

1) 2) 3) 4) を満たす症例数、OHS診断症例のうちの治療を継続している症例数について調査した(表3)。

表3 横断的調査項目

1. 貴施設でのPSG施行症例数 _____ 例 / 年 (2004年10月～2005年9月)
2. 上記1のうち、SASと診断された症例数 _____ 例
3. 上記1のうち、OHSの診断基準項目1)2)3)4)を満たす症例数 _____ 例
そのうち、治療を継続している症例数 _____ 例

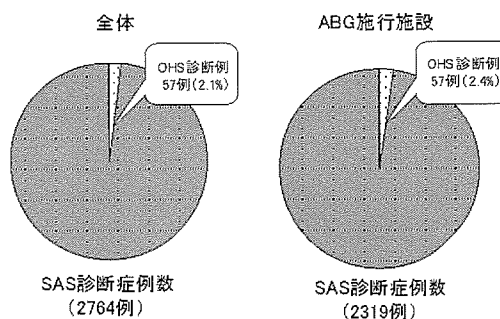


図2 OHS診断症例数

OHS診断症例数は全体で57例(2.1%)、ABG施行施設では57例(2.4%)にみられた(図2)。

3. 現在通院中のOHS患者数の調査:

OHSの実患者数を把握することを目的として、2005年10月以前にOHSと診断された症例で2005年10月～12月の間に受診したOHS症例(2005年10月～12月にOHSと診断された症例を含む)の総数を調査した。

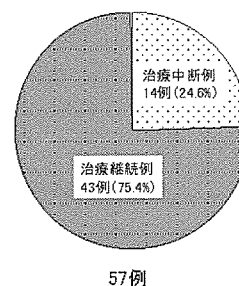


図3 治療継続OHS症例数

OHS症例57例のうち43例(75.4%)で治療が継続されていた(図3)。

【調査結果】

- 15施設(回収率62%)から回答を得た。そのうち10施設では全例および重症例、臨床的にOHSを疑う症例に対して動脈血液ガス分析(ABG)が施行されていた。
- 2004年10月～2005年9月の1年間のPSG施行症例数は計3282例であり、そのうちSAS診断症例数は2764例(84.2%)であった。また、ABG施行施設では、PSG施行症例数は2696例でそのうちSAS診断症例数は2319例(86.0%)であった(図1)。

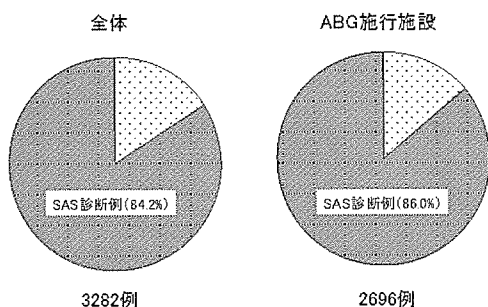


図1 PSG施行症例数(2004年10月～2005年9月)

【考察】

OHSは高度の肥満、高度の昼中傾眠、慢性の高炭酸ガス血症、重症の睡眠時呼吸障害を認める症例と定義されている。1997年における厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班と疫学研究班との合同疫学調査において、1996年の1年間に受診したOHS症例を全国レベルで集積した結果、OHSの総数は180例と推計された。近年、睡眠時呼吸障害に対する社会的・医学的認識が深まり、PSG施行数も著しく増加するとともにSAS診断症例数の増加も認められ、現時点での患者数を推計する必要がある。今回の調査ではABG施行施設において1年間のSAS診断症例数の2.1%にOHS症例が含まれるという結果を得た。調査依頼施設には、重症度にかかわらずスクリーニング的にPSGを施行している施設と重症例を中心に施行している施設が含まれており、全体としてはほぼ平均的な比率を表していると思われる。また、表3の調査票ではすでに診断され治療中の症例数については不明であるため、2005年10月～12月に受診(および診断)したOHSの全

症例数についても追加調査が進行中である。今後さらに調査票の回収を進め、OHS症例数の実数を明らかにしていくとともに、前向き調査におけるOHS症例の新規登録調査票の回収をすすめる予定である。

### 【調査回答施設】

北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科分野、千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学、日本大学医学部呼吸器内科、東京大学医学部呼吸器内科、東京女子医科大学第一内科学講座、慶応義塾大学医学部呼吸器内科、信州大学医学部内科学第一講座（松本協立病院、篠ノ井総合病院、特定医療法人新生病院を含む）、京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学、公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科、大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学（医用物理学）講座、奈良県立医科大学内科学第二講座、虎の門病院睡眠センター、藤田保健衛生大学呼吸器内科・アレルギー科、天理市立病院内科、名嘉村クリニック

### 【参考文献】

- 1) 栗山喬之：総括報告．厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成8年度研究報告書．1997；1－9．
- 2) 木村 弘，堀江美正，浜岡朋子，他：呼吸不全6疾患の全国疫学調査 わが国における肥満低換気症候群の検討．厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書．1998；80－84．
- 3) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準．日内会誌 2005；94：794－809．
- 4) 吉川雅則，福岡篤彦，木村 弘，他：肥満低換気症候群およびメタボリックシンドローム合併症例に関する調査．厚生労働省呼吸不全調査研究班平成17年度研究報告書．2006；154－155．

# 閉塞型睡眠時無呼吸症候群とメタボリックシンドローム 合併症例に関する調査 — 中間報告 —

奈良県立医科大学内科学第二講座

吉川 雅則 福岡 篤彦 玉置 伸二 友田 恒一

牧之段 潔 児山 紀子 木村 弘

信州大学医学部内科学第一講座

久保 恵嗣

## 【はじめに】

閉塞型睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea syndrome：OSAS）では、肥満者が多く認められ、肥満度と重症度との関連も明らかにされている。また、重症OSASでは高率に心血管イベントを合併し予後に重大な影響を及ぼすことが知られている<sup>1) 2)</sup>。メタボリックシンドローム（metabolic syndrome：MS）は内臓脂肪型肥満を基盤として、インスリン抵抗性、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、血圧高値を合併する心血管病易発症状態であり、2005年にわが国の診断基準が示された<sup>3)</sup>。2006年5月には厚生労働省よりMSの予備軍は全国で1960万人、40歳以上の男性の半数、女性の2割と推計され、心血管病の予防医学上大きな注目を浴びている。

OSASとMSはともに肥満を共通の病態基盤としており両者の関連を明らかにし、治療戦略に結びつけることは肥満低換気症候群（obesity hypoventilation syndrome：OHS）に限らず社会的ニーズにかなう重要な検討課題と考えられる。以上の背景から、本研究班においてOSASにおけるMSの合併頻度や重症度との関連を多数例において明らかにすることを目的とし、『閉塞型睡眠時無呼吸症候群とメタボリックシンドロームの合併に関する調査』が企画された。

## 【調査方法】

- 1) 本研究班班員・研究協力者の施設および調査協力施設（藤田保健衛生大学呼吸器内科・アレルギー科、愛知医科大学病院睡眠医療センター、天理市立病院内科、名嘉村クリニック、虎の門病院睡眠センター）

を含めた計22施設に調査票を送付して調査を依頼した。

- 2) 調査期間および調査対象：平成17年4月1日から平成18年3月31日までの1年間にPSGを施行した全症例（apnea-hypopnea index(AHI) < 5の非SAS例も含む）。
- 3) 調査項目：年齢、性別、body mass index(BMI)、AHI、ODI 3、MS合併の有無、OHS診断の有無、動脈血液ガス分析施行の有無、喫煙歴を調査した（表1）。

表1 調査項目

年齢
性別 (0:男性, 1:女性)
BMI
AHI
ODI 3
MS合併 (0:合併なし, 1:合併あり, 2:不明)
OHS診断 (0:なし, 1:あり, 2:不明)
ABGの施行 (0:なし, 1:あり)
喫煙 (0:never smoker, 1:ex-smoker, 2:current smoker, 3:不明)

## 【調査結果】

症例数：12施設（回収率55%）から回答を得た。年間PSG施行症例数は計3113例であり3111例が解析対象となった。そのうちSAS診断症例数は2717例（87%）であった。性別：性別は全体で男性2606例（83.8%）、女性505例（16.2%）であった。OSAS患者では、男性2340例（86.1%）女性377例（13.9%）であった。

年齢：平均年齢は男性49.4±13.7歳、女性53.1±16.0歳と有意に女性が高齢であった（ $p<0.0001$ ）。年齢分布は、男性では50歳代、40歳代、30歳代の順に多く、女性は50歳代、60歳代の順に多く、30歳代と70歳代がほぼ同数であった（図1）。

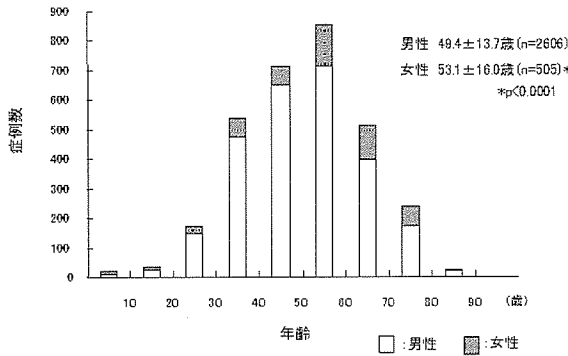


図1 年齢分布(総数)

BMI：平均BMIは男性27.2±4.9kg/m<sup>2</sup>、女性26.3±6.2kg/m<sup>2</sup>と男性で肥満が高度であった（ $p<0.0005$ ）。男性では25～30、女性では20～25の分布が最多であった（図2）。

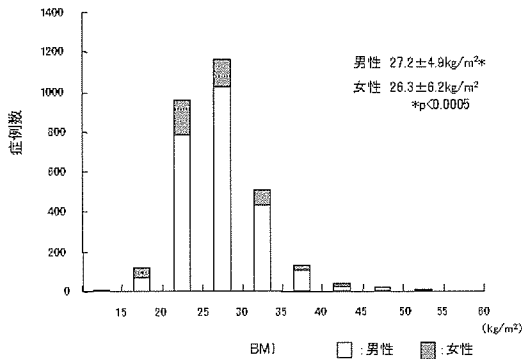


図2 Body mass index

OSASの重症度：全体では非SAS例（AHI<5）は394例（12.7%）、軽症例（5≤AHI<15）は620例（19.9%）、中等症例（15≤AHI<30）は662例（21.3%）、重症例（AHI≥30）は1435例（46.1%）であった（図3）。

