

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
内蔵脂肪面積	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年齢者の比較 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年齢者の臨床的特徴

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年齢者の比較

若年者および高年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年齢者の臨床的特徴

若年者 (n=133)	高年齢者 (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
内臓脂肪面積	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 5)。

高年齢者群では、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。

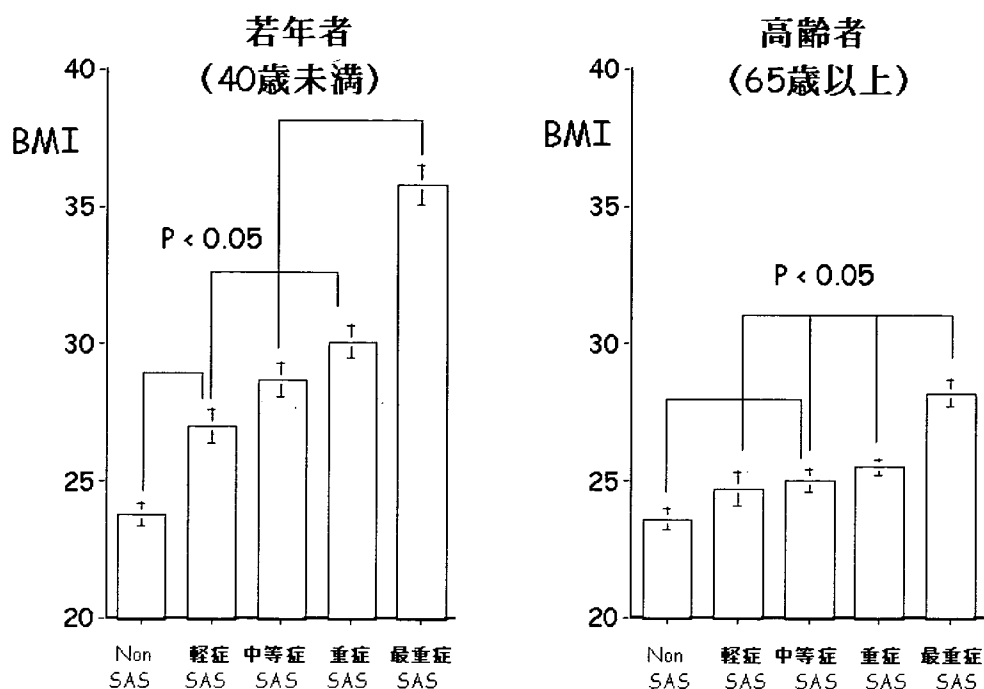


図 5. 若年者群および高齢者群における睡眠時無呼吸症候群重症度別の BMI

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 6 および図 7 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 (χ^2 検定、 $P < 0.05$)。

