

研究論文

陽圧治療装置を評価するために睡眠時無呼吸患者を模倣する斬新な方法

Valentina Isetta^{1,2}, Josep M. Montserrat^{2,3,4}, Raquel Santano¹, Alison J. Wimms⁵, Dinesh Ramanan⁵, Holger Woehrle⁵, Daniel Navajas^{1,2,6}, Ramon Farré^{1,2,4*}¹ Unitat de Biofísica i Bioenginyeria, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain,² CIBERES, Madrid, Spain, ³ Sleep Laboratory, Pneumology Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain, ⁴ Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS, Barcelona, Spain, ⁵ ResMed Science Centre, Munich, Germany, ⁶ Institute for Bioengineering of Catalonia, IBEC, Barcelona, Spain

*rfarre@ub.edu

抄録

ベンチ・テストは、うまく制御された条件のもとで異なる自動気道陽圧(APAP)装置の応答性を特徴付けるために有用な方法である。しかしながら、従来モデルは閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)患者の特性や表現型の多様性を考慮しなかった。この概念検証研究の目的は、現実的に OSA 患者の夜を模倣するための新しいベンチ・テストを設計することであり、現在利用可能な複数の APAP 装置の応答性を比較するための典型的な女性表現型からなる一晚の事例を実施することであった。私たちはさまざまに障害された呼吸イベント、疾患重症度、睡眠/覚醒位相、体位、および呼吸アーチファクトを含む睡眠の典型夜を再現する目的で斬新な方法を開発した。私たちが実行した擬似女性 OSA 患者例は、体位変化を伴う覚醒、軽睡眠および深睡眠を含み、10 種類の APAP 装置と接続された。流速と圧の値が記録され、各装置で 2 回検証された。女性 OSA 患者を模倣する斬新な方法は、事前に定義された患者の応答性を模倣するためにさまざまな呼吸障害パターンを効果的に組み合わせた。装置間の応答性には顕著な差があり、装置 3 台だけが気流制限を克服し、呼吸を正常化し、そして、装置 5 台だけが残遺無呼吸低呼吸指数<5/時と関連した。結論として、ベンチ・テストは、特定の患者特性、および典型的な睡眠段階、体位、および覚醒を模倣するために設計可能である。女性 OSA 患者のこの制御モデルに暴露されたとき、それぞれの APAP 装置は、OSA 治療の更なる理解に通じるはずである。

はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)は一般的な呼吸障害であり、主要な国民の健康問題と考えられ、一般住民の 5-15%に影響し、肥満指数と年齢(少なくとも 60-65 歳)の両方で増加する^[1,2]。OSA は睡眠中の上気道の繰り返す狭窄や閉塞で特徴づけられ^[3]、それが脳内の覚醒反応、間欠的低酸素血症、胸郭内陰圧の変動、および交感神経活動の増加をもたらす。OSA は生活の質の低下、昼間の眠気、交通事故、神経認知能低下、代謝性障害、心血管障害^[4]、および悪性腫瘍^[5]と関連する。

OSA に関する最適治療は、自宅で睡眠中にマスクを通した患者の鼻または口つながる持続的気道陽圧(CPAP)の適用である。このマスク内圧が咽頭領域に伝えられ、上気道の虚脱を支えとなり、その結果、閉塞を回避する。自動調節気道陽圧(APAP)装置は、ますます利用され、異常な睡眠呼吸イベントを測定するアルゴリズムによって起動され、患者の呼吸パターンを分析し、最終的に、気道閉塞に反応するまで送気圧を増加させ、または、呼吸が安定し、患者の快適さ増加させるまで圧を低下させる^[6-11]。理論上、それぞれ個々の患者によって被る上気道の虚脱に夜間内や夜毎のばらつきにもかかわらず、APAP 装置はさまざまな特性を持つ幅広い患者の治療や OSA を効果的に治療することに理想的になるべきである^[12-16]。しかしながら、商用的に利用可能な APAP 装置は未公開な特許アルゴリズムを含み、したがって、特定の呼吸パターンを測定し、対応する方法はさまざまである^[17]。さらに、いくつかの APAP メーカーは特定の患者特性に基づく新しいアルゴリズムを導入している。OSA 治療における個別化医療に向けたこの移動が、患者にと

って大きな選択と APAP アルゴリズムおける多くのばらつき意味する。したがって、各装置が異なる OSA パターンにどのように反応するかを理解することが、うまく定義された参照を使用することで比較研究を必要とする。

ベンチ・テストは、よく制御された条件のもとでさまざまな APAP アルゴリズムの応答性を特徴づける有益な方法であり、その結果、臨床試験中の固有の生物学的変動を回避する。しかしながら、以前使用されたベンチ・テストモデルは十分に広いイベント範囲を提供することなく、一連の障害された呼吸パターンの繰り返しに対する検証の下で、APAP 装置に従うことに基づいた。これらの制限は、患者特性と表現型の種類、または一夜の睡眠経過中の異なる睡眠期と体位中に起こる変化が考慮できないことを意味する。OSA 患者のさまざまな部分集団(例えば、小児、男性、女性、高齢者)が睡眠関連呼吸障害に関する特異的特質を表すと仮定するならば、これが特に関連する^[18]。

