

自覚症状にカテゴリーⅣ（肥満または高血圧）を加えた各条件での検討では、診断精度が高くなる傾向があった。SAS スクリーニングに肥満、高血圧を加える手法としてはベルリン質問票が知られている。ベルリン質問票は1996年のConference on Sleep in Primary Careにて提唱されたSAS スクリーニングの手法であり、①いびきまたは睡眠中の呼吸停止、②日中あるいは運転中の眠気③肥満または高血圧の3カテゴリーのうち、2カテゴリー以上を満たしたものを高リスク群と判定する。ベルリン質問票の有用性についてはすでにいくつかの報告²⁹⁾があるが、判定閾値の設定については今後さらなる検討が必要とも考えられている²⁾。今回の我々の結果ではベルリン質問票と類似した条件である「Ⅰ、Ⅱ、Ⅳのうち2つ以上満たす」が診断精度として最も良好と考えられ、ベルリン質問票の妥当性を示唆する結果となった。しかし、過去の報告でいわれているような高い診断精度は得られなかった。本研究では、ベルリン質問票に準じて、自覚症状以外の項目は肥満と高血圧のみを設定して行ったが、日本人のSAS患者では、欧米と比べ高度肥満者の割合が少ないことが知られており、人種的な顎顔面形態の影響を強く受けていると考えられている¹⁰⁾。日本人のSASの病態に沿ったSAS スクリーニング法の確立にあたっては、肥満、高血圧だけでなく、顔面の骨格や咽頭の形態についてもパラメータとして加える必要性があると考えられ、今後の検討課題である。また、本研究の対象者は有症状で受診したSAS 疑い患者であるため、一般対象と比べ有病率が高い。スクリーニング法の精度には実際の有病率が大きく関与することから、一般就労者を対象とした調査を行いさらなる検討が必要である。

E. 結 語

- 1) 自覚症状のみでスクリーニングを行う際には、幅広く設問を設定し絞り込みを行った方が良いと考えられた。
- 2) 自覚症状に肥満、高血圧の項目を加えた場合、スクリーニング精度が高くなる傾向があった。
- 3) 日本人のSASの病態に沿ったSAS スクリーニング法の確立にあたっては、顎顔面形態を加味したさらなる検討が必要である。

F. 参考文献

- 1 Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine

- Task Force. Sleep 1999; 22: 667-89.
- 2 Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP: Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med 1999; 131: 485-491.
 - 3 Johns MW: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991; 14:540-545.
 - 4 岩田剛和：【睡眠時無呼吸症候群と安全対策】 睡眠時無呼吸症候群に対する国土交通省の対応。労働の科学 2003; 58: 453-459.
 - 5 佐々木司：【睡眠時無呼吸症候群と安全対策】 安全を踏まえた睡眠時無呼吸症候群対策の方向性。労働の科学 2003; 58: 465-471.
 - 6 北村拓朗, 吉田雅文, 森本泰夫, 成井浩司, 津田 徹菊地 央, 鈴木秀明：睡眠時無呼吸症候群に関する産業医の意識調査。日耳鼻 2005; 108:20-26.
 - 7 Gurubhagavatula I, Maislin G, Pack AI: An algorithm to stratify sleep apnea risk in a sleep disorders clinic population. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1904-1909.
 - 8 Gurubhagavatula I, Maislin G, Nkwuo JE, Pack AI: Occupational screening for obstructive sleep apnea in commercial drivers. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 371-376.
 - 9 Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK: Association of Atrial Fibrillation and Obstructive Sleep Apnea. Circulation 2004 27; 110:364-7.
 - 10 佐藤誠：【睡眠時無呼吸症候群の診断と治療】 総論 日本人の骨格との関係。日内会誌 2004; 93: 1077-1083.

G. 健康危険情報

特になし

H. 論文・学会研究発表

北村拓朗, 吉田雅文, 森本泰夫, 成井浩司, 津田 徹菊地 央, 鈴木秀明：睡眠時無呼吸症候群に関する産業医の意識調査。日耳鼻 2005; 108:20-26

I. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

ペースメーカー患者における睡眠障害の発生頻度とペーシング治療の効果

研究報告者 竹政 啓子¹⁾共同研究者 安部 治彦¹⁾、萩ノ沢 泰司¹⁾、北村 拓朗²⁾、白石 隆吉³⁾、
村里 嘉信⁴⁾、荒木 優⁵⁾¹⁾ 産業医科大学 第二内科学、²⁾ 産業医科大学 耳鼻咽喉科学、³⁾ 天神会新古賀病院、⁴⁾ 社会保険筑豊病院、⁵⁾ 門司労災病院

【研究要旨】

【目的】

睡眠時無呼吸症候群は日中の眠気や集中力低下を生じ、労働災害や交通事故などを誘発させるだけでなく、循環器疾患の罹患率・死亡率の増加をもたらす。デバイス植込み患者は年々増加しているが、SASの合併頻度及びSASに対するペーシング治療の詳細は不明である。本研究の目的は(1)簡便な方法によりデバイス植込み患者における睡眠障害の発生頻度を調査し、(2)ペーシングによる睡眠障害改善効果を詳細に検討し、SASを合併するデバイス植込み就労者の管理・治療指診を築くための基礎となるデータを得ることである。

【方法】

独自のアンケートを作製しアンケートの結果と夜間ポリグラフ検査(PSG)の結果を比較してアンケートの妥当性を評価した。次にデバイス植込み患者844名に睡眠障害に関するアンケートを行い、その結果よりペーシング患者間での睡眠障害の有病率の推定と、男女間、就労者世代と高齢者間での比較を行った。さらに、SASが疑われたペーシング患者105名中、23名にPSGを行い、SASを認めた患者15名に対してペーシングレートを40ppm(または自己脈)および70ppmにcrossoverに設定し、無呼吸-低呼吸指数(AHI)の比較検討を行った。

【結果】

アンケートは感度が高くスクリーニングとして優れた検出率を示した。対象患者中13.8%でSAS疑い基準を満たし、男性で有意に多かった。また、就労者世代では高齢者と比較しSAS疑い例が有意に多かった。高いペーシングレートは遅いレートに比べて中枢型無呼吸を有意に改善したが、閉塞型無呼吸は改善しなかった。

【結論】

就労人口におけるデバイス植込み患者では一般人口と比較し極めて高率にSASを合併する。ペーシングレートの上昇により選択的に中枢型無呼吸のAHIが改善した。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群(Sleep apnea syndrome; SAS)は日中の眠気や集中力低下を生じ、労働災害や交通事故などのアクシデントを誘発させるだけでなく、高血圧、心疾患、脳卒中等の循環器疾患の罹患率の上昇とそれに伴う死亡率の増加をもたらす。さらにSASは30-60歳台の就労者世代の男性にも多く認められ、労働安全衛生上、注目されている疾患である。一方で、少子高齢化による社会構造変化および疾患内訳の変遷などに伴い、就労者人口における循環器疾患、特にペースメーカーや植込み型除細動器(Implantable cardioverter defibrillator; ICD)などのデバイス植込み患者は年々増加しており、デバイスを植え込んだ就労者の健康管理・作業管理・作業環境管理は益々重要な課題となってきた。近年SASに関連して、徐脈に対してデバイス植込みを行ったSAS合併患者に対して、自己脈を上回るレートでペーシングを行うことにより睡眠障害を改善させ得

る事が報告され¹⁻⁵⁾、SASに対するペーシング治療の可能性が示唆された。しかしながら、このようなデバイス植込み患者におけるSASの合併頻度は現在の所、不明である。さらに、SASに対してペーシングが有効な患者の臨床的特徴、SASのタイプ(中枢性・閉塞性)および適切なペーシングの設定などは明らかになっていない。

本研究の目的は(1)より簡便な方法によりデバイス植込み患者における睡眠障害の発生頻度を調査し、(2)ペーシングによる睡眠障害改善効果を詳細に検討し、SASを合併するデバイス植込み就労者の管理・治療指診を築くための基礎となるデータを得ることである。

B. 研究方法

a. SASスクリーニング方法の設定

①習慣的いびき②睡眠中の無呼吸③SASに好発する症状④昼間の眠気指数であるEpworth Sleepi

氏名

年齢

才

① いびきをかかといわれますか。

- a ほとんどかかない b ときどきかかぐ激しくない
c 毎日かかぐ激しくない d 毎日激しいいびきをかか

いびきはいつごろからありますか。

およそ () 年前から

② 睡眠中に息が止まることがあると人から言われることがありますか。

- a ない b たまにある c よくある

睡眠中に息が止まるのはいつ頃からいわれていますか。

およそ () 年前から

③ 次の症状のうち、あてはまるものに○をつけて下さい。

- () 睡眠中に「息が止まる」あるいは「呼吸が苦しそうだ」といわれる。
() 夜間頻繁に目が覚める。
() 熟睡感がない。
() 集中力がない。
() 昼間、体がだるい。
() 起床時、頭痛・頭重感がある。
() 昼間の眠気が強い。
() 鼻づまりがある。
() 過去5年の間に、交通事故を起こしたことがある。
() 最近体重が増えた。 _____ 年間で _____ kg

④ 下に示すような場面で、眠くなったり、実際に眠ってしまうことがありますか？

※ 最近の平均的な状態をお答え下さい。

※ 実際には経験しないことが含まれる場合は、仮にそうした場面にとらどうなるかを考えて御記入下さい。

※ あなたの状態に最も近いと思われる番号 (0, 1, 2, 3) に○を付けてください。

0: 眠くなることはない 1: ときどき眠くなる 2: よく眠くなる 3: だいたいいつも眠くなる

- (1) 座って読書をしている時.....(0 1 2 3)
(2) テレビを見ている時.....(0 1 2 3)
(3) 人の大勢いる所で座っているとき (例えば会議や映画館など)(0 1 2 3)
(4) 乗客として車に乗っている時.....(0 1 2 3)
(5) 午後、横になって休息する時.....(0 1 2 3)
(6) 座って誰かと話をしている時.....(0 1 2 3)
(7) 昼食後静かに座っている時 (酒は飲まず)(0 1 2 3)
(8) 自動車を運転中に信号や交通渋滞で数分止まった時.....(0 1 2 3)

