

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づけと
その治療法の確立に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 栗山 喬之

平成 20 年（2008）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づけと
その治療法の確立に関する研究 ----- 1
栗山 喬之、巽 浩一郎

II. 分担研究報告書

- (1) 喫煙が脂肪組織に惹起する炎症反応 ----- 21
巽 浩一郎
- (2) 閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者の長期 CPAP 治療による血圧降下：
成人例と高齢者との比較 ----- 29
陳 和夫
- (3) 睡眠呼吸障害診断における異なる判定基準、
Research Definition と Clinical Definition の相違に関する検討
----- 36
佐藤誠
- (4) 肥満を呈する重症睡眠呼吸障害患者での覚醒時
高炭酸ガス血症合併の有無による特徴の違い ----- 45
成井 浩司

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 51

IV. 研究成果の刊行物・別冊 ----- 53

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（准教授）

陳 和夫 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学（准教授）

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）

I 総括研究報告書

厚生労働科学研究 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づけと
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とメタボリックシンドローム 若年者 vs. 高齢者

若年者において、睡眠時無呼吸症候群はメタボリックシンドロームの危険因子になるか、ということ、高齢者との対比という観点から検討した。睡眠時無呼吸症候群の評価項目として無呼吸低呼吸指数 (AHI) を測定した。AHI の値により、対象症例を 5 群に分類した。Non-SAS ; AHI < 5、軽症 SAS ; $5 \leq \text{AHI} < 15$ 、中等症 SAS ; $15 \leq \text{AHI} < 30$ 、重症 SAS ; $30 \leq \text{AHI} < 60$ 、最重症 SAS ; $60 \leq \text{AHI}$ 。その上で、若年者 532 例 (40 歳以下)、高齢者 297 例 (65 歳以上) に分類して、各群の臨床的特徴を検討した。高齢者群では、軽症一重症の睡眠時無呼吸症候群で BMI の有意差は認めず、最重症の睡眠時無呼吸症候群になりはじめて、他の睡眠時無呼吸症候群と比較して有意に BMI は高値であった。一方、若年者群では、軽症よりも重症の睡眠時無呼吸症候群の方が BMI は高値、中等症よりも最重症の睡眠時無呼吸症候群の方が BMI は高値であり、肥満の程度と睡眠時無呼吸症候群の重症度により強い関係が認められた。若年者および高齢者群におけるメタボリックシンドロームの合併率は、若年者および高齢者群ともに、合併率には SAS 重症度別群間で有意差を認めた。すなわち、睡眠時無呼吸症候群の重症度は、若年者および高齢者群の双方において、メタボリックシンドローム成立の要因となっていた。一方、SAS の重症度を合わせて、若年者と高齢者群を比較すると、軽症 SAS および Non-SAS 群においてのみ、高齢者群でメタボリックシンドロームの合併率が有意に高値であった。睡眠時無呼吸症候群がメタボリックシンドロームの危険因子になっているかどうかを、多変量ロジステ

イック回帰分析にて検討した結果、若年者群と老年者群では異なる結果を得た。若年者群では、男性、加齢、BMI さらに軽症 SAS、中等症 SAS、重症 SAS、最重症 SAS のすべてが危険因子になっていた。一方、高齢者群では、BMI、最重症 SAS が危険因子になっていた。この結果からは、若年者では、睡眠時無呼吸症候群の重症度に関係なく、睡眠時無呼吸症候群の存在がメタボリックシンドロームの危険因子となるが、高齢者群では、最重症 SAS になるとメタボリックシンドロームの危険因子となることが判明した。

2. 喫煙が脂肪組織に惹起する炎症反応

喫煙と肥満は共に動脈硬化の危険因子である。肥満は脂肪組織においてマクロファージの蓄積を引き起こし、脂肪組織の炎症を惹起する。一方、喫煙は全身的なオキシダント/アンチオキシダントの不均衡を招き、軽度ではあるが全身性炎症を惹起する。しかし、喫煙が脂肪組織に炎症反応を惹起しうるかどうかは不明である。喫煙の脂肪組織に与える影響を検討するために、雄 C57BL/6J マウスに 2 週間の喫煙暴露を行い、脂肪組織にどのような変化が生じるのかを検討した。脂肪細胞の肥大、血漿 MCP-1 の増加は認められなかったが、脂肪組織において、マクロファージ (F4/80 抗体陽性細胞) の発現、脂肪細胞における MCP-1 mRNA の発現亢進が認められた。喫煙は、脂肪細胞、マクロファージ (CD11b 陽性細胞) において TNF- α の発現には影響しなかった。肥満は通常アディポネクチンの低下を伴うが、喫煙暴露は脂肪細胞、マクロファージにおけるアディポネクチン遺伝子発現を増加させた。しかし、脂肪組織および血漿アディポネクチン濃度は喫煙により影響されなかった。これらの結果から、喫煙は肥満とは異なる機序で、脂肪組織に炎症性変化を惹起することが示唆された。

