

透析患者さんに “ 日中の眠気 ” を聞いてみよう

名嘉村クリニック

名嘉村 敬, 篠原正樹, 比嘉哲史, 山川いずみ, 玉城祥乃,
當山和代, 仲里政泰, 名嘉村 博, 井関邦敏

I. はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD), 末期腎不全 (end stage renal disease : ESRD) と睡眠障害は密接な関係がある。一方睡眠医学の歴史は浅く, 多くの医師や医療従事者の理解は十分ではない。本稿では CKD と睡眠障害の関連が主題であるが, その前提としてまず睡眠医学の概説 (歴史, 正常睡眠の役割と睡眠障害の概要) を述べる。次に ESRD と睡眠障害の関連性を説明する。具体的な睡眠障害はレストレスレッグ症候群 (restless leg syndrome : RLS), 不眠症, 閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) を取り上げる。最後に OSA の生命予後について当院で行った国内最大規模の研究結果を紹介する。

II. 睡眠医学の歴史

古代からアルコールが眠気を誘発することは知られていた¹⁾。また Hippocrates はケシ (opium poppy) が眠気を誘発することを指摘し, 中世にはコーヒーの覚醒作用が認識されていた¹⁾。1830 年, Robert MacNish による「The Philosophy of Sleep」が出版され, 睡眠中の脳が活動的か静的か議論されるも, 推測の域を出ることはなかった¹⁾。1920 年代に入る

と脳波が研究に利用され始め, 短時間ながらも睡眠中の脳波が観察されるようになった。1953 年, Kleitman と Aserinsky により乳児の眼球が睡眠中に速やかに動いていることが発見された。眼球運動中は眼筋電図で電気活動のバーストが観察され, 呼吸は不安定になり, 脈拍数の増加も確認された。そして被験者を覚醒させると夢の内容を記憶していた²⁾。1957 年, Dement と Kleitman は早い眼球運動 (rapid eye movement : REM) を伴う睡眠を REM 睡眠と名付けた³⁾。同年には, 33 症例の延べ 126 回の終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography : PSG) を解析し, 睡眠は脳が低活動を示すノンレム (non-rapid eye movement : NREM) 睡眠と脳が覚醒時に近い活動を示す REM 睡眠を 90 分から 100 分ごとに繰り返す睡眠サイクル (sleep architecture) を報告した⁴⁾。Dement は突然の眠気を引き起こすナルコレプシーについての研究を進め, 1964 年にスタンフォード大学で睡眠クリニックを開設した。同時期にドイツやフランスからは睡眠中に呼吸が停止し, 日中の眠気と起床時の頭痛を訴える OSA の症例報告が相次いだ⁵⁾。その後現在に至るまでの約 70 年間で睡眠医学は神経調節機構, 分子学的, 遺伝子学的に解析が急速に進展した。1999 年には日本で視床下部から分泌される覚醒作用をもつホルモン, オレキシンが発見された⁶⁾ (同じ時期にアメリカで別

の手法で同物質が同定され、ハイボクレチンと命名された⁷⁾。オレキシンの発見はナルコレプシーの病態解明や新しい睡眠薬（スボレキサント、レンボレキサント）の開発に大きく寄与している。日本で社会的に OSA が認知されるきっかけになったのは 2003 年に山陽新幹線の運転手が運転中に居眠りしたことの報道だった。近年では、「睡眠負債」が 2019 年に流行語大賞の候補にあがるなど、「睡眠」に対する社会的注目が高まっている。

