

## 参考文献

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Update 2006). GOLD website (www.goldcopd.com), 2006.
- 2) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン 第2版作成委員会: COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第2版. メディカルレビュー社, 東京, 2004.
- 3) 成田亘啓, 夫 彰啓, 米田尚弘, 他. 慢性呼吸不全 (準呼吸不全を含む) 患者の栄養状態 ~ 全国の多施設アンケートより ~ (第2報). 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成6年度研究報告書 1995; 24-28.
- 4) 齊藤俊一, 宮本顕二, 西村正治, 他. 在宅酸素療法実施症例の全国調査結果について. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成7年度研究報告書 1996; 5-9.
- 5) Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1012.
- 6) Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-360.
- 7) Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099-2107.
- 8) Mannino DM, Watt G, Hole D, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 627-643.

# 高齢者の閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS):代謝障害との関係

藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I<sup>1</sup>

藤田保健衛生大学病院 臨床検査部<sup>2</sup>

榊原 博樹<sup>1</sup>, 井水 ひろみ<sup>1</sup>, 三重野ゆうき<sup>1</sup>, 内山 康裕<sup>1</sup>, 林 正道<sup>1</sup>,  
齊藤 雄二<sup>1</sup>, 佐々木文彦<sup>1</sup>, 平田 正敏<sup>2</sup>, 吉川 充史<sup>2</sup>, 藤田 志保<sup>2</sup>

## はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の生命予後に影響するのは脳血管障害や心血管障害である<sup>1)</sup>. OSASには脳血管障害・心血管障害の危険因子として知られる肥満や高血圧, 高脂血症, 糖代謝異常などが集積している。特に重症OSASにはシンドロームX<sup>2)</sup>, 死の四重奏<sup>3)</sup>, あるいは最近ではメタボリックシンドローム(MetS)<sup>4)</sup>と呼ばれる病態を合併する患者が極めて多い。このように危険因子が集積するのは, OSASにはその根幹の病態であるインスリン抵抗性が発生しやすいためと考えられる。インスリン抵抗性の発症には肥満の影響が大きい<sup>5)</sup>と考えられるが, OSASに関しては睡眠呼吸障害(SDB)そのものがインスリン抵抗性の原因となる可能性が指摘されている<sup>6-8)</sup>。米国で行われた2つの大規模な疫学調査でもSDBとインスリン抵抗性の関連性が証明された<sup>9, 10)</sup>。

一般に加齢によりOSASおよびMetSの有病率は増加するが<sup>11)</sup>, 一方では65歳以上の高齢者の肥満は軽くなる。高齢者のOSASは, 恐らく加齢に伴う生理的な影響により, 症状や終夜睡眠ポリグラフ(PSG)所見に壮年・中年OSASとは異なる特徴がみられる。ところが, 高齢者のOSASに壮年・中年OSASと同じような脂質・糖代謝障害やMetSの合併が

みられるか否かは明らかにされていない。そこで高齢者OSASの血液生化学検査所見, 脂質・糖代謝所見, インスリン抵抗性, MetSの頻度などを壮年・中年OSASと比較した。

## 対象および方法

OSASを疑われる何らかの症状を主訴に藤田保健衛生大学病院呼吸器内科・アレルギー科に受診し, 2002年1月1日より2006年12月31日までの期間にPSGを施行され, AHIが5以上でOSASと診断された20歳以上の成人男性664名(65歳未満560名, 65歳以上104名)を対象とした。対象者をAHIが5≤AHI<30の軽・中等症群, AHI≥30の重症群に2分し, さらに各群を65歳未満の壮年・中年群と65歳以上の高齢者群に分けた。

PSG施行後翌朝の空腹時に採血を行った。各群の腹囲, 座位収縮期・拡張期血圧, 各種採血データ, homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR)指数を高齢者群と壮年・中年群で比較した。HOMA-IRはインスリン抵抗性の指標のひとつであり, 空腹時血糖値, 空腹時血中インスリン濃度より $HOMA-IR = \text{空腹時血糖値}(\text{mg/dl}) \times \text{空腹時血中インスリン濃度}(\text{mU/ml}) / 405$ の計算式で算出される<sup>12)</sup>。

