

厚生科学研究費補助金（特定疾患研究事業）  
分担研究報告書

LVRS の成績と今後の展開

分担研究者 白日 高歩 福岡大学医学部第2外科 教授

**研究要旨** 慢性呼吸不全に対する外科治療 LVRS で 1 秒量 30%以上、 $\text{PaCO}_2$  50mmHg 以下、上葉優位群の症例が術後良好な成績を示し、より好ましい手術適応症例と考えられた。

**A. 研究目的**

安全性で良好な成績を得るためにどのような症例が最も適しているか検討した。

**B. 研究方法**

VRS を施行し術後 6 カ月以上の経過を観察できた 75 例を対象とした。高度機能低下群を 1 秒量が 30%以下（片側 I 群、両側 II 群）、30%以上（片側 III 群、両側 IV 群）、 $\text{PaCO}_2$  50mmHg 以上（片側 A 群、両側 C 群）、 $\text{PaCO}_2$  50mmHg 以下（片側 B 群、両側 D 群）の各群に分け比較を行った。気腫性変化部位別に術後呼吸機能について検討した。

（倫理面への配慮）

詳細な内科的な客観的精査に基づき患者選択がおこなわれ、十分なインフォームドコンセントをおこない了承が得られている。またこれまでに得られた手術成績を患者、家族へ情報提供している。

**C. 研究結果**

術後早期成績について術前 1 秒量が 30%以下、30%以上いずれの群でも自覚症状と 1 秒量の早期の改善はみとめられた。1 秒量の推移を 3 年までの経過で観察すると I 群の改善後の維持期間が特に短く不良であった。

4 年生存率では術前 1 秒量 30%以下の片側手術 I 群は、他群と比較し有意に不良であった( $p<0.05$ )。術前  $\text{PaCO}_2$  による各群間の比較では、いずれも早期機能改善が認められたが 3 年生存率は術前高  $\text{PaCO}_2$  血症を示した片側手術例 (A 群 37.5%) が最も予後が不良であった。気腫性変化部位別の術後呼吸機能の変化は、上葉優位型が下葉優位型より良好であった ( $p<0.05$ )。

**D. 考察**

1 秒率が 30%以下の症例でも術後短期間では機能改善は得られるが、特に片側手術例は改善後の再低下は早く予後も他の群に比し不良であった。したがってこのような Target area が片側で、術前肺機能の 1 秒率が 30%以下である症例の適応は慎重にするべきであると考えられる。今回 30%を基準に 4 群に分け検討をおこなったが、その成績をもとに患者選択や予後、機能改善の予測を行うことが可能である。高  $\text{PaCO}_2$  血症をしめす症例でも Target area が片側である症例の適応も術後生存率が不良であることから、慎重にするべきであると考えられる。

## E. 結論

高度の閉塞機能障害でそれに伴う高 PaCO<sub>2</sub>血症を合併し、片側手術が予測される患者群を手術適応基準から除外すれば LVRS は良好な結果が期待できる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

白日高歩、岩崎昭憲：慢性閉塞性肺疾患-慢性気管支炎・肺気腫-慢性閉塞性肺疾患の外科治療法. 最新医学 4: 154-161, 2001.

白日高歩、岩崎昭憲、吉永康照、吉田稔：LVRS の現状と長期予後 治療学 35: 65-68, 2001.

白日高歩、岩崎昭憲、吉永康照、吉田稔：肺気腫—外科治療 Pharma Medica 19: 53-57, 2001.

岩崎昭憲 吉永康照、川原克信、白日高歩、吉田稔：LVRS の遠隔成績と今後の課題 日本胸部臨床 60: 1077-1083, 2001.

### 2 学会発表

#### パネル

岩崎昭憲、吉永康照、川原克信、白日高歩：肺気腫に対する LVRS の長期成績 第 18 回日本呼吸器外科学会総会

岩崎昭憲、吉永康照、川原克信、白日高歩：肺気腫に対する Volume Reduction on Surgery の役割—呼吸困難に対する検討— 第 53 回日本気管食道科学会

#### ワークショップ

池田公英、吉永康照、岩崎昭憲、川原克信、白日高歩：高 CO<sub>2</sub>血症を伴う肺気腫患者の手術 第 18 回日本呼吸器外科学会総会

池田公英、吉永康照、岩崎昭憲、岡林寛、山本聡、米田敏、川原克信、白日高歩：高炭酸ガス血症を伴う肺気腫患者に対する肺容量減少術の検討 第 63 回日本臨床外科学会総会

#### 総会一般口演

吉永康照、岩崎昭憲、米田敏、山本聡、池田公英、白石武史、川原克信、白日高歩：肺気腫に対する Lung Volume Reduction on Surgery の成績—術後 2 年での機能悪化群の存在について 第 101 回日本外科学会総会

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

# 肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群の 診断および治療のための指針

肥満低換気症候群、  
原発性肺胞低換気  
症候群の診断および  
治療のための指針

# 肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群の 診断および治療のための指針

主任研究者

栗山 喬之

ワーキンググループメンバー（五十音順）

赤柴 恒人（日本大学）

石原 英樹（羽曳野病院）

岡部 慎一（東北大学）

木村 弘（奈良県立医大）

陳 和夫（京都大学）

西村 正治（北海道大学）

飛田 渉（東北大学）

目次

1. はじめに
2. 定義
3. 疫学
4. 病態
5. 診断の手順
6. 重症度分類
7. 治療
8. QOL
9. 今後の課題
10. 参考文献

## 1. はじめに

呼吸の調節は無意識下の調節系と意識下の調節系の二重支配になっている。したがって、覚醒時には上位中枢からの代償機序が働いており、呼吸調節の異常が出現し難いが、睡眠中にはこれらの代償機序が低下あるいは消失する為に異常が出現しやすい。重症の呼吸調節異常となると低換気状態となり、慢性の高炭酸ガス血症及び低酸素血症がみられ、肺疾患、神経筋疾患、脳疾患、原因不明の中枢性疾患によって起こる。これらの低換気を来す疾患群のなかで、肥満低換気症候群（Obesity hypoventilation syndrome, OHS）と原発性肺胞低換気症候群（Primary alveolar hypoventilation syndrome, PAHS）は合併症が多く、予後が悪い。しかしながら我が国における症例数、研究数も少なく、データの蓄積も乏しい。かかる背景にあって、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班（班長：千葉大学 栗山喬之教授）では、これら慢性の肺胞低換気を共通項に持つ2症候群に焦点をあて、我が国における実態を明らかにし、現時点における診断と治療のための指針を作成した。これを契機に我が国における睡眠呼吸障害の研究が発展することを願う。