Ⅲ. 正常睡眠の役割と睡眠障害の概要

睡眠の役割は、脳と体の休息、記憶の定着、自律神経とホルモンバランスの調整、免疫力の強化、脳の老廃物除去がある⁸⁾。記憶が整理され定着するためには、NREM 睡眠中でも深い睡眠（ステージ N3）と REM 睡眠が重要である⁹⁾。自律神経については、NREM 睡眠中に夜間血圧の dipping や筋交感神経活動の低下が報告されている¹⁰⁾。ホルモンバランスについては、睡眠中は最初の深睡眠で成長ホルモンが分泌される。また、睡眠不足によって食欲亢進に関与するグリシンが増加し、食欲抑制に関与するレプチンが減少する。これらが長期間続くと心血管系イベントや肥満のリスクとなりうる¹¹⁾。睡眠と免疫については、長期の睡眠不足により IL-1、IL-6、TNF- α などのサイトカインが脳内で亢進し、B 細胞の産生低下、T 細胞の発現低下による感染症リスクの上昇、炎症性サイトカインの増加により心血管系イベントリスクが上がる可能性が指摘されている¹²⁾。アミロイド β などの脳の老廃物は glymphatic system という脳のリンパ系を介して除去される。このシステムは睡眠中に活性化する¹³⁾。睡眠不足ではこの機能が低下し、認知症との関連も指摘されている¹⁴⁾。

睡眠が果たす役割が正常に機能するには、必要な睡眠時間の確保と一定した睡眠リズムが重要である。

必要な睡眠時間は年齢により異なり、個人差もある。成人では 7 から 9 時間といわれている¹⁵⁾。高齢になると必要な睡眠時間は減少する¹⁵⁾。また睡眠時間が 10 時間以上必要な長時間睡眠者（long sleeper）、6 時間以下でも問題ない短時間睡眠者（short sleeper）は遺伝的な要素が強い。各年齢で推奨される睡眠時間を表 1 に示す¹⁵⁾。「睡眠負債」は

表 1 各年代での推奨睡眠時間（文献 15 より筆者作成）

年齢	推奨	一部許容	非推奨
新生児 0-3 カ月	14-17 時間	11-13 時間 18-19 時間	11 時間未満 19 時間以上
乳児 4-11 カ月	12-15 時間	10-11 時間 16-18 時間	10 時間未満 18 時間以上
幼児 1-2 歳	11-14 時間	9-10 時間 15-16 時間	9 時間未満 16 時間以上
未就学児 3-5 歳	10-13 時間	8-9 時間 14 時間	8 時間未満 14 時間以上
小学生 6-13 歳	9-11 時間	7-8 時間 12 時間	7 時間未満 12 時間以上
青年 14-17 歳	8-10 時間	7 時間 11 時間	7 時間未満 11 時間以上
若年性成人 18-25 歳	7-9 時間	6 時間 10-11 時間	6 時間未満 11 時間以上
成人 26-64 歳	7-9 時間	6 時間 10 時間	6 時間未満 10 時間以上
高齢者 65 歳以上	7-8 時間	5-6 時間 9 時間	5 時間未満 9 時間以上

その人が必要な睡眠時間と、実際にとっている睡眠時間の差である。例えば本来 8 時間の睡眠時間が必要な人が、実際の睡眠時間が 6 時間だとするとその差の 2 時間が「睡眠負債」となる¹⁶⁾。睡眠負債が蓄積すると、1 カ月たつ頃には数十時間となり、日中の眠気を引き起こす。寝だめにより睡眠不足の解消を試みても、1 日や 2 日では睡眠負債を返すことはできない。極端な寝だめは後述する睡眠リズムも障害される。これが慢性化し睡眠不足が高度になると、仕事での眠気や焦燥感、抑うつ状態をきたし、睡眠不足症候群を発症する¹⁷⁾。よって、まず眠気がある際は必要な睡眠時間を確保できているかを聴取する。

続いて「概日リズム（サーカディアンリズム）」について概説する。概日リズムは生体の臓器、組織、細胞の 24 時間周期のリズム変動である。これは体内に備わっている生物時計（biological clock）により規定され、睡眠覚醒リズム、深部体温、コルチゾールなどのホルモン分泌の日内変動が調節されている¹⁸⁾。ヒトの生物時計は周期が 24.2 時間程度（個人差あり）であり、地球の自転の時間より少し長い¹⁹⁾。そのためリセット機能がなければヒトの睡眠リズム（入床時刻と起床時刻）は徐々に後退する。朝に日の光が目に入ることでもリセットされる。こうして睡眠リズムが地球の自転周期に適合し、一定化する。逆に睡眠リズムが障害されると自律神経やホルモンバランスも崩れ、倦怠感や日中の眠気、またインスリン抵抗性のリスクも生じる。最近では「社会

