

5. 覚醒から入眠に伴う換気量変化と睡眠呼吸障害イベント分布との関連について

研究分担者 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座 教授

研究要旨

覚醒から入眠に伴い分時換気量は一般的に約 10-15%低下するが、個人差が大きいことが知られている。したがって覚醒から入眠に伴う PaCO_2 の変動も個人によって異なる。本研究では覚醒から入眠に伴う換気量変化が睡眠呼吸障害イベントの分布に関連するかどうかの検討を行った。対象は 2011 年に睡眠呼吸障害を疑い診断的終夜睡眠ポリグラフ（PSG）を施行した全ての症例 225 人のうち、PSG 上 REM 睡眠が 15 分未満の症例を除外した 217 例。入眠前と入眠直後の換気量を respiratory inductance plethysmography（RIP）を用いて測定したところ、覚醒から入眠に伴う分時換気量の減少率が大きい症例ほど、REM 期に比較して NREM 期での無呼吸低呼吸イベント数が有意に多かった。以上より、覚醒から入眠による換気量変化が大きい症例では、 PaCO_2 のダイナミックな変化が大きく、呼吸調節系のループゲインが大きいと考えられる。そのような症例では化学調節系で規定される NREM 期での呼吸障害イベントが REM 期よりもむしろ増えると考えられた。

A. 研究目的

覚醒から入眠に伴い分時換気量は一般的に約 10-15%程度低下するが、換気量の減少には個人差が大きいことが知られている。したがって覚醒から入眠に伴う PaCO_2 の変動も個人によって異なる。

一方、呼吸は NREM 睡眠においては

主に化学調節系によって規定され、REM 睡眠では睡眠中でありながら行動調節系の関与もうける。

一般的に閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）において、REM 睡眠では上気道開大筋群のトーンスが低下するため、閉塞型無呼吸は NREM 睡眠に比較して REM 睡眠で悪化する。しかしなが

ら、入眠期で睡眠が安定しない NREM 睡眠に睡眠呼吸障害が頻回に観察され、REM 期に睡眠呼吸障害があまり観察されない症例をしばしば経験する。以上の背景より、本研究では、覚醒から入眠に伴う換気量の変化が大きい症例では、化学調節系によって規定される NREM 睡眠優位に睡眠呼吸障害イベントが観察されるとの仮説をたて検討を行った。

B. 研究方法

対象：2011 年に睡眠呼吸障害を疑い診断的終夜睡眠ポリグラフ (PSG) を施行した全ての患者 225 人のうち、PSG 上 REM 睡眠が 15 分未満の患者を除いた 217 例。

方法：診断 PSG において、入眠前、入眠直後の安静呼吸を最低 1 分間抽出した。呼吸波形は RIP-sum 波形を用い、一呼吸毎の 1 回呼吸時間 (Ttot)、1 回換気量 (VT) を算出した。それらの値をもとに、一呼吸毎の分時換気量 (MV; $60 / T_{tot} \cdot VT$) の平均値を算出し、覚醒から入眠に伴う減少率を求めた。また全睡眠時間に対する無呼吸低呼吸指数 (AHI)、NREM 期の AHI (AHI-NREM)、REM 期の AHI (AHI-REM) をそれぞれ算出した。統計解析は IBM SPSS Statistics 19 for Windows software (SPSS Inc. Chicago, IL)を用いて行った。

C. 研究結果

入眠前に安定した呼吸信号が 1 分間抽出できなかつた症例および入眠直後より無呼吸が頻発し入眠後の安静呼吸が抽出できなかつた症例の計 36 例を除外し、最終的に 181 症例で解析を行った。性別の内訳は男性 153 例、女性 28 例、平均年齢は 51.0 ± 12.7 歳であった。覚醒から入眠に伴う分時換気量の変化率は平均で $-16.0 \pm 18.3\%$ であり、その変化率は呼吸回数ではなく 1 回換気量の減少によるものであった (表 1)。

Patients Characteristics

年齢	51.0 ± 12.7
性別 (男性:女性)	153 : 28
Ttot変化率(%)	2.2 ± 14.6
VT変化率(%)	-15.2 ± 17.3
MV変化率(%)	-16.0 ± 18.3
BMI(kg/m ²)	26.0 ± 4.9
ESS	9.8 ± 5.1
AHI(/hr)	28.2 ± 18.9
AHI-NREM(/hr)	27.5 ± 20.0
AHI-REM(/hr)	29.0 ± 21.2

表 1

分時換気量の変化率は AHI と相関を認めなかつたが、AHI に占める NREM 期 AHI の割合 (AHI-NREM / AHI) とは弱いながらも有意な相関を示した ($r = -0.179$, $p = 0.016$) (図 1,2)。

