

閉塞性睡眠時無呼吸症候群

(Obstructive Sleep Apnea Syndrome ; OSAS)



筑波大学附属病院 総合診療科

PGY4 高橋 聡子

監修 廣瀬 由美

五十野博基

症例38才 男性

- コントロール不良の糖尿病,高血圧,メタボリックシンドロームで通院中の38才男性.
- ちょっとした待ち時間でもすぐ眠ってしまう,検査の時間まで車で待機していたら寝過ごしてしまい検査に来院できない,等のエピソードがあり,SASが疑われた.
しかし,何度紹介しても睡眠外来を受診しなかった.

Clinical question

糖尿病,高血圧,脂質異常症のある肥満の患者でOSASと仮に診断されたとしても定期的な外来通院が見込まれない患者に対して,

CPAPを強くすすめるべきか？

減量ではどの程度有用か？

またOSASと高血圧・心血管イベントとの関係は？

OSASとは①

睡眠時の完全な上気道閉塞による、
10秒以上持続する無呼吸もしくは低呼吸
(睡眠1時間あたり無呼吸が5回以上)を生じるもの。

- 有病率: AHI \geq 5かつ日中の眠気は、男性4%,女性2%(N Engl J Med 1993;328:1230-5)
- 有病率: 日本; 男性3.3% (中高年男性の数~数十%), 女性0.5%
- 推定患者数: 日本で約200万人 (要治療OSASの85%以上は未診断)

OSAS患者はたくさんいるはず

OSASとは②所見

主な症状: 大きなイビキ, 睡眠時の窒息感, あえぎ呼吸, 夜間の頻尿,
覚醒時の倦怠感, 日中の眠気, 起床時の頭痛など

身体的特徴: 肥満, 脂肪が多く短首, 上気道の狭小化, 小上下顎, 下顎後退

小下顎症または小顎症: 下あご(下顎骨)の発達が悪く,
上あご(上顎骨)に対して下顎骨が後退した変形

下顎後退: 側面から観察した時に下顎が
後方に偏位している

小児遺伝学会HP参照



・Mallampati分類

クラス I :よく見える(軟口蓋、口狭、口蓋垂など)

クラス II :口蓋垂の先端が隠れる

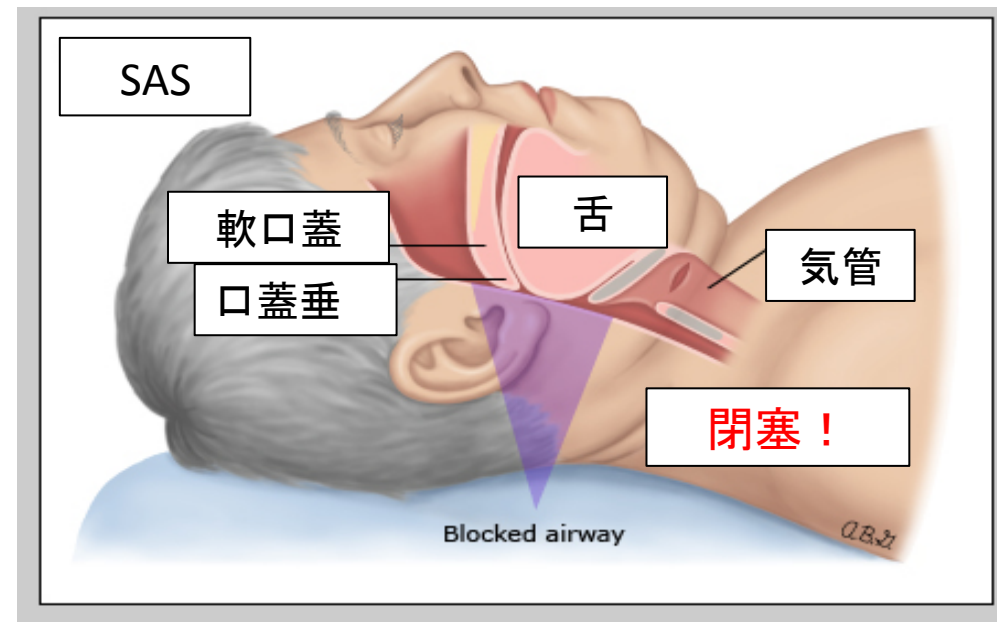
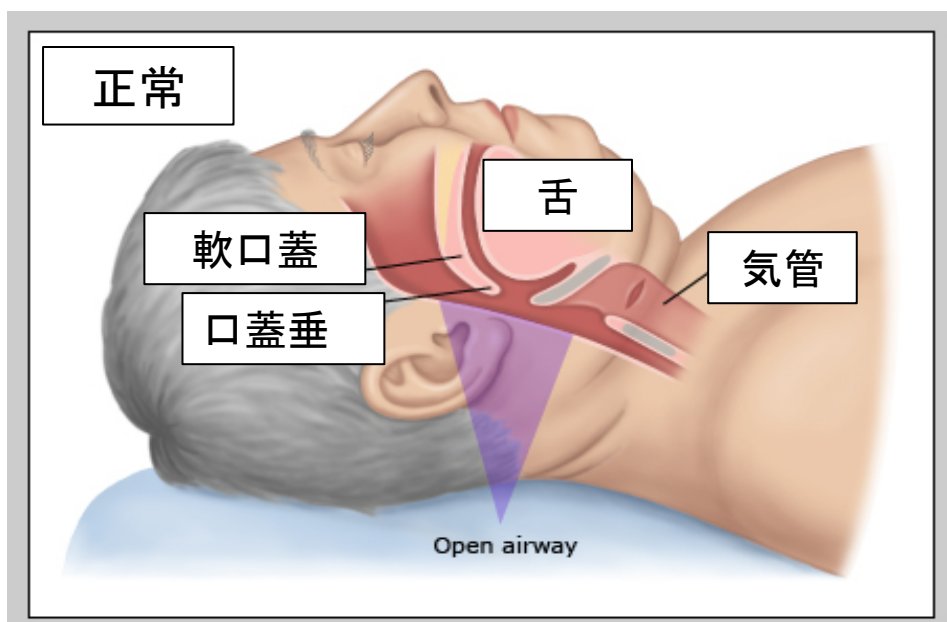
クラス III :軟口蓋と口蓋垂の基部しか見えない

