

が大きいことを示していると思われる。

肺理学療法の VAP 防止に対する機序は明らかでない。Ntoumenopoulos らの報告でも無気肺の発生頻度は減少しておらず、当院でもその傾向は同様である。またデータには示さなかったが当院集中治療室における監視培養での MRSA や緑膿菌の検出頻度には大きな変化が T1, T2 時期を通じて生じていない。このことより肺理学療法は無気肺の予防や感染防止とは別の機序で VAP を防止していると思われる。これは今後検証すべき課題であるが、経験的には頻回の肺理学療法による気道分泌物の除去量は相当量に上り、これは一般の吸痰や気管支鏡による吸引量を遙かに上回っている。肺理学療法は既存の肺炎に対してもしばしば浸潤影の速やかな消退をもたらしており、分泌物の除去効果が VAP の防止に寄与している可能性があると思われる。

急性期呼吸リハはまだ未確立な領域であり、実施目標もまだ明らかではない。しかし今回の結果は、急性期呼吸リハは集中治療室における VAP の防止を主目的として患者選択や実施の計画を立てるべきであることを示していると思われる。挿管患者はもちろんのこと、予想外のトラブルによる緊急挿管は VAP のリスクを高めると思われ、非挿管患者においてもリスクのある群を見極めることが重要であると思われる。ただし肺理学療法は他の VAP 防止策と組み合わせることでその効果をもつものと思われ、VAP 防止には総合的な取り組みが必要であると思われる。

急性期病院におけるリハビリテーションの需要は疾患によらず圧倒的に急性期である。当院においてもそれは同様であり、そしてそれは呼吸器領域

でも決して例外ではない。しかしこれまで呼吸リハに関しては慢性期のみが専ら語られ、学会のガイドラインやマニュアルにおいても急性期の呼吸リハについてはほとんど触れられていない。こうした状況は実状と明らかに解離があると思われる。当院では慢性期および回復期の呼吸リハは呼吸器科を中心に毎年 60 例前後のオーダーがある。それに対し急性期呼吸リハは現在救急および術後患者を中心に年間凡そ 1000 例に実施されており、慢性期や回復期と比較してはるかに大きな需要が存在している。特に原疾患は呼吸器疾患に限らず広汎であり、そのことは呼吸器科をもたない病院においても急性期呼吸リハの需要があることを示していると思われる。これに対しコストは、今回の検討では理学療法士 1 名の従事であるため T2 期間中半年間で保険請求上限の約 550 万円がかかったに過ぎない。このコストは同期間の VAP 発生の減少 (25 例から 1 例へ) によって削減された医療コスト (1 例あたり数百万円) よりはるかに少額であり、急性期呼吸リハは VAP 防止の点のみでも十分に cost-effective であると思われる。更に VAP はしばしば医療係争の原因ともなり、そうしたリスクの回避の点でも急性期呼吸リハの医療経済に対する貢献は大きいと思われる。

今回私たちは患者選択においては便宜的なチェックリストを用いた。しかしそれによって十分な VAP 防止効果を上げており、選択基準に一定の妥当性があったと思われる。また手技は従来から推奨されているものを用い、特別な手技を用いることはしていない。しかし急性期呼吸リハについてはこれまで多くが経験論で語られており、奏功

機序, 症例選択の方法, 評価の方法, 実施内容, 期待される効果の種類と大きさなどについて実際にはほとんど情報がない。これらについて一つ一つ検証し, 確立していくことが今後の重要な課題であると思われた。

【結論】

集中治療室における急性期からの積極的な呼吸リハビリテーションは VAP の発生を抑制し, VAP による死亡を減少させる効果がある。

【参考文献】

1. Chastre J & Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
2. Lorente L, Biot S, Rello J. Evidence on measures for the prevention of ventilator associated pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 30: 1193-1207.
3. Ntomenopoulos G, Presneill JJ, McElholum M, et al. Chest physiotherapy for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2002; 28: 850-856.
4. 日本呼吸器学会編. 人工呼吸器関連肺炎, 成人院内肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会, 東京, 2008; 52-59.
5. Suka M, Yoshida K, Uno H, et al. Incidence and outcome of ventilator-associated pneumonia in Japanese intensive care units: the Japanese nosocomial infection surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 307-313.
6. American Thoracic Society.

Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.

7. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, et al. Clinical and economic consequences of ventilator associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 2184-2193.

8. Craven DE. Preventing ventilator-associated pneumonia in adults, sowing seeds of change. *CHEST* 2006; 130: 251-260.

9. Reeve J, Denehy L, Stiller K. The physiotherapy management of patients undergoing thoracic surgery: a survey of current practice in Australia and New Zealand. *Physiother Res Int* 2007; 12: 59-71.

慢性呼吸不全患者における睡眠の質に関する研究

研究協力者 櫻井 滋 岩手医科大学医学部 臨床検査医学講座
共同発表者 西島嗣生¹⁾、高橋 進²⁾、細川敬輔³⁾、加賀美 浩³⁾
岩手医科大学医学部 解剖学講座 発生・分子探索学分野¹⁾
岩手医科大学医学部 救急医学講座²⁾、八戸赤十字病院 呼吸器科³⁾

はじめに

不眠を訴える慢性呼吸不全 (chronic respiratory failure; CRF) 患者は臨床的に稀ではなく、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) における研究では約半数に自覚的睡眠障害が存在するとの報告もみられる。しかし、CRF 患者の睡眠に関する客観的生理指標を用いた検討の多くは、「睡眠が呼吸に及ぼす影響」に視点を置くものが中心であり、特に睡眠中の低酸素血症や睡眠障害の治療薬が呼吸に及ぼす影響を明らかにすることを主な目的として行なわれている。

健常人では、睡眠中の低 O_2 血症が覚醒反応を引き起こすこと^(1,2)、COPDでは睡眠中の PaO_2 や呼吸調節が睡眠深度の影響を受けること^(3,4)が報告されている。一方、我々が検索した範囲では、換気障害や高 CO_2 血症が睡眠に及ぼす影響についての検討は健常人⁽⁵⁾における報告がみられるのみで、慢性呼吸不全 (CRF) 患者については、客観的生理指標を用い、睡眠の質に着目した検討は見いだし得ず、多くは日中に得られる患者の訴えに基づく検討であった。

すなわち、日中の自覚症状を認めない呼吸不全例、特に慢性的な夜間の肺泡低換気を有するII型呼吸不全患者の睡眠の質や

構築については未だ客観的に明らかにされているとはいえない現状がある。

睡眠は中枢神経機能の維持に必須であるばかりでなく、呼吸筋の休息や免疫機能の調整など、生理機能の維持や回復に重要な役割を有する機能であり、慢性呼吸不全患者にとっては健常人以上に重要な生理機能であると考えられる。実際に呼吸器疾患や神経筋疾患に基づく換気機能の低下は、しばしば緩徐に進行して高 CO_2 血症と低 O_2 血症をもたらす。

一般に、これら慢性II型呼吸不全における低 O_2 血症の大多数は基本的に肺泡低換気に基づくものであるが、睡眠中を含む日常生活における低酸素血症を回避し、生活の質や生命予後を改善する目的で、II型呼吸不全を含む慢性呼吸不全に対して長期酸素療法 (long term oxygen therapy: LTOT) あるいは在宅酸素 (吸入) 療法が行なわれており、わが国の在宅酸素療法適応基準でも睡眠中の低酸素血症がその適応として明記されている。しかし、酸素吸入には原理的に高 $PaCO_2$ を直接改善する作用はなく、むしろII型呼吸不全では低酸素血症が回避されることによって低 O_2 による呼吸刺激が減少し、高 $PaCO_2$ がやや上昇する場合が多いと考えられる。少なくとも、在宅酸素療法中の慢性

