

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

コントロール不良高血圧患者における閉塞性睡眠時無呼吸と終夜体液シフトに対する利尿剤強化療法の効果に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を有するコントロール不良高血圧患者における利尿剤強化療法の効果は、無呼吸低呼吸指数と血圧を低下させ、これが終夜の下肢からの体液シフト量の減少と関連するか否かを検証した。無呼吸低呼吸指数 ≥ 20 の OSA を有するコントロール不良高血圧患者 16 名の降圧剤を、利尿剤を強化した内容（2.5~5.0mg メトラゾン + 25~50mg スピロノラクトン）に変更し、2 週間後に睡眠ポリグラフと終夜の下肢からの体液シフト量の測定を繰り返す方法で研究をおこなったところ、利尿剤強化療法で無呼吸低呼吸指数は 57.7 ± 33.0 から 48.5 ± 28.2 と低下し（ $P=0.005$ ）、質問表は 289 施設から回収された（34%）、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は、体液シフト量も -418.1 ± 177.5 から -307.5 ± 161.9 ml と低下した（ $P<0.001$ ）。終夜の首の太さの変化は 1.2 ± 0.6 から 0.7 ± 0.4 cm と増加は抑制された（ $P<0.001$ ）。体液シフト量の減少と無呼吸低呼吸指数の減少は相関し（ $r=-0.704$, $P=0.001$ ）、体液シフト量の減少と早朝血圧の低下も相関した（収縮期血圧： $r=0.708$, $P=0.002$ 、拡張期血圧： $r=0.512$, $P=0.043$ ）。この結果によって、コントロール不良高血圧と OSA の関係の一部のメカニズムが説明できる可能性が推察される。コントロール不良高血圧患者において下肢からの体液シフトとその首への再分布は利尿剤強化療法で減少し、OSA の重症度を軽減する可能性があるという結論に至った。

共同研究者 T. Douglas Bradley、Oded Friedman、Alexander G. Logan

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を有するコントロール不良高血圧患者における利尿剤強化療法の効果は、無呼吸低呼吸指数と血圧を低下させ、これが終夜の下肢からの体液シフト量の減少と関連するか否かを検証することである。

B. 研究方法

無呼吸低呼吸指数 ≥ 20 の OSA を有するコントロール不良高血圧患者 16 名の降圧剤を利尿剤を強化した内容（2.5~5.0mg メトラゾン + 25~50mg スピロノラクトン）に変更し、2 週間後に睡眠ポリグラフと終夜の下肢からの体液シフト量の測定を繰

り返した。

C. 研究結果

利尿剤強化療法で無呼吸低呼吸指数は 57.7 ± 33.0 から 48.5 ± 28.2 と低下し（ $P=0.005$ ）、質問表は 289 施設から回収された（34%）、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は、体液シフト量も -418.1 ± 177.5 から -307.5 ± 161.9 ml と低下した（ $P<0.001$ ）。終夜の首の太さの変化は 1.2 ± 0.6 から 0.7 ± 0.4 cm と増加は抑制された（ $P<0.001$ ）。体液シフト量の減少と無呼吸低呼吸指数の減少は相関し（ $r=-0.704$, $P=0.001$ ）、体液シフト量の減少と早朝血圧の低下も相関した（収縮期血圧： $r=$

0.708, $P=0.002$ 、拡張期血圧 : $r=0.512$,
 $P=0.043$)

D. 考察

この結果によって、コントロール不良高血圧と OSA の関係の一部のメカニズムが説明できる可能性がある。

E. 結論

コントロール不良高血圧患者において下肢からの体液シフトとその首への再分布は利尿剤強化療法で減少し、OSA の重症度を軽減する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG.
Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2014;32:673–680.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

心不全への気道陽圧治療に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

マスクを介して行われる気道陽圧（positive airway pressure, PAP）治療の心不全ケアにおける役割をレビューすることを目的とした。PAP 治療に関するこれまでの報告についてレビューをおこなった。PAP 治療に関する解説、循環呼吸への効果、PAP 治療が検討される心不全の各病態（急性非代償性心不全、睡眠呼吸障害合併慢性心不全、急性非代償性心不全の回復期、睡眠呼吸障害のない慢性心不全、換気不全のある心不全）に関して解説した。急性期の心不全に対しての PAP 治療はほぼ確立されていることがわかった。また、睡眠呼吸障害合併慢性心不全に関しても短期の心機能改善を目的として考慮されるべき治療になってきている。また、換気不全を伴う心不全でも炭酸ガス血症を改善するために考慮されるべきである。しかし、急性非代償性心不全の回復期や睡眠呼吸障害のない慢性心不全での長期的な使用が積極的に考慮されるべきかについては議論の余地がある。したがって、これらに関する PAP 治療の長期予後改善効果を検証する研究結果の蓄積が重要である。循環器科医とその他の臨床医が PAP 治療の効果について熟知して行く必要があると結論づけられた。

