

「睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク」

睡眠時無呼吸症候群と高血圧

菊尾 七臣

Kazuomi KARIO, MD, FJCC

自治医科大学内科学講座循環器内科部門

要約

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) はわが国の高血圧患者においても約10%にみられ, 若年者の治療抵抗性高血圧の背景病態としては最も頻度が高い疾患である。OSASは, 交感神経活動の亢進により血圧変動性の増大を特徴とする“neurogenic hypertension (神経因性高血圧)”を引き起こす。特に夜間の無呼吸発作時に変動する血圧“スリープサージ”は, 夜間発症の心血管イベントのトリガーとなると考えられる。

<Keywords> 睡眠時無呼吸症候群
高血圧

交感神経亢進
血圧スリープサージ

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 32 – 37

はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) は, 咽頭・喉頭の狭窄・閉塞によって生じる疾患であるが, 高血圧の合併が多い。OSASの高血圧は, 交感神経活動の亢進により引き起こされる“neurogenic hypertension (神経因性高血圧)”ともいわれ, 血圧変動性の増大を特徴とする^{1,2)}。また, OSASは二次性高血圧や治療抵抗性高血圧の原因として最も頻度が高い疾患で, わが国の高血圧患者においても約10%に中等症以上のOSASがみられる。

本稿では, 最近, 高血圧の領域で注目を集める交感神経に焦点を合わせて, OSASに関わる高血圧診療の最新成績をまとめた。

交感神経と治療抵抗性高血圧

交感神経活動の直接的指標は, マイクロニューログラムを用いて評価する筋交感神経活動 (MSNA) である。これまでに, 交感神経活動は, 高血圧の重症度や血圧日内変動異常, さらに高血圧性臓器障害や代謝異常と密接に関連していることが知られている (図1)³⁾。特に重症高血圧や夜間に血圧が

上昇する riser 型高血圧, さらに肥満や OSAS を合併する高血圧などでは MSNA が亢進していることが知られている。

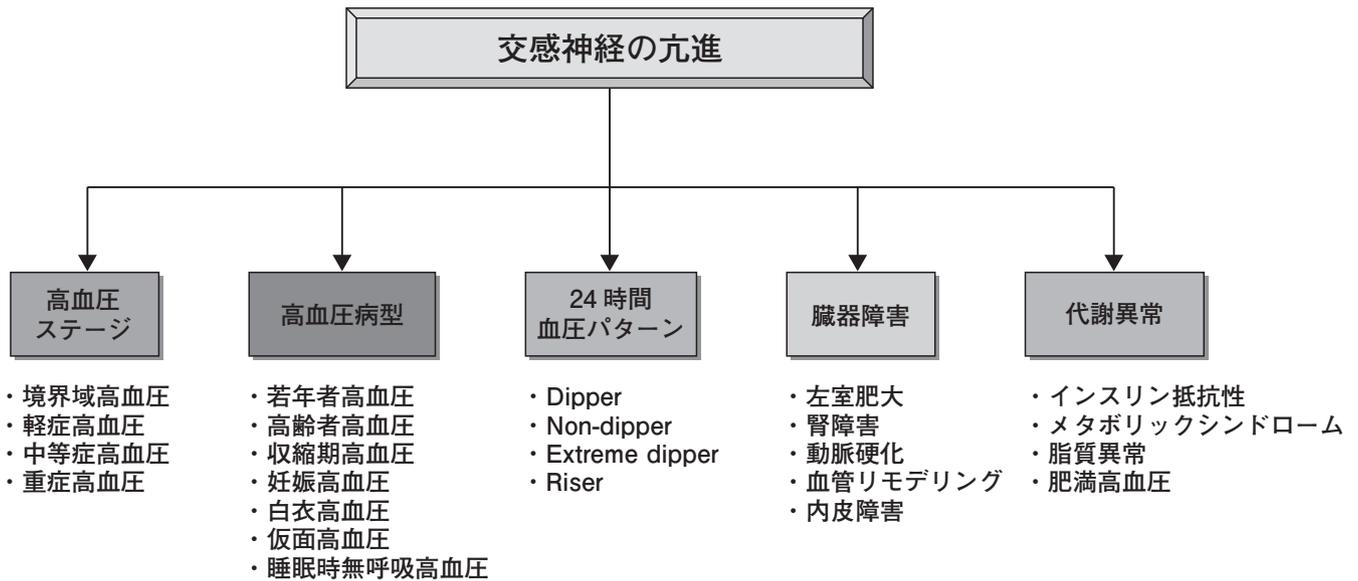
高血圧を合併していない群 (35~52歳の男女86例) においても, OSASと肥満の有無によって4群に分け, 各群の MSNA を比較したところ, やせていても OSAS があれば MSNA が亢進し, 肥満を合併した OSAS 患者ではさらに亢進することが示された⁴⁾。

