

厚生労働科学研究費補助金

医療安全・医療技術評価総合研究事業

若年肥満者の生活習慣病としての
睡眠時無呼吸症候群の位置付けと
その治療法の確立に関する研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 栗山 喬之

平成 19 年（2007）年 3 月

目 次

主任・分担研究者、研究協力者名簿

I. 総括研究報告

- 睡眠時無呼吸症候群に対する漢方治療の有用性評価に関する研究 ----- 1
栗山 喬之、巽 浩一郎

II. 分担研究報告書

- (1) 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 ----- 29
巽 浩一郎
- (2) 経鼻持続気道陽圧療法が重症閉塞型睡眠時無呼吸患者の心拍数に
与える影響と血圧に対する長期効果 ----- 38
陳 和夫
- (3) 若年者におけるメタボリックシンドロームと睡眠時無呼吸症候群
の関係 ----- 48
成井浩司、片岡 圭亮、土肥 智貴、葛西 隆敏
- (4) LOW CALORIE DIET 療法を用いた減量が
閉塞型睡眠時無呼吸症候群に及ぼす効果 ----- 61
佐藤誠

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

主任・分担研究者、研究協力者名簿

| 氏名 | 所属（職名） |
|---------------|--|
| 主任研究者 | |
| 栗山 喬之 | 千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学（教授） |
| 分担研究者 | |
| 巽 浩一郎 | 千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学（助教授） |
| 陳 和夫 | 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学（助教授） |
| 成井 浩司 | 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 睡眠センター（センター長） |
| 佐藤 誠 | 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 社会環境医学専攻 睡眠医学講座（教授） |
| 研究に協力して頂いた先生方 | |
| 土肥 智貴 | 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 循環器センター（医員） |
| 葛西 隆敏 | 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 睡眠センター（医員） |
| 片岡 圭亮 | 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 内科（病棟医） |

I 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療安全・医療技術評価総合研究事業）
総括研究報告書

若年肥満者の生活習慣病としての睡眠時無呼吸症候群の位置付けと
その治療法の確立に関する研究

主任研究者 栗山 喬之
千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学 教授
研究協力者 巽 浩一郎
千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学

研究要旨

1. 睡眠時無呼吸症候群に対する漢方治療の有用性評価に関する研究

睡眠時無呼吸症候群における肥満治療は、内臓脂肪・皮下脂肪の減少を目指している。体内脂肪組織の減少は、一義的には上気道周囲脂肪の低下をもたらし、また腹部脂肪の低下は横隔膜機能の改善 / 動脈血酸素分圧の改善をもたらし、睡眠時無呼吸症候群の病態改善につながると考えられる。治療開始時に CPAP が必要であった症例でも、減量療法が有効な場合には、CPAP からの離脱が可能になる。睡眠時無呼吸症候群に対する漢方治療の一つは、肥満に対する治療である。特に、上気道周囲の過剰な脂肪蓄積が減少すれば、睡眠時無呼吸症候群の程度は改善しうる。防風通聖散が体重減少に効果があるとする、その作用機序は、褐色脂肪組織の活性化・白色脂肪細胞の減少・基礎代謝の亢進が考えられる。防風通聖散を食事療法・運動療法と共に服用することにより、減量療法に効果があると考えられる。体重が 100kg を超える睡眠時無呼吸症候群症例では、防風通聖散が有効（体重が 5kg 以上低下を有効と判定した）な症例も見られたが、体重 100kg を超える症例は特殊病態かもしれない。少数例ではあるが、CPAP 離脱可能例がみられた。体重が 80kg 代の患者群では、約半数の症例のみで 5kg 以上の体重減少がみられた。体重減少がみられた症例の方が、より若年であった。体重減少のみられた患者の一部で CPAP 離脱が可能であった。

2. 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

肥満者において閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）・耐糖能異常・高血圧・高脂血症の合併頻度が高いことは知られている。内臓脂肪の蓄積によるインシュリン抵抗性を背景に、耐糖能異常・高血圧・高脂血症を合併する状態をメタボリックシンドローム（MS）と呼ぶ概念が提唱され、心・脳血管疾患発症の危険因子とされている。一方 OSAS は肥満と独立した MS の構成因子の発症及び、心・脳血管疾患の危険因子である可能性が疫学的に示されているが、本邦の OSAS 患者の 4 分の 1 は BMI < 25 の非肥満患者である。非肥満者、特に内臓脂肪蓄積のない患者群においても、OSAS が MS 発症または MS の構成因子発症の独立した危険因子であるかどうかに関して検討した。睡眠呼吸障害外来を受診した男性患者において、年齢・BMI・内臓脂肪面積を両群で合わせた OSAS 患者 42 名と非 OSAS 患者 52 名を抽出し、起床時血圧及び早朝採血による空腹時血糖(FPG)・血清 HDL・中性脂肪 (TG) の他、HOMA-index について検討した。MS の診断は、日本内科学会（2005 年）の提唱している基準を採用した。OSAS 患者と非 OSAS 患者間において収縮期血圧・FPG については有意差が認められたが、血清 HDL, TG については認められなかった。また FPG・HDL・TG において 2 つ以上の異常値を認めた患者は有意に OSAS 患者に多く、HOMA-index も OSAS 患者では有意に高値であった。血圧の上昇・FPG 上昇・インシュリン抵抗性の亢進について、OSAS の存在は肥満のみならず内臓脂肪蓄積と独立した危険因子である。非肥満 OSAS 患者においても、心・脳血管疾患の発症や他の代謝性危険因子の合併、予後についての検討が望まれる。

