

図3 非喫煙者と喫煙者における，喫煙後の血漿グレリンの変化  
 \*  $P < 0.05$  time 0 との比較(文献<sup>8)</sup>より引用改変)

はニューロペプチドY(NPY)，アグーチ関連蛋白(AgRP)，メラニン濃縮ホルモン，オレキシンなどがあり，摂食抑制因子としてはプロオピオメラノコルチン・メラノコルチン系，コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)などが知られている。

グレリンは成長ホルモン分泌促進因子受容体(growth hormone secretagogue receptor ; GHS-R)の内因性リガンドとして胃組織より発見された成長ホルモン分泌因子である<sup>6)</sup>。グレリンの分泌は飢餓や絶食時に亢進し，肥満などの栄養過多の場合には抑制され，エネルギーバランスの変化に対して代償的に分泌調節が行われている。日内変動では血中グレリンは食前に上昇し食後低下する。グレリンは末梢で唯一の摂食促進因子であり，末梢性空腹シグナルと考えられている。グレリンが迷走神経求心路末端に存在する受容体に結合することによって摂食と成長ホルモン(growth hormone ; GH)分泌に関する情報が延髄孤束核に伝達される。これらの情報は，シナプスをかえて視床下部のNPY/AgRPニューロンとGHRHニューロンに伝達される。血中を介して，直接下垂体に入りGHを

分泌する経路も存在する<sup>7)</sup>。グレリンはGHを介して蛋白同化作用を発揮するとともに視床下部弓状核のNPYニューロンに作用して摂食を促進させるが，そのほかにも多彩な生理作用を持っている。GHを介さない作用として脂肪組織の利用抑制による脂肪蓄積作用，交感神経抑制作用，血管拡張作用，消化管運動の促進作用などが知られている。

グレリンは28個のアミノ酸からなり，3番目のセリン残基の側鎖が脂肪酸であるオクタン酸に修飾されているという，ユニークな構造を持っている。セリン残基がオクタノイル化されていることが生物活性発現のために必須であると考えられている。血中に分泌されたグレリンは速やかに脱オクタノイル化され，その大部分はデスアシルグレリンとして存在するため，グレリンの生理活性や動態の解析にはアシルグレリンとデスアシルグレリンを分別評価することが必要となる。

2. 喫煙とグレリン

喫煙が摂食促進因子であるグレリンの血中レベルに及ぼす影響に関しては少数の報告がみられるのみであり，十分には解明されていない。

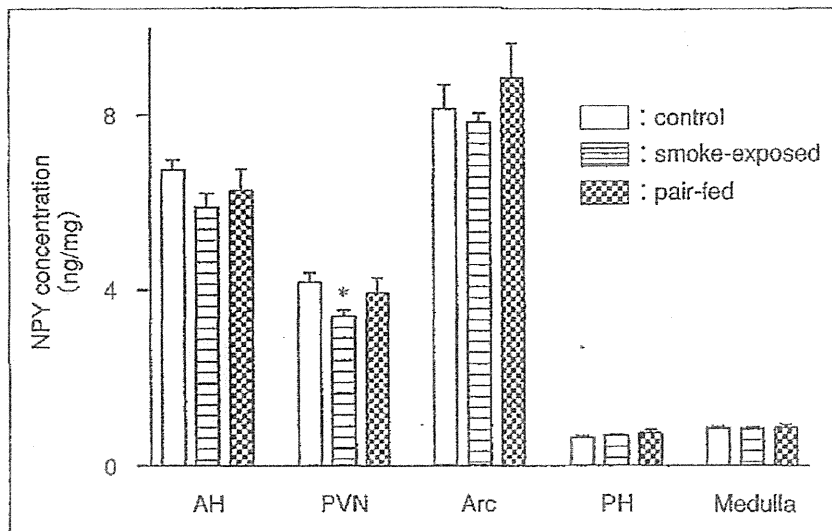


図4 各脳領域におけるNPY濃度の比較

AH : anterior hypothalamus, PVN : paraventricular nucleus, Arc : arcuate nucleus, PH : posterior hypothalamus, \*  $P < 0.05$  vs. control

(文献<sup>9)</sup>より引用改変)

Kokkinosら<sup>3)</sup>は非喫煙者と喫煙者にそれぞれ2本喫煙させ、その後の血漿グレリン濃度の推移を評価している。両群で喫煙前の血中グレリン濃度には差がないにもかかわらず、非喫煙者においてのみ30分、60分後に血中グレリン濃度は低下していた(図3)。この結果から、少なくとも急性効果としては、非喫煙者では喫煙によるグレリンの低下が摂食抑制に関与することが示唆される。また、習慣的喫煙者では、喫煙によるグレリン分泌に及ぼす影響が低下していることが考えられる。一方、同様に喫煙の急性効果を検討した報告<sup>9)</sup>では、喫煙者、非喫煙者ともに1本の喫煙後2分をピークに15分後まではグレリンの血中濃度が喫煙前値よりも有意に上昇していることが示されている。このように結果が一致しない要因は明確ではないが、喫煙本数やグレリン測定のインターバルの異なりによる可能性も考えられる。われわれの行った動物実験では4週間の喫煙曝露群では非曝露群と比較して、有意な体重増加の抑制と摂食量の低下および血中グレリン濃度の上昇を認めた。これらのことから、少なくとも喫煙がグレリンの分泌動態に影響を及ぼすことが示唆されるが、喫煙量や喫煙期間との関連などさらなる検討が必要である。また、摂食促進作用を担っているアシルグレリ

ンとそれ以外のデスアシルグレリンの動態などの評価も今後の課題と考えられる。

### 3. 喫煙とNPY

NPYは強力な摂食促進因子であり、主として視床下部の弓状核で発現が認められる。NPYの脳室内投与で過食やエネルギー消費量の減少、脂肪増加による肥満が出現し、レプチンの作用とは拮抗する。動物実験では喫煙曝露によるNPYの中枢での動態が検討されている<sup>34)</sup>。4日間の短期喫煙曝露では体重や脂肪量の減少、血漿レプチン濃度の低下が認められたにもかかわらず、NPYの視床下部における濃度に変化はみられなかった<sup>3)</sup>。しかし、4週間の長期曝露モデルでは、体重減少、摂食量の減少とともに視床下部室傍核のNPY濃度が有意に低下していた<sup>4)</sup>。興味深いことに、pair-fed群では同様に体重減少がみられるにもかかわらず、NPY濃度の低下が認められなかった(図4)。これは喫煙曝露によるNPY pathwayへの直接的な抑制効果を示唆している。Frankishら<sup>10)</sup>は短期的なニコチンの投与によって、弓状核と室傍核におけるNPY濃度の低下とNPYmRNA発現の低下を報告している。喫煙による摂食抑制のメカニズムとして、ニコチンがNPY pathwayに及ぼす影響が深く関与すると考えられる。