次に BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上、腹囲 $90\text{cm}$ 以上、収縮期血圧 $130\text{mmHg}$ 、拡張期血圧 $85\text{mmHg}$ 以上、および各検査データで異常値を示す頻度（カットオフ値：空腹時血糖 $110\text{mg}/\text{dL}$ 以上、2時間後血糖 $140\text{mg}/\text{dL}$ 以上、空腹時血清インスリン $10\text{mU}/\text{ml}$ 以上、2時間後血清インスリン $64\text{mU}/\text{ml}$ 以上<sup>13)</sup>、HbA1c $5.8\%$ 以上、BNP $40\text{pg}/\text{ml}$ 以上<sup>14)</sup>、TC $220\text{mg}/\text{dl}$ 以上、TG $150\text{mg}/\text{dl}$ 以上、LDL-C $140\text{mg}/\text{dl}$ 以上、尿酸 $7\text{mg}/\text{dl}$ 以上<sup>15)</sup>、HDL-C $40\text{mg}/\text{dl}$ 未満、HOMA-IR $2.5$ 以上<sup>16)</sup>）と MetS（日本基準）の合併頻度を示した。MetS の診断基準は日本基準<sup>17)</sup>を使用した。すなわち、腹囲 $85\text{cm}$ 以上を必須項目とし中性脂肪 $150\text{mg}/\text{dl}$ 以上、もしくは HDL コレステロール $40\text{mg}/\text{dl}$ 未満、収縮期血圧 $135\text{mmHg}$ 、かつ/もしくは拡張期血圧 $85\text{mmHg}$ 以上、空腹時血糖 $110\text{mg}/\text{dl}$ 以上のうち2つ以上有するものを MetS と診断していた。

次に 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (75gOGTT)における正常型、境界型、糖尿病型の頻度を高齢者群、壮年・中年群で比較した。空腹時血糖 $110\text{mg}/\text{dL}$ 未満、2時間後血糖値 $140\text{mg}/\text{dL}$ 未満の両者を満たすものを正常型、空腹時血糖 $126\text{mg}/\text{dL}$ 以上、2時間後血糖値 $200\text{mg}/\text{dL}$ 以上いずれかを満たすものを糖尿病型、正常型・糖尿病型いずれにも属さないものを境界型とした<sup>18)</sup>。

次に OSAS の耐糖能障害に寄与する要因を年代別に検討した。75gOGTT における糖尿病型を目的変数とし、10 歳毎の年齢、 $5\text{kg}/\text{m}^2$  毎の BMI、10 回/時間毎の AHI を説明変数として、ロジスティック重回帰分析を行い、耐糖能障害に寄与する因子を年代別に検討した。

さらに、同様の手法でインスリン抵

抗性 (HOMA-IR 高値) および MetS に寄与する要因を年代別に検討した。

数値データは平均±標準偏差で表示し、2 群間の比較には Student t 検定を用いた。75gOGTT での各型の頻度、MetS の頻度、検査異常値の頻度の比較には  $\chi^2$  乗検定を用いた。これらの統計解析はパーソナル・コンピュータ用ソフトウェア「Stat View, ver 4.5 (日本語版)」(ヒューリンクス KK, 東京)を用いて行った。

## 結果

1) 体型、血圧、血液検査所見の重症度別・年代別比較 (表 1, 2)

壮年・中年群に関しては、空腹時血糖、BNP、HDL-C、LDL-C、HOMA-IR を除く全てのデータで重症群が有意に高値を示した。一方高齢者群に関しては、全てのデータに重症度の影響を認めなかった。

2) 重症度別・年代別の異常値出現頻度 (表 3, 4)

壮年・中年群に関しては、BMI、腹囲、拡張期血圧、空腹時血糖、2時間後血糖、空腹時血清インスリン値、2時間後血清インスリン値、HbA1c 高値、HOMA-IR 値が重症群で高頻度であった。MetS の合併は、壮年・中年群の軽・中等症 OSAS で $23.4\%$ 、重症 OSAS で $41.2\%$ であり、OSAS が重症になると MetS の合併頻度が増加した。

高齢者群に関しては、全ての項目において、OSAS 重症度の影響はみられなかった。MS の合併頻度に関しても、軽中等症で $23.1\%$ 、重症で $24.2\%$ であり、

