

糖尿病教育入院中に発見された睡眠時無呼吸症候群を合併した2型糖尿病5例の臨床的検討

新谷 保実¹⁾ 宮城 順子¹⁾ 守家 慈子¹⁾ 竹内 恭子¹⁾ 宮 恵子¹⁾
古川 千幸²⁾ 篠原 勉²⁾ 近藤 治男²⁾ 長田 淳一¹⁾

1) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌科／総合診療科

2) 徳島赤十字病院 呼吸器科

要 旨

2002年12月～2003年11月の間の糖尿病教育入院で睡眠時無呼吸症候群(SAS)の合併が認められた5症例の臨床像について検討した。5例とも男性で、年齢 46 ± 4 歳(Mean \pm SD), BMI 34.3 ± 4.9 kg/m²と肥満があり、糖尿病発症は 38 ± 6 歳と若年であった。4例に高血圧、全例に高脂血症、脂肪肝が合併していた。糖代謝関連検査では、HbA_{1c} 8.8 ± 2.1 %, FPG 146 ± 38 mg/dl, IRI 10.3 ± 2.1 μU/ml, HOMA-IR 3.8 ± 0.6 , 尿中CPR 131 ± 63 μg/日とインスリン抵抗性の存在を示していた。5例とも網膜症はなく、神経障害は2例、腎症は5例(早期腎症4例)に認められた。動脈硬化関連検査では、頸動脈IMT 1.0 ± 0.2 mm, baPWV $1,437 \pm 140$ cm/秒で、2例は心筋梗塞を若年発症(36, 42歳)していた。ApnomonitorではApnea Index 45 ± 25 /時、最長Apnea 99 ± 71 秒と全例でnasal CPAPの適応であった。以上、SASを有する糖尿病では、肥満・インスリン抵抗性・高血圧・脂質代謝異常を若年時より高率に兼有し、早期から大血管障害が急速に進展することが示唆された。

キーワード：糖尿病，睡眠時無呼吸症候群，肥満，心筋梗塞，メタボリック症候群

はじめに

睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome:SAS)は夜間睡眠時の無呼吸と昼間の傾眠を特徴とする肺動脈低換気障害で、特に肥満症では閉塞型SASをきたしやすいことが知られている^{1,2)}。肥満、内臓脂肪、加齢など糖尿病の危険因子はSASの発症を促進する一方で、SASの存在自体がインスリン抵抗性を増大させ、耐糖能の悪化や高血圧、虚血性心疾患の発症を助長することも示唆されている^{3,4)}。今回、我々は、1年間の糖尿病短期教育入院においてSASと診断された5例の2型糖尿病患者の臨床的特徴について検討した。

対象と方法

1) 2002年12月～2003年11月に当科の糖尿病短期教育入院に参加した110名(男性60名、女性50名)のうち、高度の肥満、いびきや昼間の傾眠などの理由に

よりapnomonitorを装着した結果、SASと診断された5名(4.5%)を対象とした。

2) 対象の5例に、耐糖能(血糖日内変動、HbA_{1c})、インスリン分泌能(HOMA-β, 尿中CPR, グルカゴン負荷試験)、インスリン抵抗性(空腹時IRI, HOMA-IR)、糖尿病細小血管・神経合併症(眼底所見、神経伝導速度、CV_{R-R}, 尿中微量アルブミン、クレアチニン・クリアランス)、動脈硬化指標(頸動脈IMT, ABI, baPWV)、大血管障害(虚血性心疾患の既往、負荷心電図、心エコー、BNPなど)、その他の合併症(高血圧、高脂血症、脂肪肝など)についてそれぞれ検討した。

結 果

SASと診断された5例はいずれも男性で、年齢は 46 ± 4 (Mean \pm SD)歳、糖尿病の発症は 38 ± 7 (28-44)歳と他の糖尿病教育入院患者(58 ± 11 歳)に比して若く、罹病期間は 8.4 ± 7.1 (0.1-15)年であった。BMIは 34.3 ± 4.9 (27.3-40.1)kg/m²と高値で、4例はBMI

30kg/m²以上の高度の肥満を合併していた。5例中4例に高血圧症があり、3例では降圧剤による治療が行われていた。糖尿病の治療については、2例はインスリンと経口血糖降下薬の併用、3例には経口薬治療が行われていた(表1)。

血糖コントロール状況は、HbA_{1c} 8.8±2.1(6.6-11.7)%, FPG 146±38(119-206)mg/dlと様々であった。インスリン分泌能については、HOMA-β 51.0±

