

□ 総説 □

閉塞型睡眠時無呼吸症候群

— 咽頭メカニクスの見地から —

磯野 史朗*

1. 定義および疫学

睡眠時無呼吸は、呼吸中枢活動の停止または低下による中枢型と上気道閉塞による閉塞型、およびこれらの混合型に大別される。本稿では、これらのうち、最も頻度が高く重要と思われる閉塞型睡眠時無呼吸（OSA：Obstructive Sleep Apnea）について述べる。OSAとは、睡眠時に上気道が閉塞あるいは狭窄することにより、呼吸中枢のドライブに見合うだけの呼吸量が得られず、低換気（Hypopnea）または無呼吸（Apnea）となる病態を総称する¹⁾。典型例では、周期的な無呼吸発作に伴い、高度の低酸素血症と睡眠からの覚醒を繰り返す（図1）。患者は、こ

の夜間の睡眠障害のため、通常、昼間の過度な眠気と集中力の欠如、起床時の頭痛や熟眠感の喪失を訴える。他覚的には、慢性的ないびきや、夜間、配偶者などによる無呼吸の観察が重要な臨床所見となる。その正確な診断には polysomnogram と呼ばれる sleep study を行い、単位時間あたりの Apnea, Hypopnea の回数（AHI）を計測する必要がある。研究者により基準となる AHI は異なるが、5～20回/時間以上の AHI を OSA とするのが一般的である。

従来、Pickwickian syndrome と呼ばれる高度肥満に合併する特異な病態と理解されていたが、最近の疫学的調査によれば、この病態は決してまれではないことが示されている。T Young らは、

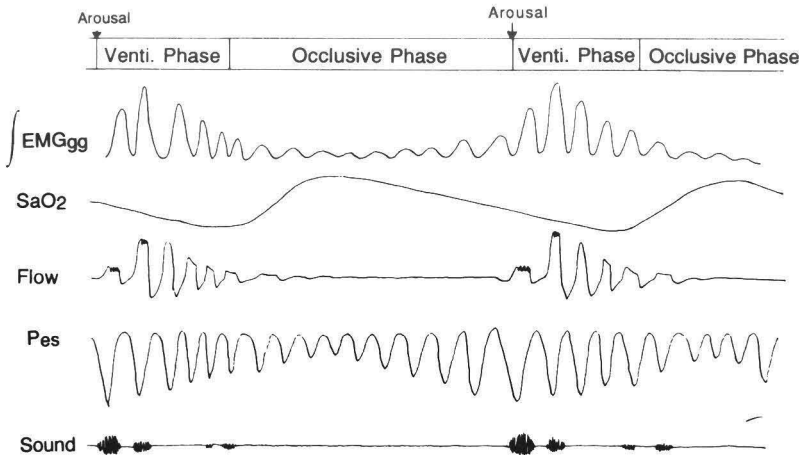


図1 閉塞型睡眠時無呼吸患者の呼吸パターンの模式図

EMGgg：おとがいがい舌筋活動，SaO₂：動脈血酸素飽和度，Flow：呼吸流量，Pes：食道内圧，Sound：呼吸音。入眠とともに上気道閉塞が生じ無呼吸となり，覚醒により気道が開通し換気が可能となる。患者はこの周期的なパターンを繰り返す。

* 千葉大学麻酔科（〒260 千葉市中央区玄鼻1-8-1）

30 歳から 60 歳までの 602 名の一般労働者を対象として polysomnogram を行い、AHI \geq 5 を診断基準とした場合、9% の女性と 24% の男性が OSA であり、2% の女性および 4% の男性が昼間の過度の眠気を症状として有すると報告している²⁾。さらに、男性と肥満は、OSA と非常に関係が深く、慢性的にいびきをかく場合には AHI が 15 以上となる傾向にあると分析している。

OSA を有する患者は正常人に比べ死亡率が高い³⁾。これは、主に、OSA に起因する循環系合併症によるといわれ、いびきは、心筋梗塞、脳血管障害や高血圧と密接な関係にあると報告されている^{4)~6)}。不整脈も多くの OSA 患者に存在するといわれているが⁷⁾、最近、その頻度は従来報告されているほど多くないという報告もある⁸⁾。これらの報告の違いは、その研究方法と対象の違いにあると思われる。

