



## Differences in Breathing Patterning During Wakefulness in Patients With Mixed Apnea-Dominant vs Obstructive-Dominant Sleep Apnea

Motoo Yamauchi, MD, PhD; Shinji Tamaki, MD, PhD; Masanori Yoshikawa, MD, PhD; Yoshinobu Ohnishi, MD, PhD; Hiroshi Nakano, MD, PhD; Frank J. Jacono, MD; Kenneth A. Loparo, PhD; Kingman P. Strohl, MD; and Hiroshi Kimura, MD, PhD, FCCP

**Background:** Mixed apneas share both central and obstructive components and are often treated as if they are obstructive events. The hypothesis is that patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) who exhibit a majority of mixed apneas will differ in ventilatory control from those with predominantly obstructive apneas during wakefulness; moreover, this difference could affect nasal continuous positive airway pressure (CPAP) adherence.

**Methods:** In a retrospectively derived case-control study, 5 min of respiratory inductance plethysmography signals during wakefulness prior to sleep onset were extracted from a diagnostic polysomnogram in these groups: (1) mixed apnea-dominant OSAS (mix-OSAS) ( $n = 36$ ), (2) obstructive apnea-dominant OSAS (pure-OSAS) ( $n = 20$ ), (3) central apnea-dominant sleep apnea syndrome (pure-CSAS) ( $n = 6$ ), and (4) control subjects ( $n = 10$ ). Breathing patterning was compared between the groups using the coefficient of variation (CV) for breath-to-breath inspiration time ( $T_i$ ), expiration time ( $T_e$ ),  $T_i + T_e$  ( $T_{tot}$ ), and tidal volume, and an information theory-based metric of signal pattern variability (sample entropy). Subsequent CPAP adherence over 12 months was determined in OSAS groups.

**Results:** Breath-to-breath CV parameters and sample entropy in the mix-OSAS group were significantly greater as compared with the pure-OSAS and control groups. In a subanalysis, CV and sample entropy were similar in the mix-OSAS and the pure-CSAS groups. CPAP adherence was significantly poorer in mix-OSAS compared with pure-OSAS.

**Conclusions:** During wakefulness, both breathing patterning and sample entropy in mix-OSAS are similar to pure-CSAS and more variable than in pure-OSAS. In addition, CPAP adherence was decreased in patients with mix-OSAS, which may be related to basic differences in respiratory control.

CHEST 2011; 140(1):54-61

**Abbreviations:** AHI = apnea-hypopnea index; CompSAS = complex sleep apnea syndrome; CPAP = continuous positive airway pressure; CV = coefficient of variation; EMC = electromyogram; ESS = Epworth sleepiness scale; mix-OSAS = mixed apnea-dominant obstructive sleep apnea syndrome; OSA = obstructive sleep apnea; OSAS = obstructive sleep apnea syndrome; pure-CSAS = central apnea-dominant sleep apnea syndrome; pure-OSAS = obstructive apnea-dominant obstructive sleep apnea syndrome; RIP = respiratory inductance plethysmography;  $T_e$  = expiration time;  $T_i$  = inspiration time;  $T_{tot}$  = inspiration time + expiration time

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a major public health problem with a prevalence estimated at approximately 4% of adults in both Western and Asian countries.<sup>1,2</sup> Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for OSAS has been the most effective and widely used treatment.<sup>3-5</sup> However, approximately 25% to 50% of patients with OSA will either refuse to try or will not

tolerate CPAP therapy.<sup>6</sup> Furthermore, some patients do not respond to CPAP treatment, either without symptom improvements or without reductions in overall respiratory events. Finally, central apneas can emerge with initiation of CPAP therapy, a condition that has been called "complex sleep apnea."<sup>7</sup> Taken together, these facts indicate significant variability of the OSAS phenotype.

Mixed apneas are characterized by a relative lack of respiratory effort during the initial event period followed by efforts against an occluded upper airway. According to the American Academy of Sleep Medicine Task Force in 1999, mixed apneas are pathophysiologically considered to be a part of obstructive apneas.<sup>8</sup> Thus, patients whose apneas are mostly mixed receive the clinical diagnosis of OSAS, even though respiratory events in these patients may be primarily central as opposed to obstructive. This may contribute to the fact that some patients with OSAS do not show benefit from CPAP therapy.

In this study, we hypothesized that even before sleep onset there would be a fundamental difference in the breathing pattern between patients with mixed apnea-dominant OSAS (mix-OSAS) and those with obstructive apnea-dominant OSAS (pure-OSAS); moreover, this difference may affect CPAP acceptance and compliance. To examine these hypotheses, the breathing pattern during wakefulness was analyzed using conventional (linear) analysis of tidal volume and frequency, as well as nonlinear analysis of the respiratory signal, an approach that does not depend on breath identification. In addition, subsequent CPAP compliance was compared between OSAS groups.

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects

Subjects were selected from 987 patients referred to a sleep laboratory with suspected sleep-disordered breathing who underwent diagnostic polysomnography between 2003 and 2008. The research database held values for the total number of apneas

Manuscript received April 26, 2010; revision accepted February 14, 2011.

**Affiliations:** From the Second Department of Internal Medicine, Department of Respiratory Medicine, (Drs Yamauchi, Tamaki, Yoshikawa, and Kimura), Nara Medical University, Kashihara; the Department of Internal Medicine (Dr Ohnishi), Tenri City Hospital, Tenri; and the Department of Pulmonology (Dr Nakano), Fukuoka National Hospital, Fukuoka, Japan; the Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine (Drs Jacono and Strohl), Case Western Reserve University and Louis Stokes Cleveland VA Medical Center; and the Department of Electrical Engineering and Computer Science (Dr Loparo), Case Western Reserve University, Cleveland, OH.

**Funding/Support:** This study was supported in part by Grant-in-Aid for Young Scientists (B) [21790781] from The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute [Grant R33HL087340-01]; and the Veterans Affairs Research Service.

**Correspondence to:** Motoo Yamauchi MD, PhD, Second Department of Internal Medicine, Department of Respiratory Medicine, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara, 634-8522, Japan; e-mail: motoo@naramed-u.ac.jp

© 2011 American College of Chest Physicians. Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians (<http://www.chestpubs.org/site/misc/reprints.xhtml>).

DOI: 10.1378/chest.10-1082

## THE BOTTOM LINE

### How does this work advance the field?

Patients with mostly mixed apneas are diagnosed with and treated for obstructive sleep apnea syndrome. More irregular breathing during wakefulness and poor adherence to continuous positive airway pressure in patients with primarily mixed apneas identifies clinically important variability in the obstructive sleep apnea syndrome phenotype.

### What are the clinical implications?

Patients with mixed apneas may have fundamental differences in respiratory control, which manifest as increased breathing pattern variability during wakefulness. An assessment of resting breathing pattern variability during wakefulness may be able to identify these patients who are less likely to adhere to subsequent continuous positive airway pressure therapy.

according to the each type (obstructive, central, and mixed) for each patient and measures of sleep latency, length, and state. Forty-four patients with mix-OSAS (4.4% of the sample) were identified and compared with patients with pure-OSAS ( $n = 20$ ) and control subjects ( $n = 10$ ) randomly extracted from the same database. A group with central apnea-dominant sleep apnea syndrome (pure-CSAS) ( $n = 7$ ) was also identified. Data were collected on the Epworth sleepiness scale (ESS), medical history, and current medications.

### Inclusion Criteria

Mix-OSAS was defined as an apnea-hypopnea index (AHI)  $> 20$ , in which the number of mixed apneas during the diagnostic study was  $> 30\%$  of the total number of apneic events. Pure-OSAS was defined by an AHI  $> 20$  in a patient in whom all of the apneas were obstructive apneas. The definition of pure-CSAS was a central apnea index  $> 5$ , where the total number of central apneas was greater than the number of obstructive apneas, or the presence of Cheyne-Stokes respiration. Patients with AHI  $< 5$  were defined as control subjects.

### Analysis of the Respiratory Signal

Approximately 5 min of stable respiratory signal data before sleep onset were extracted from the diagnostic polysomnography. Respiratory signals were generated by the sum of chest and abdominal signals using respiratory inductance plethysmography (RIP). The stable respiratory signal was identified using the respiratory signal itself as well as electromyogram (EMG) (chin and limb) to detect any body movements. When the amplitude of the EMG signal was high, that part of the signal was considered to be during movement and inappropriate for analysis. In the analytic phase of the study, investigators were blinded to the group assignment, and each 5-min record of respiratory signal during EEG staging of wakefulness was analyzed for breath-to-breath inspiration time ( $T_I$ ), expiration time ( $T_E$ ),  $T_I + T_E$  ( $T_{tot}$ ), and tidal volume. To assess breathing irregularity, the coefficient of variation (CV) ( $[SD/mean] \times 100$ ) for each parameter was calculated.