II型呼吸不全患者における睡眠状態に関する報告はほとんど見られない。特に患者の睡眠構築にどのような影響を与えるかに関する研究は国内外を問わず、見いだすことができなかった。

そこで、我々は長期酸素療法による低酸素の是正のみでは、II型呼吸不全例の睡眠構築改善に対して不十分な可能性があると考え、客観的な方法で患者の睡眠の質を検討することとした。すなわち、本検討では「慢性II型呼吸不全(CRF)患者における睡眠障害の主要因が睡眠中の低酸素血症にあると仮定し、不眠および精神・身体的苦痛を含む自覚的訴えがなく、基礎疾患の病状が安定し、酸素投与により睡眠中の低酸素血症が解消している患者においては、正常な睡眠が得られていると考えてよい。」という仮説の検証を試みた。

対象と方法

対象は八戸赤十字病院呼吸器科通院中の患者で、睡眠障害の自覚症状を認めず、臨床的に安定した長期酸素療法実施中のCRF男性患者13名(CRF)および、年齢を一致させた健常男性7名(対照群)である。

CRF群には日常処方と同量のO₂吸入下で、脳波を含む終夜睡眠ポリグラフ検査を行なって睡眠中の呼吸状態と睡眠構築を評価し、対照群と比較した。各患者のO₂投与量は安静時血液ガス分析および睡眠中のO₂飽和度測定、12分間歩行試験を行い、LTOT導入時に決定された投与量を用いた。LTOT導入後の平均経過期間は7年であった。健常対照群は岩手医科大学附属病院の睡眠呼吸障害外来受診者で、睡眠呼吸障害の疑いで来院したが、呼吸機能検査お

よび血液ガス分析で呼吸障害や呼吸不全を認めず、PSGで睡眠障害や睡眠呼吸障害の所見が全く認められず、結果的に正常と診断された対象の検査記録から、性別と年齢が一致している例7名を抽出した。全ての対象において睡眠導入薬、SSRI、SNRI、テオフィリン、β刺激薬、ステロイド薬など、睡眠検査及び呼吸に影響を及ぼすと考えられる薬剤使用歴について聴取し、検査開始前日から投与を中止した。LTOT患者の睡眠検査は脳波(4 channel、以下カッコ内はchannel数を表す)、心電図(1)、胸壁運動(1)と腹壁運動(1)、サーミスターセンサーによる鼻口気流(1)、パルスオキシメーターによる動脈血酸素飽和度(1)と脈拍数(1)、頤筋電図(1)、下肢筋電図(1)、気管音(1)の10項目(全13)をDigital PSGシステム(Allis III:HelthdainTechnology社製)で記録した。対照群の睡眠検査もLTOT群と同様の誘導を用い、Digital PSGシステム(SomnoStar-α、SensorMedics社製)で記録した。全ての検査は両施設の空調装置を備えた専用検査室または病室で行い、検査手順はAmerican Association of Sleep Medicine(AASM)の実施基準⁽⁶⁾に準じた。両施設における検査は20時開始、翌朝6時終了とし、検査条件は可能な限り同一とした。測定結果の解析は専用コンピューターに蓄積したデータを解析専用のCRTまたは液晶ディスプレイ上に再生し、PSG機器付属の自動解析ソフトウェアによる解析を行なった後に、専任の臨床検査技師および睡眠呼吸障害診療担当の医師によってRechtschaffen and Kales⁽⁷⁾の方法に従い、目視的に再度確認補正し最終結果とした。

覚醒時の動脈血血液ガス分析(ABG)

入院時、1時間の安静臥位を指示し、O₂吸入状態の臥位で橈骨動脈より採取した、末

梢動脈血検体を血液ガス分析器(ABL 700 series, Radiometer, Copenhagen, DK)で測定し記録した。

ベースライン PCO_2 の算出

入院時に測定したABGの結果は覚醒中の成績であるが、ABGのpHおよび $PaCO_2$ の値から得られた重炭酸濃度(HCO_3^-)の推定値にはHenderson-Hasselbalchの式から、腎における代償過程を経た安定時の CO_2 を反映すると考えられることから、 HCO_3^- の計算値から式(1)を用いて逆算することで、一過性の換気改善には影響されない、安定状態の $PaCO_2$ すなわちベースライン $PaCO_2$ の値が算出した。

$$PCO_2 = 2.4 \times [HCO_3^-] - 22 \quad \text{----- 式(1)}$$

一般に、一過性の換気量変化では腎による代償過程の表出である HCO_3^- の変動は見られない。従って、得られたベースライン値は比較的長時間にわたる $PaCO_2$ 値の緩やかな変化の影響を受け、結果的に安定状態の $PaCO_2$ を反映すると仮定すると、睡眠中などに恒常的な換気量減少が存在する場合には HCO_3^- は高値をとり、 HCO_3^- の値は高 CO_2 血症が比較的長時間にわたり生じていたことを間接的に示唆すると考えられる。従って、本検討では上式で求められる値に睡眠中の換気状態が反映されるものとして、LTOT患者のうちベースライン PCO_2 が高値($PCO_2 \geq 45$)と推定された8名をHypercapnia(H)群と正常($PCO_2 < 45$)と推定された8名をNormocapnia(N)群に分類して検討した。

統計解析

LTOTのH群とN群、対照群間の関係に関する解析はANOVAにて、3群間で比較した。また、LTOT群のH群とN群の差の検定

にはCochran-cox検定を用いた。

倫理的配慮

検査によって得られた成績は診療の為に用いる他、匿名を条件に科学研究に用いることに関して全ての対象から文書による同意を得た。また、全ての検査は睡眠中の低酸素血症および睡眠関連疾患除外のために、通常の診療の一部として行なわれたものであり、施行にあたっては文書による本人の同意を得た。

結果

各群の背景とPSGデータをTable 1に示す。

全対象で7時間以上の睡眠検査データが得られ、当該検査中に $SpO_2 < 90\%$ の低酸素血症を認めた例はなかった。対照群の総睡眠時間(total sleep time:TST)は 338.1 ± 15.7 分(以下、値は全て平均 \pm 標準誤差)、全就寝時間に占めるTSTの割合である睡眠効率(sleep efficiency:SE)は $72.7 \pm 2.8\%$ 、睡眠段階の構成割合は%stage 1(N1)、%stage 2(N2)、%stage 3+4(N3)、%stage REM(REM)がN1 $9.3 \pm 1.8\%$ 、N2 $54.4 \pm 6.8\%$ 、N3 $8.3 \pm 3.4\%$ 、REM $10.1 \pm 2.3\%$ であるのに対し、LTOT群はTST 288.1 ± 31.8 分、SE $45.6 \pm 3.5\%$ 、N1 $30.9 \pm 5.5\%$ 、N2 $50.0 \pm 5.8\%$ 、N3 $0.1 \pm 0.1\%$ 、REM $16.9 \pm 2.1\%$ であり、対象群に比してTST、SE、N3の値が有意($p < 0.05$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.005$)に低値、N1とREMの値は有意($p < 0.05$ 、 $p < 0.05$)に高値であった(Fig1,2)。

また、睡眠潜時(Sleep Latency:SL)は対照群が 25.2 ± 4.8 分、LTOT群は 76.9 ± 16.0 分とLTOT群で有意($p < 0.05$)に延長していた(Fig1)。