共同研究者 加藤隆生、須田翔子

A. 研究目的

マスクを介して行われる気道陽圧（positive airway pressure, PAP）治療の心不全ケアにおける役割をレビューすることを目的とした。

B. 研究方法

総説論文であり PAP 治療に関するこれまでの報告をレビューした。

C. 研究結果

PAP 治療に関する解説、循環呼吸への効果、PAP 治療が検討される心不全の各病態（急性非代償性心不全、睡眠呼吸障害合併慢性心不全、急性非代償性心不全の回復期、睡眠呼吸障害のない慢性心不全、換気不全のある心不全）に関して解説した。

D. 考察

急性期の心不全に対しての PAP 治療はほぼ確立されている。また、睡眠呼吸障害合併慢性心不全に関しても短期の心機能改善を目的として考慮されるべき治療になってきている。また換気不全を伴う心不全でも炭酸ガス血症を改善するために考慮されるべきである。しかし、急性非代償性心不全の回復期や睡眠呼吸障害のない慢性心不全での長期的な使用が積極的に考慮されるべきかは議論の余地がある。したがって、これらに関する PAP 治療の長期予後改善効果を検証する研究結果の蓄積が重要である。この結果によって、コントロール不良高血圧と OSA の関係の一部のメカニズムが説明できる可能性がある。

E. 結論

循環器科医とその他の臨床医が PAP 治療の効果について熟知して行く必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kato T, Suda S, Kasai T. Positive airway pressure for heart failure. World J Cardiol 2014;6:167-172.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

仰臥位依存性閉塞性睡眠時無呼吸の治療における Anti-supine shirt の効果に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

仰臥位依存性睡眠時無呼吸患者の無呼吸低呼吸指数に対する仰臥位睡眠回避用 Anti-supine shirt の効果を検証することを目的とした。仰臥位依存性閉塞性睡眠時無呼吸と診断された連続 27 症例に Anti-supine shirt を処方し、Anti-supine shirt を着た状態で再度睡眠検査を行い、診断時の睡眠検査からの仰臥位睡眠時間や無呼吸低呼吸指数などの変化を比較検討する方法で研究を行った。総睡眠時間に変化はないものの、仰臥位睡眠時間は減少し（ 149.2 ± 82.9 分から 21.3 ± 52.9 分、 $P < 0.001$ ）、無呼吸低呼吸指数は 57% 低下（ 23.8 ± 8.0 から 10.7 ± 14.7 、 $P < 0.001$ ）という結果が得られた。無呼吸低呼吸指数はおおむね減少しているが 3 名では増加していた。これは仰臥位以外の時間帯における呼吸イベントの増加が関連していた。Anti-supine shirt は仰臥位睡眠を減らすことにより仰臥位依存性閉塞性睡眠時無呼吸の程度を軽減させることができると結論づけられた。

共同研究者 Melissa Brijbassi, Luigi Taranto Montemurro, T. Douglas Bradley

A. 研究目的

仰臥位依存性睡眠時無呼吸患者の無呼吸低呼吸指数に対する仰臥位睡眠回避用 Anti-supine shirt の効果を検証すること。

$P < 0.001$)

B. 研究方法

仰臥位依存性閉塞性睡眠時無呼吸と診断された連続 27 症例に Anti-supine shirt を処方し、Anti-supine shirt を着た状態で再度睡眠検査を行い、診断時の睡眠検査からの仰臥位睡眠時間や無呼吸低呼吸指数などの変化を比較検討した。

D. 考察

無呼吸低呼吸指数はおおむね減少しているが 3 名では増加していた。これは仰臥位以外の時間帯における呼吸イベントの増加が関連していた。

C. 研究結果

総睡眠時間に変化はないものの、仰臥位睡眠時間は減少し（ 149.2 ± 82.9 分から 1.3 ± 52.9 分、 $P < 0.001$ ）、無呼吸低呼吸指数は 57% 低下した（ 23.8 ± 8.0 から 10.7 ± 14.7 、

E. 結論

Anti-supine shirt は仰臥位睡眠を減らすことにより仰臥位依存性閉塞性睡眠時無呼吸の程度を軽減させた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Brijbassi M, Kasai T, Taranto Montemurro L, Bradley TD. Effect of an anti-supine shirt for treatment of supine-related

obstructive sleep apnea. J Sleep Disord
Ther 2014;3:174.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

