

厚生労働科学研究費補助金研究事業  
(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
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:H15-効果(生活)-12)

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 寺本信嗣

平成 16 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 講師)	
「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 講師)	
「OSAS 患者における血漿 adiponectin 濃度と nCPAP の効果」	19
2. 櫻井 滋 (岩手医科大学 第三内科 講師)	
「閉塞型睡眠時無呼吸症候群における日中の血漿オレキシン濃度の意義」	24
3. 岡田吉隆 (独協医科大学 放射線科学 講師)	
「OSAS 患者における認知能、うつ状態と CPAP の効果」	28
4. 秋下雅弘 (杏林大学 医学部 高齢医学講座 助教授)	
「脈波速度(PWV)を用い、血管障害に関係する生化学指標や放射線画像との関係および 高齢者の認知機能障害との関連に関する研究—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」	36
6. 山本寛 (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患者の血中 vascular endothelial growth factor (VEGF) に関する研 究」	42
7. 井上雄一 (神経研究所附属睡眠学センター 研究部長)	
「家系内発症する閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群の臨床的特長」	46
8. 松瀬 健 (横浜市立大学 医学部 呼吸器内科 教授)	
「閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血漿 interleukin-6 と高感度 CRP の変化と鼻 CPAP の効果に 関する研究」	54
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血管内皮機能と CPAP 治療による効果」	58
10. 山内基雄 (天理市立病院 内科)	
「閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)と酸化ストレスの関連についての臨床的研究」	62
11. 鈴木崇浩 (天理市立病院 内科)	
「閉塞型睡眠時無呼吸症候群と左室肥大に関する検討」	68
12. 中野 博 (国立療養所南福岡病院呼吸器科 医長)	
「生活習慣病の危険因子としての睡眠時無呼吸のスクリーニング方法についての検討 —パルスオキシメトリの有用性—」	72
III. 研究成果の刊行に関わる一覧表	78
IV. 研究成果の刊行物・別刷	86

## 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 老年病科 講師

### 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。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。そこで長期の CPAP 治療が心血管合併症、動脈硬化、生活習慣病の進展を予防する可能性を前向きに検討した。3600 名のうち 2040 例の無呼吸低呼吸指数(AHI) 20(/hour)以上の(平均年齢 56 $\pm$ 8 歳、男女比 3240:360、BMI33.6 $\pm$ 4.2)、無治療群、偽 CPAP 群、CPAP 群に分けて高血圧の頻度、その後の心血管合併症の進展を研究した。3年間追跡調査したところ、CPAP 群では、収縮期血圧 144 $\pm$ 12mmHg から 134 $\pm$ 10mmHg へ、平均血圧は 118 $\pm$ 6mmHg から 110 $\pm$ 5mmHg へ、に低下した(p<0.01)。さらに、血管脈波速度(Pulse Wave Velocity; PWV)が、無治療群が、3 年後に 1896 $\pm$ 165 から 2006 $\pm$ 185(cm/sec)に増加したのに対して、CPAP 群では、3 年後に 1901 $\pm$ 134mmHg から 1441 $\pm$ 134mmHg(cm/sec)へと有意の改善が得られた(p<0.05)。動脈血流依存性血管拡張反応(Flow-mediated dilatation; FMD)は、無治療群が、1.7 $\pm$ 0.3(%)に対して、CPAP 群では、8.8 $\pm$ 0.9(%)と有意の改善がみられた(p<0.01)。さらに、脳梗塞、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、新規発症不整脈などの脳心血管系イベントについて 3 年後には、無治療群と CPAP 群とで有意差が得られた。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。つまり睡眠時無呼吸症候群を治療することが生活習慣病予防につながることを初めて大規模試験で証明した。

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	独協医科大学	講師
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
山本 寛	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	代々木睡眠センター	研究部長
橋本正良	神戸大学医学部	助教授
山内基雄	天理市立病院	医員
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  
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、

の1993年の研究目的米国のレベルに達して

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  
ても本邦においても、臨床的に有効  
であるとのevidencesはほとんどない。  
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。

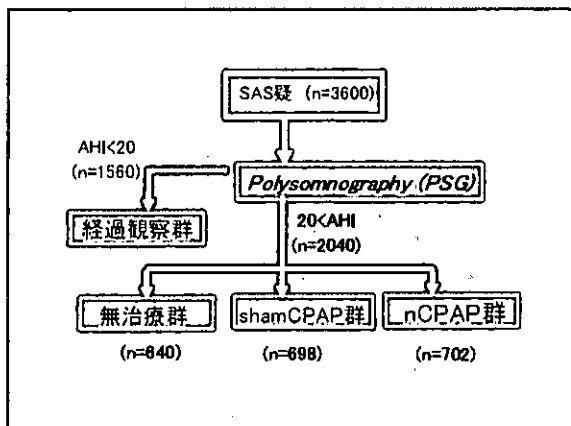
日常診療に有用な新しい質問票を翻訳し、日本版を作成し、日本人における妥当性、有用性を確立する。

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、AHI20 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。

**検討項目**

- SAS患者において鼻持続陽圧呼吸(鼻CPAP)治療の降圧効果の継続性
- SAS患者において鼻CPAP治療の全身血管障害性因子の抑制効果の継続性
- SAS患者における血管機能(FMD、PWV、IMT)を評価し、鼻CPAP治療の効果とその継続性を検証する
- SAS患者における脳心血管系イベント発症に対する鼻CPAP治療の効果を検証する

**心血管系イベント**

突然死、脳卒中、一過性脳虚血発作、急性心筋梗塞、心不全、狭心症、クレアチニン倍増、クレアチニン4.0mg/dL以上、末期腎疾患、解離性大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症

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。

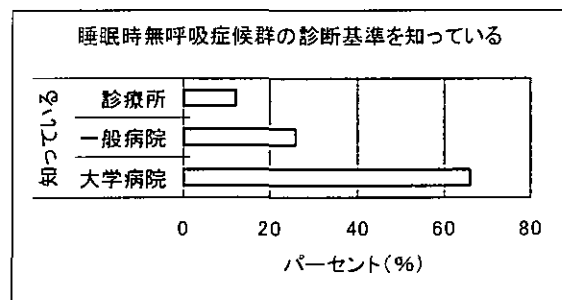
3) 他の研究成果もふまえて、睡眠医学ならびに睡眠時無呼吸症候群の生活習慣病予防における意義を明らかにし、睡眠呼吸障害診断のガイドラインを策定する。