3. 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 患者の長期 CPAP 治療による血圧降下：成人例と高齢者との比較

閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) は二次性高血圧の原因のひとつである (Chobanian, V.A., Bakris, G.L., Cushman, W.C., et al. : Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, Hypertension 2003; 42 : 1206~1252.)。しかし OSA は 60 歳未満の収縮期/拡張期高血圧に関連するが 60 歳以上の収縮期/拡張期高血圧及び 40 歳以上の収縮期単独高血圧に関連をもたないという報告がある (Haas, D.C.,

Foster, G.L., Nieto, F.J., et al. : Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension, *Circulation* 2005; 111 : 614~621.)。重症 OSA 患者の拡張期血圧は 1 日平均 3 時間以上の CPAP 治療にて短期・長期とも降圧効果を示す (Chin, K., Nakamura, T., Takahashi, T., et al. : Falls in blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea after long-term nasal continuous positive airway pressure treatment, *J Hypertens* 2006; 24 : 2091~2099.)。そこで適切な CPAP 治療は成人例および高齢者の血圧も低下させると仮説をたて、OSA 患者の長期 CPAP 治療による降圧効果を年齢別に検討した。

2 年以上継続して CPAP 治療を行った 92 名の OSA 患者を 60 歳以上、60 歳未満に分け、さらに 1 日 3 時間以上 CPAP を使用する群としない群に分け、CPAP 開始 600 日後、1000 日後の血圧を調べた。60 歳未満 (平均年齢 44.6 歳、平均 BMI 29.2kg/m²) の群も 60 歳以上の群 (平均年齢 66.7 歳、平均 BMI 26.5kg/m²) も 1 日 3 時間以上 CPAP を使用している群は有意に拡張期血圧が低下しており、成人、高齢に拘わらずコンプライアンスが良好であれば CPAP にて拡張期血圧の改善効果が期待できると考えられた。

4. 睡眠呼吸障害診断における異なる判定基準 Research Definition と Clinical Definition の相違に関する検討

睡眠呼吸障害 (Sleep Disordered Breathing : 以下 SDB) は、終夜睡眠ポリグラフィ (以下 PSG) 検査の結果から求められる無呼吸低呼吸指数 (睡眠 1 時間当たりの無呼吸および低呼吸の数、Apnea Hypopnea Index、以下 AHI) によって判定される。この AHI の解析基準として米国睡眠学会から Research Definition (以下 RD) と Clinical Definition (以下 CD) が提唱されているが、その相違について検証した報告は少ない。

本研究では、この 2 つの解析基準の相違を明らかにすることを目的に、PSG 検査を受けた男性 54 症例を対象として、RD よる AHI (RD-AHI) および CD よる AHI (CD-AHI) を算出し、その相関関係、SDB の診断・治療に及ぼす影響、および RD-AHI と CD-AHI が乖離する要因について検討した。

その結果、RD-AHI と CD-AHI には、有意な相関関係 ($r=0.985$ 、 $p<0.001$) が認められたが、乖離の程度は症例によって異なった。RD では SDB (AHI ≥ 5) と判定されながら、CD では「異常無し」と判定される症例が 8 例 (15%) あり、RD-AHI ≥ 20 で CPAP 療法の保険適応とされる 31 名中 9 例 (29%) が、CD-AHI

<20 と判定されて CPAP 療法の保険適応から除外されることになった。乖離が大きい乖離群と少ない非乖離群に分類して比較すると、乖離群では有意に BMI が低く、SDB の重症度も低かった。

本研究から肥満の程度が軽いと、CD を用いて AHI を算出した場合 SDB 患者としては見逃されたり、CPAP 療法の保険適応から外れたりする症例が存在することが明らかになった。

5. 肥満を呈する重症睡眠呼吸障害患者での覚醒時高炭酸ガス血症合併の有無による特徴の違い

覚醒時高炭酸ガス血症を呈する肥満低換気症候群患者では、非高炭酸ガス血症患者に比べ、メタボリックシンドロームを合併しやすいという可能性があり、また覚醒時高炭酸ガス血症の形成に、メタボリックシンドローム発症に寄与するといわれている脂肪組織由来生理活性物質（レプチンなど）が関与している可能性が推察された。

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 准教授

陳 和夫 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授

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

日本人の食生活を含む生活スタイルの欧米化は、疾病発症にも関係してくる。15 歳以上の肥満人口は 23% を占め、年々増加傾向にある。結果として、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・虚血性心疾患・脳血管障害等の生活習慣