クラス IV :軟口蓋が見えず、硬口蓋しか見えない

→クラスIII以上は上気道の狭窄を疑う。

OSASとは③

- 高血圧や糖尿病の病態が、睡眠時間・質に関与することが指摘されている。そのため、生活習慣病と睡眠障害との関連が大きな話題になっている。



成人の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の診断基準 (ICSD-2)

下記AとBとD,またはCとDを満たしている.

A 以下のうち少なくとも1つ以上が該当する

- 1) 覚醒中の非意図的睡眠エピソード,日中の眠気,爽快感のない睡眠,疲労感または不眠がある
- 2) 呼吸停止,喘ぎ,または窒息感で覚醒する
- 3) ベットパートナーが患者の睡眠中における大きいびき,呼吸中断,またはその両方を報告する

B 睡眠ポリグラフ検査記録で以下のものが認められる

- 1) 睡眠 **1時間あたり5回以上**の呼吸イベント(無呼吸,低呼吸,呼吸努力関連覚醒(RERA))
 - 2) 各呼吸イベントのすべて,または一部における呼吸努力のエビデンス
- または

C 睡眠ポリグラフ検査記録で以下のものが認められる

- 1) 睡眠 **1時間あたり15回以上**の呼吸イベント(無呼吸,低呼吸,呼吸努力関連覚醒(RERA))
- 2) B(2)と同義

D この睡眠障害は,現在知られている他の睡眠障害,身体疾患や神経疾患,薬物使用,または物質使用によるものではない

質問表で診断できるか？

- STOP-Bang:

「いびき, 無呼吸の目撃, 血圧, BMI, 年齢, 首周囲径, 性別」を評価
score3以上 → Sn84%, Sp56% (AHI>5) / Sn93%, Sp43% (AHI>15)

- Sleep apnea clinical score(SACS)

「首周囲径, 高血圧, 習慣的ないびき, 夜間の息のつまり・喘ぎ」で
0-100点で評価. 15以上でAHI>10の可能性が25-50%

- Berlin questionnaire

「いびき, 体力回復のない睡眠, 運転中の居眠り, 睡眠時無呼吸, 高血圧, BMI」の
関連した10項目で評価.

