

pressure therapy)が第一選択とされ、nCPAPの使用により高血圧、虚血性心疾患のリスクの軽減が報告されている。また、脂肪細胞から分泌される神経ペプチドである leptin の SAHS における関与が報告され、肥満の影響を除外してもなお血清中の leptin 濃度上昇がみられ、SAHS の呼吸障害の重症度指標である AHI とも有意な相関関係があり、nCPAP 治療により leptin 濃度の低下が見られると報告されている。

Sakurai らは何らかの生理活性物質の受容体をコードすると考えられる未知の遺伝子 (orphan receptor) 解析の過程で「expressed sequence tag」として見いだされた未知の G 蛋白共役受容体に対するリガンドとして、新しい神経ペプチド 2 種を同定し、orexin-A と orexin-B と命名した。Sakurai らによれば、orexin は摂食中枢が存在するとされる視床下部外側野とその周辺ニューロンに発現し、その投射先は中枢神経全般や脊髄にも見られると報告している。さらに orexin は絶食や低血糖により増加すると報告され、摂食を促す作用を有することが知られている。また、睡眠に関する報告として orexin 遺伝子の欠損マウスにおいて、過眠を主徴とする遺伝性疾患であるナルコレプシー様の睡眠発作が見られることが報告されている。Nishino らはヒトのナルコレプシー患者髄液中の orexin-A 濃度を測定し、著しい低下が見られたと報告した。同疾患の剖検脳においては orexin の含有量が著しく少ないことも示されている。これらの知見から orexin は覚醒維持機構にかかわることが示唆されている。

当初、orexin は大脳特異的に発現しているとされ、髄液においてのみ検出可能と考えられていた。しかし、我々は仮に末梢血中の orexin-A 濃度が測定可能であれば「SAHS 患者の血漿中 leptin と AHI が正の相関関係

が見られるならば、同様に食欲や覚醒維持に関する神経ペプチドである血漿 orexin-A 濃度も夜間の睡眠状態や SAHS の重症度との間に何らかの関係があるであろう」という推定に基づき、PSG 所見と市販のヒト orexin-A 測定キットを用いて血漿 orexin-A 濃度を測定し重症度と比較検討した。結果として睡眠中の覚醒指数 arousal index と血漿 orexin-A 濃度の間に負の相関関係を認めたことを報告したが、免疫学的方法のみによる検討結果であったため、末梢血における orexin-A の存在を証明し得なかった。我々の報告に先だって Arihara らは独自に作成した抗体を用いて、RIA 法により測定可能であることを報告するとともに、ヒト血漿中に orexin-A が存在することを pooled plasma を検体とした高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて確認し報告した。最近ではナルコレプシー研究の分野においても、血漿中の orexin に関する報告がみられ、血漿中濃度は対象群との比較では有意差が無く、濃度の低下は髄液に限定された現象であろうとされたが、他の報告では対照群と比較して低値であり、ナルコレプシーの生物学的指標としての意義があるとするなど相反する報告がなされていて、一定の結論は未だ得られていない。

本研究では「血漿 orexin-A 濃度が睡眠障害の重症患者ほど低値をとるならば nCPAP 治療により睡眠障害の改善が得られればその濃度は上昇する」と仮定して本検討を行った。

## B 研究方法

### 1) 対象

対象は日中の過剰な眠気やいびき、睡眠中の無呼吸の指摘により岩手医科大学第三内科を受診した患者 16 名で研究協力の承諾が得られた患者であり、診断目的の PSG で SAHS と診断されたのち、nCPAP による治療を開始した患者から無作為に選択された。全

ての患者は nCPAP 開始後 1 年以内で、使用状況は装置に内蔵したアドヒーランスモニターのデータにより、一夜あたり少なくとも 4 時間以上の使用率が 70% 以上であり、週に 4 日以上の使用を条件に使用状態が良好であることを確認した。

なお、内分泌疾患、慢性閉塞性呼吸器疾患、腎疾患および睡眠薬内服の既往を有するものはあらかじめ除外し、全ての患者において研究に関する同意を得た上で検体の採取および検査を行った。

## 2) 方法

### 1 EDS の評価

外来初診時に担当医が病歴聴取、身体所見の把握を行うとともに Epworth Sleepiness Scale (ESS) を用いて評価した。ESS の平均 ± 標準偏差は 13.8 ± 5.3 であった。

### 2 終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG)

脳波 (4 channel、以下 ch)、心電図 (1 ch)、胸壁運動 (1 ch) と腹壁運動 (1 ch)、サーミスターセンサーによる鼻口気流 (1 ch)、パルスオキシメーターによる動脈血酸素飽和度 (1 ch) と脈拍数 (1 ch)、頤筋電図 (1 ch)、下肢筋電図 (1 ch)、気管音 (1 ch) の 10 項目 (全 13 ch) をデジタル睡眠ポリグラフ装置 (SomnoStar-α、SensorMedics 社製) を用いて記録した。全ての睡眠検査は岩手医科大学付属病院の空調装置を備えた専用検査室で行った。PSG 検査の開始を 20 時、終了を翌朝 6 時とし、検査条件は可能な限り一定とし、American Academy of Sleep Medicine (AASM) の実施基準に準じて行った。測定結果の解析は専用コンピューターに蓄積したデータを CRT ディスプレー上に再生し、臨床検査技師と医師が Rechtschaffen and Kales の方法に従い目視的に解析して結果を得た。治療開始後の PSG は nCPAP 装用した状態である以外は、同一の条件で行った。

### 3 arousal index による群別

PSG の結果から日中の認知機能に明らかな影響を及ぼすとされる覚醒指数 60 /hr を基準に、60 以上の A 群と 60 未満の B 群に群別 (A 群 8 名、B 群 8 名、Table 1) して検討した。

Table 1  
Demographic data and CSS of the patients

	n=16	n=8 (group A)	n=8 (group B)	p value
Age (yrs)	54.9 ± 13.6	49.1 ± 10.8	60.0 ± 14.3	0.1256
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.4 ± 3.9	29.9 ± 4.3	26.8 ± 2.8	0.1133
%fat (%)	30.9 ± 5.8	32.8 ± 7.8	28.5 ± 3.0	0.3828
Epworth sleepiness scale (ESS)	12.4 ± 6.3	16.5 ± 5.6	9.3 ± 5.1	0.0274

ESS is a questionnaire specific to symptoms of daytime sleepiness. Subjects were 16 male who had not narcolepsy, endocrinopathy and were not taking psychotropic or hypnotic drug. Values are expressed as mean ± SD. As for the group A: arousal index ≥ beyond 60 events/hr. As for the group B: arousal index < under 60 events/hr.

### 4 血液検体の採取

初回診断目的での睡眠検査及び治療開始後の睡眠検査時に、それぞれ翌朝 PSG 検査を終了する朝 6 時、覚醒直後に肘静脈から EDTA 入り真空採血管を用いて採取し、血清を分離した後に測定まで -40°C で凍結保存した。

### 5 血漿オレキシン A 濃度の測定

測定は治療前後の検体は OREXIN-A RIA KIT (Peninsula laboratories, Inc) を用い、全ての検体は duplicate して測定し、Coefficient of variation (CV=SD/n, ここで SD は 2 回の測定における標準偏差、n は mean) は全て 10% 以下であることにより再現性を確認し、値は 2 回の平均値を採用した。測定は対象血漿と抗ウサギペプチド血清にて 4°C で 24 時間インキュベートしたのち、[<sup>125</sup>I] 標識した orexin-A を検体に添加して競合反応させ、さらに 4°C にて 24 時間インキュベートした。24 時間後、goat anti-rabbit serum、normal rabbit serum をそれぞれ加え遠心分離 (4°C, 3000 rpm, 20 分間) し、その放射能を測定した。orexin-A 濃度はオレキシン A 標準液の濃度に対する結合率からロジスティック回帰を用いて標準曲線を作成し、血漿中濃度を算出した。

### 6 統計解析

治療前の血漿 orexin-A 濃度とPSGで得られたデータは StatView V (Abacus Concepts)を用い、度数解析には Fisher's exact test を用い5%以下の危険率をもって有意とした。また、結果は最小二乗法を用いて線形回帰分析を行い、回帰曲線の信頼限界を95%とした。また、治療前後の血漿 orexin-A 濃度の解析には box and whisker plot を用いた。