### 研究結果

#### 班研究全体

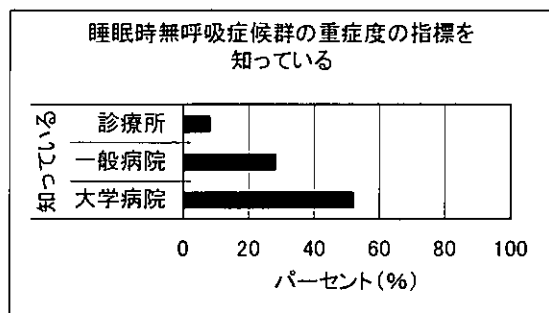
睡眠時無呼吸症候群の認知度、睡眠医学の認知度、評価法の認知度に関する全国調査により、SAS の認知度については、大学病院では 8 割以上の医師が SAS を認知していたが、診療所勤務医師では約 7 割の認知度となり必ずしも全ての医師が疾患を認知していない現実が明らかとなった。

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。



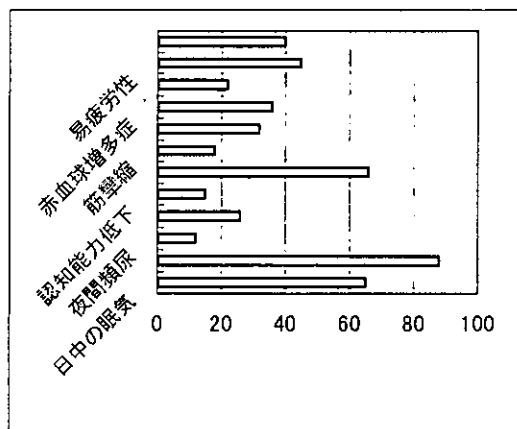
SAS の検査方法について理解している医師は約半数でしかない現状が明らかになった。SAS の重症度については、

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。

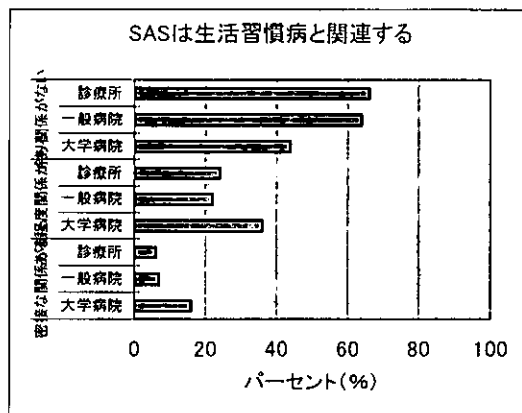


最も重要な治療についても、全体の認知度は4割程度でしかなく、疾病として治療することが考慮されていない現状が明らかになった。しかし、治療を理解していると答えた医師の中でも重症 SAS の第一選択治療として鼻 CPAP を選択したものは、40%未満であり、OSAS に対する治療の最近の標準が十分に理解されていない現状が浮き彫りにされた。また、SAS に対する CPAP の在宅医療の保険適応を知っている医師は全体の10%未満であった。

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。

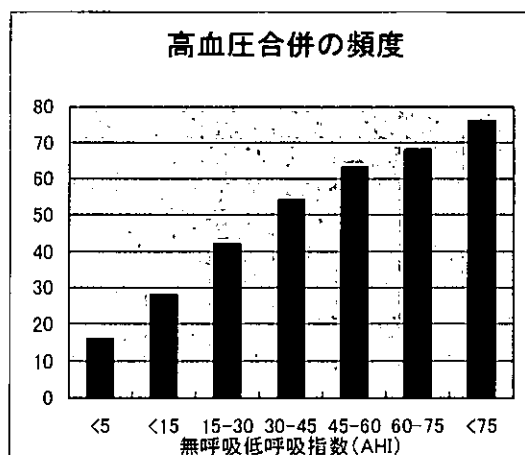


さらに、今回の研究の主眼である生活習慣病と SAS との関連については、関連性については、認知しているが、高血圧、心不全、糖尿病など具体的に関連する疾病名には、結びつかないと感じている医師が多く、SAS の病態や生活習慣病への影響の大きさが十分に理解されていない現状が明瞭にされた。



### 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。

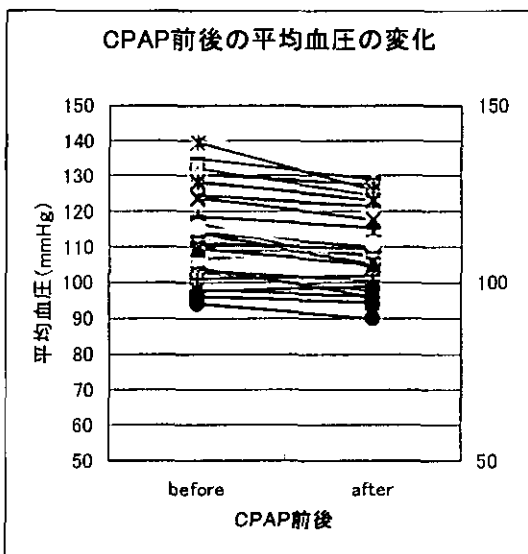
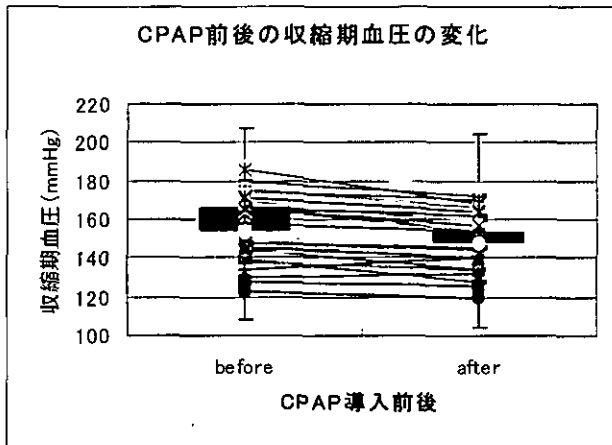