表 2 日本語版 Epworth Sleepiness Scale (文献 21 をもとに一部筆者修正)

日中の眠気チェック項目	うとうとする 可能性は ほとんどない	うとうとする 可能性は 少しある	うとうとする 可能性は 半々くらい	うとうとする 可能性が 高い
1) 座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 座っているとき	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) 午後に横になっているとき	0	1	2	3
6) 座って人と話をしているとき	0	1	2	3
7) 昼食後(飲酒なし)に、静かに 座っているとき	0	1	2	3
8) 座って手紙や書類などを書いているとき	0	1	2	3

的時差ボケ (social jet lag : SJL)」の概念も提唱されている²⁰⁾。SJL は「平日寝ている時間の中間時刻と休日寝ている時間の中間時刻の差」と定義される。20 代社会人の一例をあげる。その患者は睡眠時間が平日は午前 0 時から 6 時、休日前日は午前 3 時から午前 11 時である。この場合、平日の睡眠中間時刻は午前 3 時、休日前は午前 7 時となり SJL は 4 時間となる。これは日本から時差が 4 時間遅れるインドやパキスタンへ週末ごとに移動しているような状態を示す。通常の時差ぼけと同様に、眠気や倦怠感、吐き気など消化器症状を生じる。インターネットや SNS の普及により、睡眠不足や SJL の潜在患者が増加している。

他に睡眠の質が低下する要因には、睡眠中に頻回に覚醒反応が出現する疾患 (睡眠時無呼吸や周期性四肢運動障害など)、うつ病をはじめとする精神疾患、アルコールなどによる深睡眠の減少などがある。現在睡眠障害の分類にアメリカ睡眠学会が発行する睡眠障害国際がよく用いられる¹⁷⁾。

IV. ESRD と睡眠障害

眠気の評価はエプワース睡眠尺度 (epworth sleepiness scale : ESS) が国際的に広く用いられる (24 点満点で 11 点以上が病的な眠気と評価される)。日本人向けには日本版 ESS (Japanese version of the ESS : JESS) も有効性が検証されている (表 2)²¹⁾。ESRD 患者の眠気と生命予後の関連については、Iseki らによる 1,252 人の透析患者の眠気と死亡率について評価した研究がある。日中の眠気が強い

(JESS が 16 点以上) 患者群は眠気が少ない (JESS が 10 点以下) 患者群と比較し、死亡率が 2.3 倍上昇し、さらに 70 歳以上では強い眠気をもつ患者群の死亡率が上昇していた²²⁾。また Elder らは血液透析患者 11,351 人のうち 49 % の患者で睡眠の質が低下していると報告している²³⁾。Ezzat らは血液透析患者 30 症例の PSG を解析し、不眠症が 64 %、OSA が 24 %、レストレスレッグ症候群 / 周期性四肢運動障害が 12 % みられたと報告している²⁴⁾。それを踏まえ ESRD と関連が深い睡眠障害として、レストレスレッグ症候群、不眠症、OSA を取り上げる。

V. レストレスレッグ症候群

レストレスレッグ症候群 (むずむず脚症候群、下肢静止不能症候群、Willis-Ekbom 病) はじっとしていると下肢を動かさずにいられない衝動にかられる疾患である。横になったとき、座ったときに悪化し、歩行やストレッチなどの運動で軽減する。また夜間に症状が出現または悪化することが典型的である¹⁷⁾。50 % 以上に家族歴があるといわれている。病態は中枢神経 (黒質や視床) の鉄不足からドパミン輸送体の減少、ドパミン受容体の発現低下から、髄鞘形成障害が引き起こされ、足がむずむずするなどの感覚障害を発症すると推測される²⁵⁾。欧米での有病率は 5-10 % であり¹⁷⁾、65 歳以上の日本人高齢者での有病率は約 1 % と推測される²⁶⁾。治療は鉄剤、ドパミンアゴニストが用いられる。