Sample entropy is calculated from the same data sample (RIP-sum signals) but is not dependent on information of tidal volume or frequency per se. Rather, it is a statistical measure of the predictability or regularity of the data set and is defined as the logarithm of the difference between the probability that a vector  $X$  is within a chosen distance  $r$  in  $m$ -dimensional space and the probability that the vector  $X$  is within the same chosen distance  $r$  in

$m + 1$ -dimensional space.<sup>9</sup> The probability densities are normally estimated using the method suggested by Grassberger and Procaccia.<sup>10</sup> In the present study, sample entropy of the raw respiratory signal (sampled at 10 Hz) was calculated using standard parameters ( $m = 2$  and  $r = 0.2 \times SD$ ).<sup>9</sup> This information theory-based metric reflects linear and nonlinear determinants of temporal pattern variability with high values denoting less self-similarity and greater complexity. Comparisons of sample entropy of the original time series were made with the sample entropy of surrogate data sets ( $n = 19$ ) to provide a statistical comparison between the surrogate data sets as well as to provide a means for comparing results of analyzing surrogate data and surrogate and original data through computational algorithms. Surrogate data were computed using the iterated amplitude-adjusted Fourier transform by moving the data into the frequency domain for adjustment and then back into the time domain while ensuring that both the frequency distribution (power spectrum/autocorrelation function) and the amplitude distribution are maintained.<sup>11,12</sup> Sample entropy was computed over multiple time delays from unity up to one cycle length.<sup>13</sup> Values were averaged across time lags excluding those with high linear correlations as defined by the first minimum of the mutual information function. Average sample entropy (excluding small lags) was reported for the surrogate and original data for each group.

### Sleep Study

Data acquisition started from 9:00 PM and continued until 6:00 AM on the following morning. Polysomnography was performed using a polygraph system (EEG7414; Nihon Kohden; Tokyo, Japan). EEG (C3-A2, C4-A1), bilateral electrooculogram, submental EMG, ECG, and bilateral anterior tibial EMG were recorded. Airflow was monitored using an oronasal thermal sensor and/or nasal air pressure transducer. Thoracic and abdominal respiratory movements were monitored using RIP (Respirace; Ambulatory Monitoring Inc; Ardsley, New York). Oxyhemoglobin saturation and pulse rate were monitored using pulse oximetry with a finger probe (OLV-3100; Nihon Kohden). All the signals were digitized and stored on a personal computer. Apneas were defined as an episode of complete airflow cessation measured from the thermal sensor lasting  $> 10$  s. Hypopneas were defined by  $\geq 30\%$  reduction in amplitude of the RIP-sum signal lasting  $> 10$  s with  $\geq 3\%$  oxygen desaturation. AHI was calculated as the average number of apnea-hypopnea events per hour over the total sleep period.

### Continuous Positive Airway Pressure

Patients who had an AHI  $> 20$  and any symptoms related to OSAS were initiated on nasal CPAP (REMstar Auto; Respiration; Pittsburgh, Pennsylvania, or GoodKnight 420E; Tyco Mallinckrodt; Plaisir, France) with auto-titrating mode. All patients treated with CPAP visited our sleep laboratory every month, and CPAP compliance was monitored every month using data extracted from the memory of the CPAP equipment for at least 12 months. At the monthly visit to the laboratory, CPAP settings, including pressure range or CPAP mode (auto or fix mode), were modified by an expert physician if it was necessary. Eventually, most of the patients used CPAP with auto-titrating mode during the follow-up period. Good CPAP compliance was defined by use in  $> 75\%$  of days with  $> 4$  h usage each night; otherwise, it was considered to be poor compliance. CPAP acceptance was defined by whether a patient refuses CPAP within 1 month after CPAP administration.

### Statistical Analysis

The differences in age, sleep-disordered parameters, and CV values between three groups (mix-OSAS, pure-OSAS, and control subjects) were detected by one-way analysis of variance. When

the analysis of variance was significant, probing of differences within the model was done by  $t$  tests of estimated marginal means (simple main effects) with adjustments for multiple comparisons made via the Bonferroni correction. The difference in categorical variables between the three groups and the difference in CPAP acceptance and compliance were detected by  $\chi^2$  test for independence. For the subanalysis, comparison between pure-CSAS and mix-OSAS was done by  $t$  test. Differences with  $P < .05$  were considered significant. All results were expressed as means  $\pm$  SD. Statistical analysis was done with SPSS, version 10.0 for Windows software (SPSS Inc; Chicago, Illinois).

## RESULTS

### Subject Characteristics

Among 44 patients with mix-OSAS, eight were excluded from the analysis because sufficient respiratory signal data could not be extracted because of noise; thus, 36 patients with mix-OSAS were enrolled in the study. Table 1 shows subject characteristics for each group. Significant differences in ESS were not observed. There were significant differences in age, AHI, and BMI between the three groups; however, a post hoc test did not indicate significant differences between mix-OSAS and pure-OSAS groups. In addition, four subjects suffered from arrhythmias, including chronic atrial fibrillation ( $n = 3$ ) and atrioventricular block ( $n = 1$ ), in the mix-OSAS group. Another two patients in the mix-OSAS group had a past history of cerebral infarction. In contrast, no patients had a history of arrhythmias or cerebral infarction in the pure-OSAS and control groups. The use of medications for hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus were similar between groups. No patients were using opioid or hypnotic medications.

Table 1—Subject Characteristics

Characteristic	Mix-OSAS (n = 36)	Pure-OSAS (n = 20)	Control Subjects (n = 10)	P Value
Age, y	56.8 $\pm$ 13.9	49.9 $\pm$ 11.9	42.5 $\pm$ 9.6 <sup>a</sup>	< .01
AHI, per h	65.8 $\pm$ 17.8	59.1 $\pm$ 15.8	3.2 $\pm$ 1.3 <sup>a</sup>	< .001
ESS	11.2 $\pm$ 4.8	11.7 $\pm$ 7.0	8.0 $\pm$ 3.8	NS
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.2 $\pm$ 3.8	27.7 $\pm$ 4.0	24.4 $\pm$ 3.7 <sup>b</sup>	< .05
Arrhythmia	4/36 (11.1)	0/20 (0)	0/10 (0)	NS
Hypertension	15/36 (41.7)	7/20 (35)	2/10 (20)	NS
Hyperlipidemia	8/36 (22.2)	3/20 (15)	1/10 (10)	NS
Diabetes mellitus	6/36 (16.7)	2/20 (10)	1/10 (10)	NS
Past history of cerebral infarction	2/36 (5.6)	0/20 (0)	0/10 (0)	NS

Data are shown as mean  $\pm$  SD or No. (%). AHI = apnea-hypopnea index; ESS = Epworth Sleepiness Scale; mix-OSAS = mixed apnea-dominant obstructive sleep apnea syndrome; NS = not significant; pure-OSAS = obstructive apnea-dominant obstructive sleep apnea syndrome.

<sup>a</sup>Significant difference from mix-OSAS,  $P < .01$ .

<sup>b</sup>Significant difference from mix-OSAS,  $P < .05$ .

### Breathing Irregularity During Rest Before Sleep Onset

Figure 1 shows examples of RIP-sum signals during wakefulness for two subjects with mix-OSAS and two subjects with pure-OSAS. These tracings highlight the more irregular breathing pattern prior to sleep onset in mix-OSAS as compared with pure-OSAS. The average interval between the end of the extracted respiratory signal and sleep onset time in mix-OSAS, pure-OSAS, and control subjects was  $10.0 \pm 18.2$ ,  $7.5 \pm 7.1$ , and  $18.5 \pm 32.8$  min, respectively (data are not shown). This suggests that the irregularity of the extracted respiratory signal was not affected by drowsiness or an oscillation to sleep state. The CV values for  $T_I$ ,  $T_E$ , and  $T_{tot}$  in patients with mix-OSAS were significantly higher than in pure-OSAS and control subjects ( $T_I$ :  $31.5 \pm 18.8$ ,  $14.5 \pm 10.2$ ,  $15.9 \pm 7.5$ ;  $T_E$ :  $41.9 \pm 23.5$ ,  $18.5 \pm 8.1$ ,  $19.5 \pm 6.0$ ;  $T_{tot}$ :  $29.7 \pm 16.6$ ,  $13.0 \pm 6.5$ ,  $14.3 \pm 6.0$ , respectively). Moreover, the CV of tidal volume in the mix-OSAS group was significantly higher than in pure-OSAS and control groups ( $37.0 \pm 13.3$ ,  $18.8 \pm 8.6$ ,  $23.1 \pm 10.4$ , respectively) (Fig 2). Sample entropy for the respiratory signal in the mix-OSAS group was greater than that in both the pure-OSAS and control groups ( $1.42 \pm 0.15$ ,  $1.20 \pm 0.16$ ,  $1.19 \pm 0.25$ , respectively). These findings suggest that there is greater complexity, less predictability, and thus greater variability in the mix-OSAS group as compared with both the control and pure-OSAS groups. However, this difference between groups remained when sample entropy of surrogate data were measured, suggesting that this difference may come from linear determinants of pattern variability in these two groups (Fig 3).

### CPAP Acceptance and Compliance

In the mix-OSAS group ( $n = 36$ ), all patients were treated with CPAP; however, one subject's data for CPAP usage were not recorded. Excluding this subject, only 17 out of 35 patients with mix-OSAS (48.6%) had acceptable compliance and acceptance. On the other hand, in the pure-OSAS group ( $n = 20$ ), three patients chose other treatments, including oral appliance, lateral positional sleep, and weight loss, rather than CPAP; thus 17 patients were treated with CPAP. One subject's data for CPAP usage were not recorded. Thus, 16 patients with pure-OSAS were eligible for analysis of CPAP compliance. Among them, 13 patients (81%) had a good compliance and acceptance, whereas only three patients refused or could not tolerate CPAP within 1 month (Table 2). The main reasons for poor CPAP acceptance and compliance were an uncomfortable feeling with CPAP and having a sensation of it being hard to breathe and fall asleep. Some reported removing CPAP without awareness during sleep. Also, none of the three patients who refused or could not tolerate CPAP treatment felt any improvement in symptoms such as excessive daytime sleepiness, morning headache, and sleep quality.

