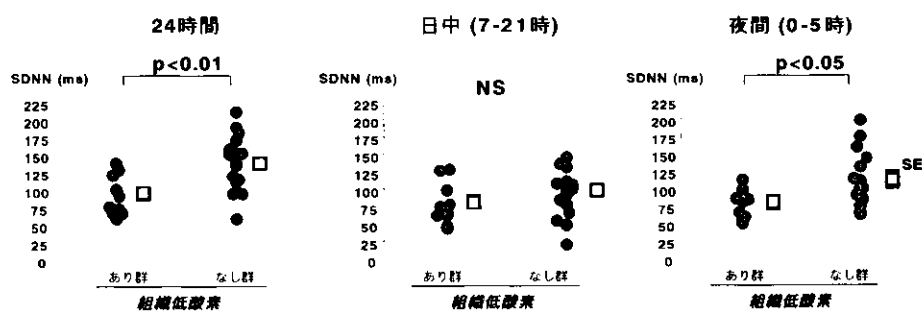
SASにおける心拍変動については過去に数編の報告がある¹⁻³⁾。中でもFredericらはSAS症例では特に夜間でSDNNやr-MSSDが対象群よりも上昇していることを示した³⁾。一般に無呼吸終了時には心拍数の増加を伴うことが多いが、両指標の上昇はこの無呼吸に伴う心拍変動の繰り返しを一部反映したものと考えられる。今回我々の検討では、組織低酸素あり群の夜間のSDNN、r-MSSDはいずれも同なし群よりも低値だった。これは無呼吸に伴う心拍数の上昇が酸素運搬を増やす代償的役割を持ち、その代償能の不十分な症例では組織低酸素の状態になったと推測することも可能である。呼吸に伴う心拍変動を反映しないSDANNが組織低酸素の有無と関連しなかった結果もこの推測に矛盾しない。しかし今回の結果はあくまでも関連を証明したにすぎず、組織低酸素と心拍変動の因果関係についてはさらに今後の検討が必要である。

本研究では同様のAHIや SaO_2 でも高齢であればより容易に組織低酸素の状況が生じることが示された。その機序としては今回対象とした症例では年齢と心拍変動との間には関係はないことから、少なくとも心拍変動以外の要因によって組織低酸素が発現したと考えるべきである。例えば高齢者では低酸素負荷に対する組織レベルの代償能が低く、同じ程度の低酸素負荷でもATPの最終代謝産物である尿酸の産生が若年者より容易に増加すると考え

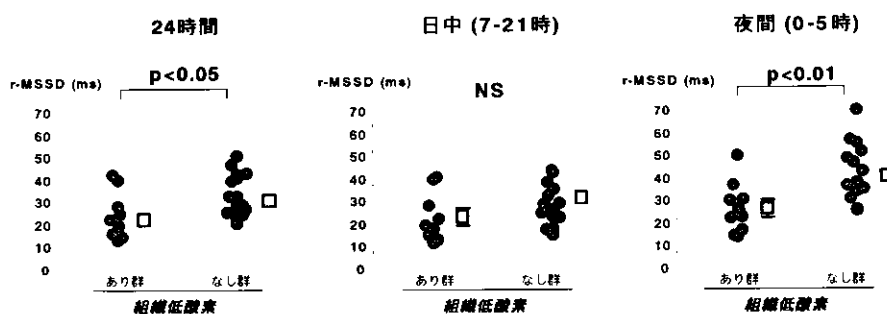
(表1) 組織低酸素あり群となし群の比較

| 組織低酸素 | あり群 | なし群 | |
|-----------------------------|------------|------------|------------|
| n | 10 | 18 | |
| 年齢(歳) | 59.6 ± 2.6 | 45.7 ± 2.6 | $p < 0.01$ |
| BMI (kg/m ²) | 27.1 ± 1.3 | 29.7 ± 1.2 | NS |
| AHI | 44.9 ± 4.3 | 52.6 ± 6.0 | NS |
| SaO_2 mean (%) | 89.7 ± 0.7 | 87.1 ± 2.3 | NS |
| Time ($SaO_2 < 90\%$) (%) | 30.6 ± 7.0 | 44.1 ± 7.7 | NS |

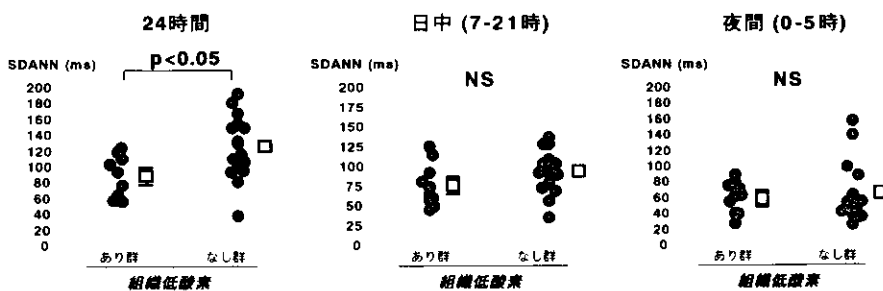
mean ± SE



(図1) 組織低酸素あり群となし群のSDNNの比較



(図2) 組織低酸素あり群となし群のr-MSSDの比較



(図3) 組織低酸素あり群となし群のSDANNの比較

ることもできる。しかし心拍変動と同様、年齢と組織低酸素との因果関係についても結論を得るには更に検討が必要である。

最後に、近年心拍変動が自律神経機能を反映する指標であることが繰り返し報告されている¹³⁾。今回用いたパラメータではSDNNは自律神経全体、r-MSSDは主に副交感神経、SDANNは主に交感神経による心拍の調節・変動を反映するとされている。この観点から今回の結果をみると夜間睡眠時の組織低酸素は副交感神経機能の低下(SDNNとr-MSSDが低下し、SDANNの低下がない)と関連すると考えることができる。副交感神経機能の低下

が心拍変動の低下を介して組織低酸素をもたらすか、あるいは逆に組織低酸素が副交感神経の機能を障害するのか、今の時点で結論は得られないが我々は組織低酸素と自律神経との関連も今後の大きなテーマと考えている。

以上、本研究ではSAS症例における組織低酸素が年齢および心拍変動と関連することを初めて示した。しかしそれらがどのような機序で関連しているか、また実際にもたらされた組織低酸素が臨床的にどのような意義を持つのかは未だ不明である。今後は組織低酸素の評価の臨床的な位置づけと有用性がよりあきらかとなることが期待される。

参考文献

- 1) Collaborate Group on Intracellular Monitoring. Intracellular monitoring of experimental respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138 : 484-487
- 2) Hasday JD, and Grum, CD. Nocturnal increase of urinary uric acid : creatinine ration. *Am Rev Respir Dis*, 1987, 135 : 534-538
- 3) McKeon JL, Saunders NA, Murree-Allen K, Olson LG, Gyulay S, Dickerson J, Houghton A, Wlodarczyk J, and Hensley ML. Urinary uric acid : creatinine ratio, serum erythropoietin, and blood 2,3-diphosphoglycerate in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 142 : 8-13
- 4) Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, Ruga V, Donner CF. Overnight urinary uric acid : creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148 : 173-8
- 5) Hamid Sahebajami. Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive air way pressure. *Chest*, 1998, 113 : 1604-08
- 6) 西村正治、齊藤拓志、信濃秀樹、牧田比呂仁、辻野一三、澁谷英二、宮本顕二、川上義和. 睡眠時無呼吸症候群における組織低酸素の評価. 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班平成8年度報告書, 1997, pp44-7
- 7) 西村正治、齊藤拓志、澁谷英二、牧田比呂仁、宮本顕二、川上義和. 睡眠時無呼吸症候群における組織低酸素の評価 (第二報). 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班平成9年度報告書, 1998, pp99-102
- 8) 西村正治、澁谷英二、齊藤拓志、古谷純吾、辻野一三、宮本顕二、川上義和. 睡眠時無呼吸症候群における組織低酸素の評価 (第三報). 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班平成10年度報告書, 1999, pp 101-104
- 9) Torsten Bauer, Santiago Ewing, Harald Schafer, Elvia Jelen Hayder Omran, Berndt Luderiz. Heart rate variability in patient with sleep-related breathing disorders. *Cardiology*, 1996, 87 : 492-496
- 10) Cornelius Keyl, Peter Lemberger, Michael Pfeifer, Karin Hochmuth, Peter Geisler. Heart rate variability in patient with daytime sleepiness suspected of having sleep apnea syndrome : a receiver-operating characteristic analysis. *Clini Sci*, 1997, 92 : 335-343
- 11) Krzysztof Narkiewicz, Nicola Montano, Chiara Cogliati, Philippe J. H. van de Borne, Mark E. Dyken, Virend K. Somers. Altered cardiovascular variability in sleep apnea. *Circulation*, 1998, 98 : 1071-77
- 12) Federic Roche, Jean-michel Gaspoz, Isabelle Court-Fortune, Pascal Minini, Vincent Pichot, David Duverney, Frederic Costes, Jean-Rene Lacour, Jean-Claude Barthelemy. Screening of obstructive sleep apnea syndorome by heart rate variability analysis. *Circulation*, 1999, 100 : 1411-15
- 13) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Erectrophysiology. Heart rate vriability - Standards of measurement , physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 1996, 93 : 1043-1065

