甲状腺機能低下による睡眠時無呼吸の2症例

服部 親矢・西村 忠郎・森島 夏樹
柴田 修宏・秋田 泰孝・川勝 健司
早川 宗規・西村 洋一・八木澤幹夫

Two Cases of Sleep Apnea Syndrome Caused by Primary Hypothyroidism

Chikaya Hattori, Tadao Nishimura, Natsuki Morishima,
Nobuhiro Shibata, Yasutaka Akita, Kenji Kawakatsu,
Munenori Hayakawa, Youiti Nishimura and Mikio Yagisawa

(Fujita Health University, The Second Affiliated Hospital)

Two cases of obstructive sleep apnea (OSAS) caused by primary hypothyroidism are reported.

The first patient was a 66-year-old man who complained of sleep apnea with an apnea/hypopnea index (AHI) of 50.8 per night as assessed by all night monitoring. Hypothyroidism was subsequently suspected when he showed delayed recovery from general anesthesia following surgery involving UPPP (uvulo-palato-pharyngoplasty). Hypothyroidism was diagnosed on the basis of blood tests. His snoring and apnea improved after 2 months of levothyroxine sodium administration and the AHI changed from 50.8 to 13.0.

The second patient was a 73-year-old man with an AHI of 41.3 per night as assessed by all night monitoring. Hypothyroidism was diagnosed on the basis of blood tests and was suspected because of his slow speech. He was similarly treated with levothyroxine sodium. The AHI did not decrease after treatment for 4 months. His desaturation time (the rate of O₂ saturation less than 90%) improved however, from 56.6 to 31.9, and the symptoms of hypothyroidism also recovered markedly. In both patients, elevated creatine phosphokinase (CPK), dull facial expression, peripheral edema, and slow speech were recognized and these were suggestive of hypothyroidism. The type of sleep apnea was mainly obstructive in both patients.

Key words : obstructive sleep apnea syndrome, primary hypothyroidism, idiopathic myxedema

はじめに

睡眠時無呼吸症候群は1976年 Guilleminault ら¹⁾²⁾によって定義され、その病態は閉塞型睡眠時無呼吸と中枢型睡眠時無呼吸、および混合型睡眠時無呼吸とに分類される。これらのうち、中枢型睡眠時無呼吸の原因としては脳障害(血管障害、変性など)、心疾患、原発性肺胞低換気症候群、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、頸・延髄障害などがある³⁾。また我々、耳鼻科医が遭遇することが多い

閉塞型睡眠時無呼吸の原因にはアデノイド肥大、肥厚性鼻炎、鼻中隔彎曲等による鼻呼吸障害や軟口蓋低位、口蓋扁桃肥大、口蓋垂過長等の口腔内形態異常等が大部分を占める。しかし、特殊な場合として、甲状腺機能低下症により咽頭腔に狭窄をきたし閉塞型の睡眠時無呼吸を呈する例も報告されている^{3)~5)}。また、甲状腺機能低下症の臨床症状として日中傾眠、全身倦怠感、記憶力の低下などがあるが、これらはまた、同様に睡眠時無呼吸症

候群の症状でもあるため診療の際、甲状腺機能低下症の存在が見落とされる可能性があるので気を付けなければならない。

1988年より当教室では、西村^{6)~8)}を中心に睡眠時呼吸障害を主要テーマの一つとし、一連の研究を行ってきたが、今回我々は、いびき、睡眠時無呼吸を主訴として来院し、睡眠時無呼吸症候群を呈した原発性甲状腺機能低下症の2例を経験したので報告する。

症 例

症例1.

患者：66歳，男性。

主訴：いびき，睡眠時無呼吸。

既往歴：C型肝炎にて61歳時にインターフェロン療法。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：数年前より徐々に約10 kgの体重増加が見られ，約1年前より睡眠時無呼吸，いびきの増大，日中傾眠を認め，平成9年5月27日当科初診となる。

身体所見：身長157.0 cm，体重63.5 kg，body mass index (以後BMIと略す)25.8と軽度の肥満であった。血圧112/92 mmHg，脈拍72回/分(整)，体温36.1°Cで，顔貌は無気力で眉毛は薄く，眼瞼浮腫を認めた(図1)。

また，手足は乾燥気味および浮腫状で圧痕を残さない浮腫(nonpitting edema)を認めた。触診上，甲状腺は触知しなかった。口腔内は咽頭粘膜の浮腫，巨舌を認めた。会話は非常に緩慢であったが嗝声は認めなかった。

