

透析患者の睡眠障害に対する診断と治療

原田孝司*1 池田聡司*2

長崎大学医学部・歯学部附属病院 *1 血液浄化療法部 *2 第2内科

key words: 睡眠障害, 睡眠時無呼吸症候群, 睡眠ポリグラフ, 無呼吸・低呼吸指数, 経鼻式持続陽圧呼吸

要 旨

維持透析患者における睡眠障害が生命予後に関与しているとの報告から、透析患者の睡眠障害が注目され検討されているが、まだ詳細には解明されていない。したがって本セミナーで睡眠障害について睡眠の病態生理、睡眠障害の分類、睡眠障害の検査法、特に睡眠時無呼吸症候群について重症度、治療および生命予後に関して解説した。

はじめに

維持透析患者における生命予後に関わる因子として種々の因子が報告されているが、その中で睡眠障害の関与が注目されるようになった。透析患者には、臨床的に睡眠時無呼吸症候群や周期性四肢運動障害、およびレストレスレッグ症候群などによる睡眠障害が高頻度に見られる事が明らかになってきたが、詳細はいまだ不明である。したがって、ヒトの睡眠の生理を理解し、睡眠障害の原因とその病態について認識しておく必要があると考える。特に、睡眠時無呼吸症候群や周期性四肢運動障害の診断および分類に関しては、睡眠ポリグラフによる検査が必要である。セミナーでは今まで報告されている文献をもとに透析患者の睡眠障害について解説した。

1 睡眠の生理

ヒトは一般的に人生の2/3を覚醒し、残り1/3では睡眠をとっている。このことから、睡眠が体にとっていかに必要であるか認識する必要がある。ギリシャ神話にピプノスという眠りの神が出てくることから、古代から眠りに関しては注目されていたことが推測される。睡眠が体の成長に必要であると考えられているが、その理由は成長ホルモンが深い睡眠中に分泌され、脳内物質のメラトニンがその分泌を促しているからと考えられている。また睡眠は身体活動を停止した状態であり、身体の疲労回復につながる。深い睡眠中は深部体温が下げられるために脳の過熱を防ぐ効果があると考えられている。

ヒトにはサーカディアンリズムという生体の周期的な働きがあり、睡眠と覚醒、体温調節およびホルモンバランスなどにリズムがある。このリズムは外部の環境にあわせて活動と休息のリズムをつくる仕組みであり、生物時計といわれている。約24時間周期で外部環境との調整を行い、光によりリセットされると考えられている。

ヒトの睡眠の状態は、睡眠深度により分かれており、レム (rapid eye movement) 睡眠は急速な眼球運動を伴う眠りで、夢を見るのはこの眠りの時である。大脳の活動は比較的活発で脳を覚醒させるための眠りといわれている。非レム (nonrapid eye movement)

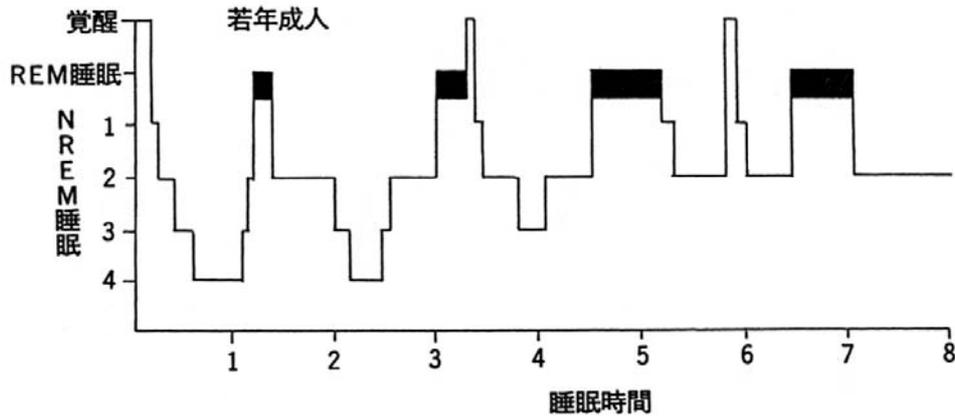


図1 健康成人の睡眠経過図

(菱川泰夫：睡眠時無呼吸症候群の臨床；星和書店，1999)

睡眠は急速眼球運動を伴わない眠りで、大脳の休息による機能回復をはかる眠りで、脳を休ませるための眠りである。これには浅い眠りと深い眠りがあり、脳波、眼電図および筋電図などでステージを4段階に分けている。ヒトの睡眠経過は覚醒から浅い睡眠に続き深い睡眠にはいり、その後レム睡眠となる。この周期が睡眠単位といわれており、平均90分で一晩に4～5回繰り返す(図1)¹⁾。

