

2014年12月10日

<研究課題> 睡眠時無呼吸とその治療が嚥下障害、嚥下性肺炎に与える影響の検討

代表研究者 東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座 講師 山口 泰弘  
共同研究者 東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座 助教 石井 正紀  
岡本石井病院 院長 中村 拓郎

### 【まとめ】

脳血管障害を背景とする重度要介護高齢者では、睡眠呼吸障害が極めて頻回にみられる、無呼吸低呼吸指数と38度以上の発熱日数は有意に相関し、下気道感染の既往のある者ほど無呼吸低呼吸指数も高かった。いずれの症例においても、睡眠時無呼吸は閉塞性無呼吸が優位であったが、無呼吸低呼吸指数の高い症例ほど、中枢性無呼吸が混在することも明らかとなり、そのような症例で気道感染のリスクも高かった。CPAP療法による嚥下反射の改善は、今回は明らかにできなかった。

### 1. 研究の目的

高齢者の肺炎の予防は、患者のADLの維持、介護負担の軽減、医療費の削減などの様々な面において、非常に重要な課題である。

一方、睡眠時無呼吸症候群は、日中の眠気や集中力低下による事故の要因となるため、社会的に注目されているほか、心血管疾患のリスク因子となることが、多くの介入研究や観察研究によって報告されている。しかし、高齢者における睡眠時無呼吸の臨床的な意義については、いまだ不明である。高齢者の持続陽圧呼吸(continuous positive airway pressure; CPAP)療法のアドヒアランスは必

ずしも悪くなく、本療法によって日中の眠気や中途覚醒が減少するならば、当然のことながらCPAP療法の適応はある。しかし、これらの症状がないケースにおいても、若年者と同様にCPAP療法に疾患予防の意義があるかどうかは、明らかになっていない。McMillan Aらは、65歳以上の高齢者に対するCPAP療法のrandomized trialを報告しており、1年間の観察期間での症状の改善や血圧の低下等がみられた。しかし、今後本邦で激増する75歳以上の後期高齢者においては、血圧等の心血管疾患のリスク因子の改善のみでは、その臨床的意義が十分に示されたとはいえない。

我々は、若年者の知見の延長ではなく、後期高齢者にみられる老年症候群と睡眠時無呼吸の関連を明らかにすることで、高齢者における睡眠時無呼吸の臨床的意義を明らかにできると考えている。特に、高齢者に多い嚥下障害や肺炎が睡眠時無呼吸と関連すると予想している。

先行研究において、我々は、人工的栄養下の要介護高齢者40人を連続的に選択し、簡易型睡眠時無呼吸検査結果と過去90日間における呼吸器感染症の発症との関連をみた。興味深いことに、過去90日に呼吸器感染症

を発症したことがある患者の方が、過去 90 日に呼吸器感染症を発症したことの無い患者と比べて、睡眠時無呼吸低呼吸指数 (Apnea-hypopnea index; AHI) が有意に高いことが明らかになった。さらに、呼吸器感染によると思われる 38 度以上の発熱の日数は、AHI や 3%以上の動脈血酸素飽和度低下指数と有意に相関した (Ishii M, Yamaguchi Y, et al. Relationship Between Sleep Apnea and Respiratory Infections in Bedridden Elderly Individuals on Tube Feeding. J Am Geriatr Soc 60:790-792,2012)。

本研究では、これらの先行研究の知見を確認するとともに、閉塞性無呼吸と中枢性無呼吸のそれぞれの関与の比較、CPAP 療法前後での嚔下反射の変化などを観察し評価した。

## 2. 研究方法

### 2-1 対象

岡本石井病院に入院中の脳血管障害を基礎疾患とする重度要介護者 (要介護度 5) で、経管栄養施行中の 65 歳以上の 40 名 (男性 12 名、女性 28 名) を連続的に選択し対象とした。なお、対象は、前述の先行研究とは異なる患者である。

### 2-2. 簡易型睡眠時無呼吸検査

入院病棟にて、一晩の簡易型睡眠時無呼吸検査を行った。口鼻での気流、動脈血酸素飽和度、胸郭および腹部の動きの項目について、一晩中記録を行った (モルフェウス®)。解析は、自動解析により施行し、AHI を算出し、さらに全無呼吸中の閉塞性無呼吸総数+混合性無呼吸総数の割合を算出し、閉塞性無呼吸率と定義した。なお、本検査は、発熱のない日に施行した。

### 2-3. 発熱日数の算出

簡易睡眠時無呼吸検査日より後ろ向きに過

去 90 日間の 38.0 度以上の発熱日数を診療録より算出した。さらに、尿路感染症や腹部感染症が原因として特定されている発熱の日数や腫瘍に伴う発熱の日数を、総発熱日数から除外し、気道感染と推定される発熱日数と定義した。

