

綜 説

睡眠時無呼吸症候群

松 澤 幸 範

信州大学医学部第1内科学教室

Sleep Apnea Syndrome

Yukinori MATSUZAWA

Department of Internal Medicine,
Shinshu University School of Medicine

Key words: obstructive sleep apnea, central apnea, nasal continuous positive airway pressure
閉塞型睡眠時無呼吸, 中枢型無呼吸, 経鼻的持続陽圧呼吸法

はじめに

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome; SAS) は, 1976年に Guilleminault ら¹⁾によって提唱された比較的新しい疾患概念で, 睡眠中に頻回の呼吸停止が起こり, それによって昼間の過眠や多彩な精神症状が発現する症候群である¹⁾⁻³⁾。近年, 病態生理の研究の蓄積に伴い, 本症患者に高血圧⁴⁾⁻⁷⁾, 不整脈⁸⁾⁻¹¹⁾, 冠動脈疾患¹²⁾⁻¹³⁾, 脳血管障害¹⁴⁾など心血管系合併症が多いこと, 死亡率が有意に高いなどの報告¹⁵⁾⁻¹⁸⁾が相次ぎ, また昼間の過眠による自動車事故の有意な増加など社会医学上の問題も指摘されている¹⁹⁾⁻²⁰⁾。さらに, 比較的低いとされてきた有病率が, よくコントロールされた最近の疫学調査によって予想外に高いことが明らかにされ²¹⁾⁻²²⁾, 本症の診断治療の重要性が強調されている²³⁾⁻²⁵⁾。

今回の綜説では, SAS 患者の大多数を占める閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) を中心として, その病態生理から治療までについて最近の知見をふまえて概説する。

I 無呼吸の定義と分類

睡眠時無呼吸とは, 睡眠中に生ずる10秒以上の気流の停止と定義される。睡眠時無呼吸は図1に示すように, 3型に分類される。これは, Pickwick 症候群患者²⁶⁾の睡眠ポリグラフを初めて検討した1966年の Gastaut ら²⁷⁾の報告に基づいている。

① 中枢型 (central apnea)

口あるいは鼻の気流の停止と胸腹部の呼吸運動の停止の両方が認められるもの。

② 閉塞型 (obstructive apnea)

胸腹部の呼吸運動は継続しているが, 口あるいは鼻の気流の停止するもの。これは上気道閉塞を意味する。このとき胸郭と腹壁の奇異性呼吸運動が認められる。

③ 混合型 (mixed apnea)

中枢型が先行し, それに引き続き閉塞型が認められるもの。

しかし, 本質的に混合型は閉塞型無呼吸の重症と考えられ, さらに同一患者においてもこれらの3型が混在するため, どちらが優位かで閉塞型無呼吸か中枢型無呼吸に分類されるのが一般的である。

II 診断基準

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診断基準としては,

別刷請求先: 松澤 幸範

〒390 松本市旭 3-1-1 信州大学医学部第1内科

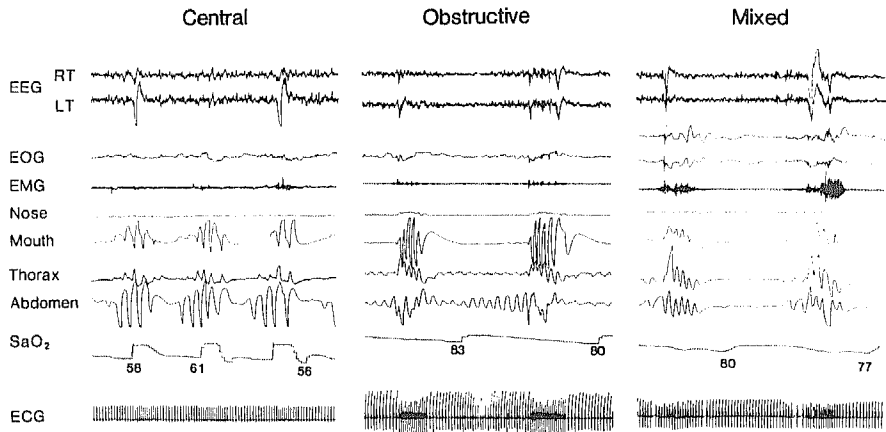


図1 睡眠時無呼吸の3型（自験例）

左から中枢型（central type；口鼻の気流と胸腹壁運動のすべてが停止する型）、閉塞型（obstructive type；口鼻の気流は停止するが胸腹壁運動は継続する、いわゆる上気道閉塞型）、混合型（mixed type；中枢型が先行し、閉塞型に移行する型）。EEG：脳波，EOG：眼球運動，EMG：筋電図，Nose：鼻気流，Mouth：口部気流，Thorax：胸郭運動，Abdomen：腹部運動，SaO₂：動脈血酸素飽和度（指尖型酸素飽和度モニターによる），ECG：心電図。

Guilleminault ら¹²⁾の“7時間の睡眠中に30回以上の無呼吸が認められる”か、“脳波上の睡眠1時間あたりの無呼吸数（無呼吸指数 apnea index；AI）が5回以上”が一般的である。また、無呼吸まで至らなくとも、換気が半減し酸素飽和度の低下が4%以上認められた場合には無呼吸と同様の病的状態と考え、これを低換気（hypopnea）と別に定義する考え方²⁰⁾もあり、無呼吸と低換気をあわせた指数（apnea-hypopnea index；AHI）を用いることもある。

以上より、SASの診断基準としては、AI>5 ないし AHI>5 が通常用いられている。しかし、健常者でも高齢者などで AI>5 ないし AHI>5 が認められることがあり、診断基準の妥当性については今後の検討が必要とされている。

III 閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）

A 疫学と予後

一般人口に占める OSAS の頻度は0.3%から30%と報告によって著しい差異がある²⁵⁾。その原因は調査方法、対象集団の年齢構成、性別のちがいなどによるものと思われる。質問表で疑わしい症例の絞り込みをした後に終夜モニターを行う方法で得られた成績では、AI ないし AHI>5 で0.5-5.7%となっている²⁵⁾。一方、対象者全員に終夜モニターを行う厳密な方法を行った

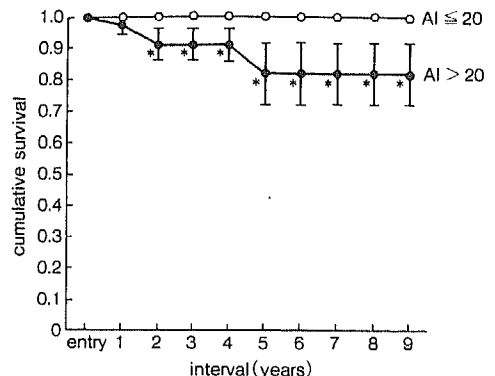


図2 閉塞型睡眠時無呼吸症候群の予後（文献15より引用）

Apnea (AI) が20を越える群の予後は明らかに悪い。

Young ら²¹⁾の報告によると、AHI>5 で男性24%、女性9%、AHI>10で男性15%、女性5%であり、我が国における検討でも、Hida ら²²⁾によれば AHI>10で7.5%と予想外に高頻度であった。無症状無自覚の症例が多数存在するものと思われる。

OSAS の予後について prospective に検討した報告はなく、OSAS そのものが死亡率に直接関係するか否かは不明といわざるを得ない。しかし、385例の