近年, この交感神経活動の亢進に直接的にアプローチするデバイス治療が臨床応用され始めている⁵⁾。治療抵抗性高血圧を対象とし, 頸動脈洞圧受容体の電気的刺激や腎交感神経を腎動脈内腔より焼灼する腎交感神経アブレーションなどである。交感神経系が再度注目を集め始めたのは, これらの治療法の臨床導入が引き金となっている。

Krumらは, 平均5剤以上の降圧薬を投与していても平均血圧が $176 \pm 17/98 \pm 15$ mmHg の治療抵抗性高血圧患者45例に腎交感神経アブレーションを行ったところ, 血圧が良好にコントロールされ, 12カ月後には収縮期血圧が約30 mmHg 低下したことを報告している⁶⁾。

治療抵抗性高血圧では, OSASの合併が多いことが知られている。最近, OSASを合併した治療抵抗性高血圧に対する腎交感神経アブレーションの効果が報告されたが, 結果は予測された通り, 6カ月後時点で顕著な血圧低下が確認された (図2)⁷⁾。

自治医科大学内科学講座循環器内科部門
329-0498 下野市薬師寺 3311-1
E-mail: kkario@jichi.ac.jp



(Grassi G, et al. Hypertension 2009;54: 690-697)

図1 高血圧における交感神経亢進の影響。

これらの結果から、治療抵抗性高血圧、特にOSAS合併高血圧の背景には、交感神経活性の亢進があると考えられ、OSAS合併治療抵抗性高血圧患者は腎交感神経アブレーションの良好な適応となるであろう。

夜間高血圧

OSAS患者は、OSASのない群に比べて心血管イベントの発生リスクが2～3倍であることが知られているが、その発生時間帯にも特徴がある。KuniyoshiらはOSASの有無別に急性心筋梗塞の発症時間帯を調べ、非OSAS群では朝（6～12時）の発症率が高いのに対し、OSAS群では夜間（0～6時）の発症率が高いことを報告した⁸⁾。同様にOSAS患者では夜間発症の突然死も多い。この夜間発症の心血管イベントが増加する原因として、夜間睡眠中の高血圧と血圧変動性の増大が考えられる。

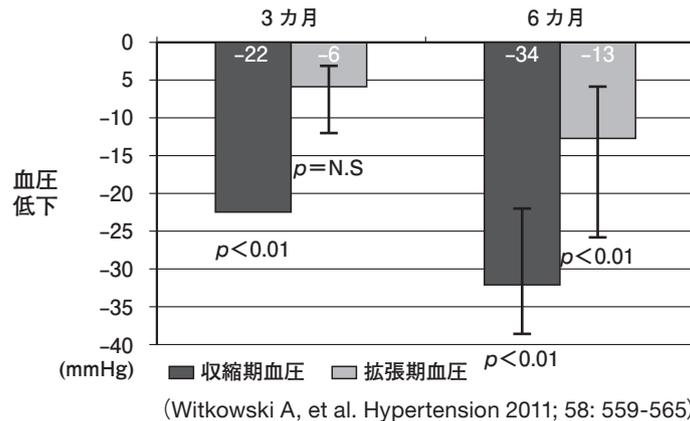
通常、血圧は早朝から上昇して夜間睡眠中に低下するサーカディアンリズムを示し、睡眠中の血圧は昼間に比べて10%～20%低下する。この正常な血圧サーカディアンリズムを示す群をdipperという。この夜間血圧の低下には、交感神経活動が関与していると考えられる。Somersらは、睡眠中のMSNAを測定したところ、睡眠が深くなるにつれてMSNAが低下したことを報告している⁹⁾。