したがって、この概念検証研究の目的は以下の通り: 1) OSA 患者に一夜の経過中で現実的に模倣する呼吸イベントに関する新しく複雑で多用途なベンチ・テスト手法を設計すること、そして、2) 女性 OSA 表現形の終夜例を実行し、そして現在利用可能な複数の APAP 装置の反応を比較するためにこれを使用することであった。

材料と方法

私たちの新しいモデル機器は以前に記載されたベンチ・テストに基づいた^[19]。この完全にコンピュータ駆動モデルはコンピュータに格納されたあらゆる呼吸波形を再現する流速を送付できるサーボ制御されたポンプを含む。閉塞弁は、OSA 患者で以前に記録された機械的インピーダンスを課すことによって制御された閉塞イベントの模倣を可能にする。他の 2 個の弁が漏れと口呼吸を模倣でき、箱型スピーカが呼吸の流れに疑似的いびきを重ねることができる。試験台にセンサ 2 個が接続され、1 個は擬似患者側の圧を測定、もう一個は擬似患者によって発生した実際の流速を測定する。内径(ID)4mm の開口部に基づく較正された漏れ^[20]は、鼻マスク内のマスクからの漏れ(呼気ポート)を模倣する。以前の研究では、閉塞型と中枢型無呼吸、気流制限、マスクからの漏れおよび口呼吸などの、障害された呼吸イベントを集めて、供給された^[19,21]。

新しい OSA 擬似モデルを設計するために、私たちは女性患者の典型的な睡眠夜を現実的に再現することを目的とした斬新な手法を開発した。この目的で、私たちは実在 OSA 患者から得られた睡眠ポリグラフ検査記録から匿名で抽出された障害された呼吸パターンの蓄積を大幅に広げ、そして、いくつかの新しい調節可能な特性を模擬装置に組み込んだ。明確に、検証されている装置特性に依存して、新しいモデルは APAP 装置(PAP 反応様式)による送気圧に対応するまたは障害された呼吸イベントからなる固定状況(定常様式)を再現するように設定可能である。そのうえ、擬似的 OSA 像の重症度は、それぞれの呼吸イベントの頻度と持続時間を変えることによって、今や完全に修正可能である。さまざまなアーチファクトは、1 回換気量や呼吸数の変化など、不規則呼吸、飲み込み、移動や会話など覚醒中に典型的イベントを再現するためにイベント範囲に導入された。これらの新機能を組み合わせることによって、私たちは、上気道に関するさまざまな特性を再現するために設計されたそれぞれのことなる、覚醒期、レム期(REM)、ノンレム睡眠、および体位の変化を含む睡眠の丸一夜を現実的に再現可能とする新しい OSA の概念モデルを作成することを目指した。

特に終夜の睡眠呼吸障害(SDB)の例としてのこの研究に関して、ベンチ・テスト用モデルが次の特性: 長い睡眠潜時(45 分)、閉塞型イベントを克服するために必要な低い気道陽圧(PAP)、無呼吸に対して気流制限イベント割合の高さ、レム睡眠中の無呼吸低呼吸指数(AHI)、および上気道虚脱に関わるごく少ない体位効果を伴った女性 OSA 患者の障害パターンを模倣するために設定された。この女性特有の OSA 患者の特性と構造模倣が表 1 に詳しく述べられている。模倣された患者の呼吸パターンが、全持続時間 4 時間 15 分の検証下の装置で適用された PAP によって決定した。模倣のそれぞれの段階中に呼吸を正常化するため必要な APAP 圧が、図 1 に示されている。模倣された夜が表 1 に記述された各段階の組み込みから構成され、表 1(例えば、呼吸数、呼吸イベントの数と種類)に詳述された特性を伴う一連のさまざまな睡眠段階に続く模倣された覚醒段階 45 分(入眠まで)と短い期間の最終覚醒で開始した。このように、私たちは連続する睡眠段階を通して異なる睡眠呼吸特性を示す患者をモデル化できた。

商用的に利用可能な異なる 10 台の APAP 装置: ResMed 社から AirSense 10 (A) と AirSense 10 女性モード (B); Sefam 社から Dreamstar (C); Fisher & Paykel 社から Icon (D); BMC 社から Resmart (E); Weinmann 社から Somnolance (F) と Prisma 20A (G); Respiroics 社から System One (H); Apex 社から iCH (I) および XT-Auto (J) が、新しいベンチ・テストモデルを使って検証され、女性に特化した模倣が上述された。それぞれの APAP 装置はベンチモデルと装置独自の呼吸管で接続された。工場出荷時の APAP 設定が使用された(最低圧 4cmH₂O, 最大圧 20cmH₂O)。各装置は 2 回検証され、そして、その結果を得るために平均化された。

結果

新しいOSA患者模倣機は、事前に定義された患者型の応答性を模倣するさまざまなSDB要素を効果的に組み合わせることが可能である。新しい女性特有のベンチ・テストモデルに対して評価されたAPAP装置の応答性が表2に要約されている。装置間に、特に、適用された平均および最大圧、および閉塞型と気流制限イベントを克服する能力に関してかなりのがらつきがあった。残遺AHIは、1時間当たりの残遺閉塞型イベント数として計算され、気流制限は模擬患者が気流制限にある検証時間(開始時の45分覚醒期間を除く)の割合として測定された。

