

図2 休養の充足度の回答分布

表2 休養の充足度の回答分布
 -対象者の背景とのクロス集計表-

	休養の充足度(%)				P値
	とれている	まあとれている	あまりとれていない	まったくとれていない	
全体	25.6	50.0	21.1	3.3	
性別					
男性	27.5	49.6	20.2	2.7	0.35
女性	24.0	50.3	21.8	3.9	
年齢階級					
20代	18.2	52.3	26.5	3.0	<0.01
30代	16.1	51.8	26.9	5	
40代	16.8	50.0	29.8	3.4	
50代	21.5	47.9	27.3	3.3	
60代	29.6	55.5	13.0	2.0	
70代以上	43.3	44.1	9.1	3.4	
職業					
農林漁業	22.2	48.1	22.2	7.4	<0.01
商工・サービス業	16.9	54.2	26.3	2.5	
事務職	21.3	47.4	28.5	2.8	
労務職	13.5	54.7	27.4	4.4	
自由業・管理職	29.4	41.2	20.6	8.8	
無職の主婦	28.3	49.8	19.5	2.3	
学生	12.0	65.0	10.0	10.0	
その他・無職 ⁴	4.1	45.7	7.4	2.7	
最終学歴					
中学	37.3	45.6	13.0	4.1	<0.01
高校	24.2	52.1	20.8	2.9	
短大・大学	23.5	48.0	24.7	3.8	
地域					
北海道・東北	22.9	58.4	14.5	4.2	0.15
関東・京浜・甲信越	24.9	47.6	23.8	3.6	
北陸・東海	22.8	54.5	20.6	2.1	
近畿・阪神	28.6	45.6	22.3	3.4	
中国・四国	32.8	45.3	21.1	0.8	
九州	23.9	51.6	19.4	5.2	
都市規模					
18大都市	21.1	51.7	22.8	4.4	0.16
その他の市	28.1	48.8	20.2	2.9	
町村	19.9	53.7	22.8	3.7	

* χ^2 乗検定を用いて解析

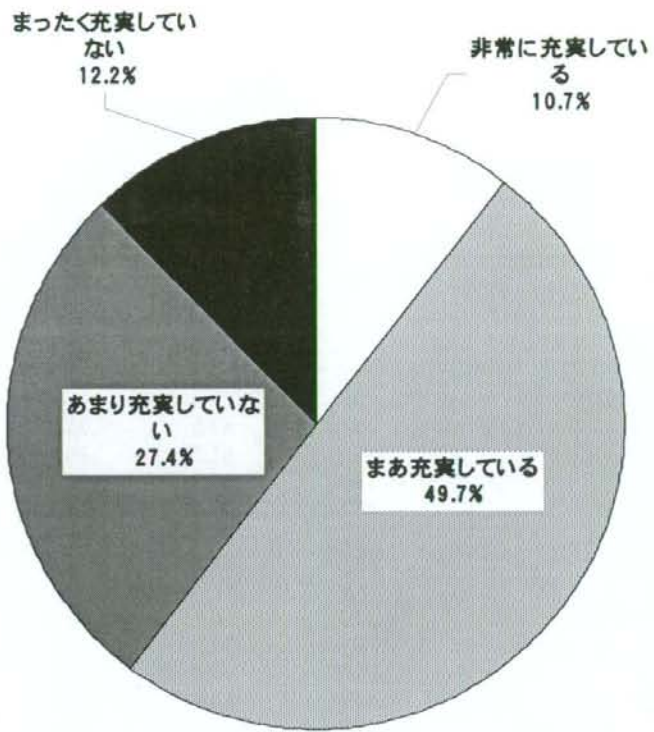


図3 余暇の充実度の回答分布

表3 余暇の充実度の回答分布
 -対象者の背景とのクロス集計表-

	余暇の充実度(%)				P値
	非常に 充実している	まあ 充実している	あまり 充実していない	まったく 充実していない	
全体	10.7	49.7	27.4	12.2	
性別					
男性	11.7	50.1	26.8	11.4	0.59
女性	9.8	49.4	27.9	12.9	
年齢階級					
20代	10.4	45.5	32.8	11.2	<0.01
30代	5.6	47.7	35.5	11.2	
40代	7.2	49.5	32.2	11.1	
50代	8.4	46.0	32.6	13.0	
60代	16.8	54.9	18.0	10.2	
70代以上	13.7	51.9	18.7	15.6	
職業					
農林漁業	18.5	29.6	29.6	22.2	<0.01
商工・サービス業	10.2	49.2	26.3	14.4	
事務職	9.3	53.6	30.2	6.9	
労務職	7.6	45.1	33.2	14.1	
自由業・管理職	5.9	61.8	29.4	2.9	
無職の主婦	11.8	48.7	27.0	12.5	
学生	4.8	66.7	19.0	9.5	
その他・無職	14.5	51.4	19.6	14.5	
最終学歴					
中学	9.6	49.7	21.6	19.2	0.01
高校	10.1	48.3	28.7	12.9	
短大・大学	12.3	52.1	27.3	8.3	
地域					
北海道・東北	9.1	39.5	31.1	20.4	<0.01
関東・京浜・甲信越	13.2	53.8	23.5	9.6	
北陸・東海	9.5	56.3	22.1	12.1	
近畿・阪神	9.3	52.0	28.9	9.8	
中国・四国	5.4	42.6	33.3	18.6	
九州	12.9	43.9	34.2	9.0	
都市規模					
18大都市	10.5	47.3	26.7	15.5	0.47
その他の市	10.7	50.9	27.0	11.5	
町村	11.1	47.4	31.9	9.6	