3. 経鼻持続気道陽圧療法が重症閉塞型睡眠時無呼吸患者の心拍数に与える影響と血圧に対する長期効果

経鼻持続気道陽圧療法（nCPAP）の降圧作用を長期間の経過で観察した報告はみられないので、3 年以上 nCPAP を使用した 66 名（平均年齢 51 歳、1 時間あたりの無呼吸低呼吸数 50 回）で検討したところ、nCPAP を 1 日平均 3 時間使用にて有意に拡張期血圧が低下することが明らかになった。降圧剤を服用していない高血圧症群（n=21）では収縮・拡張期いずれの血圧も低下し、降圧剤を服用していても（n=13）拡張期血圧は有意に低下した。nCPAP 使用 3 時間による拡張期血圧 7.4mmHg の低下は脳卒中、虚血性疾患死をそれぞれ 49%、37% 低下させると予測された。また、予後を左右すると最近注目されている心拍数についても検討を加えたところ、62 名の重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者（平均年齢 54 歳、1 時間あたりの無呼吸低呼吸数 48 回）の 1 日の平均心拍数は 71.8 回/分から 67.5 回/分に有意（ $p < 0.0001$ ）に減少していた。その減少は睡眠中ばかりではなく日中も有意であった。心拍数の点からも重症閉塞型睡眠時無呼吸

症候群は治療対象となることが明らかになった。

4. 若年者におけるメタボリックシンドロームと睡眠時無呼吸症候群の関係

過食と運動不足を背景として欧米型生活習慣により、肥満や糖尿病を抱えた患者数は増加の一途にある。さらにこれらの患者の多くは、血清中性脂肪の高値、HDL コレステロールの低値、高血圧症などの心血管系疾患の危険因子が集積しやすい傾向があり、メタボリックシンドローム (MetS) という概念が提唱されている。その中で、最近 MetS の病態の一つとして、閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) が注目を集めている。OSAS と生活習慣病に関係する報告は多数あり、高血圧症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、脂質代謝異常などとの関連が示唆されている。OSAS 483 症例 (平均年齢 53 歳、平均 BMI 27.0) を対象として、OSAS と MetS に関して検討した。MetS の有病率は、軽症 OSAS (AHI: 5~20) では 14.3%、中等症 OSAS (AHI: 20~40) では 30.7%、重症 OSAS (AHI \geq 40) では 46.4%であり、OSAS の重症度に応じて MetS の有病率の増加を認めた。さらに、年齢・性別・BMI・飲酒歴・喫煙歴を補正した多変量解析 (ロジスティック回帰分析) において、軽症 OSAS 群に対する MetS 合併のオッズ比は、中等症 OSAS 群で 2.1 (95% CI 1.0~4.6, $P = 0.06$)、重症 OSAS 群で 3.6 (95% CI 1.7~7.5, $P = 0.001$) であった。以上の結果を、若年者 (60 歳未満) と高齢者 (60 歳以上) に分類して比較した。若年者では MetS の有病率は、軽症 OSAS 群で 13.3%、中等症 OSAS 群で 31.5%、重症 OSAS 群で 46.7%であり、軽症 OSAS 群に対する MetS 合併のオッズ比は、中等症 OSAS 群で 2.4 ($P=0.08$)、重症 OSAS 群で 3.9 ($P=0.005$) であった。高齢者では MetS の有病率は、軽症 OSAS 群で 16.0%、中等症 OSAS 群で 28.8%、重症 OSAS 群で 45.6%であり、軽症 OSAS 群に対する MetS 合併のオッズ比は、中等症 OSAS 群で 1.4 ($P=0.59$)、重症 OSAS 群で 2.9 ($P=0.10$) であった。これらの結果より、BMI や他の共変量とは独立して、OSAS は MetS と関係しており、その関係は若年者においてより強いことが示唆された。OSAS における心血管系病変の高率な合併は、MetS との関係も考慮すべきと考えられ、OSAS の若年からのスクリーニングおよび治療的介入が必要であると考えられた。

5. LOW CALORIE DIET 療法を用いた減量が閉塞型睡眠時無呼吸症候群に及ぼす効果

減量療法は、肥満を伴った閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) の基本的治療方法である。CPAP 治療の適応になる症例でも、減量療法は必要になる。肥満と OSAS は共に、心血管系合併症の危険因子とな

る。本研究では、薬物療法の前提としての食事療法単独の、OSAS 病態に及ぼす効果に関して検討した。BMI 25 以上の男性 OSAS 患者 31 名を対象として、フォーミュラ食品（マイクロダイエット:MD）を用いて、カロリー制限を加えた。MD（240kcal/食）1 日 1~2 食を通常食に置き換えた LCD 療法を 12 週間施行した。BMI は 29.7 ± 3.4 から 27.5 ± 3.7 kg/m² ($p < 0.001$)、ウエスト径は 97.7 ± 9.2 から 90.2 ± 10.2 cm ($p < 0.001$)、頸囲は 41.6 ± 2.8 から 39.8 ± 3.2 cm ($p < 0.001$) に低下した。PSG 検査では、無呼吸低呼吸指数 (AHI) は 49.2 ± 27.4 から 35.8 ± 26.5 回/hr ($p < 0.001$) に減少し、SpO₂ の平均値は 93.7 ± 2.6 から $95.0 \pm 1.9\%$ ($p < 0.001$) に、SpO₂ の最低値も 74.9 ± 11.6 から $78.2 \pm 12.6\%$ ($p < 0.05$) に増加した。傾眠の指標である Epworth Sleepiness Scale (ESS) も 11.5 ± 4.0 から 8.0 ± 3.7 に低下した ($p < 0.001$)。BMI の減少率は、万歩計による 1 日平均の歩行数が多い症例ほど大きかった ($p < 0.01$)。以上の結果は、フォーミュラ食品を用いた LCD 療法による減量が、OSAS の病態を改善することを示している。

分担研究者

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学 助教授

陳 和夫 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 助教授

成井 浩司 国家公務員共済組合連合

虎の門病院睡眠センター センター長

佐藤 誠 筑波大学大学院 人間総合科学研究科

社会環境医学専攻 睡眠医学講座 教授

A. 研究目的

日本における生活様式の変化に伴い、学童期からの肥満が問題になっている (図 1)。若年肥満者では、同程度の睡眠時無呼吸症候群 (SAS) でも自覚症状が軽度なため、中高年・高齢肥満者と比較して、見逃されている可能性がある。しかし、肥満を伴う若年 SAS は、潜在性の生活習慣病として重要であり、その病態解析

