睡眠時無呼吸症と循環系変化

—文献的考察—

石 田 達 也

Hemodynamics in Sleep Apnea Syndromes

— A Review of Literature —

Tatsuya Ishida

(The University of Tokushima)

The literature related to hemodynamics in sleep apnea syndromes was reviewed.

Hemodynamic abnormalities in sleep apnea syndromes include systemic and pulmonary hypertension during wakefulness and sleep and cyclic elevation in arterial pressure with each apneic episode and cardiac arrhythmia. These are thought to play important roles in nocturnal sudden death.

Although many aspects of these abnormalities have been studied, cardiovascular, respiratory, endocrine and autonomic nervous system, the mechanism whereby sleep apnea causes abnormalities remains obscure.

There are relatively high incidences of unrecognized sleep apnea in patients with primary hypertension and of untreated sleep apnea causing hypertension.

In summary, further detailed investigation of hemodynamics in sleep apnea is needed, and sleep histories should be clinically required to detect patients requiring therapy for apnea.

Key words: hemodynamics, hypertension, arrhythmia, sleep apnea, sudden death

はじめに

1970年代に入り、睡眠時無呼吸症 (sleep apnea ; SA) という概念が確立されるようになってから、睡眠中の呼吸生理に関する研究が盛んに行なわれるようになった。そして睡眠中の突然死に関する問題が注目されるに従い、高血圧と肥満の合併が多いとされる SA 症例において、循環系の変化が突然死と深い関わりをもつのではないかと指摘されるようになってきた。

循環器科領域からの報告の一つとして、Kurita ら¹⁾の調査(表1)がある。彼は、1975～87年までの13年間に、心臓性突然死を発症したとみなした58例の突然死群と、年齢、体重、身長、自衛隊内での階級等をマッチさせた同数の対照群とを比較検討した。そして、対照群に比して、突然死群の方が、下記3項目の頻度が有意に高いという結果を得た。3項目とは、①収縮期血圧 160 mmHg 以上、拡張期血圧 90

mmHg 以上の WHO 分類 I 期に相当する高血圧, ②血清総コレステロール値が 230 mg/dl 以上の高コレステロール血症, ③推定心重量 420 g 以上, である。彼は, 突然死を考えるうえで高血圧症を無視できないと述べており, この調査結果からも, 高血圧を重要な臨床所見としてとらえていく必要がある。

SA における循環系の変化については, 突然死を防止するうえにおいて詳細に調査されるべきものと考えられる。しかし, 終夜睡眠検査自体が検者に負担を与える点や, 睡眠を妨げない循環系機能評価法が発達していないなどの要因により, 実際には研究が進んでいないのが現状である。また, 報告者によって扱った症例や検査条件に差があるためか, 必ずしも同一目的の調査でも結果が一致しないこともあり, 十分な理解を得られる段階には至っていないと考えられる。

今回著者は, SA における循環系の変化について文献的に検索し, この分野における現状を把握するとともに, 今後の検討課題について言及することにした。

SA における高血圧の研究経緯

SA における循環系の変化に関する研究が行

われ始めたのは, 文献的には1970年代と考えられる。

まず, Tilkian ら²⁾ が, 1976年に systemic hypertension (体高血圧) 症例を詳しく調査している (表 2)。彼は, SA を有する患者12例を検索し, 4例に覚醒中の体高血圧を認めており, 睡眠中には9例に無呼吸発作毎 (無呼吸の終末頃) の動脈血圧の周期的上昇を認めている。さらに1978年, Guilleminault ら³⁾ が, より大きな対象群をつくり検索したところ, 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) の52%に, 体高血圧 (150/95 mmHg 以上) を認めている。このようにして SA と体高血圧との関わりが示唆されるようになった。

Coccagna⁴⁾ が, 1972年に OSAS 患者5例の気管切開術による血圧改善現象を発表したのに次いで, Burach ら⁵⁾ が, 1976年に OSAS 患者10例について, 同様の研究 (表 3) を行っている。Burach らは, OSAS 患者の血圧が 157/110 mmHg (平均) であったにもかかわらず, 気管切開術によって, 術後短期間に, 正常範囲の 124/74 mmHg (平均) にまで下ったと報告している。OSAS 患者では肥満を合併することが

表 1 心臓性突然死群と健常群における発生頻度の比較

	高血圧症	高コレステロール血症	心筋重量420 g 以上
心臓性突然死群 対照群	16例/55例 4例/56例 * p<0.01	8例/15例 7例/32例 * p<0.05	18例/39例 6例/34例 * p<0.01

表 2 OSAS 患者12例のカテーテル検査結果

	覚 醒 時		睡 眠 時	
	安静時高血圧	運動時高血圧	周期的圧上昇	<収縮期圧>
大腿動脈圧	4例 (33%)	11例 (92%)	9例 (75%)	3例 (25%) <200 mmHg 以上>
肺動脈圧	1例 (8%)	5例 (42%)	10例 (83%)	5例 (42%) <60 mmHg 以上>

睡眠時低酸素血症 PaO₂<50 mmHg 8例 (67%)

多く、肥満が高血圧と関係しているのではないかという従来の意見に対して、気道閉塞の解除のみで血圧が正常化されることを示したことになる。肥満の解消を待たずとも、気道狭窄の解除にて高血圧も治癒させ得ると判明したことは、当時としては画期的なことであったと思われる。

続いて Guilleminault ら⁶⁾は1977年、SA 患者 9 例に対して Swan-Ganz catheter を用いて肺動脈圧を測定し、無呼吸発作に伴う肺動脈圧の上昇を認めている。また Motta ら⁷⁾は1978年に、気管切開術を施行した OSAS 患者 6 例において、術前後に大腿動脈および肺動脈の終夜血行動態モニターを行い（表 4）、術前に比して、術後両動脈圧の有意な減少を認めている。彼らの報告によって、気道閉塞が、大循環（収縮期および拡張期血圧）だけでなく肺循環にも影響を与えていることが証明されたといえる。

