

## ● 特別講演

## 睡眠時無呼吸症候群の治療にペースメーカーは有効か Antagonistの立場から

埼玉医科大学循環器内科 松本万夫

### はじめに

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS) は夜間の無呼吸, 低換気により低酸素血症を生じ日中の覚醒が障害され, 全身倦怠感などをきたす状態である。また, 睡眠の障害は他にも種々の悪影響を呈することが知られている。特に, 心血管系疾患に対しそれぞれの状態を悪化させる要因 (リスク) として注目されている。その心血管系疾患としてあげられているものには高血圧, 肺高血圧, 虚血性心疾患, 心不全, 脳血管障害, 肺動脈血栓塞栓症, 夜間突然死そして不整脈がある。逆に, 最近 SAS に対する治療法としての植え込み型ペースメーカーの有用性に関する報告がみられている。

本稿では, SAS とそれに関連した諸疾患との関連性を説明しながら, ペースメーカーが睡眠時無呼吸を改善させる可能性が低いという観点に立って説明したいと考えている。

### 睡眠時無呼吸症候群 (Sleep apnea syndrome: SAS) の概要

日本人における SAS の有病率は, ある住民健診で AHI (apnea hypopnea index) > 5 を基準として調べると, 全体 1996 例のうち 1.1%, 男性のみでは 2.15% であったと報告している<sup>1)</sup>。少なく見積もっても 100~200 万人の患者がいることになる。SAS の原因として最も関連性が高いのは肥満 (obesity) であり, 佐藤らの報告では SAS 患者 4814 例を集計した結果, 平均の BMI は  $28.2\text{kg/m}^2$  で, 症例全体の 70% が BMI >  $25\text{kg/m}^2$  の肥満, 全体の 30% が BMI >  $30\text{kg/m}^2$  であったと報告されている。肥満による

換気不全によって昼間に周期性呼吸と傾眠傾向を示す Pickwick 症候群は広く知られている。

睡眠時無呼吸の大部分は閉塞性睡眠時無呼吸で SAS の 90~95% を占めるといわれている。これは上気道の虚脱による換気努力と無呼吸を呈するものである。もう一つは中枢性睡眠時無呼吸で, これは中枢性の呼吸ドライブの消失による換気努力を伴わない無呼吸を呈するもので SAS の 5~10% を占めるといわれている。したがって, 睡眠時無呼吸の治療を考慮することは, 閉塞性睡眠時無呼吸に対する治療, すなわち, 閉塞性睡眠時無呼吸に対する有効性がないと治療効果の限界が生じることになる。

閉塞性睡眠時無呼吸症候群における心血管系の障害の発生様式を Bradley ら<sup>2)</sup> の図で示す。この閉塞性睡眠時無呼吸が, 上気道の解剖学的な閉塞によって生じると (図 1), 血液中の酸素分圧の減少, 炭酸ガス濃度の上昇が生じる。これにより, 化学受容体を介し覚醒信号賦活化し, 不眠傾向となる。また, 中枢神経系を介し心拍数が上昇, 血管の収縮が生じ血圧が上昇する。一方, 心臓の酸素需要も上昇, 心肥大, 虚血の増悪, 頻脈性不整脈出現, 心不全の悪化をきたすことになる。徐脈に関しては, 交感神経過剰反応に対する反動的な迷走神経興奮により生じる可能性は否定できない。

中枢性睡眠時無呼吸では心不全を原因として生じることが多く<sup>3)</sup>, そのため中枢性睡眠時無呼吸は単に心機能不全, すなわち左室拡張期末期圧の上昇に合併した所見であると考えられる場合もある。また, 逆に中枢性睡眠時無呼吸が心不全を悪化進行させる単独のリスクとも考えら

