

図 1. 60 歳未満の SAS 患者（338 人）における MetS の有病率

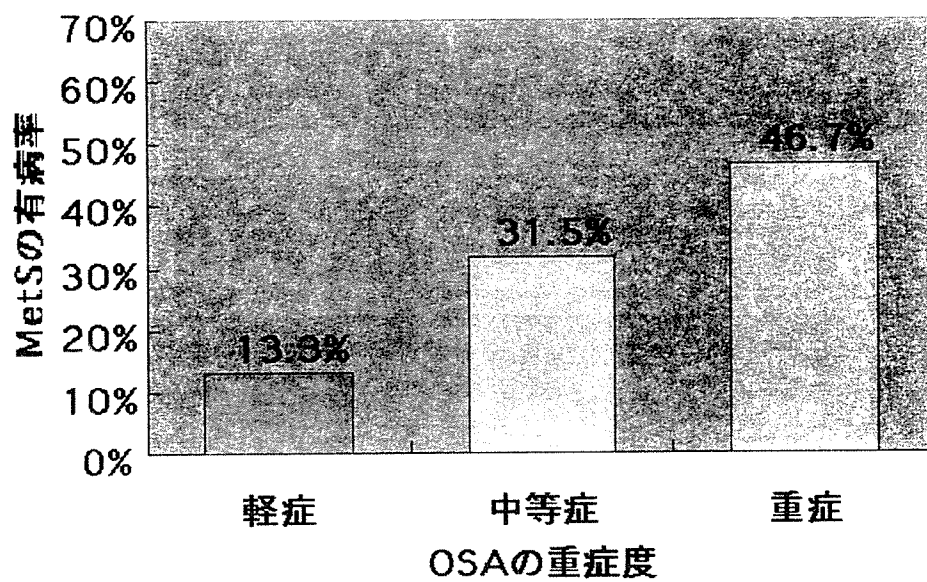


図 2. 60 歳以上の SAS 患者(145 人)における MetS の有病率

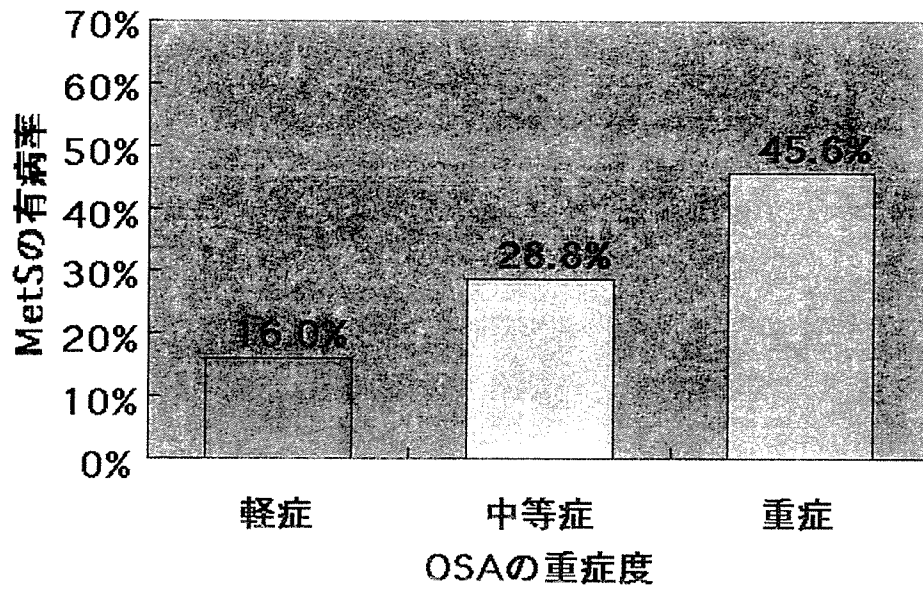


表 3. 60 歳未満及び 60 歳以上における MetS の危険因子に関するロジスティック回帰分析

多変量解析の結果

	60歳未満		60歳以上	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
年齢 (per 10歳)	1.6 (1.2-2.2)	0.004	0.8 (0.4-1.8)	0.559
男性 (vs. 女性)	2.2 (0.6-8.1)	0.232	2.2 (0.5-9.5)	0.300
BMI (per 1kg/m ²)	1.1 (1.1-1.2)	<0.001	1.3 (1.1-1.5)	<0.001
喫煙				
現在喫煙 (vs. 非喫煙)	1.2 (0.7-1.9)	0.567	0.6 (0.2-1.8)	0.383
過去喫煙 (vs. 非喫煙)	1.7 (0.6-5.2)	0.330	0.8 (0.2-3.1)	0.717
飲酒	0.9 (0.5-1.5)	0.716	0.4(0.2-1.0)	0.055
OSA				
中等症 (vs. 軽症)	2.4 (0.9-6.4)	0.077	1.4 (0.4-5.3)	0.594
重症 (vs. 軽症)	3.9 (1.5-10.0)	0.005	2.9 (0.8-10.1)	0.101

