

特 集

虚血性心疾患における睡眠呼吸障害について

長 田 尚 彦*, 木 田 圭 亮*, 米 山 喜 平*
林 明 夫*, 高 橋 英 二*, 井 上 康 二*
鈴 木 健 吾*, 田 村 政 近*, 鈴 木 香 絵*
下 郷 卓 史*, 石 橋 祐 記*, 出 雲 昌 樹*
大 宮 一 人*, 三 宅 良 彦*

はじめに

睡眠時無呼吸症候群(Sleep Apnea Syndrome : SAS)は、日中の眠気、倦怠感や集中力低下のため、生活の質(QOL)の低下に関与し、社会的な問題として近年広く知られるようになった。SASに関しては当初眠気などの自覚症状から精神科や呼吸停止の他覚所見から呼吸器内科などの医師によって診察されてきた。しかし最近では耳鼻咽喉科、歯科なども診療に加わるようになり、この数年では循環器内科領域で急速に注目されている。この背景には循環器疾患にこの睡眠時無呼吸症候群の合併頻度が多いことがあげられる。健常者における有病率に関しては、Wisconsin州の健常者(602名)の報告が一般には用いられている。その有病率は男性4%、女性2%であったとしている¹⁾。しかし自覚症状のないAHI(Apnea Hypopnea Index)が5以上の症例、すなわち睡眠時呼吸障害(Sleep Disordered Breathing : SDB)を有する頻度はさらに高く、同報告では男性24%、女性9%であり、50歳代に限定すると、それぞれ31%、16%と高頻度であった。

SASの診断は、前述の自覚症状が伴い、かつポリソムノグラフィー(Polysomnography : PSG)で無呼吸低呼吸指数(AHI)が5以上と定義されている。一般には自覚症状のない無呼吸はSASとは言わずにSDBと表現する。欧米人と比較し高度肥満者が少ない本邦であっても、診断されていない有症状

SAS患者が多く存在することが認識されるようになったが、その診断法や取り扱いに関しては未だ一定した見解がないのが現状である。そのため本症候群が特徴的な症状などが欠けているなども加わり、本邦では大多数の患者は診断されずに過ごしているのが現状であろう。

また近年、種々の循環器疾患においてSDBの合併が多く報告されている。特に慢性心不全患者におけるSDBの有病率や予後に与える影響などに関する報告が多く認められる²⁻⁴⁾。しかしながら虚血性心疾患に対するSDBの合併に関する報告は慢性心不全ほど多くはない。

Mooeらは、狭心症患者に対する検討で、AHI>10の患者が男性37%、女性30%に認められ、年齢、性をあわせた対象より有意に高値であったと報告した⁵⁾。また本邦の報告では、臼井らが、虚血性心疾患患者79例中AHI>10のSAS患者が35%存在したと報告し、本邦でも虚血性心疾患患者における睡眠呼吸障害の有病率は海外とほぼ同程度であることを示した⁶⁾。本稿では虚血性心疾患と睡眠時無呼吸症候群に関するこれまでの報告をまとめて解説をする。

睡眠時無呼吸症候群と冠動脈危険因子

睡眠時無呼吸症候群と冠動脈硬化は密接に関わっている。睡眠時無呼吸症候群により無呼吸、覚醒反応、低酸素血症、胸腔内圧変動などにより、交感神経が亢進し血圧上昇が生じるとされている。2003年の米国高血圧合同委員会(JNC-VII)では睡眠

*聖マリアンナ医科大学循環器内科

時無呼吸症候群は2次性高血圧の原因の一つとして取り上げられるようになった⁷⁾。高血圧発症に関してはWisconsin州のスリープコーホートスタディーでは、睡眠時無呼吸症候群の存在は独立した危険因子であること報告している。無呼吸低呼吸指数(AHI)が正常範囲の1~5回/時間であっても、全く無呼吸が存在しない症例に比較すると、その相対リスクは1.4倍程度であった。AHIが15以上の中等症になるとそのリスクは3倍になるとしている⁸⁾。

また肥満の合併に関しては、特に重症の睡眠時無呼吸症候群には肥満の合併率が高いことが知られている。我々の施設のデータでは、AHIが5から20回/時間の比較的軽症のSASではBMIが28以上の肥満を有する率は10%前後であったが、AHIが40回/時間の重症症例では約60%がBMI28以上の肥満を有していた(表1)。耐糖能異常の合併に関してはSASには2型糖尿病が約10%程度合併し、重症化するとその頻度が増加することが知られている。近年報告された2つの大規模人数のインスリン抵抗性とSASの関連に関する検討では、体重とは独立してSASの重症度とインスリン抵抗性は関連があったと報告している^{9,10)}。Sleep heart studyではAHIが5~14.9回/時間の軽度のSASであってもオッズ比1.27(0.98~1.64)の耐糖能異常を認めていた。またSASは脂質代謝とも関連しているとの報告が散見されるようになった⁹⁾。SASと脂質代謝異常に関する報告は比較的少ない。しかしながらIpらはCPAP加療により体重の変化が伴わないにも拘らず中性脂肪が低下したと報告している¹¹⁾。またRobinsonらはCPAP治療によりSAS患者の血清総コレステロールが低下したと報告している¹²⁾。

