

原 著

わが国の睡眠時無呼吸症候群

全国 5 医療機関による SAS の病態と nasal CPAP 効果の検討

高崎 雄司^{1)*} 太田 保世²⁾ 西村 正治³⁾ 川上 義和³⁾
 木村 弘⁴⁾ 栗山 喬之⁴⁾ 赤柴 恒人⁵⁾ 堀江 孝至⁵⁾
 大井 元晴⁶⁾ 久野 健志^{6)**}

要旨：睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の病態と鼻マスク式持続陽圧気道圧装置を用いた治療 (nCPAP 療法) の効果を全国 5 医療機関共同で検討した。対象は肥満度の高い中等症以上の SAS 48 名, Epworth Sleepiness Score (ESS) を用いた昼間時傾眠, self-rating depression scale (SDS) による抑うつ状態, Holter 心電図による心室性期外収縮の発生頻度は, 欧米の報告よりも明らかに軽症だったが, 高血圧や耐糖能異常の合併率はそれぞれ 50, 30% と極めて高い値を示した。3 カ月間の nCPAP 療法継続可能例は 41 名であり, nCPAP のコンプライアンスは 85.4% と欧米の報告を上回る成績であった。nCPAP 治療とともに, 高血圧の約 50%, 耐糖能異常の半数以上がそれぞれ正常化するとともに, 昼間時傾眠の改善, 運転技能や心室性収縮などの不整脈の改善傾向が観察できた。しかし, CPAP 治療開始前後の SDS はともに正常で, 従って, 抑うつ状態の存在を認めなかった。以上から, 今回の検討では, 1) 日本人 SAS の病態は欧米人に比べいくつかの症候の発現率で異なること, 2) nCPAP 療法は欧米の報告と同様, 少なくとも中等症以上の SAS には極めて有効であり, これら患者への第一選択の治療法である可能性が示唆された。

キーワード：睡眠時無呼吸症候群, 持続陽圧呼吸, コンプライアンス, body mass index, 糖尿病, 高血圧
 Sleep apnea syndrome, Continuous positive airway pressure, Compliance, BMI, Diabetes mellitus, Hypertension

緒 言

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome, SAS) は, いびきや昼間時傾眠, 高血圧症などを特徴とし, 7 時間の睡眠中 10 秒以上持続する無呼吸を 30 回以上認めるものと定義される¹⁾。欧米では, SAS が虚血性心疾患や脳血管障害などを高率に合併, 死亡に至る症例も報告²⁾されるなど, 臨床的に重要な病態と考えられている。一方, わが国における SAS はその実態把握, 治療の開始や方法に関する基準など, 詳細な解析はいまだ充分に行われていない上, SAS 診療体系も確立しておらず, 欧米に

大きく立遅れた現状にある。

このような中, 我々は今回, 全国 5 医療機関 (北海道大学第 1 内科, 千葉大学呼吸器内科, 日本大学第 1 内科, 東海大学第 2 内科, 京都大学胸部疾患研究所臨床生理) の協力を得て, 同一のプロトコールを用いた SAS の共同研究を計画した。本研究では, 日本人 SAS の病態解明と欧米人 SAS との相違の有無の検討, 本症候群の中心的治療法の一つである鼻マスクを介した持続陽圧気道圧装置 (nasal continuous positive airway pressure: nCPAP) による治療の, 長期導入に伴うさまざまな側面からの有効性の解析を目的としたが, 興味深い成績が得られたので報告する。

研究対象及び方法

対象は, 平成 7 年 6 月から平成 8 年 8 月にいびき, 周囲からの無呼吸の指摘, 日中傾眠などを主訴に各医療機関を受診し, ポリソムノグラフィー (polysomnography: PSG) 上, 無呼吸・低換気指数 (apnea hypopnea index: AHI, 睡眠 1 時間当たりの無呼吸 + 低換気の出現回数で, 低換気とは安静覚醒時の一回換気量に比べ, 睡眠時に 50% 以下に低下し, かつ 10 秒以上経過したものと定義) が

〒259 1100 神奈川県伊勢原市望星台

1) 東海大学病院睡眠呼吸障害センター

2) 東海大学第 2 内科

3) 北海道大学第 1 内科

4) 千葉大学呼吸器内科

5) 日本大学第 1 内科

6) 京都大学胸部疾患研究所臨床生理

* 現日本医科大学

** 現大阪北通信病院

(受付日平成 9 年 6 月 30 日)

20回/時以上の中等症以上のSASで、それ以前にnCPAP療法を受けたことがなく、かつ本研究の趣旨に同意した48名(男性45,女性3名)である。被検者の初診時平均年齢 ± 1 S.D.は 45.9 ± 12.0 歳(25歳から74歳,男性の平均年齢 46.2 ± 12.1 歳),平均body mass index(BMI) 30.6 ± 4.9 kg/m²で、以下に示す種々の検討を各被検者に行った。なお、全被検者にnCPAP(帝人(株)製“スリープメイト”を使用)の導入を試みるとともに、nCPAP療法が3カ月間継続可能であった症例には、可能な限り治療開始3カ月後にも同様の検討を繰り返した。

