

(2) 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（図6）。その減少は睡眠中ばかりではなく日中も有意であった（図7）。閉塞型無呼吸患者の心拍数は無呼吸低呼吸指数（ $r = 0.38$, $p = 0.003$ ）、睡眠中の酸素飽和度90%

以下時間が占める割合（ $r = 0.34$, $p = 0.008$ ）と有意に相関しており（図8）、nCPAP使用による心拍数の低下も睡眠中の酸素飽和度90%以下時間が占める割合の低下と有意（ $r = 0.56$, $p < 0.0001$ ）に相関していた（図9）。また、nCPAP治療前の心拍数と血清アディポネクチン濃度には逆相関関係を認めた（図10）。

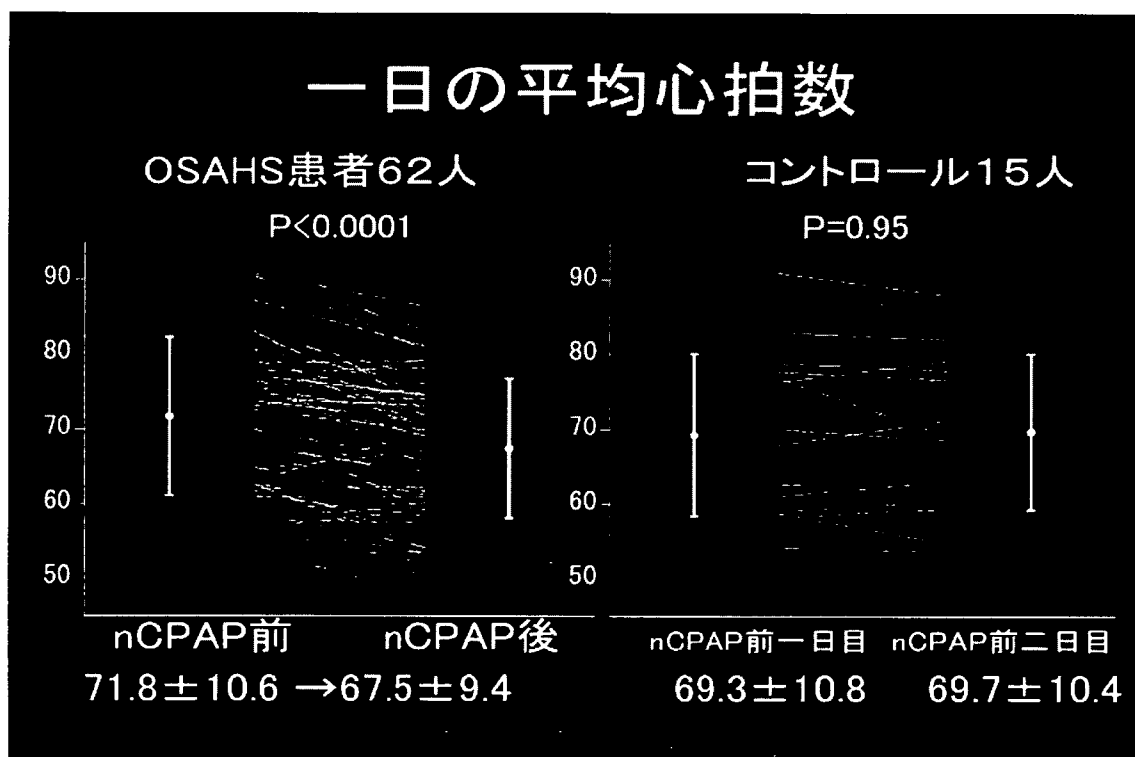


図6. nCPAPによる心拍数の変化

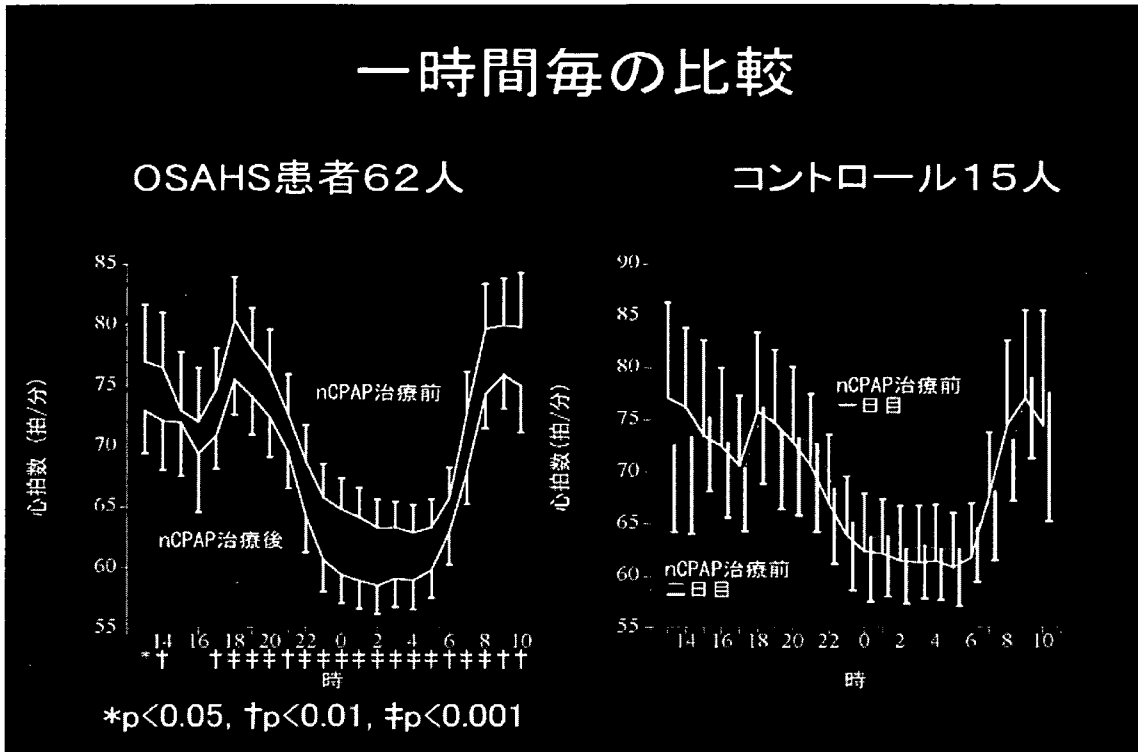


図 7. nCPAP 使用前後の、時間による心拍数の変化

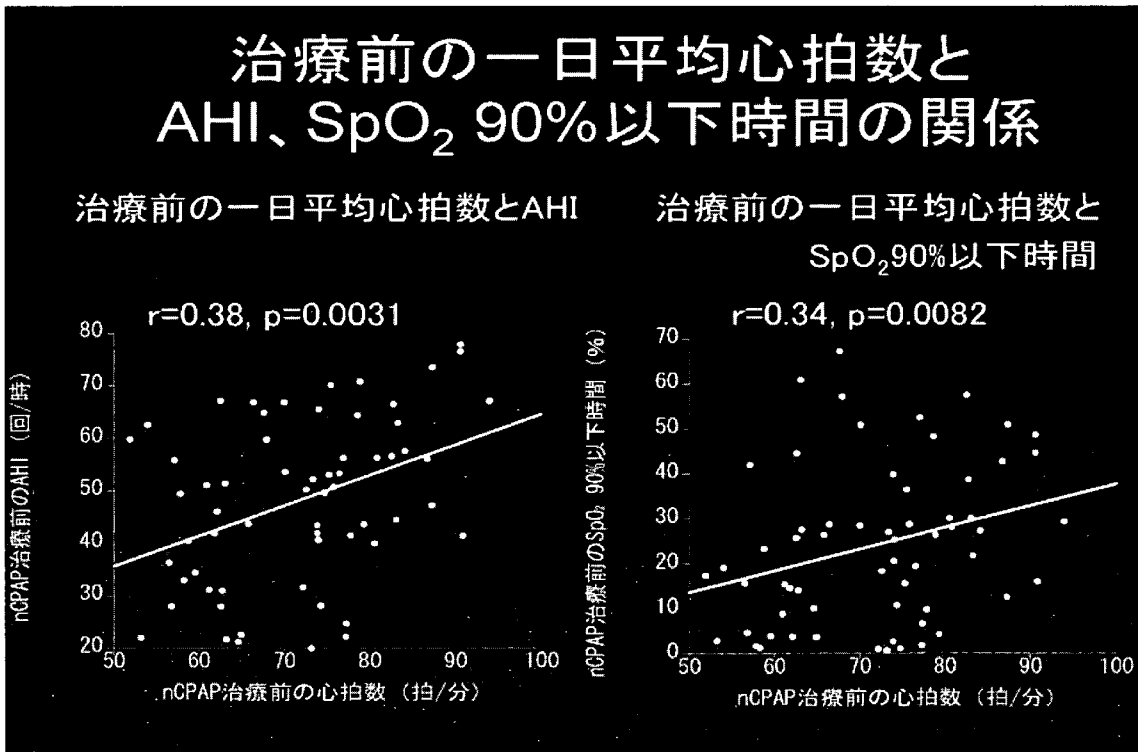


図 8. 心拍数と無呼吸低呼吸指数・睡眠中の酸素飽和度 90%以下時間が占める割合の関係

治療前後の一日平均心拍数の変化と AHIの変化、SpO₂ 90%以下時間の変化の関係

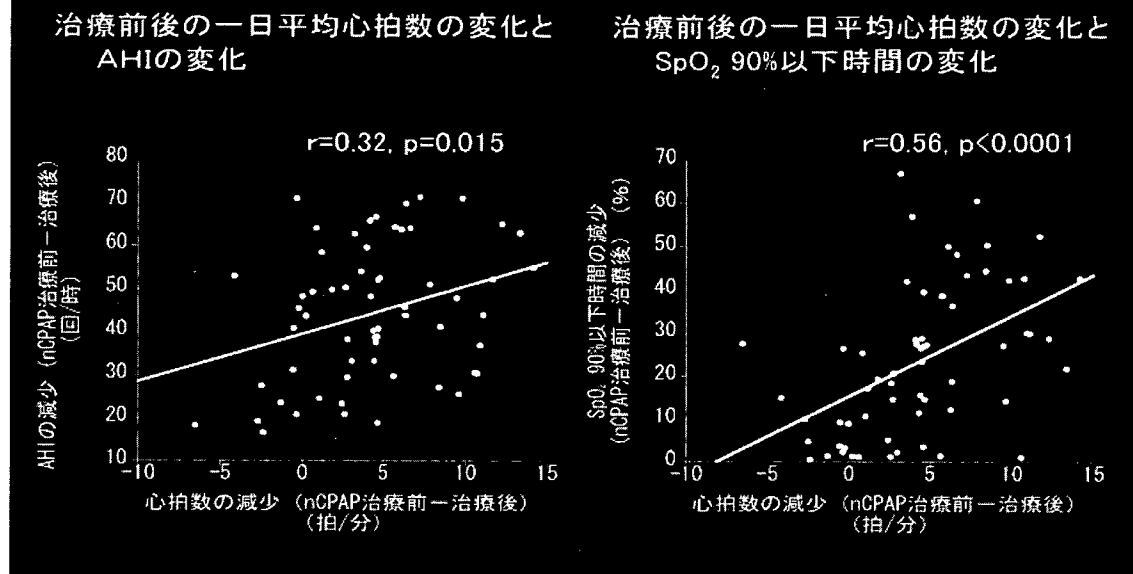


図 9. nCPAP 使用による心拍数の低下と AHI および睡眠中の酸素飽和度 90% 以下時間が占める割合の関係

血清アディポネクチン濃度と 心拍数の関係

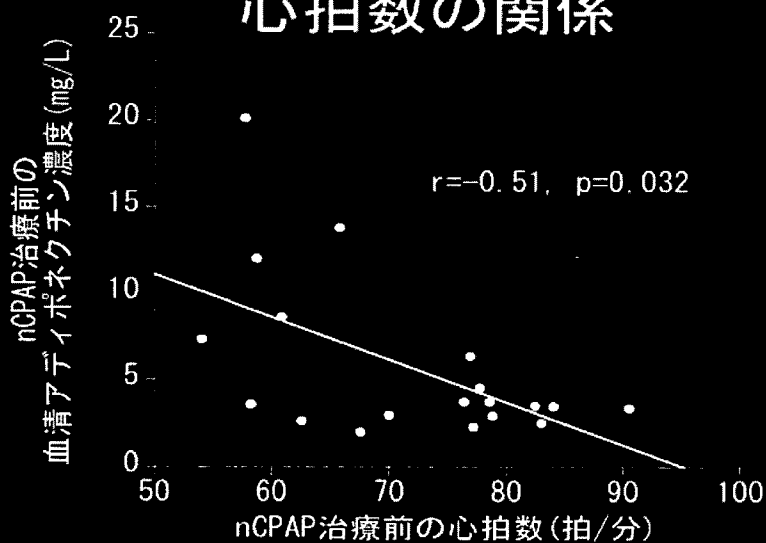


図 10. nCPAP 治療前の心拍数と血清アディポネクチン濃度の関係

E. 結論

(1) 1日平均3時間以上のnCPAP治療は平均51歳の患者群の拡張期血圧を7.4mmHg有意に低下させたが、Prospective Studies Collaborationの報告(Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2002; 360: 1903)に準拠するとこの世代の7.4mmHgの拡張期血圧の低下は、脳卒中死の49%、虚血性心疾患死の37%低下させる可能性があることになる。この研究は*Journal of Hypertension* (Chin K, et al. 2006; 24: 2091)に収載され、Editorials (Insalaco G, et al : *Journal of Hypertension* 2006; 24: 1927)にも取り上げられた。今後の研究課題としては、nCPAPのこのような血圧降下作用がどのような群、例えばどのような年齢群でより有効であるかなどを明らかにすることは重要であると考えられる。

(2) nCPAP使用は閉塞型無呼吸患者の心拍数を有意に低下させる。nCPAPによる心拍数の低下は予後改善をもたらす可能性がある。この研究は*Quarterly Journal of Medicine* (Sumi K, et al. *Q J Med* 2006: 99: 545)に収載された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Chin K, Nakamura T, Fukuhara S, Takahashi K, Sumi K, Matsumoto H, Niimi A, Mishima M, Nakamura T. Falls in blood pressure in patients with

