

# 中枢性睡眠時無呼吸(CSA)症候群の病態生理と診断

*The pathophysiology and diagnosis of central sleep apnea (CSA) syndrome*



中山 秀章  
NAKAYAMA Hideaki

睡眠呼吸障害と全身性疾患

Key words 呼吸調節 無呼吸閾値 ループゲイン 覚醒 上気道閉塞性

睡眠障害国際分類第2版<sup>1)</sup>においては、中枢性睡眠時無呼吸症候群は、間歇的あるいは周期的なパターンを示し、呼吸努力が減少するか、消失するものとされている。これらの異常を呈するものには、内因性としての基礎疾患や環境などの外因性によるものと、原因不明とされるものがあり、6つに分類されている。睡眠呼吸障害は、臨床的には、中枢性や閉塞性に分けられているが、これらは表現型としての分類である。病態生理的には、呼吸の不安定性に影響する呼吸調節<sup>2)</sup>や、覚醒のしやすさ(睡眠の安定性)と上気道の虚脱性の相互作用によっていると考えられるようになっており、その結果、中枢性や閉塞性の無呼吸や低呼吸が生じていると考えられている。以上の観点より中枢性無呼吸の病態生理について述べ、診断について解説する。



## 睡眠呼吸障害に関与する因子

### 1. 呼吸調節

#### 1) 無呼吸閾値 Apneic threshold

睡眠、とりわけNREM睡眠での呼吸は、代謝状態に依存しており、動脈血ガス分圧の恒常性を維持するように、閉鎖性ネガティブ・フィードバックの調節系となっている。そして、非常に限定された範囲で炭酸ガス分圧レベルを調節している。そのため、炭酸ガス分圧が数torr減少すると、呼吸が消失する現象を生じ、その炭酸ガス分圧レベルが無呼吸閾値(AT)と呼ばれる。健常人のATは睡眠中の安静炭酸ガス分圧レベルから2～

6mg下がった程度である。このATは一定の値ではなく、環境や疾患により変化することが知られている。

#### 2) ループ・ゲイン Loop gain

呼吸調節で、もうひとつ重要な因子は、ループ・ゲイン loop gain (LG) と呼ばれる概念<sup>3)</sup>で、呼吸の安定性を示す指標である。一定の代謝状態では、換気の一過性変化( $\Delta V_E$ )は、肺胞ガス分圧の変化を生じ、それが化学受容体で感知され、初期の変動に対し反対方向にする換気反応( $\Delta V_{E\text{response}}$ )を生じる。

たとえば、健常人では、動脈血炭酸ガス分圧は40torr前後に調節されている。過換気が起こり、38torrまで低下すると、その次の呼吸は、炭酸ガス分圧を戻すように換気の減少が起こり、炭酸

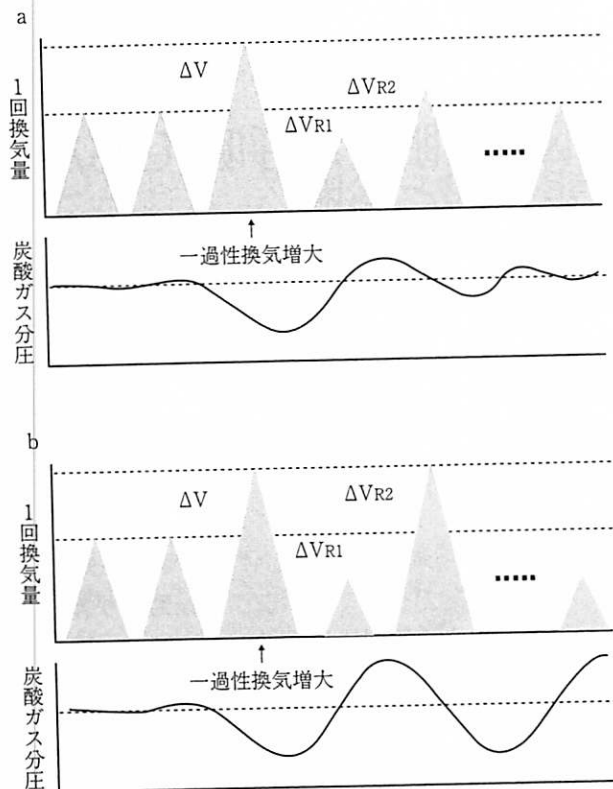


図1 LGによる呼吸反応の違い

a: 安定した呼吸では一過性変化(矢印)に対し、次以降の呼吸が徐々に収束( $\Delta V > \Delta V_{R1} > \Delta V_{R2} \dots$ )して、もとの呼吸状態に戻っていく。  
 b: 不安定な呼吸では、一過性変化(矢印)に対し、次以降の呼吸が収束できず( $\Delta V \leq \Delta V_{R1} \leq \Delta V_{R2} \dots$ )不安定な呼吸が持続してゆく。