* χ^2 乗検定を用いて解析

表4 従属変数を“主観的健康感が悪い”こととした、
多重ロジスティック回帰分析の結果

	AOR	95%CI	P値		AOR	95%CI	P値
性別			0.84	睡眠時間(平日)			0.32
男性	1.0			5時間未満	1.0		
女性	1.0	0.7 - 1.7		5時間以上6時間未満	1.0	0.4 - 2.1	
年齢階級			0.11	6時間以上7時間未満	1.0	0.4 - 2.3	
20代	1.0			7時間以上8時間未満	2.2	0.8 - 5.9	
30代	0.9	0.5 - 1.9		8時間以上9時間未満	0.8	0.2 - 4.0	
40代	1.0	0.5 - 2.0		9時間以上	0.6	0.1 - 7.4	
50代	1.0	0.5 - 2.1		睡眠時間(休日)			0.16
60代	0.9	0.4 - 1.9		5時間未満	1.0		
70代以上	2.1	1.0 - 4.6		5時間以上6時間未満	0.9	0.4 - 2.2	
職業			0.26	6時間以上7時間未満	0.8	0.3 - 2.0	
農林漁業	1.0			7時間以上8時間未満	0.4	0.1 - 1.1	
商工・サービス業	0.9	0.2 - 3.6		8時間以上9時間未満	0.5	0.1 - 1.6	
事務職	2.0	0.5 - 7.0		9時間以上	2.0	0.2 - 17.4	
労務職	1.9	0.5 - 6.5		休養の充足度			<0.01
自由業・管理職	1.6	0.3 - 7.9		とれている	1.0		
無職の主婦	2.4	0.7 - 8.1		まあとれている	1.1	0.7 - 1.8	
学生	0.5	0.0 - 6.2		あまりとれていない	2.3	1.3 - 4.0	
その他・無職	2.2	0.7 - 7.6		まったくとれていない	2.9	1.2 - 6.9	
最終学歴			0.06	余暇の充実度			<0.01
中学	1.0			非常に充実している	1.0		
高校	0.8	0.5 - 1.3		まあ充実している	1.6	0.7 - 3.6	
短大・大学	1.2	0.7 - 2.3		あまり充実していない	2.9	1.2 - 7.0	
地域			0.62	全く充実していない	4.9	1.9 - 12.3	
北海道・東北	1.0			運動習慣			0.08
関東・京浜・甲信越	1.5	0.8 - 2.7		常にしていた	1.0		
北陸・東海	1.6	0.8 - 3.1		しばしばした	2.2	1.1 - 4.7	
近畿・阪神	1.5	0.8 - 2.8		時々した	1.6	0.8 - 3.2	
中国・四国	1.0	0.5 - 2.1		めったにできなかった	1.9	0.9 - 3.9	
九州	1.3	0.7 - 2.6		まったくできなかった	2.5	1.2 - 4.9	
都市規模			0.63	飲酒習慣			0.64
18大都市	1.0			毎日	1.0		
その他の市	1.0	0.7 - 1.6		週5~6日	1.2	0.5 - 2.9	
町村	1.3	0.7 - 2.5		週3~4日	1.1	0.5 - 2.4	
ストレス			<0.01	週1~2日	0.8	0.4 - 1.8	
まったくなかった	1.0			月に1~3日	1.4	0.7 - 3.1	
あまりなかった	1.8	0.9 - 3.5		やめた(1年以上)	1.5	0.6 - 3.9	
多少あった	4.1	2.2 - 7.7		ほとんど飲まない(飲めない)	1.5	0.9 - 2.5	
大いにあった	13.1	6.1 - 28.4		喫煙習慣			0.31
				毎日たばこを吸う	1.0		
				ときどきたばこを吸っている	0.6	0.2 - 2.1	
				この1ヶ月は吸っていない	1.0	0.6 - 1.9	
				吸ったことがない	0.7	0.4 - 1.1	

AOR; adjusted odds ratio
CI; confidence interval

不眠症患者の気分状態およびQOLの変化

研究分担者 内村直尚¹

研究協力者 橋爪祐二¹、土生川光成¹、松山誠一郎¹、山本克康¹、小城公宏¹、富松健太郎¹、
本田彰¹、広田進¹

1 久留米大学医学部精神神経科

研究要旨 不眠症患者では夜間に眠れないことだけではなく、不眠に伴う日中のQOLの低下などの問題が認められる。そこで、不眠の改善が昼間の眠気、QOLおよび気分状態に及ぼす影響を検討した。久留米大学病院精神神経科を受診しICD-10の非器質性不眠症の診断を受けた患者20名（男性10名、女性10名、平均年齢 52.3 ± 15.8 歳）を対象に初診時および睡眠薬（ゾルピデム10mg）投与による治療1ヶ月後のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）、エップワース眠気尺度（ESS）、Self-rating Depression Scale（SDS）、気分状態 Profile of Mood States（POMS）およびWHO Quality of Life 26（QOL26）を比較検討した。治療前と比較して治療後は、PSQIスコアおよびESSスコアともに有意に低下した。POMSでは不安—緊張、抑うつ、疲労、混乱が有意に低下し、QOL26では身体的および心理的QOLスコアが有意に改善した。また、SDSスコアも治療後有意に低下した。以上の結果より、不眠を改善させることによって昼間の眠気、QOLおよび気分状態が改善される可能性が示唆された。

