

表1 SASスクリーニングに用いられるおもな問診票

	問診票	主たる特徴
1	Epworth 眠気尺度 (Epworth sleepiness scale : ESS)	日常生活でありふれた8つの状況を設定し、もし、そのような状況におかれたら眠気をきたす(うとうとする)可能性を4段階で聞き点数化し眠気の尺度とする。日本語版あり
2	スタンフォード眠気尺度 (Stanford sleepiness scale : SSS)	スタンフォード大学で作成された眠気の自己評価尺度。質問時点での眠気について7段階から選択する。1が非常に覚醒した状態を指し、7は最も眠気が強い状態と判定される
3	ビジュアルアナログスケール (visual analogue scale : VAS)	左端に「はっきり目覚めていて全く眠気を感じない」があり、右端に「眠くて今にも眠ってしまいそうだ」を配置し、眠気の強さを両端を結び直線上のどの点に相当するかを記録する方法である。課題の前後の眠気の変化を捉えるのに適する方法
4	ベルリン質問票 (Berlin questionnaire) 図1 参照	いびき頻度、日中・起床時の疲れなど10項目からなる自己評価尺度
5	ピッツバーグ睡眠質問票 (Pittsburg sleep quality index : PSQI)	睡眠の質と睡眠障害を評価するために開発されたもの。就寝起床時刻、入眠・中途・早朝の各覚醒度、睡眠障害の理由など19項目の自記式質問と5項目の同室就寝者への質問からなる。日本語版あり
6	ノルディック質問票 (Basic Nordic sleep questionnaire)	睡眠に関する情報を広範囲に網羅する21項目からなる質問票である。特に、不眠の状態や日中の眠気の質問が多い

身長： _____ (cm)、体重： _____ (kg)、年齢： _____ (歳)、性別： 男 女

1	いびきをかかしますか	1 はい	2 いいえ	3 わからない		
2	いびきの大きさはどの程度ですか	1 通常の呼吸音程度	2 話し声と同じ程度	3 話し声よりは大きい	4 かなり大きい	
3	いびきの頻度ほどの程度ですか	1 ほほ毎日	2 週に3~4回	3 週に1~2回	4 月に1~2回	5 ほとんどない
4	いびきで他人に迷惑をかけていますか	1 はい	2 いいえ	3 わからない		
5	睡眠中に呼吸が止まったことを指摘された頻度ほどの程度ありますか	1 ほほ毎日	2 週に3~4回	3 週に1~2回	4 月に1~2回	5 ほとんどない
6	起床時に疲労感を感じる頻度ほどの程度ありますか	1 ほほ毎日	2 週に3~4回	3 週に1~2回	4 月に1~2回	5 ほとんどない
7	起きている間に疲労感を感じる頻度ほどの程度ありますか	1 ほほ毎日	2 週に3~4回	3 週に1~2回	4 月に1~2回	5 ほとんどない
8	これまでに、運転中に眠ってしまったことはありますか	1 はい	2 いいえ			
9	運転中に眠ってしまう頻度ほどの程度ですか	1 ほほ毎日	2 週に3~4回	3 週に1~2回	4 月に1~2回	5 ほとんどない
10	これまでに、高血圧といわれたことはありますか	1 はい	2 いいえ			

図1 ベルリン質問票

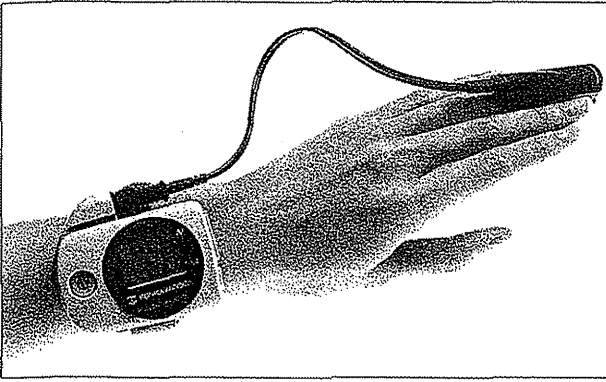


図2 PULSOX300i™

コニカ・ミノルタ社製.

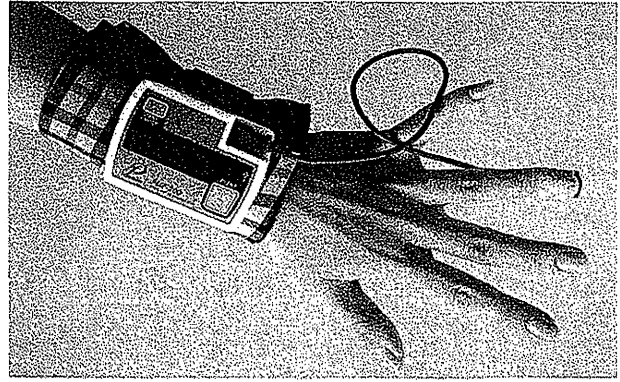


図3 PMP-200™

フジ・レスピロニクス社製.

な睡眠不足によって主観的な眠気を感じにくくなっている者がいる^{1,2)}, ②就労に対する不利な扱い(当該業務の停止, 配置転換など)への不安から眠気スコアが過小申告される可能性が高いことを考慮すべきであろう。

米国では, 無呼吸低呼吸指数(apnea hypopnea index; AHI) ≥ 5 回/hr, かつ日中の眠気や疲労などの臨床症状を伴う場合に持続的気道陽圧(continuous positive airway pressure; CPAP)治療が適応されることが一般的である。2005年の『睡眠障害国際分類第2版』(*International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed; ICSD-2*)³⁾では, 他の睡眠障害, 身体的・神経疾患または薬物の影響などで説明できないという条件で, これらの臨床症状がなく, PSG検査において AHI ≥ 15 回/hrの呼吸イベント(無呼吸, 低呼吸または呼吸努力異常関連覚醒反応)がある場合も閉塞性睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea; OSA)と診断されることになった。

わが国で治療を要する SAS 患者は, これまでの疫学データから 200 万人とも 350 万人ともいわれている。そのうち CPAP を用いている SAS 治療者は 15 万人程度である。残りの大多数は SAS 未診断であり, 早急に大規模で効率のよいスクリーニング検査が求められている。

3) 簡易検査法

SAS 検出のための客観的検査方法を表 2 に示す。そのうち簡易検査としては, パルスオキシメトリー法(図 2, 図 3)とフローセンサー法(図 4)が代表的なものである。簡易型 PSG 検査を含め, わが国で使用されている主たる機器とその検出項目を表 3 および図 5 ~ 図 9 に示す。

a) パルスオキシメトリー法

パルスオキシメトリー法は, 指先につけたセンサーにより末梢動脈血中の酸化ヘモグロビンと還

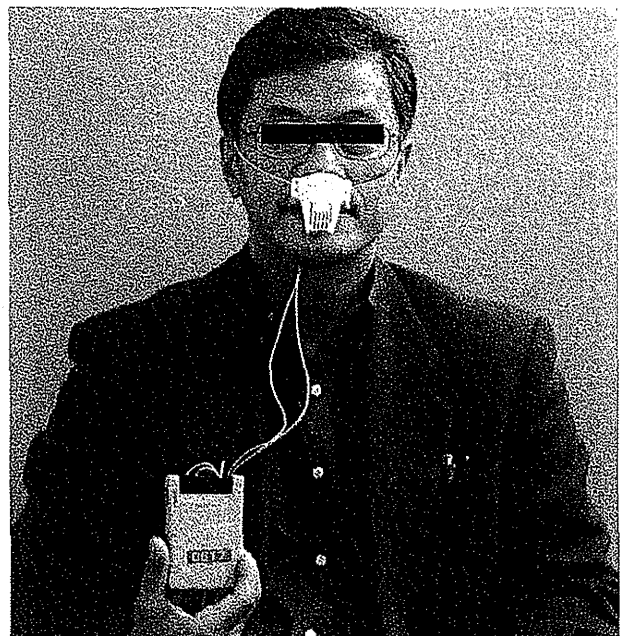


図4 フローセンサ™

日本特殊陶業社製.

