シンポジウム

1 2 3

睡眠関連障害と全身性疾患をめぐって

5) 循環器疾患と睡眠

葛西 隆敏

Key words 睡眠呼吸障害，睡眠関連運動障害，心不全，冠動脈疾患

はじめに

睡眠は心血管系においても重要な休息時間であるが，この休息時間が量・質的に障害されると十分な休息をとれず，負担が増加し，循環器疾患を来す可能性がある。一方で，循環器疾患そのものが睡眠に関する問題を引き起こす可能性があり，実際に多数の循環器疾患患者が睡眠に関する問題を有し，循環器疾患の悪化につながる可能性がある。したがって，循環器疾患の一次・二次予防のいずれにおいても，睡眠は重要な因子であるといえる。

1. 睡眠中の血行動態と関連する因子

睡眠は大きくレム睡眠とノンレム睡眠の2つに分けられる。このうち，全睡眠の約85%を占めるノンレム睡眠はさらに浅い睡眠と深い睡眠（徐波睡眠）に分類される。このノンレム睡眠で

は交感神経活性は低下し，副交感神経が優位となる。その結果，日中覚醒時と比べ，血圧，心拍数が低下するとともに末梢血管抵抗，心拍出量も低下する。一方，レム睡眠では，反対に交感神経活性は亢進し，血圧や心拍数も上昇する。ただし，レム睡眠は全睡眠の約15%程度と割合として少なく，全睡眠中の血圧や心拍数は平均的にみると覚醒時のレベルよりは下回っており，睡眠は心血管系にとっても重要な休息時間であるといえる¹⁾。

睡眠検査における指標の中に覚醒反応と呼ばれるものがある。これは無呼吸のような呼吸障害イベントに伴うもの，体動に伴うものがよく観察されるが，自発的なものもあり，いずれも睡眠を分断する。それだけでなく，このような覚醒反応の際には交感神経活性亢進の表れとして心拍数が急激に増加する（図1）など，心血管系へも影響を及ぼす。

このように，休息時間である睡眠が，量的ま

順天堂大学大学院医学研究科心血管睡眠呼吸医学講座，順天堂大学循環器内科

113th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Symposium : 1. Sleep disorders and systemic diseases ; 5) Cardiovascular disease and sleep.

Takatoshi Kasai : Cardiovascular Respiratory Sleep Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan and Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University School of Medicine, Japan.

本講演は，平成28年4月15日（金）東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図1 覚醒反応や周期性四肢運動による心拍数の上昇

A: 覚醒反応 (赤で囲った部分) による心拍数の上昇 (矢印)

B: 周期性四肢運動 (矢印) による心拍数の上昇: 覚醒反応を伴わなくても心拍数が上昇しているものもある (赤矢印)。

たは質的に障害されると心血管系の休息も妨げられ、これが幾度となく繰り返されると心血管機能の低下につながることは想像に難くない。

2. 循環器疾患発症と睡眠関連の問題

1) 睡眠の過不足

睡眠時間と死亡率の関係をみた研究は多数あり、循環器疾患リスクとの関係を調べた報告で

も、睡眠時間7～8時間に比べ、短時間睡眠（おおむね $\leq 5 \sim 6$ 時間）、長時間睡眠（おおむね $> 8 \sim 9$ 時間）のいずれでも有意に冠動脈疾患リスクを増加させるJカーブ現象が認められている²⁾。

短時間睡眠が循環器疾患リスクを増加させる機序としては、睡眠制限の実験結果で示されているように交感神経活性の亢進、関連した血圧・心拍数の上昇、不整脈の発生やインスリン抵抗性に伴う糖・脂質代謝異常、炎症前駆状態などが挙げられている³⁾。また、睡眠制限を行

うと、摂食調節ホルモンの異常（レプチン↓，グレリン↑）から食欲が亢進するとともに，カロリー摂取増加と倦怠感による身体活動性の低下に関連して肥満傾向となるため，循環器疾患リスクを増加させると考えられている³⁾．長時間睡眠に関しては，そのような機序よりも，すでに他の循環器疾患リスクを抱えているがゆえに睡眠時間が長くなっているなど交絡因子の影響が大きいものと思われる．

2) 睡眠障害

(1) 不眠症

不眠症は睡眠の量と質の両方を障害する可能性がある．例えば，入眠困難であれば主に睡眠の量の低下が問題となり，睡眠維持困難や早朝覚醒であれば量と質の低下，熟眠障害であれば主に質の低下となる．疫学研究の結果から，不眠症は高血圧発症や冠動脈疾患発症のリスクとなることが報告されている．自律神経異常による心拍異常や，炎症賦活化などとの関連が機序として考えられているが，睡眠の量の低下を来す不眠症であれば，前述の睡眠不足で説明されたような機序も関与する．

