

低酸素間欠的無呼吸が中心循環動態に与える影響 ～睡眠時無呼吸症候群による心血管疾患発症機序の解明および予防法の構築～

筑波大学 今井智子
(共同研究者) 独立行政法人 菅原 順
産業技術総合研究所
東洋大学 小河繁彦

The Effects of Intermittent Hypoxia Apnea on Central Hemodynamics

by

Tomoko Imai

University of Tsukuba

Jun Sugawara

Human Technology Research Institute,

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Shigehiko Ogoh

Toyo University

ABSTRACT

Sleep apnea syndrome (SAS), respiratory disorder characterized by repetitive complete or partial upper airway collapse during sleeping, is an independent cardiovascular disease (CVD) risk. However, underlying pathophysiological mechanisms are unknown. In this study, we examined the response of central hemodynamics during intermittent apnea in order to more accurately assess cardiac load. Fifteen apparently healthy men (23 ± 2 years) underwent 20 bouts of 20 seconds of voluntary end expiratory apnea (apnea phase) followed by 40 seconds of voluntary breathing (rebreathing phase). Central arterial hemodynamics was evaluated from radial arterial pressure waveforms using pulse wave analysis via general transfer

function. During every apnea-rebreathing cycle, central and peripheral arterial systolic pressure significantly increased during early rebreathing phase compared with during apnea phase and then returned toward baseline level. Furthermore, peripheral systolic pressure, and heart rate significantly increased throughout the 20 min of respiratory intervention. Rate-pressure product, an index of myocardial oxygen consumption, also elevated throughout the intervention. These results suggest that central blood pressure is increased temporarily by the rebreathing and that central arterial pressure might be raised throughout the repetitive intermittent apnea probably due to insufficient recovery duration.

要 旨

睡眠中に気道の狭窄・閉塞を繰り返す睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は、心血管疾患 (CVD) の独立したリスク要因である。しかしながら、その病態生理の機序は明らかではない。本研究では心負荷を正確に評価するために間欠的な無呼吸中の大動脈動態の変動を検討した。

15名の健常な男性 (23±2歳) は自然呼吸の無呼吸 (無呼吸期) と40秒の普通呼吸 (回復期) を20回繰り返した。大動脈動態は一般伝達関数を用いた波形解析ソフトウェアに取り込み、橈骨動脈から大動脈圧を推定した。無呼吸期と回復期を繰り返している間、大動脈と抹消の収縮期血圧は無呼吸後の回復期に比べて有意に増加した。さらに、抹消の収縮期血圧および心拍は20分の呼吸介入を通じて有意に増加した。心筋の酸素消費の指標であるダブルプロダクトも呼吸介入を通じて有意に増加した。これら結果から、間欠的な無呼吸後の再呼吸時に血圧が一時的に上昇することが示唆された。

緒 言

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は、睡眠中の気道狭窄・閉塞により10秒以上の無呼吸を繰り返す睡眠呼吸障害である¹⁾。睡眠中の低酸素²⁾、中途

覚醒および胸腔内圧低下³⁾は交感神経活動の活性、炎症および低酸素ストレスが増大する。これらは血圧を上昇させ、動脈硬化および心血管疾患の発症リスクとなる⁴⁾。

一方、呼吸運動は胸郭内の圧を増減させて静脈還流に働く。間欠的な無呼吸による呼吸運動の停止・再開は静脈還流量を変化させるため、血圧の動揺を引き起こす可能性がある。近年、大動脈近位部で測定される血圧 (中心血圧) が一般的に上腕動脈で測定される血圧よりも強力な心血管疾患の予測マーカーであることが報告されている^{5,6)}が、SASが大動脈圧などの循環動態に与える影響は我々が知る限り十分に明らかでない。そこで本研究では、SASを介した心血管疾患発症機序解明に一助とすべく、「間欠的な無呼吸が著名な血圧上昇を引き起こす」という仮説を設定し検証した。

本検討ではSASの呼吸運動と類似する運動トレーニングを行っている水泳競技者を対象に加えた。ダイバーは息こらえ中にSpO₂が大幅に低下するにも関わらず、心血管疾患リスクはみられない。長く息こらえを行うダイバーやシンクロナイズドスイミングの選手では心循環動態の適応により一般健常者に比べて静脈還流量低下にともなう心拍数の低下や末梢血管抵抗の増加といった応答が強いことが報告されている^{7,8)}。しかしながら、SASとは異なり、交感神経反射および低酸素に