病も増加している。肥満に起因する生活習慣病は肥満症であり、メタボリックシンドローム (metabolic syndrome) は、動脈硬化性疾患である心血管病変の危険因子の集積である。生活習慣病は中高年において特に問題視されているが、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も、今後問題になってくることが想定される。そこでは、生活習慣病の基盤となる肥満対策が重要になる。

一方、睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome : SAS) は、交通事故・災害事故・社会生活や家族問題等、日常生活に影響を及ぼすため、社会的問題となっている。睡眠時無呼吸症候群発症には、肥満が大きく関与しており、その観点から考えると生活習慣病ともいえる。睡眠時無呼吸症候群の有病率は、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。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。

若年肥満者では、同程度の睡眠時無呼吸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、肥満を伴う若年睡眠時無呼吸症候群は、潜在的な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。さらに睡眠時無呼吸症候群を伴った若年肥満者に対して、生活指導以外の次の治療法の確立が必要である。そこで、本研究においては、若年者においても、睡眠

時無呼吸症候群はメタボリックシンドロームの危険因子になるか、ということである。

B. 研究方法

呼吸器内科・睡眠外来を受診して、睡眠時無呼吸症候群の疑いにて、終夜睡眠ポリグラフ検査を受けて、研究に対する同意を得られた患者 829 例を対象とした。

対象者を、若年者 532 例 (40 歳以下)、高齢者 297 例 (65 歳以上) に分類した。本研究では、若年者との対比という観点から中高年者 (40 歳~65 歳) は除外し、若年者と高齢者のみとした。また、BMI を考慮して、標準者 (25 以下)、軽度肥満者 (25~30)、肥満者 (30~) に分類した。

睡眠時無呼吸症候群の評価項目として終夜睡眠ポリグラフ (Polysomnography : PSG) により無呼吸低呼吸指数 (Apnea-Hypopnea Index : AHI) を測定した。AHI の値により、対象症例を 5 群に分類した。

Non-SAS	AHI < 5
軽症 SAS	5 ≤ AHI < 15
中等症 SAS	15 ≤ AHI < 30
重症 SAS	30 ≤ AHI < 60
最重症 SAS	60 ≤ AHI

若年者と高齢者では、AHI で評価した睡眠時無呼吸症候群の重症度別による症例分布が同じではなかった (図 1)。

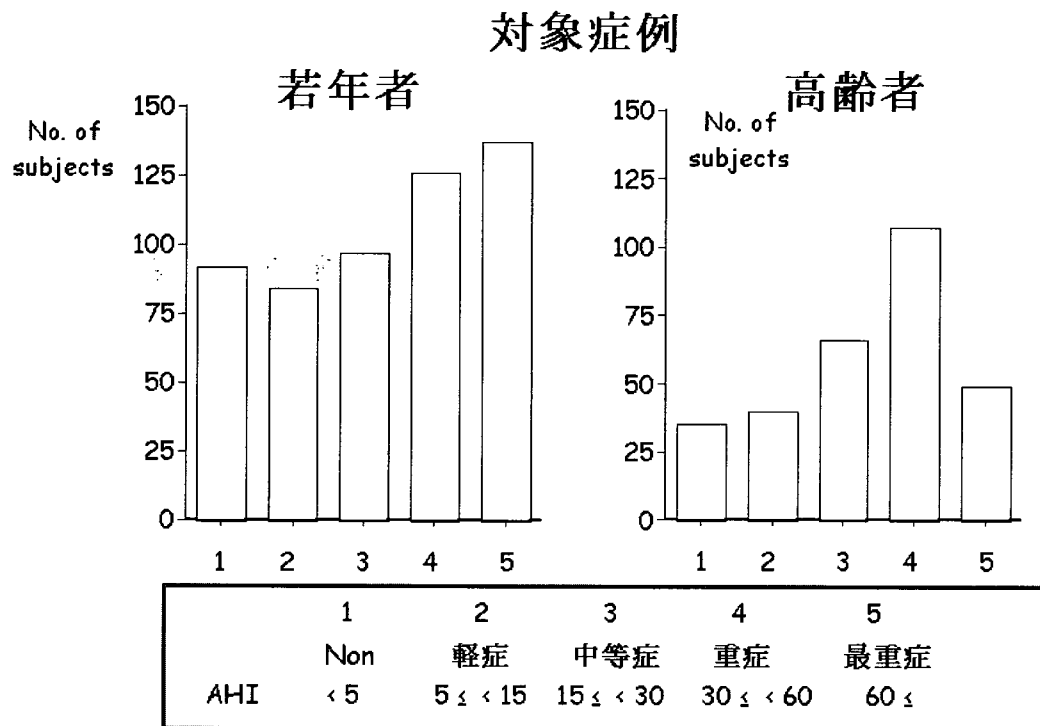


図 1. 対象症例の AHI による重症度分布

身長、体重から BMI を算出した。

早朝空腹時の静脈血採血により、中性脂肪 (Triglyceride : TG)、HDL-コレステロール、空腹時血糖 (Fasting blood sugar : FBS) を測定した。