4. その他お困りのことがあればお書き下さい。

ness Scale (ESS) を折り込んだ SAS スクリーニングに用いるアンケート (図 1) を独自に作製した。評価は (1) ①もしくは②を認める、(2) ③ 10 項目中 2 項目、(3) ④ 11 点以上 (一般的に病的な眠気症状を有するとされている)、(1)-(3) を満たす場合それぞれ 1 点とし、合計点の 0, 1, 2, 3 の 4 段階に分け総合評価点数とした。本アンケートのスクリーニングとしての妥当性を検討するため、当院耳鼻科外来新患の連続 294 症例を対象にアンケートをおこなうとともに、同意の得られた 161 名を対象に夜間睡眠ポリグラフ検査 (Polysomnogram; PSG) を施行。各総合評価点数の無呼吸-低呼吸指数 (Apnea-hypopnea index; AHI) の分布を調査し、SAS 疑い診断基準を設定、その感度・特異度を算出した。

b. ペーシング患者における有病率の推定

アンケートを共同研究 4 施設のデバイス植え込み患者 844 名に対して行い、SAS の有病率の推定を行った。SAS 患者は a において設定した総合評価点数により陽性となったもの有病者として算定した。さらに男-女および就労者世代 (20 ~ 69 歳)-高齢者 (70 歳以上) 間で総合評価点数および ESS の比較を行った。

c. ペーシングによる SAS 改善の評価

アンケート調査にて SAS 合併が疑われたペーシング患者 105 名中、同意の得られた 23 名に PSG を行い、AHI を評価した。AHI > 5 の患者 15 名に対してペーシングレートを連続二夜 40ppm (または自己脈) および 70ppm に設定した PSG を行い、AHI の比較検討を行った。さらに、睡眠中の無呼吸イベントを中枢性無呼吸・閉塞性無呼吸に分けてカウントし中枢性イベントの多いものを中枢型、閉塞性イベントの多いものを閉塞型として、それぞれの型に於いてペーシングレートに関して比較した。さらに、患者背景 (胸写上の心胸比 (Cardiothoracic ratio; CTR), 経胸壁心エコーの左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction; LVEF), Body mass index (BMI), 高血圧 (Hypertension; HT) の有無) の比較も行った。

C. 研究結果

a. SAS スクリーニング方法の設定

アンケートの総合評価点数と AHI のプロットを図 2 に示す。4 段階評価それぞれの AHI の平均は 0 点; 17.3 ± 20.4 , 1 点; 14.2 ± 15.2 , 2 点 29 ± 19.2 , 3 点 39.9 ± 22.1 と 2 点及び 3 点で有意に高かった ($p < 0.0001$)。従って総合評価 2 点または 3 点を SAS 疑いとした場合、AHI > 5 で感度は 0.880、特異度は 0.474 であり、AHI > 15 では感度 0.952、特異

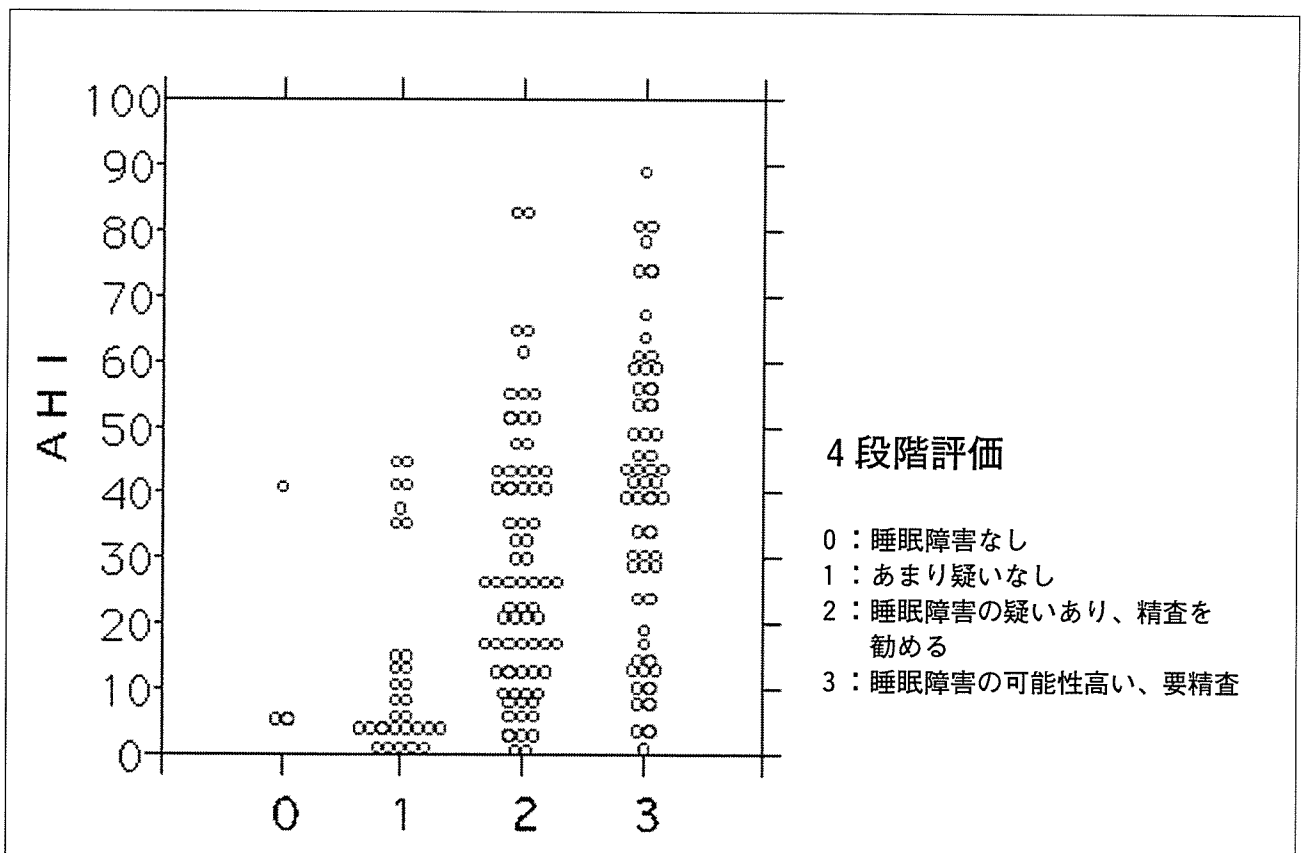


図 2

度0.375とスクリーニング検査として妥当であった。従って、総合評価点数2点以上をSAS疑い陽性基準と設定した。

b. ペーシング患者における有病率の推定

アンケートを行ったデバイス植えこみ患者844名中759名(平均年齢75.3 +/- 11.1歳, 男性338名)り回答が得られた。759名中105名(13.8% 平均年齢71.4 +/- 11.4歳)でSAS疑い基準(総合評価点数2点以上)を満した。患者背景を表1に示す。平均の総合評価点数は0.63 +/- 0.76であった。男女別では男性338名中67名(19.8%)、女性421名中38名(9.0%)と有意に男性でSAS疑い患者が多かった(P<0.001)。平均点数はそれぞれ0.77 +/- 0.83、0.52 +/- 0.69であった。世代間の比較では勤労者世代171名中41名(24.0%)、高齢者573名中62名(10.8%)と有意に勤労者世代が多かった(p<0.001)。平均点数はそれぞれ0.85 +/- 0.88、0.57 +/- 0.71であった。

ESSにおいて異常な眠気を有するとされる11点以上であったものは全患者では759名中38名(5.0%)であった(平均点数3.7 +/- 3.5)。男女別では男性338名中19名(5.6%)、女性421名中19名(4.5%)と男女

差は認められなかった。平均点数はそれぞれ4.1 +/- 3.5、3.4 +/- 3.4であった。世代間の比較では勤労者世代171名中18名(10.5%)、高齢者573名中22名(3.8%)と有意に勤労者で異常な眠気を有するものが多かった(p<0.001)。平均点数はそれぞれ4.9 +/- 3.6、3.3 +/- 3.4点であった。

c. ペーシングによるSAS改善の評価

アンケート結果にて睡眠障害の疑いがあると判定された105名中、23名(平均年齢71.6 +/- 8.9歳, 男性16名)にPSGを施行し得た。AHI>5の睡眠障害を有した患者は20名でその内訳は閉塞型9名、中枢型11名であった。その中の15名(平均年齢72 +/- 8.5歳、閉塞型7名、中枢型8名)に対してペーシングレートを40ppm(あるいは自己脈)と70ppmに設定したPSGを行い、AHIを比較したところ、閉塞型無呼吸群では7例全例でAHIの改善は認めなかったが(22.6 +/- 20.3 : 40ppm vs 23.6 +/- 23.4 : 70ppm ; P=ns)、中枢型無呼吸群では8例中7例でAHIの改善を認めた(25.1 +/- 13.5 : 40ppm vs 15.3 +/- 15.1 : 70ppm ; P<0.005)(図3)。なお、CTR, EF, BMI, HTなどのパラメータに関しては両群で有意な