通常、呼吸の調節は延髄の呼吸中枢群によって制御されているが、化学的調節や代謝的調節により常に呼吸の恒常性を維持している。しかしながら睡眠は換気量の減少、肺気量の減少、気道抵抗の上昇、低 O_2 、高 CO_2 に対する換気応答の低下などによる肺泡低換気状態であると言われている。覚醒時に比しノンレム睡眠およびレム睡眠時には換気量が低下するが、呼吸数は同じなので一回の換気量の減少による事が考えられる²⁾。また呼吸パターンは、レム期には腹式呼吸が有意になることや不規則になることが認められている。

2 睡眠障害の原因と分類

睡眠障害の原因としては大きく分けて心理的、精神医学的、生理的、身体的、薬理学的原因によるものがある。心理的には悩み事による不眠が慢性化してしまった状態である。精神医学的には神経症、躁鬱病、統合失調症、アルコール依存症、痴呆などがあり、精神症状が出現する前に不眠だけが出現することがある。生理的には生活習慣や生体リズムの変化、加齢、不適切な睡眠衛生などである。身体的には慢性疾患による症状により睡眠が妨げられる場合で、慢性閉塞性肺疾患や心不全、消化器疾患による症状、悪性腫瘍による

疼痛、糖尿病や前立腺肥大による頻尿、アデノイドなどによる気道閉塞、尿毒症による透析療法施行時、パーキンソン病などの神経疾患などがある。薬理的には薬物の中にステロイドやインターフェロンなどのように不眠を引き起こすものがある。嗜好品の中のコーヒーなども不眠の原因となる³⁾。

睡眠障害を病態生理学的に分類したものに睡眠障害国際分類があり、睡眠異常、睡眠時随伴症、内科・精神科的睡眠障害、その他の睡眠障害に分類されている⁴⁾。それぞれ睡眠障害には内因性睡眠障害、外因性睡眠障害、視日リズム睡眠障害があり、睡眠時随伴症には覚醒障害、睡眠覚醒移行障害、レム睡眠に関連する睡眠時随伴症、その他の睡眠時随伴症がある。内科・精神科的睡眠障害には精神疾患に伴うもの、神経疾患に伴うもの、その他の内科的疾患に伴うものなどである。

睡眠障害のうちで不眠症の鑑別には詳細な問診を行い、図2のようなわかりやすい診断フローチャートが提案されている⁵⁾。この中で維持透析患者に特に関連するのが、頻回の中途覚醒、睡眠中の窒息感、呼吸停止により中断される激しいイビキの睡眠時無呼吸症候群、入眠障害、就寝時の下肢の異常感覚のむずむず症候群、入眠困難、中途覚醒、睡眠時の下肢不随運動の自覚、睡眠中の体動の増加の周期性四肢運動障害である。

3 睡眠呼吸障害による病態生理

睡眠障害が起こると病態生理学的には、種々の生理学的変化が惹起され、それぞれ臨床像を呈する。図3に示すように不整脈や除脈により夜間の突然死、肺血管攣縮による肺高血圧や右心不全、体血管攣縮による

