

K_Bを通じて、これらの因子の産生を亢進させていることが考えられた(5,34)

本研究のまとめとしては、circulating ICAM-1 and IL-8 の血清中の濃度は健常者と比較して、OSAS症例において有意に増加しており、nCPAP療法によってICAM-1 and IL-8濃度は減少を示すことが示された。OSASに伴う低酸素ストレスは接着分子や炎症性サイトカインを誘導し動脈硬化性疾患の発症に関与するため、nCPAP療法にてOSASを治療することは低酸素ストレスを減少させ、その結果、局所のIL-8,ICAM-1の産生を抑制することにより、脳心血管障害の予防に寄与するものと考えられる。

F. 引用文献

1. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 331: 468-469, 1994.
2. Arnould T, Michiels C, Remacle J. Increased PMN adherence on endothelial cells after hypoxia: involvement of PAF, CD18/CD11b, and ICAM-1. *Am. J. Physiol.* 264(Cell Physiol. 33): C1102-C1110, 1993.
3. Barton RW, Rothlein R, Ksiazek J, Kennedy C. The effect of anti-intercellular adhesion molecule-1 on phorbol-ester-induced rabbit lung inflammation. *J. Immunol.* 143: 1278-1282, 1989.
4. Boyd AW, Wawryk SO, Burns GF, Fecondo JV. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) has a central role in cell-cell contact-mediated immune mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 3095-3099, 1988.
5. Combe C, Burton CJ, Dufourco P, Weston S, Horsburgh T, Walls J, Harris KP. Hypoxia induces intercellular adhesion molecule-1 on cultured human tubular cells. *Kidney Int.* 51: 1703-1709, 1997.
6. Crispin J, Robert JOD, Rebecca M, John RS. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 353: 2100-2105, 1999.
7. Entman ML, Ballantyne CM. Inflammation in acute coronary syndromes. *Circulation* 22: 800-803, 1993.
8. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA Jr, Luster AD, Luscinskas FW, Rosenzweig A. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 398: 718-723, 1999.
9. Hought WH, Mansour M, Rothlein R, Kishimoto TK, Mainolfi EA, Hendricks JB, Hendricks C, Mehta JL, Fla G, Conn R. Alterations in circulating intercellular adhesion molecule-1 and L-selectin: Further evidence for chronic inflammation in ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 132: 1-8, 1996.
10. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 94: 9-14, 1988.
11. Hirani N, Antonicelli F, Strieter RM, Wiesener MS, Ratcliffe PJ, Haslett C, Donnelly SC. The regulation of interleukin-8 by hypoxia in human macrophages: a potential role in the pathogenesis of the acute respiratory distress syndrome(ARDS). *Mol. Med.* 7: 685-697, 2001.
12. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 336: 261-264, 1990.
13. Kang BH, Crapo JD, Wegner CD, Letts LG, Chang LY. Intercellular adhesion molecule-1 expression on the alveolar epithelium and its modification by hyperoxia. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 9: 350-355, 1993.
14. Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC, Eveloff SE, Herbert PN, Millaman RP. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 103: 1336-1342, 1993.
15. Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1). *Cell* 51: 813-819, 1987.
16. Montefort S, Lai CKW, Kapahi P, Leung J, Lai

- KN, Chan HS, Haskard DO, Howarth PH, Holgate ST. Circulating adhesion molecules in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149: 1149–1152, 1994.
17. Morisaki N, Saito I, Tamura K, Tashiro J, Masuda M, Kanzaki T, Watanabe S, Masuda Y, Saito Y. New indices heart disease and aging : studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 131: 43–48, 1997.
18. Nagase T, Fukuchi Y, Matsuse T, Sudo E, Matsui H, Orimo H. Antagonism of ICAM-1 attenuates airway and tissue responses to antigen in sensitized rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151: 1244–1249, 1995.
19. Nagase T, Ohga E, Sudo E, Katayama H, Uejima Y, Matsuse T, Fukuchi Y. Intercellular adhesion molecule-1 mediates acid aspiration-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154: 504–510, 1996.
20. Noda A, Okada T, Hayashi H, Yasuma F, Yokota M. 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 103: 1343–1347, 1993.
21. Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H, Ouchi Y. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J. Appl. Physiol.* 87: 10–14, 1999.
22. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* 94: 1200–1204, 1988.
23. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 351: 88–92, 1998.
24. Robert JOD, John RS. The efficacy of nasal continuous positive airway pressure in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome is proven. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161: 1775–1778, 2000.
25. Roep BO, Heidenthal E, de Vries RRP, Kolb H, Martin S. Soluble forms of intercellular adhesion molecule-1 in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 343: 1590–1593, 1994.
26. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J. Immunol.* 147: 3788–3793, 1991.
27. Shi Q, Le X, Abbruzzese JL, Wang B, Mujajda N, Matsushima K, Huang S, Xiong Q, Xie K. Cooperation between transcription factor AP-1 and NF-kappaB in the induction of interleukin-8 in human pancreatic adenocarcinoma cells by hypoxia. *J. Interferon Cytokine Res.* 19: 1363–1371, 1999.
28. Simonini A, Moscucci M, Muller DW, Bates ER, Pagani FD, Burdick MD, Strieter RM. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue. *Circulation* 101: 1519–1526, 2000.
29. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 346: 425–434, 1990.
30. Stoohs RA, Facchini F, Guilleminault C. Insulin resistance and sleep-disordered breathing in healthy humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154: 170–174, 1996.
31. Smith CW, Rothlein R, Hughes BJ, Mariscalco MM, Rudloff HE, Schmalstieg FC, Anderson DC. Recognition of an endothelial determinant for CD18-dependent human neutrophil adherence and transendothelial migration. *J. Clin. Invest.* 82: 1746–1756, 1988.
32. Wegner CG, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 247: 456–459, 1990.
33. Wilson SJ, Wallin A, Della-Cioppa G, Sandstorm T, Holgate ST. Effects of budesonide and formoterol on NF-kappaB, adhesion molecules, and cytokines in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164: 1047–1052, 2001.

34. Zund G, Uezono S, Stahl GL, Dzus AL, McGowan FX, Hickey PR, Colgan SP. Hypoxia enhances induction of endothelial ICAM-1: role for metabolic acidosis and

G. 研究発表

学会発表

1. 大賀栄次郎、富田哲治、石井健男、山口泰弘、長瀬隆英、大内尉義：閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血管傷害性因子に関する検討. 第41回日本呼吸器学会総会（平成13年4月5日）

H 健康危険情報 特になし

J 知的財産の出願・登録情報

（予定を含む。）

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他

「睡眠時無呼吸症候群に合併する高血圧・異常心電図の臨床統計的研究」

分担研究者 高橋康郎 神経研究所附属 睡眠呼吸障害クリニック 院長

研究要旨:閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; OSAHS)の合併症として高血圧などの循環器系疾患が多いことが知られ、生命予後に悪影響を及ぼす。本研究は、睡眠障害専門の医療施設として設立した神経研究所附属・睡眠呼吸障害クリニックにおいて検査・診断を受けたOSAHS患者について、高血圧と心電図異常の合併頻度、これに関連する要因について検討した。終夜睡眠ポリグラフ検査によって閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)と診断された1358例を対象として、高血圧と異常心電図の発現頻度を調査した。全症例の49.0%(665例)に高血圧があり、この中で既に降圧剤を服用しているもの311例(46.8%)、降圧剤を服用していないもの354例(53.2%)であった。OSAHSの重症度(Apnea-Hypopnea Index; AHI)、肥満度(Body Mass Index ;BMI)、無呼吸/低呼吸に伴って起こる動脈血酸素飽和度の低下度のいずれも高くなるに従って、高血圧合併頻度も高くなることが明らかとなった。OSAHSの重症度が高くなるに従って異常心電図の発現頻度も高くなることが判明した。

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; OSAHS)の有病率は高く、一般人口の1~2%と推定されている。OSAHSは夜間熟眠困難や昼間の眠気過剰などの睡眠障害を伴うが、OSAHSの合併症として高血圧などの循環器系疾患が多いことが知られ、生命予後に悪影響を及ぼすことも知られている。本研究は、睡眠障害専門の医療施設として設立した神経研究所附属・睡眠呼吸障害クリニックにおいて検査・診断を受けたOSAHS患者について、高血圧と心電図異常の合併頻度、これに関連するいくつかの要因の関与について検討したものである。