血液生化学検査：WBC $5.0 \times 10^3/\text{ul}$ ，RBC $2.64 \times 10^6/\text{ul}$ ，Hb 10.3 g/dl，Ht 30.4%，Plt $176 \times 10^3/\text{ul}$ ，総蛋白 7.9 g/dl，総ビリルビン 0.4 mg/dl，GOT 111 mU/ml，GPT 73 mU/ml，コリンエステラーゼ 2294 mU/ml，Na 139 mEq/l，K 3.6 mEq/l，Cl 98 mEq/l，尿素窒素 25 mg/dl，クレアチニン 1.6 mg/dl，CPK 1981 IU/Lと軽度の貧血とCPKの著明な増加を認めた。

動脈血ガス分析：pH 7.4，PCO₂ 35.7 mmHg，PO₂ 59.2 mmHg，HCO₃⁻ 24.6 mmol/l，B.E. 1.5 mmol/l，O₂SAT 91.8%，A-aDO₂ 47.8 mmHgと覚醒時にも低酸素血症とA-aDO₂の開大を認めた。

甲状腺エコー：やや軽度の肥大を認めるが腫瘍を疑う所見は認めなかった。

臨床経過：平成9年8月4日検査目的にて入院し，NIMS社製のレスピソムノグラムを用い終夜モニターを施行した。一晩に362回の無呼吸低換気発作を認め

図1 症例1：66歳男性の治療前の顔貌
顔面は浮腫状で眉毛は薄く無気力な顔貌である。

apnea hypopnea index (以後AHIと略す)は50.8であった(図2)。無呼吸発作は閉塞型が優位であり，低酸素暴露時間(睡眠中SpO₂が90%以下の占める割合)は1.82%であった(表1)。9月17日手術目的にて入院し，9月19日全身麻酔下に口蓋垂軟口蓋咽頭形成術を施行した。しかし，術後より覚醒遅延を認めたため補助呼吸下に手術室を退室し，以後2日間病室にてレスピレーター管理となった。また，覚醒遅延にて甲状腺機能低下症が疑われたため採血を行った。その結果，TSH 122.2 $\mu\text{U/ml}$ (正常値0.4~3.5 $\mu\text{U/ml}$)，free T₃ 1.2 pg/ml (正常値2.7~5.9 pg/ml)，free T₄ 0.04以下 ng/ml (正常値0.68~1.8 ng/ml)と甲状腺機能低下症と診断された。レボチロキシンナトリウムの内服を開始後，10月6日に藤田保健衛生大学第一病院内分泌内科へさらに甲状腺機能の改善を計るため転院となった。

転院後，内服治療にて全身状態も改善したため11月10日同院内分泌内科を退院となった。また，内服治療によりfree T₃，free T₄は増加傾向を示した。TSHは一時的に増加したが3週後の11月28日には減少傾向を示し，

図2 治療前の終夜モニター

①閉塞型無呼吸発作 ②中枢型無呼吸発作 ③混合型無呼吸発作
換気時呼吸動作によって無呼吸発作の型を①～③に分類した。

表1 治療前後の無呼吸低呼吸発作の変化

	症例1		症例2	
	治療前	治療後	治療前	治療後
無呼吸低呼吸発作(回/晩)	362	95	310	382
AHI (freq/hour)	50.8	13.0	41.3	56.8
中枢型無呼吸発作(回/晩)	67	83	54	92
閉塞型無呼吸発作(回/晩)	202	2	199	208
混合型無呼吸発作(回/晩)	30	3	30	78
低換気発作(回/晩)	63	7	27	2
SaO ₂ <90%(%)	1.82	0.14	56.6	31.9

12週後の1月23日には13.8 μ U/mlまで減少した。体重は1月23日には6.5 kg減少し57.0 kgとなった(図3)。

平成10年2月23日、当科にて睡眠時無呼吸の精査のため終夜モニターを施行し一晩に95回の無呼吸低呼吸となり、AHIは13.0と改善を認めた(表1)。治療前後で中枢型無呼吸に変化なく、閉塞型無呼吸は一晩に202回から2回へと著明に改善された。低酸素暴露時間は0.14%と減少していた。体重は53.0 kg、治療前のモニター施行時と比べると10.0 kgの減少を認めた。また、自覚症状のいびき、日中傾眠も消失し、顔貌は眼瞼浮腫が軽減し覇気のある顔貌になっており会話も流暢となった(図4)。現在、内服治療にて経過観察中である。

症例2.