表1. ベンチ・テストモデルに実装された模擬患者の詳細。

睡眠段階	持続時間	AHI	特性
入眠潜時	45分	-	16呼吸/分 1回換気量 500mL 呼吸数、1回換気量および飲み込みの変化を無作為に挿入
ノンレム周期1	60分	15/時	体位: 側臥位 無呼吸 (0-5cmH ₂ O): イベント長: 12秒 低呼吸 (5-7cmH ₂ O): イベント長: 16秒 気流制限 (7-9cmH ₂ O) 正常呼吸 (>9cmH ₂ O)
レム周期1	15分	30/時	無呼吸 (0-8cmH ₂ O): イベント長: 18秒 低呼吸 (8-10cmH ₂ O): イベント長: 16秒 気流制限 (10-12cmH ₂ O) 正常呼吸 (>12cmH ₂ O)
ノンレム周期2	45分	15/時	体位: 側臥位 無呼吸 (0-5cmH ₂ O): イベント長: 12秒 低呼吸 (5-7cmH ₂ O): イベント長: 16秒 気流制限 (7-10cmH ₂ O) 正常呼吸 (>10cmH ₂ O)
レム周期2	25分	30/時	無呼吸 (0-7cmH ₂ O): イベント長: 18秒 低呼吸 (7-9cmH ₂ O): イベント長: 16秒 気流制限 (9-11cmH ₂ O) 正常呼吸 (>11cmH ₂ O)
ノンレム周期3	30分	15/時	無呼吸 (0-5cmH ₂ O): イベント長: 18秒 低呼吸 (5-7cmH ₂ O): イベント長: 16秒 気流制限 (7-10cmH ₂ O) 正常呼吸 (>10cmH ₂ O)
レム周期3	25分	30/時	体位: 仰臥位 無呼吸 (0-9cmH ₂ O): イベント長: 18秒 低呼吸 (9-11cmH ₂ O): イベント長: 16秒 気流制限 (11-13cmH ₂ O) 正常呼吸 (>13cmH ₂ O)
覚醒	5分	-	正常呼吸

AHI: 無呼吸低呼吸指数

残遺AHI<5/時を伴う呼吸の正常化は装置A, B, およびDのみで達成され; 装置E, H, IおよびJは1時間あたり5回以上の残遺イベントと関連した。全検証を通して各装置の圧変化は図1に示されている。

45分の覚醒時間を考慮し、それぞれの装置間の動きに有意なばらつきがあった。表3は模倣された覚醒期の終了時に検証された各装置によって到達した圧力値を示している。装置Cは覚醒中に圧上昇しなかった。

