

閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における化学刺激に対する換気応答, 吸気努力感及び日中の血圧に対する経鼻持続陽圧呼吸法の影響

著者	YE TUN
号	1714
発行年	2001
URL	http://hdl.handle.net/10097/22100

氏 名 (本籍)	イェー YE	トゥン TUN
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)	
学 位 記 番 号	医 博 第 1 7 1 4 号	
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 3 月 26 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 系 研 究 科 (博 士 課 程) 内 科 学 系 専 攻	
学 位 論 文 題 目	Effects of nasal continuous positive airway pressure on ventilatory responses to chemical stimuli, inspiratory effort sensation, and daytime blood pressure in patients with obstructive sleep apnea (閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における化学刺激に対する換気応答, 吸気努力感及び日中の血圧に対する経鼻持続陽圧呼吸法の影響)	
	(主 査)	
論 文 審 査 委 員	教 授 白 土 邦 男	教 授 佐 々 木 英 忠
	教 授 上 月 正 博	

論文内容要旨

研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸症候群の主病因は上気道の閉塞であるが、呼吸中枢機能はその病態を修飾し、無呼吸に伴う高血圧が生命予後に大きな影響を及ぼしていると思われる。持続陽圧呼吸法（CPAP）による治療で上気道は閉塞から解放されるが、CPAPを続けることでどのような影響が呼吸中枢や血圧に表れるかについては不明の点が多い。そこで、本研究ではCPAP治療の効果を呼吸中枢機能、特に低酸素換気応答や高炭酸ガス換気応答など代謝性調節系と吸気抵抗負荷時の吸気の努力感覚で検討すると共に、覚醒時の血圧に対する影響を検討し、CPAPの上気道の直接的な拡張作用以外の効果を明らかにすることを目的とした。

研究方法

ポリソムノグラフィーを施行し中等症以上の閉塞型睡眠時無呼吸症候群と新たに診断した症例を対象に以下の検査を施行した。プロトコル(1)：CPAP治療2週間後と3-6ヶ月後に低酸素換気応答、高炭酸ガス換気応答を施行し、CPAP治療前の結果と比較検討した（n=28）。プロトコル(2)：CPAP治療2週間後に吸気抵抗負荷時の吸気の努力感覚を定量的感覚スケールであるBorg scaleを用いて評価し、CPAP治療前の結果と比較検討した（n=17）。また、CPAP治療前の結果は健常人の結果と比較検討した。プロトコル(3)：CPAP治療1年後に安静覚醒時の血圧を測定しCPAP治療前の結果と比較検討した（n=46）。

研究結果

プロトコル(1)：CPAP治療前に亢進していた低酸素換気応答は治療開始2週間後には低下した。一方、CPAP治療前に低下していた高炭酸ガス換気応答は治療開始2週間後には増加した。いずれの反応も2週間後と3-6ヶ月後には有意差は見られなかった。プロトコル(2)：CPAP治療前患者群では吸気抵抗負荷時の吸気の努力感覚は健常人に比較して低下していた。CPAP治療開始2週間後には吸気の努力感覚は増加し、健常人と有意差が見られなくなった。プロトコル(3)：CPAP治療開始前には46例中25例（54.3%）に高血圧が認められた。高血圧群25例ではCPAP治療1年後に血圧は有意に低下した（ $119.5 \pm 14.5 \text{ mmHg}$ vs $104.4 \pm 8.9 \text{ mmHg}$ ）。正常血圧群21例ではCPAP治療での血圧の変化は見られなかった（ $94.2 \pm 10.4 \text{ mmHg}$ vs $93.2 \pm 9.3 \text{ mmHg}$ ）。

結 論

CPAP は、閉塞型睡眠時無呼吸症候群における化学刺激に対する換気応答を変化させ、吸気抵抗負荷時の吸気の努力感覚を改善させた。また、高血圧症例の血圧を正常化した。以上の結果から CPAP が上気道の直接的な拡張作用以外にも閉塞型睡眠時無呼吸症候群の病態を改善することを示唆された。

研究の意義・独創的な点

CPAP は上気道に陽圧を負荷することで上気道の閉塞を防ぎ、無呼吸を改善するため、現在では閉塞型睡眠時無呼吸症候群の治療として広く用いられている。本研究では CPAP の上気道の直接的な拡張作用以外に呼吸中枢や循環系に及ぼす効果を明らかにした。CPAP の上気道の閉塞性、無呼吸に対する効果以外の作用についてはほとんど知られておらず、それを明らかにした本研究は独創的で有意義な研究である。また、閉塞型睡眠時無呼吸症候群では高血圧を高率に合併する。閉塞型睡眠時無呼吸症候群の有病率が非常に高いことを考えると、本研究で示された CPAP の血圧低下作用は臨床的な意義が高いと思われる。

審査結果の要旨

本論文は近年生活習慣病としてのリスクが高いとされ注目されている閉塞型睡眠時無呼吸症候群の呼吸中枢機能を低酸素換気応答や高炭酸ガス換気応答など代謝性調節系と吸気抵抗負荷時の吸気の努力感覚で検討した神経調節系の二つの観点から検討し、さらに持続陽圧呼吸法 (CPAP) によるこれらの呼吸中枢機能に及ぼす治療効果を体系づけて研究した論文である。CPAP は睡眠時無呼吸症候群に対する内科的治療法の第一選択とされるもので気道内を陽圧にすることで上気道閉塞を防止し、睡眠中の無呼吸発作を解除する。現在、CPAP は我が国に於いて保険適応になっている治療法でもある。著者は本研究において、CPAP が単に上気道閉塞を解除するだけでなく、以下のような呼吸中枢、大脳の認知機能ならびに血圧をも制御するという新知見を見出している。

1) CPAP 治療前において閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者では健常人より低酸素換気応答は亢進しており、一方、高炭酸ガス換気応答は低下していた。2 週間の CPAP 治療後、亢進していた低酸素換気応答は低下し、低下していた高炭酸ガス換気応答は増加した。これらの効果は治療継続 3 - 6 ヶ月後においても認められた。

2) CPAP 治療前患者群では吸気抵抗負荷時の吸気の努力感覚は健常人に比較して低下していた。CPAP 治療開始 2 週間後には吸気の努力感覚は改善し、健常人と差が見られなくなった。

3) CPAP 治療開始前には 46 例中 25 例 (54.3%) に高血圧が認められた。高血圧群 25 例では CPAP 治療 1 年後に血圧は明らかに低下した。正常血圧群 21 例では CPAP 治療での血圧の変化は見られなかった。

従来 CPAP は上気道の閉塞性、無呼吸に対する治療効果以外についてはほとんど知られていなかったが、本研究では CPAP の上気道の直接的な拡張作用以外に上位中枢および呼吸中枢機能に良い効果を及ぼすこと、また CPAP が血圧低下作用を合せもつことを明らかにした。すなわち CPAP が呼吸中枢の代謝性ならびに神経性調節の面のみならず血行動態の面からも良い効果を及ぼすことを示している。以上のごとく、本研究は CPAP の効果が単一因子に止まらず、多くの点でメリットがあることを明らかとし、臨床効果を解釈するうえで重要な情報を提供している。本研究は仮説のもとに綿密な研究計画がなされ、対象も多く、得られた結果に対する考察も十分なされている等、研究の質も高い。よって本論文は学位に値すると考えられる。