

睡眠時無呼吸が冠血流予備能におよぼす影響

Influence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Coronary Flow Reserve

黒羽根 彩子* 田中 信大 武井 康悦 正田 朋子 目時 知美 相川 奈穂 木島 勇人 白井 靖博
高田 佳史 山科 章

Saiko KUROHANE, MD*, Nobuhiro TANAKA, MD, FJCC, Yasuyoshi TAKEI, MD, Tomoko SHOUDA, MD,
Tomomi METOKI, MD, Naho AIKAWA, MD, Hayato KIJIMA, MD, Yasuhiro USUI, MD,
Yoshifumi TAKATA, MD, Akira YAMASHINA, MD, FJCC

東京医科大学病院循環器内科

要 約

- 目的** 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) は、睡眠中に上気道閉塞による無呼吸を繰り返して生じ、その度に起こる覚醒反応、低酸素状態、および再酸素化に伴う酸化ストレスや交感神経の活性化などから血管内皮障害、虚血性心疾患の発症に直接関与している可能性が考えられている。今回我々は、OSAS症例の冠血流予備能 (coronary flow reserve: CFR) を非侵襲的に測定し、さらに持続的気道内陽圧 (CPAP) 療法のCFRにおよぼす急性効果を検討した。
- 方法** 対象は終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography: PSG) にて、apnea hypopnea index (AHI) 30/時以上の重症OSAS症例でCPAP療法の適応と診断された27症例。PSG施行目的に入院した当日と翌朝の計2回、経胸壁心エコードブラ法にて左冠動脈前下行枝のCFRを計測した。この27症例を、診断PSG施行時に観察した群 (10症例) とCPAP療法の適正圧設定検査時に観察した群 (17症例) でCFRを2回ずつ測定し、両群で比較検討した。
- 結果** CPAP治療により、AHIと睡眠時最低酸素飽和度は著明に改善した。重症OSAS症例の中に、CFRが2.5以下と軽度の冠微小循環障害を有する症例が6例 (22%) 存在した。入院当日に測定したCFR値は、CPAP療法施行群と診断PSG群の間で有意な差を認めなかった (2.9 vs 3.0)。また診断PSG群において睡眠前後でCFR値に変化がなかった (3.0 vs 3.1) のに対し、CPAP療法施行群では睡眠後にCFR値の有意な改善を認めた (2.9 vs 3.2)。
- 結論** 重症OSAS症例の中に軽度冠微小循環障害を有する症例が存在した。一晩のCPAP療法により、CFRは改善を示した。

<Keywords> 閉塞型睡眠時無呼吸症候群
冠血流予備能
冠微小循環障害

持続的気道内陽圧

J Cardiol Jpn Ed 2009; 4: 106 – 110

はじめに

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) とは、睡眠中に10秒以上の無呼吸を一晚に30回以上、または1時間に5回以上の閉塞性無呼吸が認められるものと定義されている¹⁾。OSASは、高血圧症、虚血性心疾患、心不全、肺高血圧症、脳血管障害、不整脈などの循環器系疾患を高率に合併し、夜間心臓突然死との関連も指摘されている²⁻⁴⁾。OSASが循環器合併症を生じ

る機序に関しては様々な報告があるが、冠危険因子である肥満・糖尿病・脂質代謝異常・高血圧併発の関与以外に、夜間の無呼吸のたびに起こる覚醒反応や低酸素血症が交感神経を活性化し、また低酸素・再酸素化は血管に対する酸化ストレスや炎症を生じ、血管内皮障害を来し、虚血性心疾患の発症に直接関与している可能性が考えられている^{5,6)}。

近年、超音波装置の進歩により、経胸壁心エコー図を用いた冠血流速度の計測が可能となり、非侵襲的な冠動脈病変の評価として冠血流予備能 (coronary flow reserve: CFR) が用いられるようになってきた。CFRは冠動脈狭窄の重症度を表わすのみでなく、冠微小循環障害も反映する指標である。今回我々は、経胸壁心エコー図法を用いて、

* 東京医科大学病院循環器内科
160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1
E-mail: kurohane@tokyo-med.ac.jp
2009年2月13日受付, 2009年4月10日改訂, 2009年4月14日受理