A. 研究目的

不眠は睡眠不足や日中の眠気を引き起こし、日中の認知機能や作業効率を低下させ、社会的な事故を引き起こすリスクを高めることが報告されている。また、最新の国際睡眠障害分類（ICSD-2）では不眠症の定義として、夜間に眠れないことだけではなく、眠れないことにより日中の活動に悪影響をきたした場合と明記されている。そこで、不眠症患者に対して、薬物療法による不眠の改善が昼間の眠気、QOL（quality of life）および気分状態に及ぼす影響を検討した。

B. 研究対象と方法

久留米大学病院精神神経科を受診し、ICD-10の非器質性不眠症（F51.0）の診断を受け、過去1ヶ月以上睡眠薬を服用していない外来患者男性10例、女性10例、合計20例（年齢 52.3 ± 15.8 歳、24～72歳、罹病期間 38.2 ± 35.1 月）を対象に初診時および睡

眠薬（ゾルピデム10mg）投与1ヶ月後に評価した。評価項目はピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）による不眠の改善、エップワース眠気尺度（ESS）による昼間の眠気の改善、WHO quality of life 26（QOL26）によるQOLの改善、Profile of Mood States（POMS）による気分状態の改善、自己評価式抑うつ性尺度（SDS）によるうつ症状の改善を用いた。統計学的有意差は、Wilcoxon signed rank testで検定し、有意水準は5%とした。

また、観察期間中はゾルピデム以外の睡眠薬、そのほか睡眠に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は禁止した。

[倫理面への配慮]

全被験者には、事前に研究主旨・副作用の出現可能性や危険性、データ論文使用、プライバシーの保護について口頭・書面にて説明し、同意を得た。なお、本研究は当院倫理委員会の承認を得ている。

C. 結果

PSQI スコアは治療前の 13.5 より治療後の 7.4 へ有意に低下した。下位尺度では睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効率および日中覚醒困難において有意な改善が認められた。ESS スコアは治療前の 8.2 より治療後の 4.3 へ有意に低下した。POMS スコアは治療前に比べ、治療後に不安・緊張、抑うつ、疲労および混乱が有意に低下した。QOL26 では治療前と比較して治療後に身体的および心理的 QOL スコアが有意に増加した。SDS スコアは治療前の 42.1 から治療後の 31.5 へ有意に低下した。

D. 考察

不眠症に対して薬物療法を行った際に患者の不眠の改善とともに昼間の眠気、QOL や気分状態にどのような影響を及ぼすかを検討した報告は海外ではいくつか報告されているものの、わが国での報告は少ない。本研究ではゾルピデム 10mg を 1 ヶ月投与することによって PSQI の有意な低下を認め、明らかに不眠が改善されていた。それとともに ESS スコアが有意に低下し、昼間の眠気の改善、QOL26 スコアが有意に増加し、QOL の改善、POMS スコアが有意に低下し、気分状態の改善、SDS スコアが有意に低下し、うつ症状の改善が示唆された。

E. 結語

不眠症患者においてゾルピデム 10mg を 1 ヶ月間投与を行い、不眠を改善することによって、昼間の眠気、QOL およびうつ症状を含む気分状態が改善した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 発表論文

1. 内村直尚：睡眠障害の診断と治療。久留

米医学会雑誌 71 (5・6) : 221-228, 2008

2. 内村直尚：うつ病患者の不眠に対する超短時間型と長時間型ベンゾジアゼピン (BZ) 系睡眠薬の有用性の検討。Pharma Medica 26 (7) : 95-101, 2008
3. 兒玉隆之、森田喜一郎、森 圭一郎、小路純央、内村直尚：ERP の Microstate 法を用いた LORETA 解析。臨床脳波 50 (10) : 610-614, 2008
4. 大岡由佳、前田正治、大江美佐利、丸岡隆之、古賀章子、松真理、原口雅浩、辻丸秀策、内村直尚：精神臨床現場における被害者・被災者支援の現状と課題。大学病院の過去 10 年間の PTSD 患者の調査から。精神医学 50 (5) : 455-464, 2008
5. 石田 康、長友慶子、池田 学、内村直尚、大内 清、小澤寛樹、北村俊則、近藤 毅、赤崎安昭、佐野 輝、寺尾 岳、西村良二、山田茂人、神庭重信、中村純：プライマリケア医のうつ病診療に関する実態調査。九州神経精神医学 54 (2) : 120-126, 2008
6. MISARI OE, MASAHARU MAEDA, NAOHISA UCHIMURA：Longitudinal Psychological Effects of the Garuda Indonesia Air Disaster in Japan. Kurume Medical Journal 55 : 1-6, 2008

G-2. 著書

1. 内村直尚：レストレスレッグス症候群の治療に用いられる薬物とその特徴。井上雄一、内村直尚、平田幸一編著 レストレスレッグス症候群 (RLS) だからどうしても脚を動かしたい。東京、アルタ出版, 111-118, 2008
2. 内村直尚：睡眠障害—精神生理性不眠症を中心に—。池田宇一、大越教夫、横田千津子監修 病気と薬パーフェクト BOOK2008。東京、南山堂, 887-891, 2008
3. 内村直尚：生徒の睡眠不足と解消法 (連

