

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 18～19 年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告書

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 栗山 喬之、巽 浩一郎 (資料)	-----	1
1. 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 若年肥満者睡眠時無呼吸症候群の治療法の確立に関する研究 巽 浩一郎	-----	9
2. 喫煙が脂肪組織に惹起する炎症反応 巽 浩一郎	-----	39
3. 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 巽 浩一郎	-----	45
4. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群の患者における血中リポ蛋白リパーゼの検討 巽 浩一郎	-----	53
5. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における高炭酸ガス血症の検討 巽 浩一郎	-----	63
6. 経鼻持続気道陽圧療法が重症閉塞型睡眠時無呼吸患者の心拍数に 与える影響と血圧に対する長期効果 陳 和夫	-----	72
7. 閉塞性睡眠時無呼吸患者の長期 CPAP 治療による血圧降下： 成人例と高齢者との比較 陳 和夫	-----	82
8. 若年者におけるメタボリックシンドロームと睡眠時無呼吸症候群の関係 成井 浩司	-----	86
9. 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 成井 浩司	-----	97
10. 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 佐藤 誠	-----	102

11. 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 佐藤 誠	-----	108
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	117
III. 研究成果の刊行物・別冊	-----	119

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 総合研究報告書

厚生労働科学研究 医療安全・医療技術評価総合研究事業
総合研究報告書

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. 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

若年肥満者睡眠時無呼吸症候群の治療法の確立に関する研究

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； $5 \leq AHI < 15$ 、中等症 SAS； $15 \leq AHI < 30$ 、重症 SAS； $30 \leq AHI < 60$ 、最重症 SAS； $60 \leq AHI$ 。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～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ず、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、多変量ロジスティ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。

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すし、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すし、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。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、睡眠時無呼吸症候群の程度は改善する。防風通聖散が体重減少に効果があるとする、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・基礎代謝の亢進が考えられる。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。体重が 100kg を超える睡眠時無呼吸症候群症例では、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。

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す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. 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

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・中性脂肪(TG)の他、HOMA-index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,TGについては認められなかった。またFPG・HDL・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-index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。

4. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群の患者における血中リポ蛋白リパーゼの検討

脂質代謝に関与するLipoprotein Lipase (LPL)活性の低下は、動脈における炎症性反応を増悪させる可能性がある。しかし、無呼吸/低酸素血症が脂質代謝に影響を及ぼし、閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者における全身性炎症性反応に影響を及ぼすか否かは必ずしも明らかではない。そこで血中LPLが、低酸素血症に影響されるかを検討し、さらにCPAPの効果を検討した。

年齢・BMI を合わせた男性 OSAS 男性 90 名、非 OSAS 32 名を対象とした。OSAS 患者のうち 25 名が 3 ヶ月間 CPAP 療法を受けた。非 OSAS 患者群と比較して OSAS 患者群は、有意に血中 LPL が低く、血中 CRP は高値であった。LPL は OSAS の重症群 (AHI > 40) で、軽症・中等度群と比較し有意に低値であった。LPL は BMI と負の相関関係を認め、同じ BMI に対して OSAS 患者群の LPL は低値であった。これは、その他の病態生理学的因子が OSAS の LPL 活性を低下させている可能性を示唆している。CPAP 療法は LPL を増加させ、CRP を低下させた。LPL 活性の低下が OSAS での炎症性反応に関連している可能性が示され、CPAP 療法は炎症性反応を低下させ、さらには脂質代謝を改善することに寄与する事が示唆された。

5. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における高炭酸ガス血症の検討

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の病態は無呼吸と繰り返し起こる低酸素血症である。高炭酸ガス血症を呈する OSAS は一部のみであり、その典型例は肥満低換気症候群 (OHS) とされている。高炭酸ガス血症を起こす要因としては、肥満 (OHS) と COPD の合併が報告されており、OSAS の病態と高炭酸ガス血症の存在には直接の関係はないかもしれない。しかし、CPAP 治療により、高炭酸ガス血症の程度が改善する OSAS 症例もいる。そうであれば、OSAS の病態と高炭酸ガス血症の存在には、直接の関係が一部ある可能性も考えられる。PSG 検査にて診断をした OSAS 症例 1227 名、非 OSAS 172 名を対象とした。PSG 検査の際、一度のみ血液ガス分析を施行した。OSAS 患者のうち高炭酸ガス血症を呈した症例の一部のみ、CPAP 療法 3 ヶ月後の血液ガス分析を施行した。14% の症例で高炭酸ガス血症を認めた。高炭酸ガス血症を認めた群では、BMI は高値であり、AHI の値も高値であったが、%VC と FEV_{1.0}% には有意差を認めなかった。ロジスティック解析では、高炭酸ガス血症の予測には、PaO₂ 値と AHI の値が最も強く関係をしていて、高炭酸ガス血症を呈した OSAS 症例の一部のみ、CPAP 療法後に高炭酸ガス血症の改善を認めた。OSAS 症例の一部では、その病態と高炭酸ガス血症の存在は直接の関係がある可能性が考えられた。

6. 経鼻持続気道陽圧療法が重症閉塞型睡眠時無呼吸患者の心拍数に

与える影響と血圧に対する長期効果

経鼻持続気道陽圧療法 (nCPAP) の降圧作用を長期間の経過で観察した報告はみられないので、3 年以上 nCPAP を使用した 66 名 (平均年齢 51 歳、1 時間あたりの無呼吸低呼吸数 50 回) で検討したところ、nCPAP を 1 日平均 3 時間使用にて有意に拡張期血圧が低下することが明らかになった。降圧剤を服用し

ていない高血圧症群 (n=21) では収縮・拡張期いずれの血圧も低下し、降圧剤を服用していても (n=13) 拡張期血圧は有意に低下した。nCPAP 使用 3 時間による拡張期血圧 7.4mmHg の低下は脳卒中、虚血性疾患死をそれぞれ 49%、37% 低下させると予測された。また、予後を左右すると最近注目されている心拍数についても検討を加えたところ、62 名の重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者 (平均年齢 54 歳、1 時間あたりの無呼吸低呼吸数 48 回) の 1 日の平均心拍数は 71.8 回/分から 67.5 回/分に有意 (p<0.0001) に減少していた。その減少は睡眠中ばかりではなく日中も有意であった。心拍数の点からも重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群は治療対象となることが明らかになった。

7. 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。

8. 若年者におけるメタボリックシンドロームと睡眠時無呼吸症候群の関係

過食と運動不足を背景として欧米型生活習慣により、肥満や糖尿病を抱えた患者数は増加の一途にある。さらにこれらの患者の多くは、血清中性脂肪の高値、HDL コレステロールの低値、高血圧症などの心血管系疾患の危険因子が集積しやすい傾向があり、メタボリックシンドローム (MetS) という概念が提唱されている。その中で、最近 MetS の病態の一つとして、閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) が注目を集めている。OSAS と生活習慣病に関係する報告は多数あり、高血圧症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、脂質代謝異常などとの関連が示唆されている。OSAS 483 症例 (平均年齢 53 歳、平均 BMI 27.0) を対象として、OSAS と MetS に関して検討した。MetS の有病率は、軽症 OSAS (AHI: 5~20) では 14.3%、中等症 OSAS (AHI: 20~40) では 30.7%、重症 OSAS (AHI ≥ 40) では 46.4% であり、OSAS の重症度に応じて MetS の有病率の増加を認めた。さらに、年齢・性別・BMI・飲酒歴・喫煙歴を補正した多変量解析 (ロジスティック回帰分析) において、軽症 OSAS 群に対する MetS 合併のオッズ比は、中等症 OSAS 群で 2.1 (95% CI 1.0~4.6, P = 0.06)、重症 OSAS 群で 3.6 (95% CI 1.7~7.5, P = 0.001) であった。以上の結果を、若年者 (60 歳未満) と高齢者 (60 歳以上) に分類して比較した。若年者では MetS の有病率は、軽症 OSAS 群で 13.3%、中等症 OSAS 群で 31.5%、重症 OSAS 群で 46.7% であり、軽症 OSAS 群に対する MetS 合併のオッズ比は、中等症 OSAS 群で 2.4 (P=0.08)、重症 OSAS 群で 3.9 (P=0.005) であった。高齢者では MetS の有病率は、軽症 OSAS 群で 16.0%、中等症 OSAS 群で 28.8%、重症 OSAS 群で 45.6% であり、軽症 OSAS 群に対する MetS 合併のオッズ比は、中等症 OSAS 群で 1.4 (P=0.59)、重症 OSAS 群で 2.9 (P=0.10) であった。これらの結果より、BMI や他の共変量とは独立して、OSAS は MetS と関係しており、その関係は若年者においてより強いことが示唆された。OSAS における心血管系病変の高率な合併は、MetS との関係も考慮すべきと考えられ、OSAS の若年からのスクリーニングおよび治療的介入が必要であると考えられた。