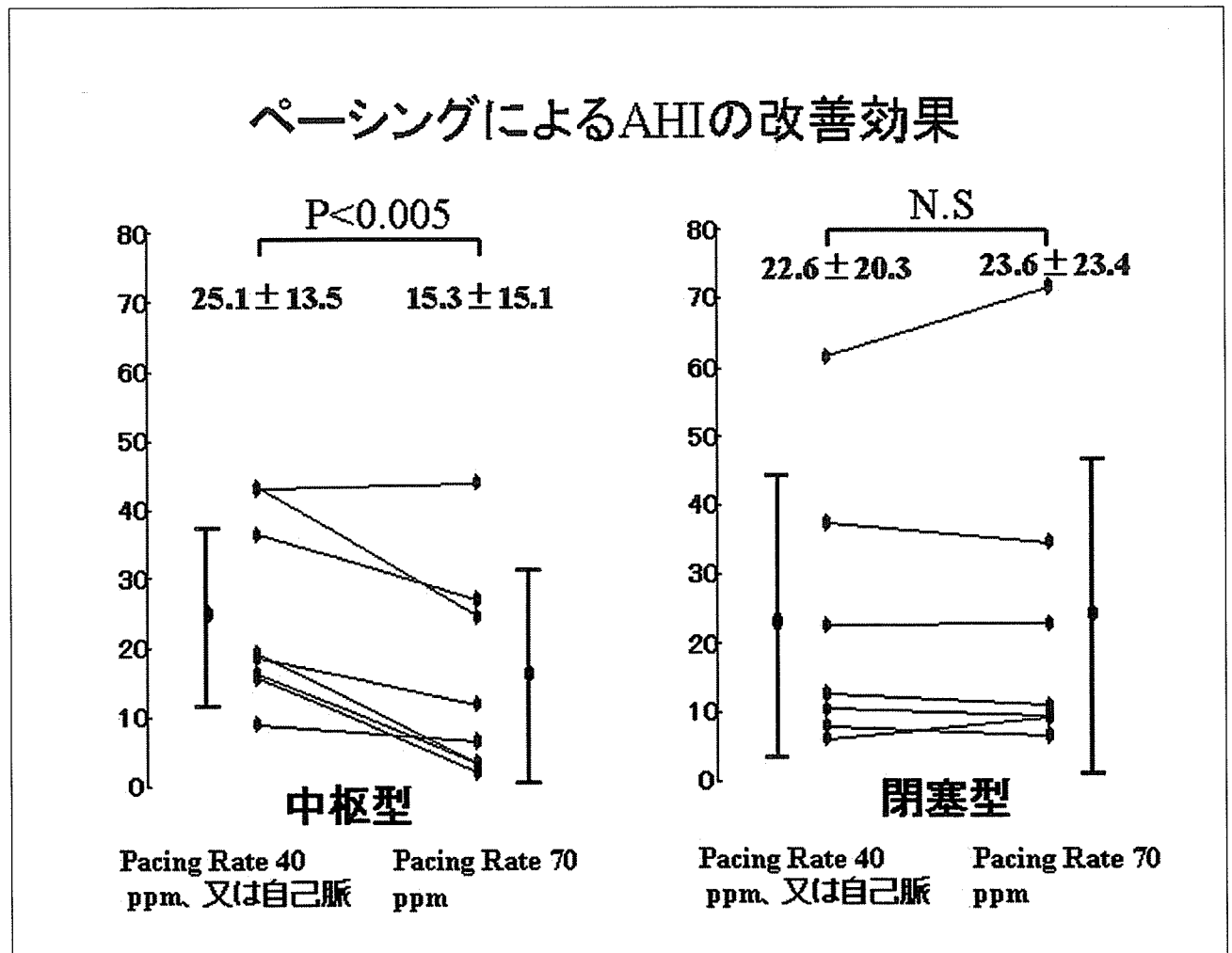


図3.

患者背景

	中枢型 n=8	閉塞型 n=7	
Age	74.1 ± 7.6	70.2 ± 9.7	P=0.420
Gender(M)	7	3	P=0.148
CTR	54.1 ± 4.7	53.2 ± 8.4	P=0.798
LVEF	54.5 ± 16.3	66.0 ± 8.8	P=0.118
BMI	24.5 ± 1.7	22.5 ± 5.9	P=0.368
HT	6	2	P=0.132

表1

差は認めなかった(表1)。

D. 考察

SASの有病率は欧米では男性4%、女性2%⁶⁾、日本では男性3.3%、女性0.5%⁷⁾とされているが、いずれも小規模な調査に基づく値であり、有病率の詳細は不明である。大規模な調査が困難な背景には、SASの確定診断にPSGが必要であるが、この検査をスクリーニングとして行うことは患者の負担や医療経済等の点から困難である事が一因として挙げられる。従って、就労者を対象にSAS患者を抽出し、治療を要する患者をピックアップするにはPSGと比較してスクリーニングとして簡便で感度のよい方法が必要である。今回の我々の研究でもちいたアンケートは感度がAHI>5で0.88, AHI>15で0.95であり、スクリーニング方法として適したものであった。しかし、特異度は低いため、疑陽性が出る可能性が高く、アンケート項目の他に頭頸部レントゲンによる咽喉頭部の狭窄の程度を判定する検査⁸⁾の追加など、簡便性・感度を極力そこなわずに特異度を高める手法の追加・導入は今後の課題である。

アンケート調査の結果、ペーシング患者全体の13.8%がSAS疑い基準を満たし、ペーシング患者間での睡眠障害の有病率は一般人口の有病率より高いことが予想された。一方、睡眠障害の発生頻度は一般人口では年齢の増加とともに増加することが知られているが、注目すべき事に、デバイス植込み患者においてはSASが疑われる患者は就労者世代にお

いて有意に多かった。この点に関しては原因について今後検討が必要と考えられる。

ペーシングレート70ppmでは40ppmに比べて中枢型無呼吸のみAHIの改善効果が認められた。この機序としては夜間のvagal toneの上昇に伴い、徐脈が引き起こされ、心拍出量が低下することで無呼吸が生じるため、ペーシングにて心拍出量を増加させることで無呼吸が改善すると考えられている⁹⁾。一方、閉塞型に関してはGarrigue¹⁰⁾は睡眠障害の型を問わず、ペーシングレートの増加によりAHIは改善すると報告しているが、アジア人ではやせた人でも閉塞型であることが多く、無呼吸の機序に下顎が小さいなど骨格形態の関与が強いとされており¹⁰⁾¹¹⁾、同じ閉塞型であっても人種間で機序に違いが生じ、異なる結果となった可能性がある。

E. 結語

就労人口におけるデバイス植込み患者では一般人口と比較し極めて高率にSASを合併する。ペーシングレートの上昇により中枢型無呼吸に選択的にAHIが改善する。

F. 参考文献

- Garrigue S, Bordier P, Jais P, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. N Engl J Med. 2002;346: 404-12.
- Garrigue S, Murgatroyd F, Defaye P, et al. Prevalence of sleep apnea in a population of pacemaker patients:

a multicenter study(abstract). PACE 2003;26(pt II): 980.

- 3 Stegman SS, Burroughs JM, Henthorn RW: Asymptomatic bradyarrhythmias as a marker for sleep apnea: appropriate recognition and treatment may reduce the need for pacemaker therapy. PACE 1996; 19: 899-904.
- 4 Mizutani N, Waseda K, Asai K, et al. Effect of pacing mode on sleep disturbance. J Artif Organs. 2003; 6: 106-11.
- 5 Abe H, Kitamura T, Oginosawa Y, et al. Alleviation of central sleep apnea by ventricular pacing in a patient with an implanted cardioverter defibrillator. PACE 2004; 27: 1447-8.
- 6 Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993; 328: 1230-5
- 7 Sakakibara H. Sleep apnea syndrome: epidemiology among Japanese. Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2004; 93; 1069-76
- 8 Sakakibara H, Tong M, Matsushita K, et al. Cephalometric abnormalities in non-obese and obese patients with obstructive sleep apnea. Eur Respir J. 1999; 13: 403-10
- 9 Garrigue S, Bordier P, Barold SS, et al. Sleep apnea: a new indication for cardiac pacing? Pacing Clin Electrophysiol. 2004; 27: 204-11
- 10 Li KK, Powell NB, Kushida C, et al, A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. Laryngoscope. 1999; 109; 1937-40
- 11 Li KK, Kushida C, Powell NB, et al, Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. 2000; 110; 1689-93

G. 健康危険情報

特になし

H. 論文・学会研究発表

(論文)

- ・ Abe H, Kitamura T, Oginosawa Y, Nakashima Y: Alleviation of central sleep apnea by ventricular pacing in a patient with an implanted cardioverter defibrillator. PACE, 27: 1447-1448, 2004
- ・ 安部治彦、北村拓朗、竹政啓子、白石隆吉、荒木 優、村里嘉信、中島康秀：ペースメーカー患者における睡眠呼吸障害の発生頻度とペーシング治療の効果。
心臓, in press

I. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

セファロメトリーと咽頭視診を用いた睡眠呼吸障害のスクリーニング

研究報告者 北村 拓朗

共同研究者 宇高 毅, 橋田 光一, 坂部亜希子, 鈴木 秀明
産業医科大学 耳鼻咽喉科学講座

【目的】精度の高い睡眠時無呼吸症候群（SAS）一次スクリーニングの手法作成の一環として、側方頭部X線規格写真（セファロメトリー）および咽頭視診によるスクリーニングの有用性について検討を行う。

【方法】成人男性患者 171 名について、セファロメトリー、咽頭視診（Modified Mallampati grade；MMP, 口蓋扁桃肥大の程度）の評価を行い、AHI と関連の高い項目を検索し、①セファロメトリーのパラメータ②咽頭視診のパラメータ③セファロメトリーおよび咽頭視診両方のパラメータ、を用いたそれぞれの AHI の予測式を算出し、これらのスクリーニング能力について、receiver operating characteristic (ROC) 曲線で表し分析した。

【結果】AHI と関連性の高い項目は、舌骨低位の程度を表すMP-Hおよび軟口蓋、口蓋垂の長さを示すPNS-P, MMP, 口蓋扁桃肥大であった。セファロメトリー単独、咽頭視診単独、および双方を組み合わせたパラメータにBMIを加えたAHI予測式スクリーニング能力を比較した結果、咽頭視診単独よりも、セファロメトリー単独での診断能が高く、さらに両者を組み合わせた場合、診断能力が向上した。

【結論】セファロメトリーと咽頭視診を組み合わせ、上気道形態を3次元的に評価を行うことでSASの診断精度が向上した。

顎顔面形態、咽頭形態にSASを疑う所見がある場合、積極的に生活指導・教育を行う事はSASの発症予防、早期発見・早期治療という観点から重要であると考えられた。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome：SAS）は、睡眠中に繰り返される無呼吸と低酸素血症が主たる病態であるため、症状を自覚しにくく、未治療のまま放置されている潜在患者が多く存在することが問題とされている。SASは就労年層の男性に多くみられる疾患であり、健康増進・疾病予防、眠気による事故防止の両面に関わることから、職域でスクリーニング、早期発見・早期治療が行われることが望まれている。職域でのスクリーニングにおいては、費用対効果、時間対効果に優れた手法が必要とされる。SASの確定診断には、一泊入院での終夜睡眠ポリグラフ検査が必要不可欠であるが、検査にかかる費用や、労務時間の損失の面から、一次スクリーニングが効率よく行われることが重要となる。そこで本研究では、精度の高いSAS一次スクリーニングの手法作成の一環として、側方頭部X線規格写真（セファロメトリー）および咽頭視診によるスクリーニングの有用性について検討を行った。

B. 研究方法

産業医科大学耳鼻咽喉科にて、平成15年6月から

平成17年12月までの間に、睡眠呼吸障害の診断目的にて終夜睡眠ポリグラフ検査（polysomnography: PSG）を施行した症例のうち、成人男性でかつセファロメトリーの計測が可能であった171名（平均年齢 50.7 ± 15.4 歳、平均BMI（body mass index） $26.4 \pm 4.2(\text{kg}/\text{m}^2)$ ）を対象とした。

【睡眠ポリグラフ検査】

睡眠ポリグラフ検査は全例一泊入院にて行い、PSGシステムはAlice 4（米国レスピロニクス社製）を用いた。無呼吸の判定はサーミスタによるフローが10秒以上平坦になることをもって判定し、低呼吸の判定は安静呼吸時に対して50%以上の振幅の低下、もしくは酸素飽和度の3%以上の低下を伴う振幅低下が10秒以上持続するものとして判定した。

【セファロメトリーの評価項目】

セファロメトリーの計測はレントゲンフィルムをスキャナーでコンピュータ上に取り込み、セファロ分析ソフトWinCeph ver.7.5を用いて行った。セファロメトリーの各計測点を以下に示す。（図1）

