

症 例 報 告

重症の閉塞性睡眠時無呼吸を伴わない 肥満低換気症候群の1例

奈良県立医科大学内科学第二講座, 大阪府済生会吹田病院呼吸器内科

高 橋 輝 一

奈良県立医科大学内科学第二講座

山 内 基 雄, 藤 田 幸 男, 吉 川 雅 則

大阪府済生会吹田病院呼吸器内科

片 山 公 実 子

日本医科大学大学院医学研究科肺循環・呼吸不全先端医療学

木 村 弘

A CASE OF OBESITY HYPOVENTILATION SYNDROME(OHS) WITHOUT SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA.

TERUKAZU TAKAHASHI

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Suita Hospital

MOTOO YAMAUCHI, YUKIO FUJITA, MASANORI YOSHIKAWA

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

KUMIKO KATAYAMA

Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Suita Hospital

HIROSHI KIMURA

Department of Advanced Medicine for Pulmonary Circulation and Respiratory Failure,

Nippon Medical School Graduate School of Medicine

Received January 7, 2018

Abstract : A 50-year-old man with severe obesity was admitted to our hospital because of exertional dyspnea. Diagnostic polysomnography (PSG) revealed it to be Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS), where the sleep disordered breathing was predominantly sleep hypoventilation rather than severe obstructive apnea-hypopnea. Non-invasive Positive Pressure Ventilation therapy was effective for this OHS patient. To understand the pathophysiology of OHS, we should consider the OHS phenotype that is sleep hypoventilation or severe obstructive sleep apnea(OA)

the predominant OHS, since treatment strategy differs for different phenotypes. Depending on the condition of right heart failure, rostral fluid shift might occur during sleep, which will induce OSA. Therefore, to understand the exact OHS phenotype, we have to be careful about when diagnostic PSG should be performed.

Key words : fluid shift

緒 言

肥満低換気症候群 (OHS) の診断基準は, 米国睡眠医学会監修の睡眠障害国際分類第3版 (ICSD-3) では, 覚醒時 PaCO₂ が 45mm Hg 以上であり, Body mass index (BMI) が 30 以上でかつ, 低換気が主に既知の疾患や薬剤使用では説明できないものと定義されている¹⁾. いっぽう我が国の OHS の診断基準^{2,3)} は 1998 年厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班の報告書に記載されているが, その診断基準の一つに睡眠呼吸障害の重症度が重症以上という項目があり, その中には無呼吸低呼吸指数 (Apnea hypopnea index;AHI) ≥ 30 も含まれ総合的に判定するとされている. 従って, 高炭酸ガス血症があり AHI が高値であれば, 安易に OHS と診断する臨床医もいるかもしれないが実は OHS の病態は複雑である. 我々は今回 OHS 症例の大半を占める重症 OSAS 型 OHS ではない睡眠関連低換気を主病態とする一例を経験した.

症 例

症 例 : 50 歳男性 .

主 訴 : 労作時呼吸困難 .

既往歴 : なし .

喫煙歴 : 50 本 / 日 × 28 年間 .

現病歴 : 高校時より体重は 100kg 程度であった . X 年 6 月頃から mMRC grade3 の労作時呼吸困難が出現し同年 8 月 20 日に近医を受診した . SpO₂ 72% (室内気) と低酸素血症を認め, 当科を紹介受診され, 同日入院となった .

入院時現症 : 身長 170cm, 体重 142kg, BMI 49kg / m², 体温 37.1℃, 血圧 154/101mm Hg, 脈拍 78 / 分, 整, SpO₂ 98% (酸素 3.0L/min マスク投与下), 意識清明, 両側肺で強制呼吸時に軽度 wheezes 聴取, 両下腿浮腫あり .

動脈血液ガス分析 (酸素 3.0L/min マスク) : pH7.37, PaO₂ 76mm Hg, PaCO₂ 60mm Hg, HCO₃⁻ 31mm ol/l, SaO₂ 95%, BE 4.

血液検査 : WBC 6700/μl, Hgb 17g/dl, D-dimer 0.6 μ g/ml, CRP 0.2 mg /dl, BNP 36pg/ml, TSH 1.4 μ U/ml, FT4 1.0ng/dl .