### Comparison of Mix-OSAS and Pure-CSAS Groups

Among subjects with pure-CSAS, six patients were suitable for the analysis, as one patient did not have a sufficient length of stable respiratory signal for the analysis. The central apnea index for the pure-CSAS group was  $15.3 \pm 12.1$ . Their age and BMI were  $64.7 \pm 10.2$  years and  $25.3 \pm 2.4$ , respectively, which were similar to the mix-OSAS group. Moreover, the

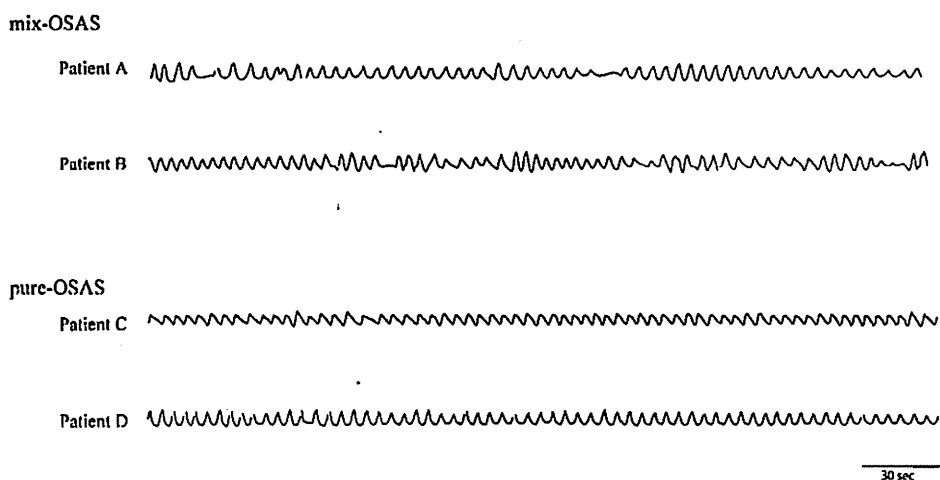


FIGURE 1. Respiratory inductance plethysmography (RIP)-sum tracings prior to sleep onset in two patients with mix-OSAS and two patients with pure-OSAS. Respiratory patterns are more irregular in mix-OSAS as compared with pure-OSAS. mix-OSAS = mixed apnea-dominant obstructive sleep apnea syndrome; pure-OSAS = obstructive apnea-dominant obstructive sleep apnea syndrome.

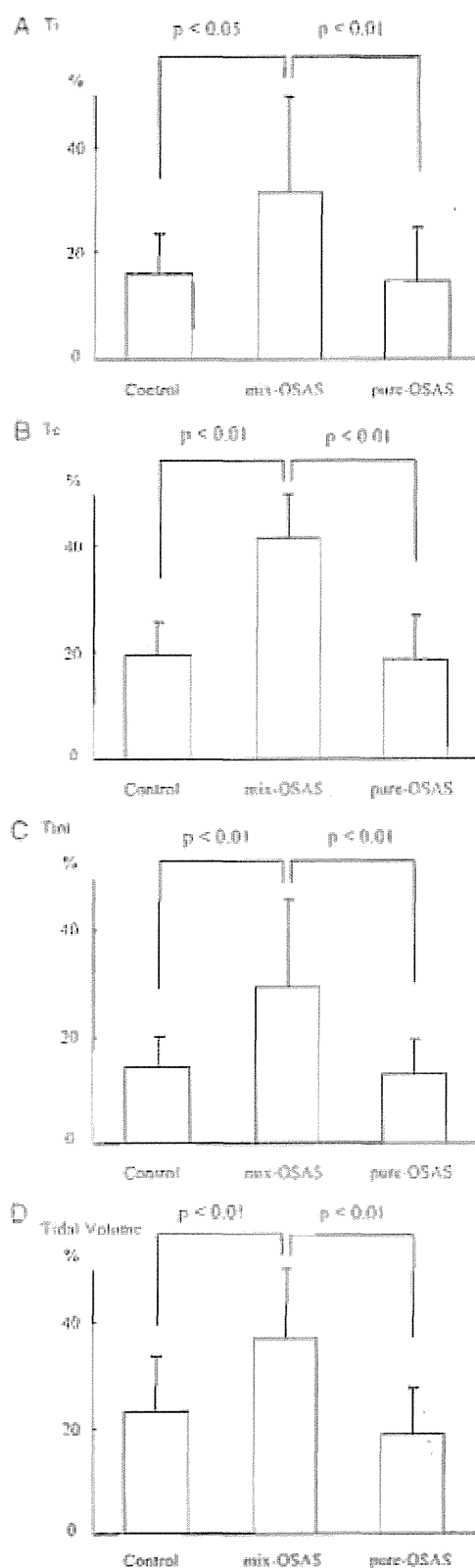


FIGURE 2. Coefficients of variation (CV) for breath-to-breath respiratory variables during resting breathing before sleep onset. Values are mean  $\pm$  SD. A,  $T_i$ . B,  $T_e$ . C,  $T_{tot}$ . D, Tidal volume. Resting breathing during wakefulness was more irregular in patients with mix-OSAS than in those with pure-OSAS and control subjects as expressed by higher CV values in all respiratory variables.  $T_e$  = expiration time;  $T_i$  = inspiration time;

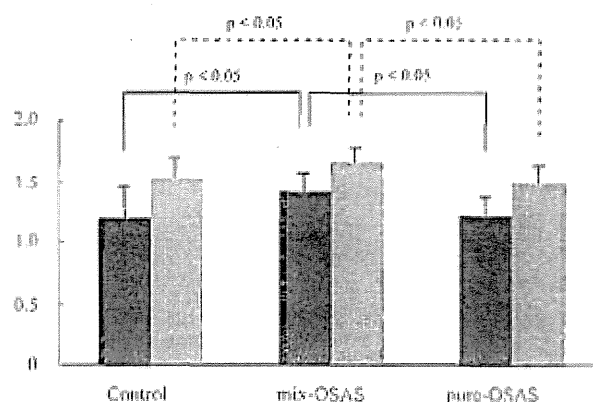


FIGURE 3. Sample entropy values for original data set (black bar) and surrogate data set (gray bar). Values are mean  $\pm$  SD. See Figure 1 legend for expansion of abbreviations.

CV of  $T_i$ ,  $T_e$ ,  $T_{tot}$ , and tidal volume in pure-CSAS were  $24.6 \pm 6.5$ ,  $33.8 \pm 9.2$ ,  $23.9 \pm 7.6$ , and  $34.6 \pm 8.5$ , respectively, which were similar to the values for the mix-OSAS group. In addition, the sample entropy of the pure-CSAS group was  $1.34 \pm 0.17$  bits, which was comparable to that observed in the mix-OSAS group ( $P = .24$ ). However, the sample entropy of the surrogate data were  $1.46 \pm 0.20$  bits in the pure-CSAS group, which was lower than that observed in the mix-OSAS group ( $P < .05$ ). Taken together, these data suggest that the overall complexity and variability of the breathing pattern is similar between the pure-CSAS and the mix-OSAS groups, but that there are some differences in linear determinants of pattern variability.

## DISCUSSION

The present study suggests breathing irregularity during wakefulness, as quantified by both linear and nonlinear metrics, is greater in patients with mix-OSAS as compared with patients with pure-OSAS and control subjects. Additionally, a secondary comparison indicated that breathing irregularity in patients with mix-OSAS is similar to those with pure-CSAS. This finding suggests an intrinsic pathophysiology in the respiratory control system for breathing rhythm and depth in patients with mix-OSAS. Furthermore, this instability of breathing at rest might have some predictive importance in regard to CPAP acceptance and compliance, as there was significantly poorer CPAP adherence in the mix-OSAS group as compared with the pure-OSAS group.

Breathing irregularity during wakefulness is associated with genetic diseases such as Rett syndrome,<sup>14,15</sup> with certain environments such as high altitude,<sup>16,17</sup>

$T_{tot} = T_i + T_e$ . See Figure 1 legend for expansion of other abbreviations.

**Table 2—CPAP Compliance and Acceptance**

CPAP Usage	Mix-OSAS (n = 35) <sup>a</sup>	Pure-OSAS (n = 16) <sup>b</sup>	P Value
Good compliance	17	13	< .01
Poor compliance	16	1	< .01
Poor acceptance	2	2	NS

CPAP = continuous positive airway pressure. See Table 1 legend for expansion of other abbreviations.

<sup>a</sup>One patient was excluded from the analysis because of loss of CPAP compliance data.