1. S, sella：蝶形骨トルコ鞍の中心点
2. N, nasion：鼻根点、鼻骨前頭縫合の最前点
3. Or, orbitare：眼窩骨縁最下点

4. Po, porion : 外耳孔最上縁点
 5. Ar, articulare : 下顎関節突起後縁と外顎蓋底の交点
 6. ANS, anterior nasal spine : 前鼻棘
 7. PNS, posterior nasal spine : 後鼻棘
 8. Ba, basion : 大後頭孔の最前縁が正中矢状面と交差する点で後頭骨基底部下縁の後端
 9. Pt, pterygoid point : 翼口蓋窩外形線の後上方点と正円孔下縁との交点
 10. A, 上顎前歯槽骨最深点 : 前鼻棘と上顎中切歯槽突起最先端点との間の最深部点
 11. B, 下顎前歯槽骨最深点 : オトガイ最前点 (pogonion) と下顎中切歯槽突起最先端点との間の最深部点
 12. Pog, pogonion : オトガイ最前点
 13. Gn, gnation : 顔面平面 (N-Pog) と下顎下縁平面 (Me から下顎下縁に接する直線) とのなす角の二等分線がオトガイ骨縁と交わる点
 14. Me, menton : 下顎骨の下端と下顎下縁の最先端が一致する点
 15. Go, gonion : 下顎下縁平面と下顎枝後縁平面とのなす角の二等分線が下顎角外形線と交わる点
 16. P, palate point : 軟口蓋外形線の最先端点
 17. H, hyoidal : 舌骨外形線の最上方点
- 計測項目についてはすでに患者群と正常群で差が示されている¹⁾²⁾以下の項目を用いた。

1. SN : 顎蓋底長
2. SNA : 上顎突出度
3. SNB : 下顎突出度
4. ANB : 上下顎突出度の差 (下顎後退度)
5. PNS-P : 軟口蓋長
6. MP-H : 下顎平面 (MP) からの舌骨間距離
7. IAS, inferior airway space : 下顎角 (Go) 部の上気道幅径
8. Fx, facial axis : N-Ba と Pt-Gn がなす角度 (顔面軸)

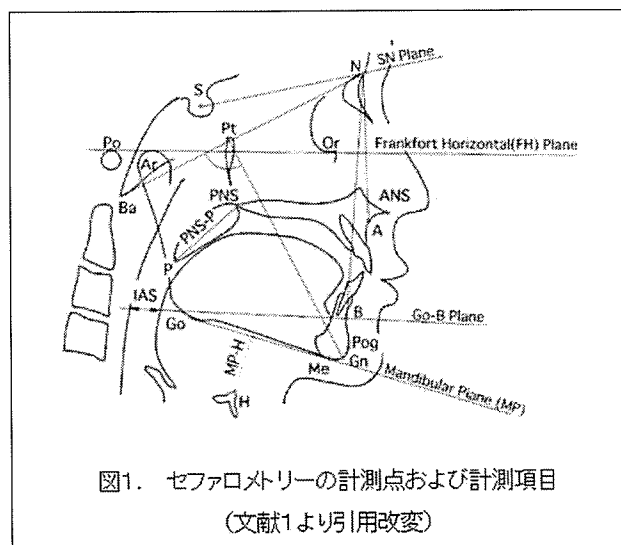


図 1

【咽頭視診の項目】

Friedman らの報告³⁾に従い、口蓋狭小化の程度を軟口蓋低位および口蓋扁桃肥大の2項目で分類した (図2, 3). 開口時、舌を突出させない位置で観察を行い、軟口蓋低位の程度については、Grade I : 口蓋垂、口蓋扁桃ともに観察できる、Grade II : 口蓋垂は観察できるが、口蓋扁桃は見えない、Grade III : 軟口蓋は見えるが、口蓋垂は見えない、Grade IV : 硬口蓋しか見えないの4段階に分類した (Modified Mallampati grade : MMP). 口蓋扁桃肥大については、Size 0 : 扁桃摘後、Size 1 : 扁桃窩に存在し、かろうじて前口蓋弓の後方で観察できる、Size 2 : 前口蓋弓後方で十分観察できる、Size 3 : 前口蓋弓を大きく超え、正中までの4分の3以上に達する、Size 4 : 気道を完全に閉塞し、左右の扁桃が正中で接するの5段階に分類した。さらに軟口蓋低位および口蓋扁桃肥大のスコアの合計 (1 - 7点) を Friedman Score と定義した。

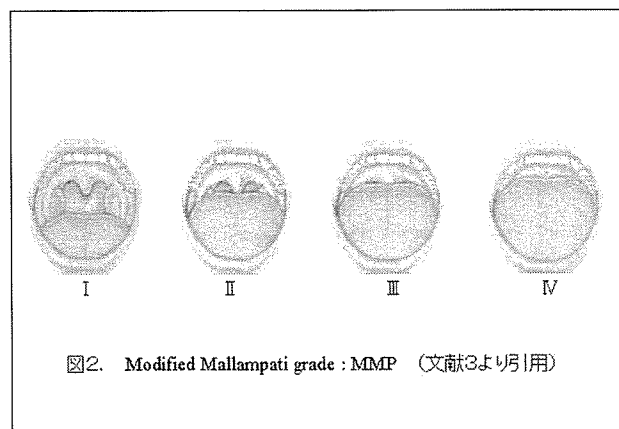


図 2

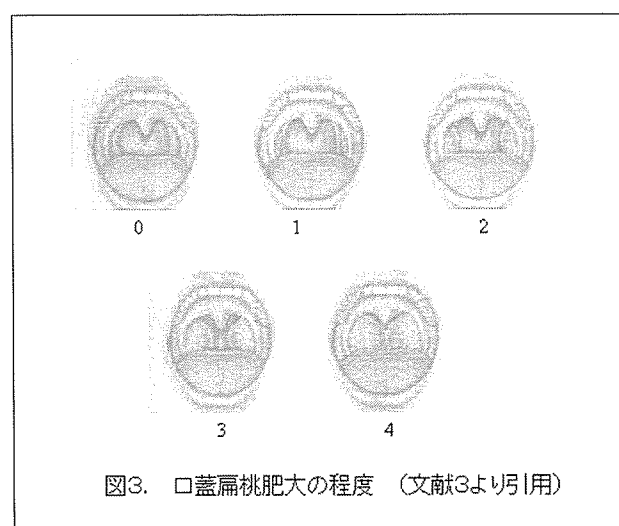


図 3

セファロメトリーパラメータ、咽頭視診のパラメータ、BMIについてAHIとの相関について検討した。相関性については間隔変数についてはピアソンの相関分析、順序

変数についてはスピアマンの順位相関分析を用いた。さらにステップワイズ法による重回帰分析を行い、①セファロメトリーのパラメータ②咽頭視診のパラメータ③セファロメトリーおよび咽頭視診両方のパラメータ、を用いたそれぞれのAHIの予測式を算出した。これらの予測式のスクリーニング能力について、American Academy of Sleep Medicine (AASM)の重症度基準での中等症以上にあたる、無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index: AHI)15以上をSASの診断基準とした場合の感度、特異度を receiver operating characteristic (ROC) 曲線で表し分析した。

C. 研究結果

対象とした171名のAHIの平均は 29.7 ± 20.5 であった。またAHIが15以上で中等症以上のSASと診断されたものは119名(69.6%)であった。

セファロメトリーの各パラメータとAHIの相関について表1に示す。有意な相関が認められたのは、PNS-P、MP-Hであった。また、BMIについてもAHIに対し有意な相関が認められたが、年齢には認められなかった。

表2に咽頭視診のパラメータとAHIの相関について示した。MMP、口蓋扁桃肥大ともにAHIと有意な相関を示し、またMMPと口蓋扁桃肥大の程度和であるFriedman ScoreもAHIとの有意な相関を示した。

表1. Correlations of Cephalometric Measurements and AHI

Parameters		P value
SN	-0.053	0.492
∠SNA	0.021	0.781
∠SNB	-0.011	0.888
∠ANB	0.12	0.876
PNS-P	0.194	0.011*
MP-H	0.449	<0.001**
IAS	0.118	0.124
Fx	-0.122	0.113
Age	0.001	0.998
BMI	0.310	<0.001**

* P<0.05 **P <0.001

表 1

表2. Correlations of pharyngeal findings and AHI

Parameters		P value
MMP	0.316	<0.001**
Tonsil Size	0.212	0.005*
Friedman Score	0.399	<0.001**

* P<0.05 **P <0.001

表 2

ステップワイズ法による重回帰分析の結果、AHIの予測式は以下のようであった。

①セファロメトリーのパラメータによるAHI予測式
 $AHI = 1.395 \times MP - H + 0.767 \times PNS - P + 1.026 \times BMI - 56.041$
 $(R^2 = 0.291)$

②咽頭視診のパラメータによるAHI予測式
 $AHI = 6.161 \times MMP + 5.840 \times Tonsil\ Size + 0.684 \times BMI - 22.206$
 $(R^2 = 0.196)$

③セファロメトリーおよび咽頭視診のパラメータを組み合わせたAHI予測式
 $AHI = 1.336 \times MP - H + 6.907 \times Tonsil\ Size + 0.857 \times PNS - P + 3.899 \times MMP + 0.684 \times BMI - 68.627$
 $(R^2 = 0.374)$

AHI 15以上をSASの診断基準とした場合の各予測式の receiver operating characteristic (ROC) 曲線を図4~6に示す。スクリーニング能力の指標であるAUC (area under the curve) は、①0.746 ②0.674 ③0.779であった。各予測式で得られるAHIのカットオフ値を15と設定した場合、実際のAHI 15以上に対する感度/特異度はそれぞれ①0.95 / 0.14 ②0.97 / 0.04 ③0.95 / 0.25であった。

図4. ROC曲線 (セファロメトリー単独)

