

**厚生科学研究費補助金  
(効果的医療技術の確立推進研究事業)  
研究報告書**

**睡眠時無呼吸症候群(SAS)の治療が  
高血圧および高血圧による臓器障害  
進展阻止に及ぼす効果の臨床的研究  
(課題番号 H14-効果(生活)-14)**

**平成 14 年度 総括・分担研究報告書**

**主任研究者 寺本信嗣**

**平成 15年 3 月 31 日**

## —目次—

I	総括研究報告書		
	寺本信嗣	(東京大学 医学部 附属病院 老年病科 助手)	
	「睡眠時無呼吸症候群(SAS)の治療が高血圧および高血圧による臓器障害	進展阻止に及ぼす効果の臨床的研究」	3
II	分担研究報告書		
1	寺本信嗣	(東京大学 医学部 附属病院 老年病科 助手)	
	「睡眠時無呼吸症候群(SAS)の患者の嚥下障害とCPAP 治療による効果」		16
2	櫻井 滋	(岩手医科大学 第三内科 講師)	
	「睡眠時無呼吸症候群患者の血漿 orexin-A 濃度に対する nCPAP 療法の影響」		20
3	岡田吉隆	(国際医療福祉大学 保健学部 助教授)	
	「睡眠時無呼吸症候群患者における脳病変と認知能、うつ状態との関連性の検討」		27
4	秋下雅弘	(杏林大学 医学部 高齢医学講座 助教授)	
	「高血圧による血管障害を検出する非侵襲的方法の検討—睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者の血管障害評価の応用を目的として—」		31
5	高橋康郎	(神経研究所附属 睡眠呼吸障害クリニック 院長)	
	「睡眠時無呼吸症候群に合併する高血圧の発症に関与する要因の分析」		34
6	大賀栄次郎	(東京大学 医学部 附属病院 老年病科 助手)	
	「ABPM を用いた睡眠時無呼吸症候群における高血圧症の検討」		41
7	井上雄一	(順天堂大学 医学部 精神医学講座 講師)	
	「睡眠時無呼吸症候群に対する口蓋垂軟口蓋咽頭形成術の有効性の検討」		45
8	松瀬 健	(横浜市立大学 医学部 呼吸器内科 教授)	
	「エアマットセンサを用いた無拘束睡眠モニタ装置に関する研究」		55
9	橋本正良	(神戸大学医学部総合診療部 助教授)	
	「睡眠時無呼吸症候群患者における超音波を用いた血管機能の変化の検討」		61
10	前川純子	(天理市立病院 内科 副院長)	
	「睡眠時無呼吸症候群(SAS)の患者の嚥下障害とCPAP 治療による効果」		65
11	中野 博	(国立療養所南福岡病院呼吸器科 医長)	
	「いびきが高血圧の独立した危険因子であるかについての研究	—いびきの音響計測を用いて—」	69
III	研究成果の刊行に関わる一覧表		73
IV	研究成果の刊行物・別刷		79

## 睡眠時無呼吸症候群(SAS)の治療が高血圧および高血圧による 臓器障害進展阻止に及ぼす効果の臨床的研究

主任研究者 寺本信嗣 東京大学 医学部附属病院 老年病 助手

### 研究要旨

21 世紀の国民病と考えられる睡眠時無呼吸症候群(SAS)について、高血圧への関与を明らかにし、さらに SAS の標準治療である経鼻持続陽圧呼吸法(nCPAP)治療によって、血圧の改善が得られることを示した。研究開始 2 年間にポソムノグラフィーで確定診断を下した 2600 例以上の睡眠時無呼吸患者を登録し、SAS 患者と血圧、nCPAP 治療の効果を短期、長期にわたり検証した。日本人において、SAS が肥満、年齢とは独立した高血圧の危険因子であること、さらに、nCPAP 治療によって血圧が改善することを初めて大規模試験で証明した。また、いびき患者では SAS 症例の頻度が高く、いびきそのものも高血圧のリスクファクターであることを証明した。

動脈硬化の発症進展に重要な役割を果たす血管障害性因子(高感度 CRP、ICAM-1、IL-8、IL-6、TNF $\alpha$ )が、SAS 患者では上昇しており、これらは、nCPAP 治療により改善することを世界に先がけて明らかにした。生体内での機能解析のため、動脈硬化指標の検討を行い、SAS 患者では脈波速度(PWV)値が上昇していること、血管内皮依存性血管拡張反応が低下していること、これらは、nCPAP 治療で改善することを示した。

以上の成果は、SAS が肥満(内臓肥満)、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、などと並んで、生活習慣病の独立した危険因子であることを示す重要な研究と考えられる。その上で、従来の高血圧治療、高脂血症治療による生活習慣病予防ではなく、睡眠時無呼吸症候群を治療するという全く別の生活習慣病予防ストラテジーを示すことになると考えられる。

これまでのところ血管障害の結果である脳梗塞、脳出血、狭心症、心筋梗塞、新規発症心不全、新規発症不整脈などはnCPAP 治療群と非治療群で有意差を認めていない。しかし、1 年以上の追跡例で治療群の方が少ない傾向がみられている。今後、治療を継続することで、非治療群との血管障害の差異、臓器合併症の予防の効果が明らかにされるものと期待される。

分担研究者	所属施設名	職名
桜井 滋	岩手医科大学	講師
岡田 吉隆	国際医療福祉大学	助教授
高橋 康郎	睡眠呼吸障害クリニック	院長
秋下 雅弘	杏林大学医学部	講師
大賀 栄次郎	東京大学加齢医学	助手
松瀬 健	横浜市立大学医学部	教授
井上 雄一	順天堂大学医学部	講師
橋本 正良	神戸大学医学部	助教授
前川 純子	天理市立病院	副院長
中野 博	国立療養所南福岡病院	医長

### A 研究目的

米国では 1993 年に睡眠障害調査研究委員会が「Wake Up America」という報告書をを議会に提出し、国家的政策として睡眠医療体制の構築に取り組んでいる。この報告では、4000 万人の睡眠障害患者の約半数は睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者であり、SAS に 159 億 US ドルの医療費が必要であり、SAS 患者では高血圧が 2 倍、心疾患が 3 倍、脳血管疾患が 4 倍増加するとした。しかし、本邦では、未だ、研究も、医師の理解も、この 1993 年の研究目的米国のレベルに達して

おらず、睡眠呼吸障害の実態は不明であり、睡眠呼吸障害患者の実数に関する正確性の高い疫学調査そのものがなく、人生の約3分の1を占める睡眠に対する十分なデータがなく、睡眠障害の多大な健康障害、生活習慣病への影響も理解されていない。しかしながら、本態性高血圧の約半数は睡眠時無呼吸(SAS)患者だとするデータがあり(Lancet 1984, 2(8410) 1005-8)、これが事実とすれば、夜間の呼吸状態の把握をしない高血圧管理は片手落ちである。夜間無呼吸を治療しない限り、血圧日内変動は十分に管理出来ず、夜間の呼吸状態の改善なしには心筋梗塞、不整脈死、脳血管障害などの血管臓器障害の発症頻度は予防できない。したがって、生活習慣病である高血圧、心筋梗塞、脳梗塞などは睡眠時無呼吸症候群と非常に密接な関連があり、日中の循環器管理に加えて、睡眠時無呼吸症候群の治療を加えなければ、生活習慣病ならびに各種臓器障害予防の意義は薄れると考えられる。特に、SAS 研究が、呼吸器内科、精神科、耳鼻科を中心に行われているため、循環管理の立場での SAS の重要性の啓蒙が著しく遅れている。また、SAS の治療効果も呼吸、精神機能、鼻腔通気などで評価されることが多く、血管障害イベントの検討は本邦では少ない。現在、米国では NIH を中心に1999年よりSASによる血管臓器障害の発症頻度に関する前向き研究が2005年をゴールとして The Sleep Heart Health Study(SHHS)として進んでいるが、本邦では、SAS 自体の実態調査も進んでおらず、患者の実数についても成人人口の1%程度であろうとの推測があるのみである。特に、SAS 治療として欧米では20年来、確立した方法である経鼻持続陽圧呼吸法

