

## 臨床報告

## Acetazolamide が著効を示した睡眠時無呼吸症候群の1例

東京女子医科大学 脳神経センター神経内科学教室 (主任:丸山勝一教授)

イケザワ	ミチコ	ヤマモト	ケンジ	ウチヤマシンイチロウ
池沢	道子	山本	健詞	内山真一郎
コバヤシ	イツロウ	タケミヤ	トシコ	マルヤマ ショウイチ
小林	逸郎	竹宮	敏子	丸山 勝一

(受付 平成元年2月3日)

## Effect of Acetazolamide in a Patient with Sleep Apnea Syndrome

Michiko IKEZAWA, Kenji YAMAMOTO, Shinichiro UCHIYAMA, Itsuro KOBAYASHI,  
Toshiko TAKEMIYA and Shoichi MARUYAMA

Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College

Acetazolamide was administered orally to a 51-year-old, obese woman with sleep apnea syndrome along with diet therapy. She was placed on the agent 250 mg a day for two weeks. Before and after the medication, we performed polysomnography and arterial blood gas analysis. After the medication, her daytime sleepiness improved, and all types of sleep apnea, including obstructive, central and mixed types, were ameliorated. Concomitantly, apnea index was also decreased from 7 to 2.4. In the arterial blood gas analysis, metabolic acidosis and increase of PaO<sub>2</sub> were observed with medication. The sleep patterns also became better. These findings suggest a beneficial effect of acetazolamide on sleep apnea.

## 緒言

睡眠時無呼吸は健康成人においても認められるが、その程度が重度の場合や覚醒時から既に低酸素血症が存在する患者では、無呼吸が呼吸不全、高血圧症、肺性心などの発症・増悪因子となりうる<sup>1)</sup>。しかし、睡眠時には覚醒時に比べ呼吸、循環、代謝などに種々の程度の変化が生じ、それらは相互に影響しあい、その病態は複雑となる<sup>1)</sup>。睡眠時無呼吸症候群の治療は、その原因に応じて様々であるが(表1)、器質的気道狭窄の明らかなものに対しては外科療法が施行され、器質的な気道狭窄が明らかでないものに対しては内科的治療法が選択されることが多い。睡眠時無呼吸症候群に対し、これまで種々の薬物療法が試みられている。本症に対する acetazolamide の効果については報告も少ないが<sup>2)3)</sup>、近年、中枢性睡眠時無呼吸症候群のみならず、閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対して、本剤の高い有効性が報告されている<sup>4)</sup>。本稿では、

表1 睡眠時無呼吸症候群の治療法

低カロリー食による体重の減量
甲状腺ホルモン製剤
口蓋扁桃・アデノイド切除術
気管瘻形成術
下顎形成術
Uvulopalatopharyngoplasty (口蓋・口蓋咽頭形成術)
鼻咽頭チューブ
経鼻持続陽圧呼吸
呼気陽圧呼吸
三環系抗うつ剤
プロゲステロン製剤
Acetazolamide
Strychnine
Dimeflin

肥満のある三環系抗うつ薬服用中の睡眠時無呼吸症候群の1例に対し、食事療法と acetazolamide 250mg/day の経口投与を施行し、apnea index (AI)、Pao<sub>2</sub>、睡眠深度の著明な改善を認めたので、

若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者：51歳，女性。

主訴：睡眠時無呼吸，いびき，日中の眠気。

家族歴：母方の祖父が62歳時自殺，それ以外特記事項なし。

既往歴：昭和52年（42歳）以来うつ病，高血圧のため投薬を受ける。

現病歴：昭和52年，42歳頃から肥満が顕著となった。昭和60年頃からいびきをかくようになり，昭和63年，夜間睡眠中，約1分間呼吸が停止することに夫が気付いた。このため精査加療目的で昭和63年8月31日当科に入院した。

入院時現症：一般理学的所見として血圧118/64 mmHg，著明な肥満（身長152cm，体重78kg，肥満度59%），軽度の収縮期雑音（心尖部で最強，Levine I~II/VI）と両下腿の浮腫を認めた。耳鼻咽喉科的には，上気道口狭部の軽度の狭窄を認めた。