## C 研究結果

### 1 睡眠検査

#### 【睡眠検査】

対象16名のnCPAP治療開始前の総睡眠時間total sleep time(TST)は3890±821分で%stage 1、%stage 2、%stage 3+4、%stage REMはそれぞれ205±139%、613±163%、52±72%、128±117%であった。apnea hypopnea index(AHI)は467±242 events/hr、arousal index(AI)は642±326 event/hrであり、ESSは124±63であった。nCPAP使用時のTSTは4415±825分で%stage 1、%stage 2、%stage 3+4、%stage REMはそれぞれ196±208%、465±217%、174±160%、166±71%であった。AHIは58±66 events/hr、AIは98±53 events/hrであり、使用時に有意な睡眠構築の改善がみられた(Table 2)。

Table 1  
Demographic data and ESS of the patients

	n=16	n=8 (group A)	n=8 (group B)	p value
Age(yrs)	54.9±13.6	49.1±10.8	60.0±14.3	0.1256
BM(kg/m <sup>2</sup> )	28.4±3.9	29.9±4.3	26.8±2.8	0.11133
%fat(%)	30.9±5.8	32.8±7.8	28.5±3.0	0.3828
Epworth sleepiness scale(ESS)	12.4±6.3	16.5±5.6	9.3±5.1	0.0274

ESS is a questionnaire specific to symptoms of daytime sleepiness  
Subjects were 16 male who had not narcolepsy, endocrinopathy and were not taking psychotropic or hypnotic drug. Values are expressed as mean±SD. As for the group A, arousal index is beyond 60 events/hr. As for the group B, arousal index is under 60 events/hr.

A群(n=8)のnCPAP治療開始前のTSTは3944±308で%stage 1、%stage 2、%stage 3+4、%stage REMはそれぞれ177±142%、660±139%、44±64%、117±100%であった。AHIは577±226 events/hr、覚醒指数は891±244 events/hrであった。

nCPAP治療後のTSTは4790±1033分で%stage 1、%stage 2、%stage 3+4、%stage REMはそれぞれ232±305%、446±243%、147±88%、156±99%で、B群(n=8)のnCPAP治療開始前のTSTは3818±1268で%stage 1、%stage 2、%stage 3+4、%stage REMはそれぞれ243±139%、551±192%、63±86%、144±155%であった。AHIは358±218 event/hr、覚醒指数は393±116 event/hrであった。nCPAP治療後のTSTは4148±580分で%stage 1、%stage 2、%stage 3+4、%stage REMはそれぞれ170±126%、464±216%、193±202%、173±51%であった(table 3)。

Table 3  
PSG data in the group A and the group B, the relationship of plasma orexin-A concentration

	A		p value
	before treatment for nCPAP (n=8)	after treatment for nCPAP (n=8)	
TST(min)	394.4±30.8	479.0±103.3	0.0489
stage 1(%)	17.7±14.2	23.2±30.5	0.661
stage 2(%)	66.0±13.1	46.4±24.3	0.0857
stage 3+4(%)	4.4±6.4	14.7±8.8	0.0329
stage REM(%)	11.7±10.0	15.6±9.9	0.5114
AHI(events/hr)	577±22.6	63±9.0	<0.0001
Arousal index(events/hr)	891±24.4	106±7.8	<0.0001
Plasma orexin A(pg/100μl)	13.9±0.6	4.2±1.3	0.0005

	B		p value
	before treatment for nCPAP (n=8)	after treatment for nCPAP (n=8)	
TST(min)	381.8±126.8	414.8±58.0	0.3483
stage 1(%)	24.3±14.9	17.0±12.7	0.3427
stage 2(%)	55.1±19.2	46.4±21.6	0.4616
stage 3+4(%)	6.3±8.6	19.3±20.2	0.1729
stage REM(%)	14.4±14.5	17.3±5.1	0.6284
AHI(events/hr)	358±21.8	52±3.3	0.0015
Arousal index(events/hr)	393±11.6	89±5.1	0.0001
Plasma orexin A(pg/100μl)	4.1±1.4	5.6±1.1	0.0297

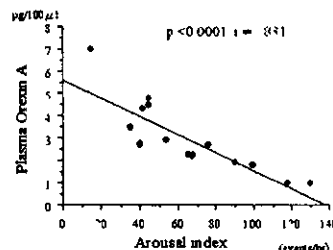
AHI as apnea hypopnea index. Values are expressed as mean±SD.  
Difference with p values less than 0.05 were considered significant.

## 2 血漿 orexin-A 濃度

対象16名の血漿 orexin-A 濃度は30±16pg/100μlであり、血漿 orexin-A 濃度と arousal index との間に有意な負の相関関係を認めた(p<0.0001, r=-0.831, Fig 1)。

Fig 1

Correlation between Plasma Orexin-A and Arousal index of the patients with OSAHS before nCPAP therapy

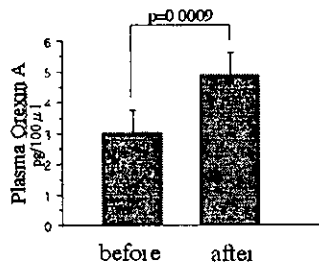


nCPAP使用後は4.9±1.4pg/100μlと治療開始前と比べて有意な高値を示した。

( $p < 0.0009$ , Fig 2)。

Fig 2

A change in plasma orexin-A concentration before and after treatment with nCPAP



A 群の治療開始前の血漿 orexin-A 濃度は  $19 \pm 0.6$  pg/100  $\mu$ l で治療後は  $42 \pm 1.3$  pg/100  $\mu$ l であった( $p < 0.0005$ )。B 群では治療開始前  $41 \pm 1.4$  pg/100  $\mu$ l、治療後  $56 \pm 1.1$  pg/100  $\mu$ l と治療後に高くなった( $p < 0.005$ )。A、B 両群において arousal index との間に有意な負の相関関係を認めた ( $p < 0.0005$ ,  $r = -0.919$   $p < 0.05$ ,  $r = -0.710$ , Fig 3)。

Fig 3 Correlation between Plasma Orexin-A and Arousal index of each groups before nCPAP therapy

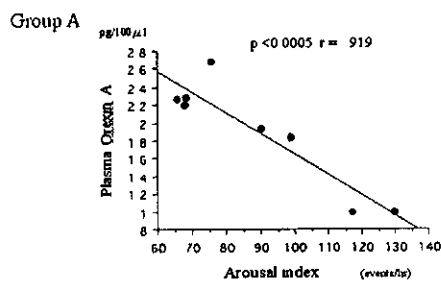
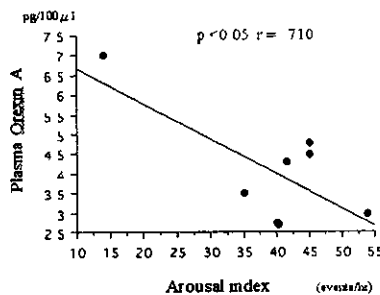


Fig 3

Group B

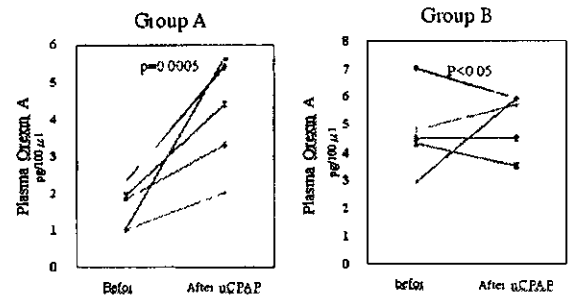


A 群では対象8名全て(100%)において血漿 orexin-A 濃度の上昇を認め、B 群では8名

中6名(75%)で血漿 orexin-A 濃度の上昇が認められた(Fig 4)。

Fig 4

A change in Plasma Orexin-A concentration before and after treatment for nCPAP in each group