しかし、1980年代に入り、もっと身近に SA を考えさせる報告が Fletcher ら⁸⁾によってなされている。彼らは、中年層の本態性高血圧症 46 例に睡眠ポリグラフを施行し（表 5）、うち 14 例に 10 を上回る無呼吸指数（apnea index : AI）を認め、また正常血圧の対照群 34 例にも同様の検査を行い、3 例に AI>10 を認めている。さらに高血圧症群で AI>10 であった患者のうち 8 例に、薬物療法もしくは口蓋垂口蓋咽頭形

成術 (uvulopalatopharyngoplasty ; UPPP) を行い、治療後に AI だけでなく収縮期血圧の有意な減少も認めている。

Williams ら⁹⁾は、高血圧クリニックで降圧療法を受けている患者 23 例に睡眠ポリグラフ検査を施行し、そのうち 11 例（48%）に全睡眠時間の約 19% を占めるほどの、持続時間 20 秒の SA 発作を認めている。さらにこの 11 例のうち 7 例に、無呼吸発作中、SaO₂ の 4% 以上の降下もしくは SaO₂ 最低値 90% 未満の状態を認めている。実に 1/3 の高血圧患者が、SA に起因する有意な酸素飽和度の低下を示していたことになる。よって、血圧が正常な者のなかにも SA を

表 5 睡眠時無呼吸症の有無に関する検討

睡眠検査	群	本態性高血圧群	対照群 (正常血圧)
Apnea Index ≤ 10		32 例	31 例
Apnea Index > 10		14 例 → うち 8 例は * 治療施行	3 例
治療前後			
		Apnea Index	動脈圧
* 治療前		32.5	149/95 mmHg
* 治療後		7.4	139/90 mmHg
		* p<0.025	* p<0.005

* 治療：7 例はプロトポルフィリン療法
1 例は UPPP 療法

表 3 気管切開術前後（OSAS 患者 10 例）における動脈圧およびヘマトクリット値

	動 脈 圧	Hct	不 整 脈 の 合 併
術 前	157/110 mmHg	47%	8 例
術 後	124/ 74 mmHg	43%	8 例中、4 例は消失 3 例は著明に減少

表 4 気管切開術前後（OSAS 患者 6 例）における動脈圧および動脈血酸素分圧

	大腿動脈平均圧	肺動脈平均圧	動脈血 PO ₂
術 前	137±6 mmHg	45±6 mmHg	38±3 mmHg
術 後	97±3 mmHg	22±2 mmHg	71±2 mmHg
	* p<0.005	* p<0.05	* p<0.001

呈する者もいるし、また高血圧症と診断されていても SA の存在に気付かない者もいることが判ってきた。SA の特徴であろうが、SA による高血圧が放置されたままになっていることをはじめとして、SA の潜在性は実は多くの問題を生んでいる可能性がある。

1980年代後半からは、SA を一種の社会問題として扱う姿勢が生まれてきており、疫学的調査も充実されつつある。また研究施設や研究者の増加に伴い、多分野からの報告がなされるようになり、現在総合的な知見が得られつつある段階である。

日中覚醒時の高血圧と夜間低酸素血症

SA は、一般に夜間睡眠中の異変として受けとめられており、前述の如く夜間に高血圧を引き起こすだけでなく、中途覚醒、夜驚、夜尿症、悪夢などの諸症状をもたらすことが判っている。一方、夜間の睡眠呼吸障害が進むと、日中の傾眠、易疲労性、精神錯乱、性的機能障害などの症状が現れるだけでなく、循環系にまで変化が及んでくるともいわれている。しかし、夜間睡眠中の異常がどのように、日中の循環系の変化を生むのかについては、明確にはされていない。

夜間の因子として低酸素血症を、日中の因子として高血圧を取り上げ、文献的検索を行ってみた。

1. 夜間低酸素血症を左右する因子

SA では、夜間睡眠中に、繰り返す無呼吸発作によって低酸素血症状態となり、様々な症状が出現してくると理解されている。Bradley ら¹⁰⁾ は、OSAS 患者44例に、動脈血ガス分析、肺機能検査、終夜睡眠ポリグラフを行い、夜間の動脈血酸素化を規定する因子の調査を行っている。結果は、①覚醒時 PaO_2 、呼吸予備能および無呼吸時間/睡眠時間比が、夜間の SaO_2 と強く相関していた。②体重、他の肺活量および呼吸流率は、覚醒時 PaO_2 と呼吸予備能に影響を与えていたが、夜間の SaO_2 とは関係が認められなかった、としている。彼は、肥満やびまん性気道閉塞などによってよくもたらされる

呼吸予備能や覚醒時 PaO_2 の異常が、夜間の低酸素血症の重症度を規定する重要な因子になるであろうと結論している。

2. 日中の体高血圧

Fletcher ら⁸⁾ は、日中の高血圧者のうち AI >10 の SA 患者14例の群は、正常血圧の対照群より、睡眠中の酸素飽和度は有意に低下していたと報告している。また、Williams らの報告⁹⁾ においても、日中の高血圧者の 1/3 に睡眠中の低酸素血症が証明されている。よって、夜間の低酸素血症と日中の高血圧との関係が示唆されるが、現時点ではそれ以上のことはわかっていない。

Fletcher ら⁸⁾ は、化学受容体を刺激し、交感神経の放電を促すような低酸素血症は、間欠的にしか起こらないが、無呼吸が頻繁に繰り返されると、血圧は睡眠中に基線レベルにまで戻らなくなるかもしれないと推論している。そして、血圧の上昇が遷延すると、内分泌変化や神経興奮がおこり、その結果血管収縮や液貯留現象が生じるか心拍出量の増加がおこり、日中の高血圧になるかもしれないと述べている。

