

「睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク」

閉塞性睡眠時無呼吸症候群と心血管障害
— 当院睡眠検査 1,500 例のデータベース解析からの検討 —

椎名 一紀

Kazuki SHIINA, MD

東京医科大学病院循環器内科

要 約

閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) は、睡眠中の上気道閉塞による低酸素血症、覚醒反応による交感神経活性亢進から様々な心血管障害をきたし、心血管イベントのハイリスクグループと考えられている。さらに、肥満の合併が多いため、メタボリックシンドロームを高率に合併し、血管障害は加速度的に進行する。

OSAと心血管障害の機序に関しては、炎症マーカーである高感度C-reactive protein (CRP) や脈波速度、心エコー図検査を用いた検討で、OSAは全身炎症、動脈硬化、左室拡張障害、左室求心性肥大をきたすことから、これらを介し心血管イベントを増加させることが考えられた。

また、OSAは高血圧発症に対する独立した危険因子であることがわかってきたが、特に3剤以上の降圧剤でも目標血圧に達しない難治性高血圧は、OSAを高率に合併することが報告されている。我々の検討から、難治性高血圧を合併したOSAは、脈波速度や左室重量係数で表される心血管障害が特に強く、非常にハイリスクなグループといえる。

このように、高血圧、メタボリックシンドロームなどの危険因子を複雑に合併し、血管障害を加速させるOSAは循環器領域における新たな危険因子として注目すべきであり、その診断、治療の介入は現代の循環器専門医にとって必須であると考えられる。

<Keywords> 睡眠時無呼吸
心血管疾患
動脈硬化

拡張不全
高血圧

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 38 – 43

はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) は、肥満、高血圧、メタボリックシンドローム、脂質異常、糖尿病などの危険因子を複雑に合併し、Dzauら¹⁾の提唱する cardiovascular disease continuumの最上流をなす新しい危険因子と考えられる。我々は、OSAとこの心血管障害に注目し、2004年から約1,500例の終夜睡眠ポリグラフィ (polysomnography: PSG) によるOSAの診断を行うとともにその心血管障害を、動脈硬化バイオマーカー、心エコー図検査、脈波速度 (pulse wave velocity: PWV) 等で評価してきた。

本稿では、OSAとその血管障害について東京医科大学病

院循環器内科睡眠検査データベース解析をもとに概説する。

1. 循環器疾患合併率

2004年11月～2011年8月に施行したPSG 1,708例 (男性1,463例、平均年齢 53.6 ± 14.9 、平均body mass index: BMI $26.3 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$ 、平均無呼吸低呼吸指数: apnea-hypopnea index: AHI $37.7 \pm 23.8/\text{h}$) を分析すると、高血圧50.4%、脂質異常症61.1%、糖尿病18.9%、メタボリックシンドローム34.6%と高率に冠動脈疾患危険因子を合併していた。さらに、血管疾患の合併をみると、冠動脈疾患14.4%、脳血管疾患9.4%、大動脈疾患2.4%、末梢動脈疾患2.2%を合併し、そのうち複数の動脈床にアテローム血栓症を有し、動脈硬化疾患の終末像と考えられている polyvascular disease が4.8%にのぼった (表1)。これらからは、OSAが心血管疾患の病因、

東京医科大学病院循環器内科
160-0023 新宿区西新宿 6-7-1
E-mail: shiina@tokyo-med.ac.jp

表1 PSG施行患者背景 (2004年11月～2011年8月)。

・検査件数	1708
・男性 (%)	1463 (80.0)
・年齢 (歳)	53.6 ± 14.9
・BMI (kg/m ²)	26.3 ± 4.8
・高血圧 (%)	922 (50.4)
・脂質異常症 (%)	1117 (61.1)
・糖尿病 (%)	346 (18.9)
・メタボリックシンドローム (%)	633 (34.6)
・AHI (n/h)	37.7 ± 23.8
・冠動脈疾患 (%)	263 (14.4)
・脳血管疾患 (%)	172 (9.4)
・大動脈疾患 (%)	43 (2.4)
・末梢動脈疾患 (%)	40 (2.2)
・Polyvascular disease (%)	87 (4.8)

PSG施行患者は、高率に冠動脈疾患危険因子、心血管疾患を合併していた。複数の動脈床にアテローム血栓症を有する polyvascular disease は 4.8% にのぼった。

PSG: polysomnography, BMI: body mass index, AHI: apnea-hypopnea index.