(nCPAP 法)が1998年ようやく保険適応が認められるようになり、SAS が本邦においても治療すべき疾患として認知された。しかし、欧米では確立された治療である nCPAP 法が本邦において本邦においても、臨床的に有効であるとの evidences はほとんとなし。特に、英国の統計家 Wright J ら(BMJ 1997,314 851-860)によって「nCPAP 法の効果は科学的に証明されていない」という医学的批評の論文が発表されて以来、nCPAP 法の臨床的効果については、無作為比較対照試験の必要性が再認識され、欧米では、薬剤、sham-NCPAP を用いた比較対照試験が多数報告されているが、本邦からの研究報告はない。

そこで、本研究では、まず、SASの患者数の各地域毎の実態調査と日本人での高血圧への寄与率をまず明らかにし、その上で、同意を得られた症例について無作為にnCPAPによる治療介入を行い、その効果を血管障害性に関わる種々の因子から前向きに検討を進める。さらに実際に新規発症脳心血管障害性イベントの発症率を前向きに追跡調査しnCPAPの効果と、血管障害を規定する因子について明らかにする。OSASがmultiple risk factorの一つとして高血圧、凝固系異常、脳・心血管障害などを惹起し、予後にも影響を及ぼす重要な因子である可能性は十分考えられる、米国のSHHSなどの大規模なプロスペクティブコホートスタディの結果は、民族差、遺伝的背景、顔面頭部の解剖学的相違、食生活、睡眠習慣、肥満度なども大きく関与すると思われるので、本邦における生活習慣病、成人病のmultiple risk factorとしてのOSASの位置を明確にするためにも、本邦自身のOSAS患者の研究が必要である。また、医療コストについてもoutcome研究を行い、医療費抑制におけるSAS治療の意義の一端を明らかにする。

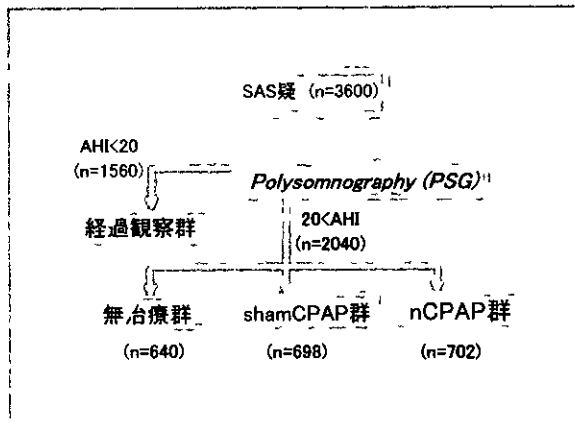
SASは、特異的な症状はないが眠気とだるさのために作業能力が低下し、交通事故を頻繁に起こす。このための社会的損失も無視できない。最近の「山陽新幹線の運転手の居眠り」は、まさにこの事例の一例である。日常診療に有用な新しい質問票を翻訳し、日本版を作成し、日本人における妥当性、有用性を確立する。

最終的には以上の研究成果をもとに睡眠呼吸障害を診療ガイドラインを策定し、睡眠医学の普及に努めることを目的とする。

## 研究方法

### 1) 班研究全体

平成 14 年度



1) SAS 患者で無呼吸低呼吸指数(AHI)が 5 以上 20 未満の軽度から中等度の OSAS 患者については、保険上、鼻 CPAP の適応がないが、果たして鼻 CPAP が有効か否かを無作為に登録した CPAP (+) 群と薬物療法などの他の治療群、無治療群とで効果と予後を比較して検討する (Protocol 参照)。AHI が 20 以上の中等度から高度の OSAS 患者については、保険上も鼻 CPAP の適応があるが、鼻 CPAP が臨床的に予後の上からも有効であるとの本邦での成績はない。そこで、AHI 20 以上の SAS 患者について治療 CPAP (+) 群無治

療群とで効果と予後を比較して検討する (Protocol 参照)。これらの各群について、血圧の変化、生活の質、病院への通院を含めて使われた医療費、さらに、その後の脳・心臓血管イベント発症の有無を追跡する。脳・心臓血管イベント発症は、新規発症狭心症、心筋梗塞、急性心不全、慢性心不全の悪化、不整脈(発作性心房細動、心室性不整脈、など)、新規発症高血圧、新規発症腎不全、新規発症脳梗塞、TIA、脳出血、深部静脈血栓症、肺梗塞とする

2) 肥満と睡眠時無呼吸症候群との関連および独立性を生活習慣病のリスク因子の点から明らかにし、その治療が生活習慣病予防にもたらす意義について明らかにする。

SAS は肥満を基盤とするインスリンレジスタンスを誘因として、糖尿病、高血圧、高脂血症を一塊として合併し、虚血性心疾患になりやすい病態、シンドローム X、死の四重奏、内蔵脂肪症候群、インスリンレジスタンス症候群などとの関連が深いことが欧米の研究で指摘されているが、本邦での易学研究は不十分である。そこで、SAS 患者において、実際、肥満者の割合、糖尿病者、高脂血症、インスリンレジスタンス、脳梗塞患者の割合、頻度を検討する。又、肥満は体脂肪分布により内蔵脂肪肥満と皮下脂肪肥満に分類され、内蔵脂肪肥満の方が危険は高いとされているが、本邦 SAS 患者の内蔵脂肪肥満患者の割合は不明である。さらに、内蔵脂肪肥満と皮下脂肪肥満の頻度と夫々における生活習慣病合併の実態も不明である。さらに、SAS および生活習慣病は減量により、改善することも知られているが、どの程度の減量が必要であるかという問題も不明である。これらを多施設研究により明らかにする。

3) 昨年までにエントリーした 2000 名以上の

症例(AHI 5未満の対照例、AHIが5以上20未満のOSAS患者607名、AHI20以上のSAS患者993名)についてCPAP治療群、非治療群で動脈血流依存性血管拡張反応(Flow-mediated dilatation, FMD)、血管脈波速度(Pulse Wave Velocity, PWV)、頸動脈の内膜・中膜複合体肥厚度(Intima Media Thickness, IMT)を測定した。

### 平成15年度

1) Prospective study について、AHIが5以上20未満の軽度から中等度のOSAS患者607名、AHI20以上のSAS患者993名について血圧の変化、生活の質、病院への通院を含めて使われた医療費、さらに、その後の脳・心臓血管イベント発症の有無を持続的に追跡する。

2) 日常生活動作を反映する ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)と睡眠時無呼吸症候群との関連性を明らかにするため、ABPM、自宅での血圧測定(home BP monitoring)を行い、SASの重症度、肥満、高脂血症、糖尿病などの他の交絡因子との関連、CPAP治療の血圧に日内変動への効果などを大規模スタディで明らかにする。

3) 他の研究成果もふまえて、睡眠医学ならびに睡眠時無呼吸症候群の生活習慣病予防における意義を明らかにし、睡眠呼吸障害診断のガイドラインを策定する。

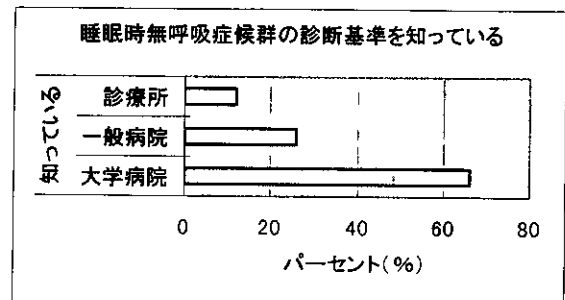
### 研究結果

#### 班研究全体(平成14年度)

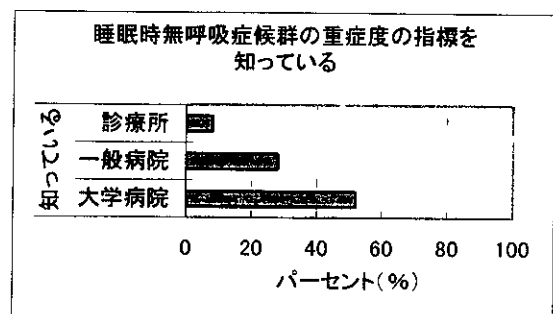
睡眠時無呼吸症候群の認知度、睡眠医学の認知度、評価法の認知度に関する全国調査により、SASの認知度については、大学病院では8割以上の医師がSASを