obstructive sleep apnoea after long-term nasal continuous positive airway pressure treatment. *Journal of Hypertension* 2006; 24:2091-2099

Sumi K, Chin K, Takahashi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A, Mishima M. Effect of nCPAP therapy on heart rate in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Quarterly Journal of Medicine* 2006; 99:545-553.

Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, Uematsu A, Katsura K, Sakurai S, Murata A, Sakakibara H, Chin K, Hida W, Nakamura H. Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a Multi-center study. *Inter Med* 2006; 45:1121-1125.

福原俊一、竹上未紗、鈴鴨よしみ、陳和夫、井上雄一、角谷寛、岡靖哲、野口裕之、脇田貴文、並川努、中村敬哉、三嶋理晃、Murray W. Johns. 日本語版 the Epworth Sleepiness Scale (JESS)-これまで使用されていた多くの「日本語版」との主な差異と改訂- 日本呼吸器学会誌 44:896-898, 2006

陳和夫 高齢者睡眠時無呼吸(SAS)の治療は持続陽圧呼吸(CPAP)が第一選択である。(Pro) 第48回日本老

年医学会学術集会記録（老齡医療における Controversy）日本老年学会誌 43:734-737, 2006

陳和夫 睡眠時無呼吸症候群. Common Disease インストラクションマニュアル患者に何をどう説明するか。Medicina 43（12：増刊号）：327-331、2006

陳和夫 睡眠時無呼吸-低呼吸症候群とメタボリックシンドローム. 睡眠呼吸障害治療による心血管疾患の改善. 循環制御 27:110-114, 2006

陳和夫 呼吸調節機能検査、夜間睡眠モニター、In: 内科学.(金沢一郎、北原光夫、山口徹、小俣政男、編) 医学書院、東京 pp.1015-1017, 2006

中村敬哉 陳和夫 三嶋理晃 睡眠時無呼吸症候群 In: 臨床病態学（北村聖、貫和敏博、編）NOUVELLE HIROKAWA、東京 pp. 337-341, 2006

陳和夫 閉塞性睡眠時無呼吸・低呼吸症候群 どの観点から取り組むか。In: 睡眠医学を学ぶために 専門医の伝える実践睡眠医学（立花直子、NPO 法人大阪スリープヘルスネットワーク編）永井書店、東京 pp. 215-224, 2006

陳和夫 睡眠時無呼吸症候群に対す