発症に深く関わっていることが推測された。OSA 患者の管理において心血管疾患合併の評価、介入は必須であるといえる。

2. 大動脈疾患と OSA

近年 OSA と大動脈疾患との関連性がいくつか報告されている。胸部大動脈解離患者では重症 OSA の合併頻度が高いとする報告²⁾や、腹部大動脈瘤径の拡大速度が重症 OSA で速いこと³⁾などが報告されているが、大動脈疾患の部位別による差異などは明らかになっていない。

そこで我々は、CT 検査において胸部または腹部大動脈疾患と診断され、東京医科大学病院血管外科に入院した 40 歳以上 80 歳未満の連続 109 人を対象とし、大動脈瘤、大動脈解離患者に合併する OSA の頻度、重症度、胸部大動脈疾患と腹部大動脈疾患の差異について検討した⁴⁾。大動脈疾患患者と年齢、性別、BMI をマッチさせた 32 人をコントロール群とした。その結果、大動脈疾患患者の 48% に OSA (AHI ≥ 15/h) を合併しており、コントロール群と比較して有意に AHI, 3% oxygen desaturation index: ODI が高値であった。しかし、胸部大動脈瘤、腹部大動脈瘤間に OSA の重症度の有意差は認めなかった (図 1)。また、胸部大動脈解離、腹部大動脈

解離においても、OSA 重症度に有意差を認めなかった。これらから、大動脈疾患の発症、進展に OSA が関与している可能性が示唆されたが、胸部大動脈、腹部大動脈の発症部位の違いによる OSA 重症度に有意差を認めなかったことから、OSA による胸腔内圧の陰圧化は主要な機序ではない可能性が考えられた。

3. 左室拡張能と OSA

OSA は、繰り返す無呼吸・低呼吸により生じる低酸素血症、高炭酸ガス血症と覚醒反応により、交感神経活性亢進による末梢血管抵抗増大、高血圧、arterial stiffness の増大、心肥大などをきたすことが報告されている⁵⁻⁸⁾。OSA は、これら左室拡張能に影響をあたえる因子を介して、間接的に左室拡張能を低下させることが考えられる。

一方で OSA は、上気道の狭窄あるいは閉塞に伴う強い吸気努力から、胸腔内圧の著しい陰圧化をきたし transmural pressure の増大、後負荷増大を招く。さらに静脈還流量の増加による前負荷増大から、右室の拡大による心室中隔の左室側への偏移を惹起し、拡張期の左室充満を低下させることが知られている。また、末梢動脈圧とは独立した心血管イベント因子として注目されている中心動脈圧の上昇が、OSA により惹起されることが報告されており⁹⁾、いわゆる abnormal ventricular-vascular coupling から左室拡張機能障害をもたらす可能性も考えられる¹⁰⁾。

このような OSA と左室拡張能との、いわば直接的な関連性を検討するため、我々は心血管リスクおよび肥満のない男性 OSA 患者 74 例において、OSA の左室拡張能への影響を検討した。左室拡張能は、ドップラー心エコー法における左室流入波形 (E/A 比) および組織ドップラー法における僧帽弁輪後退速度 (Ea) で評価した。E/A 比、Ea は、AHI 30/h 以上の重症 OSA 群において、軽症-中等症 OSA 群と比較して有意に低下していた。また、E/A 比は AHI と有意な負の相関を認め ($r = -0.47, p = 0.0001$) (図 2)、年齢、左室肥大形態、心拍数、arterial stiffness、神経体液性因子などの因子で補正後も、重症 OSA は E/A 比の独立した規定因子であった¹¹⁾。

さらに我々は、OSA 患者 660 例を重症 OSA、メタボリックシンドローム (MetS) の有無により 4 群にわけ、これらの左室肥大および左室拡張能への影響を調べた結果、年齢、性別、BMI、高血圧治療歴、心拍数などで補正後も、重症 OSA と

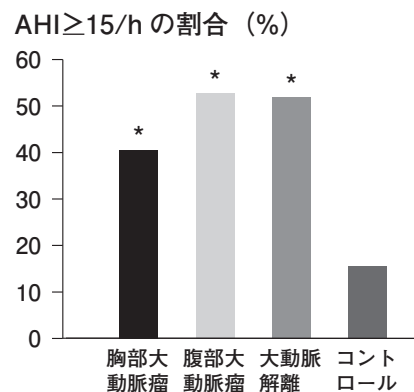
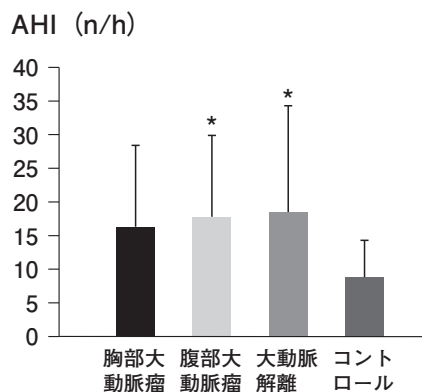


図1 大動脈疾患とOSAの重症度。
大動脈疾患ではコントロール群と比較して有意にOSAの重症度が高かった。しかし、胸部大動脈瘤と腹部大動脈瘤の比較では有意差を認めなかった。
*: $p < 0.05$ vs. コントロール.