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者の低酸素血症と heme oxygenase (HO) - 1 由来と考えられる 血清ビリルビン値の上昇

陳 和夫¹⁾ 大井 元晴³⁾ 清水 孝一²⁾ 中村 敬哉²⁾
三嶋 理晃^{1)*} 中村 孝志¹⁾

はじめに

ヘムオキシゲナーゼ-1 (heme oxygenase-1: HO-1) はヘム分解反応を触媒する酵素であるが、ヘム分解中にはCOとビリルビンが生じる^{1,2)}。ビリルビンは強力な抗オキシダント作用を持っている。HO-1は32-kDaの蛋白であるが、熱ショック蛋白32としても知られている^{3,4)}。HO-1は低酸素、高濃度酸素、放射線、重金属、エンドトキシンなどの種々のストレス下で誘導される⁵⁾。HO-1欠損 (knockout) マウスは低酸素に暴露されると右室が拡大し、梗塞が生じると報告されている⁶⁾。

閉塞性睡眠時無呼吸は睡眠中の低酸素血症、睡眠の中断化、交感神経系機能の亢進、高血圧⁶⁾、脳血流量の減少⁷⁾などをもたらす。閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) と高血圧^{8,9)}、心筋梗塞¹⁰⁾、脳梗塞¹¹⁾などの関連を示唆する報告もみられるが、関連を疑問視する報告もみられる¹²⁾。また、OSAS患者は頻回の閉塞性無呼吸を伴う睡眠中に死亡することはまれとされている¹³⁾。従って、OSASに伴う各種組織障害因子下に防御的機構が働いている可能性が考えられる。OSASが末梢血単核球中のストレス蛋白の一種である熱ショック蛋白 (heat shock protein: HSP) 72量に影響を与える事は明らかになっているが¹⁴⁾、今回我々はOSASに伴う低酸素血症などの組織障害因子がHO-1を誘導し、血清のビリルビン値に影響を与えたとの仮説を立て、経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway

pressure: nCPAP) 治療前後でOSAS患者の血清ビリルビン値の動向を検討した。

対象と方法

1時間当たりの無呼吸低呼吸回数20回以上のOSAS男子患者22名、平均年齢±標準誤差: 47.0 ± 2.9才、BMI: 29.4 ± 0.7kg/m²を対象とした。体重には有意差 (BMI: 24.7 ± 0.5kg/m², p < 0.01) があるが、年齢 (42.0 ± 3.0才) に有意差のない6名をコントロールとした。

OSAS患者はnCPAP前と1週間後のnCPAP施行時のポリソムノグラフィー前の午後3:00と翌朝のポリソムノグラフィー後の午前8:30に採血し、血清総、直接ビリルビン濃度とGOT、GPT、LDHを測定した。正常 (対照) 群も午後3:00と翌朝の午前8:30に採血し、血清総、直接ビリルビン濃度を測定した。間接ビリルビン濃度は総、直接ビリルビン濃度から計算した。統計学的検定は対応のあるまたは対応の無いtテストを使用した。

結果

OSAS患者の血清ビリルビン濃度

nCPAP治療前には早朝起床後の血清ビリルビン濃度はその前日午後のビリルビン濃度より有意に上昇していたが (前日午後の血清総ビリルビン濃度0.44 ± 0.04mg/dl、ポリソムノグラフィー後の起床後の午前8時30分の血清総ビリルビン濃度0.65 ± 0.04mg/dl: p < 0.0001)、nCPAP治療後にはその有意差は消失していた (表1)。睡眠後の午前8時30分と前日の午後3時の間接ビリルビン濃度の差は治療前に比し治療後では有意に低下していた (p < 0.01) (表1)。また、低酸素の程度 (SpO₂ 90%以下時間とSpO₂ 85%以下時間) と早朝間接ビリルビンの上昇の程度の差は有意 (p < 0.05) に相関していた (図1)。GOT, GPT, LDH値は治療前後で有意差を認めなかった。

1) 京都大学医学部附属病理解療部

2) 同呼吸器内科

3) 大阪回生病院内科

* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

表1. Polysomnographic characteristics and serum variables

| | | nCPAP (-) | nCPAP (+) | P |
|-------------------------|---------|---------------------------|---------------------------|----------|
| AHI | (1/h) | 59.5 (4.5) [50.2 - 68.9] | 3.9 (0.7) [2.4 - 5.4] | < 0.0001 |
| SaO ₂ < 90 % | (%) | 36.2 (4.4) [45.2 - 27.0] | 0.6 (0.2) [0.1 - 1.1] | < 0.0001 |
| SaO ₂ < 85 % | (%) | 22.1 (3.9) [14.0 - 30.2] | 0.2 (0.1) [0.0 - 0.4] | < 0.0001 |
| GOT (m) | (IU/L) | 32.6 (4.7) [22.8 - 42.5] | 28.0 (3.2) [21.3 - 34.6] | NS |
| GPT (m) | (IU/L) | 55.6 (13.7) [27.1 - 84.2] | 47.5 (8.7) [29.4 - 65.7] | NS |
| LDH (m) | (IU/L) | 306.0 (14.0) [277 - 335] | 283.9 (16.1) [261 - 307] | NS |
| TB (a) | (mg/dl) | 0.44 (0.04) [0.36 - 0.51] | 0.44 (0.05) [0.34 - 0.53] | NS |
| TB (m) | (mg/dl) | 0.65 (0.04) [0.57 - 0.73] | 0.49 (0.06) [0.36 - 0.61] | 0.0005 |
| DB (a) | (mg/dl) | 0.14 (0.01) [0.12 - 0.17] | 0.22 (0.04) [0.14 - 0.29] | 0.05 |
| DB (m) | (mg/dl) | 0.21 (0.01) [0.18 - 0.24] | 0.19 (0.02) [0.16 - 0.23] | NS |
| IDB (a) | (mg/dl) | 0.29 (0.03) [0.23 - 0.35] | 0.22 (0.05) [0.12 - 0.33] | NS |
| IDB (m) | (mg/dl) | 0.44 (0.03) [0.38 - 0.51] | 0.29 (0.05) [0.18 - 0.40] | 0.001 |
| IDB (m-a) | (mg/dl) | 0.15 (0.02) [0.11 - 0.19] | 0.07 (0.03) [0.02 - 0.12] | 0.004 |

Values are means (SEM) [95 % CI]. nCPAP (-) indicates before nCPAP treatment ; nCPAP (+), after nCPAP treatment ; AHI, apnea and hypopnea index, SaO₂, arterial O₂ saturation ; (m) in the morning ; (a), in the afternoon ; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase ; GPT, glutamic pyruvic transaminase ; LDH, lactic dehydrogenase ; TB, total bilirubin ; DB, direct bilirubin ; IB, indirect bilirubin ; IB (m-a), the difference between the indirect bilirubin levels in the morning versus levels in the previous afternoon ; NS, not significant.

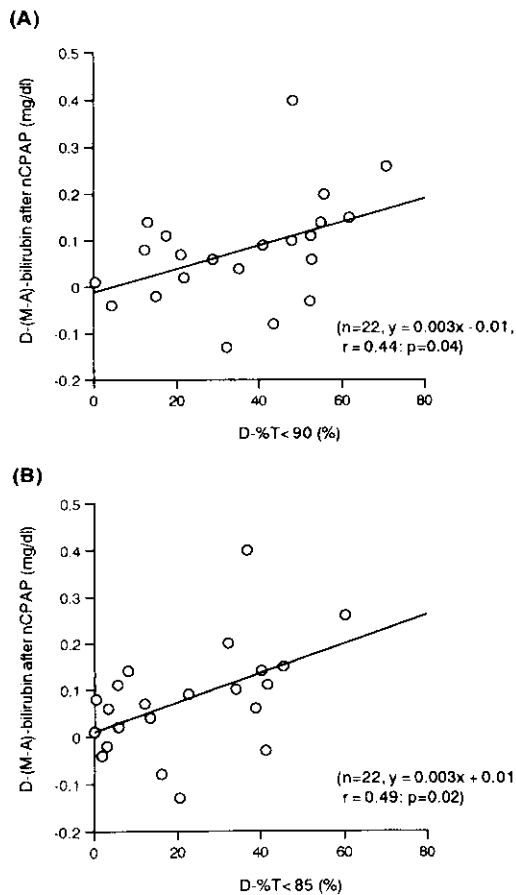


図1.

The relationship between the rate of the decrease in the percentage of time spent with an arterial O₂ saturation below 90 % (D-% T < 90 (%)) (A) and 85 % (D-% T < 85 (%)) (B) during sleep after nCPAP treatment and the rate of the decrease in (M-A) bilirubin (D- (M-A) bilirubin) after nCPAP treatment. nCPAP : nasal continuous positive airway pressure treatment, (M-A) bilirubin : difference between the indirect bilirubin levels in the morning versus levels in the previous afternoon. x : D-% T < 90 or D-% T < 85, y : (D- (M-A) bilirubin) after nCPAP treatment.

