

学位論文  
Doctoral Thesis

心血管疾患患者における夜間頻尿と睡眠呼吸障害の関係、及び持続陽圧換気療法の治療効果

(Nocturia in patients with sleep-disordered breathing and cardiovascular disease, and the efficacy of continuous positive airway pressure)

宮崎 貴志  
Takashi Miyazaki

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器病態学

指導教員

小川 久雄 客員教授  
熊本大学大学院医学教育部循環器先進医療学

2016年3月

## 目次

1. 要旨	3
2. 発表論文リスト	4
3. 謝辞	5
4. 略語一覧	6
5. 研究の背景と目的	
5-1. 睡眠呼吸障害と心血管疾患	6
5-2. 睡眠呼吸障害と夜間頻尿	7
5-3. 睡眠呼吸障害の検査	8
5-4. 当研究の目的	8
6. 研究方法	9
6-1. 患者登録	9
6-2. 研究プロトコール	11
6-3. 統計学的解析	12
7. 研究結果	
7-1. 患者背景	13
7-2. ポリソムノグラフィーによる診断及び continuous positive airway pressure (CPAP) 療法導入	18
7-3. CPAP 療法の治療効果	19
8. 考察	
8-1 心血管疾患患者における睡眠呼吸障害と夜間頻尿の関係	21
8-2 CPAP療法による夜間頻尿への治療効果	22
8-3 study limitation	23
9. 結語	24
10. 参考文献	25

## 1. 要旨

[ 目的 ] 睡眠呼吸障害(sleep disordered breathing 以下 SDB)は罹患率が高く、且つ、多岐に亘る心血管疾患の危険因子である。持続式陽圧呼吸療法によって閉塞性睡眠時無呼吸症候群を有する患者の心血管疾患発症リスクは軽減し、睡眠呼吸障害に合併する諸症状も軽快することが知られている。また、これらの患者は高齢者に広く認める夜間頻尿をしばしば合併している。当研究では、心血管疾患を有する患者の睡眠呼吸障害と夜間頻尿との関係を見出し、閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する持続式陽圧呼吸療法による夜間頻尿への治療効果を評価する事を目的とした。

[ 方法 ] 当研究は心血管疾患を有する 1429 連続症例に対する前向き観察研究である。除外基準での選定後、登録症例には夜間頻尿の有無の質問及び、夜間のメモリー機能付きパルスオキシメーターによる睡眠呼吸障害のスクリーニングが施行された。中等度以上の睡眠呼吸障害を疑う患者には polysomnography (PSG) が施行され、適応のある obstructive sleep apnea (OSA) 患者には continuous positive airway pressure (CPAP) 治療が導入された。

[ 結果 ] 除外基準での選定後、登録症例は666人であり夜間頻尿は561人に認めた。多変量解析にて、年齢 ( $P < 0.0001$ )、性別 (男性) ( $P = 0.0078$ )、高血圧 ( $P = 0.0139$ )、brain natriuretic peptide (BNP) 値 ( $P = 0.0185$ ) と独立し 3% oxygen desaturation index (ODI) ( $P = 0.0335$ ) が夜間頻尿と関与する事が示された。CPAP 治療継続群では夜間排尿回数は軽減し、同群では apnea hypopnea index (AHI) の軽快 ( $45.3 \pm 13.6$  vs.  $2.5 \pm 3.7$  回/時,  $P < 0.0001$ )、収縮期血圧の低下 ( $121.6 \pm 11.9$  vs.  $113.4 \pm 8.8$  mmHg,  $P = 0.0002$ )、BNP 値の低下 ( $57.7 [15.0-144.4]$  vs.  $27.4 [8.5-111.7]$  pg/mL,  $P = 0.0006$ ) を認めた。

[ 結論 ] 心血管疾患患者において夜間頻尿と睡眠呼吸障害強い相関がみられた。CPAP 治療には血圧や BNP 値といった SDB のリスクファクターと共に夜間頻尿を改善する可能性があり、OSA と心血管疾患を有する高齢者に有益である可能性がある。

## 2. 発表論文リスト

### ①関連論文

1. Miyazaki T, Kojima S, Yamamuro M, Sakamoto K, Izumiya Y, Tsujita K, Yamamoto E, Tanaka T, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H.  
Nocturia in Patients With Sleep-Disordered Breathing and Cardiovascular Disease.  
Circ J. 2015 Nov 25;79(12):2632-40.



### 3. 謝辞

本研究を行うにあたり、全面的に御支援下さいました熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器内科学分野 小川久雄客員教授に深甚なる謝意を表します。

また本研究において直接御指導を頂きました熊本大学医学部付属病院心不全先端医療寄附講座 小島淳特任准教授に深く感謝いたしますとともに本研究に御協力頂いた多くの先生方に深く感謝申し上げます。

#### 4. 略語一覽

AHI ; apnea hypopnea index

ANP ; Atrial Natriuretic Peptide

BNP ; brain natriuretic peptide

CPAP ; continuous positive airway pressure

eGFR ; estimated glomerular filtration rate

ODI ; oxygen desaturation index

OSA ; obstructive sleep apnea

PSG ; polysomnography

SAS ; sleep apnea syndrome

SBP ; systolic blood pressure

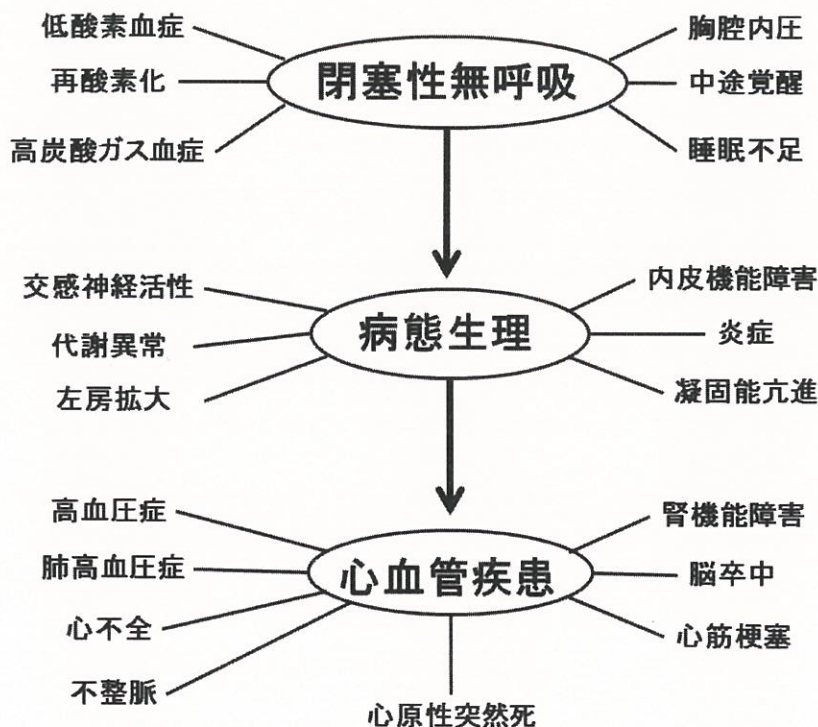
SDB ; sleep disordered breathing

## 5. 研究の背景と目的

### 5-1 睡眠呼吸障害と心血管疾患

睡眠時無呼吸症候群(SAS)とその治療は近年注目度が増してきている(1, 2)。SASに認められる睡眠呼吸障害(SDB)は多くの場合、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)の形態をとり、common diseaseといえる罹患率であり、加齢と共にその罹患率は増加する(3)。