表1 軽・中等症OSASと重症OSASの比較：壮年・中年群

項目	単位	軽・中等症	重症	p
症例数		250	310	
BMI	Kg/m <sup>2</sup>	25.7 ± 4.7	28.6 ± 5.5	<0.01
頸囲	cm	38.8 ± 2.8	40.7 ± 3.4	<0.01
腹囲	cm	89.0 ± 10.7	96.5 ± 13.4	<0.01
臀囲	cm	97.2 ± 9.0	100.4 ± 11.3	<0.01
座位収縮期血圧	mmHg	127.0 ± 17.2	131.7 ± 18.3	<0.01
座位拡張期血圧	mmHg	82.4 ± 12.2	85.1 ± 14.1	<0.05
空腹時血糖	mg/dL	99.0 ± 26.2	103.8 ± 29.3	N.S.
2時間後血糖	mg/dL	132.6 ± 38.4	147.4 ± 52.7	<0.01
空腹時インスリン	μU/mL	10.2 ± 11.7	12.3 ± 9.8	<0.05
2時間後インスリン	μU/mL	63.8 ± 53.8	93.2 ± 78.1	<0.01
HbA1c	%	5.4 ± 0.8	5.8 ± 1.1	<0.01
BNP	pg/mL	10.4 ± 19.6	13.7 ± 32.0	N.S.
総コレステロール	mg/dL	202.2 ± 33.4	208.3 ± 35.7	<0.05
中性脂肪	mg/dL	163.7 ± 92.6	182.6 ± 99.5	<0.05
HDLコレステロール	mg/dL	52.2 ± 13.2	50.0 ± 13.0	N.S.
LDLコレステロール	mg/dL	131.3 ± 31.6	136.3 ± 31.7	N.S.
尿酸	mg/dL	6.4 ± 1.3	6.7 ± 1.5	<0.05
HOMA-IR		2.6 ± 3.8	3.0 ± 2.4	N.S.

表2 軽・中等症OSASと重症OSASの比較：高齢者群

項目	単位	軽・中等症	重症	p
症例数		39	65	
BMI	Kg/m <sup>2</sup>	23.7 ± 3.6	23.3 ± 3.7	N.S.
頸囲	cm	37.4 ± 2.6	37.9 ± 2.9	N.S.
腹囲	cm	88.1 ± 10.0	88.5 ± 10.1	N.S.
臀囲	cm	91.5 ± 5.5	92.8 ± 5.8	N.S.
収縮期血圧	mmHg	138.1 ± 21.2	131.5 ± 17.5	N.S.
拡張期血圧	mmHg	81.6 ± 9.9	77.2 ± 12.3	N.S.
空腹時血糖	mg/dL	102.9 ± 17.0	105.2 ± 23.9	N.S.
2時間後血糖	mg/dL	148.4 ± 46.1	136.0 ± 49.9	N.S.
空腹時血清インスリン	μU/mL	7.6 ± 5.6	7.4 ± 5.1	N.S.
2時間後血清インスリン	μU/mL	72.1 ± 56.0	58.7 ± 55.0	N.S.
HbA1c	%	5.6 ± 0.8	5.7 ± 0.7	N.S.
BNP	pg/mL	38.5 ± 84.0	64.1 ± 107.0	N.S.
総コレステロール	mg/dL	192.8 ± 39.7	197.6 ± 38.4	N.S.
中性脂肪	mg/dL	111.9 ± 48.7	124.6 ± 65.0	N.S.
HDLコレステロール	mg/dL	57.1 ± 19.8	58.5 ± 14.4	N.S.
LDLコレステロール	mg/dL	118.5 ± 34.4	126.4 ± 37.7	N.S.
尿酸	mg/dL	5.7 ± 1.5	5.9 ± 1.6	N.S.
HOMA-IR		2.0 ± 1.9	1.9 ± 1.4	N.S.

表3 壮年・中年OSAS群の重症度別異常値出現頻度

	基準値	軽中等症	重症	<i>p</i>
症例数		250	310	
BMI	25Kg/m <sup>2</sup> 以上	51.8	75.8	<0.0001
腹囲	90cm以上	45.9	70.9	<0.0001
収縮期血圧	130mmHg以上	43.0	52.1	N.S.
拡張期血圧	85mmHg以上	43.0	52.8	<0.05
空腹時血糖	110mg/dL以上	11.1	22.2	<0.01
2時間後血糖	140mg/dL以上	34.2	44.4	<0.05
空腹時血清インスリン	10 $\mu$ U/mL以上	28.6	49.0	<0.0001
2時間後血清インスリン	64 $\mu$ U/mL以上	34.1	53.5	<0.001
HbA1c	5.8%以上	12.6	27.3	<0.0001
TC	220mg/dL以上	29.7	36.7	N.S.
TG	150mg/dL以上	48.1	53.3	N.S.
HDL- C	40mg/dL未満	16.1	22.1	N.S.
LDL- C	140mg/dL以上	40.5	45.9	N.S.
UA	7mg/dL以上	36.3	42.8	N.S.
HOMA- IR	2.5以上	25.5	43.5	<0.0001
MetS(日本基準)		23.4	41.2	<0.0001

