

「睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク」

心臓手術患者における睡眠呼吸障害

瀬在 明^{1,*} 塩野 元美¹ 赤星 俊樹² 赤柴 恒人²Akira SEZAI, MD, PhD^{1,*}, Motomi SHIONO, MD, PhD¹, Toshiki AKAHOSHI, MD, PhD², Tsuneto AKASHIBA, MD, PhD²¹ 日本大学医学部附属板橋病院心臓外科, ² 日本大学医学部附属板橋病院睡眠センター

要約

睡眠呼吸障害 (SDB) は、高血圧、糖尿病等の生活習慣病と密接な関係があるいわれ、近年日本でも心臓病との関わりについて認識が高まっている。しかし、心臓手術患者での検討は国際的にも行われてない。2008年から当施設では術後に、SDBの簡易検査を行う前向き研究を行っており、今回、その研究結果を中心に報告する。

研究は心臓手術患者294名を対象とし、患者背景、左室駆出率、ANP、BNP、レニン、アンジオテンシン、アルドステロン、動脈硬化のバイオマーカー、術後心房細動の発生とSDB重症度との関係をみた。

SDBを70.7%に認め、重症化するほどメタボリック症候群の頻度、ANP、BNP、アルドステロン、術後心房細動の発生率が高かった。

心臓手術患者は高率にSDBを合併し、重症例ほどRAASの亢進、心房負荷による術後心房細動の発生を多く認めた。本研究では術後にSDBの検査を行ったが、心臓手術患者に高率にSDBが合併することから術前に診断することは必要不可欠と考えられた。それにより術後合併症、心イベントの発生を軽減させ、遠隔予後を改善する可能性があると考えられた。

<Keywords> 心臓手術
睡眠呼吸障害

睡眠時無呼吸症候群

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 54 – 58

はじめに

睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing: SDB) は、心臓病、高血圧、糖尿病等の生活習慣病と密接な関係をもっているといわれており、近年日本でも心臓病との関わりについて認識が高まっており、その診断、治療は心疾患の予後に影響するといわれている¹⁻³⁾。しかし、心臓手術患者における検討は国際的にもほとんど行われてない。心臓手術患者は高血圧、糖尿病、慢性心不全、メタボリック症候群などを合併していることが多く、心臓手術患者はSDBを合併している可能性は循環器内科で治療している症例に比べ、より高いことが予想される。そのため当施設では、2008年より心臓手術後の患者に対し、携帯型睡眠ポリグラフ装置でスクリーニングを行い、無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index: AHI) が15以上の症例に対し、polysomnography (PSG) を行う方

針としている。今回、心臓手術におけるSDBについて、当施設での研究結果とともに報告する。

心臓手術患者における睡眠呼吸障害

冠動脈疾患とSDBの関係については数多く報告されており、その発症には胸腔内圧低下による右心系への負荷が心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide: ANP) 分泌を亢進することによる循環血液量の低下と低酸素血症に伴うエリスロポエチン産生亢進による多血症による血栓形成の促進、またメタボリック症候群、肥満、糖尿病等の冠危険因子との関連が報告されている³⁾。Nakashimaらは、経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) を行った患者で、閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) は43%に認められ、OSAを認めなかった患者に比べ、有意に左室機能が低下していたと報告⁴⁾。Cassarらは、PCIを行ったOSA患者について、持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP) 治

* 日本大学医学部附属板橋病院心臓外科
173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1
E-mail: asezei.med@gmail.com

療を行った患者と行わなかった患者間で5年心臓死亡率が治療群3%であったのに対し、非治療群10%と有意に高いと報告している⁵⁾。胸部大動脈瘤に関して、Sampolらは、大動脈解離はAHIが高いことを報告⁶⁾、Kohlerらは、Marfan症候群はAHIが高く、AHIと大動脈基部径が相関すると報告し⁷⁾、低酸素血症、胸腔内圧低下、交感神経の亢進による夜間高血圧による大動脈壁へのストレスが関与しているといわれている。しかし、心臓手術を行った患者に関する報告や手術との関連から検討した報告は極めて少ない。Kawらは、37例のOSA合併の心臓手術患者の検討で、OSA合併患者は非OSA患者に比べ、術後感染、縦隔炎が多く、ICU滞在期間が長

いことを報告⁸⁾、Bhamaらは、20例のOSA合併の冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting: CABG) 患者での検討で、OSA合併患者は非OSA患者に比べ、人工呼吸器時間、ICU滞在ならびに在院日数が長いことを報告している⁹⁾。しかし、症例数も少なく、心臓手術患者を対象とした前向き研究は現在のところない。

