

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。

A. 研究目的

SDB は、近年においても新しい定義や分類法が報告される比較的新しい病態であり、その診断において最も重要な指標である無呼吸低呼吸指数 (Apnea Hypopnea Index: AHI) 解析基準、特に低呼吸の解析基準は未だ統一されたとは言いがたい。

米国睡眠学会 (American Academy of Sleep Medicine、AASM) は、1999 年の Task force では、基準振幅から 50% 以上の呼吸振幅の低下、あるいはこれを満たさなくても 3% 以上の SpO₂ の低下もしくは脳波上の中途覚醒以下 arousal を伴うものを低呼吸と判定し (The Report of American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22:667-689, 1999.)、2001 年の Position Paper では、30% の胸腹部運動か気流曲線の減弱を認め、かつ少なくとも 4% 以上の SpO₂ の低下を伴うものだけを低呼吸と判定することが提唱された (Meoli AL, Casey KR, Clark RW. et al. Hypopnea in Sleep-Disordered Breathing

in Adults. *SLEEP* 24, 469-470, 2001.)。

その後 2005 年には前者を Research Definition (以下 RD)、後者を Clinical Definition (以下 CD) とすることを提唱したが (Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005. *SLEEP* 28:499-521. 2005.)、2007 年には CD が recommendation、RD は alternative の扱いになった (Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson Jr. AL, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events, American Academy of Sleep Medicine, 2007.)。

本研究では、2 つの異なる解析基準である RD と CD による PSG 検査結果解析の相違を明らかにするために、同一症例で RD よる AHI (RD-AHI) と 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。

B 研究方法

2005 年 11 月から 2007 年 7 月の間に

筑波大学で、PSG 検査を受けた 50 歳 以下の男性 54 例を対象とした(表 1)。

表 1. 対象者の背景

	年齢	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)
n=54	34.6±9.2	171.1±5.2	78.6±13.3	26.8±4.5

平均値±標準偏差

収集したデータは、判読者が目視による解析を行い、低呼吸の判定以外は、同一の判定基準を用いた (The Report of American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 22:667-689, 1999.)。

低呼吸の判定は、低呼吸の開始前 2 分間の安定した呼吸振幅の平均値、もしくは前 2 分間に安定した呼吸がない場合には、その 2 分間の中で大きい方から 3 振幅の平均値を基準振幅として、プレッシャーセンサーのフロー振幅が基準振幅より、①50%以上低下した場合、②50%以上低下はしていないが、3%以上の SpO₂の低下が認められる場

合、③50%以上低下はしていないが、arousal が認められる場合のいずれかの状態が 10 秒以上認められる場合を、RD による低呼吸と判定し (The Report of American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 22:667-689, 1999.)、フロー振幅が基準振幅より 30%以上低下しかつ 4%以上の SpO₂の低下が 10 秒以上認められる場合を CD による低呼吸と判定した (Meoli AL, Casey KR, Clark RW. et al. Hypopnea in Sleep-Disordered Breathing in Adults. Sleep 24, 469-470, 2001.) (図 1)。

総睡眠時間 (Total Sleep Time: TST)、睡眠効率 (Sleep Efficiency: SE)、睡眠1時間当たりの覚醒反応の回数 (arousal Index)、低酸素の指標である睡眠中の経皮酸素飽和度 (SpO₂) の平均値 (平均 SpO₂)、最低値 (最低 SpO₂)、90%未満になった時間の割合 (SpO₂ < 90%)、睡眠呼吸障害の指標である睡眠1時間当たりの無呼吸の回数である無呼吸指数 (Apnea Index: AI) と、RD と CD によって求められる睡眠1時間当たりの無呼吸低呼吸の回数

(RD-AHI と CD-AHI) および睡眠1時間当たりの低呼吸の回数 (RD-HI と CD-HI) を算出した。また、RD と CD による AHI および HI の乖離率を、それぞれ計算式 $\{(RD-AHI) - (CD-AHI)\} / RD-AHI \times 100 (\%)$ 、 $\{(RD-HI) - (CD-HI)\} / RD-HI \times 100 (\%)$ から求めた。

相関は一次回帰、群間比較は t 検定を行い、それぞれ P < 0.05 を有意水準とした。

C. 研究結果 (表 2)

表 2. 54 例の PSG 解析結果

	単位	Mean±SD
TST	分	440.5±58.7
SE	%	84.7±9.4
Arousal Index	回/hr	28.4±17.6
平均 SpO ₂	%	96.0±2.5
最低 SpO ₂	%	79.9±12.9
SpO ₂ < 90%	%	5.10±10.6
AI	回/hr	19.1±21.3
RD-AHI	回/hr	29.6±24.4
CD-AHI	回/hr	24.2±24.3
RD-HI	回/hr	10.5±9.9
CD-HI	回/hr	5.1±7.9

SDB の重症度の指標である AHI では、RD-AHI と CD-AHI の間に有意な相関関係 ($r=0.985$ 、 $p<0.001$) が認められたが、乖離の程度は症例によって異なり、乖離率は $31.9 \pm 26.4\%$ (平均値 \pm SD) であった (図 2)。その結果、RD では SDB ($AHI \geq 5$) 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 では $AHI \geq 20$ となって CPAP 療法の保険適応とされる 31 名中 9 例 (29%) が、CD では $AHI < 20$ と判定されて CPAP 療法の保険適応から除外されてしまった (表 3)。