患者:73歳,男性.

主訴:いびき,睡眠時無呼吸.

既往歴:6年前より前立腺肥大症.

家族歴:特記すべき事なし.

現病歴:30歳頃よりいびきの増大,50歳頃より睡眠時無呼吸を家人に指摘されるようになり,平成9年6月26日当科初診となる.

身体所見:身長169.0 cm, 体重87.0 kg, BMI 30.5と高度の肥満を認めた。血圧156/94 mmHg, 脈拍50回/分(整), 体温34.8°Cで、顔貌は無気力で眉毛は薄く、眼瞼浮腫を認めた。また、手足は乾燥気味および浮腫状で浮腫を認めた。触診上、甲状腺は触知しなかった。口腔内所見では、巨舌を認めた(図5)。会話は非常に緩慢であり粗唸性の嗄声を認めた。

血液生化学検査:WBC 4.2×10^3 /ul, RBC 4.33×10^6 /ul, Hb 13.4 g/dl, Ht 40.8%, Plt 218×10^3 /ul, 総蛋白 6.9 g/dl, 総ビリルビン 0.8 mg/dl, GOT 17 mU/ml, GPT 6 mU/ml, コリンエステラーゼ 3897 mU/ml, Na 135 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 97 mEq/l, 尿素窒素 14 mg/dl, クレアチニン 1.1 mg/dl, CPK 636 IU/Lと末梢血液は特に異常を認めず生化学検査にてCPKの増加を認めた。

図3 症例1の甲状腺機能および体重の変化

内服治療により体重は減少し、TSHは一時的に増加後に減少し、free T3, free T4は増加している。

図4 症例1: 66歳男性の治療後の顔貌

顔面の浮腫は軽減し覇気のある顔貌になった。

動脈血ガス分析: pH 7.4, PCO_2 36.4 mmHg, PO_2 84.6 mmHg, HCO_3^- 22.1 mmol/l, B.E. -1.8 mmol/l, O_2SAT 96.3%, A-a DO_2 21.6 mmHg と低酸素血症を認

図5 症例2: 73歳男性の口腔内写真

巨舌を認める。

めた。

臨床経過: 平成9年9月10日検査目的にて入院し終夜モニターを施行, 一晚に310回の無呼吸低呼吸発作を認めAHIは41.3であった(図2)。症例1と同様に無呼吸発作は閉塞型が優位であり, 低酸素暴露時間は56.6%であった(表1)。

身体所見と検査所見より甲状腺機能低下症が疑われたため採血を行った。その結果 TSH 165.6 μ U/ml, free T3 2.9 pg/ml, free T4 0.32 ng/ml と同機能低下症と診断された後、藤田保健衛生大学病院内分泌内科へ紹介し、レボチロキシンナトリウムの内服治療を行った。

内服治療により free T3, free T4 は増加傾向を示し、1月29日には free T3 4.1 pg/ml, free T4 1.1 ng/ml となり、TSH は減少傾向を示し 1月29日には TSH 26.2 μ U/ml に改善した。また、体重は 1月29日には 7.0 kg 減少し 80.0 kg となった(図6)。

当科にて睡眠時無呼吸の精査のため、内服4ヵ月後(平成10年2月25日)に終夜モニターを施行し380回の閉塞型優位の無呼吸低換気発作を認め、AHIは56.8とやや増加傾向を示したが、低酸素暴露時間は31.9%と減少していた(表1)。顔貌は症例1と同様に眼瞼浮腫は軽減し、覇気のある顔貌となった。会話も流暢となり嗝声は改善していた。体重は 80.0 kg と 7.0 kg 減少した。

考 察

甲状腺機能低下症に睡眠時無呼吸症候群が合併する頻度は、Bai ら⁹⁾の報告では21例中11例に、浅井ら⁴⁾の報告では5例中2例と頻度は様々であるが甲状腺機能低下症の多くに睡眠呼吸障害を認める報告が多い。また逆に、睡眠時無呼吸症候群の中に甲状腺機能低下症が占める割合は報告が少ないが Ching ら¹⁰⁾は65例中2例との報告をしている。自験例と比較すると、当科では1988年より

