

JMAPサマーセミナー 2019

日時: 令和元年8月4日 会場: 東京神田 エッサム神田ホール2号館

睡眠時無呼吸症候群と 慢性疾患の重症化予防

自治医科大学附属さいたま医療センター

百村伸一



COI 開示

百村 伸一

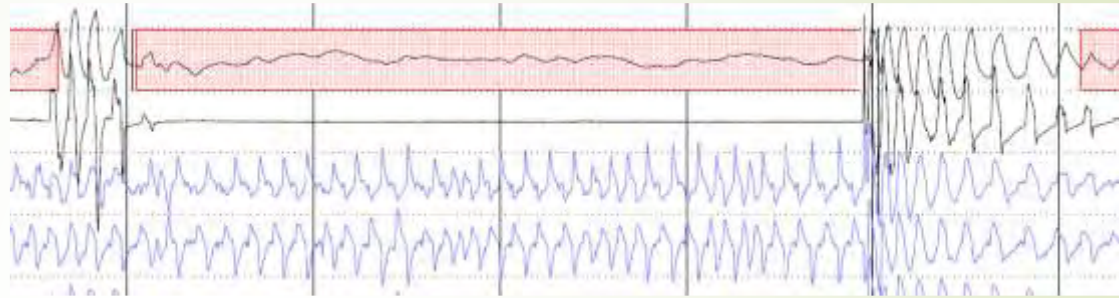
演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

- | | |
|---------------|---|
| ① 顧問： | なし |
| ② 株保有・利益： | なし |
| ③ 特許使用料： | なし |
| ④ 講演料： | フィリップス・レスピロニクス合同会社、
フクダ・ライフテック MSD株式会社 |
| ⑤ 原稿料： | なし |
| ⑥ 受託研究・共同研究費： | なし |
| ⑦ 奨学寄付金： | なし |
| ⑧ 寄付講座所属： | なし |
| ⑨ 贈答品などの報酬： | なし |

睡眠時無呼吸・低呼吸とは？

- 無呼吸(apnea);

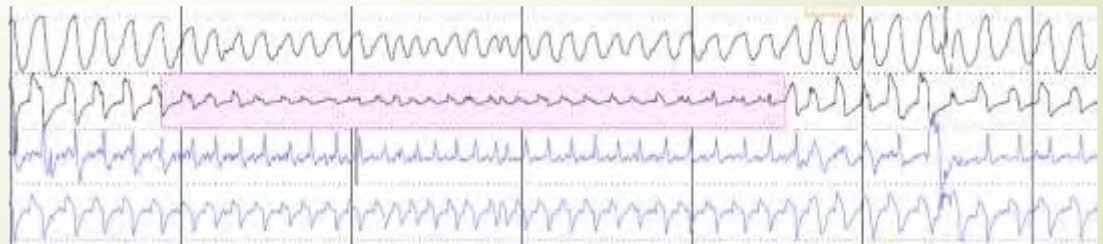
10秒以上続く気流シグナルの振幅 $\geq 90\%$ の低下



- 低呼吸(hypopnea);

10秒以上続く気流シグナルの振幅 $\geq 30\%$ の低下

+ SO_2 低下 $\geq 3\%$ または 脳波上の覚醒反応



睡眠時無呼吸(SA)と睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome: SAS)

無呼吸低呼吸指数 (Apnea Hypopnea Index, AHI):
睡眠1時間あたりの無呼吸・低呼吸の平均回数

AHI \geq 5 :

睡眠時無呼吸(Sleep Apnea: SA) または
睡眠呼吸障害(Sleep Disordered Breathing: SDB)

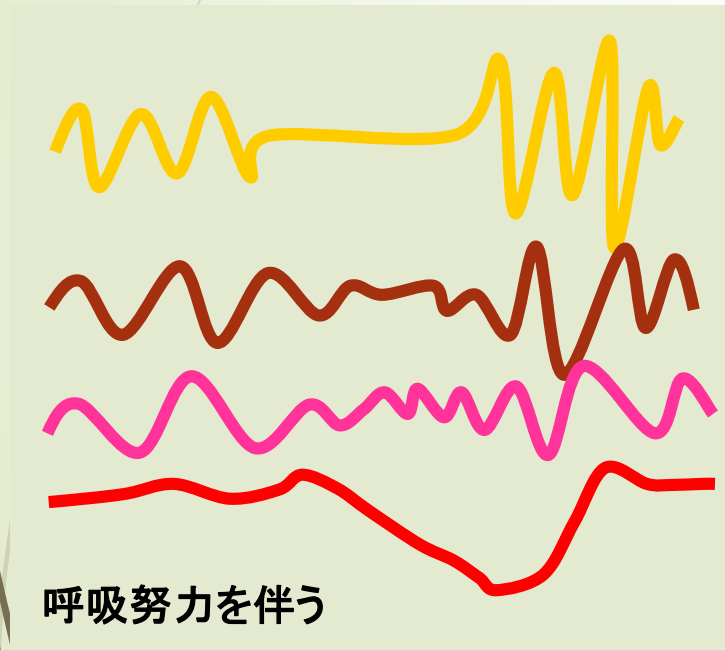
これに症状(日中の眠気・疲労感、睡眠中の窒息感、頻回な中途覚醒、起床時爽快感の欠如、集中力の低下など)を伴うものが「睡眠時無呼吸症候群」 (SAS)

循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン (JCS2010)

	AHI
軽症	5～15
中等症	15～30
重症	30～

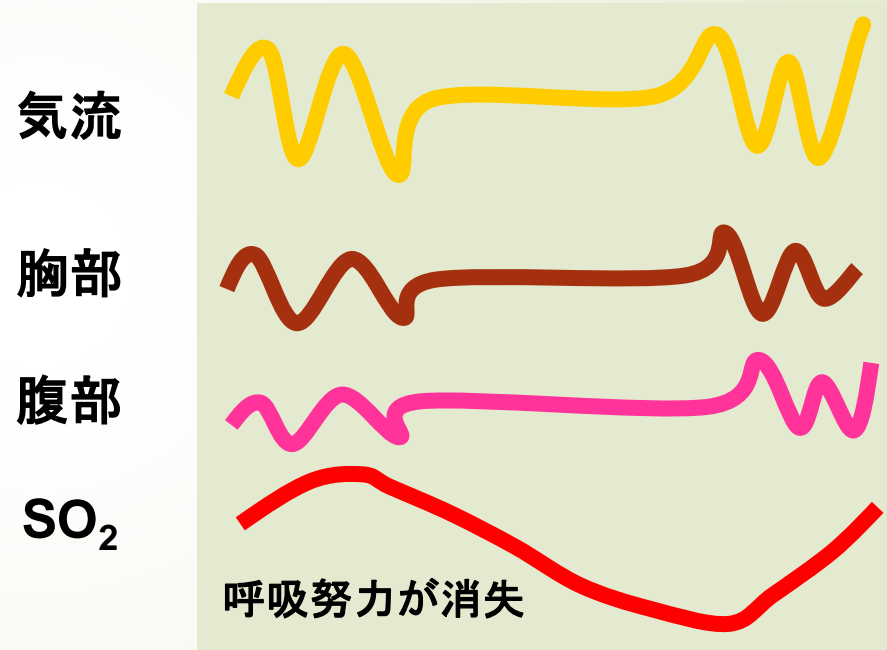
睡眠時無呼吸には二つのタイプがある

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA: obstructive sleep apnea)



- 気道の閉塞による。
- 錠気道の解剖学的特徴や生活習慣と関連。
- 頻度が高い(成人男性の8~10%)。
- 循環器疾患の発症および増悪に関与。

中枢性睡眠時無呼吸 (CSA: central sleep apnea)

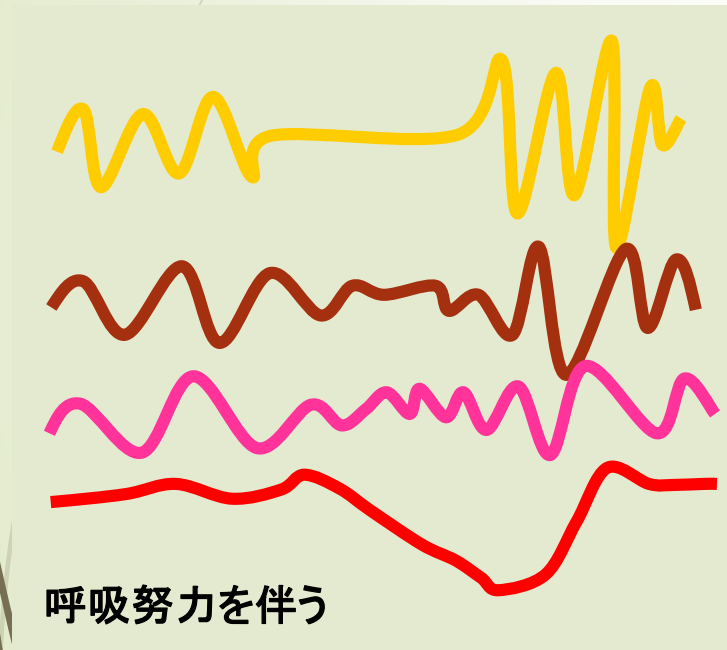


- 中枢からの呼吸ドライブの消失による。
- 頻度低い
- 循環器領域では心不全の結果起こる。
- Cheyne-Stokes呼吸(CSR)とあわせてCSR-CSAと呼ばれることが多い。

睡眠時無呼吸には二つのタイプがある

閉塞性睡眠時無呼吸

(OSA: obstructive sleep apnea)



気流

胸部

腹部

SO₂

- 気道の閉塞による。
- 錠気道の解剖学的特徴や生活習慣と関連。
- 頻度が高い(成人男性の8~10%)。
- 循環器疾患の発症および増悪に関与。

上気道の閉塞→閉塞性無呼吸

Obstructive sleep apnea (OSA)




肥満
内臓脂肪、メタボ


下顎が小さい
扁桃腺が大きい
上気道粘膜の浮腫

加齢
男性

飲酒習慣
睡眠薬

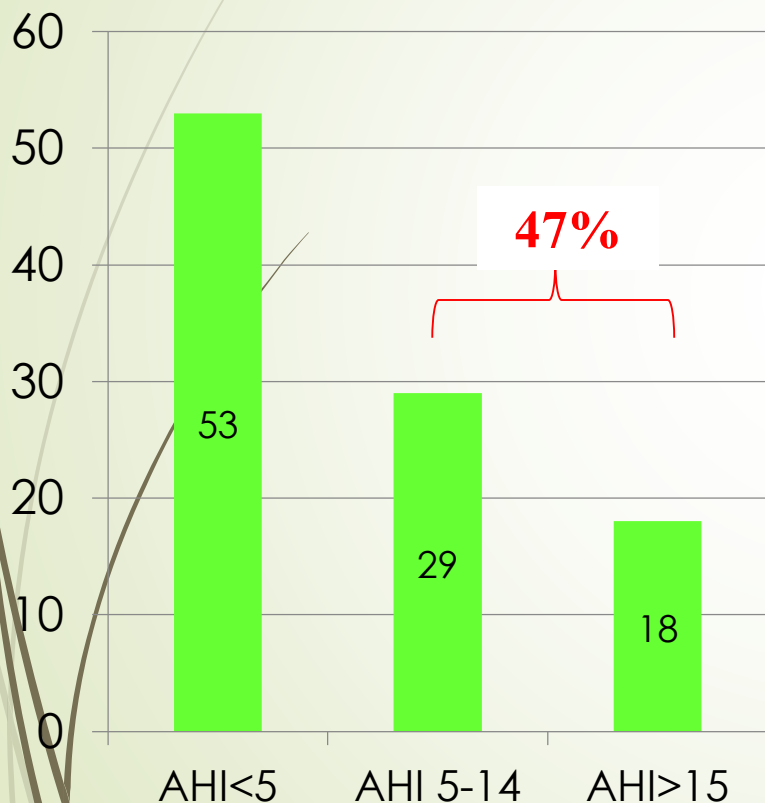


(閉塞性) 睡眠時無呼吸は
どれくらい多い病気か？

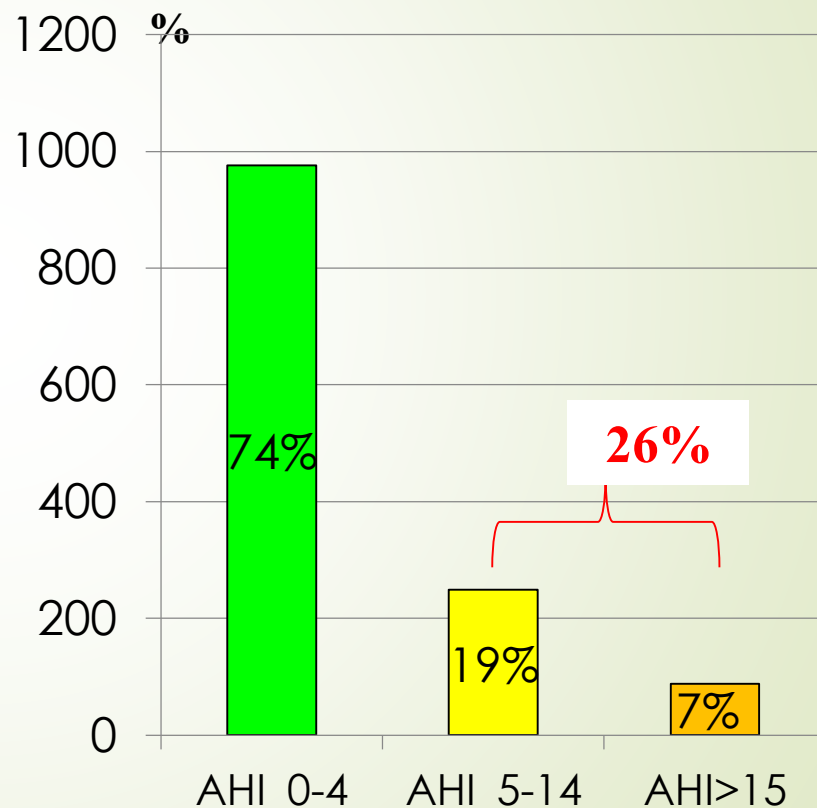


睡眠呼吸障害の頻度

Sleep Heart Health Study¹⁾
5615名の地域住民男性（年齢40-98歳）



わが国のトラック運転手における
睡眠時無呼吸の頻度²⁾



1) from Young T Arch Int Med 2002;162:893-900

2) from Cui R et al. Hypertens Res 2006 Aug;29(8):605-1



どうやってスクリーニングし、
診断するか？



睡眠時無呼吸症候群(SAS)の症状

- 夜間の症状：
 - 大きないびき,
 - 夜間の中途覚醒・頻尿,
 - 起床時の頭痛,
 - 寝起きがすっきりしない,
 - インポテンツなど
- 昼間の症状：
 - 強い眠気や全身倦怠（体のだるさ）,
 - 眠気から交通事故を起こす・
 - 仕事上のミスが多くなる・
 - 重要な会議での居眠り・学業不振など,
 - 記憶力や集中力の低下,
 - 労作時の息切れ,
 - 人格の変化（イライラしたり興奮しやすくなる, うつ状態）



**睡眠時無呼吸以外のさまざまな症状をともなう場合
“睡眠時無呼吸症候群”とよぶ**

昼間の眠気についての評価 ESS (Epworth sleepiness scale)



	状 況	
1	座って読書しているとき	0 1 2 3
2	テレビをみているとき	0 1 2 3
3	公の場所で座って何もしないとき(たとえば劇場や会議)	0 1 2 3
4	1時間続けて車に乗せてもらっているとき	0 1 2 3
5	状況が許せば、午後横になって休息するとき	0 1 2 3
6	座って誰かと話をしているとき	0 1 2 3
7	昼食後(お酒を飲まずに)静かに座っているとき	0 1 2 3
8	車中で、交通渋滞で2~3分止まっているとき	0 1 2 3

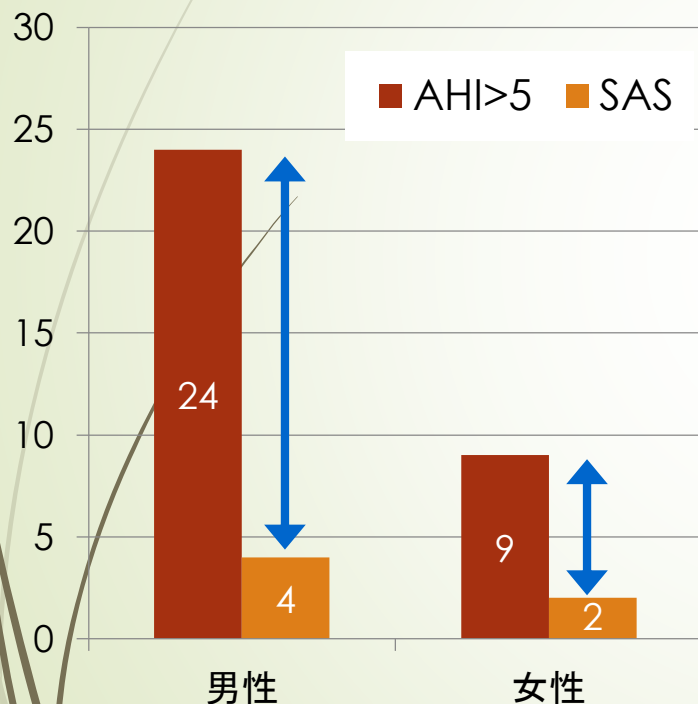
0:決して眠くならない, 1:まれに(時に)眠くなる, 2:1と3の間, 3:眠くなることが多い

10点以下が正常・11点以上が異常.

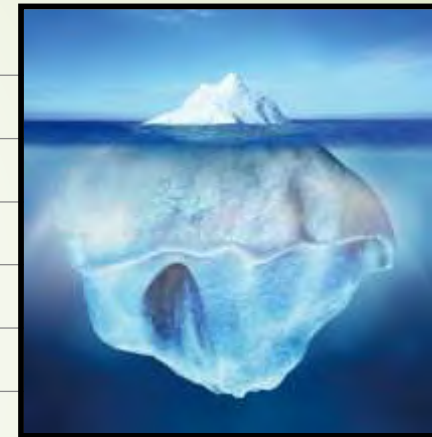
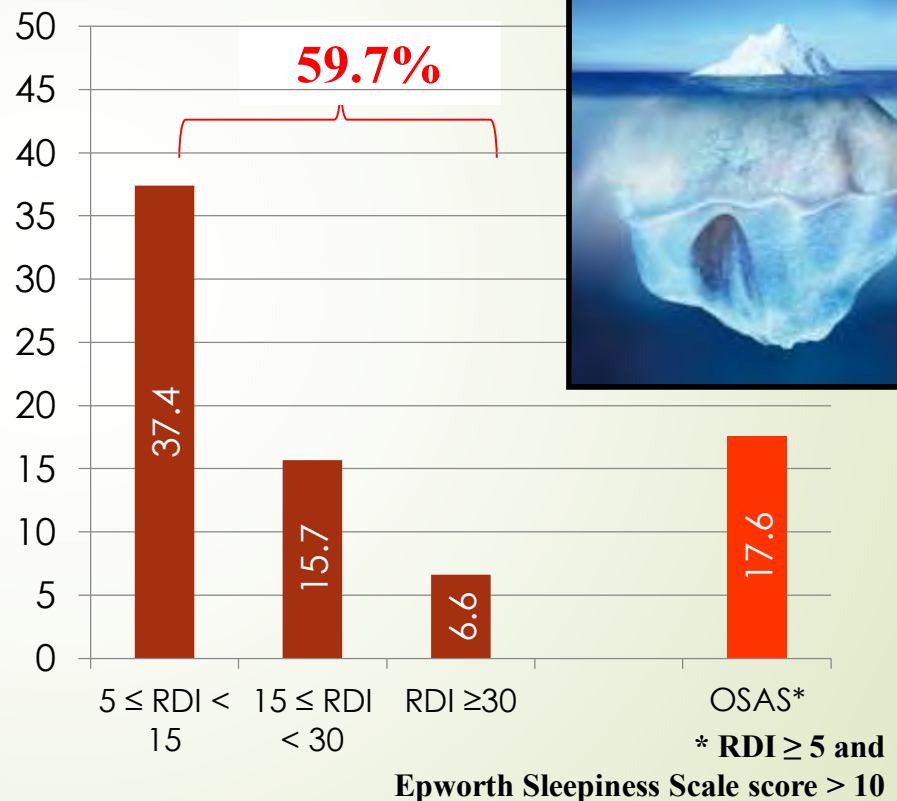
合計10点以下でも家族から睡眠中の呼吸停止や大きないびきを指摘されたり、日中強い眠気を感じたことがある人はSASの可能性あり。

睡眠時無呼吸症候群(SAS)は氷山の一角

ウイスコンシン州の被雇用者3512人から抽出した602人についてPSGを施行¹⁾



322名の23~59歳の男性被雇用者(年齢43.8 ± 8.4)にタイプ3簡易モニターを施行²⁾



自覚症状のない患者が多い。⇒ハイリスク患者では症状がなくてもスクリーニングしておくべき。

1) Young T et al. NEJM:1993;328:1230-5

2) Nakayama-Ashida Y et al. Sleep 2008;31:419-425

睡眠時無呼吸のスクリーニング

簡易モニター(portable monitoring)

簡易型ポリグラフ
(タイプ2)



(タイプ3)