心臓手術患者における睡眠呼吸障害の前向き研究 (NU-SDB trial for cardiac surgery)

2008年から当施設では心臓手術後安定した時期に同意が得られた患者に対し、携帯型睡眠ポリグラフ装置でスクリーニングを行う前向き研究 (UMIN 試験ID: UMIN000003340) を始めた、その結果について報告する。

対象は心臓手術患者294名 (虚血性心疾患116名、弁膜疾患96名、胸部大動脈疾患67名、先天性心疾患6名、その他9名) で、一次エンドポイントは、1) AHI, 二次エンドポイントは、1) 患者背景, 2) ANP, BNP, 3) レニン活性, アンジオテンシン-II, アルドステロン, 4) 高感度CRP, 酸化LDL, レムナントLP-コレステロール, シスタチンC, 5) 心臓超音波検査による左室駆出率, 7) 術後心房細動の発生の有無とし、SDBの重症度で比較検討した (表1)。

結果は、軽症 ($5 \leq \text{AHI} < 15$) 106例、中等症 ($15 \leq \text{AHI} < 30$) 62例、重症 ($30 \leq \text{AHI}$) 40例と208例 (70.7%) にSDBを認めた (図1)。性別、疾患、高血圧、糖尿病、脂質

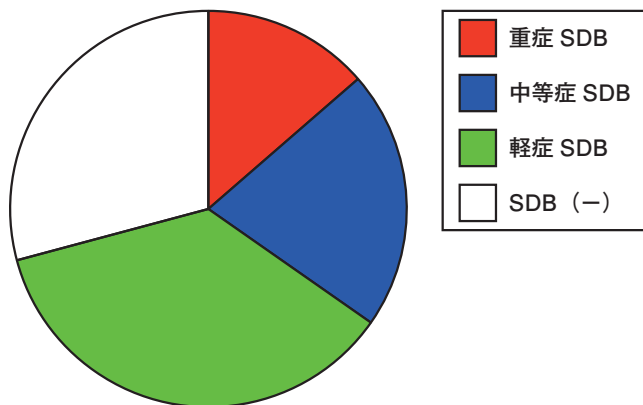


図1 心臓手術患者における睡眠呼吸障害の重症度による割合。

表1 患者背景。

	SDB (-)	軽症	中等症	重症	p 値
症例数	86 (29%)	106	62	40	
AHI	2.1 ± 1.3	9.0 ± 2.9	21.5 ± 4.5	42.2 ± 9.9	
年齢	61.8 ± 15.6*†	69.2 ± 10.1*	69.1 ± 10.0†	67.2 ± 10.6	0.0001
性別 (男性: 女性)	61 : 25	80 : 26	40 : 22	33 : 7	0.2100
疾患					
虚血性心疾患	25 (29%)	46 (43%)	25 (40%)	20 (50%)	0.2779
弁膜疾患	33 (38%)	37 (35%)	17 (27%)	9 (23%)	
胸部大動脈疾患	22 (26%)	19 (18%)	15 (24%)	11 (28%)	
先天性心疾患	2 (2%)	1 (1%)	3 (5%)	0 (0%)	
その他	4 (4%)	3 (3%)	2 (3%)	0 (0%)	

SDB : sleep disordered breathing.

*† : p < 0.05 (同一記号間で有意差あり)。

表2 睡眠呼吸障害の重症度による各種検査データ。

	SDB (-)	軽症	中等症	重症	p 値
症例数	86	106	62	40	
左室駆出率 (%)	65.3 ± 9.2 ^{*†‡§}	59.6 ± 12.1 ^{§#}	56.5 ± 11.5 [‡]	51.7 ± 14.7 ^{*†#}	< 0.0001
ANP (pg/ml)	41.0 ± 26.3 [*]	70.9 ± 61.6	94.3 ± 95.2	127.4 ± 274.3 [*]	0.0092
BNP (pg/ml)	78.9 ± 80.2 ^{*†}	110.6 ± 108.7 ^{‡§}	179.5 ± 163.3 ^{*#}	204.4 ± 139.3 ^{†§#}	< 0.0001
レニン活性 (ng/ml/hr)	3.9 ± 4.2	3.3 ± 7.5	4.0 ± 6.9	4.5 ± 5.4	0.8530
アンジオテンシン-II (pg/ml)	14.0 ± 7.9	16.8 ± 30.2	14.0 ± 13.6	20.2 ± 20.1	0.5029
アルドステロン (pg/ml)	89.4 ± 44.1 ^{*†}	96.2 ± 84.0 ^{‡§}	146.0 ± 91.3 ^{*‡}	181.7 ± 139.2 ^{†§}	< 0.0001
術後心房細動	10 (12%) ^{*†}	18 (19%) [‡]	17 (30%) [*]	17 (46%) ^{†‡}	< 0.0001

SDB : sleep disordered breathing, ANP : atrial natriuretic peptide, BNP : brain-type natriuretic peptide.

