

「睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク」

心筋梗塞後の心血管リスクとしての睡眠時無呼吸

福岡 長知^{1,*} 林 寛子¹ 菅谷 寿理² 加藤 和代¹ 加藤 祐子¹ 高橋 啓¹ 馬淵浩輔¹ 水野 杏一¹
 Nagaharu FUKUMA, MD^{1,*}, Hiroko HAYASHI, MD¹, Juri SUGAYA, PhD², Kazuyo KATO, MD¹, Yuko KATO, MD¹,
 Hiroshi TAKAHASHI, MD¹, Kosuke MABUCHI, MD¹, Kyoichi MIZUNO, MD, FJCC¹

¹日本医科大学内科学講座循環器部門, ²日本医科大学生理機能センター

要約

目的 心筋梗塞患者において睡眠呼吸障害 (SDB) は、高頻度で予後不良の原因となることが知られている。しかし、心筋梗塞後SDBに関する十分な検討はなく介入法も明らかでない。本研究では心筋梗塞後のSDBを連続的に評価し、背景因子、経時変化、病態に与える影響を調べた。

方法 対象は急性心筋梗塞のため当院に入院した92例 (65±11歳) で、全例にSDBのスクリーニングを実施した。対象には非代償性心不全合併例は含まれていない。

結果 心筋梗塞後SDB (AHI \geq 5) は89%と高頻度で、中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) 優位例と閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 優位例はほぼ同頻度。2カ月後のAHIの経時変化はCSA優位例で有意に減少、OSA優位例で改善なし。心筋梗塞後SDBは夜間高血圧、抑うつ、自律神経障害と関連。CSAおよび重症OSAで夜間就寝中に低炭酸ガス血症を伴い、不整脈出現と関連。心筋梗塞後SDBは昼間の運動時換気亢進と関係した。

総括 本研究の結果は、心筋梗塞後SDBはスクリーニングを要するほど高頻度であり、様々な機序を介し病態に影響し得ることを示唆している。

<Keywords> 睡眠時無呼吸
心筋梗塞

リスク
スクリーニング

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 44 – 49

はじめに

第59回日本心臓病学会学術集会におけるシンポジウム「睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク」で発表したタイトル「心筋梗塞後の心血管リスクとしての睡眠時無呼吸」を本稿において文献的考察を加えまとめる。

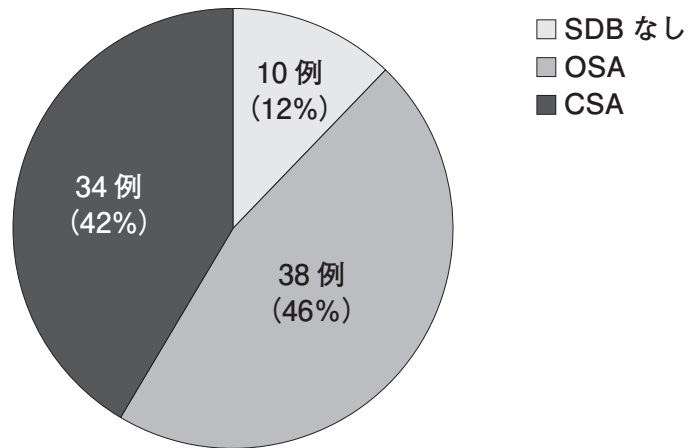
今回の発表のテーマである心筋梗塞後の睡眠時無呼吸は、心筋梗塞後の睡眠呼吸障害 (SDB) に関するものである。これは、昼間の眠気などを有している有症候性の睡眠時無呼吸だけでなく、本人が自覚していない睡眠時の呼吸障害が含まれることを示している。我々のデータでは、心筋梗塞後の睡眠時無呼吸は昼間の眠気ありとされるESS (Epworth Sleepiness Scale) が10以上の症例はわずか11%で、これは

心筋梗塞後のSDBの重要な特徴である。

次に、心筋梗塞に合併したSDBに関する過去の報告について触れたい。Yuminoら¹⁾は、PCIが施行された急性冠症候群 (ACS) 患者において閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) の有無によりMACE (major adverse cardiac events) 発生に差があり、OSAが予後不良に影響するとしている。また、Nakashimaら²⁾は、急性心筋梗塞後の障害された左室心機能の回復がOSA合併例で遅れることを報告している。これらの急性心筋梗塞を含むACSに合併するSDBの研究では、SDBが予後不良の徴候であること^{3,4)}とSDBに対する介入の重要性が示唆されている⁴⁻⁶⁾。しかし現実には心筋梗塞後のSDBに対する系統的な介入はほとんど行われていない。その理由はいくつか考えられるが、主なものに心筋梗塞患者に対するSDBのスクリーニングが行われておらず、心筋梗塞後SDBの実態が知られていないことが挙げられる。心筋梗塞患者に対