る CPAP 療法、In: 別冊医学のあゆみ「睡眠時無呼吸症候群」（石井芳樹編）医歯薬出版、東京 pp. 81-86, 2006.

陳和夫 睡眠時無呼吸症候群. In: 呼吸の事典」（有田秀穂編）292-312 朝倉書店、東京 pp. 292-312, 2006.

陳和夫 睡眠時無呼吸症候群 In: 今日の治療指針 2006 医学書院、東京 pp. 232-233, 2006

陳和夫. OSAHS の代謝・内分泌・免疫機能への影響、In：睡眠時呼吸障害 Update 2006.（山城義広、井上雄一、編集）日本評論社、東京 pp. 125-132, 2006.

Takahashi K, Chin K, Nakamura H, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Fukuhara S, Yodoi J, Mishima M. Plasma thioredoxin, a novel oxidative stress marker, in patients with obstructive sleep apnea before and after nasal continuous positive airway pressure. *Antioxidants & Redox Signaling* (in press)

Takahashi K, Chin K, Akamizu T, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Tsuboi T, Fukuhara S, Kangawa K, Mishima M. Acylated ghrelin level in patients with obstructive sleep apnoea before and

after nasal CPAP treatment. *Respirology* (in press)

Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K, Sumi K, Nakamura T, Takahashi K, Wakamura T, Horita S, Oka Y, Minami I, Fukuhara S, Kadotani H. Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a Japanese male working population. *Sleep* (in press)

Chin K, Takahashi K, Ohmori K, Iwasa T, Matsumoto H, Niimi A, Doi H, Ikeda T, Nakahata T, Komeda M, Mishima M. Noninvasive ventilation for pediatric patients under 1 year of age after cardiac surgery. (*J Thoracic Cardiovascular Surgery*) 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. *Medicina* 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
 陳 和夫

