

学 位 論 文 題 名

Heart rate during obstructive sleep apnea depends on individual hypoxic chemosensitivity of the carotid body

(閉塞型睡眠時無呼吸中の心拍数は頸動脈体の低酸素化学感受性に依存する)

学位論文内容の要旨

研究目的

睡眠時無呼吸症候群では、睡眠時無呼吸と呼吸再開の反復により、体血圧、心拍数、肺動脈圧などの循環系諸指標が著明に変動する。心拍数に着目すると、無呼吸中に徐脈となり呼吸再開とともに頻脈となる。この睡眠時無呼吸に伴う徐脈は本症候群の病態や予後にも関与するとの報告があるため、その機序を明らかにすることはきわめて重要である。本研究においては、睡眠時無呼吸に伴う心拍数と体血圧変動を無呼吸中と呼吸再開後とにわけ、それぞれの変化に及ぼす低酸素血症の関与を検討した。さらに、夜間睡眠時無呼吸中の変動を昼間覚醒時の息こらえ試験によって再現できるか否かを検討した。最後に、とくに無呼吸中あるいは息こらえ中の心拍数変動は個体差が大きいことが明らかとなったため、この個体差が末梢化学受容器の低酸素化学感受性の個体差によって説明できるか否かを検討した。

対象と方法

以下の研究においては、睡眠時無呼吸および覚醒時息こらえに伴う心拍数変動と血圧変動を呼吸停止の始まりから終了時までの変動 ($\Delta HR1$ 、 $\Delta BP1$) とその後呼吸再開後からピーク値までの変動 ($\Delta HR2$ 、 $\Delta BP2$) とに定義した。

(研究1) 対象は閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者11名。無呼吸指数平均48/h (24-74/h)。夜間睡眠ポリグラフを行ない、フェイス TENTによる酸素投与 (100% O₂, 5L/min) を30分ずつ30分の間隔をあけて2回繰り返した。Non-REM期の室内気吸入下の無呼吸40個と酸素吸入下の無呼吸20個について、(1) 全体の変動幅に及ぼす酸素投与の効果、(2) 各無呼吸に伴う動脈血酸素飽和度最低値 (nadir SaO₂) と $\Delta HR1$ 、2、 $\Delta BP1$ 、2の関係を個々の症例で検討した。

(研究2) 対象は上記患者中7名。昼間覚醒時に仰臥位にて安静呼吸位 (機能的残気量位) で息こらえ試験を行なった。呼吸終末O₂、CO₂分圧をモニターしながら、(1) 室内気吸入、(2) 100% O₂吸入、(3) 低酸素ガス吸入 (吸入気ガス濃度を制御しSaO₂を90%に維持) の3条件下で行った。各息こらえに伴うnadir SaO₂と $\Delta HR1$ 、2、 $\Delta BP1$ 、2の関係を検討した。

(研究3) 昼間覚醒時に低酸素換気応答値を測定し、末梢化学受容器の低酸素化学感受性を評価した。上記研究1および2で求めた低酸素に対する心拍数応答との関係を検討した。

結果

(研究1および3) 睡眠時無呼吸に伴う心拍数と体血圧の全体の変動幅は、酸素吸入により有意に小さくなったが、変動自体は残存した。無呼吸中は呼吸再開時に比べて常に徐脈を呈したが、無呼吸中の $\Delta HR1$ は症例によって最大40/min 減少する例から逆に16/min 増加する例まであり、その程度は個々の症例で低酸素血症の程度に依存していた(11名中増加2名、減少6名、有意ではない境界型3名)。一方、研究3で求めた低酸素換気応答値は0.054から1.890 L/min/%fall までの個体間ばらつきを認めた。各症例で室内気吸入下40個の $\Delta HR1$ とnadir SaO₂との関係を直線回帰し、その傾きの大きさ(S)と低酸素換気応答値との間には有意な順位相関(Spearman's rank correlation, $r_s = -0.64$, $p < 0.05$)を認めた。 $\Delta HR2$ はすべての例で増加するが、その程度は低酸素血症の程度に必ずしも依存しなかった。血圧変動の大きさは低酸素血症の程度とは一致しなかった。

(研究2および3) 昼間覚醒時の息こらえ中の $\Delta HR1$ は、室内気吸入時と低酸素ガス吸入時の場合にのみ、前述の傾き(S)と有意な順位相関($r_s = 0.69$, 0.81 , $p < 0.05$)を認めた。さらに低酸素ガス吸入時の $\Delta HR1$ をSaO₂の変化分で補正すると低酸素換気応答値とも有意な順位相関($r_s = -0.71$, $p < 0.01$)を認めた。血圧変動の大きさは低酸素換気応答値とは相関しなかった。

