特 集

「睡眠障害をめぐって」

睡眠呼吸障害：閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) における上気道閉塞発症のメカニズム

赤星 俊樹¹⁾ 赤柴 恒人^{1, 2)} 植松 昭仁¹⁾ 岡本 直樹¹⁾
 権 寧博³⁾ 細川 芳文¹⁾ 内山 真⁴⁾ 橋本 修¹⁾

¹⁾ 日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野

²⁾ 日本大学医学部内科学系睡眠医学分野

³⁾ 日本大学医学部内科学系総合内科学分野

⁴⁾ 日本大学医学部精神医学系精神医学分野

Sleep Disordered Breathing: Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea-hypopnea Syndrome

Toshiki AKAHOSHI¹⁾, Tsuneto AKASHIBA^{1, 2)}, Akihito UEMATSU¹⁾, Naoki OKAMOTO¹⁾,
 Yasuhiro GON³⁾, Yoshifumi HOSOKAWA¹⁾, Makoto UCHIYAMA⁴⁾ and Shu HASHIMOTO¹⁾

¹⁾ Division of Respiratory Medicine, Nihon University School of Medicine

²⁾ Division of Sleep Medicine, Nihon University School of Medicine

³⁾ Division of General Medicine, Nihon University School of Medicine

⁴⁾ Division of Psychiatry, Nihon University School of Medicine

Considerable progress has been made in both the basic research and clinical areas over the last several decades in our understanding of the pathogenesis of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). This brief review highlights the potential mechanisms of repetitive collapse of the pharyngeal airway during sleep in patients with OSAHS.

Key words: Apnea, Upper airway anatomy, Pharyngeal airway dilator muscle, ventilator control stability, Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome

無呼吸，上気道解剖，咽頭気道拡張筋，換気調節の安定性，閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2010; 69 (1): 17-22)

はじめに

近年では，多くの研究結果が蓄積され，OSAHS における咽頭気道閉塞の発症機序が徐々に明らかにされつつある．本稿では，咽頭気道の開存性に影響を与える 閉塞因子， 拡張因子， 換気調節の安定性 について述べ，OSAHS における咽頭気道閉塞の発症機序に関与するこれまでの研究報告の結果を含め詳述する．

I. 上気道の開存性

後鼻孔から喉頭蓋までの上気道は，発声，嚥下や呼吸などの生理機能に深く関係するため，骨や硬性の支持組織に囲まれていない．このような上気道の開存性は，気道を閉塞させる，あるいは拡張させる因子により影響を受け，覚醒と睡眠という異なる生理的な変化にも影響をうける．上気道を閉塞させる主な因子とは，吸気時に横隔膜により発生する咽頭気道内の陰圧であり，上気道周囲からの外圧(周囲組織や骨性構造による)，すなわち組織圧である．一方，上気道を拡張させる主な因子とは，上気道拡張筋群による筋活動であり¹⁾，吸気時に伴う肺容量の増大による気管の長軸方向への牽引である^{2, 3)} (Fig. 1)．

II. 咽頭気道の閉塞因子

咽頭気道内の陰圧

上述のように，咽頭気道は解剖学的な特徴からいわゆる“collapsible tube”と考えられる．気道内の陰圧は本質的に気道断面積を狭小化させる．吸気では横隔膜により気道内に陰圧が生じるが，気道壁のコンプライアンスに依存する気道径は狭小化し，気道の拡張因子による作用を相殺する．Schwartz ら⁴⁾ は，咽頭気道を閉塞させる圧を critical closing pressure (Pcrit) と称し，この概念を発展させた．咽頭気道内圧を示すこの Pcrit は，下咽頭部の内圧ではなく閉塞部位の上方(口側)での内圧を示す．たしかに，吸気筋により生じた咽頭気道内の陰圧は気道径を狭小化させるが，これだけでは咽頭気道閉塞は一般に生じない．閉塞圧 Pcrit はさまざまな因子により影響を受けるが，これらの代表的な因子を次に述べる．

咽頭気道の解剖学的因子

咽頭気道の解剖学的因子は，気道の開存性に大きな影響を与える．Isono ら⁵⁾ は，筋活動を完全に排除した“passive condition”下で咽頭気道を観察したところ，非肥満健康人では咽頭気道が開存し，これを閉塞させるために約 -5 cmH₂O の気道内圧を要すると報告した．この

Fig. 1 A sagittal of a normal pharyngeal airway with the major variables contributing to airway patency shown.