検査成績：血算，血液生化学検査上異常なし。心胸郭比52.9%，心電図上III誘導で心筋障害を示唆する異常Q波を認めた。肺機能については肺活量2.74l，%肺活量109%，1秒量2.24l，1秒率82%， $P_{0.1}$  1.52cmH<sub>2</sub>O。動脈血ガス分析（表2）ではpH 7.37，PaCO<sub>2</sub> 45.1，PaO<sub>2</sub> 84.6，HCO<sub>3</sub> 25.7，SBE 0.7。終夜睡眠ポリグラフとして，1,280 kcal/dayの食事療法を開始して14日目，体重75kgにおける夜間睡眠時の脳波，眼球運動記録，下頷筋筋電図，心電図および鼻に thermistor と胸周囲に strain gauge を装着して気流による呼吸曲線，胸郭の呼吸運動の連続同時記録を行った。ま

表2 治療前後における体重と動脈血ガス分析の経過

	治療前	食事療法後	食事療法+ アセタゾラミ ド投与後
B.W.	78.3kg	75kg	73kg
PH	7.371	7.443	7.330
PaCO <sub>2</sub>	45.1	36.7	40.0
PaO <sub>2</sub>	84.6	87.7	94.0
HCO <sub>3</sub>	25.7	24.9	20.7
SBE	0.7	0.9	-4.5

た，経皮的酸素飽和度の測定を適時行った。その結果，8時間睡眠中に56回の無呼吸が出現し，AIは7，睡眠深度は sleep stage I~IIに限られ，REM睡眠を認めなかった（図1上段）。睡眠時無呼吸は中枢型21.4%，閉塞型39.3%，混合型39.3%と全型が観察された（図2）。

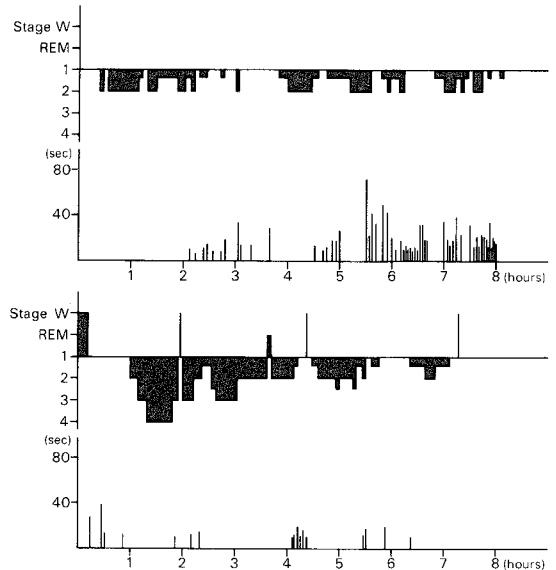


図1 夜間睡眠経過図

上半分は体重75kgの時の成績を，下半分には acetazolamide 250mg/dayを14日間経口投与後，体重73kg時の成績を示す。横軸は記録経過時間を示す。各縦軸の上段は睡眠段階を，下段は各時間帯に出現した無呼吸の持続時間を表わす。