* 日本医科大学内科学講座循環器部門
113-8602 東京都文京区千駄木1-1-5

頻度・タイプ



重症度

正常 : AHI < 5
 軽症 : 5 ≤ AHI < 15
 中等症 : 15 ≤ AHI < 30
 重症 : 30 ≤ AHI

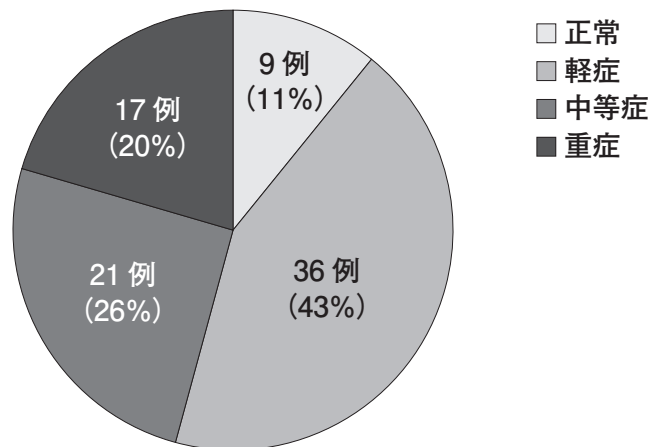


図1 心筋梗塞後睡眠呼吸障害 (SDB) の頻度・タイプ・重症度。
 AHI: 無呼吸低呼吸指数, OSA: 閉塞性睡眠時無呼吸, CSA: 中枢性睡眠時呼吸。

する適切な介入のためには、大規模研究などエビデンスに基づいた知見が必要となるが未だ十分な検討がなされているとは言いがたい。

本稿のデータは、当院に入院をした心筋梗塞患者連続例を対象に、SDBをスクリーニングしたものに基いており、SDBの頻度、退院後経時変化、SDBが病態に与える影響を検討した。

心筋梗塞後SDBの特徴と経時変化

1. 心筋梗塞後SDBの特徴

最初に心筋梗塞後SDBの頻度について述べる。これまで頻度について言及した報告が散見されるが、その評価時期は様々である。本研究の初回検査は心筋梗塞発症後10～14日で、本邦における退院の時期とほぼ一致している。この時

期は、心筋梗塞発症に伴う急性の影響が弱くなり、SDBを退院後にどのように管理するかを考えるために重要な時期と考える。

本研究における心筋梗塞後のSDBの頻度は、図1に示すように軽症例 (AHI≥5) を含めると89%の高頻度で、OSAと中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) の頻度は、それぞれほぼ同頻度であった。本研究が対象に非代償性心不全を含まない検討であるにもかかわらずCSAが高頻度であるが、これは他の報告^{7,8,9)}とほぼ同様であり、心筋梗塞後には明らかな心不全がなくてもCSAが出現すると考えられ、CSA発生機序を考える上で興味がある。SDBの重症度の分布は、AHI 15以上の中等症以上が心筋梗塞の50%程度にみられている。これは、日本循環器学会のガイドライン¹⁰⁾に示された陽圧呼吸を検討すべき基準に該当し、このようなSDBが退院時期において半

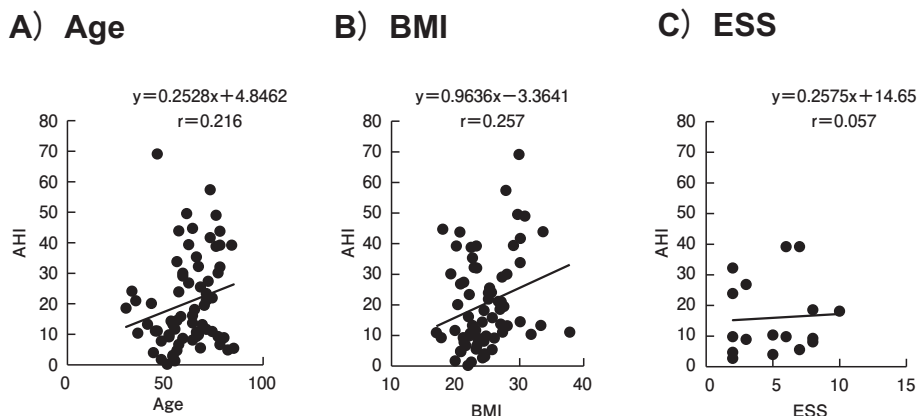


図2 当院心筋梗塞例におけるSDBと背景因子。
年齢・性はSDB重症度(AHI)と弱い正相関関係にあったが、昼間の眠気(ESS)とは関連がなかった。
SDB: sleep disordered breathing, BMI: body mass index, ESS: Epworth Sleepiness Scale, AHI: apnea hypopnea index.