Fig. 2 A schematic representation of the interaction between soft tissue and the upper airway bony enclosure and their combined affect on airway size.

結果から，咽頭気道周囲の組織圧 (P_{tissue}) は $0 \text{ cmH}_2\text{O}$ あるいは陰圧であるか，または気道壁の弾性を超えるほどの陽圧ではないと推測される．非肥満健康人の咽頭気道は，骨性構造による大きさに対して咽頭気道閉塞に関与する軟部組織の量が相対的に少ない (Fig. 2)⁶⁾．しかし，OSAHS 患者の咽頭気道では，この両者の関係は異なる．筋弛緩薬を用いて筋活動を完全に排除した“passive condition”では，咽頭気道は容易に閉塞し，再開通させるためには咽頭気道内への陽圧が必要となる⁵⁾．この結果から，咽頭気道周囲の P_{tissue} は，気道壁の弾性を超えるほどの十分な陽圧であると推測される．このように，OSAHS 患者の咽頭気道は，骨性構造による大きさに対して軟部組織の量が相対的に多いため，“passive

condition”において咽頭気道は閉塞してしまう (Fig. 2)． P_{tissue} の増加は，肥満や顎顔面形態の異常でも認められる⁶⁾．肥満や咽頭・扁桃肥大では，骨性構造による大きさが正常でも軟部組織の量が過剰となり P_{tissue} は増加する．一方，小顎症では骨性構造による大きさが小さく，軟部組織の量が正常でも P_{tissue} は増加する． P_{tissue} は，下顎や頸椎による骨性構造の大きさと軟部組織の量により影響を受け，ここで示した解剖学的な異常は，OSAHS の病態生理において重要である．

そのほかにも，咽頭気道の解剖学的構造や気道断面積に影響を与える因子がある．たとえば，体位 (仰臥位や側臥位)，血液灌流，気道分泌物や気道組織の微細構造などである．このなかで最も重要な因子は体位であり，

Fig. 3 Three major sources of neural input to the genioglossus muscle, as the exact pathways for this input have not been delineated.

Ach = acetylcholine; 5HT = serotonin; Hist = histamine; NE = norepinephrine; NTS = nucleus of the solitary tract.

気道組織は重力の影響を強くうけて、咽頭気道周囲の Ptissue が変化する。仰臥位では、舌や口蓋周囲の組織は重力の影響で後方に移動し、Ptissue は増加する。

ほかの因子については、詳細を別の成書に譲る⁷⁾。

III. 咽頭気道の拡張因子

咽頭気道拡張筋群の筋活動

咽頭気道拡張筋群の筋活動は、上述した咽頭気道の閉塞因子に対して拮抗する作用を示す。咽頭気道には、約 20 対以上の筋群が存在し、高次的に互いに協調しながら収縮や弛緩を繰り返して、咽頭内腔の大きさを調節する。これら筋群には、吸気相にその筋活動が高まり呼気相で筋活動が低下する“inspiratory phasic pattern”を示す筋群と、吸気・呼気相ともに筋活動が近似する“tonic pattern”を示す筋群とがある。このような筋活動は、生理的に複雑な高次調節を受けながらその協調性が保たれている。ここでは、最もよく研究されている“inspiratory phasic pattern”を示す咽頭気道拡張筋群の代表である、おとがい舌筋の筋活動について述べる。

おとがい舌筋の筋活動の調節には、以下の主に 3 つの神経入力が見られている (Fig. 3)。第 1 に神経筋反射のメカニズムである。気道内に生じた陰圧は、主に喉頭周囲の気道表面に存在する機械受容体を刺激し、反射弓の求心路にあたる上喉頭神経を介して舌下神経運動核にその情報が伝達され、おとがい舌筋の筋活動が生じる (negative-pressure reflex)⁸⁾。上気道の閉塞機転となる気道内の陰圧が高まると、瞬時に神経筋反射を介しておとがい舌筋の筋活動が増大し、これにより気道開存性が保持される⁹⁾。第 2 に延髄に存在し呼吸リズムを形成する呼吸中枢からの遠心性出力もおとがい舌筋の筋活動に関係する。吸気開始時に横隔膜や吸気筋が収縮する直前、あるいは咽頭気道内に陰圧が生じる直前の 50–100 ms 先

