

透析患者の睡眠障害の要因とその対策

医療法人仁真会 白鷺病院 診療部
宮脇 仁朗

1. 諸言

透析患者の睡眠時無呼吸は非常に高頻度であるが見逃されている¹⁾⁻³⁾。睡眠時無呼吸は、高血圧や虚血性心疾患、脳血管障害などの生命予後を左右する臓器疾患との関連があり、また生命予後にも影響する。近年慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）が心血管病（cardiovascular disease : CVD）のリスクファクターであり注目されているが、睡眠時無呼吸をもった CKD 患者は特に CVD のハイリスク群である。また睡眠障害は透析患者の生活の質（quality of life : QOL）を損なう大きな要因である⁴⁾。透析患者で睡眠時無呼吸症候群が、死亡率や心血管イベントの予測因子であることが報告されている^{5),6)}。睡眠時無呼吸は繰り返す低酸素血症、過換気、睡眠の中断、交感神経系の亢進と連携している。睡眠時無呼吸による低酸素血症、覚醒、胸腔内圧に変化は交感神経の亢進、内皮機能障害、酸化ストレスや炎症と関連する。

睡眠時無呼吸のスクリーニングとしてパルスオキシメータが有用であり、これにより測定される SpO₂ 低下回数・時間（oxygen desaturation index : ODI）が指標として用いられている。無呼吸低呼吸指数（apnea hypopnea index : AHI）は1時間あたりの無呼吸と低呼吸イベント数であるが、一般患者では3%ODIが最も AHI と相関が強いとされていて、3%ODI \geq 10 が OSAS のスクリーニングに使われているが、透析患者で無呼吸低呼吸感度特異度から ODI についての検討が必要である。

AHI は CVD のリスクファクターであるが、CKD で睡眠時無呼吸が多い理由に水分過剰と尿毒症が関連している。①中枢性無呼吸（central sleep apnea : CSA）は閉塞性無呼吸に比し割合は少ないが、CSA が CVD 発症にどれだけ関与しているか不明である。②さらにわれわれは糖尿病患者では REM 睡眠潜時（入眠から初回 REM 睡眠出現までで最も眠りが深いと時間）短縮が糖代謝異常をきたし内膜中膜複合体厚（intima-media thickness : IMT）を増加し動脈硬化を推し進めている可能性をしめしている⁷⁾。血糖コントロール不良は、深睡眠の減少を特徴とする睡眠の質の低下と関連する。睡眠の質の低下は、糖尿病治療のエンドポイントである動脈硬化の一因となる。また最近不眠治療により2型糖尿病の糖代謝が改善するとの報告がある。血液透析患者でもレム睡眠潜時が糖代謝、脂質代謝に影響し

動脈硬化を進めているか検討する。

2.方法

2.1 睡眠時無呼吸のスクリーニング

終夜睡眠ポリグラフを行った 56 名の血液透析患者（男性 37 名、女性 19 名、 69 ± 8.0 歳、 $BMI:23.2 \pm 4.0$ ）を対象としてパルスオキシメータですでに測定されていた 3 日間終夜酸素飽和度より ODI を求め、AHI との関係を検討。AHI 15 以上を陽性としたときの診断能を ODI の 4%、3%、2% 閾値について検討した。

2.2 透析患者の睡眠障害の要因とその対策

2.2.1 白鷺病院で睡眠時無呼吸症候群を疑い終夜睡眠ポリソムノグラフィー（polysomnography: PSG）を 2010 年 8 月～2014 年 6 月の間に施行された透析（hemodialysis: HD）患者 111 名のうち、カルテ上、CHD 発症の有無について確認された HD 患者 73 名を対象にした。CHD の定義は 1) 冠動脈置換術またはバイパス手術を施行された患者、2) 冠動脈造影検査で有意狭窄を指摘された患者、3) 胸痛など心疾患に特異的な症状を有し、心電図上の ST-T 変化を認めた患者とした。また南大阪病院で睡眠時無呼吸症候群を疑い PSG を 2004 年 7 月～2007 年 9 月の間に実施された非 HD 患者 1110 名のうち HD 患者群と年齢、性および閉塞性無呼吸低呼吸指数を一致させた非 HD 患者 444 名 を対象とした。

2.2.2 PSG を施行され、CVD 発症の有無が確認された血液透析患者 73 名 で CVD 発症に寄与する睡眠関連指標、REM 睡眠潜時と CVD 発症の関連、CVD 発症に与える因子を検討した。

3.結果

3.1 AHI < 5（正常）：0 名、 $5 \leq AHI < 15$ （軽度）：7 名（12.5%）、 $15 \leq AHI < 30$ （中等度）：10 名（17.8%）、 $30 \leq AHI$ （重症）：39 名（69.7%）と約 90%が中等度から重症睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome: SAS）であった。AHI、AI、睡眠効率はいずれもそれぞれ 41.0 ± 25.1 、 24.6 ± 21.6 、 $55.6 \pm 14.5\%$ であった。AHI と ODI 4%、ODI 3%、ODI 2%は正の相関が認められた。AHI 15 以上を陽性としたときの診断能は、ODI 4% ≥ 10 、ODI 3% ≥ 10 、ODI 2% ≥ 10 の感度と特異度は 52%と 83%、66%と 50%、94%と 33%。ODI 4% ≥ 5 、ODI 3% ≥ 5 、ODI 2% ≥ 5 は 76%と 33%、94%と 33%、100%と 17%であった。一般には ODI 3% ≥ 10 が使われているが、透析患者では、ODI 2%の閾値を重視することが必要と考えられる。