B. 研究方法

睡眠呼吸障害クリニックにおいて、開設した平成11年11月から平成13年10月までの2年間にOSAHSと診断された未治療の1358例を調査の対象とした。対象とした症例はすべて、当クリニックにおいて21:00~22:00から翌朝6:00頃までの8時間以上の終夜睡眠ポリグラフ検査を実施し、睡眠時無呼吸/低呼吸があることが確認した症例である。終夜睡眠ポリグラフ検査では、無呼吸低呼吸指数(Apnea-Hypopnea Index; AHI)、睡眠時無呼吸/低呼吸に伴う動脈血酸素飽和度の低下、睡眠障害の程度、心電図異常の有無、周期性四肢運動障害の有無などを詳細に検討した。

対象とした症例はすべて、少数の中枢型無呼吸あっても閉塞型・混合型の睡眠時無

呼吸低呼吸が明らかに優勢で、OSAHS と診断できた症例である。睡眠ポリグラフ検査による OSAHS の重症度の判定は、AHI によるのが普通である。American Academy of Sleep Medicine (1999)の重症度基準によれば、AHI(回/時)が 5~15 を軽度、15~30 を中等度、30 以上を重度としている。本研究では比較のため、睡眠時無呼吸/低呼吸がある場合は、AHI が 5 以下の症例も含めた。また AHI が 30 以上の場合も AHI を 15 毎に細分化し、AHI を全部で 10 段階に区分して検討した。

高血圧の有無判定は、初診時および終夜睡眠ポリグラフ検査開始前に血圧の測定し、140/90 mmHg の基準を超える場合と、既に他の医療施設で高血圧の診断を受け降圧剤を服用している症例を含めて、「高血圧あり」と判定した。

異常心電図の有無は、昼間覚醒時に実施した通常の 12 誘導心電図の所見と、終夜睡眠ポリグラフ検査に含まれる 1 誘導心電図の所見とを総合して判定した。

OSAHS 患者の肥満度は初診時の Body Mass Index (BMI) で判定した。

高血圧と異常心電図の合併頻度の比較には主に χ^2 検定を使用し、 $P=0.05$ 以下を有意とした。

C. 研究結果

検討対象とした OSAHS 患者の重症度別、性別、年齢別構成 AHI 段階別にみた OSAHS 患者の例数、性別、年齢構成を表 1 に示す。対象とした 1358 例の AHI(回/時)の範囲は 0.2~144.5 であった。通常は病的とは見なさない AHI が 5 未満の患者は 186 例で全例の 13.7% を占め、5~15 の軽度が 267 例で 19.7%、15~30 を中等度が 263 例で 19.4%、30 以上の重症が 642 例で 47.3% で

あった。AHI が 30 以上の重症例がほぼ半数を占め、そのなかでも AHI が 75 を超える非常に重症な患者が 160 例で全体の 11.8% を占めている。

(表 1) 全症例の無呼吸低呼吸指数 (AHI) にみた例数、性別、年齢構成

AHI	人数(人)	性別(男・女)	平均年齢	年齢範囲
<5	186	(140/46)	43.5	4-78
5-15	267	(228/39)	47.1	18-82
15-30	253	(233/30)	51.7	25-78
30-45	161	(154/7)	51.8	14-85
45-60	170	(165/5)	51.2	27-80
60-75	151	(146/5)	47.4	24-73
75-90	105	(103/2)	43.5	26-76
90-105	32	(29/3)	40.5	22-66
105-120	14	(11/3)	36.5	23-60
120-145	9	(9/0)	45.6	28-70
合計	1358	1218/140	48.1	4-85

全体としてみると、男性が 1218 例(89.7%)、女性が 140 例(10.3%)で、男性が女性の 8.7 倍であった。この中で AHI が 5 以上の症例は、男性が 1078 例、女性が 94 例で、男女比が 11.5:1 となる。更に AHI が 30 以上の重症例に限ってみると、男性が 617 例、女性が 25 例で、男性が女性の 24.7 倍となり、男性が圧倒的に多い。これは一般人口中の OSAHS の有病率は、男女比が約 8:1 との報告と対応すると考えられる。

検査時年齢は 4 歳から 85 歳にわたり、平均年齢は 48.1 歳であった。20 歳未満が 13 例(1.0%)、20 歳代が 77 例(5.7%)、30 歳代が 314 例(23.1%)、40 歳代が 323 例(23.8%)、50 歳代が 358 例(26.4%)、60 歳代が 214 例(15.8%)、70 歳以上が 59 例(4.3%)であった。30 歳代から 60 歳代までが 1209 例で全体の 89.0% を占める。AHI 段階別に年齢構成をみても特に有意差はない。

OSAHS の重症度と高血圧合併頻度の関係

OSAHS 患者 1358 例を前述のように 10 段階の AHI 区分に従い、各 AHI 段階別に高血圧がある症例数の割合を計算し、高血圧合併例の年齢構成を示したのが表 2 である。

高血圧を合併している OSAHS 患者は、1358 例中 665 例(49.0%)で全例の約半数に達し、高血圧の合併率が高いことがわかる。この中で既に降圧剤を服用しているもの 311 例(46.8%)、降圧剤を服用していないもの 354 例(53.2%)であった。

(表2)全症例の無呼吸低呼吸指数(AHI)にみた例数、高血圧合併頻度、性別

AHI	人数 (人)	高血圧合併 数	HTN(%)	(男・女)
<5	186	44	23.7	(32/12)
5-15	267	96	36.0	(82/14)
15-30	253	118	44.9	(103/15)
30-40	161	85	52.8	(82/3)
45-60	170	104	61.2	(100/4)
60-75	151	100	66.2	(97/3)
75-90	105	76	71.4	(73/3)
90-105	32	25	78.1	(23/2)
105-120	14	10	71.4	(7/3)
120-145	9	8	88.9	(8/0)
合計	1358	1218/140	49.0	607/58

AHI 段階別に高血圧の合併頻度をみると、AHI が高くなるに従って高血圧合併頻度が高くなっていることが認められる(表2)。AHI 30 以上の重症群では、高血圧合併が 642 例中 407 例(63.4%)と高率となる。更に AHI 60 以上に限ってみると、311 例中 218 例(70.1%)と高血圧合併率は一層高くなる。

高血圧合併頻度と年齢、肥満度、動脈血酸素飽和度低下との関係

高血圧の発現には多数の要因が複雑に関与している。OSAHS 患者の高血圧合併頻度は OSAHS の重症度(AHI)と明らかな相関があることが判ったが、更にその他要因として患者の年齢、肥満度、動脈血酸素飽和度低下の程度が、どのように関与しているかを検討した。

1) 年齢

高血圧合併例の年齢分布は 22 歳から 85 歳にわたるが、AHI 段階別にみた高血圧合併例の平均年齢には一定の傾向は認められない(表2)。つまり高血圧合併例は AHI 高くなるに従って、年齢構成も高くなる傾向は認められない。

しかし全 OSAHS 患者を 10 歳毎の年齢層別に分けて高血圧合併頻度を検討してみると、表3に示すように年齢が高くなるに従って高血圧合併頻度が高くなる傾向が明らかとなる。

(表3)年齢別にみた高血圧の合併頻度

年齢(歳)	症例数	高血圧合併数	HTN(%)
7-9	3	0	0
10-19	10	0	0
20-29	77	16	20.8
30-39	314	111	34.9
40-49	323	156	48.3
50-59	358	202	56.4
60-69	214	139	65.0
70-79	55	38	69.1
80-86	4	3	75.0
合計	1358	665	49.0

2) 肥満度(BMI)

全 OSAHS 患者の BMI(kg/m²)は 12.5 から 55.7 にわたり、肥満の判定基準である BMI が 25 以上の症例は、1358 例中 795 例 (58.5%)で過半数を占める。OSAHS は肥満者に多いという従来の所見と一致する。

BMI 25 を中心にして BMI 30 毎に 10 段階に区分して、各段階毎に高血圧合併頻度を計算したのが表 4 である。BMI が高くなるに従って高血圧合併頻度が高くなる傾向が明らかとなる。BMI が 25 以上の肥満例では、高血圧合併頻度は 795 例中 474 例(59.6%)である。一方 BMI が 25 未満の症例では、高血圧合併頻度は 563 例中 191 例(33.9%)で、BMI が 25 以上の肥満群に較べ高血圧合併頻度は有意に低くなる。

(表 4)BMI 別にみた高血圧の合併頻度

BMI(kg/m ²)	症例数	高血圧合併数	HTN(%)
12-19	27	3	11.1
19-22	148	36	24.3
22-25	388	152	39.2
25-28	386	211	54.7
28-31	210	122	58.1
31-34	114	77	67.5
34-37	42	30	71.4
37-40	29	23	79.3
40-43	5	4	80.0
43-56	9	7	77.8
合計	1358	665	49.0