が必要である。さらに、SAS はメタボリックシンドローム成立の一部として関与している可能性もあり、その点からの病態解析も必要である。本研究の目的の一つは、若年肥満者の生活習慣病 (メタボリックシンドローム) に関する診断基準の一つとして、SAS の有無に関する診断が必要であるというエビデンスを出すことである。

年齢別の肥満者の割合

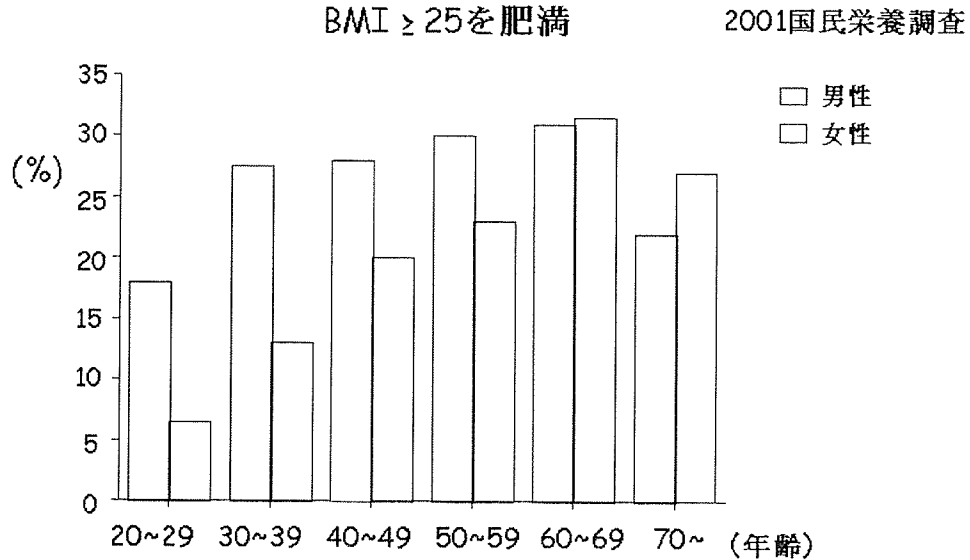


図 1. 年齢別の肥満者の割合

中等症以上の SAS 治療に関して、経鼻的持続気道陽圧療法 (nasal continuous positive airway pressure : nCPAP) が第一選択とされている。しかし、日本人において、nCPAP が有効であるという明らかなエビデンスは出されていない。nCPAP による治療が有効であるかどうかの検証が必要であり、本研究の一つの目的とした。

日本人は欧米人と比較して肥満の程度は軽度であるが、日本人 SAS の4分の3は BMI \geq 25 の肥満を伴っている (図 2)。SAS は肥満を解消すれば、かなりの症例で SAS の程度が改善することは一般的に認められている (図 3) が、減量療法の方法論に関

しては確立されておらず、漢方治療も含めて検討する必要がある。本研究では、減量療法の基本としての食事療法の有用性、また、漢方治療の可能性として防風通聖散の有用性を評価した。本研究の実施により、若年肥満者に対する病態解析結果から、生活習慣病としての SAS の重要性、並びに治療の必要性が明らかになることを期待している。また、内臓脂肪減少作用を有し、減量による抗肥満作用が認められている防風通聖散による若年肥満者の SAS に対する新たな治療方法の確立が期待される。

