

特集

閉塞型睡眠時無呼吸とメタボリックシンドローム

陳 和 夫*

はじめに

2005年4月に8学会よりなるメタボリックシンドローム診断基準検討委員会よりメタボリックシンドロームの定義と診断基準が示された(表1)¹⁾。メタボリックシンドロームの第一の臨床的帰結は心血管病であり、診断は心血管病予防のために行うと報告されている¹⁾。

睡眠呼吸障害中、閉塞型睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome: OSAS)は最も頻度の多い病態であるが、OSASの診断、治療もOSASによる日中の過度の眠気などの臨床症状の改善と閉塞型無呼吸(obstructive sleep apnea: OSA)による脳心血管障害発症²⁾の予防のために行う。2005年に重症OSAは心血管障害³⁾、脳卒中⁴⁾、夜間突然死⁵⁾が有意に多いことが明らかにされた。

メタボリックシンドロームの病態としてはI)内臓脂肪(腹腔内脂肪)蓄積、II)インスリン抵抗性、耐糖能異常、III)動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、IV)血圧高値、V)その他の病態があげられているが¹⁾、本稿ではOSAとメタボリックシンドロームの診断基準の諸項目との関連について述べる。

OSAの病態生理²⁾

睡眠時無呼吸-低呼吸および無呼吸-低呼吸後の再呼吸により低酸素血症、低酸素血症からの回復、高PaCO₂血症、胸腔内圧の変動、短期覚醒などが起こる。この短期覚醒に伴って、交感神経活動が亢進し短期覚醒直後に一過性の血圧の上昇がみられ、この無呼吸と短期覚醒に伴う血圧の変動のため、OSA患者は夜間睡眠中に高血圧になるとされ、夜間の高血圧を伴う血圧変動がOSA患者の

表1 メタボリックシンドロームの診断基準

- | |
|--|
| 1. ウエスト周囲計を測定し、内臓脂肪(腹腔内脂肪)の蓄積を確認
ウエスト周囲計 男性 85cm以上、女性90 cm以上 |
| 2. 上記に該当し、かつ、以下のうち2項目以上に該当する場合に、メタボリックシンドロームと診断する
ア. 中性脂肪(トリグリセライド)が 150mg/dL 以上か、HDL-コレステロールが 40mg/dL 未満
イ. 収縮期血圧が 130mmHg 以上か、拡張期血圧が 85mmHg 以上
ウ. 空腹時血糖値が 110mg/dL 以上 |

昼間の高血圧合併に関与している可能性が示唆されてきた(図1)。また、睡眠時無呼吸および無呼吸後の再呼吸は、低酸素血症、低酸素血症からの回復を起こすので、虚血・再灌流と同様な組織障害を起こすのではないかと考えられている。図2のように閉塞型無呼吸による低酸素血症などは交感神経活動の亢進、血管内皮機能不全、血管への酸化ストレス、炎症、凝固機能の亢進、代謝機能障害を起こし、脳・心血管障害を誘発すると考えられつつある。

OSAと高血圧

OSAが高血圧発症の独立因子であることは2000年に相次いで報告されたWisconsin Cohort StudyとSleep Heart Health Studyで明らかになったが、2003年に発表された7次の“the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure”⁶⁾ではOSAは原因が明らかな高血圧要因の1つになっている。1997年の6次の報告では治療抵抗性的高血圧要因としてOSAの位置付けがされていたので、高血圧に対するOSAの重要性が益々増していると考えられる。Therapeutic及びsubtherapeutic nCPAPを用