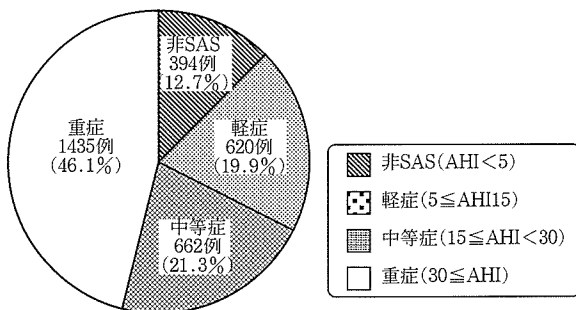


図3 OSASの重症度(全体)

男性では重症例（50.3%）、中等症例（21.3%）の比率が高く、女性では軽症例（28.7%）、中等症例（21.2%）および非SAS例（25.3%）が多く認められた（図4）。

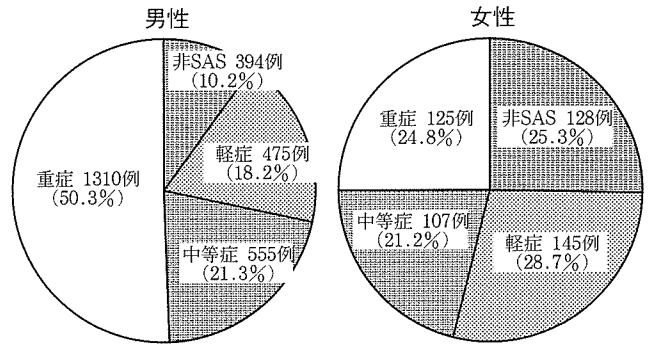


図4 OSASの重症度

MSの合併率：男性OSAS患者におけるMS合併率は44.7%と非SAS群22.2%と比較し高率であった（図5）。同様に、女性OSAS患者では、MS合併率が32.8%と非SAS群の13.2%と比較し高率であった（図5）。

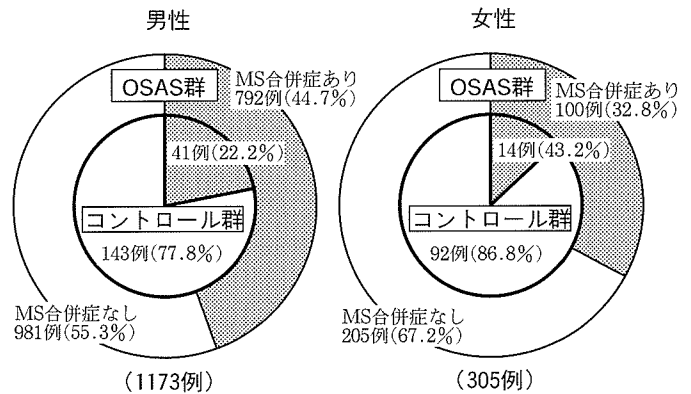


図5 OSAS患者におけるMS合併率

男性OSAS患者では、重症例ほど有意にMS合併率は高率であったがBMIも同様に高値を認めた。重症OSAS患者ではMS合併率は52.8%であった（表2）。

表2 男性におけるOSASの重症度とMS合併率

	コントロール AHI<5	軽症 5≤AHI<15	中等症 15≤AHI<30	重症 30≤AHI
症例数	184	338	419	1016
年齢(歳)	38.9±16.3	49.0±14.1*	52.1±13.0*§	50.1±12.7*†
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.7±4.1	25.5±4.0*	26.0±4.4*	28.4±5.1*§†
AHI	2.4±1.6	10.0±2.5*	22.3±4.2*§	57.5±23.1*†
MS合併あり	41	109	147	536
MS合併なし	143	229	272	480
MS合併率(%)	22.2	32.2*	35.1*	52.8**§†

\* $p<0.01$ , \*\* $p<0.0001$  vs. コントロール, § $p<0.01$  vs. 軽症, † $p<0.01$  vs. 中等症 (総数 1957例)

女性OSAS患者でも、同様に重症例ほど有意にMS合併率は高率であったがBMIも高値を認めた。重症OSAS患者ではMS合併率は44.7%であり、男性より低率であった(表3)。

表3 女性におけるOSASの重症度とMS合併症

	コントロール AHI<5	軽症 5≤AHI<15	中等症 15≤AHI<30	重症 30≤AHI
症例数	106	122	89	94
年齢(歳)	44.9±16.9	53.9±15.6**	58.7±12.6**\$	55.4±13.6**
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.3±5.3	25.9±5.7**	26.7±5.8**\$	30.1±6.8**\$†
AHI	1.8±1.5	9.5±2.7**	21.7±4.3**\$	56.3±26.7**\$†
MS合併あり	14	32	26	42
MS合併なし	92	90	63	52
MS合併率(%)	13.2	26.2*	29.2*	44.7**\$†

\*p<0.01, \*\*p<0.0001 vs. コントロール, \$p<0.01 vs. 軽症, †p<0.01 vs. 中等症 (総数 411例)

OHS診断症例数：ABG施行症例に限定すると58例が集積され、SAS診断症例数の2.1%に該当していた。尚、85例でABG施行なしでOHSと記載されていた。

喫煙：喫煙歴(ex-smokerとcurrent smoker)のある症例は、男性成人2571例中666例、女性成人488例中33例に認められたが、男女とも不明例が高率であった。

MS合併の危険率：ロジスティック回帰分析を行い、MS合併の危険率を検討した。男性では年齢(オッズ比:1.02, CI:1.01~1.03, p<0.0001)、BMI(オッズ比:1.17, CI:1.14~1.20, p<0.0001)、重症OSAS(オッズ比:1.59, CI:1.21~2.10, p=0.001)が有意な危険因子として選択されたが、女性では年齢(オッズ比:1.06, CI:1.03~1.08, p<0.0001)、BMI(オッズ比:1.25, CI:1.19~1.33, p<0.0001)が選択されたが、重症OSASの有無は選択されなかった。

## 【考察】

本調査の目的はわが国でのOSAS患者におけるMSの合併率および重症度との関連を多数例の検討から明らかにすることである。MSでは心血管イベントが高率に合併することが知られており、予防医学的な見地からも重要な疾患概念である。一方、MSと同様に肥満を共通の病態基盤とするOSAS患者と循環器疾患発症との密接な関連も明白な事実として認識されている。Martinら<sup>1)</sup>は無治療の重症OSAS患者では致死性的あるいは非致死性的心血管イベントが健常者よりも高率に発症することを10

年間の観察期間から明らかにしている。Sleep Heart Health Study<sup>4)</sup>ではSASは独立した心不全発症の危険因子であることも報告されている。従って、OSAS患者における治療戦略および治療効果をMSの合併の観点から見直す必要がある。

Sasanabeら<sup>5)</sup>は899例のOSAS患者の検討から、MS合併率は男性患者では49.5%、女性患者では32.0%と各々のコントロール群における合併率である22.0%、6.7%よりも有意に高率であることを報告した。われわれの検討では男性患者での合併率は44.7%とやや低く女性患者では32.8%とほぼ同様であった。また、男女とも重症例ではMS合併のリスクが高くなるが、男性では軽症例よりも中等症で有意に合併率が高く女性よりも重症度との関連が明確であることが報告されている<sup>5)</sup>。今回の検討では男女とも軽症、中等症での合併率は同等であったが、重症例では男性52.8%、女性でも44.7%と高率であった。重症例ではBMIも高値であり年齢も重症度によって差がみられることからロジスティック回帰分析を行った。その結果、男性ではBMI、年齢とともに重症OSASの合併がMS合併の危険因子として選択されたが、女性では年齢、BMIのみが選択された。この結果は、女性では男性と比較して軽症例の比率が高く、より年齢が高かったことによる可能性がある。

OSAS、MSともにその病態や合併率などが欧米諸国と異なることも予想され、わが国としての実態を多数例で検討する必要がある。今後さらに症例を集積する予定である。

## 【調査回答施設】

### 1) 班員・研究協力者の施設

東京大学医学部呼吸器内科、東京女子医科大学第一内科学講座、慶応義塾大学医学部呼吸器内科、順天堂大学医学部呼吸器内科、京都大学大学院医学研究科呼吸器内科、公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科、奈良県立医科大学内科学第二講座

### 2) 調査協力施設

虎の門病院睡眠センター、藤田保健衛生大学呼吸器内科・アレルギー科、愛知医科大学病院睡眠医療センター、天理市立病院、名嘉村クリニック

## 【参考文献】

- 1) Martin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al : Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive

sleep apnea—hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046—1053.

- 2) 木村 弘, 堀江美正, 浜岡朋子, 他: 呼吸不全 6 疾患の全国疫学調査 わが国における肥満低換気症候群の検討. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成 9 年度研究報告書. 1998;80—84.
- 3) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌 2005;94:794—809.
- 4) Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al: Sleep—disordered breathing and cardiovascular disease. Cross—sectional results of sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19—25.
- 5) Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al: Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006;29:315—322.