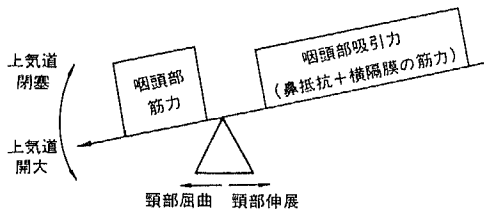


図3 睡眠中の上気道開閉性に及ぼす諸因子（文献29より引用）

表1 閉塞型無呼吸の基礎疾患

1. 口蓋扁桃、アデノイドの肥大
2. 下顎発育異常
 - (a) 小顎症 (micrognathia)
 - (b) 下顎後退症 (retrognathia)
3. 口蓋、咽頭奇形
4. 甲状腺機能低下症
5. 末端肥大症
6. 肥満症
7. その他

OSAS 患者の予後を retrospective に検討した He ら¹⁵⁾の報告によると、AI が20以上の群と AI が20以下の群で比較すると、AI が20以上の群で明らかに累積生存率が低かった（図2）。さらに興味深いことに、この差は50歳未満のグループでより明瞭であった。このことから、AI=20がOSAS の治療開始のひとつの基準になるとする考え方もある。

一方、OSAS 患者の夜間突然死の頻度については不明な点も多い。高度の低換気型のOSAS（例えば Pickwick 症候群）では突然死が多いことが報告されている¹⁶⁾が、夜間の死亡か否かは不明である。Gonzales-Rothi ら¹⁶⁾によれば、91例のOSAS の予後調査の結果、9例が死亡していたが夜間突然死は1例もなかったという。OSAS は当初睡眠時無呼吸に伴う低酸素血症や不整脈などにより夜間突然死する症例が多いのではと考えられたが、むしろ心血管系合併症による死亡率の高値が問題とされている¹⁷⁾²⁵⁾。

B 病態生理

閉塞型無呼吸の原因は睡眠中の吸気運動に伴う上気道の虚脱である。これら上気道閉塞に与える要因を Block ら²⁹⁾は図3のようなモデルで説明している。すなわち上気道の開閉性は、上気道を開大させようとする上気道筋の緊張と、吸気運動に伴って上気道を虚脱

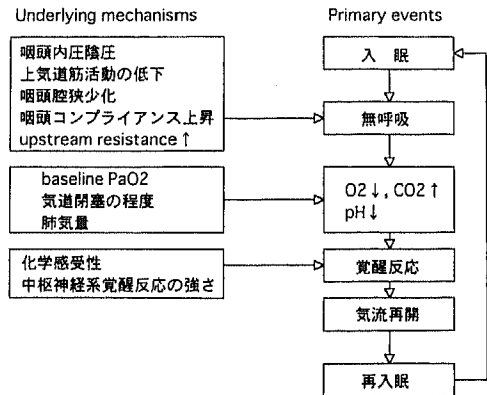


図4 閉塞型無呼吸の出現のメカニズムとその原因（文献32より引用）

させようとする気道内の陰圧とのバランスによって決定される。オトガイ舌筋を代表とする上気道筋は吸気に一致して、しかも吸気筋の活動に約200msec 先行して収縮する³⁰⁾。上気道筋のこれらの活動によって通常は覚醒時も睡眠時も上気道径は保たれることになるが、このバランスが崩れたときに気道の虚脱すなわち気道閉塞が生ずると考えられる³¹⁾。上気道閉塞を来しやすい因子としては、①上気道の狭小化などの形態学的異常と②上気道筋の緊張低下などの機能的異常などが想定されている。表1に閉塞型無呼吸を来しやすい基礎疾患を列記した。

図4に閉塞型無呼吸の発生メカニズムを示した³²⁾。上記の原因で上気道の閉塞が生じると、低酸素血症や高炭酸ガス血症さらには呼吸性アシドーシスとなる。また、交感神経活動が高まり、覚醒反応が生じる。覚醒に関与する因子としては化学受容器の覚醒に対する鋭敏さ、例えば rapid eye movement (REM) 期、アルコール、鎮静剤使用などのように脳幹部の反応を鈍麻させる状態、そのほか肺や気道の機械受容器の関与³³⁾も想定されるが、詳細は不明である。この覚醒反応により気道開大筋の緊張が高まり、上気道が開き呼吸が再開される。呼吸の再開に伴い、低酸素、高炭酸ガス状態が解除されると再び睡眠に入り、上気道の閉塞が再び生ずる。このような過程で閉塞型無呼吸は繰り返される。こうして睡眠は一夜に数百回にも分断され、そのため深い睡眠が減少し、昼間の著明な眠気などの症状を招来させる³⁴⁾。

上気道閉塞は、解剖学的に上咽頭 (nasopharynx)、中咽頭 (oropharynx)、下咽頭 (hypopharynx)、のい

表2 睡眠時無呼吸症候群の臨床症状

1. 夜間睡眠時の症状
いびき
睡眠時異常体動
睡眠障害
不整脈
低酸素血症と肺高血圧
2. 昼間の症状
日中の傾眠
起床時の頭痛
知的能力の低下 性格の変化
性欲の低下, 陰萎
高血圧
肺高血圧, 肺性心, 心不全
多血症

ずれても起こりうるが³⁴⁾ (図5), その閉塞部位は一定でなく, 患者間で異なる。上気道の内圧測定などによる報告によれば, 50%は上咽頭より上で閉塞し, 残り50%は中咽頭以下で閉塞するという³⁵⁾。

C 臨床症状 (表2)

1 夜間睡眠時の症状

いびきは閉塞型無呼吸ではほぼ必発の症状である¹⁾。通常のいびきと異なり, 馬が鼻を鳴らして荒い息をするときのような大きないびきで, 無呼吸による休止期を伴うのが特徴である。しばしば, 本人よりも家人などのほうが重要な情報源となる²⁾。しかし, 単純ないびきから OSAS への進展について言及した研究は未だない。

いびきと共に, 呼吸再開時に一致して手足をバタバタさせたり苦しそうに激しい寝返りを打ったりするなどの異常体動も観察される。そのほか夢遊病症状や夜尿なども報告されている¹⁾。

2 昼間の症状

昼間の過眠は OSAS の一般的な症状である。睡眠時無呼吸に伴う睡眠の断片化, 深睡眠の欠如がその原因とされる²⁾。このような睡眠障害は起床時の頭痛, 性欲の低下, 知的能力の低下, 抑うつ, 活動性低下など多彩な精神症状をもたらす¹⁾。強い眠気のためと思われる自動車運転事故率が OSAS 患者で約7倍高いなどの報告¹⁹⁾ (図6) もあり, 社会的問題とされている²⁰⁾。眠気の定量的評価としては, multiple sleep latency test (MSLT)³⁶⁾, Epworth sleepiness scale (ESS)³⁷⁾ などがある。近年, 無呼吸や低酸素血症がなくても昼間の過眠を来す疾患群として, 上気道抵抗症