*†‡§ : p < 0.05 (同一記号間で有意差あり).

表3 CPAPあるいはASV導入前後での各種検査データ。

	導入前	導入後	p 値
左室駆出率 (%)	48.9 ± 14.6	60.6 ± 11.6	0.0027
ANP (pg/ml)	104.3 ± 120.0	60.4 ± 38.8	0.0354
BNP (pg/ml)	231.8 ± 223.3	88.2 ± 78.7	0.0296
レニン活性 (ng/ml/hr)	5.8 ± 9.0	4.0 ± 5.8	0.0686
アンジオテンシン-II (pg/ml)	17.4 ± 14.0	13.0 ± 9.4	0.0455
アルドステロン (pg/ml)	205.1 ± 152.0	111.1 ± 88.8	0.0009
高感度CRP (mg/dl)	0.49 ± 0.61	0.23 ± 0.35	0.0406
酸化LDL (μg/dl)	82.1 ± 28.3	74.9 ± 33.4	0.4711
RLP-cho (mg/dl)	6.74 ± 3.79	5.40 ± 2.50	0.1595
シスタチンC (mg/l)	1.22 ± 0.26	1.13 ± 0.22	0.0445

ANP : atrial natriuretic peptide, BNP : brain-type natriuretic peptide, RLP-cho : レムナントLP-コレステロール.

異常症で有意差はなかったが、年齢は軽症群、中等症群が高く、SDB (-) 群と有意差を認め、メタボリック症候群は、重症群が55%と高く、他の群 (中等症24.2%, 軽症39.6%, SDB (-) 群30.2%) と有意差を認め、body mass indexも重症群で高く、軽症群、SDB (-) 群と有意差を認めた。左室駆出率、ANP、BNPは、重症化するほど有意に高い結果であった。レニン活性、アンジオテンシン-IIは、群間で有意差はなかったが、アルドステロンは、重症群が軽症、SDB (-) 群に比べ、有意に高値であった。酸化LDL、シスタチンC、高感度CRPは、有意差はなかったが、レムナントLP-コレステロールは重症群で高く、中等症とSDB (-) 群と有意差を認めた。

術後心房細動の発生は、重症46%, 中等症30%, 軽症19%, SDB (-) 12%と有意に重症例で多かった (表2)。

心臓手術患者におけるSDB治療の効果

AHIが15以上で同意が得られた患者に対しPSGを行った。CPAPあるいはサーボ制御圧感知型人工呼吸器 (adaptive servo ventilation : ASV) による治療を要すると考えられ、同意が得られた患者は29例で、CPAP (23例)、ASV (6例) を導入した。しかし、2例が導入後に治療を断念した。治療前後で、左室駆出率、ANP、BNP、アンジオテンシン-II、アルドステロン、シスタチンCは有意に改善した (表3)。

睡眠呼吸障害と心房細動

Mayo Clinicから心房細動の既往のない3,542例の前向き研究で、就眠中の動脈血酸素飽和度の低下が心房細動の発生の独立予測因子で、15年の観察で心房細動の発生在OSA患者では有意に多かったと報告している¹⁰⁾。Kanagalaらは、除細動後の患者のCPAP治療が心房細動の再発を有意に抑制したと報告している¹¹⁾。心房細動の発生要因として、低酸素、交感神経亢進、胸腔内圧低下による心房負荷などがいわれている。心臓手術後の心房細動は心臓手術患者の最も多い合併症であり、その発生要因として、高齢、低心機能、炎症、βブロッカー、アミオダロンなどの薬剤の非投与など様々な因子が関与している¹²⁻¹⁵⁾。発生要因の危険因子として、肥満やメタボリック症候群があげられているが、SDBとの関係については十分に検討されていない^{16,17)}。我々の研究において、SDBが重症化するほど、術後心房細動の発生が多いことが明らかにされ、その原因として、ANP、RAASの結果から交感神経亢進、胸腔内圧低下による心房負荷が強く関与していると考えている。とくに心臓手術後は人工心臓の影響でRAASが亢進した状態である¹⁸⁾ため、それをいかにコントロールするかで心房細動を予防できる可能性はある。心臓手術後の心房細動は生命予後にも影響を及ぼし、いかに予防するかが重要であり、今後さらに検討していく必要があると考えている。