CKD と RLS の関連について、Aritake-Okada らは 514 症例 CKD 患者のうち 3.5 % が RLS に罹患し

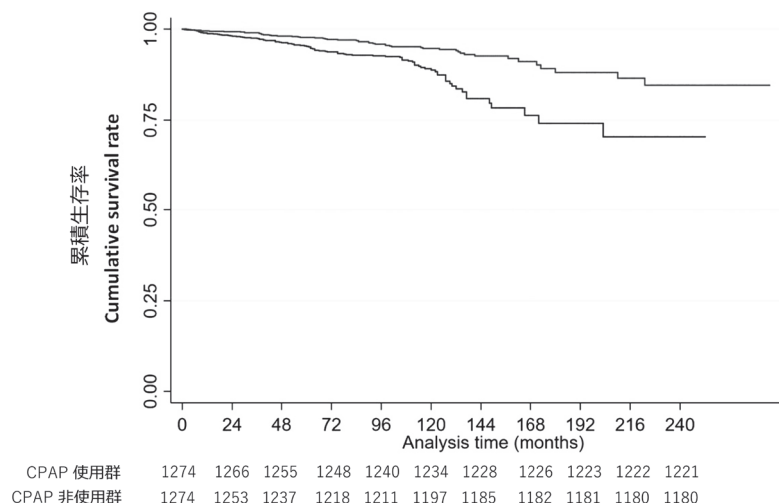


図1 CPAPの使用群とCPAP非使用群間の生存率(全死因)の比較:
propensity matching 後(文献34より修正)

ており、年齢と性別をmatchingさせたCKDがないコントロール群535例の1.5%と比較し、有意にRLSの罹患率が高かったと報告している²⁷⁾。La Mannaらは100人の血液透析患者のうち、RLSがない31例とRLSがある69例(症状が一過性である21症例と症状が持続している48症例)を心血管系イベントと死亡率との関連を検証する目的で18カ月間追跡した。RLS群はRLSがない群より心血管系イベントが多く(64.5% vs 39.1%, $p = 0.019$)、死亡率も上昇していた(32.3% vs 14.5%, $p = 0.04$)。またRLSの症状が持続する群はRLSの症状が一過性である群よりも死亡率が上昇していた(55.6% vs 23.8%, $p = 0.014$)²⁸⁾。現時点ではRLSの治療を行うことで、血液透析患者心血管系イベントや生存率が改善するかのエビデンスは乏しいが、QOLの観点から治療を行うことが望ましい。

VI. 不眠症

前述のように血液透析患者は不眠症を合併する頻度が高い。Nodaらは本邦からの報告として、225例の血液透析患者のうち59.1%が不眠症であると報告している。そのうち入眠困難が47.6%、中途覚醒が24.2%、早朝覚醒28.2%であった。日中の眠気は42.5%、睡眠薬の処方率は25.8%であった²⁹⁾。血液透析患者は日中の透析による電解質、体液量、酸塩基のバランスの急激な変化や³⁰⁾、透析に伴うサイトカインの上昇が眠気や倦怠感を引き起こす可能性が指摘されている³¹⁾。さらに日中透析中に安静時に

仮眠をとることで、睡眠覚醒リズムが崩れて夜に入眠困難などの睡眠障害が誘発される可能性もある。また疾患そのものに対するストレスなどの心理的要因もありうる。

不眠症の治療の際は、CKDや透析の有無にかかわらず、Spielmanの3Pモデルを意識することが望ましい。3PモデルはPredisposing(素因：神経質や心配性など)、Precipitating(増悪因子：結婚、離婚、昇進、死別などのライフイベント)、Perpetuating(遷延因子：不眠を悪化させる睡眠習慣、疼痛などの慢性疾患、うつ病などの精神疾患)である³²⁾。特に慢性化(3カ月以上)する不眠症は、単に睡眠薬の処方のみではなく、遷延因子に着目した対応が重要である。具体的には睡眠衛生指導や不眠症に対する認知行動療法などである。症状のコントロールが困難であるときは、専門機関への紹介が望ましい。

VII. 閉塞性睡眠時無呼吸

OSAは睡眠中に上気道が閉塞して呼吸が停止する。呼吸が停止すると低酸素血症をきたすため、脳が一時的に覚醒し(患者は覚えてないことが多い)、呼吸を再開することで低酸素血症も改善する。夜間に無呼吸イベントによる覚醒を繰り返すと、睡眠が分断されるため、睡眠時間を確保しても起床時の頭痛や日中の眠気を生じる¹⁷⁾。無治療では特に重症例で、心血管イベントの発生率や死亡リスクが上昇する。標準治療は持続的気道陽圧(continuous positive airway pressure: CPAP)療法である。