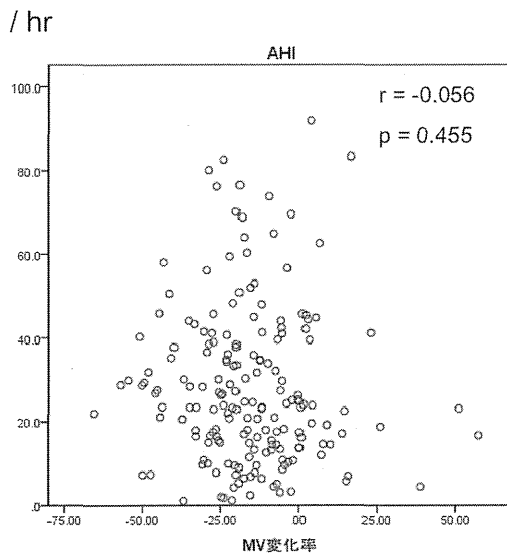


図 1. AHI と覚醒から入眠に伴う分時換気量の変化率との相関

AHI-NREM / AHI を従属変数として重回帰分析を行ったところ、性別および覚醒から入眠に伴う分時換気量の変化率が有意な独立因子であった (表 2)。

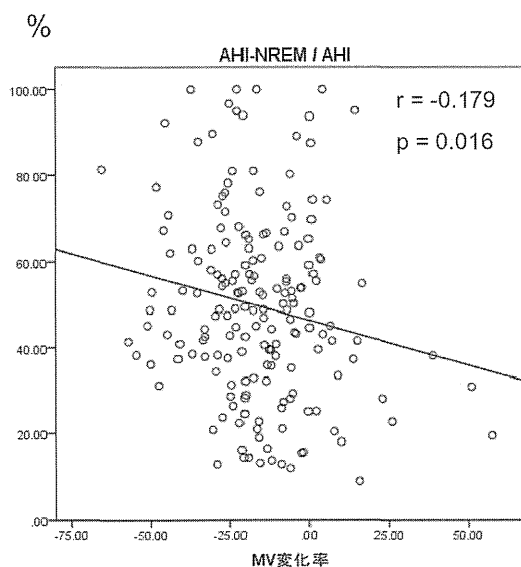


図 2. AHI-NREM / AHI と覚醒から入眠に伴う分時換気量の変化率との相関

独立変数	偏回帰係数(標準誤差)	標準化偏回帰係数	p値
MV変化率	-0.170 (0.085)	-0.146	0.045
性別	13.023 (4.274)	0.221	0.003

表 2. AHI-NREM / AHI に対する重回帰分析

D. 考察

今回の検討から明らかになったことは、1) 覚醒から入眠に伴い分時換気量は、一回換気量の減少によって約 16% 減少した。さらにその標準偏差は 18.3 であり、ばらつきが大きかった。2) 分時換気量の低下が大きい症例では全睡眠時間における AHI に占める NREM 期の AHI の割合が大きかった。3) 分時換気量の変化率とともに性別も AHI に占める NREM 期 AHI の割合に独立して寄与していた。

NREM 期では呼吸は化学調節系によって規定されている。その NREM 期に一過性の脳波覚醒 (arousal) が生じた場合、覚醒と睡眠の移行に伴って呼吸パターン、換気量に変動が生じる。この変動には個人差があり、変動が大きければ PaCO_2 のダイナミックな変動も大きくなる。すなわち、このような症例では、呼吸調節系のループゲインが大きく、呼吸は覚醒と入眠の移行で不安定になり、この不安定呼吸が睡眠呼吸障害を誘発する結果になると考えられる。しかしながら、REM 睡眠では行動調節系も呼吸調節に関与するために、覚醒と睡眠の移行に伴う PaCO_2 の変動では睡眠呼吸障害

は誘発されにくいかもしれない。今回の検討ではこのような現象に性別も関与する結果を得たが、その機序についてはさらなる検討が必要であると考ええる。

E. 結論

覚醒から入眠に伴う換気量の変化を観察することは、近年注目されているOSASの多様なPhenotypeを識別する一つのツールとなり得る可能性がある。なぜなら覚醒と睡眠の移行に伴う換気量の変化は睡眠呼吸障害が起こりやすい睡眠ステージに影響するからである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ota H, Tamaki S, Itaya-Horinaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Takasawa S, Kimura H. Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. *Life Sciences*. 90:206-211, 2012.
- 2) Tomoda K, Kubo K, Nisii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H. Changes of ghrelin and leptin levels in plasma by cigarette smoke in rats. *J Toxicol Sci*. 39:131-138, 2012.
- 3) Tomita K, Sano H, Iwanaga T, Ishihara K, Ichinose M, Kawase I,

Kimura H, Hirata K, Fujimura M, Mishima M, Tohda Y. Association between Episodes of Upper Respiratory Infection and Exacerbations in Adult Patients with Asthma. *J Asthma*. 49:253-259, 2012.

- 4) Okada H, Hontsu S, Miura S, Asakawa I, Tamamoto T, Katayama E, Iwasaki S, Kimura H, Kichikawa K, Hasegawa M. Changes of tumor size and tumor contrast enhancement during radiotherapy for non-small-cell lung cancer may be suggestive of treatment response. *J Radia Res*. 53:326-332, 2012.
- 5) Hasegawa K, Kimura H, Bando YK, Takahashi Y, Wada H, Fujita M. Tobacco, Cardiopulmonary Vascular Disease, and Aging. *Anti-aging Med*. 9:51-60, 2012.
- 6) Tomoda K, Kubo K, Asahara T, Nomoto K, Nishii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H. Suppressed anti-oxidant capacity due to a cellulose-free diet declines further by cigarette smoke in mice. *J Toxicol Sci*. 37:575-585, 2012.
- 7) Morita K, Nakamine H, Inoue R, Takano M, Takeda M, Enomoto Y, Kasai T, Nonomura A, Tanaka H, Amano I, Morii T, Kimura H. Autopsy case of primary myelofibrosis in which myeloid sarcoma was the initial