A. nCPAP治療前後に実施した検査は原則として以下の通りである。すなわち:

1) 各被検者は、Rechtschaffenらの方法³⁾に準じた30秒毎の睡眠段階判定、Guilleminaultらの基準¹⁾によるSASの診断のため、帝人(株)製睡眠解析・測定装置“スリープウォッチャー”によるPSGを、最低2回実施した。無呼吸は、換気運動が無呼吸中にも持続する閉塞型、換気運動が無呼吸中に全く認めない中枢型、無呼吸の開始直後には換気運動が消失しているが、途中から換気運動が出現する混合型の3つに分類した後、どの型の無呼吸が多いかにより閉塞型SAS(obstructive SAS, OSA),中枢型SAS(central SAS, CSA),混合型SAS(mixed SAS, MSA)と診断した。

2) pulse oximeterの観察から、SaO₂の全睡眠時間に対する90及び80%以下の時間の割合(D90, D80)を算出した。

3) 昼間時傾眠評価のためのEpworth Sleepiness Scale⁴⁾(ESS), 運転時間当たりの交通事故・ニアミス発生率の検討した。

4) self-rating depression scale(SDS)⁵⁾を抑うつ状態判定に用いた。

5) 身長と体重の計測からBMIを算出した。

6) 動脈血ガス分析,末梢血,血液生化学,erythropoietin, HbA_{1c}, insulinを早朝覚醒空腹時に測定した。

7) 覚醒時の血圧測定(聴診法)とABPM法での24時間血圧測定(覚醒時と睡眠中の平均BP値を算出)を行った。

8) Holter心電図による不整脈,特に心室性期外収縮の重症度を評価した。

B. 各種パラメーターの解析は、主にpaired student's t-test(一部, Wilcoxon 1標本検定)を用い、nCPAP治療前後で解析するとともに、一部のパラメーターでは分散分析による相関係数を求め、それぞれ $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

成 績

診断目的のPSGから、OSAは42名(全体の88%), CSA 2名, MSA 4名と診断した(AHI: 57.0 ± 18.1 , 以降値は原則として平均値 ± 1 S.D.で表す)。CPAP導入に伴い、AHIは 6.5 ± 6.5 回/時へと著明な減少を示し、睡眠1時間当りの無呼吸の平均出現回数(無呼吸指数, apnea index: AI)も 43.1 ± 18.8 から 3.6 ± 4.1 /時へと、著しく低下した($n=46$: $p < 0.0001$ 及び $n=30$: $p < 0.0001$)。これに伴い動脈血の酸素化も著明に改善,睡眠時のSaO₂最低値(lowest SaO₂)は 59.6 ± 12.7 から $86.6 \pm 4.7\%$ ($n=46$: $p < 0.0001$), D90は 50.6 ± 25.6 から $6.5 \pm 13.5\%$ ($n=45$: $p < 0.0001$), D80は 19.0 ± 20.3 から $0.9 \pm 4.7\%$ ($n=45$: $p < 0.0001$)へと改善した。nCPAP治療により睡眠構築も有意に改善,全睡眠時間に対する徐波睡眠時間の割合は 6.4 ± 10.1 から $10.9 \pm 10.2\%$ ($n=43$: $p < 0.03$), REM睡眠の割合は 8.4 ± 7.1 から $18.8 \pm 8.5\%$ ($n=44$: $p < 0.0001$)へと増加が観察できた。

全被検者中、nCPAP療法を3カ月間継続できなかった症例は7名(うち1カ月目までの脱落例3名)で、無呼吸の型別分類の内訳はOSA 6名, CSA 1名であった。脱落症例7名の主な理由は、nCPAP装着に伴う不眠2名, マスク装着に伴う違和感1名であった。

nCPAP療法を3カ月間継続できた41例中、動脈血ガス分析を治療前後に実施できた26名のPaO₂は 78.3 ± 9.1 から 85.8 ± 9.7 Torr($p < 0.001$), PaCO₂は 44.7 ± 4.7 から 42.0 ± 3.2 Torr($p < 0.02$)へと改善した(Fig. 1)。一方、pHは 7.40 ± 0.03 から 7.40 ± 0.03 (N.S.)と不変, HCO₃⁻は 27.2 ± 1.9 から 25.9 ± 2.0 mEq/L($p < 0.01$)へと減少した。nCPAP導入前後で、ESSの比較可能例(記載のあった症例のみ)は36名, SDSは30名であり、治療とともに前者は 12.0 ± 5.0 から 3.0 ± 4.1 へと有意に低下($p < 0.0001$)したが、後者は不変であった(27.6 ± 10.8 から 29.2 ± 9.0)。また、nCPAP治療開始前のESSとAHIとの間には、有意な正の相関関係を示した($n=43$, r 値 = 0.333 , $p < 0.03$, Fig. 2)。BMIはnCPAP治療とともに、 30.0 ± 4.5 から 28.8 ± 4.0 kg/m²へと有意に減少した($n=40$, $p < 0.0001$)。被検者31名の治療前1年間の交通事故発生回数のはべ13回, 平均0.42回/1年間であった。また、ニアミス遭遇回数を週間運転時間で除した値(ニアミス遭遇率)を、詳細な報告が得られた7名につきnCPAP前後で比較すると、 0.45 ± 0.18 から 0.05 ± 0.05 回/時間と低下傾向を示したものの、有意差はなかった($p=0.10$, Fig. 3)。