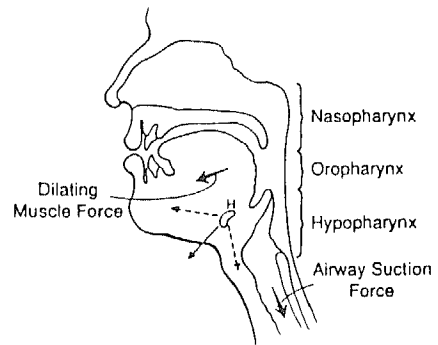


図5 上気道の解剖図 (文献31より引用)

nasopharynx: 上咽頭, oropharynx: 中咽頭, hypopharynx: 下咽頭, H: 舌骨。

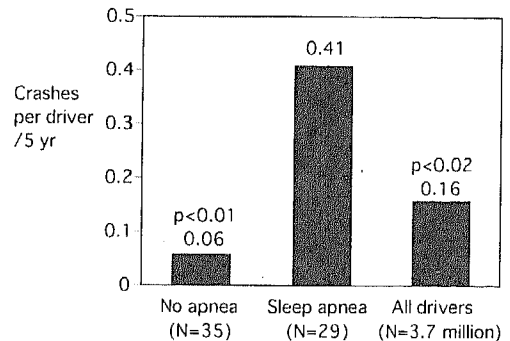


図6 睡眠時無呼吸と自動車事故発生率 (米バージニア州, 文献19より引用)

睡眠時無呼吸患者 (sleep apnea) では, 対照群 (no apnea) やバージニア州の全ドライバー (all drivers) に比べ有意に事故率が高い。

候群 (upper airway resistance syndrome) という概念がGuilleminaultら³⁸⁾によって提唱され, 注目されている。

その他, 重症例 (Pickwick 症候群など²⁶⁾) では多血症, 肺高血圧, 肺性心, 心不全などを合併することがある。夜間の高度低酸素血症による二次的な症状といわれている。

D 心血管系合併症

多くの報告で, OSAS 患者が心血管障害を合併しやすいことが示されている。共通のメカニズムとして, OSAS 患者にみられる交感神経系の活動増加などが想定されている²⁵⁾³⁹⁾。

1 不整脈

睡眠時無呼吸は不整脈を伴うことが多く²⁵⁾, 気管切

睡眠時無呼吸症候群

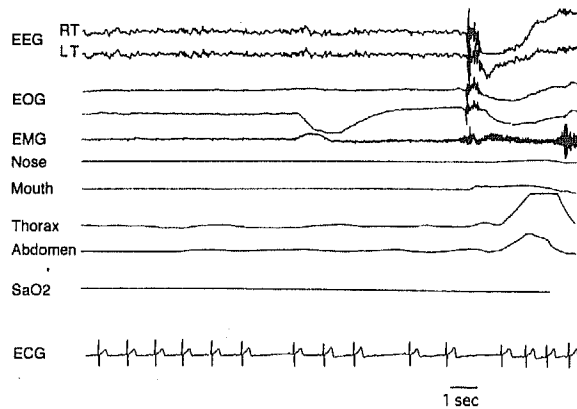


図7 閉塞型無呼吸の後半部に認められたII度房室ブロック(37歳, 男性)

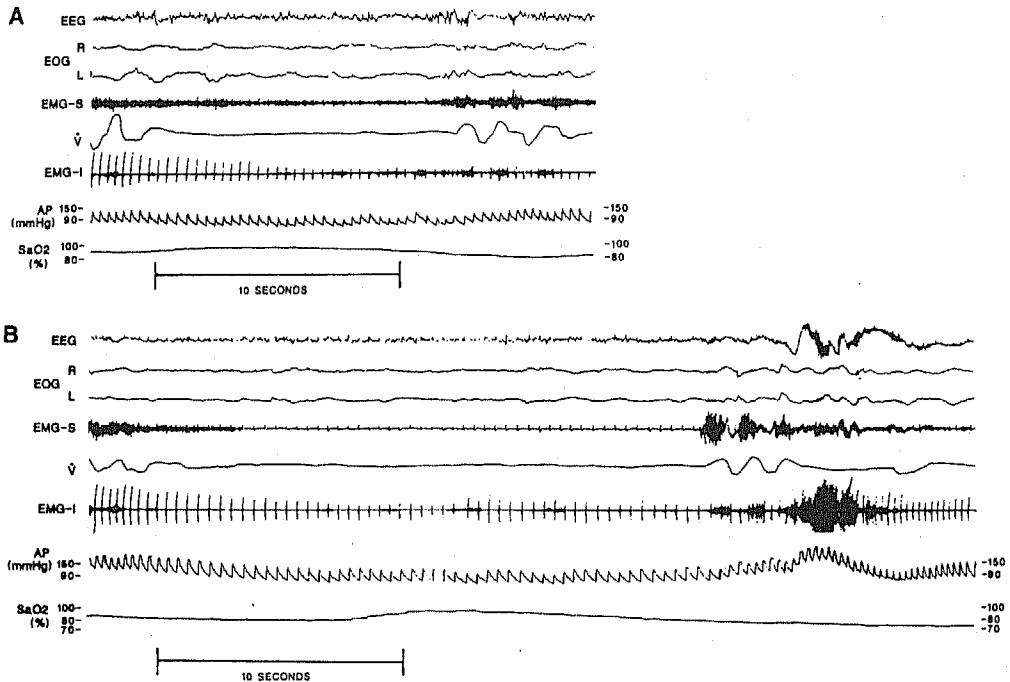


図8 無呼吸に伴う血圧の周期的変動(文献5より引用)

A: non REM 期, B: REM 期。REM 期により強い血圧の変動が認められる。AP: 動脈内カテーテルによる血圧, SaO₂: 耳尖式オキシメータによる酸素飽和度。

開⁸⁾や経鼻的持続陽圧呼吸法⁹⁾などの治療によって改善する。不整脈の内訳は洞停止, II度房室ブロック(図7), 心室性期外収縮, 心室性頻脈などである。睡眠時不整脈の起こる原因として, 無呼吸と呼吸再開が繰り返されることにより, 著しい交感神経系と副交感神経系のトーン亢進の変動が生じること, 無呼吸時の

低酸素血症, 上気道の機械的受容器を介した反射などが想定されている¹⁰⁾。しかし, 最近 prospective study を行った Flemons ら¹¹⁾の報告によれば, OSAS の睡眠時不整脈の頻度は対照群に比べ有意差を認めなかった。また Gonzales-Rothi ら¹²⁾の報告によれば, 不整脈による夜間突然死の頻度は予想されるほど高く

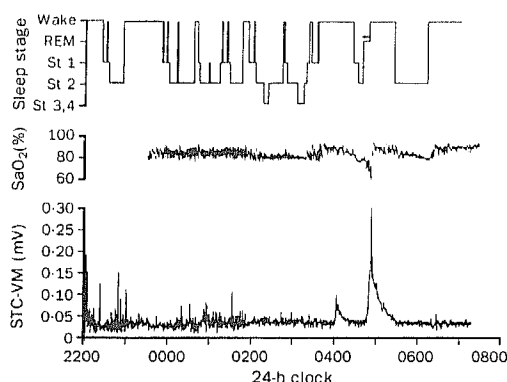


図9 夜間狭心症発作と睡眠時無呼吸の関係（文献12より引用）

STC-VM: ST-change vector-magnitude, SaO_2 : 耳尖式オキシメータによる酸素飽和度。STC-VMが0.05mV以上の場合心筋虚血と判定される。狭心症患者の夜間発作に先行して、無呼吸と低酸素血症が認められた。

