

原 著

## 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者における経鼻的 持続陽圧呼吸の副作用とアドヒアランス

高井雄二郎 山城 義広 中田紘一郎

**要旨：**閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) に対する経鼻的持続陽圧呼吸 (nCPAP) の副作用, アドヒアランスを検討した. 対象は OSAHS 患者 321 例で, すべて終夜睡眠ポリグラフ検査を行い, manual で nCPAP 圧の titration を行った. nCPAP の副作用は鼻症状, エアリーク, マスクに関するものが多く, ついで睡眠障害, 咽頭・口腔内乾燥, 騒音, CPAP 圧が強くと感じるという順で認められ, 副作用のまったくないものは 13% であった. nCPAP を処方した患者のうち, 使用時間を測定可能な機種を使用していた 122 名の患者におけるアドヒアランスは 73.0% と良好であり, 平均使用時間は  $4.7 \pm 1.8$  時間であった. 平均使用時間と年齢, BMI, ESS, nCPAP 圧, AHI, Ar-I, ODI, lowest SpO<sub>2</sub>, %TST with SpO<sub>2</sub> < 90% との間に相関は認められなかった. 多変量回帰分析においても有意な関連を示すものは無かった. 副作用対策のための指導が, 使用時間の増加に結びついている可能性が考えられた.

**キーワード：**閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群, 経鼻的持続陽圧呼吸, アドヒアランス, 副作用

Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, Nasal continuous positive airway pressure, Adherence, Adverse effect

### 緒 言

経鼻的持続陽圧呼吸 (nasal continuous positive airway pressure; nCPAP) は閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, OSAHS) 治療の第一選択と欧米では位置付けられ<sup>1)-3)</sup>, 本邦でも使用頻度は増加していると推定される. nCPAP は短期効果についても長期効果についても確立されつつあるが根治的な治療法ではないため, 継続的に使用する必要がある. これにかかわる問題点としてアドヒアランスがあげられる. アドヒアランスは欧米の報告では 46~79% 程度とされており必ずしも高くない<sup>4)-6)</sup>. 本邦でも保険収載がなされて以降, 患者の月 1 回の通院が義務付けられたが, その後のアドヒアランスがどの程度であるかはまだ報告されていない. そこで我々は 1998 年から 2002 年までの 4 年間に nCPAP を処方された患者に対してアドヒアランスを検討し, アドヒアランスに関わる要因として今まで報告されている種々の指標や重要な副作用との関連について併せて検討した.

### 対象と方法

対象は, 当院と検査を委託した駒ヶ嶺医院を受診した

〒143 8541 東京都大田区大森西 6 11 1  
東邦大学医学部呼吸器内科

(受付日平成 15 年 5 月 8 日)

OSAHS の患者で, 1998 年から 4 年間に nCPAP を処方された 352 人の内, 転院や nCPAP 導入後 follow-up が不可能になった 31 例を除く 321 人 (男性 302 人, 女性 19 人) で, 平均年齢は  $49.2 \pm 11.4$  (平均  $\pm$  標準偏差) 歳であった. 平均 Body mass index (BMI) は  $27.7 \pm 5.6$  kg/m<sup>2</sup>, 平均 Epworth Sleepiness Scale (ESS) は  $10.3 \pm 4.7$ , 平均 Apnea hypopnea index (AHI) は  $58.8 \pm 28.8$ /hr, 平均呼吸異常関連覚醒反応指数 (Breathing disturbance related arousal index, B-ArI) は  $44.1 \pm 20.3$ /hr, 4% 以上の酸素飽和度低下の回数である低酸素指数 (oxygen desaturation index, ODI 4%) は  $50.3 \pm 28.1$ /hr, 最低酸素飽和度 (lowest SpO<sub>2</sub>) は  $68.4 \pm 11.7\%$ , 総睡眠時間 (total sleep time, TST) に対する SpO<sub>2</sub> が 90% 以下となる時間の割合 (%TST with SpO<sub>2</sub> < 90%) は  $22.1 \pm 23.0\%$  で平均 Follow-up 期間は  $24.3 \pm 12.5$  カ月であった (Table 1). OSAHS の診断は全て終夜睡眠ポリグラフ検査により行い, 診断ののち専門の臨床検査技師による nCPAP の十分な説明とマスクフィッティング, nCPAP 機器の説明とともに自宅で使用する器械の選択をさせ, 2 晩目に nCPAP titration を manual で行った. nCPAP 圧設定の後に機器の使用法の説明とメンテナンスの方法を説明し, その後も月 1 回の受診時に, 外来で専門の検査技師ならびに呼吸器内科医が積極的に聞き取りを行うことにより副作用や問題点を抽出し, その対策を指導した. nCPAP 中止時は患者自身に理由を挙げさせ, 経過

