

高血圧患者と閉塞性睡眠時無呼吸症候群の検討

梶川 隆 竹本俊二 池田昌絵 友田 純

IRYO Vol. 62 No. 5 (270-274) 2008

要 旨

閉塞性睡眠時無呼吸症候群：obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) と高血圧については、いくつかの疫学研究で報告され、その重要性が認識されている。高血圧とOSASとの関連を調べるため、Body Mass Index (BMI) 25以上または顕著ないびき、昼間の眠気症状のある高血圧患者連続25例に簡易型終夜ポリソムノグラフィを装着。無呼吸低呼吸指数 (AHI) と年齢, BMI, 降圧剤数, 外来血圧, 睡眠中最低酸素飽和度, 平均酸素飽和度, Creatinine, 尿酸, CRP, 脂質, を mild SAS 群 (AHI: 5-19.9/h), moderate SAS 群 (AHI: 20-39.9/h), severe SAS 群 (AHI: ≥ 40 /h) 別に検討した。AHI > 30/hr の患者には経鼻的持続陽圧呼吸：nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) を施行し前後の血圧を検討した。25例全例に OSAS (AHI > 5/h) を認め男女比は15対10, 平均 SaO₂, 収縮期血圧では有意に OSAS の重症度に応じて平均 SpO₂ の低下, 収縮期血圧の高値が認められた。

AHI と降圧剤数では相関係数0.46, 有意 ($P < 0.05$) な正相関が認められ, 睡眠時無呼吸症をともなう高血圧症例では AHI が高いほど降圧に多剤を必要とし, 降圧に難渋する傾向が認められた。AHI > 30/h の高血圧患者 (n = 13) に nCPAP を導入し開始前と導入4週後の外来収縮期血圧は 139.4 ± 18.3 vs 120.9 ± 7.7 mmHg, と有意 ($P < 0.01$) に収縮期血圧の改善を認めた。

nCPAP 導入により降圧効果が認められ, 睡眠時無呼吸症を合併する薬剤抵抗性高血圧症例では nCPAP は降圧剤を補助する有力な治療手段と考えられた。

キーワード 閉塞性睡眠時無呼吸症候群, 経鼻的持続陽圧呼吸, 高血圧

背 景

OSAS と高血圧についてはいくつかの疫学研究で報告され, その重要性が認識されている。肥満や日中の眠気をともなう高血圧症患者において OSAS の評価と治療は重要な位置を占めてきている。

【目的】高血圧と睡眠時無呼吸症候群との関連および OSAS (AHI > 30/hr) の患者での nCPAP の降

圧効果について検討する。

方 法

BMI 25以上またはいびき症状のある高血圧患者連続25例に簡易型終夜ポリソムノグラフィを装着。簡易型終夜ポリソムノグラフィは Respirationics 社製 Stardust II を使用。AHI は10秒以上の気道におけ

国立病院機構福山医療センター 循環器科

別刷請求先：梶川 隆 国立病院機構福山医療センター 循環器科 〒720-8520 広島県福山市沖野上町4丁目14-17
(平成19年8月6日受付, 平成19年11月15日受理)

Relationship between Hypertension and Obstructive Sleep Apnea
Yutaka Kajikawa, Syunji Takemoto, Masae Ikeda and Jun Tomoda

Key Words: obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), nasal continuous positive airway pressure (nCPAP), hypertension

る気流の停止または10秒以上のSaO₂の4%以上の低下をとまなう気流の低下と定義した。AHI, 年齢, BMI, 降圧剤数, 外来血圧, 睡眠中最低酸素飽和度, 平均酸素飽和度, Creatinine, 尿酸, CRP, 脂質, を mild SAS 群 (AHI: 5-19.9/h), moderate SAS 群 (AHI: 20-39.9/h), severe SAS 群 (AHI: ≥40/h) 別に検討した。血圧測定は午前10時より12時の間に5分間の安静後座位にて5分間隔で3回測定し平均した。AHI30/hr以上の患者にはTyco Healthcare社製 GoodKnight420を用い nCPAP を施行。開始前と導入4週後の血圧を測定した。計測数値は平均±標準偏差で表示。3群間の連続変数の比較には one-way analysis of variance (one way ANOVA) を用い, 有意な場合 Tukey' honestly significant difference (Tukey HSD) を行い, $P < 0.05$ を統計的有意とした。3群間の比率の比較には χ^2 検定を行った, 対応する2群間の比較には Student t 検定を行い $P < 0.05$ を統計的有意とした。

結 果

OSAS 重症度と年齢, 性別, 併存疾患を検討したが糖尿病, 高脂血症, 脳血管障害, 虚血性心疾患では OSAS の重症度に応じて頻度が高くなる傾向があるが, 統計的有意差までは認めなかった (Table 1)。