における化学受容器の応答は正常である⁹⁾。水中スポーツとSASには意識・無意識下の違いはあるが⁸⁾、心循環動態に障害がみられないのは「息こらえ」のリスクを何らの代償作用で防ぐ可能性が考えられる。そこで、我々が想定する「呼吸制御に伴う血圧上昇」の応答が水泳競技者では減弱しているか否かについても検証を行った。

1. 方法

1. 1 対象者

対象者は健常男性16名とし、8名は水泳競技者(水泳群)、8名は運動習慣のないもの(対照群)を対象とした。水泳群は10年以上の水泳競技歴があり、定期的に週2~3回のトレーニングを行っているものとした。すべての対象者に呼吸器及び循環器疾患はなかった。水泳群に1年未満の喫煙があったため解析から除外し、水泳群7名、対照群8名の解析をおこなった。

すべての対象者に研究の目的や潜在的な危険性を説明した上で、文書による研究参加への同意を得た。本研究は産業技術研究所人間工学実験委員会の承認を得て実施した。

1. 2 実験手順

実験に先立ち、前日の激しい運動および飲酒制限をおこなった。測定の前3時間前はカフェインを含む飲料および飲食の制限を行った。

対象者は実験室に到着後、測定機器を装着し、ベッド上で仰臥位安静後(5分以上)安静時測定(5分)および20分間の間欠的無呼吸を行った。間欠的無呼吸は呼吸停止20秒と制御呼吸40秒(15回/分)計20回(20分間)を反復した。呼吸頻度はメトロノームで15回/分に調節した。バルサルバの影響を防ぐため、無呼吸の前に自然呼吸を行った。

1. 3 主要測定項目

間欠的無呼吸中は心循環動態の指標として心電図、橈骨動脈圧、心拍数(HR)、中大脳動脈平均血流速度(MCAVmean)を測定した。中大脳動脈の血流速度はマルチ周波数超音波ドップラ血流測定装置(EZ-Dop, コンピューメディックス社)を用いて計測した。血中の動脈酸素飽和度を確認するため経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)(ML320オキシメータポッド, ADInstruments社)の測定を行った。

呼吸ガス分析装置(AE-300S, ミナト医科学株式会社)にて5秒毎の呼気終末二酸化炭素(ETCO₂)の測定を行った。橈骨動脈波形はトノメトリ式非侵襲連続血圧計(Jentow, コーリンメディカル社)を使用し連続記録した。橈骨動脈圧はgeneral transfer function(一般の伝達関数)を用いた波形解析ソフトウェア(SphygmoCor CvMS, AtCor Medical社)に取り込み、大動脈圧を推定した。

同様に、Modelflow法による循環動態解析ソフトウェア(BeatScope1.1a, Finapres Medical Systems社)に取り込み、一拍毎の一回拍出量(SV)、心拍出量(CO)、総末梢血管抵抗(TPR)を算出した。すべての波形はアナログデジタル変換器(Powerlab16/30, ADInstruments社)を介してパーソナルコンピュータに取り込んだ。分析は付属ソフト(Lab Chart ver.7, ADInstruments社)にて解析を行った。

心臓の酸素消費量を示す指標、ダブルプロダクトは大動脈SBPとHRの積から求めた。

1. 4 解析方法

間欠的無呼吸5分目、10分目、15分目、20分目それぞれの時点での無呼吸期(無呼吸5秒後から15秒間)、再呼吸期(無呼吸終了後から15秒間)、通常呼吸期(無呼吸16秒前から15秒間)を15秒ごとに抽出し、無呼吸期、再呼吸期、普通呼吸

期の心循環動態の評価を行った。

1. 5 統計

全ての測定値は平均と標準偏差を示した。

対象者の年齢, 身体的特性は対応のない t 検定を用いて検討した。2 要因の比較および条件間の違いは General Linear Model の two-way repeated measures ANOVA を用いて検討を行った。多重比較検定は Newman-Keuls を使用した。統計学的有意水準は 0.05 未満とした。