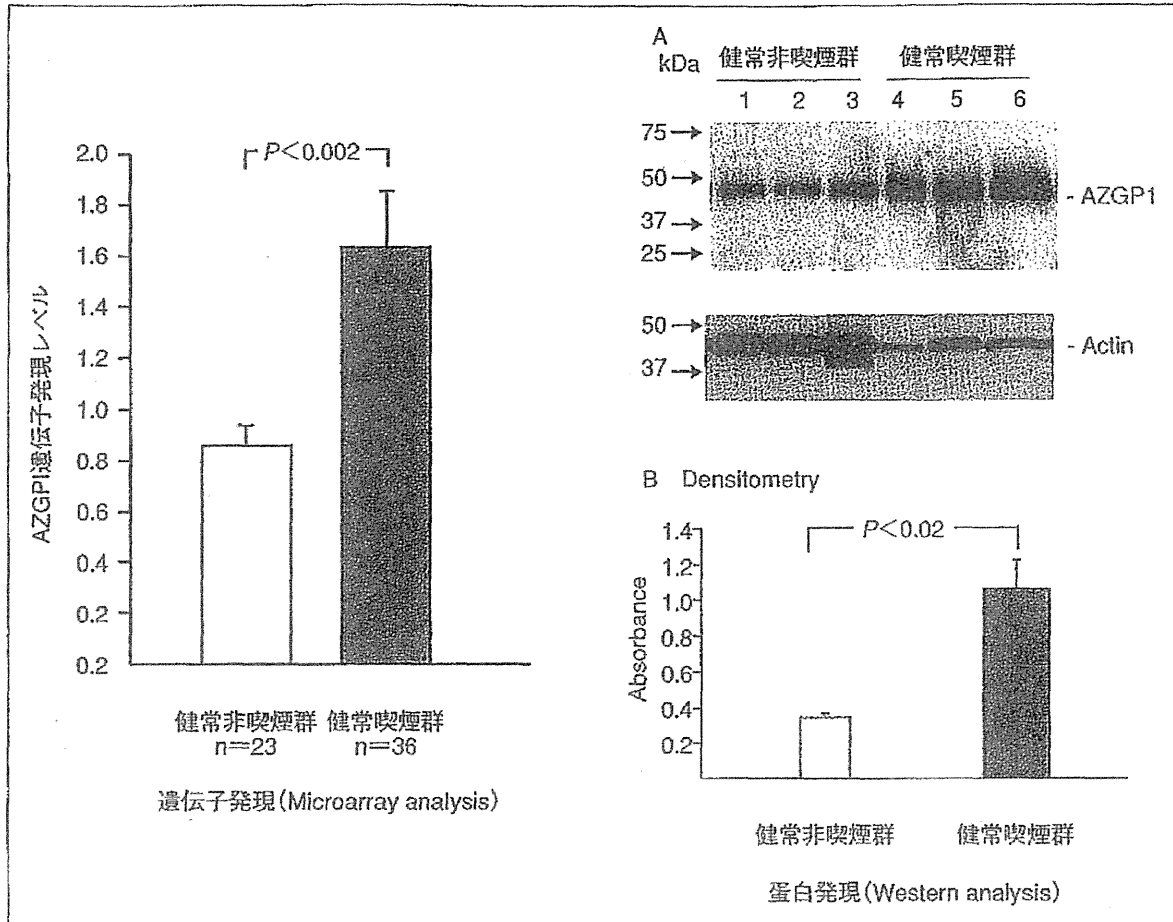


図5 喫煙者と非喫煙者における中枢気道上皮のAZGP1遺伝子および蛋白発現の比較(文献<sup>20)</sup>より引用改変)

### 喫煙と全身性炎症

喫煙によって全身の炎症や酸化ストレスが惹起されることが知られている。喫煙者ではLPS刺激による血中のtumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )産生能が非喫煙者よりも亢進することや<sup>11)</sup>、可溶性TNF- $\alpha$ 受容体であるsTNF-R2の血中濃度が高値であり、しかも喫煙本数と相関することも報告されている<sup>12)</sup>。これらのことから喫煙によるTNF- $\alpha$  systemの亢進が示唆される。TNF- $\alpha$ は悪性腫瘍、感染症などさまざまな病態における代謝亢進や体重減少に関与することが明らかにされており、COPDではTNF- $\alpha$ を介する筋細胞のアポトーシスの亢進が除脂肪量の減少につながる事が報告<sup>13)</sup>されている。したがって、喫煙による体重減少にTNF- $\alpha$  systemの亢進が関与すると考えられる。TNF- $\alpha$ やinterleukin-6 (IL-6)などの炎症性サイトカインは摂食抑制因子としての機能も持ってお

り、TNF- $\alpha$ は神経性食思不振症の病態との関連が示唆されている。また、IL-6を発現する神経核は視床下部の内側背側核、腹内側核などに存在しており、摂食抑制に働いている。

### 喫煙と代謝亢進

喫煙による体重減少の要因として代謝亢進も想定されている。女性喫煙者を対象とした検討で、30日間の禁煙により安静時エネルギー消費(basal metabolic rate ; BMR)は12~16%減少し、体重も増加することが報告<sup>14)</sup>されている。また、その後の30日間に禁煙を継続した群ではBMRには変化がなく、体重の増加もみられたが、喫煙を再開した群ではBMRが禁煙前のレベルにまで再上昇し、体重減少も認められた。このことは喫煙による体重減少が代謝亢進と密接に関連することを示している。

動物実験ではニコチンの急性効果としてACTH

の分泌とともに視床下部室傍核のCRFニューロンのc-fos発現を促進することが報告<sup>15)</sup>されており, CRF/CRF1型受容体を介した褐色脂肪組織(BAT)での交感神経活動の亢進や熱産生によるエネルギー消費の亢進が示唆される。一方, 慢性効果では, ニコチン投与により体重減少を認めたものの, エネルギー消費量に差がないとする報告<sup>16)</sup>もみられ, ニコチンの代謝状態に及ぼす影響は喫煙曝露期間に依存する可能性があると考えられる。

### 喫煙と $\alpha_2$ -zinc-glycoprotein 1

$\alpha_2$ -zinc-glycoprotein 1(AZGP1)は $\beta_3$ アドレナリン受容体を介してlipolysisを誘導することによって脂肪細胞の減少をもたらす蛋白であり<sup>17)</sup>, 癌によるcachexiaとも関連している<sup>18)</sup>。AZGP1は肝臓の分泌上皮, 乳腺, 消化管などとともに気道上皮にも発現が認められている<sup>19)</sup>。Vanniら<sup>20)</sup>は健康喫煙者と非喫煙者を対象として気管支鏡下に中枢気道の上皮細胞を採取し, 両者におけるAZGP1の遺伝子発現を比較検討している。AZGP1の遺伝子発現は, 喫煙者の気道上皮で亢進しており, 蛋白レベルでも亢進が確認された(図5)。以上から気道上皮におけるAZGP1の過剰発現が喫煙による体重減少, 特に脂肪量減少の一因として注目される。