末梢血検査では、赤血球数が 501 ± 41 から 474 ± 45 /cmm($p < 0.0001$), Hb濃度が 15.4 ± 1.8 から 14.6 ± 1.8 g/dl($p < 0.0001$), Htが 45.8 ± 5.0 から 43.1 ± 5.0 ($p < 0.0001$)

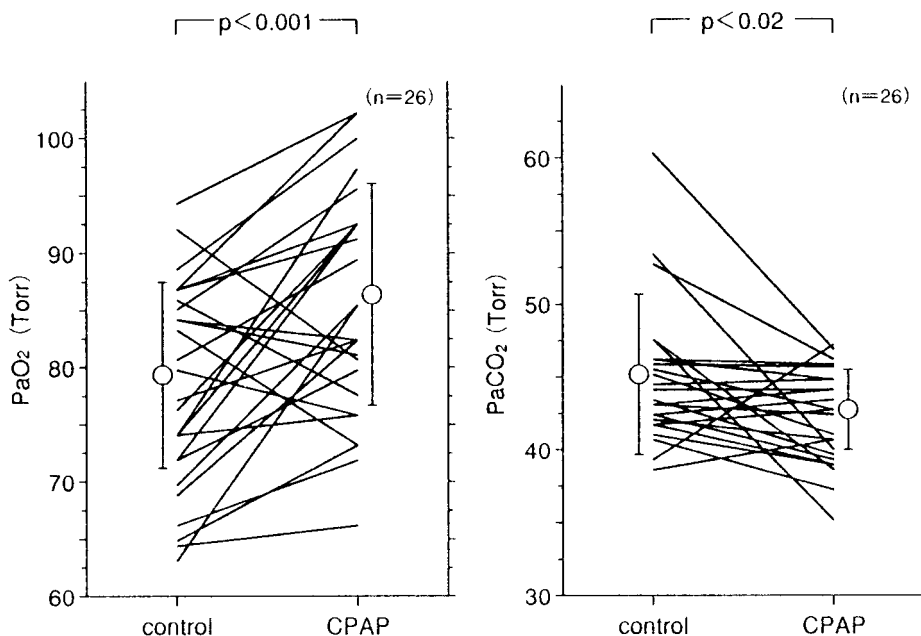


Fig . 1 Changes in PaO₂ and PaCO₂ with long-term nasal CPAP treatment are shown. The left panel shows PaO₂ and the right PaO₂ changes. Each line represent data from each subject, and the vertical line shows each mean \pm 1 standard deviation (SD).

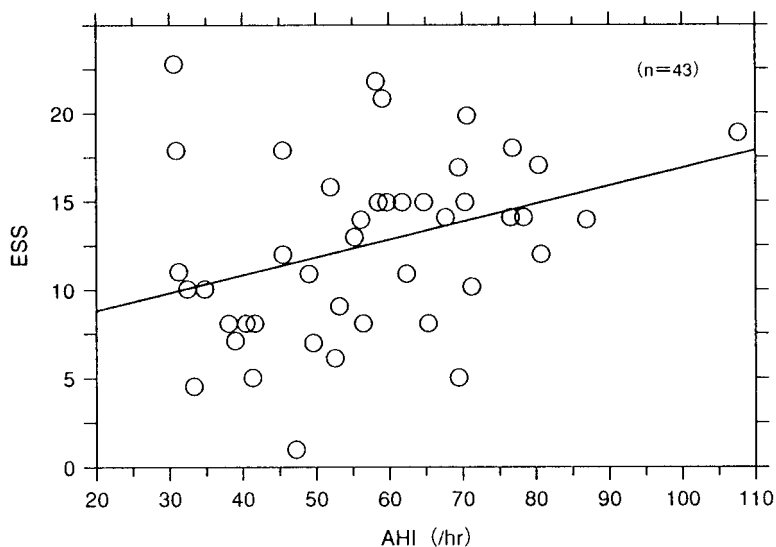


Fig . 2 The correlation between apnea hypopnea index(AHI)and Epworth Sleepiness Score(ESS)s shown. The horizontal line indicates AHI, the vertical line ESS, and each circle represents data from each subject. There is statistical significance between them ($p < 0.0001$, $r = 0.333$).