認知していたが、診療所勤務医師では約7割の認知度となり必ずしも全ての医師が疾患を認知していない現実が明らかとなった。

さらに診断基準についての認知度は一層低下した。このことは、SASが疾病として診断名されないことを意味し、医療を進める上ではまず、疾患をしっかり教育する必要性が示唆された。



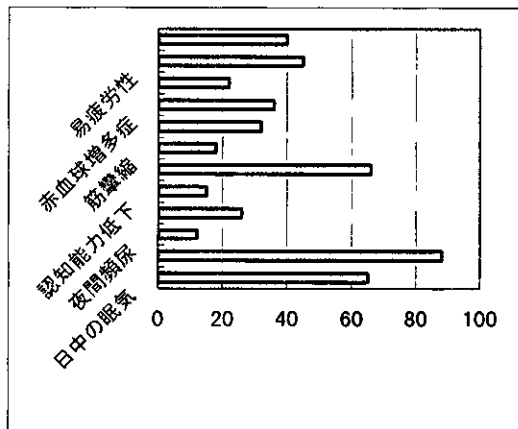
SASの検査方法について理解している医師は約半数でしかない現状が明らかになった。SASの重症度については、一層認知度は低く疾病として認知できても評価方法が理解されていないことが判明した。



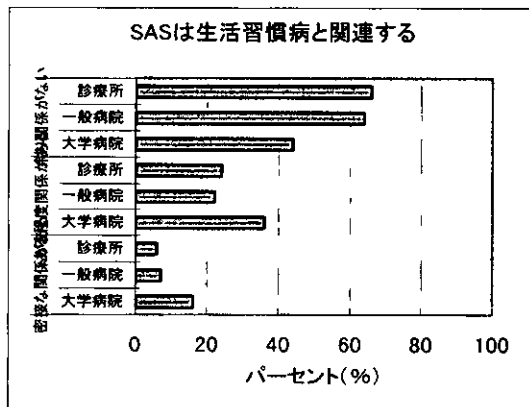
最も重要な治療についても、全体の認知度は4割程度でしかなく、疾病として治療することが考慮されていない現状が明らかになった。しかし、治療を理解していると答えた医師の中でも重症SASの第一選択治療として鼻CPAPを選択したものは、40%未満であり、OSASに対する治療の最近の標準が十分に理解されていない現状が浮き彫りにされた。また、SASに対する

CPAP の在宅医療の保険適応を知っている医師は全体の 10%未満であった。

さらに診断の契機となる SAS の症状、特徴についての理解も極めて不十分であり、SAS を認知していると答えた医師のなかでも真に SAS を理解している医師が極めて少ないことが明らかになった。



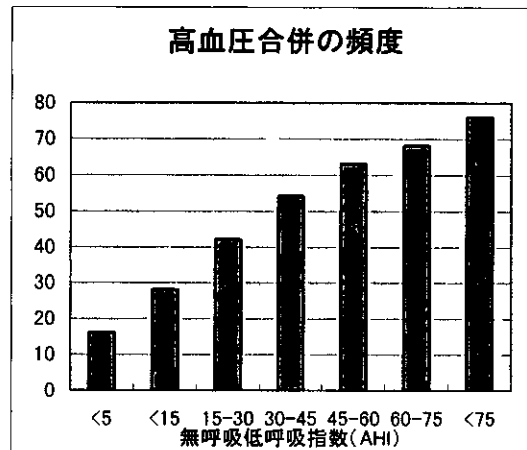
さらに、今回の研究の主眼である生活習慣病と SAS との関連については、関連性については、認知しているが、高血圧、心不全、糖尿病など具体的に関連する疾病名には、結びつかないと感じている医師が多く、SAS の病態や生活習慣病への影響の大きさが十分に理解されてない現状が明瞭にされた。



### 睡眠時無呼吸症候群と高血圧との関連性の検討

無呼吸の重症度を示す無呼吸低呼吸

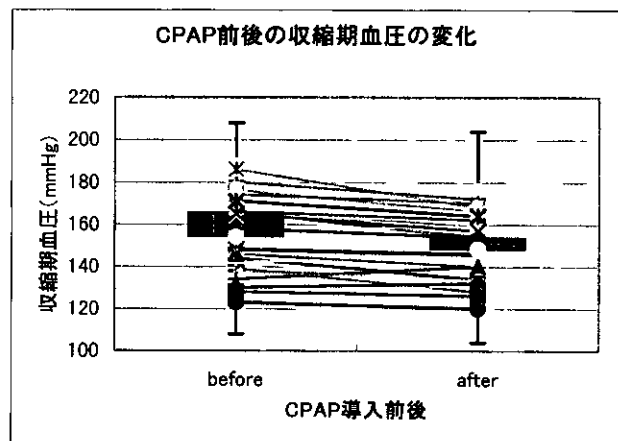
指数 (AHI) と高血圧 (収縮期血圧 160mmHg 以上、拡張期血圧 95mmHg 以上、または、高血圧治療中) の合併頻度との関係を検討すると AHI が増えると高血圧の頻度も直線的に増加することが明らかになった。

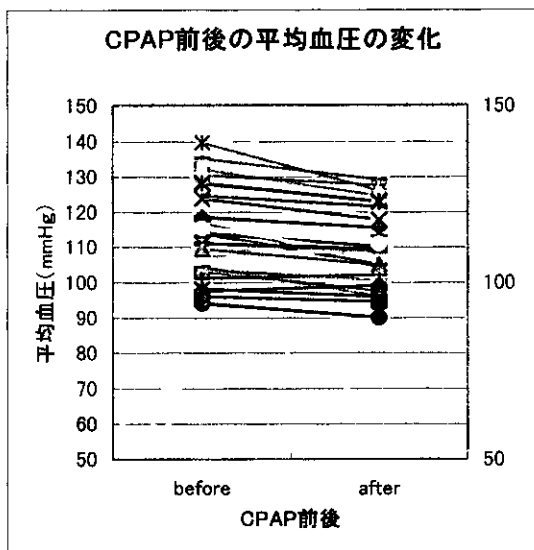


さらに、年齢、身長、体重、BMI、喫煙歴、高脂血症、などを変数として、多変量解析を行うと無呼吸は、独立した危険変数であることが明らかになった。

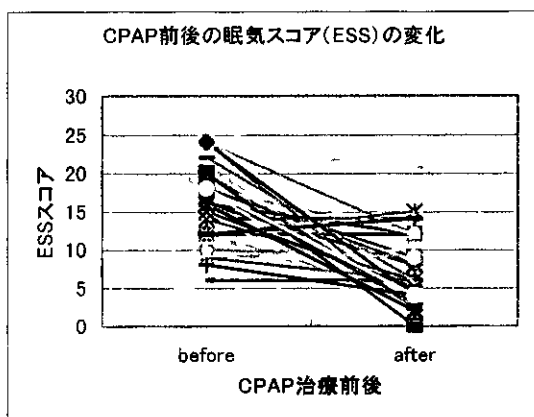
### 睡眠時無呼吸症候群の CPAP 治療の高血圧・日中の眠気への短期効果

OSAS 患者 200 例について、CPAP 治療 1 カ月前後の血圧測定を行い比較した。





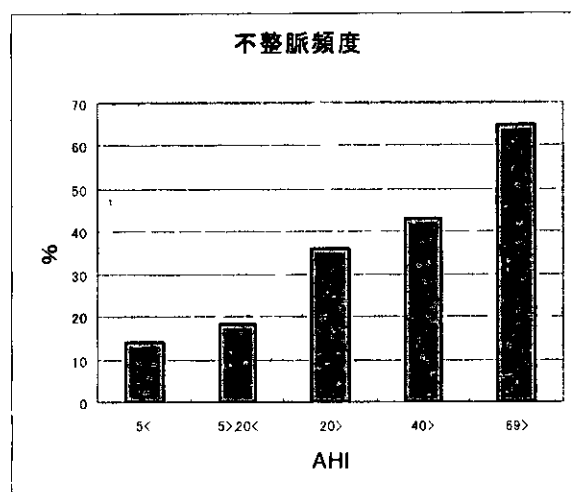
その結果、収縮期血圧で 8.6mmHg、平均血圧で 5.6mmHg の低下が観察された。



同様に日中の眠気について ESS スコアを比較したところ、CPAP 前が平均  $16.0 \pm 4.8$  であったが、CPAP 開始後一ヶ月では、 $6.4 \pm 4.6$  と有意の改善が得られた。

