

実地医家のための呼吸管理

臨床場面別の呼吸管理

睡眠時無呼吸症候群

糸巢 裕久\*

# Key Words

閉塞型睡眠時無呼吸症候群

イビキ

上気道閉塞

nasal CPAP

Cheyne-Stokes呼吸

\* 日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome ; SAS) は、睡眠時に呼吸が停止する特異な病態であるが、決して稀な疾患ではなく、成人男性の4%、女性の2%にみられるむしろ比較的 common な疾患の1つである<sup>1)</sup>。SASは、睡眠中に上気道 (特に咽頭部) が閉塞することによって起こる閉塞型 SAS (obstructive SAS ; OSAS) と呼吸運動そのものが停止する中枢型 SAS (central SAS ; CSAS) とに大別されるが、実際の臨床の場で問題となるほとんどは OSAS であり、CSAS は、うっ血性心不全患者の Cheyne-Stokes 呼吸としてみられるだけである。したがって、本稿では OSAS を中心に詳述する。

## OSASの病態生理

OSASの基本的病態生理は睡眠中に頻回に出現する上気道閉塞とそれに伴うガス交換障害である。ヒトは通常仰臥位で就寝するが、そのとき舌根部は重力の影響を受けて沈下するため上気道は狭くなる。睡眠に入ると全身の筋肉は弛緩するが、上気道を構成する筋肉群 (頤舌筋など) も弛緩するため上気道はさらに狭小化する。しかし、この程度の上気道

の狭小化は、呼吸に大きな影響を及ぼさない (図1)。OSAS患者では、上気道に何らかの形態学的、あるいは機能的に異常があるため、図2のように容易に上気道が閉塞し無呼吸が出現する。たとえば、OSAS患者の多くは肥満を伴っているが、肥満者では上気道に脂肪や軟部組織の発達のため通常より上気道が狭くなっている。そのため睡眠時には容易に狭窄・閉塞を起こす。OSASに特徴的な著明なイビキは上気道の狭小化を表している。図3に、典型的な OSAS 患者の睡眠検査 (polysomnography ; PSG) の一例を示す。約50秒間にわたり口・鼻の気流が停止 (無呼吸) しているが、胸部と腹部の呼吸運動は継続しており閉塞型の無呼吸を表している。無呼吸の継続に伴い酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) は直線的に低下しており著しい低酸素血症が認められる。60~90秒にわたる無呼吸が一晩に何百回となく出現し、SpO<sub>2</sub>が50~60%に達する例も決して稀ではない。このような著明な低酸素血症の影響をもっとも受けやすいのは循環系であり、近年、OSASと高血圧や心血管障害とが直接的に関連することが多くの報告で明らかにされている<sup>2,3)</sup>。

OSASにおけるもう1つの大きな問題は睡眠が障害され良質な睡眠が得られなくなることによる影響である。イビキとともに本症に特有な著しい日中の眠気（過眠）は無呼吸により中途覚醒が惹起され良質な睡眠が得られな

いことの反映である。OSAS患者が引き起こす交通事故率が有意に高いことや、災害事故の原因となることが明らかになっている。さらに、睡眠障害が持続すれば、患者の社会生活を阻害し、さらには鬱などの精神神経系

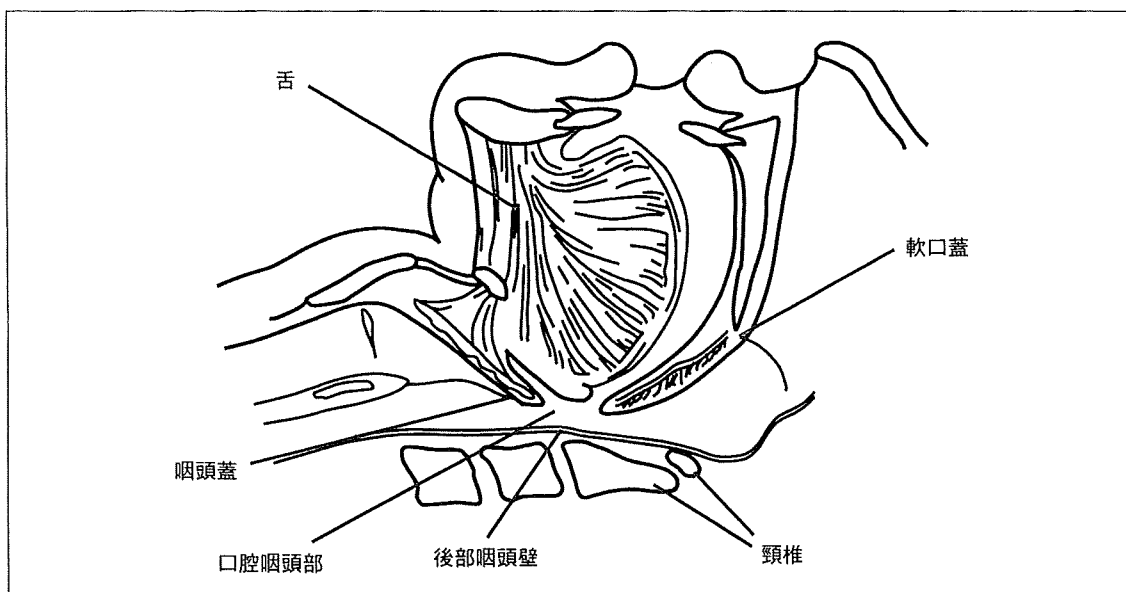


図1 睡眠時の上気道（健常者）

舌根の沈下と睡眠時の上気道筋の弛緩により狭小化するが呼吸に影響はない。

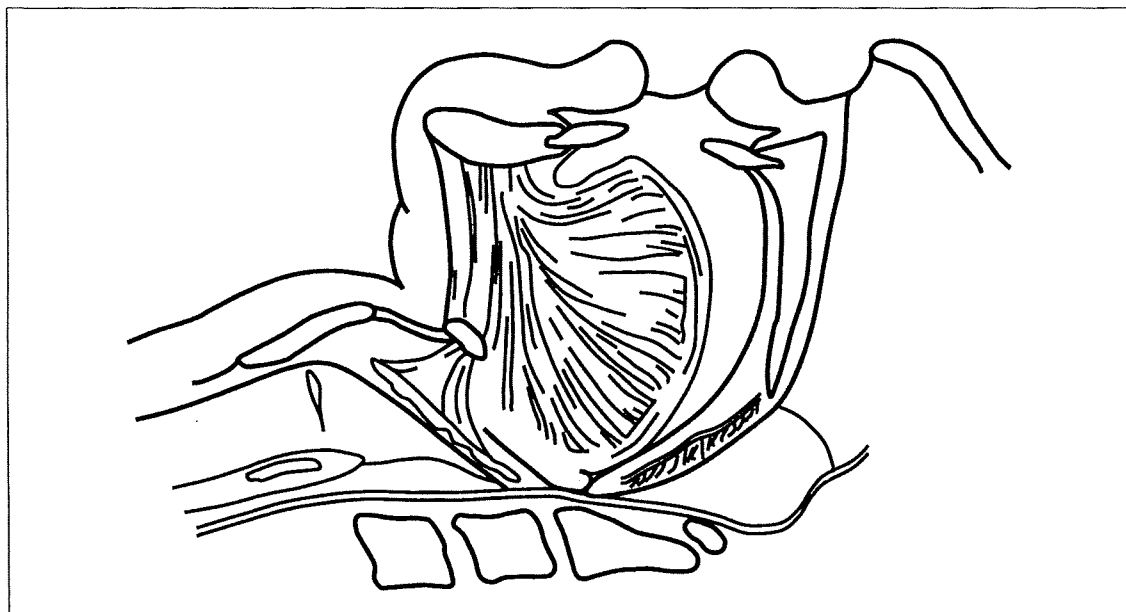


図2 睡眠時の上気道（OSAS）

上気道は睡眠中に完全に閉塞して無呼吸が出現する（吸気時）。

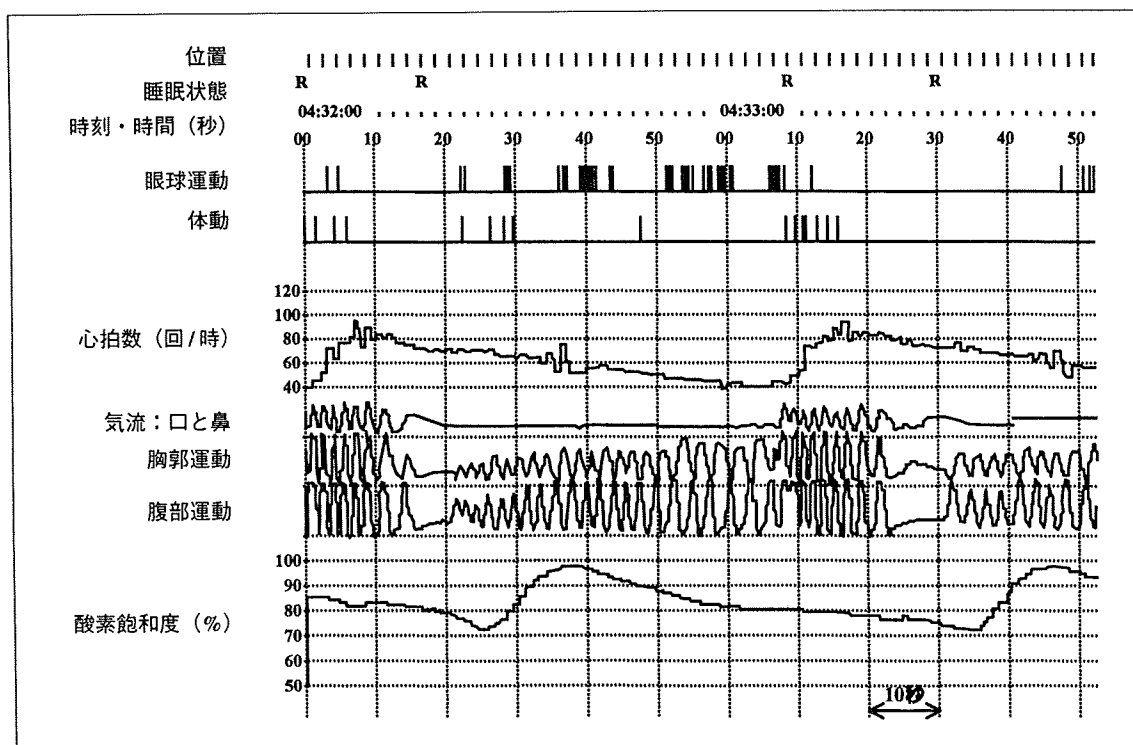


図3 OSAS患者のPSG (脳波を除く)

