

1

肺血栓塞栓症

木村 弘

A 疾患の解説

肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE) は、主に下肢および骨盤などの深部静脈血栓に起因する血栓性塞栓子により肺動脈が閉塞する疾患で、急性および慢性の肺循環障害を伴う。本疾患は、時に肺動脈局所にて血栓が形成される場合もあるものの、多くは深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) に引き続き起こるものであり、DVT と PTE を合わせて静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism) として診断、治療、予防に関するガイドラインが示されている。PTE は血栓性塞栓子による急激な肺動脈閉塞に起因する急性肺血栓塞栓症 (acute pulmonary thromboembolism: APTE) と器質化血栓が肺動脈を慢性的に狭窄閉塞する慢性肺血栓塞栓症 (chronic pulmonary thromboembolism: CPTE) に分類され、また慢性肺血栓塞栓症の経過中に急性の血栓塞栓症症状をきたす遷延性肺血栓塞栓症 (recurrent PTE, いわゆる acute on chronic の病態) がある。日本での発症頻度は欧米の 1/10 以下と推定されるが、近年、臨床現場で遭遇することが増加してきている。

APTE では片麻痺、心疾患、悪性腫瘍が 3 大基礎疾患といわれ、また手術後など婦人科、整形外科領域でみられることが多い。APTE の血栓は 6 ヶ月～1 年で多くの症例では溶解する。血栓が残存する症例もみられるが、日本では慢性例への移行はまれとされる。一方、CPTE は器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞した疾患の総称であり、血栓溶解療法、抗凝固療法にもかかわらず 6 ヶ月以上にわたって不変であるときは慢性と称される。APTE では急性右心不全による突然死、CPTE では慢性肺高血圧症が主な死亡原因となり、いずれも早期診断および早期の適切な治療が重要な疾患である。なお、CPTE の

中で肺高血圧をきたす慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) は特に予後が悪く、厚生労働省にて医療費自己負担分を補助する特定疾患治療研究事業対象疾患として認定されている。特定疾患病名としては特発性慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) が用いられているが同義語である。

B 診断・検査

① 急性肺血栓塞栓症

急性、慢性を問わず診断で最も重要なことはこの疾患を認識し疑うことである。APTE で診断が確定した例は死亡率は 2～8% であるのに対し、診断がつかず適切な治療が行われない場合には死亡率は 30% にも達する。このことは本疾患における早期診断の重要性を示唆するものである。急性に発症する呼吸困難は 80% 以上で認められるが、他の臨床症状では特異的なものがあるとはいえない。

胸痛、不安感、冷汗をきたすことがあり、また急激な循環障害に起因する失神を生じることがある。過換気 (PaCO_2 の低下) を伴う低酸素血症を呈し、心電図では急性右室負荷所見を呈する。胸部 X 線写真では肺門部における肺動脈影の拡大や肺透過性の亢進所見を認めることがあるが、正常所見を呈する場合も多い。肺梗塞をきたせばくさび形の浸潤様陰影を呈する。心エコー検査では右心負荷 (右室拡張や三尖弁逆流、心室中隔の扁平化や偏位) が認められる。臨床症状に加え心エコー検査で右心負荷所見があれば APTE ないしは遷延性 PTE を強く疑う。並行して下肢静脈エコーで DVT を評価し診断を進めるが、確定診断は造影ヘリカル CT により肺動脈内血栓を証明することによる。主肺動脈、葉動脈、区域動脈まで

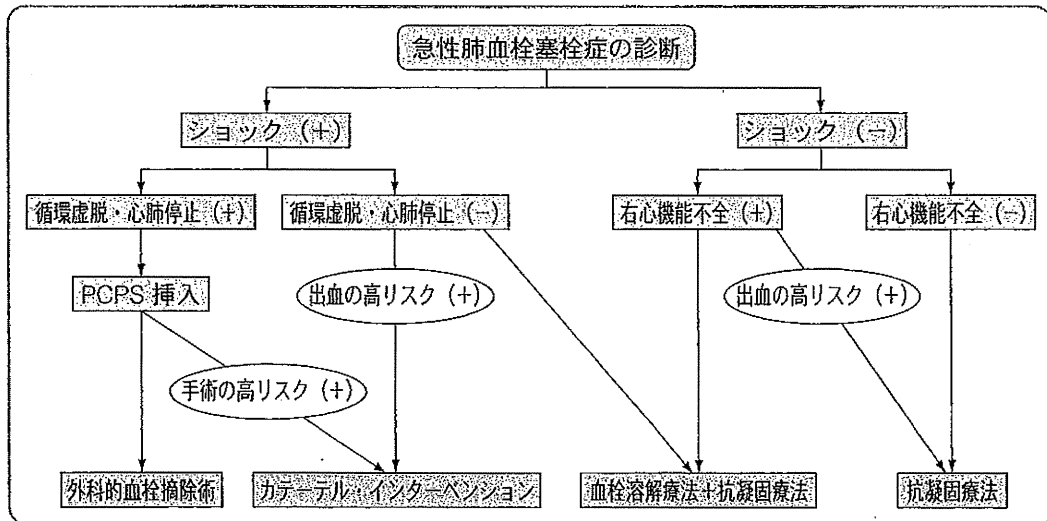


図1 急性肺血栓塞栓症の重症度による治療

(文献1より引用)

の、いわゆる中枢側血栓においては、感度、特異度とも90%以上とされ、従来の肺動脈造影に代わって造影ヘリカルCTは確定診断のゴールドスタンダードになりつつある。

最近の造影 multidetector-row CT (MDCT) では、下肢、骨盤などのDVTに関しても同時に診断ができ有用性が高い。重症例でカテーテル治療を行う際には、肺動脈造影にてAPTEに特徴的なcut off signやfilling defectを認める。肺換気血流シンチグラフィーを行う場合もあり、換気異常のない部位での区域以上のくさび形血流欠損をみる。血液凝固・線溶系マーカーも補助診断として有用な検査であり、特にDダイマーが正常の場合にはAPTEを否定しうる。最近では、まずDダイマーで本症をスクリーニングし、そのうえで造影ヘリカルCTにて早期診断する手順も推奨されている。

② 慢性肺血栓塞栓症

CPTEでは、徐々に増強する労作性呼吸困難を特徴とする。進行すると右心不全症状がみられるため、胸部X線写真では肺動脈影の拡大、心陰影拡大をみることが多いが、正常に近い場合も多くある。AaDO₂開大を伴う低酸素血症がみられ、心電図で右室負荷・肥大所見、心エコー検査で右室拡張・右室肥大に加えて右室収縮期圧の上昇を認める。肺換気血流シンチグラフィーで原発性肺高血圧症や換気障害型肺疾患を否定し、肺動

脈造影で小袋状変化 (pouching defect) や帯状狭窄 (webs and bands) などの慢性肺血栓塞栓症の特徴を認めた場合は確定診断となる。なお、肺換気血流シンチグラフィーは診断のみならず、臨床経過の把握に有用である。

C 治療の一般方針

① 治療方針の立て方 (図1)

APTEならびに遷延性PTEに対する治療としては、抗凝固療法、もしくは、抗凝固療法と血栓溶解療法の併用が選択され、血栓溶解、血栓塞栓症の進展防止、再発防止を図る。同時に、急性右心不全やショックに対する呼吸循環動態の改善を図ることも重要である。急激な経過を呈する場合には診断の確定を待たずに、まず抗凝固療法を開始することも多い。心原性ショックを呈した症例の死亡率は30%、心原性ショックを呈さなかった症例の死亡率は6%とされ、低血圧、ショックを呈する症例で確定診断を施行する余裕がない場合には、臨床症状と心エコー検査が治療開始のポイントとなる。症例により、肺血栓塞栓症の再発予防として下大静脈フィルターの挿入も選択される。また後述のように外科的治療を要することもある。

CPTEに対しては血栓溶解療法は無効であり抗凝固療法が主体となる。慢性肺血栓塞栓症で高

度の肺高血圧症をきたす場合には、根治的治療として後述する肺血栓内膜摘除術の適応を考慮する必要がある。この手術は十分に経験のある施設で行われるべきである。近年、肺高血圧に対する内科的治療として肺血管拡張療法も検討されている（現在は保険適用はない）。以下、急性肺血栓塞栓症と慢性肺血栓塞栓症に分けて述べる。

2 薬物療法

APTEならびに遷延性PTEにおいては、その重症度（広汎型、亜広汎型、非広汎型）に応じ治療法の選択が異なり迅速な対応が必要となる。広汎型はショックや低血圧が遷延し血行動態的に不安定な状態、亜広汎型は血行動態は安定しているものの心エコーにて右心負荷所見を認める状態、非広汎型は血行動態は安定しており心エコーでの右心負荷所見も認めない状態を指す。

いずれの病態であっても、血栓塞栓症の治療、かつ予防・再発防止の目的に抗凝固療法の選択は必須となる。広汎型では呼吸循環管理を要し、広汎型と亜広汎型では血栓溶解療法も併用する。

a) 抗凝固療法

肺の塞栓部位での二次血栓の予防と肺塞栓症反復防止のための深部静脈血栓症予防を目的として heparin と warfarin（ワーファリン）が用いられる。heparin には血栓から遊離される気道収縮・血管収縮物質の分泌抑制作用も認められる。活動性出血がみられるときは禁忌で、また周産期や出産直後、大手術直後でも相対的禁忌となる。禁忌がなければまず実施されるべき治療法で、heparin による治療導入に引き続き warfarin を併用し、その後 warfarin による維持療法に移行する。