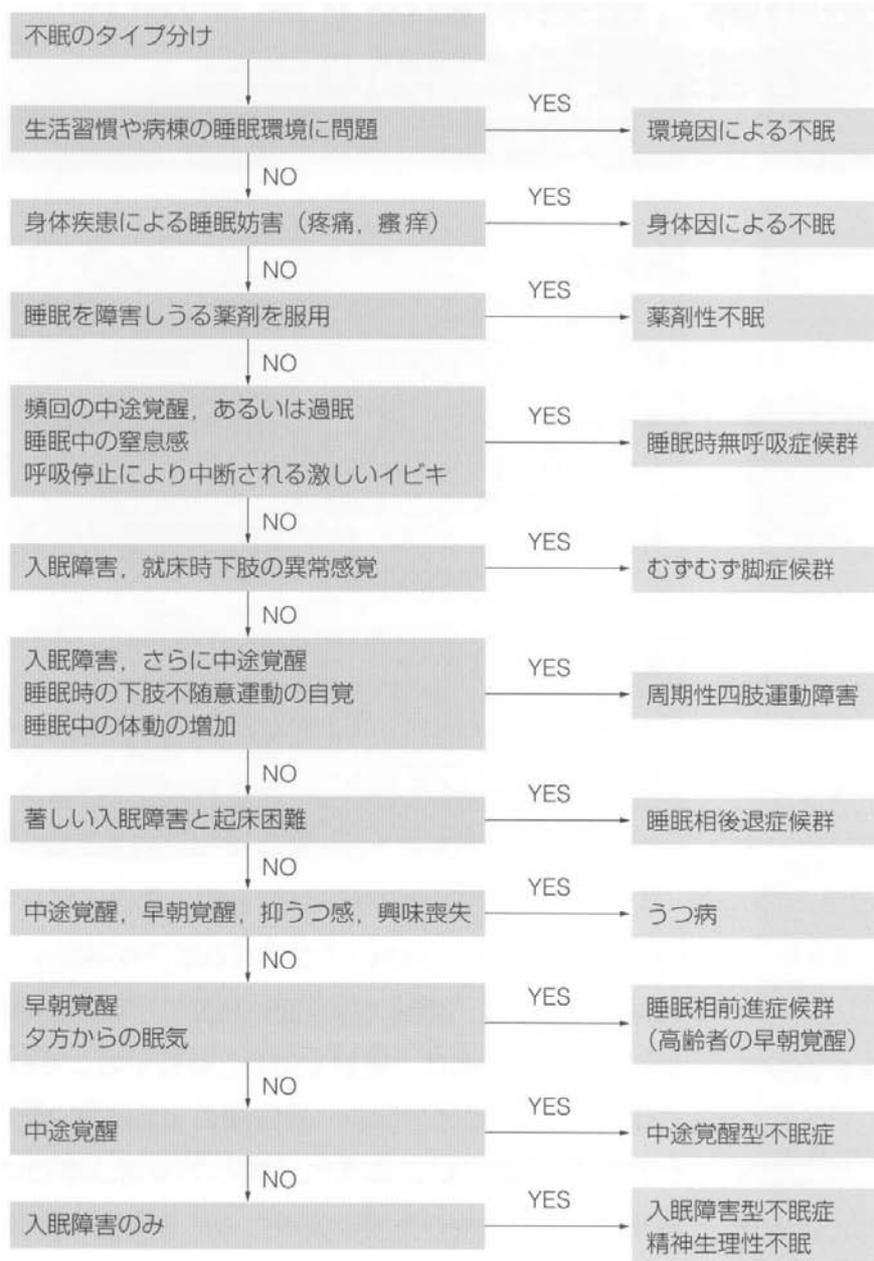


図2 不眠症の診断フローチャート
(粥川祐平：睡眠障害のこつと落とし穴；中山書店，2006)

高血圧，内分泌機能障害による糖尿病，造血機能刺激による多血症，大脳機能不全や深睡眠欠如や睡眠断片化による知的障害，性格変化，行動異常，過剰運動による多動性睡眠などである。わが国のアンケート調査の結果によると，表1のように睡眠呼吸障害者2,761名の合併症のうち高血圧は23.3%，肺高血圧は3.4%，重篤な不整脈は1.6%，脳血管障害は4.5%，心不全は5.3%，社会的不適応は1.4%であった。その他，交通事故が4.5%，突然死が0.4%であった⁶⁾。

睡眠量と生命予後の検討では，最も死亡率が低かつ

表1 睡眠呼吸障害の合併症

高血圧	642名 (37施設・2,761症例中)	(23.3%)
肺高血圧	59名 (28施設・1,741症例中)	(3.4%)
重篤な不整脈	34名 (31施設・2,098症例中)	(1.6%)
脳血管障害	90名 (32施設・1,985症例中)	(4.5%)
心不全	107名 (30施設・2,007症例中)	(5.3%)
社会的不適応	34名 (32施設・2,371症例中)	(1.4%)
交通事故	106名 (32施設・2,371症例中)	(4.5%)
	(運転免許不明)	
突然死	11名 (33施設・2,332症例中)	(0.4%)

全国アンケート調査 回答41施設/発送73施設 1993年
(太田保世：睡眠時無呼吸症候群；克誠堂出版，2000)

