

原著

老年者甲状腺機能低下症における夜間無呼吸に対する 甲状腺ホルモン補充療法の効果

寺本 信嗣¹⁾ 大賀栄次郎¹⁾ 片山 弘文¹⁾ 松井 弘稔¹⁾
富田 哲治¹⁾ 松瀬 健¹⁾ 福地義之助²⁾ 大内 尉義¹⁾

要旨：老年者甲状腺機能低下症患者における夜間無呼吸に対する甲状腺ホルモン補充療法の効果を検討した。対象は65歳以上の甲状腺機能低下症患者18名(平均年齢73.6±5.9歳)。甲状腺ホルモン補充治療前および治療後3~6カ月で夜間に呼吸および酸素飽和度モニターによる簡易 polysomnography を施行した。18名中の14名に無呼吸指数5以上の夜間無呼吸を認めた。無呼吸の型別の apnea index は、中枢型 2.0±2.7, 閉塞型 12.4±9.4, 混合型 5.3±3.2 であり、閉塞型が優位であった。甲状腺ホルモン治療後は全例でサイロキシン, 甲状腺刺激ホルモンは正常化し, 無呼吸指数も, 全例で低下した。しかし, 9例では, 治療後も無呼吸指数5以上の夜間無呼吸を認めた。また, 無呼吸指数と血中甲状腺ホルモン濃度との間には相関関係はなかった。したがって老年者甲状腺機能低下症患者の夜間無呼吸に甲状腺ホルモン補充療法は有効だが, 甲状腺ホルモン濃度からは, その重症度を予測できず, スリープスタディを行って無呼吸を評価する必要性があると考えられた。

キーワード：甲状腺機能低下症, 老年者, 甲状腺ホルモン, 夜間無呼吸, 無呼吸指数

Hypothyroidism, elderly, Thyroid hormone, nocturnal apnea, apnea index

はじめに

睡眠時無呼吸症候群は, いくつかの内分疾患に合併して認められるが, そのなかでも甲状腺機能低下症において頻度が高い¹⁾⁻⁷⁾。

すでに甲状腺機能低下症に伴う夜間呼吸障害については多くの報告があり³⁾⁻⁷⁾, 舌の肥大, 上気道開大筋の収縮性の低下, 代謝の低下にともなう中枢からの呼吸出力の低下を背景に夜間無呼吸を生ずる頻度が高いことが知られている。一方, 甲状腺機能低下症患者は, 加齢とともに出現頻度が増加することが知られており⁸⁾⁻¹⁰⁾, 睡眠時無呼吸の頻度も加齢とともに増加することが報告されている¹¹⁾⁻¹⁴⁾ので, 高齢の甲状腺機能低下症患者では, 夜間無呼吸の頻度が一層増加する可能性が考えられる。一般に, 呼吸機能の加齢変化の中で, 定常状態で呼吸中枢の機能は加齢によって影響を受けにくいことが知られているが, 負荷換気時の代償機能は低下することが報告されており, 甲状腺機能低下にともなって呼吸中枢からの出力が低下する場合に老年者では, その影響がさらに大

きくなる可能性が否定できない。従って, 高齢者で発見, 診断された甲状腺機能低下症患者では, 若年の甲状腺機能低下症患者に比べ, 睡眠時無呼吸の頻度, 重症度ともに一層高度になることが推測される。しかし, これまでに, 甲状腺機能低下症の夜間呼吸障害について高齢者に限定した報告はほとんどみられていない。そこで, 本研究では, 対象を65歳以上の老年者に限定して, 甲状腺機能低下患者について夜間に呼吸および酸素飽和度のモニターによる簡易 polysomnography を行い, 夜間無呼吸の病型, 頻度, 酸素飽和度の変化を検討し, これらに対する甲状腺ホルモン補充療法の影響を検討したので報告する。