①未分化・高分子ヘパリン（heparin、ヘパリンナトリウム注）：AT-Ⅲの抗トロンビン作用を増強し、血栓から遊離される血管収縮物質を抑制する効果もみられ、急性期の第一選択とされる。

処方例

肺血栓塞栓症の疑いが強く、治療を要する段階でまず

ノボ・ヘパリン 80単位/kg、静注

その後、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）がコントロールの1.5～2.5になるよう

モニタリングしながら18単位/kg/時を目安に5～7日間持続静注する。

副作用としてまず出血が挙げられるが、肝障害、血小板減少、骨粗鬆症（特に長期間の投与）にも注意を要する。また、heparin 使用後には血小板数にも注意を要し、heparin 開始後5～14日で血小板減少を認めた場合には、heparin 起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia : HIT）を疑う。HITは非免疫機序で発生するI型と、heparin 依存性の自己抗体が関与するII型に分類される。I型は血小板数の減少は一過性であり、血小板減少はheparin を中止することなく自然に回復するが、免疫機序で発症するII型においては、heparin を継続する限り血小板減少は進行し、出血ではなく動静脈血栓が合併する特徴があり、HITのパラドックスと称されている。血小板の減少は急激に生じ、血小板数が10～15万/ μ L以下に減少か、またはheparin 投与前値と比較し50%以下に減少を認める場合にはHITを疑う。HITと診断された際には、代用薬であるargatrobanに変更し、凝固亢進状態が改善後にwarfarinに変更する。

②低分子ヘパリン（dalteparin、フラグミン静注）：AT-Ⅲを介した活性型X因子に対する阻害作用は上述のheparinと同じであるが、抗トロンビン作用が弱いため副作用としての出血の危険が少なく、また血小板減少や骨粗鬆症に対しても安全とされる。さらにAPTTのモニタリングを必要としないなど使いやすく、欧米では深部静脈血栓症や中等度以下の肺血栓塞栓症に用いられている³⁾。しかし、日本においてはPTEに対して保険未承認である。

③warfarin（ワーファリン）：ビタミンKに拮抗しプロトロンビン、第Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子の合成を抑制する。急性肺血栓塞栓症ではheparin 投与後早期（24時間以内）に投与を開始する。プロトロンビン時間のINR（international normalized ratio）が2.0～3.0になるようにする。warfarin はビタミンKにより効力を失うため、ビタミンKが豊富な食品（納豆やクロレラなど）の摂取を控える。投与期間は、手術や外傷などによる一過性のもので少なくとも3ヵ月間、明らかな危険因子のないものでは少なくとも6ヵ月間、先

天性凝固異常症や再発例，進行癌患者では永続的に行う。

❖ ❖ ❖ 処方例 ❖ ❖ ❖

ワーファリン (1 mg) 1~5錠
プロトロンビン時間国際標準化比 (PT-INR) が
1.5~2.5 になるようにコントロールする。

b) 血栓溶解療法

不安定な血行動態を伴う広汎型や亜広汎型で適応となる。発症後できるだけ早く行うべきであるが，発症より14日以内の症例では施行する価値があるとされる。抗凝固療法の単独使用に比べ，早期の血栓溶解効果があるものの，出血による合併症のリスクが増すため，亜広汎型では心エコーによる十分な評価のうえで投与を決定する。血栓溶解療法としては t-PA (tissue plasminogen activator) が用いられる。

❖ ❖ ❖ 処方例 ❖ ❖ ❖

クリアクター注 (monteplese) 13,750~
27,500 単位/kg, 約2分間で静注

t-PA はフィブリンに対して親和性で，血栓のフィブリンと結合して初めて作用を発揮する特徴がある。このため，血栓部位にて選択的に血栓を溶解することが期待でき，比較的，全身の出血傾向を引き起こしにくいかたちで治療し得る。heparin との併用は可能である。本剤の投与は高齢者では出血性リスクを考慮し適宜減量する。

なお urokinase は，PTE に対して保険適用は認められていないが，DVT に対して保険適用が認められている。

❖ ❖ ❖ 処方例 ❖ ❖ ❖

ウロキナーゼ注 初回 24~96 万単位，24 時間
または 4~6 時間かけて点滴静注，5 日間程度続ける。

③ その他の治療法

a) 酸素吸入

肺血栓塞栓症に伴う肺高血圧の発症と同時に肺でのガス交換が障害され， PaO_2 が低下する。基

礎となる呼吸器疾患 [慢性閉塞性肺疾患] (COPD) や結核後遺症など] がない限り PaCO_2 の蓄積が生じることはなく酸素は十分に投与してよい。

b) カテコラミン製剤

急性右心不全の後負荷に対して肺血管抵抗減少，心拍出増加を図るため dobutamine や dopamine を用いる。

c) 下大静脈フィルター

下大静脈フィルターには一時型，回収可能型，永久型がある。APTE においては，急性期の再発予防には有効であるが，遠隔期の静脈血栓塞栓症の頻度が増すことから，永久型のものより一時型や回収可能型が推奨される。一方，CTEPH で DVT を有するものでは永久型を使用する。

絶対的適応としては，PTE 再発例，妊婦などにおける warfarin 禁忌例 (抗凝固薬の禁忌例)，抗凝固薬で出血などの合併症を呈した例などである。

d) 緊急塞栓摘除術，カテーテル治療

急性肺血栓塞栓症の広汎型であるにもかかわらず，血栓溶解療法の禁忌例や内科的治療に反応しない場合には直視下肺動脈血栓内膜摘除術を検討する。経皮的心肺補助装置 (percutaneous cardiopulmonary support: PCPS) による循環動態の安定化を図り手術を行うこともある。またカテーテルによる血栓吸引除去療法も試みられている。

e) CTEPH に対する内科的治療

肺血栓塞栓症の再発予防と肺高血圧症への進展防止が図られる。warfarin による抗凝固療法を終生行い，反復例には恒久的下大静脈フィルター留置を考慮する。酸素療法 (肺高血圧症に対する在宅酸素療法は保険診療で認められている) や利尿薬，カテコラミンなどの右心不全治療は肺高血圧型には補助療法として必要である。

肺高血圧症を伴う CTEPH 症例に対する肺血管拡張薬としては，従来は CTEPH と特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) は別の疾患，病態と考えられていたが，CTEPH には IPAH と類似の末梢血管病変が存在する例があることから，CTEPH の一部症例においては IPAH に準じた内科的薬物療法が有効である可能性が示唆されている。以下の治療薬は，現在のところ日本におい

ては PTE に対して保険未承認であるが、プロスタサイクリンの持続静注療法、プロスタサイクリン誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 型阻害薬等の内服治療が内科的治療法として効果が期待される。特に bosentan や sildenafil においてはランダム化比較試験 (RCT) にて肺血行動態の改善が報告されている。

処方例

フローラン (epoprostenol) 持続点滴静注 0.5~1 mg/kg/分より開始し、最大 10mg/kg/分まで増量

ドルナー錠, プロサイリン錠 40~120 μg/日, 1日2~3回

ケアロード錠 120~360 μg/日, 1日2回

トラクリア錠 (bosentan) 62.5~250 mg/日, 1日2回

レバチオ錠 (sildenafil) 20~60 mg/日, 1日1~3回

f) CPE に対する外科的治療

慢性肺血栓塞栓症に対する根治治療として、特に予後不良な重症 CTEPH 症例においては内科的治療では予後不良であることから、以下の①~⑤の適応基準に基づき肺動脈血栓内膜摘除術 (pulmonary thromboendarterectomy) を検討す

る。

適応としては、①平均肺動脈圧 > 30 mmHg や肺血管抵抗 > 300 dyne · sec · cm⁻⁵, ②NYHA ≥ III度, ③付着血栓の近位端が区域動脈より中枢側で、手術的に到達可能, ④他の重要臓器に大きな障害がない, ⑤本人が ADL の改善を希望すること, が挙げられる。

現在のところ、日本では本手術を施行する施設は限られている。また肺動脈血栓内膜摘除術の適応でない重症の末梢型慢性肺血栓塞栓症では肺移植の可能性を考慮する必要がある。

文献

- 1) 中野 越ほか：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン。Circulation J 68[Suppl IV]: 1079-1152, 2004
- 2) 疾病対策研究会(編)：呼吸不全に関する調査研究班。特発性慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型)。難病の診断と治療方針, 東京六法出版, 東京, p451-462, 2001
- 3) Jais X et al: Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension; BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 52: 2127-2134, 2008
- 4) Suntharalingam J et al: Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 134: 229-236, 2008

慢性呼吸不全を呈する主要な基礎疾患として慢性閉塞性肺疾患 (COPD), 肺結核後遺症, 間質性肺炎が挙げられる。体重減少患者は COPD では約 70% と肺結核後遺症, 間質性肺炎と比較して高率に認められる。さらに COPD では, 栄養障害は病態や予後と密接に関連していることから, 慢性呼吸不全に対する栄養治療の意義や有用性に関しては, COPD を対象として検討されてきた。