31.5(20.1-93.9)%, 尿中CPR 131±63(32-206)μg/日, グルカゴン負荷試験(ΔCPR 6min)3.0±0.7(2.1-3.5)ng/mlと、インスリン治療歴の長い1例(症例2)を除いてインスリン分泌能は保たれていた。症例2を除く4例の血漿IRI 10.3±2.1(8.0-12)μU/ml, HOMA-IR 3.8±0.6(3.0-4.3)といずれも高値を示し、これらの患者の耐糖能障害にはインスリン抵抗性が深く関与していることが示された。脂質代謝異常

表1 5症例の背景と治療内容

項目	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	Mean±SD
年齢(歳)	46	51	48	43	42	46±4
性	男	男	男	男	男	全例男性
身長(cm)	179	168	167	159	176	170±8
体重(kg)	130	106	94	69	101	100±20
BMI(kg/m ²)	40.1	37.6	33.7	27.3	32.6	34.3±4.9
血圧(mmHg)	138/76	144/86	120/78	120/70	150/91	134±14/80±8
糖尿病発症(歳)	44	36	38	28	42	38±6
罹病期間(年)	2	15	10	15	0.1	8.4±7.1
糖尿病治療	Glibenclamide Voglibose Metformin	Insulin Pioglitazone Metformin	Glimepiride Voglibose	Insulin Voglibose	Voglibose	経口薬: 3例 Insulin+経口薬: 2例
その他の治療	Pravastatin Carvedilol Aspirin	Valsartan Amlodipine Bisoprolol Aspirin	なし	なし	Candesartan Amlodipine	スタチン製剤: 1例 降圧薬: 3例 抗血小板薬: 2例

表2 5症例の糖代謝ならびに脂質代謝検査成績

項目	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	Mean±SD
FPG(mg/dl)	145	119	206	150	109	146±38
日内変動(mg/dl)	145~232	119~144	206~254	150~327	109~116	146~215
HbA _{1c} (%)	9.7	6.8	9.2	11.7	6.6	8.8±2.1
IRI(μU/ml)	12	n.d.	8.0	9.0	12	10.3±2.1
尿CPR(μg/日)	151	32.6	153	119	201	131±63
HOMA-β	52.7	n.d.	20.1	37.2	93.9	51.0±31.5
HOMA-IR	4.3	n.d.	4.1	3.6	3.0	3.8±0.6
Glucagon 負荷*	3.5	n.d.	2.1	n.d.	3.3	3.0±0.7
T-cho(mg/dl)	186	177	241	330	198	226±63
TG(mg/dl)	111	158	426	304	145	229±133
HDL-C(mg/dl)	45	40	38	60	49	46±9
RLP-C(mg/dl)	3.5	3.9	19.0	7.8	4.3	7.7±6.5

*負荷6分後のΔCPR(ng/ml), n.d.:実施せず, または, 治療中のため計算不能

は、pravastatin を服用中の 1 例を含め、全例に認められた (表 2)。

合併症では、網膜症の合併例はなく、神経障害は 2 例、腎症は 5 例 (うち早期腎症 4 例) に認められた。頸動脈 IMT は $1.0 \pm 0.2 (0.72 - 1.18)$ mm で、3 例は異常高値を示した。また、baPWV $1,437 \pm 140 (1,210 - 1,569)$ cm/秒と症例により程度の差はあるものの、年齢に比して高値を示し、IMT ともに動脈硬化指標の異常が高率に認められた。2 例 (症例 1, 2) は心筋梗塞を若年時 (36, 42 歳) に発症し、その後も冠動脈病変の進行に対してバイパス術やインターベンションが反復して行われていた (表 3)。

Apnomonitor による睡眠時呼吸障害の評価では、Apnea Index $34 \pm 26 (9 - 75)$ 回/時、最長 Apnea 持続 $92 \pm 76 (29 - 218)$ 秒、最低 SpO₂ $55 \pm 15 (33 - 67)$ % と SAS の存在が明らかであり、全例が nasal CPAP の適応であった (表 4)。特に心筋梗塞をすでに発症している症例 1, 2 と、糖尿病の病歴は短いながら肥満が高度な症例 5 は、apnea の回数・時間、酸素飽和度低下ともに高度で、重症の SAS と診断された。

