

「睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク」

睡眠呼吸障害と循環器疾患：Overview

百村 伸一

Shin-ichi MOMOMURA, MD, FJCC

自治医科大学附属さいたま医療センター循環器科

要約

睡眠呼吸障害のなかでも睡眠時無呼吸は気道の閉塞による閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）と、中枢からの呼吸ドライブの消失による中枢性睡眠時無呼吸（CSA）に分けられる。CSAは心不全の結果もたらされる病態であるのに対し、様々な心血管疾患のリスクとなるのは前者のOSAである。OSAが心血管疾患をもたらす機序としては無呼吸に伴う低酸素血症と高炭酸ガス血症、呼吸の再開に伴う酸化ストレス、炎症、胸腔内陰圧に伴う左室後負荷の増大などがあり、さらには高血圧、血管内皮機能障害、インスリン抵抗性に進み、冠動脈疾患、不整脈、大動脈解離、循環器疾患の終末像である心不全、そして不良な予後へとつながってゆく。OSAの治療にはまず生活習慣の是正が必須であるが、持続気道陽圧（CPAP）が最も有効な治療法である。さらにOSAをCPAPで治療することにより一次予防、二次予防が可能であることが明らかになりつつある。一方のCSAも心不全との悪循環を形成する。CSAの治療には心不全治療の最適化、陽圧呼吸、夜間酸素吸入などが用いられる。

<Keywords> 閉塞性睡眠時無呼吸
中枢性睡眠時無呼吸
CPAP

ASV
在宅酸素療法

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 27 – 31

はじめに

昨今、睡眠時無呼吸症候群（SAS）がメディアにも取り上げられ広く知られるようになってきた。SASは睡眠中に繰り返す呼吸の停止により昼間の過度の眠気を代表とする様々な症状が出現する病態を意味する。SASによって居眠り運転や仕事能率の低下等が起きることは社会的な問題となり、また個人レベルではQOLが損なわれる。さらに、循環器領域においてはこのような自覚症状の有無、つまり“症候群”の有無にかかわらず睡眠時無呼吸が存在すること自体が循環器疾患の発症進展に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた（図1）。

睡眠時無呼吸には閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea：OSA）と中枢性睡眠時無呼吸（central sleep apnea：CSA）の2つのタイプの無呼吸がある。OSAは睡眠時の気道の閉塞によるもので、一般人口における頻度が高く肥満者に

多い。無呼吸中には呼吸の努力がみられる。一方中枢性睡眠時無呼吸は中枢からの呼吸のドライブの消失により起きるもので無呼吸中に呼吸努力がみられない。心不全に合併する中枢性睡眠時無呼吸は、覚醒時にもみられるCheyne-Stokes呼吸（CSR）と同様の機序で起きるためCSR-CSA（central sleep apnea with Cheyne-Stokes respiration）と呼ばれることが多い。ただし実際にはほとんどの場合、閉塞タイプの無呼吸と中枢タイプの無呼吸イベントは一人一人の心不全患者に様々な割合で合併し、また睡眠時無呼吸のパターンが変化することも知られている。これらの睡眠中にみられる呼吸の障害をまとめて睡眠呼吸障害（SDB）と称する（図2）。

睡眠時無呼吸と心血管疾患

心血管疾患には高率に睡眠時無呼吸を合併する。例えば、高血圧患者では全体の30%¹⁾、特に治療抵抗性高血圧の83%に合併するという報告がある²⁾。また、虚血性心疾患でも30%以上、急性冠症候群では50%以上との報告がある^{3,4)}。不整脈にもしばしば合併し、心房細動患者の約50%が閉塞性睡眠時無呼吸を合併しているとの報告もあり⁵⁾、夜間に発

自治医科大学附属さいたま医療センター循環器科
330-8503 さいたま市大宮区天沼町1-847
E-mail: momoshin@omiya.jichi.ac.jp

