

睡眠時無呼吸症候群と心血管疾患

葛西隆敏*, 成井浩司**

はじめに

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS) は、単一でなく多彩な臨床像を呈する。いびき、無呼吸といった睡眠中の症状で気がつかれる場合もあれば、過度の眠気など日中の症状を呈する場合、さらには、睡眠中、日中とも明らかな症状を有さなくとも、高血圧、冠動脈疾患、心不全、脳血管障害などが、SAS を原因として発症、進行している場合も少なくはない。また、中等度以上の SAS を有すると生命予後が明らかに悪いことも報告されており¹⁾、米国で行われた sleep heart health study における睡眠時無呼吸の重症度に従い冠動脈疾患、心不全、脳血管障害など心血管疾患のリスクが上がるという結果から考えると²⁾(表1)、SAS 患者における生命予後の悪化は、これら心血管疾患の合併が影響しているものといつてよいであろう。医療者も含めた多くの人で、SAS における心血管疾患の合併は、肥満をベースにした高血圧、

高脂血症、糖尿病などの生活習慣病が介在して起こるものという認識がなされていることが多く、単に心血管疾患のハイリスク群に SAS が合併しやすいと考えられていることも少なくない。しかし、近年、動脈硬化などをベースとした血管障害(冠動脈疾患、脳血管障害)や心不全などを直接的に惹き起こすメカニズムが徐々に明らかにされてきており、検査、治療を行う上でこのような SAS の病態を理解することも必要とされる(図1)。

血管障害発症のメカニズム

血管障害の危険因子としては、肥満をベースに高血圧、高脂血症、糖尿病(インスリン抵抗性)が挙げられるが、これらを凌駕する危険因子として、炎症、血管内皮機能障害が注目されている。SAS 患者において繰り返す低酸素血症などに起因する炎症が存在することは IL-6, CRP 上昇などの報告から示されており、適切な CPAP 使用で SAS を治療するとこれらが改善することも報告されている³⁾。

表1 無呼吸低呼吸指数(AHI)と心血管疾患のリスク

	AHI			
	0-1.3	1.4-4.4	4.5-11.0	>11.0
冠動脈疾患	1.0	0.92 (0.77-1.20)	1.2 (0.93-1.54)	1.27 (0.99-1.62)
心不全	1.0	1.13 (0.54-2.39)	1.95 (0.99-3.83)	2.38 (1.22-4.62)
脳梗塞	1.0	1.15 (0.72-1.83)	1.42 (0.91-2.21)	1.58 (1.02-2.46)

AHI=0~1.3/時間 : SAS(-)→normal

AHI=1.4~4.4/時間 : SAS(-)

AHI=4.5~11.0/時間 : mild SAS→SAS(±)

AHI>11.0/時間 : moderate~severe SAS→SAS(+)

文献2より改変、引用

*順天堂大学循環器内科

**虎の門病院睡眠センター

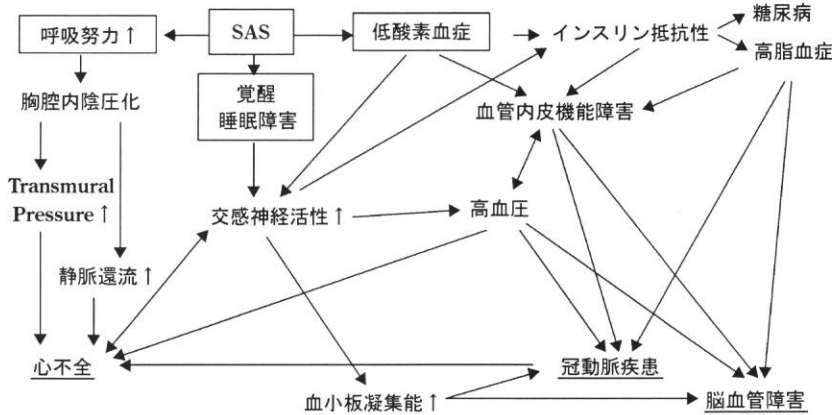


図1 SASの病態生理

またこの炎症と相互に関連して、SAS患者における血管内皮機能障害の存在も、NO産生低下⁴⁾、Flow Mediated Dilatation (FMD)に関する報告から示され⁵⁾、この内皮機能障害は低酸素血症に起因すると推測されている。このようにSASにおいては動脈硬化が、肥満、その他の危険因子の合併を介する間接的な原因のみならず、低酸素血症にさらされることなどによる直接的な原因でも促進され、血管障害を惹き起こす。さらには、交感神経活性亢進を介した血小板凝集能の亢進、無呼吸時に起こる急激な血行動態の変化などの影響も考えられている。