ない。

2 高血圧

OSASでは睡眠時無呼吸の終末部で収縮期、拡張期血圧の上昇をみる⁹⁾。その程度はnon-REM期よりもREM期に増強する⁵⁾（図8）。無呼吸に伴う低酸素血症、覚醒反応、急激な睡眠構築の分断などがこの周期性変動の要因である可能性が示唆されている⁴⁾。機序は不明だが、この夜間の周期性変動のみならず昼間においてもOSAS患者では高血圧の頻度が高く、40%を越えるとの報告も多い。肥満、年齢、性別などのリスクファクターで補正してもなお対照群に比べ有意に高血圧の頻度が高い⁹⁾。一方、高血圧患者におけるOSAS患者の頻度は正常者の少なくとも3倍は高いといわれている⁷⁾。高血圧と関連の深い脳血管障害の頻度もOSAS患者で高いとする報告¹⁴⁾もあり、疫学的にも注目されている。

3 虚血性心疾患

睡眠時無呼吸と夜間の狭心症発作との合併がいくつかのcase-control studyで報告されている。Franklinら¹³⁾は夜間発作を伴う狭心症患者10例のうち9例に睡眠時無呼吸を認め、発作に先行して無呼吸と酸素飽和度低下が認められたとしている（図9）。さらに、経鼻的持続陽圧呼吸法により狭心症発作が消失したとも報告している。またHungら¹²⁾は101例の急性心筋梗塞患者を検討し、対照群に比べ有意に高い無呼吸指数を認めている。これらの研究は、睡眠時無呼吸と虚血

性心疾患が直接に関連する可能性を示唆した点で大変重要と思われる。

E 治療

OSASの治療の論理的根拠は、これまで述べたように、①OSAS患者が心血管系疾患や低酸素による合併症を起こしやすいこと、②昼間の過眠による種々の悪影響を来しやすいことなどに基づいている³⁰⁾。以下に主な治療の現況について述べる。

1 体重減少

肥満はOSAS患者にみられる一般的所見である。肥満のためにOSAS患者では上気道の解剖学的、生理学的異常が存在する。頸部の脂肪沈着は上気道狭窄の主要因である。また、肥満では機能的残気量が低下するため、上気道径の肺気量低下に依存した狭小化がより強まる⁴⁰⁾。

体重減少はこれらの異常を軽減させ、無呼吸、低酸素血症、睡眠分断の程度を軽減させる。Sheltonら⁴¹⁾は、magnetic resonance imaging (MRI)によって測定した咽頭部の脂肪組織量と閉塞性無呼吸の重症度が相関し、体重減少に伴い脂肪量の減少を認めている。また、体重減少は上気道の機能も改善させる。すなわち、体重減少によって上気道の虚脱性が改善することがSurattら⁴²⁾やSchwartzら⁴³⁾によって報告されている。

さらに興味深いことは、体重減少の程度と無呼吸の改善の程度との間には直線関係が認められないことである。10%の体重減少は無呼吸指数を50%改善させるといわれ、わずかな体重減少でも大きな改善が期待できるという⁴⁴⁾。このことは、OSAS患者の減量の動機付けに大変励ましになる結果と思われるが、実際は減量ならびに体重維持ともに容易でないのが現状である。

2 体位変換

背臥位睡眠がいびきや閉塞型無呼吸を悪化させることは以前から良く知られた事実である⁹⁾。側臥位ないし60度の半座位で無呼吸指数が有意に減少することが報告されている^{45)~47)}。この体位性改善はnon-REMでもREMでも認められ、また重度の肥満よりも肥満度の比較的軽い症例で起こりやすいとされる⁴⁸⁾。改善の機序については、上気道径への重力の影響すなわち気道径の拡大と舌の後方偏位の緩和、肺気量の変化に伴う神経反射の関与、機能的残気量変化に伴うoxygenationの改善などが想定されている。

我々は最近、腹臥位で無呼吸指数の著明な改善をみとめたOSASの1例を経験した⁴⁹⁾。さらに同症例の

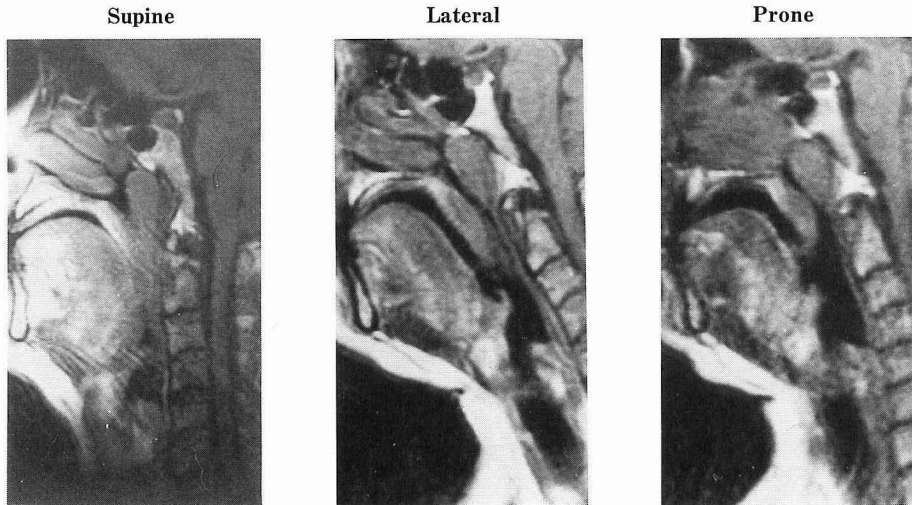


図10 閉塞型無呼吸における体位別の上気道矢状断面 MRI 所見 (45歳, 男性)
(文献49より引用)
背臥位 (supine), 側臥位 (lateral), 腹臥位 (prone) になるにしたがい, 上気道腔 (特に中咽頭) が開大している。

体位別の MRI の検討で, 腹臥位において咽頭腔が最も開大していた (図10)。このことは体位性変動における上気道の解剖学的狭窄の関与を示唆する所見と考えられる。必ずしも治療としての側臥位や腹臥位睡眠の励行の維持は容易でないが, 睡眠ポリグラフで明確な体位別変動が確認された症例に対する補助的治療のひとつとして有用と考えられる。

3 薬物療法

以前より種々の薬剤が OSAS の治療に用いられてきたが, 後述の経鼻的持続陽圧呼吸や外科的治療に比べると効果は一部の症例を除き十分ではない³⁹⁾。

a アセタゾラミド

炭酸脱水酵素阻害剤であるアセタゾラミドは, 腎尿細管での HCO_3^- の再吸収を抑制し, 代謝性アシドーシスを起こす。また中枢性の CO_2 換気応答が増強され, その結果中枢型無呼吸あるいはチェンストークス呼吸を軽減させる⁵⁰⁾。しかし, 閉塞型無呼吸に対しては, 効果ありとする報告⁵¹⁾と悪化するとの報告⁵²⁾があり一定の見解が得られていない。

b プロゲステロン

プロゲステロンは睡眠呼吸異常を有する患者に有用とされてきた。健常人において, プロゲステロンの投与は肺胞換気量の増加, 低酸素・高炭酸ガス換気応答の亢進をもたらす⁵³⁾。Strohl ら⁵⁴⁾は 9 例の OSAS 患者に 60~120mg/日の投与を行い, 4 例に自覚症状

