

COPD 患者は高齢者が多く、栄養障害の問題としてサルコペニア (sarcopenia) も注目されている。一般にサルコペニアは筋肉減少症や筋肉量減少症さらに筋肉減弱症とも日本語訳されており、加齢に伴う筋肉量や筋力の低下を意味する²⁾。サルコペニアは筋力低下による姿勢制御の不安定性から、転倒による骨折などを通して QOL 低下の主要な要因と考えられており、COPD においてもその病態的な影響は大きく、筋肉量減少の対策としてのリハビリテーション (以下、リハ) と栄養管理は重要である。

2. 栄養障害の病態生理

1) 栄養障害の原因

COPD における栄養障害の発症には多くの因子が複雑に関与していると考えられている。主として代謝亢進に起因するエネルギーインバランスや全身性炎症、内分泌動態の関与が指摘されている。

a) エネルギーインバランス：安定期においても安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure: REE) は健常人に比べ有意に増大しており代謝亢進が認められる。そのため消費量に見合うエネルギー摂取がない場合、負のエネルギーインバランスとなり栄養障害が進行する³⁾。

b) 全身性炎症：COPD では全身性炎症が存在し、腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor- α : TNF- α) やインターロイキン 6 (interleukin-6: IL-6) などの炎症性メディエーターの血中濃度の上昇が認められている⁴⁾。TNF- α や IL-6 の上昇は脂肪量 (fat mass: FM) や FFM の減少と関連し、骨塩量 (bone mineral content: BMC) 減少の一因とも考えられている。また TNF- α や IL-6 などの炎症性メディエーターは摂食抑制因子としても機能しており、全身性炎症は栄養補給療法の阻害因子として働く可能性がある。

c) 内分泌ホルモンの変化：内分泌ホルモンの分泌動態の変化は異化因子、同化因子のバランスとして栄養障害に関与している。TNF- α 、IL-6 やノルアドレナリンは異化因子として生体内で働くが、COPD 患者では血中濃度の上昇が認められ

ている。これらの異化因子は同化因子である成長ホルモンやインスリン様成長因子-1、デハイドロエピアンドロステロンなどよりも優位になっている⁵⁾。また、摂食調節の観点から考えると、摂食行動を司る神経回路網の中心は視床下部であり、種々の神経ペプチド、神経伝達物質、ホルモン、サイトカインなどで調節されている。COPD 患者ではグレリン (ghrelin) やニューロペプチド Y (neuropeptide-Y)、オレキシン A について検討されている。

2) 除脂肪量の変化と病態

FFM は筋蛋白量の指標であり、筋力低下と密接に関連する。COPD 患者では FFM は閉塞性換気障害 (FEV₁) や肺過膨張 (RV/TLC) などの肺機能指標や呼吸筋力と相関する⁶⁾。

3) 脂肪量の変化と病態

脂肪組織は単なるエネルギー源の貯蔵機能だけではなく摂食や生殖、代謝、免疫、動脈硬化などにかかわる多彩な生理活性物質を産生・分泌しており、これらはアディポサイトカインと総称されている。レプチンやアディポネクチンが注目されている。

4) 骨塩量の変化と病態

骨粗鬆症は腰背部痛などを通して日常生活動作の障害や長期臥床の原因となり、COPD 患者の QOL を低下させる。椎体の骨折は脊椎の変形によって肺機能に直接的な悪影響を及ぼす。GOLD においても骨粗鬆症は COPD の重要な併存症として位置づけられている。骨粗鬆症のリスクは気流閉塞の重症度と関連し、中等度以上の体重減少 COPD 患者では有意な BMC の減少を認めた³⁾。また、活動性の低下も重大な骨粗鬆症の危険因子で、肺機能障害よりも運動能の低下がより強く BMC の低下に関与している。

5) 栄養障害と予後

GOLD では BMI の低下は死亡率に対する独立した危険因子であることがエビデンス A であると明記されている。Celli らによって提唱された BODE index は BMI (B)、閉塞性換気障害 (O)、

表 1. 日本呼吸器学会ガイドラインによる推奨される栄養評価項目

必須の評価項目 体重(% IBW, BMI), 食習慣, 食事摂取時の臨床症状の有無
行うことが望ましい評価項目 食事調査(栄養摂取量の解析), 安静時エネルギー消費量(REE), %上腕囲(% AC), %上腕三頭筋部皮下脂肪厚(% TSF), %上腕筋囲(% AMC: $AMC=AC-\pi \times TSF$), 血清アルブミン
可能であれば行う評価項目 体成分分析(LBM, FMなど), RTP測定, 血漿アミノ酸分析(BCAA/AAA), 握力, 呼吸筋力, 免疫能

(COPD 診断と治療のためのガイドライン, 第3版, 日本呼吸器学会, 2009)

% IBW: %標準体重, BMI: 体格指数, LBM: 除脂肪体重, FM: 脂肪量

BCAA/AAA: 分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸(=フィッシャー比)

注1) % IBW 判定

90% > % IBW \geq 80: 軽度体重低下
 80% > % IBW \geq 70: 中等度体重低下
 70% > % IBW : 高度体重低下

注2) BMI 判定

30 > BMI \geq 25 : 体重過多
 25 > BMI \geq 18.5 : 標準体重
 18.5 > BMI : 低体重

呼吸困難(D)および運動能(E)をスコア化して多面的に COPD の重症度を評価する指標であり、一秒量の予測値比よりも優れた予後予測因子となることが明らかにされた⁶⁾。また、近年では体重や BMI よりも有用な予後予測因子としての FFM が注目されている。様々交絡因子を調整しても FFMI (fat-free mass index) が有用な予後規定因子であることが報告⁷⁾され、Copenhagen City Heart Study では正常 BMI 群でも FFMI 低下群では予後不良になることが示されている⁸⁾。

栄養障害の治療法

1. 栄養治療のための栄養アセスメント

在宅での栄養管理においては、詳細な栄養アセスメントが困難な状況下での評価が必要である。日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版⁹⁾で推奨されている栄養評価項目を表1に示す。在宅診療では必須の評価項目を検討することになる。すなわち計測すべきは身長と体重である。しかし、ほとんど寝たきりになっている場合は体重すら測定が困難な場合がある。高齢者用に開発された mini nutritional assessment short form (MNA[®]-SF) ではふくらはぎの周囲長で評価することになっている¹⁰⁾。それ以外には現在の食事状況と食事摂取時の臨床症状の有無を評価する。食欲の低下が著しい場合は食物の形態や温度を変化させることにより口当たりがよく、嗜好に合うように工夫する必要がある。

可能であれば、%上腕囲(% AC)や%上腕三頭筋部皮下脂肪厚(% TSF)を測定して、%上腕筋囲($AMC=AC-\pi \times TSF$)を計算する。それにより栄養治療の経過を評価することが可能になる。また、体重だけの評価ではなく、局所からの推定ではあるが FFM の評価ができる。最近では体成分を生体インピーダンス法(bioelectrical impedance analysis: BIA)で測定できる家庭用体重計も使用可能である。

血液検査は在宅でも可能であろう。血清アルブミンは体蛋白量の指標として汎用されているが、呼吸器疾患の栄養障害に関しては感度が低い。プレアルブミンやレチノール結合蛋白などは代謝が早く、RTP (rapid turnover protein) と呼ばれており、栄養治療の評価法としては感度が高く有用である。

以上のように評価して、栄養障害が認められる場合は栄養治療の適応となる。BMI < 20 kg/m² の体重減少患者で食事摂取量を増やせない患者や通常の食事で進行性体重減少が認められれば経腸栄養剤による経口栄養療法を考慮すべきである。増大している消費エネルギーの補充が最も重要であり、在宅でも積極的にリハが行われ、比較的十分な運動がなされる場合はさらに負のエネルギーバランスになることに注意する。