3) 動脈血酸素飽和度低下

終夜睡眠ポリグラフ検査によって、無呼吸/低呼吸に伴って起こる動脈血酸素飽和度 (SaO₂)の低下は高血圧発生の要因となることが知られている。ここでは酸素飽和度低下の程度を示す指標として、酸素飽和度が 90%未満になる時間が全睡眠時間中に占め

る割合を酸素飽和度低下度とした。酸素飽和度が正確に測定されている 1347 例を対象とし、酸素飽和度低下度を 0 %と 10 %毎に合計 11 段階に区分して、高血圧合併頻度を計算した。表 5 に示すように、酸素飽和度低下度が大きくなるに従って高血圧合併頻度が高くなる傾向が認められた。高血圧合併頻度は、酸素飽和度低下度が 0~10%の軽度群では 760 例中 280 例(36.8%)であるのに対して、10~100%の重度群では 587 例中 377 例(64.2%)と有意に高くなっている。

(表 5)酸素飽和度 90%未満が睡眠時間中に占める割合別にみた高血圧の合併頻度

SpO ₂ <90%の割合	症例数	高血圧合併数	HTN(%)
0%	204	48	23.5
-10%	556	232	41.7
-20%	111	59	53.2
-30%	86	42	48.8
-40%	59	31	52.5
-50%	50	39	78.0
-60%	45	34	75.6
-70%	36	29	80.6
-80%	48	38	79.2
-90%	68	41	60.3
-100%	84	64	76.2
合計	1347	657	48.8

OSAHS の重症度(AHI)と異常心電図の発現頻度の関係

昼間の心電図および終夜睡眠ポリグラフ検査中に認められた異常心電図の種類と症例数を表 6 に示す。心房性期外収縮と心室性期外収縮が圧倒的に多い。これらの異常心電図を 1 種類または複数示した症例を「異常心電図あり」として、その発現頻度を

OSAHS の重症度(AHI)別に計算したのが表6である。

OSAHS 1358 例中 641 例(47.2%)と約半数になんらかの異常心電図の発現を認めた。AHI が高くなるに従って、異常心電図の発現頻度が高くなる傾向がある。異常心電図の発現頻度は、AHI 30 未満の軽度・中等度群では 716 例中 292 例(40.8%)で、これと比較し AHI 30 以上の重度群では 642 例中 349 例(54.4%)と有意に高率となる。

5-15	267	108	40.4	(94/14)
15-30	253	111	42.2	(100/11)
30-40	161	79	49.1	(75/4)
45-60	170	100	58.8	(96/4)
60-75	151	87	67.6	(85/2)
75-90	105	50	47.6	(49/1)
90-105	32	21	65.6	(18/3)
105-120	14	5	35.7	(5/0)
120-145	9	7	77.8	(7/0)
合計	1358	641	49.0	587/54

(表 6)認められた異常心電図所見の種類と頻度

異常心電図所見	出現例数
洞性徐脈	10
洞房ブロック	8
房室ブロック	33
心室内ブロック	3
完全右脚ブロック	23
不完全右脚ブロック	18
完全左脚ブロック	2
左脚前枝ブロック	2
洞性頻脈	5
心房性期外収縮	373
心房細動	20
心房粗動	1
発作性心房頻拍	3
WPW症候群	1
心室性期外収縮	282
発作性心室性頻拍	2
狭心症	29
心筋虚血	11
心筋梗塞	35
拡張型心筋症	1

(表 7)AHI 別にみた異常心電図所見の出現頻度

AHI	人数 (人)	ECG異常症 例数	異常ECGの 出現頻度(%)	(男・女)
<5	186	73	39.2	(58/15)

D. 考察

今回の調査では OSAHS の重症度(AHI)、肥満度(BMI)、睡眠時無呼吸/低呼吸に伴う酸素飽和度の低下度の3要因が、いずれも高くなる(重症化する)に従って OSAHS 患者の高血圧合併頻度は明瞭に高くなることが示された。また年齢が高くなるに従って、高血圧合併頻度も高くなる傾向も認められた。

OSAHS 患者の高血圧合併頻度を高めるこれらの諸要因は互いに密接な相関があり、必ずしも独立した要因ではない。AHI が高くなるほど酸素飽和度低下度も高くなり、肥満は OSAHS の主要な原因のひとつであり、OSAHS は中高年者に多いこともよく知られている。また今回検討した諸要因以外にも、OSAHS に伴う夜間睡眠障害の程度(終夜睡眠ポリグラフ検査による)や昼間の眠気の強さ(Epworth Sleepiness Scale による)など高血圧発現に関与する可能性がある要因についても今後検討しなければならない。これらの要因を含めて、どの要因がどの程度 OSAHS 患者の高血圧発現に寄与しているかは多因子分析による検討が必要である。

今回の調査では、異常心電図に示されるような心疾患の発現頻度も OSAHS の重症度と相関があることが認められたが、高血圧

合併頻度の場合と同様に OSAHS 重症度以外の諸要因の関与も検討する必要がある。更に高血圧や異常心電図が OSAHS の治療によってどう変化するかを検討することも今後の課題である。

E. 結論

終夜睡眠ポリグラフ検査によって閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)と診断された 1358 例を対象として、高血圧と異常心電図の発現頻度を調査した。全症例の 49.0%に高血圧があり、OSAHS の重症度 (Apnea-Hypopnea Index; AHI)、肥満度 (Body Mass Index ;BMI)、無呼吸/低呼吸に伴って起こる動脈血酸素飽和度の低下度のいずれも高くなるに従って、高血圧合併頻度も高くなることが明らかとなった。OSAHS の重症度が高くなるに従って異常心電図の発現頻度も高くなる傾向があった。

F. 文献

- 1) American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22:667-689, 1999.
- 2) Bassiri, A.G. and Guilleminault, C.: Clinical features and evaluation of obstructive sleep-hypopnea syndrome. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*, Third edition (eds. Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C.), pp. 869-893, W.B.Saunders, 2000.

G. 健康危険情報

なし

H. 知的財産の出願・登録情報

(予定を含む)

3. 特許の取得 なし
4. 実用新案登録 なし
5. その他 なし

分担研究報告書(7)

閉塞性睡眠時無呼吸症候群における脳内ヘモグロビンの睡眠中の変動と
鼻腔持続陽圧呼吸の影響について

分担研究者 井上雄一 順天堂大学医学部精神医学講座 講師

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)での脳血流動態とその変動要因を知る目的で、患者群に対し午睡ポリソムノグラフィ施行時に近赤外分光法(NIRS)を用いて脳内ヘモグロビン指標の連続記録を行い、健常対照群との比較を行うとともに、動脈血酸素飽和度変動との関係を調べた。また、鼻腔持続陽圧呼吸(nasal CPAP)治療のNIRS指標への影響についても検討を加えた。OSAHS群では、無呼吸エピソード中にHbOの下降とHbD・HbTの上昇がみられ、呼吸再開時に基準値に戻るといった周期的な変化が認められた。これらの脳内ヘモグロビン指標の変動は対照群よりOSAHS群の方が有意に大きく、しかもこれらの変化は末梢で計測されたSaO₂変動と高い相関を示した。nasal CPAP治療中の記録においては、無呼吸が抑制されるとともに、ヘモグロビン指標の変動も減少していた。

無呼吸エピソード中には脳組織中の血液量が増加することが確認されるとともに、このような脳血流動態の変化に、無呼吸に伴う血液ガス環境の変化が影響している可能性が推測された。また、nasal CPAP治療が脳血流動態の安定化にも貢献することが明らかになった。

Key word; Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, Near infrared spectroscopy, cerebral blood volume, oxygenation, nasal continuous positive pressure ventilation.