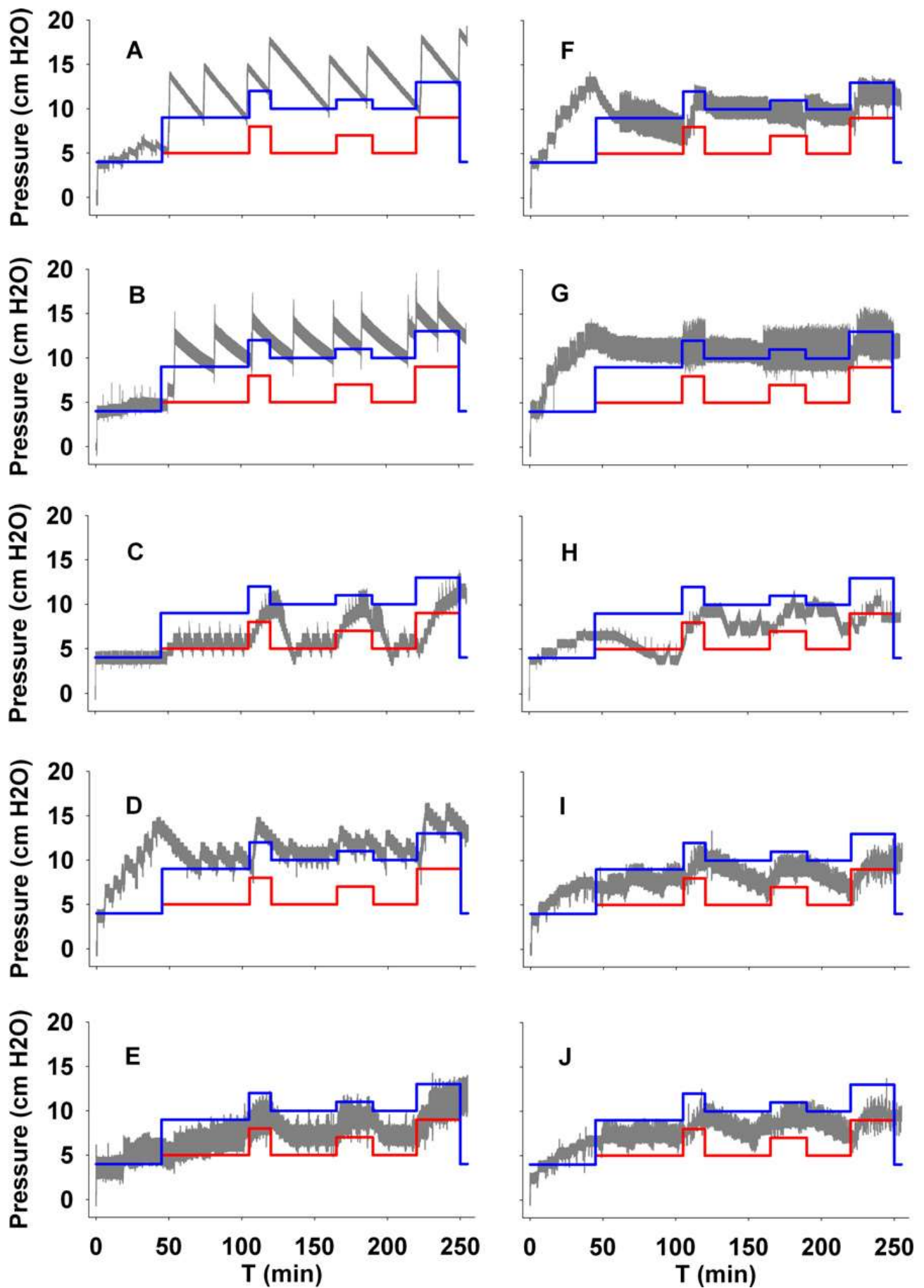


図1. 検証された全 APAP 装置に関して完全に模倣された夜(灰色線)上の圧傾向。青線上の圧を供給した装置は完全に正常呼吸達成するが、赤線上の圧を供給した装置は閉塞型無呼吸のみ克服した。

表 2. 特異的に模倣された OSA 患者に対する自動調節 CPAP 装置の反応性.

装置	最大圧 cmH ₂ O	平均圧 cmH ₂ O	残遺 AHI, /時	閉塞型イベント 克服?	気流制限克服?	残遺気流制限, 分(%睡眠時間)
A	18.65	13.25	0.7	はい	はい	4 (2%)
B	15.4	11.8	0.7	はい	はい	4 (2%)
C	11.4	6.75	16.5	いいえ	いいえ	24 (12%)
D	15.3	11.3	0.6	はい	はい	24.5 (12%)
E	11.35	7.7	11.9	いいえ	いいえ	81 (40%)
F	12.6	9.5	2.4	はい	いいえ	167 (81%)
G	12.1	10.05	1.6	はい	いいえ	122 (60%)
H	12.45	7.75	10	いいえ	いいえ	76 (37%)
I	10.6	8.3	6.5	はい	いいえ	142 (69%)
J	10.1	8.2	8.5	いいえ	いいえ	132.5 (65%)

AHI : 無呼吸低呼吸指数 ; A : ResMed社からAirSense 10 ; B : ResMed社からAirSense 10 AutoSet女性モード ; C : Sefam社からDreamstar ; D : Fisher & Paykel社からIcon ; E : BMCからResmart ; F : Weinmann社からSomnoblance ; G : Weinmann社からPrisma 20A ; H : Respirationics社からSystem One ; I : Apex社からiCH ; J : Apex社からXT-Auto.

残遺 AHI<5時を伴う正常化呼吸は、装置 A, B および D のみに達成され、装置 E, H, I, および J は 5 時以上の残遺イベントに関連した。検査全体を通してそれぞれの装置の圧変化が図 1 に表示されている。

覚醒期間の 45 分を考慮すると、それぞれの装置の動きに有意なばらつきがあった。表 3 は模倣された覚醒期間の終了時にそれぞれの検証された装置によって到達した圧力値を示している。装置 C は覚醒期間中に圧を増加させなかった。装置 3 台(A, B, および E)は軽度の圧上昇(<2cmH₂O)のみを示した。中等度の圧上昇(2.5-3 cmH₂O)が装置 3 台(H, I, および J)に示され、そして、有意な圧上昇(>7cmH₂O)が装置 3 台(D, F, および G)から見られた。模倣された覚醒期間に異なる応答例の 3 件が図 2 に提示され、開始時の覚醒期間に模倣器によって発生した流速信号と共に、その信号が不規則呼吸(E)と飲み込み(S)による流速変更を模倣する挿入された複数のイベントを伴う正常呼吸から構成された。装置 A, B, および D は入眠を自動的に検出することを目的にするアルゴリズムを含む(装置 A, B の自動ランプモード、および装置 D の SenseAwake モード)。装置 A と B は、自動ランプモードオフで同様に圧上昇を示したが、装置 D は、SenseAwake モードオフの時、高い圧上昇で反応した。

検証結果に影響を与える覚醒中に観測された圧のばらつきを評価するために、入眠までに中等度からかなりの圧上昇を示した一部の装置(D, G, H, および I)が検証の覚醒期無しで再検証された。この追加分析(表 4)では、検証された装置の応答は睡眠開始までの 45 分を含む以前の反応と相対的に類似した。残遺 AHI が 1 時間あたり 0.6~6 イベントまで増加した装置 D に最も大きい変化が見られた。

表 3. 模倣された覚醒 45 分後にそれぞれの装置が到達した圧力値.