A. 冠動脈疾患 (coronary arterial disease : CAD)

OSAとCADの関連を示した疫学的研究では、Sleep Heart Health Studyでのcross-sectionalな解析においてOSAの重症度に従いCADのリスクが増加することが示された²⁾。また、PekerらはOSAが冠動脈疾患の独立した危険因子で、約3倍のリスクがあると報告し、さらに冠動脈疾患患者の5年にわたる追跡調査では、非OSA群に比べ、OSAを有する群における死亡率が有意に高いことも報告した⁶⁾。しかし、冠動脈造影を受けた226人の患者の睡眠検査とHolter心電図所見の検討では、Holter心電図で夜間心筋虚血所見を高頻度に認めたと睡眠呼吸障害の程度は限られた相関関係しか認められなかったとされており、OSAと心筋虚血の関係について否定的な考え方をもつ研究者も少なくはない。それでも最近のいくつかの小規模研究においては、「中程度～高度のOSA患者で比較的高頻度に夜間心筋虚血が認められた」、「睡眠中

のHolter心電図にて無呼吸時に著明なST低下を示した無症状の患者に冠動脈造影を行ったところ有意狭窄を認めた」などが多数報告されており、現状ではCAD患者におけるOSAと虚血イベントの悪化の関連、特に急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) の発症などに関しては前向きな考え方をしている研究者が多い。

B. 脳血管障害 (cerebrovascular disease : CVD)

SAS患者においては健常者に比べ覚醒時の局所脳血流の低下が示されており、睡眠中についてもnon-REM睡眠時に脳幹、小脳を中心に血流低下が著明であったと報告されている⁷⁾。さらに、中大脳動脈の脳血流速度を調べた報告ではSAS患者では健常者に比し15～20%の血流速度の低下を認めたという報告もあり、本来auto-regulation機構を有する脳血流が、SAS患者では障害されている可能性が示唆されている⁸⁾。実際、無呼吸時に脳が虚血状態に陥ることを示した報告もある⁹⁾。先に述べたメカニズムでもともと動脈硬化が進んでいる血管に、このような血流変化が急激に起これば脳血管の障害が起こることは容易に想像できるであろう。実際、脳血管障害患者におけるSASの頻度を示したデータがいくつか報告されており、SASの定義に差はあるものの60～70%の合併率であり、いずれもOSAが優位であった^{10～12)}。

心不全発症、増悪のメカニズム

A. OSAと心不全 (congestive heart failure : CHF)

前述のSleep Heart Health Studyでは、ほかの危険因子と独立して睡眠呼吸障害は心不全発症のり

スクとなりうる(オッズ比 2.38)ことが示され、OSA が心不全発症に関与する可能性が疫学的データから明らかにされている²⁾。OSA 患者が心不全を発症するメカニズムとしては、前述の CAD に伴い心筋障害が発生し CHF を呈する機序や、合併する高血圧、胸腔内圧の陰圧化に伴う transmural pressure の上昇によって左室圧負荷が増加し左室肥大を呈し、肥大の進行に伴い CHF を来たす機序など、OSA による直接的な影響を含む多因子が CHF 発症に関与すると考えられている。慢性心不全患者における OSA の合併率は、ある報告では 81 例中の 11%¹³⁾、ほかでは 450 例中 37%¹⁴⁾とされ、後述の CSA と同様に比較的多い。CHF 患者における OSA の合併について検討すると、もともと OSA が存在し、その影響で CHF を発症する場合、CHF による全身浮腫に伴う軟部組織の浮腫により、気道の狭小化、閉塞が起こり、OSA を発症する場合、CHF に合併した CSA のような周期性呼吸に伴い、咽頭開大筋の緊張も低下しやすくなるため気道の狭小化、閉塞が起こり OSA を伴うようになる場合などが考えられ、実際に心不全発症前には OSA は存在しなかったが心不全発症、悪化により OSA が認められるようになったという症例や、CHF に CSA を伴っていたのが心不全の悪化に伴い OSA が加わってくる症例なども存在する。