正常群の血清ビリルビン濃度

対照群の睡眠中 SpO₂ の desaturation index (夜間1時間当たりに SpO₂ が基準値に対して4%以上低下する回数) は 2.5 ± 1.5 回であった。対照群の午後と翌朝早朝の総ビリルビン濃度および早朝と前日午後の間接ビリルビン濃度の差はそれぞれ 0.43 ± 0.04 mg/dl、0.54 ± 0.05 mg/dl、0.07 ± 0.05 mg/dl であり、OSAS 患者の nCPAP 治療後の測定値と同様の傾向を示した。

考察

本研究では治療前のOSAS患者においては睡眠後の早朝の血清ビリルビン濃度はOSAS患者の睡眠中の低酸素血症の程度に比例して上昇しているが、nCPAP治療によりその有意な上昇は対照正常人と同様にみられなくなった。睡眠後の早朝と前日の午後のGOT、GPT、LDH値に有意差がみられなかったため、nCPAP治療前の血清ビリルビン濃度の上昇はHO-1由来と考えられた。

HO-1をノックアウトしたマウスは低酸素下において右室の拡大と心筋梗塞が報告されている⁹⁾。HO-1由来と考えられるビリルビンの臨床的意義は不明だが、無呼吸にともなう低酸素時のOSAS患者の心筋を保護している可能性がある。従って、低酸素血症の程度に比較して早朝の血清ビリルビン濃度の上昇が乏しいOSAS患者はHO-1の活性が乏しいとも考えられるので、nCPAPなどのOSASに対する治療が早急に望まれる群である可能性も考慮される。

参考文献

- 1) Choi AMK, Alam J: Heme oxygenase-1: function, regulation, and implication of a novel stress-inducible protein in oxidant-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15: 9-19.
- 2) Platt JL, Nath KA: Heme oxygenase: protective gene or trojan horse. *Nat Med* 1998; 4: 1364-1365.
- 3) Shibahara S, Muller R, Taguchi H, et al: Cloning and expression of cDNA for rat heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 7865-7869.
- 4) Immenschuh S, Iwahara S, Satoh H, et al: Expression of the mRNA of heme-binding protein 23 is coordinated with that of heme oxygenase-1 by heme and heavy metals in primary rat hepatocytes and hepatoma cells. *Biochemistry* 1995; 34: 13407-13411.
- 5) Yet SF, Perrella MA, Layne MD, et al: Hypoxia induces severe right ventricular dilatation and infarction in heme oxygenase-1 null mice. *J Clin Invest* 1999; 103: R23-29.
- 6) Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al: Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-1904.
- 7) Netzer N, Werner P, Jochums I, et al: Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopnea. *Stroke* 1998; 29: 87-93.
- 8) Young T, Peppard P, Palta M, et al: Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-1752.
- 9) Brooks D, Horner RL, Kozar LF, et al: Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. *J Clin Invest* 1997; 99: 106-109.
- 10) Hung J, Whitford EG, Parsons RW, et al: Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264.
- 11) Dyken ME, Somers VK, Yamada T, et al: Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-407.
- 12) Wright J, Johns R, Watt I, et al: The health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of treatment with continuous positive airway pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997; 314: 851-860.
- 13) Gonzalez-Rothi RJ, Foresman GE, Block AJ: Do patients with sleep apnea die in their sleep? *Chest* 1988; 94: 531-538.
- 14) Noguchi T, Chin K, Ohi M, et al: Heat shock protein 72 level decrease during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1316-1322.

肥満低換気症候群における長期CPAP療法の 心血管系に及ぼす効果

岡部 慎一 飛田 渉* 黒澤 一 Ye Tun
小川 浩正 田畑 雅央 北室 知巳 安達 哲也
菊池 喜博 白土 邦男

はじめに

睡眠時無呼吸症候群では体高血圧、肺高血圧、不整脈、心不全など循環器系合併症を高率に伴うことが知られている。肥満低換気症候群は、肥満と覚醒時の低換気を伴う重度の睡眠時無呼吸症候群で、右心不全をきたしやすいとされているが、その心形態、心機能の特徴については不明の点も多い。今回は、肥満低換気症候群に特徴的な心血管系の異常が見られるか、動脈血二酸化炭素分圧が正常な睡眠時無呼吸症候群と比較検討した。また、肥満低換気症候群でnasal continuous positive airway pressure治療により心血管系の異常の改善が得られるかも検討した。

対象と方法

東北大学第一内科でポリソムノグラフィーを施行し、以下の肥満低換気症候群の定義を満たす症例13例を対象とした。対照群としてBody mass indexが27以上の肥満を有し、無呼吸指数30以上の重症の閉塞型睡眠時無呼吸症候群13例を用いた。

肥満低換気症候群の診断基準としては、1. 高度の肥満 ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) を呈する 2. 日中における高度の傾眠を呈する 3. 慢性の高炭酸ガス血症 ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$) を呈する 4. 睡眠時呼吸障害の重症度が、重症以上 (つまり、無呼吸指数 ≥ 30 、 SaO_2 最低値 $\leq 75\%$ 、 $\text{SaO}_2 < 90\%$ の時間が45分以上または全睡眠時間の10%以上、 $\text{SaO}_2 < 80\%$ の時間が10分以上、などを日安にして総合的に判定する) であることのすべてを満たすという厚生省呼吸不全調査研究班の基準を用いた¹⁾。スパイログラムで一秒量の予測値に対するパーセントが70%以下

の症例、虚血性心疾患の既往を有する症例、心臓超音波検査で asynergy を有する症例は除外した。

対象症例に対して、外来初診時にいびき、睡眠中の呼吸停止の指摘、日中の過度の傾眠傾向の有無を問い、血圧の測定、動脈血の採血、スパイログラフィーを施行した。動脈血の採血は安静座位、室内気吸入下で行なった。降圧剤は従来、服用していた者についてはそのまま継続投与とした。

心臓超音波検査は初診後、2週間以内の睡眠時無呼吸に対する治療開始前に、心臓超音波検査を専門とする医師により施行した。心内腔、心室壁厚はMモード心エコー図で計測し、断層法を併用し確認した。左室心筋重量指数はDevereuxらの式を用いて計算した²⁾。三尖弁逆流血流による収縮期右室右房圧格差は、カラードップラー法にて三尖弁逆流の方向を確認し、連続波ドップラー法で最高流速を求め、簡易ベルヌーイの式より計算した。ポリソムノグラフィーは入院にて施行し、無呼吸低換気指数は総無呼吸低換気回数を睡眠時間で除して求めた。

肥満低換気症候群のうち、6ヶ月以上nasal continuous positive airway pressureを在宅で使用し、本人の申告による使用時間が週に40時間以上の症例6例についてnasal continuous positive airway pressure使用後にも前述の諸検査を施行した。

群間の比較は、t-testにより行ない、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

対象例の基礎データ、肺機能所見、ポリソムノグラフィー所見をTable 1に示した。肥満低換気症候群の年齢分布は29才から71才、平均47.1才で睡眠時無呼吸症候群と有意差を認めなかった。Body mass indexは平均 33.9 kg/m^2 で睡眠時無呼吸症候群より有意に高かった。肺機能では一秒量の予測値に対するパーセントには両群

東北大学第一内科

*「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

Table 1 Baseline characteristics of patients with obesity hypoventilation syndrome and non-hypercapnic sleep apnea syndrome

| | OHVS (n = 13) | SAS (n = 13) |
|--------------------------|------------------|-----------------|
| Age (yr) | 47.1 ± 13.4 | 48.0 ± 10.7 |
| BMI (kg/m ²) | 33.9 ± 3.7* | 30.1 ± 3.2 |
| % FEV ₁ (%) | 91.8 ± 14.5 | 104 ± 16.6 |
| PaO ₂ (mmHg) | 73.1 ± 8.6* | 82.9 ± 9.5 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 49.5 ± 4.2* | 41.2 ± 2.9 |
| AHI (/hr) | 61.8 ± 27.3 | 58.5 ± 19.7 |

OHVS = obesity hypoventilation syndrome ;
 SAS = sleep apnea syndrome ;
 BMI = body mass index ;
 AHI = apnea hypopnea index
 Values are expressed as mean ± SD
 * for statistically significant difference between patients group with obesity hypoventilation

で有意差は認められなかったが、動脈血酸素分圧では70mmHg以下の症例が肥満低換気症候群で5例認められ、平均73.1mmHgと睡眠時無呼吸症候群との間に有意差を認めた。動脈血二酸化炭素分圧は50mmHg以上の症例が肥満低換気症候群で4例に認められ、平均動脈血二酸化炭素分圧は49.5mmHgであった。平均無呼吸低換気指数は61.8/hrで睡眠時無呼吸症候群と有意差を認めなかった。