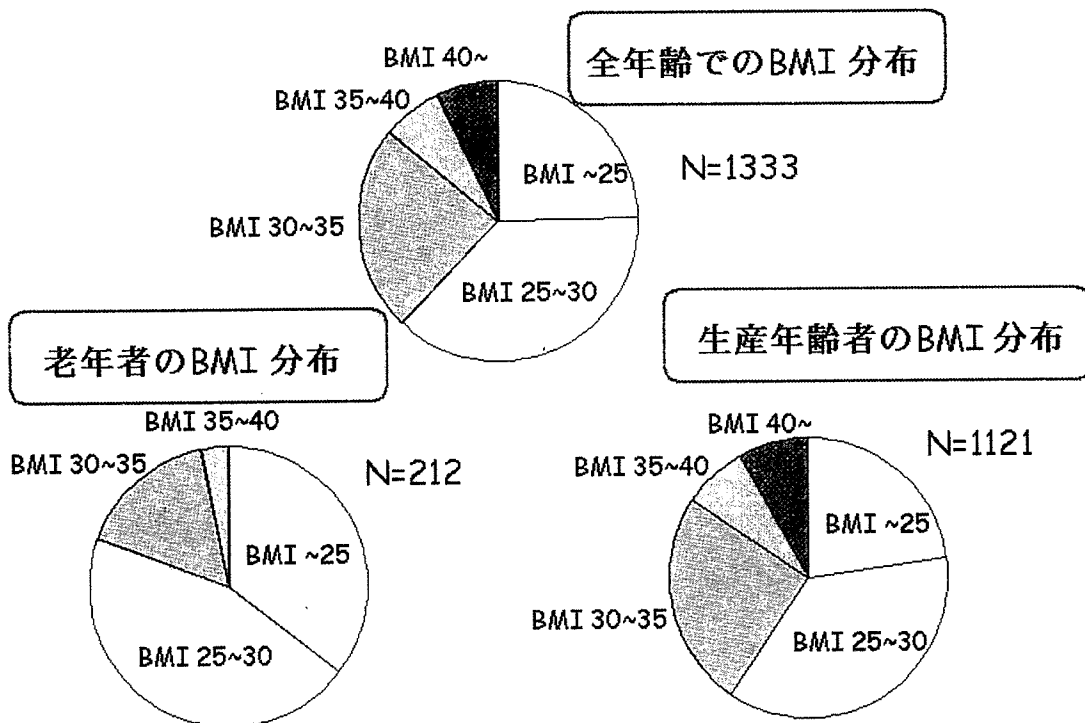


図 2. 年齢別の肥満者の割合 65 歳以上の高齢者と、それ未満の生産年齢者に分類して BMI の値を分類した

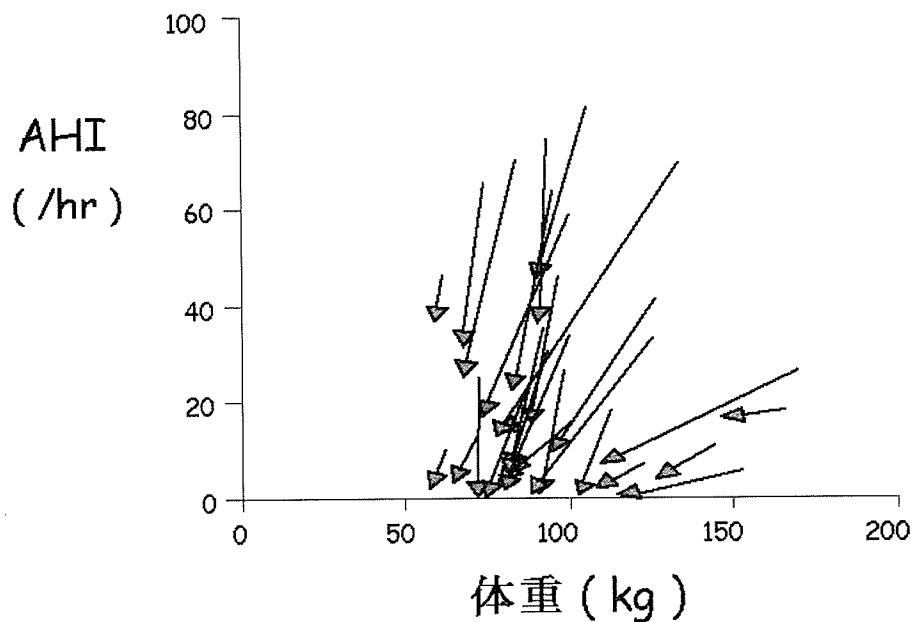


図 3. 体重減少の無呼吸低呼吸指数 (AHI) への影響

【研究の背景、必要性】

食生活の変化や運動量不足等を原因に、学童期からの肥満や生活習慣病（メタボリックシンドローム）の合併が問題になっている。SAS では、年齢による差異も考えられるが、その 70～80%は肥満を有していると推定される。しかし、若年者での有病率やその病態的特徴は明らかでなく、早急に有病率やその病態的特徴を明らかにし、その対策を検討する必要がある。

【本研究に関連する国内外における研究状況、研究の特色】

若年肥満者の SAS 患者に関して、心血管系合併症を含む循環系の病態生理が、中年者や高齢者という従来からの SAS 患者と比較して、どのような差異があるかについての研究は殆ど行われていない。特に学童期からの肥満や、高血圧症・高脂血症・糖尿病・脂肪肝・高尿酸血症・脂肪肝、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳血管障害の合併という点に関して、どのような病態的特徴を有しているのかに関する詳細は不明である。さらに、SAS の合併が、若年肥満者に対してどのような影響を及ぼしているのかに関する報告は見あたらない。

肥満に対する治療法として、食事指導・運動療法が用いられるが十分な効果は得られていない。薬物治療については、マジンドールによる食

欲抑制治療（BMI 35 以上の高度肥満者）も考えられるが、コンプライアンスや効果の面から不十分であり、現実的には殆ど用いられていない。今回実施する研究では、白色脂肪細胞の減少、熱産生増加作用という他の薬剤にない作用を有する防風通聖散を用いて、SAS に対する効果と安全性を明らかにする。防風通聖散の抗肥満効果については、吉田ら（京都府立医大）は、食事療法・運動療法群を対照とする二重盲検比較試験で、防風通聖散併用群にのみ BMI、内臓脂肪面積（CT スキャン法）、HOMA 指数の有意な減少を認め（Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2004）、その作用機序として薬物誘導肥満マウスを用いた研究で、褐色脂肪組織ミトコンドリアの熱産生能亢進作用によることを明らかにしている（Int.J.Obesity, 1995）。

本研究は、漢方薬により若年者の肥満症治療に早期介入して、今後予測されるライフサイクルの変動に対応できる治療方法を確立するという、日本固有の非常に独創的な研究であり、この結果は海外に広く受け入れられる研究となりうる。

【本研究に関連して申請前までに行った研究状況】

申請者は、研究の一端として、SAS に関する臨床的検討を行ってきた。主に中高年者を対象として、BMI

で評価した肥満の程度と SAS の重症度を表した無呼吸・低呼吸指数、睡眠時の低酸素血症の程度にはある程度の相関関係を認めている。また、SAS の特徴の一つとして、BMI > 25 を越えると軽度の肥満でも SAS を合併しやすいこと、また BMI < 30 の軽度肥満の SAS が多いということを認めている。BMI と臍部の腹部 CT にて評価した皮下脂肪・内臓脂肪の面積には相関があり、肥満は内臓脂肪の増加とも関係して、動脈硬化性病態の悪化を招来することになる可能性を示唆している。

減量療法は、SAS の基本的治療であり、それにより病態の改善が得られる。漢方薬である防風通聖散は、食事療法・運動療法と共に併用することにより、減量療法に効果がある。さらに、体重減少に伴い、内臓脂肪・皮下脂肪共に低下しうることを少数例ではあるが、確認している。

肥満は、SAS 症例すべての誘因ではないが、かなりの症例では肥満が SAS 病態の悪化に関与している。また、SAS も肥満症の一つであり、脂肪細胞からのアディポサイトカインが病態を修飾している可能性を示唆している。さらに、肥満の治療により、SAS からの離脱に成功する症例も経験している。

このような背景の下、多施設共同研究により、若年肥満者における SAS の病態的特徴を明らかにして、漢方治療の有効性を検討することは有用

と考えられる。

【研究仮説】

若年肥満者では、中高年・高齢肥満者と比較して、同程度の睡眠時無呼吸症候群でも、自覚症状が軽度である。若年者では、自覚症状が軽微であることが、逆に医療機関への受診を遅らせている可能性がある。それ故に、若年者では、潜在性の生活習慣病として睡眠時無呼吸症候群が重要であるという仮説が考えられる。