A. 研究目的

成人群と高齢者群（60歳以上）の重症 OSA 患者の長期 CPAP 治療による血圧変化を調べる。

B. 研究方法

長期間追跡できた CPAP 治療中 OSA 患者 92 名の血圧の変化を 60 歳未満・以上・CPAP 使用時間にて群分けし開始前、開始 600 日後、開始 1000 日後の血圧を検討した（表 1-3）。

	Before CPAP	After 600 days of CPAP	After 1000 days of CPAP	P value
F/M	11 / 81			—
Age (years)	55.6 (53-58)			—
BMI (kg/m ²)	27.9 (27.0-28.7)	27.5 (26.5-28.4)	27.3 (26.3-28.2)	0.08
RDI (events/hr)	43.0 (39.4-46.6)			—
—				—
Actual usage time (hr/day)		4.23 (3.77-4.69)	4.14 (3.68-4.60)	0.11
Systolic blood pressure (mmHg)	136.9 (133.8-140.0)	133.0 (130.9-134.9)	133.3 (130.9-135.7)	0.3
Diastolic blood pressure (mmHg)	84.8 (82.2-87.4)	78.8 (76.5-81.1)	80.5 (78.7-82.4)	0.003

表 1. 対象患者（N=92）

	60歳未満	60歳以上	P value
F / M	6 / 40	5 / 41	0.86
good / poor compliance	32 / 14	29 / 17	0.59
Age (years)	44.6 (42-47)	66.7 (65-68)	<0.0001
BMI (kg/m ²)	29.2 (27.9-30.4)	26.5 (25.6-27.5)	0.003
RDI (events/hr)	47.5 (42.0-52.9)	38.5 (33.8-43.2)	0.02
Usage time 600d (hr/day)	4.42 (3.77-5.06)	4.04 (3.36-4.72)	0.54
Usage time 1000d (hr/day)	4.15 (3.51-4.80)	4.13 (3.44-4.82)	0.997
Systolic blood pressure (mmHg)	135.8 (132.2-139.4)	138.0 (133.0-143.1)	0.65
Diastolic blood pressure (mmHg)	87.3 (83.8-90.9)	82.2 (78.4-86.1)	0.09

表 2. 60 歳未満患者と 60 歳以上患者の比較

	60歳未満3時間以上使用	60歳未満3時間未満使用	P value
F / M	5 / 27	1 / 13	0.65
Age (years)	46.3 (43-49)	40.7 (34.7-46.7)	0.09
BMI (kg/m ²)	29.1 (27.7-30.6)	29.3 (26.6-32.0)	0.82
RDI (events/hr)	47.7 (41.2-54.2)	47.0 (35.8-58.2)	0.83
Systolic blood pressure (mmHg)	136.6 (132.0-141.1)	134.0 (127.5-140.4)	0.59
Diastolic blood pressure (mmHg)	90.0 (85.7-94.3)	81.3 (75.8-86.8)	0.03

	60歳以上3時間以上使用	60歳以上3時間未満使用	P value
F / M	3 / 26	2 / 15	0.94
Age (years)	67.6 (65.7-69.4)	65.2 (63.2-67.3)	0.11
BMI (kg/m ²)	26.5 (25.3-27.8)	26.5 (24.9-28.1)	0.70
RDI (events/hr)	38.5 (32.1-44.9)	38.6 (31.2-46.0)	0.90
Systolic blood pressure (mmHg)	139.8 (134.0-145.6)	135.1 (124.9-145.2)	0.32
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.6 (78.9-88.3)	79.9 (72.6-67.3)	0.57

表 3. 年齢・使用時間別の profile

C. 研究結果

成人、高齢者群の比較では、年齢以外に重症度、BMI に有意差がみられ、成人の CPAP 対象患者は肥満傾向が高齢者に比べより顕著であった (表 2)。92 名全体において拡張期血圧は 600 日後に有意に低下 (84.8 ± 12.6 to 78.8 ± 11.3 mmHg, $p=0.0002$) したが収縮期血圧は有意な低下を認めなかった。60 歳以上と未満の群に

おいても同様に拡張期血圧のみ有意な低下 (≥ 60 : $p=0.02$, < 60 : $p=0.01$) を 1000 日後に認めた。各年齢群をさらに CPAP コンプライアンス良好群 (平均 3 時間/日以上使用) と不良群に分けた。良好群はともに拡張期血圧のみ有意に低下 (≥ 60 : $p=0.01$, < 60 : $p=0.001$) したが、不良群は有意な変化を認めなかった。(図 1)

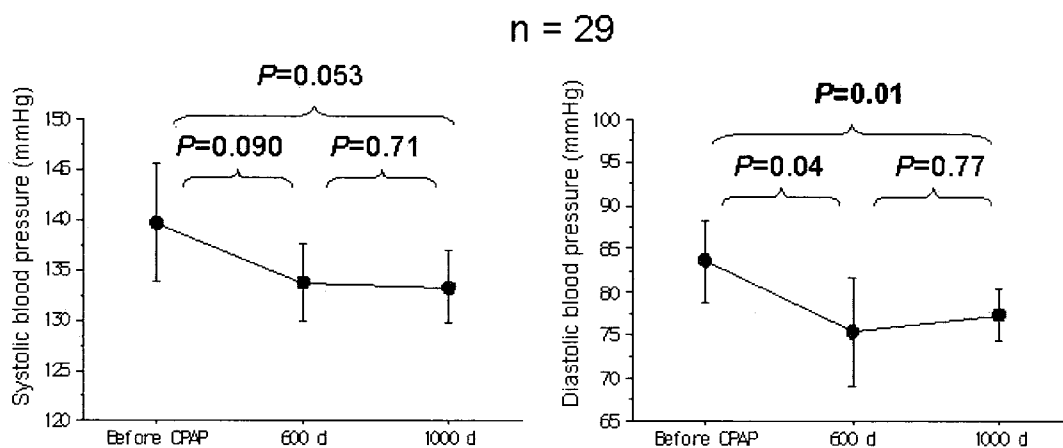


図 1. 60 歳以上 3 時間以上 CPAP 使用患者の血圧変化

収縮期圧は有意に低下せず、拡張期圧は有意に低下した

D. 考察

成人と高齢 OSA 患者は異なる特徴をもつことが報告されている。成

人 OSA 患者と高齢 OSA 患者は経年的悪化に差がある (Young, T., Peppard, P.E., Gottlieb, D.J. :