2. 栄養治療の基本

基本的なアルゴリズムを図1に示す。図1-aは通常の COPD 患者に対するアルゴリズムであり、

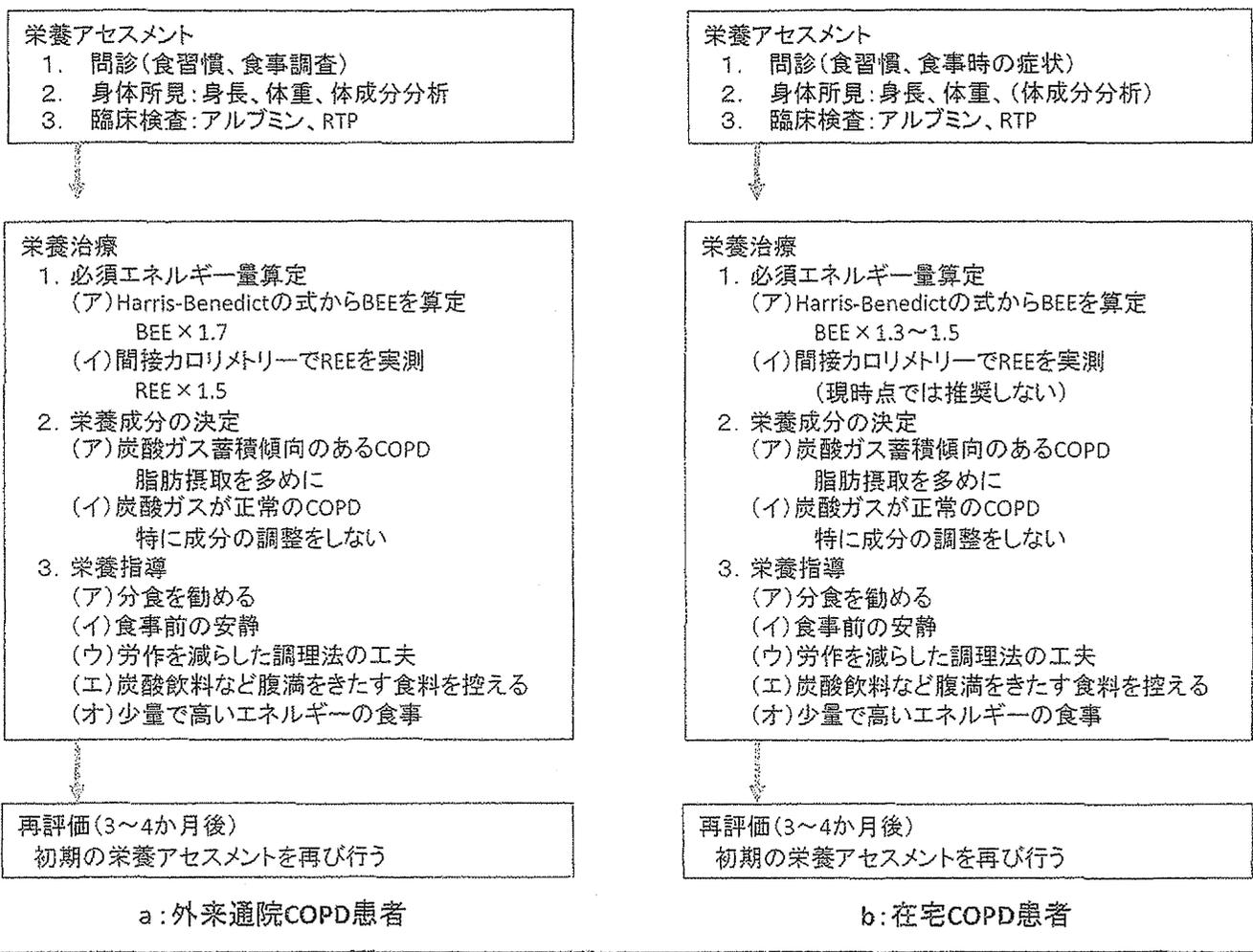


図 1. COPD に対する栄養治療の流れ
(福岡篤彦ほか:臨床栄養治療の実践 病態別編, p.270. 金原出版, 2008 より引用改変)

表 2. Harris-Benedict の式

男性 BEE	$66.47 + 13.75W + 5.00H - 6.76A$
女性 BEE	$655.1 + 9.56W + 1.85H - 4.68A$

注) BEE:基礎エネルギー消費量, W:体重(kg),
H:身長(m), A:年齢(yr)

医療機関受診を基本としている。図 1-b は在宅患者を想定している。栄養アセスメントの後、必要エネルギー量の決定には Harris-Benedict の式(H-B 式)を用いる(表 2)。間接熱量計は呼気ガスを分析し、二酸化炭素産生量と酸素消費量から REE を推定する機器である。最近ではハンディタイプの機器もあり在宅でも使用可能であるが、ハンディタイプの間接熱量計は呼吸商(respiratory quotient: RQ)がすでに設定されているものが多い。COPD を代表とする呼吸器疾患患者では、RQ はやや上昇する傾向があり、通常の 0.75~0.8 程度の設定では誤差を生じることがあるため注意を要する。通常は H-B 式で計算された基礎

エネルギー消費量(basal energy expenditure: BEE)に 1.7 を乗じて 1 日のエネルギー消費量を推定するが、在宅患者では日常生活動作がかなり低下していることが推定される。その場合に過剰なエネルギー量や炭水化物を摂取すると、二酸化炭素蓄積をきたす可能性がある。そのため 1.3~1.5 を乗じて算出すべきであるが、初期には 1.3 程度から開始し、2~3 か月後に再評価して栄養摂取量を変更するほうが望ましい。

3. 食事指導

高蛋白・高カロリー食を基本として食事指導を行う。肺過膨張に伴って、横隔膜低位があり、少量の食事でも腹部膨満感を訴える患者が多い。その場合は分食をすすめ、1 回あたりの食事量を少なくする。食事前に安静時間をとり、患者自身が食事を作る場合は作業の少ない調理法を紹介する。また、炭酸飲料など消化管内でガスを生じる飲食物は避けるよう指導する。塩分は 7~8 g/日に制

表 3-a. 代表的栄養剤(医薬品)

商品名	エレンタール	ヘパン ED	エンシュア・リキッド	エンシュア・リキッドH	ラコール	ツインライン
形態	成分栄養	成分栄養	半消化態	半消化態	半消化態	消化態
エネルギー量 (kcal/ml)	1.0 調整	1.0 調整	1.0	1.5	1.0	1.0
蛋白質 (g/100 ml)	4.4	3.6	3.5	3.5	4.4	4.1
脂質 (g/100 ml)	0.17	0.9	3.52	3.52	2.23	2.78
糖質 (g/100 ml)	21.1	19.9	13.72	13.73	15.62	14.68
n-6/n-3	6.7	6.7	63.7	63.7	3.0	∞
NPC/N (kcal/g)	120	150	157	157	119	140
特徴	成分栄養剤で調整して飲用する。フレーバが使用可	肝不全用成分栄養剤だが、BCAA配合が多い	缶入り飲用可。炭水化物中心の栄養剤	エンシュアの濃厚タイプ	n-3系の脂肪酸が強化されており、全身性炎症に効果があるとされる	蛋白質が比較的多く、アルギニンやグルタミン酸が比較的多い

表 3-b. 代表的栄養剤(食品)

商品名	ヘパス	ライフロン-QL	プルモケア	オキシバ	インパクト	サンエット GP
形態	半消化態	半消化態	半消化態	半消化態	半消化態	半消化態
エネルギー量 (kcal/ml)	1.0	1.6	1.5	1.5	1.01	1.0
蛋白質 (g/100 ml)	4.0	4.0	4.17	4.17	5.54	5.5
脂質 (g/100 ml)	3.0	4.9	6.13	6.13	2.77	2.6
糖質 (g/100 ml)	15.5	9.5	7.04	7.04	13.27	13.7
n-6/n-3	1.6	2.5	5	5	0.8	2.1
NPC/N (kcal/g)	131	131	150	150	88	89
特徴	BCAAが強化された肝不全用栄養剤	コエンザイムQ10が強化されたタイプ	二酸化炭素を産生しにくい脂質リッチにした栄養剤	プルモケアの脂質をn-3系にシフトした栄養剤	アルギニンリッチで酵母核酸(RNA)を配合	グルタミンリッチの栄養剤

限する。筋蛋白質の保持には十分なエネルギーに加え十分な蛋白源の摂取が必要になる。プロテインスコアの高い食品に加え、分岐鎖アミノ酸(BCAA)の含有率が高い食品(牛乳、鶏肉、牛乳、チーズなどの乳製品など)の摂取が勧められる。さらにカリウム、カルシウム、リン、マグネシウム、鉄などの電解質や微量元素は呼吸筋や四肢の運動筋の収縮力保持に重要であり、十分な摂取を指導する。併存症としての骨粗鬆症も高頻度であり、カルシウムの摂取は重要である。食事のみでの摂取が困難であれば必要に応じてサプリメントによる補給を考慮してもよい。

4. 経腸栄養剤の成分と選択

1) 経腸栄養剤選択方法

a) 換気能からみた選択：COPDの進行により

Ⅱ型呼吸不全(高二酸化炭素血症)を呈している場合にはRQが低い栄養素を多く含む栄養剤が選択される。炭水化物のRQが1.0、蛋白質0.8、脂質0.7であり、同じ量の基質からの二酸化炭素産生量は脂肪が最も少ない。したがって、脂質主体に調整された製剤は二酸化炭素産生が少なく換気系への負荷が小さいと考えられる。しかし、脂質含有量を増やすことは消化器系への負担を増やす可能性があるため、腹満や下痢などの症状をみながら選択する。また、Ⅰ型呼吸不全(二酸化炭素貯留を認めない呼吸不全)なら、取り立てて脂質を増やす必要はない。代表的な脂質優位型栄養補助食品にはプルモケア[®]やライフロン-QL[®]、オキシバ[®]がある(表3-b)。

b) 抗炎症作用からみた選択：n-3系(ω-3系)

