自律神経と不整脈

閉塞性睡眠時無呼吸症候群における不整脈発生と自律神経の関係

岩崎雄樹

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSA)は、睡眠中に気道閉塞を生じることにより、様々な生理学的変化をきたし、高血圧や心血管事故の原因となることで注目されている。OSAでは心房細動をはじめとし、種々の徐脈性不整脈や頻脈性不整脈を合併する。不整脈の発生には、閉塞性無呼吸による胸腔内圧の変動に伴う血行動態の変化や低酸素血症、高二酸化炭素血症、中枢性機序、化学受容体反射、動脈圧受容体反射、心臓および肺の伸展による反射を介する自律神経活動の修飾が関与している。特にOSAに伴う心房細動の発生には副交感神経が重要な役割を果たしていることが、OSA実験モデルを用いた基礎研究で明らかになった。また、夜間に生じる閉塞性無呼吸の急性エピソードによる胸腔内圧および自律神経の変化のみならず、閉塞性無呼吸が長期間持続することにより、低酸素血症や心筋進展が生じ心臓の構造的リモデリングが進行して不整脈源性基質が形成され、より不整脈が生じやすくなる症候群であることも示されているため、OSAの早期診断と適切な治療が臨床上大切である。

(心電図, 2016 ; 36 : 55 ~ 63)

I. はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSA)は、睡眠中に生じた気道閉塞により様々な生理学的変化を生じ、高血圧や心血管事故の発症に関与することが知られており¹⁾、心房細動(AF)をはじめとする多くの不整脈を合併することが報告されている。その発生には閉塞性無呼吸による自律神経の変化が深く関与す

ると考えられており²⁾、閉塞性無呼吸に伴う不整脈発生の機序を明らかにすることは、不整脈治療の観点からも非常に重要となる。本稿では、OSAにおけるAFを中心とする不整脈の発生と自律神経の関係について、自験の基礎研究結果および文献的考察を加えて、解説していきたい。

II. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群と自律神経

OSAは、無呼吸に伴う低酸素血症により交感神経活性が亢進するが、それ以外にもOSAに伴う病態への関与は複雑かつ多様である(表1)。また、OSA患者では肥満や高血圧など併存する疾患も多く、より複雑な病態が関与することとなる。自律神経は古くから不整脈発症の促進因子となるのみなら

Keywords ● 閉塞性睡眠時無呼吸症候群
● 心房細動
● 頻脈性心室不整脈
● 自律神経

日本医科大学循環器内科
(〒113-8604 東京都文京区千駄木1-1-5)

Pathophysiological Mechanisms on the Relationship between Autonomic Nervous System and Arrhythmia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome
Yu-ki Iwasaki

ず、契機となるトリガー発生や電気生理学的な基質の形成にも関与することが知られている。OSAでは、閉塞性無呼吸による胸腔内圧の変動に伴う血行動態の変化や低酸素血症、高二酸化炭素血症により、中枢性の機序、化学受容体反射、動脈圧受容体反射、心臓および肺伸展による反射を介して、自律神経活動が修飾される(図1)³⁾。舌根沈下により気道閉塞している状態での強制的な呼吸運動は、胸腔内圧の強い陰圧化を惹起し、正常で-10 mmHg程度の弱い陰圧の状態が、閉塞性無呼吸の状態では-50 mmHgにも達する。胸腔内圧の強い陰圧化により、静脈還流量は増大する。一方で、左室壁には胸腔内圧の陰圧化によって Transmural pressure の増大をきたすことから、後負荷が増大し心拍出量は低下する。心拍数増加と後負荷増大により心筋酸素需

要量が増加するとともに心筋虚血を助長し、長期的には心肥大やリモデリングの原因となる。

このように、閉塞性無呼吸は無呼吸に伴う血液ガスの変化のみならず、物理的な肺の伸展や血行動態の変動により自律神経活動に影響を与え、不整脈をはじめとする様々な疾患の発症に関与する。

Ⅲ. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群と徐脈性不整脈

表2に示すように、OSA患者では上室性・心室性、徐脈性・頻脈性と、様々な種類の不整脈が発生する。OSA患者の半分以上に何かしらの不整脈が合併すると報告されており、両者は密接に関連している。

睡眠中の徐脈はホルター心電図でも多く認められるが、時として閉塞性無呼吸を契機に重篤な症状を呈することがある。睡眠時無呼吸により徐脈を呈する患者に対しては、酸素投与により徐脈が改善するという報告もあれば⁴⁾、酸素投与による徐脈の予防効果は限定的であり、アトロピン投与によって徐脈が改善できるという報告もある⁵⁾。閉塞性無呼吸と中枢性無呼吸の分類が明確にされていないため、患者背景により結果が異なった可能性も考えられるが、睡眠時無呼吸の徐脈の発生には低酸素のみならず、副交感神経が関与していることを示唆する所見

