

REFERENCES

- 1 Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in
2 men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with
3 continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;**365**:1046-53.
- 4 Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek CA, Dyken ME, et al. Recent weight gain in
5 patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J. Hypertens*. 1999;**17**:1297-300.
- 6 Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels,
7 sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am. J. Physiol. Heart.*
8 *Circ. Physiol*. 2000;**279**:234-7.
- 9 Engleman HM, Asgari-Jirhandeh N, McLeod AL, Ramsay CF, Deary IJ, et al.
10 Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy: a patient survey. *Chest*.
11 1996;**109**:1470-6.
- 12 Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, et al. Ghrelin is a
13 growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;**402**:656-60
- 14 Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, et al. A role for ghrelin in
15 the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;**409**:194-8.
- 16 Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, et al. Separate measurement
17 of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct
18 ELISA assay. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005;**90**:6-9.
- 19 Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, et al. Circulating
20 ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;**50**:707-9.
- 21 Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, et al. Identification,
22 characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and
23 synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and
24 cell lines. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001;**86**:1738-45.
- 25 Bedendi I, Alloatti G, Marcantoni A, Malan D, Catapano F, et al. Cardiac effects of
26 ghrelin and its endogenous derivatives des-octanoyl ghrelin and des-Gln14-ghrelin. *Eur*.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

J. Pharmacol. 2003;**476**:87-95.

11 Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, et al. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology*. 2004;**145**:234-42.

12 Broglio F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli PA, et al. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;**89**:3062-5.

13 Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea: effect of CPAP treatment. *Eur. Respir. J.* 2003;**22**:251-7.

14 Ulukavak CT, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2005;**72**:395-401.

15 Auwerx J, Steals B. Leptin. *Lancet*. 1998;**351**:737-42.

16 Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, et al. Change in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999;**100**:706-12.

17 Sanner BM, Kollhosser P, Buechner N, Zideck W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2004;**23**:601-4.

18 Barcelo A, Barbe F, Llompарт E, Pena M, Duran-cantolla J, et al. Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;**171**:183-7.

19 Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Ogawa Y, et al. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am. J. Med.* 2003;**114**:370-6.

20 Phillips B, Kryger MH. Management of Obstructive sleep Apnea-hypopnea

- 1
2
3
4
5
6
7 Syndrome: Overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, (eds.) *Principles and*
8 *Practice of Sleep Medicine*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005,1109-21.
- 9
10
11 21 Li GW, Gavrilu D, Liu X, Wang L, Gunnlaugsson S, et al. Ghrelin inhibits
12 proinflammatory responses and nuclear factor- κ B activation in human endothelial cells.
13 *Circulation*. 2004;**109**:2221-6.
- 14
15
16 22 Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, et al. Ghrelin inhibits
17 leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human
18 monocytes and T cells. *J Clin Invest*. 2004;**114**:57-66.
- 19
20
21 23 El Eter E, Al Tuwajjiri A, Hangar H, Arafa H. In vivo and in vitro antioxidant
22 activity of ghrelin: Attenuation of gastric ischemic injury in the rat. *J Gastroenterol*
23 *Hepatol*. 2007;**22**:1791-9
- 24
25
26 24 Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for
27 cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;**290**:1906-14.
- 28
29
30 25 Takahashi K-I, Chin K, Nakamura H, Morita S, Sumi K, et al. Plasma thioredoxin, a
31 novel oxidative stress marker, in patients with obstructive sleep apnea before and after
32 nasal continuous positive airway pressure. *Antioxid Redox Signal* in press.
- 33
34
35 26 Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways
36 by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*.
37 2005;**112**:2660-7.
- 38
39
40 27 Mundinger TO, Cummings DE, Taborsky Jr GJ. Direct stimulation of ghrelin
41 secretion by sympathetic nerves. *Endocrinology* 2006;**147**:2893-901.
- 42
43
44 28 Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms
45 in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;**96**:1897-904.
- 46
47
48 29 Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle
49 nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for
50 the development of hypertension? *J Hypertens*. 1988;**6(suppl 4)**:S529-31.
- 51
52
53 30 Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, et al. Augmented resting
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;**103**:1763-8.

31 Tschöp M, Flora DB, Weyer JP, Heiman ML. Hypophysectomy prevents ghrelin-induced adiposity and increases gastric ghrelin secretion in rats. *Obes. Res*. 2002;**10**:991-9.

32 Grunstein RR. Hormonal and metabolic disturbances in sleep apnea. In: McNicholas WT, Phillipson EA, (eds.) *Breathing disorders in sleep*. W.B. Saunders, London, 2002:209-11.

33 Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch. Intern. Med*. 1994;**154**:1705-11.

34 Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, Sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*. 2003;**42**:1067-74.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Comparison of adjusted plasma acylated ghrelin, desacyl ghrelin and growth hormone levels in OSA patients and non-OSA subjects. Data were adjusted for BMI. GH: growth hormone, Bars: standard deviation.

Figure 2: Figure 2: Change in plasma acylated ghrelin, desacyl ghrelin and growth hormone levels before and after 1 month nasal CPAP therapy. GH: growth hormone, nCPAP: nasal continuous positive airway pressure, Bars: standard deviation.

Table 1
Baseline characteristics of the OSA Treatment group and Non-OSA group

Variable	OSA Treatment	Non OSA	<i>p</i>
Number	21	13	
Age (year)	52.5 ± 8.66	48.1 ± 12.0	0.22
Body mass index (kg/m ²)	28.8 ± 3.75	24.5 ± 2.99	0.001
Respiratory disturbance index (events/hour)	46.2 ± 14.7	3.26 ± 1.02	<0.0001
Lowest arterial O ₂ saturation (%)	68.2 ± 9.86	94.5 ± 3.41	<0.0001
Arterial O ₂ saturation <90% (% of time)	24.6 ± 18.8	0.36 ± 0.67	<0.0001
Arousal index (events/hour)	37.4 ± 16.2		
Hypertension (number)	13	6	0.38
Diabetes mellitus (number)	5	2	0.57
Hyperlipidemia (number)	8	2	0.17
Current smoking (number)	3	3	0.53

“Hypertension” was defined as a diastolic pressure greater than 90 mm Hg, a systolic pressure greater than 140 mm Hg or the use of antihypertensive medication.