表4 高齢OSAS群の重症度別異常値出現頻度

	基準値	軽中等症	重症	<i>p</i>
症例数		39	65	
BMI	25Kg/m <sup>2</sup> 以上	38.5	28.8	N.S.
腹囲	90cm以上	40.5	44.3	N.S.
収縮期血圧	130mmHg以上	67.6	57.6	N.S.
拡張期血圧	85mmHg以上	32.4	27.1	N.S.
空腹時血糖	110mg/dL以上	39.4	23.7	N.S.
2時間後血糖	140mg/dL以上	50.0	35.7	N.S.
空腹時血清インスリン	10 $\mu$ U/mL以上	19.2	20.4	N.S.
2時間後血清インスリン	64 $\mu$ U/mL以上	40.0	24.4	N.S.
HbA1c	5.8%以上	31.2	33.9	N.S.
TC	220mg/dL以上	25.6	25.8	N.S.
TG	150mg/dL以上	21.2	28.3	N.S.
HDL- C	40mg/dL未満	7.1	2.0	N.S.
LDL- C	140mg/dL以上	25.0	32.0	N.S.
UA	7mg/dL以上	11.1	22.6	N.S.
HOMA- IR	2.5以上	20.0	20.4	N.S.
MetS(日本基準)		23.1	24.2	N.S.

表5 年代別・重症度別にみた75gOGTT結果の分布

壮年・中年OSAS群				
	症例数	正常型(%)	境界型(%)	糖尿病型(%)
軽症・中等症	250	62.2	26.9	10.9
重症	310	49.2	28.4	22.5
p<0.01				
高齢OSAS群				
	症例数	正常型(%)	境界型(%)	糖尿病型(%)
軽症・中等症	39	45.5	40.9	13.6
重症	65	51.0	28.6	20.4
N.S.				

表6 糖尿病および75gOGTT糖尿病型に寄与する因子

壮年・中年OSAS群				
	調整オッズ比	95%信頼域	p	
年齢(10歳増加毎)	1.842	1.374~2.488	<0.0001	
BMI(5kg/m <sup>2</sup> 増加毎)	1.981	1.430~2.745	<0.0001	
AHI(10h増加毎)	1.231	1.077~1.407	0.0023	
高齢OSAS群				
	調整オッズ比	95%信頼域	p	
年齢(10歳増加毎)	0.525	0.095~2.893	N.S.	
BMI(5kg/m <sup>2</sup> 増加毎)	1.496	0.593~3.774	N.S.	
AHI(10h増加毎)	1.005	0.706~1.432	N.S.	

OSASの重症度とMetSの合併頻度に関連性はなかった。

### 3) 75gOGTT(表5)

高齢者群では耐糖能の分布にOSAS重症度の影響はなかった。壮年・中年群に関しては、正常型が減少して、糖尿病型が2倍近く増加しており、軽・中等症OSAS群との間に有意差がみられた(p<0.01)。

4) 糖尿病および/あるいは75gOGTTの糖尿病型に寄与する危険因子(表6, 7): 壮年・中年群では年齢, BMI, AHIが危険因子であった。高齢者群ではこれらは何れも危険因子とはならなかった。

5) インスリン抵抗性に寄与する危険因子(表7): 壮年・中年群に関しては、年齢の関与はなく、BMIの他にAHIが独立した危険因子となった(BMI25以上でオッズ比5.77, AHI15以上30未満で2.26,

