

## 考 察

今回の検討でOSAS患者の血中HMW-APN濃度は、年齢およびBMIをマッチさせた健常群よりも低値を示し、睡眠時低酸素ストレスの重症度と相関することが明らかになった。HMW-APNはインスリン感受性を規定する重要な因子であり、血中濃度の低下が糖尿病の発症と関連している。OSASでは非SAS群よりも高率にMSを合併することが報告<sup>9)</sup>されており、今回の結果から血中HMW-APN濃度の低下はその機序のひとつと考えられる。さらに、血中HMW-APNは減量やチアゾリジン系薬剤の治療効果を鋭敏に反映することからも、血中総APN濃度のみならず、多量体、特にHMW-APNを測定することが重要と考えられた。

血中APNは接着分子の発現抑制<sup>10)</sup>や血管平滑筋細胞の増殖抑制<sup>11)</sup>など多様な機序を介して抗動脈硬化作用を現すことが知られている。今回の検討では、長期CPAP治療により、OSAS患者の血中HMW-APNおよびTotal-APN濃度は有意に改善していた。これは、CPAP治療がOSAS患者における粥状硬化病変の形成を抑制し、心血管イベントの発症を予防する可能性を示唆していると考えられた。

## 結 論

OSAS患者の血中HMW-APN濃度は、睡眠時低酸素ストレスと関連して低値を示したが、CPAP治療により上昇することからCPAP治療がOSAS患者における粥状硬化病変の形成を抑制し、心血管イベントの発症を予防する可能性が示唆された。

## 参考文献

- 1) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al : Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 257 : 79-83.
- 2) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al : Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999 ; 100 : 2473-2476.
- 3) Martin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al : Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005 ; 365 : 1046-1053.
- 4) Makino S, Handa H, Suzukawa K, et al : Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2005 ; 64 : 12-19.
- 5) Wolk R, Svatikova A, Nelson CA, et al : Plasma levels of adiponectin, a novel adipocyte-derived hormone, in sleep apnea. *Obes Res* 2005 ; 13 : 186-190.
- 6) Zhang XL, Yin KS, Wang H et al : Serum adiponectin levels in adult male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respiration* 2006 ; 73 : 73-77.
- 7) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al : Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002 ; 8 : 1288-1295.
- 8) Hara K, Ebinuma H, Horikoshi M, et al : Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 29 : 1357-1362, 2006.
- 9) Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al : Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006 ; 29 : 315-322.
- 10) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al : Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999 ; 100 : 2473-2476.
- 11) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al : Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002 ; 105 : 2893-2898.

# 閉塞型睡眠時無呼吸と持続陽圧呼吸の 血小板凝集への影響

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科

小賀 徹 陳 和夫 角 謙介 高橋 憲一  
三嶋 理晃  
同 循環器内科  
堀内 久徳 北 徹

## はじめに

閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) 症候群は、無呼吸に伴う低酸素血症による多臓器の障害や、近年注目されるメタボリック症候群の合併を特徴とし、我が国にも数百万人の治療対象患者が存在する。現在我が国の死因の約1/3を心血管疾患が占めるが、背景に存在する病態としてOSAが着目されている。しかしOSAにより心血管疾患の危険が高まる機序は明らかでない。

血栓形成の初期段階は、損傷をうけた血管内皮下組織への血小板凝集であり、また、現在、抗血小板療法が心血管イベントを減少させることから、OSAにおいて血小板の過凝集が心血管疾患の増加につながっている可能性がある。過去のOSAにおける血小板凝集に関する報告では、明らかな凝集能の亢進は認められなかったが(1,2)、対象患者数が少ない等十分に検討されたとはいえない。実際、OSAにおける睡眠障害と血小板機能障害、過凝固、血栓形成との関係は特に優先して研究されるべきであると提唱されている(3,4)。

現在、経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure: nCPAP) 治療はOSAの第一選択治療法として確立し、OSA患者の致死性/非致死性な心血管イベントの危険度を減少させることが報告されている(5)。このことから、nCPAPの血小板凝集能への長期的な有効性も予想される。

今回我々は、OSA患者において血小板凝集能が亢進し、また、nCPAP治療が亢進した凝集能を改善すると仮説をたて、OSA患者における心血管障害となりうる血小板凝集能を評価し、また、nCPAPによる効果を検討した。

## 対象と方法

京都大学医学部附属病院を睡眠時無呼吸評価のために受診した124人のOSA患者と健常者を対象とした。合併症の評価にて、喫煙歴、高脂血症、糖尿病、高血圧のうち一項目以上があると心血管危険因子があると定義した。夜間SpO<sub>2</sub>モニターにより (Pulsox-24, Minolta, Japan)、3%酸素飽和度低下指数 (oxygen desaturation index: ODI) を評価した。3%ODIは、間欠的低酸素と再酸素化 (intermittent hypoxia and reoxygenation: IHR) の指標とされている(6)。血小板凝集能はアグリゴメーターを用い、多血小板血漿 (platelet rich plasma: PRP) を試料とし、ADP付加法とコラーゲン付加法にて測定し、PATI (platelet aggregation threshold index) をその指標とし、結果は対数変換して表示した(7)。また、23人の患者に関しては、nCPAP治療開始4日、30日、90日後の血小板凝集能を追跡して評価した。

## 結果

全体の124人 (男性104人) の患者背景を示す。そのうち、59人に心血管危険因子があると認められた。66人が非~軽症OSA (3%ODI ≤ 15)、58人が中~重症OSA (3%ODI > 15) と判定した。中~重症OSAの方が高齢でBMIは高値であった (表1)。

中~重症OSAでは、非~軽症OSAよりADP付加血小板凝集能が亢進していたが ( $p=0.029$ )、コラーゲン付加血小板凝集能は有意差には至らなかった ( $p=0.17$ ) (図1)。PATIを予測する因子を多変量解析すると、ADP付加血小板凝集能に関して、性別 ( $p<0.001$ )、年齢 ( $p=0.012$ )、3%ODI ( $p=0.013$ ) が有意な因子であった。

表 1 : 患者背景

	All subjects (n=124)	Non to mild OSA (n=66)	Moderate to severe OSA (n=58)	p
Male (%)	104 (83.8%)	54 (81.8%)	50 (86.2%)	0.51
Age, year	46.4 ± 1.3	38.9 ± 1.4	54.8 ± 1.7	<0.001
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	25.2 ± 0.4	23.1 ± 0.3	27.5 ± 0.6	<0.001
3%ODI, events/hour	20.3 ± 1.9	4.2 ± 0.6	38.6 ± 2.2	<0.001
%time of SpO <sub>2</sub> <90%, %	5.6 ± 0.9	0.4 ± 0.1	11.6 ± 1.7	<0.001
Current smoker	13 (10.5%)	4 (6.1%)	9 (15.5%)	0.086
Hypertension	32 (25.8%)	5 (7.6%)	27 (46.6%)	<0.001
Hyperlipidemia	46 (37.1%)	8 (12.1%)	38 (65.5%)	<0.001
Diabetes mellitus	12 (9.7%)	1 (1.5%)	11 (19.0%)	0.0010

表 2 : 124人におけるPRP-PATIを予測する因子に関する多変量解析の結果

Variables	ADP				Collagen		
	Coef	ficient	SE	p	Coefficient	SE	p
Intercept	0.425		0.475		-1.345		
Gender	0.537		0.152	<0.001	0.575	0.213	0.0080
Age, years		-0.013	0.005	0.012	-0.018	0.007	0.011
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>		0.031	0.016	0.053	0.018	0.022	0.41
Current smoking		-0.178	0.189	0.35	-0.372	0.264	0.16
3%ODI, events/hour		-0.012	0.005	0.013	-0.009	0.007	0.22
%time of SpO <sub>2</sub> <90%, %		0.006	0.009	0.46	0.008	0.012	0.49
Hypertension	0.269		0.158	0.093	0.280	0.221	0.21
Hyperlipidemia	0.122		0.144	0.40	0.184	0.201	0.36
Diabetes mellites		-0.253	0.204	0.22	-0.359	0.285	0.21

総低酸素時間 (SpO<sub>2</sub>が90%未満の時間比率) は有意な因子ではなかった (p=0.46) (表 2)。コラーゲン付加血小板凝集能に関しては、性別 (p=0.0080)、年齢 (p=0.011) は有意であったが、3%ODI (p=0.22)、総低酸素時間 (p=0.49) とも有意な因子ではなかった。

心血管危険因子がある59人と、ない65人との間の比較では、ADP付加血小板凝集能とコラーゲン付加凝集能ともに有意な差はみられなかった (各々p=0.22と0.11)。しかし、59人の心血管危険因子のある患者に関して、PATIを予測する因子を多変量解析すると、ADP付加血小板凝集能に関して、3%ODI (p<0.001) が最も有意な因子であった (表 3)。また、コラーゲン付加血小板凝集能に関しても、3%ODIは有意な予測因子であった (p=0.0026)。SpO<sub>2</sub>が90%未満の時間比率は、いずれの解析