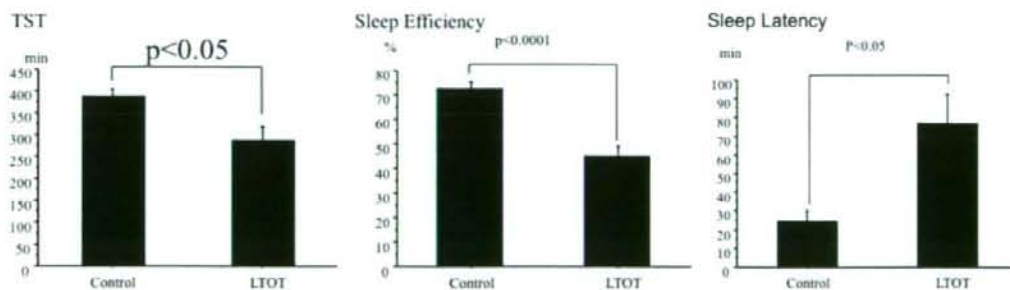
中途覚醒指数(arousal index:Ari)は対照群で 11.3 ± 2.3 。LTOT群は 17.5 ± 2.1 と、

Table 1: Clinical Characteristics of Control Subjects and patients of LTOT

	Control	LTOT	p-value
n	7	13	
Age(year)	70.4±1.0	72.8±1.6	n.s.
Body-mass index (kg/m ²)	25.2±1.6	20.8±0.7	0.0063
Total sleep time (min)	388.1±15.7	288.1±31.8	0.0405
Stage N1 (%)	9.3±1.8	30.9±5.5	0.0113
Stage N2 (%)	54.4±6.8	50.0±5.8	n.s.
Stage N3 (%)	8.3±3.4	0.1±0.1	0.0033
Stage R (%)	10.1±2.3	18.8±2.0	0.0157
Latency persistent sleep(min)	25.2±4.8	76.9±16.0	0.0329
Sleep Efficiency(%)	72.7±2.8	45.6±3.5	<0.0001
PLMS index(events/h)	2.3±1.4	4.5±1.2	n.s.
Apnea hypopnea index(events/h)	1.9±0.6	14.4±3.9	0.0307
Arousal Index(events/h)	11.3±2.3	17.5±2.1	0.0322
SpO ₂ mean	94.0±0.8	94.5±0.7	n.s.
SpO ₂ min.	89.3±0.9	87.8±1.1	n.s.
Desaturation index	1.3±0.6	5.7±1.3	0.0325
Ph	7.43±0.01	7.41±0.01	n.s.
PCO ₂ (mmHg)	39.0±1.0	45.4±3.2	n.s.
PO ₂ (mmHg)	90.0±2.7	77.4±2.6	0.0065
HCO ₃ (mmHg)	25.2±0.5	28.0±1.3	n.s.
Prediction of PCO ₂ (mmHg)	38.6±1.2	45.2±3.2	n.s.

Values are mean ±S.E Prediction of PCO₂ was calculated by a formula of PCO₂=2.4x[HCO₃-]-22. Hypercapnia patient: PCO₂>=45 mmHg. Statistical analyses were performed by using the commercially available software (StatMate 3 ATMS inc., Japan). Data between two groups were compared by Cochran-cox

Fig. 1: TST, Sleep Efficiency and Sleep Latency of the PSG data in 7 control subjects and 13 LTOT subjects



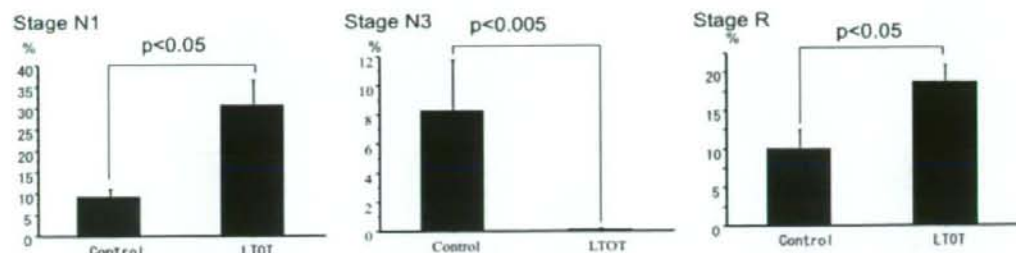
TST and Sleep Efficiency were significantly lower ($P<0.05$, $P<0.0001$) in the LTOT Group. Sleep Latency was 76.9±16.0 mins in the LTOT Group and significantly higher ($P<0.05$) than that of the Control Group, which was 25.2±4.8 mins.

LTOT 群がそれぞれ有意 ($p<0.01$) に高値であった。

LTOT 群を前述の基準で Hypercapnia (H) 群と Normocapnia (N) 群 2 群に分類し比較すると、TST、SE、N1、N2、N3、REM の

割合や AI の値には有意差を認めなかったが、SL は N 群の 36.7 ± 10.7 分に対し H 群では 123.8 ± 18.8 分と H 群が有意 ($p<0.005$) に延長していた (Table 2, Fig 3)。さらに LTOT 患者の 62.5% に PLM を合併し (Fig 4)、

FIG. 2: Stage N1, Stage N2 and Stage R of the PSG data in 7 control subjects and 13 LTOT subjects



% stage 3+4 (N3) was significantly lower ($F<0.005$) while %stage 1 (N1) and % stage REM (R) were significantly higher ($F<0.05$, $F<0.05$) in the LTOT Group.

Table 2: Clinical Characteristics of Control Subjects and patients of Hypercapnia and Normocapnia with LTOT

	Control	Hypercapnia	Normocapnia	Control vs Hypercapnia	Control vs Normocapnia	Hypercapnia vs Normocapnia
n	7	7	6	7		
Age(year)	70.4±1.0	71.0±3.0	74.3±1.5	n.s.	n.s.	n.s.
Body-mass index (kg/m ²)	25.2±1.6	20.3±1.0	21.2±0.9	0.0276	0.0433	n.s.
Total sleep time (min)	388.1±15.7	292.1±55.8	284.7±39.1	n.s.	0.0302	n.s.
Stage N1 (%)	9.3±1.8	35.5±10.9	27.0±4.6	0.0257	0.0038	n.s.
Stage N2 (%)	54.4±6.8	47.7±11.3	52.0±5.8	n.s.	n.s.	n.s.
Stage N3 (%)	8.3±3.4	0.2±0.1	0.1±0.1	0.0487	0.0316	n.s.
Stage R (%)	10.1±2.3	16.4±3.5	20.9±2.2	n.s.	0.0057	n.s.
Latency persistent sleep(min)	25.2±4.8	123.8±18.8	36.7±10.9	0.0002	n.s.	0.0016
Sleep Efficiency(%)	72.7±2.8	43.9±4.0	47.0±5.8	<0.0001	0.0017	n.s.
PLMS index(events/h)	2.3±1.4	6.5±2.2	2.8±0.7	n.s.	n.s.	n.s.
Apnea hypopnea index(events/h)	1.9±0.6	13.7±8.1	15.0±3.0	n.s.	0.0009	n.s.
Arousal Index(events/h)	11.3±2.3	17.4±2.6	17.5±3.4	n.s.	0.0009	n.s.
SpO ₂ mean	94.0±0.8	95.7±1.2	93.6±0.8	n.s.	n.s.	n.s.
SpO ₂ min.	89.3±0.9	88.7±1.7	87.0±1.6	n.s.	n.s.	n.s.
Desaturation index	1.3±0.6	4.2±1.4	7.0±2.2	n.s.	0.0256	n.s.
Ph	7.43±0.01	7.38±0.02	7.43±0.01	0.0287	n.s.	0.0219
PCO ₂ (mmHg)	39.0±1.0	54.4±4.6	37.8±1.5	0.0047	n.s.	0.0036
PO ₂ (mmHg)	90.0±2.7	77.7±3.6	77.2±4.1	0.0173	0.0219	n.s.
HCO ₃ (mmHg)	25.2±0.5	32.0±1.6	24.5±0.6	0.0012	n.s.	0.0007
Prediction of PCO ₂ (mmHg)	38.6±1.2	54.9±3.9	36.8±1.4	0.0012	n.s.	0.0007

Values are mean ± S.E. Statistical analyses were performed by using the commercially available Software(StatMate 3 ATMS inc., Japan). Date between three groups were compared by one-way ANOVA.

