

3ヶ月のCPAP治療は血漿 adiponectin 値を有意に上昇させた。

## 考察

SASでは、肥満患者が多く、通常は炎症性消耗性疾患とは考えにくい。しかし、疲労感や睡眠リズムと腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ )との関連から過眠症患者のtumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF $\alpha$ )値が検討されたことを皮切りにSAS患者における炎症性サイトカイン値が注目されてきた<sup>7)</sup>。Vgontzasらは睡眠時無呼吸患者を含む過眠症患者を検討し、無呼吸患者では、血漿の TNF $\alpha$ 、interleukin-6(IL-6)は上昇しているが、interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )は変化がないことを報告した<sup>8)</sup>。過眠症患者の中でも、SAS患者はnarcolepsy患者よりもTNF、IL-6ともに上昇していた。これらの炎症性サイトカインは体格指数(BMI)と正の相関があり、肥満に伴って上昇する傾向がみられた。そこで、無呼吸自体が血液中の炎症性サイトカイン値に及ぼす影響を明らかにするため、体重をマッチさせた対照群と無呼吸群について血漿TNFとIL-6が検討された。その結果、BMIは同等でも無呼吸のある群で、血漿TNF、IL-6は高値を示した<sup>9)</sup>。これらの患者では、内臓脂肪肥満の割合が高く、インスリン抵抗性も大きいことが示唆されている。さらに血液中の濃度だけではなく、OSAS患者から採取した末梢単核球がLPS刺激下に産生するTNF、IL-6も高値を示すことが明らかとなっている<sup>10)</sup>。我々もOSAS患者において血漿サイトカイン値を検討し、肥満対照群に比べ血漿TNF、IL-6どちらも高値であることを確認している<sup>11)</sup>。最近、Alberti らは、炎症性サイトカインについて網羅的な追試を行い、SAS患者においてはTNF、IL-6が有意に上昇していることを示している。一方で、tumor growth factor beta(TGF- $\beta$ )とIL-1 $\alpha$ は不変、interleukin-10(IL-10)は低下することを示した

<sup>12)</sup>。また好中球性炎症に関わるinterleukin-8(IL-8)についても、呼気中、血清中で上昇することが報告されている<sup>13) 14)</sup>。つまり、SASは上気道閉塞や無呼吸を特徴とする単一の呼吸器疾患ではなく、代謝性疾患症候群(metabolic syndrome)として位置づける考え方が提唱されてい<sup>1)</sup>。

最近注目される新しい炎症マーカー高感度CRP(high sensitivity CRP, hsCRP)についてもOSAS患者での異常が指摘されている。Shamsuzzaman、Somersらは無呼吸患者を無呼吸のない肥満患者と比較し、無呼吸患者では有意に血漿hsCRPが高く、これは、体重などと独立してAHIと相関することを示した<sup>15)</sup>。さらに、我々のグループと昭和大学の研究チームから、このCRPの上昇は経鼻陽圧持続呼吸法(nCPAP)によって改善することが明らかにされている<sup>16) 17)</sup>。

今回、あらたに肥満、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。その結果、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。また 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。したがって、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。

## 結論

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 OSAS 患者で検討した。その結果、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。また 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。したがって、閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の動脈硬化促進の一因として血漿 adiponectin の低下が関与しており、睡眠時無呼吸の治療である CPAP は、この adiponectin 上昇を介して抗動脈硬化に作用している可能性が示唆された。

#### 参考文献

- 1) 1) Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 2003;254:32-44.
- 2) Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1429-37.
- 3) Teramoto S, Ohga E, Ouchi, Y. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 354: 1213-1214, 1999
- 4) Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Fukuchi Y. The risk of future cardiovascular diseases in the patients with OSAS is dependently or independently associated with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 17:573-574, 2001
- 5) 寺本信嗣. 睡眠時無呼吸症候群と高血圧. *Medical Practice* 19:1503-1506, 2002
- 6) National Commission on sleep disorders research, Wake up America: National Sleep alert. Washington DC government Printing Office. 1993
- 7) Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1080-6.
- 8) Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1313-6.
- 9) Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1151-8.
- 10) Liu H, Liu J, Xiong S, Shen G, Zhang Z, Xu Y. The change of interleukin-6 and tumor necrosis factor in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Tongji Med Univ.* 2000;20:200-2.
- 11) Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y. Increased C-reactive protein and increased plasma interleukin-6 may synergistically affect the progression of coronary atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation.* 2003;107:E40-0.
- 12) Alberti A, Sarchielli P, Gallinella E, Floridi A, Floridi A, Mazzotta G, Gallai V. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *J Sleep Res.* 2003;12:305-11.
- 13) Carpagnano, GE, Kharitonov, SA, Resta, O, et al (2002) Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 122,1162-1167

14) Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol.* 2003;94:179-84.

15) Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2002;105:2462-2464.

16) Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation.* 2003;107:1129-34.

17) Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y. Increased C-reactive protein and increased plasma interleukin-6 may synergistically affect the progression of coronary atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation.* 2003;107:E40-0.

