

## 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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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受ける。

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

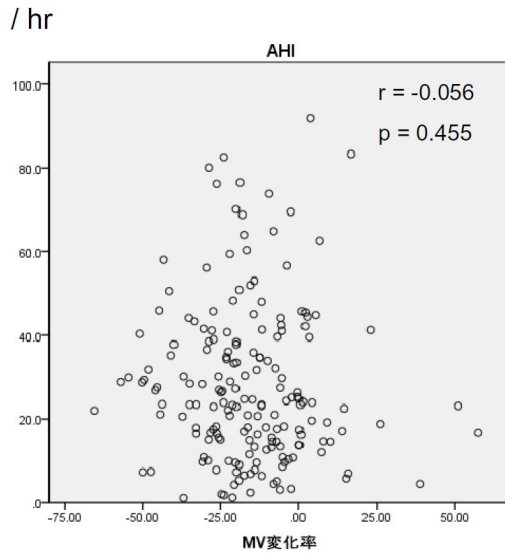
入眠前に安定した呼吸信号が 1 分間抽出できなかった症例および入眠直後より無呼吸が頻発し入眠後の安静呼吸が抽出できなかった症例の計 36 例を除外し、最終的に 181 症例で解析を行った。性別の内訳は男性 153 例、女性 28 例、平均年齢は  $51.0 \pm 12.7$  歳であった。覚醒から入眠に伴う分時換気量の変化率は平均で  $-16.0 \pm 18.3\%$  であり、その変化率は呼吸回数ではなく 1 回換気量の減少によるものであった (表 1)。

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 <sup>2</sup> )	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

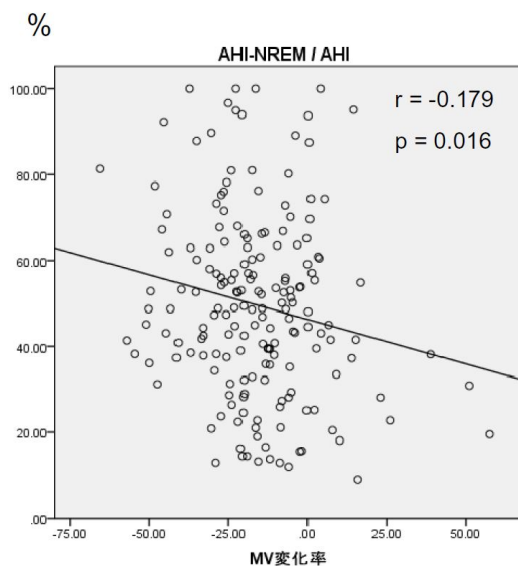
表 1

分時換気量の変化率は AHI と相関を認めなかったが、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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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。

## 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，鷓山広樹，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