“Diabetes mellitus” was defined as a fasting blood glucose level greater than 126 mg/dL, increased blood glucose level greater than 200 mg/dL 2 hour after a 75-g oral glucose load or the use of antidiabetic medication.

“Hyperlipidemia” was defined as a total cholesterol level greater than 220 mg/dL, triglyceride level greater than 150 mg/dL or the use of lipid-lowering medication.

OSA: obstructive sleep apnoea

Table 2

Characteristics of 14 of the 21 OSA patients in the OSA Treatment group in whom leptin levels were measured.

Variable	OSA	OSA after one month of CPAP	<i>P</i>
Number	14		
Age (year)	53.2 ± 8.81		
Body mass index (kg/m ²)	28.5 ± 3.68	28.5 ± 3.53	0.86
Respiratory disturbance index (events/hour)	47.7 ± 14.1	2.5 ± 3.24	0.001
Lowest arterial O ₂ saturation (%)	67.5 ± 9.46	87.1 ± 5.88	0.001
Arterial O ₂ saturation < 90% (% of time)	22.7 ± 18.6	0.30 ± 0.34	0.001
Arousal index (events/hour)	39.4 ± 15.5	16.1 ± 6.72	0.002
Acylated ghrelin (fmol/mL)	12.1 ± 6.50	9.64 ± 4.81	0.08
Desacyl ghrelin (fmol/mL)	102.6 ± 56.2	74.0 ± 47.8	0.18
Leptin (ng/mL)	4.99 ± 3.18	5.10 ± 2.97	0.80

OSA: obstructive sleep apnoea

CPAP: continuous positive airway pressure

Figure 1

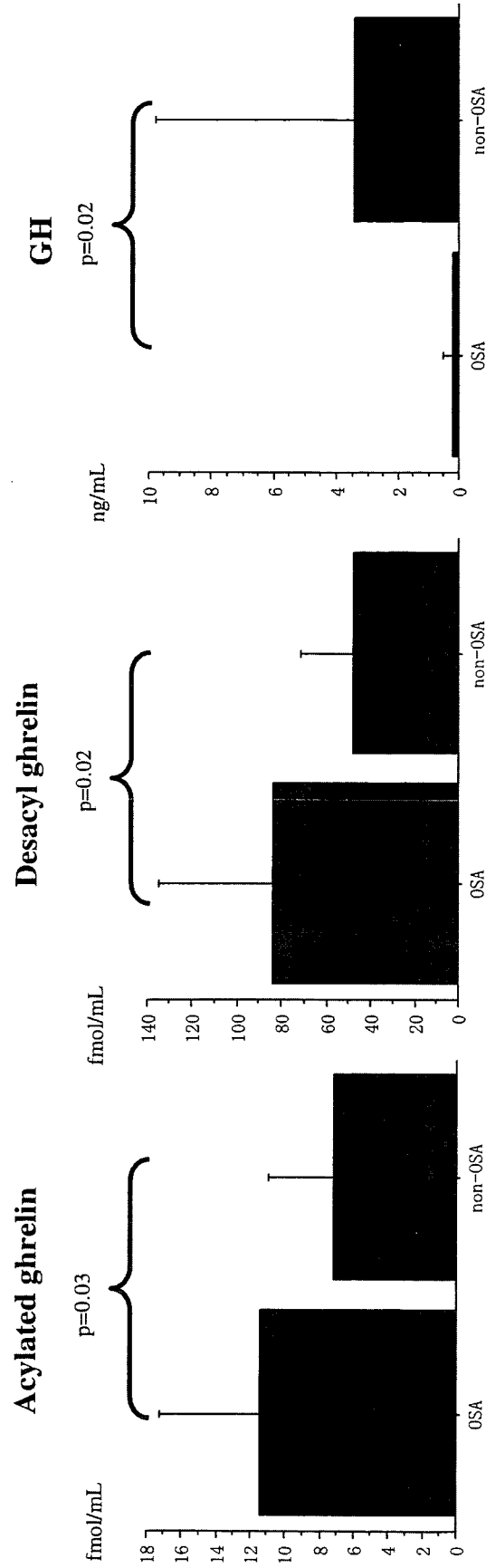
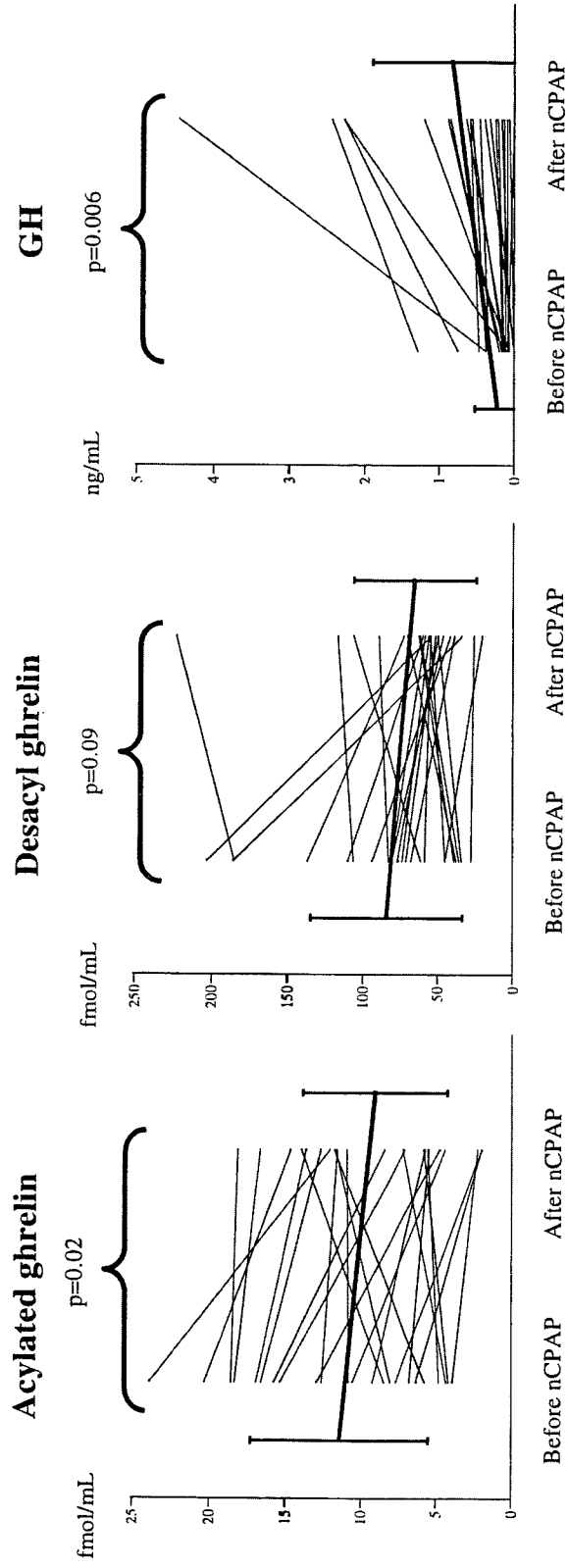