CFRを非侵襲的に測定し、睡眠時無呼吸のCFRにおよぼす影響を評価した。またOSASに対する持続的気道内陽圧(CPAP)療法がCFRにあたる急性効果についても検討した。

対象と方法

1. 対象

OSASが疑われ、2005年4月～12月に、終夜睡眠ポリグラフ(polysomnography: PSG) 施行目的にて当院に入院し、その結果apnea hypopnea index (AHI) が30/時以上でCPAP療法の適応と診断された重症OSAS症例27例。男性23例、女性4例で、平均年齢は 54 ± 12 歳であった。診断PSG施行時に観察した群 (P群, 10症例) とCPAP療法の適正圧設定検査目的に入院しCPAP療法を施行した際に観察した群 (C群, 17症例) で比較検討した。CFRに影響をおよぼすと考えられる虚血性心疾患の既往 (すでに診断のついている症例, 心電図, 心エコー図, 心筋シンチ等の結果より疑いのある症例, 臨床的徴候のある症例) を有する症例, 中等度以上の弁膜症を有する症例, 心房細動症例, 心筋症症例を除外した。なお本研究は当院倫理委員会にて承認されており, また研究の趣旨を全例に説明し文書による承諾を得た。

2. 方法

患者背景の併存疾患の判断基準として, すでに内服加療中であるほか, 空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl, またはHbA1c $\geq 6.5\%$ を糖尿病, 収縮期血圧 ≥ 140 mmHgまたは拡張期血圧 ≥ 90 mmHgを高血圧, LDL ≥ 140 mg/dlを脂質異常症とした。

PSGおよびCPAP適正圧測定は監視下に行った。アメリカ睡眠医学会 (American Academy of Sleep Medicine: AASM) によって推奨されているOSASの重症度分類に基づき, 閉塞型無呼吸イベントが1時間に30回を超えるものを重症とした⁷⁾。

PSG施行目的に入院した当日夕方16時と, 入院後の翌朝8時の計2回, 経胸壁心エコードブラ法により左冠動脈前下行枝のCFRを計測した。CFR測定は, アデノシン三リン酸(ATP)を末梢肘静脈から0.14 mg/kg/minの速度で3分間持続静注し, 冠血流の最大充血状態を惹起した。ATP投与前の安静時平均冠血流速度と, ATP投与中最大充血時の冠血流速度の比を冠血流予備能とした。

統計学的解析は, 患者背景の比較には χ^2 検定を, 2群間の比較にはpaired-*t*検定あるいはunpaired-*t*検定を用い, $p < 0.05$ を有意とした。計測値はすべて平均 \pm 標準偏差で表記した。

結果

1. 患者背景 (Table 1)

両群間で年齢, 性別, 併存疾患の頻度に差は認めなかった。BMI (body mass index) がC群で高値を示した。OSAS重症度の基準として用いたAHIも, 両群間で有意差を認めなかった。

2. CPAP療法の急性効果

重症OSAS症例17例でCPAP療法の適正圧設定検査時に観察した。CPAP療法により, AHIは著明に低下し, SpO₂も有意に改善した (Fig. 1)。

3. 重症OSAS症例におけるCFR値

今回対象となった重症OSAS症例27症例の睡眠前のCFRは1.9-4.2でありその平均値は 2.9 ± 0.6 であった。全例のCFRの分布をFig. 2に示す。CFRが2.5未満で軽度冠微小循環障害を有する症例が6例 (22%) 存在した。

4. 睡眠前後における冠血流速度, CFR (Table 2, Fig. 3)

P群における重症OSAS症例の通常の睡眠前後の比較では, 安静時冠血流速度, 最大充血時の冠血流速度ともに有意な変化を認めず, CFR値に有意な変化を認めなかった。一方, C群において睡眠中にCPAP療法を施行すると, 睡眠前後で安静時血流速度が変化しなかったのに対し, 最大充血時冠血流速度が増加傾向にあり, 睡眠後に有意なCFRの改善を認めた。睡眠前後のCFRの変化率 (睡眠後のCFRを睡眠前のCFRで除した値) はC群で16%の増加を認め, P群に比べ有意に高値であった (Fig. 4)。

5. 冠微小循環障害を有する症例におけるCPAP療法の効果 (Fig. 5)

今回の対象症例の中でCFRが2.5未満の軽度冠微小循環障害を呈した6例におけるAHIは 55 ± 14 /時であった。その6症例のうちCPAP療法を施行した5例の全例でCFR

Table 1 Comparison of patient characteristics.

