

集中治療室における呼吸管理の合併症の検討

安藤 守秀¹, 中島 治典¹, 白木 晶¹, 安部 崇¹
進藤 丈¹, 片岡 竹弘², 平山 晃介², 戸部 一隆²
森 正成², 林 清二³, 井上 義一⁴, 鈴木 克洋⁴

大垣市民病院呼吸器内科¹, 同 リハビリテーション科²

NHO 近畿中央胸部疾患センター内科³, NHO 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター⁴

はじめに

呼吸リハビリテーションは従来, 安定期にある慢性呼吸器疾患患者を主対象として行われ, 急性期に対するアプローチは他のリハビリテーションの領域と比較して遅れていた。しかし近年, COPD の急性増悪などに対する早期からの呼吸リハビリテーションの効果が注目されるようになり¹⁾, 呼吸リハビリテーションにも急性期のアプローチがあり得ることが認識されつつある。

そのうち周術期を中心とした集中治療室における呼吸リハビリテーションは, 急性期の内でも最も早い段階から重症患者に積極的なアプローチを行うもので, 換気, ガス交換の改善, 廃用の防止, 人工呼吸器関連肺炎 (ventilator associated pneumonia, VAP) などの重篤な呼吸管理の合併症の防止, critical illness polyneuropathy や critical illness myopathy からの回復の促進などの効果が期待されている^{2,3)}。私たちは平成 19 年 4 月より大垣市民病院において集中治療室に理学療法士を常駐させ, 積極的な急性期呼吸リハビリテーションを実施し, それが VAP の発生を有意に抑制する事をこれまでに報告している⁴⁾。

私たちは上記検討以降も集中治療室の急性期呼吸リハビリテーションを継続しているが, それでもまだ呼吸管理に関連したトラブルは散見されている。今回はこれら呼吸管理に関連したトラブルの現状を把握し, さらなる対策を検討することとした。

対象と方法

平成 22 年 4 月より平成 23 年 3 月までに大垣市民病院集中治療室 (27 床, オープンベッド形式) に入室し, 何らかの呼吸管理を実施し, 呼吸リハビリテーションを必要とした症例を対象とした。

この期間における呼吸リハビリテーション実施中の呼吸器合併症の発生の有無, その内容及び転帰を, 病歴を元に retrospective に検討した。

結 果

対象例の背景を表 1 に示した。対象例数は 1091 例, 平均年齢は 67 才で, 診療科は外科系が 80.6%

表 1. 対象例の背景

例数 (人)	1091
年齢 (才)	67 ± 18 (0-99)
性別 (男性/女性)	703/388
BMI	22.0 ± 4.1
診療科 外科系	879 (80.6%)
腹部外科	416
心臓血管外科	173
呼吸器外科	126
脳神経外科	121
内科系	212 (19.4%)
循環器内科	100
呼吸器内科	43
呼吸器基礎疾患あり	91 (8.3%)
COPD	51
気管支喘息	5
間質性肺炎	13
肺結核後遺症	11
挿管人工呼吸管理症例 (人)	371
48 時間以上	187
非侵襲的人工呼吸管理症例 (人)	34
呼吸リハ実施期間 (日)	4.7 ± 5.8 (1-68)

と大半を占めていた。呼吸器系の基礎疾患を有する者は91例あり、COPDがそのうち51例を占めていた。挿管人工呼吸管理症例は371例で、そのうち半数の187例は48時間以上の長期人工呼吸管理症例であった。またNPPV管理を行った者は34例あった。

呼吸リハの平均実施期間は4.7日で、最短1日、最長68日であった。

期間中に発生した合併症の内訳を表2に示した。呼吸器合併症は96例、8.8%に生じていたが、挿管人工呼吸症例371例中では72例、19.4%、長期人工呼吸管理症例では187例中58例、31.0%であり、挿管人工呼吸症例、なかでも長期人工呼吸管理症例が呼吸器合併症のハイリスク群であることが示された。

生じた合併症の内訳では単純な無気肺が84例と大半を占め、荷重側肺障害7例、肺炎7例がそれに次いだ。VAPはこの期間には1例のみであった。

その他の呼吸管理上のトラブルでは再挿管が21例と多数を占めた。

対象症例の転帰を表3に示した。全体では43例、3.9%の死亡が見られた。呼吸器合併症を有した症例96例中では9例とやや高率であった。しかし挿管人工呼吸症例371例中では死亡は29例、7.8%、そのうち呼吸器合併症を有した症例の死

表2. 発生した呼吸器合併症と頻度

呼吸器合併症を生じた症例数(人)	96/1091 (8.8%)
挿管人工呼吸例中(人)	72/ 371 (19.4%)
48時間以上の挿管例中(人)	58/ 187 (31.0%)
非挿管例中(人)	24/ 720 (3.3%)
合併症の内訳	
無気肺	84
荷重側肺障害	7
肺炎	7
人工呼吸器関連肺炎	1
咯血	2
その他の呼吸管理上のトラブル	
再挿管	21
挿管人工呼吸の開始	2
NPPVの開始	3
自己抜管	7

表3. 対象症例の転帰

	死亡数/全症例数
全体例	43/1091 (3.9%)
呼吸器合併症を生じた症例中	9/96 (9.4%)
挿管人工呼吸管理症例	
呼吸器合併症を生じた症例中	
48時間以上挿管人工呼吸管理症例	28/187 (15.0%)
呼吸器合併症を生じた症例中	6/58 (10.3%)

表4. 再挿管の理由

再挿管に至った理由	例数
抜管時期の判断の誤り	7
喉頭浮腫	6
自己抜管	3
去痰不全	3
誤嚥	2

亡は6例、8.3%で死亡率に合併症の有無で大差がなく、また長期人工呼吸症例でも同様に死亡例は28例、15.0%で、そのうち呼吸器合併症を有した症例の死亡は6例、10.3%でやはり呼吸器合併症によって死亡率は増加していなかった。

その他の呼吸管理上のトラブルで多くを占めていた再挿管について、その理由を表4に示した。抜管時期の判断の誤りと考えられた症例が7例、喉頭浮腫が6例と多くを占めていた。

考 察

先に述べたように、私たちはこれまでに集中治療室における積極的な急性期呼吸リハビリテーションがVAPの発生を減少させることを示した⁴⁾。今回の私たちの検討でもVAPは48時間以上の長期挿管人工呼吸管理例187例中1例、0.5%にみられたのみであり、従来の報告と比較して⁵⁾著しく少ない発生率であった。しかし何らかの呼吸器合併症は全体で96例(8.8%)、48時間以上の長期挿管人工呼吸管理例中では58例(31.0%)に見られ、合併症全体を根絶することは出来ていなかった。ただし、生じた合併症の大半は単純な無気肺であり、人工呼吸症例、長期人工呼吸症例の予後への影響は見られなかった。