んじて、おとがい舌筋の筋活動が観察される。この筋活動は、気道内の機械受容体刺激を介して (negative-pressure reflex) ではなく、呼吸中枢からの出力により生じる¹⁰⁾。このような呼吸筋とおとがい舌筋との筋活動におけるタイミングの相違は、吸気初期に咽頭気道が閉塞しないように働く生理的な防御を示し、気道開存性の保持に寄与する。このように、吸気時に生じるおとがい舌筋の筋活動には、呼吸中枢と negative-pressure reflex の両者が明確に関与する。最後に、覚醒の程度に関係したニューロン群 (セロトニンあるいはノルアドレナリン作動性ニューロンなど) は、舌下神経運動核などの上気道の運動ニューロンに対して tonic な興奮刺激を与えている¹¹⁾。これを“wakefulness stimulus”と総称し、一般に筋活動を増大させる¹²⁾。これら 3 つの神経入力により、咽頭気道拡張筋群の筋活動は調整されている。

ひとたび入眠すると、上述した咽頭気道拡張筋群の筋活動に変化が生じる。咽頭気道内の陰圧反射 (negative-pressure reflex) は、non-REM 睡眠で低下し、さらに REM 睡眠で低下する¹³⁾。反射は完全に失われないため、咽頭気道内の陰圧に対して筋活動は生じるが、覚醒時に比べてその筋活動は十分に効果的ではなく、潜時も延長する。入眠に伴い“wakefulness stimulus”も低下し、覚醒時に比べ tonic レベルでの筋活動が低下する。くわえて、呼吸中枢からの入力は覚醒時に比べて同等に維持されているか、わずかに減弱していることが推測される。結果として、睡眠に伴う生理的な変化により、咽頭気道は覚醒時に比べて易閉塞性となる。

肺容量の変化

肺容量の変化も咽頭気道の開存性に影響を与える。肺容量の増加は気管や喉頭を尾側方向に牽引し、咽頭気道に長軸方向の張力が生じる^{1,2)}。肺容量が大きいと咽頭気道周囲の Ptissue が変化し、咽頭気道に生じる縦軸方向

Fig. 4 The ventilatory response to an apnea (first disturbance in both figures) is demonstrated for (A) an individual with low loop gain (LG) and (B) an individual with high loop gain (HG).

Legend: In A, ventilation quickly returns to a regular pattern, whereas in B, a sustained oscillation is established.

の張力が気道の虚脱性を軽減する。肺容量の変化が及ぼす影響は、動物モデルや近年ではヒトにおいても矛盾しない同様の結果が示されている^{1,3)}。座位から仰臥位への体位変換や覚醒から睡眠へ移行すると肺容量が変化し、咽頭気道周囲での長軸方向の張力が減弱する。結果として、睡眠中の相対的な肺容量の低下は、咽頭気道周囲のPtissueに影響を与えて、気道が易閉塞性になると推測される。

IV. 咽頭気道と換気調節の安定性

ヒトでの換気は、非常に狭い範囲での酸素や炭酸ガスレベルを維持するように調節され、これにより生体の恒常性が保たれている。この緻密ともいえる換気調節は、化学調節 (O_2 , CO_2)、迷走神経を介した肺・気道系調節や呼吸筋運動調節などの多くの feedback loops が存在する。この feedback loops により調節される換気は、個人差もあるが潜在的に不安定にもなる。“loop gain”とは換気調節のシステムにおける安定性を含め評価したものである¹⁴⁻¹⁶⁾。一般的に、入力された情報に対して“high gain”では迅速かつ大きな反応がみられ、“low gain”では緩徐で小さな反応となる。“loop gain”は、“controller gain” (化学調節の感受性を示し、主に低酸素や炭酸ガス換気応答)と“plant gain” (血液ガスの調節と換気メカニクスの効率)により影響をうける。例として、高-炭酸ガス換気応答を有する場合は“controller gain”が高く、一方で“plant gain”が高くなる場合は、機能的残気量の低下、死腔量の低下、代謝率の低下、心拍出量の低下や炭酸ガスの増加などである。このように“controller gain”や“plant gain”が高い場合は、“loop gain”が高い換気調節となり、結果として換気調節の不安定さが顕在化する (Fig. 4)。