Millman ら¹¹⁾ は、OSAS 患者において、日中の高血圧を合併させる相対的危険因子について調査している。対象症例は、OSAS 患者 206 例であったが、うち92例 (45%) に日中の高血圧症の合併を認めており、また統計学的処理によって高血圧の合併は、年齢と body mass index (BMI) のみ相関していたと述べている。そこで OSAS 患者152例と地理的条件、人種学的条件をそろえた対照群904例を選び、さらに年齢と BMI の条件をマッチさせ、日中の高血圧の発生を比較してみたところ、下記の群を除くと、両者間で発生に差異は認めなかったとしている。すなわち、25~44歳の高度肥満 ($\text{BMI} > 31 \text{ Kg/m}^2$) 群では、対照群に比して日中の高血圧の有意に高い合併を認めている。彼は、OSAS における日中の高血圧の発生は、主に年齢および青年~中年層の高度肥満とに関係しているのであろうと述べている。

日中の高血圧は、高齢になるに従い他の因子の影響が加わり、OSAS 群と一般対照群との間に差が無くなるのかもしれない。今後の検討課題の一つと考える。

3. 日中の肺高血圧

Podszus ら¹²⁾、Weitzenblum ら¹³⁾、岡田ら¹⁴⁾は、OSAS 患者を調査し (表 6)、覚醒時に肺高血圧症を認めたのは全体の約20%であると報告している。Weitzenblum ら¹³⁾は、OSAS 患者46例を日中の肺高血圧合併群9例と非合併群37例に分け、様々な因子の比較 (表 7) を行っているが、両群間で、日中 PaO₂ 値、日中 PaCO₂ 値、VC、FEV₁ について有意な差を認めたものの、AI、睡眠時 SaO₂ 最低値、無呼吸時間については差を認めていない。また、日中の肺動脈平均圧値と日中 PaO₂ 値、日中 PaCO₂ 値、FEV₁ との間に相関関係を認めたのに対し、日中の肺動脈平均圧値と AI、睡眠時 SaO₂ 最低値、無呼吸時間との間には相関関係を認めていない。彼らは、日中の肺高血圧は、夜間睡眠中の閉塞型 SA の重症度には関係しておらず、日中の低酸素血症の存在と関係していると述べている。

他方、巽ら¹⁵⁾は、厚生省呼吸不全調査研究

班の班研究において、SA 患者15例の日中の肺動脈平均圧値と睡眠時 SaO₂ 最低値との間の検討を行い、負の相関を認めており、岡田ら¹⁴⁾は、日中の肺高血圧を示す症例の夜間 desaturation は確かに強いのであろうと述べている。

このように現段階では、夜間の低酸素血症が、日中の肺高血圧に影響を与えているかという疑問に対しては、相対する考え方があり結論はついていない。今後も検討されるべきであろう。

夜間睡眠時の高血圧

1. 体高血圧の原因

睡眠時無呼吸において体高血圧が出現する理由については、血液成分の変化、レニン-アンジオテンシン系の作働、交感神経系の関与などが考慮されてきたが、充分な理解が得られるほどには至っていないのが現状である。

1) 血液成分の変化

Podszus ら¹²⁾や Weitzenblum ら¹³⁾の報告にみられるように、OSAS 患者においては、肺性心や二次性多血症が認められる場合がある。そこで、肺水腫や多血症などの変化をもたらすような機序のうち、血液成分の変化に注目して、高血圧の発症を説明し得ないか検討されてきた。

多血症の発症に関しては、文献的には、

表 6 OSAS 患者における覚醒時 (安静臥位) 肺高血圧症頻度

報 告 者	Podszus ら ¹²⁾ 1986年	Weitzenblum ら ¹³⁾ 1988年	岡田ら ¹⁴⁾ 1989年
OSAS 症例 (検討症例数)	65例	46例	11例
OSAS 症例 (肺高血圧例*)	13例 (20%)	9例 (20%)	2例 (19%)

* 肺動脈平均圧20 mmHg 以上

表 7 OSAS 患者における日中肺高血圧合併群と非合併群の各因子の比較

総数46例	肺高血圧群 9例	非肺高血圧群 37例	
昼間の PaO ₂ 値	60.8±7.6 mmHg	76.2±9.4 mmHg	P<0.001
昼間の PaCO ₂ 値	44.6±4.2 mmHg	38.2±4.0 mmHg	P<0.001
VC FEV ₁ の値			P<0.001
AI	62±34	65±40	ns
睡眠時 SaO ₂ 最低値	59±21%	66±18%	ns
無呼吸時間			ns

肺高血圧症：肺動脈圧≥20 mmHg

Guilleminault ら¹⁶⁾ の唱えた機序が、最近まで支持されてきたといえる。すなわち、OSAS においては、睡眠中のガス交換障害に起因する長期の低酸素血症があり、二次的に多血症となるという考え方である。

しかし、Krieger ら¹⁷⁾ の1990年の報告(表8)でこの考え方にやや疑問がもたれるようになってきた。Krieger らは、OSAS 患者8例に nasal CPAP 療法を一晚行っただけで、Hb, Hct, 尿量の有意な低下が得られたと述べており、Guilleminault が唱えた機序のみでは、この短時間での血液成分の変化は説明し得ないと意見している。Krieger は、この血液所見の変化を、心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide ; ANP)^{18)~21)} で説明しようとしている。

ANP は、心房だけでなく、脳、心室などいくつかの組織で作られるペプチドである。しかし、血中に放出され生理的活性を示すのはほとんどが心房由来の ANP とされている。作用としては、

- 1) 腎臓での Na 排泄を増加させる働き
- 2) 血管内から血管外へ液体をシフトさせる働き
- 3) 血管を拡張させる働き
- 4) アルドステロンをはじめレニン-アンジオテンシン系、抗利尿ホルモン、カテコラミンなどの分泌を抑制する働き

などがある。

Krieger らは、別の論文で、OSAS 患者では ANP の放出が亢進しているとも報告²²⁾ しており、これに前述の一晚の nasal CPAP 療法による血液成分の改善結果¹⁷⁾ をつけ加え、以下の如く推論している。すなわち、①OSAS 患者で

は ANP 分泌亢進によって腎臓での利尿が促進され、また血管内から血管外への水分移動が起こり血液の濃縮現象が起こっている、②nasal CPAP 療法が施行されると、ANP 分泌が抑制され、その結果血液の希釈現象がおこり、临床上、Hb と Hct の有意な低下としてとらえられる、という考え方である。