高risk → Sn80%, Sp46% (AHI>5), Sn 91%, Sp37% (AHI>15)

◎どの質問表も感度が高いが特異度は低い
確定診断には不向き

Epworth Sleepiness Scale (ESS) スコア

- 8つの具体的状況における眠気の自己記入式尺度。カットオフは10/11点。

以下の状況になったことが実際になくても、その状況になれば
 どうなるかを想像してお答えください。
 (1~8の各項目で、○は1つだけ)

すべての項目にお答えしていただくことが大切です。

出来る限りすべての項目にお答えください。

	うとうと とす ほと んど ない いは	うとうと とす 少 しあ るは	うとうと とす 半 々可 能 ら い	うとうと とす 可 能 性 高 い
1)すわって何かを読んでいるとき(新聞、雑誌、本、書類など) ⇒	0	1	2	3
2)すわってテレビを見ているとき ⇒	0	1	2	3
3)会議、映画館、劇場などで静かにすわっているとき ⇒	0	1	2	3
4)乗客として1時間続けて自動車に乗っているとき ⇒	0	1	2	3
5)午後に横になって、休息をとっているとき ⇒	0	1	2	3
6)すわって人と話しているとき ⇒	0	1	2	3
7)昼食をとった後(飲酒なし)静かにすわっているとき ⇒	0	1	2	3
8)すわって手紙や書類などを書いているとき ⇒	0	1	2	3

多用されているが、眠気を評価する指標。スコアリングには用いないことが多い。

AHI30以上においてSn36-50、Sp 70-79% →重症SASの特異度はやや高い。

検査

- PM(portable monitors)簡易睡眠検査

呼吸,SpO₂を観察.PSGと比較して重症度を過小評価する可能性がある. 臨床的には非常に疑わしいがPMで陰性であった場合はPSG施行を考慮すべき.

- PSG (polysomnography: 睡眠ポリグラフ検査)

脳波,眼球運動,頤筋筋電図,呼吸,換気運動,心電図,SpO₂,体位,下肢筋電図を観察する.1泊入院が必要

無呼吸低呼吸指数 (Apnea Hypopnea Index: AHI) から, AHI \geq 5回/hで前述の症状がある場合にSASと診断する.