2. 結果

2. 1 間欠的無呼吸における心循環動態

大動脈の収縮期血圧 (SBP) は, 無呼吸期よりも再呼吸期が有意に高値だった。また, 再呼吸期は普通呼吸期よりも有意に高値を示した。時間経過による変化は, 5 分目に対して 15 分目に有意な傾向を示した ($p=0.06$) (図 1)。抹消の SBP は

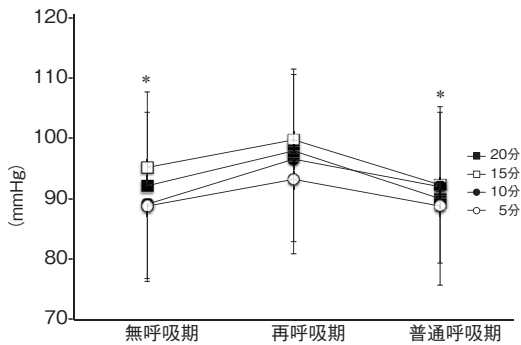


図 1 大動脈収縮期血圧の変動 (n=15)
* P<0.05, VS. 再呼吸期

無呼吸期よりも再呼吸期が有意に高値だった。また, 再呼吸期は普通呼吸期よりも有意に高値を示した。時間経過は 5 分目に対して 15 分目, 20 分目が有意に高値だった (図 2)。拡張期血圧には交互作用が認められた。無呼吸期よりも再呼吸期は有意に高値だった。また, 再呼吸期は普通呼吸期よりも有意に高値だった。時間経過では 5 分目に対し 15 分目が有意に高値だった (図 3)。抹消

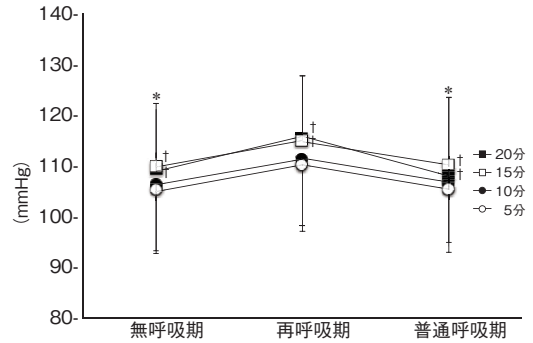


図 2 末梢収縮期血圧の変動 (n=15)
* P<0.05, VS. 再呼吸期 (各期の比較), † P<0.05, 5分 VS. 15分

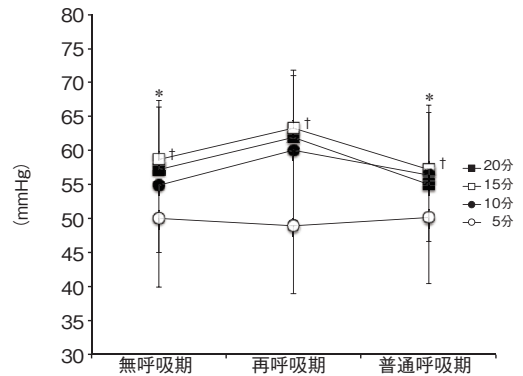


図 3 拡張期血圧の変動 (n=15)
* P<0.05, VS. 再呼吸期 (各期の比較), † P<0.05, 5分 VS. 15分

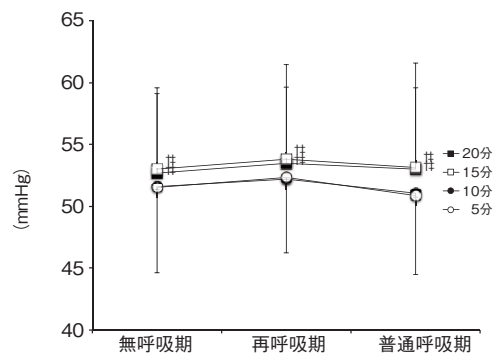


図 4 抹消の脈圧の変動 (n=15)
† P<0.05, 5分 VS. 15, 20分, ‡ P<0.05, 10分 VS. 15, 20分

の脈圧 (PP) は時間経過で有意となり, 5 分目と 10 分目は 15 分目, 20 分目に対し有意に高値だった (図 4)。大動脈 PP および平均血圧には明らかな変化は認められなかった (表 1)。HR は無呼吸期よりも再呼吸期が有意に高値だった。5 分目に