9. 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。

10. 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

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 $27.5 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0.001$)、ウエスト径は 97.7 ± 9.2 から $90.2 \pm 10.2 \text{ cm}$ ($p < 0.001$)、頸囲は 41.6 ± 2.8 から $39.8 \pm 3.2 \text{ cm}$ ($p < 0.001$) 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。

11. 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。

1. 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 若年肥満者睡眠時無呼吸症候群の治療法の確立に関する研究

千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学
巽 浩一郎

A. 研究目的

1. 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

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、潜在性の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。

2. 若年肥満者睡眠時無呼吸症候群の治療法の確立に関する研究

日本人は欧米人と比較して肥満の程度は軽度であるが、われわれの経験した閉塞型睡眠時無呼吸症候群症例の4分の3はBMI \geq 25の肥満を伴っている(図1)。睡眠時無呼吸症候群は肥満を解消すれば、かなりの症例でその程度が改善することを認め

ている(図2)が、減量療法の方法論に関しては確立されておらず、漢方治療も含めて検討する必要がある。本研究では、減量療法の基本としての食事療法と同時に、漢方治療の可能性として防風通聖散の有用性を評価した。

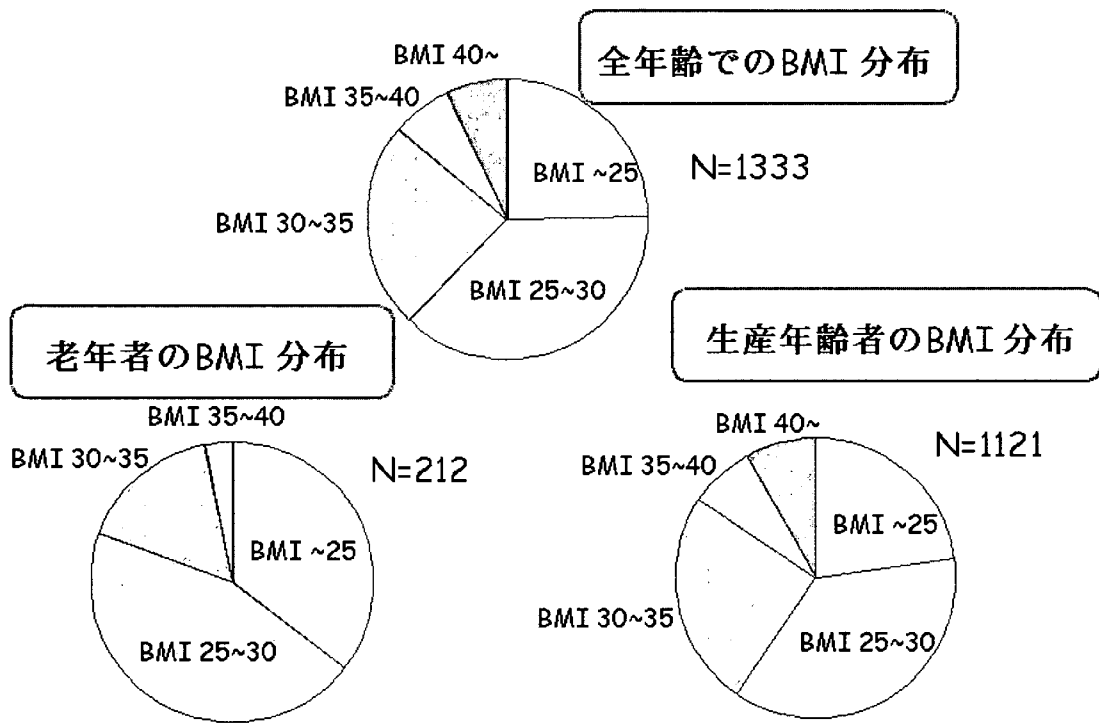


図1. 年齢別の肥満者の割合 65歳以上の高齢者と、それ未満の生産年齢者に分類してBMIの値を分類した

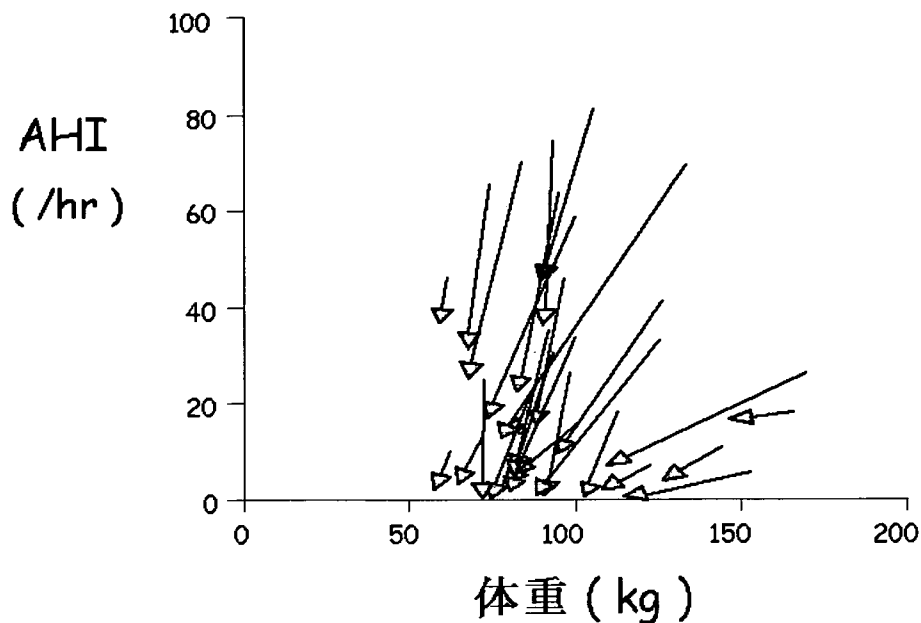


図 2. 体重減少の無呼吸低呼吸指数 (AHI) への影響

B. 研究方法

1. 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

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。

夜間ポリソムノグラフィー (PSG) (Compumedics, Melbourne,

Australia) を午後 9 時から翌朝 6 時まで施行した。PSG は脳波、眼球運動記録法、筋電図、心電図のための体表リードからの継続的な波形記録、経鼻および経口の気流のサーミスタ、胸郭および腹部の呼吸による影響を検討するためのインピーダンスベルト、加えてパルスオキシメーターによる酸素飽和度測定、いびき検出のための気管支マイクロフォン、睡眠中の体位センサーで構成されている。PSG 記録は標準的な基準にしたがって、診断し分類した。

睡眠時無呼吸症候群の評価項目として 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	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 3)。
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	