さらに、簡易睡眠時無呼吸検査日より後ろ向きに過去 90 日間に、身体所見、血液検査所見、胸部単純 X 線所見、胸部 CT 所見、喀痰培養検査結果などをもとに、担当医により下気道感染と診断されたことのある症例を下気道感染症の既往のある症例とした。

### 2-4. CPAP 前後の嚔下反射の評価

前記の横断研究に加えて、終夜睡眠ポリグラフ検査により睡眠時無呼吸症候群と診断し CPAP 療法を導入する患者を連続的にエントリし、CPAP 使用前と CPAP 使用後の嚔下反射を評価した。

### 2-5. 簡易嚔下誘発試験

5Fr の小児用経鼻細管を鼻腔から 13cm 挿入し、カテーテル先端を中咽頭におき、0.4ml の蒸留水を注入、蒸留水により惹起される嚔下反応を視診により確認する。蒸留水の注入から嚔下反応が起こるまでの時間を嚔下潜時として評価した。

### 2-6. 統計分析

発熱日数との相関については、AHI に加えて、年齢、性別、BMI、基礎疾患、経管栄養ルートの種類を独立変数として重回帰分析を行った。さらに、下気道感染症の発症リスクに関して、ロジスティック回帰分析を行い、AHI や閉塞性無呼吸率との関連について検討した。CPAP 前後の嚔下潜時の比較は、Mann-Whitney 検定を用いた。P<0.01 を統計学的に有意とした。

### 2-7 倫理的配慮

本研究は、東京大学大学院医学系研究科の

倫理委員会および岡本石井病院の倫理委員会から承認を受けて実施した。

### 3. 研究の成果

#### 3-1. 対象者の特性

対象者の特性は以下の通りであった。

年齢 (平均 ± SD); 82.6 ± 8.3 歳

栄養投与方法 胃婁 18 人

経鼻胃管 22 人

男性 12 名、女性 28 名

Body Mass Index (BMI) (平均 ± SD);

16.7 ± 3.5 kg/m<sup>2</sup>

男性 : 16.6kg/m<sup>2</sup> 女性 : 16.8 kg/m<sup>2</sup>

背景疾患; 脳梗塞後遺症 29 人

脳出血後遺症 11 人

#### 3-2 簡易睡眠時無呼吸検査の所見

対象者の AHI の平均±SD は、18.9±11.4 回 / 時間であり、AHI < 5.0 の正常者が 4 名 (10.0%)、AHI 5.0 以上 15.0 未満の軽症者が 12 名 (30.0%)、AHI 15.0 以上 30.0 未満の中等症者が 15 名 (37.5%)、AHI 30.0 以上の重症者が 9 名 (22.5%) であった。脳血管障害による重度要介護高齢者のほとんどが頻回の無呼吸低呼吸を繰り返していることが明らかとなり、これは、我々の先行研究と同様の結果であった。

次に、閉塞性無呼吸率を検討した。すべての患者で、閉塞性無呼吸率は 50% 以上であったが、閉塞性無呼吸率 90% 未満の症例が 6 例 (15.0%) あった。

さらに、AHI と閉塞性無呼吸率の相関を評価したところ、図 1 のように、AHI の高い症例で有意に閉塞性無呼吸率の低い傾向にあった ( $r = -0.410$ ,  $p = 0.009$ )。つまり、AHI の高い症例において、その病態の中心は閉塞性無呼吸であるが、加えて中枢性無呼吸の混在することが特徴的であった。