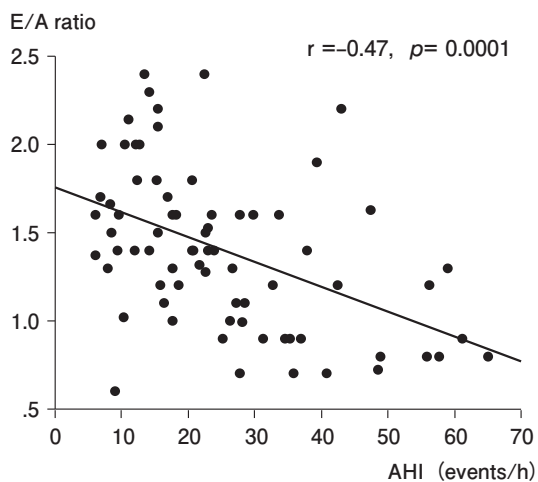


図2 無呼吸低呼吸指数 (AHI) と E/A 比の相関。
AHI と E/A 比に有意な負の相関を認める。

MetSは各々独立して、さらに相乗的にE/A比を低下させていた¹²⁾。

これらの結果は、左室拡張機能に対し、OSA、とりわけ重症のOSAそのものの直接的な影響を示唆していると考えられる。

4. 動脈壁硬化、炎症とOSA

最近の研究から動脈硬化の発症と進展には炎症が重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた¹³⁾。動脈硬化進展には、病的刺激に反応した血管内皮細胞の機能障害を引き金としたマクロファージやT細胞など炎症細胞の浸潤、脂質の蓄積などが関与する。OSAでは主に間欠的低酸素血症

からC-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF)- α といった、動脈硬化に関連する炎症性サイトカインが上昇することが報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。我々は、OSAがメタボリックシンドロームとは独立し、相加的に炎症マーカーである高感度CRPを上昇させることを報告した⁶⁾ (図3)。このことは、OSAが肥満やその他の動脈硬化危険因子と独立して炎症を介し動脈硬化進展に関与していることを示唆している。

一方、PWVは、動脈壁硬化を反映するとされ、従来の動脈硬化危険因子とは独立して動脈硬化性心血管疾患発症予測のマーカーとして確立されつつある。OSAとメタボリックシンドロームの合併がPWVに及ぼす影響を断面的に検討した我々の研究⁶⁾ (図3)では、両者の合併群では、brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV)は、動脈硬化危険因子による補正後も有意に高値であった。ゆえにOSAは独立して動脈の硬さ亢進に関与し、このことが心血管イベントリスク増大の機序のひとつであることが示唆された。

5. 高血圧とOSA

OSAは高血圧とも密接に関連し、難治性高血圧の二次的原因のなかで最多であると報告されている¹⁷⁾。OSA合併高血圧のパターンは、無呼吸による夜間の覚醒反応からnon-dipper・riser型夜間高血圧、早朝高血圧を示すものが多い¹⁸⁾。我々のデータベースからの解析では、OSAにおける高血圧の合併率は約50%で、そのうち約3%は難治性高血圧であった。逆に難治性高血圧症例に睡眠検査を施行したところ、実に

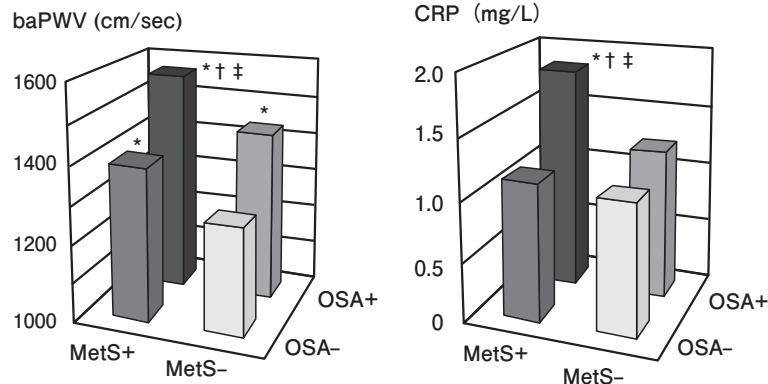


図3 OSAとMetSの併存が動脈硬化と血管炎症に及ぼす影響。
OSAとMetSの併存は、動脈硬化と血管炎症に基づく心血管系疾患リスクを相
加的に増加させる。
* $p < 0.05$ vs control, † $p < 0.05$ vs OSA, ‡ $p < 0.05$ vs MetS.
MetS: メタボリックシンドローム, baPWV: brachial-ankle pulse wave
velocity.