# メタボリックシンドロームにおける内臓脂肪蓄積と独立した危険因子としての睡眠時無呼吸症候群

千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学

河野 正和 異 浩一郎 中村 晃 寺田 二郎  
川田奈緒子 家里 憲 篠塚 成順 多田 裕司  
栗山 喬之

## はじめに

肥満者において、閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）と高血圧症・脂質代謝異常・耐糖能異常の合併はしばしば認められる。近年になり心・脳血管疾患の要因として、肥満とりわけ内臓脂肪蓄積に由来するインシュリン抵抗性を背景とするメタボリックシンドローム（MS）の概念が提唱された。一方OSASは肥満と独立した心・脳血管疾患の危険因子であることが指摘され、特に脳血管疾患発症において最大の危険因子である可能性が指摘されている<sup>1)</sup>。本邦のMS診断基準によれば、必須項目となる内臓脂肪蓄積に加え、血圧高値・高血糖・血清脂質異常の3項目のうち2つ以上を有する場合にMSと診断される<sup>2)</sup>。しかしながら本邦のOSAS患者の1/4は非肥満患者であり、多くは内臓脂肪蓄積を有さず、本邦の診断基準ではMSと診断されない。インシュリン抵抗性の亢進においてOSASがBMIと独立した危険因子であることや<sup>3)</sup>、前向き研究にてOSASが高血圧の発症において独立した因子であることが既に示されているが<sup>4)</sup>、内臓脂肪蓄積において検討した研究は行われていない。そこでわれわれは肥満や内臓脂肪蓄積を有さないOSAS患者における、MSに含まれるその他の異常、すなわち血圧高値・血清脂質異常・高血糖に加えて耐糖能異常の発症率について、これらの異常においてOSASが内臓脂肪蓄積と独立した危険因子となるかを検討した。また心・脳血管疾患の危険因子となるとされる、これらの異常を複数合併する者の割合についても検討した。

## 対象および方法

睡眠障害外来を受診した男性患者において、肥満およ

び内臓脂肪蓄積を伴わず、かつ年齢・BMI・内臓脂肪面積において有意差を認めないOSAS群42名と非OSAS群52名を抽出した（表1）。OSASの診断はポリソムノグラフィ（PSG）にてAHI $\geq$ 5かつ他の睡眠障害をもたらす疾患が否定されたものとした。内臓脂肪量の判定は、本邦のMS診断基準<sup>2)</sup>に準じた。すなわち腹部CTによる計測で内臓脂肪面積 $\leq$ 100cm<sup>2</sup>であるものを、内臓脂肪蓄積がないものとした。PSG目的の入院時に起床時血圧および早朝採血による空腹時血糖（FBS）・中性脂肪・HDL-C・インシュリン（IRI）を測定し、HOMA-IRをIRI( $\mu$ U/ml) $\times$ FBS(mg/dL) $\div$ 405として求めた。各項目の測定値および本邦のMS診断基準における内臓脂肪蓄積以外、すなわち血圧高値・血清脂質異常・高血糖のうち2つ以上の項目の異常を認めるものの割合について両群間における比較を行った。

表1. 対象症例の臨床的特徴

	OSAS (n = 42)	non-OSAS (n = 52)	P value
Gender (M/F)	42 / 0	52 / 0	NS
Age (yr)	51.8 $\pm$ 2.4	46.5 $\pm$ 2.2	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7 $\pm$ 0.6	23.9 $\pm$ 0.4	NS
VFA (cm <sup>2</sup> )	62.0 $\pm$ 3.2	58.4 $\pm$ 3.8	NS
SFA (cm <sup>2</sup> )	82.4 $\pm$ 7.0	92.8 $\pm$ 8.8	NS
V / S	0.89 $\pm$ 0.05	0.76 $\pm$ 0.05	< 0.05
AHI (events / hour)	32.2 $\pm$ 3.1	2.4 $\pm$ 0.2	< 0.01
Average SaO <sub>2</sub> (%)	94.4 $\pm$ 0.4	96.3 $\pm$ 0.2	< 0.01
Lowest SaO <sub>2</sub> (%)	81.9 $\pm$ 1.3	87.4 $\pm$ 0.7	< 0.01
%VC (%)	107.9 $\pm$ 3.3	104.3 $\pm$ 2.7	NS
FEV <sub>1,0</sub> (%)	83.1 $\pm$ 1.4	85.2 $\pm$ 1.2	NS
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	88.2 $\pm$ 1.5	88.6 $\pm$ 1.7	NS
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	43.0 $\pm$ 0.6	42.9 $\pm$ 0.5	NS

## 結果

OSAS群と非OSAS群において、FBSと収縮期血圧およびHOMA-Rにおいて有意にOSAS群が高値であった ( $p < 0.01, p < 0.05, p < 0.05$ ) (図1, 2, 3)。その他の拡張期血圧・中性脂肪・HDL-Cにおいては統計学的に差は認められなかった (表2)。また血圧高値・血清脂質異常・高血糖のうち2つ以上の項目のMS診断基準による異常値を認めた者の割合においても、OSAS群が有意に高かった ( $p < 0.05$ ) (図4)。このことは高血圧及び耐糖能異常の発症と、さらに血圧高値・血清脂質異常・

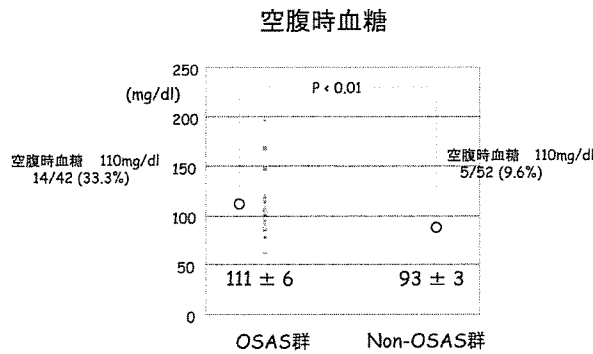


図1. 空腹時血糖値の比較

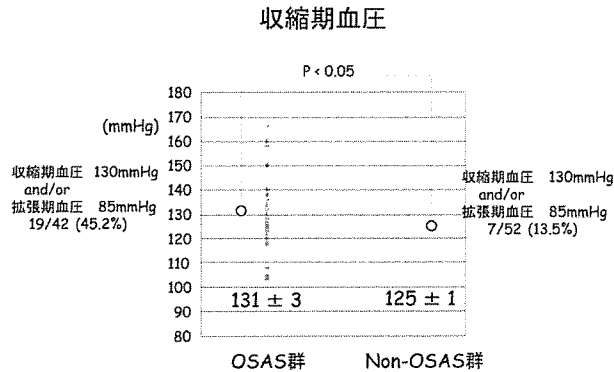


図2. 収縮期血圧の比較

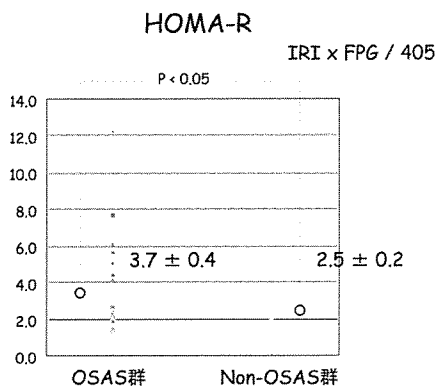


図3. HOMA-Rの比較

高血糖のうち複数の発症に、OSASが肥満や内臓脂肪蓄積と独立して関わる可能性を示唆している。

## 考察

MSについてはいくつかの診断基準が存在するが、本邦の基準では内臓脂肪蓄積の存在が必要条件とされている<sup>2)</sup>。従来BMIが肥満度を評価する指標として使われて

### 2つ以上の異常を持つ割合

1. 中性脂肪 150 mg/dl and/or HDL-コレステロール < 40 mg/dl
2. 収縮期血圧 130 mmHg and/or 拡張期血圧 85 mmHg
3. 空腹時血糖 110 mg/dl

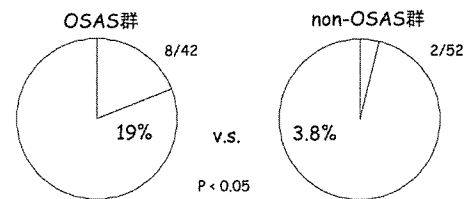


図4. 血圧高値・血清脂質異常・高血糖のうち2つ以上の項目の異常を認めるものの割合

表2. 対象症例の血圧、代謝異常

	OSAS (n = 42)	non-OSAS (n = 52)	P value
Systolic blood pressure (mmHg)	131 ± 3	125 ± 1	< 0.05
Diastolic blood pressure (mmHg)	77 ± 2	77 ± 1	NS
No. of subjects who had high blood pressure	19 / 42 (45.2%)	8 / 52 (15.4%)	< 0.01
Serum triglycerides (mg/dl)	126 (35-271)	117 (40-244)	NS
Serum total cholesterol (mg/dl)	182 ± 5	189 ± 4	NS
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	50 ± 2	55 ± 2	NS
No. of subjects who had dyslipidemia	20 / 42 (47.6%)	13 / 52 (25.0%)	< 0.05
Fasting plasma glucose (mg/dl)	111 ± 6	93 ± 3	< 0.05
No. of subjects who had hyperglycemia	14 / 42 (33.3%)	5 / 52 (9.6%)	< 0.01
HOMA-R	3.7 ± 0.4	2.5 ± 0.2	< 0.05
No. of subjects who had at least two of the following: hypertension, hyperglycemia and dyslipidemia	8 / 42 (19.0%)	2 / 52 (3.8%)	< 0.05



きたが、その心血管疾患の予測指標としての信頼性について疑問が呈されてきていることもその背景にあると考えられる<sup>5)</sup>。心・脳血管疾患の危険因子の本態がインシュリン抵抗性にあるという仮説がMSの概念に取り入れられてきており、当研究の結果はOSASがMSの構成要素になるか否かを検討する意義があることを示唆している。OSASと特に脳血管疾患の関係を考える上で、諸外国と比較し本邦の脳血管障害による死亡率の高さは心血管障害による死亡率の低さと対照的である<sup>6)</sup>。その傾向は高血圧治療の普及した現在も存在し、久山町研究によれば心血管疾患及び脳梗塞の最大の危険因子は1960年代には高血圧であったのが90年代には糖尿病となっている<sup>7)</sup>。また脳卒中の発症者の半数は高血圧治療中に発症しており<sup>8)</sup>、心・脳血管疾患の予防においてはより一層の研究と介入が必要となっている。既にOSASを有する脳梗塞患者において、CPAPによる脳梗塞の二次予防効果が示されている<sup>9)</sup>。本邦での内臓脂肪蓄積と独立した危険因子としての心・脳血管疾患の発症及び予後におけるOSASの研究は、MSの概念にさらに新しい知見を加える可能性があると考えられる。

#### 参考文献

1. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 353:2034–41, 2005.
2. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 94:794–809, 2005
3. Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 165:670–6, 2002
4. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342, 1378–1384, 2000
5. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 368:666–78, 2006.
6. 厚生労働省. 平成17年度 厚労省人口動態統計特殊報告 (年報)
7. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community. The Hisayama study. *Stroke* 34:2349–2354.
8. 鈴木一夫 脳卒中予防における高血圧治療の位置づけ. *血圧* 9:19–25, 2002.
9. Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 128: 2123–2129, 2005.