元ヘモグロビンに相当する吸光度を同時測定し、連続的に酸素飽和度および脈拍数を調べる検査である。末梢動脈血酸素飽和度(SpO₂) (単位%)がベースライン値よりも3%以上低下した1時間当たりの回数である3%酸素飽和度低下指数(3% oxygen desaturation index; 3%ODI)によりSDBの重症度を求める。3%ODI ≥ 15回/hrをカットオフポイントとした場合に、PSG検査によるAHI ≥ 20回/hrの者を検出するスクリーニング能が敏感度85%、特異度100%であることがPSGとパルスオキシ

表2 SASの診断や経過観察に用いられる検査方法

	パルスオキシメトリー法	フローセンサー法	簡易型 PSG	標準型 PSG
代表的な測定可能項目	血中酸素飽和度	—	血中酸素飽和度	血中酸素飽和度
	脈拍数	—	脈拍数	脈拍数
	—	鼻・口の気流	鼻の気流(圧センサーまたはサーモ)	鼻・口の気流
	—	—	気管音(いびき)	いびき
	—	—	胸郭の運動	胸部・腹部の運動
	—	—	—	心電図
	—	—	—	脳波
	—	—	—	オトガイ筋筋電図
	—	—	—	眼球運動図
体位の測定	機器によっては可能	不可	機器によっては可能	機器によっては可能
下肢運動の記録	不可	不可	機器によっては可能	可能
検査者によるモニタの有無	無	無	無	有
わが国での使用目的	地域職域での健康診断や人間ドック	地域職域での健康診断や人間ドック	重症SASが臨床症状や客観的検査結果から強く疑われる症例 睡眠検査室がない病院やクリニック	中等度SASが臨床症状や客観的検査結果から強く疑われる症例 睡眠検査室を備える病院やクリニック
本来の目的	呼吸状態のモニタリング	呼吸状態のモニタリング	—	精密な睡眠医学検査全般
検査手順などの難易度	易	易	やや易	難(分析にもかなりの経験が必要)
SAS診断能力	典型的な重症例は検出可能 非肥満者、若年者における偽陰性あり	典型的な重症例は検出可能 非肥満者、若年者にも適する 解析ソフトによってPSG検査との相関よい	典型的な症例は検出可能 OSAS以外の診断には使えない	診断能力は高い 検査観察者がいない場合、目的を達しない場合がある
機器装着図	図2、図3	図4	図5～図9	—

表3 各種簡易型PSC 機器の検出項目

測定項目(方法) 機器名 (製造メーカー)	鼻の気流 (圧センサー)	鼻の気流 (サーモカップル)	R-R 間隔 (脈波)	酸素飽和度	いびき(振動圧)	
SAS-2100™ (日本光電社製)	○	○	○	○	○	図5
パルスリープ LS-120 (フクダ電子社製)	○	○	○	○	○	図6
アブニアリンク II (レスメド社製)	○	○	○	○	○	図7
アブノモニタ mini™ (チェスト社製)	○	○	○	○	○	図8
スマートウォッチ™ (フジ・レスピロニクス社製)	○	○	○	○	○	図9

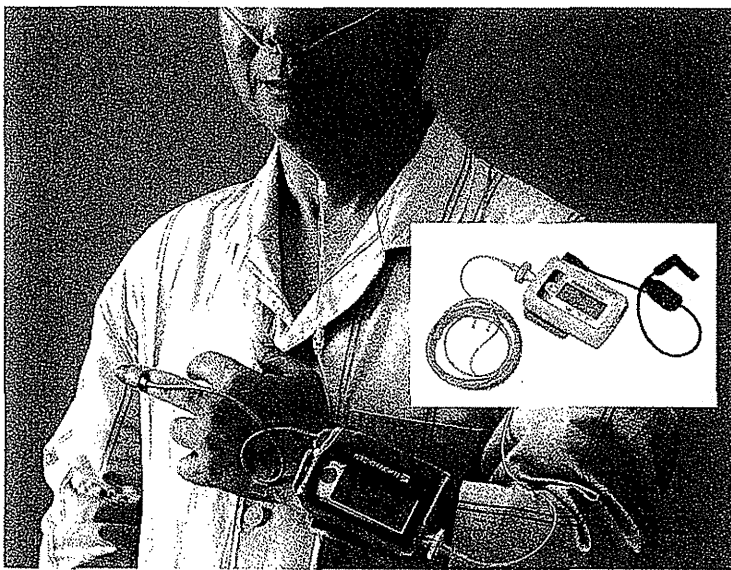


図5 SAS-2100™

日本光電社製。

としても使用され、その判定結果に基づいて、地域の医療機関で精密検査・治療、保健指導による減量、健康増進プログラムが進められた(<http://www.kaiminkenkou.com/suimin.html>)。同集団において呼吸障害指数(respiratory disturbance index; RDI) ≥ 40 回/hrを有する者は約3%、 40 回/hr $>$ RDI ≥ 20 回/hrが約8%であった。社団法人全日本トラック協会のSASスクリーニング検査助成事業の指定機関であるNPO法人睡眠健康研究所では⁷⁾、フローセンサー法を用いてトラック運転者、鉄道運転士などを対象にSASスクリーニングの普及に努めている。2007年6月に改訂された国土交

メトリーを同時に実施したデータによって確認されていることから⁴⁾、 $3\%ODI \geq 15$ 回/hrである場合がAHI ≥ 20 回/hrのSDBに相当すると考えられる。また、同様に $3\%ODI \geq 5$ 回/hrである場合がAHI ≥ 5 回/hrのSDBに相当すると考えられる。SASスクリーニングの手段としてパルスオキシメトリー検査を用いる際には以下の注意が必要である。ODI値には呼吸障害1回当たりの持続時間を反映する末梢SpO₂低下持続時間や、SpO₂変動の程度などの情報は含まれないため、SDBの重症度の判定においてはODI値のみでなく、SpO₂変動曲線の実波形の目視も併せて判定することが必須である。また、非肥満者においては呼吸障害時のSpO₂の低下が肥満者ほど顕著でないため、パルスオキシメトリー検査ではSDB症例の見落とし、または過小評価することが多い。

b) フローセンサー法

フローセンサー法は、鼻・口の気流を検知するセンサーにより、気流変化の程度および頻度から無呼吸および低呼吸状態を調べる方法であり、パルスオキシメトリー法に比べ、より感度が高く、非肥満者にも有効なSASスクリーニング法として使用されている^{5,6)}。

フローセンサー法は、2006(平成17)年度経済産業省「電源地域活性化先導モデル事業・快眠健康サービス産業構築プロジェクト」における福島県双葉郡の4町の住民および原子力発電所ならびに協力企業協議会での約5,000人のSASスクリーニング検査法

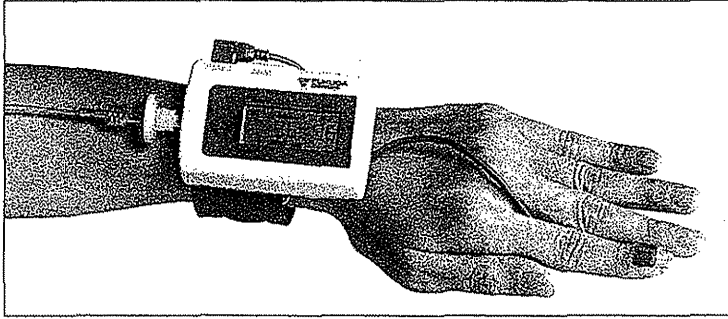


図6 ハルスリーブ LS-120

フクダ電子社製.

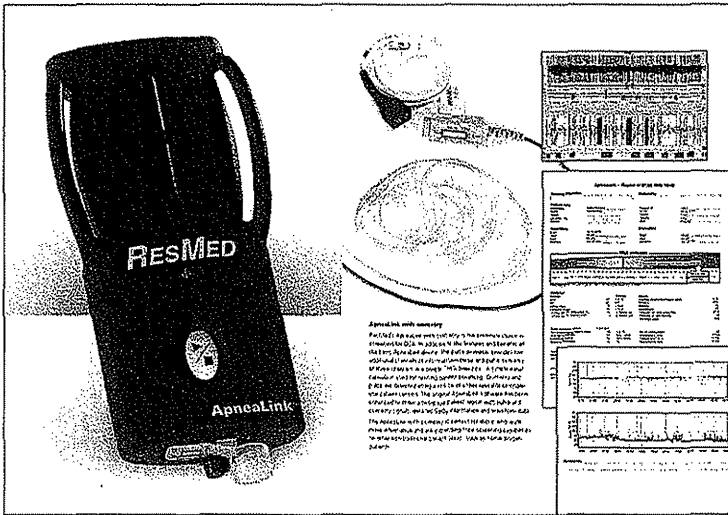


図7 アブニアリンク II

レスメド社製.

