シンポジウム

1 2 3

二次性高血圧の診断と治療

5) 睡眠時無呼吸症候群

苅尾 七臣

Key words 睡眠時無呼吸症候群, 高血圧, 夜間血圧

はじめに

近年、睡眠障害が循環器疾患と高血圧のリスクとなるエビデンスが集積され、6時間以上の質の良い睡眠を保つ「睡眠衛生」の重要性が指摘されている^{1,2)}。睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS) は、睡眠障害のなかでも最も循環器疾患の発症リスクを増大させる病態であり、これまでの疫学研究においても、SASが冠動脈疾患、心不全、脳卒中、心房細動、さらに、大動脈解離や突然死、不整脈のリスクになることが明確に示されている³⁾。SASは高血圧、特に治療抵抗性高血圧のリスクとしても重要であり、2017年にAHA (American Heart Association)/ACC (American College of Cardiology)によって改訂された高血圧治療ガイドラインにおいても、頻度が高い二次性高血圧の原疾患に挙げられている⁴⁾。

本稿では、これまでのSASと高血圧に関するエビデンス及び最新ガイドラインについて解説

し、自治医科大学循環器内科・最先端循環モニタリング研究開発講座 (Super Circulation Monitoring with High Technology R & D Center : SURGE)で進める新規夜間家庭血圧モニタリング研究開発の最新成績を加え、残された問題を提起したい。

1. SASの臨床

日常診療では、高血圧患者に隠れているSASを見逃さないことが肝要である。また、夜間尿、夜間呼吸困難 (窒息感)、心不全、夜間発症の心血管イベント (心筋梗塞、脳卒中、急性大動脈解離、上室性・心室性不整脈等)の既往や、治療抵抗性高血圧、特に治療抵抗性早朝高血圧、正常血圧にもかかわらず、左室肥大等を有する例、さらに、透析患者においては、SASを積極的に疑うことが重要である^{5~7)}。

自治医科大学ABPM研究Wave2 (Core)では、日本人高血圧患者におけるSAS (AHI (apnea-hy-

自治医科大学循環器内科

115th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Symposium : 3. Diagnosis and treatment of secondary hypertension ; 5) Sleep apnea syndrome.

Kazuomi Kario : Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Japan.

本講演は、平成30年4月15日 (日) 京都市・京都市勤業館 (みやこめっせ)/ロームシアター京都にて行われた。

popnea index, 無呼吸・低呼吸指数: 無呼吸+低呼吸回数/時間) 15以上 [中等症以上]) の頻度は約10%であり, 同一基準を用いたアメリカ人高血圧患者の約1/3の頻度であった (図1)^{5~7)}. SASを疑う徴候は, 昼間の眠気, 一晩3回以上の夜間覚醒と覚醒時の窒息感と動悸等がある. 肥満はSASのリスクではあるが, 日本人では肥満がなくても小顎発育不全・小顎症がリスクとなる (表)^{5~7)}.

SASの診断及び重症度分類については, 睡眠ポリグラフィ (polysomnography: PSG) により, AHI 5~15を軽度, 15~30を中等度, 30以上を重度SASとする. 治療の目安は, AHI 15以

上で症状や臓器障害のある高血圧患者では治療を考慮し (循環器疾患二次予防ライン), AHI 30以上でCPAP (continuous positive airway pressure, 持続陽圧呼吸療法) を含めた積極的治療を行う (循環器疾患一次予防ライン). 健康保険上は, AHI 20以上がCPAP治療可能ライン, 40以上が簡易PSGだけでも治療を行うことができる重症ラインである⁵⁾.

2. SASを合併する高血圧の特徴

SASを合併する高血圧は, 昼間の血圧上昇に加え, 24時間血圧モニタリング (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) では, 夜間血圧変動が増大した夜間高血圧・non-dipper型を示すことが多く, 家庭血圧測定では「早朝高血圧」として検出されることが多い^{6~8)}. SAS患者の家庭血圧変動には特徴があり, 早朝家庭血圧脈拍数が70/分以上の頻脈, 早朝・就寝時血圧差 (ME差) や日間血圧変動差が収縮期血圧で15~20 mmHg以上の不安定変動型早朝高血圧 (variable morning hypertension) ではSASを疑う⁸⁾.