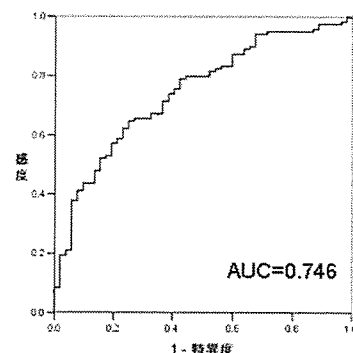


図 4

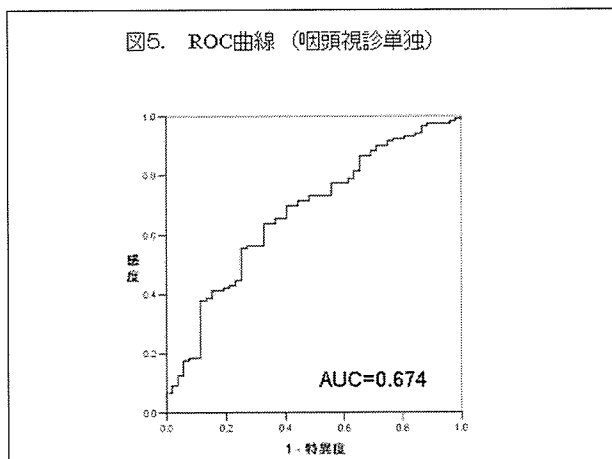


図5

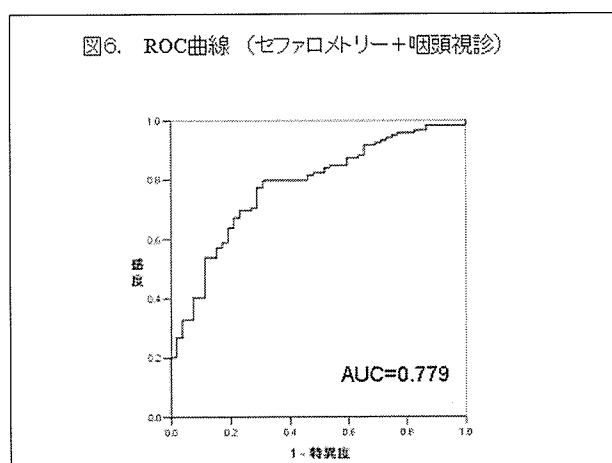


図6

D. 考察

SASの有病率の高さ、好発年齢、性差、心血管系合併症、眠気由来する事故の危険性などを考慮すると、SASは労働者の安全衛生管理とも密接に関連した疾患であり、産業医療現場においても重要視すべき疾患のひとつである。しかし、以前我々が全国の産業医に行ったSASに関する意識調査の結果⁴⁾では、多くの産業医がSASに関心を持っているにもかかわらず、実際の取り組みはあまり行われていなかった。その理由として、SASの確定診断には検査施行や解析に専門知識を要し、入院が必要で費用も高価なPSGが必要であることが大きな要因と考えられる。産業医療現場で効率よくSAS対策が行われるためには、PSGを必要とする対象者を可能な限り絞り込む、効果に優れたスクリーニング手法の確立が急務である。

日本人のSAS患者は、欧米と比べ高度肥満者の割合が少ないことが知られており、人種的な顎顔面形態の影響を強く受けていると考えられている⁵⁾。そのため日本人の病態に沿ったSASスクリーニング法の確立には、顔面の骨格や咽頭の形態を考慮した手法が必要となる。

セファロメトリーはSASの画像診断の一手法として従

来からその有用性がいわれている検査法である。顎顔面の顎顔面の硬組織ならびに軟組織双方を頭部矢状面上に投影し、分析を行うことで顎顔面形態や咽頭部形態を把握することが可能であり、またSAS患者の気道閉塞部位を推測し、治療の適応決定の際にも有用な資料となる。スクリーニングにセファロメトリーを用いることの利点として、CTやMRIなどと比較すると簡便かつ安価に検査を行うことができる事が挙げられるが、問題点としては頭位の変化により上気道形態が大きく変化するので、同一条件(フランクフルト平面が水平になる)で撮影を行う必要があることや、画像のトレースおよび評価にある程度の時間と専門知識が必要である事、側面からの二次元的な評価しか行えないことなどが挙げられる。一方、咽頭視診をSASの予測因子として用いる方法についてはFriedmanらが、咽頭腔の狭小化をMMP(咽頭の上下の狭さを表す)と口蓋扁桃肥大の程度(咽頭の左右の狭さを表す)の2項目で評価する手法を提唱しており、さらにこれら2項目を組み合わせた分類が、SASの代表的な手術的加療である口蓋垂軟口蓋咽頭形成術(UPPP)の有効性を予測する手法として優れている事が報告されている⁶⁾。

今回の我々の検討の結果、AHIと相関性の高いセファロメトリーの計測項目は、舌骨低位の程度を表すMP-Hおよび軟口蓋、口蓋垂の長さを示すPNS-Pであった。咽頭視診の項目についてはMMP、口蓋扁桃肥大の程度ともに有意にAHIと相関した。セファロメトリー単独、咽頭視診単独、および双方を組み合わせたパラメータにBMIを加えたAHI予測式を作成し、さらにROC曲線にて予測式のスクリーニング能力を比較した結果、咽頭視診単独(AUC 0.674)よりも、セファロメトリー単独(AUC 0.746)での診断能が高く、さらに両者を組み合わせた場合、診断能力が向上(AUC 0.779)することが確認された。咽頭視診は口峽の狭小化の程度を正面から観察し、上下左右の評価が可能であるが、視診を行う側の視線の角度や主観、患者側の嚥下や呼吸による舌の位置変化などにより判定が変化する可能性があり、また咽頭腔の前後の広がりや判定できないなどの欠点がある。セファロメトリーは各計測項目を客観的に評価する事が可能であるが、側面からの撮影であるため、咽頭腔の左右の評価が行えない。

今回、セファロメトリーと咽頭視診を組み合わせる事によりスクリーニング能力が向上した理由として、上気道形態を2次元ではなく3次元的に評価を行うことができたためと考えられる。

顎顔面形態、咽頭形態にSASを疑う所見がある場合、肥満がなくてもSASを発症しやすいため、上気道形態にリスクを持つ対象者には、積極的に生活指導・教育を行う事はSASの発症予防、早期発見早期治療という観点から重要である。

ただし、睡眠呼吸障害の原因は上気道形態の狭小化のみではなく、加齢による筋弛緩の増加や鼻閉、呼吸中枢の反応性の低下など多岐に及び、また臨床症状も日中の眠気やいびきを中心に多種多様であるため、上気道形態のみでスクリーニングを行うのではなく、詳細な問診もまたスクリーニングに必要な項目であることを常に念頭に置く必要がある。

本研究の対象者は有症状で受診したSAS疑い患者であるため、一般対象と比べ有病率が高い。スクリーニング法の精度には実際の有病率が大きく関与することから、一般就労者を対象とした調査を行いさらなる検討が必要である。

E. 結論

- 1) AHIと相関性の高い項目は、舌骨低位の程度を表すMP-Hおよび軟口蓋、口蓋垂の長さを示すPNS-P, MMP, 口蓋扁桃肥大であった。
- 2) セファロメリーと咽頭視診を組み合わせ、上気道形態を3次元的に評価を行うことでSASの診断精度が向上した。
- 3) 顎顔面形態、咽頭形態にSASを疑う所見がある場合、積極的に生活指導・教育を行う事はSASの発症予防、早期発見早期治療という観点から重要であると考えられた。

F. 参考文献

1. Esaki K: Morphological analysis by lateral cephalography of sleep apnea syndrome in 53 patients. Kurume Med J 1995; 42(4):231-40
2. Kubota Y, Nakayama H, Takada T, Matsuyama N, Sakai K, Yoshizawa H, Nakamata M, Satoh M, Akazawa K, Suzuki E, Gejyo F: Facial axis angle as a risk factor for obstructive sleep apnea. Intern Med 2005; 44(8):805-10
3. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, Caldarelli D: Clinical predictors of obstructive sleep apnea. Laryngoscope 1999; 109(12):1901-7.
4. 北村拓朗, 吉田雅文, 森本泰夫, 成井浩司, 津田徹, 菊地 央, 鈴木秀明: 睡眠時無呼吸症候群に関する産業医の意識調査. 日耳鼻 2005; 108:20-26.
5. 佐藤誠: 【睡眠時無呼吸症候群の診断と治療】 総論 日本人の骨格との関係. 日内会誌 2004; 93: 1077-1083.
6. Friedman M, Ibrahim H, Lee G, Joseph NJ: Staging of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a guide to appropriate treatment. Laryngoscope 2004; 114(3):454- 9

G. 健康危険情報

特になし

H. 論文・学会研究発表

(学会発表)

1. 北村拓朗, 宇高毅, 橋田光一, 坂部亜希子, 鈴木秀明
精度の高いSAS一次スクリーニング手法に関する検討
第18回日本口腔・咽頭科学会総会学術講演会
2005年9月
2. 北村拓朗, 坂部亜希子, 鈴木秀明
精度の高いSAS一次スクリーニング手法に関する検討
第18回産業医科大学大会 2005年10月
3. 北村拓朗, 坂部亜希子, 大淵豊明, 橋田光一, 清水隆, 永谷群司, 鈴木秀明
睡眠呼吸障害の眠気に対する鼻閉の影響について
第140回 日本耳鼻咽喉科学会福岡県地方部会・学術講演会 2005年12月

I. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

睡眠時無呼吸症候群に対する CPAP 治療の心機能及び 心臓交感神経機能に及ぼす効果

研究報告者 河野 律子¹⁾

共同研究者 安部治彦¹⁾, 北村拓朗²⁾, 鈴木秀明²⁾

¹⁾ 産業医科大学 第二内科学

²⁾ 産業医科大学 耳鼻咽喉科学

【研究要旨】

【目的】睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome: SAS）は、高血圧、脳血管障害、心不全、不整脈、等の合併症を引き起こすことが知られているが、SAS に対しては CPAP (continuous positive airway pressure) 治療が第 1 選択とされる。しかし、CPAP 治療の低心機能患者に対する影響についての検討はこれまでなされているものの、正常心機能患者での検討は少ない。今回、治療開始時に正常な心機能を有する SAS 患者に対する CPAP 治療前後での心機能、特に心臓自律神経機能への影響について検討した。

【対象・方法】夜間のいびきや呼吸の停止を主訴に来院し、ポリソムノグラフィーで中等症以上の SAS と診断され、CPAP 治療をなされた患者 21 名（平均年齢 59 ± 14 歳、男性：女性 = 19：2）を対象とし、CPAP 開始前後での胸部 X-p、BNP、心エコー、心電図等を比較検討した。

【結果】CPAP 治療を継続できた患者は対象患者 21 名中 12 名（57%）であり、残り 9 名は継続困難なため他の治療へと変更になった。CPAP 治療継続患者 12 名中 7 名（平均年齢 61.0 ± 9.5 歳、男性：女性 = 6：1）において、平均 7.9 ± 2.5 ヶ月間の経過観察後の評価では、全例で夜間の熟眠感や日中の眠気の減少などの臨床症状改善を認めていた。CTR、BNP、心エコーより得られた結果では、CPAP 治療前後で明らかな変化は認めなかったものの、心電図では CPAP 治療後に有意な PQ 時間の延長（治療前：171 ± 27、治療後：178 ± 25、P = 0.02）を認めた。更に、心拍数は減少し QTc 時間の延長傾向が認められた。