2. 病態生理

特異な病態のため、この疾患は多くの呼吸生理学者の興味関心の対象となり、その病態生理は近年飛躍的に明らかになりつつある。以下の稿は、上気道のどこが、どのように閉塞するかについて、現在までに明らかとなった事項について、筆者の見解も含めて概説する。

a. anatomic hypothesis と neural hypothesis

OSA は、解剖学的異常あるいは神経学的異常に起因すると考えられる。OSA 患者の咽頭は構造上、正常人よりも狭いため、OSA が起こるとするのが、前者、すなわち anatomic hypothesis であり、OSA 患者では咽頭の dilator muscles の活動が睡眠時に正常人よりも低下するというのが、neural hypothesis である。これらの仮説を検証するためさまざまな努力がなされているが、最近、Mezzanotte らのグループにより重要な報告がなされた。彼らによれば、OSA 患者は、年齢と身長体重比の一致した正常人と比較して覚醒時には咽頭の筋活動が有意に大きいという⁹⁾。これは、解剖学的に狭い咽頭の開通性を維持するために咽頭の筋が代償的に活動を高めていると解釈できる。睡眠により上気道筋の活動は正常人でも生理的に減少する。したがって、OSA 患者では

覚醒時の上述の代償機構が失われ、もともと解剖学的に閉塞しやすい咽頭の性質が露呈することになると考えられる。

b. 閉塞部位の検討

閉塞部位を正確に知ることは、OSA の病態生理を理解するためばかりでなく、治療方法と密接に関係するため非常に重要である。通常、覚醒時に完全な上気道閉塞を来すことはないが、覚醒時でも OSA 患者は正常人に比べ、上気道抵抗が高く¹⁰⁾、また、上気道も狭いことが報告されている¹¹⁾。しかし、これらの研究では、活発な上気道筋の活動が維持されており、必ずしも睡眠時の閉塞部位を反映するものではない。したがって、覚醒時に閉塞を誘発させる Mueller maneuver も、近年では口蓋形成術 (uvulopalatopharyngoplasty : UPPP) の適応となる患者を選択する方法としての有用性は疑問視されている¹²⁾。OSA が睡眠時のみに起こる病態であることを考えれば、覚醒時の患者を対象とした研究には限界があることは明らかである。

睡眠時の閉塞部位を決定する方法としては、大別して、咽頭内の圧変化を測定する方法と、さまざまな画像処理を利用する方法があるが、それぞれ利点欠点がある。前者では、睡眠中、上気道の内壁に沿って 3~5 箇所を測定し、上気道閉塞時に最も圧較差の大きな部位を閉塞部位とする (図 2)。Hudgel¹³⁾、Chaban¹⁴⁾、Shephard¹⁵⁾ などのそれぞれの施設からの報告は一致した結果を得ている。すなわち、OSA 患者の半数は軟口蓋後壁が閉塞部位であり、残りの半数はそれよりも尾側、舌根部以下の閉塞であった。この方法は大きな装置を必要とせず、sleep laboratory 内で検査可能である。しかし、最も尾側の閉塞部位は同定できるが、より頭側に同時に存在するかもしれない閉塞部位は検出不可能である。さらに、高度の狭窄であっても完全閉塞でない限り見逃す可能性もある。事実、この方法を利用して UPPP の手術成績を予想することには成功していない¹⁶⁾。

睡眠中に fluoroscopy を用いた上気道の観察では、閉塞は吸気の開始とともに軟口蓋後壁が始まる¹⁷⁾。この閉塞は吸気活動の高まりとともに、より尾側、oropharynx や hypopharynx に進展し、

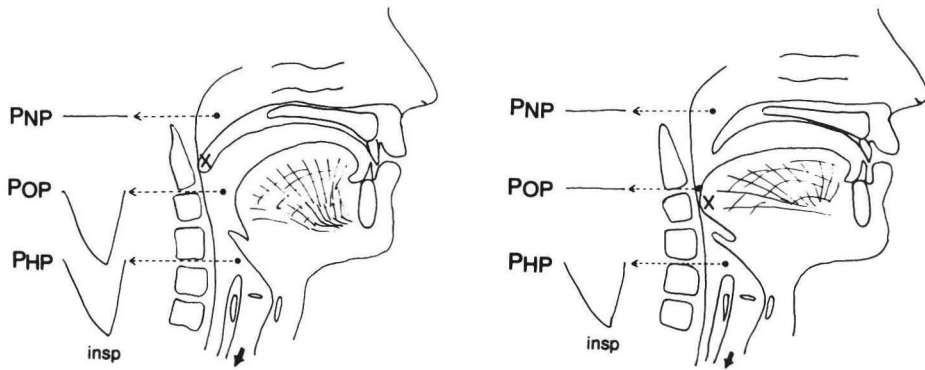


図2 咽頭内圧測定による閉塞部位の決定方法

PNP : nasopharyngeal pressure, POP : oropharyngeal pressure, PHP : hypopharyngeal pressure, × : 閉塞部位。

