

(質問)睡眠時無呼吸症候群 についてご教示下さい

(福岡県：T.K.)

(回答)林 哲也*

はじめに

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) という病名は、平成 15 年に発生した山陽新幹線運転士居眠り事故をきっかけに、一般の人にも知られるようになった。SAS では、睡眠中に断続的な無呼吸を繰り返すことにより、日中傾眠・集中力欠如などの症状が認められる。そのために睡眠や生活の質 (QOL) が低下し、労働災害や交通事故の原因となるため、社会的にも注目されている。

SAS の定義

睡眠時の呼吸障害には無呼吸と低呼吸があり、鼻や口の空気の流れが 10 秒以上停止する場合を無呼吸、換気量が通常の 50% 以下に低下した状態が 10 秒以上持続する場合を低呼吸という。1 時間あたりの無呼吸ならびに低呼吸の平均回数を無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index: AHI) と呼び、AHI \geq 5 の場合に SAS と診断される。米国睡眠学会の基準によれば、AHI で 5~15 回が軽症、15~30 回が中等症、30 回以上が重症となる。

SAS の種類

SAS は脳幹部の障害に起因する中枢型、上気道の閉塞による閉塞型、ならびに両型が認められる混合型に大別される。そのうち、閉塞型が大半を占めており、肥満や糖尿病などの生活習慣病、特にメタボリックシンドロームとの深い関連性が注目されている¹⁾。現在、日本における患者数は約

200 万人と推定されているが、ライフスタイルの欧米化に伴って今後も増加することが予想される。また、多くの臨床研究において、SAS が心不全、高血圧、狭心症などの心血管疾患の独立した危険因子であることも報告されており、その予防ならびに治療は極めて重要である^{2~4)}。

間歇的低酸素曝露が心血管に及ぼす影響

SAS と心血管疾患の関連性やその発症・進展メカニズムは未だ不明な点が多いが、*in vitro* の実験では、低酸素により血管平滑筋細胞が増殖すると報告されている⁵⁾。また、間歇的低酸素曝露により炎症性サイトカインやキマーゼ活性が増加し、動脈硬化の進展や心筋細胞の変性が認められている^{6~8)}。臨床的にも、低酸素血症や短期覚醒による交感神経活性の亢進、酸化ストレスの増加などを介して様々なイベントが惹起される (図 1)⁹⁾。このように低酸素状態は主として心血管系に大きな影響を及ぼすと考えられ、そのメカニズムを分子レベルで明らかにすることは重要な課題である。

心不全と SAS

心不全患者は一般的に中枢型 SAS (CSA) が多い。Oldenburg らの報告では、ガイドラインに従った適切な治療を受けている症候性心不全患者の 76% に呼吸障害が認められ (中枢型 40%、閉塞型 36%)、CSA 患者の方がより心不全症状が強く、また左室駆出率もより低値を示した¹⁰⁾。特に、慢性心不全に合併するチェーンストークス呼吸は予後不良因子とされており、Javaheri らの最近の報告でもチェーンストークス呼吸を含む CSA を伴う心不全患者において生存率の有意な低下が認められた¹¹⁾。し