さらに、年齢、身長、体重、BMI、喫煙歴、高脂血症、などを変数として、多変量

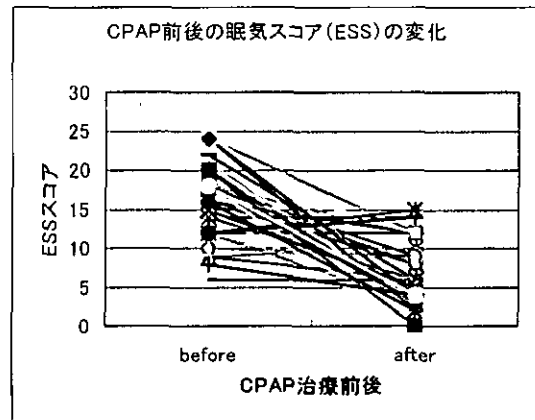
解析を行うと無呼吸は、独立した危険変数であることが明らかになった。

### 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。



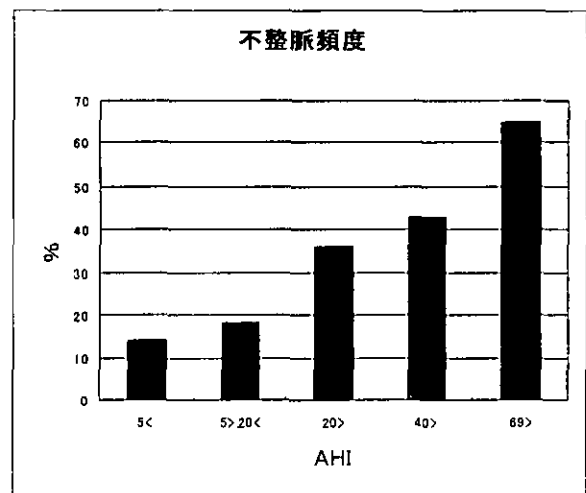
その結果、収縮期血圧で 8.6mmHg、平均血圧で 5.6mmHg の低下が観察された。



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

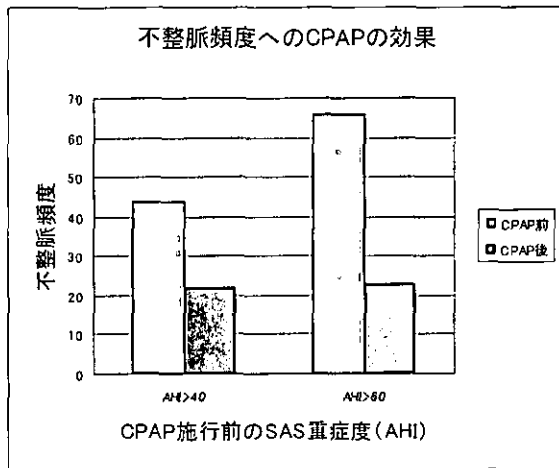
SAS 患者では、無呼吸低呼吸指数 (AHI) が増えるにつれて不整脈が増加する傾向が明らかであった。



### 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

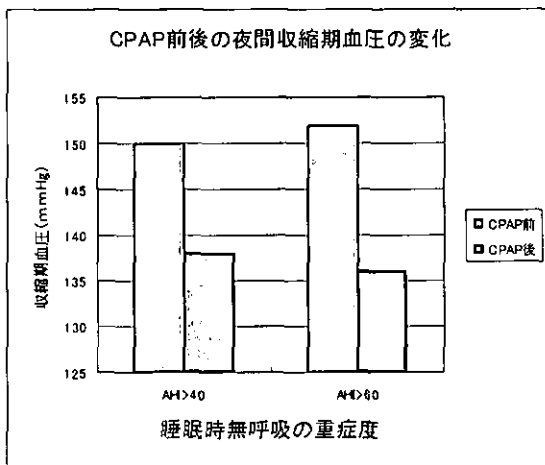
CPAP 導入前後で、夜間不整脈の発生頻度を比較した。CPAP 導入後3ヶ月以上たった時点でホルター心電計にて夜間不整脈頻度を測定した。





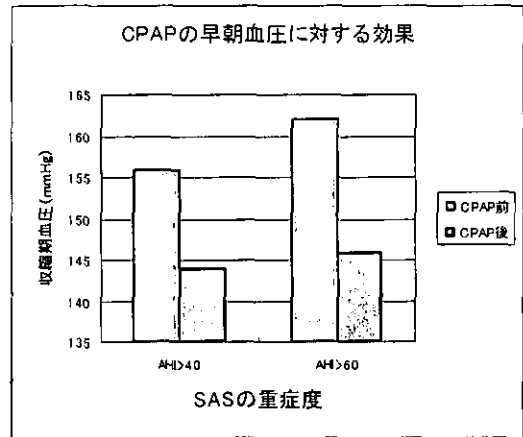
その結果、CPAP 導入前には、約半数の症例で夜間不整脈がみられたが、CPAP 導入後は、約 20%にまで減少がみられた。CPAP 治療後の早朝血圧、夜間血圧の変化について

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。

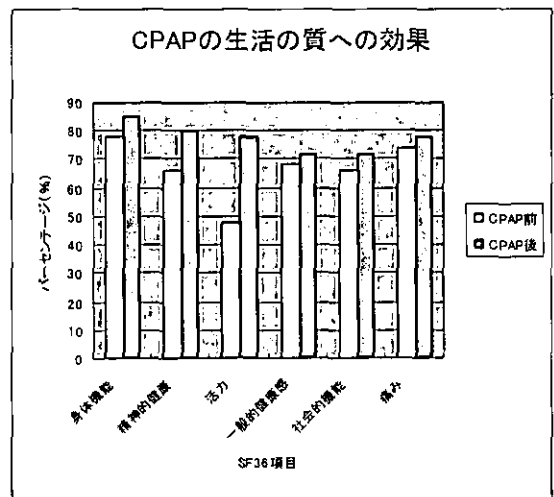
早朝血圧は、起床前後 2 時間の血圧とした。



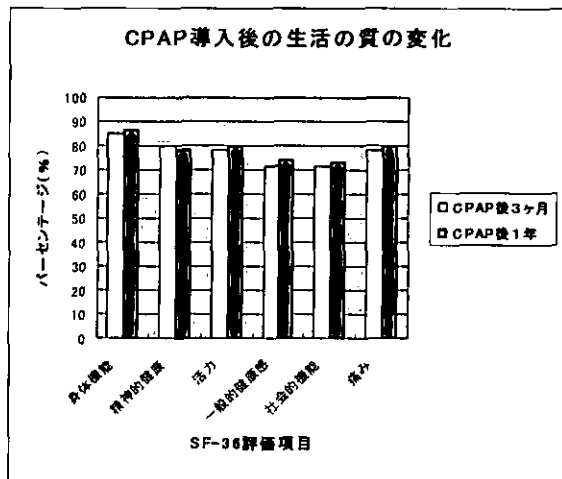
その結果、CPAP 導入前には、早朝血圧は高い傾向がみられたが、CPAP 導入後は、有意の低下が観察された。