代表的な 2 症例 (症例 1, 2) の画像所見ならびに apnomonitor 記録の一部を図 1, 2 にそれぞれ示す。両例とも、1) 高度の肥満、高血圧、脂質代謝異常を合併した、いわゆる「メタボリック症候群」に属する

表 3 5 症例の糖尿病細小血管・神経合併症ならびに動脈硬化症の保有状況

項目	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	Mean ± SD
眼底所見	正常	正常	正常	正常	正常	全例正常
NCV (cm/秒)	45.4	39.8	43.0	42.6	52.5	44.7 ± 4.8
CV _{RR} (%)	4.8	1.2	1.9	2.0	3.9	2.8 ± 1.5
尿 Alb (mg/gCr)	94.7	25.8	12.2	3,840	81.2	811 ± 1,694
Ccr (ml/min)	107	68	162	94	133	113 ± 36
頸動脈 IMT (mm)	0.78	1.18	0.72	1.09	1.06	1.0 ± 0.2
ABI	1.09	1.16	1.20	1.16	1.17	1.2 ± 0.0
baPWV (cm/秒)	1,210	1,419	1,530	1,569	1,459	1,437 ± 140
虚血性心疾患の既往・治療	42 歳 心筋梗塞 PTCA・ステント	36 歳 心筋梗塞 CABG・ステント	なし	なし	なし	2 例に心筋梗塞の既往あり
EF (%)	54.2	34.0	73.0	68.0	n.d.	57.3 ± 17.4
BNP (pg/ml)	<4.0	38.9	<4.0	19.6	<4.0	12.9 ± 16.4
脂肪肝	中等度	中等度	中等度	軽度	高度	全例あり

表 4 5 症例の Apnomonitor 検査成績

項目	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	Mean ± SD
Apnea Episode (回)	574	373	176	188	624	387 ± 209
Apnea Index (/時)	67	42	21	22	75	45 ± 25
最大 Apnea 持続 (秒)	62	218	39	70	106	99 ± 71
Desat. Episode (回)	629	409	271	143	445	379 ± 184
DS index (/時)	74	45	32	17	53	44 ± 22
Mean SpO ₂ (%)	88.7	92.7	95.7	95.7	78.7	90.3 ± 7.1
平均 Nadir SpO ₂ (%)	81.3	87.3	87.4	89.4	66.0	82.4 ± 9.6
% SpO ₂ < 90 (%)	44.1	11.7	5.8	3.0	70.2	27.0 ± 29.2
最低 SpO ₂ (%)	47	67	66	64	33	55 ± 15
治療	nCPAP	nCPAP	nCPAP	nCPAP	nCPAP	全例 nCPAP