装置	模倣された覚醒 45 分後の APAP 圧 (cmH ₂ O)
A	5.4 (5.8 自動ランプオフ)
B	4.8 (5.2 自動ランプオフ)
C	4.0
D	11.2 (14.5 SenseAwake オフ)
E	4.6
F	11.8
G	11.7
H	6.5
I	6.8
J	6.9

A : ResMed 社から AirSense 10 ; B : ResMed 社から AirSense 10 AutoSet 女性モード ; C : Sefam 社から Dreamstar ; D : Fisher & Paykel 社から Icon ; E : BMC から Resmart ; F : Weinmann 社から Somnoblance ; G : Weinmann 社から Prisma 20A ; H : Respirationics 社から System One ; I : Apex 社から iCH ; J : Apex 社から XT-Auto.

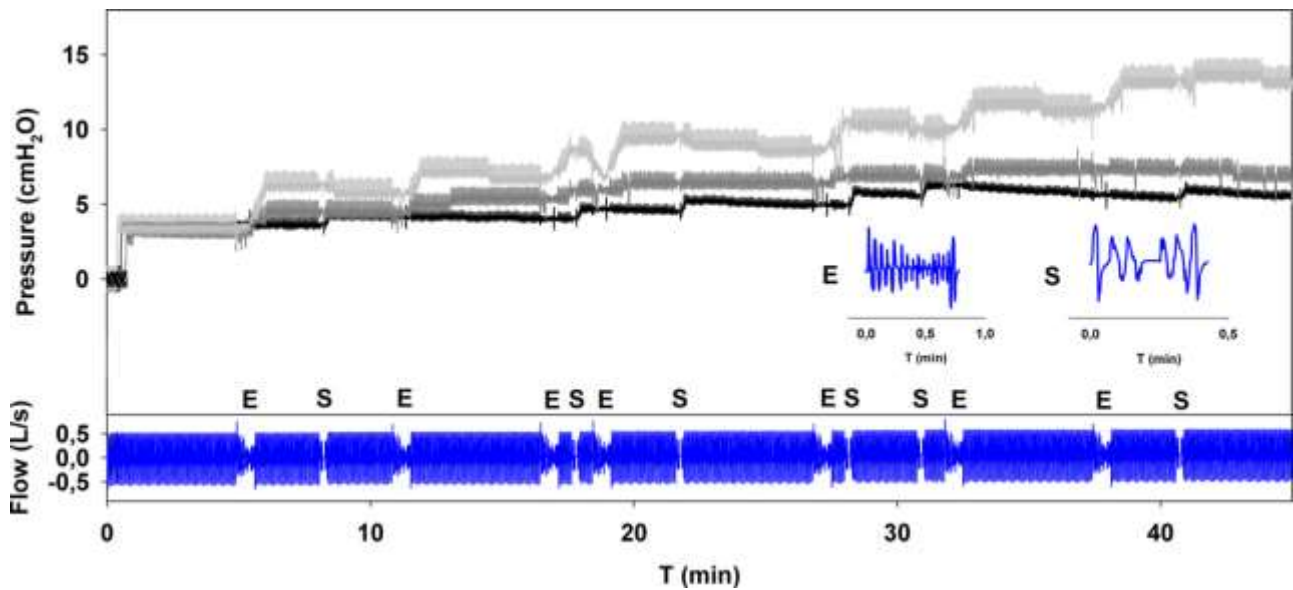


図2. 模倣された覚醒期間中の検証された3種類のAPAPに関する圧傾向. 覚醒期間45分を模倣する時の呼吸パターンの反応に関して(青線), A(黒線)は軽度圧上昇(<2 cmH₂O)を示し, 装置I(濃い灰色)は中等度圧上昇(2.5–3 cmH₂O)を示したが, 装置D(薄い灰色)は高い圧上昇(>7 cmH₂O). E: 不規則呼吸; S: 飲み込み.

考察

私たちは, OSAに見られたさまざまなSDBパターンを模倣するために容易に適応可能で, 斬新で最適化されたベンチモデルの概念検証試験を首尾よく開発し, 実施した. この手法は, 幅広い患者表現型を網羅する現実的な呼吸パターンを使って, さまざまなAPAP装置のベンチ・テスト性能を客観的に評価するために役に立つ. その「定常モード」では, 模倣器も, 治療持続時間の推定や, 事前に定義され, 固定化された障害呼吸状況からなる残遺呼吸イベントを検出する装置のCPAPと同様にAPAPの能力を評価可能となる.

表4. 覚醒期間を除外して再検証した装置の結果.

装置	最大圧 cmH ₂ O	平均圧 cmH ₂ O	残遺AHI, /時	イベント克服	気流制限克服	残遺気流制限, 分(%睡眠時間)
D	11.46	8.95	6	はい	はい	9 (4%)
G	11.65	9.25	2.6	はい	いいえ	164 (80%)
H	11.45	7.35	6.6	いいえ	いいえ	70 (34%)
I	11.3	7.9	9.6	はい	いいえ	107.5 (52%)

AHI: 無呼吸低呼吸指数; D: Fisher & Paykel社からIcon; G: Weinmann社からPrisma 20A; H: Respiromics社からSystem One; I: Apex社からiCH.