### D 考察

我々は昨年度の研究過程で「SAHS 患者で血清 leptin 濃度と AHI に正の相関関係が見られるならば、同様に食欲に関する神経ペプチドである血漿 orexin-A 濃度にも SAHS の重症度との間に何らかの関係がある」という仮説のもと、PSG 所見と血漿 orexin-A 濃度を比較検討した結果、睡眠時無呼吸症候群患者の血漿中には免疫学的に測定可能な orexin-A が存在する可能性を見だし、SAHS 患者の起床直後の血漿を検体に RIA 法で測定した。その結果、睡眠中の覚醒指数 arousal index と血漿 orexin-A 濃度の間に負の相関関係を認めた。また、同一検体の HPLC (高速液体クロマトグラフィー) による分析で orexin-A の存在を確認した。

本研究で我々は、orexin-A 濃度が睡眠障害の指標である覚醒指数と負の相関を示す現象が単なる偶然ではないことをより明確に示すため、日中の過眠、睡眠中の中途覚醒などの SAHS に伴う病態の改善により、血漿 orexin-A 濃度が上昇(正常化)すると仮定して検討を行った。結果として nCPAP によって睡眠状態が改善すると、血漿 orexin-A 濃度が上昇しより軽症者(正常者)の値に近付くことを示した。また、睡眠障害がもともと軽度の患者ではその変化が小さく、高度な患者ほと

その変化が大きいことも示した。しかし、今回の研究は少数の対象によって行われたため、全ての SAHS 患者に普遍的な現象であるかどうかは今後さらに検証を進める必要がある。また、nCPAP を使用しても orexin-A 濃度が変化しない患者が少数ながら存在することも事実であり、その理由は不明である。可能性としては、nCPAP の使用頻度や使用期間が血漿 orexin-A 濃度の上昇に影響を与えているのかも知れない。PSG の結果と起床時の血漿 orexin-A 濃度はそれぞれ、あるいはともに検査時の一過性の睡眠状態を反映するに過ぎないとする見方も可能であろう。これらの問題は今回の成績のみでは明らかでなく、今後の検討課題である。

SAHS に関連する代表的液性因子としては脂肪細胞から分泌される leptin が挙げられるが、SAHS の重症度指標である AHI と血清 leptin 濃度の間に関連関係が見られ nCPAP により AHI が改善するとともに肥満とは独立して血清 leptin 濃度が低下することが報告されている。leptin は摂食行動に関連するペプチドとしてよく知られ、一般に血清 leptin 濃度の上昇は食欲を抑制する方向に作用する。それに対し orexin は摂食を促す作用を有する。Orexin を投与したマウスでは摂食行動と自発行動の亢進、不随運動が見られる。実際に orexin を脳室内に投与することによって、飲水行動促進、覚醒作用、交感神経を高め血圧上昇、心拍数が増加する他、血中コルチコステロンの上昇、プロラクチン濃度の低下などが認められる。さらに Chemelli らは orexin の睡眠に関するとして orexin ノックアウトマウスにおいてナルコレプシー様の睡眠障害が見られることを報告した。また、Nishino らがヒトのナルコレプシー患者の髄液中 orexin-A 濃度を測定した研究では著しい濃度低下が見られ、Thannickal らはナルコレプシー患者の剖検脳

において orexin ニューロンの数が少ないことを報告している。これらの知見から、orexin は覚醒維持機構にかかわることが示唆された。さらに髄液および末梢血中のオレキシン濃度は年齢に依存せず、また、最近ではヒスタミン H1 受容体ノックアウトマウスにおいては orexin による覚醒作用が見られないことが明らかになり、ヒスタミンレベルと orexin ニューロンの間に正のフィードバックの存在も想定されている。

この様な事実は覚醒維持に関する orexin の作用がナルコレプシーのみに見られるものであることを示唆するものではなく、他の病態においても同様に覚醒維持に関与している可能性を示すものである。当初、orexin は大脳特異的に発現しているため、髄液でのみ測定可能とされていたが、Arihara らはヒト血漿中に存在する orexin を HPLC にて確認し、RIA 法により測定可能であることを報告した。Komaki らは、絶食によりヒト血漿中の leptin 濃度の上昇と orexin 濃度の低下を認め、両者には負の相関が有ることを示した。

今日ではナルコレプシーの研究においても、血漿中の orexin に関する報告がみられ、血漿中濃度は対象群との比較では有意差が無く、濃度の低下は髄液に限定された現象であろうとされていた。しかし、他の報告では対照群と比較して低値であり、ナルコレプシーの生物学的指標としての意義があるとする相反する報告がなされており、一定の結論は得られていない。大脳以外の orexin-A の起源として、脳以外にも膵臓、十二指腸などにも orexin-A が発現している細胞が認められており、これら末梢の細胞からの分泌も否定できない状況にある。我々が測定している orexin-A の起源が中枢神経か末梢の組織かについては明らかでないが、睡眠障害の重症度と明らかな関係を有する点は注目すべき現象である。

現時点では、SAHS における orexin-A の動

態は末梢、脳内を問わずほとんど未解明である。睡眠中に頻回の「覚醒」を示す SAHS では中枢における orexin-A の濃度上昇が予測されると考える立場もあるであろう、しかし、SAHS における覚醒反応はごく短時間の覚醒であり、むしろ睡眠を維持しようとする患者に対し、間欠的な呼吸障害が睡眠を強制的に中断する現象であり、短時間の覚醒反応の直後には浅いながら即時に睡眠状態への復帰が見られる。このことは睡眠を維持できないナルコレプシーと同様に orexin が低値の状態に相応しい現象である。つまり、SAHS では睡眠を維持するために睡眠中 orexin が低値をとることは必ずしも不合理ではない。逆に日中は睡眠障害による覚醒維持困難すなわち日中過眠が見られる。このことは重症者の血漿 orexin-A 濃度が低値であることと符合する。我々の検討は睡眠状態が直接反映される可能性が高いという理由により、覚醒直後に検体の採取を行ったため、日内変動については不明である。しかし、Orexin には明らかな日内変動は認められないと報告されているため、代表的な値として解釈することも可能かも知れない。もちろん、SAHS のような病的状態では日内変動が見られる可能性は否定できないため、将来的に血漿 orexin-A 濃度を臨床的指標とする場合には、採血時間による変動の有無を確認することが重要と考えられる。

閉塞型睡眠時無呼吸症候群は高血圧症の独立した危険因子であり、SAHS患者における高血圧の合併率は40%程度、逆に本態性高血圧と診断された患者がSAHSを併発する頻度は30%程度と報告されている。また、SAHSは脂質代謝異常・糖尿病・インスリン抵抗性・肥満など多彩な病態を呈するため、生活習慣病の原因の一端を担う病態である。さらに、生活の質を低下させ、学習能力・記憶力に影響を及ぼすとともに、交通事故の頻度

を上昇させるなど社会的影響の大きい重大な症候群である。現時点におけるSAHSの第一選択治療はnCPAPであり、nCPAPの使用により夜間の呼吸障害のみならず日中傾眠の改善をもたらされ、予後の改善に対する効果も報告されていることは周知の事実である。これまで、nCPAPがもたらす治療効果は自覚症状としての日中過眠の改善や上述した合併症の改善をもとに行われている。血漿 orexin-A濃度は睡眠状態を反映する初めての生化学的効果指標となる可能性を有する。

### 結論

睡眠時無呼吸症候群におけるnCPAP治療開始前の血漿 orexin-A濃度は arousal indexとの間に有意な負の相関を認め、nCPAP治療後には上昇する。またPSG上の覚醒頻度の多い対象では濃度変化の割合がより大きい。覚醒直後の血漿orexin-A濃度は睡眠障害の重症度を反映し、治療による睡眠状態の改善を評価する際の有用な生化学的指標となる可能性がある。

## E 研究発表

### 論文発表

1) Nishijima T, Sakurai S, Arihara Z, Takahashi K Plasma orexin-A-like immunoreactivity in patients with sleep apnea hypopnea syndrome Peptides 6595 (2003) 1-5 *in press*

2) 櫻井 滋, 西島嗣生、井上洋西 閉塞型睡眠時無呼吸症候群の血漿 orexin-A 濃度における nCPAP 治療前後の変化と睡眠障害重症度の関係 臨床生理学会誌 2003 *in press*

