

閉塞性睡眠時無呼吸症候群の多様性と個別化治療への道

山内基雄

Diversity of Obstructive Sleep Apnea –Road Ahead to Personalized Therapy–

Motoo Yamauchi, MD, PhD

抄 録

どの領域においても疾患多様性が存在することが近年注目されてきている。疾患多様性を裏付けする要因を遺伝子変異の有無を検索するように分子生物学に求めることは、分子生物学が台頭する最近の医学界においては当然のことかもしれない。しかしながら睡眠関連疾患、とりわけ睡眠呼吸障害の病因病態は生理学を基盤として形成されるため睡眠呼吸障害の多様性を識別することは簡単ではない。本稿では睡眠生理学と呼吸生理学の理解なくして識別できない睡眠呼吸障害の多様性とその治療戦略について概説し、さらにこれらの考え方が睡眠ブラキシズムの病態生理を理解する際の一助になると考える。

キーワード

睡眠時無呼吸症候群, 病因病態生理, 個別化医療

I. 緒 言

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) はこの 20 数年で common disease とて認識されるようになった。OSAS の治療方針は一般的に終夜睡眠ポリグラフ (PSG) 検査から得られる OSAS の重症度指標、無呼吸低呼吸指数 (AHI) にしたがって決定され、経鼻的持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法や口腔内装置などが選択される。しかしながらとりわけ CPAP に関しては、奏功する患者もいれば、奏功しないあるいは CPAP そのものを拒絶する患者も多く存在することを同時にこの 20 数年経験してきた。治療に対する反応性にこれほどまでの差異がある背景には、患者の病気に向かい合う姿勢・努力の個人差もあるかもしれないが、医療者側の知識経験不足が大きく影響を及ぼしているのではないだろうか。医療者側がまず治療方針を決定する際に、OSAS に存在する疾患多様性、すなわちフェノタイプを考慮する必要があると考える。しかしながら OSAS のフェノタイプは PSG から得られる睡眠呼吸障害指標で数値的に表されるものではない。だからこそ理解しにくいかもしれないが、治療を施す立場

にある医科、歯科の医療者には理解する努力が望まれる。

睡眠呼吸障害は読んで字のごとく睡眠中の呼吸異常である。したがって睡眠呼吸障害の病因病態生理は睡眠生理と呼吸生理の基盤の上に成り立っている。生理学は大まかな傾向はあるものの、個人差や個体差の大きい分野である。一方、現代の医学界を牽引する分子生物学はその進歩によって、とりわけ腫瘍領域においては遺伝子変異の有無といった分子生物学的に測定しうるマーカーで腫瘍のフェノタイプを識別することが可能となり、治療方針の決定には欠かせないものとなってきている。しかしながら生理学を基盤とした病因病態生理を持つ OSAS のフェノタイプは分子生物学的なマーカーでは識別できないのである。OSAS 患者を AHI などの睡眠呼吸障害指標のみでステレオタイプに治療するのではなく、睡眠呼吸障害指標の数値では表し得ない OSAS 一人一人の特性を生理学的な側面から十分に把握することが治療を成功させる近道であると考え。そこで本項では、OSAS の多様性を生理学的な側面から理解し、そしてその多様性を知った上でどのように治療ストラテジーを組み立てていけ