表 3 : 心血管危険因子のある59人におけるPRP-PATIを予測する因子に関する多変量解析の結果

Variables	ADP				Collagen		
	Coef	ficient	SE	p	Coefficient	SE	p
Intercept	0.146		0.969		-3.335	1.242	
Gender	0.877		0.274	0.0024	1.441	0.351	<0.001
Age, years		-0.017	0.007	0.031	-0.015	0.010	0.13
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>		0.056	0.024	0.025	0.076	0.031	0.018
Current smoking		-0.262	0.216	0.23	-0.371	0.277	0.19
3%ODI, events/hour		-0.024	0.006	<0.001	-0.026	0.008	0.0026
%time of SpO <sub>2</sub> <90%, %		0.012	0.010	0.21	0.016	0.013	0.20
Hypertension	0.308		0.185	0.10	0.421	0.237	0.082
Hyperlipidemia	-0.045		0.209	0.83	0.113	0.268	0.68
Diabetes mellites		-0.339	0.218	0.13	-0.544	0.280	0.058

でも有意な因子ではなかった。

nCPAP治療開始後の血小板凝集能の追跡では、ADP付加血小板凝集は30日後では一時的に有意に悪化し (p=0.035)、90日後では亢進した凝集能が元の状態に改善回復した (p=0.011) (図 2)。一方、コラーゲン付加血小板凝集は、30日後までは有意な変化はみられなかったが、90日後には、0日、4日後と比べて有意に改善した (各々p=0.010、0.0023)。

## 考 察

中～重症OSAではADP付加血小板凝集能が亢進していた。心血管障害危険因子のある患者では、IHRの程度が強く血小板凝集に寄与していた。nCPAP治療により、ADP付加血小板凝集は30日後までは逆に亢進し90日後には有意に回復した。コラーゲン付加血小板凝集は、30日後までは変わりなく、90日後に有意に改善した。

OSAは、心血管疾患の独立した危険因子である (8)。これまで、OSAが高血圧、不整脈、頻脈などに関係する報告はあったが、本研究によりOSAの重症度とADP付加血小板凝集能の有意な差が証明され、これがOSA患者の血栓形成に関係している可能性が示唆された。また、多変量解析では、ADP付加血小板凝集にIHRの指標である3%ODIが有意な寄与因子であり、総低酸素時間は有意な因子ではなかった。近年、持続性の低酸素現象より、IHRが炎症の亢進に関与していることが細胞実験 (9) やOSA患者 (6) において証明され、注目されている現象であるが、本結果との関連性が興味深い。

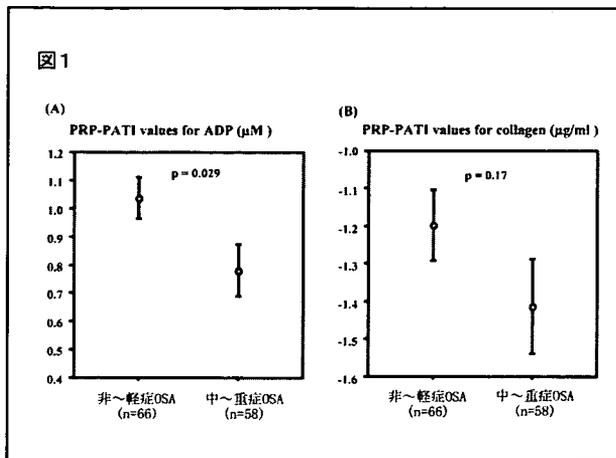


図1：非～軽症OSA患者と中～重症OSA患者における血小板凝集能の比較

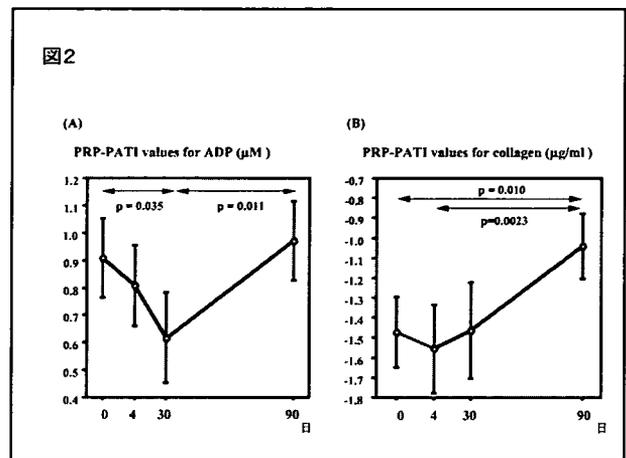


図2：nCPAP治療後の血小板凝集能の変化

心血管危険因子のある患者においては、3%ODIが強く血小板凝集に寄与していた。OSAは高血圧やインシュリン抵抗性の独立した危険因子であり、また、OSA患者にメタボリック症候群が多いことも知られている。本結果によると、心血管危険因子に加え、IHRが共存すると、血小板凝集の亢進により血栓形成が助長されることが示唆され、患者管理において留意するべきである。

予想外の知見として、nCPAP開始1か月においてADP付加血小板凝集能が亢進していたことがあげられる。近年のONSLEEPの報告(10)によると、過去13年間において死亡したnCPAP治療患者の73人のうち、約半数が1年以内の早期死亡であり、最も多い原因が心血管関連死であった。つまり、本結果とあわせると、nCPAP治療開始後は一時的にさらに過凝固になる時期があり、開始直後は心血管障害の危険が逆に高まる可能性があり、注意深く追跡する必要があることが示唆され、その機序を含めてさらに追求すべき課題であるといえる。nCPAPは、本結果でも開始1か月から3か月後は改善時期であり、長期使用による血小板過凝固の改善が見込まれ、心血管イベントの軽減につながりうることが期待される。

本結果では、ADP付加血小板凝集とコラーゲン付加血小板凝集の結果に一部解離がみられている。今後、この機序については検討すべきであるが、例えば、抗血小板薬の種類によって、適した血小板凝集惹起物質が異なり、使い分ける必要がある場合があるので、その意味でも、将来的にOSAにおける抗凝固療法などを考える上で意義深い結果であった。

## 結論

中～重症OSA患者は、IHRの現象が原因の一部で血小板凝集能が亢進していた。また、通常的心血管危険因子にIHRが合併すると、凝集能の亢進がみられた。さらに、nCPAP治療は最初一時的に血小板凝集能を亢進させ、それから亢進した凝集能を改善していく可能性が示唆された。本研究は、OSAにおける心血管疾患合併の機序を明らかにするだけでなく、将来の新規の抗血小板治療にも繋がりをうめるものである。

## 参考文献

1. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000;16:648-652.
2. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleeurup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995;18:188-194.
3. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-178.
4. Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future: report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2004;109:951-957.

5. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.
6. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:824-830.
7. Sudo T, Ito H, Ozeki Y, Kimura Y. Estimation of anti-platelet drugs on human platelet aggregation with a novel whole blood aggregometer by a screen filtration pressure method. *Br J Pharmacol* 2001;133:1396-1404.
8. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-1914.
9. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112:2660-2667.
10. 松本強、當山和代、名嘉村博 CPAP治療により1年以内早期死亡症例の検討：Okinawa Nakamura SLEEP Apnea registry (ONSLEEP)報告 日本呼吸器学会雑誌 2007;45:268(PP444).

# 重症SAS患者に対する長期nasal CPAP療法のコンプライアンスに関する研究

日本大学医学部内科学系睡眠学分野

赤柴 恒人

呼吸器内科学分野

永岡 賢一 植松 昭仁 川原 誠司 桂 一仁

野村 奈津子 赤星 俊樹

## はじめに

nasal CPAP(NCPAP)療法<sup>1)</sup>は閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)治療の第一選択として広汎にもちいられ、その有効性、安全性とも認められている<sup>2)</sup>。特に、最近、予後に対する有効性<sup>3)</sup>が大規模研究で明らかになり、その重要性はますます高まっていると言える。NCPAPは有効な圧力で施行されれば、ほぼ完全に睡眠中の上気道閉塞(無呼吸)を予防することができ劇的な効果を発揮する。しかし、通常の薬物療法などとは異なり、本治療法は毎晩鼻マスクを装着し大量の空気を吸入しながら就寝しなくてはならないという問題がある。気管支喘息治療において吸入ステロイド薬は極めて有効であることが証明されているにもかかわらず、その治療コンプライアンスは約50%に留まることが報告されており、治療上の大きな問題点とされている。NCPAPは、薬物を吸入するという行為よりはるかに煩わしさが大きい治療法であり、かつ、鼻マスクを介して大量の空気を吸入しなければならない。従って、この治療を長期にわたって継続するのは決して容易ではないと考えられる。NCPAP治療の長期コンプライアンスに関する検討は、これまでに幾つか報告<sup>4)-10)</sup>されているが、せいぜい6~12か月のコンプライアンスを検討した成績だけである。そこで、比較的重症OSAS患者におけるNCPAP療法の長期(5年以上)コンプライアンスを明らかにし、治療の継続を困難にする因子を特定するため本研究をおこなった。

## 対象と方法

研究プロトコルを表1に示す。対象は、1989年から2001年の間に、polysomnography(PSG)で重症のOSASと確定診断され、NCPAPを適応された315例である。PSG

上でapnea-hypopnea index(AHI)>20で、かつ日中の過眠など明らかな臨床症状を有する例をNCPAP治療の適応とした。CPAPの設定はマニュアルで行って最適圧を決定し、固定圧によりNCPAP治療を継続させた。このうち、2007年6月の時点で所在が確認されている290例に対し、表2に示すようなCPAP治療の継続の有無を中心としたアンケートを郵送した。返信があったのは182例で回収率は62.5%であった。返信のなかった108例中、13例とは電話で連絡が可能でアンケートを得ることができた。従って、結果が得られたのは195例で最終的な回収率は67.2%であった。回答が得られた195例を検討の対象として、治療継続の有無、中止の場合はその原因、継続群と中止群の差異、副作用や合併症出現の有無などを統計学的に検討した。また、生存の有無を確認し、死亡例の場合は家族から死亡の原因や状況などを聴取した。