CPAP は OSA 患者の症状を改善するが、心血管系イベントの発生リスクの低下や生命予後の改善に繋がるかは定まっていない。大規模ランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) では CPAP の利用は生命予後の改善や心血管イベントの改善に繋がらないという結果であったが、この研究では CPAP 平均使用期間が 3.7 年と短く、眠気の強い患者が除外、夜間 PSG で低酸素血症が強い患者は除外されていた³³⁾。当院から 6,647 例の OSA 患者 (CPAP 使用群 4,519 例, CPAP 非使用群 2,128 例) の予後について propensity score matching を解析し報告した³⁴⁾。Matching により年齢、性別、body mass index, ESS が 11 点以上、飲酒歴、喫煙歴、基礎疾患として糖尿病、心疾患、脳血管障害の有無、AHI、睡眠時間中の酸素飽和度が 90 % 以下の項目を調整し、CPAP 使用群 1,274 例と CPAP 非使用群 1,274 例を抽出した。CPAP 使用群は全死亡率が優位に改善していた (図 1)。本研究では長期間のフォローアップ (平均追跡期間は CPAP 使用群で 79 カ月、CPAP 非使用群で 73.5 カ月)、眠気が強い症例や夜間睡眠中の低酸素血症も含んでいる点が前述の RCT と異なり、CPAP は OSA 患者の生命予後を改善する可能性が示唆された³⁴⁾。

CKD や ESRD に SAS が合併したときの生命予後について Watanabe らは 31,294 例の CKD 患者のうち解析可能であった 419 例の SAS 合併例と 10,713 例の SAS 合併なし例を前向きに観察したところ、SAS 合併の CKD 患者は SAS 合併がない群より死亡率が上昇していたが (hazard ratio 1.26, 95 % 信頼区間 :

1.08–1.45), CPAP の使用による予後の改善は示されなかった (hazard ratio 0.96, 95 % 信頼区間 : 0.76–1.22)³⁵⁾。これらを踏まえると、CKD に合併した OSA は眠気などの OSA による症状が疑われるときは積極的に診断、治療することが必要である。無症状の際も重症例、低酸素血症により病態が悪化する併存疾患 (心疾患や不整脈など) がある際は積極的に治療する方がいいと筆者は考える。

VIII. まとめ

～透析患者さんに日中の眠気を聞いてみよう～

睡眠医学、正常睡眠の役割、睡眠障害の概説、CKD/ESRD と睡眠障害の関連について概説した。CKD に合併した睡眠障害を治療することで QOL が改善、症例によっては生命予後も改善する可能性がある。そのためには睡眠障害に気づくことが第一である。患者さんへまず「日中の眠気はありますか?」と尋ねてみる。そこから睡眠の状況、「何時に寝て何時に起きるか、眠れないか、足がむずむずするか、周囲からいびきや無呼吸が指摘されるか」を患者とやりとりができる。重要なのは、患者さんがこの状況にどれくらい困っているのか、治ったらどうしたいかを確認することである。睡眠障害は common disease であり、多くの医師が初期対応できることが望ましい。診断や治療が悩ましい時は、睡眠医療に携わる専門医療機関へ紹介し連携していく。

【参考文献】

- 1) Kryger M, Roth T, Goldstein CA, Dement WC. Principles and Practice of SLEEP MEDICINE Seventh Edition. Philadelphia: Elsevier, pp4,2022
- 2) Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science 118: pp273–274, 1953
- 3) Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. J Exp Psychol 53: pp339–346, 1957
- 4) Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 9: pp673–690, 1957
- 5) Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. Prog Brain Res 18: pp140–159,1965
- 6) Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, et al. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. Brain Res 827: pp243–260, 1999
- 7) de Lecea L, Kilduff T.S, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity.