SASを合併する高血圧や血圧変動性の増大には, 交感神経活性亢進や圧受容体・化学受容体感受性増大, レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性化, 酸化ストレスや炎症反応の増加等が複合的に関与し, 臓器障害の進展と循環器疾患のリスクを増大させる (図2)^{6,7)}.

図1 高血圧患者の睡眠時無呼吸症候群の頻度—日米比較研究—
(自治医科大学 ABPM 研究 Wave2 vs NY SHHS)
(Kario K: Hypertens Res 32: 428-432, 2009)

表 閉塞性睡眠時無呼吸症候群を疑う所見

(Kario K: Hypertens Res 32: 537-541, 2009. 日本高血圧学会・高血圧治療ガイドライン 2009 (睡眠時無呼吸症候群))

症状	昼間	眠気, 集中力の低下, 抑うつ状態, 起床時・朝方の不定愁訴 (頭痛, 倦怠感)
	夜間	強いいびき, 頻回の夜間覚醒や夜間尿 夜間呼吸困難 (窒息感)
身体所見	肥満	小顎症
検査所見	治療抵抗性高血圧, 早朝高血圧 (夜間高血圧を含む)	
	左室肥大 (特に診察室血圧と家庭血圧が正常例)	
	夜間発症の心血管イベント (心房細動・心室性不整脈を含む)	
	メタボリックシンドローム

図2 閉塞性睡眠時無呼吸による高血圧と臓器障害の発症メカニズム
(Kario K: Hypertens Res 32: 537-541, 2009)

図3 夜間高血圧の構成成分と規定因子
(Kario K: Nocturnal hypertension. Hypertension 71: 997-1009, 2018)

3. 夜間家庭血圧モニタリング研究開発

夜間高血圧が循環器疾患や認知症の強いリスク因子であることは、ABPMを用いた多くの臨床研究により証明されている⁸⁾。臨床的には、早朝血圧コントロールが達成された後、次の焦

点は夜間血圧コントロールである。夜間血圧は主にABPMでしか測定されてこなかったが、我々は夜間血圧を測定できる家庭血圧モニタリングデバイスの研究開発及びエビデンスの構築に力を入れている^{8~10)}。

図4 夜間発症の脳卒中を3回繰り返した36歳男性 (Yoshida, et al : J Am Soc Hypertens 10 : 201-204, 2016)

1) ベーシック夜間家庭血圧計

ベーシック夜間血圧計 (Medinote) を用いた J-HOP 研究では、夜間2時、3時、4時に測定した夜間家庭血圧はほぼ同レベル、その平均値は ABPM で測定した夜間血圧とほぼ同レベルであり、心エコーで評価した左室心筋重量係数、頸動脈内膜中膜壁肥厚、脈波伝播速度、血中 NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)、高感度トロポニンTレベル等、臓器障害の指標と有意な相関を認めた¹⁰⁾。つまり、家庭血圧で測定した夜間血圧の臨床的意義は、ABPM に比べて遜色ない。

2) トリガー夜間家庭血圧計 (オシロメトリック法)

夜間高血圧の昇圧規定因子は多様であり、夜間基底血圧は循環血液量と血管構造が規定する。一方で、夜間サージ血圧は、SAS や覚醒、レム睡眠等交感神経活性化で規定される (図

3)¹⁰⁾。SAS の無呼吸発作後の回復期には、著明な夜間血圧サージがみられる。近年、我々は無呼吸発作時の低酸素をトリガー信号にして (低酸素トリガー機能)、このサージ血圧を検出するトリガー夜間家庭血圧計を開発した。低酸素トリガーサージ血圧の個人差は、通常の30分固定間隔で測定した夜間血圧の個人差よりもはるかに大きい。PSG を同時に施行した研究では、夜間最低 SpO₂ が最も強いサージ血圧の規定因子であった¹¹⁾。我々は、この低酸素トリガーサージ血圧が SAS 患者の循環器イベントの夜間発症のトリガーになると考えている。実際に、夜間発症の脳卒中イベントが3回再発した SAS 患者では、本血圧計で低酸素発作時に 200 mmHg 程度に及ぶ著明なサージ血圧が検出された (図4)¹²⁾。現在、トリガー血圧計を用いたプロスペクティブ研究 (SPREAD 研究) を実施している。さらに、本血圧計は、安定して最低となった心拍数をトリガーにして基底血圧を同定する機能 (心拍トリガー機能) も付与しており、これまで

図5 ウェアラブル・サージ血圧モニタリング (WSP) (Kario : Prog Cardiovasc Dis 59 : 262-281, 2016)