にも悪影響を及ぼすことになる。

### OSASの診断

診断はまず疑診より始まる。日中の著明な過眠を訴える肥満した中～壮年の男性でイビキの常習者であればOSASである可能性がかなり高い。しかし、最終的な診断には夜間の睡眠検査 (polysomnography ; PSG) が必要である。PSGはSAS診断のgold standardであり、1時間あたりの無呼吸 (apnea) と低呼吸 (hypopnea) の和である apnea-hypopnea index (AHI) が5以上であるときにSASと診断する。しかし、AHI  $\geq 5$ は睡眠時の呼吸の異常を表しているにすぎないため、本来は睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing ; SDB) とよぶほうが正しい。SASは、このSDB (AHI  $\geq 5$ ) に日中の過眠などの臨床症状を伴った場合に診断される。重症度もAHIにより分類され、 $5 \leq \text{AHI} < 15$ を軽症、 $15 \leq \text{AHI} < 30$ を中等症、

AHI  $\geq 30$ を重症とする。

PSGはSAS診断のgold standardであるが、最低1泊の入院が必要であり、また、脳波をはじめとして多種の測定を行わなければならないため、すべての医療機関で検査ができるとは限らない。そこで、脳波測定を省略して睡眠時の呼吸状態を測定する (口、鼻の流速、胸腹部の呼吸運動、酸素飽和度など) 簡易睡眠モニターが汎用されている。この方法は、睡眠の質を判定ができないため、睡眠障害を診断することができないが、SDBを評価することができる。入院の必要がなく在宅でも検査が可能である。特に重症例においてはこの検査法で十分に診断が可能である。

### OSASの治療

OSASの基本的病態生理は睡眠中の上気道の閉塞であるため、上気道を常に開存させておくことが治療の主眼となる。以前は気管切

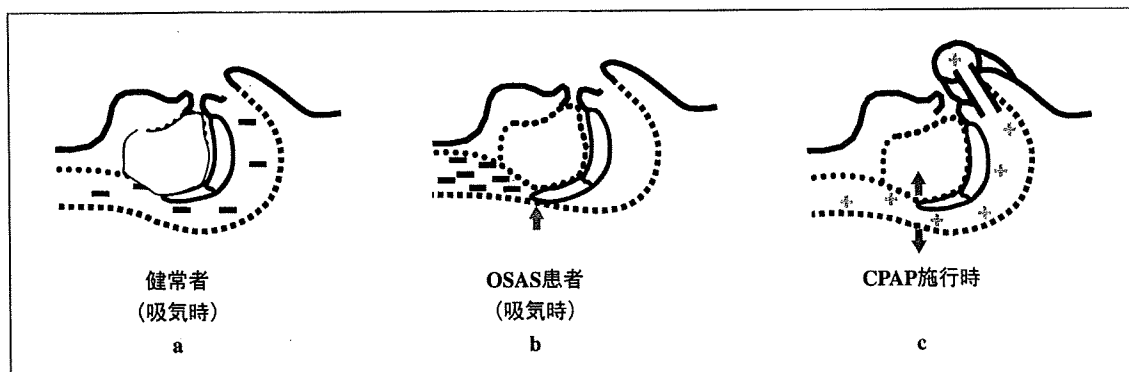


図4 nCPAPの原理

開法が唯一有効な治療法であったが、現在は  
その侵襲性のゆえにほとんど行われない。耳  
鼻科的手術による上気道の拡大手術も重症例  
では効果が低い。現在、最良の治療法は、  
nasal continuous positive airway pressure  
(nCPAP) 法<sup>3)</sup>であり、その有効性、安全性  
とも証明されており第一選択の治療として全  
世界で用いられている。その原理を図4に示  
す。健常者では睡眠中でも上気道は開存して  
いるが(図4a)、OSAS患者では、主として吸  
気時に上気道の閉塞が起こる(図4b)。した  
がって、鼻マスクを介して上気道に空気を送  
り込み上気道を絶えず陽圧に保てば上気道の  
閉塞は起こらない(図4c)。実際のnCPAP機  
器を図5に示す。鼻マスクと一定の圧力を生  
み出すことのできる空気供給装置(ブローア  
ー)から成っている。患者は鼻マスクを装着し  
てしっかりと頭部に固定し、空気を吸入しな  
がら就寝する。この空気がうみだす圧力が上  
気道の閉塞を予防する。

n-CPAPが適切な圧力で施行されると無呼  
吸はほぼ完全に防止され、その効果は劇的  
である。図6にnCPAP治療前と治療中の酸素飽  
和度(SaO<sub>2</sub>)の変化を示す。治療前は著しい  
低酸素状態が認められるが、治療中はSaO<sub>2</sub>  
の低下が認められず、ほぼ正常化している。睡  
眠ステージに関しても図7に示すように、治  
療前には深睡眠(non-REM3-4期)がまった



図5 実際のnCPAP機器

く認められず中途覚醒(WASO)が頻発して  
いるのに対し、治療中では深睡眠が出現して  
中途覚醒も激減している。このようにnCPAP  
は劇的な効果を示すが、そのためには適正圧  
の設定(titration)が重要である。通常、tita  
tionの設定は、PSG下で鼻マスクを装着し、  
無呼吸が出現したら圧力を1~2 cmH<sub>2</sub>Oずつ  
上げていき、一晩を通じてイビキ、無呼吸が  
認められずSaO<sub>2</sub>が90%以上を保つように圧を  
設定する。通常は4~15 cmH<sub>2</sub>Oの圧力を用い  
ることが多いが、重症度が高く肥満が著しい  
場合はそれ以上の圧力が必要となることもあ  
る。圧力が低すぎると効果が不十分となり、  
高すぎると吸入する空気の量が増えるため患  
者の不快感が増大するため、適切な圧設定は  
その後の治療効果を左右する重要な行為で  
ある。最近、nCPAP機器が自動的に無呼吸を  
感知し圧を供給するAuto-CPAP機器が登場し

汎用されているが、今後さらに改良が進めば理想的なCPAP装置となる可能性がある。

nCPAP治療の有効性は多くの大規模研究や無作為対照試験 (randomized controlled trial ; RCT) によって明らかにされている。SASは、高血圧をはじめとする種々の循環系疾患と直接的に関連することが大規模研究から明らか

になっており<sup>23)</sup>、図8に示すようにSASの重症度が増大するほど高血圧の頻度は増加する。しかし、nCPAP治療群は対照群と比較して有意に血圧を低下させることが報告されている<sup>6)</sup>。最近、nCPAP治療の長期成績<sup>7)</sup>が報告され、図9に示すように、nCPAP治療は重症例 (AHI > 30) の致命的心血管イベントを