<sup>b</sup>Four patients were excluded from the analysis because three patients were given other treatments and one patient's CPAP data were lost.

with treatment with opioid medications,<sup>18,19</sup> and with medical conditions including heart failure<sup>20-22</sup> and cerebral infarction.<sup>23,24</sup> These phenomena reflect particular features of the respiratory control system involving respiratory rhythm generation and/or central and peripheral chemoreception. In the present study, we observed greater respiratory variability (as measured by CV of respiratory intervals) in the mix-OSAS group as compared with the pure-OSAS and control groups. This increase in breathing pattern variability was observed during a period of wakefulness, when it is rare for scoreable apnea and/or hypopnea events to occur. This finding suggests that the central respiratory control system in patients with mix-OSAS is different from those with pure-OSAS. To further investigate this difference, we quantified the morphology of the breathing pattern using sample entropy. This analysis identified a greater complexity and less predictability in the mixed group as compared with the control and obstructive groups. If this increased variability in the mixed group were due to nonlinear relationships in the data, we would expect that differences in sample entropy to be lost when looking at the surrogates. However, since these differences between the mixed and control and obstructive groups persisted on analysis of the surrogates, we concluded that the variability differences between the groups were primarily due to linear (stochastic) relationships in the data. The presence of these differences in the awake breathing patterns in these patients further supports the idea that there are fundamental differences in the respiratory control system in patients with mix-OSAS.

The pathogenesis for obstructive sleep apnea has been the focus of much study across the world. Anatomic features are key, but the neuromuscular control system also contributes to the pathogenesis of upper airway obstruction.<sup>25-27</sup> In this regard, OSA is already a fairly complex disease. Moreover, it has been proposed that the interaction of respiratory output to the upper airway and diaphragm may determine the expression of apnea types, such as central and obstructive.

Thus, individuals may manifest apneas with both obstructive and central components. The relative proportion of these components would depend on individual factors, which may be genetic or secondary to a medical condition. Taken together with our findings, we speculate that mixed apneas are closer to central apneas than to obstructive apneas. Although one can score each apnea as a mixed or obstructive apnea, the diagnosis must be OSAS because in the current American Academy of Sleep Medicine definition set a mixed apnea is considered as an obstructive apnea,<sup>8</sup> and "mixed sleep apnea syndrome" has not been defined. The present findings also suggest that variability in the OSAS phenotype may be one reason for the variability in CPAP treatment effectiveness for this group.

Poor CPAP compliance in the mix-OSAS group compared with the pure-OSAS group suggests that just opening the upper airway with a pressure splint is not always effective in patients with mix-OSAS. Among 36 patients with mix-OSAS, none had nasal disease; however, four patients had arrhythmias including chronic atrial fibrillation and two patients had a past history of cerebral infarction. As arrhythmias as well as cerebral infarction could affect respiration, the analyses were also performed in a subgroup excluding the six patients with these conditions. However, the significant differences in CV values between the mix-OSAS and pure-OSAS groups remained, suggesting that the presence of the arrhythmias and past history of cerebral infarction might be a surrogate marker and not necessarily the main reason for the respiratory irregularity observed in the mix-OSAS group.

Complex sleep apnea syndrome (CompSAS) is a novel category of sleep-disordered breathing that describes patients with obstructive apneas who develop frequent central apneas or Cheyne-Stokes respiration after successful application of CPAP.<sup>29</sup> It has been demonstrated that spectral analysis of ECG-based cardiopulmonary coupling distinguishes pure obstructive apnea from central or complex sleep apnea.<sup>30</sup> Moreover, patients with CompSAS show poor CPAP adherence.<sup>31</sup> Our study focused on mix-OSAS breathing detected during diagnostic PSG (before CPAP application). Although mixed-OSAS is distinct from CompSAS, similarities to CompSAS are relevant to our findings. Our study indicates that breath-to-breath analysis of breathing during wakefulness, which may be easier than spectral analysis of ECG-based cardiopulmonary coupling during sleep, might be able to not only distinguish mixed apnea dominant from pure obstructive sleep apnea but also predict CPAP adherence.

There are several potential limitations of the present work. First, arterial blood gas analysis was not

performed. Thus, a possible effect of hypocapnia on the irregular breathing during wakefulness in mix-OSAS or in those with central apneas cannot be excluded. However, if such a difference were present it would be another reason to suggest that the root cause for breathing irregularity is different. Second, repeat polysomnography with CPAP was not performed at follow-up. Of note, three patients with mix-OSAS had relatively high AHI (roughly around 10.0) during routine CPAP use as documented in the adherence report generated by CPAP equipment and obtained from CPAP memory. Thus, it is possible that patients with mix-OSA may be more likely to develop CPAP-emergent central apneas. Third, this was a retrospective clinical sample. Given the 4% to 5% prevalence of mix-OSAS, it would be difficult to do a prospective study to examine this issue. However, we point out that the recordings were extracted before a sleep study, and the matching to other groups was randomly done and analyzed in the same manner. In this regard there may be a bias that the recordings were acquired before sleep. Although all records were scored for state (in this case wakefulness using standard criteria) by investigators blinded to the group assignment, there may be differences in cortical control of breathing in patients with mix-OSAS and central apneas as compared with those with purely obstructive events. Whether the structure of breathing is also different at other times of the day during quiet wakefulness would need to be studied separately.

In summary, we conclude that irregular breathing during wakefulness and poor adherence to CPAP in the mix-OSAS group suggest distinct features of mix-OSAS as compared with pure-OSAS and control subjects. Mixed apneas may be part of central apneas rather than obstructive apneas, and specific or additional treatment using CPAP may be needed to treat patients with mixed apnea-dominant sleep apnea. Furthermore, an assessment of resting breathing pattern variability during wakefulness might be not only a window to explore the central respiratory control system but also a new tool to distinguish clinically important OSAS phenotypes.

#### ACKNOWLEDGMENTS

**Author contributions:** *Dr Yamauchi:* contributed to study concept and design; data acquisition, analysis, and interpretation; and drafting and revising the manuscript.  
*Dr Tamaki:* contributed to study concept and design, data interpretation, and drafting and revising the manuscript.  
*Dr Yoshikawa:* contributed to study concept and design, data interpretation, and drafting and revising the manuscript.  
*Dr Ohnishi:* contributed to data acquisition and drafting and revising the manuscript.  
*Dr Nakano:* contributed to data acquisition and drafting and revising the manuscript.  
*Dr Jacono:* contributed to data analysis and drafting and revising the manuscript.

*Dr Loparo:* contributed to data analysis and drafting and revising the manuscript.

*Dr Strohl:* contributed to study concept and design and data interpretation and drafting and revising the manuscript.

*Dr Kimura:* contributed to study concept and design and data interpretation and drafting and revising the manuscript.

**Financial/nonfinancial disclosures:** The authors have reported to CHEST that no potential conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

**Role of sponsors:** The content is entirely the responsibility of the authors, and sponsors had no role in design or conduct of the study.

**Other contributions:** We thank Kaoru Senzaki, RPSGT, for her help with polysomnogram scoring.

#### REFERENCES

1. 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(1):62-69.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-1235.
3. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. 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(9464):1046-1053.
4. Dhillon S, Chung SA, Fargher T, Interer N, Shapiro CM. Sleep apnea, hypertension, and the effects of continuous positive airway pressure. *Am J Hypertens*. 2005;18(5 pt 1):594-600.
5. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2005;165(4):447-452.
6. Zozula R, Rosen R. Compliance with continuous positive airway pressure therapy: assessing and improving treatment outcomes. *Curr Opin Pulm Med*. 2001;7(6):391-398.
7. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep*. 2006;29(9):1203-1209.
8. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-689.
9. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(6):H2039-H2049.
10. Grassberger P, Procaccia I. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D*. 1983;9(1-2):189-208.
11. Schreiber T, Schmitz A. Surrogate time series. *Physica D*. 2000;142(3-4):346-382.
12. Theiler J, Eubank S, Longtin A, et al. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D*. 1992;58(1-4):77-94.
13. Kaffashi F, Foglyano R, Wilson CG, et al. The effect of time delay on approximate & sample entropy calculations. *Physica D*. 2008;237(23):3069-3074.
14. Kerr AM. A review of the respiratory disorder in the Rett syndrome. *Brain Dev*. 1992;14(suppl):S43-S45.
15. Ogier M, Katz DM. Breathing dysfunction in Rett syndrome: understanding epigenetic regulation of the respiratory network. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;164(1-2):55-63.
16. Netzer NC, Strohl KP. Sleep and breathing in recreational climbers at an altitude of 4200 and 6400 meters: observational study of sleep and patterning of respiration during sleep

- in a group of recreational climbers. *Sleep Breath*. 1999;3(3):75-82.
17. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007;131(2):595-607.
  18. Teichtahl H, Wang D. Sleep-disordered breathing with chronic opioid use. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(6):641-649.
  19. Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth*. 2008;100(6):747-758.
  20. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(12):2147-2165.
  21. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: part II: central sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(13):1822-1826.
  22. Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep*. 2007;30(3):291-303.
  23. Iardavella G, Stefanache F, Ianovici N. Cheyne stokes respiration in stroke patients. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2006;110(1):82-87.
  24. Cherniack NS, Longobardo G, Evangelista CJ. Causes of Cheyne-Stokes respiration. *Neurocrit Care*. 2005;3(3):271-279.
  25. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Med Rev*. 2003;7(1):9-33.
  26. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol*. 2007;102(2):547-556.
  27. Younes M. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(6):645-658.
  28. Cherniack NS. Respiratory dysrhythmias during sleep. *N Engl J Med*. 1981;305(6):325-330.
  29. Gilmartin GS, Daly RW, Thomas RJ. Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(6):485-493.
  30. Thomas RJ, Mietus JE, Peng CK, et al. Differentiating obstructive from central and complex sleep apnea using an automated electrocardiogram-based method. *Sleep*. 2007;30(12):1756-1769.
  31. Pusalavidyasagar SS, Olson EJ, Gay PC, Morgenthaler TI. Treatment of complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparative review. *Sleep Med*. 2006;7(6):474-479.



