

のみであり、防風通聖散に対する responder と non-responder の差異は不明であった。Responder 中の 5 例だけは、体重は標準体重にはなっておらず、無呼吸が消失したわけではなく、CPAP を施行しなくても、以前

のような傾眠等の自覚症状がなく、CPAP から離脱した症例もみられた (図 15)。しかし、これらの症例でも、CPAP 離脱後の経過観察は必要と考えられた。

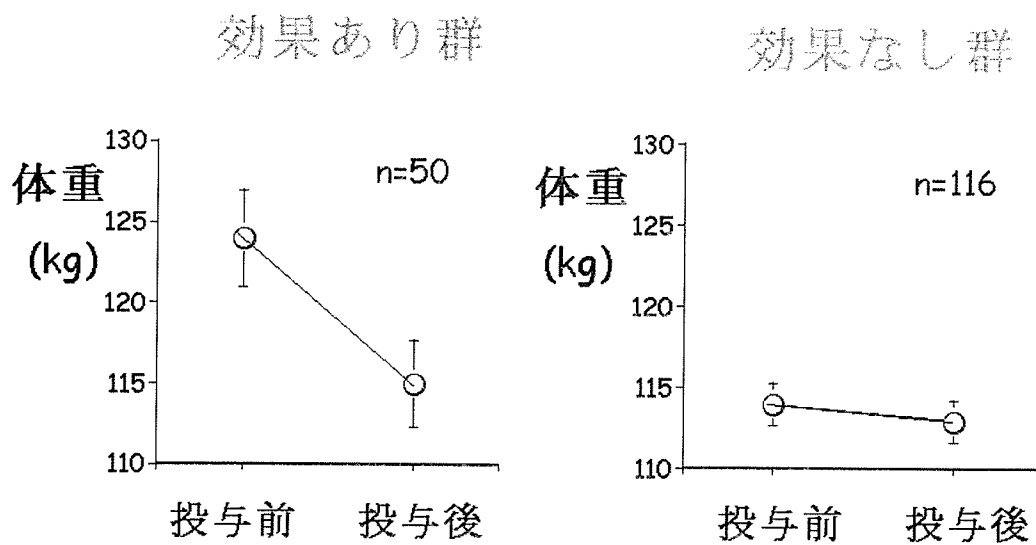


図 12. 体重 100kg 以上の SAS 症例に対する防風通聖散の効果

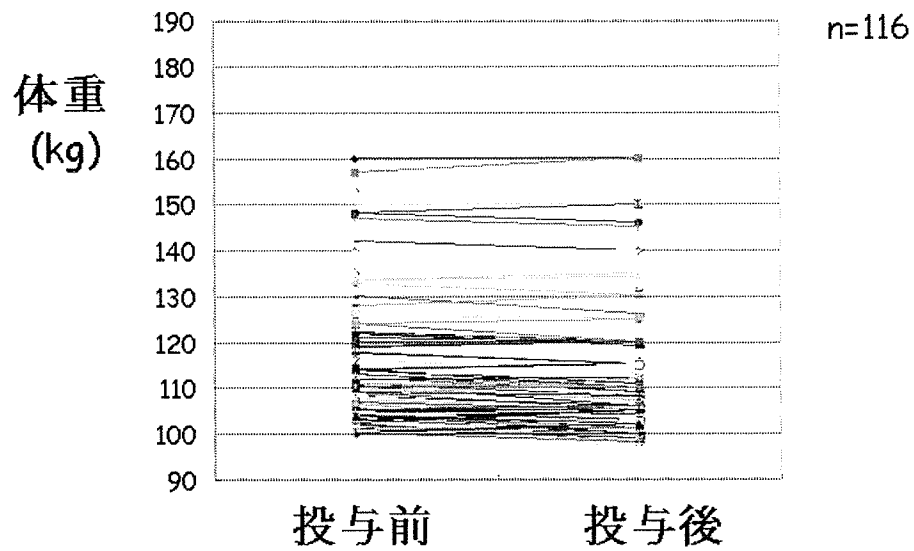


図 13. 体重 100kg 以上を対象とした、防風通聖散効果なし群における個々の症例の体重変化

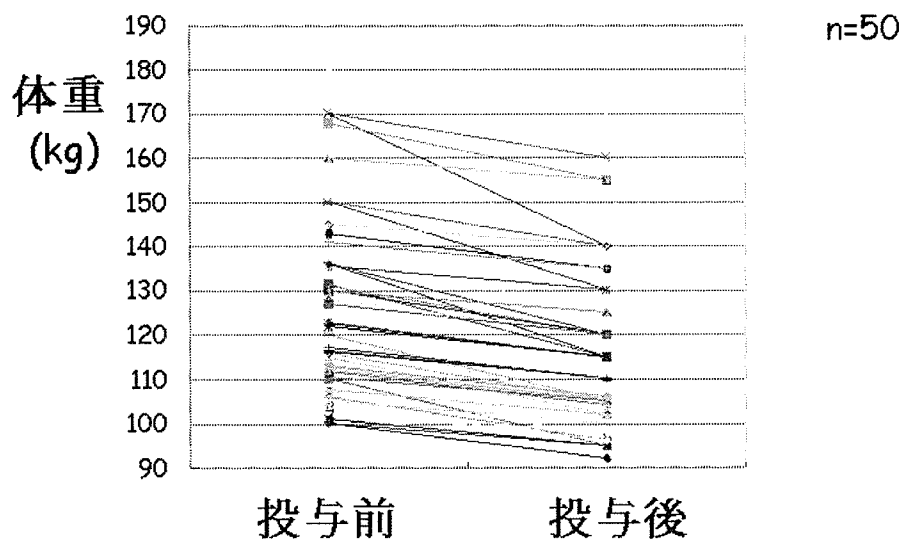


図 14. 体重 100kg 以上を対象とした、防風通聖散効果あり群における個々の症

例の体重変化

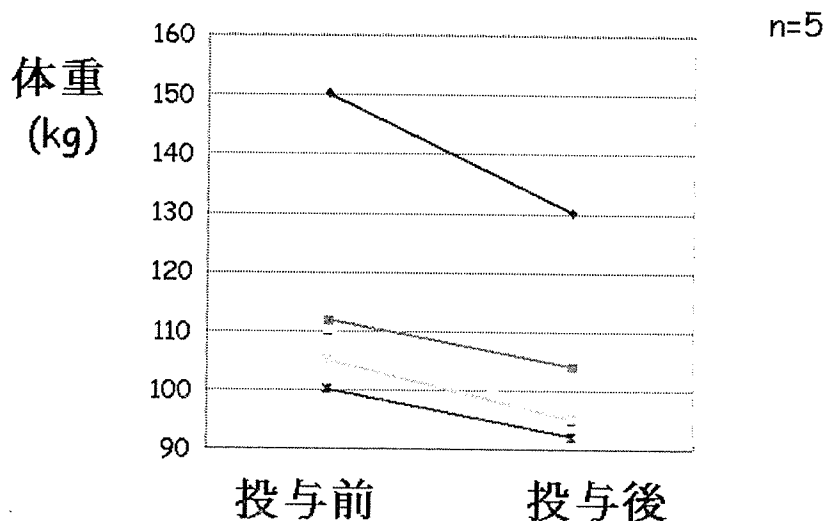


図 15. 体重 100kg 以上を対象とした、CPAP 療法からの離脱可能例の体重変化

5. 体重 80kg 以上代の睡眠時無呼吸症候群 143 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 下げのように）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 136 例、女性 7 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： 43.1 ± 1.0 歳、AHI： 57.2 ± 1.9 / hr、体重 84.6 ± 0.2 kg という症例であった。防風通聖散エキスを 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 60 例であり、体重は 84 ± 0.4 kg から 77.6 ± 0.4 kg に減少した。効果なし群は 83 例であり、 84.6 ± 0.3 kg から 83.2 ± 0.3 kg とほぼ体重は不変であった（図 16）。但し、効果なし群でも、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（図 17）。効果あり群（図 18）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、年齢であり、防風通聖散は若年群の方がより有効である可能性が示唆された。Responderの中の21例は、体重は標準体重にはなっておらず、無呼吸が消失したわ

けではないが、CPAPを施行しなくても、以前のような傾眠等の自覚症状がなく、CPAPから離脱した症例もみられた(図19)。しかし、これらの症例でも、CPAP離脱後の経過観察は必要と考えられた。