A.研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; OSAHS)においては、高率に精神生理機能障害が生じ、これが作業エラーや交通事故の原因になることが明らかにされている。また、その原因としては、無呼吸ならびに低呼吸エピソードに伴う中途覚醒の頻発がもたらす睡眠遮断(極端な睡眠の浅化)とともに、OSAHSでの夜間低酸素血症の脳代謝への影響が推定されている。この点に関してわれわれは、すでにプロトンMRスペクトロスコピーを用いた検討により、OSAHS患者での覚醒時の脳代謝障害の可能性を報告するとともに (Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2001;71: 334-339)、中高齢者無呼吸では無呼吸エピソードに際して乳酸ピークが検出されることを指摘している。また、多くの疫学的検討

結果において、OSAHS患者において夜間後半から早朝にかけて脳血管障害発現リスクが著しく高いことが確認されているが (Lancet 1985;2: 1325-1326, Stroke 1991;22: 1021-1025)、その発現にあたっては、OSAHSに伴う脳内血流動態の変化が関与している可能性が高いことが指摘されている (Neurology 1990;40: 1461-1462)。このような脳血流動態の変化を知る上での時間分解能の高い検査手法として、1990年代には主に経頭蓋ドップラー法を用いた脳血流速度の計測が行われてきたが (Chest 1996;110: 670-679, Chest 1993;103: 1118-1119)、この方法では脳血流速度の情報を得ることはできるものの、脳組織内の血液量の情報を知ることは不可能である。このため、近年では近赤外分光法 (near infrared spectroscopy; NIRS)により、無侵襲に対象領域での脳組織中の酸化ヘモグロビン濃度(HbO)と

還元型ヘモグロビン濃度(HbD)を知ることができ、しかもこれらの両者を加えて得られる総ヘモグロビン濃度(HbT)が脳組織血液量を反映すること(Adv Exp Med Biol 1988;222: 183-189)が注目され、脳代謝ならびに脳血流動態を知るための tool のひとつとして臨床研究に用いられる機会が増えてきている(Stroke 1998;29: 1299-1304)。NIRS は時間分解能も高いため、睡眠中の継時的な変動について検討した報告もいくつか行われている(Brain Research 2000;866: 313-325, Neuropediatrics 2000; 31: 75-81)。また OSAHS 患者に関しても、無呼吸エピソード中に HbO が減少、HbT が増加するとの報告がなされている(Chest 1996;109: 916-921, Neurophysiol Clin 2000;30: 113-8)。しかしながら、過去の報告では、無呼吸エピソードに際する脳組織ヘモグロビンの変化と、末梢で計測される動脈血酸素飽和度(SaO₂)との関係が明らかにされていなかった。また、OSAHS の最も有力な治療法である鼻腔持続陽圧呼吸(nasal CPAP)により確実に無呼吸を抑制した状態で、脳組織ヘモグロビン指標がどのように変化するかという点についても、現在までのところ検討はなされていない。

本研究においては、以上の点を明らかにするため、OSAHS 患者の睡眠中のヘモグロビン指標の変動と、その SaO₂ 変動との関係ならびに nasal CPAP 治療の影響について検討を加えた。

B. 対象と方法

本研究は順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得ており、検査は対象者全員に文書にて同意を得た後に行った。対象となったのは、睡眠時無呼吸に伴う過眠症状の治療を希望して 2000 年 9 月～2001 年 10 月の間に順天堂大学医学部附属順天堂医院を受診し、終夜 polysomnography (PSG)により確定診断の得られた OSAHS 患者(男性:女性=15; 1, 平均年齢 39.5±7.1/歳、平均 body mass index=27.9±3.3kg/m²)と、PSGによりイビキ・OSAHS が存在しないことが確認された健常対照者 12 名(男性;女性=10; 2, 平均 body mass index=21.8±1.2kg/m²)である。すべての対象者の安静覚醒時血液ガス所見ならびに肺機能は正常であった。患者群の終夜 P

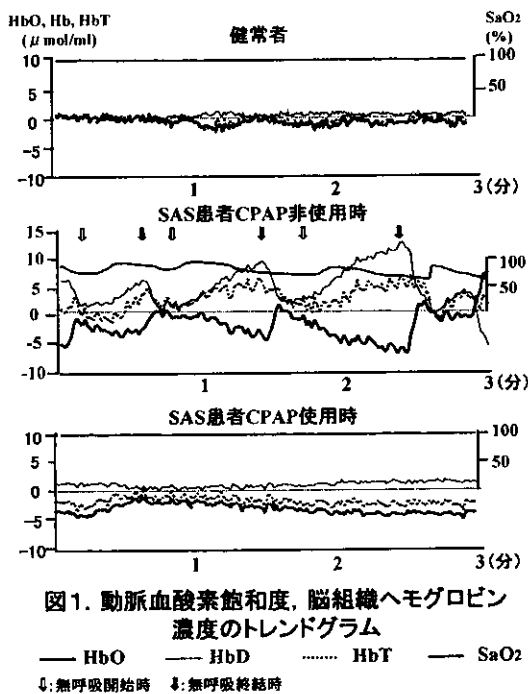
SGでの無呼吸低呼吸指数(AHI)は 32.9～93.7/時間、平均 66.3±17.3/時間であった。

本研究でのポリソムノグラフィ(PSG)検査は、NIRS 測定用のプローブを終夜長時間固定することが困難なため、過去の Spielman ら(Brain Research 2000;866: 313-325) Hayakawa ら(Chest 1996;109: 916-921)と同様に、13時～17時の間での 2 時間程度の自然睡眠中に行った。健常対照者に対しては 1 回のみ検査とし、患者群については全例 CPAP 非使用条件での記録を行い、nasal CPAP 治療を希望した 9 例については、titration PSG(Am J Respir Crit Care Med 1994;150: 1738-1745)で得られた OSAHS を完全抑制するのに必要な適正圧での CPAP を使用した条件の 2 回 PSG 検査を行った。患者群の午睡条件での AHI は、非 CPAP 使用時が 79.9±20.1/時間、CPAP 使用時が 1.9±2.0 であった。なお、CPAP 使用 9 症例での陽圧レベルは 7.2±2.0cmH₂O であった。PSG 検査に際しては、Cz と Oz の脳波、眼球運動、顎筋電図、サーミスターによる口鼻呼吸記録、strain gauge による胸・腹壁呼吸運動記録、指尖プローブによる SaO₂ 記録(Ohmeda 社 Biox 3740 pulse oximeter を使用)を行い、これと平行して NIRS の計測を行った。NIRS は、浜松フォトニクス社製 NIRO-500 を用い、レーザーダイオードからの近赤外光(波長 775, 825, 850, 904nm)とし、入射光用光ファイバーと受光用光ファイバーを左前頭部に約 3cm の間隔で両面接着テープと弾力包帯を用いて装着した。各ヘモグロビン値はサンプリングスピード 0.5 秒で連続計測した。ヘモグロビン値は、Cope(Adv Exp Med Biol 1988;222: 183-189)のアルゴリズムを用いて自動計算された。本機での NIRS 計測では各ヘモグロビン指標の絶対値は得られず、安静覚醒臥床時 5 分間の較正值を 0 とした相対変化量(Δ 値)で表示された。患者群の nasal CPAP 非使用時の午睡 PSG 中においては全例深睡眠が欠如しており、REM 睡眠も 3 例で認められたのみで、記録時間の大半が睡眠段階 1 と 2 の繰り返しであった。このため、本研究では HbO、HbD、HbT それぞれについて、安静覚醒臥床にて較正が終了した後、5 分間覚醒状態での記録を得た後に PSG を開始し、その中で覚醒時と睡眠段階 1・2 のみのデータを抽

出して各指標のΔ最大値、平均値、標準偏差を算出した。この方法により、OSAHS 患者群の CPAP 非使用時と健常対照群での安静覚醒時と睡眠段階1・2のデータについての比較を行った。また特にヘモグロビン指標のΔ最大値と標準偏差については、SaO₂の変動幅(安静覚醒値—睡眠中の最低値)、標準偏差との関係を調べた。さらに CPAP 使用症例については、CPAP 非使用時と使用時の睡眠中のヘモグロビン指標の比較を行った。これらの統計学的有意差検定にあたっては、ノンパラメトリックテストと Pearson の一次相関検定を用いた。

C. 結果

健常対照者ならびに OSAHS 患者での午睡中の各ヘモグロビン指標と SaO₂ のトレンド所見を示す(図-1)。



健常対照者においては(図 1-上段)、睡眠中には若干 HbO が安静覚醒時基礎値に比べて低下傾向を示していたが、各ヘモグロビン指標の変化は ±5 μmol/ml 以内の範囲で推移していた。しかし、患者群の CPAP 非使用時(図 1-中段)には、閉塞型無呼吸エピソードが始まると HbO が下降し、これとは逆に HbD と HbT は上昇を示した。これらの値は無呼吸終結まで緩徐に変化していたが、中

途覚醒に伴う無呼吸終結後に、HbO は急速上昇、HbD、HbT は急速下降を示した。このような周期的な変動は、すべての閉塞性無呼吸エピソードに連続して認められた。なお、SaO₂ 値は、移動平均を計算しながら表示されるため、無呼吸に伴うこれらのヘモグロビン変動に遅れて変化していた。OSAHS 患者の CPAP 使用時には、図 1-下段に示したように、CPAP 非使用時のようなヘモグロビン指標の周期的な変動は認められなかった。