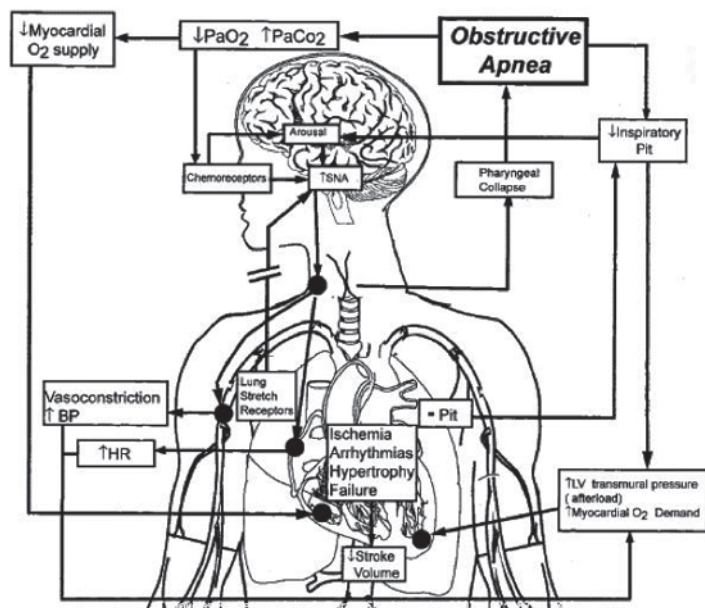


図1 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における心血管系の障害の発生様式  
 詳細は本文参照(Bradley TD, et al. Sleep apnea and heart failure: Part I  
 obstructive sleep apnea. Circulation 2003;107:1671-8から引用)。

れている。心不全があると、肺のうっ血が生じ、迷走神経受容体を刺激、過呼吸と炭酸ガス低下をきたす。また、同時に覚醒が賦活化され、さらに呼吸を刺激する。これらにより炭酸ガスが過度に低下し、呼吸中枢に関与し、中枢性無呼吸を発生する。この無呼吸により低酸素血症をきたし、過換気をきたす。このようにして繰り返す、過換気と無呼吸を交互に生じて中枢性睡眠時無呼吸となる。その結果として閉塞性と同様に血圧は上昇し、心拍数は上昇するのが普通である。徐脈が生じるとすれば、心不全時に迷走神経反射が亢進することにより生じるとされる(図2)。したがって、無呼吸の形が閉塞性、中枢性のいずれにおいても、通常の場合は心拍数が上昇しペースメーカーを植え込むような病態は考えにくいことになる。

睡眠時無呼吸が患者の生存率に及ぼす影響として、やはり全死亡に対するリスクとなることが報告されている。Yaggiら<sup>4)</sup>は閉塞性睡眠時無呼吸の患者697例の予後を検討し、死亡リ

スクはコントロールに比し有意に高い(ハザード比2.24,  $p=0.004$ )ことを報告した。また、Lanfranchiら<sup>5)</sup>は心不全を合併した中枢性睡眠時無呼吸患者の予後を検討し、AHIは心不全患者の予後を規定する単独指標であると報告している。心臓突然死を検討した報告では、閉塞性SASを有しない患者では朝6時から12時までに突然死のピークがあるが、閉塞性SAS患者は夜12時から朝6時の間の夜間に突然死が多いことが示されている<sup>6)</sup>。突然死症例のAHIの重症度をみると、突然死が多い12時から朝6時の症例に重症例が多くみられた。この現象の理由としては前述されたSASによる変化、すなわち交感神経活性が亢進し、血圧上昇、血中カテコラミン上昇、血小板凝集能を高めることがあげられている。逆に、SAS治療の最も有効な方法はCAPA(continuous positive airway pressure)であるが、閉塞性および中枢性のSAS患者に対しCPAP療法を行うと、生命予後は有意な改善はないものの、心機能(左室駆出率、左室内腔)、

