

● 総 説 ●

睡眠時無呼吸症候群

赤柴恒人

キーワード：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

要 旨

睡眠時無呼吸症候群（SAS）は、閉塞型（OSAS）と中枢型（CSAS）に分類されるが臨床で問題となるのは OSAS であり、その概要を述べた。OSAS の病態生理は睡眠中に頻発する上気道閉塞とそれに伴うガス交換障害（低酸素血症、高二酸化炭素血症）であり、特に低酸素血症は高血圧や心血管障害の原因となる。また無呼吸により睡眠が妨げられるので睡眠障害が惹起され日中の過眠症状が出現する。診断には睡眠検査が必須であり、簡易型モニターと Polysomnography で行われる。治療では nasal CPAP が第一選択となり、有効性、安全性ともに確立されている。CSAS は心不全患者にみられる Cheyne-Stokes 呼吸がそれに相当し予後不良の徴候である。

はじめに

睡眠時無呼吸症候群（Sleep apnea syndrome: SAS）¹⁾ 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 な疾患の一つである²⁾。最新のハリソン内科学書には、SAS の発見はこの50年間の内科学における最も重要な発見の一つであると述べられており、特に呼吸器病学において確固たる位置を占めていると言っても過言ではない。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。

I. 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。睡眠状態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。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1**のように容易に上気道が閉塞し無呼吸が出現する。例えば、OSAS 患者の多くは肥満を伴って

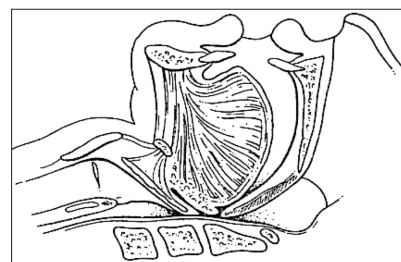


図1 OSAS 患者の睡眠時の上気道

日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科分野 教授

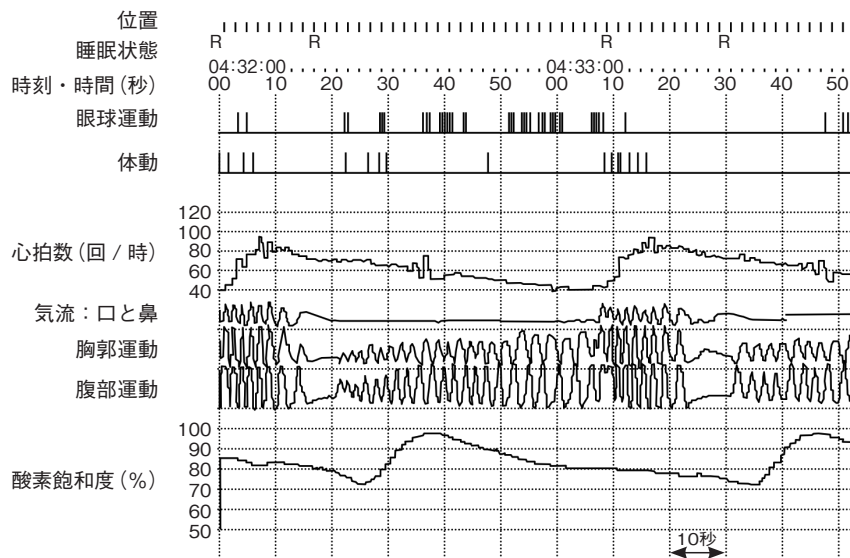


図2 OSAS患者のPSG (脳波を除く)

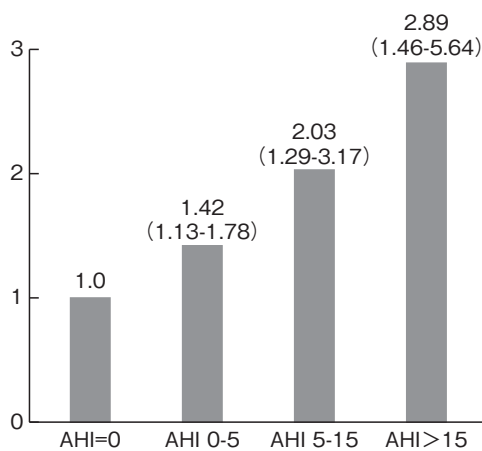


図3 AHIと高血圧の頻度

(Peppard PE, et al. N Engl J Med. 2000 ; 342 : 1378-1384)

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2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 (SpO₂) 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、SpO₂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最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^{3,4)}。特に高血圧との直接的な関連については議論が多かったが、図3³⁾に示すようにSASの重症度と高血圧発症頻度が直接的に関連することが明らかとなり最新の高血圧ガイドラインでは2次性の高血圧の原因としてSASが新たに加えられている。さらに最近では、糖尿病との関連が大規模研究から指摘されており注目を集めつつある。