安静覚醒時ならびに睡眠段階1・2における各ヘモグロビン指標の比較結果を示す。安静覚醒時(表 1)については、いずれのヘモグロビン指標についても、その平均値と標準偏差は OSAHS 群と対照群の間で一定の差異はみられなかった。

表1. 覚醒時における脳内ヘモグロビン指標の比較

	OSAHS群(n=15)	対照群(n=12)	p 値
HbO(μmol/ml)			
平均値	2.4±4.7	1.0±1.7	0.821
標準偏差	1.2±1.3	0.8±0.3	0.940
HbD(μmol/ml)			
平均値	1.4±1.8	0.3±1.1	0.199
標準偏差	0.8±0.7	0.5±0.1	0.326
HbT(μmol/ml)			
平均値	2.8±5.8	0.5±1.5	0.496
標準偏差	1.4±1.4	0.9±0.5	0.473

OSAHS:睡眠時無呼吸低呼吸症候群 値は平均値±標準偏差

表2. 睡眠段階1・2における脳内ヘモグロビン指標の比較

	OSAHS群(n=15)	対照群(n=12)	p 値
HbO(μmol/ml)			
Δ最大値	-7.4±4.5	-3.8±1.6	0.003
平均値	-1.2±3.3	-0.5±2.1	0.558
標準偏差	2.0±1.0	0.8±0.3	<0.001
HbD(μmol/ml)			
Δ最大値	9.5±6.6	2.3±1.0	<0.001
平均値	2.8±2.9	0.7±1.0	0.004
標準偏差	1.7±1.2	0.5±0.1	<0.001
HbT(μmol/ml)			
Δ最大値	9.0±6.4	2.8±1.5	0.002
平均値	2.7±4.3	-0.3±1.6	0.025
標準偏差	2.0±0.8	0.9±0.3	<0.001

OSAHS:睡眠時無呼吸低呼吸症候群 値は平均値±標準偏差

睡眠中に関しては、OSAHS 群では対照群に比べて HbO のΔ最大値(マイナス方向への最下降値)、標準偏差が有意に高値であった。また HbD と HbT については、対照群に比べて Δ最大値(最大上昇値)のみならず平均値、標準偏差も有意に高値を示した。HbO、HbD、HbT それぞれの睡眠中の Δ最大値ならびにこれらの標準偏差は SaO₂ 変動幅(安静覚醒時値と最低値の差)、標準偏差と高い相関を示した(図 2、図 3)。nasal CPAP を使

用した9症例については、睡眠中の HbO、HbD、HbT のΔ最大値、標準偏差が、非使用時に比べて使用時に有意に低下傾向を示しており(表 3)、HbD と HbT では、睡眠中の平均値も有意に低下していた。

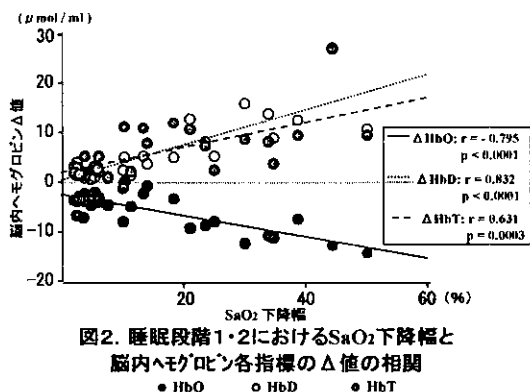


図2. 睡眠段階1・2におけるSaO₂下降幅と脳内ヘモグロビン各指標のΔ値の相関

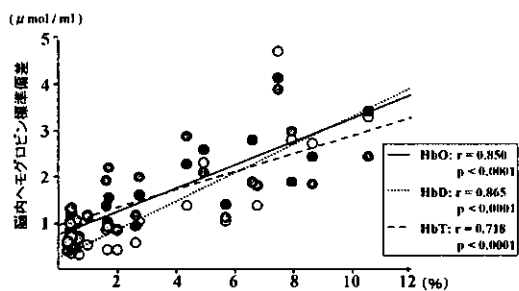


図3. 睡眠段階1・2におけるSaO₂と脳内ヘモグロビン各指標の標準偏差の相関

表3. CPAP使用時と非使用時の睡眠段階1・2での脳内ヘモグロビン指標の比較 (n = 9)

	CPAP非使用時	CPAP使用時	p 値
HbO(μmol/ml)			
Δ最大値	-8.6±3.9	-2.8±1.8	0.011
平均値	-1.8±3.3	0.3±2.2	0.066
標準偏差	2.2±0.7	1.2±0.4	0.007
HbD(μmol/ml)			
Δ最大値	10.3±4.1	2.5±1.6	0.007
平均値	2.7±1.2	0.5±1.4	0.021
標準偏差	1.9±0.9	0.6±0.1	0.007
HbT(μmol/ml)			
Δ最大値	8.7±3.3	5.3±3.0	0.017
平均値	2.6±2.5	0.9±2.3	0.038
標準偏差	2.1±0.5	1.5±0.4	0.033

値は平均値±標準偏差

D.考察

本研究結果においては、健常対照群での各ヘモグロビン指標は睡眠中に一定の変化を示さず、ほとんど安静覚醒時の較正值を基準とした 0 レベル周辺の値を示した。健常者の睡眠中の NIRS についての研究はまだ少ないが、われわれと同様前頭部にオプトードを設置し、入眠期に HbO と HbT が

平行して低下すると指摘した Spielman らの報告 (Brain Research 2000;866: 313-325)や、睡眠段階 REM のみにおいて特異的に HbO、HbT が上昇するという Hoshi らの報告 (Brain Res 1994;652: 257-262)においても、他の NREM 睡眠期でのヘモグロビン指標には一定の変化は認められていない。本研究では NREM 深睡眠期での検討は行っていないが、少なくとも健常者の睡眠段階1・2では脳内ヘモグロビンの変化は乏しいものと思われる。

成人の OSAHS 患者に対する NIRS 用いた Hayakawa ら (Chest 1996;109: 916-921, Neurophysiol Clin 2000;30: 113-8)の研究では、閉塞型無呼吸エピソードにおいて HbO が減少し、これと逆に HbT が増加すると報告されている。われわれの結果もこれと一致していたことから、無呼吸エピソード中には脳組織血液量は増加すると判断して間違いないただろう。ヘモグロビン指標の変化は周期的な無呼吸の発現—中途覚醒に伴う呼吸再開に明らかに同期しており、無呼吸中に徐々に HbO が下降、HbD と HbT が上昇し、呼吸再開直後に急速に基準値付近まで戻るといった周期的な変動パターンを繰り返した。このようなヘモグロビン変動には、PaCO₂ に規定される脳血管径の変化 (Am J Physiol 1980;238: H697-703, J Clin Invest 1948;27: 484-492)、脳血流速度を含めた複数要因が影響しているものと考えられる。このうち脳血流速度に関しては、無呼吸中に上昇—無呼吸の終結によって急速下降するという変動パターンが報告されており (Stroke 1992;23: 1427-1433, Chest 1993;103: 1118-1119, Neurology 1990;40: 1461-1462)、本研究でのヘモグロビン指標の動向と似ている。しかし、無呼吸終結後には脳血流速度が無呼吸開始前よりも低くなり、基準値レベルまで回復するには 60 秒近くかかる (Am J Respir Crit Care Med 1994;150: 1587-1591, Stroke 1998;29: 87-93)、頻回に呼吸障害エピソードが繰り返されると脳血流速度はむしろ健常者よりも低めに推移する (Chest 1992; 102: 1402-1406, Chest 1996;110: 670-679)などの知見は、NIRS により確認されたヘモグロビン指標の変化とは異なっている。また同様に血圧の影響についても考慮すべきで、無呼吸に伴って上昇傾向を示すという点では血圧の動向は NIRS で

のヘモグロビン動態に類似している。しかし、血圧上昇ピークは無呼吸終結数秒後にあり、しかも回復に時間を要するという点 (Eur J Respir Dis 1986;85: 714-719, J Appl Physiol 1992;72: 582-589) で、ヘモグロビン指標の変化と異なっている。