## 結果

検討対象となった195例の臨床像を表3に示す。男性187例、女性8例で平均年齢は51.2歳であった。Body mass index(BMI)の平均は29.3 kg/m<sup>2</sup>、PSG上のapnea-hypopnea index(AHI)の平均は62.3、最低SaO<sub>2</sub>の平均は66.0%であった。眠気の指標であるEpworth sleepiness scale(ESS)<sup>11)</sup>は平均11.8であった。回答のまとめを図1に示す。死亡が確認できたのは12例(6.2%)で、その内訳は表4に示すとおりである。悪性腫瘍が3例、急性心筋梗塞が3例、脳出血が2例、突然死2例、不明2例であった。5年以上にわたってNCPAPを継続していると答えたのは147例(75.4%)で、中止例は36例(18.4%)であった。継続例147例中115例(78.2%)は、ほぼ毎晩5時間以上使用しているregular userであった。継続群と中止群のbaseline characteristicsの比較検討を表5に示す。両

群間において、年齢、肥満度、SASの重症度、眠気の程度とも有意な差を認めなかった。NCPAPを中止した理由は、図2に示すように、鼻マスクの不快感が44.4%と最も多く、次いで、減量による自覚症状の改善、鼻・喉など上気道症状、症状が改善しないためなどであった。NCPAP治療の副作用、合併症は図3に示すように、口、喉の乾燥、鼻症状など上気道症状が7割近くを占めた。他に、器械の騒音、皮膚症状などが認められたが、全く問題がない例も3割に認められた。

最後にNCPAP治療の満足度について聞いてみたが、図4に示すように十分満足と満足を含めると約9割がその治療に満足しているとの回答が得られた。

## 考 察

Nasal CPAPは、1981年にSullivanら<sup>1)</sup>によりOSAS治療にはじめて導入されて以来、全世界的に応用され現在ではOSAS治療の第一選択とされている<sup>2)</sup>。本治療法の有効性はrandomized controlled trial<sup>12)-14)</sup>においても立証されており、さらに最近では、重症のOSAS患者の予後を改善することが明らかとなっている<sup>3)</sup>。しかし、本法の特殊性を考えると、この治療法を永続的に継続することにはかなりの困難を伴うと考えられる。どんなに優れた治療法でも、それが適切に行われなければ意味がない。例えば、気管支喘息治療の第一選択とされるステロイドの吸入療法の治療コンプライアンスは50%にすぎないとされている。NCPAPは吸入療法と比較しても患者には負担の大きい治療法であり、長期コンプライアンスの低下が懸念される。しかし、これまでのNCPAPの長期コンプライアンスを検討した報告では、せいぜい6か月から3年前後<sup>4)-10)</sup>であり、5年、10年の報告は未だ見当たらない。特に若年者においては治療を5年、10年にわたって継続する必要がある、長期治療の実態を調査することは意義があると考えられる。本研究では290例の5年以上(5~15年)の使用例について調査を行い、195例から回答を得た。回収率は67%であり十分評価に耐える成績と考えられる。その結果は147例(75.4%)が5年以上にわたって治療を継続していた。これまでのコンプライアンスを検討した報告では180~874日間で69~95%と報告されており、これらと比較しても75.4%という数字は比較的良好と考えられる。しかも、満足度については、十分満足と満足を合わせると90%近くがその効果に満足していると言う結果であった。使用されているCPAPの平均圧力は $10.1 \pm 2.7$  cmH<sub>2</sub>Oであり、この圧力

をうみだす空気の流量は毎分40Lにも達するはずである。この大量の空気を吸入することの不快感は想像に難くないが、現実にはほとんどの症例で、その効果に満足しているという結果が得られたのは意外であった。

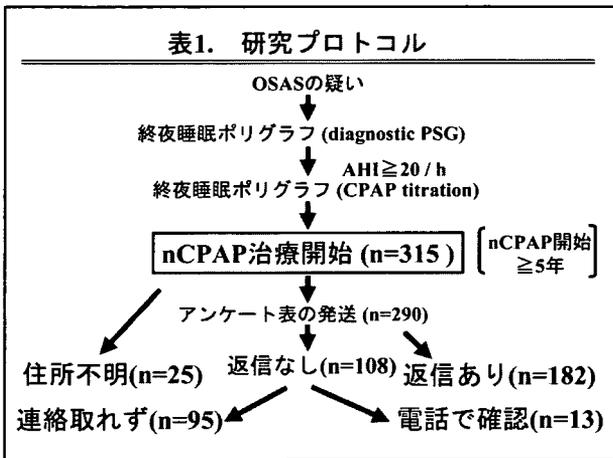
本研究の大きな問題点は、あくまで聞き取り調査であり、客観的な治療コンプライアンスを評価できていない点であろう。現在のCPAP器機には、実際に使用した時間を記録できる装置が内蔵されているので、実際の使用頻度、使用時間を客観的に知ることができる。本研究の対象は、未だこれらの装置が内蔵される以前に使われはじめた器機がほとんどであったため、客観的な評価をなし得なかった。患者の申告と客観的データとは有意に異なり、申告がしばしば過大申告されがちであることが報告されているため、今回の結果で長期使用患者のコンプライアンスは比較的良好と言い切ることは問題があらうが、少なくともほぼ毎晩使用していると答えている例の場合には治療継続の意志は強いと考えられる。前述したように、気管支喘息患者の吸入ステロイドのコンプライアンスが50%に過ぎないことを考えれば、極めて満足のいく結果であったと考えられる。

一般的に、SAS自体が重症で、日中の過眠症状などの自覚症状の強い例程CPAPの効果を自覚できるためコンプライアンスが良好となると考えられたが、表3に示すように、年齢、肥満度、SASの重症度、眠気の程度、圧力の大きさなど、全ての項目で有意な差が認められなかったため、長期の継続を左右する要因を特定できなかった。しかし、CPAP治療中止例からの報告を見ると、その理由として、鼻マスクの違和感、不快感が44%と最多を占めたが、約30%の例が減量により症状が消失したためと答えていた。鼻マスクの不快感がネガティブな中止要因とすれば、減量による中止はポジティブな中止要因と言える。減量によるCPAPコンプライアンスの低下はむしろ歓迎すべきことかも知れない。しかし、これらの減量成功例でも、減量後にPSGをとり、SASの軽減を確認しておく必要があると考えられる。減量により眠気などの自覚症状が軽快したとしても、SAS自体が改善していなければ、生命予後の危険は残存したままになる可能性がある。中止例に関しても十分なフォローアップが必要と考えられる。他の中止の原因としては、鼻・喉などの上気道症状が25%を占めた。大量の空気を吸入することで生ずる上気道症状は患者に大きな不快感を及ぼし継続を困難にする大きな要因と考えられる。特に、冬期においてはしばしば継続を断念させるような症状が出現する可能性が高い。適切な点鼻薬の使用や加温・加湿器の併用である程

度軽減させることも可能だが、冬期における適切な対処が長期コンプライアンスを維持するうえで重要と考えられる。

CPAP治療がSAS患者に対して健康保険の適応をうけたのは1998年である。その後CPAP療法は急速に全国的に広まったが、当科においても保険適応前は患者に自費で器機を購入してもらっていたため、1989~1997年の間の例数は108例に過ぎない。1998年以降急速に例数が増加し2001年までに207例が加わったことになる。本研究

の対象例195例中68例は健康保険適応前の症例であり、保険適応後の症例は127例であったが、コンプライアンスは前者で72%、後者で76%とほぼ同様の結果であった。健康保険適応患者は毎月の定期的通院が義務づけられているのに対し、それ以前の症例には義務的な通院が課せられない。そのため、古い症例は住所の確認が困難なことが多かったが、確認が可能であった症例は使用機間が長期（10年以上）にわたるにもかかわらず70%という高いコンプライアンスが得られた。これは、初期の症例に



**表2. アンケート**

CPAP治療は続けていますか？  
a. はい b. いいえ (一「いいえ」と答えた方は次の質問2へお進みください。)

質問1. “はい”と答えた方のみお答えください。  
①どのくらいの頻度でCPAPを使用していますか？  
②1日あたりのCPAPの使用時間をお答えください。  
③CPAP治療の副作用についてお答えください。  
④CPAP治療開始後に発症・増悪した疾患はありますか？  
⑤CPAP治療中におこったこと、症状などで困っていることがあったらお答えください。  
⑥CPAPの効果に満足していますか？  
⑦体重は減りましたか？  
⑧CPAPの治療費は高いと思いますか？  
⑨CPAP機器の問題点はありますか？  
⑩今後のCPAP治療の継続についてどう考えていますか？

質問2. “いいえ”と答えた方のみお答えください。  
①治療はどれくらいで中止にしましたか？  
②CPAP治療を中止にした理由をお答えください。  
③CPAP治療中止後はどうしましたか？

**表3. 対象の背景**

	Mean ± SD
n	195
Sex, M:F	187:8
Age, yrs	51.2 ± 11.5
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.3 ± 5.4
AHI, /hour	62.3 ± 23.7
Lowest SaO <sub>2</sub> , %	66.0 ± 9.5
Pressure, cmH <sub>2</sub> O	10.1 ± 2.7
PaO <sub>2</sub> , mmHg	77.5 ± 12.8
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	43.9 ± 5.8
ESS, point	11.8 ± 4.9

BMI: body mass index. AHI: apnea hypopnea index.  
ESS: Epworth sleepiness scale.