体液シフトの上気道サイズへの影響に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

臥床時に下肢から体液がシフトし上気道周囲に体液貯留をきたし上気道の狭小化が起こることが閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea, OSA）の病因と考えられるようになってきた。OSA 患者では非 OSA 患者に比べ、下肢からの体液シフトにより上気道の断面積を低下させ、上気道粘膜の体液量を増加させるという仮説を検証することを目的とした。被験者はそれぞれ 20 分間の下肢陽圧負荷と負荷なしの条件を無作為に決められた順序で 15 分間の Washout 期間を設けて繰り返し、下記の評価を受けた。生体インピーダンス法にて下肢の体液量を測定し 20 分間の前後での下肢体液量の変化を評価、MRI で上気道粘膜の体液量と上気道断面積の評価もそれぞれの条件で二回評価し、OSA の有無は睡眠ポリグラフで評価する方法で研究をおこなった。下肢陽圧負荷によって OSA のない 12 人において上気道断面積は増加し上気道粘膜体液量は減少したが、OSA 患者 12 人において上気道断面積は減少し上気道粘膜体液量は増加した。両群間の年齢、性別の分布、体格などは等しく下肢体液量の変化は同じであったが、上気道断面積、上気道粘膜体液量それぞれの反応は二群間で有意に異なった（ $P=0.006$, $P<0.001$ ）という結果を得た。OSA 患者においては下肢陽圧負荷による下肢からの体液のシフトで上気道粘膜体液量が増加し、それに関連して上気道断面積が減少した。OSA のない被験者では同じ体液シフト量にもかかわらず、上気道粘膜体液量は減少し上気道断面積は増加した。これには体液シフトにたいする何らかの防御的反応が影響したと考えられ、この群の被験者で年齢、性別の分布、体格が同じであるにもかかわらず OSA が無いという理由のひとつでもあると考えられる。下肢から上気道周囲への体液シフトは、少なくとも上気道粘膜における血管外への体液の漏出に伴う上気道粘膜の浮腫から上気道狭小化をきたし OSA の病因の一つになりうると結論づけられた。

共同研究者 SS Motwani, RM Elias, JM Gabriel, LT Montemurro, Naotake Yanagisawa, N Spiller, Nr Paul, TD Bradley

A. 研究目的

臥床時に下肢から体液がシフトし上気道周囲に体液貯留をきたし、上気道の狭小化が起こることが閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea, OSA）の病因と考えられるようになってきた。OSA 患者では非 OSA 患者に比べ下肢からの体液シフトにより上気道の断面積を低下させ上気道粘膜の体液量を増加させるという仮説を検証することを目的とした。

B. 研究方法

被験者はそれぞれ 20 分間の下肢陽圧負荷と負荷なしの条件を無作為に決められた順序で 15 分間の Washout 期間を設けて繰り返し、下記の評価を受けた。生体インピーダンス法にて下肢の体液量を測定し、20 分間の前後での下肢体液量の変化を評価し、MRI で上気道粘膜の体液量と上気道断面積の評

価もそれぞれの条件で二回評価した。OSAの有無は睡眠ポリグラフで評価した。

C. 研究結果

下肢陽圧負荷によってOSAのない12人において、上気道断面積は増加し上気道粘膜体液量は減少したが、OSA患者12人において上気道断面積は減少し上気道粘膜体液量は増加した。両群間の年齢、性別の分布、体格などは等しく下肢体液量の変化は同じであったが、上気道断面積、上気道粘膜体液量それぞれの反応は二群間で有意に異なっていた ($P=0.006$, $P<0.001$)。

D. 考察

OSA患者においては下肢陽圧負荷により、下肢からの体液のシフトで上気道粘膜体液量が増加し、それに関連して上気道断面積が減少した。OSAのない被験者では、同じ体液シフト量にもかかわらず、上気道粘膜体液量は減少し上気道断面積は増加した。これには体液シフトにたいする何らかの防御的反応が影響したと考えられ、この群の被験者で年齢、性別の分布、体格が同じであるにもかかわらずOSAがないという理由のひとつでもあると考えられた。

E. 結論

下肢から上気道周囲への体液シフトは、少なくとも上気道粘膜における血管外への体液の漏出に伴う上気道粘膜の浮腫から上気道狭小化をきたしOSAの病因の一つになりうると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kasai T, Motwani SS, Elias RM, Gabriel JM, Taranto Montemurro L, Yanagisawa N, Spiller N, Paul N, Bradley TD. Influence of rostral fluid shift on upper airway size and mucosal water content. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1069-1074.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