D. 考察

われわれが調べうる限り、本研究は SAS と MetS の関係を年齢別に分けて解析した初めての研究である。本研究で 60 歳以上と比較して 60 歳未満では SAS と MetS はより強い関係があることが分かった。このことは SAS と様々な心血管病変の危険因子の複雑な関係の解明に有用であり、SAS に関連がある心血管病変に対する危険性が高い患者を同定するのに役立つと思われる。

本研究の結果は、若中年者と高齢者では SAS は MetS に関して異なる臨床的意義があることを示唆している。この機序は明らかにされていないが、年齢による SAS の臨床的意義

の違いについては文献的に幾つか報告されている。例えば、最近の研究では 60 歳未満において睡眠呼吸障害は収縮期/拡張期高血圧と関連があることが示されたが、60 歳以上においてこの関係は認められなかった。また SAS の死亡率に関する研究では若年者で相対死亡率が最も高く、加齢とともに減少し、50 歳未満ではコントロール群と比較して有意な差がなくなる。この加齢に伴う相対死亡率の低下は低酸素-再酸素化を夜間に繰り返すことにより起こる "ischemic preconditioning" により心血管系が保護されることにより説明されると Lavie は仮説を立てている。しかし、うえ収縮期/拡張期高血圧に関する研究は

この加齢に伴う相対死亡率の低下は加齢に伴う心血管病変の危険因子の相対リスクの低下が寄与している可能性を示唆している。他の可能性として呼吸調節異常を伴う肥満の関与の程度の違いや間歇的な上気道の閉塞に対する生理学的な反応の違いなどが挙げられるが、いずれにしろその機序を解明するために更なる研究が必要である。

NCEP-ATPIII の診断基準を用いて行われた SAS と MetS に関する 2 つの研究では、英国の研究では SAS 患者の中で 87% が MetS であり、香港の研究では SAS 患者の中で 55% が MetS であった。本研究と同様に日本内科学会の診断基準を用いて行われた日本の研究では、SAS 患者の中で男性の 49.5%、女性の 32.0% が MetS であった。英国で行われた研究では他の研究よりも有病率が高いが、これは白人の平均 BMI が高いことが一因と考えられる。それ以外にも遺伝要因、環境要因が影響している可能性が考えられる。

本研究には幾つか欠点がある。① referral bias: 睡眠センター患者を対象としているため SAS と肥満の両方の特徴を持つ患者が多く、その関連性を高めている。② survival bias: SAS と MetS が両方存在すると心血管病変の罹患率・死亡率は増加すると考えられる。本研究の参加者は生存している患者に限定しているため、特に 60 歳以上の場合、死亡例が除外される

ことは SAS と MetS の関係を過少評価している可能性がある。③ 欠損データ： 51 例 (9.4%) の症例のデータが欠損していたため解析に用いなかったが、これらのデータ欠損は無作為に起こっており、結果の解釈には影響を与えないと考えられる。

E. 結論

本研究より BMI や他の共変量とは独立して OSA と MetS は関連しており、その関係は若年者において強いことが示唆された。これが OSA 患者における心血管病変による死亡率が高い一因であると考えられる。現状では OSA と診断される患者の多くは中高年であり、OSA と MetS の関連が若年者において強いことを考慮すると、より早期からの OSA のスクリーニング及び治療的介入が必要であると思

われた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

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.