**表4. 死亡例の患者背景**

Patient	Age	BMI	AHI	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	Therapeutic pressure	Death
O.Y. †	42	58.1	47.0	62.0	48.0	15	Cerebral hemorrhage
Y.S. *	60	29.3	113	86.0	42.0	15	Sudden death
S.K.	59	25.5	55.0	63.6	43.9	12	Lung cancer
Y.M.	50	39.1	75.0	67.6	43.1	17	Unknown
H.I. †	54	44.9	74.9	60.9	61.9	20	Sudden death
S.T.	61	33.6	85.2	80.5	42.2	9	AMI
T.I.	49	29.8	72.8	72.4	45.3	11	Cerebral infarction
H.G. †	50	31.2	65.7	74.8	45.2	9	Lung cancer
Y.S. *	66	30.9	61.3	85.7	43.7	9	Lung cancer
T.O.	54	26.5	67.1	70.7	49.6	10	AMI
H.Y.	75	24.8	78.6	84.2	43.2	10	AMI
M.F.	58	32.1	51.0	78.0	41.0	7.5	unknown

†: Obesity hypoventilation syndrome (OHS) \* : Noncompliant

**表5. NCPAP継続例と中止例の背景因子の比較**

	Compliant	Non-compliant
n	147	36
Sex, M:F	139:6	34:2
Age, yrs	51.0 ± 11.8	50.4 ± 10.3
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.7 ± 4.5	29.1 ± 4.4
AHI, /hour	61.0 ± 24.8	65.2 ± 19.7
Lowest SaO <sub>2</sub> , %	65.9 ± 9.6	65.9 ± 9.2
Pressure, cmH <sub>2</sub> O	9.8 ± 2.6	10.7 ± 2.6
PaO <sub>2</sub> , mmHg	77.9 ± 12.9	77.1 ± 13.9
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	44.1 ± 5.3	42.1 ± 7.5
ESS, point	11.6 ± 4.8	12.8 ± 4.3

BMI: body mass index. AHI: apnea hypopnea index.  
ESS: Epworth sleepiness scale

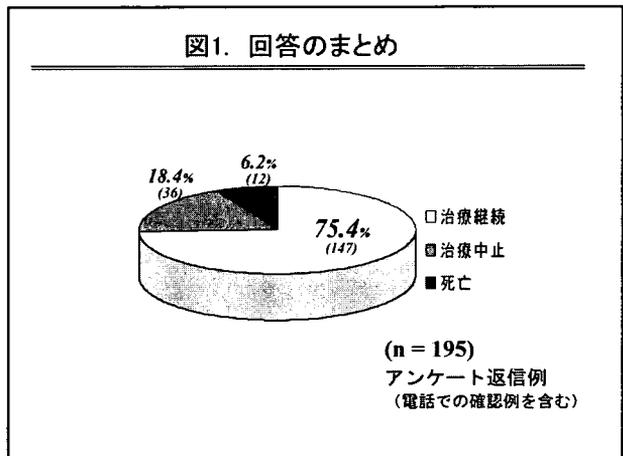


図2. NCPAP中止の理由

(複数回答)

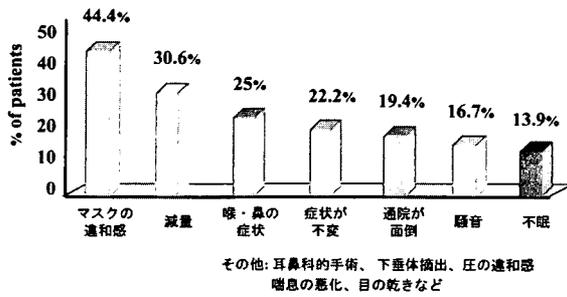


図3. NCPAP治療の副作用

(複数回答)

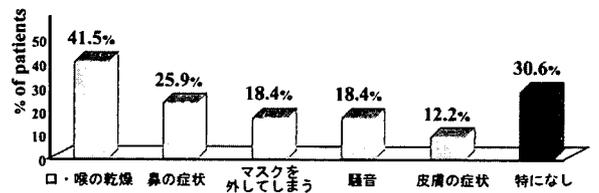
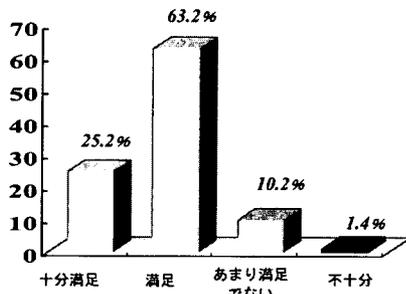


図4. CPAP治療の満足度



は自費で器機を購入しても良いといったモチベーションが高い症例が多かったためかもしれない。一方、保険適応後の症例は毎月の通院が義務付けられるため、follow-upがしやすく、種々の問題点に早期に対処できるためコンプライアンスは良好になりやすいと考えられる。毎月1回の通院を義務付ける我が国の方法は、医療側、患者側の負担を大きくし評判が悪いシステムではあるが、コンプライアンスを保つと言う意味では良い制度かも知れない。いずれにしても、今回の調査で得られた良好のコンプライアンスの要因の一つにわが国の健康保険制度が寄与していると考えるのは不自然ではない。

調査が可能であった195例中12例に死亡例が認められた。重症SASの無治療例の予後の報告や治療による死亡率の改善<sup>3)15) -18)</sup>は最近の報告で散見されるが、CPAP治療例における死亡例の詳細な検討は未だなく、特にわが国においてはCPAP治療の歴史が浅いこともあり、ほとんど報告されていない。今回の調査で1989年～2001年で12例(6.2%)が死亡していた。家族からの聞き取りによると、全例CPAPを使用していたとのことであった。肺癌による死亡が3例あり、これと全く状況が不明な2例

を除く7例中、3例が心筋梗塞、2例が脳卒中、2例が夜間の突然死であった。死亡例12例中7例が心循環系合併症による可能性が無視できないため、CPAPの治療効果が十分であったかどうか問題となろう。この内の3例は肥満が著しい例であり肥満肺低換気症候群を否定できない症例であった。CPAP治療の限界を示唆する結果とも考えられる。

## 結 論

5年以上の長期にわたってnasal CPAPを行っている195例の治療コンプライアンスを検討したところ、死亡が12例(6.2%)、治療中止が36例(18.4%)、治療継続が147例(75.4%)であった。nasal CPAP治療は每晚器機を装着して就寝しなくてはならない厄介な治療法にもかかわらず、その長期の治療コンプライアンスは良好であった。

## 参考文献

- 1) Sullivan CE, Issa FG, Barthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-5.
- 2) Loube DI, Gay PC, Strohl KP et al. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. A consensus statement. *Chest* 115: 863-866, 1999
- 3) Marin JM, Carrizo S, Vicente E, et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053

- 4) Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC, O' Donnell AE, Sodero J, Potolicchio SJ. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of Obstructive sleep apnea. *Chest* 1990; 97: 33-38
- 5) Hoffstein V, Viner S, Mateilka S, Conway J. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Patient compliance, perception of benefits, and side effects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 841-845
- 6) Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zwick H. Self-reported vs measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1675-1680
- 7) Reeves-Hoche MK, Meck R, Zwillich CW. Nasal CPAP: an objective evaluation of patients compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 149-154
- 8) Engleman HM, Asgari-Jirhandeh N, McLeod AL, Ramsay CF, Deary IJ, Douglas NJ. Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy: a patient survey. *Chest* 1996; 109: 1470-1476
- 9) Popescu G, Latham M, Allgar V, Elliott MW. Continuous positive airway pressure for sleep apnoea/hypopnoea syndrome: usefulness of a 2 week trial to identify factors associated with long term use. *Thorax* 2001; 56: 727-733
- 10) Krieger J. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in obstructive sleep apnea patients and nonapneic snorers. *Sleep* 1992; 15 (6 Suppl): S42-46
- 11) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545
- 12) Jenkinson C, Davis RJ, Mullins R et al. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 356 (9171): 2100-2105, 1999
- 13) Pepperell JC et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 359(9302): 204-210, 2002
- 14) Faccenda JF, et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 344-348, 2001
- 15) He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 94:9-14
- 16) Marti S, Sampol G, Munoz X et al: Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Resoir J* 2002; 20: 1511-1518
- 17) Pecker Y, Hedner J, Norum J, et al: Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea. A 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-165
- 18) Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyew-Nunes N, et al: Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005; 128: 624-633