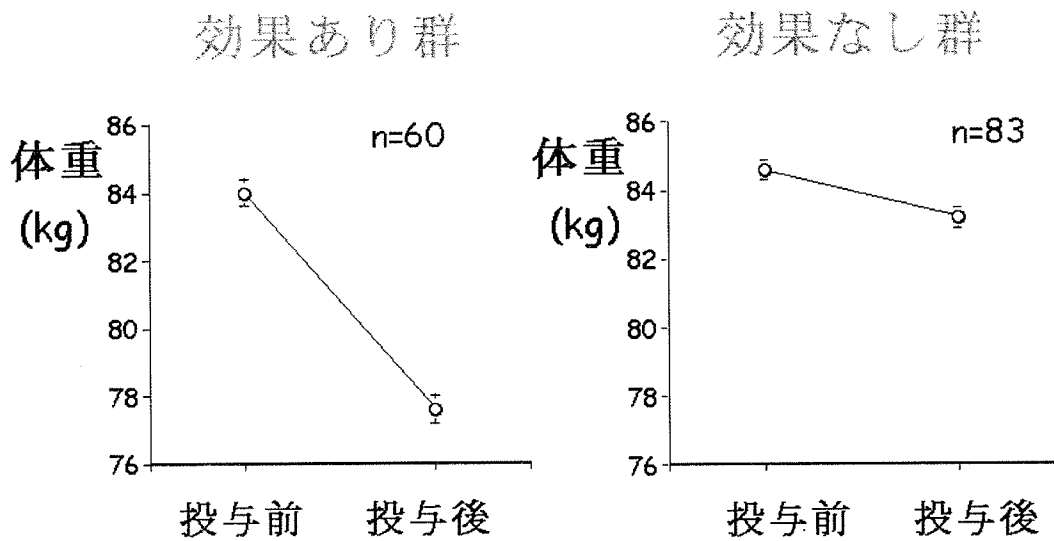


図16. 体重80kg代のSAS症例に対する防風通聖散の効果

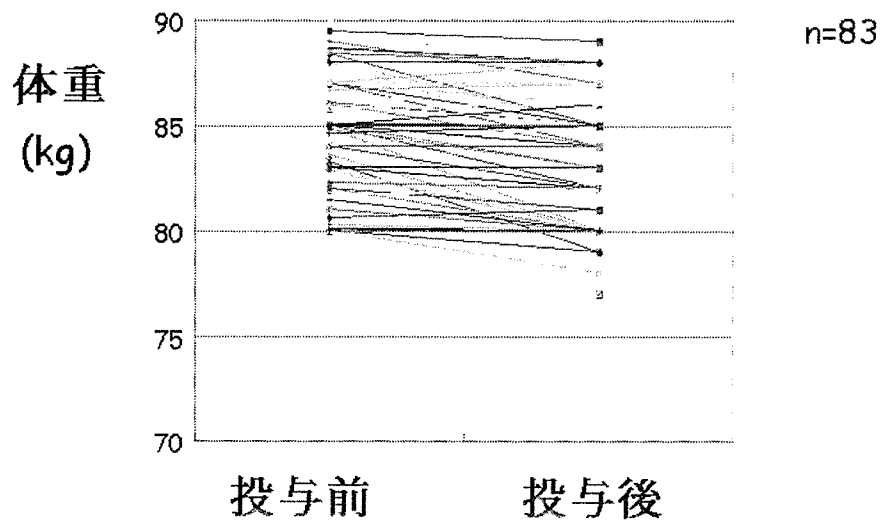


図17. 体重80kg代の症例を対象とした、防風通聖散効果なし群における個々の症例の体重変化

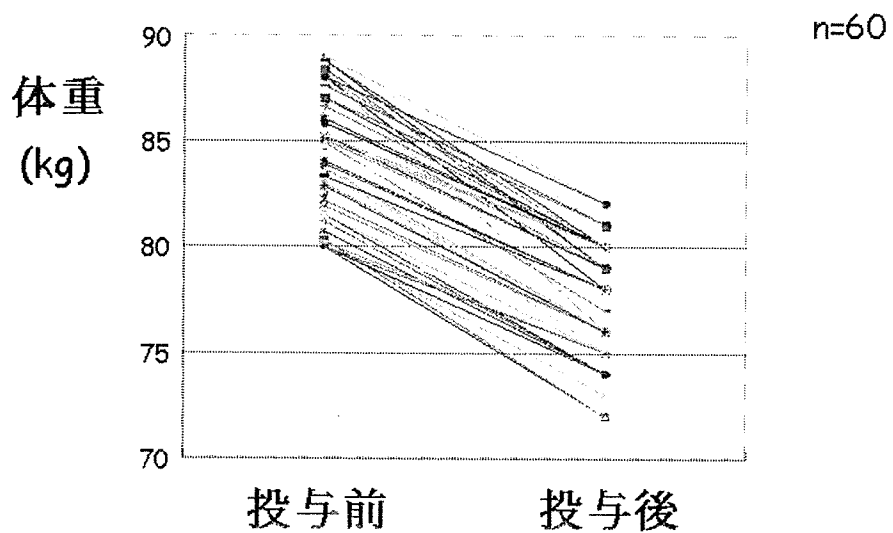


図18. 体重80kg代の症例を対象とした、防風通聖散効果あり群における個々の

症例の体重変化

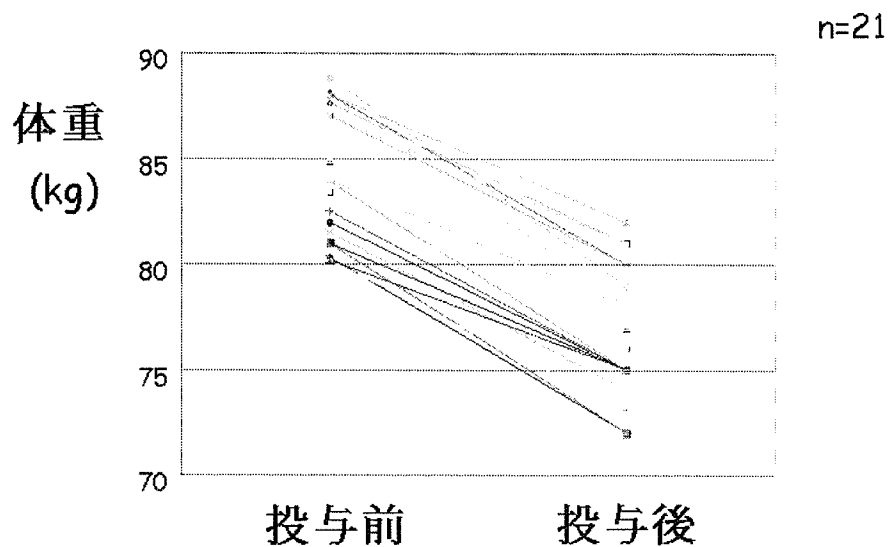


図19. 体重80kg代を対象とした、CPAP療法からの離脱可能例の体重変化

表1. 防風通聖散効果あり群となし群の比較

	効果あり群 (n=60)	効果なし群 (n=83)
性別 (M/F)	56 / 4	80 / 3
年齢	40.3 ± 1.0 yr	53.8 ± 1.3 yr
AHI	53.1 ± 1.9 /hour	60.1 ± 1.3 yr /hour
体重	84.6 ± 0.4 kg	84.6 ± 0.3 kg

D. 考察

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。

肥満症の治療の基本として以下のことが挙げられる。1) 標準体重を目標にする必要はない、2) 軽度の減量でも、脂肪細胞からのサイトカイン産生の減少が認められ、病態の改善が得られる、3) 内臓脂肪は皮下脂肪の約 3 倍のサイトカイン産生能力があるので、特に内臓脂肪の減少が重要である。すなわち、脂肪細胞は、その存在のために太ってくるということだけではなく、TNF- α 等の分泌細胞としての機能も有しているということを認識しておく必要がある。