	Group-C (<i>n</i> = 17)	Group-P (<i>n</i> = 10)	<i>p</i> value
Gender (male/female)	14/3	9/1	NS
Age (y.o.)	53 ± 13	55 ± 10	NS
AHI	53 ± 18	54 ± 20	NS
BMI (kg/m ²)	28 ± 4.0	26 ± 3.3	0.02
Waist (cm)	96 ± 10	90 ± 8	NS
HR (bpm)	73 ± 12	72 ± 15	NS
SBP (mmHg)	129 ± 13	133 ± 20	NS
DBP (mmHg)	76 ± 11	80 ± 17	NS
Diabetes mellitus (%)	4 (24%)	4 (40%)	NS
Hyperlipidemia (%)	5 (29%)	4 (40%)	NS
Hypertension (%)	11 (65%)	7 (70%)	NS

AHI: apnea hypopnea index, BMI: body mass index, HR: heart rate; SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

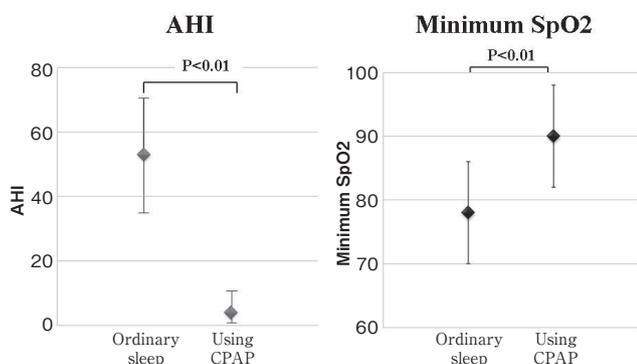


Fig. 1 Acute effects of CPAP treatment on AHI and minimum SpO₂.

の改善を認めた。一方CFRが2.5以上であった11症例においては、CPAP前後でCFRの有意な改善は認めなかった (0.12 vs < 0.01, *p* = n.s.).

考 察

OSASでは、睡眠時無呼吸後の再呼吸による低酸素からの回復は、交感神経活性の亢進、酸化ストレスを生じ、血管内皮障害、炎症反応、接着因子・血小板凝集能や凝固系の亢進状態、インスリン抵抗性などをもたらす。これらは脳血管障害や高血圧、心不全、肺高血圧、不整脈、虚血性心疾患などの循環器合併症の発症に関与することが報告

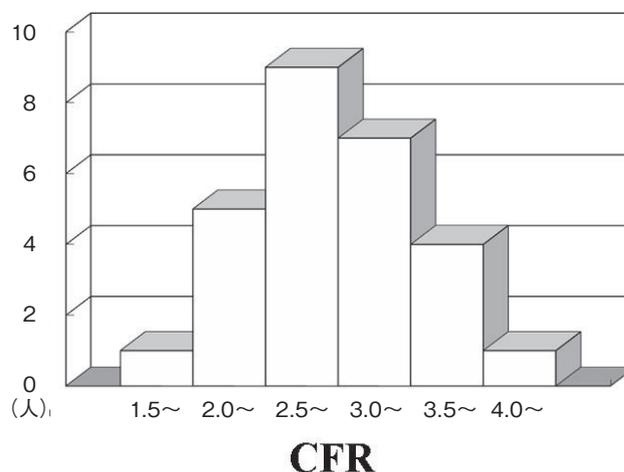


Fig. 2 Distribution of CFR in patients with severe OSAS.