*京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

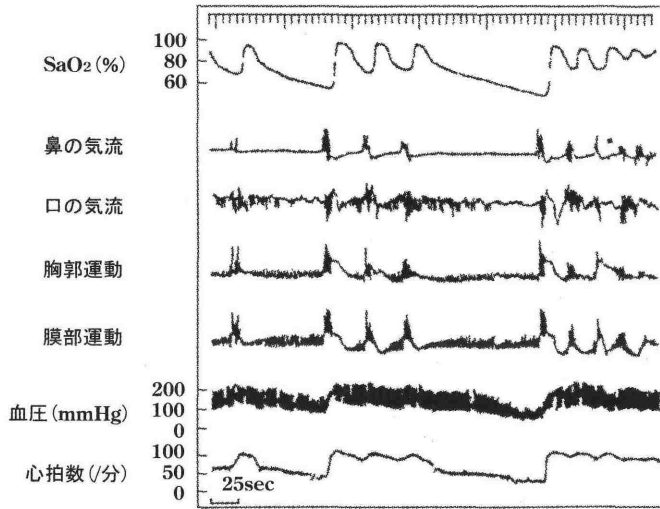


図1 閉塞型睡眠時無呼吸患者のポリソムノグラフィー
短期覚醒直後の再呼吸時に血圧の上昇がみられる

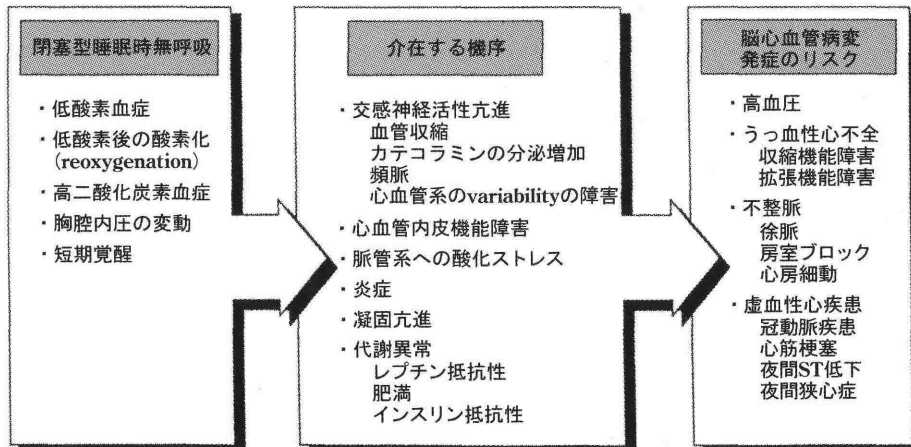


図2 閉塞型睡眠時無呼吸と脳心血管病変の関連(文献2より引用)

いた24時間血圧計, または非侵襲的にかつ持続的に血圧を測定した臨床研究では, nCPAPは数mmHgより10mmHg血圧を有意に低下させるという報告がなされている⁷⁾⁸⁾. また, 1時間当たりの睡眠時無呼吸低呼吸数(apnea hypopnea index: AHI)を60より30程度にまで低下させた sub-therapeutic nCPAP 群では血圧の低下は起こらず, 3程度にまで低下させたtherapeutic nCPAP 群にのみ血圧が約10mmHg程度も低下したという報告⁸⁾は, AHIを十分に下げることが血圧低下には必要であることを示していると思われる.

最近, 我々は, nCPAP治療を約3年間継続使用

の66人において検討を加え, I)全体としても拡張期血圧が有意に低下するが, II)その降圧作用は1日平均3時間以上使用群(n=46)のみにおいてみられ, III)さらに3時間以上使用群においても降圧作用は高血圧群においてのみみられ, 高血圧ありで未投薬群では収縮・拡張期いずれも降圧作用みられ, 高血圧でかつ既投薬群でも拡張期血圧が有意に低下すること(治療抵抗性高血圧にも有効であること)を示した(図3). SHHSに基づいた報告でもOSAの影響は60歳未満の拡張期血圧に出ることが示されている¹⁰⁾. また, nCPAP治療前後の心拍数をホルター心電図によって比較することによ

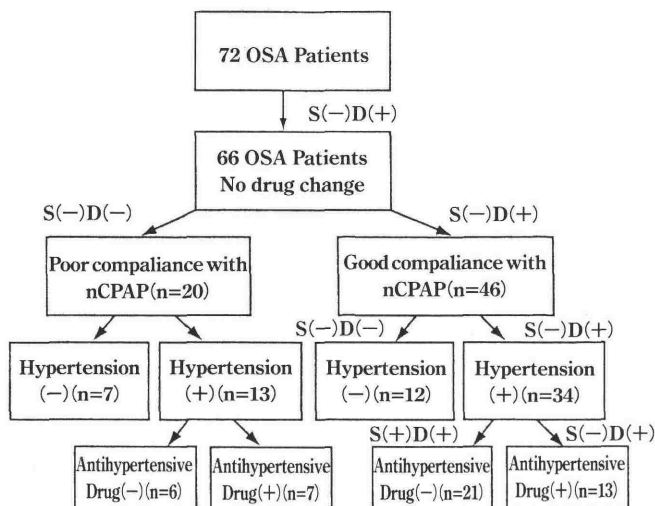


図3 nCPAP 治療後(3年間の経過)の閉塞型睡眠時無呼吸患者 (平均無呼吸・低呼吸指数 50)の血圧の変化(文献9より引用)

全体(66名)で拡張期血圧の有意の低下がみられるが、nCPAP 平均1日3時間未満群では有意な降圧作用がみられず、3時間以上の使用によって有意な拡張期血圧の低下が認められる。さらにnCPAPの降圧作用は3時間以上使用群においても高血圧群のみでみられ、高血圧群では投薬無し群では収縮期・拡張期いずれの血圧も低下していた。nCPAP使用3時間以上群の高血圧患者においてはすでに降圧剤が投与されている群においても拡張期血圧は有意に低下した(治療抵抗性の拡張期血圧の有意の低下と考えられた)。