表7 インスリン抵抗性 (HOMA-IR高値) に寄与する因子

壮年・中年OSAS群			
	調整オッズ比	95%信頼域	p
年齢 (10歳増加毎)	0.956	0.782~1.169	0.6631
BMI ( Kg/m <sup>2</sup> )			
~<25.0	1		
25.0~	5.772	3.367~9.894	<0.0001
AHI (events/h)			
~<15	1		
15~<30	2.256	1.114~4.569	0.0238
30~	2.863	1.523~5.383	0.0011
高齢OSAS群			
	調整オッズ比	95%信頼域	p
年齢 (10歳増加毎)	1.728	0.278~10.757	0.5578
BMI ( Kg/m <sup>2</sup> )			
~<25.0	1		
25.0~	24.182	4.477~130.624	0.0002
AHI (events/h)			
~<15	1		
15~<30	0.454	0.035~5.801	0.5433
30~	0.540	0.056~5.230	0.5948

AHI30 以上で 2.86)。高齢者群ではこれらは何れも危険因子とはならなかった。

6) MetS に寄与する因子の検討(表 8) : 壮年・中年群では、年齢、BMI、AHI が MetS に関与する因子であった (オッズ比, 95%信頼区間, p 値は表 8 参照)。一方、高齢者群では BMI のみが MetS に関与する因子であった。AHI の代わりに 3%ODI や LowestSpO<sub>2</sub> など、SDB の重症度と関連する他の指標を用いても、高齢者群ではこれらが MetS に影響を与える因子とはならなかった。

#### 考察

1) 頸囲, 腹囲, 臀囲, 肥満: 軽・中

等症 OSAS, 重症 OSAS とともに、壮年・中年群でこれらの値が大きかった。高齢者群ではこれらに重症度による差がみられなかった。一般に肥満は OSAS 発症の危険因子であり、実際に OSAS 患者の約 70% は BMI25Kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満を合併している<sup>19)</sup>。OSAS の肥満型は中心性肥満、いわゆる内臓脂肪蓄積型肥満が多く<sup>20)</sup>、臀・下腿肥満(皮下脂肪型肥満)に比べ糖尿病、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。しかし、高齢者に関しては、肥満や肥満に関連したこれらの因子が、SAS の重症度とは関連性のないことが明らかであった。高齢者においては、肥満の影響が壮年・中年 OSAS とは異なる可能性がある。

表8 MetSに寄与する因子

壮年・中年OSAS群			
	調整オッズ比	95%信頼域	p
年齢(10歳増加毎)	1.293	1.079~1.549	0.0004
BMI(5kg/m <sup>2</sup> 増加毎)	1.718	1.369~2.156	<0.0001
AHI(10h増加毎)	1.293	1.079~1.549	0.0004
高齢OSAS群			
	調整オッズ比	95%信頼域	p
年齢(10歳増加毎)	0.350	0.089~1.386	N.S.
BMI(5kg/m <sup>2</sup> 増加毎)	2.592	1.222~5.500	0.0131
AHI(10h増加毎)	1.006	0.746~1.325	N.S.

高齢者群ではこれらがMetSに影響を与える因子とはならなかった。

## 考察

1) 頸囲, 腹囲, 臀囲, 肥満: 軽・中等症 OSAS, 重症 OSAS とともに, 壮年・中年群でこれらの値が大きかった。高齢者群ではこれらに重症度による差がみられなかった。一般に肥満は OSAS 発症の危険因子であり, 実際に OSAS 患者の約 70% は BMI 25Kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満を合併している<sup>19)</sup>。OSAS の肥満型は中心性肥満、いわゆる内臓脂肪蓄積型肥満が多く<sup>20)</sup>、臀・下腿肥満(皮下脂肪型肥満)に比べ糖尿病, 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。しかし, 高齢者に関しては, 肥満や肥満に関連したこれらの因子が, SAS の重症度とは関連性のないことが明らかであった。高齢者においては, 肥満の影響が壮

年・中年 OSAS とは異なる可能性がある。

2) 高血圧: OSAS と高血圧の関係については大規模な研究がいくつかあり, 両者の関係は確実なものと考えられている。今回の筆者らの研究でも, 壮年・中年群に関しては, 重症 OSAS 群において収縮期血圧, 拡張期血圧がともに高値であった。60 歳以下の OSAS を対象として, SDB と収縮期/拡張期血圧に有意な関係があるという報告と一致する所見であった<sup>50)</sup>。しかし, 高齢者群においては, 軽中等症群で加齢の影響と思われる収縮期血圧の高値がみられたが, OSAS の影響はみられなかった。高血圧との関係においても, 高齢者 OSAS は壮年・中年群とは異なる病態をもつと考えられる。