3.2

3.2.1 性、年齢、閉塞性、AHI が一致している非透析患者と比較すると、透析患者の体格指

数 (Body Mass Index : BMI) は 21.6 と非透析患者の 25.9 に比し有意に透析患者で低値を示し CSA に関しては、中枢性 AHI は 0.7 (非透析患者は 0.1)、有病率は 21.6% (非透析患者は 9.7%) とともに透析患者で有意に高値を示した。血液透析患者で、冠動脈性疾患 (coronary heart disease : CHD) を有している患者は標準化透析量である Kt/V は CHD がいない群に比し有意差に低く、Log (Central AHI+1) と Kt/V は負の相関を認めた。中枢性 AHI についての重回帰分析の結果すべてのモデルにおいて、Kt/V のみ負の関連を示した。

透析患者において、新規 CHD 発症の経過を Kaplan-Meier 分析での検討では 73 名中 16 名が CHD を新規発症した (21.9 %)。次に CSA の有無で 2 群に分けて比較すると、CSA を有する群は、CSA 有さない群と比較して、CHD 発症の有意に上昇を示した (図 1)。血液透析患者における CSA は、CHD 発症の危険因子であり、その機序に透析量低下が寄与していることが示された。

3.2.2 REM 睡眠潜時は、非 HDL コレステロール ([総コレステロール] - [HDL コレステロール] : non-HDL-C) に対して、有意な負の関連を示した。糖尿病透析患者において、REM 睡眠潜時は、non-HDL-C、HbA1c、空腹時血糖 (fasting plasma glucose : FPG) とそれぞれ有意な負の関連を示した。REM 睡眠潜時の短時間群は観察期間中の累積 CVD 発症率が有意に高値であった (図 2)。REM 睡眠潜時短縮は CVD 発症の有意な関連因子であった。血液透析患者において REM 睡眠潜時短縮は脂質・糖代謝の悪化をきたし、CVD 新規発症の危険因子であることが示された。

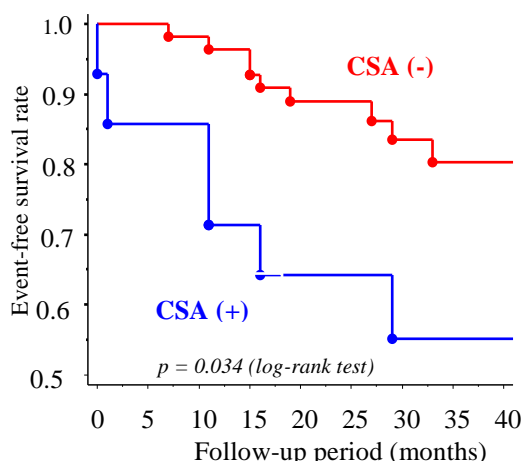


図1. 中枢性無呼吸と冠動脈疾患

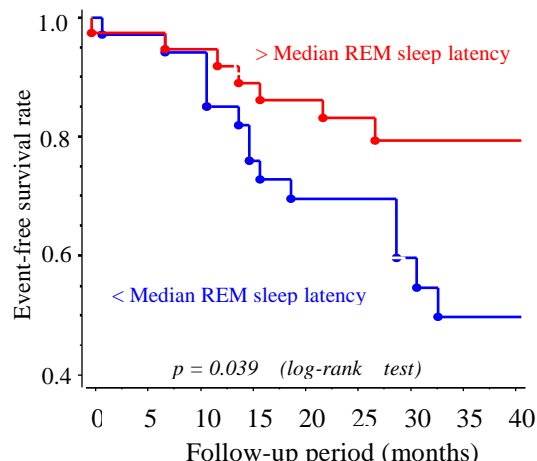


図2. レム睡眠潜時と CVD 新規

4.考察

透析患者では、ODI2%の閾値を重視することが必要と考えられた。これは非肥満者が多い透析患者では無呼吸よりも低呼吸が占める割合が多いからである。小池ら⁸⁾も透析患者のパルスオキシメータでスクリーニングする際は2%ODI \geq 5を基準にしている。