対象および方法

65歳以上の老年者甲状腺機能低下症患者18名(平均年齢73.6±5.9歳)を対象として身長, 体重, 甲状腺ホルモン(トリヨードサイロニン(T3), サイロキシン(T4), 甲状腺刺激ホルモン(TSH); RIA法)の値を測定した。呼吸機能検査が可能であった症例では, CHESTAC-55v(チェストエムアイ社)を用いて測定を行った。測定項目は, 肺活量(VC), 一秒量(FEV₁), 残気量(RV), 全肺気量(TLC)および残気率(RV/TLC)とした。また, 臥位にて室内空気吸入下での動脈血液ガス分析を行った。さらに, 甲状腺ホルモン補充治療前,

〒113 8655 文京区本郷7 3 1

東大病院老人科

¹⁾東京大学老年病学教室

²⁾順天堂大学呼吸器内科

(受付日平成9年11月7日)

Table 1 Physiologic and Pulmonary Function Data

Age(years)	73.6 ± 5.9
Height(cm)	157.3 ± 6.0
Weight(kg)	62.1 ± 10.5
VC(L)	2.45 ± 0.41
%VC(%)	89.5 ± 15.2
FEV ₁ (L)	1.90 ± 0.38
FEV ₁ %(%)	69.2 ± 13.2
TLC(L)	4.07 ± 0.44
RV(L)	1.54 ± 0.16
RV/TLC(%)	37.9 ± 3.8
blood gas analysis	
pH	7.39 ± 0.03
Pco ₂ (mmHg)	40.9 ± 2.3
Po ₂ (mmHg)	66.9 ± 4.0

Presented as mean ± SD.
 VC : vital capacity ;
 %VC : VC percentage of predicted VC
 FEV₁ : forced expiratory volume in one second
 FEV₁% : the ratio of FEV₁ to predicted VC
 TLC : total lung capacity(L)
 RV : residual volume
 RV/TLC : the ratio of RV to TLC
 Blood gas analysis : arterial blood gas analysis(sample obtained while the patient was supine)

Table 2 Thyroid Hormones Before and after Replacement Therapy

	Before	After
TSH (μU/I)	122.1 ± 50.6	9.2 ± 6.1 *
T3 (ng/ml)	0.74 ± 0.17	0.99 ± 0.19 *
T4 (μg/dl)	2.31 ± 0.93	8.74 ± 1.89 *

Presented as mean ± SD.
 Before : before thyroxine replacement therapy
 After : 3 to 6 months after thyroxine replacement therapy
 TSH : thyroid stimulating hormone
 T3 : triiodothyronine
 T4 : thyroxine
 * : p < 0.01 compared with that before replacement therapy

および治療後3~6カ月の双方の時点で夜間簡易 polysomnography を施行した¹⁴⁾¹⁵⁾。サーミスターによって口、鼻の気流モニター、呼吸インダクタンスプレチスモグラフィ(Respitrace[®], Ambulatory Monitoring Inc., Ardsly, NY, USA)によって胸郭、腹部の呼吸運動を6チャンネルチャート記録計に記録した。また、パルスオキシメータ(Satlite trans, IMI社)によって動脈血酸素飽和度のモニターを行った。10秒以上の気流停止を無呼吸とし、さらに、ポリグラフ上の特徴にしたがって、中枢型、閉塞型、混合型に分類した。無呼吸指数(Apnea index)は、無呼吸総数を夜間の記録時間で除した

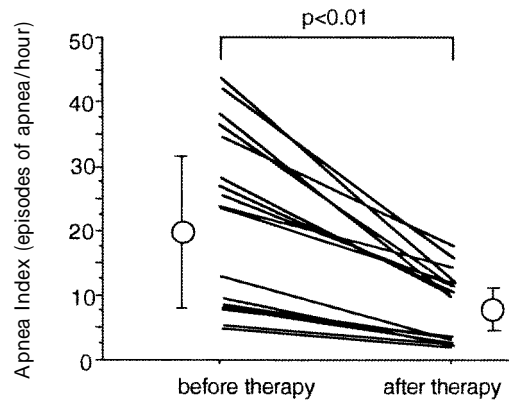


Fig. 1 Effect of thyroid hormone replacement therapy on apnea index in elderly patients with hypothyroidism. Before therapy : before thyroid hormone replacement therapy ; after therapy : after thyroid hormone replacement therapy

