

睡眠時無呼吸と動脈硬化の関係に関する研究 睡眠と低換気に関する研究

睡眠時無呼吸における間欠的低酸素

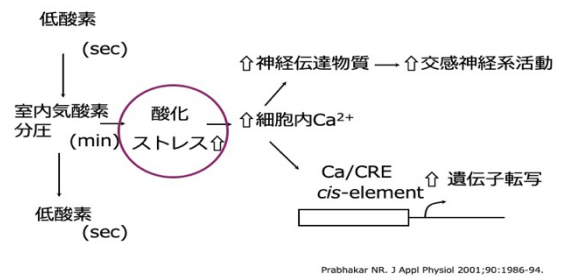
ヒトは有酸素状態の地球上で生活しているが、地球誕生時には無酸素状態であったと言われている。ヒトは酸素を利用することにより現在の活動を維持している。生体への低酸素暴露パターンとしては持続性低酸素素がとりあげられてきた。健康人でもエベレスト登山、潜水時などでは持続性低酸素状態になる。

睡眠時無呼吸の本態は間欠的低酸素素が生体に及ぼす悪影響である。無呼吸により低酸素素に陥る時ではなく、室内気酸素分圧に戻る時に発生する酸化ストレスが心血管系合併症の発症を助長すると考えられる。心血管系合併症は動脈硬化の進展の結果であり、睡眠時無呼吸は動脈硬化に繋がる。無呼吸は単独で生体に悪影響を及ぼしうるが、主役は内臓脂肪蓄積であり、その結果生じるインスリン抵抗性、レプチン抵抗性が問題となることを示した (Chest 2005;127:543-549. Chest 2005;127:716-721. Chest 2007;131:1387-92. Circ J 2007;71:1293-1298)。

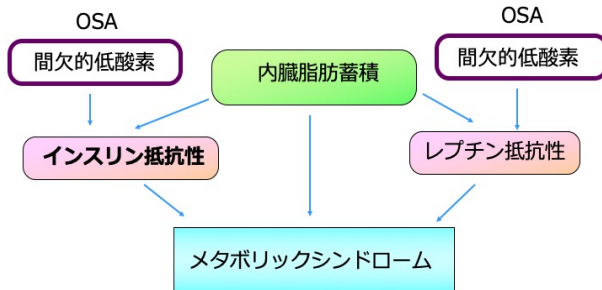
生体への低酸素曝露パターン



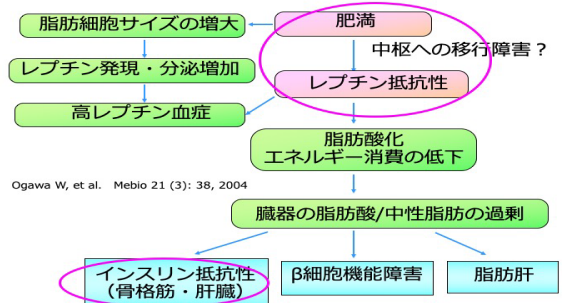
低酸素と酸化ストレス



睡眠時無呼吸とメタボリックシンドローム

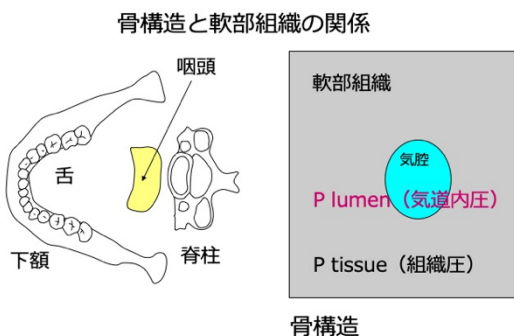


肥満とレプチン抵抗性

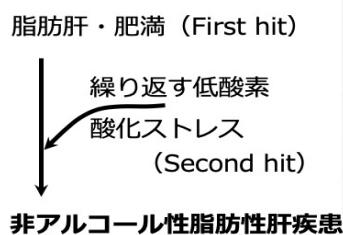


閉塞型睡眠時無呼吸は上気道における骨構造と軟部組織の解剖学的バランスが崩れ、上気道周囲の組織圧が高まり気道内圧の維持が困難になる時に生じる。覚醒時の上気道は開存性が維持されるが、睡眠時には上気道開大筋に対する神経出力が低下するため無呼吸が生じる (Anesthesiology 2008;108:1009-1015)。