# 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における metabolic syndromeの検討

日本大学医学部呼吸器内科

赤柴 恒人 岡本 直樹 永岡 賢一 植松 昭人  
清藤 晃司 野村奈津子 川原 誠司 服部 知洋  
赤星 俊樹

## はじめに

睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome:SAS)は、睡眠時にくり返し出現する上気道閉塞(無呼吸)のため、中途覚醒とガス交換障害(低酸素血症、高炭酸ガス血症)が惹起され、その結果種々の合併症が出現する病態である。SASの主症状は睡眠の障害に基づく著しい日中の過眠であるが、近年の大規模研究<sup>1)2)</sup>から、高血圧をはじめとした心血管障害がSASと直接的に関連することが報告されている。さらに、最近、重症のSAS患者の長期予後が明らかに悪く、その直接死因が心血管障害であることが報告され<sup>3)</sup>、適切な治療の必要性が強調されている。近年、肥満とインスリン抵抗性を基盤とするmetabolic syndrome 14(MS)が喧伝され、動脈硬化性の心血管障害の重要な発症因子として注目を集めつつある<sup>5)6)</sup>。SAS患者の多くは肥満しているため、当然MSの合併頻度は高いと考えられるが、その頻度については未だ十分な検討は少ない<sup>7)8)</sup>。また、最近、SASは肥満とは独立してインスリン抵抗性と直接的に関連することが明らかとなっており<sup>9)10)11)</sup>、SAS自身がMS発症に関連する可能性も示唆されている。そこで、本研究では、比較的多数例の重症SAS例を対象としてMSの発症頻度を検討し、さらに、MSの発症に関連する因子を検討することを目的とした。

## 対象と方法

対象は、鼾や睡眠時の呼吸異常あるいは日中の過眠を主訴に日大板橋病院呼吸器内科を受診し、Polysomnography (PSG)でApnea-hypopnea index(AHI) $>20$ を示し、SASと確定診断された227例(男206例、女21例)である。P

SGは、すでに報告された標準法を用い、脳波、眼電図、筋電図を測定して睡眠ステージを判定し、口・鼻の流速をフローセンサーで測定して無呼吸・低呼吸を判定した。胸・腹部の呼吸運動はインダクタンスプレチスモグラフィーで測定し、閉塞型か中枢型かを判定した。心電図とパルスオキシメーターを装着して、心拍数と酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)を測定した。これらの結果から、AHIを求め、AHI $>20$ の例を本研究の対象症例とした。まず、体格(身長、体重、首周囲径、腹囲)を測定しbody mass index(BMI)を算出した。早朝空腹時に、静脈血を採取し、脂質系を含めた一般臨床検査に加え、HbA1c、インスリン値(IRI)を測定した。同日に安静座位で血圧を測定した。MSの診断は、日本内科学会の発表した基準<sup>12)</sup>を用い、腹囲 $>85$ cm(男性)、 $>90$ cm(女性)で、中性脂肪(TG) $>150$ mg/dl、あるいはHDL-コレステロール(HDL) $<40$ mg/dl、空腹時血糖(FBS) $>110$ mg/dl、血圧 $>130/85$ mmHgのうち2項目以上を満たすものとした。

数値はすべて平均値 $\pm$ 標準偏差(SD)で表わし、統計的検討は、平均値の比較ではunpaired-t testを、相関係数の検討ではPearson検定を行い、MSの発症に関連する因子をロジスチック回帰分析で検討した。P $<0.05$ を統計的に有意差ありとした。

## 結 果

対象例の背景を表1～2に示す。平均年齢は $53.5\pm 12.9$ 歳、平均BMIは $27.9\pm 4.9$ kg/m<sup>2</sup>と肥満を呈しており、腹囲の平均は $93.4\pm 14.1$ cmであった。PSGの結果では、平均AHIは $50.7\pm 20.0$ 、平均SaO<sub>2</sub>は $93.1\pm 3.1\%$ 、最低SaO<sub>2</sub>は $73.1\pm 10.1\%$ と重症のOSASであった。ESSの平均は $9.0\pm 4.7$ と正常上限であった。血圧は、収縮期圧の

平均が $134 \pm 16$ mmHg、拡張期圧の平均が $87.6 \pm 11.0$ mmHgと高値を示した。一般臨床検査では、血算、肝機能に異常を認めなかったが、中性脂肪(TG)は $203 \pm 38.2$ mg/dlと高く、空腹時血糖(FBS)も $112 \pm 27.3$ mg/dlとやや高値であった。(←表1、2)

MSは227例中96例(男92例、女4例)(42%)に認められた。MS群と非MS群の比較を表3~4に示す。MS群は、非MS群に比し、肥満度が強く、OSASが重症で、日中の過眠傾向が強く、血圧が高かった。血液検査では、MS群は、ヘマトクリット、GPT、 $\gamma$ GTP、TGが有意に高く、HDLが有意に低かった。耐糖能の指標であるFBS、HbA1c、IRIはすべてMS群で高値であった。(←表3、4)

OSASと耐糖能との関連を検討するために、OSASの重症度(AHI)とFBS、HbA1c、IRIとの相関を検討した。図1、2に示すように、FBSとHbA1cはAHIと有意な相関を認めなかったが、IRIはAHIと有意な正相関( $r=0.36$ ;  $p<0.0001$ )を認めた。(←図1、2)

MSの発症に関連する因子を検討するために、ロジステック回帰分析を行い、MSの発症と各々の因子のオッズ比を算出したが、いずれの因子も有意な関連が認められなかった。そこで、対象例をOSASの重症度別に3群(AHI $<30$ :軽症群、 $30<AHI<50$ :重症群、 $AHI>50$ :最重症群)に分類し、MSの頻度を検討した。表5に示すように、軽症群ではMSの発症頻度が22.9%であるのに対し、重症群以上では、発症頻度が2倍以上であった。さらに、肥満度別に3群( $BMI<25$ kg/m<sup>2</sup>:非肥満群、 $25<BMI<30$ :肥満群、 $BMI>30$ :重度肥満群)にわけ同様に検討したところ、表6に示すように、非肥満群ではMSの発症率が20.4%であったのに対し、肥満群、重度肥満群では、45.7%、54.4%であった。(←表5、6)

## 考 察

OSASは成人男性の4%、女性の2%と<sup>13)</sup>見積もられており、決して稀な疾患ではなくむしろcommonな病態である。わが国では、2003年に起きた山陽新幹線運転手の居眠り事件で大きな社会的問題として取り上げられたが、SASは単に睡眠が障害される結果、日中に眠くなるだけの疾患ではなく、それ以上に患者の身体に大きな影響を及ぼす疾患である。無呼吸の持続に伴う強い低酸素血症は、全ての臓器に悪影響を及ぼすが、特に心血管系に与える影響は甚大で、近年の大規模研究でも、高血圧<sup>1)</sup>をはじめとする種々の心血管障害<sup>2)</sup>とSAS自体が直

接的に関連することが示されている。最近、重症のSAS患者の致命的心血管イベントが有意に高いことが報告され<sup>3)</sup>、両者の関係は決定的となった。一方、肥満とインスリン抵抗性をベースとするMSの概念が近年急速に広まり<sup>4)5)6)</sup>、動脈硬化性心疾患を惹起する重要な病態であることが認識されつつある。SAS患者の多くは肥満しているため、当然、MSの発症頻度は高くなると考えられるが、SASとMSとの関連を検討した研究は未だ少ない<sup>7)8)</sup>。Caughlinら<sup>7)</sup>は、61例の男性SAS患者と健常者を比較し、健常群では35%しかMSが認められなかったのに対し、SAS群では87%と高率にMSが認められたことを報告した。彼等の対象例の平均BMIは、 $35.8$ kg/m<sup>2</sup>とわが国のSAS患者と比較すると異常に高いため、我々の成績と単純に比較できないが、欧米ではSAS患者のほとんどはMSを合併していると考えてもよいかもしれない。わが国からは、Sasanabeら<sup>8)</sup>が、約800例を対象として健常コントロールとの比較を報告している。それによると、健常者のMSの合併率が男性で22.0%、女性で6.7%であったのに対し、SAS群では、男性で49.5%、女性で32.0%と有意に高かったと報告されている。これらの数字は、今回の我々の成績とほぼ同様(49.5%vs42%)で、日本人男性のSAS患者においては、約半数近くがMSを合併していると考えられる。これらの結果を勘案すると、日本人のSAS患者は、欧米人ほどの肥満ではないため、MSの合併率は欧米人程高くはないが、それでも半数近くにMSの合併が認められ、SAS患者の予後に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

SAS患者の多くが肥満を伴っているため、肥満とインスリン抵抗性を基盤とするMSの合併が多くなることは当然であろう。しかし、近年、肥満とは独立して、SASそのものがインスリン抵抗性を惹起する可能性が示唆されている。Ip<sup>9)</sup>らは、185例のSAS患者と85人の非SAS例を比較し、SAS患者では、インスリン値、インスリン抵抗性の指標であるHOMA indexが有意に高いだけでなく、BMIと同様にAHIやdesaturationの程度がインスリン抵抗性に関与することを認め、SAS自体がインスリンの抵抗性を0.5%増大させると報告した。また、Punjubiら<sup>10)</sup>は、糖尿病や冠動脈疾患のない一般人150人を対象とし、 $AHI<5$ 、 $5<AHI<20$ 、 $20<AHI<40$ 、 $40<AHI$ の4群に分け、FBSとインスリン値、HOMA indexを検討したところ、AHIが高くなる程、BMI、FBS、HOMAとも上昇したが、ここでBMIを補正してもなおAHIはFBSやインスリン抵抗性と有意に関連したと報告した。さらに、米国の大規模研究<sup>12)</sup>では、2656人の一般人を対象にして、