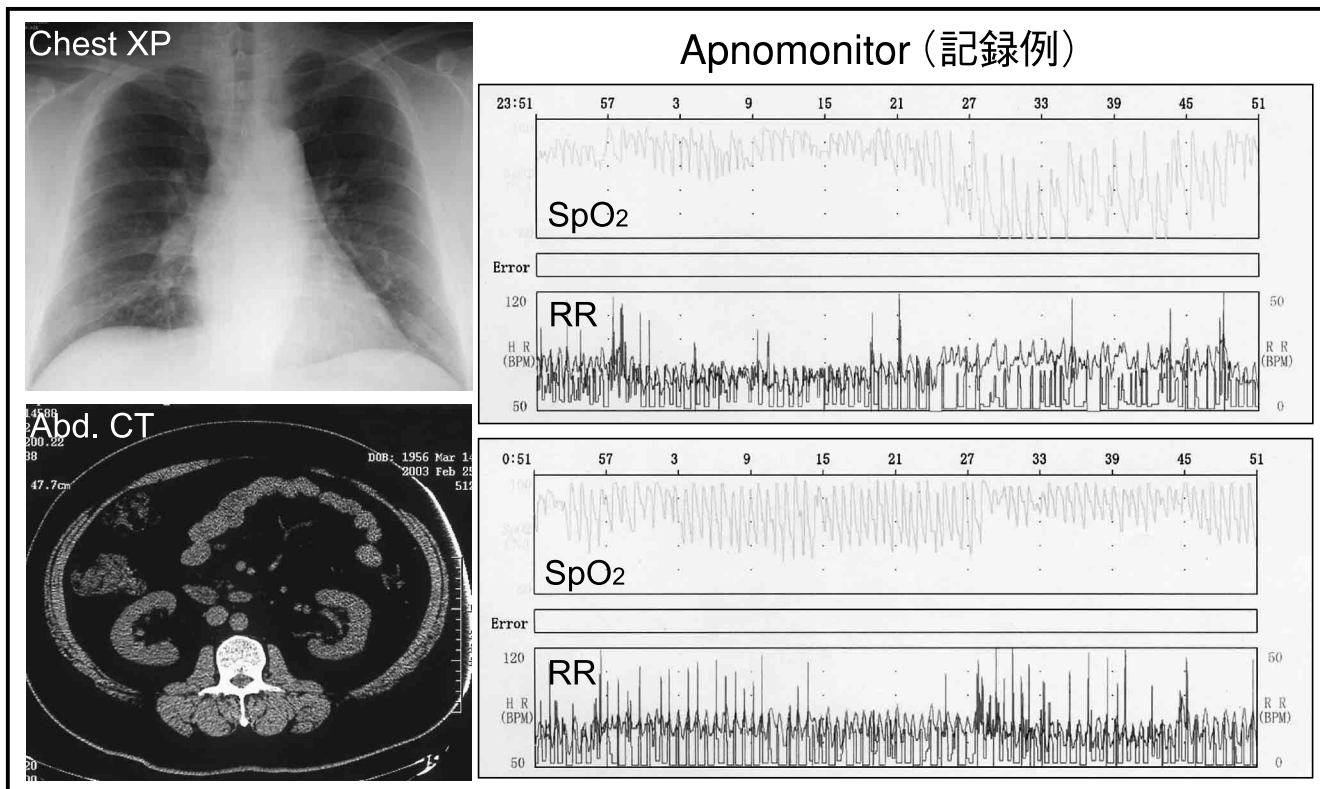


図1 症例1の胸部XP、腹部CTおよびApnomonitor検査所見

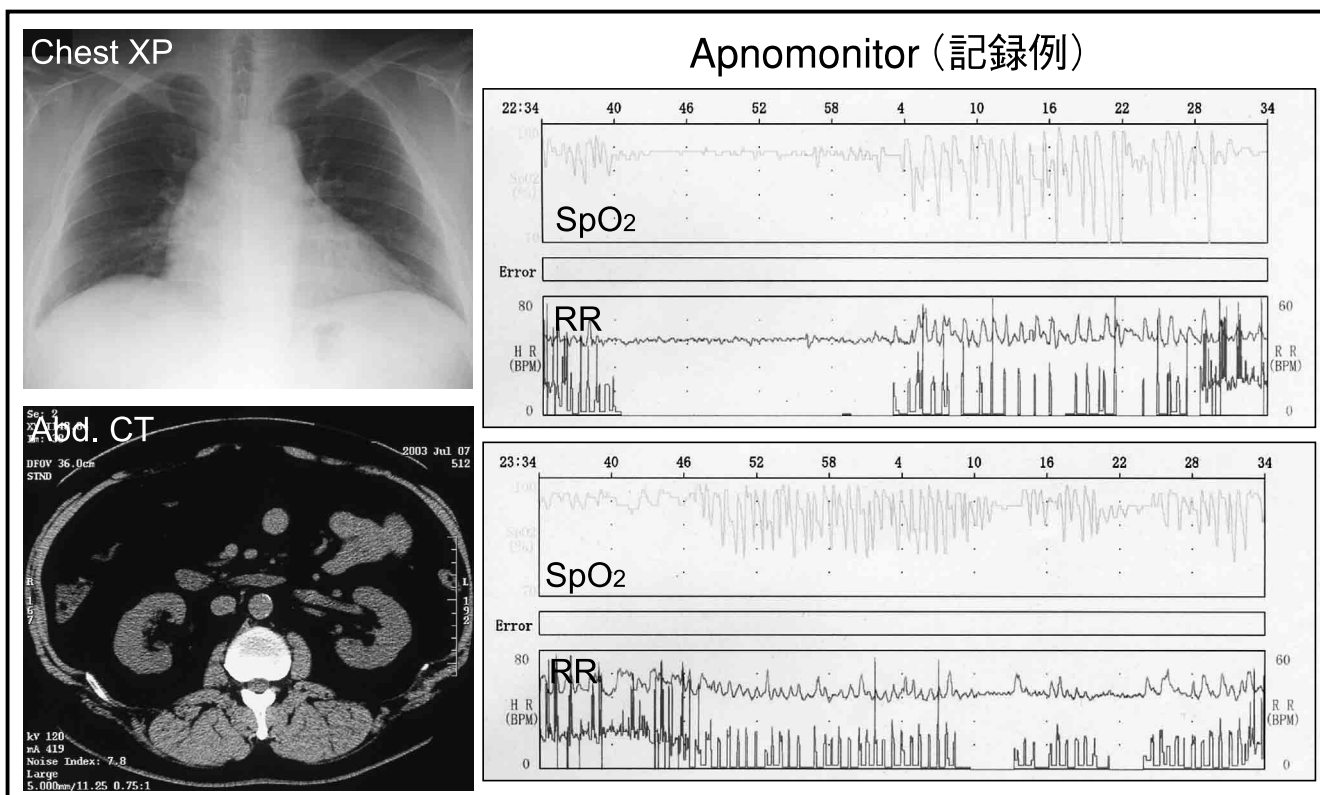


図2 症例2の胸部XP、腹部CTおよびApnomonitor検査所見

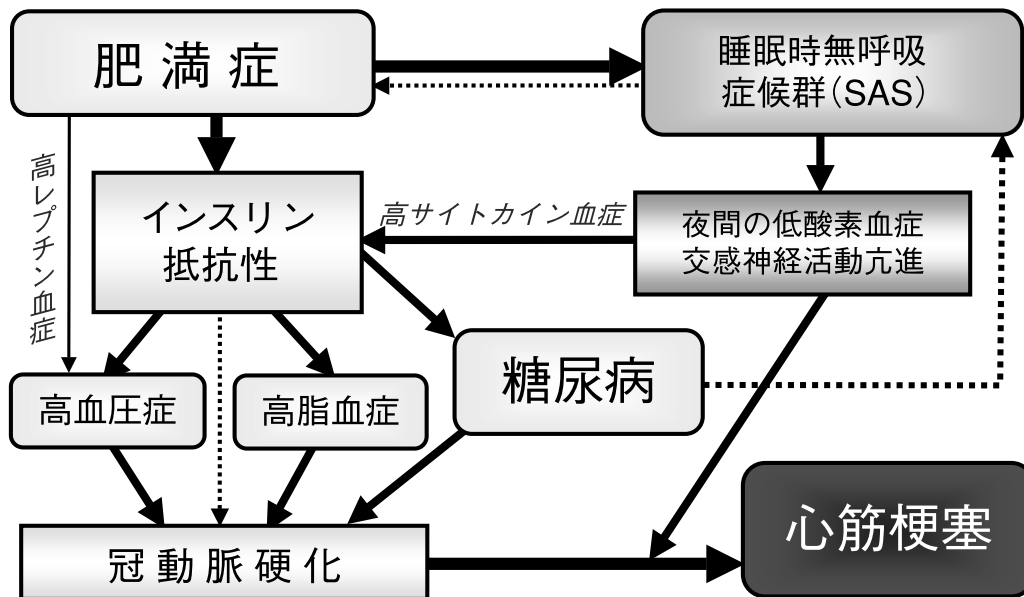


図3 肥満2型糖尿病とSAS、虚血性心疾患の発症

病態であり、2) 心筋梗塞を若年発症し、その後の冠動脈病変の進行に対して手術や冠動脈インターベンションを頻回に必要とし、3) 心筋梗塞発症時に軽症であった耐糖能障害は年々悪化し、4) 腹部CTでは著明な内臓脂肪の蓄積が認められ、5) apnomonitorでは頻回の無呼吸発作による酸素飽和度の低下が認められ、治療にnasal CPAPを要する、など共通の臨床像を示していた。

考 察

1年間の糖尿病短期教育入院の110人のうち5例(4.5%)にSASの合併が確認され、いずれもnasal CPAPの治療適応となる中等度～重症のSASであった。糖尿病入院患者の全例にapnomonitorを行っているわけではなく、症状、肥満などから臨床的にSASの疑われる例を選択して検査を行っているため、軽症例を含むSASの合併頻度はこれより遙かに高いと考えられる。今回、SASと診断された5例の糖尿病患者はいずれも肥満、高血圧、高脂血症、脂肪肝を合併し、膵内分泌検査などからもインスリン抵抗性を共通の背景とするメタボリック症候群に属する病態と考えられた。