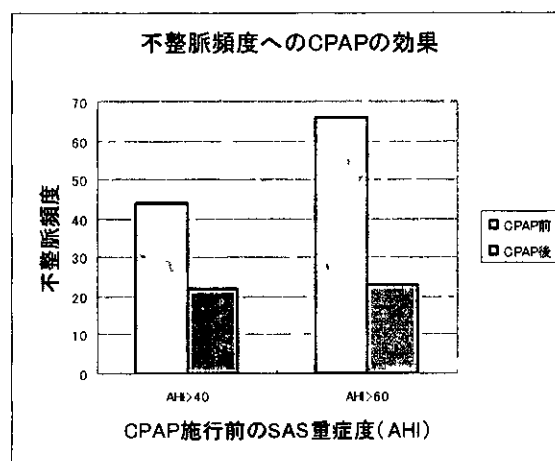
#### 睡眠時無呼吸症候群と夜間不整脈との関連性の検討

SAS 患者では、無呼吸低呼吸指数 (AHI) が増えるにつれて不整脈が増加する傾向が明らかであった。



#### 睡眠時無呼吸症候群患者での CPAP 治療の夜間不整脈発生頻度に対する効果の検討

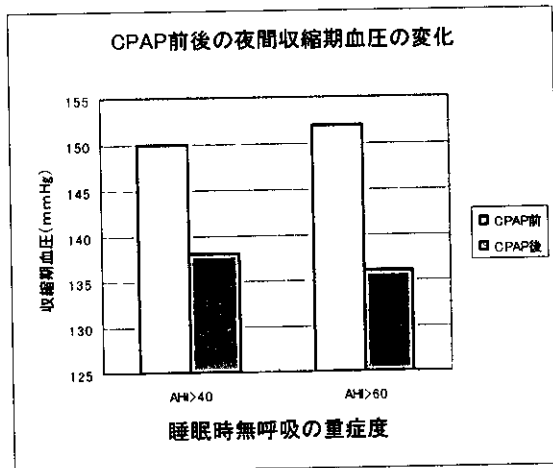
CPAP 導入前後で、夜間不整脈の発生頻度を比較した。CPAP 導入後3ヶ月以上たった時点でホルター心電計にて夜間不整脈頻度を測定した。



その結果、CPAP 導入前には、約半数の症例で夜間不整脈がみられたが、CPAP 導入後は、約 20%にまで減少がみられた。CPAP 治療後の早朝血圧、夜間血圧の変化について

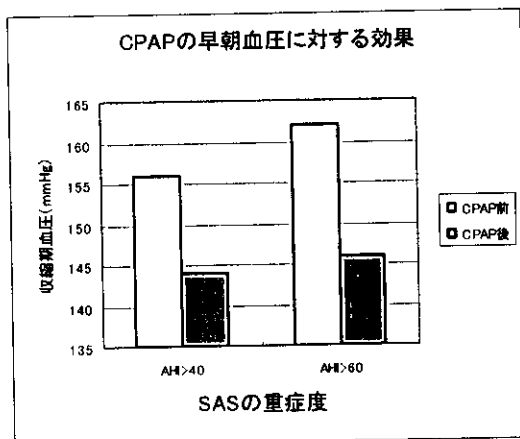
CPAP 導入前後で、夜間血圧を比較した。夜間血圧は、就寝後0時から1時間おきに測定し、朝5時までの測定値の平均とした。





夜間血圧は、AHI40 以上、60 以上いずれの群も高く、CPAP 導入に有意の低下が観察された。

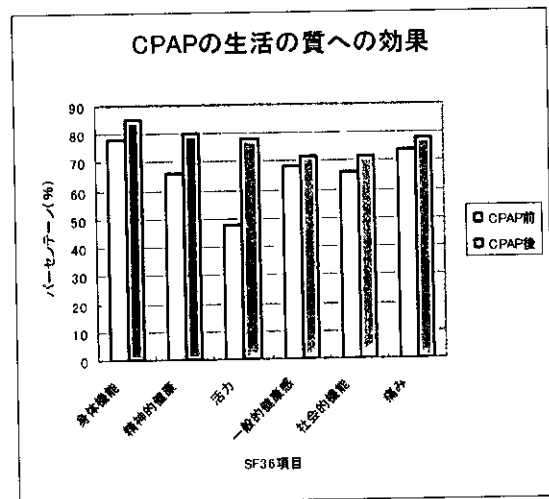
早朝血圧は、起床前後 2 時間の血圧とした。



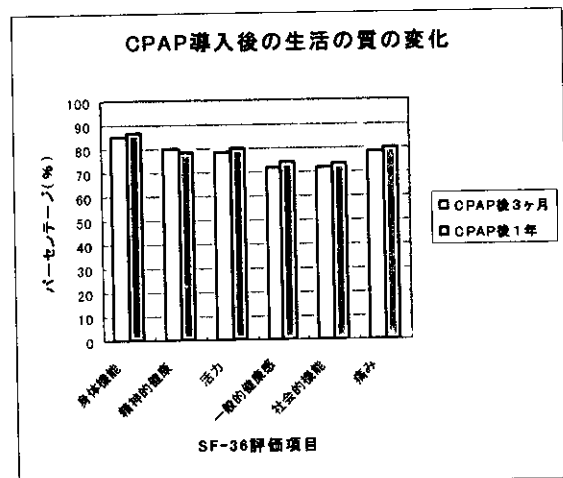
その結果、CPAP 導入前には、早朝血圧は高い傾向がみられたが、CPAP 導入後は、有意の低下が観察された。

CPAP 治療の生活の質への効果

CPAP 導入前後で、Short Form 36(SF-36)で評価した生活の質の変化を検討した。



CPAP 導入前1ヶ月と導入後3ヶ月、導入後1年で比較した。



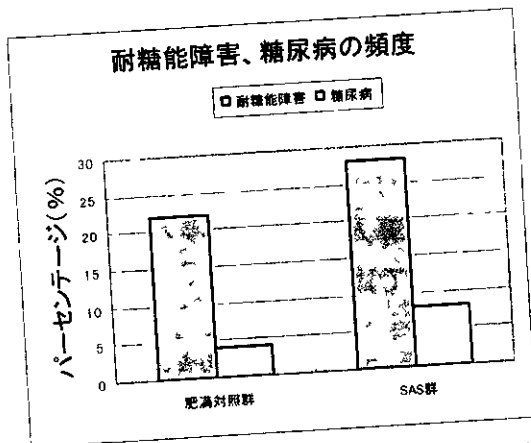
その結果、CPAP 継続3ヶ月と継続1年以上で大きな差はなく、継続によってもさらなる QOL の改善はないが、一度改善した QOL は、CPAP 治療により維持されることが明らかとなった。

CPAP 治療の医療コストへの効果

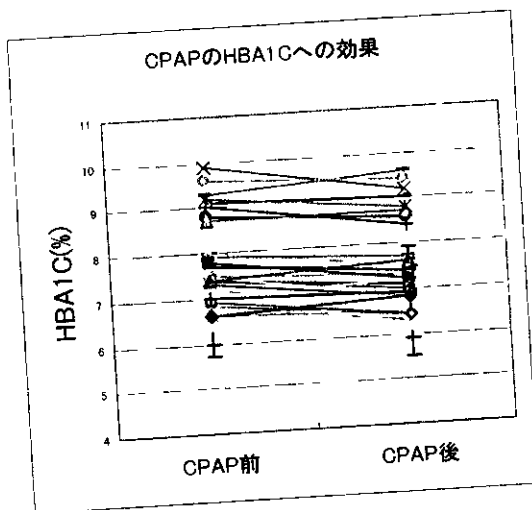
CPAP 導入前後で医療コストを比較した。その結果、CPAP に関する医療費を除くと、前年に比べ、CPAP 導入後は、医療費の減少がみられた。今後この要因について、15 年度継続的に検討する予定である。

SAS と耐糖能障害、糖尿病との関連について

SAS 患者では、インスリン抵抗性との関連が指摘されている。そこで、年齢、肥満度をマッチさせた無呼吸のない対照群と無呼吸患者とで耐糖能障害(OGTT 異常)、糖尿病(空腹時血糖 126mg/dl 以上、HbA1c 6%以上)頻度を比較した。