考案

本研究の結果、以下の事実が明らかになった。閉塞型睡眠時無呼吸に伴う心拍数変動は、これまで報告されている通り無呼吸中に徐脈となり呼吸再開時に頻脈となるが、無呼吸中の変化にのみ着目するとその間に心拍数が減少する例と逆に増加する例があり、両者はいずれも各々の無呼吸に伴う低酸素血症の程度に依存してその程度が決まる。この患者によって異なる心拍数変動は、昼間覚醒時に行なった息こらえ試験で再現できたが、それは室内気吸入後と低酸素ガス吸入後の場合にのみ可能で、100%酸素吸入後の息こらえでは再現できなかった。最後に、この無呼吸中あるいは低酸素血症を伴う息こらえ中の心拍数変動の増減は、末梢化学受容器の低酸素化学感受性の感度に依存していること、すなわち、低酸素感受性が大きい人ほど無呼吸中に徐脈が高度になりやすいことを明らかにした。

閉塞型睡眠時無呼吸症候群の患者において病態や予後を決定する因子として夜間の高血圧、心筋虚血の程度、不整脈の出現、さらには徐脈の程度などを指摘する報告があり、血圧や心拍数変動の機序を解明することはきわめて重要である。これまで無呼吸中には呼吸再開後に比べると徐脈になることは報告されてきたが、無呼吸中と呼吸再開後に分けたうえで、さらに低酸素血症のはたす役割を別々に検討した研究はなかった。

低酸素下での心拍数変動は、頻脈をきたす機序と徐脈をきたす機序が複雑に関わって決まる。心拍数増加の機序としては、換気増大に伴う肺伸展反射、大動脈体の興奮を介する反射、低酸素の循環中枢に対する直接作用などがある。一方、心拍数減少の機序としては、洞結節への酸素供給減少によるもの、頸動脈体の興奮を介する反射、血圧上昇に伴う圧受容器反射による機序などがある。通常、覚醒時で換気がある場合には低酸素血症によって心拍数は増大する。ところが、息こらえ時、潜水時、あるいは、動物実験で麻酔下に低酸素負荷を行なったときなどには、心拍数減少に傾くことがこれまでも知られていた。今回の研究は、このような様々な機序の中で、頸動脈体を介する心拍数抑制機序がヒトの閉塞型睡眠時無呼吸時あるいは低酸素血症を伴う息こらえ時に優位であることを初めて証明したものである。低酸素換気応答は末梢化学受容器である頸動脈体の低酸素感受性を反映する応答であり、個体差が大きく、少なくともその一部は遺伝的に決定され、その特徴を長年にわたり保持する。

最後に、血圧変動については同様の観点から解析をしたにもかかわらず、無呼吸中の変動も呼吸再開後の変動も低酸素血症の影響が直接的なものであるとの証拠は得られなかった。

これは、交感神経系の興奮や胸腔内圧の変動等低酸素血症の程度とは直接関連しない機序が強く働いていることを示唆する。

結語

睡眠時無呼吸中の心拍数変動は、血圧変動とは異なり低酸素血症の影響を強く受け、その個体によって増減の方向が異なる。この心拍数変動の個体間ばらつきは、末梢化学受容器である頸動脈体の低酸素化学感受性の大小によって一部説明できる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 畠 顯

副 査 教 授 菅 野 盛 夫

副 査 教 授 川 上 義 和

学 位 論 文 題 名

Heart rate during obstructive sleep apnea depends on individual hypoxic chemosensitivity of the carotid body

(閉塞型睡眠時無呼吸中の心拍数は頸動脈体の低酸素化学感受性に依存する)

睡眠時無呼吸症候群では、睡眠時無呼吸と呼吸再開の反復により、体血圧、心拍数、肺動脈圧などの循環器系諸指標が著明に変動する。心拍数に着目すると、無呼吸中に徐脈となり呼吸再開とともに頻脈となる。この睡眠時無呼吸に伴う徐脈は本症候群の病態や予後にも関与するとの報告があるため、その機序を明らかにすることはきわめて重要である。本研究においては、睡眠時無呼吸に伴う心拍数と体血圧変動を無呼吸中と呼吸再開後とにわけ、それぞれの変化に及ぼす低酸素血症の関与を検討した。さらに、夜間睡眠時無呼吸中の変動を昼間覚醒時の息こらえ試験によって再現できるか否かを検討した。最後に、とくに無呼吸中あるいは息こらえ中の心拍数変動は個体差が大きいことが明らかとなったため、この個体差が末梢化学受容器の低酸素化学感受性の個体差によって説明できるか否かを検討した。睡眠時無呼吸および覚醒時息こらえに伴う心拍数変動と血圧変動を呼吸停止の始まりから終了時までの変動 ($\Delta HR1$ 、 $\Delta BP1$) とその後呼吸再開後からピーク値までの変動 ($\Delta HR2$ 、 $\Delta BP2$) とに定義し、以下の3つの研究を行った。研究1では、対象は閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者11名。夜間睡眠ポリグラフを行ない、non-REM睡眠期に室内気吸入下とフェイス Tent による酸素投与 (5L/min) を行い室内気吸入下の無呼吸40個と酸素吸入下の無呼吸20個について、各無呼吸に伴う動脈血酸素飽和度最低値 (nadir SaO₂) と $\Delta HR1$ 、2、 $\Delta BP1$ 、2 の関係を個々の症例で解析した。研究2では、上記患者中7名を対象に、昼間覚醒時に仰臥位にて安静呼吸位 (機能的残気量位) で息こらえ試験を (1) 室内気吸入、(2) 100% O₂ 吸入、(3) 低酸素ガス吸入 (息こらえ開始時 SaO₂=90%) の3条件下で行った。各息こらえに伴う nadir SaO₂ と $\Delta HR1$ 、2、 $\Delta BP1$ 、2 の関係を検討した。研究3では昼間覚醒時に低酸素換気応答値を測定し、末梢化学受容器の低酸素化学感受性を評価した。結果は、研究1と3から無呼吸中は呼吸再開時に比べて常に徐脈を呈したが、無呼吸中の $\Delta HR1$ は症例によって最大40/min 減少する例から逆に16/min 増加する例まであり、その程度は個々の症例で低酸素血症の程度に依存していた (11名中増加2名、減少6名、有意ではない