血圧、心臓超音波検査所見をTable 2に示す。肥満低換気症候群13例中3例が当科初診時に降圧剤を服用していた。降圧剤服用者を含め、9例が高血圧を呈していたが、睡眠時無呼吸症候群でも13例中9例に高血圧を認め、平均血圧に有意差は認められなかった。心臓超音波検査では左心房、左心室、右心室の内径に両群間で有意差はなく、内腔の拡張は肥満低換気症候群1例で左心室と右心室の内径が当科の正常値を超えたのみであった。左室駆出率は全例正常範囲で両群間に有意差を認めなかった。左心室壁厚は肥満低換気症候群9例、睡眠時無呼吸症候群8例で12mm以上の肥厚が認められた。左心室壁厚、左室心筋重量指数に両群間での有意差は認められなかった。収縮期右室右房圧格差は肥満低換気症候群5例、睡眠時無呼吸症候群6例で測定可能であり、肥満低換気症候群1例、睡眠時無呼吸症候群2例で高値を呈していた。測定可能であった症例での平均の収縮期右室右房圧格差には両群間で有意差を認めなかった。

Nasal continuous positive airway pressure治療の前後の肥満度、肺機能所見、ポリソムノグラフィー所見をTable 3に示す。治療後の超音波検査は nasal

Table 2 Blood pressure and echocardiographic data in patients with obesity hypoventilation syndrome and non-hypercapnic sleep apnea syndrome

| | OHVS | SAS |
|--------------------------|-------------|-------------|
| SBP (mmHg) | 153 ± 30.3 | 144 ± 16.6 |
| DBP (mmHg) | 95.5 ± 21.5 | 86.3 ± 15.1 |
| HR (/min) | 72.0 ± 13.3 | 69.1 ± 4.7 |
| LAD (mm) | 40.4 ± 5.8 | 36.1 ± 4.3 |
| LVEDD (mm) | 48.2 ± 6.4 | 49.2 ± 5.4 |
| IVSth (mm) | 13.2 ± 2.9 | 13.3 ± 2.9 |
| PWth (mm) | 12.5 ± 2.3 | 12.3 ± 2.7 |
| EF | 0.72 ± 0.08 | 0.74 ± 0.06 |
| LVMI (g/m ²) | 148 ± 43.3 | 159 ± 54.7 |
| RVD (mm) | 29.9 ± 4.7 | 26.8 ± 4.8 |
| TRPG (mmHg) | 27.6 ± 11.0 | 31.3 ± 21.6 |

OHVS = obesity hypoventilation syndrome ;
 SAS = sleep apnea syndrome ;
 SBP = systolic blood pressure ;
 DBP = diastolic blood pressure ;
 HR = heart rate ; LAD = left atrial diameter ;
 LVEDD = left ventricular end diastolic diameter ;
 IVSth = inter ventricular septum thickness ;
 PWth = posterior wall thickness ;
 EF = ejection fraction ;
 LVMI = left ventricular mass index ;
 RVD = right ventricular diameter ;
 TRPG = tricuspid regurgitation pressure gradient
 Values are expressed as mean ± SD

Table 3 Effects of nasal continuous positive airway pressure on body mass index, pulmonary function and polysomnographic data in patients with obesity hypoventilation

| | Before CPAP | CPAP |
|--------------------------|-------------|-------------|
| Age (yr) | 41.0 ± 9.9 | |
| BMI (kg/m ²) | 37.5 ± 6.1 | 34.5 ± 5.1* |
| % FEV ₁ (%) | 101 ± 23.5 | 102 ± 23.3 |
| PaO ₂ (mmHg) | 78.6 ± 8.1 | 76.6 ± 6.9 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 48.8 ± 3.4 | 44.9 ± 2.4* |
| AHI (/hr) | 57.8 ± 37.4 | 3.4 ± 2.8* |

CPAP = continuous positive airway pressure ;
 BMI = body mass index ;
 AHI = apnea hypopnea index
 Values are expressed as mean ± SD
 * for statistically significant difference between and under continuous positive airway pressure treatment

continuous positive airway pressureを272日から356日、平均304日施行した後に行なった。肥満度、肺機能所見は心臓超音波検査当日の、ポリソムノグラフィー所見は治療開始5-10日後の結果を示す。nasal continuous positive airway pressure治療後、体重は2-12kg、平均8kg減少し、Body mass indexも有意に減少した。一秒量、動脈血酸素分圧には有意な変化が見られなかったが、平均動脈血二酸化炭素分圧は48.8mmHgから44.9mmHgへと減少した。無呼吸低換気指数は57.8 ± 37.4 (平均±標準偏差) から3.4 ± 2.8に著明に減少した。

降圧剤は3例がnasal continuous positive airway pressure治療開始前から服用しており、5例が高血圧を呈していた。nasal continuous positive airway pressure治療開始後、薬剤の変更はなかったが、収縮期血圧、拡張期血圧とも有意に低下し2例を除いて血圧は正常化した。(Table4)

Table 4 Effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) on blood pressure and echocardiographic data in patients with obesity hypoventilation syndrome

| | Before CPAP | CPAP |
|--------------------------|-------------|---------------|
| SBP (mmHg) | 166 ± 31.2 | 135 ± 20.7 * |
| DBP (mmHg) | 107 ± 21.7 | 86.2 ± 14.1 * |
| HR (/min) | 77.2 ± 16.3 | 70.3 ± 8.0 |
| LAD (mm) | 41.7 ± 6.3 | 43.0 ± 3.7 |
| LVEDD (mm) | 47.8 ± 5.9 | 47.7 ± 2.3 |
| IVSth (mm) | 14.8 ± 3.4 | 13.8 ± 3.5 |
| PWth (mm) | 13.2 ± 2.6 | 13.5 ± 2.7 |
| EF | 0.73 ± 0.10 | 0.73 ± 0.08 |
| LVMI (g/m ²) | 163 ± 59.5 | 171 ± 43.8 |
| RVD (mm) | 30.5 ± 6.7 | 29.2 ± 6.2 |
| TRPG (mmHg) | 26.0 ± 10.1 | 21.8 ± 1.2 |

CPAP = continuous positive airway pressure ;
 SBP = systolic blood pressure ;
 DBP = diastolic blood pressure ;
 HR = heart rate ; LAD = left atrial diameter ;
 LVEDD = left ventricular end diastolic diameter ;
 IVSth = inter ventricular septum thickness ;
 PWth = posterior wall thickness ;
 EF = ejection fraction ;
 LVMI = left ventricular mass index ;
 RVD = right ventricular diameter ;
 TRPG = tricuspid regurgitation pressure gradient
 Values are expressed as mean ± SD
 * for statistically significant difference between before and under continuous positive airway pressure treatment

心臓超音波検査では左心房、左心室、右心室の内径および左室駆出率に有意の変化は認められなかった。左心室壁厚は高血圧の見られた5例で治療開始前に肥厚が認められたが、nasal continuous positive airway pressure治療によっても左心室壁厚の変化は見られなかった。平均収縮期右室右房圧格差は26.0mmHgから21.8mmHgと有意には変化しなかったが、治療前45mmHgと高値を示した一例はnasal continuous positive airway pressure治療後、23mmHgと正常化した。

考案・結論

肥満低換気症候群の心血管系障害の特徴を明らかにするために、心臓超音波検査所見を動脈血二酸化炭素分圧正常の睡眠時無呼吸症候群と比較した。高血圧、左室肥大を両群に高頻度に認めたが、心内腔の拡張や心収縮力の低下は見られず、心臓超音波検査所見に両群間で有意差はなかった。6ヶ月以上のnasal continuous positive airway pressure治療にて無呼吸、高炭酸ガス血症、高血圧の改善を認めたが、心臓超音波検査所見には変化が見られなかった。

睡眠時無呼吸症候群で左室肥大が有意に多く見られるかについては、いくつかの報告がなされている。Hanlyらは睡眠時無呼吸症候群といびき症では左室心筋重量指数には有意差が認められなかったと報告している²⁾。一方、Hednerらは睡眠時無呼吸症候群で対照群に比べて有意に左室心筋重量指数が高く、高血圧例を除外しても健常者に比べて左室心筋重量指数が高いことを報告した³⁾。また、Nodaらは睡眠時無呼吸症候群の41%に左室肥大を認め、無呼吸の重症度と左室心筋重量指数が有意に相関することを報告している⁴⁾。本研究でも左室肥大は対象とした睡眠時無呼吸症候群の65%に認められ、健常人に比べると睡眠時無呼吸症候群では左室肥大が多く認められると思われるが、睡眠時無呼吸自体が左室肥大に及ぼす影響については今後の検討が必要と思われる。

左室収縮能、左室拡張能は睡眠時無呼吸症候群では障害されないと報告されており^{5,6)}、本研究でも左室収縮能は正常であった。また、右心機能については睡眠時無呼吸症候群で右心室収縮能の低下、右心室内腔の拡張、右心室壁の肥厚が認められるという報告も見られるが⁷⁾、右心系には機能的、形態的に異常が見られないとの報告も見られ⁸⁾、本研究でも右心系には異常が認められなかった。