本研究においては、過去の研究において検討されていなかった睡眠中の SaO₂ 変動と脳組織中での HbO 変動の正の相関が明らかになった。この所見は、睡眠中の呼吸障害エピソードによる低酸素血症が、脳内の低酸素状態を惹き起すことを反映しており、無呼吸に伴う精神生理機能障害の発現に、睡眠遮断の影響とともに低酸素血症が関与しているとする仮説 (Sleep 1987;10: 254, Chest 1988;94: 1023-1027) を支持するものといえよう。また SaO₂ 変動が、HbO のみならず HbD、HbT と高い相関を示していたことからみて、低酸素血症—高炭酸ガス血症によって脳血管径が拡大かつ脳血管抵抗が減少し、酸素化されていない血液の脳内流入が促進されるという生理機構が、無呼吸エピソードでの脳組織血液量増大に最も強く関与しているものと推測される。さらに、中途覚醒に基づく呼吸再開後に急速にヘモグロビン値が正常化していた点についても、無呼吸後の過換気により血液ガス環境が急速に正常化した結果を反映していると思われる。

以上の無呼吸エピソードでの変化を反映して、HbT の睡眠中の平均値は健常者に比べて高値傾向を示した。この所見は、Ficker (Pneumologie 1997;51: 926-930) の報告した、OSAHS 患者の前頭葉領域の脳血液灌流量が高いとする SPECT を用いた研究結果を支持するものの、本症患者での夜間睡眠中の脳虚血発作の高頻度な発現 (Sleep 1999;22: 217-223, Stroke 1991;22: 1021-1025, Lancet 1985;2: 1325-1326) とは直接関連するとは言えない。しかし、上に述べた呼吸再開後の脳内血液量減少が、何らかの契機 (過換気の遷延、血圧下降など) により過剰に生じた場合には虚血発作リスクが生じる可能性があると思われる。この点を明らかにするためには、OSAHS での脳虚血発作がほとんど夜間後半もしくは早朝に生じることを考慮して、今後午睡ではなく夜間長時間記録での NIRS を含めた脳循環指標の変化

について検討する必要があるだろう。

過去には、nasal CPAP 治療中と治療前でのヘモグロビン指標を比較した研究はみられない。しかし、本研究結果においては、nasal CPAP 治療中には、HbO、HbD、HbT の Δ 最大値が減少し、しかも HbD と HbT の平均値が減少することが明らかになった。このことから、本治療による換気の改善は、末梢のみならず脳組織内の酸素環境を改善し、さらには脳血流動態を安定化させる方向へ働くものと考えられた。

先に述べた OSAHS での精神生理機能の変化が睡眠中の脳内酸素の欠乏に由来するなら、脳内ヘモグロビン指標の変化は、精神生理学的な指標ないし先に述べたプロトン MRS の変化と平行する可能性が考慮される。今後、この点についての検討を加えるとともに、無呼吸エピソードにおける脳血流動態の変動機構を明らかにするために、これに関与する体血圧、脳血流速度の計測と平行して、SaO₂ と呼気 CO₂ 記録を行い、多元的な検討を加えたいと考えている。

(文献)

1. Bålfors EM, Franklin KA: Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. Am J Respir Crit Care Med 150: 1587-1591, 1994
2. Bassetti C, Aldrich M: Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. Sleep 22: 217-223, 1999
3. Berthon-Jones M, Lawrence S, Sullivan CE, et al: Nasal continuous positive airway pressure treatment: current realities and future. Sleep 19: S131-135, 1996
4. Cope M, Delpy DT, Reynolds EO, et al: Methods of quantitating cerebral near infrared spectroscopy data. Adv Exp Med Biol 222: 183-189, 1988
5. Derderian SS, Bridenbaugh RH, Rajagopal KR: Neurophysiologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. Chest 94: 1023-1027, 1988
6. Ficker JH, Feistel H, Möller C, et al: Veränderungen der regionalen ZNS-perfusion beim obstruktiven schlafapnoe-syndrom: erste SPECT-untersuchungen mit nächtlich injiziertem

- ^{99m}Tc-HMPAO. *Pneumologie* 51: 926–930, 1997
7. Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, et al: Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 102: 1402–1406, 1992
8. Greenberg GD, Watson RK, Deptula D: Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep* 10: 254, 1987
9. Grunstein RR: Sleep-related breathing disorders. 5. Nasal continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea. *Thorax* 50: 1106–1113, 1995
10. Hajak G, Klingelhöfer J, Schulz-Varzegi M, et al: Sleep apnea syndrome and cerebral hemodynamics. *Chest* 110: 670–679, 1996
11. Hausser-Hauw C, Rakotonanahary D, Fleury B: Obstructive-sleep apnea syndrome: brain oxygenation measured with near-infrared spectroscopy. Preliminary results. *Neurophysiol Clin* 30: 113–8, 2000
12. Hayakawa T, Terashima M, Kayukawa Y, et al: Changes in cerebral oxygenation and hemodynamics during obstructive sleep apneas. *Chest* 109: 916–921, 1996
13. Hoshi Y, Mizukami S, Tamura M: Dynamic features of hemodynamic and metabolic changes in the human brain during all-night sleep as revealed by near-infrared spectroscopy. *Brain Res* 652: 257–262, 1994
14. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. American Thoracic Society. Official statement adopted March 1994. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 1738–1745, 1994
16. Kamba M, Inoue Y, Higami S, et al: Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 71: 334–339, 2001
17. Kety SS, Schmidt CF: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* 27: 484–492, 1948
18. Klingelhöfer J, Hajak G, Sander D, et al: Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnea syndrome. *Stroke* 23: 1427–1433, 1992
20. Netzer N, Werner P, Jochums I, et al: Blood flow of middle cerebral artery with sleep-disordered breathing. Correction with obstructive hypopneas. *Stroke* 29: 87–93, 1998
21. Palomäki H: Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 22: 1021–1025, 1991
22. Partinen M, Palomäki H: Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 2: 1325–1326, 1985
23. Podzus T, Mayer J, Pendel T, et al: Nocturnal hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Eur J Respir Dis* 85: 714–719, 1986
24. Sakatani K, Xie Y, Lichty W, et al: Language-activated cerebral blood oxygenation and hemodynamic changes of the left prefrontal cortex in poststroke aphasic patients. A near-infrared spectroscopy study. *Stroke* 29: 1299–1304, 1998
25. Siebler M, Nachtmann A: Cerebral hemodynamics in obstructive sleep apnea. *Chest* 103: 1118–1119, 1993
26. Siebler M, Daffertshofer M, Hennerici M, et al: Cerebral blood flow velocity alternations during obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 40: 1461–1462, 1990
27. Spielman AJ, Zhang G, Yang CM, et al: Intracerebral hemodynamics probed by near infrared spectroscopy in the transition between wakefulness and sleep. *Brain Research* 866: 313–325, 2000
28. Stoohs R, Guilleminault C: Cardiovascular changes associated with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 72: 582–589, 1992
29. Urlesburber B, Pichler G, Gradnitzer E, et al: Changes in cerebral blood volume and cerebral oxygenation during periodic breathing in term infants. *Neuropediatrics* 31: 75–81, 2000
30. Wei EP, Kontos HA, Patterson JL Jr.: Dependence of pial arteriolar response to hypercapnia on vessel size. *Am J Physiol* 238: H697–703, 1980

E.健康危険情報
なし

F. 研究発表(論文発表)

1. Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Kamei Y, Katoh M, Watanabe T, Sekimoto M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Ozeki Y, Sugishita M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Nagase T, Ozaki N, Ohara O, Ishida N, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T: Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *European Molecular Biology Organization* 2: 342-346, 2001
2. Inoue Y, Nanba K, Hazama G, Takata K, Arai H: Long-term follow up study on patients with sleep apnea syndrome. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 55: 245-246, 2001
3. Inoue Y, Nanba K, Kojima K, Mitani H, Arai H: P300 abnormalities in patients with severe sleep apnea syndrome. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 55: 247-248, 2001
4. Shimizu O, Inoue Y, Takata K, Nanba K, Arai H: Aggregated occurrence of sleep apnea syndrome in a family. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 55: 253-254, 2001
5. Kamba M, Inoue Y, Higami S, Suto Y, Ogawa T, Chen W: Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 71: 334-339, 2001
6. Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Ishii T, Inoue Y: Angiotensin converting enzyme in patients with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *The European Respiratory Journal* 18: 1-2, 2001
7. Kanbayasi T, Inoue Y, Chiba S, Aizawa R, Saito Y, Tsukamoto H, Fujii Y, Nishino S, Shimizu T: CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Sleep Res*, 2002 (in press)
8. 井上雄一, 難波一義, 樋上茂, 白川修一郎, 新井平伊: 高齢発症例と上気道狭窄例における睡眠時無呼吸症候群の発症—増悪過程の比較.