一定間隔の夜間血圧測定ではわからなかった夜間高血圧の昇圧機序を評価することができる。

3) ウェアラブル・瞬時 (サージ) 血圧計

家庭血圧モニタリングデバイスの最終型は、1心拍毎の血圧サージを全てモニターできるウェアラブル・瞬時 (サージ) 血圧計である。現在、オムロンヘルスケア (株) との共同研究において、トノメトリーの原理を用いたデバイス開発を行っている。全就寝中の測定に成功した例では、レム睡眠、睡眠ステージでの血圧変動、微小覚醒、睡眠時無呼吸発作により引き起こされるサージ血圧を正確に捉えている (図5)^{8,10)}。さらに、本デバイスにトリガー技術を加えることにより、オシロメトリック法のトリガー血圧計では捉えきれなかった低酸素発作時のピークのサージ血圧を見事に検出でき、このサージ血圧は β 遮断薬で抑制可能であった (図6)¹⁰⁾。

4. 治療

SASを合併する高血圧患者は、ハイリスク高血圧群と考え、夜間血圧を含めたより厳格な降圧療法を行うことが重要である⁵⁾。具体的には、減塩・減量と並行し、マウスピース、CPAP療法等を行い、夜間高血圧と低酸素サージ血圧をターゲットにした特異的な降圧薬治療を行う^{8,10)}。

CPAP治療は、その画一的な適応を見直され、使用量 (使用時間) と質の問われる時代となった。2017AHA/ACC高血圧治療ガイドラインにおいては、CPAPの推奨レベルはIibにとどまり、「CPAPの降圧効果は確立していない」ことが明記されている⁴⁾。これは、冠動脈疾患または脳卒中を合併する中等・重症SAS患者を対象に、CPAP治療の有効性を検討した無作為比較試験 (SAVE研究) の影響が大きい。本研究では、CPAP治療群において、循環器イベントの抑制効果を示すことができなかった¹³⁾。

CPAP使用時間であるが、SAVE研究では、CPAP

図6 β遮断薬の就寝前投与によるサージ血圧の抑制
(Kario K : Nocturnal hypertension. Hypertension 71 : 997-1009, 2018)

図7 自宅で心肺停止となったCPAP治療中の58歳男性
(Kario : Essential Manual of 24-hour Blood Pressure Management from Morning to Nocturnal Hypertension. Wiley, 2018, 1-309)

ODI, oxygen desaturation index

図8 SGLT2 阻害薬により睡眠時無呼吸と夜間高血圧が改善した糖尿病合併の治療抵抗性高血圧患者 (Kario K, et al : J Clin Hypertens 20 : 424-428, 2018)

の平均使用時間は3.3時間と短く、継続使用（アドヒアランス）の悪い患者が多く含まれていた可能性が指摘されている。最近のメタ解析では、4時間以上のCPAP使用が循環器リスクの抑制に必要であることが示されている¹⁴⁾。

CPAPの降圧効果もアドヒアランスに依存する。CPAP治療中の同一SAS患者のトリガー血圧計のデータを図7に示す。CPAPが適切に使用できていない日には著明なサージ血圧がみられる。一方、CPAPが適切に使用されている日にはサージ血圧はほとんどみられない⁸⁾。このように、個別患者で精緻に評価した場合、CPAPの降圧効果は歴然としている。CPAPの治療効果をトリガー夜間家庭血圧モニタリングで精緻に評価し、個人レベルでサージ血圧の程度と治療効果を可視化することにより、CPAPのアドヒアランスを向上させたい⁸⁾。

SAS合併高血圧患者において、特異的降圧薬を比較検証した明確なエビデンスはない。降圧薬、特に交感神経抑制薬の就寝前投与や腎デナベーションは、SAS患者の夜間血圧とそのサージの抑制に有効である^{8, 15~17)}。最近注目を集めているSGLT (sodium glucose cotransporter) 2阻害薬は、SAS自体を改善し、夜間血圧を含む24時間降圧をもたらす可能性が高い (図8)¹⁸⁾。

おわりに

SASは、血圧変動が増大した夜間・早朝高血圧を特徴とする、循環器疾患のハイリスク群である。診察室血圧が130/80 mmHg未満でも、絶えず、早朝高血圧、次に夜間高血圧、最終的には昼間のストレス高血圧等の仮面高血圧 (図9) を見過ごさないことが肝要である^{19, 20)}。情

