

図1 Balance of Forces Model (文献4より改変)

う。上気道内の陰圧に対する代償機構あるいは上気道開大筋群筋活動そのものの調節機構が、OSASの基本病態生理に大きく影響していることを示唆するものである。OSASにおいて、覚醒時には、吸気に伴う気道内陰圧に対し上気道開大筋群が代償的に働き、解剖学的に狭小化した上気道の虚脱を防いでいる。しかし睡眠することでその代償機能が減弱し、閉塞型無呼吸が誘発されると考えられる。解剖学的に狭小化した上気道と上気道虚脱性のバランスで閉塞型無呼吸が起こることは、Balance of Forces Modelとして図1のように表される⁴⁾。上気道開存に大きな役割を果たし、そしてこれまで多くの研究者により研究されてきた上気道開大筋群の一つは頤舌筋である。頤舌筋は脳幹部覚醒睡眠調節中枢、呼吸リズム形成領域、中枢化学受容野や上気道陰圧受容器からの入力を受ける⁵⁾。また、覚醒相から睡眠相への移行に伴いモノアミンニューロンの活動性が変化することは古くから知られている。そのため、頤舌筋を中心とした上気道開大筋群運動核でのモノアミンの変化が、睡眠中の閉塞型無呼吸を引き起こすかもしれないと考えられ研究が進められてきた。なかでも、セロトニンは最も盛んに研究されてきたモノアミンである。つまり、吸気時に伴う上気道内

の陰圧に対する上気道開大筋群筋活動の代償機構が破綻した場合に閉塞型無呼吸が発現し、その代償機構にセロトニン作動性神経は重要な役割を果たすと考えられている⁶⁾。

また近年、上気道は吸気時の気道内陰圧化に対して受動的(passive)に閉塞するのではなく、能動的(active)に閉塞するとの報告が散見され、この知見は上気道開大筋群筋活動そのものに対する調節機構の関与を支持するものである。内視鏡やCT画像を用いて上気道形態を観察した研究では、呼気終末の段階ですでに上気道が閉塞しはじめていることを証明している^{7,8)}。

上気道虚脱性を表す指標にcritical closing pressure(Perit)がある。つまり上気道が閉塞する際の気道内圧であり、Peritが低ければ低いほど上気道の虚脱性は低い(閉塞しにくい)ことを意味する。Peritは個人のなかでも睡眠体位や睡眠段階によって変動するが、個人間でも異なる値を示す。Peritは解剖学的上気道構造に影響を受けることわかっており、肥満OSASでは軟口蓋長と、非肥満OSASでは舌骨とmandibular planeとの距離(H-MP)とPeritが相関する⁹⁾。またPeritは肺容量の影響を受ける。最大呼気位から最大吸気位へと肺容量が変化すると咽頭断面積が

増大することを、Hoffstein らは1984年に報告している¹⁰⁾。

近年、呼気終末の肺容量を増加させることが、上気道の虚脱性¹¹⁾や睡眠呼吸障害¹²⁾を改善させることも報告されている。肥満に伴う肺容量の減少は呼吸機能上よく観察される変化であるが、健常人においても覚醒相から睡眠相に移行することで、肺容量は約200～400cc 低下する。睡眠中の肺容量の低下が上気道虚脱性に悪影響を及ぼしているという考えであり、非常に興味深い。それでは肺容量がどのように上気道虚脱性に影響を及ぼすのであろうか？ 詳細なメカニズムはこれからの研究課題であるなかで、Tagaito らは咽頭気道開大筋群の筋活動を完全に遮断した全身麻酔筋弛緩薬投与下での研究で、約740cc の肺容量増加により軟口蓋閉塞圧が約1 cmH₂O 有意に減少したと報告しており、咽頭開大筋の活動性が肺容量によって神経生理学的に影響を受けるのではなく、機械的に肺容量の変化が上気道虚脱性に影響することを示唆している¹³⁾。

覚醒から睡眠へと移行することによる立位から臥位への体位変化および睡眠体位が、無呼吸を誘発する一つの要因でもある。一般臨床の場合でも、仰臥位睡眠では側臥位睡眠と比較して無呼吸やいびきが増悪することをしばしば経験する。このような体位依存性 OSAS は軽症 OSAS (AHI 5-15) の49.5%に、中等症 OSAS (AHI 15-30) の19.4%に、重症 OSAS (AHI ≥ 30) の6.5%に認められる¹⁴⁾。仰臥位では、上気道周囲軟部組織が重力による影響を受け、上気道形態が変化すること、また腹部内臓脂肪の頭側移動により肺容量が減少し、上気道虚脱性が亢進すると考えられる。

OSAS の有病率には性差があることから、上気道虚脱性に対する性ホルモンの関与について、古くから研究がなされてきた。男性は女性の約2～3倍の有病率をもち¹⁵⁾、閉経後女性では閉経前女性に比較して約2～3倍 OSAS のリスクが高くなることが大規模疫学研究で示されている¹⁶⁾。また、性周期によって上気道開大筋群筋活動に変化

が生じ、ホルモン補充療法が上気道開大筋群筋活動を亢進させるとの報告がある¹⁷⁾。したがって、女性ホルモンの上気道虚脱性に対する効果が注目されてきた。しかしながら、閉経後女性の睡眠呼吸障害に対するエストロゲン、プロゲステロン療法の検討は一定した成績を示していない。CO₂蓄積を伴う患者に対してプロゲステロン製剤は無呼吸の改善効果が認められるものの、CO₂蓄積を伴わない患者に対しての効果は疑問である¹⁸⁾¹⁹⁾。

3. 呼吸可塑性 (Respiratory plasticity)

OSAS の病態生理としてなぜ上気道が閉塞し無呼吸が起こるのかはもちろん重要なことであるが、新たな側面として、なぜ無呼吸は繰り返されるのかという疑問を解明することは重要である。すなわち、繰り返す無呼吸が OSAS の病態生理の本質であるため、無呼吸が繰り返されなければいけないわけである。生体は与えられた環境に順応するという能力を備えている。そういう観点からは上気道開大筋群筋活動や中枢呼吸調節機構の順応性 (adaptation)、すなわち次の無呼吸を阻止すべく間歇的低酸素曝露が上気道開大筋群活動性や呼吸中枢換気ドライブを亢進した状態に保つ生体機能 (Long term facilitation) は興味深い²⁰⁾²¹⁾。このような呼吸可塑性 (Respiratory plasticity) は、まだまだ議論のある領域であるが、個人間における呼吸可塑性の差異が OSAS の病態生理の一端を説明できるかもしれない。

4. 呼吸中枢の不安定性

OSAS が気管切開で加療されていた時代に、OSAS 患者に対する気管切開後に中枢型無呼吸を含む周期性呼吸が観察されることが報告されている²²⁾。これは、OSAS にも呼吸中枢の異常が含まれることを示唆していた。その後 OSAS は、不安定な呼吸調節機構を併せ持つことが徐々に報告されてきている²³⁾²⁴⁾。呼吸中枢の不安定性が上気道閉塞に影響を及ぼす機序として、いわゆるチェーンストークス呼吸でみられるような過換気

低換気が繰り返される周期性呼吸時において、低換気相における呼吸筋群への出力の低下に伴って生じる頤舌筋など上気道開大筋群への出力の低下が考えられる。このような呼吸不安定性を Younesらはループゲイン理論(Loop gain theory)を用いて説明している²³⁾。ループゲインとはエンジニア領域の用語であり、システムに何らかの disturbance が加わり、システムが何らかの response を起こした場合、response を disturbance で除した値がループゲインである。つまり、ループゲインが高ければ、生体はネガティブフィードバックループのなかで過剰反応、過剰抑制を繰り返し、呼吸系では過換気低換気が繰り返されることとなり、呼吸がなかなか安定しない。

このような呼吸制御システムの高いループゲインを薬剤や酸素を投与することで適切に調節すると睡眠呼吸障害が改善しうることが、動物実験および OSAS 患者を用いた臨床研究で最近報告されている²⁵⁾²⁶⁾。これらの知見は、個々の患者においてループゲインを測定し、それぞれ適切なループゲインに調整することで睡眠呼吸障害が改善する可能性を示唆するものであり、今後の新たな治療法として期待される。

OSAS の診断基準

1999年、米国睡眠学会(AASM)の基準では、自

覚症状の有無に関わらず睡眠1時間あたりの無呼吸低呼吸の頻度(Apnea-hypopnea index ; AHI)が5以上の場合を睡眠呼吸障害(Sleep disordered breathing ; SDB)といい、それに日中の過度の眠気や倦怠感などの自覚症状を伴えば睡眠時無呼吸症候群と診断するとされていた²⁷⁾。その後2005年、睡眠障害国際分類(ICSD-II)では、上記の基準に加えて AHI が15以上であれば自覚症状の有無を問わないと記載されており²⁸⁾、今後この基準が一般化されていくものと考えられる。