LTOT 群では対照群に比し周期性四肢運動(periodic limb movement; PLM)を合併率が高頻度にみられた。しかし、PLMの頻度とAriとの間には特別な関係を認めなかった。

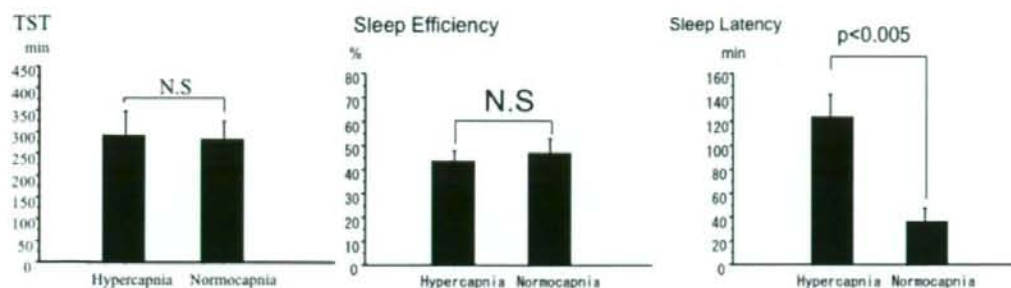
考察

慢性II型呼吸不全においては低酸素血症

に加え、二酸化炭素分圧(PaCO₂)が慢性的に高値をとる。この場合の低酸素血症の原因は、基本的に肺泡低換気にあるが、これらの患者の安静時および労作時、さらには睡眠中の低酸素血症の回避と予後の改善を目的に在宅酸素療法が行なわれる。

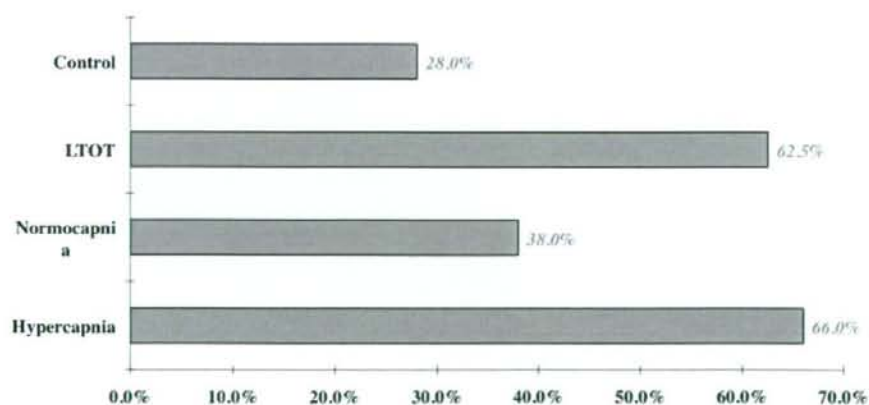
しかし、酸素療法は原理的に高PaCO₂を

Fig. 3: TST, Sleep Efficiency and Sleep Latency of the PSG data in 6 hypercapnia subjects and 7 normocapnia subjects with LTOT



The 6 LTOT patients with elevated baseline PCO_2 ($PCO_2 \geq 45$) (Hypercapnia: H Group) and 7 patients with normal baseline PCO_2 ($PCO_2 < 45$) (Normocapnia: N Group) matched by age, hypoxemia ($SpO_2 < 90\%$) was not observed during sleep in both groups and SL was significantly higher ($F < 0.05$) in the H Group: 123.8 ± 18.8 mins in the H Group vs. 36.7 ± 10.9 mins in the N Group. TST, SE, N1, N2, N3, and R did not differ significantly between the two groups.

Fig. 4: A ratio of PLMS of 7 controlled subjects, 6 hypercapnia subjects with LTOT, 7 Normocapnia with LTOT and 13 LTOT with LTOT



FLMD was observed in 63% of the LTOT patients with especially high FLMD complication incidence of 66% in the H Group, but there was no correlation of this finding to sleep interruption.

直接改善する作用はなく、むしろ換気を抑制する場合があり、睡眠中の換気状態を把握する必要がある。すなわち、酸素療法によって低酸素血症は回避されるが、高

$PaCO_2$ は持続している可能性が高い。残存する慢性的な高 $PaCO_2$ が、これらの患者の睡眠状態にいかなる影響を与えているかに関する客観的評価の報告は見出せない。

慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの慢性呼吸器疾患患者では、睡眠段階に依存して著しい低酸素血症を生じる場合があること、睡眠中の低酸素血症は睡眠継続を妨げ、深睡眠の減少や脳波上の覚醒反応を引き起こすこと、また健常人であっても睡眠時には生理的に換気量が減少し、動脈血二酸化炭素分圧(PaCO_2)は覚醒中よりも高値をとることが報告されている。しかし、酸素投与により、低酸素血症を伴わない高二酸化炭素血症が維持されている状態が、CRF患者の睡眠にどのような影響を与えるかは十分に知られていない。そこで、本研究では慢性的な換気障害あるいは高 CO_2 血症を有するCRF患者はどのような睡眠状態にあるかについて客観的に検討することを主目的としたものである。

今日、睡眠中の低 O_2 血症を回避する手段として長期酸素療法(Long Term Oxygen Therapy: LTOT)または在宅酸素療法(Home Oxygen Therapy: HOT)が一般的に用いられている。代表的な適応基準^(8,9,10)によればLTOTは動脈血の酸素分圧(PaO_2)で規定される呼吸不全(Chronic respiratory failure: CRF)患者および心不全患者において、安静時、労作時および睡眠中の吸入 O_2 濃度を上げることにより、低 O_2 血症を是正し、患者の生活の質(Quality of life: QOL)や予後を改善すること、すなわち O_2 補充(Oxygen supplementation)を主目的とする療法である^(11,12)。従って、その適応と O_2 投与量は安静時の動脈血 O_2 分圧を基本としながら、併せて労作中や睡眠中における O_2 分圧の評価を行なって決定されているのが現状である⁽¹³⁾。しかし、睡眠中における低 O_2 血症の回避が、CRF患者の睡眠の質を改善している

という直接的な証拠は無く、逆に睡眠中のみ O_2 投与を行った患者よりも、終日 O_2 吸入を行った患者の予後が良いことが知られている。このことから、睡眠中の低 O_2 のみを改善しても、患者の予後に関する影響は不充分の可能性があるという解釈も可能である。さらに、LTOTの経過中、患者はしばしば、感染や心不全による換気障害の急性増悪を生じるが、時には増悪の原因すら明らかでない場合がある。このように原因不明の増悪時には、確たる対処法が見いだせないまま、改善と悪化が繰り返され、結果的に入退院を繰り返すこととなる。最終的には O_2 投与のみでは在宅状態を維持しえないと判断される時期を迎え、補助換気を要する症例の報告も少なくない^(14,15,16,17)。

以前、我々はLTOT施行中のCRF患者例において、低 O_2 血症が酸素療法により改善しているにも関わらず、頻繁に換気不全状態の増悪を繰り返す例を経験し、睡眠中の呼吸を終夜睡眠ポリグラフによって客観的に評価する機会を得た。その結果、同症例ではLTOT施行によって低 O_2 血症が改善しているにも関わらず、睡眠が著しく障害されており、在宅人工呼吸導入後には睡眠障害が著しく改善していた。

近年我々は、このように O_2 補充療法のみでは呼吸状態を維持しえない症例に対して、在宅人工呼吸を試みているが、それらの患者が在宅補助換気療法導入後になぜ状態の安定が得られるのかについては未だに明らかでない。