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

**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**

分担研究者 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

研究要旨

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。

A. 研究目的

フォーミュラ食品（マイクロダイエット:MD）を用いた Low Calorie Diet（LCD）療法による減量が睡眠時無呼吸症候群の病態に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

BMI 25 以上の男性 OSAS 患者 31 名（年齢 44.1 ± 8.7 歳）を対象に、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。LCD 療法中は食事日誌の記録と万歩計による運動量を記録し、4週ごとに管理栄養士による食事指導を行なった。OSAS の改善効果判定は、

身体計測、自覚所見、血液検査、PSG 検査の結果を LCD 療法の前後で比較した (図 1)。

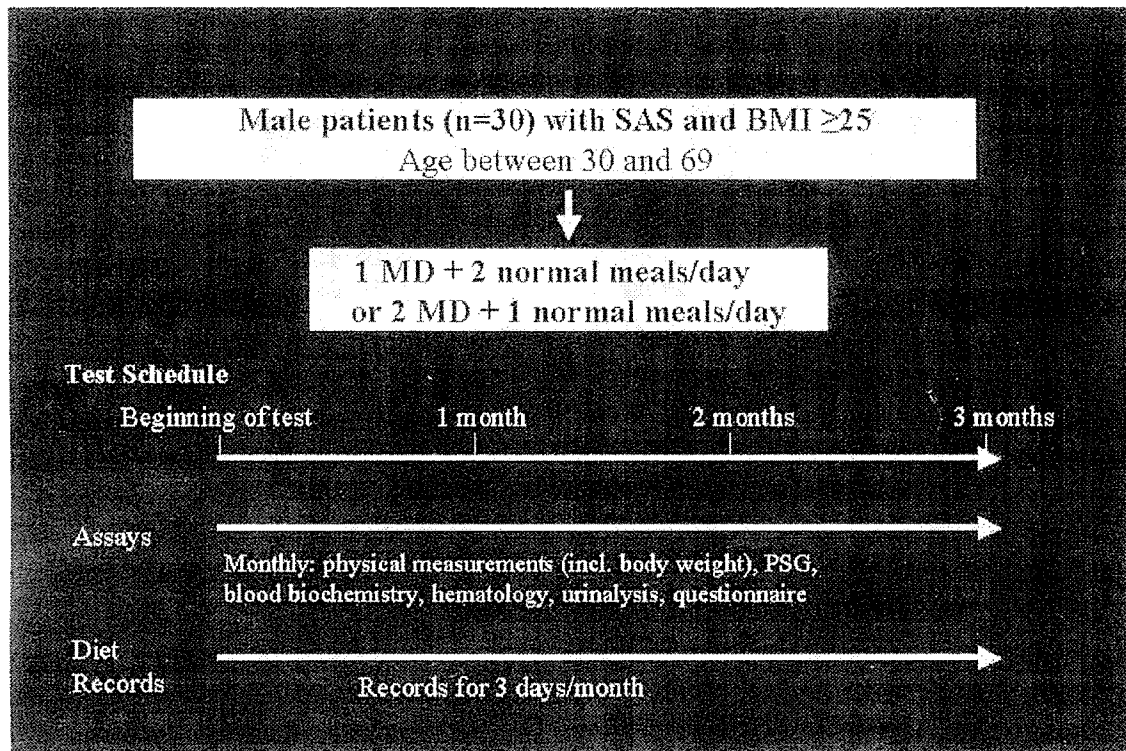


図 1. 研究方法

C. 研究結果

LCD 療法継続が困難であった 2 例、PSG で Total Sleep Time 4 時間未満の 1 例を除外した 28 例について解析した (表 1)。体重は 84.3 ± 11.4 から 77.9 ± 11.8 kg ($p < 0.001$)、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 (図 2)。BMI の変化と AHI の変化には、必ずしも一定の関係は認められなかった (図 3)。血液検査でも ALT、ALP、

LDH、 γ -GTP が有意に減少した (表 2)。PSG 検査では、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 ± 1.9 % ($p < 0.001$) に、最低値も 74.9 ± 11.6 % から 78.2 ± 12.6 % ($p < 0.05$) に増加した (図 4)。ESS も 11.5 ± 4.0 から 8.0 ± 3.7 に低下した ($p < 0.001$) (図 5)。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 ($p < 0.01$) (図 6)

Item	Unit	Means±SD
Age	years	44.1 ± 8.7
Height	cm	168.3 ± 4.9
Body weight	kg	84.3 ± 11.4
Body Mass Index	kg/m ²	29.7 ± 3.4
AHI	episodes/hr	49.2 ± 27.4
AI	episodes/hr	22.7 ± 26.5
HI	episodes/hr	26.5 ± 19.9
Mean SpO ₂	%	93.7 ± 2.6
Minimum SpO ₂	%	74.9 ± 11.6