おわりに

OSASでは、肥満や頭蓋顔面形態により解剖学的に上気道が狭小化しており、睡眠することにより上気道は虚脱傾向となる。そしてその状況下において、上気道が閉塞しないような代償機構が破綻した場合に閉塞型無呼吸が生じる。またそれとは別に、さまざまな要因からなる呼吸中枢や上気道開存調節機構そのものの変調でも無呼吸が生じると考えられる。現在ではCPAPにより多くのOSAS患者は治療可能となっているが、少なからず存在するCPAPからの脱落患者やCPAPで治療効果が得られない患者の治療戦略の構築のためにも、OSASの病態生理はさらに多方面から知見が集積され解明される必要があると思われる。

文 献

- 1) Schwab RJ, KB Gupta, WB Gefer, et al : Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 1673-1689, 1995.
- 2) Young T, M Palta, J Dempsey, et al : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328 : 1230-1235, 1993.
- 3) Ip MS, B Lam, IJ Lauder, et al : A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 119 : 62-69, 2001.
- 4) Verbraecken JA, WA De Backer : Upper airway mechanics. *Respiration* 78 : 121-133, 2009.
- 5) Eckert DJ, A Malhotra, AS Jordan : Mechanisms of apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 51 : 313-323, 2009.
- 6) Veasey SC : Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea : therapeutic potential. *Am J Respir Med* 2 : 21-29, 2003.
- 7) Schwab RJ, WB Gefer, EA Hoffman, et al : Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 148 : 1385-1400, 1993.

- 8) Morrell MJ, Y Arabi, B Zahn, et al : Progressive retropalatal narrowing preceding obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 158 : 1974-1981, 1998.
- 9) Sforza E, W Bacon, T Weiss, et al : Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 347-352, 2000.
- 10) Hoffstein V, N Zamel, EA Phillipson : Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 130 : 175-178, 1984.
- 11) Stanchina ML, A Malhotra, RB Fogel, et al : The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep* 26 : 851-856, 2003.
- 12) Heinzer RC, ML Stanchina, A Malhotra, et al : Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. *Thorax* 61 : 435-439, 2006.
- 13) Tagaito Y, S Isono, JE Remmers, et al : Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 103 : 1379-1385, 2007.
- 14) Mador MJ, TJ Kufel, UJ Magalang, et al : Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest* 128 : 2130-2137, 2005.
- 15) Young T, J Skatrud, PE Peppard : Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama* 291 : 2013-2016, 2004.
- 16) Young T, L Finn, D Austin, et al : Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 167 : 1181-1185, 2003.
- 17) Popovic RM, DP White : Upper airway muscle activity in normal women : influence of hormonal status. *J Appl Physiol* 84 : 1055-1062, 1998.
- 18) Kimura H, K Tatsumi, F Kunitomo, et al : Progesterone therapy for sleep apnea syndrome evaluated by occlusion pressure responses to exogenous loading. *Am Rev Respir Dis* 139 : 1198-1206, 1989.
- 19) Kimura H, K Tatsumi, F Kunitomo, et al : Obese patients with sleep apnea syndrome treated by progesterone. *Tohoku J Exp Med* 156 Suppl : 151-157, 1988.
- 20) Mahamed S, GS Mitchell : Is there a link between intermittent hypoxia-induced respiratory plasticity and obstructive sleep apnoea? *Exp Physiol* 92 : 27-37, 2007.
- 21) Mateika JH, G Narwani : Intermittent hypoxia and respiratory plasticity in humans and other animals : does exposure to intermittent hypoxia promote or mitigate sleep apnoea? *Exp Physiol* 94 : 279-296, 2009.
- 22) Onal E, M Lopata : Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. *Am Rev Respir Dis* 126 : 676-680, 1982.
- 23) Younes M, M Ostrowski, W Thompson, et al : Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 163 : 1181-1190, 2001.
- 24) Hudgel DW, EA Gordon, S Thanakitcharu, et al : Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 158 : 1142-1149, 1998.
- 25) Yamauchi M, J Dostal, H Kimura, et al : Effects of buspirone on posthypoxic ventilatory behavior in the C57BL/6J and A/J mouse strains. *J Appl Physiol* 105 : 518-526, 2008.
- 26) Wellman A, A Malhotra, AS Jordan, et al : Effect of oxygen in obstructive sleep apnea : role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol* 162 : 144-151, 2008.
- 27) 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* 22 : 667-689, 1999.
- 28) The International classification of sleep disorder, Second edition. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL : 2005.

特集 呼吸不全を来す難治性呼吸器疾患克服への取り組み

原発性肺胞低換気症候群・肥満低換気症候群*

山内 基雄¹ 吉川 雅則 木村 弘

はじめに

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome; OHS) は著明な肥満と日中覚醒時の高炭酸ガス血症を呈する症候群である。しかし、その定義は曖昧であり、国際的に統一されたものはない。さらに1999年のAmerican Academy of Sleep Medicine (AASM) によるtask forceではOHSは明確には定義されておらず睡眠低換気症候群 (sleep hypoventilation syndrome; SHVS) のなかに含まれている¹⁾。米国とわが国とで肥満の定義に相違があるなかで、1997年に厚生省研究班がわが国に沿ったOHSの定義を発表した²⁾。本稿ではOHSの定義、病因病態生理、疾患の特徴、治療法などについて概説する。

一方、原発性肺胞低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome; CCHS) は非常に稀な疾患である。近年、その病因としてPHOX2B遺伝子変異の関与が示唆されているが、その病因病態生理は明らかではない。本稿の後半ではCCHSについても少し触れておきたい。

OHSの定義

OHSはこれまで一般的にはbody mass index (BMI) 30以上の肥満を呈し、覚醒時の高炭酸ガス血症 ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) および明らかな原因がないにもかかわらず低換気を呈する疾患とされ

てきた^{3,4)}。臨床的には日中の傾眠傾向、倦怠感、早朝頭痛など閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome; OSAS) と同様の症状を呈する。国際的に肥満の定義に相違がある実情において、国際的に統一されたOHSの診断基準が存在しないことは当然のことかもしれない。OHSはかつてのPickwickian syndromeに相当すると考えられており、臨床的には肺高血圧、肺性心、多血症を高頻度に合併する症候群である。1999年のAASM task forceではOHSは定義されておらず睡眠低換気症候群 (SHVS) のなかに含まれている。SHVSの定義は肺性心、肺高血圧、日中の傾眠傾向、多血症、あるいは覚醒時高炭酸ガス血症 ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) を少なくとも一つ以上呈し、かつ、夜間モニターにて睡眠時 PaCO_2 が覚醒時 PaCO_2 よりも10 mmHg以上上昇するか、無呼吸低呼吸イベントでは説明できない酸素飽和度の低下を呈するものとされており、その原因要素として、BMI > 35の肥満、拘束性胸郭疾患、筋萎縮性側索硬化症のような神経変性疾患、甲状腺機能低下症や、COPD、原発性肺胞低換気症候群などが含まれる¹⁾。わが国ではOHSに対する明確な定義がなかったが、1997年に厚生省研究班が表1のような診断基準を発表した²⁾。診断基準の項目4には、睡眠呼吸障害の重症度のなかにAHIが30以上との記載があるため、日中の高炭酸ガス血症を伴うなら重症OSAS

* Obesity Hypoventilation Syndrome and Congenital Central Hypoventilation Syndrome

¹ 奈良県立医科大学内科学第二講座(〒634-8521 奈良県橿原市四条町840) Motoo Yamauchi, Masanori Yoshikawa, Hiroshi Kimura: Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

表 1 肥満低換気症候群の診断基準(厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班の診断基準)

以下のすべてを満たす場合に肥満低換気症候群と診断する。

1. 高度の肥満(BMI \geq 30 kg/m²)
2. 日中の高度の傾眠
3. 慢性の高二酸化炭素血症(PaCO₂ \geq 45 mmHg)
4. 睡眠呼吸障害の重症度が重症以上
(AHI \geq 30, SaO₂最低値 \leq 75%, SaO₂ $<$ 90%の時間が45分以上または全睡眠時間の10%以上, SaO₂ $<$ 80%の時間が10分以上などを目安に総合的に判断する)

も OHS とされる。一方、AASM の SHVS の定義では、閉塞型無呼吸低呼吸イベントが観察されることがあるが、上気道閉塞を解除してもなお高炭酸ガス血症や持続する低酸素血症が残存する場合においてのみ SHVS と診断するとある。以上のことを総合的に考慮して、われわれは OHS を、狭義には無呼吸低呼吸イベントでは説明できない低換気を呈する症例と高炭酸ガス血症を呈する重症 OSAS のなかで陽圧換気療法などを用いて上気道閉塞を解除してもなお高炭酸ガス血症や持続する低酸素血症を呈する重症 OSAS を併せた疾患群とし、広義には無呼吸低呼吸イベントでは説明できない低換気を呈する症例と高炭酸ガス血症を呈するすべての重症 OSAS を併せた疾患群と理解している。