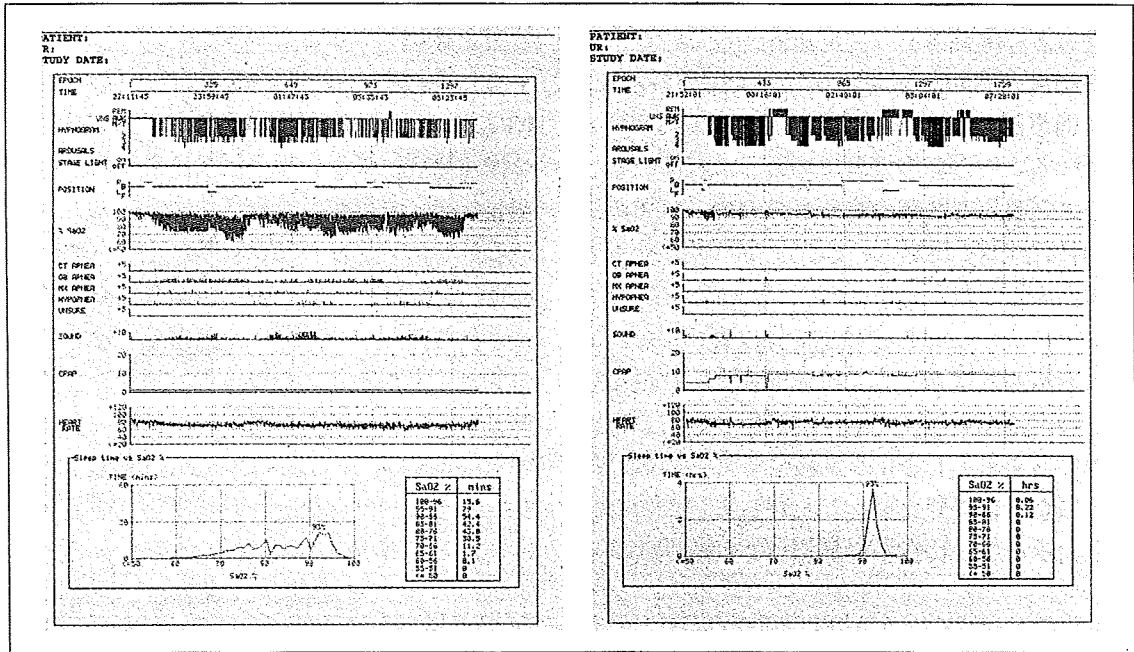


図6 nCPAP治療前(左)と治療中(右)のSpO<sub>2</sub>の変化

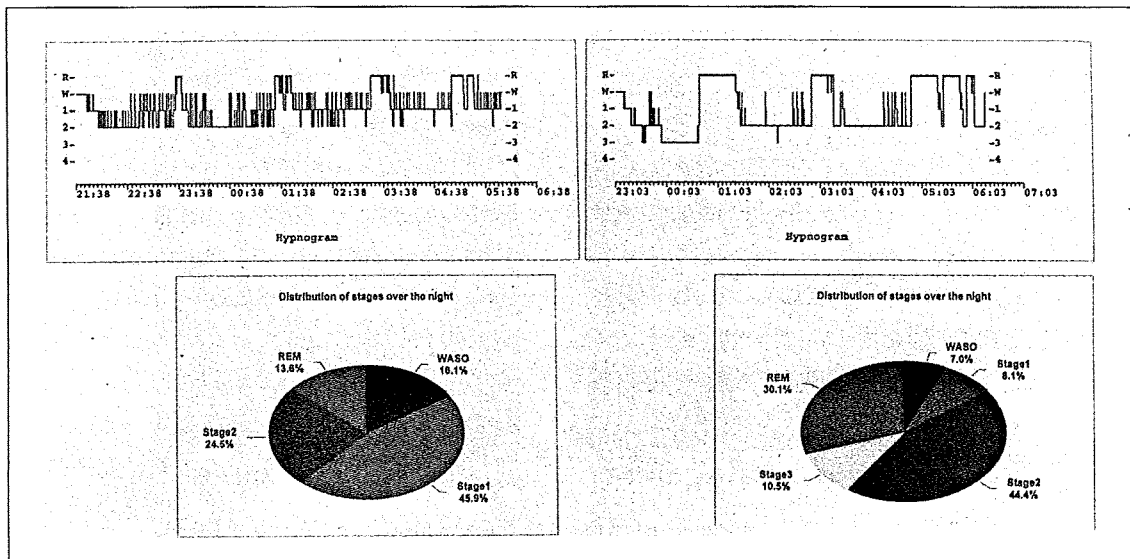


図7 nCPAP治療前(左)と治療中(右)の睡眠ステージの変化

減少させ健常者と同等にまで死亡率を低下させることが明らかとなった。

睡眠障害に対するnCPAPの有効性も報告されている，図7に示すように，無呼吸が防止されれば良質な睡眠を得ることができるため日中の過眠は消失する．nCPAPの睡眠障害に対する有効性もRCTにより証明されており，治療群では主観的眠気，客観的眠気，QOLなどが有意に改善することが報告されている<sup>9)</sup>．その結果，図10に示すように，治療前2年間の交通事故とニアミスが治療中の2年間では激減することが報告されている．交通事故に限らず，良質な睡眠が得られるため，日中の精神神経症状が改善し，QOL，鬱状態なども改善するとされている．

以上のようにnCPAPの有効性は疑いが無いが，本治療法はあくまで対症療法であり根治的治療ではない．また，毎晩機器を装着し大量の空気を吸入しながら就寝することの煩わしさは想像に難くない．したがって，この有効な治療をいかに長期にわたって継続させる

ことができるかが臨床上重要な問題となる．長期の治療コンプライアンスは50～80%と報告されているが，一般的に，重症度が高く，日中の過眠などの自覚症状が強い例は，治療効果が自覚できるためにコンプライアンスは良好なことが多い．自覚症状があまり強くない軽症～中等症例では治療の継続がむずかしいことが多いが，本治療法の有効性を示して治療を継続させることが重要である．

nCPAPの適応は，わが国の健康保険では，PSG上AHI>20で日中の過眠などの自覚症状を伴う場合，あるいは，簡易睡眠モニター上AHI>40で自覚症状を伴う場合と定められている．しかし，世界的な基準はAHI>30は無条件，5<AHI<30で症状がある場合に適応とされており，今後は日本の適応基準も変化していくものと考えられる．AHIは，重症度の判定に便利な指標であるが，本来の重症度は，AHIだけでなく，SaO<sub>2</sub>の低下の程度，日中の過眠などの自覚症状の程度などを総合的に勘案して治療の適応を決めるべきである

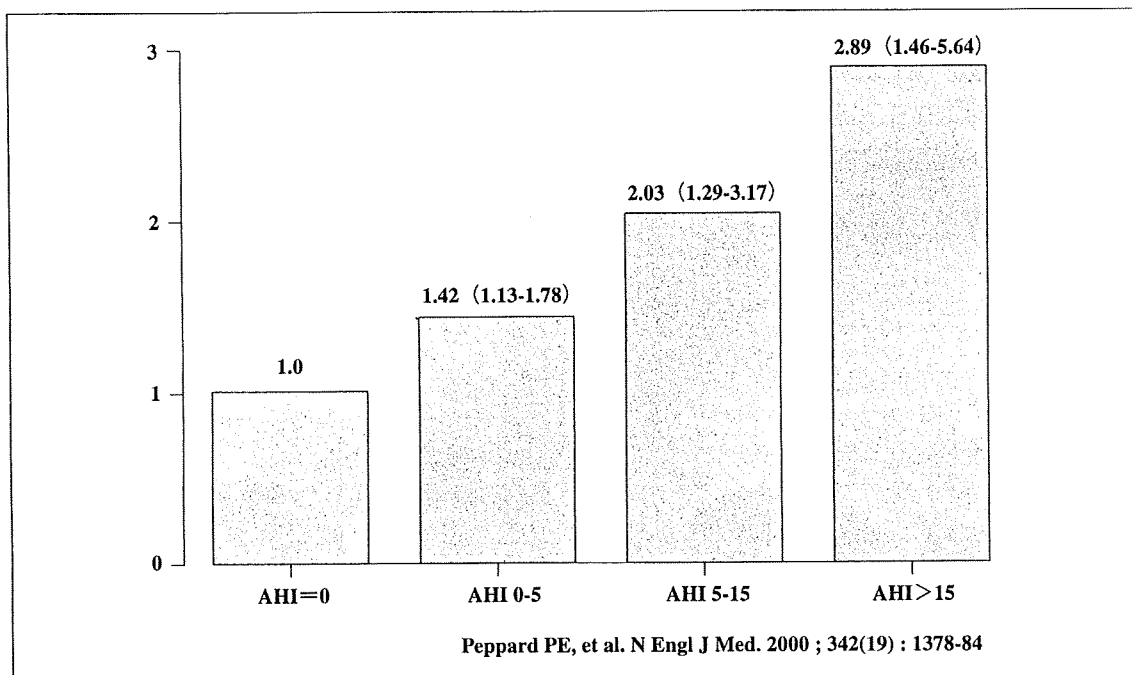


図8 AHIと高血圧の頻度

う。

一般的にnCPAP治療は安全な治療法で、重篤な合併症は報告されていないが、圧が強いときには圧損傷による障害が認められることがある。ほとんどの合併症は大量の空気を吸入することによってもたらされる障害で、

口・鼻・喉の不快感、乾燥感などである。特に鼻に障害があるときにはnCPAPが機能し難いため、鼻を治療してから行うほうがよい。鼻マスクの選定は治療の合否を左右するので、慎重にもっとも合うマスクを使う必要がある。鼻の乾燥感がひどい場合には、加温・