S(-): nCPAP 使用後も収縮期血圧の変化なし, S(+): nCPAP 使用後に収縮期血圧の有意の低下, D(-): nCPAP 使用後も拡張期血圧の変化なし, D(+): nCPAP 使用後に拡張期血圧の有意の低下

て、nCPAPが1日中のいずれの時間帯であってもOSA患者の心拍数を有意に低下させることを明らかにした。これら2つの報告は重症OSA患者の治療前の交感神経系の過緊張がnCPAP治療により解除されることを示している¹¹⁾。

OSAと腹部肥満^{12,13)}

OSAの肥満型は腹部肥満との報告が多い。CTで測定した臍部における腹部内臓脂肪量はAHIと有意な一次相関を示したとの報告がみられる^{14~16)}。また、重症OSA患者の内臓脂肪量は半年以上の長期経鼻持続気道陽圧(nasal continuous positive airway pressure: nCPAP)療法により体重の変化無しに有意に低下したとの報告されている¹⁷⁾。OSAにおける肥満の脂肪沈着の分布が内臓脂肪優位型であるとの報告以外にも上気道にも有意に脂肪が沈着し、気道を有意に狭窄させているのではないかと考えられている¹⁸⁾。従って、OSAが体内の脂肪の分布に影響を与える可能性も否定できず、今後の研究課題と考えられる。

OSAと耐糖能^{5,6)}

大規模人数のインスリン抵抗性を homeostasis model assessment method(HOMA) indexで測定した2つの報告ではOSAとインスリン抵抗性は体重とは独立に関連していると報告されている^{19,20)}。また、クランプ法で調べた報告でもOSAは体重とは独立にインスリン抵抗性に関連していたが、特に非肥満群においてOSAの影響は大であった²¹⁾。我々の成績でも、nCPAP治療初日よりインスリン値は変化を認めなかったが血糖値の低下をみている²²⁾。

上記のようにすでに多くの臨床研究が睡眠呼吸異常(主に閉塞型睡眠時無呼吸)と糖代謝異常の関連を指摘していたが、米国での最近の大規模コホート(n=2656: Sleep Heart Health Study: SHHS)研究では、睡眠呼吸異常が睡眠1時間当たり5~14.9回の軽度睡眠時呼吸異常ではオッズ比1.27(95%信頼区間: 0.98, 1.64)、15回以上の中等度から重度の睡眠時呼吸異常ではオッズ比1.46(95%信頼区間: 1.09, 1.97)の空腹時血糖での耐糖能異常(p<0.01)

が認められている²³⁾。睡眠呼吸異常に関連した低酸素血症が年齢、性、body mass index、腹部周囲径と独立して耐糖能異常に関連していたと報告されている²³⁾。また、4 時間以上の nCPAP 治療により血糖値、HbA1C の改善も報告されている¹⁷⁾。但し一部依然として反論意見¹⁸⁾もあり、今後さらなる細分化された検討が加えられる可能性がある。

SAS と脂質代謝^{12,13)}

Ip らの報告によると 6 か月の nCPAP 治療により、体重の変化が無いにも拘わらず血清の中性脂肪値が有意に低下したとされる²⁶⁾。最近の報告では 1 か月の nCPAP 治療で total cholesterol が低下したと報告²⁷⁾されたが、我々の検討でも、8 か月以上の nCPAP 治療によりコレステロール値が有意に低下している¹⁷⁾。

OSA とその他の病態

動脈硬化の発症進展に関与すると考えられている可溶性の接着分子 (sICAM-1, sE-selectin など)、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) の血中濃度が OSAS 患者では高く、nCPAP 療法で低下している^{28,29)}。炎症性マーカーである C-reactive protein (CRP) もアテロームプラーク内にみられ、接着分子の発現などを介して血管障害発症の独立危険因子と考えられているが、OSA 重症度と CRP の血中濃度間に有意な相関が見られている^{30,31)}。虚血・再灌流と同様な効果を与える可能性がある OSA は、NF- κ B, hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) などの転写因子を介して、VEGF, 接着分子などを制御している可能性がある^{32,33)}。