OHS の疫学

肥満はわが国のみならず世界的に増加傾向にある。米国では成人人口の約 1/3 が BMI 30 以上の肥満であり、1986 年に比較して 2005 年では BMI 40 以上の肥満者は 200 人に 1 人から 33 人に 1 人まで約 5 倍増加している⁵⁾。一般人口に対する OHS の有病率は明らかにされていないが、肥満人口が増えていく傾向のなかで OHS も増えていくものと予測される。何らかの理由で入院した BMI 35 以上の患者の 31% は他の疾患では説明することのできない高炭酸ガス血症を呈していたとの報告がある⁶⁾。肥満は必ずしも肥満低換気を予測するものではないが、BMI 50 以上の患者ではその半数以上が肥満低換気を呈するといわれる³⁾。また諸家らの報告によると、肥満を伴う OSAS 患者のなかに存在する OHS はおよそ

10~20% と推測される^{7~10)}。OHS の睡眠呼吸障害に関して、OHS の約 90% は閉塞型無呼吸低呼吸が主な睡眠呼吸障害であり、残りの約 10% は明らかな無呼吸低呼吸がみられず、酸素飽和度低下が数分間も続くような低換気のみが観察される⁹⁾。また、一般的に OHS の予後が不良であることはよく知られている¹¹⁾。肥満度、年齢、性別などをマッチさせた単純性肥満と比較して、OHS では高頻度に肺性心、肺高血圧など右心不全徴候を合併し、死亡率は約 2~4 倍高い⁶⁾。

OHS の病態生理

肥満低換気の病因病態生理は非常に複雑で多因子により形成されると考えられる。一般的に肥満者では、全肺気量(TLC)、肺活量(VC)、および機能的残気量(FRC)が減少しており、低酸素血症および高炭酸ガス血症を呈しやすい呼吸機能的特徴を有する。単純性肥満ではこれらの肺気量分画の異常を代償すべく高炭酸ガス換気応答は亢進しているが、OHS ではむしろ低下している¹²⁾。これは肥満による拘束性換気障害を代償することができない病態が OHS であることを示唆している。また、OHS では強制過換気により低酸素高炭酸ガス血症が是正されることから、換気応答の障害が OHS の病因として考えられる。とりわけ OHS のなかでも低酸素状態が数分間も持続するような低換気主体の OHS では、明らかに換気応答の障害が OHS を説明する主要因であろう。しかし、このような OHS の病型は上述したように約 10% 程度しか存在しない。病態が複雑であるのは OHS の大部分を占める閉塞型無呼吸低呼吸イベントが睡眠呼吸障害の主体をなす OHS、いわゆる OSAS の重症型である。高炭酸ガス血症を伴う重症 OSAS の約 75% は持続陽圧換気療法(CPAP)を行うことで高炭酸ガス血症は改善されるが、残りの約 25% の OSAS では CPAP にて無呼吸低呼吸を改善させても高炭酸ガス血症が持続する⁹⁾。前者においては、恐らく頻回の閉塞型無呼吸低呼吸イベントで上昇した高炭酸ガス血症を代償できないことが主な病態である。この場合、閉塞型無呼吸低呼吸イベントを CPAP で消失させることで高炭酸ガス血症が改善されること

から、閉塞型無呼吸低呼吸が高炭酸ガス血症の主たる要因である。一方、後者においては、閉塞型無呼吸低呼吸が消失した後も高炭酸ガス血症が持続するため、換気応答そのものの障害が高炭酸ガス血症の主たる要因であると考えられる。

重症 OSAS 型の OHS において、高炭酸ガス血症を惹起する機序として、繰り返される閉塞型無呼吸低呼吸による間歇的低酸素曝露や睡眠分断が化学調節系感受性を鈍化させる可能性が報告されている¹³⁻¹⁵⁾。鈍化した化学調節系感受性は無呼吸による低酸素血症をさらに促進し、そして化学受容体感受性をさらに鈍化させる悪循環に陥る。

また、食欲抑制に関わり脂肪細胞が分泌するレプチンが OHS の病態に関わる可能性がある。レプチンは呼吸中枢に作用し換気を亢進させる作用を有し、レプチン欠損マウスは低換気を呈する¹⁶⁾。肥満者ではレプチンが上昇しており、肥満者の肺気量分画特性による低酸素高炭酸ガス血症傾向に対して増加したレプチンが代償的に作用している可能性がある¹⁷⁾。しかしながら、何らかの原因でレプチン耐性が獲得されればレプチンの換気刺激作用は減弱する。正常炭酸ガス血症を呈する OSAS ではレプチンと高炭酸ガス換気応答は正の相関を示すが、高炭酸ガス血症を呈する OSAS を含めるとその相関は失われるのである¹⁸⁾。

OHS の治療

OHS の治療に関して明確なガイドラインは現在のところ存在しない。それぞれの病態を考慮して治療法を選択することになる。基本的には減量はどの治療法を選択したとしてもなされるべき治療法である。減量により日中の高炭酸ガス血症が改善され、また化学調節系感受性も改善される¹⁹⁾。しかしながら、減量は一朝一夕にできるものではなく、その間、その他の治療が必要とされる。その中心的役割を果たす治療法は陽圧換気療法である。閉塞型無呼吸低呼吸を呈する OHS には CPAP が有効かもしれないが、CPAP にても夜間低換気が持続する、あるいは日中の高炭酸ガス血症が改善されない OHS 症例では Bilevel PAP が適応となる。Bilevel PAP は患者の吸気時に換気サポートを入れることで、夜間の換気量を

保つ。陽圧換気機器のアドヒアランスも OHS の臨床症状および生命予後に改善を及ぼすため、OHS を適切な陽圧換気で治療することが要求される⁹⁾。

原発性肺胞低換気症候群 (CCHS)

原発性肺胞低換気症候群 (congenital central alveolar hypoventilation syndrome; CCHS) は先天的な呼吸調節系の異常を呈する非常に稀な疾患であり、新生児より低換気を呈し、人工呼吸器による補助換気が必要となる。一般的に低換気は睡眠中に悪化し、OSAS などとは異なり REM に比較して NREM に呼吸異常が多く出現する。その病態は基本的には末梢および中枢化学受容器からの求心性入力統合障害と考えられているが、最近 PHOX2B の変異が CCHS の原因遺伝子であることが報告された^{20,21)}。PHOX2B 遺伝子は末梢および中枢性自律神経系ニューロンの発達を制御していることより、これらの遺伝子の変異が中枢および末梢化学受容器の障害を来し、呼吸異常を引き起こすと考えられている。呼吸調節に PHOX2B 遺伝子がいかにして関わるのか、さらなるその詳細なメカニズムについてはこれからの課題である。

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* 22:667-689, 1999
- 2) 栗山喬之: 研究総括. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書, pp 1-11, 1988
- 3) Olson AL, Zwillich C: The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 118:948-956, 2005
- 4) Subramanian S, Strohl KP: A management guideline for obesity-hypoventilation syndromes. *Sleep Breath* 3:131-138, 1999
- 5) Sturm R: Increases in morbid obesity in the USA: 2000-2005. *Public Health* 121:492-496, 2007
- 6) Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al: Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 116:1-7, 2004
- 7) Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al: The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 120:

- 369-376, 2001
- 8) Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, et al: Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a multi-center study. *Intern Med* 45: 1121-1125, 2006
 - 9) Mokhlesi B: Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 55: 1347-1365, 2010
 - 10) Kaw R, Hernandez AV, Walker E, et al: Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Chest* 136: 787-796, 2009
 - 11) 木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群の予後と各種治療効果. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成11年度研究報告書, pp 88-90, 2000
 - 12) Lopata M, Onal E: Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 126: 640-645, 1982
 - 13) Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodal IE, et al: Acquired attenuation of chemoreceptor function in chronically hypoxic man at high altitude. *J Clin Invest* 50: 186-195, 1971
 - 14) Cooper KR, Phillips BA: Effect of short-term sleep loss on breathing. *J Appl Physiol* 53: 855-858, 1982
 - 15) Piper AJ, Sullivan CE: Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. *Chest* 105: 434-440, 1994
 - 16) O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, et al: Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1477-1484, 1999
 - 17) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334: 292-295, 1996
 - 18) Makinodan K, Yoshikawa M, Fukuoka A, et al: Effect of serum leptin levels on hypercapnic ventilatory response in obstructive sleep apnea. *Respiration* 75: 257-264, 2008
 - 19) Rochester DF, Enson Y: Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. Mechanical and circulatory factors. *Am J Med* 57: 402-420, 1974
 - 20) Amiel J, Dubreuil V, Ramanantsoa N, et al: PHOX2B in respiratory control: lessons from congenital central hypoventilation syndrome and its mouse models. *Respir Physiol Neurobiol* 168: 125-132, 2009
 - 21) Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 33: 459-461, 2003