一方、夜間に血圧が低下しないnon-dipper、逆に上昇するriserというパターンが存在し、これらは心血管イベントの発症リスクが高いことが知られている¹⁰⁾。我々は、高血圧患者821例を血圧、心拍数の日内変動によって4群に分け、心血管イベントの発生状況を平均41カ月追跡した¹¹⁾。その結果、血圧がnon-dipperの人はdipperの人に比べてリスクが高く、心拍数が夜間に低下しない心拍数non-dipperも伴うと、さらにリスクが高く、血圧だけでなく心拍数の日内変動も臨床的に重要であることが示された。心拍数は交感神経活動を示す指標であることから、夜間の交感神経活動の亢進が、心血管イベントの発生に関与していると考えられる。

血圧日内変動の異常は、心血管イベント以外にも影響を及ぼす。我々は、高齢高血圧患者148例の夜間収縮期血圧、夜間血圧の下降度と歩行速度、認知機能の指標であるMMSEスコアの関係を検討し、夜間血圧が高い人、夜間血圧の下降度が低い人は、歩行速度、MMSEが低いことを報告した¹²⁾。このように、血圧日内変動の異常は、高齢者の身体機能、認知機能にも悪影響を及ぼす可能性がある。

血圧スリープサージ

OSAS患者は血圧日内変動異常を伴うことが多く、診察室血圧が正常血圧でも、夜間血圧が上昇している仮面夜間高



(Witkowski A, et al. Hypertension 2011; 58: 559-565)
 図2 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者に対する腎交感神経除神経による血圧低下 (10名).

血圧や、夜間高血圧の高値が早朝まで持続する仮面早朝高血圧を示すことも多い(表)²⁾。これらの仮面高血圧は24時間自由行動下血圧測定 (ABPM) によって検出できる。ABPMにおいて、夜間血圧が収縮期120 mmHg以上を示す夜間高血圧や、non-dipper・riser型異常では、OSASの合併が疑われる。OSAS患者で、特にこれらの夜間高血圧を伴う場合、高感度CRPや組織プラスミノゲン活性化阻害因子-1 (PAI-1) レベルが高値を示し、心血管リスクが高いことが報告されている¹³⁾。

さらに、OSASのnon-dipper・riserの特徴として、夜間血圧の変動が大きいたことが挙げられる。OSASの夜間無呼吸発作時に、最大の胸腔内陰圧負荷に加え、無呼吸後半から無呼吸が解除される時相に一致して著明な血圧上昇 (スリープサージ) が引き起こされる。近年、我々は夜間酸素低下をトリガーとしてOSAS無呼吸発作時の時の血圧測定が可能なトリガー血圧計の開発を進めている^{14,15)}。本血圧計は睡眠時の無呼吸に伴う著明な血圧上昇 “スリープサージ” を捉える(図3上)。このような血圧上昇が起こることは以前より知られていたが、臨床的に重要な点は、同程度の酸素分圧の低下にも関わらず、このスリープサージは20 mmHg程度から100 mmHg以上までの幅広い個人差がある点である。この個人差が、OSAS患者の心血管リスクの差を決定している可能性がある点である。

OSAS患者では昇圧反応が亢進しているが、その機序として、夜間低酸素血症による血管反応性や、化学受容体感受性の亢進により、交感神経の亢進や交感神経刺激に対する

表 閉塞性睡眠時無呼吸の高血圧の特徴。

治療抵抗性高血圧
仮面高血圧
夜間高血圧 (non-dipper・riser型, 睡眠血圧サージ)
早朝高血圧 (血圧モーニングサージの増強)
心拍数増加を伴う高血圧
若年の拡張期 (優位) 高血圧

(Kario K. Hypertens Res 2009 ; 32 : 537-541)

血管収縮が増大することなどが考えられる。

OSAS 合併高血圧の治療

OSAS合併高血圧の治療では、24時間にわたる厳格な血圧管理が重要であり、夜間血圧は120/70 mmHg未滿を目標とする。

まず、減量、アルコール制限、禁煙などを開始した後、AHI > 20のOSAS患者の治療の第一選択は持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法である。CPAPにより経時的にOSAS患者の筋交感神経活動が低下し(図4)¹⁶⁾、CPAP療法による無呼吸発作の改善により夜間・早朝血圧が主に低下し、血圧スリープサージも消失する。しかし、適応は中等症～重症のOSAS患者のみであり、器具を装着しての睡眠に抵抗があるため、自覚症状のない患者では、この治療を拒否する場合も少なくない。