Table 3 Results of sleep study before and after the replacement therapy

	Before	After
A(apnea/hour)	20.3 ± 12.5	7.7 ± 3.9 *
Central type	2.0 ± 2.7	0.9 ± 0.8 *
Obstructive type	12.4 ± 9.4	4.8 ± 2.5 *
Mixed type	5.3 ± 3.2	2.2 ± 1.7 *
Baseline SaO ₂ (%)	94.6 ± 1.9	95.5 ± 1.5
Nadir SaO ₂ (%)	70.7 ± 8.3	82.1 ± 6.1 *

Presented as mean ± SD.
 Before : before thyroxine replacement therapy
 After : 3 to 6 months after thyroxine replacement therapy
 A(apneas/hour) : apnea index(number of apnea bouts per hour)
 Central type : central type apnea(number of central type apnea bouts per hour)
 Obstructive type : obstructive type apnea(number of obstructive type apnea bouts per hour)
 Mixed type : mixed type apnea(number of mixed type apnea bouts per hour)
 Baseline SaO₂ : oxyhemoglobin saturation before sleep study (%)
 Nadir SaO₂ : the lowest value of oxyhemoglobin saturation during sleep study(%)
 * : p < 0.01 compared with that before replacement therapy

値と定義した。

成績は、平均値 ± 標準偏差で示した。統計学的検討については、治療前後の成績の比較は、paired t-test 用い、p < 0.05 をもって有意差とした。データ間の相関関係については、一次相関分析を用いて検討した。さらに、甲状腺ホルモン値、身長、体重、年齢が、夜間無呼吸を予測するうえでの独立した寄与因子であるか否かを統計学的検討は、統計解析ソフトウェア Stat View 4.0(Abacus

Concept) を用いて, ステップワイズ回帰分析により検討した.

成績

患者背景を表 1 に示す. Body mass index の平均は 24.6 ± 4.4 で, 肥満の傾向がみられた. 呼吸機能検査では, 一秒量が軽度低下していた. 動脈血液ガス分析では, 加齢の影響を考慮しても軽度 P_{O_2} の低下がみられた (表 1). 甲状腺機能は全例で低下しており, 治療前の甲状腺ホルモン値は, T 3 0.74 ± 0.17 (ng/ml), T 4 2.31 ± 0.93 ($\mu\text{g/dl}$), TSH 122.1 ± 50.6 ($\mu\text{U/ml}$) であった. 甲状腺ホルモンによる治療後は全例で T 3, T 4 TSH 値は正常化した (表 2). 夜間簡易 polysomnography の結果, 18 名中の 14 名に無呼吸指数 5 以上の夜間無呼吸を認めた (図 1). 無呼吸の型別の apnea index は, 中枢型 2.2 ± 0.8 (/hour), 閉塞型 12.4 ± 2.8 (/hour), 混合型 5.5 ± 0.8 (/hour) であり, 閉塞型無呼吸が優位であった (表 3). 無呼吸指数は, ホルモン補充療法後は全例で減少したが (20.1 ± 3.6 to 7.7 ± 4.1), 治療後 3~6 カ月でも無呼吸指数 5 以上の睡眠時無呼吸が 9 例で認められた (図 1). また, 治療前は夜間動脈血酸素飽和度の最低値 (Nadir SaO_2) は, 平均で $70.7 \pm 8.3\%$, 一部の症例では 60% 未満までの低下が観察されていたが, ホルモン補充療法後は, 全例で改善が認められた (図 2).