# 睡眠時無呼吸症候群検出における 多点感圧センサーシートの有用性の検討

信州大学医学部内科学第一講座

吾妻 俊彦 藤本 圭作 小松 佳道 漆畑 一寿 久保 恵嗣

信州大学医学部附属病院臨床検査部

岩崎 葉子 浅和 照子 本田 孝行

## 【要 約】

現在、睡眠時無呼吸症候群(Sleep apnea syndrome; SAS)の診断においてはpolysomnograph(PSG)が標準検査であるが、入院が必要なためSASが疑われる全例に施行することは困難である。そのため、自宅でも施行可能な簡易測定がスクリーニング検査として広く行われているが、身体に複数のセンサーを装着する必要があるため、本来の睡眠が妨げられたり、検査中に器具が外れてしまう等の問題がある。今回我々は、ケンツメディコ株式会社が開発した多点感圧センサーシート(SD-101)のSAS検出における有用性を検討した。SASが疑われたためPSGが予定された患者のうち、同意が得られた201例を対象として、PSGと同時にSD-101による呼吸波形の記録解析を行った。また、某運送会社社員165名に対して、スクリーニング検査としてPSGとSD-101の同時測定も行った。SD-101は縦50cm、横120cm程のセンサーシートで、162個の高感度圧力センサーが内蔵されている。このシートをベッドとシーツの間に敷設することで、臥床した患者の呼吸に伴う圧力変化から呼吸運動を検出する。呼吸運動が30%以上減少し10秒以上持続した場合に無呼吸低呼吸と判定し、1時間あたりの回数を呼吸障害指数(Respiratory disturbance index; RDI)として、PSGで測定された無呼吸低呼吸指数(Apnea hypopnea index; AHI)と比較した。SASが疑われPSGを施行した201例において、SD-101で測定されたRDIとPSGで測定されたAHIとの間に強い相関が認められた( $r=0.88$ )。また、SASの検出(AHI5以上)に関して感度100%、特異度32.5%であった。スクリーニングとして行った運送会社社員165名を対象とした検討においても、SD-101で測定されたRDIとPSGで測定されたAHIとの間に強い相関が認められた( $r=0.92$ )。また、SASの検出(AHI5以上)に関して感度100%、特異度41.3%であった。以上より、SD-101は非拘束性の新たなSAS検査機器で、SAS検出に有用であると考えられた。

## はじめに

睡眠時無呼吸症候群(SAS)は、睡眠中の無呼吸および低呼吸によって周期的な低酸素血症や睡眠障害を引き起こし、日中の過眠、更には高血圧症、耐糖能異常、高脂血症、肝機能障害、動脈硬化を惹起し、心筋梗塞や脳卒中の原因ともなっている<sup>1)-5)</sup>。特に睡眠障害に基づく日中の過眠は、自動車(乗用車・営業車)、航空機、船舶等の事故、労働災害、労働生産性の低下の重要な原因となっており、生活習慣病との関連も含め、社会的な問題にまでなっているのが現状である<sup>6)-9)</sup>。本症は決して稀な疾患ではなく、その罹病率は米国においては30歳以上の男性の4%、女性の2%と報告されている<sup>10)</sup>。わが国では信頼できる疫学的調査が未だなされていないのが実状で

あるが、おそらく東洋人の方が頻度は高いことが推測されている<sup>11)</sup>。患者の多くは自覚症状に乏しく、医療機関を受診せず診断されていない場合が多い。つまり、この診断されていない潜在する危険と背中合わせの現実があることを認識し、早急な対処をとることが必要と考えられる。そして潜在するSASを的確に診断し、確立された治療法である鼻マスク持続陽圧呼吸療法(nasal CPAP)を行うことによって、症状が改善し様々な危険も解除できることは立証されつつある<sup>12)</sup>。そこで、潜在するSAS患者を如何に効率良くスクリーニングし、確定診断から治療へと繋げていくかが重要となる。しかし、SASの診断には脳波、眼球運動、頤筋筋電図、下肢筋電図、鼾マイクログフォン、気流センサー、胸郭及び腹部の呼吸運動・体位センサー、心電図および経皮的酸素飽和度( $SpO_2$ )

を終夜にわたって同時に記録する終夜睡眠ポリソムノグラフ(polysomnograph; PSG)が不可欠である。しかし、PSGでは多くのセンサーを身体に装着するため患者の負担は大きく、また入院の必要もあるため、SASが疑われる患者全例にPSGを行うことは困難である。そのため、被検者に負担の無い、無拘束で自宅や当直室で簡便に行うことが出来、信頼性のある簡易型検査機器の開発が望まれる。現在多く使用されている簡易型検査機器は、気流センサー、胸部・腹部の呼吸運動とSpO<sub>2</sub>の全てか、一部を記録するタイプであるが、センサーを直接身体に装着するため、被検者は拘束され、本来の睡眠が得られない場合があることや操作法が理解できないこと、更に睡眠中にセンサーが外れてしまい記録ができていない等の問題点がある。一方、1995年にベッド上にメンブレン式感圧センサーを多点敷き詰め(多点感圧センサー)、ベッドパット状として生体信号を検出する研究から呼吸情報を検出できることが示された<sup>13)-16)</sup>。ケンツメディコ株式会社ではこの技術を応用し、多点感圧センサーシートによる無拘束タイプの携帯用睡眠呼吸運動測定機器(SD-101)を開発し、実用化に向けて臨床研究がなされている<sup>17)</sup>。このSD-101が簡易型SAS検査機器になり得るか否か、SASスクリーニング機器として有用かどうかについて検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

#### 1-1. SAS疑い患者を対象とした検討

2004年3月から2007年8月までに、SASが疑われ信州大学医学部附属病院呼吸器・感染症内科および城西病院にPSG検査目的にて入院した患者のうち、インフォームドコンセントが得られた201名を対象とした。内訳は男性155名、女性46名であり、年齢は54.0±16.1歳(平均±SD)。BMIは26.7±5.9kg/m<sup>2</sup>(16.6~51.0kg/m<sup>2</sup>)であった。

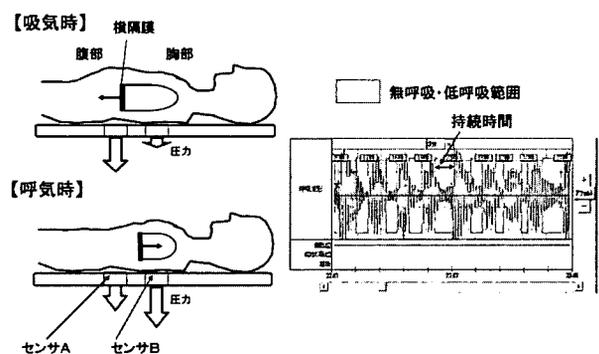
#### 1-2. 検診者を対象とした検討

SASスクリーニングの有効性を実証するために、某運送会社の松本支部の全男性社員(トラック運転手および事務担当者)に協力をお願いし、インフォームドコンセントが得られたボランティア165名を対象とした(平均年齢は43.2±11.6歳で、BMIは23.6±3.3kg/m<sup>2</sup>(16.8~37.1kg/m<sup>2</sup>))。

### 2. 簡易型SAS検査機器SD-101の概要

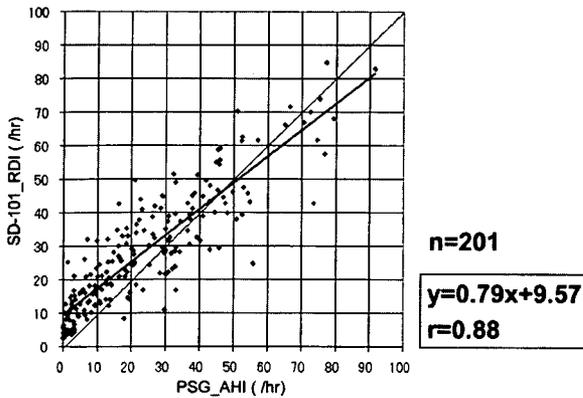
SD-101は、縦555mm、横1235mm、厚さは5~7mmで、重量約2.2kgのシート型機器である。シート内に、高感度の薄いメンブレン式感圧センサーが162個、40mmピッチの等間隔に配置されている。このシートをベッドとシーツの間に敷設して検査を行う。呼吸に伴う体表の圧力変化を感圧センサーが検出し、一晩の情報はフラッシュメモリーに記録される。測定終了後にデータをパソコンに取り込み、解析ソフトを用いて解析を行う。SD-101による呼吸運動の検出原理について説明する(図1)。吸気時には、胸部では空気によって肺は膨張し、センサーシート単位面積当たりにかかる圧力が低下する。特に胸部の外側周囲では変化が顕著である。腹部では横隔膜の位置が腹部方向に移動するため、この部分のシート単位面積当たりにかかる圧力が増加する。呼気時にはこれらが逆転する。このように呼吸に伴って圧力が変化することを利用して呼吸波形を形成する。無呼吸および低呼吸の判定はこの呼吸に伴う周期的な圧力変化が30%以下に減少し、10秒間以上持続したものを無呼吸・低呼吸と判定した。この無呼吸・低呼吸の全記録時間における1時間あたりの平均回数を呼吸障害指数(respiratory disturbance index; RDI)とした。体動等に伴うノイズの除去については、162点という多点圧力センサーの特徴を利用して、体の圧力分布の変化によって体動によるノイズと認識し、デジタルフィルターにより、ある一定の高周波ノイズ成分を除去することでノイズの影響を低減させる。また、同様の原理を利用して、体位(仰臥位・側臥位)も自動的に検知される。

図1



SAS簡易診断機器SD-101の原理と実際の呼吸波形。横隔膜の動きによる被験者身体下の圧力変化を、シートに敷き詰められた162点のセンサーの中の呼吸成分を含むセンサーから抽出し、胸・腹の逆位相を加味して平均化し、呼吸波形を生成する。