午前 7 時の安静時血圧を測定した (収縮期血圧、拡張期血圧)。

腹部 CT scan により臍部の内臓脂肪面積 (Visceral fat)、皮下脂肪面積

(Subcutaneous fat) を測定した。さらに、腹囲 (ウエスト周囲径 : 肋骨下縁と前上腸骨棘の中点の高さ) を測定した。

メタボリックシンドロームの合併率に関して検討した。メタボリックシンドロームの診断は、下記のごとく 2005 年に日本内科学会が提唱している基準に従った。

1. 内臓脂肪蓄積

腹部 CT スキャンにて内臓脂肪 $\geq 100 \text{ cm}^2$

ウエスト周囲径 男性 $\geq 85 \text{ cm}$ 、女性 $\geq 90 \text{ cm}$

2. 血圧上昇、耐糖能異常、高脂血症のうち2要因以上

収縮期血圧 ≥ 130 mmHg および拡張期血圧 ≥ 85 mmHg

空腹時血糖 ≥ 110 mg/dl

中性脂肪 ≥ 150 mg/dl および/または HDL-コレステロール < 40 mg/dl

なお、高脂血症、高血圧症、糖尿病に対する薬物治療を受けている場合は、それぞれの項目に含める。

【倫理面への配慮】

- 1) ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針の遵守によるインフォームド・コンセントの実施を行った。
- 2) 臨床研究審査委員会による審査・承認後に研究を実施した。

統計学的検討

若年者および高齢者群の性別、内臓脂肪蓄積の有無、脂質代謝異常の有無、血圧高値の有無、耐糖能異常の有無、メタボリックシンドロームの有無は²検定で有意差を判別した。それ以外の、若年者および高齢者群の年齢、AHI、BMI、内臓脂肪面積、腹囲、中性脂肪、HDL-Chol、収縮期血圧、拡張期血圧、

空腹時血糖は、Mann-Whitney's U testにて有意差を判別した。

さらに、メタボリックシンドローム成立に関して、若年者群、高齢者群に分けて、年齢・性別・BMI・AHIの値によるSAS重症度（Non-SAS、軽症SAS、中等症SAS、重症SAS、最重症SAS）を独立変数として、多変量ロジスティック解析を施行した。統計学的に $P < 0.05$ を有意差ありと判断した。

C. 研究結果

1. Non-SAS群における若年者と高齢者の比較

若年者および高齢者群の臨床的特徴は表1のとおりである。

表 1. Non-SAS群における若年者と高齢者の臨床的特徴

	若年者 (n=92)	高齢者 (n=35)	P value
性別 (男性/女性)	79 / 13	21 / 14	< 0.01
年齢	30.1 ± 0.6	70.5 ± 1.0	< 0.01
AHI	2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.2	NS
BMI	23.8 ± 0.4	23.6 ± 0.4	NS

内臓脂肪面積	7504 ± 550	10118 ± 694	< 0.01
腹囲	81.2 ± 1.3	81.8 ± 1.0	NS
内臓脂肪蓄積	27 / 92	23 / 35	< 0.01
中性脂肪	167 ± 11	147 ± 12	NS
HDL-Chol	52 ± 1	52 ± 3	NS
脂質代謝異常	43 / 92	17 / 35	NS
収縮期血圧	125 ± 1	137 ± 2	< 0.01
拡張期血圧	76 ± 1	80 ± 2	NS
血圧高値	20 / 92	24 / 35	< 0.01
空腹時血糖	94 ± 2	107 ± 4	< 0.01
耐糖能異常	6 / 92	8 / 35	< 0.05
メタボリック	10 / 92	12 / 35	< 0.01

2. 軽症 SAS 群における若年者と高齢者 若年者および高齢者群の臨床的特徴は表 2 のとおりである。

表 2. 軽症 SAS 群における若年者と高齢者の臨床的特徴

	若年者 (n=84)	高齢者 (n=40)	P value
性別 (男性/女性)	76 / 8	33 / 7	NS
年齢	31.0 ± 0.7	70.7 ± 0.8	< 0.01
AHI	9.2 ± 0.3	11.2 ± 0.5	< 0.01
BMI	27.0 ± 0.6	24.7 ± 0.6	< 0.01
内臓脂肪面積	12564 ± 635	14921 ± 1238	NS
腹囲	88.9 ± 1.4	87.0 ± 1.4	NS
内臓脂肪蓄積	58 / 84	27 / 40	NS
中性脂肪	213 ± 17	165 ± 12	< 0.01
HDL-Chol	47 ± 1	48 ± 2	NS
脂質代謝異常	46 / 84	22 / 40	NS
収縮期血圧	130 ± 1	137 ± 2	< 0.01