男性における生理的食塩水静注の睡眠時無呼吸の重症度への影響を検証する
無作為化二重クロスオーバー試験に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は体液貯留のある患者でより多く、女性より男性で多く、加齢に伴い増悪する。男性ではOSAの重症度に終夜の下肢からの体液シフトが関連するが、因果関係は明らかではない。したがって、睡眠中の体液過剰状態に類似する状態を惹起すると、40歳未満の若年男性と比べて40歳以上の比較的高齢男性でOSAの重症度がより悪化するかを検証することを目的として研究を行った。重症睡眠時無呼吸のない7名の比較的高齢者とBMIのマッチした10名の若年男性に、生理的食塩水をラインキープ程度で流したコントロールアームと、下肢への体液貯留を防ぐ目的で両下肢に弾性ストッキングを着用し、入眠後に生理的食塩水を体重1kgあたり22mlの量で静注した介入アームを、無作為化一重盲験二重クロスオーバーデザインの方法をとった。若年男性と比較的高齢男性で、介入アームでは同等の生理的食塩水が静注されたが、比較的高齢男性において首の太さが増加し大きく（ <0.05 ）無呼吸低呼吸指数の増加も大きかった（ $+32.2 \pm 22.1$ と $+2.2 \pm 7.1$, $P=0.002$ ）という結論が得られた。比較的高齢男性と若年男性における差を考慮すると、生理的食塩水の静注による首への体液貯留と上気道のつぶれやすさに年齢差があると考えられる。この研究により、比較的高齢男性では若年男性に比べ、生理的食塩水の静注によって閉塞性睡眠時無呼吸の重症度により悪影響を及ぼす可能性が高いことが示された。

共同研究者 Azadeh Yadollahi、Joseph M. Gabriel、Laura H. White、Luigi Taranto Montemurro、T. Douglas Bradley

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は、体液貯留のある患者でより多く、女性より男性で多く、加齢に伴い増悪する。男性ではOSAの重症度に終夜の下肢からの体液シフトが関連するが、因果関係は明らかではない。したがって、睡眠中の体液過剰状態に類似する状態を惹起すると、40歳未満の若年男性と比べて40歳以上の比較的高齢男性でOSAの重症度がより悪化するかを検証することを目的とした。

B. 研究方法

重症睡眠時無呼吸のない7名の比較的高齢者と

BMIのマッチした10名の若年男性で、生理的食塩水をラインキープ程度で流したコントロールアームと、下肢への体液貯留を防ぐ目的で両下肢に弾性ストッキングを着用し、入眠後に生理的食塩水を体重1kgあたり22mlの量で静注した介入アームを、無作為化一重盲験二重クロスオーバーデザインで行った。

C. 研究結果

同量の生理食塩水の静注により、男性での首の太さの増加は大きく（ <0.05 ）無呼吸低呼吸指数の増加も大きかった（ $+32.2 \pm 22.1$ と $+2.2 \pm 7.1$,

P=0.002)

D. 考察

比較的高齢男性と若年男性における差を考慮すると、生理的食塩水の静注による首への体液貯留と上気道のつぶれやすさに年齢差があると考えられた。

E. 結論

比較的高齢男性では若年男性に比べ、生理的食塩水の静注によって、閉塞性睡眠時無呼吸の重症度により悪影響を及ぼす可能性が高いことが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yadollahi A, Gabriel JM, White LH, Taranto Montemurro L, Kasai T, Bradley TD. A randomized, double crossover study to investigate the influence of saline infusion on sleep apnea severity in men. SLEEP 2014;37:1699-1705.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

心不全・非心不全の閉塞性睡眠時無呼吸患者における心拍変動と眠気に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）では重症であっても日中の眠気を訴えない患者が存在するが、これにはおそらく交感神経活性の亢進とそれに関連する覚醒状態が影響すると考えられる。OSA で日中の眠気がない（エプワース眠気尺度 < 11 点）患者は眠気のある患者（エプワース眠気尺度 ≥ 11 ）に比べ、睡眠中の心拍変動における VLF 成分が交感神経活性の亢進を反映して亢進しているかどうかを検証することを目的とした。研究方法として、無呼吸低呼吸指数 ≥ 20 の重症 OSA を有する心不全患者 26 名と非心不全患 65 名をそれぞれエプワース眠気尺度によって眠気のある群と眠気のない群に分類した。心拍変動の各指標は睡眠ステージ 2 で呼吸イベントを繰り返している部分から抽出し、VLF 成分（0-0.04Hz）をメインの指標として比較をおこなった。結果、眠気のない患者では眠気のある患者に比べ VLF パワーがより高く（ 944 ± 839 対 447 ± 461 msec², $P=0.003$ ）、心不全の有無を問わずいえることであった（心不全： 1218 ± 944 対 426 ± 299 msec², $P=0.043$ 、非心不全： 1029 ± 873 対 503 ± 533 msec², $P=0.003$ ）。全症例でエプワース眠気尺度の点数は VLF パワーと逆相関しており（ $r=-0.294$, $P=0.005$ ）この関係は心不全者でも見られた（ $r=-0.468$, $P=0.016$ ）。重症 OSA で眠気のない症例では眠気のある症例より心拍変動における交感神経による調節成分が亢進しており、これによるアドレナリン作用を介する覚醒状態が刺激されていると考えられる。結論として、重症 OSA で眠気のない患者は眠気のない患者と比較して心拍変動の VLF が高値であることが示された。