- 載) 第1回「生活環境と睡眠」、第2回「睡眠不足による心身への影響」、第3回「睡眠不足を解消する昼寝の効果」、第4回「よい睡眠は早起きから」、体と心 保健総合大百科<中・高校編>、東京、少年写真新聞社、105-108、2008
4. 内村直尚: 糖尿病と睡眠障害. 矢崎義雄監修 分子糖尿病学の進歩—基礎から臨床まで—2008. 東京, 金原出版, 147-152, 2008
 5. 橋爪祐二, 内村直尚: 睡眠薬・抗不安薬. 高久史磨監修 治療薬ハンドブック. 東京, じほう, 22-25, 2008
- G-3. 学会発表
1. 内村直尚: 生活習慣病患者における睡眠障害. 第23回不眠研究会研究発表会. 東京, 2007
 2. 内村直尚: 光とリズム障害. 第30回日本光医学・光生物学会. 島根, 2007
 3. 内村直尚: ベンゾジアゼピン受容体作動薬の開発. 第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会合同年会. 東京, 2008
 4. 内村直尚: せん妄の薬物療法の実際. 第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会合同年会. 東京, 2008
 5. 内村直尚: メタボリックシンドロームと心理・社会的側面—不眠・抑うつとのかかわり—. 第65回日本循環器心身医学会. 横浜, 2008
 6. 土生川光成, 内村直尚: 睡眠研究の進歩—PTSDにおける睡眠研究とその臨床応用—. 第38回日本臨床神経生理学会. 神戸, 2008
 7. 山本克康, 内村直尚: レム睡眠行動障害の教の話題—SSRIの有効性の検討—. 第33回日本睡眠学会. 福島, 2008
 8. 内村直尚: 高齢者の睡眠障害. 第18回日本老年医学学会. 福岡, 2008
 9. 内村直尚: PTSDと睡眠障害—その実態と対処—. 第7回日本トラウマティック・ストレス学会. 福岡, 2008
 10. 内村直尚: うつ病と睡眠時無呼吸症候群との関連. 名古屋睡眠学研究会. 名古屋, 2008
 11. Yoshihisa Shoji, Kiichiro Morita, Toshimasa Matsuoka, Hiroko Yamamoto, Keiichiro Mori, Naohisa Uchimura: Effects of atypical antipsychotic drugs of the emotionally charged exploratory eye movements in schizophrenia: comparison with healthy subjects. XXVI CINP Congress. Munich, Germany, 2008
 12. Keiichiro Mori, Kiichiro Morita, Yoshihisa Shoji, Hiroko Yamamoto, Naohisa Uchimura: Improvement of emotionally charged P300 component after treatment with atypical antipsychotics in patients with schizophrenia: comparison with healthy subjects. XXVI CINP Congress. Munich, Germany, 2008
 13. Misae Oe, Yuiko Yoshihara, Masaharu Maeda, Naohisa Uchimura: Process Overview Therapy (POT) for Japanese patients with anxiety disorder: 3 case reports. 38th The European Association for Behavioural and Cognitive Therapies Annual Congress. Helsinki, Finland, 2008
 14. Yoshihisa Shoji, Kiichiro Morita, Atsushi Yamamoto, Toshimasa Matsuoka, Keiichiro Mori, Naohisa Uchimura: Effects of affective stimuli in patients with schizophrenia during shiritori task measured by NIRS. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP. Toyama, Japan, 2008

15. Keiichiro Mori, Kiichiro Morita, Yoshihisa Shoji, Toshimasa Matsuoka, Naohisa Uchimura : Improvement of emotionally charged P300 component after treatment in schizophrenia patients. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP. Toyama, Japan, 2008
16. 橋爪祐二、内村直尚、土生川光成、松山誠一郎、山本克康、小城公宏、富松健太郎：青年期の睡眠動態と睡眠不足症候群の関係。第33回日本睡眠学会。福島，2007
17. 松山誠一郎、土生川光成、山本克康、小鳥居望、小城公宏、富松健太郎、橋爪祐二、内村直尚：不眠症患者の心理および身体状態の変化。第33回日本睡眠学会。福島，2007
18. 土生川光成、小城公宏、本田 彰、山本克康、小鳥居望、松山誠一郎、橋爪祐二、内村直尚：うつ病と sleep apnea の合併症例における残存抑うつ症状に対する CPAP 療法の効果—改善を予測する臨床所見と睡眠ポリグラフ所見—。第33回日本睡眠学会。福島，2007
19. 小城公宏、土生川光成、松山誠一郎、津山治己、姉川絵美子、楠川仁悟、菊池淳、上野友愛、喜多華絵、山田泰士、原野ゆう子、寺山明奈、岩尾万理子、佐藤和貴子、内村直尚：睡眠時無呼吸症候群患者における減量の無呼吸指数と睡眠構築に与える効果の検討。第33回日本睡眠学会。福島，2007
20. 広田 進、山本克康、小城公宏、本田 彰、國芳 怜、内村直尚：睡眠不足により過眠を呈し、入院加療が効果的であった2例。第33回日本睡眠学会。福島，2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

非肥満の睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) 患者における
Metabolic syndrome (MS) の検討