OSAS 重症度と肥満度, 外来血圧, 耐糖能, 脂質, 尿酸, Creatinine, CRP を検討したが, 平均 SaO₂, 収縮期血圧では有意に OSAS の重症度に応じて平均 SaO₂ の低下, 収縮期血圧の高値が認められた。その他, 最低 SaO₂ は OSAS 重症度に応じて低下, BMI, 拡張期血圧, 降圧剤数, 空腹時血糖 (FBS),

尿酸値, Creatinine, CRP では OSAS 重症度に比例し増加する傾向があるが, 統計的有意差は認めなかった (Table 2)。

OSAS 重症度と降圧剤内訳は OSAS 重症度に応じて多剤を併用する傾向があり (Table 3) AHI と降圧剤数では相関係数0.46, 有意 ($P < 0.05$) な相関が認められた (Fig. 1)。AHI > 30/h の高血圧患者に nCPAP を導入し4週後の外来収縮期血圧は nCPAP 導入前後の外来収縮期血圧で 139.4 ± 18.3 vs 120.9 ± 7.7 mmHg と有意 ($P < 0.01$) に収縮期血圧の改善を認めた (Fig. 2)。

考 察

OSAS と高血圧の関連性を示唆するエビデンスはすでにいくつかの大規模臨床研究によって明らかにされている。

Peppard ら¹⁾の研究では709人で睡眠ポリソムノグラフィを用いて OSAS の評価を行い, その4年後の血圧との関係を調べた。肥満度, 体型, 年齢, 性別, アルコール, 喫煙などの関連因子を補正した後の高血圧新規発症の相対危険率は AHI に応じて有意に高くなっていた。

また Nieto ら²⁾の6,132人の一般住民を対象として PSG を行い高血圧との関連を調べた研究では, 肥満度, 体型, 年齢, 性別, アルコール, 喫煙など関連因子を除外し AHI30/h 以上の群では正常群に比較し1.37倍相対危険度が高かった。

今回われわれの検討でも Logan らの報告³⁾同様睡眠時無呼吸症をとまなう高血圧症例では AHI が高いほど降圧に多剤を必要とし, 降圧に難渋する傾向が認められた。

Table 1 Clinical characteristics of the patients

	mild SAS AHI: 5-19.9/h	moderate SAS AHI: 20-39.9/h	severe SAS AHI: ≥40/h
No. of subjects	7	10	8
Sex Male/Female	2/5	8/2	5/3
Age (mean±SD)	64.0±9.0	69.5±10.8	64.9±11.5
Diabetes Mellitus (%)	42.8	20.0	62.5
Hyperlipidemia (%)	28.6	30.0	37.5
CVD (%)	14.3	0.0	25.0
IHD (%)	0.0	20.0	25.0
Heart Failure (%)	0.0	30.0	12.0

CVD : Cerebrovascular disease, IHD : Ischemic heart disease

Table 2 Baseline data of OSAS patients

	mild SAS AHI: 5-19.9/h	moderate SAS AHI: 20-39.9/h	severe SAS AHI: \geq 40/h
No. of subjects	7	10	8
Mean SaO ₂ (%)	95.4 \pm 0.3	94.8 \pm 1.8	93.4 \pm 2.0*
Lowest SaO ₂ (%)	83.3 \pm 8.6	78.3 \pm 7.7	78.2 \pm 8.8
BMI (kg/m ²)	28.89 \pm 5.02	26.45 \pm 5.01	29.25 \pm 4.76
Systolic BP (mmHg)	131.1 \pm 16.4	127.1 \pm 16.0	144.4 \pm 16.8*
Diastolic BP (mmHg)	76.9 \pm 12.3	76.0 \pm 7.3	82.0 \pm 5.7
Medications for HT (n)	2.3 \pm 1.1	2.5 \pm 1.4	3.4 \pm 1.3
FBS (mg/dl)	107.6 \pm 18.2	107.1 \pm 32.8	128.9 \pm 39.6
HbA _{1c} (%)	5.83 \pm 1.59	5.56 \pm 0.28	5.98 \pm 0.62
T-cho (mg/dl)	210.1 \pm 36.1	194.8 \pm 38.6	205.5 \pm 41.5
Triglyceride (mg/dl)	156.4 \pm 36.1	150.8 \pm 38.6	155.9 \pm 41.5
HDL-C (mg/dl)	58.3 \pm 6.7	57.3 \pm 21.4	61.0 \pm 30.4
LDL-C (mg/dl)	131.8 \pm 18.3	110.2 \pm 28.2	110.8 \pm 28.8
Uric Acid (mg/dl)	5.70 \pm 1.18	6.60 \pm 1.62	6.95 \pm 1.76
Creatinine (mg/dl)	0.88 \pm 0.44	0.96 \pm 0.39	1.17 \pm 0.43
CRP (mg/dl)	0.216 \pm 0.284	0.330 \pm 0.355	0.422 \pm 0.602