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、すなわち解剖学的に上気道の内径が広がれば、他の神経学的な因子は変わらなくても、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と、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（熱産生の増加）が考えられる。防風通聖散の作用機序の一部は、 $\beta 3$ -adrenergic 受容体に作用し、熱産生を司る褐色脂肪組織の活性化、白色脂肪細胞の減少を引き起こすことである。防風通聖散の構成生薬である麻黄の中にはエフェドリンが含まれており、交感神経刺激作用があり、基礎代謝を亢進させる作用がある。また、連翹・荊芥は、フォスフォジエステラーゼの阻害作用があり、細胞内 cAMP 濃度の上昇が起こり、白色脂肪細胞分解、褐色脂肪組織の熱産生持続作用がある（図 20、図 21）。ヒトは白色脂肪細胞が多くであり、褐色脂肪細胞は少ない。また、細胞膜の $\beta 3$ 受容体は褐色脂肪組織に多いことが知られている。しかし、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。

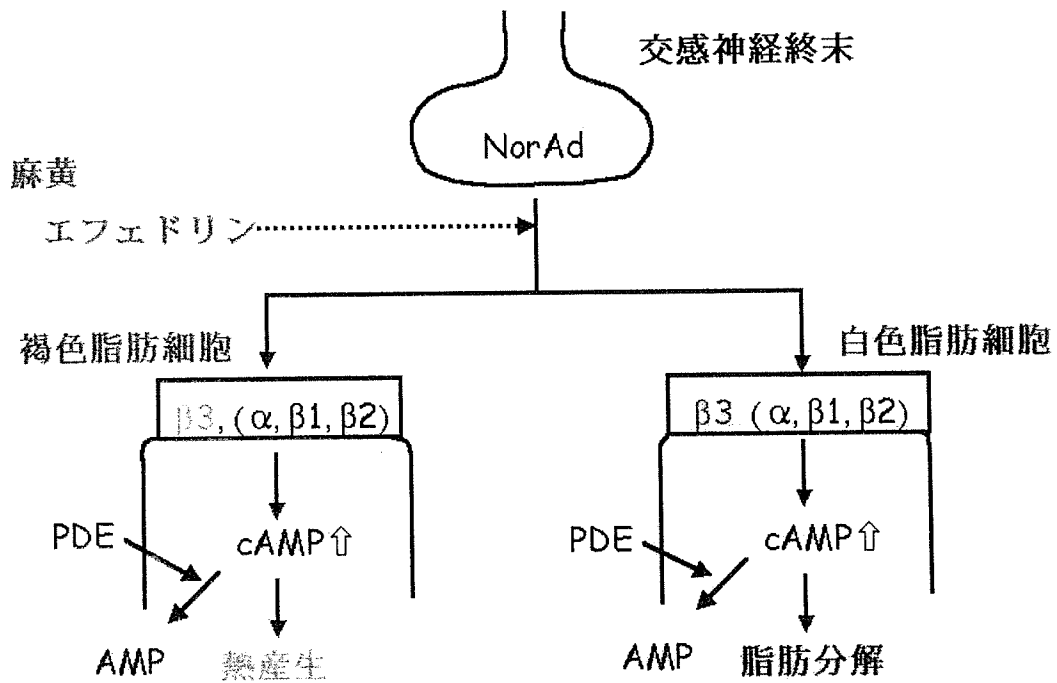


図 20. 防風通聖散（麻黄）の作用機序

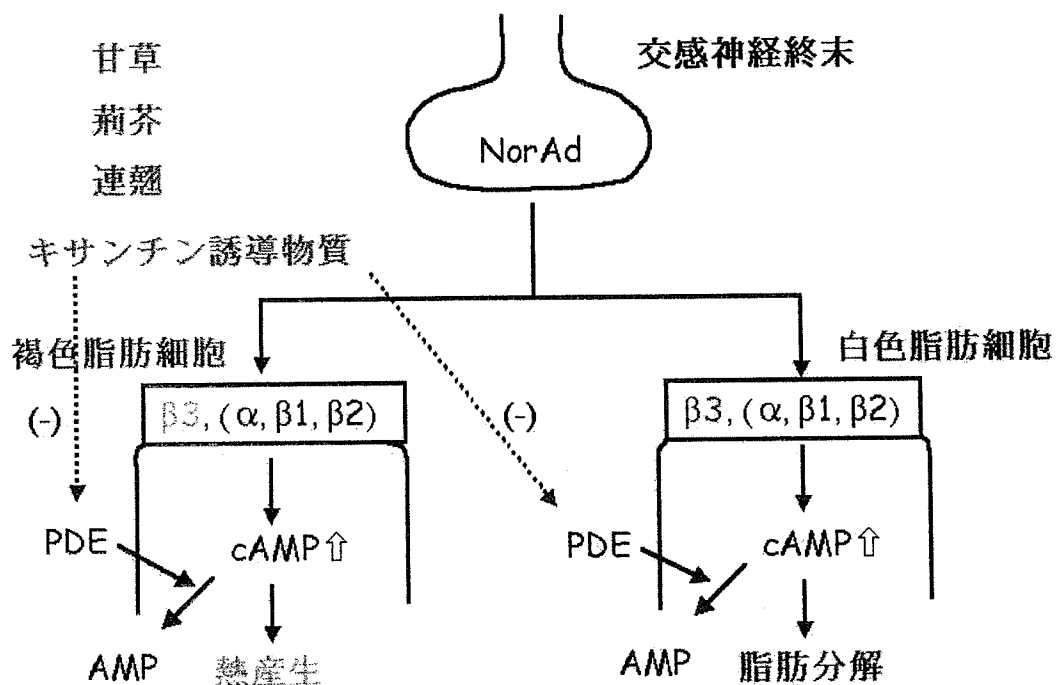


図 21. 防風通聖散（甘草、連翹、荊芥）の作用機序

体重減少に伴い、内臓脂肪・皮下脂肪共に低下しうる。

肥満は、睡眠時無呼吸症候群症例すべての誘因ではないが、かなりの症例では肥満が睡眠時無呼吸症候群病態の悪化に關与している。睡眠時無呼吸症候群も肥満症の一つであり、脂肪細胞からのサイトカインが病態を修飾している可能性がある。肥満の治療により、睡眠時無呼吸症候群からの離脱に成功する症例もある。

E. 結論

体重が 100kg を超える睡眠時無呼吸症候群症例でも、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。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

（分担研究者 巽 浩一郎）

Tatsumi K, et al. Vascular endothelial growth factor in obstructive sleep apnea syndrome. *Jpn J Clin Physiol.* 36: 89-94, 2006.

巽 浩一郎. 肥満低換気症候群と COPD 治療学 40: 641-643, 2006

巽 浩一郎、磯野史朗. 内分泌疾患による睡眠呼吸障害 In: 睡眠呼吸障害 Update 2006（編集：山城義広、井上雄一） 日本評論社、東京 pp. 60-64, 2006

巽 浩一郎. 睡眠時無呼吸症候群を合併する症例 In: 症例から学ぶ肥満症治療専門医が教える 25 のポイント（編集：武城英明） 診断と治療社、東京 pp. 60-69, 2006

巽 浩一郎. 睡眠時無呼吸症候群 In: 高齢者診療のツボ COPD（編集：福地義之助） 日本医事新報、東京 pp. 202-205, 2006

巽 浩一郎. 睡眠時無呼吸と NAFLD 医学のあゆみ（別冊）49-54, 2006.

（分担研究者 陳 和夫）

Chin K, Nakamura T, Fukuhara S, Takahashi K, Sumi K, Matsumoto H, Niimi A, Mishima M, Nakamura T. Falls in blood pressure in patients with

