

氏名(本籍)	こしの ゆうき (東京都) 腰野結希(東京都)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第4779号		
学位授与年月日	平成20年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Association of Sleep-Disordered Breathing and Ventricular Arrhythmias in Patients Without Heart Failure (心室性不整脈における睡眠呼吸障害の頻度と特徴)		
主査	筑波大学教授	医学博士	榊原 謙
副査	筑波大学准教授	医学博士	鬼塚 正孝
副査	筑波大学准教授	博士(医学)	和田 哲郎
副査	筑波大学講師	博士(医学)	川西 洋一

論文の内容の要旨

(目的)

近年、睡眠呼吸障害が心房細動、虚血性心疾患や心不全などの心疾患と密接に関連していることが明らかになってきた。最近の報告では睡眠呼吸障害を有する症例では深夜から早朝にかけて、心疾患に関連する突然死の危険率が有意に高値であることが示された。本研究は、心室性不整脈と睡眠呼吸障害の直接の関連を調べるため、心機能が保たれている約30症例を対象にポリソムノグラフィーでの呼吸状態と不整脈の出現の特徴について調査した。

(対象と方法)

2005年12月から2007年9月までの期間に筑波大学附属病院循環器内科を受診した症例で心室期外収縮または心室頻拍に対し薬物療法、心臓カテーテル・アブレーション療法、植え込み型除細動機植え込み術を行った症例を対象とした。除外基準は、心エコーにおいて左室収縮率50%以下の症例、中等症以上の弁膜症を有する症例、閉塞性肺疾患を有する症例、鼻咽頭疾患を有する症例、腎機能障害を有する症例、脳神経疾患の既往を有する症例とした。対象となった症例は30例で、男性63.3%、平均年齢 57.9 ± 14.1 歳、平均左室収縮率 $64.3 \pm 7.7\%$ であった。

すべての症例にポリソムノグラフィー(Alice 4: Respironics; Pittsburgh, PA)とEpworth sleepiness scale (ESS)を施行した。ESSは8つの質問により日中の眠気を自己評価するもので、睡眠呼吸障害に伴う日中傾眠の評価に用いられるものである。

(結果)

19例(63.3%)に睡眠呼吸障害の合併を認めた。このうち9例(30.0%)が軽症(平均AHI: $8.2 \pm 2.5/h$)、4例(13.3%)が中等症(平均AHI: $21.0 \pm 4.4/h$)、6例(20.0%)が重症(平均AHI: $45.5 \pm 16.0/h$)であった。

睡眠呼吸障害合併群では、年齢(62.7 ± 12.9 vs 49.5 ± 12.6 歳)、BMI(26.2 ± 3.8 vs 21.1 ± 1.6)、腹囲(90.9 ± 9.8 vs 77.4 ± 8.1 cm)が有意に高値であった。高血圧、糖尿病、高脂血症の合併率に有意差はなかった。投薬内容では、睡眠呼吸障害合併群で β 遮断薬を内服している割合が有意に高率であったが、その他の薬物は

有意差を認めなかった。ESSの平均点は両群ともに11点以下と傾眠の自覚症状はなく、有意差も認めなかった。また、心室性不整脈の種類や不整脈出現の昼夜パターンに両群間で差は認めなかった。

ポリソムノグラフィの結果では、睡眠呼吸障害合併群の平均AHIは $22.7 \pm 18.9/h$ で、睡眠呼吸障害非合併群では $1.4 \pm 1.1/h$ であった。睡眠呼吸障害合併群では、著明に覚醒指数(arousal index)と酸素飽和度<90%の頻度が高値で、平均酸素飽和度と最低酸素飽和度は著明に低値であった。中等症から重症の睡眠呼吸障害の合併を認めた10例中3例が中枢性優位の睡眠呼吸障害であり、中枢性無呼吸の平均値は $17.0 \pm 6.6/h$ あった。これらの症例に心機能障害はなく、平均左室駆出率は $62.0 \pm 5.0\%$ であった。また10例中2例は日中よりも夜間に不整脈の出現を多く認めた。

(考察)

今回の研究では、心機能が保たれている心室性不整脈症例の63.3%に睡眠呼吸障害を認め、心室性不整脈と睡眠呼吸障害に密接な関連があることが示唆された。その中でも軽症は30.0%、中等症から重症は33.3%であった。さらに、睡眠呼吸障害合併症例の15.7%は中枢性優位であった。これまでのいくつかの報告では心不全症例において睡眠呼吸障害と不整脈の出現の関連を示唆されている。心不全状態では、心機能の低下により交感神経が活性化され不整脈を引き起こすため、心不全自体が心室性不整脈の原因になっているとする報告も数多く存在する。このため心不全を対象とした研究では、交感神経の活性が睡眠呼吸障害に由来するのか、心機能低下に由来するのかが不明であった。今回の研究では、心機能低下例を除外することで、心室性不整脈と睡眠呼吸障害との直接の関連が明らかとなった。また、睡眠呼吸障害合併症例の平均BMIは 26.2 ± 3.8 でBMI>30の肥満の割合は15.8%であり、これまでの睡眠呼吸障害に関する報告と比較するとBMIや肥満の割合が低い傾向を認めたのが特徴的であった。また、ESSの結果からは睡眠呼吸障害を合併している症例でも日中の傾眠症状は正常範囲内であり、自覚症状に乏しいことが明らかとなった。

睡眠呼吸障害を有する症例で心疾患による突然死が睡眠時間帯に多いという報告があるが、これは睡眠呼吸障害非合併例でもっとも死亡が少ない時間帯であるのと対照的である。

これまでの報告でも頻回な低酸素血症と心室性不整脈には関連があることが示されており、睡眠呼吸障害を有する症例では酸素飽和度が60%以下になると心室期外収縮の頻度が増加することが報告されている。睡眠呼吸障害を有する症例では呼吸停止により低酸素血症や高二酸化炭素血症により化学受容体を通して交感神経活性が亢進し、心室性不整脈が誘発されると考えられている。

(結論)

対象症例の63.3%にAHI $\geq 5/h$ の睡眠呼吸障害を認め、その内の20.0%はAHI $\geq 30/h$ の重症であった。睡眠呼吸障害を合併している症例では頻回な低酸素血症により自律神経活性が変化し心室性不整脈が発生している可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、心不全のない心室性不整脈症例においても睡眠呼吸障害の合併が高頻度であり注意を要することを示した。なお本論文は、腰野結希氏が筆頭著者としてAmerican Journal of Cardiologyにすでに掲載が決まっている。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。