と無呼吸の改善を認めた。この 4 例はいずれも昼間の低酸素血症と高炭酸ガス血症が強く, いわゆる肥満・肺胞低換気症候群を呈する症例であった。しかし, 効果を認めないとする報告もあり, また陰萎などの副作用のため, 現時点ではその適応は肺胞低換気を伴う一部の症例に限るべきと思われる。

c 三環系抗うつ剤

三環系抗うつ剤である protriptyline は, 鎮静作用がなく, 無呼吸の程度や低酸素血症が通常悪化する REM 睡眠そのものを減少させることから, 結果として夜間の低酸素血症や昼間の眠気を改善すると考えられている³⁹⁾。しかし, 改善の程度は比較的弱く, 抗ムスカリン作用, 排尿障害, 陰萎などの副作用も多い。

d そのほかの薬剤

almitrine, theophylline, doxapram などの呼吸刺激剤, OSAS 患者の脳脊髄液中のオピオイド活性上昇に対する naloxone (オピオイド拮抗物質), 上気道筋の刺激剤である nicotine, 降圧剤の ACE 阻害剤など, 様々な薬物療法が検討されているがその効果は不明である³⁹⁾。甲状腺機能低下症や巨人症の薬物治療は同時に睡眠時無呼吸も改善させる可能性がある。体重減少のための食欲減退剤なども間接的には OSAS に効果がある。

e 酸素療法

閉塞型無呼吸で出現する著明な低酸素血症に対して,

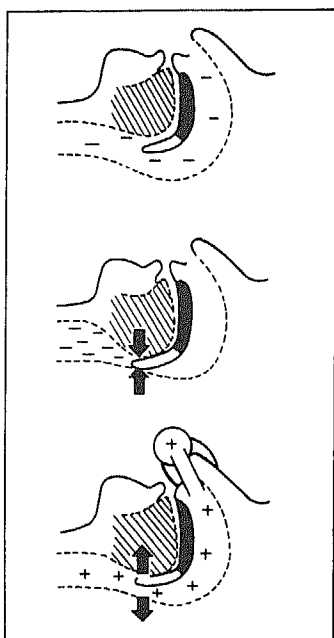


図11 上気道閉塞と nasal CPAP 療法の原理
(文献57より引用)

上段：覚醒時，中断：睡眠時舌および軟口蓋が咽頭後壁に吸着し，上気道閉塞を来している。下段：nasal CPAP により上気道が陽圧に保たれ開大維持される。

酸素を投与して是正をはかることは理にかなった方法かもしれない。しかし、重症の OSAS 患者に最初に酸素投与を行った Motta と Guilleminault⁵⁹⁾の報告では、5～10L/分の酸素投与の結果、無呼吸時間の延長、動脈血 CO_2 分圧の上昇と呼吸性アシドーシスの出現など否定的な成績であった。しかし、Martin ら⁶⁰⁾は3例の OSAS 患者に対する長期酸素療法の効果を検討し、無呼吸数と持続時間の減少、酸素飽和度の改善を認めている。このように相反する結果が生ずる原因としては、対象患者の重症度や酸素の投与量などが考えられるが、単独治療としての酸素療法の有用性は低いと思われる。

f 経鼻的持続陽圧呼吸法 (nasal continuous positive airway pressure; CPAP)

CPAP とは、1981年に Sullivan ら⁵⁷⁾によって報告された治療法である (図11)。前述のごとく、OSAS 患者では上気道に解剖学のおよび機能的異常を有しており、吸気時の陰圧に対して容易に閉塞が惹起される。そこで、経鼻的に上気道に空気を送り込んで上気道を

陽圧に保てばこの閉塞を防ぐことができる。この理論を背景に開発されたものが CPAP である。最近の MRI を使った検討⁶¹⁾でも、CPAP が咽頭腔を有意に開大させることが示されているが、さらに上気道筋の活動性への効果も想定されている。CPAP の非常に有用な点は、装着するとすぐに劇的な効果を来すことである (図12)。さらに、CPAP は OSAS の予後を改善するとの報告¹⁵⁾もあり、現在では特に重症の OSAS に対する治療法の第一選択と考えられている。また、中枢型無呼吸に対しても効果があるといわれている⁵⁹⁾。

しかし、問題がないわけではない。鼻マスクを終夜装着する煩雑さ、機械の騒音、合併症 (鼻粘膜の乾燥感、うっ血、鼻閉、鼻出血、装着部位の皮膚炎、目の痛みなど) などのため、患者のコンプライアンスが問題となる⁶⁰⁾。当初は85～92%と非常に高い装着率が報告されていたが⁶¹⁾、Kribbs ら⁶²⁾の詳細な検討によると、継続率は46%であり、しかも一晩で7時間以上装着していたのは35例中わずかに2例のみだったという。

最近、CPAP を応用し吸気圧と呼気圧を別々に設定できる bilevel positive airway pressure (BiPAP) も開発されているが⁶³⁾、現時点では CPAP 以上のコンプライアンスは報告されていない。もうひとつの問題は、非常に有効な治療法であるにも関わらず、我が国で未だ保険適応が認められていないことである。

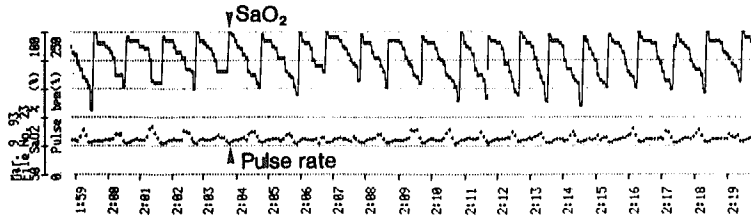
g 歯科装具

最近、歯科装具の有効性を示す報告が相次いでいる⁶⁴⁾⁶⁵⁾。この方法は、非侵襲的に下顎を前方に移動させる装具を夜間睡眠時に装着することにより、上気道閉塞を防ごうとするものである。これにより無呼吸は約50%改善するという。O'Sullivan ら⁶⁶⁾によれば、AHI が60以下の比較的軽症から中等症の例で有効率が高いという。コンプライアンスも比較的良好との報告もあり、今後主要な治療法のひとつになる可能性がある。問題は、報告によって装具の形態がまちまちであることと、歯科口腔外科医の協力が必要であることなどである。

h 外科的治療

外科的治療法は侵襲を加えるという意味では、保存的治療よりさらに厳密な病態検索と責任狭窄部位の判定をしなければならない。しかし、前述のごとく閉塞部位の個人差は大きく、また手術効果の可否を正確に予測する方法は現在までに見出されていない。ただ、上咽頭に閉塞が局在する例でより有効との報告はあるようである⁶⁶⁾⁶⁷⁾。

治療前 (AHI=56.7)



治療中 (AHI=0.71, CPAP圧=8cmH2O)

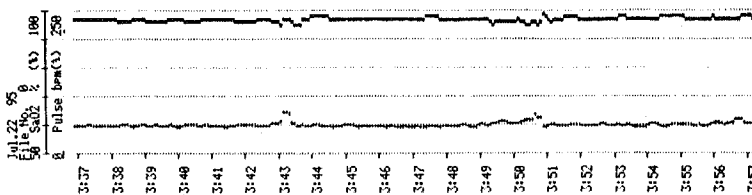


図12 閉塞性無呼吸に対する nasal CPAP の効果 (58歳, 男性)

