

- Kobayashi E, Sakaguchi S, Wada H, Ohe H, Uemoto S, Tottori J, Bando T, Date H, Koshiba T: Value of FOXP3 expression in peripheral blood as rejection maker after miniature swine lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 27(12): 1293-1301, 2008
8. Kotani Y, Honjo O, Goto K, Fujita Y, Ito A, Nakakura M, Kawada M, Sano S, Kotani K, Date H: Modified low-flow ultrafiltration ameliorates hemodynamics and early graft function and reduces blood loss in living-donor lobar lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 28(4): 340-346, 2009
9. Date H, Sweet SC: Lung and heart-lung transplantation. *Cardiol Young*, 19(Suppl 1): 45-48, 2009
10. Aoyama A, Chen F, Fujinaga T, Sato A, Tsuruyama T, Zhang J, Shoji T, Sakai H, Nakamura T, Date H, Wada H, Bando T: Post-ischemic infusion of atrial natriuretic peptide attenuates warm ischemia-reperfusion injury in rat lung. *J Heart Lung Transplant*, 28(6): 628-634, 2009
11. Toyooka S, Kusano KF, Goto K, Yamane M, Oto T, Sano Y, Fuke S, Okazaki M, Ohe T, Kasahara S, Sano S, Date H: Right but left ventricular function recovers early after living-donor lobar lung transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 138(1): 222-226, 2009
12. Yara S, Fujita J, Date H: Transmission of human T-lymphotropic virus type I by bilateral living-donor lobar lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 138(1): 255-256, 2009
13. Shiraishi T, Okada Y, Sekine Y, Chida M, Bando T, Minami M, Oto T, Nagayasu T, Date H, Kondo T: Registry of the Japanese Society of Lung and Heart-Lung Transplantation: the official Japanese lung transplantation report 2008. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 57:3 95-401, 2009
14. Aokage K, Date H, Okazaki M, Sano Y, Oto T, Kusano K, Goto K, Sano S, Miyoshi S: Living-donor lobar lung transplantation and closure of atrial septal defect for adult Eisenmenger's syndrome. *J Heart Lung Transplant*, 28: 1107-1109, 2009
15. Oshima K, Kikuchi A, Mochizuki S, Yamane M, Date H, Harada R: Living-donor single lobe transplantation for bronchiolitis obliterans from mother to child following previous allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from the same donor. *Int J Hematol*, 90(4): 540-542, 2009
16. Toyooka S, Yamane M, Oto T, Sano Y, Okazaki M, Date H: Bronchial healing after living-donor lobar lung transplantation. *Surg Today*, 39(11): 938-943, 2009
17. Nakamura K, Shimizu J, Kataoka N, Hashimoto K, Ideda T, Fujio H, Ohta-Ogo K, Ogawa A, Miura A, Mohri S, Nagase S, Morita H, Kusano KF, Date H, Matsubara H, Mochizuki S, Hashimoto K, Kajiya F, Ohe T: Altered nano/micro-order elasticity of pulmonary artery smooth muscle cells of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*, 140(1): 102-107, 2010
18. Ikeda T, Nakamura K, Akagi S, Kusano KF, Matsubara H, Fujio H, Ogawa A, Miura A, Miura D, Oto T, Yamanaka R, Otsuka F, Date H, Ohe T, Ito H: Inhibitory effects of simvastatin on platelet-derived growth factor signaling in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 55(1): 39-48, 2010
19. Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Date H: Living-donor single-lobe lung transplant in a 6-year-old girl after 7-month mechanical ventilator support.

- J Thorac Cardiovasc Surg*, 139(5): e112-113, 2010
20. Hamakawa H, Sakai H, Takahashi A, Zhang J, Okamoto T, Satoda N, Aoyama A, Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Bando T, Mishima M, Wada H, Date H: Forced oscillation technique as a non-invasive assessment for lung transplant recipients. *Adv Exp Med Biol*, 662: 293-298, 2010
  21. Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Okubo K, Yukawa N, Mimori T, Date H: Living-donor lobar lung transplantation for interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. *Transplant Int*, 23(5): e10-11, 2010
  22. Miyagawa-Hayashino A, Sonobe M, Kubo T, Yoshizawa A, Date H, Manabe T: *Pathol Int*, 60(2): 137-142, 2010
  23. Aoyama A, Omasa M, Kondo N, Chen F, Date H, Bando T: Post-transplant lymphoproliferative disorder following cytomegalovirus reactivation in a lung recipient. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 58(5): 251-254, 2010
  24. Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Yamada T, Nakajima D, Sakamoto J, Sakai H, Bando T, Date H: Perioperative assessment of oversized lobar graft downsizing in living-donor lobar lung transplantation using three-dimensional computed tomographic volumetry. *Transplant Int*, 23(9): e41-44, 2010
  25. Okamoto T, Chen F, Zhang J, Yamada T, Nakayama E, Morikawa H, Bando T, Date H: Establishment of an ex vivo lung perfusion model using non-heart-beating large pigs. *Transplant Proc*, 42(5): 1598-1601, 2010
- 日本語論文
1. 伊達洋至: 生体肺移植の現況. 胸部外科, 61(1): 55-60, 2008
  2. 伊達洋至: 臓器移植; その適応時期と移植後の長期管理. 肺移植. *Pharma Medica*, 26(2): 19-22, 2008
  3. 伊達洋至: 肺移植患者と QOL. 日本移植学会雑誌, 43(4): 259-63, 2008
  4. 伊達洋至: 肺移植の現状. 呼吸と循環, 56(11): 1139-1144, 2008
  5. 伊達洋至, 板東 徹, 高倉俊二: 肺移植における真菌症対策. 今日の移植, 21(4): 343-347, 2008
  6. 伊達洋至: 肺移植の免疫. 日本組織適合性学会誌, 15(3): 263-267, 2008
  7. 伊達洋至: 生体肺移植の長期成績と問題点. 小児科, 49(13): 1961-1966, 2008
  8. 伊達洋至: 肺移植の up-to-date. 兵庫県医師医学雑誌, 51(2): 21-23, 2009
  9. 伊達洋至: 特集 COPD—外科治療—. 治療学, 43(9): 973-976, 2009
  10. 板東 徹, 青山晃博, 陳 豊史, 伊達洋至: 肺移植における PTLD. 移植, 44(4): 316-320, 2009
  11. 伊達洋至: 小児肺移植の現状と問題点. 日本胸部臨床, 68(10): 912-919, 2009
  12. 伊達洋至, 園部 誠, 板東 徹, 室 繁郎, 三嶋理晃: LVRS の現状と今後の展望. 呼吸と循環, 57(10): 1049-1052, 2009
  13. 陳 豊史, 伊達洋至: 肺移植の最前線. 新しいドナーソースからの肺移植—心臓死ドナーを中心としたマージナルドナーからの肺移植—. 移植, 44(5): 415-420, 2009
  14. 伊達洋至: 生体肺移植. 移植, 44(S): S163-166, 2009
  15. 伊達洋至: 肺高血圧症に対する肺移植・心肺移植. 総合臨床, 58(11): 2338-2342, 2009
  16. 伊達洋至: 肺移植と閉塞性細気管支炎. 医学のあゆみ, 232(4): 253-256, 2010
  17. 伊達洋至: 肺動脈性肺高血圧症に対する移植治療. 循環器内科, 67(5): 507-511, 2010
  18. 伊達洋至: 日本における肺移植. 治療学, 44(8): 890-893, 2010
3. 学会発表  
海 外

1. Hiroshi D: Jahrestagung der Gesellschaft für Padiastriische Pneumonologie (平成20年4月3-5日, Zurich) Symposium: Transplantation. Experience with living donor lung transplantation; an option for paediatric patients on the waiting list?