肥満低換気症候群に対するnasal continuous positive airway pressureの効果は確立されており、無呼吸の消失に伴い、自覚症状、心不全、血液ガスの改善がみられる^{9,10)}。本研究でもnasal continuous positive airway

pressureにより無呼吸の改善が認められ、血圧の低下、動脈血二酸化炭素分圧の低下が認められた。一方、nasal continuous positive airway pressureにより左室収縮能には変化が見られなかった。睡眠時無呼吸を伴う心不全に対するnasal continuous positive airway pressureの効果は確立されているが、本研究では治療開始前の左室収縮能は全例が正常であったため左室収縮能には変化が見られなかったものと思われた。nasal continuous positive airway pressure治療後、左室壁厚、左室心筋重量指数にも有意な変化は認められなかった。覚醒時の血圧は有意に低下しており、nasal continuous positive airway pressureによる後負荷の改善と併せて、左心肥大の改善が期待されたが、左室壁厚、左室心筋重量指数の低下は得られなかった。この理由としてはnasal continuous positive airway pressureの期間が1年間弱と短かったことが考えられる。更に長期のnasal continuous positive airway pressure治療により左室肥大の改善が認められるか否か、今後の継続的な観察が必要と思われた。

参考文献

- 1) 栗山喬之：総合研究報告.厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班 呼吸不全調査研究班平成10年度研究報告書、1999；1-16
- 2) Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-618.
- 3) Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, et al: Ventricular function in snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 102: 100-105.

- 4) Hedner J, Ejnell H, Caidahl K: Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1990; 8: 941-946.
- 5) Noda A, Okada T, Yasuma F, et al: Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1538-1544.
- 6) Guidry GG, Anderson W, Chesson AL Jr, et al: Myocardial performance at rest and during exercise in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A373.
- 7) Stuffer JL, Davidson WR Jr, Zwillich CW. Echocardiographic and electrocardiographic findings in asymptomatic snoring men. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:A113.
- 8) Tal A, Lieberman A, Margulis G, et al: Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmol* 1988; 4: 139-143.
- 9) Rapoport DM, Sorkin B, Faray SM, et al: Reversal of the "Pickwickian syndrome" by long-term use of nocturnal nasal-airway pressure. *N Engl J Med* 1982; 307: 931-933.
- 10) Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG: Remission of severe obesity-hypoventilation syndrome after short-term treatment during sleep with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 177-181.

当院における非侵襲換気療法の現状

石原 英樹 木村謙太郎* 児玉 昌身 長谷川克子
相谷 雅一 田村 慶朗 川幡 誠一

はじめに

急増傾向にある在宅人工呼吸療法（以下HMV）および非侵襲陽圧換気療法（以下NPPV）の実態を把握し、問題点と今後の作業目標¹⁾を明らかにする目的で、98年に全国アンケート調査を実施し報告した²⁾。

一方、当院では1984年在宅人工呼吸療法（以下HMV）自験第1例以来³⁾17年が経過し、53症例の経験を通して本療法の意義を強く認識するに至った。当初の10年間は主に神経筋疾患を中心に、気管切開下の陽圧換気（以下TPPV）を行ってきたが、1995年以後は非侵襲的陽圧換気療法（以下NPPV）の普及とともに⁴⁾、肺胞低換気型慢性呼吸不全症例に対してNPPVを第1選択としている。このような当院でのHMVの実態と過去17年間の変遷を報告し、当院におけるHMV、特にNPPVの現状と今後の課題について言及する。

対象と方法

1984年以降HMVを導入した53例（NPPV42例、TPPV12例）を対象とし、年齢、性別、基礎疾患、換気モード、介護の状況、入院回数・日数、在宅率、生存率などについて調査した。生存率曲線はKaplan-Meier法で、生存率の有意差検定は一般化Wilcoxon法で行った。推計上の有意差検定は、Student's t testを用い、P valueは<0.05を有意とした。

結果

1. 患者背景（表1）

開始時年齢はNPPV群で平均61歳、TPPV群で平均55歳、男女比は、NPPV群で男性28対女性13、TPPV群で男性10対女性2であった。

人工呼吸の時間は、NPPV群では、ほとんどの症例が夜間睡眠時を中心に実施しており、平均11時間/日であ

表1 患者背景

| | NPPV (n = 41) | TPPV (n = 12) |
|---------------|--|---------------------------------|
| 開始時年齢 | 平均61歳 | 平均55歳 |
| 性別 (男性:女性) | (28:13) | (10:2) |
| 時間 | 平均11時間 | 平均21時間 |
| 基礎疾患 | 神経筋疾患 6例 肺結核後遺症 19例 肺気腫 10例 低換気症候群 3例 その他 3例 | 神経筋疾患 7例 肺結核後遺症 2例 その他 3例 |
| 転帰 (生存:死亡) | (33:8) | (7:5) |
| 介護者数 | 平均 1.6人 | 平均 2.7人 |

ったが、TPPV群では、ほとんどの症例が24時間/日人工呼吸を必要とした（平均21時間/日）。病態は全例肺胞低換気型慢性呼吸不全であった。

平均介護者数は、NPPV群で1.6人、TPPV群で2.7人であった。TPPV症例の場合、原則的に複数の介護者の確保を条件にしているが、1例で例外があった。

また、NPPV群で41例中8例、TPPV群で12例中5例に死亡例を認めた。

2. 換気モード（表1）

41例が鼻・顔マスクを介して、12例が気管切開下に間欠的陽圧換気を施行した。NPPV群41例の基礎疾患は、神経筋疾患6例、肺結核後遺症19例、肺気腫10例、低換気症候群3例、その他3例であった。これに対して、TPPV群12例の基礎疾患は、神経筋疾患7例、肺結核後遺症2例、その他3例であった。NPPV群で呼吸器疾患の占める割合が高い傾向を示した。

大阪府立羽曳野病院呼吸器科

* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

3. 在宅率

1999年12月31日時点での開始後の経過年数は、NPPV群では、平均18.3カ月とTPPV群の平均49.2カ月と比べて短かった。また在宅率は、NPPV群で平均94.4% (57~100%)、TPPV群で平均89.0%とはほぼ同様の傾向を示した。

4. 再入院回数・日数 (図1)

NPPV導入前後で、1年あたりの平均入院回数・日数を比較すると、入院回数・日数とも、それぞれ1.3回/年から0.59回/年に、80.5日/年から23.5日/年に、いずれもNPPV導入後に有意に減少していた。

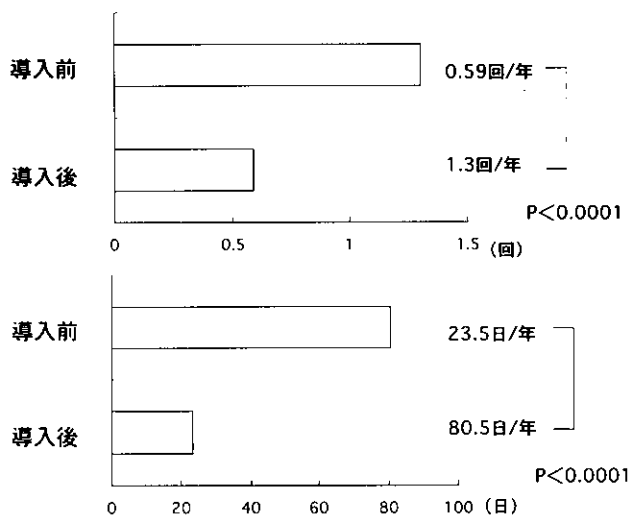


図1 NPPV導入前後での平均入院回数・日数の比較

5. 生存予後 (図2、3、4)

図2に、NPPV群・TPPV群のHMV開始時からのKaplan-Meier法による予後曲線を示す。5年生存率は、NPPV群65.3%、TPPV群64.3%と両群間に有意差は認めなかった。図3に、NPPV開始時からの予後曲線を全体・肺結核後遺症・肺気腫の疾患別に示す。肺気腫症例の最長例が3年未満のため1年生存率での比較になるが、全体91.0%、肺結核後遺症群100%、肺気腫群72.0%と、有意差は認めなかったが、肺気腫群の予後が、肺結核後遺症群に比べると悪い傾向を示した。図4に、NPPV群のHOT開始時からの予後曲線を肺結核後遺症・肺気腫の疾患別に示す。5年生存率の比較では、肺結核後遺症群100%、肺気腫群76.2%と、こちらも有意差は認めなかったが、肺気腫群の予後は、肺結核後遺症群に比べると悪い傾向を示した。しかし、当院でのHOT開始からの生存率 (肺結核後遺症44.0%、肺気腫46.8%) と比べると、両群ともかなり予後がよく、NPPVが予後を改善する可能性が示唆された。