共同研究者 Luigi Taranto Montemurro、John S. Floras、Peter Picton、Hisham Alshaer、Joseph M. Gabriel、T. Douglas Bradley

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）では重症であっても日中の眠気を訴えない患者が存在するが、これにはおそらく交感神経活性の亢進とそれに関連する覚醒状態が影響すると考えられる。OSA で日中の眠気がない（エプワース眠気尺度 < 11 点）患者は眠気のある患者（エプワース眠気尺度 ≥ 11 ）に比べ、睡眠中の心拍変動における VLF 成分が交感神経活性の亢進を反映して亢進しているかどうかを検証すること。

B. 研究方法

無呼吸低呼吸指数 ≥ 20 の重症 OSA を有する心不全患者 26 名と非心不全患 65 名をそれぞれエプワース眠気尺度によって眠気のある群と眠気のない群に分類した。心拍変動の各指標は睡眠ステージ 2 で呼吸イベントを繰り返している部分から抽出し、VLF 成分（0-0.04Hz）をメインの指標として比較した。

C. 研究結果

眠気のない患者では眠気のある患者に比べ VLF

パワーがより高く (944 ± 839 対 447 ± 461 msec², $P=0.003$)、心不全の有無を問わずいえることであった (心不全 : 1218 ± 944 対 426 ± 299 msec², $P=0.043$ 、非心不全 : 1029 ± 873 対 503 ± 533 msec², $P=0.003$)。全症例でエプワース眠気尺度の点数は VLF パワーと逆相関しており ($r=-0.294$, $P=0.005$)、この関係は心不全者でも見られた ($r=-0.468$, $P=0.016$)。

D. 考察

重症 OSA で眠気のない症例では眠気のある症例より心拍変動における交感神経による調節成分が亢進しており、これによるアドレナリン作用を介する覚醒状態が刺激されていると考えられた。

E. 結論

重症 OSA で眠気のない患者は眠気のない患者と比較して心拍変動の VLF が高値であることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Montemurro LT, Floras JS, Picton P, Kasai T, Alshaer H, Gabriel JM, Bradley TD.

Relationship of heart rate variability to sleepiness in patients with obstructive sleep apnea with and without heart failure. J Clin Sleep Med 2014;10:271-276.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

睡眠呼吸障害（SDB）における上気道（UA）に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

睡眠呼吸障害（SDB）の病因、病態生理における上気道（UA）の役割についてのレビューを目的とした。方法としては、SDBにおけるUAの役割などについての調査を行った。研究の内容の多くは、SDBの一般的な病因、病態生理について、UAの特徴の影響、中枢性睡眠時無呼吸におけるUAなどに関して解説されていることがわかった。SDBにおけるUAは閉塞性でも中枢性でも大きな役割があり、それを理解した治療が試みられるべきであると考えられる。したがってSDBにおけるUAの役割を理解し治療が試みられるべきであるという結論を得た。

共同研究者 Luigi Taranto Montemurro

A. 研究目的

睡眠呼吸障害（SDB）の病因、病態生理における上気道（UA）の役割に関するレビューをすることを目的として総説を執筆した。

るべきである。

B. 研究方法

総説論文であり SDB における UA の役割などに関するこれまでの報告をレビューした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Taranto Montemurro L, Kasai T. The upper airway in sleep-disordered breathing: UA in SDB. *Minerva Med* 2014;105:25-40.