さらに、我々はLTOTの管理目的で通院する慢性呼吸不全患者においては、日常的に不眠を訴える例があることに注目している。

これまでの報告では、LTOTを要するCOPD患者は健常人と比較して不眠や日中の傾眠傾向があり、悪夢をみる頻度が高い(18,19,20)。さらに、必ずしも呼吸不全状態にない喘息患者でも、不眠、早朝覚醒、日中傾眠がみられることがある(21)。

これら慢性呼吸器疾患患者における睡眠障害に関する訴えに対しては、やむを得ず睡眠導入薬や抗不安薬を処方することが稀でなかった。近年の睡眠導入薬は呼吸器疾患においても比較的安全的な薬剤であるとの報告が散見されるものの、多くの睡眠導入薬や抗不安薬には、少なからず筋弛緩作用や呼吸抑制作用が認められるため、不眠の訴えや日中傾眠が見られるCRF患者に対し、睡眠改善の目的と称して睡眠薬を投与することの是非に関しては、なお慎重な検討を要するところである。少なくとも、安全で合理的な治療を行なうためには、呼吸不全患者においては睡眠に対する影響が予想される薬剤を使用した状態、あるいは使用していない状態において、患者ごとの睡眠状態を把握しておく必要がある。

しかし、慢性呼吸器疾患における睡眠状態を客観的な方法で、しかもルーチンに評価することは一般的でなく、特にLTOT施行中の慢性呼吸不全患者の睡眠構築に対する、呼吸障害の影響に関する睡眠生理学的な検討は極めて稀である。

そこで、本研究では脳波を含む終夜睡眠ポリグラフ(PSG)検査によってLTOT患者施行中の慢性呼吸不全患者の睡眠構築を評価し、患者の基本病態、特に慢性換気障害による高CO₂血症が睡眠構築に与える影響について検討し、これまで報告されていなかった新たな知見を得た。

前述のごとく、本研究の主目的は慢性的な

高CO₂血症がCRF患者の睡眠状態にどのような影響を与えているのかについて、終夜脳波の記録を含む終夜睡眠ポリグラフ検査によって客観的に評価することであった。

一般に呼吸不全は臨床定義に基づいて診断されるが、いずれの定義も低O₂血症の存在を必須としたうえで、高CO₂血症を伴うものとそうでないものに分類している。そのため、呼吸不全の定義に基づけば、全てのCRF患者は低O₂を有することとなる。従って、高CO₂血症あるいは換気不全が睡眠に及ぼす影響を検討する際には、O₂投与などによって低O₂血症の影響を可能な限り除外した状態で検討する必要がある。

そこで、本研究では比較的長期間にわたり日常的に睡眠中にO₂を吸入しているLTOT患者を対象とし、検査時にも通常通りにO₂を投与した状態で終夜睡眠検査を行なうことにより、睡眠中の低O₂血症については長期にわたって、改善または一定のO₂レベルを維持していることを前提とした。

さらに、睡眠に影響を与えかねない、動脈カテーテルの留置などの侵襲的な手段を用いずCRF患者における睡眠中の換気障害の影響を検討するために、覚醒状態における重炭酸イオン(HCO₃⁻)値から睡眠中を含む安定時の換気状態を反映すると考えられるベースラインPaCO₂を予測式(22)を用いて計算により推定した。一般に睡眠中には換気が生理的に抑制され、PaCO₂はやや高値をとると考えられるが、本検討では終夜検査を通常診療の一部として行ったものであり、侵襲性の高い睡眠中の動脈血採血を行なうことを回避したため、睡眠中の動脈採血は行わなかった。そこで、覚醒中のPaCO₂値から睡眠中の換気状態を推定することは困

難であり、より長期間の PaCO₂ 値を反映し、変化に長時間を要すると考えられる HCO₃⁻ の変化からその影響を推定することとした。

推定値から、安定状態における PaCO₂ 値が得られ、睡眠中の PaCO₂ が規定要素となると仮定し、LTOT 患者の睡眠中における PaCO₂ レベルの簡易的群別を試みたものである。しかし、この推定値が H 群および N 群の低呼吸指数の差に符合することから、睡眠中の低換気を実際に反映しているものと考えられた。本検討では LTOT 施行中の慢性呼吸不全患者における夜間の睡眠構築は重度の睡眠障害例と同様なパターンをとることが明らかとなったが、OSAHS にみられるように episodic あるいは cyclic な呼吸イベントに起因する覚醒反応ではなく、全般性不安障害等でみられる、睡眠障害時の睡眠構築に類似していた。

CRF 患者の睡眠構築は健常者との比較において睡眠時間 (TST) が短く、浅睡眠 (stage N1) が多く、深睡眠 (stage N3) が少ない。また、睡眠潜時 (Sleep Latency) が長く、明らかに入眠までに時間を要している。結果的に睡眠効率 (Sleep Efficiency) が悪いという特徴が客観的な所見として、はじめて明らかになった。CRF の睡眠では入眠障害と中途覚醒、さらに早朝覚醒などの睡眠障害の所見を全て備えているといえる。これらの睡眠構築の特徴は、いわゆる不眠症あるいは睡眠障害患者の典型的な睡眠脳波所見であり、換言すれば、LTOT 施行中の CRF 患者は重度の睡眠障害患者であるといえることができる。

また、入眠時の焦燥感や日中の不安症状を訴える全般性不安障害にみられる睡眠構築に類似していたが、CRF 例では類似の訴えはみられなかった。このことから、睡眠構築の上は類似しているものの、CRF 例の睡

眠障害は精神的な変調に起因する、いわゆる不眠症のそれとは異なるのかもしれない。

今回の検討ではベースライン PaCO₂ の計算値から2群に分類して比較した。その結果、ベースライン PaCO₂ 高値の H 群で、N 群よりも睡眠障害が高度であるという結果を得た。この所見は高 CO₂ 血症が睡眠構築悪化の要因になり得ることを示唆する所見の可能性がある。高 CO₂ 血症がヒトの睡眠構築に与える影響に関する過去の報告としては、高 CO₂ 血症を伴う閉塞型睡眠時無呼吸症候群の患者では %stage N1 が有為に高値⁽²³⁾であったと報告され、この点は本研究における CRF 例と符合する。また、高 CO₂ に暴露させたラットでは睡眠潜時の延長を認めたとする報告⁽²⁴⁾があるが、ヒトでの報告はない。さらに高 CO₂ は中途覚醒 (arousal) の原因となりうるとする報告⁽³⁾があるが、今回の検討では Arousal Index と高 CO₂ の間に一定の関係は見られなかった。

本検討の限界として、呼吸不全に陥る以前に開始された前向き検討や睡眠中の二酸化炭素レベルの直接的評価ではないこと、倫理的配慮から酸素投与の中止状態との比較を行わなかったことなどから、高 CO₂ 血症と各睡眠指標の直接的因果関係を論ずることはできない。今後、これらの疑問を直接的に証明するために、呼吸不全患者の睡眠状態の変化に着目した前向き検討を行う必要がある。一方、本検討では計算上推定されるベースライン PaCO₂ により、CRF 例を H 群と N 群に分類して比較を試みた。覚醒時に採血された動脈血から得られる PaCO₂ 値は、覚醒による生理的な換気量増加や一時的な過換気等の影響を受けて短時間に変化する。しかし、重炭酸イオンは容易には変化しないため、血液ガス分析上の動脈血 pH は睡眠中を含む数日間の PaCO₂ 値を反映す