と有意に変化したが、白血球数や血小板数には有意差がなかった。血液生化学検査で有意差を示したのは、GOT 29.8 ± 17.1 から 23.4 ± 10.2 IU/L ($p < 0.005$), GPT 46.7 ± 38.8 から 32.0 ± 22.9 IU/L ($p < 0.001$), 総 cholesterol 206 ± 38 から 192 ± 30 mg/dl ($p < 0.001$), Cl 103.6 ± 2.5 から 105.4 ± 2.9 , 空腹時血糖 140 ± 39 から 100 ± 15 mg/dl (治療前値が 110 mg/dl 以上の高血糖群 11 例のみの比較,

$p < 0.01$, Fig . 4 a)であり、AL-P, 総 bilirubin, creatinine , Na, K には有意差を認めなかった。なお、有意差を示した GOT , GPT , 総 cholesterol は BMI の変動を考慮して解析を試みたところ、BMI 非変化群 (治療前後の BMI 変化 0.7 kg/m^2) 14 例の比較では有意差はなく、BMI 変化群 38 例では p はいずれも 0.05 以下で、有意差を認めた。一方、erythropoietin 測定ができた 8 名の比

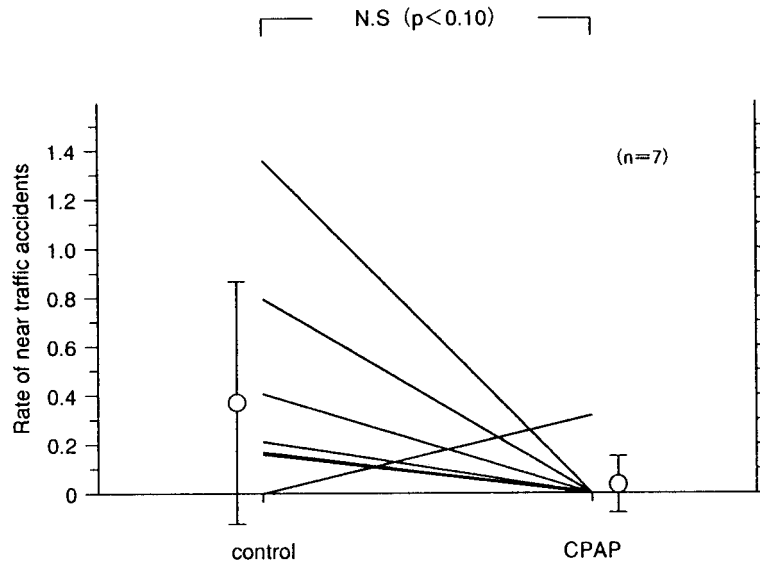


Fig. 3 Changes in the rate of near traffic accidents during a 3-month period without treatment and on nCPAP are shown. It is noted that the rate tends to decrease with nCPAP application.

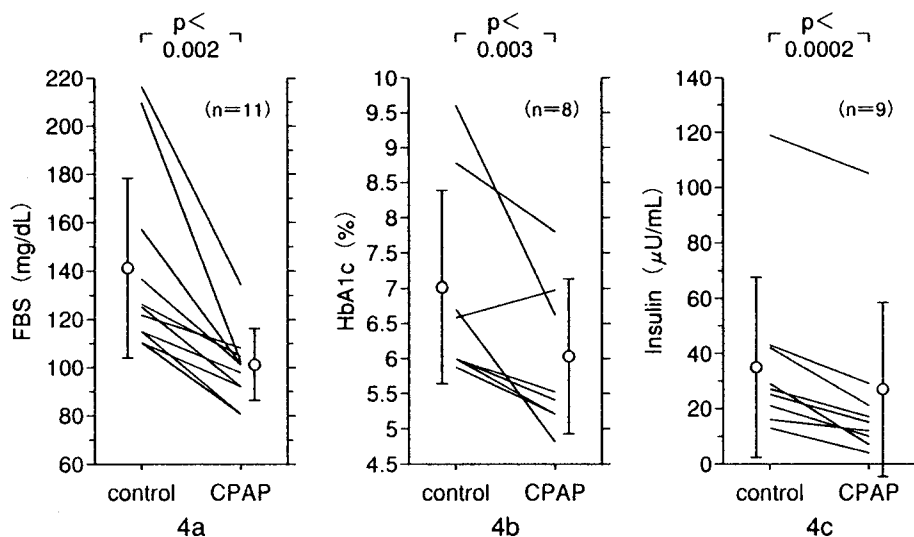


Fig. 4 Changes in fasting blood sugar (4 a, the left panel), HbA_{1c} (4 b, the center) and blood insulin levels (4 c, the right) are shown. Note that data, which were already abnormally high prior to treatment, are only indicated in each panel. It is recognized that more than half of abnormal values for each parameter became normal with application of nCPAP.