(2) 睡眠呼吸障害

睡眠呼吸障害（sleep-disordered breathing：SDB）は，睡眠中に無呼吸・低呼吸を繰り返す全身的へ影響を及ぼす．無呼吸・低呼吸に伴う覚醒反応で睡眠が分断化し，睡眠維持困難や熟眠障害のような症状を呈するが，それと独立して心血管系へ直接的に影響する．SDBは，その原因が上気道の狭小化に起因する閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea：OSA）と主に循環器疾患による肺うっ血に起因する中枢性睡眠時無呼吸（central sleep apnea：CSA）に大別される．ここではOSAの循環器疾患発症リスクについて述べる．

OSAが心血管系に与える悪影響として，呼吸障害イベント中の胸腔内高度陰圧化，一過性低酸素，それらに関連する交感神経活性の亢進な

どが挙げられる⁴⁾．OSAでは，無呼吸の間，上気道閉塞により吸気が入ってこないにもかかわらず，吸気努力が残るため胸腔内に−50 mmHg以上の陰圧が生じる．これは心室収縮に対して逆方向の力を作用させることとなり，後負荷の増大となる．一方，胸腔内陰圧化により静脈還流が増加し，前負荷の増大も起こるものの，肺胞内低酸素による肺動脈の攣縮などにより左室の充満が妨げられ，心拍出量が一過性に低下するなど，心負荷は増えるが心拍出は減少することを繰り返す．また，心拍出の低下と一過性低酸素血症と高二酸化炭素血症，肺伸展反射の消失，覚醒反応によって交感神経活性が亢進し，日中覚醒時においても高い活性が維持され，直接的心筋障害，血圧・心拍数上昇による心負荷増大，不整脈の誘発などの影響を及ぼす．また，70%をきるような高度の一過性低酸素血症と再酸素化を生じ，酸化ストレスが亢進する．これによる血管内皮機能障害と，転写因子レベルでの賦活化による炎症賦活化で動脈硬化が促進される．これらが長期にわたり繰り返されることで循環器疾患発症リスクを増加させる⁵⁾．

(3) 睡眠関連運動障害

① むずむず脚症候群

むずむず脚症候群（restless legs syndrome：RLS）は，主に夕方から夜間の安静時に出現し，脚を動かすことで軽減する脚の不快感と脚を動かしたいという衝動感を呈するもので，主に入眠を妨げる．正確な原因は不明であるが，ドーパミンの欠乏・機能低下，中枢神経系における鉄不足，脊髄や末梢神経障害，遺伝的素因などが関与する．日本での有病率は4～5%とされ，妊婦，鉄欠乏性貧血，腎機能障害・腎不全，高血圧，糖尿病，脳卒中，冠動脈疾患，心不全などの患者に多い．RLS患者の80%以上に後述する周期性四肢運動（periodic limb movements in sleep：PLMS）を認める．疫学研究で高血圧や脳卒中の発症リスクを上げることが報告されており，RLSの罹病期間が長い（3年以上）症例

や、腎機能障害に伴う二次性RLSでは冠動脈疾患などの循環器疾患発症リスクを増加させる。RLSと循環器疾患をつなぐ機序として、入眠困難による睡眠の障害による交感神経活性亢進が挙げられているが、PLMSや腎機能障害が交絡因子として働いている可能性もある。

②周期性四肢運動 (PLMS)

PLMSは睡眠中に主に下肢の筋収縮や蹴るような運動が不随意に繰り返して起こる病態で、高齢者や腎機能障害・腎不全、脳卒中、循環器疾患の患者に多い。PLMSに付随する覚醒反応で睡眠が分断化する(図1B)など睡眠の質の低下と関係し、眠気などの症状があれば周期性四肢運動障害と呼ぶ。RLSが合併しない限り四肢の異常感覚を伴わない。PLMSが高頻度の症例では、左室肥大や心不全発症のリスクが高いと報告されている⁶⁾。

PLMSと循環器疾患をつなぐ機序としては、覚醒反応に伴う、もしくはPLMSそのものによる交感神経活性の亢進が考えられている(図1B)。

3. 循環器疾患患者における睡眠関連の問題

1) 睡眠の量の低下

健常人に比べて心不全患者では、入眠潜時(入眠までの時間)が約6~8分長い、総睡眠時間が約75~90分短いことが報告されている⁷⁾。原因としては、心不全症状、治療薬による影響、昼寝などの生活習慣、交感神経活性の亢進の中核への影響などが挙げられている。いずれにしても、睡眠の量の低下によって心不全が悪化する可能性がある。