や臨床所見から最も妥当であるものを集計した。副作用は nCPAP 開始以後にみられた症状、現象を指し、その中でも基礎疾患を考慮しても原因が nCPAP 以外に説明できないものとした。尚、指導や治療により副作用が解決したものも本集計に含んだ。nCPAP の平均使用時間は機器に内蔵された積算時間のメータより算出し、内蔵機器を選んだ患者の月ごとの平均使用時間を集計した。平均して 1 日に 4 時間以上使用しているものをアドヒアランスとして定義した。統計処理には Spearman の順位相関係数と、logistic 回帰分析を用いた。(SPSS, ver 11, Tokyo)

## 結 果

321 人中減量などにより無呼吸が改善した、あるいは nCPAP 導入後、他の治療法に変更したため nCPAP を中止したものが 12 人、残り 309 人中使用を続けること

Table 1 Patient characteristics

Subjects ( n )	321 ( 302 males , 19 females )
Age ( yr )	49.1 ± 11.4 *
BMI ( kg/m <sup>2</sup> )	27.8 ± 5.6 *
ESS	10.3 ± 4.7 *
Follow-up ( months )	24.3 ± 12.5 *
AHI ( /hr )	58.2 ± 28.9 *
B-ArI ( /hr )	44.1 ± 20.3 *
ODI4% ( /hr )	50.3 ± 28.2 *
Lowest SpO <sub>2</sub> ( % )	68.4 ± 11.7 *
%TST with SpO <sub>2</sub> < 90%	22.1 ± 23.0 *

\* Values are mean ± S.D.

BMI: body mass index. ESS: Epworth sleepiness scale

AHI: Apnea hypopnea index

B-ArI: Breathing disturbance related arousal index

ODI: Oxygen desaturation index

ができず脱落したものが 27 人 ( 8.7% ) であり、残りの 282 人 ( 91.3% ) は定期的に通院していた。nCPAP 使用期間は平均 24.2 カ月 ( 1 ~ 49 カ月 ) であった。脱落者の平均月数は 12.3 ± 9.0 カ月 ( 1 ~ 31 カ月 ) であった。脱落者 27 名の脱落の主な理由は、無意識にマスクを外してしまうが最も多く、使用する意欲がない、不眠や入眠困難による睡眠障害、耳鳴りや鼻汁、鼻出血などの副作用、マスクのエアリークや違和感、来院自己中止、自覚症状の改善がみられない、nCPAP の圧が強すぎるなどであった ( Fig. 1 )。