周術期の肺理学療法は呼吸器合併症を減らすことがないことが、これまで複数のメタアナリシスで示されている^{6,7)}。実際、私たちの経験症例でも無気肺の多くは短時間で完成しており、断続的な理学的介入のみで無気肺を完全に防止することは不可能であると思われた。しかしこのことは急性期の呼吸リハビリテーションが無効であることを示しているのではない。ここで重要なことは無気肺を完全に防ぐ事より、むしろ無気肺がさらに重篤な合併症を引き起こすことを防止することにあると思われる。無気肺の解除が細菌の繁殖を抑制する事がこれまで実験的に示されており⁸⁾、逆に私たちの過去の経験では VAP の多くが無気肺を発生母地としていた⁹⁾。私たちのアプローチも無気肺を防止することは出来なかったが、無気肺が VAP に進展することは防止できており、それが予後への影響を防いだことに繋がったと思われる。

周術期や慢性呼吸器疾患急性増悪時における急性期の呼吸リハビリテーションは長い歴史を持ち、経験論的にはその効果が支持されながらも、その効果についての科学的根拠は乏しいとこれまで見なされていた。そのような状況の背景には、急性期の呼吸生理学的な病態理解の不足とそのためアウトカム設定の不備があったと思われる。呼吸リハビリテーションによる無気肺を含む合併症の完全防止は不可能であり、また原疾患の経過を変え得ないことから、呼吸リハビリテーションによって集中治療室入室者一般の生命予後を改善することも困難である。しかし的確にハイリスクの患者を選び出し、生命予後に影響を及ぼす重篤な呼吸器合併症の防止に目標を絞るなら、集中治療室における急性期呼吸リハビリテーションは有効であり、この領域は呼吸リハビリテーションの新しい局面として意義を持ち得るとと思われる。

なお、その他の呼吸管理上のトラブルとして、抜管後の再挿管例が挿管人工呼吸管理症例 371 例中 21 例に見られた。当院の集中治療室はオープンベッド形式で人工呼吸器からの離脱は各主治医

の判断に委ねられているが、再挿管の理由では抜管時期の判断の誤りと喉頭浮腫で 2/3 を占め、対策が必要であると思われた。このため当院の呼吸リハチームは現在、長期人工呼吸症例についてカフリークテストを含む抜管前アセスメント¹⁰⁾を実施し、主治医に抜管の時期および抜管前の処置についてアドバイスを実施している。こうした取り組みが実際に抜管時のトラブルを減少させるかどうかはこれからの検討課題であると思われる。

参考文献

1. Clini E, Roversi P, Crisafulli E, et al: Early rehabilitation, much better than nothing. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1016-1017
2. Stiller K: Physiotherapy in intensive care, toward an evidence-based practice. *CHEST* 2000; 118: 1801-1813
3. Denehy L, Berney S: Physiotherapy in the intensive care unit. *Physical therapy reviews* 2006; 11: 49-56.
4. 安藤守秀, 神津玲: 急性期呼吸リハビリテーション. 工藤翔二, 土屋了介, 金沢 実, 太田 健, 編. *Annual Review 呼吸器*. 中外医学社, 東京, 2010. 206-218
5. Safdar N, Cezflian C, Collard HR, et al: Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 2184-2193
6. Pasquina P, Tramer MR, Walder B: Prophylactic respiratory physiotherapy after cardiac surgery: systematic review. *BMJ* 2003; 327: 1379-1385
7. Pasquina P, Tramer MR, Graier JM et al: Respiratory physiotherapy to prevent pulmonary complications after abdominal surgery, a systematic review. *CHEST* 2006; 130: 1887-1899
8. van Kaam AH, Lachmann RA, Herting E, et al: Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1046-1053
9. 安藤守秀, 片岡竹弘, 平山晃介, 他: 急性期呼吸リハビリテーションの無気肺の予防・解除に対する効果. *日呼ケアリハ学誌*, 2010; 20: 249-254
10. Jaber S, Chanques G, Matecki S, et al: Post-extubation stridor in intensive care unit patients, risk factors evaluation and importance of the cuff-leak test. *Intensive Care Med* 2003; 29: 69-74

小児肝移植後の呼吸器合併症に対する 非侵襲的換気療法 (NIV) の効果の検討

陳 和夫¹, 村瀬 公彦², 茆原 雄一², 吉村 力¹
瀬川 一³, 福田 和彦³, 上本 伸二⁴, 三嶋 理晃²

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学¹, 同呼吸器内科学²
京都大学医学部附属病院集中治療部³, 京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植外科学⁴

はじめに

小児における肝移植術の術後において、呼吸器合併症は最も頻繁に起こるものの一つであり、その有無や重症度は術後の生存率に大きく影響する¹⁾。

非侵襲的換気療法 (NIV) は小児・成人患者を含めた色々な呼吸不全を来たす場面にて有効であるとの報告がされているが、小児の腹部術後の呼吸器合併症における NIV の有効性を多数の症例で検討した報告は未だない^{2,3)}。

対象と方法

我々は 1990 年より小児に対する肝移植術を開始し、1999 年に肝移植の術後の呼吸器合併症に初めて NIV を導入し呼吸状態を安定させることに成功した⁴⁾。しかし、当初はその使用は散発的なものであった。そこで、2005 年より移植外科・麻酔科・呼吸器内科で組織的な連携を深め、集中治療室に NIV を常置し呼吸器合併症のリスクの高い症例では積極的かつ速やかに NIV を導入するような体制をとった。

NIV のこれらの見への効果を検討するために、当院の 12 歳以下の症例で術後抜管時に呼吸器合併症発症のリスクの高い症例を抽出し、NIV 積極使用介入前 (2001-2004) および介入後 (2006-2009) に施行された呼吸管理法と両群の予後を比較・検討した。

結果

介入前 161 例/後 64 例をスクリーニングし 54/29

例を呼吸器合併症のリスクが高い群として抽出した (図 1)。術後抜管より 1 週間以内に NIV を用いた症例は (16/54 (29.6%) vs. 22/29 (75.9%), $p < 0.01$) であり NIV の積極使用を奨励した 2005 年の介入後において有意に増加しており、抜管 1 週間以内に呼吸器合併症で再挿管を要した症例は (11/54 (22.5%) vs. 1/29 (3.7%) $p < 0.05$) であり、介入後には再挿管率は著明に減少していた (図 2, 表 1)。院内死亡率は (8/54 (14.8%) vs 1/29 (3.5%), $p = 0.15$) であり統計学的有意差には至らなかったが約 1/4 まで減少していた。

NIV を導入した介入前/後の 16/22 例において NIV を使用した理由の内訳は、抜管直後より抜管失敗予防のために導入 (5/12 例)・無気肺の悪化 (9/7 例)・肺水腫 (0/2 例)・換気不全 (2/1 例) であった (表 2)。