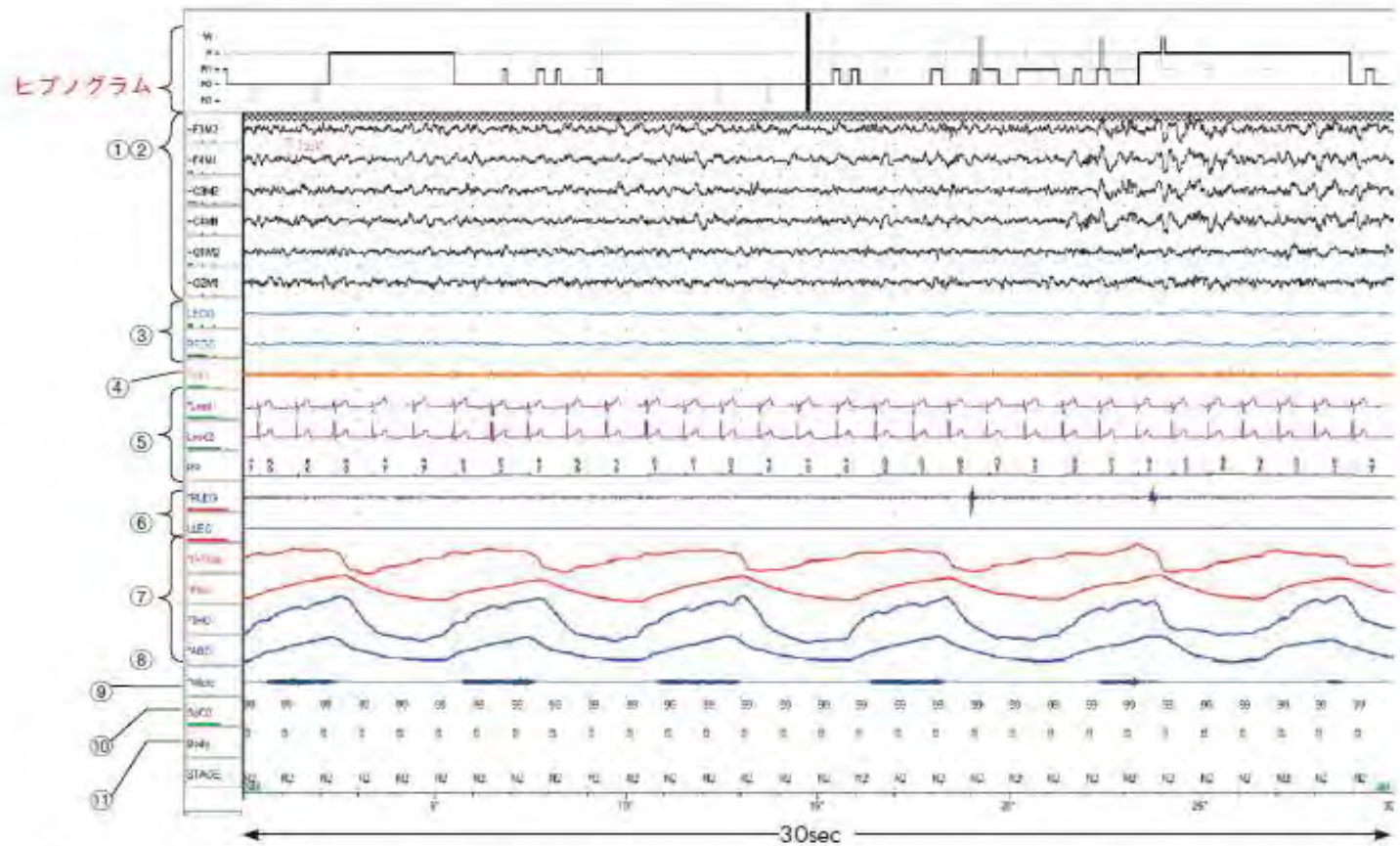


パルスオキシメータ
(タイプ4)



タイプ	チャンネル数	検査項目 (センサー)
2	7以上	脳波、眼電図、おとがい筋筋電図、心電図か脈拍、気流、呼吸努力、酸素飽和度(SpO ₂)
3	4以上	換気か気流 (少なくとも2チャンネル以上の呼吸運動か、呼吸運動と気流)、脈拍か心電図、SpO ₂
4	1または2	SpO ₂ または気流

PSG記録の一例



- ① 脳波 (EEG): F₃, F₄, C₃, C₄, O₁, O₂が基本であり、配置は国際脳波学会の標準法 (ten-twenty electrode system: 10/20法) に従う。
- ② 基準電極 (M₁・M₂): 左右の乳突突起に置く。
- ③ 眼電図 (EOG): ROCとLOCの2点に装着する。目眼窩外側縁の1cm下方、位置対側は目眼窩外側縁の1cm上方の位置に装着する。
- ④ 頤筋電図 (EMG): 下顎の下縁から1cm上方と、下顎の下縁から2cm下方で正中から2cm右側または左側の位置に装着する。双曲誘導の表面筋電図として記録する。
- ⑤ 心電図 (ECG): 記録中の脳波に artifactとして混入することもあり、その鑑別には特に重要である。胴体の電極配置を用いた第II誘導など諸条件に応じて選択する。
- ⑥ 下肢筋電図: 両足の前脛骨筋に3~5cmの間隔で2個の電極を装着し、双曲誘導の表面筋電図として記録する。
- ⑦ 鼻・口呼吸センサー: 口鼻サーミスタ・鼻ブレッシャーセンサーを使用する。
- ⑧ 胸・腹部センサー: インダクタンスプレチスモグラフィ (RIP) を使用する。
- ⑨ いびきセンサー
- ⑩ SpO₂ (パルスオキシメータ): 動脈血中のヘモグロビン酸素飽和度を光学的に測定する。
- ⑪ 体位センサー

簡易モニターでのSDBクリーニング、診断 および治療効果判定における位置づけ

	スクリーニング	診断および 治療効果判定
タイプ1 (PSG)	—	I
タイプ2	I	I
タイプ3	IIa	IIb
タイプ4	IIa	III

Class I: エビデンスから通常適応され、常に容認される。

Class II a: エビデンスから有用であることが支持される。

Class II b: 有用であるエビデンスはまだ確立されていない。

Class III: 一般に適応とならない、あるいは禁忌である。





OSAをどうやって治療するか？

OSAの治療

- 生活習慣の改善
- CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)
- 口腔内装置 OA (Oral appliance)
- 手術
- 薬物 (acetazolamide)



OSAの治療：生活習慣の是正

クラス	勧告	エビデンスレベル
I	肥満を伴うOSA患者の減量 禁煙指導	B
IIa	就寝前の飲酒の禁止	C
IIb	なし	
III	なし	



CPAP（持続気道陽圧）



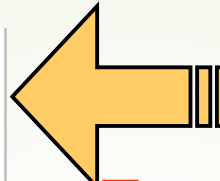
- 原理は単純：気道閉塞を上回る圧をかければよい
- OSAのもっとも有効な治療法
- 問題はコンプライアンス

OSAに対するCPAP療法



CPAP therapy

- Airway is open
- Air flows freely to lungs



陽圧で閉塞を解除



Obstructive Sleep Apnea

- Airway collapses
- Blocked air flow to lungs

- ①睡眠の質向上⇒QOLの改善
- ②合併症の予防⇒予後の改善

CPAPの種類

固定圧CPAP



気道にあらかじめセットした一定の圧をかける

オートCPAP



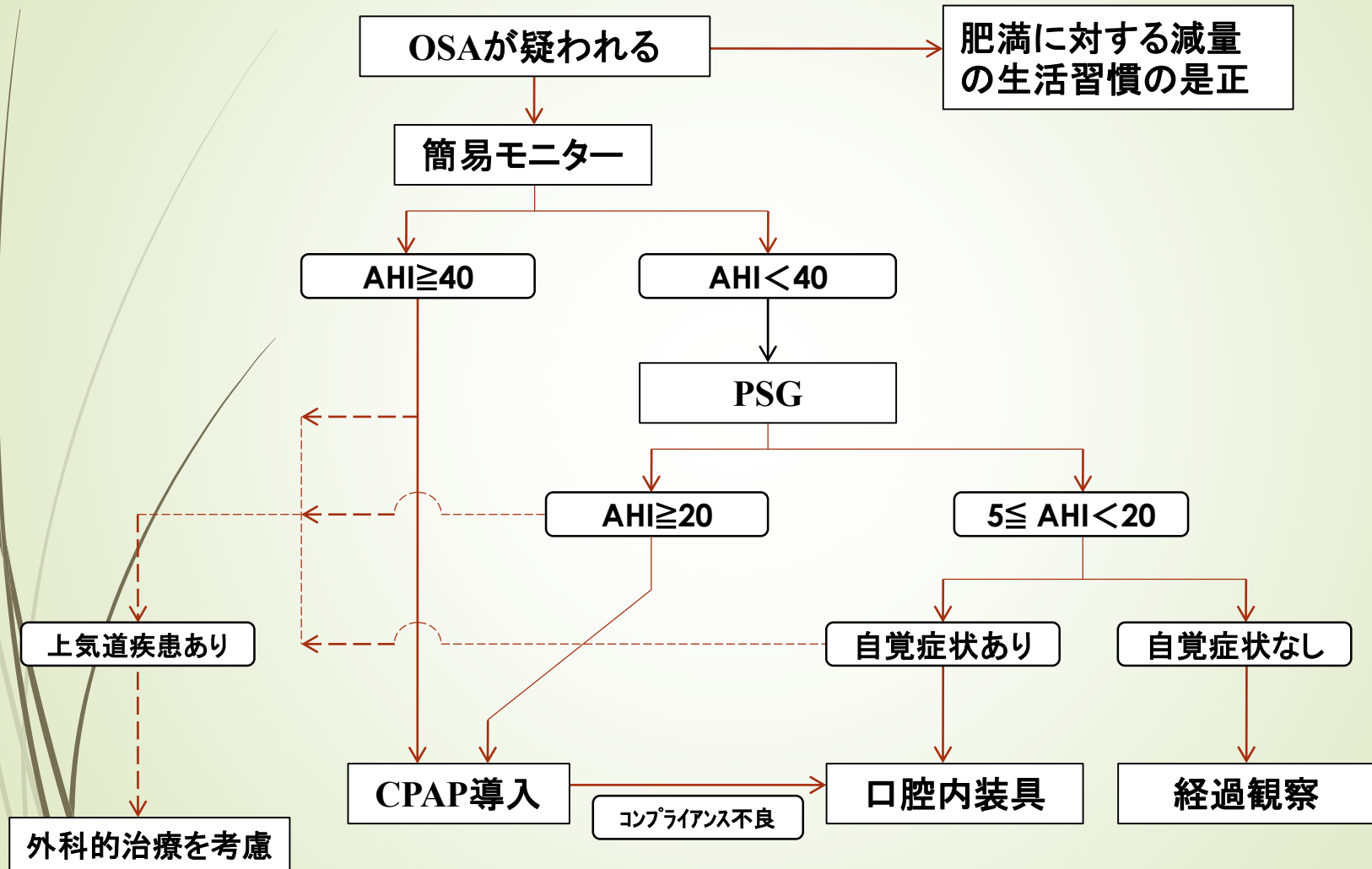
気道の閉塞度合いやいびきの有無などをモニタしながら、必要とする適切な圧を供給する

タイトレーション

- ▶ 専門医療機関へ泊入院して治療に適した機器設定を行うこと。
- ▶ PAPタイトレーションは睡眠ポリグラフ検査下で行うのが標準である。治療として持続気道陽圧療法（CPAP）を用いる場合には、睡眠ポリグラフ検査による診断確定後に睡眠ポリグラフ検査下にPAPタイトレーション検査を施行し、適正治療圧の決定、呼吸障害と睡眠の改善効果を判定する。代替検査としてSplit-night検査がある。1晩の検査のうち前半部分と後半部分に分け、前半に診断を後半にタイトレーション検査を施行する。前半のAHIが20以上であれば、臨床的判断で後半にCPAPタイトレーションを行う。AHI<20であれば、そのまま診断検査を継続する。CPAPタイトレーションの時間が短い場合には、終夜のタイトレーション検査に比べ、至適治療圧は不正確になりやすい。（日本睡眠学会 エキスパートコンセンサス 2015）



保険診療に準じたOSA治療アルゴリズム



CPAP遠隔モニタリング

平成30年度診療報酬改定 Ⅱ-2-1)遠隔診療の評価⑥

遠隔モニタリング加算の新設

➤ 在宅酸素療法指導管理料及び在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料について、情報通信機器等を併用した指導管理を評価する観点から、遠隔モニタリング加算を新設する。

(新) 在宅酸素療法指導管理料 遠隔モニタリング加算 150点(1月につき)

(新) 在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料 遠隔モニタリング加算 150点(1月につき)

【算定要件】

- 前回受診月の翌月から今回受診月の前月までの期間、情報通信機器を活用した遠隔モニタリングを活用し、療養上必要な指導を行った場合、遠隔モニタリング加算として、2月を限度として所定点数に加算。
- 患者の同意を得た上で、対面による診療と遠隔モニタリングを組み合わせた療養計画を作成し、当該計画に基づき診察を行った上で、その内容を診療録に添付している。
- 対面診療の間に、適切な指導・管理を行い、状況に応じて適宜患者に来院等を促す等の対応を行うこと。
- 少なくとも月1回は、モニタリングにより得られた臨床所見等を診療録に記載しており、また、必要な指導を行った際には、当該指導内容を診療録に記載していること。
- 当該管理を行う際には、厚生労働省の定める情報通信機器を用いた診療に係る指針に沿って診療を行う。

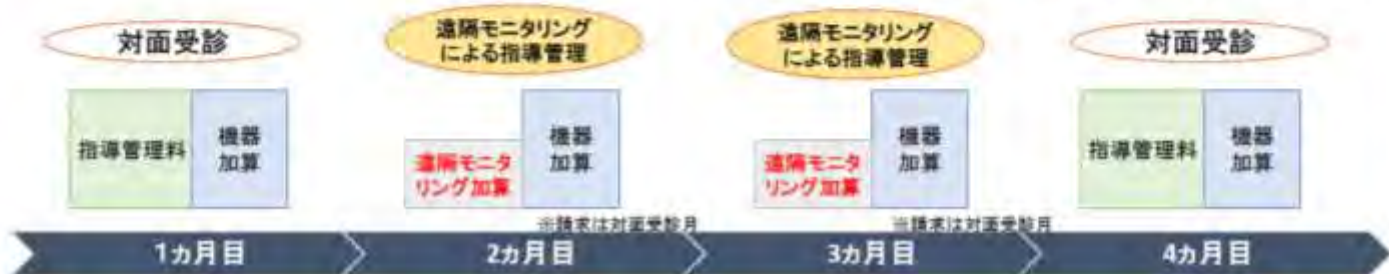


出典：日本呼吸器学会HP

【施設基準】

- 厚生労働省の定める情報通信機器を用いた診療に係る指針に沿って診療を行う体制を有する保険医療機関であること。
- オンライン診療料の算定患者について、緊急時に概ね30分以内に当該保険医療機関が対面による診察が可能な体制を有していること。