# 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態生理と診断

*The pathophysiology of obstructive sleep apnea*

山内 基雄 木村 弘\*

YAMAUCHI Masao KIMURA Hiroshi

## 睡眠呼吸障害と全身性疾患

Key words 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 病態生理 上気道虚脱性 ループゲイン

上気道が虚脱することが閉塞型無呼吸の基本病態である。しかしながら一般的に上気道の虚脱は覚醒時には起こらず、睡眠することで観察される事象である。覚醒相から睡眠相に移行することによって増す上気道の虚脱性に対し、解剖学的な上気道形態はもちろんのこと、上気道開大筋群の代償機構、反射機構、さらには呼吸中枢の不安定性などが複雑に絡み合い、上気道の開存性が決定される。そしてその複雑性は個々の遺伝的背景や併存する疾患などによって異なる。また近年、繰り返される無呼吸による間歇的低酸素曝露がこのような上気道開存の代償機構や調節機構を修飾することも報告されている。このように、多面的に OSAS の病態生理の研究が積み重ねられてきているものの、その病態生理はいまだ完全には理解されていない。さらに経鼻的持続陽圧呼吸療法 (CPAP) の登場以来、OSAS の治療効果は飛躍的に向上したが、いまだ十分であるとは言い難い。OSAS の病態生理の完全な解明なくして、OSAS の完全な治療コントロールは不可能である。ここでは、最新の知見を含めながら OSAS の病態生理とその診断について概説する。



## OSAS の病態生理

### 1. 解剖学的上気道形態

一般的に、健康人に比較して OSAS では解剖学的上気道径が小さい<sup>1)</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うる<sup>2)3)</sup>。

### 2. 上気道虚脱性

一般的に無呼吸は覚醒時には観察されず、睡眠時にのみ観察されることから考えても、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

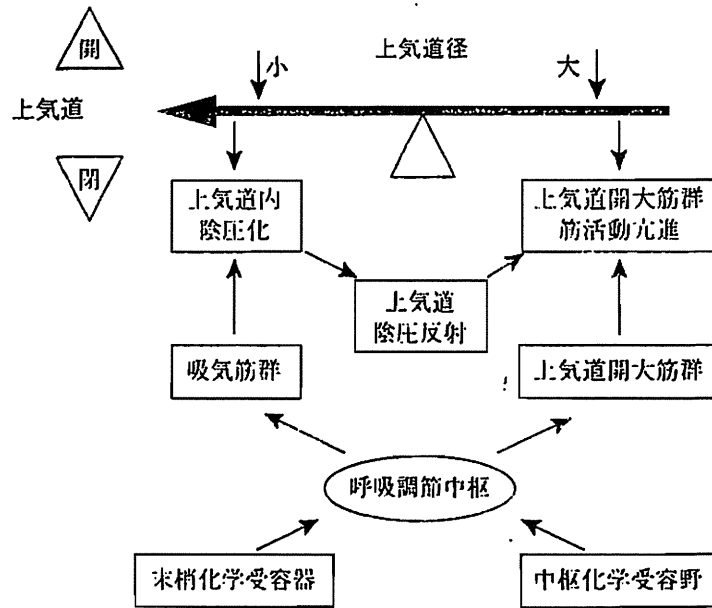


図1 Balance of Forces Model (文献4より改変)

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。OSASにおいて、覚醒時には、吸気に伴う気道内陰圧に対し上気道開大筋群が代償的に働き、解剖学的に狭小化した上気道の虚脱を防いでいる。しかし睡眠することでその代償機能が減弱し、閉塞型無呼吸が誘発されると考えられる。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>4)</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一つは頤舌筋である。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>5)</sup>。また、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、睡眠中の閉塞型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。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。つまり、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>6)</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、この知見は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はじめていることを証明している<sup>7)8)</sup>。

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は個人のなかでも睡眠体位や睡眠段階によって変動するが、個人間でも異なる値を示す。Pcritは解剖学的上気道構造に影響を受けることわかっており、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>9)</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と咽頭断面積が

増大することを、Hoffstein らは1984年に報告している<sup>10)</sup>。

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>11)</sup>や睡眠呼吸障害<sup>12)</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、肺容量は約200～400cc 低下する。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、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 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虚脱性に影響することを示唆している<sup>13)</sup>。

覚醒から睡眠へと移行することによる立位から臥位への体位変化および睡眠体位が、無呼吸を誘発する一つの要因でもある。一般臨床の場合でも、仰臥位睡眠では側臥位睡眠と比較して無呼吸やいびきが増悪することをしばしば経験する。このような体位依存性 OSAS は軽症 OSAS (AHI 5-15) の49.5%に、中等症 OSAS (AHI 15-30) の19.4%に、重症 OSAS (AHI ≥30) の6.5%に認められる<sup>14)</sup>。仰臥位では、上気道周囲軟部組織が重力による影響を受け、上気道形態が変化すること、また腹部内臓脂肪の頭側移動により肺容量が減少し、上気道虚脱性が亢進すると考えられる。

OSAS の有病率には性差があることから、上気道虚脱性に対する性ホルモンの関与について、古くから研究がなされてきた。男性は女性の約2～3倍の有病率をもち<sup>15)</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>16)</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>17)</sup>。したがって、女性ホルモンの上気道虚脱性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>18)19)</sup>。

### 3. 呼吸可塑性 (Respiratory plasticity)

OSAS の病態生理としてなぜ上気道が閉塞し無呼吸が起こるのかはもちろん重要なことであるが、新たな側面として、なぜ無呼吸は繰り返されるのかという疑問を解明することは重要である。すなわち、繰り返す無呼吸が OSAS の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けないわけである。生体は与えられた環境に順応するという能力を備えている。そういう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<sup>20)21)</sup>。このような呼吸可塑性 (Respiratory plasticity) は、まだまだ議論のある領域であるが、個人間における呼吸可塑性の差異が OSAS の病態生理の一端を説明できるかもしれない。

### 4. 呼吸中枢の不安定性

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>22)</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持つことが徐々に報告されてきている<sup>23)24)</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み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。このような呼吸不安定性をYounesらはループゲイン理論(Loop gain theory)を用いて説明している<sup>23)</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、生体はネガティブフィードバックループのなかで過剰反応、過剰抑制を繰り返し、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。

このような呼吸制御システムの高いループゲインを薬剤や酸素を投与することで適切に調節すると睡眠呼吸障害が改善しうることが、動物実験およびOSAS患者を用いた臨床研究で最近報告されている<sup>25)26)</sup>。これらの知見は、個々の患者においてループゲインを測定し、それぞれ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ものであり、今後の新たな治療法として期待される。

## OSASの診断基準

1999年、米国睡眠学会(AASM)の基準では、自

覚症状の有無に関わらず睡眠1時間あたりの無呼吸低呼吸の頻度(Apnea-hypopnea index; AHI)が5以上の場合を睡眠呼吸障害(Sleep disordered breathing; SDB)といい、それに日中の過度の眠気や倦怠感などの自覚症状を伴えば睡眠時無呼吸症候群と診断するとされていた<sup>27)</sup>。その後2005年、睡眠障害国際分類(ICSD-II)では、上記の基準に加えてAHIが15以上であれば自覚症状の有無を問わないと記載されており<sup>28)</sup>、今後この基準が一般化されていくものと考えられる。

## おわりに

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に閉塞型無呼吸が生じる。またそれとは別に、さまざまな要因からなる呼吸中枢や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。現在ではCPAPにより多くのOSAS患者は治療可能となっているが、少なからず存在するCPAPからの脱落患者やCPAPで治療効果が得られない患者の治療戦略の構築のためにも、OSASの病態生理はさらに多方面から知見が集積され解明される必要があると思われる。

## 文 献

- 1) Schwab RJ, KB Gupta, WB Gefer, 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* 152 : 1673-1689, 1995.
- 2) Young T, M Palta, J Dempsey, et al : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328 : 1230-1235, 1993.
- 3) Ip MS, B Lam, IJ Laufer, et al : A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 119 : 62-69, 2001.
- 4) Verbraecken JA, WA De Backer : Upper airway mechanics. *Respiration* 78 : 121-133, 2009.
- 5) Eckert DJ, A Malhotra, AS Jordan : Mechanisms of apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 51 : 313-323, 2009.
- 6) Veasey SC : Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea : therapeutic potential. *Am J Respir Med* 2 : 21-29, 2003.
- 7) Schwab RJ, WB Gefer, EA Hoffman, et al : Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 148 : 1385-1400, 1993.