282 人の患者での nCPAP の副作用の内訳を Fig. 2 に示す。副作用としては鼻汁、鼻閉、鼻出血、鼻痛などの鼻症状が 29%、エアリーク、マスクによる湿疹、圧痕、違和感などのマスクに関連した副作用が 9% に認められ、ついで入眠困難、中途覚醒、不眠などの睡眠障害、咽喉や口腔内乾燥、騒音、nCPAP 圧が強すぎるという順で認められた。その他としては手のしびれやこぼり、頭痛、ホース内結露、痰、耳痛、くしゃみ、感冒、咽喉痛などがあつた。無意識にマスクを外してしまうものが 14% に認められ、副作用がまったくないものは 13% しかなかった。

nCPAP の使用時間を解析できた 122 名の患者におけるアドヒアランスは 73.0% であり、平均使用時間は 4.7 ± 1.8 時間であった。また AHI と使用時間の関係を Fig. 3 に示す。AHI が 20 以下の 9 例の平均使用時間は 5.3 ± 2.0 hr/day であり、AHI が 20 以上の群の 4.7 ± 1.7 hr/day との間に有意差はなかった。使用時間と年齢、BMI、ESS、nCPAP 圧、AHI、Ar-I、ODI、lowest SpO<sub>2</sub>、%TST with SpO<sub>2</sub> < 90% との間にも相関はなかった。使用時間に対して、各要素がどの程度発生確率を高めるかを logistic 回帰分析するため、解析に先立ちそれぞれ

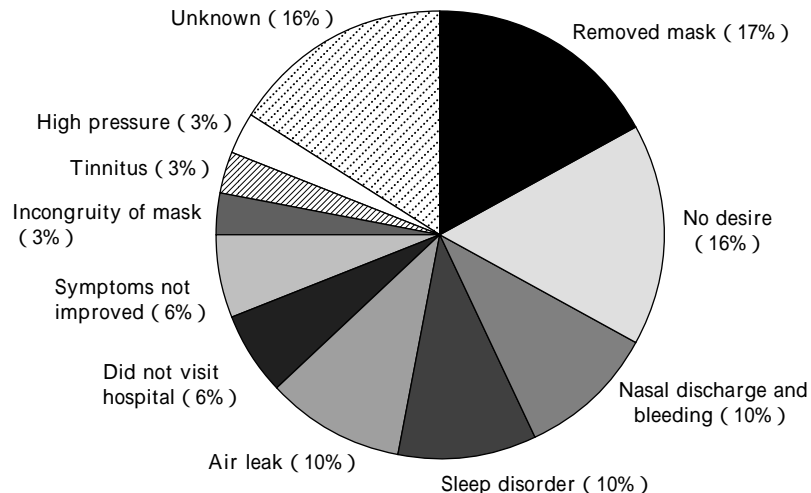


Fig. 1 Reasons for drop-out in 27 patients. The most frequent reasons were adverse effects.

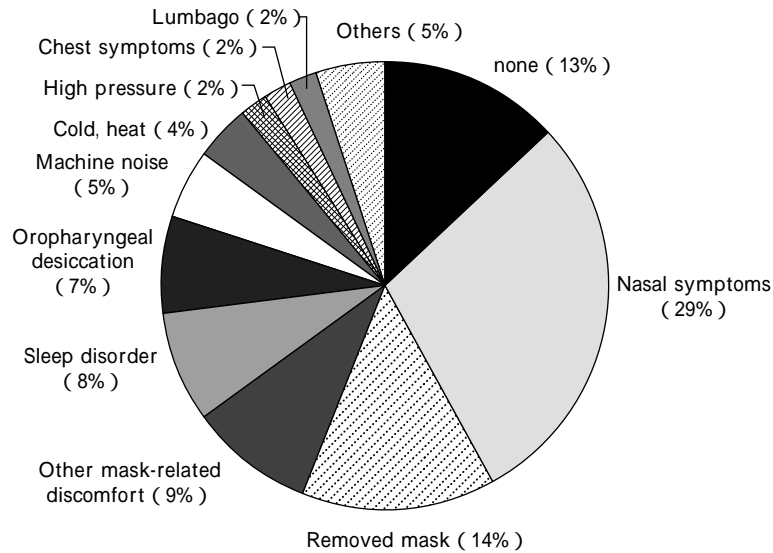


Fig. 2 CPAP adverse effects in 282 patients are shown. Most symptoms were related to the nose and the mask.