AHIが5~15回は軽症,15~30回は中等症,30回以上は重症

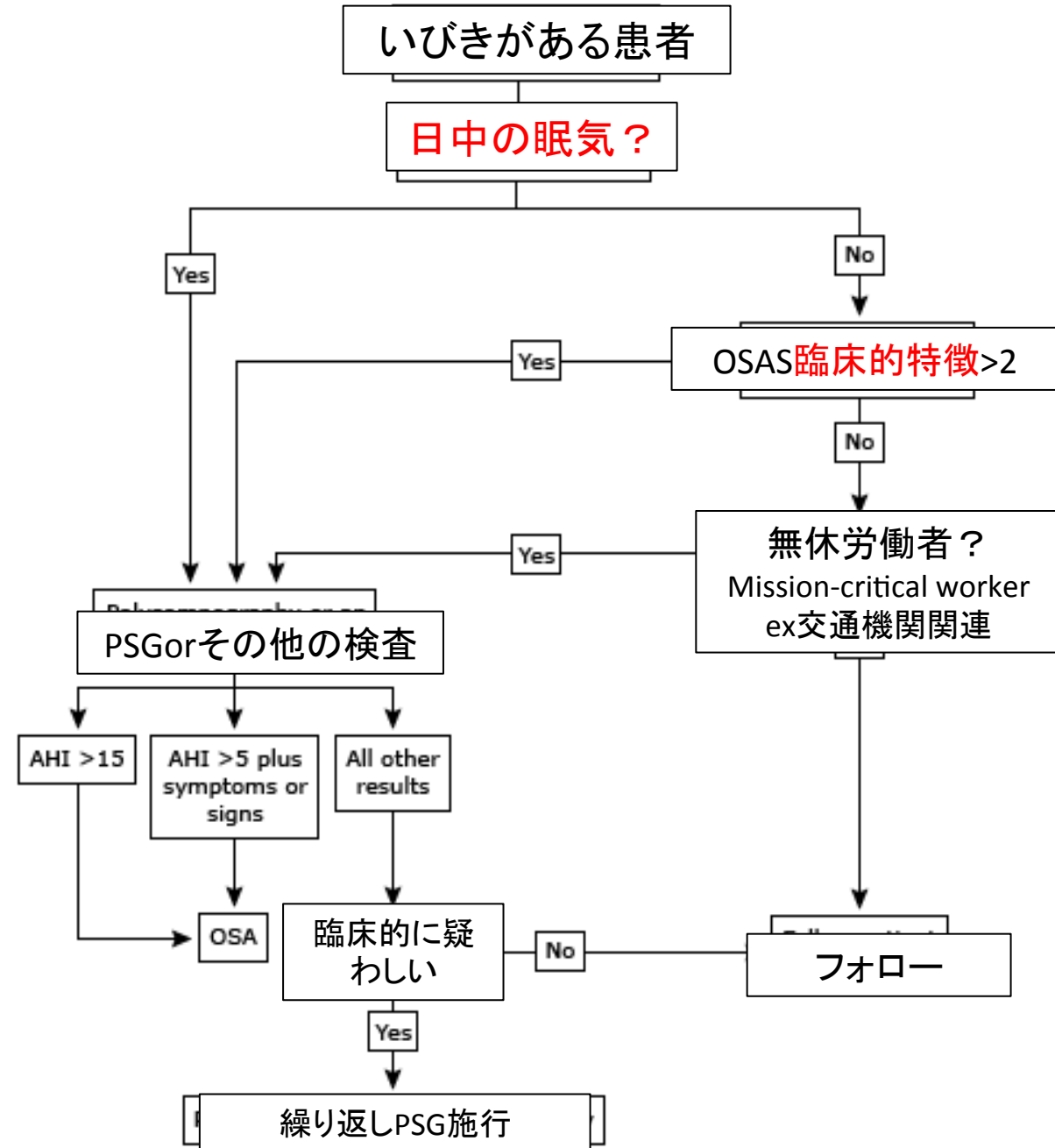
どんな患者にPSG/PMを行うか？

眠気が「OSASの臨床的特徴」があれば行う

1. 日中の眠気
2. 体力の回復がない睡眠
3. bed partnerからの睡眠時無呼吸の指摘
4. 夜間不穏
5. 中途覚醒による不眠
6. 集中力低下
7. 認知力低下
8. 気分変調
9. 朝の頭痛
10. 鮮明、奇妙または悪夢
11. 胃食道逆流
12. 夜間頻尿
13. 肥満
14. 首周りのサイズ
男性17inch(>43.18cm)女性16inch(>40.64cm)
15. 収縮期血圧高値
16. 過換気
17. 冠動脈疾患
18. 脳血管疾患
19. 不整脈
20. 上気道の狭窄
21. 肺高血圧
22. 肺性心
23. 真性多血症
24. 虹彩緊張低下症候群

◎夜間の息のつまり、喘ぎがもっとも有用な所見
→→感度:52%,特異度:84%

Dose this patient have obstructive sleep apnea?;JAMA2013 310:731 Myers KA



治療

- 生活指導
- 口腔內裝置
- 外科的手術
- CPAP

生活指導

減量、運動（肥満の場合）、
就寝時の姿勢（背臥位を避ける）、禁酒。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬では、筋弛緩作用や呼吸抑制作用により無呼吸を悪化させる可能性があるため注意が必要。

非ベンゾジアゼピン系は悪化させる可能性が低い。

さらに、メラトニン受容体作動薬は、より呼吸抑制が起こりにくいので、安全性に優れている。

口腔内装置

- 無治療と比較して症状やQOLの改善につながる
- 重症SASや就寝中の重篤な低酸素血症のある患者では効果はまちまち。CPAPが推奨される。
- 死亡率への効果は不明。
- 軽症のSAS(AHI5~15回)で保険適応。
- 健康保険が適用になり、
3割負担の場合で1万5000円~3万円程度。



Up to date より引用

外科的手術

手術適応基準:

- (1)臨床的に治療を要すると判断される OSA.
- (2)CPAP などの保存的療法が受容できない.
- (3)周術期リスクの低い安定した全身状態.
- (4)患者が十分な説明を受け,合併症等を理解した上で手術を希望する. 術式は経験を積んだ耳鼻科医,口腔外科医による詳細な検討により決定されるべき

アデノイド・扁桃肥大: 摘出手術が有効なことがある.

UPPP (uvulopalatopharyngoplasty 口蓋垂軟口蓋咽頭形成術) が最も一般的
24%の患者がAHI<5になった。

その他の方法としてはRFA(ラジオ波焼灼術),MMA(顎形成術)

外科療法の適応基準

- (1)臨床的に治療を要すると判断される OSA.
- (2)CPAP などの保存的療法が受容できない.
- (3)周術期リスクの低い安定した全身状態.
- (4)患者が十分な説明を受け,合併症その他を理解した
上で手術を希望する. 術式については,経験を積んだ耳鼻科医,口
腔外科医による詳細な検討により決定されるべきである.

