

氏 名 (本籍)	み 三	き 木	ひろし 祐
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	医 博 第	9 9 1	号
学位授与年月日	昭 和 63 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当		
研究科専攻	東北大学大学院医学研究科 (博士課程) 内科学系専攻		
学位論文題目	<p>Role of upper airway muscles in obstructive sleep apnea syndrome. (睡眠時無呼吸症候群における上気道筋の役割に関する基礎的・臨床的研究)</p> <p>① Dilation of upper airway by stimulation of genio glossus muscle in anesthetized dogs. (麻醉犬における頤舌筋電気刺激による上気道開大効果)</p> <p>② Electrical stimulation of submental region as a new method of treatment for obstructive sleep apnea syndrome. (頤下電気刺激法による閉塞型睡眠時無呼吸症候群の新しい治療の試み)</p>		
論文審査委員	(主 査) 教授 滝 島 任 教授 今 野 淳 教授 仲 田 祐		

論文内容要旨

夜間睡眠中の呼吸調節異常は、しばしば重篤な病態を引き起こす。特に、睡眠中10秒以上の気流停止を伴う無呼吸発作が30回以上出現する所謂睡眠時無呼吸症候群は、高血圧症、心不全、不整脈や脳障害などをきたし、時には突然死の原因ともなり、近年注目されている症候群であるがその病態については依然として不明な点が多い。本症候群の無呼吸タイプは、1) 呼吸中枢から呼吸筋への出力が消失するため胸部および腹壁の動きが無くなる中枢型、2) 無呼吸中呼吸努力が認められ、胸部と腹壁が奇異運動を示す閉塞型、及び3) 同じ無呼吸発作中に両者が混在する混合型に分けられる。なかでも閉塞型は臨床的に多く認められ、口蓋扁桃肥大、小顎症などの上気道の形態異常が原因となる他に、上気道を開大させようとする上気道筋の緊張と上気道を虚脱させようとする気道内腔側からの吸引力との不均衡による機能的異常によっても生じ得る。しかしながら、上気道の patency (開存性) を保持する為に上気道筋の緊張が重要な因子であることの直接的証明は未だなされていない。本研究では、第一に麻酔犬を用い気管切開し上気道と下部気道を含む肺胸郭系に分離したモデルにより、上気道の開大筋の一つである頤舌筋の電気刺激が上気道開大をもたらすことを明らかとし、第二に無呼吸発作時に頤舌筋電気刺激可能なデマンド型電気刺激装置を開発し、閉塞型睡眠時無呼吸症候群の治療法として有用であることを明らかにした。

方 法

研究1) 麻酔雑種成犬の頸部気管を喉頭より約5cm下方で切開し、上気道と肺胸郭系を分離してそれぞれの断端より気管カニューレを挿入した。上気道気管カニューレには気速計を連結し、上気道の圧-気流速関係は頤舌筋に針電極を挿入し duration 0.2 msec, intensity 10-20 V のパルス波で約15秒間、種々の周波数(0-100 Hz)で電気刺激し、駆動圧5, 10, 20 cmH₂O において求め、刺激周波数と上気道抵抗との関係を得た。

研究2) あらかじめ終夜ポリソムノグラフィーを施行し、閉塞型睡眠時無呼吸症候群と診断された6症例において、デマンド型頤下ペーシング法の無呼吸発作に与える効果を検討した。無呼吸の検出には、気管上頸部皮膚面に装着した小型マイクロホンによる気管音を用いた。気管音は心音や頸動脈拍動音を除くため、200-1000 Hz のバンドパスフィルターを介し増幅した後、検波し時定数 60 msec で包絡線を記録した。刺激電極は頤下皮膚面上に装着し、電気刺激は 0.5 msec の duration, intensity が 15-40 V, 周波数は 50 Hz のパルス波で、呼吸停止して5秒後に刺激を開始し、呼吸再開と同時に刺激が中止するか最大10秒間刺激可能なデマンド型刺激法と

した。睡眠中のモニターは、サーミスターによる鼻気流の他、気管音、レスピトレースによる胸腹部運動、指先測定方式による動脈血酸素飽和度、更に脳波、眼球運動図、筋電図、心電図等で施行した。第1夜、第2夜はコントロールのモニターを施行し、第3夜にデマンド型頤下刺激装置を装着し、睡眠時の無呼吸発作へ及ぼす効果を検討した。