表 1 間欠的無呼吸時の心循環応答

		基礎値	無呼吸期	再呼吸期	普通呼吸期
大動脈 PP	(mmHg)	34.3 ± 6.7	35.2 ± 7.1	36.2 ± 7.4	34.9 ± 6.5
MAP	(mmHg)	68.4 ± 10.6	70.9 ± 11.1	76.7 ± 11.7	70.8 ± 11.1
SV	(ml)	87.6 ± 18.9	83.2 ± 14.3	82.9 ± 16.8	85.0 ± 15.3
MCA V _{mean}	(cm/s)	54.9 ± 12.2	54.3 ± 12.5	56.3 ± 12.2	55.5 ± 12.1
SpO ₂	(%)	96.5 ± 0.8	97.3 ± 0.7	96.8 ± 0.8	96.7 ± 0.8
ETCO ₂	(%)	5.5 ± 0.5	5.5 ± 0.6	5.2 ± 1.2	5.1 ± 0.9

mean ± SD (n = 15)

PP, pulse pressure; MAP, mean arterial pressure; SV, stroke volume; MCAV_{mean}, middle cerebral artery blood velocity
SpO₂, Oxygen saturation; ETCO₂, end tidal carbon dioxide

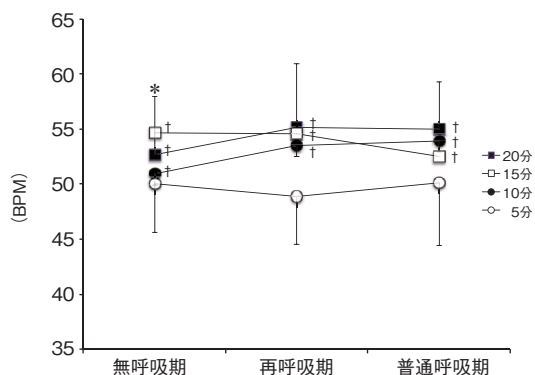


図5 心拍数の変動 (n=15)

*P<0.05, VS.再呼吸期(各期の比較), †P<0.05, 5分VS.10, 15, 20分
対して10分目, 15分目, 20分目は有意に高値だった(図5). ダブルプロダクトは, 無呼吸期よりも再呼吸期が有意に高値だった. 5分目の無呼吸期に対して, 15分目の無呼吸期で有意に高値, 5分目の再呼吸期に対して10分目, 15分目, 20分目の再呼吸期で有意に高値だった(図6). COは5分目に対して10分目, 15分目, 20分目が有意に高値だった(図7). TPRは再呼吸期よりも普

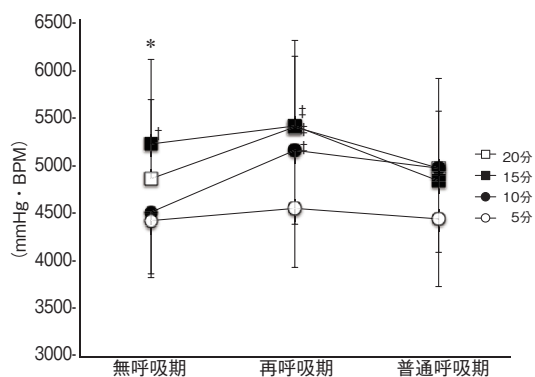


図6 ダブルプロダクトの変動 (n=15)

*P<0.05, VS.再呼吸期(各期の比較), †P<0.05, 無呼吸期5分VS.無呼吸期15分, ‡P<0.05, 再呼吸期5分VS.再呼吸期10, 15, 20分

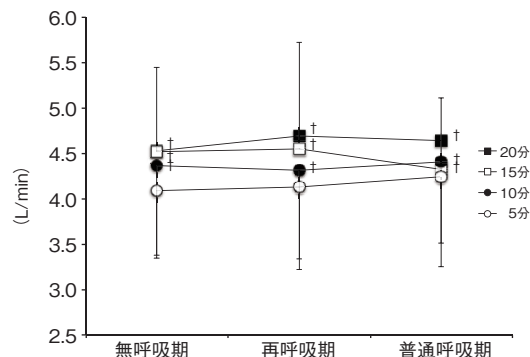


図7 心拍量の変動 (n=15)

*P<0.05, VS.再呼吸期(各期の比較), †P<0.05, 5分VS.10, 15, 20分
普通呼吸期が有意に低値だった. 20分目は5分目, 10分目, 15分目よりも有意に低値だった(図8).