の脂肪酸は炎症性サイトカインやエイコサノイドの産生を抑制する抗炎症作用を持っている。コエンザイム Q₁₀ (CoQ₁₀) は細胞内ミトコンドリアで ATP 産生に関与する補酵素であり、抗酸化作用を有している。n-3 系脂肪酸で運動能の改善¹¹⁾や、CoQ₁₀ 含有栄養剤での BMI、FFM の改善が報告されている。n-3 系の脂肪酸を強化したものにラコール[®]がある (表 3-a)。

c) アミノ酸組成からみた選択: BCAA は異化抑制や蛋白合成促進作用があり、侵襲下ではエネルギー源として横隔膜での利用が亢進していることが知られている。BCAA は運動時に骨格筋での利用が高まるため運動療法施行時の投与が有用である。呼吸リハと BCAA の含有率が高いへパス[®] (表 3-b) との併用がリハ後の栄養状態の維持に有用であることが示されている¹²⁾。

さいごに

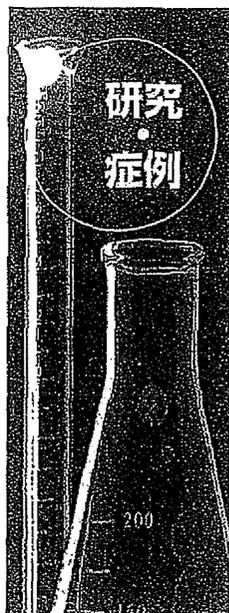
近年、様々な栄養補助食品/医薬品が使用可能となり、病態別効果が期待されている。しかし、使用上の問題点としては 2 点挙げられ、1 つは大規模にその効果を実証し得た栄養剤は皆無に等しく、小規模な報告のみであることと、もう 1 点は医薬品に関しては保険診療上の適応の問題がある。どちらも無視できない問題であるが、大規模研究で有効性にエビデンスが得られれば、保険適応にもなり 2 つの問題を解決することが可能となる。栄養サポートチーム (nutrition support team: NST) が市民権を得た今、栄養治療のエビデンスがさらに質の高いものになり、COPD 患者の QOL 向上に資することを期待したい。

文 献

1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop

Report. Bethesda. National Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Updated 2011). GOLD website: <http://www.goldcopd.com>

- 2) 鈴木隆雄: サルコペニア予防の重要性. 島田裕之 (編), サルコペニアの基礎と臨床, pp. 2-9. 真興交易 (株) 医書出版部, 2011.
- 3) 吉川雅則: 全身性疾患としての COPD における栄養評価・対策の臨床的意義. 呼吸, 23: 67-78, 2004.
- 4) Gan WQ, et al: Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 59: 483-487, 2004.
- 5) 吉川雅則ほか: COPD の病態と栄養をめぐる新発見. 呼吸, 26: 421-429, 2007.
- 6) Celli BR, et al: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 350: 1005-1012, 2004.
- 7) Slinde F, et al: Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*, 99: 1004-1009, 2005.
- 8) Vestbo J, et al: Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample. *Am J Respir Crit Care Med*, 173: 79-83, 2006.
- 9) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 3 版作成委員会 (編著): C. 栄養管理. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン, 第 3 版, pp. 96-100. メディカルレビュー社, 2009.
- 10) Kaiser MJ, et al: MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*, 13: 782-788, 2009.
- 11) Broekhuizen R, et al: Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 60: 376-382, 2005.
- 12) Kubo H, et al: Effects of dietary supplements on the Fischer ratio before and after pulmonary rehabilitation. *Asia Pac J Clin Nur*, 15: 551-555, 2006.



Pseudo-scimitar syndrome の 1 例

福岡篤彦*1 坂口和宏*1 鶴山広樹*1 岩井一哲*1
山本夏子*1 甲斐吉郎*1 国松幹和*1 谷口道幸*2
菊谷勇仁*2 坂本裕嗣*2 友田恒一*3 吉川雅則*3
木村 弘*3

Summary

症例は 18 歳、女性、生来健康であった。専門学校の健診で胸部 X 線写真で異常影を指摘され来院した。右肺門部から下肺にかけて異常血管影があった。胸部 CT 検査および 3D-CT で、右肺を走行する拡張した肺静脈を認め、その流路は左心房であった。以上から pseudo-scimitar syndrome と診断した。右肺低形成と正常流の scimitar vein を持つ一群の先天奇形を pseudo-scimitar syndrome と称し、まれな先天奇形であり、一般に治療を必要としない。

Key words 偽三日月刀症候群, 三日月刀症候群, 三日月刀サイン, 先天奇形, 肺静脈走行異常 (偏側単一肺静脈奇形) / pseudo-scimitar syndrome, scimitar syndrome, scimitar sign, congenital anomaly, anomalous unilateral single pulmonary vein

はじめに

三日月刀症候群 (scimitar syndrome : SS) は、右肺低形成と右肺静脈の下大静脈への還流を特徴とする、まれな先天性部分肺静脈還流異常症の 1 つである。今回われわれは、健康若年女性に発症した還流異常を伴わない pseudo-scimitar syndrome の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：18 歳女性で、主訴は健康診断時の胸部 X 線写真での異常陰影の指摘である。現病歴では、生来健康であったが、通学中の専門

学校で定期健診を受け、胸部 X 線写真を撮影したところ、右肺門部の異常陰影を指摘され、当院紹介受診となった。特に自覚症状はない。

既往歴：特記すべき異常を認めず。

喫煙歴・飲酒歴：ともにない。

家族歴：伯父に心室中隔欠損からアイゼンメンガー症候群 (Eisenmenger syndrome) を合併している患者がいる。

現症：身長 174 cm, 体重 55.7 kg, 血圧 110/66 mmHg, 体温 36.5℃, 脈拍 54/min・整。眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし。表在リンパ節を触知せず。胸部所見では呼吸音は右外側肺底区で若干の呼吸音低下あり。副雑音なし。心音は純, 雑音なし。腹部では平坦で軟, 腹鳴正常。四肢に変形なく, チアノーゼもなかった。

*1 吉野町国民健康保険吉野病院内科 (〒639-3114 奈良県吉野郡吉野町丹治 130-1), *2 放射線科

*3 奈良県立医科大学内科学第 2 講座

表 1 来院時検査所見

Peripheral blood		Biochemistry		LDL-cho	85 mg/dl
WBC	5,340 / μ l	BUN	13.6 mg/dl	BUN	13.6 mg/dl
Seg	49.9%	UA	4.4 mg/dl	UA	4.4 mg/dl
Eos	9.6%	Cre	0.6 mg/dl	Cre	0.6 mg/dl
Bas	1.7%	Na	140 mEq/L	Na	140 mEq/L
Mon	7.6%	K	4.1 mEq/L	K	4.1 mEq/L
Lym	31.5%	Cl	104 mEq/L	Cl	104 mEq/L
RBC	4.13 $\times 10^4$ / μ l	TTP	7.1 g/dl	Serology	
Hb	13.3 g/dl	Alb	4.2 g/dl	CRP	0.0 mg/dl
Ht	39.2%	Tcho	171 mg/dl		
Rit	24.0 $\times 10^4$ / μ l	TIG	180 mg/dl		

表 2 来院時呼吸機能検査

Arterial blood gas analysis		%FVC	
PaO ₂	89 Torr	TV	0.36 L
PaCO ₂	43.7 Torr	IRV	1.35 L
pH	7.390	ERV	0.92 L
Spirometry		IC	1.70 L
VC	2.64 L	FEV ₁	2.69 L
%VC	64%	%FEV ₁	76%
FVC	2.64 L	FEV ₁ /FVC	98.1%

血液検査所見(表1)：異常所見は好酸球分画が9.6%と、若干の上昇を認めるのみであった。動脈血ガス分析では、室内気吸入下安静臥床で、PaO₂ 89 Torr, PaCO₂ 43.7 Torr, pH 7.39と正常範囲であった(表2)。

来院時胸部X線写真(図1)：縦隔陰影の右方変位と右肺門近傍から下肺にかけて異常な血管影を認めた。

心電図：洞性徐脈を認めるのみであった。

心臓超音波検査：明らかな異常を認めない。

呼吸機能検査(表2)：肺活量2.64lと若干の低下を認め拘束性障害パターンであったが、1秒量、1秒率は正常範囲であった。

胸部CT検査(図2)：右肺で上肺静脈は外側に縦走し、その後拡張した肺静脈に合流し、その拡張した静脈が横走して左心房に還流し

ている。

胸部CTの立体構成画像(図3)：立体構成すると、胸部CTで確認された静脈の変化が明らかに確認された。

考 察

肺静脈が下大静脈に還流する異常は1836年に最初の報告がなされた¹⁾。その特徴的な胸部X線写真像がトルコの刀の形に似ていることから、その刀の名前を取ってSSと名づけられたのは1960年Neillらの報告²⁾からである。