*大阪医科大学内科学 III 准教授、
同 附属病院臨床治験センター長兼務

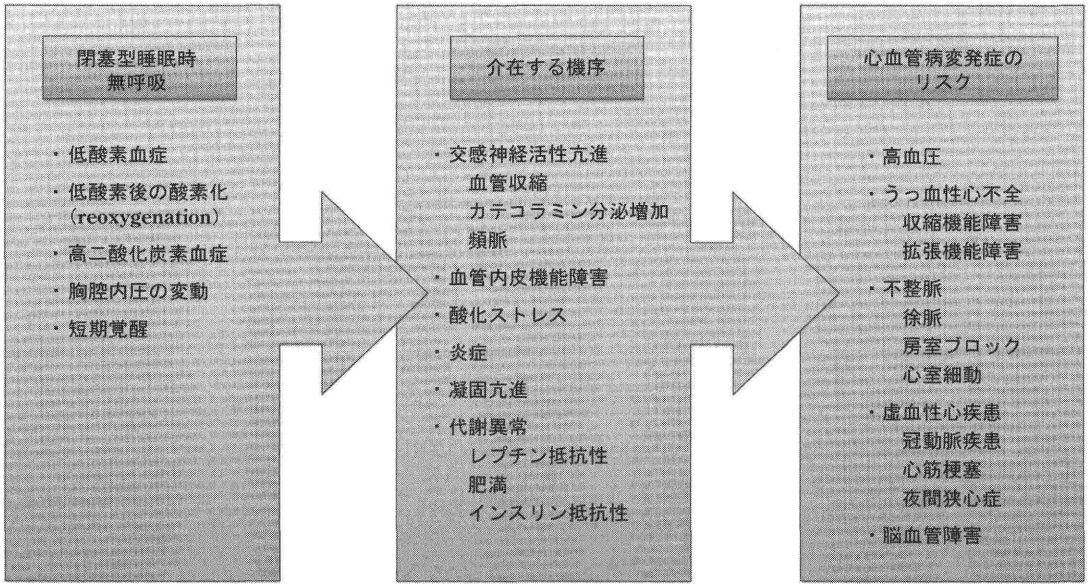


図1 閉塞型睡眠時無呼吸と心血管病変発症の関連性(文献9より改変)

たがって、心不全患者においては睡眠時無呼吸のスクリーニングの評価が重要であり、定期的に実施されるべきである。

SAS の治療

閉塞型 SAS の治療には、原因となる気道閉塞の治療(場合によっては扁桃腺手術、口蓋形成術など)に加えて、持続的気道陽圧法 (CPAP) が有効である。また、チェーンストークス呼吸を含む CSA にも CPAP が有効な症例がある。改善のメカニズムは十分に解明されていないが、CPAP 使用中の気道陽圧による心室前負荷、後負荷の軽減、1 回拍出量の増加、交感神経系の活動性低下などの急性期効果が期待されている。しかしながら睡眠呼吸障害の改善が見られない “non-responder” が約 50% 存在し、このような CSA を合併する症例では生命予後が不良である¹²⁾。篠山らは CSA の心不全患者に在宅酸素 (HOT) 療法 (3 L/min) を行い、睡眠や生活の質、動脈血酸素飽和度や左室機能などが改善されたと報告した¹³⁾。酸素療法や陽圧治療デバイスを用いた研究の結果、最近では適応補助換気 ASV (adaptive servo ventilator) を用いた心不全治療における補助換気療法の有効性が認められている¹⁴⁾。LVEF 45% 未満の睡眠呼吸障害を認める慢性心不全患者に対し、ASV による換気治療を 6 カ月続けた結果、LVEF が有意に改善し、しかも ASV

はあらゆるタイプの睡眠時無呼吸に有効であり、運動能の向上、生活の質の改善なども認められている¹⁵⁾。

おわりに

これまで睡眠呼吸障害は呼吸器内科、精神神経科、いびきなどでは耳鼻咽喉科で診断治療されてきた。しかしながら循環器領域においても、睡眠時無呼吸との関連性が示唆される病態が多く認められ、必然的に循環器専門医が診察する機会が増えている。最近では SAS 患者の週術期管理について議論されており、術前診断の必要性が指摘されている。超肥満患者を対象とした後ろ向き研究ではあるが、SAS 合併により術後死亡リスクが約 3 倍に増加するという報告もあり¹⁶⁾、術後の姿勢変更や CPAP、ASV などの積極的活用が検討されている。今後、さらに診療科の垣根を越えた全人的な管理治療が必要といえよう。

文 献

- 1) 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.
- 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) 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.
 - 4) Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al: An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 179–84.
 - 5) Vender RL, Clemmons DR, Kwock L, et al: Reduced oxygen tension induces pulmonary endothelium to release a pulmonary smooth muscle cell mitogen(s). *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 622–7.
 - 6) Nakano D, Hayashi T, Tazawa N, et al: Chronic hypoxia accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Hypertens Res* 2005; 28: 837–45.
 - 7) Hayashi T, Yamashita C, Matsumoto C, et al: Role of gp91phox-containing NADPH oxidase in left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxic stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H2197–203.
 - 8) Matsumoto C, Hayashi T, Kitada K, et al: Chymase plays an important role in left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxia in mice. *Hypertension* 2009; 54: 164–71.
 - 9) 陳 和夫: 睡眠と健康. *環境と健康* 2008; 21: 394–403.
 - 10) Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al: Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure. A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 251–7.
 - 11) Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, et al: Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2028–34.
 - 12) Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al: Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure (CANPAP). *Circulation* 2007; 115: 3173–80.
 - 13) Sasayama S, Izumi T, Seino Y, et al: Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and cheyne-stokes respiration. *Circ J* 2006; 70: 1–7.
 - 14) Teschler H, Döhring 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: 614–9.
 - 15) Hasting PC, Vazir A, Meadows GE, et al: Adaptive servo-ventilation in heart failure patients with sleep apnea: a real world study. *Int J Cardiol.* 2010; 139: 17–24.
 - 16) Flancbaum L, Belsley S: Factors affecting morbidity and mortality of Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity: an analysis of 1,000 consecutive open cases by a single surgeon. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 500–7.