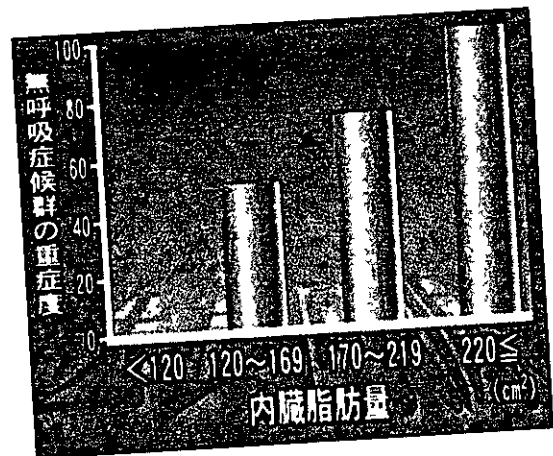


そこで、CPAP の HbA1c への影響を検討した。その結果、わずかではあるが、CPAP 導入により、投薬内容は不変の場合、HbA1c が改善することが判明した。

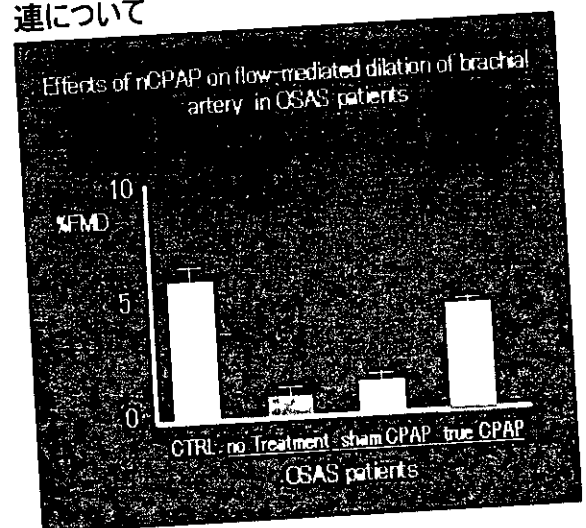


### SASと内臓肥満の関連について

SAS の頻度と内臓肥満の程度の関連を検討した。その結果、内臓脂肪量の増加と SAS 頻度が増加し、内臓脂肪量 220cm<sup>2</sup> 以上では全症例が SAS であった。

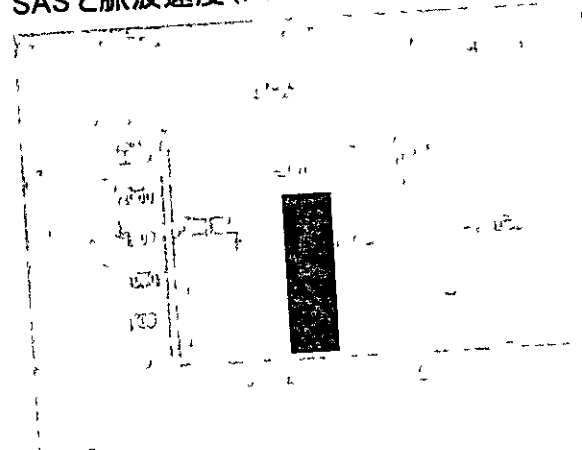


### SAS と血管内皮依存性拡張反応との関連について



対照肥満患者にくらべ、SAS 患者では、血管内皮依存性拡張反応の低下がみられた。これは、CPAP 治療によって著明に改善した。

### SASと脈波速度(PWV)との関連について



SAS 患者の脈波速度 (PWV) を検討した。その結果 SAS 患者では、症例登録時には、鼻持続陽圧呼吸群で  $1932 \pm 230$  cm/秒、無治療群で  $1916 \pm 224$  cm/秒であり、健常群にくらべ、高値であった。1 年間追跡した結果、PWV は、鼻持続陽圧呼吸群で  $1712 \pm 1182$  cm/秒、無治療群で  $1982 \pm 235$  cm/秒と鼻持続陽圧呼吸群で PWV は低下した ( $p < 0.05$ )。

頸動脈の内膜・中膜複合体肥厚度 (Intima Media Thickness, IMT) についても検討を行い、無治療群、nCPAP 治療群で比較した。1 年間の追跡では、その変化率に、明らかな差はみられていない。

#### 考察

最近、山陽新幹線の運転手の居眠りによって、あらためて SAS の社会生活での重要性が認知されたが、今回の研究によって医療従事者の理解も、いまだに「疾病としての SAS」は理解されていない現状が明らかとなった。

特に、SAS は、誰もが以上と認める特異的な臨床症状がない為、見過ごされている可能性が否定できない。

今回、全例完全なポリソムノグラフィーで診断された睡眠時無呼吸症候群について、詳細な検討を行った結果、無呼吸の重症度と高血圧との関連が明らかにされた。

さらに、「いびき」そのものも、たとえ無呼吸でなくとも高血圧のリスクファクターであることが判明した。

研究開始 2 年間にポリソムノグラフィーで確定診断を下した 2600 例以上の睡眠時無呼吸患者を登録し、SAS 患者と血圧、nCPAP 治療の効果を短期、長期にわたり検証した。収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意の降圧効果を確認した。多変量解析により、SAS が、体重とは独立した高血圧

の危険因子であることが判明した (Teramoto S, et al *Lancet* 2002,360 341-342)。日本人において、SAS が肥満、年齢とは独立した高血圧の危険因子であること、さらに、nCPAP 治療によって血圧が改善することを初めて大規模試験で証明した。SAS に対する、CPAP 治療は、無呼吸やいびきの治療として有効だけでなく、体血圧の低下をもたらし、心血管系にも有効であることを示した。

動脈硬化の発症進展に重要な役割を果たす血管障害性因子 (高感度 CRP、ICAM-1、IL-8、IL-6、TNF $\alpha$ ) が、SAS 患者では上昇していることを世界に先がけて明らかにし、論文として報告した ((*J Appl Physiol* 1999,87 10、*J Appl Physiol* 2003,94 179 *Circulation* 2003,107 E40))。さらに、これらは、酸素療法で夜間低酸素血症を改善すると、部分的に改善し、nCPAP 治療によりほぼ完全に回復することを証明した (Teramoto S, et al *Sleep Med Intern Med* in press)。したがって、SAS は、分子、細胞レベルで、血管障害の悪化因子であり、SAS の治療は、分子細胞レベルで血管障害の進展を予防する可能性が考えられる。

そこで、その結果として、SAS が生体内でどのように、動脈硬化に関与しているかを明らかにするため、SAS 患者における動脈硬化指標の検討を行った。その結果、SAS 患者では脈波速度 (PWV) 値が上昇していること、血管内皮依存性血管拡張反応が低下していること、これらは、nCPAP 治療で改善することが判明した。

以上の成績から、SAS が肥満 (内臓肥満)、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、などと並んで、生活習慣病の独立した危険因子である可能性が示唆された。同時に、

この CPAP による SAS 治療は、従来の高血圧治療、高脂血症治療による生活習慣病予防ではなく、睡眠時無呼吸症候群を治療するという全く別の生活習慣病予防ストラテジーを示すことになると考えられる。

これまでのところ血管障害の結果である脳梗塞、脳出血、狭心症、心筋梗塞、新規発症心不全、新規発症不整脈などは nCPAP 治療群と非治療群で明らかな差を認めていない。しかし、1 年以上の追跡例で治療群の方が少ない傾向がみられている。したがって、今後、nCPAP 治療を継続することで、非治療群との血管障害の差異、臓器合併症の予防の効果が明らかにされれば、SAS の生活習慣病における重要性、nCPAP 治療による生活習慣病予防の意義が一層明らかになるものと期待される。

#### まとめ

SAS が、高血圧の独立した危険因子であることを証明した。また、種々の血管障害性因子を亢進させることを明らかにした。また、これらの動脈硬化促進因子を nCPAP 治療はすべて改善することを明らかにした。

1 年間の追跡では、CPAP 群と非治療群で、脳・心臓血管イベント発症については、差がなかったが、血圧、生活の質は、CPAP 治療群で改善した。FMD、PWV 値が CPAP 群でのみ改善した。IMT の変化率は、CPAP 群のほうが小さかった。睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は高血圧および高血圧による臓器障害進展に関与し、その治療は、血管障害進展阻止に効果がある可能性が示された。高血圧による血管障害を検出する 3 種類の非侵襲的方法による指標が、1 年間の CPAP 治療により、改善していることから、今後前向き調査を継続することにより、SAS 患者における CPAP 治療の