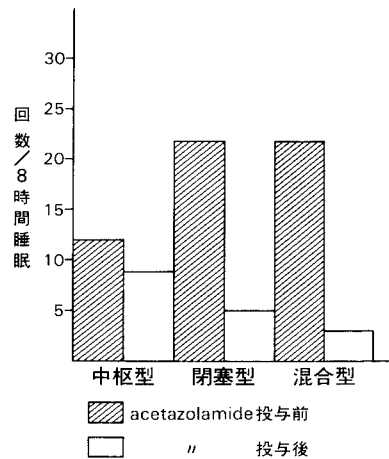


図2 睡眠時無呼吸の出現回数

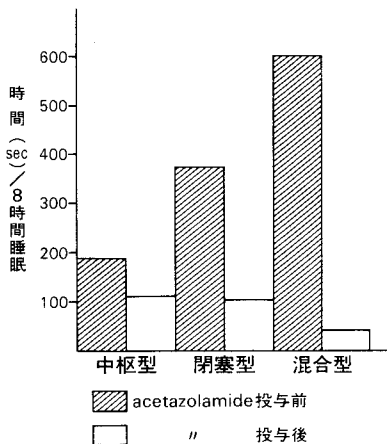


図3 睡眠時無呼吸の出現時間

**治療および経過：**食事療法(1,280kcal/day)を83日間行い、体重が75kgから73kgに減少したその期間の最後の14日間、acetazolamide 250mg/dayの経口投与を行った。この治療により睡眠時無呼吸は頻度、持続時間共に著明に減少し、AIは7から2.4に減少した(図1下段)。無呼吸の出現頻度および持続時間はいずれの型においても減少を認めたが、特に閉塞型、混合型において中枢型より良好な改善を認めた(図2, 3)。また、睡眠深度については、acetazolamide投与前より投与後で深くなっており、全く認められなかったstage IIIおよびIVが出現した(図1)。動脈血ガス分析(表2)では、治療後、代謝性アシドーシスに傾き、これに伴いPaO<sub>2</sub>の増加、PaCO<sub>2</sub>の低下を認めた。臨床症状については、日中の居眠りが減少し、活動性の亢進を認めた。また、特に副作用は認められなかった。

### 考 察

睡眠時無呼吸症候群はGuilleminaultら<sup>9)</sup>によって夜間睡眠の単位時間当りの睡眠時無呼吸出現回数(AI)が6.5時間以上の睡眠において5以上の場合と規定されている。本症例は終夜睡眠ポリグラフの結果よりこの基準を満たしている。本症例における睡眠時無呼吸の病型については混合型>閉塞型>中枢型の順に出現頻度、持続時間が多かった。また、睡眠時無呼吸の基礎疾患となるような耳鼻科的疾患、呼吸中枢障害、心不全や房

室ブロックなどの重篤な心障害、慢性閉塞性肺疾患、頸髄症等は認められず、顕著な肥満を合併することからPickwick症候群と考えられる。

Pickwick症候群では上部気道閉塞型の無呼吸出現が最も多いと言われており、その理由として高度の肥満に伴って上部気道周囲の軟部組織に多量の脂肪組織が沈着し、上部気道が狭小化し、睡眠中に生理的に起こる上部気道周囲の筋緊張の低下が加わり、舌根部またはその周辺部において気道の閉塞が起こる機序が推測されている<sup>7)</sup>。一方、Pickwick症候群では中枢型無呼吸も認められ、その発現機序はまだ十分に解明されていない<sup>8)</sup>。中枢型無呼吸は呼吸中枢の活動が一過性に低下するために起こる現象と考えられ、その要因について菱川ら<sup>8)</sup>は以下のごとく推測している。すなわち、第1に呼吸中枢の感受性の低下、第2に上気道閉塞に伴う上気道の刺激が反射的に呼吸中枢を抑制するとしている。本症例においては既に覚醒時より高CO<sub>2</sub>血症、低O<sub>2</sub>血症がみられたが、過呼吸や自覚的な呼吸困難を認めないため呼吸中枢の感受性の低下が示唆される。第2の要因に関してChokrovertyら<sup>9)</sup>は睡眠時無呼吸症候群患者の鼻咽頭部粘膜に局所麻酔をすると無呼吸数が有意に減少することを示し、上気道の刺激に基づく呼吸中枢に対する反射性の抑制機序が局所麻酔により解除されたためであると推測している。本症例では呼吸中枢からの出力を反映する吸気開始0.1秒後の口腔閉鎖内圧P<sub>0.1</sub>は覚醒時において正常であり、上気道の刺激に基づく呼吸中枢に対する反射性の抑制は覚醒時にはなかったと考えられるが、本症例で認めた混合型無呼吸の発現には、睡眠時における上気道閉塞に伴う反射性の呼吸運動停止(中枢型無呼吸)に続いて呼吸運動の再開後も上気道の閉塞が続く状態が考慮される<sup>8)</sup>。睡眠時無呼吸症候群の治療は表1<sup>8)10)</sup>に示すごとく多数試みられているが、これらはその機序により3種に大別されると思われる。すなわち、①気道閉塞を改善せしめるもの、②呼吸中枢に作用し換気量あるいはその回数を増加させるもの、③睡眠形式を変化させるものである。外科的治療法や食事療法は①に、プロゲステロン製剤、acetazolamide、

dimefine 等は②に、三環系抗うつ剤は③に属すると考えられる。本症例は、入院時よりうつ病の治療薬として三環系抗うつ剤（塩酸クロミプラミン 20mg×2）を服用していたが、三環系抗うつ剤は REM 睡眠を抑制する作用があり、浅睡眠期および REM 睡眠期に出現することの多い睡眠時無呼吸症候群の治療薬として用いられる場合がある<sup>11)</sup>。本症例において認められた REM 睡眠の著しい抑制の原因としてこの抗うつ剤の作用も考えられたが、acetazolamide による治療後に抗うつ剤の投与は継続しているにもかかわらず REM 睡眠が出現していることから、睡眠時無呼吸が深睡眠を障害していたことが考えられる。