#### 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

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 岩手医科大学医学部第三内科 講師

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群(SAHS)においては睡眠障害に基づく交感神経の持続的緊張が夜間及び日中の高血圧症ひいては動脈硬化の進展に関与すると考えられる。我々は先行する SAHS 研究において睡眠検査(PSG)終了直後の早朝覚醒時に採血して得られた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とを報告した。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。しかし、スクリーニング目的に早朝覚醒時直後の血液検体採取を行うことは臨床的に極めて困難である。そこで我々は1) SAHS 患者と正常者の日中採血 POA 濃度の間に明らかな濃度差が存在する。2) 日中覚醒中の POA 濃度と AHI および Ari との間に負の相関関係が存在する。と仮定して本検討を行った。睡眠呼吸障害外来を受診した未診断の男性 20 名を対象とし、初診時外来で 14:00~16:00 に血漿を採取した。当該血漿を検体として 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。

研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAHS)は睡眠中の呼吸障害により睡眠障害を引き起こす症候群であるが、同時に高血圧、脂質代謝異常、糖尿病、インスリン抵抗性、肥満など、多彩な病態を合併することが知られている(1-3)。さらに睡眠障害に基づく交感神経の持続的緊張は夜間及び日中の高血圧症ひいては動脈硬化の進展に関与すると考えら

れる。これらの合併病態には多くの神経内分泌学的因子が関与することは想像に難くない。

なかでも脂肪細胞で分泌され、摂食行動を抑制する液性因子とされているレプチンが OSAHS の重症度指標である無呼吸低呼吸指数 Apnea Hypopnea Index (AHI) と相関関係を示すことは広く知られている(4)。

レプチンと相反する摂食行動促進作用をも

つとされるオレキシンはラットの視床下部で発見 (5-11) され、後の研究により摂食行動のみでなく、覚醒調節機構にも関与する物質であることが明らかにされた (11-16)。視床下部外側野とその周辺のニューロンにおいて見いだされたオレキシンは、末梢血では検出されない物質と考えられていたため、当初その髄液中濃度の意義のみが強調されていた。

しかし、オレキシンが脊髄脳幹門を通過することが報告され(17)、さらに末梢血中にオレキシンが存在することが証明された。また、それは RIA 法により測定可能であることも明らかとなった(18)。

OSAHS においては睡眠中の呼吸障害が発端となり、呼吸努力に伴う高度の睡眠障害が惹起され、そのために日中の強い眠気を主訴とすることが一般的である。

このことから SAHS は「過眠症」すなわち、過剰な眠気を呈する疾患群に分類されている (19)。

そこで、我々は先の研究で早朝覚醒直後に採取した血液を検体とし RIA 法により測定された、OSAHS 血漿中 POA 濃度が健常者に比べて明らかに低値であり、ポリソムノグラフィーで得られた AHI および Ari との間に負の相関関係が存在することを報告し、スクリーニング検査としての可能性を示した (20)。

しかし、スクリーニング目的に早朝覚醒直後に血液を採取することは検者および被験者にとって大きな負担となるため、臨床的に極めて困難である。そこで、スクリーニング検査として用いる際には、日中採血が必要であると考えた。

そこで、14 時～16 時に採取して得られた血漿において日中採血 POA 濃度を測定し、睡眠指標および睡眠中の呼吸指標と比較検討した。

## B. 研究方法

### 対象

岩手医科大学第3内科の睡眠呼吸障害外来をいびきや無呼吸、日中の傾眠を主訴として来院した男性 21 名である。

そのうち 1 名は腹膜透析による治療中であったため解析から除外した。

また、他の 20 名に関しては睡眠薬の内服の既往、明らかな内分泌疾患、肺疾患がないことを確認した。

全ての対象者は研究に対する文書による同意を得た上で対象に加えた。さらに全てに PSG を行い、14 名が OSAHS と診断され、6 名は PSG 上の健常者であることが確認された。

### 2) 方法

#### 血液検体の採取

血液検体は外来受診時の 14 時から 16 時の間に肘静脈から EDTA 入り真空採血管を用いて採取して血清を分離した後、測定までの間 $-40^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。

#### 血漿 POA 濃度の測定

POA 測定のための血液検体は PSG 検査に先立って採取された。

### 5) 統計解析

統計解析は box and whisker plot を行い、F 検定にて等分散であることを確認し、95%信頼区間における Student's t 検定を行った。

## 研究結果

### 終夜睡眠ポリグラフにおける OSAHS 群と健常者の比較

PSG 検査では 20 名中 14 名が OSAHS 患者(AHI $\geq 5$ )と診断され、6 名は健常者(AHI $< 5$ )であった。OSAHS 群では深睡眠(Stage 3+4)がほとんど見られず、AHI (events/hr)、Arousal index (Ari; events/hr)が有意に高

値であった。また、両群において年齢、Body mass index (BMI; kg/m<sup>2</sup>)、%fat、ESS に統計的有意差はみられなかった。(Table 1)

#### 日中採血 POA における OSAHS 群と健常者群の比較

OSAHS 群の日中採血 POA は  $4.9 \pm 0.8$  pmol/L (mean  $\pm$  SE)、健常者では  $10.6 \pm 2.3$  pmol/L で OSAHS 群において有意に低値であった ( $p=0.0071$ )。(Fig. 1)

#### OSAHS 群における日中採血 POA 濃度と AHI、Arousal index の関係

日中採血 POA 濃度と AHI、Arousal index の間に有意な相関関係は見られなかった (Fig. 2)。

#### 考察

我々は OSAHS における先行する研究で早朝覚醒時に採取した血漿を検体とした場合、血漿中 Orexin-A (POA) の存在を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で確認した。さらに、POA 濃度と PSG で得られた Arousal Index (Ari) と負の相関関係があることを見だし報告した (20)。

しかしながら、臨床的には早朝覚醒時に血液検体を採取することは非常に困難であるという問題があった。POA 濃度により PSG 検査の優先順位を判断するなど、いわゆるスクリーニング目的に用いることには早朝採血は実際的でない。

そこで我々は、日中に採取した血液検体で得られた血漿を用いて測定した POA によって健常者と OSAHS の識別が可能か否かを、採血後に行った PSG 検査の結果、特に AHI、Ari と比較検討し、我々の過去の成績と同様に POA 濃度が対象の呼吸状態あるいは睡眠状態を反映するか否かについて検討した。

結果として、OSAHS では日中採血 POA 濃度においても健常者より有意に低値であることを見いだした。この結果は血液検体検査による OSAHS における睡眠障害に関するスクリーニングの可能性を示唆し、PSG の優先順位の決定や治療効果の追跡の際に有用である可能性を示唆するものである。今日まで、OSAHS の睡眠障害に関する評価は質問紙法による主観的な方法あるいは、脳波を用いた生理学的検査 physiological marker によつてのみ可能であり、血液を検体とした biological marker が存在しなかった。すなわち、POA は OSAHS における睡眠障害の評価を可能にするはじめての biological marker となる可能性がある。