### 文 献

- 1) Albanes D, Jones DY, Micozzi MS et al. Association between smoking and body weight in the US population : analysis of NHANES II. *Am J Public Health* 1987 ; 77 : 439.
- 2) Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, et al. The impact of cigarette and alcohol consumption on weight and obesity. An analysis of 1911 monozygotic male twin pairs. *Arch Intern Med* 1933 ; 153 : 2457.
- 3) Chen H, Vlahos R, Bozinovski S et al. Effect of short-term cigarette smoke exposure on body weight, appetite and brain neuropeptide Y in mice. *Neuropsychopharmacology* 2005 ; 30 : 713.
- 4) Chen H, Hansen MJ, Jones JE, et al. Cigarette smoke exposure reprograms the hypothalamic neuropeptide Y axis to promote weight loss. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 1248.
- 5) 中里雅光. 肥満・摂食のニューロサイエンス—摂食調節の中枢機構. *Clinical Neuroscience* 2006 ; 24 : 873.
- 6) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999 ; 402 : 656.
- 7) 中里雅光. 新しい消化管ホルモン: グレリン—グレリンの分布と摂食調節作用. *BIO Clinica* 2003 ; 18 : 498.
- 8) Kokkinos A, Tentolouris N, Kyriakaki E, et al. Differentiation in the short- and long-term effects of smoking on plasma total ghrelin concentrations between male nonsmokers and habitual smokers. *Metabolism* 2007 ; 56 : 523.
- 9) Bouros D, Tzouveleki A, Anevlavis S, et al. Smoking acutely increases plasma ghrelin concentrations. *Clin Chem* 2006 ; 52 : 777.
- 10) Frankish HM, Dryden S, Wang Q, et al. Nicotine administration reduces neuropeptide Y and neuropeptide Y mRNA concentrations in the rat hypothalamus : NPY may mediate nicotine's effects on energy balance. *Brain Res* 1995 ; 694 : 139.
- 11) Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC et al. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clin Sci* 1995 ; 88 : 485.
- 12) Fernandez-Real J, Broch M, Vendrell JM et al. Smoking, fat mass and activation of the tumor necrosis factor- $\alpha$  pathway. *Int J Obes* 2003 ; 27 : 1552.
- 13) Agustí AGN, Sauleda J, Miralles C, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 485.
- 14) Moffatt RJ, Owens SG. Cessation from cigarette smoking : changes in body weight, body composition, resting metabolism, and energy consumption. *Metabolism* 1991 ; 40 : 465.
- 15) Loughlin SE, Islas MI, Cheng MY, et al. Nicotine modulation of stress-related peptide neurons. *J Comp Neurol* 2006 ; 497 : 575.
- 16) Bellinger LL, Wellman PJ, Harris RB, et al. The effects of chronic nicotine on meal patterns, food intake, metabolism and body weight of male rats.

- Pharmacol Biochem Behav 2010 ; 95 : 92.
- 17) Russell ST, Zimmerman TP, Domin BA, et al. Induction of lipolysis in vitro and loss of body fat *in vivo* by zinc- $\alpha_2$ -glycoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2004 ; 1636 : 59.
- 18) Groundwater P, Beck SA, Barton C, et al. Alteration of serum and urinary lipolytic activity with weight loss in cachectic cancer patients. *Br J Cancer* 1990 ; 62 : 816.
- 19) Falvella FS, Spinola M, Pignatiello C, et al. AZGP1 mRNA levels in normal human lung tissue correlate with lung cancer disease status. *Oncogene* 2008 ; 27 : 1650.
- 20) Vanni H, Kazeros A, Wang R et al. Cigarette smoking induces overexpression of a fat-depleting gene AZGP1 in the human Chest 2009 : 135 ; 1197.

\* \* \*

# 睡眠時無呼吸症候群の発生機序

山内基雄\* 木村 弘\*

## Summary

閉塞型睡眠時無呼吸症候群やチェーンストークス呼吸を含む中枢型睡眠時無呼吸症候群に対する治療法は、さまざまな経鼻的持続陽圧呼吸機器が開発されてきているものの、いまだ完全であるとはいえない。経鼻的持続陽圧呼吸療法に対する代替的あるいは補助的な治療法の確立が今後の課題であるが、そのためには睡眠時無呼吸症候群の病因・病態生理を明らかにする必要がある。

**Keywords** 閉塞型睡眠時無呼吸症候群, 中枢型睡眠時無呼吸症候群, チェーンストークス呼吸, ループゲイン / obstructive sleep apnea syndrome, central sleep apnea syndrome, Cheyne-Stokes respiration, loop gain

## はじめに

睡眠障害国際分類第二版 (ICSD-2) では睡眠呼吸障害を、閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS), 中枢型睡眠時無呼吸症候群 (central sleep apnea syndrome : CSAS), 睡眠関連低換気症候群 (sleep related hypoventilation syndrome : SHVS) に分類している。チェーンストークス呼吸 (Cheyne-Stokes respiration : CSR) はこの分類では CSAS に含まれている。日常臨床現場で遭遇する睡眠呼吸障害は OSAS が圧倒的に多い。その標準的治療法は経鼻的持

続陽圧呼吸療法 (nCPAP) であり、また nCPAP は生命予後改善効果が示されている唯一の治療法である。しかし、nCPAP を拒絶したり、長期加療から脱落したりする患者が予想以上に多く存在するにもかかわらず<sup>1)</sup>、nCPAP 以外の治療法はいまだ確立されておらずといえない。nCPAP に代わる、あるいは補助的な治療法の構築には OSAS の病態生理を詳しく理解しなければならないが、現時点ではその病態生理は完全に明らかにされていないのが実情である。また近年、循環器疾患に合併する睡眠呼吸障害が注目されてきている。心不全患者の約 30~40% に CSR が合併し<sup>2)3)</sup>、CSR の合併は心不全患者の生命予後

### The Pathogenesis for Sleep Apnea Syndrome

Motoo YAMAUCHI\*, Hiroshi KIMURA\*

\* Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Kashihara

\* 奈良県立医科大学内科学第2講座 (〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840)

悪化因子の1つであることが報告されている<sup>4)5)</sup>。さらにnCPAPなどの陽圧呼吸療法でCSRが改善されれば、CSR合併心不全患者の生命予後が改善することも報告されている<sup>6)</sup>。しかしながら、nCPAPでもCSRが改善しない症例や、nCPAPをうまく受け入れることができない患者をしばしば経験する。したがってCSRのさらなる治療戦略の発展は今後の課題として残されている。

以上より、本稿では睡眠呼吸障害のなかでもOSASおよびCSRを呈するCSASの病態生理を概説する。それらの病態生理が今後の新たな治療法への礎になればと考える。

## OSASの基本病態

### 1 解剖学的上気道形態

一般的に健常人に比較してOSASでは解剖学的上気道径が小さい<sup>7)</sup>。その原因として、上気道周囲の軟部組織沈着、頭蓋顔面形態、舌容積などが考えられている。なかでも肥満による咽頭周囲への軟部組織の沈着は上気道径に影響する最も重要な因子である。非肥満者に多く見られるOSASはわが国の特徴であるが、その場合は頭蓋顔面形態が重要な因子となる。これらは、アジアと欧米諸国では肥満度が明らかに違うのにもかかわらずOSASの有病率はほぼ同じであることを説明し得る<sup>8)9)</sup>。