## 2. 定義

OHS は肥満を伴った肺胞低換気による慢性の高炭酸ガス血症、低酸素血症をきたす症候群で典型的なものは Pickwick 症候群といわれる<sup>1)</sup>。一方、PAHS は原因不明の肺胞低換気による慢性の高炭酸ガス血症、低酸素血症をきたす症候群である。何れも睡眠呼吸障害を伴い、睡眠中には低換気状態が増強し、低酸素血症、高炭酸ガス血症が増悪するのを特徴とする<sup>2)</sup>。図1に示すごとく、OHS は睡眠時無呼吸症候群のなかの一部であり、肥満を伴う重症の睡眠時無呼吸症候群に相当する。覚醒時に慢性の高炭酸ガス血症がなければ、肥満があっても、単に睡眠時無呼吸症候群とされ、OHS とはいわない。PAHS は明らかな睡眠時無呼吸症候群に相当しないが、睡眠呼吸障害を呈する原因不明の肺胞低換気症候群である。慢性閉塞性肺疾患などの肺疾患や神経筋疾患、陳旧性肺結核症などによっても慢性の低換気を示すが、これは二次性の肺胞低換気症候群と言われる。

## 3. 疫学

### 肥満低換気症候群（OHS）

米国の睡眠障害に関する報告書『WAKE UP AMERICA』によるとナルコレプシー、睡眠時無呼吸、あるいは不眠症など慢性の睡眠障害に悩んでいる人は4,000万人ともいわれ、うち閉塞性睡眠時無呼吸症候群の有病率は米国の疫学調査で成人男性の4%、成人女性の2%と推定されている。日本においても大規模な調査はなされていないが、同様な有病率が推定されており<sup>3,4)</sup>、OHSの睡眠呼吸障害全体に占める割合については、対象となる母集団によるばらつきが大きい<sup>5,6)</sup>が5-25%と報告されている。

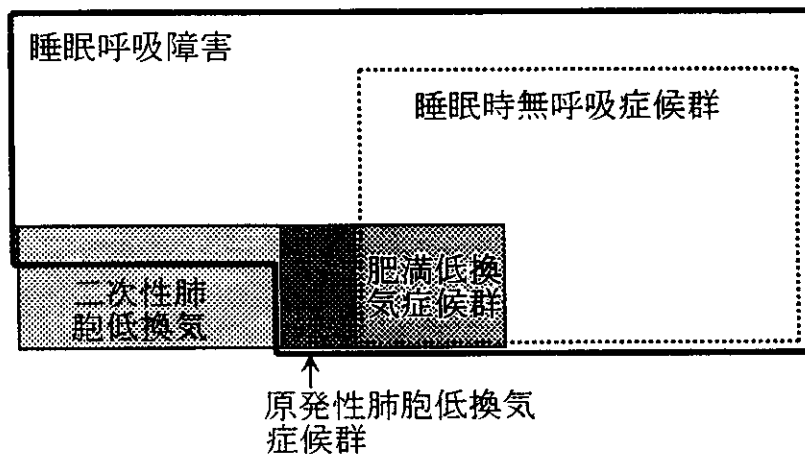


図 1 睡眠呼吸障害における肥満低換気症候群と原発性肺胞低換気症候群の位置づけ

1997 年度の厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班の全国調査が我が国における最初の OHS の全国的な疫学調査である<sup>7,8)</sup>。この研究では対象診療科を内科と呼吸器内科として 3461 病院に調査票を送付し、1 年間の受療患者数を調べる一次調査、患者特性を調べる二次調査を行ない、回収された二次調査票に基づいて一人の専門医が最終診断を付けた。OHS と診断された症例は 74 例であった。この調査から推定される全国推定患者数は 180 人 (95%信頼区間 150~210 人) であった。この数は睡眠呼吸障害の有病率と OHS の比率から推定される患者数より少なく、医療機関を受療していないか、耳鼻科や精神科で加療されている患者が相当数いると思われる。

厚生省の疫学調査の 74 例は、男性が 54 例、女性 20 例と男性優位であったが、睡眠呼吸障害で報告されている男女比と比較すると女性の割合が高い<sup>9)</sup>。平均年齢は  $46.5 \pm 13.1$  (15-77) 歳、Body mass index は  $40.1 \pm 8.0$  (30-69.9)  $\text{kg}/\text{m}^2$  であった。

#### 原発性肺胞低換気症候群 (PAHS)

PAHS は稀な疾患であり、疫学研究は極めて少ない。我が国では 1997 年に実施された厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班の全国調査以前には PAHS に関しては一例報告の症例報告が主であり、1986 年に栗山らが、1988 年に安間らがそれらの症例報告をまとめている<sup>10, 11)</sup>。安間らのまとめでは、報告された広義の中枢性肺胞低換気症候群 28 例のうち、先天性の PAHS は 3 例で、小児期あるいは成人期発症の原因不明の肺胞低換気症候群は 13 例であった。小児期あるいは成人期発症の原因不明の肺胞低換気症候群の平均年齢は 42 歳 (10 歳~66 歳) で、男性 5 例、女性 8 例であった。ただ、この 13 例の中には睡眠ポリグラフで閉塞型無呼吸を主に示す症例も含まれており、現在の診断基準では PAHS に含まれない症例も混じっている可能性は否定できない。

1997年度の厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班の全国調査が我が国における最初の全国的な疫学調査である<sup>7,8)</sup>。この研究では、対象診療科を内科と呼吸器内科として、3461病院に調査票を送付し、1年間の受療患者数を調べる一次調査、患者特性を調べる二次調査を行ない、回収された二次調査票に基づいて一人の専門医が最終診断を付けた。PAHSと診断された症例は15例であった。この調査から推定される全国推定患者数は40人(95%信頼区間30~50人)であった。

#### 4. 病態

##### 肥満低換気症候群

肥満と呼吸機能：肥満低換気症候群の病態生理を考える場合、肥満そのものの呼吸機能に及ぼす効果について考える必要がある。肥満は身体への過剰な脂肪蓄積によって起こる。肥満には原因不明の単純性肥満と内分泌疾患や代謝性疾患による二次性肥満があるが、いずれも消費エネルギーに対し過剰なエネルギー摂取によって肥満になると考えられている。肥満により腹壁や腹腔内への脂肪沈着量が増加し、横隔膜は挙上する。また、胸郭や頸部の脂肪沈着も増加し重量負荷が増す。肥満者は覚醒時や立位においてさえ呼吸機能の低下が認められ、背臥位になると更に肺機能は低下する。ましてや睡眠中には更に不利な状況となる。以下に、肥満そのものによる影響をまとめる<sup>12)</sup>。