表 1. 対象症例

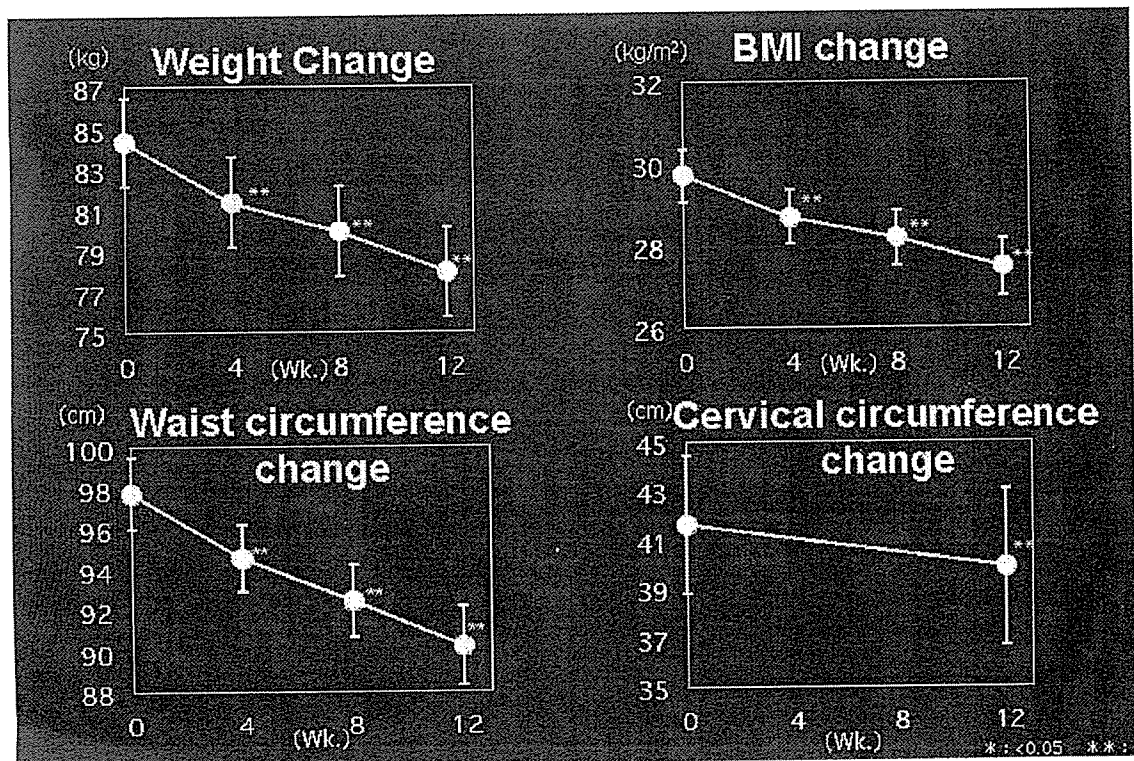


図 2. LCD による体重、BMI、ウエスト径、頸囲の変化

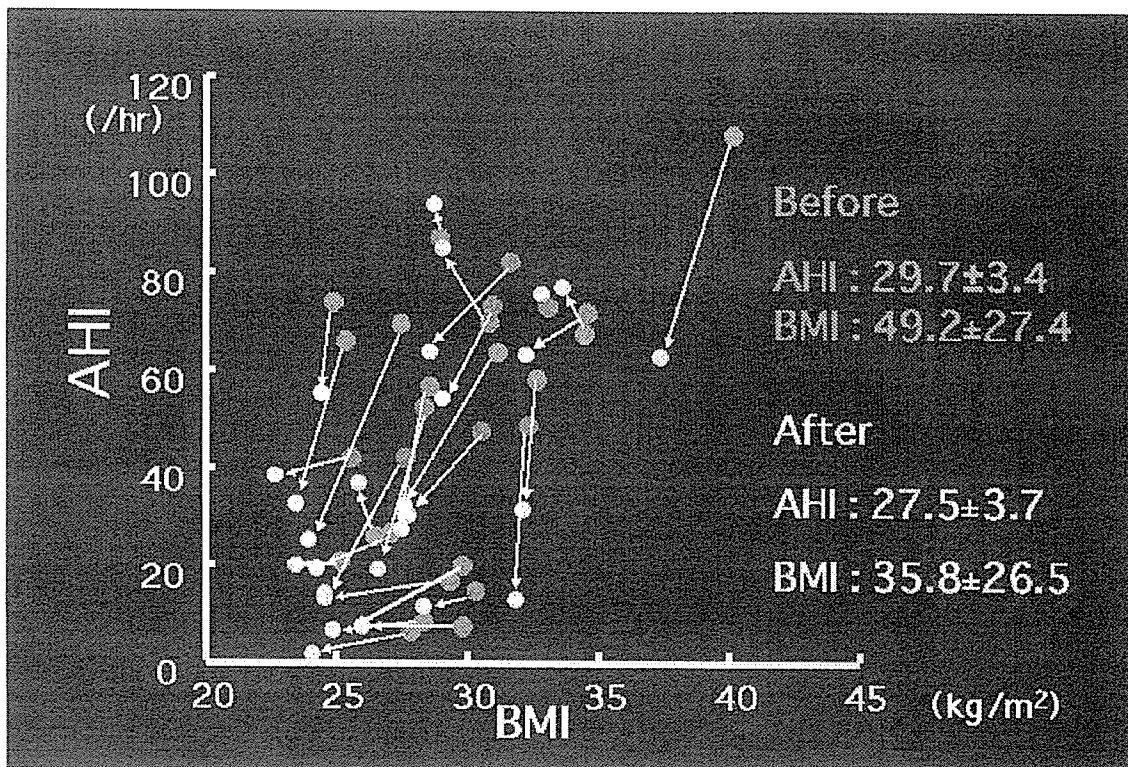


図3. LCDによるBMIとAHIの変化の関係

Biochemical blood test data				
item	unit	average		Comparison (t-test)
		0Wk	12Wk	
Total Protein	g/dL	7.6	7.4	0.0009
GOT	IU/L	33.6	25.3	0.0011
GPT	IU/L	49.6	29.0	0.0005
ALP	IU/L	221.3	196.9	0.0001
LDH	IU/L	212.6	186.3	0.0000
γ-GTP	IU/L	68.4	48.4	0.0000
Cholinesterase	IU/L	7140	6554	0.0009
T-Chol	mg/dL	216.2	202.5	0.0199
HDL-C	mg/dL	50.2	55.0	0.0170
Triglyceride	mg/dL	190.4	130.6	0.0260
E-Chol	mg/dL	164.5	154.3	0.0321
LDL-C	mg/dL	133.5	125.8	0.1577
Atherogenic Index		3.6	2.9	0.0017
Uric Acid	mg/dL	6.8	6.6	0.4094
BUN	mg/dL	13.1	14.6	0.0011
Creatinine	mg/dL	0.8	0.9	0.0196