OSA では、減量による無呼吸の改善が期待できるが、日本人を含むアジア人は骨格などの問題で体重を減らすだけで解消しないことも多く、nasal CPAP の有用性が高い。nasal CPAP は、確立された OSA の治療方法であるだけでなく、心不全合併例に関しては CPAP による前負荷軽減効果も期待され、体重減少のみでは決して得られない治療効果が期待できる。最近、OSA を合併した心不全患者に 1 ヶ月間 CPAP 治療を行ったデータが報告されてきており、非 CPAP 群に対し CPAP 群では、無呼吸の改善のみならず、収縮期血圧が下がり、左室収縮能の改善もみとめており、心不全を合併した OSA に対する治療の短期間での有用性が示されている^{15,16)}。しかし、心不全発症予防や心不全の長期予後改善を具体的に示したデータはなく、今後のさらなる検討が期待される。

B. CSA と心不全(congestive heart failure : CHF)

LVEF 45%未満の心不全患者の 40%に CSA が合

併すると報告されており¹³⁾、ほかの報告でもほぼ同様で、合併率はだいたい 30~50%と考えられている。CSR-CSA が心不全の進行の一因となる生理的悪循環のひとつであるということを示したいくつかの報告があり、1999 年に Lanfranchi らによって無呼吸の程度と予後が相関することが示され¹⁷⁾、2000 年には Sin らによって CSA 合併群と非合併群では長期予後に差があることが示されたことから大きく注目されるようになり¹⁸⁾、CSA が心不全によって起こってくる単なる結果でなく、予後に影響する合併症のひとつであるという認識がもたれるようになった。CSA に対する治療法は OSA に比べると多彩である。治療としては、原因である心不全の状態を改善させることが、第一の目標であり可能であれば心移植や弁膜症手術などの治療や心不全に対する薬物療法をまず検討するべきである。CSA 自体に対するその他の治療を考慮するのは慢性安定期にあるうっ血性心不全患者で外科的アプローチができず、従来の心不全治療薬投与下でも CSA が存続する場合、もしくは何らかの禁忌事項があって心不全治療薬を投与できず CSA が存在する場合に考慮されるべきである。また、多くの欧米の研究者は、CSA については心不全状態になってから起こってくる合併症であり、心不全に至る前にその原因となりうる OSA や動脈硬化などの予防を行うことがより重要であると考えている。実際 OSA 患者が心不全を発症していびきをかかなくなり、検査をしてみると CSA に変化していた症例や、入眠時は OSA であったものが、臥床して睡眠中に静脈還流の増加から徐々に心負荷が増え、明け方には CSA のみにシフトするような症例も認められる。CSA 自体に対するその他の治療として、現在までに試みられた治療法を **表2** に示す。内服治療に関しては、様々な問題があり現状ではいずれも使用されていないものばかりである。炭酸ガス吸入療法は、心不全患者の CSA における低炭酸ガス血症の是正を目的としたが、夜間の炭酸ガス吸入が実用的でないことで用いられていない¹⁹⁾。

有効性が確認されている治療方法として、夜間酸素吸入療法、CPAP、二層性陽圧換気 (bi-level positive airway pressure : bil-level PAP) が挙げられる。また最近 Adaptive servo ventilator (ASV) と呼ばれる bi-level PAP を心不全に合併する CSA (チェ

表2 これまでに提案された慢性心不全に合併した CSAS の治療法

- ・心不全治療の見直しと強化
- ・酸素吸入療法
- ・Benzodiazepine
- ・炭酸ガス吸入療法
- ・CPAP
- ・Acetazolamide
- ・Theophylline
- ・Bi-level PAP
- ・Adaptive servo-ventilator (ASV)*