Orexin-A 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の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こと知られている (24-27)。

末梢組織では小腸、膵臓の神経内分泌担当細胞においてその発現が確認されている (28-30)。

視床下部ホルモンはレニン・アルドステロン系、コルチゾールに代表されるように、一般には早朝覚醒直後安静時に採血を行うことで測定値の変動がより少なく、安定した測定結果が得られる。主として視床下部に発現するニューロペプチドである POA も同様の傾向があるのかも知れない。

また、早朝採血時の解析で見られた指標間の相関性が今回証明されなかった原因としては、少数例における検討の結果に基づくためとも考えられ、今後対象例数を増やすことで、より明確な相関関係が見いだされ、OSAHS と正常者の分別精度も高まるであろう。

POA 濃度と睡眠時無呼吸症候群以外の疾患には睡眠障害以外の病態が影響する可能性ある。例えば、COPD では POA が低値と

報告され、同病態における特殊なエネルギー代謝の関与が推定されているものの、同報告では睡眠状態が評価されていない(32)。今回対象から除外された腎不全患者は OSAHS として重症であるにもかかわらず POA が高値を示しており、透析患者の POA 濃度が高値であったとする過去の報告(31)と符合する結果であった。

従って、POA 濃度を指標として SAHS と睡眠障害の関連を評価する場合には腎不全などの他疾患の合併を除外する必要があると考えられた。

我々が報告した OSAHS における早朝覚醒直後の POA 値は呼吸障害に基づく睡眠障害という基本病態を反映する結果と考えられ、OSAHS 患者では慢性的な睡眠困難が存在する結果、呼吸障害の存在下でもある程度の睡眠を維持する必要に迫られる。そのため、内因性の覚醒物質である POA は可能な限り抑制されるのではないか、結果的に血漿中濃度が低下すると考えれば解釈が容易である。我々の説にそって考えると、今回の検討における日中採血 POA 濃度は睡眠中に生じた障害が覚醒後しばらくの間影響し続けることを意味し、POA 濃度はそれを反映しているものと考えられる。

本研究の結果は OSAHS 患者と健常者の日中採血 POA 濃度には明らかな差が認められ、睡眠検査に先立つ睡眠障害の診断指標として日中採血 POA 濃度が OSAHS の睡眠障害評価に有用である可能性を示唆している。

#### 研究発表

1) Shigeru Sakurai, Tsuguo Nishijima, Susumu Takahashi, Kouhei Yamauchi, Zenei Arihara, Kazuhiro Takahashi. Clinical Significance of Daytime Plasma

Orexin-A-like Immunoreactivity Concentrations in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. Respiration.2004 (in press)

2) Shigeru Sakurai, Tsuguo Nishijima, Susumu Takahashi, Zenei Arihara, Kazuhiro Takahashi: Plasma orexin-A levels in patients with obstructive sleep apnea: effect of CPAP treatment. Chest. (submitted)

3)睡眠時無呼吸症候群の標準治療—進歩する経鼻的持続気道陽圧(nCPAP)療法—櫻井 滋、日本医事新報 4152 号 Page1-13(2003.11)

4)櫻井 滋, 笠井良彦. 呼吸器疾患の診断と治療 睡眠に関連する呼吸障害(解説)臨床医薬 19 巻 4 号 Page345-353(2003.04)

5)櫻井 滋, 金澤格, 細川敬輔, 高橋格, 木澤哲也, 西島嗣生, 高橋進, 笠井良彦. 経鼻持続陽圧(nCPAP)療法施行上の留意点.日本気管食道科学会会報 54 巻 4 号 Page261-269(2003.08)

6)高橋 進, 櫻井 滋.【プライマリケアのための検診・人間ドックの構築のコツ】人間ドックにおける潜在的な睡眠時無呼吸低呼吸症候群のスクリーニング、治療 85 巻 8 号 Page2437-2441(2003.08)

7)高橋 進, 櫻井 滋, 西島嗣生, 金澤格, 木澤哲也, 佐藤麻美子, 笠井良彦, 向井田英明, 加賀美浩, 井上洋西.教育入院を必要とする糖尿病患者における閉塞型睡眠時無呼吸症候群の有病率(原著),呼吸と循環 51 巻 6 号 Page617-621(2003.06)

8)高橋 進, 櫻井 滋.睡眠時無呼吸症候群(SAS)をめぐって 閉塞型 SAS(OSAS)の診断(解説)。Pharma Medica 21 巻 10 号 Page35-39(2003.10)

分担研究報告書

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 独協医科大学 放射線科学 講師

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。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。

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、QOL との関連を検討した。

さらに、さらに至適圧の経鼻持続気道陽圧呼吸(nCPAP)治療を行い、OSAS 患者のうつ状態、モラールを評価し、生活の質との関連を検討した。



## 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)パ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(ボンフェローニ)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。

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 1.1%、SAS(+)症例の 6.7%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。