### 2 上気道虚脱性

無呼吸が覚醒時には観察されず、睡眠時のみ観察されることから考えても、上述の解剖学的な上気道狭小化だけでOSASの病態

が説明できないことは明らかである。すなわち吸気時に伴う上気道内の陰圧に対する代償機構あるいは上気道開大筋群筋活動そのものの調節機構がOSASの基本病態生理に大きく影響していることを示唆するものである。解剖学的に狭小化した上気道と上気道虚脱性のバランスで閉塞型無呼吸が起こることはBalance of Forces Modelとして図1のように表される<sup>10)</sup>。上気道開存に大きな役割を果たし、そしてこれまで多くの研究者により研究されてきた上気道開大筋群の1つである頤舌筋は、脳幹部覚醒睡眠調節中枢、呼吸リズム形成領域、中枢化学受容野や上気道陰圧受容器からの入力を受ける<sup>11)</sup>。したがって、睡眠することにより頤舌筋の活動性が低下し上気道は虚脱する方向に向かうが、睡眠が進むにつれて、上気道抵抗が増大し、 $\text{PaCO}_2$ が上昇するため、頤舌筋の活動性は再び回復することも報告されている<sup>12)</sup>。しかし上気道開閉には頤舌筋以外にも多くの上気道開大筋群が関与するため、睡眠中を通して無呼吸が起こるのである。

また上気道は吸気時の気道内陰圧化に対して受動的 (passive) に閉塞するのではなく、能動的 (active) に閉塞するとの報告が散見され、上気道開大筋群筋活動そのものに対する調節機構の関与を支持するものである。内視鏡やCT画像を用いて上気道形態を観察した研究では、呼気終末の段階ですでに上気道が閉塞しだしていることを証明している<sup>13)14)</sup>。

上気道虚脱性を表す指標にcritical closing pressure ( $P_{crit}$ )がある。つまり上気道が閉塞する際の気道内圧であり、 $P_{crit}$ 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。 $P_{crit}$ は個人のなかでも

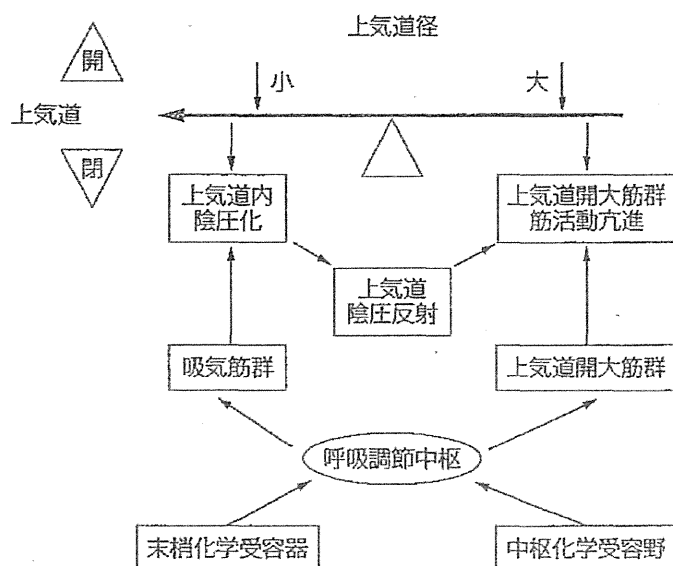


図 1 Balance of Forces Model  
 (Verbraecken JA, De Backer WA. Upper airway mechanics. Respiration 2009 ; 78 : 121-33 より改変引用)

睡眠体位や睡眠段階によって変動するが、個人間でも異なる。Pcrit は解剖学的上気道構造に影響を受けることがわかっており、肥満 OSAS では軟口蓋長と、非肥満 OSAS では舌骨と mandibular plane との距離 (H-MP) と Pcrit が相関する<sup>15)</sup>。また Pcrit は肺容量の影響を受ける。最大呼気位から最大吸気位へと肺容量が変化することで咽頭断面積が増大することを Hoffstein らは 1984 年に報告している。近年、呼気終末の肺容量を増加させることが、上気道の虚脱性<sup>16)</sup>や睡眠呼吸障害<sup>17)</sup>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るが、健常人においても覚醒相から睡眠相に移行することで、肺容量が約 200~400 cc 低下するといわれる。睡眠中の肺容量の低下が上気道虚脱性に悪影響を及ぼしているという考えであり、それは非常に興味深い。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なかで、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投与下での研究で、約 740 cc の肺容量増加により軟口蓋閉塞圧が約 1 cmH<sub>2</sub>O 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閉塞性に影響することを示唆している<sup>18)</sup>。

OSAS の有病率には性差がある。男性は女性の約 2~3 倍の有病率をもち<sup>19)</sup>、閉経後女性では閉経前女性に比較して約 2~3 倍 OSAS のリスクが高くなることが大規模疫学研究で示されている<sup>20)</sup>。また性周期によって上気道開大筋群筋活動に変化が生じ、ホルモン補充療法が上気道開大筋群筋活動を亢進させるとの報告がある<sup>21)</sup>。したがってこれまで女性ホルモンの OSAS に対する効果が注目されてきた。しかしながら閉経後女性の睡眠呼吸障害に対するエストロゲン、プロゲステ



ロン療法の検討は一定した成績を示していない。CO<sub>2</sub>蓄積を伴う患者に対してプロゲステロン製剤は無呼吸の改善効果が認められるものの、CO<sub>2</sub>蓄積を伴わない患者に対しての効果は疑問である<sup>22)23)</sup>。

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型無呼吸を含む周期性呼吸が観察されることが報告されている<sup>24)</sup>。これは OSAS にも呼吸中枢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ている<sup>25)26)</sup>。呼吸中枢の不安定性が上気道閉塞に影響を及ぼす機序として、いわゆるチェーンストークス呼吸で見られるような過換気低換気が繰り返される周期性呼吸時において、低換気相における呼吸筋群への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。

以上より OSAS では肥満や頭蓋顔面形態により解剖学的に上気道が狭小化しており、睡眠することにより上気道は虚脱傾向となる。そしてその状況下において上気道が閉塞しないような代償機構が破綻した場合は無呼吸が生じる。またそれとは別に上述のごとくさまざまな要因からなる上気道開存調節機構そのものの変調でも無呼吸が生じると考えられる。これらの知見はまだまだ集積される必要があるものの、nCPAP が奏功しない患者群、あるいは軽症から中等症の OSAS の新たな治療法の構築に対して一助となる可能性がある。

## CSR を呈する CSAS の基本病態

### 睡眠による呼吸の変化

覚醒時には、発声や体動などに伴う呼吸変動、すなわち行動調節系も呼吸調節に大きな役割を果たすが、睡眠することによりそれらが消失し、化学調節系が睡眠中の呼吸調節の中心的役割を担うようになる。すなわち、主に末梢化学受容器（頸動脈小体）や延髄腹側の中枢化学受容野からの低酸素、高炭酸ガスに対する反応性により呼吸が調節される。無呼吸の生じる PaCO<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> が無呼吸閾値を下回れば中枢型無呼吸が生じる。これらの現象は代謝双曲線（metabolic hyperbola）と高炭酸ガス換気応答（hypercapnic ventilatory response : HCVR）曲線からなる肺胞換気量（ $\dot{V}_A$ ）と PaCO<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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 2a, b 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 2a, 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 2a, b の 2→3）。睡眠中の PaCO<sub>2</sub> の無呼吸閾値は HCVR 曲線と X 軸の交点（図 2a, b の c 点）となる<sup>27)28)</sup>。