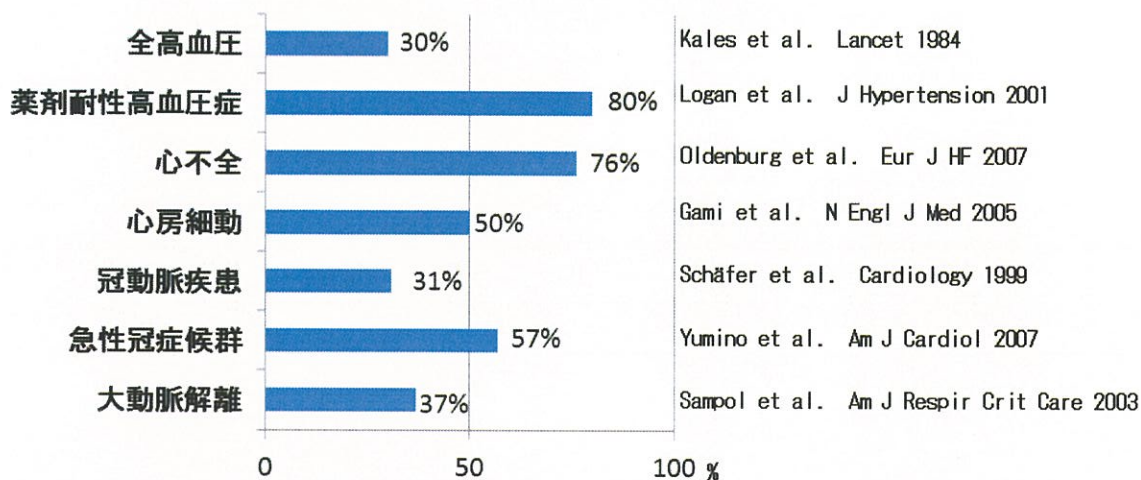
閉塞性睡眠呼吸障害は上気道の正常開放時の正常もしくは過呼吸、いびきによって特徴づけられる上気道狭窄による低呼吸、上気道の完全閉塞による無呼吸によるサイクルで形成される。この繰り返しが周期的な低酸素血症や気道閉塞時の呼吸努力による胸腔内圧の変化も介して交感神経の活性化、循環動態の変動、血管作動性物質の分泌、炎症、酸化ストレス、内皮機能障害、易血栓傾向に関与するものと考えられている(4)。



Virend K. Somers et al. Circulation. 2008;118:1080-1111 より改変

OSA は心血管疾患の危険因子として認識され始めており (5-7)、近年の文献では心血管疾患の罹患率、死亡率との強い相関が示されている (8, 9)。

### 各心血管疾患と睡眠時無呼吸症候群罹患率



Circulation Journal Vol. 74, Suppl. II, 2010 より改変

OSA を治療する事で、呼吸障害による周期的な低酸素血症も改善され心血管機能の安定化が得られる (4)。持続気道陽圧治療 (CPAP) は OSA 治療の第一選択療法であり、的確な使用により心血管疾患発症を軽減する可能性がある (10)。

### 5-2 睡眠呼吸障害と夜間頻尿

OSAの臨床症状としては日中の過度な傾眠、大きないびき、夜間の覚醒回数の増加などが知られているが (11)、OSA患者はしばしば夜間頻尿を訴え、特に高齢者ではこの臨床症状がQOL低下を招いているケースも多くみられる (12)。

夜間頻尿の定義とは夜間入眠中に中途覚醒し排尿に一回以上行くことであるが (13)、一般に夜間頻尿は、加齢に伴って多く認められ、睡眠呼吸障害以上に common diseaseといえる。原因としては、夜間あるいは24時間の尿量増加、膀胱蓄尿障害、睡眠障害等が挙げられる。このうち、尿量増加の原疾患には心不



全や高血圧症といった心血管疾患が挙げられ、睡眠障害には前述のOSAが含まれる。

夜間頻尿もこういった多彩な原疾患の病勢を反映すると考えられるようになってきたため、OSA同様に全身性疾患の症状として注目され始めている。更に高齢者の夜間頻尿は死亡率と正の相関があることも報告されている(14)。それゆえ、心血管疾患患者におけるOSA罹患の重要性と同様に、OSAに合併する夜間頻尿も特に高齢者においては臨床兆候として重要であると考えられる。

### 5-3 睡眠呼吸障害の検査

SDB 評価のための検査機器はそのチャンネル数の多い順に Type1 から Type4 までに分類されるが Type1 は終夜監視下、Type2 は監視無しの標準睡眠ポリグラフ検査 (PSG) であり限られた施設でのみ施行可能である。施行には人的、金銭的コストがかかるため、スクリーニング検査としては現実的ではない。簡易検査とされるのは Type3 及び 4 の検査機器であるが、正確な SDB の評価には脳波のチャンネルを含む Type2 が必要となる。The Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine は Type3 (通常は 4-7 チャンネル) に属する検査機器は中等症以上の OSA に限って使用すべきとしている (15)。

以上の理由から、典型的な Type4 (通常、パルスオキシメトリーを含む 1-2 チャンネル) の検査機器としてメモリー機能付きパルスオキシメーターが SDB のスクリーニング検査として汎用されている (15-17)。パルスオキシメーターによる簡易なモニタリングにより SDB の重症度が高い精度をもって推測でき、SDB の早期発見、治療介入に留まらず、更には心血管疾患発症予防にも寄与する可能性があるため、臨床上極めて有用な検査機器といえる。

### 5-4 当研究の目的

当研究では夜間に施行したメモリー機能付きパルスオキシメーターにて評価した SDB と夜間頻尿の相関を評価する事及び、CPAP 治療の心血管疾患を有する OSA 患者の夜間頻尿に対する治癒的効果を評価する事を目的とした。