赤柴ら²³⁾ も、赤血球寿命を考えれば、一晚の nasal CPAP 治療が低酸素血症を改善し多血症を消失せしめるとは考え難く、Hb や Hct の低下の機序は、やはり水分の移動による赤血球容積の増大を考える方が妥当であろうと述べている。

羽田ら²⁴⁾ は、高血圧を伴う OSAS 患者に nasal CPAP 療法を施行し、3週後に血圧の改善と血液粘稠度の減少が認められたと報告している。ここで Krieger らや赤柴らの考え方である水分移動に伴う血液の濃縮現象が nasal CPAP 療法の施行前に在ったとすると、血液粘稠度が高かったという現象の理由付けは容易となってくる。また血液粘稠度の亢進によって、持続的な高血圧が生まれている可能性も想定できると考えられる。

一方、平田¹⁹⁾、中川ら²⁰⁾、中村ら²¹⁾ の解説によれば、当初、ANP は高血圧症患者で増加していたため、その作用不足で高血圧が発生してくると考えられたこともあったが、実際には高血圧に伴われた二次的な代償機構(血圧上昇抑制機構)の一つとして ANP をとらえるべきであるとしている。この見解に従えば、OSAS 患者において ANP 値が増加しているという事実は、OSAS で高血圧状態が基盤に成立している症例が多いことを示しており、循環系の変化を

表8 nasal CPAP 療法施行(一晚)前後の血液および尿所見

	Hct 値	RBC 数 ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	尿 量
施行前	45.6 $\pm$ 1.2	4.777 $\pm$ 0.168	61.2 $\pm$ 10.9
施行後	43.0 $\pm$ 1.4	4.577 $\pm$ 0.174	31.4 $\pm$ 3.5
	* p<0.0005	* p<0.0005	* p<0.025

より詳細に検討していくことの重要性が示唆されてくる。

以上、血液成分の変化と持続的な高血圧とは、何らかの関連性があるとはいえるが、詳細については未だ不明であり、さらに研究が必要であるといえる。また、無呼吸発作毎に認められる一過性血圧変動に関しては、血液成分の変化だけで説明することは不可能であり、異なった機構が存在するものと考えられる。

2) 交感神経系の活動性

Hedner ら²⁵⁾ は、SA 患者における交感神経活動の関わりを確認すべく、腓骨神経束にタングステン電極を刺入し、遠心性神経節後性の交感神経筋活動を記録している。対象は、SA 患者 6 例と、性、年齢を適合させた対照群 6 例とした。その結果、①覚醒中(表 9)および SA 発作期以外の睡眠中では、交感神経活動は、対照例に比して SA 患者の方がより高い状態にあった、②SA 患者の SA 発作期では、交感神経活動は、無呼吸に先行して突然低下し、その後は再上昇し高く維持されており、血圧や心拍数は、やや遅れて、無呼吸に引き続く換気再開相で、低下から上昇に転じる周期性の変化を呈していた。よって、この研究により、SA 患者では、交感神経活動は夜間・日中を問わず常に高まった状態にあり、また無呼吸発作期には、反復性に一過性低下し、それに同期し循環系の変化が認められることが判ってきた。

交感神経の活動をノルアドレナリン (NA) でみた研究もある。血中 NA 濃度は交感神経系の活動に伴って変動するため、交感神経系の活

動レベルを計る指標として血中 NA 濃度がよく用いられている。また血中に放出された NA のほとんどは、10～20分間に尿中に排泄される²⁶⁾ ため、同じく尿中 NA 濃度も交感神経系の活動レベルとしてよく用いられる。

田代ら²⁷⁾ は、SA 患者 15 例と非 SA 患者 6 例を対象として、SA における交感神経系の活動について調査している。彼らは、24 時間にわたって尿中 NA 排泄量を測定し、SA 群においては、夜間睡眠中の尿中 NA 排泄量が、覚醒時のどの時間帯の NA 排泄量よりも高く、逆に対照群においては、夜間睡眠中の尿中 NA 排泄量が、覚醒時のどの時間帯の NA 排泄量よりも低かったと報告している。また、SA 群において、夜間睡眠中の尿中 NA 排泄量と AI の関係を検討し、有意な相関を認めたとしている。その結果、交感神経系の活動は健康成人では一日のうち夜間睡眠中に最も低下しているが、SA 患者では全く逆に、夜間睡眠中に最も亢進しており、また交感神経系の活動亢進の度合いは、夜間睡眠中の無呼吸の程度に応じて高まると結論している。

田代ら²⁷⁾ は、次に SA 患者のうち高血圧を合併している 2 例に UPPP もしくは気管瘻孔形成術を施行し、術前後の AI、血圧と心拍数、尿中 NA 排泄量を比較検討している。その結果、手術によって無呼吸は改善し、血圧、心拍数が夜間睡眠中だけでなく日中覚醒時にも有意な低下を示し、かつ血圧、心拍数の日内変動に関しても夜間睡眠中に最低値を示す正常パターンになったとしている。尿中 NA 排泄量に関しても、術前には、一日のうちで夜間睡眠中に最も高値をとったのに対して、術後には、夜間睡眠中に最も低値をとっており、前述の非 SA 患者にみられたパターンと同じになったと報告している。この結果、SA 患者においては、夜間睡眠中に交感神経系の異常な活動亢進がおこっており、重症例においてはこの活動亢進が高血圧症の発症を促していると推測している。

以上、現段階では、交感神経の活動性が血圧

表 9 積分処理した覚醒時安静仰臥位 (muscle nerve sympathetic activity ; MSA)

	人数	高血圧合併	MSA
SA群	6 例	4 例	75.3±12.76
対照群	6 例	—	35.9± 3.76
			* p<0.05

SA群の症例と年齢・性を適合させた症例を対照群として選んでいる。

と深く関係していると受けとめられているが、逆に交感神経活動の変化のみですべての現象が説明し得るのかという疑問に対しては、今後も検討されなくてはならないであろう。また交感神経活動は個々人の間で差が大きいため、個人間で比較するには問題があり、研究を行う際の条件設定にはよほど慎重でなければならないと考えられる。