一般にSSは①心陰影の右方変位を伴った右肺低形成、②右肺動脈の低形成、③下大静脈への右肺静脈還流奇形、および④腹部大動脈から右下肺葉への異常動脈血供給を特徴

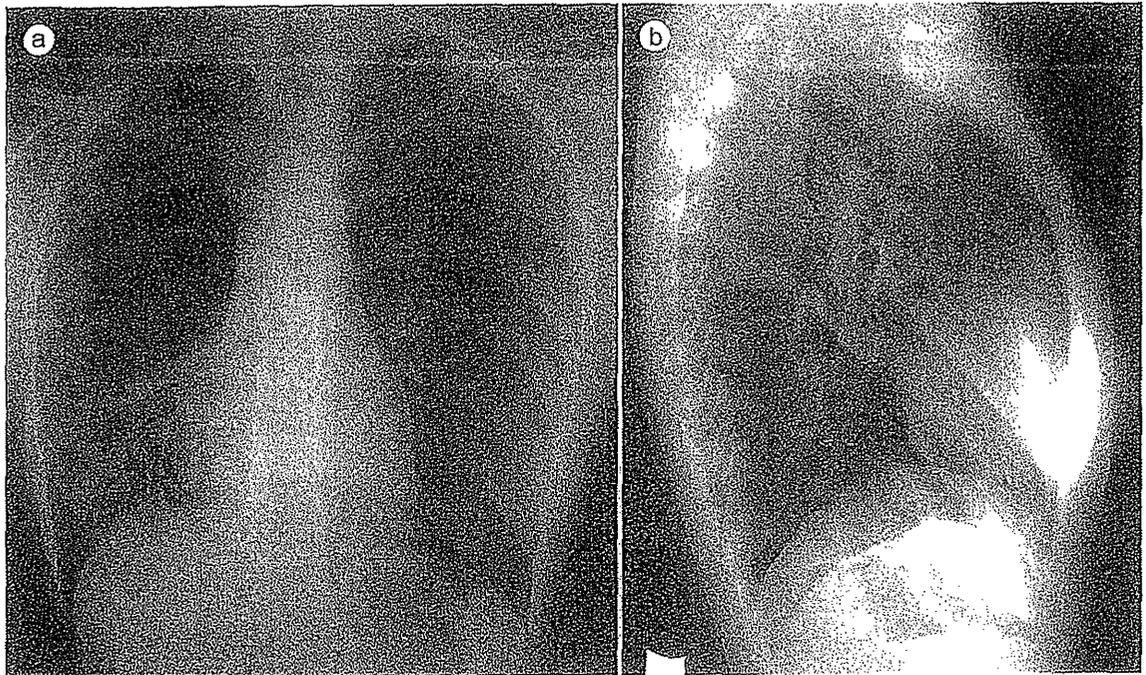


図 1 来院時胸部 X 線写真

- a. 18 歳女性，初診時胸部 X 線写真像：右肺肺門から下肺にかけて異常血管陰影あり。心陰影の右方変移あり。
- b. 側面像：肺門から背側血管陰影あり。

とする症候群である³⁾。すなわち，右肺低形成を伴った心下型 (infracardiac type) の部分肺静脈還流異常症 (partial anomalous pulmonary venous return : PAPVR) とまとめられる。また，胸部 X 線写真上の心陰影右側にそった三日月刀様の陰影は “scimitar sign” と呼ばれ，SS に特徴的な胸部 X 線所見とされ，その奇形肺静脈を scimitar vein と呼んでいる場合もある。一般に PAPVR の頻度は 0.4~0.7% で，多くは偶然 CT や MRI で発見される⁴⁾。さらに，SS としての頻度は 100 万人に 1~3 人の頻度で生まれるとされている⁵⁾。本症例のように，下大静脈に還流せず左心房に還流する症例は，右肺低形成が存在し，胸部 X 線写真上 scimitar sign を認めるものの奇形肺静脈の還流先に異常がないため SS に近い先天奇形ではあるものの，症状を呈さないことが多い。これらの正常還流で scimitar sign を

示す一群の疾患を Kanemoto ら⁶⁾は pseudo-scimitar syndrome (PSS) と呼んでいる。PSS の鑑別診断として重要な疾患概念は anomalous unilateral single pulmonary vein (AUSPV) や pulmonary varices がある。AUSPV の最初の報告は 1968 年に Kozuka ら⁷⁾によってなされている。AUSPV は葉肺静脈が左房に還流せずほかの葉肺静脈や colateral vein を介して還流する肺血管系の先天奇形で，肺の低形成は合併することもあるが必須ではない。PSS は AUSPV と肺低形成を併せ持ち，scimitar sign と呼ばれる血管陰影で特徴づけられる症候群と考えられる^{8)~10)}。また，pulmonary varices は特発性または 2 次性に肺静脈の血圧上昇と関連して発症することが特徴である¹¹⁾。本例は肺静脈の高血圧を生じる要因がなく，pulmonary varices とは合致しない。以上，本例では明らかに右肺低形成があり

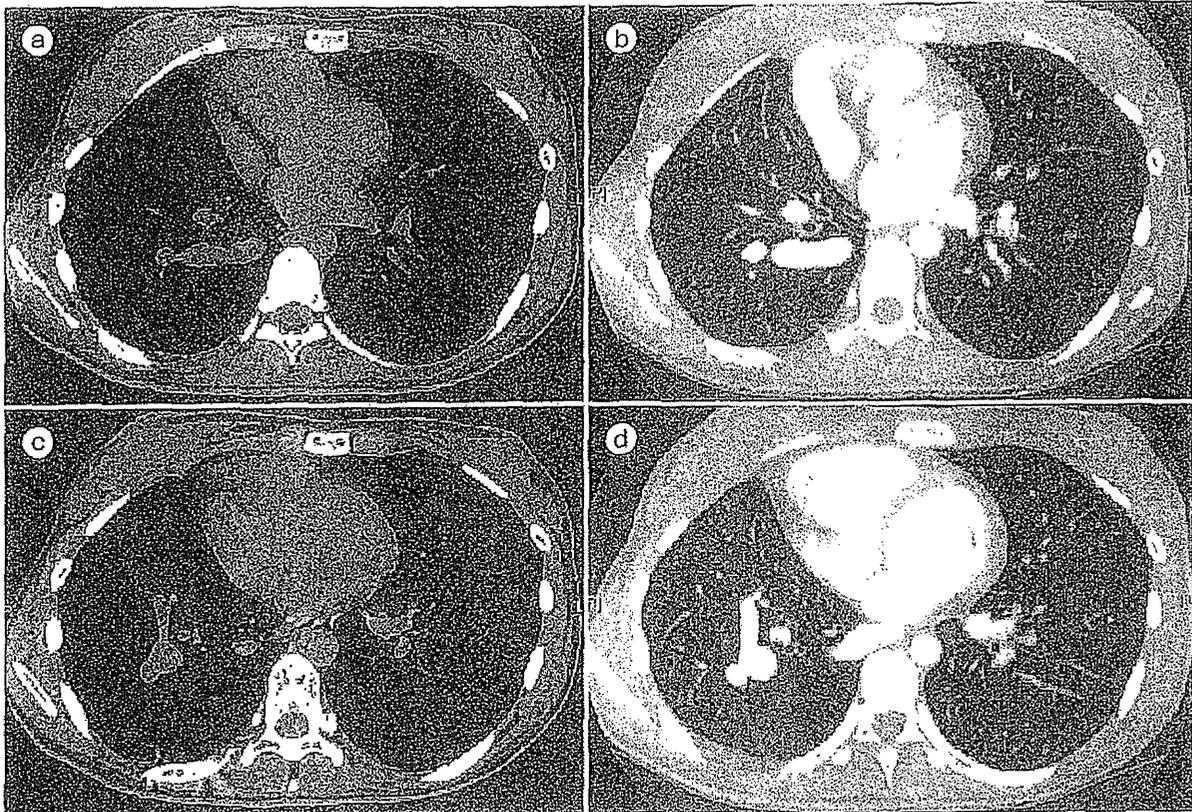


図 2 胸部 CT 検査所見

- a. 胸部 CT 縦隔条件：横走する怒張した肺静脈陰影あり。
- b. a と同スライスの肺野条件。
- c. 上記血管の流入する前方から後方に走る肺静脈陰影あり。
- d. c と同スライスの肺野条件。

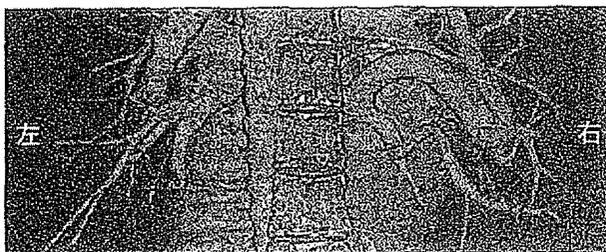


図 3 胸部 CT 立体構成画像
3D 構成した CT 像。

PSS と診断したが、肺低形成を合併した AUSPV と PSS の鑑別は困難で同一疾患を見ているとも考えられる。

一般に PSS または AUSPV と診断できれば、血行動態的にも異常はなく治療を要しないと報告が多い^{7)~10)}。しかし、心奇形を

伴う場合は幼少期に外科的治療が必要なこともある³⁾。また、SS では、幼少期に手術治療が行われていることが多い¹²⁾。本症例では心臓超音波検査で心奇形を認めず治療を要しないと判断した。また以前は血管造影が診断のゴールドスタンダードであったが、昨今では 3D-CT などモダリティーの精度向上と相まって非侵襲的に検査が行えるようになっており、血管造影と同様の診断能力がある¹³⁾。本例でも 3D 構成したことにより、奇形血管の走行が明確になった。