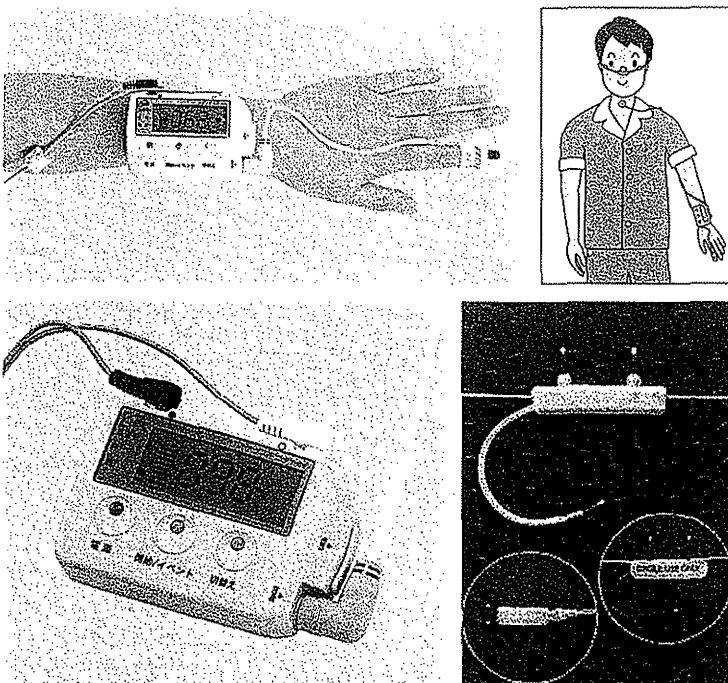


図8 アブノモニタ mini™

チェスト社製.

通省の『SAS 対応マニュアル』において⁸⁾、フローセンサー法による 5,247 人のトラック運転者の SDB の程度と ESS スコア(表 4)、BMI(body mass index)値との関連が示された。それによると、中等度ないし重度の SDB でも、日中に病的な眠気を感じない人が多くいることが判明した。そこで、日中に病的な眠気を感じない人であっても、スクリーニング検査を受けて、SDB の程度を客観的に把握することが重要であること、非肥満者のなかにも SDB を有することがあると明記され、注意が喚起されている⁹⁻¹¹⁾。

おわりに

今後、特に職業運転者における SAS スクリーニングにおいては、眠気などの主観的症状のみで判定せず、パルスオキシメトリー法やフローセンサー法等の客観的なスクリーニング検査を広く実施することが強く望まれる。

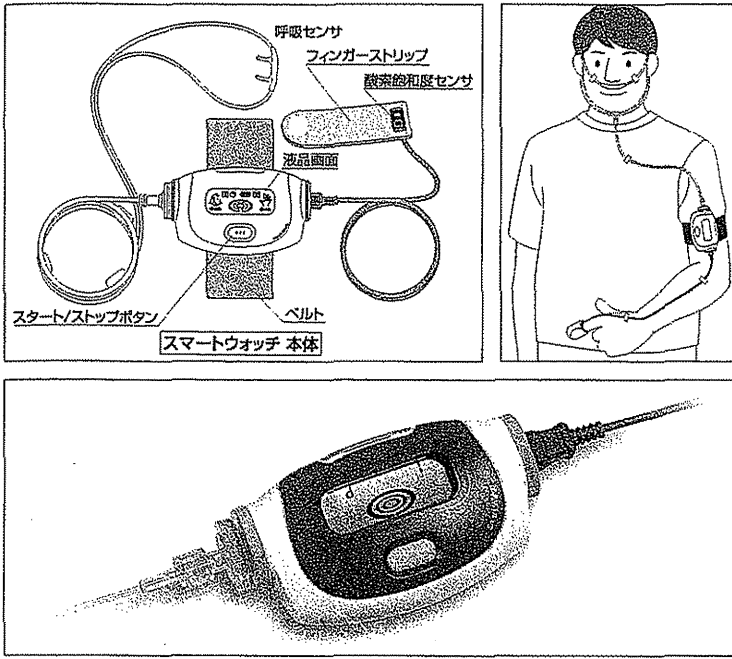


図9 スマートウォッチTM

フジ・レスピロニクス社製。

表4 眠気の自覚度とSDBの重症度との関係

ESS 値	SDB				計
	正常範囲 (RDI 5 未満)	軽度 (RDI 5 ~ 19.9)	中等度 (RDI 20 ~ 39.9)	重度 (RDI 40 以上)	
弱 ↑ 0 ~ 5	1,457 (60%)	1,391 (60%)	201 (53%)	46 (36%)	3,095
眠気の 自覚 6 ~ 10	774 (32%)	725 (31%)	138 (37%)	52 (40%)	1,689
↓ 11 ~ 15	142 (6%)	170 (7%)	34 (9%)	23 (18%)	369
強 16 以上	37 (2%)	44 (2%)	5 (1%)	8 (6%)	94
計	2,410 (100%) [46%]	2,330 (100%) [44%]	378 (100%) [7%]	129 (100%) [3%]	5,247 [100%]

RDI: 呼吸障害指数, ESS: Epworth 眠気尺度。

文 献

- 1) Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, *et al.* : Relation of sleepiness to respiratory disturbance index : the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 502-507
- 2) Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, *et al.* : The cumulative cost of additional wakefulness : dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 2003 ; 26 : 117-126
- 3) American Academy of Sleep Medicine : *International Classification of Sleep Disorders*. 2nd ed. Diagnostic and Coding Manual. IL, USA, 2005 ; 54-55
- 4) 中俣正美, ほか : 睡眠時無呼吸症候群患者のスクリーニング検査としてのパルスオキシメトリの限界. 日本呼吸管理学会誌 2003 ; 2 : 401-406
- 5) Nakano H, Tanigawa T, Furukawa T, *et al.* : Automatic detection of sleep-disordered breathing from a single-channel airflow record. *Eur Respir J* 2007 ; 29 : 728-736
- 6) Nakano H, Tanigawa T, Furukawa T, *et al.* : Validation of a single channel airflow monitor for screening of sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2008 ; 32 : 1060-1067
- 7) NPO 法人睡眠健康研究所 : <http://sleep.umin.jp/>
- 8) 国土交通省 : http://www.mlit.go.jp/kisha/kisha07/09/090601_.html
- 9) 谷川 武 : 自覚的な眠気がない睡眠障害に注意 ; 視点. 公衆衛生 2008 ; 2 : 684-686
- 10) 谷川 武, 櫻井 進, 山岸良匡 : 睡眠時無呼吸症候群のスクリーニング. 日本医師会雑誌 2006 ; 134 : 1948-1949
- 11) 谷川 武, 櫻井 進 : 職域における睡眠時無呼吸症候群(SAS)対策の重要性. 睡眠障害の基礎知識. (社)日本労務研究会, 2008 ; 3-114

Ⅲ. 症状と合併症

2. 酸化ストレス, 脂質異常症, 耐糖能障害

山内 基雄, 木村 弘

はじめに

米国を中心とした大規模疫学研究において, 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) は生命予後悪化因子であることが明らかにされ, その大きな要因として脳卒中を含む心臓血管疾患が挙げられている¹⁾. なかでも, Young らは18年間の前向き研究において, 心臓血管疾患に関連した死亡は経鼻的持続陽圧呼吸 (nasal continuous positive airway pressure: nasal CPAP) 療法が施行されていない重症 OSAS で, 睡眠呼吸障害を有さない症例に比較して約 5.2 倍高かったと報告している²⁾.

心臓血管疾患発症の背景因子として, 酸化ストレス, 脂質異常症, インスリン抵抗性を含む耐糖能障害は重要な位置を占める. 近年, 睡眠呼吸障害と酸化ストレス, 耐糖能障害との関連について, 臨床および基礎研究の両面から報告が蓄積されている. 本稿では, 睡眠呼吸障害がいかにして酸化ストレス, 脂質異常症や耐糖能障害を惹起し, 心臓血管疾患発症進展に寄与するかについて解説したい.