AHI < 20やCPAP適応不能のOSAS合併高血圧患者では薬物治療を行う。OSAS合併高血圧において、どの薬剤が

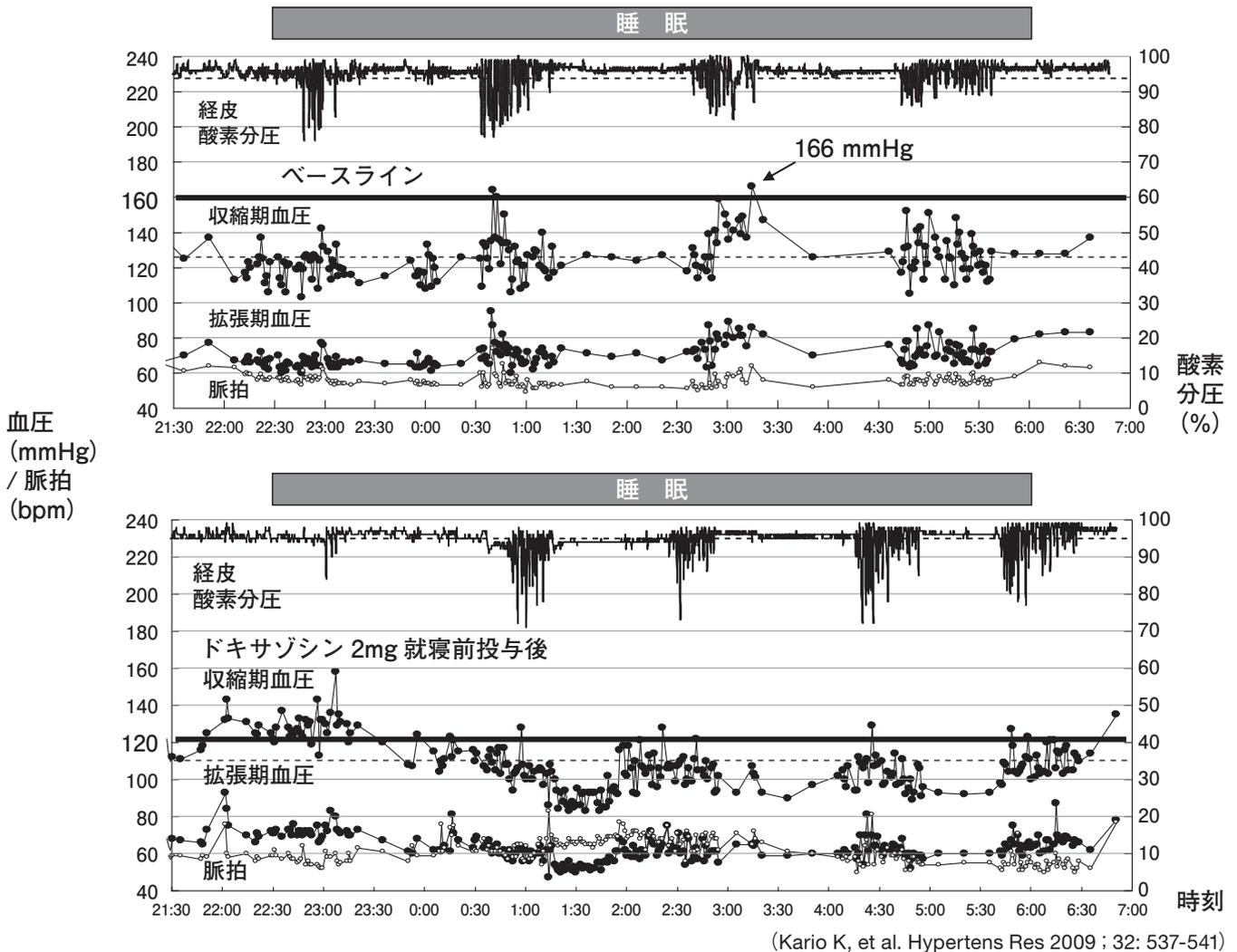


図3 閉塞性睡眠時無呼吸患者の血圧スリープサージ。

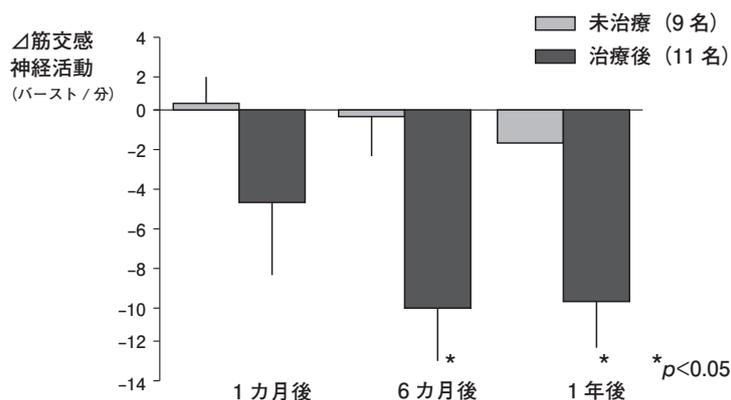
より有効に血圧を低下させるかを検討した研究は少なく、十分なエビデンスはない。OSAS患者では、長時間カルシウム拮抗薬、レニン・アンジオテンシン系抑制薬、少量の利尿薬などを用い、さらに交感神経活性が亢進していることから、交感神経抑制薬も有用である。α₁遮断薬ドキサゾシンの就寝前投与によってOSAS合併高血圧患者の血圧スリープサージが部分的に抑制される(図3下)。

また、OSAS合併高血圧患者では、交感神経活動の亢進により、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や食塩感受性が亢進し、体液貯留が生じる。特に心不全を合併したOSAS患者では、夜間就寝時中に下腿より上半身に体液シフトが起こり、これが原因で喉頭浮腫からOSASが重症化する

ことが懸念される¹⁷⁾。体液貯留傾向にあるOSAS合併高血圧患者に利尿薬あるいはアルドステロン遮断薬を投与することで、血圧低下だけでなく、睡眠時無呼吸発作自体への好影響が期待できる¹⁸⁾。

まとめ

日本循環器学会「循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン」(JCS2010)では、OSASを合併している可能性が特に高い高血圧として、治療抵抗性高血圧患者、次いで心血管イベントの既往歴のある患者、正常血圧であっても左室肥大を有する患者を挙げている。これらの特徴を有する高血圧患者では、OSASを念頭に置いた診療が



(Narkiewicz K, et al. Circulation 1999; 100: 2332-2335)

図4 閉塞性睡眠時無呼吸患者に対するCPAP療法の交感神経活動への効果.

必要である.

文献

- 1) Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res* 2009; 32: 428-432.
- 2) Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: mechanism of the linkage and 24-h blood pressure control. *Hypertens Res* 2009; 32: 537-541.
- 3) Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54: 690-697.
- 4) Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, Bolla G, Monzani A, Robuschi M, Mancia G. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension* 2005; 46: 321-325.
- 5) 荻尾七臣. 高血圧の発症機序にせまる: OVERVIEW. *医学のあゆみ* 2010; 233: 197-199.
- 6) Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275-1281.
- 7) Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kądziała J, Śliwiński P, Bieliński P, Michałowska I, Kabat M, Warchoł E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559-565.
- 8) Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, Kara T, Caples SM, Pressman GS, Vasquez EC, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 343-346.