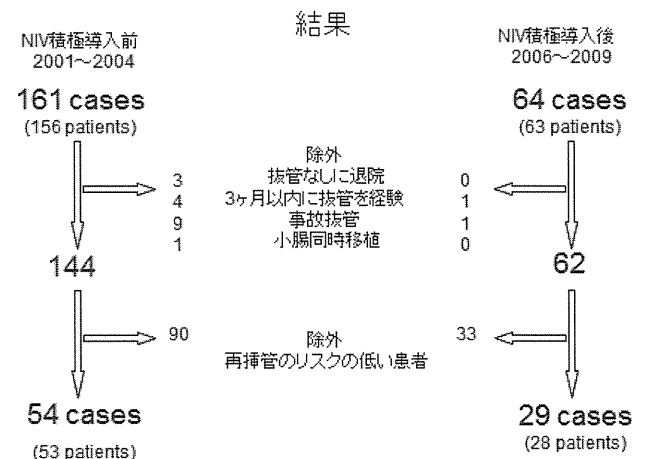


図 1

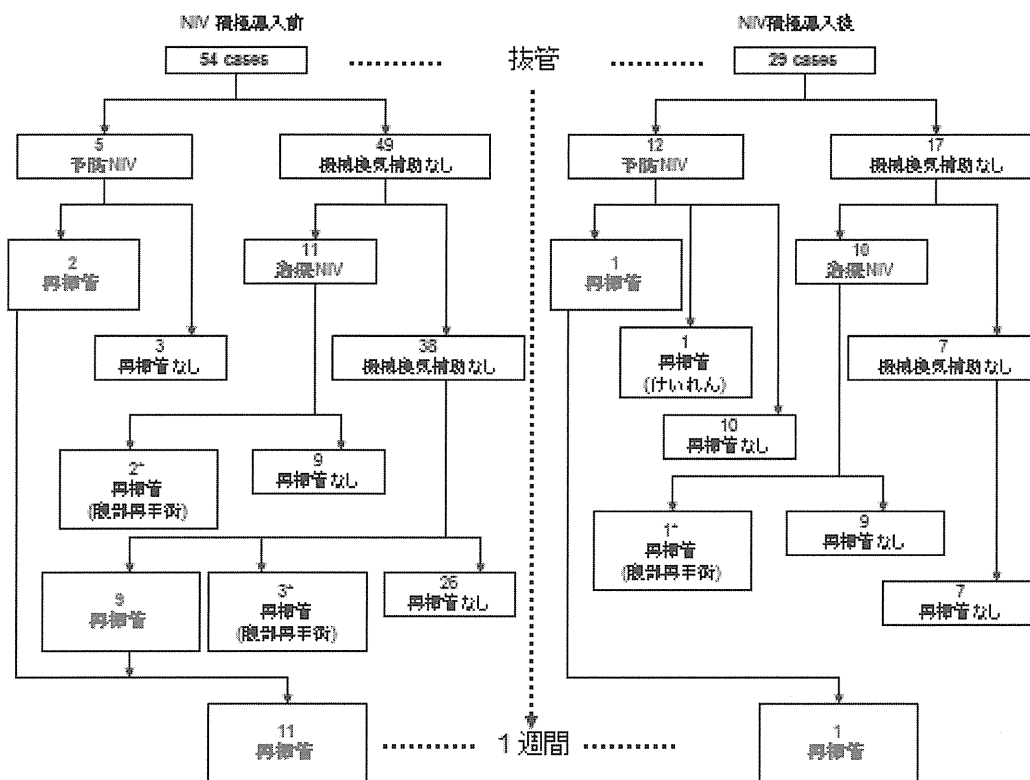


図 2

表 1

	NIV積極導入前 (n = 54)	NIV積極導入後 (n = 29)	P
予防的 NIV, n (%)	5 (9.3)	12 (41.4)	< 0.01
抜管 1 週間内での NIV 使用, n (%)	16 (29.6)	22 (75.9)	< 0.0001
入院中での NIV 使用, n (%)	18 (33.3)	22 (75.9)	< 0.001
抜管 1 週間内での再挿管, n (%)*	11 (20.4)	1 (3.5)	< 0.05
入院中での再挿管, n (%)*	16 (29.6)	1 (3.5)	< 0.01
院内死亡, n (%)	8 (14.8)	1 (3.5)	0.15
ICU 滞在日数	8.8 ± 12.3	5.3 ± 3.9	0.72
在院日数	96.8 ± 84.1	57.0 ± 37.5	0.09

表 2

	pre (n = 16)	post (n = 22)	P
Reasons for NIV use, n			
予防 NIV	5	12	
治療 NIV			
無気肺悪化	9	7	
肺水腫	0	2	
高二酸化炭素血症	2	1	
抜管から NIV 使用までの時間 (h)	27.8 ± 41.7	22.8 ± 37.5	0.21
NIV 初期設定			
IPAP (cmH2O)	7.04 ± 1.62	7.86 ± 1.95	0.24
EPAP (cmH2O)	3.59 ± 0.80	3.91 ± 1.19	0.48
RR (/m)	26.6 ± 7.0	24.6 ± 7.0	0.23
S/T mode, n (%)	9	6	0.07

考 察

NIV を積極的に肝移植術後の児に使用する前後において術後の再挿管の率が有意に減少していた。両群の患者の重症度・呼吸器合併症に対する治療法がスクリーニング期間において大きく変わっていないことを考えると、NIV が再挿管率の減少に大きく寄与した可能性は高いと考える。NIV を抜管直後より再挿管の予防のために成人患者に用いて有用であったといくつかの研究で報告されている。また、無気肺は腹部術後に頻繁によく見受けられる合併症であるが、これに対しても NIV が有用であるとも報告されている⁵⁾。しかし、上記のどの報告も成人患者を対象としたものであり、小児患者を対象とした研究についてはわずかに報告されているものである^{6,7)}。しかも、これらは内科疾患を有する小児に対するものであり、本研究のように侵襲の高い腹部術後での NIV の効果を検討した研究は臨床上有用であると考えられる。

結 論

NIV は小児における肝移植術後の呼吸器合併症に対しても有用である可能性が高く、適切な症例に積極的に用いることにより術後の再挿管率を下げることができ、より安全に児を管理できるかも

しれない。

参考文献

1. Hasegawa S, Mori K, Inomata Y, et al: Factors associated with postoperative respiratory complications in pediatric liver transplantation from living-related donors. *Transplantation* 1996 ; 62 : 943 - 947
2. Caples SM, Gay PC: Noninvasive positive pressure ventilation in the intensive care unit: A concise review. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 2651 - 2658
3. Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al: Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: A randomized trial. *JAMA* 2000 ; 283 : 235 - 241
4. Chin K, Uemoto S, Takahashi K, et al: Noninvasive ventilation for pediatric patients including those under 1-year-old undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 188 - 195
5. Squadrone V, Cocha M, Cerutti E, et al: Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: A randomized controlled trial. 2005 ; 293 : 589 - 595
6. Yanez LJ, Yunge M, Emilfork M, et al: A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2008 ; 9 : 484 - 489
7. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, et al: Non invasive ventilation after extubation in paediatric patients: A preliminary study. *BMC Pediatr* 2010 ; 10 : 29

閉塞型睡眠時無呼吸における全身性炎症と気道炎症

陳 和夫¹, 小賀 徹¹, 相原 顕作²

茆原 雄一², 原田 有香², 三嶋 理晃²

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学¹, 同呼吸器内科学²

はじめに

閉塞型睡眠時無呼吸 (OSA) において全身性炎症が生じており, 心血管疾患のリスクと関連していることがこれまで多く報告されてきた¹⁾。繰り返す間欠的低酸素や合併する肥満, 特に内臓脂肪が OSA における全身性炎症の過程に大きな役割を果たしていると考えられている²⁾。