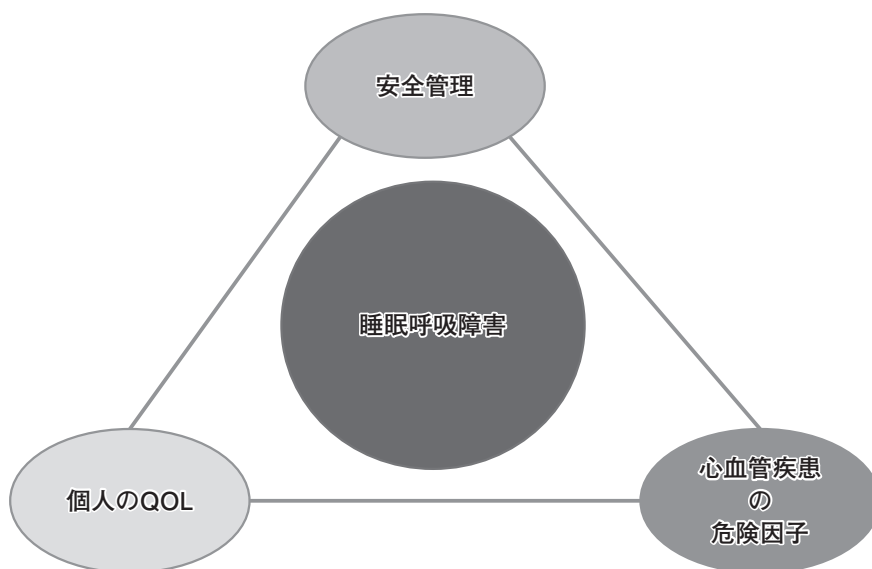


図1 睡眠呼吸障害の3つの側面.

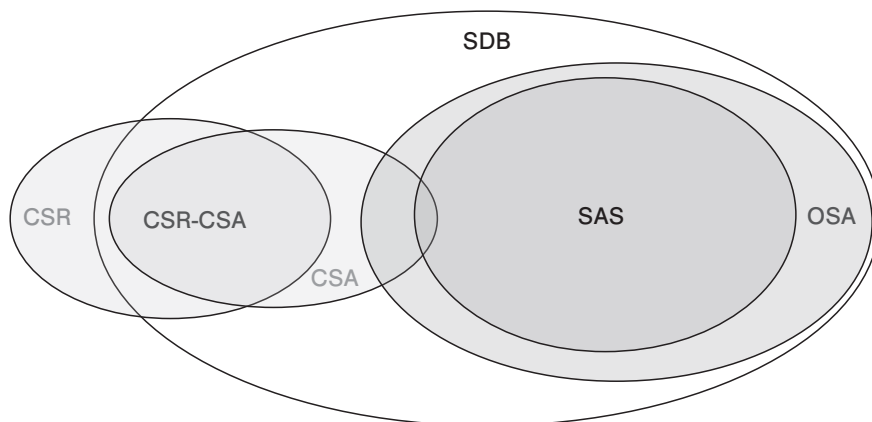


図2 睡眠呼吸障害の概念.

SDB: sleep disordered breathing 睡眠呼吸障害, SAS: sleep apnea syndrome 睡眠時無呼吸症候群, OSA: obstructive sleep apnea 閉塞性睡眠時無呼吸, CSA: central sleep apnea 中枢性睡眠時無呼吸, CSR: Cheyne-Stokes respiration チェーン・ストークス呼吸.

生する徐脈性不整脈には睡眠時無呼吸が引き金となっている場合が多い。大動脈解離でも40%弱との報告があり⁶⁾、肺動脈性肺高血圧にもしばしば合併する⁷⁾。心血管疾患のなかでも最も睡眠時無呼吸合併頻度の高い疾患は心不全で、その合併頻度についての今までの報告では最低でも50%弱、高いものでは76%に達する^{8,9)}。心血管疾患に合併する睡眠時無呼吸のほとんどはOSAであるが、心不全ではOSAとCSAの両者を合併する⁸⁾。一方、SDBの側からみても心血管疾患を合併しやすいことがわかっている。例えば米国の一般住民