SASの重症度(AHIとdesaturationの程度)と負荷試験2時間後の血糖値を検討したところ、SASの重症度は、BMIや腹囲とは独立して血糖値と関連した。これらの成績は、SASが肥満とは無関係にインスリン抵抗性と関連することを表わしている。我々の成績では、AHIがインスリン値とのみ有意に相関したが、FBSやHbA1cとは関連せず、この結果だけでは両者の関連を疑うことは困難であった。

以上のようにSAS自体がインスリン抵抗性をもたらし持っている可能性は高いと考えられるが、その下流にあるMSとも直接的に関連し、MSの発症リスクになりうるか否かについては、いまだ必ずしも明らかとはなっていない。前述のSasanabeら<sup>8)</sup>は、ロジステック回帰分析を行い、男性の場合、年齢とBMI及びAHI>15がMSの発症に有意に関連するとし、肥満とは独立してSAS自体がMSの発症に関与すると報告した。本研究でも、MS発症に関与すると考えられた指標を用いてロジステック回帰分析を行ったが、有意な指標は特定されなかった。これは、我々の対象例数が200例前後と少なかったためと考えられ、今後は、施設毎の検討ではなく米国のSleep Heart Health Studyのように他施設合同の大規模な研究が必要であると思われる。

本研究では、SASとMSの直接的な関連が証明できなかったため、SAS症例を重症度別に分けて検討した。表5に示すように、AHIにより3群に分けMSの頻度を検討すると、重症群と最重症群ではその発症頻度に大きな差がなかったが、重症群は軽症群に比しMSの発症頻度が倍となり、重症と軽症の分かれ目であるAHI、30がMSの発症をある程度左右する可能性が考えられた。しかし、表6に示すように、BMI別に3群に分け検討すると、肥満度を規定するBMI、25kg/m<sup>2</sup>以下と以上でMSの発症頻度が倍となり、肥満度がAHIと同様にMSの発症頻度に大きな影響を及ぼしていることが示唆された。本研究では、厳密な統計学的検討をするには対象例数が227例と十分ではなく、明確な結論を下すことができなかった。やはり、他施設合同の大規模研究が望まれるところである。

#### 参考文献

- 1) Peppard PE, Yount T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-1384
- 2) Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-

related breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25

- 3) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with and without treatment with continuous positive airway pressure: an observation study. *Lancet* 2005;365(9464):1046-1053
- 4) Reaven G, Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607
- 5) Kaplan N. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20
- 6) Davidson M. Clinical implications of insulin resistance syndrome. *Am J Med* 1995;99:420-6
- 7) Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-741
- 8) Sasanabe R, Banno K, Otake K et al. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006;29:315-322
- 9) Ip MS, Lam B, Ng MM et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-676
- 10) Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-682
- 11) Punjabi NM, Shahar E, Redline S et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-530
- 12) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準。日内会誌 2002;94:188-203
- 13) Young T et al: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235

# 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における 高炭酸ガス血症の検討

千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学

川田奈緒子 巽 浩一郎 中村 晃 寺田 二郎  
家里 憲 安田 直史 多田 裕司 栗山 喬之

## 緒 言

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) の症例がすべて高炭酸ガス血症 ( $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$ ) を呈するわけではなく、また、無呼吸の程度が重症のOSASがすべて高炭酸ガス血症を呈するわけではない<sup>1)</sup>。これまでの、主に欧米からの報告では<sup>2-6)</sup>、OSAS患者の一部に高炭酸ガス血症をみとめ、その頻度は11~40%といわれている。肥満<sup>7)</sup>や慢性閉塞性肺疾患 (COPD)<sup>4,5)</sup>が高炭酸ガス血症 (肺泡低換気) の要因ともいわれているが、一方で、CPAP療法は一部の高炭酸ガス血症を伴うOSAS患者の炭酸ガス貯留を改善することも報告されている<sup>8)</sup>。日本人を含むモンゴロイドと欧米人とは人種差があり、欧米からの報告を、日本人OSASの病態に当てはめられるかどうかは不明である<sup>9-12)</sup>。

今回、われわれの経験した日本人OSAS患者が高炭酸ガス血症を合併する頻度、次にOSASと高炭酸ガス血症とに直接の関連があるか検討した。CPAP療法により比較的短期間に動脈血中の炭酸ガス貯留が改善するのであれば、それらの症例では、OSASの病態と高炭酸ガス血症の存在は直接の関係があると考えられる。

## 対象と方法：

2002年12月から2005年12月までの期間で、睡眠時無呼吸の臨床兆候 (いびきまたは日中眠気) をもつ日本人患者1399例に終夜睡眠ポリグラフPolysomnography (PSG) を施行した<sup>13,14)</sup>。臨床兆候に加えてPSGで $\text{AHI} \geq 5$ を示したOSAS患者 ( $\text{AHI} \geq 5$ ) 1227例 (男性1091例 女性136例 平均年齢 $50 \pm 1$ 歳) を対象とした。中枢型無呼吸

に伴うチェーンストークス呼吸や心不全、気管支拡張薬を使用している症例は除外した。脊柱後側湾症、横隔神経麻痺、間質性肺炎などにより、明らかな拘束性障害を呈する症例も除外した。呼吸機能検査 (肺活量 (VC)、1秒量 ( $\text{FEV}_1$ )、努力肺活量 (FVC)) を標準スパイロメーター (Fudac-60, Fukuda Denshi, Tokyo) を用いて測定し、また、動脈血液ガスを起床後の午前7時から8時の間に安静臥位の姿勢で採取し、血液ガス分析器 (IL-1312, Milano, Italy) で測定した。 $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$ を高炭酸ガス血症と定義した。

OSASに高炭酸ガス血症が合併する頻度をまず検討した。さらに $\text{PaCO}_2$ 値に影響を及ぼすと生理学的に考えられる $\text{PaO}_2$ 、BMI、 $\text{FEV}_{1.0}\%$ 、%VC、AHIそれぞれの値と $\text{PaCO}_2$ 値との関係を、単回帰分析にて検討した。また各因子を $\text{PaO}_2$  ( $\sim 60, 60\sim 70, 70\sim 80, 80\sim 90, 90\sim$ )、BMI (18.5~25, 25~30, 30~35, 35~40, 40~) 15)、%VC ( $\sim 70, 70\sim 80, 80\sim 90, 90\sim 100, 100\sim$ )、 $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  ( $\sim 60, 60\sim 70, 70\sim 80, 80\sim 90, 90\sim$ )、AHI (5~15, 15~30, 30~45, 45~60, 60~) の5グループに分け、高炭酸ガス血症存在の予想に関して、ロジスティック回帰分析を行った。

2005年1月から12月までの期間、高炭酸ガス血症をきたしたOSAS患者にCPAP療法を施行し、3ヶ月後に動脈血液ガス分析を再度施行した。在宅でのCPAPのタイトレーションはAutoSet (ResMed, Sydney, Australia) で行い、その後もAuto CPAP治療を1日4時間以上、3ヶ月間で70%以上の期間施行可能であった症例に関して検討した (n=37)。

## 結 果

### 1. OSAS群と非OSAS群の検討

非OSAS群の男女比は、男性が約3倍であるのに対し、OSAS群の男女比は約8倍と高値であった ( $p < 0.01$ )。平均年齢はOSAS群のほうが高かった。OSAS群ではFEV<sub>1.0</sub>%やPaO<sub>2</sub>はより低く、BMIは高い傾向にあった。PaCO<sub>2</sub>は両群で有意差がなかった (表1)。

表1. OSAS群と非OSAS群の比較

Variables	AHI ≥ 5		AHI < 5	
	P value		P value	
	(n = 1227)		(n = 172)	
Men / Women	1091 / 136		130 / 42	< 0.01
Age, yr	49.9 ± 0.8		45.3 ± 1.1	< 0.01
%VC	100.7 ± 0.5		100.2 ± 1.5	NS
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	82.3 ± 0.2		84.5 ± 0.5	< 0.01
PaO <sub>2</sub> , mmHg	80.8 ± 0.3		87.8 ± 0.7	< 0.01
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	41.3 ± 0.1		40.8 ± 0.2	NS
AHI, events/h	42.0 ± 0.8		2.2 ± 0.1	< 0.01
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.6 ± 0.2		25.0 ± 0.4	< 0.01

値は mean ± SE.

### 2. 高炭酸ガス血症

高炭酸ガス血症は13.7% (168例/1227例) の症例で認められた。男性で14.3%、女性で8.2%であったが、その頻度に関して、有意な性差はなかった。高炭酸ガス血症を呈する群はわずかに%VCが低く、一方でFEV<sub>1.0</sub>%は差がなかった。高炭酸ガス血症を呈する群ではPaO<sub>2</sub>は低く、BMI、AHIが高かった (表2)。

表2. 高炭酸ガス血症を呈した群と呈さなかった群の比較

Variables	PaCO <sub>2</sub> ≤ 45 mmHg		PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg	
	P value		P value	
	(n = 1059)		(n = 168)	
Men / Women	935 / 124		156 / 12	NS
Age, yr	50.0 ± 0.4		49.3 ± 1.0	NS
%VC	100.8 ± 0.5		97.5 ± 1.5	< 0.05
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	82.9 ± 0.2		82.5 ± 0.5	NS
PaO <sub>2</sub> , mmHg	81.9 ± 0.3		73.9 ± 0.8	< 0.01
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	40.4 ± 0.1		47.4 ± 0.2	< 0.01
AHI, events/h	39.3 ± 0.8		58.8 ± 2.0	< 0.01
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.2 ± 0.2		31.1 ± 0.6	< 0.01

値は mean ± SE.