COPD は全身性疾患としてとらえられ, 全身への影響, いわゆる “systemic effects” も含めた重症度や病態評価が重視されてきている。栄養障害は重要な “systemic effect” のひとつであり, 骨格筋機能障害, 骨粗鬆症とも密接に関連している。呼吸リハビリテーションにおいて栄養療法は運動療法, 患者教育と並んで不可欠な構成要素として位置付けられる。

トピックス①

脂肪細胞から分泌されるアディポネクチン (APN) は抗炎症・抗動脈硬化作用を持ち, 血中 APN の低下は心血管イベントのリスクファクターとなる。気腫優位型 COPD 患者における血中 APN 濃度は健常対照よりも有意に上昇しており, BMI と負の相関を認めた。正常体重 COPD 患者においても APN 濃度は有意に高値を示し, 肺過膨張の程度と相関していた。さらに, 血中 TNF α 高値群においては TNF α は APN と有意な正の相関を認めた。以上より, 日本の COPD 患者における血中 APN の上昇は, 全身性炎症を抑制することで心血管疾患の合併率を低下させている可能性が考えられた。

Tomoda K et al: Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 132: 135-140, 2007

A 栄養障害の原因

COPD における栄養障害は複合的な要因によって惹起される。栄養障害のメカニズムに基づいた治療戦略の構築が必要となる。

① 代謝亢進

安定期においても安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure: REE) は有意に増大しており, 代謝亢進が認められる¹⁾。換気メカニクスの障害に基づく呼吸筋酸素消費量の増大が主因と考えられる。増大した消費に見合うエネルギー摂取が確保できない場合, エネルギーインバランスに起因する栄養障害が惹起される。

② 全身性炎症

COPD では肺の炎症のみならず全身性炎症が存在し, tumor necrosis factor- α (TNF α) や interleukin-6 (IL-6) などの炎症性メディエーターや C-reactive protein (CRP) の血中濃度の増加

トピックス②

グレリンは胃より分泌される成長ホルモン分泌促進因子であり, 抗炎症作用や摂食亢進作用など多彩な生理活性を示す。好中球性気道炎症を伴う, 慢性気道感染症患者に対して合成グレリンを経静脈的に 3 週間投与し, 喀痰量と喀痰中の好中球数および炎症性サイトカインの減少に加えて, 体重や内臓蛋白の増加, 6 分間歩行距離の改善が認められた。以上から, グレリンの投与は体重減少を伴う慢性気道感染症患者に対する有用な治療となる可能性が示唆された。

Kodama T et al: Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection. *Pulm Pharmacol Ther* 21: 774-779, 2008

表1 推奨される栄養評価項目

| |
|---|
| 必須の評価項目 |
| 体重 (%IBW, BMI), 食習慣, 食事摂取時の臨床症状の有無 |
| 行うことが望ましい評価項目 |
| 食事調査 (栄養摂取量の解析), 安静時エネルギー消費量 (REE), %上腕囲 (%AC), %上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (%TSF), %上腕筋囲 (%AMC: $AMC = AC - \pi \times TSF$), 血清アルブミン |
| 可能であれば行う評価項目 |
| 体成分分析 (LBM, FM など), RTP, 血漿アミノ酸分析 (BCAA/AAA) 握力, 呼吸筋力, 免疫能 |
| IBW: $80 \leq \%IBW < 90$: 軽度低下, $70 \leq \%IBW < 80$: 中等度低下, $\%IBW < 70$: 高度低下 BMI (kg/m^2): 低体重 < 18.5 , 標準体重 $18.5 \sim 24.9$, 体重過多 $25.0 \sim 29.9$ (文献3より引用) |

が認められる²⁾。TNF α やIL-6の上昇は体重減少や体成分の変化と関連し、摂食抑制因子としても機能している。

③ 内分泌ホルモンの変化

炎症性サイトカインや内分泌ホルモンは異化因子や同化因子として栄養障害に関与している。体重減少患者では異化因子であるTNF α やIL-6, ノルエピネフリンが同化因子である成長ホルモン, インスリン様成長因子-1などに対して優位となっている。

B 栄養評価

日本呼吸器学会のCOPDガイドライン³⁾では推奨される評価項目を段階的に示している(表1)。問診または質問票などにより、食習慣や、食事を妨げる要因の有無として、摂食時の息切れ、腹部膨満感出現の有無、咀嚼、嚥下の状態、食品の買い物や調理の必要性などに関して幅広く評価する必要がある。食事調査による栄養摂取量の解析も有用である。

体重は最も簡便な指標で、%IBW(% ideal body weight: %標準体重), BMI(body mass index)により評価される。経時的な体重減少の評価も重要である。最近6ヵ月以内に10%以上, 1ヵ月以内に5%以上の進行性の体重減少がある場合は注意が必要である。身体組成の評価で

は、%上腕筋囲(%AMC)が筋蛋白量, %上腕三頭筋部皮下脂肪厚(%TSF)が体脂肪量を反映する指標として用いられる。全身の体成分の評価にはbioelectrical impedance analysis(BIA)やdual energy x-ray absorptiometry(DXA)が非侵襲的で精度が高い。DXAでは脂肪量, 筋蛋白量の指標となる除脂肪量(lean body mass: LBM), 骨塩量(bone mineral content: BMC)が評価可能である。COPDでは軽度の体重減少では脂肪量の減少が主体であり, 中等度以上の体重減少からLBMとBMCの減少が明らかとなる¹⁾。骨格筋, 呼吸筋の筋機能の評価には、握力や最大吸気・呼気口腔内圧の測定が簡便な指標となる。REEは個々の代謝状態を反映し、栄養治療における投与エネルギー量や組成を決定するうえで有用な情報となる。血清アルブミンは栄養評価に最も汎用されている指標のひとつであるが、COPDでは血清アルブミンによる蛋白代謝異常の検出感度は低く、プレアルブミン, レチノール結合蛋白などのrapid turnover protein(RTP)が鋭敏な指標となる¹⁾。一方、COPDの蛋白代謝異常は分岐鎖アミノ酸(branched chain amino acids: BCAA)/芳香族アミノ酸(aromatic amino acids: AAA)比の低下を伴う。細胞性免疫能も栄養状態と密接に関連する。

C 栄養治療

① 栄養治療の基本的事項

栄養学的介入を行う場合、介入計画の立案、介入の具体的プロセス、再評価を含む栄養療法計画の作成と実践が必要となる。個別的な体重や食事内容に関する目標設定、体重や食行動を記録するself-monitoringも有用である。栄養指導における行動療法は、栄養士、医師、看護師、理学療法士などからなる栄養サポートチーム(NST)によるチーム医療が望ましい⁴⁾。

② 栄養治療の適応

%IBW $< 90\%$ あるいはBMI $< 20 kg/m^2$ の場合、一般的に栄養障害の存在が示唆される。重症例や栄養障害が高度な例では栄養治療の効果が得られにくくなるため、早期の介入が望ましい。%

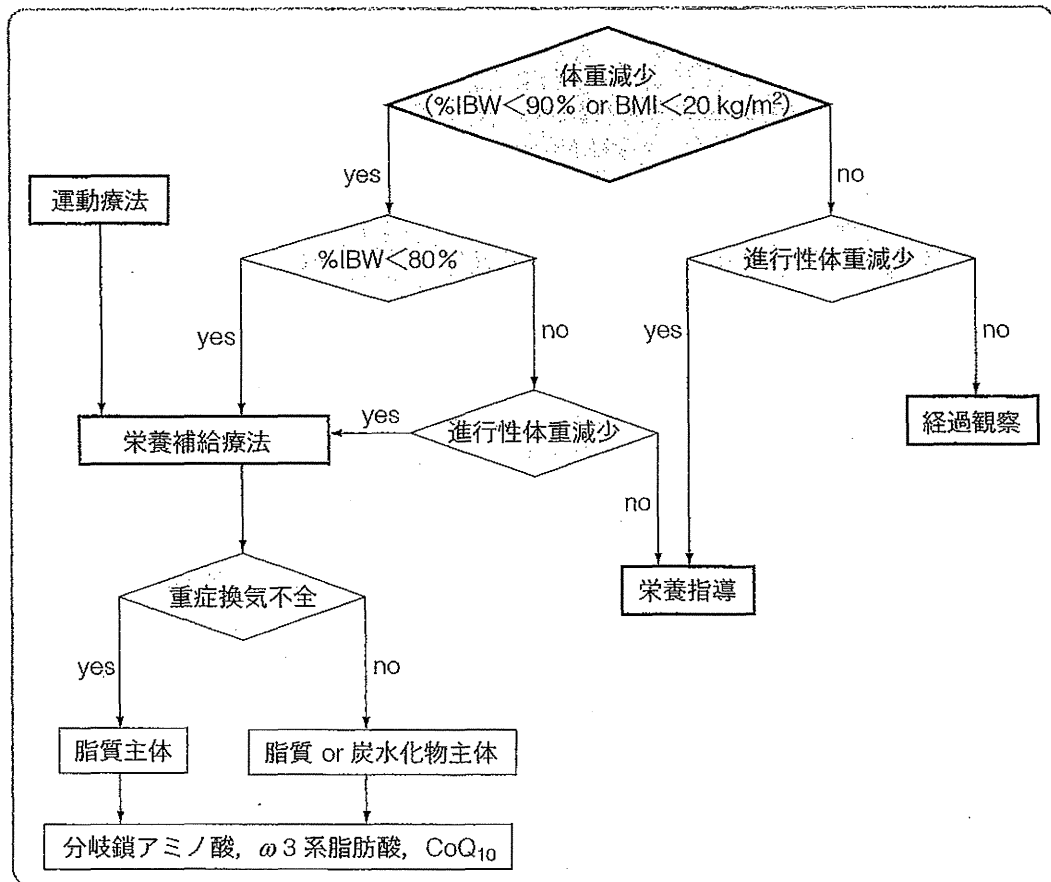


図1 栄養治療の適応に関するアルゴリズム

(文献5より引用)