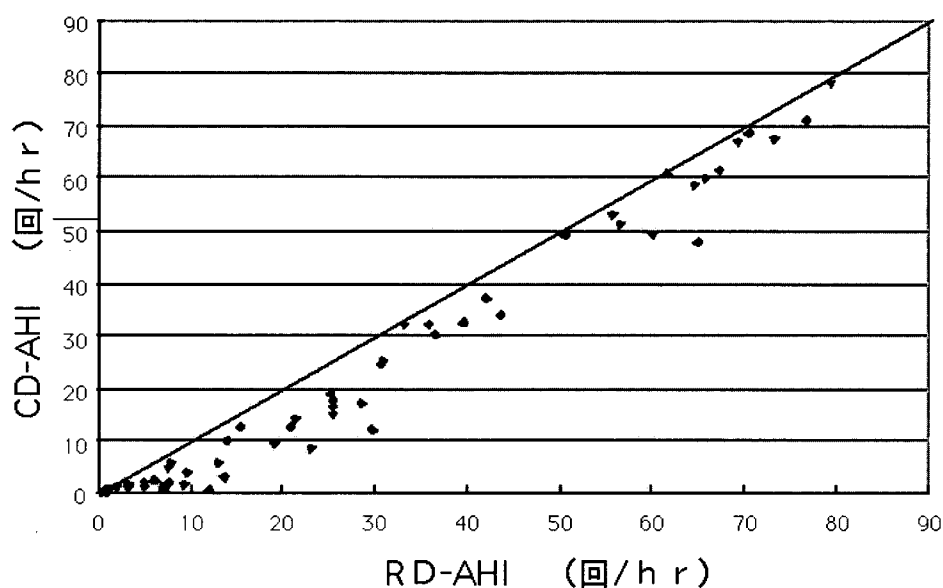


図 2 : RD-AHI と CD-AHI の関係

有意な相関関係 ($r=0.985$ 、 $p<0.001$) が認められるが、RD-AHI と CD-AHI の乖離の程度は症例によって異なる。

表 3. 判定法の違いによる SDB の重症度分布

人数(人)	AHI < 5	5 ≤ AHI < 20	AHI ≥ 20
RD	9	14	31
CD	17	15	22

RD-AHI と CD-AHI に共通な無呼吸
数を除いた RD-HI と CD-HI の間にも
有意な相関関係 ($r=0.918$ 、 $p<0.001$)