図 2



SD-101の自動解析によって測定された、全記録時間(total recording time; TRT)に対する1時間あたりの異常呼吸のイベント数(respiratory disturbance index; RDI)と、終夜睡眠ポリグラフ(PSG)によって測定されたTRTに対する無呼吸・低呼吸指数(Apnea hypopnea index; AHI)との関係(n=201)。

### 3. 終夜睡眠ポリソムノグラフ(polysomnograph; PSG)

PSG検査はアリスIII(Alice, Chest Ltd., Tokyo, Japan)を用いて行った。脳波は両側の頭頂部と後頭部に装着し(EEG: C3-A2, C4-A1, O2-A1 and O3-A2)、電位眼位図(electro-oculogram; EOG)、頤筋筋電図(chin electromyogram; EMG)と共に睡眠ステージの判定に供し、両側下肢筋電図、鼾マイク、口・鼻気流センサー(サーミスター)、胸郭および腹部の呼吸運動の検出器(inductive plethysmograph)、体位センサー、心電図、finger oximetryを装着し、午後9時から翌朝6時まで9時間の終夜にわたって記録を行った。無呼吸の判定は10秒以上持続する気流停止とし、低呼吸は4%以上のSpO<sub>2</sub>の低下を伴った口・鼻の気流または呼吸努力の30%以上の減少が、10秒以上持続する場合とした。この無呼吸と低呼吸の1時間あたりの平均回数を無呼吸低呼吸指数(apnea hypopnea index; AHI)とした。また無呼吸は、胸郭および腹壁の逆説的呼吸運動を伴った呼吸努力の有無によって中枢型、閉塞型および混合型に分類し、睡眠中の無呼吸の優位性によって閉塞型または中枢型睡眠時無呼吸に分類した。

### 4. プロトコール

SD-101をベッドとシーツとの間に敷設し、午

後8時過ぎよりPSGの装着にかかり、午後9時より両者の測定を開始した。SD-101での測定と同期させるために、SD-101からアリスIIIへ同期信号が入るように接続し、測定は翌朝6時までに行った。SD-101でのデータ解析は解析ソフトを用いた自動解析とし、PSGの解析は自動及びマニュアル解析を組み合わせて行い、SD-101で測定されたRDIとPSGで測定されたAHIの結果を比較検討した。

## 結 果

### 1. SAS疑い患者201名を対象とした検討

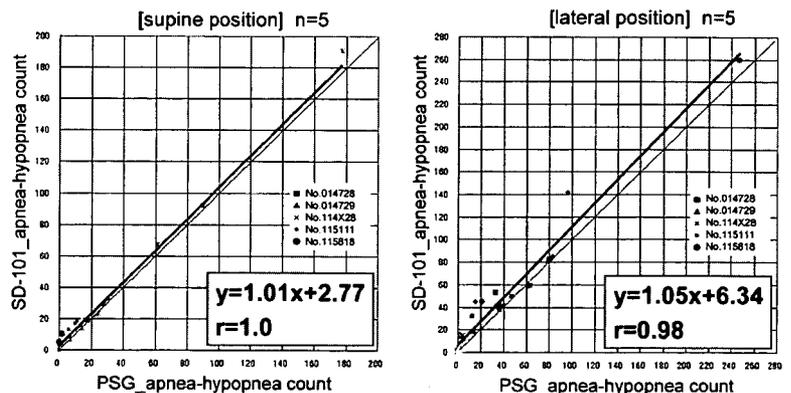
#### 1-1. PSGによる最終診断

SD101との比較を行った被検者201名の最終診断は、正常(AHI<5回/時間)が43名、閉塞型睡眠時無呼吸・低呼吸(obstructive sleep apnea; OSA)が148名、中枢型睡眠時無呼吸・低呼吸(central sleep apnea; CSA)が10名であった。Sleep disordered breathing(SDB)の重症度では、軽症(5≤AHI<15回/時間)は42名、中等症(15≤AHI<30回/時間)は47名、重症(AHI≥30回/時間)は69名で、平均AHIは24.0±20.5回/時間であった。

#### 1-2. PSGで測定されたAHIとSD-101で測定されたRDIとの関係

SD-101によって測定された自動解析によるRDIは、PSGによって測定された全記録時間(total recording time; TRT)に対するAHIとの間に、r=0.88と極めて良好な相関を認めた(図2)。また、体位による影響を検討するため無作為に5名を抽出し、仰臥位及び側臥位それぞれ

図 3



無作為に抽出した5名の、仰臥位時(左図)と側臥位時(右図)における、SD-101による無呼吸・低呼吸検出回数とPSGによる無呼吸・低呼吸検出回数の比較。

図 4

SD-101_RDI (/hr)	60~	0	0	0	4	9
	30~60	0	4	20	40	3
	15~30	5	25	24	12	0
	5~15	24	13	3	1	0
	0~5	14	0	0	0	0
		0~5	5~15	15~30	30~60	60~
		PSG_AHI (/hr)				

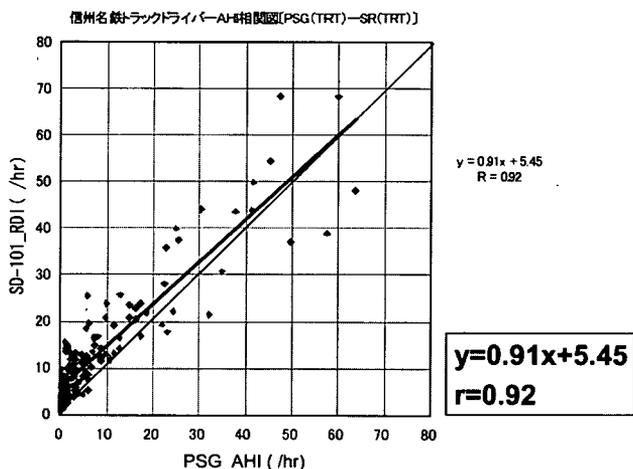
SDBの重症度とSD-101による感度と特異度(n=201)。各マスの数字は患者数を表す。AHI $\geq 5$ を識別するための感度は100%、特異度は32.5%。AHI $\geq 15$ を識別するための感度は96.6%、特異度は60.0%。

図 6

SD-101_RDI (/hr)	60~	0	0	0	2	0
	30~60	0	0	3	8	1
	15~30	1	13	9	1	0
	5~15	63	19	0	0	0
	0~5	45	0	0	0	0
		0~5	5~15	15~30	30~60	60~
		PSG_AHI (/hr)				

SASの重症度とSD-101による感度と特異度(n=165)。各マスの数字は患者数を表す。AHI $\geq 5$ を識別するための感度は100%、特異度は41.3%。AHI $\geq 15$ を識別するための感度は100%、特異度は90.1%。

図 5



SD-101の自動解析によって測定された、全記録時間(TRT)に対する1時間あたりの異常呼吸のイベント数(RDI)と、終夜睡眠ポリグラフ(PSG)によって測定されたTRTに対する無呼吸・低呼吸指数(AHI)との関係(n=165)。

における無呼吸・低呼吸検出回数を比較したところ、仰臥位時は $r=1.0$ 、側臥位時は $r=0.98$ で、体位に影響されずにSD-101とPSGの間に良好な相関を認めた(図3)。SD-101において、PSGでのAHIが5回/時間以上の異常を検知できる感度は100%、特異度は32.5%で、AHIが15回/時間以上を検知できる感度は96.6%、特異度は60.0%であった(図4)。

## 2. 検診者165名を対象とした検討

### 2-1. PSGによる最終診断

SD101との比較を行った被検者165名の最終診断は、正常(AHI $< 5$ 回/時間)が109名で、SDBの重症度では、軽症( $5 \leq \text{AHI} < 15$ 回/時間)が32名、中等症( $15 \leq \text{AHI} < 30$ 回/時間)が12名、重症(AHI $\geq 30$ 回/時間)は12名で、平均AHIは $7.4 \pm 12.3$ 回/時間であった。

### 2-2. PSGで測定されたAHIとSD-101で測定されたRDIとの関係

SD-101によって測定されたRDIは、PSGによって測定されたAHIとの間に $r=0.92$ と極めて良好な相関を認めた(図5)。SD-101において、PSGでのAHIが5回/時間以上の異常を検知できる感度は100%、特異度は41.3%で、AHIが15回/時間以上を検知できる感度は100%、特異度は90.1%であった(図6)。

## 考 察

我が国においてSASに対する保険診療は1998年より認められ、2001年に「AHIが40回/時間以上かつ、睡眠時無呼吸が原因と考えられる合併症を伴えば簡易型検査機器による検査のみで、鼻マスク持続陽圧呼吸療法(n-CPAP)の導入が可能」と保険診療の基準が改定された。