無呼吸指数と血中甲状腺ホルモン濃度との相関関係を検討したが, いずれも有意の相関は得られなかった (図 3). さらに, 甲状腺ホルモン値, 身長, 体重, 年齢のそれぞれの変数が, 夜間無呼吸の程度を予測する独立因子になるか否かについてステップワイズ回帰分析によって検討したが, いずれも有意の独立寄与因子ではなかった.

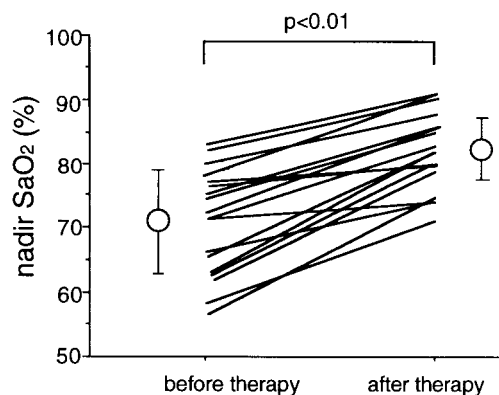


Fig. 2 Effect of thyroid hormone replacement therapy on nadir SaO_2 in elderly patients with hypothyroidism; nadir SaO_2 (%); the lowest value of oxyhemoglobin saturation during sleep study; other abbreviations as in Fig. 1.

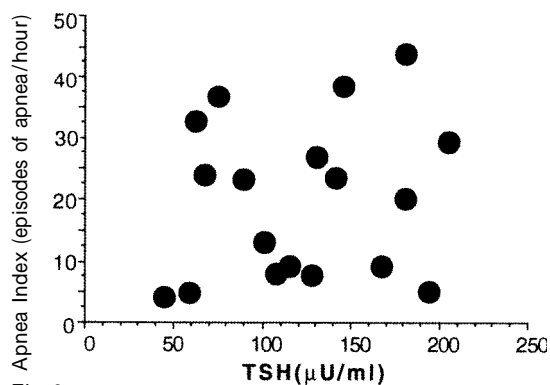


Fig. 3a

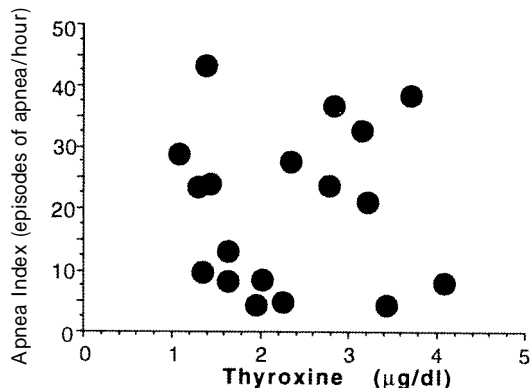


Fig. 3b

Fig. 3 Relationships between apnea index and thyroid hormones TSH: thyroid-stimulating hormone

考察

甲状腺機能低下症患者では, 睡眠時無呼吸症候群の合併が比較的多く, その頻度は約 25~100%³⁾⁻⁷⁾と報告されている. 高齢者では, 加齢とともに睡眠時無呼吸の頻度が増すため¹¹⁾⁻¹⁴⁾, 高齢者の甲状腺機能低下症患者では, 夜間無呼吸の頻度が増加するのではないかと考えられた. また, 呼吸中枢の加齢変化が, 無呼吸を一層悪化させる可能性も考えられた. しかし, 今回の検討では無呼吸指数 5 以上の症例は, 18 名中の 14 名 (77.8%) であり, 無呼吸指数 10 以上の症例は 11 名 (61.1%) であり, 従来の報告と比較して, 夜間無呼吸が高齢者の甲状腺機能低下症患者で特に多いとはいえなかった. しかし, 高齢者の甲状腺機能低下症は, 具体的な症状に乏しく, 動作緩慢, 痴呆様症状などを老化現象の一部として見過ごされている場合も多く, 今回の対象症例だけでは, 老年者甲状腺機能低下症患者の全体像を予測できない可能性も考えられる. したがって, 今後さらに症例を増やして検討する必要がある.