- manifestation of tumor progression. *Pathol Int.* 62:433-7, 2012
- 8) Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H. Reduced larger VWF multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apneic episodes. *Eur Respir J.* 40:657-664, 2012.
 - 9) Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, Ohnishi S, Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y, Arimura Y, Matsumoto N, Yoshikawa M, Yamahara K, Kangawa K. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One.* 7:e35708, 2012.
 - 10) Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Campanaro CK, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H. Breathing irregularity during wakefulness associates with CPAP acceptance in sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012 in press.
 - 11) Tomoda K, Kimura H, Osaki S. Distribution of collagen fiber orientation in the human lung. *The Anatomical Record.* 2012 in press.
 - 12) 熊本牧子, 木村弘 : 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. *医学のあゆみ.* 東京 : 医歯薬出版. 90-94, 2012.
 - 13) 木村弘 : 肺循環の異常 2. 肺高血圧症. カラー版 内科学. 東京 : 西村書店. 813-817, 2012.
 - 14) 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村弘 : 慢性呼吸不全に対する栄養管理. *新呼吸療法テキスト.* 東京 : (株)アトムス. 336-341, 2012.
 - 15) 山内基雄, 木村弘 : 呼吸の制御. *新呼吸療法テキスト.* 東京 : (株)アトムス. 16-20, 2012
 - 16) 吉川雅則, 木村弘 : 呼吸器疾患 慢性閉塞性肺疾患(COPD). *ビジュアル栄養療法.* 丸山千寿子、中屋 豊編. 東京 : 南江堂. 95-104, 2012.
 - 17) 児山紀子, 笠井孝彦, 木村弘 : IgG4陽性の形質細胞による肺病変を認めた多中心性キャスルマン病. *びまん性肺疾患の臨床 診断・管理・治療と症例 第4版.* びまん性肺疾患研究会 編. 京都 : 金芳堂. 490-493, 2012.
 - 18) 木村弘 : 肺高血圧症. *びまん性肺疾患の臨床 診断・管理・治療と症例 第4版.* びまん性肺疾患研究会 編. 京都 : 金芳堂. 389-396, 2012.
 - 19) 吉川雅則, 木村弘 : 呼吸不全(慢性閉塞性肺疾患). *新臨床栄養学 第2版.* 馬場忠雄、山城雄一郎 編. 東京 : 医学書院. 494-501, 2012.
 - 20) 吉川雅, 木村弘 : Bedside Teaching 呼吸器疾患における栄養療法のエビデンス. *呼吸と循環.* 60:189-197, 2012.
 - 21) 吉川雅則, 木村弘 : 病態別経腸栄養法 呼吸器疾患(慢性呼吸不全). *静脈経腸栄養.* 27:683-688, 2012.
 - 22) 吉川雅則, 木村弘 : COPD(慢性閉塞性肺疾患)の栄養管理. *日本医事新報.* 4610:71-77, 2012.
 - 23) 山本佳史, 吉川雅則, 木村弘 : COPD. *Medical Practice.* 29:1582-1586 2012.
 - 24) 山本佳史, 吉川雅則, 木村弘 : COPD

と全身併存症．臨牀と研究．
89:16-19, 2012.

- 25) 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村弘 : 在宅での栄養管理． MB Medical Rehabilitation. 147:67-72, 2012.
- 26) 福岡篤彦, 坂口和宏, 鶴山広樹, 岩井一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和, 谷口道幸, 菊谷勇仁, 坂本裕嗣, 友田恒一, 吉川雅則, 木村弘 : Pseudo-scimitar syndrome の 1 例．日本胸部臨床. 71(5):500-505, 2012.
- 27) 山内基雄, 木村弘 : 睡眠呼吸障害の呼吸調節、呼吸異常（呼吸パターンを含む）の最近の話題．睡眠医療. 6(1):9-13, 2012.
- 28) 木村弘、吉川雅則 全身性炎症としての COPD. 抗加齢学会雑誌. 8:534-539, 2012.
- 29) 吉川雅則、木村弘 : COPD の診断と治療の進歩. 合併症 : 栄養障害. 日内会誌. 101:1562-1570, 2012.

2. 学会発表

- 1) Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Kimura H. The Effects of Light vs. Dark Environment on Sleep Disordered Breathing in Healthy Subjects. American Thoracic Society International Conference, 2012.
- 2) Fujita Y, Yamauchi M, Yoshikawa M, Kimura H. Breathing Irregularity during Wakefulness Associates with Daytime Sleepiness in OSAS. American Thoracic Society International Conference, 2012.
- 3) 山本佳史, 吉川雅則, 藤田幸男, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村弘 : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における腰椎骨密度の関連因子. 第 109 回日本内科学会総会・講演会 2012.
- 4) 天野逸人, 田中晴之, 星野永, 田中志津, 長谷川淳, 森井武志, 木村弘 : 固形腫瘍に対する同種免疫効果の臨床的検討. 第 109 回日本内科学会総会・講演会 2012.
- 5) 新田祐子, 小山友里, 吉川雅則, 山本佳史, 中村篤宏, 藤田幸男, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 三浦幸子, 吉川公彦, 木村弘 : 肺気腫合併肺線維症 (CPFE) における呼吸機能の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 2012.
- 6) 小山友里, 新田祐子, 吉川雅則, 山本佳史, 中村篤宏, 藤田幸男, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 三浦幸子, 吉川公彦, 木村弘 : 肺気腫合併肺線維症 (CPFE) の臨床的検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 2012.
- 7) 熊本牧子, 児山紀子, 田中晴之, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田薫, 神野正敏, 笠井孝彦, 野々村昭孝, 木村弘 : IgG4 陽性の形質細胞による肺病変を認めた Multicentric Castleman 病の 2 例. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 2012.