いわゆる舌根部が閉塞する。呼気時には、しばしばこの閉塞は部分的に解除されるが、完全な気道の再開通は覚醒に伴う下顎および舌の前方移動によってなされる。この fluoroscopy を用いた側面からの観察は、骨や軟部組織も含めた上気道全体の呼吸運動に伴う動的な変化をとらえることができ、非常に有用な手段であるが、2次元の画像であることと放射線被曝が欠点である。

CT スキャンをジアゼパムで誘発した睡眠中の OSA 患者に用いた Horner らの報告では、閉塞はほとんどの症例で軟口蓋後壁に始まり、この約半数では軟口蓋以下に閉塞が進展するという¹⁸⁾。fast-CT は従来の CT スキャンに比べ画像の処理時間も大幅に短縮し(約 50 msec)、呼吸に伴う上気道の変化を3次元的に構築することもできるため、近年多くの報告がみられる¹⁹⁾。この最新の画像処理方法の欠点は、検査費用が高価であることと睡眠のモニターが現実的には困難であることである。さらに上気道筋の活動および吸気活動の大きさが、上気道の閉塞が進展するにつれて変化するため、観察される閉塞は解剖学的原因による閉塞ばかりではなく、筋活動の変化に基づくものも含まれることも考慮する必要がある。

やや侵襲的ではあるが、安価で sleep laboratory 内で手軽にでき、しかも閉塞部位を直接的に観察可能な方法として、上気道の内視鏡検査が挙げられる。Weitzman たちは、この方法を用い、睡眠中の患者の主な上気道閉塞部位は軟口蓋

後壁であるとしたが、その閉塞が気道の中心部へ集約的に狭くなるパターンであったため、閉塞は呼気時に咽頭括約筋によって能動的に生ずるとした²⁰⁾。しかし、閉塞は後に述べるように受動的な内腔の減少であり、閉塞のタイミングを正しく把握できなかったため、彼らはこのような誤った解釈をした。

睡眠中に、上気道の内圧を変化させたときの上気道の変化を咽頭内視鏡で観察することにより、上気道の筋活動を低いレベルに一定に保ちながら、すなわち、神経学的な因子を一定に保ちつつ、主に解剖学的原因による閉塞のみを観察する方法をわれわれは開発した^{20)~24)}。nasal CPAP により上気道が十分に拡大されると、上気道の筋活動が低下することは Strohl らにより報告されているが²⁵⁾、われわれは、この低下した筋活動は、気道内圧を急激に低下させ気道閉塞を誘発させた場合でも、患者の睡眠が妨げられない限り、少なくとも1呼吸の間は抑制されたままであることを見いだした。図3に示すように、1呼吸のみ気道内圧を十分に高い圧から任意の値に低下させる方法を Single Breath Test (SBT) と呼ぶが、この方法と咽頭内視鏡を組み合わせることにより、閉塞部位の客観的な評価が可能である。SBT では、低下させる圧が減少するに従い、咽頭の狭小化とともに最大吸気流量が低下し、ついには吸気筋の吸気努力にもかかわらず吸気の得られない状態 (closing pressure) となる。この