OSAの症状と重症度は, 性別, 年齢, 肥満指数, および頭蓋顔面構造などの患者特性に依存して, 大きくばらつく^[18,22]. 最近, 特定の患者下位群は, 自身の臨床的関連性のため, 多くの注目を集めている. 年齢範囲の一端では, 高齢患者は重症OSAを伴う傾向にあり, いびきは一般的にならない. さらに, 閉塞型イベントはまだ優勢だが, 中枢型イベントの頻度が増加する^[23]. 対照的に, 小児OSAは頻繁にいびきをかき, 浅い眠り, 口呼吸, 無呼吸, 喘ぎ, および努力呼吸または奇異性呼吸を持つ^[24]. 個別化治療への拡大傾向に伴って, メーカーが各表現型に関する最適な治療を設計するために取り組みながら, 特定の患者呼吸パターンがますます研究されるでしょう.

この良い1例が男性に対する女性OSAである. 女性OSAの睡眠ポリグラフ上の特性が男性OSAのものとは異なることはよく知られている. 全体的に見て, 女性には重症OSAが少なく, 平均的に低いAHIを伴い^[25], 無呼吸は短い^[26]. また, 女性はレム睡眠中に多くの上気道イベントを持つ^[25]. 女性OSAの重症度には, 体位はあまり重要ではないが, 男

性の OSA 重症度は睡眠状態より体位にかなり基づく^[25]。その上、女性は寝付くのに長くかかる可能性があるが、睡眠中にあまり目を覚まさない^[27]。また、患者の性別にかかわらず、体位、睡眠段階、および事前の薬剤またはアルコール摂取などの要因に基づいて、OSA における有意な夜毎のばらつきもある^[28]。OSA 病態生理学以外に、一般に女性患者が低い圧を必要とするので、性別も患者の PAP 要件に影響を及ぼす^[29]。かなりの表現型間のばらつきなどが、本研究で取られた模倣手法の関連性を強調している。私たちの最適化されたベンチ・テストでは、私たちは女性患者の表現型を模倣する動的パターン(「PAP-反応」)を実行(個々の男性もこの OSA パターンを呈するかもしれないが)し、それには長い期間の気流制限、低い AHI、および短いイベント、重症度の低い閉塞型イベントが含まれた。検証された APAP 装置 3 台だけが、気流制限を含む障害されたイベントの全種類を克服することで呼吸の正常化を完全に達成することができる。女性患者での増加した気流制限の可能性を考慮することで、それが呼吸困難感に至かもしれず、気流制限の高い要素を呈する患者の治療効果が注意深く調べられるべきである。

特に最近市場に投入された装置に対し、さまざまな APAP アルゴリズムを比較する公表データは不十分である。Pevernagie 他らは APAP 装置 2 台を調べ、1 台の装置の使用中に低かった残遺無呼吸低呼吸指数(AHI)がもう片方(9.9±31.0/時と 3.5±5.6/時)と比較され、夜間のいびき量が 1 台の装置で有意に高かったことがわかった^[30]。Nolan 他らによる同様な研究が商用的に利用可能な装置 3 台を比較した。著者は、平均圧と患者コンプライアンスが APAP 装置の 1 つで有意に低かったことが分かった^[7]。さまざまな自動調節装置がいかに関動かに関して情報不足で組み合わせられたアルゴリズム間の差は、自動調節装置は慎重に使用されるべき「ブラックボックス」であるという知見に至った^[31]。また、本研究では、私たちは、閉塞型イベントに対する反応の大きさ、障害された呼吸中に圧を上昇させるためにかかる時間と模倣された覚醒期中の装置の動きの両方で、装置間にかんりのばらつきを見つけた。模倣された覚醒中に、1 台(圧を全く上昇させず)の装置を除いて、ほとんどの装置が少なくともわずかに圧を上昇させた。いくつかの装置が、検証の覚醒期中に非常に強い圧反応を示し、1 台はほぼ 14cmH₂O に達し、2 台が 12cmH₂O に達した。潜在的影響により、これが患者の快適さを脅かし、覚醒期間の圧変化が、臨床現場、特に PAP 療法を使用しながら入眠困難または高い PAP 圧で快適さ問題を訴える患者で評価されるべきである。