第4回「呼吸と循環」賞論文募集

弊誌では、「呼吸と循環」賞(Respiration and Circulation Award)を設け、呼吸器領域と循環器領域に関する優れた論文を顕彰しております。当該年度の「呼吸と循環」誌(第1号～第12号)に掲載された投稿論文(綜説は除く)のうち、オリジナリティのある論文を対象とし、原則として呼吸器領域1編、循環器領域1編(筆頭執筆者各1名、計2名)に賞状と副賞10万円を授与いたします。

なお、第4回「呼吸と循環」賞は第59巻(2011年)第1号～第12号の掲載論文が対象となります。投稿規定をご参照のうえ、奮ってご投稿ください。

医学書院

睡眠呼吸障害と糖尿病

太田 浩世・木村 弘

ポイント

☆睡眠呼吸障害、そのうち睡眠時無呼吸症候群 (SAS)の患者は糖尿病を多く合併する。

☆糖尿病診療では睡眠時間やその質に関する問診により、SASの早期発見や積極的な治療が重要である。

睡眠呼吸障害は研究により全身に多様な影響をもたらすことが明らかになっている。なかでも重要なのが動脈硬化性疾患の発症との関連である。一方、2型糖尿病においても心血管疾患は重大な合併症である。近年、生活習慣の変化に伴って睡眠呼吸障害および2型糖尿病は増加の一途をたどっているが、同時に両者間に関連性があることが明らかになってきている。

本稿では睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS) と2型糖尿病との関連性について概説する

睡眠障害と糖尿病

SAS、そのうち閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) は肥満や糖尿病の合併が多いことが知られている。SASと糖尿病とのかかわりに関する疫学的研究として、2003年のSleep Heart Health Studyにおいて糖尿病患者の約58%が何らか

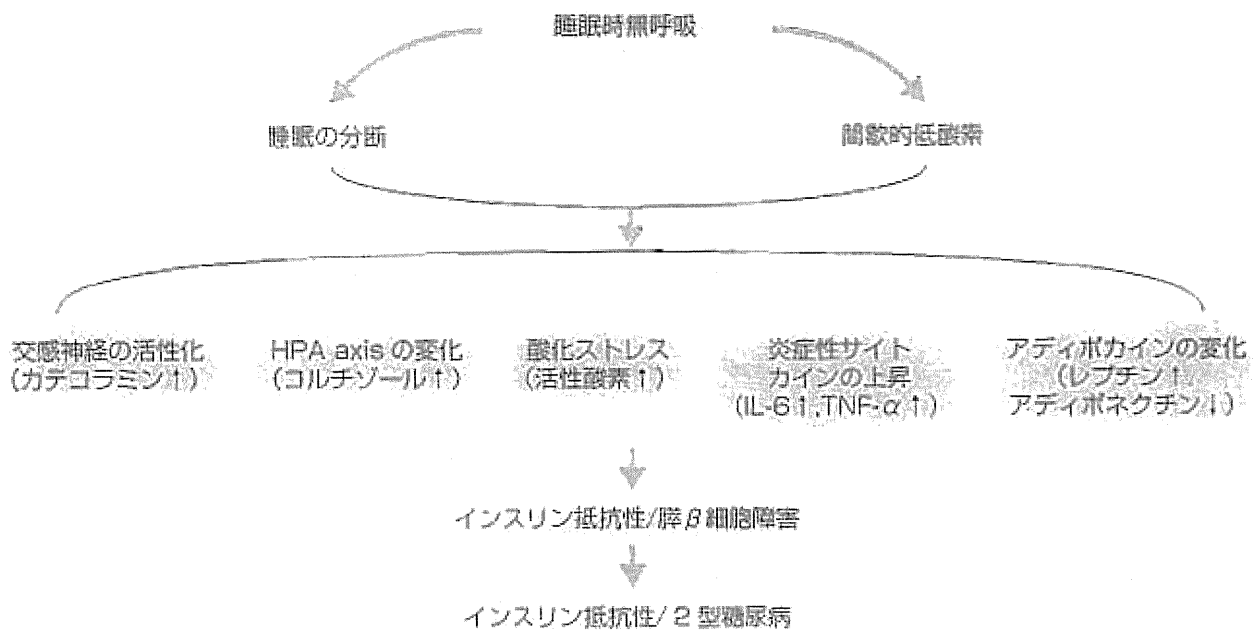
の睡眠障害をもっていると報告された¹⁾。また、2005年のWisconsin Sleep Cohortにおいて、肥満、年齢、性別、人種、喫煙の因子とは関係なくSAS患者の糖尿病有病率が有意に高く、SASが独立した糖尿病の危険因子であることが示された²⁾。

同時に睡眠時間と耐糖能異常との関係について、睡眠時間7~8時間では耐糖能異常の合併頻度が少ないこと、睡眠障害は糖尿病の発症リスクが高くなることが国内外で報告されており、糖尿病の発症を予防するためには睡眠の量・質の管理が大切であると思われる。

また、以上から、糖尿病における睡眠障害、特にSASの合併の有無が重要であることがわかる。

SASと糖代謝異常のメカニズム

SASの糖代謝に対する影響のメカニズムとして、まず終夜繰り返される無呼吸低呼吸による間歇的な低酸素血症と睡眠の分断が考えられ、おのおのが独立してインスリン感受性の低下をもたらすことが2008年、国際糖尿病連合により推測されている³⁾ (図1)。その具体的な機序を以下に述べる。



【図1】睡眠時無呼吸と耐糖能障害の関連づける機序(文献3より一部改変して引用)

HPA axis : 視床下部-下垂体-副腎。

交感神経の活性化

交感神経はブドウ糖代謝や脂質代謝に大きく影響する。SAS患者では睡眠中だけでなく、覚醒中も夜間の低酸素や繰り返すいびき、睡眠の分断などにより交感神経系が活性化されており、グリコーゲンの分解と糖新生の進行によって糖代謝へ悪影響を及ぼすと考えられている。

視床下部 - 下垂体 - 副腎(hypothalamic-pituitary-adrenal axis : HPA axis)の流れの変化

睡眠の分断と交感神経の活性化により、CRH(corticotropin-releasing hormone)とコルチゾールの分泌は上昇する。コルチゾールは血糖値や血中インスリン値、インスリン分泌に大きく影響する。さらにSAS患者では下垂体からの成長ホルモンの分泌が低下しており、これらにより肝からのIGF-1(insulin-like growth factor-1)の産生が低下することでインスリン

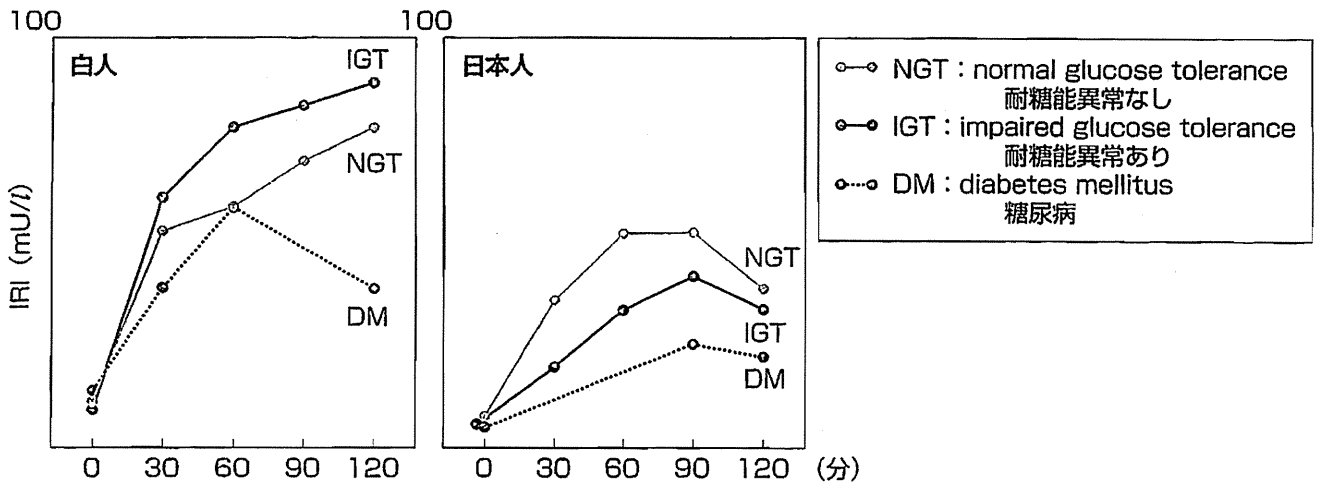
抵抗性が悪化し、2型糖尿病を進展させるとも考えられる。

酸化ストレスの増加

SASの基本病態ともいえる間歇的低酸素は、低酸素と再酸素化の繰り返すであり、このためにSAS患者では酸化ストレスの亢進を認める。酸化ストレスマーカーである尿中8-isoprostaneは夜間の無呼吸低呼吸指数や低酸素頻度と相関を認め、また持続気道陽圧(continuous positive airway pressure : CPAP)治療による改善を認めている。酸化ストレスは血管内細胞障害やインスリン抵抗性をもたらす。同時に血糖コントロールの中核である膵β細胞の障害にもかかわる。このために糖尿病の発症へとつながっていく可能性が考えられる。