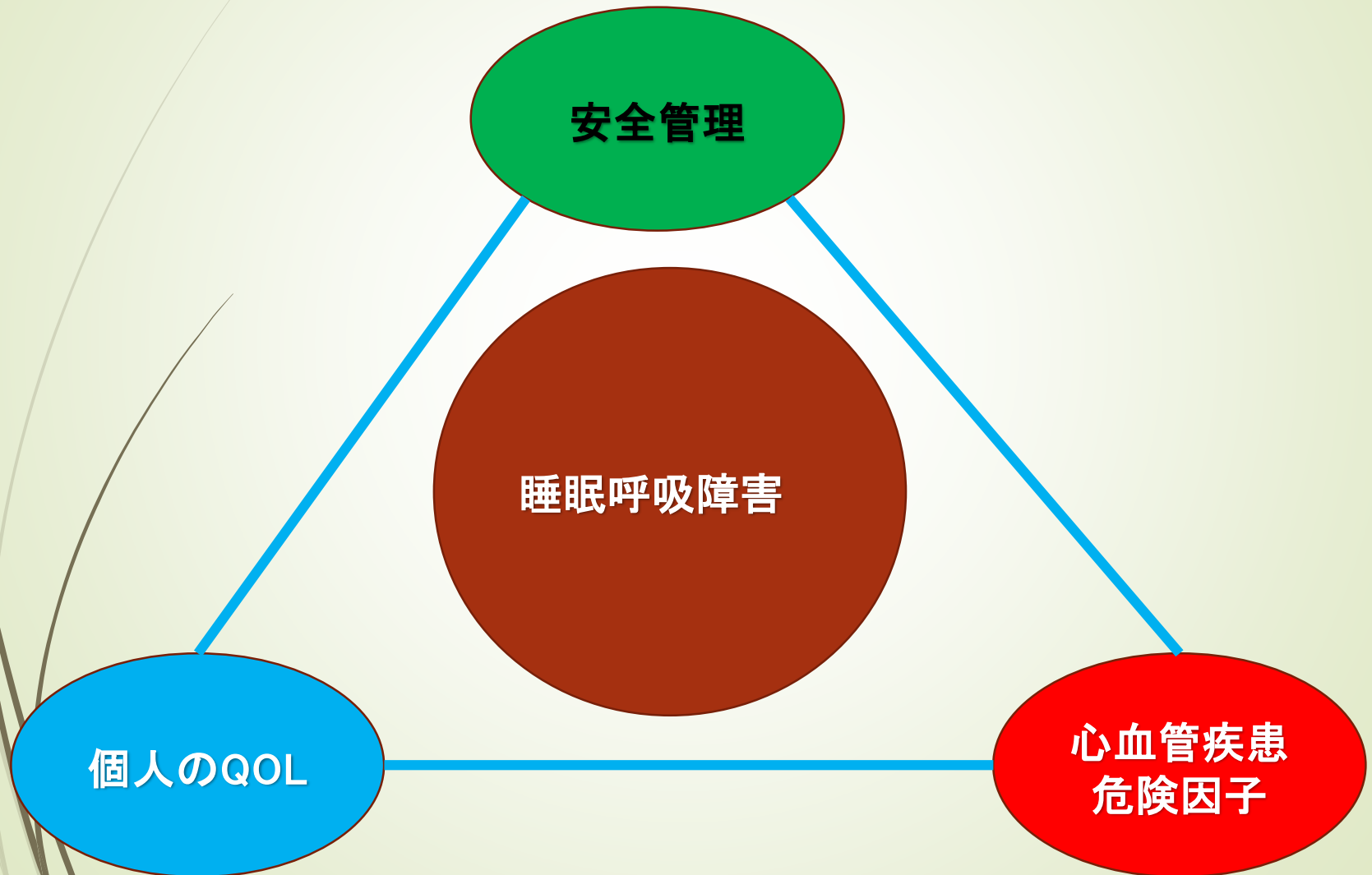
※それぞれの管理料ごとに、別途対象患者要件・施設基準が定められていることに留意



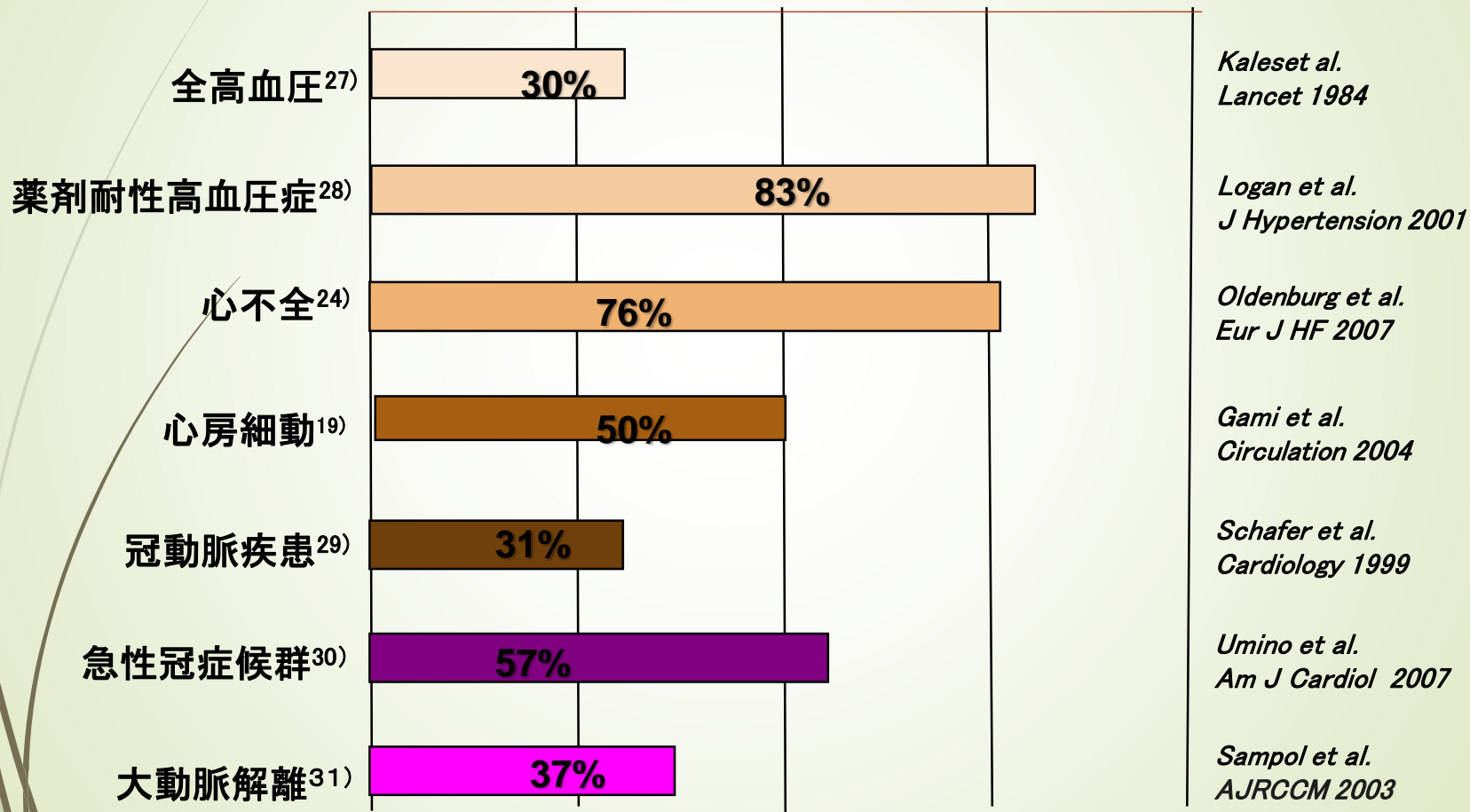


OSAは重要な心血管危険因子

OSAの3つの側面

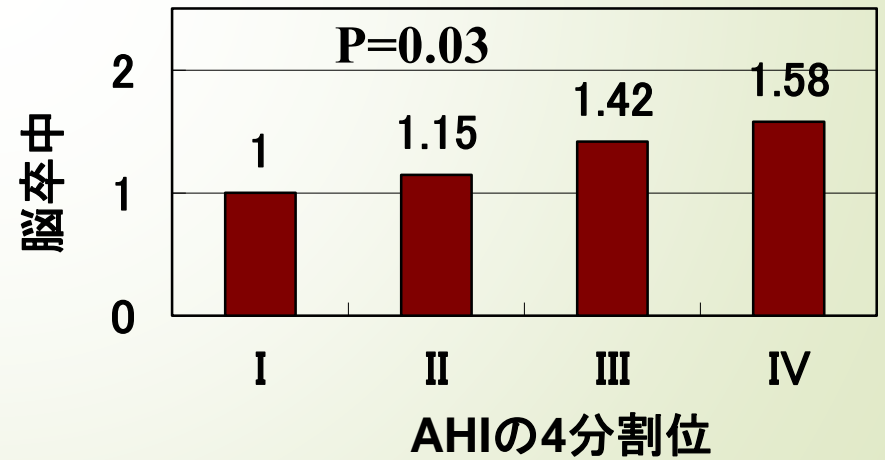
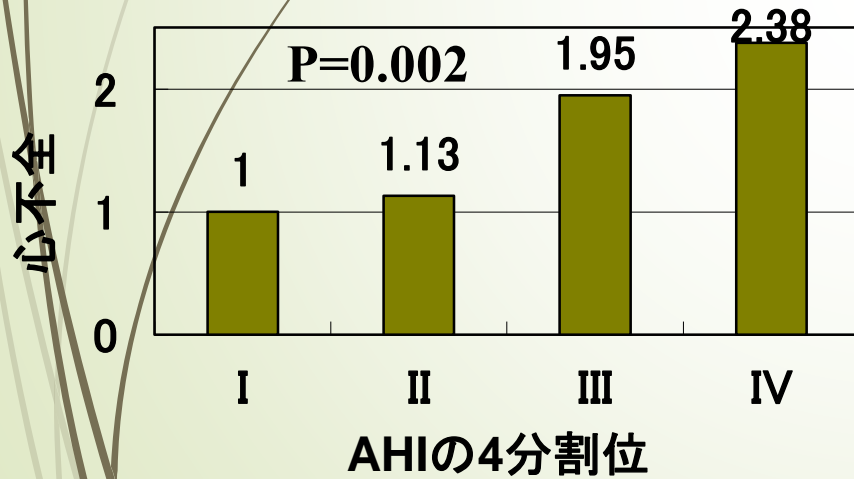
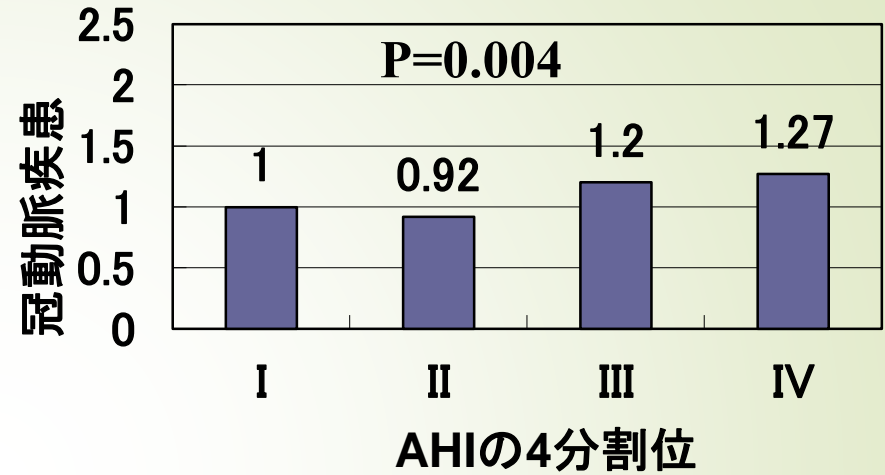
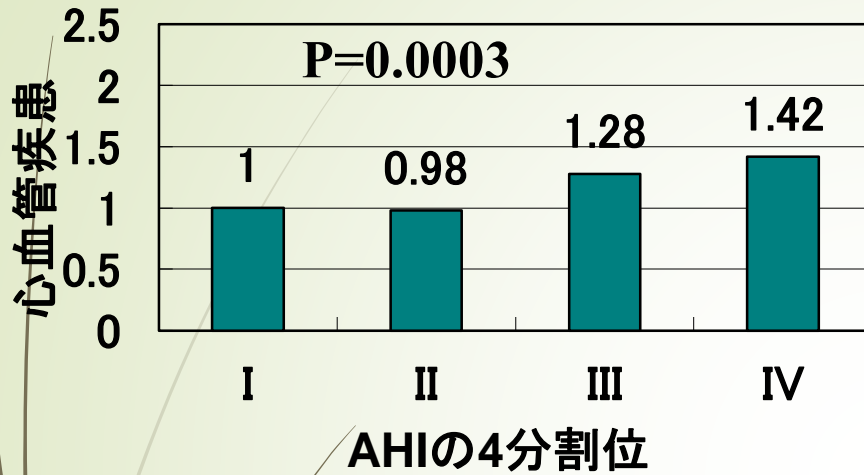


さまざまな心臓血管患者に 睡眠時無呼吸を高率に合併する



睡眠呼吸障害における心血管疾患の頻度

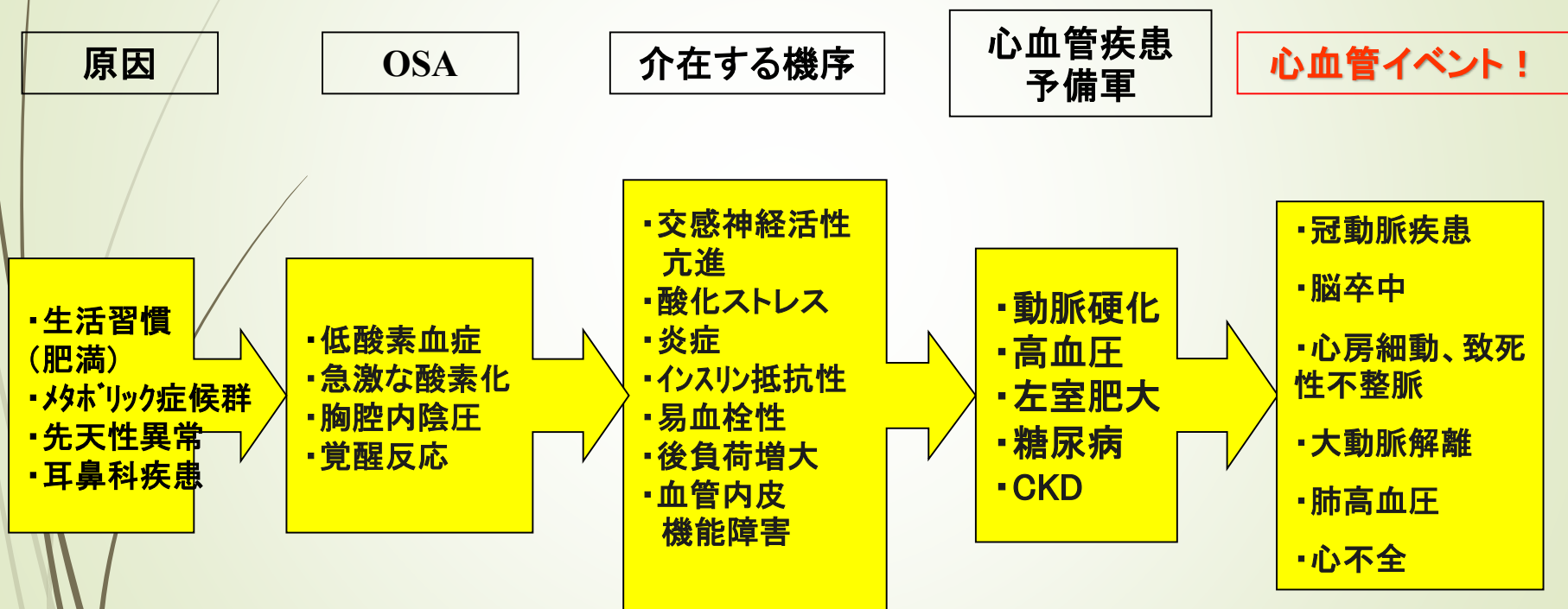
Sleep Heart Health Study



6,424 人の一般住民にPSG施行

I: AHI 0-1.3, II: AHI 1.4-4.4, III: AHI 4.5-11.0, IV: AHI >11.0

OSA(閉塞性睡眠時無呼吸)から 心血管イベント発症に至る経過



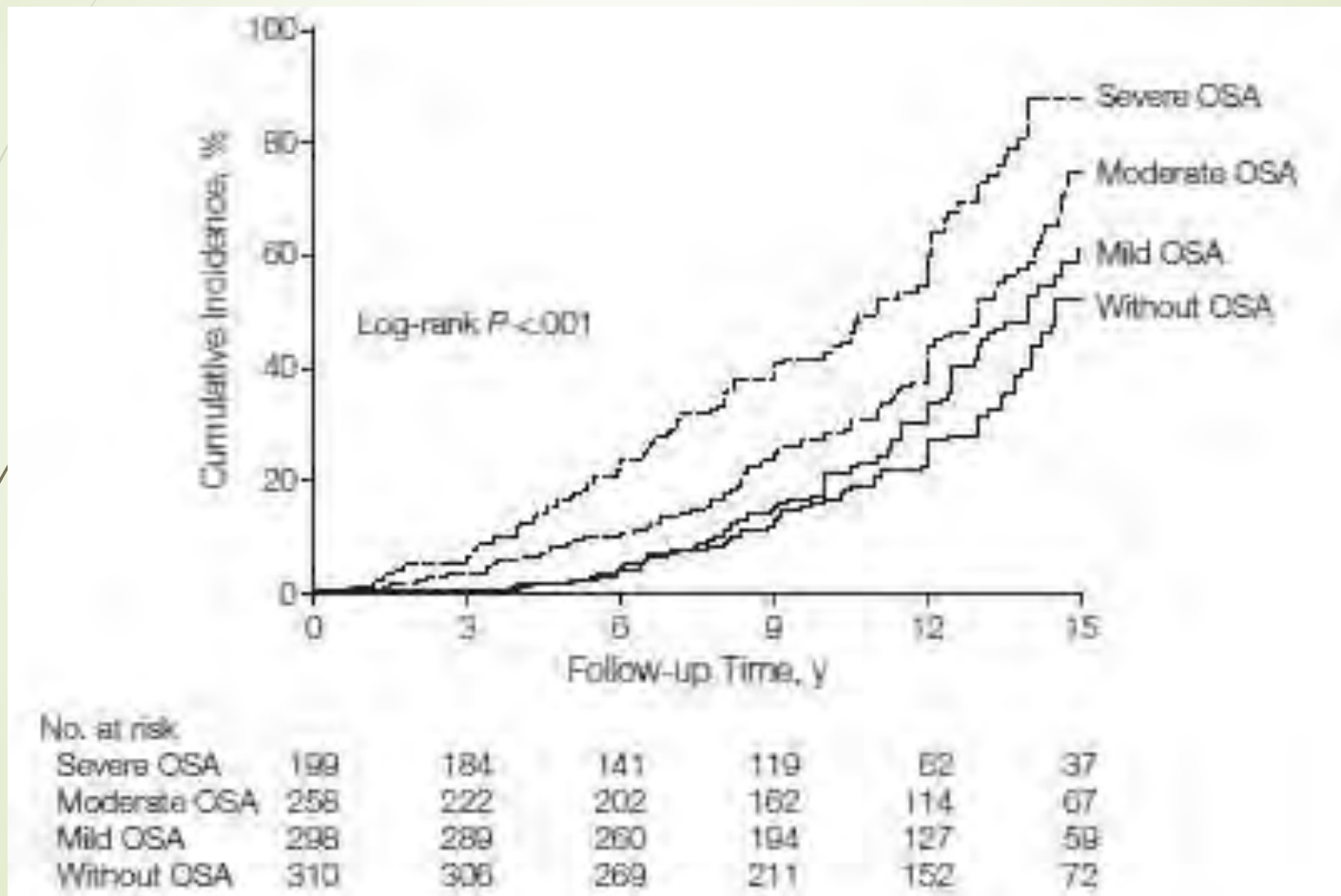
OSAは心血管疾患の主要危険因子である





OSAと高血圧

未治療閉塞性睡眠時無呼吸の重症度と 高血圧新規発症



薬剤抵抗性高血圧において見逃されている睡眠時無呼吸

Logan AG et al. J Hypertens. 2001;19:2271-7.

- ▶ 3剤以上の降圧薬を服用してもBP 140/90mmHgをクリアできない治療抵抗性高血圧患者41名
- ▶ 男性27:女性14,
- ▶ 年齢 57.2±1.6 歳
- ▶ 全員にPSG施行
- ▶ 84%がAHI 10以上のOSAを合併(男性96 % vs.女性 65%, P = 0.014)
- ▶ 男性でより重症:AHI 男性32.2±4.5 vs. 女性14.0±3.1,(P = 0.004)
- ▶ BMIに男女差無し

第13章 二次性高血圧



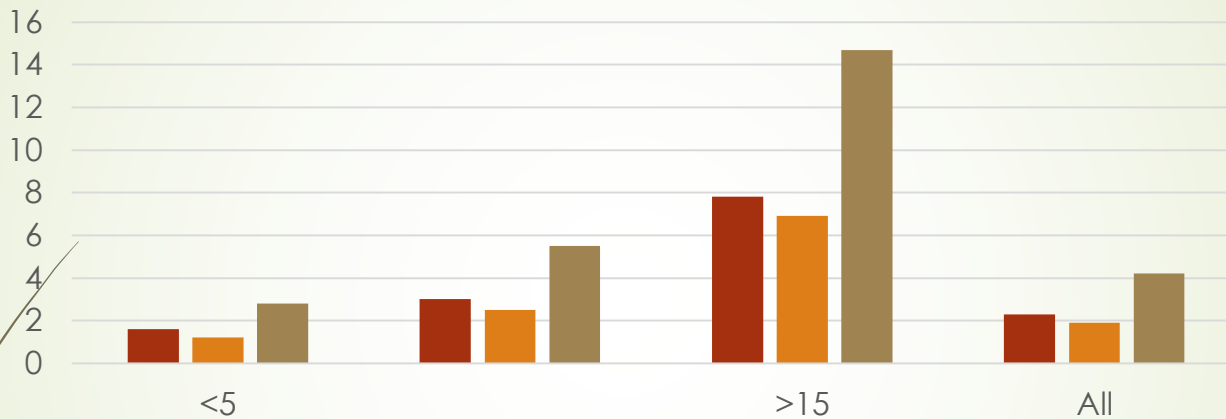
二次性高血圧の原因疾患：

腎血管性高血圧、腎実質性高血圧、原発性アルドステロン症、睡眠時無呼吸症候群、褐色細胞腫、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、薬物誘発性高血圧、大動脈縮窄症、先端巨大症、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症、脳幹部血管圧迫、その他

” 睡眠時無呼吸症候群は二次性高血圧の原因としても高い頻度を占めるとの報告もあり、診断の普及に伴ってさらに増加すると考えられる”

OSAと糖尿病

AHI別でみた糖尿病有病率



5月15日

■ Initial ■ follow-up ■ Combined

1,387を対象とした横断+縦断的研究 (the Wisconsin Sleep Cohort)

Reichmuth KJ et al. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1590-1595.

OSAと糖尿病

医師の診断による糖尿病有病率

	Odds Ratio	95% Confidence Interval	p Value
Adjusted for sex and age			
AHI 5–15 vs. AHI < 5	1.83	1.07–3.11	0.026
AHI ≥ 15 vs. AHI < 5	4.75	2.62–8.63	< 0.0001
Adjusted for sex, age, and body habitus*			
AHI 5–15 vs. AHI < 5	1.25	0.75–2.07	0.40
AHI ≥ 15 vs. AHI < 5	2.30	1.28–4.11	0.005

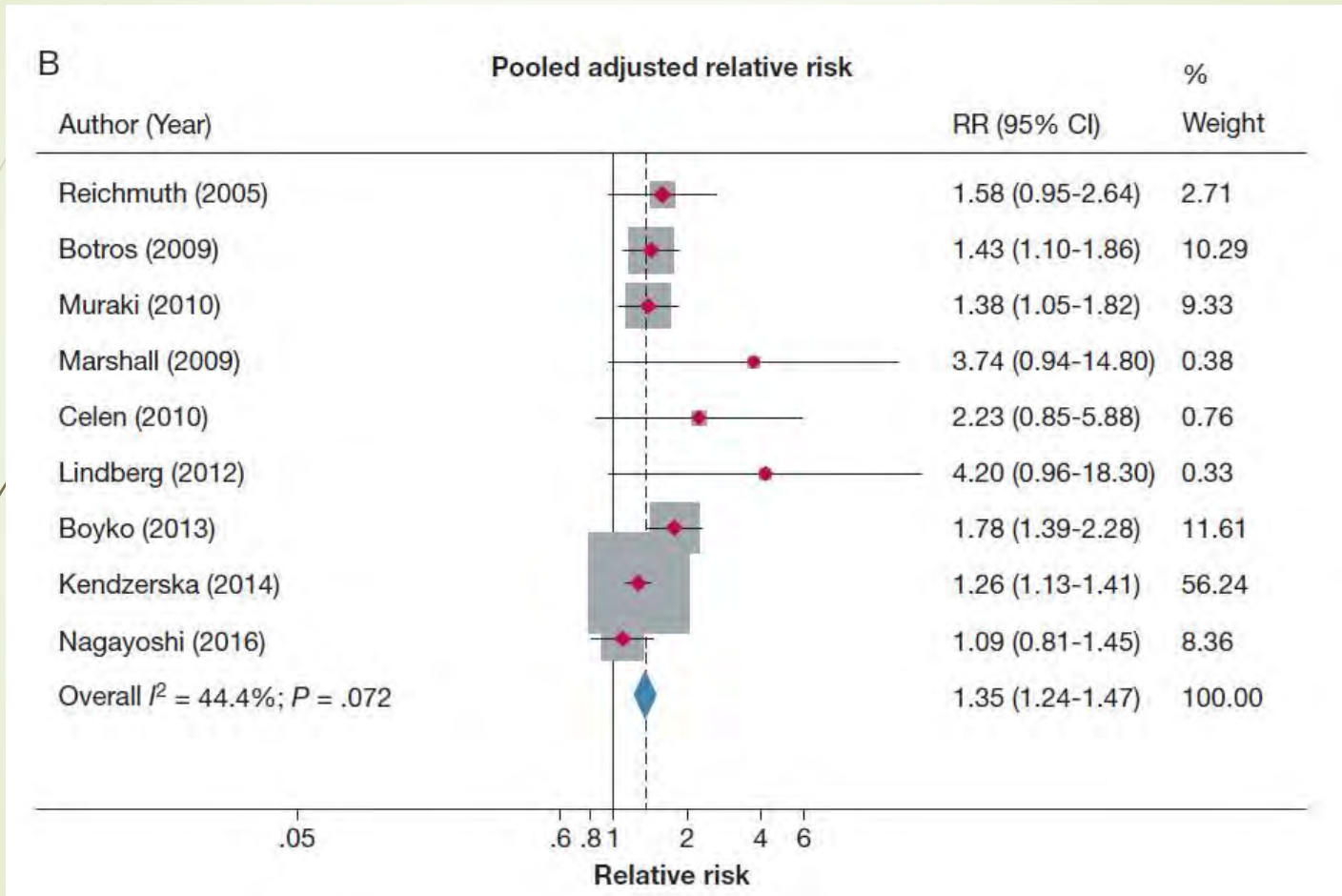
Definition of abbreviation: AHI = apnea–hypopnea index.

* Body habitus measures: waist girth and waist girth × sex interaction.

1,387を対象とした横断＋縦断的研究 (the Wisconsin Sleep Cohort)

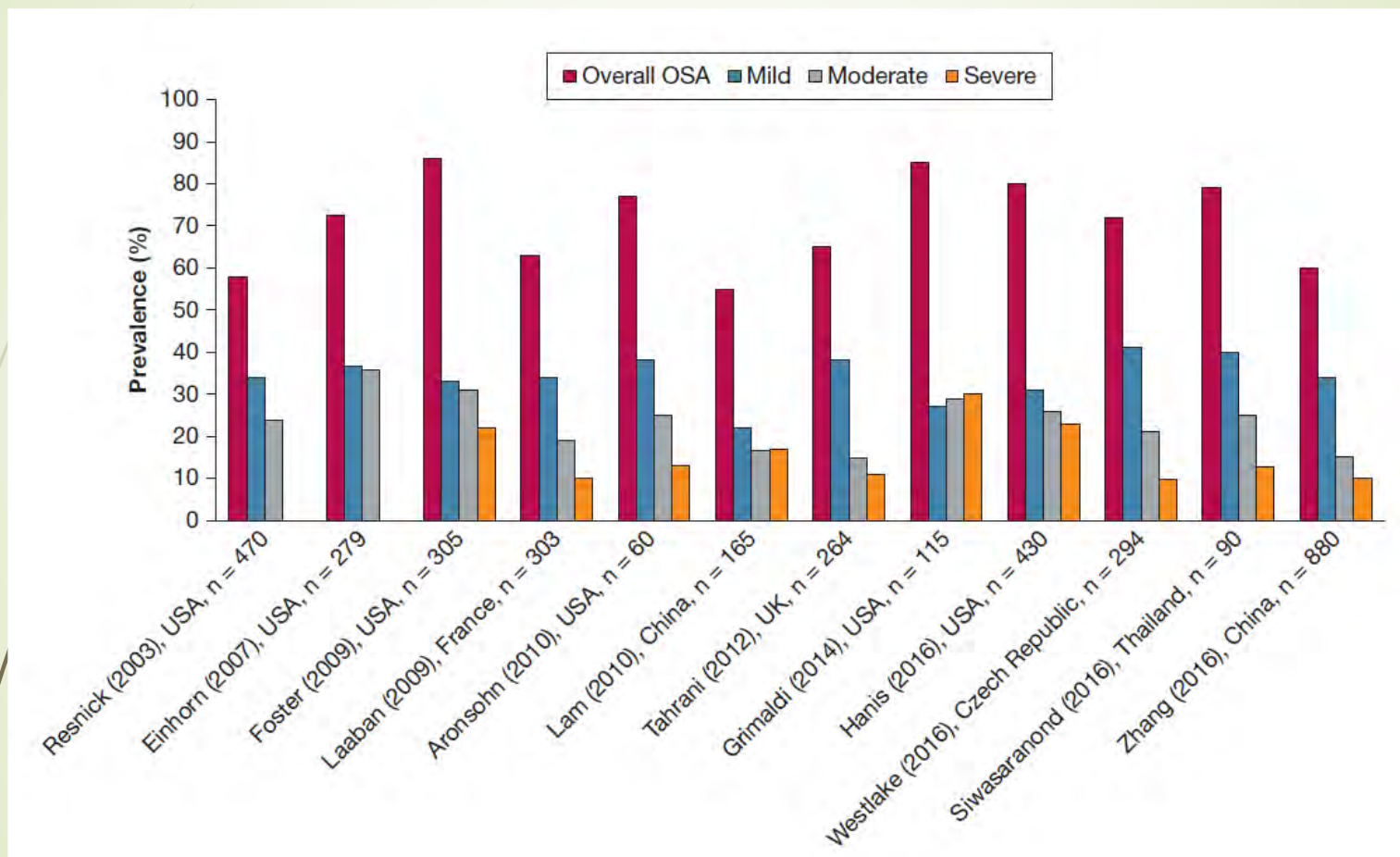
Reichmuth KJ et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590–1595.