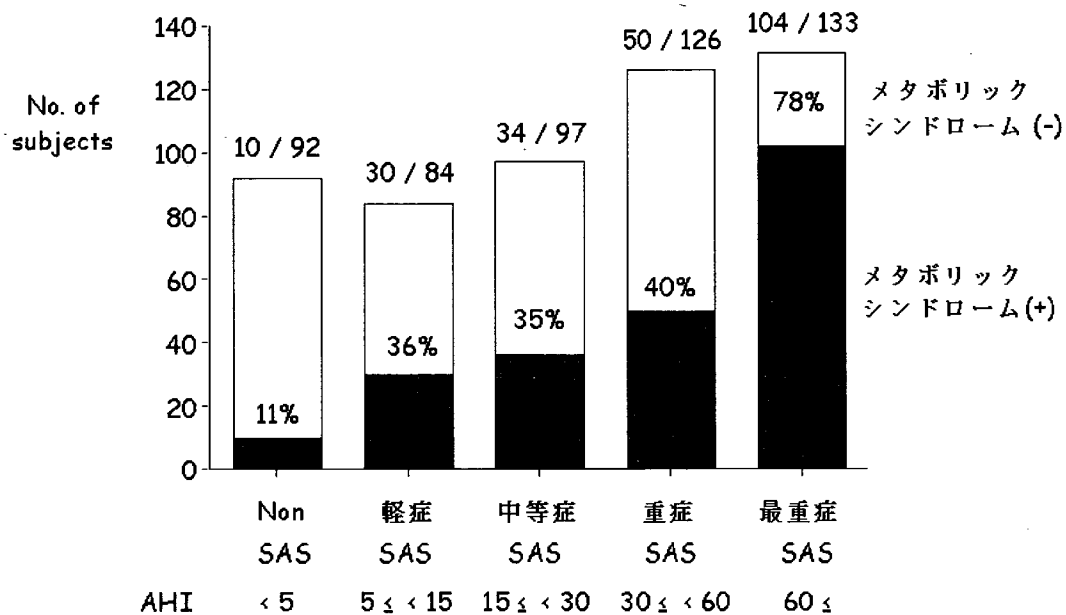


図 6. 若年者群における睡眠時無呼吸症候群の重症度別のメタボリックシンドローム合併率

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

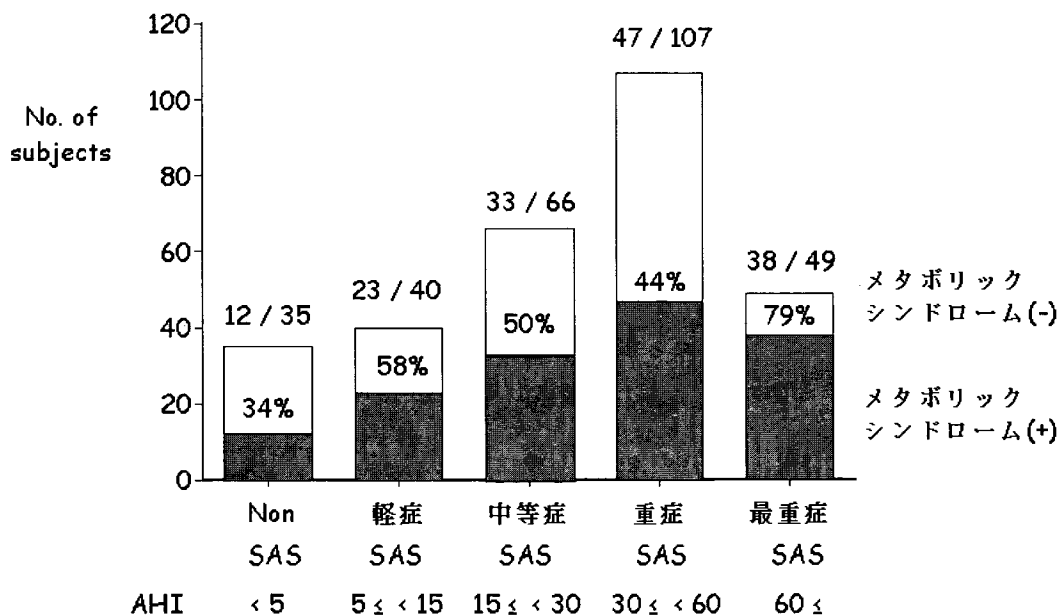


図 7. 高齢者群における睡眠時無呼吸症候群の重症度別のメタボリックシンドローム合併率

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

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

1. SAS 重症度に及ぼす肥満の影響

1333 症例を対象として検討した結果、SAS の重症度の一つである AHI と BMI には、弱いながら正の相関関係があり ($r = 0.47$)、肥満は無呼吸の重症度に影響していた (図 8)。しかし、同じ BMI に対して AHI の値のバラツキは大きく、肥満のみ

が AHI の決定因子ではないことが示された。次に、1333 例中 1151 例において腹部 CT を用いて放射線学的評価を施行した。BMI と内臓脂肪蓄積 (VFA)・皮下脂肪蓄積 (SFA) の関係を検討したが、共に良好な正の相関関係を認めた。BMI と SFA の相関関係は、BMI と VFA の相関関係より強かった (図 9、図 10)