されている⁸⁾。今回我々は、冠動脈疾患を発症する以前の睡眠時無呼吸が、冠血流動態に影響を及ぼしているかを検討するためにCFRの評価を行った。CFRは冠微小血管の拡張性を表し、心筋外血管の狭窄と微小血管機能の統合的な指標として用いられている。重症OSAS症例でCFRが低下していたということは、睡眠時の繰り返す低酸素が、何らかの機序で血管内皮機能障害を引き起こし、冠動脈硬化、ひいては冠動脈疾患の発症に寄与している可能性を示している。また一晩のCPAP治療後にCFRが改善したということ

Table 2 Coronary flow parameters in both group.

	At night	After wake up	p value
Group-P			
Basal CFV (cm/s)	20 ± 3	21 ± 5	NS
Hyperemic CFV (cm/s)	62 ± 14	63 ± 13	NS
Group-C			
Basal CFV (cm/s)	22 ± 5	21 ± 6	NS
Hyperemic CFV (cm/s)	62 ± 15	65 ± 15	0.057

CFV, mean coronary flow velocity.

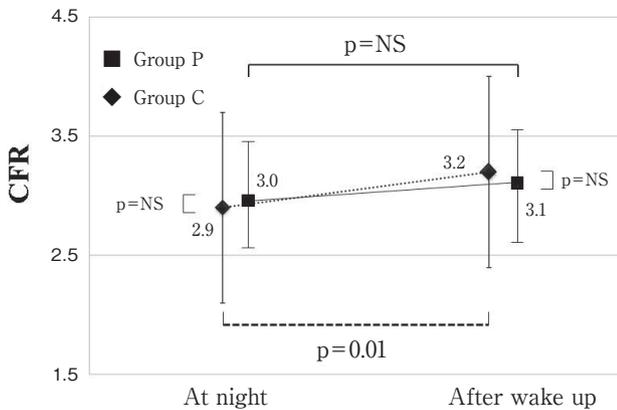


Fig. 3 Changes in CFR after sleep.

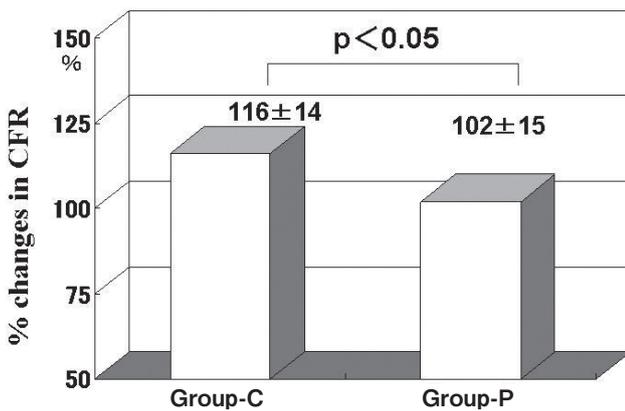


Fig. 4 Changing rate of CFR after sleep: Changing rate of CFR was defined as (CFR after sleep/CFR before sleep) × 100%.

は、睡眠時無呼吸により引き起こされる微小血管機能障害は、まだ可逆的な状態であるということを意味する。この時点での治療的介入は、OSAS症例の冠動脈疾患発症を減らさうる効果が期待される。

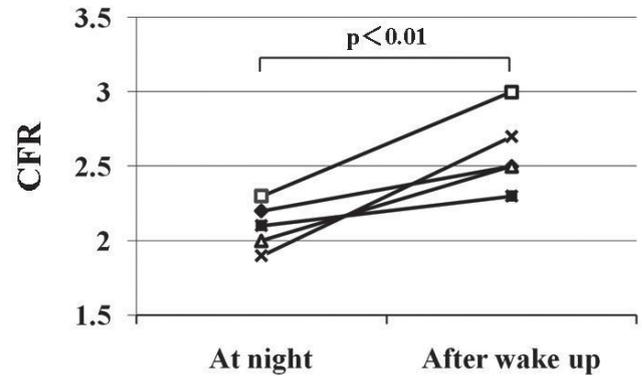


Fig. 5 Effects of CPAP treatment on CFR in patients with microvascular disease.

