●睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸症候群における循環障害
— 特に肺高血圧症に関して —

岡田 修, 篠崎 俊秀
栗山 喬之

**Cardiopulmonary Disorders in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome :
Pulmonary Hypertension**

Osamu Okada, M.D., Toshihide Shinozaki, M.D., and
Takayuki Kuriyama, M.D.

Department of Chest Medicine, Institute of Pulmonary Cancer Research,
Chiba University, Chiba

Recently, it was recognized that cardiac arrhythmia or pulmonary hypertension (PH) was occurred during apnea in patients with sleep apnea syndrome (SAS), and those cardiopulmonary disorders might influence the prognosis of SAS. But the frequency and the mechanisms of PH have not been well known. Therefore, we carried out a polysomnographic sleep study, including continuous recordings of pulmonary artery pressure, systemic artery pressure and cardiac output in 11 patients with obstructive SAS.

Only 2 of 11 patients (19%) showed pulmonary hypertension during daytime ($\bar{P}_{PA} \geq 20$ Torr). Blood gas analysis of these patients showed hypoxemia and hypercapnia: PaO_2 48.1 Torr, $PaCO_2$ 48.6 Torr and PaO_2 57.9 Torr, $PaCO_2$ 50.9 Torr, respectively. It was suggested that only the SAS patient with hypoxemia and hypercapnia during wakefulness was a candidate for pulmonary hypertension during daytime. Precise analysis of hemodynamic recordings during apneic phase from a case of primary alveolar hypoventilation syndrome and a case of obstructive sleep apnea syndrome showed significant contribution of hypoxic pulmonary vasoconstriction to the development of severe pulmonary hypertension during apnea in these patients. And the effect of intrathoracic pressure oscillations with distinct intrathoracic suction during obstructive apnea on the pulmonary hemodynamic changes was discussed.

Key words : 睡眠時無呼吸症候群, 循環障害, 肺高血圧症,
低酸素性肺血管攣縮, 胸腔内圧

はじめに

近年, 睡眠時の呼吸異常に関する多方面にわたる研究が進むにつれて, 覚醒時とは全く異なった, 睡眠時に特有の病態が徐々に解明されつつある^{1,2)}。なかでも睡眠時頻回の無呼吸発作を

千葉大学医学部肺癌研究施設内科
別刷請求: 〒280 千葉県千葉市亥鼻1-8-1
千葉大学医学部肺癌研究施設内科
岡田 修
投稿受付: 1989年7月5日

くりかえす睡眠時無呼吸症候群³⁾ (sleep apnea syndrome: 以下 SAS という) では, 無呼吸時に不整脈⁴⁾ や肺高血圧^{5,6)} をきたすことが報告されており, 睡眠時の循環動態の解析は, 予後との関連もあわせ, 臨床的に重要な意味を持っている。しかし, SAS における肺循環動態を含めた循環障害に関しては, その評価が非侵襲的に行えないこと, 呼吸性の動揺が大きいことなどが複雑にからみ, 必ずしも十分に解明されているとはいえない。

われわれは, 従来より SAS を対象として, 多方面から検討を加え発表してきたが⁷⁾, 今回右心カテーテル検査による肺循環動態の評価も含めた夜間ポリソムノグラフィーを施行し, 閉塞型睡眠時無呼吸症候群症例が覚醒時に肺高血圧を伴う頻度について調査すると共に, 肺高血圧を示した症例を中心に, 無呼吸時の循環動態の変化に考察を加えた。

I. 対象および方法

対象は閉塞型無呼吸を呈する SAS 症例11例 (男性10例, 女性1例) で, その平均年齢は 40.2 ± 9.3 歳である。表1に示すごとく, 平均身長は 165.7 ± 6.8 cm, 平均体重は 93.8 ± 24.5 kg であり, %理想体重 (%IBW) は 158.8 ± 37.1 %と, 11例中5例は%IBW が150%以上の高度の肥満を示していた。安静臥位にて, 右内頸静脈より7F サーモダイリユーション・スワングアンツカテーテルを挿入し, 先端を右肺動脈内に留置し, 肺動脈圧モニターおよび心拍出量測定用に用いた。また, 左橈骨動脈に20G テフロン針を留置し, 体動脈圧のモニターおよび血液ガスの採取用に用いた。夜間ポリソムノグラフィーは, 午後9時より翌朝6時まで施行し, 脳波 (EEG),