高血圧および高血圧による臓器障害進展阻止に及ぼす効果を明らかにし得るものと考えられる。

#### 個別研究

##### 1) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における嚥下障害と酸素療法、経鼻持続気道陽圧呼吸法の嚥下障害に改善効果の検討

主任研究者 寺本信嗣 (東京大学医学部附属病院老年病科助手)

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者においては、高率に胃食道逆流 (Gastroesophageal reflux GER) がみられることに着目し、OSAS 患者の嚥下反射を検査し、GER との関連を検討した。その結果 OSAS 患者では嚥下障害が高率にみられ、GER の要因となっていた。さらに、酸素療法、経鼻持続気道陽圧呼吸 (nCPAP) 治療 nCPAP 治療によって改善がみられた。特に、nCPAP 治療で著明な改善がみられた。したがって、肥満患者にみられる GER には OSAS が関与し、OSAS の治療が GER 症状を改善し、生活の質の向上に寄与すると考えられた。

##### 2) 睡眠時無呼吸症候群患者の血漿 orexin-A 濃度に対する nCPAP 療法の影響分担研究者 櫻井 滋 (岩手医科大学第三内科 講師)

Orexin-A は過眠を主徴とする遺伝性疾患であるナルコレプシー研究の過程で覚醒維持に重要な役割を果たしていることが明らかになった神経ペプチドであるが、我々は昨年度の検討過程で SAHS では末梢血中の orexin-A が polysomnography (PSG) 上の覚醒指数 (arousal index) と相関し、覚醒指数が高いほど早朝覚醒直後の血漿

orexin-A 濃度が低値を示すことを明らかにした。本年度は nCPAP が血漿 orexin-A 濃度に与える影響を検討した。その結果、血漿 orexin-A 濃度は睡眠障害の重症度と相関し、nCPAP 療法による睡眠障害の改善により正常化した。また、濃度上昇は治療開始前の arousal index が大きい群で顕著であった。血漿 orexin-A は SAHS において、睡眠障害の重症度や高血圧を始めとする合併症の予測や病態の改善度を評価する際、有力な生化学的指標となる可能性が考えられることを示した。

### 3 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における脳病変と認知能、うつ状態との関連性の検討

分担研究者 岡田吉隆(国際医療福祉大学 助教授)

睡眠時無呼吸症候群(SAS)と脳病変と認知能、うつ状態の関連性の検討する目的に、睡眠時無呼吸の診断のついた症例に脳 CT、脳 MRI を行い、脳病変の同定、うつ評価、認知能評価を行った。その結果、無呼吸の重症度、夜間低酸素血症の重症度と微小脳梗塞病変数との間に有意の相関がみられ、睡眠時無呼吸症候群(SAS)の重症度と脳血管障害の進展との関連が示唆された。さらに、高齢者の OSAS 患者は認知機能が低く、うつスコアが高かった。またモラルも低く、OSAS が、生活の質を障害している可能性が示唆された。

### 4 高血圧による血管障害を検出する非侵襲的方法の検討—睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者の血管障害評価の応用を目的として—

分担研究者 秋下雅弘(杏林大学 高齢医学講座 講師)

高血圧による血管障害を検出する3種

類の非侵襲的方法を検討した。対象は、91 例(男性 35 名/女性 56 名、年齢  $64.7 \pm 14.2$  歳)で、健常者 15 名を含む高血圧、高脂血症、糖尿病、動脈硬化性疾患患者である。脈波速度(PWV)4 箇所、頸動脈内膜・中膜厚(IMT)、上腕動脈血流依存性血管拡張反応(FMD)を同一症例に施行し、各検査値の相互関連について解析した。その結果、年齢および各検査測定値はいずれも相互に有意な相関関係を示した。50-69 歳を対象とした重回帰分析では、PWV と FMD、PWV と IMT の独立した関連が示された。また、頸動脈プラークの有無により各測定値を比べると、IMT および PWV はいずれもプラーク有りの群で有意に高値を示した。

### 5 睡眠時無呼吸症候群に合併する高血圧の発症に関与する要因の分析

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)

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)は、有病率が一般人口の 1~2%と高く、高血圧などの循環器系疾患を合併することが多く、生命予後に悪影響を及ぼすことが知られている。平成 13 年度の報告「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」において、われわれは①OSAHS の自検例 1358 例の 49.0%に高血圧が認められ、②無呼吸/低呼吸指数(Apnea-Hypopnea Index, AHI)、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、肥満度(体容量指数、Body Mass Index, BMI)、年齢の各要因は、いずれも高くなるに従って、高血圧の合併頻度が高くなることを明らかにした。今年度は AHI、動脈血酸素飽和度の低下度、BMI、

年齢に、覚醒指数(Arousal Index, AI)を加えた 5 要因について、各要因が OSAHS における高血圧の合併にどの程度関与しているかをロジスティック回帰分析によって検討した。その結果、有意の影響を与える要因は無呼吸低呼吸指数と年齢であり、無呼吸低呼吸指数が高くなるに従って高血圧合併が多くなることは最も確実で、次いで高齢になるに従って高血圧合併が多くなること明らかとなった。しかし酸素飽和度の低下度・覚醒指数・肥満度は高血圧の合併に有意の影響を与えなかった。

#### 6 ABPM を用いた睡眠時無呼吸症候群における高血圧症の検討

分担研究者 大賀栄次郎(東京大学 加齢医学講座 助手)

ABPMを用いた、閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における高血圧症の頻度および日内血圧変動パターンの検討および、OSAS 症例におけるABPMにおよぼすNCPAP療法の効果を検討した。その結果OSAS患者ではOSAS症例の平均血圧の24時間平均値はAHI( $r=0.5$ ,  $p=0.015$ )とDI( $r=0.65$ ,  $p<0.001$ )ともに正の相関が認められた。ステップワイス回帰分析によって、OSAS症例の平均血圧の24時間平均値の一番の規定因子は低酸素ストレスの程度を示すDIであった。OSAS症例の24時間血圧測定の結果、高血圧群は67%であった。そのうちの日内変動パターンは dipper 25%, non-Dipper43.8%, inverted dipper25.0%であった。AHIは正常血圧群と比較してnon dipper,inverted dipperで有意に高値を示し、DIはinverted dipperのみ有意に高値を認めた。nCPAPの短期効果としては睡眠時の平均収縮血圧(-2.7mmHg)の低下と拡張期短期変動係数の減少を認めた。したがって、OSASに伴う低酸素ストレスは平均血圧値(24時間平均)に影響し、血圧の日内変動パターンでは

特に、non dipperおよびinverted dipperにてその関与が示唆された。また、nCPAPの24時間血圧に対する短期効果としては夜間の収縮期血圧および拡張期血圧の短期変動性の減少が認められた。

#### 7 睡眠時無呼吸症候群に対する口蓋垂軟口蓋咽頭形成術(UPPP)の有効性の検討 分担研究者 井上雄一 (順天堂大学 精神医学講座 講師)

中咽頭部閉塞の存在する 15 名の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)症例に対して口蓋垂軟口蓋咽頭形成術(UPPP)を施行し、本治療の効果と術前後の睡眠時上気道 MRI 所見を調べると共に、臨床背景、MRI 上の閉塞範囲、睡眠時食道内圧指標を有効群と無効群の間で比較することにより、UPPP の適応について検討した。UPPP 有効群と判断された症例は7名(46.7%)で、術後の有意な多回睡眠潜時検査での入眠潜時の延長は有効群にのみ認められた。有効群と無効群の間で、治療前の無呼吸低呼吸指数(AHI)、MRI 所見での閉塞範囲、肥満度には差がなかったが、食道内圧値は反応群の方が有意に小さかった。また肥満症例では、術後の肥満度の減少率と AHI の減少率が有意な正の相関を示した。

以上の結果からみて、中咽頭部閉塞例においても、食道内陰圧の小さい症例を選んで UPPP を施行し、手術と共に減量を促すことが、良好な治療成績を得る上で重要であることを示した。

#### 8 エアマットセンサを用いた無拘束睡眠モニタ装置に関する研究

分担研究者 松瀬 健(横浜市立大学 呼吸器内科 教授)