## 6. 研究方法

### 6-1 患者登録

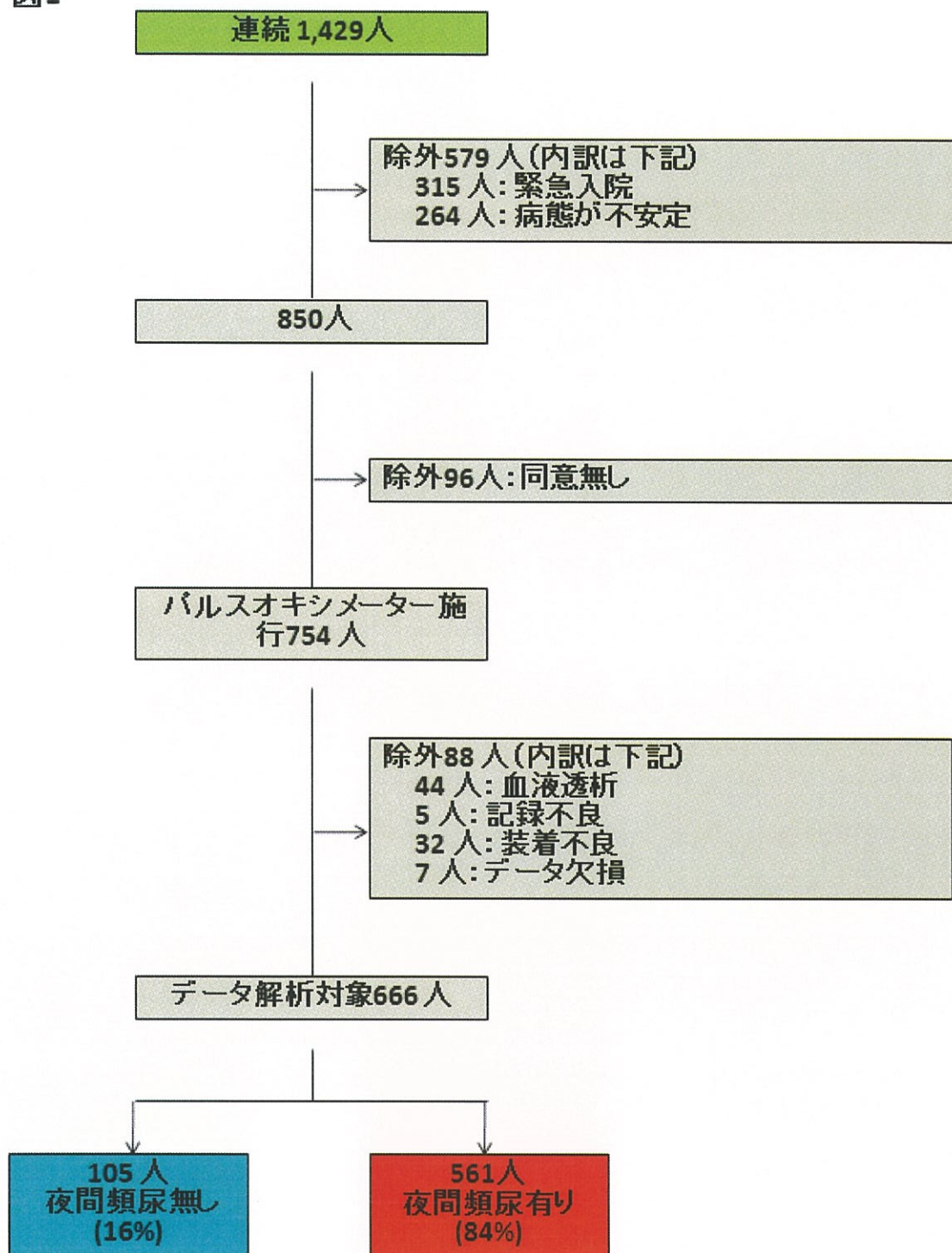
当研究は前向き観察研究であり、対象患者は2013年2月から2014年7月までに熊本大学病院循環器内科に心血管疾患に対する精査、加療目的に入院した連続1429例である。緊急入院患者、待機入院だが病勢の安定していない患者、当研究への参加の同意が得られなかった患者は除外した。更に血液透析患者、パルスオキシメーターの記録不良であった患者、記録途中でパルスオキシメーターが外れてしまった患者、夜間排尿についてのデータ欠損患者はデータ解析から除外した。

心血管疾患の危険因子は以下のように定義した。

高血圧(>140/90mmHg もしくは降圧剤の内服)、糖尿病(空腹時血糖 $\geq 126$  mg/dL, 75-g oral glucose tolerance testにて2時間値 $\geq 200$  mg/dL, 随時血糖 $\geq 200$  mg/dL, hemoglobin A1c  $\geq 6.5\%$ , もしくは糖尿病治療中)、脂質異常症(high-density lipoprotein cholesterol <40 mg/dL, low-density lipoprotein cholesterol  $\geq 140$  mg/dL, もしくは内服加療中)、現喫煙(少なくとも登録1年以内に喫煙者であった患者)。

また、推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate 以下 eGFR) は  $eGFR \text{ (mL/min per } 1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{serum creatinine}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287}$  (if female,  $\times 0.739$ )にて推算した(18)。

図1



## 6-2 研究プロトコール

一般的に普及している機器 (Vivid 7, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) を使用し、登録患者に安静時心臓超音波検査を施行した。

左室流入血流のパルスドプラ法では心尖部 4 腔像から計測し拡張早期波 (E) と心房収縮期波 (A) を求めた。また組織ドプラ法により僧房弁輪部の拡張早期速度 ( $e'$ ) を計測し、中隔側、側壁側それぞれの平均から  $E/e'$  を算出し、左室充満圧の指標とした (19)。

夜間頻尿の定義は夜間に一回以上覚醒し排尿を行う事、カウントされる排尿は必ずその後の再入眠を伴う事とした (13)。登録患者は当該入院前 4 週間の平均的な夜間排尿回数を患者背景を隠された医療秘書によって聴取され、当研究用に作成した夜間頻尿、夜尿症、中途覚醒のアンケート (NNES-Q) に記録された (20)。

夜間のパルスオキシメトリーは入院日に施行され、メモリー機能付きパルスオキシメーター (Pulsox<sup>®</sup>-Me300; Konica Minolta, Osaka, Japan) で計測された。パルスオキシメーターは午後9時に装着、午前6時に取り外され、着脱は経験のある看護師が行った。午前6時に取り外した後、血圧測定、血液サンプリングを行い、当研究ではこのデータを採択した。パルスオキシメーターは専用解析ソフト (DS<sup>®</sup>-Me; Konica Minolta, Osaka, Japan) を用いて患者背景を隠された技師によって解析され、1時間当たりの動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 低下指数である oxygen desaturation index (ODI)、最低SpO<sub>2</sub>、平均SpO<sub>2</sub>、SpO<sub>2</sub><90%の時間、平均脈拍数のデータを導出した。ODI測定におけるSpO<sub>2</sub>低下は3%以上の一過性低下と定義し3%ODIと表記する。3%ODIは、PSGにて算出される無呼吸低呼吸指数である apnea hypopnea index (AHI) を代用するSDBの重症度の評価指標として汎用されており、5回/時 $\leq$ 3%ODI<15回/時が軽症SDB、15回/時 $\leq$ 3%ODI<30回/時が中等症SDB、30回/時 $\leq$ 3%ODIは重症SDBとした (21)。

3%ODI値から中等症以上のSDBが示唆され、当該入院中の精査に同意した患者にPSG (EEG-9200 Neurofax<sup>®</sup>; Nihon Kohden, Tokyo, Japan) が施行されOSAの診断が行われた。

PSGのチャンネルは脳波が4チャンネル、電気眼球図が2チャンネル、筋電図が3チャンネル (頤、両側前脛骨筋)、鼻腔気流のための圧力変換器と温度センサー



のついた鼻カニューレ、胸郭、腹部の呼吸運動を記録するバンド、パルスオキシメトリー、心電図である。患者は各々の平常時の入眠時間もしくは午後9時前にPSGを装着しベッドに入り、翌朝午前6時過ぎにPSGは取り外された。無呼吸、低呼吸はthe American Academy of Sleep Medicineの基準に従い定義した。即ち無呼吸は10秒以上の気流停止であり、低呼吸は気流振幅が基準の50%以上低下し、かつイベント前のSpO<sub>2</sub>から3%以上低下するものと定義した。閉塞性無呼吸は胸郭もしくは腹部の呼吸運動が保たれている状態での気流停止と定義した。AHIは睡眠時間中の1時間当たりの無呼吸イベントと低呼吸イベントの和の平均値である。

AHI20回/時以上の患者には入院中、退院後の夜間のautotitrating CPAP (S9 AutoSetTM; ResMed Ltd., Sydney, NSW, Australia) 装着を強く勧めた。また、装着はできるだけ4時間以上を目標とするように指導した(22)。