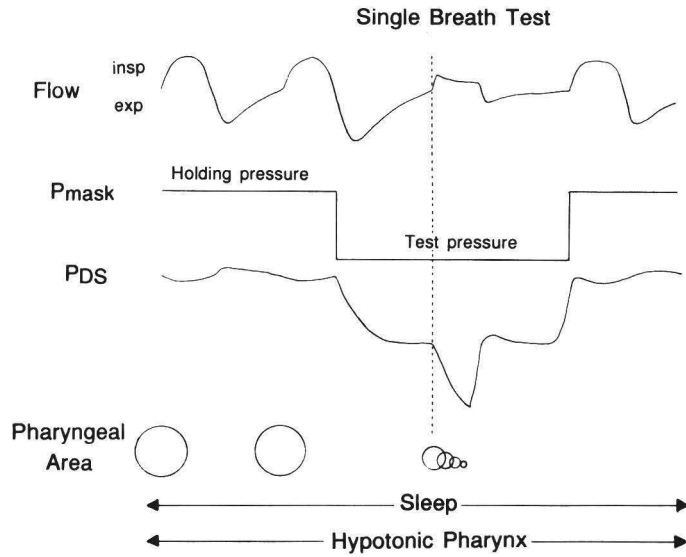


図 3 Single Breath Test (SBT) の模式図

Flow：呼吸流量，insp：吸気，exp：呼気，Pmask：マスク圧，PDS：閉塞部位よりも尾側の圧。波線は SBT の呼気終末時を示す。SBT により上気道筋活動を抑制したまま咽頭の collapsibility を検討できる。

closing pressure において，その吸気努力の直前 (end expiration) での気道の開通性を咽頭各部位で評価することによりそれぞれの部位の閉塞性を客観的に評価できる。この方法の特徴は，上気道の筋活動が抑制され，しかも吸気活動による咽頭内圧の不均衡が存在しないことである。45 人の睡眠中の OSA 患者において，closing pressure は 85% の患者で大気圧以上であり，このように実験的に誘発された上気道閉塞では，80% の患者で軟口蓋後壁が第一義的な閉塞部位（最大断面積の 75% 以上の狭窄）であった。さらに，82% の患者はこのような一義的な閉塞部位を咽頭内に 1 カ所ではなく 2～3 カ所持っていた。約半数の患者は軟口蓋後壁のみが第一義的な閉塞部位であったが，残りの半数はより尾側に閉塞部位が存在した。軟口蓋後壁のみが閉塞部位でありほかには全く狭窄を認めない患者は，全体のわずか 22% であった²²⁾。

c. 上気道維持に影響を及ぼす因子

Remmers らや Thach らは，上気道の開通性はそれを拡大させようとする上気道筋とその開通

性を障害する方向に働く吸気時の気道内圧低下のバランスによって決まるといふ，いわゆる Balance of forces theory を提唱した²⁶⁾²⁷⁾。上気道の開通性に関与する力はこれらのみではなく，気道の外部から気道の開通性に影響を及ぼす力も存在する。Transmural pressure (Ptm) の概念を導入することにより，気道の開通性にかかわるあらゆる因子を包括し Balance of forces theory をさらに進展させることが可能である²⁴⁾²⁸⁾。図 4 に示すように気道の大きさは，Ptm-area の関係 (tube law of the pharynx) に従い，Ptm によって決まる。Ptm は内腔圧 (Pl: luminal pressure) と組織圧 (Pti: tissue pressure) の差 ($Ptm = Pl - Pti$) で定義される圧である。tube law は気道の性質を表し，その傾きはしばしば compliance と呼ばれ，気道の collapsibility のひとつの指標である。この tube law が直線ではなく曲線であるということは，compliance が一定でなく可変であることを意味する。Ptm が増加すれば，tube law に従って気道は大きくなり，Ptm が減少すると，tube law により，気道は狭

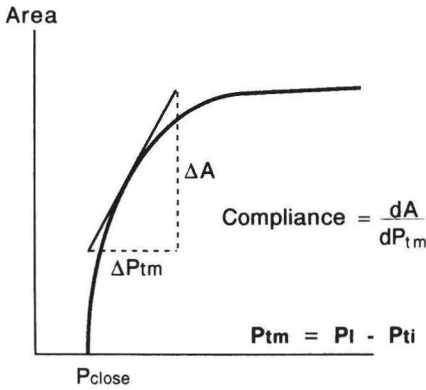


図4 “tube law” の説明

Ptm : transmural pressure, PI : 内腔圧, Pti : 組織圧, Pclose : closing pressure。詳細は本文参照。