C. 研究結果

SDBの一般的な病因、病態生理について、UAの特徴の影響、中枢性睡眠時無呼吸におけるUAなどに関してが解説した。

D. 考察

SDBにおけるUAは閉塞性でも中枢性でも大きな役割があり、それを理解した治療が試みられるべきである。

E. 結論

SDBにおけるUAの役割を理解し治療が試みられ

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

閉塞性睡眠時無呼吸を有する男性心不全患者における頭蓋骨顔面形態における
危険因子に関するパイロット研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は心不全に合併することが知られているが、この理由は知られていない。頭蓋骨顔面形態における危険因子が、心不全で OSA が多いことの原因の一つである可能性があるが、心不全の OSA 患者におけるセファロメトリーの各指標に関するデータがない。そこでこの調査をすることを目的とした。研究方法は、無呼吸低呼吸指数 ≥ 15 の中等度以上の OSA を有する心不全連続症例と、対照群として年齢、BMI、閉塞性無呼吸低呼吸指数を 1:2 の割合でケースマッチさせた非心不全 OSA 患者のセファロメトリーの各指標を比較することとした。17 例の心不全 OSA 患者と 34 例の非心不全 OSA 患者を比較した。セファロメトリーの指標では非心不全 OSA 患者に比べ、心不全 OSA 患者では、SNA が有意に大きく、下部気道径（IAS）が長く、気道エリアが大きい、舌エリアが大きいという結果が得られた。心不全 OSA 患者では、非心不全 OSA に比べて、気道スペースが大きくつぶれにくい構造をしているが、睡眠中の仰臥位では舌がおおきいのでつぶれやすい構造になっていることが考えられる。結論として、頭蓋骨顔面形態が心不全 OSA 患者と非心不全 OSA 患者で異なる可能性が示された。

共同研究者 井下綾子、葛西隆敏、高橋麻希子、井下博之、笠木聡、川名ふさ江、石綿清雄、大野実、山口徹、成井浩司、池田勝久

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は心不全に合併することが知られているが、この理由は知られていない。頭蓋骨顔面形態における危険因子が心不全で OSA が多いことの原因の一つである可能性があるが、心不全の OSA 患者におけるセファロメトリーの各指標に関するデータがないので、これを調査することが目的である。

B. 研究方法

無呼吸低呼吸指数 ≥ 15 の中等度以上の OSA を有する心不全連続症例と、対象群として年齢、BMI、閉塞性無呼吸低呼吸指数を 1:2 の割合でケースマッチさせた非心不全 OSA 患者のセファロメトリーの

各指標を比較した。

C. 研究結果

17 例の心不全 OSA 患者と 34 例の非心不全 OSA 患者を比較した。セファロメトリーの指標では非心不全 OSA 患者に比べ、心不全 OSA 患者では、SNA が有意に大きく、下部気道径（IAS）が長く、気道エリアが大きい、舌エリアが大きかった。

D. 考察

心不全 OSA 患者では、非心不全 OSA に比べて、気道スペースが大きくつぶれにくい構造をしているが、睡眠中の仰臥位では舌がおおきいのでつぶれやすい構造になっている。

E. 結論

頭蓋骨顔面形態が心不全 OSA 患者と非心不全 OSA 患者で異なる可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Inoshita A, Kasai T, Takahashi M, Inoshita H, Kasagi S, Kawana F, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Narui K, Ikeda K. Craniofacial anatomical risk factors in men with obstructive sleep apnea and heart failure: a pilot study. *Sleep Breath*. 2014;18:439–445.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

左室収縮不全を有する急性非代償性心不全患者における退院前の夜間酸素飽和度（睡眠呼吸障害）
の退院後の臨床転帰へのインパクトに関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

睡眠呼吸障害（SDB）は慢性心不全で合併頻度が高いことが知られているが左室収縮不全を有する急性非代償性心不全患者における SDB のインパクトに関する報告は少ないため、そのような患者において、夜間酸素飽和度測定を下に検出された SDB の有病率と退院後の死亡と再入院を合わせた臨床転帰への影響を調査することをこの研究の目的とした。方法は、左室収縮不全を有する急性非代償性心不全で入院した連続 100 症例を対象に、退院前の夜間酸素飽和度を測定し、4%の酸素飽和度低下指数 ≥ 5 を SDB と定義し、その頻度と退院後の死亡と再入院を合わせた複合イベントに関する影響を調査することとした。その結果、SDB は 41 症例に認められ、平均 14.2 ヶ月の観察期間中に 33 イベントが発生した。多変量 Cox 比例ハザード分析では SDB の存在はイベントに対して有意な関連因子であった（ハザード比 2.93, $P=0.006$ ）。したがって、酸素飽和度という簡単ツールで同定された SDB は、これまでの睡眠ポリグラフによって同定された SDB の頻度とほぼ同等で、予後への影響も同様に認められたため、睡眠ポリグラフができない場合でも夜間酸素飽和度の測定を退院前に思考し予後を予測することが推奨されると考えられた。左室収縮不全を有する急性非代償性心不全患者において、退院前の夜間の酸素飽和度測定で同定された SDB は頻度が高く臨床転帰の悪化を予測する因子であることを結論とした。