- 8) 松田昌之, 熊本牧子, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 児山紀子, 山内基雄, 田中晴之, 須崎康恵, 友田恒一, 天野逸人, 森井武志, 吉川雅則, 木村弘: 経気管支生検にて診断した悪性リンパ腫の3症例. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012.
- 9) 茨木敬博, 本津茂人, 山本佳史, 大田正秀, 中村篤宏, 太田浩世, 大屋貴広, 熊本牧子, 藤田幸男, 児山紀子, 山内基雄, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田薫, 森田剛平, 笠井孝彦, 野々村昭孝, 木村弘: 器質化肺炎(OP)様の画像所見を呈し診断に苦慮した悪性胸膜中皮腫の一例. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012.
- 10) 田村猛夏, 久下隆, 田村緑, 芳野詠子, 玉置伸二, 岡村英生, 徳山猛, 成田旦啓, 木村弘: 中皮腫症例とアスベスト検診について. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012.
- 11) 山本佳史, 吉川雅則, 藤田幸男, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村弘: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者における骨密度の規定因子. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012.
- 12) 本津茂人, 須崎康恵, 児山紀子, 大田正秀, 木村弘: 後期高齢者切除不能3期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法、放射線単独療法の有効性、安全性の検討. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012.
- 13) 児山紀子, 中村篤宏, 大屋貴広, 太田浩世, 大田正秀, 熊本牧子, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 山内基雄, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田薫, 木村弘: 肺血栓塞栓症合併原発性肺癌に対するIVCフィルター留置症例の検討. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012.
- 14) 大屋貴広, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 藤田幸男, 山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村弘: COPDアセスメントテスト(CAT)とMini Nutritional Assessment(MNA)による栄養評価との関連. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012.
- 15) 須崎康恵, 本津茂人, 児山紀子, 山本佳史, 大田正秀, 木村弘: 進行期肺癌化学療法の迅速な導入を目指した地域連携パス運用の試み. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012.
- 16) 友田恒一, 大崎茂芳, 吉川雅則, 木村弘: ヒト肺における二次元方向での力学異方性. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012.
- 17) 中村篤宏, 茨木敬博, 太田浩世, 伊藤武文, 山本佳史, 山内基雄, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田薫, 木村弘: 肺高血圧症症例における右心カテーテルと心エコー所見の対比. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012.
- 18) 太田浩世, 玉置伸二, 広中安佐子, 山内晶世, 土田澄代, 山内基雄, 吉川雅則, 高沢伸, 木村弘: 睡眠時無呼吸症候群に伴う間歇的低酸素曝露

によるインスリン分泌障害. 第 52 回
日本呼吸器学会学術講演会 2012.

19) 藤田幸男, 山内基雄, 中村篤宏, 太
田浩世, 大屋貴広, 熊本牧子, 山本
佳史, 本津茂人, 児山紀子, 須崎康
恵, 友田恒一, 吉川雅則, 木村弘 :
CPAP アドヒアランス予測因子とし
ての呼吸不規則性の可能性. 第 52 回
日本呼吸器学会学術講演会 2012.

20) 山内基雄, 吉川雅則, 牧之段潔, 福
岡篤彦, 藤田幸男, 児山紀子, 玉置
伸二, 山本佳史, 友田恒一, 木村弘 :
『肥満低換気症候群は稀少疾患とし
て位置づけるべきか?』-肥満度と
呼吸調節機構からみた OSAS との差
異-. 第 52 回日本呼吸器学会学術講
演会 2012.

21) 木村弘 : 呼吸器疾患による肺高血圧
症. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演
会 2012.

22) 駒瀬裕子, 國近尚美, 別役智子, 木
村弘 : 呼吸器診療に携わる女性医師
支援策の提言. 第 52 回日本呼吸器学
会学術講演会 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

6. 多点感圧センサーシート（SD-101）を用いた睡眠時無呼吸症候群診断の有用性についての検討

研究分担者 巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 教授
共同研究者 塚原 真範、坂尾 誠一郎、寺田 二郎、重城 喬行
千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

研究要旨

【目的】睡眠ポリグラフ（PSG）検査よりも簡便、安価、自宅で使用可能、不快感が少ない多点感圧センサーシート（SD-101）を用いて睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診断が可能か否かについて検討する。

【方法】SASが疑われ、PSG検査目的で入院された患者53人（男性40人、女性13人）に対しPSG検査と同時にSD-101を使用し、前者の無呼吸・低呼吸指数（AHI）と、後者の呼吸障害指数（RDI）を比較、検討した。

【結果】53人中49人がSAS（AHI \geq 5）と診断された。SD-101によるRDI 5をカットオフ値とした際に、PSG検査でのAHI 5以上の検出は感度91.8%、特異度100%であった。またRDIとAHIに相関関係を認めた。

【考察】SD-101を用いたRDIは、SAS診断のスクリーニングに有用であると考えられた。一方、高度肥満群や重症SAS（AHI \geq 20）においてPSG検査とSD-101の結果に乖離が認められたため、今後さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome : SAS）は、睡眠時ポリソムノグラフィ検査（PSG）による睡眠呼吸障害の所見に加えて日中の過度な眠気や疲労などの自覚的な臨床症状を伴う症候群と定義されている。

SASは高血圧、心疾患、糖尿病などの生活習慣病との因果関係があるとされ、適切な診断、治療が不可欠である。日本では推定患者数が300万人と言われているが、自覚症状があまりないため放置されていることが多い。

SASの診断には、原則的にPSGが必須

となっているが、高価、入院が必要、体表への多数のセンサー設置による不快感、本人の自覚症状が少ない場合等により、SASの疑いのある全患者に行なうことは困難である。本研究は、多点感圧センサーシート (SD-101) を用いて PSG と同時に検査・評価することにより、より簡便に睡眠時無呼吸症候群の診断を行うことを目的とする。

B. 研究方法

2010年4月から2012年4月までに、SASが疑われ、PSG 目的で入院された患者に対しインフォームドコンセントを行い、同意を得た方に PSG と同時に SD-101 による検査を行なった。