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) 持続陽圧呼吸療法

- CPAPによる治療は自宅でも施行でき、診察のために月一回の通院が必要。
- 上気道内を常に陽圧に保つことで上気道の閉塞を防ぐ
- 自己負担額は、3割負担の場合、月々5,000円程度。(1年で6万程度)
健康保険が適用され、患者の負担は軽減されている。
- 保険適用: 自覚症状を認め、中等症以上 (PSGで $AHI \geq 20$ or 簡易モニターにて $AHI \geq 40$) のSAS

ACPガイドラインの推奨

Ann Intern Med. 2013;159:471– 483.

1. OSAと診断された全ての過体重および肥満患者は**体重を減らす**ことが**推奨**される (Grade: **strong** recommendation; low-quality evidence)
2. OSAと診断された患者に対する**最初の治療としてCPAP**を**推奨**する (Grade: **strong** recommendation; moderate-quality evidence)
3. 口腔内装置を希望しているもしくはCPAPに関連する副作用が見られたOSAと診断された患者に対してCPAPの代替治療として**口腔内装置を推奨**する (Grade: weak recommendation; low-quality evidence)

OSAには減量とCPAPが強く推奨されている
では、何にどれくらい効果があるのだろうか

他疾患との関連性

Table 4. The AHI as a Predictor of Clinical Outcomes

Outcome	Evidence	Overall Quality of Evidence
All-cause mortality	Association with increased risk with AHI score >30 events/h	High
Cardiovascular mortality	Inconsistent results	Insufficient
Nonfatal cardiovascular disease	Association with increased risk with AHI score \geq 30 events/h and no CPAP treatment	Insufficient
Stroke	No association	Insufficient
Hypertension	Unclear conclusions	Insufficient
Type 2 diabetes	Association with increased risk with AHI score >30 events/h	Low
Quality of life	No association	Insufficient

Ann Intern Med. 2014;161:210-220.

他疾患との関連性が指摘されているものの、まだエビデンスに乏しいものが多い

SASと死亡率

OSAS患者にCPAP使用した場合の死亡率改善に関し、
RCTでは証明はされていない。
多くは短期間のアウトカム（QOLや日中の眠気の改善等）のみにとどまる。

心筋梗塞の既往のあるOSAS患者に対してCPAPとconsercvative（経過観察）とで無作為比較試験。
→2年観察でも心循環系死亡率には有意な改善は認められなかった。

個別の研究では結果もチラホラでてはいるが・・・

OSAS患者におけるCPAP使用と不使用の比較研究の5/8:前者が死亡率を有意に減少させた
CPAP使用とCPAP不使用の比較研究の4/6:前者のほうが心循環系死亡率を有意に減少させた
多変量解析の研究の7/8:CPAPは死亡率の改善と有意に関連している

高血圧とOSAS

- OSAS患者の50%に高血圧が認められ、治療抵抗性高血圧患者の83%にOSASを認める。高血圧患者の30%にOSASが認められる。
- 米国のSHHSでは、 $AHI \geq 30$ 群と $AHI < 1.5$ 群を比較したところ、 $AHI \geq 30$ 群で有意に高血圧罹患率が高かった(オッズ比:1.37)
体格、アルコール摂取量、喫煙量などで補正済み

Association of Sleep-Disordered Breathing, Sleep Apnea, and Hypertension in a Large Community-Based Study JAMA. 2000;283(14):1829-1836

OSASは高血圧発症の独立した危険因子でありそう
ならば、CPAP治療が有効か？

過度な眠気を伴わないOSASに対するCPAP①

① ESS score 10点以下、**眠気のない**重症SAS患者55人に対し、CPAP群と偽CPAP群の2群で6週間のCPAP治療によるQOL、主観的な眠気、認知機能、血圧値に及ぼす影響を比較したが、**有意な変化は認めなかった。**

Barbé 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. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1015-1023

② **眠気のない**高血圧合併のOSAS患者35人に対して1ヶ月のCPAP治療はCPAP群と偽CPAP群で血圧・眠気ともに**有意差は認めなかった。**

Robinson GV, Smith DM, Langford BA, et al : Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006 ; 27 : 1229-1235

過度な眠気を伴わないOSASに対するCPAP②

③ESS score11 点以下の高血圧合併 OSAS 患者 359 人でCPAP群と従来治療群の2 群の血圧推移を検討した。

収縮期血圧は1.89、拡張期血圧は2.19mmHg の有意な低下を認めた.特に1日あたり5.6時間以上の CPAP 利用のある患者に特に**有意な降圧効果**を認めていた.

Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, et al . *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 181 : 718-726

→→**通常は無症候性には検査も治療も推奨されていない.**

治療抵抗性の高血圧があり、「OSASの臨床的特徴」に該当すればCPAPの意義があるかもしれない.しかし・・・有意な血圧低下といっても微々たる変化にもとれる.