国内

1. 第72回日本循環器学会総会 (平成20年3月28-30日, 福岡) ラウンドテーブルディスカッション「肺高血圧症を治療する」
2. Hiroshi D: Living-Donor Lobar Lung Transplantation for Pulmonary Arterial Hypertension after Failure of Epoprostenol Therapy
3. 伊達洋至: 第48回日本呼吸器学会学術講演会 (平成20年6月15-17日, 神戸) パネルディスカッション「社会のニーズに応える呼吸器科プロの養成を目指して」呼吸器外科専門医の現状と将来
4. 伊達洋至: 第109回日本外科学会学術集会 (平成21年4月2-4日, 福岡) 映像による私の手術手技「両側生体肺移植」
5. 伊達洋至, 阪井宏彰, 浜川博司, 園部 誠, 宮原 亮, 大久保憲一, 板東 徹: 第50回日本肺癌学会総会 (平成21年11月12-13日, 東京) 主肺動脈におよぶ肺血管肉腫に対し, 人工心肺を使用した右肺摘除術
6. 伊達洋至: 第50回日本肺癌学会総会 (平成21年11月12-13日, 東京) 教育講演 Pancoast 腫瘍
7. 伊達洋至: 第110回日本外科学会学術集会 (平成22年4月8-10日, 名古屋) 特別ビデオセッション「小児に対する生体肺移植の技術革新」
8. 伊達洋至: 第50回日本呼吸器学会学術講演会

(平成22年4月23-25日, 京都) 教育講演「肺移植の現状と課題」

Reference

1. Brooks SM: Surveillance for respiratory hazards. *ATS News*, 8: 12-16, 1982
2. Ware JE, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30: 473-483, 1992
3. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al: A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*, 145: 1321-1327, 1992
4. Windisch W, Freidel K, Schucher B, et al: The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire: a specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol*, 56: 752-759, 2003
5. Vidotto G, Carone M, Jones PW, et al: Mageri Respiratory Failure questionnaire reduced form: a method for improving the questionnaire using the Rasch model. *Disabil Rehabil*, 29: 991-998, 2007
6. Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67: 361-370, 1983
7. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al: The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28: 193-213, 1989
8. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al: Longitudinal changes in patient vs. physician-based outcome measures did not significantly correlate in asthma. *J Clin Epidemiol*, 58: 532-539, 2005
9. Parekh PI, Blumenthal JA, Babyak MA, et al: Psychiatric disorder and quality of life in patients awaiting lung transplantation. *Chest*, 124: 1682-1688, 2003
10. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, et al: Multidimensional analyses of long-term clinical courses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int*, 59: 257-265, 2010

## [1] 肥満低換気症候群・睡眠時無呼吸に関する検討

1. 閉塞型睡眠時無呼吸，メタボリックシンドロームおよび睡眠時間との関連
2. 企業検診における高血圧と睡眠時無呼吸，睡眠時間，眠気の関係の検討
3. 閉塞型睡眠時無呼吸と肥満，構造的因子，機能的因子の関係の検討

## [2] 重症呼吸不全の治療に関する検討

1. 肺結核後遺症における長期 NPPV 症例の予後因子の検討
2. 成人生体肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法200例の検討
3. 肝肺症候群患者の周術期呼吸管理における非侵襲的陽圧換気の効果

研究分担者 陳 和 夫

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学教授

### 研究要旨

#### [1] 肥満低換気症候群・睡眠時無呼吸に関する検討

##### 1. 閉塞型睡眠時無呼吸，メタボリックシンドロームおよび睡眠時間との関連

本邦の一事業所での男性275名（平均は44歳，BMIは23.9 kg/m<sup>2</sup>）の OSA，Mets と睡眠時間の関連を Type3 の簡易モニターとアクチグラフを使用して検討したところ，OSA の重症度と Mets の発症率は有意な関連（ $p < 0.001$ ）がみられたが，年齢と BMI の補正後には有意差は消失した。BMI と体重に有意差ないにも拘わらず，Mets 患者（68人）には16.2%の重症 OSA が存在したが，non-Mets 患者（207人）では重症 OSA 患者は2.4%のみであった（ $p < 0.001$ ）。重症 OSA の夜間の睡眠時間は他の群に比し有意に短かった。Mets 患者の睡眠時間も non-Mets 患者に比し有意に短かった。Mets は重症 OSA を誘導する可能性が示唆された。体重の減量と，重症 OSA の治療に加えて，夜間の睡眠時間の延長が Mets 患者の管理に重要であると考えられた。

##### 2. 企業検診における高血圧と睡眠時無呼吸，睡眠時間，眠気の関係の検討

本邦の1事業所での成人男性275名（平均年齢44歳，BMI 23.9 kg/m<sup>2</sup>）に，日常生活下で Type 3 の簡易モニターにて呼吸障害指数（RDI）を測定した。この結果と，高血圧（HT）の有無，ESS による眠気，アクチグラフおよび睡眠日誌による1週間の睡眠時間の関係を検討した。88人（32.0%）が HT で，これは40歳代の日本人男性の高血圧頻度が35.5%であるという厚生労働省の報告とほぼ同等であった。HT 群では26.1%が RDI $\geq$ 15 であり，非 HT 群では18.7%が RDI $\geq$ 15 であった。HT 群では OSA の重症度は睡眠時間と有意な負の関係にあった（ $P = 0.020$ ）。さらに平日と休日各々で解析したところ，この関係は，平日の睡眠時間との関係においては認められなかったが（ $P = 0.29$ ），休日の睡眠時間との関係において認められた（ $P = 0.0035$ ）。また HT 群では RDI と ESS score は有意に相関していた（ $r = 0.33$ ， $P = 0.0024$ ）。本邦の一般男性において，OSA と HT の合併頻度は欧米と同等に高く，閉塞型睡眠時無呼吸高血圧合併患者において睡眠時無呼吸と睡眠

時間の短縮および日中の眠気の増強が強く結びついていた。

### 3. 閉塞型睡眠時無呼吸と肥満、構造的因子、機能的因子の関係の検討

閉塞型睡眠時無呼吸 (OSA) の発症において肥満は最も強い危険因子とされているが、顎顔面形態を中心とした解剖学的構造の異常に加えて、肺気量分画や気道抵抗などの機能的な異常も指摘されている。肥満に加えて、これらの構造的因子や機能的因子が、どのような相互関係を保ちつつ OSA の病態に関わっているかは明らかでない。2009年1月から2010年2月までに当科でポリソムノグラフィーを行った男性 OSA 患者134名に対してセファロメトリー、肺機能検査、Impulse oscillometry (IOS) を施行した。変数選択的多変量解析の結果、body mass index (BMI) ( $r^2=0.16$ )、セファロ分析での下顎平面舌骨間距離 ( $r^2=0.06$ )、IOS での臥位 R20 ( $r^2=0.13$ ) が無呼吸低呼吸指数 (apnea/hypopnea index: AHI) の有意な決定因子であった。OSA の重症度で分別した群別解析を行ったところ、中等症～重症 OSA (AHI $\geq 15$ ) では BMI と臥位 R20 が、正常～軽症 OSA (AHI $< 15$ ) では年齢と舌面積が有意な AHI の決定因子であった。患者の肥満度で分別した群別解析では、肥満者 (BMI $\geq 25$ ) では BMI、下顎平面舌骨間距離と臥位 R20 が、非肥満者 (BMI $< 25$ ) では年齢のみが有意な AHI の決定因子であった。肥満に加えて、顎顔面形態や呼吸機能はそれぞれ独立して OSA の重症度と関係し、その程度は OSA の重症度や患者の肥満度によって異なった。

## [2] 重症呼吸不全の治療に関する検討

### 1. 肺結核後遺症における長期 NPPV 症例の予後因子の検討

非侵襲的人工呼吸 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) は、慢性呼吸不全の急性期および長期在宅人工呼吸として広く用いられている。患者の呼吸によってトリガーがかかる assisted modeの方が、人工呼吸器が自動的に送気してそれに患者が呼吸をあわせる pure controlled mode より患者により好まれるモードと考えられており一般によく使用されている。我々は1990年前後から長期 NPPV を行っており、その臨床的経験を通して pure controlled mode の有効性を実感してきた。今回、肺結核後遺症症例において、長期 NPPV に pure controlled mode を用いた症例で assisted mode を用いた症例より継続率と生存率が高いことを後ろ向きの検討ではあるが統計学的に証明した。

### 2. 成人生体肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法200例の検討

肝移植は末期肝障害の治療法として確立しており、本邦においては生体肝移植がその多数を占めている。肝移植後の呼吸器合併症の頻度は高く、院内死亡の危険因子として報告されている。非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) は種々の急性呼吸不全に対する有効な治療法であり、移植後呼吸不全などの免疫抑制下の呼吸不全の管理でその有効性が確認されているが多数例での報告はなく、NPPV 治療成否が院内死亡などの Outcome に与える影響を検討した報告もない。当院では1999年8月～2008年7月に、13歳以上の532名に対し生体肝移植術が施行され200名の患者に術後NPPVが使用された。21名は呼吸状態に関係なく再手術のため NPPV が中止されていたので、残りの179名を解析対象とし、NPPV 治療成否を含めた院内死亡に関与する因子を検討した。179名中、127名が NPPV により呼吸器合併症が改善し (成功群) 52名は改善しなかった (失敗群)。NPPV 失敗群の内訳は再挿管が36名、NPPV 合併症による中止が16名であった。院内死亡は NPPV 成功群が127名中8名 (6.3%) に対し、NPPV 失敗群は52名中22名 (42.3%) と有意に多かった ( $P=0.0003$ )。院内死亡における各因子の変数選択的多変量解析の結果、術前 ICU 治療待機・術前感染症合併・術後総ビリルビン高値・NPPV 治療成否が独立した危険因子であった。NPPV 使用アドヒランスを増加させる機器やインタフェイスの開発およびより早期の NPPV 介入な