眼電図 (EOG), インピーダンスプレチスモグラフ (レスピトレース) による胸腹壁運動, サーマミスターによる換気気流, パルスオキシメーターによる指尖部動脈血酸素飽和度 (SaO_2) を記録し, あわせて心拍数 (H.R.), 体動脈圧 (P_{SA}), 肺動脈圧 (P_{PA}) も連続モニターした。以上の検討に加えて, 限られた症例においては, 頻回の無呼吸発作により, 著明な低酸素血症をきたしている時点での右心拍出量を熱希釈法により反復測定し, 無呼吸時における肺循環動態の解析も試みた。

II. 成績

安静時坐位での肺機能検査では, %VC が80%以下, FEV_1 %が70%以下を示した症例がそれぞれ1例ずつ認められたものの, 平均値で見ると表1に示すごとく, %VC は 92.3 ± 13.0 %, FEV_1 %は 84.1 ± 6.0 %といずれも正常範囲内であった。また, 安静覚醒時の血液ガス所見では, その平均値では PaO_2 は, 72.8 ± 13.8 Torr, PaCO_2 は 42.2 ± 4.9 Torr であったが, PaO_2 60 Torr 以下の呼吸不全症例2例, 70 Torr 以下の準呼吸不全症例も3例にみられ, さらに PaCO_2 45 Torr 以上の症例も4例に認められた。Apnea Index は26.0~120.0 count/hr であり, その平均は 61.1 ± 28.2 count/hr であった。また, 睡眠中の SaO_2 がbaseline の SaO_2 より10%以上低下していた時間の全睡眠時間に対する割合 ($\Delta \text{SaO}_2 > 10\%$) は, 0.5~90.3%であり, その平均は 38.1 ± 28.7 %であった。覚醒時に測定した肺動脈平均圧 ($\bar{\text{P}}_{\text{PA}}$) は9~38 Torr で, その平均は 15.8 ± 8.0 Torr であり, 安静時 $\bar{\text{P}}_{\text{PA}}$ が20 Torr 以上の肺高血圧を有する症例は2例に認められたのみであった。この2例は, 安静

表1 対象症例 (閉塞型睡眠時無呼吸症候群11例の平均値)

睡眠時無呼吸症候群 (n = 11)			
年 齢	40.2 ± 9.3 yr	(M : F = 10 : 1)	
身 長	165.7 ± 6.8 cm	PaO_2	72.8 ± 13.8 Torr
体 重	93.8 ± 24.5 kg	PaCO_2	42.2 ± 4.9 Torr
%理想体重	158.8 ± 37.1 %	$\bar{\text{P}}_{\text{PA}}$	15.8 ± 8.0 Torr
%肺活量	92.3 ± 13.0 %	Apnea Index	61.1 ± 28.2 count/hr
1 秒率	84.1 ± 6.0 %	$\Delta \text{SaO}_2 > 10\%$	38.1 ± 28.7 %

覚醒時の動脈血液ガス分析値が PaO_2 48.1 Torr, PaCO_2 48.6 Torr および PaO_2 57.9 Torr, PaCO_2 50.9 Torr といずれも低酸素血症, 高炭酸ガス血症を示すII型の呼吸不全症例であった。また, $\Delta\text{SaO}_2 > 10\%$ もそれぞれ90.3%, 68.8%と全睡眠時間の2/3以上が baseline の SaO_2 より10%以上の desaturation を示していたことになる。

III. 考 察

SAS における睡眠時の呼吸異常に伴う各種病態の研究が進むにつれて, こうした症例での心不全症状や, 夜間の無呼吸に伴う不整脈⁴⁾ や肺高血圧^{5,6)} といった循環障害に関する問題, さらに突然死⁸⁾ との関係などが報告され, それらが治療方法の選択, 患者の予後に持つ臨床的意義について注目を集めるようになってきた。しかし, SAS にみられる循環障害の種類や頻度, およびその出現機序を含めた詳細な病態生理に関しては, いまだ不明の点が多い。今回われわれは, こうした循環障害のうち, 特に安静覚醒時および睡眠中無呼吸時の肺高血圧に着目し, 若干の検討を加えた。

対象症例は, 夜間頻回の無呼吸により著明な低酸素血症を示す閉塞型睡眠時無呼吸症候群11例であり, このうち覚醒時の安静臥位にて肺動脈平均圧が20 Torr 以上の肺高血圧を示したものは2例, 19%であった。これは閉塞型の SAS 46例中9例(20%)に安静覚醒時肺高血圧が認められたとする報告とほぼ一致する⁶⁾。