心不全とOSAS

OSASの患者は、心不全を合併しやすく、密接な関係をもつ。

- AHI \geq 11群での主な循環器疾患発症のオッズ比は、心不全2.38、冠動脈疾患1.27
- 心不全患者の11~37%にOSAが合併する.
- OSA患者における虚血性心疾患の発症リスクは1.2~6.9倍.

(Gami AS, et al. J Am Coll Cardiol. 2013; 62: 610-616.)

心不全患者にCPAPを使用することは、
血圧やLVEFを改善させ心不全に有効な治療となりうる。Class II a

:2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure e172

- EF<45%のCHFのOSAS患者24例を,1ヵ月間の内科治療のみ(12例),又は内科治療とCPAPとの併用療法(12例)に無作為割付け.

→CPAP群で無呼吸が顕著に減少,日中の収縮期血圧は平均10 mmHg \pm 4低下

血栓症とOSAS

- 肺塞栓症や深部静脈血栓症を発症する患者に高率にOSASが合併する。
- OSAS患者では血小板凝集をしめすプラスミノゲン活性化因子インヒビター（PAI）1、フィブリノゲンが増加しCPAP治療後に低下すること報告されている。

Spontaneous Platelet Activation and Aggregation During Obstructive Sleep Apnea and Its Response to Therapy With Nasal Continuous Positive Airway Pressure :George Bokinsky; Michael Miller; Kenneth Ault; Philip Husband; Jane Mitchell

不整脈とOSAS

- 不整脈の合併率が高い(AHI の増加,低酸素血症の増悪に伴い増加)
- 夜間の不整脈はOSAS患者の50%近くに認められる
(心房細動,非持続性心室頻拍,洞停止,2度房室ブロック,心室期外収縮など)
- 重度の睡眠呼吸障害は夜間の不整脈のリスクを2~4倍高める
年齢,性別,BMI,冠動脈疾患で補正した上で
AHI \geq 30での不整脈発症のリスクは、
心房細動(オッズ比:4.02),非持続性心室頻拍(3.40),心室期外収縮(1.74))

インスリン抵抗性とOSAS

- 65歳以下のOSASの患者ではAHIと肥満係数,BMI,腹囲, 血圧,糖尿病,低HDL血症,高TG血症,インスリン抵抗性が 相関する事が知られている.
- 特にインスリン抵抗性は肥満を補正しても独立して AHIと相関をしめす.

**Sleep-disordered Breathing and Insulin Resistance in Middle-aged and Overweight Men
NARESH M. PUNJABI, JOHN D. SORKIN, LESLIE I. KATZEL, ANDREW P. GOLDBERG, ALAN R.
SCHWARTZ, and PHILIP L. SMITH**

CPAP単独、減量単独、両者併用では 効果がどう違うか？

- CRP値：CPAP＝減量＝両者併用
- インスリン感受性：両者併用＝減量
- 中性脂肪：両者併用＝減量
- LDLコレステロール：減量で効果あり
- HDLコレステロール：変化なし
- 血圧：減量＜両者併用 meanBPは両者で有意に低下
(減量：参加者の平均7kg減量)

→血圧に関してはCPAPと減量を併用することが有用

コレステロールや中性脂肪等に関しては、減量が寄与している可能性がある

減量について①

10-20%の体重増加はAHIを5上昇,10-20%の減少はAHIを3減少させた.
→つまり170cm 80kgの体重の人で8kg減量したらAHIが3低下するかも

[JAMA 2000 Dec 20;284\(23\):3015](#)