日本をはじめとする先進国では社会の高齢化に伴い健康についての関心が高まり、

バイタルサインを測定する様々なセンサが普及発達している。そこで無拘束型センサとして、簡易で、比較的安価に構築できるエアマットセンサを試作し、呼吸、心拍のバイタルサイン検出性能について検討した。併せて、近年注目を浴びている睡眠時無呼吸症候群(Sleep Apnea Syndrome SAS)検出の可能性を検証した。結果、呼吸、心拍を高精度に検出することと、SAS 判定、特に閉塞型、中枢型に分離し判定できる可能性を示した。

9 睡眠時無呼吸症候群患者における超音波を用いた血管機能の変化の検討  
分担研究者 橋本正良(神戸大学 総合診療科 助教授)

睡眠時無呼吸症候群(SAS)の治療として持続気道陽圧換気(CPAP)を使用することで、血圧ならびに血管機能の変化が生じるかを、超音波を用いた非侵襲的方法である上腕動脈血流依存性血管拡張反応(FMD)により検討した。睡眠時無呼吸症候群(SAS)と診断され、CPAP 治療を受けた男性12例(年齢 $52 \pm 3$ 歳(平均 $\pm$ SE))を対象とした。連続5日間のCPAP 治療の前後でFMDは有意な改善を示した。一方、CPAP未治療群ではFMDの変化は認められなかった。

SAS 症例では血管内皮機能の低下が認められ、その低下はCPAPの治療により短期的には改善する可能性を示した。

10 睡眠時無呼吸症候群が血圧および動脈硬化危険因子に及ぼす影響

前川純子(天理市立病院 副院長)

睡眠時無呼吸症候群が、血圧、動脈硬化危険因子に与える影響を検討した。平均 $61 \pm 11.4$ 歳の男女998例(男324例・女674例)を対象とした。高血圧18.7%、高脂血症21.6%、BMI25以上の

肥満者は22.1%あった。睡眠時無呼吸が重症であればあるほど、血圧が高かった。血圧に関与する因子として、多変量解析では、肥満、年齢とは、関係ない独立危険因子として睡眠時無呼吸が検出された。生活習慣病、特に肥満・高血圧を示す重要な症候であることを示した。

11 いびきが高血圧の独立した危険因子であるかについての研究—いびきの音響計測を用いて—

中野 博(国立療養所南福岡病院医長)

いびきと高血圧、心血管障害との関係はよく知られているが、客観的計測にもとづくものは少なく、その関係が閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)を介したものであるかどうかについても結論が得られていない。そこで睡眠呼吸障害外来を受診し睡眠ポリグラフを受けた患者で Apnea-hypopnea index (AHI)が15未満であった患者176名を対象に血圧とOSAS、いびきの音響計測の諸指標との関連を横断的に検討した。その結果、高血圧の合併頻度は、いびき時間比率0-4.9%、5-9.9%、10-14.9%、15%以上の群で、それぞれ、24、41、42、45%であった。高血圧症の有無を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析をおこなうと、いびき変数は、年齢、性別、Body mass index、AHIなどと独立して高血圧合併に寄与していることが示された。いびき時間比率10%増加に対する各因子調整後の高血圧合併のオッズ比は1.87( $p=0.009$ )、平均いびき強度6dB増大にたいする各因子調整後のオッズ比は1.90( $p=0.024$ )であった。いびきはOSASの前段階であるのにとどまらず、心血管障害のリスクファクターである可能性が示唆された。

分担研究報告書

閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における嚥下障害と酸素療法、経鼻持続気道陽圧呼吸法の嚥下障害に改善効果の検討

主任研究者 寺本信嗣 東京大学 医学部附属病院 老年病 助手

研究要旨

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者においては、高率に胃食道食道逆流(Gastroesophageal reflux GER)がみられることに着目し、OSAS患者の嚥下反射を検査し、GERとの関連を検討した。その結果 OSAS 患者では嚥下障害が高頻度に観察され、GERの要因の一つと考えられた。さらに、酸素療法、nCPAP治療によって嚥下障害の改善、GER症状の改善がみられた。特に、nCPAP治療で著明な改善がみられた。したがって、肥満患者にみられるGERにはOSASが関与し、OSASの治療がGER症状を改善し、生活の質の向上に寄与すると考えられた。

研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者は肥満者が多く、就眠時は、仰臥位、側臥位になるため、腹腔と胸腔の圧勾配の差が消失し、機械的にも胃液逆流が多く、また、無呼吸後に吸気の際に過大呼吸から始まるため、その際に、胃液の逆流が生ずる可能性が高い。実際、従来より、OSAS患者では、胸焼けなどの胃食道食道逆流(Gastroesophageal reflux GER)が多いことが知られている。

そこで、本研究では、OSAS患者のGER症状の頻度を検討し、嚥下障害との関連を検討した。さらに酸素療法、経鼻持続気道陽圧呼吸(nCPAP)治療が、GERの症状および嚥下障害を改善するか否かについて検討した。

B 研究方法

対象は、終夜PSGによりOSAS確定診断の患者(男性34名、女性4名)である。対

象者の平均年齢は $52.6 \pm 5.4$ 歳、肥満指数(body mass index 以下BMIと略す)は平均 $34.0 \pm 5.4 \text{ kg/m}^2$ で、無呼吸低呼吸指数(apnea hypopnea index AHI)は $64.5 \pm 5.4$ 歳/時間であった。これらの症例に対し、酸素療法。またはCPAP治療をランダムに各1ヶ月行い、嚥下機能、胃食道食道逆流(Gastroesophageal reflux GER)について検査した。

嚥下機能検査は我々が開発した嚥下誘発試験を行なった。仰臥位にて、経鼻細管5fr小児栄養カテーテルチューブを中咽頭まで進め留置した。これに蒸留水0.4、0.8、1.2、1.6、

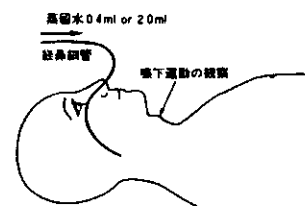
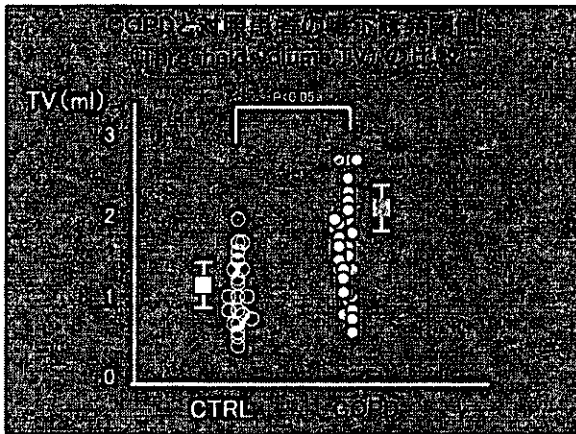


図6 簡易嚥下誘発試験(simple swallowing provocation test: S-SPT)の模式図



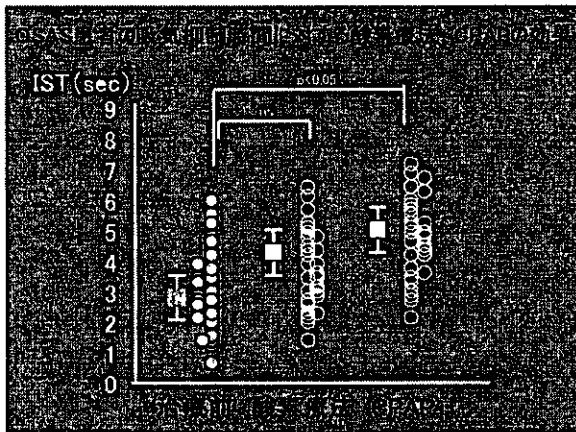
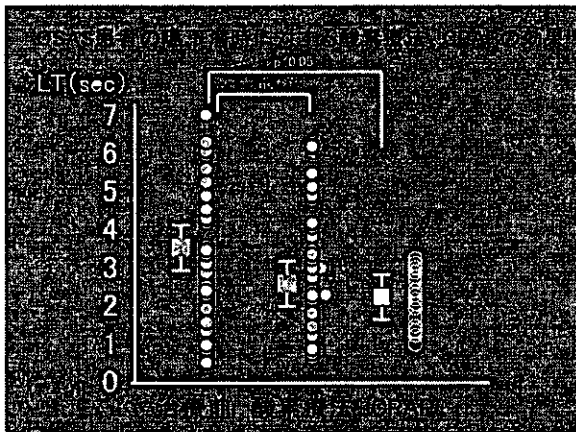