今後の展望

我々の研究から心臓手術患者は高率にSDBを合併することが明らかにされた。また重症例ほどRAASの亢進、心房負荷による術後心房細動の発生が多く、心機能低下例を多く認めた。さらにSDB治療によりANP、BNP、RAAS、左室機能が有意に改善した。本研究では術後にSDBに対する検査を行ったが、心臓手術患者に高率にSDBが合併することから術前に診断することは必要不可欠と考えられた。それにより術前にSDBが疑われた場合は、周術期からCPAPあるいはASVによる治療を行うことで、術後合併症、心イベントの発生を軽減させ、遠隔予後を改善する可能性があると考えられた。CPAPあるいはASV治療により、SDBによる内因性ホルモン（ANP、BNP）の分泌や交感神経系の亢進をCPAPあるいはASV治療により抑制することで心臓への負担を軽減し、心臓手術後の長期予後も今まで以上に期待できると考えられた。

心臓手術患者を対象とした前向き研究は、国際的にも報告

はなく、本研究から心臓手術患者のSDBの合併率だけでなく、短期予後、長期予後について今後評価していくことが急務と考えている。

文献

- 1) Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, Uematsu A, Katsura K, Sakurai S, Murata A, Sakakibara H, Chin K, Hida W, Nakamura H. Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a multi-center study. *Intern Med* 2006; 45: 1121-1125.
- 2) Akahoshi T, Akashiba T, Kawahara S, Uematsu A, Nagao K, Kiyofuji K, Okamoto N, Hattori T, Takahashi N, Hashimoto S. Predicting optimal continuous positive airway pressure in Japanese patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology* 2009; 14: 245-250.
- 3) 班長 百村伸一, 班員 赤柴恒人, 苅尾七臣ほか. 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. *Circulation J* 2010; 74 (Suppl. II): 963-1084.
- 4) 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.
- 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) 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; 68: 1528-1531.
- 7) Kohler M, Blair E, Risby P, Nickol AH, Wordsworth P, Forfar C, Stradling JR. The prevalence of obstructive sleep apnoea and its association with aortic dilatation in Marfan's syndrome. *Thorax* 2009; 64: 162-166.
- 8) Kaw R, Golish J, Ghamande S, Burgess R, Foldvary N, Walker E. Incremental risk of obstructive sleep apnea on cardiac surgical outcomes. *J Cardiovasc Surg* 2006; 47: 683-689.
- 9) Bhama JK, Spagnolo S, Alexander EP, Greengerg M, Trachiotis GD. Coronary revascularization in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *The Heart Surg Forum* 2006; 9: E813-E817.
- 10) Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565-571.
- 11) Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-2594.
- 12) Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano RJ,

- Schuessler RB. The persistent problem of new-onset post-operative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 559-570.
- 13) Giri S, White CM, Dunn AB, Felton K, Freeman-Bosco L, Reddy P, Tsikouris JP, Wilcox HA, Kluger J. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AF-IST): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 830-836.
 - 14) Sezai A, Hata M, Niino T, Kasamaki Y, Nakai T, Hirayama A, Minami K. Study of the factors related to atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a search for a marker to predict the occurrence of atrial fibrillation before surgical intervention. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 895-900.
 - 15) Sezai A, Minami K, Nakai T, Hata M, Yoshitake I, Wakui S, Shiono M, Hirayama A. Landiolol hydrochloride for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: new evidence from the PASCAL trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1478-1487.
 - 16) Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, Després JP, O'Hara G, Champagne J, Philippon F, Daleau P, Voisine P, Mathieu P. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007; 116: I-213-219.
 - 17) Sun X, Boyce SW, Hill PC, Bafi AS, Xue Z, Lindsay J, Corso PJ. Association of body mass index with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting operations. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1852-1858.
 - 18) Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Wakui S, Fujita K, Takayama T, Kasamaki Y, Hirayama A, Minami K. Continuous low-dose infusion of human atrial natriuretic peptide in patients with left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose Human ANP Infusion Therapy during cardiac surgery) for left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1844-1851.