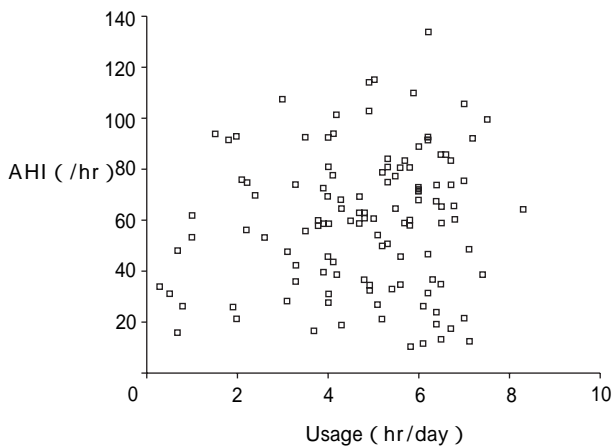


Fig. 3 Apnea hypopnea index (AHI) and usage in 122 patients. No statistically significant relationship was found.

の各要素間における相関を確認し、相関関係の強い因子はあらかじめ除外した。各要素は連続変数であるため、すべて2変数に変換を行って統計処理を行った。その結果、年齢、BMI、ESS、nCPAP圧、AHI、使用期間が選択され、いずれの変数にも有意な関連は認められなかった (Table 2)。

## 考 按

nCPAPのアドヒアランスは文献によって異なるが、Kribbsら<sup>5)</sup>の1日4時間以上、70%以上の日で使用しているという定義を用いると、約46~79%と報告され

Table 2 Logistic analysis of usage and relevant factors

	Exp (B)	p Value
Age	0.521	NS
BMI	0.500	NS
ESS	0.869	NS
CPAP pressure	2.125	NS
AHI	1.213	NS
Follow-up (months)	0.733	NS

NS = not significant

ている<sup>4)-6)</sup>。今回の我々の検討ではアドヒアランスは73.0%とかなり高かった。これは平均 Follow-up 期間が24.3カ月という短い期間ではあるが、良好な結果であった。アドヒアランスの変動については、今回の検討では観察期間内における月ごとの平均使用時間の集計であり、検討していない。

アドヒアランスを下げる要因として、高齢である<sup>6)</sup>、適性圧設定が不十分である、患者の教育不足<sup>7)</sup>、Follow-up 不足、副作用<sup>8)</sup>、軽症のOSAHS<sup>3)</sup>あるいは上気道抵抗症候群 Upper airway resistance syndrome, UARS)である<sup>9)</sup>、自覚症状の改善が少ないこと<sup>10)</sup>などが報告されている。

本研究では使用時間とAHI、年齢、ESS、nCPAP圧、AHI、使用期間には相関、関連ともに認められなかった。高齢であれば日々のマスクの着脱や器械の操作などができにくく、アドヒアランスが下がることが予想されるが、今回の検討では65歳以上の高齢者(32人)でもアドヒアランスは良好で、年齢との関係はなかった。Parishら

の報告<sup>6)</sup>でも65歳以上でのnCPAP使用時間は65歳以下の群と差はなかったとしており、高齢であることがアドヒーランスを下げる要因にはならないと考えられた。

設定圧が低ければ、呼吸異常が残存し、中途覚醒が起こるため日中の眠気が改善せず、また高すぎれば圧刺激のために覚醒が生じ、同じく睡眠障害を起こす可能性がある。Auto CPAPでのtitrationとmanualで専門の臨床検査技師が行うtitrationでは、文献的には設定圧にはあまり差はないと報告されているが<sup>11)</sup>、Auto CPAPによるtitrationでは、圧変化が頻回に起こるため睡眠を妨げたり、呼吸が安定した時に圧を下降させることにより無呼吸が再出現し覚醒が起こる可能性がある。また監視がないと夜間発生する鼻閉や開口などのリークに対応できず効果が半減するためtitration夜におけるnCPAPに対する印象を悪くする可能性がある。今回我々はそれを防ぐためにmanualでnCPAPのtitrationを行った。これが今回の高いアドヒーランスに大きく関与しているものと考えられる。