治療面において、漢方製剤の防風通聖散は、中高年・高齢者と比較して、若年者睡眠時無呼吸症候群では、より効率的に BMI を低下させうる可能性が考えられる。

【研究の独創性】

若年肥満の SAS 患者は、中高年生活習慣病の予備群とも考えられる。しかし、若年肥満 SAS 患者に関して、肥満（内臓脂肪肥満、皮下脂肪肥満）および生活習慣病（高血圧症、高脂血症、高尿酸血症、耐糖能異常、糖尿病、脂肪肝、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳血管障害）の合併に関して、どのような病態的特徴を有しているのかは不明であり、中高年 SAS 患者とどのような差異があるかについての研究は殆ど行われていない。本研究は、漢方薬により若年者の肥満症治療に早期介入して、今後予測されるライフサイクルの変動に対応できる治療方法を確認するという、日本

固有の非常に独創的な研究であり、この結果は海外に広く受け入れられる研究となりうる。

【研究の必要性】

15歳以上の肥満人口は23%を占め、年々増加傾向にある。肥満に起因する高血圧症・高脂血症・糖尿病・脂肪肝・高尿酸血症・脂肪肝、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳血管障害等の生活習慣病も増加している。また、不規則で偏った食事等の食生活の変化や運動量不足等を原因に、学童期からの肥満や生活習慣病が問題になっており、生活習慣病の基盤となる肥満対策の重要性が認識されている。SASは、交通事故・災害事故・社会生活や家族問題等通常の生活に影響を及ぼすため、社会的問題となっている。SASの有病率は、成人男性の4%、女性の2%で、その70~80%は肥満を有しており、心臓血管系の合併症による死亡率も高いと推定されているが、若年者での有病率やその病態的特徴は明らかでない。そこで、肥満や生活習慣病の若年化が問題になってきており、早急にその病態的特徴を明らかにし、その対策を検討する必要がある。

【研究により期待される効果】

1. 若年肥満者を含むSAS症例の病態解析より、メタボリックシンドロームとしてのSASの重要性、並びに治療の必要性が明らかになる。

2. 防風通聖散の抗肥満作用による若年肥満者のSASに対する新たな治療方法が確立される。

B. 研究方法

【倫理面への配慮】

1) ヘルシンキ宣言の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言（2000年 英国 エジンバラ改訂版）に基づく倫理的原則、本試験実施計画書を遵守して実施した。

2) 臨床試験審査委員会による審査・承認

本試験は、あらかじめ医療機関の臨床試験審査委員会において本試験実施計画書等の内容、試験責任医師および試験分担医師の適格性等について審査を受けている。実施時は、同意説明文書を提示説明して十分なインフォームド・コンセントを文書で得た患者に対して研究を実施した。

【研究目標】

1) 若年肥満者の生活習慣病の診断基準の一つとして、睡眠時無呼吸症候群の有無に関する診断が必要であるというエビデンスを確立する。

2) 睡眠時無呼吸症候群を伴った若年肥満者に対する漢方治療（防風通聖散）の有用性を評価する。

【研究対象者】

呼吸器内科・睡眠外来を受診した、睡眠時無呼吸の臨床兆候（いびきま

たは日中眠気)をもつ日本人患者に終夜睡眠ポリグラフ Polysomnography (PSG) を施行した。臨床兆候に加えて PSG で $AHI \geq 5$ を示した OSAS 患者 ($AHI \geq 5$) 1333 例を対象とした。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。

なお、SAS の病態評価、治療に関する臨床研究を、上記の臨床研究とは別に試行した。

ポリソムノグラフィー (PSG)

夜間 PSG (Compumedics, Melbourne, Australia) を午後 9 時から翌朝 6 時まで施行した。PSG は脳波、眼球運動記録法、筋電図、心電図のための体表リードからの継続的な波形記録、経鼻および経口の気流のサーミスタ、胸郭および腹部の呼吸による影響を検討するためのインピーダンスベルト、加えてパルスオキシメーターによる酸素飽和度測定、いびき検出の

ための気管支マイクロフォン、睡眠中の体位センサーで構成されている。PSG 記録は標準的な基準にしたがって、診断し分類した。OSAS の重症度は AHI と睡眠時の最低酸素飽和度で決定した。

放射線学的評価

内臓脂肪蓄積 (visceral fat area : VFA) と皮下脂肪蓄積 (surface fat area : SFA) を、コンピューター断層撮影 (CT) (TSX-101A/4E 東芝、日本) と市販されているソフトウェアの Fat Scan (N2 system, Co.Ltd., 芦屋 日本) により評価した。SFA と VFA の面積は臍孔部の高さでの単一断層撮影画像で計測した。CT レンジは -150 から -50 Hounsfield units で、全ての脂肪を把握する為に使用した。VFA は腹腔を取り囲む筋層内側に線を引くことで計測した。全脂肪面積から VFA の面積を引いた面積を SFA として定義し、 V/S 比を計算した (図 4)。可能な症例のみにおいて、防風通聖散の投与前および投与中に腹部 CT 検査を施行し、データ比較を行った。