結 果

研究1) 麻酔犬における頤舌筋電気刺激により、駆動圧5, 10, 20 cmH₂Oいずれの場合においても上気道抵抗は頤舌筋を刺激していない時が最大で、10-40 Hz で急激に減少し、50 Hz 以上では最小値を示した。すなわち、頤舌筋の緊張が増大するにつれ、上気道が開大することが示された。さらに、頤舌筋刺激周波数-上気道抵抗曲線は、駆動圧が5, 10, 20 cmH₂Oの順に上方へ偏位しており、同じ頤舌筋の刺激周波数の場合、駆動圧が大きい程、すなわち気道内腔からの吸引力が大きい程、上気道抵抗が大きいことが示唆された。

研究2) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者にデマンド型頤下刺激装置を装着して睡眠することにより、1時間当りの無呼吸発作回数 (apnea index) は 39.2 ± 7.7 (mean \pm SE) から 11.7 ± 4.9 回/時と有意 ($P < 0.001$) に減少した。また、最長の無呼吸時間は 57.7 ± 3.9 から 30.7 ± 4.2 秒 ($P < 0.01$)、1時間当りの動脈血酸素飽和度が85%以下になる回数 ($\text{SaO}_2 < 85\% / \text{h}$) が 20.1 ± 10.8 から 4.1 ± 2.9 回/時 ($P < 0.05$) と有意に減少し、最低の動脈血酸素飽和度は 75.5 ± 3.8 から $82.7 \pm 2.9\%$ と有意 ($P < 0.05$) に増加した。さらに、睡眠のステージはI期, II期が有意に減少し、III期, IV期が有意に増加した。従って、デマンド型頤下ペーシングにより、無呼吸発作が著明に減少し、睡眠の質も向上したことが示唆された。

考 察 及 び 結 論

本研究により、頤舌筋の緊張が上気道の開存性を保持するのに重要な役割を果たすことが明らかとなり、更にデマンド型頤下ペーシング法が閉塞型睡眠時無呼吸症候群の治療に有用であることが示唆された。今後、本装置の小型化、簡易化、単一化などを計ることにより、本症候群の在宅療法の一つとして発展することが期待れよう。

審査結果の要旨

睡眠中10秒以上の気流停止を伴う無呼吸発作が一晩に30回以上出現する所謂、睡眠時無呼吸症候群は、高血圧症、心不全、不整脈や脳障害などをきたし、時には突然死の原因ともなるなど、しばしば重篤な病態を引き起こすため、近年内科領域のみならず、耳鼻科、小児科、精神科領域からも注目されている症候群である。しかしながら、その病態については依然として不明な点が多い。本研究は、本症候群における上気道筋の役割を明らかとするため、第一に基礎的研究として麻酔犬における頤舌筋電気刺激による上気道開大効果を明らかとしたものである。第2に、このアイデアを臨床に応用して、頤下電気刺激法が閉塞型睡眠時無呼吸症候群の治療に役立つかどうかを検討したもので、基礎的研究に始まり、それを臨床応用へと発展させた研究であり高く評価される。

第一の麻酔犬における基礎的研究は、上気道の開存性における頤舌筋の緊張の役割を検討している。上気道の開存性は、上気道を開大させようとする上気道筋の緊張と、上気道を虚脱させようとする気道内腔側からの吸引力とのバランスによって保たれる。従って、上気道の開大筋である頤舌筋の緊張により舌根を前方へ偏位させることにより、上気道閉塞を解消することが期待されるが、未だ内外の論文で直接的に証明したものは無い。本論文は頤舌筋を電気刺激し、上気道抵抗が50 Hz までは刺激依存性に減少し、頤舌筋の電気刺激により上気道が開大することを明らかとした。さらに、頤舌筋刺激周波数—上気道抵抗曲線は、駆動圧が大きい程、すなわち気道内腔からの吸引力が大きい程、上方へ偏位しており、上気道抵抗が大きいことを示した。これらの結果は、新知見と言える。

第2の臨床研究は、以上の動物実験の結果を臨床に応用したものである。上気道筋緊張低下による閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対し、頤舌筋を電気刺激し緊張を高めることができれば、上気道の閉塞を解除することが可能であると考え、無呼吸発作時に頤舌筋電気刺激可能なデマンド型頤下ペースング装置を開発した。デマンド型頤下ペースング装置を装着して睡眠することにより、無呼吸発作が著明に改善し、動脈血酸素飽和度の低下が著明に抑制され、睡眠の質も向上した結果を得ている。このアイデアは独創性に富み、閉塞型睡眠時無呼吸症候群の新しい治療法として期待される。

本研究は、基礎的動物実験の結果を臨床へ応用し、睡眠時無呼吸症候群の新しい治療法を開発した一連の研究であり、学位論文に値すると考えられる。