Epidemiology of Obstructive sleep apnea : A population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165 : 1217~1239.)。成人 OSA 患者は重症度と頸部周囲長、BMI などとの間に強い相関があるが、高齢 OSA 患者は相関が弱い (Young, T., Shahar E., Nieto, F.J., et al. : Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults : The sleep heart health study, Arch Intern Med 2002; 162 : 893~900.)。高血圧自体も成人の高血圧患者は収縮期も拡張期も高い場合が多いのに対し高齢高血圧患者は収縮期高血圧が多いと言われる (National high blood pressure education program working group report on hypertension in the elderly, Hypertension 1994; 23 : 275~285.)。最近の報告で OSA は高齢者の血圧には有意な影響を与えないという報告がみられたが (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.)、高齢 OSA 患者においても 3 時間以上の CPAP 治療を行えば降圧降下があることが明らかになった。また、成人の CPAP 対象 OSA 患者は高齢者に比較して有意に肥満傾向があるので、CPAP 治療と共に肥満に対する治療、すなわち有効な減量法が必要であることが明らかになった。

E. 結論

成人、高齢者の OSA 患者においても 1 日平均 3 時間以上の CPAP 治療にて拡張期血圧の低下が認められたが、成人例に対しては CPAP 療法と共に有効な減量療法も必要と考えられた。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

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
成井 浩司

A. 研究目的

メタボリックシンドローム (metabolic syndrome: MetS) は心血管病変の危険因子の集積であり、その有病率は増加し続けている。MetS と閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) には多数の共通点がある。OSAS は高血圧、インスリン抵抗性、脂質代謝異常などの心血管病変の危険因子と関連があり、OSAS と心血管病変の関係の中で MetS は重要な役割を果たしている。そのため OSAS 患者における MetS の頻度やその関連を解明することは重要である。最近の研究では肥満と独立して OSAS は MetS と関連があることが示されている。さらに最近日本で行われた研究では日本人においても OSAS 患者において MetS の頻度が高いことが示されている。

加齢は SAS の予後に影響を与えることが知られている。過去の研究では若中年の SAS 患者において死亡率が高いことが示されているが、高齢の SAS 患者では死亡率の増加は認められない。

多くの研究で SAS と心血管病変の危険因子に関係があることが示されてきたが、それらのほとんどが中

年を対象とした研究である。OSAS と MetS の頻度は加齢とともに増加するが、その関係について年齢別に解析している研究はほとんどない。そのため、本研究では日本人 OSAS 患者における OSAS と MetS の関係を年齢別に解析することにより、若年者における OSAS と MetS の関係の解明を試みた。

B. 研究方法

研究デザイン

本研究では日本人 OSAS 患者を対象として、日本内科学会の MetS 診断基準を用いて、OSAS と MetS の関係について横断的研究を行った。本研究は当院の倫理基準に基づき実施され、全ての患者からインフォームドコンセントを得ている。

対象症例

虎の門病院睡眠センターに 2005 年 6 月から 2006 年 5 月にかけて入院し OSAS と診断された 543 名の連続した症例を対象とした。除外基準として白人 (2 名)、I 型糖尿病 (3 名、その中で 1 名は白人)、ステロイド療法 (2 名)、ホルモン補充療法 (2 名)、血液透析 (1 名)、データ欠損 (51 名) を設けた。OSAS 患者と高血圧

の関係を年齢別に解析した研究で用いられた基準により、残り 483 名を 60 歳未満と 60 歳以上の 2 群に分類した。

心血管病変危険因子の解析

入院中、患者は健康状態に関する問診、終夜睡眠ポリグラフ検査、身体計測、空腹時血液検査を受けた。看護師が質問表を用いて、病歴、現在使用中の薬剤、喫煙歴、飲酒歴について問診した。喫煙歴は、喫煙したことがない (never)、過去に喫煙していた (former)、現在喫煙している (current) に分類した。飲酒は週 3 回以上飲酒している場合を飲酒ありと判断した。身体計測は朝、裸足、軽装で行った。Body mass index (BMI) は体重 (kg) /身長² (m²) と定義した。ウエスト周囲径は肋骨下縁と前上腸骨棘の midpoint の高さで測定した。血圧は 5 分間安静後、看護師により水銀血圧計を用いて上腕で測定し、3 回の測定の平均値を用い

た。血液検査は早朝空腹時に静脈から採血した。項目は血糖、HbA1c、中性脂肪、総コレステロール、HDL-コレステロールとした。

睡眠時無呼吸の評価

患者は当院睡眠センターにて終夜睡眠ポリグラフ検査を受けた。SomnoStar Alpha Sleep System, Sensor Medics 製の機器を用いて、脳波、眼電図、筋電図、呼吸運動、体位、口鼻の気流、酸素飽和度を測定した。無呼吸と低呼吸はそれぞれ 10 秒以上続く 3%以上の酸素飽和度の低下を伴う 90%以上の気流の停止と 50~90%の気流の停止と定義した。無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index: AHI) は無呼吸・低呼吸の回数/総睡眠時間と定義した。AHI 5 以上を SAS と定義した。患者は他の研究で用いられている診断基準を用いて、軽症 (5.0 ≤ AHI < 20.0)、中等症 (20.0 ≤ AHI < 40.0)、重症 (40.0 ≤ AHI) の 3 群に分類した (図 1)。