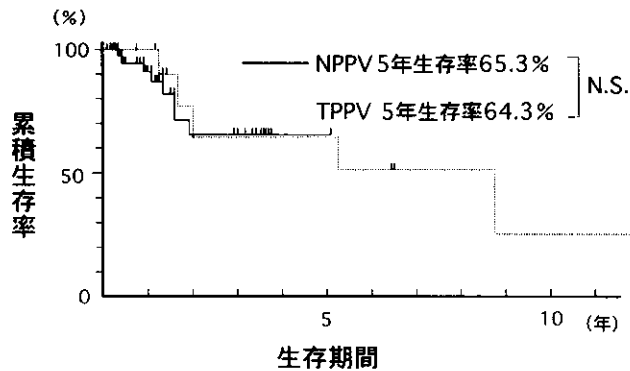


図2 HMV開始時からの生存曲線の比較 (TPPV群/NPPV群)

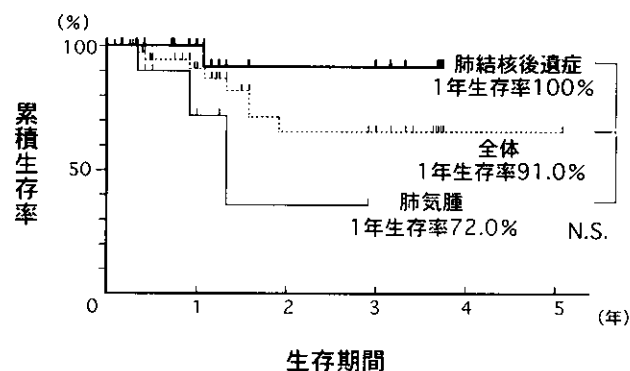


図3 NPPV開始時からの生存曲線の比較 (全体/肺結核後遺症/肺気腫)

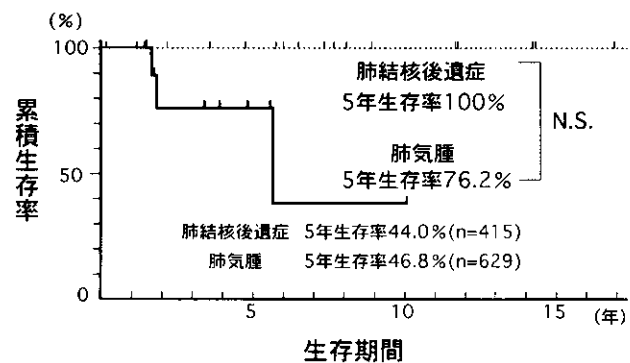


図4 HOT開始時からの生存曲線の比較 (NPPV群 肺気腫/肺結核後遺症)

6. 死亡例の検討 (図5)

死亡例は、NPPV群41例中8例、TPPV群12例中5例に認められた。死亡例の基礎疾患は、NPPV群では肺気腫3例、肺結核後遺症1例、神経筋疾患2例、その他2例、TPPV群では神経筋疾患3例、肺結核後遺症1例、その他1例であった。また、NPPV群死亡例の検討では、侵襲的

人工呼吸へ移行した症例が25%、NPPVを継続し院内で死亡した症例が62.5%、NPPVを中止し院内で死亡した症例が12.5%と、昨年実施した全国調査²⁾の結果と比べると、在宅死がなかったものの、侵襲的人工呼吸へ移行した割合などには大きな差は認めなかった。

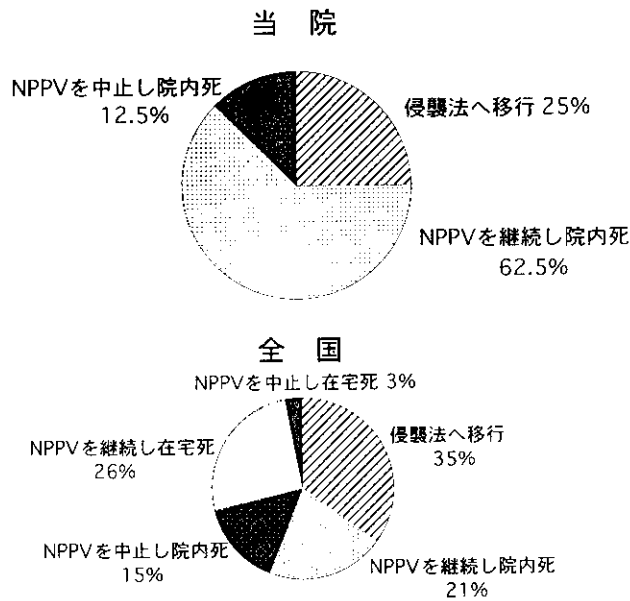


図5 NPPV死亡例の検討

考察

われわれは多数の院内長期人工呼吸ケアの経験¹⁾からHMVの必然性を強く意識するようになり、1984年にHMVの第1例を開始し²⁾、以後17年間の経験を通して本療法の意義を強く認識するに至った。特にここ数年は、NPPVの普及とともに、症例数が増加傾向にあり³⁾、NPPVがHMVの77%を占めるに至っている。この傾向は全国的にも同様であり、98年の全国調査では、NPPVがHMVの64%を占め、TPPVを凌駕していた。また、それに伴い基礎疾患も、神経筋疾患の割合が減少し、逆に呼吸器疾患の割合が増加傾向にある。

在宅率・経過年数の検討では、NPPV群の在宅率は、平均94.4%とおおむね良好であったが、病状が不安定な症例で、長期入院を余儀なくされたり、入退院を繰り返す症例があり、そのような症例では在宅率が低い傾向を示した。また、NPPV群の平均経過年数が、TPPV群に比べて短かったが、NPPVを開始して約4年しか経過していない影響が大きいと思われる。今後、長期的なフォローを行い、経過年数がどう変遷するかを検討する必要がある。

NPPV導入前後での平均入院回数・日数は、これまでの報告と同様^{3,4)}に、いずれもNPPV導入後に有意な減少を認め、少なくともQOLの観点からは満足いく結果が得られた。しかし、今後はさらに、客観的なQOL評価・経済効果などについての検証が必要と考える。再入院を契機に、在宅に再移行することに不安感を抱き、病状が安定してからも余儀なく長期入院となる症例を経験した。また、介護者の休養など病状悪化以外の理由による一時避難的な入院も少なからずあった。これらのことから我が国でも、病院と自宅の他に「中間施設」を整備する必要があると考える。

在宅ケア資源（質・量）の検討では、NPPV群で、介護者数が少ない傾向を示したが、NPPV症例の場合、基本的には外来受診可能な症例が大部分であるため、TPPV群ほど介護資源の不足は認めなかった。全国調査の結果でも²⁾、少数ではあったが、介護の人手がいらないとの回答もあった。しかし、NPPV群の29%、TPPV群では57%の症例で介護力の不足が明らかになっており、介護資源のみならず、地域診療体制・社会福祉体制のさらなる充実が緊急の整備課題である^{5,6)}。

生存率の検討では、NPPV群の生存率は、従来の報告とはほぼ同様の傾向を示した^{3,4,7)}。HMV開始時からのNPPV群・TPPV群の生存率の比較では、両群間に有意差を認めなかった。また、HOT開始・NPPV開始からの肺結核後遺症・肺気腫の生存率の比較では、有意差は認めなかったものの、肺気腫群の予後が、肺結核後遺症群に比べると悪い傾向を示した。しかし、肺結核後遺症・肺気腫ともに、当院あるいは厚生省でのHOT開始からの生存率と比べると、生存率が良好な傾向を示し、NPPVが生存予後を延長する可能性を示唆している。今後さらなる検討が必要と考える。

結論

過去17年間に経験したHMV・NPPV症例を検討した。HMVの意義を強く認識し、入院回数・日数の有意な減少などQOLの観点からは満足いく結果が得られたが、介護力などの在宅ケア資源（質・量）の不足、「中間施設」の必要性、診療体制など緊急の整備課題が明らかになった⁸⁾。