胸部 CT : 肺野の結節影や肺動脈内の血栓, 肺動脈主幹部の拡大, 気腫性病変など認めず .

心臓超音波検査 : 左室駆出率 59% で壁運動異常なし . 右心室径は 40mm, 下大静脈径は 17mm と拡大し呼吸性変動は乏しく, 三尖弁収縮期圧較差は計測不可 .

経過 (Fig. 1) : 入院時両側下腿浮腫を認め強制呼吸時に wheezes を聴取し, 心臓超音波検査で下大静脈径の拡大があり呼吸性変動も乏しく右心不全と診断し利尿剤の投与を開始した . SpO₂ 72% (室内気) と呼吸状態が悪く入院時呼吸機能検査を施行できなかったが, 喫煙歴があることから慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や気管支喘息の合併を考え ICS/LABA を開始した . 酸素 3.0L/min マスク吸入下の動脈血液ガス分析では PaCO₂ 60mm Hg と II 型呼吸不全を認めた . 非侵襲的陽圧換気 (Non-invasive Positive Pressure Ventilation;NPPV), S/Tmode, IPAP 12 cm H₂O, EPAP 8cm H₂O とした .

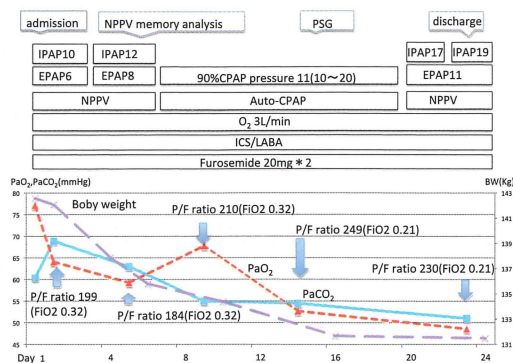


Fig.1. Clinical course

Table 1. Split-night study

	CPAP (-)	CPAP (+)
総睡眠時間	106min	270min
総記録時間	142min	495min
睡眠段階		
stage N1	30.5min (27.8%)	45.5min (16.7%)
stage N2	73.0min (68.9%)	160.5min (59.3%)
stage N3	0min (0%)	0min (0%)
stage REM	3.5min (3.3%)	65.0min (24.0%)
Arousal	65 (38.1/hr)	85 (18.8/hr)
睡眠呼吸障害イベント	28 (15.8/hr)	23 (5.1/hr)
無呼吸 (apnea)	20 (11.3/hr)	0 (0/hr)
低呼吸 (hypopnea)	8 (4.5/hr)	23 (5.1/hr)
Minimum SpO2	65%	80%
Mean SpO2	93%	91%

CPAP (-) :酸素 (3.0L/min) 吸入のみの PSG.
 CPAP (+) :酸素 (3.0L/min) 付加 APAP を装着した治療効果判定目的の PSG.

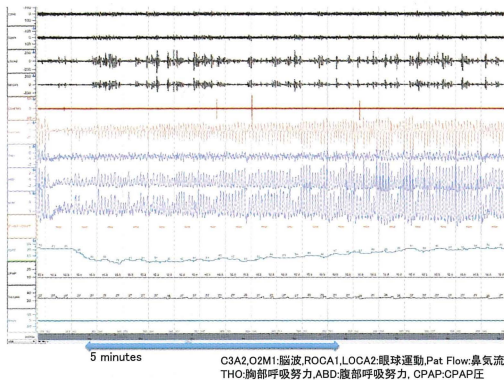


Fig.2. PSG recordings with APAP

NPPV の内蔵メモリと SpO₂ 解析で頻回に繰り返される desaturation を認めため、重症 OSAS 型の OHS を疑った。第 7 病日に EPAP の Auto-titration 目的で、10-20cm H₂O の設定で Auto-CPAP (auto-titrating continuous positive airway pressure; APAP) に変更したところ、CPAP 圧は約 11cm H₂O で推移した。利尿剤投与によって下腿浮腫は軽減し右心不全は改善傾向であったが第 9 病日の鼻カスラ 3.0L/min 下での動脈血液ガス分析では PaO₂ 67.5 mm Hg, PaCO₂ 54.8mm Hg と II 型呼吸不全を認めため原因精査目的に第 16 病日に終夜睡眠ポリグラフ (Polysomnography; PSG) を行った。酸素投与なしでの診断的 PSG 検査が望ましかったが、酸素投与なしでは覚醒時であっても SpO₂ 85% と著明な低酸素血症を認めため室内気での PSG 施行は困難であった。既に陽圧換気療法を開始しているため終夜にわた