MCAV_{mean}は一名測定値不良のため, 計14名にて検討を行った. MCAV_{mean}は間欠的無呼吸中に明らかな変動は認められなかった(表1). SV, ETCO₂およびSpO₂に条件間の違いは認められなかった(表1).

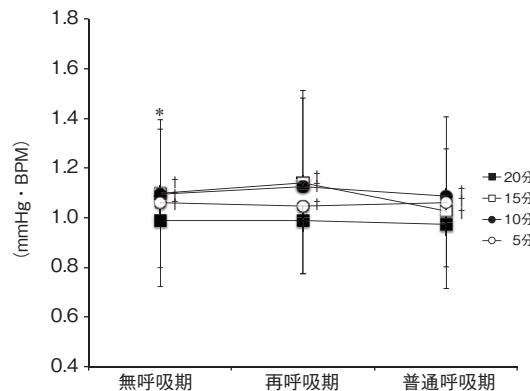


図8 総末梢血管抵抗の変動 (n=15)

*P<0.05, VS.再呼吸期(各期の比較), †P<0.05, 20分VS.5, 10, 15分

2. 2 水泳群と対照群の「息こらえ」による心循環応答の比較

水泳群と対照群の身長、体重、年齢に明らかな違いは認められなかった(表2)。また、安静時の心循環動態に違いは認められなかった。

習慣的な「息こらえ」が過剰な心循環応答を緩和するか否かを確認するため、水泳群と対照群において間欠的無呼吸における心循環応答の比較検討を行った。水泳群と対照群において間欠的無呼吸中の心循環動態に明らかな違いは認められなかった(表3)。

3. 考察

3. 1 間欠的無呼吸が大動脈圧に与える影響

本研究の結果から、間欠的無呼吸の後の再呼吸時に血圧の一時的な上昇が見られた。

再呼吸時に一時的な大動脈SBP、抹消動脈SBPの上昇がみられた。無呼吸は呼吸運動を止

めるため、静脈血が貯留し、再呼吸期に急速に胸部内に静脈血が流入する。つまり静脈還流の急速な流入が血圧を上昇させたと考えられる。また、大動脈SBPは時間経過にともない有意な上昇傾向(p=0.06)、抹消ともSBP、DBPは時間経過にともない有意に高値となった。時間経過にともなう血圧上昇は1呼吸サイクル(無呼吸、再呼吸)の影響が、次の呼吸サイクルに影響した可能性が推察される。先行研究では測定前後で血圧および交感神経活動は変化しないことを報告しているが、間欠的無呼吸中の応答は検討していない¹⁰⁾。さらに、低酸素を負荷した検討では一定に負荷するよりも、間欠的に負荷をする方が交感神経は高まるとの報告がある¹¹⁾。以上から、間欠的無呼吸による一時的な血圧の上昇および繰り返しによる昇圧応答の増強は、SASによる心血管疾患発症の一因となる可能性がある。

TPRは再呼吸期に比べて無呼吸期は低下し、20分目は5分目、10分目、15分目に比べて有意な低下が認められた。時間経過によるTPRの減少は、時間経過ごとに中心静脈圧が増加することで心肺圧受容器の刺激が増加し、筋交感神経の活性が漸減された可能性がある。時間経過にともな