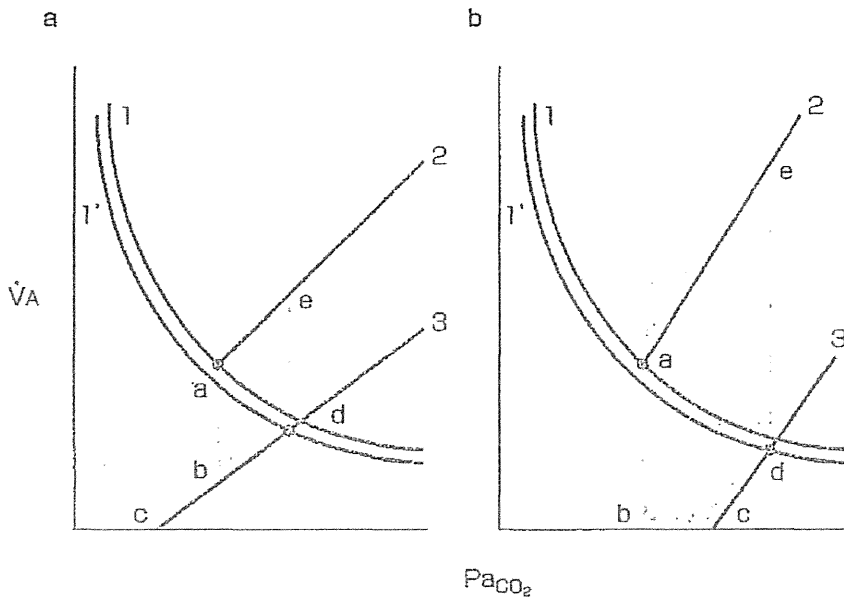


図2 入眠期における周期性呼吸 (a) と中枢型無呼吸 (b) 発生機序  
 (木村 弘, 睡眠の呼吸調節. 呼吸調節のしくみ. 東京: 文光堂, 1997: 76-93 より引用。Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. Clin Chest Med 1992; 13: 493-505 より改変)

## 1 入眠時周期性呼吸と中枢型無呼吸の病態生理

周期性呼吸を図2aで説明すると、入眠期の不安定呼吸が出現しているときに覚醒するとd点から同一の $PaCO_2$ である覚醒時のHCVR曲線:2上のe点めざして換気の増大が起こる。e点に達するとただちに覚醒時の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。

中枢型無呼吸を図2b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型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。

## 2 CSRを呈するCSAの発生要因

低 $CO_2$ 血症とHCVRの亢進はCSR発生に関わる重要な要素である。CSR合併心不全患者の覚醒時および睡眠時の $PaCO_2$ はCSR非合併心不全患者より低値である<sup>29)</sup>。心不全患者の低下した $PaCO_2$ レベルは睡眠時の無呼吸閾値の近傍(約1~3 Torr以内)であり<sup>30)</sup>、わずかな換気の変動で $PaCO_2$ は無呼吸閾値を下回る。心不全患者における肺うっ血は肺胞

近傍の irritant receptor から迷走神経求心性経路を介して過換気を起こし<sup>31)</sup>、低 CO<sub>2</sub>血症を呈するのである。次に CSR 合併心不全患者の HCVR は CSR 非合併心不全患者よりも亢進している<sup>32)</sup>。HCVR の亢進は図 2 の HCVR 曲線の傾きが急峻になることであり、PaCO<sub>2</sub>無呼吸閾値が上昇する。またわずかな PaCO<sub>2</sub>の変動に対して過剰に過換気が起こることとなり、無呼吸が生じやすくなる。また心不全患者では肺うっ血に起因した換気血流ミスマッチにより、低酸素血症を呈するが、低酸素血症に反応した過換気も心不全患者の低 CO<sub>2</sub>血症を説明する。さらに低酸素環境下では HCVR がより亢進することが知られており、無呼吸の発症に関わる。

心拍出量や 1 回拍出量と負の相関を示す循環時間も心不全患者の CSR 出現に重要な役割を果たす。つまり動脈血ガス分圧の情報が肺内から中枢および末梢受容体に到達するまでに遅延が生じると、理論上呼吸調節機構が不安定となる。Mortara らは心不全患者の CSR は循環時間の遅延が主な原因であると報告しているが<sup>33)</sup>、一方で CSR を呈する心不全患者と CSR を呈さない心不全患者では心拍出量や 1 回拍出量に差がなかったとの報告も多い。

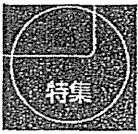
## ループゲイン理論 Loop gain theory

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, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>を一定に保つように調節されている。Younes らは呼吸制御システムの不安定性をループゲイン理論を用いて説明している<sup>25)</sup>。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なかで過剰反応、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、呼吸がなかなか安定しないことになる。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考えられる。われわれは周期性呼吸のマウスモデルにセロトニン 1A 受容体作動薬を投与することにより、HCVR を低下させることでループゲインを低下させ、周期性呼吸が改善されることを報告した<sup>34)</sup>。また Wellman らは比較的簡便な方法を用いて OSAS 患者のループゲインを測定し、ループゲインの高い患者に酸素を投与することでループゲインが低下し、そして睡眠呼吸障害が改善することを報告している<sup>35)</sup>。このように個々の患者においてループゲインを測定し、適切なループゲインに調整することで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り、今後の新たな治療法として期待される領域である。

## おわりに

OSAS において現時点における標準的な治療法は nCPAP であるが、単純に気道に陽圧をかけて上気道閉塞を防ぐというだけでは改



善しない患者, nCPAP を受け入れない患者, また nCPAP の適応とまではいかない患者に対する治療戦略を構築することは今後の大きな課題である。また心不全患者に見られる CSR も最近ではさまざまな新しい持続陽圧呼吸療法が開発されてはいるものの, その有効性はまだ不明である。このような現状において, 今回概説したような睡眠呼吸障害の病態生理が今後の新たな治療法の構築に応用されると考えると同時に, いまだ明らかにされていない睡眠呼吸障害の病因・病態生理は今後も継続してますます研究されるべき重要な領域であると考えられる。

文献

- 1) Zozula R, Rosen R. Compliance with continuous positive airway pressure therapy : assessing and improving treatment outcomes. *Curr Opin Pulm Med* 2001 ; 7 : 391-8.
- 2) Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 1101-6.
- 3) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998 ; 97 : 2154-9.
- 4) Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999 ; 99 : 1435-40.
- 5) Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 272-6.
- 6) Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure : a post hoc analysis of the Canadian

Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007 ; 115 : 3173-80.