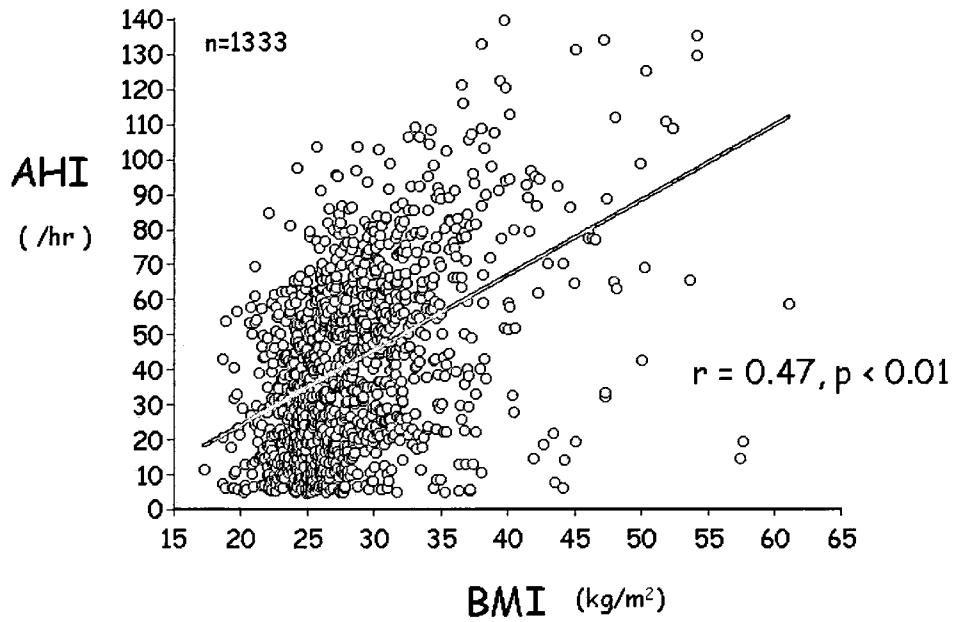


図 8. SAS の重症度と BMI の関係

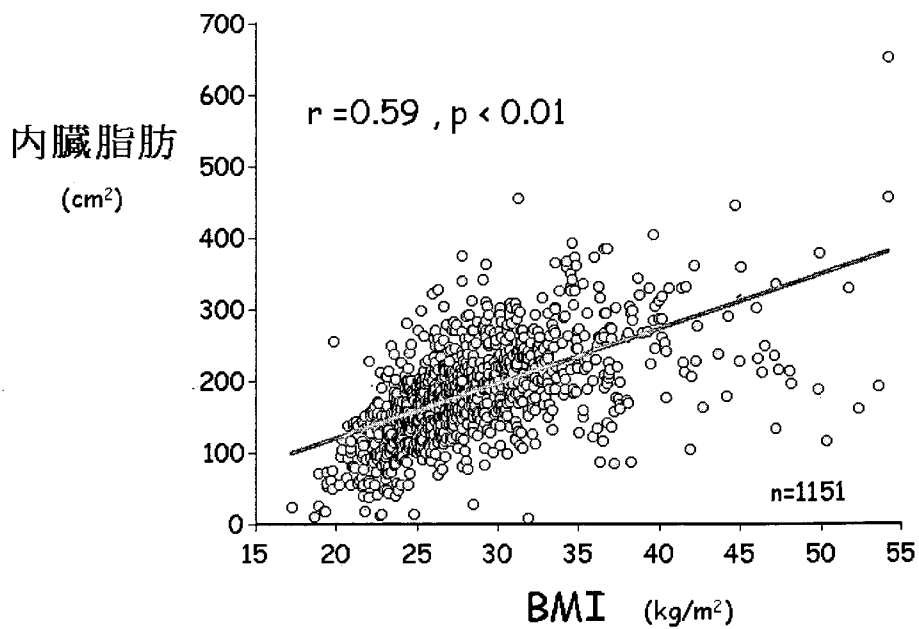


図 9. BMI と内臓脂肪蓄積 (VFA) の関係

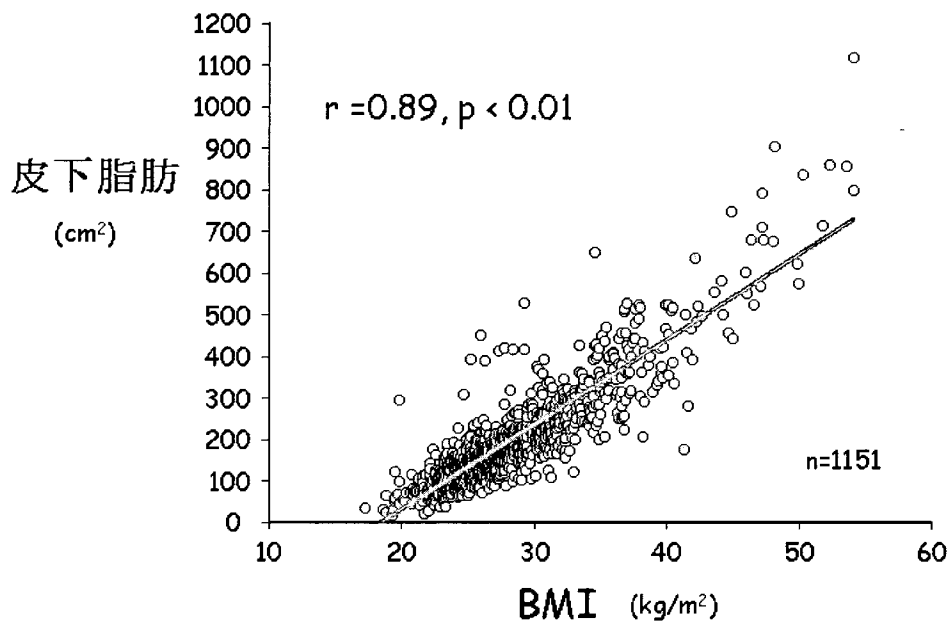


図 10. BMI と皮下脂肪蓄積 (SFA) の関係

2. 脂肪蓄積に関する腹囲・頸部周囲径からの推測

腹部 CT 検査はすべての症例で施行できるわけではないので、非侵襲的な測定結果である腹囲と頸部周囲

径の測定を一部の症例にて施行した。BMI と腹囲 (図 11)・頸部周囲径 (図 12) の間には有意な正の相関関係を認めた。