くなる。気道が完全に閉塞する圧は closing pressure : Pclose と呼ばれる。

吸気時の気道内圧低下は Ptm を低下させるので、気道の狭小化を来す。気道内圧は、主に2つのメカニズムにより低下する。1つはその部位よりも上流の抵抗による位置エネルギーの損失 (resistive loss) であり、他の1つは運動エネルギーへの変換による位置エネルギーの減少である。後者は、狭い気道を空気が流れることにより、狭い部位での空気の運動エネルギーが増し、その分位置エネルギーが減少するというベルヌーイの原理に基づく圧力低下である。呼気時の気道内圧増加は Ptm の増加により気道の拡張を来す。nasal CPAP も Ptm を増加させるので気道は拡大する。

Pti は、気道の外部から働き、その増加によって気道の狭小化を来すような圧力の総称であり、現実的にはその測定は困難と思われる。臨床経験に基づきしばしば言及される舌の重みや、Thachらが犬の頸部においたおもりにより実験的にその重要性を示した重力も、Pti の一つとみなすことができる²⁹⁾。また、無呼吸患者の太い首も Pti を増加させる因子であろう。患者が側臥位になると AHI が減少する事実は、Pti の変化から説明可能かもしれない³⁰⁾。

上気道筋の収縮は、上気道壁の rigidity を高め

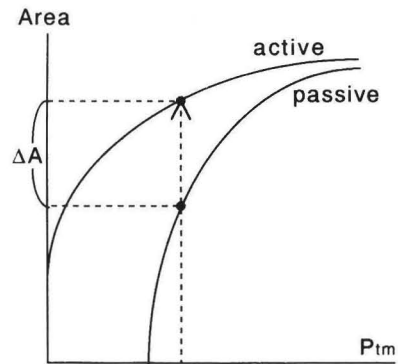


図5 上気道筋活動の有 (active) 無 (passive) による “tube law” の変化

compliance を減少させ、Ptm が同じであっても気道を拡大させる、すなわち tube law の傾きを平坦にすると考えられる (図5)。患者が覚醒時には上気道筋の活動が活発であるため、気道は非常に compliance が低く、一定の Ptm に対して大きな気道が維持できる。しかし、患者が入眠すると上気道筋の活動は低下するので、気道の compliance が高くなり、覚醒時と同じ Ptm であっても気道を維持できず閉塞する。

肺容量の変化も、気道の compliance を変化させることにより、上気道の開通性に影響を及ぼすと考えられる。肺容量の増加が反射を介して上気道の筋活動を高める可能性は現在否定的であり、Van de Graaff のように、主に肺と上気道の解剖学的な結合により肺容量増加時に compliance が低下すると考えられている³¹⁾。Hoffstein らは、肥満および睡眠ともに肺容量を減少させるので、この肺容量の減少が OSA の病態生理に非常に重要であるとしている³²⁾。

図1に示した OSA に特徴的な周期的な呼吸パターンは、この Ptm の概念を用いて明解に説明できる (図6)。前述したように睡眠によって上気道の筋活動は低下する。したがって compliance は増加し、気道が狭くなる。気道が狭くなることにより、この部位を流れる空気の運動エネルギーが増加し、その分 PI が低下し、Ptm が低下するので気道はさらに狭くなる。睡眠により肺容量が減少するのでさらに compliance は増加