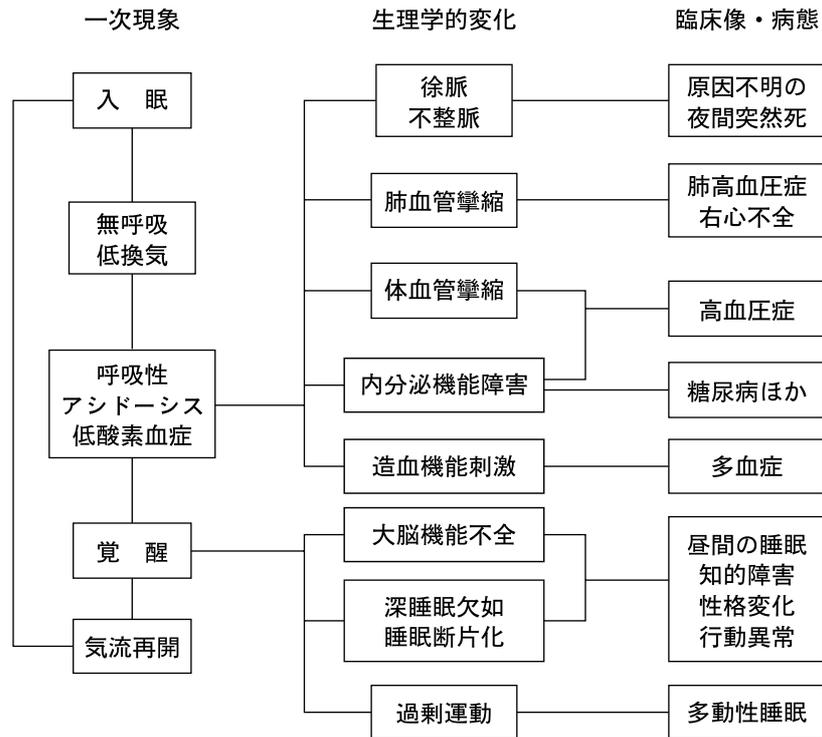


図3 睡眠呼吸障害の病態生理と臨床像
(太田保世：睡眠時無呼吸症候群；克誠堂出版，2000)

たのは1日の睡眠時間が7~8時間であり、それより睡眠時間が短くなるにしたがい死亡率が上昇していた。逆に睡眠時間が長い人の死亡率も上昇していた。したがって睡眠時間に関する問題はまだ未解決である。

4 透析患者における睡眠障害

透析患者において睡眠障害が多い実態が報告されており、生命予後におおいに関与していると考えられている。睡眠障害として、睡眠時無呼吸症候群のほか周期性四肢運動障害、レストレスレッグ症候群があり、それぞれ健常人に比し透析患者では頻度が高い^{7~11)}。

本邦では豊橋メイックリニック睡眠医療センターにおいて多数の透析患者に睡眠ポリグラフ検査を施行し、無呼吸低呼吸指数 (apnea hyponea index; AHI) ≥ 5 が85.9%、AHI ≥ 15 が59.1%と睡眠時無呼吸症候群の頻度が非常に高いことを報告している (本セミナー後に日本透析医会誌に小池茂文氏の論文が掲載された¹²⁾)。

睡眠時無呼吸症候群の要因のうち、尿毒症、透析緩衝液、ホルモンバランス異常、代謝性アシドーシス、脳循環障害などは中枢性要因と考えられ、また種々の要因による上気道の神経・筋の障害や水分貯留による上気道の浮腫は閉塞性要因と考えられる¹³⁾。また、透析患者においてはうつ状態の頻度が高いが、診断や治

療が十分になされていないことがDOPPSの調査で明らかになっている¹⁴⁾。夜間透析をする事により無呼吸・低呼吸指数が改善する報告がある¹⁵⁾。

5 睡眠評価のための検査法

睡眠障害の診断には表2のような睡眠検査法が用いられているが¹⁶⁾、主観的検査にくわえて客観的検査法が必要である。その中でも睡眠ポリグラフは睡眠時に睡眠時無呼吸の有無と睡眠状態を診断する。測定項目は脳波、眼電図、頤筋電図、口鼻フロー、胸/腹部センサー、マイクロフォン、サチュレーション、心電図、体位などである。図4に透析患者の閉塞性睡眠時無呼吸症候群を示した睡眠ポリグラフ記録を示す。無呼吸低呼吸指数 (AHI: 回数/時間) は36.6で最低SpO₂は79%であった。

6 睡眠時無呼吸症候群の診断と重症度分類

睡眠ポリグラフを用いて睡眠時無呼吸症候群を分類すると、10秒以上の上気道閉塞による呼吸停止がみられる閉塞型、上気道閉塞を伴わない呼吸停止が見られる中枢型、閉塞性と中枢性を併せ持った混合型、睡眠中の呼吸振幅のベースラインから50%以上の低下を示す睡眠時低呼吸に分類される。

表2 睡眠評価のための検査法

客観的検査法

睡眠ポリグラフ 1) 24時間? 2) 終夜 3) 日中(短時間)
 睡眠潜時反復検査 (multiple sleep latency test; MSLT)
 覚醒維持検査 (maintenance of wakefulness test; MWT)
 活動量測定検査 (actigraphy)
 瞳孔径測定法
 在宅睡眠モニタリング
 睡眠ビデオモニタリング