無呼吸に伴う酸素飽和度 (SaO_2 , 指尖式オキシメータによる) の周期性変動が, nasal CPAP により消失している。

外科的治療で最も行われている方法が Fujita ら⁶⁸⁾によって提唱された口蓋垂軟口蓋咽頭形成術 (uvulopalatopharyngoplasty; UPPP) である。一般的にその術式の有効性は50%前後といわれる。しかし He ら¹⁵⁾によれば, CPAP と異なり, UPPP が OSAS の予後を改善するという結果は得られなかった。さらに, 50例の UPPP 施行例の長期効果を検討した Larsson ら⁶⁹⁾の報告によれば, 初期効果のあった30例中2年後まで効果の持続した例はわずかに19例のみであった。その原因のほとんどは著しい体重増加によるものであった。このことは, 術後の厳重な経過観察と管理の必要性を示している。外科的治療法としては, その他にも様々な方法が試みられている³⁹⁾。

i 治療法の選択

最近の OSAS 治療法の比較試験⁷⁰⁾⁷¹⁾によれば, 軽症から中等症を対象とした場合, 歯科装具と CPAP を比較すると, 効果は CPAP が優位であるが, コンプライアンスや患者の満足度, 好みからは歯科装具が優れているとの報告が多い⁷⁰⁾。また, CPAP と外科治療を比較すると, 有効率では CPAP が優れているがコンプライアンスは悪い。一方, 外科的治療は効果はあるが術後合併症が22%と多く, 更なる検討を必要としている⁷¹⁾。また, He らの報告を参考にすれば, AHI が20以上を治療開始の基準とし, AHI が60以上の高度の OSAS では CPAP を第一選択とし, それ以下の

中等症では症例によって, 歯科装具, 外科的治療, 薬物, 場合によっては CPAP などを考慮するのが現時点での一般的な治療法を選択基準と思われる。もちろんどの程度であれ, 体重減少などの補助療法が重要であることはいうまでもない。

IV 中枢型睡眠時無呼吸

A 成因と分類

中枢型睡眠時無呼吸の成因は表3に示したように一律でない。一般に①呼吸の自動調節系自体の障害によるもの, ②呼吸の自動調節系の不安定性に起因するもの, ③上気道反射による中枢換気ドライブの抑制の3つに分類される⁷²⁾。

1 呼吸の自動調節系自体の障害によるもの

原発性肺泡低換気症候群が代表的疾患である。典型的には覚醒時にもみられる肺泡低換気と呼吸の化学調節系 (CO_2 換気応答) の鈍麻を特徴とし, 肺には器質的疾患はない。随意的過換気により動脈血ガスは著明に改善し, 睡眠により無呼吸の出現や肺泡低換気の著しい悪化をみる。延髄や上部頸髄の損傷でこのような症候群を起こすことが知られており, 原因が明らかな場合中枢型, 不明な場合に狭義の原発性と呼ぶこともある。Severinghaus と Mitchell⁷³⁾による Ondine's curse 症候群は上部頸髄損傷患者で命名した疾患であり, 厳密には中枢性肺泡低換気症候群と呼ぶべきかも

表3 中枢型睡眠時無呼吸の成因からみた分類（文献72より引用）

1. 呼吸調節系の障害あるいは呼吸筋障害によって、中枢換気ドライブの低下を来すもの
 例：原発性肺胞低換気症候群
 中枢型肺胞低換気症候群
 神経筋疾患による肺胞低換気症候群
2. 呼吸調節系の不安定性によるもの
 例：入眠時あるいは入眠覚醒の反復時
 循環時間の遅延（心不全など）
 低酸素換気ドライブへの過度の依存
 （高地環境、低酸素血症を来す病態）
 中枢性疾患
 （脳血管障害、Shy-Drage 症候群など）
3. 上気道反射による中枢換気ドライブの抑制
 例：食道反射、燕下反射、上気道虚脱など

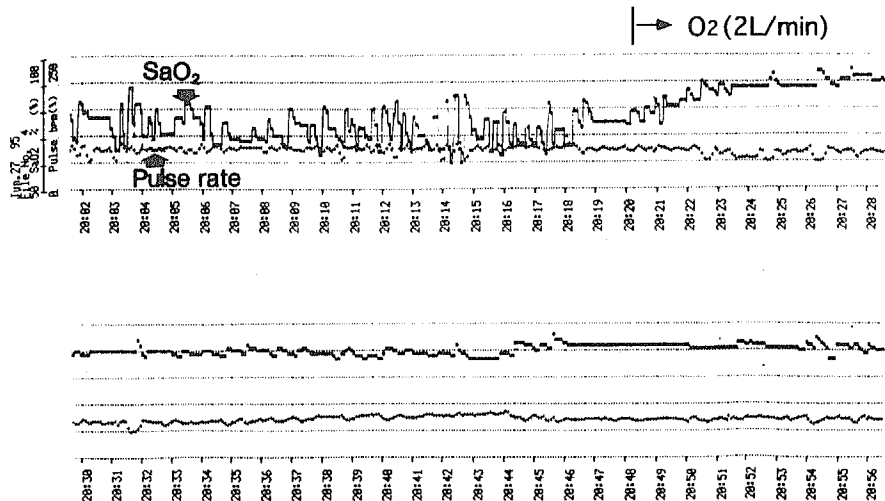


図13 筋緊張性ジストロフィー症の睡眠時中枢型無呼吸と低酸素血症に及ぼす酸素投与の効果（40歳、男性）

酸素投与により、無呼吸に伴う酸素飽和度（ SaO_2 、指尖式オキシメータによる）の周期性変動が消失し、低酸素血症が改善した。

しれない。

2 呼吸の自動調節系の不安定性に起因するもの

いわゆるチェーンストークス呼吸であり、1回換気量の漸増漸減を呈し、それに続く中枢型無呼吸をひとつの周期として反復するものである。呼吸調節系は、末梢および中枢化学受容体や各種の神経反射を介する自動調節系と、大脳皮質の関与する行動調節系とから成るが⁹⁾、睡眠時には自動調節系が優位となり、何らかの原因で不安定性が生じて周期性呼吸が生ずると考えられている。循環時間の遅延する心不全、呼吸中枢

自体の傷害される脳神経系疾患などの病的状態のみならず、低酸素となる高地環境下^{74)~78)}、新生児、高齢者⁷⁹⁾、など正常者でも認められる。

呼吸の自動調節系の安定性が損なわれる原因として、Cherniack⁸⁰⁾は、①中枢および末梢化学受容体の感受性の増大、②中枢調節系と末梢入力系の情報伝達の遅延（循環時間の延長）、③呼吸調節系に關与するダンピング効果の減少をあげている。

B 治療

前述のごとく健常人でも中枢型無呼吸が出現するこ

とから、必ずしも予後不良の徴候とはいえない⁸¹⁾。高地における周期性呼吸が高山病の原因になるか否かも不明である⁷⁴⁾⁷⁷⁾。しかし、心不全患者を対象とした検討ではチェーンストックス呼吸を合併した場合には明らかに予後不良との報告⁸²⁾もあり、何らかの治療が必要となる。治療としては呼吸調節系の不安定の要因を取り除くことに努める。例えば高地における周期性呼吸は酸素の投与で消失する⁷⁶⁾⁷⁸⁾。同様にアセタゾラミドは高地の周期性呼吸を減少させ、平地での中枢型無呼吸に短期のみならず長期的効果もあるという⁵⁰⁾。CPAP が心不全のチェーンストックス呼吸を減少させ、心機能を改善するとの報告⁵⁹⁾もある。