精神保健研究 47:77-86, 2001

9. 石田雅栄, 井上雄一, 川原隆造, 領家和男: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対する Oral appliance therapy の効果とその機序について. *日本呼吸器学会雑誌* 39: 559-566, 2001
10. 井上雄一: 不眠. *整形外科看護* 6: 310-316, 2001
11. 井上雄一: 睡眠時呼吸障害. *治療学* 35: 299-306, 2001
12. 山崎洋祐, 井上雄一, 白川修一郎, 新井平伊: 睡眠障害と夜間頻尿. *臨床成人病* 31: 255-260, 2001
13. 井上雄一: 不眠—総論. *心療内科* 5: 293-297, 2001
14. 井上雄一: レストレスレッグ症候群と周期性四肢運動障害. *Pharma Medica* 19: 170-175, 2001
15. 井上雄一: 睡眠障害診断の進め方. 一般医のための睡眠臨床ガイドブック, 菱川泰夫監修, 井上雄一編集, 医学書院, 東京, pp17-34, 2001
16. 井上雄一: 睡眠時呼吸障害 —睡眠時無呼吸症候群を中心に. 一般医のための睡眠臨床ガイドブック, 菱川泰夫監修, 井上雄一編集, 医学書院, 東京, pp144-162, 2001
17. 井上雄一・山崎洋祐: REM 睡眠行動障害を合併した睡眠時パニック障害の1例. *パニック障害症例集*, 貝谷久宣, 不安・抑うつ臨床研究会編, 日本評論社, 東京, pp135-147, 2001
18. 井上雄一: イビキをかくので眠れない. 眠りたいけど眠れない, 堀 忠雄編, 昭和堂, 京都, pp101-132, 2001

G. 知的財産の出願・登録情報

(予定を含む)

3. 特許の取得 なし
4. 実用新案登録 なし
5. その他 なし

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）

分担研究報告書（8）

当院における睡眠時無呼吸症候群

—nasal CPAP を中心とした治療効果の検討—

分担研究者 松瀬 健 横浜市立大学呼吸器内科 教授

睡眠時無呼吸症候群（SAS）について、鼻マスク式持続陽圧気道圧装置（nasal Continuous Positive Airway Pressure; nCPAP）、口腔内装具を中心とした治療の効果を当院の症例につき検討した。外来でアプノモニターにて SAS が疑われ Polysomnography（PSG）の施行された当院受診患者 100 名のうち Apnea-Hypopnea Index（AHI）> 5 である SAS 患者は 90 名であり、またすべてが閉塞型であった。治療効果については、治療前後における AHI、血圧、低酸素状態の時間、昼間時傾眠の程度を示す指標である Epworth Sleepiness Scale（ESS）を用いて検討を行った。治療を行った全患者群において、AHI、拡張期血圧、%SpO₂ < 90 の時間、ESS について有意な低下が見られ、AHI、%SpO₂ < 90 の時間について nCPAP 治療群、および 口腔内装具治療群とも同様の傾向が見られた。また AHI>20 の中等症以上の SAS 患者について検討したところ、BMI、収縮期及び拡張期血圧、%SpO₂ < 90 の時間について、AHI との相関が見られた。今回の検討にて nCPAP、口腔内装具などを用いた治療はともに呼吸状態、血圧、日中傾眠について治療効果があることが示唆された。

A.研究目的

睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome, SAS）は、いびきや日中傾眠、高血圧症などを特徴とし、7 時間の睡眠中10 秒以上持続する無呼吸を30 回以上認めるものと定義されている（Guilleminault C, et al. Clinical overview of the sleep apnea syndrome. In Guilleminault C & Dement WC (eds.), Sleep Apnea Syndrome. , Alan R Liss, New York, 1978, pp 14—12.）。欧米では、SAS が虚血性心疾患や脳血管障害などを高率に合併、死亡に至る症例も報告されるなど、臨床的に重要な病態と考えられており、本邦においても1998年に高崎らによりSASの実態把握およびnCPAP治療についての報告がなされているもの（高崎 雄司他。日呼吸会誌 1998; 36: 53-60.）、追加報告および nCPAP以外の治療法

についての評価などの報告は見られない。

以上のことより、我々は鼻マスクを介した持続陽圧気道圧装置（nasal continuous positive airway pressure :nCPAP）や口腔内装具を用いた治療の有効性の解析を複数の指標を用いて行い、また日本人SAS のさらなる病態把握のために各指標とAHIとの相関につき検討したので、その結果につき以下に報告する。

B.研究方法

対象は、平成 12年 4 月から平成 13 年 10 月に当院呼吸器内科を受診、外来にてアプノモニター施行後にSAS疑いとして、Healthdyne社製” Alice3” によるポリソムノグラフィー（Polysomnography :PSG）を施行、かつ本研究の趣旨に同意した100名（男性 93名、女性 7名）である。初診時平均年齢は47.1±13.0 歳

(20歳から76歳), 平均body mass index (BMI) $28.5 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$ であった。nCPAP療法を中心とする治療の前後において、以下に示す種々の検討を各被検者に行った。nCPAPにはResmed社(オーストラリア)製“Autoset”を使用、また口腔内装具としてはSilent Knights Ventures, Inc (USA)製”Silencer”を用いた。治療前後に以下の検査を実施した。

1) 各被検者は、Rechtschaffen らの方法

(Rechtschaffen A, Kales A : A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, D.C., National Institutes of Health Publication No.204.) に準じた30秒毎の睡眠段階判定,

Guilleminault らの基準(Guilleminault C, et al. Clinical overview of the sleep apnea syndrome. In Gulleminault C & Dement WC

(eds.), Sleep Apnea Syndrome. , Alan R Liss, New York, 1978, pp 14—12.) によるSASの診断のため、Healthdyne社製”Alice3”によるPSGを、最低2回実施し、無呼吸・低換気指数

(Apnea Hypopnea Index :AHI, 睡眠1時間当たりの無呼吸+低換気の出現回数で、低換気とは安静覚醒時の一回換気量に比べ、睡眠時に50%以下に低下し、かつ10秒以上経過したものと定義)の計測を行った。無呼吸は、換気運動が無呼吸中にも持続する閉塞型、換気運動が無呼吸中に全く認めない中枢型、無呼吸の開始直後には換気運動が消失しているが、途中から換気運動が出現する混合型の3つに分類した後、どの型の無呼吸が多いかにより閉塞型SAS (obstructive SAS, OSA), 中枢型SAS (central SAS, CSA), 混合型SAS (mixed SAS, MSA) と診断した。

2) pulse oxymeter の観察から、SaO₂ の全睡眠時間に対する90%以下の時間の割合(D90)を算出した。

3) 昼間時傾眠評価のためのEpworth

Sleepiness Scale (ESS) (Johns MW. Sleep 1991 ; 14 : 540—545) の検討を行った。

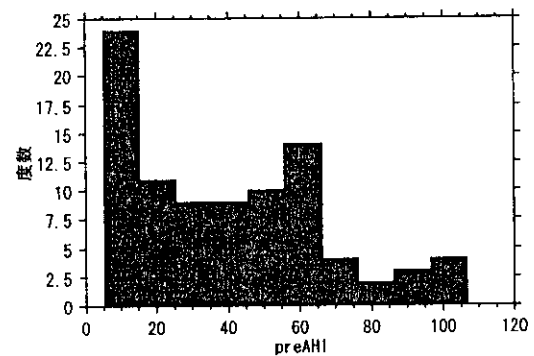
4) 覚醒時の血圧測定(聴診法)を行った。

計測値は原則として平均値 $\pm 1.S.D.$ で示した。統計学的処理としては、治療前後の値を主にpaired student's t-test (一部, Wilcoxon 1標本検定)を用いて解析した。それぞれ $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

C.研究結果

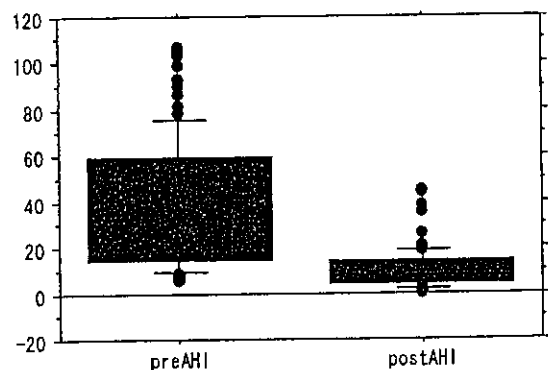
診断目的のPSGから、AHI > 5であるSASは90名であり、AHIは 40.0 ± 27.0 、すべて閉塞型、であった。AHIの分布を以下に示す。