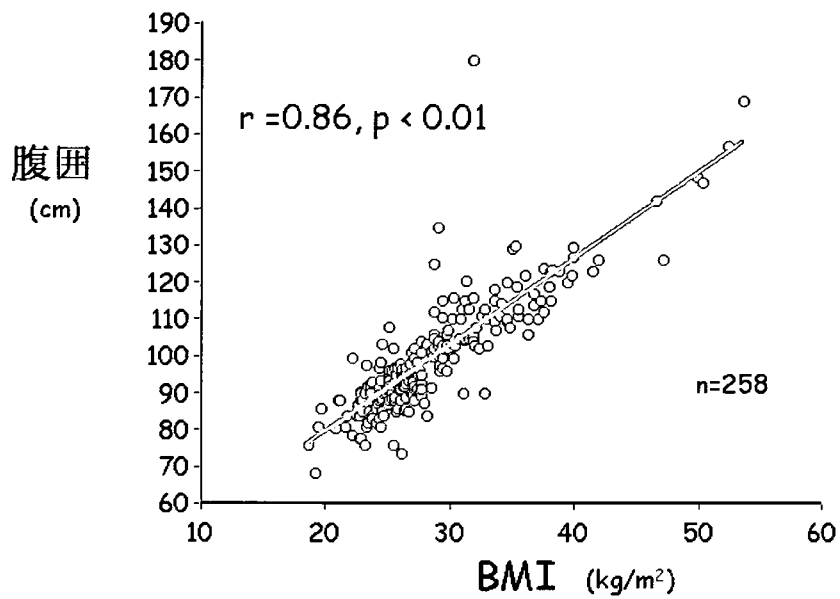


図 11. BMI と腹囲の関係

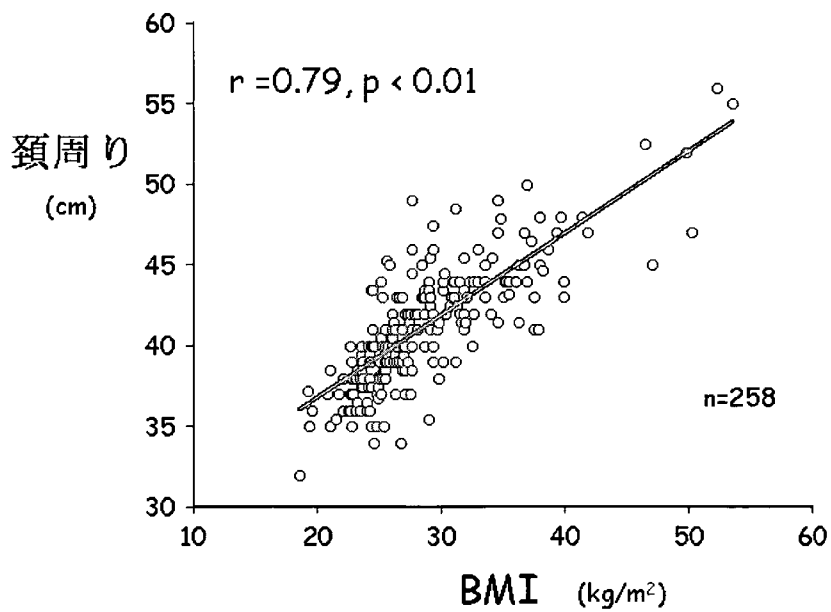


図 12. BMI と頸部周囲径の関係

3. 防風通聖散投与による腹部脂肪の減少効果

防風通聖散を投与した一部の症例にて、体重が投与前よりも減少した症例のみに対して、投与6ヶ月後に腹部CTにて脂肪蓄積の程度を再評価した。症例により、体重低下の程度はかなりのバラツキを認めた。体重が81kgから76kgに減少した一例

では、内臓脂肪・皮下脂肪共に明らかな減少を認めた(図13)。全部で9症例に対して、防風通聖散の投与前後に腹部CT検査を施行した。9例のみの検討であるが、特に内臓脂肪のみに効果があるとか、皮下脂肪のみに効果があるということは認められなかった(図14)。