また生存予後の検討から、NPPVが生存予後を延長する可能性が示唆された。

HMV症例数、特にNPPV症例数は、全国的にみても急増傾向にあり、今後は、客観的な効果・生存率の検証および導入基準についての検討が必要であると思われる。

参考文献

- 1) 木村謙太郎：在宅人工呼吸療法現状と課題. 日本医師会雑誌, 117 (5), 1997.
- 2) 木村謙太郎：在宅人工呼吸療法－現状と課題－カレントセラピー, 17 (10), 1999.
- 3) 木村謙太郎：在宅人呼吸ケア.呼吸リハビリテーション, 138, 1999.
- 4) 木村謙太郎：日本における在宅人工呼吸療法-意義・現状と作業目標. 日本呼吸管理学会誌 6 (3) : 187, 1997.
- 5) 石原英樹, 木村謙太郎, 大井元晴, 橋本修二：在宅人工呼吸療法および非侵襲人工換気療法の現状－平成10年度全国アンケート調査報告－ 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班, 平成10年度研究報告書, 1998.
- 6) 木村謙太郎ほか：在宅人工呼吸（換気）療法の必然性と適応・実施基準私案. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班昭和63年度研究報告書, 165, 1989.
- 7) 石原英樹, 木村謙太郎, 渡辺敏, 阪井裕一, 大村昭人：在宅人工呼吸療法の実態調査. ー患者, 医師, 業者へのアンケート調査のまとめー 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班, 平成7年度研究報告書, 1995.
- 8) 木村謙太郎, 大畑一郎：在宅人工呼吸の導入について. 日本胸部疾患学会雑誌増刊号, 30 (12) : 169, 1992.
- 9) 川幡誠一, 仁井昌彦, 高光重, 荒木良彦, 木村謙太郎：運動ニューロン疾患8例の長期人工呼吸管理経験. ICUとCCU, 9 : 279, 1985.
- 10) 木村謙太郎：Home Care Ventilation (HCV) の現状と将来. 呼吸と循環, 35 : 133, 1987.
- 11) Leger P, et al : Nasal inermittent positive pressure ventilation : long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. Chest., 105 : 100, 1994.
- 12) Simonds AK, Elliott MW. : Outcome of domiciliary nasal inermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. Thorax 50 : 604, 1995.
- 13) Pierson, D.J. : Controversies in home respiratory care ; conference summary : Resp. Care, 39 : 294, 1994.
- 14) Plummer, A.L., O'Donohue, W.J.Jr. & CoChhairmen, T.L.P. : Consensus conference on problems in home mechanical ventilation. Am. Rev. Resp. Dis., 140 : 555, 1989.
- 15) 坪井知正：非侵襲的陽圧人工呼吸（NPPV）の適用とその実際. 日本臨床 57 : 144, 1999.

閉塞型睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群の 予後と各種治療効果

木村 弘 江渡 秀紀 巽 浩一郎 岡田 修
栗山 喬之*

はじめに

高血圧、虚血性心疾患、糖尿病等の生活習慣病において、閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の合併の有無が重要な要因となっているとの認識の高まりは、1997年に米国で発表された『高血圧の予防、発見、診断および治療に関する合同委員会第6次報告』のガイドライン¹⁾に睡眠時無呼吸症候群が初めて盛り込まれたことから理解される。これまでの当研究班における検討にて、OSASにおいては高血圧症は40-60%、肺高血圧症は4-40%に合併することが明らかになり²⁾、また、交感神経活動の亢進は高血圧や動脈硬化の促進因子であるとともに、夜間の高血圧や肺高血圧の増悪にも関与することが証明された³⁾。本報告では、OSASおよび肥満低換気症候群（OHS）の生命予後についてのまとめを行う。つまり、1. OSASの重症度と予後との関係、2. nasal continuous positive airway pressure (nasal CPAP) 療法や口蓋垂口蓋咽頭形成術 (uvulopalatopharyngoplasty ; UPPP) の予後効果、3. 死亡に関わる因子、を明らかにすることを目的として、睡眠呼吸障害研究会（代表世話人：太田保世東海大学教授）の協力のもと、1992-1993年に登録したOSAS患者を対象としたプロスペクティブ研究について報告する。

対象と方法

1. 対象症例

睡眠呼吸障害研究会参加13施設において、1992-1993年に受診したOSAS患者を対象として、1993年に予後調査の登録を行った⁴⁾。以降、1998年10月までに3回の予後調査を行い、1998-1999年に千葉大学呼吸器内科にて集計・解析した。登録症例は294例、そのうち解析可能症例は259例で、観察期間の中央値は5.1年であった。

千葉大学呼吸器内科

*「呼吸不全」調査研究班 主任研究者

無呼吸指数（AI） ≥ 20 を重症群とし、AI < 20 を軽症群とした。重症群では年齢は50.5 \pm 12.4歳、AIは45.1 \pm 20.7、BMIは29.2 \pm 6.0 kg/m²、PaCO₂は44.2 \pm 6.5 mmHgで、軽症群では年齢は52.7 \pm 12.5歳、AIは11.9 \pm 7.0、BMIは27.0 \pm 5.3 kg/m²、PaCO₂は42.3 \pm 5.2 mmHgであった。重症例のうち平成8年度厚生省特定疾患呼吸不全研究班の診断基準を満たす肥満低換気症候群症例（OHS）は16例で、重症群中の8.3%、全OSAS中の5.4%であった。

2. 治療群／無治療群

治療群は、nasal CPAP、UPPP、口腔内装具、気管切開のいずれかを継続治療したものとした。なお、無治療群とは、上記のいずれの治療も施行せずに経過観察した例で、いわゆる減量指導のみをおこなった例である。これらの症例は、多くの例で継続的な体重減少が困難であったため無治療群として扱った。選択された治療法の内訳としては、重症例ではnasal CPAP（34.7%）、UPPP（22.2%）、口腔内装具（4.0%）、気管切開等の外科手術（1.7%）等で、無治療例は35.8%であった。一方、軽症例では、nasal CPAP（10.1%）、UPPP（9.1%）、口腔内装具（5.1%）等で、無治療例は73.7%であった。

3. 生存曲線

各生存曲線はKaplan-Meier法により求め、Log-rank testにて2群間の有意差検定をおこなった。p < 0.05 の場合には有意差ありとした。

結果

1. 重症SAS群の無治療例は53例あり、その5年生存率は84%であった。重症SAS群の生存曲線を治療の有無で検討すると、重症無治療群（n=53）は重症治療群（n=114）より有意に予後は不良であった（p < 0.002 ）。さらに、治

療法別に予後を検討するため、重症治療群をnasal CPAP単独群 (n = 59) とUPPP単独群 (n = 39) に分けて検討したところ、nasal CPAP群 (p = 0.0054)、UPPP群 (p = 0.011) とともに無治療群より予後は有意に良好であった。一方、軽症SAS群では、治療の有無によって予後に統計的な差異は認めなかった。

2. 無治療群の生存曲線について、SAS群の最重症型と考えられるOHS群 (n = 7) と重症non-OHS群 (OHSの診断基準は満たさないが、AI \geq 20であるもの; n = 43) の間で比較すると、OHS群ではnon-OHS群と比べ予後不良であった (p < 0.02)。また、OHSの生存曲線を治療群 (n = 9) と無治療群 (n = 7) とで比較すると、両者間には統計的な差異は認めなかった。治療群の内訳は、nasal CPAP 4例、UPPP 4例、気管切開術 1例であった。

3. 死亡症例は17例 (男13例、女4例) で平均年齢は59.9 \pm 15.3歳 (19歳-80歳) であった。死亡例の内訳は、OHSでは5例 (29.4%)、重症OSASでは7例 (41.2%)、軽症OSASでは5例 (29.4%) であった。死亡頻度を、OHS群と重症SAS群で比較すると、重症SAS群では8.9人/1,000人・年であったのに対し、OHS群では65.3人/1,000人・年と約7倍の高頻度であった。死亡例のうち、治療例は5例 (2例、気管切開術2例、UPPP1例)、無治療例は12例であった。特徴的なことは、心循環器系合併症が、既に登録時点で14例 (82%) に認められ、突然死が8例 (47%)。睡眠中の死亡が3例 (18%) でみられた。また、午前7~8時の活動時の死亡が2例に、術後死の死亡が2例に認められた。

考察

これまで、わが国のOSAS患者においては、過剰傾眠によるQOLの低下をはじめ、交通事故や作業事故等の社会的問題が種々提唱されてきたものの⁶⁾⁷⁾、肥満度は欧米より軽度であるため、生命予後については欧米ほどは悪くないのではと考えられてきた。しかし、今回の検討から、重症のOSAS症例においては5年生存率は84%であり、1988年にカナダ・マニトバ大学から報告⁸⁾された87%とほぼ同様であった。これより、重症のOSASは生命予後の観点からも重要な疾患であることが明らかになった。同時に、適切な治療の意義も確認された。今回の検討は、わが国では、OSASの生命予後をプロスペクティブ研究にて初めて明らかにしたものである。nasal CPAP療法の保険点数が認められ、治療法として広く普及しつつある

現在では、診断後に無治療で経過を迫える重症例は少なく、その点でも本研究の意義は大きいと考えられる。

OSASの診断と治療に関しては、平成10年4月より終夜ポリソムノグラフィーとnasal CPAP療法の保険点数が認可された。nasal CPAP治療においては、重症OSAS患者の場合は、nasal CPAP使用早期より昼間の過剰傾眠は改善しそのQOLに対する効果は大きいと考えられるが、今回、生命予後の改善効果も明らかとなった。さらに、UPPPにおいても、生命予後の改善効果が認められた。これまでの欧米からの報告では、UPPPの予後効果については否定的なものがみられ⁹⁾、また、治療効果についても0%~84%と幅広い¹⁰⁾。しかし、この数字は、術前にUPPPの適応症例をいかに選別するかによって大きく異なってくるものである。今回の結果は、専門施設でUPPPの専門家が治療を施せば、予後効果も十分期待できることを示唆している。しかし、術前の手術適応症例の選別が重要であることは疑いない。覚醒時に上気道MRIやCTを撮影しても、睡眠時の上気道閉塞の病態を正しくは反映しておらず、より優れた手術適応症例の選別法の普及が望まれる¹¹⁾。