酸化ストレスと睡眠呼吸障害

酸化ストレスとは, 生体の内因性あるいは外因性の原因により生じる活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) を生体が十分処理することができない状態をいう. 生体は ROS を水まで還元する消去系システムを備えているが, その消去系

システムに何らかの障害が生じた場合や, 消去系システムを凌駕する ROS の生成がなされると酸化ストレス状態に陥る. 過剰な ROS は生体組織傷害を引き起こし, 多岐にわたる疾患の発症に寄与することが知られている³⁾. 循環器領域, とりわけ冠動脈疾患においては虚血再灌流傷害による心筋傷害が注目されてきた. これは心筋梗塞などの心筋虚血 (組織低酸素状態) を解除すると, 再灌流したことによってさらに心筋傷害が増悪する状態をいう. すなわち, 急速再酸素化時に心筋で ROS が過剰産生され, 心筋傷害を引き起こされるのである. この現象は, まさに OSAS で終夜繰り返される無呼吸低呼吸による組織低酸素再酸素化の生理学的変化に類似している. したがって, OSAS による生理学的変化の中で, 間歇的低酸素血症は酸化ストレスとの関連が最も強いと考えられる.

ここ約10年で, OSAS と酸化ストレスとの有意な関連性について多くのエビデンスが蓄積されてきた. Schulz らは OSAS 患者の末梢血好中球の産生する ROS が有意に高く, CPAP により ROS 産生が低下することを⁴⁾, Dyugovskaya らは OSAS 患者の末梢血単球と顆粒球の一部で同様のことを報告している⁵⁾. 脂質過酸化を酸化ストレスのマーカーとした研究は多くなされており, チオバルビツール酸反応陽性物質 (TBARS) は OSAS で有意に高値を示し, CPAP で低下する^{6,7)}. さらに, OSAS では酸化ストレス防御機能 (活性酸素種消去系システム), すなわち抗酸化能の低下がみられ, CPAP はその機能を改善することも示されている⁸⁻¹¹⁾. また, われわれの報告では DNA 酸化的

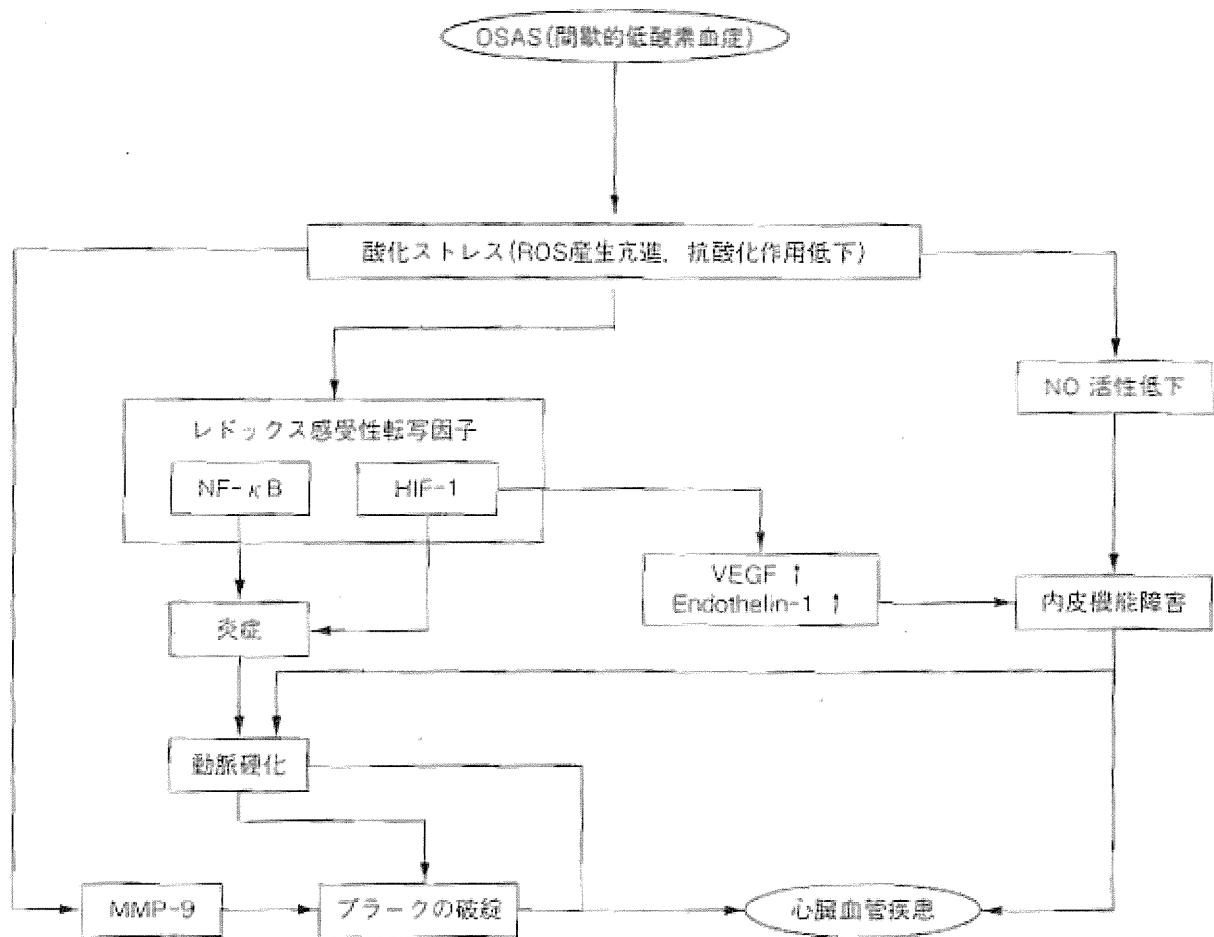


図1 OSASにおける酸化ストレスを介した心臓血管疾患発症進展機序

(文献22より改変)

損傷マーカー、尿中8-OHdGは重症OSAS患者で有意に高く、8-OHdGは肥満や喫煙などの酸化ストレスに影響を及ぼす交絡因子を調整した後においても、OSASの重症度と有意な相関関係を示した。なかでも、酸素飽和度低下指数(oxygen desaturation index: ODI)が無呼吸-低呼吸指数(apnea-hypopnea index: AHI)よりも8-OHdGと強い相関を示した。AHIは低呼吸の定義によっては、脳波上一過性覚醒(arousal)が加味されることがあり、AHIは必ずしも間歇的低酸素状態の重症度を示すとはいえない。したがって、ODIと8-OHdGが最も強い相関を示したことは、OSASの酸化ストレス亢進には間歇的低酸素血症が重要である可能性を示唆する興味深い知見である¹⁷⁾。

酸化ストレスは肥満や喫煙など多くの因子と関連し、一方でOSASの病態生理学的変化は、無呼吸低呼吸に伴う間歇的低酸素血症、胸腔内圧変動、睡眠分断など多岐にわたる。そのため、OSASと

酸化ストレスの関連を検討する際に絶えず、OSAS側ではOSASのどの因子が酸化ストレスに最も寄与するのか、酸化ストレス側では肥満や喫煙など交絡因子の影響の調整が問題となる。しかしながら、動物を用いた研究では、このような交絡因子を除外することが可能であり、間歇的低酸素血症単独の効果を評価することができる。間歇的低酸素に曝露されたラットの心筋では酸化ストレスが亢進しており、心機能障害と関連している可能性が示されている^{18,19)}。また、間歇的低酸素に曝露されたラットやマウスの脳皮質や脳神経細胞では酸化ストレスが亢進しており、それらは脳神経細胞のアポトーシスや総睡眠時間の延長、睡眠潜時の短縮、さらには空間位置学習能力の低下を引き起こす¹⁵⁻¹⁸⁾。

さて、酸化ストレスの亢進がどのようにOSASの心臓血管疾患発症進展に寄与するのであろうか(図1)。ROSは、NF-κBをはじめとしたレドッ

クス感受性転写因子を活性化させることが知られている。OSAS 患者では、末梢血単球中の NF- κ B が活性化されており、その転写産物である TNF- α , MCP-1, MMP-9 など炎症性サイトカイン、ケモカインの産生が亢進し、単球・マクロファージの血管内皮への浸潤能が亢進し、血管内皮局所の炎症を引き起こすことが一連の研究で示されている^{19,21)}。さらに、NF- κ B はその他全身性炎症に関わる様々な蛋白を産生し、血管内皮傷害を経て心臓血管疾患の基盤となる動脈硬化を引き起こすのである²²⁾。また、hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) は同じくレドックス感受性転写因子であり、HIF-1 は VEGF やエンドセリンなどを産生し、血管内皮機能障害を引き起こす。ただ、持続的低酸素曝露が HIF-1 を活性化させることは明らかにされているものの、間歇的低酸素曝露が HIF-1 の活性化を誘導するかどうかは完全には明らかではない²³⁾。また、一酸化窒素 (NO) は血管内皮機能を維持する上で非常に重要な因子であるが、ROS は NO を速やかに失活させることが知られており、間歇的低酸素により亢進した酸化ストレスは NO の失活を介して、血管内皮機能障害を惹起する可能性も考えられている²⁴⁾。