おわりに

Pseudo-scimitar syndrome のまれな 1 例を経験し、3D-CT はその診断に有効であった。本例は第 51 回呼吸器学会近畿地方会で報告した。

謝辞：メディカルプラザ薬師西ノ京の尾辻秀章先生に胸部 X 線写真，CT 画像を見ていただき有用な示唆をいただいたことに深謝いたします。

文献

- 1) Cahssinat R. Observation d'anomalies anatomiques remarquables del'appereil circulatorie avec hepatocele cong's enitale a'yant donne'lieu pendant la vie a aucum symptome particulier. Arch Gen Med Paris 1836 ; 11 : 80.
- 2) Neill CA, Ferencz C, Sabiston DC, et al. The familial occurrence of hypoplastic right lung with systemic arterial supply and venous drainage : "scimitar syndrome". Bull Johns Hopkins Hosp 1960 ; 107 : 1-21.
- 3) Tortoriello TA, Vick GWIII, Chung T, et al. Meandering right pulmonary vein to the left atrium and inferior vena cava. The first case with associated anomalies. Tex Heart Inst J 2002 ; 29 : 319-23.
- 4) Dillman JR, Yarram SG, Hernandez RJ. Imaging of pulmonary venous developmental anomalies. AJR Am J Roentgenol 2009 ; 192 : 1272-85.
- 5) Ahamed MF, Al Hameed F. Hypogenetic lung syndrome in an adolescent : imaging findings with short review. Ann Thorac Med 2008 ; 3 : 60-3.
- 6) Kanemoto N, Sugiyama T, Hirose S, et al. A case with pseudo-scimitar syndrome : "scimitar sign" with normal pulmonary venous drainage. Jpn Circ J 1987 ; 51 : 642-6.
- 7) Kozuka T, Nosaki T. A pulmonary vein anomaly : unusual connection and tortuosity of the right lower lobe vein. Br J Radiol 1968 ; 41 : 232-4.
- 8) Morgan JR, Forker AD. Syndrome of hyperplasia

of the right lung and dextroposition of the heart : "scimitar sign" with normal pulmonary venous drainage. Circulation 1971 ; 43 : 27-30.

- 9) Goodman LR, Jamshidi A, Hipona FA. Meandering right pulmonary vein simulating the scimitar syndrome. Chest 1972 ; 62 : 510-2.
- 10) Herer B, Jaubert F, Delaisements C, et al. Scimitar sign with normal pulmonary venous drainage and anomalous inferior vena cava. Thorax 1988 ; 43 : 651-2.
- 11) Hasuo K, Numaguchi Y, Kishikawa T, et al. Anomalous unilateral single pulmonary vein mimicking pulmonary varices. Chest 1981 ; 79 : 602-4.
- 12) Baskar Karthekeyan R, Saldanha R, Sahadevan MR, et al. Scimitar syndrome : experience with 6 patients. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2009 ; 17 : 266-71.
- 13) Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT angiography of pulmonary circulation. Radiology 1999 ; 212 : 615-36.

(2010.11.24 受)

ABSTRACT

A Case of Pseudo-Scimitar Syndrome

Atsuhiko FUKUOKA^{*1}, Kazuhiro SAKAGUCHI^{*1},
Hiroki UYAMA^{*1}, Kazunori IWAI^{*1},
Natsuko YAMAMOTO^{*1}, Yoshirou KAI^{*1},
Mikikazu KUNIMATSU^{*1}, Michiyuki TANIGUCHI^{*2},
Hayahito KIKUTANI^{*2}, Yuuji SAKAMOTO^{*2},
Koichi TOMODA^{*3}, Masanori YOSHIKAWA^{*3},
Hiroshi KIMURA^{*3}

An 18-year old woman visited our hospital due to an abnormal shadow on X-ray. She had no symptoms, and had been healthy. The X-ray film showed right dextroposition of the heart and abnormal vascular shadow from the right hilum to the lower lung field. She was diagnosed with pseudo-scimitar syndrome (PSS), using chest CT. Scimitar syndrome (SS) is a rare congenital anomaly, consisting of 3 features : ① abnormal pulmonary venous connection of the right lung to the inferior vena cava, ② right dextroposition

of the heart, and ③ hypoplasia of the right lung. Scimitar sign is named so because on X-ray, the abnormal right pulmonary vein resembles an old Turkish sword. PSS is congenital anomaly with scimitar sign which has deformed pulmonary vein, but has normal connection to the left atrium. PSS is a rare congenital anomaly, but no treatment is required according to most of the literature.

**¹Division of Internal Medicine, Municipal Yoshino National Health Insurance Hospital, Nara*

**²Division of Radiology, Municipal Yoshino National Health Insurance Hospital, Nara*

**³2nd Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Kashihara*

特集 睡眠呼吸障害の最近の話題**睡眠呼吸障害の呼吸調節, 呼吸異常
(呼吸パターンを含む)の最近の話題**

山内 基雄, 木村 弘

睡眠呼吸障害の呼吸調節, 呼吸異常 (呼吸パターンを含む)の最近の話題

山内 基雄* 木村 弘*

はじめに

睡眠呼吸障害を有する患者は、一般的に覚醒時には呼吸障害を呈さないことが多い。覚醒から睡眠への移行によって呼吸調節に変調が生じることは古くから知られており、睡眠による呼吸調節の変調が睡眠呼吸障害の基本的な病因病態生理の1つである。さらに睡眠時無呼吸症候群では、その無呼吸が中枢性であれ閉塞性であれ、呼吸調節の異常が病態生理に関与することが多くの研究者によって明らかにされてきたが、近年、エンジニア領域から導入された新たな概念も加わって、この領域の研究がさらに盛んに行われるようになってきている。本稿では、呼吸調節と睡眠呼吸障害の深い関わりについて、最近の研究報告を交えながら概説したい。

睡眠による呼吸調節および呼吸パターンの変化

1. 覚醒時呼吸調節

覚醒時の呼吸調節は、化学調節系、神経調節系、および行動調節系によって形成され、これらの3つの調節系からの情報をもとに、脳幹部呼吸中枢からの呼吸運動指令が適切なレベルで脊髄にある呼吸運動ニューロンへと出力される¹⁾。化学調節系は、延髄腹側や総頸動脈分岐部近傍にある化学受容器を介して体内の酸素や二酸化炭素をモニターし、それらを適正なレベルに保つよう換気量を調節している。神経調節系では、換気運動が上気

道や肺、呼吸筋に存在する機械的受容器を刺激し、求心性神経線維を介して肺の膨らみ具合など換気運動に関する情報が呼吸中枢に伝えられる。行動調節系とは上位中枢による呼吸調節系のことを意味するが、これは随意性呼吸調節系と不随意性呼吸調節系とに分類される。行動調節系は、呼吸の自動調節系ともいえる脳幹部呼吸中枢の活動に影響を与える(図1)。

また、覚醒時安静呼吸は厳密に環境をそろえて測定したとしても、前脳による感情、周囲の環境に払われる注意力や思考によって呼吸は影響を受けるため、覚醒時呼吸パターンは個人間で大きく異なる。しかしながら、前脳の活動性がほぼ消失する深睡眠においても呼吸パターンの個々の特異性は保持されることが知られており²⁾、さらに一卵性双生児ではよく似た呼吸パターンを呈することから^{3,4)}、呼吸パターンは遺伝的背景によって規定されていると考えられている。

2. 覚醒から non-REM 睡眠への移行

覚醒から睡眠へ、とりわけ non-REM 睡眠に移行することにより、行動調節系は減弱し、化学調節系が呼吸調節の中心的役割を担うようになる。覚醒から non-REM 睡眠ステージ II, IV に移行すると、分時換気量はそれぞれ約 0.4~0.9L/min (6~11%), 0.6L/min (8~10%) 低下する。分時換気量の低下は主に1回換気量の減少によるものであり、呼吸回数はほぼ変化しないことが多い⁵⁻⁹⁾。

また、この分時換気量の低下は肺胞気二酸化炭素分圧の2.0から6.5mmHgの上昇を伴う。これ

* やまうち もとお, きむら ひろし: 奈良県立医科大学内科学第二講座

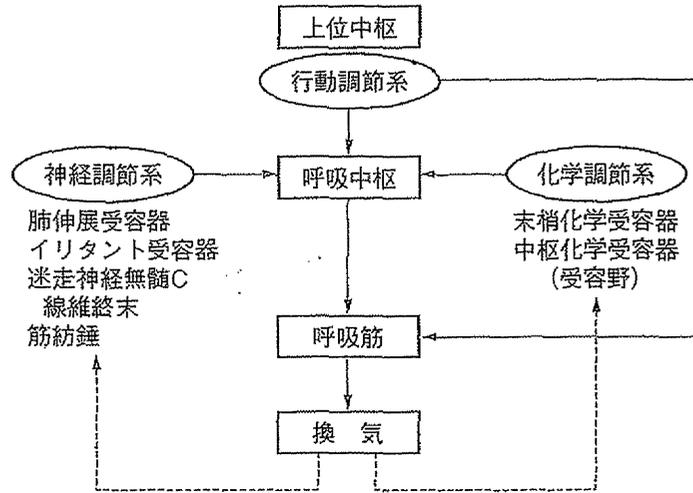


図1 呼吸調節系¹⁾

らの換気量の低下は睡眠相にみられる化学受容体感受性の低下，および酸素消費量と炭酸ガス産生量の減少に伴うエネルギー代謝率の低下によって説明される。

3. REM 睡眠

REM 睡眠においては，睡眠中でありながら呼吸調節に行動調節系も関与するために，呼吸も含め，血圧や心拍数などの自律神経系の機能は著しく変動する。しかしながら，総じてREM 睡眠では，覚醒時と比較して分時換気量が5～15%低下し^{10,11)}，高炭酸ガス換気応答(hypercapnic ventilatory response: HCVR)はnon-REM 睡眠よりもさらに減弱する⁶⁾。