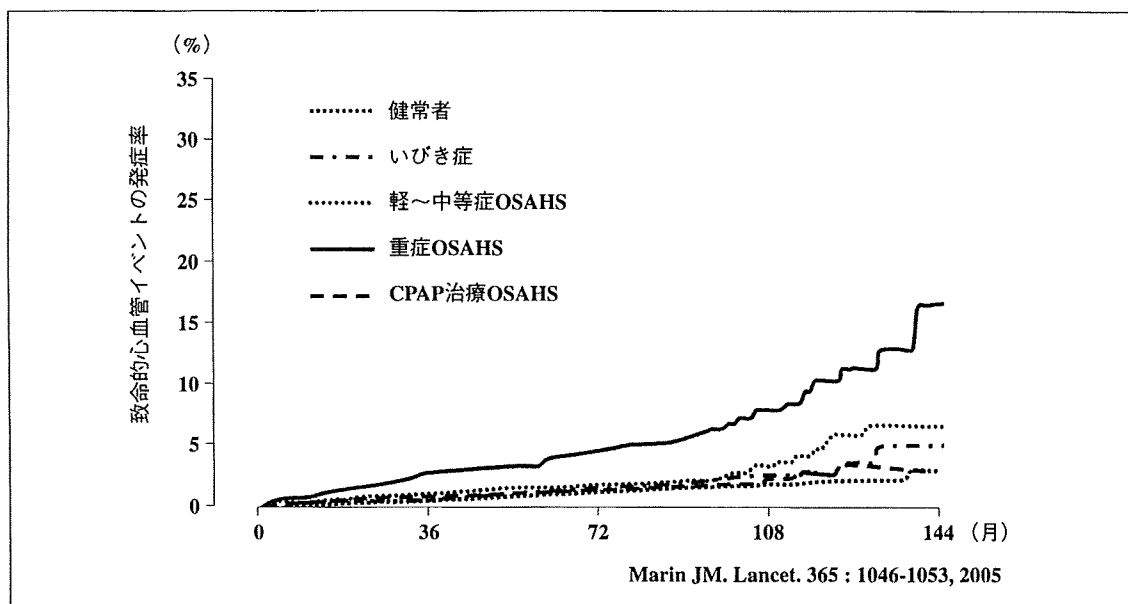


図9 致命的心血管イベントの発症率

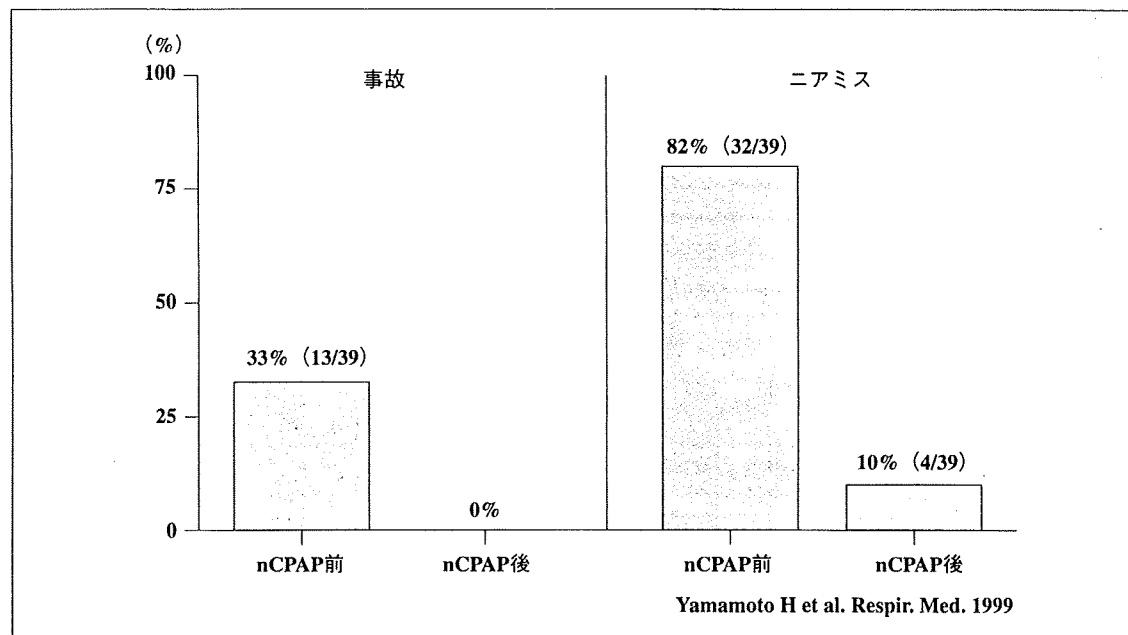


図10 nCPAP治療前と治療中の交通事故とニアミスの発症率

加湿器をつけると有効なことがある。特に花粉症の時期や冬期には、鼻の訴えが多くなるが、適時点鼻薬などを処方しきめ細かなケアをすることが治療コンプライアンスを維持するコツである。

### CSASの治療

CSASは呼吸中枢の障害により横隔膜の呼吸運動そのものが停止することによって起こってくる極めてまれな疾患である。しかし、うっ血性心不全患者にしばしばみられるCheyne-Stokes呼吸（CSR）は低呼吸と大きな呼吸を繰り返す呼吸であり、これが睡眠時に認められればCSASと考えられる。したがって、実際の臨床で問題となるCSASのほとんどはCSRであり、特に近年、循環器領域において大きな注目を集めている。図11に心筋梗塞後の心不全患者のPSGの一部を示す。呼吸の漸増-漸減を繰り返しており典型的なCSRである。それに伴いSpO<sub>2</sub>も増減を繰り返している。CSRは心不全の予後危険因子と考えられ

ており、図12に示すようにCSR患者の予後は有意に不良である。

この心不全患者のCSRに対してカナダのグループがnCPAP治療の有効性を初めて報告した<sup>9)</sup>。その効果はOSASに対する場合とまったく異なり、上気道に及ぼす影響ではなく、循環動態に直接及ぼす効果である。彼らはCSRを伴う心不全患者に比較的低下のCPAPをかけると、呼吸は安定し最終的に心不全が改善することを示した。しかし、その後行われた大規模研究ではその有効性が否定される結果となったが<sup>10)</sup>、一部のCSRを伴う心不全患者に対しては有効であろうと考えられている。最近では、CSR患者に対しては、CPAPではなくBiPAP（bilevel PAP）が有効であろうと考えられており、CSR専用に変化した機器も登場している。

CSRを伴う慢性の心不全患者に対しては、わが国では、在宅酸素療法（HOT）の適応も認められており、その有効性が指摘されているが、心不全患者への新しい治療として何が