内臓脂肪と皮下脂肪

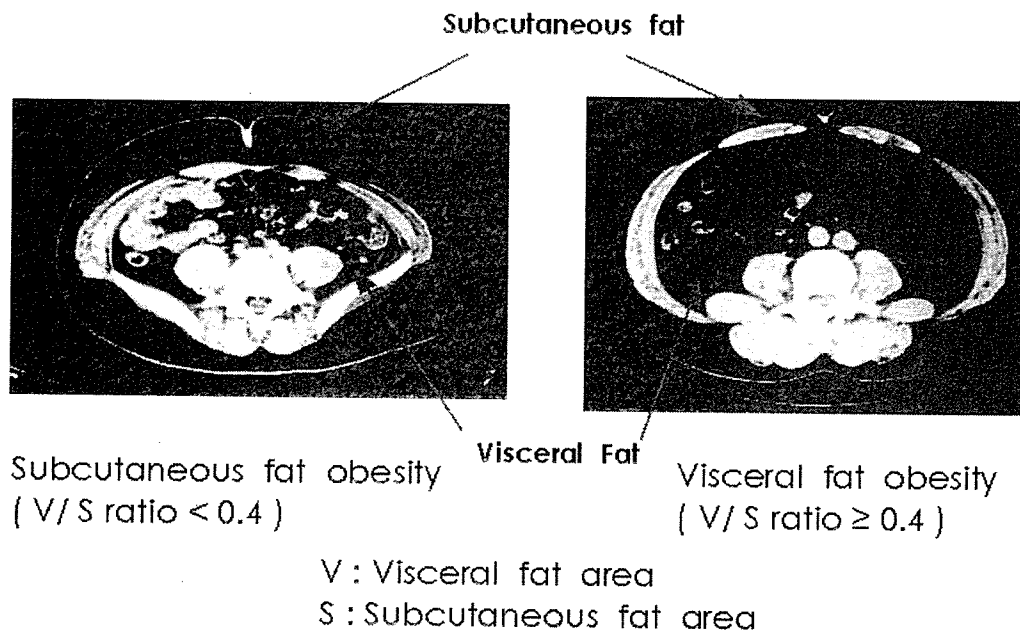


図 4. 腹部 CT による内臓脂肪蓄積 (VFA) と皮下脂肪蓄積 (SFA) の評価

CPAP 治療

AHI が 20 event / hour 以上の OSAS 患者で CPAP 治療を希望した症例に対しては、CPAP の適定を AutoSet CPAP (ResMed、シドニー、オーストラリア) でおこない、治療を固定圧 CPAP ないしは AutoSet CPAP にて継続した。CPAP の使用時間に関しては、メモリーカードにて確認した。

C. 研究結果

1. SAS 重症度に及ぼす肥満の影響

1333 症例を対象として検討した結果、SAS の重症度の一つである AHI

と BMI には、弱いながら正の相関関係があり ($r = 0.47$)、肥満は無呼吸の重症度に影響していた (図 5)。しかし、同じ BMI に対して AHI の値のバラツキは大きく、肥満のみが AHI の決定因子ではないことが示された。次に、1333 例中 1151 例において腹部 CT を用いて放射線学的評価を施行した。BMI と内臓脂肪蓄積 (VFA)・皮下脂肪蓄積 (SFA) の関係を検討したが、共に良好な正の相関関係を認めた。BMI と SFA の相関関係は、BMI と VFA の相関関係より強かった (図 6、図 7)。