表2 対象者の身体的特徴および年齢

	水泳群 (n=7)	対照群 (n=8)
身長 (cm)	172±9	173±4
体重 (kg)	67±12	68±9
年齢 (歳)	22±2	24±1

mean ± SD

表3 水泳群と健常群における20分間の間欠的無呼吸時の心循環応答

		水泳群 (n=7)				対照群 (n=8)			
		基礎値	無呼吸期	再呼吸期	普通呼吸期	基礎値	無呼吸期	再呼吸期	普通呼吸期
大動脈SBP	(mmHg)	92±11.8	93±10.9	100±11.1	92±12.3	87±11.9	89±13.3	96±13.1	90±13.3
抹消動脈SBP	(mmHg)	110±12.8	110±12.0	117±12.2	110±13.1	104±8.9	105±12.0	112±11.3	106±11.8
大動脈PP	(mmHg)	35±6.4	37±5.5	37±6.3	36±5.7	33±7.2	34±8.2	36±8.4	34±7.1
抹消動脈PP	(mmHg)	55±7.3	55±7.8	55±7.0	54±8.6	50±5.4	53±18.9	52±4.6	50±5.1
DBP	(mmHg)	57±6.6	57±7.2	63±7.5	56±8.6	53±8.9	56±11.1	61±10.2	56±10.7
MAP	(mmHg)	70±12.7	72±10.2	78±12.6	72±10.8	67±9.2	70±11.9	76±11.0	70±11.4
HR	BPM	51.4±6.5	51.1±6.6	54.0±7.3	52.4±6.6	51.5±2.9	52.9±3.8	55.1±3.7	53.3±3.6
SV	(ml)	87.7±16.2	79.1±12.8	77.5±13.4	81.1±14.4	87.6±23.0	87.9±15.5	89.0±19.2	89.3±16.2
CO	(lpm)	4.5±0.9	4.0±0.8	4.2±0.8	4.3±0.9	4.3±1.1	4.3±0.9	4.6±1.1	4.6±0.8
TPR	(MU)	0.9±0.3	1.1±0.3	1.1±0.4	1.0±0.3	1.0±0.3	1.1±0.2	1.1±0.3	1.0±0.2
MCA Vmean	(cm/s)	49.9±13.4	52.4±14.0	53.6±13.5	53.8±13.5	59.1±10.2	56.2±10.8	59.0±10.5	57.1±10.8
SpO ₂	(%)	97.0±0.8	97.6±0.5	96.9±0.7	96.9±0.4	96.2±0.6	97.0±0.7	96.7±0.9	96.5±0.8
ETCO ₂	(%)	5.6±0.7	5.6±0.5	5.1±1.1	5.0±1.2	5.4±0.4	5.4±0.6	5.0±1.3	5.2±0.6

mean ± SD

SBP, systolic blood pressure; PP, pulse pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; HR, heart rate; SV, strokevolume; CO, cardiac output; TPR, total peripheral resistance; MCA Vmean, middle cerebral artery blood velocity; SpO₂, saturation oxygen; ETCO₂, end tidal carbon dioxide

う HR の増加は時間経過にともなう TPR の減少を補い HR および CO の低下を防いだ可能性がある。HR は CO と同様に時間経過により有意に高値だった。

MCAVmean には変動はみられなかった。脳には自己調節機能が存在し、一定の血圧変動がみられても血流速度を一定に保つ機能がある¹²⁾。本研究では ETCO₂ および SpO₂ に明らかな変動がないことから脳の自動調節機能は保たれていたと考えられる¹³⁾。間欠的無呼吸による大動脈圧の変動では脳の自動調節は保持されると考えられる。

3. 2 水泳選手の習慣的「息こらえ」による心循環動態

本研究で用いた間欠的無呼吸における大動脈圧には対照群と違いがみられず、トレーニング適応における大動脈圧への緩衝作用はみられなかった。

ダイバーは「息こらえ」中に SAS と同様に、交感神経の活性、および大幅な SpO₂ の低下がみられる⁸⁾。これは酸素消費を節約し、長く「息こらえ」を続けるためのダイビング反応として知られている¹⁴⁾。一方で、この反応は SAS の症状と類似するため、ダイバーおよび水中スポーツの競技者の CVD リスクについて検討されてきた^{8,9,14)}。しかしながら、これまで CVD リスクは報告されていない。そこで水泳競技者はトレーニングの適応により「呼吸制御に伴う血圧上昇」の応答が減弱する、と仮説をたて検討を行ったが、対照群と違いは認められなかった。本検討では低酸素負荷をすることが出来なかったため、代償作用はみられなかった可能性がある。代償作用を明らかにするためには低酸素負荷を用いたさらなる検討が必要である。