肥満、内臓脂肪は糖尿病の危険因子であると同時にSASの発症に密接に関連することから、糖尿病患者

にはSASを合併しやすいことが指摘されている。非肥満患者でも糖尿病の呼吸中枢への悪影響によりSASの頻度が高いことも報告されている⁵⁾。一方、SASは夜間の低酸素血症や交感神経緊張を介してインスリン抵抗性を惹起し、耐糖能障害を悪化させるのみならず、心血管障害や高血圧の独立した危険因子となることが報告されており³⁾、Wilcoxらは、現在のメタボリック症候群に相当するReavenらの“Syndrome X”に、SASを含む危険因子重積病態として“Syndrome Z”という概念を提唱している⁴⁾。

今回、検討したSASを合併した肥満2型糖尿病の5例はこの概念に属すると考えられるが、年齢に比してIMT、PWV、微量アルブミンなど動脈硬化指標の異常が高率に認められ、うち2例は若年時に心筋梗塞を発症するなど、SASを合併した病態では、通常メタボリック症候群以上に大血管障害や耐糖能障害が急速に進展する可能性が強く示唆された(図3)。

肥満、高血圧、高脂血症、脂肪肝などインスリン抵抗性の存在が病態に深く関与する糖尿病患者では、SASの潜在がこれらの代謝因子を相互に増悪させ、大血管障害の新たな危険因子となっている可能性を常に念頭において、SASの早期発見と治療に努めるべきと考えられる。

文 献

- 1) 和泉元衛：肥満に起因・関連する各種病態と成立機序 睡眠時無呼吸症候群, Pickwick 症候群. 日本臨床 61 (増刊6) : 470-477, 2003
- 2) 大井元晴, 谷口充孝：肥満を背景としうる関連疾患とその治療 肥満と睡眠時無呼吸症候群. 内科 92 : 273-278, 2003
- 3) Wilcox I, McNamara SG, Collins FL et al : “Syndrome Z” : the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. Thorax 53 (Suppl 3) : S25-28, 1998
- 4) Ip MSM, Lam B, Ng MMT et al : Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. Am J Respir Crit Care Med 165 : 670-676, 2002
- 5) Resnick HE, Redline S, Shahar E et al : Diabetes sleep disturbances. Findings from the Sleep Heart Health Study. Diabetes Care 26 : 702-709, 2003

Clinical Study of 5 Cases of Type 2 Diabetes Mellitus Complicated by Sleep Apnea Syndrome Detected during Educational Hospitalization

Yasumi SHINTANI¹⁾, Junko MIYAGI¹⁾, Chikako MORIYA¹⁾, Kyoko TAKEUCHI¹⁾, Keiko MIYA¹⁾, Chiyuki FURUKAWA²⁾, Tsutomu SHINOHARA²⁾, Haruo KONDO²⁾, Junichi NAGATA¹⁾

- 1) Division of Metabolism and Endocrinology/
Division of General Medicine, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Respiratory Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

During the period from December 2002 to November 2003, complication of diabetes mellitus by sleep apnea syndrome (SAS) was detected in 5 patients during their hospital stay to receive education on diabetes mellitus. Clinical features of these 5 cases were analyzed. All five of these patients were male, with a age of 46 ± 4 years (mean \pm SD). They were obese (BMI : 34.3 ± 4.9 kg/m²). They had developed diabetes mellitus at relatively low ages (38 ± 6 years). Hypertension was seen in 4 cases. Hyperlipidemia and fatty liver were present in all 5 cases. Glucose metabolism test suggested resistance to insulin (HbA_{1c} 8.8 ± 2.1 %, FPG 146 ± 38 mg/dl, IRI 10.3 ± 2.1 μ U/ml, HOMA-IR 3.8 ± 0.6 and urinary CPR 131 ± 63 μ g/day). None of the patients had retinopathy. Neuropathy was seen in 2 cases and nephropathy in 5 cases (early stage nephropathy in 4 cases). When parameters related to atherosclerosis were measured, IMT was 1.0 ± 0.2 mm and baPWV was $1,437 \pm 140$ cm/sec. Juvenile onset of myocardial infarction was seen in 2 cases (at age 36 and 42, respectively). When measured with an apnomonitor, apnea index was 45 ± 25 /hour and the maximum apnea was 99 ± 71 seconds, allowing us to judge that all 5 cases were indicated for nasal CPAP. These results suggest that a high percentage of patients with diabetes mellitus complicated by SAS develop obesity, insulin resistance, hypertension and hyperlipidemia during juvenile periods and that macrovascular disorder can develop rapidly, beginning at relatively young ages.

Key words: diabetes mellitus, sleep apnea syndrome, obesity, myocardial infarction, metabolic syndrome

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 10 : 10-15, 2005