### 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。



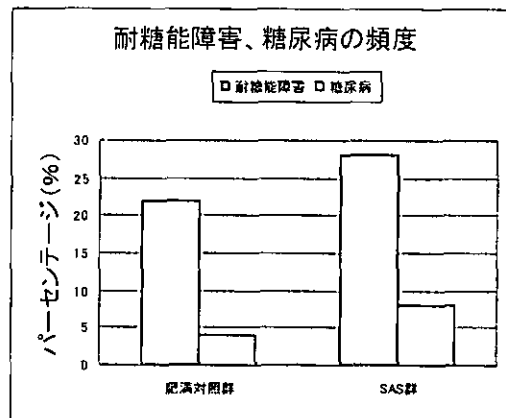
その結果、CPAP 継続3ヶ月と継続1年以上で大きな差はなく、継続によってもさらなる QOL の改善はないが、一度改善した QOL は、CPAP 治療により維持されることが明らかとなった。

#### CPAP 治療の医療コストへの効果

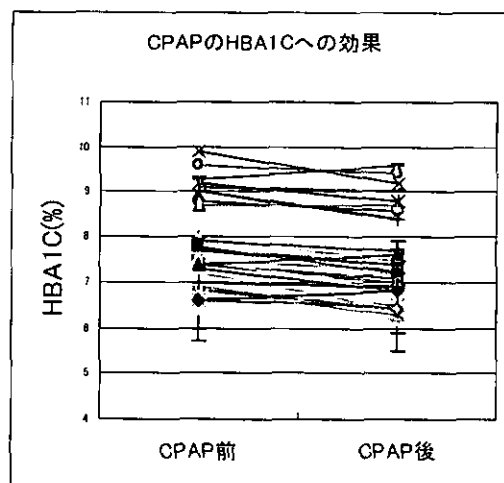
CPAP 導入前後で医療コストを比較した。その結果、CPAP に関する医療費を除くと、前年に比べ、CPAP 導入後は、医療費の減少がみられた。今後この要因について、15 年度継続的に検討する予定である。

#### 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。

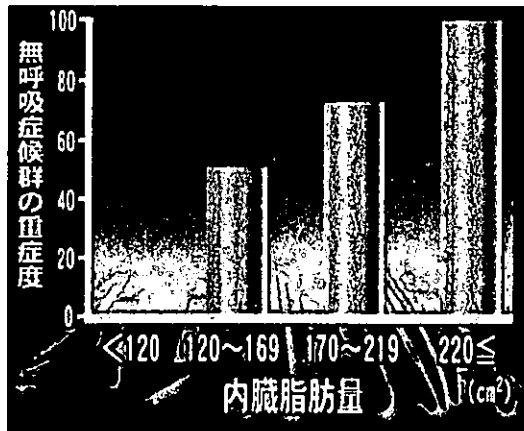


そこで、CPAP の HbA1c への影響を検討した。その結果、わずかではあるが、CPAP 導入により、投薬内容は不変の場合、HbA1C が改善することが判明した。

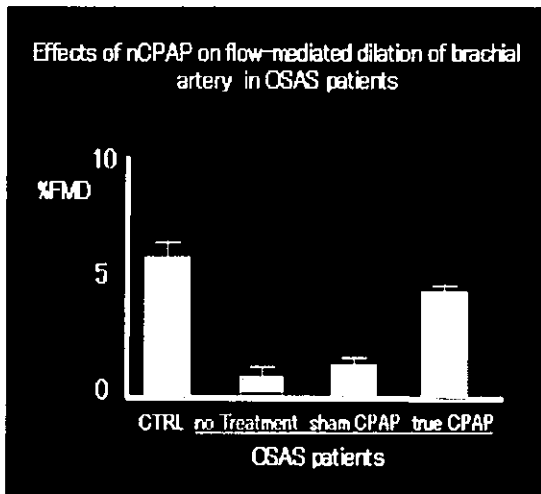


#### SAS と内臓肥満の関連について

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。

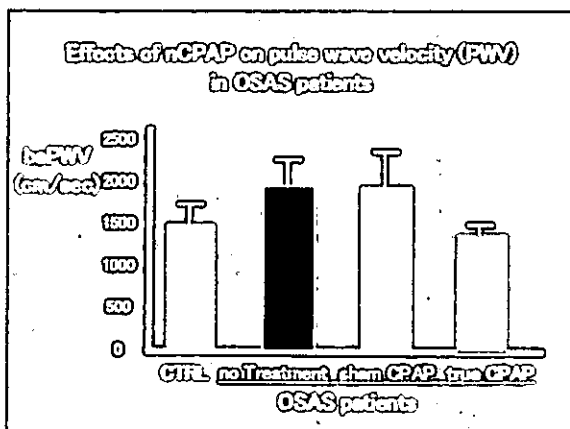


### SAS と血管内皮依存性拡張反応との関連について



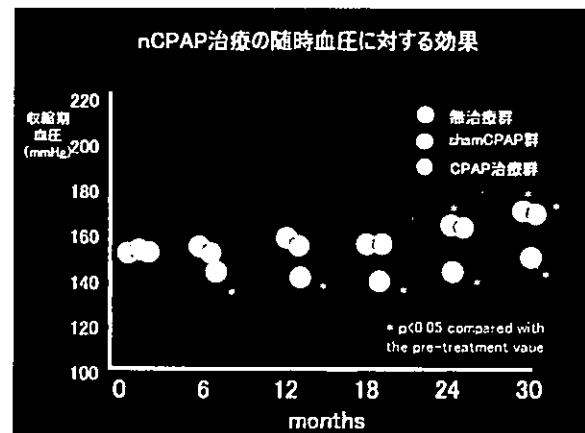
対照肥満患者にくらべ、SAS 患者では、血管内皮依存性拡張反応の低下がみられた。これは、CPAP 治療によって著明に改善した。

### SAS と脈波速度 (PWV) との関連について



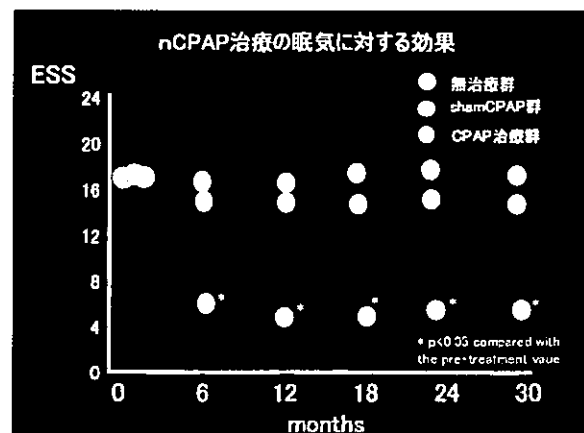
SAS 患者の脈波速度 (PWV) を検討した。その結果 SAS 患者では、症例登録時には、鼻持続陽圧呼吸群で  $1932 \pm 230$  cm/秒、無治療群で  $1916 \pm 224$  cm/秒であり、健常群にくらべ、高値であった。