る診断 PSG はリスクが高いと判断し、PSG は split-night study とし睡眠前半は酸素 (3.0L/min) 吸入のみの診断的 PSG, 睡眠後半は酸素 (3.0L/min) 付加 APAP を装着した治療効果判定目的の PSG を施行した。睡眠前半の PSG (Table 1) では AHI 15.8 であり、睡眠後半の APAP 装着下の PSG (Table 1, Fig. 2) では、CPAP 圧は 11cm H₂O で稼働している時間が大半で閉塞型呼吸イベントは認めず AHI 5.1 まで改善していたが、平均 SpO₂ は 91% であった。SpO₂ は持続的に低下し特に REM 期において遷延していることから、上気道閉塞によらない換気量の低下、つまり睡眠関連低換気を認めた。また中枢性無呼吸や Cheyne-Stokes 型呼吸の所見は認めなかった。第 22 病日から再度 NPPV (S/T mode, IPAP 17 cm H₂O, EPAP 11cm H₂O) を導入した。第 17 病日に施行した精密呼吸機能検査 (Fig.3) では VC 3.1L,

(day17)	(半年後)
VC 3.15 L (%VC 74.3%)	VC 3.82 L (%VC 90.6%)
FRC 2.21 L (67.6%)	FRC 2.70 L (82.3%)
RV 1.55 L (87.0%)	RV 1.51 L (83.8%)
TLC 4.71 L (81.4%)	TLC 5.33 L (92.2%)
RV/TLC 33.0 (153%)	RV/TLC 28.3 (116%)
FEV ₁ 2.40 L (%FEV ₁ 74.9%)	FEV ₁ 2.95 L (%FEV ₁ 93.2%)
FEV ₁ /FVC 81.1%	FEV ₁ /FVC 80.2%
CC 2.17 L	CC 2.33 L
%DLco 82.2%	%DLco 78.8%
%DLco/V _A 100.2%	%DLco/V _A 83.9%

Fig.3. Pulmonary function test

FEV₁ 2.4L, FEV₁/FVC 81% であり、フローボリューム曲線では閉塞性障害パターンを示した。気道可逆性の有無は不明であるが、1 秒率は 70% 以上あり胸部 CT 検査では気腫性病変を認めず COPD や気管支喘息の確定診断には至らなかった。入院時体重 142kg から第 25 病日には体重 131.4kg まで減量し日中の眠気も改善した。また第 24 病日の室内気の動脈血液ガス分析では pH 7.387, PaO₂ 48.3mm Hg, PaCO₂ 50.8mm Hg であり高炭酸ガス血症も改善傾向のため、在宅酸素療法と NPPV を処方し退院とした。

考 察

OHS の定義は ICSD-3 に記載されているものの、国際的に統一されているとはいえない。山内らによる

と、OHSは広義には無呼吸低呼吸イベントでは説明できない低換気を呈する症例と、高炭酸ガス血症を呈する全ての重症OSASを併せた疾患群としている⁴⁾。その中でCPAPを用いて上気道閉塞を解除してもなお高炭酸ガス血症や低酸素血症が持続する症例を狭義のOHSとしている⁴⁾。鼻カニューレ3.0L/min吸入下のPSG結果はAHI 15.8であり重症の無呼吸低呼吸を認めなかった。しかし平均SpO₂は91%であり無呼吸低呼吸では説明できない睡眠低換気を示唆する所見であった。酸素投与により低呼吸判定で過小評価される可能性や入院時から施行している陽圧換気療法の残余効果の可能性も考えられるが、少なくともAHI 30以上の重症OSASを合併していることは否定的であると考えられた。