Tamiらは、SAS検査に使用される検査機器をその測定項目から4つのレベルに分類している<sup>18)</sup>。脳波・電位眼位図・頤筋電図・心電図・いびき・鼻、口の呼吸フロー・胸郭、腹壁の動き・動脈血酸素飽和度などの生理学的測定を、熟練の検査技師の監視下で行うfull PSGは、SASの診断において標準的な検査で最も精度が高いLevel Iの検査機器である。次に、同様の測定を検査技師の監視下で行わず、オンライン紙や、モニターによって行うのがLevel IIで、心肺機能の測定は行っているが睡眠パラメーターは測定しないLevel III、記録項目が一つまたは二つで測定を行うLevel IVと分類し評価している。既存の簡易検査機器とPSGのAHIとの相関は、相関係数で約0.7~0.9と報告されているが<sup>19)~23)</sup>、これらの機器では脳波測定を行わないため、睡眠レベルが不明になることからTRTのみの結果表示となってしまう。そのため、PSGで評価する際に使用する全睡眠時間 (total sleep time; TST) と比べ、覚醒時間が含まれてしまうことにより、重症度が過小評価されてしまうという避けられない問題点があるのも事実である。本研究で使用したSD-101は1つのセンサーのみで測定していることから、睡眠障害を正確に診断することはできないと言われているLevel IVの検査機器に相当する。しかし今回行った検討より、SD-101とPSGとの相関はオート解析においても極めて良好であり、既存の簡易検査機器と同等の結果が得られている。SD-101も睡眠レベルが不明なためPSGと比べ過小評価をしてしまうという問題点は残ってしまうが、いずれにしても、従来のLevel IVの機器である経皮的酸素飽和度のモニタリング<sup>19)</sup>や口・鼻呼吸モニター<sup>20), 22)</sup>だけのものと比較するとSD-101の有用性は高く、Level IIIとほぼ同等である<sup>23)</sup>。

現在多く使用されている簡易検査機器は、各センサーを身体に装着し測定を行うものであり、装着が緩いとオート解析でイベントを感知できなかったり、マニュアル解析でも解析が困難になってしまったりすることがある。また、睡眠中の寝返りなどの動きによりセンサーが外れてしまうこともあり、同様に解析困難や測定不能という問題が生じてしまうこともある。今回検討を行ったSD-101はベッドとシーツの間に敷くだけで測定が行えるため、無拘束であり侵襲性が全く無く、他の簡易検査機器のようなセンサーが外れるといった測定障害も無かった。また、体位に関しても高崎らの報告<sup>17)</sup>と同様に影響はみられなかった。よって、SD-101は検査機器によって被検者が拘束されることなく、自然な睡眠下で検査ができる点から、その有用性は従来の簡易検査機器に勝ると

考えられた。

Youngらは米国ウイコンシン州の職員3,513名(30~60歳)を対象に、無作為に602名を抽出してPSGを実施した<sup>10)</sup>。その結果、AHI $\geq$ 5回/時間のSDBの頻度は男性24%、女性9%であり、さらに基準を厳しくAHI $\geq$ 15回/時間とすると頻度は男性で9.1%、女性で4%であったと報告している。この中で日常生活に多少の支障がでる程度の日中の眠気を併せ持つ症例をSASとすると、男性の4%、女性の2%が相当し、世界的にもSASの有病率として彼らの成績が引用されている。SASの頻度は男女ともに加齢と共に増加し、40~50代前後の年代がピークである<sup>24)</sup>。SD-101は、高齢な年代でも無理なく簡単に操作でき、本来の睡眠に近い状態で検査ができるという利点がある。

今回我々は、SASが疑われた集団に加えて検診集団も対象に、それぞれで検討を行った。SD-101のスクリーニング機器としての有用性を考慮する際には、この検診集団における成績が問題となるが、165名のうちPSGによるAHI $<$ 5回/時間が109名、AHI $<$ 15回/時間が141名という、正常及び軽症SDBが大部分を占める母集団においても、SD-101によるRDIとPSGによるAHIの間に、 $r=0.92$ と極めて良好な相関を認めた。また、PSGでのAHIが5回/時間以上の異常を検知できる感度は100%、特異度は41.3%で、AHIが15回/時間以上を検知できる感度は100%、特異度は90.1%であった。これらのことから、SD-101は中等症以上のSAS検出能力は極めて良好であり、また軽症群を含めても非常に良好な感度を持つため、スクリーニング機器としての必須条件である「異常を見落とさずに拾い上げる能力」を備えていることが示された。

欧米の報告では、SAS患者はSASの無い者と比較して、高血圧で2倍、心疾患で3倍、脳卒中で4倍、糖尿病で1.5倍発症するリスクが高くなり、重症のSASの場合、無治療のまま放置すると9年後の生存率は約63%で、残りの37%の患者は心筋梗塞や脳血管障害によって死亡するという結果が報告されている<sup>25)</sup>。2005年のLancetにSASの無い264名の健常人、377名の単純いびき症、403名の軽症及び中等症の未治療OSAS患者、235名の重症の未治療OSAS患者及び372名のCPAP治療を行った患者の平均10.1年間の心・血管イベントの発生率についての論文が掲載された<sup>26)</sup>。この報告によると、致死的なイベントの発生率は健常人と比較すると、未治療の軽症・中等症のOSASで約1.8倍、重症OSASで約3.5倍多く、CPAP治療を行った群ではほぼ健常人と同等まで発生率が低下した。つまり、潜在するOSAS患者を早期に発見

し、CPAPにて適切な治療を行うことによって、心臓・血管障害による死亡率を減らすことができるわけである。日本ではSAS患者が約200万人いると推定されているが、治療を受けているのは約2万人で、多くが放置されているのが現状である<sup>6)</sup>。これらの放置されている患者を見つけ出し、早期治療を行うためにも、SD-101のような高齢者を含めた全年代層で簡便に操作でき、更にPSGと高い相関が得られる検査機器によるスクリーニングが有用であると考えられた。

## 結 論

SD-101はPSGの結果と良好な相関が得られ、SAS検出に関しても高い感度・特異度を示したため、無拘束で検査が行える点からもSASスクリーニング検査として有用な検査機器と考えられた。

## 参考文献

1. Shahar E, Whitney C, Redline S, Lee ET, Newman AB, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
2. Shamsuzzam AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906-1914.
3. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial. *Lancet* 359: 204-10, 2002.
4. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Konturek PC, Ficker JH. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 156-62, 2004.
5. Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Ogawa Y, Masuzaki H, Muro S, Hattori N, Matsumoto H, Niimi A, Chiba T, Nakao K, Mishima M, Ohi M, Nakamura T. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on aminotransferase levels in obese subjects. *American Journal of Medicine* 114:370-376, 2003.
6. 成井浩司. 特集: 睡眠時無呼吸症候群の診断と治療 V. 予後 1. 予後と社会問題. *日内会誌* 93: 1147-1155, 2004.
7. Findley LJ, Fabrizio M, Thommi G, Suratt PM. Severity of sleep apnea and automobile crashes. *N Engl J Med* 320: 868-869, 1989.
8. George CF, Boudreau AC, Smiley A. Simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 175-181, 1996.
9. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 56: 508-512, 2001.
10. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New Engl J Med* 328: 1230-1235, 1993.
11. 榊原博樹. 特集: 睡眠時無呼吸症候群の診断と治療 I. 総論 1. 日本人の疫学. *日内会誌*93: 1069-1076, 2004.
12. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente L, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365: 1046-1053, 2005.
13. 西田佳史、武田正資、森 武俊、他. 圧力センサによる睡眠中の呼吸・体位の無侵襲・無拘束な計測. *日本ロボット学会誌* 16: 705-711, 1998.
14. Yoshifumi N, Takashi S, Shigeoki H. Estimation of oxygen desaturation by analyzing breath curve. *Journal of Robotics and Mechatronics* 11: 483-489, 1999
15. 山中幸治、田島隆行、小栗宏次、他. 感圧センサを用いた呼吸抽出アルゴリズムの検討. *医療情報学 Suppl.* 22: 244-245, 2002.
16. 山中幸治、小栗宏次、岩田 彰、他. 無侵襲ベッドサイドモニタリングのための呼吸情報の抽出. *信学技報 MBE2002* 46: 25-28, 2002.
17. 高崎雄司、榊原博樹、佐々木文彦、松井潔、村田朗、工藤翔二. 睡眠時無呼吸症候群の診断における携帯用終夜睡眠呼吸グラフの臨床評価. *日呼吸会誌* 42: 794-801, 2004.

18. Tami TA, Duncan HJ, Pflieger M. Identification of obstructive sleep apnea in patients who snore. *Laryngoscope* 1998; 108: 508-513.
19. Farney RJ, Walker LE, Jensen RL, et al. Ear oximetry to detect apnea and differentiate rapid eye movement (REM) and non-REM (NREM) sleep. Screening for the sleep apnea syndrome. *Chest* 89: 533-539, 1986.
20. Bradley PA, Mortimore IL, Douglas NJ. Comparison of polysomnography with ResCare Autoset in the diagnosis of the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax* 50: 1201-1203, 1995.
21. 笠井良彦、櫻井 滋。睡眠時無呼吸症候群の診断法の問題点とその改善に関する研究。日本臨床生理学会雑誌 29: 31-40, 1999.
22. Bagnato MC, Nery LE, Moura SM, et al. Comparison of AutoSet and polysomnography for the detection of apnea-hypopnea events. *Braz J Med Biol Res* 33: 515-519, 2000.
23. Dingli K, Coleman EL, Vennelle M, Finch SP, Wraith PK, Mackay TW, Douglas NJ: Evaluation of a portable device for diagnosing the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 21: 253-259, 2003
24. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM, Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 162: 893-900, 2002.
25. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 94: 9-14, 1988.
26. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente L, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365: 1046-1053, 2005.