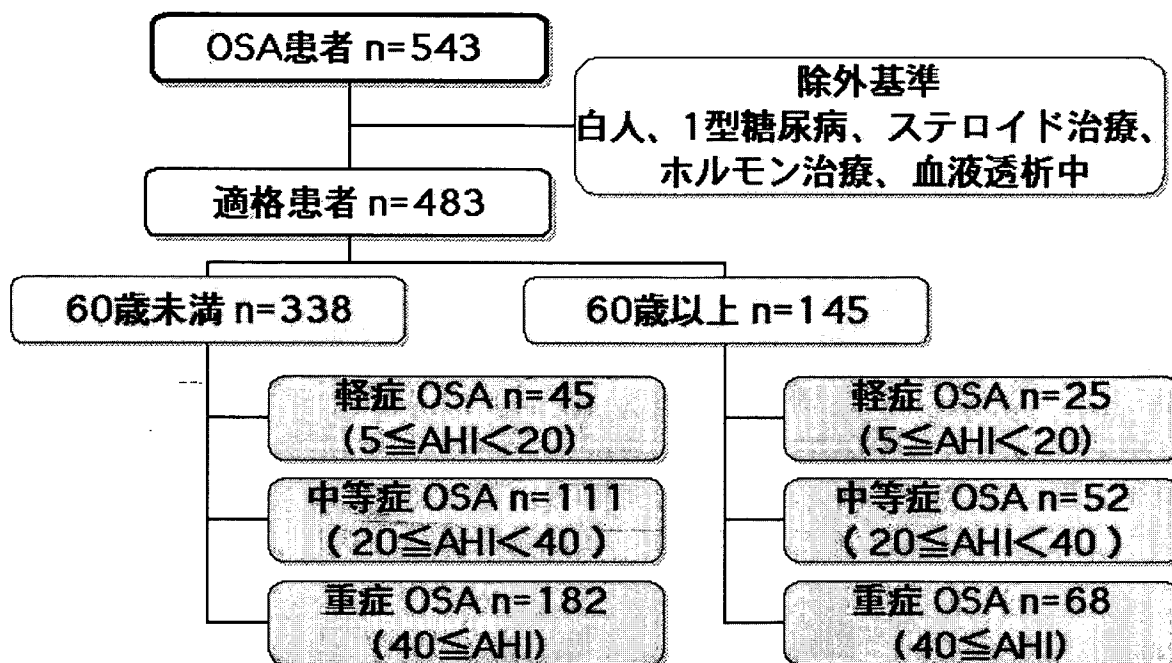


図 1. 対象症例の分類

メタボリックシンドロームの診断基準

本研究では 2005 年に発表された日本内科学会の診断基準を用いた。

表 1. メタボリックシンドロームの診断基準

	内蔵脂肪蓄積	
ウエスト周囲径	男性 ≥ 85cm	女性 ≥ 90cm
上記に加えて以下のうち 2 項目以上		
高トリグリセライド血症	≥ 150mg/dl	
かつ/または		
低 HDL コレステロール血症	< 40mg/dl	
男女とも		
収縮期血圧	≥ 130mmHg	
かつ/または		
拡張期血圧	≥ 85mmHg	
空腹時高血糖	≥ 110mg/dl	

※高 TG 血症、低 HDL-C 血症、高血圧、糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合は、それぞれの項目に含める。

統計解析

各計測値は記述統計を用いて解析された。連続変数は平均±標準偏差として表記した。連続変数は分散分析及び Bonferroni 検定により解析し、カテゴリー変数は χ^2 乗検定により解析した。肥満と独立して SAS と MetS が関係あるか解析するために、年齢・BMI・性別・喫煙歴・飲酒歴を共変量として多変量ロジスティック回帰分析を行った。P 値<0.05 を統計学的に有意と判断した。統計解析は SPSS version 11.0 (Chicago, IL, USA)を用いて行った。

C. 研究結果

患者背景

本研究に参加した 483 名の中で、60 歳未満は 338 名（男性 332 名、女性 16 名）、60 歳以上は 145 名（男性 125 名、女性 20 名）であった。表 1、

表 2 にそれぞれの群の患者背景を示す。

60 歳未満は軽症 45 名、中等症 111 名、重症 182 名、60 歳以上では軽症 25 名、中等症 52 名、重症 68 名であった。年齢は両方の群において軽症・中等症・重症に有意な差は認められなかった。両方の群において SAS の重症度が増加するに従い、BMI・ウエスト周囲径は増加した。喫煙歴・飲酒歴に関しては、60 歳未満において軽症及び中等症で飲酒が多かったが、それ以外に有意な差は認められなかった。現在使用中の薬剤・既往歴に関しては、60 歳未満において軽症で脳血管障害が多かったが、それ以外に有意な差は認められなかった。

表 2. 60 歳未満の患者 338 名の患者背景

	Mild	Moderate	Severe
Number	45	111	182
Male	40 (88.9%)	108 (97.3%)	174 (95.6%)
Age (year)	47.9 ± 8.3	47.5 ± 9.1	46.5 ± 8.3
BMI (kg/m²)	25.1 ± 3.7	26.9 ± 4.4	28.8 ± 4.6*†
WC (cm)	89.9 ± 10.1	94.9 ± 11.3*	98.6 ± 11.1*†
SBP (mmHg)	119.2 ± 13.3	124.7 ± 15.1	127.8 ± 14.6*
DBP (mmHg)	68.9 ± 10.5	72.9 ± 12.2	75.8 ± 11.4*
TC (mg/dL)	193.8 ± 33.8	195.9 ± 33.0	202.6 ± 33.5
TG (mg/dL)	163.6 ± 102.8	192.4 ± 176.3	198.9 ± 142.2
HDL-C (mg/dL)	47.6 ± 13.7	47.1 ± 13.5	46.0 ± 9.3
BG (mg/dL)	97.6 ± 15.4	103.7 ± 23.0	105.1 ± 24.6
HbA1c (%)	5.1 ± 0.5	5.5 ± 1.0	5.6 ± 0.9*
AHI (number/hour)	13.5 ± 4.6	30.6 ± 5.7*	62.4 ± 17.1*†
Smoking			
Never	33 (73.3%)	72 (64.9%)	106 (58.2%)
Current	11 (24.4%)	36 (32.4%)	65 (35.7%)
Former	1 (2.2%)	3 (2.7%)	11 (6.0%)
Alcohol	32 (71.1%)	77 (69.4%)	100 (54.9%)
Medication			
Antihypertensive	8 (17.8%)	27 (24.3%)	58 (31.9%)
Fibrate	1 (2.2%)	3 (2.7%)	8 (4.4%)
Statin	3 (6.7%)	8 (7.2%)	14 (7.7%)
OHA	0 (0.0%)	8 (7.2%)	8 (4.4%)
Insulin	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Prevalence (previously diagnosed)			
Type 2 DM	0 (0.0%)	8 (7.2%)	10 (5.5%)
CAD	1 (2.2%)	3 (2.7%)	7 (3.8%)
CVA	2 (4.4%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)