西村⁸⁾、宇留間ら¹¹⁾、森島¹²⁾、長谷川¹³⁾が睡眠時無呼吸症候群の統計的報告をしてきており、1997年までの10年間に当科では成人500例以上が睡眠時無呼吸症候群と診断されているが、甲状腺機能低下症による睡眠時無呼吸症候群は今回報告した2例のみであった。しかし、甲状腺機能低下症による睡眠時無呼吸症候群の存在に関する耳鼻咽喉科領域での報告は少なく、当科においても以前はあまり留意されていなかったのが実情であり、今後の診療には気を付けなければならないと思われた。

甲状腺機能低下症に合併する睡眠呼吸障害の原因としては①基礎代謝の低下に伴う肥満¹⁴⁾、②ムコ多糖類の沈着による上気道の浮腫、巨舌¹⁵⁾、③ミオパチーによる上気道の緊張の低下¹⁶⁾、④呼吸中枢と末梢の化学受容器の感受性の低下¹⁵⁾が挙げられている。①～③は閉塞型の無呼吸発作の原因とされ、④は中枢型の無呼吸発作の原因と考えられている。

自験例では症例1, 2ともに閉塞型、中枢型、混合型が混在していた。原因①に関しては、症例1では体重が治療によって6.5 kg 減少し、症例2では同様に7.0 kg 減少していた。原因②については症例1, 2ともに巨舌を認めた。原因③については症例1, 2ともに証明できなかったが、原因④については無呼吸発作が症例1, 2ともに中枢型が全体の20%を占めることから化学受容体の感受性低下が推測された。

また、睡眠時無呼吸症候群を呈した原発性甲状腺機能低下症の無呼吸発作のタイプは閉塞型が多いという報告

図6 症例2の甲状腺機能および体重の変化

症例1と同様に内服治療により体重は減少し、TSHは減少し、free T3, free T4は増加している。

がほとんどである。自験例においても同様に症例1では治療前362回の無呼吸発作のうち202回の閉塞型無呼吸発作を認め、症例2では310回の無呼吸発作のうち199回の閉塞型無呼吸発作を認めた。

甲状腺機能低下症の身体所見としては、四肢および眼瞼浮腫、緩慢な言語、肥満、眉毛の薄い顔貌が特徴である。症例1, 2ともこれらの症状を認めた。また、症例2では粗唸性の嚙声を認めた。これらの症状のうち甲状腺ホルモンの内服治療により症例1, 2ともに、四肢および眼瞼浮腫、緩慢な言語、肥満、および症例2の粗唸性の嚙声は改善した。

甲状腺機能低下症の検査所見では、採血でのCPKの上昇が特徴であり、貧血も高頻度に認めるのが一般的である。症例1, 2ともに、CPKの上昇を認め、症例1では貧血を認めた。これらは、同機能低下が原因と考えられた。

動脈血ガス分析では2例ともに PO_2 が低下しており、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-a DO_2)も開大していた。一般にA-a DO_2 が開大し呼吸不全を起こす原因は肺泡低換気ではなく、肺泡の拡散障害、換気血流比不均等、シャントの3つが原因として考えられている¹⁷⁾。塩見ら¹⁸⁾はこの3つのうち、肺泡の粘液浮腫による換気血流比不均等が原因としているが、甲状腺機能低下に伴うムコ多糖類の沈着による肺泡の拡散障害も原因の一つと考えられる。

治療方針は睡眠時無呼吸症候群の原因が甲状腺機能低下症が原因であるため補充療法が原則となる。多くの症例では内服治療により睡眠時無呼吸症候群は改善している。また、清水ら¹⁹⁾は重篤な症例には気管瘻形成を行うべきだと述べている。自験例について考察をすると、症例1は全身麻酔の覚醒遅延の結果、甲状腺機能低下症が疑われ確定診断に至った症例である。内服治療によって、甲状腺機能は正常化の傾向を示し、その結果、基礎代謝は上昇し、体重は10.0 kg 減少した。また、甲状腺機能の正常化により上気道の浮腫も軽減し、無呼吸発作が改善されたと考えられる。無呼吸発作の内訳では閉塞型の無呼吸が一晩に202回から2回へと著明に改善し、低酸素暴露時間は1.82%から0.14%へと減少した。しかし、症例1の治療はやはり手術前に甲状腺機能低下症と診断し内服治療を優先させるべきであったと考えられる。症例2の治療について考察すると、症例1と同様の理由により体重は7.0 kg の減少したが、無呼吸発作が減少