主観的検査法

スタンフォード眠気尺度 (Stanford sleepiness scale; SSS)
 関西学院眠気尺度 (Kanseigakuin sleepiness scale; KSS)
 Epworth 眠気尺度 (Epworth sleepiness scale; ESS)
 OSA 睡眠調査法
 朝型・夜型質問調査 (morning type and evening type
 questionnaire; MEQ)
 睡眠日誌法

(杉田義郎: 臨床と研究, 2005)

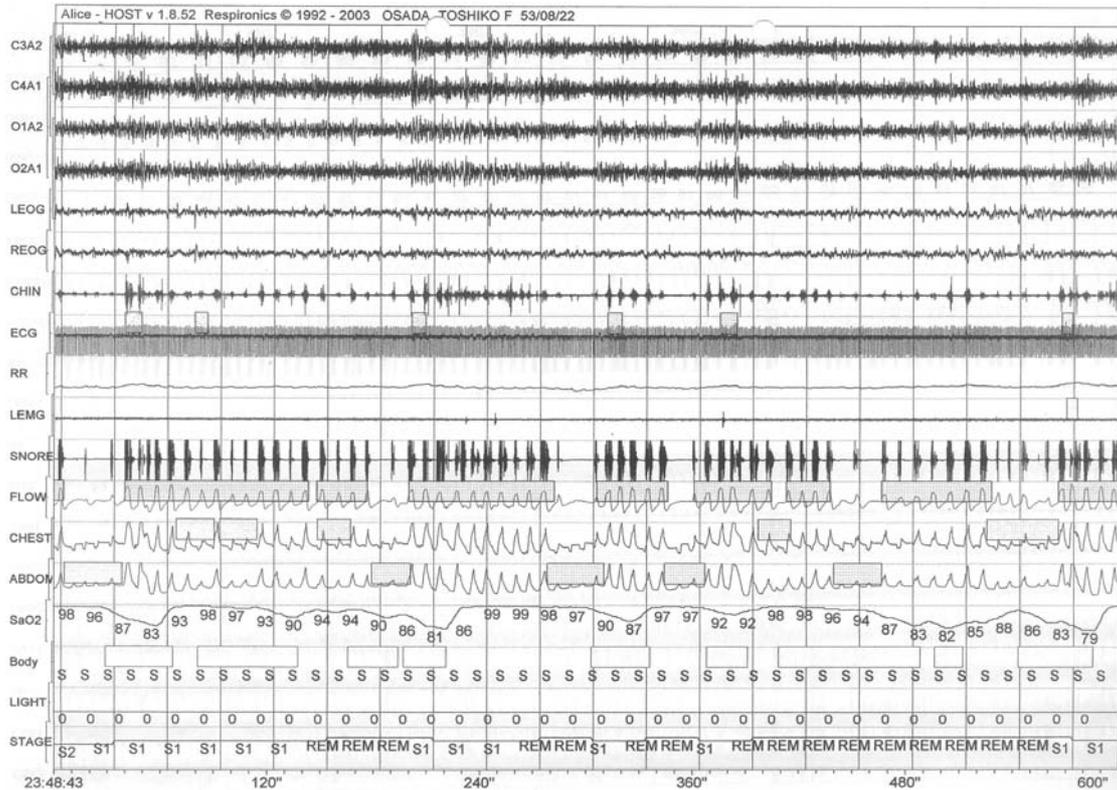


図4 睡眠ポリグラフ

アメリカ睡眠医学会による閉塞性睡眠時無呼吸症候群の重症度の定義および随伴症状、危険因子を表3に示す¹⁷⁾。閉塞型呼吸イベントによる重症度分類は、AHIが1時間に5~15イベントは軽症、15~30イベントは中等度、30イベント以上は重症に分けられている。新しい診断基準では、AHIが15イベント以上で症状の有無に関わらず睡眠時無呼吸症候群と診断す

るようになった。

睡眠時無呼吸症候群は欧米の中年男性で4%、女性で2%で、わが国では1.1~1.9%であるが、透析患者における睡眠時無呼吸症候群の頻度は健常人に比し高頻度であるが報告によって幅があり、診断のための検査法や診断基準の違いにより異なっていると考えられる。