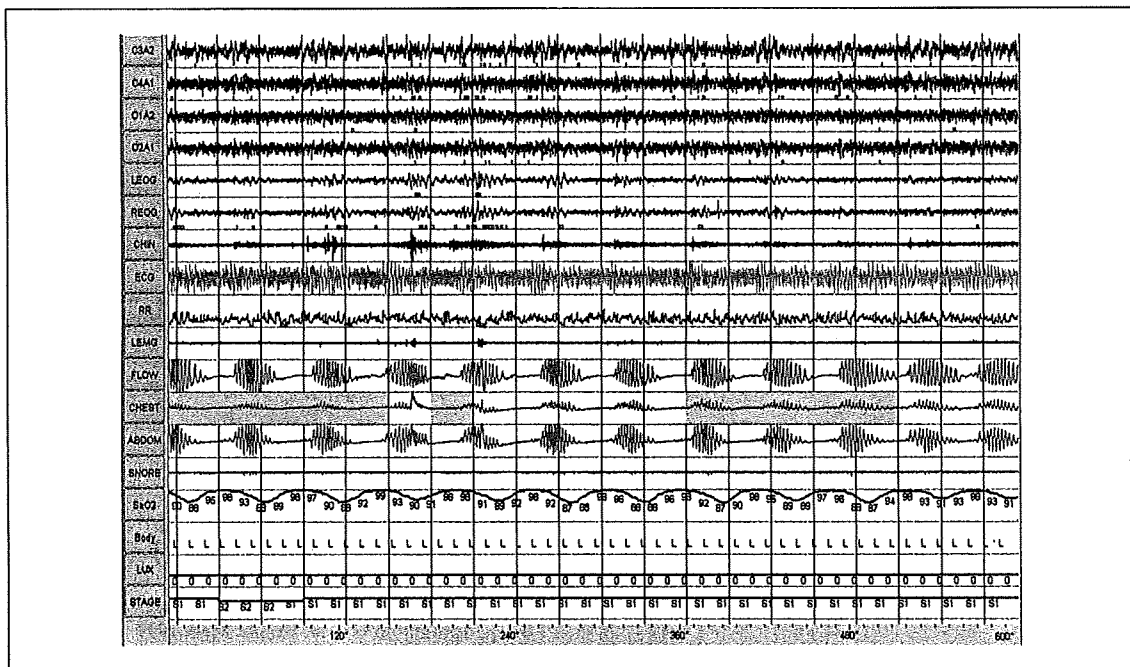


図11 心不全患者にみられたCheyne-Stokes呼吸



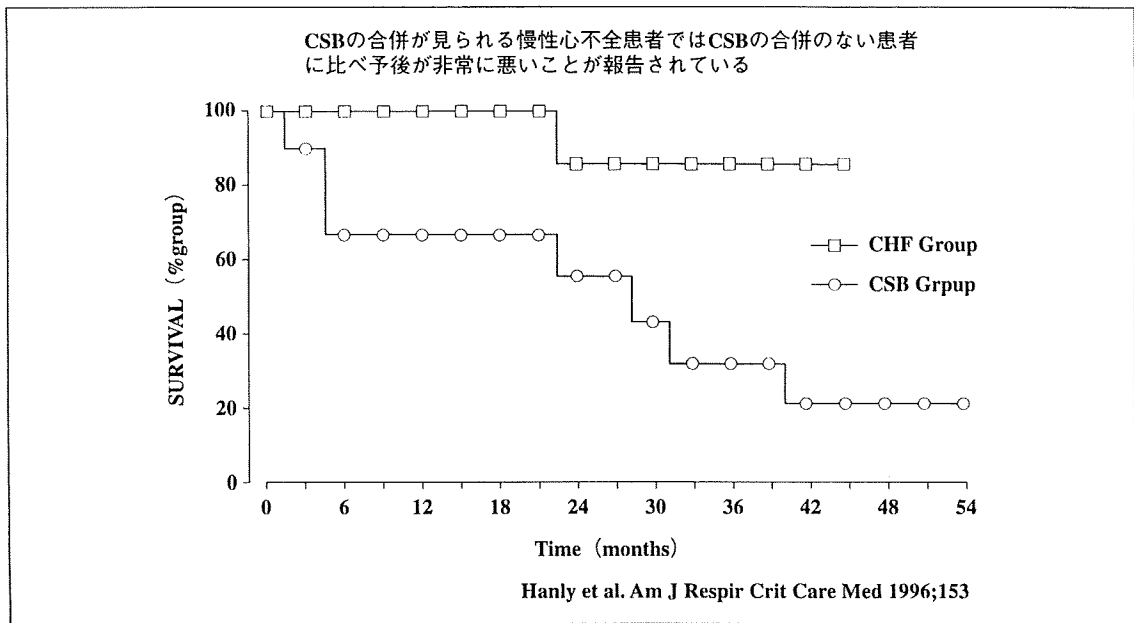


図12 CSBの有無による心不全患者の長期予後

有効であるのかは今後の検証が必要と考えられる。

### 文 献

- 1) Young T et al.: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med* 328:1230-1235, 1993
- 2) Peppard PE et al.: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Engl J Med* :342-:1378-1384, 2000
- 3) Shahar E et al. Sleep-related breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 19-25, 2001
- 4) Findley LJ et al.: Automobile accidents involving patients with obstructive sleep. *Am Rev Respir Dis* 138:337-340, 1988
- 5) Sullivan CE, Issa FG, Bartho-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1:862-865, 1981
- 6) 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
- 7) Marin JM, et al.: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with and without treatment with continuous positive airway pressure: an observation study. *Lancet* 365 (9464): 1046-1053, 2005
- 8) Yamamoto H, et al.: Long-term effects nasal continuous positive airway pressure on daytime sleepiness, mood, and traffic accidents in patients with obstructive sleep apnoea. *Respiratory Medicine* 94: 87-90, 2000
- 9) Sin DD et al.: Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 102:62-66, 2000
- 10) Bradley TD et al.: Continuous positive airway pressure for central apnea and heart failure. *New Engl J Med* 353:2025-2003, 2005

### 著者連絡先

(〒173-8610)  
 東京都板橋区大谷口上町30-1  
 日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科  
 赤柴恒人

## 特集

## 呼吸器疾患診療ガイドラインのエッセンス

# 睡眠時無呼吸症候群： 診断と治療のための ガイドライン\*

赤柴 恒人\*\*

**Key Words** : sleep disordered breathing, sleep apnea syndrome, upper airway obstruction, excessive daytime sleepiness, nasal CPAP

## はじめに

睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome ; SAS)<sup>1)</sup>は、近年注目を集めつつある疾患であるが、その診断と治療に関しては、一般医療機関において未だ十分とはいえない状況にある。2003年にマスコミを賑わした山陽新幹線運転士の居眠り事件は、SASという言葉を一一般に知らしめたが、それを契機として本ガイドラインが作成された。SASを主な対象とする医療者の集まりである睡眠呼吸障害研究会がガイドラインのためのタスクフォースを決定し、呼吸器科医、循環器医、神経内科医、耳鼻咽喉科医、精神科医などの12名が選ばれた。各メンバー間での約1年半の精力的な討議の後、2005年に本ガイドラインが発刊された<sup>2)</sup>。

SASは、呼吸中枢に障害を有する中枢型SAS(CSAS)と、上気道閉塞を基本的病態とする閉塞型SAS(OSAS)とに大別されるが、実際の臨床で遭遇するほとんどはOSASであるため、本ガイドラインでは、成人のOSASに限っている。また、本ガイドラインは、日本呼吸器学会、日本呼吸管理学会(現日本呼吸ケア・リハビリテーション学会)、日本睡眠学会、日本気管食道科学会、日本口腔咽頭学会の承認をうけている。

## SASの定義と疫学

口・鼻の気流の10秒以上の停止を無呼吸(apnea)と定義するが、完全な気流の停止がなくとも、換気量が30%以上低下し、SaO<sub>2</sub>(酸素飽和度)がベースラインより3%以上低下した場合、これを低呼吸(hypopnea)と定義し、無呼吸と同等に扱う。睡眠1時間当たりのapneaとhypopneaの和をapnea-hypopnea index(AHI)と呼び、AHI $\geq$ 5を睡眠呼吸障害(sleep disordered breathing ; SDB)と定義する。SASは、このSDB(AHI $\geq$ 5)に日中の過眠あるいは臨床症状(睡眠中の窒息感、中途覚醒、起床時の爽快感の欠如、日中の疲労感、集中力欠如のうち2つ以上)が加わった場合に診断される。すなわち、SASは有症状のSDB(AHI $\geq$ 5)患者と言い換えることができる。

SASの有病率としては米国の報告で、成人男性の4%、女性の2%<sup>3)</sup>がよく知られており、決して稀な疾患ではなくむしろcommonな疾患の一つである。わが国の疫学調査では、成人男性の3.3%、女性の0.5%とする報告<sup>4)</sup>がある。しかし、最近の疫学研究では、簡易型のモニターで一般成人男性を調査したところ、AHI $\geq$ 5で日中の過眠を呈したのは17.6%であったと報告されている<sup>5)</sup>。この驚くべき数字に対する検証は今後の課題であろう。

## SASの病態

SASは、図1に示すように3型に分類される

\* Guideline of adult sleep apnea syndrome.

\*\* Tsuneto AKASHIBA, M.D.: 日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1); Sleep and Respiratory Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo 173-8610, JAPAN

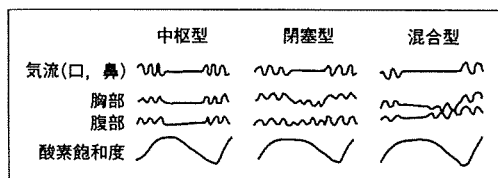


図1 睡眠時無呼吸のタイプ

閉塞型：換気努力が無呼吸中にも持続するもの，中枢型：換気努力の完全消失に基づくもの，混合型：無呼吸当初は換気努力が消失するが，その後に換気努力が出現するものだが，閉塞型無呼吸の一亜型である。

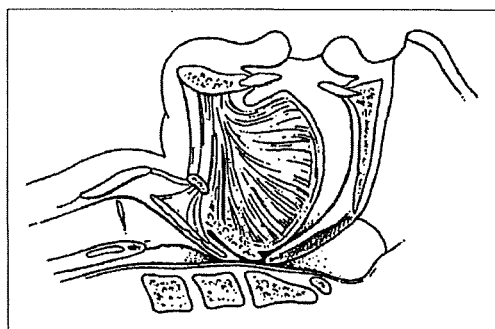


図3 OSAS患者

が，中枢型(CSAS)は，稀に脳幹部の障害や特殊な心不全状態(Chayne-Stokes呼吸)でしか見られない。混合型(MSAS)は，OSASの亜型であり，実際の臨床で遭遇するSASの大部分はOSASであるため，本ガイドラインも対象をOSASに限っている。

OSASの基本的病態生理は，睡眠中に頻回に出現する上気道(とくに咽頭部)の閉塞である。図2に示すように，通常，われわれは仰臥位で就寝するが，その時，舌根部が沈下して上気道は狭小化する。睡眠状態に入ると全身の筋肉は弛緩するが，上気道を構成している筋肉群(頤舌筋など)も弛緩するため上気道はさらに狭くなる。しかし，健常者では，この程度の上気道の狭小化は呼吸に大きな影響を及ぼさない。OSAS患者では，この上気道に形態学的，機能的異常が存在するため，睡眠時には容易に狭窄・閉塞を起こし無呼吸が出現する(図3)。OSASに特有な著明な鼾は，上気道の狭小化を表しているが，完全に閉塞しなければSASは発症しない。言わば，鼾患者はOSASの予備軍と考えることができる。OSASの発症メカニズムの詳細を図4<sup>2)</sup>に示すが，上気道の開存性は，上気道を狭くしようとする

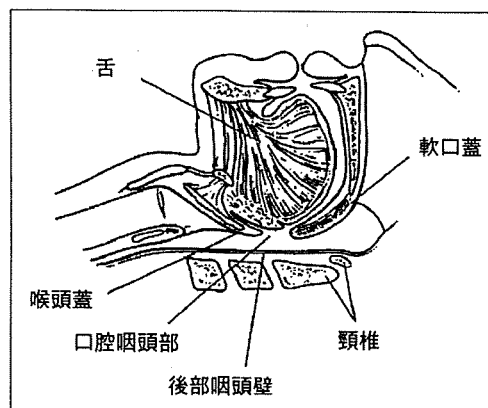


図2 健常者

力(吸気時の陰圧)と広くしようとする力(上気道筋の活動性)の均衡によって保たれており(機能的因子)，そこに上気道の形態(断面積)が関係している(形態学的因子)。つまり，上気道がもともと狭ければ(肥満者，小顎症，下顎後退症，扁桃肥大など)，わずかな陰圧でも上気道は閉塞しやすいし，逆に睡眠時の上気道筋の活動性の低下が大きければ閉塞しやすいことになる。

図5に，典型的なSAS患者の睡眠検査(poly-somnography ; PSG)の結果を示す。まず，気流(口・鼻)が50秒停止(無呼吸)しているにもかかわらず，胸部と腹部の呼吸運動は継続しているためOSASであることが判る。無呼吸の持続に伴いパルスオキシメーターで測定される酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)は直線的に低下し，著しい低酸素血症が認められる。この強い低酸素状態はすべての臓器に悪影響を及ぼすが，とくに循環系に大きな影響を及ぼす。SAS患者に高血圧などの循環系合併症が多いことが証明されている<sup>6)7)</sup>だけでなく，重症のSAS患者は，致命的な心血管イベントが有意に多いことが最近報告されている<sup>8)</sup>。