- 8) Morrell MJ, Y Arabi, B Zahn, et al : Progressive retropalatal narrowing preceding obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 158 : 1974-1981, 1998.
- 9) Sforza E, W Bacon, T Weiss, et al : Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 347-352, 2000.
- 10) Hoffstein V, N Zamel, EA Phillipson : Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 130 : 175-178, 1984.
- 11) Stanchina ML, A Malhotra, RB Fogel, et al : The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep* 26 : 851-856, 2003.
- 12) Heinzer RC, ML Stanchina, A Malhotra, et al : Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. *Thorax* 61 : 435-439, 2006.
- 13) Tagaito Y, S Isono, JE Remmers, et al : Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 103 : 1379-1385, 2007.
- 14) Mador MJ, TJ Kufel, UJ Magalang, et al : Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest* 128 : 2130-2137, 2005.
- 15) Young T, J Skatrud, PE Peppard : Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama* 291 : 2013-2016, 2004.
- 16) Young T, L Finn, D Austin, et al : Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 167 : 1181-1185, 2003.
- 17) Popovic RM, DP White : Upper airway muscle activity in normal women : influence of hormonal status. *J Appl Physiol* 84 : 1055-1062, 1998.
- 18) Kimura H, K Tatsumi, F Kunitomo, et al : Progesterone therapy for sleep apnea syndrome evaluated by occlusion pressure responses to exogenous loading. *Am Rev Respir Dis* 139 : 1198-1206, 1989.
- 19) Kimura H, K Tatsumi, F Kunitomo, et al : Obese patients with sleep apnea syndrome treated by progesterone. *Tohoku J Exp Med* 156 Suppl : 151-157, 1988.
- 20) Mahamed S, GS Mitchell : Is there a link between intermittent hypoxia-induced respiratory plasticity and obstructive sleep apnoea? *Exp Physiol* 92 : 27-37, 2007.
- 21) Mateika JH, G Narwani : Intermittent hypoxia and respiratory plasticity in humans and other animals : does exposure to intermittent hypoxia promote or mitigate sleep apnoea? *Exp Physiol* 94 : 279-296, 2009.
- 22) Onal E, M Lopata : Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. *Am Rev Respir Dis* 126 : 676-680, 1982.
- 23) Younes M, M Ostrowski, W Thompson, et al : Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 163 : 1181-1190, 2001.
- 24) Hudgel DW, EA Gordon, S Thanakitcharu, et al : Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 158 : 1142-1149, 1998.
- 25) Yamauchi M, J Dostal, H Kimura, et al : Effects of buspirone on posthypoxic ventilatory behavior in the C57BL/6J and A/J mouse strains. *J Appl Physiol* 105 : 518-526, 2008.
- 26) Wellman A, A Malhotra, AS Jordan, et al : Effect of oxygen in obstructive sleep apnea : role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol* 162 : 144-151, 2008.
- 27) Sleep-related breathing disorders in adults : recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 22 : 667-689, 1999.
- 28) The International classification of sleep disorder, Second edition. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL : 2005.

# 特集

## 呼吸不全を来す難治性呼吸器疾患克服への取り組み

### 原発性肺胞低換気症候群・肥満低換気症候群\*

山内 基雄<sup>1</sup> 吉川 雅則 木村 弘

#### はじめに

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome; OHS) は著明な肥満と日中覚醒時の高炭酸ガス血症を呈する症候群である。しかし、その定義は曖昧であり、国際的に統一されたものはない。さらに1999年のAmerican Academy of Sleep Medicine (AASM) によるtask forceではOHSは明確には定義されておらず睡眠低換気症候群 (sleep hypoventilation syndrome; SHVS) のなかに含まれている<sup>1)</sup>。米国とわが国とで肥満の定義に相違があるなかで、1997年に厚生省研究班がわが国に沿ったOHSの定義を発表した<sup>2)</sup>。本稿ではOHSの定義、病因病態生理、疾患の特徴、治療法などについて概説する。

一方、原発性肺胞低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome; CCHS) は非常に稀な疾患である。近年、その病因としてPHOX2B遺伝子変異の関与が示唆されているが、その病因病態生理は明らかではない。本稿の後半ではCCHSについても少し触れておきたい。

#### OHSの定義

OHSはこれまで一般的にはbody mass index (BMI) 30以上の肥満を呈し、覚醒時の高炭酸ガス血症 ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) および明らかな原因がないにもかかわらず低換気を呈する疾患とされ

てきた<sup>3,4)</sup>。臨床的には日中の傾眠傾向、倦怠感、早朝頭痛など閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome; OSAS) と同様の症状を呈する。国際的に肥満の定義に相違がある実情において、国際的に統一されたOHSの診断基準が存在しないことは当然のことかもしれない。OHSはかつてのPickwickian syndromeに相当すると考えられており、臨床的には肺高血圧、肺性心、多血症を高頻度に合併する症候群である。1999年のAASM task forceではOHSは定義されておらず睡眠低換気症候群 (SHVS) のなかに含まれている。SHVSの定義は肺性心、肺高血圧、日中の傾眠傾向、多血症、あるいは覚醒時高炭酸ガス血症 ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) を少なくとも一つ以上呈し、かつ、夜間モニターにて睡眠時  $\text{PaCO}_2$  が覚醒時  $\text{PaCO}_2$  よりも10 mmHg以上上昇するか、無呼吸低呼吸イベントでは説明できない酸素飽和度の低下を呈するものとされており、その原因要素として、BMI > 35の肥満、拘束性胸郭疾患、筋萎縮性側索硬化症のような神経変性疾患、甲状腺機能低下症や、COPD、原発性肺胞低換気症候群などが含まれる<sup>1)</sup>。わが国ではOHSに対する明確な定義がなかったが、1997年に厚生省研究班が表1のような診断基準を発表した<sup>2)</sup>。診断基準の項目4には、睡眠呼吸障害の重症度のなかにAHIが30以上との記載があるため、日中の高炭酸ガス血症を伴うなら重症OSAS

\* Obesity Hypoventilation Syndrome and Congenital Central Hypoventilation Syndrome

<sup>1</sup> 奈良県立医科大学内科学第二講座(〒634-8521 奈良県橿原市四条町840) Motoo Yamauchi, Masanori Yoshikawa, Hiroshi Kimura; Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

表 1 肥満低換気症候群の診断基準(厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班の診断基準)

以下のすべてを満たす場合に肥満低換気症候群と診断する。

1. 高度の肥満(BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>)
2. 日中の高度の傾眠
3. 慢性の高二酸化炭素血症(PaCO<sub>2</sub> $\geq$ 45 mmHg)
4. 睡眠呼吸障害の重症度が重症以上  
(AHI $\geq$ 30, SaO<sub>2</sub>最低値 $\leq$ 75%, SaO<sub>2</sub><90%の時間が45分以上または全睡眠時間の10%以上, SaO<sub>2</sub><80%の時間が10分以上などを目安に総合的に判断する)

も OHS とされる。一方、AASM の SHVS の定義では、閉塞型無呼吸低呼吸イベントが観察されることがあるが、上気道閉塞を解除してもなお高炭酸ガス血症や持続する低酸素血症が残存する場合においてのみ SHVS と診断するとある。以上のことを総合的に考慮して、われわれは OHS を、狭義には無呼吸低呼吸イベントでは説明できない低換気を呈する症例と高炭酸ガス血症を呈する重症 OSAS のなかで陽圧換気療法などを用いて上気道閉塞を解除してもなお高炭酸ガス血症や持続する低酸素血症を呈する重症 OSAS を併せた疾患群とし、広義には無呼吸低呼吸イベントでは説明できない低換気を呈する症例と高炭酸ガス血症を呈するすべての重症 OSAS を併せた疾患群と理解している。

#### OHS の疫学

肥満はわが国のみならず世界的に増加傾向にある。米国では成人人口の約 1/3 が BMI 30 以上の肥満であり、1986 年に比較して 2005 年では BMI 40 以上の肥満者は 200 人に 1 人から 33 人に 1 人まで約 5 倍増加している<sup>5)</sup>。一般人口に対する OHS の有病率は明らかにされていないが、肥満人口が増えていく傾向のなかで OHS も増えていくものと予測される。何らかの理由で入院した BMI 35 以上の患者の 31% は他の疾患では説明することのできない高炭酸ガス血症を呈していたとの報告がある<sup>6)</sup>。肥満は必ずしも肥満低換気を予測するものではないが、BMI 50 以上の患者ではその半数以上が肥満低換気を呈するといわれる<sup>3)</sup>。また諸家らの報告によると、肥満を伴う OSAS 患者のなかに存在する OHS はおよそ

10~20% と推測される<sup>7~10)</sup>。OHS の睡眠呼吸障害に関して、OHS の約 90% は閉塞型無呼吸低呼吸が主な睡眠呼吸障害であり、残りの約 10% は明らかな無呼吸低呼吸がみられず、酸素飽和度低下が数分間も続くような低換気のみが観察される<sup>9)</sup>。また、一般的に OHS の予後が不良であることはよく知られている<sup>11)</sup>。肥満度、年齢、性別などをマッチさせた単純性肥満と比較して、OHS では高頻度に肺性心、肺高血圧など右心不全徴候を合併し、死亡率は約 2~4 倍高い<sup>6)</sup>。