どによる NPPV 治療成否の改善が院内死亡の軽減につながる可能性があると考えられた。

### 3. 肝肺症候群患者の周術期呼吸管理における非侵襲的陽圧換気の効果

肝肺症候群は肝疾患、肺内血管拡張、低酸素血症をきたす症候群で、重症例では肝移植が唯一の治療法となるが、術前 PaO<sub>2</sub> 60 mmHg 以下の症例は周術期の呼吸不全管理に難渋することが多く移植後の死亡率も高い。非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) は免疫不全に伴う急性呼吸不全に対する有用性は認められているが、重症肝肺症候群における肝移植後の呼吸器不全に対する NPPV 使用の報告はみられない。2003年7月～2009年3月に術前 PaO<sub>2</sub> 60 mmHg 以下の重症肝肺症候群 5 症例に対し生体肝移植術が施行され、術後呼吸不全に対し NPPV を施行した。症例 1 は 4 歳男児で術前 PaO<sub>2</sub> は 48.8 mmHg であった。肝移植後、高濃度酸素投与にもかかわらず著しい低酸素血症が持続するため術後 9 日目に NPPV を導入した。導入後、呼吸状態は速やかに改善した。その後、術前 PaO<sub>2</sub> 60 mmHg 以下の重症肝肺症候群 4 症例に対し、移植後呼吸管理のため抜管後早期に NPPV を導入した。症例 1 を含む 5 症例は再挿管・術後感染症・院内死亡といった合併症を併発せず退院することが可能であった。重症肝肺症候群の肝移植後呼吸不全に対する抜管後早期の NPPV 使用は、低酸素血症を予防し再挿管・院内死亡といった合併症を回避する可能性があると考えられた。

## A. 研究目的

### [1] 肥満低換気症候群・睡眠時無呼吸に関する検討

#### 1. 閉塞型睡眠時無呼吸、メタボリックシンドロームおよび睡眠時間との関連

本邦の男性の一般人口での OSA と Mets の関連を明らかにして、アクチグラフにより測定した睡眠時間との関連を明らかにする。

#### 2. 企業検診における高血圧と睡眠時無呼吸、睡眠時間、眠気の関係の検討

閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) の約 50% は高血圧 (hypertension : HT), HT の約 30% は OSA を合併するとされるが、本邦からの疫学報告はない。また、HT と OSA の関係の交絡因子として年齢、body mass index (BMI)、睡眠時間、眠気等が指摘されているがこれらを同時に評価した報告はない。HT、OSA および上記交絡因子は心血管系疾患 (cardiovascular diseases : CVD) の危険因子であり、CVD や mortality 「死亡」の危険性を減らすためにこれらの因子の関係を検討することが重要である。本研究の目的は、

前述の関係を都会の一般企業勤務者において日常生活下で検討することである。

### 3. 閉塞型睡眠時無呼吸と肥満、構造的因子、機能的因子の関係の検討

閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) の発症において肥満は最も強い危険因子とされているが、顎顔面形態を中心とした解剖学的構造の異常に加えて、肺容量の低下や気道抵抗の上昇などの機能的な異常も指摘されている。しかしこれらの構造的因子や機能的因子が、どのような相互関係を保ちつつ OSA の病態に関わっているかは明らかでない。OSA において肥満に加えて、構造的因子や機能的因子が、どのような相互関係を保ちつつ OSA の病態に関わっているかは明らかにすることを研究目的とした。

### [2] 重症呼吸不全の治療に関する検討

#### 1. 肺結核後遺症における長期 NPPV 症例の子後因子の検討

肺結核後遺症症例における長期 NPPV の継続率 (生存率) に関与する因子について、特に使用した換気モード (assisted mode と pure controlled mode) に関して検討する。

## 2. 成人生体肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法200例の検討

非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) は種々の急性呼吸不全に対する有効な治療法であり、移植後呼吸不全においても挿管率や ICU 死亡率の軽減に寄与したことが報告されている。しかし多数例での報告はなく、NPPV 治療成否が院内死亡などの Outcome に与える影響を検討した報告もない。そのため本研究では生体肝移植後に呼吸器合併症を発症し NPPV を使用した患者を対象とし、NPPV 治療成否を含めた術前後の因子と院内死亡との関連について検討した。

## 3. 肝肺症候群患者の周術期呼吸管理における非侵襲的陽圧換気の効果

肝肺症候群は肝疾患、肺内血管拡張、低酸素血症をきたす症候群で、重症例では肝移植が唯一の治療法となるが、術前 PaO<sub>2</sub> 60 mmHg 以下の症例は周術期の呼吸不全管理に難渋することが多く移植後の死亡率も高い。非侵襲的陽圧換気 (non-invasive positive pressure ventilation: NPPV) は免疫不全に伴う急性呼吸不全に対する有用性は認められているが、重症肝肺症候群における肝移植後の呼吸器不全に対する NPPV 使用の報告はみられない。本研究では術前 PaO<sub>2</sub> 60 mmHg 以下の重症肝肺症候群の肝移植後の呼吸管理上における NPPV の有効性を検討した。

## B. 研究方法

### [1] 肥満低換気症候群・睡眠時無呼吸に関する検討

#### 1. 閉塞型睡眠時無呼吸、メタボリックシンドロームおよび睡眠時間との関連

本邦の一事業所での男性275名の OSA, Mets と睡眠時間の関連を Type 3 (呼吸曲線, SpO<sub>2</sub>, 鼻口気流, 心電図) の簡易モニターとアクチグラフを使用して明らかにする。

#### 2. 企業検診における高血圧と睡眠時無呼吸、睡眠時間、眠気の関係の検討

対象は本邦の1事業所での成人男性275名であり、日常生活下で Type 3 の簡易モニター (Morpheus: Teijin, Tokyo, Japan) を2日間行い呼吸障害指数 (respiratory disturbance index: RDI) を測定した。この結果と、HTの有無、Epworth Sleepiness Scale (ESS) による眠気、アクチグラフ (Actiwatch AW-Light: Mini Mitter, OR, USA) および睡眠日誌による1週間の睡眠時間の関係を検討した。また、RDI<5: non-OSA, 5~14.9: mild OSA, 15~29.9: moderate OSA, 30≤: severe OSA と考えた。結果は平均標準偏差で示し、有意差は P<0.05とした。

#### 3. 閉塞型睡眠時無呼吸と肥満、構造的因子、機能的因子の関係の検討

京都大学医学部附属病院にて、2009年1月から2010年2月までにポリソムノグラフィ (PSG) を行われた男性134名を対象とした。喘息、COPD など他の呼吸器疾患や中枢型無呼吸は除外した。全症例にセファロメトリー、呼吸機能検査、IOS を施行した。線形回帰モデルで AHI と有意な関係を示した因子を用いて変数選択的多変量解析を行い、AHI の独立した決定因子を求めた。

### [2] 重症呼吸不全の治療に関する検討

#### 1. 肺結核後遺症における長期 NPPV 症例の予後因子の検討

1990年6月から2007年8月までに、京都大学呼吸器内科および関連施設、国立病院機構東京病院呼吸器科において、長期 NPPV を導入した184症例全例を対象とした。184症例のうち改善し長期 NPPV が離脱できた2症例を除く182症例を解析の対象とした。長期 NPPV 開始時の年齢、Body mass index (BMI), % VC, FEV1% (G), 肺内病変の有無、長期 NPPV 開始前の LTOT 歴、長期 NPPV 開始前1年間の急性期入院回数、長期 NPPV 開始時の状態 (急性期導入か慢性期導入か)、導入施設 (京大病院関連施設か東京病院か)、長期 NPPV 開始時に使用した人工呼吸器の種類 (従量式か bilevel PAP か)、長期 NPPV に