全5つの研究、全129人を対象にしたメタ解析

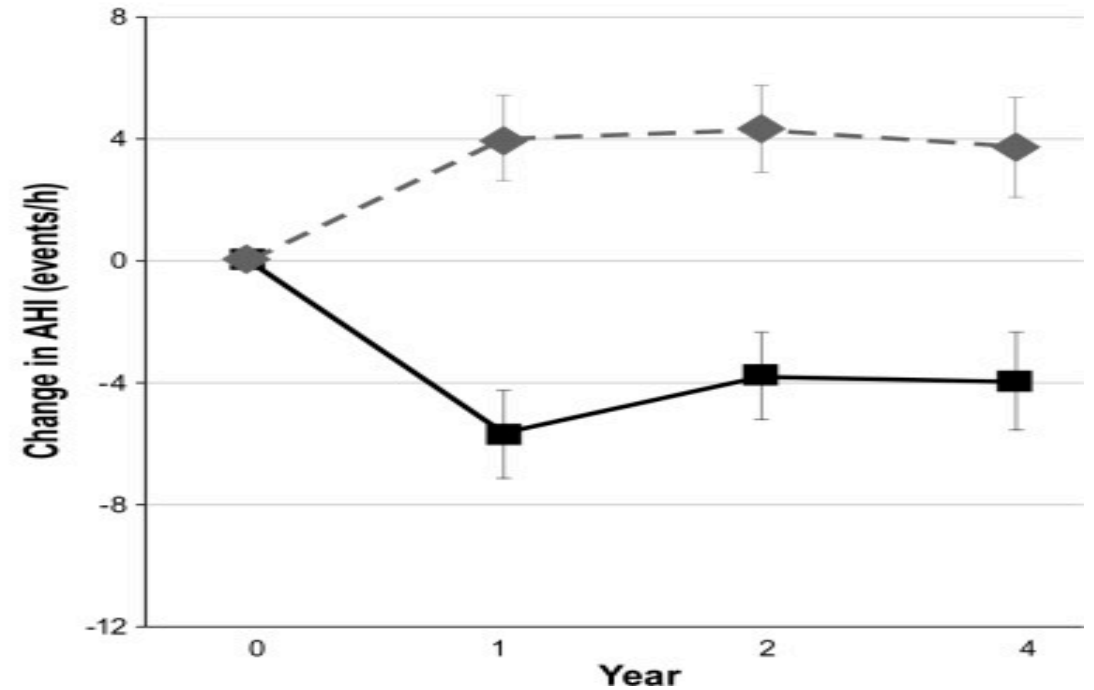
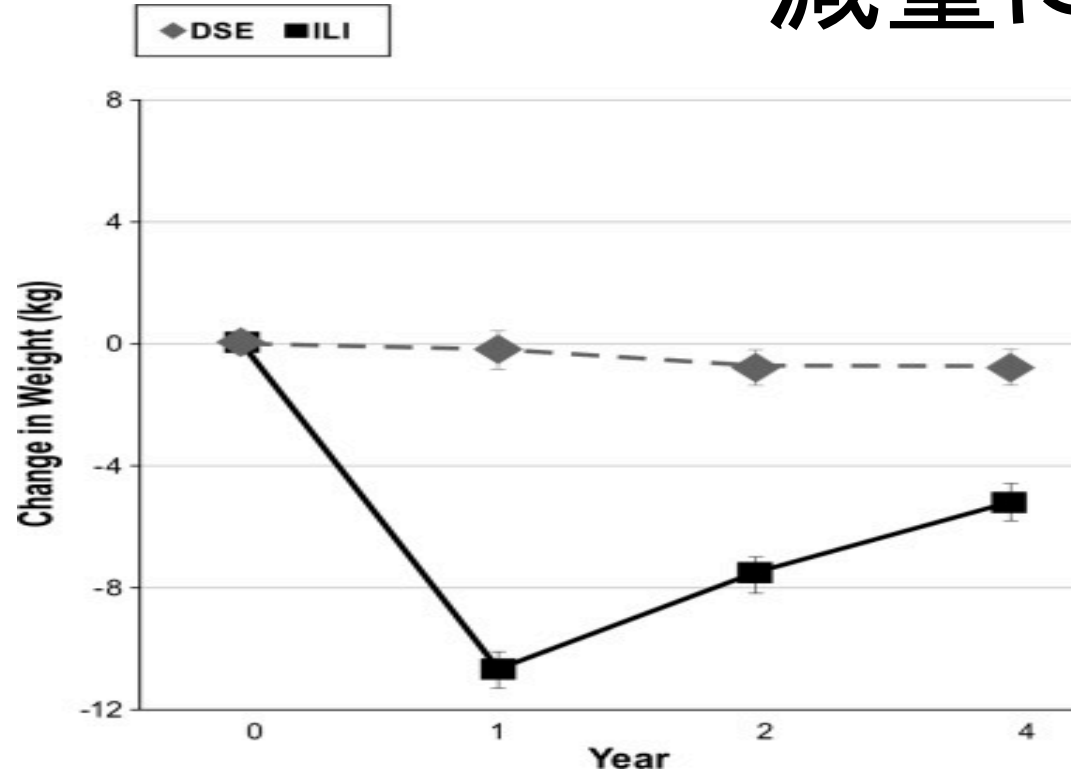
- 運動後と運動前で

AHIは6.27低下、BMIが1.37(1.6mの身長であれば3kg程度)低下
睡眠満足度5.75%増加、ESSが3点低下

→BMIを著明に減少させなくても

運動を行うことでAHIや睡眠満足度は改善しうる。

減量について②



2型糖尿病の肥満OSAS患者に対して、減量に関する論文

Samuel T. Kuna *Arch Intern Med* 2009;169:1619-26.