### 3) OSAS 患者の嚥下障害に対する酸素療法、CPAP の効果

OSAS 患者について1ヶ月間の酸素療法、または CPAP 治療を行い各一ヵ月後の嚥下機能を評価した。

嚥下潜時については、酸素療法改善傾向が、有意差はなく、CPAP 治療によって、嚥下潜時の短縮が観察された。



吸気抑制時間については、CPAP 治療によって、有意の延長が観察された。

## 考察

OSAS 患者には、肥満が多く、従来、咽頭違和感や逆流性食道炎の症状が多いことが知られていた。しかしそのメカニズムについては明らかにされていなかった。本研究によって、OSAS が患者では、GERD 症状が多く、その要因として嚥下障害が関与していることがはじめて明らかにされた。

さらに、その嚥下障害は、酸素療法によって部分的に改善するが、CPAP 治療をおこなうことで一層改善することが明らかとなった。閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者は肥満者が多く、就眠時は、仰臥位、側臥位になるため、腹腔と胸腔の圧勾配の差が消失し、機械的にも胃液逆流が多く、また、無呼吸後に吸気の際に過大呼吸から始まるため、その際に、胃液の逆流が生ずる可能性が高い。

本研究により、OSAS 患者の GER 症状についても CPAP 治療が有効であり、生活の質の向上に寄与するものと考えられた。

## 結論

肥満患者にみられる GER には OSAS が関与し、OSAS の治療が GER 症状を改善し、生活の質の向上に寄与すると考えられた。

## 参考文献

- 1) Valipour A, Makker HK, Hardy R, et al Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder *Chest* 2002,121 1748-53
- 2) Teramoto S, Kume H, Ouchi Y Nocturnal gastroesophageal reflux symptom of obstructive sleep apnea syndrome in association with impaired swallowing *Chest* 2002,122 2266-7

3) Teramoto, S, Ishii, T, Matsuse T Chronic cough, sleep apnea, and gastroesophageal reflux disease *Chest* **2001;120**,1036-1037

4) Teramoto S, Ouchi Y A possible pathologic link between chronic cough and sleep apnea syndrome through gastroesophageal reflux disease in older people *Chest* 2000,117 1215-1216

5) Teramoto S, Ohga E, Matsui H, et al Obstructive sleep apnea syndrome may be a significant cause of gastroesophageal reflux disease in older people *J Am Geriatr Soc* 1999,47 1273-4

6) Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux *Am J Med.* 2000,108 Suppl 4a 120S-125S

7) Palombini, BC, Villanova, CAC, Araujo, E, et al A pathologic triad in chronic cough asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease *Chest* **1999;116**,279-284

8) Wolf SM, Furman Y Sleep apnea and gastroesophageal reflux disease *Ann Intern Med* 2002,136 490-1

9) Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, et al Health-Related quality-of-life and quality-days incrementally gained in symptomatic nonerosive GERD patients treated with lansoprazole or ranitidine. *Dig Dis Sci* 2001,46 2416-23

10) Okada, S, Ouchi, Y, Teramoto, S Nasal continuous positive airway pressure and weight loss improve swallowing reflex in patients with obstructive sleep apnea syndrome *Respiration* **2000;67**,464-466

11) Kerr, P, Shoenut, JP, Miller, T, et al Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome *Chest*

**1992;101**,1539-1544

12) Senior BA, Khan M, Schwimmer C, et al Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea *Laryngoscope* 2001,111 2144-46

#### E 研究発表

#### 論文発表

1) Teramoto S, et al Symptomatic gastro—esophageal reflux is common in patients with sleep apnea rather than snorers without sleep apnea *Chest.(In press)*

2) Teramoto S, et al Increased CRP and increased plasma IL-6 may synergistically affect the progression of coronary atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome *Circulation* 2003, 107 E40-0

3) Teramoto S, et al Ambulatory blood pressure after sleep apnoea treatment *Lancet.* 2002,360(9329) 341-2

4) Teramoto S, et al Clinical significance of nocturnal oximeter monitoring for detection of sleep apnea syndrome in the elderly *Sleep Med* 2002, 3 243-244

5) Kume H, Teramoto S, Isurugi K In-vivo dedifferentiation of keratinocytes to epidermal stem cells *Lancet.* 2002,359(9305) 528-9

6) Teramoto S, Ishii T, Matsuse T Clinical significance of sleep apnea syndrome in the elderly *Gerontol Geriatr Int* 2002, 2 163-171

7) Teramoto S, et al Nocturnal gastroesophageal reflux symptom of obstructive sleep apnea syndrome in association with impaired swallowing *Chest.* 2002,122 2266-7

分担研究報告書

睡眠時無呼吸症候群(SAS)の治療が高血圧および高血圧による  
臓器障害進展阻止に及ぼす効果の臨床的研究  
—睡眠時無呼吸症候群患者の血漿 orexin-A 濃度に対する nCPAP 療法の影響?

分担研究者 櫻井 滋 岩手医科大学医学部第三内科 講師

研究要旨

SAHS における睡眠障害は交感神経活性を亢進させ、高血圧症の発症や臓器障害の進展に関与する可能性がある。従って、睡眠障害の重症度を複雑な睡眠検査なしに評価する方法を確立することは SAHS の診療において重要な課題である。Orexin-A は過眠を主徴とする遺伝性疾患であるナルコレプシー研究の過程で覚醒維持に重要な役割を果たしていることが明らかになった神経ペプチドであるが、我々は昨年度の検討過程で SAHS では末梢血中の orexin-A が polysomnography(PSG)上の覚醒指数(arousal index)と相関し、覚醒指数が高いほど早朝覚醒直後の血漿 orexin-A 濃度が低値を示すことを明らかにした。本年度は SAHS 治療の第一選択であり、高血圧に対しても効果が報告されている nCPAP の使用で睡眠状態が改善すれば血漿 orexin-A 濃度が上昇するであろうという仮説のもとに、nCPAP 前後における血漿 orexin-A 濃度の変化を検討した。検討対象 PSG で SAHS と診断され nCPAP 導入後 1 年以内であって nCPAP の良好な使用状態の確認が可能だった 16 名の患者を対象とした。対象はさらに覚醒指数 60 /hr を基準に、60 以上の A 群と 60 未満の B 群に群別した(A 群 8 名、B 群 8 名)。結果 A 群の治療開始前血漿 orexin-A 濃度は  $19 \pm 0.6 \text{ pg}/100 \mu\text{l}$ 、治療後  $42 \pm 1.3 \text{ pg}/100 \mu\text{l}$  であった。B 群では治療開始前  $41 \pm 1.4 \text{ pg}/100 \mu\text{l}$ 、治療後  $56 \pm 1.1 \text{ pg}/100 \mu\text{l}$  といずれも治療後に有意( $p < 0.0005$ ,  $p < 0.005$ )な上昇を認めた。A 群において血漿 orexin-A 濃度の変化率が大きく、全対象、A 群、B 群それぞれにおいて arousal index との間に有意な相関関係を認めた( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0005$ ,  $p < 0.05$ )。以上から血漿 orexin-A 濃度は睡眠障害の重症度と相関し、nCPAP 療法による睡眠障害の改善により正常化する。また、濃度上昇は治療開始前の arousal index が大きい群で顕著である。血漿 orexin-A は SAHS において、睡眠障害の重症度や高血圧を始めとする合併症の予測や病態の改善度を評価する際、有力な生化学的指標となる可能性がある。

A 研究目的

睡眠時無呼吸症候群(SAHS)は睡眠中の無呼吸や低呼吸により、睡眠の分断が生じ、高血圧症や日中の過眠 excessive daytime sleepiness(EDS)を呈する疾患で、一般にその

重症度は呼吸障害の頻度を表現する apnea hypopnea index(AHI)や日中過眠の重症度を評価する Epworth Sleepiness Scale(ESS)によって表現されている。現時点における治療は nCPAP (nasal continuous positive airway