数を占めることになる。

臨床背景因子とSDB重症度との関連(図2)を調べると、年齢とbody mass index (BMI)で弱い関連がみられ、高齢者と肥満例にSDBが多い傾向があった。しかし、昼間の眠気の尺度であるESSとは関連がなかった。また、本検討のように非代償性心不全例を除いた比較的軽症で、発症後2週間経過している心筋梗塞では、左室駆出分画や、心筋梗塞領域は無呼吸低呼吸指数(AHI)と関連しなかった。

2. 心筋梗塞後SDBの経時変化

今回検討した発症後2週から2カ月にかけての心筋梗塞後のSDBの経時変化は、全体として減少する傾向がみられたが明らかな改善はなかった(図3)。これは、より早期を見た急性期の検討¹¹⁾とは異なっている。発症2週間以降においてSDBが改善する症例を抽出するため層別化を行った。治療適応とはなりにくいAHI 10未満の症例を除外した検討をすると、CSA例において有意な改善がみられた。これは心筋梗塞退院時において、CSAは改善が期待できるため経過観察にも意義があること、そしてOSAでは改善が期待できないため介入の適否を検討可能なことを示唆すると考えられる。

心筋梗塞後SDBが病態に及ぼす影響

次に、心筋梗塞後SDBが病態に及ぼす影響を示す。先述したようにSDBがPCI後ACSにおける再狭窄発生率を増加させるなどの報告があるが、本稿では従来とは異なった観点

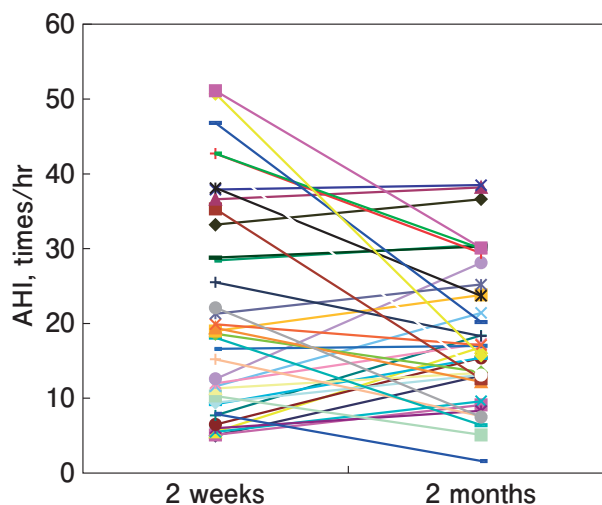


図3 心筋梗塞発症後AHIの経時変化。
心筋梗塞後2週から2カ月へとAHIは減少する傾向。
AHI was decreased (from 22.0 ± 14.4 to 18.5 ± 9.5 times/hr), but not significant ($p = 0.082$) in subacute phase of myocardial infarction. AHI: apnea hypopnea index.

から、心筋梗塞後SDBの影響を検討したい。

1. 夜間血圧

心筋梗塞急性期患者の就寝中の夜間血圧を測ることは、超急性期を除いてほとんどないことであるが、我々はSDBの評価と同時にABPMを装着し夜間血圧の検討を行った。その結果は、心筋梗塞後重症OSAに夜間高血圧を伴うことが

示された。このことはOSAが、心筋梗塞後急性期の心破裂や、慢性期の心筋リモデリングの原因となり得ることを示唆している。

2. 精神神経因子

近年心筋梗塞後の危険因子として改めて注目されている精神神経因子とSDBの関係を示す。抑うつ性は軽症を含めると心筋梗塞の20%近くにみられる。SDBと抑うつとの関係は以前から指摘しているが、今回の検討は心筋梗塞後であることに特徴があり、SDB重症度（AHI）と抑うつ指標SDSとの間には関連がみられていない。しかし、OSAは昼間の眠気の尺度ESSを介して抑うつ（SDS）および不安感（HADS）とそれぞれ関連していた。この結果は、従来指摘されていたSDBと抑うつとの関係が、心筋梗塞後では弱いことでもある。これも、ESSが高値である睡眠センターなどのOSAと心筋梗塞後のSDBは分布が異なることを示すと考えている。

表1 Hypocapnia and the cardiovascular system.