肺泡低換気を伴う中枢型無呼吸の治療は、まれな疾患であることから不明な点が多い。現在試みられている治療は、①酸素投与⁸³⁾、②薬物療法、③人工呼吸⁸⁴⁾、④横隔膜ペーシング⁸⁵⁾などである。図13は筋緊張性ジストロフィー（自験例）の睡眠時周期性呼吸に対する酸素投与の効果を示したものである。酸素投与により、

酸素飽和度の改善と周期性呼吸の消失が認められる。強い低酸素血症によって起こった低酸素性換気抑制と周期性呼吸が酸素投与によって回復した結果と思われる。現在夜間のみの在宅酸素療法を導入して経過観察中である。

おわりに

睡眠時無呼吸症候群について自験例を含めて概説した。残念ながら、我が国では専門に診療する睡眠センターは数えるほどしかなく、診断治療の保険適応さえ不十分な状況である。しかし、睡眠時無呼吸を起こす疾患は多岐にわたっており、その治療においても、内科、耳鼻科、精神科、歯科口腔外科など多くの科が関係する特殊な疾患群である。最良の治療法選択のための精度の高い診断法や、より効果的で負担の少ない治療法の開発はもちろんであるが、集学的に診療できる睡眠センター化などの診療体制の整備が切に望まれる。

文 献

- Guilleminault C, Tilkian A, Demant WC: The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 27: 465-484, 1976
- Guilleminault C: Sleep and breathing. In: Guilleminault C (ed), *Sleeping and waking disorders: indications and techniques*, pp 155-182, Addison-Wesley publishing, California, 1982
- Phillipson EA: State of the art; control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 118: 909-939, 1978
- Fletcher EC: The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med* 98: 118-128, 1995
- Garpestad E, Ringler J, Parker JA, Remsburg S, Weiss JW: Sleep stage influences the hemodynamic response to obstructive apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 199-203, 1995
- Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson LE: High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 72-77, 1994
- Coy TV, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Clausen JL: The role of sleep-disordered breathing in essential hypertension. *Chest* 108: 890-895, 1996
- Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrmann KL, Simmons FB, Dement WC: Sleep-induced apnea syndrome: prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 63: 348-358, 1977
- Becker H, Brandenburg U, Peter JH, Wichert PV: Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 215-218, 1995
- Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA: Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 52: 490-494, 1983
- Flemons WW, Remmers JH, Gillis AM: Sleep apnea and cardiac arrhythmias: is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 148: 618-621, 1993
- Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR: Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 336: 261-264, 1990

- 13) Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U : Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 335 : 1085-1087, 1995
- 14) Palomaki H : Snoring and the risk of brain infarction. *Stroke* 22 : 1021-1025, 1991
- 15) He J, Kryger M, Zorick F : Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea : experience in 385 male patients. *Chest* 89 : 331-334, 1988
- 16) Gonzales-Rothi RJ, Foresman GE, Block AJ : Do patients with sleep apnea die in their sleep? *Chest* 94 : 531-538, 1988
- 17) Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M, Kriger M : Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome : prospective studies on retrospective cohorts. In : Saunders NA, Sullivan CE (eds), *Sleep and Breathing*, pp 557-574, Marcel Dekker, New York, 1994
- 18) MacGregor MI, Block AJ, Ball WS : Serious complications and sudden death in the Pickwickian syndrome. *Johns Hopkins Med J* 126 : 279-295, 1970
- 19) Findley L, Unverzagt M, Suratt P : Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 138 : 337-340, 1988
- 20) American Thoracic Society : Sleep apnea, sleepiness, and driving risk. *Am J Respir Crit Care Med* 150 : 1463-1473, 1994
- 21) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328 : 1230-1235, 1993
- 22) Hida W, Shindoh C, Miki H, Kikuchi Y, Okabe S, Taguchi O, Takishima T, Shirato K : Prevalence of sleep apnea among Japanese industrial workers determined by a portable sleep monitoring system. *Respiration* 60 : 332-337, 1993
- 23) Phillipson EA : Sleep apnea-a major public health problem. *N Engl J Med* 328 : 1271-1272, 1993
- 24) National Commission on Sleep Disorders Research. *Wake Up America : A National Sleep Alert*. Demant WC, Chairman. Washington DC Government Printing Office, 1993
- 25) Strohl KP, Redline S : Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 279-289, 1996
- 26) Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG : Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation-a Pickwickian syndrome. *Am J Med* 21 : 811-817, 1956
- 27) Gestaut H, Tassinari CA, Duron B : Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res* 2 : 167-186, 1966
- 28) Block AJ, Boysen PG, Wyne JM, Hunt LA : Sleep apnea, hypopnea, oxygen desaturation in normal subjects. *N Engl J Med* 300 : 513-517, 1979
- 29) Block AJ, Faulkner JA, Hughes RL, Remmers JE, Thach B : Factors influencing upper airway closure. *Chest* 86 : 114-122, 1984
- 30) Remmers JE, DeGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM : Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 44 : 931-938, 1978
- 31) Kuna ST, Sant'Ambrogio G : Pathophysiology of upper airway closure during sleep. *JAMA* 266 : 1384-1389, 1991
- 32) Bradley TD, Phillipson EA : Pathogenesis and pathophysiology of the obstructive sleep apnea syndrome. *Med Clin North Am* 69 : 1169-1186, 1985
- 33) Berry RB, Kouchi KG, Bower JL, Light RW : Effect of upper airway anesthesia on obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 1857-1861, 1995
- 34) Colt HG, Haas H, Rich GB : Hypoxia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 100 : 1542-1548, 1991