【結論】正常心機能を有する SAS 患者における CPAP 治療の平均 7.9 ヶ月間の治療後には、明らかな心臓交感神経機能の減弱効果が認められた。このことは、CPAP 治療は SAS 患者に高頻度に発生する高血圧や脳・心疾患発症の危険因子の除去の面からも極めて有効であることを示唆するものである。

A. 研究目的

米国で 30 歳～60 歳を対象として行われた報告によると、睡眠呼吸障害の発生頻度は男性 24 %、女性 9 %であり、そのうち症状を伴う睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome: SAS）と診断されるものの有病率は男性 4 %、女性 2 %とされている (1)。アジア人ではその顎顔面形態より更に有病率が高いことが予測されているものの、大規模疫学調査はなされていないため、正確な発生頻度は今なお不明である。SAS は就労者人口にも多く認められ、日昼の眠気などにより仕事の効率低下や就労事故の原因にもなる。実際に、交通事故発生率は健常人と比較し 7 倍も多かったとの報告もなされている (2,3)。従って、就労者の健康管理には、睡眠障害の早期発見や就労管理を含めることも産業保健においては重要な課題である。更に、SAS は高血圧、心不全、脳血管疾患のリスクファクターとなることが知られて

いる (4)。CPAP (continuous positive airway pressure) 治療は、1981 年に Sullivan らによって報告されて以後、急速に普及し (5)、その結果現在では、CPAP 治療は SAS 治療の第 1 選択となっている。その間、SAS と CPAP 治療の有効性については、多くの報告がなされてきた。その検討結果は、生命予後の改善のみならず、QOL、運動能力、心機能を改善させること、更に自律神経機能や血行動態、心臓ホルモン、等多岐にわたって報告されている。従来の報告から、SAS に対する CPAP 治療は多くの臨床的側面で改善効果を認める内容が多くなされている (6,7)。しかしその一方で、2005 年に Bradley らは、中枢性睡眠時無呼吸症候群の患者に対する CPAP 治療は、QOL の改善は認めたものの、その生命予後の改善は認めなかったと報告している (8)。このように、これまでの CPAP 治療の効果についての報告には、改善させるとの報告が多くある中で、改善しないとの

報告もあり現時点では、明らかでない点も多いと考えられる。従って本研究では、CPAP 治療の心機能、特に心臓交感神経機能への効果に焦点を絞って検討してみた。また、本研究の目的は、SAS 患者に対する CPAP 治療前後での血行動態、ならびに心臓自律神経機能への CPAP 治療の影響について検討することである。

B. 対象と方法

夜間のいびきや呼吸の停止を主訴に、産業医科大学病院耳鼻咽喉科外来を受診し、ポリソムノグラフィで中等症以上の SAS (AHI > 15) と診断された 21 名を対象とした。平均年齢は 59 ± 14 歳で、男性：女性 = 19 : 2 の割合であった。21 名の患者背景を表 1 に示す。該当患者 21 名に対して、全例 CPAP 治療を導入し、当院睡眠外来で 6 ヶ月以上の継続期間において経過観察が可能であった患者に対し、CPAP 治療前後での心機能並びに心臓自律神経機能の評価を行った。21 名中、6 ヶ月以上 CPAP 治療を継続できた患者は 12 名であった。そのうち 7 名 (平均年齢 61.0 ± 9.5 歳、男性：女性 = 6 : 1) に関して、CPAP 治療前後のデータの測定が可能であった。7 名の患者背景を表 2 に示す。CPAP 治療を継続できなかった 9 名中 7 名は、CPAP 治療を自己中止し、2 名はマウスピース治療へと変更になった (図 1)。CPAP 治療開始前に胸部レントゲン写真、BNP、心エコー、12 誘導心電図を測定した。その後、6 ヶ月間のフォローアップ期間を経て、同様に胸部レントゲン写真、BNP、心エコー、12 誘導心電図 (PQ 時間、QT 時間、等に関しては、心電図記録を 2 倍に拡大して計測した。) を行い、CPAP 治療前後で比較検討した。更に、対象とした 7 名中 5 名は、閉塞性有意の睡眠時無呼吸患者であったことから、この閉塞性 SAS 患者 5 名のみでの比較検討も同時に行った。

	平均値
年齢 (歳)	59 ± 14
性別 (人)	男性:女性 = 19 : 2
罹病期間 (年)	12.9 ± 12.1
AHI	36.4 ± 18.8
SASの型 (人)	閉塞性:中枢性 = 15 : 6
BMI (kg/m ²)	27.1 ± 4.1
高血圧合併患者	8 人

表 1、対象患者 21 名の患者背景

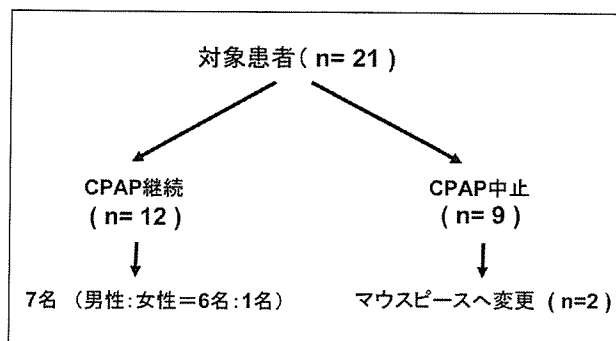


図 1、対象患者の内訳・経過

	平均値
年齢 (歳)	61.0 ± 9.5
性別 (人)	男性:女性 = 6 : 1
罹病期間 (年)	9.0 ± 6.8
フォローアップ期間 (ヶ月)	7.9 ± 2.5
AHI	40.2 ± 15.3
SASの型 (人)	閉塞性:中枢性 = 5 : 2
BMI (kg/m ²)	28.6 ± 4.2
高血圧合併患者	4 人

表 2 CPAP 治療前後の検討が可能であった 7 名の患者背景

C. 結果

今回行った 21 名の調査結果により以下のことが確認された。CPAP 治療の継続については、約 7.9 ± 2.5 ヶ月のフォローアップにおいて、21 名中 12 名と低い継続率 (57%) であった。CPAP 治療継続患者では、全例で夜間の熟眠感や日中の眠気の減少など臨床症状改善を認めていた。胸部レントゲン写真における CTR は、CPAP 治療前後で有意な差は認められなかった (治療前：51.1 ± 3.1%、治療後：50.5 ± 4.8%、P = 0.67) (図 2)。BNP に関して、CPAP 治療前後で明らかな有意差は認められなかった (治療前：14.7 ± 3.1 pg/ml、治療後：13.2 ± 5.9 pg/ml、P = 0.92) (図 3)。心エコー所見では、左室駆出率 (LVEF)、左室拡張/収縮末期径 (LVDD / LVDs)、左房径 (LAD)、壁厚 (IVS/PW) に関して比較検討したが、CPAP 治療前後において有意差を認めなかった (表 3)。

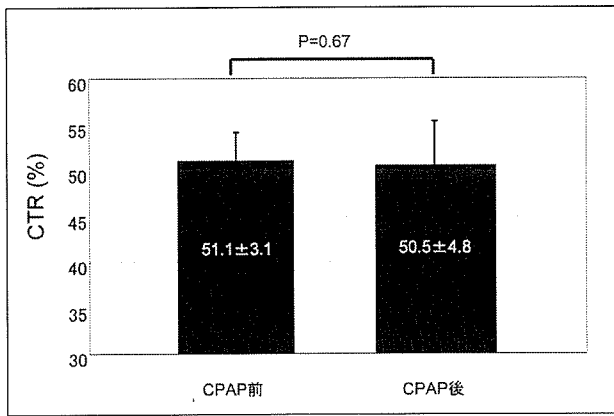


図 2、CPAP 治療前後での CTR の比較

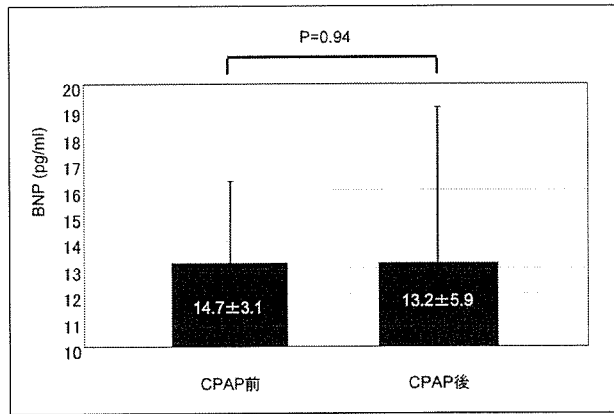


図 3、CPAP 治療前後での BNP の比較

	CPAP前	CPAP後	P値
LVEF (%)	70.3 ± 7.6	63.4 ± 2.8	0.11
IVS (mm)	11.0 ± 3.7	10.8 ± 3.3	0.85
PW (mm)	10.1 ± 2.5	10.1 ± 1.3	0.77
LAD (mm)	34.1 ± 5.0	33.1 ± 6.2	0.47
LVDd (mm)	50.1 ± 2.1	52.2 ± 4.9	0.24
LVDs (mm)	29.9 ± 3.3	34.1 ± 2.8	0.11

表 3、CPAP 治療前後での心エコー結果の比較

12 誘導心電図では、PQ 時間については CPAP 治療後に明らかに延長しており、全症例において PQ 時間の延長を認めた（治療前：171 ± 27 ms、治療後：178 ± 25 ms、P = 0.02）（図 5）。心拍数に関しても 1 名を除いた 6 名の患者では CPAP 治療後には明らかな心拍数の低下を認め、有意差はなかったものの心拍数は低下する傾向を認めた（図 4）。QTc 時間においても延長する傾向を認めた（図 6）。心電図パラメーターの比較結果を表 4 に示した。更に、今回 7 名中 5 名の閉塞性有意の睡眠時無呼吸患者だけの比較検討では、心拍数は有意差をもって低下を認めるようになり（治療前：72 ± 10 bpm、治療後：

66 ± 9 bpm、P = 0.04）、PQ 時間についても更に有意な延長を認めた（治療前：180 ± 30 msec、治療後：200 ± 30 msec、P = 0.009）。