Figure 2



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

陳 和夫

ポイント

- 肥満は閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)の重要な発症因子であり，増悪因子でもある。
- 肥満の成立，進展に対するOSAの影響を考慮する必要がある。
- OSAは肥満に独立して高血圧の発症因子であるが，同様にインスリン抵抗性，脂質代謝に影響を与えている可能性もある。
- 先端肥大症，甲状腺機能低下症などは，OSAの関連は示されているが不明な点もある。
- 肥満を介するOSAとメタボリックシンドロームの関連を解明する必要がある。

睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome：SAS)，特に閉塞型睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea：OSA)は肥満の病態と深くかかわっており，肥満関連疾患と有意な関連をもつことが明らかになりつつある。高血圧をはじめ，OSAは肥満関連生活習慣病の病態に大きくかかわっているが，従来，本邦では肥満関連生活習慣病に対してのOSAの関与はあまり顧みられなかった。OSAの頻度の高さ，OSA病態が生活習慣病に与える影響が明らかになるにつれ，今後は肥満患者の病態を明らかにする過程において，OSA合併の有無は患者管理において重要な分岐点になると考えられる。

OSAは成長ホルモンの分泌にも大きな影響を与え，小児の成長障害の一因にもなりうる。最近ではインスリン抵抗性にも有意な影響を与えたとの報告もみられるようになってきた。脂肪細胞由来のレプチンは肥満患者においてレプチン抵抗性が認められているが，OSA患者にお

いては肥満患者以上にレプチン抵抗性がみられている。また，従来，甲状腺機能低下はOSAの誘発因子と考えられており，初診時には甲状腺機能検査を行うことも多い。

肥満・代謝疾患

OSAと肥満¹⁾

本邦のように遺伝学的顔面形態もOSA発症の重要因子の1つであるが，肥満はOSAに対する最も重要なリスクファクターである(図1)。肥満があると上気道の軟部組織も増え，気道も解剖学的に狭くなるが，肥満により肺機能上の機能的残気量(functional residual capacity：FRC)なども変化し，睡眠中に気道内に生じた陰圧に対して気道が閉塞する圧なども変化する機能的変化も生じる。また，呼吸負荷と呼吸ドライブとの関係にも異常が生じ，睡眠中に異常呼吸を起こしやすくなるなどの障害も考えられている。

ちん かずお：京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 ☎ 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

肥満には心・脳血管障害、糖尿病、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、インスリン抵抗性の危険度が高いと考えられている内臓脂肪蓄積型肥満と皮下脂肪蓄積型肥満がある。内臓脂肪蓄積型肥満は本邦のメタボリックシンドロームの診断の必須項目になっているが、OSAの肥満型は内臓脂肪蓄積型肥満との報告が多い。閉経前の女性にはOSAが少なく、閉経後にその頻度は増すが、閉経後の女性は内臓脂肪蓄積型肥満を示すことが多く、内臓脂肪蓄積型肥満がOSAの発症頻度を増加させる可能性も示唆されている。OSA診断の直前数年間に有意な体重増加をみることが多く、OSAが肥満傾向に拍車をかけている可能性も考慮されている。

4年間の経過で観察した報告²⁾では、10%の体重増加に伴い、無呼吸・低呼吸指数(apnea-hypopnea index: AHI)は32%増し、10%の体重減少で26%減少している。10%の体重増加はAHIが15以上になる確率を6倍に増やす。したがって、減量は有効な治療法の1つであるが、10~20%減量できた人は690人中22人(3%)のみであり、AHIをおよそ50%減少させるには20%の減量が必要と予測されており、減量のみでの治療は一般的には困難である。

■ OSAと糖尿病³⁾

OSAは糖尿病患者において多くみられるが、homeostasis model assessment method (HOMA) index [空腹時インスリン($\mu\text{U}/\text{mL}$) \times 空腹時血糖(mmol/l)]で測定した報告、クランプ法で調べた報告でもOSAとインスリン抵抗性は体重とは独立に関連していると報告されている。

■ OSAと脂質代謝⁴⁾

OSAに対する経鼻的持続陽圧呼吸(nasal continuous positive airway pressure:



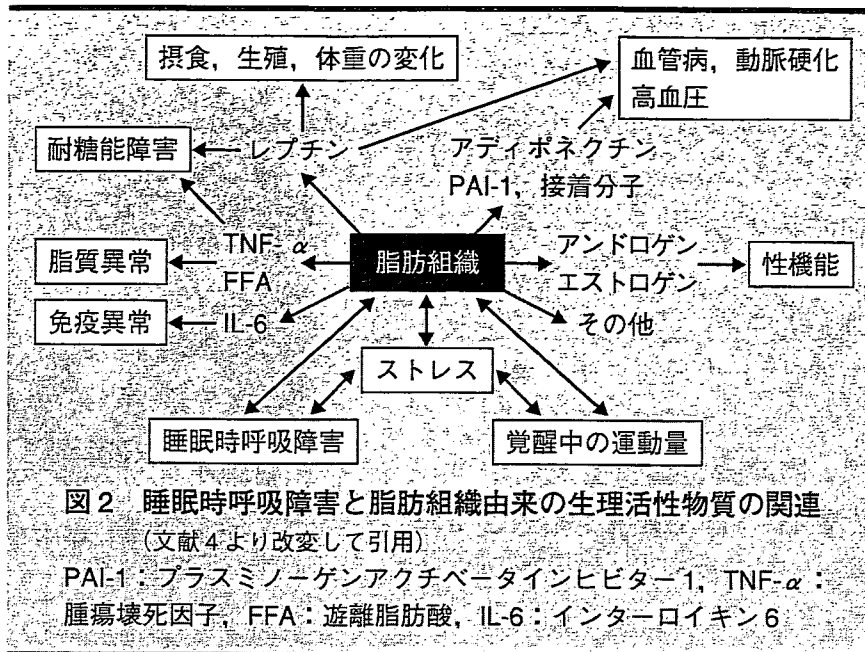
図1 Pickwickian 症候群の Joe 少年

(Dickens C: The posthumous papers of the Pickwick Club, Harper & Brothers, New York, 1873より。作図: Thomas Nast) Pickwickian 症候群とは1956年 Burwellらによって提唱された概念で、肥満、傾眠、痙攣、チアノーゼ、周期性呼吸、多血症、右室肥大、右心不全の8徴候を有する疾患をさす。Pickwickian 症候群の臨床像が、Charles Dickensの小説の“Pickwickian Club”のJoe少年に酷似していることから、この名がつけられた。現在では肥満低換気症候群と呼ばれ、重症閉塞型睡眠時無呼吸を合併することが多い。

nCPAP)治療で血清脂質値が変動したとの報告もみられていたが、肥満があるOSA患者の肝障害(おそらく大部分は脂肪肝と思われる)はnCPAP治療により改善することも示されている。

■ OSAとレプチンなどの液性因子

脂肪細胞はレプチン、TNF- α (腫瘍壊死因子)、IL-6(インターロイキン6)などの多くのサイトカイン、液性物質を分泌する、最大の内分泌器官との認識が高まりつつある(図2)⁴⁾。レプチンは摂食抑制と交感神経活動の亢進を惹起し、エネルギー代謝調節系において重要な役割を担っている。肥満者では、体脂肪率の増加に伴って血中レプチン濃度が上昇しているにもかかわらず、摂食活動が続き肥満も是正されないのは、レプチン抵抗性によると考えられている。レプチンは呼吸刺激作用ももっているため、OSAの重症型とも考えられる肥満低換気



症候群との関連が注目されている。血中レプチン濃度の上昇は心筋梗塞，脳出血発症のリスクファクターであるとの報告および肥満関連の高血圧に関連しているとの報告もみられるが，OSA患者と同程度の肥満があるOSAのない患者を比較したとき，OSA患者のほうがより高い血中レプチン濃度を示しており，nCPAP治療によりOSA患者のレプチン濃度は低下する¹⁾。

内分泌

OSAと成長ホルモンおよび先端肥大症(acromegaly)¹⁾

成長ホルモン(growth hormone: GH)の分泌はslow wave sleep(SWS)と密接に関連している。成長ホルモンの分泌は肥満患者で低下しており，減量により分泌低下は改善する。成長ホルモンの分泌はOSA患者でも低下しており，その原因はOSA患者のSWS睡眠量減弱によると考えられている。小児においてはOSAによるGHの分泌不全は成長障害を起こすことがあり，アデノイド，扁桃腺摘出などの上気道の閉塞の解除により睡眠呼吸障害が改善する

と成長障害も改善することが報告されている。また，OSA患者のGHの分泌不全はnCPAP治療により改善する。

先端肥大症(acromegaly)は特徴的な顔貌，骨増殖，軟部組織の増殖を示す成人のGH分泌異常亢進状態であるが，同病態における閉塞型無呼吸の原因は明らかになっておらず，単に軟部組織の腫脹，蓄積の結果として気道が狭窄するのみで起こることではなく，他因子の関与が考えられている。先端肥大症を治療するとOSAが改善する場合と改善しないことがあり，先端肥大症治療後のOSAの経過は慎重に観察する必要がある。

OSAと甲状腺ホルモン¹⁾

甲状腺機能低下症は粘液水腫，巨舌，呼吸調節上の問題から，OSAの増悪因子と考えられていたが，現状でも甲状腺機能低下症とOSAとの関連で定まった見解は出ていない。甲状腺機能低下症患者をホルモン補充療法で治療すると，OSAの改善がみられる場合とみられない場合がある。

メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームは内臓脂肪蓄積を必須として、高血圧、血糖、コレステロール値などが診断項目に入っているが、いずれの項目もOSAとの関連が注目されている因子である。すでに、OSA患者においては有意にメタ

ボリックシンドロームの合併が多いとの報告もみられるようになってきたが^{5,6)}、メタボリックシンドロームの構成要素はいずれも肥満との関連が深く、OSAも肥満との関連が深いので、メタボリックシンドローム病態に対してOSAがどのように関連し、影響を与えるのかが今後の臨床的にも基礎的にも解決すべき重要な課題である。

文 献

- 1) 陳 和夫：肥満と内分泌疾患。睡眠時無呼吸症候群の診断と治療。III. 病態と合併症。日内会誌 93：1120-1126, 2004
- 2) Peppard PE, et al：Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA 284：3015-3021, 2000
- 3) 陳 和夫：睡眠時無呼吸症候群と糖尿病。日糖尿会誌 48：231-233, 2005
- 4) 松澤佑次：内臓脂肪症候群の概念確立とその分子機構の解明。日医雑誌 125：46-52, 2000
- 5) Coughlin SR, et al：Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. Eur Heart J 25：735-741, 2004
- 6) Sasanabe R, et al：Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Hypertens Res 29：315-322, 2006

睡眠時無呼吸症候群の 治療による血圧低下

Falls in blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea after long-term nasal continuous positive airway pressure treatment.