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。

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)。

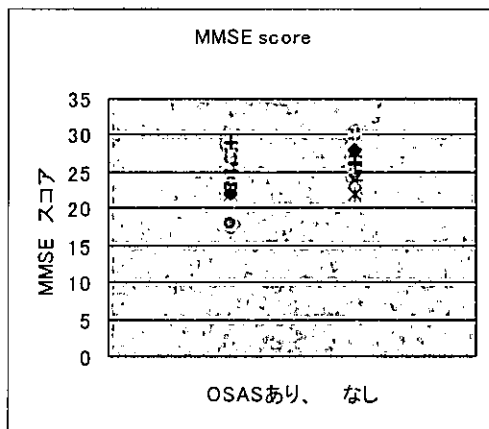


図1 MMSE の比較

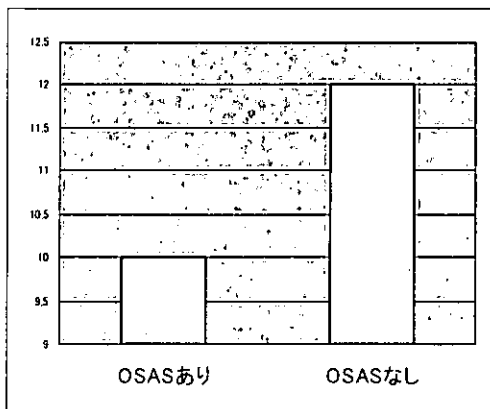


図2 モラールスコアの比較

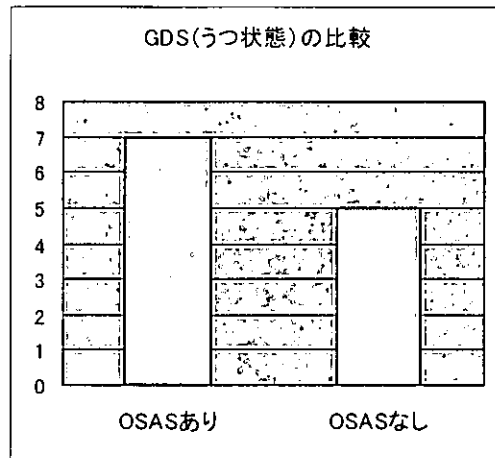


図3 うつスコア(GDS)の比較

### 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。これに対し、CPAP 治療を施すと、認知機能、うつスコアが改善した。さ

らにモラールスコアも改善した。すでに、CPAP 導入前後で、Short Form 36(SF-36)で評価した生活の質は CPAP 治療により改善し、継続3ヶ月と継続3年以上では、さらに QOL は改善することが全体研究で示されている。この因子解析は詳細煮は行われていないが、本研究からは CPAP 治療は、OSAS 患者において、認知機能、うつスコア、モラールスコアを改善して、結果と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。

### 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。結果としてモラールも低く、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 を行うと、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。

### 参考文献

- 1) Guilleminault C, et al. The sleep apnea syndromes. Annu Rev Med. 1976; 27:465-84.
- 2) Gould GA, et al. The sleep hypopnea syndrome. Am Rev Respir Dis. 1988;137:895-898.
- 3) Young T, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993;328:1230-1235.
- 4) He J, al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. Chest. 1988;94:9-14.
- 5) Schmidt-Nowara WW, 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, et al. Snoring and risk of cardiovascular disease in women. J Am Coll Cardiol.

2000;35:308-13.

7. Palomaki H, et al. 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, et al. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea.. Stroke 1996;27:401-407
11. Netzer N, , 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, et al. Snoring increases the risk of stroke and adversely affects prognosis. Q J Med. 1992;83:555-62.

### E. 研究発表

#### 論文発表

- 1) 寺本信嗣、下條えみ、鷺崎一成、**岡田吉隆**、大内尉義. 脳ドック受診者を対象とした睡眠時無呼吸および常習性いびきと脳病変との関連性の検討. 日本胸部臨床

分担研究報告書

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。対象は、当科物忘れ外来通院患者 128 例、年齢  $77 \pm 8$  歳（平均  $\pm$  SD）で、アルツハイマー型痴呆もしくは軽度認知機能障害と診断された症例である。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。

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。

研究者は昨年度までの 2 年間で、血管障害を評価する非侵襲的生理検査について研究し、血管内皮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、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・中膜複合体肥厚度の相互関連と組合せ診断の意義について報告を行っ

てきた。

今年度は最も簡便に検査できる PWV に焦点を絞り、PWV が血管障害に関係する他の指標、つまり生化学マーカーや放射線画像とどのように関係するか、さらに高齢者における臓器障害の表現であり SAS とも関係する認知機能障害とこれらの血管障害指標との関連について検討した。

B. 研究方法

1) 対象：すべて杏林大学医学部付属病院高齢医学科物忘れ外来通院中の症例を対象とした。脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症の既往例は除外し、アルツハイマー型痴呆もしくは軽度認知機能障害と診断された症例である。

2) PWV 検査：日本コーリン製 form PWV/ABI を用い、上腕—下腿間の PWV

(baPWV)左右の平均値もしくは心臓-右上腕のPWV (hbPWV) を解析に用いた。

3) 液性因子とPWV: 男性患者27例、年齢76±7歳(平均±SD)を対象とした。認知機能は、改訂長谷川式知能評価スケール(HDSR)で30点満点中18±7点(平均±SD)と軽度~中等度低下を示した。男性ホルモンとして、遊離テストステロン(free-T)、Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)、動脈硬化関連マーカーとして高感度CRP、interleukin(IL)-6、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ の血中濃度を測定した。

4) 脳MRI所見とPWV: 74例(男性22名、女性52名)、年齢77±8歳(平均±SD)を対象とした。HDSR19±6点(平均±SD)、Mini-mental state examination 22±5点(平均±SD)と認知機能は軽度~中等度低下を示した。脳MRIでは、FLAIR画像から白質の虚血病変のうち脳室周囲白質病変(periventricular hyperintensity, PVH)をJunqu $\square$ の重症度分類(PVHスコア、0-40)およびFazekas分類(0-3)にしたがって評価した。

5) PWVと認知機能: 27例(男性12名、女性15名)、年齢76±7歳(平均±SD)を対象とした。高齢者総合機能評価として、HDSRに加えて、基本的ADL(Barthel Index)、手段的ADL(Lawton & Brody)、気分(Geriatric Depression Scale)、意欲の指標(鳥羽)を評価した。

6) 統計解析: 各指標間の相関はPearsonの単相関係数により計算した。多因子の解析は重回帰分析により、群間比較は分散分析により行った。P<0.05を有意と判定した。