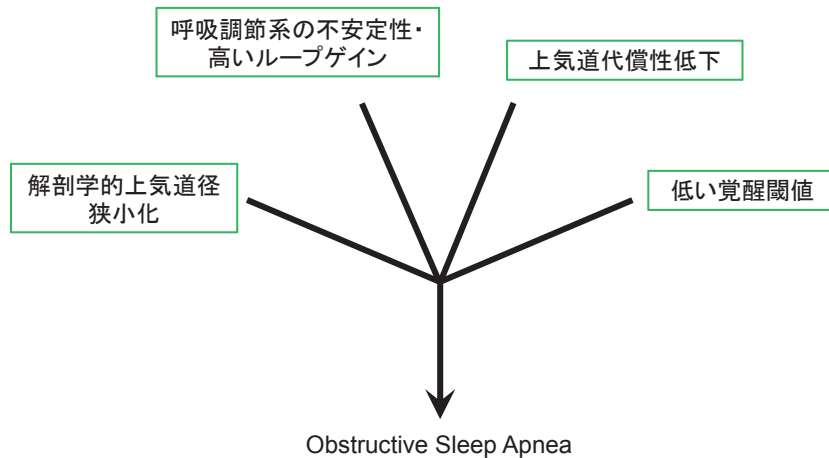


図1 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病因病態生理を構成する4つの要素

ばいいかを紹介したい。

これらの睡眠呼吸障害での知見は、睡眠時ブラキシズムの疾患多様性とその多様性に対応した個別化治療の確立にも概念的に役立つかもしれない。

II. OSASの病因病態生理を構成する4つの要素

近年、WellmanらはOSASの病因病態生理を構成する4つの要素を用いてOSASのフェノタイプを説明するモデルを構築している(図1)^{1,2)}。その4つの要素をそれぞれ簡単に概説する。

1. 解剖学的上気道径狭小化

一般的に健常人に比較してOSASでは解剖学的上気道径が小さい³⁻⁵⁾。その原因として、上気道周囲の軟部組織沈着、顎顔面形態、舌容積などが考えられている。なかでも肥満による咽頭周囲への軟部組織の沈着は上気道径に影響する最も重要な因子である。非肥満者に多く見られるOSASは我が国の特徴であるが、その場合は頭蓋顔面形態が重要な因子となる。これらは、アジアと欧米諸国では肥満度が明らかに違うのにもかかわらずOSASの有病率はほぼ同じであることを説明しうる^{6,7)}。

2. 上気道代償性低下

鼻中隔尾側末端から喉頭蓋までの咽頭は、嚥下、嘔吐、おくび、発声をスムーズに行うために柔軟に閉塞・開大を繰り返すことができる部位であり、閉塞型無呼吸の閉塞部位である咽頭は元来虚脱性が高いのである。したがって、吸気時に横隔膜が作り出す上気道内の陰圧に対して、上気道開大筋群のなかで重要な役割

を持つオトガイ舌筋の筋活動は、上気道虚脱を防ぐように吸気時に高く、呼気時に低下することが知られている⁸⁾。この上気道開大筋群の代償機構の破綻が解剖学的上気道径狭小化と相まってOSASの基本病態生理を説明すると考えられる^{9,10)}。患者にOSASの病態を説明する際、細く柔らかいストローを口にくわえて吸って、ストローが虚脱する様子を見せながら上気道閉塞を説明することがある。しかし実際生体では、無機質なストローとは違って、気道内陰圧に対して虚脱しないように代償するシステムが作動している。そしてその代償性には個人差が存在するわけである。さらに上気道開大筋群の代償性のみならず、上気道開大筋群自体の調節機構もOSASの病態生理に関与していると考えられている。すなわち上気道開大筋群は脳幹部覚醒睡眠調節中枢、呼吸リズム形成領域、中枢化学受容野や上気道陰圧受容器からの入力を受け、上気道開大筋群の筋活動は横隔膜の筋活動が上昇する前、すなわち吸気開始前から上昇し始めることがわかっており、これらは上気道内の陰圧に対する反射的代償機構では説明はできない事象である^{3,10)}。

3. 呼吸調節系の不安定性・高いループゲイン

重症OSASを気管切開で治療せざるを得なかった時代に、気管切開施行後に中枢型無呼吸を含む周期性呼吸が観察されることが報告されている¹¹⁾。その後諸家らの研究からOSASは延髄呼吸中枢からの換気ドライブの不安定性を併せ持つことが明らかにされてきた^{12,13)}。延髄呼吸中枢の不安定性が閉塞型無呼吸を引き起こす機序として、延髄呼吸中枢からの換気ドライブはオトガイ舌筋の支配神経である舌下神経へも作動することからも理解できる。すなわち、呼吸が不安定