Chin K *et al* : *J Hypertens* 24 : 2091-2099, 2006

陳 和夫

京都大学大学院 呼吸器内科学

はじめに

閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnoea : OSA) は、2003年の7次米国高血圧合同委員会で高血圧の特定できる原因の1つとして認められた。経鼻持続陽圧 (nasal continuous positive airway pressure : nCPAP) 療法は、OSA患者の血圧を有意に下げることが明らかにされているが、その観察期間は数ヵ月程度であり、Gilesら¹⁾の指摘のように、OSA患者に対するnCPAPの長期降圧効果の報告はなく、また1日どの程度nCPAP治療をすると有意な降圧作用が得られるかは明らかではなかった。わが国の健康保険適用下のnCPAP使用のOSA患者は、毎月一度外来受診することになっており、長期経過を観察することが比較的容易である。

対象と方法

66 (男59, 女7) 人の重症OSA患者を対象とした。対象患者の平均年齢は51 (48~54 ; 95%信頼区間) 歳、BMI (body mass index) 28.7 (27.7~29.7) kg/m²、1時間あたりの平均睡眠時無呼吸低呼吸数は、50.3回であった。血圧は、nCPAP使用前と使用後は毎月測定し、BMIとnCPAPの平均使用時間は、nCPAP使用開始620 (552~688) 日、1,071 (1,000~1,143) 日に確認した。

結果

66人全体として、BMIには変化はなかったが、600日目、1,000日目に拡張期血圧が5.9 (3.1~8.7) mmHg、4.6 (2.0~7.2) mmHg、おのおの有意に低下していた

($p=0.0006$)。収縮期血圧には有意な変動はみられなかった。30分ごとにnCPAP使用時間と降圧作用の関連を調べたところ、1日平均3時間以上使用すると、治療開始1ヵ月目から3年間にわたって拡張期血圧が有意に低下し、1,000日目には7.4 (4.3~10.6) mmHg有意に低下していた (図1)。nCPAP1日平均3時間以上使用で、治療前に高血圧がない患者群では、有意な血圧変化はないが、高血圧群において降圧剤服用前の患者では、収縮・拡張期とも有意に低下し、服用後であっても拡張期血圧は有意に低下した (図2)。

おわりに

本研究によって、nCPAPを1日平均3時間以上使用すると、継続的に少なくとも3年間にわたって、拡張期血圧が有意に低下することが明らかになった。なお、本研究の被験者の平均年齢は50歳代であるが、1日平均3時間のnCPAP使用による7.4 mmHgの拡張期血圧の低下はこの世代の脳卒中死を49%、虚血性心疾患死を37%減少させると推定された²⁾。本報告は、Editorialにも取り上げられた³⁾。

文献

- 1) Giles TL *et al* : *Cochrane Database Syst Rev* (1) : CD 001106, 2006
- 2) Prospective Studies Collaboration : *Lancet* 360 : 1903, 2002
- 3) Insalaco G *et al* : *J Hypertens* 24 : 1927, 2006

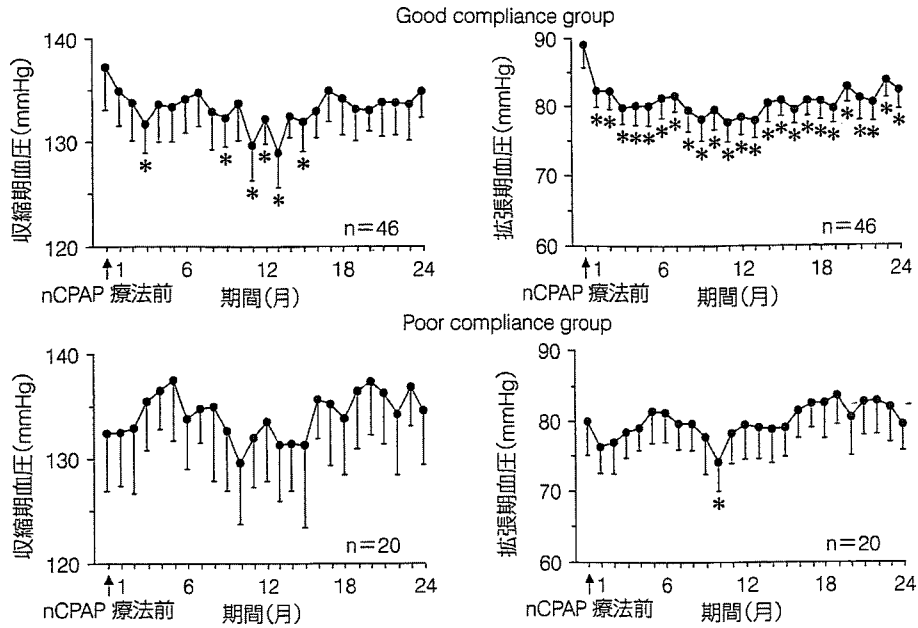


図 1. nCPAP を 1 日平均 3 時間以上使用した Good compliance group (46 人) とそれ以下の Poor compliance group (20 人) の 2 年間にわたる毎月の血圧の平均値と 95%信頼区間
 Good compliance group の拡張期血圧は治療 1 ヶ月目より有意 (* : $p < 0.05 \sim 0.0001$) に低下している。