液性因子、転写因子の活性化

繰り返す間歇的低酸素状態により、転写因子のNF-κB(nuclear factor kappa-B)の活性化



【図2】経口ブドウ糖負荷試験における日本人と白人のインスリン分泌(IRI)の差(文献4より一部改変して引用)

とともに、SAS患者のIL-6やTNF- α などの炎症性サイトカインが高値を示すことが報告されており、これらがインスリン抵抗性や糖代謝異常を引き起こすという機序が考えられている。また、NF- κ Bのほかにも低酸素症誘導因子-1(hypoxia inducible factor-1: HIF-1)の関与も検討されている。

脂肪組織からのアディポカイン分泌の変化

SASは肥満や内臓脂肪と大きく関係する疾患である。脂肪細胞由来の生理活性物質をアディポカインといい、アディポネクチンやレプチンなどがそれに含まれる。このうち、アディポネクチンの分泌調節異常にSASがかかわるとされている。アディポネクチンは抗動脈硬化作用やインスリン感受性作用を有しているが、SAS患者では非SAS患者よりも低アディポネクチン血症を有し、夜間就寝中の血中アディポネクチンは有意に低下していること、また糖尿病患者においても同様であることが報告されている。これらから、SASと糖尿病が共通のアディポカイン分泌異常の病態でつながっている可能性が考えられる。

日本人における糖尿病とSASとのかかわり

わが国においては、糖尿病は食生活の欧米化や過食、運動不足、ストレスなどにより飛躍的に増加傾向にある。糖尿病は環境因子からくる肥満などのインスリン抵抗性に加え、その背景として遺伝的なインスリン分泌不全から発症する。糖尿病患者の肥満度は米国と日本を比較すると大きく開きがあるのに対して、糖尿病有病率はほとんど同程度である。また、インスリン分泌能力は米国白人と比較して日本人では低い⁴⁾(図2)。つまり、同じ糖尿病であっても民族、遺伝的な背景によって病態が異なることが推測される。

一方で、SASと糖尿病の疫学的研究についても日本人における調査が進みつつあり、米国の報告と同様に両者は体格の因子を除いても密接なかかわりがあるとされる。また、Murakiらは2010年、日本人においてSASの経過中に2型糖尿病の発症を追跡したところ、SASのある群では糖尿病になる確率が有意に高かったと報告した⁵⁾。筆者らはSAS患者における糖尿病の病態について、間歇的低酸素がインスリン

分泌機能に関与することに着目している。SAS による糖尿病の発症のメカニズムについて、 β 細胞を用いた間歇的低酸素曝露実験により、間歇的低酸素の影響により糖尿病の発症や悪化につながるインスリン分泌障害が起こることを確認している。

尿病もこれら生活習慣病と密接なかわりがあり、同時に SAS と糖尿病との関連が大きな問題となりつつある。糖尿病診療においては生活習慣としての食事や運動に加え、睡眠の時間と質の両方を考慮した睡眠状態に関する問診を行い、SAS の早期発見や積極的な治療介入が必要と思われる。

SAS の治療により 糖尿病は改善するか

SAS の治療法としての CPAP 治療は確立されたといえる。CPAP 治療により悪化していたインスリン抵抗性が改善し、HbA1c の低下を認めたと報告されている。一方で、治療効果を認めなかったとする報告もある。この原因として治療期間の違い、治療開始時点までの糖尿病の病歴や病態の違いなどが考えられ、今後、さらなる調査が望まれる。

おわりに

SAS は肥満、高血圧、虚血性心疾患、脳血管障害などを合併することが多い。同時に、糖

病

- 1) Resnick HE, et al : Diabetes and sleep disturbances : Findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 26 : 702-709, 2003
- 2) Reichmuth KJ, et al : Association of sleep apnea and type 2 diabetes : A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 172 : 1590-1595, 2005
- 3) Shaw JE, et al : International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention : Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes : A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res Clin Pract* 81 : 2-12, 2008
- 4) Fukushima M, et al : Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Clin Pract* 68 : S37-43, 2004
- 5) Muraki I, et al : Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes. The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCUS). *Diabetologia* 53 : 481-488, 2010

第3回 ISMSJ (Integrated Sleep Medicine Society Japan ; 日本臨床睡眠医学会) 学術集会

日時 ● 2011年8月26日(金)~28日(日)
会場 ● 神戸ファッションマート(神戸市六甲アイランド)
テーマ ● 睡眠関連疾患の診療の標準化に向けて
プログラム ● 専門教育プログラム「睡眠関連疾患診療医と睡眠技士のための診療指針」/研究プログラム「運転機が危険な眠気を疑われた人に睡眠医学は何かできるか?」/ポスターセッション/特別演習「The AASM scoring manual - a critical appraisal」

Prof. Madeleine Grigg-Damberger (The University of New Mexico) / サテライトセミナー「睡眠医学コーディネーターに必要な技法を挙げる」/ハンズオンセミナーほか

参加費 ● ISMSJ 会員 5,000 円、当日会員 8,000 円
お問い合わせ先 ●

☎ 533-0011 大阪市淀川区西中島 5-5-15
新大阪セントラルタワー 8F コネクト内
第3回 ISMSJ 学術集会 運営事務局

Tel : 06-4806-5656

Fax : 06-4806-5658

E-mail : ismsj@conet-cap.jp

URL = <http://www.ismsj.org>

簡易モニターのパットフォール

中野 博*

● はじめに

自宅で実施できる簡略化された睡眠呼吸障害の検査方法としての携帯型モニターには、単一チャンネルのものと、多チャンネルのものがあるが、その重要な構成要素はパルスオキシメーターと気流センサーである。睡眠ポリグラフと異なっている点は、少ないチャンネルで判定することが要求されることであり、そのため各信号の特性をよく理解しておく必要がある。本稿では、各センサーの特性に関連した問題点について紹介する。

● 気流センサー

一般に使用されているのは、熱式気流センサーと鼻圧センサーである。このうち米国睡眠医学会(AASM)の基準では、熱式気流センサーは無呼吸の、鼻圧センサーは低呼吸の標準的検出方法とされているが、簡易検査ではどちらか一方のセンサーで無呼吸と低呼吸の両方を同時に検出しているのが普通である。簡易モニターの波形の判読には、その気流センサーが何であるかを知っておくことが前提であり、センサーの特性とその問題点を理解しておくことが必要である。

1. 熱式気流センサー(サーミスター、サーモカップル)では低呼吸を見逃しやすい

熱式気流センサーは、呼気の温度が環境温度より高いことを利用して呼吸気流を検出するものである。気流が大きく低下しても呼気の気流による温度変化を敏感に感知するため振幅低下が乏しく、

低呼吸を見逃しやすい(図1)。すなわち、熱式センサーは気流低下に鈍感である。

したがって、熱式気流センサーで低呼吸を検出する際、SpO₂が同時記録されている場合は、SpO₂-Dipを伴う(SpO₂の変化が遅れ25秒前後のタイムラグがある)わずかな振幅低下でも検出する必要がある。

なお、この特性の欠点を和らげる方法として、信号を平方値にすると気流量の変化に比較的近い見やすい波形になる(図2)。また、新しいタイプの熱センサーであるPVDFセンサーは気流変化に対する追従性がよく、低呼吸が検出しやすいと考えられている。

2. 熱式気流センサー(サーミスター、サーモカップル)では無呼吸でも気流曲線が平坦にならないことがある

無呼吸については、AASMの基準では熱式気流センサーの振幅がベースラインの10%未満になり、10秒以上続くことが条件とされている。しかし実際には、ごくわずかに漏れる呼気などに反応して気流曲線がフラットにならないことがある。

図3は中枢性無呼吸の例で、インダクタンズプレチスモグラフィ(RIP)での換気量が15%に低下しても、サーモカップルでは58%の呼吸振幅が認められ(B)、さらに、完全に呼吸が停止しても、心拍に一致した動きが認められ(C)、その振幅はベースライン(A)の呼吸振幅の18%であり、無呼吸の基準の10%未満にはなっていない。これは心臓の動きによって肺がわずかに動かされることによりわずかな気流の動きが生じて、それが鼻から出入りするもので(cardiac oscillation)、気道が開