### 睡眠時無呼吸症候群の CPAP 治療の高血圧への長期効果



随時血圧について 3 年間追跡調査したところ、CPAP 治療によって継続して血圧低下が観察された。

### 睡眠時無呼吸症候群の CPAP 治療の日中の眠気への長期効果

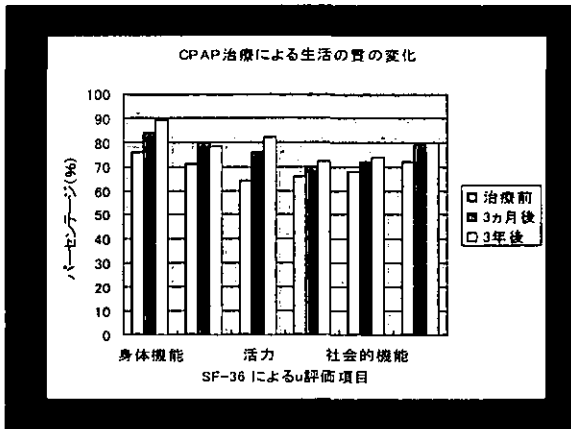


日中の眠気について 3 年間追跡調査したところ、CPAP 治療によって ESS スコアは継続して低値であり、眠気の改善が継続して

観察された。

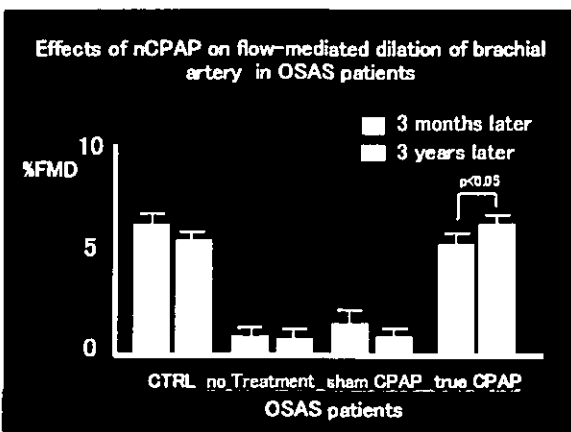
### CPAP 治療の生活の質への長期効果

PAP 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、3年で比較した。



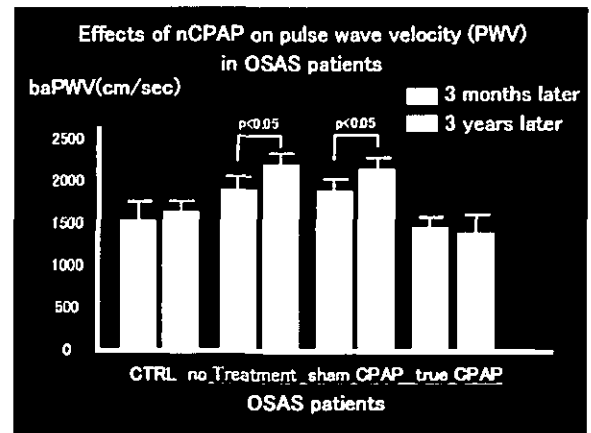
その結果、CPAP 継続3ヶ月と継続3年以上では、さらに QOL は改善しており、一度改善した QOL は、CPAP 治療により長期にわたって維持されることが明らかとなった。

### SAS の血管内皮依存性拡張反応に対する CPAP の長期効果について



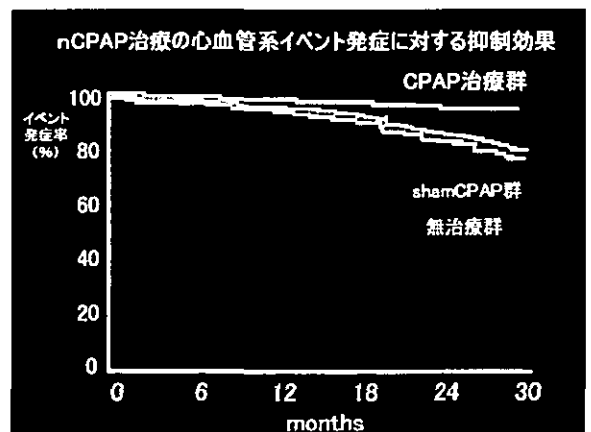
対照肥満患者にくらべ、SAS 患者では、血管内皮依存性拡張反応の低下がみられ、CPAP 治療によって著明に改善した。この改善は、3 年間治療を継続するとさらに改善することが明らかになった。

### SAS の脈波速度(PWV)に対する CPAP の長期効果について



対照肥満患者にくらべ、SAS 患者では、PWV が亢進しており、CPAP 治療によって改善した。この改善は、3 年間治療を継続しても変わらずに観察された。一方、無治療群、shamCPAP 群では、3 年後には PWV の一層の亢進がみられ、SAS を治療しないことが高血圧とともに動脈硬化を促進する可能性を示唆した。

### OSAS 患者におけるnCPAP 治療継続が心血管系イベント発症に対する効果



CPAP 治療群では非治療群に比べ脳・心臓血管イベント発症について、治療開始 26 ヶ月以降、有意にイベント発症を抑制した。一方、無治療群、shamCPAP 群では、3 年後には心臓血管イベント発症が同程度に観察された。SAS を治療しないことが心臓血管イベント発症を増加させる可能性を

示唆した。

## 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、誰もが異常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治療の効果と短期、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す、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

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*)。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。