一方, OSA における気道炎症の存在も, 上気道粘膜組織や呼気凝集液, 誘発痰, 呼気一酸化窒素などを用いた検討で指摘され³⁾, 気道局所の酸化ストレス⁴⁾や, 鼾, 無呼吸に伴う物理的なストレス^{5,6)}がそのメカニズムとして想定されている。OSA において, 気道炎症は全身性炎症に比べてあまり注目されてこなかったが, 近年, その臨床的意義を示唆する報告が出てきており, 実際, OSA は慢性咳嗽の一因⁷⁾として考えられているだけでなく, 喘息⁸⁾や COPD⁹⁾といった合併する気道疾患を増悪させる可能性も指摘されている。

このように, OSA において全身性炎症と気道炎症の存在とその臨床的意義が報告されているが, 両者のメカニズムの違いや相互関係については十分検討されていない。

対象と方法

OSA を疑われ当院で終夜ポリグラフ検査を実施した患者 38 名から採取した血清と誘発痰中のバイオマーカー (leptin, IL-6, IL-8, TNF- α) を測定し, 肥満や睡眠障害の指標, 誘発痰中の細胞数などとの関係を回帰分析で検討した。他の呼吸器疾患の合併例, 直近の気道感染症や喫煙の既往のある症例, ステロイドや免疫抑制剤の使用例,

膠原病や悪性腫瘍などの合併例や中枢型無呼吸の症例は除外した。

結 果

研究に参加した患者 38 名のうち 28 名で誘発痰の採取に成功した。誘発痰を採取できた 28 名と痰の出なかった 10 名で患者背景に有意差は認めなかった (Table 1)。血清バイオマーカー値についても同様に両群に有意差は認めなかった (Table 2)。

血清 leptin, IL-6, TNF- α は肥満の指標や CT で測定した脂肪面積だけでなく睡眠関連指標とも有意に関連していたが, 血清 IL-8 は腹囲や内臓脂肪面積とのみ有意に関連していた (Table 3)。一方, 誘発痰 IL-8, TNF- α は睡眠関連指標と有意に関連していたが, 誘発痰中のバイオマーカー濃度と肥満にはほとんど有意な関係を認めなかった (Table 4)。誘発痰中の好中球数は誘発痰 IL-6, IL-8, TNF- α と有意な正の相関を認めたが, 誘発痰 leptin とは有意な相関を認めなかった (Figure 1)。血清と誘発痰中の同一バイオマーカー間にはいずれも有意な相関を認めなかった (leptin : $r = -0.04$, $p = 0.87$; IL-6 : $r = 0.19$, $p = 0.33$; IL-8 : $r = -0.17$, $p = 0.38$; TNF- α : $r = -0.22$, $p = 0.28$)。

考 察

血清と誘発痰中のバイオマーカーそれぞれの有意な関連因子の違いは, OSA における全身性炎症と気道炎症のメカニズムが同一ではないことを示唆している。サイトカインの種類により異なるが, 全身性炎症は肥満と OSA の重症度の両方が, 気道炎症は OSA の重症度が主に関連していると

Table 1. Clinical characteristics and polysomnographic data

	Total (n=38)	Sputum (+) (n=28)	Sputum (-) (n=10)	p value*
Sex, male/female	21/17	15/13	6/4	0.99
Age, years	53.4 ± 16.0	51.2 ± 15.9	59.5 ± 15.5	0.16
Smoking history, ex/never	5/33	4/24	1/9	0.99
Smoking, pack years	0.4 ± 1.3	0.5 ± 1.5	0.02 ± 0.05	0.28
BMI, kg/m ²	26.7 ± 6.6	27.0 ± 5.9	25.7 ± 8.4	0.58
Waist circumference, cm	92.5 ± 15.6	93.2 ± 15.8	90.5 ± 15.9	0.65
SFA, cm ²	182.7 ± 147.2	185.7 ± 131.3	173.8 ± 198.0	0.85
VFA, cm ²	94.7 ± 67.1	98.7 ± 65.1	82.7 ± 76.0	0.57
3%ODI	24.0 ± 25.7	21.4 ± 22.0	31.3 ± 34.4	0.30
4%ODI	19.6 ± 24.6	17.2 ± 20.8	26.1 ± 33.5	0.34
AHI, events/hour	4.7 ± 24.7	22.1 ± 21.0	32.2 ± 33.2	0.27
RDI, events/hour	26.7 ± 24.2	24.2 ± 20.5	33.7 ± 32.7	0.29
SpO ₂ < 90% time/TST, %	12.1 ± 22.5	11.0 ± 20.5	15.3 ± 27.9	0.61
Lowest SpO ₂ , %	79.4 ± 13.4	79.9 ± 14.5	78.1 ± 10.0	0.73

* Comparison between sputum (+) and sputum (-) groups.

Data are presented as number or mean ± SD.

BMI, body mass index ; SFA, subcutaneous fat area ; VFA, visceral fat area ; ODI, oxygen desaturation index ; AHI, apnea/hypopnea index ; RDI, respiratory disturbance index ; TST, total sleep time.

Table 2. Concentrations of albumin and biomarkers in serum and induced sputum

	Serum*		Induced sputum
	Sputum (+) (n = 28)	Sputum (-) (n = 10)	Sputum (+) (n = 28)
Leptin, ng/ml	10.1 ± 7.4	10.7 ± 17.4	2.5 ± 1.3
IL-6, pg/ml	0.9 ± 0.6	1.2 ± 0.7	42.8 ± 53.1
IL-8, pg/ml	3.9 ± 2.3	4.6 ± 1.6	5272.4 ± 8730.8
TNF- α , pg/ml	1.0 ± 0.9	1.1 ± 1.6	16.8 ± 33.4

* Significant differences were not found in biomarker levels between sputum (+) and sputum (-) groups.

Data are presented as mean ± SD.

IL-6, interleukin-6 ; IL-8, interleukin-8 ; TNF- α , tumor necrosis factor- α .

Table 3. Relationships of serum biomarker levels with obesity measurements and polysomnographic data

	Leptin (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
<i>Obesity measurements</i>				
BMI, kg/m ²	0.77‡	0.58‡	0.29	0.64‡
Waist circumference, cm	0.63‡	0.67‡	0.40*	0.64‡
SFA, cm ²	0.78‡	0.61‡	0.34	0.65‡
VFA, cm ²	0.63‡	0.66‡	0.37*	0.47†
<i>Polysomnographic data</i>				
3%ODI	0.63‡	0.47†	0.13	0.36*
4%ODI	0.63‡	0.45†	0.12	0.35*
AHI, events/hour	0.63‡	0.44†	0.12	0.34*
RDI, events/hour	0.62‡	0.43†	0.11	0.34*
SpO ₂ < 90% time/TST, %	0.53‡	0.39*	0.05	0.28
Lowest SpO ₂ , %	-0.37*	-0.23	0.11	-0.10

Values represent Pearson's correlation coefficients.

IL-6, interleukin-6 ; IL-8, interleukin-8 ; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; BMI, body mass index ; SFA, subcutaneous fat area ; VFA, visceral fat area ; ODI, oxygen desaturation index ; AHI, apnea/hypopnea index ; RDI, respiratory disturbance index ; TST, total sleep time.

* p < 0.05. † p < 0.01. ‡ p < 0.001.

