睡眠時無呼吸症候群と循環器疾患

塩見利明, 篠邊龍二郎, 前久保亜希子

【要旨】

1983年から29年間にわたり、「循環器疾患における睡眠時無呼吸症候群（SAS）の合併とその意義」を研究してきたが、二十一世紀に入ってようやくその意義が明らかにされてきた。2010年には、日本循環器学会からも「循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療ガイドライン」が作成され、発表された。今後、心血管病の一次予防として、また心不全や虚血性心疾患など慢性疾患の生命予後にも影響するSASなどの睡眠呼吸障害（SDB）の早期診断と適切な治療の重要性は益々高まるものと考えられる。

〔日サ会誌 2012; 32: 47-50〕

キーワード：睡眠時無呼吸, サルコイドーシス, 奇脈, メタボリックシンドローム, 心不全

Sleep Apnea Syndrome and Cardiovascular Disease

Toshiaki Shiomi, Ryujiro Sasanabe, Akiko Maekubo

Keywords: sleep apnea, sarcoidosis, paradoxical pulsus, metabolic syndrome, heart failure

はじめに

サルコイドーシスは、二次性の睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome; SAS）の一つとして以前から知られているが、その報告は非常に少ない¹⁾。一方、SASは「21世紀の国民病」とまで言われるようになり、肥満に伴う生活習慣病と関連して、高血圧症など様々な疾患の背後に潜んでいることが明らかになった。

我々は、1983年「異型狭心症に合併した睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome; SAS）の一例報告」の研究に始まり、これまで「循環器疾患におけるSASの合併とその意義」に関する研究を29年間にわたり続けてきた²⁾。このテーマは21世紀に入り、世界的に漸く注目されるようになり、米国でも2008年に“Sleep Apnea and Cardiovascular Disease”という提言（Expert consensus document）がAHA/ACCとNIHの合作でJACCとCirculationに掲載され、その後2010年には我が国でも「循環器領域における睡眠呼吸障害

の診断・治療ガイドライン（班長：百村伸一）」が発表されるまでに至っている（<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010,momomura.h.pdf>）³⁾。そこで今回は、SASなどの睡眠呼吸障害（sleep disordered breathing; SDB）と循環器疾患との関連性につき、これまでの我々の経験を中心とした話題を紹介する。

I. SASとサルコイドーシス

二次性SASとしては、甲状腺機能低下症（粘液水腫）、アクロメガリー（先端肥大症）、などが有名であるが、サルコイドーシスもその一つに挙げられる。Turnerら¹⁾は、サルコイドーシスの83例中14例（16.9%）にSASの合併を認めている。サルコイドーシスにSASを合併しやすい理由としては、1）ステロイド投与による中心性肥満（上気道狭小化）、2）神経サルコイドーシスによる閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea; OSA）出現、3）サルコイドー

愛知医科大学医学部 睡眠科

Aichi Medical University School of Medicine, Department of Sleep Medicine

著者連絡先：塩見利明（しおみ としあき）
〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1番地1
愛知医科大学病院 睡眠科・睡眠医療センター
E-mail: toshiaki@aichi-med-u.ac.jp

シスの上気道病変に基づくOSA出現が考えられている。

II. 循環器疾患と無呼吸のタイプ

高血圧、肺高血圧、不整脈、虚血性心疾患、並びに心不全などの循環器疾患の発症には以前からSASなどのSDBと関連性のあることが指摘されてきた。Cheyneによって初めて周期性呼吸（現在のCheyne-Stokes respiration; CSR）が報告されたのは1818年である。有名なピックウィック症候群は、肥満肺胞低換気症候群（obesity hypoventilation syndrome; OHS）と同義語で、現在ではOSASの最重症型と考えられるが、その名前の由来は、1956年BurwellらによってCharles Dickensの小説「Pickwick Club」に登場するJoe少年の記述に酷似することから命名されている。その後、1976年にGuilleminaultによってSASという病態とその定義がまとめられた。

無呼吸（apnea）とは呼吸に伴う気流が鼻孔あるいは口のレベルで少なくとも10秒以上停止した状態である。この無呼吸のタイプは無呼吸中の呼吸努力の有無から、①無呼吸中、呼吸努力が認められ、胸郭と腹壁は奇異運動を示すOSA、②呼吸中枢から呼吸