が認められたが、乖離率は $61.7\pm 29.5\%$
に増加した (図 3)。

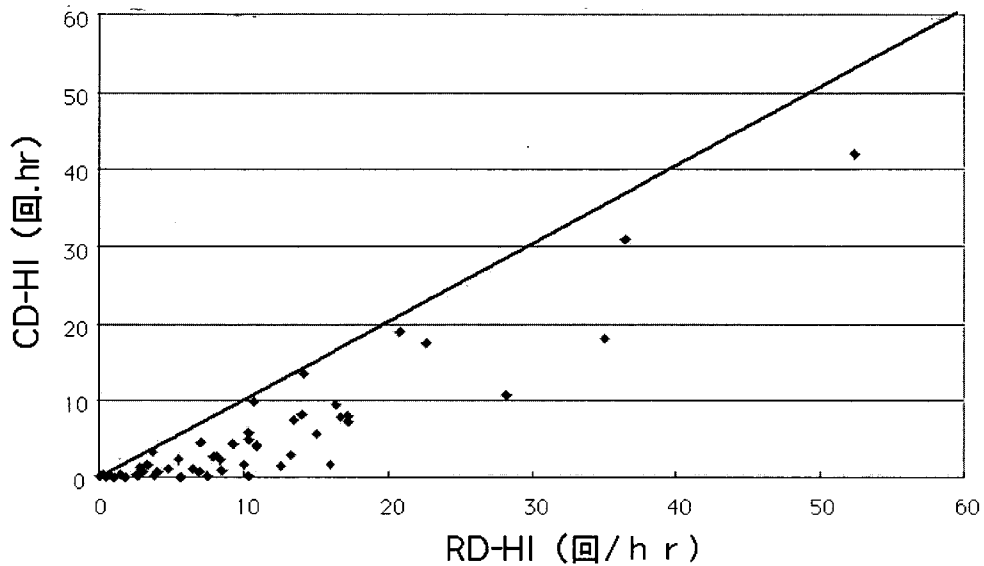


図 3 : RD-HI と CD-HI の関係

有意な相関関係 ($r=0.918$ 、 $p<0.001$) が認められるが、乖離は、RD-AHI と CD-AHI
の関係より大きい。

BMI と AHI 乖離率には、負の相関を
認めた ($r=-0.329$ 、 $P<0.05$) が、年

齢と AHI 乖離率には相関はなかった
(図 4)。

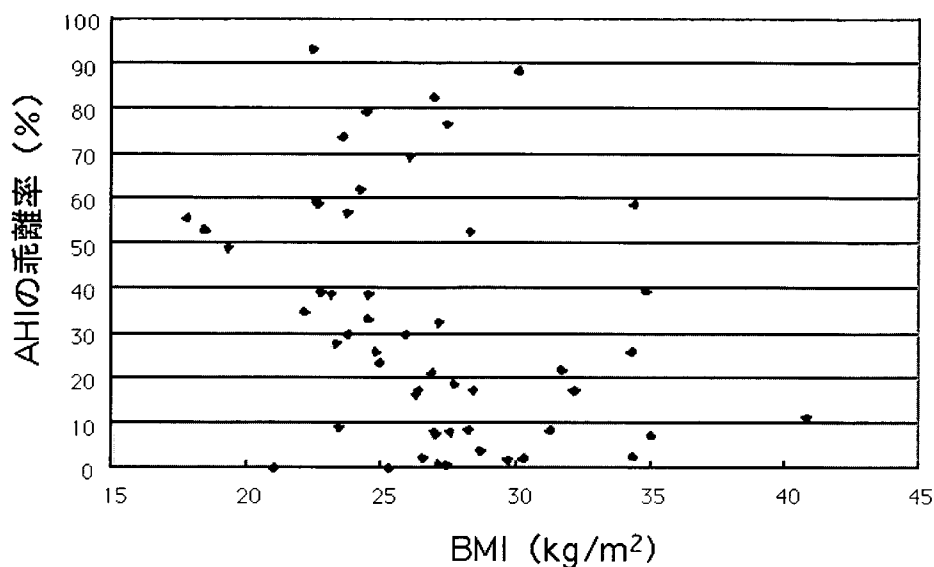


図4：BMIとAHI乖離率の関係

負の相関を認め ($r = -0.329$ 、 $P < 0.05$)、肥満 (BMI) の程度が軽い症例ほど RD-AHI と CD-AHI の乖離率が大きい。

乖離率が 30%未満の非乖離群 (29 例) と 30%以上の乖離群 (25 例) に分けて比較すると、年齢に有意差は認められなかったが、BMI は非乖離群が $28.6 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$ 、乖離群が $24.8 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ で、乖離群の方が肥満の程度が軽度であった ($P < 0.005$)。CD で SDB と判定されなかった 8 例中 5 例、CPAP 療法の適応から外れた 9 例中 5 例は BMI < 25 の非肥満者であった。

また、乖離群では非乖離群に比べて、SDB の重症度と関連する AI、Arousal

Index、4%ODI、 $\text{SpO}_2 < 90\%$ は低く、平均 SpO_2 、最低 SpO_2 は高かった。

D. 考察

男性 54 症例を対象に、睡眠時呼吸障害 (SDB) の診断に必須である終夜睡眠ポリグラフィー (PSG) 検査の結果から求められる低呼吸の判定を、2 つの異なる解析基準 Research Definition (RD) と Clinical Definition (CD) で行ったところ、両基準で求められる SDB の程度は、有意な相関関係が認め

られたが、乖離率 30%以上になる症例（乖離群）は 25 例（46.2%）存在した。その結果、RD では SDB（AHI \geq 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 では CPAP 療法の保険適応と判定される 31 名中 9 例（29%）が、CD では保険適応から除外されることになった。

乖離群を非乖離群と比べると、BMI が有意に低く、CD で SDB と判定されなかった 8 例中 5 例、CPAP 療法の保険適応から外れた 9 例中 5 例は非肥満者であった。低呼吸の判定方法の違いにより SDB の診断・治療に影響が出てくる可能性は、非肥満者程高くなる。われわれは、新潟県内で PSG 検査を受けて、RD で SDB と判定した 3,659 例の内 1,556 例（42.5%）は非肥満者であり、本邦では非肥満者でも SDB を呈する症例が少ないことを報告した（Ohdaira F, Nakamura K, Nakayama H, Satoh M, et al. Demographic characteristics of 3659 Japanese patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosed by full polysomnography: associations with apnea-hypopnea index. *Sleep and Breathing* 11: 93-101, 2007.）。

E. 結論

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少なくないという本研究の結果と合わせて考察すると、本邦では、RD を用いて低呼吸を判定し、SDB の診断・治療に当たるべきであると結論する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

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, M.Yamamoto. Demographic characteristics of 3659 Japanese patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosed by full polysomnography: associations with apnea-hypopnea index. *Sleep and Breathing* 11: 93-101, 2007.

Koshino Y, Satoh M, Katayose Y, Yasuda K, Tanigawa T, Takeyasu N, Watanabe S, Yamaguchi I, Aonuma K. Association of sleep-disordered breathing and ventricular arrhythmias in patients without heart failure. *Am J Cardiol* 101:2008 (in press)

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

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

分担研究者 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

研究要旨

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。

A. 研究目的

肥満者の睡眠呼吸障害としては、睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome ; SAS）に加え、肥満低換気症候群（obesity hypoventilation syndrome ; OHS）が挙げられる。これらは、覚醒時高炭酸ガス血症の有無で大まかに区別されるが、OHSの病態・特徴などは明らかになっていない。最近では、肥満を中心としたメタボリックシンドロームとOHSの関連性も示唆されてきているが、その関連を示す明確なデータは少ない。今回肥満を呈する若年重症睡眠呼吸障害患者での覚醒時高炭酸ガス血症合併とメタボ