Table 4. Relationships of sputum biomarker levels with obesity measurements and polysomnographic data

	Leptin (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
<i>Obesity measurements</i>				
BMI, kg/m ²	-0.26	0.41*	0.36	0.33
Waist circumference, cm	-0.33	0.26	0.20	0.16
SFA, cm ²	-0.47*	0.18	0.10	0.03
VFA, cm ²	-0.28	0.30	0.51*	0.37
<i>Polysomnographic data</i>				
3%ODI	0.16	0.33	0.51 [†]	0.49 [†]
4%ODI	0.16	0.26	0.57 [†]	0.52 [†]
AHI, events/hour	0.20	0.34	0.56 [†]	0.52 [†]
RDI, events/hour	0.23	0.33	0.58 [†]	0.52 [†]
SpO ₂ < 90% time/TST, %	0.12	0.26	0.69 [‡]	0.66 [‡]
Lowest SpO ₂ , %	-0.31	-0.61 [‡]	-0.34	-0.59 [†]

Values represent Pearson's correlation coefficients.

IL-6, interleukin-6 ; IL-8, interleukin-8 ; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; BMI, body mass index ; SFA, subcutaneous fat area ; VFA, visceral fat area ; ODI, oxygen desaturation index ; AHI, apnea/hypopnea index ; RDI, respiratory disturbance index ; TST, total sleep time.

*p < 0.05. [†]p < 0.01. [‡]p < 0.001

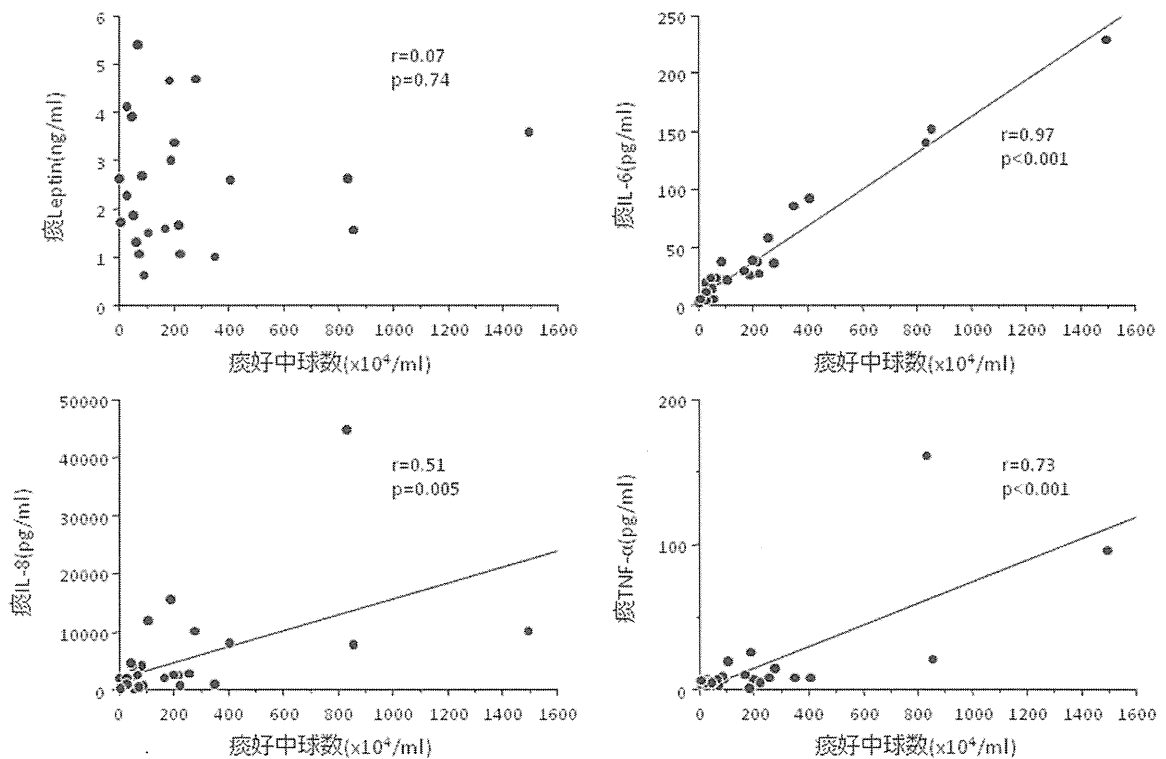


Figure 1

考えられる。

我々は最近、II型肺胞上皮細胞より主に産生される高分子糖蛋白である KL-6 が OSA 患者の血中で検出され、OSA の重症度と有意に関連して

いることを報告した¹⁰⁾。このことは OSA 患者の肺において血管透過性が亢進し、全身循環へ蛋白が漏出していることを示唆するが、今回の検討では血清と誘発痰中の同一バイオマーカー間には有

意な相関を認めなかった。これは全身性炎症と気道炎症のメカニズムの違いに加え、サイトカインの漏出量が微量であることが原因かもしれない。

結 論

OSA において全身性炎症と気道炎症は、肥満や OSA の重症度が関連しているが、サイトカインの種類により異なるメカニズムで誘導されている可能性がある。

参考文献

1. McNicholas WT: Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009 ; 51 : 392 - 399
2. Ryan S, Nolan GM, Hannigan E, Cunningham S, Taylor C, McNicholas WT: Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax* 2007 ; 62 : 509 - 514
3. Sabato R, Guido P, Salerno FG, Resta O, Spanevello A, Barbaro MP: Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006 ; 65 : 102 - 105
4. Kieffmann R, Rifkind JM, Nagababu E, Bhattacharya J: Red blood cells induce hypoxic lung inflammation. *Blood* 2008 ; 111 : 5205 - 5214
5. Tschumperlin DJ, Drazen JM: Chronic effects of mechanical force on airways. *Annu Rev Physiol* 2006 ; 68 : 563 - 583
6. Puig F, Rico F, Almendros I, Montserrat JM, Navajas D, Farre R: Vibration enhances interleukin-8 release in a cell model of snoring-induced airway inflammation. *Sleep* 2005 ; 28 : 1312 - 1316
7. Sundar KM, Daly SE, Pearce MJ, Alward WT: Chronic cough and obstructive sleep apnea in a community-based pulmonary practice. *Cough* 2010 ; 6 : 2
8. Julien JY, Martin JG, Ernst P et al: Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ; 124 : 371 - 376
9. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR: Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182 : 325 - 331
10. Aihara K, Oga T, Harada Y et al: Comparison of biomarkers of subclinical lung injury in obstructive sleep apnea. *Respir Med* 2011 ; 105 : 939 - 945

睡眠時無呼吸における併存症の基礎研究： 間歇的低酸素曝露による膵β細胞の増殖

太田 浩世, 山内 基雄, 児山 紀子, 玉置 伸二
友田 恒一, 吉川 雅則, 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座

はじめに

近年、睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者における糖尿病の高率な合併が報告され、SAS が糖尿病の危険因子であることが示唆された^{1,2)}。我々はそのメカニズムを解明する目的で SAS の主病態である間歇的低酸素 (intermittent hypoxia: IH) 曝露が膵β細胞に与える影響について検討し、IH 曝露がグルコース刺激に対するインスリン分泌機能を低下させることを報告した³⁾。また、2008 年に Yokoe らはマウスに *in vivo* で IH 曝露を行ったところ、膵β細胞量の増加がみられたと報告し、IH が膵β細胞の増殖に影響を与えることを示唆した⁴⁾。今回は、IH の膵β細胞への直接的な影響を細胞増殖と、増殖に関連する遺伝子発現等の観点から検討した。