退院時にCPAP治療導入された患者には3~6か月後に空腹時血液採取、血圧測定、夜間排尿回数含めた病歴聴取が施行された。またこの際、CPAP機器に内蔵されたスマートカードから、使用時間、一晩に4時間以上使用した比率、AHIがデータ収集された。CPAP療法における、治療効果を見込める「良好な装着状況」に関しては、評価前1か月の平均装着時間が4hour/night且つ、4hour/night以上の装着日の比率が70%以上と定義した(23)。

当研究は熊本大学倫理審査委員会に承認を得て、各被験者からは同意書への署名を得て行われた。

### 6-3 統計学的解析

全ての統計学的結果は、平均値±標準誤差で表示した。離散変数は数量、もしくは%で表示し、正規分布しない連続変数は中央値及び25%~75%値を表記した。連続変数の2群間の比較はStudent t testもしくはMann-Whitney testにて行った。離散変数の2群間の比較はthe chi-squared test もしくはFisher exact testにて行った。2群間の線形相関はthe Pearson's correlation Coefficientにて評価した。夜間頻尿に関係すると考えられる因子の多重ロジスティック回帰分析に際して、正規分布しない連続変数は対数変換したうえで行った。P<0.05の場合に有意と判定した。統計解析にはSAS software package version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を使用した。

## 7 研究結果

### 7-1 患者背景

表1 登録時の患者背景

項目	夜間頻尿無し (n = 105)	夜間頻尿有り (n = 561)	P value
年齢, 歳	50.9±19.6	68.3±11.5	<0.0001
男性	53 (50.5)	354 (63.1)	0.0149
身長, cm	161.3±9.9	160.0±9.7	0.1907
体重, kg	59.7±12.8	61.3±12.9	0.2501
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> *	22.9±4.4	23.8±3.9	0.0287
腹囲, cm	85.2±12.5	88.3±11.0	0.0126
入院時 SpO <sub>2</sub> , %†	97.9±0.8	97.6±1.0	0.0062
Hemoglobin, g/dL	13.6±1.8	13.1±1.8	0.0092
Creatinine, mg/dL	0.75±0.24	0.91±0.39	<0.0001
Estimated glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	83.4±25.4	65.0±19.9	<0.0001
高血圧	41 (39.0)	422 (75.2)	<0.0001
収縮期血圧, mmHg	120.1±19.9	124.3±18.3	0.0328
拡張期血圧, mmHg	71.1±14.3	70.1±12.1	0.4581



糖尿病	25 (23.8)	227 (40.5)	0.0012
Hemoglobin A <sub>1c</sub> , %	5.9±0.9	6.2±1.1	0.0114
脂質異常症	64 (61.0)	433 (77.2)	0.0005
Triglyceride, mg/dL	105 (75–153)	105 (76–150)	0.9047
High-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	55.2±16.7	52.1±14.9	0.0553
Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	105.9±32.3	96.9±30.0	0.0058
Brain natriuretic peptide, pg/mL	15.2 (6.1–34.9)	44.5 (18.2–101.8)	<0.0001
飲酒	49 (46.7)	265 (47.2)	0.9144
喫煙	18 (17.1)	57 (10.2)	0.0378
心不全	10 (9.5)	78 (13.9)	0.2238
心血管疾患			
冠動脈疾患	21 (20.0)	225 (40.1)	<0.0001
弁膜症	3 (2.9)	30 (5.3)	0.4595
心筋症	8 (7.6)	49 (8.7)	0.7077
心房細動/心房粗動	31 (29.5)	188 (33.5)	0.4247
経胸壁心エコー			
Interventricular septal thickness,	9.4±1.7	10.7±1.9	<0.0001

mm	9.4±1.5	10.5±1.8	<0.0001
Posterior wall thickness, mm	44.9±5.5	46.1±6.8	0.0866
Left ventricular diastolic diameter,	61.8±8.8	60.6±9.6	0.2244
mm	9.5±3.2	14.4±5.8	<0.0001
Left ventricular ejection fraction, %			
E/e'			

数値は 平均値 ± 標準偏差, 中央値 (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> パーセンタイル), もしくは該当患者数

\*The body mass index は体重÷身長<sup>2</sup>

† SpO<sub>2</sub> はパルスオキシメーターで測定された動脈血酸素飽和度

表1では夜間頻尿の有無での2群間における患者背景を示す。

夜間頻尿群で男性が有意に多く、年齢は有意に高く、BMI、腹囲は有意に高値であった。また、冠危険因子である高血圧、脂質異常、糖尿病は夜間頻尿群で有意に罹患率が高かった。その他、夜間頻尿群では安静時の動脈血酸素飽和度が有意に低く、有意差をもって貧血傾向があり、慢性腎臓病、虚血性心疾患の罹患率、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)濃度は有意に高かった。

心エコー所見では、左室収縮機能は両群間に有意差は認めなかったが、左室壁は夜間頻尿群で有意に厚く、E/e' は夜間頻尿群で有意に高値であった。

表2に示す夜間パルスオキシメーターのデータでは平均SpO<sub>2</sub>、最低SpO<sub>2</sub>共に夜間頻尿群で有意に低く、SpO<sub>2</sub><90%となる時間は有意に長かった。夜間頻尿群で3%ODIは有意に高値であり、中等度以上のSDB(3%ODI<sub>≥</sub>15回/時)の割合も有意に高値であった。夜間排尿回数と3%ODI値には弱い正の相関を認めた(図2)。

表2 登録時患者背景～夜間パルスオキシメトリー所見～

項目	夜間頻尿無し (n = 105)	夜間頻尿有 (n = 561)	P value
動脈血酸素飽和度 (SpO <sub>2</sub> ), %			
平均	95.7±1.4	94.9±1.8	<0.0001
最低	82.9±8.2	80.4±7.4	0.0023
SpO <sub>2</sub> <90%, であった時間, 分	9.9±33.6	23.8±56.5	0.0153
平均脈拍数, /分	60.9±9.8	62.2±10.8	0.2562
3% oxygen desaturation index, 回/ 時	7.3±8.7	12.4±10.3	<0.0001
Severity of sleep disordered breathing			<0.0001
Normal	56 (53.3)	128 (22.8)	
Mild	41 (39.0)	260 (46.3)	
Moderate	3 (2.9)	137 (24.4)	
Severe	5 (4.8)	36 (6.4)	

数値は平均値±標準偏差、もしくは該当患者数 (%)