糖尿病教育と**集中的な生活習慣の介入**では後者が有意に体重,AHIが低下した。

集中的な介入とは:

- ✓ 食事: 流動食やsnack barといった栄養補助食品への置き換え
- ✓ 運動: 175分/週 の中等度の運動(早歩き等)
- ✓ コンタクト: 1ヶ月1回の通院、その他電話やメールでのサポート

Topics ～SASによる事故①～

OSASの患者においてCPAP治療は運転のパフォーマンスと居眠りによる自動車事故を減少させる

その他の治療による効果に関しては、研究がないため不明である

現在医師にOSASの診察結果を届け出る義務はない

しかし、症状を知っていながら対処せずに運転させていた場合

...てんかん同様危ない!?

道路交通法の改訂(H26.9.1)を知っておこう

Topics ～SASによる事故～②

道路交通法改訂(H26.9.1)

免許を受けようとする者等に対する病気の症状に関する公安委員会の質問制度及び虚偽回答に対する罰則整備

都道府県公安委員会は、運転免許もしくはその更新を受けようとする者に対し、病気の症状に関する必要な質問をすることができる。

当該質問に虚偽の回答をする行為について、罰則を設ける。

→1年以下の懲役または30万円以下の罰金

※**一定の病気**とは、自動車等の運転に支障を及ぼすおそれのある病気等として免許の拒否又は取消し等の事由とされている以下の病気をいいます

(なお、自動車等の運転に支障を及ぼすおそれのある一定の症状を呈するものでなければ、免許の拒否又は取消し等の対象とはなりません)。

病気例:統合失調症、てんかん、再発性の失神、無自覚性の低血糖症、そううつ病、**重度の眠気**の症状を呈する睡眠障害、認知症等

警察庁HPより、一部改変

Topics ～SASによる事故③～

・一定の病気の者を診察した医師による診察結果の届出に関する規定の整備

医師は診察したものが一定の病気等に該当すると認知し、そのものが免許を受けていると知ったときは診察結果を公安委員会に届け出ることができる。

・一定の病気の疑いがある者に対する免許の効力の停止に関する規定の整備

公安委員会では一定の病気にかかっていると疑われる者の免許を3ヶ月超えない範囲内で期間を定めて停止できる。

・一定の病気を理由として免許を取り消された場合における免許の再取得に係る試験の一部免許に関する規定の整備

一定の病気に該当すること等を理由に免許を取り消された場合、取消しから3年以内であれば再取得時の運転免許試験(適性試験は除く)は免除される。

Answer①

糖尿病,高血圧,脂質異常症のある肥満の患者で
OSASと仮に診断されたとしても定期的な外来通院が見込まれない患者
に対して,

CPAPを強くすすめるべきか.減量ではどの程度有用か?

→当症例ではOSASの可能性が高い。

約8kgの減量を達成すれば、脂質、インスリン感受性に関してはCPAPと
同様の効果が見込まれる。

しかし,CPAPの方が有意にAHIを減少でき,心血管イベントを減らす。

OSASの臨床的特徴を満たしており,検査・診断された場合には,コンプラ
イアンスが悪い可能性があっても,CPAPを強くすすめる。

Answer②

- OSASと高血圧,心血管イベント,脳血管イベントとの関係は？

CPAPの治療はESSスコア,AHIを減少させる,

Arousalスコア(微小覚醒スコア),SpO₂の増加の効果がある.

しかし,CPAPはQOLを改善すると証明されてはいない.

CPAPの心血管系,高血圧,2型糖尿病に関するエビデンスは,未だ不十分である.

→効果があると言われている論文は出ているが,RCTで示されていない.

よって前述のガイドラインでは,「強く推奨」であるがエビデンス的には中等レベルにとどまっている.

その後・・・

当患者はSASに対して、関心期にあったため再度情報提供を続けた。

睡眠外来への紹介状を再度作成し、次回外来までに睡眠外来の予約をとるという具体的な目標を決め、準備期を実行期に移行させた。

その後睡眠外来にてOSASと診断され、CPAP治療を導入し現在定期通院を継続している。