対象と方法

低酸素曝露条件として IH では 5% CO₂・1% O₂:5 分, 5% CO₂・21% O₂:10 分を 1 サイクルとして計 64 サイクル 24 時間、対照として Normoxia では 5% CO₂・21% O₂ の環境下にて同時間培養を行った。ハムスター膵β細胞である HIT-T15 細胞とラット膵β細胞である RINm5F 細胞に IH 曝露を行い、その後 WST-8 法で細胞増殖を評価し、同時に細胞増殖因子である *Reg* (Regenerating gene) family gene である *Reg I*, *PAP I/Reg III β*, *PAP II/Reg III α*, *PAP III/Reg III γ*, *Reg IV* の mRNA 量についてリアルタイム RT-PCR 法にて評価を行った。また、アポトーシス量の変化に関して IH の曝露後に TUNEL 法で評価を行っ

た。

結 果

HIT-T15 細胞と RINm5F 細胞の両者で IH 曝露により細胞数の増加を認めた。また、アポトーシス量は IH 曝露群と Normoxia 群で差を認めず、IH 曝露による細胞数の増加はアポトーシス量が減少したためではなく、細胞増殖が増加したためであることが明らかになった。この時、RINm5F 細胞においてβ細胞増殖因子である *Reg* family の *Reg I*, *PAP II/Reg III α*, *PAP III/Reg III γ*, *Reg IV* の mRNA が著明に増加していた。

考 察

SAS と糖尿病の関連について、膵β細胞の IH 曝露による変化からそのメカニズムについて検証を行った。その結果、IH は直接膵β細胞に作用して増殖反応を引き起こすことが明らかになった。このときにβ細胞増殖因子である *Reg* family の mRNA 量の増加を認めており、IH による膵β細胞増殖に *Reg* family が関与している可能性が示唆された。以上のことから、SAS 患者の夜間の IH は直接膵β細胞の増殖をもたらす、高インスリン血症や肥満の原因となり、糖尿病の病態に大きく関与することが推定された。

結 論

IH は膵β細胞の増殖を引き起こすことが明らかになった。SAS 患者の夜間の IH は膵β細胞の増殖をもたらすと考えられた。

参考文献

1. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al: Sleep-disordered breathing glucose intolerance, and insulin resistance. The sleep heart health study. *Am J Epidemiol* 160: 521–530, 2004
2. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, et al: Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCUS). *Diabetologia* 53: 481–488, 2010
3. Ota H, Tamaki S, Kimura H et al: Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down- regulation of CD38. *Life Sciences*. 2011. (in press)
4. Yokoe T, Alonso LC, Romano LC, et al: Intermittent hypoxia reverses the diurnal glucose rhythm and causes pancreatic beta-cell replication in mice. *J Physiol* 586: 899–911, 2008

OSAS 患者の血圧に及ぼす喫煙と nasal CPAP の影響

赤柴 恒人^{1,2}, 赤星 俊樹², 植松 昭仁², 永岡 賢一²

岡本 直樹², 伊芸 孔明², 神津 悠², 野村奈津子²

桂 一仁², 橋本 修², 吉沢 孝之³

日本大学医学部睡眠学¹・呼吸器内科², 要町病院³

はじめに

近年の大規模研究^{1,2)}により閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) は高血圧の発症に直接的に関連し, 高血圧のリスクファクターであることが明らかにされている。さらに OSAS が無治療で放置されると, 有意に心血管イベントが増加することも明らかになっている³⁾。一方, 喫煙もまた高血圧や心血管イベントの重要な要因の一つと考えられている。OSAS と喫煙との関連では, 一般住民を対象とした疫学研究⁴⁾で, OSAS が喫煙者に多く見られたとする報告があるが, SAS 患者を対象とした報告は少ない。慢性の喫煙による障害が上気道を直接的に傷害する可能性の他に, 喫煙による高血圧をはじめとする心血管障害が OSAS 患者の心血管イベントの発症に相乗的な影響を及ぼしている可能性が考えられる。

Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)⁵⁾ は, OSAS 治療の第一選択として広汎に用いられているが, 特に高血圧に対しても, 有効な治療法であることが RCT でも証明されている⁶⁾。我々⁷⁾も nCPAP 治療が OSAS 患者の夜間血圧を低下させ, Non-dipper を正常の dipper に変化させるだけでなく日中の高血圧をも是正することを小数例の検討ではあるが報告している。今回は比較的多数の OSAS 例を対象として nCPAP 治療の血圧に対する効果を検討し, さらに喫煙との関連についても検討を行った。

対象と方法

対象は日本大学板橋病院睡眠センターおよび要町病院で睡眠検査 (Polysomnography: PSG) をうけ無呼吸低呼吸指数 (Apnea-hypopnea index: AHI) >20 を示し nCPAP 治療を 3 か月間継続している 770 例である。うち 247 例はすでに高血圧治療が行なわれていたため除外し 523 例の治療歴がない例を研究対象とした。

PSG は, 標準的な方法で行ない, 脳波, 眼電図, 筋電図の他, 口・鼻の流速, 胸腹部の呼吸運動, 心電図, 体位, パルスオキシメーターによる酸素飽和度 (SpO₂) を睡眠時に連続的に測定した。これらの結果から, AHI, 覚醒指数 (arousal index), 平均酸素飽和度 (mean SpO₂), 最低酸素飽和度 (lowest SpO₂) を算出し, AHI >20/時を nCPAP 治療の適応と診断した。詳細な喫煙歴の聴取を行い, 喫煙歴なし群 (非喫煙群), 以前は喫煙していたが禁煙して 3 年以上継続している例は過去喫煙群, 喫煙を継続している例を現喫煙群と 3 群に分類した。身長と体重を測定し body mass index (BMI) を算出し, 安静座位で血圧を測定した。血圧は原則的に 3 回測定しその中間値を測定値とした。収縮期圧 140 mmHg, あるいは拡張期 90 mmHg 以上を高血圧と定義した。

nCPAP は再度の PSG 下に titration study を行なって AHI <5, 睡眠中の SpO₂ >90% となるように最適圧を設定した。その最適圧で自宅では週に 5 日以上, 毎晩 4 時間以上使用するように指導した。毎月の外来受診時に機器に内蔵されているカードでコンプライアンスをチェックした。同時に血圧

を測定し、3か月間使用している時点で血圧に対する効果を判定した。

結果

対象は523例（男性479例，女性44例）で，平均年齢は45.7歳，BMIは28.3 kg/m²，AHIは53.0/hであった。初回時の血圧は収縮期圧131.0 mmHg，拡張期圧78.1 mmHgであった。

表1に対象の背景を示す。非喫煙群は190例，過去喫煙群は153例，現喫煙群は180例であった。年齢，BMIは3群間で有意な差はなかったが，AHIは現喫煙群が56.6と非喫煙群の50.4に比し有意に高値をしめした（図1）。