そこで長期のCPAP治療が心血管合併症、動脈硬化、生活習慣病の進展を予防する可能性を前向きに検討した。3600名のうち2040例の無呼吸低呼吸指数(AHI)20(/hour)以上の(平均年齢56 $\pm$ 8歳、男女比3240:360、BMI33.6 $\pm$ 4.2)、無治療群、偽CPAP群、CPAP群に分けて高血圧の頻度、その後の心血管合併症の進展を研究した。3年間追跡調査したところ、CPAP群では、収縮期血圧144 $\pm$ 12mmHgから134 $\pm$ 10mmHgへ、平均血圧は118 $\pm$ 6mmHgから110 $\pm$ 5mmHgへ、に低下した(p<0.01)。さらに、血管脈波速度(Pulse Wave Velocity; PWV)が、無治療群が、3年後に1896 $\pm$ 165から2006 $\pm$ 185(cm/sec)に増加したのに対して、CPAP群では、3年後に1901 $\pm$ 134mmHgから1441 $\pm$ 134mmHg(cm/sec)へと有意の改善が得られた(p<0.05)。動脈血流依存性血管拡張反応(Flow-mediated dilatation; FMD)は、無治療群が、1.7 $\pm$ 0.3(%)に対して、CPAP群では、8.8 $\pm$ 0.9(%)と有意の改善がみられた(p<0.01)。さらに、脳梗塞、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、新規発症不整脈などの脳心血管系イベントについて3年後には、無治療群とCPAP

群とで有意差が得られた。死亡例については差がなかった。

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。

nCPAP 治療を継続することが、生活習慣病予防に果たす役割の基礎データが集約された。

本研究は、SAS の脳心血管系への傷害性を明らかにした初めての大規模試験であり、に取り上げられている高血圧の危険因子のみならず、動脈硬化性病変の進展への影響明らかにした。さらに、すでに健康保健適応になっている在宅医療としての CPAP 治療が、疾病発症を有意に抑制することを示した大変意義深い研究である。つまり、CPAP 治療が日中の眠気を改善し、交通事故やその他の災害の予防に有効なだけでなく、長期の CPAP 治療が心血管合併症、生活習慣病の進展を予防する可能性を示した点で画期的である。アメリカでは 5000 例規模で、The Sleep Heart Health Study(SHHS)という 5 年計画の研究が継続中であり、今後この集団を追跡調査することでより明瞭なエビデンスが明らかにでき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。

CPAP 治療群は、血圧、生活の質のみならず FMD、PWV 値も改善した。さらに CPAP 治療は脳梗塞、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、新規発症不整脈などの脳心血管系イベントを 3 年後には、無治療群にくらべ有意に減少させた。

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ことが示された。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一層明らかにし得るものとする。

#### 個別研究

##### 1). 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における血漿 adiponectin 濃度と経鼻持続気道陽圧呼吸法の効果の検討

主任研究者 寺本信嗣(東京大学医学部附属病院老年病科講師)

近年、閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は、visceral obesity と insulin resistance を特徴とする代謝性全身疾患であるとの見方が提唱されている(J Intern Med. 2003;254:32-44.)。そこで OSAS 患者について、肥満、動脈硬化患者でその低下が報告されている Adiponectin 濃度について検討した。さらに CPAP 後の変化を検討した。OSAS 患者の血漿 adiponectin 値は SAS のない肥満患者に比べ低下していた。adiponectin 値は体重、無呼吸指数、夜間低酸素血症と相関を認めた。3 ヶ月の CPAP 治療は血漿 adiponectin 値を上昇させた。閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血漿 adiponectin 値は低下しており、睡眠時無呼吸の治療である CPAP によって

改善する可能性が示唆された。

## 2) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における 日中の血漿オレキシン濃度の意義

分担研究者 櫻井 滋(岩手医科大学  
第三内科 講師)

血漿中のオレキシン(POA)濃度と当該対象の睡眠障害の指標である中途覚醒指数(ArI)、および呼吸障害の指標である無呼吸低呼吸指数(AHI)との間に有意な相関関係が見られ、睡眠呼吸障害患者のPOA濃度が健常者と比較して低値である。この結果からPOA濃度が睡眠呼吸障害を有する患者の睡眠検査前のスクリーニング診断およびCPAP療法の効果判定に有用な指標となる可能性を示唆すると考えた。RIA法にてPOA濃度を測定し、PSG結果とPOA濃度を比較検討した。健常者あるいはOSAHSの診断はその後に行われた睡眠検査の結果から確定した。結果として対象者20名中、健常者群は6名、OSAHS群が14名であった。健常者のPOA濃度は $10.6 \pm 2.3$  pmol/L(mean  $\pm$  SE, n=6)でOSAHS群は $4.9 \pm 0.8$  pmol/L(mean  $\pm$  SE, n=14)であり、OSAHS群で有意に低値( $p=0.0071$ )を示した。しかし、日中採血POA濃度とAHIおよびArIとの相関関係は両群共に統計的には有意でなかった。しかし、OSAHS群と健常者群のPOA濃度に明らかな差が認められたことから日中採血のPOA濃度は早朝覚醒時採血のPOAと同様に睡眠障害のスクリーニング指標となる可能性が示唆された。

## 3. OSAS患者における認知能、うつ状態と CPAPの効果

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。これらの症例にCPAPの効果を検討したところ、認知機能の改善、うつスコアの低下、モラールの上昇が得られた。CPAP治療は、OSAS患者において、これらの改善を介して、生活の質の改善に寄与している可能性が示唆された。

## 4. 脈波速度(PWV)を用い、血管障害に 関係する生化学指標や放射線画像との 関係および高齢者の認知機能障害との 関連に関する研究—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簡便な方法である脈波速度(PWV)を用い、血管障害に関係する生化学指標や放射線画像との関係および高齢者の認知機能障害との関連について検討したPWVは、TNF- $\alpha$ など一部の炎症性サイトカイン血中濃度および脳MRIによる脳室周囲白質病変の重症度と有意に関連し、男性では遊離テストステロン濃度の低下とも関連した。さらに、PWVは認知機能障害の程度とも関連した。以上から、PWVは高血圧による血管障害の簡便な指標として有用であり、また認知機能障害など臓器障害を把握する手

段としても優れていると考えられた。

#### 5. 睡眠時無呼吸低呼吸症候群に合併する高血圧に対する CPAP 療法の効果

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)患者について、過去 2 年間の検討によって高血圧の合併に最も関係あるのが OSAHS 重症度の指標となる AHI であり、AHI が高くなるに従って高血圧の合併率が高くなることを明らかにした。そこで平成 15 年度の研究では、OSAHS の治療として高い有効性が認められている経鼻的持続陽圧呼吸法 (nasal Continuous Positive Air Pressure, CPAP) が、合併する高血圧にも有効であるか否かを検討した。未治療の高血圧を伴う重度ないし中等度の OSAHS 患者 100 例を対象として、高血圧に対する CPAP 療法の効果を 12 ヶ月に亘って検討した。CPAP 療法によって収縮期血圧と拡張期血圧はともに低下し、この改善効果は CPAP 療法開始 1 ヶ月後から明らかとなった。この高血圧改善効果は CPAP コンプライアンスの良否による差はなかった。