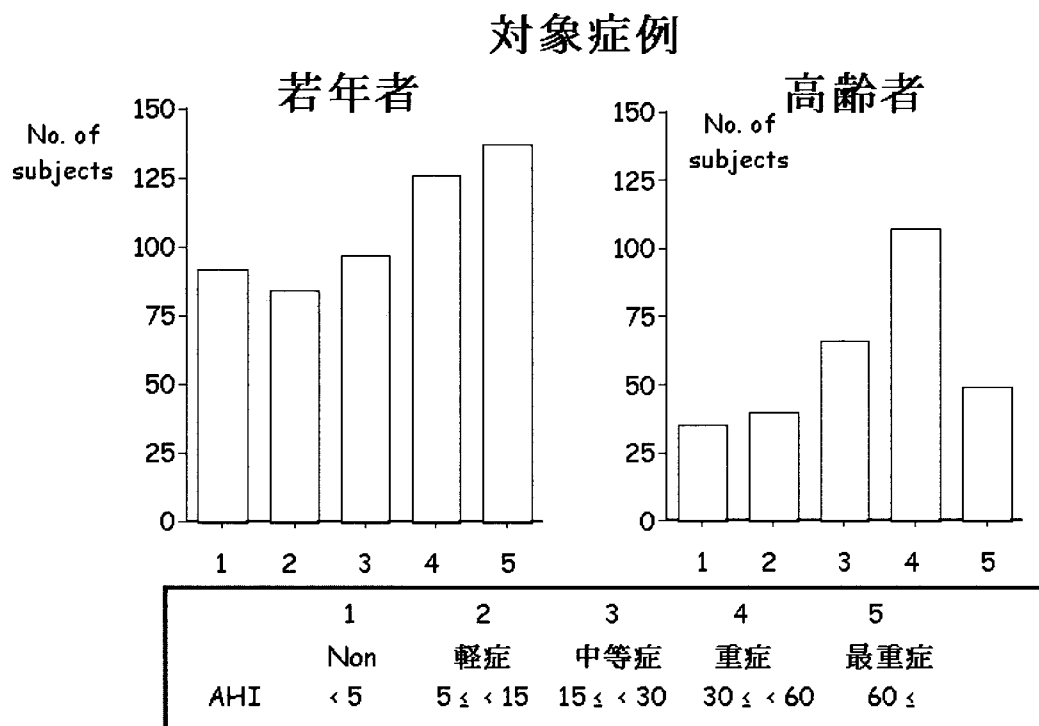


図 3. 対象症例の AHI による重症度分布

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 midpoint 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 ≥ 100 cm²

ウエスト周囲径 男性 ≥ 85 cm、女性 ≥ 90 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。

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 χ^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。

2. 若年肥満者睡眠時無呼吸症候群の治療法の確立に関する研究

睡眠時無呼吸症候群を伴った若年肥満者に対する漢方治療（防風通聖散）の有用性を評価する。

呼吸器内科・睡眠外来を受診した、

睡眠時無呼吸の臨床兆候（いびきまたは日中眠気）をもつ日本人患者に終夜睡眠ポリグラフPolysomnography (PSG)を施行した。臨床兆候に加えてPSGで $AHI \geq 5$ を示したOSAS患者（ $AHI \geq 5$ ）1333例を対象とした。中枢型無呼吸に伴うチェーンストークス呼吸や心不全、気管支拡張薬を使用している症例は除外した。脊柱後側湾症、横隔神経麻痺、間質性肺炎などにより、明らかな拘束性障害を呈する症例も除外した。

なお、SASの病態評価、治療に関する臨床研究を、上記の臨床研究とは別に試行した。

放射線学的評価

内臓脂肪蓄積（visceral fat area : VFA）と皮下脂肪蓄積（surface fat area : SFA）を、コンピューター断層撮影（CT）（TSX-101A/4E 東芝、日本）と市販されているソフトウェアのFat Scan（N2 system, Co.Ltd., 芦屋 日本）により評価した。SFAとVFAの面積は臍孔部の高さでの単一断層撮影画像で計測した。CTレンジは-150から-50 hounsfield units