※ 値は平均値±SDで示し、統計解析はANOVA with Bonferroni testで評価した。数字は実数 (%) である。* P < 0.05 vs mild, † P < 0.05 vs moderate. AHI, apnea-hypopnea index; CAD, 虚血性心疾患; CVA, 脳血管障害

表 3. 60 歳以上の患者 145 名の患者背景

	Mild	Moderate	Severe
Number	25	52	68
Male	20 (80.0%)	41 (78.8%)	64 (94.1%)
Age (year)	66.9 ± 5.3	66.4 ± 4.8	67.3 ± 5.9
BMI (kg/m ²)	24.2 ± 2.7	25.4 ± 2.8	26.1 ± 3.2*
WC (cm)	86.1 ± 8.5	90.1 ± 9.6	93.6 ± 8.8*
SBP (mmHg)	124.9 ± 18.5	127.8 ± 22.2	130.4 ± 17.8
DBP (mmHg)	70.2 ± 9.6	70.6 ± 11.5	72.2 ± 11.4
TC (mg/dL)	202.5 ± 30.3	196.2 ± 28.7	193.2 ± 29.9
TG (mg/dL)	123.8 ± 53.4	135.7 ± 76.2	133.9 ± 67.9
HDL-C (mg/dL)	50.6 ± 9.0	50.0 ± 8.1	48.7 ± 11.4
BG (mg/dL)	102.6 ± 23.9	98.2 ± 13.2	104.3 ± 20.8
HbA1c (%)	5.7 ± 1.4	5.4 ± 0.4	5.6 ± 0.9
AHI (number/hour)	13.9 ± 4.0	30.1 ± 5.7*	57.0 ± 12.5*†
Smoking			
Never	18 (72.0%)	40 (76.9%)	51 (75.0%)
Current	5 (20.0%)	7 (13.5%)	11 (16.2%)
Former	2 (8.0%)	5 (9.6%)	6 (8.8%)
Alcohol	11 (44.0%)	30 (57.7%)	34 (50.0%)
Medication			
Antihypertensive	12 (48.0%)	30 (57.7%)	43 (63.2%)
Fibrate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Statin	4 (16.0%)	11 (21.2%)	15 (22.1%)
OHA	1 (4.0%)	2 (3.8%)	3 (4.4%)
Insulin	0 (0.0%)	1 (1.9%)	4 (5.9%)
Prevalence (previously diagnosed)			
Type 2 diabetes	1 (4.0%)	3 (5.8%)	7 (10.3%)
CAD	2 (8.0%)	11 (21.2%)	7 (10.3%)
CVA	1 (4.0%)	4 (7.7%)	12 (17.6%)

メタボリックシンドロームの構成要素

血圧に関しては、60歳未満においてSASの重症度が増加するに従い、収縮期血圧、拡張期血圧ともに上昇した。しかし60歳以上において、収縮期血圧、拡張期血圧ともに軽症・中等症・重症に有意な差は認められなかった。空腹時血糖、ヘモグロビンA1c、中性脂肪、総コレステロール、HDL-コレステロールに関しては、60歳未満において軽症・中等症でHbA1cが低かったが、それ以外に有意な差は認められなかった。

メタボリックシンドロームの有病率・睡眠時無呼吸症候群との関係

MetSの有病率は60歳未満338名

中126名(37.3%)、60歳以上145名中50名(34.5%)であった。図1と図2に年齢及び重症度別のMetSの有病率を示す。60歳未満では、年齢、性別、BMI、飲酒歴、喫煙歴を補正した多変量ロジスティック回帰分析における軽症に対するオッズ比は中等症にて2.4(95%CI 0.9~6.4、P=0.077)、重症にて3.9(95%CI 1.5~10.0、P=0.005)であった(表4)。しかし、60歳以上では、軽症に対するオッズ比は中等症にて1.4(95%CI 0.4~5.3、P=0.594)、重症2.9(95%CI 0.8~10.1、P=0.101)であった。また、60歳未満では年齢とBMIが独立してMetSと関係し、60歳以上では、BMIが独立してMetSと関係していた(表6)。