3) 内分泌系の変化

田代ら²⁷⁾は、前述の一連の研究のなかで、NA 以外に昇圧作用を有するホルモンとして、アドレナリン、ドパミン、セロトニン、レニン、アルドステロン、コルチゾール等を調査している。彼らは、朝覚醒直後に SA 患者から採血し、これらのホルモン値を測定してみたが、AI との間に相関が得られたのは NA のみであったと述べている。よって彼らは、血圧に対して NA 以外の内分泌系の関与は否定的であろうと結論している。

また Follenius ら²⁸⁾は、7 例の OSAS 男性患者に nasal CPAP 療法を行い、その前後での血漿レニンとアルドステロンの動きを検討している。その結果、治療前に比して、治療後に徐波睡眠の増加と、血漿レニン値およびアルドステロン値の有意な上昇を認めている。また血漿レニン値の経時的変動曲線は、治療前には、終夜にわたり平坦であったが、治療後には、睡眠構築の回復に従って、正常者と同様の睡眠周期に伴った変動を示すようになり、その結果アルド

ステロンの変動曲線も正常化したと述べている。よって、治療後にレニンやアルドステロン値が上昇したという事実からみて、nasal CPAP 療法による血圧の下降正常化現象は、このシステムでは説明がつかないと考えられる。

以上、SA において、内分泌学的には、高血圧をもたらすほどの機序はつきとめられていないといえる。しかし、血圧が変動したことによって、どのような内分泌学的反応が出現しているかという点に関しては未だ研究されておらず、今後の研究課題となるかもしれない。

4) 降圧剤からみた高血圧

Mayer ら²⁹⁾は、高血圧を合併する12例の OSAS 患者に、angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害剤であるシラザプリルンを投与し、AI と血圧の有意な低下が得られたと報告している(表10)。彼は、呼吸中枢系と血圧制御との間のフィードバック機構を想定し、血圧を下げることによって、呼吸制御機構に促進的な効果を生むのではないかと推定している。ACE 阻害剤は降圧剤の一種であり、今後この現象を説明すべく、様々な降圧剤を用いた臨床研究が行われる可能性があると考えられる。Mayer は、この現象は、降圧剤の非特異的効果であるかもしれないと指摘する一方、呼吸中枢に対する直接作用を有するような降圧剤では、逆に無呼吸を促進するかもしれないので、臨床研究には注意を要すると警告している。

無呼吸に対する治療によって高血圧が改善さ

表10 高血圧を合併する OSAS 患者12例に対するシラザプリル (ACE 阻害剤) 投与前後の比較

	投 薬 前	投 薬 後
収縮期血圧 (mmHg)	155 (130~210)	133** (112~163)
拡張期血圧 (mmHg)	102 (95~108)	82** (60~100)
心拍数 (beats/分)	78 (66~106)	74 (57~102)
総睡眠時間 (分)	368 (295~424)	341 (265~434)
REM 睡眠 (%)	19 (10~ 32)	20 (10~ 29)
AI	40 (12~ 84)	27** (0~ 72)

** p<0.01

れる事実と、血圧を下げる薬物療法によって、血圧だけでなく無呼吸も改善される事実とを結び付ける機構を解明していくことが、今後の研究課題のひとつと考えられる。

2. 肺高血圧の原因

Podszus ら¹⁵⁾によると、11例の SA 患者に睡眠ポリグラフを施行し、無呼吸に伴う肺動脈圧の上昇を認めたが、特に約半数の6例においては睡眠中にのみ平均肺動脈圧が22 mmHgを上回る異常な上昇を示したと報告している。このように覚醒時に肺高血圧が無いような症例においても、睡眠中の肺高血圧症は起こり得ることが判ってきている。

肺高血圧症の発症機序について、国枝³⁰⁾は、低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction ; HPV) 現象を用いて解説している。この現象は、肺胞領域の低酸素症 (alveolar hypoxia) によって、該当領域の肺血管が収縮することをいい、肺局所でも全肺でもおこるとされている。しかし、低酸素血症 (hypoxemia) で起こるのではなく、例えば肺胞低酸素症の結果として、低酸素血症が出現した場合には HPV がみられるが、他の原因による低酸素血症では、HPV はみられないとされている。SAでの肺高血圧の機序は、①有効肺胞換気量の低下によって、肺胞低酸素症が起こる、②その結果、HPV 現象がおこり肺血管抵抗が増加し肺高血圧状態となる、というものである。

一方、岡田ら¹⁴⁾は OSAS 患者を詳細に調査検討したところ、20～30秒程度の比較的短い閉塞型 SA 発作では、心拍数、体血圧、肺動脈血圧の低下がみられ、それは呼吸再開とともに一

過性上昇を示したが、30秒を越える比較的長い閉塞型 SA 発作では、初期に低下していた肺動脈血圧は徐々に上昇し、無呼吸前よりも上昇していたとしている。この結果について、岡田らは、短い無呼吸時には、胸腔内陰圧が徐々に進行するため、みかけ上、肺動脈圧はわずかに低下し、呼吸再開期に一過性上昇する状態にあると解説している。他方、長い無呼吸中にみられた肺動脈圧上昇時点での血液ガス分析結果で、著明な低酸素症および呼吸性アシドーシス状況にあると判明したことから、無呼吸が長く続くと HPV 現象が起こり、その結果肺動脈圧は無呼吸前より高い状態となるのだらうと述べている。