ると考えられる。結果はN群に比してH群の Sleep Latency が有意に長く、その原因の一つが慢性的な PaCO₂ 高値にある可能性が示唆された。

また、LTOT群では16例中10名(62.5%)に周期性四肢運動合併が見られたが、PaCO₂の高低とは無関係であった。睡眠障害患者において、睡眠障害の原因となる周期性四肢運動障害(Periodic Limb Movement Disorder: PLMD)の頻度を初めて報告したのはGuilleminaltら⁽²⁵⁾であり、慢性不眠者の11.3%にPLMが見られると報告したが、Colemanらは過眠症の3.5%^(26,27)に、また65歳以上の高齢者の18%⁽²⁸⁾に見られたと報告している。本邦におけるPLMの頻度は健康な高齢者の35.7%⁽²⁹⁾とされている。PLMは脳血管障害や脊髄障害の患者に高頻度に出現することより、その原因には睡眠中に機能する中枢から脊髄前角細胞への抑制系が障害され、自動運動発現の閾値が低下すると考えられている⁽³⁰⁾。また、筋収縮の間隔は交感神経系によって抑制されおり、睡眠中の呼吸や動脈圧、髄液圧の変動と一致していることから、橋や網様体の交感神経系の活動性変動がPLMの周期的な出現に関与していると考えられている⁽³¹⁾。本検討の対象とした健常者ではPLMの診断に合致するPSG所見は皆無であったのに対し、LTOT群の半数以上に認められたことは特筆すべきことである。しかし、その原因は呼吸機能の障害に伴う、呼吸筋疲労など、あるいは呼吸状態の暖除な進行が考えられるものの、覚醒反応を生じる原因とはなっていないことから、PLMDの合併と表現することは適当でないと考え、PLMの合併という表現を用い

た。

本検討の対象群は少数であり、O₂投与によってREM期の低O₂血症はほぼ解消されている状況にあることから、PLMと高CO₂、低O₂血症の関連は見出しえなかった。しかし、PLMDの合併については、今後より詳細な検討が必要と考えられる。

呼吸器疾患の不眠に関する報告としては、本検討の対象には含まれない、気管支喘息患者についての報告^(24,25)があるが、基本的に呼吸困難発作を有する疾患であり病態として特種である。一方、本検討の主な対象となったCOPDも不眠を引き起こす疾患のひとつと考えられており、一般集団と比較して不眠症の罹患率が高い⁽³²⁾と報告されている。しかし、COPD患者の症状は病型や重症度により異なる。GOLDの分類におけるStage 2以上の例で頻度が高い症状は労作時呼吸困難であり、偶発的に気管支喘息発作⁽³³⁾や気胸を合併しない限り、夜間安静中に睡眠を妨げるほどの呼吸困難が生じることはまれである。特に肺気腫は咳嗽や喀痰はほとんどないため、安定期には呼吸器症状自体が不眠の原因になることは少ない⁽³⁴⁾。その他、COPDの睡眠に関する報告としては覚醒時のPaO₂の低下に伴い特にREM睡眠時の低O₂血症が著しい例があると報告されている⁽³⁵⁾。しかし、LTOT施行中の睡眠構築に関する報告は見られない。

今回の検討で明らかとなったLTOT患者の睡眠障害は対照に比して浅い眠り(N1+N2)の割合が圧倒的に大きく、睡眠潜伏時(Sleep Latency)が長く、寝つきが悪い。従って総睡眠時間(TST)は短く、睡眠効率(Sleep Efficiency)が低かった。これらの特徴は全般性不安障害者の睡眠パターンに類似していた。

REM 睡眠期を含む、全ての睡眠中、 O_2 投与によって酸素飽和度 (SpO_2) が 90%以上を保っていることが確認されている、本検討の対象群においては、原因として低 O_2 は考えにくく、呼吸筋疲労などの生物学的・物理的ストレスや疾患の緩徐な進行に伴って換気状態が悪化することに対する、不安障害的要因も考慮される。従来の COPD の睡眠に関する研究では、LTOT 導入前の睡眠状態を評価しているが、本検討では高 CO_2 血症の有無に群別して睡眠状態の違いを検討した。

その結果、睡眠中の高 PCO_2 群と推定された H 群において、睡眠潜時が延長していることがわかった。脳血管は $PaCO_2$ の上昇によって拡張し、減少によって収縮する。従って、推定の域を出ないものの、睡眠時の肺胞低換気が $PaCO_2$ を上昇させ、結果として生じた脳血流増加が覚醒状態の持続につながることもできる。

脳血流調節に主な役割を果たすのは Chemical Control、Neurogenic Control、Myogenic Control の 3 つ⁽³⁶⁾であるが、最も影響するのは $PaCO_2$ であるとされている⁽³⁷⁾。LTOT 患者において、実際に PCO_2 がどのように変化し、脳血流に影響しているかについては直接的な検証が必要であり、その際には睡眠を妨げない非侵襲的方法によって CRF 患者の睡眠中に $PaCO_2$ と脳血流さらには睡眠段階を同時に評価する方法が用いられる必要がある。また、精神生理性不眠等の要因に関する詳細な検討も必要であろう。

これらの直接的検証が行なわれるまでは、その確実な証明は困難ではあるが、本検討の結果から、高 CO_2 を伴う CRF は低 O_2 血症の影響を除外しても入眠時間や睡眠時間の短縮、深睡眠の減少が明らかであり、それは

睡眠中の肺胞低換気による $PaCO_2$ 上昇の影響を受けている可能性があるかと推定される。

結論

CRF 患者、特に高 CO_2 血症を伴う臨床例では、酸素投与により睡眠中の O_2 レベルを $SpO_2 > 90\%$ に維持されていても、十分な深睡眠が得られておらず、重度の睡眠障害患者の睡眠構築に匹敵する異常が高頻度であることが明らかとなり、本検討の範囲で仮説は棄却された。

さらに、類似例で補助換気により睡眠構築が改善し、増悪頻度が著しく減少した例が存在することから、慢性の睡眠時肺胞低換気による睡眠障害は CRF の原因不明の急性増悪に関与する、重要な要因である可能性が示唆された。

また、CRF 患者では PLM の合併率が同年齢の健常者に比し、明らかに高かったが、睡眠構築への直接的影響は観察されなかった。

謝辞

終夜睡眠検査にご協力をいただいた八戸赤十字病院の皆さんに謝意を表します。

付記

本研究は下記の学会で発表した。

米国睡眠学会 (APSS ポルチモア)

日本呼吸器学会総会 (東京)

また、詳細は学術誌に投稿中である。

参考文献

(1)Mortola JP. Hypoxia and circadian

- patterns. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007 Sep 30;158(2-3):274-9. Epub 2007 Feb 13.
- (2) Catcheside PG, Orr RS, Chiong SC, et al. Mild hypoxia does not suppress auditory arousal from NREM sleep. *Sleep.* 2006 May 1;29(5):619-23.
- (3) Fleetham J, West P, Mezon B, et al. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Sep;126(3):429-33.
- (4) Fleetham JA, Mezon B, West P, et al. Chemical control of ventilation and sleep arterial oxygen desaturation in patients with COPD. *Am Rev Respir Dis.* 1980 Oct;122(4):583-9.
- (5) Han F, Chen EZ, Wei HL, et al [Influence of different sleep stages on respiratory regulation in normal humans] *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2004 Jun;26(3):237-40.
- (6) The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events AASM Manual for scoring sleep, 2007
- (7) Rechtschaffen A, Kales A: A manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring System for Sleep Stage of Human Subjects, US Department of Health, Education and Welfare, NIH Publication No. 204, National Institute of Health, Bethesda, Md, 1968
- (8) Petty TL, Neff TA, Creagh CE, et al. Outpatient oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. A review of 13 years' experience and an evaluation of modes of therapy. *Arch Intern Med.* 1979 Jan;139(1):28-32.
- (9) Petty TL. Long-term outpatient oxygen therapy in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1980 Feb;77(2 Suppl):304.
- (10) 日本呼吸器学会 肺生理委員会/日本呼吸管理学会 酸素療法ガイドライン作成委員会編. 酸素療法ガイドライン, 日本呼吸器学会, 日本呼吸管理学会 2006 July: 50-51. *メディカルビュー*
- (11) Tarry SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *Engl J Med.* 1995 Sep 14;333(11):710-4.
- (12) Petty TL. controversial indications for long-term respiratory care: long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1999 Feb;54(1):58-60.
- (13) Croxton TL, Bailey WC. Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: recommendations for future research: an NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Aug 15;174(4):373-8.
- (14) Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jul 15;164(2):219-24.
- (15) Chailleux E, Fauroux B, Binet F, et al. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory *Chest.* 1996 Mar;109(3):741-9.
- (16) Muir JF, Girault C, Cardinaud JP,