AHI : apnea-hypopnea index, SaO₂: arterial oxygen saturation, BMI : body mass index, BP : blood pressure, HT : Hypertension, FBS : fasting blood sugar, T-cho : serum total cholesterol, HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol, CRP : C-reactive protein
**P*<0.05 moderate SAS vs severe SAS

Table 3 Medications for hypertension

Medications (n (%))	mild SAS AHI: 5-19.9/h	moderate SAS AHI: 20-39.9/h	severe SAS AHI: \geq 40/h
α -Blockers	1 (14.3)	3 (30.0)	4 (50.0)
β -Blockers	1 (14.3)	5 (50.0)	4 (50.0)
Calcium Antagonists	5 (71.4)	7 (70.0)	4 (50.0)
ACE-I	0 (0)	3 (30.0)	0 (0.0)
ARB	5 (71.4)	6 (60.0)	8 (100.0)
Diuretics	2 (28.6)	3 (30.0)	4 (50.0)

ACE-I : angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB : angiotensin receptor blockers

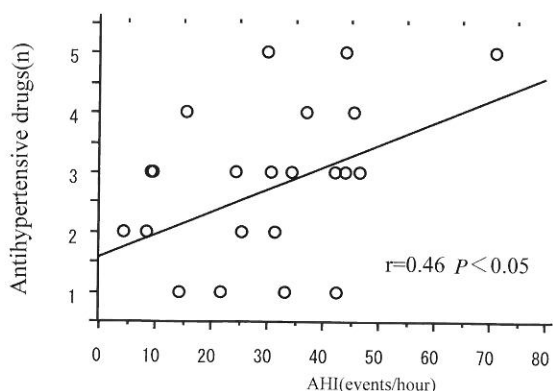


Fig. 1 Correlation between antihypertensive drugs and apnea hypopnea index

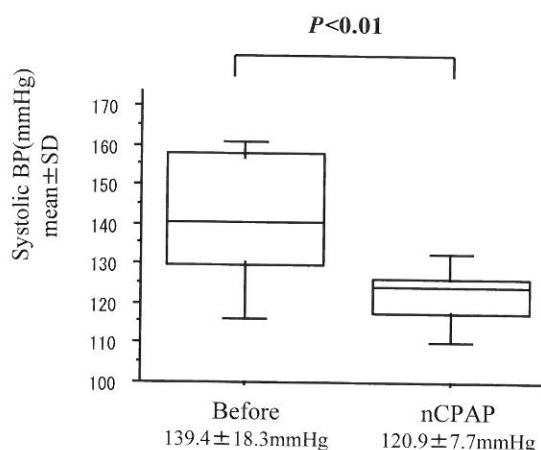


Fig. 2 Effect of nasal CPAP after 4 weeks on systolic blood pressure (n=13)

OSASより高血圧に至るメカニズムに関しては不明な点も多いが、OSASにともなう急性の生理作用は上気道の閉塞により胸腔内圧が陰圧となることから一過性に副交感神経が賦活されるが、低酸素と一過性の中途覚醒により急激な交感神経の緊張がもたらされ、心拍数と血圧の上昇をきたす⁴⁾。このことが毎夜繰り返されることにより、著しく亢進した交感神経緊張が昼間まで継続し、高血圧が持続する⁵⁾。ほかレニン・アンジオテンシン系⁶⁾の亢進、インスリン抵抗性⁷⁾、エンドセリン⁸⁾、血管内皮機能⁹⁾、炎症¹⁰⁾などとの関連も明らかとなっている。

OSAS患者の高血圧治療は、減塩、運動などの一般的な生活指導のほか、肥満および飲酒習慣の改善が必要である¹¹⁾。降圧剤のほか、治療困難例ではnCPAP導入によりOSAS患者の血圧が導入直後より夜間の収縮期、拡張期血圧、昼間の拡張期血圧は有意に低下し¹²⁾2週間で降¹³⁾には昼間の収縮期血圧も有意に低下する¹⁴⁾ことが報告されている。これはCPAP導入直後より早朝血漿ノルエピネフリン濃度および夜間、昼間の尿中ノルエピネフリン濃度は有意に低下¹⁵⁾、交感神経系の賦活抑制⁵⁾による作用が影響していると考えられる。一方で有意な降圧が得られなかった報告¹⁵⁾もあるがすでに降圧薬による十分な降圧が得られ、しかもnCPAPが十分な時間行われていない条件であった。Camposら¹⁶⁾はnCPAP導入前の血圧が高く、睡眠中十分長時間のnCPAPが施された症例ほど降圧効果が得られたと報告している。今回われわれの症例でもOSASの重症度が高いほど血圧のコントロールが困難で降圧に多剤を必要としておりnCPAP導入以降、有意な降圧効果が認められ、OSASを合併する治療抵抗性高血圧症例ではnCPAPは有力な治療手段と考えられた。ただ治療抵抗性高血圧症例には高度肥満、糖尿病を有する症例が多く基礎疾患である肥満、糖尿病の治療も降圧には欠かせない¹⁷⁾。また近年高血圧の有無にかかわらずnCPAPによりOSAS患者の心血管合併症の低下が得られるとの報告もあり¹⁸⁾、患者の予後改善にもOSASのハイリスク群のスクリーニングおよび治療は重要と考えられた。ただしわれわれの検討で、nCPAP導入4週以後1年以内で後脱落例は5例(39.8%)あり中止に至った内訳は圧迫感、息苦しさが大半を占めとくに感冒を契機に中止する症例が多かった。nCPAPをいかに継続するかも今後の課題であり器具の違和感、圧迫感解消などの技術的な進歩も望まれるところである。