表1 OSAによる病態変化

- ・ 低酸素血症
- ・ 高二酸化炭素血症
- ・ 胸腔内圧の変動
- ・ 自律神経活動
- ・ 構造的リモデリング
- ・ 炎症

図1
閉塞性無呼吸に伴う自律神経活動の変化

〔文献3〕より引用改変〕

表2 OSAに合併する不整脈

心室不整脈
・非持続性心室頻拍
・心室期外収縮
上室不整脈
・心房細動
徐脈不整脈
・洞停止・洞性徐脈
・房室ブロック

である。また、睡眠中の症状を伴わない徐脈性不整脈であるため、経過観察されることが多く、ペースメーカーなどのデバイスを必要とすることはほとんどない。

IV. 閉塞性無呼吸と心室不整脈

閉塞性無呼吸の患者では突然死のリスクが増加することが報告されており、致死性心室不整脈が関与すると考えられている。OSA患者では心室期外収縮が25%に、非持続性心室頻拍(非持続性VT)は約5%に合併する⁶⁾。睡眠時の閉塞性無呼吸の最中や直後に非持続性VTの発症頻度が増加しており⁷⁾、血液酸素飽和度の低下が心室不整脈に関与する可能性が考えられている。実際に突然死発生率は、夜中の0時から6時までが多く、OSA患者では49%を占めており、一般人口では25%程度であることから、夜間で有意に高いことが示されている⁸⁾。

V. 閉塞性無呼吸と心房細動

OSAと心房細動(AF)の関係については、両者の罹患率・有病率が増加するにつれて注目されるようになり、基礎・臨床ともに多くの研究成果が報告されている。OSA患者は、非OSA患者と比較すると、経過とともにAFの新規発症率が有意に高くなることから、OSAがAF発症の独立した危険因子であることが報告された(図2)⁹⁾。また、長期経過のみならず、閉塞性無呼吸のエピソード中、もしくはその直後にAFの発症率が高いことも報告されている⁷⁾。

図2 閉塞性睡眠時無呼吸患者の心房細動罹患率の推移

[文献9)より引用改変]

Ghiasらは、人工呼吸器の呼気終末で2分間停止させ、その間に心房期外刺激を加えることにより、AFが誘発されるイヌの実験モデルを作成した。アトロピンの前投与によってAFが抑制されるが、興味深いことに、高周波カテーテルアブレーションで心臓周囲の自律神経叢を除神経することによっても、AFは抑制されることが示されている¹⁰⁾。またLinzらは、ブタの無呼吸モデルを用いて、気道挿管チューブより-100 mmHgの陰圧を加えることで、OSAに類似する病態を作り出している。気道内圧が陰圧化している期間は、心房の有効不応期が短縮しており、AFの誘発率も増加することを示した。これらの電気生理学的変化は、アトロピンの前投与、もしくは迷走神経切除によって消失した。これらの結果は、気道内圧陰圧化に伴う不応期の短縮には、迷走神経が関与していることを示すものである¹¹⁾。

ほかにも、OSAの実験モデルは、様々な動物種・無呼吸の方法で多数報告されているが、いずれも自発呼吸がない状態での検討であり、臨床的なOSAとは類似しない部分が問題点としてあげられていた。そこでわれわれは、気道閉塞状態で自発呼吸を生じる閉塞性無呼吸ラットモデルを開発し、臨床で見

図3
三方活栓閉塞および開放に伴う、食道内圧の経時変化
〔文献12〕より引用改変〕

られる閉塞性無呼吸により近い状態を再現した¹²⁾。本モデルでは、呼吸器停止および三方活栓の閉塞後に、速やかに吸入麻酔薬を消褪することにより約10秒で自発呼吸が開始されるが、三方活栓が閉塞されているため、気道閉塞に対抗すべく努力様呼吸を呈することを特徴とする。

胸腔内圧を代表する食道内圧の変化を測定すると、自発呼吸再開後、一呼吸ごとにダイナミックに変動しつつ、速やかに食道内圧の陰圧の増大が始まり、 -50 mmHgまで到達し、OSA患者のそれと同程度の胸腔内圧を呈した。一方で、三方活栓を開いた、臨床的に気管切開の患者と類似する状態では、食道内圧は自発呼吸再開後も安定して -10 mmHgを推移していた(図3)¹²⁾。

この三方活栓閉塞状態および解放状態で、Leanラット、Obeseラットのそれぞれに対し、心房高頻度刺激によるAF誘発試験を行った。呼吸器停止・三方活栓閉塞後15秒後に25 Hzの3秒間の心房高頻度刺激を1秒間隔で合計6回施行し、AF誘発率を比較した。心房興奮周期が不規則かつ800 bpm以上で5秒以上持続するものをAFと定義した。その結果、三方活栓解放状態では、Leanラット、Obeseラットともにベースラインでの誘発試験同様