最近注目されている動脈硬化の指標である高感度CRPやIL-6に関しても、中等症以上の睡眠時無呼吸症例で高値を示し、CPAPなどの治療によって速やかに低下することが報告されている^{13,14)}。

表1 無呼吸重症度と肥満の関連性について

	BMI<24	24~28	28~32	>32
AHI<5	66.7%	33.3%	0.0%	0.0%
AHI 5~20	47.2%	41.7%	8.3%	2.7%
AHI 20~40	30.2%	41.9%	16.3%	11.6%
AHI>40	14.3%	27.0%	30.2%	28.6%

睡眠時無呼吸症候群と冠動脈疾患発症頻度

狭心症などの慢性虚血性心疾患の睡眠時無呼吸症候群を有する合併頻度はこれまでの報告では約35~40%程度であり⁶⁾、国内でも海外での報告でもこの頻度はほぼ同等であった⁵⁾。近年、不安定狭心症や急性心筋梗塞などの急性冠動脈症候群では、安定型狭心症などと比較するとさらにSASを高率に合併していることが報告されるようになってきた。我々の施設における検討でも、平均身長は167cm、体重67kgの比較的肥満のない急性心筋梗塞患者においては、SASの合併頻度はAHI>10以上で60%と極めて高率に合併していた。この数字は安定型狭心症で報告されてきた数字に比較して著しく高いものである。これには日本人の急性冠動脈症候群の背景にはSASが存在していることが多い可能性も考えられる。しかし現在のところ冠動脈病変の重症度や冠動脈領域と、睡眠呼吸障害の関連性に関する報告はほとんど認められていない。我々の施設の検討でも、CK-MB最高値、心筋梗塞領域、梗塞責任冠動脈などと、睡眠呼吸障害の程度とは全く関連性を認めなかった。しかし心筋梗塞発症時間と睡眠呼吸障害の程度には関連性を認めた。睡眠呼吸障害を有する急性心筋梗塞患者の発症時間は12時までの午前中が有意に多かった(図1)。これに対して睡眠呼吸障害を有していない急性心筋梗塞患者は午後発症が有意に多かった。これまでも睡眠時無呼吸症候群を有する急性心筋梗塞症例は発症時間が朝方の6時~12時の時間帯に多いことが報告されており、同等の結果であった¹⁵⁾。このことは睡眠時無呼吸症候群を有する症例が、朝起床後の数時間は交感神経活性が著しく

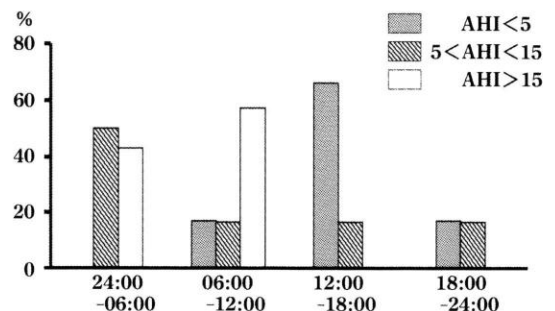


図1 心筋梗塞発症時間と急性心筋梗塞の関連性について

高くなり急性冠動脈症候群の発症の関連する可能性がある。

睡眠時無呼吸症候群には虚血発作を起こさせる背景はいくつかあると考えられる。SASは多血症を合併することが知られている。多血症は2つの要因から発生すると考えられている。一つは無呼吸に伴う胸腔内圧低下が著しくなり、右房および右室に対する容量負荷が発生し心房性利尿ペプチド(ANP)分泌が亢進することによる循環血液量の低下と¹⁶⁾、もう一つは夜間低酸素血症に伴うエリスロポイエチン産生亢進に起因すると考えられる¹⁷⁾。多血症は血栓形成を起こしやすくし、急性冠動脈症候群に認められる血栓形成の一因を担っている可能性がある。また高血圧、高脂血症、肥満などは当然動脈硬化や血管内皮障害の原因になりえると考えられ、さらに夜間の無呼吸に伴う低酸素血症や交感神経活性亢進が、冠動脈の動脈硬化プラークの不安定性を惹き起こした可能性があると考えられる。