# 本邦肺動脈性肺高血圧症治療 ガイドラインに関する研究

国立循環器病センター  
中西 宣文

## はじめに

これまで有効な治療法がないとされてきた肺動脈性肺高血圧症例（PAH：従来の原発性肺高血圧に加え、膠原病性肺高血圧症、先天性心疾患などを包括した1998年に提唱された疾患概念）についても、近年prostacyclinを合成したepoprostenol、prostacyclin誘導体のberaprost、endothelin受容体拮抗薬のbosentan、PDE5阻害薬のsildenafilなど、様々の作用機序を有する治療薬が開発され、臨床応用が始まった。そこで本症の治療水準の均一化を目的として、我が国では2001年にPPHの治療ガイドラインを作成する試みが開始されたが、この時点で治療に用いることが可能であった薬剤は、カルシウム拮抗薬（CCB）とepoprostenol（欧米承認：1995年、本邦承認：1999年）、beraprost（本邦：1999年）のみであった。しかし、その後欧米ではbosentan（欧米：2001年、本邦：2005年）が承認され、2003年の肺動脈性肺高血圧症（PAH）ワールドシンポジウムでは、CCBとepoprostenol、bosentanを主要な治療薬とするPAH治療ガイドラインが設定され、治療の標準化が行われた<sup>1)</sup>。以後PAH治療では本ガイドラインに基づいた治療手順が欧米でも本邦でも標準的な方法として確定したが<sup>2)</sup>、2005年にはsildenafil（欧米：2005年、本邦：2008年・予定）が新たに本症の治療手段として採用された。このため2007年に、ACCPによりPAH治療ガイドライン改訂版が定められ現在に至っている<sup>3)</sup>。そこで本邦でも2007年改訂版PAH治療ガイドラインにそった治療体系の確立が試みられている。本来治療ガイドラインは、その基礎となる種々のエビデンスを基本として成立するべきである。しかし、本邦の治療ガイドラインは海外のガイドラインの骨子を流用して作成され、本邦のエビデンスによる検証はほとんど行われていない。本研究では現在用いられているガイドラインの有用性問題点を、我が国のエビデンスを用いて検証を試みるものである。

## 対象と方法

epoprostenolとbosentanは本邦ではともにPAHに対する希少疾病用医薬品に指定されている。このため治療薬として市販後は一定期間、製造販売後臨床試験として発売元の企業により副作用情報などの臨床情報の収集が義務付けられている。そこで各々の治療薬の発売元であるグラクソスミスクライン社とアクテリオン社に依頼して、現在可能な範囲で市販後調査結果（投与患者総数、投与例の年齢、性別、重症度などの基礎資料に加え、投与量、自覚症状の改善度、副作用の有無、予後等）の提供を受け、その結果を検討を行った。また自験例については特に現在未解決の多剤併用療法の実態と効果について、後ろ向き調査をおこなった。

（倫理面での配慮）

製造販売後臨床試験は薬事法に基づくものであり、個人情報を含まない治療効果のみの検討については、倫理面での問題は無いと判断される。発売元から提供を受けた臨床資料はすべて統計情報で、個人別の情報は含まれていない。本院データについても後ろ向き調査の結果で、結果には個人情報は含まれていない。

## 結 果

epoprostenolの製造販売後臨床試験の結果によると、本薬剤は市販開始後に総数256名のPPH患者に対し投与されていた。epoprostenolの開始時期はNYHA IIが43%、NYHA IIIが26%、NYHA IVが24%であった。またepoprostenolの投与量は経年的に増加し、治療開始後4年目では平均47 ng/min/kgに達し、また個人間で投与量の差が大である傾向があった。本剤に起因する副作用は投与例の35.1%で報告され、副作用の内容は頭重感や下顎痛が主で、低血圧は6.2%に見られるが重篤な症状は少なかった。治療効果は著明で、通常予後が半年と言

われるNYHA IV例でも5年生存率は49%に達した。またe poprostenol治療開始時のNYHA IV例とIII度例の比較では有意に後者の予後が良好であった。

bosentanは総数で約600例に投与されている状況が把握された。治療開始時の重症度はほぼ全例がNYHA III度かIV度例であった。bosentanは本邦では治療開始後約2年しか経過しておらず、生命予後や運動耐容能などの治療効果に関する情報は入手できず、bosentanの本邦患者における有用性については確定することが出来なかった。約40%に何らかの副作用を認め、その過半数は肝機能異常であった。重篤な副作用は認められなかった。

今回の後ろ向き調査では、beraprostとbosentanの併用例は、PAH10例（PPH：4例）存在した。投与開始後1ヶ月目で6例がNYHAで1度の自覚症状の改善を得、3ヶ月目で内5例は症状は安定していたが1例は再度自覚症状の悪化を見た。

## 考 察

厚生省特定疾患臨床調査個人票による本邦PPH患者総数は、961名と発表されている。このためepoprostenolの製造販売後臨床試験の結果より、現在、本邦PPH患者の26.7%が本治療を受けていると概算することが可能であった。治療開始時期に関しては、2007年のACCPガイドラインではNYHA III度以上の重症者が治療対象者となっていたが、調査では約43%の患者がNYHA II度の段階で開始されており、これは一定数の患者はガイドラインからは逸脱して治療が開始されていると言えた。epoprostenolの投与量については、各症例で投与量の差が大きく、投与プロトコルの標準化が望まれた。副作用報告は少なかったが、臨床の場では点滴ルート感染症、血栓症などが問題となる場合が多く、製造販売後臨床試験の結果には反映されていない可能性があると思われた。治療効果は明らかであるが、治療開始時のNYHA IV例とIII度例の比較では有意に後者の予後が良好で、本治療はNYHA III度での開始が望ましいと言えた。

bosentan治療開始時の重症度はほぼ全例がNYHA III度かIV度例の重症度で、ガイドラインの勧告に沿った結果であった。約20%に肝機能異常が生じ、海外の報告よりやや多い結果であったが、重篤な副作用は無かった。bosentanの有用性に関しては今後のさらなる情報の蓄積が必要と考えられた。

2007年改訂版PAH治療ガイドラインでは異ったクラスの治療薬の併用療法の可能性について記載されている。

しかしこれまで併用療法の治療効果について、満足する結果を報告した論文は無い。今回我々の後ろ向き調査では、十分な情報がなく、今後評価に堪える臨床試験の設定が望ましいと考えられた。

## 結 論

2007年ACCP肺高血圧症治療ガイドラインでは、epoprostenol、bosentan、sildenafilの3種類のクラスの薬剤について記載がある。本邦のエビデンスは主としてepoprostenolに関してのみであったが、本剤の有用性は我が国でも確認された。今後はbosentan、sildenafilに関してエビデンスの収集につとめ、本邦の肺高血圧症治療ガイドラインが、海外のガイドラインと同様に有用であるか検討を続ける必要がある。

## 謝 辞

製造販売後臨床試験の結果を提供して頂いたepoprostenolとbosentanの発売元であるグラクソスミスクライン社とアクテリオン社に感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1) Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:35S-62S.
- 2) 中西 宣文：肺高血圧症治療における医薬品の適正使用を目的としたガイドライン、日本呼吸器病学会/呼吸器疾患治療用薬品の適正使用を目的としたガイドライン. *日本呼吸器学会雑誌*. 2005;44：71-76、
- 3) Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131:1917-28.

# 特発性肺動脈高血圧症患者の肺動脈造影所見： 治療による変化に関する研究

女川町立病院  
佐久間 聖仁

## はじめに

エポプロステノール (Epo) は特発性肺動脈高血圧症 (IPAH) の血行動態を改善する。また、右室形態や右室自由壁の代謝を変化させることを明らかにしてきた。IPAH患者の肺動脈造影所見として中枢側肺動脈の著明な拡大と、末梢の急激な狭小化 (tapering)、枯れ枝状所見 (血管の疎らな枝分かれ)、屈曲蛇行が認められる。しかし、Epo慢性投与が肺血管にいかなる変化をもたらすかについての臨床例での検討はない。

## 対象と方法

wedged pulmonary angiography (wPAG) はバルーンにより閉塞した肺動脈の遠位部から造影剤を注入する血管造影法で、末梢肺動脈病変の検出に威力を発揮する。本法は病変の存在が疑われる部位の選択的造影により2-5 mL以内と極めて少量の造影剤の使用で済む。得られた画像は血管分岐の数、蛇行や造影欠損、狭窄、閉塞、背景のvascular markingの程度、近位部肺動脈との血管径との比較などにより評価される。wPAGでEpoの肺血管への効果を評価する。

wPAGでEpoの肺動脈への効果を評価した。Epo開始前 (20例) と開始後 (12例、治療期間の中央値4年) の肺動脈造影所見を比較した (解析1)。同一症例で治療前後の肺動脈造影所見を比較した (5例、治療期間の中央値4年; 解析2)。

## 結 果

解析1では各血管は区別できないが背景が綿花様に染まる所見 (以下cotton grass-like background stainと記載) をEpo開始前では認めなかったが、慢性使用後には9例に認められた ( $p < 0.0001$ )。解析2ではEpo前後

で造影上観察できる血管数に変化がなかったが、亜区域肺動脈径は平均3.6 mmから4.5 mmに拡張した ( $p = 0.04$ )。cotton grass-like background stainはEpo開始前には認められなかったが、後には5例全例で認めた ( $p = 0.008$ )。

## 考 察

肺血管造影所見の変化からは、Epoによる血行動態の改善は肺血管の拡張と血管新生に基づくと考えられた。

## 結 論

Epo慢性使用後区域肺動脈は拡張し、cotton grass-like background stainを認める症例が出現した。

## 参考文献

なし