ガス分圧を40torrに戻すようにする。このように、 $LG = \Delta V_{E\text{response}} / \Delta V_E$  で示され、単位のない指数である。このLGは3つの要素からなり、換気が変化することにより生じる肺毛細血管での炭酸ガス分圧の変化(プラントゲイン:  $G_p = \Delta PCO_{2pc} / \Delta V_E$ )と、化学受容体での炭酸ガス分圧の変化に対する換気変化(コントローラーゲイン:  $G_c = \Delta V_{E\text{response}} / \Delta PCO_{2cr}$ )、そして肺毛細血管から化学受容体で検知するまでの混合変化(ミキシングゲイン:  $G_m = \Delta PCO_{2cr} / \Delta PCO_{2pc}$ )である。したがって、 $LG = G_p \times G_m \times G_c$  である。 $G_p$ は過換気状態では、減少し、逆に低換気状態では増加する。 $G_m$ は、循環時間や血液量や細胞外液量による希釈や拡散の影響を受ける。そして $G_c$ は、化学感受性を示しており、それが増大か減少してい

るかどうかで、引き続き換気が影響されることになる。

全体としてLGが大きいと、一度、生じた揺らぎは、揺らぎそのものを持続しやすくなる。つまり、次の換気の変化が大きくなるため、極端な低換気を生じたり、逆に低換気を補正するために、過換気を誘導しやすくなる(図1)。

## 2. 覚醒/睡眠

睡眠呼吸障害では、入眠によって生じ、睡眠状態自体が大きな影響を有しているが、また、覚醒しやすさ Arousability, 睡眠の安定性 Sleep stability も影響する。

覚醒(Arousal)は、睡眠状態から覚醒(Wakefulness)状態への変化と定義される<sup>4)</sup>。覚醒には、

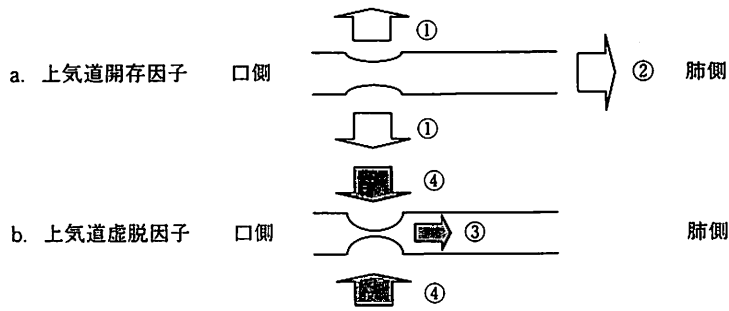


図2 吸気時に上気道を開存させる因子(白色矢印)と虚脱させる因子(灰色矢印)  
①上気道開大筋 ②肺気量 ③気道内陰圧 ④軟部組織量

呼吸に伴う覚醒である呼吸性覚醒と、音や触覚などの他の刺激や、自然に目が覚める内因性(いわゆる自然覚醒)の非呼吸性の覚醒に分けられる。呼吸性覚醒は、NREM 睡眠では、呼吸努力や出力が増加し、ある努力閾値に達すると生じると考えられ、イベント上、無呼吸や低呼吸、呼吸努力関連覚醒反応 Respiratory effort related arousal (RERA) に伴う覚醒である。

覚醒閾値 Arousal threshold は、この覚醒のしやすさを表す指標である。覚醒閾値が高いほど、目がさめにくいことになり、睡眠が安定する。逆に覚醒閾値が低いと、目がさめやすく、睡眠の安定性が悪いことになる。この覚醒閾値は、個人や年齢<sup>5)</sup>、睡眠深度で変わる。一般には、高齢者が若年者に比し、また、浅睡眠のほうが、深睡眠より覚醒しやすい。

### 3. 上気道

上気道の開存性は、睡眠呼吸障害の重要な因子である。とくに閉塞性睡眠時無呼吸症候群ではそうであり、その病態生理の項で詳細が述べられているが、中枢性無呼吸の病態生理にも関与するため、簡単に触れておく。