脂肪細胞由来のレプチンは摂食抑制と交感神経活動の亢進を惹起し、エネルギー代謝調節系において重要な役割を担っているが、高血圧、インスリン抵抗性との関連も指摘されている。肥満者では、体脂肪率の増加に伴って血中レプチン濃度が上昇しているにもかかわらず、摂食活動が続き肥満も是正されないのは、レプチン抵抗性によると考えられている。肥満の程度が同等である肥満患者においては OSA のある肥満患者のレプチンの血中濃度がより高いことが示され、レプチン抵抗性に OSA の関与が疑われている (図 2)^{2,17,22,26)}。

おわりに

OSA 患者は OSA の無いコントロール比し、メタボリックシンドロームの頻度は 40% 以上高く、オッズ比は 9.1 (95% 信頼区間: 2.6, 31.2) との報告もみられていたが³⁴⁾、本邦でも男性 OSAS 患者の 49.5% がメタボリックシンドロームであったと報告された³⁵⁾。メタボリックシンドロームの基本的病態の一つとして OSA が起こってくるのか、OSA の無呼吸低呼吸に伴う頻回の低酸素血症、またはその他の影響 (図 2) がメタボリックシンドローム構成因子を増悪させるのかが問題であったが³⁶⁾、OSA にみられるような間歇的な低酸素血症が肥満マウスのインスリン抵抗性の増加³⁷⁾、脂質代謝異常を起こす³⁸⁾ばかりではなく、痩せたマウスにおいても高脂血症を誘導したとの報告³⁹⁾もみられている。また、このような間歇的低酸素は細胞レベルで例えば NF- κ B などの転写因子の誘導の可能性も示唆されている^{32,33)}。今後も学際的な研究で OSA とメタボリックシンドロームの関連が徐々に明らかになっていくことが期待される。

文 献

- 1) メタボリックシンドローム: メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. 日内会誌 2005; 94: 794-809.
- 2) Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK: Obstructive sleep apnea: implication for cardiac and vascular disease. JAMA 2003; 290: 1906-14.
- 3) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005; 365: 1046-53.
- 4) Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al: Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med 2005; 353: 2034-41.
- 5) Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al: Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2005; 352: 1206-14.
- 6) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-52.
- 7) Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crothwaite N, et al: Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial.

- Lancet 2002; 359: 204-10.
- 8) Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al: Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68-73.
 - 9) Chin K, Nakamura T, Takahashi K, et al: Falls in blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea after long-term nasal continuous positive airway pressure treatment. *J Hypertens* 2006; 24: 2091-9.
 - 10) Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al: Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005; 111: 614-21
 - 11) Sumi K, Chin K, Takahashi K, et al: Effects of nCPAP therapy on heart rate in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *QJM* 2006; 99: 545-53.
 - 12) 陳 和夫: 生活習慣病としてのOSAHS. *総合臨床* 2003; 52: 3047-53.
 - 13) 陳 和夫: 肥満と内分泌疾患. 睡眠時無呼吸症候群の診断と治療. III 病態と合併症. *日内会誌* 2004; 93: 1120-6.
 - 14) Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP: Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 211-24.
 - 15) Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al: Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 1997; 241: 11-8.
 - 16) Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, et al: Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 122: 829-39.
 - 17) Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al: Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999; 100: 706-12.
 - 18) Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, et al: Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 280-3.
 - 19) Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel 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.
 - 20) Ip MS, Lam B, Ng MM, et al: Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-6.
 - 21) Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al: Continuous positive airway pressure treatment rapidly improve insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 156-62.
 - 22) Shimizu K, Chin K, Nakamura T, et al: Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax* 2002; 57: 429-34.
 - 23) Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al: Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521-30.
 - 24) Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, et al: Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005; 165: 447-52.
 - 25) Sanders MH, Givelber R: Sleep disordered breathing may not be an independent risk factor for diabetes, but diabetes may contribute to the occurrence of periodic breathing in sleep. *Sleep Med* 2004; 4: 349-50.
 - 26) Ip MS, Lam KS, Ho C, et al: Serum leptin and vascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-6.
 - 27) 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.
 - 28) Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al: Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000; 109: 562-7.
 - 29) Schulz R, Hummel C, Heinemann S, et al: Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 67-70.
 - 30) Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al: Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
 - 31) 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.
 - 32) Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT: Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-7.
 - 33) McNicholas WT, Ryan S: Obstructive sleep apnoea syndrome: Translating science to clinical practice. *Respirology* 2006; 11: 136-44.
 - 34) Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al: Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-41.

- 35) Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al: Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006; 29: 315-22.
- 36) Gami AS, Somers VK: Obstructive sleep apnoea, metabolic syndrome, and cardiovascular outcomes. *Eur Heart J* 2004; 25: 709-11.
- 37) Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, et al: Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol* 2003; 552: 253-64.
- 38) Li J, Thorne LN, Punjabi NM, et al: Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Cir Res* 2005; 97: 698-706.
- 39) Li J, Grigoryev DN, Ye SQ, et al: Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1643-8.