また，REM 睡眠では筋緊張の抑制(REM-related muscle atonia)が起こるため，上気道は虚脱しやすくなる。覚醒から睡眠への移行に伴いモノアミンニューロンの活動性が減弱すること，とりわけREM 睡眠ではモノアミンニューロンの活動性が著しく減弱することが古くから知られており，そのため頤舌筋を中心とした上気道開大筋群運動核でのモノアミンの変化が睡眠中の閉塞性無呼吸を引き起こすかもしれないと考えられ，研究が進められてきた。中でもセロトニンは最も盛んに研究されてきたモノアミンであり，吸気時に伴う上気道内の陰圧に対する上気道開大筋群活動の代償機構が破綻した場合に閉塞性無呼吸が発現し，その代償機構にセロトニン作動性神経は重要な役割を果たすと考えられている¹²⁾。

睡眠時不安定呼吸の病態生理

無呼吸が生じる動脈血炭酸ガス分圧(PaCO_2)レベルを無呼吸閾値(apneic threshold)というが，一過性の過換気により PaCO_2 が無呼吸閾値を下回れば中枢性無呼吸が生じる。これらの現象は代謝双曲線(metabolic hyperbola)と，HCVR 曲線からなる肺胞換気量(\dot{V}_A)と PaCO_2 の関係から図2で説明される。恒常状態において炭酸ガス産生量が一定であるため， \dot{V}_A と PaCO_2 の間には両者の積が一定になる(肺胞換気式)という双曲線関係(metabolic hyperbola)が成り立つ(図2:A, B内の1, 1')。空気吸入下では，このmetabolic hyperbolaとHCVR 曲線の交点に相当する点で恒常状態が達成される。睡眠時には覚醒時と比べて代謝量の低下が認められるため，metabolic hyperbolaの位置はやや左下方に変移する(図2:A, Bの1→1')。HCVR 曲線も入眠すると右下方へ変移が生じ，換気応答の感受性を表す傾きも減少する(図2:A, Bの2→3)。睡眠中の PaCO_2 の無呼吸閾値はHCVR 曲線とX軸の交点(図2:A, B内のc点)となる^{13,14)}。

睡眠時不安定呼吸(周期性呼吸)を図2のAで説明すると，睡眠時に覚醒するとd点から同一の PaCO_2 である覚醒時のHCVR 曲線: 2上のe点目指して換気の増大が起こる。e点に達すると直ちに覚醒時のmetabolic hyperbola: 1と覚醒時HCVR 曲線: 2の交点であるa点に向かうように換気量は減少する。引き続き睡眠に移行した際に

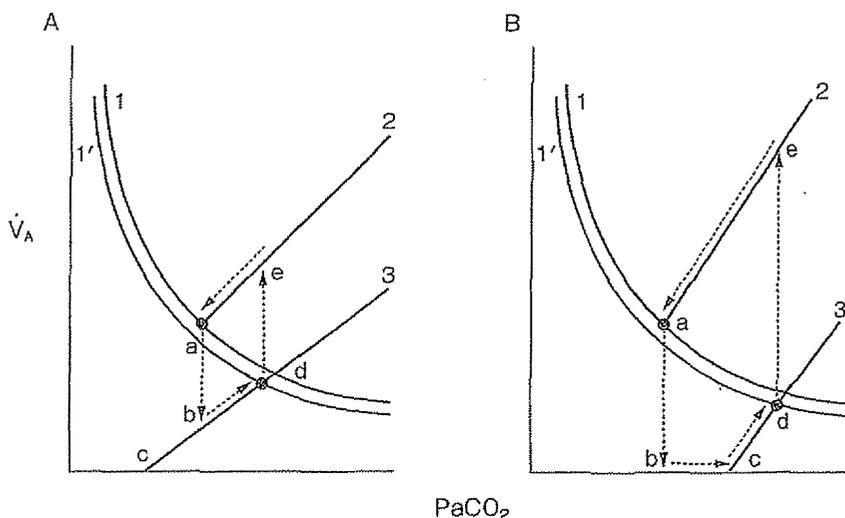


図2 入眠期における不安定呼吸(A)と中枢性無呼吸(B)発生機序
(文献13, 14より改変引用)

は、換気量は減少し、睡眠時の HCVR 曲線：3 上の b 点に達し、その後 CO_2 蓄積による換気応答により再び換気量の増大が起こり、結果として睡眠時の metabolic hyperbola：1' と睡眠時の HCVR 曲線：3 との交点である d 点に呼吸が収束する方向に向かう。

中枢性無呼吸を図 2 の B で説明すると、覚醒から睡眠に移行することにより、a 点における $PaCO_2$ は睡眠時の無呼吸閾値 (c 点) 以下であるため、b 点から c 点まで $PaCO_2$ が上昇する間、無呼吸が発生することになる。この間に上昇した $PaCO_2$ は無呼吸閾値を上回ると換気ドライブを増加させ、d 点に向かう。引き続き覚醒に移行すると e 点へと換気が増大する。このように $PaCO_2$ の変化とそれに反応して起こる換気応答の変化が、周期性呼吸や中枢性無呼吸の発現にとって重要な役割を果たしていると考えられる。

呼吸不安定性(呼吸パターン)と閉塞性睡眠時無呼吸症候群の関連—ループゲイン理論—

呼吸不安定性が閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) の病因病態生理の 1 つとして注目されている。図 2 に示したように、呼吸不安定性がチェーン-ストック呼吸を含む中枢性無呼吸の病態生理に関与することは容易に推測されるが、では、この呼吸不安定性がどのようにして OSAS の病因病態生理に関与

するのであろうか。

OSAS は解剖学的に狭小化した上気道が吸気時の陰圧により受動的 (passive) に閉塞するという簡単な病態生理で説明されるものではないことは、OSAS が気管切開で加療されていた時代に、OSAS 患者に対する気管切開後に中枢性無呼吸を含む周期性呼吸が観察されることから¹⁵⁾、OSAS にも呼吸調節の異常が含まれることを示唆していた。その後、OSAS は不安定な呼吸調節機構を併せもつことが徐々に報告されてきた^{16,17)}。

生体は、ネガティブフィードバックシステムによってホメオスタシスを保っている。とりわけ呼吸は、同様にネガティブフィードバックシステムによって体内 pH、動脈血酸素分圧 (PaO_2)、 $PaCO_2$ を一定に保つように調節されている。このシステムに変調を来す既述のような覚醒から睡眠への移行による呼吸の変化や、睡眠時無呼吸低呼吸という急激な換気量の変化に対する反応性は、個人によって異なるのである。

近年、このような反応性、すなわち呼吸安定性を維持する生体機構は“ループゲイン理論”を用いて説明されるようになった¹⁶⁾。“ループゲイン”とはエンジニア領域の用語であり、システムに何らかの disturbance が加わり、システムが何らかの response を起こした場合、response を disturbance で除した値がループゲインである。つまり、ループゲインが高ければ、ネガティブフィードバックループの中で過剰反応、過剰抑制が繰り返さ

れ、呼吸系では過換気低換気が繰り返されることとなり、不安定呼吸が持続することになる。呼吸系でこのループゲインに影響する要素としては、コントローラーゲイン(controller gain)とプラントゲイン(plant gain)が重要になる。コントローラーゲインは低酸素換気応答や HCVR などの化学受容体感受性が、プラントゲインは換気効率などが相当する。

呼吸中枢の不安定性が OSAS の上気道閉塞に影響を及ぼす機序として、不安定呼吸の中の低換気相において、呼吸中枢からの呼吸筋群への呼吸出力の低下に伴って生じる頤舌筋など上気道開大筋群への出力の低下が考えられる。

その他の機序として、上気道虚脱性と肺容量の関連が考えられる。上気道虚脱性を表す指標に critical closing pressure (Pcrit) がある。つまり上気道が閉塞する際の気道内圧であり、Pcrit が低ければ低いほど上気道の虚脱性は低い(閉塞しにくい)ことを意味する。Pcrit は肺容量の影響を受けることが報告されており、1984年、Hoffstein らは最大呼気位から最大吸気位へと肺容量が変化すると咽頭断面積が増大することを報告した¹⁸⁾。そして近年、呼気終末の肺容量を増加させることが上気道虚脱性¹⁹⁾や睡眠呼吸障害²⁰⁾を改善させることも報告されている。