上気道は、図2に示すように咽頭部にあたる軟性部分と、前後の硬性部分よりなるモデルであらわされる。肺気量の増加、上気道開大筋の活動は、開存因子となるし、肥満や小顎症などの絶対的、相対的軟部組織の増加や、吸気時陰圧(呼吸出力)の増大は、閉塞因子として働くことになる<sup>6)</sup>。

呼吸出力により生じる吸気時陰圧は、気道を閉塞させるようにはたらくが、通常、呼吸出力と上気道開大筋の間においては、吸気時陰圧に対し、上気道開大筋力を増加させて、気道が閉塞することを防ごうとする反射が防御的に働く。この反射は、覚醒時には、迅速かつ十分な収縮を生じるが、睡眠により減弱する<sup>7)</sup>。

このように上気道の開存性は、睡眠や呼吸出力に影響される。

### 中枢性無呼吸の病態生理

中枢性無呼吸は、図3のようにLGとATを関連させて、呼吸調節の観点から主に説明できる<sup>8)</sup>。LG理論によるGp、Gcは、それぞれ図3の自発呼吸の呼吸出力(A、B、C点)と化学感受性(D、E、F線)に相当する。横軸との交点が、換気量0、つまり無呼吸を生じる炭酸ガス分圧(AT)となる。自発呼吸時の呼吸出力と化学感受性が、このATを決める因子となることを示している。一定の代謝では、図3aのように、化学感受性(つまり点線の傾き)が変わらなければ、自発呼吸での呼吸出力によって無呼吸になりやすさが変わる。たとえば、自発呼吸がAからBに変位した際には、結果的により大きな換気の増大が無呼吸を生じるのに必要であるのに対し、AからCに変位した際には、わずかな換気の増大で十分である。これで、一部の高炭酸ガス血症性中枢性無呼吸の出現メカニズムも説明しうる。図3bは、自発呼吸が

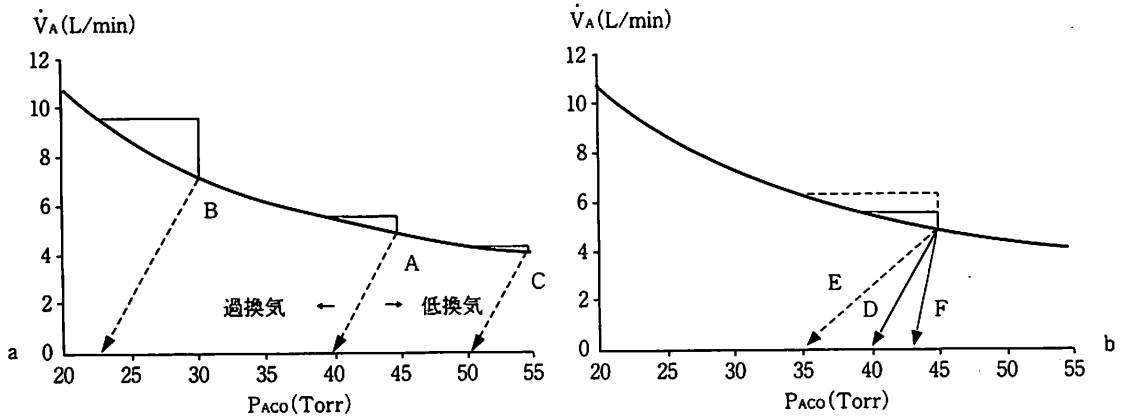


図3 等代謝曲線における肺胞換気( $\dot{V}_A$ )と肺胞  $PCO_2$ ( $P_{ACO_2}$ )の関係  
 a: コントローラーゲイン( $G_c$ )が同じときには、過換気(B)では、通常(A)に比べ、低炭酸ガス血症性無呼吸閾値(AT)に達するまでには、より大きな換気の増大を必要とするのに対して、低換気(C)では、ごく少ない換気の増大で十分である。  
 b: 同じ安静呼吸状態であっても、 $G_c$ の傾きが変わると、無呼吸になるために必要な換気の増大量が違う(Dempsey, JA: Exp Physiol 90: 13-24, 2005より引用)。

変わらない状態でも、化学感受性が変化すれば、ATが変化することを示している。通常、D線で示されている化学感受性が、E線のようにになると、より大きな換気の増大が無呼吸になるのに必要であるのに対し、F線のようにになると、より少ない換気の増大で無呼吸になりやすくなる。たとえば、心不全やCPAP関連中枢性無呼吸(いわゆるコンプレックス睡眠時無呼吸)では、F線のように $G_c$ が上昇(化学感受性亢進)していると考えられる<sup>9)</sup>。