図 1. 60 歳未満の SAS 患者 (338 人) における MetS の有病率

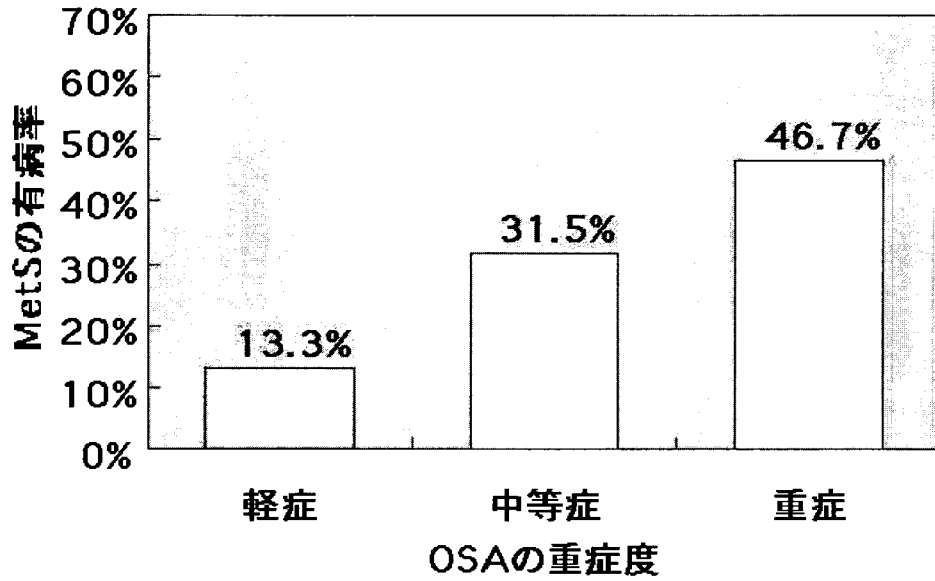


図 2. 60 歳以上の SAS 患者(145 人)における MetS の有病率

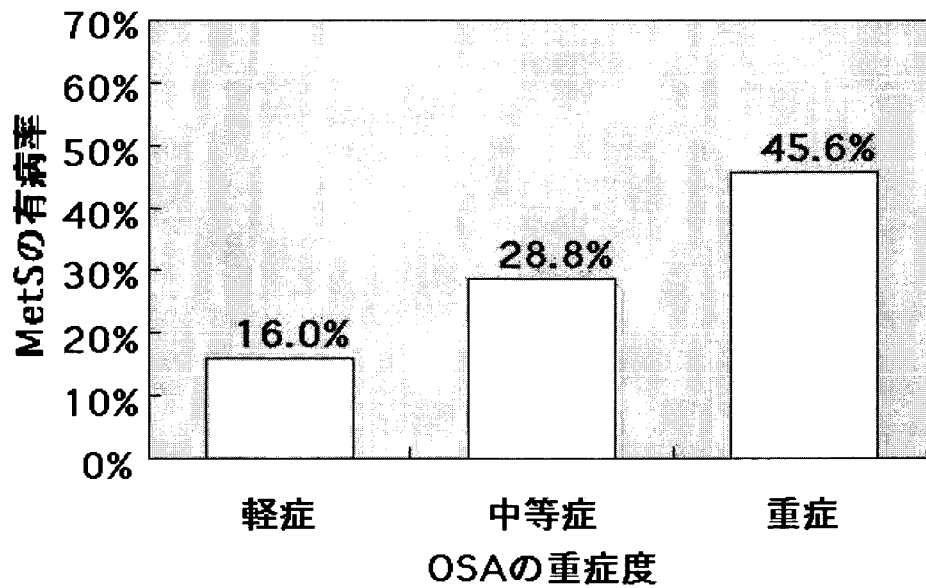


表 3. 60 歳未満及び 60 歳以上における MetS の危険因子に関するロジスティック回帰分析

多変量解析の結果

	60歳未満		60歳以上	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
年齢 (per 10歳)	1.6 (1.2-2.2)	0.004	0.8 (0.4-1.8)	0.559
男性 (vs. 女性)	2.2 (0.6-8.1)	0.232	2.2 (0.5-9.5)	0.300
BMI (per 1kg/m ²)	1.1 (1.1-1.2)	<0.001	1.3 (1.1-1.5)	<0.001
喫煙				
現在喫煙 (vs. 非喫煙)	1.2 (0.7-1.9)	0.567	0.6 (0.2-1.8)	0.383
過去喫煙 (vs. 非喫煙)	1.7 (0.6-5.2)	0.330	0.8 (0.2-3.1)	0.717
飲酒	0.9 (0.5-1.5)	0.716	0.4(0.2-1.0)	0.055
OSA				
中等症 (vs. 軽症)	2.4 (0.9-6.4)	0.077	1.4 (0.4-5.3)	0.594
重症 (vs. 軽症)	3.9 (1.5-10.0)	0.005	2.9 (0.8-10.1)	0.101

D. 考察

われわれが調べる限り、本研究は SAS と MetS の関係を年齢別に分けて解析した初めての研究である。本研究で 60 歳以上と比較して 60 歳未満では SAS と MetS はより強い関係があることが分かった。このことは SAS と様々な心血管病変の危険因子の複雑な関係の解明に有用であり、SAS に関連がある心血管病変に対する危険性が高い患者を同定するのに役立つと思われる。

本研究の結果は、若中年者と高齢者では SAS は MetS に関して異なる臨床的意義があることを示唆している。この機序は明らかにされていない

いが、年齢による SAS の臨床的意義の違いについては文献的に幾つか報告されている。例えば、最近の研究では 60 歳未満において睡眠呼吸障害は収縮期/拡張期高血圧と関連があることが示されたが、60 歳以上においてこの関係は認められなかった。また SAS の死亡率に関する研究では若年者で相対死亡率が最も高く、加齢とともに減少し、50 歳未満ではコントロール群と比較して有意な差がなくなる。この加齢に伴う相対死亡率の低下は低酸素-再酸素化を夜間に繰り返すことにより起こる”ischemic preconditioning”により心血管系が保護されることにより説

明されると Lavie は仮説を立てている。しかし、うえ収縮期/拡張期高血圧に関する研究はこの加齢に伴う相対死亡率の低下は加齢に伴う心血管病変の危険因子の相対リスクの低下が寄与している可能性を示唆している。他の可能性として呼吸調節異常を伴う肥満の関与の程度の違いや間歇的な上気道の閉塞に対する生理学的な反応の違いなどが挙げられるが、いずれにしろその機序を解明するために更なる研究が必要である。

NCEP-ATPⅢの診断基準を用いて行われた SAS と MetS に関する 2 つの研究では、英国の研究では SAS 患者の中で 87% が MetS であり、香港の研究では SAS 患者の中で 55% が MetS であった。本研究と同様に日本内科学会の診断基準を用いて行われた日本の研究では、SAS 患者の中で男性の 49.5%、女性の 32.0% が MetS であった。英国で行われた研究では他の研究よりも有病率が高いが、これは白人の平均 BMI が高いことが一因と考えられる。それ以外にも遺伝要因、環境要因が影響している可能性が考えられる。

本研究には幾つか欠点がある。① referral bias: 睡眠センター患者を対象としているため SAS と肥満の両方の特徴を持つ患者が多く、その関連性を高めている。② survival bias: SAS と MetS が両方存在すると心血管病変の罹患率・死亡率は増加すると考えられる。本研究の参加者は生

存している患者に限定しているため、特に 60 歳以上の場合、死亡例が除外されることは SAS と MetS の関係を過少評価している可能性がある。③ 欠損データ: 51 例 (9.4%) の症例のデータが欠損していたため解析に用いなかったが、これらのデータ欠損は無作為に起こっており、結果の解釈には影響を与えないと考えられる。

E. 結論

本研究より BMI や他の共変量とは独立して OSA と MetS は関連しており、その関係は若年者において強いことが示唆された。これが OSA 患者における心血管病変による死亡率が高い一因であると考えられる。現状では OSA と診断される患者の多くは中高年であり、OSA と MetS の関連が若年者において強いことを考慮すると、より早期からの OSA のスクリーニング及び治療的介入が必要であると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kasai T, Narui K, Dohi T, Takaya H, Yanagisawa N, Dungan G, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S. First experience of using new adaptive servo-ventilation device for Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea among Japanese patients with congestive heart failure – Report