obstructive sleep apnoea after long-term nasal continuous positive airway pressure treatment. *Journal of Hypertension* 2006; 24:2091-2099

Sumi K, Chin K, Takahashi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A, Mishima M. Effect of nCPAP therapy on heart rate in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Quarterly Journal of Medicine* 2006; 99:545-553.

Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, Uematsu A, Katsura K, Sakurai S, Murata A, Sakakibara H, Chin K, Hida W, Nakamura H. Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a Multi-center study. *Inter Med* 2006; 45:1121-1125.

福原俊一、竹上未紗、鈴鴨よしみ、陳和夫、井上雄一、角谷寛、岡靖哲、野口裕之、脇田貴文、並川努、中村敬哉、三嶋理晃、Murray W. Johns. 日本語版 the Epworth Sleepiness Scale (JESS)-これまで使用されていた多くの「日本語版」との主な差異と改訂-日本呼吸器学会誌 44:896-898, 2006

陳和夫 高齢者睡眠時無呼吸 (SAS) の治療は持続陽圧呼吸 (CPAP) が第一選択である。(Pro) 第 48 回日本老年医学会学術集会記録 (高齢医療における Controversy) 日本老年学会誌 43:734-737, 2006

陳和夫 睡眠時無呼吸症候群. Common Disease インストラクションマニュアル患者に何をどう説明するか。Medicina 43 (12:増刊号): 327-331、2006

陳和夫 睡眠時無呼吸-低呼吸症候群とメタボリックシンドローム. 睡眠呼吸障害治療による心血管疾患の改善. 循環制御 27:110-114, 2006

陳和夫 呼吸調節機能検査、夜間睡眠モニター、In: 内科学。(金沢一郎、北原光夫、山口徹、小俣政男、編) 医学書院、東京 pp.1015-1017, 2006

中村敬哉 陳和夫 三嶋理晃 睡眠時無呼吸症候群 In: 臨床病態学 (北村聖、貫和敏博、編) NOUVELLE HIROKAWA、東京 pp. 337-341, 2006

陳和夫 閉塞性睡眠時無呼吸・低呼吸症候群 どの観点から取り組むか。In: 睡眠医学を学ぶために 専門医の伝える実践睡眠医学 (立花直子、NPO 法人大阪スリープヘルスネットワーク編) 永井書店、東京 pp. 215-224, 2006

陳和夫 睡眠時無呼吸症候群に対する CPAP 療法、In: 別冊医学のあゆみ「睡眠時無呼吸症候群」(石井芳樹編) 医歯薬出版、東京 pp. 81-86, 2006.

陳和夫 睡眠時無呼吸症候群. In: 呼吸の事典」(有田秀穂編) 292-312 朝倉書店、東京 pp. 292-312, 2006.

陳和夫 睡眠時無呼吸症候群 In: 今日の治療指針 2006 医学書院、東京 pp. 232-233, 2006

陳和夫. OSAHS の代謝・内分泌・免疫機能への影響、In : 睡眠時呼吸障害 Update 2006. (山城義広、井上雄一、編集) 日本評論社、東京 pp. 125-132, 2006.