LTOT を併用したかどうか、人工呼吸器の換気モード (assisted mode か pure controlled mode か)、慢性期症例での導入前の血液ガス所見、bilevel PAP 使用症例での設定 (IPAP, EPAP, サポートプレッシャー、呼吸数) を調査した。統計解析は、Unpaired t test と Pearson  $\chi^2$  検定、単変量解析と多変量解析には Cox proportional hazards regression analysis を用いた。Pure controlled mode 群と assisted mode 群間の長期 TPPV に移行した15症例を含む182症例と含まない167症例における生存率の比較には Kaplan-Meier analyses (log rank test) を用いた。

### 2. 成人生体肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法200例の検討

当院では1999年8月～2008年7月に、13歳以上の532名に対し生体肝移植術が施行され200名の患者に術後 NPPV が使用された。NPPV 導入基準は 1)  $\text{PaO}_2 / \text{F}_1 \text{O}_2 \leq 250$ , 2)  $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ , 3) 呼吸数25回/分以上 (努力性呼吸または奇異性呼吸を伴う), 4) 一葉以上の無気肺, 5) 胸腔ドレナージ後もコントロール困難な大量胸水, 6) その他 (術前より呼吸器合併症あり NPPV 使用していた症例・睡眠時無呼吸・肝性脳症・肝肺症候群・術前低肺機能や長期人工呼吸管理症例など) のうち少なくとも1つ以上を満たした場合とした。NPPV 治療成否は、1) 呼吸状態が安定し NPPV 離脱可能になった場合を成功, 2) 再挿管した場合あるいは呼吸状態が不安定で NPPV 継続が必要だが NPPV 合併症のため中止した場合を失敗とした。21名は呼吸状態に関係なく再手術のため NPPV が中止されていたので、残りの179名を解析対象とし、NPPV 治療成否を含めた院内死亡に関与する因子を検討した。院内死亡と各因子の変数選択的多変量解析では  $P < 0.05$  を有意差ありとした。

### 3. 肝肺症候群患者の周術期呼吸管理における非侵襲的陽圧換気の効果

京都大学医学部附属病院では2003年7月～2009年3月に連続した術前  $\text{PaO}_2$  60 mmHg 以下の重症

肝肺症候群5症例に対し生体肝移植術が施行され、術後呼吸不全に対し NPPV を施行した。5症例の臨床経過・NPPV 治療成否について検討した。

## C. 研究結果

### [1] 肥満低換気症候群・睡眠時無呼吸に関する検討

#### 1. 閉塞型睡眠時無呼吸、メタボリックシンドロームおよび睡眠時間との関連

275名の年齢の平均は44歳、BMI は  $23.9 \text{ kg/m}^2$  であった。OSA の重症度と Mets の発症率は有意な関連 ( $p < 0.001$ ) がみられたが、年齢と BMI の補正後には有意差は消失した。BMI と体重に有意差ないにも拘わらず、Mets 患者 (68人) には16.2%の重症 OSA が存在したが、non-Mets 患者 (207人) では重症 OSA 患者は2.4%のみであった ( $p < 0.001$ )。重症 OSA の夜間の睡眠時間は他の群に比し有意に短かった。Mets 患者の睡眠時間も non-Mets 患者に比し有意に短かった。

#### 2. 企業検診における高血圧と睡眠時無呼吸、睡眠時間、眠気の関係の検討

全体の88人 (32.0%) が HT で、これは40歳代の日本人男性の高血圧頻度が35.5%であるという厚生労働省の報告とほぼ同等であるが、HT 群では非 HT 群と比較して有意に高齢で RDI 高値であった。重症度別 OSA 頻度に関しては、HT 群では23人 (26.1%) が  $\text{RDI} \geq 15$  であり、NHT 群では102人 (54.5%) が  $\text{RDI} \geq 5$ , 35人 (18.7%) が  $\text{RDI} \geq 15$  であった。HT 群では OSA の重症度は睡眠時間と有意な負の関係にあった ( $P = 0.020$ )。さらに平日と休日各々で解析したところ、この関係は、平日の睡眠時間との関係においては認められなかったが ( $P = 0.29$ )、休日の睡眠時間との関係において認められた ( $P = 0.0035$ )。また HT 群では RDI と ESS score は有意に相関しており ( $r = 0.33$ ,  $P = 0.0024$ )、OSA 重症度と眠気には有意な正の関係を認めた ( $P = 0.023$ )。本研究対象者中86人 (31.4%) が CPAP 適応症例



であり、多変量ロジスティック解析では高齢・高体重・短い睡眠時間・強い眠気は有意な CPAP 適応予測因子であった。

### 3. 閉塞型睡眠時無呼吸と肥満、構造的因子、機能的因子の関心の検討

変数選択的多変量解析の結果、body mass index (BMI) ( $r^2=0.16$ )、セファロ分析での下顎平面舌骨間距離 ( $r^2=0.06$ )、IOS での臥位 R20 ( $r^2=0.13$ ) が無呼吸低呼吸指数 (apnea/hypopnea index: AHI) の有意な決定因子であった。OSA の重症度で分別した群別解析を行ったところ、中等症～重症 OSA (AHI $\geq 15$ ) では BMI と臥位 R20 が、正常～軽症 OSA (AHI $< 15$ ) では年齢と舌面積が有意な AHI の決定因子であった。患者の肥満度で分別した群別解析では、肥満者 (BMI $\geq 25$ ) では BMI、下顎平面舌骨間距離と臥位 R20 が、非肥満者 (BMI $< 25$ ) では年齢のみが有意な AHI の決定因子であった。

## [2] 重症呼吸不全の治療に関する検討

### 1. 肺結核後遺症における長期 NPPV 症例の予後因子の検討

対象症例は、全体として、著しい拘束性換気障害、著しい高二酸化炭素血症および不安定な臨床像を特徴とした。Pure controlled mode 群は assisted mode 群に比べて、有意に、肺内病変のない症例が少なく、長期 NPPV 導入前の LTOT 歴が長い症例が多く、より重度な高二酸化炭素血症を有していた。長期 NPPV を導入した184症例のうち2症例は高二酸化炭素血症が改善し離脱でき、15症例が長期 TPPV (平均期間2.2年) に移行した。85症例が死亡し、11症例が長期 TPPV 中であり95症例が長期 NPPV 中であった。単変量解析では pure controlled mode・肺内病変のないこと・女性・BMI が高いことが、多変量解析では pure controlled mode ( $p=0.0001$ )・肺内病変のないこと ( $p=0.0015$ )・女性 ( $p=0.035$ ) が有意に長期 NPPV の継続率に寄与していた。長期 TPPV 移行症例を含んだ場合も含まない場合も、pure controlled mode 群で生存率が優れていた ( $p=$

0.0021 および  $p=0.0074$ )。

### 2. 成人生体肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法200例の検討

179名中、127名が NPPV により呼吸器合併症が改善し (成功群) 52名は改善しなかった (失敗群)。NPPV 失敗群の内訳は再挿管が36名、NPPV 合併症による中止が16名であった。再挿管の原因は、13名が肺炎、12名が喀痰多量によるものであった。院内死亡は NPPV 成功群が127名中8名 (6.3%) に対し、NPPV 失敗群は52名中22名 (42.3%) と有意に多かった ( $P=0.0003$ )。NPPV 失敗群のうち再挿管36名中17名、NPPV 合併症による中止16名中5名が死亡した。院内死亡における各因子の変数選択的多変量解析の結果、術前 ICU 治療待機・術前感染症合併・術後総ビリルビン高値・NPPV 治療成否が独立した危険因子であった。

### 3. 肝肺症候群患者の周術期呼吸管理における非侵襲的陽圧換気の効果

症例1は先天性胆道閉鎖症の4歳男児であった。術前の室内気吸入時の PaO<sub>2</sub> は48.8 Torr、肺血流シンチにおけるシャント率は43.6%であった。術後経過は良好で術後1日目に抜管したが、10 l/min のリザーバーフェイスマスク投与下においても経皮的酸素飽和度 (Percutaneous oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>) は90%を保てない状況であった。術後9日目に NPPV を導入、導入後速やかに呼吸状態は改善した。症例1の経験から抜管後低酸素血症が増悪することが想定されたので、その後の4症例は抜管後早期に NPPV を導入した。4症例は症例1のような頻呼吸・低酸素血症の増悪を認めず、また症例1を含む5症例すべては、再挿管・術後感染症・再手術といった合併症は認めず退院することが可能であった。