脂質異常症と睡眠呼吸障害

OSAS と脂質異常症の関連についての報告は意外に少なく、また結果は相反している。すなわち、臨床研究では OSAS と脂質異常症は関連し、CPAP は脂質異常症を改善するというエビデンスは希薄である²⁵⁾。おそらく併存する肥満因子が大きく影響しているものと考えられる。一方で、ラットやマウスを用いた研究では、脂質異常症は間歇的低酸素曝露の期間に依存し、4 日間程度の間歇的低酸素曝露では脂質代謝に影響はないが、3~4 週間間歇的低酸素に曝露させることで LDL コレステロールの上昇などの脂質異常症が観察される^{24,26)}。

糖代謝異常と睡眠呼吸障害

近年、OSAS と脳卒中を含む心臓血管疾患との

密接な関連に次いで、OSAS と耐糖能障害との関連が注目されてきている。米国における代表的な大規模疫学研究、Wisconsin Sleep Cohort Study および Sleep Heart Health Study は、AHI15 回/hr 以上の患者では、AHI 5 回/hr 未満の患者に比較して約 1.4~2.3 倍耐糖能障害が観察されると報告している^{27,28)}。またアジアからの報告では、香港で Ip らが AHI とインスリン抵抗性指数 (HOMA-IR) や空腹時インスリン値は独立した相関関係を示すことを報告した²⁹⁾。このように、横断的研究においては OSAS と耐糖能障害との有意な関連性を示唆する報告が多い。しかしながら、前向き研究や治療介入研究では事情が少し異なる。スウェーデンと米国からは、それぞれ 2,688 人、69,852 人の Nurses' Health Study Cohort を 10 年間観察したところ、睡眠呼吸障害のサロゲートマーカーであるいびきの有無は糖尿病発症と独立した関連を示したものの^{30,31)}、終夜睡眠ポリグラフで OSAS と診断した症例の前向き研究 (Wisconsin Sleep Cohort Study) では、4 年間の観察期間において OSAS の存在は糖尿病発症には寄与していなかった³²⁾。さらに、CPAP 療法の糖代謝改善効果については相反した結果が報告されており³³⁾、依然この領域についてはさらなる研究報告の蓄積が待たれる。

糖尿病の病型には人種差が指摘されている。つまり、日本人はインスリン分泌障害型、欧米人はインスリン抵抗性型といわれる。最近の遺伝子解析で、この人種差を説明するいくつかの責任遺伝子が同定されつつある。したがって、わが国で耐糖能障害と OSAS の関連を議論する場合、欧米からの大規模疫学研究をそのままわが国に当てはめてよいかどうかは重要な問題であるとともに、耐糖能障害の評価方法を適切に選択しなければならないと考える。つまり、インスリン分泌障害型を特徴とするわが国で、インスリン抵抗性指数が果たして OSAS との関連を正しく評価するかどうかは疑問が残る。近年、横断的研究および前向き研究で、OSAS と耐糖能障害は有意な関連があること、また夜間酸素飽和度低下指数は有意な糖尿病発症危険因子であるとのわが国の報告が散見されるが^{22,34)}、人種差が明らかになった現在、OSAS と耐糖能障害に関するわが国からの報告が盛んに

III. 症状と合併症

世界に向かって発信されることを期待したい。

OSAS が耐糖能障害を引き起こす機序については、従来から無呼吸低呼吸に伴う交感神経活動の亢進、コルチゾールの過剰分泌などが考えられてきた。近年、睡眠時間そのものの削減や、深睡眠(徐波睡眠)の削減により耐糖能異常が惹起されるとの報告もあり³⁵⁻³⁷⁾、OSAS に関連した睡眠分断や睡眠構築の悪化もその原因かもしれない。また、間歇的低酸素曝露による酸化ストレスを介したレドックス感受性転写因子が膵臓β細胞においても変調を来し、膵臓β細胞増殖あるいはアポトーシス、分泌障害を引き起こし糖代謝障害に寄与する可能性も考えられる。

おわりに

以上、睡眠呼吸障害と酸化ストレス、脂質異常症、および耐糖能障害との関連について概説した。OSAS では、酸化ストレスが亢進していることはほぼ間違いないと思われる。酸化ストレスを起点とした炎症性プロセスは、心臓血管疾患発症に重要な役割を果たすと考えられる。OSAS の脂質異常症との関連については、さらなるエビデンスの蓄積が待たれる。耐糖能障害については、いまだ完全にその有意な関連が証明されているとは言い難い。耐糖能障害の phenotype(インスリン抵抗性型、インスリン分泌障害型)について人種差の存在が明らかにされている中で、インスリン分泌障害型といわれる日本人を対象とした OSAS と耐糖能障害に関する研究の蓄積が必要であると考えられる。また、OSAS と耐糖能障害の有意な関連を確実にするためには、耐糖能障害を引き起こすメカニズムのさらなる研究も不可欠である。

文 献

- 1) Young T, Finn L, Peppard PE, et al : Sleep disordered breathing and mortality : eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008 ; 31 : 1071-1078.
- 2) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, 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* 2005 ; 365 : 1046-1053.
- 3) Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al : Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2034-2041.
- 4) Lavie P, Lavie L, Herer P : All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome : declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005 ; 25 : 514-520.
- 5) 谷口直之, 淀井淳司 : 酸化ストレス・レドックスの生化学. 共立出版株式会社, 東京, 2000.
- 6) Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al : Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 566-570.
- 7) Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L : Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 934-939.
- 8) Barcelo A, Miralles C, Barbe F, et al : Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000 ; 16 : 644-647.
- 9) Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P : Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004 ; 27 : 123-128.
- 10) Christou K, Moulas AN, Pastaka C, et al : Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003 ; 4 : 225-228.
- 11) Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, et al : Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006 ; 27 : 756-760.
- 12) Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, et al : Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005 ; 127 : 1674-1679.
- 13) Liu JN, Zhang JX, Lu G, et al : The effect of oxidative stress in myocardial cell injury in mice exposed to chronic intermittent hypoxia. *Chin Med J (Engl)* 2010 ; 123 : 74-78.
- 14) Chen L, Einbinder E, Zhang Q, et al : Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 915-920.
- 15) Veasey SC, Davis CW, Fenik P, et al : Long-term intermittent hypoxia in mice : protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep* 2004 ; 27 : 194-201.
- 16) Zhan G, Serrano F, Fenik P, et al : NADPH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 921-929.

- 17) Xu W, Chi L, Row BW, et al : Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience* 2004 ; 126 : 313-323.
- 18) Row BW, Lu R, Xu W, et al : Intermittent hypoxia is associated with oxidative stress and spatial learning deficits in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 1548-1553.
- 19) Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, et al : Evidence for activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2006 ; 10 : 189-193.
- 20) Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, et al : Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2009 ; 48 : 1255-1262.
- 21) Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, et al : Nocturnal hypoxic stress activates invasive ability of monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respirology* 2009 ; 14 : 689-694.
- 22) Yamauchi M, Kimura H : Oxidative stress in obstructive sleep apnea : putative pathways to the cardiovascular complications. *Antioxid Redox Signal* 2008 ; 10 : 755-768.
- 23) Drager LF, Jun J, Polotsky VY : Obstructive sleep apnea and dyslipidemia : implications for atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010 ; 17 : 161-165.
- 24) Li J, Savransky V, Nanayakkara A, et al : Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2007 ; 102 : 557-563.
- 25) Li J, Thorne LN, Punjabi NM, et al : Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res* 2005 ; 97 : 698-706.
- 26) Perry JC, D'Almeida V, Souza FG, et al : Consequences of subchronic and chronic exposure to intermittent hypoxia and sleep deprivation on cardiovascular risk factors in rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2007 ; 156 : 250-258.
- 27) Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al : Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance : the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004 ; 160 : 521-530.
- 28) Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al : Association of sleep apnea and type II diabetes : a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 1590-1595.
- 29) Ip MS, Lam B, Ng MM, et al : Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 670-676.
- 30) Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, et al : Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus : a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002 ; 155 : 387-393.
- 31) Elmasry A, Janson C, Lindberg E, et al : The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes : a 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med* 2000 ; 248 : 13-20.
- 32) Tasali E, Ip MS : Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome : alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008 ; 5 : 207-217.
- 33) Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, et al : Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes : the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Diabetologia* 2010 ; 53 : 481-488.
- 34) Otake K, Sasanabe R, Hasegawa R, et al : Glucose intolerance in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med* 2009 ; 48 : 1863-1868.
- 35) Spiegel K, Knutson K, Leproult R, et al : Sleep loss : a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005 ; 99 : 2008-2019.
- 36) Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E : Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999 ; 354 : 1435-1439.
- 37) Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, et al : Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 1044-1049.