- (1) スパイログラム、肺気量分画：通常、肺活量、一秒量とも低下しない。しかし高度肥満では肺活量が減少し拘束性の換気障害を呈する。全肺気量、残気量は変化しないが機能的残気量(FRC)が低下するため予備呼気量が減少する。
- (2) 換気力学：肺の圧-量曲線はシグモイド曲線となっている。肥満では肺自体の圧-量曲線は変化しないが、FRCが低下するためコンプライアンス(傾斜、C)でみると低肺気量位の肺コンプライアンスをとり、Cは低値となる。低肺気量位においては末梢気道の閉塞性障害が起こりやすくなる。肥満では胸郭の脂肪沈着が弾性抵抗となり胸郭のコンプライアンスも低下する。脂肪沈着は上気道の粘膜にも起こり、内腔は狭くなり、上気道抵抗は高くなる。
- (3) ガス交換機能：肥満では低酸素血症がみられる。これはFRCが低下し、末梢気道の閉塞が起こると考えられる肺気量位(クロージングキャパシテイ)より低肺気量位において安静呼吸をするようになり、換気血流の不均等分布が大きくなるためと考えられる。
- (4) 呼吸中枢機能：肥満の高炭酸ガス換気応答(HCVR)については種々の報告がある。一般には炭酸ガス蓄積のない肥満者で炭酸ガス換気応答が健常人に比し亢進している<sup>13,14,15)</sup>。低酸素換気応答(HVR)に関しても、炭酸ガス蓄積のない柔道選手のHVRを検討した成績によると体重の増加と共にHVRは増加する<sup>16)</sup>。このように単純肥満ではHVRも亢進している。
- (5) 運動耐容能：肥満ではすでに安静時において酸素消費量( $VO_2$ )、炭酸ガス排泄量( $VCO_2$ )が高く、呼吸数が多い。運動負荷により更に $VO_2$ とともに分時換気量は高まるが、その際主に一回換気量よりも呼吸数の増加により分時換

気量 ( $V_E$ ) は増加する。従って、最大酸素消費量 ( $VO_{2max}$ ) は少ない運動量で頭打ちとなり運動耐容能は低下する。

本症候群の病態の特徴：

睡眠呼吸障害のうち、高度の肥満、覚醒時の低換気を伴った重症型と位置づけられる。その病態の特徴としては、診断基準や重症度基準に掲げてあるように、高度の肥満があること、覚醒時においても慢性の低換気が認められること、自覚症状と睡眠ポリグラフで重度の睡眠呼吸障害が認められること、高血圧や心不全など循環器系合併症を高率に伴うことの4点にまとめられる。

本症候群の低換気のメカニズムについて、いくつかの機序が推定されている。肺機能は単純性肥満では呼気予備量の減少以外ほとんど障害されないのに対して、OHS では肺活量、一秒量、全肺気量が低下する。この原因として胸郭への脂肪組織の沈着による胸郭のコンプライアンスの低下(正常の 37%)<sup>17)</sup> と呼吸筋力の低下(OHS では 40%低下<sup>18)</sup>) が考えられる。このように OHS では同じ換気量を得るために、弱い筋力で大きな仕事量をこなす必要があり、換気メカニクスの低下が低換気に関連していると思われる。

OHS では正常群より高炭酸ガス換気応答及び低酸素換気応答が低下している<sup>19,20,21)</sup>。P<sub>0.1</sub> 応答や横隔膜筋電図応答も低下しているので、換気応答の低下は換気メカニクスの低下のみでは説明できず、高炭酸ガスに対する呼吸中枢からの出力の低下によると思われる。また、吸気抵抗や腹部への重量負荷に対する代償機構も低下しており、これら呼吸調節系の低下も覚醒時低換気に関与していると思われる<sup>22)</sup>。

しかしながら OHS においてなぜ化学感受性が低下しているかについてはよく知られていない。第一に遺伝的要因の関与による化学的感受性の低下の可能性、第二に睡眠の異常や睡眠中の呼吸異常が換気応答の低下に関与している可能性、第三に長期間の低酸素血症が低酸素換気応答の低下や炭酸ガス換気応答の低下をもたらす可能性等がある<sup>20,23)</sup>。

睡眠呼吸障害の影響については論議がある。持続陽圧換気や気管切開によって睡眠呼吸障害を改善した時の、炭酸ガスに対する換気応答の改善の有無は報告によって様々であり、高炭酸ガス血症の改善に関しても一定の見解が得られていない。Rapoport 等は、肥満低換気症候群 8 例で治療により無呼吸を改善したところ、炭酸ガスに対する換気応答の改善は見られなかったが、4 例では高炭酸ガス血症が改善し、残り 4 例では改善しなかったことから、肥満低換気症候群の高炭酸ガス血症には夜間の睡眠呼吸障害が原因となっている群と睡眠呼吸障害とは独立した原因による群の 2 群の存在を示唆している<sup>24)</sup>。

肥満低換気症候群の循環系の病態について、厚生省の疫学調査の 74 例では、63%が高血圧を、58%が肺高血圧を、34%が右心不全を呈しており、一般の睡眠呼吸障害例と比較していずれも高率であった<sup>9)</sup>。また、覚醒時より肺高血圧を合併している症例では睡眠時、とりわけ REM 睡眠時には肺高血圧はさらに増悪することが明らかとなった<sup>25)</sup>。これら循環器系の病態には、肥満と重度の睡眠呼吸障害の両者があることがその発現に関連していると思われる。



睡眠呼吸障害の特徴：OHS の場合には睡眠中に無呼吸／低呼吸の呼吸異常が生ずる。無呼吸とは呼吸に伴う気流が鼻孔あるいは口のレベルで少なくとも 10 秒以上停止した状態と定義されている。この無呼吸のタイプには無呼吸時の呼吸努力の有無により三つのタイプに分類される。

- (1) 無呼吸中、呼吸努力が認められ、胸郭と腹壁は奇異運動を示す閉塞型、
- (2) 呼吸中枢から呼吸筋への出力が消失するため、胸郭および腹壁の動きがなくなる中枢型、更に
- (3) 同じ無呼吸発作中に両者が存在する混合型がある。

無呼吸のタイプで最も頻度の多い型が、閉塞型である。

低呼吸は呼吸振幅が基準の 50%以下に低下するか 4%以上の SpO<sub>2</sub> 低下の場合としている。最近は無呼吸と低呼吸を区別しないで一時間当りの無呼吸／低呼吸の数（無呼吸／低呼吸指数）として評価している。

閉塞型無呼吸の発生機序：

- 1) 上気道の形態学的異常による内腔の狭小化。  
例：扁桃肥大、アデノイド、小顎症など骨形成異常、軟口蓋南部組織への脂肪など沈着量の増加、粘膜ヒダの過形成、粘膜浮腫、頸部の屈曲等。
- 2) 上気道の機能的異常による内腔の狭小化。  
例：上気道の開大筋の筋緊張低下、特に、頤舌筋の緊張が低下。