## D. 考察

### [1] 肥満低換気症候群・睡眠時無呼吸に関する検討

#### 1. 閉塞型睡眠時無呼吸、メタボリックシンド

### ロームおよび睡眠時間との関連

本検討の結果から、構造的な因子と機能的な因子のそれぞれが OSA の病態において肥満と独立して役割を果たしていることが示唆され、OSA の病態の多因子性を反映していると考えられた。サブグループ解析により、中等症～重症 OSA と非～軽症 OSA、肥満 OSA と非肥満 OSA で病態生理が異なる可能性が示唆された。

#### 2. 企業検診における高血圧と睡眠時無呼吸、睡眠時間、眠気の関係の検討

企業検診において HT 群の RDI は NHT 群より高く、OSA の頻度 ( $5 \leq RDI$  と  $15 \leq RDI$ ) も含めて、欧米の報告とほぼ同等であった。HT 群では、OSA の重症度は、睡眠時間（特に平日よりもむしろ休日）、眠気と有意に関係していた。一方、NHT 群では有意な関係は見られなかった。本解析にはアクチグラフを用いた日常生活下での睡眠時間測定が有用であった。また、CPAP 治療の適応がある無治療 OSA が多く存在し、年齢・体重・睡眠時間・眠気が有意に関連していた。

#### 3. 閉塞型睡眠時無呼吸と肥満、構造的因子、機能的因子の関係の検討

本検討の結果から、構造的な因子と機能的な因子のそれぞれが OSA の病態において肥満と独立して役割を果たしていることが示唆され、OSA の病態の多因子性を反映していると考えられた。サブグループ解析により、中等症～重症 OSA と非～軽症 OSA、肥満 OSA と非肥満 OSA で病態生理が異なる可能性が示唆された。

### [2] 重症呼吸不全の治療に関する検討

#### 1. 肺結核後遺症における長期 NPPV 症例の予後因子の検討

本研究において、pure controlled mode 群の方 assisted mode 群より、長期 NPPV の継続率および生存率がよいことが判明した。10年継続率で3倍以上となった。女性や肺内病変のない症例でも継続率のよいことがわかったが、これらの因子には医療的な介入はできない。最近、スウェーデンから長期 NPPV を受けている肺結核後遺症患者の

生存率が報告されたが、その研究における5年および10年生存率は、我々の assisted mode 群の継続率にほぼ一致していた。一般に、pure controlled mode は呼吸状態の不安定な呼吸筋の負荷が大きい症例に好まれると考えられているが、実際に、本研究でも pure controlled mode を選択した群でより進行した呼吸不全状態にあったことがうかがわれる。pure controlled mode が臨床的に使用できる可能性、あるいは、より有効な換気モードである可能性は、下記の呼吸生理学的事実に一部は基づいている。睡眠中のヒトは、pure controlled mode で一定時間換気してやると、血中の二酸化炭素分圧とは無関係に自発呼吸が5～10秒間完全に抑制されることが判明している (non-chemical neuromechanical inhibition)。これは、pure controlled mode でより疲弊した呼吸筋が休息できる可能性を示唆している。

#### 2. 成人生体肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法200例の検討

本研究により生体肝移植後の呼吸器合併症に対し NPPV 治療を受けた患者群において、NPPV 治療成否は独立した院内死亡の危険因子であることが明らかになった。NPPV 失敗群のうち再挿管された患者では、肺炎・喀痰多量といった呼吸器系の問題によるものが大部分 (36名中30名) であった。また、NPPV 合併症により中止した16名においてその後、7名が再挿管となりそのうち6名が死亡した。これらのことから、患者の NPPV の認容性が高まる機器、インターフェイスの開発、効果的に喀痰排泄を行う機器の併用および早期の NPPV 治療介入などにより、NPPV 成功率を向上させることで、院内死亡率のさらなる軽減を達成できるものと考えられた。

#### 3. 肝肺症候群患者の周術期呼吸管理における非侵襲的陽圧換気の効果

本研究の結果、重症肝肺症候群患者における肝移植後の NPPV 使用は低酸素血症を予防し、再挿管・術後感染症といった深刻な合併症を回避し、重症肝肺症候群患者の移植後死亡率を改善す

る可能性があると考えられた。

## E. 結論

### [1] 肥満低換気症候群・睡眠時無呼吸に関する検討

#### 1. 閉塞型睡眠時無呼吸, メタボリックシンドロームおよび睡眠時間との関連

都会の一企業での調査では Mets 患者の 6 人に 1 人は重症 OSA 患者であったが, non-Mets 患者群においては 40 人に 1 人のみが重症 OSA 患者であった。Mets は重症 OSA を誘導する可能性が示唆された。体重の減量と, 重症 OSA の治療に加えて, 夜間の睡眠時間の延長が Mets 患者の管理に重要であると考えられた。

#### 2. 企業検診における高血圧と睡眠時無呼吸, 睡眠時間, 眠気の関係の検討

本邦の一般男性において, OSA と HT の合併頻度は欧米と同等に高く, 高血圧患者における睡眠時間の短縮と日中の眠気の増強は, CPAP 治療適応者つまり CVD のリスク患者の予測に有用であると同時に, 睡眠衛生の改善は CVD のリスクを減らすのにも重要である可能性を示唆している。

#### 3. 閉塞型睡眠時無呼吸と肥満, 構造的因子, 機能的因子の関係の検討

肥満に加えて, 顎顔面形態や呼吸機能はそれぞれ独立して OSA の病態生理と関係し, その程度は患者の重症度や肥満度によって異なることが示唆された。

### [2] 重症呼吸不全の治療に関する検討

#### 1. 肺結核後遺症における長期 NPPV 症例の予後因子の検討

肺結核後遺症症例において, 長期 NPPV に pure controlled mode を用いた症例で assisted mode を用いた症例より, 継続率と生存率が高いことを初めて証明した。今後, 特発性脊椎後側弯症, 神経筋疾患, COPD など疾患においても pure controlled mode の有効性を検討していく必要がある。

#### 2. 成人生体肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法 200 例の検討

生体肝移植後呼吸器合併症に対し NPPV 治療を受けた 179 名の患者において, NPPV 治療の成否は院内死亡率に影響を与える要因であった。より早期の NPPV 介入や患者の NPPV 認容性が増す機器やインタフェイスの開発などによる NPPV 治療成績の改善が院内死亡の軽減につながる可能性があると考えられた。

#### 3. 肝肺症候群患者の周術期呼吸管理における非侵襲的陽圧換気の効果

重症肝肺症候群の肝移植後呼吸管理において, NPPV は深刻な術後合併症を回避することで予後を改善する可能性があることが示されたので, 重症肝肺症候群に対して肝移植を行った患者に対して抜管後早期に NPPV を使用すべきと考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tsuboi T, Oga T, Machida K, Chihara Y, Harada Y, Niimi A, Handa T, Takahashi K, Ohi M, Mishima M, Chin K: Importance of PaCO<sub>2</sub> level a few months after initiation of long-term NPPV. *Respiratory Med*, 104: 1850-1857, 2010
2. Aihara K, Chin K, Oga T, Takahashi K, Hitomi T, Takegami M, Handa T, Niimi A, Tsuboi T, Mishima M: Long-term nasal continuous positive airway pressure treatment lowers blood pressure in patients with obstructive sleep apnea regardless of age. *Hypertension Research*, 33: 1025-1031, 2010
3. Narita M, Tanizawa K, Chin K, Handa T, Oga T, Niimi A, Tsuboi T, Ikai I, Mishima M, Uemoto S, Hatano E: Noninvasive ventilation improves the outcomes of pulmonary complications after liver