- 7) Schwab RJ, Gupta KB, Geftter WB, et al. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 1673-89.
- 8) Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1230-5.
- 9) Ip MS, Lam B, Launder IJ, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001 ; 119 : 62-9.
- 10) Verbraecken JA, De Backer WA. Upper airway mechanics. *Respiration* 2009 ; 78 : 121-33.
- 11) Eckert DJ, Malhotra A, Jordan AS. Mechanisms of apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 2009 ; 51 : 313-23.
- 12) Worsnop C, Kay A, Pierce R, et al. Activity of respiratory pump and upper airway muscles during sleep onset. *J Appl Physiol* 1998 ; 85 : 908-20.
- 13) Schwab RJ, Geftter WB, Hoffman EA, et al. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 148 : 1385-400.
- 14) Morrell MJ, Arabi Y, Zahn B, et al. Progressive retropalatal narrowing preceding obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1974-81.
- 15) Sforza E, Bacon W, Weiss T, et al. Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 347-52.
- 16) Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, et al. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep* 2003 ; 26 : 851-6.
- 17) Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, et al. Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2006 ; 61 : 435-9.
- 18) Tagaito Y, Isono S, Remmers JE, et al. Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in

- patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2007 ; 103 : 1379-85.
- 19) Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004 ; 291 : 2013-6.
  - 20) Young T, Finn L, Austin D, et al. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 1181-5.
  - 21) Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women : influence of hormonal status. *J Appl Physiol* 1998 ; 84 : 1055-62.
  - 22) Kimura H, Tatsumi K, Kunitomo F, et al. Progesterone therapy for sleep apnea syndrome evaluated by occlusion pressure responses to exogenous loading. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139 : 1198-206.
  - 23) Kimura H, Tatsumi K, Kunitomo F, et al. Obese patients with sleep apnea syndrome treated by progesterone. *Tohoku J Exp Med* 1988 ; 156 : 151-7.
  - 24) Onal E, Lopata M. Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. *Am Rev Respir Dis* 1982 ; 126 : 676-80.
  - 25) Younes M, Ostrowski M, Thompson W, et al. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 1181-90.
  - 26) Hudgel DW, Gordon EA, Thanakitcharu S, et al. Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1142-9.
  - 27) Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992 ; 13 : 493-505.
  - 28) 木村 弘. 睡眠の呼吸調節. 呼吸調節のしくみ. 東京 : 文光堂 ; 1997 : 76-93.
  - 29) Naughton M, Benard D, Tam A, et al. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 148 : 330-8.
  - 30) Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, et al. Apnea-hypopnea threshold for CO<sub>2</sub> in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1245-50.
  - 31) Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, et al. Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 1549-55.
  - 32) Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 949-54.
  - 33) Mortara A, Sleight P, Pinna GD, et al. Association between hemodynamic impairment and Cheyne-Stokes respiration and periodic breathing in chronic stable congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999 ; 84 : 900-4.
  - 34) Yamauchi M, Dostal J, Kimura H, et al. Effects of buspirone on posthypoxic ventilatory behavior in the C57BL/6J and A/J mouse strains. *J Appl Physiol* 2008 ; 105 : 518-26.
  - 35) Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, et al. Effect of oxygen in obstructive sleep apnea : role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol* 2008 ; 162 : 144-51.

1933

# THE LUNG

perspectives

Vol.18

No.3

特集:睡眠時無呼吸症候群  
—研究と臨床の新時代—

2010.7



大塚カルシウム社

## 序 文

2010年 FIFA ワールドカップ南アフリカ大会が開幕し、連日熱戦を繰り広げている。6月14日には日本の初戦、対カメルーン戦が行われ、深夜までTVに釘付けになった読者の方も少なくないであろう。連日のワールドカップ観戦で寝不足に苛まされている人もいるにちがいない。

人は人生の4分の1から3分の1を睡眠で過ごす。睡眠は、心身の休息、記憶の再構成、子どもの成長、創傷治癒、免疫力の向上、ストレスの除去などに必要とされている。現代人は、社会生活習慣の変化によって睡眠時間が減少している。ワールドカップ観戦も原因の一つであろうか。不眠のために酒や薬を飲む人も増加している。厚生労働省の平成19年国民健康・栄養調査では、国民の約20%が「睡眠によって休養が充分にとれていない」と不満に感じている。眠りが何らかの原因で妨げられると、昼間に強い眠気が起こり、記憶力や集中力が散漫になり日中の作業に支障を来す。

ヒトの場合、睡眠時間は個人差が大きい。哺乳動物の睡眠時間は身体の大きさに負の相関をする。小型の齧歯類では15時間以上、ネコでは12時間、イヌでは10時間、ゾウでは3～4時間である。基礎代謝量は体重の4分の3乗に比例することが知られており、代謝率の高い動物ほど休息を必要とするようである。ヒトでもアスリートは睡眠時間が長い傾向にある。

一方、イルカやアシカ類のような水棲哺乳動物は、肺呼吸のため睡眠中も水面で呼吸しなければならない。イルカは遊泳中も眠るが、大脳の左右半球が交互に睡眠と覚醒を繰り返す半球睡眠をする。右脳が睡眠しているときは左目を閉じ、左脳が睡眠状態になると右目を閉じる。左右どちらかの脳を覚醒させた状態で眠りながら泳ぎ続ける器

用な動物である。全てを忘れてゆっくり眠れないのは気の毒のような気もするが……。

ライフスタイルのために睡眠時間が減少するのはいたしかたないが、病気が原因で睡眠が妨げられるのは医療で救済しなければならない。睡眠障害で多いのが、ナルコレプシーと本誌の特集テーマである閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)である。ナルコレプシーは、睡眠時にレム睡眠になりやすく、日中に突然耐え難い眠気発作を来す病気である。脳内での睡眠覚醒調節物質によるシグナル伝達の変調が原因と考えられている。イヌとマウスの動物モデルで、オレキシンシグナルの欠損がナルコレプシー様症状を呈することが知られている。

OSASの原因は気道にあるが、睡眠障害の他に間歇的低酸素血症、呼吸性アシドーシス(二酸化炭素蓄積)、交感神経系の興奮が重なり、心臓血管疾患や耐糖能異常、脂質異常症の原因ともなる。これらの合併症は、OSASの原因ともなる肥満と密接な関係にあるため、肥満の帰結なのか、OSASに特異的な結果なのかが常に問題となる。このときに用いられる判断基準が、持続陽圧呼吸(CPAP)療法に対する反応性である。CPAP療法によってこれらの合併症が改善されることから、OSASは独立したリスクファクターとみなされる。間歇的低酸素ガス吸入マウスモデルでも脳や心臓血管系への影響が観察され、OSASによる間歇的低酸素血症の有害性が実験的にも支持されている。

OSASにはCPAP療法という強い味方がいるが、CPAPはあくまで対症療法であり、CPAPで全ての病態が改善されるものではない。病気の素となっている肥満や生活習慣の乱れを同時に直す必要があることはいうまでもない。

高知大学医学部生化学講座教授 本家 孝一

# 睡眠時無呼吸症候群

## —歴史的展開と研究の最先端—

*Sleep apnea syndrome ; Lessons from previous studies and the state of art*

奈良県立医科大学内科学第二講座助教 山内 基雄 *Motoo Yamauchi*

奈良県立医科大学内科学第二講座教授 木村 弘 *Hiroshi Kimura*

### Key words

閉塞性睡眠時無呼吸症候群, 病因病態生理, nCPAP, 心臓血管疾患, 耐糖能異常

### Summary

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)が初めて提唱されたのはたかだか35年ほど前のことである。現在ではOSASはcommon diseaseであり、高血圧をはじめとした心臓血管疾患の危険因子として広く認識されるようになった。研究報告も年々増加の傾向を辿り、1991～2006年における年間論文報告数は、1990年以前と比

較して約5倍に増加しており、現在も多方面からOSASの研究は盛んに進められている。本稿では、OSASの研究を病因病態生理とOSASの続発症に関連した研究に大まかに分け、それぞれについてこれまでの研究とこれからの研究の方向性について概説したい。

### はじめに

1950年代に睡眠中の低換気および日中の傾眠傾向を呈する肥満患者としてPickwickian Syndromeが報告されているが、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome; OSAS)という症候群を初めて提唱したのはGuilleminaultであり、それは1976年のことである<sup>1)</sup>。1993年にYoungらが、一般人口(アメリカウイスコンシン州公務員)を対象とした大規模疫学