に、AFは誘発されなかった。一方で、Obeseラット三方活栓閉塞状態ではAFは容易に誘発され、誘発率は86% (24/28匹)にのぼった。また、Leanラット三方活栓閉塞状態では、誘発率は28% (5/18匹)にとどまった。閉塞性無呼吸中に施行した心臓超音波検査では、Leanラット、Obeseラットともに、三方活栓閉塞10秒後より左房の拡大が認められ、Obeseラットでより著明であった。同様に閉塞性無呼吸時の左室拡張末期圧の測定を行ったところ、呼吸に伴う周期的変動をきたし、呼気終末で増大傾向を示した(図4A)¹²⁾。閉塞性無呼吸中の最大左室拡張末期圧は、Obeseラットで有意に高かった(図4B)¹²⁾。

Obeseラットを用いた閉塞性無呼吸モデルのAF発症機序を明らかにするために、閉塞性無呼吸状態で誘発されたObeseラット24匹を、生理食塩水群、アトロピン+プロプラノロール群、ロクロニウム群、そして下大静脈バルーン閉塞群の4群に分類し、同一ペーシングプロトコルでAF誘発試験を行った。生理食塩水投与群では、全例で再現性をもってAFは誘発された(0/5匹)。アトロピンとプロプラノロールによる薬理的自律神経遮断では43% (3/7匹)抑制され、ロクロニウム投与による気道閉

図 4
閉塞性無呼吸中の左室拡張末期
圧の変化

〔文献 12〕より引用改変〕

表 3 AF 抑制試験結果のまとめ

	症例数	AF 誘発数	AF 抑制率
生理食塩水群	5	5	0%
アトロピン+プロプラノロール群	7	4	43%
ロクロニウム群	6	2	67%
下大静脈バルーン閉塞群	6	1	80%*

*p<0.05, ***p<0.001

〔文献 12〕より引用改変〕

塞に対する努力呼吸を抑制し、AF 誘発試験を試みたところ、67% (4/6 匹) で抑制された。また、下大静脈バルーン閉塞による静脈還流減少させた状態での AF 誘発試験は、83% (5/6 匹) で最も抑制効果が強かった(表 3)¹²⁾。Obese ラットの三方活栓閉塞による閉塞性無呼吸状態での左房の拡大は、閉塞性下大静脈バルーン閉塞により有意に抑制されることが、心臓超音波検査で確認された(図 5)¹²⁾。閉塞性無呼吸時に発生する深い胸腔内圧の陰圧化が静脈還流を増加させ、transmural pressure の増大・低酸素血症により心拍出量が低下することから、循環血液の分布が胸腔内にシフトするため左房が拡張し、AF 誘発性を高めていることが考えられた。

今回の検討では、閉塞性無呼吸中の心房有効不応期は測定できていないが、Linz らの検討によると心房不応期が短縮することが示されており、不応期短縮も不整脈源性に寄与する可能性が考えられる。また、閉塞性無呼吸中の心電図記録では、左房拡張に伴い頻発する心房期外収縮が認められた。

VI. 長期間持続する閉塞性無呼吸と心房細動

急性期の閉塞性無呼吸における AF 発症の機序を検討した報告は多いが、長期間にわたる閉塞性無呼吸が AF 発症に与える影響については、いまだ明らかにされていない。そこで、われわれが開発した閉塞性無呼吸モデルを正常ラットに応用させ、慢性実

図5 閉塞性無呼吸中の左房径の変化と、下大静脈閉塞の左房拡大に対する効果

* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ vs. Obese without IVC occlusion, # $p < 0.001$ vs. pre-OSA

〔文献 12〕より引用改変〕

験モデルを確立し、長期間の閉塞性無呼吸が AF 発症に関与するか否かを検討した¹³⁾。

12週齢の SD ラットを、イソフルレン吸入麻酔での人工呼吸器につなぎ、40秒間の三方活栓閉塞による閉塞性無呼吸状態ののち 80秒間の回復期間を設け、このサイクルを週 5回 4週間継続し、計 20 サイクル施行した(慢性 OSA 群)。対照として、40秒間の三方活栓閉塞の代わりに三方活栓を解放した Open airway (Open) 群、人工呼吸器につないで三方活栓の開閉を行わない Sham 群を設定した。4週間終了の時点で、心臓超音波検査、AF 誘発試験、組織学的検討、光学マッピングシステムを用いた検討を行った。