を対象としたSleep Heart Health Studyでは睡眠呼吸障害の重症度の指標である無呼吸低呼吸指数 (AHI) の四分位 (0-1.3 1.4-4.4 4.5-11.0, >11.0) で見ると睡眠呼吸障害が最も軽症のグループに対する最も重症グループの心血管疾患のオッズ比は1.3であった。

さらに睡眠時無呼吸は単に心血管疾患に高率に合併するのみならず、心血管イベント発生を増加し^{10,11)}、また予後も悪化させることもわかってきた¹¹⁻¹³⁾。Marinらの前向き研究ではAHI 30以上の重症OSA (閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸) 患

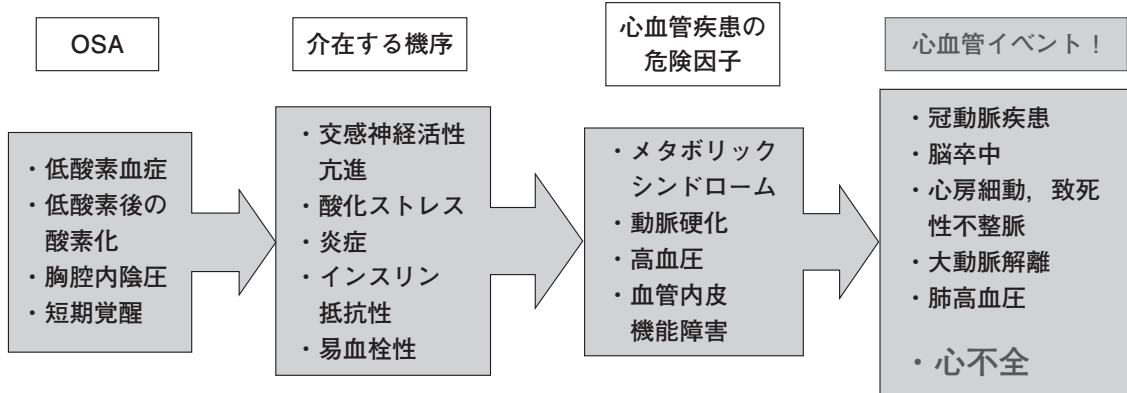


図3 閉塞性睡眠時無呼吸から心血管イベント発症に至る過程。

者では致死性心血管イベントおよび非致死性心血管イベントのオッズ比はそれぞれ2.87, 3.17であった¹¹⁾。

OSAの心血管疾患進展発症における役割 (図3)

このように睡眠時無呼吸特にOSAは様々な心血管疾患に合併するのみならず、その進展発症にも重要な役割を果たしていると考えられる。

OSAでは無呼吸時のハイポキシアおよび炭酸ガス濃度の上昇、覚醒反応などが交感神経緊張の亢進を招く^{14,15)}。この交感神経緊張は日中にも及び、持続的な心血管負荷をもたらす¹⁶⁾。OSAでは1回の無呼吸は時に2分以上に及ぶこともあり、酸素飽和度は60%にまで低下する。さらに呼吸の再開に伴う急激な酸素濃度の増量が皮肉なことに睡眠時無呼吸患者において酸化ストレスの増加をもたらす^{17,18)}。酸化ストレスの増加は前炎症性サイトカインの惹起などを介して炎症を引き起こし^{19,20)}、血管内皮機能を障害する^{21,22)}。OSAでは内皮機能障害に関連し、血栓形成の亢進や接着分子の増加も報告されている²³⁾。無呼吸時の胸腔内陰圧もOSAにおける心血管負荷の原因となる。OSAでは上気道が閉塞している一方で呼吸努力はあるため胸腔内が陰圧となり、ときに50 mmHgを超える。無呼吸開始時に胸腔内圧の低下に伴い、一時的に全身血圧は低下するが速やかに血管トーンが上昇し、血圧が維持される。しかし心臓（左室）は陰圧の胸腔内にあるため収縮期に左室内腔にかかる圧つまりtransmural pressureは収縮期血圧に胸腔内陰圧分を加えたものとなり、左室後負荷は増大する。一方、心臓への静脈還流は増加し、右心系は拡張し、特に拡張期に心室中隔が左室側にシフトし左