表1. baPWVと液性因子との関連

	R	$\beta$
Free-T	-.318	-.320*
DHEAS	-.404*	-.261
高感度CRP	.178	.073
IL-6	.553*	.147
MCP-1	.267	.123
TNF- $\alpha$	.496*	.245*

\*p<0.05; R, 単相関係数;

$\beta$ , 収縮期血圧で補正した標準回帰係数

### C. 研究結果

1) 液性因子とPWV: 表1に示したように、単相関ではDHEAS、IL-6、TNF- $\alpha$ がbaPWVと有意に相関した。また、PWVは血圧により直接影響を受けるため、収縮期血圧と各液性因子を独立変数としbaPWVを従属変数とした重回帰分析により検討したところ、free-TとTNF- $\alpha$ が有意なbaPWVの決定因子であった。

2) 脳MRI所見とPWV: 脳MRI上PVHは症例全体で、PVHスコア8.1±4.7(平均±SD)、Fazekas分類では1.5±0.9(平均±SD)であり、PVHスコアとFazekas分類の相関係数は0.716(p<0.001)であった。baPWVとの関連については、PVHスコア、Fazekas分類いずれによっても、PVHが重症である方がbaPWVが高値であるという結果であった(図1)。また、PVHスコアは、年齢、収縮期血圧を独立変数とした重回帰分析でもbaPWVの有意な決定因子であった( $\beta$  = -0.473, p<0.05)。

3) PWVと認知機能: 症例全体の解析では、HDSRはhbPWV(R=-.450, p=0.02)、baPWV(R=-.433, p=0.03)両者との間に有意な負の相関を示したが(図2)、他の高齢者総合機能評価項目はPWVとの間に有意な相関を示さなかった。hbPWVを従属変数とし、HDSR、年齢、性、平均血圧、降圧薬使用の有無を独立変数とした重回帰分析

では、平均血圧 ( $\beta = .592, p < 0.001$ ) に

図1. 脳MRIによるPVHとPWVとの関係  
baPWV

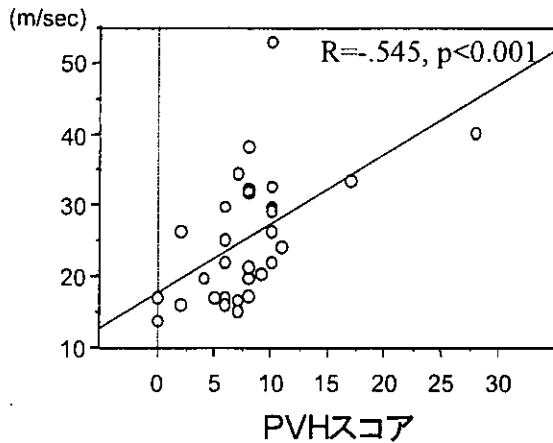
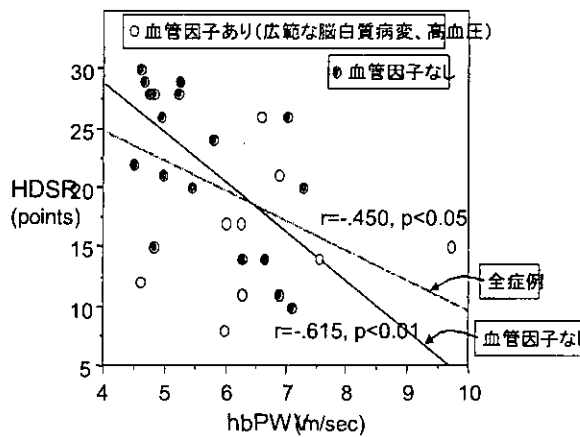
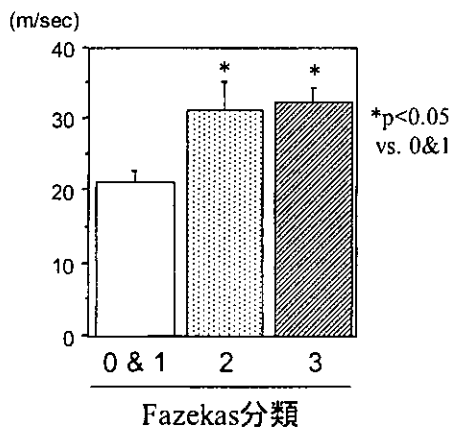


図2. PWと認知機能との関連



baPWV



加えてHDSR ( $\beta = -.322, p < 0.05$ ) も有意なhbPWVの決定因子であった。脳MRI上、広範な白質病変を示した5例と高血圧症

例8例を血管因子ありとして除いた18例の解析でも、HDSRはhbPWVと有意に相関し (図2、 $R = -.615, p < 0.01$ )、多変量解析ではHDSR ( $\beta = -.461, p = 0.03$ ) および平均血圧 ( $\beta = .399, p < 0.05$ ) がhbPWVの独立した決定因子であった。

#### D. 考察

今回の結果では、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。

これまでの報告では、腎透析患者で炎症性サイトカインやCRPの血中濃度がPWVと関連することが知られている。しかし、高齢者、特に認知機能障害を有する70歳以上の高齢者で、PWVがTNF- $\alpha$ やIL-6と関連することは本研究により初めて示された。また、脳の白質病変とPWVとの関係についてもほとんど報告がなく、PWVが脳虚血病変のよい指標となることを示した点、本研究の意義がある。

PWVと炎症性サイトカインとの関連について、年齢補正するとTNF- $\alpha$ のみが有意な関連を示した。年齢はPWVの非常に大きな影響因子であるので、他のサイトカインとPWVとの関連はより大規模な研究により明らかにする必要がある。一方、炎症性サイトカインは血管障害のマーカーであると同時に血管障害惹起因子でもあるので、サイトカイン高値の症例では血管障害、脳虚血障害がさらに進展する可能性を示唆する。したがって、高血圧や高脂血症など介入可能な血管障害危険因子を有する症例に対してはサイトカイン低下を目指した治療を考慮すべ