3) 西島嗣生、櫻井 滋、井上洋西 睡眠呼吸障害における血清オレキシン濃度測定 of 臨床的有用性 臨床生理学会誌 32(3) 175-181, 2003

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 放射線科学 助教授

研究要旨

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。またモラールも低く、OSAS が、生活の質を障害している可能性が示唆された。

研究目的

Guilleminault らが定義した睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome SAS )とは、7 時間の睡眠中に10 秒以上続く換気停止が30回以上、または睡眠1 時間あたり5回以上起こることであるが<sup>1)</sup>、通常2-4%の酸素飽和度の低下を伴う換気量の減少を低換気と定義し、睡眠1 時間当たりの無呼吸低呼吸指数(apnea and hypopnea index AHI)が5 以上の場合、SAS とする事が多い<sup>2)</sup>。睡眠時無呼吸症候群としては、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome OSAS)の頻度が圧倒的に多いが、SASの診断基準をみだし、日中の眠気などの臨床症状を呈し、治療対象となるOSASは欧米においては、成人男子で4 ~5%、女子で2 %前後になるとされている<sup>3)</sup>。本邦における有病率も1 ~2 %に達するとの報告はあるが、治療対象数は明らかでない。中等度以上のOSAS は有意に生命予後が悪く、その原因は睡眠中の無呼吸による突然死ではなく、脳・

心血管障害によると1980 年代末に報告された<sup>4)</sup>。実際、脳・心血管障害、心臓突然死の発症時間帯のピークは早朝より午前中にあり、これら予後に重大な影響を与える諸疾患と睡眠呼吸障害との関連が考え得る。脳・心血管障害の発症と睡眠呼吸障害の関連についてはOSAS よりも鼾との関連での報告が多い<sup>5)-7)</sup>。

そこで、本研究では、1)睡眠時無呼吸おと脳病変との関連性の検討する目的に、OSAS 患者の脳病変を検査し、OSAS との関連を検討した。2) OSAS 患者の認知能を評価し、脳病変との関連を検討した。3)さらに、OSAS 患者のうつ状態、モラールを評価し、脳病変と生活の関連を検討した。

B 研究方法

国際医療福祉大学関連施設に脳ドック検診で受診した 205 名を対象とした(65.3±4.4 歳)。日中の眠気については、昼間時傾眠評価のための Epworth Sleepiness Scale (ESS)

によりスコア化した<sup>8)</sup>。動脈硬化の危険因子として、高血圧(降圧薬内服中、または、過去2回以上にわたり血圧が収縮期圧 160mmHg以上、もしくは拡張期圧 95mmHg以上)、糖尿病(経口血糖降下薬内服中、またはインスリン使用中、あるいは、HbA1C 6.1%以上)、高脂血症(高脂血症治療薬内服中、あるいは総コレステロール220mg/dl)、喫煙の有無について検討した。塞栓源となりえる心臓疾患を検索する目的で、全例に12誘導心電図および24時間心電図モニター、経胸壁心エコー図検査を施行した。非弁膜性心房細動、僧帽弁膜症、心筋梗塞、心室瘤、人工弁、拡張型心筋症、卵円孔開存、心房中隔欠損、心房中隔瘤を塞栓源となりえる心臓疾患とした。脳血管病変の検索には、全例に頸部血管エコー図検査を行い、MR angiography(MRA)を行った。

脳梗塞の臨床病型は、米国 National Institute of Neurological Disorders and Stroke の脳血管疾患分類第III版(NINDS-III)の臨床分類に準じて、以下のように分類した。1)ラクナ梗塞(lacunar, Lac) 動脈硬化の危険因子を有し、ラクナ症候群を呈するCT/MRI上穿通枝領域の径15mm以下の脳梗塞、2)アテローム血栓性脳梗塞(atherothrombotic, AT) 動脈硬化の危険因子を有し、同側の主幹脳動脈に有意な動脈病変を有する穿通枝領域以外の脳梗塞、または、CT/MRI上穿通枝領域の径15mm以上の脳梗塞、3)心原性脳塞栓症(cardioembolic, CE)、症候突発完成型で塞栓源となりえる心疾患を有する塞栓性の脳梗塞、4)その他の脳梗塞 上記の3病型以外の特異な原因による脳梗塞(miscellaneous, Misc)と原因不明の脳梗塞(undetermined, UD)に亜分類した。

認知能、うつ状態、モラールを評価する目

的で、Mini-Mental State Examination (MMSE)(Folstein M F et al J Psychiat Res 12 189,1975) 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)(加藤伸司、他 老年精神医学雑誌 2 1339,1991)バーセルインデックス(Barthel Index, 機能的評価) Mahoney F L&Barthel D W Functional evaluation The Barthel Index Maryland State Mad J 14(2) 61-65,1965 より)を行った。

測定値は、平均値±標準誤差で示した。統計学的検討は、 $\chi^2$ 乗検定、または平均分散分析(ANOVA)とBonferroni(ホンフェローニ)検定によって行った。2変数間の相関関係の分析には、一次相関分析を用いた。危険率5%未満で有意差ありとした。

## 研究結果

### 1) OSAS 患者と対象肥満者の脳病変の比較

対象とした205例のうち、OSAS患者は、65名(55.1%)、OSASではない者が140名(44.8%)であった。ラクナ梗塞(lacunar, Lac)が認められた患者は、29例(14.1%)にみられ、5例(2.4%)にアテローム血栓性脳梗塞が認められた(表1)。

	OSAS (-)	OSAS (+)	合計
ラクナ(-)	137/140	43/65	176/205
ラクナ(+)	7/140	22/65*	29/205
AT(-)	139/140	61/65	200/205
AT(+)	1/140	4/65	5/205

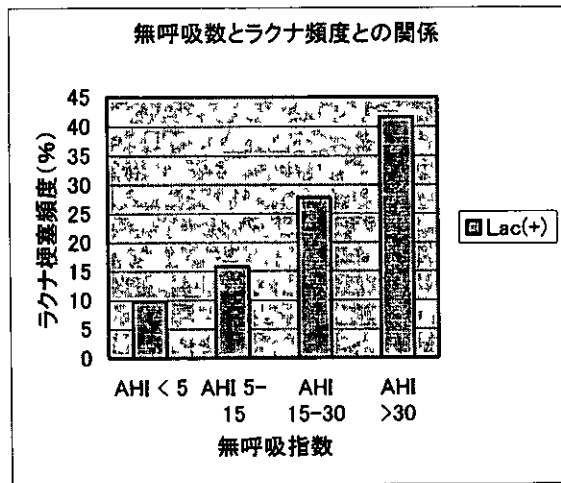
\* p<0.05 SAS(-)群と比較して

SAS患者では、ラクナは65例中22例(33



8%)にみられ、SAS(-)よりも明らかに多かった。アテローム血栓性脳梗塞についても、SAS(-)症例の11%、SAS(+ )症例の67%に認められ、SAS(+ )で多かった。

SAS について、AHI とラクナ梗塞頻度の関係を見ると、AHI が大きくなるほどラクナ梗塞頻度が多くなる傾向がみられた(図1)。



さらに、夜間動脈血酸素飽和度最低値 (Spo<sub>2</sub> nadir) とラクナ病変頻度との関係を検討すると有意の負の相関がみられた ( $r = -0.497, P < 0.05$ )。

一方、無呼吸と血糖、HbA1c 等とは有意な相関はなかった。また、無呼吸とともに重症化とともに昼間の眠気 (ESS スコア) が強くなる傾向がみられた。ただし、ESS スコアとラクナ病変との間には、相関はみられなかった。

認知機能については、図1のように、OSAS 患者群では、MMSE は、 $24.6 \pm 1.2$ 、OSAS なし群では、MMSE は、 $27.8 \pm 0.6$  で、OSAS 群で有意に低値であった ( $p < 0.05$ )。