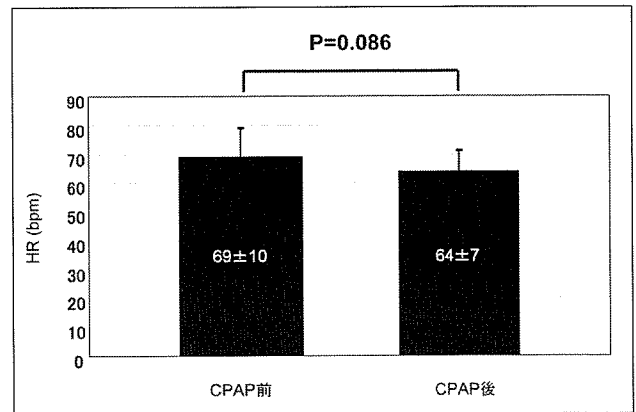


図 4、CPAP 治療前後での心拍数の比較

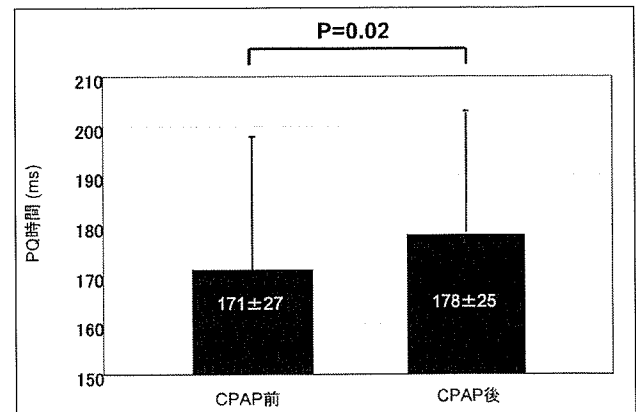


図 5、CPAP 治療前後での PQ 時間の比較

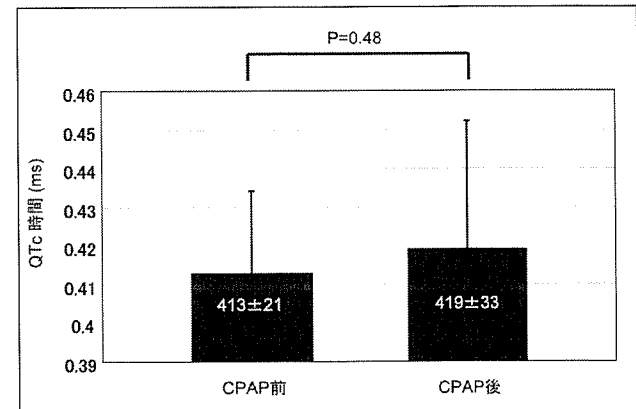


図 6、CPAP 治療前後での QTc 時間の比較

	CPAP前	CPAP後	P値
HR (bpm)	69 ± 10	64 ± 7	0.09
V1S+V5R(mV)	3.22 ± 0.84	3.27 ± 0.98	0.68
PQ (ms)	171 ± 27	178 ± 25	0.02
QRS (ms)	102 ± 7	105 ± 7	0.03
QTc (ms)	413 ± 21	419 ± 33	0.48

表 4、CPAP 治療前後での心電図結果の比較

D. 考察

睡眠時無呼吸症候群に対する CPAP 治療の効果の検討はこれ迄多くなされている。しかし、CPAP 治療の低心機能患者に対する影響の検討はなされているものの、正常心機能患者での検討は少なかった。今回本研究では、SAS と診断され、CPAP 治療開始時に正常な心機能を有する患者に対する CPAP 治療前後での心機能の変化、特に心臓自律神経機能への影響について検討してみた。心機能の指標としては CTR、BNP、心エコー検査結果から検討した。過去の研究では、CPAP 治療前後の CTR の変化に言及した報告はなかったものの、今回行った検討では CPAP 治療前後で CTR の変化に有意な差は認めなかった。BNP の CPAP 治療による影響については過去に報告がなされている。その研究結果では、CPAP 治療前後で BNP は有意な変化を認めていないとの報告であった (9)。今回の結果でも同様であった。心エコー結果を利用した CPAP 治療前後の心機能の変化を比較検討した報告は数多く認められる (8,10,11)。しかし、これらは低心機能の患者での CPAP 治療前後での検討である。2003 年に Kaneko らの行った研究 (10) や、2004 年に Mansfield らが行った研究 (11) は、それぞれ 1 ヶ月間と 3 ヶ月間の経過観察による検討であったが、CPAP 治療前後で LVEF はともに有意に改善していたと報告されている。更に、Kaneko らは同一の研究の中で、LVDd / LVDs についても検討し、特に LVDs が有意に縮小したと述べている。Bradley らの検討でも、心エコーでの LVEF は有意に改善していた (8)。

今回、我々が検討した対象患者は全例正常心機能の患者であった。これらの患者に対する心エコー検査の検討では、CPAP 治療前後で LVEF、左室径 (LVDd / LVDs)、左房径 (LAD)、壁厚 (IVS/PW) には明らかな変化を認めなかった (表 3)。今回の検討は過去の報告に比し、約 8 ヶ月間と長期の CPAP 治療経過の検討であったが、心エコー結果からは、CPAP 治療前の心機能以上に改善せず、血行動態の変化にも著変はなかったことが判明した。しかし逆に、経過観察中の約 8 ヶ月間では心機能が増悪する傾向もないとも考えられる。

次に 12 誘導心電図より得られた結果と心臓交感神経機能の関係に着目して検討した。睡眠時無呼吸症候群と自律神経活動の関係は、過去に多くの報告がある。RR 間隔での比較、LF / HF を用いた心拍変動解析による比較、血圧、心拍数、心臓ホルモンを測定した比較検討など多岐に及ぶ (12,13)。いずれも報告でも、閉塞性 SAS 患者に対する CPAP 治療は、心臓交感神経活動亢進の抑制が認められたと報告している。また、Usui ら (14) の行った閉塞性 SAS

患者に対する CPAP 治療前後での末梢筋交感神経活動についての検討では、CPAP 治療後に筋交感神経活動は抑制されたと報告している。これらの結果より、CPAP 治療は心臓交感神経機能のみならず、全身の交感神経活動に影響を及ぼすと考えられる。

睡眠時無呼吸の自律神経機能に及ぼす影響については、睡眠時無呼吸患者では無呼吸イベントがあると低酸素となり、迷走神経緊張を介して徐脈になる。また、一方で無呼吸に伴う PaCO₂ の増加によりカテコラミンの放出が増加し、心拍数が上昇する結果となる。更に、無呼吸に伴い酸素飽和度が低下すると、呼吸回数および 1 回換気量を増やすことでそれを代償し、これにより新たに迷走神経を緊張させることで徐脈が生じ、更に PaCO₂ が減少することで無呼吸が生じるサイクルを生み出している。この経過の中で、交感神経活動の緊張が生じると考えられる。このサイクルについては図 7 に示す (15)。

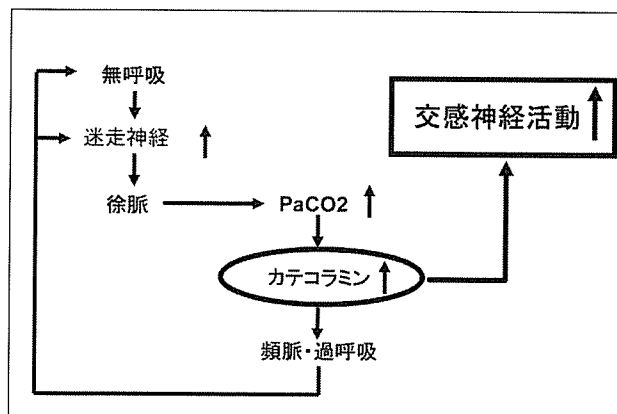


図 7、SAS における交感神経活動亢進のメカニズム

今回、我々の研究では、特に 12 誘導心電図から心臓交感神経活動の比較検討を行っている。過去の報告では心拍数による検討はあるものの、PQ 時間ならびに QT 時間からの自律神経機能を検討したものはなかった。今回の検討では、心拍数は CPAP 治療後に低下傾向を認め、PQ 時間は有意差に延長していた。このことは、長期に及ぶ CPAP 治療が心臓自律神経、特に交感神経機能の低下をもたらすことを強く示唆するものであると考えられる。特に、閉塞性有意の睡眠時無呼吸患者のみでの検討では、心拍数の低下と PQ 時間の延長について統計学的有意差が著明に現れる結果となった。このことから、閉塞性無呼吸と中枢性無呼吸の CPAP 治療の心臓交感神経機能に与える影響に違いがあることも予想される。中枢性 SAS 患者に対する CPAP 治療前後で BP、HR を利用した心臓交感神経機能の検討はないものの、閉塞性 SAS 患者に対する CPAP 治療前後の比較検討では、BP、HR の低下を認め、心臓交感神経機能

は低下するという結果が報告されている。現在、CPAP 治療は中枢性無呼吸患者の生命予後を改善しないとの報告は認められている (8)。しかし、CPAP 治療が閉塞性無呼吸患者の生命予後は改善するという報告は認めるが、改善しないという報告は認めていない (6,7)。これらの違いは、CPAP 治療が交感神経機能に及ぼす影響によってもたらされるものなのか否かは、現時点では明らかではない。

睡眠時無呼吸で最も注目されるのは合併症の存在であり、特に心疾患に関しては予後を規定する最大の因子となる。無呼吸による低酸素血症、高炭酸ガス血症の発生と、それによって生じる交感神経活動亢進は高血圧の発症・進展と密接な関係を持ち、虚血性心疾患や脳血管障害、心不全などへの関与も明らかとなっている。心不全、不整脈の出現には自律神経の関与が強く、その結果突然死を招くことも予想される (図 8)。

CPAP 治療による心機能の改善や生命予後の改善については、現段階では未だ議論の残るところであるが、臨床症状や昼間の眠気などの QOL の改善と交感神経機能亢進の抑制は明らかである。このことは、CPAP 治療が SAS 患者に高頻度に発生する高血圧や脳・心疾患発症の危険因子の除去の面からも極めて有効であることを示唆するものである。CPAP 治療は、現在 SAS の治療として第 1 選択とされるが、当院での継続率も 6 割弱であり、使用時の圧迫感や装着時の不快感のため、その継続率が問題とされる。睡眠時無呼吸症候群は就労者にも多く認められ、CPAP 治療導入に際しては、より正しい情報を提供し、理解を得ることは、臨床医のみならず産業保健活動にも必要なことである。今後、CPAP 治療の有用性については、様々な方面からの検討が必要である。