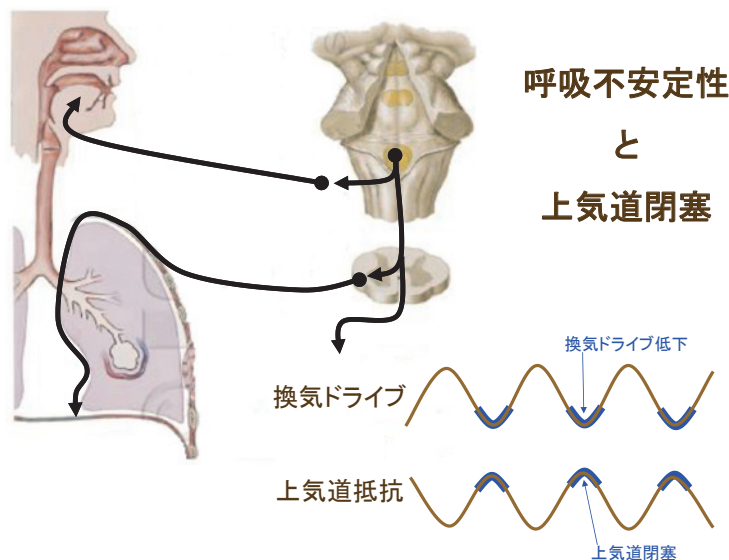


図2 呼吸不安定性が上気道閉塞を惹起する機序

であり、そのなかで換気ドライブが低下した際には、呼吸運動とともに上気道開大筋群の筋活動も低下するため、上気道虚脱性が増し閉塞型無呼吸が惹起される(図2)^{4,10,14,15}。このような呼吸不安定性をYounesらはループゲイン理論(Loop gain theory)を用いて説明している¹³。ループゲインとはエンジニア領域の用語であり、システムに何らかのダイナミックな変調が加わり、システムが何らかのレスポンスを起こした場合、レスポンスをダイナミックな変調で除した値がループゲインである。つまり、ループゲインが高ければ、生体はネガティブフィードバックループのなかで過剰反応、過剰抑制を繰り返す、呼吸系では過換気低換気が繰り返されることとなり、呼吸がなかなか安定しない。

4. 低い覚醒閾値

脳波上の一過性の覚醒反応(cortical arousal)は睡眠中の無呼吸低呼吸を終息させるために必要な生体防反応であると考えられてきた。しかし最近では、cortical arousalは無呼吸低呼吸を終息させるのに必須ではないとも考えられており、実際、cortical arousalなしに無呼吸低呼吸が終息するイベント割合は10-25%とも言われている。さらにはcortical arousalによる換気のオーバーシュートが呼吸不安定性を惹起することから、cortical arousalが既述のように呼吸不安定性を介して無呼吸低呼吸を繰り返す要因になっている可能性も指摘されている¹⁶。実際、日常診療において終夜睡眠ポリグラフをスコアリングしていると、cortical arousalが起らず睡眠が安定する

と無呼吸低呼吸が観察されず、そして体動や深吸気などのなんらかのトリガーによって無呼吸低呼吸が再び頻回に出現するといった症例を経験する。つまり、無呼吸低呼吸中に徐々に上気道開大筋群の代償機転が働き上気道閉塞を解除させる方向に働くのであるが、その代償が完全に上気道を開存させる前にcortical arousalが生じれば換気のオーバーシュートが起り、次の無呼吸低呼吸へとリエントリーされていくのである。もし上気道開大筋群の代償機転がcortical arousalが生じるまでに完結したならば、換気のオーバーシュートは起こらず、換気は安定するため次の無呼吸低呼吸へのリエントリーは起こらない。したがって覚醒閾値が高い(覚醒しにくい)場合、睡眠も安定するため、無呼吸低呼吸も生じにくいと思われる。