中枢型無呼吸の発生機序：

- 1) 呼吸の自動調節系そのものの障害  
例：感染による脳障害、脳血管障害、脳幹部悪性腫瘍、頸部外傷など器質的異常によって呼吸中枢から呼吸筋へのドライブが消失することによる。
- 2) 低酸素や高炭酸ガスに対する呼吸中枢の反応の変化による不安定性の増強  
例：正常者における高所での睡眠中の無呼吸

原発性肺胞低換気症候群

肺胞低換気症候群は、ほぼ正常の肺機能でありながら慢性の高炭酸ガス血症をきたす症候群である。その病態の特徴は、(1) 慢性の肺胞低換気のため、高炭酸ガス血症を呈し、特に睡眠中に増悪すること、(2) 肺機能がほぼ正常で、自発的過換気により高炭酸ガス血症の改善がみられること、である。中枢神経系に明らかな原因が認められる場合には中枢性肺胞低換気症候群、明らかな原因が認められない場合には原発性肺胞低換気症候群とされる。典型的な睡眠時無呼吸症候群は除外される。

原発性肺胞低換気症候群は極めて稀な疾患であり、その病因についても不明の点が多いが、化学的呼吸調節系の障害が原因と考えられている。Funada らによる PAHS の成人発症の姉弟例の報告<sup>20)</sup>や浜岡、木村らの PAHS における HLA

タイピングの検討より遺伝的素因の関与も示唆されている<sup>27,28)</sup>。一般的に低酸素血症は頸動脈体などの末梢化学受容器を介して、高炭酸ガス血症は延髄腹側の中樞化学受容野を介して、脳幹の呼吸関連神経細胞群を活性化して呼吸を促進させ、低酸素血症、高炭酸ガス血症を改善させるが、このフィードバック機構が肺胞低換気症候群では障害されていると思われる。先天性の肺胞低換気症候群では Hirschsprung 病との合併例 (Ondine-Hirschsprung Syndrome) が数多く報告されているが、Hirschsprung 病では神経堤細胞の胎生早期での発生異常がその原因と考えられており、先天性の肺胞低換気症候群の原因も延髄の化学受容野など神経堤細胞に由来する部位の発生異常と思われる<sup>29,30)</sup>。

臨床症状は慢性の肺胞低換気に伴う低酸素血症と高炭酸ガス血症、および睡眠呼吸障害によって引き起こされる。睡眠時の呼吸障害は日中傾眠、全身倦怠感などを引き起こす。低酸素血症はチアノーゼ、多血症をきたすほか、低酸素性肺血管攣縮によって肺高血圧、右心不全をおこしてくる。高炭酸ガス血症とそれに伴う呼吸性アシドーシスは、低酸素血症と相まって知的障害や意識障害をきたす。呼吸器疾患の合併などにより呼吸状態が悪化すれば CO<sub>2</sub> ナルコーシスにおちいりやすい。また、低酸素や高炭酸ガスに対する換気応答が低下しているのみならず、これらの刺激に対する呼吸困難感も低下している。そのため、自覚症状に乏しい事が多く、CO<sub>2</sub> ナルコーシスをおこして、初めて発見されることもある。

#### OHS と PAHS の合併症と臨床像

病態生理：低酸素血症や高炭酸ガス血症による影響と睡眠呼吸障害によって、生体にとって重要な臓器にさまざまな障害が起こる。例えば肺動脈圧の上昇、右心不全、体血圧の上昇、不整脈、多血症、腎機能低下、肝機能低下、異常な精神症状などである。重症例では突然死の原因にもなりうる。表 1 に主な合併症を示す。

表 1 主な合併症

高血圧
虚血性心疾患
不整脈
脳血管障害
糖尿病
高脂血症
高尿酸血症
肺高血圧症
右心不全

臨床症状：主な臨床症状を表 2 に示す。夜間睡眠中の症状として、いびきは閉塞型の例で高頻度にみられ、特に、間歇的ないびきとして家族や同室者に気づかれることが多い。患者自身が睡眠中に喉の窒息感により目をさますと申告することもしばしばある。また、睡眠中の異常な体動、頻回の覚醒、頻尿、夜尿症などもみられる。昼間の症状として、日中の傾眠傾向があげられる。これは睡眠中の度重なる覚醒反応により睡眠障害が生ずるためと考えられる。日中の傾眠が顕著な場合は、居眠りのため、仕事の能率の低下を招いたり、自動車の運転中に交通事故を起こしたりなど、社会問題にもなっている。起床時の頭痛もしばしばみられる。これは無呼吸や低換気により炭酸ガスが体内に蓄積するためと考えられる。その他、記憶力や集中力の低下、性欲の減退、性格の変化、労作時の息切れ等がみられることがある。

以上をまとめると図 2 のごとくである。PAHS と OHS の共通項は覚醒時の低換気と睡眠呼吸障害である。前者では覚醒時の低酸素血症、高炭酸ガス血症が問題となり、後者ではこれら睡眠中の低酸素血症、高炭酸ガス血症に加え睡眠の中途覚醒が問題となり、いろいろな臓器に異常が出現しそれぞれに対応するような異常な臨床像がもたらされる。

表 2 臨床症状

睡眠中の症状
いびき
異常呼吸、無呼吸
異常な体動
頻回の覚醒
頻尿
夜尿症
インポテンツ
日中の症状
傾眠傾向
居眠り
記憶力、集中力の低下
起床時の頭痛
性格の変化
労作時の息切れ