図9 仮面高血圧の表現型とその関連因子 (Kario K: Circulation 137: 543-545, 2018)

報通信技術 (information and communication technology: ICT) を用いて、より早期から24時間血圧レベルを低下させ、適切な日内変動を保ち (夜間血圧10~20%低下)、過度のサージ血圧を抑制する「パーフェクト24時間血圧コントロール」を達成する「予見医学」(anticipation

medicine) が、循環器イベント・ゼロを目指した高血圧治療の方向性である^{8,9,21)}。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 苅尾七臣; 研究費・助成金 (オムロンヘルスケア, 田辺三菱製薬, フクダ電子), 寄附講座 (帝人ファーマ)

文献

- 1) St-Onge MP, et al : Sleep Duration and Quality : Impact on Lifestyle Behaviors and Cardiometabolic Health : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 134 : e367–386, 2016.
- 2) Kario K : Sleep and Circadian Cardiovascular Medicine. *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine*. Elsevier Inc, 2018, 424–437. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809657-4.99606-6>
- 3) Drager LF, et al : Sleep Apnea and Cardiovascular Disease : Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation* 136 : 1840–1850, 2017.
- 4) Whelton PK, et al : 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults : Executive Summary : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 2017. pii : HYP.0000000000000066. doi : 10.1161/HYP.0000000000000066.
- 5) Shimamoto K, et al : The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res* 37 : 253–390, 2014.
- 6) Kario K : Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension : mechanism of the linkage and 24-h blood pressure control. *Hypertens Res* 32 : 537–541, 2009.
- 7) Kario K : Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension : ambulatory blood pressure. *Hypertens Res* 32 : 428–432, 2009.
- 8) Kario K : Essential Manual on Perfect 24-hour Blood Pressure Management from Morning to Nocturnal Hypertension : Up-to-date for Anticipation Medicine. Wiley-Blackwell, Tokyo, 2018, 1–309.
- 9) Kario K : Evidence and Perspectives on the 24-hour Management of Hypertension : Hemodynamic Biomarker-Initiated 'Anticipation Medicine' for Zero Cardiovascular Event. *Prog Cardiovasc Dis* 59 : 262–281, 2016.
- 10) Kario K : Nocturnal hypertension : new technology and evidence. *Hypertension*, 2018.
- 11) Kuwabara M, et al : Polysomnography-derived sleep-parameters as a determinant of nocturnal blood pressure profile in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Hypertens*, 2018 (in press).
- 12) Yoshida T, et al : Recurrence of stroke caused by nocturnal hypoxia-induced blood pressure surge in a young adult male with severe obstructive sleep apnea syndrome. *J Am Soc Hypertens* 10 : 201–204, 2016.
- 13) McEvoy RD, et al : CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 375 : 919–931, 2016.
- 14) Khan SU, et al : A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J*, 2017. doi : 10.1093/eurheartj/ehx597.
- 15) Kario K, et al : Effects of nighttime single-dose administration of vasodilating vs sympatholytic antihypertensive agents on sleep blood pressure in hypertensive patients with sleep apnea syndrome. *J Clin Hypertens* 16 : 459–466, 2014.
- 16) Kario K, et al : Impact of Renal Denervation on Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension—Insights From the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Circ J* 80 : 1404–1412, 2016.
- 17) Kario K, et al : Catheter-Based Renal Denervation Reduces Hypoxia-Triggered Nocturnal Blood Pressure Peak in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Clin Hypertens* 18 : 707–709, 2016.
- 18) Kario K, et al : Nocturnal hypertension in diabetes : Potential target of sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition. *J Clin Hypertens* 20 : 424–428, 2018.
- 19) Kario K : Global Impact of 2017 American Heart Association/American College of Cardiology Hypertension Guidelines : A Perspective From Japan. *Circulation* 137 : 543–545, 2018.
- 20) Kario K, Wang JG. Could 130/80 mm Hg be adopted as the diagnostic threshold and management goal of hypertension in consideration of the characteristics of Asian populations? *Hypertension*, 2018.
- 21) Kario K, et al : Development of a New ICT-Based Multisensor Blood Pressure Monitoring System for Use in Hemodynamic Biomarker-Initiated Anticipation Medicine for Cardiovascular Disease : The National IMPACT Program Project. *Prog Cardiovasc Dis* 60 : 435–449, 2017.