リックシンドロームとの関連性を評価・検討した。

肥満を呈する重症睡眠呼吸障害患者のうち、覚醒時高炭酸ガス血症合併症例の特徴を調べることとメタボリックシンドロームとの関連性の有無を調べることを目的とした。

B. 研究方法

2005年10月～2006年9月の1年間に当院睡眠センターにてSAS（無呼吸低呼吸指数：AHI \geq 5回/h）と診断された連続876症例のうち（1）肥満（BMI \geq 30 kg/m²）（2）重症SAS（AHI \geq 30回/h）の基準すべてを満た

す症例をピックアップした。そのなかで

呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書より

- 1) 高度の肥満 (BMI \geq 30kg/m²)
- 2) 高度の日中傾眠
- 3) 慢性の高炭酸ガス血症 (PaCO₂ \geq 45Torr)
- 4) 睡眠時呼吸障害の程度が重症以上

(AHI \geq 30 回/hr、最低 SpO₂ \leq 75%、SpO₂ $<$ 90%の時間が 45 分以上 また

は全睡眠時間の 10%以上、 SpO₂ $<$ 80%の時間が 10 分以上、などを目安に総合的に判断する) 以上、すべて満たす場合を肥満低換気症候群とした。

さらにこれらを覚醒時 PaCO₂ 値で①SAS 群 (PaCO₂ $<$ 45Torr) ②OHS 群 (PaCO₂ \geq 45Torr) の二群に分類し両群間の背景因子の違いを検討した。

C. 研究結果

結果を図 1 に示す。SAS 群 72 症例、OHS 群 25 症例であった。

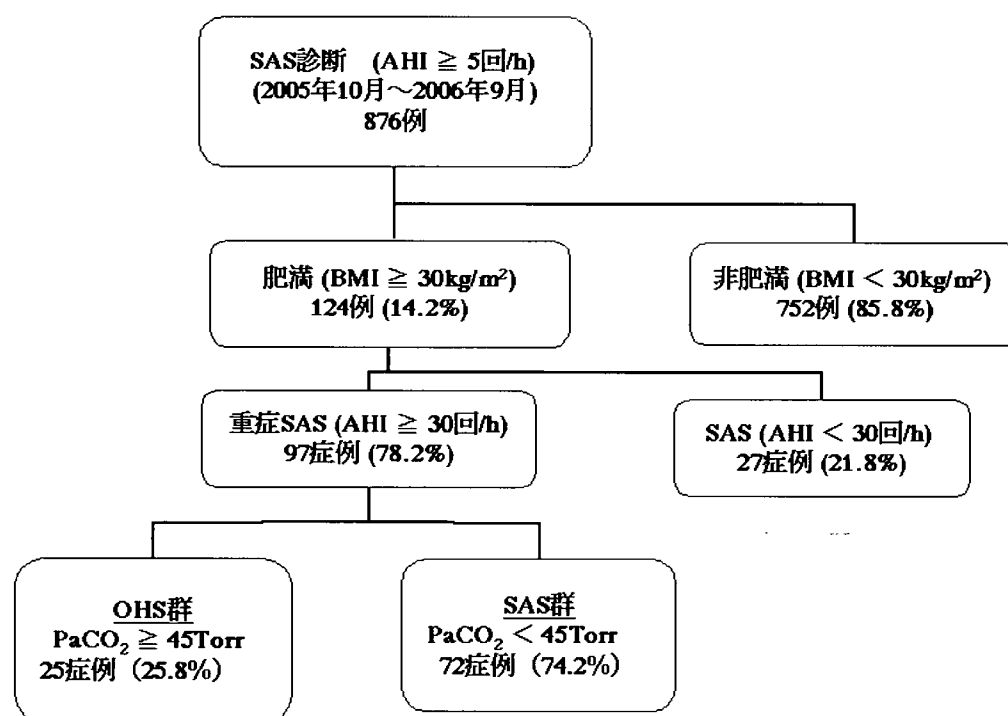


図 1. フローチャート図

患者背景因子を表 1 と 2 に示す。年齢、性別、BMI、ESS 値、血圧などの

患者背景因子は、両群間で有意差はなかった。血液検査の所見では、群を分

ける指標である覚醒時 PaO₂、覚醒時 PaCO₂ を除き有意差はなかったが、

OHS 群で中性脂肪と尿酸値が高い傾向がみられた。

表 1. 患者背景因子 1

	SAS 群 N=72	OHS 群 N=25	P
年齢 歳	44.6±11.2	45.6±12.3	0.731
男性 n (%)	67 (93)	24 (96)	0.960
BMI kg/m ²	33.8±4.1	33.6±3.4	0.790
ウエスト径 cm	109.3±10.4	110.7±11.6	0.567
収縮期血圧 mmHg	118.6±35.5	129.3±30.6	0.183
拡張期血圧 mmHg	71.5±22.1	76.6±18.9	0.313
ESS	11.0±5.1	10.8±5.0	0.880