IBWが90%未満の体重減少患者で、食事摂取量を増やすことが困難な場合や進行性の体重減少が認められれば経腸栄養剤による経口栄養補給療法を導入する。特に、中等度以上の体重減少患者(%IBW < 80%)ではLBMの減少が示唆されるため栄養補給療法を積極的に導入する(図1)⁵⁾。また、運動療法を単独で実施した場合には体重減少が進行することや、体重減少患者では運動療法の有効性が低下することから、栄養治療も同時に行う必要がある。ただし、最適な治療法に関するコンセンサスは必ずしも得られていないため、今後さらに検討される必要がある。

③ 投与エネルギー

COPD患者ではREEが健常者の1.2~1.4倍に亢進しており、そのうえで身体活動レベルに見合った摂取エネルギーが必要になる。一般的には1日エネルギー摂取量の目標を実測REEの1.5倍またはHarris-Benedictの式から求めた基礎エネルギー消費量(basal energy expenditure: BEE)

の1.7倍とする¹⁾。BEEに活動因子とストレス因子を乗じて求める方法もあり、COPD患者では活動因子を1.3、ストレス因子を1.1~1.3として算出する⁴⁾。炭水化物はエネルギー源として最も利用されやすいが、炭酸ガス産生量の増加が換気系の負荷となるため、摂取総カロリーの50%以内にすべきとの意見もある。また、脂質の呼吸商は0.7と糖質の1.0よりも低く、酸化に伴う炭酸ガス産生が少ないため換気系への負担は軽減される。

④ 食事指導

COPDでは食後に腹部膨満感や呼吸困難感の増悪を訴えることが多い。食事は可能な範囲で4~6回の分食として、1回あたりの食事量を少なくする。腹満に対して消化管機能調整薬が有効なこともある。消化管でガスを発生しやすい食物や炭酸系飲料水の摂取はできるだけ避ける。リラックスした気分で、ゆっくりと時間をかけて食事をしたほうが空気の嚥下が少なくなる。水分摂取

表2 経腸栄養剤の選択

| | 選択基準 | 処方例 |
|--------|--|---|
| 換気能 | 換気不全による高炭酸ガス血症を伴う場合は、呼吸商の小さい脂質を主体とする栄養剤の投与を考慮する 著しい換気障害がなければ炭水化物主体、脂質主体にかかわらず十分なカロリー補給を最優先する | ・高炭酸ガス血症あり プルモケア-Ex 360 kcal ライフロン-QL 200 kcal~400 kcal ・高炭酸ガス血症なし エレンタール 300~450 kcal エンシュア・リキッド 250~500 kcal (エンシュア・H 375 kcal) |
| 抗炎症効果 | ω 3系脂肪酸は nuclear factor kappa B (NF- κ B) を制御し、炎症性サイトカインや炎症性エイコサノイドの産生を抑制する。コエンザイム Q ₁₀ (CoQ ₁₀) は抗酸化作用を有する | ラコール 200~400 kcal/日 ライフロン-QL 200~400 kcal/日 |
| アミノ酸組成 | 分岐鎖アミノ酸 (BCAA) は蛋白合成促進と異化抑制作用を有し、侵襲下や運動時には骨格筋での利用が高まっている COPD では血中の BCAA が減少している | エレンタール 300~450 kcal/日 + BCAA 8 g~16 g (ただしリーバクトは保険適用外) ヘパス 200~400 kcal/日 |

は、痰の喀出困難や便秘防止に有効である。肺性心の合併による浮腫があれば、塩分は 7~8 g/日に制限し、水分摂取も尿量を見てコントロールする。筋蛋白量の保持には、十分なエネルギーとともに、十分な蛋白源の摂取が必要である。プロテインスコアの高い良質の蛋白質や、BCAA 含有率が高い食品の積極的な摂取が勧められる。カリウム、カルシウム、リン、マグネシウム、鉄などの電解質や微量元素は呼吸筋や四肢運動筋の収縮に重要であり十分に摂取する。呼吸筋の収縮力を維持するためにリンが重要であり、微量元素やビタミン類の補給にはサプリメントの利用も考慮する。利尿薬内服中にはカリウムの補給に留意する。

⑤ 栄養補給療法

a) 経腸栄養剤の投与方法

適切な経腸栄養剤を通常の食事に上乗せして摂取させなければならない。栄養剤も食事と同様に分割摂取とし、夕食以降の摂取量の増加を指導することによって食事摂取量の維持に努める。経腸栄養剤は患者の病態を考慮して選択する。総摂取カロリー量に占める栄養剤の比率が高いほど病態との関連が重要となる。必要に応じて甘味料や各種フレーバーを添加してコンプライアンスの向上に努める。下痢などの消化器症状には栄養剤の濃

度変更や整腸剤投与で対処する。十分なエネルギー量の投与を最優先し、少なくとも3ヵ月以上の継続を目標とする。明らかな栄養状態の改善が得られない場合でも、栄養障害の進行を抑制する目的で可能な限り継続する。

b) 経腸栄養剤の選択

現在では各種病態別経腸栄養剤や多くの補助栄養食品が利用可能となっている。エビデンスに基づく使用基準は確立されていないが、換気能、抗炎症作用、アミノ酸組成からみた選択法と処方例を示す(表2)

⑥ その他の栄養治療

a) 摂食調節からみた栄養治療

グレリンは、成長ホルモン分泌促進因子受容体の内因性リガンドとして胃組織より発見された成長ホルモン分泌因子であり、蛋白同化作用とともに視床下部弓状核に作用して摂食を促進させる。その他に抗炎症作用、交感神経抑制作用などが知られている。

栄養障害を呈する COPD 患者に対してグレリンを投与した pilot study では食事摂取量、体重、LBM の増加とともに、握力、呼吸筋力、6 分間歩行距離などの生理機能の改善および QOL の改善が認められ、グレリンの投与が COPD の栄養障害に対する有効な治療戦略になりうること

が示唆された⁶⁾。また、栄養障害を合併した慢性下気道感染症にグレリンを投与し、喀痰量の減少に加えて、体重や内臓蛋白の増加、6分間歩行距離の改善が認められている(「トピックス」参照)。

b) 蛋白同化ホルモンによる栄養治療

蛋白同化ステロイドおよび成長ホルモンの単独投与や、栄養補給療法・運動療法と組み合わせる試みが行われてきた。両剤ともに体重とLBMを増加させるが、呼吸筋力や運動耐容能に対する有効性は確立されていない。一方、テストステロン投与と下肢筋力トレーニングの併用が、LBMの増加と運動能の改善に有用との報告もある。

文献

1) 吉川雅則：全身性疾患としてのCOPDにおける栄

養評価・対策の臨床的意義。呼吸 23: 67-78, 2004

- 2) Gan WQ et al: Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation; a systemic review and a meta-analysis. *Thorax* 59: 574-580, 2004
- 3) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版作成委員会：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン，第3版，メディカルレビュー社，東京，2009
- 4) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会呼吸リハビリテーション委員会ほか：呼吸リハビリテーションマニュアル—患者教育の考え方と実践，照林社，東京，2007
- 5) 吉川雅則，木村 弘：呼吸器疾患における栄養管理の実際。呼吸と循環 55: 997-1005, 2007
- 6) Nagaya N et al: Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest* 128: 1187-1193, 2005

1 疾患概念——SDBとは

b SDBの疫学

愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学 谷川 武/櫻井 進
大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学 村木 功

本項のポイント

- ▶ わが国のSAS患者は全国で約300万人と推定されるが、有病率算出に用いられるPSG判読法が施設間で大きく異なる点に注意が必要である
- ▶ SAS患者では自動車事故率の高いことが指摘されている
- ▶ SASに至るおもな危険因子として、肥満、飲酒、顔面骨格、加齢があげられる

Guilleminaultらは、1976年に睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome; SAS)を“7時間の睡眠中に少なくとも30回以上の睡眠時無呼吸が観察され、かつ反復する睡眠時無呼吸(睡眠中の10秒以上の気流停止)がnon-REM睡眠期で認められる”病態と定義したり、その後、上気道の閉塞による睡眠時無呼吸に加えて上気道の狭窄による鼻・口の気流の低下(睡眠時低呼吸(sleep hypopnea))も睡眠時無呼吸と同様に短時間の覚醒等の生体反応を起こすことから、SASの重症度の指標として無呼吸低呼吸指数(apnea hypopnea index; AHI)が広く使用されるようになった。一般に、SASはポリソムノグラフィ(polysomnography; PSG)検査によって判定される無呼吸あるいは低呼吸などの睡眠呼吸障害(sleep disordered breathing; SDB)が1時間に5回以上出現することに加えて昼間に日常生活に支障をきたすほどの眠気や全身倦怠感などの自覚症状を伴うことと定義されている^{2,4)}。