表3 アメリカ睡眠医学会 (AASM, 1999) による OSAS の重症度の定義
および随伴徴候, 危険因子

1. 重症度の定義
A か B で重症な方を採用する
A. 眠気による
1) 軽症: あまり集中力を要しない活動中 (テレビ鑑賞, 読書, 乗客など) に眠ってしまう 社会的, 職業的に障害はわずか
2) 中等度: 多少集中力を要する活動中 (コンサート, 会議, 発表など) に眠ってしまう 社会的, 職業的に中等度の障害となる
3) 重症: より集中力を要する活動中 (食事中, 会話中, 歩行中, 運転中など) に眠ってしまう 社会的, 職業的に著明な障害となる
B. 閉塞型呼吸イベントによる
1) 軽症: 1時間に5~15 イベント
2) 中等度: 1時間に15~30 イベント
3) 重症: 1時間に30 イベントより大
2. 随伴徴候
1) いびき, 2) 肥満, 3) 高血圧, 4) 肺高血圧, 5) 睡眠分断化, 6) 睡眠時不整脈, 7) 夜間狭心症, 8) 食道胃逆流症, 9) QOL 障害, 10) 不眠
3. 危険因子
1) 肥満 (特に上半身肥満)
2) 男性
3) 頭蓋・顔面の異常 (上顎/下顎の形成異常を含む)
4) 咽頭軟部組織あるいはリンパ組織の肥大
5) 鼻閉
6) 内分泌液: 甲状腺機能低下, アクロメガリー
7) 家族歴

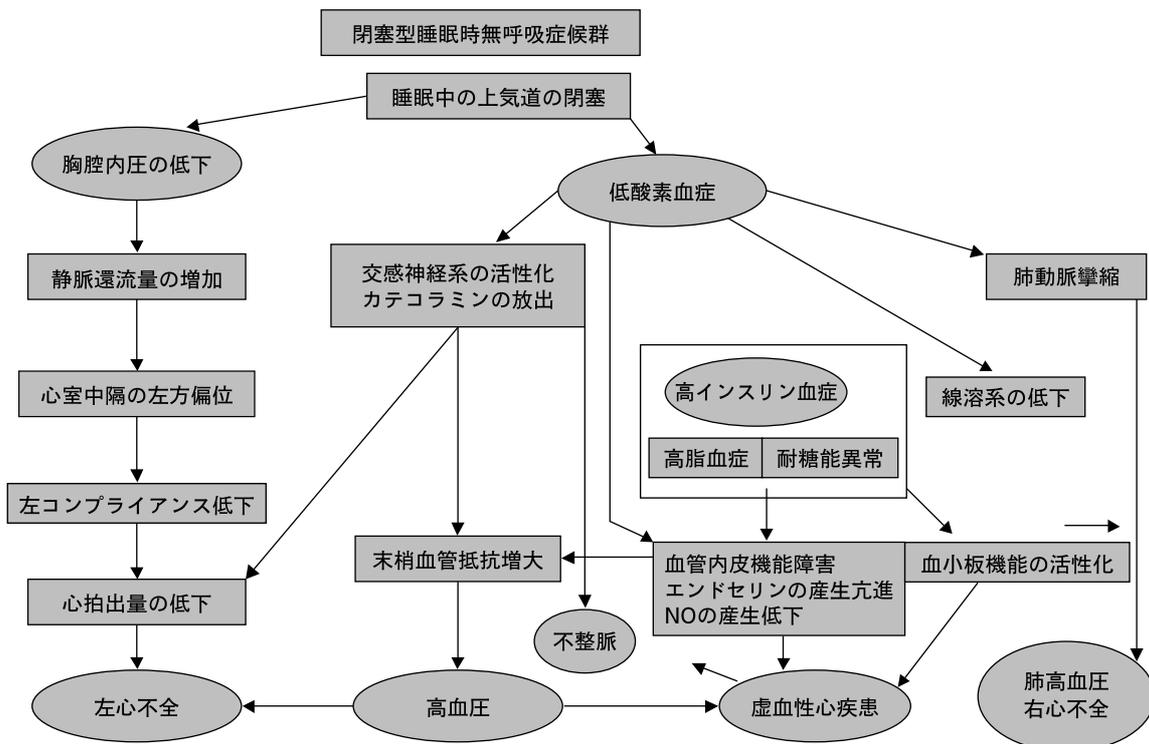


図5 睡眠時無呼吸症候群と循環器疾患の関連
(池田聡司: 臨牀透析, 2002)