表 2. 患者背景因子 2

	SAS 群 N=72	OHS 群 N=25	P
覚醒時 PaO ₂ Torr	80.2±11.5	75.1±7.3	0.043
覚醒時 PaCO ₂ Torr	41.0±2.9	46.6±2.5	<0.001
総コレステロール mg/dl	195.6±39.9	202.2±25.3	0.439
中性脂肪 mg/dl	174.0±78.3	214.2±133.6	0.073
HDL コレステロール mg/dl	43.7±7.8	41.9±9.1	0.360
空腹時血糖 mg/dl	110.3±29.8	114.6±38.5	0.567
HbA1c %	6.0±1.4	6.0±1.2	0.923
尿酸値 mg/dl	5.7±3.0	6.7±3.4	0.173
CRP mg/dl	0.3±0.9	0.3±0.3	0.779

2群の PSG 所見を表 3 に示す。各パラメータに両群間で有意差はなかつ

たが、閉塞型無呼吸低呼吸指数が、OHS 群で高い傾向がみられた。

表 3. PSG 所見の比較

	SAS 群 N=72	OHS 群 N=25	P
Total sleep time <i>min</i>	333.5 ± 82.7	330.6 ± 69.7	0.876
Total AHI / <i>h</i>	60.8 ± 20.5	65.6 ± 26.1	0.353
obstructive	55.0 ± 21.7	63.6 ± 26.9	0.113
central	2.8 ± 9.2	0.7 ± 1.8	0.282
mixed	3.0 ± 7.1	1.3 ± 2.9	0.241
Log SO ₂ <90% /TST %	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.3	0.200
Lowest SO ₂ %	69.5 ± 9.2	68.8 ± 7.8	0.764
Arousal Index / <i>h</i>	55.2 ± 24.1	59.1 ± 25.1	0.491
Sleep Stage %			
1	40.5 ± 16.7	45.2 ± 18.7	0.245
2	44.8 ± 13.2	39.4 ± 15.1	0.094
slow wave sleep	5.4 ± 6.0	5.6 ± 5.5	0.875
REM	9.1 ± 5.0	9.8 ± 4.4	0.591

メタボリックシンドロームの合併頻度は、SAS 群で 48.6%、OHS 群で 72% であり、有意差があった。(P=0.043) さらに、8 学会合同検討委員会の基準の各項目

- ① ウェスト径：男 85cm、女 90cm
- ② 血圧： ≥ 140/90mmHg
- ③ 中性脂肪： ≥ 150mg/dl
- ④ HDL コレステロール： < 40mg/dl
- ⑤ 空腹時血糖： ≥ 110mg/dl

のいずれかの項目を満たした個数を

メタボリックスコアとした場合、SAS 群で 2.7 ± 1.0、OHS 群で 3.0 ± 1.2 で有意差があった (P=0.039)。

OHS か否かを従属変数としてメタボリックスコアもしくはメタボリックシンドローム (-) or (+)を 独立変数としたロジスティック回帰分析を行った。多変量解析については年齢、性別、BMI、覚醒時 PaO₂、AHI、logSO₂< 90% / TST で補正した。その結果を表 4 に示す。

表 4. 多変量解析

	単変量			多変量		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
メタボリックスコア (スコアの 1 上昇 毎)	1.65	1.01-2.68	0.044	1.72	1.01-2.94	0.049
Mets (-)	Reference					
Mets (+)	2.72	1.01-7.30	0.047	3.00	1.04-8.65	0.043

肥満を呈する重症睡眠呼吸障害患者のうち覚醒時高炭酸ガス血症合併症例の特徴として

1. 覚醒時 PaO₂ が有意に低い。
2. 中性脂肪が高い傾向がある。
3. Obstructive AHI がより大きい (より重症な) 傾向がある。
4. メタボリックスコアが有意に高い。
5. メタボリックシンドロームの合併が有意に多い。

以上より覚醒時高炭酸ガス血症合併症例とメタボリックシンドロームの関係性が示された。

D. 考察 & E. 結論

単に覚醒時高炭酸ガス血症を呈する肥満-睡眠呼吸障害患者では、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る。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

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
Tatsumi K, et al	Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome.	<i>Chest</i> . 131: 1387-92, 2007
Tatsumi K, et al	Decreased lipoprotein lipase in obstructive sleep apnea syndrome.	<i>Circ J</i> 71: 1293-1298, 2007
Tatsumi K, et al	Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome.	<i>Chest</i> . 132:1832-1838, 2007
Tatsumi K, et al	Anatomical balance of the upper airway and obstructive sleep apnea.	<i>Anesthesiology</i> 2008 (in press)
巽 浩一郎、他	女性の睡眠時無呼吸	<i>Mebio</i> 24; 96-103, 2007
巽 浩一郎、他	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	臨床呼吸生理 39: 17-19, 2007
巽 浩一郎	夜間呼吸が止まっている、どうしよう？	In: 現場での疑問に答える糖尿病診療Q&A (編集: 寺内康夫) 中外医学社, 東京 334-338, 2007
Chin K, et al	Plasma thioredoxin, a novel oxidative stress marker, in patients with obstructive sleep apnea before and after nasal continuous positive airway pressure.	<i>Antioxidants & Redox Signaling</i> (in press)
Chin K, et al	Acylated ghrelin level in patients with obstructive sleep apnoea before and after nasal CPAP treatment.	<i>Respirology</i> (in press)
Chin K, et al	Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a Japanese male working population.	<i>Sleep</i> (in press)
Chin K, et al	Noninvasive ventilation for pediatric patients under 1 year of age after cardiac surgery.	<i>J Thoracic Cardiovascular Surgery</i> 134: 260-261, 2007
陳 和夫	内分泌・代謝疾患と睡眠障害。肥満、メタボリックシンドロームなど。	<i>Medicina</i> 44: 1344-1347, 2007.
陳 和夫	睡眠時無呼吸症候群の治療による血圧低下。 Information Up-to-Date 773.	血圧 14:362-363, 2007.