肥満に伴う肺容量の減少は呼吸機能上よく観察される変化であり、また既述のごとく、覚醒から睡眠に移行することによる肺容量の低下が上気道虚脱性に悪影響を及ぼしている。それでは肺容量がどのように上気道虚脱性に影響を及ぼすのであろうか？ 詳細なメカニズムはこれからの研究課題である中で、Tagaito らは咽頭気道開大筋群の筋活動を完全に遮断した全身麻酔筋弛緩薬投与下での研究で、約740ccの肺容量増加により軟口蓋閉塞圧が約1 cmH₂O 有意に減少したと報告しており、咽頭開大筋の活動性が肺容量によって神経生理学的に影響を受けるのではなく、機械的に肺容量の変化が上気道虚脱性に影響することを示唆している²¹⁾。

OSAS の新たな治療戦略 —ループゲイン理論から—

われわれは、周期性呼吸マウスモデルにセロト

ニン_{1A} 受容体作動薬を投与したところ、HCVR が低下することでループゲインが低下し、周期性呼吸が消失して呼吸が安定することを報告した²²⁾。

また、Wellman らは比較的簡便な方法を用いて OSAS のループゲインを測定し、ループゲインの高い患者群に酸素を投与することでループゲインが低下し、睡眠呼吸障害が改善することを報告している²³⁾。これらの報告は、個々の患者においてループゲインを測定し、薬剤や酸素療法などを用いて適切なループゲインに調整すると呼吸が安定化し、そして睡眠呼吸障害が改善する可能性を示唆する興味深い知見である。個々の患者のループゲインに基づいた治療戦略は、今後の新たな治療法、とりわけ CPAP の代替的あるいは補助的な治療法として期待される。

また、睡眠呼吸障害患者の呼吸調節の多様性、すなわち呼吸不安定性は OSAS の多様性にもリンクする。本稿で紹介した呼吸不安定性と OSAS の関連は、閉塞性無呼吸と中枢性無呼吸は全く違う病態生理によって説明されるのではなく、共通する病態生理をもち合わせていることを示している。そして、すべての呼吸障害イベントは閉塞性成分、中枢性成分の両者を有しており、その比率によって無呼吸の表現型が決定されると考えられる。

われわれは、混合性無呼吸が頻回に観察される OSAS では、閉塞性無呼吸優位な OSAS と比較して、覚醒時でありながらも安静呼吸は不規則であり、さらに CPAP アドヒアランスが不良であることを報告した²⁴⁾。中枢性成分を多分にもつ、言い換えればループゲインの高い OSAS の一群が存在し、その中にこの混合性無呼吸優位の OSAS が含まれると思われる。多様な OSAS に適切な治療を施すためには、CPAP を用いた上気道開存維持だけではなく、呼吸調節特性に基づいた治療戦略の構築も、今後重要となってくるであろう。

おわりに

OSAS の中には、ループゲインを調節することで呼吸障害が改善する症例が存在する。OSAS の病因病態生理において、ループゲイン以外の重要な要素として arousal 閾値、上気道開存性そのものの調節機構があるが、それら3つの要素の相互作用で個々の睡眠呼吸障害患者の特性が決まると

いう考え方が, 2011年に Wellman らによって紹介された²⁵⁾. 今回は誌面の都合で紹介できなかったが, 是非一読していただきたい.

また, 同年には同じグループから, 睡眠薬を用いて arousal 閾値を適切に調整することで, 閉塞性無呼吸は改善し得ることも報告されている²⁶⁾.

われわれは多様な OSAS を診療していかねばならない時代に直面している. 今後, 簡便な方法で個々の OSAS の病態を正しく理解し把握することができるようになれば, 個々の患者に対応した治療方針を立てることが可能となり, すべての OSAS 患者に適切かつ包括的な治療を与えることができる時代が遠からずやってくると思われる.

文 献

- 1) 泉崎雅彦, 木村 弘: 呼吸の制御. 3学会(日本呼吸器学会・日本胸部外科学会・日本麻酔科学会)合同呼吸療法認定士認定委員会, editor. 新呼吸療法テキスト, アトムズ, 東京, 2005; 12-16.
- 2) Shea SA and A Guz: Personnalite ventilatoire—an overview. *Respir Physiol* 1992; 87: 275-291.
- 3) Shea SA et al: The breathing patterns of identical twins. *Respir Physiol* 1989; 75: 211-223.
- 4) Kawakami Y et al: Chemical and behavioral control of breathing in adult twins. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 703-707.
- 5) Bulow K: Respiration and wakefulness in man. *Acta Physiol Scand* 1963; 209(Suppl): 1-110.
- 6) Douglas NJ et al: Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 758-762.
- 7) Gothe B et al: Effect of quiet sleep on resting and CO₂-stimulated breathing in humans. *J Appl Physiol* 1981; 50: 724-730.
- 8) Stradling JR et al: Changes in ventilation and its components in normal subjects during sleep. *Thorax* 1985; 40: 364-370.
- 9) White DP et al: Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1985; 59: 384-391.
- 10) Douglas NJ et al: Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982; 37: 840-844.
- 11) Tabachnik E et al: Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol* 1981; 51: 557-564.
- 12) Veasey SC: Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential. *Am J Respir Med* 2003; 2: 21-29.
- 13) Bradley TD and Phillipson EA: Central sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 493-505.
- 14) 木村 弘: 睡眠の呼吸調節. 呼吸調節のしくみ, 文光堂, 東京, 1997; pp76-93.
- 15) Onal E and Lopata M: Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 676-680.
- 16) Younes M et al: Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1181-1190.
- 17) Hudgel DW et al: Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1142-1149.
- 18) Hoffstein V et al: Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 175-178.
- 19) Stanchina ML et al: The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep* 2003; 26: 851-856.
- 20) Heinzer RC et al: Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2006; 61: 435-439.
- 21) Tagaito Y et al: Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2007; 103: 1379-1385.
- 22) Yamauchi M et al: Effects of buspirone on post-hypoxic ventilatory behavior in the C57BL/6 J and A/J mouse strains. *J Appl Physiol* 2008; 105: 518-526.
- 23) Wellman A et al: Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 162: 144-151.
- 24) Yamauchi M et al: Differences in breathing patterning during wakefulness in patients with mixed apnea-dominant vs obstructive-dominant sleep apnea. *Chest* 2011; 140: 54-61.
- 25) Wellman A et al: A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2011; 110: 1627-1637.
- 26) Eckert DJ et al: Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci* 2011; 120: 505-514.

特集/現代社会と増加する睡眠障害

各種睡眠障害の診断と治療

睡眠時無呼吸症候群の診断と治療

中野博

I. 概念

睡眠時の無呼吸は成人では10秒以上の気流の停止と定義されている。その機序として呼吸中枢からの指令がないために呼吸が停止する中枢性と、呼吸運動はあるにもかかわらず上気道での閉塞のために呼吸が停止する閉塞性とがある。臨床上問題になる無呼吸の大半は後者であり本稿では主に閉塞性の呼吸障害について述べ、中枢性のものについては最後に補足することとする。

閉塞型無呼吸は、上気道が狭いことに加えて、睡眠に伴い上気道開大筋の機能が低下することにより生じる。無呼吸が睡眠1時間あたり5回以上あり、その結果として睡眠が分断浅化し眠気などの症状を有するものが閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome; OSAS) である。同様の機序で呼吸が小さくなることを繰り返す低呼吸も同等の病的意義があり、無呼吸と低呼吸が1時間あたり5回以上あるものを閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome; OSAHS) と呼ぶこともあるが、最近では特に区別せず OSAS と称することが多い。有症状の OSAS の頻度は、米国の一般人口 (30~60歳) での大規模調査では、男性で4%、女性で2%であり¹⁾、本邦でも同等の頻度 (男性3.3%、女性0.5%) が報告されている。

症状の有無にかかわらず無呼吸低呼吸の回数が病的レベル (1時間に5回以上) であるもの (睡眠呼吸障害; sleep-disordered breathing; SDB) の頻度は、有症状 OSAS の数倍にのぼることが知られている¹⁾。OSAS/SDB は眠気やそれに伴う QOL 低下を来すほかに、反復性の低

酸素血症などの結果、高血圧、心不全、脳卒中、冠動脈疾患、耐糖能異常などのリスクファクタになり得ることが最近注目され (図1)、最近の睡眠障害国際分類 (International classification of sleep diseases; ICSD 第2版) では、無呼吸・低呼吸などの回数が睡眠1時間あたり15回以上であれば、症状がなくても OSAS と診断するとされている²⁾。

II. 診断

OSA は睡眠中の現象であるため患者自身は気づいていないばかりか無症状のことも多い。そこで米国睡眠学会のガイドラインでは、評価すべき対象を定めて、それに対して OSAS の臨床所見があるかどうかのチェックをし、それが認められた群に対して総合的評価をして、必要に応じ睡眠検査をおこなうという手順を提示している³⁾。

1. 評価すべき3つの対象群

SAS の有症状群が評価対象であることは当然であるが、健康診断群、および、OSAS の高リスク群が評価対象としてあげられている。高リスク群とは、肥満、うっ血性心不全、心房細動、治療抵抗性高血圧、2型糖尿病、夜間不整脈、脳卒中、肺高血圧、職業運転手などである。