SD-101 は、被験者が就寝する敷布団又はベッドの上に敷設することにより、被験者の呼吸に伴う身体下の微小な圧力変化をシート内に配設された多数のセンサーが感知、この結果をもとに呼吸波形を算出し、夜間睡眠中の呼吸状態を無拘束で連続測定・記録できる装置である。SD-101 の無呼吸低呼吸判定基準は、10 秒以上の顕著な呼吸振幅の低下、あるいは通常呼吸波形に対して 30%以上の振幅低下が 10 秒以上あり、その後、過換気に伴う鋭角な菱形（または三角）形状の努力呼吸波形がある場合と定義した。

PSG より得られた無呼吸・低呼吸指数 (AHI) と、SD-101 より得られた呼吸障害指数 (RDI) をその他の臨床データも含め比較、解析を行った。

C. 研究結果

対象症例の臨床的特徴を表 1 に示す。PSG 検査による正常 (AHI 5 未満) は 3 人であり、SAS 患者は 49 人であった。

PSG 検査による AHI と、SD-101 による RDI の分布を表 2 に示す。AHI が 30 以上の場合の RDI や、RDI が 5 未満の場合の AHI に乖離を認める。

図 1 に AHI と RDI の分布図と、近似曲線を示す。ピアソンの相関係数を用い算出した結果、相関係数は 0.72 と強い相関関係を認めた。

D. 考察

PSG の AHI と SD-101 の RDI とは、強い相関関係があると考えられる。しかし一部の患者においては PSG の AHI と測定結果が乖離していることが認められ、それらは高度の肥満患者において顕著であった。SD-101 の場合、呼吸検出は図 2 のように圧変化の差を検知しているが、肥満患者ではセンサーに常に強い力が加えられているため、呼吸振幅の低下を感知できていない可能性が考えられた。

また、AHI の値 48 ± 90 に対し、RDI の値は 26 ± 42 と、低値となることが多い。これは、RDI は計測時間にカウントした無呼吸・低呼吸数を計測時間で除するのに対し、AHI は脳波モニターから検知した実睡眠時間で除するためと考えられる。

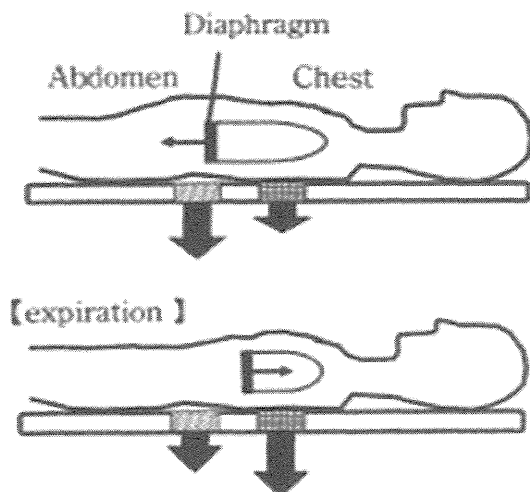
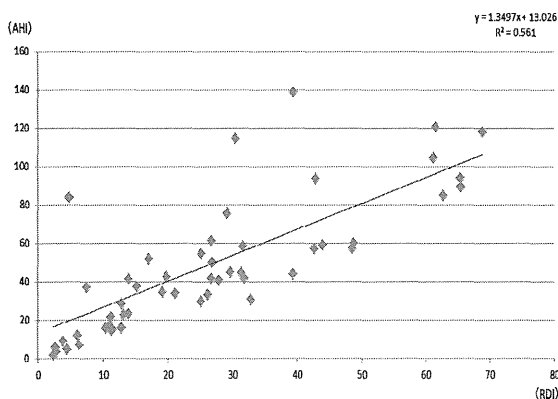
以上より、SD-101 による睡眠時無呼吸症候群の検査結果 (RDI) を AHI と比較検討するには、BMI の考慮と測定値の適切な補正 (カットオフ値) が必要と考えられる。

	SD-101	PSG
性別(男:女)	40	13
年齢(歳)	54±38	
身長(cm)	165±35	
体重(kg)	79±48	
BMI(kg/m ²)	29±23	

表 1 症例の臨床的特徴

PSG(AHI)	SD-101(RDI)			
	0≤RDI<5	5≤RDI<15	15≤RDI<30	30≤RDI
30≤AHI	2	2	13	18
15≤AHI<30	0	8	1	0
5≤AHI<15	2	3	0	0
0≤AHI<5	3	0	0	0

表 3 PSG 検査による AHI と、SD-101 による RDI
AHI が 30 以上の場合の RDI や、RDI が 5 未満の場合の AHI に乖離を認める。



	AHI≥5	AHI<5	
RDI≥5	45	0	45
RDI<5	4	3	7
	49	3	

感度 91.8% 特異度 100%

表 2 RDI≥5 による AHI≥5 を検出するスクリーニング能

	AHI≥20	AHI<20	
RDI≥20	28	0	28
RDI<20	12	12	24
	40	12	

感度 70.0% 特異度 100%

表 4 RDI≥20 による AHI≥20 を検出するスクリーニング能

RDI が 5 以上をカットオフ値とした時に、PSG 検査での AHI 5 以上を検出するスクリーニング能は感度 91.8% 特異度 100% になっており (表 3)、スクリーニングとしては非常に有用と考えられる。しかし、CPAP 適応の AHI 20 以上を、同様に RDI 20 以上をカットオフ値とした場合、感度 70% 特異度 100%と感度の低下が著明となっている (表 4)。

現段階では、RDI 13 以上をカットオフ値とした場合に AHI 20 以上の診断能は感度 87.5% 特異度 100%と良好だが、今後の症例数によりさらなる検討が必要と考えられる。

次に BMI との関連を調べるため、BMI 25 以上の肥満者と BMI 25 未満の非肥満者に分けて検討を行った。BMI 25 未満では、AHI と RDI の相関係数は 0.85 とさらに強い相関関係を認めた。AHI 5 以上の診断能を検討すると、BMI 25 以上では感度 93.1%