7 睡眠時無呼吸症候群の生命予後

睡眠時無呼吸症候群は生命予後に関わっているとい

われており, 特に循環器疾患に及ぼす影響として図5に示すような要因が考えられる. 睡眠時の無呼吸により, 胸腔内圧の低下は心拍出量の低下を来し, 左心

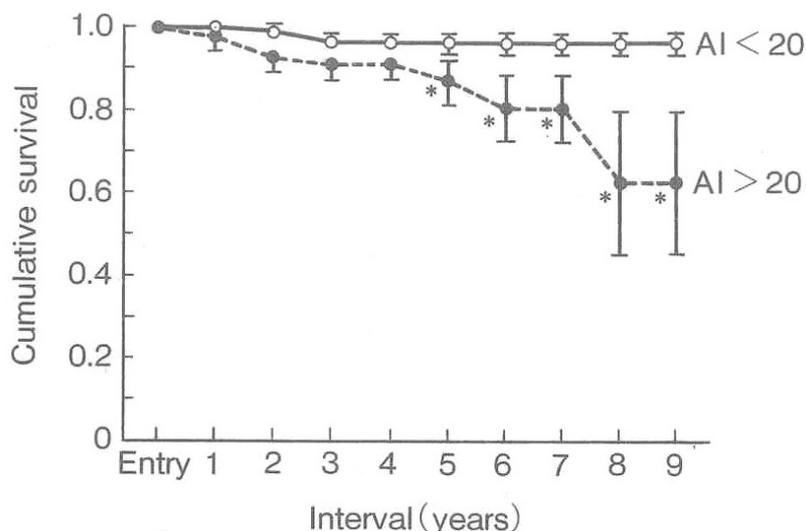


図6 睡眠時無呼吸症候群の予後
(He J, et al.: Chest, 94; 1988)

不全を来たし、低酸素血症は交感神経の活性化、カテコラミンの放出、エンドセリンの産生増加や一酸化窒素の産生低下、血小板凝集能や活性化の亢進などにより、高血圧、不整脈、虚血性心疾患、肺高血圧、右心不全などを惹起する¹⁸⁾。このような循環器疾患の合併症は睡眠時無呼吸症候群の生命予後を左右する重要な因子である^{19~21)}。

慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息および拘束性換気障害などの呼吸器疾患が合併すると、低酸素血症を来たしやすく肺性心が惹起される。

閉塞性睡眠時無呼吸症候群において、AHIが20以上での生命予後は図6に示すように累積生存率において有意に悪い²²⁾。脳血管障害に対しては、閉塞性睡眠時無呼吸症候群にCPAPを導入する事により、有意に脳血流が改善していたことが観察されている²³⁾。

8 睡眠時無呼吸症候群の治療

睡眠時無呼吸症候群には表4に示すような治療が行われている。経鼻式持続陽圧呼吸(CPAP)は、鼻マスクにより一定の陽圧をかけて睡眠の気道の閉塞を防ぐ効果がある。CPAPは呼吸状態に合わせて自動的に供給圧を調節する自動圧調節型CPAPが使用されている。

CPAPを使用することで、無呼吸、低呼吸、イビキの消失により、血液ガスの改善、睡眠の質の向上、日中の眠気などのQOLの向上が見られ、循環器疾患の合併症を予防でき生命予後の改善が期待できる。図7

表4 睡眠時無呼吸症候群の治療

- 経鼻式持続陽圧呼吸装置
固定式CPAP, Bi-level CPAP, Auto CPAP
- 日常生活の改善 (減量, 禁煙, 禁酒)
- 寝る姿勢の工夫
- 歯科装具 (マウスピース)
- 耳鼻科的手術
 - 1) 鼻中隔矯正術
 - 2) 口蓋垂・軟口蓋・咽頭形成術
 - 3) 扁桃アデノイド手術
- 薬剤療法 (三環系抗うつ薬, アセタゾラミド)

表5 保険診療上のnCPAPの適応

1. 在宅持続陽圧呼吸療法とは、睡眠時無呼吸症候群である患者について、在宅において実施する呼吸療法をいう。
2. 対象となる患者は、以下のすべての基準に該当する患者とする。ただし、無呼吸低呼吸指数は40以上である患者については、イおよびエの要件を満たせば対象患者となる。
 - ア 無呼吸低呼吸指数 (1時間当たりの無呼吸および低呼吸数をいう) が20以上
 - イ 日中の傾眠、起床時の頭痛などの自覚症状が強く、日常生活に支障を来している症例
 - ウ 睡眠ポリグラフ上、頻回の睡眠時無呼吸が原因で、睡眠の分断化、深睡眠が著しく減少し、または欠如し、持続陽圧呼吸療法により睡眠ポリグラフ上、睡眠の分断が消失、深睡眠が出現し、睡眠段階が正常化する症例
 - エ 睡眠時無呼吸が原因と考えられる合併症 (高血圧、心不全、虚血性心疾患、脳血管障害等) を伴うもの

(厚生労働省, 医科点数表解釈)

にAHIがCPAP前に36.6だった透析患者が、CPAP施行後はAHIが5.1に改善した例を示す。

CPAPの保険上の適応は表5に示すようにAHIが40以上で、日中の傾眠、起床時の頭痛などの自覚症状



図7 自動的経鼻式持続陽圧呼吸 (Auto CPAP)

51歳, 女性, 維持透析患者, NIDDM, 肥満, 睡眠時無呼吸症候群
AHI値: CPAP施行前36.6, CPAP施行後5.1

が強く, 日常生活に支障をきたしているなら CPAP の適応となる. AHI が 20 以上の場合は頻回の睡眠時無呼吸が原因で睡眠の分断化, 深睡眠が著しく減少もしくは欠如している場合も CPAP の適応になっている²⁴⁾.

