

1

特集2 糖尿病と睡眠時無呼吸

Syndrome Z

陳 和夫

京都大学大学院 医学研究科 寄附講座呼吸管理睡眠制御学 教授

睡眠時無呼吸，とくに閉塞型睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea；OSA)が高血圧，糖尿病などの生活習慣病と深い関連を持ち，内臓脂肪蓄積とも連関して心血管障害の発症に結びつき，予後にも大きな影響を与えることが明らかになってきた。内臓脂肪蓄積，高血圧，糖尿病，高脂血症などの心血管障害のリスク因子が重なると，メタボリックシンドロームとして，心血管障害の発症誘因としてのリスクが個々の因子よりも高くなるため，その予防と管理の重要性が強調されているが，呼吸器領域からの発信ではあるが，閉塞型睡眠時無呼吸にも同様の病態が考えられるのではないかとこの意見もみられてきた(図1)¹⁾。

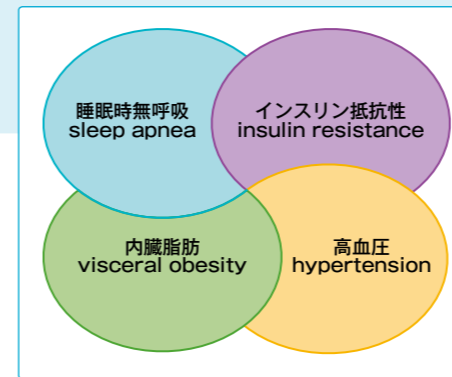


図1 メタボリックシンドロームの新しい概念(文献1)

表1 Multipul Risk Factor Syndrome

syndrome X	死の四重奏	インスリン抵抗性症候群	内臓脂肪蓄積症候群
インスリン抵抗性	上半身肥満	肥満	内臓脂肪蓄積
耐糖能異常	耐糖能異常	インスリン非依存型糖尿病	耐糖能異常
高インスリン血症	高トリグリセリド血症	高血圧	高脂血症
高トリグリセリド血症	高血圧	動脈硬化性疾患	高血圧
低HDL血症		脂質代謝異常	
高血圧		高インスリン血症	

表2 syndrome Zの特徴(文献8)

高血圧
中心型肥満
インスリン抵抗性
高脂血症
閉塞型睡眠時無呼吸

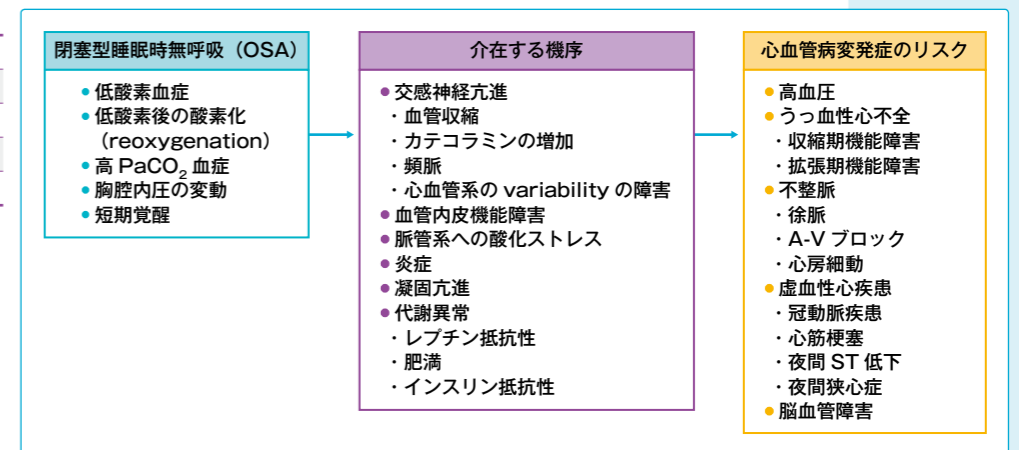


図2 閉塞型睡眠時無呼吸が心血管病変を引き起こす機序(文献9)

はじめに

『ハリソン内科学書』(17版, 2008年)において, 「閉塞型睡眠時無呼吸/低呼吸症候群 (obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome；OSAHS) は, 最近50年間で認識された最も重要な病態のひとつである。OSAHSは世界中で主要な病態のひとつであり, 死亡の重要な原因のひとつでもあり, 日中の眠気の最も頻度の高い原因である」と記され, 関連のある病態として高血圧, 心血管と脳血管障害, 糖尿病, 肝機能障害が挙げられている²⁾。このように, 睡眠時無呼吸, とくに閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea；OSA) は, 循環器疾患のみならず, 糖尿病を含めた代謝病態との関連も注目されている。2008年に, 国際糖尿病連合 (IDF) から, 「OSAは2型糖尿病患者の血糖コントロールに影響を与える³⁾」との声明が出されている。

Multiple Risk Factor Syndrome

インスリン抵抗性を基に動脈硬化のリスク因子が集積する状態を指して, 「syndrome X」「死の四重奏」「内臓脂肪蓄積症候群」などの病態の重複する概念 (Multiple Risk Factor Syndrome) が提唱された(表1)^{4,7)}。単独因子よりクラスター化することによって動脈硬化の進展, 脳心血管障害発症のリスクが高まることが注目され, メタボリックシンドロームの概念として発展していった。OSAは頻度の高い病態で肥満が主要なリスク因子であるため, 「syndrome X」などのMultiple Risk Factor Syndromeの病態の併存, すなわち, OSA患者には高血圧が多く, 肥満とくに中心 (内臓脂肪) 型肥満が多く, 肥満関連から糖尿病, インスリン抵抗性の関連についても多くの報告がみられ, 心血管障害を通して予後にも影響を与えることが徐々に明らかになったため, Grunstein, Sullivanらは, 「syndrome X」の病態のひとつにOSAがあると考え, 「syndrome Z」の概念を唱えた(表2)⁸⁾。

OSAの病態と心血管障害の発症リスクとその介在する機序

OSAによって当然低酸素血症が起こるが, OSA後の呼吸再開の直前に, 短期覚醒を伴うことが多い。睡眠の分断化, 短期覚醒は交感神経機能亢進の指標のひとつでもある。低酸素血症および呼吸再開による低酸素血症後の酸素化, すなわち間歇的低酸素 (intermittent hypoxia) は, 虚血再環流と同様に, 活性酸素などを介して酸化ストレスや全身炎症の原因となり, 組織障害や血管内皮障害を惹起すると考えられている。その結果としてのOSAと脳心血管障害の合併は以前より知られており, これまでに多くの報告がなされてきた。とくに, 睡眠1時間あたりの睡眠時無呼吸低呼吸数を無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index；AHI) というが, AHI 30以上の重症群における脳心血管障害の合併が高率であるこ

とは, 横断的研究, 前向き研究でも明らかになりつつある。OSAではインスリン抵抗性, レプチン抵抗性, 肥満などへの関与も指摘されており^{9, 10)} (図2・図3), OSAがBMIなどとは独立して耐糖能異常に関連していることも報告されている¹¹⁾。

糖尿病とOSA

AHIが5以上あり, 日中の過度の眠気などの臨床症状を伴うと睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome；SAS) と診断されていたが, 最近ではAHIが15以上あればSASと診断される。糖尿病に関連の深いSASは, 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome；OSAS) である。糖尿病患者中のOSA有病率は20半ば～80%後半と, 対象患者の背景の違いや