SpO<sub>2</sub> はパルスオキシメーターで測定された動脈血酸素飽和度

図2

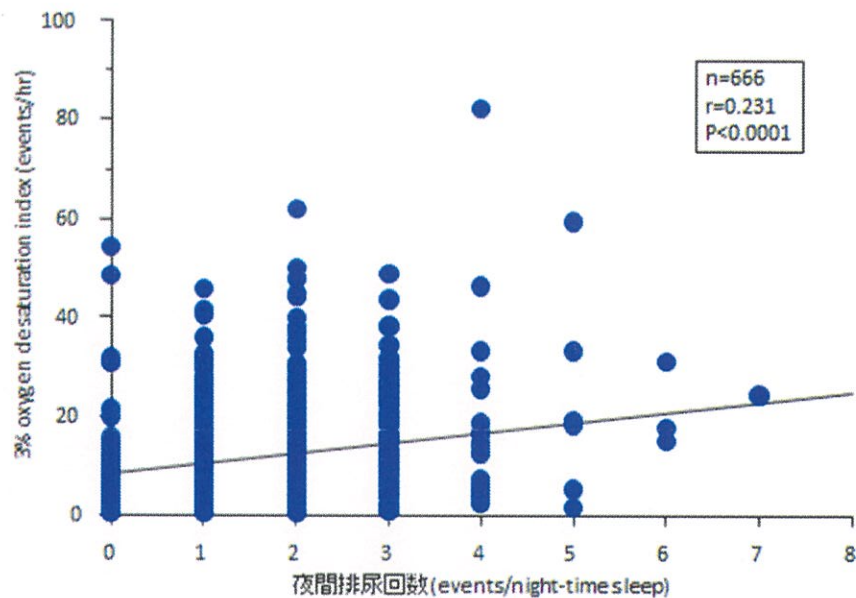


表3で示す多変量解析では「夜間頻尿有り」に対して高年齢、男性である事、高血圧罹患、BNP高値、3%ODI高値が独立した関与する因子であった。

利尿剤内服は夜間頻尿へ関与する可能性があり、夜間頻尿群で有意に利尿剤内服例が多かった（20.0 vs. 8.6% P=0.0055）。しかし利尿剤内服の有無を追加しても表3で示した前述の独立した因子は有意差が保たれ、利尿剤の有無は夜間頻尿に対して有意な関係を認めなかった（OR1.186 [95%CI0.499-2.818], P=0.6991）。

表3 心血管疾患患者の「夜間頻尿有り」に対する危険因子の多変量解析

Variable	OR (95% CI)	P value
年齢 (/10 年)	1.564 (1.255-1.949)	<0.0001



男性	2. 295 (1. 245-4. 233)	0. 0078
腹囲 (/10 cm)	0. 902 (0. 704-1. 155)	0. 4127
入院時 SpO <sub>2</sub>	0. 946 (0. 707-1. 265)	0. 7084
Hemoglobin	0. 923 (0. 764-1. 115)	0. 4058
Estimated glomerular filtration rate (/10 mL/min/1. 73 m <sup>2</sup> )	0. 906 (0. 781-1. 052)	0. 1970
高血圧症	2. 057 (1. 158-3. 656)	0. 0139
糖尿病	0. 875 (0. 475-1. 610)	0. 6672
脂質異常症	0. 836 (0. 447-1. 562)	0. 5736
Brain natriuretic peptide (logarithmically transformed)	1. 921 (1. 116-3. 308)	0. 0185
喫煙	0. 622 (0. 306-1. 265)	0. 1898
冠動脈疾患	1. 651 (0. 872-3. 127)	0. 1239
3% oxygen desaturation index (/10 回/時)	1. 439 (1. 029-2. 014)	0. 0335

CI: confidence interval, OR: odds ratio

SpO<sub>2</sub> はパルスオキシメーターで測定された動脈血酸素飽和度

## 7-2 ポリソムノグラフィーによる診断及びCPAP療法導入

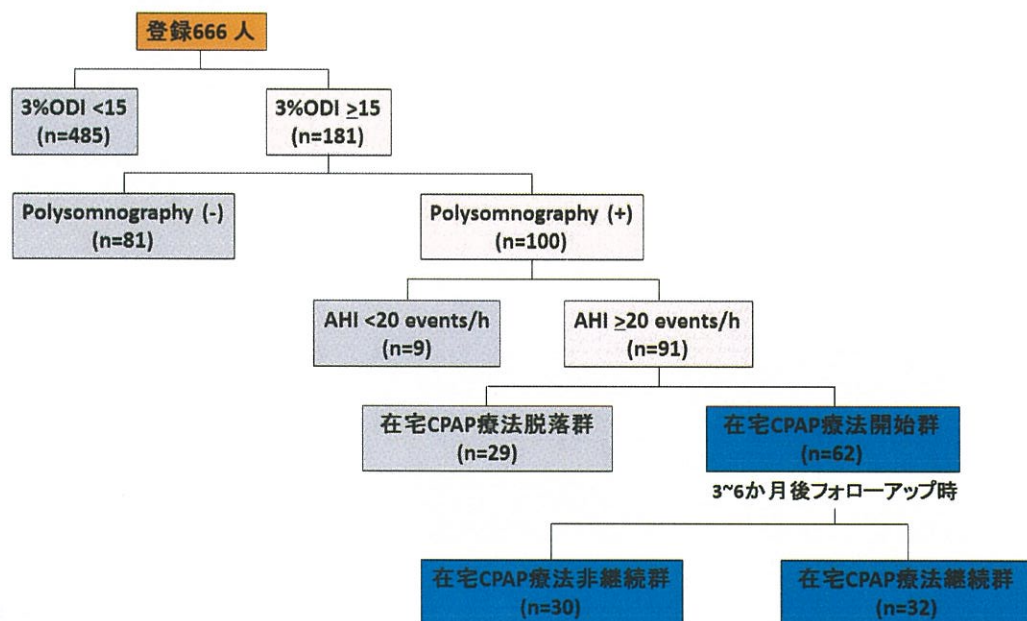
図3に示すように登録666人中181人に中等度以上のSDBを認めた。これらの患者には当該入院中のPSGによる精査が強く勧められたが、入院日程との兼ね合いや同意が得られなかった理由から81人はPSGが施行されなかった。100人のPSG施行症例の内91人がAHI>20回/時であり、CPAP療法が強く勧められた。しかし91人



中29人は入院中にCPAP療法に忍容性が無く退院時に在宅での同療法の導入は見送られた。

62人が在宅でのCPAP療法導入となり、退院後3~6か月後に外来受診し、夜間頻尿含めた病歴聴取、血液採取、血圧測定が施行された。62人中32人がCPAP治療が継続できており、CPAP機器に装着されたスマートカードから使用状況とAHIのデータが収集された。データ収集前1か月での平均使用時間は4.2(2.4-6.0)hour/nightであり、4hour/night以上の使用日は60(23.3-93.0)%であった。30人は外来受診日1か月前には既にCPAPを中断していた。