#### 6. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血中 vascular endothelial growth factor (VEGF) に関する研究

分担研究者 山本寛(東京大学 加齢医学講座 助手)

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者の血清 vascular endothelial growth factor (VEGF) を測定し、VEGF の変化を規定する無呼吸関連因子について検討した。早朝 8 時と就寝前夜 8 時に採血し、血清 VEGF 値を ELISA 法にて測定した。さらに 1 週間の酸素投与後と 1 週間の CPAP

治療後の変化を検討した。その結果、OSAS 患者の血清 VEGF は SAS のない肥満患者に比べ上昇していた。OSAS 患者の血清 VEGF は酸素投与により低下した。OSAS 患者の血清 VEGF は nCPAP によって一層の改善がみられた。血清 VEGF の規定因子として Desaturation index の寄与が大きかった。閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血中 vascular endothelial growth factor (VEGF) は上昇しており、その要因としては、夜間低酸素血症が寄与していると考えられた。

#### 7. 家系内発症する閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群の臨床的特長

分担研究者 井上雄一 (神経研究所 附属睡眠学センター研究部長)

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; OSAHS) が兄弟発症していた 28 例(家系内発症群)と、性・年齢のマッチした、明らかに親族内に OSAHS が存在しない 32 例(孤発群)について、臨床背景、セファログラム指標、家人から聴取した症状経過、呼吸障害指標ならびに過眠症状の程度、高血圧有病率を比較検討し、家系内発症例の臨床的特徴と、その発現要因について検討した。

家系内発症群と孤発群では、呼吸障害指標ならびに過眠症状の水準は同程度であり、治療に用いられた鼻腔持続陽圧呼吸の圧も同様であったが、前者の方が無呼吸・常習性イビキの確認された年齢が低く、後者の方が高血圧の割合が高かった

以上より、家系内発症例は、肥満度が低い割に呼吸障害症度が高く、若年発症する可能性があり、下顎後退を主体とする頸部顔面骨格の特徴がその発現に關与している可能性が高い。しかしながら、高血圧



に関しては、この群での肥満度が低いために、比較的発現の可能性が低いと判断された。

#### 8. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血漿 interleukin-6 と高感度 CRP の変化と鼻 CPAP の効果に関する研究

分担研究者 松瀬 健(横浜市立大学 呼吸器内科 教授)

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者における血漿 interleukin-6 (IL-6) と高感度 C- reactive protein (hsCRP) の変化と鼻 CPAP の効果を検討した。OSAS 患者の血漿 IL-6 値、hsCRP 値は無呼吸のない肥満患者に比べ有意に上昇していた。両値とも体重と相関したが、AHI とも相関し、多変量解析の結果、AHI は独立した規定因子であった。OSAS 患者の血漿 IL-6 値、hsCRP 値は CPAP によって改善が得られた。したがって閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血漿 IL-6 値、hsCRP 値は上昇しており、夜間無呼吸のみならず、全身性炎症疾患である可能性が示唆された。さらに、CPAP により、これらの異常が軽減されることから、これらの炎症反応の制御が CPAP の動脈硬化作用の一因である可能性が考えられた。

#### 9. 睡眠時無呼吸症候群患者における血管内皮機能と CPAP 治療による効果

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)が使用されている。CPAP を用いることで、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 CPAP の導入時と導入後 6 週間時に検討した。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。また、CPAP 導入後 6 週間でも FMD

は改善を維持していた。

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 の治療により改善する可能性を示した。

#### 10. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群と酸化ストレスの関連についての臨床的研究

山内基雄(天理市立病院 内科)

心血管疾患発症に重要な役割を果たすとされる酸化ストレスと閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)との関連について検討した。対象はいびきや日中の眠気など OSAS を疑う症状を訴えて天理市立病院を受診した 80 例。全例に終夜睡眠ポリソムノグラフ(PSG)を施行し、翌朝酸化ストレスのマーカーとして尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)を測定した。非重症 OSAS 患者(AHI<30)と比較して、重症 OSAS 患者(無呼吸低呼吸指数(AHI)≥30))において 8-OHdG は有意に高値を示した。さらに重回帰分析の結果、AHI と 3% oxygen desaturation index は酸化ストレスに影響を及ぼす他の交絡因子に独立して 8-OHdG と相関を示した。OSAS における心血管疾患発症のメカニズムの一つとして酸化ストレスの関与が示された。

#### 11. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群と左室肥大に関する検討

鈴木崇浩(天理市立病院 内科)

対象は終夜睡眠ポリグラフと心エコーを施行した対象の中で、心エコーの所見で弁膜症と虚血性心疾患などを認めず、心疾患の既往歴と治療歴のない対象 151 例。心エコーにて左室肥大の程度を評価した。対象は無呼吸低呼吸指数(以下 AHI)によって単純いびき症(5 以下)、軽症(5-15)、中等症(15-30)、重症(30 以上)の 4 群に分けた。結果は重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)群では中等症以下の群

に比較して左室肥大の程度を示す LVmass(left ventricular mass)、LVMI(left ventricular mass index)と相対的壁厚が有意に大きかった。さらに重回帰分析を行ったところ、AHI は年齢、Body mass index(BMI)、収縮期血圧、高血圧治療の有無に独立して LVmass と有意な関連を認めた。これらのことより、OSAS は左室肥大の独立した危険因子である可能性が示唆された。

## 12. 生活習慣病の危険因子としての睡眠時無呼吸のスクリーニング方法についての検討ーパルスオキシメトリーの有用性ー

中野 博(国立療養所南福岡病院医長)

近年閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は眠気などによる交通事故の危険のほか、無症状例においても心血管障害のリスク因子としての役割があきらかになりつつある。そこで無症状例でのスクリーニングの実施が今後重要な課題になると思われるが現時点では確立された簡便な方法はない。そこで本研究では、当院 SAS 外来受診者 409 例を対象として、まず心血管障害のリスク因子としての OSAS を診断する場合の重症度指標としての AHI はいかなる定義が適切かを血圧値を目標として検討した。次にその結果選択された AHI (AASM-CPRC)と一致性の高い指標をパルスオキシメトリーの解析指標から求めた。その結果 ODI3(3%閾値での酸素飽和度低下指数)が AHI(AASM-CPRC)の代理指標として適していると考えられた。この ODI3 による軽症以上 OSAS(AHI>5)、中等症重症 OSAS(AHI>15)の診断能(感度/特異度)は SAS 外来受診者全体で 99%/88%、96%/94%と非常に高かった。さらに、このうち肥満者(BMI>25)を除いた対象でも感度/特異度は、それぞれ、97%