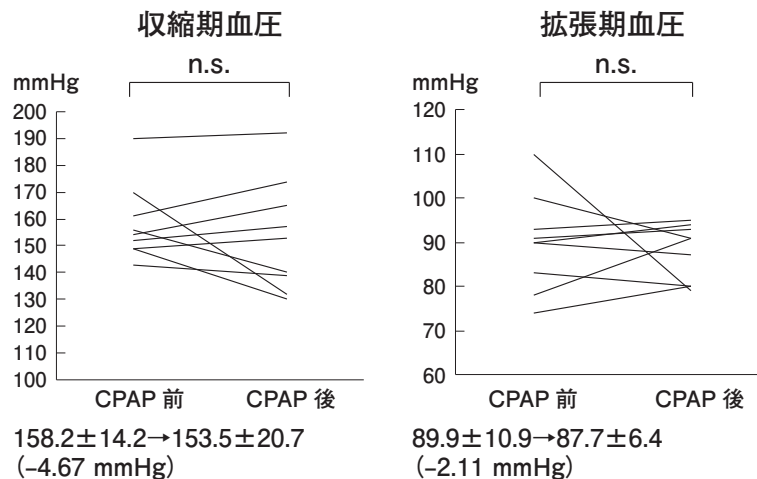


図4 難治性高血圧合併OSAに対するCPAP療法の効果。
CPAP療法による降圧効果は、収縮期血圧-4.67 mmHg, 拡張期-2.11 mmHg,
降圧目標 (140/90 mmHg未滿) 達成率は44%と十分ではなかった。
CPAP: continuous positive airway pressure.

75%が何らかの睡眠呼吸障害を有していた。さらに、難治性高血圧合併OSAの血管障害の検討では、血圧コントロールが良好なOSAに比べ、PWVや左室重量係数などの心血管障害が特に重度であった (PWV: $2,064 \pm 827$ cm/s vs $1,541 \pm 283$ cm/s, $p < 0.001$, 左室重量係数: 159 ± 16 g/m² vs 138 ± 30 g/m², $p < 0.05$)。このように、難治性高血圧合併OSAは、心血管障害が特に強く、高血圧症例のなかでも最もハイリスクなグループといえる。

6. CPAP療法の血圧に対する効果

中等度以上 (AHI 20/h以上) のOSAに対しては、continuous positive airway pressure (CPAP) 療法が標準的治療とされている。CPAP療法の血圧に対する効果は報告によりさまざまであるが、メタ解析ではその降圧効果は十分ではなかった¹⁹⁾。また、どのような症例がCPAP療法で血圧が下がるのかは一定の見解に至っていない。難治性高血圧合併OSAに対するCPAP療法も、十分な (1日5.8時間以上) CPAPの使用は有意に血圧を低下させるという報告²⁰⁾もある

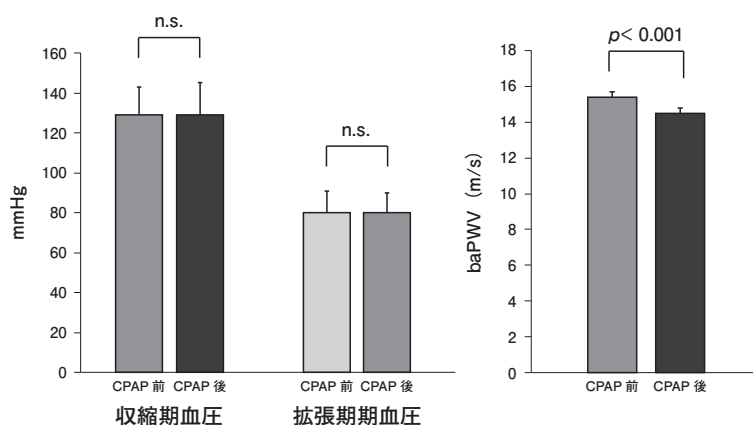


図5 3カ月間のCPAP療法における血圧, PWVの変化。
50例のOSA患者に3カ月間のCPAP療法を施行し, 治療前後で血圧, PWV, 心拍変動を比較した。血圧は有意な低下がなかったにも関わらずPWVは有意に低下した。このPWVの低下には交感神経バランスの改善が関与していた。