太字になっているものは現在も検討される治療方法であるが、それ以外は現在施行されていない。

* 本邦においては認可されておらず現在のところ使用できない。

ーンストークス呼吸)に適合するように改良したデバイスも登場し、呼吸障害に対する有用性が報告されている。

夜間酸素吸入療法に関しては、欧米からの報告で CSA の重症度の低下、終夜尿中エピネフリンの濃度の低下、運動中の最大酸素摂取量の増加などが認められたが²⁰⁾、直接的な心機能や QOL については改善を認めていなかった。また、OSA が混在した場合、OSA における呼吸刺激となる低酸素血症が軽減されるため、CSA が消失しても OSA の持続時間が延長し、無呼吸時に惹き起こされる心負荷は増加する可能性がある。しかし、本邦で行われた他施設共同研究である CHF-HOT 試験の結果では、12 週間で有意な身体活動能力の改善を認め、非治療群との有意差はなかったものの治療群においては治療前後で有意な LVEF の増加をも認めており、鼻カニューレを装着するのみと簡便で本人への負担が少なく、治療を処方する医師の熟練度もあまり問題とならないため、CSA が呼吸障害の高齢者やほかの治療のコンプライアンスが悪い場合などでは、非常に重要なオプションであると考えられ、さらに長期的な効果が検証され始めている。

CPAP は、CSA 治療においても、最も効果が確立されている治療方法とされる。その急性効果としては、CPAP 使用中のいわゆる PEEP 効果により、心室前負荷、後負荷の軽減、LVEDP 上昇例での一回拍出量の増加、交感神経系の活動性の低下などに加え、持続的な陽圧の負荷による呼気の制限から、血中炭酸ガス分圧の上昇を来し CSA が終息するといったメカニズムで、急性の CSA 改善効果が期待できる。慢性効果としては、LVEF を上昇、僧房弁逆流の減少、心房性ナトリウム利尿

ペプチドの低下などから、心機能改善を介して CSA が軽減する。また交感神経系の活動性低下や QOL の改善効果も報告されている²¹⁾。しかしながら、CSA を合併した慢性心不全患者における無作為化大規模臨床研究である Canadian Continuous Positive Airway Pressure Trial for Congestive Heart Failure (CANPAP) trial の結果がつい最近報告され、それによると LVEF、交感神経活性、運動耐容能などで短期的な改善効果は認められたものの、長期的な生命予後の改善は認められなかった。したがって CSA の治療において CPAP は確立された治療方法とは必ずしもいえない状態となっている。ただし、CSA に対する CPAP 治療に関しては、急性効果が得られない、“non-responder”といわれるケースが約 50%程度存在し、これらの症例においては、有意ではないものの心室性不整脈が多いことなども指摘されている²²⁾。CANPAP trial においてもこのような“non-responder”が含まれていた可能性があり、そのことが結果に影響したことは否定できない。

bi-level PAP に関して、以前より CSA の治療としての有用性が確認されており、心機能に対しても有効である可能性が示唆されていた。これは、CPAP 同様に鼻マスクを装着して行う治療方法であり、CPAP とは、吸気時、呼気時の圧が変わり陽圧が二層性である点、自発呼吸が消失してもバックアップ換気が行われるという点で異なる。我々は bi-level PAP が CSA のみならず心不全に対しても有用であった症例を経験しており、その後いくつかの検討を行った。まず、bi-level PAP による CSA 治療が、心機能改善に対して有効であるか否かを検討し、少数例の検討結果であったものの、