重症のSAS患者では，1~2分以上の無呼吸が頻発することも珍しくはないが，この無呼吸は通常必ず消失して呼吸が再開する。図5で，呼吸時と無呼吸時の脳波と筋電図をみると明らかに波形が異なっているのが理解できよう。無呼吸消失時の脳波，筋電図は波形が高くなっており，とくに筋電図(頤筋)は無呼吸の終了(呼吸の再開)に一致して高い活動性が認められる。これらの脳波，筋電図は覚醒を表している。つまり，覚醒するこ



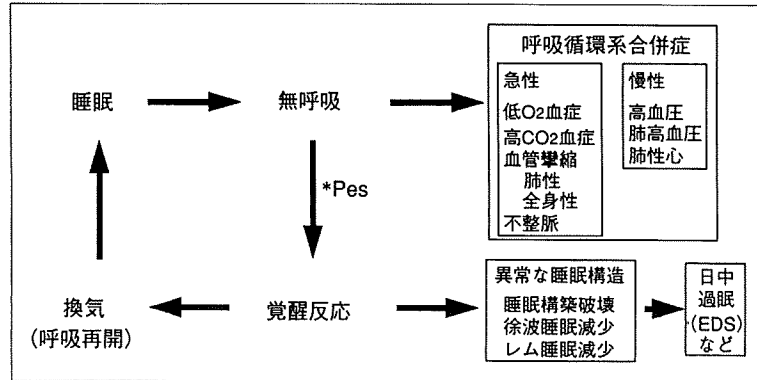


図 6 OSASの急性および慢性の病態生理

\* Pes(esophageal pressure；食道内圧)陰圧の漸増：閉塞型無呼吸(またはUARS), Pes不変：中枢型無呼吸(PaCO<sub>2</sub>は上昇するタイプと、正常または減少するタイプがある)

状況	点数
1. 座って読書しているとき	0 1 2 3
2. テレビを見ているとき	0 1 2 3
3. 公の場所で座ってなにもしないとき(たとえば劇場や会議)	0 1 2 3
4. 1時間続けて車に乗せてもらっているとき	0 1 2 3
5. 状況が許せば、午後横になって休息するとき	0 1 2 3
6. 座って誰かと話をしているとき	0 1 2 3
7. 昼食後(お酒を飲まずに)静かに座っているとき	0 1 2 3
8. 車中で、交通渋滞で2~3分止まっているとき	0 1 2 3

0：眠くならない，1：稀に眠くなる，2：しばしば眠くなる，3：よく眠くなる。  
 合点10点以下のものは正常  
 11点以上は...

図 7 Epworth Sleepiness Scale

日中の眠気の程度、いびき、耳鼻科的疾患などの合併症、生活習慣などに関して、問診を行う。ベッドパートナー同席が望ましい。昼間の眠気の評価には、Epworthの眠気テスト(ESS)などが用いられる。

程度の経験と熟練が必要であり、トレーニングを受けた技師が担当することが望ましい。しかし、診断が急務でPSGの設備がない場合や、患者が重症で早期診断が必要な時は、簡易睡眠モニターで代用してもやむを得ない。

前述したように、SDB(AHI $\geq$ 5)で、かつ日中の過眠あるいは他の臨床症状が認められた場合にSASと診断する。5 $\leq$ AHI<15を軽症、15 $\leq$ AHI<30を中等症、AHI $\leq$ 30を重症とする。重症度は上述のAHIによる分類が便利であるが、本来はAHIだけでなく、低酸素血症の程度(平均SpO<sub>2</sub>, 最低SpO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub><90%の時間など)や臨床症状の程度も加味して決定すべきであろう。日中過眠の

評価には図7に示すエプワースの眠気尺度<sup>9)</sup>が簡便で便利である。11点以上を病的な過眠と診断するが、あくまで主観的評価法であるため、その評価には注意が必要である。

### SASの治療

治療のフローチャートを図8<sup>9)</sup>に示す。まず、甲状腺機能低下症や先端巨大症などで起こる2次性のSASを鑑別する。扁桃肥大が著しく、それがSASの主因となっている場合には手術(扁桃摘出術)を優先させる。とくに、小児のSASは扁桃肥大が原因であることが多く扁桃摘術が劇的に奏効する。

治療の中心はnasal continuous positive airway

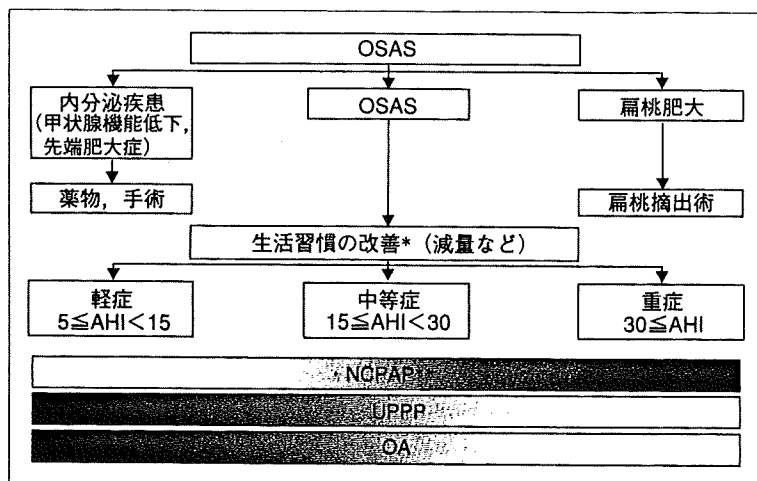
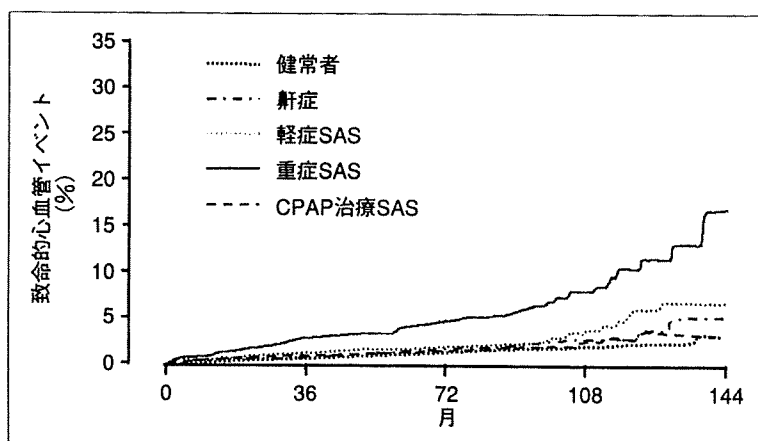


図8 OSAS治療のフローチャート

\* 軽症例が主体だが，中等症以上でも併用する。

\*\* わが国の健康保険適応は，AHI $\geq$ 40(簡易モニター)，AHI $\geq$ 20(PSG)。

図9 致命的心血管イベントの発症率(文献<sup>9)</sup>より引用改変)

pressure(NCPAP)<sup>10)</sup>で，重症度を問わずすべてのSASに有効である。その有効性，安全性ともすでに確立されており，とくに重症例では生存率の向上が証明されている<sup>8)</sup>。しかし，本法はあくまで対症療法であり，毎晩，器機を装着して就寝しなくてはならず，患者にとって楽な治療法ではない。治療のコンプライアンスを考えた場合，適切な適応が治療継続に重要である。本ガイドラインでは，NCPAPを適応すべき症例をAHI $\geq$ 30の重症例では無条件，軽症～中等症例では症状が強い場合に適応としたが，現実には健康保険の適応の条件があるため，AHI $\geq$ 20の症例が

適応となる。NCPAPの臨床的有効性は，無作為対照試験を含めた多くの報告で明らかにされており，日中の眠気を改善させてQOLを向上させ<sup>11)</sup>，高血圧を是正する<sup>12)</sup>とされている。最近の報告では，図9<sup>9)</sup>に示すように，重症の無治療患者(AHI $>$ 30)の致命的心血管イベントの出現率は有意に高く死亡率も高いが，NCPAP治療は明らかに心血管イベントの出現を低下させ，ほぼ健康人と同等のレベルにまで引き下げているのが理解できよう。したがって，AHI $\geq$ 30の重症例にはNCPAPを治療の第一選択にすべきである。

軽症例に対しては，減量や側臥位での就寝を

指導する。肥満はSASの最大のリスクファクターであるため、肥満を伴っている場合には常に減量を指導すべきである。側臥位になると舌根の沈下が妨げられるため、軽症のSASでは、これだけで無呼吸が消失することがある。アルコールは、上気道の筋肉の活動性を低下させ、SASの出現を助長するため、就寝前には禁酒させる。また、睡眠薬も同様の効果があるため、できるだけ服用を控えさせる。

手術療法は、前述したように、扁桃肥大がSASの原因となっている場合には第一選択であるが、上気道が全体に狭い場合はUPPPによる上気道の拡大が有効な場合がある。睡眠中の上気道閉塞の部位によって治療効果が異なるため、SASに精通した医師が行うべきであろう。UPPPは、SASをひき起こす因子のうちの形態学的因子だけを是正するため、無呼吸を完全に防止するのは困難であるが、軽症～中等症例で、鼾が強い例では有効性が認められている。鼻閉があると、上気道の抵抗が増大しSASが起りやすくなる。したがって、軽症例では鼻の通気をよくするだけでSASが消失する場合があります、鼻の手術を考慮する必要がある。