していない理由は口腔咽頭の閉塞が依然として改善していないためと考えられ、今後、内服治療にて数カ月経過観察を行う予定である。また、無呼吸発作が改善していないにもかかわらず、低酸素暴露時間が56.6%から31.9%へと改善している理由は、低酸素状態が閉塞型無呼吸によるもののみではなく、甲状腺機能低下にも起因しており、甲状腺機能の回復と共に改善したと考えられる。

まとめ

今回我々はいびきを主訴として来院した原発性甲状腺機能低下症による閉塞性睡眠時無呼吸症候群の2例を経験し、文献的考察と共に報告した。

耳鼻咽喉科領域からの報告は少なく、このような症例の存在に留意する必要があると思われた。

本論文の要旨は第60回耳鼻咽喉科臨床学会(岡山市)にて発表した。

参考文献

- 1) Guilleminault C, Tilkian A and Dement D : The sleep apnea syndromes. Ann Rev Med 27 : 465~484, 1976.
- 2) Guilleminault C, Hoed J and Mitler MM : Clinical overview of sleep apnea syndromes. Kroc Found Ser 11 : 1~2, 1978.
- 3) 片山宗一, 平野良郎, 多田清一, 他 : 睡眠時無呼吸 一病因と病態。睡眠時無呼吸症候群の臨床(狭間秀文, 佐々木孝夫編)。47~60頁。星和書店, 東京, 1990.
- 4) 浅井清和, 内藤龍雄, 榊原博樹, 他 : Hypothyroidism に関連して認められた Sleep Apnea について。呼と循 31 : 251~259, 1983.
- 5) 磯江健二, 渡邊保祐, 中島健二, 他 : 睡眠時無呼吸症候群を主訴とした原発性甲状腺機能低下症の1例。神経内科 42 : 550~552, 1995.
- 6) 西村忠郎 : 睡眠時無呼吸の診断と治療。耳鼻臨 83 : 342~343, 1990.
- 7) 西村忠郎 : 睡眠時無呼吸といびき症の手術効果。耳鼻臨 86 : 1363~1370, 1993.
- 8) 西村忠郎 : 睡眠時無呼吸の診断と治療 耳鼻科医の立場から。現代医学 44 : 189~193, 1996.
- 9) Bai Y, Huan X, Zheng J, et al : Primary hypothyroidism with obstructive sleep apnea syndrome. Acta Acad Med Sinicae 14 : 262~272, 1992.
- 10) Ching CL, Kum WT and Pei JC : The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. Chest 102 : 1663~1667, 1992.

- 11) 宇留間善之, 西村忠郎, 八木澤幹夫, 他: 睡眠時無呼吸症候群の手術例の検討. 日扁桃研究会誌 **30**: 103~170, 1991.
- 12) 森島夏樹: 睡眠時無呼吸症候群の臨床的研究. 藤田学園医会誌(臨増) **14**: 285~318, 1995.
- 13) 長谷川清一: 睡眠時無呼吸症候群の臨床的研究 一超高速MRI撮影を中心として一. 藤田学園医会誌(臨増) **16**: 631~653, 1995.
- 14) Rejagopal KR, Abrecht PH, Derderian SS, et al: Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Inten Med* **101**: 491~494, 1984.
- 15) 手島愛雄, 杉田義郎, 飯島佐美, 他: 粘液水腫の症例にみられた著しい睡眠呼吸障害の発現機序 一とくに傾眠症状について一. 精神経誌 **84**: 559~576, 1982.
- 16) Grunstein RR and Sullivan CE: Sleep apnea and hypothyroidism; mechanisms and management. *Am J Med* **85**: 775~779, 1988.
- 17) 福地義之助: 呼吸不全. 内科学(上田英雄, 武内重五郎, 杉本恒明, 編). 691~700頁. 朝倉書店, 東京, 1991.
- 18) 塩見利明, 矢野弓子, 小島英治, 他: 睡眠時無呼吸症候群を合併した粘液水腫心の1例. 呼と循 **36**: 1011~1016, 1988.
- 19) 清水徹男, 大川匡子, 菱川泰夫: 睡眠時無呼吸症候群の病因・病態 甲状腺機能低下症. 睡眠時無呼吸症候群の臨床(狭間秀文, 佐々木孝夫編). 73~77頁. 星和書店, 東京, 1990.

(原稿受付: 平成10年9月1日
原稿採択: 平成10年10月7日
別刷請求先: 服部親矢
〒454-8509 名古屋市中川区尾頭橋3-6-10
藤田保健衛生大学第二教育病院耳鼻咽喉科)