OSASにおけるもう一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⁵⁾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にも悪影響を及ぼすことになる。

II. 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

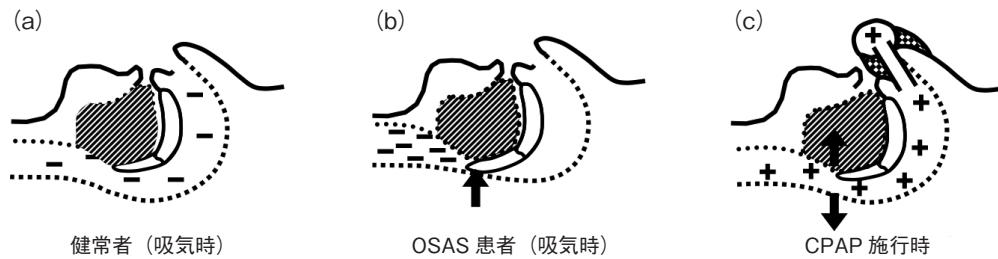


図4 nCPAP の原理

(AHI) が5以上である時にSASと診断する。しかし、AHI>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) と呼ぶ方が正しい。SASは、このSDB (AHI>5) に日中の過眠などの臨床症状を伴った場合に診断するのが一般的であるが、最新のガイドラインでは、AHI>15ならば無症状でもSASと診断してよいとされている。重症度もAHIにより分類され、 $5 < \text{AHI} < 15$ を軽症、 $15 < \text{AHI} < 30$ を中等症、 $\text{AHI} > 30$ 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、全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 (口、鼻の流速、胸腹部の呼吸運動、酸素飽和度など) を測定する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り、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。

Ⅲ. 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故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⁶⁾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4⁶⁾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4-a)、OSAS患者では、主として吸気時に上気道の

閉塞が起こる (図4-b)。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4-c)。実際のnCPAP機器は、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。この空気が生み出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5にnCPAP治療前と治療中のSpO₂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SpO₂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6に示すように、治療前には深睡眠 (non-REM3-4期) が全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、titration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 cmH₂O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SpO₂が90%以上に保たれるように圧を設定する。通常は4~15cmH₂O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。nCPAPは、高血圧⁷⁾をはじめ