閉塞型睡眠時無呼吸は上気道の解剖学的バランスの崩れ



睡眠時無呼吸はNASHの誘因になりうる



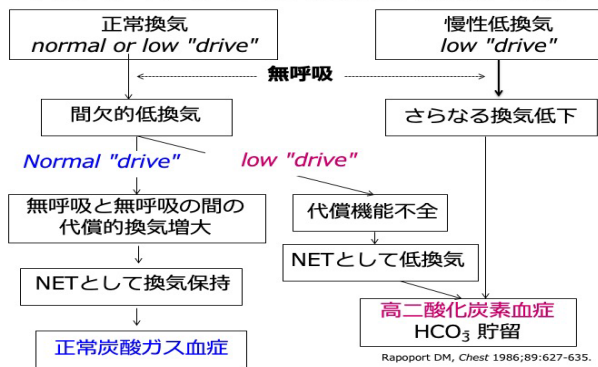
Tatsumi K, et al. Hepatology Research 2005;33:100



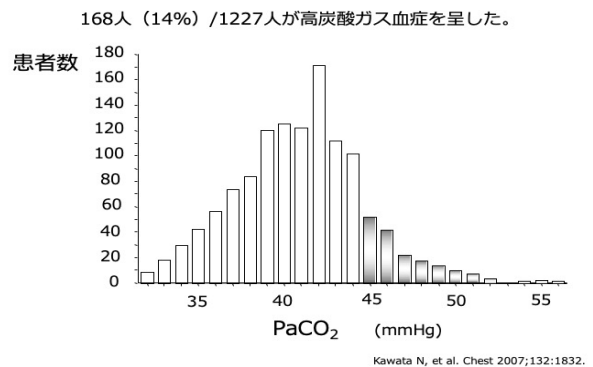
睡眠時無呼吸は動脈硬化の悪化因子となりうるが、非アルコール性脂肪性肝疾患（NASH）の second hit にもなりうる（Hepatology Res 2005;33:100-104）。

睡眠時無呼吸の存在は覚醒時の低換気（二酸化炭素貯留）病態と関係しうる。閉塞型無呼吸と肥満の合併が肥満低換気症候群の病態であり、CPAP 療法でも覚醒時低換気が改善しない一群があり、生命予後不良である可能性が高い（Chest 2007;132:1832-1838）。