OAは近年、健康保険の適応をうけ、軽症～中等症例に用いられることが多くなっている。これは、一種のマウスピースで、就寝時にこれを装着することにより下顎を前方に移動させて上気道を拡げる方法である。簡便・軽量であることから、症例数が増加傾向にあるが、UPPPと同様、形態学的因子だけの是正であるため、NCPAPに比べ有効性が低い。しかし、軽症～中等症では、NCPAPに次ぐ第二選択の治療法である。

NCPAPの有効性は疑いがない。多くの無作為対照試験(RCT)でその有効性が証明されている。とくに最近、図9に示したように、予後に対する効果も明らかになった。NCPAPが適切な圧力で施行されれば、ほぼ完全に無呼吸(上気道閉塞)を予防することができる。適正圧の設定(titration)は、薬物療法における処方と相当する重要な行為である。基本的には、PSGをとりながら、CPAPを少しずつ上げてゆき、鼾・無呼吸が完全に消失し、SaO<sub>2</sub>が一晚を通じて90%以下に低下しないように圧力を設定する。近年、CPAP器機が自動的に無呼吸を検知し、圧力を負荷するAuto-CPAPの有用

性がうたわれているが、いまだ十分とは言えず、manual titrationを原則にすべきである。

NCPAPは、もっとも有効で安全な治療法であるが、あくまで対症療法であり、治療を継続させることが重要である。毎晩、器機を装着して就寝することの煩わしさは想像に難くない。また、高流量の空気を吸入することの不快感も大きく、治療継続の妨げとなることがある。鼻マスクのフィット感も重要で適切なマスクを選択し、口・鼻の乾燥に対しては適宜、加温・加湿器などを併用して治療のコンプライアンスを高める努力が必要である。一般的に、重症で日中過眠などの自覚症状が強い例程、NCPAPの効果を自覚するので継続率が高い。問題なのは、重症(AHI>30)であるにもかかわらず自覚症状が強くない例であり、こうした患者には、図9の結果を示しながら、治療の継続を勧めるべきである。

本ガイドラインのNCPAPの適応基準は、現在の健康保険適応基準とやや異なっているが、世界の趨勢はガイドラインに沿った基準であり、近い将来、健康保険の基準も見直される可能性が高い。

## 文 献

- 1) Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC, et al. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976; 27: 465.
- 2) 睡眠呼吸障害研究会・編. 成人の睡眠時無呼吸症候群, 診断と治療のためのガイドライン. 東京: メデカルレビュー社; 2005.
- 3) Young T, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med* 1993; 328: 1230.
- 4) 粥川裕平. 睡眠時呼吸障害の疫学. 山城義広, 井上雄一・編. 睡眠時呼吸障害. 東京: 日本評論社; 2002. P. 2.
- 5) Nakayama-ashida Y, Takegami M, Chin K, et al. Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a population of working men in Japan. *Sleep* 2008; 31: 419.
- 6) Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378.
- 7) Neito FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of

- sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep heart health study. *JAMA* 2000 ; 283 : 1829.
- 8) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with and without treatment with continuous positive airway pressure : an observation study. *Lancet* 2005 ; 365 : 1046.
- 9) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991 ; 14 : 540.
- 10) Sullivan CE, Issa FG, Bartho-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981 ; 1 : 862.
- 11) 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* 1999 ; 356 : 2100.
- 12) Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea : a randomised parallel trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 204.

\* \* \*



## COPD における睡眠呼吸障害\*

赤柴恒人<sup>1</sup>

## ■ COPD と睡眠呼吸障害についての最近の動向

COPD (chronic obstructive pulmonary disease) は、現在、呼吸器領域において最も精力的に研究が行われている疾患の一つである。近年、世界的なガイドライン (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ; GOLD) が出版され、それに基づき、わが国でもガイドラインが作成され、日本呼吸器学会をあげて啓蒙運動が展開されている。COPD 患者の睡眠時には種々の異常呼吸が認められ、その結果血液ガスが増悪することは以前より知られていた。呼吸は睡眠により大きな影響を受けるが、健常者では血液ガスの変化は軽微であるのに対し、COPD 患者では、特に REM (rapid eye movement) 期に著しい低酸素血症が出現することが認められた。また、COPD は睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome ; SAS) と合併しやすいとされ、それを overlap syndrome<sup>1)</sup> と呼んだ。1980 年代は睡眠研究の勃興期でもあり、COPD に関しても多くの論文が発表されている。しかし、その後は数が減ってきており、2000 年以降では原著論文は激減している。前述した overlap syndrome も睡眠医学の教科書とも言うべき Principles and Practice of Sleep Medicine の初版に掲載され、一時は人口に膾炙したが、第 2 版<sup>2)</sup> 以降からは削除されている。ま

た、ごく最近 overlap syndrome の総説<sup>3)</sup> が掲載されているが、レビューされている論文のほとんどは 2000 年以前の論文である。この理由として、COPD 患者に対して polysomnography (PSG) をはじめとする睡眠検査の施行が難しいことが挙げられる。PSG 検査は、脳波をはじめ、口・鼻のフローセンサー、胸腹部の呼吸運動の測定など多くのモニター類を装着して就寝しなくてはならず、通常の睡眠状態が得られ難いことが多い。SAS 患者の多くは過眠傾向を有しているため、多くのセンサー類を装着していても睡眠が可能であるのと対照的である。また、COPD 患者における睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing ; SDB) は、無呼吸 (apnea) よりもむしろ低呼吸 (hypopnea) が主体であり、睡眠時の病態が SAS とは異なるため、SAS 研究の範疇から外れてしまったのかもしれない。

近年の COPD 研究の隆盛は、GOLD のガイドラインの出版が大きな役割を果たしていたことは疑いが無い。しかし、GOLD のガイドラインには睡眠呼吸障害あるいは睡眠障害に言及した記載は見当たらない。わずかに、COPD 患者で、閉塞性障害の程度に比し、ガス交換障害の程度が著しい時は睡眠時無呼吸の合併を疑い、睡眠検査を

\* Sleep Disordered Breathing in COPD

<sup>1</sup> 日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科 (〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1) Tsuneto Akashiba : Department of Sleep and Respiratory Medicine, Nihon University School of Medicine

行ったほうが良いとする記載があるのみである。一般临床上、COPD 患者が不眠を訴えたり、十分な睡眠が取れないことを訴えることがあるにもかかわらず、ガイドラインでは大きな問題とみなされていないのかもしれない。しかし、睡眠の障

害は患者の QOL を明らかに阻害し、不眠の持続は鬱状態を招来する危険性がある。したがって、COPD 患者のケアにおいては、睡眠呼吸障害を含む睡眠障害全体に目を向ける必要があろう。

## ■ COPD と SDB に関する最近の論文

### ① COPD と SDB の合併頻度 (SHHS からの報告)

最近の COPD と SDB に関する論文のなかで最も重要なものは、北米でこの 10 年来行われている大規模研究である Sleep Heart Health Study<sup>4)</sup> (SHHS) の一部として発表された報告であろう。SHHS は、もともと SAS を含んだ SDB と心血管障害との関連を検討するために組織された大規模研究である。6,000 人以上の一般人を対象として睡眠検査を行い、心血管障害との関連を検討し、これまでに、高血圧<sup>5)</sup>、冠動脈疾患、心不全、脳卒中<sup>6)</sup>、糖尿病<sup>7)</sup> などと SDB が直接的に関連することを明らかにしてきた。Sanders ら<sup>8)</sup> は、この研究にスパイログラムを導入して、閉塞性換気障害と SDB との関連を検討した。一般住民の 5,954 人に対して、スパイログラムと PSG が行われた。スパイログラム上、1 秒率が 70% 以下で COPD と診断されたのは、1,132 例 (19%) であったが、1 秒率 < 60% の比較的重症例は 3.8% であった。一方、PSG 上で、RDI (respiratory disturbance index) > 10 で SDB と診断されたのは、1,644 人 (27.6%) であった。両者の合併率について検討すると、驚くべきことに、SDB は COPD 群の 22.3% に認められたのに対し、非 COPD 群の 28.8% に認められ、非 COPD 群のほうに有意に多く認められた。しかし、SDB の指標の一つである酸素飽和度 (SaO<sub>2</sub>) < 90% の時間と 1 秒率の関係を検討すると、1 秒率が低下する程 SaO<sub>2</sub> < 90% の時間は有意に長くなり、1 秒率 < 60% の群では、SDB が起こる頻度が健常者の 3.36 倍であった。これらの結果は、従来いわれていた COPD と SAS は合併しやすいとする説を根底から覆すものであり、軽症～中等症の COPD では SAS との関連を否定

する結果であった。しかし、COPD がある程度重症化すると、睡眠中の低酸素血症 (nocturnal oxygen desaturation; NOD) は顕在化する。すなわち、COPD でみられる SDB は、SAS でみられる上気道閉塞などとの関連ではなく、COPD の重症度の反映に過ぎないと考えられる。したがって、COPD の場合、睡眠時の呼吸異常を SDB と呼ぶより NOD と呼ぶほうが適切であると思われる。