今回CFRは、夕方と翌朝の2回計測しその変化を観察したが、CFRの変化に日内変動の要因が影響している可能性も否定できないため、PSGを施行する目的にて入院した際に計測した群とCPAP療法の適正圧設定検査のために入院し、睡眠中CPAP療法を施行した群の2群間で比較検討した。CFRの日内変動に関して定説はないが、今回の観察ではOSAS症例の通常の睡眠前後ではCFRに有意な変化は認めなかった(P群)。これに対してCPAP療法を施行したC群では、睡眠後、すなわちCPAP療法施行後に有意なCFRの改善を認めた。CPAP療法後にみられたCFRの改善は、通常の睡眠前後でみられるものではなく、すなわち日内変動ではなくCPAP療法自体の効果を反映したものと考えられた。

CFRは冠動脈狭窄の重症度も反映するために、経皮的冠動脈形成術の適応決定にも用いられる。有意な冠動脈狭窄を表すCFRの閾値としてCFR 2.0が用いられることが多いが、まったく正常の冠動脈ではCFRは3-5程度であること

が報告されている。すなわち2.0-2.5に低下したCFRは、有意な冠動脈狭窄を示唆するものではないが、正常に比べ冠血流が制限され始めており、さらに低下すれば冠動脈に有意狭窄が存在する場合と同低下の程度となりうることを意味する。

今回CFRが2.5以下の症例が6例(22%)存在し、OSAS症例の病態に冠循環不全が関与している可能性を示唆した。冠動脈狭窄を有さない症例においても、糖尿病、左室肥大、透析患者、容量負荷疾患においてCFRが低下していることが知られているが、今回CFRが低下していた6症例の中で糖尿病を合併していたのは1症例のみであり、明らかな左室肥大や容量負荷疾患の合併は認めなかった。このCFRが低値であった症例においてCPAP療法後のCFRが改善した事が、CPAP群全体におけるCFRの改善という結果をもたらしたものと考えられた。

CPAP療法後に見られたCFRの改善は、最大充血時の冠血流速度の増加の関与が大きいと考えられた。このことから重症OSAS症例に見られるCFRの低下は、最大充血時冠血流の障害、すなわち冠微小血管の拡張性が低下していたと考えられる。無呼吸による低酸素状態によって惹起される血管内皮障害、酸化ストレスなどが微小血管の拡張性を低下させ、その影響が覚醒後まで持続する程度のものであることが示唆される。OSAS患者における血管内皮増殖因子(Vascular endothelial growth factor: VEGF)の血中濃度、血管内皮障害のマーカーとされている血漿中thrombomodulin, von Willebrand factor (vWF)を観察した研究では、OSAS患者に見られる血管内皮障害は、CPAP治療後に有意な改善を認めている⁹⁻¹¹⁾。今回の検討ではこれらの因子の検討は行っていないが、今後臨床的な冠循環の指標であるCFRと血中マーカーであるこれらの因子の関係を明らかにしていくことも重要であると考えられた。

本研究の限界としては、今回の症例はある一定期間に登録されたものであり、同一患者でのCPAP導入前後を観察しているものではない事があげられる。しかし二群間の重症度に差はなかった事から、一晚のCFRの変化はCPAPを施行した影響により生じたものと考えた。

今回我々の検討において重症OSAS患者のCFRを観察することにより、睡眠時無呼吸状態が冠血流動態に影響をおよぼすことが示された。さらに、その程度が睡眠時無呼吸に対する治療により改善することが示され、冠動脈疾患

発症の予防の観点からもCPAP療法の意義を示唆する結果と考えられた。

文 献

- 1) Guilleminault C, Tilkian A, Dement W. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27: 465-484.
- 2) Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. 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) Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147-2165.
- 4) Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-1214.
- 5) Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906-1914.
- 6) Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
- 7) The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
- 8) Somers VK, White DP, Amin R, William T, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008; 118: 1080-1111.
- 9) Chin K, Nakamura T, Shimizu K, Mishima M, Nakamura T, Miyasaka M, Ohi M. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000; 109: 562-567.
- 10) Schulz R, Hummel C, Heinemann S, Seeger W, Grimminger F. 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.
- 11) Ono Y, Kamio K, Ohta Y. Marker of endothelial damage in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A425.