- et al. Survival and long-term follow-up of tracheostomized patients with COPD treated by home mechanical ventilation. A multicenter French study in 259 patients. French Cooperative Study Group. *Chest*. 1994 Jul;106(1):201-9.
- (17)Listello D, Glauser F. COPD: primary care management with drug and oxygen therapies. *Geriatrics*. 1992 Dec;47(12):28-30, 35-8.
- (18)Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
- (19)Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Sep 15;176(6):532-55. Epub 2007 May 16.
- (20) Karachaliou F, Kostikas K, Pastaka C, et al. Prevalence of sleep-related symptoms in a primary care population - their relation to asthma and COPD. *Prim Care Respir J*. 2007 Aug;16(4):222-8.
- (21)Janson C, Gislason T, Boman G, et al. Sleep disturbances in patients with asthma. *Respir Med*. 1990 Jan;84(1):37-42.
- (22) Hudgel DW, Kelaum R, Martin RJ, et al: Depressed arousal response to airflow obstruction-possible factor in near-fatal nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 125 (suppl): 202, 1982
- (23)Brzecka A. [Causes of excessive daytime sleepiness in hypercapnic and normocapnic obstructive sleep apnea patients] *Neurol Neurochir Pol*. 2003 Jan-Feb;37(1):37-44.
- (24)Ioffe S, Jansen AH, Chernick V. Hypercapnia alters sleep state pattern. *Sleep*. 1984;7(3):219-22.
- (25)Guilleminault C, Raynal D, Weitzman ED, et al. Sleep-related periodic myoclonus in patients complaining of insomnia. *Trans Am Neurol Assoc*. 1975;100:19-22.
- (26)Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, et al. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *JAMA*. 1982 Feb 19;247(7):997-1003.
- (27)Coleman RM, Bilwise DL, Sajben N, et al: Epidemiology of periodic movement during sleep. In Guilleminault C, Lugaresi E (Eds): *Sleep/wake Disorders: Natural History, Epidemiology, and Long-Term Evolution*. Raven Press, New York, pp 217-229, 1983
- (28)坂本哲郎：睡眠時（夜間）ミオクローヌス不眠症候群。中沢洋一編：睡眠覚醒障害の臨床、医学書院、東京、pp94-99、1986
- (29)稲見康司、堀口 淳、西松央一、他：睡眠時ミオクローヌスとそれに関連した病態。精神雑誌 92:735-741, 1990
- (30)Garcia AD. The effect of chronic disorders on sleep in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2008 Feb;24(1):27-38.
- (31) Mosko SS, Nudleman KL. Somatosensory and brainstem auditory evoked responses in sleep-related periodic leg movements. *Sleep*. 1986;9(3):399-404.
- (32)Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani

M, et al. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1972 Jun;32(6):701-5.

(33)Montplaisir J, Walsh J, Malo JL:Nocturnal asthma: features of attacks, sleep and breathing patterns. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Jan;125(1):18-22.

(34)櫻井滋 閉塞性肺疾患による睡眠障害。睡眠障害診療マニュアルー症状からみた診断と治療の進め方ー。2003; 142-145.

(35)Gould GA, Gugger M, Molloy J, et al. Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in humans. *Am Rev Respir Dis.* 1988 Oct;138(4):874-7.

(36)Douglas NJ.Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease.*Clin Chest Med.* 1998 Mar;19(1):115-25.

(37)Roy C, SherringtonC: On the regulation of the blood-supply of the brain. *J physiol (London)* 1890; 11: 85-108. KETY SS. Determinants of tissue oxygen tension.*Fed Proc.* 1957 Sep;16(3):666-71.

睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究

(財)大阪バイオサイエンス研究所 分子行動生物学部門¹、
京都大学大学院医学研究科付属ゲノム医学センター 疾患ゲノム疫学解析分野²

○林 正裕¹、角谷 寛²、裏出 良博¹

はじめに

現代社会では、日本人の5人に一人は睡眠障害を抱え、9人に一人が睡眠薬を服用していると言われ、不眠症などの睡眠障害が大きな社会問題になっている。2003年に起きた新幹線運転士の居眠り運転は睡眠障害のひとつである睡眠時無呼吸症候群が原因であった。また、トラック運転手で超過勤務の多い人ほど睡眠障害があるとの調査結果があり、睡眠に関する問題が原因とみられる産業事故の調査・対策ならびに睡眠障害に対する研究が急務となっている。

睡眠時無呼吸症候群(睡眠呼吸障害)は、睡眠中に無呼吸あるいは低呼吸(呼吸の減弱)が起こる疾患であり、数%以上の罹患率を示す頻度の高い睡眠障害である。この疾患の病態を分子、細胞レベルで調べるためには適切な動物モデルが必要である。現在、一般的に用いられている睡眠時無呼吸症候群(睡眠呼吸障害)の動物モデルは、マウス・ラットなどの齧歯類を対象に、一定の時間間隔でゲージ内に間欠的に低酸素を導入する間欠的低酸素モデルである。このモデルは簡便かつ長期的に低酸素状態を起こせるが、睡眠・覚醒状態に関係なく低酸素ガスに曝露するため、睡眠時にのみ低酸素状態になる睡眠時無呼吸症候群とは大きく状況が異なる。しかも、睡眠時無呼吸症候群において覚醒の引き金になるのは低酸

素より高二酸化炭素であると考えられるが、従来のモデルでは高二酸化炭素ガスに曝露しておらず、二酸化炭素の睡眠障害への影響は調べられていない。従って、ヒトの睡眠時無呼吸症候群により近いモデルの開発が求められている。

我々は、マウスの脳波・筋電図を測定しながら全自動で継続的に睡眠・覚醒を解析し、睡眠時に特異的に低酸素と高二酸化炭素をゲージ内に導入する実験系を開発した(特開2006-014729)。本研究では、この睡眠時無呼吸症候群の病態に近いモデル実験系を用いて、睡眠時無呼吸症候群の病態を再現することを目的とする。

対象と方法

(1) 動物

11週齢のC57BL/6CrSlc系雄性マウス(体重27-30g、清水実験材料株式会社)を使用した。マウスは、温度22.0±0.5℃、12時間の明暗周期で放射線滅菌飼料(CMFスプラウト、オリエンタル酵母工業株式会社)と水を自由に摂取させた。また、本研究で行う動物実験については、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本方針(H18.6.1)に従い、当研究所の実験動物委員会の審査を受け、承認を得ている。