較では有意差はなかった（前： 37.5 ± 87.9 から 5.9 ± 0.7 $\mu\text{U}/\text{ml}$, N.S.）が、HbA_{1c}（5.8% 以上の高値群のみ対象）は 7.0 ± 1.4 から $5.9 \pm 1.1\%$ （ $n=8$, $p<0.03$, Fig. 4 b), insulin（13.3 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上の高値群のみ対象）は 37.3 ± 32.6 から 24.5 ± 31.3 $\mu\text{U}/\text{ml}$ （ $n=9$, $p<0.001$, Fig. 4 c）と、CPAP 導入に伴い有意に低下した。

被検者を収縮期血圧 < 140 mmHg + 拡張期血圧 < 90 mmHg を BP 正常群、これ以外を高血圧群に分類⁶⁾し、以下の検討を行った。聴診法を用いた BP 測定から SAS 患者の高血圧合併率は 43%（被検者 46 名中 20 例）で、

年齢別では 20 歳台 6 名中 1 名、30 歳台 8 名中 3 名、40 歳台 13 名中 7 名、50 歳台 13 名中 7 名、60 歳台 4 名中 1 名、70 歳台 2 名中 1 名だった。nCPAP 療法が 3 カ月間継続可能であった 39 名につき、治療前後の聴診法による BP 変化を検討すると、正常群（ $n=20$ ）の収縮期と拡張期 BP は、それぞれ 121 ± 9.2 から 121 ± 12.5 mmHg、 76 ± 7.3 から 76 ± 9.4 mmHg と不変であった（N.S.）。一方、高血圧群の収縮期と拡張期 BP は、 142 ± 13.0 から 136 ± 18.3 mmHg（N.S.）、 96 ± 7.8 から 87 ± 10.2 mmHg（ $p<0.0005$ ）へと低下するとともに、高血圧群の

19名中9名のBPは正常域へと低下した(高血圧群の47%,全体の23%に相当)。ABPM法によるBPも聴診法と同様の結果を示した。すなわち、正常群の昼間時での収縮期と拡張期BPは 120 ± 10.7 から 19 ± 8.7 mmHg,及び 77 ± 8.4 から 76 ± 7.0 mmHg($n=22$,ともにN.S.),睡眠時BPは 116 ± 11.4 から 112 ± 10.1 mmHg,及び 75 ± 8.4 から 73 ± 7.5 mmHg($n=24$,ともにN.S.)と不変であった。一方、高血圧群のABPM法での収縮期と拡張期BPは、昼間時が 146 ± 8.7 から 137 ± 8.7 mmHg($n=8$, $p<0.02$)と 93 ± 8.4 から 88 ± 8.1 mmHg(N.S.),睡眠時が 145 ± 9.0 から 129 ± 12.7 mmHg($n=6$, $p<0.002$)と 92 ± 6.0 から 84 ± 10.5 mmHg($p<0.05$)と、BPはCPAP治療とともに有意に低下した。しかし、治療前のBPはAHI, AI, BMIのいずれとの間にも有意な相関関係が観察できなかった。Holter心電図を用い覚醒時と睡眠時に分け、Lownの基準⁷⁾で心室性期外収縮の重症度を解析したが、睡眠・覚醒間の心室性期外収縮の重症度に差異はなかった。nCPAP治療前後の重症度を覚醒時につき検討すると、grade 0:21名,1:5名,2:0名,3:2名,4:0名,5:0名から、grade 0:23名,1:4名,2:1名,3:0名,4:0名,5:0名へと、改善傾向を示した。一方、睡眠時にもgrade 0:24名,1:6名,2:0名,3:1名,4:1名,5:0名から、grade 0:27名,1:5名,2:0名,3:0名,4:0名,5:0名へと改善傾向を認めしたが、睡眠・覚醒の両者とも治療前後の間には有意差はなかった。このほか、睡眠時にのみ2回10秒前後持続するAVブロックを1例に観察したが、nCPAP治療とともに消失した。

考 察

SASの罹患率が日本と欧米で異なるか否かは不明だが、わが国のSAS罹患率は30~69歳男性で0.7%との報告⁹⁾があり、これが事実なら、Youngら⁹⁾が報告した米国のSAS罹患率のわずか20%未満に過ぎない。肥満はSAS発症に重要な役割を演じるが、標準的な米国人のBMIはどの年齢層でも日本人の平均に比べ4前後も高く⁹⁾、日本人は米国人に比べ圧倒的に肥満が少ない。この肥満度の違いは、両地域間のSAS罹患率以外に、その病態も変化させる可能性を示している。しかし、わが国ではSASの広範な検討が行われておらず、その実体は明らかでなかった。本研究は、わが国のSASを解明する目的で全国5医療機関が行った初めての試みであり、この意義は極めて大きい。

本研究では、結果的にAHI 30回/時間以上の中等症から重症SASのみが対象となった。著者らは以前、AHI 10回/時間の59名を対象にSASとBMIの関連を調べた結果、BMI 28 kg/m^2 の肥満者の割合は50%以

下であったが⁹⁾、今回は78%であり、これはMillmanら¹¹⁾の米国のSAS患者に匹敵している。また、SASの重症度と頻度の関係を、東海大学病院睡眠呼吸障害クリニックを訪れたAHI 5回/時間以上のSAS 138名につき検討した結果では、AHI<20回/時間の軽症SASの割合は54%、一方、今回の被検者のようなAHI 30回/時間の割合はSAS全体の22%であった(AHI 40回/時間は12%)。これらの結果から、今回の被検者は重症度や肥満度の点で米国人のSASに匹敵するが、標準的な日本人SASとは大きく異なるものの、欧米のSAS患者とは異なる、日本人SASに特有ないくつかの病像の存在が示唆されている。