物質を配合した栄養剤を用いた EN を行うことによって ARDS 症例の死亡率が低下し、酸素化能やその他の臨床指標が改善することを報告している。

【文献】

- 1) Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al. Enteral compared with parenteral nutrition: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 534-42.
- 2) Adams S, Dellinger EP, Wertz MJ. Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. *J Trauma* 1986; 26: 882-91.
- 3) Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 534-42.
- 4) 井上善文. 周術期における血管内留置カテーテルの管理. *日本外科感染症学会雑誌* 2005; 2: 359-70.
- 5) Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients; Frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001; 29: 1955-61.
- 6) ASPEN. Board of Directors and the Clinical Guidelines Taskforce: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2002; 26(Suppl): 1-138.
- 7) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2003; 27: 355-73.
- 8) Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med* 1999; 27: 1409-20.
- 9) Singer P, Theilla M, Fisher H, et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 1033-8.
- 10) Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 2325-33.
- 11) Pontes-Arruda. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of outcome data. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2008; 32: 596-605.

医療法人川崎病院外科
井上 善文

7

慢性呼吸不全に対する栄養管理

KEY POINTS

- ① COPD 患者に栄養障害は高頻度に認められ、特に肺気腫病変優位型が多い。
- ② COPD の栄養障害は予後因子としても重要であり、骨粗鬆症などを通じて QOL の低下と深く関連している。
- ③ 栄養治療には適切な栄養アセスメントが必要である。

- ④ 栄養治療のみでは効果が確立していない。包括的呼吸リハビリテーションの一環として行うべきである。

はじめに

慢性呼吸不全 (chronic respiratory failure: CRF) は疾患名ではなく、症候群名である。慢性に呼吸不全を呈する状態をいう。詳細は別項

(6.呼吸障害の病態と診断)に譲るが、その中でも特に、近年、増加の傾向がある慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) はやせを呈し、栄養障害が重要な予後因子になっている。本項では、慢性呼吸不全を呈し、栄養障害が問題となる COPD を中心に解説する。

【1】慢性呼吸不全での栄養障害の頻度

在宅呼吸ケア白書によると、在宅酸素療法を受けている疾患別患者数は COPD が 45% を占め最大で、次いで肺結核後遺症 (12%)、肺癌 (6%)、さらに肺線維症、間質性肺炎、塵肺、膠原病肺、農夫肺を合わせた 18% となっている。呼吸不全の原因として COPD が最も頻度が高く重要な疾患であることがわかる¹⁾。

厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班の平成 6 年度研究業績によれば、% 標準体重 (% ideal body weight : % IBW) の 90% 未満の体重減少を呈する頻度は肺気腫で約 70% に、肺結核後遺症で約 60%、間質性肺炎で約 35% に認められた²⁾。また 2008 (平成 20) 年に厚生労働省の同研究班で再調査されたところ、COPD 全体では BMI (body mass index) が 20 kg/m² 未満の体重減少の頻度は約 30% と以前の調査より低率であった³⁾。世界保健機関 (WHO) と米国心臓肺血液研究機構 (NHLBI) の合同委員会による

世界的ガイドラインである “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease” (GOLD) では COPD の約 40% にやせが認められるとされ⁴⁾、呼吸器の疾患としてだけでなく全身性の影響の 1 つとして重要であると認識されている (表 19-7-1)。しかし各報告間にばらつきがある理由として、日本の平成 20 年度呼吸不全研究班分では 1994 (平成 6) 年に比べ若干軽症者の多いデータになっていることも一因であり、外国の報告との差では肺気腫病変優位型と末梢気道病変優位の割合などが影響していることが考えられている。

【2】COPD の栄養障害の病態生理

COPD の疾患としての定義や病態に関しては別項 (6. 呼吸障害の病態と診断) に譲るが、栄養状態に関する病態生理を考察する。COPD でやせが多いことを述べてきたが、COPD は肺気腫病変優位な病態と末梢気道病変優位な病態に分類される。高分解能 CT で評価した COPD の phenotype (肺気腫病変優位型と末梢気道病変優位型) と BMI の関連では肺気腫病変優位型では BMI の低下が半数で認められたが、末梢気道病変優位型では 12.5% と低率であった⁵⁾。よって気腫病変優位型の COPD では体重減少が顕著であるといえる。気腫化の過程と栄養状態が関連する可能性も示唆されている。

1) 体重

体重 (または BMI) に関する報告は多い。BMI が呼吸機能とは独立した予後因子であることは GOLD にも Grade A のエビデンスとして明記されている⁴⁾。また BMI は予後規定因子として重要であるが、BMI より除脂肪量 (fat free mass : FFM または lean body mass : LBM) が予後因子として重要であるとの報告もある⁶⁾。しかし、体重の改善を目的として栄養補給を行っても改善しにくい一群 (non-responder) の COPD 患者があり、その群の特徴は高齢者、食欲不振者または炎症性サイトカインが高値の患者であることが示されており⁷⁾、全身性炎症の影響で栄養補給への反応性が異なる可能性も示唆されている。Celli らによって提唱された BODE index は BMI (B)、

表 19-7-1 COPD の全身性影響

- 悪液質：除脂肪体重の減少
- 骨格筋力の消耗：アポトーシス、廃用性萎縮
- 骨粗鬆症
- うつ状態
- 正球性正色素性貧血
- 心血管病変のリスク上昇：CRP の上昇に関連した

(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO Workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Updated 2008). GOLD website (<http://www.goldcopd.org>). 2010. より引用)

閉塞性換気障害 (O)、呼吸困難 (D)、運動能 (E) それぞれをスコア化して評価したとき、1秒量 (FEV₁% pred) による重症度分類よりも有効な予後予測因子であると報告され⁹⁾ 栄養状態の予後への関与が再確認されている。

2) 体成分

体成分は脂肪量 (fat mass : FM) と LBM に分類される。LBM は筋蛋白量の指標であり LBM の減少は筋蛋白量の減少と密接に関連する。COPD 患者では閉塞性換気障害 (FEV₁) や肺過膨張 (RV/TLC) の指標と相関を示す⁹⁾。すなわち、肺気腫型 COPD の進行とともに筋蛋白量の減少が起こっていることが示されている。また、LBM は最大酸素摂取量 ($\dot{V}CO_2max$) や6分間歩行試験 (6MD) などで示される運動耐容能の減少と密接に関連している。COPD の進行とともに disuse atrophy が進行し、筋蛋白量の減少と運動耐容能の低下が引き起こされている。

FM は COPD 患者では、体重減少とともに初期に減少することが知られている。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、免疫および動脈硬化にかかわる多様な生理活性物質 (アディポサイトカイン) を産生・分泌している。アディポサイトカインの一種アディポネクチン (adiponectin : APN) は脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインである。

抗炎症、抗動脈硬化作用を有し内臓脂肪量とは逆相関し、肥満者では血中濃度が低下していることが知られ、血中 APN 濃度の低下は心血管疾患のリスクファクターの1つである。日本の COPD 患者では血中 APN が高度に上昇しており血中腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor- α : TNF- α) と正の相関をすることから、全身性炎症に対して防御的な分泌動態を示す可能性が示唆された¹⁰⁾。

COPD 患者の骨塩量に関して最近注目されている。骨粗鬆症は椎体の圧迫骨折を引き起こし高齢者の長期臥床の原因となることで、QOL を低下させる大きな原因の1つである。GOLD でも COPD の重要な併存症の1つと位置づけられている。COPD 患者でも栄養障害と骨粗鬆症は密接に関連している。