### 3. 高炭酸ガス血症の頻度と予測因子

単回帰分析でPaO<sub>2</sub> ( $r = -0.35$ ,  $p < 0.01$ )、BMI ( $r = 0.16$ ,  $p < 0.01$ )、AHI ( $r = -0.35$ ,  $p < 0.01$ ) がPaCO<sub>2</sub>と相関を示した。一方で、%VC ( $r = -0.06$ ,  $p < 0.01$ )とFEV<sub>1.0</sub>% ( $r = -0.03$ ,  $p = NS$ ) はPaCO<sub>2</sub>と相関関係はなかった (図1~4)。ロジスティック解析では、PaO<sub>2</sub>、AHIが独立した高炭酸ガス血症の予測因子 ( $p < 0.0001$ )であった (図1、図5)。BMIは予測因子となる可能性 ( $p < 0.0519$ )があるが、%VCやFEV<sub>1.0</sub>%は予測因子でなかった。

Fig. 1

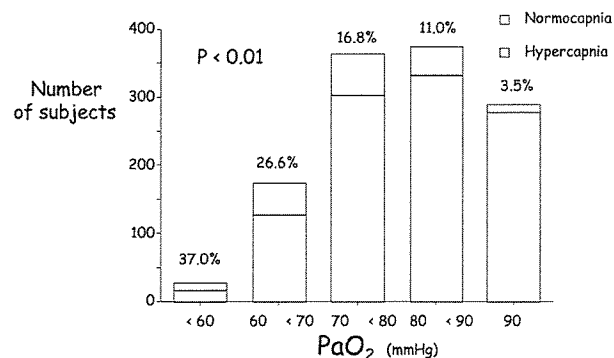


図1. PaO<sub>2</sub>で分類した時の高炭酸ガス血症を呈する症例の頻度

Fig. 2

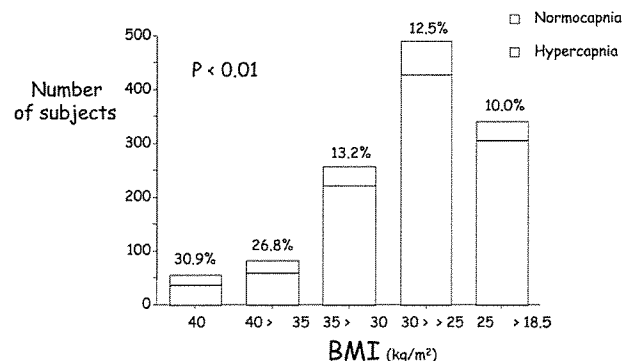


図2. BMIで分類した時の高炭酸ガス血症を呈する症例の頻度

Fig. 3

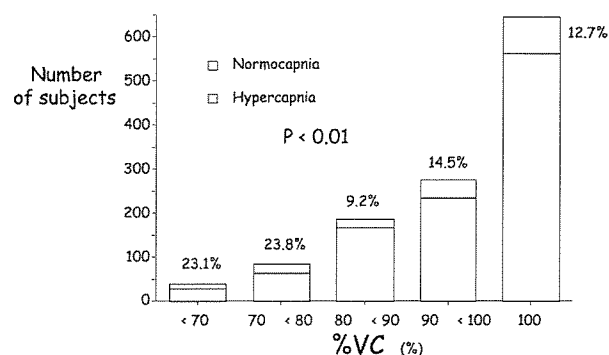


図3. %VCで分類した時の高炭酸ガス血症を呈する症例の頻度

Fig. 4

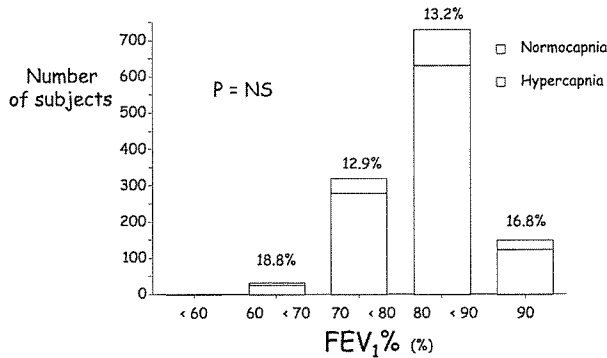


図4. FEV<sub>1.0</sub>%で分類した時の高炭酸ガス血症を呈する症例の頻度

Fig. 5

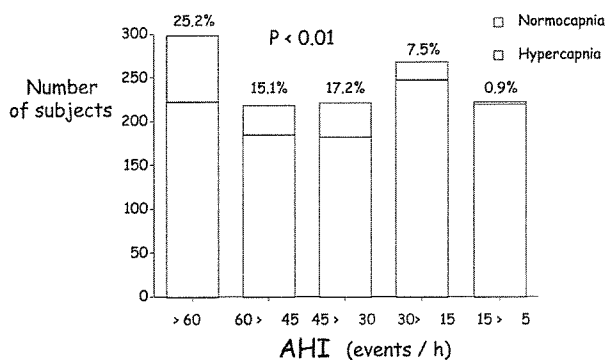


図5. AHIで分類した時の高炭酸ガス血症を呈する症例の頻度

#### 4. CPAP療法での PaCO<sub>2</sub> の変化

CPAP療法を施行した症例を2群に大別した。CPAP施行後PaCO<sub>2</sub> ≥ 5mmHgの改善を示すものを反応良好群、PaCO<sub>2</sub> < 5mmHgの改善にとどまった群を反応不良群とした(図6)。反応良好群(19例)では反応不良群に比し、性別や年齢、呼吸機能(%VCやFEV<sub>1.0</sub>%)動脈血液ガス(PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>)AHIは差がなかったが、BMIがより低い傾向にあった(表3)。

#### 考 察

今回の検討ではOSAS群の13.7%に高炭酸ガス血症を認めた。以前の欧米からの報告では、OSAS患者が高炭酸ガス血症をきたす割合は11~43%といわれている<sup>1-6)</sup>。1141人のOSAS患者を対象とした大規模調査では11%で<sup>5)</sup>、BMIは今回対象とした日本人のほうが著明に低いにもかかわらず、類似した数字となった。

また、高炭酸ガス血症群は有意にBMIとAHIが高くPaO<sub>2</sub>が低い一方で、%VCやFEV<sub>1.0</sub>%は差がなかった。ロ

表3. CPAP療法に対する反応良好群と不良群の対比

Variables	Good responders (n=19)	Poor responders (n=18)	P value
Men / Women	19 / 0	15 / 3	NS
Age, yr	44.4 ± 2.4	48.1 ± 3.2	NS
%VC	97.6 ± 4.8	90.9 ± 3.0	NS
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	84.3 ± 1.3	86.4 ± 1.4	NS
PaO <sub>2</sub> , mmHg	71.0 ± 2.4	65.3 ± 2.7	NS
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	48.8 ± 0.6	49.2 ± 0.8	NS
AHI, events/h	61.6 ± 6.5	63.2 ± 6.9	NS
BMI, kg/m <sup>2</sup>	32.5 ± 1.1	42.4 ± 2.7	< 0.01

値は mean ± SE.

Fig. 6

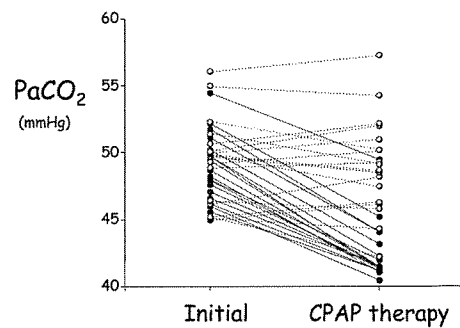


図6. CPAP療法に対するPaCO<sub>2</sub>の反応性 ●は反応良好群で、○は反応不良群

ジスティック解析ではAHIとPaO<sub>2</sub>が高炭酸ガス血症存在の予測因子となり、BMIも一部予測因子となる可能性があった。

BMIに関しては欧米人との人種差を考慮しなければならない<sup>16)</sup>。アジア人のOSAS患者は欧米人に比べ、一般に肥満度が低いと考えられている<sup>17)</sup>。今回の対象症例の平均AHIは、高炭酸ガス血症をきたしていたOSAS群では31.1/hour、来していないOSAS群では28.2/hourと、以前の欧米からの報告より低かった<sup>1-8)</sup>。また平均PaCO<sub>2</sub>が47.4mmHgであり、PaCO<sub>2</sub> > 50mmHgであった症例は13.7% (23/168例)と、より軽症の肺胞低換気症例を対象としたことになる。このことより、本研究の結果が欧米人に当てはまるかどうかは、検討の余地が残る<sup>18)</sup>。

今回の結果では、高炭酸ガス血症きたす群でAHIは有意に高く、AHIが高くなるにつれて高炭酸ガス血症を認める頻度も高くなった。過去の欧米の報告ではAHIの重症度と高炭酸ガス血症を直接関連付けるものはないが<sup>1-8)</sup>、高炭酸ガス血症をきたす群では、ややPaO<sub>2</sub>や低酸素への換気応答が低いため、より睡眠時無呼吸が重症化

しやすいと示唆する報告がある<sup>8,19)</sup>。また、赤柴らは高炭酸ガス血症きたす群でAHIは高い傾向を示したとしている<sup>12)</sup>。

3ヶ月間のCPAP治療後のOSAS患者の約半数で高炭酸ガス血症が改善され、反応良好群では不良群に比べ、BMIが低い傾向にあった。この結果は日中の高炭酸ガス血症の原因の一部が、OSASの病態自体に存在するかもしれないことを示唆している。今回の研究における問題は、在宅でのCPAP装着後の血液ガスの経時的評価ができなかったことである。しかし、今回の結果はRapoportらの報告（8人のOSAS患者に2週間CPAP療法を行い、4人の高炭酸ガス血症の改善をみとめた）と類似していた<sup>8)</sup>。彼らによれば、高炭酸ガス血症は日中の換気と睡眠時の肺泡低換気との均衡のうえにあり、CPAP療法により睡眠時無呼吸が改善されることで、日中の高炭酸ガス血症が改善される。一方、OSASにおいて、まだ高炭酸ガス血症にいたるメカニズムが解明されていない部分があり、それがCPAP療法によって改善されない部分の原因と考えられる。また、今回の結果より反応不良群ではBMIがより高いことから、肥満に関連する呼吸筋の疲労が上気道の抵抗を増やし、炭酸ガス貯留の要因となっている可能性があると考えられた<sup>20,21)</sup>。