拡張期血圧	78 ± 1	81 ± 1	NS
血圧高値	41 / 84	27 / 40	NS
空腹時血糖	103 ± 2	123 ± 9	< 0.01
耐糖能異常	22 / 84	16 / 40	NS
メタボリック	30 / 84	18 / 40	NS

3. 中等症 SAS 群における若年者と高齢者の比較 若年者および高齢者群の臨床的特徴は表 3 のとおりである。

表 3. 中等症 SAS 群における若年者と高齢者の臨床的特徴

	若年者 (n=97)	高齢者 (n=66)	P value
性別 (男性/女性)	88 / 9	51 / 15	< 0.05
年齢	32.5 ± 0.5	70.2 ± 0.6	< 0.01
AHI	21.9 ± 0.4	22.5 ± 0.6	NS
BMI	28.7 ± 0.6	25.0 ± 0.4	< 0.01
内蔵脂肪面積	15832 ± 904	14610 ± 698	NS
腹囲	93.6 ± 1.3	88.5 ± 0.8	< 0.01
内臓脂肪蓄積	74 / 97	55 / 66	NS
中性脂肪	227 ± 19	172 ± 13	< 0.01
HDL-Chol	44 ± 1	49 ± 2	NS
脂質代謝異常	60 / 97	34 / 66	NS
収縮期血圧	129 ± 1	142 ± 2	< 0.01
拡張期血圧	79 ± 1	83 ± 1	< 0.01
血圧高値	34 / 97	44 / 66	< 0.01
空腹時血糖	113 ± 4	116 ± 3	NS
耐糖能異常	29 / 97	27 / 66	NS
メタボリック	33 / 97	33 / 66	NS

4. 重症 SAS 群における若年者と高齢者の比較

若年者および高齢者群の臨床的特徴は表 4 のとおりである。

表 4. 重症 SAS 群における若年者と高齢者の臨床的特徴

	若年者 (n=126)	高齢者 (n=107)	P value
性別 (男性/女性)	115 / 11	100 / 7	NS
年齢	33.0 ± 0.4	70.5 ± 0.4	< 0.01
AHI	44.8 ± 0.8	42.6 ± 0.8	< 0.05
BMI	30.1 ± 0.6	25.5 ± 0.3	< 0.01
内蔵脂肪面積	15632 ± 572	16651 ± 600	NS
腹囲	94.1 ± 1.0	92.3 ± 0.8	NS
内臓脂肪蓄積	106 / 126	93 / 107	NS
中性脂肪	235 ± 13	168 ± 8	< 0.01
HDL-Chol	43 ± 1	48 ± 2	< 0.01
脂質代謝異常	82 / 126	57 / 107	NS
収縮期血圧	130 ± 1	140 ± 2	< 0.01
拡張期血圧	80 ± 1	81 ± 1	NS
血圧高値	47 / 126	70 / 107	< 0.01
空腹時血糖	111 ± 3	118 ± 3	NS
耐糖能異常	32 / 126	35 / 107	NS
メタボリック	50 / 126	47 / 107	NS

5. 最重症 SAS 群における若年者と高齢者の比較

若年者および高齢者群の臨床的特徴は表 5 のとおりである。

表 5. 最重症 SAS 群における若年者と高齢者の臨床的特徴

	若年者 (n=133)	高齢者 (n=49)	P value
性別 (男性/女性)	123 / 10	38 / 11	< 0.05
年齢	33.5 ± 0.3	69.3 ± 0.5	< 0.01
AHI	83.1 ± 1.6	72.6 ± 1.9	< 0.01
BMI	35.8 ± 0.7	28.2 ± 0.5	< 0.01
内蔵脂肪面積	23103 ± 678	19949 ± 952	< 0.01
腹囲	109.9 ± 1.3	100.6 ± 1.5	< 0.01
内臓脂肪蓄積	132 / 133	47 / 49	NS
中性脂肪	271 ± 15	178 ± 12	< 0.01
HDL-Chol	41 ± 1	44 ± 2	NS
脂質代謝異常	113 / 132	30 / 49	NS
収縮期血圧	136 ± 1	142 ± 2	< 0.01
拡張期血圧	85 ± 1	83 ± 1	NS
血圧高値	98 / 133	43 / 49	NS
空腹時血糖	127 ± 5	124 ± 5	NS
耐糖能異常	72 / 133	30 / 49	NS
メタボリック	104 / 133	39 / 49	NS