- 35) Shepard JE, Thawley SE: Localization of upper airway collapse during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 141: 1350-1355, 1990
- 36) Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S: Guideline for the multiple sleep latency test (MLST): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 9: 519-524, 1986
- 37) Jones MW: A new method for measuring daytime sleepiness; the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14: 540-545, 1991
- 38) Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P: A cause of excessive daytime sleepiness; the upper airway resistance syndrome. *Chest* 104: 781-787, 1993
- 39) Hudgel DW: Treatment of obstructive sleep apnea: a review. *Chest* 109: 1346-1358, 1996
- 40) Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA: Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 130: 175-178, 1984
- 41) Shelton KE, Gay SB, Hollowell DE, Woodson H, Suratt PM: Mandible enclosure of upper airway and weight in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 148: 195-200, 1993
- 42) Suratt PM, McTier RF, Findley LJ, Pohl SL, Wilhoit SC: Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Chest* 92: 631-637, 1987
- 43) Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, Smith PL: Effect of weight loss on upper airway collapsibility on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 144: 494-498, 1991
- 44) Browman CP, Sampson MG, Yolles SF, Gujavarty KS, Weiler SJ, Walsleben JA, Hahn PH, Mitler MM: Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest* 85: 435-436, 1984
- 45) Cartwright RD: Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 7: 110-114, 1984
- 46) Mcevoy RD, Sharp DJ, Thornton AT: The effects of posture on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 133: 662-666, 1986
- 47) 篠崎史郎, 松澤幸範, 須沢和美, 山口伸二, 岡田和義, 早野敏英, 吉川佐和子, 藤本圭作, 小林俊夫, 関口守衛: 体位により無呼吸指数の著明な変動を認めた睡眠時無呼吸症候群の1例. *日胸疾会誌* 31: 134-139, 1993
- 48) Martin SE, Marshall I, Douglas NJ: The effect of posture on airway caliber with the sleep-apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 721-724, 1995
- 49) Matsuzawa Y, Hayashi S, Yamaguchi S, Yoshikawa S, Okada K, Fujimoto K, Sekiguchi M: Effect of prone position on apnea severity in obstructive sleep apnea. *Internal Med* 34: 1190-1193, 1995
- 50) DeBacker WA, Verbraecken J, Willemen M, Wittesale W, DeCock W, deHeyning PV: Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 87-91, 1995
- 51) Tojima H, Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Kuriyama T, Honda Y: Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnoea syndrome. *Thorax* 43: 113-119, 1988
- 52) Shore ET, Millman RP: Central sleep apnea and acetazolamide therapy. *Arch Intern Med* 143: 1278, 1983
- 53) Skatrud JB, Dempsey JA, Kaiser DG: Ventilatory response to medroxyprogesterone acetate in normal subjects: time course and mechanism. *J Appl Physiol* 44: 939-944, 1978
- 54) Strohl KP, Hensley MJ, Saunders NA, Scharf SM, Brown R, Ingram RH: Progesterone administration and progressive sleep apneas. *JAMA* 245: 1230-1232, 1981
- 55) Motta J, Guilleminault C: Effects of oxygen administration in sleep-induced apneas. In: Guilleminault C, Dement WC (eds), *Sleep Apnea Syndromes*, pp 137-144, Alan R Liss, New York, 1978
- 56) Martin RJ, Sanders MH, Gray BA, Pennock BE: Acute and long-term ventilatory effects of hyperoxia in the adult sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 125: 175-180, 1982
- 57) Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L: Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous

- positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1 : 862-865, 1981
- 58) Schwab RJ, Pack AI, Gupta KB, Metzger LJ, Oh E, Getsy JE, Hoffman EA, Gefer WB : Upper airway and soft tissue structural changes induced by CPAP in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 1106-1116, 1996
- 59) Naughton MT, Liu PP, Benard DC, Goldstein RS, Bradley TD : Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 92-97, 1995
- 60) Hoffstein V, Viner S, Mateika S, Conway J : Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure : patient compliance, perception of benefits and side effects. *Am Rev Respir Dis* 145 : 841-845, 1992
- 61) Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC : Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest* 97 : 33-38, 1990
- 62) Kribbs NBA, Pack I, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, Redline S, Henry JN, Getsy JE, Dinges DF : Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 147 : 887-895, 1993
- 63) Reeves-Hoche MK, Hudgel DW, Meck R, Wittman R, Ross A, Zwillich CW : Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 443-449, 1995
- 64) Schmidt-Nowara WW, Meade TE, Hays MB : Treatment of snoring and obstructive sleep apnea with a dental orthosis. *Chest* 99 : 1378-1385, 1991
- 65) O'Sullivan RA, Hillman DR, Mateljan R, Rantin C, Finucane KE : Mandibular advancement splint : an appliance to treat snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 194-198, 1995
- 66) Shepard JW Jr, Thawley SE : Evaluation of the upper airway by computerized tomography in patients undergoing uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 140 : 711-716, 1989
- 67) Hudgel DW, Harasick T, Katz RL, Witt WJ, Abelson TI : Uvulopalatopharyngoplasty in obstructive apnea. *Am Rev Respir Dis* 143 : 942-946, 1991
- 68) Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T : Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome : uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89 : 923-934, 1981
- 69) Larsson LH, Carlsson-Nordlander B, Svanborg E : Four-year follow-up after uvulopalatopharyngoplasty in 50 unselected patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 104 : 1362-1368, 1994
- 70) Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Keenan SP, Fleetham JA : A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 109 : 1269-1275, 1996
- 71) Lojander J, Maasilta P, Partinen M, Brander PE, Salmi T, Lehtonen H : Nasal-CPAP, surgery, and conservative management for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 110 : 114-119, 1996
- 72) Bradley TD, Phillipson EA : Central sleep apnea. *Clin Chest Med* 13 : 493-505, 1992
- 73) Severinghaus JW, Mitchell RA : Ondine's curse-failure of respiratory center automaticity while awake. *Clin Res* 10 : 122, 1962
- 74) Matsuzawa Y, Kobayashi T, Fujimoto K, Yamaguchi S, Shinozaki S, Kubo K, Sekiguchi M, Hayashi R, Sakai A, Ueda G : Nocturnal periodic breathing and arterial oxygen desaturation in acute mountain sickness. *J Wilderness Med* 5 : 269-281, 1994
- 75) 松澤幸範, 小林俊夫 : 高地環境暴露. *日胸疾会誌* 30 : 139-146, 1992
- 76) 松澤幸範, 藤本圭作, 篠崎史郎, 早野敏英, 吉川佐和子, 山口伸二, 久保恵嗣, 小林俊夫, 関口守衛, 浅野功治, 酒井秋男, 上田五雨 : 高地肺水腫の1例—呼吸調節障害の関与を中心に—. *登山医学* 12 : 105-112,

1992

- 77) Fujimoto K, Matsuzawa Y, Hirai K, Yagi H, Fukushima M, Shibamoto T, Koyama S, Levine BD, Kobayashi T: Irregular nocturnal breathing patterns at high altitude in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema (HAPE): a preliminary study. *Aviat Space Environ Med* 60: 786-791, 1989
- 78) Anholm JD, Powles ACP, Downey R, Houston CS, Sutton JR, Bonnet MH, Cymerman A: Operation Everest II: arterial oxygen saturation and sleep at extreme simulated altitude. *Am Rev Respir Dis* 145: 817-826, 1992
- 79) Hudgel DW, Devadatta P, Hamilton H: Pattern of breathing and upper airway mechanics during wakefulness and sleep in healthy elderly humans. *J Appl Physiol* 74: 2198-2204, 1993
- 80) Cherniack NS: Respiratory dysrhythmias during sleep. *N Engl J Med* 305: 325-330, 1981
- 81) 松澤幸範, 小林俊夫: チェーソーストークス呼吸は予後不良のサインか? 呼と循 43: 431-437, 1995
- 82) Findley LJ, Zwillich CW, Ancoli-Israel A: Cheyne-Stokes breathing during sleep in patients with left ventricular heart failure. *South Med J* 78: 11-15, 1985
- 83) McNicholas WT, Carter JL, Rutherford R, Zamel N, Phillipson EA: Beneficial effect of oxygen in primary alveolar hypoventilation with central sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 125: 773-775, 1982
- 84) Garey SM, Turuno GM, Goldring RM: Sustained reversal of chronic hypercapnia in patients with alveolar hypoventilation syndrome: long-term maintenance with noninvasive nocturnal mechanical ventilation. *Am J Med* 70: 269-274, 1981
- 85) Glenn WWL: Diaphragm pacing: present status. *PACE* 1: 357-370, 1978

(8. 12. 6 受稿)