図3



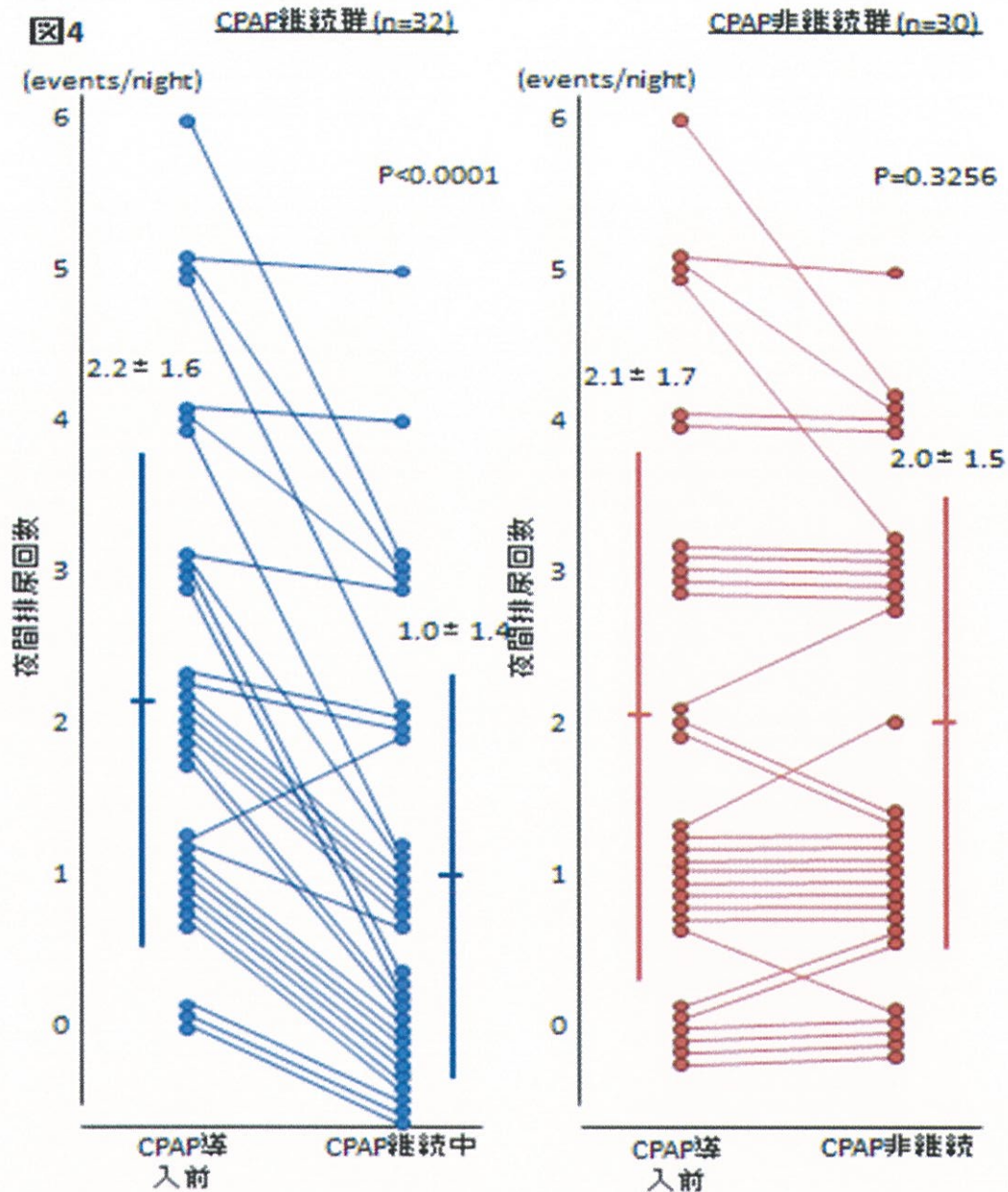
### 7-3 CPAP療法の治療効果

CPAP治療導入前後の夜間排尿回数推移を図4に示す。CPAP療法を継続した32人は導入前(45.3±13.6回/時)に比して著明なAHIの低下(2.5±3.7回/時, P<0.0001)を認めた。

同群では、夜間排尿回数はCPAP療法導入前に比べてCPAP療法中は有意に減少した。更には導入前に比して収縮期血圧(SBP)の有意な低下(121±11.9 vs. 113.4±8.8mmHg, P=0.0002)、BNP値の有意な低下(57.7[15.0-144.4] vs. 27.4[8.5-111.7]pg/ml, P=0.0006)を認めた。

同群のCPAP導入後に夜間頻尿が消失した16人中12人(75%)は「良好な装着状況」であった。一方、同群の内、夜間頻尿が残存した16人中4人(25%,  $P=0.012$ )が「良好な装着状況」であった。これらの「良好な装着状況」であったにも関わらず夜間頻尿が残存した4人中2人はAHIも低値(双方とも2.6回/時)であり、夜間排尿回数も半減(2→1, 6→3回)していた。残る2人はCPAP療法中もAHIが10回/時以上(11.3回/時及び18.8回/時)であり、夜間排尿回数の改善も認めなかった(4→4, 5→5回)。

CPAP療法非継続群30人には外来受診時の調査では夜間排尿回数に有意な変化は認めなかった。これらの群ではSBPの軽度の低下( $121.0 \pm 15.5$  vs.  $126.7 \pm 14.4$  mmHg,  $P=0.018$ )は認めたが、BNP値は有意な変化は認めなかった( $29.1 [20.6-62.7]$  vs.  $37.9 [16.5-83.2]$  pg/ml,  $P=0.1425$ )。



## 8. 考察

### 8-1 心血管疾患患者における睡眠呼吸障害と夜間頻尿の関係

当研究では心血管疾患を有する患者において夜間頻尿はSDBと密接に関わっている事が示された。

SDBの重症度は夜間排尿回数と正の相関があり、3%ODIは年齢、性別、高血圧、BNP値と独立した夜間頻尿の危険因子であった。



OSA患者は呼吸の一時的な停止による低酸素血症の繰り返しにより、交感神経の活性化、アディポカイン、カテコラミン濃度の上昇に加えて全身の酸化ストレス、炎症、血管内皮機能障害、インスリン抵抗性、血小板機能の活性化、易血栓傾向が惹起される(24-29)。これらの反応は、心血管イベント、致死性不整脈、突然死発症に強く関わっていると考えられている(5, 6, 8, 9, 22, 30, 31)。また、OSAは、その他、様々な健康被害を引き起こす非常に罹患率の高い睡眠呼吸障害であり(32)、散発的な中途覚醒はそれ自体が夜間頻尿の一因ともなり得る(33)。

当研究でも、SDBの重症度は夜間排尿回数と相関したが、SDBを有する事がどのような機序で夜間頻尿を惹起するのかは十分に解明されていない。Umlaufらは、SDB患者において夜間の産生尿、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)が共に増加している事を発見した(34)。同文献では閉塞性無呼吸における胸腔の陰圧化による心臓の容量負荷に起因する変化と考察されている。胸腔の陰圧化により右房への静脈還流は増加しANP分泌は上昇する。右房の容量負荷は右室の膨張を引き起こし、右室の膨張は心室中隔の左室方向への偏位を介して左室拡張期の充満障害を引き起こす(35)。この事は心エコー所見でのE/e'の上昇、血液所見でのBNP値の上昇として観察される。そして、上昇したナトリウム利尿ペプチドが尿産生を更新している可能性が考えられる。これらのナトリウム利尿ペプチドは、夜間の尿産生抑制に寄与する抗利尿ホルモン、アルギニンバゾプレッシン、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の活性を抑制する(36)。夜間頻尿を有する高齢者ではアルギニンバゾプレッシンの血中濃度は低値であり(37, 38)、夜間も上昇しないことが知られている。更に過去の文献においても、当研究と同様、夜間頻尿の重症度はBNP値と密接に関与する事が報告されている(34, 39)。これらの事実からはOSAを有する患者の夜間のホルモン分泌の障害が夜間頻尿の一因である可能性がある。ただし、これらのホルモンの測定については当研究では施行しておらず仮説の域を出ない。

夜間頻尿は様々な要因によって引き起こされ、年齢と共に罹患率は増加し、特に高齢男性の罹患率が多い(40)。

夜間頻尿は下部尿路症状であり、高齢男性における同症状の主因は前立腺肥大と考えられている(41, 42)。当研究でも示された夜間頻尿の独立した危険因子である年齢、男性は前立腺肥大が影響しているものと思われる。

その他、やはり独立し夜間頻尿に関与した高血圧に関しては、腎血流増加、糸球体濾過量の増加、ナトリウム再吸収の抑制により夜間頻尿の原因となった可能性がある(43)。Non-dipper型の高血圧とOSAが相関することはこれまでに報告されており(44)、OSAで惹起される交感神経活性の亢進が入眠中の血圧上昇を

引き起こすと考えられている(45)。夜間の血圧上昇は尿産生を促進し、収縮期血圧の上昇はアルギニンバゾプレッシン分泌を抑制する機序も介して更なる尿産生に傾くことが予想される(37, 38)。これらの機序で、OSA患者においては高血圧が夜間頻尿と関連した可能性がある。