4週間の慢性 OSA 群では、心房高頻度刺激によって AF が誘発され、Open 群と Sham 群と比較して AF 誘発率は有意に高かった。また、AF が誘発されなかったラットに対して、急性の閉塞性無呼吸を加えて再度 AF を誘発すると、慢性 OSA 群では有意に誘発率が向上した(図 6)¹³⁾。心臓超音波検査では、3群間で左房径に差は認められなかったものの、Sham 群と Open 群と比較して慢性 OSA 群では遠心

性の左室肥大、左室拡張能障害、右室肥大が認められ、慢性閉塞性無呼吸に伴う両心室のリモデリングが確認された。一方で、組織学的検討では、左房の線維化は Sham 群、Open 群と比較して慢性 OSA 群が有意に強く、コネキシン 43 の発現量は慢性 OSA 群で有意に低下していた。また、心筋細胞のコネキシン 43 の分布を示す Lateralization ratio は、慢性 OSA 群で増加していた(図 7)¹³⁾。さらに、光学マッピングシステムを用いて、心房伝導速度を測定すると、慢性 OSA 群で有意に低下していた。毎晩繰り返される閉塞性無呼吸が長期間持続することにより、心室・心房の構造的リモデリングが生じ、AF 発生基質を形成することが示された。心房では心房線維化の増加と、コネキシン 43 タンパクの発現量低下と分布異常が認められた。また、慢性の OSA の状態に急性の閉塞性無呼吸が加わることで AF の誘発率が高くなっており、閉塞性無呼吸状態が相乗的に誘発されやすい病態であることが示唆された。加齢や高血圧といった AF 発症に関連する因子が時間経過とともに不整脈源性器質を形成するようになり、急性期の OSA エピソードが不整脈発生閾値を

図 6
慢性閉塞性無呼吸ラットでの心房細動誘発率
AF (+OSA)：コントロールではAF誘発(-)で、閉塞性無呼吸下ではAF誘発(+).
〔文献 13)より引用改変〕

図 7
慢性閉塞性無呼吸に伴うコネクシン 43 発現量と分布の変化
〔文献 13)より引用改変〕

図 8
閉塞性睡眠時無呼吸の時間経過に伴う心房細動発症の機序の変化

[文献 13) より引用改変]

図 9
閉塞性睡眠時無呼吸症候群における不整脈発生の機序と自律神経の関与

超えることにより、AFが惹起されやすくなると考えられた(図 8)¹³⁾。

Ⅶ. おわりに

OSAによって生じる不整脈の機序には、図 9に示すように、まず急性のOSAエピソードによる胸腔内圧の変化・低酸素血症に伴う自律神経の変化、特に副交感神経が深く関与する電気生理学的変化が

あげられる。それに加えて、OSAが長期間持続することにより、低酸素血症や心筋進展が生じ、心臓の構造的リモデリングが進行し、不整脈源性基質が形成される。さらに臨床的には、高血圧・肥満・心不全などのOSAに合併する基礎疾患の存在もリモデリングを促進する要素となるため、相加相乗的に不整脈源性器質の形成に寄与しあうと考えられる。

〔文 献〕

- 1) Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M and Young T : Sleep apnea and cardiovascular disease : an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health) . *Circulation*, 2008 ; 118 : 1080 ~ 1111
- 2) Leung RS : Sleep-disordered breathing : autonomic mechanisms and arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis*, 2009 ; 51 : 324 ~ 338
- 3) Bradley TD, Floras JS : Sleep apnea and heart failure : Part I : obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2003 ; 107 : 1671 ~ 1678
- 4) Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R : Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest*, 1982 ; 69 : 1286 ~ 1292
- 5) Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A : Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet*, 1984 ; 1 : 126 ~ 131
- 6) Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S, Sleep Heart Health S : Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing : The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006 ; 173 : 910 ~ 916
- 7) Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, Punjabi N, Sanders M, Quan SF, Resnick H, Redline S : Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol*, 2009 ; 54 : 1797 ~ 1804
- 8) Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK : Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 1206 ~ 1214
- 9) Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK : Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 49 : 565 ~ 571
- 10) Ghias M, Scherlag BJ, Lu Z, Niu G, Moers A, Jackman WM, Lazzara R, Po SS : The role of ganglionated plexi in apnea-related atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2009 ; 54 : 2075 ~ 2083
- 11) Linz D, Schotten U, Neuberger HR, Bohm M, Wirth K : Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm*, 2011 ; 8 : 1436 ~ 1443
- 12) Iwasaki YK, Shi Y, Benito B, Gillis MA, Mizuno K, Tardif JC, Nattel S : Determinants of atrial fibrillation in an animal model of obesity and acute obstructive sleep apnea. *Heart Rhythm*, 2012 ; 9 : 1409 ~ 1416
- 13) Iwasaki YK, Kato T, Xiong F, Shi YF, Naud P, Maguy A, Mizuno K, Tardif JC, Comtois P, Nattel S : Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol*, 2014 ; 64 : 2013 ~ 2023