呼吸ドライブから考える肺泡低換気症候群



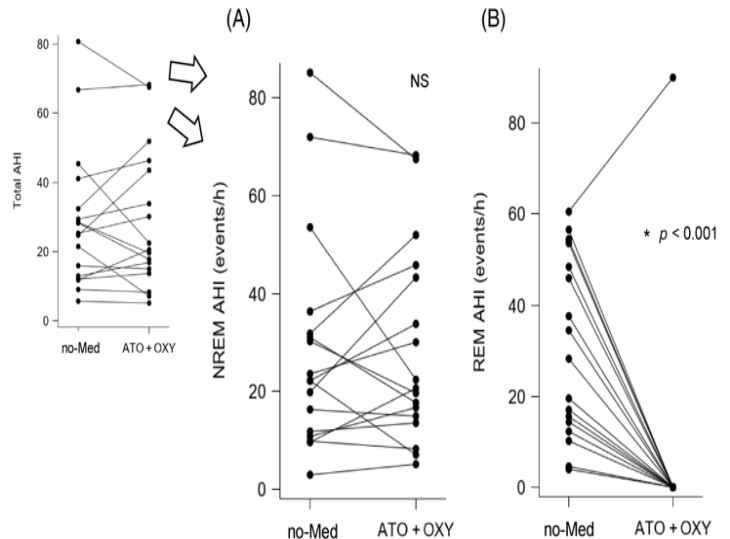
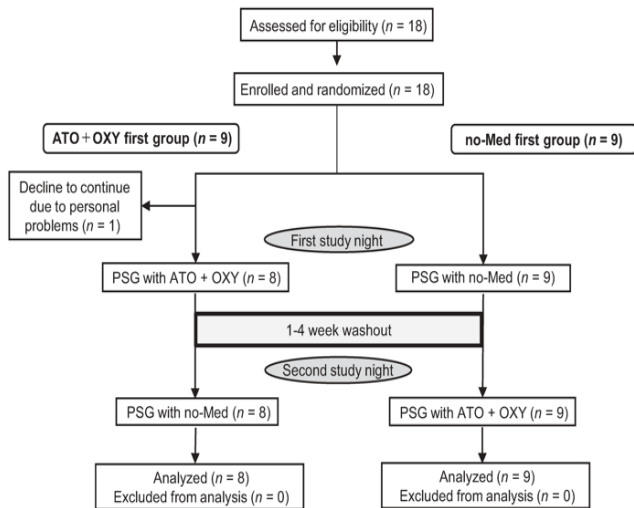
OSAS患者における高炭酸ガス血症の頻度



睡眠呼吸障害の診断・治療を phenotype で考え、睡眠と呼吸の関係を科学することが重要になっている。例えば、オレキシンニューロンは睡眠・覚醒に関与しうるということが知られており、今後の展開が期待される。

睡眠時無呼吸に対するアトモキセチン（ATO）、オキシブチニン（OXY）の併用治療

2019年アメリカ人閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を対象としたアトモキセチン（ATO）、オキシブチニン（OXY）の併用治療が有効であるという報告がなされた。アトモキセチン（ATO）はノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり、シナプス間のノルアドレナリン、ドパミンを増加させる。オキシブチニン（OXY）はAchの働きを阻害する抗コリン薬である。本研究は日本人OSA患者を対象として併用治療の有効性を検証することを目的とした前向きランダム化クロスオーバー試験である。OSAの診断を受け治療歴のある、ないしは治療中の患者18名を対象とした。各患者2回ポリソムノグラフィー（PSG）検査を実施した。1回は眠前30分前にATO、OXYを内服してPSGを実施し、もう1回は内服せずにPSGを実施した。内服なしでのPSGをコントロールとして、内服後のPSGとの比較解析を行った。主要評価項目は無呼吸低呼吸指数（AHI）平均値の差、副次評価項目はSpO₂最低値の差と睡眠構築の平均値の差、安全性の評価項目は有害事象の発生頻度とした。18名が試験に参加し17名が試験を完遂した。AHI平均値の差、SpO₂最低値の差には有意差を認めなかった。睡眠構築においてはNREM stage 1 (p < 0.0001)、NREM stage 2 (p = 0.03)、REM (p < 0.0001)、睡眠効率 (p = 0.02) で有意差を認めた。有害事象に関しては1名に軽度の嘔気が認められた。既報と異なり日本人OSAに対して内服併用療法は有意なAHIの改善を示さなかった。一方で睡眠構築には有意な変化を示した。ATOはREM睡眠を減少する効果があるとされている。本被験者はREM睡眠が極端に減少しており2名を除いてREM睡眠が消失していた。ATOの代謝を阻害するCYP2D6*10遺伝子がアジア人において多く発現しているとされ、今回被験者のATO濃度が高くなり睡眠が浅くなったため睡眠構築に変化がみられ既報と異なる結果となった可能性があった。日本人OSAに対してATOとOXY併用療法はAHIを改善させなかった。ATOの減量や覚醒閾値を変化させる薬剤の追加で日本人OSAにおいても奏功する可能性が示された。



木内達、寺田二郎 Respirology 論文に対する Editorial comments

Edwards BA, Joosten SA. Variability in the response to atomoxetine and oxybutynin for OSA: Highlighting the need for personalized medicine. *Respirology* 2022;28:215-216.