特異度 100%に対して BMI 25 未満では感度 90.0% 特異度 100%と非肥満者において感度の低下が認められた。

基本的に BMI 高値であれば SAS の有病率も増加する。BMI 25 未満では全症例と比較し真陽性は 18 減少したのに対し、偽陰性が 2 しか減少しないため相対的に感度の低下を招いたと考えられた。

BMI による AHI と RDI の乖離はより高値の BMI で認められるため、同様の検討を BMI 40 にて行なった。BMI 40 未満では相関係数は 0.92 と強い相関関係を認めた。BMI 40 以上では、感度 87.5% 特異度は条件を満たすものがおらず計測不能、BMI 40 未満では感度 92.7% 特異度は 100%であった。

今後の課題として、今回検査を行なった症例は元々睡眠時無呼吸症候群を疑われて入院した人のため、選択バイアスがかかっており、非常に高い特異度も、有病率自体が 94%と高いことより導き出されたものと考えられた。AHI と RDI の計測結果の差異に関しても、より多くの症例により適切なカットオフ値の設定が必要と思われる。BMI が高値の場合、一部の症例では AHI と RDI の乖離が著明であったが、BMI のカットオフによる感度、特異度の増加は認められなかった。これも今後、より多くの BMI 高値の症例を集め検討することが必要と考えられる。

E. 結論

SD-101 は、PSG や現在用いられている簡易検査と比べ、マット上で就寝するのみ

なのでモニターが外れる等の計測上の問題や、患者の苦痛の問題も改善が期待される。適切なカットオフ値の設定と、肥満度による評価をすることにより、スクリーニング、診断能とも有用となりうると考えられる。

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanabe N, et al. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 141(4):929-934, 2012.
- 2) Li Q, et al. Upregulated p53 expression activates apoptotic pathways in wild-type p53-bearing mesothelioma and enhances cytotoxicity of cisplatin and pemetrexed. *Cancer Gene Ther.* 19 (3): 218-228, 2012.
- 3) Johnson JA, et al. Cytoskeletal defects in Bmpr2-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 302(5): L474-484, 2012.
- 4) Sakao S, et al. Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Intern Med*

- 51:2721-2726, 2012.
- 5) Nagakawa H, et al. Expression of a murine homolog of apoptosis-inducing human IL-24/MDA-7 in murine tumors fails to induce apoptosis or produce anti-tumor effects. *Cell Immunol.* 275:90-97, 2012.
 - 6) Ashinuma H, et al. Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. *Oncol Rep* 28:8-14, 2012.
 - 7) Yamanaka M, et al. E1B-55 Kda-Defective Adenoviruses Activate p53 in Mesothelioma and Enhance Cytotoxicity of Anticancer Agents. *J Thorac Oncol.* 7(12):1850-1857, 2012.
 - 8) Maruoka M, et al. Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 159: 119-127, 2012.
 - 9) Kitazono-Saitoh M, et al. Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma cell lines. *Oncol Rep* 28:33-40, 2012.
 - 10) Okamoto S, et al. Zoledronic acid produces antitumor effects on mesothelioma through apoptosis and S-Phase arrest in p53-independent and ras prenylation-independent manners. *J Thorac Oncol.* 7(5):873-882, 2012.
 - 11) Ishizaki S, et al. Role of CD69 in acute lung injury. *Life Sci* 90:657-665, 2012.
 - 12) Jujo T, et al. Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma. *Int J Oncol* 41:701-711, 2012.
 - 13) Kono C, et al. Historical changes in epidemiology of diffuse panbronchiolitis. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases.* 29: 16-25, 2012.
 - 14) Shigeta A, et al. CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 303(2):L141-151, 2012.
 - 15) Igari H, et al. Immunogenicity of a monovalent A/H1pdm vaccine with or without prior seasonal influenza vaccine administration. *Clin Vaccine Immunol.* Epub Aug 1, 2012.
 - 16) Sugiura T, et al. Role of 320-slice computerd tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* Epub Oct 22, 2012.

carcinoma. Intern Med
51:1947-1948, 2012.

- 17) Fessel JP, et al. Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. *Pulmonary Circulation* 2(2):201-213, 2012.
- 18) Ishida K, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144(2):321-326, 2012.
- 19) Sakairi Y, et al. Evaluation of a learning system for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Respir Investig* 50(2):46-53, 2012.
- 20) Kawabata Y, et al. Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. *Respirology* 17: 1214-1221, 2012.
- 21) Sakao S, et al. Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett* 4(5): 865-867, 2012.
- 22) Jujo T, et al. Metastatic gastric cancer from squamous cell lung

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

I. 本研究の共同研究者

千葉大学医学部附属病院検査部

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

7. 男性勤労者の睡眠呼吸障害とアデノイド/扁桃肥大の既往

研究分担者

榊原 博樹 医療法人 SRA とくしげ呼吸器クリニック 院長
藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I 客員教授

共同研究者

松下 兼弘 静岡睡眠メディカルクリニック 院長
平田 正敏 藤田保健衛生大学第 2 教育病院臨床検査部
三重野ゆうき 藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I
林 正道 藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I
小島 重子 豊和病院看護部
佐々木 文彦 医療法人 SRA たかおかクリニック 院長
今泉 和良 藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I