おわりに

最近是一般人の睡眠障害に関して全国に睡眠医療センターが開設され, 睡眠障害の実態とその対策について検討されている. 一方, 維持透析患者に睡眠時無呼吸症候群がみられ生命予後に関わっていることが明らかになってから, 透析患者の睡眠障害に関しても注目されるようになった. 本セミナーでは睡眠の病態生理と透析患者の睡眠障害, 特に睡眠時無呼吸症候群について解説した.

文 献

- 1) 菱川泰夫: 睡眠と呼吸調節. 睡眠時無呼吸症候群の臨床; 狭間秀幸, 佐々木孝夫編, 星和書店, 東京, pp. 3-30, 1990.
- 2) Kreigert J: Respiratory physiology. Breathing in normal subjects; Kryger MH et al. (eds): Principles and practice of sleep medicine 3rd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, pp. 229-241, 2000.
- 3) 早河敏治, 大田龍朗: 不眠の原因と分類. 臨床と研究, 82;

20-23, 2005.

- 4) Diagnostic Classification Steering Committee: International classification of sleep. Diagnostic and coding manual; American Sleep Disorders Association, Minnesota, 1990. (日本睡眠学会診断分類委員会訳: 睡眠障害国際分類 診断とコードの手引. 日本睡眠学会.)
- 5) 粥川祐平: 不眠を呈する身体疾患, 精神疾患などについての詳細な問診が不眠症診断のキーポイント. 睡眠障害診療のこつと落とし穴; 中山書店, 東京, pp. 14-19, 2006.
- 6) 太田保世: わが国の有病率と症状. 睡眠時無呼吸症候群; 克誠堂出版, 東京, pp. 16-38, 2000.
- 7) Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, et al.: Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. Nephrol Dial Transplant, 20; 571-577, 2005.
- 8) Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, et al.: Potential novel predictor on mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. Am J Kidney Dis, 35; 1052-1060, 2000.
- 9) Walker S, Fine A, Kryger MH: Sleep complaints are common in a dialysis unit. Am J Kidney Dis, 26; 751-756, 1995.
- 10) Kimmel P, Washington GM, Mendelson W: Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. AM J Med, 86; 306-314, 1989.
- 11) Steponski E, Faber M, Zorick F, et al.: Sleep disorder in patients on continuous ambulatory peritoneal di-

- alysis. *J Am Soc Nephrol*, 6; 192-197, 1995.
- 12) 小池茂文: 透析患者の睡眠障害に対する診断と治療. *日透医誌*, 21; 107-114, 2006.
 - 13) 寺島益雄, 斎藤 明: Uremia と SAS. *臨床透析*, 18; 23-27, 2002.
 - 14) Lopes AA, Albert JM, Young EW, et al.: Screening for depression in hemodialysis patients: Associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int*, 66; 2047-2053, 2004.
 - 15) Partrick J, Hanly MD, Anders Pierratos MD: Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Eng J Med*, 344; 102-107, 2001.
 - 16) 杉田義朗: 睡眠障害の検査. *臨床と研究*, 82; 13-19, 2005.
 - 17) The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*, 22; 667-689, 1999.
 - 18) 池田聡司, 宮原嘉之, 河野 茂: SAS と循環器疾患. *臨床透析*, 35-46, 2002.
 - 19) Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G: Nocturnal hypoxia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 13; 729-733, 2002.
 - 20) Zoccali C: Sleep apnea and nocturnal hypoxia in dialysis patients: mager risk-indicators for cardiovascular disease? *Nephrol Dial Transplant*, 15; 1919-1921, 2000.
 - 21) Chan CT, Hanley P, Gabor J, et al.: Impact of nocturnal hemodialysis on the variability of heart rate and duration of hypoxia during sleep. *Kidney Int*, 62; 661-665, 2004.
 - 22) He J, kryger MH, Zorich FJ: Mortarity and apnes index in obstructive sleep apnea. *Chest*, 94; 9-14, 1988.
 - 23) 小野容明: 脳血管障害. 睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病. *Mebio*, 17; 69-74, 2000.
 - 24) 社会保険研究所: 在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料. 医科点数表の解釈 (平成 18 年 4 月版); pp. 192-193.