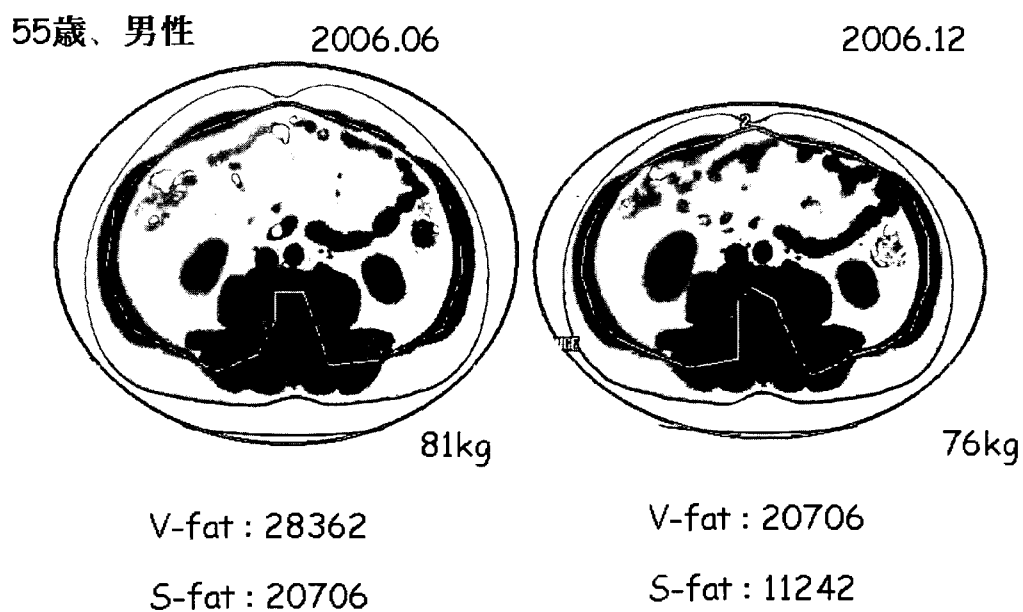


図13. 体重減少に伴う腹部脂肪・皮下脂肪の減少効果

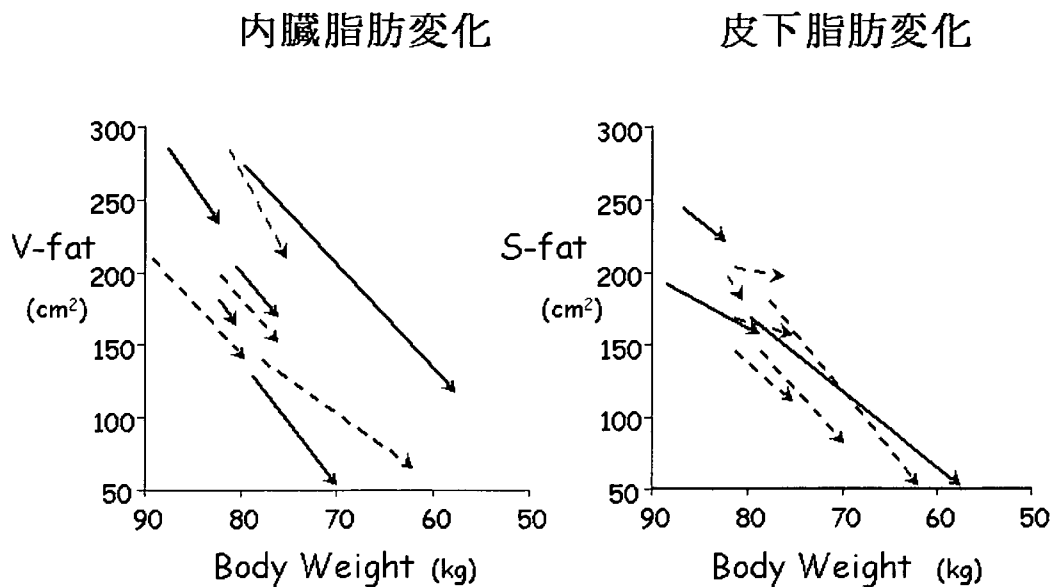


図 14. 防風通聖散投与による内臓脂肪・皮下脂肪の変化

4. 体重 100kg 以上の睡眠時無呼吸症候群 166 症例を対象とした検討

睡眠時無呼吸症候群の診断にて CPAP 療法を導入した症例を対象として、減量療法の目的を説明し、食事療法の注意（治療前の食事摂取カロリーから 500 Kcal / day 下げるように）を与え、運動もするように（毎日最低 30 分の歩行）勧めた男性 153 例、女性 13 例を対象とした。実際に、食事療法・運動療法が施行されたか否かの検討はしていない。年齢：38.0 ± 0.7 歳、AHI：66.6 ± 2.6 / hr、体重 117.3 ± 1.3 kg という症例であった。防風通聖散エキス剤を 5.0g / day 2x（朝、夕）を 6 ヶ月間投与した。5kg 以上の体重減少を認めた症例を効果あり群として、5kg 未満の体重減少

であった症例を効果なし群とした。

効果あり群は 50 例であり、体重は 124 ± 3.0 kg から 115 ± 2.7 kg に減少した。効果なし群は 116 例であり、114 ± 1.3 kg から 113 ± 1.3 kg とほぼ体重は不変であった（図 15）。但し、効果なし群（図 16）でも、体重の値には大きな変化はなかったが、腹囲が減少した、体重が増加しなかった、便通が良くなり気分が良くなり服用を続けたいという症例もあった。効果あり群（図 17）でも、体重は 5kg 以上減少したが、睡眠時無呼吸症候群の病態には、ほとんど影響しない症例もあった。効果あり群と、効果なし群の臨床的な差異は、投与前の体重のみであり、防風通聖散に対する responder と non-responder の差異

は不明であった。Responder 中の 5 例だけは、体重は標準体重にはなっておらず、無呼吸が消失したわけではないが、CPAP を施行しなくても、以前のような傾眠等の自覚症状がな