またAHIと使用時間との相関も認められなかった。UARSでのnCPAPにアドヒーランスであったのは19%であり<sup>9)</sup>、またAHIが5から15の患者群では平均使用時間は2.8時間であったという報告があり<sup>9)</sup>、軽症であればnCPAPが使用しにくくなることは間違いないが、我々の症例ではAHIが30未満の19人の平均使用時間は $4.7 \pm 2.1$  hr/dayであり、AHIが50以上の79人の $4.8 \pm 1.6$  hr/dayと差は認められず、軽症のOSAHSでも使用時間は必ずしも短くなかった。

自覚症状、特に日中の眠気の改善がない群ではAHIが30以上でもアドヒーランスが低いという報告もある<sup>10)</sup>。本研究ではESSという簡易型の眠気の指標ではあるが、ESSが低くても使用時間が長い症例もあり、必ずしも眠気という症状の改善がアドヒーランスの増加には結びつかないことが示唆された。

副作用についての従来の報告では鼻閉、違和感、鼻汁などの鼻の副作用が最も多く(77%)、口腔内やのどの乾燥が52%、眼の充血や結膜炎が28%である<sup>12)</sup>。本研究では鼻に関する副作用が多く(29%)、眼に関する副作用は少なかった。マスクに関する副作用(9%)や口腔内や咽頭の乾燥(7%)も少なかった。その他器械の騒音(5%)、吸気の冷感(4%)を訴えるものが認められた。睡眠障害が8%に認められたが、その多くは早期覚醒であった。鼻に関する副作用は欧米に比較すると少ないが、3割は鼻の問題を抱えており、CPAPのアドヒーランスを下げる主要な要因になり得る。副作用とは言えないが途中でマスクを外す症例が、42人(14%)に認められ、鼻閉等が関連している可能性がある。nCPAPの副作用が強ければアドヒーランスが下がるのは当然で

ある<sup>9)</sup>。また加湿器の使用が、鼻や喉の副作用を緩和しアドヒーランスを上げるという報告もあり<sup>13)</sup>、積極的な副作用対策が必要である。

Follow-upや指導、教育に関しては、家族を含めた指導<sup>14)</sup>や、電話での問題点の抽出と対策の伝授<sup>15)</sup>、nCPAP療法開始後6カ月毎に呼吸器内科医を受診し、家庭でも取り扱い業者や呼吸器専門看護師が、患者からの質問や関心事に対し指導するCPAPクリニック<sup>16)</sup>によりアドヒーランスが上がっており、指導の重要性が示唆されている。本邦では保険適応により月1回の受診が義務付けられているので、受診時に積極的にnCPAPに関する指導を行うべきである。

以上のようにアドヒーランスを低下させる原因として、今までに指摘されている要因は今回の検討ではいずれも関与が少なかった。従ってアドヒーランスを上げるためには、manualでのnCPAP titrationや積極的な指導こそが重要であると考えた。我々はnCPAP titration時に鼻閉があれば点鼻薬を使用し、nCPAP開始時も取り扱い業者のみならずRPGST(Registered Polysomnographic Technologist, アメリカ睡眠認定検査技士)を取得した専門の臨床検査技師により詳細なnCPAP機器の指導を行い、その後も乾燥に対して加湿器を使用するなどの副作用対策のための指導、マスクのフィッティングを繰り返し行う、機器やマスクなどを適宜変更する、必要があれば経過観察中に再度入院の上manualでnCPAP titrationを行うことにより、圧を微調整するなどの積極的なnCPAPに関する指導と介入を行っており、これが使用時間の増加に結びついているものと考えたが、客観的な指標での有効性は確認できておらず、今後更なる検討が必要と思われる。

