

睡眠時無呼吸症候群の 早期診断・治療の必要性

— 生活習慣病リスク低減のために —

牛久市・あだち内科クリニック 院長
足立 秀喜

はじめに

睡眠時無呼吸には、無呼吸中に呼吸努力を伴う閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) と呼吸努力を伴わない中枢性睡眠時無呼吸 (central sleep apnea : CSA) があり、心不全などが素因となるチェーンストークス型呼吸 (Cheyne-Stokes Breathing : CSB) は、8種類ある CSA の1型である。この睡眠時無呼吸のなかで、特に OSA は頻度が高く、関連ある病態として、高血圧、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞などの血管障害があげられ、生活習慣病との関わりが報告されている。

1. 睡眠時無呼吸について

OSA の定義は、いびきや無呼吸の指摘あるいは日中の眠気を自覚し、持続時間 10 秒以上の無呼吸、低呼吸が睡眠 1 時間あたり 5 回以上出現する (AHI : Apnea Hypopnea Index 5 以上)、または、日中の眠気などの自覚がなくても 15 回以上出現する場合 (AHI15 以上) に診断される。

OSA の日本人の有病率は、男性 3.28%、女性 0.5%と報告されており、男性が女性の約 6 倍を認める。OSA の重症度は、無呼吸の長さでなく、AHI で分類され、AHI5 未満正常、5-15 未満軽度、15-30 未満中等度、30 以上を重度とする。AHI15 以上、特に 30 以上ある例では、脳心血管障害により予後が悪化するとされている。

2. 睡眠時無呼吸と高血圧、脳心血管疾患

OSA と高血圧については、AHI15 以上と健常者を比較した場合、オッズ比で AHI15 以上では約 3 倍の高血圧を認め¹⁾、薬剤耐性高血圧症では約 80%が OSA の合併を認める²⁾と報告されている。また、CPAP 治療効果は OSA 合併高血圧では収縮期血圧が 2-3mmHg 低下する³⁾、OSA 合併薬剤耐性高血圧症においては、収縮期血圧が 6-7mmHg 低下すると報告されている⁴⁾。

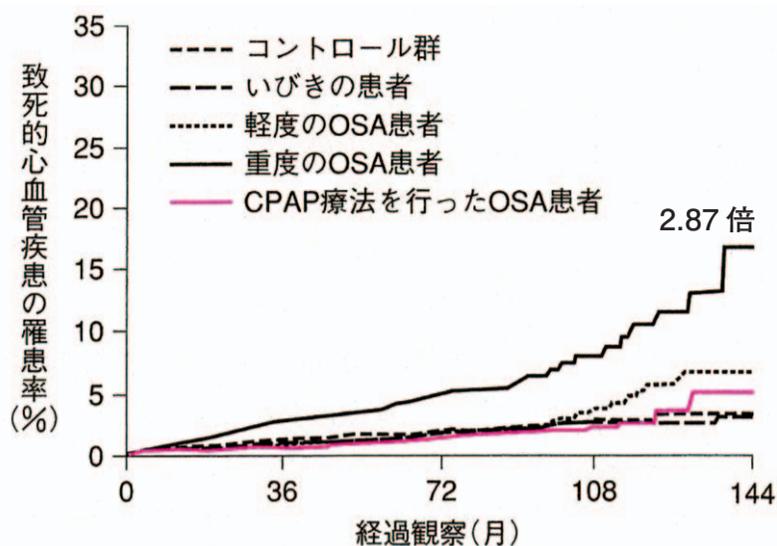
OSA と虚血性心疾患について、表 1 で示すように重度 OSA の致死的心血管疾患の罹患率がコントロール群と比較して 2.87 倍となり、CPAP 治療を行った OSA 患者は有意に罹患率が低下すると報告されている。SAS と脳血管障害については、70 歳以上の高齢者 810 人の前向き調査で AHI30 以上の重度 OSA 患者は、健常対照群と比較し、脳梗塞発症は 2.52 倍と報告されている⁵⁾。