/94%、94%/99%と高い診断能が維持されていた。以上の結果から、パルスオキシメトリーによるパルスオキシメトリーによる ODI3 が AHI 代理指標として、スクリーニングに適していると考えられた。

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血漿 adiponectin 濃度  
と CPAP の効果の検討

主任研究者 寺本信嗣 東京大学 医学部附属病院 老年病科 講師

研究要旨

OSAS は、visceral obesity と insulin resistance を特徴とする代謝性全身疾患であるとの見方が提唱されている (J Intern Med. 2003;254:32-44.)。そこで OSAS 患者について、肥満、動脈硬化患者でその低下が報告されている Adiponectin 濃度について検討した。さらに CPAP 後の変化を検討した。OSAS 患者の血漿 adiponectin 値は SAS のない肥満患者に比べ低下していた。adiponectin 値は体重、無呼吸指数、夜間低酸素血症と相関を認めた。3ヶ月の CPAP 治療は血漿 adiponectin 値を上昇させた。閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血漿 adiponectin 値は低下しており、睡眠時無呼吸の治療である CPAP によって改善する可能性が示唆された。

研究目的

睡眠呼吸障害の代表的疾患である睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome, SAS) は、呼吸や睡眠の疾患としてだけでなく動脈硬化の原因として、また Metabolic syndrome という全身性疾患として注目されている<sup>1)-5)</sup>。米国では10年以上前の1993年に睡眠障害調査研究委員会が「Wake Up America」という報告書を議会に提出し、睡眠呼吸障害の医療費への影響を明らかにしている<sup>6)</sup>。この報告では、4000万人の睡眠障害患者の約半数は SAS 患者であり、この 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。さらに、1999年より NIH を中心に The Sleep Heart Health Study (SHHS) という前向き研究が開始されており、SAS と高血圧との関連を検証するのではなく、その次の段階である心臓・脳血管障害性イベントの発症との関連が検討されている。つまり、SAS が肥満とは独立

した高血圧の危険因子であることはすでに確立しており、SAS が他のリスクファクターと独立して生活習慣病の危険因子になるかの検証が行われている。

近年、OSAS は、visceral obesity と insulin resistance を特徴とする代謝性全身疾患であるとの見方が提唱されている (J Intern Med. 2003;254:32-44.)。そこで OSAS 患者について、肥満、動脈硬化患者でその低下が報告されている Adiponectin 濃度について検討した。

B. 研究方法

対象は、終夜 PSG により OSAS 確定診断の患者である。対象者の平均年齢は  $50.6 \pm 5.4$  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、CPAP 治療を3ヶ月行い、早朝8時と就寝前夜8時に採血し、血漿 Adiponectin 値を ELISA 法にて測定した。

対照群 (CTRL) として年齢、BMI をマッチさせた AHI<5 未満の 30 例を検査した。

なお、統計学的有意差検定にあたっては、2 群間比較には Mann-Whitney U test、Fisher の直接確率法を用い、一次相関の検定にあたっては Pearson の一次相関検定を用いた。各指標の治療前後の比較には、Wilcoxon 検定を用いた。

## 研究結果

### 1) OSAS 患者と対照患者の背景比較

Demographic Data		
	OSAS	CTRL
n	30	30
M:F	(24:6)	(25:5)
Age (years)	54±4	52±3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32±2	33±3
SBP(mmHg)	136±5	132±6
DBP (mmHg)	74±4	70±6
T-cho (mg/dl)	204±22	207±16
TG (mg/dl)	122±11	113±6
HBA1c (%)	5.6±0.2	5.8±0.1

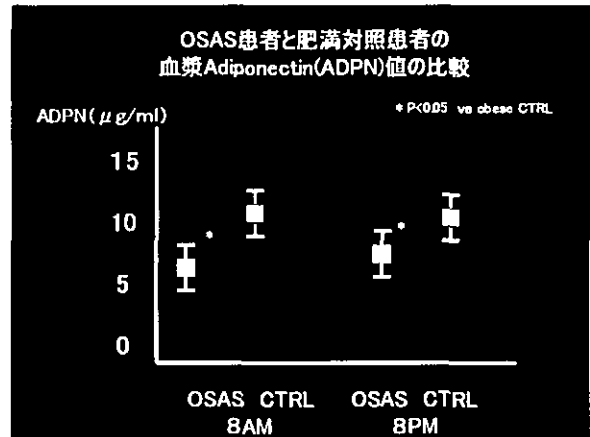
Presented as Mean±SD

### 2) OSAS 患者と対照患者の PSG データの比較

Results of polysomnographic study		
	OSAS	CTRL
AHI (/hour)	46±4	2±1
Baseline SaO <sub>2</sub> (%)	95±2	96±1
Nadir SaO <sub>2</sub> (%)	68±4	94±2
SaO <sub>2</sub> < 90%, % of TST	36±4	0
DI (%·hour)	2.1±0.3	0.1±0.1
SWS, % of TST	4.1±0.8	16.5±2.1
Arousal Index	37±4	8±4

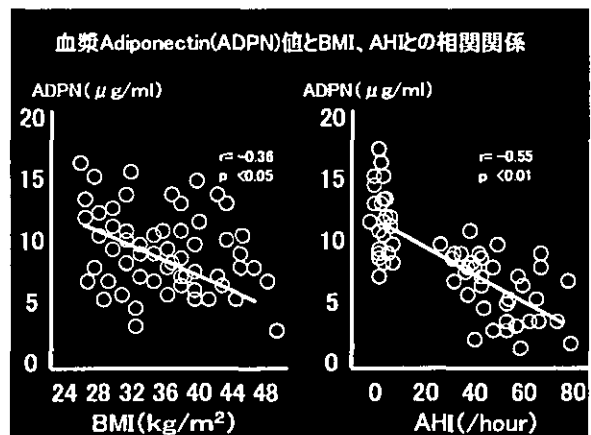
Presented as Mean±SD

### 3) OSAS 患者と対照患者の血漿 adiponectin 濃度の比較



OSAS 患者の血漿 adiponectin 値は SAS のない肥満患者に比べ低下していた。

### 4) 血漿 adiponectin 濃度と体格指数、AHI との相関関係の検討



血漿 adiponectin 値は体重、無呼吸指数、夜間低酸素血症と相関を認めた。

### 4) 血漿 adiponectin 濃度に対する CPAP の効果