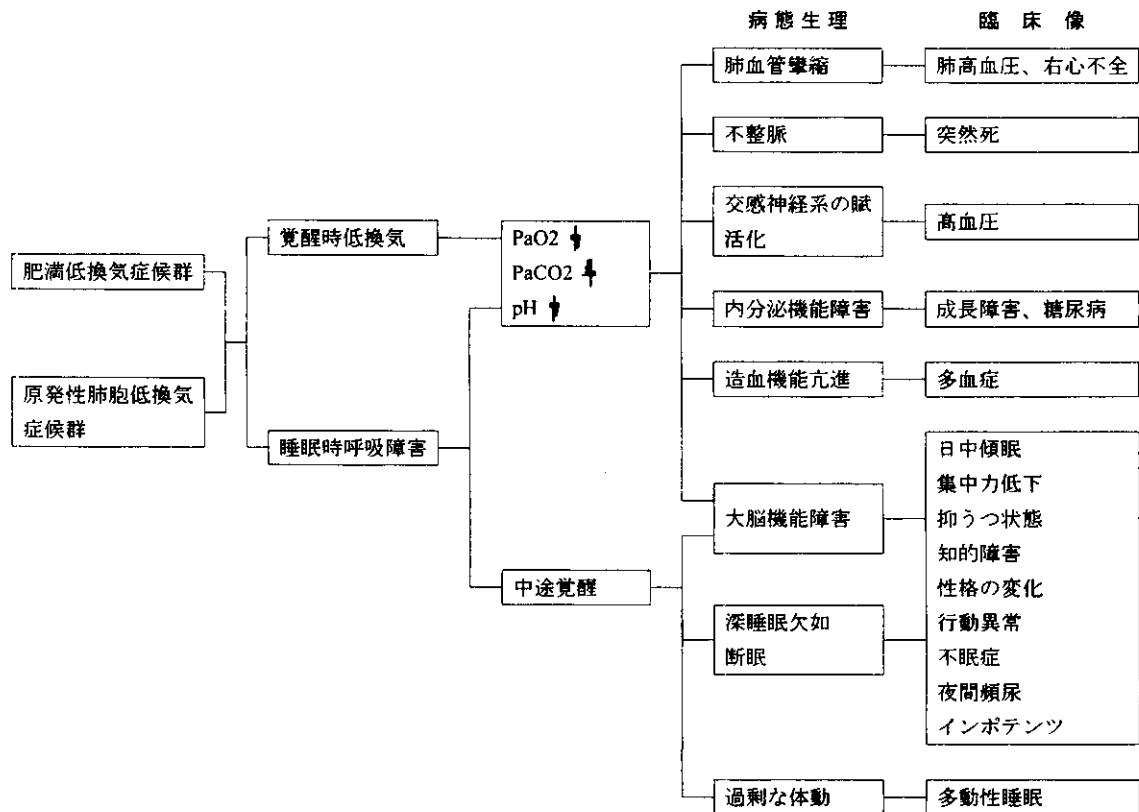


図 2. 肥満低換気症候群と原発性肺胞低換気症候群の病態と臨床像

## 5. 診断の手順

睡眠呼吸障害の確定診断のためにはポリソムノグラフィーが不可欠である。簡便な検査法があるが、これはあくまで経過観察に使用すべきである。簡便法をスクリーニング法や診断法として使用することについては一部の睡眠呼吸障害を見逃す恐れがある。

### (1) ポリソムノグラフィー

睡眠中の中枢、呼吸、循環機能を総合的に知るための検査法であり、OHS, PAHS の診断の為には不可欠である。中枢機能を知るために、脳波、眼電図、筋電図の測定がある。呼吸機能を知るために、サーミスタやマイクロフォンによる口鼻気流の測定、インダクティブプレチスモグラフィー（レスピトレース）による胸壁腹壁の動きの測定、食道バルーン法や食道カテーテル法による胸腔内圧の測定、パルスオキシメータによる酸素飽和度の測定、更に循環機能を知るために心電図、マンメータ法、カテーテル法、フィンガーカフ法（フィナプレス）による体血圧、スワンガンツカテーテル法による肺動脈圧の測定等が同時に行なわれる。無呼吸/低呼吸発作数、無呼吸/低呼吸のパターン、酸素飽和度の最低値、平均酸素飽和度、睡眠脳波のステージ分類、覚醒回数等を計測する。

最近では在宅で可能な携帯用ポリソムノグラフィー装置が開発されている。

## (2) 簡便な検査法

これまで、睡眠中の呼吸異常をモニターする簡便法が報告されているが、診断法としてはいずれの方法に於いても限界があるので慎重な取り扱いが必要である。病状や治療効果の経過観察に有用と思われる。

### a) 心電図

閉塞型の無呼吸の場合、無呼吸発作中には徐脈傾向になり、呼吸再開と共に頻脈傾向になる。また、無呼吸時に洞停止や房室ブロック等も観察されることがある。したがって、睡眠中の心電図による心拍数のモニターによって心拍数の周期的変化が認められた場合には、繰り返し生ずる無呼吸発作が示唆される。

### b) 在宅睡眠時呼吸モニター

我が国では飛田らの開発したアプノモニターが汎用されている。サーミスタによる口鼻気流、小型マイクロフォンによる気管音および心電図の3情報のアナログ信号をデジタル化し、内蔵するマイクロコンピュータにより無呼吸発作時刻と無呼吸持続時間、心拍数を求め記憶装置に入力する。記憶した情報は、後日ホストコンピュータにより解析できる<sup>31)</sup>。操作は患者自信で容易に行なうことができ、軽量であり携帯性に優れ、在宅での睡眠時の無呼吸発作のモニターが容易である。パルスオキシメータによる酸素飽和度の情報も取り入れバージョンアップしたアプノモニターも市販されている。

### c) パルスオキシメータ

指尖や耳朶にプローベを装着することにより非侵襲的に動脈血酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)を光学的な原理により測定する方法である。透過光の分光分析を行ない、それぞれの血管床に流入する血液の脈動に応じた酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの2波長における吸光係数比を測定することによりマイクロプロセッサで連続的にSaO<sub>2</sub>を記録できる。一般に4%以上のSaO<sub>2</sub>の低下があると呼吸障害があると考えられ、このような周期的なSaO<sub>2</sub>の低下があると繰り返し生ずる低換気状態や無呼吸発作が生じていることが示唆される。

## 診断基準：

呼吸不全班で提唱されたOHSの診断基準は以下のごとくである<sup>32)</sup>。

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1) 高度の肥満 (BMI <math>\geq</math> 30kg/m<sup>2</sup>)</li><li>2) 日中の高度の傾眠</li><li>3) 慢性の高炭酸ガス血症 (PaCO<sub>2</sub> <math>\geq</math> 45mmHg)</li><li>4) 睡眠呼吸障害の重症度が重症以上(AHI <math>\geq</math> 30, SaO<sub>2</sub> 最低値 <math>\leq</math> 75%, SaO<sub>2</sub> <math>&lt;</math> 90%の時間が45分以上または全睡眠時間の10%の以上、SaO<sub>2</sub> <math>&lt;</math> 80%の時間が10分以上等を目安に総合的に判定する)</li></ol> これらすべてを満たす場合に本症候群と診断できる。 |
|---|