3. 右心不全

Bradley ら³¹⁾は、統計学的検討を行い(表11)、OSAS 患者で右心不全を合併する者は、非合併例に比して、夜間睡眠中の SaO_2 がより低く、覚醒時においても PaO_2 がより低く PaCO_2 がより高いという結果を得たため、右心不全に至る過程には、昼夜にわたる低酸素血症と高炭酸ガス症が深くかかわっており、びまん性の気道閉塞が低酸素血症を生む要因となっているであろうと想定している。Bradley ら³²⁾は、さらに高炭酸ガス症の成立機序について研究(表12)を行っており、OSAS 50例を高炭酸ガス群7例と正常炭酸ガス群43例に分け比較している。そして高炭酸ガス群の方が、有意に肥満度が高いという結果を得たため、体重適合による肥満者同士の組み合わせを作成し再検討を行ったところ、両群の間で AI や無呼吸の持続時間には差は認めなかったとしている。また、 PaCO_2 と

表11 OSAS 患者における右心不全合併の有無による比較

OSAS50例	右心不全合併例 6例	合併なし 44例	
AI	30±10	33±4	ns
平均夜間 : SaO_2	76±3 %	90±1 %	p<0.001
覚醒時 : PaO_2	52±4 mmHg	75±2 mmHg	p<0.001
覚醒時 : PaCO_2	51±2 mmHg	36±1 mmHg	p<0.001

様々な因子との相関を検討しており、気道力学に影響を受けるような呼吸予備量と FEV_1/FVC のみが、 $PaCO_2$ と相関していたとしている。そのため、肥満者であっても、OSAS だけで覚醒時高炭酸ガス症が生まれるのではなく、慢性的な炭酸ガス貯留への進展にはやはりびまん性の気道閉塞が背景にあるのではないかと想定している。

睡眠時無呼吸症と胸郭内陰圧

閉塞型 SA では、気道閉塞に逆らって吸気を行うことにより、その結果胸郭内に陰圧が生じることが分かっており、日常臨床で閉塞度の指標として、咽頭内圧³³⁾³⁴⁾や食道内圧³⁵⁾³⁶⁾の測定法が採用されるに至っている。

文献的には、Tolle ら³⁷⁾が1983年、閉塞型 OSAS 患者10例に対して、一回拍出量測定（非侵襲的電氣的インピーダンス法）を行い、覚醒時に比して閉塞型睡眠時無呼吸時には、一回拍出量は有意に減少したと報告している。彼は、胸郭内圧（食道バルーン法）測定を睡眠ポリグラフ検査に加え、一回拍出量の減少と拡張期胸郭内圧値との間に有意な相関が得られたことから、心室の負荷が、胸郭内圧変動によって影響を受けていると結論するに至っている。

また、Ringler ら³⁸⁾は1990年、OSAS 患者6例に対して、無呼吸発作期に酸素吸入（表13）を行い、 SaO_2 値が改善されたにもかかわらず、

換気再開期の動脈血圧上昇現象は継続していたことから、換気再開期の血圧上昇は、動脈血低酸素血症のみによっておこる現象ではないと結論している。彼らは、これに対して胸郭内圧の変化などの他の因子の存在を想定している。

著者ら³⁹⁾は、OSAS 患者3例について、咽頭内圧と指尖部動脈血圧（非観血的圧測定法）との同時測定を行い、換気再開期の動脈圧上昇を3例ともに認めたのに対して、無呼吸相終末では、咽頭内陰圧の重度の例では動脈圧一過性下降現象を認めたものの、軽度の症例では認めなかった。この事実からも、胸郭内陰圧の程度によっても循環系の変化に差が生じるものと推定される。

循環系における変化を調査していくうえでは、胸郭内圧の評価も不可欠であると結論される。

睡眠時無呼吸症と不整脈

SA 患者における不整脈の頻度について、Tilkian ら⁴⁰⁾、Miller⁴¹⁾、Guilleminault ら⁴²⁾、Shepard ら⁴³⁾が報告している（表14）。

表13 睡眠時無呼吸期の酸素供給と平均動脈血圧の変化

	lowest SaO_2 %	平均動脈血圧変化 (平均値) mmHg
酸素供給前	79~82	21.3±9.2
酸素供給後	93.6±2.4	18.8±7.1

表12 OSAS 患者50例における覚醒時高炭酸ガス症の有無による比較

	高炭酸ガス群 7例	正常炭酸ガス群 9例	
覚醒時： $PaCO_2$ (mmHg)	51±2	35±1	
OSAS 50例	7例	43例	
理想体重との比	181±11% >	148±6%	p<0.005
	高炭酸ガス群 7例	正常炭酸ガス群 9例	
理想体重との比	189±11%	196±8%	適合させた
$PaCO_2$ (mmHg)	51±2	35±2	p<0.001
PaO_2 (mmHg)	52±3	72±3	p<0.001
AI	35±11	35±12	NS
無呼吸持続時間 (秒)	23±3	18±2	NS

閉塞型 SA でみられる心臓の調律障害では、洞性不整脈が最もよくみられるもので、Guilleminault ら⁴²⁾ は、OSAS 患者400例の検索で、全症例の78%に認めたとしている。彼は、閉塞型 SA における致死的な不整脈として洞停止や洞性徐脈をあげている。Tilkian ら⁴⁰⁾ は、OSAS 患者の徐脈性不整脈については、アトロピンで改善されたと報告しており、迷走神経の遠心路が強く働いていることが示唆されている。

一方、Bayes de Luna ら⁴⁴⁾ は、ホルター心電図記録中突然死した症例を文献的に集計し(表15)、総数157例について、死亡直前の心電図を検討している。SA を中心に集めたデータではないため、異なった視点での評価がなされている。彼らは、突然死の直接原因は、頻拍型心室性不整脈が83.4%を占め、徐脈性不整脈によるものは16.5%にすぎなかったと報告している。具体的には、心室頻拍症から心室細動を経て、あるいは心室性頻拍症から直接死に至った者が、最多であると述べている。田辺⁴⁵⁾ は、比較的心状態の安定期に発生した心室期外収縮は、たとえ基礎疾患があっても突然死の頻度はそれほど高いものではないが、もともと心室頻拍、心機能低下、心筋虚血発作などが合併している場合には、心室不整脈が独立因子として、あるいは心機能低下や心筋虚血発作と関連して突然死と結びつきやすいと解説している。このように突然死症例から検索したデータでは、心