1) SASの有病率

疫学研究の結果を解釈する際は、対象疾患の診断基準について注意を払うことが必要である。無呼吸指数(apnea index; AI)、低呼吸指数(hypopnea index; HI)は、ともに終夜PSG検査によって算出される値であるが、低呼吸の定義が施設によって異なり、それに伴って特にHI値が変わる点に注意を要する。たとえば低呼吸判定の際の気流の振幅低下の基準、検査機器、判定者の違いによって測定値が変動すること、脳波による覚醒の有無や動脈血酸素飽和度(SpO₂)値の低下を低呼吸の判定基準に入れるか否かによってHI値やAHI値が変動することに留意が必要である。睡眠検査を専門とする検査技師間のPSG判定結果において同一症例で異常なしと重症に分かれることもあり、施設間でのPSG判読法が大きく異なる点が指摘されている⁵⁾。

PSG検査は、SASの確定診断に不可欠な検査であるが、一般健常集団を対象に多数実施することは困難である。したがって、これまでのSAS/SDBの有病率の算出は、問診結果から抽出されたサブグループへのPSG検査(いわゆるtwo stage sampling)や、睡眠呼吸モニター、パルスオキシメトリーなどの簡易な測定機器を用いる手法で行われてきた。1993年、Youngらは大規模疫学研究にPSG検査を初めて用いて中高年男性の24%、女性の9%でAHI値が5回/hr以上のSDBを有し、さらにこのなかで眠気などの症状を有する者をSASと定義すると、男性で4%、女性で2%がSASであることを示したが、これもtwo stage samplingによる研究であった⁶⁾。表1に示すように⁷⁻¹⁰⁾、一般集団において日中の眠気を伴う閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome; OSAS)の有病率は男性で3~8%、女性で1~5%とされている¹¹⁾。

一方、わが国の30~62歳の男性勤務者459人に対してパルスオキシメトリー検査を実施し、

3%以上の動脈血酸素飽和度低下指数(3% oxygen desaturation index ; 3%ODI) ≥ 15 回/hr をSDBと定義したときの有病率は7.6%¹²⁾, 40~69歳の男性地域住民1,424人の有病率を同様の方法で算出した場合は9.0%であった¹³⁾. 中俣らは, PSG検査とパルスオキシメトリー検査を同時に実施した研究から3%ODI値15回/hr以上をカットオフポイントとしてPSG検査によるAHI 20回/hr以上の者を検出するスクリーニング能の妥当性を確認していることから¹⁴⁾, 40~69歳の男性におけるAHI 20回/hr以上のSDBの有病率は12%(95%信頼区間(95%CI)は0.10~0.14)と推計され, 全国では約300万人と推定されている¹⁵⁾.

2) 交通事故・産業災害との関連

SAS患者では自動車事故率が高いことが示されている¹⁶⁾. Wisconsin Sleep Cohort Studyで5年間のWisconsin州の自動車事故記録を調査したところ, 男性において, AHI < 5回/hr かついびきをかかない群に比べてAHI ≥ 5 回/hr または習慣的にいびきをかく群では5年間に1回以上の事故を有意に起こしやすかった¹⁷⁾. また, AHI < 5回/hr かついびきをかかない群に比べてAHI ≥ 15 回/hr

| 対象者居住地区 (国・地域) | 年齢(歳) | 男性 | | | 女性 | | |
|--------------------------------|--------|--------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|--------------------|
| | | AHI ≥ 5 | AHI ≥ 15 | AHI $\geq 5 + EDS$ | AHI ≥ 5 | AHI ≥ 15 | AHI $\geq 5 + EDS$ |
| ウィスコンシン州 (米国) | 30~60 | n = 352 | | | n = 250 | | |
| | | 24 | 9.1 | 4 | 9 | 4 | 2 |
| ペンシルベニア州 (米国) | 20~100 | n = 741 | | | n = 1,000 | | |
| | | 17 | 7.2 | 3.9*1 | — | 2.2 | 1.2*1 |
| ワルシャワ (ポーランド) | 41~72 | n = 356 | | | n = 320 | | |
| | | 36.5 | — | 11.2*1 | 18.5 | — | 3.4*1 |
| ピトリア・ガステイス (スペイン) | 30~70 | n = 1,050 | | | n = 1,098 | | |
| | | 26.2 | 14.2 | — | 28 | 7 | — |
| ムンバイ (インド) | 35~65 | n = 658 | | | — | | |
| | | 19.5 | 8.4 | 7.5 | — | — | — |
| デリー (インド) | 30~60 | n = 1,135 | | | n = 1,015 | | |
| | | 19.7 | — | 4.9 | 7.4 | — | 2.1 |
| 安山 (韓国) | 40~69 | n = 2,523 | | | n = 2,497 | | |
| | | 27.1 | 10.1 | 4.5 | 16.8 | 4.7 | 3.2 |
| 香港 (中国) | 30~60 | n = 1,542 | | | n = 839 | | |
| | | 8.8 | 5.3 | 4.1 | 3.7 | 1.2 | 2.1 |
| 秋田・大阪・茨城*9) (日本)*2 | *2 | n = 1,424 | | | n = 3,568 | | |
| | | 40 | 9 | — | 20 | 2.8 | 1.3 |
| 卸売業職員 ¹⁰⁾ (日本)*3 | 23~59 | n = 322 | | | — | | |
| | | 59.7 | 22.2 | 17 | — | — | — |

AHI : apnea hypopnea index, EDS : excessive daytime sleepiness(日中の過度な眠気).
 *1 : AHI $\geq 5 + EDS$ の代わりに, AHI > 10 + EDS により算出. *2 : AHI の代わりに3%ODIを使用. 男性は40~69歳, 女性は30~69歳を対象. *3 : AHI の代わりに呼吸障害指数(respiratory disturbance index ; RDI)を使用.

群では5年間の多重衝突事故のオッズ比は7.3であった。同様の症例対照研究において、自動車事故の加害者のSDB(AHI ≥ 10 回/hr)有病率は、一般患者の6.3倍であった¹⁸⁾。しかしながら、この二つの研究とスペインでの研究において¹⁹⁾、自動車事故歴と主観的な眠気とは関連しなかった。したがって、主観的な眠気のアンケート調査をSAS判定に用いることは、交通事故防止の視点からは不適切と考えられる²⁰⁾。また、SASと交通事故の関連について、Sassaniらは1980～2003年までのSAS有病者による自動車事故発生に関するメタアナリシスの結果、SAS患者が交通事故を起こすリスクは健常運転者の約2.5倍としている。さらに、わが国の運転免許保有者3,235人を対象にしたアンケート調査では、自分がSASであるかもしれないと回答した運転者は全体の6.8%、実際に医療機関においてSASと診断されたことがある運転者は1.1%であり、SASと診断されたことのない運転者と比較してSASと診断されたことのある運転者の居眠り運転のリスクは約3倍であった²¹⁾。

SASと交通事故・産業災害との関連を表2に示す³⁾。

3) SASに至るおもな危険因子

SASに至るおもな危険因子(表3)として、肥満、飲酒²²⁾、顔面骨格、加齢があげられる³⁾。また、喫煙、鼻炎、鼻閉、閉経についてもリスクとする報告がある。

4) SASと予後

様々な疾患とSASの予後に及ぼす関係を表4に示す⁴⁾。

| 表2 SASと事故 | 著者(掲載誌年:巻:頁) | 研究デザイン | 対象者 | 人数(追跡期間) | 睡眠検査法 | 評価法 | 結果 |
|--|--------------|------------------------|-----------------------------|---------------------|---------------|---|----|
| ◆交通事故・産業災害 | | | | | | | |
| Young T, et al. (<i>Sleep</i> 1997; 20: 608-613) | 横断研究 | 成人労働者 | 913人 | 検査室 PSG | 交通事故 歴 | "AHI < 5かついびきなし"群 vs "習慣的ないびき"群, 5 ≤ AHI < 15群, 15 ≤ AHI群 それぞれ, オッズ比 3.4, 4.2, 3.4 | |
| Terán-Santos J, et al. (<i>N Engl J Med</i> 1999; 340: 847-851) | 横断研究 | 交通事故加害者 および 一般患者 | 加害者 102人 一般患者 152人 | 在宅PSG | AHI ≥ 10 | 一般患者 vs 加害者 オッズ比 6.3 (95%CI: 2.4~16.2) | |
| Lindberg E, et al. (<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2001; 164: 203-205) | 追跡研究 | 30～64歳の男性 地域住民 | 2,009人 (10年) | 質問票 (いびき, 眠気) | 産業災害 記録 | "いびきなしかつ眠気なし"群 vs "いびきありかつ眠気あり"群 オッズ比 2.2(95%CI: 1.3~3.8) | |
| Sassani A, et al. (<i>Sleep</i> 2004; 27: 453-458) | メタアナリシス | | 6研究 | | | OSAS患者が交通事故を起こすリスクは健常運転者の約2.5倍 | |
| Ellen RL, et al. (<i>J Clin Sleep Med</i> 2006; 15: 193-200) | メタアナリシス | | 27研究 | | | SASの非職業運転者では、自動車運転事故のリスクが2～3倍に上昇する | |