慢性の高炭酸ガス血症とは覚醒時においても継続的に高炭酸ガス血症が認められる場合であり、睡眠中は更に高炭酸ガス血症が増強する。

呼吸不全症で提唱された PAHS の診断基準は以下のごとくである<sup>32)</sup>。

- 1) 慢性の高炭酸ガス血症 ( $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$ )
- 2) 睡眠時における低酸素血症の増悪を認める。(基準値より 4%以上の  $\text{SaO}_2$  の低下、または  $\text{SaO}_2 < 90\%$  の時間が 5 分以上、または  $\text{SaO}_2 < 85\%$  に達する場合を目安として総合的に判断)
- 3) 自発的過換気により高炭酸ガス血症の改善がみられる ( $\text{PaCO}_2$  で 5Torr 以上の低下)
- 4) ほぼ正常の肺機能 ( $\%VC > 60\%$ 、及び  $\text{FEV}_1\% > 60\%$  を目安) であり、肺の器質的疾患が血液ガス異常の主体であることが除外されること。
- 5) 薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定されること。
- 6) 画像診断及び神経学的所見により呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定されること。
- 7)  $\text{BMI} < 30\text{kg/m}^2$  であること。
- 8) 典型的睡眠時無呼吸症候群を除く。

1) - 8) のすべてを満たす症例であること。

図 3 には OHS, PAHS の診断のためのフローチャートを示した。

疑われる患者が受診したらまず動脈血液ガス分析を行い、低酸素血症および高炭酸ガス血症の有無を検討する。高炭酸ガス血症 ( $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$ ) があれば睡眠呼吸障害の有無の検討のためにポリソムノグラフィーを施行する。無呼吸低呼吸指数が 30 以上、更に睡眠中の著明な低酸素血症が見られる場合、体重および身長を測定を行い、BMI が 30 以上、さらに日中の傾眠傾向が高度に見られる場合には肥満低換気症候群と診断される。一方、無呼吸低呼吸指数が 30 以下の場合にもまず体重、身長データをチェックし、BMI が 30 以下の場合にはまず神経筋疾患を除外するために呼吸筋力を測定する。実際には最大努力呼気時口腔内圧、最大努力吸気時口腔内圧を測定する。専門的な施設であれば横隔膜発生圧を測定するのも良い。呼吸筋力が正常であれば、次に肺機能が正常であるかどうかをチェックする。スパイロメトリーで閉塞性換気障害および拘束性換気障害がないこと。低酸素血症および高炭酸ガス血症となっている動脈血ガス分析結果が随意的に過換気を行うことで改善するかどうかを検討する。もし、過換気テストが正常であれば大脳、延髄など中枢神経系に器質的異常がないかどうか脳の画像診断および神経学的検査にてチェックする。何れも正常であれば原発性肺胞低換気症候群と診断できる。

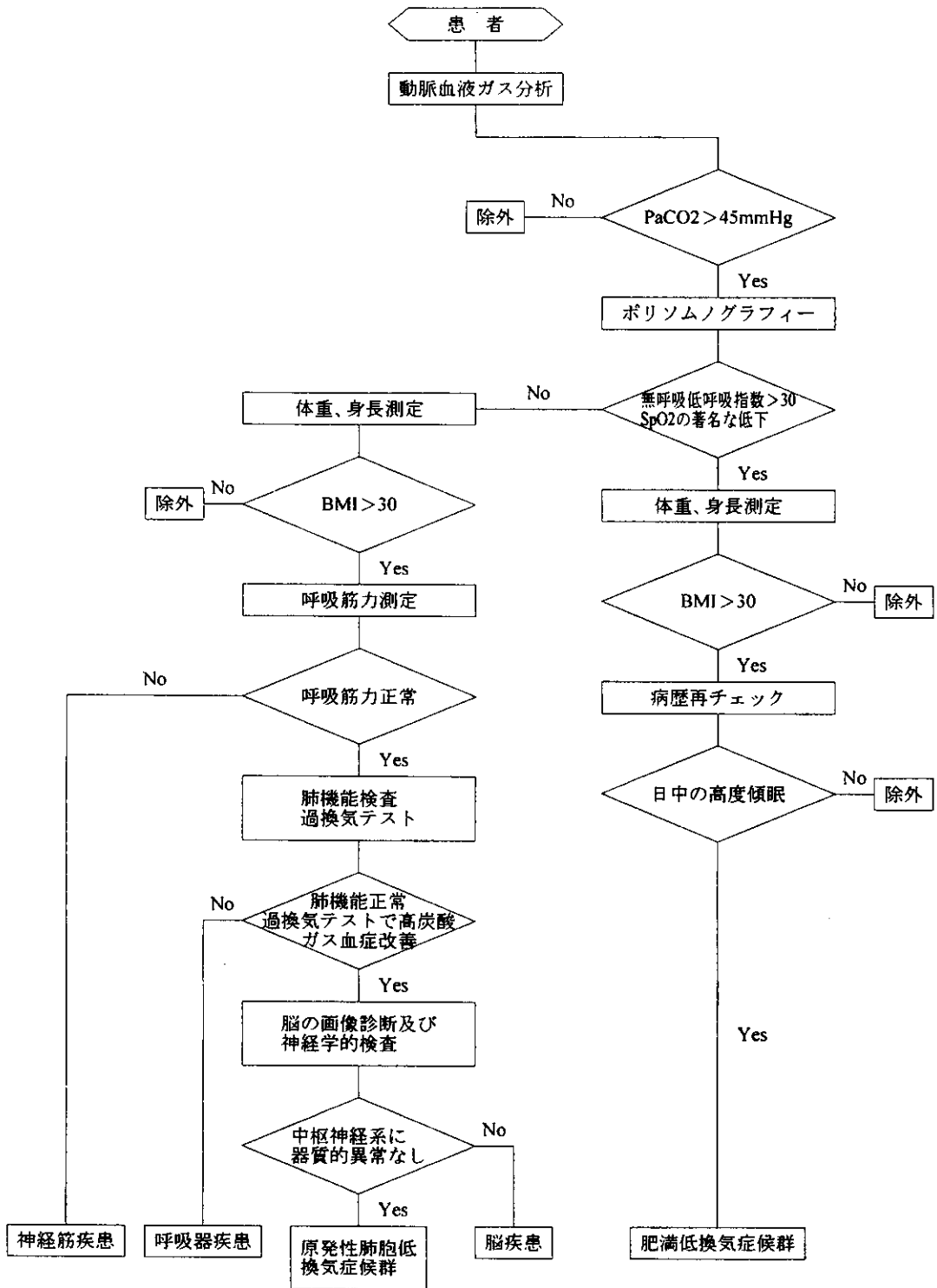


図 3. 肥満／肺胞低換気症候群診断のための手順

## 6. 重症度分類

### 肥満低換気症候群の重症度基準<sup>32)</sup>

OHS の重症度分類は上記各項目ごとに 1) から 4) については 3 段階にわけ何れも軽度のものを 0、高度のものを 2 とスコア化し、5) 6)についてはそれぞれ合併症、既往歴の有無でスコア化し、総点数によって重症度を分類することとした