加えて、覚醒/睡眠や上気道の開存性の要素が、中枢性無呼吸の発症、継続に関与すると考えられている。

### 1. 覚醒/睡眠の影響

中枢性無呼吸を生じるためには、無呼吸閾値以下となる低炭酸ガス血症を生じる必要がある。そのためには、一過性の過換気が生じる必要がある。この一過性過換気は、覚醒があると生じやすくなり、その結果、低炭酸ガス血症を呈することが知られている<sup>10)</sup>。つまり、覚醒閾値が低い場合には、覚醒が起こしやすいため、過換気が生じやすくなる。

また、NREM睡眠においては、浅睡眠が、深

睡眠に比べ覚醒が生じやすく、浅睡眠が中枢性無呼吸を生じやすい要因になっている可能性がある。実際、原因不明の中枢性睡眠時無呼吸では、入眠時や早朝時に中枢性無呼吸が見られることが多く、このような患者では、睡眠薬が有効であるという報告もある<sup>11)12)</sup>。一方、REM睡眠では、その呼吸調節が、代謝依存性から行動様調節となっており、NREM睡眠と同程度の低炭酸ガス分圧レベルに低下しても、中枢性無呼吸が生じにくい。

### 2. 上気道の関与

呼吸出力は上気道の開存性に影響するが、中枢性無呼吸や低呼吸が生じると、反射性の開大筋活動が消失・減弱するため、上気道の閉塞、狭窄を生じることがある<sup>13)14)</sup>。そして、NREM睡眠中の上気道狭窄は、その程度が強いほど、その後、覚醒を伴う一過性過換気はより増大しやすくなる<sup>15)</sup>。そのため、低炭酸ガス血症になりやすくなり、中枢性無呼吸が生じ、中枢性無呼吸が継続されやすくなる。

また、側臥位に比し、仰臥位の方に中枢性無呼吸が多いことが報告されているが、体位変換により仰臥位に比べ、側臥位の方が上気道の狭窄が軽

度になり、覚醒に伴う一過性過換気が少なくなることが、体位の違いによる中枢性無呼吸の発生しやすさに関与している可能性がある。

## 診 断

中枢性睡眠時無呼吸を診断するうえでは、まず睡眠ポリグラフィ(PSG)により存在診断を行い、続いて原因特定を進める必要がある。しかし、心不全のように病状そのものが生じやすくなるため、心機能をできるだけ、改善し、安定してから行ったほうがよい。

### 1. 呼吸努力の検出法

#### 1) 食道内圧法

呼吸努力は食道内圧を測定することで判定でき、無呼吸は食道内圧の消失、低呼吸は基準よりも低下していることによって確定でき、標準法である。しかし、侵襲的で、センサー自体が高価であるため、通常、臨床的に行われることは少ない。

#### 2) 呼吸インダクタンスプレステチモ法(RIP)

胸腹部の動きが完全に欠如していると、中枢性無呼吸と考えてよい。しかし、低呼吸では、胸腹部運動が一致して減少している場合には、中枢性で、逆位相の場合には閉塞性とされるが、正確さには疑問がある。

#### 3) 体表横隔膜・肋間筋筋電図

安定した記録を入手しがたく、睡眠時無呼吸が中枢性であるか、閉塞性であるかを区別するための有効性についての研究は少ない。

#### 4) 脈波到達時間測定法(Pulse Transit Time; PTT)

PTTは大動脈弁の開存(ECGのR波)と末梢での脈波(オキシメトリーで同定される)到着までの遅れで、動脈圧と逆相関し、胸腔内圧の急激な変化とPTTの変動に関連性が強い。このPTTの揺らぎで、中枢性イベントを検出できるとされている。ただ、非侵襲的方法であるが、心拍に依存するため、連続的な評価ができないという欠点も

ある。

アメリカ睡眠医学会では、呼吸努力の検出センサーとして食道内圧ないしインダクタンスプレステチモグラフィを推奨しており、代替法として横隔膜/肋間筋筋電図としている<sup>16)</sup>。

### 2. 診断の留意点

上記のいずれかの呼吸努力の検出センサーを有するPSGにて評価が必要である。しかし、臨床の現場では、胸腹部運動をピエゾセンサーやストレインゲージやインピーダンスのタイプで評価している場合もあり、これらのセンサーでは、胸腹部運動の有無の質的評価しかできず、量的な評価ができないこととされている。とくに装着の仕方が不十分であった場合には、見かけ上、中枢性と判別されることがある。したがって、臨床現場でこのようなセンサーを使用して、中枢性が疑われる場合には、可能な限り呼吸努力を検出できる方法を併用してPSGを再検することが望ましい。