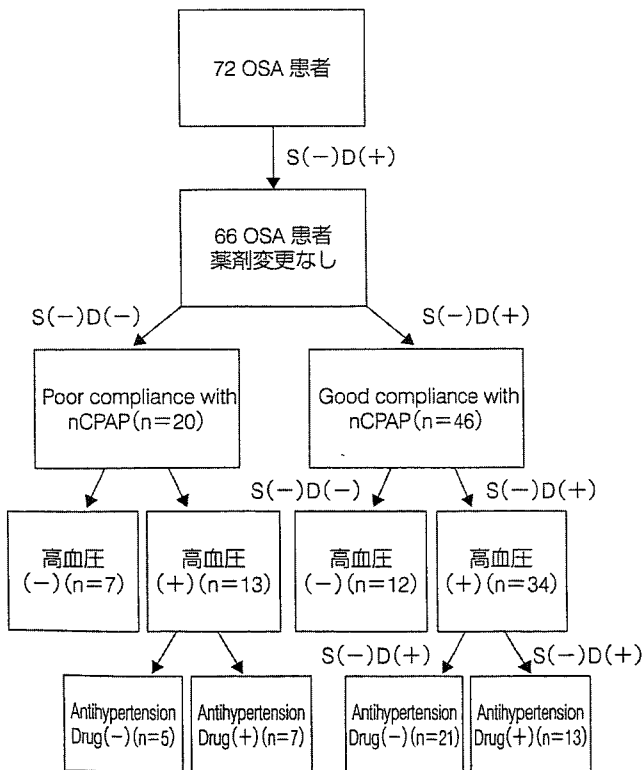


図 2. nCPAP 治療中の OSA 患者の血圧の変化
 72 人中 66 人が解析され全体として拡張期血圧が有意に低下した。nCPAP 使用が 1 日平均 3 時間未満の Poor compliance 患者の血圧は有意な変化がなく、平均 3 時間以上使用の Good compliance 患者では、やはり拡張期血圧のみが低下していた。Good compliance 患者でも治療前より高血圧がない患者の血圧の変化はなく、高血圧患者では降圧薬治療前なら収縮期、拡張期とも低下し、降圧剤服用後も拡張期血圧のみが有意に低下していた。S (+) : 収縮期血圧が有意に低下, D (+) : 拡張期血圧が有意に低下, S (-) : 収縮期血圧に有意な変化なし, D (-) : 拡張期血圧に有意な変化なし。
 n は患者数を示す。

「睡眠時無呼吸症候群」

臨床研修プラクティス4巻2号

ガイドラインに基づいた common disease 診療⑤

「成人の睡眠時無呼吸症候群診断と治療のためのガイドライン」のエッセンス

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 陳 和夫

はじめに

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS) が2次性高血圧のひとつであることが明らかになり、重症の閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) は無治療だと脳心血管障害の合併により有意に予後が悪くなるが持続気道陽圧療法 (continuous positive airway pressure : CPAP) により予後は改善することが明らかになった。成人の5人にひとりには睡眠1時間あたり5回以上の睡眠時無呼吸・低呼吸があり、15人にひとりには15回以上あるとされ、睡眠呼吸異常の頻度は高く、肥満を含めた多くの病態との合併が考慮される時代になった。また、OSASに伴う日中の過度の眠気などは山陽新幹線の居眠り運転をはじめ、交通事故発生においてもしばしば問題となる時代になった。このように患者個人にとっても予後を左右する病態であり、社会生活にも影響を与え、しかも頻度が高いにもかかわらず、睡眠中の出来事が本症候群の主病態であるため、大多数の患者はいまだ未治療のまま過ごしているのが現状であり、より一層の啓発が必要な状況下で「成人の睡眠時無呼吸症候群診断と治療のためのガイドライン」が睡眠呼吸障害研究会において編集され、日本呼吸器学会、呼吸管理学会、睡眠学会、気管食道学会、口腔・咽頭科学会の後援のもと発刊された¹⁾。

1. 睡眠時無呼吸症候群の病態

1 無呼吸の発生機序と関連する因子

睡眠時無呼吸とは睡眠中に呼吸に伴う気流が鼻孔あるいは口のレベルで少なくとも10秒以上停止した状態である。睡眠時無呼吸のタイプは無呼吸中の呼吸努力の有無から、閉塞型、中枢型 (本邦では心不全などでみられるチェーンストークス呼吸も中枢型に含む)、混合型 (閉塞型の一亜系) に分類される (図1)。頻度的には閉塞型が最も多く、本ガイドラインも閉塞型中心に書かれている。閉塞型無呼吸 (OSA) の発生には睡眠中の吸気時に気道の開存性を維持できないことによるが、その要因の一つには吸気時の陰圧発生時に気道が虚脱しやすいか否かという機能的な面と、肥満、扁桃肥大などの他、東洋人で特に問題となる頭蓋顔面骨の因子などの解剖学的な要因がある (表1)。

図1 無呼吸型の分類(文献1より引用)