(分担研究者 佐藤 誠)

Ohdaira F, K.Nakamura, H.Nakayama, M.Satoh, T.Ohdaira, M.Nakamata, M.Kohno, A.Iwashima, A.Onda, Y.Kobayashi, K.Hujimori, S.Kiguchi, S.Izumi, T.Kobayashi, H.Shinoda, S.Takahashi, F.Gejyo, and M.Yamamoto. Demographic characteristics of 3659 Japanese patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosed by full polysomnography: associations with apnea-hypopnea index. *Sleep Breath.* 11: in press. 2007.

佐藤誠. いびき. In : 呼吸の事典 (編集、有田秀穂) pp.272-281, 2006.

坂井邦彦、佐藤誠. 薬剤の副作用で起こる睡眠障害. THE LUNG. 59: 179-182, 2006.

佐藤誠. 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の病態と診断. 精神科治療学. 21: 589-595, 2006.

飛田渉、高崎雄司、名嘉村博、佐藤誠. 睡眠時無呼吸症候群の診断をめぐって. 治療学. 40: 685-695, 2006.

片寄泰子、谷川武、佐藤誠. 睡眠外来. 臨床看護. 32: 1356-1360, 2006.

佐藤誠. いびきと閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 - 睡眠呼吸障害診療の現状. 微研ジャーナル友. 29: 3-10, 2006.

片寄泰子、安田京、櫻井進、谷川武、佐藤誠. 睡眠呼吸障害検査機器. Medical Technology 34: 1700-1703, 2006.

安田京、片寄泰子、佐藤誠. 睡眠時無呼吸症候群の治療と予後. 1. CPAP. Mebio. 24:104-113, 2007.

(分担研究者 成井 浩司)

Kasai T, Narui K, Dohi T, Takaya H, Yanagisawa N, Dungan G, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S. First experience of using new adaptive servo-ventilation device for Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea among Japanese patients with

congestive heart failure – Report of 4
clinical cases -. *Circulation J* 70: 1148-
1154, 2006.

成井浩司. 睡眠時無呼吸症候群と循
環器疾患 SAS診療と循環器疾患と
の連携 *心臓* 38: 850-855, 2006.

Ⅱ 分 担 研 究 報 告 書

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）
分担研究報告書

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

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

研究要旨

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 コレステロール（HDL-C）・中性脂肪（TG）の他、HOMA-R 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-C、TG については認められなかった。また FPG・HDL-C・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-R 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。

- A. 研究目的 呼吸症候群（OSAS）と高血圧症・脂
肥満者において、閉塞型睡眠時無 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。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。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、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、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。

B. 研究方法

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ー (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 診断基準に準じた。すなわち腹部 CT による計測で内臓脂肪面積 $\leq 100\text{cm}^2$ 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-コレステロール (HDL-C)・インシュリン (IRI) を測定し、 $HOMA-R$ を $IRI (\text{mU/ml}) \times FBS (\text{mg/dL}) \div 405$ 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 ± 2.4	46.5 ± 2.2	NS
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 0.6	23.9 ± 0.4	NS
VFA (cm ²)	62.0 ± 3.2	58.4 ± 3.8	NS
SFA (cm ²)	82.4 ± 7.0	92.8 ± 8.8	NS
V / S	0.89 ± 0.05	0.76 ± 0.05	< 0.05
AHI (events / hour)	32.2 ± 3.1	2.4 ± 0.2	< 0.01
Average SaO ₂ (%)	94.4 ± 0.4	96.3 ± 0.2	< 0.01
Lowest SaO ₂ (%)	81.9 ± 1.3	87.4 ± 0.7	< 0.01
%VC (%)	107.9 ± 3.3	104.3 ± 2.7	NS
FEV _{1.0} % (%)	83.1 ± 1.4	85.2 ± 1.2	NS
PaO ₂ (mmHg)	88.2 ± 1.5	88.6 ± 1.7	NS
PaCO ₂ (mmHg)	43.0 ± 0.6	42.9 ± 0.5	NS

C. 研究結果

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 (図4, 5, 6) においては、統計学的な有意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7)。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・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。