室拡張機能は低下する。胸腔内陰圧と左室拡張機能障害は肺うっ血を増強する。またハイポキシアに伴い肺動脈は収縮し肺高血圧がもたらされる。

OSAにおいてはこれらの様々な機序が交絡し高血圧、動脈硬化、不整脈、などの様々な循環器疾患へ、そして循環器疾患の終末像である心不全さらには心血管死亡へと進展して行く(図3)。従ってOSAは心血管疾患の危険因子であることを認識する必要がある。

OSAの治療

OSAは生活習慣と強く結びついた疾患であるので、まず、肥満がある場合には減量をすすめる、禁煙や就寝前の飲酒を控えるなどの生活習慣の改善が行われるべきである。OSA自体の最も有効な治療法はCPAP(持続気道陽圧)治療である。心血管イベントを評価した前向き試験がいくつか報告されており、特に2005年のMarinらの報告は有名で重症OSA患者にCPAP治療を行うことにより心血管イベントが大幅に抑制されている^{11,24)}。既に心血管疾患を有する無呼吸患者における前向き試験でもCPAP治療の二次予防効果が報告されている^{25,26)}。またOSAを合併する心不全患者においてCPAP治療が左心機能を改善することが無作為試験により明らかにされており²⁷⁾、心臓イベントの軽減効果も前向き試験によって示されている²⁸⁾。しかし残念ながら、心血管イベントをエンドポイントとしたCPAP治療の大規模ランダム化試験が今もって行われていない状況である。CPAPの問題点はそのコンプライアンス、あるいは継続率の悪さにある。自覚症状を有するSASであればCPAPによって著明に症状が改善することが多

いため継続できる場合も多いが、自覚症状に乏しい場合は継続率が低下すると思われる。高血圧患者を対象とした研究²⁹⁾や、上記の心不全患者を対象とした研究²⁸⁾ではCPAPのコンプライアンスがそれぞれ、降圧作用や心臓イベント抑制作用を左右することがわかっている。わが国においては簡易モニターでAHIが40以上の場合、終夜睡眠ポリグラフィ(PSG)でAHI 20以上の睡眠呼吸障害が証明された場合にはCPAPの保険適応が認められている。このように、すべての患者にCPAPが適応できるわけではなく、その代替治療として口腔内装置(oral appliance:OA)が用いられることもある。OAの利点は簡便性、継続性の良さにあるが、心血管イベントを抑制できるかどうかについてはほとんど報告がない。

循環器領域では自覚症状改善もさることながら、将来の心血管イベント抑制のために重症OSAをスクリーニングし治療介入するという認識が重要である。

文 献

- 1) Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, Schneck DW, Shaw LC 3rd, Locke TW, Vela-Bueno A, Soldatos CR. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2: 1005-1008.
- 2) Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-2277.
- 3) Schäfer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Lüderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999; 92: 79-84.
- 4) Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 26-30.
- 5) 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.
- 6) Sampol G, Romero O, Salas A, Tovar JL, Lloberes P, Sagalés T, Evangelista A. Obstructive sleep apnea and thoracic aortic dissection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1528-1531.
- 7) Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-386.
- 8) Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Rutanaumpawan P, Parker JD, Bradley TD. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2009; 15: 279-285.
- 9) Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. 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: 251-257.
- 10) Moore T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659-663.
- 11) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. 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: 1046-1053.
- 12) Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Rutanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-1631.
- 13) Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. 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: 2028-2034.
- 14) Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-1904.
- 15) Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 473-479.
- 16) Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1613-1619.
- 17) Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005; 127: 1674-1679.
- 18) Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270-2278.
- 19) Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. 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: 1129-1134.
- 20) Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-2667.
- 21) Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ven-

- tricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119: 1085-1091.
- 22) Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348-353.
- 23) 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.
- 24) Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1274-1280.
- 25) Milleron O, Pillière R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728-734.
- 26) Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1310-1314.
- 27) Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-1241.
- 28) Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690-696.
- 29) Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757-764.