#### OHS の病態生理

肥満低換気の病因病態生理は非常に複雑で多因子により形成されると考えられる。一般的に肥満者では、全肺気量(TLC)、肺活量(VC)、および機能的残気量(FRC)が減少しており、低酸素血症および高炭酸ガス血症を呈しやすい呼吸機能的特徴を有する。単純性肥満ではこれらの肺気量分画の異常を代償すべく高炭酸ガス換気応答は亢進しているが、OHS ではむしろ低下している<sup>12)</sup>。これは肥満による拘束性換気障害を代償することができない病態が OHS であることを示唆している。また、OHS では強制過換気により低酸素高炭酸ガス血症が是正されることから、換気応答の障害が OHS の病因として考えられる。とりわけ OHS のなかでも低酸素状態が数分間も持続するような低換気主体の OHS では、明らかに換気応答の障害が OHS を説明する主な要因であろう。しかし、このような OHS の病型は上述したように約 10% 程度しか存在しない。病態が複雑であるのは OHS の大部分を占める閉塞型無呼吸低呼吸イベントが睡眠呼吸障害の主体をなす OHS、いわゆる OSAS の重症型である。高炭酸ガス血症を伴う重症 OSAS の約 75% は持続陽圧換気療法(CPAP)を行うことで高炭酸ガス血症は改善されるが、残りの約 25% の OSAS では CPAP にて無呼吸低呼吸を改善させても高炭酸ガス血症が持続する<sup>9)</sup>。前者においては、恐らく頻回の閉塞型無呼吸低呼吸イベントで上昇した高炭酸ガス血症を代償できないことが主な病態である。この場合、閉塞型無呼吸低呼吸イベントを CPAP で消失させることで高炭酸ガス血症が改善されること

から、閉塞型無呼吸低呼吸が高炭酸ガス血症の主たる要因である。一方、後者においては、閉塞型無呼吸低呼吸が消失した後も高炭酸ガス血症が持続するため、換気応答そのものの障害が高炭酸ガス血症の主たる要因であると考えられる。

重症 OSAS 型の OHS において、高炭酸ガス血症を惹起する機序として、繰り返される閉塞型無呼吸低呼吸による間歇的低酸素曝露や睡眠分断が化学調節系感受性を鈍化させる可能性が報告されている<sup>13-15)</sup>。鈍化した化学調節系感受性は無呼吸による低酸素血症をさらに促進し、そして化学受容体感受性をさらに鈍化させる悪循環に陥る。

また、食欲抑制に関わり脂肪細胞が分泌するレプチンが OHS の病態に関わる可能性がある。レプチンは呼吸中枢に作用し換気を亢進させる作用を有し、レプチン欠損マウスは低換気を呈する<sup>16)</sup>。肥満者ではレプチンが上昇しており、肥満者の肺気量分画特性による低酸素高炭酸ガス血症傾向に対して増加したレプチンが代償的に作用している可能性がある<sup>17)</sup>。しかしながら、何らかの原因でレプチン耐性が獲得されればレプチンの換気刺激作用は減弱する。正常炭酸ガス血症を呈する OSAS ではレプチンと高炭酸ガス換気応答は正の相関を示すが、高炭酸ガス血症を呈する OSAS を含めるとその相関は失われるのである<sup>18)</sup>。

### OHS の治療

OHS の治療に関して明確なガイドラインは現在のところ存在しない。それぞれの病態を考慮して治療法を選択することになる。基本的には減量はどの治療法を選択したとしてもなされるべき治療法である。減量により日中の高炭酸ガス血症が改善され、また化学調節系感受性も改善される<sup>19)</sup>。しかしながら、減量は一朝一夕にできるものではなく、その間、その他の治療が必要とされる。その中心的役割を果たす治療法は陽圧換気療法である。閉塞型無呼吸低呼吸を呈する OHS には CPAP が有効かもしれないが、CPAP にても夜間低換気が持続する、あるいは日中の高炭酸ガス血症が改善されない OHS 症例では Bilevel PAP が適応となる。Bilevel PAP は患者の吸気時に換気サポートを入れることで、夜間の換気量を

保つ。陽圧換気機器のアドヒアランスも OHS の臨床症状および生命予後に改善を及ぼすため、OHS を適切な陽圧換気で治療することが要求される<sup>9)</sup>。

### 原発性肺胞低換気症候群 (CCHS)

原発性肺胞低換気症候群 (congenital central alveolar hypoventilation syndrome; CCHS) は先天的な呼吸調節系の異常を呈する非常に稀な疾患であり、新生児より低換気を呈し、人工呼吸器による補助換気が必要となる。一般的に低換気は睡眠中に悪化し、OSAS などとは異なり REM に比較して NREM に呼吸異常が多く出現する。その病態は基本的には末梢および中枢化学受容器からの求心性入力の統合障害と考えられているが、最近 PHOX2B の変異が CCHS の原因遺伝子であることが報告された<sup>20,21)</sup>。PHOX2B 遺伝子は末梢および中枢性自律神経系ニューロンの発達を制御していることより、これらの遺伝子の変異が中枢および末梢化学受容器の障害を来し、呼吸異常を引き起こすと考えられている。呼吸調節に PHOX2B 遺伝子がいかんして関わるのか、さらなるその詳細なメカニズムについてはこれからの課題である。

### 文 献

- 1) Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 22: 667-689, 1999
- 2) 栗山喬之: 研究総括. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書, pp 1-11, 1988
- 3) Olson AL, Zwillich C: The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 118: 948-956, 2005
- 4) Subramanian S, Strohl KP: A management guideline for obesity-hypoventilation syndromes. *Sleep Breath* 3: 131-138, 1999
- 5) Sturm R: Increases in morbid obesity in the USA: 2000-2005. *Public Health* 121: 492-496, 2007
- 6) Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al: Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 116: 1-7, 2004
- 7) Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al: The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 120:



- 369-376, 2001
- 8) Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, et al: Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a multi-center study. *Intern Med* 45:1121-1125, 2006
  - 9) Mokhlesi B: Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 55:1347-1365, 2010
  - 10) Kaw R, Hernandez AV, Walker E, et al: Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Chest* 136:787-796, 2009
  - 11) 木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群の予後と各種治療効果. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成11年度研究報告書, pp 88-90, 2000
  - 12) Lopata M, Onal E: Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 126:640-645, 1982
  - 13) Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodal IE, et al: Acquired attenuation of chemoreceptor function in chronically hypoxic man at high altitude. *J Clin Invest* 50:186-195, 1971
  - 14) Cooper KR, Phillips BA: Effect of short-term sleep loss on breathing. *J Appl Physiol* 53:855-858, 1982
  - 15) Piper AJ, Sullivan CE: Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. *Chest* 105:434-440, 1994
  - 16) O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, et al: Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1477-1484, 1999
  - 17) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334:292-295, 1996
  - 18) Makinodan K, Yoshikawa M, Fukuoka A, et al: Effect of serum leptin levels on hypercapnic ventilatory response in obstructive sleep apnea. *Respiration* 75:257-264, 2008
  - 19) Rochester DF, Enson Y: Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. Mechanical and circulatory factors. *Am J Med* 57:402-420, 1974
  - 20) Amiel J, Dubreuil V, Ramanantsoa N, et al: PHOX2B in respiratory control: lessons from congenital central hypoventilation syndrome and its mouse models. *Respir Physiol Neurobiol* 168:125-132, 2009
  - 21) Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 33:459-461, 2003

## 第4回「呼吸と循環」賞論文募集

弊誌では、「呼吸と循環」賞(Respiration and Circulation Award)を設け、呼吸器領域と循環器領域に関する優れた論文を顕彰しております。当該年度の「呼吸と循環」誌(第1号～第12号)に掲載された投稿論文(総説は除く)のうち、オリジナリティのある論文を対象とし、原則として呼吸器領域1編、循環器領域1編(筆頭執筆者各1名、計2名)に賞状と副賞10万円を授与いたします。

なお、第4回「呼吸と循環」賞は第59巻(2011年)第1号～第12号の掲載論文が対象となります。投稿規定をご参照のうえ、奮ってご投稿ください。

医学書院

# 睡眠呼吸障害と糖尿病

太田 浩世・木村 弘

## ポイント

- ☆睡眠呼吸障害、そのうち睡眠時無呼吸症候群 (SAS)の患者は糖尿病を多く合併する。
- ☆糖尿病診療では睡眠時間やその質に関する問診により、SASの早期発見や積極的な治療が重要である。

睡眠呼吸障害は研究により全身に多様な影響をもたらすことが明らかになっている。なかでも重要なのが動脈硬化性疾患の発症との関連である。一方、2型糖尿病においても心血管疾患は重大な合併症である。近年、生活習慣の変化に伴って睡眠呼吸障害および2型糖尿病は増加の一途をたどっているが、同時に両者間に関連性があることが明らかになってきている。

本稿では睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS) と2型糖尿病との関連性について概説する。

## 睡眠障害と糖尿病

SAS、そのうち閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) は肥満や糖尿病の合併が多いことが知られている。SASと糖尿病とのかかわりに関する疫学的研究として、2003年のSleep Heart Health Studyにおいて糖尿病患者の約58%が何らか