“loop gain”が高いと、覚醒時に比べ睡眠中でより換気調節の不安定さが顕在化する。覚醒時には行動調節系や“wakefulness drive”により、この換気調節の不安定さが顕在化しにくい。換気調節が不安定になれば、呼吸中枢からの遠心性出力の変化により、咽頭気道拡張筋群の筋活動にも変化が生じる。事実、中枢性無呼吸では咽頭気道拡張筋群の筋活動の低下が観察され、実際に咽頭気道の狭小化や気道閉塞が認められる。また、混合性無呼吸では、前半の換気運動消失時 (中枢性) には、咽頭気道拡張筋群への呼吸中枢からの遠心性出力が低下し、後半の咽頭気道閉塞 (閉塞性) と関連するのであろう。くわえて、睡眠中には、換気に対する行動調節系や“wakefulness drive”が失われ、炭酸ガス無呼吸閾値 (CO_2 apnea threshold) が顕在化しやすい¹⁷⁾。“loop gain”が高ければ換気は overshoot し、炭酸ガス無呼吸閾値に近接あるいは到達するため、より換気が不安定となり、これは同時に咽頭気道の開存性にも影響を与える。このように、換気調節の安定性は咽頭気道の開存性において重要であり、この不安定さが咽頭気道閉塞にどの程度関与するのか、今後の研究成果が待たれる。

V. OSAHS における咽頭気道閉塞の発症機序

咽頭気道の開存性に影響を与える主な因子は、上述したとおりである。ここでは、OSAHS における咽頭気道閉塞の発症機序に関して、とくに解剖学的因子と咽頭気道拡張筋群の筋活動に焦点をあて述べる。

OSAHS と咽頭気道の解剖学的因子

多くの imaging study による報告では、解剖学的に OSAHS 患者の咽頭気道径は小さく、健常者と比較して気道断面積が狭小化している¹⁸⁾。これは、咽頭気道周囲の軟部組織の量が相対的に増加 (肥満など) したためか、

骨性構造による大きさが小さい(顎顔面形態の異常)ためと説明できる (Fig. 2). このような咽頭気道周囲の組織圧 (Ptissue) の増加に拮抗するように, 覚醒時には主に negative-pressure reflex を介した咽頭気道拡張筋の筋活動が代償的に増大 (神経筋代償機構) するため¹⁹⁾, 気道の開存性が保持される. しかし, 入眠時や REM 睡眠では negative-pressure reflex を介した咽頭気道拡張筋の筋活動が低下し, くわえて睡眠による “wakefulness stimulus” の低下が tonic レベルでの筋活動をも低下させる. このように, 覚醒時の OSAHS 患者で観察された神経筋代償機構は睡眠により失われ, 肺容量の低下もあり, 咽頭気道はさらに易閉塞性となる. こうして睡眠中に部分的あるいは完全に上気道は閉塞し, 低呼吸や無呼吸が観察されるようになる. 気道閉塞の解除に覚醒反応を要することが多いが, 周期的な覚醒 入眠 呼吸イベント (無呼吸・低呼吸) 覚醒のサイクルが終夜にわたり繰り返して観察される.

OSAHS と咽頭気道拡張筋群の筋活動

入眠により神経筋代償機構が失われると, 咽頭気道拡張筋群の筋活動が低下し気道閉塞が生じ, 上述したようなサイクルが観察される. しかし, 必ずしも覚醒反応が伴わなくても, 咽頭気道拡張筋群は気道の開存に必要とされる筋活動レベルに戻る事が知られている²⁰⁾. 咽頭気道拡張筋群は, 気道内の陰圧負荷 (negative-pressure) や炭酸ガス (CO₂) 負荷に対して筋活動を増大させる²¹⁾. 同様に睡眠中の健常人や OSAHS 患者においても, 気道抵抗負荷や CO₂ 負荷を与えると咽頭気道拡張筋群の筋活動は増大する²²⁾. 覚醒時ほど鋭敏ではないが, たしかにこのような筋活動の反応が睡眠中にも実際に存在する.

このような反応を示す筋活動が, 閉塞因子となる解剖学的異常や咽頭気道内の陰圧に拮抗して, 果たして覚醒時のように睡眠中の気道開存性を保持できるのであろうか. 詳細な検討はないが, 注目される事象がある. それは, OSAHS 患者といえども正常な換気が維持される睡眠が少なからず確認されるということである²⁰⁾. その多くは安定した non-REM 睡眠 (stage 2, 3+4) である. 体位の変換がなければ, この間は気道の開存に十分必要とされる筋活動レベルへと戻り, 安定した睡眠と正常呼吸が得られるのである. このような十分な筋活動レベルへと戻るためには, 入眠から安定した non-REM 睡眠に移行するまで, 覚醒を伴わないある程度の長さの睡眠が必要である. 覚醒閾値 (arousal threshold) が低い OSAHS 患者の例では, 安定した non-REM 睡眠への移行が困難である²³⁾. 入眠により上気道抵抗が上昇し覚醒反応が生じ, 結果として気道の開存に必要な筋活動レベルに到達するまでの時間が不十分なのかもしれない¹⁵⁾. このように, 覚醒閾値 (arousal threshold) の患者間での相違が, 気道の開存に必要とされる筋活動のレベルに到達して, 安定した non-REM 睡眠期に移行できる OSAHS 患者と,

必要とされた筋活動レベルに到達する前に覚醒反応が生じてしまう OSAHS 患者とに大別されるのかもしれない.