## 8-2 CPAP療法による夜間頻尿への治療効果

CPAP治療によってAHIの減少、夜間頻尿の軽快を認め、夜間排尿回数の低下と共にSBP, BNP値の低下を認めた。CPAP療法の良い装着状況は心血管疾患を有するOSA患者の大半の夜間頻尿に対して治療効果を持つことが示された。

この事は、著明なAHIの低下を伴っていることから、睡眠呼吸障害の正常化に起因していると考えられるが、CPAP療法非継続群と比して、継続群では収縮期血圧、BNP値も減少している。この事から、CPAP療法は心血管疾患を有するOSA患者において夜間頻尿を構成する睡眠障害以外の複数の因子に作用しこれを軽快させたと考えられる。この事から、CPAP療法はOSAに關与する夜間頻尿を含む諸症状を改善する可能性を持つ効果的な治療法と言えるかもしれない。

OSAは心血管疾患のリスクファクターであり、重症のOSA患者においてはCPAP療法により、心血管疾患発症が抑制される事が知られている(22)。一方で、特に高齢者においては夜間頻尿は独立した予後不良因子である事が報告されている(14, 33)。当研究での夜間頻尿に対するCPAP療法の治療効果は満足のいくものであった。この事から、心疾患を有するOSA患者においては、夜間頻尿は、将来的な心血管疾患発症の予測因子たる兆候の可能性があると考えるが、この事については夜間排尿回数が減る事が、心血管疾患発症を減らすかどうかについて今後の更なる調査が必要である。当研究では、夜間頻尿が患者のSDBを示唆する兆候である事が示された。この事から、SDBを有する心血管疾患患者では、SDBの重症度の評価、OSAに対する十分な治療介入(主にCPAP)が必要であり、これらに關与する臨床兆候として夜間頻尿が重要な意味を持つと考えられた。

## 8-3 study limitation

当研究では、いくつかのlimitationがある。

第一に患者は心血管疾患患者に限定されている事である。



第二の限界は、パルスオキシメーターでのスクリーニング検査を採用しており、同検査で得られるODIとAHIの関係を評価できていない事である。しかしながら、これまでの文献ではODIとAHIは強い相関が認められており、ODIはOSAの診断に対して高い感度、特異度を持つとされている(46, 47)。過去の文献では、AHI>5回/時、>15回/時、>30回/時に相当するODIのカットオフ値はODI>5回/時、>15回/時、>30回/時と報告されている(48)。

第三の限界は、外来受診時にフォローアップしたAHI値はCPAP機器に内蔵された測定値であり、診断時のPSGでの評価とは検査機器が異なるという点である。しかしながら、CPAP機器とPSGでのAHI値も強い相関があることはこれまでに報告されている(49)。よって、CPAP療法中のAHI測定にはCPAP機器を用いる事は妥当であると考えられる。

第四の限界は周知のとおり、夜間頻尿は多尿、膀胱貯蔵、睡眠障害等様々な病態により形成される事である(13)。当研究では夜間排尿状況の質問において排尿回数のみを聴取しており、排尿回数と排尿時の尿量聴取といった詳細なデータは把握できていない。にもかかわらず、CPAP治療で夜間頻尿が軽快することが実証された事から、OSAがやはり夜間頻尿の主因であったと推測された。心血管疾患を有するOSA患者に関しては十分なCPAP治療後に残存する夜間頻尿に関しては、他の治療の介入を考慮するべきであると考えられる。

## 9. 結語

心血管疾患と睡眠呼吸障害を有する患者においては夜間頻尿の罹患率は高い。当研究では、心血管疾患を有する患者における睡眠呼吸障害が夜間頻尿を来す病態として血圧上昇や、BNPの上昇といった心血管リスクの関与が示唆された。これらのリスクと夜間頻尿はCPAP治療によりAHIの低下と共に減少した。同治療介入は心疾患疾患とOSAを合併した患者に有用である可能性がある。

## 10. 参考文献

1. Chirinos, J. A., Gurubhagavatula, I., Teff, K., Rader, D. J., Wadden, T. A., Townsend, R., Foster, G. D., Maislin, G., Saif, H., Broderick, P., et al. 2014. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 370:2265–2275.
2. Gottlieb, D. J., Punjabi, N. M., Mehra, R., Patel, S. R., Quan, S. F., Babineau, D. C., Tracy, R. P., Rueschman, M., Blumenthal, R. S., Lewis, E. F., et al. 2014. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 370:2276–2285.
3. Tishler, P. V., Larkin, E. K., Schluchter, M. D., and Redline, S. 2003. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 289:2230–2237.
4. Somers, V. K., White, D. P., Amin, R., Abraham, W. T., Costa, F., Culebras, A., Daniels, S., Floras, J. S., Hunt, C. E., Olson, L. J., et al. 2008. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 118:1080–1111.
5. Yaggi, H. K., Concato, J., Kernan, W. N., Lichtman, J. H., Brass, L. M., and Mohsenin, V. 2005. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 353:2034–2041.
6. Gottlieb, D. J., Yenokyan, G., Newman, A. B., O'Connor, G. T., Punjabi, N. M., Quan, S. F., Redline, S., Resnick, H. E., Tong, E. K., Diener-West, M., et al. 2010. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 122:352–360.
7. Chao, T. F., Liu, C. J., Chen, S. J., Wang, K. L., Lin, Y. J., Chang, S. L., Lo, L. W., Hu, Y. F., Tuan, T. C., Chen, T. J., et al. 2014. Incidence and risk of atrial fibrillation in sleep-disordered breathing without coexistent systemic disease. *Circ J* 78:2182–2187.
8. Punjabi, N. M., Caffo, B. S., Goodwin, J. L., Gottlieb, D. J., Newman, A. B., O'Connor, G. T., Rapoport, D. M., Redline, S., Resnick, H. E., Robbins, J. A., et al. 2009. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 6:e1000132.
9. Marin, J. M., Agusti, A., Villar, I., Forner, M., Nieto, D., Carrizo, S. J., Barbe,



- F., Vicente, E., Wei, Y., Nieto, F.J., et al. 2012. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 307:2169–2176.
10. Barbe, F., Duran-Cantolla, J., Sanchez-de-la-Torre, M., Martinez-Alonso, M., Carmona, C., Barcelo, A., Chiner, E., Masa, J.F., Gonzalez, M., Marin, J.M., et al. 2012. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 307:2161–2168.
  11. Duran, J., Esnaola, S., Rubio, R., and Iztueta, A. 2001. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 163:685–689.
  12. Moriyama, Y., Miwa, K., Tanaka, H., Fujihiro, S., Nishino, Y., and Deguchi, T. 2008. Nocturia in men less than 50 years of age may be associated with obstructive sleep apnea syndrome. *Urology* 71:1096–1098.
  13. van Kerrebroeck, P., Abrams, P., Chaikin, D., Donovan, J., Fonda, D., Jackson, S., Jennum, P., Johnson, T., Lose, G., Mattiasson, A., et al. 2002. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21:179–183.
  14. Asplund, R. 1999. Mortality in the elderly in relation to nocturnal micturition. *BJU Int* 84:297–301.
  15. Collop, N.A., Anderson, W.M., Boehlecke, B., Claman, D., Goldberg, R., Gottlieb, D.J., Hudgel, D., Sateia, M., and Schwab, R. 2007. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 3:737–747.
  16. 1994. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 17:372–377.
  17. Bohning, N., Schultheiss, B., Eilers, S., Penzel, T., Bohning, W., and Schmittendorf, E. 2010. Comparability of pulse oximeters used in sleep medicine for the screening of OSA. *Physiol Meas* 31:875–888.
  18. Matsuo, S., Imai, E., Horio, M., Yasuda, Y., Tomita, K., Nitta, K., Yamagata, K., Tomino, Y., Yokoyama, H., and Hishida, A. 2009. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53:982–992.
  19. Nagueh, S.F., Appleton, C.P., Gillebert, T.C., Marino, P.N., Oh, J.K., Smiseth,