OSA の人種差を超えての一貫性の限界を示した興味ある論文が木内達らにより *Respirology* に公表された (Kinouchi T, Terada J, et al. Effects of the combination of atomoxetine and oxybutynin in Japanese patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled crossover trial. *Respirology*. 2023;28:273-280.) 上気道閉塞性には解剖学的要因のみでなく、上気道筋機能不全、呼吸調節の不安定性、呼吸覚醒閾値の低下など、非解剖学的要因が関係しており、薬物治療介入をする時に考慮されるべきである。一つは解剖学的に上気道閉塞が重篤な場合は薬物治療により気道開大は起こりにくい。PSGの詳細なデータより気道の病態生理学の推測が可能である。気道の不完全閉塞である低呼吸が少ない(無呼吸が多い)ほど気道は閉塞しやすいと言える。木内達論文ではアトモキセチン、オキシブチンの介入によりAHIの数字は変化がなかったが、AHIの内訳をみると低呼吸割合が増えていた。日本人OSASのbaselineの低呼吸が40%程度であり、欧米人(既報では85%が低呼吸)よりも気道は閉塞しやすく、AHIという数字で検討すると薬物療法介入の効果が乏しい可能性があると言える。薬物療法で上気道開大を目指す時にはより軽症の気道の完全閉塞が少ない群をターゲットにする必要があると考えられる。

【睡眠呼吸障害 原著論文】

1. Tatsumi K, Kimura H, Kunitomo F, Kuriyama T, Watanabe S, Honda Y. Sleep arterial oxygen desaturation and chemical control of breathing during wakefulness in COPD. *Chest* 1986;90:68-73.
2. Tatsumi K, Kimura H, Kunitomo F, Kuriyama T, Watanabe S, Honda Y. Effect of chlormadinone acetate on sleep arterial oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987;91:688-692.
3. Kimura H, Suda A, Sakuma T, Tatsumi K, Kawakami Y, Kuriyama T, Institutions participating in the Respiratory Failure Research Group in Japan. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and late sequelae of pulmonary tuberculosis. *Intern Med* 1998;37:354-359.
4. Tojima H, Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Kuriyama T, Honda Y. Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1988;43:113-119.

5. Kimura H, Tatsumi K, Kunitomo F, Okita S, Tojima H, Kouchiyama S, Masuyama S, Shinozaki T, Honda Y, Kuriyama T. Progesterone therapy for sleep apnea syndrome evaluated by occlusion pressure responses to exogenous loading. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1198-1206.
6. Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Okita S, Tojima H, Kuriyama T, Honda Y. Abnormal breathing during sleep and chemical control of breathing during wakefulness in patients with sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:164-169.
7. Kurono T, Sakuma T, Kouchiyama S, Shinozaki T, Masuyama S, Tatsumi K, Honda Y, Kuriyama T. A quantitative analysis of snoring and its application for evaluating effects of AS3, an antisnoring drug. *Jpn J Appl Physiol* 1991;21:47-52.
8. Kimura H, Nijijima M, Edo H, Tatsumi K, Honda Y, Kuriyama T. The effect of hypoxic depression on genioglossal muscle activity in healthy subjects and obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993;16:S135-136.
9. Sakuma T, Tatsumi K, Kimura H, Honda Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation in late sequelae of pulmonary tuberculosis. *Intern Med* 1996;35:534-539.
10. Kimura H, Nijijima M, Abe Y, Edo H, Sakabe H, Kojima A, Hasako K, Masuyama S, Tatsumi K, Kuriyama T. Compensatory excretion of prostacyclin and thromboxane metabolites in obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 1998;37:127-133.
11. Nijijima M, Kimura H, Edo H, Hasako K, Masuyama S, Tatsumi K, Honda Y, Kuriyama T. Control of upper airway function in response to hypoxia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 1998;37:134-140.
12. Nijijima M, Kimura H, Edo H, Shinozaki T, Kang J, Masuyama S, Tatsumi K, Kuriyama T. Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1766-1772.
13. Hida W, Okabe S, Tatsumi K, Kimura H, Akashiba T, Chin K, Ohi M, Nakayama H, Satoh M, Kuriyama T. Nasal continuous positive airway pressure improves quality of life in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep Breathing* 2003;7:3-12.
14. Igarashi N, Tatsumi K, Nakamura A, Sakao S, Takiguchi Y, Nishikawa T, Kuriyama T. Plasma orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2003;124:1381-1385.
15. Tatsumi K, Igarashi N, Kuriyama T. Plasma orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2004;125:1963-1964.
16. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Fat accumulation, leptin and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:543-549.
17. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:716-721.
18. Tatsumi K, Saibara T. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2005;33:100-104.
19. Tatsumi K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Vascular endothelial growth factor in obstructive sleep apnea syndrome. *Jpn J Clin Physiol* 2006;36:89-94.

20. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007;131:1387-92.
21. Iesato K, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Terada J, Tada Y, Sakao S, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Decreased lipoprotein lipase in obstructive sleep apnea syndrome. *Circ J* 2007;71:1293-1298.
22. Kawata N, Tatsumi K, Terada J, Tada Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2007;132:1832-1838.
23. Tsuiki S, Isono S, Ishikawa T, Yamashiro Y, Tatsumi K, Nishino T. Anatomical balance of the upper airway and obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008;108:1009-1015.
24. Sakurai T, Sakao S, Yano T, Becker C, Matsumoto C, Ogawa K, Fukutake M, Yamamoto M, Tatsumi K. Plasma proteomic analysis in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 2012;10:336-339.
25. Tsukahara M, Sakao S, Jujo T, Sakurai T, Terada J, Kunii R, Tanabe N, Tatsumi K. The accuracy and uncertainty of a sheet-type portable monitor as a screening device to identify obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Intern Med* 2014;53:1307-13.
26. Sakao S, Sakurai T, Yahaba M, Sakurai Y, Terada J, Tanabe N, Tatsumi K. Features of REM-related sleep disordered breathing in the Japanese population. *Intern Med* 2015;54:1481-1487.
27. Matsumura T, Terada J, Kinoshita T, Sakurai Y, Yahaba M, Ema R, Amata A, Sakao S, Nagashima K, Tatsumi K, Hiwasa T. Circulating anti-coatomer protein complex subunit epsilon (COPE) autoantibodies as a potential biomarker for cardiovascular and cerebrovascular events in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2017;13;393-400.
28. Nakamura R, Tomiyoshi G, Shinmen N, Kuroda H, Kudo T, Doi H, Mine S, Machida T, Kamitsukasa I, Wada T, Aotsuka A, Kobayashi E, Yoshida Y, Matsutani T, Iwadate Y, Mori M, Uzawa A, Muto M, Sugimoto K, Kuwabara S, Takemoto M, Hattori A, Kobayashi K, Kawamura H, Ishibashi R, Yokote K, Iwata Y, Harada J, Kobayashi Y, Terada J, Matsumura T, Sakao S, Tatsumi K, Ohno M, Chen PM, Nishi XE, Ono K, Kimura T, Kitamura K, Takizawa H, Kashiwado K, Shimada H, Ito M, Goto K, Zhang XM, Kimura R, Wang H, Taira A, Arita E, Ashino H, Iwase K, Hiwasa T. An anti-deoxyhypusine synthase antibody as a marker of atherosclerosis-related cerebral infarction, myocardial infarction, diabetes mellitus, and chronic kidney disease. *SM Atheroscler J* 2017;1;001.
29. Hiwasa T, Tomiyoshi G, Nakamura R, Shinmen N, Kuroda H, Kunimatsu M, Mine S, Machida T, Sato E, Takemoto M, Hattori A, Kobayashi K, Kawamura H, Ishibashi R, Yokote K, Kitamura K, Ohno M, Chen PM, Nishi E, Ono K, Kimura T, Takizawa H, Kashiwado K, Kamitsukasa I, Wada T, Aotsuka A, Sunami K, Kobayashi E, Yoshida Y, Matsutani T, Iwadate Y, Mori M, Uzawa A, Muto M, Sugimoto K, Kuwabara S, Iwata Y, Kobayashi Y, Terada J, Matsumura T, Sakao S, Tatsumi K, Ito M, Shimada H, Zhang XM, Kimura R, Wang H, Iwase K, Ashino H, Taira A, Arita E, Goto K, Kudo T, Doi H. Serum SH3BP5-specific antibody level is a biomarker of atherosclerosis. *Immunome Res* 2017;3;132.
30. Matsumura T, Terada J, Kinoshita T, Sakurai Y, Yahaba M, Tsushima K, Sakao S, Nagashima K, Ozaki T, Nagase H, Kobayashi Y, Hiwasa T, Tatsumi K. Circulating autoantibodies against neuroblastoma suppressor of tumorigenicity 1 (NBL1): a potential biomarker for coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS ONE* 2018;13:e0195015.