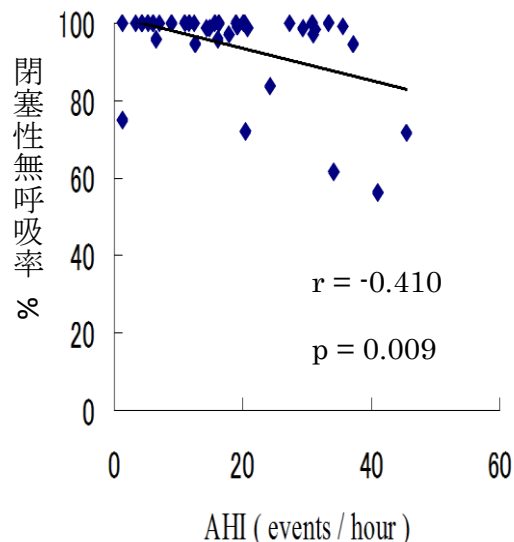


図 1. AHI と閉塞性無呼吸率の関係

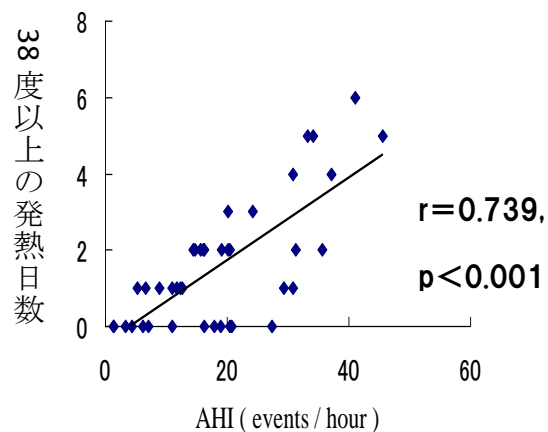


図 2. AHI と 38 度以上の発熱日数 の関係

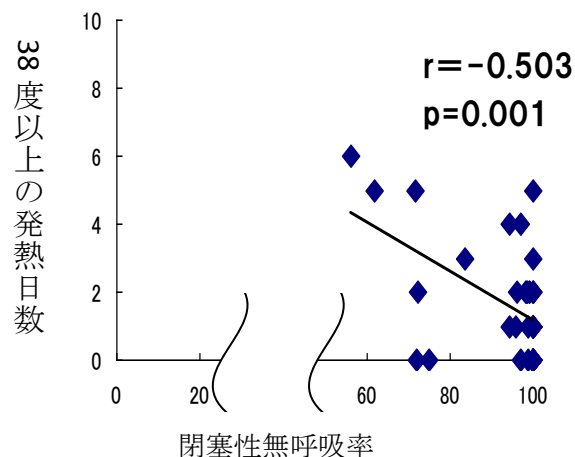


図 3. 閉塞性無呼吸率 と 38 度以上の発熱日数 の関係

### 3-3. 発熱日数との相関に関する評価

対象者の 38 度以上の発熱日数の平均±SD は、 $1.6 \pm 1.7$  日で、その日数は、図 2 のように、AHI が高いほど有意に多かった。また、閉塞性無呼吸率が低いほど、38 度以上の発熱日数は多く、有意な相関であった (図 3)。性、年齢、BMI、栄養ルート、基礎疾患と発熱日数の間には有意な相関はなく、これらの因子に AHI と閉塞性無呼吸率を含めた重回帰分析では AHI のみが発熱と有意な相関を示した ( $p < 0.001$ )。

### 3-4. 下気道感染症の既往との関連

対象者のうち、90 日の期間内で、担当医により下気道感染と診断された症例は、40 例中 27 例であった。そして、下気道感染のあった 27 例の AHI は、下気道感染のなかった 13 例の AHI より有意に高値であった (図 3)。さらに、性、年齢、BMI、AHI、閉塞性無呼吸率、栄養ルート、基礎疾患について、多重ロジスティック解析により下気道感染のリスク因子を評価したところ、AHI のみが、Odds 比 1.756 (95%CI 1.080-2.857,  $p = 0.023$ ) で有意なリスク因子であった。

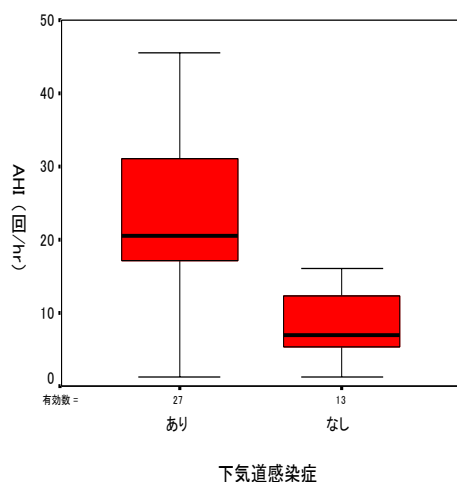


図 4. 下気道感染症の既往の有無と AHI

### 3-5. CPAP 前後の嚥下反射の変化

CPAP 使用前の嚥下潜時が  $3.3 \pm 1.6$  秒から、CPAP 使用後に  $2.0 \pm 1.4$  秒に短縮したが、統計学的な有意差はなかった ( $p = 0.151$ )。

## 4. 今後の課題

本研究での横断研究において、脳血管障害を基礎疾患とする要介護高齢者において、睡眠呼吸障害が下気道感染の頻度と相関することが明らかとなった。これまでも、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者で咽頭腔内の知覚が低下しているとの報告が複数あり、これらの所見に合致する結果である。加えて、我々の対象者では、無呼吸低呼吸数が増加すると中枢性無呼吸も混在する傾向にあり、呼吸調節の機能低下も反映していると考えられた。

我々の研究結果では、睡眠時無呼吸数の増加が肺炎との共通のリスク因子の結果起こった事象であるのか、睡眠時無呼吸が嚥下機能低下や肺炎の発症に関わっているのかは明らかにできない。

CPAP 療法前後での嚥下機能の改善の有無が明らかになれば、そのような課題の解決にもなるが、そのためには、さらなる症例の蓄積に加えて、適切な対象者の選択と、より鋭敏な嚥下機能評価法を要すると思われた。

## 5. 研究成果の公表方法

本研究結果は、英文雑誌への投稿準備中である。