- O. A. , Waggoner, A. D. , Flachskampf, F. A. , Pellikka, P. A. , and Evangelista, A. 2009. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 22:107–133.
20. Bing, M.H. , Moller, L. A. , Jennum, P. , Mortensen, S. , and Lose, G. 2006. Validity and reliability of a questionnaire for evaluating nocturia, nocturnal enuresis and sleep-interruptions in an elderly population. *Eur Urol* 49:710–719.
  21. Tanigawa, T. , Yamagishi, K. , Sakurai, S. , Muraki, I. , Noda, H. , Shimamoto, T. , and Iso, H. 2006. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation. *Heart* 92:1854–1855.
  22. Marin, J.M. , Carrizo, S.J. , Vicente, E. , and Agusti, A.G. 2005. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365:1046–1053.
  23. Schwab, R. J. , Badr, S. M. , Epstein, L. J. , Gay, P. C. , Gozal, D. , Kohler, M. , Levy, P. , Malhotra, A. , Phillips, B. A. , Rosen, I. M. , et al. 2013. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 188:613–620.
  24. Yokoe, T. , Minoguchi, K. , Matsuo, H. , Oda, N. , Minoguchi, H. , Yoshino, G. , Hirano, T. , and Adachi, M. 2003. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 107:1129–1134.
  25. Chin, K. , Nakamura, T. , Shimizu, K. , Mishima, M. , Nakamura, T. , Miyasaka, M. , and Ohi, M. 2000. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 109:562–567.
  26. Jelic, S. , Padeletti, M. , Kawut, S.M. , Higgins, C. , Canfield, S.M. , Onat, D. , Colombo, P.C. , Basner, R.C. , Factor, P. , and LeJemtel, T.H. 2008. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 117:2270–2278.
  27. Hayes, A.L. , Xu, F. , Babineau, D. , and Patel, S.R. 2011. Sleep duration and circulating adipokine levels. *Sleep* 34:147–152.
  28. Minoguchi, K. , Yokoe, T. , Tazaki, T. , Minoguchi, H. , Oda, N. , Tanaka, A. , Yamamoto, M. , Ohta, S. , O'Donnell, C.P. , and Adachi, M. 2007. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 175:612–617.

29. Shitrit, D., Peled, N., Shitrit, A.B., Meidan, S., Bendayan, D., Sahar, G., and Kramer, M.R. 2005. An association between oxygen desaturation and D-dimer in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Haemost* 94:544-547.
30. Gami, A.S., Olson, E.J., Shen, W.K., Wright, R.S., Ballman, K.V., Hodge, D.O., Herges, R.M., Howard, D.E., and Somers, V.K. 2013. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* 62:610-616.
31. Yamada, S., Suzuki, H., Kamioka, M., Suzuki, S., Kamiyama, Y., Yoshihisa, A., Saitoh, S., and Takeishi, Y. 2013. Sleep-disordered breathing increases risk for fatal ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure. *Circ J* 77:1466-1473.
32. Araghi, M.H., Chen, Y.F., Jagielski, A., Choudhury, S., Banerjee, D., Hussain, S., Thomas, G.N., and Taheri, S. 2013. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep* 36:1553-1562, 1562A-1562E.
33. Bursztyn, M., Jacob, J., and Stessman, J. 2006. Usefulness of nocturia as a mortality risk factor for coronary heart disease among persons born in 1920 or 1921. *Am J Cardiol* 98:1311-1315.
34. Umlauf, M.G., Chasens, E.R., Greevy, R.A., Arnold, J., Burgio, K.L., and Pillion, D.J. 2004. Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. *Sleep* 27:139-144.
35. Shiomi, T., Guilleminault, C., Stoohs, R., and Schnittger, I. 1991. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 100:894-902.
36. Espiner, E.A., Richards, A.M., Yandle, T.G., and Nicholls, M.G. 1995. Natriuretic hormones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24:481-509.
37. Kujubu, D.A., and Aboseif, S.R. 2008. An overview of nocturia and the syndrome of nocturnal polyuria in the elderly. *Nat Clin Pract Nephrol* 4:426-435.
38. Asplund, R. 2002. Diuresis pattern, plasma vasopressin and blood pressure in healthy elderly persons with nocturia and nocturnal polyuria. *Neth J Med* 60:276-280.
39. Yoshimura, K., Nakayama, T., Sekine, A., Matsuda, F., Kosugi, S., Yamada, R., Shimizu, Y., Kanematsu, A., Yoshimura, K., and Ogawa, O. 2012. B-type natriuretic peptide as an independent correlate of nocturnal voiding in Japanese women. *Neurorol Urodyn* 31:1266-1271.
40. Gourova, L.W., van de Beek, C., Spigt, M.G., Nieman, F.H., and van Kerrebroeck,

- P.E. 2006. Predictive factors for nocturia in elderly men: a cross-sectional study in 21 general practices. *BJU Int* 97:528-532.
41. Joseph, M. A., Harlow, S.D., Wei, J.T., Sarma, A.V., Dunn, R.L., Taylor, J.M., James, S.A., Cooney, K.A., Doerr, K.M., Montie, J.E., et al. 2003. Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population-based sample of African-American men. *Am J Epidemiol* 157:906-914.
  42. McVary, K.T. 2007. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther* 29:387-398.
  43. Feldstein, C.A. 2013. Nocturia in arterial hypertension: a prevalent, underreported, and sometimes underestimated association. *J Am Soc Hypertens* 7:75-84.
  44. Wolf, J., Hering, D., and Narkiewicz, K. 2010. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 33:867-871.
  45. Somers, V.K., Dyken, M.E., Clary, M.P., and Abboud, F.M. 1995. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 96:1897-1904.
  46. Dumitrache-Rujinski, S., Galcaianu, G., Zaharia, D., Toma, C.L., and Bogdan, M. 2013. The role of overnight pulse-oximetry in recognition of obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese and non obese patients. *Maedica (Buchar)* 8:237-242.
  47. Schlotthauer, G., Di Persia, L.E., Larrateguy, L.D., and Milone, D.H. 2014. Screening of obstructive sleep apnea with empirical mode decomposition of pulse oximetry. *Med Eng Phys* 36:1074-1080.
  48. Chung, F., Liao, P., Elsaid, H., Islam, S., Shapiro, C.M., and Sun, Y. 2012. Oxygen desaturation index from nocturnal oximetry: a sensitive and specific tool to detect sleep-disordered breathing in surgical patients. *Anesth Analg* 114:993-1000.
  49. Ueno, K., Kasai, T., Brewer, G., Takaya, H., Maeno, K., Kasagi, S., Kawana, F., Ishiwata, S., and Narui, K. 2010. Evaluation of the apnea-hypopnea index determined by the S8 auto-CPAP, a continuous positive airway pressure device, in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Clin Sleep Med* 6:146-151.