本例は入院当初、NPPVの内臓メモリ解析から主病態を重症OSAS型のOHSであるとしていたが、第16病日に施行したsplit-night studyから重症の無呼吸低呼吸は認めず低換気を主体としたOHSと判断した。この相違を説明する原因としては入院当初はまだ肺うっ血を含む右心系の体液過剰状態にあり、夜間臥位睡眠中の頭頸部への液体成分のシフト(fluid shift)による上気道の閉塞を起こしていた可能性が高い^{5,6,7)}。OHSの正確な病態把握のためにはPSGを行うタイミングや繰り返しPSGを行う事も重要である。

睡眠低換気症候群を呈する原因として画像検査や呼吸機能検査から拘束性胸部疾患や肺疾患は考えにくく、甲状腺機能低下はなく麻薬などの薬剤歴もなく、筋力低下や神経学的異常所見もみられず神経筋疾患の関与も否定的であった。

OHSの睡眠呼吸障害に関して、約90%のOHSは頻回の閉塞型無呼吸低呼吸を主病態とし一方で残りの10%は殆ど無呼吸低呼吸を伴わず、低酸素血症が数分間も続くような睡眠関連低換気のみを主病態とする⁸⁾。本例のように重症の無呼吸低呼吸はみられず低換気が主病態の場合は、高炭酸ガス血症を改善させる換気サポートが必要となり、NPPVが適応となる。退院後約6ヶ月で体重は110kgと退院時よりさらに約20kg減量し、呼吸機能検査ではVC 3.8L, FEV₁ 2.9L, FEV₁/FVC 80%とVCは改善を示した(図3)。在宅酸素療法からも離脱したが、依然睡眠中にはNPPVが必要である。単純性肥満における高炭酸ガス換気応答は健常人に比較して亢進している⁹⁾が、OHSでは

健常者群より高炭酸ガス換気応答および低酸素血症換気応答が低下している^{10) 11)}。本例のように閉塞性無呼吸低呼吸が消失した後も高炭酸ガス血症を呈する理由としては、肥満特有の呼吸生理学特性に対する代償機転が障害され、換気応答そのものの障害が存在すると考えられた。このような場合には、本例のように減量後もNPPVの継続が必要となる。

肥満と高炭酸ガス血症を認めOHSを疑う場合、そのOHSが単に重症OSASによるものであるのか、狭義のOHSであるのかを十分に検討し、その結果でCPAPあるいはNPPVで治療されるべきか判断する必要がある。しかしながら右心不全が軽快していない時期には、うっ血に伴うfluid shiftを病態とするOSASが混在している可能性があり、OHSの病態評価のタイミングや繰り返し評価することが重要である。

謝 辞

本症例のデータ解析に多大な協力を頂いた奈良県立医科大学附属病院 中央臨床検査部 高谷恒範さんに深謝致します。

文 献

- 1) American Academy of sleep Medicine. : Internal Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Darian, IL, American Academy of sleep Medicine, 2014.
- 2) 栗山喬之. : 総括報告. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告, 1-11, 1998.
- 3) 木村弘, 堀江美正, 栗山喬之, 他. : わが国における肥満低換気症候群の検討. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告, 80-89, 1998.
- 4) 山内基雄, 吉川雅則, 木村弘. : 原発性肺動脈低換気症候群・肥満低換気症候群. 呼吸と循環, 59 : 145-148, 2011.
- 5) Kasai T, Motwani S, Bradley T, et al. : Influence of rostral fluid shift on upper airway size and mucosal water content. J Clin Sleep Med, 10 : 1069-1074, 2014.
- 6) Yumino D, Redolfi S, Bradley T, et al. : Noc-

tural rostral fluid shift : a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*, **121** : 1598-1605, 2010.

- 7) Redolfi S, Yumino D, Bradley T, et al : Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*, **179** : 241-246, 2009.
- 8) Mokhlesi B : Obesity hypoventilation syndrome : a state-of-the-art review. *Respiratory Care*, **55** : 1347-1365, 2010.
- 9) Lapota M, Onal E : Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis*, **126** : 640-645, 1982.
- 10) Zwillich C W, Sutton FD, Pierson DJ, et al : Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med*, **59** : 343-348, 1975.
- 11) Rapoport D M, Garay SM, Epstein H, et al : Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome. A reevaluation of the "Pickwickian syndrome". *Chest*, **89** : 627-635, 1986.