陳 和夫	睡眠時無呼吸症候群. ガイドラインに基づいたcommon disease診療.	臨床研修プラクティス. 4:100-104, 2007.
陳 和夫	睡眠時無呼吸症候群における不眠とその訴え. 特集 - Common diseaseの病態と心身への影響、不眠を呈することの多い精神身体疾患.	Current Therapy 25:40-43, 2007.
Sato M, et al	Demographic characteristics of 3659 Japanese patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosed by full polysomnography: associations with apnea-hypopnea index.	<i>Sleep and Breathing</i> 11: 93-101, 2007.
Sato M, et al	Association of sleep-disordered breathing and ventricular arrhythmias in patients without heart failure.	<i>Am J Cardiol</i> 101:2008 (in press)

IV 研究成果の刊行物・別冊

Obstructive Sleep Apnea Syndrome Is Associated With Some Components of Metabolic Syndrome*

Masakazu Kono, MD; Koichiro Tatsumi, MD, FCCP; Toshiji Saibara, MD; Akira Nakamura, MD; Nobuhiro Tanabe, MD, FCCP; Yuichi Takiguchi, MD, FCCP; and Takayuki Kuriyama, MD, FCCP

Background: Obesity, hypertension, dyslipidemia, and hyperglycemia are prevalent in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Metabolic syndrome, however, is defined by visceral fat obesity plus at least two of these factors. However, whether OSAS contributes to the development of metabolic syndrome has not been defined. We investigated whether the components of metabolic syndrome were associated with OSAS in nonobese patients.

Methods: We investigated the occurrence of hypertension, dyslipidemia, and hyperglycemia in 42 men with OSAS and 52 men without OSAS matched for age, body mass index (BMI), and visceral fat accumulation.

Results: Although serum levels of triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, and diastolic BP did not differ significantly between the two groups, fasting blood glucose (111 ± 6 mg/dL vs 93 ± 3 mg/dL) [mean \pm SE] and the percentage of hypertensive patients (45% vs 15%) were significantly higher in the group with OSAS. In addition, a significantly higher percentage of patients with OSAS (19% vs 4%) had at least two of the following: hypertension, hyperglycemia, and dyslipidemia. Logistic regression analysis showed that the apnea-hypopnea index value was the predictor of number of metabolic syndrome parameters such as hypertension, hyperglycemia, and dyslipidemia, while BMI and lowest arterial oxygen saturation during sleep did not.

Conclusion: Independent of visceral fat obesity, OSAS was associated with hypertension, dyslipidemia, and hyperglycemia. It is possible that OSAS may predispose even nonobese patients to the development of metabolic syndrome. (CHEST 2007; 131:1387–1392)

Key words: atherosclerosis; hypertension; hypoxia; insulin resistance; sleep apnea

Abbreviations: AHI = apnea-hypopnea index; BMI = body mass index; FPG = fasting plasma glucose; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-R = homeostasis model assessment method; OSAS = obstructive sleep apnea syndrome; SaO₂ = arterial oxygen saturation; SFA = subcutaneous fat accumulation; TC = total cholesterol; VFA = visceral fat accumulation

The group of patients with multiple risk factors for cardiovascular diseases related to arteriosclerotic plaques has been highlighted. This group includes those with metabolic syndrome, which has been defined by multiple organizations.^{1–3} In the patho-

genesis of metabolic syndrome, insulin resistance and visceral obesity seem to be key factors.^{1–3} The criteria defining metabolic syndrome include visceral obesity because studies^{4,5} have revealed that visceral

*From the Department of Respiriology (Drs. Kono, Tatsumi, Nakamura, Tanabe, Takiguchi, and Kuriyama), Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba; and Department of Gastroenterology and Hepatology (Dr. Saibara), Kochi Medical School, Nankoku, Japan.

Dr. Tatsumi is supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C)(16590735) from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture; and grants to the Respiratory Failure Research Group from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

Dr. Kuriyama is supported by a grant to Respiratory Failure Research

The authors have no conflicts of interest to disclose. Manuscript received July 24, 2006; revision accepted January 16, 2007.

Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Correspondence to: Koichiro Tatsumi, MD, FCCP, Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuoh-ku, Chiba 260-8670, Japan; e-mail: tatsumi@faculty.chiba-u.jp

DOI: 10.1378/chest.06-1807

fat produces a great amount of cytokines and hormones such as tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and leptin, which may be associated with the development of atherosclerosis. Insulin resistance is thought to play a part in the pathogenesis of metabolic syndrome, although the precise relationship between insulin resistance and visceral obesity has not been defined.⁶

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a prevalent disorder particularly among middle-aged, obese men. Several features of OSAS suggest that sleep apnea is a manifestation of metabolic syndrome.⁷⁻⁹ Indeed, there is a strong association of OSAS with obesity, male gender, hypertension,^{10,11} and diabetes,^{8,12} which are also found in patients with metabolic syndrome. Visceral fat accumulation (VFA) correlates with the severity of OSAS¹³ and is a key factor for the development of metabolic syndrome.¹⁻³

Although obesity, hypertension, and diabetes are frequently present in patients with OSAS, whether OSAS directly contributes to the development of metabolic syndrome has not been defined. OSAS may be associated with a number of cardiovascular risk factors such as hypertension,^{10,11} insulin resistance,^{8,12} and dyslipidemia^{14,15} independent of obesity. The purpose of this study was to investigate whether some components (hypertension, hyperglycemia, and dyslipidemia) of metabolic syndrome were present in nonobese patients with OSAS. Only men were enrolled into the study because of avoiding the confounding effects of gender and insufficient number of women (approximately one eighth of men) for statistical analysis.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

From April 2002 to March 2006, 1,205 consecutive male patients with clinical symptoms of sleep apnea were examined by polysomnography and classified into two groups by their apnea-hypopnea index (AHI) [AHI \geq 5/h, $n = 1,153$; AHI $<$ 5/h, $n = 52$]. Presenting symptoms were either snoring or daytime sleepiness or both. The subjects were all Japanese.

The diagnostic criteria for metabolic syndrome in Japan¹⁶ include a VFA ≥ 100 cm². First, we selected patients with a body mass index (BMI) ≤ 30 kg/m² for both groups. When matching patients with and without OSAS for BMI, VFA tends to be higher in those with OSAS. Therefore, we selected patients with OSAS whose VFA was < 90 cm² and patients without OSAS whose VFA was < 100 cm². In the end, we selected 42 patients with OSAS and 52 without OSAS, matched for age, BMI, and VFA.

None of the patients had heart failure or other respiratory problems such as COPD at the time of polysomnography. They were asked to complete a questionnaire on sleep symptoms, medical history, and medications. OSAS was established on the basis of clinical and polysomnography criteria. AHI was calcu-

lated as the sum of sleep-disordered breathing. In addition to clinical symptoms, an AHI > 5 /h was also used as a selection criterion of OSAS.

Pulmonary function tests were performed to determine FVC and FEV₁ using a standard spirometer (Fudac-60; Fukuda Denzhi; Tokyo, Japan). Patients with obstructive airway disease (FEV₁/FVC $<$ 70%) were excluded. Arterial blood for the analysis of gases during room air breathing was drawn with the patient in the supine position, and PaO₂ and PaCO₂ were measured in a blood gas analyzer (Model ABL3000; Radiometer; Tokyo, Japan). The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of Chiba University School of Medicine, and all patients gave their informed consent prior to the study.

Polysomnography

Polysomnography (P Series Sleep System; Compmedics; Melbourne, Australia) was performed overnight between 9:00 PM and 6:00 AM. Polysomnography consisted of continuous polygraphic recording from surface leads for EEG, electrooculography, electromyography, ECG, thermistors for nasal and oral airflow, thoracic and abdominal impedance belts for respiratory effort, pulse oximetry for oxyhemoglobin level, and tracheal microphone for snoring and sensor to assess changing of the position during sleep. Polysomnography records were staged manually according to standard criteria.^{17,18} The severity of OSAS was determined by the AHI and mean and lowest arterial oxygen saturation (SaO₂) during sleep.

On the morning after the sleep study, BP was measured twice on waking up between 7:00 AM and 8:00 AM with the subjects in the seated position after a 5-min rest. Venous blood was obtained in the fasting state at 7:00 AM after polysomnography to measure triglycerides, total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), fasting plasma glucose (FPG), and fasting insulin. Insulin resistance was estimated using the homeostasis model assessment method (HOMA-R) and calculated with the following formula: fasting serum insulin (μ U/mL) \times FPG (mg/dL)/405.

Radiologic Assessment

VFA and subcutaneous fat accumulation (SFA) were assessed by CT (TSX-101A/4E; Toshiba; Tokyo, Japan) and commercially available software (Fat Scan; N2 System; Ashiya, Japan) for personal computer. The areas of SFA and VFA were measured in a single cross-sectional scan at the level of the umbilicus. A CT range of -150 to -50 Hounsfield units was used to encompass all fat. VFA was measured by drawing a line within the muscular wall surrounding the abdominal cavity. The area after subtraction of the VFA from the total fat area was defined as SFA,¹⁹ and the visceral/subcutaneous fat ratio was calculated (Fig 1).

Definition of the Metabolic Abnormalities

The definition of metabolic abnormalities was based on the published criteria of metabolic syndrome for the Japanese population.¹⁶ Dyslipidemia was defined as serum triglycerides ≥ 150 mg/dL and/or HDL-C ≤ 40 mg/dL; hypertension as either systolic BP ≥ 130 mm Hg and/or diastolic BP ≥ 85 mm Hg; and hyperglycemia as FPG ≥ 110 mg/dL. Patients with a previous diagnosis of dyslipidemia, hypertension, or diabetes mellitus, and were receiving drugs for any of these conditions were also included in this category.