空腹時血糖

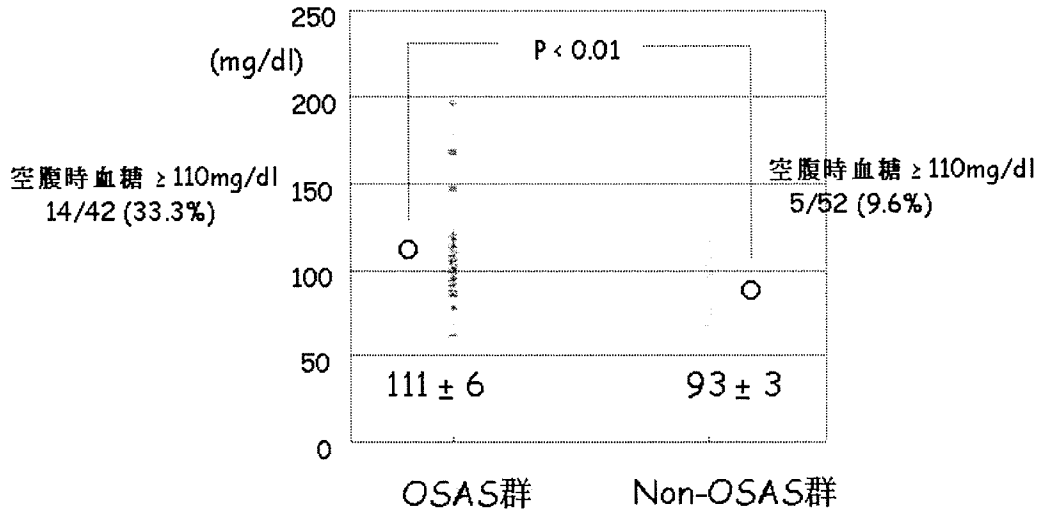


図 1. 空腹時血糖値の比較

収縮期血圧

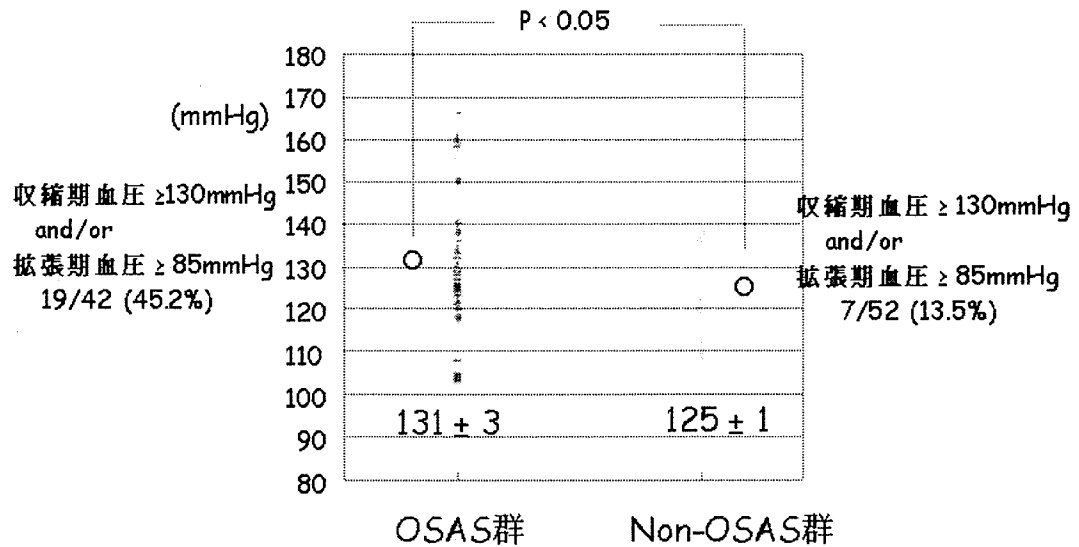


図 2. 収縮期血圧の比較

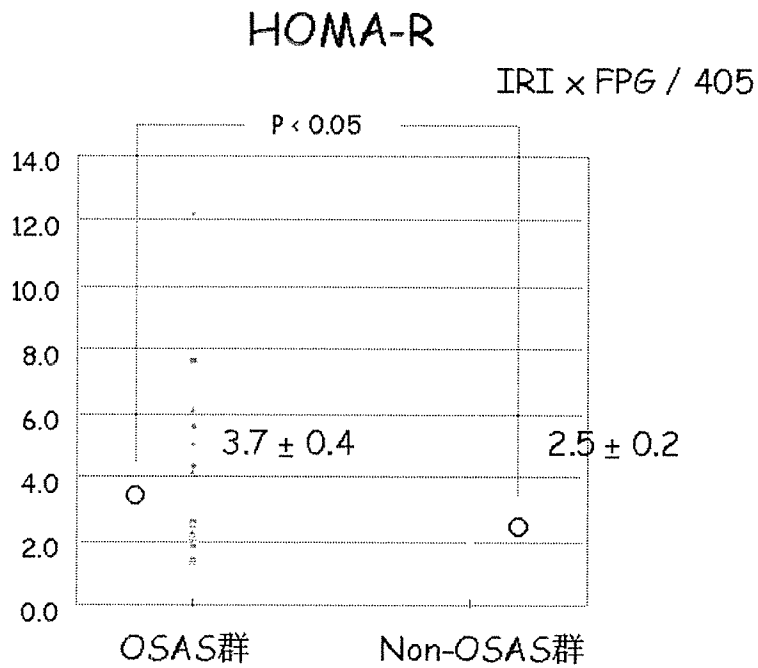


図 3. HOMA-R の比較

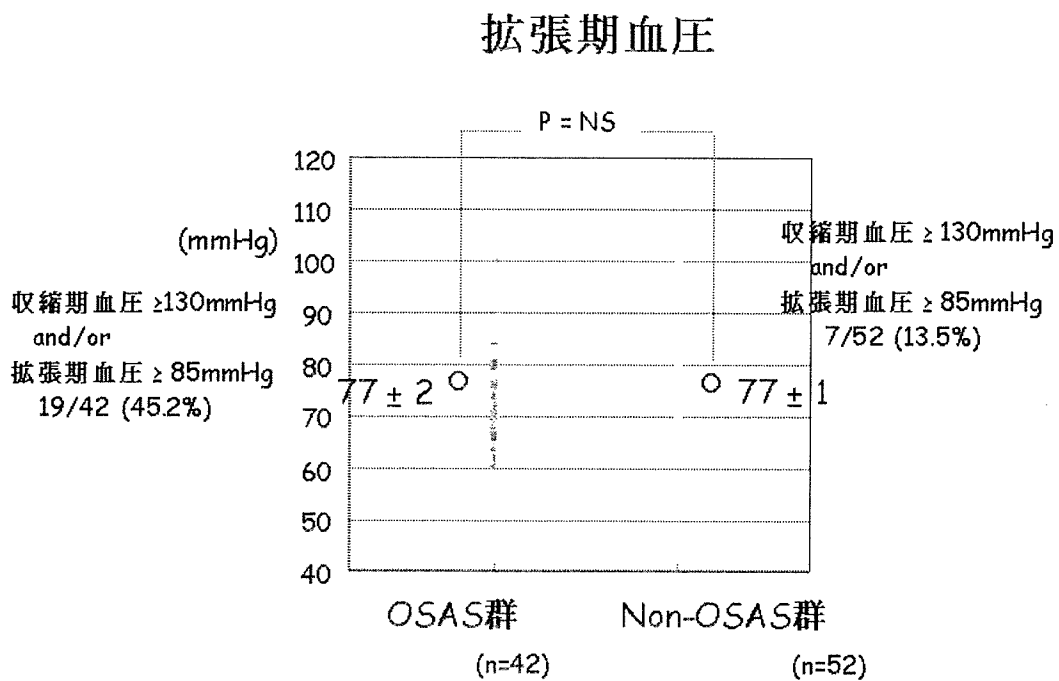