1) Myocardial ischemia
2) Cardiac dysrhythmias
3) Vasoconstriction
4) Enhanced platelet aggregation

(Laffey JG, et al. N Engl J Med 2002; 347: 43-53)

3. 炭酸ガス分圧異常

次に動脈血炭酸ガス分圧異常について述べる。SDBは見方を変えると換気の異常であるので、炭酸ガス分圧異常を伴う。OSAでは高炭酸ガス分圧による化学受容体反射を介した交感神経系の活性化が病態に影響をおよぼすと考えられている。しかし、本稿で注目したのはSDBに伴う低炭酸ガス分圧である。低炭酸ガス分圧は、表1¹²⁾のように循環器系に対する影響が心筋梗塞後において注意すべきものばかりで、これが低炭酸ガス血症に注目した理由である。図4にOSAとCSAそれぞれにおける夜間就寝中の炭酸ガス分圧とAHIの関係を示す。CSAにおいては過去の報告通り夜間の低炭酸ガス分圧（経皮的に測定された炭酸ガス分圧PtcCO₂）と関連がみられたが、OSAにおいても重症例では低炭酸ガス分圧を来す症例が存在することが示された。

心筋梗塞後の低炭酸ガス分圧が自律神経機能に及ぼす影響を調べると、低炭酸ガス分圧は副交感神経機能（HF）低下と交感神経（LF/HF）活性化との関連がみられた。これまでは、高炭酸ガス分圧による交感神経活性化が指摘されていたわけであるが、今回の結果はそれとは逆のもので、低炭酸ガス分圧と交感神経の活性化が関連していた。この機序として、CSAや重症OSAなど交感神経活性化を有する症例における中枢性化学受容体反射感受性亢進が換気亢進をもたらし、結果として炭酸ガス分圧の低下を引き起こしたと考えられる。

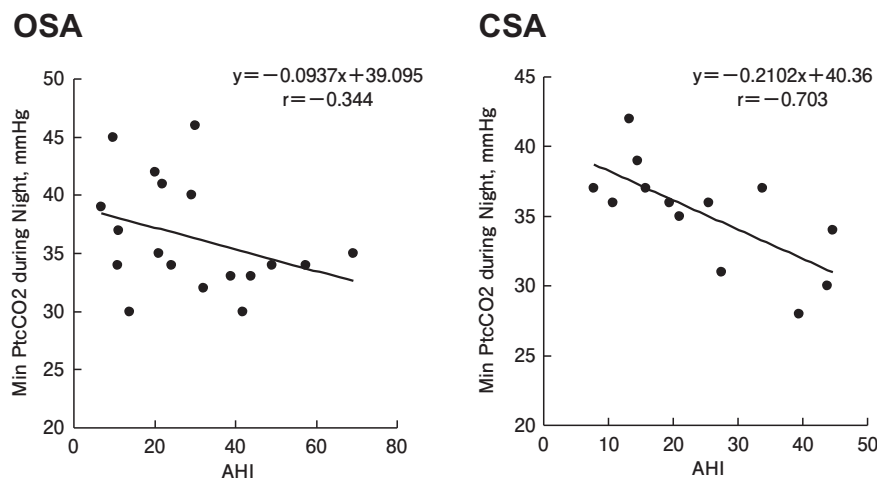


図4 AHIと就寝時最低炭酸ガス分圧（Min PtcCO₂ during night）の関係。

就寝中の低炭酸ガス分圧はCSAのみならずOSAにおいてもAHIと関連した。

OSA : obstructive sleep apnea, CSA : central sleep apnea, AHI : apnea hypopnea index,

PtcCO₂ : partial pressure of carbon dioxide through transdermal method.