く、CPAP から離脱した症例もみられた (図 18)。しかし、これらの症例でも、CPAP 離脱後の経過観察は必要と考えられた。

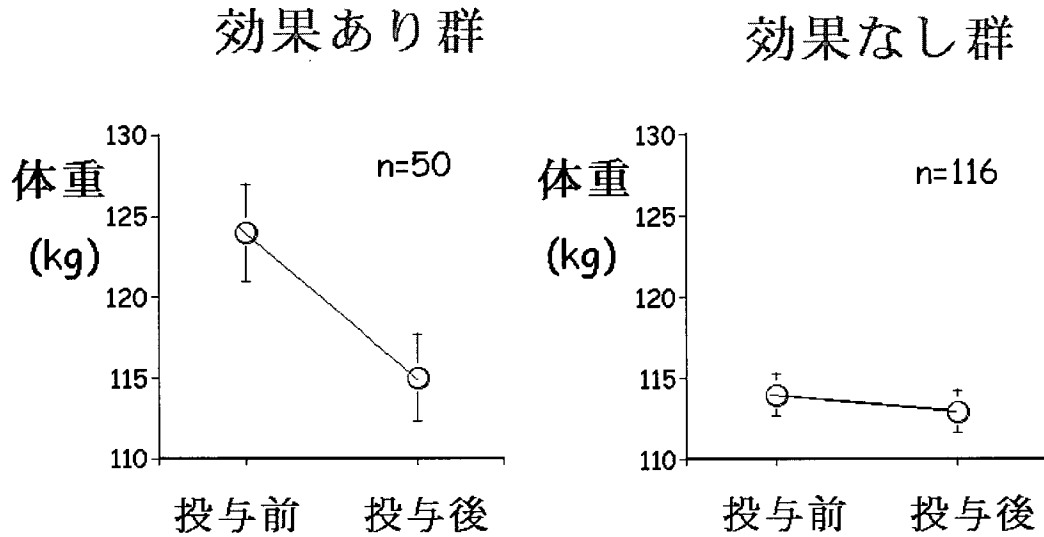


図 15. 体重 100kg 以上の SAS 症例に対する防風通聖散の効果

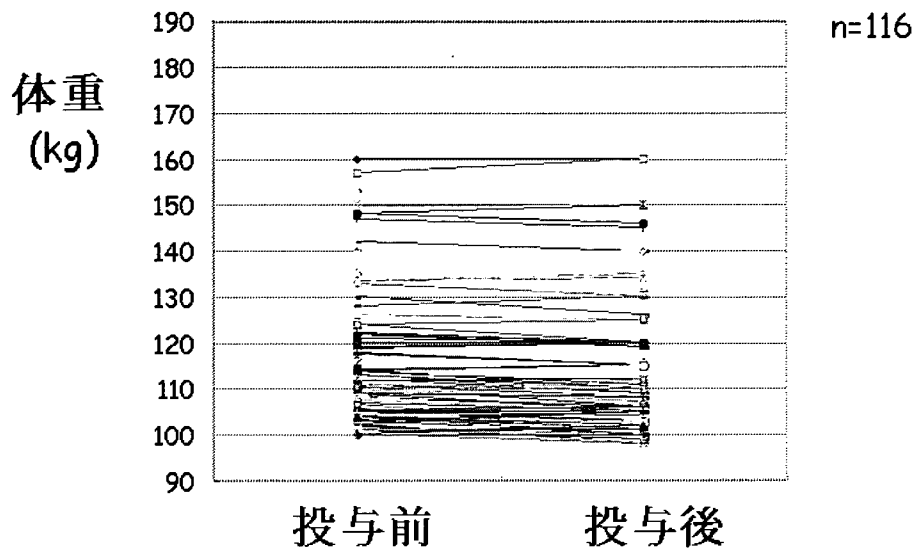


図 16. 体重 100kg 以上を対象とした、防風通聖散効果なし群における個々の症例の体重変化

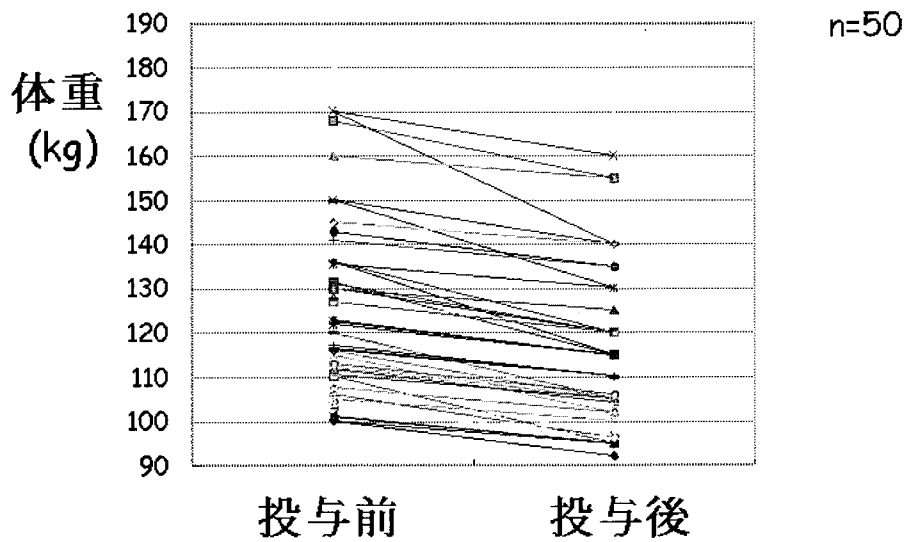


図 17. 体重 100kg 以上を対象とした、防風通聖散効果あり群における個々の症例の体重変化

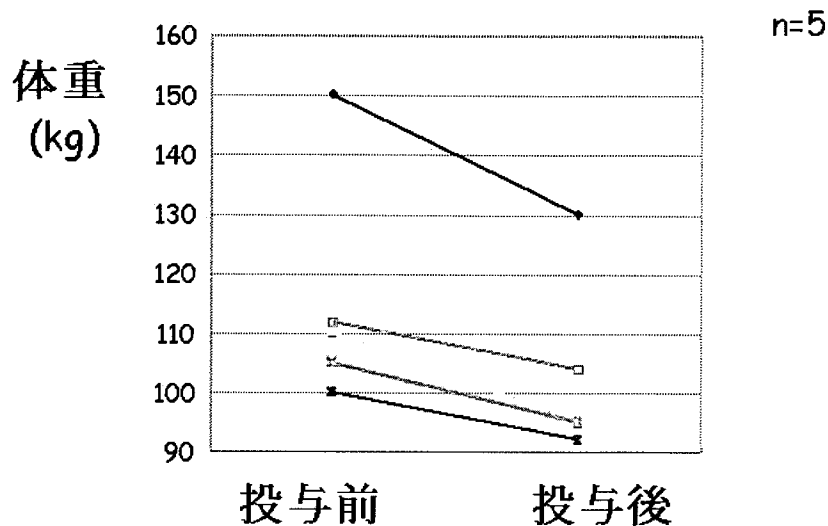


図 18. 体重 100kg 以上を対象とした、CPAP 療法からの離脱可能例の体重変化

5. 体重 80kg 以上代の睡眠時無呼吸症候群 143 症例を対象とした検討

睡眠時無呼吸症候群の診断にて CPAP 療法を導入した症例を対象として、減量療法の目的を説明し、食事療法の注意（治療前の食事摂取カロリーから 500 Kcal / day 下げるように）を与え、運動もするように（毎日最低 30 分の歩行）勧めた男性 136 例、女性 7 例を対象とした。実際に、食事療法・運動療法が施行されたか否かの検討はしていない。年齢：43.1 ± 1.0 歳、AHI：57.2 ± 1.9 / hr、体重 84.6 ± 0.2 kg という症例であった。防風通聖散エキス剤を 5.0g / day 2x（朝、夕）を 6 ヶ月間投与した。5kg 以上の体重減少を認めた症例を効果あり群として、5kg 未満の体重減少