III. OSASの多様性とその治療戦略

上述の4つの生理学的要素が個々のOSASでそれぞれの割合で病因病態生理に寄与しているためにOSASは様々なフェノタイプを呈するのである。Wellmanらのグループは4つの生理学的要素をそれぞれ測定する手法を開発しているが、現時点では簡便な手法とはいえ、一般臨床現場ですべての医療者が4つの生理学的要素ひとつひとつの寄与度を把握することは簡単ではない。我々は診断目的で行うPSGを注意深く観察することでフェノタイプを識別しうることが報告してきたが、まだまだ完全ではなく、今後正確かつ簡便にOSASのフェノタイプを識別できる手法の開発が待たれる¹⁷⁻¹⁹。

フェノタイプに応じた治療戦略としては、今後まず

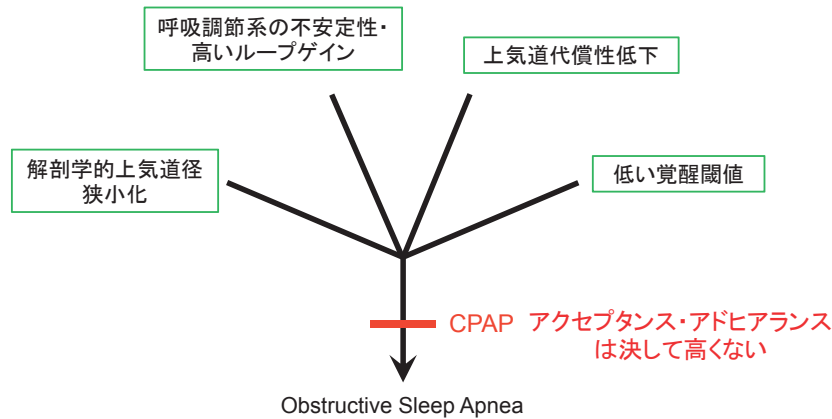


図3 標準的治療法であるCPAPが抱える問題点

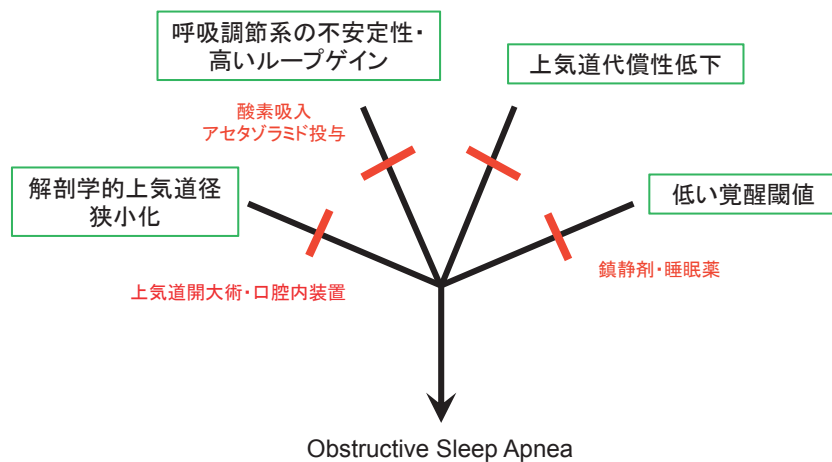


図4 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における個別化治療の概念

まず研究が進むと思われるが、依然 CPAP が OSAS の標準的治療法であることには間違いはない。しかし、CPAP のアドヒアランス・アクセプタンスは決して高くなく、CPAP を用いて気道内陽圧という圧スプリントで上気道閉塞を防ぐだけでは解決しない患者が多く存在することを忘れてはならない (図3)。ある OSAS 患者の生理学的特性において、高いループゲインが大きく寄与している場合にはループゲインを下げる効果のある酸素投与やアセタゾラミドを、低い覚醒閾値が大きく寄与している場合には覚醒閾値を上げる睡眠薬や鎮静剤を、解剖学的上気道径狭小化が大きく寄与している場合には上気道開大術や口腔内装置を、といったように治療を組み立てていく。さらに寄与度が同じような要素が複数存在すれば、上述の治療法を組み合わせるといったカクテルセラピーも必要になると思われる (図4)。なお現時点では上気道の代償性を改善する手法はないが、最近の話題として、横隔膜運動をセンシングして吸気時にのみ舌下神経を刺激させて上気道虚脱を防ぐデバイスが開発され臨床応用さ