共同研究者 大村貴康、岩間義孝、葛西隆敏、加藤隆生、須田翔子、高木篤俊、代田浩之

A. 研究目的

睡眠呼吸障害（SDB）は慢性心不全で合併頻度が高いことが知られているが、左室収縮不全を有する急性非代償性心不全患者における SDB のインパクトに関する報告は少ないため、そのような患者において、夜間酸素飽和度測定を基に検出された SDB の有病率と退院後の死亡と再入院を合わせた臨床転帰への影響を調査することを目的とした。

B. 研究方法

左室収縮不全を有する急性非代償性心不全で入院した連続 100 症例を対象に、退院前の夜間酸素飽和度を測定し、4%の酸素飽和度低下指数 ≥ 5 を SDB

と定義し、その頻度と退院後の死亡と再入院を合わせた複合イベントに関する影響を調査した。

C. 研究結果

SDB は 41 症例に認められ平均 14.2 ヶ月の観察期間中に 33 イベントが発生した。多変量 Cox 比例ハザード分析では SDB の存在はイベントに対して有意な関連因子であった（ハザード比 2.93, $P=0.006$ ）。

D. 考察

酸素飽和度という簡単ツールで同定された SDB はこれまでの睡眠ポリグラフによって同定された

SDBの頻度とほぼ同等で、予後への影響も同様に認められたため、睡眠ポリグラフができない場合でも夜間酸素飽和度の測定を退院前に思考し予後を予測することが推奨される。

E. 結論

左室収縮不全を有する急性非代償性心不全患者において、退院前の夜間の酸素飽和度測定で同定されたSDBは頻度が高く臨床転帰の悪化を予測する因子である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ohmura T, Iwama Y, Kasai T, Kato T, Suda S, Takagi A, Daida H. Impact of pre-discharge nocturnal pulse oximetry (sleep-disordered breathing) on postdischarge clinical outcomes in hospitalized patients with left ventricular systolic dysfunction after acute decompensated heart failure. Am J Cardiol.2014;113: 697-700.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

閉塞性睡眠時無呼吸を有するもしくは有さない男性被験者における
体液シフトの上気道抵抗への影響に関する研究

研究分担者 葛西 隆敏
順天堂大学医学部 循環器内科学 准教授

研究要旨

上気道周囲の体液貯留は上気道抵抗を増加させるため閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は終夜の体液シフトに関連すると考えられる。したがって、上気道周囲への体液シフトによる上気道抵抗は、非 OSA 男性に比べ OSA 男性においてより増加しやすいと考えられるため、これを検証することを目的とした。研究の方法は、17 名の男性 OSA 患者と 12 名の非 OSA 男性被験者に 15 分の下肢陽圧負荷もしくは 15 分間のコントロール（下肢陽圧負荷なし）に無作為にわけ、片側のアームが終了した後にウォッシュアウトを経てクロスオーバーした。下肢体液量と上気道抵抗がそれぞれの 15 分間前と後で測定することとした。下肢陽圧付加によって両群とも同等の体液シフトが起こったが、非 OSA 男性に比べ、OSA 男性では上気道抵抗はより増加した（ -0.38 ± 2.87 対 2.52 ± 2.94 cm H₂O/l/s, $P=0.016$ ）。下肢陽圧負荷中の上気道抵抗の変化は OSA 男性において、ベースラインの上気道抵抗と関連したが、非 OSA 男性においては逆相関になるという結果を得た。OSA 男性では、下肢陽圧負荷による体液シフトによって、上気道抵抗が上がり閉塞が起こりやすい状況になる。しかもそもそもの気道抵抗が高い（気道が狭い）症例でこれが起こりやすい可能性があった。一方、非 OSA 男性では下肢陽圧負荷による体液シフトによって上気道抵抗はむしろ下がりがちになった。しかも、そもそもの気道抵抗が高い症例ほど気道抵抗が下がり OSA が起こりにくくなる可能性があった。これには体液シフトに対する何らかの防御的反応が影響したと考えられ、この群での被験者で年齢、体格が同じであるにもかかわらず OSA がないという理由のひとつでもあったと考えられた。OSA 患者は体液シフトに関連して上気道閉塞が起こりやすくなり、睡眠中には上気道閉塞による睡眠時無呼吸を起こす可能性があるという結論づけられる。

共同研究者 Laura H. White、Shveta Motwani、Dai Yumino、Vinoban Amirthalingam、
T. Douglas Bradley

A. 研究目的

上気道周囲の体液貯留は上気道抵抗を増加させるため閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は終夜の体液シフトに関連すると考えられる。したがって、上気道周囲への体液シフトによる上気道抵抗は、非 OSA 男性に比べ OSA 男性においてより増加しやすいと考えられるため、これを検証することを目的とした。