であった症例を効果なし群とした。

効果あり群は 60 例であり、体重は 84 ± 0.4 kg から 77.6 ± 0.4 kg に減少した。効果なし群は 83 例であり、84.6 ± 0.3 kg から 83.2 ± 0.3 kg とほぼ体重は不変であった（図 19）。但し、効果なし群でも、体重の値には大きな変化はなかったが、腹囲が減少した、体重が増加しなかった、便通が良くなり気分が良くなり服用を続けたいという症例もあった（図 20）。効果あり群（図 21）でも、体重は 5kg 以上減少したが、睡眠時無呼吸症候群の病態には、ほとんど影響しない症例もあった。効果あり群と、効果なし群の臨床的な差異は、年齢であり、防風通聖散は若年群の方がより有効である可能性が示唆された。

Responder 中の 21 例は、体重は標準体重にはなっておらず、無呼吸が消失したわけではないが、CPAP を施行しなくても、以前のような傾眠

等の自覚症状がなく、CPAP から離脱した症例もみられた (図 22)。しかし、これらの症例でも、CPAP 離脱後の経過観察は必要と考えられた。

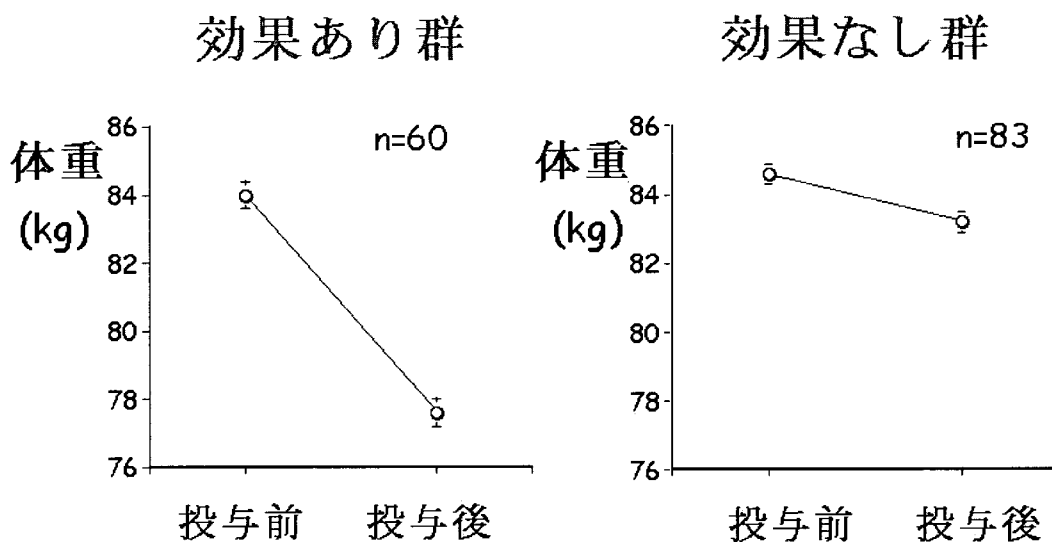


図 19. 体重 80kg 代の SAS 症例に対する防風通聖散の効果

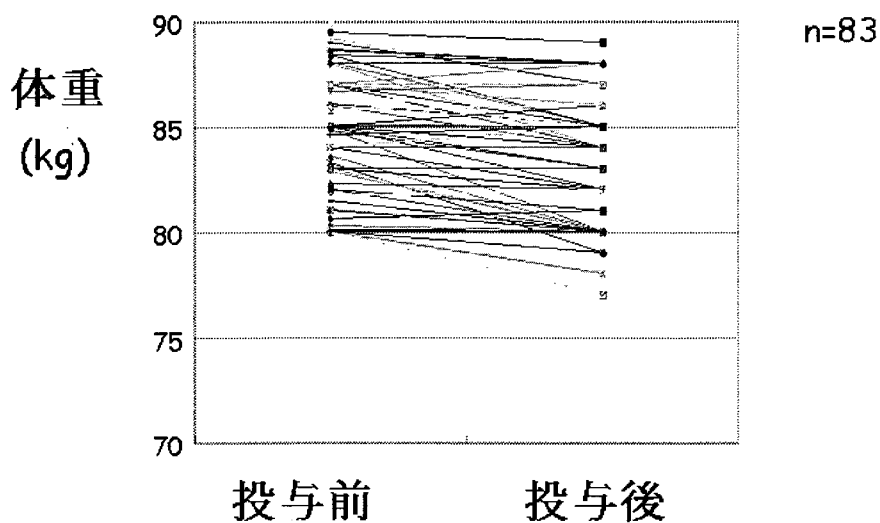


図 20. 体重 80kg 代の症例を対象とした、防風通聖散効果なし群における個々の症例の体重変化

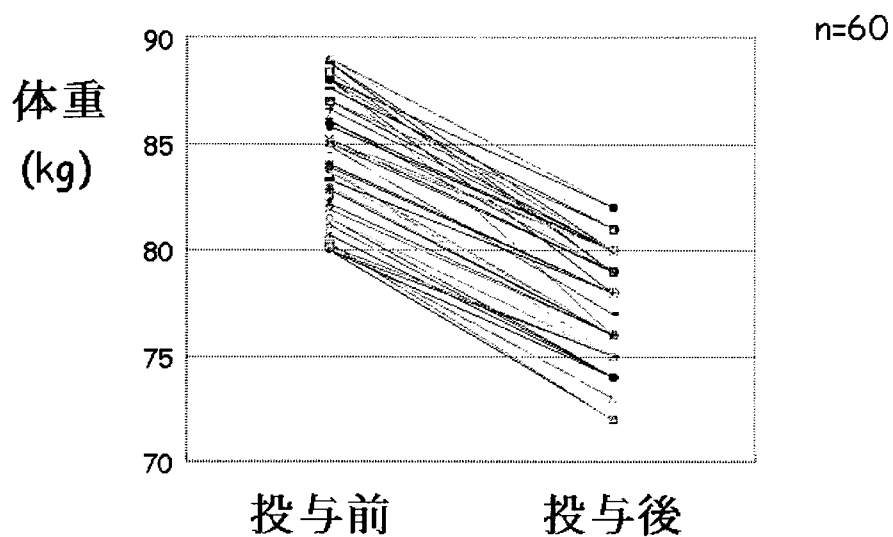


図 21. 体重 80kg 代の症例を対象とした、防風通聖散効果あり群における個々の症例の体重変化

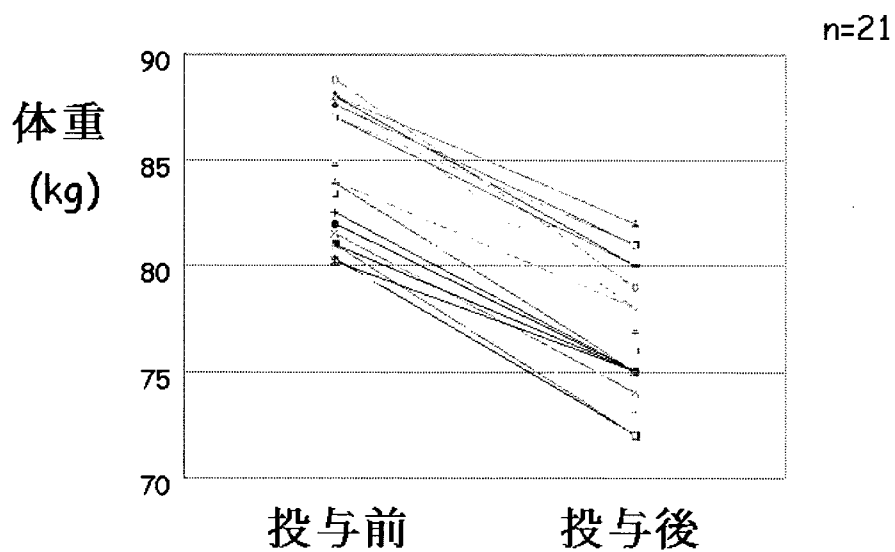


図 22. 体重 80kg 代を対象とした、CPAP 療法からの離脱可能例の体重変化

表 9. 防風通聖散効果あり群となし群の比較

	効果あり群 (n=60)	効果なし群 (n=83)
性別 (M/F)	56 / 4	80 / 3
年齢	40.3 ± 1.0 yr	53.8 ± 1.3 yr
AHI	53.1 ± 1.9 /hour	60.1 ± 1.3 yr /hour
体重	84.6 ± 0.4 kg	84.6 ± 0.3 kg

D. 考察

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

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 ± 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う傾向は同様であった。