OSAと糖尿病（メタ解析）

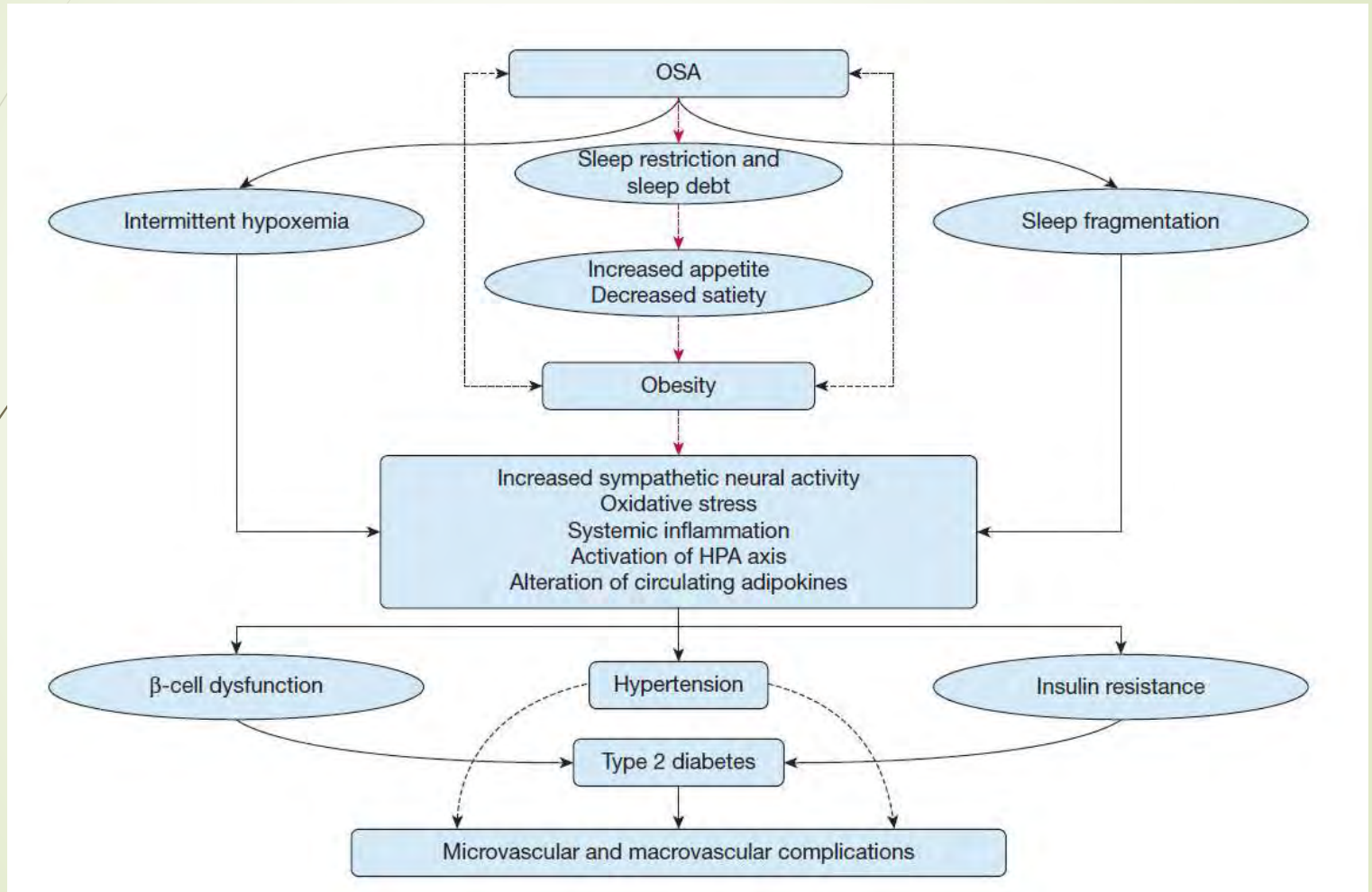


Relative risk of incident diabetes from prospective cohort studies in those with OSA compared with those without OSA. Adjusted

OSAと糖尿病（メタ解析）



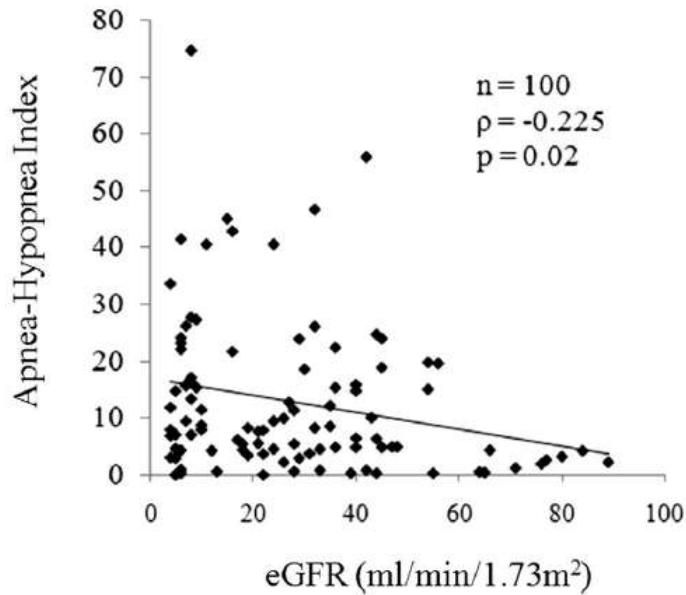
OSAと糖尿病



HPA . hypothalamic–pituitary–adrenal.

Reutrercul S et al. Chest. 2017;152:1070-1086.

OSAとCKD



- 非透析CKD患者連続100例
- 65%の患者で OSAを合併:
 - mild OSA (AHI 5.0 to 14.9) : 32%
 - moderate OSA (AHI 15.0 to 29.9) : 25%
 - severe OSA (AHI 30.0) : 8%.

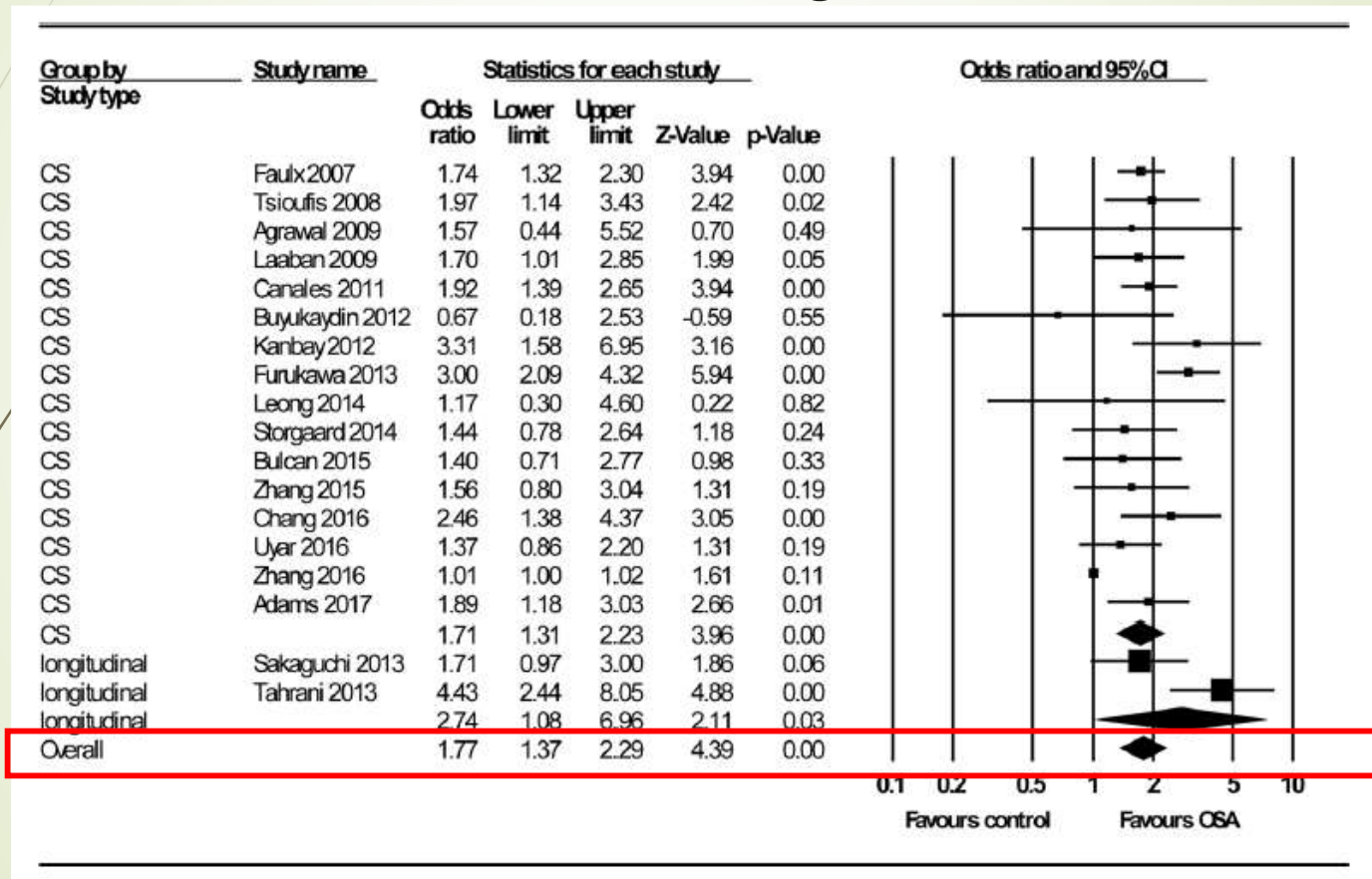
Table 5. Associations between AHI and covariates in multivariate analysis^a

Variables	β	SEM	P
Age (per increase in 10 years)	0.09	0.08	0.2
BMI (kg/m ²)	0.17	0.03	<0.0001
eGFR (per decrease in 10 ml/min per 1.73 m ²)	0.13	0.05	0.01
Diabetes mellitus	0.15	0.20	0.4
Pre-existing CVD	0.25	0.22	0.3

^aModels adjusted for age, BMI, eGFR, diabetes mellitus, and pre-existing CVD.

OSAとCKD(メタ解析)

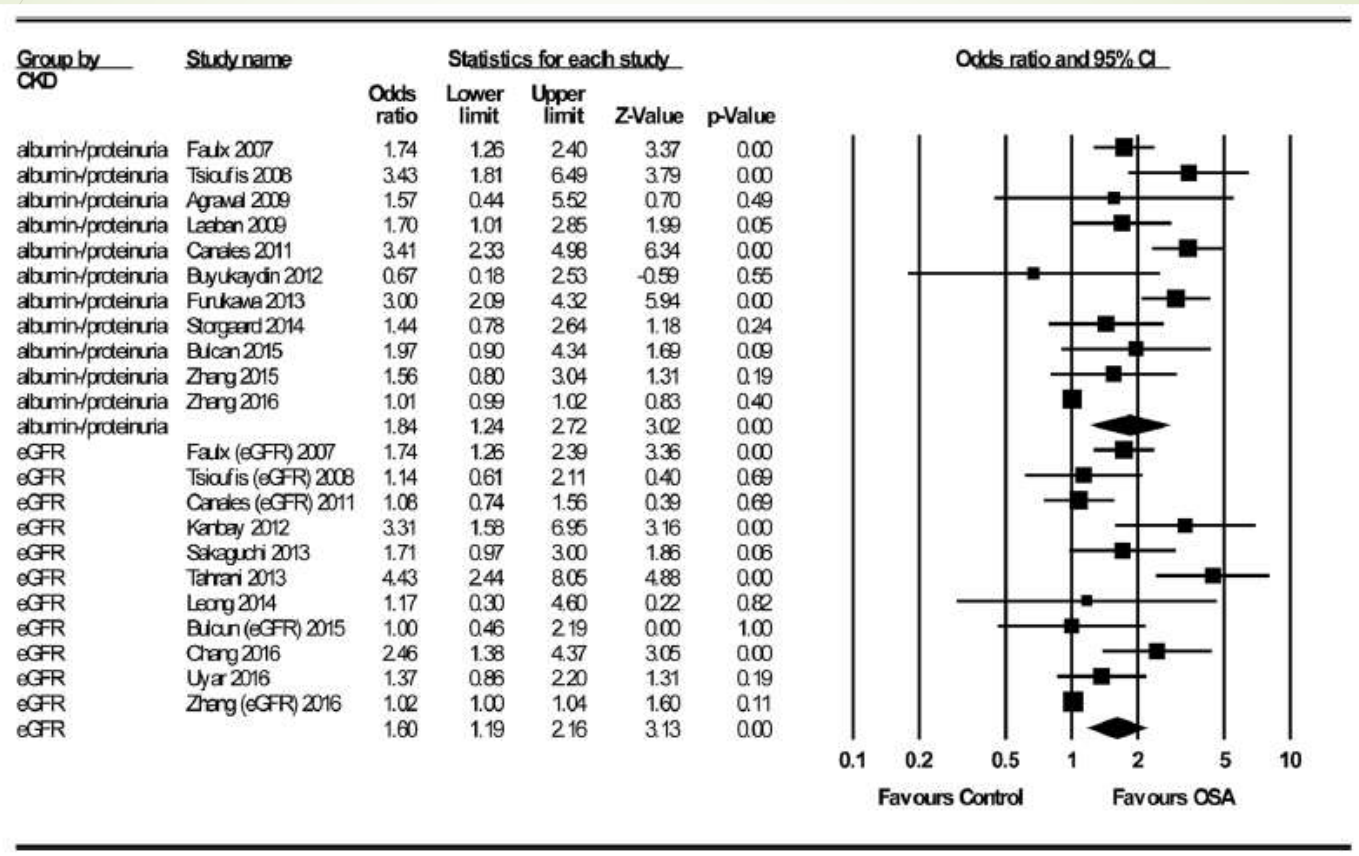
Cross sectional, longitudinal



18 研究、7090人を対象としたメタ解析

OSAとCKD

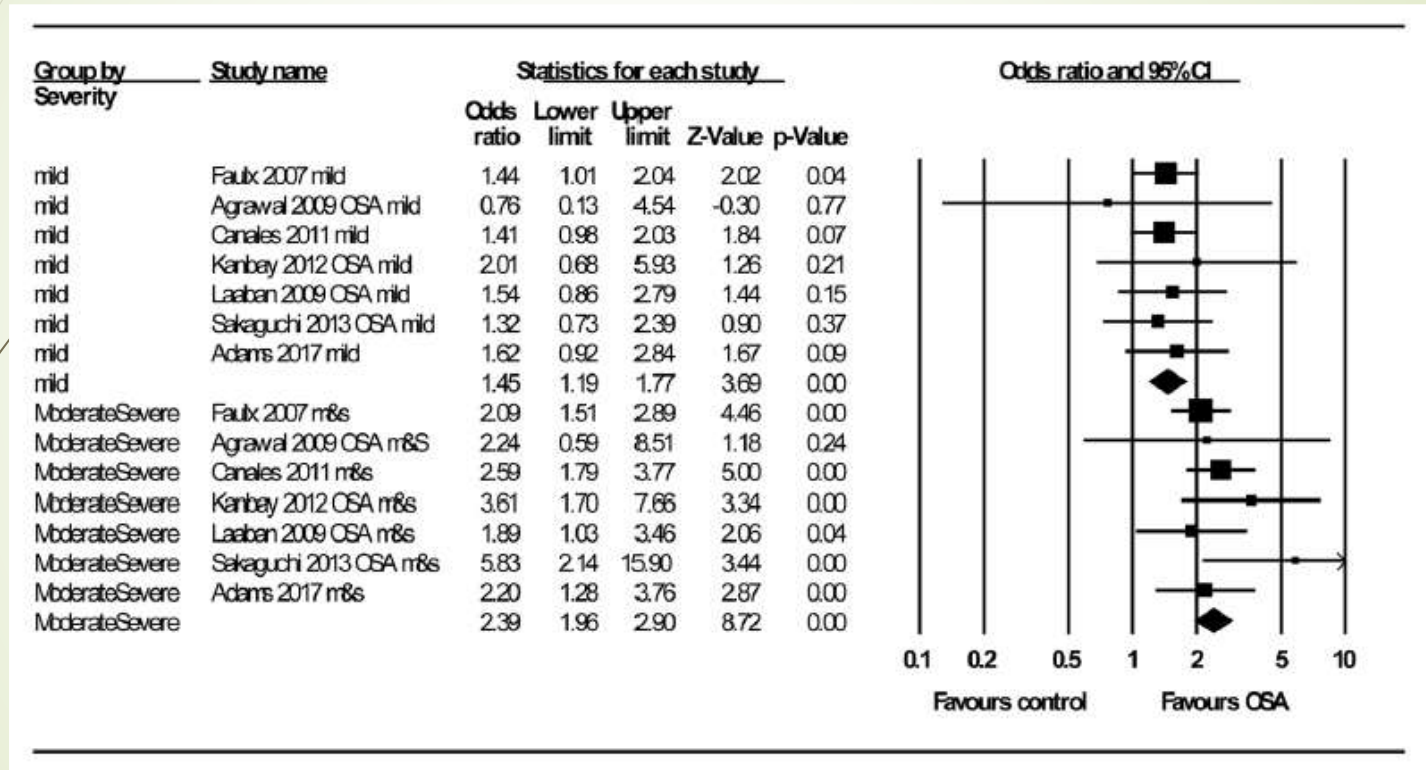
Albumin/proteinuria , eGFR



18 研究、7090人を対象としたメタ解析

OSAとCKD

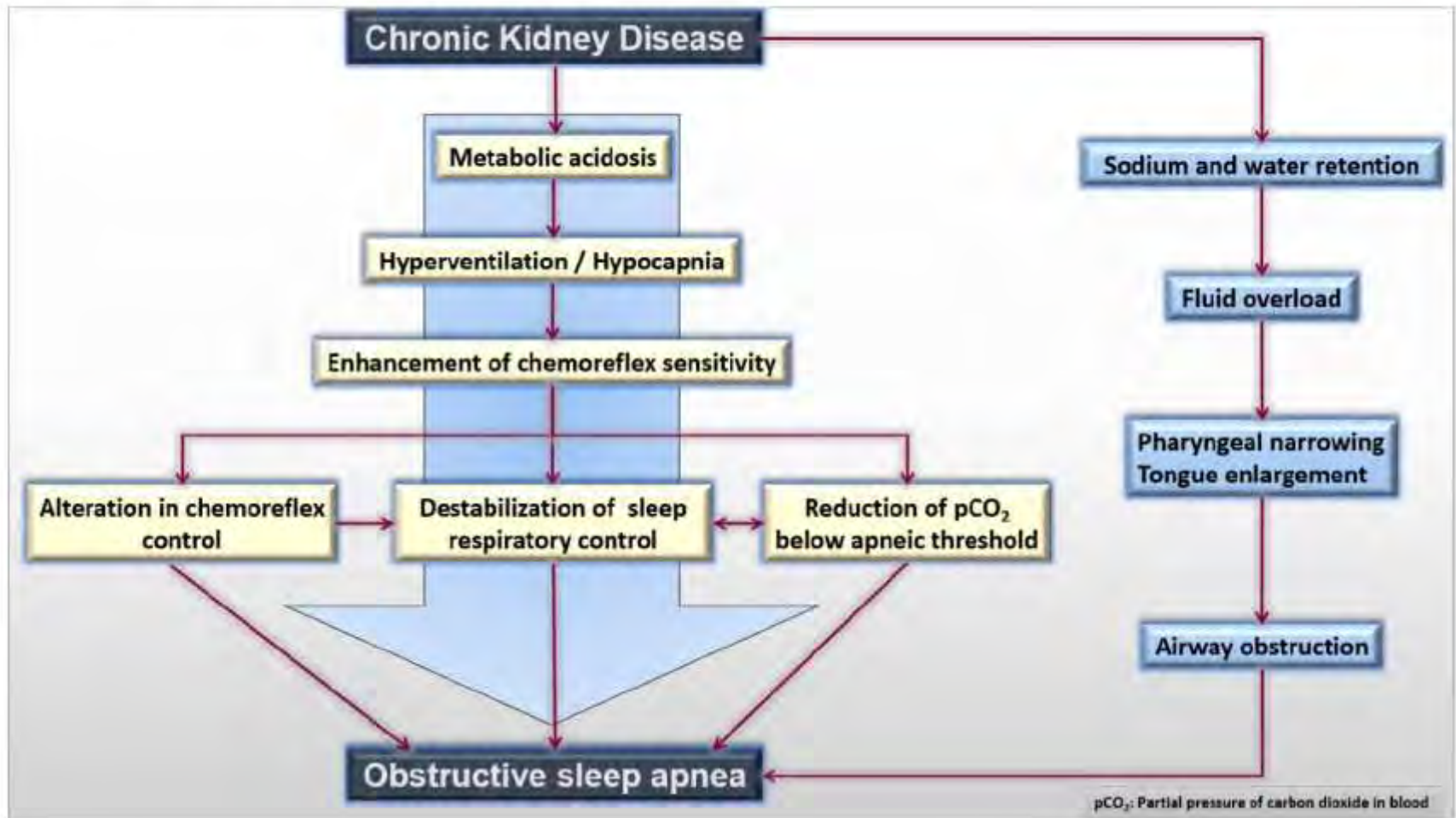
OSAの重症度別



18 研究、7090人を対象としたメタ解析

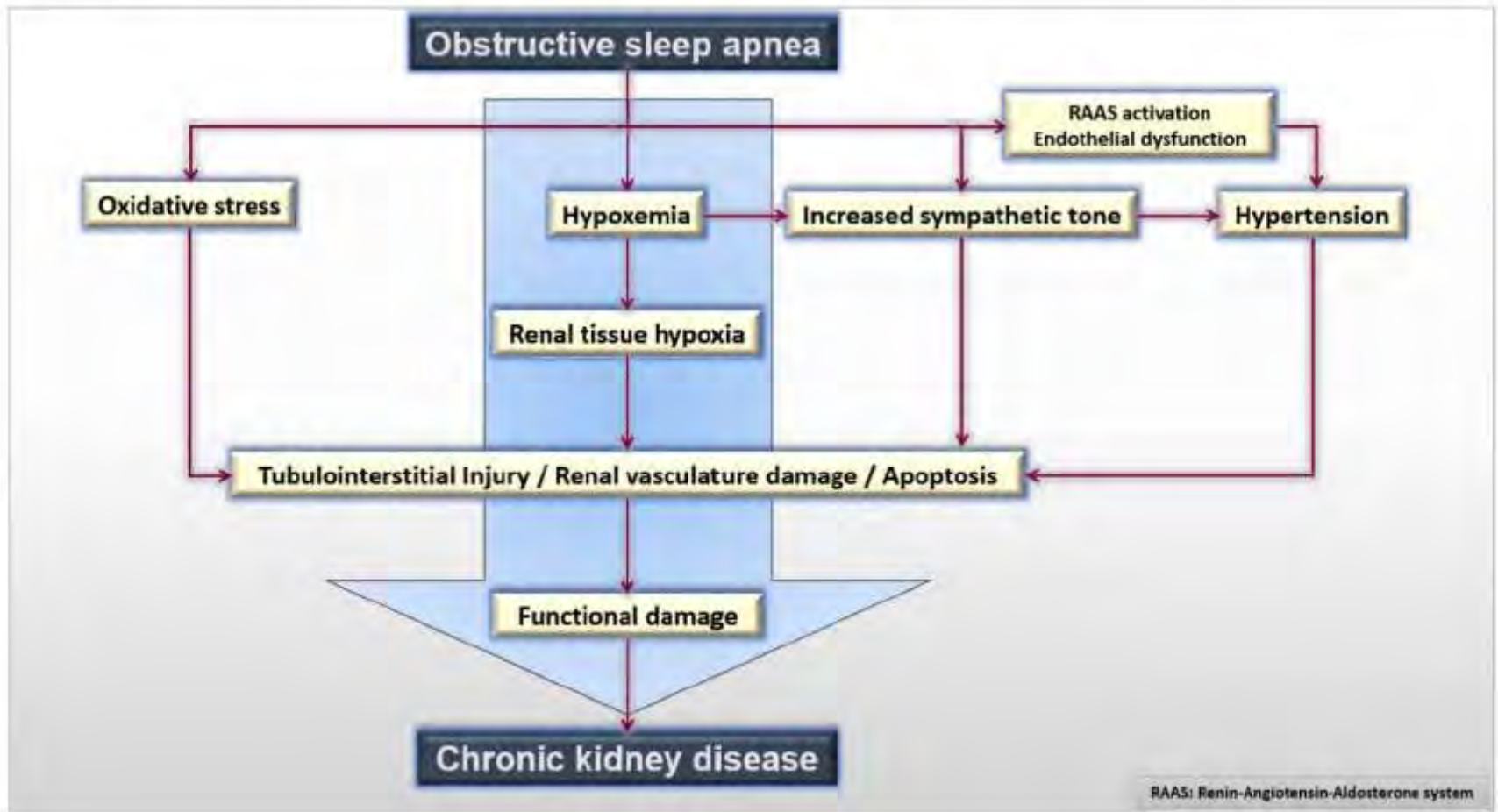
OSA & CKD


Figure 1—Potential mechanisms linking CKD to OSA.