2. スクリーニングのためのチェック項目

上気道狭小化の要因としては、肥満、下顎後退 (小下顎)、口蓋扁桃 (およびアデノイド)

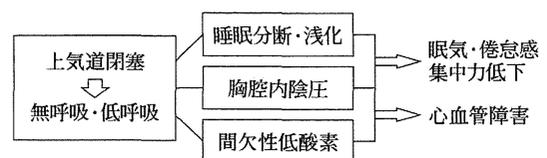


図1 睡眠呼吸障害の病態

肥大が重要である。自覚症状としては日中の眠気が重要であるが、その自覚のないものも非常に多い。いびきはほぼ必発である。観察者がいない場合は起床時の咽頭乾燥感などが参考になる。高血圧の有無も参考所見である。

3. 臨床所見の評価

同室者による睡眠中の観察は最も重要である。いびきは強度が強いほどOSAを有している可能性が高く、また短時間で変動する不規則ないびきはそれ自体が無呼吸・低呼吸を表している可能性が高い。無呼吸を観察されているという事実も重要である。頻度は少ないが窒息感を伴った覚醒を自覚するものもある。眠気は質問紙(エプワース眠気尺度; Epworth sleepiness scale)で評価する。その際、普段の睡眠時間を聞いておいて睡眠時間の不足の影響を考慮する。夜間尿回数、中途覚醒、熟眠感の欠如、朝の頭痛、日中の集中力の低下、倦怠感、性欲低下なども聞いておく。続発症としての、高血圧、脳卒中、心筋梗塞、肺性心、交通事故などの有無も重要である。

これら进行评估しておくことは、治療方針の決定や、治療効果判定のために非常に重要であり、質問紙を作成しておくことが望ましい。

4. 睡眠呼吸障害の検査

1) 睡眠ポリグラフ

脳波、眼球運動、頤筋電図による睡眠段階の評価と、鼻・口気流センサ、パルスオキシメータ、胸郭・腹壁運動測定による無呼吸・低呼吸の評価、などにより総合的な評価をおこなうもので、OSAの確定診断方法である(図2)。

睡眠1時間あたりの無呼吸・低呼吸の回数を無呼吸低呼吸指数(apnea-hypopnea index; AHI)という。AHIが5以上15未満を軽症、15~29.9を中等症、30以上を重症と分類する。AHIでの重症度以外に体位の影響の評価も重要である。側臥位でも無呼吸・低呼吸が認められる例はより重い病態であるといえる。逆に、仰臥位、レム睡眠でのみ無呼吸・低呼吸が認められるのは最も軽い病態である。

AHIは正常でも眠気が強い例の中には、検査中ほとんど側臥位をとって、体位が仰臥位に変わると直ちに無呼吸が生じ、覚醒してしまうことを繰り返している例がある。このような例ではAHIが5未満でもOSASに準じて治療

が必要であろう。

このほか通常、前脛骨筋筋電図が測定され、周期性四肢運動障害の評価が出来る。入眠後早期にレム睡眠が現れる現象(sleep-onset REM period; SOREMP)はOSAでも稀に認められることはあるが、ナルコレプシーを疑う所見である。

このようにPSGは、単にAHIの評価だけではなく、睡眠障害の詳しい評価が出来るので、眠気などの症状が強い症例には重要な検査方法である。本邦の健康保険では、日中の眠気などの自覚症状があり、睡眠ポリグラフ上AHIが20以上で睡眠分断が明らかな場合、後述の持続陽圧呼吸(continuous positive airway pressure; CPAP)療法を開始することが出来る。

2) 携帯型モニタ

1つのセンサだけを用いる簡便な方法(Type 4モニタ)と、複数のセンサを用いる方法(Type 3モニタ)がある。睡眠ポリグラフより安価かつ容易な方法であるが、有症状者の場合、この検査で陰性であった場合はさらに詳細な評価が必要になる。

① Type 4 モニタ

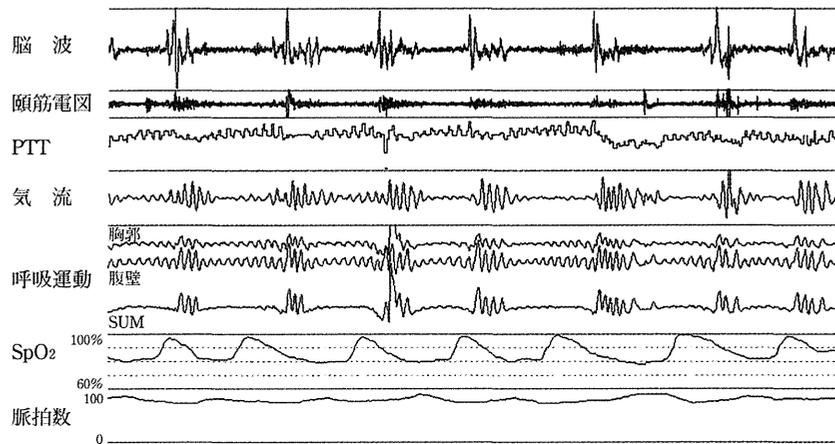
スクリーニング検査の目的で用いられる方法で、パルスオキシメータ単独や、フローセンサ単独での検査をおこなう。装着が容易であるので、自宅での実施が可能であり、郵便検診の形で実施されている。

パルスオキシメータでは酸素飽和度の3%以上の一過性低下(SpO₂-dip)の回数を検査時間で割った値(oxygen desaturation index; ODI)がその評価指標である。またフローセンサの場合は気流の一過性低下の回数がその評価指標である。いずれもAHIの代理指標であり、カットオフ値はその検査の目的にもよるが5~15(/時間)程度に設定されていることが多い。

ODIはOSASが心血管障害を招来する要因として最も重要とされている間歇性低酸素の指標であるという点で臨床的に意義がある指標であるが、やせた患者では無呼吸時にSpO₂が低下しない場合もあるので、ODIが低値でも眠気をきたすOSASであることはあり得るので注意が必要である。

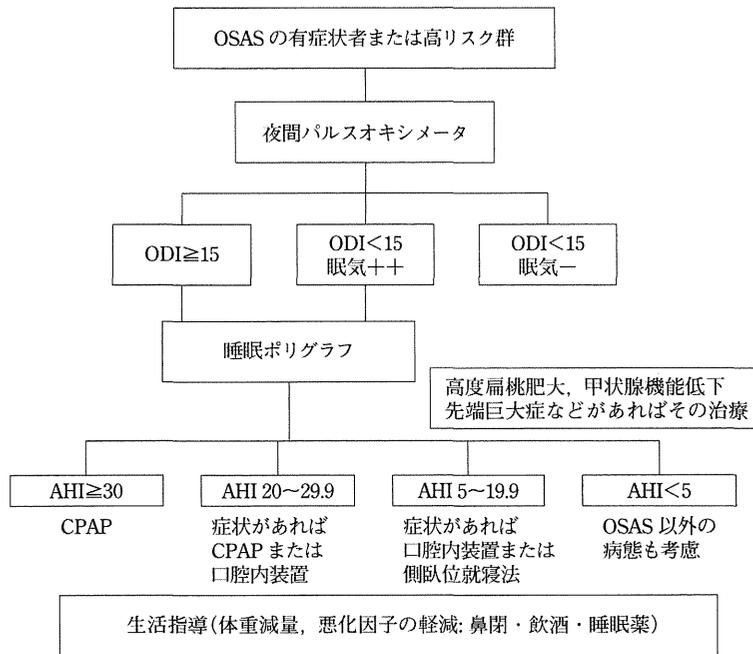
② Type 3 モニタ

呼吸2チャンネル以上、心電図(または心拍



閉塞性無呼吸が繰り返し認められる。脳波、筋電図から無呼吸回復時の覚醒反応、PTT（脈波伝播時間）の変動から胸腔内圧の大きな変動、SpO₂から間歇性低酸素が読み取れる。このうち Type 3 モニタでは気流、SpO₂、脈拍数などが、Type 4 モニタでは気流または SpO₂ と脈拍数が測定される。

図 2 睡眠ポリグラフ (5 分間)



OSAS が疑われる一般の対象に対するフローチャートを示した。治療の必要性が高く、また中枢性無呼吸を伴うことも多い心疾患・脳梗塞合併例などでは、ODI が低く眠気が無くても睡眠ポリグラフが必要な場合がある⁸⁾。

図 3 睡眠呼吸障害診療のフローチャート

数)、酸素飽和度の 4 チャンネル以上からなるモニタが Type 3 モニタと定義されている。有症状者にクリニックで貸し出して自宅での検査として実施されることが多いが、その装着はやや煩雑な場合もあるので入院して実施される場合もある。この方法は、無呼吸・低呼吸の検出においては Type 4 モニタより確実である。こ

のモニタで得られる AHI は分母が睡眠時間ではなく検査時間となるため、被検者が十分に眠れなかった場合は過小評価する可能性がある。また機種によっては自動解析が過大評価する場合もあり、生の呼吸波形、酸素飽和度の変動を目視して結果の妥当性を確かめておくことが必要である。健康保険では、このモニタによる診