* なかの ひろし：国立病院機構福岡病院睡眠センター

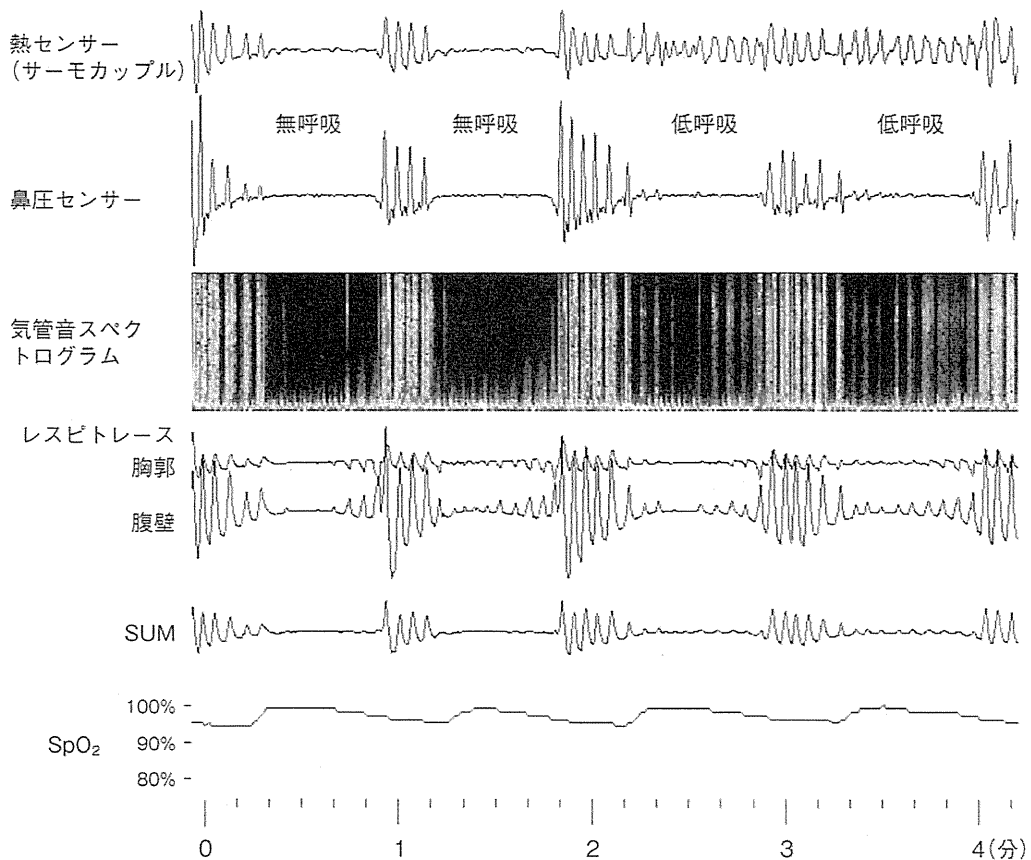
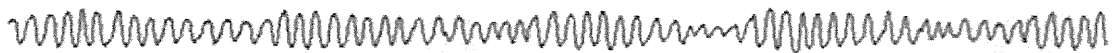


図1 熱センサーと鼻圧センサーの違い

熱センサーでは低呼吸の検出が困難なことがあり、また、鼻圧センサーでは低呼吸でも無呼吸のように見える。

サーモカップル生波形



サーモカップル2乗波形



図2 サーモカップル波形

サーモカップルの波形は、低呼吸では変化が乏しく検出しにくいですが、2乗波形とすると低呼吸の検出が容易になる。

存していることを示しており、閉塞性ではなく中枢性の無呼吸であることの証拠となる重要な所見である。これが呼吸運動ではないことは、心電図記録がなくてもその周期で判断できる(呼吸なら10秒間に4回以下程度の割合であるのに対し、cardiac oscillationならば10秒間に8回以上の規則的な立ち上がりであること)。

このほか、計測上の問題点として、顔に布団をかぶるとセンサー周囲の温度が上昇し、気流検出の感度が低下し、呼吸曲線の振幅が低下してしまうことがある。

3. 鼻圧センサーは信号不良を起こしやすい

鼻圧センサーは、熱式気流センサーとは逆で、

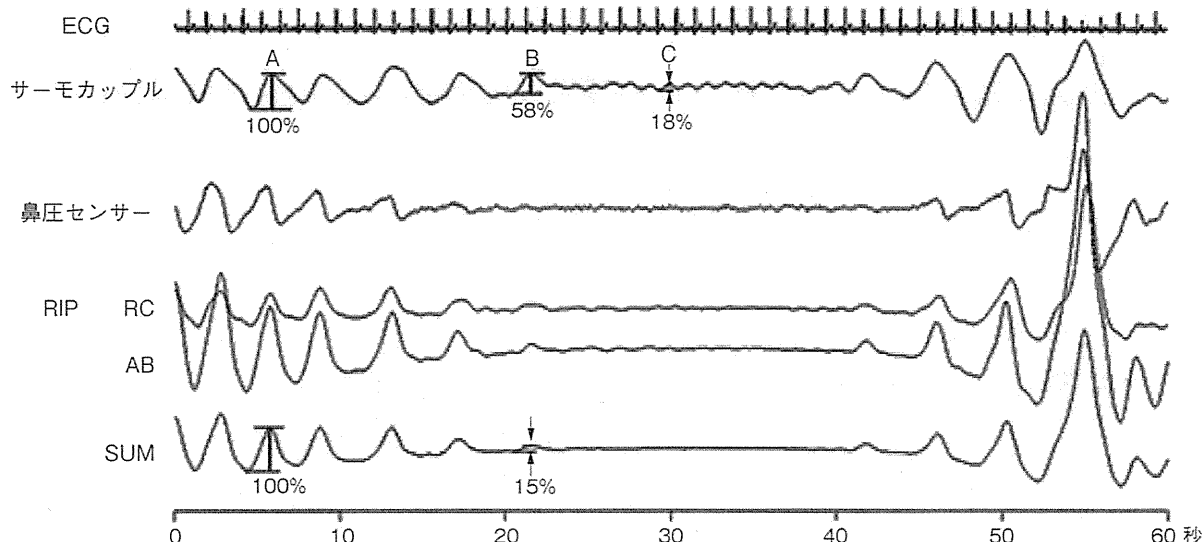


図3 中枢性無呼吸の例

サーモカップルでは cardiac oscillation のため、無呼吸中でも波形が平坦にはならない。

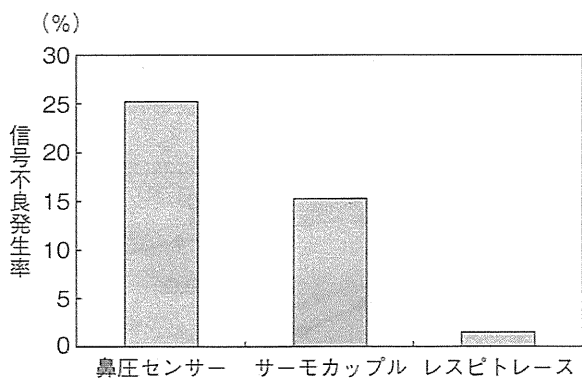


図4 呼吸センサー別の信号不良(30分/夜)発生率

気流の変化に敏感に反応することが特徴で、短時間的には気流の平方値に比例した動向を示す。したがって、気流が2倍になれば鼻圧センサーの信号は4倍に、気流が2分の1になれば鼻圧センサーの信号は4分の1になる。この特性から低呼吸の検出が容易である。また低呼吸が無呼吸のように見えることも多いが、簡易モニターでは無呼吸と低呼吸を区別する必要性は乏しいので、その点は問題にならないと思われる。

問題は鼻カニューレの位置ずれや閉塞、口呼吸などのための信号不良が生じやすいことである。図4は睡眠ポリグラフ(unattended)のデータについて、1夜当たり30分以上の信号不良が生じたケースの比率を呼吸センサー別に比較したもので、

信号不良の発生は鼻圧センサーが最も多いことを示している。

4. 気流曲線自動解析は誤検出が多い

睡眠ポリグラフは目視解析が基本とされているが、簡易モニターについては、特に非専門施設では自動解析が行われている場合が少なくない。覚醒時間中の呼吸不規則が強い場合やセンサー位置のずれなどによりセンシング不良が生じた場合には、自動解析が意味のない信号変化を呼吸イベントとして検出してしまうことがある。図5はその実例で、1つの無呼吸を2つのイベントとしたり、無呼吸回復時の深呼吸のあとの覚醒によると思われる呼吸不規則を低呼吸ととったりしており、この区間の呼吸イベントは目視では2回であるのに対し、自動解析では6回のイベントが検出されている。このようなことを避けるために目視解析が必須である。

● パルスオキシメーター

パルスオキシメーターは、睡眠時無呼吸の重要な病態とされている間欠的低酸素を直接に測定している点で非常に重要なモニターである。また、気流曲線に比較すると自動解析の信頼性が優れている。しかし、解釈上いくつかの重要な事項がある。