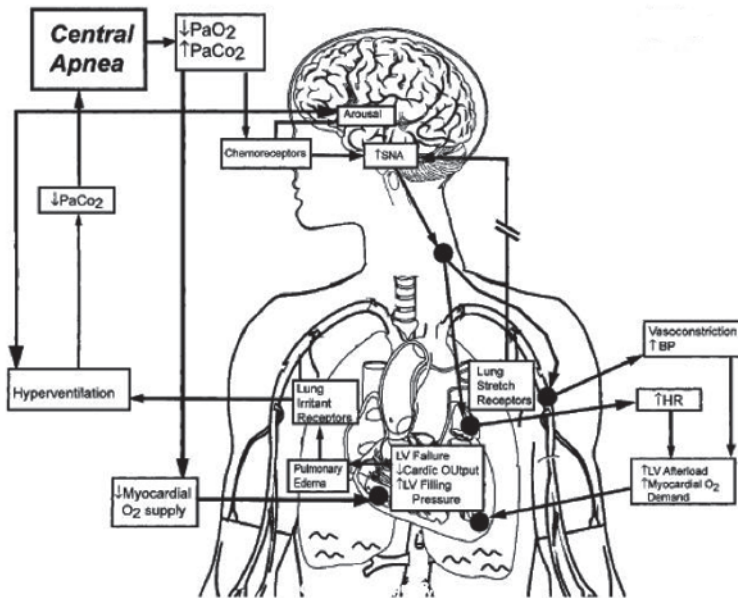


図2 中枢性睡眠時無呼吸症候群における心血管系の障害の発生様式

詳細は本文参照(Bradley TD, et al. Sleep apnea and heart failure: Part II central sleep apnea. Circulation 2003;107:1822-6から引用)

血中エピネフリン濃度と患者の運動能(6分間歩行)を有意に改善し、血圧も正常化することが示されている<sup>7,8)</sup>。

不整脈の種類と睡眠時無呼吸の関連に関してはあまり多くの検討がなされていない。SASにより交感神経活性が賦活されることが心臓突然死に関連するとすれば、頻脈性不整脈が有意に増加すると想像されるが、実際の症例では必ずしもそうではなく、むしろ除脈を認めたとする報告が多いようである。Rocheら<sup>9)</sup>は、閉塞性SASのない(AHI<10)81例、閉塞性SASがある(AHI≥10)66例を対象とし、夜間の不整脈の頻度、CPAP治療後の不整脈の変化を2群間で比較検討した。無呼吸群で多かったのは徐脈と上室性期外収縮であり、その程度も無呼吸の重症度に伴い増悪したとしている。心室性頻脈性不整脈の程度は無呼吸とは関連しないことを示した。また、彼らはCPAPにより、これら徐脈が改善したと報告している。以上から、中枢性、閉塞性に無呼吸が生じると高血圧、肺高血圧、虚血性心疾患、心不全、脳血管障害、不整脈(心房

性頻脈、徐脈)、夜間突然死、肺動脈血栓塞栓を惹起または悪化させることが示されたことになる(図3)。そして、無呼吸をCPAPにより改善させるとこれらの病状も改善することが示され、SASに対する直接的な治療は有効であることが証明されていることになる。

それでは逆に、無呼吸によって生じた徐脈を機械的に改善させると、はたして無呼吸が改善するのか。心筋梗塞における心室性不整脈の関係を検討したCAST study<sup>10)</sup>が頭をよぎる。

SASに対するペーシングの効果を検討した報告をみると、Garrigueらは洞不全症候群にてDDDペースメーカー植込みを受け、SAS(AHI>15)を合併した15例(8例は中枢性SAS)で、AAI 40bpmすなわちペーシングがほとんどない状態と自己レート+15ppmの心房オーバーペーシング時の無呼吸の状態を比較した<sup>11)</sup>。するとAHIはオーバーペーシング群では28±22から11±14に改善し、オーバーペーシングが無呼吸時の副交感神経緊張を抑制する可能性を示唆した。しかしながら、彼らの報告にはいくつ