きであろう。

PWVは、単相関ではDHEASと、血圧補正後には遊離テストステロン濃度と負の相関を示し、高齢男性におけるアンドロゲンの低下が血管障害のリスクとなる可能性を示唆する。近年、男性のアンドロゲン欠乏が動脈硬化の進行に関係することを示す報告が相次いでおり、今回の結果とも一致する。高齢男性のアンドロゲン低下は、動脈硬化以外にも、骨粗鬆症や痴呆、抑うつに関連するとされ、虚弱高齢者における日常生活機能の全般的低下につながることを我々も報告している。アンドロゲンが動脈硬化や認知機能に影響する機序は明らかでないが、アンドロゲン補充療法やアンドロゲン増加に作用する代替療法によって血管障害や認知機能の改善が期待できることを意味し、今後の研究が待たれる。

PWVは、原理的に血管弾性を表すとされる。実際には大動脈を含む大血管硬化度の指標であるが、以前に報告したように血管内皮機能と相関するし、今回示したように脳室周囲白質病変という細小血管レベルの虚血とも関係する。多くの血管障害プロセスが生体内では同時に進行していることを意味するが、血管弾性に限らないPWVの臨床評価における広範な有用性を示唆する。今回の研究でPWVが認知機能低下と関連したことはさらにPWVの意義を強調するものである。脳卒中後の明らかな血管性痴呆を含まない集団で得られた結果であり、痴呆の進展において血管因子が役割を果たしていると考えられる。高血圧による血管障害は脳卒中や冠動脈疾患を引き起こすが、痴呆の発症・進展とも関係する可能性があることが示され、特に高齢者を対象とした研

究では認知機能を評価項目に入れることが重要であろう。さらに、血管因子を評価するツールとして、血圧など従来型の評価項目だけでは十分でないことは明らかであり、PWVを加えることで精度の向上が期待できる。

#### E. 結論

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。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Kobayashi K, Akishita M, Machida A, Sonohara K, Ohni M, Toba K. Correlation between pulse wave velocity and cognitive function in non-vascular dementia. *J Am Geriatr Soc in press.*
- 2) Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis; flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis in press.*
- 3) Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. *Hypertens Res* 26: 991-8, 2003. 12.
- 4) Nakamura T, Akishita M, Kozaki K, Toba K, Orimo H, Ouchi Y. Influence of

sex and estrogen on vitamin D-induced arterial calcification in rats. *Geriatr Gerontol Int* 3:145-149, 2003.

5) Watanabe T, Akishita M, He H, Miyahara Y, Nagano K, Nakaoka T, Yamashita N, Kozaki K, Ouchi Y. 17beta-Estradiol inhibits cardiac fibroblast growth through both subtypes of estrogen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 311:454-9, 2003.

6) Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Ishii T, Miyashita A, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 4:403-7, 2003.

7) Watanabe T, Akishita M, Nakaoka T, Kozaki K, Miyahara Y, He H, Ohike Y, Ogita T, Inoue S, Muramatsu M, Yamashita N, Ouchi Y. Estrogen receptor beta mediates the inhibitory effect of estradiol on vascular smooth muscle cell proliferation. *Cardiovasc Res* 59:734-44, 2003.

8) Akishita M, Yamada S, Nishiya H, Sonohara K, Ohni M, Toba K. Testosterone and comprehensive geriatric assessment in frail elderly men. *J Am Geriatr Soc* 51:1324-6, 2003.

9) Teramoto S, Kume H, Yamamoto H, Ishii T, Miyashita A, Matsuse T, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Effects of oxygen administration on the circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 42:681-5, 2003.

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

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

神経研究所附属・睡眠呼吸障害クリニック院長  
高橋康郎

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)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。

1. 研究の目的

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、生命予後にも悪影響を及ぼすことが知られている。1999 年開設した当クリニックでは 2003 年末までに約 3700 例の OSAHS 患者を診療してきた。この多数の OSAHS 症例を対象として OSAHS と高血圧の関係を検討するのが、我々の研究目的である。最初の平成 13 年度の研究報告書「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」では、OSAHS 患者の 49.0%に高血圧が認められることを報告した。平成 14 年度の研究報告書「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」では、OSAHS 患者の年齢、肥満度(Body Mass Index)、ならびに終夜睡眠

ポリグラフ検査時の無呼吸/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の程度、睡眠障害の程度を反映する覚醒指数の 5 要因が、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、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。

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。

2. 研究対象

a. 対象の選択基準

睡眠呼吸障害クリニックにおいて、平成 11 年 11 月から平成 15 年 1 月までに CPAP 在

宅療法を開始し、12 ヶ月以上継続使用している高血圧を伴う OSAHS 患者 100 例を今回の研究対象とした。全例が 8 時間以上の終夜睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography, PSG) によって AHI が 20 回/時以上の中等度ないしは重度の OSAHS 患者で、CPAP 圧調節 (CPAP titration) のための終夜睡眠ポリグラフ検査を実施し有効性を確認した症例である。高血圧合併の判定は、初診時および上記 2 回の終夜睡眠ポリグラフ検査開始前の血圧を測定し、3 回とも収縮期/拡張期血圧の両方あるいは片方が 140/90 mmHg の高血圧基準を超える場合を「高血圧あり」と判定した。CPAP 療法開始前から降圧剤を服用している症例、ならびに 12 ヶ月の CPAP 使用途中から降圧剤服用を始めた症例は除外した。これは高血圧に対する CPAP 療法の単独効果を検討するためである。健康保険で CPAP 療法を継続するためには毎月 1 回の受診が義務づけられおり、この受診時に毎回測定している血圧値を解析に用いた。CPAP 在宅療法開始から 12 ヶ月の間に、血圧を測定しなかった月のある症例も除外した。