次に夜間の低炭酸ガス分圧と、昼間に施行された運動負荷試験指標との関係について述べる。夜間の炭酸ガス分圧低下は、運動負荷に対する換気応答の指標 VE/VCO_2 slopeと関連していた。 VE/VCO_2 slopeは肺の死腔率や化学受容体反射感受性を反映しており、SDBの存在は昼間の呼吸調節異常を伴うことを示すと考えられる。

最後に

これまで述べてきた心筋梗塞後SDBの特徴をまとめる。心筋梗塞後ほぼ退院の時期に相当するSDBは、非常に高頻度で、明らかな心不全がなくてもCSAが約半数を占め、昼間の眠気を訴える例は稀で、CSAであれば経時的な改善が期待できる。これらを踏まえ心筋梗塞後のSDBを考えると、心筋梗塞後という感受性の高い状況にありながら、高頻度のSDBを合併し、SDBは低炭酸ガス分圧など様々な経路を介し心筋梗塞後の病態へ悪影響を及ぼし得るため、二次予防として注意する必要があることになる。

心筋梗塞後SDBの位置を図5示す。図の中心に位置する有症状性であるために睡眠外来を受診したSASと、心筋梗塞後SDBはほんの一部が重なるだけ考えられる。つまり我々循環器医が接する心筋梗塞後のSDBは、睡眠センターがみている睡眠時無呼吸とは、異なる特徴を有するため、これまでの研究成果がそのまま梗塞後SDBに適応できるかも不明である。我々はこのことも意識しながら、二次予防の観点から心筋梗塞後SDBの介入を検討すべきである。

心筋梗塞後SDBで、これまでのSAS治療と変わらない対応をすべき対象は、有症状性の重症OSA例で、これらは当然の陽圧呼吸(CPAP)の適応であると考えられる。しかし、心筋梗塞後SDBには新たな観点が必要である。まず心筋梗塞後SDBは、高頻度であるため無症状であってもスクリーニングが必要であり、従来はSAS治療において考慮されていなかった左室リモデリング・再狭窄・心不全・夜間発症心筋梗塞などのリスクを考慮し、二次予防としてSDBの介入を検討すべきである。将来の大規模研究が、心筋梗塞後SDBに対する適切な評価法・治療法を確立することに期待したい。

文 献

1) Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary inter-

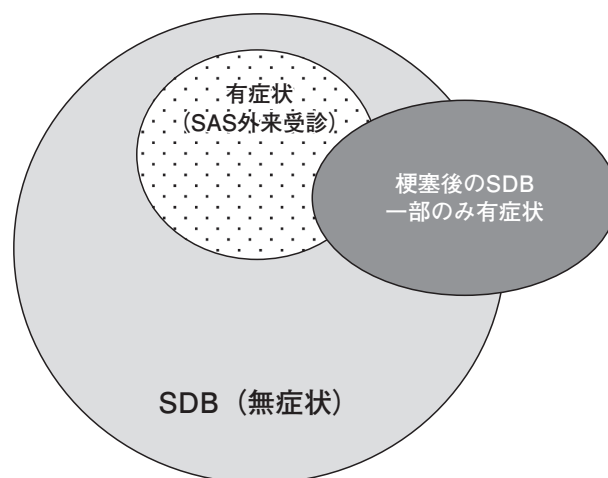


図5 心筋梗塞合併SDBの位置。
心筋梗塞発症後2週間の時点でみられるSDBは、睡眠時無呼吸症候群(SAS)加療を目的とした症例とは分布が異なる。

vention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 26-30.

- 2) Nakashima H, Katayama T, Takagi C, Amenomori K, Ishizaki M, Honda Y, Suzuki S. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 2317-2322.
- 3) Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath* 2010; 14: 131-136.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) BaHammam A, Al-Mobeireek A, Al-Nozha M, Al-Tahan A, Binsaeed A. Behavior and time-course of sleep disordered breathing in patients with acute coronary syndromes. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 874-880.
- 8) Moruzzi P, Sarzi-Braga S, Rossi M, Contini M. Sleep apnoea in ischaemic heart disease: differences between acute and chronic coronary syndromes. *Heart* 1999; 82: 343-

- 347.
- 9) Strassburg A, Majunke B, Nötges JK, Ortak J, Kothe H, Weitz G, Schunkert H, Bonnemeier H. Central sleep apnea is associated with blunted baroreflex sensitivity in patients with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2008; 126: 333-339.
- 10) 百村伸一, 赤柴恒人, 麻野井英次, 安藤真一, 苅尾七臣, 塩見利明, 清野精彦, 田村彰, 陳和夫, 中元隆明, 成井浩司, 萩原誠久, 山科章. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008-2009年度合同研究班報告) 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. *Circ J* 2010; 74 (Suppl.II) : 963-1051.
- 11) Tsukamoto K, Ohara A. Temporal worsening of sleep-disordered breathing in the acute phase of myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70: 1553-1556.
- 12) Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med* 2002; 347: 43-53.