一方, 我々の検討では, その降圧効果は, 収縮期血圧-4.67 mmHg, 拡張期-2.11 mmHg, 降圧目標達成率は44%と十分ではなかった(図4)。しかし, 血圧のコントロールされた症例を対象とし, CPAP療法前後の血圧, PWVをみた我々の別の研究で⁵⁾は, 血圧に依存するとされるPWVが, 血圧の低下なしに有意に低下し(図5), このPWVの低下は, 心拍変動解析で表される交感神経バランスの改善と関連していた。このことより, CPAP療法には降圧効果を超えた動脈の硬さ亢進を抑制する効果があることが推測され, 心血管イベントリスク軽減の観点からのOSA治療の重要性が示唆された。

まとめ

OSAは, 動脈壁硬化, 炎症, 左室肥大, 左室拡張能障害などを介し, 心血管イベントのハイリスクグループとなる。さらにOSAは, メタボリックシンドローム, 難治性高血圧などと密接に関連し, 血管障害を進行させ, 大動脈疾患などの誘因となる。したがって, OSAは循環器領域における新たな危険因子として注目すべきであり, その診断, 治療の介入は必須であると考えられる。

文献

1) Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of im-

proved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114: 2850-2870.

2) Sampol G, Romero O, Salas A, Tovar JL, Lloberes P, Sagalés T, Evangelista A. Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1528-1531.

3) Mason RH, Ruegg G, Perkins J, Hardinge M, Amann-Vesti B, Senn O, Stradling JR, Kohler M. Obstructive sleep apnea in patients with abdominal aortic aneurysms: highly prevalent and associated with aneurysm expansion. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 668-674.

4) Saruhara H, Takata Y, Usui Y, Shiina K, Hashimura Y, Kato K, Asano K, Kawaguchi S, Obitsu Y, Shigematsu H, Yamashina A. Obstructive sleep apnea as a potential risk factor for aortic disease. *Heart Vessels* 2011 Mar 26. [Epub ahead of print]

5) Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Yoshida M, Kato K, Saruhara H, Hashimura Y, Matsumoto C, Asano K, Usui Y, Yamashina A. Effects of CPAP therapy on the sympathovagal balance and arterial stiffness in obstructive sleep apnea. *Respir Med* 2010; 104: 911-916.

6) Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Usui Y, Asano K, Hirayama Y, Nakamura T, Yamashina A. Concurrent presence of metabolic syndrome in obstructive sleep apnea syndrome exacerbates the cardiovascular risk: a sleep clinic cohort study. *Hypertens Res* 2006; 29: 433-441.

7) Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.

8) Cioffi G, Russo TE, Stefenelli C, Selmi A, Furlanello F,

- Cramariuc D, Gerds E, de Simone G. Severe obstructive sleep apnea elicits concentric left ventricular geometry. *J Hypertens* 2010; 28: 1074-1082.
- 9) Phillips CL, Yee B, Yang Q, Villaneuva AT, Hedner J, Berend N, Grunstein R. Effects of continuous positive airway pressure treatment and withdrawal in patients with obstructive sleep apnea on arterial stiffness and central BP. *Chest* 2008; 134: 94-100.
- 10) Desai AS, Mitchell GF, Fang JC, Creager MA. Central aortic stiffness is increased in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Card Fail* 2009; 15: 658-664.
- 11) Usui Y, Takata Y, Inoue Y, Tomiyama H, Kurohane S, Hashimura Y, Kato K, Saruhara H, Asano K, Shiina K, Yamashina A. Severe obstructive sleep apnea impairs left ventricular diastolic function in non-obese men. *Sleep Med* 2011 Mar 4. [Epub ahead of print]
- 12) Usui Y, Takata Y, Inoue Y, Shimada K, Tomiyama H, Nishihata Y, Kato K, Shiina K, Yamashina A. Coexistence of obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. *Sleep Breath* 2011 Jul 21 [Epub ahead of print]
- 13) Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: The Road Ahead. *Cell* 2001; 104: 503-516.
- 14) Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-2464.
- 15) Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 678-683.
- 16) 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.
- 17) Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811-817.
- 18) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2009 (JSH 2009). p.66-67.
- 19) Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-423.
- 20) Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, Espinel E, Ríos J, Untoria MD, Lloberes P. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2010; 28: 2161-2168.