低酸素、特に間欠的低酸素は呼吸調節に関連するホルモンの産生や放出に影響することがすでに知られている。例として、TNF- $\alpha$ 、セロトニン、レプチン、オレキシンが挙げられる<sup>22-24)</sup>。高炭酸ガス血症に関連して、レプチンノックアウトマウスは肥満や高炭酸ガス貯留を認め、高炭酸ガスへの換気応答が低くなるとされている<sup>25)</sup>。今回の検討でもCPAP療法に対してPaCO<sub>2</sub>の低下が認められなかった群のBMIは高かった。肥満に関連したサイトカインやホルモンが、高炭酸ガス血症をきたすOSAS患者のCPAP療法への反応に影響を及ぼしている可能性はある。

一方、今回の解析ではCOPDは高炭酸ガス血症をきたす必須の因子でなかった<sup>27)</sup>。COPDを疑う症例をあえて除外はしなかったが、FEV<sub>1</sub>/FVCが60%以下の症例はなかった。気流制限（FEV<sub>1</sub>%<70%）を認めたのは3.5%（6/168例）で、日本ではOSASとCOPDの合併（Overlap Syndrome）は稀と考えられた<sup>28)</sup>。

OSAS患者の高炭酸ガス血症をきたすさまざまな仮説が提唱されている。今回の結果からはOSAS患者の一部がどうして高炭酸ガス血症をきたすのか、まだ解明できない点も多いが、OSAS自体が高炭酸ガス血症を引き起こす可能性が示された。

今後の課題としてCPAP治療にて日中の眠気やAHIが改善したにもかかわらず、PaCO<sub>2</sub>が改善しなかった症例についてのさらなる検討が挙げられる。今日、肺泡低換気症候群については単なる酸素吸入・CPAP療法ではなく、Bilevel pressure support ventilation (NIPPV) が普及しつつあり、今後CPAP治療反応抵抗群については、NIPPV装着の検討が必要と考えられる<sup>29)</sup>。

#### 参考文献

1. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, et al. Daytime hypoventilation in obstructive sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 1999;3:79-93.
2. Krieger J, Sforza E, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989;96:729-737.
3. Bradley TD, Rutherford R, Lue F, et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:920-924.
4. Resta O, Barbaro MPF, Brindicci C, et al. Hypercapnia in overlap syndrome: possible determinant factors. *Sleep Breath* 2002;6:11-17.
5. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:82-86.
6. Laaban J-P, Chailleux E, ANTADIR OG. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2005;127:710-715.
7. Leech JA, Onal E, Baer P, et al. Determinant of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987;92:807-813.
8. Rapoport DM, Garay SM, Epstein H, et al. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome: a reevaluation of the Pickwickian syndrome. *Chest* 1986;89:627-635.
9. Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1108-1113.
10. Ip MS, Lam B, Launder IJ, et al. A community



- study of sleep—disordered breathing in middle—aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119:62—69.
11. Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, et al. Prevalence of sleep—disordered breathing and sleep apnea in middle—aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:168—173.
  12. Akashiba T, Kawahara S, Kosaka N, et al. Determinants of chronic hypercapnia in Japanese men with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;121:415—421.
  13. Rechtschaffen A, Kales AA, editors. A manual of standardized terminology, techniques and scoring for sleep stages of human subjects. Washington, D.C.:Government Printing Office. NIH Publication No.204,1968.
  14. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep—related breathing disorders in adults:Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667—689.
  15. Report of WHO consultation. Obesity:Preventing and managing the global epidemic. Geneva WHO Technical Report Series 2000;894:1—253.
  16. Young T, Peppard PE, Gottleib DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea:a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217—1239.
  17. Li KK, Powell NB, Kusida C, et al. A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1999;109:1937—1940.
  18. Yu X, Fujimoto K, Urushibata K, et al. Cephalometric analysis in obese and nonobese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2003;124:212—218.
  19. Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ, et al. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity—hypovenilation syndrome. *Am J Med* 1975;59:343—348.
  20. Martin TJ, Sanders MH. Chronic alveolar hypoventilation:a review for the clinician. *Sleep* 1995;18:617—634.
  21. Lopata M, Onal E. Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Med* 1982;126:640—645.
  22. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, et al. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea—hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:716—721.
  23. Igarashi N, Tatsumi K, Nakamura A, et al. Plasma orexin—A levels in obstructive sleep apnea—hypopnea syndrome. *Chest* 2003;124:1381—1385.
  24. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1080—1086.
  25. Tankersley C, Kleeberger S, Russ B, et al. Modified control of breathing in genetically obese (ob/ob) mice. *J Appl Physiol* 1996;81:716—723.
  26. Sugarman HJ, Fairman PR, Sood RK, et al. Long—term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:597S—601S.
  27. Leech JA, Onal E, Baer P, et al. Determinant of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987;92:807—813.
  28. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985;6:51—61.
  29. Porte P. Consensus conference report;Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521—534.

# 閉塞型無呼吸症候群(OSAS)における レプチンと換気応答との関連

奈良県立医科大学内科学第二講座

牧之段 潔 吉川 雅則 福岡 篤彦 玉置 伸二  
児山 紀子 友田 恒一 濱田 薫 木村 弘

## はじめに

レプチンは脂肪細胞から分泌されるホルモンで、血清中では遊離型ないし結合型として循環している。主として視床下部に存在するレプチン受容体と結合することにより摂食抑制作用やエネルギー消費亢進作用を発揮する<sup>1,2,3)</sup>。血清中でのレプチンの主な結合蛋白は可溶性レプチン受容体であり、レプチンの生理活性に影響を及ぼすことが示唆されている<sup>4,5)</sup>。即ち、遊離型レプチンが生物学的活性を有するとされている<sup>6)</sup>。

血清レプチンは脂肪重量、体脂肪率、body mass index (BMI)とよく相関する<sup>7)</sup>。したがって、肥満者では高値傾向を示す。OSAS患者は年齢、BMIを一致させた対照者よりさらに高値を示すと報告されている<sup>8)</sup>。

動物実験では、レプチンは呼吸刺激作用を有することが報告されている<sup>9)</sup>。レプチン欠損ob/obマウスでは高度の肥満、PaCO<sub>2</sub>の上昇と高炭酸ガス換気応答(HCVR)の低下が認められるが、レプチン投与により肺胞低換気とHCVRの低下は改善する<sup>10)</sup>。

OSAS患者の換気応答(高炭酸ガス換気応答・低酸素換気応答)については一致した見解が得られていない。亢進しているとする報告<sup>11,12)</sup>や正常<sup>13,14)</sup>ないし低下<sup>15)</sup>しているとする報告もある。eucapnic OSAS患者とhypercapnic OSAS患者で換気応答が異なるとする報告<sup>1,14,16)</sup>もある。しかし、これまでの多くの検討では性別、年齢、BMIが一致していない。

また、ヒトにおいてレプチンが呼吸中枢刺激作用を有するか否かについては明らかにされていない。そこでわれわれはOSAS患者ではレプチンの増加に伴い換気応答が亢進するとの仮説をたて、血清レプチンと換気応答との関連について検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

SASが疑われpolysomnography (PSG)を施行した連続134例のうち以下の選択基準およびAHI $\geq$ 10回/時間を満たした31例の男性OSAS群、および、簡易型睡眠呼吸障害モニター(STARDUST<sup>®</sup>)を施行した78例の健常者のうち同様の選択基準およびAHI $<$ 10回/時間を満たした13例の男性Control群を対象とした。

選択基準：(1)35 $\leq$ 年齢 $<$ 55歳；(2)23 $\leq$ BMI $<$ 33kg/m<sup>2</sup>；(3)FEV<sub>1</sub>% $\geq$ 70%かつ%VC $\geq$ 80%；(4)心不全・脳血管障害・糖尿病・甲状腺疾患・神経筋疾患の既往がない。

### 2. 方法

早朝空腹時に採取した静脈血から血清を分離し、血清中レプチンおよび可溶性レプチンレセプター(sOB-R)をELISA法で測定した。換気応答値は二重制御システム(DUOGRAPH KAY-100、チェスト エム・アイ)で測定した。高炭酸ガス換気応答(HCVR)および低酸素換気応答(HVR)は分時換気量( $\dot{V}_E$ )と呼気終末炭酸ガス分圧(P<sub>ETCO<sub>2</sub></sub>)および酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)との関係を直線回帰して得られた傾き( $\Delta\dot{V}_E/\Delta P_{ETCO_2}$ 、 $\Delta\dot{V}_E/\Delta SpO_2$ )で評価した。

## 結 果

対象者の臨床的特徴を表1に示す。性差、年齢、BMI、喫煙習慣、%VC、一秒率、PaO<sub>2</sub>は3群間で有意差を認めなかった(表1)。AHI、ODI 3%、lowest SpO<sub>2</sub>、mean SpO<sub>2</sub>、%SpO<sub>2</sub> $<$ 90%はeucapnicおよびhypercapnic OSAS患者の両群間で有意差を認めなかった(表1)。

表 1. 対象者の臨床的特徴

	Control Subjects (n=13)	Eucapnic patients with OSAS (n=15)	Hypercapnic patients with OSAS (n=16)
Sex, male/female	13/0	15/0	16/0
Age, yr	39.8 ± 3.6	44.1 ± 5.9	40.8 ± 7.6
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.8 ± 2.8	28.4 ± 1.9	28.4 ± 2.4
Smoking status current/former/never, no.	6/4/3	5/3/7	6/5/5
VC, % pred	112.5 ± 13.8	113.1 ± 18.6	115.2 ± 8.7
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	78.1 ± 4.3	84.3 ± 16.3	83.1 ± 4.6
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	86.6 ± 9.1	80.4 ± 9.3	84.4 ± 6.0
PaCO <sub>2</sub> , mm Hg	41.8 ± 1.6	43.1 ± 1.7	47.0 ± 2.2***
pH	7.41 ± 0.02	7.41 ± 0.02	7.39 ± 0.02**
ESS score	8.1 ± 3.4	8.9 ± 5.1	12.1 ± 3.8*
AHI, events/h	5.1 ± 2.4	55.5 ± 19.3††	46.5 ± 22.7††
ODI, no./h	9.3 ± 4.6	52.3 ± 23.2††	39.7 ± 20.0††
Lowest SpO <sub>2</sub> , %	89.5 ± 3.2	74.2 ± 8.9†	73.6 ± 18.8†
Mean SpO <sub>2</sub> , %	97.5 ± 1.5	93.7 ± 2.8††	94.5 ± 2.5†
SpO <sub>2</sub> < 90%, %TST	0.1 ± 0.3	20.7 ± 20.5†	16.9 ± 18.1†

Data are presented as mean ± SD.