3. 睡眠時無呼吸と動脈硬化

重症 OSA 患者を頸動脈エコーで精査すると、健常者と比較して、動脈硬化の進行を反映する内膜中膜複合体厚 (IMT) が有意に肥厚しているとの報告⁶⁾があり、OSA と動脈硬化の関与が認められる。ここで、酸化ストレスを介した動脈硬化 (アテローム化) の進展を表 2 で示す。悪玉コレステロールである血中の LDL が血管内皮に入り込み、動脈硬化の危険因子である酸化ストレスにより酸化 LDL に変性する。酸化ストレスは、同時に好中球や単球の炎症性転写因子である NF κ B の発現を誘導し、単球、好中球は炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-6、IL-8、などを産生する。また、この誘導により、細胞接着因子である ICAM1、VCAM1、MMP-9 などが血管内皮に発現され、血中の単球が血管壁に接着、侵入してマクロファージに変化し、血管内皮に蓄積された酸化 LDL を貪食して泡沫細胞となる。その結果、粥状化した血管壁は不安定になるが、そこに遊走された平滑筋細胞が接着することによりこぶ状となり、動脈硬化 (アテローム化) へと進展する。

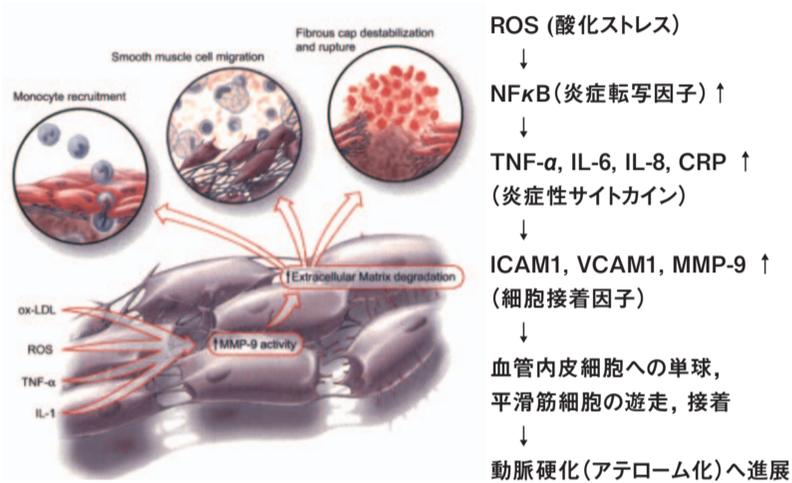
このように、酸化ストレスは NF κ B を介した動脈硬化の誘導因子である。一方で OSA 患者では、血中の酸化ストレス、炎症性サイトカイン (TNF- α 、

表 1 重度OSAの致死的心血管疾患の罹患率 (%)



Marin JM, et al: Lancet. 2005; 365: 1046-1053.

表 2 酸化ストレスと動脈硬化



Szmitko PE et al: Circulation. 2003; 108: 2041-2048.

IL-8、CRP)、細胞接着因子 (ICAM 1) は健常者に比較して有意差をもって増加しており、CPAP 治療をすると治療前と比較して有意に減少すると報告されている⁷⁻⁸⁾。また試験管内 (in vitro) の単球の酸化ストレス産生についての実験系では、単球は低酸素の状態から酸素化した状態 (Hypoxia/reoxygenation) で有意に酸化ストレスを産生するとの報告がある⁹⁾。

これらのことより、OSA の無呼吸・再呼吸による間欠的低酸素が酸化ストレスを誘導し、NF κ B を介した前述の動脈硬化への進展が考えられている。また、間欠的低酸素の動脈硬化への関与の報告は、OSA では間欠的低酸素に相関する AHI を重症度の指標とし、OSA が重症化するほど脳心血管障害により予後が悪化することの根拠になりえると考えられる。

おわりに

このように OSA の病態と動脈硬化の進展、高血圧、脳心血管疾患の関連は深く、OSA の早期診断と治療は、これらの生活習慣病リスク低減に寄与すると考えられる。

文献

- 1) Peppard PE, et al: N Engl J Med. 2000; 342: 1378-1384.
- 2) Logan, et al: J Hypertension. 2000; 19: 2271-2277.
- 3) Montesi SB, et al: J Clin Sleep Med 2012; 2012: 587-596.
- 4) Iftikhar IH, et al: J Hypertens. 2014; 32: 2314-2350.
- 5) Munoz R, et al: Stroke. 2006; 37: 2317-2321.
- 6) Drager LF, et al: Am J Respir Care Med. 2005; 172: 613-618.
- 7) Silke R, et al: Am J Respir Care Med. 2006; 174: 824-830.
- 8) Ohga E, et al: J appl Physiol. 2003; 94: 179-184.
- 9) Dyugouskaya L, et al: Am J Respir Care Med. 2002; 165: 934-939.