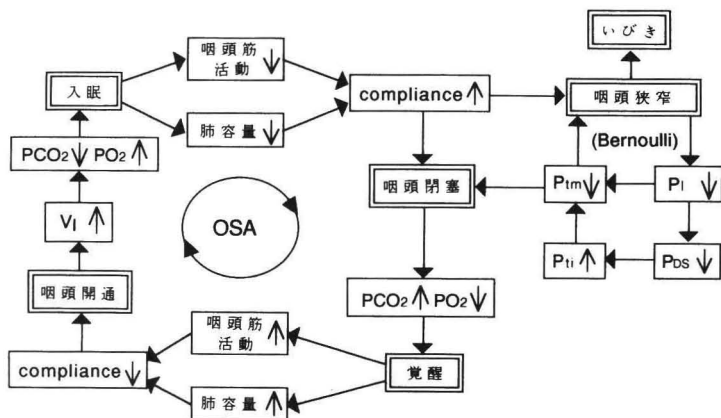


図 6 閉塞型睡眠時無呼吸 (OSA) 患者の周期呼吸の説明

Ptm : transmural pressure, PI : 咽頭内圧, Pti : 組織圧, PDS : 閉塞部より尾側の内圧, VI : 換気量。

し、気道の狭窄はさらに助長される。もし吸気時の Ptm の変化と気道の compliance の関係が安定したものとなれば、非周期性の Hypopnea、いわゆるいびきをかいている状態となる。もし、上気道筋の活動がさらに低下し、このバランスが崩れれば、気道狭窄はさらに進行する。気道狭窄が軟口蓋後壁で起こる場合には、これよりも下流に位置する舌根部の PI は大きく減少し、舌根部の狭窄を導くことになる。これは軟口蓋前壁を前方より後方へ押すことになるので軟口蓋後壁の Pti を増加させ、この部位の PI の減少とあいまって狭窄をさらに進行させ完全閉塞させるであろう。この間、低酸素血症と高炭酸ガス血症の進行により、上気道の筋活動が増加し compliance が低下すると考えられるが、これは同時に減少する PI によって Ptm が減少するので、結果として完全閉塞は維持される。低酸素血症などによる覚醒により、上気道の筋活動は爆発的に増加し、これによって初めて気道は再開通し、換気が可能となる。この覚醒時の比較的大きな呼吸により血液ガスは正常化し、患者は再び眠りに落ちる。入眠した後はこの周期を繰り返すこととなる。

d. 咽頭の collapsibility

無呼吸患者の closing pressure を初めて測定したのは、Issa たちである³³⁾。彼らは、睡眠時に nasal occlusion を行い、マスク圧にプラトーが

生じた時が上気道閉塞の生じた圧であるとして closing pressure を求め、 $-3 \text{ cmH}_2\text{O}$ (NREM I II) と報告した。患者の覚醒時に測定された $-40 \text{ cmH}_2\text{O}$ 以下という値³⁴⁾に比較すれば大きい、これらの患者が大気圧で閉塞するという事実を説明できるものではなかった。彼らは上気道の筋活動が活発な状態でこの測定を行ったために、closing pressure を低めに測定したものと考えられる。Morrison たちは、筋活動の低下した咽頭の closing pressure を内視鏡を用いて測定し、85% の患者は大気圧以上の closing pressure を持つと報告している²²⁾。Schwarz たちは、Starling resistor model をその理論的根拠として、closing pressure とほぼ同様の意味あいを持つ critical pressure を測定した³⁵⁾。彼らは Issa たちと同様、筋活動が抑制されていない状態の咽頭を扱っているが、興味深いことに大気圧以上の critical pressure を報告している。さらに彼らは、正常人、いびき患者、OSA 患者でこの critical pressure は異なり、この順に大きくなるとした³⁶⁾。

咽頭の圧断面積曲線は、現在のところ、咽頭の collapsibility を表す最も良い方法と考える。最近、Isono らは、最も閉塞部位として頻度の高い軟口蓋後壁の筋活動が抑制された状態における圧断面積の関係を報告した²³⁾。図 4 の曲線に類似し

たこの曲線は、大気圧付近の closing pressure から3~4 cmH₂O 高い気道内圧までは、傾きが急峻 (compliance が高く) で、それ以上の圧では平坦、つまり compliance が低くなった。したがって、この傾きが急峻な部分から吸気が始まれば、わずかな気道内圧の低下によって断面積の大きな変化が予測され、また、この傾きが平坦な部分で吸気が始まれば、断面積の変化は非常に小さいことが予想された。事実、この compliance の大きな部分でのみ、いわゆる吸気時の flow limitation が観察され、この筋活動の抑制された咽頭が Schwarz らのいう Starling retractor のようにふるまうことが示された。今後、咽頭を collapsible tube とみなして、咽頭閉塞のメカニズムの理論的解明が進むであろう。

3. 治療

正しい病態生理の理解が適切な治療を生み出す。現在、OSA の治療に有効と考えられている治療法は、非侵襲的治療法と外科的治療に大別できる。

非侵襲的治療として、現在最も広く用いられ、かつ有効性が認められているのは、nasal CPAP である。1981年、オーストラリアの Sullivan と Issa によって始められた nasal CPAP は、上気道内圧を陽圧に保ち、機械的に上気道の内腔を維持するものである³⁷⁾。適切な CPAP 圧を決定する方法はさまざまであり、一定していないが、Isono らの報告した圧断面積曲線の平坦な部分に相当する圧と考えることもできよう。また、この適性圧も睡眠中は体位、頸の位置、肺気量、睡眠の深度、アルコール摂取の有無などさまざまな因子で変化すると考えられる。