欧米の報告では、nCPAP療法の長期コンプライアンスは50~80%¹²⁾だが、今回の3カ月間のコンプライアンス85.4%は極めて良い成績であった。Waldhornら¹³⁾は、治療のコンプライアンスに昼間時傾眠の程度が大きく影響すると述べたが、コンプライアンスはAHIの高い重症なSASほど良好なことも経験的に明らかである。我々と豪州のJohns⁴⁾のデータを用いESSを比べると、ESSは我々の患者では全般的に低く、AHI 30前後の軽症で平均3、AHI 60前後の重症で約5低い。これは日本人のSASが昼間時傾眠を伴い難い可能性を示唆している。しかし、我々もJonesのデータもESSとAHI間に有意な相関関係を示しており、治療に伴う昼間時傾眠などのSAS症状改善の自覚が、コンプライアンス改善の鍵であることは間違いない。事実、我々のnCPAP脱落例の半数以上は、軽微なSASの症状、もしくは治療に伴う症状改善の自覚に乏しい患者であった(7例中4例)。

SASには精神症状も少なからず合併するが¹⁴⁾、特にうつ状態は合併頻度の高い精神症状の1つとされ、24%に合併したとの報告もある¹⁵⁾。本研究ではSDSを用い、精神症状の1つである抑うつ状態の解析を行った。福田ら⁵⁾は、SDSが健常人の平均で約35、うつ病患者で平均約60だが、うつ状態の改善とともにSDSが有意に減少すると述べている。我々のSASにおけるSDS平均値はnCPAP治療前後とも30以下で、治療後も不変であった。この値は福田らが報告した健常人の平均よりも低い。従って、nCPAP治療前から我々の患者はうつ状態ではなく、治療を行ってもSDS値は不変となったと思われる。言い換えれば、SASに伴う抑うつ症状は日本人に現れにくい可能性を示した。

AHIやAI、無呼吸・低換気に伴う夜間低酸素血症の全ては、nCPAP治療開始直後から著明に改善した。さらに、3カ月間の治療継続例では夜間のガス交換能の改善以外、覚醒時のさまざまなガス交換能の指標も有意に改善した。Cistulliら¹⁶⁾によれば、SASでは化学受容体の機能が障害されるものの、nCPAP療法によりこれが

改善するため、高炭酸ガス換気応答曲線は左方に偏位するという。すなわち、今回のnCPAP療法に伴うガス交換能の改善も、この機序を介し覚醒時の分時換気量を増加させ、PaCO₂とHCO₃⁻の低下とPaO₂の上昇を惹起したものである。また、HCO₃⁻低下に基づく腎の代償機能により、有意なCl増加も観察できた。3カ月間のnCPAP治療の継続は、赤血球数、Hb濃度、Htも減少させている。今回、治療に伴う血中erythropoietin値の有意な低下を示すことができなかったが、赤血球数などの末梢血の変化は治療前の二次性多血症の存在を強く示唆すると同時に、睡眠時の間欠的低酸素血症に起因するerythropoietin分泌亢進¹⁷⁾によるものと思われる。nCPAP療法は今回、GOT、GPT、総cholesterolをも有意に低下させた。しかし、これらはBMI不変群には観察できなかったことから、単に肥満度改善に基づく結果であろう。今回はnCPAP治療後にBMIの有意な減少も認められた。しかし、これと同様の成績を示す報告は今までに無く、体重減少がnCPAP療法の確実な効果の一つであるのか否かは明らかでない。

近年、SASと糖尿病の関連¹⁸⁾も注目を集めている。我々もSASのnCPAP治療開始前後の耐糖能異常を検討した。nCPAP治療前から空腹時血糖、HbA_{1c}、血中insulin濃度がすでに高値を示すSAS患者の割合は、それぞれ34% (11/32)、31% (8/26)、41% (9/22)と高率であった。これら異常高値群にnCPAPを導入すると、各パラメーターは全て低下したが、うち11名中10名の空腹時高血糖、8名中5名の高HbA_{1c}、9名中4名の高insulin血症では完全に正常範囲内に復した。SASに伴う糖尿病を含めた耐糖能異常の発生機序は不明だが、肥満自体がinsulin抵抗性を高め最終的に糖尿病を発症させるとの説、SASの間欠的低酸素血症や頻回の睡眠分断が神経内分泌系を失調させ、糖尿病を発症させるとの説がある¹⁴⁾。我々は耐糖能異常改善と肥満との関係を分析するため、nCPAP治療で正常化した者と正常化しなかった者の2群に異常高値群を分け、両群間のBMIを比較したが有意差はなかった。以上から、肥満の耐糖能異常発症への影響は大きくないこと、耐糖能異常発症に無呼吸自体も少なからず関与することが裏付けられた。すなわち、糖尿病を合併したSASの一部の患者では、SASの治療を行わない限り糖尿病の改善も見込めないことを示している。本態性高血圧はSASに高率に合併するが、この機序は無呼吸に伴う低酸素血症・睡眠分断などによる交感神経活動亢進や、肥満自体が高血圧を発症させる説¹⁹⁾などが考えられるが、詳細はいまだ明らかでない。今回の観察では、SAS患者の高血圧合併率は約43% (46名中20名)、これは一般を対象とした高血圧罹患率よりも明らかに高い。本研究ではSASのBP

が肥満度との間に相関関係になく、これは著者らが以前SASと高血圧の関係を調べた解析結果¹⁰⁾と合致する。今回、3カ月間のnCPAP療法を継続できた高血圧患者群のBPは低下傾向を示すとともに、これら患者19名中9名のBPは完全に正常化した。このことは、肥満原因説が最近欧米で有力視されているが、我々の患者では、高血圧発症に対する肥満の関与は相対的に低く、無呼吸自体のBP上昇への影響が大きいことを示している。すなわち、この点でも日本人SASは欧米人のSASと異なる可能性があること、加えて、SASに伴う一部の高血圧治療には、nCPAP療法などのSASに対する治療も不可欠なことを意味している。

400名のSASの心電図を解析したGuilleminaultら²⁰⁾によれば、睡眠中に2人に1人の割合で何らかの不整脈を認め、うち睡眠時に1分間2つ以上の心室性期外収縮を認める患者は全体の19%にのぼると述べている。今回の症例では、Guilleminaultらと同程度の心室性期外収縮の発現率は6% (32名中2名)と、明らかに低い。この不整脈発現率の差異の原因は明らかでないが、心室性期外収縮の発現がSaO₂ 60%以下で急増したとの報告²¹⁾もあり、我々の被検者の夜間低酸素血症の程度が、欧米人SASに比べ相対的に軽症だった可能性もある。いずれにせよ、nCPAP治療は今回、昼夜を問わず心室性期外収縮の重症度を改善させるとともに、洞停止をも消失させており、SASに伴う不整脈治療には、まずはnCPAP療法を試みるべきことを示唆した。

SAS患者では強い昼間時傾眠により運転技能が低下、交通事故発生頻度を著しく増すと報告されてきた²²⁾。我々も被検者の交通事故発生率やニアミス遭遇率など、nCPAP治療に伴う運転技能の変化の有無をアンケート調査を用い、解析を試みた。しかし、観察期間が3カ月間と短かったため、治療前後で交通事故発生率に関する詳細な評価はできなかった。しかし、nCPAP治療前1年間につき交通事故発生率をみると0.46回/年で、これは欧米の報告の0.08回/年よりも圧倒的に高い²¹⁾。これに加え、調査が可能であったわずか7名のニアミス遭遇率(ニアミス遭遇回数/週間運転時間)では、nCPAP治療前後での有意差はなかった(p=0.10)ものの、治療後には著しい低下傾向を示した(Fig. 3)。以上から、もし調査可能な被検者数が充分あれば、交通事故発生率やニアミス遭遇率は、欧米の報告²²⁾と同様、日本人のSASでもnCPAP治療後には減少するものと思われる。

1%前後が妥当と考えられるわが国のSAS罹患率や、AHI 30回/時間以上のSASが推定約2割であることから、中等症以上のSAS患者数は本邦で約20万人、従って、高血圧を伴うSASは10万人、耐糖能異常のあるSASは約7万人となる。今回の検討は、適切なnCPAP

療法をこのような中等症以上の SAS 20 万人に導入すると, SAS 16 万人の治療が可能で, SAS に伴う延べ 5 万人の高血圧や 2~3 万人の耐糖能異常に対し, そのほかの医療を施すことなく, 正常化が可能であることを示している。即ち, 適切な nCPAP 療法により, 中等症以上の SAS に合併した高血圧や耐糖能異常に対する無意味な医療が不必要となるのである。欧米の報告によれば²⁾, AHI 20 回/時間 以上の SAS の予後は不良で, 虚血性心疾患や脳血管障害などの合併率も高いが, nCPAP 療法の導入により致死率の改善が示されている。nCPAP 療法により, さまざまな重篤な合併症を避けられることで, 膨大な医療費の浪費を防止することが可能である。また, SAS の昼間時傾眠に基づく交通事故の大部分を防ぐことも可能なため, 社会的損失を防ぐことも期待できる。

以上より, 今回の検討では nCPAP 療法によりわが国においても中等症以上の SAS に対し極めて有効で, SAS 治療の第一選択として位置づけられることが示された。