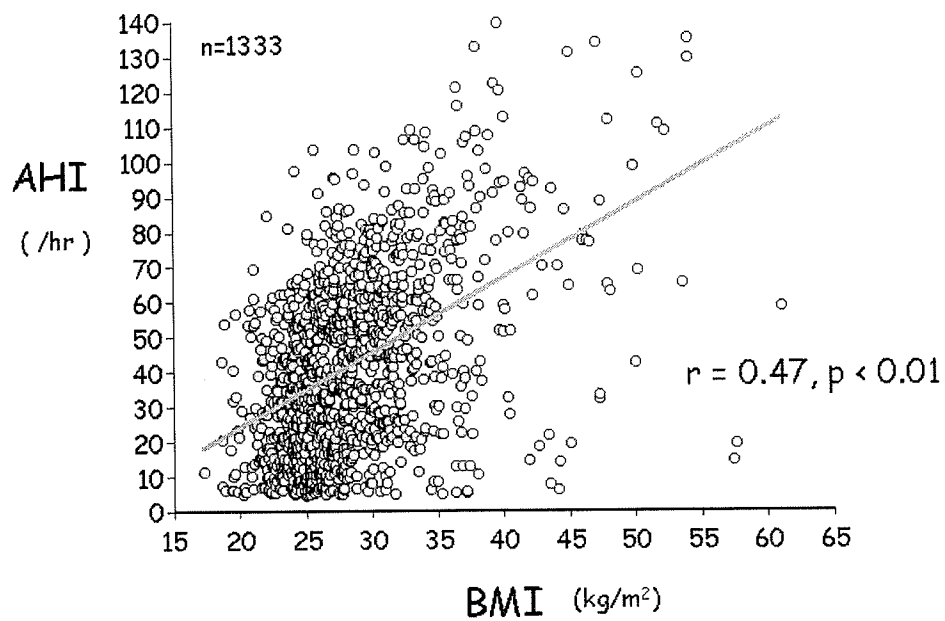


図 5. SAS の重症度と BMI の関係

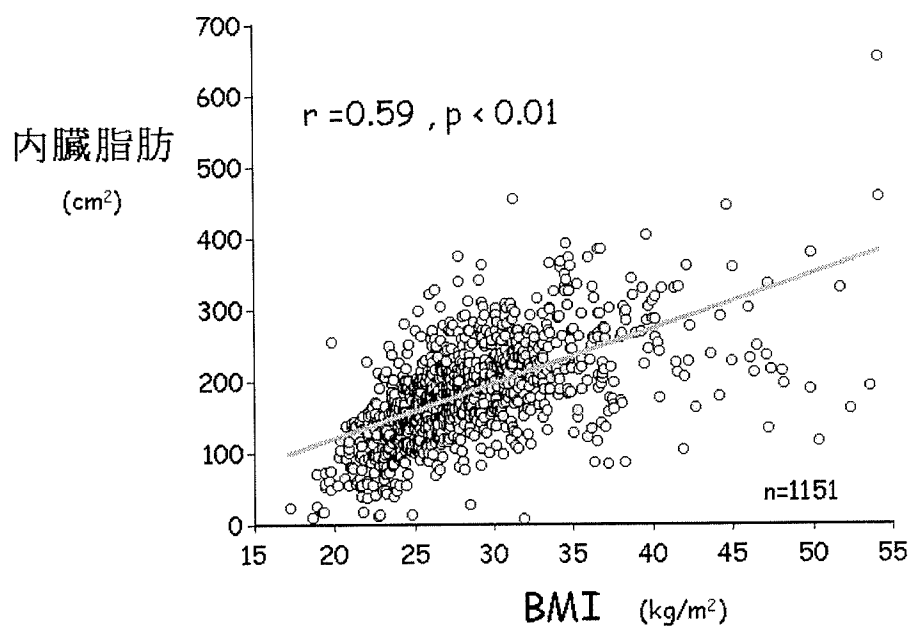


図 6. BMI と内臓脂肪蓄積 (VFA) の関係

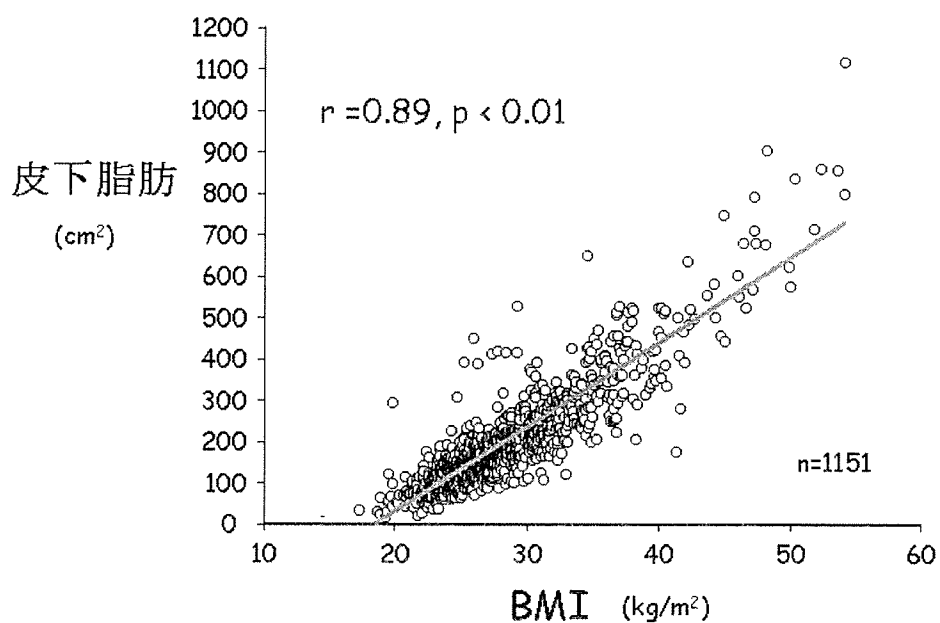


図 7. BMI と皮下脂肪蓄積 (SFA) の関係

2. 脂肪蓄積に関する腹囲・頸部周囲径からの推測

腹部 CT 検査はすべての症例で施行できるわけではないので、非侵襲的な測定結果である腹囲と頸部周囲径

の測定を一部の症例にて施行した。BMI と腹囲 (図 8)・頸部周囲径 (図 9) の間には有意な正の相関関係を認めた。

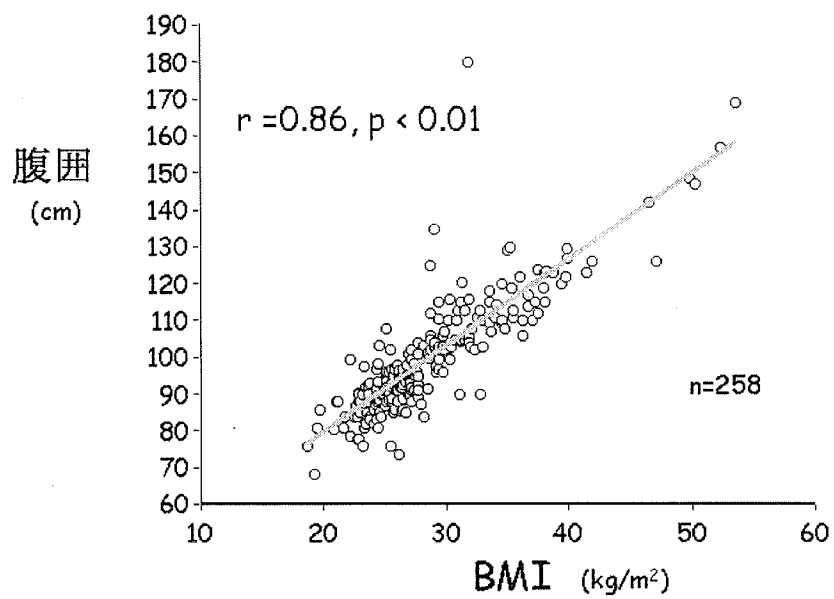


図 8. BMI と腹囲の関係

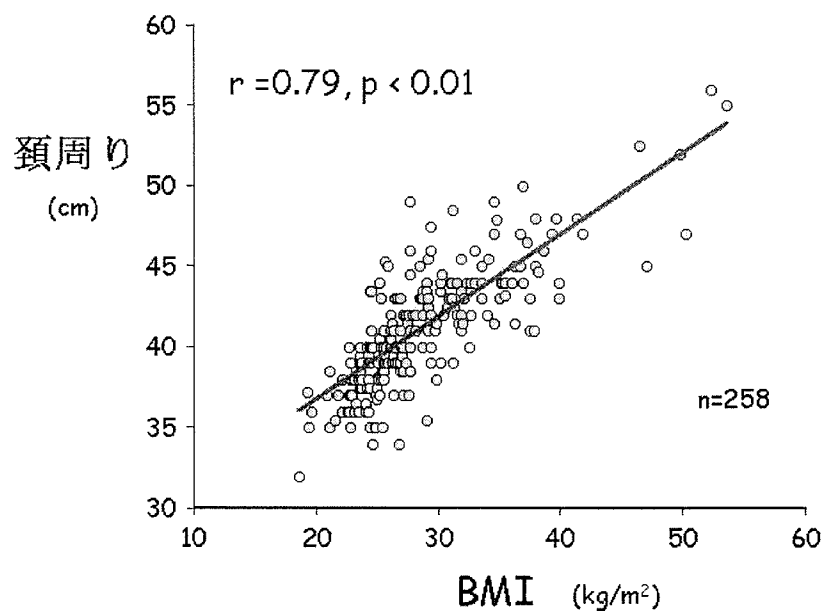


図 9. BMI と頸部周囲径の関係

3. 防風通聖散投与による腹部脂肪の減少効果

防風通聖散を投与した一部の症例にて、体重が投与前よりも減少した症例のみに対して、投与 6 ヶ月後に腹部 CT にて脂肪蓄積の程度を再評価した。症例により、体重低下の程度はかなりのバラツキを認めた。体重が 81kg から 76kg に減少した一例で