さて, 睡眠時無呼吸症候群のうちどのような症例が覚醒時にも肺高血圧を示すのであろうか。SAS 症例の覚醒時肺動脈圧に関係する因子については, Weitzenblum らが PaO_2 , AaDO_2 , PaCO_2 , $\text{FEV}_{1.0}$, $\text{FEV}_{1.0}/\text{FVC}$ などが有意の関連性を持つとしている。厚生省呼吸不全調査研究班において班員の協力を得て, われわれが検討した睡眠時無呼吸症候群の覚醒時肺動脈圧と睡眠中の SaO_2 の最低値との関係を見ると, 図1に示すように, 覚醒時にも肺高血圧を示す症例の夜間 desaturation の程度は確かに強いといえるようである⁹⁾。今回の検討では, 安静覚醒時に肺高血圧症を示した症例が少なく, このような検討を行うことは適切でないかもしれな

図1 肺動脈平均圧 (P_{PA}) と sleep lowest SaO_2 の関係 (SAS n=15)

い。しかし今回の対象はいずれも睡眠中にはかなりの低酸素血症を示す例であるが, そのうち安静時に肺高血圧を示した2例は, すでに述べたようにいずれも覚醒時血液ガス分析値が示すようにII型の呼吸不全症例であり, 覚醒時にこのような血液ガス異常を示した例の中にも, 覚醒時にも肺高血圧を示す症例が存在するものと思われた。覚醒時にII型の呼吸不全を示す病態としては, 肺疾患は存在しなくても神経・筋疾患や中枢性の換気ドライブが不十分であるために肺胞低換気が起こっている場合と, 肺疾患による換気血流比の不均衡分布による場合とが考えられる。

低酸素と肺高血圧の関係について考えてみると, 一般に, 慢性肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患において, その肺動脈平均圧は安静時の PaO_2 , PaCO_2 と相関を示すことが知られている¹⁰⁾。今回の検討でも, 安静覚醒時に肺高血圧を認めたのはII型呼吸不全症例であったことは, SAS 症例の一部には, 睡眠時のみならず覚醒時にもなんらかのガス交換障害が存在し¹¹⁾, このため肺高血圧が生じている可能性も考えられる。

次に, 夜間睡眠時の無呼吸発作に伴う肺循環動態の変化を知るために, 頻回の無呼吸により著明な低酸素血症を示しているときに, 肺動脈圧の連続モニター, 右心拍出量, 血液ガスの測定を試みた。図2はその際得られた睡眠時の循環動態の変動を示したものである。20~30秒程度の比較的短い閉塞型無呼吸では, H.R. の低

図2 睡眠時頻回の無呼吸発作により著明な低酸素血症を示した症例のポリソムノグラム

比較的短い無呼吸時には、肺動脈圧、体動脈圧は胸腔内圧の影響により低下しているのに対して、長い無呼吸時には無呼吸20～30秒後より肺動脈圧の上昇が認められた。

下、 P_{SA} の低下、および P_{PA} の低下が見られ、これらは呼吸再開とともに上昇している。

これに対して、apnea duration が30秒以上の比較的長い無呼吸時には、初期に低下していた P_{PA} は徐々に上昇し、無呼吸前よりも上昇していた。また、この時点での心拍出量は、無呼吸前と比べわずかに低下していた。このとき同時に測定した動脈血液ガス値は、pH 7.33, PaO_2 20.5 Torr, $PaCO_2$ 54.9 Torr, SAO_2 28.4%と、この症例の覚醒時の血液ガス値である pH 7.41, PaO_2 57.9 Torr, $PaCO_2$ 50.9 Torr と比べ、著明な低酸素血症および高炭酸ガス血症を示していた。

しかし、こうした閉塞型の SAS 症例では、上気道の閉塞に伴い胸腔内圧の動揺が大きくなるため、その影響を受けて肺動脈圧の評価は必ずしも容易ではない。個々の症例での個体差はあるものの、全体として20～30秒程度の比較的短時間の無呼吸時には、胸腔内圧の陰圧成分が徐々に強まるため、大気圧を零とした時の見かけ上の肺動脈圧はわずかに低下する傾向がみら

れた。これに対して、30秒以上の比較的長い無呼吸時には、初期に低下していた肺動脈圧は徐々に上昇する現象が認められるが、これはこの時点で採取された動脈血液ガス分析値が、著明な低酸素血症および呼吸性アシドーシスを示していたことから分かるように、肺血管における低酸素性肺血管攣縮機序が作動し、肺血管抵抗が増加して、肺高血圧状態になったものと考えられる¹²⁾。

われわれが以前経験したことのある原発性肺胞低換気症候群の症例では、中枢型の無呼吸ないしは低呼吸に伴い、動脈血液ガスにおいて PaO_2 の低下および $PaCO_2$ の上昇が見られ、これとあいまって肺血管抵抗の著明な上昇が観察された(図3)。この症例では中枢型無呼吸であるため、胸腔内圧の変動による影響は少なく、肺胞低換気に伴う肺胞気酸素分圧の低下により低酸素性肺血管攣縮が生じ、これにアシドーシスが増強因子として作用したものと考えられる。