研究分担者 赤柴恒人¹

研究協力者 赤星俊樹²、岡本直樹²、永岡賢一²、野村奈津子²、植松昭仁²、桂一仁²

1 日本大学医学部内科学系睡眠学・呼吸器内科分野教授

2 日本大学医学部内科学系睡眠学・呼吸器内科分野

研究要旨

近年、MS と SAS との直接的な関連が示唆されているが、非肥満の SAS 患者においても MS との関連があるか否かを検討するために本研究を行った。睡眠検査 (PSG) で SAS と診断した男性 481 例を対象と MS の合併頻度を検討し、このうち非肥満 SAS 118 例を選択し、MS 診断項目にある高血圧、脂質異常、耐糖能異常との関連を検討した。SAS における MS の合併頻度は 51.6% であり、AHI (apnea-hypopnea index) で重症度別に分類すると、SAS が重症になるほど MS の合併率は増加した。非肥満 SAS は 28% (118 例) の患者に認められ、非肥満群 (年齢: 57.0 歳、BMI: 22.7 kg/m²、AHI ; 34.0 events/hr、Lowest SpO₂ : 79.6%) では、内臓脂肪蓄積の必須条件を除く MS 診断項目のうち高血圧 (62.7%)、脂質異常 (39.8%)、耐糖能異常 (18.6%) を高頻度に認め、このうち 36.4% (43/118) で上記 3 項目のうち 2 つ以上を認めた。非肥満群においても、SAS が重症になるほど高血圧、高脂血症、高血糖のうち 2 つ以上を認める割合が増加し、重症 SAS では 52.2% と高率に認められた。以上の結果より、肥満を伴わなくても、SAS が重症化すると、高血圧、脂質代謝異常、耐糖能異常などの MS の要因が高まると考えられた。

A 研究目的

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) は、成人の約 2~4%前後は存在すると推測され、決して稀な病態ではなく、むしろ common disease の一つである。近年、無治療で放置すると致命的な心・血管疾患のため死亡率が有意に高まるのが欧米での研究で明らかになっている。SAS 患者の多くは肥満しているが、我が国では、約 1/4 が非肥満であるとされ欧米とは異なっていることが明らかになっている。肥満は SAS の最大の危険因子であると同時に高血圧、高脂血症、耐糖能異常とも関係し、最終的に心・血管疾患の発症と進展に関与すると考えられる。代謝症候群 (Metabolic syndrome: MS) は、内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性はその病態基盤であり、近年急速に注目を集めつつある病態である。インスリン抵抗性は、体内の脂肪蓄積と密接に関連し、脂肪組織は生体内における最大の内分泌臓器であり、多くの分泌蛋白質を発現する。内臓脂肪蓄積により、TNF- α 、IL-6、MCP-1、レプチンやアディポネクチンなどの動脈硬化の進展に関係するアディポサイトカイン異常が生じ、MS の分子基盤を形成する。

SAS は、睡眠中に繰り返し生じる上気道閉塞を基本的病態とする疾病である。SAS

は中年男性に多く、近年、肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病など生活習慣病との重複が注目され、SAS と MS との直接的な関連が示唆されている。事実、欧米の研究では、SAS 患者の 80%以上が MS を合併しているとされている。我が国の報告では、その合併頻度は欧米に比し低いものの、SAS 患者の約半数が MS を合併しているとされている。しかし、最近の研究では、SAS 自体が、肥満とは独立して、MS の発症や進展に関与する可能性が示唆されている。そこで、本研究では、SAS 患者のうち、BMI<25 kg/m² の非肥満群を抽出し、これらの群において、MS の診断項目である血圧異常、脂質異常、耐糖能異常との関連を検討することにより、SAS が MS の発症や病態の進展に関与するのかを評価することを目的とした。

B 研究方法

対象は、睡眠呼吸障害の徴候である鼾・睡眠中の無呼吸の指摘や日中の眠気を主訴に 2007 年 7 月から 2008 年 12 月までに当院を受診し、終夜ポリソムノグラフィ検査 (Polysomnography: PSG; Alice 4TM: Respiromics Inc., Pittsburgh, USA) で、apnea-hypopnea index (AHI)>5 を示し、SAS と確定診断された日本人男性 481 例である。診断時に、COPD に代表される呼吸器疾患や明らかな心不全を有する対

象患者は除外した。睡眠に関する質問と既往歴、服薬内容などの問診後に、身体測定、理学的所見の評価、胸部単純レントゲン撮影、心電図検査を施行した。また、肺機能検査では、スパイロメータにより換気障害の有無を評価し、同時に臥位で動脈血液ガスを採取して、酸素分圧と炭酸ガス分圧の測定を行った。SASの診断は、日中の眠気などの随伴徴候にくわえて、PSGにより $AHI > 5$ events/hr を満たす場合とした。

PSG検査は、表面電極を用いて脳波、眼電図、筋電図、心電図を測定し、サーミスタによる口・鼻気流、マイクロフォンによる気管音測定、インダクタンスプレチスモグラフィによる胸・腹部の呼吸運動とパルスオキシメータによる酸素飽和度を測定した。また、体位センサにより就寝時の体位も記録した。睡眠検査室にて、9:00 PM から 6:00 AM まで終夜にわたり各指標を記録し、全症例で睡眠学会からの認定を受けた当院の検査技師がマニュアル解析をおこなった。体血圧は、外来受診時 (9:00 AM から 11:00 AM) に安静5分後の座位で2回測定した。その後、血液・生化学検査 (T-Cho, TG, HDL-C, FPG, HbA1C) と尿検査を空腹時に施行した。