夜間無呼吸の型は, 閉塞型が多く, 中枢型は少なかった. 甲状腺機能低下症患者に閉塞型無呼吸が生ずる機序としては以下の要因の関与が推測されている. すなわち,

舌の肥大, 上気道開大筋の収縮性の低下, 代謝の低下にともなう中枢からの呼吸出力の低下, 合併する脂質代謝異常による咽頭部の脂肪沈着, 甲状腺機能低下症に伴う myopathy などである^{3) 4) 7) 17)}。

今回はさらに, 老年者甲状腺機能低下症患者における夜間無呼吸に対する甲状腺ホルモン補充療法の効果を検討した。すでに, Rajagopal ら³⁾や Grunstein ら⁴⁾が甲状腺ホルモン補充療法によって睡眠時無呼吸が改善することを報告しており, 一部には 60 歳以上の比較的高齢の甲状腺機能低下症患者を対象とした成績も含まれている。しかし, 平均年齢 70 歳代の老年者の無呼吸に対する治療効果をまとめた成績は, 我々の検索した範囲ではみられなかった。一般に老年者では甲状腺機能低下症患者でなくとも代謝が低下しており, 甲状腺ホルモンによる治療は, 狭心症などの合併症を考慮して, 若年者にくらべ, 少量より始め, 時間をかけて補充療法を行うのが一般的である。したがって, 甲状腺ホルモン補充療法の無呼吸に対する効果についても, 比較的短期間のうちに補正できる若年者の甲状腺機能低下症と同等であるかは必ずしも明らかではない。今回の我々の検討では甲状腺ホルモン補充治療後 3~6 カ月では, T₃, T₄, TSH 値は全例で正常化した。無呼吸指数も, 全例で減少を示したが (Apnea index, 20.1 ± 13.2 7.7 ± 4.1), 治療後も無呼吸指数 5 以上の睡眠時無呼吸が 9 例で認められた。その後の追跡データがないため, これらの症例の 1 年後以上の夜間呼吸状態の変化は不明であるが, Lin ら⁷⁾は, 平均年齢 49.4 歳の患者 5 例についてホルモン補充療法後 4 カ月と 1 年で再検査し, 治療後 4 カ月で, 全例で無呼吸, 覚醒反応, ガス交換が改善し, この効果は 1 年後でもほぼ不変であったと報告した。また, Grunstein ら⁴⁾の検討した 10 例中 2 例はホルモン補充療法によって無呼吸は完全に消失したが, 1 例は治療開始 2 カ月で消失したと報告されている。したがって, 若年の甲状腺機能低下症患者では, ホルモン補充療法開始後 4 カ月以内に効果がみられる可能性が高い。今回の結果からは, 老年者のほうが治療の反応がやや遅い可能性はあるが, 老年者でも, ホルモン補充療法開始後 6 カ月以内には夜間無呼吸に対する効果が認められるものと考えられる。しかし, 血中甲状腺ホルモンの値と夜間無呼吸の間には直接の相関関係はなく, また, 血中甲状腺ホルモン値が, 正常を示していても一部の症例では, 無呼吸指数 5 以上の夜間無呼吸を認める場合があることから, 甲状腺ホルモン値による内分泌腺機能の評価のみでは, 甲状腺機能低下症にともなう夜間呼吸障害の重症度を正確には評価できない可能性も否定できない。したがって, 老年者甲状腺機能低下症患者にみられる夜間呼吸障害の病態をより正確に把握するためには, 治療前後に夜間呼吸モニタリ