図1: 治療前におけるSAS患者のAHIの分布



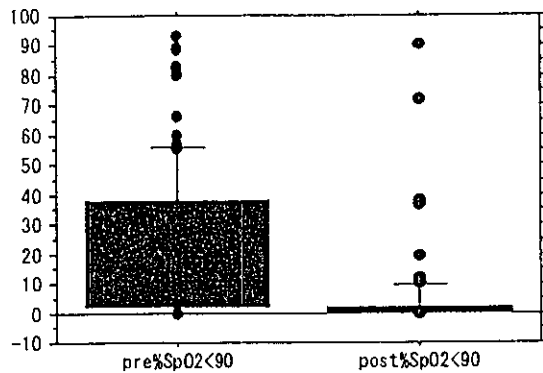
治療後において、AHIは 10.3 ± 8.2 /時へと減少し、治療前後において有意差が見られた($n = 90 : p < 0.0001$)。

図2: 治療前後におけるAHIの比較



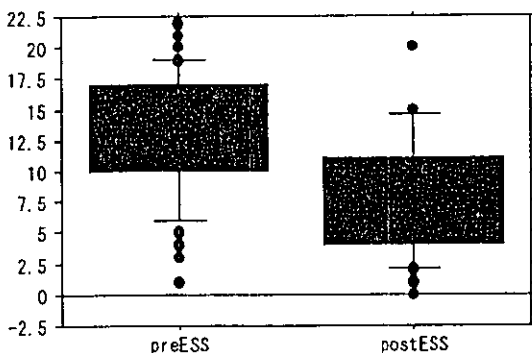
D90 は 21.9 ± 24.3 から $4.3 \pm 13.9\%$ ($n=81$: $p<0.0001$) へと低下し、動脈血の酸素化の改善も顕著に見られた。

図3：治療前後におけるD90の比較



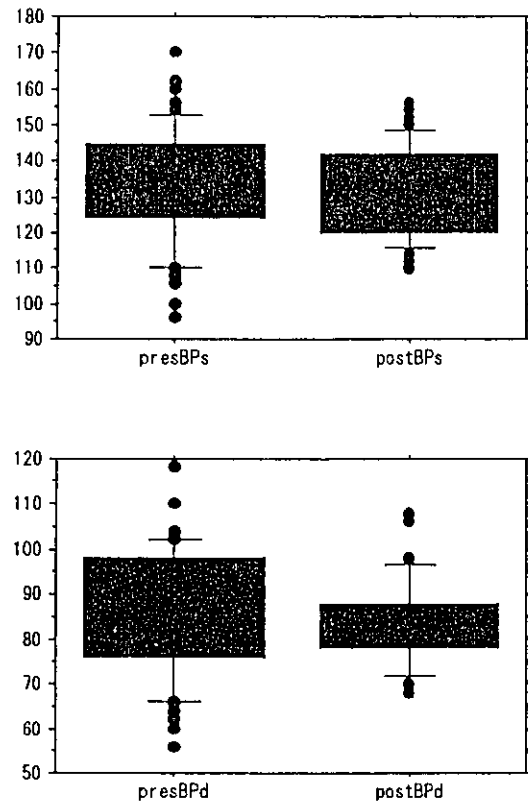
ESSも 13.3 ± 5.2 から 7.9 ± 4.6 ($n=40$: $p<0.0001$) へと有意に低下し、昼間時傾眠についての治療による改善が示唆された。

図4：治療前後におけるESSの比較



血圧については、収縮期血圧は 133.4 ± 16.2 mmHg から 131.8 ± 12.8 mmHg ($n=41$: $p=0.21$) へと有意な変化は認めなかったが、拡張期血圧は 85.7 ± 13.7 mmHg から 84.1 ± 9.7 mmHg ($n=41$: $p<0.05$) へと有意な低下を認めた。

図5：治療前後における収縮期及び拡張期血圧の比較



CPAPを行った群 ($n=56$; SAS中、62.2%) についても検討を行い、AHI, D90, ESSについても同様の結果が得られた。口腔内装具を使用した群 ($n=21$; SAS中、23.3%) についても同様の検討を行い、AHI及びD90について治療後に有意な低下を認めた。

また、治療開始前の各指標と AHI との間に相関関係が見られるか検討した。特徴の抽出が容易と考えられた $AHI > 20$ の中等度以上の SAS について検討を行った。AHI と BMI ($n=59$, r 値 $=0.479$, $p=0.0001$)、収縮期血圧 ($n=48$, r 値 $=0.345$, $p=0.02$)、拡張期血圧 ($n=48$, r 値 $=0.386$, $p=0.007$)、D90 ($n=58$, r 値 $=0.667$, $p<0.0001$) には有意な相関関係が認められた。以下にグラフを提示する。

図6：AHIとBMIの相関関係

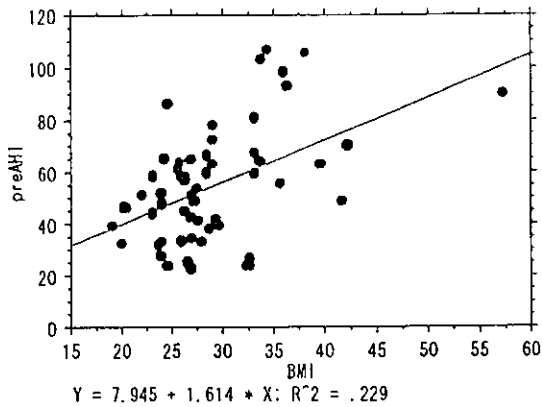


図7：AHIと収縮期血圧の相関関係

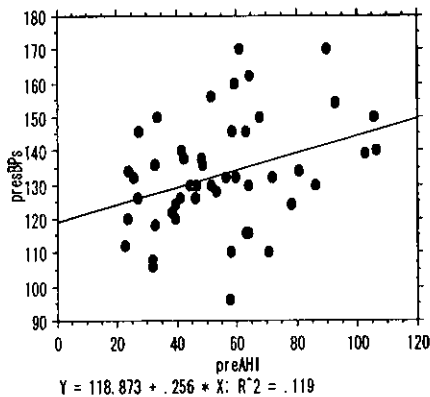


図8：AHIと拡張期血圧の相関関係

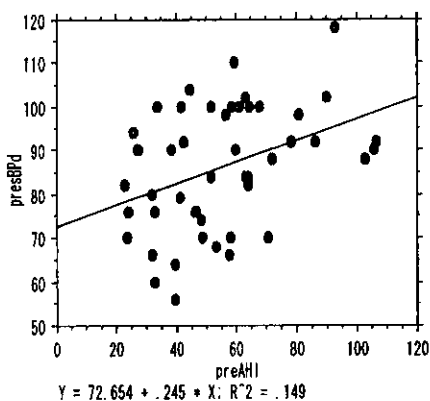
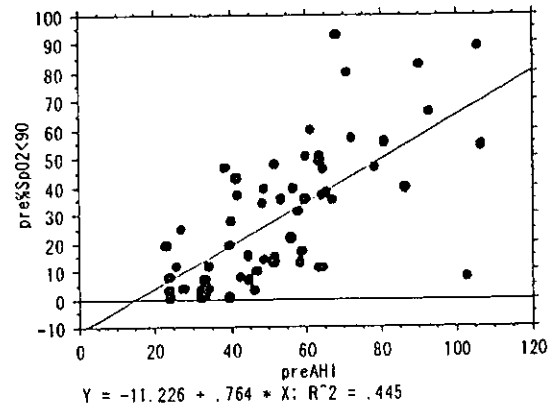


図9：AHIとD90の相関関係



しかしながら、ESSについてはAHIとの相関は認められなかった (n=53, r 値=0.143, p=0.31)。

D.考察

日本人におけるSASについて病態及び治療についての検討は高崎らの報告(高崎 雄司他。日呼吸会誌 1998; 36: 53-60.)があるもののそのあとの追加報告はあまり見られず、nCPAP以外を含めた現在の治療の実態及びその実効についてまた病態についての更なる検討を鑑み、今回の研究となった。

SASが疑われ Polysomnography (PSG) の施行しApnea-Hypopnea Index (AHI) > 5 であるSAS患者 90 名について、治療効果を治療前後におけるAHI, 血圧、低酸素状態の時間、昼間時傾眠の程度を示す指標である Epworth Sleepiness Scale (ESS) にて検討した。

治療を行った全患者群において、AHI、拡張期血圧、%SpO₂<90 の時間、ESSについて有意な低下が見られ、SAS患者の62.2%を占めるnCPAP 治療群、および 23.3%である口腔内装具治療群とも同様の傾向が見られた。この結果は、nCPAP, 口腔内装具を中心とした現在の当院での治療方法が各種の客観的指標から鑑みて治療効果を有していることを示唆している。