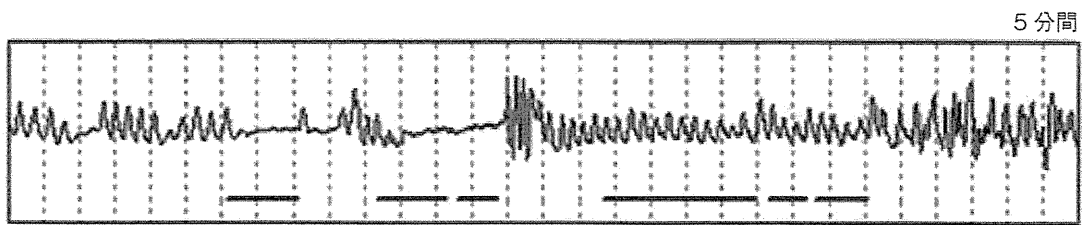


図5 自動解析による呼吸イベントの誤検出
黒横線部分が自動解析でのイベント検出部分。

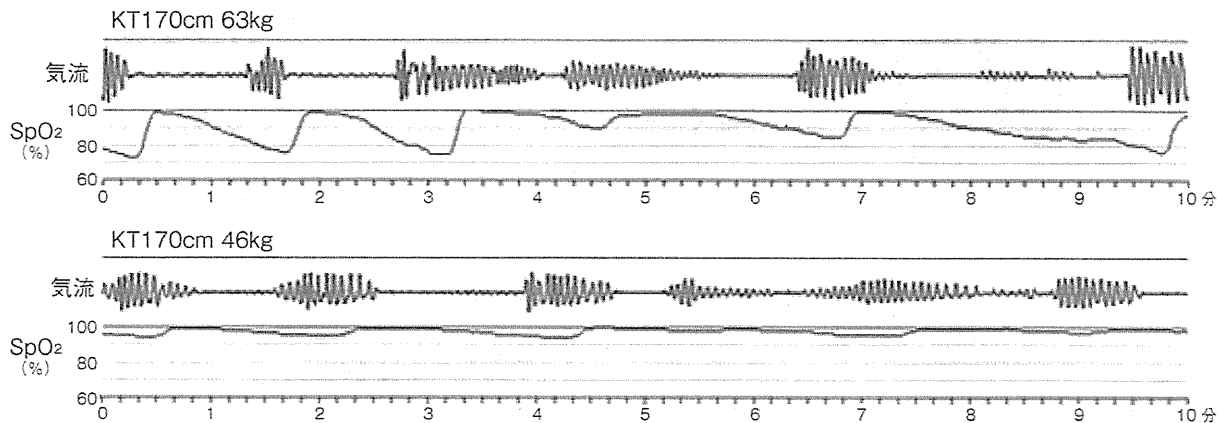


図6 呼吸イベントに伴う酸素飽和度の低下度：体重変化の影響

1. 非肥満者では無呼吸で酸素飽和度低下が乏しい

肥満者では10秒程度の短時間の無呼吸でも酸素飽和度の低下を伴うことが多いが、非肥満者では30秒程度の無呼吸でも酸素飽和度の低下が軽微であることが少なくない。そこで、非肥満者では、気流曲線が平坦な無呼吸と思われる部分があって酸素飽和度の変化を伴わないときは、無呼吸であるのかアーティファクトであるのかにつき慎重な判断が必要になる。

図6は、同一の患者で体重の減少に伴って無呼吸による酸素飽和度低下の度合いが大きく変化した一例である。

2. SpO₂ 値の低下度は機器の特性に影響される

移動平均処理の窓時間によって、呼吸イベントに伴う SpO₂ 値の低下度合いが影響される。移動平均時間は AASM の基準では 3 秒以下と定められているが、実際には長い機器が多く、例えば PSG 機器で頻用されている 4 拍指数平均は、脈拍数 60/分では 8 秒単純移動平均相当であり、図

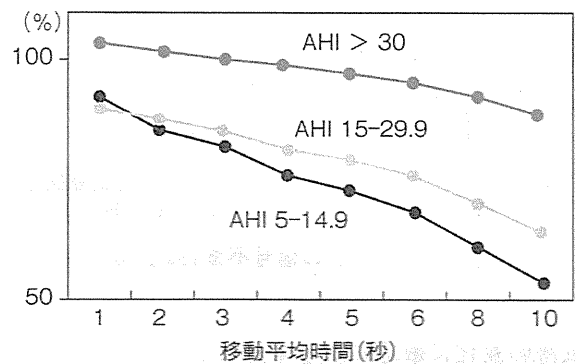


図7 パルスオキシメーター(4% dip)による呼吸イベント検出率：SpO₂の移動平均時間の影響

7に示すように呼吸イベントの検出率は低下する。

睡眠呼吸障害と高血圧、心血管障害などとの関係は、移動平均時間が比較的長いパルスオキシメーターによる測定での結果からエビデンスが構築されていることを考えると、それが必ずしも不適切であるとはいえないが、有症状患者のスクリーニング検査として用いる場合は偽陰性の問題が生じる可能性があることを知っておく必要がある。

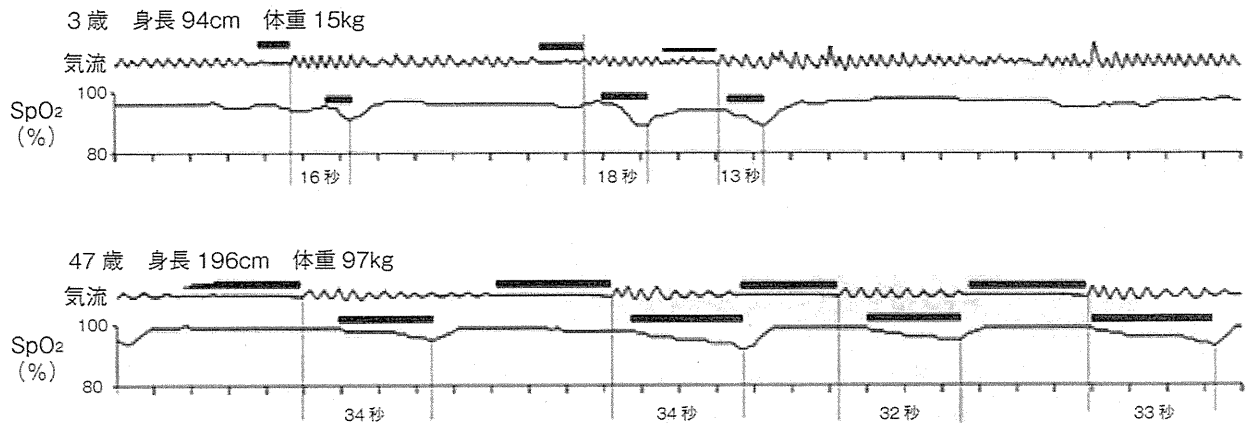


図8 無呼吸と酸素飽和度低下のタイムラグ：体格の影響

3. 気流低下と酸素飽和度低下のタイムラグは体格などにより異なる

無呼吸・低呼吸イベントと SpO₂-dip のタイムラグは、肺一指の循環時間によって決まるので、体格の小さい小児と体格の大きい成人とでは大きく異なる(図8)。このほか心不全で循環時間が延長しているときもタイムラグは長くなる。このようなタイムラグの個人差を理解しておくことは、気流上のイベントと酸素飽和度低下の時間的対応を判断する上で重要である。

● おわりに

簡易モニターの判定は、少ないチャンネルから

判断しなければならないので、睡眠ポリグラフの判定よりも難しい場合がある。適切な判定をするためには、睡眠ポリグラフの判定に習熟していることが必要である。

文 献

- 1) Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A and Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine: The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Westchester, Illinois, American Academy of Sleep Medicine, 2007.