中枢へ作用する尿毒症物質と透析量の関連については、透析量が低下することで、不揮

発性酸性物質（乳酸・ケトン体・リン酸・硫酸など）が貯留し、アニオンギャップの増加が起こり、アシドーシスが亢進すると考えられている⁹⁾。また透析量が低下すること、ブラジキニンが貯留し、脳血管関門の透過性が亢進すると報告されている。それに伴い、B2-マイクログロブリンのアミロイドが脳内への沈着し、呼吸中枢が器質的に障害されると報告されている¹⁰⁾。レム睡眠潜時は睡眠後最初のレム睡眠が出現するまでの最も眠りが深いとされる時間でこの時期に脳の修復をすとされている成長ホルモンの濃度が急速に高まる。深夜から早朝にかけてコルチゾールが成長ホルモンに拮抗して上昇し、ノンレム深睡眠減少とレム睡眠・中途覚醒の増加をきたす。睡眠障害のためノンレム深睡眠や睡眠効率が低下（中途覚醒が増加）している患者では、コルチゾールやカテコールアミンの増加を認めるが、これらは肝臓での糖新生の亢進や末梢でのインスリン抵抗性上昇の原因となりうる¹¹⁾。

今回の検討で2型糖尿病患者を対象にREM睡眠潜時は、空腹時血糖、HbA1cおよび早朝血圧と有意な負の相関を認め、またREM睡眠はIMTとも有意な負の単相関を示した。IMTに対して有意な単相関を示した項目（REM睡眠潜時、年齢、2型糖尿病罹病期間、収縮期血圧、HbA1c）を独立変数とした多変量解析モデルで、レム睡眠潜時はIMTと独立した負の関連を示した。これらより2型糖尿病患者において、深睡眠の減少は動脈硬化進展と関連することが示唆された。

5. 結語

透析患者の睡眠時無呼吸は非常に高頻度であるが見逃されている。その存在をアンケートによって確認することは困難であり、パルスオキシメータを用いたスクリーニングが必要で2%ODI \geq 5を基準にするべきである。最近われわれは血液透析患者における中枢性無呼吸は、冠動脈性心疾患発症の危険因子であると報告した。中枢性無呼吸は閉塞性無呼吸に比し割合は少ないが、中枢性無呼吸がCVD発症の危険因子であり、その機序に透析量の低下が寄与していることが示された。CKDでSASが多い理由に水分過剰と尿毒症が関与しているので、改めて十分な透析が必要と思われた。またREM睡眠潜時が透析患者でも重要でありREM睡眠潜時が糖代謝、脂質代謝に影響し動脈硬化を推し進めている可能性が示された。睡眠障害が動脈硬化を引き起こす機序にレム睡眠潜時短縮が加わったかもしれない。透析患者の健康長寿のために透析患者の睡眠障害に取り組むことの重要性が改めて示された。

6. 文献

- 1) Unruh ML. Sleep apnea and dialysis therapies: Things that go bump in the night? Hemodialysis International. 2007; 11: 369-378
- 2) 庄司繁市. 透析患者の睡眠障害大阪透析研究会会誌 2010; 28(2): 173-177

- 3) 庄司繁市, 奥野仙二, 稲葉雅章. 末期腎不全における睡眠障害の実態とリスク ねむりと医療.2012; 5(2): 26-30
- 4) Ilinescu EA, Coo H, McMurray MH, Meers CL, Quinn MM, Singer MA, et al. Quality of sleep and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Nephrol Dial-Transplant*.2003;18:126-132
- 5) Masuda T, Murata M, Honma S, Iwazu Y, Sasaki N, Ogura M, et al. Sleep-disordered breathing predicts cardiovascular events and mortality in hemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*.2011; 26:2289-2295
- 6) Tang SC, Lam B, Yao TJ, Leung WS, Chu CM, Ho YW, et al. Sleep apnea is a novel risk predictor of cardiovascular morbidity and death in patients receiving peritoneal dialysis. *Kidney International*.2010; 77:1031-1038
- 7) Yoda K, Inaba M, Hamamoto K, Yoda M, Tsuda A, Mori K, et al. Association between poor glycemic control, impaired sleep quality, and increased arterial thickening in type 2 diabetic patients. *PLoS One*. 2015; e0122521
- 8) 小池茂文, 田中春仁, 馬場芳, 山本勝徳. 無呼吸症候群の臨床・セミナー 睡眠時無呼吸症候群(SAS)の合併症と診療のポイント 腎障害(末期腎不全) *Medical Practice*.2008;25(7):1195-1199
- 9) Liborio AB, Daher EF, de Castro MC. Characterization of acid-base status in maintenance hemodialysis: physicochemical approach. *J Artif Organs*.2008; 11:156-159
- 10) Poduslo JF, Curran GL Haggard JJ, Biere AL, Selkoe DJ. Permeability and residual plasma volume of human. Dutch variant, and rat amyloid beta-protein 1-40 at the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*.1997; 4: 27-34
- 11) 与田紘一郎, 山田真介, 稲葉雅章. 糖尿病と睡眠障害—深睡眠減少と高血糖・高血圧・動脈硬化促進の関連— ねむりとマネージメント.2015; 2 (2):10-15

7.成果発表

学会発表

- Shigeichi Shoji, Kouichirou Yoda, Senji Okuno, Jirou Miyawaki, Hisanori Okazaki, Mio Toyokawa, et al. REM sleep latency might be a new risk factor for cardio vascular disease in hemodialysis patients with obstructive sleep apnea. 51th ERA-EDTA. Budapest, Hungary 2019/6/15