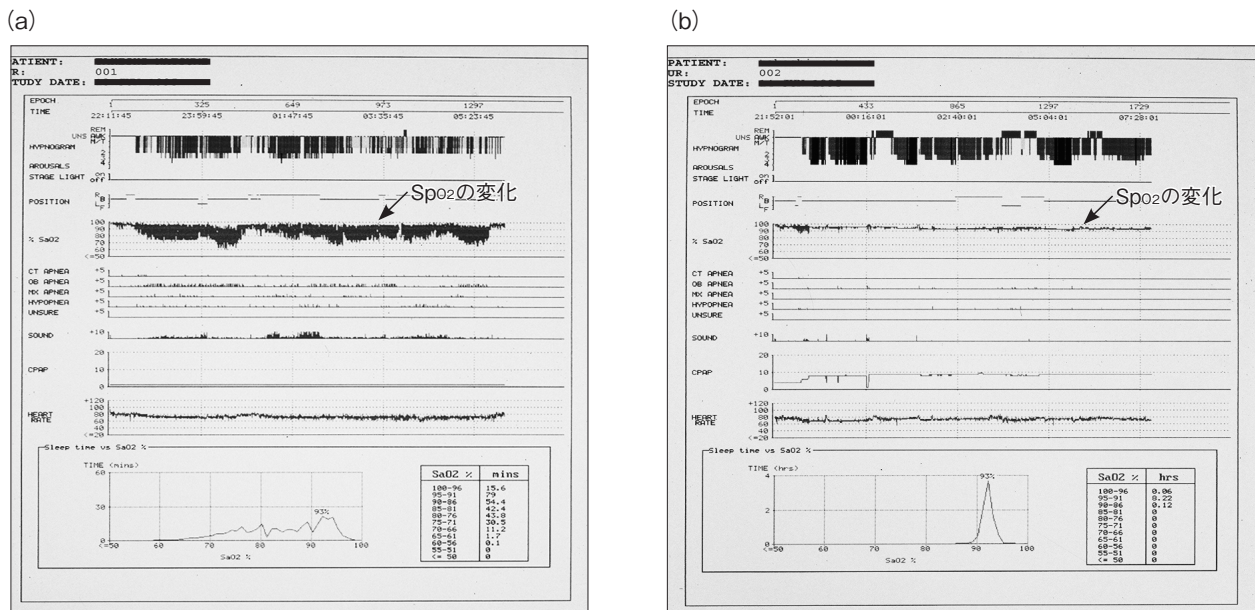


図 5 nCPAP 治療前 (a) と治療中 (b) の SpO₂ の変化

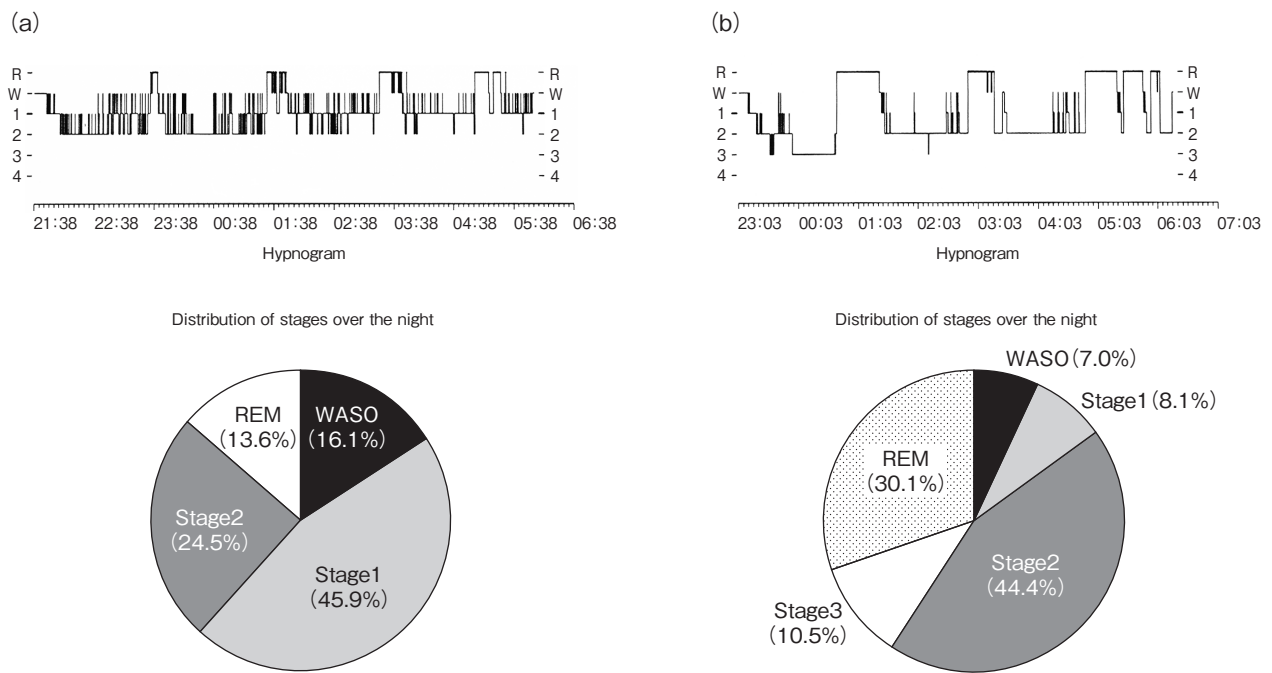


図 6 nCPAP 治療前 (a) と治療中 (b) の睡眠ステージの変化

めとする種々の循環系疾患の合併を低下させ、最終的に図 7⁸⁾ に示すように、心血管イベントによる死亡率を低下させることが明らかになっている⁸⁾。

睡眠障害に対する nCPAP の有効性も報告されている。図 6 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。その結果、治療前後で 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

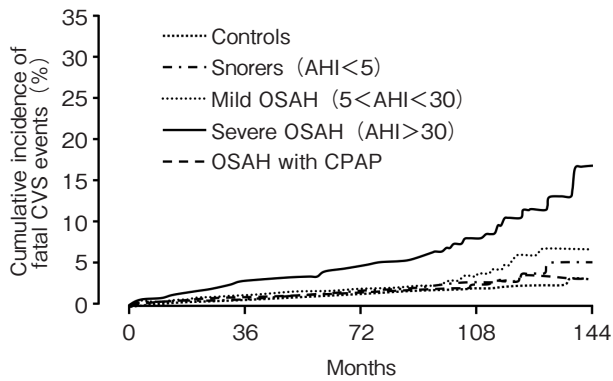


図7 致命的心血管イベントの発症率

経症状が改善し、QOL、鬱状態なども改善するとされている⁹⁾。

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難しいことが多いが、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、我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、SpO₂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ろう。

IV. CSASの病態と治療

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稀な疾患である。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