で、全ての脂肪を把握する為に使用した。VFA は腹腔を取り囲む筋層内側に線を引くことで計測した。全脂肪面積から VFA の面積を引いた面積を SFA として定義し、V/S 比を計

算した (図 4)。可能な症例のみにおいて、防風通聖散の投与前および投与中に腹部 CT 検査を施行し、データ比較を行った。

内臓脂肪と皮下脂肪

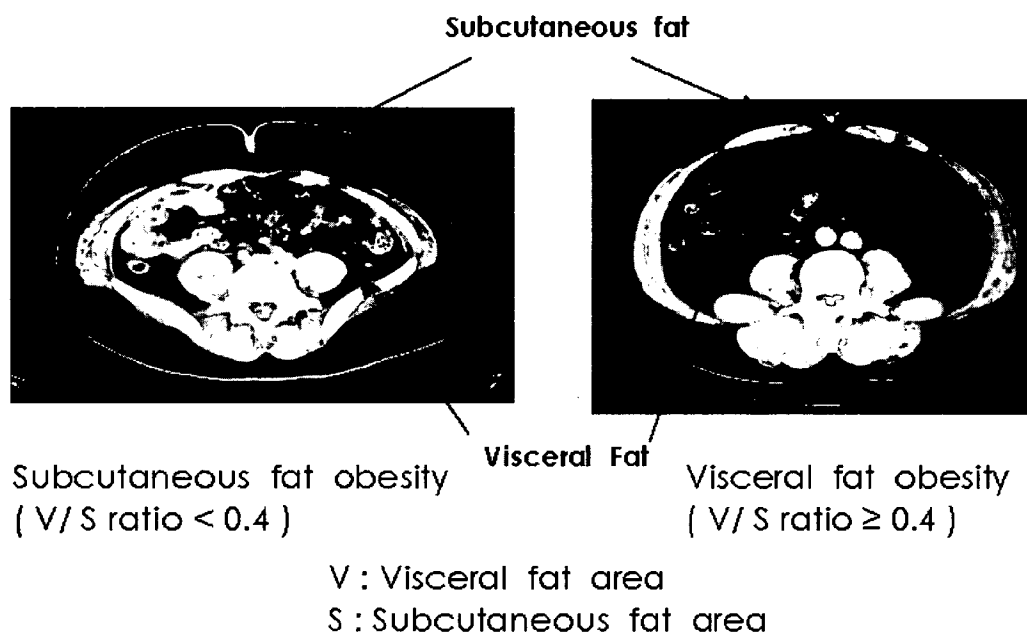


図 4. 腹部 CT による内臓脂肪蓄積 (VFA) と皮下脂肪蓄積 (SFA) の評価

CPAP 治療

AHI が 20 event / hour 以上の OSAS 患者で CPAP 治療を希望した症例に対しては、CPAP の適定を AutoSet CPAP (ResMed、シドニー、オーストラリア) でおこない、治療を固定圧 CPAP ないしは AutoSet CPAP にて継続した。CPAP の使用時間に関しては、メモリーカードにて確認した。

【倫理面への配慮】

1) ヘルシンキ宣言の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言 (2000

年 英国 エジンバラ改訂版) に基づく倫理的原則、本試験実施計画書を遵守して実施した。

2) 臨床試験審査委員会による審査・承認

本試験は、あらかじめ医療機関の臨床試験審査委員会において本試験実施計画書等の内容、試験責任医師および試験分担医師の適格性等について審査を受けている。実施時は、同意説明文書を提示説明して十分なインフォームド・コンセントを文書で得た患者に対して研究を実施した。

C. 研究結果

1. 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

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の比較

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
------------	------------	---------