OSAS 患者群と OSAS のない群でモラールスコアを比較すると(図2)、OSAS 群はモラールの低下がみられた。

うつスコア (GDS) については、OSAS 群は OSAS なし群に比べ、低下していた(図3)。

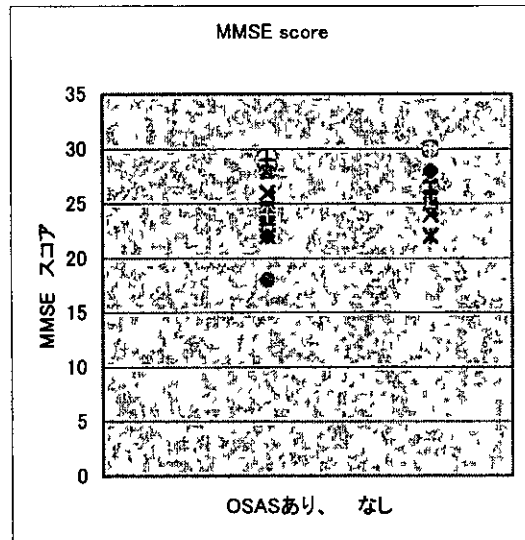


図1 MMSE の比較

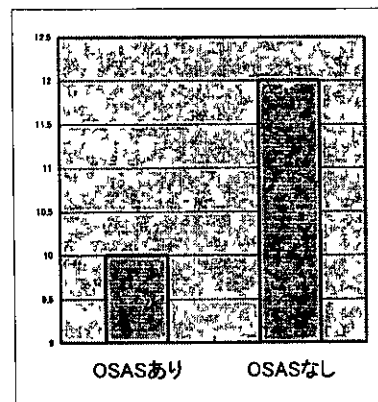


図2 モラールスコアの比較

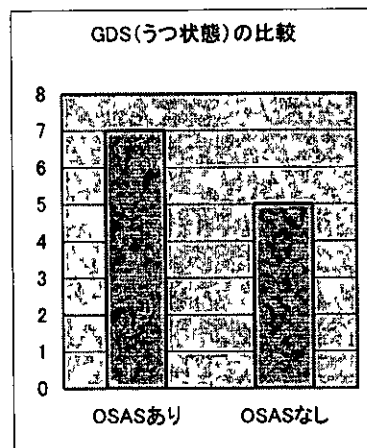


図3 うつスコア (GDS) の比較  
考察

Dysken らは脳卒中または一過性脳虚血を発症した患者24人の70%にAHI10以上のSASがみられたと報告した(Stroke

1996,27 401-407)<sup>10)</sup>。その発症機序の一つとして、Netzer らは閉塞性低呼吸時には脳血流量が76%低下し、閉塞性無呼吸 (obstructive sleep apnea OSA) 時には脳血流量が80%低下すると報告し、睡眠中の脳卒中発症の危険因子としての閉塞性呼吸障害の重要性を指摘した<sup>11)</sup>。また、脳卒中を起こした後の予後も常習酩酊者では非酩酊者に比し有意に悪いことが報告されている<sup>12)</sup>。

今回の我々の検討でも、OSAS患者では、有意に微小脳梗塞病変が多かった。したがって、無呼吸が脳血管障害の重要なリスクである可能性が示唆された。

さらに今回、これらの患者の認知能力、モラールを検討したところ、OSAS 患者では、認知能力の低下が見られ、モラールも低下していた。今回の対象例が、脳ドック受診者で、高齢者であったため、OSAS を有する患者では、ラクナ梗塞のみならず、認知能力に影響が見られることが明らかとなった。

したがって、OSAS は微小脳梗塞病変数やモラールや生活の質と関連する重要な因子であることが判明した。

### 結論

OSAS では、微小脳梗塞病変が増加し、認知機能、うつ状態への影響することが明らかとなった。

### 参考文献

- 1) Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC The sleep apnea syndromes *Annu Rev Med* 1976, 27 465-84
- 2) Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, et al The sleep hypopnea syndrome *Am Rev Respir Dis* 1988,137 895-898
- 3) Young T, Palta M, Dempsey J, et al The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults *N Engl J Med.* 1993,328 1230-1235

4 He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea Experience in 385 male patients *Chest* 1988,94 9-14

5 Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C, et al Snoring in a Hispanic-American population Risk factors and association with hypertension and other morbidity *Arch Intern Med* 1990,150 597-601

6 Hu FB, Willett WC, Manson JE, et al Snoring and risk of cardiovascular disease in women *J Am Coll Cardiol* 2000,35 308-13

7 Palomaki H, Partinen M, Juvola S, Kaste M Snoring as a risk factor for sleep-related brain infarction *Stroke.* 1989,20 1311-5

8 Johns MW Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea The Epworth Sleepiness Scale *Chest* 1993,103 30-6

9 Palomaki H Snoring and the risk of ischemic brain infarction *Stroke* 1991,22 1021-1025

10 Dyken ME, Somers VK, Yamada T, et al Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea *Stroke* 1996,27 401-407

11 Netzer N, Werner P, Jochums I, et al Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing correlation with obstructive hypopneas *Stroke* 1998,29 87-93

12 Spriggs DA, French JM, Murdy JM, et al Snoring increases the risk of stroke and adversely affects prognosis *Q J Med* 1992,83 555-62

E 研究発表

なし

厚生科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
分担研究報告書

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の臓器障害の検出における  
有用性の検討

分担研究者 秋下雅弘 杏林大学医学部高齢医学 助教授

### 研究要旨

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用い、臓器障害の検出における有用性について検討した。対象は、連続症例 135 例(男性 56 名/女性 79 名)、年齢  $62 \pm 16$  歳(平均 $\pm$ SD)で、健常者 25 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。上腕へ下腿動脈脈波速度、頸動脈内膜・中膜厚、上腕動脈血流依存性血管拡張反応を同一症例に施行し、動脈硬化性疾患(冠動脈疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症)の有無および頸動脈プラークの存在との関係について解析した。各測定値間には有意な相関関係があったが、3種類の検査値を各3分位すると、結果が下位であった検査の数(0~3)は動脈硬化性疾患の存在、および頸動脈プラークの存在に有意に関係し、各検査単独の場合より検出精度が高まった。以上から、3つの検査法は相互に関連があるが、これらの検査を組み合わせることで、臓器障害の診断精度は高くなると考えられた。

### A 研究目的

SASは高血圧のほか、脂質代謝異常、インスリン抵抗性や糖尿病、肥満といった病態を高頻度に合併し、各種臓器障害を併発する。特に血管障害の進行に伴う脳卒中や冠動脈疾患の合併は患者の生命予後やQOL維持の観点から大きな医学的問題である。したがって血管障害を評価し、対応することがSAS患者の予後改善に重要な役割を果たす。

その一方で、血管障害の評価法はまだ定まっておらず、非侵襲的方法はいくつか存在するが、それぞれ測定原理や測定部位が異なり、施設により用いる方法も異なる現状がある。これらには、血管内皮細胞機能を検出する方法である上腕動脈血流依存性血管拡張反応(Flow-mediated dilatation, FMD)、血管の硬さを検出する方法である脈波速度(Pulse Wave Velocity, PWV)、頸動脈の内膜・中膜

複合体肥厚度(Intima Media Thickness, IMT)を超音波により測定する方法などがある。昨年度、研究者は同一症例にこの3検査を施行し、3検査法の測定値間に強い相関があることを報告した。

今年度は、引き続き症例を増やしてIMT、FMDおよびPWVを測定解析し、3検査法の間に関連について確認すると共に、これらの検査を組み合わせることで臓器障害の検出感度が上がるかどうかを検討した。

### B 研究方法

1)対象 杏林大学医学部附属病院高齢医学科外来および入院症例で、FMD、PWV、IMTの各検査を施行した連続症例 135 名である。表1に症例の背景を示すが、全体的に高齢で、高血圧、高脂血症、糖尿病といった動脈硬化危険因子を有する症例が多く、脳血管障害、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化

症を合わせた動脈硬化性疾患患者は 33 名 (24%)である。

年齢	62±16歳 (mean±SD)
男性/女性	56/79(計135名)
健常者	25名 (19%)
高血圧	51名 (38%)
高脂血症	64名 (47%)
糖尿病	35名 (26%)
脳血管障害	21名 (16%)
冠動脈疾患	10名 (7%)
閉塞性動脈硬化症	5名 (4%)