- resection. *Internal Medicine*, 49: 1501-1507, 2010
4. Watanabe K, Chin K, Takahashi K, Murata M, Doi H, Handa T, Toru Oga, Tsuboi T, Ikeda T, Nakahata T, Sakata R, Mishima M: Avoidance of reintubation by using sedation during noninvasive positive pressure ventilation in a 3-month-old infant with postoperative respiratory failure. *Internal Medicine*, 49: 1159-1162, 2010
  5. Murase K, Tomii K, Chin K, Tsuboi T, Sakurai A, Tachikawa R, Harada Y, Takeshima Y, Hayashi M, Ishihara K: The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: Changes in the need for intubation. *Respirology*, 15: 714-720, 2010
  6. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Koyama H, Mishima M, Chin K, Nishimura K: Multidimensional analyses of long-term clinical course of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergology International*, 59: 257-265, 2010
  7. Chin K, Oga T, Takahashi K, Takegami M, Nakayama-Ashida Y, Wakamura T, Sumi K, Nakamura T, Horita S, Oka Y, Minami I, Fukuhara S, Kadotani H: Associations between obstructive sleep apnea, metabolic syndrome and sleep duration, as measured with an actigraph, in an urban male working population in Japan. *Sleep*, 33: 89-95, 2010
  8. 陳和夫: 生活習慣病, 各種疾患と睡眠障害, 基礎からの睡眠医学. 古池保雄監修, 野田明子, 中田誠一, 尾崎紀夫編, 名古屋大学出版会, 名古屋, pp 365-372, 2010
  9. 陳和夫: SDBによって出現する病態生理, 1. 疾患概念—SDBとは, 睡眠呼吸障害(SDB)を見逃さないために. 佐藤誠編, 診断と治療社, 東京, pp 21-26, 2010
  10. Oga T, Chin K, Tabuchi A, Sumi K, Takahashi K, Handa T, Takahashi K, Taniguchi R, Kondo H, Kawato M, Morimoto T, Mishima M, Kita T, Horiuchi H: Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 16: 862-869, 2009
  11. Handa T, Nagai S, Kitaichi M, Chin K, Ito Y, Oga T, Takahashi K, Watanabe K, Mishima M, Izumi T: Long-term complications and prognosis of chronic beryllium disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 26: 24-31, 2009
  12. Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Chin K, Mishima M: Abnormal Swallowing reflex and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Chest*, 2009 Sep 25. [Epub ahead of print]
  13. Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Nakaji H, Chin K, Mishima M: Relationship between Small Airway Function and Health Status, Dyspnea and Disease Control in Asthma. *Respiration*, 2009 Sep 22. [Epub ahead of print]
  14. Oga T, Matsuoka T, Yao C, Nonomura K, Kitaoka S, Sakata D, Kita Y, Tanizawa K, Taguchi Y, Chin K, Mishima M, Shimizu T, Narumiya S: Prostaglandin F (2alpha) receptor signaling facilitates bleomycin-induced pulmonary fibrosis independently of transforming growth factor-beta. *Nat Med*, 15: 1426-1430, 2009
  15. Tsuboi T, Oga T, Machida K, Chihara Y, Matsumoto H, Niimi A, Sumi K, Ohi M, Mishima M, Chin K: Importance of ventilator mode in long-term noninvasive positive pressure ventilation. *Respir Med*, 2009 Aug 4. [Epub ahead of print]
  16. Takegami M, Hayashino Y, Chin K, Sokejima S, Kadotani H, Akashiba T, Kumura H, Ohi M, Fukuhara S: Simple four-variable screening tool

- for identification of patients with-disordered breathing. *Sleep*, 32 : 939-948, 2009
17. Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, Muro S, Hirai T, Sato S, Sakai H, Tsukino M, Kinose D, Nishioka M, Niimi A, Chin K, Pare PD, Mishima M : Body mass index in male patients with chronic obstructive pulmonary disease ; correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax*, 64 : 20-25, 2009
18. Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, Noguchi H, Chin K, Kadotani H, Inoue Y, Oka Y, Nakamura T, Green J, Johns MW, Fukuhara S : Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on Item Response Theory. *Sleep Med*, 556-565, 2009
19. Narita M, Hatano E, Nagata H, Yanagida A, Asechi H, Takahashi K, Ikai I, Chin K : Prophylactic respiratory management after liver resection with bilevel positive airway pressure ventilation : Report of three cases. *Surgery Today*, 39 : 172-174, 2009
20. 徳安宏和, 原田智也, 唐下泰一, 河崎雄司, 陳 和夫, 磯和理貴, 清水英治 : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に合併した肺多発性浸潤影を呈した原発性肺クリプトコッカス症の1例. *日呼吸会誌*, 47 : 548-552, 2009
21. 陳 和夫, 渡辺 創, 半田知宏 : 小児呼吸不全に対する NPPV. 特集 : NPPV. *日本呼吸療法医学会誌*, 「人工呼吸」, 26 : 37-43, 2009
22. 陳 和夫 : 睡眠呼吸障害と呼吸・循環生理. *日本麻酔学会準機関紙*. 麻酔, 58 : S37-S46, 2009
23. 陳 和夫 : 睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群. 特集. 肥満—最新の基礎・臨床研究—. *日本臨床*, 67 : 350-355, 2009
24. Takahashi K, Chin K, Akamizu T, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Tsuboi T, Fukuhara S, Kangawa K, Mishima M : Acylated ghrelin level in patients with obstructive sleep apnoea before and after nasal CPAP treatment. *Respirology*, 13 : 810-816, 2008
25. Takahashi K, Chin K, Nakamura H, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Fukuhara S, Yodoi J, Mishima M : Plasma thioredoxin, a novel oxidative stress marker, in patients with obstructive sleep apnea before and after nasal continuous positive airway pressure. *Antioxidants & Redox Signaling*, 10 : 715-726, 2008
26. Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K, Sumi K, Nakamura T, Takahashi K, Wakamura T, Horita S, Oka Y, Minami I, Fukuhara S, Kadotani H : Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a Japanese male working population. *Sleep*, 31 : 419-425, 2008
27. Chin K : Medical evaluation and management of pulmonary complications. : Preoperative management of the recipient. Pulmonary complications : Medical complications : Recipient and donor. Tanaka K, Inomata Y, Uemoto S, Kiuchi T. eds. *Evolution of living-donor liver transplantation*. Thomson Reuters, Barcelona, 107-110, 261-265, 2008
2. 学会発表
1. Chin K, Lorenzi-Filho G : Ip MSM. Obstructive Sleep Apnea and its Related Morbidity in Western and Asian Countries Meet the Professor Seminar-419. *ATS 2010 New Orleansats International Conference*, 2010.5.17, Morial Convention Center, New Orleans
2. Harada Y, Oga T, Kadotani H, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Chin K : Analysis of the relationships between sleep-disordered breathing, hypertension sleepiness and sleep duration in

- middle-aged urban male workers in Japan. ATS International Conference. (2010, 5. 17, New Orleans)
3. Oga T, Harada Y, Kadotani H, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami S, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Chin K : Relationship between sleepiness, sleep duration and sleep apnoea with or without hypertension in middle-aged male Japanese workers. European Respiratory Society Annual Congress, 2010,9.20, FIRA BARCELONA, Barcelona
  4. Aihara K., Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Watanabe K, Handa T, Hitomi T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K : Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnoea. European Respiratory Society Annual Congress, 2010, 9. 21, FIRA Barcelona, Barcelona
  5. Chin K, Chihara Y, Oga T, Tsuboi T, Handa T, Yamamoto K, Mishima M, Uemoto S : Noninvasive ventilation failure predicts in-hospital mortality following living-donor liver transplantation. European Respiratory Society Annual Congress, 2010,9.19, FIRA Barcelona, Barcelona
  6. 陳 和夫 : 呼吸不全における NPPV 管理. 第50回日本呼吸器学会学術講演会教育講演15 国立京都国際会館, 京都, 2010.4.25
  7. 陳 和夫 : 睡眠呼吸障害の頻度, 病態生理および合併症. よくわかる透析科学2 透析患者の見過ごされやすい合併症1. 第55回日本透析医学会学術集会・総会, 神戸, 2010.6.18
  8. 陳 和夫 : 睡眠呼吸障害と循環器疾患およびその関連病態. 日本睡眠学会第35回定期学術集会ランチョンセミナー5. 名古屋, 2010.7.1
  9. 陳 和夫 : 睡眠呼吸障害. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 教育講演12. 長崎プリックホール, 長崎, 2010.10.2
  10. Chin K : Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. APSC-JCS Joint Session : Sleep disordered breathing and cardiovascular disease. 17th Asian Pacific Congress of Cardiology. International Conference Hall, Kyoto, Japan, 2009, 5.22
  11. Chin K : Association between obstructive sleep apnea, metabolic syndrome and sleep duration with an actigraph in an urban male working population. Session 9. Sleep apnea. The XIth Oxford Conference on Modeling and Control of Breathing—New Frontiers in Respiratory Control—. Nara Prefectural New Public Hall, Nara, Japan, 2009, 7.26
  12. Chin K, Takahashi K, Akamizu T, Oga T, Chihara Y, Harada Y, Handa T Tsuboi T, Mishima M, Kangawa K : Ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea before and after CPAP treatment. 2009 International Symposium on Ghrelin. The 10th Anniversary of Discovery of Ghrelin. Tokyo International Forum (Hall B5) Tokyo, Japan, 2009.11.20
  13. 陳 和夫 : 睡眠呼吸障害と呼吸管理. 第31回日本呼吸療法学会学術総会, 教育講演, 2009. 天童ホテル, 天童, 山形, 2009年7月10日
  14. 陳 和夫 : 中枢性睡眠時無呼吸症候群の病態と新規ストラテジー. 第30回生涯教育講演会(呼吸器セミナー), 日本呼吸器学会, (2009年7月25日, 名古屋呼吸国際会議場, 名古屋, 11月28日)
  15. 陳 和夫 : 睡眠呼吸障害と呼吸・循環生理. 招待講演17. 日本麻酔科学会第56回学術集会. 神戸ポートピアホテル, 神戸, 2009年8月18日
  16. 陳 和夫, 小賀 徹, 原田有香 : 生活習慣病の発症における睡眠の役割各生活習慣病(高