研究要旨

【背景】小児の睡眠呼吸障害（SDB）の原因の多くはアデノイド/扁桃肥大であるが、適切に治療されないと顎顔面形態の変化を来し、それが成人した後の SDB の原因になる可能性が指摘されている。しかし、そのことを実証した研究成績はほとんどない。【目的】男性勤労者を対象にして、小児期のアデノイドあるいはおよび扁桃肥大とその手術療法の既往の有無が成人の SDB のリスクになるか否かを明らかにする。【方法】対象は某事業所に勤務する男性職員のほぼ全員（1,128 名）。簡易モニター（LS-100, フクダ電子）を用いて在宅で SDB の有無を検査した。同時に「幼小児期のアデノイドあるいは扁桃肥大の既往の有無」と「その手術療法の既往の有無」を問診票を用いて調査した。それらの既往が RDI が 5 以上, 15 以上, 30 以上の SDB のリスクになるか否かをロジスティック回帰分析を用いて検討した。交絡因子としては、年齢と BMI を用いた。【結果】手術療法をしなかったアデノイド/扁桃肥大の既往は RDI が 5 以上の SDB のリスクにはならなかった。しかし、RDI が 15 以上, および 30 以上の SDB の有意なリスクとなり、その調整オッズ比と 95%信頼域は 3.14 (1.02-9.67,

p=0.046), および 7.54 (1.89-30.16, p=0.004) であった。アデノイド/扁桃肥大の既往があっても手術療法の既往をもつ場合は SDB のリスクとならなかった。【考察】 幼小児期の無治療のアデノイド/扁桃肥大は成人の中等症以上の SDB のリスクとなるが, 手術療法によりそのリスクを回避できる可能性が示された。アデノイド/扁桃肥大は幼小児期の SDB の原因となるだけでなく, 適切に治療しないと成人した後の SDB の誘因となる可能性がある。【緒言】 幼小児の睡眠呼吸障害 (SDB) の原因の多くはアデノイドあるいは/および扁桃肥大であり, 年少児ほど無呼吸低呼吸指数 (AHI) に与える影響が大きい (1, 2)。アデノイド/扁桃肥大などによる口呼吸は下顎低位, 下顎後退, 上顎狭小化, 高アーチ口蓋, 下顔面高の増加, 舌低位などを惹起する (3, 4)。これらの顎顔面形態異常の多くは成人の SDB にみられるものであるが, すでに小児, 特に年長児の SDB にも認められる (5, 6)。アデノイド/扁桃摘出術により, 小児 SDB (平均 5.6 歳) の顎顔面形態異常の一部が正常化する (6)。アデノイド/扁桃摘出術後にも SDB が残存・再発することがあり, 残存する顎顔面形態異常が原因と考えられる (7, 8)。

A. 研究目的

アデノイド/扁桃肥大は幼小児期の SDB の原因となり, 顎顔面形態の異常を惹起する。アデノイド/扁桃肥大が適切な時期に治療されないと顎顔面形態の異常が固定化し, それが成人した後の SDB の原因になる可能性がある。しかし, そのことを実証した研究成績はほとんどない。そこで, 男性勤労者を対象にして SDB の有病率調査を行った際のデータベースから, 小児期のアデノイド/扁桃肥大とその手術療法の既往の有無が成人の SDB のリスクになるか否かを検討する。

B. 研究方法

某製造工場に勤務する日本人男性職員のほぼ全員に相当する1,243名である。この内

115名は検査を受けず, 1,128名 (90.7%) を解析対象とした。平均年齢は42±10歳 (19~65歳), 平均BMIは23.2±3.3 kg/m² (15.5~47.8 kg/m²)であった。

簡易型睡眠呼吸障害検査装置 (Pulsleep LS-100, フクダ電子) を用いて, 在宅にて睡眠中の呼吸気流 (圧センサー) と経皮酸素飽和度をモニターした。得られたデータは装置付属のソフトウェアにより自動解析した後に目視でマニュアル解析した。呼吸気流の停止 (無呼吸) および4%以上の酸素飽和度の低下+30%以上の呼吸気流の減少 (低呼吸) をカウントし, 1時間当たりの両者の合計をRDI (respiratory disturbance index) とした。

調査項目は症状, エプワース眠気尺度, 既往歴, 生活歴, 健康関連QOL, 身体計測,

咽頭・顎顔面形態評価，血圧，血液生化学，
などとした。今回は幼小児期のアデノイド
あるいは扁桃肥大とその手術療法の既往の
有無が，成人後のSDBのリスクになるか否
かを検討した。

C. 研究結果

RDI が 5 以上，15 以上，30 以上の SDB
はの有病率は各々 24.0%，6.1%，1.7% で
あった。年齢と共に有病率は高くなり，50
歳代では，各々 37.6%，9.8%，2.5% にも
達した。年齢が独立して SDB のリスクにな
るか否かを明らかにするために，BMI，喫
煙歴，飲酒歴を交絡因子としてロジスティ
ック回帰分析を行った。その結果，30 歳代
を基準にすると，20 歳代では RDI 5 以上の
オッズは 0.37 と有意に低下した。一方，
RDI15 以上のオッズは 40 歳代で 3.35，50
歳代で 5.69 にも増大した（表 1）。

表1 男性勤労者の睡眠呼吸障害有病率(%)

年齢	n	RDI		
		5以上	15以上	30以上
10歳代	4	0.0	0.0	0.0
20歳代	99	5.0	0.0	0.0
30歳代	431	16.0	3.0	0.7
40歳代	260	26.2	7.7	2.7
50歳代	316	37.6	9.8	2.5
60歳代	18	55.6	27.8	5.6
全体	1,128	24.0	6.1	1.7

SDBの重症度別にみたアデノイド/扁桃
肥大の既往の頻度を表2に示した。RDI30
以上では手術既往のないアデノイド/扁桃
肥大の頻度が高いようであった（表2）。

表2 アデノイド/扁桃肥大の既往の頻度

RDI	n	アデノイド/扁桃肥大あり	
		手術既往なし n (%)	手術既往あり n (%)
<5	853	18 (2.1)	29 (3.4)
5~<15	202	4 (2.0)	13 (6.4)
15~<30	50	2 (4.0)	1 (2.0)
30+	19	4 (21.1)	0 (0.0)
全体	1,124	28 (2.5)	43 (3.8)