Acetazolamide は正常者の覚醒中の換気や呼吸性アシドーシスを示す患者の換気を増進させることが知られており、その機序としては炭酸の脱水を抑制して H<sup>+</sup>を遊離しこれが末梢および延髄の呼吸性化学受容体 (H<sup>+</sup>受容体) を刺激して換気を増大すると考えられている<sup>11)</sup>。睡眠時無呼吸に対する acetazolamide の効果についてはこれまで中枢性睡眠時無呼吸症候群に対する効果について報告されていたが<sup>2)3)</sup>、最近、中等度の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対し効果があることが報告されている<sup>4)</sup>。中枢型に対する機序としては呼吸中枢を刺激し換気を増大させることが考えられるが、閉塞型に対する機序は不明である。本症例においては混合型、閉塞型優位に、いずれの型の睡眠時無呼吸も減少した。この理由として、併用した食事療法の効果も同時に考慮されなければならない、肥満の改善により気道狭窄が改善し閉塞型睡眠時無呼吸が減少すると思われるが今回 2kg の体重減少にもかかわらず閉塞型睡眠時無呼吸の改善は顕著であり acetazolamide の有効性が示唆された。また、混合型、中枢型睡眠時無呼吸の減少も認められたことは、acetazolamide そのものの効果と閉塞型無呼吸の改善による影響の双方が考えられた。しかし、これらの点については症例を蓄積し

検討を要すると思われる。acetazolamide は糖尿病が腎尿管障害など代謝性アシドーシスを引き起こす疾患を基礎にもつ場合や完全気道閉塞の場合にはその適用には慎重を要するが、今後、副作用の少ない、中枢型だけでなく閉塞型睡眠時無呼吸にも有効な薬剤として選択され得ると考えられる。

#### 文 献

- 1) 栗山喬之, 木村 弘: 睡眠呼吸障害. 現代医療 20: 1468-1473, 1988
- 2) White DP, Zwillich CW, Pickett CK et al: Central sleep apnea. Improvement with acetazolamide therapy. Arch Intern Med 142: 1816-1819, 1982
- 3) Zwillich CW, Pickett C, Hudgel DW et al: Acetazolamide therapy for central sleep apnea. Am Rev Respir Dis 123(Suppl): 177, 1982
- 4) Tojima H, Kunitomo F, Kimura H et al: Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnoea syndrome. Thorax 43: 113-119, 1988
- 5) Guilleminault C, Van den Hoed J, Mitler M: Clinical overview of the sleep apnea syndromes. In Sleep Apnea Syndromes. (Guilleminault C, Dement WC ed) pp1-12, Alan R Liss, New York (1978)
- 6) 片山宗一: Sleep apnea syndrome. 神経内科 22: 311-316, 1985
- 7) 手島愛雄, 杉田義郎, 飯島壽佐美ほか: 睡眠時無呼吸を伴う睡眠過剰症候群. 臨床脳波 24: 676-683, 1982
- 8) 菱川泰夫, 田代哲男, 清水徹男ほか: 睡眠時無呼吸症候群の病態生理. 臨精医 14: 1175-1785, 1985
- 9) Chokkroverty S, Chandarana H, Khan A et al: Primary sleep apnea syndrome: A physiological analysis of the role of upper air way receptors and brainstem neurons. Sleep Res 14: 5, 1985
- 10) Uchiyama S, Hashimoto S, Kitamura E et al: Sleep apnea in Wallenberg's syndrome. J Neurol 232(Suppl): 222, 1985
- 11) 中沢洋一, 野中健作: 睡眠時無呼吸症候群の薬物療法. 臨精医 14: 1787-1795, 1985