- 血圧, 耐糖能異常, メタボリックシンドロームなど)の疫学も含めて, 睡眠と生活習慣病. 日本睡眠学会第34回定期学術集会, 大阪国際会議場, 大阪, 2009年10月25日
17. Chin K, Nakamura T, Takegami M, Sumi K, Takahashi K, Oga T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura S, Fukuhara S, Kadotani H: The influence of sleep-disordered breathing on the occurrence of metabolic syndrome from a Japanese male working population. International Conference of ATS, Tronto, USA, 2008 (2008.5.18)
18. Chin K: Sleep-disordered breathing in Japan. Symposium: Sleep-disordered breathing in Asia and elsewhere-Diagnosis and Treatment. 13th Congress of The Asian Pacific Society of Respirology, Bangkok, Thailand 2008 (2008.11.21).
19. 陳 和夫: NPPV (非侵襲的陽圧換気療法)ガイドライン. 診療ガイドラインセッション. 呼吸管理・睡眠時無呼吸ガイドライン. 第48回日本呼吸器学会, 神戸, 2008.6.16
20. 坪井知正, 荻原雄一, 小賀 徹, 高橋憲一, 半田知宏, 谷澤公伸, 町田和子, 大井元晴, 三嶋理晃, 陳 和夫: 長期 NPPV を施行した拘束性胸郭疾患174症例の予後調査. 第18回呼吸ケアリハビリテーション学会, 松山, 2008.10.25
1. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)  
なし

## 睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究

研究分担者 裏 出 良 博

(財)大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門部長

### 研究要旨

睡眠時無呼吸症候群は、数%以上の罹患率を示す頻度の高い疾患である。その病態を調べるための動物モデルが必要である。我々は、マウスの脳波・筋電図を測定しながら継続的に睡眠・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導入する実験系を開発した。この実験系を用いて、睡眠呼吸障害をマウスで再現し、自然な睡眠を誘発する内因性の物質であるプロスタグランジン D<sub>2</sub> の代謝物を測定し、間接的に PGD<sub>2</sub> の産生量の変化を追跡した。睡眠呼吸障害をマウスで再現し、LC-MS/MS 法を用いて PGD<sub>2</sub> 代謝物である Tetranor-PGDM を測定したところ、睡眠呼吸障害再現後では尿中 Tetranor-PGDM 量が減少する傾向が見られた。これらの結果は、Tetranor-PGDM が睡眠呼吸障害のマーカーとなる可能性を示唆している。さらに、ラットを用いてオレキシンの舌筋と舌下神経核の活動調整における役割を調べ、オレキシン A は舌下神経核において舌筋の活動を促進する可能性を示した。

### A. 研究目的

現代社会では、日本人の5人に1人は睡眠障害を抱え、9人に1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1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した。

## B. 研究方法

### 1. 動物

11週齢の C57BL/6CrSlc 系雄性マウス（体重 27~30 g）を使用した。マウスは、温度  $22.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、12時間の明暗周期で放射線滅菌飼料と水を自由に摂取させた。11週齢の雄の Sprague-Dawley ラット（体重 250~350 g）を使用した。ラットは、温度  $22.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、12時間の明暗周期で飼育し、放射線滅菌飼料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. 手術および睡眠解析

ペントバルビタール（50 mg/kg, ip）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ケージ（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

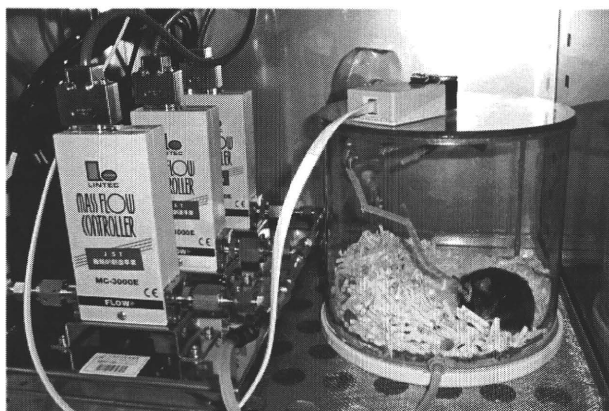


図1. 記録用チャンバー内の測定ケージおよび混合ガス作製マスフロー

電位の周波数成分・波形によって各エポックを覚醒、ノンレム睡眠およ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, ㈱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）およびオイルミストフィルター（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、ノンレム睡眠およ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. LC-MS/MS による Tetranor-PGDM の定量

低酸素・高二酸化炭素曝露前、5日間曝露直後、曝露終了4日後に採取した尿について、Tetranor-PGDM および Tetranor-PGEM を LC-MS/MS を用いて定量した。前処理として Sep-Pak Vac C18 cartridge（Waters）を用いた固相抽出を行い、測定用試料とした。内部標準には Tetranor-PGDM-d6 および Tetranor-PGEM-d6 を用いた。HPLC は NANOSPACE SI-2 system（SHISEIDO）を使用し、カラムには Inertsil ODS-3,  $2.1 \times 250$  mm（GL science）、移動相には0.01%酢酸—アセトニトリルのグラジエント溶液を用いた。MS/MS は API3200（Applied Biosystems）を使用した。イオン化はエレクトロスプレーイオン化法とし、マルチリアクションモニタリングによる検出を行った。モニターイオン（m/z, Q1-Q3）は、Tetranor-PGDM および Tetranor-PGEM について

は327.2-143.2, Tetranor-PGDM-d6 および Tetranor-PGEM-d6 については333.2-149.2とした。

#### 5. 舌筋と舌下神経核の活動測定

ウレタン (1 g/kg) の腹腔内投与による麻酔を行った後、ラットの気管切開を行った。大腿動脈と頸静脈それぞれに血圧測定と静脈内注入用の挿管を行った。実験期間中のラットの体液を安定させるために 0.1 ml/h の流速で生理食塩水を静脈内に点滴した。深部体温は直腸プローブを用いてモニターし、加熱パットを用いて、 $37 \pm 1.0^\circ\text{C}$  に維持した。両側の迷走神経を切断した。

ラットを仰向けにし、顎下を切開して舌筋の腹側を露出させた。2つの絶縁したステンレススチールワイヤーを偏側性に舌筋に埋め込み、縫合固定した。手術中の電極の設置を確認するために、舌筋と舌下神経核のシグナルをモニターした。呼吸関連シグナルも同時に測定した。舌下神経の内側の切断後、舌筋の活性は顕著に減少し、ほとんど消失した。したがって、得られた信号は電極を設置した舌筋からの記録信号であることを確認した。

#### 6. 薬物投与

ラットを脳定位固定装置に固定し、ステンレススチールチューブ (外径0.2 mm) を偏側に挿入した。偏側の舌下神経を剥離し、双極のプラチナイリジウム電極を用いて神経活動を記録した。舌下神経核に生理食塩水を局所投与し、舌筋と舌下神経の活動を最低1時間記録した後、オレキシンAもしくはBを含む生理食塩水を 0.2 ml 投与した。記録終了後、投与部位の確認のためにポンタミンスカイブルー色素 (2%, 0.2 ml) を投与した。オレキシン1受容体拮抗薬 (SB334867, 10 mm DMSO 溶液) およびオレキシン2受容体拮抗薬 (TCS OX2 29, 10 mm DMSO 溶液) を同様に舌下神経核に投与した。

#### 7. オレキシンサポリンによる神経損傷

含水クロラル (420 mg/kg) の麻酔下にラットを脳定位固定装置に固定し、微小ガラスピペットを用いて、神経毒であるオレキシンサポリン (0.43

mg/ml) を外側視床下部あるいは舌下神経核へ投与した。14日後に舌筋と舌下神経の活動を記録した。

### C. 研究結果

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、睡眠時の呼吸障害はマウスにおいても、ヒトと同様に高血圧および高血糖を来すことを報告した。このモデルは睡眠呼吸障害における二次性の高血圧および糖尿病の発症メカニズムの解明に有効である。

