

氏 名（本籍） 岡 部 慎 一

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 博 第 1 1 4 8 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 5 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 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 Role of chemical drive in recruiting upper  
airway and inspiratory intercostal muscles  
in patients with obstructive sleep apnea.  
（閉塞型睡眠時無呼吸患者の上気道筋と肋間吸気  
筋活動における化学調節系の役割）

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 佐々木 英 忠 教授 高 坂 知 節

教授 白 土 邦 男

# 論文内容要旨

## 1. 目的

閉塞型睡眠時無呼吸症候群は、睡眠中の繰り返す無呼吸により低酸素血症、高血圧、睡眠障害などをきたし、そのために心血管系合併症を伴い易く、また著しい日中の傾眠傾向のため日常生活にも支障をきたしてくる疾患である。その原因としては、肥満に伴う脂肪沈着や骨格異常などのために上気道が解剖学的に狭くなることに加えて、オトガイ舌筋など上気道開大筋活動が横隔膜や肋間吸気筋など吸気ドライブ筋活動に対して相対的に低下する事が考えられてきた。本研究では、睡眠中の上気道開大筋活動を吸気ドライブ筋活動を基準に、覚醒中の化学刺激時と比較することで、睡眠中の上気道開大筋活動を評価し、その活動に化学調節系がどの程度関与しているかを検討した。

## 2. 方法

閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者7例を対象とした。全例男性で、年齢 $46 \pm 3.8$ 歳（平均±標準誤差）、一時間当たりの無呼吸回数 $48.3 \pm 5.7$ 回/時の中等症から重症の閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者である。上気道開大筋活動の指標としてのオトガイ舌筋筋電図はワイヤー電極を経皮的に筋内に挿入し測定し、吸気ドライブ筋活動の指標としての肋間吸気筋筋電図は表面電極を第2肋間胸骨右縁におき測定した。覚醒中の化学刺激としては、低酸素換気応答、高炭酸ガス換気応答を再呼吸法により仰臥位でおこなった。低酸素換気応答は呼吸終末炭酸ガス分圧を一定に保ち、動脈血酸素飽和度が70%に低下するまでおこない、高炭酸ガス換気応答は、高酸素下で呼吸終末炭酸ガス濃度が9%になるまでおこなった。睡眠中の測定は覚醒時の検査に引き続き、電極の位置を変えずに施行し、第2段階ノンレム睡眠中の筋電図活動を睡眠中の結果とした。筋活動の指標としては、積分された筋電図の吸気時の peak amplitude を低酸素換気応答時の最大筋活動を100%として標準化した。

## 3. 結果

オトガイ舌筋筋電図活動および肋間吸気筋筋電図活動は覚醒時、ノンレム睡眠中とも吸気時に phasic な活動を示した。ノンレム睡眠中にオトガイ舌筋活動および肋間吸気筋活動は繰り返す無呼吸に伴い、無呼吸相後半から徐々に増加し、呼吸再開時に peak に達するサイクリックな変化を示した。オトガイ舌筋活動を、肋間吸気筋活動に対してプロットすると低酸素換気応答、高炭酸ガス換気応答時には、両者の関係は、直線関係を示し（低酸素換気応答時： $r=0.83 \pm 0.04$ ,

高炭酸ガス換気応答時： $r=0.85\pm 0.05$ ), 睡眠中も，無呼吸相，換気相ともやや下に凸ではあるが有意な一次相関関係を呈した ( $r=0.78\pm 0.03$ )。また，睡眠中の無呼吸相と換気相との間には有意な差は認められなかった。オトガイ舌筋活動の肋間吸気筋活動に対する傾きは，睡眠中が  $2.15\pm 0.51$ ，低酸素換気応答時  $1.05\pm 0.18$ ，高炭酸ガス換気応答時  $1.04\pm 0.16$  と睡眠中の傾きが低酸素換気応答，高炭酸ガス換気応答時の傾きより有意に大きかった。また低酸素換気応答時の最大筋活動を100%とした時，70%肋間吸気筋活動時に相当するオトガイ舌筋活動はノンレム睡眠時が  $140\pm 20\%$  であり低酸素換気応答時の  $51\pm 10\%$ ，高炭酸ガス換気応答時の  $59\pm 15\%$  に比較して有意に大きかった。

#### 4. 考 察

以上の結果から閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者において睡眠中の上気道開大筋活動は，吸気ドライブ筋活動を基準に比較すると，覚醒中の化学刺激時に比べて亢進していることが示され，その亢進には化学調節系以外の因子の関与が大きいことが示唆された。化学調節系以外の因子としては，無呼吸時の上気道陰圧による上気道の圧受容体の活性化が上気道開大筋活動を特異的に亢進させることや無呼吸の解除に伴っておこる睡眠から覚醒への変化が上気道開大筋活動をより亢進させることなどが考えられる。このような化学調節系以外の因子による上気道開大筋活動の亢進は、無呼吸からの呼吸の再開に重要であると思われる。

## 審査結果の要旨

近年、睡眠中の繰り返す無呼吸によって低酸素血症、高血圧、睡眠障害をきたし、日中の著しい傾眠傾向を呈する閉塞型睡眠時無呼吸症候群が注目されてきている。その原因としては、肥満に伴う脂肪沈着や骨格異常などのために上気道が解剖学的に狭くなることに加えて、オトガイ舌筋など上気道開大筋活動が横隔膜や肋間呼吸筋など吸気ドライブ筋活動に対して相対的に低下する事が考えられている。しかし、上気道開大筋活動の定量的評価は技術的にも困難で、今まで閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者で睡眠中の上気道開大筋活動を覚醒時と比較して定量的に評価した報告はなされていない。

本研究では著者は、睡眠中の上気道開大筋活動を吸気ドライブ筋活動を基準に、覚醒中の化学刺激時と比較することで、閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の睡眠中の上気道開大筋活動を評価し、その活動に化学調節系がどの程度関与しているかを検討した。上気道開大筋筋電図活動は一般的には表面筋電図を用いて評価されるが、著者は筋内筋電図を用い覚醒中から睡眠に到る長時間の測定での定量的評価を可能とし、7名の閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者において、ノンレム睡眠中の上気道開大筋活動は、吸気ドライブ筋活動を基準に比較すると、覚醒中の化学刺激時に比べて亢進していることを明らかにした。この所見はこれまで報告されておらず本研究における新知見と思われた。従来、閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者においては、上気道閉塞の機序として上気道開大筋活動が吸気ドライブ筋活動に比して相対的に低下している可能性が考えられてきた。しかしながら閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の睡眠中の上気道開大筋活動は覚醒中の化学刺激時に比べて亢進しているという本研究の結果は、閉塞型無呼吸は上気道開大筋それ自体の障害でおこるわけではないことを示唆している。閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者において睡眠中の上気道開大筋活動の亢進には無呼吸中におこる低酸素血症、高炭酸ガス血症等の化学刺激および換気再開に伴う睡眠から覚醒への変化や上気道に加わる著しい陰圧等の関与が考えられるが、本研究の結果からは、化学刺激以外の要因の重要性が示唆された。

以上、本研究は閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者において睡眠中の上気道開大筋活動が亢進しており、その亢進には化学調節系以外の要因が重要であることを初めて直接示したものであり、睡眠時無呼吸の病態解明に寄与した研究として学位に値するものとする。