OSA & CKD

Figure 2—Potential mechanisms linking OSA to CKD.





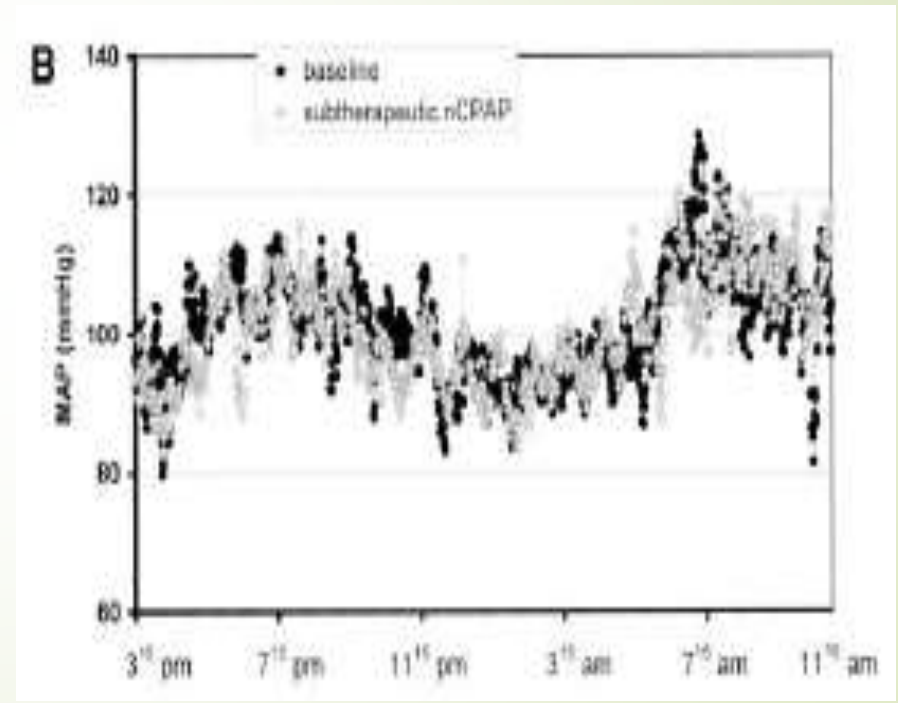
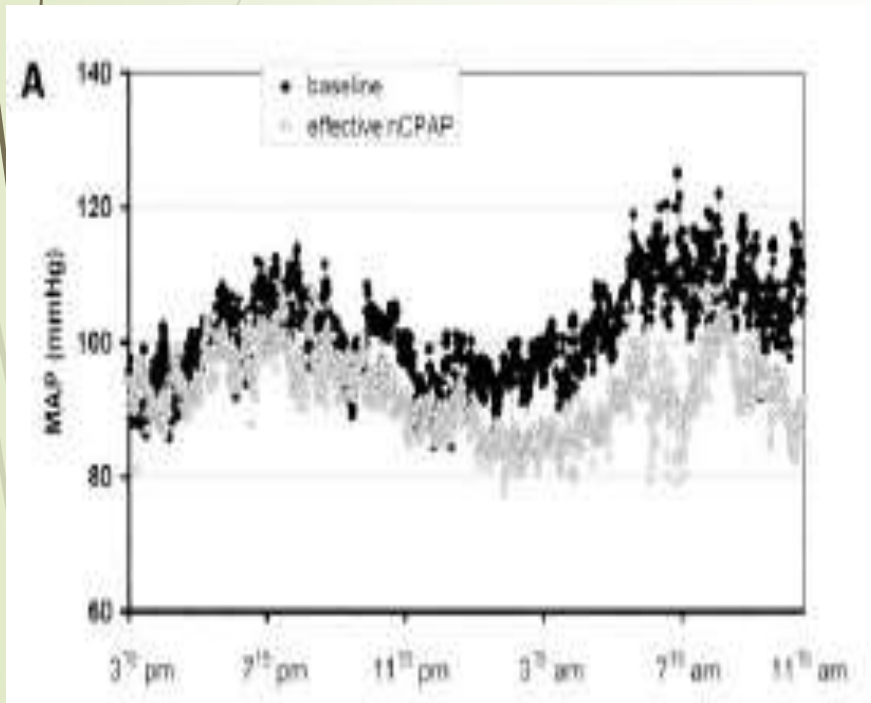
OSAを治療すると血圧は低下する
のか？



OSA合併高血圧患者における nasal CPAPの降圧効果

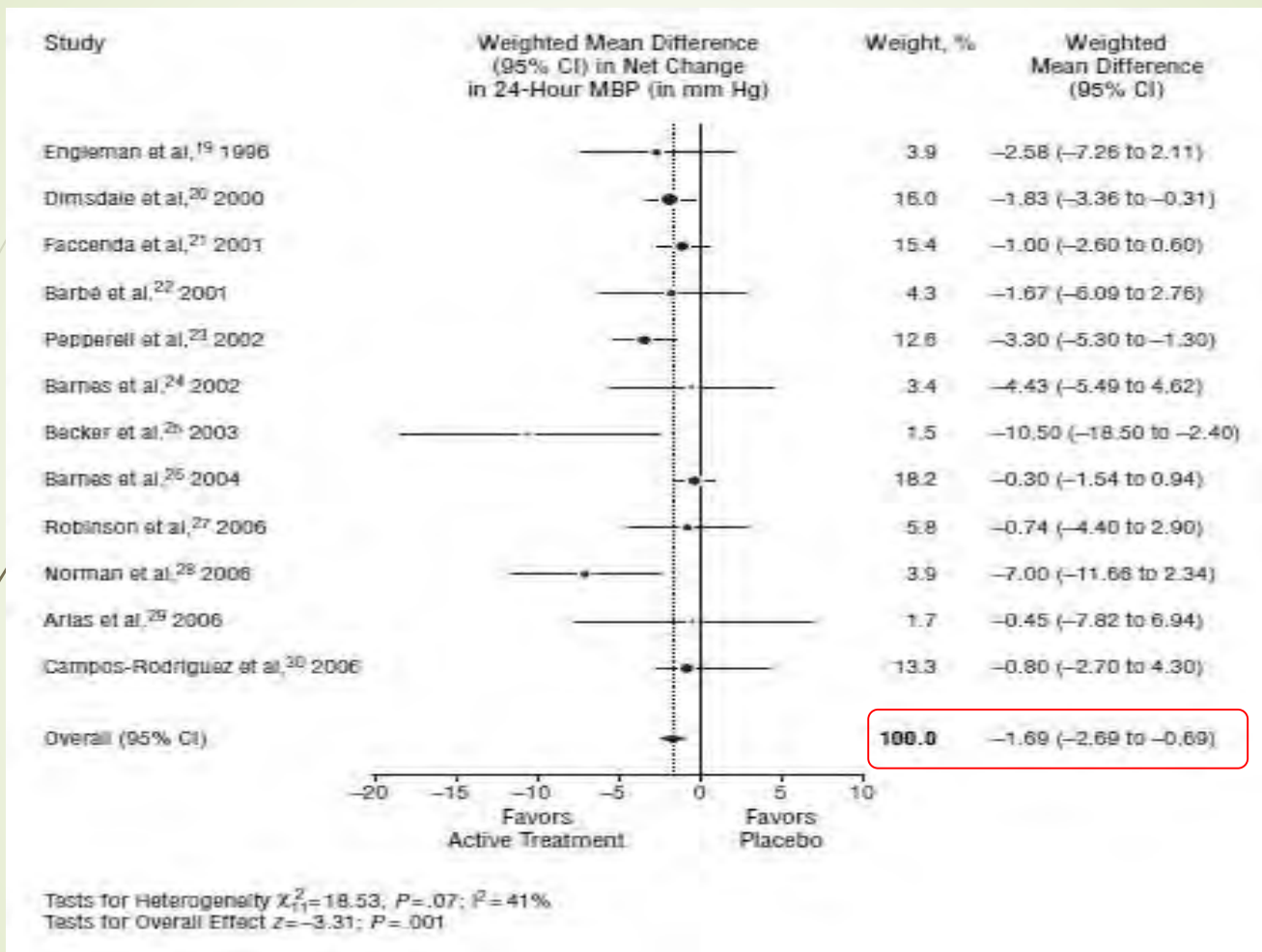
有効CPAP
(9.1 ± 2.3 cm H₂O (6 ~ 12 cm H₂O))

治療域以下のCPAP
(3 ~ 4 cm H₂O)



とくに夜間～早朝の降圧効果が大きい

CPAPの降圧効果(メタ解析)



- メタ解析ではCPAPの降圧効果は有意だが顕著ではない。
- アドヒアランスに左右される

第7章 他疾患を合併する高血圧


5. 睡眠時無呼吸症候群




POINT 7c

【睡眠時無呼吸症候群】

1. 昼間の眠気に加え、いびき・無呼吸、夜間尿、夜間呼吸困難、夜間発症の脳心血管イベント、治療抵抗性高血圧では積極的に閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)を疑う。
2. 血圧変動の増大を伴うnon-dipper・riser型夜間高血圧を示すことが多く、家庭血圧測定で早朝高血圧を示す場合は、積極的にOSASを疑う。
3. OSASを合併する高血圧患者では、減塩・減量と並行して、持続陽圧呼吸(CPAP)療法などを行い、夜間血圧を含めたより厳格な降圧療法を行う。



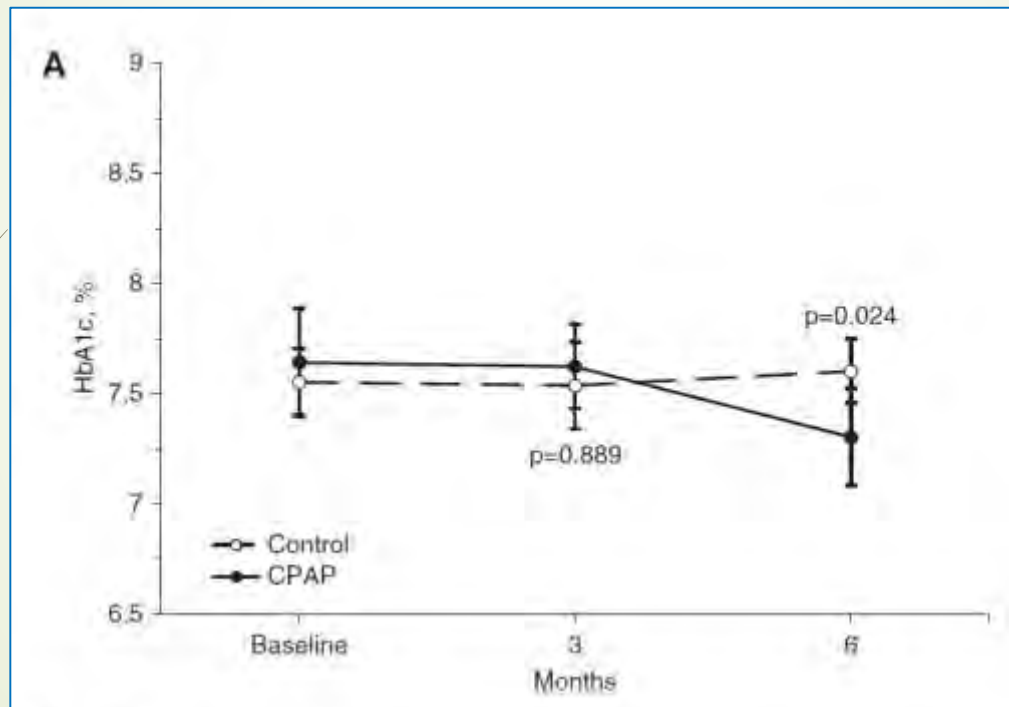
OSAを治療すると高血圧以外の
危険因子も改善するのか？



OSAと糖尿病

OSA合併2型糖尿病患者における血糖コントロールに対するCPAPの効果

HbA1C (%)

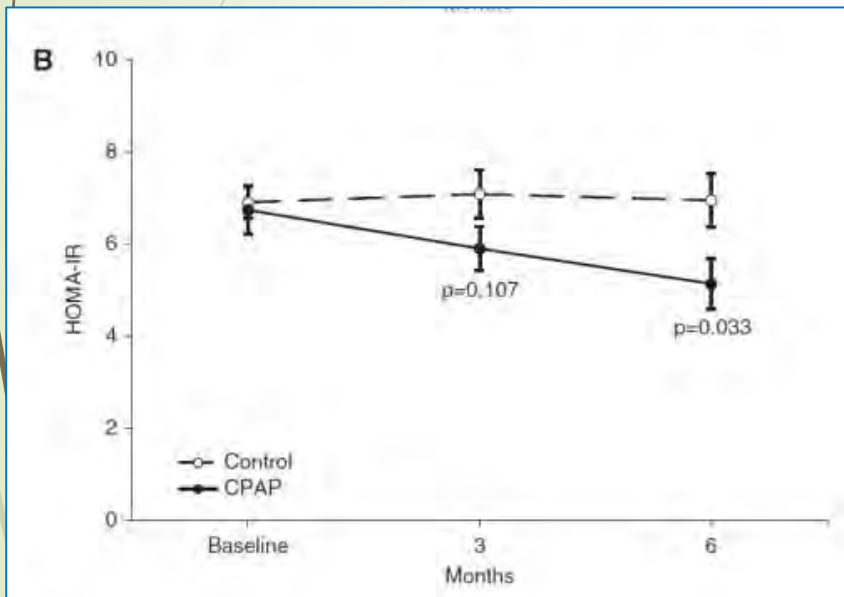


- OSA と2型糖尿病(HbA1c > 6.5%)を合併する患者50人
- CPAP (n = 26) or no CPAP (control; n = 24)に無作為割り付け、6カ月間経過観察 (open-label, parallelデザイン)
- 糖尿病に対する薬物治療は変更せず継続

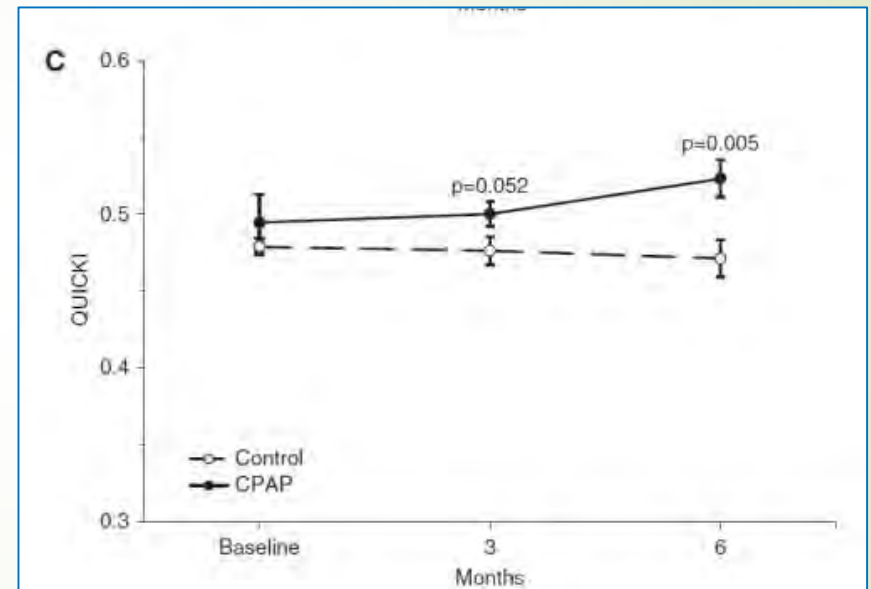
OSAと糖尿病

OSA合併2型糖尿病患者における血糖コントロールに対するCPAPの効果

インシュリン抵抗性



インスリン感受性

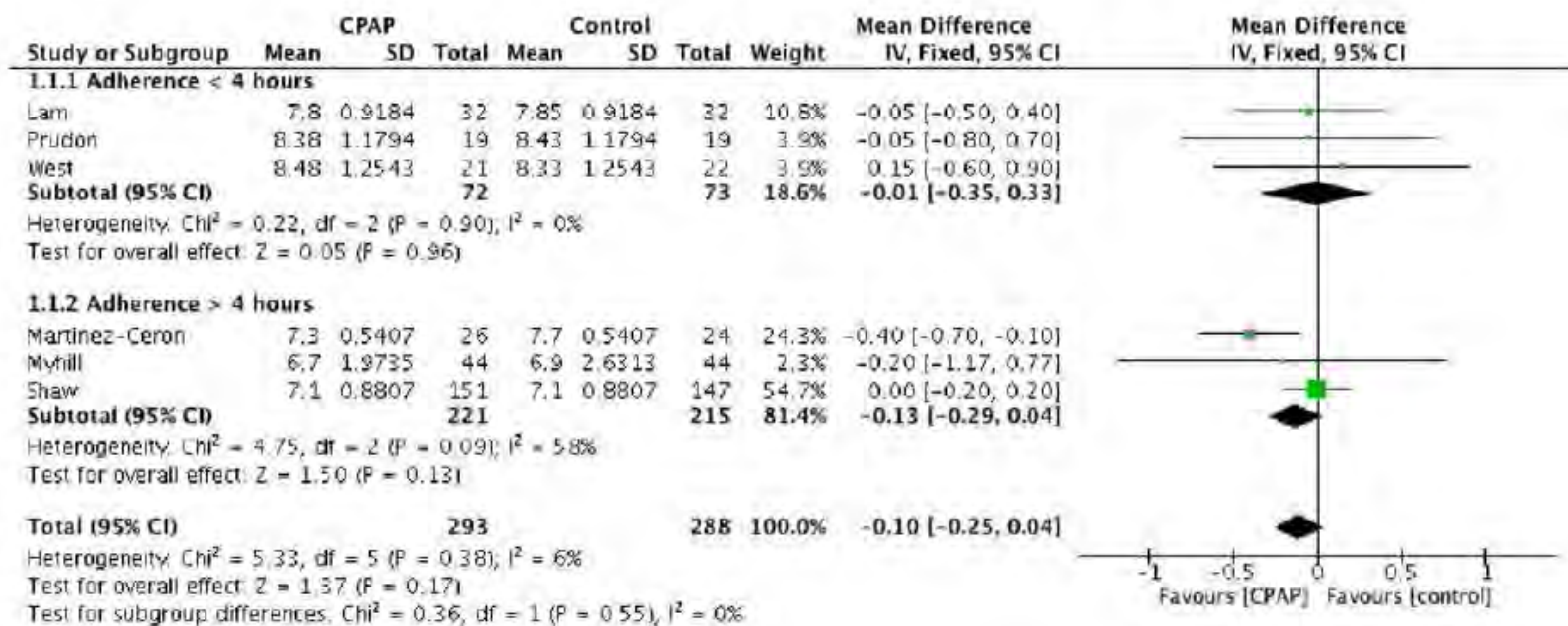


- OSA と2型糖尿病(HbA1c > 6.5%)を合併する患者50人
- CPAP (n = 26) or no CPAP (control; n = 24)に無作為割り付け、6カ月間経過観察 (open-label, parallelデザイン)
- 糖尿病に対する薬物治療は変更せず継続

OSAと糖尿病

OSA合併2型糖尿病患者における血糖コントロールに対するCPAPの効果(メタ解析)