OSASの重症型と考えられるOHS症例に限った検討では、治療の有無によって生命予後には差異を認めなかった。OHSで治療効果が確認できなかった理由としては、今回の検討症例数が16名と少なかったことによる以外に、最も予後効果が期待できるnasal CPAP症例が4例と少なく、さらに、低換気に対してより有効性が証明されているNIPPVもしくはBiPAPの使用例がなかったことも影響していた可能性が考えられる。また、OHS患者では、たとえ治療を施していても、既に存在する心循環系合併症がより重度であるために¹⁰⁾¹¹⁾、生命予後に重大な影響を及ぼしていた可能性もある。さらに、OHS患者では呼吸調節系の重度な異常が認められ、高炭酸ガス換気応答のみならず低酸素換気応答も低下している¹²⁾。このような換気応答の低下は、肺高血圧症や右心不全の発症要因とも関連していると考えられ、OHS患者は、呼吸中枢機構を含めて、通常のOSAS患者とは基本的に異なる病態を有していることも推測された。

まとめ

(1) 解析対象症例259例のうち観察期間 (中央値5.1年) 中の死亡例は17例 (5.8%、うち12例は無治療例) であった。(2) OHSではOHSのない重症OSAS例 (無呼吸指数 \geq 20) より予後不良であった。(3) nasal CPAPもしくはUPPPを施した重症OSAS例では、いずれも無治療群と比べて予後は良好であったが、軽症群 (無呼吸指

数<20)ではこれらの治療効果は認めなかった。(4)死亡例のうち心循環系合併症を有していた例は14例(82%)で、突然死を高率に認め、術後死亡例も目立ったが、夜間睡眠中の死亡例は3例(18%)にとどまっていた。

これより、OHSを含めた重症OSASでは、心循環系合併症が予後に大きく影響しうること、重症OSAS症例では適切な治療により予後の改善が期待できることが明らかとなった。また、突然死や術後死亡例が多くみられることより、たとえnasal CPAP等で治療していても十分な管理体制が必要と思われた。今後は、QOLについての患者調査、および各種治療のQOL改善効果について検討を進める必要があると考えられる。

謝辞

今回の検討は、睡眠呼吸障害研究会(代表世話人:太田保世東海大学教授)の協力のもとにまとめられたもので、本調査に際し御協力を頂いた睡眠呼吸障害研究会における下記施設の先生方に深謝申し上げます。北海道大学第一内科、札幌医科大学耳鼻咽喉科、秋田大学精神神経科、秋田大学耳鼻咽喉科、東北大学第一内科、日本大学第一内科、虎の門病院呼吸器科、東海大学呼吸器内科、名古屋大学精神神経科、藤田保健衛生大学呼吸器・アレルギー内科、京都大学胸部疾患研究所理学呼吸器科、浦添総合病院睡眠呼吸障害センター、千葉大学呼吸器内科。

参考文献

- 1) The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 157:2413-2446, 1997.
- 2) 木村 弘、堀江美正、浜岡朋子、新島眞文、巽浩一郎、岡田 修、大井元晴、橋本修二、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、栗山喬之. 呼吸不全6疾患の全国疫学調査—わが国における肥満低換気症候群の検討—厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班、平成9年度研究業績集、80-84、1998.
- 3) Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. N Engl J Med 328:303-307, 1993.
- 4) Nijima M, Kimura H, Edo H, Shinozaki T,

Kang J, Masuyama S, Tatsumi K, Kuriyama T. Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 159:1766-1772, 1999.

- 5) 木村 弘、堀江美正、岡田 修、巽浩一郎、橋本修二、大井元晴、栗山喬之. 原発性肺胞低換気症候群および肥満低換気症候群の診断基準・重症度基準および予後解析. 厚生省呼吸不全調査研究班平成10年度報告書.83-86、1999.
- 6) 太田保世、川上義和、滝島 任、栗山喬之、末次 勸、久野健志、菱川泰夫、戸川 清、片山宗一、岡田 保. 日本人の睡眠呼吸障害. 日胸疾会誌, 31(増刊号): 12-18, 1993.
- 7) 木村 弘. 睡眠時無呼吸症候群の診療の現状と問題点. 日本医事新報 3760:107, 1996.
- 8) He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. Chest 94:9-14, 1988.
- 9) Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 19:156-177, 1996.
- 10) Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnea with myocardial infarction in man. Lancet 336:261-264, 1990.
- 11) Millman RP, Redline S, Carlsle CC, Assaf A, Levinson PD. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. Chest 99:861-866, 1995.
- 12) Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Okita S, Tojima H, Kuriyama T, Honda Y. Abnormal breathing during sleep and chemical control of breathing during wakefulness in patients with sleep apnea syndrome. Am Rev Respir Dis 139:164-169, 1989.

低酸素負荷中の延髄孤束核での一酸化窒素の動態

小川 浩正 飛田 渉* 菊池 喜博 岡部 慎一
黒澤 一 田畑 雅央 白土 邦男

はじめに

低酸素の情報は、頸動脈分岐部に存在する頸動脈体で感知され、頸動脈洞神経を介して、延髄孤束核に送られる。孤束核は、呼吸、循環等の自律神経系の調節に重要な役割を担っている¹⁾²⁾が、われわれは、低酸素時、孤束核内では、グルタミン酸が放出され、そのグルタミン酸の増加により、低酸素時の換気増加がおきていることを明らかにした。加えて、一酸化窒素(NO)は、中枢神経系において、重要な神経伝達物質の一つと考えられている³⁾が、孤束核内でも、低酸素換気増加メカニズムにそのNOが関与していることも明らかにした⁴⁾。それは、低酸素負荷により孤束核尾側部で増加したグルタミン酸によりNOの増加が孤束核内で認められ、その増加したNOが、さらに孤束核内のグルタミン酸の増加を促進し、低酸素時の換気増強をさらに強めるといふ、孤束核内のグルタミン酸とNOとのポジティブフィードバックシステムが低酸素換気増加メカニズムに関与していることを示唆するものであった。このNOとグルタミン酸のフィードバックシステムは、末梢からの時々刻々と変動する低酸素刺激による情報の変化を安定化し、アウトプットとしての呼吸ドライブの出力を安定化させるのに寄与していることが推測されるが、実際、前回の実験では、NOの短時間での動態を測定するのは、方法論的に困難であった。NOは、その短い半減期のため、直接測定することは困難⁵⁾で、NOの反応物である硝酸塩や亜硝酸塩の測定を試みたり、前回実験の様に、NO生成のとき産生されるシトルリンを測定して、NOの動態を間接的に見て、NOの動態を推測していた⁶⁾⁷⁾。

NOの直接測定は、NO電極を用いることにより可能ではあるが⁸⁾、その電極の脆弱性のため、これまでには生体内でのNO測定に用いることは難しいものがあった。今回、我々は、機械的ストレスに強いといわれる電極⁹⁾を用いて、生体内でのNOの直接測定を試みた。

対象と方法

雄の、Sprague-Dawley ラット (n = 39、200-250 グラム) を用いた。

ウレタンを用いて、麻酔の導入、維持を行った(初回、1.5g/kg i.p.、追加量、150-300mg/kg i.v.)。気管内分泌物を最小限に抑えるために硫酸アトロピン(0.05 mg/kg i.p.)を用いた。ヘパリン加リンゲル液で満たした動、静脈カテーテルをそれぞれ大腿動脈、大腿静脈に挿入、続いて気管切開を行い、気管カニューレを気管内に挿入した。その後、13匹のラットに対しては、頸動脈洞神経切除術を行った(CBD rats)。両側の頸動脈洞神経を明らかにし、舌咽神経合流部手前で切断した。頸動脈洞神経無侵襲のラット(n = 26)に対しては、頸動脈洞神経を明らかにしたのみで、切断は行わなかった(intact rats)。次に、脳定位装置(Narisige、東京、日本)に固定し、臭化パンクロニウム(導入0.08mg/kg i.v.、追加0.04-0.08mg/kg i.v.)にて、筋弛緩させ、人工呼吸器(シナノ、東京、日本)に接続し、加湿空気と換気した(一回換気量 2-2.5ml、換気回数 50-60ml)。動脈カニューレは、圧トランスデューサー(MPU 0.5; Toyo Sokki、東京、日本)に接続し、血圧と心拍数をチャートレコーダーに持続的に記録した。麻酔深度の評価は、尾または後肢足の圧迫による刺激に対する血圧、心拍数の変動の有無で判断した。人工換気中、一部のラットに対しては、動脈血を採取し、動脈酸素分圧、二酸化炭素分圧を測定した。その値は、室内換気においては、酸素分圧90-100mmHg、二酸化炭素分圧 35-45mmHgで維持されていた。体温は、加温パッドまたは、ランプで38度あたりに維持された。

NOの測定

NOの測定のために ニトロセルロースポリマーフィルムで被覆された白金/イリジウム合金のNO電極(NoE、インターメディカル、名古屋、日本)を使用した。電極は、直径200マイクロメートルであり、先端2mmがNO感受性を持っているものである。NOは、ポラログラフ電気

東北大学医学部第1内科

*「呼吸不全」調査研究班 分担研究者