2)解析項目 FMD は東芝製超音波装置 PowerVision 6000 を用い、既報の方法にしたがって右上腕動脈における駆血解除 45-60 秒後の血管径増加率を FMD として計測した。頸動脈 IMT は、同超音波装置を用い右総頸動脈(内・外頸動脈分岐部より 10 mm 近位)で計測した3点の平均値を求めた。この際、頸動脈プラークの有無についても評価した。PWV は、日本コーリン製 form PWV/ABI を用い、右上腕動脈〜右下腿間の PWV を解析に用いた。

### C 研究結果

1)3検査測定値間の相関 年齢および3種類の検査測定値間の単相関係数を表2に示す。単相関では、年齢、IMT、FMD、PWVはいずれも相互に有意な相関を示した。この4因子による多変量解析では、FMDを除いて独立した関連が、また70歳未満を対象とした場合には4因子すべての独立した関連が示された。

表2 年齢および各検査値の間の単相関係数

	FMD	IMT	PWV
年齢	- .575	.561	.656
FMD		-.351	-.474
IMT			.487

すべての相関について、 $p < 0.0001$

### 2)各検査単独および組み合わせによる動脈

硬化性疾患と頸動脈プラークの検出 まずカットオフ値を設定するために、それぞれの検査値を頻度別に3分位とした(表3)。

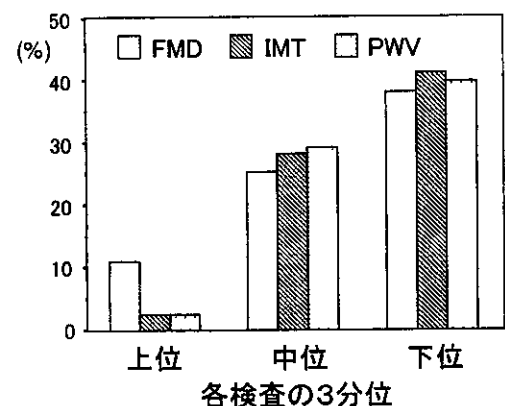
次に、動脈硬化性疾患を合併する割合、およびエコーで頸動脈プラークを検出した割合をそれぞれの検査の3分位毎に求めた(図1、図2)。各検査ともに、動脈硬化性疾患、頸動脈プラークを認める割合は下位の方が有意に多かったが( $\chi^2$  二乗検定、 $p < 0.01$ )、FMDは

表3 各検査値の3分位とその分布

検査項目	分位	分布
FMD, %	上位 (0.40)	6.0±1.7
	中位 (0.19, <0.40)	2.9±0.7
	下位 (<0.19)	0.8±0.9
IMT, mm	上位 (<0.75)	0.63±0.08
	中位 (0.75, <1.02)	0.87±0.11
	下位 (0.102)	1.17±0.19
baPWV, cm/sec	上位 (<1434)	1237±140
	中位 (0.1434, <1880)	1618±126
	下位 (0.1880)	2288±399

数値は mean±SD

図1 動脈硬化性疾患を合併する割合



IMT、PWVに比べて上位における合併頻度も多かった。さらに、3検査を組み合わせ、結果が下位である検査の数(0~3)により動脈硬化性疾患、頸動脈プラーク合併の有無を検出した。下位検査の数は、動脈硬化性疾患の有無、頸動脈プラークの有無いずれとも関係があった( $\chi^2$  二乗検定、 $p < 0.001$ )。また、下位検査の数と合併確率との関係は図3に示すように階段状であり、単独検査の場合に比べて段階的評価が可能であった。

## D 考察

1) PWVとIMTおよびFMDとの間には、有意な相関関係が認められた。したがって、今回のような幅広い対象を含む症例検討研究では、3検査のうちどれを用いても血管障害の程度を推定するのに大きな差はないであろう。一方、症例毎にみるとそれぞれの検査結果は必ずしも一致せず、臨床検査として各個人の結果を正確に評価できるかどうかには問題が残る。

2) その問題は、臓器障害という高血圧のエンドポイントに到るリスクを評価できるかどうかである。この点は本来、各検査値が悪い(下位に属するなど)ことが脳血管障害や冠動脈疾患など動脈硬化性疾患の発症に結びつくかどうかを前向き研究により明らかにするべきである。その代替として本研究では、動脈硬化性疾患の合併、および頸動脈プラークの存在を一つの明白な臓器障害と考えて横断的に検討した。その結果、検査値を3分位してみると、どの検査でも上位から下位になるにしたがい有意に臓器障害の頻度は増加した。特に、IMTとPWVでは上位群における合併は少なく、この2検査の結果が良ければ臓器障害を有する確率は低いと考えてよいであろう。一方、FMDでは上位群にもかなりの臓器障害合併者がおり、要注意である。治療による介入効果も影響したと考えられる。

単独検査には測定誤差を含めて上記の問題があるが、検査の組み合わせにより診断精度が改善するかどうかを臓器障害の合併頻度の点から検討した。その結果、3検査を組み合わせることで、単独検査よりも臓器障害の存在を推定するのに定量的な(しかも多分信頼性の高い)数字が得られた。したがって、高血圧患者で臓器障害のリスクを評価する場合には、これらの検査法を組み合わせる方がより有用であると考えられた。

## E 研究発表

### 論文発表

- 1) Akishita M, et al Testosterone and comprehensive geriatric assessment in frail elderly men J Am Geriatr Soc *in press*
- 2) Nishijima R, Akishita M, et al Demonstration of a foamy plug in the main bronchus using chest computed tomography J Am Geriatr Soc 51 284, 2003
- 3) Imai Y, Shindo T, Maemura K, Sata M, Saito Y, Kurihara Y, Akishita M, et al Resistance to neointimal hyperplasia and fatty streak formation in mice with adrenomedullin overexpression Arterioscler Thromb Vasc Biol 22 1310-5, 2002
- 4) Liang YQ, Akishita M, et al Estrogen receptor beta is involved in the anorectic action of estrogen Int J Obes Relat Metab Disord 26 1103-9, 2002
- 5) Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Akishita M, et al Red wine polyphenols inhibit vascular smooth muscle cell migration through two distinct signaling pathways Circulation 105 2404-10, 2002
- 6) Akishita M, et al Adverse drug reactions in older people with dementia J Am Geriatr Soc 50 400, 2002

### G 知的所有権の所有状況

- 1 特許取得  
なし
- 2 実用新案登録  
なし
- 3 その他  
なし

分担研究報告書

眠時無呼吸症候群に合併する高血圧の発症に關与する要因の分析

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

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)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關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が明らかとなった。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いという成績を得た。

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)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關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。

B 研究方法

a) 研究対象

平成11年11月から平成14年10月までの3年間に、睡眠呼吸障害クリニックにおいて8時間以上の終夜睡眠ポリグラフ検査を実施し、閉塞型睡眠時無呼吸/低呼吸があることを確認した未治療の1980例を解析の対象とした。対象とした症例はすべて、少数の中樞型無呼

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。

対象とした 1980 例は男 1728 例(87%)と女 252 例(13%)で、年齢は 20 歳から 86 歳までの成人である。いずれも「いびき」、睡眠中の呼吸停止、夜間熟眠困難や昼間の眠気過剰などの睡眠障害を主訴とする患者である。

### b) 高血圧の判定

高血圧の有無の判定は、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、いずれも 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。

検討対象とした 1980 例を高血圧群 713 例(36%)と高血圧がない非高血圧群 1267 例(64%)の二群に分類した。

### c) 高血圧合併に関与する 5 要因の選択とその理由

高血圧の発症要因の解析にロジスティック回帰分析を使用するには、変数の数をなるべく少なくし、極めて強い相関関係がある複数の変数を加えることを避けなければならない。年齢、肥満度、終夜睡眠ポリグラフ検査の計測値は互いに独立した変数である。

年齢と肥満は高血圧発症の直接的原因ではないが、OSAHS が中高年者に多く、肥満者に多いことはよく知られており、この点では相関関係がある。なお年齢と肥満度(BMI)は終夜睡眠ポリグラフ検査時のものである。年齢別の症例数を表 1 に、BMI 別の症例数を表 2 に示す。