先に述べたとおり、よく制御された状態下で同じ呼吸パターンにかけられると、先に述べたとおり、私たち APAP 装置の応答性に関するかなりのばらつきからなる私たちの調査結果は、以前の報告と一致する^[19,21,32]。これらのばらつきは、それぞれの APAP 装置内の個々のアルゴリズムに起因するに違いない。各アルゴリズムは、流速と呼吸障害があるかどうかを決定する圧を分析し、次に、そのような障害を是正するために最も適切な応答を開始する。例えば、私たちが以前説明したとおり^[21]、興味深いことは、私たちのモデルで模倣された低呼吸が Teschler 他^[33]らによって初めて導入された気流制限パターン指数の特定の値に従って定義されたことである。したがって、この指数、または何か同様のものを使用することで低呼吸を検出するために設定された自動 CPAP 装置が、低呼吸を定義するために他の測定基準を使用し、検出する他の装置より私たちの模倣されたイベントを検出することにより適している可能性がある。検証された自動 CPAP 装置での観測されたさまざまな応答性に関する別の理由は、閉塞型イベントの検出後の最適な圧増加率が臨床的に定義されていないということにある。事実上、APAP 装置は、実際の SDB を治療する速度で呼吸を正常化するように設計され、誤ったイベントに対するあらゆる応答性、その結果、不必要な圧是正を回避している。このベンチ・テストの結果は、うまく制御された状態下で、さまざまな APAP 装置による応答性に著しいばらつきがあり、そして、いくつかの APAP 装置を使う幾人かの女性患者で、残遺 AHI または制御されない気流制限が高くなるかもしれないことを示した。したがって、すべての APAP 装置が等しいと考えるべきではなく、そして、有効性と患者の快適さは APAP 導入に続いて、注意深く調べられるべきである。

私たちの結果が特定の OSA 患者を模倣するこのベンチ・テストに使用された呼吸障害の特異的パターンに限定されていることに注意しなければならない。SDB がさまざまなパターンまたは患者表現型を使用することで模倣されたなら、検証された装置の応答性は、ここで報告されたものと異なる可能性がある。さらに、この研究の制限は、それぞれの型の装置 1 台が使用されたことである。したがって、より完全な評価は市場で利用可能なそれらから無作為に入手されたそれぞれの型の多くを検証することを必要とするでしょう。最終的に、ベンチ・テストがさまざまな装置の動きを調査する有効な手法であるが、検証成果が現実に見られるほぼ無制限な範囲のイベントと表現型によって臨床現場で異なるかもしれないと強調されるべきである。本当に、ループゲインの変化などの重大な要素、上気道コンプライアンスと咽頭の臨界圧は私たちのモデルで検討されていない。従って、ベンチ・テストは患者の臨床評価前の初期評価であるとなさされるべきである。

結論として、睡眠段階に沿ったさまざまな重症度、および覚醒期間を含む同様に模倣された夜間のさまざまなに障害された呼吸イベントを組み込むことで、特定の OSA 患者表現型を表すことに合わせ動的ベンチモデルが、商用的に利用可能な APAP 装置の治療反応を特徴付けるために有用になるに違いないことを、本研究が示した。これは、「実際

の患者をうまく表すためにベンチ・テストが変更可能であること、および APAP 装置が、同様に模倣された呼吸パターンに対するさまざまな反応を顕著に示すことができるということを立証する。ベンチ・テストの間、現実的に OSA 患者を再現することは、臨床状況の中で観察される実際の APAP 装置の応答性の理解を手助けする第一歩として有用であり、それぞれの患者の個々の必要性に最も合う装置を選択する手助けにもなるにちがいない^[34]。

謝辞

著者は技術的支援に関わる Miguel Angel Rodriguez 氏に深謝する。英語医学原稿作成補助は、ResMed によって資金援助された、独立する医事文筆家の Nicola Ryan によって提供された。

著者の貢献

実験の発想と設計 : VI JMM RS AJW DR HW DN RF. 実験の実施 : VI RS RF. データ分析 : VI RS RF. 寄付された試薬/材料/分析手法 : JMM AJW HW DN RF. 論文作成 : VI JMM AJW HW DN RF.

参考文献

1. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 1; 165(9):1217–39. PMID: 11991871
2. Gibson GJ. Obstructive sleep apnoea syndrome: underestimated and undertreated. *Br Med Bull*. 2004 Jan; 72:49–65. PMID: 15798032
3. 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 Apr 29; 328(17):1230–5. PMID: 8464434
4. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010 Jan; 90(1):47–112. doi: 10.1152/physrev.00043.2008 PMID: 20086074
5. Gozal D, Farré R, Nieto FJ. PUTATIVE LINKS BETWEEN SLEEP APNEA AND CANCER: FROM HYPOTHESES TO EVOLVING EVIDENCE. *Chest*. 2015 May 28;
6. Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, Schulzer M, Malhotra M, Jung D, et al. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a metaanalysis. *Sleep*. 2004; 27(2):249–53. PMID: 15124718
7. D'Ortho MP, Griller-Lanoir V, Levy P, Goldenberg F, Corrigan E, Harf A, et al. Constant vs automatic continuous positive airway pressure therapy: Home evaluation. *Chest*. 2000; 118(4):1010–7. PMID: 11035671
8. Massie CA, McArdle N, Hart RW, Schmidt-Nowara WW, Lankford A, Hudgel DW, et al. Comparison between automatic and fixed positive airway pressure therapy in the home. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 1; 167(1):20–3. PMID: 12406840
9. Teschler H, Wessendorf TE, Farhat AA, Konietzko N, Berthon-Jones M. Two months auto-adjusting versus conventional nCPAP for obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2000 Jul; 15 (6):990–5. PMID: 10885414
10. Randerath WJ, Galetke W, Ruhle K-H. Auto-adjusting CPAP based on impedance versus bilevel pressure in difficult-to-treat sleep apnea syndrome: a prospective randomized crossover study. *Med Sci Monit*. 2003 Aug; 9(8):CR353–8. PMID: 12942031
11. Behbehani K, Yen FC, Lucas EA, Burk JR. A sleep laboratory evaluation of an automatic positive airway pressure system for treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1998.
12. Penzel T, Möller M, Becker HF, Knaack L, Peter JH. Effect of sleep position and sleep stage on the collapsibility of the upper airways in patients with sleep apnea. *Sleep*. 2001 Mar 1; 24(1):90–5. PMID: 11204057
13. Marrone O, Insalaco G, Bonsignore MR, Romano S, Salvaggio A, Bonsignore G. Sleep structure correlates of continuous positive airway pressure variations during application of an autotitrating continuous positive airway pressure machine in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2002 Mar; 121(3):759–67. PMID: 11888957