MSの定義は、2005年4月に日本内科学会から提唱された本邦の診断基準を用いた。この基準では、臍周囲径が男性 85cm 以上、女性 90cm 以上を必須条件として、

血圧異常 (収縮期圧 ≥ 130 mmHg および/または拡張期圧 ≥ 85 mmHg)、脂質異常 (TG ≥ 150 mg/dl および/または HDL-C < 40 mg/dl)、空腹時高血糖 (FPG ≥ 110 mg/dl) の3項目のうち2つ以上を有する場合にMSと診断する。すでに、高血圧、高脂血症、糖尿病で薬物服用があれば、各項目につき有りと判定した。本研究における非肥満SASとは、BMI < 25.0 kg/m² かつ腹囲 < 85 cm を満たすSASとし、上述した血圧異常、脂質異常、耐糖能異常の3項目との関連を評価した。結果は、平均値 \pm 標準偏差 (mean \pm SD) で表記した。

(倫理面の配慮)

この研究は、日本大学医学部附属板橋病院の臨床研究倫理委員会の承認と全ての患者でインフォームド・コンセントによる承諾を得た。

C 研究結果

対象例 481 名の baseline characteristics を表1に示す。平均年齢 51.8 歳で、BMI 28.0 kg/m² である。睡眠検査では、AHI 45.9 events/hr、Lowest SpO₂ 74.7% と重症のOSASが多く認められた。脂質と血糖を含めた生化学検査結果と血圧を含めた Metabolic property の概要を表2に示す。全症例でのMSの合併率は、図1に示すように 51.6% (248/481 例) であった。また、対象を重症度別に分類して検討すると、MSの合併率は、軽症 21.1% (8/38)、中等症 36.7% (36/98)、重

症 59.1% (204/345)であり、SAS が重症になるほどMSの合併は明らかに増加していた。(図1)。

次に、BMI < 25.0 kg/m²かつ腹囲 < 85 cmを満たす例を非肥満 SAS と定義して抽出すると 118 例(24.5%)が非肥満であった。表3と4に非肥満 SAS 群の profile を示す。平均年齢は 57.0 歳、BMI 22.7 kg/m²であった。睡眠検査の結果では、AHI 34.0 events/hr、Lowest SpO₂ 79.6 %と重症の患者が多く認められた。血液検査では、平均FPGが 105.9 mg/dl、T-Cholが 201.0 mg/dl、HDL-Cholが 52.4 mg/dlであった。この 118 例の血圧、脂質、血糖を検討すると、表5に示すように、高血圧は 74 例(62.7%)、脂質異常が 47 例(39.8%)、糖尿病は 22 例(18.6%)に認められ、3項目のうち2項目以上の異常が見られたのは 43 例(36.4%)であった。この非肥満 118 例を重症度別に分類し、上記の2項目以上の異常を持つ例をMSとして考えると、図2に示すように、軽症 15.0% (3/20)、中等症 19.4% (6/31)、重症 52.2% (34/67)であり、非肥満群でもSASが重症になるほど、高血圧、高脂血症、高血糖のうち2つ以上の異常を有する割合が増加した。

D 考察

MSは、内臓脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性を基盤に、血圧異常、脂質異常と耐糖能異常のうち2つ以上が累積した病態であり、動脈硬化の進展、心血管疾

患の発症において重要な病態である。一方で、以前より SAS はこれら危険因子を重複することが指摘されてきた。本研究では、まず、全症例 SAS 481 名のうち 248 名(53.9%)と高率にMSの合併を認めた。厚生省が公表した 2004 年国民健康・栄養調査 (n=1549, 年齢分布:20~74 歳, <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0508-1.html>)の結果(図3)と比較すると、異なる母集団であることや直接統計学的な検討はできないが、当院の SAS 症例では一般人口におけるMS発症頻度(23.4%)と比較すると相対的に高いと考えられる。他施設からの約 900 例の検討でも SAS 患者におけるMSの合併率は約 50%であり、我々の結果と一致している。欧米からの報告では 80%以上の SAS 例にMSの合併を認めており、肥満者が多い欧米の SAS 患者と比較すれば低いのは明らかであるが、一般人口と比較では明らかにMSを合併する頻度は高いと考えられる。

非肥満 SAS は、全体の 24% (118 名)に認められたが、MSの診断項目にある血圧異常、脂質異常、空腹時高血糖のうち、高血圧は 62.7%、脂質異常は 39.8%、耐糖能異常は 18.6%に認められ、3項目のうち2つ以上の異常は 36.4%に認められたことは、非肥満 SAS といえども、すでに複数の代謝機能異常を併せ持つ可能性が示唆される。さらに、SAS が重度(AHI>30)になると半数以上にMSが認められたこと