ングを行うことが大切と思われる。

文 献

- 1) Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE : Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 : 527 532.
- 2) Teramoto S, Ouchi Y : Polycythemia vera in acromegaly. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 87.
- 3) Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS, et al : Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984 ; 101 : 491 494.
- 4) Grunstein RR, Sullivan CE : Sleep apnea and hypothyroidism. *Am J Med* 1988 ; 85 : 775 779.
- 5) Teramoto S, Nagase T, Fukuchi Y : Nocturnal upper airway obstruction in hypothyroidism. *J Intern Med* 1995 ; 238 : 473 474.
- 6) Pelttari L, Rauhala E, Polo O, et al : Upper airway obstruction in hypothyroidism. *J Intern Med* 1994 ; 236 : 177 181.
- 7) Lin C-C, Tsan K-W, Chen P-J : The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest* 1992 ; 102 : 1663 1667.
- 8) 西川光重 : 甲状腺疾患, 診断と治療の進歩 . II . 病態と治療 6 . 老年者甲状腺疾患の診断と治療 . 日内会誌 1997 ; 86 : 1162 1166.
- 9) Bagchi N, Brown TR, Parish RF : Thyroid dysfunction in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 785 787.
- 10) Bahemuka M, Hodkinson HM : Screening for hypothyroidism in elderly inpatients. *Brit Med J* 1975 ; 2 : 601 603.
- 11) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Webber S, Bader S : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1230 1235.
- 12) Berry D, Phillips B, Cook Y, et al : Sleep-disordered breathing in healthy aged persons : possible daytime sequelae. *J Gerontol* 1987 ; 42 : 620 626.
- 13) Knight H, Millman R, Gur R, et al : Clinical significance of sleep apnea in the elderly. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 136 : 845 850.
- 14) 寺本信嗣, 福地義之助, 長瀬隆英, 他 : Desaturation index の導入による老年者夜間呼吸障害の検討 . 日老医誌 1992 ; 29 : 554 558.
- 15) 寺本信嗣, 福地義之助, 長瀬隆英, 他 : 高度の無呼吸を伴った老年者における人工呼吸離脱の経験 : 終夜換気モニタリングを利用して . 日老医誌 1993 ; 30 : 325 328.
- 16) Zwillich CW, Pierson DJ, Hofeldt FD, Lufkin EG, Weil JV : Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 662 665.
- 17) Orr WC, Males JL, Imes NK : Myxedema and obstructive sleep apnea. *Am J Med* 1981 ; 70 : 1061 1066.

Abstract

Effects of Thyroid Hormone Replacement Therapy on Nocturnal Apnea in Elderly Patients with Hypothyroidism

Shinji Teramoto¹⁾, Eijiro Ohga¹⁾, Hirofumi Katayama¹⁾, Hirotohi Matsui¹⁾, Tetsuji Tomita¹⁾, Takeshi Matsuse¹⁾, Yoshinosuke Fukuchi²⁾ and Yasuyoshi Ouchi¹⁾

¹⁾Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1

Hongo Bunkyo-ku, Tokyo Japan, 113-8655

²⁾Department of Respiratory Medicine, Juntendo university, 2-1-1

Hongo Bunkyo-ku, Tokyo Japan, 113-8655

Because the incidence of sleep apnea is known to increase in both hypothyroidism and with age, elderly hypothyroid patients may experience more sleep apnea than younger hypothyroidism patients. However, the features of nocturnal disturbed breathing in elderly hypothyroid patients have not been fully elucidated. Concise polysomnographic studies including respiratory movement and oxyhemoglobin saturation (SaO₂) were done on 18 elderly subjects with hypothyroidism (73.6 ± 5.9 years old) before and after thyroid hormone replacement therapy. Fourteen of the patients exhibited a significant incidence of nocturnal apnea. Lower incidence of nocturnal apnea and higher nocturnal nadir SaO₂ were observed in the patients 3 to 6 months after thyroxine therapy. Although the levels of thyroid hormones returned to normal in the patients, 9 patients had more than 5 bouts of nocturnal apnea per hour after the hormone replacement therapy. Further, no relationship was found between the level of thyroid hormones and the frequency of nocturnal apnea. These results suggest that levels of thyroid hormones are not indicators of the potential severity of nocturnal apnea in elderly hypothyroid patients, and that sleep studies may be necessary to assess the efficacy of thyroid hormone replacement therapy in the treatment of nocturnal apnea.