Proc Natl Acad Sci U S A 95:pp 322-327, 1998

- 8) 西野精治. 睡眠障害 現代の国民病を科学の力で克服する. KADOKAWA, 東京, pp24, 2020
- 9) Boyce R., Glasgow SD, Williams S, Adamantidis A. Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science* 352: pp812-816, 2016
- 10) Floras JS. From brain to blood vessel: insights from muscle sympathetic nerve recordings: Arthur C. Corcoran Memorial Lecture 2020. *Hypertension* 77: pp1456-1468, 2021
- 11) Leproult R., Van Cauter E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev* 17:11-21, 2010
- 12) Garbarino S, Lanteri P, Bragazzi NL, Magnavita N, Scoditti E. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *Commun Biol* 4(1): 1304, 2021
- 13) Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol* 17: pp1016-24, 2018
- 14) Zamore Z., Veasey SC. Neural consequences of chronic sleep disruption. *Trends Neurosci* 45(9): pp678-691, 2022
- 15) Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep* 38(1): pp40-43, 2015
- 16) Van Dongen HP, Rogers NL, Dinges DF. Sleep debt: Theoretical and empirical issues. *Sleep Biol. Rhythms* 1(1): pp5-13, 2003
- 17) アメリカ睡眠学会, 訳 日本睡眠学会診断分類委員会, 睡眠障害国際分類第 3 版. ライフ・サイエンス社, 東京, 2018
- 18) Huang W, Ramsey K M, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest* 121(06): pp2133-2141, 2011
- 19) Czeisler C A, Duffy J F, Shanahan T L. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 284(5423):pp2177-2181, 1999
- 20) Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social jetlag: Misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 23: pp497-50, 2006
- 21) Takegami M., Suzukamo Y., Wakita T., Noguchi H., Chin K., Kadotani H., Inoue Y., Oka Y., Nakamura T., Green J., et al. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on item response theory. *Sleep Med* 10: pp556-565, 2009
- 22) Iseki K., Tsuruya K., Kanda E., Nomura T., Hirakata H. Effects of sleepiness on survival in Japanese hemodialysis patients: J-DOPPS study. *Nephron Clinical Practice* 128(3-4): pp333-340, 2015
- 23) Elder SJ, Pisoni RL, Akizawa T, et al. Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 23: 998-1004, 2008
- 24) Ezzat H, Mohab A. Prevalence of sleep disorders among ESRD patients. *Ren Fail* 37: pp1013-9, 2015
- 25) Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, et al. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) *Sleep Med* 15: pp1288-1301, 2014
- 26) Tsuboi Y., Imamura A., Sugimura M., Nakano S., Shirakawa S., Yamada T. Prevalence of Restless Legs Syndrome in a Japanese Elderly Population. *Park. Relat. Disord* 15: pp598-601, 2009
- 27) Aritake-Okada S, Nakao T, Komada Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in chronic kidney disease patients. *Sleep Med* 12(10): pp1031-1033, 2011
- 28) La Manna G, Pizza F, Persici E, et al. Restless legs syndrome enhances cardiovascular risk and mortality in patients with end-stage kidney disease undergoing long-term haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 26(6): pp1976-1983, 2011
- 19) Noda A, Nakai S, Soga T, et al. Factors contributing to sleep disturbance and hypnotic drug use in hemodialysis patients. *Intern Med* 45: pp1273-8, 2006
- 30) Parker K.P, Bliwise D.L, Bailey J.L, Rye D.B. Daytime sleepiness in stable hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 41(2): pp394-402, 2003
- 31) Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L, Schena F.P. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int Suppl* 76: ppS104-S111, 2000
- 32) Spielman A, Caruso L, Glovinsky P. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am* 10: pp541-553, 1987
- 33) McEvoy RD, Antic NA, Heeley E., et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 375:919-31, 2016
- 34) Nakamura K, Nakamura H, Tohyama K, et al. Survival benefit of continuous positive airway pressure in Japanese patients with obstructive sleep apnea: a propensity-score matching analysis. *J Clin Sleep Med* 17:211-218, 2021
- 35) Watanabe Y, Tanaka A, Furuhashi K, Saito S, Maruyama S. Mortality and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease and sleep apnea syndrome. *Front Med(Lausanne)* 9: 899359, 2022