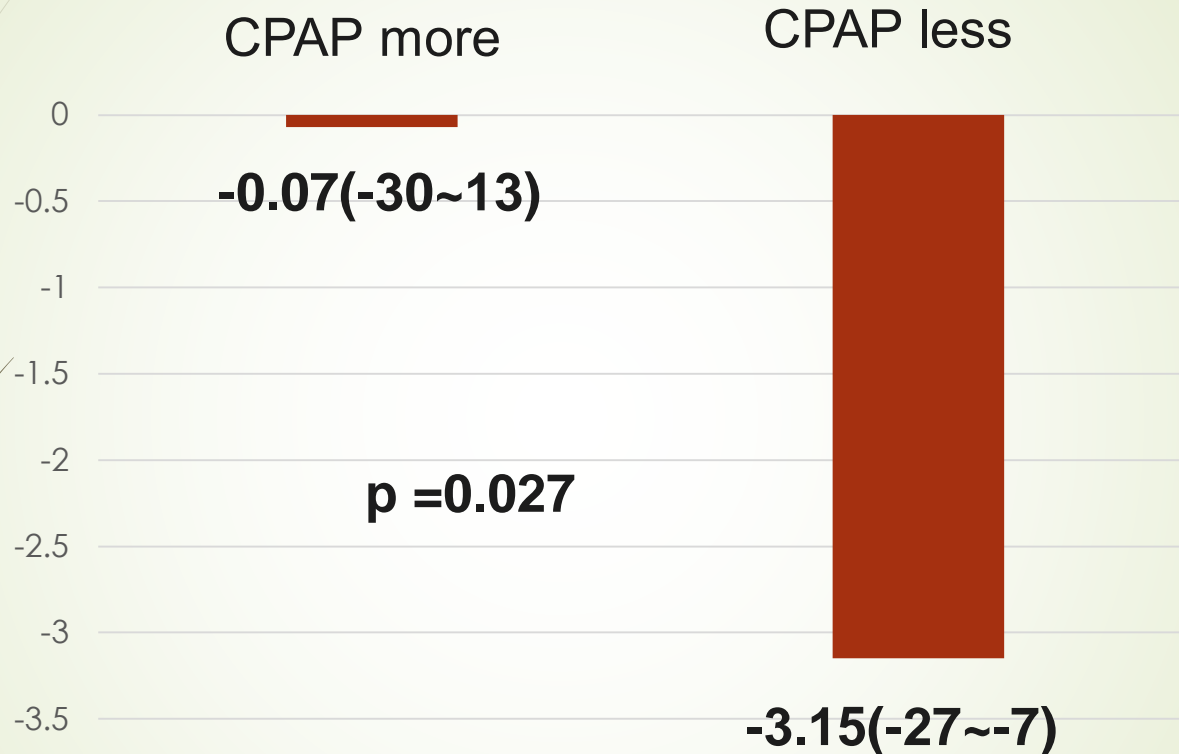
HbA1C



- OSAと糖尿病を合併した患者
- CPAPの効果を検証した6つの無作為対照試験、581人についての解析。
- アドヒラランス4時間以上の患者でその傾向はあるが、全体では有意差無し。

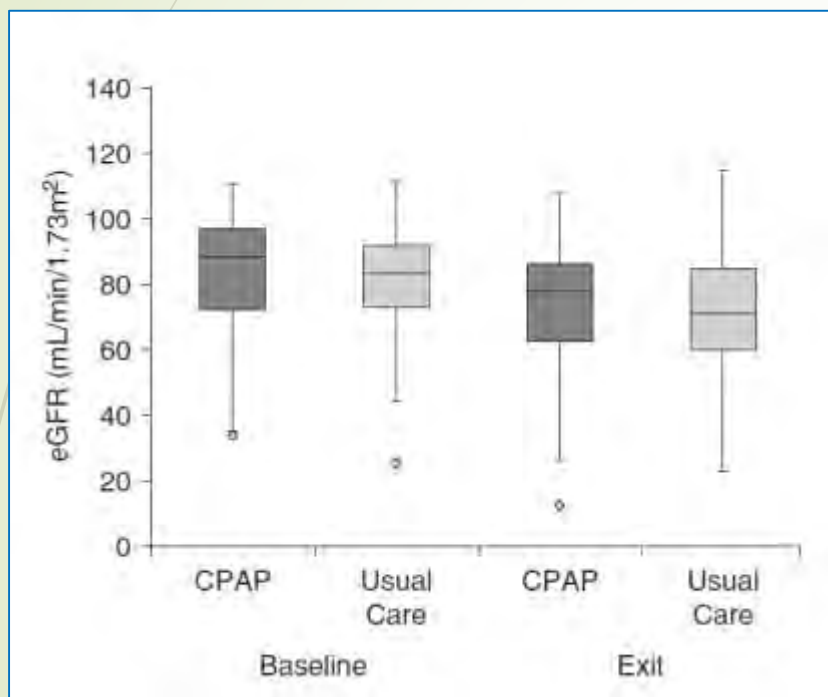
OSAとCKD: CPAPの効果

$\Delta eGFR$ (mL/min/1.73 m²/year)

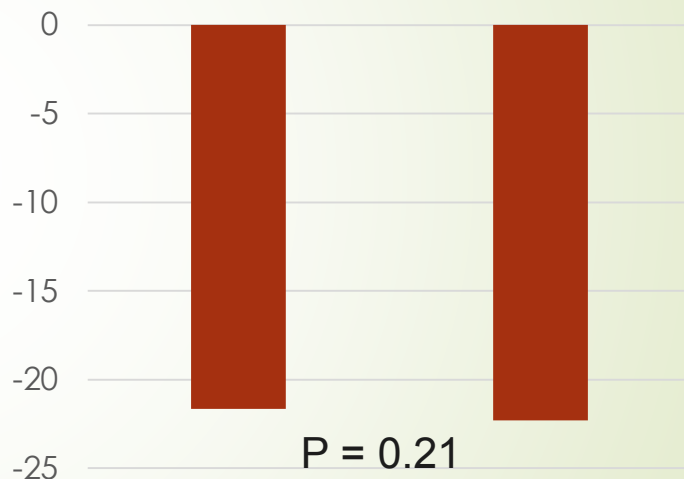


- Stage 3-5のCKDとOSAを有する患者42人
- CPAP more: Average >4 h/night on >70% of nights
- CPAP less: Average ≤4 h/night on ≤70% of nights

心血管疾患を有するOSA患者におけるCPAPの腎機能に対する効果



eGFRの変化(ml/min/1.73 m2)



CPAP群 通常治療群

21.64 (23.45 ~ -20.740) 22.30 (24.53 ~ -20.71)

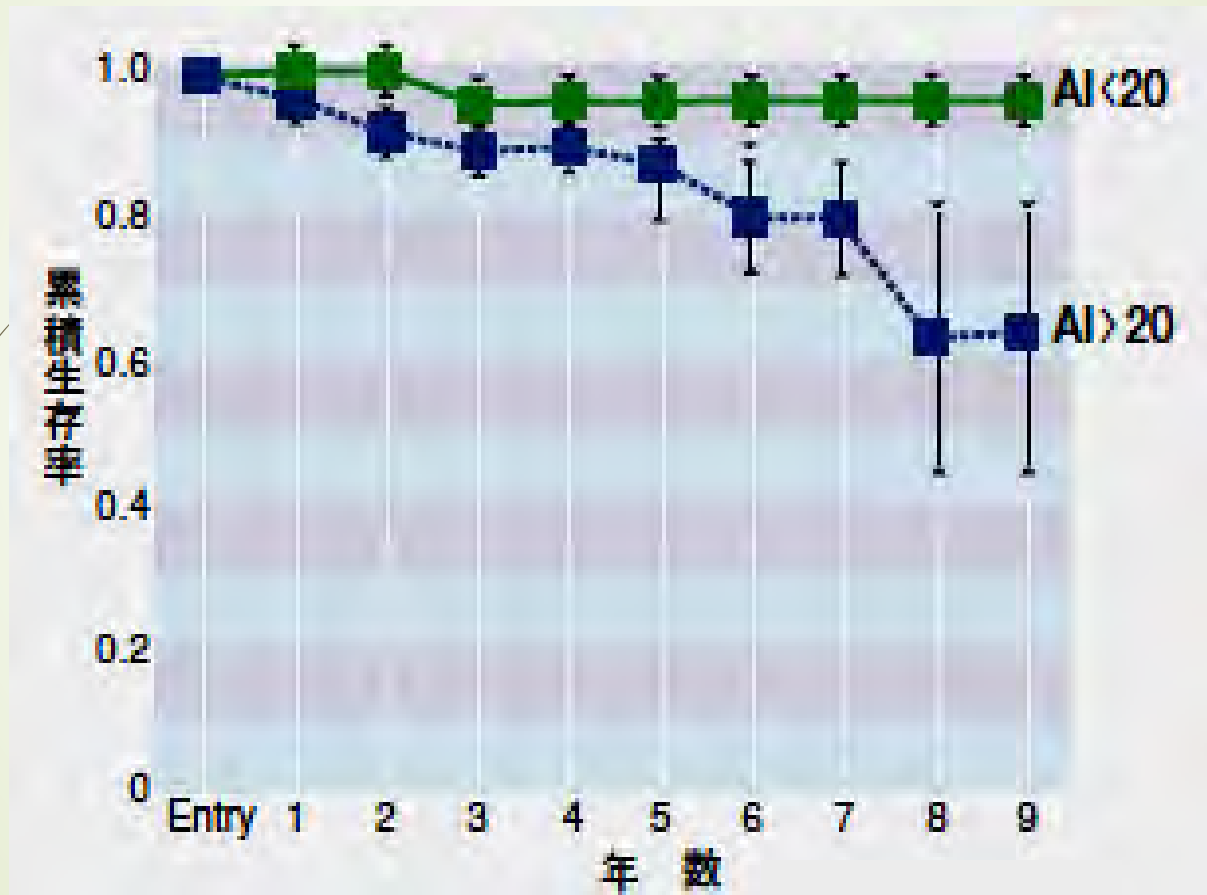
- 2,717人の心血管疾患を有するOSA患者を対象とする無作為試験(SAVE試験)のサブ解析(n=200)
- ベースラインの: 82 ml/min/1.73 m2 ・ 観察期間 4.4年
- CPAPアドヒアランスは結果に影響なかった。

OSAと心血管疾患



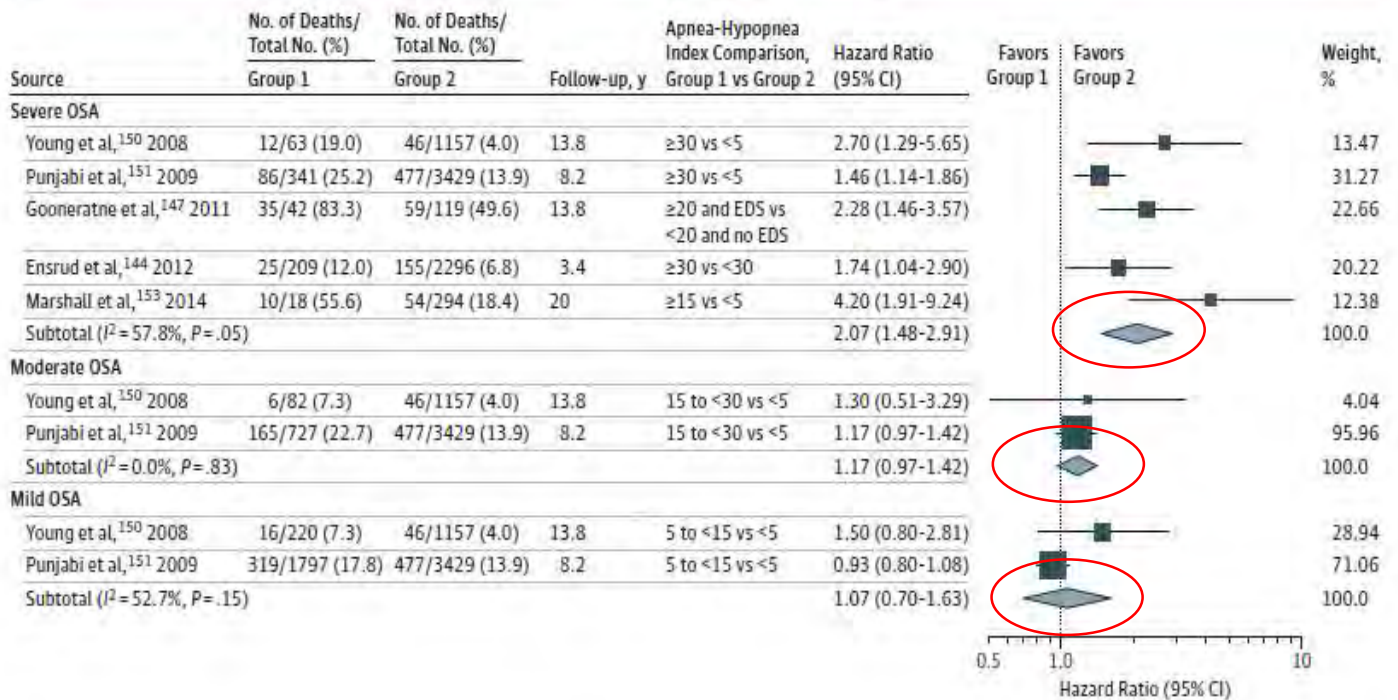
龍之介 北海道犬 15歳

睡眠時無呼吸は社会的な問題であるばかりでなく、放置すると寿命を縮める



OSA患者の睡眠時無呼吸重症度と死亡の関係

Figure 3. Association Between Apnea-Hypopnea Index and All-Cause Mortality, by OSA Severity



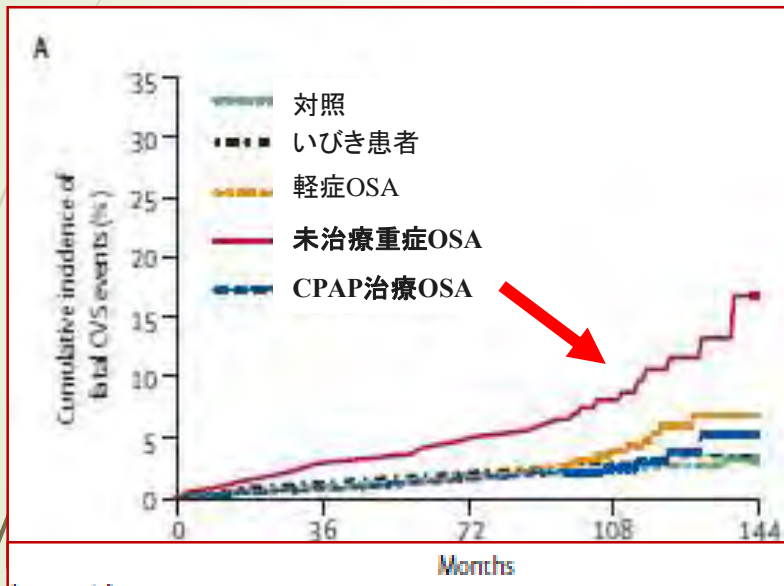
重症

中等症

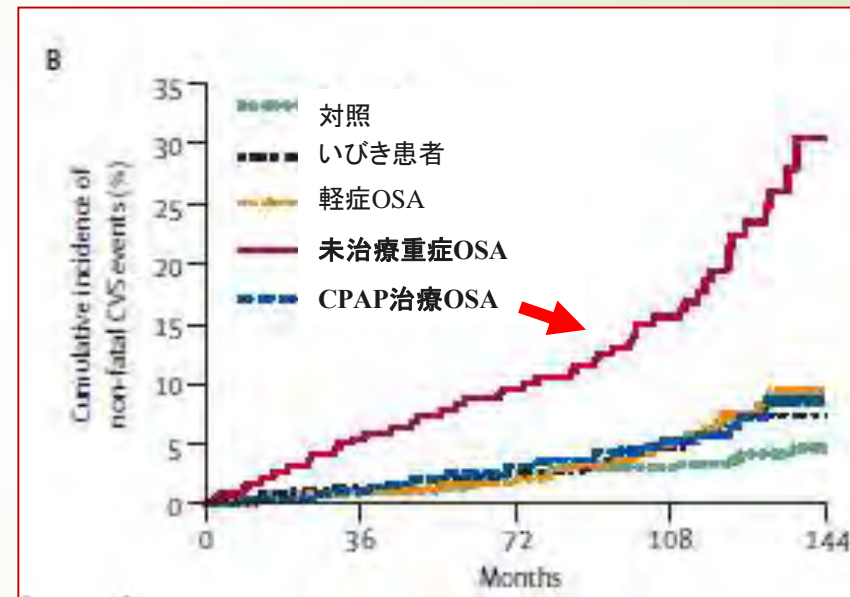
軽症

無治療の閉塞性睡眠時無呼吸患者では 心血管イベントが約3倍に増加

致死性心血管事故



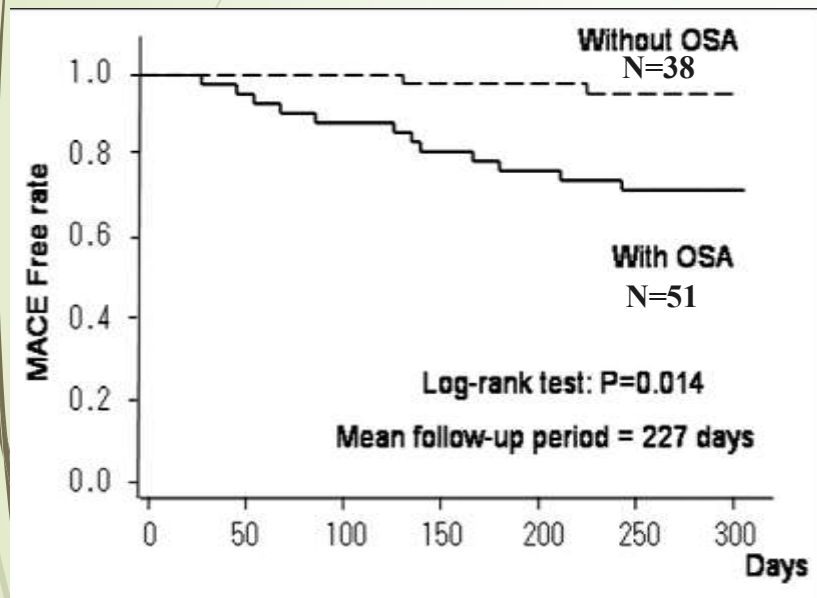
非致死性心血管事故



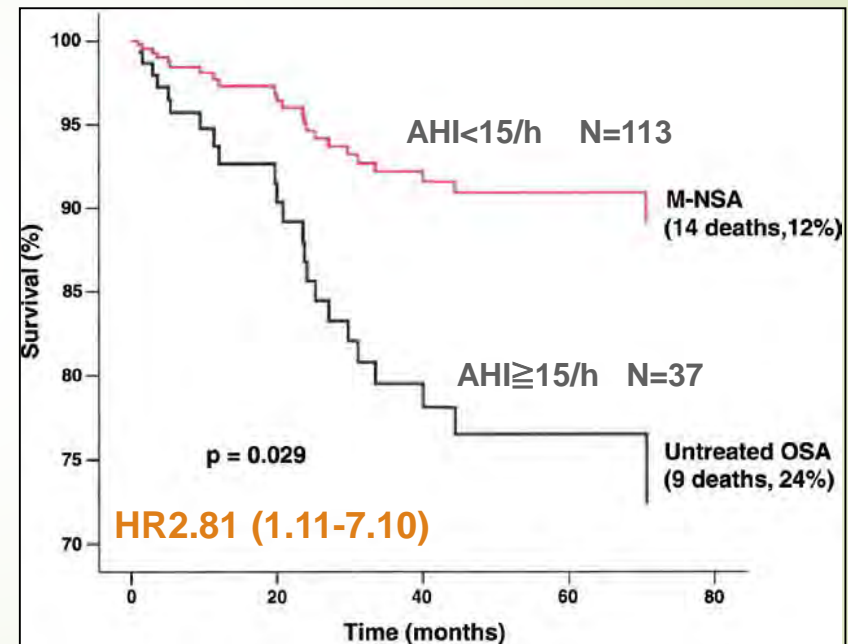
	背景因子調整後オッズ比(CI)	
致死性心血管事故	2.87 (1.17-7.51)	p=0.025
比致性的心血管事故	3.17 (1.12-7.52)	p=0.001

OSAを合併すると心血管疾患患者の予後が悪化


PCI後急性冠症候群患者¹



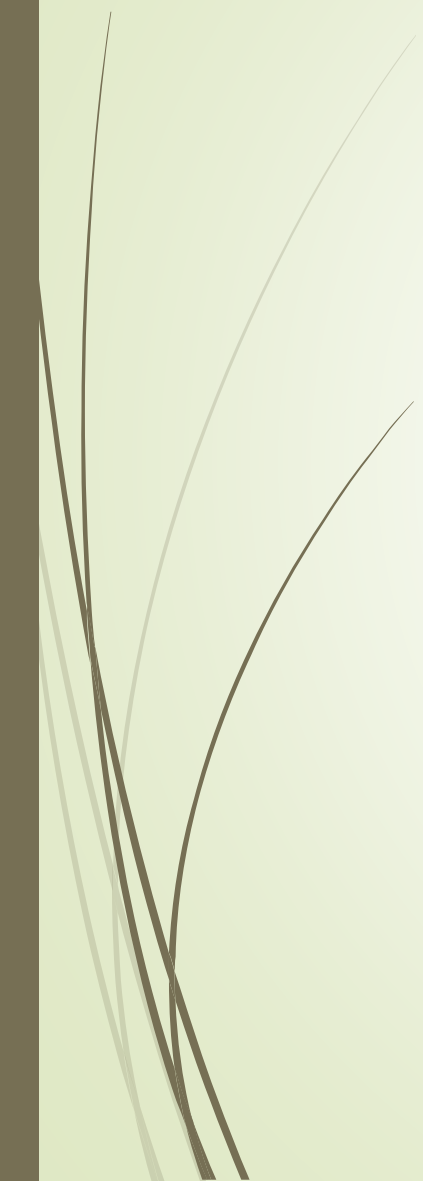
閉塞性無呼吸の有無と心不全の予後²



1. Yumino D et al. Am J Cardiol 2007;99:26 –30
2. Wang H, et al. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1625-1631