睡眠呼吸障害をマウスで再現すると、低酸素・高二酸化炭素曝露前と比較して、5日間曝露直後に Tetranor-PGDM は71%まで減少し、その減少は4日間の回復期間後も継続した (図2)。対照的に、PGD<sub>2</sub> の異性体である PGE<sub>2</sub> の代謝物と思われる Tetranor-PGEM に関しては、低酸素・高二酸化炭素曝露による変化は観察されなかった。

オレキシンAをラットの舌下神経核に投与すると舌筋の活動が増加した。この効果はオレキシンA受容体拮抗剤 (SB334867) の前処理により減衰した。また、外側視床下部もしくは舌下神経核の損傷は舌下神経核と舌筋の活動を顕著に減少させた。そして、オレキシン神経の損傷後もオレキシンA受容体の活性化は舌筋の活動を増加させた (図3)。

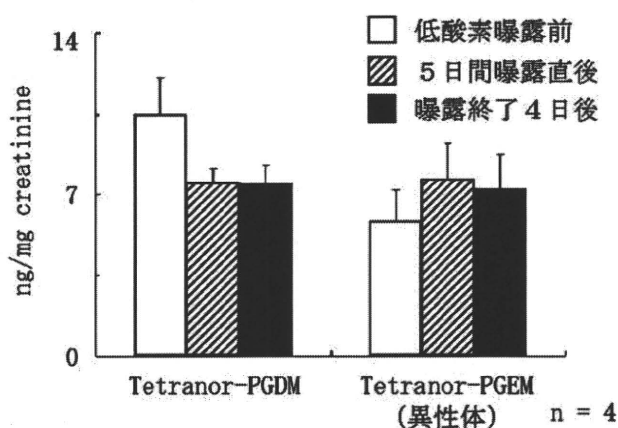


図2. マウス睡眠呼吸障害モデルにおける Tetranor-PGDM の変化。データは平均値、バーは標準誤差を示す (n=4)。

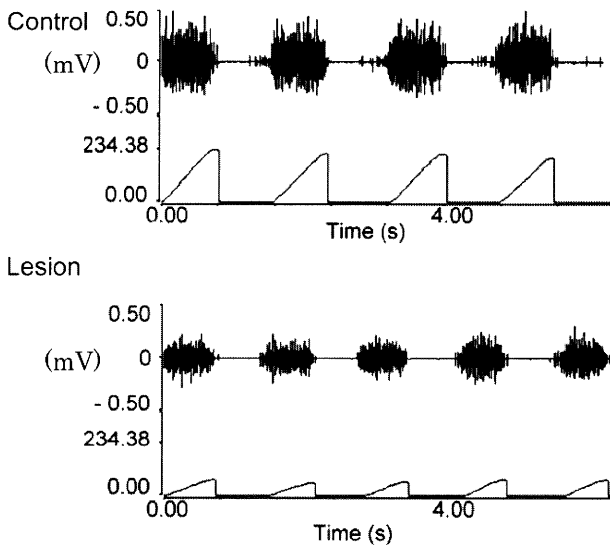


図3. オレキシンサポリンによる外側視床下部損傷後の舌筋の活動変化。筋電図（上）と移動平均法による活動記録（下）

#### D. 考察

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、睡眠時の呼吸障害はマウスにおいても、ヒトと同様に高血圧および高血糖を来すことを報告した。このモデルは睡眠呼吸障害における二次性の高血圧および糖尿病の発症メカニズムの解明に有効である。

睡眠呼吸障害によって、尿中  $\text{PGD}_2$  量が減少する可能性を示唆しており、 $\text{PGD}_2$  代謝物である Tetranor-PGDM が睡眠呼吸障害のマーカーとして有用である可能性を示している。今後は、さらに長期間の低酸素・高二酸化炭素曝露後や、睡眠障害から快復後の Tetranor-PGDM 定量など、詳細な解析を行い、実際に Tetranor-PGDM がマーカーとして使用可能か検証する必要がある。

オレキシンが舌下神経核において舌筋の活動を促進し、呼吸制御における役割の重要性を示した。オレキシン神経は、外側視床下部、脳弓周囲、背内側視床下部に分布している。これらの軸策や末端シナプスは脳の多くの領域に接続している。実際に、オレキシンは摂食行動、エネルギー恒常性、睡眠覚醒周期、動機付け、ストレス、概日性システムの制御など多くの生理行動に重要な

役割を果たすことが知られている。今後、オレキシンの呼吸制御における役割をさらに詳細に解析する必要がある。

#### E. 結論

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）。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、睡眠時の呼吸障害はマウスにおいても、ヒトと同様に高血圧および高血糖を来すことを報告した。このモデルは睡眠呼吸障害における二次性の高血圧および糖尿病の発症メカニズムの解明に有効である。本研究で開発した睡眠時無呼吸症候群モデルにより、睡眠呼吸障害におけるバイオマーカーの候補物質として、睡眠物質  $\text{PGD}_2$  の代謝物である Tetranor-PGDM を見出すことができた。オレキシンの舌筋と舌下神経核の活動における役割をラットを用いて証明することができた。これはオレキシンの呼吸制御における役割の重要性を示し、睡眠呼吸障害の研究の発展に大きく貢献することが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Ikeda M, Hirono M, Sugiyama T, Moriya T, Ikeda-Sagara M, Eguchi N, Urade Y, Yoshioka T: Phospholipase C-beta4 is essential for the progression of the normal sleep sequence and ultradian body temperature rhythms in mice. *PLoS One*, 4(11): e7737, 2009
- 裏出良博：不眠の分子機構. 日本臨床, 67(8) : 1489-1493, 2009
- 裏出良博：睡眠覚醒調節の分子機構. 呼吸と循環, 57(7) : 711-721, 2009

4. Qiu MH, Qu WM, Xu XH, Yan MM, Urade Y, Huang ZL: D (1)/D (2) receptor-targeting L-stepholidine, an active ingredient of the Chinese herb Stephonia, induces non-rapid eye movement sleep in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 94 (1): 16-23, 2009
  5. Han F, Takeda K, Ishikawa K, Ono M, Date F, Yokoyama S, Furuyama K, Shinozawa Y, Urade Y, Shibahara S: Induction of lipocalin-type prostaglandin D synthase in mouse heart under hypoxemia. *Biochem Biophys Res Commun*, 385(3): 449-453, 2009
  6. Huang ZL, Urade Y and Hayaishi O: The role of adenosine in the regulation of sleep: *Curr Top Med Chem*, 2010, in press.
  7. Huang ZL, Urade Y and Hayaishi O: Key roles of the histaminergic system in sleep-wake regulation. *Sleep Biol Rhythm*, 2010, in press.
  8. Yan MM, Xu XH, Huang ZL, Yao MH, Urade Y, Qu WM: Selection of optimal epoch duration in assessment of rodent sleep-wake profiles. *Sleep Biol Rhythm*, 2010, in press.
  9. Devidze N, Fujimori K, Urade Y, Pfaff DW and Mong JA: Estradiol regulation of lipocalin-type prostaglandin D synthase promoter activity: evidence for direct and indirect mechanisms. *Neurosci Lett*, 474: 17-21, 2010
  10. Fujimori K, Ueno T, Nagata N, Kashiwagi K, Aritake K, Amano F, Urade Y: Suppression of adipocyte differentiation by aldo-keto reductase 1B3 acting as prostaglandin F2alpha synthase. *J Biol Chem*, 285: 8880-8886, 2010
2. 学会発表
1. Hayashi M, Urade Y, Kadotani H: An efficient animal model for sleep apnea syndrome. 9th World Congress on Sleep Apnea, Seoul, March 25-28, 2009
  2. Yoshihiro Urade, Huang Zhi-Li: Recent progress on sleep-wake promoting substances: Prostaglandin D<sub>2</sub> and adenosine, Turkish-Japanese Sleep Forum, 2010, May 4, Izmir, Turkey
  3. 裏出良博: 睡眠覚醒調節の分子機構. 第52回日本小児神経学会総会, 5月20日, 福岡, 2010
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- (予定を含む。)
1. 特許取得
    - 1) 角谷 寛, 南 一成, 竹川高志: 睡眠障害実験システム, 特開2006-014729, 平成18年1月19日
    - 2) 裏出良博, 黄 志力, その他: 睡眠改善剤, 特願2007-141608, 平成19年5月29日/PCT: JP2008-0059925, 平成19年5月29日
  2. 実用新案登録
 

なし
  3. その他
 

なし