2) 睡眠障害

(1) 睡眠呼吸障害

心不全の50~70%、心房細動の約50%、冠動脈疾患の約30~60%にSDBを合併するとされている⁸⁾。心不全など肺うっ血がある場合は、

軽度であってもCSAが出現する可能性がある。これはCSAの発生機序として肺うっ血による過呼吸刺激と低炭酸ガス血症、化学受容体感受性亢進などが関与するからである。つまりCSAは心不全そのものが原因であり、OSAのように高度の胸腔内圧の陰圧化はないが、一過性低酸素や覚醒反応による交感神経活性の亢進などで心機能を悪化させる可能性がある⁵⁾。一方で、うっ血がある場合は、上気道粘膜にも浮腫があり気道が狭くなるため、OSAの頻度も増加する。心不全などの循環器疾患では、OSAでもCSAでもSDB合併症例の予後は不良である。

(2) 睡眠関連運動障害

①むずむず脚症候群 (RLS)

睡眠障害に関する横断研究において、RLSは循環器疾患の既往のある患者に合併しやすいことが示されているが、循環器疾患の患者においてRLSの頻度や臨床的意義を検討した報告はない。我々の施設における冠動脈疾患患者における検討では合併率は8%程度と多く、その80%以上で睡眠の質や健康関連の生活の質が低下していた。循環器疾患でRLSが多い原因は明らかではないが、循環器疾患そのものによる末梢循環障害、並存する貧血・腎機能障害などの影響が示唆されている。いずれにしても、RLSを合併する循環器疾患は睡眠の質が低下しており、循環器疾患自体の悪化に寄与する可能性がある。

②周期性四肢運動障害

PLMSは循環器疾患、特に心不全で高頻度に見られ、合併率は19~75%と報告されている。合併率にばらつきがあるのは心不全の重症度が異なるからであり、一般的にNYHA機能分類のIII~IV度の症例が多い集団ほど合併率が高い。心不全でPLMSが多い原因は明らかではないが、心不全そのものによる交感神経活性亢進、末梢循環障害、並存する貧血・腎機能障害などの影響が示唆されている。心不全に合併したPLMSは心不全の予後規定因子であり⁹⁾、恐らく、PLMS自体やそれに起因する覚醒反応によって交感神経活

図2 睡眠と循環器疾患の双方向性の関係性

性が亢進し、循環器疾患の予後の悪化に寄与する可能性がある。

おわりに

睡眠の量・質の低下が循環器疾患の原因となる可能性がある。また、睡眠障害そのものが眠れないことと独立して、交感神経活性を亢進させ、循環器疾患のリスクを増加することが示されている。一方で、循環器疾患患者においては、睡眠の量の低下や睡眠障害の合併が多いことが知られているが、その原因として循環器疾患そ

のものの、もしくは並存する病態が影響している。これらから、睡眠の問題→循環器疾患発症・悪化→睡眠の問題→循環器疾患のさらなる悪化という形で双方向性の関係性があると考えられる(図2)。したがって、循環器疾患自体に対する介入だけでなく、睡眠の諸問題に対する介入、例えば、睡眠の量・質の低下や不眠症には、睡眠衛生の啓発、認知行動療法、適切な睡眠薬の使用、SDBに関しては陽圧呼吸療法やマウスピースなど、睡眠関連運動障害に関して特異的な治療薬などによって、この悪循環を断ち切ることができる可能性がある。しかしながら、循環器疾患自体への介入に比べ、睡眠の諸問題に関する介入はまだ不十分であり、今後、内科学の全体での取り組みが必要と考える。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：葛西隆敏；研究費・助成金（フィリップス・レスピロニクス）、寄附金（バイタルエア・ジャパン、フィリップス・レスピロニクス）、寄附講座（帝人ファーマ、フィリップス・レスピロニクス、フクダ電子、レスメド）

文献

- 1) Kasai T, et al : Sleep apnea and cardiovascular disease : a bidirectional relationship. *Circulation* 126 : 1495–1510, 2012.
- 2) Cappuccio FP, et al : Sleep duration predicts cardiovascular outcomes : a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 32 : 1484–1492, 2011.
- 3) Grandner MA : Addressing sleep disturbances : an opportunity to prevent cardiometabolic disease? *Int Rev Psychiatry* 26 : 155–176, 2014.
- 4) Kasai T, Bradley TD : Obstructive sleep apnea and heart failure : pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 57 : 119–127, 2011.
- 5) Kasai T : Sleep apnea and heart failure. *J Cardiol* 60 : 78–85, 2012.
- 6) Mirza M, et al : Frequent periodic leg movement during sleep is associated with left ventricular hypertrophy and adverse cardiovascular outcomes. *J Am Soc Echocardiogr* 26 : 783–790, 2013.
- 7) Arzt M, et al : Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 166 : 1716–1722, 2006.
- 8) 日本循環器学会, 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 Suppl II* 74 : 970, 2010.
- 9) Yumino D, et al : Relation of periodic leg movements during sleep and mortality in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 107 : 447–451, 2011.