	項目	スコア
1) BMI	30-35 kg/m <sup>2</sup>	0
	35-40 kg/m <sup>2</sup>	1
	40 kg/m <sup>2</sup> 以上	2
2) 交通事故含め日常生活上、支障なし	支障なし	0
	支障あり	1
	高度の支障あり	2
3) PaCO <sub>2</sub>	45-50 mmHg	0
	50-60 mmHg	1
	60 mmHg 以上	2
4) 睡眠時の SaO <sub>2</sub> 90%以下の時間	45-90 分	0
	90-180 分	1
	180 分以上	2
5) 高血圧の合併	なし	0
	あり	2
6) 臨床的に心不全	なし	0
	既往がある	2
	現にある	4

### 重症度分類

Stage 1	0, 1
Stage 2	2, 3
Stage 3	4, 5
Stage 4	6, 7
Stage 5	8 点以上



### 原発性肺胞低換気症候群の重症度基準<sup>32)</sup>

PAHS の重症度分類は診断基準の項目 1) と 2) については 3 段階に分けいずれも軽度のものを 0、高度のものを 2 とスコア化し、さらに臨床的な合併症の有無及び既往の有無でスコア化し、総点数によって重症度を分類することとした。

	項目	スコア
1. PaCO <sub>2</sub>	45-50 mmHg	0
	50-60 mmHg	1
	60 mmHg 以上	2
2. 睡眠時の SaO <sub>2</sub> 90%以下の時間	5-60 分	0
	60-180 分	1
	180 分以上	2
3. 臨床的な心不全の合併	なし	0
	既往がある	2
	現にある	4

### 重症度分類

Stage 1	0, 1
Stage 2	2, 3
Stage 3	4, 5
Stage 4	6, 7
Stage 5	8 点

以上が厚生省呼吸不全班がこれまで提示した stage 分類である。ここでは、治療方針決定のための重症度として、肥満低換気症候群、肺胞低換気症候群いずれも Stage 1 を第 I 段階、Stage 2, 3 を第 II 段階、Stage 4, 5 を第 III 段階とする 3 段階に分類する。しかしながら、肥満低換気症候群としては第 I 段階であっても、睡眠時無呼吸症候群としては重症に相当することに注意する必要がある。

## 7. 治療

### 肥満低換気症候群の治療

肥満に対する食事療法、低酸素に対する酸素療法、睡眠呼吸障害に対する睡眠時の鼻マスクやフェースマスクを利用した持続気道陽圧呼吸法 (continuous positive airway pressure, CPAP) や非侵襲的換気補助療法 (non-invasive positive pressure ventilation, NPPV)、合併症に対する治療が必要である。意識レベルが低

下した重症例では気管切開を考える必要がある<sup>33,34,35,36</sup>。図4には肥満低換気症候群における重症度ごとの治療手段を示した。

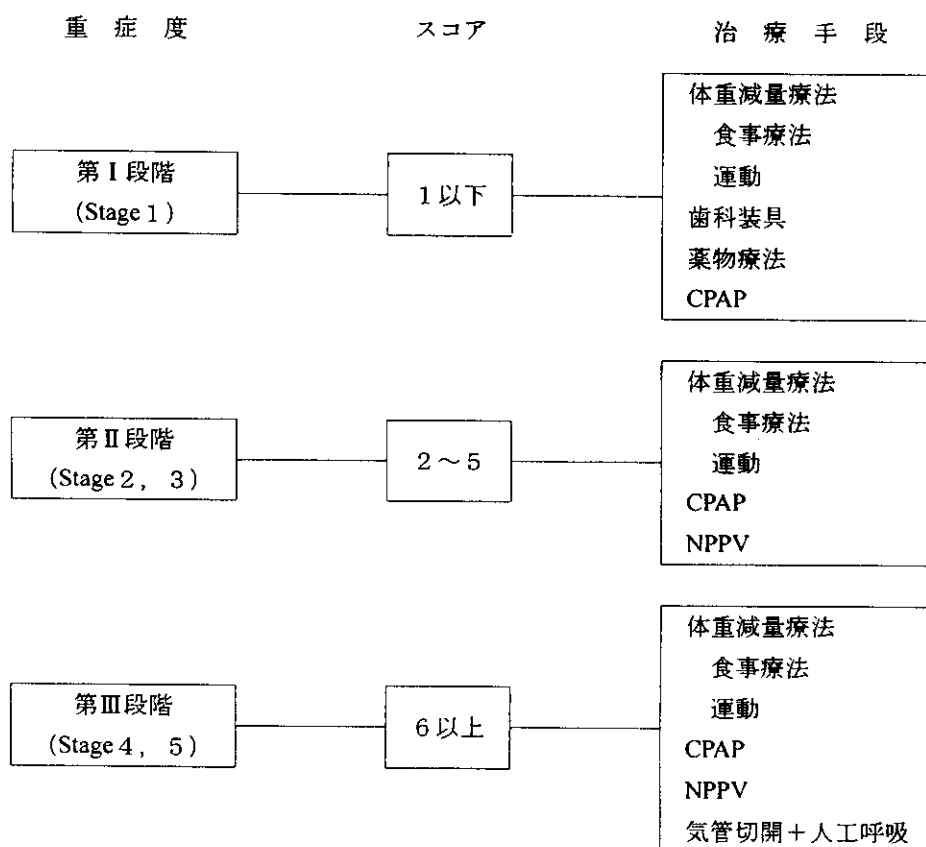


図4. 肥満低換気症候群診断の重症度分類と治療

### 1) 減量法

OHSは、著しい肥満を伴った病態であるから、重症度に関わらず、患者に食事療法を行い減量させることは基本的な治療法の一つである。一日の摂取カロリーを1200-1600kcal/日におさえる。減量が睡眠時無呼吸に及ぼす効果は明らかである。しかし、実際問題として、減量だけでOHSを改善させるのは極めて困難で、CPAPと平行して減量にも努めさせるのが最良の方法である。減量のための薬物療法として食欲減退薬（マジンドール）があるが、劇的な効果は期待できない。

### 2) 酸素療法

酸素療法は低酸素状態を改善させるが低酸素による呼吸ドライブを低下させ、低換気を増強させることがある。低酸素血症が著しい場合にはCPAPやNPPVとの併用療法を行う。

### 3) 薬物療法

うっ血性心不全の状態であれば利尿薬など心不全にたいする治療を施す。低換気状態に対し、呼吸中枢刺激薬（プロジェステロン、アセタゾラミド）の投与も試みられるが長期的な呼吸管理については問題が残っている<sup>37</sup>。最近、

与も試みられるが長期的な呼吸管理については問題が残っている<sup>37)</sup>。最近、TRH<sup>38)</sup>やレプチン<sup>39)</sup>などが新しい治療薬になりうるかどうか今後の動向が注目される。