3. 3 研究の限界

本研究では低酸素間欠的無呼吸の影響を検討す
デサントスポーツ科学 Vol. 36

るため、低酸素負荷を検討していたが、倫理委員会にて実験の危険性が指摘され、低酸素を負荷する事ができず、当初の計画を変更せざるをえなくなった。そこで、低酸素刺激の影響を省き、間欠的無呼吸における大動脈圧の応答に着目して検討した。しかしながら、SAS では無呼吸の時間はランダムで長いため、呼吸運動停止における間欠的無呼吸の影響は大きいと推察される。また、低酸素・陰圧負荷が加わることで、相加的に血圧を高め心血管疾患発症リスクを高める可能性がある。今後は低酸素負荷と合わせた SAS の心血管疾患リスクの機序を検討する必要がある。

4. 結 論

間欠的無呼吸の後の再呼吸時に血圧が一時的に上昇することが示唆された。このような応答は、心血管疾患リスクを高める一因になりうるかもしれない。

謝 辞

本研究に対し助成を承りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。さらに、研究遂行にあたり、測定協力を頂いた筑波大学 東本翼さん、被検者の皆様に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Phillips C.L., Butlin M., Wong K.K., Avolio A.P.: Is obstructive sleep apnoea causally related to arterial stiffness? A critical review of the experimental evidence., *Sleep Med. Rev.*, 17:7-18 (2013)
- 2) Cutler M.J., Swift N.M., Keller D.M., Wasmund W.L., Smith M.L.: Hypoxia-mediated prolonged elevation of sympathetic nerve activity after periods of intermittent hypoxic apnea., *J. Appl. Physiol.*, 96:754-761 (2004)
- 3) Rossi V.A., Stradling J.R., Kohler M.: Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm., *Eur.*

- Respir. J.*, 41:1439-1451 (2013)
- 4) Phillips C.L., O'Driscoll D.M.: Hypertension and obstructive sleep apnea., *Nat. Sci. Sleep*, 5:43-52 (2013)
 - 5) Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R., Lee E.T., Galloway J.M., Ali T., Umans J.G., Howard B.V.: Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study., *Hypertension*, 50:197-203 (2007)
 - 6) Agabiti-Rosei E., Mancia G., O'Rourke M.F., Roman M.J., Safar M.E., Smulyan H., Wang J.G., Wilkinson I.B., Williams B., Vlachopoulos C.: Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document., *Hypertension*, 50:154-160 (2007)
 - 7) Alentejano T.C., Marshall D., Bell G.J.: Breath holding with water immersion in synchronized swimmers and untrained women., *Res. Sports Med.*, 18:97-114 (2010)
 - 8) Heusser K., Dzamonja G., Tank J., Palada I., Valic Z., Bakovic D., Obad A., Ivancev V., Breskovic T., Diedrich A., Joyner M.J., Luft F.C., Jordan J., Dujic Z.: Cardiovascular regulation during apnea in elite divers., *Hypertension*, 53: 719-724 (2009)
 - 9) Breskovic T., Ivancev V., Banic I., Jordan J., Dujic Z.: Peripheral chemoreflex sensitivity and sympathetic nerve activity are normal in apnea divers during training season., *Auton. Neurosci.*, 19: 42-47 (2010)
 - 10) Leuenberger U.A., Brubaker D., Quraishi S., Hogeman C.S., Imadojemu V.A., Gray K.S.: Effects of intermittent hypoxia on sympathetic activity and blood pressure in humans., *Auton. Neurosci.*, 121:87-93 (2005)
 - 11) Xie A., Skatrud J.B., Crabtree D.C., Puleo D.S., Goodman B.M., Morgan B.J.: Neurocirculatory consequences of intermittent asphyxia in humans., *J. Appl. Physiol.*, 89:1333-1339 (2000)
 - 12) Ogoh S., Ainslie P.N.: Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation., *J. Appl. Physiol.*, 107:1370-1380 (2009)
 - 13) Seifert T., Secher N.H.: Sympathetic influence on cerebral blood flow and metabolism during exercise in humans., *Prog. Neurobiol.*, 95:406-426 (2011)
 - 14) Andersson J.P., Linér M.H., Fredsted A., Schagatay E.K.: Cardiovascular and respiratory responses to apneas with and without face immersion in exercising humans., *J. Appl. Physiol.*, 96:1005-1010 (2004)