境界型3名)。一方、研究3で求めた低酸素換気応答値は0.054から1.890 (L/min/%fall) までの個体間ばらつきを認めた。各症例で室内気吸入下40個の $\Delta HR1$ とnadir SaO₂との関係を直線回帰し、その傾きの大きさ (S) と低酸素換気応答値との間には有意な順位相関 (Spearman's rank correlation, $r_s = -0.64$, $p < 0.05$) を認めた。 $\Delta HR2$ はすべての例で増加するが、その程度は低酸素血症の程度に必ずしも依存しなかった。血圧変動の大きさは低酸素血症の程度とは一致しなかった。研究2と3から昼間覚醒時の息こらえ中の $\Delta HR1$ は、室内気吸入時と低酸素ガス吸入時の場合にのみ、前述の傾き (S) と有意な順位相関 ($r_s = 0.69, 0.81$, $p < 0.05$) を認めた。さらに低酸素ガス吸入時の $\Delta HR1$ をSaO₂の変化分で補正すると低酸素換気応答値とは夜間睡眠時無呼吸中と同様の傾向を示した。血圧変動の大きさは低酸素換気応答値とは相関しなかった。本研究のまとめは以下の通りである。閉塞型睡眠時無呼吸に伴う心拍数変動は、これまで報告されている通り無呼吸中に徐脈となり呼吸再開時に頻脈となるが、無呼吸中の変化にのみ着目するとその間に心拍数が減少する例と逆に増加する例があり、両者はいずれも各々の無呼吸に伴う低酸素血症の程度に依存してその程度が決まる。この患者によって異なる心拍数変動は、昼間覚醒時に行なった息こらえ試験で再現できたが、それは室内気吸入後と低酸素ガス吸入後の場合にのみ可能であった。最後に、この無呼吸中あるいは低酸素血症を伴う息こらえ中の心拍数変動の増減は、末梢化学受容器の低酸素化学感受性の感度に依存していること、すなわち、低酸素感受性が大きい人ほど無呼吸中に徐脈が高度になりやすいことを明らかにした。最後に、血圧変動については同様の観点から解析をしたにもかかわらず、無呼吸中の変動も呼吸再開後の変動も低酸素血症の影響が直接的なものであるとの証拠は得られなかった。

発表後、主査および副査から質疑があった。総論的には、無呼吸中の心拍数低下の機序、頸動脈体の低酸素感受性、睡眠時無呼吸症候群患者の低酸素感受性の特徴についての質疑があった。各論では、研究方法について、被験者を選択する際の不整脈の評価、心拍数および血圧の解析方法の実際についての質疑があり、結果・解釈については、心拍数変動に関与する他の因子 (上位中枢等) の関わり、臨床上的不整脈や心血管イベントとの関係、血圧変動の機序に関する考察などの質疑があった。これらの質疑に対し申請者は、無呼吸中には低酸素血症に伴い末梢化学受容器である頸動脈体が興奮し、頸動脈洞神経を介し延髄の迷走神経核の興奮をおこし徐脈を呈する機序が重要であると回答し、他の因子は無呼吸中には関与の程度は弱いとの考察も述べた。また、血圧変動については、交感神経系の興奮や胸腔内圧の変動など低酸素血症の程度とは直接関連しない機序が強く働いている可能性があるとして説明した。加えて、その他の質疑においても申請者は、質問者を納得させる妥当な回答を行った。また、後日、主査、副査による審査委員会を開催し、本研究の斬新性、実験法、結果の解釈の妥当性、関連領域の知識、さらに研究者としての申請者の資質について審議をおこない、いずれの点についても高く評価できるとの結論に達した。審査員一同は、これらの成果を認め、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。