睡眠時無呼吸症候群の重症度別の BMI を検討すると、若年者群で、明らかに肥満の影響と睡眠時無呼吸症候群の重症度が関係していることがわかる (図 2)。

高齢者群では、軽症～重症の睡眠時無呼吸症候群で BMI の有意差は認めず、最重症の睡眠時無呼吸症候群になり

はじめて、他の睡眠時無呼吸症候群と比較して有意に BMI は高値であった。一方、若年者群では、軽症よりも重症の睡眠時無呼吸症候群の方が BMI は高値、中等症よりも最重症の睡眠時無呼吸症候群の方が BMI は高値であり、肥満の程度と睡眠時無呼吸症候群の重症度により強い関係が認められた。

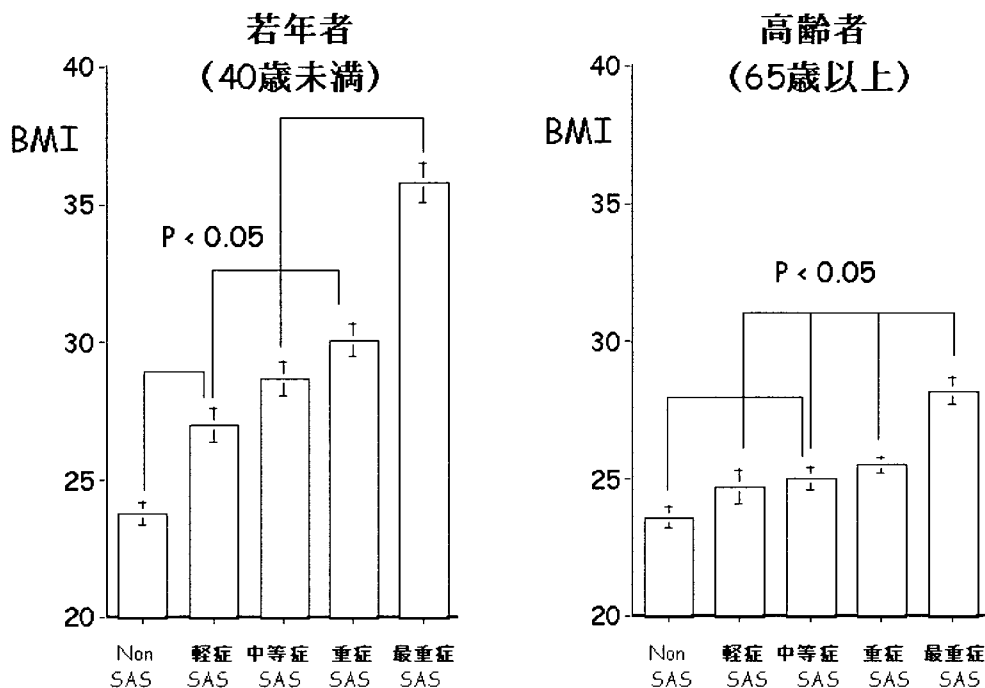


図 2. 若年者群および高齢者群における睡眠時無呼吸症候群重症度別の BMI

6. メタボリックシンドロームの合併率

若年者および高齢者群におけるメタボリックシンドロームの合併率は図 2 および図 3 のとおりであるが、若年者および高齢者群ともに、合併率には SAS 重症度別群間で有意差を認めた (ANOVA、 $P < 0.05$)。すなわち、睡眠時無呼吸症候群の重症度は、若年

者および高齢者群の双方において、メタボリックシンドローム成立の要因となっていた。

一方、SAS の重症度を合わせて、若年者と高齢者群を比較すると、軽症 SAS および Non-SAS 群においてのみ、高齢者群でメタボリックシンドロームの合併率が有意に高値であった (² 検定、 $P < 0.05$)。