室性不整脈が重要であると考えられている。

Tilkian ら⁴⁰⁾ は、SA の睡眠中と覚醒時における不整脈出現を比較検討しており、覚醒時には心室性期外収縮のみが認められたのに対して、睡眠中には様々な型の不整脈が認められ、かつ心室性期外収縮の症例数が増加したと報告している。Miller ら⁴¹⁾ は、SA の心室性異所性不整脈について検討しており、睡眠中と覚醒中とでは、出現頻度に差がなかったと述べているのに対して、更に大きな集団で検索した Guilleminault ら⁴²⁾ は、OSAS 患者400例のうち55例(14%)において、睡眠時における方が心室性不整脈が増加したと述べている。報告者によって対象症例の重症度が異なっており、結果に違いが生じるのであろうが、多数症例の検討結果に重点をおけば、睡眠中に不整脈が増加すると考えられる。この点、昼間の外来診療のみで OSAS 患者の不整脈を評価することは不十分と

表15 ホルター心電図記録中突然死を生じた157例における死亡直前の解析所見

不整脈分類	例 数
頻拍型心室性不整脈	131例 (83.5%)
①心室頻拍症	98例 (62.4%)
②Torsades de pointes	20例 (12.7%)
③原発性心室細動	13例 (8.3%)
徐脈性不整脈	26例 (16.5%)

表14 睡眠時無呼吸症状の不整脈の出現頻度

報告者	Tilkian ⁴⁰⁾ 1977年	Miller ⁴¹⁾ 1982年	Guilleminault ら ⁴²⁾ 1983年	Shepard ら ⁴³⁾ 1985年
検 索 数	15例	23例	400例	31例
洞性不整脈	93%	—	78%	—
洞性除脈 (30回/分以下)	40%	9%	7%	10%
洞性休止 (2~13秒)	33%	9%	11%	10%
Ⅱ°房室ブロック	13%	4%	8%	6%
心室性異所性不整脈	67%	57%	19%	74%
副調律	—	9%	—	55%
心室性頻脈	13%	0%	2%	3%

考えられ、睡眠検査の重要性が再確認される。

Shepard ら⁴³⁾は、睡眠中のオキシヘモグロビン不飽和度と心室性異所性不整脈出現との関係を検討し、 SaO_2 が60%以上では心室性期外収縮出現は比較的少ないが、60%を下回ると出現は有意に増加したと報告している。彼らは、 SaO_2 が60%をわる場合には、不整脈を防止する目的で呼吸管理が必要であるという意見を述べている。野田ら⁴⁶⁾は、OSAS 患者31例について、無呼吸開始御10秒間と換気再開後10秒間の心拍数を比較し、心拍数が変動する群の方が、変動しなかった群に比して、無呼吸中の lowest SaO_2 は低く、 SaO_2 90%以下の総持続時間が延長していたと報告している。また変動を示した群の典型例において、心拍数変動の程度と lowest SaO_2 との間に負の相関関係を認めたとも述べている。また、Zwillich ら⁴⁷⁾は、OSAS 患者の検討で、無呼吸中の徐脈の程度は、無呼吸の持続時間と SaO_2 低下の程度と有意に相関していたと報告している。よって無呼吸に伴う低酸素血症と心拍リズム異常との間には何らかの関係があることが示唆される。

Guilleminault ら⁴²⁾も不整脈発生には低酸素血症が重要な因子となっていると述べているが、彼らはさらに、閉塞型 SA における交感神経活動性の亢進に着目しており、この自律神経機能のバランスの崩れが心臓の刺激伝導系の異常をもたらす因子となっているのであろうと述べている。

以上、不整脈が、SA と突然死との関係において大きな位置をしめていることは確かであるが、SA における不整脈の発生機序に関する検討は未だ充分にされてはならず、今後の研究課題の一つと考えられる。

まとめ

睡眠時無呼吸症における循環系変化について文献検索を行い、次のような結果を得た。

- 1) 睡眠時無呼吸症による高血圧症が気づかれずに未治療のまま放置されている場合がある。
- 2) 日中覚醒時や夜間睡眠時にみられる持続

的血圧上昇ならびに無呼吸発作時にみられる一過性の血圧変動の発生機構は、呼吸生理学的、循環器学的、自律神経学的、内分泌学的な立場で研究されているが、未だ充分に解明されていない。

3) 睡眠時無呼吸症における不整脈は、突然死への進展過程において大きな役割を占めていると考えられているが、その発生機構は未だ充分に解明されていない。

よって、睡眠時無呼吸症の潜在性により注意を払うことが临床上重要であり、また突然死を予防すべく循環系変化の発生機構の解明をめざすことが必要であると考えられた。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜った徳島大学医学部耳鼻咽喉科学教室小池靖夫教授に深謝致します。

参考文献

- 1) Kurita A, Uehata A, Nishioka T, et al : An investigation of sudden cardiac death in apparently healthy young men by annual health examination. *Jpn J Hygiene* **44** : 739~747, 1989.
- 2) Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder, et al : Hemodynamics in sleep-induced apnea ; studies during wakefulness and sleep. *Ann Int Med* **85** : 714~719, 1976.
- 3) Guilleminault C, Van Den Hoed J and Miller MM : Clinical overview of the sleep apnea syndromes. *Sleep apnea syndromes* (ed by Guilleminault C and Dement WC). pp 1~12, Alan R Liss Inc, New York, 1978.
- 4) Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, et al : Tracheostomy in hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir* **8** : 1217~1227, 1972.
- 5) Burach B, Pollak C, Borowiecki B, et al : The hypersomnia-sleep apnea syndrome (HSA) ; a reversible major cardiovascular hazard. *Circulation* **56** : III177, 1977.
- 6) Guilleminault C, Eldridge FL and Dement WC : Human pathology sleep-induced apneas and cardio-vascular changes. *Bull Physiopathol Respir* **10** : 244~247, 1977.
- 7) Motta J, Guilleminault C, Schroeder JS, et al :

- Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep-induced apnea. *Ann Int Med* **89** : 454~458, 1978.
- 8) Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, et al : Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Int Med* **103** : 190~195, 1985.
- 9) Williams AJ, Houston D, Finberg S, et al : Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* **55** : 1019~1022, 1985.
- 10) Bradley TD, Martinez D, Rutherford R, et al : Physiological determinants of nocturnal arterial oxygenation in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* **59** : 1364~1368, 1985.
- 11) Millman RP, Redline S, Carlisle CC, et al : Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. *Chest* **99** : 861~866, 1991.
- 12) Podszus T, Bauer J, Mayer J, et al : Sleep apnea and pulmonary hypertension. *Klin Wochenschr* **64** : 131~134, 1986.
- 13) 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.
- 14) 岡田 修, 篠崎俊秀, 栗山喬之 : 睡眠時無呼吸症候群における循環障害. *日気食会報* **40** : 403~408, 1989.
- 15) 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*. 102~108頁, 1989.
- 16) Guilleminault C, Tilkian A and Dement WC : The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* **27** : 465~484, 1976.
- 17) Krieger J, Sforza E, Barthelmebs M, et al : Overnight decrease in hematocrit after nasal CPAP treatment in patients with OSA. *Chest* **97** : 729~730, 1990.
- 18) Weidmann P, Hasler L, Gnadinger MP, et al : Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J Clin Invest* **77** : 734~742, 1986.
- 19) 平田恭信 : 心房性ナトリウム利尿ペプチド. *循環器* **22** : 465~470, 1987.
- 20) 中川基哉, 島本和明, 飯村 攻 : 心房性ナトリウム利尿ペプチドと高血圧. *臨床医* **17** : 2144~2147, 1991.
- 21) 中村元行, 荒川直志, 平盛勝彦 : 心房性ナトリウム利尿因子と循環器疾患. *呼と循* **39** : 971~978, 1991.
- 22) Krieger J, Laks L, Wilcox I, et al : Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive apnea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci* **77** : 407~411, 1989.
- 23) 赤柴恒人, 吉沢孝之, 堀江孝至 : Nasal CPAP. *呼と循* **39** : 123~129, 1991.
- 24) 羽田憲彦, 高橋典明, 大嶋 康, 他 : Nasal CPAP 療法が著効を示した肺高血圧を伴う閉塞型睡眠時無呼吸症候群の1例. *日気食会報* **41** : 315~320, 1990.
- 25) Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, et al : Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertension* **6** suppl 4 : 529~531, 1988.
- 26) Goodall M and Alton H : Urinary excretion of adrenaline metabolites in man during intervals of 2 minutes, 5 minutes and 10 minutes after intravenous injection of adrenaline. *Biochem Pharmacol* **14** : 1595~1604, 1965.
- 27) 田代哲男, 清水徹男, 飯島壽佐美, 他 : 睡眠時無呼吸症候群における高血圧症の発症機序 —とくに交感神経系の役割について—. *神経進歩* **34** : 827~842, 1990.
- 28) Follenius M, Krieger J, Krauth MO, et al : Obstructive sleep apnea treatment ; peripheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone. *Sleep* **14** : 211~217, 1991.
- 29) Mayer J and Peter JH : First experience with Cilazapril in the treatment of sleep apnea-related hypertension. *Drugs* **41** Suppl 1 : 37~47, 1991.
- 30) 国枝武義 : 睡眠時無呼吸症 —循環系への影響—. *JOHNS* **7** : 905~912, 1991.

- 31) Bradley TD, Rutherford R, Grossman 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.
- 32) Bradley TD, Rutherford R, Lue F, et al : Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnea of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* **134** : 920~924, 1986.
- 33) 石田達也 : 上気道狭窄と中咽頭圧検査法. 耳鼻臨床 **78** : 411~432, 1985.
- 34) 武市佳代子 : 小児における睡眠時呼吸障害の検討 扁桃肥大児を中心として一. 日耳鼻 **91** : 88~100, 1988.
- 35) 戸川 清, 宮崎聡一郎, 山川浩治 : 睡眠時無呼吸症候群の検査と診断. 耳喉 **61** : 681~687, 1989.
- 36) 山川浩治, 宮崎聡一郎, 戸川 清 : 睡眠時無呼吸症候群の病態診断. 耳鼻臨床 **84** : 870~874, 1991.
- 37) Tolle FA, Judy WV, Yu P, et al : Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* **55** : 1718~1724, 1983.
- 38) Ringler J, Basner RC, Shannon R, et al : Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* **69** : 2143~2148, 1990.
- 39) 石田達也, 木原浩文, 山口幹夫, 他 : 閉塞型睡眠時無呼吸発作時の血圧変動. 耳鼻臨床 **82** : 1285~1291, 1989.
- 40) Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, et al : Sleep-induced apnea syndrome ; prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* **63** : 348~358, 1977.
- 41) Miller WP : Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. *Am J Med* **73** : 317~321, 1982.
- 42) Guilleminault C, Connolly SJ and Winkle RA : Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* **52** : 490~494, 1983.
- 43) Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, et al : Relationship of ventricular ectopy to oxygen-hemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* **88** : 335~340, 1985.
- 44) Bayes de Luna A, Coumel P and Leclercq JF : Ambulatory sudden cardiac death : Mechanisms of production of fetal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* **117** : 151~159, 1989.
- 45) 田辺晃久 : 不整脈と突然死. 日医師会誌 **106** : 1364~1368, 1991.
- 46) 野田明子, 岡田 保, 安間文彦, 他 : 睡眠時無呼吸症候群の心拍数変動 一特に換気再開に伴う頻脈についての検討一. 呼と循 **38** : 1097~1105, 1990.
- 47) Zwillich C, Delvin T, White D, et al : Bradycardia during sleep apnea ; characteristics and mechanism. *J Clin Invest* **69** : 1286~1292, 1982.

(別刷請求先 : 石田達也
〒770 徳島市蔵本町2-50-1
徳島大学医学部耳鼻咽喉科学教室)