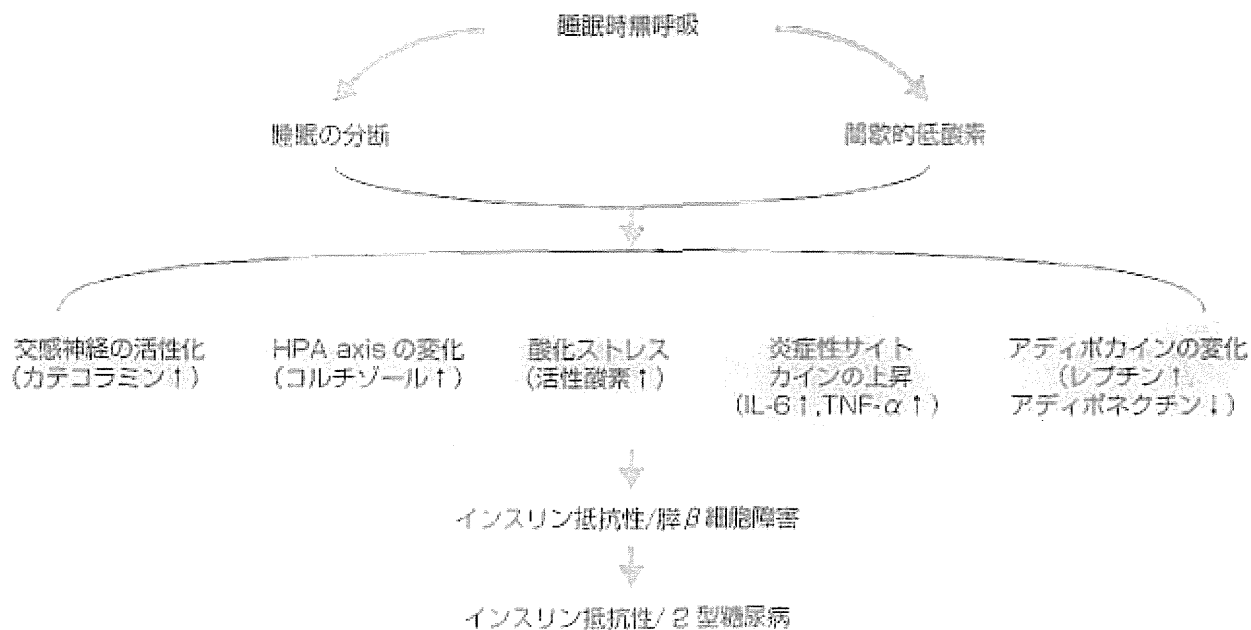
の睡眠障害をもっていると報告されたり、また、2005年のWisconsin Sleep Cohortにおいて、肥満、年齢、性別、人種、喫煙の因子とは関係なくSAS患者の糖尿病有病率が有意に高く、SASが独立した糖尿病の危険因子であることが示された<sup>1)</sup>。

同時に睡眠時間と耐糖能異常との関係について、睡眠時間7~8時間では耐糖能異常の合併頻度が少ないこと、睡眠障害は糖尿病の発症リスクが高くなることが国内外で報告されており、糖尿病の発症を予防するためには睡眠の量・質の管理が大切であると思われる。

また、以上から、糖尿病における睡眠障害、特にSASの合併の有無が重要であることがわかる。

## SASと糖代謝異常のメカニズム

SASの糖代謝に対する影響のメカニズムとして、まず終夜繰り返される無呼吸低呼吸による間歇的な低酸素血症と睡眠の分断が考えられ、おのおのが独立してインスリン感受性の低下をもたらすことが2008年、国際糖尿病連合により推測されている<sup>2)</sup> (図1)。その具体的な機序を以下に述べる。



【図1】睡眠時無呼吸と耐糖能障害の関連づける機序(文献3より一部改変して引用)

HPA axis : 視床下部-下垂体-副腎

## 交感神経の活性化

交感神経はブドウ糖代謝や脂質代謝に大きく影響する。SAS患者では睡眠中だけでなく、覚醒中も夜間の低酸素や繰り返すいびき、睡眠の分断などにより交感神経系が活性化されており、グリコーゲンの分解と糖新生の進行によって糖代謝へ悪影響を及ぼすと考えられている。

## 視床下部 - 下垂体 - 副腎(hypothalamic-pituitary-adrenal axis : HPA axis)の流れの変化

睡眠の分断と交感神経の活性化により、CRH(corticotropin-releasing hormone)とコルチゾールの分泌は上昇する。コルチゾールは血糖値や血中インスリン値、インスリン分泌に大きく影響する。さらにSAS患者では下垂体からの成長ホルモンの分泌が低下しており、これらにより肝からのIGF-1(insulin-like growth factor-1)の産生が低下することでインスリン

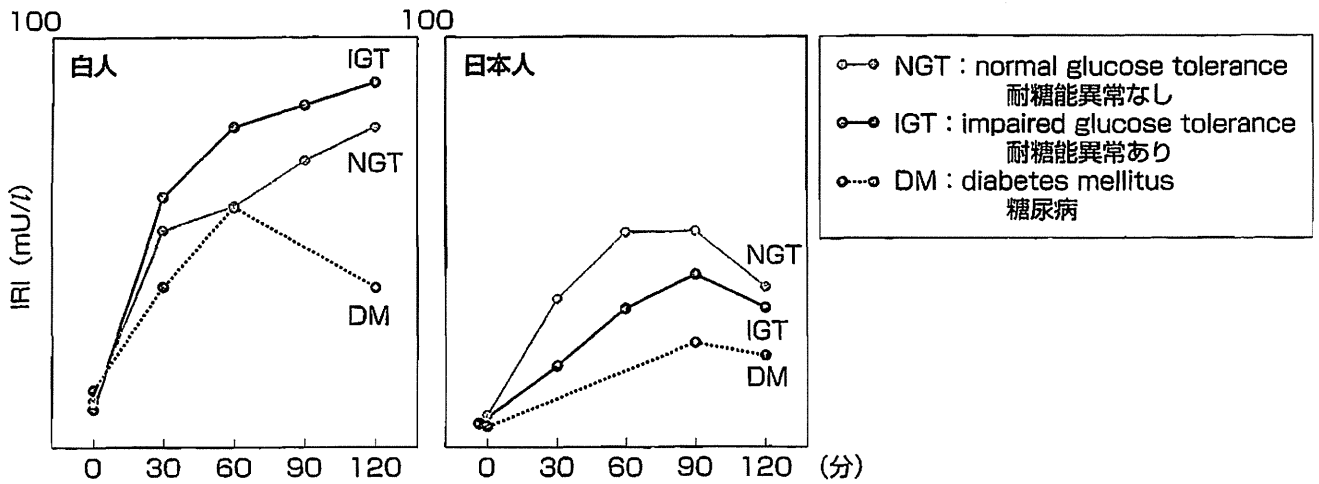
抵抗性が悪化し、2型糖尿病を進展させるとも考えられる。

## 酸化ストレスの増加

SASの基本病態ともいえる間歇的低酸素は、低酸素と再酸素化の繰り返すであり、このためにSAS患者では酸化ストレスの亢進を認める。酸化ストレスマーカーである尿中8-isoprostaneは夜間の無呼吸低呼吸指数や低酸素頻度と相関を認め、また持続気道陽圧(continuous positive airway pressure : CPAP)治療による改善を認めている。酸化ストレスは血管内細胞障害やインスリン抵抗性をもたらす。同時に血糖コントロールの中核である膵β細胞の障害にもかかわる。このために糖尿病の発症へとつながっていく可能性が考えられる。

## 液性因子、転写因子の活性化

繰り返す間歇的低酸素状態により、転写因子のNF-κB(nuclear factor kappa-B)の活性化



【図2】経口ブドウ糖負荷試験における日本人と白人のインスリン分泌(IRI)の差(文献4より一部改変して引用)

とともに、SAS患者のIL-6やTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインが高値を示すことが報告されており、これらがインスリン抵抗性や糖代謝異常を引き起こすという機序が考えられている。また、NF- $\kappa$ Bのほかにも低酸素症誘導因子-1(hypoxia inducible factor-1: HIF-1)の関与も検討されている。

## 脂肪組織からのアディポカイン分泌の変化

SASは肥満や内臓脂肪と大きく関係する疾患である。脂肪細胞由来の生理活性物質をアディポカインといい、アディポネクチンやレプチンなどがそれに含まれる。このうち、アディポネクチンの分泌調節異常にSASがかかわるとされている。アディポネクチンは抗動脈硬化作用やインスリン感受性作用を有しているが、SAS患者では非SAS患者よりも低アディポネクチン血症を有し、夜間就寝中の血中アディポネクチンは有意に低下していること、また糖尿病患者においても同様であることが報告されている。これらから、SASと糖尿病が共通のアディポカイン分泌異常の病態でつながっている可能性が考えられる。

## 日本人における糖尿病とSASとのかかわり

わが国においては、糖尿病は食生活の欧米化や過食、運動不足、ストレスなどにより飛躍的に増加傾向にある。糖尿病は環境因子からくる肥満などのインスリン抵抗性に加え、その背景として遺伝的なインスリン分泌不全から発症する。糖尿病患者の肥満度は米国と日本を比較すると大きく開きがあるのに対して、糖尿病有病率はほとんど同程度である。また、インスリン分泌能力は米国白人と比較して日本人では低い<sup>4)</sup>(図2)。つまり、同じ糖尿病であっても民族、遺伝的な背景によって病態が異なることが推測される。

一方で、SASと糖尿病の疫学的研究についても日本人における調査が進みつつあり、米国の報告と同様に両者は体格の因子を除いても密接なかかわりがあるとされる。また、Murakiらは2010年、日本人においてSASの経過中に2型糖尿病の発症を追跡したところ、SASのある群では糖尿病になる確率が有意に高かったと報告した<sup>5)</sup>。筆者らはSAS患者における糖尿病の病態について、間歇的低酸素がインスリン