新しい OSA の治療法として、睡眠時の舌および下顎の後方移動を防ぎ気道の開通性を保つために、さまざまなタイプの dental appliance が設計されており、その有効性も認められつつある。最近 Clark の報告した anterior mandibular positioning device は、15名中13名で、睡眠中の呼吸障害が50%以上も改善している³⁸⁾。

無呼吸時の顎下部電気刺激法は、Miki らによって臨床応用された³⁹⁾。OSA が睡眠時の上気

道筋活動の低下を契機として起こることを考えれば非常に理にかなった方法であるが、電気刺激による痛みによって患者が覚醒している可能性もある。この点について、Edmonds らは同様の方法を用いて Miki らとはまったく違った結果を報告しており⁴⁰⁾、今後さらに検討が必要であろう。

OSA 患者の多くは、仰臥位よりも側臥位の方が AHI が小さいことが報告されている³⁰⁾。したがってこのような患者には、体位を側臥位に保つことにより症状が軽減する可能性がある⁴¹⁾。

UPPP は最も侵襲度の少ない OSA に対する外科的治療であるが、その合併症も皆無ではないので、適応は慎重かつ適切でなければならない。無作為に UPPP を行った場合、AHI を50%以下に改善できるのは OSA 患者の約半数のみであり、残りの半数には AHI の改善を認めない。nasal CPAP が死亡率を減少させるのに対し、UPPP が死亡率を減少させないのは、おそらくこの患者選択が適切に行われていないためであろう⁴²⁾。この有効率を上げるためにさまざまな試みがなされているが、最近 Launois らは、前述した Single Breath Test によって決定された閉塞部位が軟口蓋後壁にのみ認められた患者での有効率は87%であったと報告している²¹⁾。今後、他施設でこの方法の有効性が検討される必要があろう。

閉塞部位が舌根部や喉頭蓋に存在する場合には、さらに複雑な手術が必要となる。下顎および舌骨の位置はこれらの部位の開通性に大きな影響を与える。mandibular osteotomy, hyoid suspension, maxillomandibular and hyoid advancement などの手術が考案され、それぞれの施設で治療成績が報告されている⁴²⁾。特に、Reily らによって開発された maxillomandibular and hyoid advancement は、UPPP も含み、咽頭全体にわたる外科的矯正であり、AHI の著明な改善をみているが、その複雑性および侵襲の大きさがこの治療法の普及を妨げている大きな原因であろう。

今後、OSA の正しい病態生理の理解に基づく新しい治療法の開発とともに、以上述べた治療法単独でなく併用による効果についても検討する必

要があろう。

参考文献

- 1) Guilleminault C : Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In Principles and practice of sleep medicine. Edited by Kryger MH, Roth T and Dement WC. pp 667-677, Philadelphia, Saunders, 1994
- 2) Young T, Plata M, Dempsey J, et al : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328 : 1230-1235, 1993
- 3) He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al : Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea ; experience in 385 male patients. *Chest* 94 : 9-14, 1988
- 4) Partinen M, Guilleminault C : Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 97 : 27-32, 1990
- 5) Hung J, Whitford EG, Parsons RW, et al : Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 336 : 261-264, 1990
- 6) Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, et al : Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *B M J* 294 : 16-19, 1987
- 7) Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, et al : Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 88 : 335-340, 1985
- 8) Flemons WW, Remmers JE and Gillis AM : Sleep apnea and cardiac arrhythmias ; Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 148 : 618-621, 1993
- 9) Mezzanotte WS, Tangel DJ and White DP : Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism) . *J Clin Invest* 89 : 1571-1579, 1992
- 10) Anch AM, Remmers JE, Bunce H III : Supraglottic airway resistance in normal subjects and patients with occlusive sleep apnea. *J Appl Physiol* 53 : 1153-1163, 1982
- 11) Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, et al : Computerized tomography in obstructive sleep apnea : correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis* 127 : 221-226, 1983
- 12) Katsantonis GP, Maas CS and Walsh JK : The predictive efficacy of the Muller maneuver in uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 99 : 677-680, 1989
- 13) Hudgel DW and Hendricks C : Palate and hypopharynx ; Site of inspiratory narrowing of the upper airway during sleep. *Am Rev Respir Dis* 138 : 1542-1547, 1988
- 14) Chaban R, Cole P and Hoffstein V : Site of upper airway obstruction in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 98 : 641-647, 1988
- 15) Shepard JW Jr and Thawley SE : Localization of upper airway collapse during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 141 : 1350-1355, 1990
- 16) Hudgel DW, Horasick T, Katy RL, et al : Uvulopalatopharyngoplasty in obstructive sleep apnea ; Value of preoperative localization of site of upper airway narrowing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 143 : 942-946, 1991
- 17) Katsantonis GP and Walsh JK : Somnofluoroscopy ; its role in the selection of candidates for uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 94 : 56-60, 1986
- 18) Horner RL, Shea SA, McIver J, et al : Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Q J Med* 72 : 719-735, 1989
- 19) Shepard JW Jr, Geftter WB, Guilleminault C, et al : Evaluation of upper airway in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 14 : 361-371, 1991
- 20) Weitzman FD, Pollack CP, Borowiecki B, et al : The hypersomnia - sleep apnea syndrome ; site and mechanism of upper airway obstruction. In *Sleep Apnea Syndromes*. Edited by Guilleminault C and Dement WD. pp 235-248, New York, Alan R Liss Inc, 1978
- 21) Launois SH, Feroah TR, Campbell WN, et al : Site of pharyngeal narrowing predicts outcome of surgery for obstructive sleep

