

原 著

長期 nasal CPAP 治療が、閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の 肺機能と血液ガスに及ぼす影響

小坂 尚子 赤柴 恒人 峰村 広 山本 仁 堀江 孝至

要旨：長期の nasal CPAP (NCPAP) 治療が、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者の肺機能と血液ガスに及ぼす影響を検討するために、25 人の男性 OSAS 患者に平均 22 カ月間 NCPAP 治療 (平均圧 13 cmH₂O) を行い、治療前後の肺機能と血液ガスの変化を検討した。治療前後でスパイログラム、肺気量分画、拡散能は有意な変化を認めなかったが、PaO₂ は 73.8 mmHg から 79.5 mmHg へと有意に上昇し (p < 0.01)、PaCO₂ は 45.6 mmHg から 44.2 mmHg (p < 0.05) へと A-aDO₂ は 18.7 mmHg から 15.0 mmHg (p < 0.05) へと各々有意に低下した。治療前の肺泡低換気群 (PaCO₂ > 45 mmHg; 11 例) では治療後に PaO₂ の上昇と PaCO₂ の低下を認め、正常換気群 (PaCO₂ ≤ 45 mmHg; 14 例) では PaO₂ の上昇と A-aDO₂ の低下を認めたが、PaCO₂ は変化しなかった。以上の結果より、長期の NCPAP は、OSAS 患者の肺機能検査に影響を与えずに、ガス交換を是正し、血液ガスを改善すると考えられた。

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸症候群、鼻 CPAP、肺機能、血液ガス

Obstructive sleep apnea syndrome, nasal continuous positive airway pressure, Pulmonary function, Blood gases

緒 言

Nasal CPAP (Continuous Positive Airway Pressure; NCPAP) は、1981 年、Sullivan ら¹が、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者の治療に最初に用い、その有効性が報告された。その後、欧米を中心に追試が試みられ、その有効性と安全性が確認され²⁾⁻⁴⁾、現在では、OSAS 治療の第一選択として認知されている^{5,6)}。NCPAP は圧設定 (titration) が適正に行われれば、その効果は劇的であり、これまでの多くの研究でその臨床的効能が明らかにされている。

我々⁷も 1~2 週間の NCPAP 治療が、OSAS 患者の日中の肺機能と血液ガスに及ぼす影響を検討し、短期間の NCPAP が臥位時の肺気量を増大させ、同時に PaO₂ の上昇をもたらすことを報告した。しかし、NCPAP の長期治療が、肺機能及び血液ガスに及ぼす影響を検討した報告は少ない。Sforza ら⁸⁾は約 1 年間の NCPAP の治療の結果、一秒率の低下と PaO₂ の上昇を認めたが、PaCO₂ については有意な変化を認めなかった。一方、Leech ら⁹⁾は、3~46 カ月間の NCPAP 治療では、肺機能的には変化を認めず、PaO₂ の上昇と PaCO₂ の低下を認めている。この様に、長期 NCPAP 治療が日中の PaO₂ を改善させ

る点では、共通した効果が報告されているが、日中の PaCO₂ や肺機能に及ぼす影響については、報告間で必ずしも一定の見解が得られていない。そこで、今回我々は、少なくとも 1 年以上自宅で夜間 NCPAP 治療を行っている OSAS 患者 25 例を対象として、日中の肺機能と血液ガスに対する長期 NCPAP 治療の影響について検討した。

対象及び方法

対象は、1989 年 8 月から 1996 年 10 月迄に、夜間睡眠中の著明な鼾、および無呼吸発作を家族に指摘され、かつ日中の傾眠傾向を訴えて当院外来を受診した症例のうち、ポリソムノグラフィ (PSG) の結果から OSAS と確診され、NCPAP 治療の適応と診断された 25 例である。NCPAP の適応基準は、以前に報告した基準¹⁰⁾を用いた。全例男性で、平均年齢 50 ± 10 歳 (以下 mean ± SD)、身長 167.1 ± 6.4 cm、平均体重 82.2 ± 14.8 kg、Body mass index (BMI) は 28.6 ± 4.2 kg/m² であった。尚、全例で呼吸器症状はなく、胸部理学所見、胸部 X 線写真上で異常はみられず、明らかな慢性肺疾患の合併は認めなかった。肺機能検査は、日中覚醒時に坐位にて施行し、血液ガス分析は臥位にて行った。

総合肺機能検査システム (チェスタック, チェスト社, 東京) により、スパイログラム、肺気量分画を測定し、%VC, FEV_{1.0}%, FRC, RV, ERV, IRV, TLC, CC/

TLC, %DLCOなどの各指標を算出した。血液ガス分析は空気呼吸下の臥位で施行し, Radio-meter社製 ABL 3000により, PaO₂, PaCO₂, pHを測定し, P_aO₂ = 150-PaCO₂/Rの簡易式から, A-aDO₂を算出した。PSGは既に報告した方法⁷⁾で行い, 脳波, 筋電図, 眼電図, 口と鼻の気流, 胸部と腹部の呼吸運動, 酸素飽和度 (SaO₂)を, 一晩にわたって連続的に記録した。睡眠構築は, 国際基準法¹¹⁾に従って分析し, 呼吸循環動態の指標として Apnea-hypopnea index (AHI) と, 睡眠中の平均 SaO₂ (MeanSaO₂), 最低 SaO₂ (Lowest SaO₂) を算出した。最初の PSG 施行数日後に CPAP titration を行い, PSG 測定下に, NCPAP 装置 (ヘルスダイン社製) を装着して就眠させ, 圧を 4 cmH₂O から 1~2 cmH₂O ずつ上げていき, 鼾と無呼吸が完全に消失し, かつ全睡眠経過を通じて SaO₂ が 90% 以下に低下しない圧を適正圧として決定した。NCPAP 機器の購入と治療の継続を了承した患者に, 自宅で週に 4 日間以上, 睡眠 5 時間以上

NCPAP を施行するように指導した。その後, 1~2 カ月毎に外来で follow-up し治療の継続を確認した。12 カ月以上治療を継続した患者に対し, 再び同様の方法で肺機能検査と血液ガス分析を施行した。統計学的検討は, paired t-test で行い p < 0.05 を有意差ありとした。

成 績

治療前の PSG の結果を Table 1 に示す。AHI は平均 48.1 ± 14.9/h と, 重度の閉塞型睡眠時無呼吸を認め, 睡眠中の desaturation の程度も MeanSaO₂ が 82.3 ± 7.7%, Lowest-SaO₂ が 65.7 ± 9.5% と著しい低酸素血症を認めた。治療前後の肺機能検査成績と血液ガス分析を Table 2 に示す。治療前では, 肺機能上はスパイログラム, 肺気量分画, 肺拡散能とも正常範囲であったが, 血液ガスでは PaO₂; 73.8 ± 5.4 mmHg, PaCO₂; 45.6 ± 3.0 mmHg と, 軽度の低酸素血症と高炭酸ガス血症を認め, A-aDO₂ は 18.7 ± 6.0 mmHg であった。NCPAP 治療は, 平均圧 13 ± 3 cmH₂O で, 22 ± 10 カ月間行われた。治療後の体重と BMI は, それぞれ 80.0 ± 13.0 kg, 28.4 ± 4.9 kg/m² であり, 治療前に比し低下傾向を認めたが有意ではなかった。治療後の肺機能では, FEV_{1.0}%, %VC, FRC, CC/TLC, ERV, IRC と, 全く有意な変化を認めず, 肺拡散能にも有意な変化を認めなかった。血液ガスでは,

Table 1 Degree of apnea and desaturation during sleep (before treatment)

AHI (/hr)	48.1 ± 14.9
Mean SO ₂ (%)	82.3 ± 7.7
Lowest SO ₂ (%)	65.7 ± 9.5

Table 2 Pulmonary function and blood gas data before and after treatment (all subjects)

	before NCPAP	after NCPAP	P
% VC (%)	107.1 ± 16.1	108.8 ± 15.1	NS
FEV _{1.0} (%)	81.1 ± 6.8	79.0 ± 7.4	NS
ERV (ml)	1,040 ± 456	1,044 ± 407	NS
FRC (ml)	2,492 ± 733	2,437 ± 726	NS
CC/TLC (%)	41.8 ± 8.1	39.9 ± 8.1	NS
% DLCO (%)	102.3 ± 15.7	103.3 ± 14.7	NS
PaO ₂ (mmHg)	73.8 ± 5.4	79.5 ± 7.4	p < 0.01
PaCO ₂ (mmHg)	45.6 ± 3.0	44.1 ± 2.5	p < 0.05
A-aDO ₂ (mmHg)	18.73 ± 6.0	15.03 ± 6.95	p < 0.01

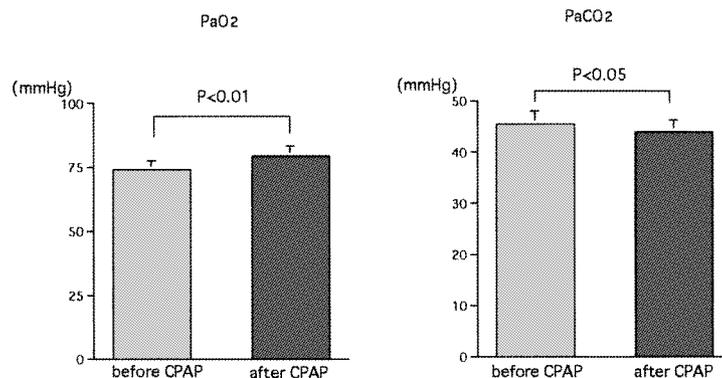


Fig. 1 Comparison of PaO₂ and PaCO₂ levels before and after NCPAP

PaO₂ が治療前の 73.8 ± 5.4 mmHg から 79.5 ± 7.4 mmHg へと有意に上昇し (p < 0.01), PaCO₂ は 45.6 ± 3.0 mmHg から 44.2 ± 2.5 mmHg へと有意に低下した (p < 0.05, Fig. 1). A-aDO₂ は, 治療前の 18.7 ± 6.0 mmHg から 15.0 ± 7.0 mmHg へと有意に低下した (p < 0.01, Fig. 2). 治療前に肺泡低換気を認めた群 (肺泡低換気群; PaCO₂ > 45

mmHg; 11 例) と認めなかった群 (正常換気群; PaCO₂ 45 mmHg; 14 例) に分け, NCPAP の影響を検討した (Table 3). Fig. 3~4 に示す様に, 肺泡低換気群では, 治療後に PaCO₂ の有意の低下と PaO₂ の有意の上昇を認めしたが, 正常換気群では PaO₂ の上昇のみを認めた. 一方, A-aDO₂ は, 正常換気群において有意の低下を認めしたが, 肺泡低換気群では変化を認めなかった.

考 察

NCPAP は, “pneumatic splint” により睡眠中の上気道閉塞を完全に防止することにより閉塞型の無呼吸を消失させる¹⁾. その結果, 夜間のガス交換障害が是正され Oxygen desaturation も改善し, 日中の種々の臨床症状が改善することが報告されている¹⁾⁻⁵⁾.

しかし, NCPAP が日中覚醒時の肺機能と血液ガスに及ぼす影響についての検討は少なく, また長期の NCPAP の影響に関しては, 必ずしも一定の見解は得られていない. Sforza ら⁸⁾ は, 54 例の OSAS 患者に 1 年間の NCPAP 治療を行い, FVC, TLC, FRC などの肺

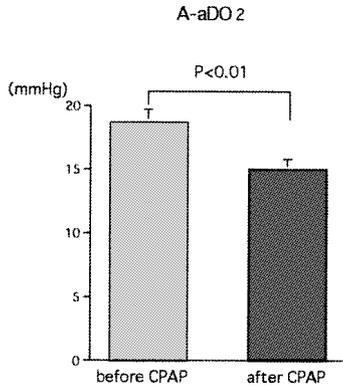


Fig. 2 Comparison of A-aDO₂ levels before and after NCPAP

Table 3 Pulmonary function and blood gas data before and after treatment (hypoventilated and normoventilated groups) (Hypo: hypoventilated; Normo: normoventilated)

	Hypo-Group (PaCO ₂ < 45mm Hg) (N = 11)			Normo-Group (PaCO ₂ 45mm Hg) (N = 14)		
	before NCPAP	after NCPAP	P	before NCPAP	after NCPAP	P
%VC (%)	112.7 ± 15.7	114.6 ± 15.7	NS	102.8 ± 15.5	104.2 ± 13.5	NS
FEV1.0% (%)	78.0 ± 7.1	76.6 ± 9.3	NS	83.5 ± 5.6	80.9 ± 5.0	NS
ERV (ml)	1,225 ± 381	1,209 ± 314	NS	894 ± 470	914 ± 4235	NS
FRC (ml)	2,635 ± 565	2,825 ± 485	NS	2,379 ± 847	2,132 ± 752	NS
CC/TLC (%)	42.1 ± 7.8	44.4 ± 5.9	NS	41.5 ± 8.7	36.4 ± 8.0	NS
%DLCO (%)	102.5 ± 14.8	102.8 ± 15.7	NS	102.2 ± 15.8	103.8 ± 14.9	NS
PaO ₂ (mm Hg)	72.4 ± 5.0	78.3 ± 7.9	p < 0.01	74.9 ± 5.6	80.4 ± 7.1	p < 0.01
PaCO ₂ (mm Hg)	48.4 ± 1.8	45.4 ± 2.7	p < 0.01	43.4 ± 1.5	42.9 ± 2.1	NS
A-aDO ₂ (mm Hg)	16.54 ± 5.8	14.71 ± 6.8	NS	20.45 ± 5.8	15.29 ± 7.3	p < 0.01

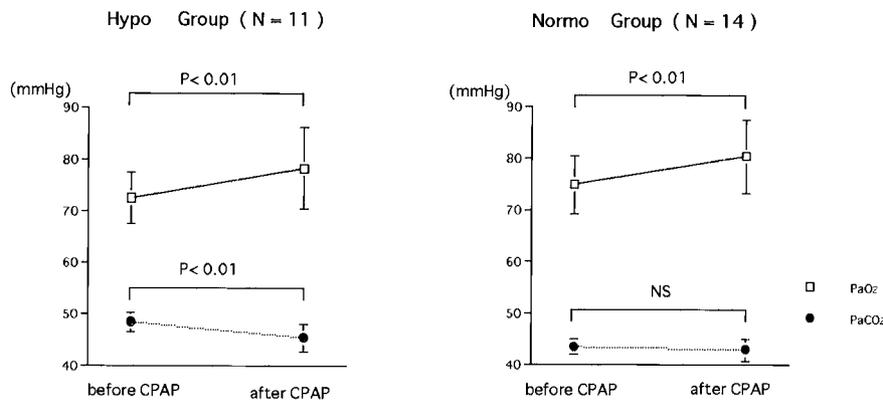


Fig. 3 Changes in PaO₂ and PaCO₂ levels with NCPAP therapy in hypoventilated and normo-ventilated groups

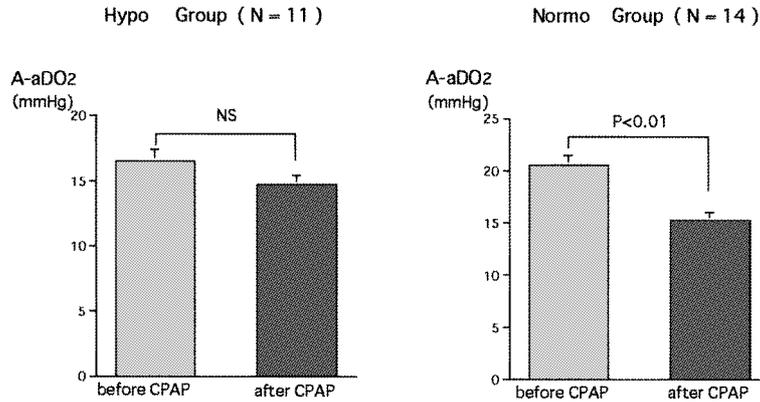


Fig. 4 Comparison of a A-aDO₂ levels before and after NCPAP in hypoventilated and normoventilated groups

気量分画については変化を認めなかったが、一秒率が有意に低下することを認め、血液ガスに関しては PaCO₂ の変化は認めないものの、PaO₂ の有意の上昇を認めた。彼らは OSAS 全例では PaCO₂ の変化を認めなかったが、高炭酸ガス血症のある群では治療後に有意に PaCO₂ が低下したこと、また、肺胞換気が治療後に有意に増加し、かつ、A-aDO₂ に変化を認めなかったことより、PaO₂ の上昇は、肺胞換気の増加に起因すると結論している。Berthon-Jones ら¹²⁾は、19 例の OSAS 症例に、2 週間の NCPAP 治療を行い、炭酸ガス換気応答 (CO₂ response) の変化を検討した。治療後に CO₂ response 曲線の傾きに変化はなかったが、PaCO₂ > 45 mmHg の肺胞低換気群では、肺胞換気量が有意に増加し、比較的短期間の NCPAP 治療でも、肺胞換気量が増加することを認めた。しかし、彼らの報告では、PaO₂ と PaCO₂ の値は示されていない。一方、Leech ら⁹⁾は、17 人の OSAS 患者に、3~46 カ月 NCPAP 治療を行った後の肺機能を検討し、肺活量や一秒率に全く変化を認めなかったが、PaO₂ が有意に上昇し、かつ A-aDO₂ が有意に低下することを認めた。しかし、PaCO₂ に関しては低下したとの記述があるのみで、有意な変化があったかどうかは不明である。我々の 25 例全体の成績は、ほぼ Leech ら⁹⁾の報告と一致するもので、一般肺機能検査では、肺気量分画、拡散能を含め長期 NCPAP 治療後に全く変化を認めなかった。これは、対象患者が元来正常範囲内の肺機能であったためであろうと考えられる。OSAS 患者には肥満例が多いため、しばしば肥満者に特有の肺機能異常 (ERV, FRC の低下)³⁾を伴う。しかし我々の対象は平均 BMI 28.6 kg/m² と肥満領域ではあったが、%FRC は 92% と正常範囲内であった。従って少なくとも正常肺機能を有する OSAS 患者では、長期の NCPAP は肺機能に殆ど影響を与えないと考えられた。血液ガスにおける有意の変化は、PaO₂ に関する限り、これまでの報告⁷⁾⁻⁹⁾とほぼ

一致する結果であった。即ち NCPAP 治療後に、日中の PaO₂ は有意に上昇する。同時に A-aDO₂ が有意に低下することから、この PaO₂ の上昇には肺胞換気以外の要因が寄与している可能性が考えられる。Sfoza らは⁸⁾、PaO₂ 上昇の主因は、肺胞低換気の是正によると結論しているが、彼らの報告では必ずしも PaCO₂ は低下していない。Leech ら⁹⁾は、治療後に明らかな A-aDO₂ の低下を認めたことから、PaO₂ 上昇の要因は肺胞換気以外のメカニズムが存在すると報告している。

我々は、治療前に PaCO₂ > 45 mmHg を示した低換気群と PaCO₂ 45 mmHg の正常換気群とに分けて、NCPAP の影響を検討した。その結果、Fig. 3 に示す様に、低換気群では、治療後に PaO₂、PaCO₂ とともに有意な変化を認めたのに対し、正常換気群では PaCO₂ は変化せず、PaO₂ のみに有意の上昇を認めた。また、A-aDO₂ は Fig. 4 に示す様に低換気群では有意な変化を認めなかったのに対し、正常換気群では有意の変化を認めたことから、低換気群の PaO₂ 上昇は、肺胞換気の是正、正常換気群の PaO₂ 上昇は、肺胞換気以外のメカニズムが考えられた。長期の NCPAP 治療は、OSAS 患者の CO₂ response curve の傾きを変化させず、全体としての換気量を増加させ、血液ガスの改善をもたらすとされている。しかし、本研究の結果が示す様に、治療前に PaCO₂

45 mmHg の正常換気群においては、肺胞換気とは無関係に PaO₂ が上昇することが確かめられた。同時に、A-aDO₂ が有意に低下する事から、この PaO₂ 上昇のメカニズムには、拡散障害、シャント、 \dot{V}/\dot{Q} mismatch の 3 つの要因が考えられる。肺拡散能は、Table 3 に示す様に NCPAP 後に全く変化がなく、又、シャントが原因とも考え難い。従って、正常換気群で認められた A-aDO₂ 低下の原因としては、 \dot{V}/\dot{Q} mismatch の改善が最も考え易い。吉澤ら⁷⁾は短期間の NCPAP 治療でも PaO₂ は上昇し、その理由として NCPAP が臥位時の CC/FRC

を低下させる傾向に働くために、臥位での \dot{V}/\dot{Q} mismatch が改善し、 PaO_2 の上昇をもたらすのではないかと推論している。今回我々は、臥位での肺気量分画を測定していないため、 \dot{V}/\dot{Q} mismatch の影響を検討出来なかった。いずれにしても、 \dot{V}/\dot{Q} mismatch を検討するためには、多種の不活性ガスを用いた特殊な方法¹⁵⁾が必要であり、長期 NCPAP が、 PaO_2 の上昇をもたらすメカニズムの詳細については、今後の検討が必要であろう。

文 献

- 1) Sullivan CE, Issa FG, Barton-Jones M, et al: Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865.
- 2) Sanders MH, Moore SE, Eveslage J: CPAP via nasal mask; A treatment for occlusive sleep apnea. *Chest* 1983; 83: 144-147.
- 3) Rapoport DM, Garay SM, Goldring RM, et al: Nasal CPAP in obstructive sleep apnea: Mechanisms of action. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 616-620.
- 4) Remmers JE, Sterling JA, Thorarinsson B, et al: Nasal airway positive pressure in patients with occlusive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 1152-1155.
- 5) American Thoracic Society: Indications and standards for use of nasal CPAP in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1738-1745.
- 6) He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 94: 9-14.
- 7) 吉沢孝之, 倉科桂司, 佐々木巖, 他: 閉塞性無呼吸症候群に対する nasal CPAP 短期間療法の効果の検討. *日胸疾会誌* 1990; 28: 698-705.
- 8) Sforza E, Krieger J, Weitzblum E, et al: Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on daytime lung function and pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 866-870.
- 9) Leech J, Onal E, Lopata M: Nasal CPAP continues to improve sleep-disordered breathing and daytime oxygenation over long-term follow-up occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992; 102: 1651-1655.
- 10) 赤柴恒人, 倉科桂司, 佐々木巖, 他: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者に対する長期在宅 nasal CPAP 療法の効果と合併症. *日胸疾会誌* 1992; 30: 604-608.
- 11) Rechtschaffen A, Kales A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. Washington; DC: National Institute of Health, 1968.
- 12) Berthon-Jones M, Sullivan CE: Time course of change in ventilatory response to CO_2 with long term CPAP therapy for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 144-147.
- 13) Luce JM: Respiratory complication of obesity. *Chest* 1980; 78: 626-631.
- 14) Young IH, Mihalyka M, Costas L, et al: Long term lung function changes in patients with obstructive sleep apnea during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Thorax* 1987; 42: 722.
- 15) Wagner PD, Naumann PF, Laravuso RB: Simultaneous measurement of eight foreign gases in blood by gas chromatography. *J Appl Physiol* 1974; 36: 600-605.

Abstract

Long-term Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on
Pulmonary Function and Blood Gas Data in Patients with
Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Naoko Kosaka, Tsuneto Akashiba, Hiroshi Minemura,
Hitoshi Yamamoto and Takashi Horie

First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

To evaluate the long-term effects of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) on pulmonary function and blood gas levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), we examined the pulmonary functions and blood gases in 25 male patients with OSAS before and after NCPAP treatment. After 22 months of treatment (titration : 13 cm H₂O), no significant changes were observed in the patients' spiromograms, pulmonary gas volumes, or diffusion capacity. However, PaO₂ levels increased significantly ($p < 0.01$), from 73.8 mmHg to 79.5 mmHg ; PaCO₂ levels decreased significantly ($p < 0.05$), from 45.6 mmHg to 44.2 mmHg ; and A-aDO₂ levels also decreased significantly ($p < 0.05$), from 18.7 mmHg to 15.0 mmHg. The patients were divided into a hypoventilated group (PaCO₂ > 45 mmHg ; 11 cases) and normoventilated group (PaCO₂ ≤ 45 mmHg ; 14 cases). After NCPAP treatment, increased PaO₂ and decreased PaCO₂ levels were observed in the hypoventilated group, and increased PaO₂ and decreased A-aDO₂ levels were observed in the normoventilated group. These results suggest that long-term NCPAP treatment improves gas exchange in OSAS patients without influencing the results of pulmonary function tests.