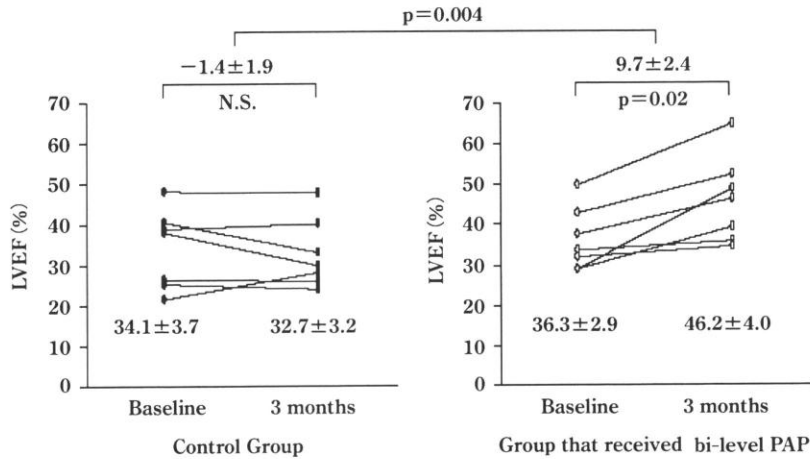


図2 bi-level PAPによるCSA治療開始前と3ヵ月後のLVEFの変化

対照群(CSA治療なし)に比べbi-level PAPによるCSA治療を加えた群では、3ヵ月後にLVEFの有意な改善を認めた(文献23より)。

LVEF, BNP濃度, 僧房弁逆流などの改善を来すことを確認した(図2)²³。その後、別の症例群で、CPAP “non-responder” に対して、bi-level PAPを導入しその効果を検討し、CSAの改善のみならず、LVEFなどの改善効果も期待できることを報告した²⁴。このようなことから、CSAの治療において、bi-level PAPは、CPAP “non-responder” を含むすべてのCSA症例で有用である可能性があり、今後が期待される治療方法である。

さらに、最近では、無呼吸と過呼吸で呼吸補助の程度を変化させる新しいデバイス(Adaptive servo ventilator : ASV)の有用性が報告されており、無呼吸の改善に関しては酸素吸入療法、CPAP, bi-level PAPと比較して最も有効であることを報告している²⁵。これは、bi-level PAPと非常に類似したデバイスであるが、無呼吸時とその合間の過呼吸時で二層性陽圧の程度が自動的に変動するように設定されており、よりCSAに適合したデバイスである。しかしながら、この治療法については、今のところ本邦では認可されておらず使用が不可能であること、心機能に関する検討がなされていないことなどから、まだまだ検討が必要と考えられる。

文 献

- He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1998; 94: 9-14.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al: for the sleep heart health study research group. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al: Elevated levels of C-reactive protein and Interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129-34.
- Ip MS, Lam B, Chan LY, et al: Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166-71.
- Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, et al: Sleep apnea and markers vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 354-60.
- Peker Y, Hedner J, Kraiczki H, et al: Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Crit Care Med* 2000; 162: 81-6.
- Meyer JS, Sakai F, Yamaguchi F, et al: Regional changes in cerebral blood flow during standard behavioral activation in patients with disorders of speech and mentation compared to normal volunteers. *Brain Lang* 1980; 9: 61-77.
- Fitcher AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, et al: Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992; 102: 1402-6.
- Hayakawa T, Terashima M, Kayukawa Y, et al: Changes in cerebral oxygenation and hemodynamics during obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 109: 916-21.
- Bassetti C, Aldrich MS: Sleep apnea in acute cere-

- brovascular disease: final report on 128 patients. *Sleep* 1999; 22: 217-23.
- 11) Wassendorf TE, Teschler H, Wang YM, et al: Sleep-disordered breathing among patients with first ever stroke. *J Neuro* 2000; 247: 41-7.
 - 12) Dyken ME, Somers VK, Yamada T, et al: Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-7.
 - 13) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al: Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-9.
 - 14) Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al: Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1990; 160: 1101-6.
 - 15) Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al: Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-41.
 - 16) Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al: Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361.
 - 17) Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al: Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435-40.
 - 18) Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al: Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular out-comes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-6.
 - 19) Steens RD, Millar TW, Xiaoling S, et al: Effect of inhaled 3% CO₂ on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Sleep* 1994; 17: 61.
 - 20) Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, et al: The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989; 111: 777.
 - 21) Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, et al: Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 92.
 - 22) Javaheri S: Effect of Continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000; 101: 392.
 - 23) Kasai T, Narui K, Dohi T, et al: The efficacy of nasal-bi-level positive airway pressure in congestive heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration and central sleep apnea. *Circ J* 2005; 69: 913-21.
 - 24) Dohi T, Narui K, Kasai T, et al: Noninvasive pressure preset ventilation for the treatment of heart failure with central sleep apnea not responding to continuous positive airway pressure. *Circulation* 2004; 110 (suppl): III-366.
 - 25) Teschler H, Dohring J, Wang YM, et al: Adaptive pressure support servo-ventilation. A novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614.