3群間の血圧の比較を図2，3に示す。収縮期圧に関しては，治療前の血圧は現喫煙者が134.4 ± 15.4 mmHg と非喫煙者の128.8 ± 15.8 mmHg，過去喫煙者の129.9 ± 15.1 mmHg に比し，有意に高値であった。nCPAP治療3か月後では，3群とも血圧の有意な変化は認めなかった。しかし，3か月のnCPAP治療後においても現喫煙群の血圧は過去喫煙群，非喫煙群より有意に高値を示した。

拡張期圧に関しては，治療前の現喫煙群の血圧は80.6 ± 11.7 mmHg と，過去喫煙群の77.5 ± 11.8 mmHg，非喫煙群の76.2 ± 11.7 mmHg に比し有意に高かった。nCPAP治療後の血圧は有意な変化を認めなかった。収縮期圧と同様に拡張期圧でも，治療後においても現喫煙群の血圧は過去喫煙群，非喫煙群に比し有意に高かった。

nCPAP治療前後の高血圧の有病率の変化を図4に示す。治療前においては，現喫煙群の有病

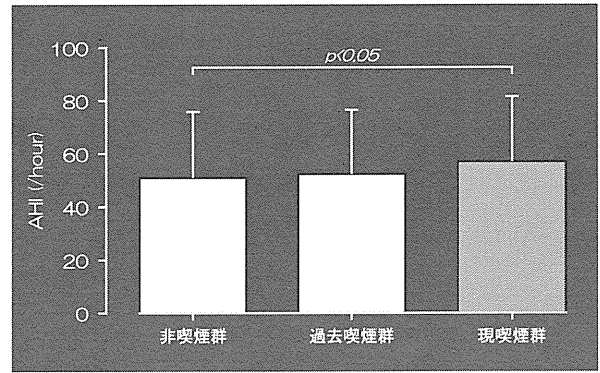


図1. 3群間のAHIの比較

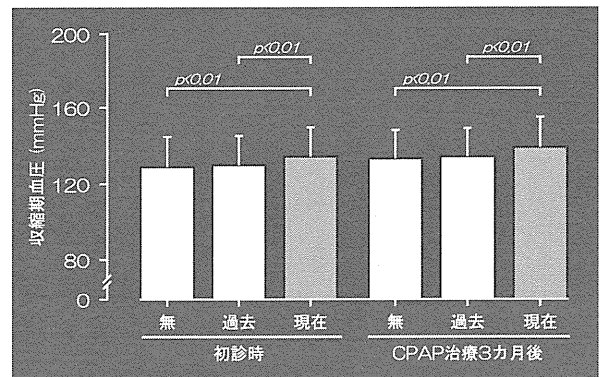


図2. 喫煙歴と血圧の関係（収縮期血圧）

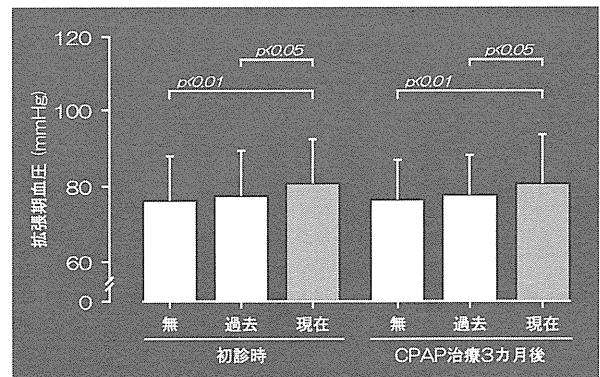


図3. 喫煙歴と血圧の関係（拡張期血圧）

表1. 対象

	非喫煙群	過去喫煙群	現在喫煙群
例数 (M:F)	190 (161:29)	153 (147:6)	180 (171:9)
年齢, yrs	45.6 ± 13.2	47.1 ± 12.1	44.7 ± 11.3
BMI, kg/cm ²	27.7 ± 5.8	28.4 ± 7.3	28.8 ± 5.5
AHI, /hour	50.4 ± 25.0	52.1 ± 24.0	56.6 ± 24.7
収縮期血圧, mmHg	128.8 ± 15.8	129.9 ± 15.1	134.4 ± 15.4
拡張期血圧, mmHg	76.2 ± 11.7	77.5 ± 11.8	80.6 ± 11.7

BMI : body mass index. AHI : apnea hypopnea index.

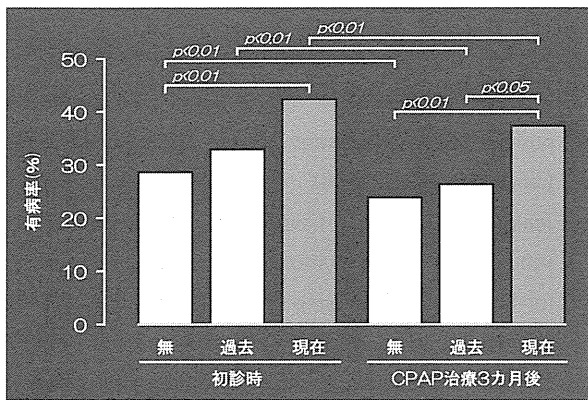


図4. 喫煙歴と高血圧の有病率

率は過去喫煙群、非喫煙群より有意に高かった。nCPAP 治療により高血圧の有病率は3群とも有意に低下した。しかし、治療後においても、現喫煙群の有病率は過去喫煙群、非喫煙群より有意に高かった。

考 察

本研究の結果でも喫煙の血圧に対する影響は明らかで現喫煙群では収縮期圧、拡張期圧とも現喫煙群が過去喫煙群、非喫煙群で有意に高いだけでなく、高血圧の有病率も有意に高かった。しかし、喫煙は一過性に血管を収縮させて血圧を上昇させること⁸⁾は明らかにされているが、慢性的な血圧上昇には議論があり、エビデンスとして喫煙が高血圧のリスクファクターとしてガイドライン⁹⁾には記載されていない。我々の成績は少なくともOSAS 患者においては喫煙が高血圧発症のリスクファクターになりうると考えられた。

OSAS と喫煙との関係については、図1に示すように、現喫煙群が非喫煙群より AHI が有意に高く、重症例が喫煙者に多いことが示された。これまで、OSAS と喫煙との関係を検討した報告は4つ^{4,10,11,12)}しかなく、PSG を測定しているのは2論文だけである。その一つは、一般健常人を対象とした研究⁴⁾で、約800例を対象としてPSG を施行し、SAS (AHI>5) と喫煙との関係を検討した。その結果、SAS は喫煙者で非喫煙者の3倍認められ、喫煙はSAS のリスクファクターで

あると結論している。もう一つの論文は、主にSAS 患者を対象とした研究¹²⁾で、約3000例を対象としてPSG を行い喫煙との関連を検討している。重症のSAS 患者は非SAS 例に比較し重喫煙者に多く、重喫煙者は非喫煙者に比しAHI が高かった。しかし、年齢、性別、BMI で補正して検討するとSAS と喫煙との関係は有意でではなくなったと報告している。このように、喫煙とSAS との直接的な関連については未だ結論は出していないが、今回の成績はわずかではあるが、喫煙群でAHI が高く、年齢、BMI は同様のことから、SAS と喫煙との関連が示唆された。