14. Nosedá A, Kempnaers C, Kerkhofs M, Braun S, Linkowski P, Jann E. Constant vs auto-continuous positive airway pressure in patients with sleep apnea hypopnea syndrome and a high variability in pressure requirement. *Chest*. 2004 Jul; 126(1):31–7. PMID: 15249439
15. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. The sleep supine position has a major effect on optimal nasal continuous positive airway pressure : relationship with rapid eye movements and non-rapid eye movements sleep, body mass index, respiratory disturbance index, and age. *Chest*. 1999 Oct; 116 (4):1000–6. PMID: 10531165
16. Sériès F, Marc I. Importance of sleep stage- and body position-dependence of sleep apnoea in determining benefits to auto-CPAP therapy. *Eur Respir J*. 2001 Jul; 18(1):170–5. PMID: 11510790
17. Nolan GM, Ryan S, O’connor TM, McNicholas WT. Comparison of three auto-adjusting positive pressure devices in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2006 Jul; 28(1):159–64. PMID: 16571610
18. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. Nature Publishing Group; 2015 Jun 25;15015.
19. Rigau J, Montserrat JM, Wöhrle H, Plattner D, Schwaihold M, Navajas D, et al. Bench model to simulate upper airway obstruction for analyzing automatic continuous positive airway pressure devices. *Chest*. 2006; 130(2):350–61. PMID: 16899832
20. Farré R, Hernández L, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D. Sham continuous positive airway pressure for placebo-controlled studies in sleep apnoea. *Lancet (London, England)*. 1999 Apr 3; 353(9159):1154.
21. Farré R, Montserrat JM, Rigau J, Trepát X, Pinto P, Navajas D. Response of automatic continuous positive airway pressure devices to different sleep breathing patterns: a bench study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug 15; 166(4):469–73. PMID: 12186822
22. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet (London, England)*. 2014 Feb 22; 383(9918):736–47.
23. Russell T, Duntley S. Sleep Disordered Breathing in the Elderly. *Am J Med*. Elsevier Inc.; 2011; 124 (12):1123–6. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.04.017 PMID: 21906711
24. Tan H-L, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. *Nat Sci Sleep*. 2013 Jan; 5:109–23. doi: 10.2147/NSS.S51907 PMID: 24109201
25. O’Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May; 161(5):1465–72. PMID: 10806140
26. Ware JC, McBrayer RH, Scott JA. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep*. 2000 Mar 15; 23(2):165–70. PMID: 10737333
27. Valencia-Flores M, Bliwise D, Guilleminault C, Rhoads N, Clerk A. Gender differences in sleep architecture in sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res*. 1992 Mar; 1(1):51–3. PMID: 10607026
28. Eiseman NA, Westover MB, Ellenbogen JM, Bianchi MT. The impact of body posture and sleep stages on sleep apnea severity in adults. *J Clin Sleep Med*. 2012 Dec 15; 8(6):655–66A. doi: 10.5664/jcsm.2258 PMID: 23243399
29. Jayaraman G, Majid H, Surani S, Kao C, Subramanian S. Influence of gender on continuous positive airway pressure requirements in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2011 Dec; 15(4):781–4. doi: 10.1007/s11325-010-0436-2 PMID: 21076993
30. Pevernagie DA, Proot PM, Hertegonne KB, Neyens MC, Hoormaert KP, Pauwels RA. Efficacy of flowvs impedance-guided autoadjustable continuous positive airway pressure: a randomized cross-over trial. *Chest*. 2004 Jul; 126(1):25–30. PMID: 15249438
31. Brown LK. Autotitrating CPAP: how shall we judge safety and efficacy of a “black box”? *Chest*. 2006 Aug; 130(2):312–4. PMID: 16899825
32. Isetta V, Navajas D, Montserrat JM, Farré R. Comparative assessment of several automatic CPAP devices’ responses: a bench test study. *ERJ Open Res*. 2015; 1(1):00031–2015.
33. Teschler H, Berthon-Jones M, Thompson AB, Henkel A, Henry J, Konietzko N. Automated continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Sep; 154(3 Pt 1):734–40. PMID: 8810613
34. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. American Medical Association; 2012 May 23; 307(20):2161–8. doi: 10.1001/jama.2012.4366 PMID: 22618923