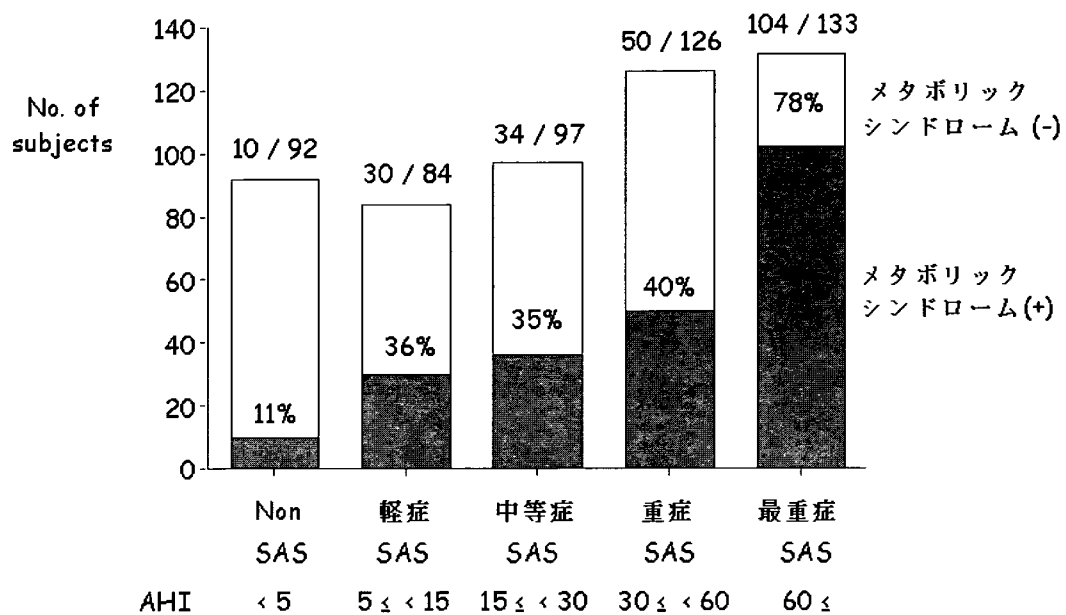


図2. 若年者群における睡眠時無呼吸症候群の重症度別のメタボリックシンドローム合併率

高齢者（65歳以上）SASにおけるメタボリックシンドロームの合併

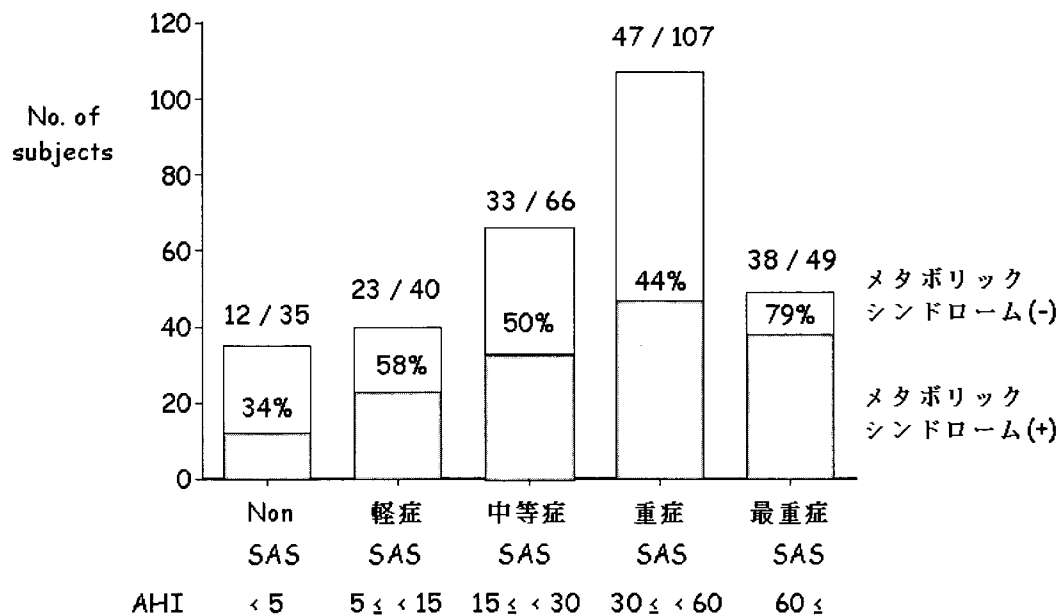


図 3. 高齢者群における睡眠時無呼吸症候群の重症度別のメタボリックシンドローム合併率

肥満の程度と、睡眠時無呼吸症候群の重症度には相関関係がある。メタボリックシンドロームの成立には、睡眠時無呼吸症候群の重症度のみならず、肥満の程度、年齢、性別が関与している可能性がある。そこで、多変量ロジスティック回帰分析を行った。若年者群においては、男性、年齢、肥満の程度 (BMI)、軽症 SAS、重症 SAS、最重症 SAS が有意な危険因子になっていた。

表 6. 若年者群におけるメタボリックシンドロームの危険因子

	オッズ比 (95% CI)	P value
男性	2.44 (1.07 ~ 5.54)	0.03
年齢	1.08 (1.04 ~ 1.13)	< 0.01
BMI	1.11 (1.07 ~ 1.15)	< 0.01
軽症 SAS	3.27 (1.42 ~ 7.47)	< 0.01
中等症 SAS	2.38 (1.05 ~ 5.40)	< 0.01
重症 SAS	2.49 (1.12 ~ 5.52)	< 0.05
最重症 SAS	8.97 (3.85 ~ 20.9)	< 0.01

一方、老年者群においては、BMI と最重症 SAS が有意な危険因子になっていた。

表 7. 老年者群におけるメタボリックシンドロームの危険因子

	オッズ比 (95% CI)	P value
男性	0.81 (0.41 ~ 1.61)	NS
年齢	0.97 (0.92 ~ 1.03)	NS
BMI	1.19 (1.09 ~ 1.29)	< 0.01