95%CI: 95%信頼区間。

(谷川 武, 村木 功, 櫻井 進, ほか: 睡眠時無呼吸症候群の疫学. 治療学 2006; 40: 9-16 より改変)

表3 SASの危険因子

| 著者(掲載誌年;巻:頁) | 研究デザイン | 対象者 | 人数(追跡期間) | 睡眠検査法 | 評価法 | 結果 |
|--|--------|------------------------|-------------------|------------|-------------------------|---|
| ◆肥満 | | | | | | |
| Peppard PE, <i>et al.</i> (<i>JAMA</i> 2000; 284: 3015-3021) | 追跡研究 | 30 ~ 60 歳の州政府職員 | 690 人 (4 年) | 検査室 PSG | AHI の変化 | 10% 体重増加により AHI は 32% (95%CI: 20 ~ 45) 増加する 10% 体重減少により AHI は 26% (95%CI: 18 ~ 34) 減少する |
| Newman AB, <i>et al.</i> (<i>Arch Intern Med</i> 2005; 165: 2408-2413) | 追跡研究 | 米国地域住民 | 2,968 人 (5 年) | 在宅 PSG | RDI の変化 | 男性では RDI > 15 の増加が 10 kg 体重増加により, 5.2 倍 (95%CI: 2.4 ~ 11.5) 5 ~ 10 kg 体重増加により, 3.0 (95%CI: 1.7 ~ 5.3) |
| ◆飲酒 | | | | | | |
| Scanlan MF, <i>et al.</i> (<i>Eur Respir J</i> 2000; 16: 909-913) | 介入研究 | 30 ~ 60 歳のいびきを有する男性有志者 | 21 人 | 検査室 PSG | AHI の変化 | 非飲酒時 AHI 7.1 ± 1.9, 飲酒時 AHI 9.7 ± 2.1 ($p < 0.025$) |
| Tanigawa T, <i>et al.</i> (<i>JAMA</i> 2004; 292: 923-925) | 横断研究 | 40 ~ 69 歳の男性地域住民 | 1,425 人 | パルスオキシメトリー | 3% ODI ≥ 5 有病オッズ比 | 非飲酒 vs 過去飲酒, 現在飲酒 (< 0.5, 0.5 ~ 1.0, 1.0 g/kg \leq) 各群について, OR 0.84, 1.19, 1.45, 1.95 (トレンド検定: $p = 0.003$) 非肥満者では同様の関連を認めしたが, 肥満者では関連を認めなかった |
| ◆顔面骨格 | | | | | | |
| Dempsey JA, <i>et al.</i> (<i>Chest</i> 2002; 122: 840-851) | 症例対照研究 | OSA 患者と健康な職域男性 | 症例 62 人, 対照 142 人 | 検査室 PSG | AHI ≥ 15 有病オッズ比 | PVA ≥ 97 mm vs PVA < 97 mm 非肥満者 5.2 (95%CI: 1.9 ~ 14.1) 肥満者 2.8 (1.3 ~ 5.7) |
| Yao M, <i>et al.</i> (<i>Laryngoscope</i> 2004; 114: 1838-1842) | 横断研究 | 20 ~ 65 歳の睡眠ドック受診者 | 313 人 | パルスオキシメトリー | 3% ODI ≥ 15 有病オッズ比 | 顔面骨格が大きい群: 非肥満者に対する肥満者のオッズ比 1.6 (95%CI: 0.7 ~ 3.6) 顔面骨格が小さい群: 非肥満者に対する肥満者のオッズ比 4.2 (95%CI: 2.1 ~ 8.6) |
| ◆喫煙 | | | | | | |
| Wetter DW, <i>et al.</i> (<i>Arch Intern Med</i> 1994; 154: 2219-2224) | 横断研究 | 30 ~ 60 歳の州政府職員 | 811 人 | 検査室 PSG | OSA 有病オッズ比 | 非喫煙者 vs 現在喫煙者 AHI ≥ 5 オッズ比 2.3 AHI ≥ 15 オッズ比 4.4 |
| Lindberg E, <i>et al.</i> (<i>Chest</i> 1998; 114: 1048-1055) | 追跡研究 | 30 ~ 69 歳の地域住民 | 2,975 人 (10 年) | 質問紙 (いびき) | いびきの発症 | 非喫煙者 vs 現在喫煙者 オッズ比 1.4 (95%CI: 1.1 ~ 1.9) |
| Newman AB, <i>et al.</i> (<i>Am J Epidemiol</i> 2001; 154: 50-59) | 横断研究 | 40 歳以上の米国地域住民 | 4,991 人 | 在宅 PSG | RDI | 現在喫煙と RDI の間に男女ともに有意な正の関連を認めた |

(続く)

(表3 続き)

| 著者(掲載誌年;巻:頁) | 研究デザイン | 対象者 | 人数(追跡期間) | 睡眠検査法 | 評価法 | 結果 |
|--|--------|------------------------|---|--------------|--------------------|--|
| ◆鼻炎・鼻閉 | | | | | | |
| Young T, <i>et al.</i> (<i>Arch Intern Med</i> 2001; 161: 1514-1519) | 追跡研究 | 30~60 歳の州政 府職員 | 4,916人 | 質問票 (いびき) | いびきの 有病オッ ス比 | 鼻閉なし vs 断続的鼻閉 慢性的鼻閉 それぞれ、ベースライン時 オッス比 1.6(95%CI: 1.3 ~2.1), 3.6(95%CI: 2.1 ~6.3) それぞれ、5年後オッス比 1.6(95%CI: 1.3~2.1), 4.9(95%CI: 2.8~8.8) |
| ◆閉経 | | | | | | |
| Bixler E, <i>et al.</i> (<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2001; 163: 608~613) | 横断研究 | 20~100 歳の米国 地域住民 | 閉経前 503人 閉経後 HRTなし 314人 閉経後 HRTあり 183人 | 検査室 PSG | AHI ≥ 10 の有病率 | 閉経前 0.6% (95%CI: 0.2~1.8) 閉経後 HRTあり 0.5% (95%CI: 0.1~3.8) 閉経後 HRTなし 2.7% (95%CI: 1.4~5.3) |

PVA: porion vertical to supradentale, HRT: ホルモン補充療法.

(谷川 武, 村木 功, 櫻井 進, ほか: 睡眠時無呼吸症候群の疫学. 治療学 2006; 40: 9-16 より改変)

表4 SASと予後

| 著者(掲載誌年;巻:頁) | 研究デザイン | 対象者 | 人数(追跡期間) | 睡眠検査法 | 評価法 | 結果 |
|---|--------|-------------------------------|---|--------------|----------------------|--|
| ◆脳心血管疾患 | | | | | | |
| Hu FB, <i>et al.</i> (<i>J Am Coll Cardiol</i> 2000; 35: 308-313) | 追跡研究 | 米国女性 看護師 | 約 72,000 人(8年) | 質問票 (いびき) | 脳心血管 疾患罹患 | "いびきなし" 群 vs "習慣的 いびきあり" 群: RR 1.3(95 %CI: 1.0~1.7) |
| Moore T, <i>et al.</i> (<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2001; 164: 1910-1913) | 追跡研究 | 70歳以下 で安定狭 心症のあ る患者 | 男性 264 人 女性 128人 (中央値 5.1年) | 検査室 PSG | 死亡また は心血管 疾患罹患 | ODI < 5 vs ODI ≥ 5: RR 1.7 (95%CI: 1.2~2.5) AHI < 10 vs AHI ≥ 10: RR 1.6(95%CI: 1.1~2.4) |
| Arzt M, <i>et al.</i> (<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2005; 172: 1447-1451) | 追跡研究 | 30~60 歳の州政 府職員 | 1,189人 (4年) | 検査室 PSG | 脳血管疾 患罹患 | AHI < 5 vs AHI ≥ 20: OR 3.1(95%CI: 0.7~12.8) |
| Yaggi HK, <i>et al.</i> (<i>N Engl J Med</i> 2005; 353: 2034-2041) | 追跡研究 | 50歳以上 の睡眠検 査を実施 した患者 | 1,022人 (6年) | 検査室 PSG | 死亡また は脳血管 疾患罹患 | AHI < 5 vs AHI ≥ 5: HR 2.0(95%CI: 1.1~3.5) |
| ◆高血圧 | | | | | | |
| Nieto FJ, <i>et al.</i> (<i>JAMA</i> 2000; 283: 1829-1836) | 横断研究 | 40歳以上 の地域住 民 | 男性 2,894人 女性 3,238人 | 在宅 PSG | 高血圧* | AHI < 15 vs 15 ≤ AHI < 5, 5 ≤ AHI < 15, 15 ≤ AHI < 30, 30 ≤ AHI 順に OR: 1.1(95%CI: 0.9~ 1.3), 1.2(95%CI: 1.0~ 1.4), 1.3(95%CI: 1.0~ 1.6), 1.4(95%CI: 1.0~1.8) |