表 1 年齢別の症例数

年齢	20	30	40	50	60	70	80
	歳代	歳代	歳代	歳代	歳代	歳代	～
症例	124	471	493	499	306	81	6
割合	6.3%	23.8%	24.9%	25.2%	15.5%	4.1%	0.3%

表 2 BMI 別の症例数

BMI(kg/m <sup>2</sup> )	16～	20～	25～	30～	35～	40～	50～
	20	25	30	35	40	50	55.4
症例	81	772	790	252	68	9	8
割合	4.1%	39.0%	39.9%	12.7%	3.4%	0.5%	0.4%

### d) 終夜睡眠ポリグラフ検査の測定値

終夜睡眠ポリグラフ検査によって得られる計測値は多数あるが、OSAHS に関係する計測値と睡眠障害に関する計測値が主なものである。なるべく少数の計測値で OSAHS と睡眠障害の程度を代表させ、かつ相互の相関関係があまり強くない独立変数を選ぶ必要がある。このような視点から下記の 3 要因を選んだ。

① 無呼吸/低呼吸指数(AHI) 終夜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 Task Force (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。AHI が 5 以下の場合には病的とは見做されないが、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。

対象とした 1980 例の AHI 別の内訳を表 1 に示す。AHI(回/時)の最小は 0.1 で最大は 144.5 で、30 以上の重症例がほぼ半数(47.9%)を占める。

表 3 AHI 別の症例数

AHI(回/時)	病的基準以下 (0.1以上5未満)	軽度 (5以上15未満)	中等度 (15以上30未満)	重度 (30以上70未満)	非常に重度 (144.5まで)
症例	249	374	408	667	282
割合	12.6%	18.9%	20.6%	33.79%	14.2%

### ② 動脈血酸素飽和度の低下度

睡眠時無呼吸/低呼吸に伴う動脈血酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)低下の程度を示すには、SaO<sub>2</sub>が90%未満になる睡眠時間が総睡眠時間に占める割合(%Sleep Time spent during SaO<sub>2</sub><90%)を使用するのが適当と考えられる。これをSaO<sub>2</sub>低下度またはSaO<sub>2</sub><90と略すことにする。無/低呼吸に伴うSaO<sub>2</sub>低下の程度を、SaO<sub>2</sub>の最低値をもって代表させる方法も考えられるが、これは全体のSaO<sub>2</sub>低下の程度を表す数値としては適当でない。

無/低呼吸に伴うSaO<sub>2</sub>低下(低酸素血症)は高血圧発症の最も重要な要因である。AHIが高くなるに従って増加する傾向はあるが、必ずしも並行するものではなく、AHIとは相関関係はあるが、独立した要因と見做してよいと考えられる。

表4 SaO<sub>2</sub>低下度別の症例数

SaO <sub>2</sub> <90	0%	0~25%	25~50%	50~75%	75~100%	100%
症例	303	1111	213	138	212	3
割合	15.3%	56.1%	10.8%	7.0%	10.7%	1.7%

### ③ 覚醒指数(Arousal Index, AI)

AIは覚醒反応(arousal)と中途覚醒(awakening)が睡眠1時間あたり平均何回起こったかを示す指数である。この覚醒反応と中途覚醒には無/低呼吸に伴うものと、その他の様々な原因によるものが含まれている。本研

究ではAIを熟眠困難の程度を示す指標として用いた。OSAHSによって熟眠困難が起こることはよく知られている。熟眠困難を反映する睡眠ポリグラフ所見の主な特徴は、深い睡眠(徐波睡眠、slow wave sleep)の減少、浅い睡眠(段階1睡眠)の増加、無/低呼吸に伴う覚醒反応/中途覚醒の増加などである。このなかで徐波睡眠と睡眠段階1は年齢の影響を大きく受ける。正常者でも徐波睡眠量は加齢に伴って顕著に減少し、睡眠段階1量も加齢に伴って徐々に増加するので、熟眠困難の指標として使用するのには問題がある。覚醒反応/中途覚醒も加齢に伴って増加する傾向はあるものの、無/低呼吸の影響がより大きい。無/低呼吸に伴う覚醒指数だけを用いる方法もあるが、これは無呼吸/低呼吸指数(AHI)と極めて強い相関があるので、使用を避けた。

表5 AI別の症例数

AI(回/時)	3.3~25	25~50	50~75	75~100	100~402.5
症例数	663	702	412	165	38
割合	33.5%	35.5%	20.8%	8.3%	1.9%

### e) ロジスティック回帰分析(Logistic Regression Analysis)

AHI・SaO<sub>2</sub>低下度・AI・年齢・BMIの5要因について、各要因が高血圧の合併にどう影響しているかをStatViewのロジスティック回帰分析(Logistic Regression Analysis)プログラムを使用して解析した。「高血圧あり」を“1”とし、「高血圧なし」を“0”とする目的変数(従属変数)とし、AHI・SaO<sub>2</sub>低下度・AI・年齢・BMIの5要因を独立変数として解析した。



## C 研究結果

### 1) いびき重症度別の高血圧頻度

いびきの重症度別の高血圧合併頻度は、に、いびき時間 0-4.9%、5-9.9%、10-14.9%、15%でそれぞれ、24%、41%、42%、45%であった (Table 1)。0-4.9%群で、高血圧頻度が少なかったが、この群では、他群より男性の比率が少なく、AHI など睡眠呼吸障害の指標も低値であった。

Snoring time (%)	0-4.9	5-9.9	10-14.9	15-
n	55	41	36	44
%Male	58	71	81	75
Age	50.2±14.1	51.2±14.4	48.4±16.2	45.7±13.3
ESS	10.6±5.1	9.6±5.4	10.1±5.7	11.4±5.2
%HTN	24	41	42	45
SBP	129±25	129±22	135±20	127±17
DBP	81±15	83±15	85±15	85±12
AI	2.0±2.5	2.5±2.6	3.6±3.8	3.6±3.7
AHI	4.7±4.3	6.6±4.0	8.8±4.0	8.2±3.9
ODI3	3.9±4.5	6.6±5.5	9.6±7.0	11.0±9.5
ODI4	2.2±3.2	3.9±3.6	5.8±4.6	7.7±7.6
%<90	0.79±4.3	0.53±1.40	1.24±1.88	1.96±2.78
Snoring time	2.5±1.4	7.6±1.6	11.8±1.4	21.5±6.4
Snoring intensity	98.4±3.2	101.1±2.6	103.1±2.6	104.8±3.6

### 2) 血圧と各種指標の関係

降圧薬を服用していない患者で、初診時の SBP、DBP と各種指標との関係をスピアマンの相関係数として Table 2 に示した。SBP は性別、年齢、BMI、AHI、ODI-3、ODT90 と、DBP は性別、BMI、AHI、ODI-3、ODT90、snoring time とそれぞれ有意の相関があった。これらは相互に関係するため、AHI、ODI-3、ODT90、snoring time について、重回帰分析をおこない、性別、年齢、BMI の影響を除外したところ、いずれも有意な相関は認められなくなった。

Table 1 Characteristics of the subjects

Table 2 Correlation coefficients between the blood pressure and the demographic and polysomnographic parameters in patients not taking antihypertensive medication (n=139)

	SBP		DBP	
	rs	p	rs	p
Gender	0.191	0.02426	0.182	0.03233
Age	0.397	<0.00001	0.109	0.20143
BMI	0.235	0.00533	0.331	0.00007
AHI	0.248	0.00326	0.196	0.02057
AI	0.081	0.38359	-0.0173	0.85275
ODI-3	0.282	0.00077	0.272	0.00119
ODT90	0.290	0.00054	0.220	0.00914
Snoring Time	0.158	0.06358	0.192	0.02334
Snoring Intensity	0.086	0.31557	0.160	0.05982

### 3) 多重ロジスティック回帰分析

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により、年齢、性別、BMI を調整後の AHI、ODT90、Snoring time、Snoring intensity の、高血圧に対するオッズ比を求めた (Table 3)。その結果、AHI は有意に寄与していなかったが、ODT90、Snoring time、Snoring intensity は、それぞれ、年齢、性別、BMI と独立して高血圧に寄与していることが示された。