#### b. 対象の構成

性別・年齢・OSAHS 重症度: 男性 97 例と女性 3 例の計 100 例で、ほとんどが男性である。初診時年齢は  $43.3 \pm 10.7$  (SD) 歳 [24 ~ 76 歳]、診断 PSG 時の AHI は  $66.1 \pm 26.4$  回/時 (SD) [20.1 ~ 129.1 回/時] であった。意図的に対象例を選んだわけではないが、一般に OSAHS は圧倒的に男性に多く (有病率は女性の約 8 倍)、特に CPAP 療法の適応となる重度ないし中等度の症例は中高年の男性に多いことから、このような対象の構成となった。

高血圧の重症度: 血圧測定は 2 人の看護師が診察室で通常の水銀柱血圧計を使用し座位で測定した。測定時刻は 13 時から 20 時の間である。初診時、診断 PSG 時、CPAP

titration 時の 3 回の血圧測定値のうち比較的近似した値を示した 2 回の測定値の平均を CPAP 治療前の基準値 (治療前値) とした。平均治療前値は収縮期血圧  $148.9 \pm 9.7$  (SD) mmHg [126 ~ 172 mmHg]、拡張期血圧  $96.7 \pm 7.9$  (SD) mmHg [78 ~ 119 mmHg] であった。その収縮期/拡張期血圧の分布を表 1 に示す。

表 1: CPAP 療法開始前の高血圧重症度を収縮期血圧/拡張期血圧別に分類

拡張期血圧 (mmHg)	収縮期血圧 (mmHg)			
	~ 139	140 ~ 159	160 ~ 179	180 ~
~89	0 例	12 例	0 例	0 例
90~99	35 例	33 例	3 例	1 例
100~109	2 例	4 例	8 例	1 例
110~	0 例	1 例	0 例	0 例
合計	37 例	50 例	11 例	2 例

全例が WHO の旧基準 (1978 年) を満たしているが、WHO/ISH (国際高血圧学会) の新基準 (1999 年) では高血圧ステージ 1 に該当するのが 33 例、ステージ 2 に該当するのが 8 例で、ステージ 3 に該当する症例はなかった。収縮期血圧 140 ~ 159 mmHg / 拡張期血圧 90 ~ 99 mmHg の条件の両方または片方に該当する軽症例が 80 例と大多数を占めている。また収縮期血圧が 139 mmHg 以下でも拡張期血圧が 90 mmHg 以上という症例が 37 例ある。対象に軽症例が大部分を占めているのは、重症例は CPAP 療法開始前に既に高血圧治療を受けていたため除外されたからである。

#### c. 解析方法

血圧測定値を収縮期血圧と拡張期血圧に分け、症例ごとに治療前値、1 ヶ月後、2 ヶ月後、-----、12 ヶ月後の 13 回の測定値を測定時期順に並べた時系列データを作り、この 100

組のデータを統計解析した。収縮期血圧と拡張期血圧が測定時期(対応のある要因)によってどう変動するかを、反復測定分散分析(StatView 5.0 を使用)によって検討した。

CPAP 使用のコンプライアンス(compliance)によって2群に分類した。12ヶ月間のCPAP使用日数の割合が70%以上で、かつ1日の使用時間が4時間以上を超える日数の割合が70%以上である症例をコンプライアンス良好とし、この基準に達しない症例をコンプライアンス不良とした。良好例は41例で不良例は59例であった。このCPAPコンプライアンスの「良/否」で血圧に対する影響が異なるか否かも解析した。従って分散分析では血圧測定値(収縮期/拡張期)、測定時期(治療前とCPAP使用中12回の計13回)、CPAPコンプライアンス(良/否)、個体差(症例)の各要因が含まれる。分散分析によって血圧値が測定時期による有意差があった場合、二つの測定時期の平均血圧値の比較にはpaired t-testを使用した。

#### d. 解析結果

① CPAP 開始前とCPAP使用中の12回を含む計13回の血圧測定値は、収縮期/拡張期いずれも有意の個人差がある。収縮期血圧[ $p < 0.0001$ ,  $df=99/12$ ,  $F=5.968$ ]

拡張期血圧[ $p < 0.0001$ ,  $df=99/12$ ,  $F=5.542$ ]

② 平均血圧値は収縮期/拡張期ともに13回の測定時期によって有意差がある(図1参照)。収縮期血圧[ $p < 0.0001$ ,  $df=12/99$ ,  $F=5.968$ ]、拡張期血圧[ $p < 0.0001$ ,  $df=12/99$ ,  $F=5.542$ ]

③ CPAP 治療中の12回の測定時期の各平均血圧値は、収縮期/拡張期いずれも、CPAP 治療開始前の平均血圧値よりも有意に低い(図1参照)。収縮期血圧[ $p < 0.0001$ ,  $df=99$ ] (paired t-test による)

拡張期血圧[ $p < 0.0006 \sim 0.0001$ ,  $df=99$ ]

④ 収縮期血圧はCPAP使用中の12回の測定時期の間で有意差はない(図1参照)。

収縮期血圧[ $p < 0.2489$ ,  $df=11/99$ ,  $F=1.250$ ]

拡張期血圧はCPAP使用中の12回の測定時期の間で有意差がある(図1参照)。拡張期血圧[ $p < 0.0083$ ,  $df=11/99$ ,  $F=2.315$ ]。

⑤ 拡張期血圧はCPAP使用1ヶ月後に比べ、3,4,5,6,7ヶ月後の各測定値は有意に低い。拡張期血圧[ $p < 0.0039 \sim 0.0481$ ,  $df=99$ ]

⑥ CPAP 治療中の12回の収縮期血圧値CPAPコンプライアンスの良否による有意差がない(図2参照)。収縮期血圧[ $p < 0.3446$ ,  $df=11/1$ ,  $F=1.113$ ]、拡張期血圧はCPAPコンプライアンスの良否と12回の測定値による有意差がある(図3参照)。