睡眠時無呼吸症候群と狭心症発作

睡眠時無呼吸症候群に関連した狭心症発作は、欧米でST低下型の発作として報告されている。これまで虚血性ST変化と睡眠時無呼吸症候群の重症度指標AHIとの関連に関しては、関連があるかどうかについては議論が分かれるところである。しかしながら無呼吸に伴う著明な低酸素血症が著しい冠動脈疾患症例では、夜間に狭心症発作を発症し、ホルター心電図での夜間ST低下が認められることについては多くの報告がある¹⁸⁾。特に多枝病変の虚血性心疾患患者では、無呼吸に伴う著明な低酸素血症に伴い無呼吸に関連する心拍数や血圧上昇に起因する虚血発作が誘発されることは容易に想像できる。SASでは夜間の低酸素血症が著しく低下する症例も多く、最低酸素飽和度などが70%以下になってしまう症例も珍しくはない。しかしながらHolter心電図検査で認められた夜間虚血性ST低下の程度と睡眠呼吸障害の程度には相関がなかったなどの報告も少なくなく、完全には一定のコンセンサスは得られていないのが現状である¹⁹⁾。睡眠ステージでは特にREM睡眠時にはSASは増悪することが知られており、REM睡眠時は自律神経も不安定になることも加わり、冠動脈攣

縮や血栓形成などがその時間帯に生じる可能性は十分説明できると考えられる。

しかしながら冠攣縮性狭心症と睡眠時無呼吸症候群に関する一定の見解は現状ではなく、発生機序に関しても不明な点が多い。今後は無呼吸がどのように狭心症発作発症を惹き起こすかなどについてさらなる研究が必要であると考えられる。

虚血性心疾患患者に対する無呼吸治療

心疾患を有しないSASに対して無呼吸治療を行うと生命予後が改善するとの報告はこれまでも認められていた。Vealeらは2000年に5,669名のCPAP加療を行っている患者の調査では、死亡率はフランスの一般的な人口とほぼ同等の予後であったと報告している²⁰⁾。近年になって冠動脈疾患患者に対するSASに対する治療により、冠動脈疾患の予後が変化するかについて注目されてきていた。Pekerらは5年にわたる冠動脈疾患患者の追跡調査でSAS群は非SAS群に比較して有意に死亡率が高いことを報告している²¹⁾。Milleronらは2004年に冠動脈疾患を有するSAS患者に対する無呼吸治療に関する報告をしている。54名の冠動脈疾患を有するSAS患者に対して、無呼吸の治療を行うことができた25名(21名はCPAP)と治療を拒否した29名でその後の遠隔期のイベントについて検討している。60カ月のフォローでSAS加療を行った患者がイベント発生率(心血管死亡、急性冠動脈症候群、心不全による入院、冠血管血行再建術)は58%から24%に低下したと報告している²²⁾。

循環器領域ではこの数年は非薬物療法が注目されるようになっていて、その効果は薬物療法とほぼ同等であることが報告されている。虚血性心疾患に対する運動療法に始まり、埋め込み型除細動器(ICD)、両心室ペーシング、左室容量縮小術(Dor手術、Save手術など)と並んで、この循環器疾患に合併したSAS治療は極めて注目されるようになってきている。虚血性心疾患患者にSASが合併すると予後が悪いとの報告はこれまで多数認められていることから、今後、冠動脈疾患患者の背景に潜んでいる睡眠時無呼吸症候群を確実に診断していくこと、およびSASを治療することによる心血管イベントの二次予防効果の有用性が広く認識されることが望まれる。

文献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, et al: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
- 2) Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al: 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.
- 3) 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* 1999; 99: 2709-12.
- 4) 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* 1999; 160: 1101-6.
- 5) Moore T, Rabben T, Wiklund U, et al: Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659-63.
- 6) 白井研吾, 前川正人, 塩見利明: 虚血性心疾患患者における睡眠時無呼吸症候群の合併に関する研究. *愛知医科大学医学会雑誌* 1999; 27: 33-41.
- 7) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- 8) Peppard PE, Young T, Palta M, et al: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
- 9) Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al (Sleep Heart Health Study Investigators): Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521-30.
- 10) Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, et al: Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677-82.
- 11) Ip MS, Lam KS, Ho C, et al: Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-6.
- 12) Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, et al: Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004; 59: 777-82.
- 13) Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, et al: Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002; 122: 1162-7.
- 14) 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.
- 15) Aboyans V, Cassat C, Lacroix P, et al: Is the morning peak of acute myocardial infarction's onset due to sleep-related breathing disorders? A prospective study. *Cardiology* 2000; 94: 188-92.
- 16) Ichioka M, Hirata Y, Inase N, et al: Changes of circulating atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 1992; 59: 164-8.
- 17) Winnicki M, Shamsuzzaman A, Lanfranchi P, et al: Erythropoietin and obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2004; 17: 783-6.
- 18) Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, et al: Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085-7.
- 19) Moore T, Franklin KA, Wiklund U, et al: Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117: 1597-602.
- 20) Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, et al: Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTA-DIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J* 2000; 15: 326-31.
- 21) Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, et al: Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81-6.
- 22) Milleron O, Pilliere R, Foucher A, et al: Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728-34.