### 3. 診断のプロセス

基準に曖昧さがあり、不明確な点もあるが、PSGにおいて、1時間あたりの中枢性イベント5回以上を中枢性無呼吸とし、また、呼吸振幅の漸増漸減のパターンをとる周期性呼吸をチェーン・ストークス呼吸(CSR)としている。

中枢性無呼吸症候群と診断したら、次に心不全、脳疾患など背景疾患や、麻薬系鎮痛剤の使用や、高地などの要因となる原因がないか精査する必要がある。

睡眠障害国際分類では、次の6つに分類している。

1. 原発性中枢性睡眠時無呼吸 Primary Central Sleep Apnea

2. チェーン・ストークス呼吸パターン Central Sleep Apnea Due to Cheyne Stokes Breathing Pattern

3. 高地周期性呼吸 Central Sleep Apnea Due to High-Altitude Periodic Breathing

4. チェーン・ストークス呼吸以外の身体疾患による中枢性睡眠時無呼吸 Central Sleep Apnea Due to Medical Condition Not Cheyne Stokes

5. 薬物または物質による中枢性睡眠時無呼吸 Central Sleep Apnea Due to Drug or Substance

6. 乳幼児期の原発性睡眠時無呼吸 Primary Sleep Apnea of Infancy

 ま と め

中枢性睡眠時無呼吸では、病態生理上、呼吸調節系に加え、覚醒/睡眠および上気道が関与しており、そしてその診断について解説した。今後、中枢性無呼吸の病態生理を踏まえた治療に結びついていく可能性がある。

文 献

- 1) 米国睡眠医学会：睡眠障害国際分類第2版—診断とコードの手引，日本睡眠学会診断分類委員会訳，35-52，日本睡眠学会，東京，2010。
- 2) 中山秀章：1. 呼吸調節 1)呼吸の不安定さ(instability)コントローラーゲインと無呼吸，睡眠呼吸障害 update2011，井上雄一，山城義広，14-20，ライフサイエンス，東京，2011。
- 3) Khoo MC：Determinants of ventilator instability and variability, *Respir Physiol* 122：167-182, 2000.
- 4) Berry RB, Gleason K：Respiratory arousal from sleep：mechanisms and significance. *Sleep* 20：654-675, 1997.
- 5) Boselli M, Parrino L, Smerieri A, et al：Effect of age on EEG arousals in normal sleep. *Sleep* 21：351-357, 1998.
- 6) White DP：Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 172：1363-1370, 2005.
- 7) Malhotra A, Pillar G, Fogel RB, et al：Genioglossal but not palatal muscle activity relates closely to pharyngeal pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 162：1058-1062, 2000.
- 8) Dempsey JA：Crossing the apnoeic threshold：causes and consequences. *Exp Physiol* 90：13-24, 2005.
- 9) Salloum A, Rowley JA, Mateika JH, et al：Increased propensity for central apnea in patients with obstructive sleep apnea：effect of nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 181：189-193, 2010.
- 10) Dempsey JA, Smith CA, Harms CA, et al：Sleep-induced breathing instability. University of Wisconsin-Madison Sleep and respiration Research Group. *Sleep* 19：236-247, 1996.
- 11) Quadri S, Drake C, Hudgel DW：Improvement of idiopathic central sleep apnea with zolpidem. *J Clin Sleep Med* 5：122-129, 2009.
- 12) Ratnavadivel R, Stadler D, Windler S, et al：Upper airway function and arousability to ventilatory challenge in slow wave versus stage 2 sleep in obstructive sleep apnoea. *Thorax* 65：107-112, 2010.
- 13) Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, et al：Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol* 78：1806-1815, 1995.
- 14) Sankri-Tarbichi AG, Rowley JA, Badr MS：Expiratory pharyngeal narrowing during central hypocapnic hypopnea. *Am J Respir Crit Care Med* 179：313-319, 2009.
- 15) Jordan AS, McEvoy RD, Edwards JK, et al：The influence of gender and upper airway resistance on the ventilatory response to arousal in obstructive sleep apnoea in humans. *J Physiol* 558：993-1004, 2009.
- 16) Iber CA-I S, Chesson Jr AL, Quan SF：The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. 2007.