(続く)

(表4 続き)

| 著者(掲載誌年; 巻: 頁) | 研究デザイン | 対象者 | 人数(追跡期間) | 睡眠検査法 | 評価法 | 結果 |
|--|--------------|--|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------|---|
| Bixler EO, <i>et al.</i> (<i>Arch Intern Med</i> 2000; 160: 2289-2295) | 横断研究 | 20 ~ 100 歳の地域 住民 | 男性 741人, 女性 1,000人 | 検査室 PSG | 高血圧* | "AHI = 0 かついびきなし" 群 vs AHI \geq 15 OR: 1.7 (95%CI: 1.2 ~ 2.6) |
| Young T, <i>et al.</i> (<i>Arch Intern Med</i> 1997; 157: 1746-1752) | 横断研究 | 30 ~ 60 歳の州政 府職員 | 1,060人 | 検査室 PSG | 高血圧* | AHI = 0 vs AHI \geq 15 OR: 1.8(95%CI: 1.3 ~ 2.4) |
| Peppard PE, <i>et al.</i> (<i>N Engl J Med</i> 2000; 342: 1378-1384) | 追跡研究 | 30 ~ 60 歳の州政 府職員 | 709人 (4年) | 検査室 PSG | 高血圧* | AHI = 0 vs 0 < AHI < 5, 5 \leq AHI < 15, 15 \leq AHI 順に OR: 1.4(95%CI: 1.1 ~ 1.8), 2.1(95%CI: 1.3 ~ 3.2), 2.9(95%CI: 1.5 ~ 5.6) |
| Hu FB, <i>et al.</i> (<i>Am J Epidemiol</i> 1999; 150: 806-816) | 追跡研究 | 40 ~ 65 歳の女性 看護師 | 73,231人 (8年) | 質問票 (いびき) | 医師によ る高血圧 診断の自 己申告 | "いびきなし" 群 vs "ときど きいびきあり" 群, "いつも いびきあり" 群 順に OR: 1.3(95%CI: 1.2 ~ 1.4), 1.6(95%CI: 1.4 ~ 1.7) |
| Tanigawa T, <i>et al.</i> (<i>Hypertens Res</i> 2004; 27: 479-484) | 横断研究 | 40 ~ 69 歳の男性 地域住民 | 1,424人 | パルスオ キシメー ター | 高血圧* | 3%ODI < 5 vs 3%ODI \geq 15 OR: 1.6(95%CI: 1.1 ~ 2.5) |
| ◆糖尿病 | | | | | | |
| Al-Delaimy WK, <i>et al.</i> (<i>Am J Epidemiol</i> 2002; 155: 387-393) | 追跡研究 | 40 ~ 65 歳の女性 看護師 | 69,852人 (10年) | 質問票 (いびき) | II型糖尿 病罹患 | "いびきなし" 群 vs "ときど きいびきあり" 群, "いつも いびきあり" 群 順に RR: 1.4(95%CI: 1.2 ~ 1.6), 2.0(95%CI: 1.7 ~ 2.4) |
| Reichmuth KJ, <i>et al.</i> (<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2005; 172: 1590-1595) | 横断研究 追跡研究 | 30 ~ 60 歳の州政 府職員 30 ~ 60 歳の州政 府職員 | 1,387人 1,387人 (4年) | 検査室 PSG 検査室 PSG | II型糖尿 病既往 II型糖尿 病罹患 | AHI < 5 vs AHI \geq 15 OR: 2.3(95%CI: 1.3 ~ 4.1) 年齢、性別調整では有意な 関連を認めるが、さらに腹 囲を調整すると関連は認め ない |
| ◆メタボリックシンドローム | | | | | | |
| Ip MS, <i>et al.</i> (<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2002; 165: 670-676) | 横断研究 | 連続した 睡眠外来 受診患者 | 男性 197人, 女性 73人 | 検査室 PSG | 空腹時イ ンスリン 値 HOMA- IR | AHIと空腹時インスリン 値、HOMA-IRとの間に有意 な正の関連を認めた |
| Coughlin SR, <i>et al.</i> (<i>Eur Heart J</i> 2004; 25: 735-741) | 症例対照 研究 | OSA を 有する患 者と公募 した対照 者 | 症例 61人, 対照 43人 | 検査室 PSG | メタボ リックシ ンドロ ーム | 対照群 vs 症例群 OR: 9.1 (95%CI: 2.6 ~ 31.2) |
| Punjabi NM, <i>et al.</i> (<i>Am J Epidemiol</i> 2004; 160: 521-530) | 横断研究 | 米国地 域 住民 | 2,656人 | 在宅 PSG | 耐糖能異 常 HOMA- IR | AHI < 5 vs AHI \geq 15: 耐糖 能異常 OR: 1.5(95%CI: 1.1 ~ 2.0) AHI \geq 15では、AHI < 5, 5 \leq AHI < 15のいずれの群 よりもHOMA-IRが有意に 高かった |

(続く)

(表4 続き)

| 著者(掲載誌年; 巻: 頁) | 研究デザイン | 対象者 | 人数(追跡期間) | 睡眠検査法 | 評価法 | 結果 |
|---|------------|---|---|--------------------|--------------------------------------|---|
| ◆心房細動 | | | | | | |
| Gami AS, <i>et al.</i> (<i>Circulation</i> 2004; 110: 364-367) | 症例対照 研究 | AF患者 と非AF 対照者 | 症例 151人, 対照 312人 | 質問票 (ベルリ ン式) | OSA有 病オッズ 比 | OR 2.19(95%CI: 1.40~ 3.42) |
| Porthan KM, <i>et al.</i> (<i>Chest</i> 2004; 125: 879-885) | 症例対照 研究 | 基礎疾患 のない AF患者 と年齢, 性別, 循 環器疾患 既往を一 致させた 対照者 | 症例 59人, 対照 56人 | 検査室 PSG | 原発性 AF有病 率 | 対照群と症例群の間に有病 率の有意な差は認められな かった |
| Kanagala R, <i>et al.</i> (<i>Circulation</i> 2003 107: 2589-2594) | 症例対照 研究 | AF除細 動後の SAS患者 と非SAS 患者 | 無治療 SAS群 27人, 治療SAS 群12人, 対照群 79人 | 検査室 PSG | AF再発 率 | 対照群 53% 治療SAS 群 42% 無治療SAS群 82% (対照群, 治療SAS群と無 治療SAS群との比較 $p =$ 0.013, $p = 0.009$) |
| Mehra R, <i>et al.</i> (<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2006; 173: 910~916) | 横断研究 | 米国地域 住民 | RDI < 5: 338 人, RDI ≥ 30: 228人 | 在宅PSG | AF有病 オッズ比 胎児発育 遅延有病 オッズ比 | OR 4.02(95%CI: 1.03~ 15.74) 非いびき vs いびき OR 3.5 (95%CI: 1.3~9.4) |

HOMA-IR: インスリン抵抗性指数, AF: 心房細動.

*: 高血圧: 最大血圧 ≥ 140 mmHg, または最小血圧 ≥ 90 mmHg, または降圧薬服薬.

(谷川 武, 斉藤 功, 櫻井 進: 睡眠時無呼吸症候群の疫学と予後. *Medical Practice* 2008; 25: 1120-1128
より改変)

a) 総死亡への影響

Heらは未治療のOSAS患者246人を対象にした8年間の追跡研究を行い²³⁾, AI値が20回/hr以下の群に比べ, 20回/hrを超える群では生存率が大幅に低下することを報告した. また, AI値が20回/hrを超える群であっても, 持続的気道陽圧(continuous positive airway pressure; CPAP)治療により生存率が改善するだけでなく, 健常者の死亡率とほとんど変わらなくなるとしている²³⁾.

b) 高血圧への影響

SAS/SDBと高血圧との独立した関連については, SASの判定基準の妥当性や肥満度等の影響により疑問視されていた. しかし, 年齢, 肥満度, 飲酒量などの交絡因子を多変量解析により調整するデザインにより, PSGを用いた大規模な一般集団でSAS/SDBと高血圧との関連を検討した結果が最近数多く出され, さらに2000年にPeppardらが²⁴⁾, 4年間の前向きコホート研究によってSDBと高血圧発症との関連を示したことから, 現在ではSASは二次性高血圧の基礎疾患の一つとして認識されている. また筆者らは¹²⁾, 先進諸国の勤労者の20%以上を占め, 高血圧の危険因子の一つとされる交代勤務とSDBの重複が血圧に及ぼす影響を報告した.