### ② COPD における SDB あるいは NOD の役割

COPD において、SDB あるいは NOD が問題となるのは、これらが睡眠中の肺循環動態を悪化させることにより、日中の肺循環動態を悪化させ、永続的な肺高血圧症をもたらすかもしれないとする仮説に基づく。例えば、在宅酸素療法 (長期酸素療法) の適応基準の一つとして、日中 55 < PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg で睡眠中、あるいは運動中に低酸素血症の増悪が挙げられているが、これは、睡眠時や運動時の desaturation が肺循環障害を引き起こし、予後に影響すると考えられるためである。しかし、実際に SDB や NOD が日中の肺循環動態にまで影響を及ぼすか否かについては未だ明らかではない。フランスの Chaouat ら<sup>9)</sup> は、64 例の中等～重症の低酸素血症 (55 < PaO<sub>2</sub> < 69 mmHg) の COPD を、NOD (SaO<sub>2</sub> < 90% の時間が全睡眠時間の 30% 以上を占める) を認めた 35 例と認めなかった 29 例に分けて検討した。NOD 群では日中の PaCO<sub>2</sub> が有意に高かったが、平均肺動脈圧は差がなかった。22 例の NOD 群と 14 例の非 NOD 群について 2 年間追跡し、2 年後に再検討すると、非 NOD 群のうち、2 年後に NOD に変化した例は認めず、PaCO<sub>2</sub>、平均肺動

脈圧も変化を認めなかった。さらに、6年間の追跡でも、死亡率、長期酸素療法の導入率に両者で差がなかった。これらの結果は、中等症のCOPDにおいては、NODだけでは、肺循環動態は影響されず、日中の肺高血圧を惹起する可能性は低いことを示唆している。また、これらの結果は、以前に報告されたCOPD患者におけるNODは、肺循環動態に影響を及ぼし、肺高血圧を助長するとした一連の成績<sup>10-12)</sup>と相容れないものである。しかし、Chaouatらの対象は比較的軽症例が中心であるため、このような結果が出た可能性がある。いずれにしても、 $\text{PaO}_2 > 60$  mmHgのCOPDにおいてはNODが認められたとしても、それが単独で肺高血圧を招く可能性は低く、現在のわが国の在宅酸素療法の適応基準に再検討を促す成績と思われる。

肺高血圧症(肺性心)は、いわばすべての呼吸器疾患の終末像であり、患者の予後に大きな影響を及ぼす。前述のフランスのグループは多数の患者に右心カテーテル検査を施行して多くの結果を報告している。Kesslerら<sup>13)</sup>は131例のCOPDに右心カテーテルを行い、その後平均6.8年間follow-upし、右心カテーテルを再検査した。最初の検査では全例に肺高血圧(mean PAP > 20 mmHg)は認めなかった。6.8年後の再検査で、131例中33例(25%)に肺高血圧が認められたが、その程度は比較的軽度であった。しかし、運動を負荷すると $\text{mPAP} > 30$  mmHgとなる運動時肺高血圧群では、6.8年後に肺高血圧を呈する頻度が高かった。これらの結果からは、 $\text{PaO}_2 > 60$  mmHgのCOPDでは、放置しても $\text{mPAP}$ の上昇の程度は比較的軽微であり、6年後に肺高血圧を呈する頻度は高くないと考えられた。しかし、運動時に肺高血圧を呈する群では、将来的に肺高血圧となるリスクが高いと考えられた。このグループが最近、Eur Respir J誌にCOPDと肺高血圧に関するレビューを発表しており<sup>14)</sup>、SDBとの関連についても言及している。是非参考にされたい。

### ③ COPDと睡眠の質(sleep quality)

COPD患者のQOL(quality of life)が健常者に

比し低下していることは、これまでの報告<sup>15,16)</sup>で明らかにされているが、睡眠障害がQOLにどう影響するかの検討はほとんど行われていない。最近、いくつかの報告で両者の関連が明らかになりつつある。Belliaら<sup>17)</sup>は、65歳以上のCOPDと気管支喘息患者734例に睡眠障害の質問表であるEPESEを用いて睡眠の質を評価し、1,237例の健常者と比較検討した。この評価法では、不眠、中途覚醒、起床時の倦怠感、早期覚醒の4つについて検討がなされた。起床時の倦怠感と早期覚醒はCOPD患者に有意に多く認められた(38% vs. 27.8%,  $p < 0.001$ , 35.1% vs. 28%,  $p < 0.001$ )。これらの睡眠の障害は、鬱状態と最も良好な関連を示し、さらに、関節炎を有する患者において、睡眠障害と密接に関連していた。これらの結果から、COPD患者では約1/3に睡眠障害が認められ、さらに鬱傾向や関節炎などの併存が、睡眠障害を助長すると考えられた。ごく最近、多数例のCOPDでの検討が報告されている。Lewisら<sup>18)</sup>は、外来を受診したCOPD患者803例に対しパルスオキシメトリー(PO)と質問表によるQOLと睡眠の質の評価を行った。QOL評価には、chronic respiratory questionnaire(CRQ)とshort-form 36(SF 36)を用い、睡眠の評価には、pittsburg sleep quality index(PSQI)、epworth sleepiness scale(ESS)、functional outcomes of sleep questionnaire(FOSQ)を用いた。安静時のPOで95%以下の患者には終夜のPOを行って、NODの有無を検討した。803例中79例が95%以下を示し、59例が終夜POを受け、その結果、29例(49.2%)にNODを認めた。COPD全体からみると、NODを認める頻度は5%以下であった。QOLおよび睡眠の質は、NOD群、非NOD群で差がなかった。これらの結果から、日中に低酸素血症を認めるCOPD患者においてはNODが高頻度に認められるが、COPD全体では5%以下であり、また、日中のQOL、睡眠の質もNODに関連しないと考えられた。この2つの報告からも判るように、COPD患者における睡眠障害に関しては、未だ一定の見解が得られていないと考えるべきであろう。

長期酸素療法(LOT)を施行している COPD 患者の NOD を検討した報告もある。Nisbet ら<sup>19)</sup> は、LOT 施行中の 38 例に終夜パルスオキシメータを施行して NOD を検討し、さらに、QOL(SF-36, CRQ)と睡眠の質(PSQI)を検討した。NOD は 6 例(16%)にみられたのみであった。QOL, 睡眠の質は障害されていたが、NOD 群と非 NOD 群との比較では両者に有意差は認められなかった。欧米の長期酸素療法のガイドライン<sup>20)</sup> では、睡眠時には酸素流量を 1 l/分増加させることが推奨されているが、これらの結果はその有用性を否定するものであると結論している。

肺容量減少術(VRS)は、近年、最重症 COPD 患者の治療法として米国を中心に行われている。Krachman ら<sup>21)</sup> は、16 例の最重症 COPD に呼吸リハビリ、睡眠検査(PSG)を行い、このうち 10 例に VRS を、6 例には保存的治療を施行し、術後 6 カ月目に再検討を行った。総睡眠時間と睡眠効率、VRS 群で有意に改善したのに比べ保存的治療群では変化がなかった。平均酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)は手術群で 90%から 93%へ、最低 SaO<sub>2</sub> は 83%から 86%へ有意に上昇したが、保存的治療群では差がなかった。術後の 1 秒量の増加は最低 SaO<sub>2</sub> の上昇と相関しただけでなく、機能的残気量と残気量の低下は SaO<sub>2</sub> の上昇に関連した。これらの結果は、VRS は睡眠障害を改善させると同時に気道閉塞とエアトラッピングを改善し、最終的に NOD をも改善することを示し、VRS の有用性を示唆している。

以上のように、COPD 研究が隆盛を極めてい  
る現在でも、睡眠との関連を検討した報告は多くは  
なく、また、近年の SAS 研究でみられるような  
画期的論文もない。現在までのところ、COPD  
に関して睡眠呼吸障害が果たしている役割は必ず  
しも大きいとはいえないであろう。COPD と  
SDB に関する優れた総説<sup>22)</sup> が昨年発表されてい  
るが、その著者が指摘しているように、この問題  
については SHHS のような大規模で良質な研究  
が必要であろう。

## 文 献

(★印は重要文献)

- ★ 1) Flenley DC: Chronic obstructive pulmonary disease. In: Kryger MH, Roth R, Demment W, ed. Principles and Practice of Sleep Medicine. WB Saunders, Philadelphia, 1989  
〔Overlap syndrome の概念を最初に提唱した論文〕
- 2) Douglas NJ: Breathing during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Kryger MH, Roth R, Demment W, ed. Principles and Practice of Sleep Medicine. 2nd ed, WB Saunders, Philadelphia, 1994
- 3) Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, et al: Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 5: 237-241, 2008
- 4) Quan SF, Howerd BV, Iber C, et al: The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. Sleep 20: 1077-1085, 1997
- 5) Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al: Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart health Study. JAMA 283: 1829-1836, 2000
- 6) Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al: Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med 163: 19-25, 2001
- 7) Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al: Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol 160: 521-530, 2004
- ★ 8) Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, et al: Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med 167: 7-14, 2003  
〔大規模研究で COPD と SDB の直接的関連を否定した論文。本文参照。〕
- ★ 9) Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al: Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxemia with or without sleep-related oxygen desaturation. Eur Respir J 17: 848-855, 2001  
〔比較的軽症の COPD では、肺高血圧への進展は軽微であることを示した論文。本文参照。〕
- 10) Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, et al: Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease, sleep desaturation and daytime PaO<sub>2</sub> above 60 mmHg. Am Rev Respir Dis 140: 1237-1245, 1989
- 11) Fletcher EC, Scott D, Qian W, et al: Evolution of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and daytime PaO<sub>2</sub> above 60 mmHg. Am Rev Respir Dis 144: 401-405, 1991