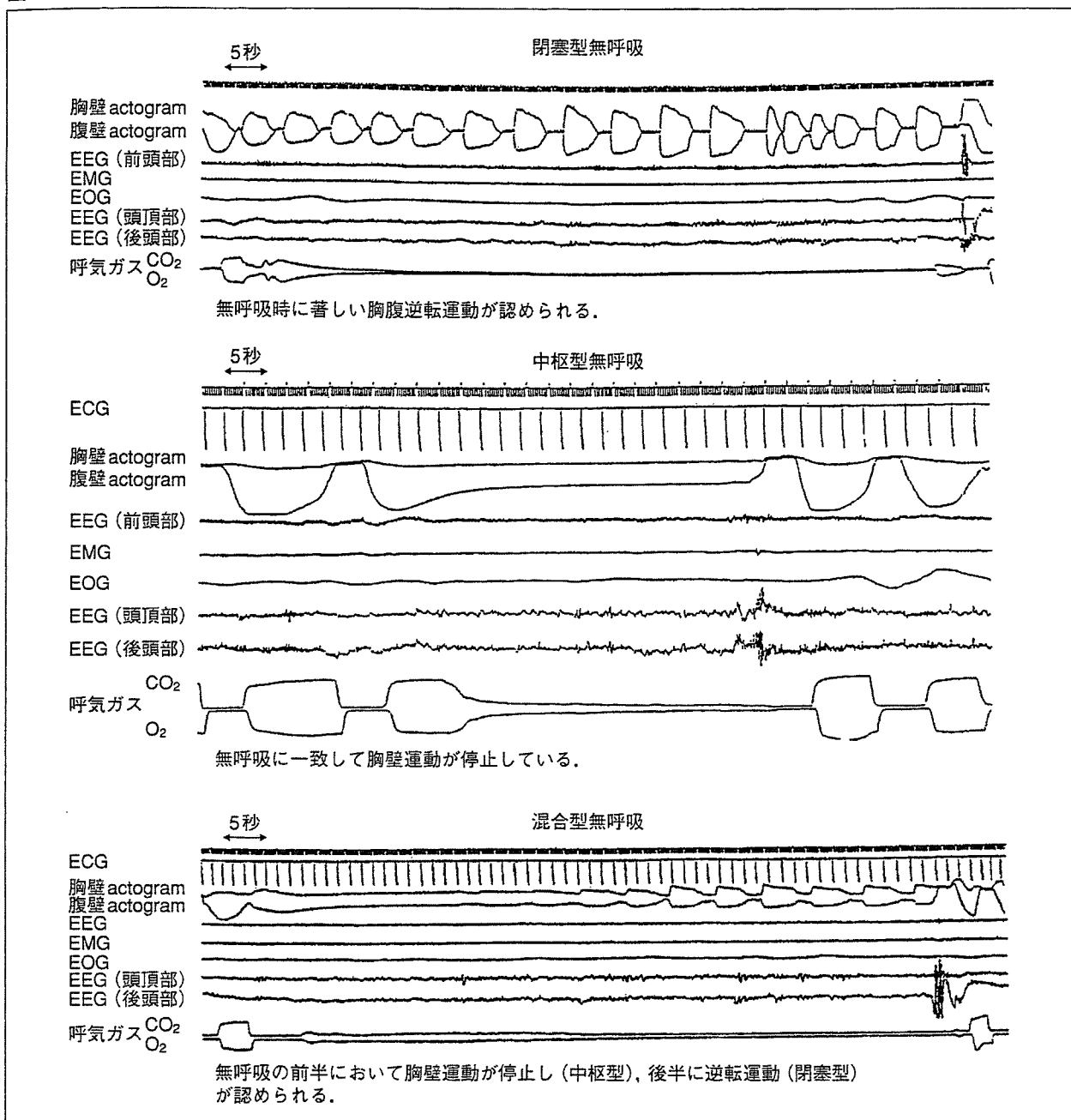


表1 上気道閉塞をきたす形態学的因子

1. 軟部組織の因子
1) 肥満による上気道軟部組織への脂肪沈着
2) 扁桃肥大
3) 巨舌
4) 上気道の炎症(アレルギー性鼻炎, 慢性副鼻腔炎, 咽頭炎など)
2. 頭蓋顔面骨の因子
1) 上顎骨の後方偏位
2) 下顎骨後方偏位
3) 下顎骨の未発達, 小顎症
3. 体位の因子
1) 仰臥位
2) 頸部の屈曲

(文献1より引用)

表2 OSASの臨床症状

1. 覚醒時の症候
1) EDS・知的能力の低下 2) 起床時の頭痛・頭重感 3) 性欲低下・インポテンツ 4) 性格変化・抑うつ状態
2. 睡眠時の症候
1) いびき 2) 異常体動 3) 不眠・中途覚醒 4) 夜間頻尿

表3 エプワース眠気尺度 (Epworth Sleepiness Scale : ESS) 暫定版

あなたの最近の生活の中で次のような状況になると、眠くとうとうとしたり、眠ってしまうことがありますか。下の数字でお答えください(○で囲む)。質問のような状況になったことがなくとも、その状況になればどうなるかを想像してお答えください。	
0=眠ってしまうことはない。 1=時に眠ってしまう。 2=しばしば眠ってしまう。 3=だいたいいつも眠ってしまう。	
状況	
1. 座(すわ)って読書中	0, 1, 2, 3
2. テレビを見ているとき	0, 1, 2, 3
3. 人の大勢いる場所(会議、劇場など)で座っているとき	0, 1, 2, 3
4. 他の人の運転する車に、休憩なしで1時間以上乗っているとき	0, 1, 2, 3
5. 午後に、横になって休息をとっているとき	0, 1, 2, 3
6. 座って人と話をしているとき	0, 1, 2, 3
7. 飲酒をせずに昼食後、静かに座っているとき	0, 1, 2, 3
8. 自分で車を運転中に、渋滞や信号で数分間、とまっているとき	0, 1, 2, 3

(文献1より引用)

2 無呼吸の診断と治療

無呼吸の診断には無呼吸の数ばかりではなく、日中の過度の眠気 (excessive daytime sleepiness : EDS) などの臨床症状が必要である。ガイドラインでは米国睡眠医学会 (American Academy of Sleep Medicine : AASM) の提唱する基準を用いて、閉塞型睡眠時無呼吸症候群の定義として「EDSもしくは閉塞型無呼吸に起因するさまざまな症候のいくつかを伴い、かつAHI > 5」としている。無呼吸低呼吸指数 (apnea and hypopnea index : AHI) は睡眠1時間当たりの無呼吸・低呼吸数を示している。EDS以外の症候としては記憶力・集中力の低下、疲労感、起床時の爽快感の欠如などがある。その他OSASの臨床症状として、表2が挙げられている。Epworth Sleepiness Scale (ESS : エプワース眠気尺度) はEDSの主観的指標として使用されていることが多いが、客観的な指標とされる多回睡眠潜時検査 (Multiple Sleep Latency Test : MSLT) とはその評価が必ずしも一致しない。ESSとしては表3が使用されているが、本邦独自のESSが現在作成中である。なお、OSASの重症度分類についても、AASMと同様に、軽症 $5 \leq \text{AHI} < 15$ 、中等症 $15 \leq \text{AHI} < 30$ 、重症 $\text{AHI} \geq 30$ とする基準が採用されている。なお、OSAS診断のフローチャートが示されている (図2)。

OSAS治療の基本は経鼻持続気道陽圧療法 (nasal continuous positive airway pressure : nCPAP) であるが、ガイドラインには厚生労働省と世界的なコンセンサスが記されている (表4)。高度扁桃肥大、または高度鼻閉 (鼻アレルギー、鼻ポリープなどによる) があり、OSASの原因がそれによることが明白な場合には手術療法が考慮される。また、CPAPの継続使用が困難な症例、軽症例などでは口腔内装置の使用が考慮される。その他減量、側臥位での睡眠、睡眠前のアルコール、睡眠薬を控えるなどの方策が記されている。

3 OSASの合併症

本ガイドラインでも、OSASではさまざまな心血管系疾患を高率に合併し、これらが予後を決定する重要な因子であることが明らかになっていると述べられており、OSASの合併症として、多血

図2 OSAS診断のフローチャート(文献1より引用)