#### 4) 持続気道陽圧呼吸法(CPAP)

経鼻的な CPAP (nasal CPAP) は OSA 治療の第一選択として認知されており、その有効性、安全性についてもほぼ確立されていると言っても過言ではない。しかし、近年になって、その有効性に関し randomized control trial (RCT) が少ないことから疑義が呈され、問題となったが、最近、プラセボ錠と CPAP<sup>40)</sup>、有効性のない圧と有効な圧を用いた CPAP の RCT の成績<sup>41)</sup>が報告され、いずれも、日中の傾眠と quality of life (QOL) に関しては、CPAP 治療が有効であることが証明されている。OSA における循環系の合併症は、患者の予後を左右する重要な徴候であり、OSA と高血圧、肺高血圧、冠動脈疾患、不整脈などとの直接的な関連が示唆されている。この問題に関しても、現在米国で多施設合同の大規模研究が進行中であるが、少なくとも、高血圧に関しては、OSA が、独立した高血圧の危険因子であることが報告されている<sup>42)</sup>。これらの循環系の合併症に対する CPAP の有効性に関しては RCT が少ないため未だ有効性が確立されているとは言い難いものの、多くの研究 (non-RCT) で、CPAP の有効性が報告されている<sup>43)</sup>。循環系の合併症は、OSA の予後を左右する重要な問題であり、治療の最終目的は、予後の改善であるとも言える<sup>44)</sup>。OSA の予後に対する CPAP の効果は、本研究班での報告<sup>45)</sup>も含めて、いくつかの non-RCT で報告されているが、今後、予後に関する RCT を行うことは倫理面から困難であろう。

最近、American College of Chest Physician (ACCP) から、nasal CPAP 治療のガイドライン<sup>46)</sup>が発表されている。適応基準は以下の通りである。

- (1) PSG で RDI(respiratory disturbance index )(=AHI:apnea-hypopnea index) > 30/h は、症状の有無に関係なく無条件に適応。
- (2) 5 < RDI < 30 で、有症状 (日中傾眠、精神神経機能障害、不眠、高血圧、冠動脈疾患、脳循環障害) の場合に適応
- (3) 5 < RDI < 30 で、無症状の場合には適応無し。

OHS はいずれの重症度に於いても、睡眠時無呼吸症候群の最重症型と考えられるため、まず CPAP 治療を選択すべきである。多くの症例では、CPAP が奏功し、睡眠時の無呼吸は消失し、desaturation も改善する。その結果、睡眠構築も改善するため日中の傾眠も消失する。長期の nasal CPAP 治療が日中の血液ガスに及ぼす影響をみた報告では、治療後に PaO<sub>2</sub> の上昇と PaCO<sub>2</sub> の低下が認められている。nasal CPAP 治療は、治療前に低値であった高炭酸ガス換気応答曲線の傾きを増加させ、覚醒時の低換気を改善すると報告されている<sup>47)</sup>。治療のための圧を決めるためには睡眠中にポリソムノグラフィーを行いながらのタイトレーションが必要である<sup>48)</sup>。OHS の場合、設定圧は一般に 7~15 cmH<sub>2</sub>O である。しかし、超肥満例では、しばしば 15 cmH<sub>2</sub>O 以上の圧が必要となる。高圧に耐えられない場合がある。また、CPAP の際、高圧に耐えられない例、睡眠時の desaturation を完全に防止できない例及び PaCO<sub>2</sub> の低下が見られない例では後述する NPPV が適応になることもある。また、慢性の気道閉塞を伴っている例(overlap syndrome)も CPAP だけでは改善が難しい場合がある。このような

症例に対しても NPPV が良い適応となる。

最近の Chin らの報告によると、肥満の SAS に対する nasal CPAP 療法の効果は皮下脂肪より内臓脂肪の減少に効果を示し、耐糖能の改善をも見ている<sup>49,50)</sup>。

#### 5) 非侵襲的換気療法 (NPPV)

NPPV は、吸気と呼気時に別々に圧をかけることが可能な機器で、CPAP では、完全に夜間の desaturation を防止できない症例に対し用いられた<sup>51)</sup>。この機器も基本的には、気道に圧をかけるだけの装置であるが、吸気と呼気時に独立して圧をかけることができるため、従圧式の人工呼吸器と同様の働きがある。従って、換気量のある程度規定することができ、肺胞低換気を是正することができる。また、患者が感ずる空気吸入時の不快感は、CPAP に比し、はるかに小さい。前述の ACCP consensus statement<sup>33)</sup>では、NPPV の適応として CPAP では、圧が高すぎて耐えられない場合、あるいはエアーリークが多くて適切な圧を得られない場合、OSA に合併する慢性気道閉塞、拘束性換気障害のため睡眠中の肺胞低換気が CPAP でコントロールできない場合を挙げている。しかし、いずれにしても、まず nasal CPAP を行ってみて、十分な効果が得られない時に考えるべき治療法であろう。

#### 6) 気管切開

CPAP の登場以前は、重症の OSA に対する唯一有効な治療法として用いられていたが、現在では、よほど緊急の場合か、なんらかの理由で CPAP が行えない場合にしか適応がない。しかし、最重症例で、CPAP、NPPV が奏効しない時には、考慮するべき治療法である。死腔換気を減少させ、日中、夜間の換気状態を改善させるが、構音障害が生じたり、易感染性が高まるなどの問題点もあるので慎重な対応が必要である。

### 原発性肺胞低換気症候群の治療

原因不明の肺胞低換気症候群の治療目標は、具体的に言えば、日中の低酸素血症と高炭酸ガス血症を改善させることである。従って、主な治療は、酸素療法と換気補助のための人工換気療法に大別される<sup>52)</sup>。特殊な換気補助療法として横隔膜ペーシングがある。図 5 には原発性肺胞低換気症候群における重症度ごとの治療手段を示した。

#### 1) 酸素療法

覚醒時に低酸素血症が見られればまず酸素療法が適応となる。覚醒時の血液ガス所見が正常に保持されていても、睡眠時には血液ガス所見の増悪が予想されるので、夜間睡眠時にのみ低濃度の酸素を吸入させればよい。この場合の低酸素血症は、高炭酸ガス血症に伴うものであり、酸素療法が根本的な病態を改善するわけではない。しかしながら低酸素による種々の臨床症状および後遺症を改善させる。本症候群では低酸素換気応答の低下がみられ、この反応が著しく障害されている場合には慢性の低酸素血症による低酸素性換気抑制の存在が考えられるので、酸素療法はこれを解除する可能性もある。慢性に経過している時は、PaCO<sub>2</sub> の値がかなり高くても、pH が安定していればそう恐れることはない。しかし、病状の進行とともに、PaCO<sub>2</sub> が上昇し、呼吸性アシドーシスが増悪してきた時には、人工換気の適応となる。