- apnea. *Am Rev Respir Dis* 147 : 182-189, 1993
- 22) Morrison DL, Launois SH, Isono S, et al : Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 148 : 606-611, 1993
- 23) Isono S, Morrison DL, Launois SH, et al : Static mechanics of the velopharynx of patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 75 : 148-154, 1993
- 24) Isono S, Feroah TR, Hadjuk EA, et al : Anatomy of the pharyngeal airway in sleep apneics ; separating anatomic factors from neuromuscular factors. *Sleep* (In press)
- 25) Strohl KP, Redline S : Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation, and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 134 : 555-558, 1986
- 26) Remmers JE, DeGroot WJ, Sauerland EK, et al : Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 44 : 931-938, 1978
- 27) Brouillette RT and Thach BT : A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. *J Appl Physiol* 46 : 772-779, 1979
- 28) Isono S and Remmers JE : Obstruction of the pharynx during sleep ; The why's and where's. In *Principles and practice of sleep medicine*. Edited by Kryger MH, Roth T and Dement MD. pp 642-656, Philadelphia, Saunders, 1994
- 29) Koenig JS and Thach BT : Effects of mass loading on the upper airway. *J Appl Physiol* 64 : 2294-2299, 1988
- 30) McEvoy RD, Sharp DJ and Thornton AT : The effects of posture on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 133 : 662-666, 1986
- 31) Van de Graaff : Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol* 65 : 2124-2131, 1988
- 32) Hoffstein V, Zamel N and Phillipson EA : Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 130 : 175-178, 1984
- 33) Issa FG and Sullivan CE : Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 57 : 520-527, 1984
- 34) Suratt PM, Wilhoit SC and Cooper K : Induction of airway collapse with subatmospheric pressure in awake patients with sleep apnea. *J Appl Physiol* 57 : 140-146, 1984
- 35) Schwartz AR, Smith PL, Wise RA, et al : Effect of positive nasal pressure on upper airway pressure-flow relationships. *J Appl Physiol* 66 : 1626-1634, 1989
- 36) Gleadhill TC, Schwartz AR, Schubert N, et al : Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis* 143 : 1300-1303, 1991
- 37) Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al : Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1 : 862-865, 1981
- 38) Clark GT, Arand D, Chung E, et al : Effect of anterior mandibular positioning on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 147 : 624-629, 1993
- 39) Miki H, Hida W, Chonan T, et al : Effect of submental electrical stimulation during sleep on upper airway patency in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 140 : 1285-1289, 1989
- 40) Edmonds LC, Daniels BK, Stanson AW, et al : The effects of transcutaneous electrical stimulation during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 146 : 1030-1036, 1992
- 41) Cartwright RD, Lloyd S, Lilie J, et al : Sleep position training as treatment for sleep apnea syndrome ; a preliminary study. *Sleep* 8 : 87-94, 1985
- 42) Powell NB, Riley RW and Guilleminault C : Surgical therapy for obstructive sleep apnea. In *Principles and practice of sleep medicine*. Edited by Kryger MH, Roth T and Dement MD. pp 706-721, Philadelphia, Saunders, 1994