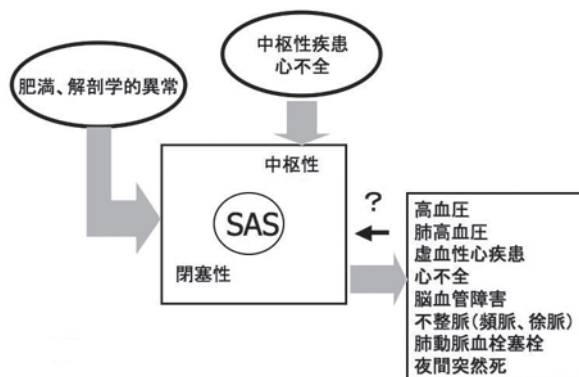


図3 睡眠時無呼吸の発生原因と心血管系疾患の関係  
詳細は本文参照。SAS：睡眠時無呼吸

かの限界がある。すなわち、対象症例が一般的なSASとは異なる点である。全例が徐脈を呈する洞不全で、ペースメーカー適応症例を対象としている。ペーシングにより得られる効果は血行動態の改善を生じ、無呼吸を改善する可能性がある。ペーシングというよりは心不全の改善が有効性の理由である可能性がある。また、対象症例の半数以上が中枢性SASである。前述したごとく、一般人口では、SASの90～95%は閉塞性睡眠時無呼吸であるため心不全状態の特殊な症例を集めた可能性がある。また、有効であった機序としてペーシングによる交感神経緊張により、副交感神経抑制を生じさせることを考えているが、その根拠は十分ではない。われわれもペースメーカーを植込みSASを合併した症例を対象にCPAP療法とCPAP療法+ペーシングの効果を検討したが、その改善度には変化はなかった<sup>12)</sup>。また、SASの存在をスクリーニングする方法である「眠気」の質問表Epworth sleepiness scale(ESS)を当院におけるペースメーカー植込み患者に対して行ったところ、56例中ESS10点以上は5例(8.9%)にみられた。この数は日本人の平均有病率2～4%を大きく上回る結果であった。すなわち、ペーシングはSASを改善しない可能性が高いと思われる。同様の成績はSimantirakisら<sup>13)</sup>、Lüthjeら<sup>14)</sup>、Fietzeら<sup>15)</sup>によっても支持されている。

SASに対するペーシング療法には、以上のよう有効性に関しては十分なデータはないと思われる。また、ペースメーカーはデバイスを挿入するという侵襲的治療であり、種々の合併症を有することから現時点ではSASに対する治療法としては認められるべきものではないであろう。

#### ま と め

SASは種々の心血管系の病態を悪化させる。特に心不全では閉塞性SASのみではなく中枢性SASを惹起させ、また悪循環をきたすようである。ペーシングは心臓を刺激することにより一方で神経系に関与する可能性がある。また、心機能にも関与することは特にCRTなどの経験から理解される。しかしながら、ペーシングがSASそのものを改善することに関して、その証拠は必ずしも多くはないといわざるをえない。ただ、限られた症例に関しては可能性があるかもしれない。また、従来のペーシング方法ではなく、CRTのような新しい手法を用いるとより有効性が増加するかもしれない。ペーシングの可能性に期待するものはある。

#### 文 献

- 1) 本間日臣編集, 睡眠時無呼吸症候群, 今井良, 克誠堂出版;2002.

- 2) Bradley TD, et al. Sleep apnea and heart failure: Part I obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-8.
- 3) Bradley TD, et al. Sleep apnea and heart failure: Part II central sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822-6.
- 4) Yaggi HK, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
- 5) Lanfranchi PA, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1435-40.
- 6) Gami AS, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-14.
- 7) Kaneko Y, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-44.
- 8) Sin DD, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-6.
- 9) Roche F, et al. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *PACE* 2003;26:669-77.
- 10) Echt DS, et al and CAST investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encanide, flecanide, or placebo; the cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
- 11) Garrigue S, et al. Benefit atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:404-12.
- 12) Suga C, et al. *PACE* 2002;25:713 (abstract).
- 13) Simantirakis EN, et al. Atrial overdrive pacing for the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2568-77.
- 14) Lüthje L, et al. Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:118-22.
- 15) Fietze I, et al. Sleep apnea syndrome in patients with cardiac pacemaker. *Respiration* 2000;67:268-71.