c) 脳心血管疾患、メタボリックシンドロームへの影響

SASと脳卒中、虚血性心疾患の発症との関連についても様々なコホート研究が進められている。Huらは²⁵⁾、米国 Nurses' Health Studyにおいて約72,000人の女性を8年間追跡し、習慣的にいびきをかき群はいびきをかかない群に比べて脳心血管疾患の多変量調整後のリスクが33%(95%CIは0.06~0.67)上昇したとしている。またYaggiらは²⁶⁾、1,022人のPSG検査受診患者を対象とした前向きコホート研究において、死亡、または脳卒中の罹患のハザード比は1.97(95%CIは1.12~3.48)であったと報告している。さらにMarinらは²⁷⁾、健常者、単純いびき症患者、未治療OSAS患者、CPAP治療中患者を対象とした約10年の追跡調査を行い、未治療OSAS患者の循環器疾患死亡、もしくは非致死性循環器疾患罹患に対するハザード比が、健常者に比べそれぞれ2.9倍、3.2倍に上昇すると報告している。単純いびき症患者やCPAP治療中のOSAS患者のハザード比は健常者に比べ有意に上昇していなかった。このことから、OSASに対してのCPAP治療が、循環器疾患リスクを減少させる効果があることが示唆された。CPAPの効果に関しては、メタアナリシスにより、24時間平均血圧を1.7mmHg減少させることが示されている²⁷⁾。

Gamiらは²⁸⁾、米国Mayoクリニックにおいて、PSG検査実施後に心原性突然死を確認した112人の死亡時刻に関する検討を行った。その結果、OSAS患者の46%が深夜から午前6時の間に死亡しており、非OSAS患者の21%、また一般集団での16%と比べ、2~3倍高い割合であった。さらに、OSAS患者がこの時間帯に心原性突然死を起こすハザード比は、他の時間帯と比較して2.6倍であった。また、AHI値が高くなるに伴って深夜から午前6時の間の心原性突然死のリスクが高くなることが示された²⁸⁾。

以上から、SASの循環器疾患に対するハザード比は既知の循環器疾患危険因子と比較し、ほぼ同等の大きさを有するといえる。リスク要因を削減したときの疾病予防効果の大きさは、一般的に集団寄与危険度で表され、比例ハザードの大きさと有病率の大きさとで決定される。AHI値が5回/hr以上のSDBの有病率は、欧米で男女ともおよそ20%が推計されており、前述のハザード比から考えると、循環器疾患予防に対してSDBの早期発見、早期治療は集団に対してかなりの予防効果があると考えられる。ちなみにメタボリックシンドロームの循環器疾患に対するハザード比は欧米で2~4倍、また、わが国においても、循環器疾患に対して2~3倍とされている。一方、日本人のメタボリックシンドローム有病率は、40~74歳の男性で26%、女性で10%程度と推定されている。欧米においてもWHOの診断基準に基づくと男女で16%程度が見込まれる。したがって、日本あるいは欧米のメタボリックシンドロームの有病率と循環器疾患に対するハザード比を考えると、これまでに述べてきたSDBによる循環器疾患発症のリスクは、メタボリックシンドロームとほぼ同程度であることから循環器疾患予防に対するSDBへの対策の効果は、メタボリックシンドロームへの対策とほぼ同等の効果を有すると期待される。

文 献

- 1) Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC : The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976 ; 27 : 465-484
- 2) 榊原博樹, 松下兼弘, 佐々木文彦 : 睡眠時無呼吸症候群の疫学. *日本臨床* 2000 ; 58 : 1575-1586
- 3) 谷川 武, 村木 功, 櫻井 進, ほか : 睡眠時無呼吸症候群の疫学. *治療学* 2006 ; 40 : 9-16
- 4) 谷川 武, 齊藤 功, 櫻井 進 : 睡眠時無呼吸症候群の疫学と予後. *Medical Practice* 2008 ; 25 : 1120-1128
- 5) Collop NA : Scoring variability between polysomnography technologists in different sleep laboratories. *Sleep Med* 2002 ; 3 : 43-47
- 6) Young T, Palta M, Dempsey J, et al. : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1230-1235
- 7) Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, et al. : Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest* 2006 ; 130 : 149-156
- 8) 谷川 武, 櫻井 進, 山岸良匡, ほか : 睡眠時無呼吸症候群と産業保健. *産業医学レビュー* 2006 ; 19 : 43-72

- 9) Cui R, Tanigawa T, Sakurai S, *et al.* : Associations of sleep-disordered breathing with excessive daytime sleepiness and blood pressure in Japanese women. *Hypertens Res* 2008 ; **31** : 501-506
- 10) 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** : 419-425
- 11) Punjabi NM : The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008 ; **15** : 136-143
- 12) Tanigawa T, Muraki I, Umesawa M, *et al.* : Sleep-disordered breathing and blood pressure levels among shift and day workers. *Am J Hypertens* 2006 ; **19** : 346-352
- 13) Tanigawa T, Tachibana N, Yamagishi K, *et al.* : Relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure levels in community-based samples of Japanese men. *Hypertens Res* 2004 ; **27** : 479-484
- 14) 中俣正美, 窪田由希子, 坂井邦彦, ほか : 睡眠時無呼吸症候群患者のスクリーニング検査としてのパルスオキシメトリーの限界. 日本呼吸管理学会誌 2003 ; **12** : 401-406
- 15) 谷川 武, 櫻井 進, 磯 博康 : 睡眠呼吸障害の疫学. 呼吸器科 2005 ; **7** : 295-300
- 16) 谷川 武 : 厚生労働省平成 16 年度委託研究報告書. 2005
- 17) Young T, Blustein J, Finn L, *et al.* : Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997 ; **20** : 608-613
- 18) Terán-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J, Cooperative Group Burgos-Santander : The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999 ; **340** : 847-851
- 19) Masa JF, Rubio M, Findley LJ : Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; **162** : 1407-1412
- 20) 谷川 武, 櫻井 進, 山岸良匡 : 睡眠時無呼吸症候群のスクリーニング. 日本医師会雑誌 2006 ; **134** : 1948-1949
- 21) 井上雄一, 塩見利明, 三島和夫, ほか : 睡眠障害と安全運転に関する調査研究報告書. 警察庁交通局, 2007
- 22) Tanigawa T, Tachibana N, Yamagishi K, *et al.* : Usual alcohol consumption and arterial oxygen desaturation during sleep. *JAMA* 2004 **25** ; **292** : 923-925
- 23) He JH, Kryger MH, Zorick FJ, *et al.* : Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988 ; **94** : 9-14
- 24) 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** : 1378-1384
- 25) Hu FB, Willett WC, Manson JE, *et al.* : Snoring and risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; **35** : 308-313
- 26) Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, *et al.* : Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005 ; **353** : 2034-2041
- 27) Marin JM, Carrizo SJ, 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
- 28) Gami AS, Howard DE, Olson EJ, *et al.* : Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005 ; **24** : 1206-1214

2 診断総論

a 問診と簡易検査

愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学 櫻井 進/淡野桜子/谷川 武

本項のポイント

- ▶ 代表的な問診法として、ESS、ベルリン質問票がある
- ▶ 職域におけるSAS対策では、慢性的な睡眠不足によって主観的な眠気を感じにくくなっていること、就労に対する不利な扱いへの不安から眠気スコアが過小申告される可能性があることに注意すべきである。
- ▶ 簡易検査の代表的なものに、パルスオキシメトリー法、フローセンサー法があるが、なかでも、後者はパルスオキシメトリー法に比べ、より感度が高く、非肥満者にも有効である。

1) 問診

睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome ; SAS)をみつけるきっかけとして、SASに伴う主観的な症状の聴取がある。その結果によって、その後のスクリーニング検査や簡易検査を実施するきっかけになる。主観的な症状とは、睡眠呼吸障害(sleep disordered breathing ; SDB)に伴う呼吸停止後の覚醒が頻回に繰り返され、睡眠の質の低下または睡眠時間の短縮により発生する日中の眠気出現や集中力の低下などである。

睡眠障害の検出のための問診は、欧米の質問票が和訳されるなど多種類が作成・改良され臨床現場にて使用されている。項目として、睡眠時間の長さ、途中覚醒回数、睡眠潜時、眠気の強さなどがある。そのうちのいくつかは地域住民や運転業務従事者などの職域におけるSAS一次スクリーニングの手段、もしくはSAS診断のための参考データとして用いられている(表1)。SASスクリーニングとして、最もよく用いられている質問票はEpworth眠気尺度(Epworth sleepiness scale ; ESS)であろう。この質問票は、元来は、日中の眠気を計る指標として開発されたものである。SASに関する問診として、ベルリン質問票(図1)もよく用いられている。

2) 職域におけるSAS対策

従来、職域において業務中に眠気のある者については、睡眠時間の充足度、交代勤務の有無、場合によってはいびきの有無、業務中の傷害・事故の頻度を問診し、生活習慣を見直す必要がある場合には睡眠衛生に関する保健指導を行っていた。また、睡眠衛生上問題がないにもかかわらず日中の過度な眠気がある場合には、専門医療機関での終夜睡眠ポリグラフ(polysomnography ; PSG)検査を勧め、SASを含めた睡眠障害を精査するという流れで対策が行われていた。

しかし、業務中に眠気を感じていなかったにもかかわらず突然の居眠りにより産業災害を起こした例や、事前のSAS問診で正常と判断されていた運転士が列車事故を起こした後にPSG検査を実施したところ、重度のSASであった例などが判明してきた。これらの例では事前の主観的な眠気の問診によるスクリーニングでは病的な眠気が検出できなかったことが明らかとなり、主観的な眠気を伴わないSAS患者の検出が課題となっている。したがって、問診のみを用いてSASスクリーニングをすることは好ましくない。さらに、前述した以外にも、①SASを有する者のなかには慢性的