[文献]

- 1) Peppard PE, Young T, Palta M et al. Retrospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1378-84.
- 2) Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000 ; 283 : 1829-36.
- 3) Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleepapnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001 ; 19 : 2271-7.
- 4) Somers VK, Dyken ME, Claary MP et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 1897-904.
- 5) Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998 ; 98 : 1071-7.
- 6) Moller DS, Lind P, Strung B et al. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003 ; 16 : 274-80.
- 7) Ip MS, Lam B, Ng MM et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 670-6.
- 8) Kanagy NL, Walker BR, Nelin LD et al. Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension* 2001 ; 2 : 511-5.
- 9) Ip MS, Tse HF, Lam B et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : 348-53.
- 10) Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002 ; 105 : 2462-4.
- 11) 石川譲治, 荻尾七臣. 睡眠時無呼吸症候群と高血圧. *血圧* 2005 ; 12 : 1168-72.
- 12) Minemura H, Akashiba T, Yamamoto H et al. Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecho-

- lamines in patients with obstructive sleep apnea. Intern Med 1998 ; 37 : 1009–13.
- 13) Akashiba T, Kurashina K, Minemura H et al. Day-time hypertension and the effects of short-term nasal continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome. Intern Med 1995 ; 34 : 528–32.
 - 14) Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2003 ; 107 : 68–73.
 - 15) Campos RF, Grilo RA, Perez RJ et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension : a placebo-controlled trial. Chest 2006 ; 129 : 1459–67.
 - 16) Campos RF, Perez RJ, Grilo RA et al. Long-term Effect of Continuous Positive Airway Pressure on BP in Patients With Hypertension and Sleep Apnea. Chest 2007 ; 132 : 1847–52.
 - 17) Modan M, Almog S, Fuchs Z et al. Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia and response to antihypertensive drugs. Hypertension 1991 ; 17 : 565–73.
 - 18) Doherty LS, Kiely JL, Swan V et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. Chest 2005 ; 127 : 2076–84.

Relationship between Hypertension and Obstructive Sleep Apnea

Yutaka Kajikawa, Syunji Takemoto, Masae Ikeda and Jun Tomoda

Abstract Background : The strong association between obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and systemic hypertension is well recognized in some epidemiological researches.

Objective : To analyze the relationship between hypertension and obstructive sleep apnea.

Methods : All hypertensive patients (n = 25) who were BMI > 25 kg/m² or had heavy snoring or excessive daytime sleepiness were examined with polysomnography (PSG). These subjects were classified according to data of apnea and hypopnea index (AHI). AHI was calculated as the total number of episodes of apnea and hypopnea per hour of sleep. An AHI ≥ 5 to < 20 indicated mild OSAS, 20 ≤ to < 40 indicated moderate OSAS, and ≥ 40 indicated severe OSAS. These groups were then compared in terms of age, BMI, number of antihypertensive drugs used, blood pressure (BP) at out-patient clinic, lowest SaO₂, mean SaO₂, creatinine, uric acid, and lipids. PSG revealed all hypertensive patients (male 15, female 10) to be OSAS patients (AHI > 5). Patients (n = 13) with moderate to severe OSAS (AHI > 30/hr) were treated with nCPAP. 4 weeks after nCPAP was begun, blood pressure was measured between 10 : 00–12 : 00 a. m. at our outpatient clinic.

Results : AHI was strongly associated with mean SaO₂ and systolic BP. There was a significant positive relationship between medications for hypertension and AHI (r = 0.46, P < 0.05). After nCPAP treatment for 4 weeks, systolic BP was significantly reduced from 139.4 ± 18.3 mmHg to 120.9 ± 7.7 mmHg (P < 0.05). Our results demonstrate that nCPAP is useful for lowering blood pressure in such patients with drug-resistant hypertension and OSAS.