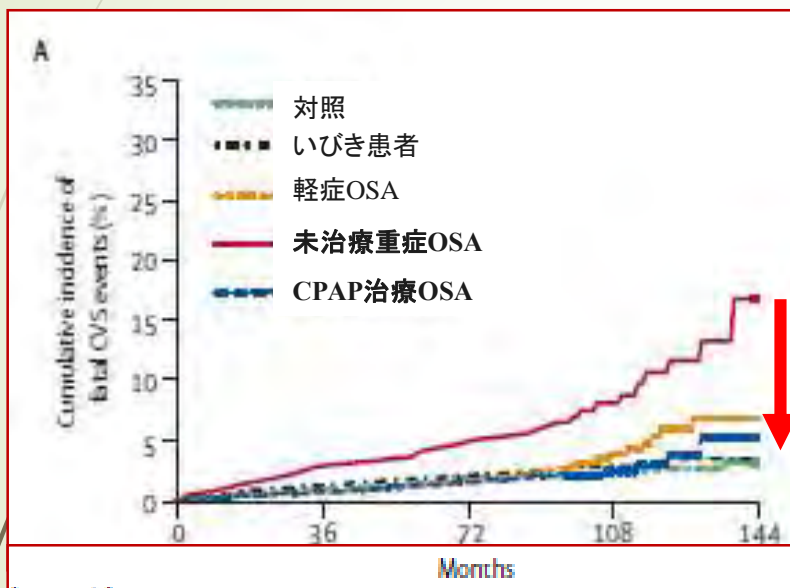


OSAを治療すると
心血管イベントは予防できるのか？

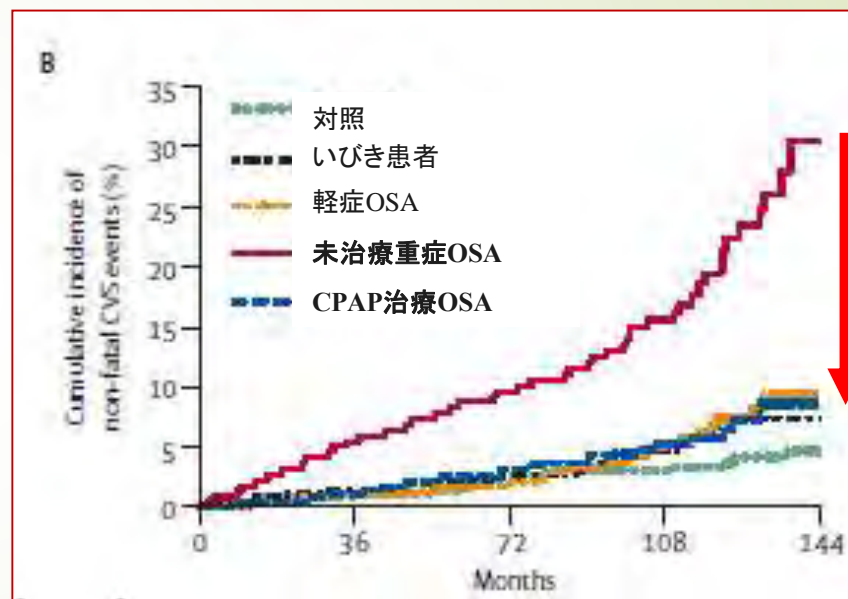


前向き研究ではCPAP治療を受けた閉塞性睡眠時無呼吸患者では心血管イベントが著明に低下

致死性心血管事故

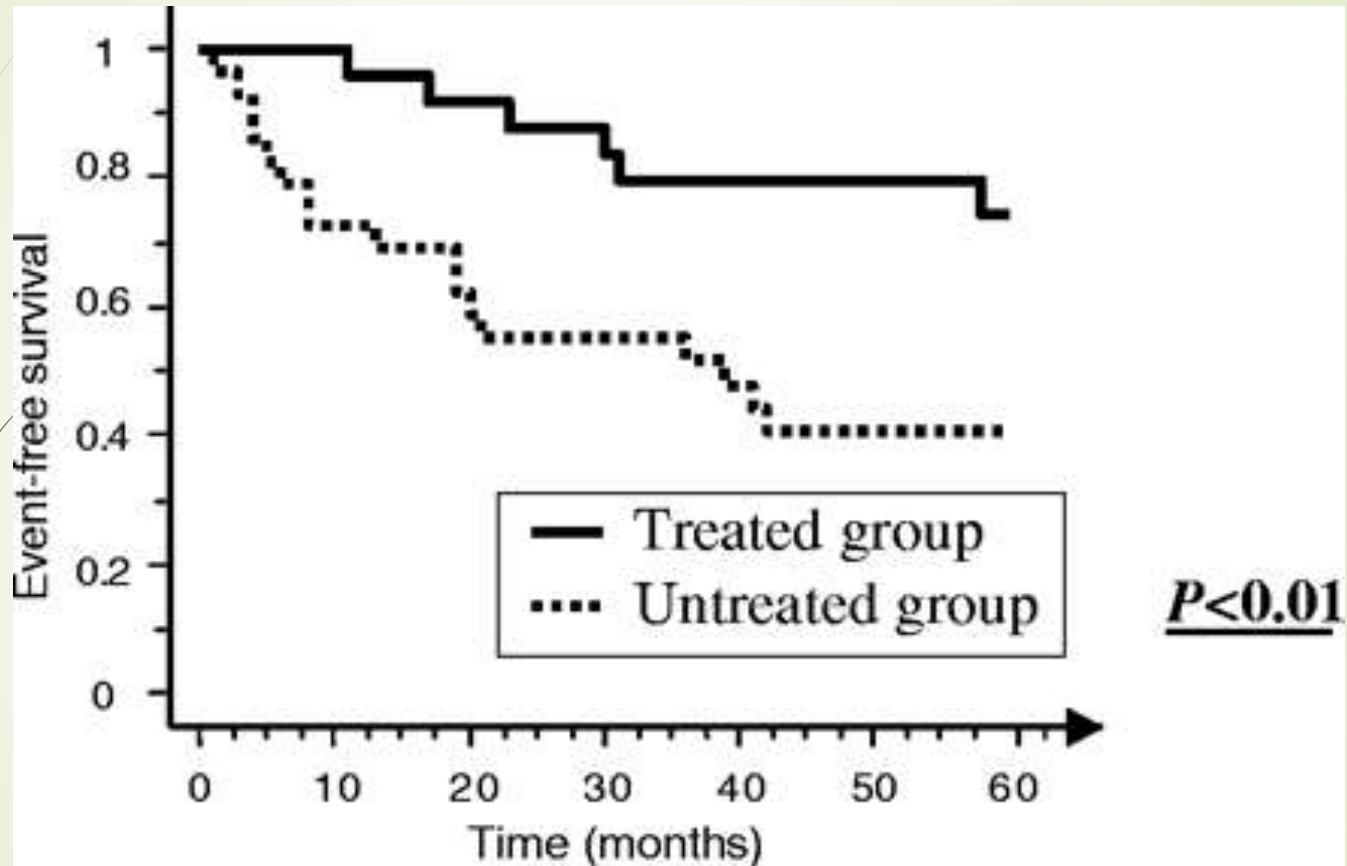


非致死性心血管事故



	背景因子調整後オッズ比(CI)	
致死性心血管事故	2.87 (1.17-7.51)	p=0.025
比致性的心血管事故	3.17 (1.12-7.52)	p=0.001

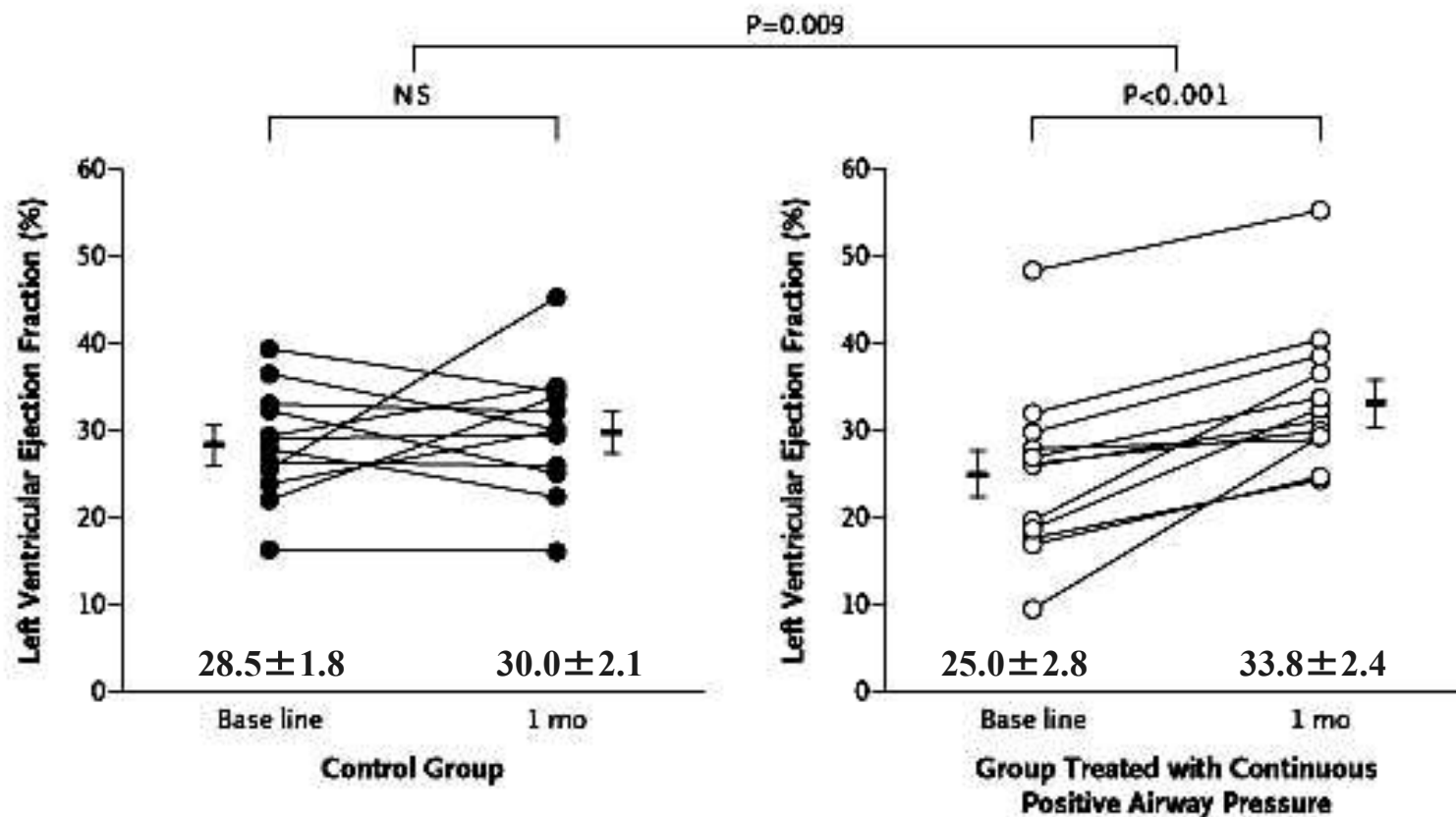
OSAを伴う冠動脈疾患患者に対するCPAPの効果



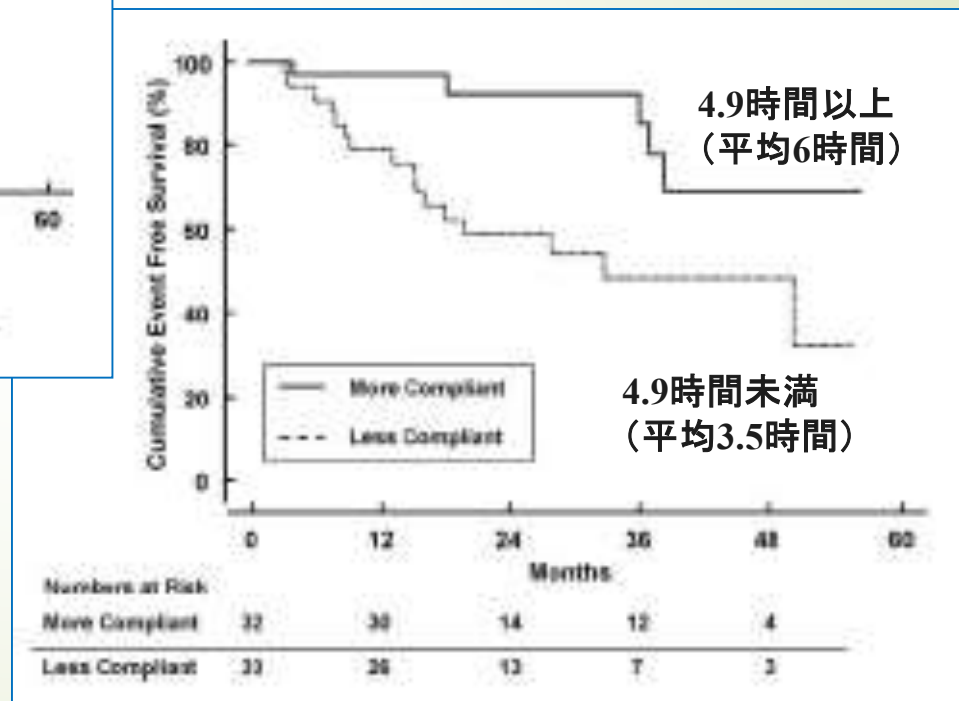
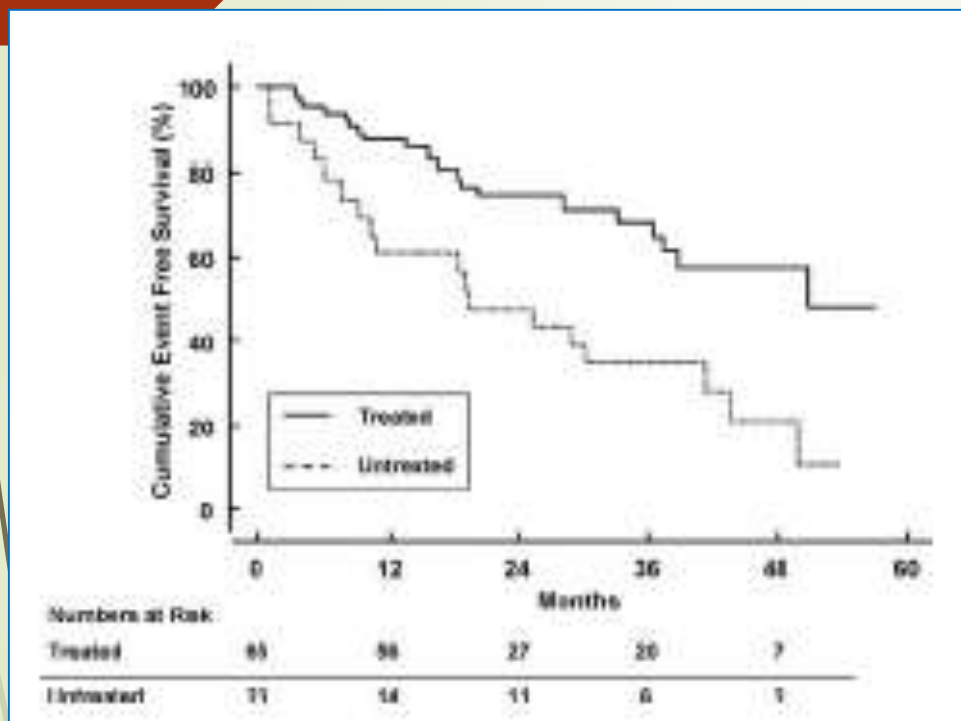
- 前向き研究
- 冠動脈疾患(70%以上の冠動脈狭窄)とOSA(AHI \geq 15)を有する患者54名(平均年齢57.3 \pm 10.1歳)
- 複合エンドポイント: 心血管死亡、急性冠症候群、心不全による入院、冠動脈血行再建

OSA合併心不全患者に対するCPAPの短期効果

左室駆出率



OSA合併心不全患者の予後に対するCPAPの効果



OSAの治療: CPAP療法

クラス	勧告	エビデンスレベル
I	AHI \geq 30で心血管イベントに対する一次予防目的として	B
	15 \leq AHI $<$ 30で基礎疾患(高血圧、耐糖能異常、心不全、虚血性心疾患、脳血管障害など)を有する場合の基礎疾患進展抑制もしくは二次予防目的として	B
	AHI \geq 5で自覚症状を有する場合、自覚症状改善目的として	A
IIa	15 \leq AHI $<$ 30で心血管イベントに対する一次予防目的として	B
IIb	5 \leq AHI $<$ 15で、特に基礎疾患が存在せず、自覚症状が乏しい場合	B
III	なし	

目的	5 \leq AHI $<$ 15	15 \leq AHI $<$ 30	$>$ 30
一次予防	IIb	IIa	I
二次予防	IIb	I	I
自覚症状改善	I	I	I

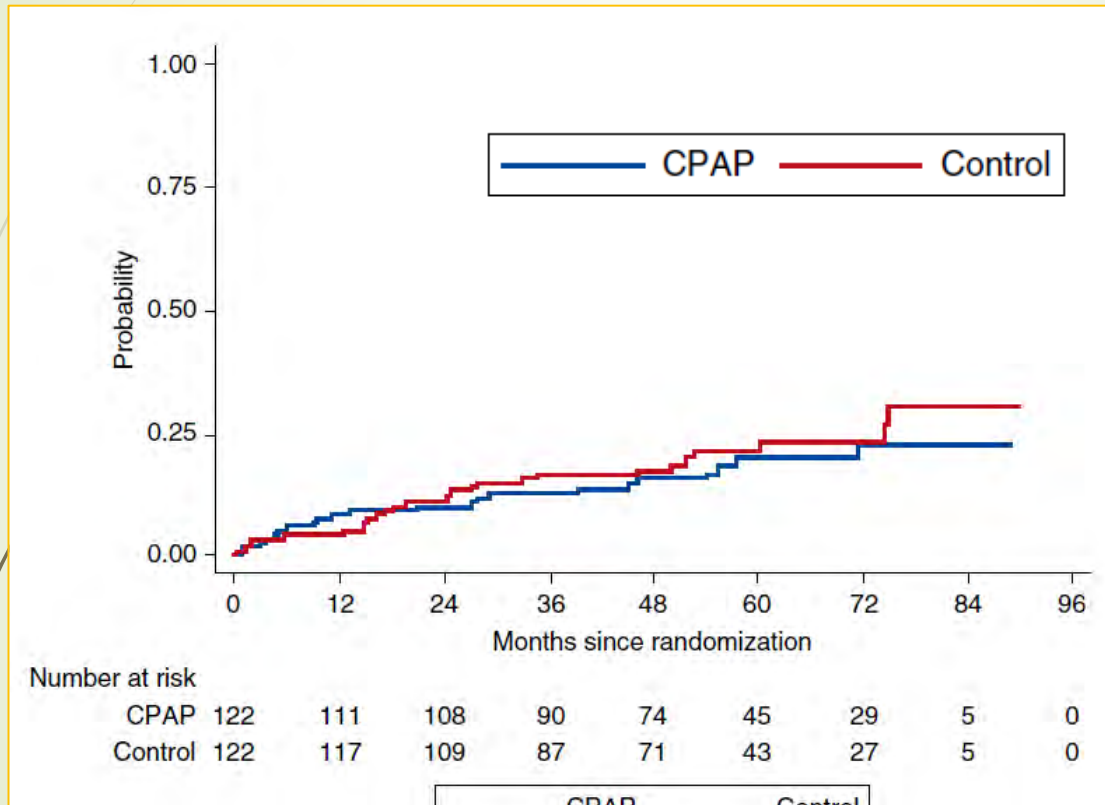


CPAPのエビデンス

- わが国のガイドラインが発表された2010年にはまだOSAに対するCPAP治療の無作為大規模臨床試験の結果は出ていなかった。
- 心血管疾患二次予防のためのCPAPに関する無作為試験の結果が待望されていた。

RICCADSA

冠動脈疾患を合併する眠気の無いOSA患者における心血管アウトカムに対するCPAPの効果



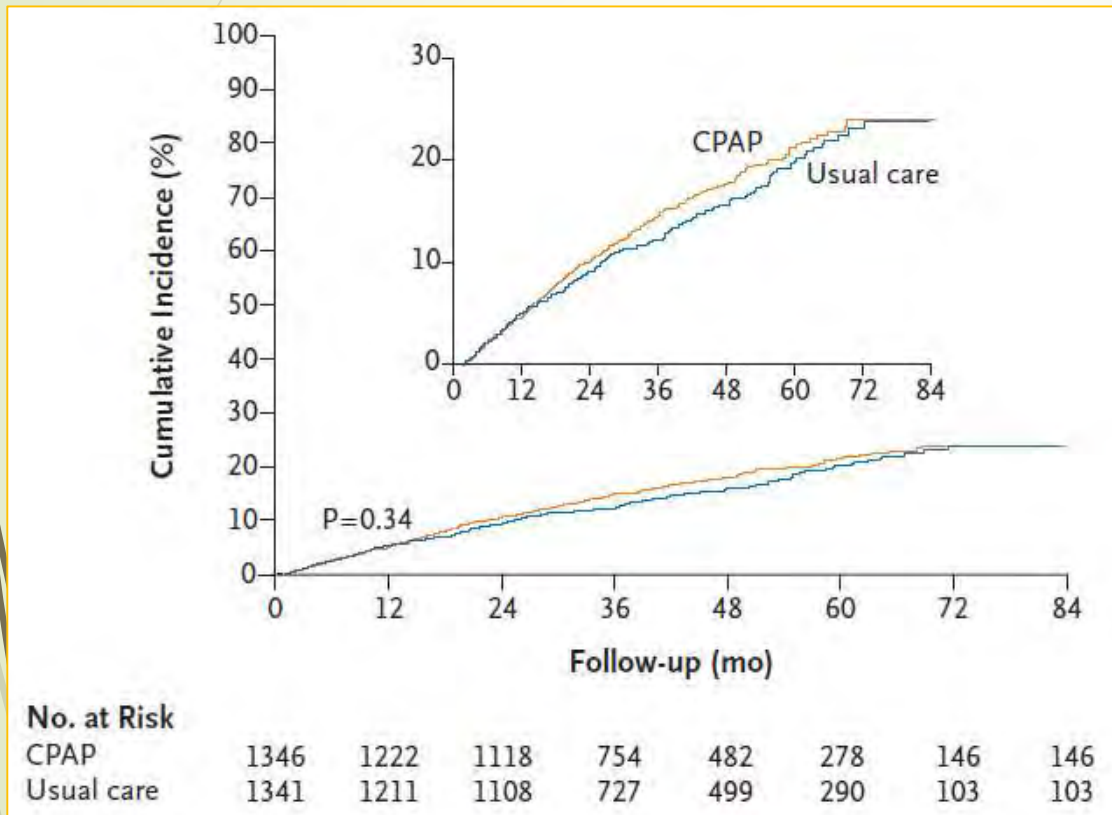
一次エンドポイント:

再血行再建、
心筋梗塞、
脳卒中
または
心血管死亡

	Univariate			Multivariate*		
	Hazard Ratio	95% CI	P Value	Hazard Ratio	95% CI	P Value
CPAP usage ≥ 3 h/night	0.61	0.31-1.33	0.234	0.61	0.16-5.13	0.611
CPAP usage ≥ 4 h/night	0.43	0.18-1.02	0.057	0.29	0.10-0.86	0.026
CPAP usage ≥ 5 h/night	0.43	0.17-1.09	0.075	0.34	0.10-1.12	0.075