筋への出力が消失するため、胸郭および腹壁の動きがなくなる中枢性睡眠時無呼吸（central sleep apnea; CSA）、③同じ無呼吸発作中に中枢性から閉塞性に移行する混合性睡眠時無呼吸（mixed sleep apnea; MSA）の3つのタイプに分類されている。この3つのタイプの無呼吸のうち、最も発現頻度が高いのがOSAであるが、心不全などの慢性循環器疾患ではCSAとCSRの発現頻度も他の疾患に比べて非常に高いことが特徴的である。

III. 無呼吸による循環器疾患の病態

Figure 1は、SDBの中で、特に閉塞性SAS（obstructive SAS; OSAS）を取り巻く循環器疾患の病態を示したものである。OSASでは低酸素血症以外に、カテコラミンやインスリンなどの体液性因子の役割と胸腔内圧の変動という機械的な変化が主要な病態と考えられる⁴⁾。

1. 肺循環系に対する影響

健常人における通常の生理反応として、局所的な肺胞の低酸素状態ではその部位の肺血管攣縮が発症し、低酸素の部位に血流を低下させ、他の酸素の豊富な部

Figure 1. 循環器疾患に関連したOSASの病態生理

位に血流を増やすように換気血流ミスマッチの是正を行う。しかし、OSAS患者は睡眠中に繰り返し起こる無呼吸および低呼吸が低酸素血症を引き起こし、無呼吸中肺全体において酸素濃度が低下するため、通常の生理反応として機能するはずの肺血管攣縮により、全体の肺血管抵抗が上昇し肺動脈圧の上昇、右心負荷がかかる。また、睡眠中の上気道閉塞により発生するOSAは、吸気努力により胸腔内圧が著しく陰圧になるため、静脈還流量が増加し右心系の前負荷を増大させる。このような血行動態の変化が肺高血圧に陥るメカニズムとして考えられ、高度肥満に伴って肺高血圧、右心負荷、右心不全が進行すれば、いわゆるピックウィック症候群を呈すると思われる。

2. 体循環系に対する影響

OSASの無呼吸時は、上気道の閉塞状態であり、誰かに首を絞められているのを想像すれば、その病態が理解しやすいのかもしれない。睡眠中に閉塞性の呼吸停止を生じると、なんとか息を吸おうとする努力が徐々に強まる。

以下に、想定される主要な機序について概説する。

① 胸腔内圧陰圧増大の変化

無呼吸中の努力性吸気のたびに、収縮期に心外方へ引っ張られる現象は、いわゆる心室の壁内外圧差 (transmural pressure) といわれ、特に一回換気量の大きい青壮年では、胸腔内圧の低下は著しく、transmural pressureの増大につながる。その増大は、心筋仕事量 (左室の後負荷) の増大と同義であり、心肥大を生じる。一方、無呼吸中は低酸素を生じる。心臓にとっては、無呼吸は一過性の虚血状態と同じであり、心機能は十分に発揮されない。なんらかの気道閉塞の解除のための引き金があり、覚醒反応や呼吸再開の後、十分な酸素の取り込みがなされ、周期的な頻脈や血圧上昇へとつながる。

② 無呼吸中の奇脈と自律神経活動

睡眠時は基本的には副交感神経の亢進が優位である。しかし、一つのOSAイベントの中では、OSAの前半に副交感神経の亢進、その後半に筋交感神経活動 (muscle sympathetic nerve activity; MSNA) のバーストが、次の呼吸が再開するまで徐々に増大するという、特殊な状態が観察される。これは、無呼吸により肺胞の伸展ができないため、交感神経活動の脱抑制が起こること、低酸素の程度が悪化し、二酸化炭素濃度が上昇するためと説明されてきた。しかし、さらに詳

細に観察すると、同じ無呼吸の中でMSNAのバーストが多いところと少ないところがあり、低酸素だけでは説明できない。これは、無呼吸中の呼吸努力により胸腔内圧の陰圧が増大し右心系の心腔の充満と心室中隔の左方偏位 (右室の容量負荷)⁴⁾ により左心系の虚脱 (右室・左室の相互作用) が起こり、一回心拍出量が低下する。この収縮期血圧の低下 (奇脈) を補うためにMSNAのバーストが多くなることが考えられる。他に、交感神経が亢進する機序としては、睡眠の分断に伴う影響がある。睡眠の分断化、繰り返す低酸素状態は、交感神経活性の亢進と炭酸ガス感受性の亢進を生じる。