研究(Wisconsin Sleep Cohort Study)でOSASの有病率は約2～4%であると報告し、OSASはcommon diseaseとして認識されていくこととなる<sup>2)</sup>。その後Wisconsin Sleep Cohort Studyに加えて、アメリカで行われたもう1つの大規模疫学研究、Sleep Heart Health StudyでもOSASと心臓血管疾患や耐糖能異常との密接な関連が示されてきた。OSASが提唱されたのはたかだか35年ほど前のことであるが、その後精力的に多方面から研究が重ねら

れ、アメリカ国立医学図書館(NLM)のオンラインデータベースであるPubMedで“sleep apnea”を検索すると2万件を超える文献が検出されるようになった。本稿では、OSASに関する研究を、大まかに病因病態生理、そして心臓血管疾患を中心としたOSASの続発症発症のメカニズムに分類して、それぞれの研究の歴史的展開および今後の研究課題について概説する。



## I OSASの病因病態生理に関する研究

上気道の閉塞は、肥満や頭蓋顔面形態による解剖学的な上気道狭小化だけでは説明できない。なぜ狭小化した上気道は覚醒中には閉塞せず睡眠中にだけ閉塞するのかというOSASの病因病態生理の根幹を明らかにすることができれば、OSASを根本的に治療することができるかもしれない。したがって、この研究分野にかつて多くの研究者が着目したのは至極当然のことである。長い年月をかけて着実にこのテーマに関して研究が進められてきたが、Sullivanらによって紹介された経鼻的持続陽圧呼吸療法(nCPAP)<sup>3)</sup>の普及によって多くのOSASは治療可能となった。さらに1990年代に入ると心臓血管疾患とOSASとの関連が注目され、nCPAPの心臓血管疾患発症抑制効果などに研究者が注目するようになった。現在もnCPAPが唯一の生命予後改善効果を含む有効性が示されている標準的治療法である。しかしながら、nCPAPを拒絶したり、長期加療から脱落したりする患者が多く存在するにもかかわらず<sup>4)</sup>、nCPAPに替わる治療法や補完的な治療法は確立されていない。そのような現状から考えても、OSASの病因病態生理の根幹である「なぜ上気道は閉塞するのか」という問いを解明することは新たな治療戦略の構築に欠かせないことであり、これからの重要な課題である。

覚醒相から睡眠相への移行に伴い、モノアミンニューロンの活動性が変化することは古くから知られている。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無呼吸を引き起こす可能性が考えられ、研究が進められてきた。なか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る。吸気時に伴う上気道内の陰圧に対する上気道開大筋群筋活動の代償機構が破綻した場合に閉塞型無呼吸が発現し、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<sup>5)</sup>。また近年、上気道は吸気時の気道内陰圧化に対して受動的(passive)に閉塞するのではなく、能動的(active)に閉塞するとの報告が散見されるようになり、上気道開大筋群筋活動そのものに対する調節機構の関与も示唆されている。すなわち内視鏡やCT画像を用いて上気道形態を観察した研究では、呼吸終末の段階で既に上気道が閉塞しだしていることを証明している<sup>6)</sup>。

今後、病因病態生理に関する研究は、「なぜ無呼吸は起こるのか」から、「なぜ無呼吸は繰り返されるのか」へさらに発展していくと思われる。すなわち、繰り返す無呼吸がOSASの病因病態生理の本質であるため、無呼吸が繰り返されなければいわけである。そのような観点からは、上気道開大筋群筋活動や中枢呼吸調節機構の順応性(adaptation)、すなわち次の無呼吸を阻止すべく間歇的低酸素曝露が上気道開大筋群活動性や呼吸中枢換気ドライブを亢進した状態に保つ生体機能(long term facilitation)は興味深い。このような呼吸可塑性(respiratory plasticity)については、今後さらに研究が進められるであろう。またOSASにループゲイン理論(loop gain theory)を導入した研究も散見されるようになっ

た。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、それに対して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。呼吸は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<sub>2</sub>)、動脈血二酸化炭素分圧(PaCO<sub>2</sub>)を一定に保つように調節されているが、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なかで過剰反応、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、呼吸が安定しない。WellmanらはOSAS患者のループゲインを測定し、ループゲインの高い患者に酸素を投与したところ、ループゲインは適正化され、睡眠呼吸障害が改善したと報告している<sup>7)</sup>。個々の患者においてループゲインを測定し、適切なループゲインに調整することで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り、今後の新たな治療法として期待される領域である。

## II OSASと心臓血管疾患、耐糖能異常発症メカニズムとしての分子生物学的機序

この分野は、Sleep Heart Health Studyなどの疫学研究によって肥満などの他の交絡因子を調整した後も心臓血管疾患や耐糖能異常とOSASが有意な関連をもつことが示されてから精力的に研究されてきた。そのなかで、OSASによる生理的変化の1つである間歇的低酸素曝露に起因した酸化スト

レスの関与が、2000年に入り注目を浴びた<sup>910</sup>。その後、酸化ストレスによる転写因子の活性化や炎症カスケードの活性化による動脈硬化の発症進展は多くの研究者により報告がなされ、現在では間歇的低酸素曝露が血管内皮細胞における単球、マクロファージを中心とした炎症性機序により動脈硬化発症進展に寄与することはほぼ明らかにされている<sup>11</sup>。nCPAPによる間歇的低酸素曝露の解除が炎症カスケードをブロックさせることも多くの研究者により報告されているが、今後nCPAPから脱落したOSAS患者に対し、心臓血管疾患発症抑制効果を示すnCPAPに替わる治療法の開発が必要であると考える。そのなかで、OSASを対象とした心臓血管疾患発症抑制効果を示す薬物療法のトライアルは今後盛んになされるべきである。

一方、OSASと耐糖能異常との関連は、心臓血管疾患との関連と比較して決して強いものではないが、OSASは耐糖能異常発症に寄与する。そしてその発症機序として、間歇的低酸素曝露あるいはそれに起因した酸化ストレスと膵臓β細胞の増殖や細胞死の関連が動物を用いた*in vivo* studyで近年報告されるようになってきている<sup>1213</sup>。今後この領域の分子レベルでの研究は、急速に進んでいくことと思われる。

### おわりに

向かうべき研究の方向性として、OSASの病因病態生理は今後も継続されるべきである。病因病態生理の完全な解明なくしてOSASの完全なコン

トロールは不可能だからである。また、OSASが心臓血管疾患や耐糖能異常を引き起こすことがほぼ明らかにされているなかで、治療介入をしていくうえではさらなる詳細なメカニズムの解明が必要である。それにとどまらず、OSASの続発症発症予防として、nCPAPを用いた間歇的低酸素曝露の解除以外の治療法の構築も注目されていくと思われる。

### 文 献

- 1) Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC: The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27: 465-84.
- 2) Young T, Palta M, Dempsey J, et al: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
- 3) Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al: Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-5.
- 4) Zozula R, Rosen R: Compliance with continuous positive airway pressure therapy; assessing and improving treatment outcomes. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 391-8.
- 5) Veasey SC: Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea; therapeutic potential. *Am J Respir Med* 2003; 2: 21-9.
- 6) Schwab RJ, Gefter WB, Hoffman EA, et al: Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1385-400.
- 7) Morrell MJ, Arabi Y, Zahn B, et al: Progressive retropalatal narrowing preceding obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1974-81.
- 8) Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, et al: Effect of oxygen in obstructive sleep apnea; role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 162: 144-51.
- 9) 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: 934-9.
- 10) 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: 566-70.
- 11) Yamauchi M, Kimura H: Oxidative stress in obstructive sleep apnea; putative pathways to the cardiovascular complications. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 755-68.
- 12) 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* 2008; 586: 899-911.
- 13) Xu J, Long YS, Gozal D, et al: Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia; role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2009; 46: 783-90.