れている²⁰⁾。

フェノタイプに応じた治療戦略として報告されているいくつかの具体例を紹介すると、Wellman らは臨床介入研究において OSAS 患者のループゲインを測定し、薬剤を用いてループゲインを適切なレベルに調節することで睡眠呼吸障害が改善することを報告しており^{21,22)}、また実際覚醒閾値の低い OSAS 患者に睡眠薬であるエスゾピクロンを投与すると OSAS が改善することも報告されている²³⁾。

IV まとめ

生理学を基盤とした OSAS の多様性・フェノタイプは生理学的特性によって形成される。したがって何らかのマーカーや数値的指標で簡単にフェノタイプを識別することは不可能である。OSAS のフェノタイプを識別する手法は確立されていないが、一人一人の睡眠呼吸障害の生理学的特性をよく考えてみることから始めることが OSAS の個別化治療に近づくことができる唯一の方法だと思われる。近い将来、本邦の

CPAPの健康保険適用である無呼吸低呼吸指数(AHI) 20以上ならば, 単純にCPAPを処方するというステレオタイプの治療ではなく, 4つの要素のなかで重要な要素のみにターゲットを絞って治療を行うといった個別化治療が主流になっているのかもしれない。

文 献

- 1) Wellman A, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Passaglia CL, Jackson AC, et al. A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 110: 1627-1637.
- 2) Wellman A, Edwards BA, Sands SA, Owens RL, Nemati S, Butler J, et al. A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985) 2013; 114: 911-922.
- 3) Horner RL. Motor control of the pharyngeal musculature and implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19: 827-853.
- 4) White DP. The pathogenesis of obstructive sleep apnea: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 1-6.
- 5) Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2014; 120: 268-286.
- 6) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
- 7) Ip MS, Lam B, Launder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001; 119: 62-69.
- 8) Kuna ST, Sant'Ambrogio G. Pathophysiology of upper airway closure during sleep. *JAMA* 1991; 266: 1384-1389.
- 9) Younes M. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 645-658.
- 10) White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1363-1370.
- 11) Onal E, Lopata M. Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 676-680.
- 12) Hudgel DW, Gordon EA, Thanakitcharu S, Bruce EN. Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1142-1149.
- 13) Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, Shewchuk W. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1181-1190.
- 14) Sankri-Tarbichi AG, Rowley JA, Badr MS. Expiratory pharyngeal narrowing during central hypocapnic hypopnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 313-319.
- 15) Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014; 383:736-747.
- 16) Eckert DJ, Younes MK. Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *J Appl Physiol* (1985) 2014; 116: 302-313.
- 17) Yamauchi M, Fujita Y, Kumamoto M, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, et al. Nonrapid Eye Movement-Predominant Obstructive Sleep Apnea: Detection and Mechanism. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 987-993.
- 18) Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, et al. Breathing irregularity during wakefulness associates with CPAP acceptance in sleep apnea. *Sleep Breath* 2013; 17: 845-852.
- 19) Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Jacono FJ, et al. Differences in Breathing Patterning During Wakefulness in Patients With Mixed Apnea-Dominant vs Obstructive-Dominant Sleep Apnea. *Chest* 2011; 140: 54-61.
- 20) Strollo PJ, Jr., Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 139-149.
- 21) Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ, White DP, Butler JP, Owens RL, et al. Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. *J Physiol* 2012; 590: 1199-1211.
- 22) Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, Stevenson KE, Gautam S, White DP. Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 162: 144-151.
- 23) Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, Wellman A, Rahangdale S, Yim-Yeh S, et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120: 505-514.

著者連絡先: 山内 基雄

〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840

Tel: 0744-22-3051

Fax: 0744-29-0907

E-mail: motoo@naramed-u.ac.jp