結果として, OSAHS 患者個々における睡眠中の覚醒閾値や上気道拡張筋群の筋活動は, OSAHS の進展と重症度に影響を与えている可能性が示唆されている.

おわりに

上気道の解剖学的因子, 睡眠中の上気道拡張筋群の筋活動, 覚醒閾値 (arousal threshold), 換気調節の安定性 (loop gain) は, OSAHS における咽頭気道閉塞の発症機序や重症度に関係する. OSAHS 患者ではその病因は様々であり, これらの各因子が個別にどの程度関与しているのかは明確でない. しかし, OSAHS における咽頭気道閉塞の発症機序が解明されるとき, より個別に選択された治療への応用がなされるであろう. それには, 多くの研究結果の蓄積がさらに必要とされる.

文 献

- 1) Van de Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol* 1988; **65**: 2124–2131.
- 2) Van de Graaff WB. Thoracic traction on the trachea: mechanisms and magnitude. *J Appl Physiol* 1991; **70**: 1328–1363.
- 3) Stanchina M, Malhotra A, Fogel R, et al. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep* 2003; **26**: 851–856.
- 4) Schwartz AR, Smith PL, Wise RA, et al. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol* 1988; **64**: 535–542.
- 5) Isono S, Remmers JE, Tanaka A, et al. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol* 1997; **82**: 1319–1326.
- 6) Watanabe T, Isono S, Tanaka A, et al. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**: 260–265.
- 7) Olson L, Fouke J, Hokje P, et al. A biomechanical view of the upper airway. In: Mathew OP, Saint'Ambrogio G. The respiratory function of the upper airway. New York: Marcel Dekker; 1988, pp. 359–390.
- 8) Horner RL, Innes JA, Holden HB, et al. Afferent pathway(s) for pharyngeal dilator reflex to negative pressure in man: a study using upper airway anaesthesia. *J Physiol* 1991; **436**: 31–44.
- 9) Akahoshi T, White DP, Edwards JK, et al. Phasic mechanoreceptor stimuli can induce phasic activation of upper airway muscles in humans. *J Physiol* 2001; **531**: 677–691.
- 10) Horner RL. Impact of brainstem sleep mechanisms on pharyngeal motor control. *Respir Physiol* 2000; **119**: 113–121.
- 11) Jeleu A, Sood S, Liu H, et al. Microdialysis perfusion of 5-HT into hypoglossal motor nucleus differentially modulates genioglossus activity across natural sleep-wake states in rats. *J Physiol* 2001; **532**: 467–481.
- 12) Orem J, Trotter RH. Postinspiratory neuronal activities during behavioral control, sleep, and wakefulness. *J Appl Physiol* 1992; **72**: 2369–2377.

- 13) Wheatler JR, Mezzanotte WS, Tangel DJ, et al. Influence of sleep on genioglossal muscle activation by negative pressure in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1993; **148**: 597–605.
 - 14) Khoo MC, Kronauer RE, Strohl KP, et al. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. *J Appl Physiol* 1982; **53**: 644–659.
 - 15) Younes M, Ostrowski M, Thompson W, et al. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**: 1181–1190.
 - 16) Meza S, Younes M. Ventilatory stability during sleep studied with proportional assist ventilation (PAV). *Sleep* 1996; **19**: S164–S166.
 - 17) Dempsey J. Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences. *Exp Physiol* 2004; **90**: 13–24.
 - 18) Schwab R, Gefter W, Hoffman F, et al. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993; **148**: 1375–1400.
 - 19) Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal EMG in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanisms). *J Clin Invest* 1992; **89**: 1571–1579.
 - 20) Younes M. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **148**: 645–658.
 - 21) Malhotra A, Trinder J, Fogel R, et al. Postural effects on pharyngeal protective reflex mechanisms. *Sleep* 2004; **27**: 1105–1112.
 - 22) Berry RB, McNellis MI, Kouchi K, et al. Upper airway anesthesia reduces phasic genioglossus activity during sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**: 127–132.
 - 23) Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **169**: 623–633.
-