3) エネルギー消費量

エネルギー消費量は間接カロリーメトリー法で測定する。それらの結果では COPD 患者ではエネルギー消費量が增大しており、体重減少をきたす主因と考えられている。エネルギー消費量の増大の原因としては、換気メカニクスの障害すなわち呼吸運動に要するエネルギーの増大と全身性炎症の関与が推測されている。そこに摂食調節因子 (神経伝達物質、神経ペプチド、ホルモン、サイトカインなど) が複雑に影響して、食欲を低下させるとエネルギー摂取量の減少も加わり、エネルギー

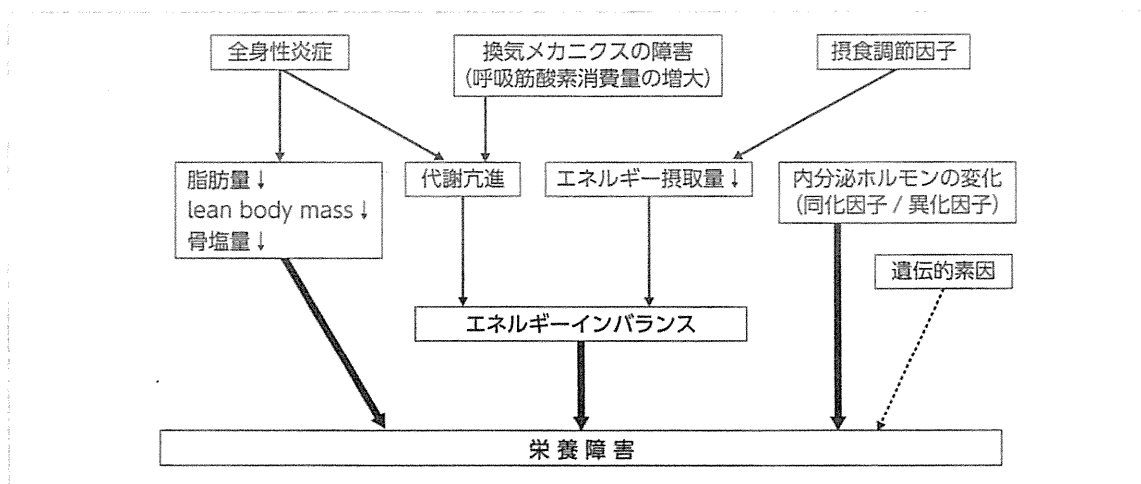


図 19-7-1 COPD における栄養障害のメカニズム
(吉川雅則, 木村弘, 臨床栄養学会誌, 2010; 32: 3-10. より引用)

インバランスが助長され栄養障害が進行する (図 19-7-1)。

[3] 栄養管理の実際

1) 栄養アセスメント

栄養アセスメントの方法としては、栄養管理チームが作動している現場では日常業務として定着した感がある。日本呼吸器学会の『COPD 診断と治療のためのガイドライン』に記載されている評価項目を表 19-7-2 に示す。必須の項目で食習慣は食事の時間、準備者 (自分で作るか否か)、食事時間前の呼吸の調整法などを問う。また食事時の臨床症状については、呼吸困難や腹部膨満などについて問診する。また、可能であれば食事調査 (3 日以上) で通常の摂取エネルギー量と栄養素について調査する。そのうえで安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure : REE) を間接カロリー法で確定できると、通常の摂取エネルギーと消費エネルギーのバランスが明

表 19-7-2 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-π×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
% IBW : %標準体重、BMI : 体格指数、LBM : 除脂肪量、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 ≥ 80 : 軽度体重低下
80% > % IBW ≥ 70 : 中等度体重低下
70% > % IBW : 高度体重低下
注 2) BMI 判定
30 > BMI ≥ 25 : 体重過多
25 > BMI ≥ 18.5 : 標準体重
18.5 > BMI : 低体重
(日本呼吸器学会、COPD 診断と治療のためのガイドライン第 3 版、2009、97、より引用)

表 19-7-3 Harris-Benedict の式

男性
$BEE = 66.5 + 13.75 \times \text{体重 (kg)} + 5.0 \times \text{身長 (cm)} - 6.78 \times \text{年齢 (歳)}$
女性
$BEE = 655.1 + 9.56 \times \text{体重 (kg)} + 1.85 \times \text{身長 (cm)} - 4.68 \times \text{年齢 (歳)}$

注) BEE : 基礎エネルギー消費量 (kcal/日)

らかになる。総エネルギー消費量は健康成人で実測 REE の 1.3 倍程度である。予測 REE は信頼できる予測式の少ない中、Harris-Benedict の式が一般的である (表 19-7-3)。

2) 栄養治療

栄養治療は経口摂取を基本とする。REE の 1.2 ~ 1.3 倍が一般的な総エネルギー消費量である。したがって COPD 患者では健康人に比較して REE 自体が 1.2 ~ 1.3 倍程度に高進しているため、栄養摂取目標は、実測 REE で考えるとき、REE の 1.5 倍とする。予測 REE で考えると健康人データからの予測であり 1.7 倍程度と考えられる¹¹⁾。食事調査から推測される摂取量が必要量に満たない場合は、食事指導にて栄養摂取を促す。具体的に何をどれくらい増やして摂食するかを栄養士に指導してもらう。それでも、摂食が増やせない場合は、栄養補助食品のようなものを使用して栄養補給する。腹部膨満などで量的に摂取を増やせない場合は、脂質を多く含む食品でエネルギー補給を考えるべきである。一般に知られているように、炭水化物、蛋白質の 1g 当たりのエネルギーは 4 kcal であり、脂質では 9 kcal ある。少量で高いエネルギーを得るためには脂質を重視する。また、高二酸化炭素血症をきたしている場合でも、脂質の比率を増やしてやると呼吸商を考慮すると、換気系への負担が改善する可能性がある。全体の流れを図 19-7-2 に示す。

栄養治療は包括的呼吸リハビリテーション (呼リハ) の一環として行われるべきである。呼リハの基本は運動療法であり、薬物療法、肺理学療法、患者教育が行われ、栄養指導・治療もその一環である。

栄養アセスメント

1. 問診（食習慣、食事調査）
2. 身体所見：身長、体重、体成分分析
3. 臨床検査：アルブミン、RTP



栄養治療

1. 必須エネルギー量算定
 - (ア) Harris-Benedict の式から BEE を算定
BEE×1.7
 - (イ) 間接カロリメトリー法で REE を実測
REE×1.5
2. 栄養成分の決定
 - (ア) 二酸化炭素蓄積傾向のある COPD
脂肪摂取を多めに
 - (イ) 二酸化炭素が正常の COPD
特に成分の調整をしない
3. 栄養指導
 - (ア) 分食を勧める
 - (イ) 食事前の安静
 - (ウ) 労作を減らした調理法の工夫
 - (エ) 炭酸飲料など腹満をきたす食料を控える
 - (オ) 少量で高いエネルギーの食事



再評価(3~4ヵ月後)

初期の栄養アセスメントを再び行う

図 19-7-2 COPD に対する栄養治療の流れ

(福岡篤彦他：臨床栄養治療の実践病態別編 2008. 東京：金原出版：270. より引用改変)

3) 再評価

栄養補給の効果は薬物療法のように早く効果が判定できるわけではない。3ヵ月以上の長い経過で再評価すべきである。再評価時は初期と同様の項目に関して評価して効果の有無を判定し栄養処方を見直すべきである。

4) 栄養管理のエビデンス

栄養管理のみでのエビデンスはまだ確立していない。GOLD では栄養障害が予後に影響を与えることに関しては Grade A のエビデンスが与えられている。しかし、米国静脈経腸栄養学会 (ASPEN) や欧州静脈経腸栄養学会 (ESPEN) のガイドラインでは、栄養治療、栄養管理のみで

の有効性には否定的である。十分な栄養補給は推奨しているが、ASPEN のガイドラインでは炭水化物過剰の害にも言及している。繰り返しになるが、運動療法など包括的呼吸リハビリテーションの一環としての位置づけで重要な要素の1つであることにはほぼコンセンサスが得られていよう。

【文 献】

- 1) 日本呼吸器学会肺生理専門員会在宅呼吸ケア白書ワーキンググループ編. 第1部医療担当者アンケート調査結果 [1] 在宅酸素療法. 在宅呼吸ケア白書. 東京：メディカルレビュー社；2010. 3-25.
- 2) 成田亘啓, 夫彰啓, 米田尚弘, 他. 慢性呼吸不全 (準呼吸不全を含む) 患者の栄養状態～全国の大施設アンケートより～ (第2報). 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成6年度研究報告書；1995. 24-8.
- 3) 吉川雅則, 山内基雄, 山本佳史, 他. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の栄養状態および併存症の実態調査. 厚生労働省呼吸不全調査研究班平成20年度研究報告書；2009. 247-51.
- 4) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO Workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Updated 2008). GOLD website (<http://www.goldcopd.org>). 2010.
- 5) Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, et al. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. Respir Med 2006 ; 100 : 1742-52.
- 6) Mador MJ. Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2002 ; 166 : 787-8.
- 7) Creutzberg EC, Schols AM, Weling-Scheepers CA, et al. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161 : 745-52.
- 8) Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1005-12.
- 9) 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 2004 ; 23 : 67-78.
- 10) Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. Chest 2007 ; 132 : 135-40.
- 11) 福岡篤彦, 吉川雅則, 玉置伸二, 他. COPD の栄養指導の位置づけとエビデンス. 呼吸管理学会誌

2005 : 14 : 395-403.