は、SAS 自体が、肥満（内臓脂肪蓄積）とは独立して、MS の発症に関連する可能性が考えられる。

肥満（内臓脂肪蓄積）は、SAS と MS の双方において重要な因子である。2005 年 "Sleep in America" の調査結果からは、米国成人の 4 人に 1 人の割合で肥満を認め、肥満者 57% に SAS の可能性が示された。さらに、30-69 歳の約 17% に睡眠呼吸障害 (AHI>5) を認めた米国からの報告では、軽～中等症 SAS の 41～58% が体重増加と関連を示した。内臓脂肪蓄積は、SAS 重症度の指標となる AHI や Lowest SpO₂ と有意な相関を示し、すでに確立された SAS の治療である経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure: CPAP) 療法では、体重変化を認めずに内臓脂肪蓄積量の減少と血清レブチン濃度の低下が示されている。このように、SAS は MS の基盤をなす肥満（内臓脂肪蓄積）と深く関連し、OSAS では有意に MS の合併が多い。英国での報告では、SAS の 87% に MS を認め、我々が検討した頻度に比べ著しく高い。しかし、この報告では、検討した SAS 群の BMI 35.8 ± 0.9 kg/m² であり、本研究では BMI 28.0 ± 4.8 kg/m² である。欧米人とアジア人との人種による BMI の相違が、SAS における MS の合併に差異を生じさせたのかもしれない。

SAS とインスリン抵抗性との関連は、以前より指摘されている。一方、MS は内臓

脂肪蓄積とこのインスリン抵抗性を基盤として、複数の代謝機能異常が生じる疾病である。近年、肥満（内臓脂肪蓄積）と独立して、SAS とインスリン抵抗性との関連が多くの報告から明らかにされている。米国での Sleep Heart Health Study では、AHI<5 群に比べて、 $5 \leq \text{AHI} < 15$ 群では耐糖能異常の相対寄与度は 1.27 倍であり、AHI ≥ 15 群では 1.46 倍と増加する。興味深いことに、睡眠呼吸障害に随伴する低酸素状態がインスリン抵抗性と有意な相関を示すことが報告されている。脂質異常でも、同様に AHI の増加に伴いコレステロールを除く脂質異常が増加したとされる。異なる疫学研究である Wisconsin Sleep Cohort Study では、AHI<5 群に比べて AHI ≥ 15 群では糖尿病の相対寄与度は 2.30 倍であった。一方、CPAP 治療効果の検討では、治療導入後 2 日目と 3 ヶ月後でそれぞれ有意にインスリン感受性の改善を認め、SAS に合併した II 型糖尿病群では、30-90 日間の CPAP 治療により HbA_{1c} 値の減少やコンプライアンス良好群では、朝食後血糖値の著しい改善を認めた。脂質異常の変化は、4 週間の CPAP 治療によりコレステロール値の改善を認めるなどの報告もある。SAS と高血圧との関連では、大規模疫学研究や CPAP 治療効果の検討から、SAS は高血圧の独立因子と考えられ、実際に難治性高血圧でも SAS の合併頻度が高いことから、米国の第 7 次高血圧合同

委員会の勧告で SAS は 2 次性高血圧の原因疾患に特定された。SAS と高血圧、インスリン抵抗性や耐糖能異常、脂質異常との包括的な病態解明はまだであるが、SAS が直接的に代謝機能に悪影響を与える一方で、適切な SAS の治療は可逆的に作用する可能性を示している。本研究では、肥満（内臓脂肪蓄積）と独立して、SAS と複数の代謝機能異常との関連を評価したが、非肥満 OSAS 118 名の検討結果では、MS の診断項目にある血圧異常 62.7%、脂質異常 39.8%、耐糖能異常 18.6% に認められた。さらに、この 3 項目のうち 2 つ以上有する頻度は 36.4% であり、2004 年国民健康・栄養調査での一般人口における MS の発症頻度と比べても、非肥満群であるにもかかわらず、相対的に高い頻度と言えるであろう (36.4% *v.s.* 23.4%)。従って、非肥満 SAS といえども、代謝機能異常をすでに併せ持つことを留意すべきである。これらの結果は、肥満(内臓脂肪蓄積)と独立して、SAS が MS の病態進展に関与する可能性を間接的に支持する結果であると考えられる。

E 結論

本邦 SAS 例においては約半数に MS の合併を認め、SAS が重症であるほど MS の合併が増加した。非肥満 SAS 例においても、MS の診断項目にある代謝機能異常をすでに併せ持つ例が約 1/3 に認められ、特に重症例においては半数以上が代謝機能異

常を併せ持っていた。SAS は、肥満と独立して MS の発症・進展に関与する可能性が示唆された。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

G-1. 論文発表

1. Akahoshi T, Akashiba T, et al. Predicting optimal continuous positive airway pressure in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respirology* 13(1): 1-13, 2008
2. 赤柴恒人. CPAP 治療における治療圧の決定方法. *Clinical Engineering* 19: 1153-1157, 2008
3. 赤柴恒人. ポリソムノグラフィー。簡易検査と精密検査。呼吸器疾患マニュアル。日本医師会雑誌 137: S135-S137, 2008
4. 赤柴恒人. 睡眠と呼吸のかかわり。呼吸 27:753-754, 2008
5. 赤柴恒人. 睡眠時無呼吸症候群の検査と診断のポイント- 外来における診断の実際。 *Medical Practice* 25: 1151-1154, 2008
6. 赤柴恒人. CPAP 治療における治療圧の決定方法. *Clinical Engineering* 19(1): 1153-1157, 2008
7. 赤柴恒人. 睡眠関連呼吸障害群、内科的疾患による睡眠関連低換気/低酸素血症、呼吸器疾患による睡眠関連低換気/

低酸素血症。日本臨床 66(2S): 277-283, 2008

8. 赤柴恒人。肥満症・メタボリックシンドロームの治療・管理。睡眠時無呼吸症候群。治療 90(5): 1733- 1737. 2008

9. 赤柴恒人。睡眠障害。COPD Frontier 7(1): 74-78, 2008

10. 赤柴恒人。睡眠時無呼吸症候群。今日の治療指針 2009 pp238-240

G-2 学会発表

Uematsu A, Akashiba T, et al.