は、内臓脂肪・皮下脂肪共に明らかな減少を認めた（図 10）。全部で 9 症例に対して、防風通聖散の投与前後に腹部 CT 検査を施行した。9 例のみの検討であるが、特に内臓脂肪のみに効果があるとか、皮下脂肪のみに効果があるということは認められなかった（図 11）。

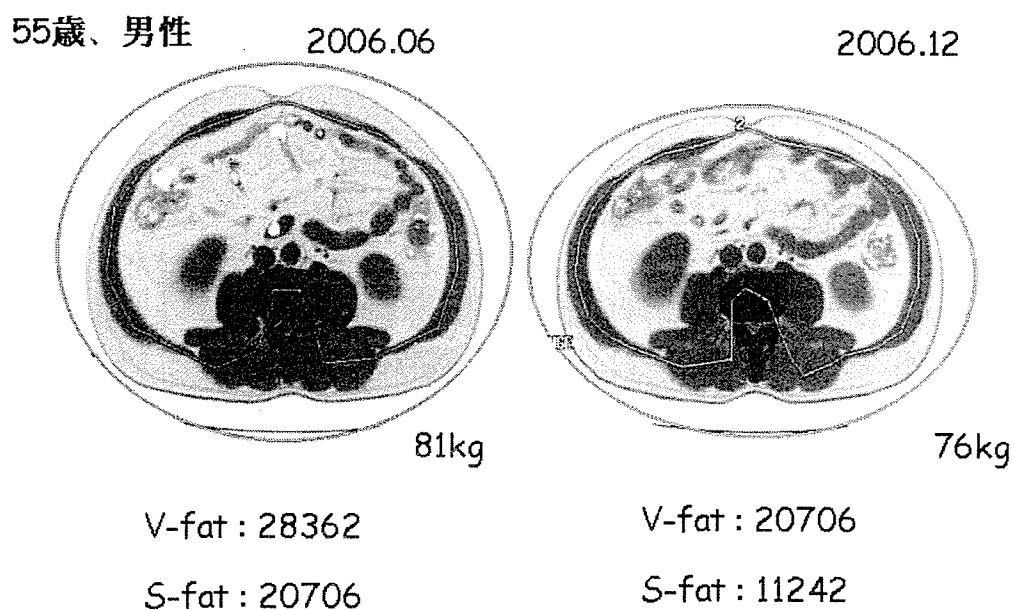


図 10. 体重減少に伴う腹部脂肪・皮下脂肪の減少効果

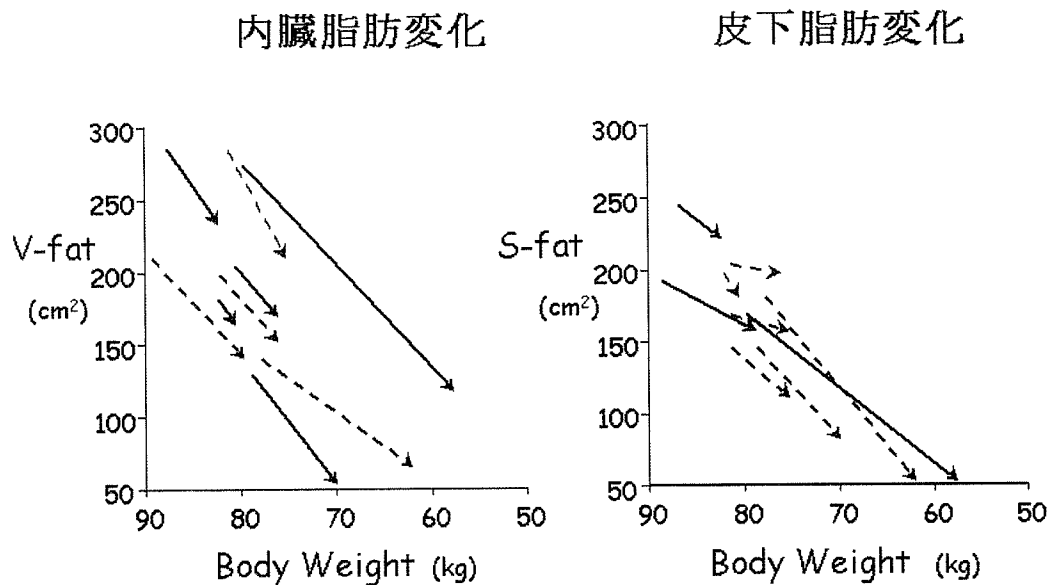


図 11. 防風通聖散投与による内臓脂肪・皮下脂肪の変化

4. 体重 100kg 以上の睡眠時無呼吸症候群 166 症例を対象とした検討

睡眠時無呼吸症候群の診断にて CPAP 療法を導入した症例を対象として、減量療法の目的を説明し、食事療法の注意（治療前の食事摂取カロリーから 500 Kcal / day 下げるように）を与え、運動もするように（毎日最低 30 分の歩行）勧めた男性 153 例、女性 13 例を対象とした。実際に、食事療法・運動療法が施行されたか否かの検討はしていない。年齢： 38.0 ± 0.7 歳、AHI： 66.6 ± 2.6 / hr、体重 117.3 ± 1.3 kg という症例であった。防風通聖散エキス剤を 5.0g / day 2x（朝、夕）を 6 ヶ月間投与した。5kg 以上の体重減少を認めた症例を効果あり群とし

て、5kg 未満の体重減少であった症例を効果なし群とした。

効果あり群は 50 例であり、体重は 124 ± 3.0 kg から 115 ± 2.7 kg に減少した。効果なし群は 116 例であり、 114 ± 1.3 kg から 113 ± 1.3 kg とほぼ体重は不変であった（図 12）。但し、効果なし群（図 13）でも、体重の値には大きな変化はなかったが、腹囲が減少した、体重が増加しなかった、便通が良くなり気分が良くなり服用を続けたいという症例もあった。効果あり群（図 14）でも、体重は 5kg 以上減少したが、睡眠時無呼吸症候群の病態には、ほとんど影響しない症例もあった。効果あり群と、効果なし群の臨床的な差異は、投与前の体重