B. 研究方法

17 名の男性 OSA 患者と 12 名の非 OSA 男性被験者に 15 分の下肢陽圧負荷もしくは 15 分間のコントロール（下肢陽圧負荷なし）に無作為にわけ、片側のアームが終了した後にウォッシュアウトを経てクロスオーバーした。下肢体液量と上気道抵抗がそれぞれの 15 分間前と後で測定された。

C. 研究結果

下肢陽圧付加によって両群とも同等の体液シフトが起こったが、非 OSA 男性に比べ、OSA 男性では上気道抵抗はより増加した (-0.38 ± 2.87 対 2.52 ± 2.94 cm H₂O/l/s, $P=0.016$)。下肢陽圧負荷中の上気道抵抗の変化は OSA 男性において、ベースラインの上気道抵抗と相関したが、非 OSA 男性においては逆相関した。

D. 考察

OSA 男性では下肢陽圧負荷による体液シフトによって上気道抵抗が上がり閉塞が起こりやすい状況になる。しかもそもそもの気道抵抗が高い(気道が狭い)症例でこれが起こりやすい可能性があった。一方、非 OSA 男性では下肢陽圧負荷による体液シフトによって上気道抵抗はむしろ下がりがちになった。しかもそもそもの気道抵抗が高い症例ほど気道抵抗が下がり OSA が起こりにくくなる可能性があった。これには体液シフトに対する何らかの防御的反応が影響したと考えられ、この群での被験者で年齢、体格が同じであるにもかかわらず OSA がないという理由のひとつでもあると考えられた。

E. 結論

OSA 患者は体液シフトに関連して上気道閉塞が起こりやすくなり、睡眠中には上気道閉塞による睡眠時無呼吸を起こす可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

White LH, Motwani S, Kasai T, Yumino D, Amirthalingam V, Bradley TD. Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;192:17-22.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

閉塞性睡眠時無呼吸症候群および経鼻的持続陽圧呼吸療法が
血中アディポネクチン濃度に及ぼす影響に関する研究

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

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）は心血管疾患のリスクファクターとなることが知られているが、その機序は完全には解明されていない。抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンの低下や炎症性サイトカインの上昇とともに、接着分子を介する単球の血管壁への浸潤が動脈硬化の重要な進展過程と考えられている。OSAS にみられる低酸素ストレスが血中アディポネクチンや tumor necrosis factor-（TNF-）に及ぼす影響および両者と接着分子との関連を検討することがこの研究の目的である。研究方法は、OSAS 患者 22 例を対象に睡眠ポリグラフ施行後の早朝における血漿アディポネクチンおよび TNF-、血清 soluble intercellular adhesion molecule-1（sICAM-1）濃度を測定し、さらに経鼻的持続陽圧呼吸療法（nCPAP）がこれらの血中濃度に及ぼす影響についても検討した。その結果、血漿アディポネクチン濃度は無呼吸低呼吸指数（apnea-hypopnea index：AHI）や% time in SpO₂ < 90%と有意な負の相関を認めたと、body mass index（BMI）と関連を認めなかった。加えて血漿 TNF- においては、AHI および BMI と正の相関を認めた。血清 sICAM-1 は血漿アディポネクチンとは負の相関を認めたと血漿 TNF- とは関連を認めなかった。さらに、血漿 TNF- は 1 晩の nCPAP で有意な低下を認めたと、血漿アディポネクチンは 3 ヶ月後に有意な上昇を認めたと。アディポネクチンは様々な機序を介して抗動脈硬化作用を示し、血中レベルの低下は心血管イベントのリスクファクターとなる。今回の検討では OSAS 患者では血漿アディポネクチンの低下が認められ、nCPAP 療法によって上昇がみられることから、低酸素ストレスによるアディポネクチンの分泌低下が示唆された。また、接着分子を介する単球の血管壁への浸潤が動脈硬化病変の形成に重要な役割を果たすことが知られている。今回の検討では、アディポネクチンは sICAM-1 と負の相関を認めており、低酸素ストレスによるアディポネクチンの低下が接着分子の発現亢進を介して動脈硬化を進展に関与することが推測された。これらの結果により、OSAS 患者の心血管イベントの発症機序の一部が明らかになった。結論として、OSAS 患者の血漿アディポネクチンの低下は接着分子の発現亢進を介して動脈硬化病変の形成に関与し、nCPAP 療法はそれらを抑制する可能性が示唆された。

共同研究者 吉川雅則、山内基雄、藤田幸男、児山紀子、福岡篤彦、玉置伸二、山本佳史、友田恒一

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）は心血管疾患のリスクファクターとなることが知られているが、

その機序は完全には解明されていない。抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンの低下や炎症性サイトカインの上昇とともに、接着分子を介する単球の