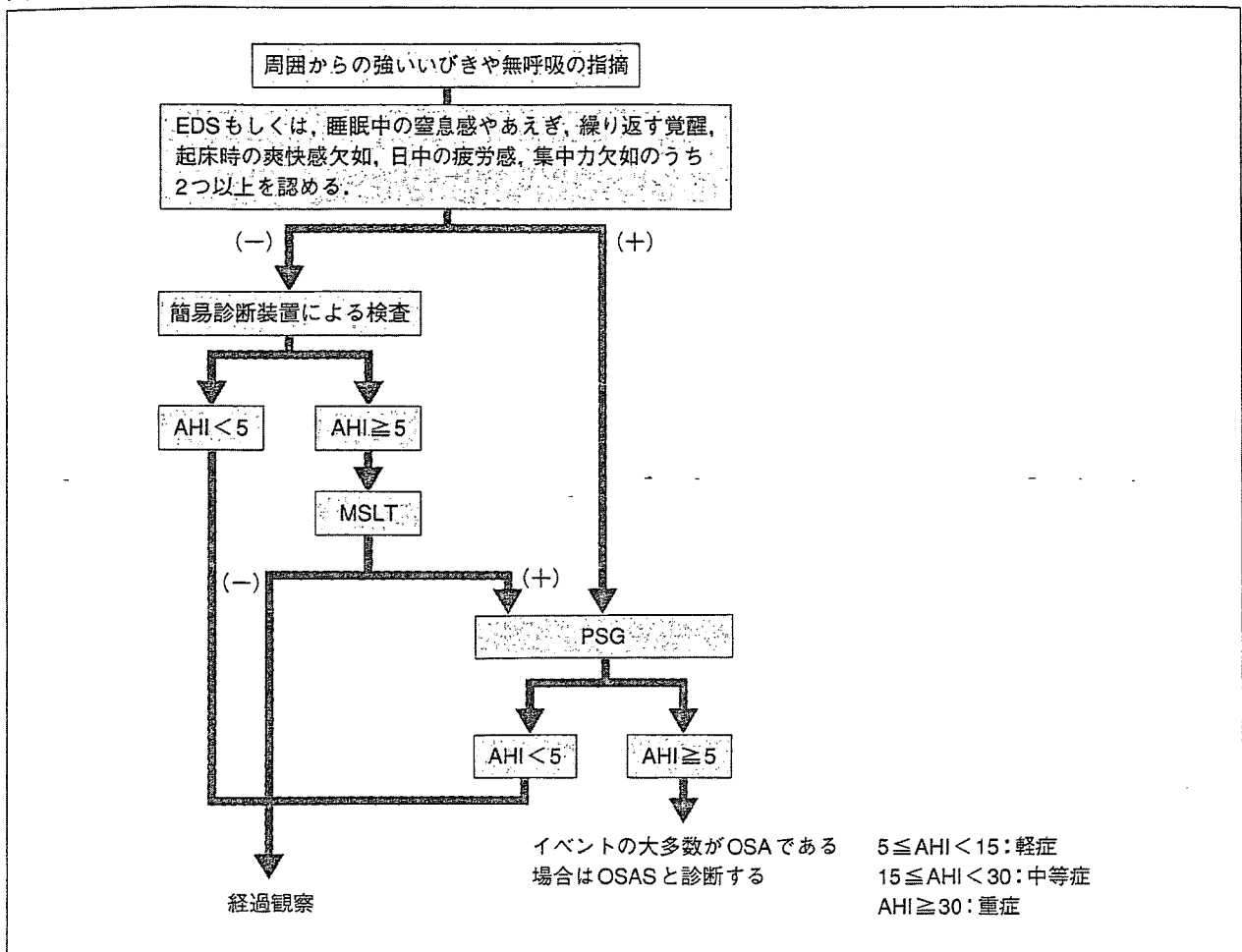


表4 NCPAPの保険診療上の基準と世界的コンセンサスの基準

1. 厚生労働省の健康保険の適応基準 ¹⁾
1) PSG検査でAHI ≥ 20, 覚醒時の眠気などの自覚症状がある場合 2) 簡易検査でAHI ≥ 40, 自覚症状がある場合
2. 世界的なコンセンサス (ASSP) ²⁾
1) AHI ≥ 30 (無条件) 2) 5 ≤ AHI < 30で、かつ、覚醒時の眠気などの自覚症状、合併症などがあれば適応 (AHI ≥ 30では、高血圧などの頻度が有意に増加するため)

(文献1より引用)

症、高血圧、不整脈、虚血性心疾患、脳血管障害、糖尿病、肺高血圧、突然死、周術期管理について解説が加えられている。本ガイドラインの発行を前後して、AHI > 30の重症OSASは10年間の経過で脳心血管障害にて死亡する率が2.9倍に増えることが明らかにされた²⁾。同じく重症OSASで脳卒中死も有意に多いことが明らかにされた³⁾。また、重症であるほど夜間突然死する可能性が高いことも明らかにされている⁴⁾。

おわりに

「成人の睡眠時無呼吸症候群診断と治療のためのガイドライン」タスクフォースメンバーは呼吸器内科、精神科、神経内科、耳鼻咽喉科、循環器内科専門の先生方から構成され、この領域の学際的な要素が加味されたガイドラインとなっている。このガイドラインの作成と同時期に、OSASと予後に関連した報告が相次ぎ、この病態の重要性がますます明らかになりつつある。また、本邦のESS, Japanese ESS (JESS) もまもなく発表されるという経過になっている。本邦は顔面形態の関連で欧米ほど肥満がなくてもOSASになるとの報告が一般化されてきたが、本邦の疫学的なデータは未だ乏しく、上記のような新しい報告も次々と発表されてきているので、このガイドラインも発展的に改訂されていくと考えられる。

文献

- 1) 成人の睡眠時無呼吸症候群診断と治療のためのガイドライン。睡眠呼吸障害研究会編。メディカルレビュー、東京、2005。
- 2) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN : Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure : an observational study. Lancet 2005 ; 365 : 1046-1053
- 3) Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Licht JH, Brass LM, Mohsenin V : Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med 2005 ; 353 : 2034-2041
- 4) Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK : Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2005 ; 352 : 1206-1214.