したがって、今回の症例のような SAS に見

図3 原発性肺泡低換気症候群での動脈血酸素分圧と肺小動脈抵抗の関係

無呼吸ないし低呼吸状態が続き、動脈血酸素分圧の低下に伴い肺小動脈抵抗の上昇が認められた。

られる閉塞型の無呼吸の場合でも、無呼吸の持続時間が長くなるにつれて、こうした低酸素性肺血管攣縮機序による肺高血圧症が生じると考えるのは妥当と思われる。一般に、胸腔内圧の著明な陰圧化は、左心系に対しては前負荷および後負荷として作用し¹³⁾、さらに左右両心室間の相互作用を通して左心室のコンプライアンスを減少させて、左心の一回拍出量を減少させるように働くと考えられている。

一方、右心系に対しては、肺血管および右室とも同じ胸腔内に存在するため、右室への後負荷増加にはつながらないと考えられている¹⁴⁾。われわれが今回無呼吸時に測定した右心の心拍出量の検討では、低酸素性肺血管攣縮がまだ十分おこっていないような、短時間の無呼吸時には有意な変化は見られなかったが、長時間の無呼吸時にはわずかながら低下していた。これは低酸素性肺血管攣縮機序が働き、肺血管抵抗が上昇し、右室に対する後負荷が強まったためとも理解できるが、さらに高度の低酸素血症による左室筋の収縮力低下の影響も大きく関与していると思われる。

著明な夜間の desaturation を示す睡眠時無呼吸症候群では、夜間の頻回な無呼吸発作により肺高血圧が繰り返して生じていることは明らかであり、これが右室への後負荷として作用し、

右室肥大を招き、肺性心から右心不全へと進展する可能性があるが、実際には今回の検討で明らかになったように、閉塞性睡眠時無呼吸症候群で安静覚醒時に肺高血圧を示す症例は約20%にすぎなかった。それらの症例はどのような特別な要因を持っているのか、また肺高血圧を有していないとされた症例には、睡眠中頻回に繰り返される肺高血圧がどのようなかたちで影響しているのかは臨床的にも大切な問題であり、今後さらに症例を重ねた検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Orr, W.C.: Sleep-related breathing disorders: An update. *Chest*, 84: 475-480, 1983.
- 2) Connaughton, J.J., Catterall, J.R., Elton, R.A., et al.: Do sleep studies contribute to the management of patients with severe obstructive pulmonary disease? *Am. Rev. Respir. Dis.*, 138: 341-344, 1988.
- 3) Guilleminault, C., Tilkian, A., and Dement, W.C.: The sleep apnea syndromes. *Ann. Rev. Med.*, 27: 465-484, 1976.
- 4) Guilleminault, C., Connolly, S.J., and Winkle, R.A.: Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in patients with sleep apnea syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 52: 490-494, 1983.
- 5) Podszus, T., Bauer, W., Mayer, J., et al.: Sleep apnea and pulmonary hypertension. *Klin. Wochenschr.*, 64: 131-134, 1986.
- 6) Weitzenblum, E., Krieger, J., Apprill, M., et al.: Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 138: 345-349, 1988.
- 7) 篠崎俊秀, 増山 茂, 沖田伸也・他: 閉塞型無呼吸時の体血圧および肺動脈圧の変動に関する検討. 厚生省特定疾患・呼吸不全調査研究班昭和62年度研究報告書, pp.145-149, 1988.
- 8) 巽浩一郎, 栗山喬之: 突然死との関連が予想される臨床上の諸現象(3) Sleep apnea 症候群. *臨床科学*, 25: 721-729, 1989.
- 9) 巽浩一郎, 佐久間哲也, 星野 隆・他: 在宅酸素療法の適応基準に関する検討—特に睡眠時の低酸素血症からの検討—. 厚生省特定疾患・呼吸不全調査研究班昭和63年度研究報告書, pp. 102-108, 1989.
- 10) Keller, C.A., Shepard, J.W., Chun, D.S., et al.: Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: Multivariate analysis. *Chest*, 90: 185-192, 1986.

- 11) Bradley, T.D., Rutherford, R., Grossman, R. F., et al. : Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 131 : 835-839, 1985.
- 12) Fishman, A.P. : Hypoxia on the pulmonary circulation: How and where it acts. *Circ. Res.*, 38 : 221-231, 1976.
- 13) Buda, A.J., Pinsky, M.R., Ingels, N.B., et al. : Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N. Engl. J. Med.*, 301 : 453-459, 1979.
- 14) Bromberger-Barnea, B. : Mechanical effects of inspiration on heart functions: A review. *Federation Proc.*, 40 : 2172-2177, 1981.