\*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.001, compared with control subjects and eucapnic patients with OSAS  
†p < 0.01; ††p < 0.001, compared with control subjects

表 2. 対象者の血清レプチン、可溶性レプチンレセプター、換気応答値

	Control Subjects (n = 13)	Eucapnic patients with OSAS (n = 15)	Hypercapnic patients with OSAS (n = 16)
Leptin, ng/ml	5.7 ± 2.4	8.5 ± 2.5*	8.3 ± 3.7*
sOB-R, ng/ml	26.0 ± 4.8	17.6 ± 5.6***	15.3 ± 4.6***
ΔV̇E/ΔPETCO <sub>2</sub> /BSA, L/min/mm Hg/m <sup>2</sup>	0.56 ± 0.20	0.80 ± 0.25**	0.56 ± 0.20††
ΔV̇E/ΔSpO <sub>2</sub> /BSA, L/min/%/m <sup>2</sup>	0.80 ± 0.86	2.12 ± 2.54*	0.55 ± 0.30†

Data are presented as mean ± SD.

\*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.001, compared with control subjects  
†p < 0.05; ††p < 0.01, compared with eucapnic patients with OSAS

血清レプチンはeucapnicおよびhypercapnic OSAS患者の両群においてcontrolよりも有意に高値を示した(図1,表2)。一方、血清sOB-Rは有意に減少していた(図2,表2)。血清レプチン、sOB-Rはeucapnicおよびhypercapnic OSAS患者の両群においてほぼ同レベルであった(図1,図2,表2)。

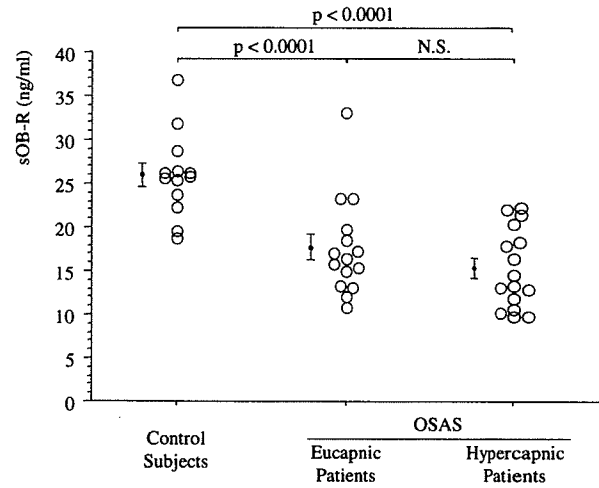


図 2. control, eucapnic OSAS患者、hypercapnic OSAS患者の血清レプチンレセプター値

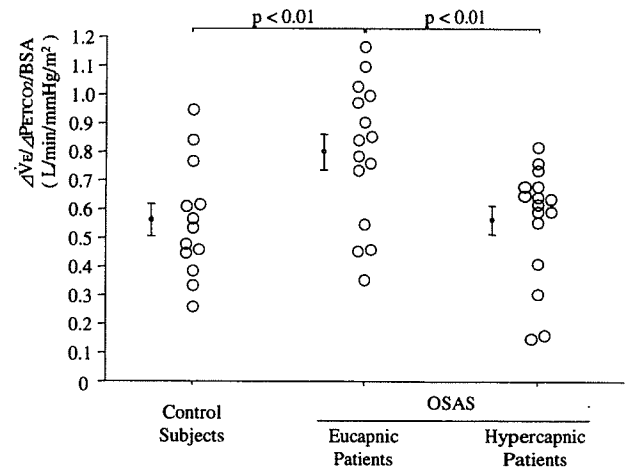


図 3. control, eucapnic OSAS患者、hypercapnic OSAS患者の高炭酸ガス換気応答値

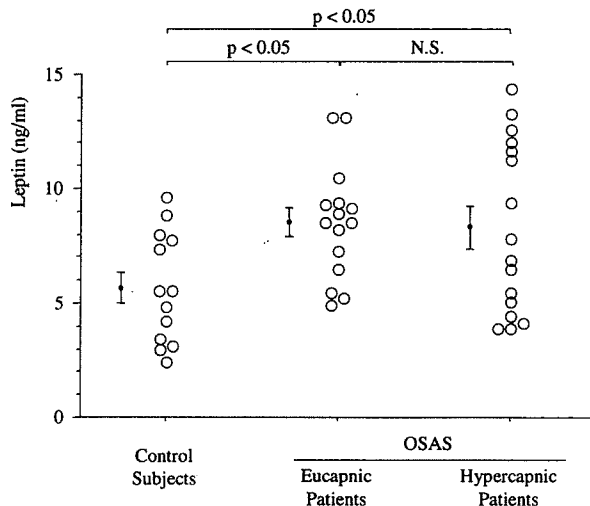


図 1. control, eucapnic OSAS患者の血清レプチン値

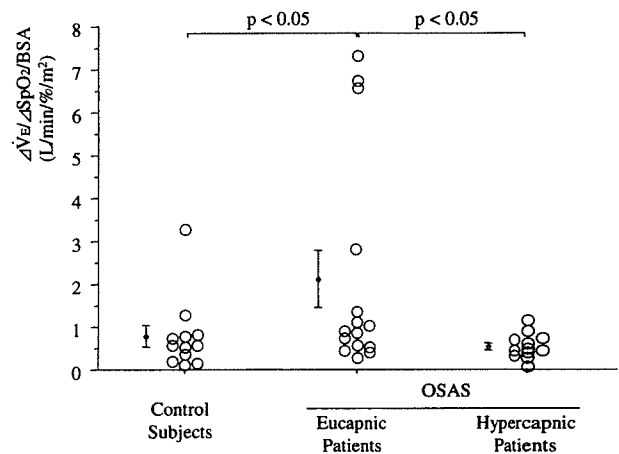


図 4. control, eucapnic OSAS患者の低酸素換気応答値

HCVR, HVRともにeucapnic患者ではhypercapnic患者、controlよりも有意に亢進していた(図3, 図4, 表2)。

## 考 察

eucapnic患者では血清レプチンの増加に伴いHCVR、HVRが亢進していた。一方、hypercapnic患者は血清レプチン、sOB-R、年齢、BMI、呼吸機能が同様であるにもかかわらずeucapnic患者と比べHCVR、HVRが低下していた。これらのことより、レプチンはeucapnic OSAS患者において換気応答(HCVR、HVR)を亢進させる作用があるが、hypercapnic OSAS患者ではレプチンの呼吸刺激作用が減弱している可能性が示唆される。

肥満者は脂肪量の増加に伴いレプチンが増加する。レプチンが増加するとレプチンの摂食抑制作用やエネルギー消費亢進作用により体重減少が起こることが期待されるが肥満者ではレプチンに対する感受性が低下(レプチン抵抗性)しており肥満は解消されないことが多い<sup>7)</sup>。OSAS患者ではレプチンの体重減少作用に対し単純肥満者よりさらにレプチン抵抗性を示すことが報告されている<sup>17)</sup>。一方、レプチン抵抗性は体重減少作用について認められ、他の作用は保持されている(選択的レプチン抵抗性)との報告が増えている<sup>18)</sup>。例えば、レプチンの体重減少作用に対しレプチン抵抗性が存在すると考えられる個体においてもレプチンの交感神経活動亢進作用は保持されている<sup>19)</sup>。本研究ではこの選択的レプチン抵抗性という概念を支持する結果が得られた。すなわち、炭酸ガス分圧が正常なOSAS患者ではレプチンの呼吸刺激作用は保持されている可能性が示唆された。

## 結 論

OSAS患者においては、炭酸ガス分圧が正常の状況下ではレプチンは換気応答(HCVR、HVR)を亢進させる作用を示すが、高炭酸ガス血症を呈する場合にはレプチンの呼吸刺激作用は減弱する可能性が示唆された。

## 参考文献

- 1) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
- 2) Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *Studies in lean and obese subjects and during short*

— term fasting. *J Clin Invest* 1996;98:1277-1282.

- 3) Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-546.
- 4) Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-1271.
- 5) Lammert A, Kiess W, Bottner A, et al. Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;283:982-988.
- 6) Landt M, Parvin CA, Wong M. Leptin in cerebrospinal fluid from children: correlation with plasma leptin, sexual dimorphism, and lack of protein binding. *Clin Chem* 2000;46:854-858.
- 7) Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob mRNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995;1:1155-1161.
- 8) Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-1158.
- 9) Tankersley C, Kleeberger S, Russ B, et al. Modified control of breathing in genetically obese (ob/ob) mice. *J Appl Physiol* 1996;81:716-723.
- 10) O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1477-1484.
- 11) Verbraecken J, De Backer W, Willemsen M, et al. Chronic CO<sub>2</sub> drive in patients with obstructive sleep apnea and effect of CPAP. *Respir Physiol* 1995;101:279-287.
- 12) Cistulli PA. Pathophysiology of sleep apnea. In: *Sleep and breathing*. New York: Marcel Dekker, 1948; 405-448.
- 13) Rajagopal KR, Abbrecht PH, Tellis CJ. Control of breathing in obstructive sleep apnea. *Chest* 1984;85:174-180.
- 14) Lin CC. Effect of nasal CPAP on ventilatory drive in normocapnic and hypercapnic patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1994;7:2005-2010.