吉野町国民健康保険吉野病院内科

福岡 篤彦

奈良県立医科大学内科学第二講座

吉川 雅則

奈良県立医科大学内科学第二講座

木村 弘

2 呼吸の制御

KEY POINTS

- ① 脳幹部呼吸中枢により呼吸は調節されている。
- ② なかでも延髄および橋は呼吸調節に重要な役割を果たす。
- ③ 呼吸調節系には化学調節系、神経調節系、および行動調節系がある。

【1】呼吸調節系の概略

呼吸の大きさやリズムは、延髄や橋を中心とする脳幹部に存在する呼吸中枢によって決定される。化学調節系、神経調節系、および行動調節系からなる呼吸調節系からの情報は、呼吸中枢に影響を与え、呼吸中枢からの出力を自動的に適切なレベルに調節する。脳幹部呼吸中枢からの呼吸運動指令は、脊髄にある呼吸運動ニューロンへと出力される。

化学調節系は代謝調節系とも呼ばれる。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を呼吸中枢に与える。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2-2-1)^{1~4)}。

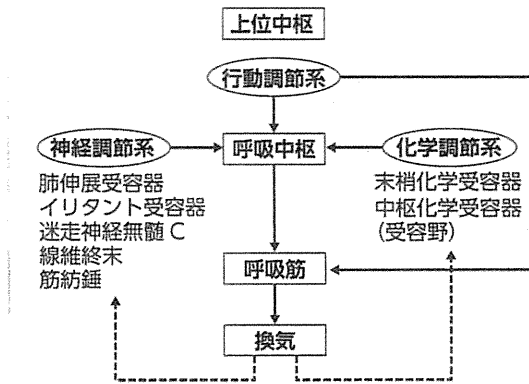


図2-2-1 呼吸調節系の概略

(泉崎雅彦, 木村弘. 2. 呼吸療法に必要な解剖・生理の基礎知識. 呼吸の制御. 3 学会合同呼吸療法認定士認定委員会編. 呼吸療法テキスト. 改訂第2版. 東京: 克誠堂出版; 2005. 12-6. より引用)

【2】呼吸中枢

呼吸の基本的なリズムやパターンを形成する機構は延髄や橋を中心とする脳幹部に存在することは間違いない。橋と延髄との間で切断しても呼吸のリズムは失われないが、延髄と上位頸髄(C1)の間を切断すると呼吸を維持することはできなくなる。したがってリズム形成機構の中心は脳幹部の中でも延髄にあると考えられている¹⁾。橋にある呼吸中枢は呼吸リズムの細かい調節に関与している²⁾。各呼吸調節系からの情報は呼吸中枢の中で統合され、呼吸中枢からの呼吸運動出力が自動的に適切なレベルに調節される。

1) 延髄呼吸中枢

延髄の呼吸中枢群は大きく2つに分けることができる。延髄背側部の孤束核の腹外側にある背側呼吸ニューロン群(dorsal respiratory group: DRG)と延髄腹側部の疑核と後疑核を中心とした腹側呼吸ニューロン群(ventral respiratory

group : VRG) とである。DRG は吸息ニューロンからなり、横隔神経に吸息ドライブを送り横隔膜の活動を維持している。また末梢化学受容器である頸動脈体や大動脈小体からの動脈血酸素分圧 (PaO_2) や pH の情報や、肺や呼吸筋にある機械的受容器からの情報は、舌咽神経や迷走神経を介して孤束核へもたらされる。DRG が孤束核にあることから、これらの求心性情報が DRG で統合されると考えられる。統合された情報は VRG にも伝達される。

VRG は吸息ニューロンと呼息ニューロンの両方よりなり、肋間筋や腹筋にドライブを送る。

VRG を構成する後疑核の尾側部には呼息ニューロンが存在し、吻側部には吸息ニューロンが存在している。吸息ニューロンの多くは肋間筋の運動ニューロンに出力を送っている。また疑核からは喉頭や咽頭の筋を支配する迷走神経や舌咽神経の運動線維が投射しており、呼吸運動に伴う上気道の開閉などに関与している。VRG のさらに吻側部にも呼息ニューロンがあり、Bötzinger complex と呼ばれている。また Bötzinger complex のすぐ尾側には呼吸リズム形成にきわめて重要な役割を果たすと考えられる pre-Bötzinger complex が存在する。しかしながら近年、呼吸リズムが吻側腹外側延髄、傍顔面神経呼吸ニューロングループ (parafacial respiratory group : pFRG) に存在する吸息先行型 (Pre-I) ニューロンにより形成される可能性も示唆されている。

2) 橋呼吸中枢

橋上部に存在する pontine respiratory group は吸息を終了させるメカニズム (オフスイッチメカニズム) に関与し、呼吸のリズムに影響を与える。橋上部に存在する nucleus parabrachialis medialis and Kölliker-Fuse nucleus (NPBM & KF) と呼ばれる細胞集団が重要と考えられている。呼吸調節中枢 (pneumotaxic center) とも呼ばれ、呼吸リズムの微妙な調節を行っていると考えられている。実験により橋上部を除去すると、吸息がなかなか終了せず呼吸のリズムが遅くなる。逆に同部を刺激すると、吸息が途中で終了し呼息へスイッチしてしまう。

[3] 呼吸調節系

1) 化学調節系

呼吸の目的は、生体のエネルギー産生に必要な酸素を体内に取り込み、代謝活動により生じた二酸化炭素を排出するということである。化学調節系は、化学受容器を介して体内の酸素や二酸化炭素を監視し、これらの量をより至適なレベルに保つよう呼吸量を調節している。酸素は、主として頸動脈体にある末梢化学受容器によってモニターされる。この受容器は PaO_2 の低下に反応し、情報は求心性線維を通して延髄の孤束核に伝わり換気が亢進する。二酸化炭素は、延髄腹側表面に存在すると考えられている中枢化学受容器 (受容野) を介して呼吸中枢を刺激する。

(1) 末梢化学受容器

頸動脈体は、総頸動脈分岐部に存在する 7×5 mm ほどの大きさの小器官で、その求心性線維は舌咽神経の分枝である洞神経である。非常に血流が豊富で、 PaO_2 の低下や動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO_2) の上昇、動脈血 pH の低下に反応するが、生理的には PaO_2 の低下に対する反応が特に重要である。この器官からの求心性刺激の頻度は PaO_2 が 60 mmHg 前後以下に低下すると急激に増加し、換気を刺激する。頸動脈体を除去すると低酸素に対する換気の応答がなくなることから、実質的には頸動脈体が低酸素に対する換気応答を引き起こす唯一の器官といえることができる。したがって化学受容器として大動脈弓に大動脈小体が存在するが、ヒトではあまり重要ではないと考えられている。安静換気に対する末梢化学受容器の影響は少ない。

頸動脈体の PaCO_2 に対する反応は、中枢化学受容器の PaCO_2 に対する反応に比べると、その相対的意義は小さい。 PaCO_2 の上昇に対する生体の換気応答のうち、頸動脈体の関与は 10 ~ 20% と考えられている。しかし中枢化学受容器に比べて応答が速く、初期の換気応答に関与していると考えられている¹⁾。

(2) 中枢化学受容器 (中枢化学受容野)

安静換気時には中枢化学受容器からの刺激が化学調節系の主体をなす。中枢化学受容器は PaCO_2 の変化に伴う脳脊髄液 (cerebrospinal fluid :