③ インスリン抵抗性

交感神経すなわちカテコラミンは、体を動かすための原料であるグルコースが糖新生されることによって作られる。血糖はある一定のレベルになるようにインスリンで調節されている。過剰に糖新生が起これば、その分余分にインスリンの分泌が必要で、いわゆる高インスリン血症、インスリン抵抗性の状態となる。インスリンの作用は、糖とともに、カリウムを細胞内に引き入れるが、代わりにナトリウムを細胞外に出す。結果として、血管内にナトリウムが増え、その濃度を調節するため、水分量が増えて、高血圧になる。

IV. SASとメタボリックシンドローム

閉塞性SASは肥満に関連して、メタボリックシンドロームの病態とオーバーラップするが、スペインにおける約10年間の追跡調査では、重度のOSAS患者は健常者に比べて非致死性・致死性心血管病の発症リスクが有意に高かった⁵⁾。我々の調査では、SAS患者におけるメタボリックシンドロームの合併頻度は男性49.5%、女性32.0%であり、年齢とBMIで補正しても、男性のSASでは正常者に比べてオッズ比が2.08 (CI: 1.41 ~ 3.06) と有意差が認められた⁶⁾。この主な原因は特異な低酸素血症以外に、SASに高血圧を合併しやすいためであるが、最近ではSASにおけるCKD (chronic kidney disease) の併発も関係が指摘され、問題視されつつある。

V. SAS関連心不全の治療

SASに対する治療法の第一選択肢は、在宅持続陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure; CPAP) 療法である。OSASを合併する循環器疾患のすべてでCPAP治療は有効である⁷⁾。しかし、肥満者を除けば、夜間に増悪する心不全などの循環器疾患の背後には中

枢性SAS (central SAS; CSAS) 及びCheyne-Stokes呼吸 (CSR) を合併する頻度が非常に高い。そのため、慢性心不全のSDBに対する治療法の一つとして、平成16年に世界で初めてわが国で在宅酸素療法 (home oxygen therapy ; HOT) の保険適応が承認された。一方、カナダではCSAS合併心不全に対するCPAPの治療限界がCANPAP studyで確認された⁸⁾。その後はCSRを合併した慢性心不全にサーボ圧自動制御型人工呼吸器 (adaptive servo-ventilation ; ASV) が導入され始め、ASVは平成19年にわが国で保険適応が承認された。ASVはCPAP後増悪するCSAS (comp-SAS) にも有効である。現在、わが国の保険診療では、慢性心不全に合併するSDBに対してCPAP, HOT, 並びにASVという在宅治療を選べる時代が到来している³⁾。

塞性睡眠時無呼吸を伴う肥満高血圧と肥満型心不全。日内会誌 93(6): 1114-9, 2004.

- 8) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. N Engl J Med 2005; 353(19): 2025-33.

おわりに

SASを中心とした睡眠障害の診療はさらに循環器領域を中心とした内科医に広がるべきであろう。SASなどの睡眠呼吸障害の早期診断と適切な治療を行うことは、肥満に関連して生活習慣病と呼ばれてきた疾病の一次予防としてのみならず、心血管病及び脳卒中という二大死因の生命予後を左右する医学的な重要課題で非常に意義があると考えられる。

引用文献

- 1) Turner GA, Lower EE, Corser BC, et al. Sleep apnea in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1997; 14: 61-4.
- 2) 塩見利明, 篠邊龍二郎, 野村博彦. 睡眠時無呼吸症候群と循環器疾患. 現代医学 2008 ; 56 : 325-30.
- 3) 百村 伸一, 他. 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. Circ J 2010; 74: Suppl. II.
- 4) Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, et al. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. Chest 1991; 100(4): 894-902.
- 5) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005; 365: 1046-53.
- 6) Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Hypertens Res 2006; 29: 315-22.
- 7) 塩見利明, 篠邊龍二郎, 大竹一生, 他. 循環器合併症, 閉