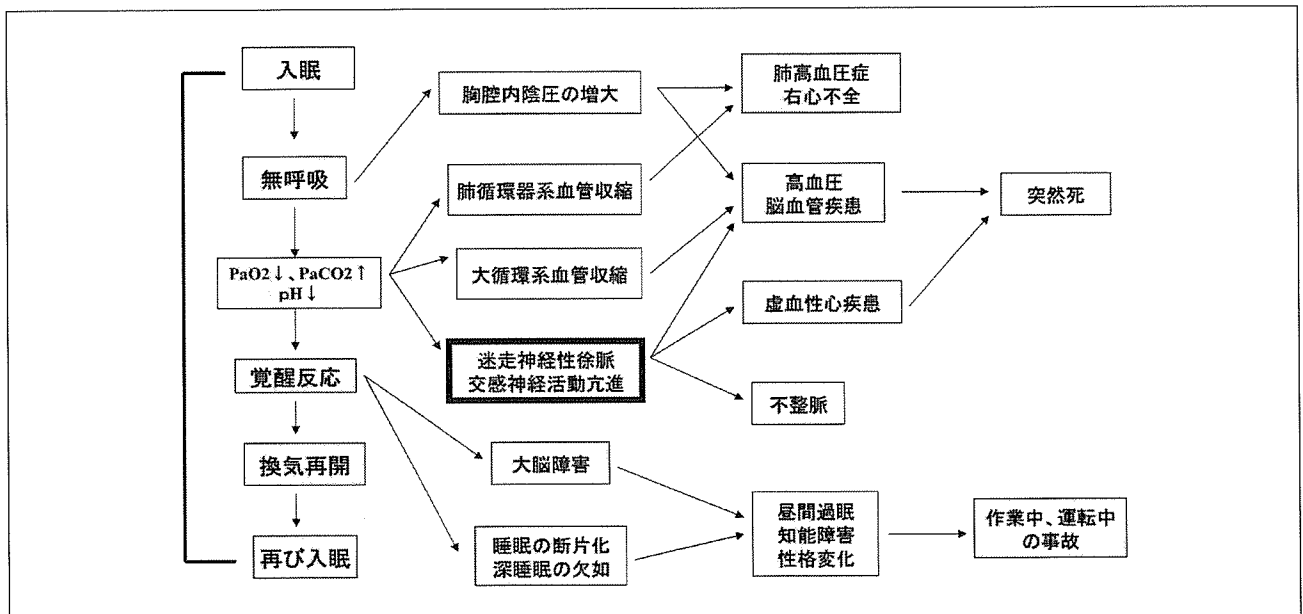


図 8、睡眠時無呼吸の合併症

E. 参考文献

1. Findley LJ, Fabrizio M, Thommi G, Suratt PM. Severity of sleep apnea and automobile crashes. *N Engl J Med.* 1989 Mar 30;320(13):868-9. No abstract available.
2. 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.
3. Barbe, Pericas J, Munoz A, Findley L, Anto JM, Agusti AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jul;158(1):18-22.
4. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005 Nov 10;353(19):2034-41.
5. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981 Apr 18; 1 (8225):862-5.
6. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest.* 1988 Jul;94(1): 9 -14.
7. Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, Fernandez-Palacin A. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest.* 2005 Aug;128(2):624-33.
8. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Nov 10;353(19):2025-33.
9. Svatikova A, Shamsuzzaman AS, Wolk R, Phillips BG, Olson LJ, Somers VK. Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2004 Aug 15;94(4):529-32.
10. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003 Mar 27;348(13):1233-41.
11. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Feb 1 ;169(3):361-6. Epub 2003 Nov 3.
12. Ziegler MG, Mills PJ, Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2001 Sep;120(3):887-93.
13. Usui K, Bradley TD, Spaak J, Ryan CM, Kubo T, Kaneko Y, Floras JS. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jun 21;45(12):2008-11
14. Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, Becker HF, Grote L, Voigt KH, Peter JH, Vogelmeier C. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J.* 2004 Feb;23(2):255-62.
15. Garrique S, Bordier P, Clementy J : Cardiac pacing and sleep apnea. Underlying mechanisms. *Clinical and Occupational Medicine* (edt Abe H, Nakashima Y). Backhuys Publishers, Leiden, the Netherlands, 2004; pp 209-218

G. 健康危険情報 特になし

H. 論文・学会研究発表 (著書・論文)

1. 荻ノ沢泰司・安部治彦・劔卓夫・河野律子：ペースメーカー患者の予後規定因子 _ 圧受容体反射機能からみたペーシングモードの影響；*Therapeutic Research* 26: 1875-1877, 2005.
2. 荻ノ沢泰司、竹政啓子、河野律子、安部治彦：右室流出路ペーシングの合併症__右室流出路ペーシングにより muscle twitching をきたした一例__。*Therapeutic Research* 26: 483-486, 2005.
3. 安部治彦、北村拓朗、荻ノ沢泰司、竹政啓子、河野律子、中島康秀、白石隆吉、荒木 優、村里嘉信：ペースメーカー患者における睡眠呼吸障害の発生頻度とペーシング治療の効果 *心臓* 37: 11-13, 2005
4. Oginosawa Y, Abe H, Takemasa H, Kohno R: Right ventricular outflow tract endocardial pacing complicated by intercostal muscle twitching. *Pacing Clin Electrophysiol* 28: 476-7, 2005.

5. 河野律子、安部治彦：房室ブロック：neurally mediated syncope (NMS). 「新・心臓病診療プラクティス」7：心電図で診る・治す（編集：清水昭彦、笠貫 宏）、文光堂、東京 in press
6. 河野律子、安部治彦、萩ノ沢泰司、長友敏寿、中島康秀：重症起立性低血圧に対する高頻度心臓ペースングの効果 心臓 in press
7. 河野律子、安部治彦：Bedside Teaching. 神経調節性失神の運動療法 呼吸と循環 in press
8. 安部治彦、河野律子、住吉正孝：神経調節性失神「失神の診断と治療」（今泉 勉 監修、安部治彦編集）、メデイカルレビュー社 61-76, 2006

(学会発表)

1. 河野律子、安部治彦、萩ノ沢泰司、竹政啓子、長友敏寿、中島康秀：ICD患者に合併した睡眠時無呼吸症候群が心室高頻度ペースングにより改善した1症例 第268回日本内科学会九州地方会 福岡
2. 河野律子、安部治彦、萩ノ沢泰司、中島康秀：薬剤抵抗性重症起立性低血圧にtachypacing治療が有効であった4症例 第20回日本心臓ペースング・電気生理学会学術大会 宝塚
3. 河野律子、安部治彦、萩ノ沢泰司、長友敏寿、中島康秀：神経調節性失神患者における起立調節訓練の治療継続と失神再発に関する検討 第22回日本心電学会学術集会 富山
4. 河野律子、安部治彦、萩ノ沢泰司、長友敏寿、中島康秀：高頻度心臓ペースングによる重症起立性低血圧の治療効果の検討 第99回 日本循環器学会九州地方会 2005 佐賀

1. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

睡眠呼吸障害の一次スクリーニングに用いるパラメータに関する検討

研究報告者 北村拓朗

共同研究者 宇高 毅、橋田光一、坂部亜希子、鈴木秀明
産業医科大学 耳鼻咽喉科学講座

【研究要旨】

【目的】精度の高い閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）一次スクリーニングのパラメータとして問診以外に、肥満、高血圧にセファロメトリーや咽頭視診による評価を加えた条件での精度についての評価検討を行う。

【方法】成人男性患者 171 名について、

- I 「習慣性いびきあり」または「睡眠中の呼吸停止あり」と判定されたもの
- II 「日中の眠気がある」と回答、または「ESS11 点以上」であったもの
- III BMI 25 以上または高血圧を有するもの
- IV セファロメトリー、咽頭視診での所見陽性の 4 を組み合わせ各条件での診断精度を比較検討した。

【結果】セファロメトリー、咽頭視診を用いる場合、異常所見が 2 項目以上の所見があるか否かがスクリーニング陽性基準として妥当と考えられた。陰性尤度比（Likelihood ratio of negative test: LR NEG）は「I、II、III、IVのうち 2 つ以上満たす」という条件で 18.78 と最も高値であった。

【結論】診療報酬改訂によって、簡易診断装置やパルスオキシメータによる比較的簡便な二次的在宅検査が定着しつつある現在、OSAS 一次スクリーニングにおいて必要とされることは、正常者を効率よく確実に篩い分けしていく手法である。診断精度の向上には問診のみでなく、肥満・高血圧の有無、さらにはセファロメトリーや咽頭視診の所見を加えることが有用であると考えられた。

A. 研究目的

最近の報告では、我が国の成人男性における閉塞型睡眠時無呼吸症候群（Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS）の有病率は 13% にのぼるといわれている¹⁾。欧米と比し肥満者の割合が少ないにもかかわらず、我が国の有病率が欧米並みであるのは、アジア系人種の特有な顔面形態が原因であると考えられている。一方、有病率の高さに比し、依然として水面下の患者層が多数にのぼる事が問題とされている。

OSAS の確定診断には脳波を含めた睡眠ポリグラフ検査（Polysomnography, PSG）が不可欠だが、検査施行や解析に専門知識を要し、入院が必要で費用も高価であることから、効率よくスクリーニングが行われることが重要である。よってこれまでは、重症者を確実に抽出する、特異度の高いスクリーニングが求められてきた。しかしながら、2006 年 4 月の診療報酬改訂にて、PSG の算定条件として「他の検査により睡眠中無呼吸発作の明らかな患者に対して睡眠時無呼吸症候群の診断を目的として行った場合」と明記されたことにより、簡易診断装置あるいはパルスオキシメータなどによる二次スクリーニングが今後定着することが予想される。すなわち問診や簡単な身体測定のみで行われる一次スクリーニングに求められることは、確実に正常者をふるい分け

る手法にシフトしていくと考えられる。

平成 16 年度報告書において我々は、S A S 一次スクリーニングにおいては問診だけでなく、肥満や高血圧の有無などの身体情報を加えることにより精度が高くなることを報告した。また 17 年度には側方頭部 X 線規格写真（セファロメトリー）、咽頭視診によるスクリーニングの有用性についての報告を行った。これらの結果および診療報酬改訂などの背景を加味し、本研究ではスクリーニングのパラメータとして問診以外に、肥満、高血圧にセファロメトリーや咽頭視診による評価を加えたスクリーニング精度についての評価検討を行った。

B 研究方法

産業医科大学耳鼻咽喉科にて、平成 15 年 6 月から平成 17 年 12 月までの間に、睡眠呼吸障害の診断目的にて終夜睡眠ポリグラフ検査（polysomnography: PSG）を施行した症例のうち、初診時の問診票に記入漏れがなく、かつ咽頭視診による評価、セファロメトリーの計測が可能であった成人男性 171 名（平均年齢 50.7 ± 15.4 歳、平均 BMI（body mass index） 26.4 ± 4.2 （kg / m²））を対象とした。

【睡眠ポリグラフ検査】

睡眠ポリグラフ検査は全例一泊入院にて行い、PSG システムは Alice 4（米国レスピロニクス社製）を