手術療法をしなかったアデノイド/扁桃肥
大の既往は RDI が 5 以上の SDB のリスク
にはならなかった。しかし，RDI が 15 以
上，および 30 以上の SDB の有意なリスク
となり，その調整オッズ比と 95%信頼域は
3.14 (1.02-9.67, p=0.046)，および 7.54
(1.89-30.16, p=0.004) であった。アデノ
イド/扁桃肥大の既往があっても手術療法
の既往をもつ場合は SDB のリスクとなら
なかった（表 3）。

表3 アデノイド/扁桃肥大の既往とSDBのリスク

	アデノイド/扁桃肥大既往あり						
	n	手術既往なし			手術既往あり		
		n (%)	調整オッズ比 (95%CI)	P value	n (%)	調整オッズ比 (95%CI)	P value
RDI<5	853	18 (2.1)			29 (3.4)		
RDI≥5	271	10 (3.7)	1.39 (0.55-3.49)	0.484	14 (5.2)	1.08 (0.53-2.21)	0.831
RDI<15	1055	22 (2.1)			42 (4.0)		
RDI≥15	69	6 (8.7)	3.14 (1.02-9.67)	0.046	1 (1.4)	0.16 (0.02-1.50)	0.108
RDI<30	1105	24 (2.2)			43 (3.9)		
RDI≥30	19	4 (21.1)	7.54 (1.89-30.16)	0.004	0 (0)	0	0.996

D. 考察

アデノイド/扁桃肥大は下顎低位，下顎後退，上顎狭小化，下顔面高の増加，舌低位，舌骨低位など，成人SDBにみられる顎顔面形態異常を惹起する（3，4）。これらの顎顔面形態異常の多くはすでに小児，特に年長児のSDBにも認められる（5，6）。アデノイド/扁桃摘出により，これらの一部が正常化する（6）。

今回の解析で幼小児期の無治療のアデノイド/扁桃肥大は成人の中等症以上のSDBのリスクとなるが，手術療法によりそのリスクを回避できる可能性が示された。

E. 結論

アデノイド/扁桃肥大は幼小児期の SDB の原因となるだけでなく，適切に治療しないと成人した後の SDB の誘因となる可能性がある。

【引用文献】

- 1) Fregosi RF, Quan SF, Kaeming KL, et al: Sleep disordered breathing, pharyngeal size and soft tissue anatomy in children. *J Appl Phys* 2003;95:2030-2038.
- 2) Arens R, McDonough JM, Costantino AT et al: Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:698-703.
- 3) Behlfelt K, Linder-Aronson S, McWilliam J, et al: Cranio-facial morphology in children with and without enlarged tonsils. *Eur J Orthod*1990;12:233-243.
- 4) Adamidis IP, Spyropoulos MN: The effects of lymphadenoid hypertrophy on the position of the tongue, the

mandible and the hyoid bone. *Eur J Orthod* 1983;5:287-294.

- 5) Kawashima S, Niikuni N, Chia-hung I, et al: Cephalometric comparisons of craniofacial and upper airway structures in young children with obstructive sleep apnea syndrome. *Ear Nose Throat J* 2000;79:499-506.
- 6) Zettergren-Wijk L, Forsberg CM, Linder-Aronson S, et al: Changes in dentofacial morphology after adeno-tonsillectomy in young children with obstructive sleep apnea syndrome: 5 year follow-up study. *Eur J Orthod* 2006;28:319-326.
- 7) Tasker C, Crosby JH, Stradling JR: Evidence of upper airway narrowing during sleep, 12 years after adenotonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002;86:34-37.
- 8) Morton S, Rosen C, Larkin E, et al: Predictors sleep-disordered breathing in children with a history of tonsillectomy and/or adenoidectomy. *Sleep* 2001;24: 823-829.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuzuki A, Kagaya H, Takahashi H, Watanabe T, Shioya T, Sakakibara H,

Kanada Y, Saitoh E: Dysphagia causes exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1580-2.

- 2) Kobayashi M, Namba K, Tsuiki S, Nakamura M, Hayashi M, Mieno Y, Imizu H, Fujita S, Yoshikawa A, Sakakibara H, Inoue Y: Validity of sheet-type portable monitoring device for screening obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2012 Jun 16. [Epub ahead of print]
 - 3) Hayano J, Tsukahara T, Watanabe E, Sasaki F, Kawai K, Sakakibara H, Kodama I, Nomiyama T, Fujimoto K: Accuracy of ECG-based screening for sleep-disordered breathing: a survey of all male workers in a transport company. *Sleep Breath*. 2012 Mar 20. [Epub ahead of print]
 - 4) Hayano J, Watanabe E, Saito Y, Sasaki F, Kawai K, Kodama I, Sakakibara H: Diagnosis of sleep apnea by the analysis of heart rate variation: a mini review. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:7731-4.
 - 5) 榊原博樹, 中戸川靖代, 安立美音, 佐々木文彦: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群として紹介された甲状腺機能低下症. *睡眠医療* 2012 ; 6(2): 307 -311.
- ### 2. 学会発表

- 1) 三重野ゆうき, 林正道, 榊原博樹, 他 :
睡眠時無呼吸症候群の終夜ポリグラフ
での性差に関する検討. 第 52 回日本呼
吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.4.21.
- 2) 三重野ゆうき, 林正道, 榊原博樹, 他 :
在宅持続陽圧呼吸療法が有効であった
チェーンストークス呼吸症候群の 3 例.
第 101 回ニコン呼吸器学会当会地方学
会, 名古屋, 2012.6.24.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし