

ミニレビュー

閉塞性睡眠時無呼吸症候群に関する最新の知見と諸問題

陳 和夫

要旨：治療対象となる閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) は米国に於いては成人人口の4~5%に達しようとしている。本邦における治療対象例数は不明であるが、有病率は1~2%と報告されている。多くのOSASは肥満を伴っており、生活習慣病と考えられている糖尿病、肥満、高血圧症、高脂血症、循環器疾患を伴うことが多く、また、OSASそのものが生活習慣病の一つと考えられ、予後との関連が重要である。従って、OSASは肥満、高血圧、インスリン抵抗性、内臓脂肪蓄積などと共に multiple risk factor 因子のひとつと考えられるが他因子との相互関係については不明な点が多い。また、OSASは過度の日中の眠気のため、交通事故の多発、日常業務支障など、社会生活が困難になることが多い。NCPAP治療は1998年4月より在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料として健康保険適応が認められたが、同保険適応に必要なポリソムノグラフィを行える施設と人的資源が本邦には甚だ少なく今後の課題である。

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満、マルチプルリスクファクター、経鼻持続気道陽圧、ポリソムノグラフィ

Obstructive sleep apnea syndrome, Obesity, Multiple risk factor, Nasal continuous positive airway pressure, Polysomnography

はじめに

Guilleminaultらが定義した睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) とは、7時間の睡眠中に10秒以上続く換気停止が30回以上、または睡眠1時間あたり5回以上起こることであるが¹⁾、通常、2~4%の酸素飽和度の低下を伴う換気量の減少を低換気と定義し、睡眠1時間当たりの無呼吸低呼吸指数 (apnea & hypopnea index: AHI) が5以上の場合、SASとする事が多い。しかし、低換気の見解には施設間のばらつきが大きく一定した見解は得られていない²⁾。AHI 10以上をSASとする場合もある。睡眠時無呼吸症候群としては、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) の頻度が圧倒的に多いが、SASの診断基準をみだし、日中の眠気などの臨床症状を呈し、治療対象となるOSASは欧米においては、成人男子で4~5%、女子で2%前後になるとされている^{3,4)}。本邦における有病率も1~2%に達するとの報告はあるが、治療対象数は明らかでない⁵⁻⁷⁾。中等度以上のOSASは有意に生命予後が悪く、その原因は睡眠中の無呼吸による突然死ではなく、脳・心血管障害によると1980年代末^{8,9)}に報告されたが、Wrightらにより日中の過度の傾眠傾向

以外は疑問点が挙げられるようになった¹⁰⁾。また、男性SASは年齢と共にその頻度が増すが、OSASの頻度は55歳まで増加し、その後中枢性無呼吸の頻度が増し、最低酸素飽和度などで示される重症度も40~50歳台がピークであると報告¹¹⁾されている。従って、高齢のSASは“survivor”と考える事も可能で、予後との関連においては40~50歳台のOSASが重要であると述べられている¹¹⁾。本邦においても、呼吸器専門医のみならず、他科及び一般医療家にもSASは関心を持たれつつあり^{12,13)}、1998年4月より経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure: NCPAP) が在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料として健康保険適応が認められた。本稿においてはOSASを中心とした最近の知見と問題点を概説する。

1. OSASと脳・心血管障害

Fig. 1に示すように脳・心血管障害、心臓突然死の発症時間帯のピークは早朝より午前中にある¹⁴⁾。従って、これら予後に重大な影響を与える諸疾患と睡眠呼吸障害との関連が考えうる。脳・心血管障害の発症と睡眠呼吸障害の関連についてはOSASよりも鼾との関連での報告が多い¹⁵⁾⁻¹⁸⁾。

鼾は脳梗塞の発症に関連するとPalomakiら¹⁵⁾は報告し、Dyskenら¹⁹⁾は最近脳卒中または一過性脳虚血を発症した患者24人の70%にSAS (AHI 10以上) がみられたと報告した。しかしながら、脳卒中後の脳障害によ

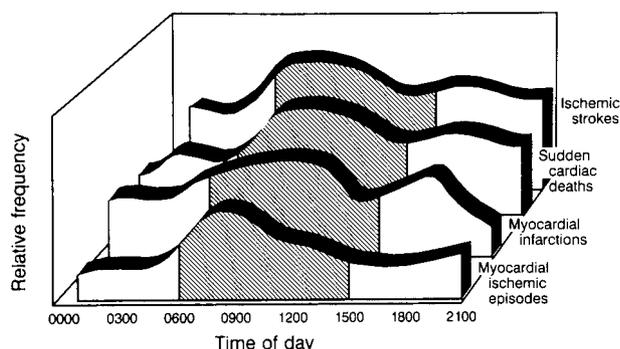


Fig. 1 Circadian variation in the frequency of myocardial ischemic episodes, myocardial infarctions, out-of-hospital cardiac deaths, and ischemic strokes. (From Reference 14)

る呼吸異常のため SAS 合併が多くなるとの説²⁰もある。Netzer ら²¹は閉塞性低呼吸時には脳血流量が 76% 低下し、閉塞性無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) 時には脳血流量が 80% 低下すると報告し、睡眠中の脳卒中発症の危険因子としての閉塞性呼吸障害の重要性を指摘している。また、脳卒中を起こした後の予後も常習野郎では非野郎者に比し有意に悪い²²とされている。

1987 年、4,000 人の男子双生児を集団とした Koskenvuo ら¹⁶のプロスペクティブな研究では BMI、高血圧、喫煙、アルコール消費量の影響を除外しても、野郎は虚血性心疾患または脳血管障害の危険率を約 2 倍にすると報告している。1990 年のヒスパニックアメリカ人を集団とした報告¹⁷でも常習野郎と虚血性心疾患には有意な関連があると報告されている。また、50 名の心筋梗塞後の患者と 100 人の性をマッチしたコントロール群のケースコントロールスタディ¹⁸では毎晩野郎をする人は心筋梗塞のオッズ比 (odds ratio) が 4 倍になるとされている。いずれの報告も野郎群の中に OSAS がどの程度含まれているか定かでない点が問題である。Hoffstein^{23,24}は閉塞性睡眠時無呼吸の無い野郎は脳・心血管障害、高血圧との関連は乏しいと報告している。

心血管障害は OSAS の予後悪化因子とされている^{8,9}。Mooe ら²⁵は冠血管動脈造影を施行した 142 名の狭心症患者において、AHI 5 以上を 55 名 (39%)、10 以上を 50 名 (37%) に認め、コントロールの AHI 5 以上 22%、10 以上 20% に比し有意に高頻度に OSAS を認めたとしているが、コントロール群と狭心症群に年齢の有意差はないが、BMI には狭心症群 (BMI 26.8 ± 2.9 (SD) kg/m^2) とコントロール群 ($24.7 \pm 2.9 \text{ kg}/\text{m}^2$) に、有意差 ($p < 0.001$) を認めている。Koehler ら²⁶も同様の報告を行っている。夜間の狭心症発作については、冠動脈造影により 50% 以上の狭窄が一枝以上 (8 人は 3 枝病変) にみられる狭心症発作患者 9 名の SAS (主に

OSAS) を NCPAP 治療 (AHI は 40 より 11 に改善) することにより 9 名中 4 名にみられた夜間狭心症発作が消失したとの報告²⁷がなされている。心筋梗塞と OSAS については、Hung ら²⁸の報告によると 101 名の心筋梗塞後の患者にポリソムノグラフィーを行った所、年齢、BMI (心筋梗塞群の BMI 27.3 ± 2.8 (平均 \pm 標準誤差) kg/m^2 ; コントロール群 $25.4 \pm 0.4 \text{ kg}/\text{m}^2$, $p < 0.0004$)、高血圧、喫煙、コレステロール値を補正した後も、AI 5.3 以上は心筋梗塞の独立した予測因子であったとしている。本邦においても、SAS の重症化に従って虚血性心疾患の頻度が増加するとの報告がみられる²⁹。しかしながら、例えば心筋梗塞後の患者では心筋障害による心機能の低下や全身状態の不安定性などが、血流の循環時間の遅延、低 PaCO_2 血症などを招き睡眠呼吸異常に影響を与えている可能性は否定できないとの指摘もある³⁰。

OSAS 患者においては、日中覚醒中においても、交感神経機能が亢進していると報告³¹されていたが、Otsuka ら³²は、OSAS 患者においては心臓交感神経系の機能が亢進しており NCPAP 治療により心臓交感神経機能が正常化傾向を示す事を MIBG 心筋シンチを利用し非侵襲的に明らかにした。このような夜間のみならず、日中にも及び交感神経、心臓交感神経系の機能亢進は高血圧、動脈硬化の促進因子となり虚血性心疾患発生の要因となることが十分に考えられる。

凝固線溶系も虚血性心疾患発症に関連が有ると考えられている。早朝の交感神経系の機能亢進と共に血小板凝集能の亢進が心筋梗塞、心臓突然死の危険因子とされていた³³が、Bokinsky ら³⁴は 6 名の OSAS 患者の夜間睡眠中の血小板凝集能の亢進が、NCPAP 治療により改善することを示した。OSAS 患者は夜間睡眠中の尿量が多く、NCPAP 治療により夜間尿量の減少がみられるが、ヘマトクリット値と血清蛋白値より予測できる血液粘性度は重症 OSAS において睡眠後の早朝において睡眠前の午後の値に比し、有意に上昇しており、NCPAP 治療により改善がみられると報告³⁵された。心血管障害発症の独立因子である血漿フィブリンノーゲン濃度も早朝起床時には前日の午後に比し上昇しており、NCPAP 治療により早朝濃度の上昇は抑制された^{35,36}。心血管障害発症の独立因子である凝固 VII 因子活性も長期間の NCPAP 治療により改善傾向が認められている³⁷。

2. OSAS と高血圧

OSA 解除時に通常みられる短期覚醒に伴って、交感神経活動が亢進し短期覚醒直後に一過性の血圧の上昇^{31,38}がみられ、この無呼吸に伴う血圧の変動のため OSAS 患者の夜間の平均血圧は約 9 mmHg 高くなると報告されている³⁹。この夜間の高血圧を伴う血圧変動が OSAS 患者の昼間の高血圧合併に関連している可能性が

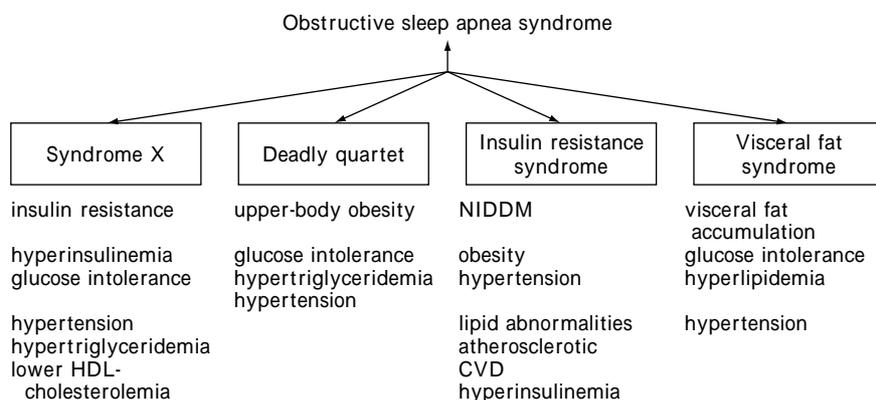


Fig. 2 Obstructive sleep apnea syndrome and multiple risk factor syndromes.

あると考えられているが、その機序は明らかでない³⁸⁾。OSAS患者の15~56%に高血圧がみられ、高血圧患者の12~83%にOSASがみられるとされていたが、Worsnopらは24時間血圧計を利用し、34名の140/90 mmHg以上の未治療高血圧グループの38%にOSASがみられ、高血圧治療群34名中38%にもOSASがみられたが、140/90 mmHg以下の非高血圧群では25名中4%のみOSASがみられたのみであったと報告⁴⁰⁾している。この報告でもOSASと高血圧の関連に肥満 ($p=0.001$) が関与していたが、肥満を考慮しても、OSASと高血圧の関連は有意であったとしている。Hlaら⁴¹⁾は、体重、年齢、性別を補正しても、OSASは高血圧を有意に合併し、そのオッズ比はAHIが5で2倍、25で5倍であると報告している。Brooksら⁴²⁾は夜間睡眠中に気道の閉塞が可能なOSAS犬、4匹において夜間OSAによる夜間及び日中の血圧の上昇を認めたと報告したが、音響による夜間の短期覚醒では日中の血圧の上昇はみられなかったと報告し、夜間睡眠中のOSAによって日中に及ぶ持続的な血圧上昇が惹起されると結論している。

3. マルチプルリスクファクターとしてのOSAS

虚血性心疾患発症のリスクファクターとして肥満、高脂血症、高インスリン血症、耐糖能異常、高血圧、内臓脂肪増加などが考えられている。これらリスクファクターの複数が同個体に生じる multiple risk factor syndrome⁴³⁾は、Syndrome X⁴⁴⁾、Deadly Quartet⁴⁵⁾、インスリン抵抗症候群⁴⁶⁾、内臓脂肪症候群⁴⁷⁾として報告されているように増悪因子が相乗され、虚血性心疾患発症の頻度が増すとされている (Fig. 2)。これらの multiple risk factor syndromeの上流に位置するものとしてインスリン抵抗性の存在が考えられている⁴³⁾。OSASのインスリン抵抗性についてBrooksら⁴⁸⁾はNCPAP治療前後にクランプ法を利用してNCPAP治療によるインスリン耐性の改善を認めたと報告したが、Stoohsら⁴⁹⁾はインスリン抵抗性と睡眠呼吸障害の関連はすべて体重に依存してい

たと報告した。我々も^{50,51)}、NCPAP治療8カ月で体重減量無し群では75g糖負荷テストでインスリン値と血糖の関係に変化を認めなかったが、体重減量群においてのみインスリン感受性の改善を認めている。multiple risk factor syndromeの重要な因子として内臓脂肪量が関与するが、筆者ら^{50,51)}は8カ月のNCPAP治療により、腹部CTで測定した内臓脂肪量の有意な減少を認めている。また、肥満患者において内臓脂肪量はOSASの重症度と相関をみたとの報告⁵²⁾もなされている。虚血性心疾患発症と有意の相関をみる血漿プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター (plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1) 値が内臓脂肪量に正相関するとの報告⁵³⁾もなされており、OSASと内臓脂肪量の関連は重要であると思われる。

OSAS患者は少なくとも軽度の肥満を持っていることが多い。肥満は高血圧、高コレステロール血症などと共に虚血性心疾患発症の独立因子であることは確立しているが、肥満患者はOSASとともに、上述したように、高インスリン血症、高脂血症、耐糖能異常などの multiple risk factorを持っていることが多い。multiple risk factorを多く持つほど虚血性心疾患などの予後が悪化する疾患に罹患し易くなるとされている。multiple risk factorの相互関係については明らかになっていないことが多い。multiple risk factorの一つとしてOSASの存在を明確にし、他の因子との関連を明らかにしていくことは今後重要な研究課題になると思われる (Fig. 2)。

4. NCPAPによるOSASの諸症状、徴候の改善

日中の眠気及び注意力の散漫、欠如はOSAS患者を中心とした睡眠呼吸障害患者の社会生活上重要な支障をきたす⁵⁴⁾。OSAS患者においては日中の過度の眠気、注意力の低下などのためか、交通事故の発生が有意に多く、発生頻度もOSASの重症度に関連するとされていた^{13, 35-58)}。自動車運転のシュミレーションを使用したテストでもNCPAP治療によりOSAS患者の運転中の障

害物に対する衝突は有意に減少しコントロール群と有意差が消失した⁵⁹⁾。また、同様に OSAS (AHI, 73 ± 29 , 平均 \pm 標準偏差) 患者に自動車運転のシミュレーションを使用したテストを施行したところ, OSAS 患者の運転上のミスは血中アルコール濃度が 95 mg/dL (体重 1 kg あたり 0.75 g アルコールの飲用) の正常人よりも多いことが事が明らかにされた⁶⁰⁾。また, OSAS 患者の半分はアルコールを服用していないコントロール群の誰よりもミスが多かった⁶⁰⁾。なお, 過度の日中の傾眠, 疲労感, 注意散漫, 激しい鼾を伴うが, AHI が 5 以下の上気道抵抗症候群の存在も明らかになっている⁶¹⁾。OSAS 患者の過度の眠気と共に, 文明社会における睡眠不足は深刻であり, 睡眠不足に伴うと思われる勤務中の居眠り, 注意力散漫, 決断力の低下が大型タンカー座礁事故などを起こし, 社会に多大な損害を与えているとの警告がなされている^{54, 362, 63)}。OSAS のこのような様々な症状, 徴候のほとんどは, NCPAP 治療により改善する。Engleman ら⁶⁴⁾ は NCPAP 後に症状と機能の評価を 5 段階評価 (非常に悪化, 悪化, 変化無し, 改善, 非常に改善をそれぞれ, -2, -1, 0, +1, +2 とスコア化) した所, Table 1 のように NCPAP 治療の顕著な効果を認めている。

5. その他の問題

OSAS に伴う頻回の低酸素血症, 血圧の変動は生体にとってストレスになると思われるが, Noguchi ら⁶⁵⁾ によると OSAS 患者の末梢血単核球中のストレス蛋白の 1 種である heat shock protein (HSP) 72 は治療前の眠前にはコントロールに比して有意に高値であったが, NCPAP 治療前には夜間睡眠中に時間の経過と共に低下し, NCPAP 治療によりその低下は抑制されたと報告された。この結果の機序の詳細については不明であるが, HSP 72 は生体がストレスにさらされた時に防御的に働くとも考えられているので, NCPAP 治療前には HSP 72 の消費亢進が起こった可能性が示唆された。

OSAS 患者の循環系の液成因子として心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide: ANP) の報告^{66, 67)} はみられていたが, 心室機能の反映である脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) が重症 OSAS において測定された。Kita ら⁶⁸⁾ によると重症 OSAS において BNP は血圧と同様に夜間睡眠中に徐々に上昇し, 朝方には眠前に比し有意に上昇していた。また, BNP は ANP の様に短時間に顕著に変動することはなかった。

NCPAP 治療中の OSAS 患者において, NCPAP 使用中止直後は, NCPAP 治療前に比し有意に AHI は減少し, 最低酸素飽和度も軽減することは経験されている^{69, 70)} が, 午後 3 時 30 分と起床後の午前 9 時に肺機能を測定した所, 3 Hz のオッシレーション法による呼吸抵抗は

Table 1 Changes in Function and Symptoms following NCPAP Therapy

Measure	Percentage Reporting Improvement	Change in Score. Mean \pm SD
Patient rating		
Breathing pases	94	1.6 \pm 0.6 *
Snoring	92	1.6 \pm 0.7 *
Daytime sleepiness	84	1.3 \pm 0.8 *
Sleep quality	81	1.2 \pm 0.9 *
Tiredness	79	1.0 \pm 0.8 *
Ability to drive long distances safely	77	1.3 \pm 0.9 *
Concentration	68	0.9 \pm 0.9 *
Work efficiency	66	0.9 \pm 0.9 *
General health	61	0.8 \pm 0.9 *
Time taken off work	32	0.5 \pm 0.8 *
Sex drive	22	0.1 \pm 0.9
Partner rating		
Snoring	95	1.6 \pm 0.7 *
Breathing pauses	90	1.4 \pm 0.8 *
Daytime sleepiness	79	1.1 \pm 0.9 *
Temper	49	0.6 \pm 1.0 *

* p < 0.0001

(From Reference 64)

NCPAP 治療前には, 睡眠直後の午前の値が睡眠前の午後に比し有意に高くその増加度は OSAS 患者の BMI に相関していた。NCPAP 治療により午前中の呼吸抵抗の上昇は消失した⁷¹⁾。おそらく, 頻回の OSA の陰圧などによる上気道浮腫が NCPAP による OSA 解除により軽快したのであろうと考えられた。

OSA による低酸素血症, 酸素飽和度の低下については多く報告されてきたにも拘わらず, P_aCO_2 値の変動についての報告は中枢性無呼吸⁷²⁾ に比し乏しかった。 P_{aCO_2} 値の変動を経皮 P_{CO_2} (transcutaneous P_{CO_2} : P_{tCO_2}) 電極によって測定した所, 高炭酸ガス血症を伴った重症 OSAS は覚醒時低換気を伴わない OSAS に比し有意な夜間睡眠中の P_{tCO_2} 値の上昇をみ, しかもその上昇の程度は朝方の P_aCO_2 値の上昇に有意な影響を与えていた⁷³⁾。肥満低換気 (ピックウィック) 症候群の発症に夜間睡眠中の高炭酸ガス血症の増悪の関連が示唆された。OSAS により視力障害が現れ, NCPAP 治療により改善するとの報告⁷⁴⁾ もみられる。

平成 10 年 4 月より SAS に対して在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料が健康保険適応となった。対象患者は以下のすべての基準に該当する患者になっている。ア) 無呼吸指数が 20 以上, イ) 日中の傾眠, 起床時の頭痛などの自覚症状が強く, 日常生活に支障を来している症例, ウ) 睡眠ポリグラフィー上, 頻回の睡眠時無呼吸が原因で, 睡眠の分断化, 深睡眠が著しく減少, 又は欠如し,

持続陽圧呼吸療法により睡眠ポリグラフィ上、睡眠の分断が消失、深睡眠が出現し、睡眠段階が正常化する症例、エ) 睡眠時無呼吸が原因と考えられる合併症(高血圧、心不全、虚血性心疾患、脳血管障害等)を伴うもの。成人の multiple risk factor のひとつと考えられる、OSAS に対する治療として NCPAP が保険適応になったのは大きな前進であるが、ポリソムノグラフィの常時施行可能な施設も少なく、ポリソムノグラフィ等の睡眠呼吸障害患者の検査を専門とする検査技師もほとんどいない本邦の現状ではまだまだ解決すべき課題は多い。また、欧米では上気道抵抗症候群を含め AHI が低くても日中の傾眠傾向が強度である睡眠呼吸障害患者に対しては積極的な治療が必要であるとの認識が高まりつつある事を考慮すれば、今後本邦での治療適応も変化していく可能性が十分考えられる。

おわりに

米国においては成人男子の4分の1はOSASであるとの報告があり、肥満患者におけるOSASの頻度は非肥満者の3倍であるとも言われるので、米国男子肥満患者の半数以上はOSASの可能性がある。肥満は諸種成人病の原因となり、予後悪化因子であることは確定しているが、過去の肥満の研究に於いて肥満群にかなりのOSAS群が含まれていた可能性がある。今後の、肥満患者と諸種疾患及び予後に関する研究に於いてはOSAS合併の有無を明らかにした検討が必要になってくると思われる。

OSASのNCPAP治療について日中の眠気以外の効果については過大評価されているとの疑問も呈されている¹⁰⁾。Wrightら¹⁰⁾は過去の報告を総括し、OSASによる日中の過度の傾眠傾向は認め、日中の傾眠傾向に対するNCPAPの効果⁷⁵⁾⁷⁶⁾は一応認めている。しかしながら、OSASと高血圧並びに脳・心血管障害の関連に対しては、大規模なプロスペクティブコントロールスタディが無いことより、OSASとこれら疾患との直接的な因果関係は疑問であり、現状では例えばOSASから肥満の要素を除外すれば、OSASと諸疾患の関連を説明することは困難であるとしている。過去の多くの報告から、OSASがmultiple risk factorの一つとして高血圧、凝固系異常、脳・心血管障害などを惹起し、予後にも影響を及ぼす重要な因子である可能性は十分考えられる。米国において施行中のThe Sleep Heart Health Study (SHHS)などの大規模なプロスペクティブコホートスタディの結果が待たれる所であるが、疾患発生には民族差、食生活なども大きく関与すると思われるので、本邦における生活習慣⁷⁷⁾、成人病のmultiple risk factorとしてのOSASの位置を明確にするためにも、本邦自身のOSAS患者の

データの蓄積も必要であろう⁵⁾⁻⁷⁾¹²⁾¹³⁾²⁹⁾。そのためにも睡眠呼吸障害に対する教育、検査施設の人的および物的充実が必要である。

文 献

- 1) Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC, et al: The sleep apnea syndrome. *Annu Rev Med* 1976; 27: 468-484.
- 2) Phillips B, Collop N, Strollo P: Controversies in sleep disorders medicine. *Pulmonologists respond!* *Chest* 1996; 110: 1597-1602.
- 3) 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.
- 4) Davies RJ, Stradling JR: The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax*. 1996; 51 (Suppl 2): S65-S70.
- 5) 太田保世: わが国の有病率と症状。本間日臣編。睡眠時無呼吸症候群。克誠堂出版、東京、1996: 16-25.
- 6) 岡田 保, 粥川裕平: 疫学。太田保世編。日本人の睡眠呼吸障害。東海大学出版会、東京、1994: 147-156.
- 7) 巽浩一郎, 木村 弘, 栗山喬之: わが国の睡眠時呼吸障害者の実態 米国の実態との比較。「特集」睡眠時呼吸障害。日本胸部臨床 1998; 57: 259-265.
- 8) He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 94: 9-14.
- 9) Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C: Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Mortality*. *Chest* 1988; 94: 1200-1204.
- 10) Wright J, Johns R, Watt I, et al: Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airway pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997; 314: 851-860.
- 11) Bixler EO, Vgontzas AN, Have TT, et al: Effects of age on sleep apnea in men. I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-148.
- 12) 太田保世, 川上義和, 滝島 任, 他: 日本人の睡眠呼吸障害。日胸会誌(増) 1993; 31: 12-18.
- 13) 高崎雄司, 西村正治, 久野健志, 他: シンポジウム III, 睡眠時呼吸・循環障害の臨床。日内会誌 1994; 83: 1570-1598.
- 14) Shepard, JW Jr: Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 437-458.
- 15) Palomaki H: Snoring and the risk of ischemic brain

- infarction. *Stroke* 1991 ; 22 : 1021 1025.
- 16) Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, et al : Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *BMJ* 1987 ; 294 : 16 19.
- 17) Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C et al : Snoring in a Hispanic-American population. Risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 597 601.
- 18) D'Alessandro R, Magelli C, Gamberini G, et al : Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction : a case-control study. *BMJ* 1990 ; 300 : 1557 1558.
- 19) Dyken ME, Somers VK, Yamada T, et al : Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996 ; 27 : 401 407.
- 20) Mohsenin V, Valor R : Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1995 ; 76 : 71 76.
- 21) Netzer N, Werner P, Jochum I, et al : Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing. Correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998 ; 29 : 87 93.
- 22) Spriggs DA, French JM, Curless RH, et al : Snoring increases the risk of stroke and adversely affects prognosis. *QJMed* 1992 ; 83 : 555 562.
- 23) Hoffstein V : Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. *Lancet* 1994 ; 344 : 643 645.
- 24) Hoffstein V : Is snoring dangerous to your health? *Sleep* 1996 ; 19 : 506 516.
- 25) Moee T, Rabben T, Wiklund U, et al : Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996 ; 109 : 659 663.
- 26) Koehler U, Schafer H : Is obstructive sleep apnea (OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmia in patients with coronary heart disease (CHD) ? *Sleep* 1996 ; 19 : 283 286.
- 27) Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, et al : Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995 ; 345 : 1085 1087.
- 28) Hung J, Whitford EG, Parsons RW, et al : Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990 ; 336 : 261 264.
- 29) 前川正人, 塩見利明 : 睡眠時無呼吸症候群と虚血性心疾患 . *呼吸* 1997 ; 16 : 570 574.
- 30) Redline S, Strohl KP : Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med* 1998 ; 19 : 1 19.
- 31) Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al : Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 1897 1904.
- 32) Otsuka N, Ohi M, Chin K, et al : Assessment of cardiac sympathetic function with iodine-123-MIBG imaging in obstructive sleep apnea syndrome. *J Nucl Med* 1997 ; 38 : 567 572.
- 33) Tofler GH, Brezinski D, Scahfer AI et al : Concurrent morning increase in platelet aggregability and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1514 1518.
- 34) Bokinsky G, Miller M, Ault K, et al : Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest* 1995 ; 108 : 625 630.
- 35) Chin K, Ohi M, Kita H, et al : Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1972 1976.
- 36) Chin K, Ohi M : New insight into the therapy and pathophysiology of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respirology* 1998 ; 3 : 139 143.
- 37) Chin K, Kita H, Noguchi T, et al : Improvement of factor VII clotting activity following long term NCPAP treatment in obstructive sleep apnoea syndrome. *QJ Med* 1998 ; 91 : 627 633.
- 38) Davies RJO : Cardiovascular aspects of obstructive sleep apnoea and their relevance to the assessment of the efficacy of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Thorax* 1998 ; 53 : 416 418.
- 39) Davies RJO Crosby J, Vardi-Visy K, et al : Non-invasive beat to beat arterial blood pressure during non-REM sleep in obstructive sleep apnoea and snoring. *Thorax* 1994 ; 49 : 335 339.
- 40) Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, et al : The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 111 115.
- 41) Hla KM, Young TB, Bidwell T, et al : Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 382 388.
- 42) Brooks D, Horner RL, Kozar LF, et al : Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 106 109.
- 43) Multiple risk factor syndrome. 1 病態解明へのアプローチ . 猿田享男, 松澤裕次, 北 徹, 春日雅人編集, Mebio 別冊, Medical View 1998.
- 44) Reaven GM : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37 : 1595 1607, 1988.
- 45) Kaplan NM : The deadly quartet-upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and

- hypertension . Arch Intern Med 149 : 1514 - 1520, 1989.
- 46) DeFronzo RA, Ferrannini E : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991 ; 14 : 173 - 194.
- 47) Matsuzawa Y : Pathophysiology and molecular mechanism of visceral fat syndrome. The Japanese experience. Diabetes/metabolism Reviews 1997 ; 13 ; 3 - 13.
- 48) Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, et al : Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients : effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 79 : 1681 - 1685.
- 49) Stoohs RA, Facchini F, Guilleminault C : Insulin resistance and sleep-disordered breathing in healthy humans. Am J Respir Crit Care Med 1996 ; 154 : 170 - 174.
- 50) Chin K, Nakamura T, Narai N, et al : Changes in intra-abdominal visceral fat in patients with obstructive sleep apnea syndrome following long-term NCPAP therapy. Am J Respir Crit Care Med 1998 ; 157 : A 58.
- 51) 陳 和夫, 大井元晴 : 肥満と閉塞性睡眠時無呼吸症候群 . シンポジウム 3 . 肥満と疾患日内会誌 1998 ; 87 : 1793 - 1796.
- 52) Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al : Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. J Intern Med 1997 ; 241 : 11 - 18.
- 53) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, et al : Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat : possible contributor to vascular disease in obesity. Nat Med 1996 ; 2 : 800 - 803.
- 54) Dement WC : The sleepwatchers. 2nd edit. Nychthemeron Press, Menlo Park 1996.
- 55) George C, Nickerson P, Hanley P, et al : Sleep apnoea patients have more automobile accidents. Lancet 1987 ; 8556 : 447.
- 56) Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM : Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1988 ; 138 : 337 - 340.
- 57) Findley LJ, Fabrizio M, Thommi G, et al : Severity of sleep apnea and automobile crashes. N Engl J Med 1989 ; 320 : 868 - 869.
- 58) 陳 和夫, 大井元晴, 福井基成, 他 : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の治療経過臨床症状に関する検討 . 日胸疾会誌 1992 ; 30 ; 270 - 277.
- 59) Findley LJ, Fabrizio M, Knight H, et al : Driving simulator performance in patients with sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1989 ; 140 : 529 - 530.
- 60) George CFP, BouDreau AC, Smiley A : Simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996 ; 154 : 175 - 181.
- 61) Stoohs R, Guilleminault C : Obstructive sleep apnea syndrome or abnormal upper airway resistance during sleep? J Clin Neurophysiol 1990 ; 7 : 83 - 92.
- 62) Stoohs RA, Guilleminault C, Itoi A, et al : Traffic accidents in commercial long-haul truck drivers : the influence of sleep disordered breathing and obesity. Sleep 1994 ; 17 : 619 - 623.
- 63) Mitler MM, Miller JC, Lipsitz JJ, et al : The sleep of long-haul truck drivers. N Engl J Med 1997 ; 337 : 755 - 761.
- 64) Engleman HM, Asgari-Jirhandeh N, McLeod AL, et al : Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy. Chest 1996 ; 109 : 1470 - 1476.
- 65) Noguchi T, Chin K, Ohi M, et al : Heat shock protein 72 level decreases during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1997 ; 155 : 1316 - 1322.
- 66) Krieger J, Lakes L, Wilcox I, et al : Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure treatment. Clin Sci 1989 ; 77 : 407 - 411.
- 67) Krieger J, Follenius M, Sforza E, et al : Effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. Clin Sci 1991 ; 80 : 443 - 449.
- 68) Kita H, Ohi M, Chin K, et al : The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. J Sleep Res 1998 ; 7 : 199 - 207.
- 69) Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al : Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1993 ; 147 : 1162 - 1168.
- 70) Herbs V, Liistro G, Dury M, et al : Residual effects of nCPAP applied for part of the night in patients with obstructive sleep apnea. Eur Respir J 1997 ; 10 : 973 - 976.
- 71) Kita H, Ohi M, Chin K, et al : Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on respiratory parameters of upper airway patency in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 1998 ;

- 114 : 691 696.
- 72) Naughton M, Benard D, Tam A, et al : Role of hyper-ventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 140 : 330 338.
- 73) Chin K, Hirai M, Kuriyama T, et al : Changes in the arterial Pco₂ during a single night's sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Int Med* 1997 ; 36 : 454 460.
- 74) Mojon DS, Mathis J, Zulauf M, et al : Optic neuropathy associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 874 877.
- 75) Engleman HM, Martin SE, Deary I, et al : Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome *Lancet* 1994 ; 343 : 572 575.
- 76) Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, et al. Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1998 ; 53 : 341 345.
- 77) 香川靖雄 : 序論 成人病から生活習慣病へ 特集「生活習慣病」最新医学 1998 ; 53 : 5 7 , 1998.

Abstract

Problems and Recent Advances in the Understanding of Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Kazuo Chin

Department of Physical Therapeutics, Kyoto University Hospital of Medicine,
54 Shogoin Kawahara-Cho, Sakyo-Ku, Kyoto 606-8507, Japan.

It has been reported that 4 ~ 5% of the adult male population in the USA requires treatment for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). In Japan, 1 ~ 2% of the adult male population is considered to have OSAS, but the number actually requiring treatment is still unknown. In Japan, few hospitals and laboratories have adequate polysomnographic facilities or sleep technicians to operate them. Patients with OSAS are at an increased risk of experiencing cardio- and cerebrovascular events. Conditions such as insulin resistance, hyperinsulinemia, glucose intolerance, and visceral fat accumulation are risk factors for cardio- and cerebrovascular diseases. In general, obese subjects exhibit multiple risk factors, and are also more susceptible to OSAS. Therefore, it seems important to investigate the relationships between multiple risk factors and OSAS. We recommend that the presence of OSAS should be considered whenever patients are evaluated for obesity-associated diseases.