31. Kinoshita T, Yahaba M, Terada J, Matsumura T, Sakurai Y, Nagashima K, Sakao S, Tatsumi K. Impact of arterial stiffness on WatchPAT variables in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2018;14:319-325.
32. Matsumura T, Terada J, Yoshimura C, Koshikawa K, Kinoshita T, Yahaba M, Nagashima K, Sakao S, Tatsumi K. Single-use suvorexant for treating insomnia during overnight polysomnography in patients with suspected obstructive sleep apnea: a single-center experience. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:809-816.
33. Murase K, Tanizawa K, Minami T, Matsumoto T, Tachikawa R, Takahashi N, Tsuda T, Ohi M, Akahoshi T, Tomita Y, Narui K, Nakamura H, Ohdaira T, Yoshimine H, Tsuboi T, Yamashiro Y, Ando S, Kasai T, Kita H, Tatsumi K, Burioka N, Tomii K, Kondo Y, Takeyama H, Handa T, Hamada S, Oga T, Nakayama T, Sakamaki T, Morita S, Kuroda T, Hirai T, Chin K. Telemedicine for obstructive sleep apnea patients undergoing long-term CPAP treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2019;20:209.
34. Katsumata Y, Terada J, Matsumura T, Koshikawa K, Sakao S, Tomiyoshi G, Shinmen N, Nakamura R, Kuroda H, Nagashima K, Kobayashi Y, Kobayashi E, Iwadata Y, Zhang XM, Hiwasa T, Tatsumi K. Circulating anti-sorting nexins 16 antibodies as an emerging biomarker of coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea. *Diagnostics (Basel)* 2020;10:71.
35. Kinouchi T, Terada J, Sakao S, Koshikawa K, Sasaki T, Sugiyama A, Sato S, Sakuma N, Abe M, Shikano K, Hayama N, Siko Y, Ozawa Y, Ikeda S, Suzuki T, Tatsumi K. Effects of the combination of atomoxetine and oxybutynin in Japanese patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled crossover trial. *Respirology*. 2023;28(3):273-280.

【睡眠時無呼吸 症例報告】

1. Hoshi S, Tatsumi K, Yamaguchi T, Yamada Y, Matsui Y, Kono C, Amano H, Watanabe T, Kamoshita H. Multiple system atrophy accompanied by sleep apnea-hypopnea syndrome: CPAP therapy and tracheostomy. *JJSRE* 2004;26:633-638.
2. Fujimoto K, Kasai H, Kunii R, Terada J, Tatsumi K. Obstructive sleep apnea in a severely obese child with combined central sleep apnea and sleep-related hypoventilation disorder caused by a medullary tumor. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:1071-1074.

(文責 2024.12.20 巽浩一郎)