文 献

- 1) Guilleminault C, van den Hoed J, Mitler MM: Clinical overview of the sleep apnea syndrome. In Guilleminault C & Dement WC (eds.), *Sleep Apnea Syndrome*, Alan R Liss, New York, 1978, pp 14-12.
- 2) Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M, et al: Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome. Prospective studies on retrospective cohorts. In Saunders NA & Sullivan CE (eds.), *Sleep and Breathing*, 2nd ed., Dekker, New York, 1994, pp 557-575.
- 3) Rechtschaffen A, Kales A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, D.C., National Institutes of Health Publication No.204.
- 4) Johns MW: A New methods for monitoring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
- 5) 福田一彦, 小林重雄: 自己評価式抑うつ性尺度の研究. *精神誌* 1973; 75: 673-679.
- 6) Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The Fifth Report of the Joint Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-183.
- 7) Lown B, Wolf M: Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 44: 130-142.
- 8) 岡田 保, 勝又一雄, 太田龍朗, 他: 睡眠時無呼吸症候群の発現頻度と社会学的意義. *臨床精神医学* 1985; 14: 1765-1773.
- 9) 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.
- 10) Takasaki Y, Kamio K, Okamoto M, et al: Characteristics of patients with sleep apnea syndrome in Japan. *Proceeding of the Japanese and Australian International Workshop, 1995, National Center of Neurology and Psychiatry*, pp 97-106.
- 11) Millman RP, Redline S, Carlisle CC, et al: Daytime hypertension in obstructive sleep apnea: Prevalence and contributing risk factors. *Chest* 1991; 99: 861-866.
- 12) Sullivan CE, Grunstein RR: Continuous positive airway pressure in sleep-disordered breathing. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.), *In Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed., Saunders, Philadelphia, 1994, pp 694-705.
- 13) Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC, et al: Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest* 1990; 97: 33-38.
- 14) McNamara SG, Strohl K, Cistulli PA, et al: Clinical aspects of sleep apnea. In Saunders NA & Sullivan CE (eds.), *Sleep and Breathing*, 2nd ed., Dekker, New York, 1994, pp 493-528.
- 15) Guilleminault C, van den Hoed J, Mitler MM: Clinical overview of the sleep apnea syndrome. Guilleminault C, Dement WC (eds.), *In Sleep Apnea Syndromes*, Alan R Liss, New York, 1978, pp 1-12.
- 16) Cistulli PA, Sullivan CE: Pathophysiology of sleep apnea. In Saunders NA & Sullivan CE (eds.), *Sleep and Breathing*, 2nd ed., Dekker, New York, 1994, pp 405-448.
- 17) Fitzpatrick MF, McMahon G, Whyte KF, et al: Nocturnal desaturation and serum erythropoietin: A study in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in normal subjects. *Clin Sci* 1993; 84: 319-324.
- 18) Katsumata K, Okada T, Miyao M, et al: High incidence of sleep apnea syndrome in a male diabetic population. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 13: 45-51.
- 19) Podszus T, Greenberg H, Scharf SM: Influence of sleep state and sleep-disordered breathing on cardiovascular function. In Saunders NA & Sullivan CE (eds.), *Sleep and Breathing*, 2nd ed., Dekker, New York, 1994, pp 257-310.
- 20) Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA: Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during

- sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. Chest 1985 ; 88 : 335 340.
Am J Cardiol 1983 ; 52 : 490 494.
- 21) Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA, et al : Relationship of ventricular ectopy to nocturnal desaturation in patients with obstructive sleep apnea. 22) Findley LJ, Levinson MP, Bonnie RJ : Driving performance and automobile accidents in patients with sleep apnea. Clin Chest Med 1992 ; 13 : 427 435.

Abstract

Sleep Apnea Syndrome in Japan : Analysis of Pathophysiology and Nasal Continuous Positive Airway Pressure Effectiveness

Yuji Takasaki¹⁾, Yasuyo Ohta²⁾, Masaharu Nishimura³⁾, Yoshikazu Kawakami³⁾,
Hiroshi Kimura⁴⁾, Takashi Kuriyama⁴⁾, Tsuneto Akashiba⁵⁾,
Takashi Horie⁵⁾, Motoharu Ohi⁶⁾ and Kenshi Kuno⁶⁾
The Center for Sleep Disordered Breathing, Tokai University Hospital¹⁾,
The Second department of Internal Medicine, Tokai University²⁾,
The First Department of Internal Medicine, Hokkaido University³⁾,
The Department of Chest Medicine, Chiba University⁴⁾,
The First Department of Internal Medicine, Nihon University⁵⁾
and The Institute of Chest Disease, Kyoto University⁶⁾.

Forty eight Japanese sleep apnea syndrome (SAS) patients, whose apnea-hypopnea index (AHI) was more than 30 times/hr. from 5 university hospitals (46 males, 2 females) were enrolled in this study to analyze the characteristics of the disorder and the effectiveness of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) effectiveness. Although the severity of excessive daytime sleepiness (EDS), depressive state, and ventricular premature beats caused by SAS seemed milder in Japanese than reported Caucasian patients, the prevalences of hypertension and glucose intolerance were quite high : 50 and 30% respectively. Treatment with nCPAP for 3 months was completed in 41 of 48 enrollees, a compliance rate of 85.4%, which was substantially higher than studies from Western countries. nCPAP treatment normalized about 50% of hypertensive patients and more than half of glucose intolerant patients. Moreover, EDS, driving ability, the severity of arrhythmia, and so forth were all improved with nCPAP. We, therefore, conclude that 1) SAS could differ between Japanese Caucasians in terms of clinical features resulting from SAS and 2) treatment with nCPAP is effective and should be considered as first-line treatment for patients with moderate to severe SAS, as reported in Western countries.