さらに、いびきの変数については年齢、性別、BMI、のほかに AHI (または ODT90) を調整後のオッズ比も求めたが (Table 4、5)、同様に有意であり、いびきが睡眠呼吸障害と独立して高血圧に関与している可能性が示唆された。

Table 3 Odds ratio for hypertension adjusted for age gender BMI

	Odds ratio	95% CI	p
AHI (5/hr)	1.16	0.78-1.71	0.468
ODT90 (1) <sup>a)</sup>	1.20	1.01-1.42	0.038
Snoring Time (10%)	1.87	1.19-2.95	0.007
Snoring Intensity (6dB)	1.88	1.11-3.17	0.018

<sup>a)</sup> Log transformed

Table 4 Odds ratio for hypertension adjusted for age gender BMI AHI

	Odds ratio	95% CI	p
Snoring Time (10%)	1.87	1.17-2.99	0.009
Snoring Intensity (6dB)	1.90	1.09-3.32	0.024

Table 5 Odds ratio for hypertension adjusted for age, gender, BMI, ODT90(Log transformed)

	Odds ratio	95% CI	p
Snoring Time (10%)	1.70	1.04-2.76	0.034
Snoring Intensity (6dB)	1.65	0.94-2.88	0.079

### C 成績

#### a) 高血圧の有無による5要因の平均値の比較

検討対象とした1980例を高血圧群713例(36%)と高血圧がない非高血圧群1267例(64%)の二群にわけ、AHI・SaO<sub>2</sub>低下度・AI・年齢・BMIの5要因の各平均値を比較検定したのが表1である。AHI・SaO<sub>2</sub>低下度・AI・年齢・BMIの5要因の各平均値は、いずれも高血圧群が非高血圧群より有意に高く、その有意水準はBMI<年齢<AI<SaO<sub>2</sub>低下度<AHIの順に高くなる。

表6 高血圧群と非高血圧群における5要因の平均値の比較

比較項目	高血圧あり n=713	高血圧なし n=1267	t-test t
AHI(回/時)	43±27	30±26	<0.001
SaO <sub>2</sub> 低下度 (%)	28±31	16±26	<0.001
覚醒指数 (回/時)	47±27	37±26	<0.001
年齢(歳)	48±12	47±12	<0.02
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.59± 4.55	26.15± 4.51	<0.05

表中の数値は「平均±標準偏差」を示す。

SaO<sub>2</sub>低下度(%) SaO<sub>2</sub>が90%未満になる睡眠時間が総睡眠時間に占める割合(%Sleep Time spent during SaO<sub>2</sub><90%)を示す。

#### b) ロジスティック回帰分析(Logistic Regression Analysis)の結果

「ロジット・モデルの係数表」には、ロジスティック関数での各独立変数の係数、その標準誤差、当てはまり具合の検定(p値)、優比(オッズ比)[Exp(係数)]を示してある。5要因のなかで高血圧合併に有意の影響があるのは、AHI(p=0.0006、オッズ比=1.014)と年齢(p=0.0288、オッズ比=1.009)だけで、相対危険率は年齢よりAHIのほうが高い。「モデル全体へのあてはめ表」からみると、ロジット・モデルへの適合は良好である[尤度比 カイ自乗=51.663(df=5)、p<0.0001]。「ロジスティック・モデルの尤度比検定表」でも、5要因のなかで高血圧合併に有意の影響がある要因はAHIと年齢だけある。「解析結果から得られた高血圧合併の判別予測と実際の判別をまとめた分類表」によれば、判別予測と実際の判別の一一致率は、「高血圧なし」では89.03%、「高血圧あり」では19.78%であった。

以上の結果をまとめると、①ロジット・モデルへの適合は良好である。②AHI・SaO<sub>2</sub>低下度・AI・年齢・BMIの5要因のうち、高血圧の合併に有意の影響があるのはAHIと年齢だけであり、いずれも高くなるに従って高血圧合併が高くなる。

#### D 考察

OSAHSの合併症として高血圧が多いことはよく知られている。この高血圧合併頻度を高める要因は多様であるが、OSAHSの発症と重症度に関係が深いAHI・SaO<sub>2</sub>低下度・AI・年齢・BMIの5要因のうち、どの要因が高血圧の

発症にどの程度影響を与えているかを検討するのが、本研究の目的である。

OSAHS 患者の約 70%に肥満があり、OSAHS が中高年者に多いことはよく知られている。OSAHS の重症度は、無呼吸低呼吸指数(AHI)と昼間の眠気/夜間熟眠困難/動脈血酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)の低下の程度から判定される。これらのなかで終夜睡眠ポリグラフ検査によって得られる AHI・動脈血酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)の低下度・熟眠困難を反映する覚醒指数(AI)の 3 要因を選んだ。以上を考慮して、OSAHS と関係が深い AHI・SaO<sub>2</sub>低下度・AI・年齢・BMI の 5 要因を選んだが、これらは互いに密接な相関はあるが、ほぼ独立した要因である。

これらの 5 要因を独立変数としてロジスティック回帰分析を行い、高血圧合併への影響を解析した結果、有意の影響が認められたのは AHI と年齢だけであった。AHI と年齢が高くなるに従って、高血圧合併頻度が高くなることは予期したところであるが、肥満度(BMI)と SaO<sub>2</sub> 低下度が有意の影響がないという結果が出たことは意外であった。

## 5 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 1980 例を対象として、OSAHS 患者に多発する高血圧に、無呼吸低呼吸指数・動脈血酸素飽和度の低下度・覚醒指数・肥満度・年齢の 5 要因が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が明らかとなった。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いという結果であった。

## 参考文献

- 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
- 3) 高橋康郎 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 厚生科学研究費補助金(21 世紀型医療開拓推進研究事業)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 平成 13 年度総括・分担研究報告書(主任研究者 寺本信嗣) 44-49, 2001

# ロジスティック回帰分析 (Logistic Regression Analysis)の結果

## ロジスティック回帰概要 高血圧の合併

例数	1980
欠測値数	0
応答水準数	2
あてはめたパラ	6
対数尤度	-1244.108
対数尤度 (切片を含む)	-1293.883
R <sup>2</sup> 乗	0.38

## モデルの係数表 高血圧の合併

	係数	標準誤差	係数/標準誤差	カイ2乗	p値	R	Exp (係数)	95% 下限	95% 上界
1 定数	-1.957	0.376	-5.202	27.063	< 0.001	-0.98	141	0.68	29
診断時AHI	0.14	0.04	3.438	11.817	0.006	0.62	1.014	1.006	1.02
診断時SaO2 < 90 (%)	0.03	0.03	1.253	1.571	2.100	0.000	1.003	0.998	1.00
診断時総覚醒指数	-0.01	0.03	-0.294	0.86	7.690	0.000	0.999	0.992	1.00
初診時年齢	0.09	0.04	2.186	4.777	0.288	0.33	1.009	1.001	1.01
BMI	0.17	0.11	1.540	2.372	12.35	0.12	1.017	0.995	1.03

## モデル全体へのあてはめ表 高血圧の合併

	自由度	カイ2乗	p値
Pe	1974	1970.570	
Deviance	1974	2488.215	
尤度比	5	99.551	< 0.001

## ロジスティック尤度比検定表 高血圧の合併

	自由度	カイ2乗	p値
診断時AHI	1	12.959	0.003
診断時SaO2 < 90 (%)	1	1.572	2.099
診断時総覚醒指数	1	0.90	7.640
初診時年齢	1	4.787	0.287
BMI	1	2.360	12.45

## 分類表 高血圧の合併

	予測数 0	予測数 1	一致割合
観測数 0	1128	139	89.03%
観測数 1	572	141	19.78%
全体			64.09%

## 反復履歴表 高血圧の合併

	反復数0	反復数1	反復数2	反復数3	反復数4
1 定数	0.000	-1.762	-1.954	-1.957	-1.957
診断時AHI	0.000	0.12	0.14	0.14	0.14
診断時SaO2 < 90 (%)	0.000	0.04	0.03	0.03	0.03
診断時総覚醒指数	0.000	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01
初診時年齢	0.000	0.07	0.09	0.09	0.09
BMI	0.000	0.14	0.17	0.17	0.17
対数尤度	-1372.431	-1244.743	-1244.108	-1244.108	-1244.108