(2) 手術及び睡眠解析



図1 記録用チャンバー内の測定ゲージ及び混合ガス作製マスフロー

ペントバルビタール(50 mg/kg, i.p.)麻酔下でマウスに脳波・筋電位測定用の電極を埋め込んだ。回復チャンバーにおいて約10日間回復させた後、記録用チャンバー内の測定ゲージ(図1)へ移し、測定ケーブルを接続して数日間馴化させた。脳波・筋電位は、増幅、フィルター処理後、A/D変換し記録した。脳波解析は、Linux OS (Debian社)上で作製した自作ソフトウェアを用いて5秒間のデータを1エポックとし、脳波と筋電位の周波数成分・波形によって各エポックを覚醒、ノンレム睡眠及びレム睡眠のいずれかに判定した。また、DVDレコーダー(RD-X4、株東芝)を用いて、マウスの行動をモニタリングした。

(3) 低酸素・高二酸化炭素暴露

混合ガス(窒素47.48%、二酸化炭素5%、空気47.52%)の作製には、マスフローコントローラー(MC-3100E、LINTEC社)を用いた。窒素と二酸化炭素はガスボンベから直接マスフローコントローラーに送気し、空気はコンプレッサーからエアードライヤー(RAE 3K、ORION社)とエアフィルター(NAF-102、ANEST IWATA社)及びオイルミストフィルター

表1 睡眠解析による各ステージの割合(%)

	呼吸障害	覚醒	ノンレム睡眠	レム睡眠
明期	なし	27.6	64.4	8.0
	あり	46.5	43.3	10.2
暗期	なし	61.5	35.3	3.4
	あり	67.5	27.5	5.1

(NAF-602、ANEST IWATA社)を通した後に、コントローラーに送気した。各ゲージに、毎分5Lで混合ガスを送気した。コントローラーは、自作ソフトウェアで制御し、ノンレム睡眠及びレム睡眠と判定された場合は70%の確率で混合ガスを送気し、覚醒と判定された場合は100%の確率で空気を送気した。混合ガスによる睡眠呼吸障害再現は24時間とした。

(4) 血圧及び血糖値の測定

睡眠呼吸障害再現前、再現直後、5日後、10日後に血圧を、10日後に血糖値を測定した。血圧の測定には小動物自動血圧計(MK-2000、室町機械株式会社)を用い、血糖値の測定には血糖測定装置(グルテストPRO R血糖値測定セット2A、株三和化学研究所)を用いた。

結果

マウスの行動を、目視判定と自動判定で比較した結果、一致率は95.9%だった。睡眠呼吸障害によって、明期におけるマウスの覚醒時間が増大した(表1)。睡眠呼吸障害をマウスで再現すると、再現直後に血圧は上昇し、その上昇は5日間の回復期間後も継続した(図2)。その後血圧は低下し、10日後には再現前の値まで回復した。また、10日後の血糖値は、対照群に比べて睡眠呼吸障害再現群が有意に高かった(図3)。

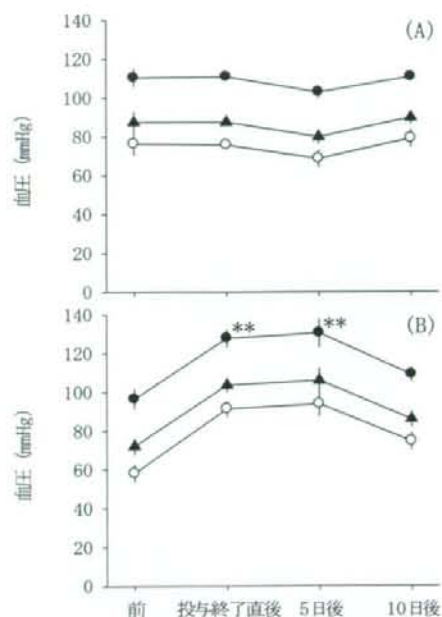


図2 マウス睡眠呼吸障害モデルにおける血圧 (BPc:●、BPs:▲、BPd:○) の変化 (A)は対象群、(B)は睡眠呼吸障害群。シンボルは平均値、バーは標準誤差を示す。* * : $p < 0.01$ ($n = 5$)。

考察

従来の間欠的低酸素投与方法による睡眠呼吸障害モデルにおける①睡眠・覚醒状態に関係なく低酸素ガスに曝露する、②二酸化炭素の睡眠障害への影響を考慮できない、③酸素濃度の設定を変えることが困難、④投与する気体の量が圧力に強く依存する、などと言った問題を本モデルは全て解決できた。

睡眠時の呼吸障害はマウスにおいても、ヒトと同様に高血圧及び高血糖を来すと考えられた。今後は様々な遺伝子ノックアウトマウスやノックダウンラットを用いた睡眠呼吸障害モデル実験を行い、本

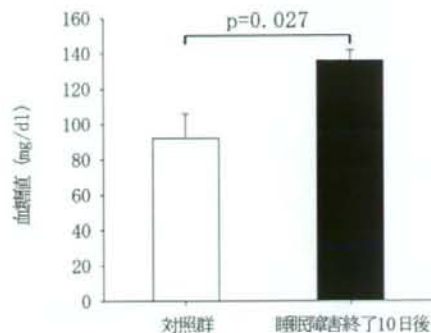


図3 マウス睡眠呼吸障害モデルにおける血糖値の変化
シンボルは平均値、バーは標準偏差を示す ($n = 2-3$)。

疾患の病態の遺伝子レベルでの解明に取り組むことが可能となった。

結論

本研究で開発したモデルは、睡眠時無呼吸症候群の病態をよく再現しており、睡眠呼吸障害における二次性の高血圧及び糖尿病の発症メカニズムの解明に非常に有効的である。

睡眠時無呼吸症候群における薬物治療の可能性 —動物モデルを用いて—

奈良県立医科大学内科学第二講座

山内基雄 玉置伸二 児山紀子 太田浩世 森岡 崇 友田恒一 吉川雅則
木村 弘

はじめに

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea syndrome; OSAS) は心血管疾患や現在国家的な取り組みが進行している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。唯一有効性や生命予後改善が証明されている治療法は経鼻的持続陽圧呼吸療法 (nCPAP) であるが、nCPAP を拒否したり中断する患者が約 25-50% 存在すると報告されている¹⁾。また nCPAP にも呼吸障害が残存する患者も存在するが、その様な患者群に対する補助的な治療法 (adjuvant therapy)、あるいは nCPAP の代替治療法 (second line therapy) は確立されていない。

睡眠呼吸障害は睡眠時において呼吸が障害される病態であり、ほとんどの場合覚醒時の呼吸は障害されない。つまり、覚醒相、睡眠相という二つの生理的状态により左右される病態であるといえる。覚醒から睡眠相への移行はヒスタミン、セロトニン、ノルアドレナリンなどのモノアミンニューロンの活動性の変化で一部を説明できるため、その修飾は治療として可能性を秘めている。現時点において薬物

療法の有効性を十分に支持するエビデンスは少ないが、今後期待される治療法である。

睡眠時無呼吸は上気道を含めた呼吸制御システムの不安定性と見なすことができ、横隔膜や胸郭呼吸筋群へのドライブと上気道筋群へのドライブとの差で無呼吸の表現型が閉塞型であるのか、中枢型であるのかが決定できると Cherniack ら²⁾ は提唱している。すなわちこの呼吸制御システムを安定させることにより、閉塞型、中枢型を含めて、睡眠呼吸障害は改善する。

近年、C57BL/6J マウスは無呼吸マウスモデルと言われ、呼吸システムが不安定になりやすいことが報告されている³⁻⁵⁾。無呼吸症候群患者において観察される無呼吸そして過換気への移行時に観察される低酸素再酸素化状態をマウスに与えた場合、再酸素化時に C57BL/6J マウスでは無呼吸を含む周期性呼吸を呈することが観察されている³⁾⁶⁾。一方 A/J マウスでは安定した呼吸を呈する。

以上の背景より、今回、睡眠時無呼吸症候群における薬物療法の可能性について検討するために、C57BL/6J マウスにセロトニン 1A 受容体アゴニ