図 4. 拡張期血圧の比較

中性脂肪

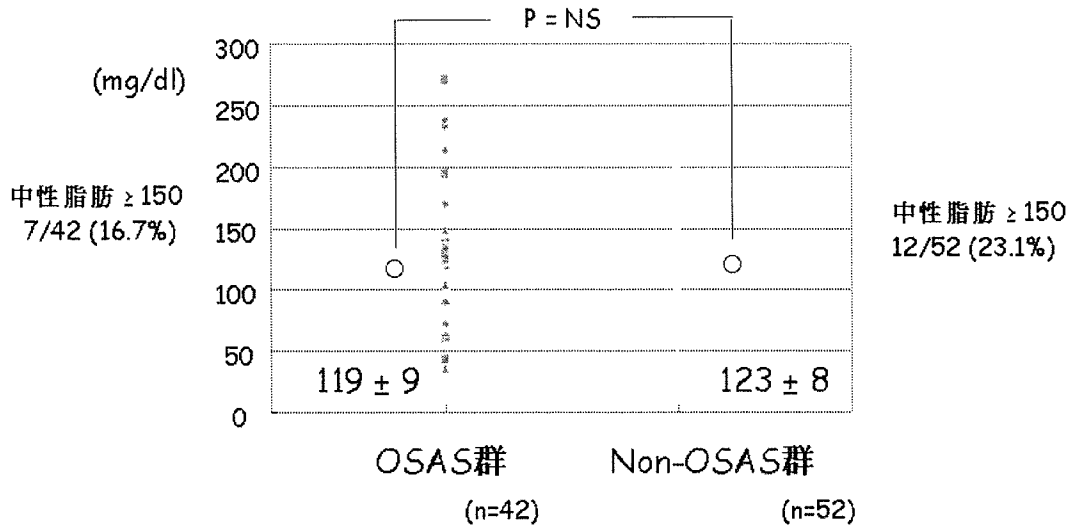


図 5. 血清中性脂肪値の比較

HDL-コレステロール

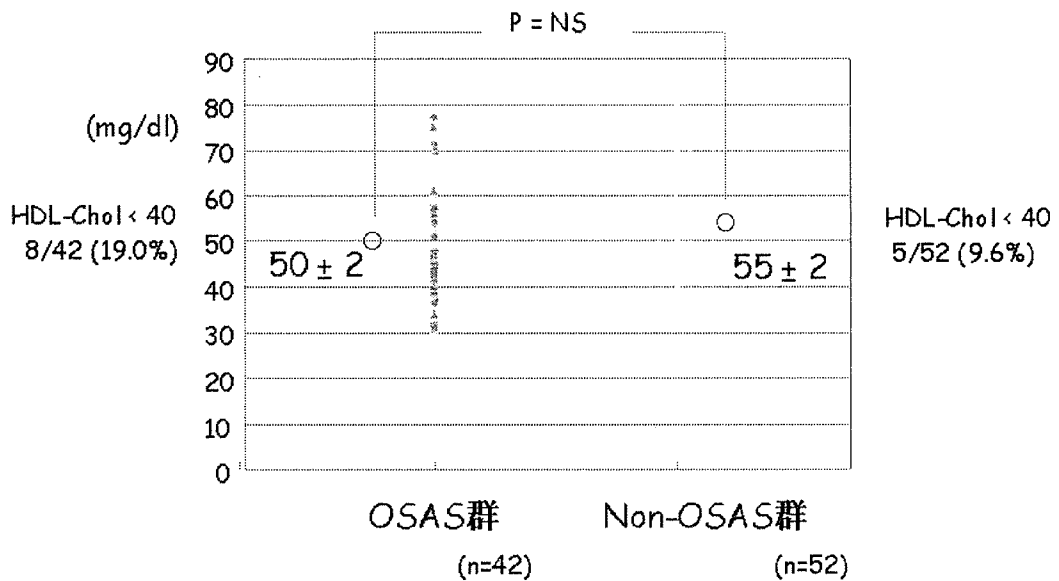


図 6. 血清 HDL-コレステロール値の比較

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