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。

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、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、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。

肥満症の治療の基本として以下のことが挙げられる。1) 標準体重を目標にする必要はない、2) 軽度の減量でも、脂肪細胞からのサイトカイン産生の減少が認められ、病態の改善が得られる、3) 内臓脂肪は皮下脂肪の約 3 倍のサイトカイン産生能力があるので、特に内臓脂肪の減少が重要である。すなわち、脂肪細胞は、その存在のために太ってくるということだけではなく、TNF- α 等の分泌細胞としての機能も有しているということを認識しておく必要がある。

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、すなわち解剖学的に上気道の内径が広がれば、他の神経学的な因子は変わらなくても、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と、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（熱産生の増加）が考えられる。防風通聖散の作用機序の一部は、 β 3-adrenergic 受容体に作用し、熱産生を司る褐色脂肪組織の活性化、白色脂肪細胞の減少を引き起こすことである。防風通聖散の構成生薬である麻黄の中にはエフェドリンが含まれており、交感神経刺激作用があり、基礎代謝を亢進させる作用がある。また、連翹・荊芥は、フォスフォジエステラーゼの阻害作用があり、細胞内 cAMP 濃度の上昇が起こり、白色脂肪細胞分解、褐色脂肪組織の熱産生持続作用がある（図 20、図 21）。ヒトは白色脂肪細胞が多くであり、褐色脂肪細胞は少ない。また、細胞膜の β 3 受容体は褐色脂肪組織に多いことが知られている。しかし、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。

肥満は、睡眠時無呼吸症候群症例すべての誘因ではないが、かなりの症例では肥満が睡眠時無呼吸症候群病態の悪化に關与している。睡眠時無呼吸症候群も肥満症の一つであり、脂肪細胞からのサイトカインが病態を修飾している可能性がある。肥満の治療により、睡眠時無呼吸症候群からの離脱に成功する症例もある。