表2. LCDによる血液検査における変化

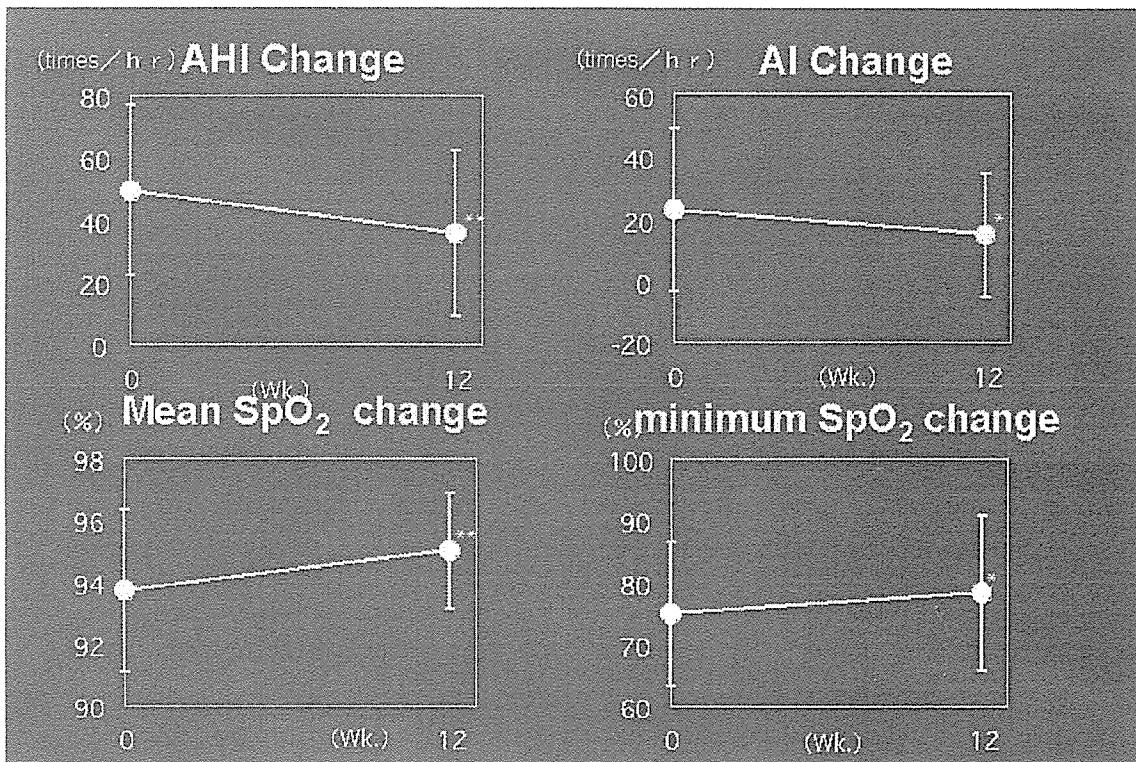


図 4. LCD による睡眠検査の変化

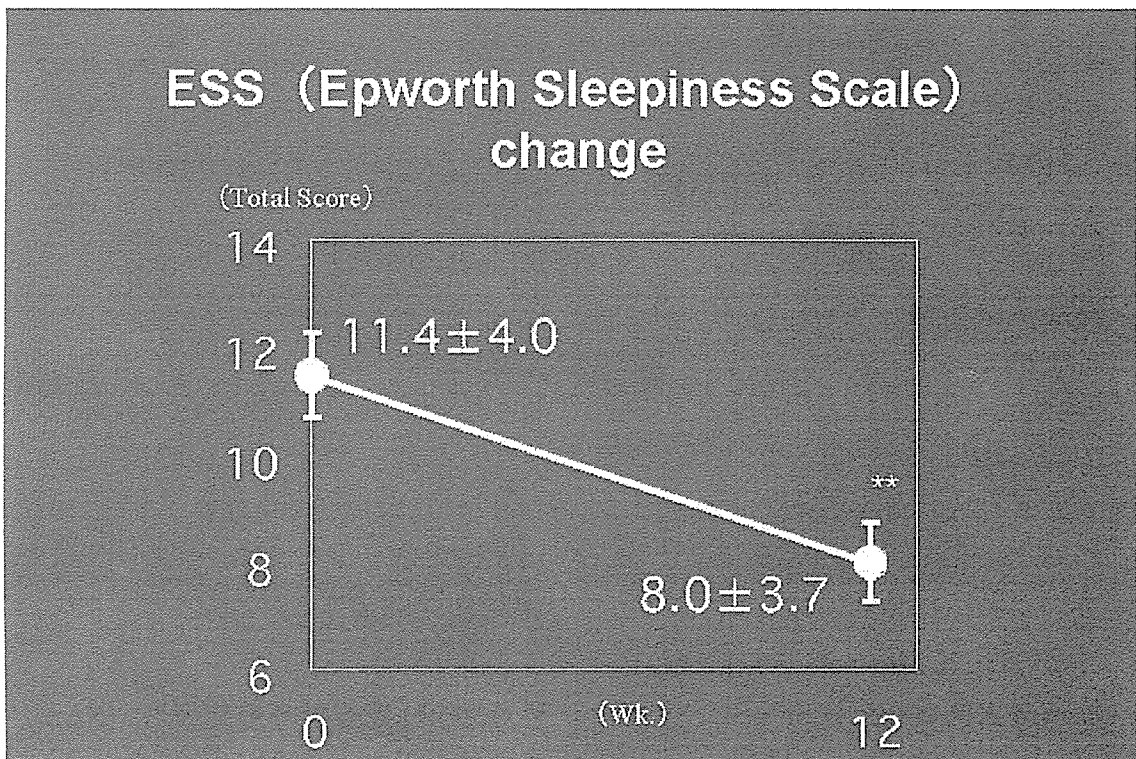


図 5. LCD による日中傾眠の変化

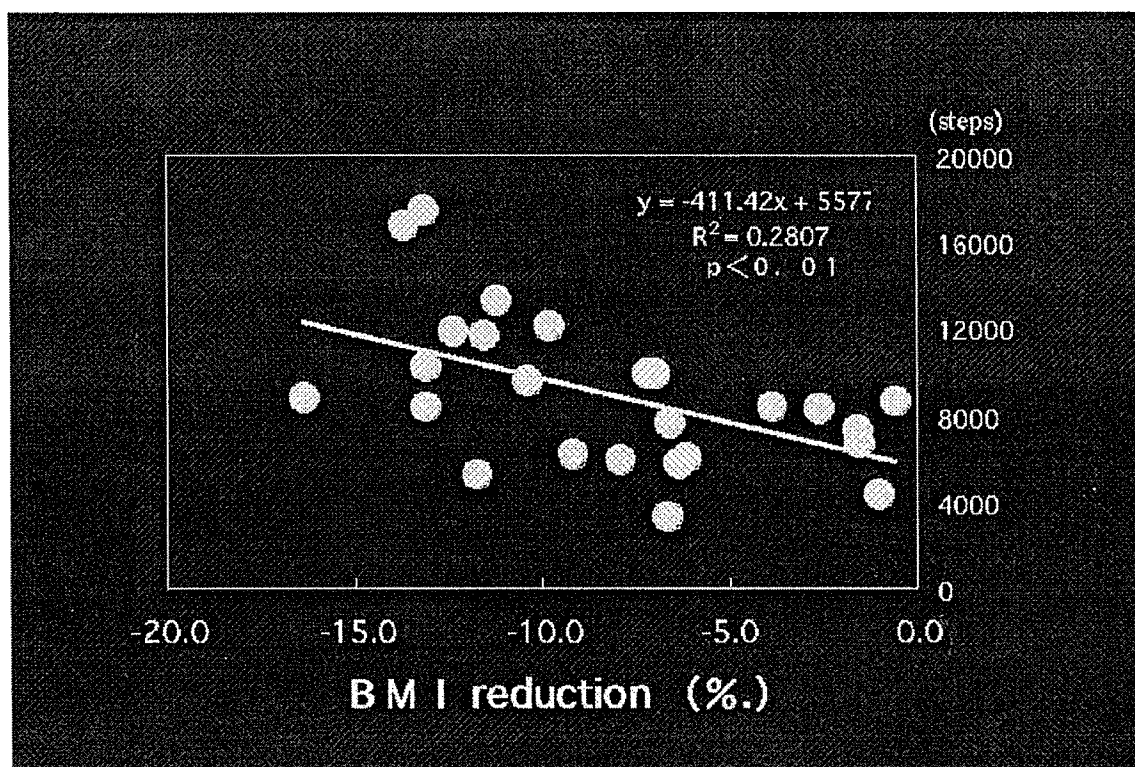


図 6. BMI の減少率と 1 日平均歩行数の関係

E. 結論

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が確認された。

Japanese patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosed by full polysomnography: associations with apnea-hypopnea index. *Sleep Breath.* 11: in press. 2007.

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

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

G. 研究発表

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

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.

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

執筆者氏名	論文題名	雑誌名 (年; 巻 : 頁)
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, et al.	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.
Chin K, et al.	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
Chin K, et al.	Effect of nCPAP therapy on heart rate in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea.	Quarterly Journal of Medicine 2006; 99:545-553.
Chin K, et al.	Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a Multi-center study.	Inter Med 2006; 45:1121-1125.
陳 和夫, et al.	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 (老齡医療における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
陳 和夫, et al.	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)	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.
佐藤 誠	いびき. In: 呼吸の事典 (編集、有田秀穂)	朝倉書店、東京 pp.272-281, 2006.
佐藤 誠, et al.	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.

佐藤 誠, et al.	睡眠時無呼吸症候群の診断をめぐって.	治療学. 40: 685-695, 2006.
佐藤 誠, et al.	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.
佐藤 誠, et al.	睡眠呼吸障害検査機器.	Medical Technology 34: 1700-1703, 2006.
佐藤 誠, et al.	睡眠時無呼吸症候群の治療と予後. 1. CPAP.	Mebio. 24:104-113, 2007.
Narui K, et al.	First experience of using new adaptive servo-ventilation device for Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea among Japanese patients with congestive heart failure ゝ 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.