なぜ喫煙がOSAS と関連するのかについては未だ明らかではない、慢性の喫煙が上気道の粘膜を傷害して上気道の狭窄・閉塞を招くとする報告や、SAS 患者は日中を過眠を呈することが多いため、眠気を覚ますために喫煙が増えるとする報告が見られる。両者の直接的な関連のメカニズムについては今後さらなる検討が必要であろう。

血圧に対するnCPAP 治療の有効性はこれまでのいくつかの研究で示されているが、特に、効果のない低圧のCPAP (sham CPAP) を用いたRandomized controlled trial (RCT)⁶⁾により明らかとなった。本研究では、nCPAP 治療は収縮期、拡張期とも血圧の値には影響を及ぼさなかったが、高血圧の有病率を有意に低下させている。これは、nCPAP は正常血圧には大きな影響を及ぼさないが、高血圧患者に対しては血圧を是正する方向に働くためかもしれない。

喫煙群、過去喫煙群、現喫煙群ともに治療後高血圧の頻度が有意に低下しており、nCPAP 治療の高血圧に対する効果が確認された。しかし、治療後においても、現喫煙群は過去喫煙群、非喫煙群に比し高血圧の有病率が有意に高く、OSAS の治療だけでは高血圧を完全に是正できないと考えられた。高血圧を伴うOSAS 患者ではOSAS の治療だけではなく、禁煙など生活習慣の指導も重要であると考えられた。

結 論

- 1) 喫煙群は過去喫煙群, 非喫煙群より OSAS が重症であり, 喫煙が OSAS のリスクとなりうることを示唆された。
- 2) 現喫煙群の血圧は過去喫煙群, 非喫煙群に比し有意に高く, 喫煙は明らかな高血圧のリスクファクターであった。
- 3) nCPAP 治療は血圧には影響を及ぼさなかったが, 高血圧の有病率を低下させた。しかし, 治療後も現喫煙群は高血圧の有病率が高く, さらなる治療として禁煙が必要と考えられた。

参考文献

1. Neito FJ, et al: Association of sleep-disordered breathing sleep apnea and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 283 : 1829 - 1836, 2000
2. Peppard PE, et al : Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 342 : 1378 - 1384, 2000
3. Marin JM, et al : Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure : an observational study. Lancet 365 : 1046 - 1053, 2005
4. Wetter DW, et al : Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. Arch Intern Med 154 : 221 - 24, 1994
5. Sullivan CE, Issa FG, Bartho-Jones M, Eves L : Reversal of obstructive Sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet ; 1 : 862 - 5, 1981
6. Jenkinson C, et al : Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea : a randomized prospective parallel trial. Lancet 356 (9171) : 2100 - 2105, 1999
7. Tsuneto Akashiba, Hiroshi Minemura, Hitoshi Yamamoto, Naoko Kosaka, Osamu Saito, Takashi Horie : Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure "non-dippers" to "dippers" in patients with obstructive sleep apnea. Sleep 22 : 849 - 853, 1999
8. Gropelli A, et al : Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. J Hypertens 10 : 495 - 9, 1992
9. 高血圧治療ガイドライン 2009. 日本高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 日本高血圧学会, 東京, 2009
10. Bloom JW, et al : Risk factors in general population for snoring: importance of cigarette smoking and obesity. Chest 93 : 673 - 83, 1988
11. Kauffmann F, et al : The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms. Eur Respir J 2 : 599 - 603, 1989
12. Hoffstein V : Relationship between smoking and sleep apnea in clinic population. Sleep 25 : 517 - 522, 2002

舌筋と舌下神経核の活動におけるオレキシンの役割に関する研究

黄 志力¹, 裏出 良博¹

(財)大阪バイオサイエンス研究所¹

はじめに

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、一定の時間間隔でケ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ケージ内に導入する実験系を開発した（特開 2006-014729）。一昨年度までに、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及び高血糖を来すことを報告した。また、LC-MS/MS法を用いてPGD₂代謝物である Tetranor-PGD₂ を測定したところ、睡眠呼吸障害再現後では尿中 Tetranor-PGD₂ 量が減少していた。このモデルは睡眠呼吸障害における二次性的高血圧及び糖尿病の発症メカニズムの解明に有効である。

一方、オレキシン欠損マウスはレム睡眠中に無呼吸発作を起こす。しかし、オレキシンの呼吸制御における役割は解明されていない。そこで、オレキシンの舌筋と舌下神経核の活動調節における役割を調べた。昨年度、オレキシン A を舌下神経核に投与すると舌筋の活動が増加し、この効果がオレキシン A 受容体拮抗剤の前処理により減衰することを見出した。また、外側視床下部もしくは舌下神経核のオレキシン受容体発現神経の損傷が、舌下神経核と舌筋の活動を顕著に減少させることも見出した。これらの結果は、オレキシン A が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ている。そこで、本年度は、これらの実験を継続した。

対象と方法

(1) 動物

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 ± 0.5 °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) 舌筋と舌下神経核の活動測定

ウレタン (1g/kg) の腹腔内投与による麻酔を行なった後、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、体温を 37 ± 1.0 °C に維持した。両側の迷走神経は切断した。

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。

(3) 薬物投与

ラットを脳定位固定装置に固定し、ステンレスチールチューブ (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 μ l) 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。

(4) オレキシンサポリンによるオレキシン受容体発現神経の損傷

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。

結果

オレキシン A を麻酔下のラットの舌下神経核に、投与部位あたり 50, 100, 及び 200 μ mol/l 局所投与 (0.1 μ l) すると、定常時と呼吸反応性のいずれの舌筋電位も用量依存的に増加した。

ラットの舌下神経核へオレキシン 1 受容体拮抗薬 SB 334867 (10 mmol/l, 0.1 μ l) を事前投与すると、呼吸反応性電位の舌筋電位が低下した。同様に、舌下神経核にオレキシン 2 受容体拮抗薬である TCS OX2 29 (1 mmol/l, 0.1 μ l) を前処理した場合も、呼吸反応性電位が減少した。

さらに、両側の外側視床下部のオレキシン神経細胞の損傷は、呼吸反応性の舌筋電位を著しく抑制した。

これらの結果は、オレキシンが舌下神経核において、オレキシン 1 あるいはオレキシン 2 受容体を介して、呼吸反応性の舌筋電位を増加させることを示している。

考案

我々の結果から、オレキシン A の舌下神経核への微量注入が舌筋電位を促進することが示された。この実験結果は、除脳ネコの舌下神経運動核にオレキシン A を微量注入すると舌筋が活性化する報告と一致する。

一方、無拘束下にラットの脳室にオレキシン A を注入すると自発運動が増加することが報告されている。又、除脳ラットの LC へオレキシン A を微量注入すると、同側あるいは両側後肢の筋緊張が促進される。また、除脳ネコの三叉神経運動核へオレキシン A とオレキシン B を微量注入すると、同側の咬筋緊張が著しく増加する。これらの

報告も、オレキシンが筋緊張を調整できることを間接的に示している。

本年度の結果は、オレキシンが舌下神経核においてオレキシン 1 あるいはオレキシン 2 受容体を介して、舌筋の活動を促進することにより、呼吸制御において重要な役割を果たすことを示した。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。

結 論

延髄の舌下神経核において、オレキシンはオレキシン-1 と-2 受容体を介して、舌筋と舌下神経核を活性化する。この研究成果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。

平成23年度研究成果の刊行に関する一覧表