いびき

Snore

中野 博
Hiroshi Nakano

524

症状からどのような疾患を考えるか

いびきは非常に頻度の高い症状であり、特に中高年男性ではその頻度は数十%に達すると思われる。それに関連した病態として以下のようなものがある。

① 一般的ないびき関連疾患

肥満、小下顎、口蓋扁桃・アデノイド肥大などが関連して生じるもので、病態別（表1）に以下のように分類される。これらは連続的な病態であり、体重の変化に伴って移行する。

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea syndrome ; OSAS）

閉塞性の無呼吸（10秒以上の呼吸停止）または低呼吸（10秒以上の呼吸減弱に伴って酸素飽和度の低下または覚醒反応が生じるもの）の睡眠1時間当たりの回数（これを無呼吸低呼吸指数：AHIという）が5回以上あって、日中の眠気、倦怠感などの自覚症状を伴うものをいう。また、自覚症状がなくてもAHIが15以上であればOSASと診断される。

上気道抵抗症候群（upper airway resistance syndrome ; UARS）

無呼吸・低呼吸はないが、睡眠中の上気道抵抗の増大があり、日中の眠気、倦怠などを伴う病態があり、それを上気道抵抗症候群

という。なお、睡眠障害国際分類第2版（2005年）では、この状態もOSASに含まれるものとして定義されている。

いびき症（単純性いびき症）

上記に該当しないいびきをいう。しかし、いびき以外に明確な自覚症状がない患者であっても、いびきをマウスピースなどでコントロールすると、身体が楽になるなどの自覚的効果が認められることがあること、いびき自体が血圧上昇や動脈硬化に関連している可能性もあることなどから、いびき症＝無害とは言いきれない面がある。いびきの強さと胸腔内陰圧との間に相関があることから、特に強いいびきで問題がある可能性がある。

② 特殊ないびき

甲状腺機能低下症や末端肥大症では、舌の肥大などに伴っていびきが出現する。多系統萎縮症〔シャイ・ドレーガー（Shy-Drager）症候群〕では、喉頭機能異常のため、かん高いいびきを呈することがある。まれではあるが、上気道の腫瘍性病変に伴ういびきがある。これらはいずれも①の病態を呈することがある。

表1 睡眠呼吸障害の病態による分類

	間欠性低酸素	呼吸努力（胸腔内陰圧）増強	睡眠中断
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	○	○	○
上気道抵抗症候群	×	○	○
単純性いびき症	×	×～○	×

○：あり，×：なし

病態生理

① いびき・無呼吸の発生機序

咽頭内腔が狭い状態では、睡眠に伴って咽頭開大筋群の緊張が低下すると、咽頭が虚脱しやすい状態となり、その部分を気流が通過するときに気道壁の振動が生じる。これがいびきであり、それがさらに進行すると、咽頭が完全に虚脱して気流が停止する閉塞性無呼吸の状態になる。すなわち、いびき、閉塞性無呼吸をきたしやすいとする要因の1つは咽頭内腔の狭いことであり、もう1つは咽頭開大筋群の機能低下である。前者は肥満に伴う咽頭壁・舌への脂肪沈着、口蓋扁桃・アデノイド肥大、小下顎・下顎後退などが関係する。また後者には、飲酒、鎮静薬、加齢などが関連する。このほか、鼻閉があると、吸気時に咽頭内腔が陰圧になりやすくなること、開口することで咽頭虚脱が起こりやすくなることなどにより、いびき悪化の要因になる。

② いびき・無呼吸が引き起こす病態

間欠性低酸素

無呼吸・低呼吸は数十秒周期で繰り返すことが多く、それに伴って、動脈血酸素飽和度

も低下・回復を繰り返す。この間欠性低酸素が、酸化ストレスなどを引き起こし、動脈硬化、心血管障害をきたす大きな要因と考えられている。

睡眠分断

無呼吸、低呼吸のみならず、換気低下を伴わないいびきも覚醒反応（脳波上の一過性の目覚め）を引き起こし、睡眠を分断化し、その結果として日中の眠気を引き起こすことがある。OSASのみならず、単純性いびき症でも交通事故の発生率が高いことが報告されている。

胸腔内陰圧増強

無呼吸、低呼吸では、その呼吸イベント中に吸気時の胸腔内陰圧が増強する。また、いびきでも胸腔内陰圧が増強するが、特に音の強いいびきで著しい。胸腔内陰圧の増強は、自覚症状としては日中の眠気・倦怠感をきたす可能性があり、また心臓に対しては後負荷の増大をもたらすことになる。さらに圧受容体反射の低下などを介して、血圧の上昇に關与する可能性がある。

アプローチの方法（図1）

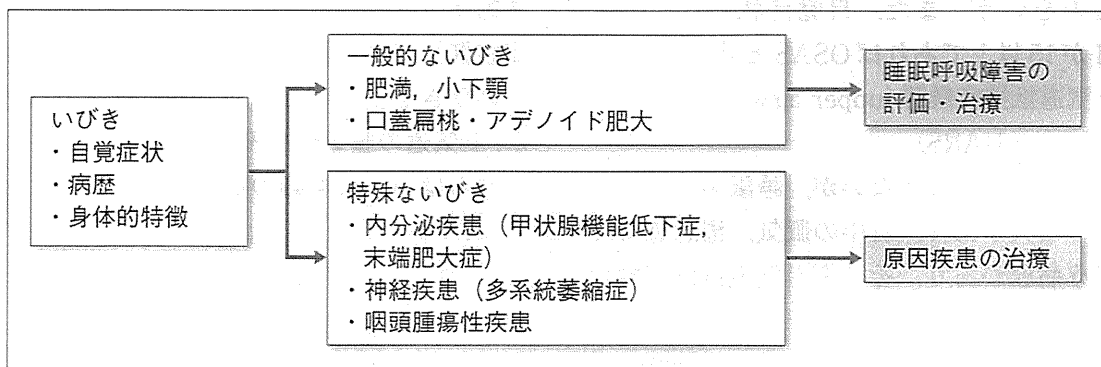


図1 いびきへのアプローチ

① 病歴を慎重にとる

睡眠時無呼吸の自覚症状

日中の症状としては、眠気、倦怠感、集中

力低下などがあるが、自覚がないことも多い。そのときに役に立つのが“寝つきが非常によい、いつでもどこでも眠れる”という症状で

あり、それは無呼吸による睡眠障害の結果である。このほか、夜間頻尿、起床時の咽頭乾燥感、頭重感（頭痛）もよくみられる症状である。これに対して、無呼吸そのものを自覚している患者はほとんどいない。

家族の観察

いびきは、強いものであるほど睡眠時無呼吸である可能性が高くなる。また不規則ないびきや、いびきの突然の中断は、無呼吸・低呼吸そのものを表している可能性が高い。

発症に至る経過

小児期から引き続いていびきが認められる場合もあるが、成人では体重の増加に伴っていびきの頻度・強度が徐々に増強し、最初は飲酒時のみであったいびきが常習性となり、やがて無呼吸の出現に至る場合が多い。下顎が小さい患者では、必ずしも肥満の基準は満たさないが軽度の体重増加により増悪することがあるので、20歳ころの体重と比較してみるのが重要である。

女性では性ホルモンの影響があり、閉経期以降にいびき・無呼吸が増強することが多い。このような体重増加などを伴わずに新たにいびきが生じてくる場合は、内分泌疾患、神経疾患や腫瘍性疾患も考慮に入れる必要がある。

③ 身体所見(バイタルサインを含む)をみる

身長・体重の測定（肥満）、血圧測定（高血圧）、顎の観察（小下顎、下顎後退）、咽頭の観察（口蓋扁桃肥大）などが重要である。マランパチスコア陽性（口を大きく開けて舌を前方に突出させたとき口蓋垂が舌に隠れて見えない所見；3～4度）も参考になる。

④ すぐに行える検査

睡眠呼吸障害の最も簡便な検査はメモリー機能つきのパルスオキシメータによる夜間モニタリングである。その指標としては酸素飽和度低下指数（oxygen desaturation index；ODI。3%以上の酸素飽和度一過性低下が生じる回数/検査時間）が重要であり、その数値から図2のように判断する。

OSASが心血管障害をきたす最も重要な経路は睡眠中の間欠性低酸素血症であると考えられているので、その点でも重要である。しかし、低酸素をほとんど呈さないOSASやUARSなどは診断できないので、パルスオキシメータの検査結果が陰性でも、眠気などの症状が強い場合は、専門医への紹介が必要である。

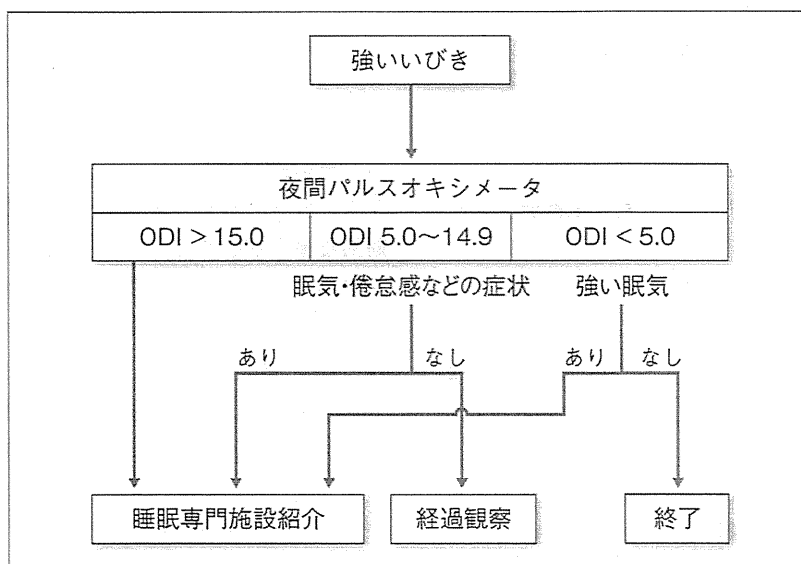


図2 夜間パルスオキシメータを用いた睡眠呼吸障害のスクリーニング