脱落理由としては、アドヒーランス良好者と比較して特別頻度の高いものはないが、マスクに関するものが13%あり、マスクの改良が望まれる。他の副作用や圧の設定は、更に改善する余地があると思われる。

謝辞：本稿を終えるにあたり、多大な御指導をいただきました太田総合病院睡眠呼吸障害センターの高崎雄司先生に深謝致します。

## 文 献

- 1) Engleman H, Martin S, Deary I, et al: Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnea/hypopnea syndrome. *Lancet* 1994; 343: 572-575.
- 2) Engleman H, Martin S, Kingshott R, et al: Randomized placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome.

- Thorax 1998 ; 53 : 341 345.
- 3 ) Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, et al : Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 461 467.
  - 4 ) Pepin J, Krieger J, Rodenstein D, et al : Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure : a European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 1124 1129.
  - 5 ) Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al : Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 887 895.
  - 6 ) Parish JM, Lyng PJ, Wisbey J : Compliance with CPAP in elderly patients with OSA. *Sleep Med* 2000 ; 1 : 209 214.
  - 7 ) Chervin RD, Theut S, Bassetti C, et al : Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions. *Sleep* 1997 ; 20 : 284 289.
  - 8 ) Engleman H, Martin S, Douglas N : Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax* 1994 ; 49 : 263 266.
  - 9 ) Guilleminault C, Kim Y, Palombini L, et al : Upper airway resistance syndrome and its treatment. *Sleep* 2000 ; 23 suppl 4 : s 197 s 200.
  - 10 ) Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, et al : Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1015 1023.
  - 11 ) Renderath WJ, Geletke W, David M, et al : Prospective randomized comparison of impedance-controlled auto-continuous positive airway pressure ( APAP ( FOT )) with constant CPAP. *Sleep med* 2001 ; 2 : 115 124.
  - 12 ) Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir V, et al : A French survey of 3225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea : benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 185 192.
  - 13 ) Massie CA, Hart RW, Paralez K, et al : Effects of humidification on nasal symptoms and compliance in sleep apnea patients using continuous positive airway pressure. *Chest* 1999 ; 116 : 403 408.
  - 14 ) Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, et al : Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1096 1100.
  - 15 ) Chervin RD, Theut S, Bassetti C, et al : Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions. *Sleep* 1997 ; 20 : 284 289.
  - 16 ) Likar LL, Panciera TM, Erickson AD, et al : Group education sessions and compliance with nasal CPAP therapy. *Chest* 1997 ; 111 : 1273 1277.

### Abstract

#### Adverse effects and adherence to nasal continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

Yujiro Takai, Yoshihiro Yamashiro and Koichiro Nakata

Department of Pulmonary Medicine, Toho University School of Medicine, 6-11-1,  
Omori-Nishi, Ota-Ku, Tokyo, Japan 143-8541

The adverse effects of and adherence of a treatment with nasal continuous positive airway pressure ( nCPAP ) for obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome ( OSAHS ) were examined. The subjects comprised 321 patients with OSAHS. An all-night polysomnography was performed for all subjects. Titration of CPAP was performed manually. Regarding the adverse effects of nCPAP therapy, the subjects most frequently complained of nasal symptoms, air-leaks and any trouble with the mask. Complaints heard less frequently were sleep disturbances, dry pharyngeal and oral cavities, noises, and pronounced pressure sensations due to CPAP. No adverse effects were noted in 13% of the subjects. The adherence was as high as 73.0% in 122 patients in whom time spent for nCPAP treatment could be analyzed. The mean treatment time was  $4.7 \pm 1.8$  hours. We found no significant correlation between mean treatment time and age, BMI, ESS, CPAP, AHI, Ar-I, ODI, lowest SpO<sub>2</sub>, or %TST with SpO<sub>2</sub> < 90%. Multivariate analysis revealed no factor significantly correlated with treatment time. These results showed that detailed instructions for the prevention of adverse effects may improve the adherence of CPAP