山内 基雄

平成7年 奈良県立医科大学卒業

現在、奈良県立医科大学内科学第二講座助教

専門分野：呼吸器学、睡眠呼吸障害

E-mail: motoo@naramed-u.ac.jp

# 栄養管理

## 慢性呼吸不全患者・人工呼吸管理中の患者に対して

藤田 幸男・吉川 雅則・木村 弘

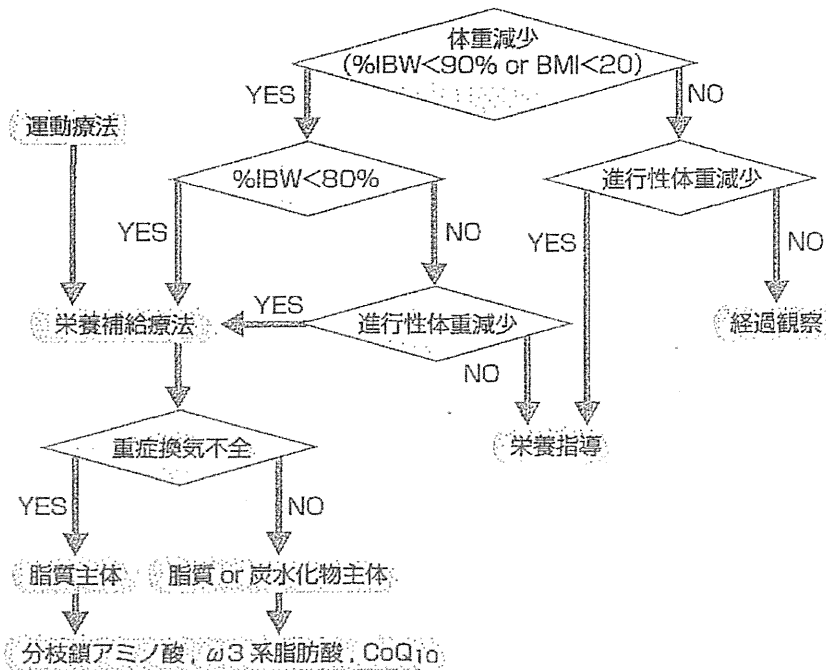
### ポイント

- ★慢性呼吸不全、特に COPD では高率に栄養障害を合併し、病態や予後に影響を及ぼすことから、適切な栄養管理は重要である。
- ★COPD の栄養障害は代謝亢進、全身性炎症、内分泌ホルモンの変化などの複合的要因により引き起こされる。
- ★呼吸器疾患では消化管機能は比較的保たれていることが多く、可能な限り経口摂取と経腸栄養を選択すべきである。
- ★COPD 患者では 1 日エネルギー摂取量の目標を実測 REE の 1.5 倍または予測 REE の 1.7 倍とする。
- ★換気能、抗炎症作用、アミノ酸組成などを選択基準とし、病態に応じた経腸栄養剤を選択する。

### 栄養障害の病態と栄養管理

わが国では慢性呼吸不全を呈する主要な基礎疾患として慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)、肺結核後遺症、間質性肺炎が挙げられる。%標準体重(% ideal body weight: % IBW)が 90%未満の体重減少患者の比率は、COPD では 68%と肺結核後遺症の 60%、間質性肺炎の 35%と

比較してより高率に栄養障害が認められる。さらに COPD では、栄養障害は肺機能・運動能などの病態や予後とも密接に関連している。COPD 患者は、①安定期においても代謝亢進状態にあり、②肺の炎症のみならず全身性炎症が存在し、③炎症性サイトカインや内分泌ホルモンでは異化因子である tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  やインターロイキン-6、ノルエピネフリンが同化因子である成長ホルモン、インスリン様成長因子-1 などに対して優位となっている、などの複合的なメカニズムによって栄養障害が引き起こされる<sup>1)</sup>。% IBW < 90%あるいは body mass index (BMI) < 20 kg/m<sup>2</sup> の場合、一般的に栄養障害の存在が示唆されるが、重症例や栄養障害が高度な例では栄養治療の効果が得られにくくなるため、早期の介入が望ましい。% IBW が 90%未満の体重減少患者で、食事摂取量を増やすことが困難な場合や進行性の体重減少が認められれば経腸栄養剤による経口栄養補給療法を導入する。特に、中等度以上の体重減少患者(% IBW < 80%)では除脂肪量(lean body mass: LBM)の減少が示唆されるため、栄養補給療法を積極的に導入する。また、運動療法を単独で実施した場合には体重減少が進行することや、体重減少患者では運動療法の有効性が低下することから、栄養治療も同時に行う必要がある(図 1)<sup>2)</sup>。



【図 1】 栄養治療の適応に関するアルゴリズム(文献 1 より引用)

糖質の 1.0 よりも低く、酸化に伴う炭酸ガス産生が少ないため、換気系への負担は軽減される。

## 経腸栄養療法

呼吸器疾患では消化管機能は比較的保たれていることが多く、可能な限り経口摂取と経腸栄養を選択すべきである。人工呼吸管理下でも病態が安定しており、消化管合併症がなければ経腸栄養を実施するが、経鼻チューブに由来する呼吸器感染症の合併、胃食道逆流による誤嚥性肺炎、腹満、下痢などに留意しなければならない。COPD 患者では安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure : REE) が健常者の 1.2~1.4 倍に亢進しており、そのうえで身体活動レベルに見合った摂取エネルギーが必要になる。一般的には 1 日エネルギー摂取量の目標を実測 REE の 1.5 倍または Harris-Benedict の式から求めた予測 REE の 1.7 倍とする<sup>2)</sup>。炭水化物はエネルギー源として最も利用されやすいが、炭酸ガス産生量の増加が換気系の負荷となるため、摂取総カロリーの 50% 以内にすべきとの意見もある。また、脂質の呼吸商は 0.7 と

## 栄養指導のポイント

COPD では食後に腹部膨満感や呼吸困難感の増悪を訴えることが多く、食事は可能な範囲で 4~6 回の分食として、1 回あたりの食事を少なくする。腹満に対して消化管機能調整薬が有効なこともある。消化管でガスを発生しやすい食物や炭酸系飲料水の摂取はできるだけ避ける。適量の水分摂取は、痰の喀出困難や便秘防止に有効である。肺性心の合併による浮腫があれば、塩分は 7~8 g/日に制限し、水分摂取も尿量をみてコントロールする。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運動筋の収縮に重要であり十分に摂取する。呼吸筋の収縮力を維持するためにリンが重要であり、微量元素やビタミン類の補給にはサプリメントの利用も考慮する。