- 9) Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-307.
- 10) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older Japanese hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852-857.
- 11) Kabutoya T, Hoshide S, Ishikawa J, Eguchi K, Shimada K, Kario K. The effect of pulse rate and blood pressure dipping status on the risk of stroke and cardiovascular disease in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2010; 23: 749-755.
- 12) Yano Y, Inokuchi T, Hoshide S, Kanemaru Y, Shimada K, Kario K. Association of poor physical function and cognitive dysfunction with high nocturnal blood pressure level in treated elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2011; 24: 285-291.
- 13) Ishikawa J, Hoshide S, Eguchi K, Ishikawa S, Pickering TG, Shimada K, Kario K. Increased low-grade inflammation and plasminogen-activator inhibitor-1 level in non-dippers with sleep apnea syndrome. *J Hypertens* 2008; 26: 1181-1187.
- 14) Shirasaki O, Yamashita S, Kawara S, Tagami K, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. A new technique for detecting sleep apnea-related "midnight" surge of blood pressure. *Hypertens Res* 2006; 29: 695-702.
- 15) Shirasaki O, Kuwabara M, Saito M, Tagami K, Washiya S, Kario K. Development and clinical application of a new technique for detecting 'sleep blood pressure surges' in sleep apnea patients based on a variable desaturation threshold. *Hypertens Res* 2011; 34: 922-928.

- 16) Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 100: 2332-2335.
- 17) Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift : a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1598-1605.
- 18) Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension : a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 532-537.