軽症 SAS	1.39 (0.52 ~ 3.70)	NS
中等症 SAS	1.60 (0.66 ~ 3.88)	NS
重症 SAS	1.17 (0.49 ~ 2.78)	NS
最重症 SAS	3.92 (1.37 ~ 11.23)	< 0.05

表 8. 全対象例におけるメタボリックシンドロームの危険因子

	オッズ比 (95% CI)	P value
男性	0.81 (0.41 ~ 1.61)	NS
年齢	0.97 (0.92 ~ 1.03)	NS
BMI	1.19 (1.09 ~ 1.29)	< 0.01
軽症 SAS	1.39 (0.52 ~ 3.70)	NS
中等症 SAS	1.60 (0.66 ~ 3.88)	NS
重症 SAS	1.17 (0.49 ~ 2.78)	NS
最重症 SAS	3.92 (1.37 ~ 11.23)	< 0.05

D. 考察

一般に、生活習慣病の有病率は加齢と共に増加する。そして、生活習慣病併存の一つがメタボリックシンドロームとして注目されている。結果として、メタボリックシンドロームの有病率は加齢と共に増加する。

一方、睡眠時無呼吸症候群の有病率も加齢と共に増加の傾向にある。睡眠時無呼吸症候群もメタボリックシンドローム成立における危険因子の一つであると考えられる。予想されるのは、高齢の睡眠時無呼吸症候群症例の

方が、メタボリックシンドロームの合併率が高いということである。

高齢者群と比較した時の若年者群の臨床的特徴

本報告は、一般住民ではなく、睡眠 PSG 検査を受けた病院の睡眠外来を受診した患者を対象とした検討である。睡眠時無呼吸症候群でなかった症例では、加齢の影響を受けてと考えられるが、内臓脂肪面積は高齢者で有意に多く、内臓脂肪蓄積も高齢者で有意に高率であった。内臓脂肪蓄積は、睡

眠時無呼吸症候群の危険因子ないしは発症要因になるとされているが、高齢者では軽度の内臓脂肪蓄積のみでは、睡眠時無呼吸症候群の危険因子としては弱い可能性が考えられる。高齢者では、加齢の影響も一部関与していると思われるが、収縮期血圧は高値であり、高血圧症・耐糖能異常の合併も高率であり、メタボリックシンドロームの合併率も高率であった。

軽症の睡眠時無呼吸症候群では、高齢者群と若年者群では内臓脂肪面積・内臓脂肪蓄積・腹囲には有意差を認めなかったが、BMIは若年者の方が高値であった。若年者では、皮下脂肪（若年者 $20,323 \pm 1,483$ vs. 高齢者 $14,374 \pm 1,274$, $P < 0.05$ ）および筋肉量が BMI 高値に影響していると考えられる。高齢者では、収縮期血圧・空腹時血糖が高値であったのは、睡眠時無呼吸症候群でなかった症例と同様であった。

中等症の睡眠時無呼吸症候群では、高齢者群と若年者群では内臓脂肪面積に有意差は認めなかったが、軽症の睡眠時無呼吸症候群とほぼ同様に、若年者群では皮下脂肪面積・腹囲・BMIが高値であった。軽症から中等症の睡眠時無呼吸症候群では、若年者の方が BMI は高値であり、肥満の程度の観点から考慮すると、高齢者では肥満でなくても、睡眠時無呼吸症候群の可能性

が高いことになる。

重症の睡眠時無呼吸症候群でも、高齢者群と若年者群では内臓脂肪面積に有意差は認めなかったが、軽症・中等症の睡眠時無呼吸症候群とほぼ同様に、若年者群では皮下脂肪面積・BMIが高値であった。高齢者群と若年者群との比較において、重症の睡眠時無呼吸症候群では、中等症の睡眠時無呼吸症候群と同様の臨床的特徴を呈していた。

最重症の睡眠時無呼吸症候群では、若年者群の方が BMI・内臓脂肪面積・腹囲すべて高値であった。また、若年者群では、高齢者群と比較して、男性優位であった。

BMI 25 を肥満症の基準として考えると、高齢者群では、肥満でなくても睡眠時無呼吸症候群になっており、若年者群では、肥満の程度がそのまま、睡眠時無呼吸症候群の重症度と関係していることがわかる。

メタボリックシンドロームの合併に関して

最重症 SAS 群 ($AHI \geq 60$ / hour) において、メタボリックシンドロームの合併率は若年者・高齢者群共に 80% 近く、非常に高率であった。若年者群と高齢者群で、メタボリックシンドロームの合併は、睡眠時無呼吸症候群の重症度が高くなるほど高率であるとい