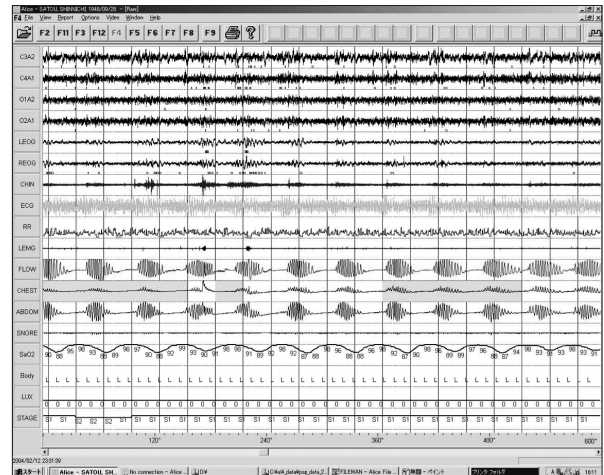


図8 心不全患者にみられたCheyne-Stokes呼吸

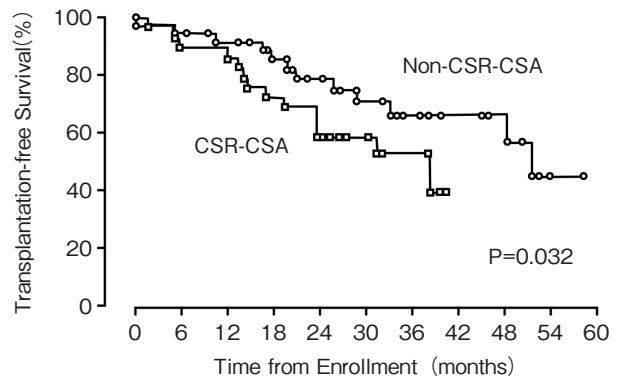


図9 CSRの有無による心不全患者の長期予後

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8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SpO₂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9に示すようにCSR患者の予後は有意に不良である¹⁰⁾。

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¹⁰⁾。その効果はOSASに対する場合と全く異なり、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圧の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¹¹⁾ではその有効性が否定される結果となったが、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 専用に特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、我が国では、在宅酸素療法 (home oxygen therapy ; 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有効であるのかは今後の検証が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC, et al : The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med.* 1976 ; 27 : 465-487.
- 2) Young T, Palta M, Dempsey J, et al : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med.* 1993 ; 328 (17) : 1230-1235.
- 3) Peppard PE, Young T, Palta M, et al : Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Engl J Med.* 2000 ; 342 (19) : 1378-1384.
- 4) Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Slep-related breathing and cardiovascular disease : cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 ; 163 (1) : 19-25.
- 5) Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM, et al : Automobile accidents involving patients with obstructive sleep. *Am Rev Respir Dis.* 1988 ; 138 : 337-340.
- 6) Sullivan CE, Issa FG, Barthton-Jones M, et al : Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981 ; 1 (8225) : 862-865.
- 7) Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, 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.* 2001 ; 163 (2) : 344-348.
- 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 (9464) : 1046-1053.
- 9) Yamamoto H, Akashiba T, Kosaka N, 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.* 2000 ; 94 (1) : 87-90.
- 10) Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al : Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation.* 2000 ; 102 (1) : 62-66.
- 11) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al : Continuous positive airway pressure for central apnea and heart failure. *New Engl J Med.* 2005 ; 353 (19) : 2025-2003.

Sleep apnea syndrome

Tsuneto AKASHIBA MD

Professor, Sleep and Respiratory Medicine, Nihon University School of Medicine

Corresponding author : Tsuneto Akashiba MD

Professor, Sleep and Respiratory Medicine, Nihon University School of Medicine
30-1 Oyaguchi, Kamimachi, Itabashi-Ku, Tokyo, 173-8610, Japan

Key words : obstructive sleep apnea syndrome, snoring, obstruction of upper airway, nasal continuous positive airway pressure, Cheyne-Stokes respiration

Sleep apnea syndrome (SAS) is reviewed in this article. Although SAS is divided into obstructive SAS (OSAS) and central SAS (CSAS), this review describes mainly pathophysiology, diagnosis and treatment in OSAS. The essential pathophysiology of OSAS is repeated upper airway obstructions during sleep. So intermittent hypoxemia is induced and related with cardiovascular complications, such as hypertension, stroke, heart failure etc. OSAS also induces sleep disturbance due to upper airway obstructions and hypersomnolence occurs in the daytime. Sleep study is most important diagnostic procedure of OSAS, especially polysomnography (PSG). Apnea-hypopnea index (AHI) on PSG is most valuable index. More than five of AHI is diagnosed as SAS. The severity of SAS is also divided by AHI. The first-line treatment of OSAS is nasal continuous positive airway pressure (CPAP). This treatment is demonstrated the effectiveness and safety in the world. The prognosis of severe patients with OSAS is improved with nasal CPAP treatment.