Obstructive sleep apnea syndrome, rather than obesity, is associated with metabolic abnormalities in Japanese patients. Asian-Pacific Society of Respirology, Bangkok, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1. 対象の背景と睡眠検査所見

Case	481 (M:481, F: 0)
Age (year)	51.8 ± 13.7
BMI (kg/m ²)	28.0 ± 4.8
Waist (cm)	95.5 ± 12.0
AHI (events/h)	45.9 ± 23.0
Arousal Index (events/h)	42.0 ± 21.6
mean SpO ₂ (%)	93.7 ± 3.4
lowest SpO ₂ (%)	74.7 ± 11.3

表2. 全対象の血液検査所見

IRI (μU/ml)	16.0 ± 19.1
FPG (mg/dl)	113.4 ± 30.2
HbA1C (%)	5.7 ± 0.9
WBC (/μl)	6.9 ± 1.9
Hb (g/dl)	15.0 ± 1.3
Ht (%)	44.1 ± 3.8
T-Cho (mg/dl)	204.5 ± 36.8
HDL-Cho (mg/dl)	47.3 ± 11.5
TG (mg/dl)	185.1 ± 125.4

表3. 非肥満例の背景と睡眠検査所見

Case	118 (M:118, F: 0)
Age (year)	57.0 ± 13.8
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 1.8
Waist (cm)	84.0 ± 6.9
AHI (events/h)	34.0 ± 16.7
Arousal Index (events/h)	34.6 ± 14.7
mean SpO ₂ (%)	95.4 ± 1.8
lowest SpO ₂ (%)	79.6 ± 7.1

表4 非肥満例の血液検査所見

IRI (μU/ml)	7.6 ± 7.2
FPG (mg/dl)	105.9 ± 22.5
HbA1C (%)	5.3 ± 0.7
WBC (/μl)	6.2 ± 1.7
Hb (g/dl)	14.6 ± 1.2
Ht (%)	42.7 ± 3.7
T-Cho (mg/dl)	201.0 ± 35.0
HDL-Cho (mg/dl)	52.4 ± 13.4
TG (mg/dl)	153.4 ± 145.7

表5. 非肥満例における高血圧、脂質異常、高血糖の頻度

a. Systolic BP, mmHg	130.4±17.0
Diastolic BP, mmHg	82.5±10.0
Subjects with hypertension	<u>74/118 (62.7%)</u>
b. Serum TG, mg/dl	153.4±145.7
Serum HDL-C, mg/dl	52.4 ±13.4
Subjects with dyslipidemia	<u>47/118 (39.8%)</u>
c. FPG, mg/dl	105.9±22.5
Subjects with hyperglycemia	<u>22/118 (18.6%)</u>
⇒ at least two of a,b,c	<u>43/118 (36.4%)</u>

図1. 重症度別のMSの頻度

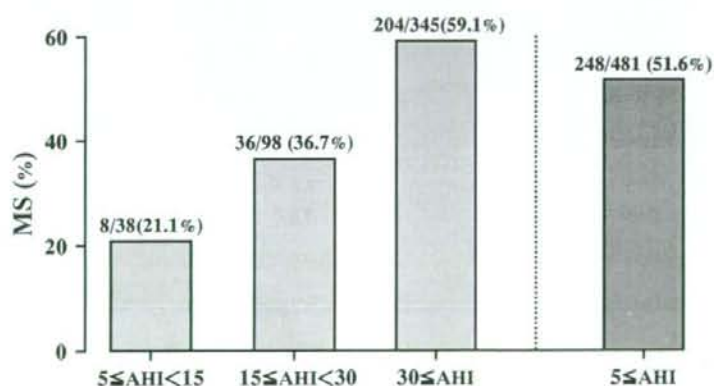


図2. 非肥満例における重症度別のMSの頻度

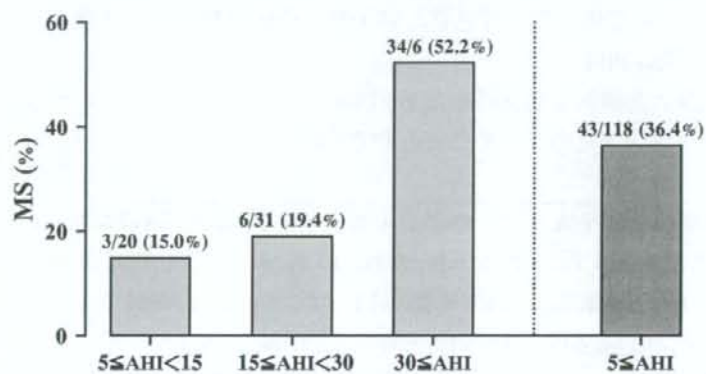


図3. 一般人口におけるMSの頻度