Statistical Analysis

Results are expressed as mean \pm SE. All clinical parameters are summarized by descriptive statistics. Continuous clinical

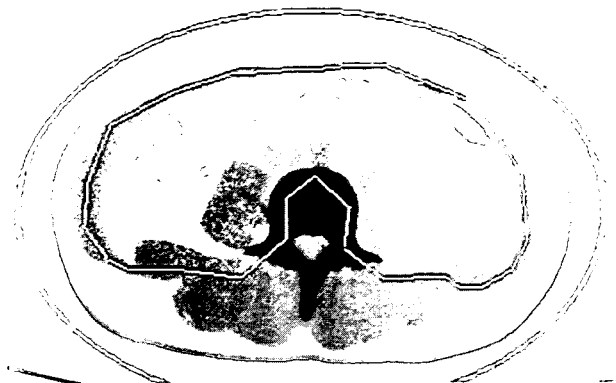


FIGURE 1. CT scan at the level of the umbilicus. First, the total fat area was calculated. Second, the intraperitoneal space (VFA) was defined by tracing its contour on the scan image. Third, subtraction of the VFA area from the total fat area was defined as the SFA. In this patient, VFA was 61.7 cm² and SFA was 52.9 cm².

parameters in patients with and without OSAS were compared using Mann-Whitney test, and categorical parameters using χ^2 test. Logistic regression analysis was applied to predict the number of metabolic syndrome parameters such as hypertension, hyperglycemia, and dyslipidemia using the values of AHI, lowest SaO₂ during sleep, and BMI as potential predictors; $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Table 1 summarizes the characteristics of the subjects. Two patients each in both groups were receiving antihypertensive drugs. Three patients in the OSAS group and two patients in the non-OSAS group had diabetes; of them, two patients in the OSAS group and one patient in the non-OSAS group were receiving an oral hypoglycemic agent, while the others were receiving diet therapy.

Systolic BP was higher in the OSAS group, while diastolic BP did not differ between the two groups. However, the percentage of hypertensive patients was significantly higher in the OSAS group (45% vs 15%; $p < 0.01$) [Table 2].

No significant differences were observed between the two groups regarding serum levels of triglycerides, TC, or HDL-C. However, the percentage of patients with dyslipidemia (serum triglycerides ≥ 150 mg/dL and/or HDL-C ≤ 40 mg/dL) was significantly higher in the OSAS group (48% vs 25%; $p < 0.05$) [Table 2].

FPG was higher in the OSAS group, and the percentage of subjects with hyperglycemia (FPG ≥ 110 mg/dL) was also significantly higher in the OSAS group (33% vs 10%; $p < 0.01$) [Table 2]. The calculated HOMA-R was significantly higher in the OSAS group as well ($p < 0.05$) [Table 2].

Nineteen percent of patients in the OSAS group, compared with only 4% in the non-OSAS group, had at least two of the following: hypertension, hyperglycemia, and dyslipidemia (Table 2). Logistic regression analysis showed that AHI value was the predictor ($p = 0.0001$) of the number of metabolic syndrome parameters such as hypertension, hyperglycemia and dyslipidemia, while BMI ($p = 0.10$) and lowest SaO₂ during sleep ($p = 0.85$) did not.

DISCUSSION

This cross-sectional analysis involved a selected group of male patients with and without OSAS matched for age, BMI, and VFA. Since they were matched for abdominal obesity, we compared them for the other components of metabolic syndrome. The main finding of this study was that 19% of the men with OSAS, compared with only 4% of those without it, had at least two of the following: hyper-

Table 1—Characteristics of Patients With and Without OSAS*

Characteristics	OSAS (n = 42)	Non-OSAS (n = 52)	p Value
Male/female gender	42/0	52/0	NS
Age, yr	51.8 \pm 2.4	46.5 \pm 2.2	NS
BMI, kg/m ²	22.7 \pm 0.6	23.9 \pm 0.4	NS
VFA, cm ²	62.0 \pm 3.2	58.4 \pm 3.8	NS
SFA, cm ²	82.4 \pm 7.0	92.8 \pm 8.8	NS
Visceral/subcutaneous fat ratio	0.89 \pm 0.05	0.76 \pm 0.05	< 0.05
AHI, /h	32.2 \pm 3.1	2.4 \pm 0.2	< 0.01
Average SaO ₂ , %	94.4 \pm 0.4	96.3 \pm 0.2	< 0.01
Lowest SaO ₂ , %	81.9 \pm 1.3	87.4 \pm 0.7	< 0.01
Vital capacity, % of predicted	107.9 \pm 3.3	104.3 \pm 2.7	NS
FEV ₁ , % of predicted	83.1 \pm 1.4	85.2 \pm 1.2	NS
PaO ₂ , mm Hg	88.2 \pm 1.5	88.6 \pm 1.7	NS
PaCO ₂ , mm Hg	43.0 \pm 0.6	42.9 \pm 0.5	NS

*Data are presented as mean \pm SE. NS = not significant.