拡張期血圧[ $p < 0.0185$ ,  $df=11/1$ ,  $F=2.092$ ]。

⑦ 収縮期/拡張期血圧値はいずれも、CPAPコンプライアンスの良否と12回の測定時期との間に有意の交互作用はない(図2,3参照)。収縮期血圧[ $p < 0.2931$ ,  $df=1/11$ ,  $F=1.184$ ]拡張期血圧[ $p < 0.3137$ ,  $df=1,11$ ,  $F=1.156$ ]。

#### 解析結果の解釈

収縮期/拡張期血圧はいずれも、CPAP 治療開始前に比べCPAP 治療中は有意に低下し、その血圧値低下はCPAP 開始1ヶ月後から有意となる。CPAP 継続中は収縮期血圧には有意の変動はないが、拡張期血圧には有意の変動がある。拡張期血圧はCPAP 使用1ヶ月後に比べ、3,4,5,6,7ヶ月後の各測定値は有意に低い。CPAP 療法による血圧降下効果は、CPAPコンプライアンスの良否によって有意の差はない。

図1:CPAP 療法開始前と開始後12ヶ月間の収縮期/拡張期血圧の変動

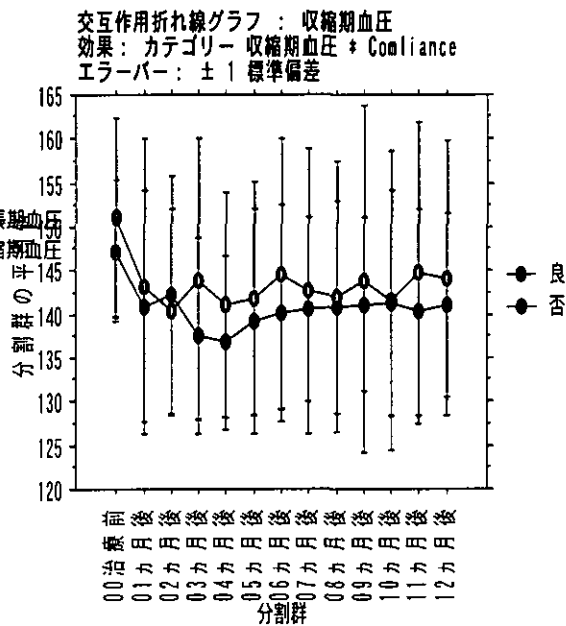
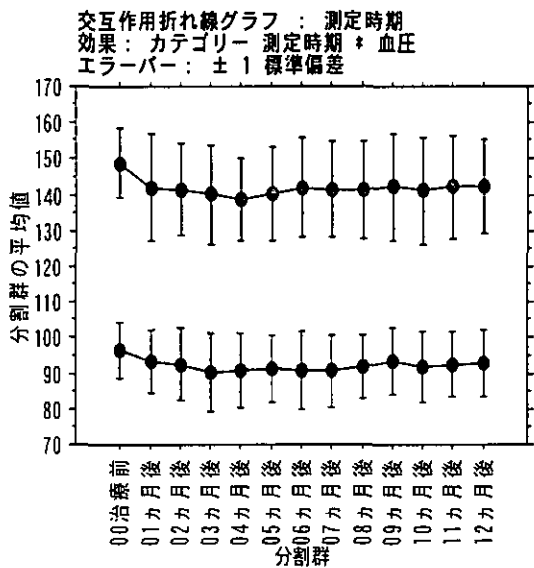
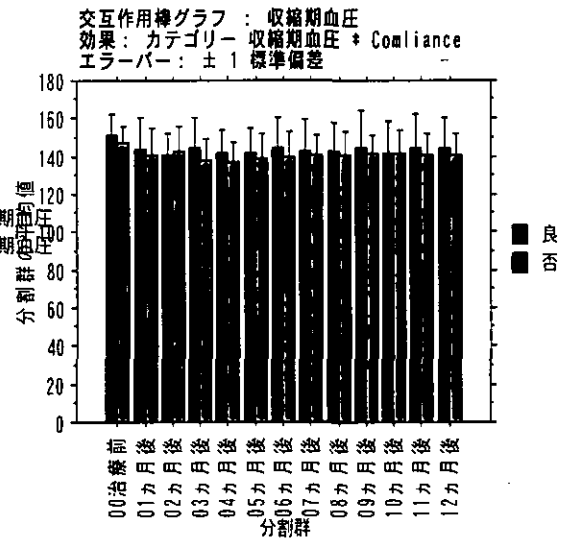
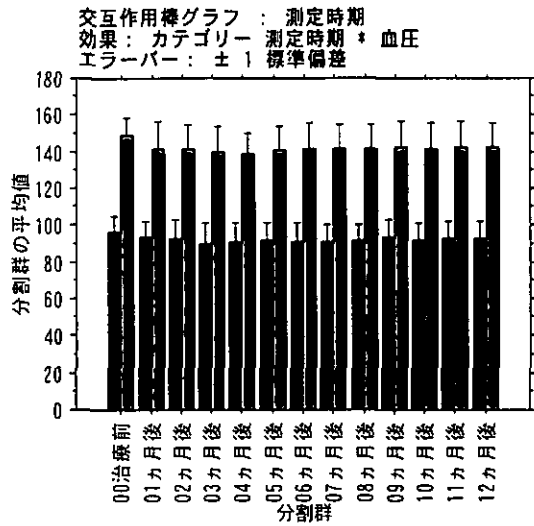


図2: CPAP 療法開始前と開始後 12 ヶ月間の収縮期血圧の変動。CPAP コンプライアンス (compliance) が良好か否かによって群別して表示。

図3: CPAP 療法開始前と開始後 12 ヶ月間の拡張期血圧の変動。CPAP コンプライアンス (compliance) が良好か否かに群別して表示。