SAVE

冠動脈疾患または脳血管疾患を有する中等度～重症OSA患者を対象とした二次予防試験

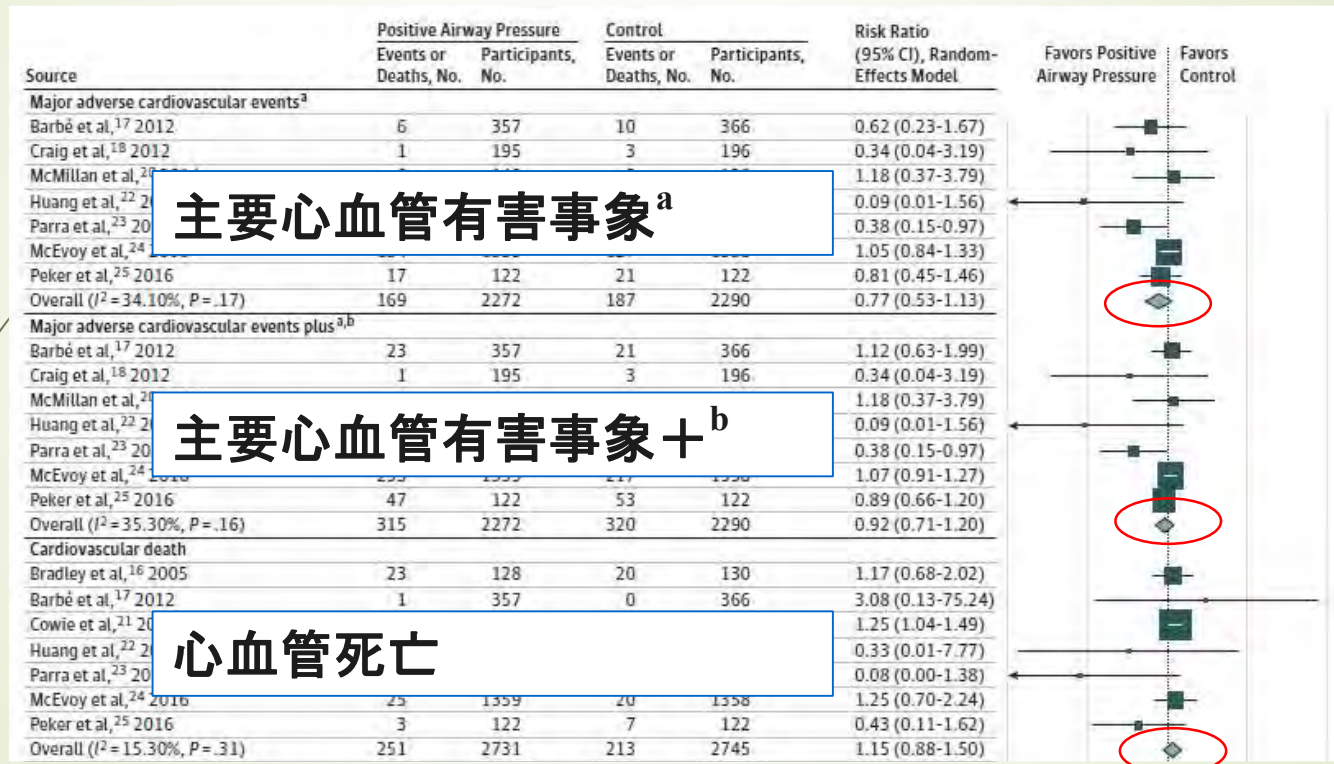


- 中等度以上のOSAと冠動脈疾患または脳血管疾患を有する45～75歳の成人名
- 通常治療群 対 通常治療＋CPAP
- 1週間のrun-in period では sham CPAPを使用
- 一次エンドポイント: 心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院、心不全、一過性脳虚血発作

CPAP群と通常治療群で一次エンドポイントに全く差が無かった

メタ解析の結果もネガティブ

睡眠時無呼吸の10のトライアル 7266を対象としたメタ解析



主要心血管有害事象^a

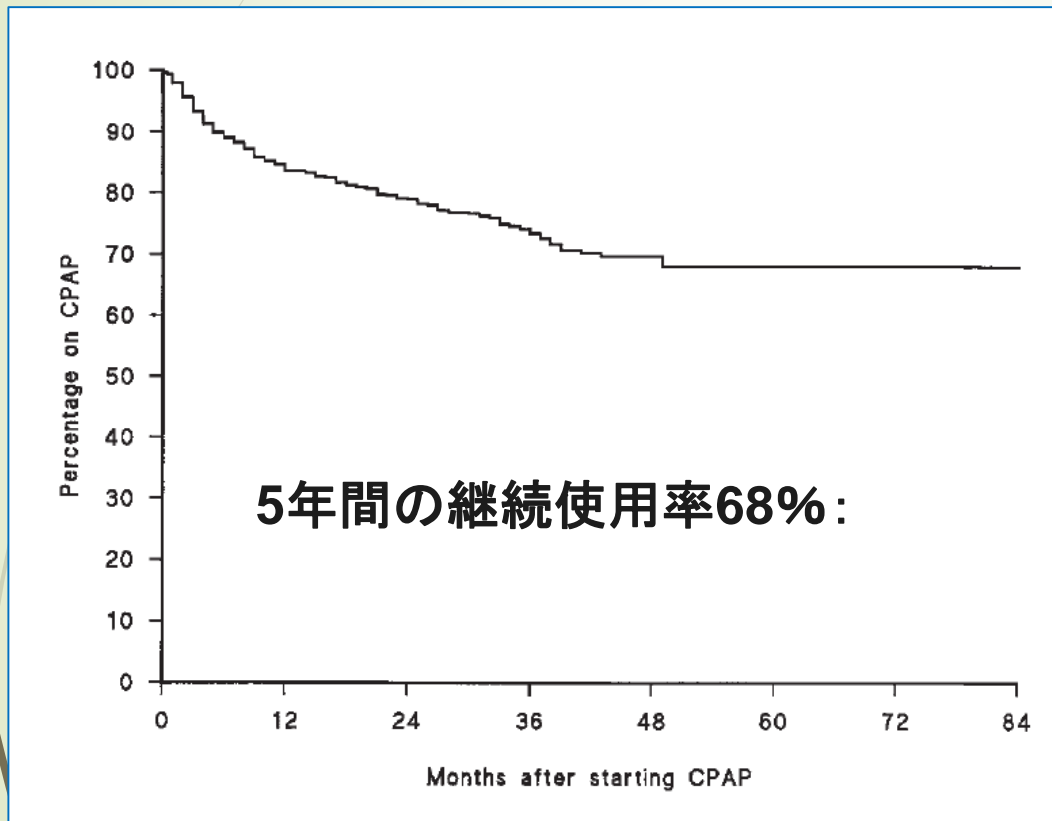
主要心血管有害事象+^b

心血管死亡

a: 主要心血管有害事象: 心血管死亡、非致死性急性冠症候群、非致死性脳卒中

b: + 不安定狭心症による入院

CPAPの問題点はアドヒアランス



- CPAP長期使用の予測因子:
 - いびきの既往
 - AHI
 - Epworth score
 - 最初の3カ月の平均的夜間使用

Scottish National Sleep Center で1986から1997年の間にCPAP治療を行ったOSA患者1211人の解析

CPAPアドヒアランスの向上の方策

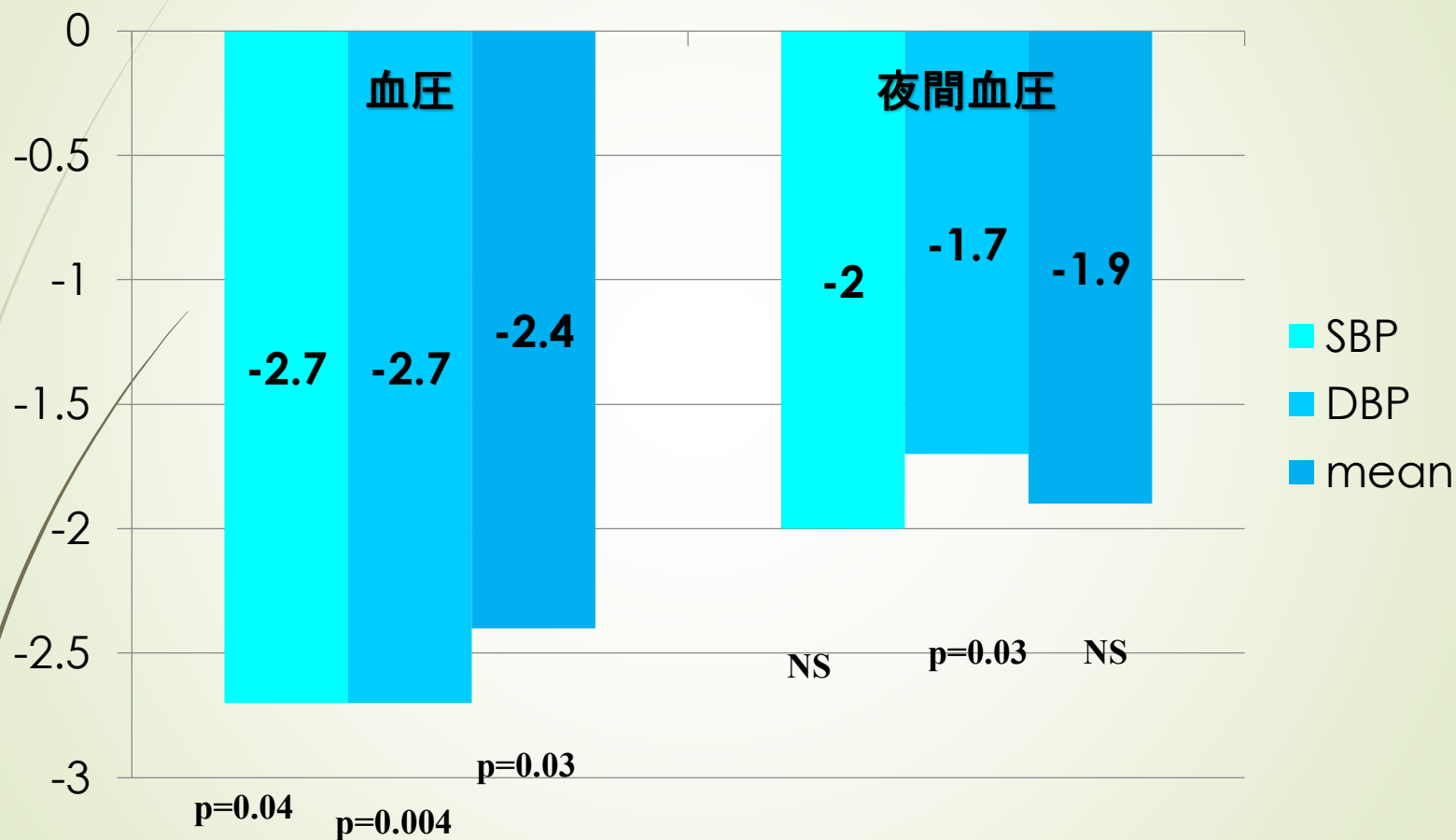
- CPAPの設定
- 患者教育
- インターフェイスの選択
- 鼻・副鼻腔疾患の治療
- 有害事象対応
- CPAP導入初期における睡眠導入薬の併用
- 遠隔医療

口腔内装置 (Oral appliance)

- 簡便、コンプライアンス良好
- 軽症(AHI \geq 5)から適応がある。
 - 医師から歯科医に紹介
- OSA改善効果はCPAPに及ばない
 - とくに肥満者での効果は限られる。
 - エビデンスが少ない。



口腔内装置の降圧効果(メタ解析)



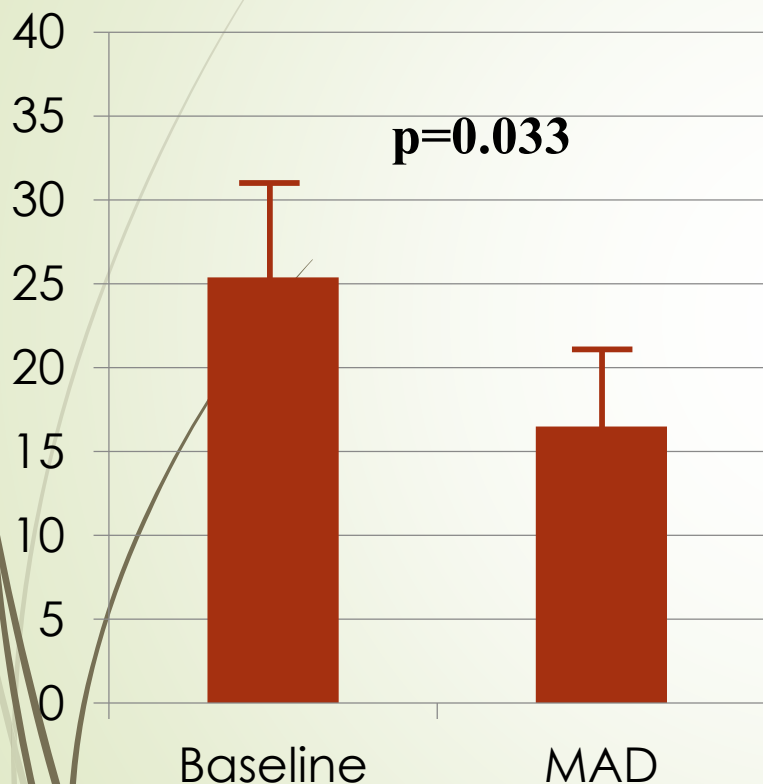
OAの降圧効果を見た7つの臨床試験、399名についてのメタ解析

心不全患者における口腔内装置の治療効果

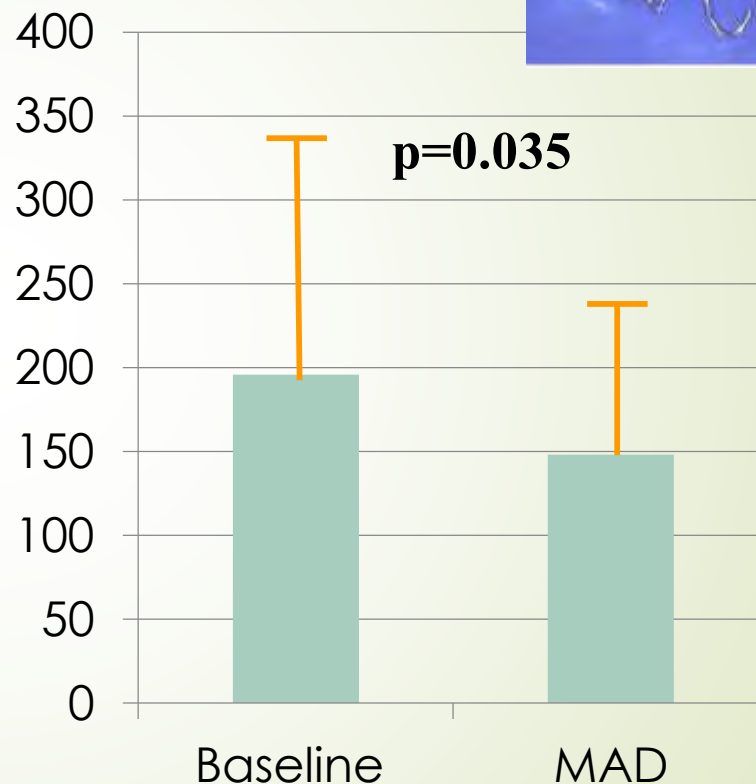
17名のNYHA II~III度の患者（平均年齢68.4歳）



AHI



BNP



自覚症状も有意に改善($p=0.003$)、
ただしLVEF、QOLは不変

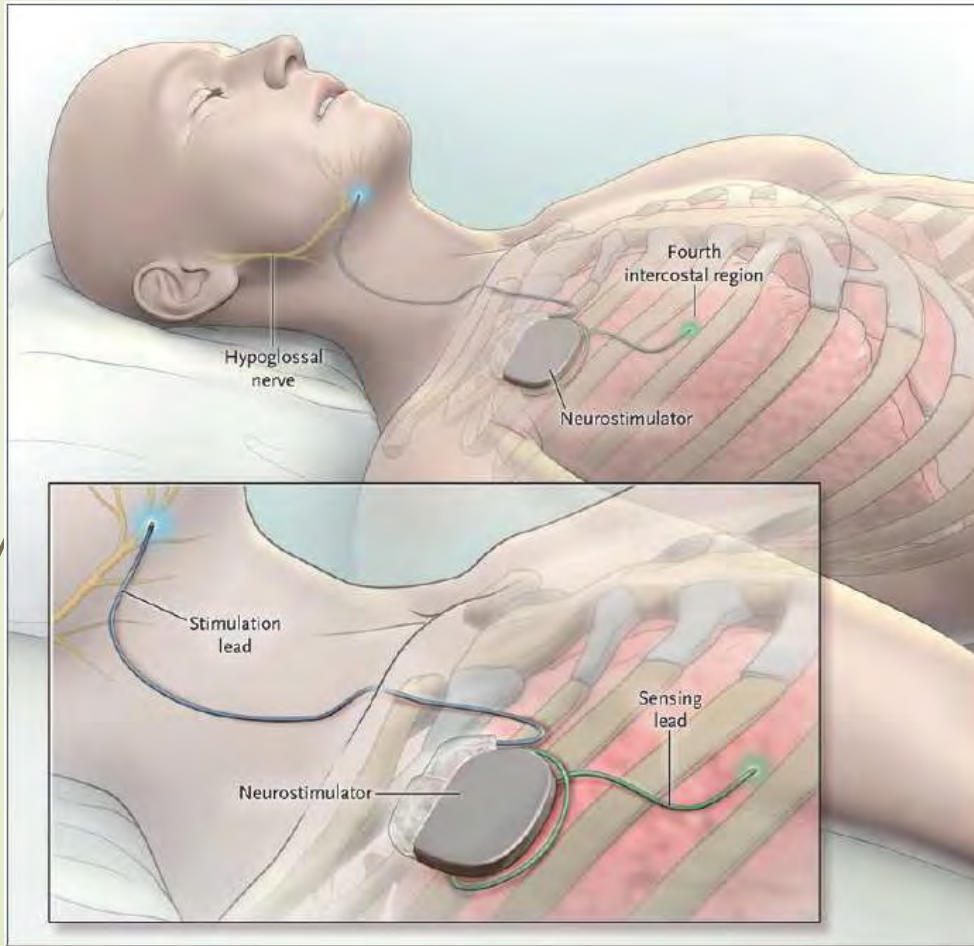
*mandibular advancement device



OSAに対する新しい治療法

- ▶ 鼻腔挿入デバイス
 - ▶ TRP (Tongue Right Positioner)
 - ▶ 舌下神経刺激装置
- 

上気道刺激装置 (舌下神経刺激)



1. CPAPに忍容性の無い中等度以上のOSA患者126名に上気道刺激装置を埋込

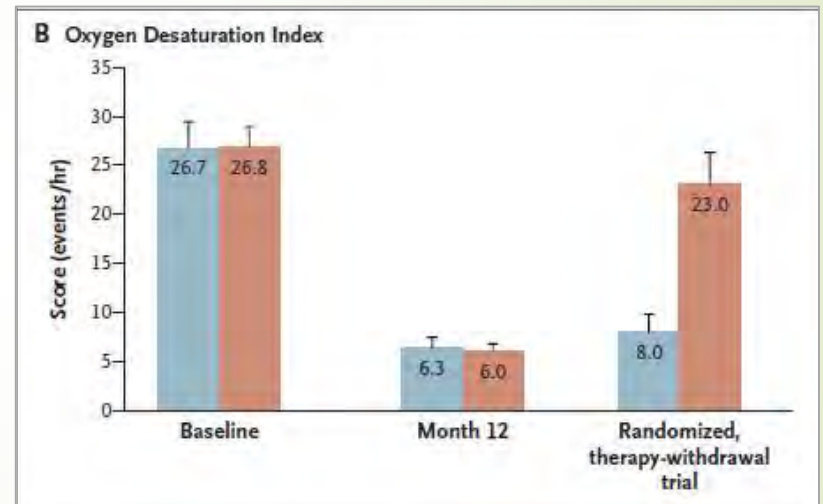
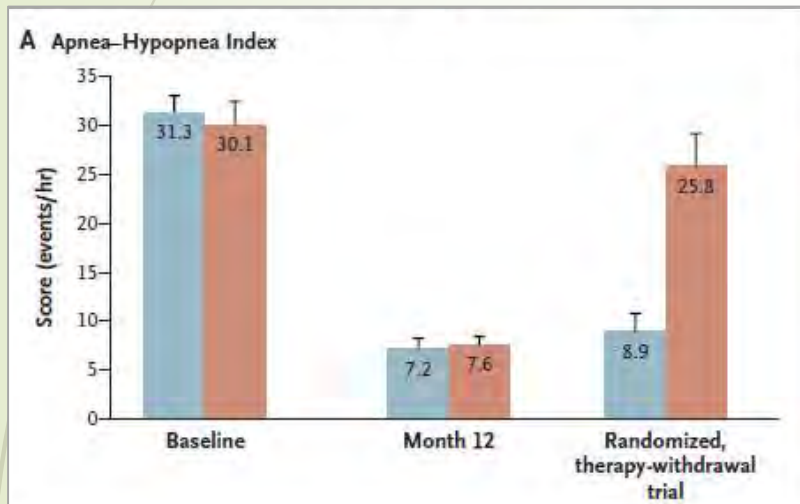
2. 12か月後に有効性が維持された患者のうち連続46人を対象とした治療中止の無作為試験を施行

上気道刺激装置 (舌下神経刺激)

Table 2. Primary and Secondary Outcome Measures.*

Outcome	Baseline	12 Months	Change	P Value
Primary outcomes				
AHI score†	32.0±11.8	15.3±16.1	-16.4±16.7	<0.001
Median	29.3	9.0	-17.3	
Interquartile range	23.7 to 38.6	4.2 to 22.5	-26.4 to -9.3	
ODI score‡	28.9±12.0	13.9±15.7	-14.6±15.8	<0.001
Median	25.4	7.4	-15.7	
Interquartile range	19.5 to 36.6	3.5 to 20.5	-24.0 to -8.6	
Secondary outcomes				
FOSQ score§	14.3±3.2	17.3±2.9	2.9±3.1	<0.001
Median	14.6	18.2	2.4	
Interquartile range	12.1 to 17.1	16.2 to 19.5	0.7 to 4.7	
Epworth Sleepiness Scale score¶	11.6±5.0	7.0±4.2	-4.7±5.0	<0.001
Median	11.0	6.0	-4.0	
Interquartile range	8.0 to 15.0	4.0 to 10.0	-8.0 to -1.0	
Percentage of sleep time with oxygen saturation <90%	8.7±10.2	5.9±12.4	-2.5±11.1	0.01
Median	5.4	0.9	-2.2	
Interquartile range	2.1 to 10.9	0.2 to 5.2	-6.6 to -0.3	

上氣道刺激裝置 (舌下神經刺激)



■ Therapy-maintenance group (N=23)

■ Therapy-withdrawal group (N=23)

まとめ

- 睡眠呼吸障害とくに閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)はさまざまな心血管疾患に高率に合併し、発症および進展に関与する。
- しかしながら、現時点ではOSAにたいする最も強力な治療法であるCPAPが心血管疾患患者の予後を改善するという明確なエビデンスはない。
- 症状の強いOSASに対するCPAPは自覚症状、QOLの改善という観点から推奨される。
- CPAPの心血管疾患予防効果はアドヒアランスが良好な場合にのみ期待できる。
- OSA患者ではCPAPと並行して生活習慣の改善や合併する心血管危険因子の管理を並行して行うことが極めて重要である。