3) 高尿酸血症: 壮年・中年群では血清尿酸値が有意に高値であり, 重症 OSAS でその傾向がつかった。高齢者



群では OSAS の影響はみられなかった。一般的に高尿酸血症は成人男性の約 20 %に合併するといわれており<sup>22)</sup>、血管内皮障害を介して MetS の発生に関与しているのではないかという報告がある<sup>23)</sup>。

4) 脂質代謝：壮年・中年群は高齢者群と比較して、有意に高頻度で脂質代謝異常を認め、TC と TG は、軽中等症より重症群で有意に高値を示した。高齢者群には脂質異常の頻度は少なく、OSAS の影響もみられなかった。高 TG、低 HDL-C は MetS を構成する重要な因子であり、高 TC、高 LDL-C は動脈硬化、冠動脈疾患の重要な危険因子とみなされている。壮年・中年群の脂質代謝異常には OSAS の関与が想定されたが、高齢者群に関しては OSAS の関与はみられなかった。

5) 糖代謝異常、インスリン抵抗性：両者とも壮年・中年群で OSAS の影響が明瞭であり、高齢者群には OSAS 重症度の影響がみられなかった。ロジスティック重回帰分析によると、壮年・中年群では年齢、BMI と独立して SDB (Lowest SpO<sub>2</sub> あるいは AHI) も耐糖能障害に影響を与える危険因子であったが、高齢者群では SDB だけでなく、年齢や BMI の影響もみられなかった。インスリン抵抗性に関しては、壮年・中年群の重症 OSAS 群で空腹時インスリン値やインスリン 2 時間値、HOMA-IR 値が高値であったが、高齢者群では OSAS の影響は全くみられなかった。

一般住民を対象にした、米国の大規模疫学研究である Sleep Health Heart

Study (SHHS)においては、1 時間あたり 5~14.9 回の SDB ではオッズ比 1.27、15 回以上の中等症から重症の SDB ではオッズ比 1.46 で空腹時血糖異常の危険因子となることが示されている<sup>9)</sup>。Ip らは、SDB は肥満とは独立したインスリン抵抗性の危険因子になると報告している<sup>6)</sup>。今回の筆者の研究でも、65 歳未満の壮年・中年群に関しては、OSAS が耐糖能異常やインスリン抵抗性の発症に関与している可能性が示唆されたが、高齢者に関してはそれらに OSAS の影響はみられなかった。

6) MetS：MetS にはいくつかの診断基準がある。日本の基準は内臓肥満（腹囲）を必須項目としているが、NCEP-ATPIII 基準では腹囲を他の因子と同列に扱っている。今回の研究では日本の基準を用いたが、NCEP-ATPIII 基準（男性腹囲の基準を東アジア人の内臓肥満の基準である 90cm とした）を用いても結果はほとんど同じであった。今回の研究によると、MetS の合併は、壮年・中年群の軽・中等症 OSAS で 23.4 %、重症 OSAS で 41.2%であり、OSAS が重症になると MetS の合併頻度が増加した。しかし、高齢者群に関しては、軽中等症で 23.1%、重症で 24.2%であり、OSAS の重症度と MetS の合併頻度に関連性はなかった。また、MetS に影響する因子も、壮年・中年群では年齢、BMI の他に AHI の関与がみられたが、高齢者群では BMI のみが有意な説明変数であった。以上から、壮年・中年群では SDB が肥満とは独立して MetS の病態に関与している可能性があるが、高齢者についてはそのような関連性はみら

れなかった。

内臓肥満、耐糖能障害、脂質異常、高血圧の重複した状態をMetSと総称し、動脈硬化性心血管病の発症基盤となる。日本におけるMetSの有病率は、端野・壮警町研究において日本基準で男性26.4%、女性8.8%、NCEP-ATPIII基準で男性32%、女性11%であったと報告されている<sup>24)</sup>。今回のOSASを対象とした研究では上記のとおり頻度であり、壮年・中年群の重症OSASの頻度が著しく高値であり、ロジスティック回帰分析ではSDBが年齢や肥満とは独立した因子としてMetSの合併に関与していた。同様の報告はいくつかあり、イギリスの研究ではSASの87%<sup>25)</sup>、香港の研究では55%<sup>26)</sup>にMetSを伴うと報告されており、MetSの発症因子としてのSDBの重要性が指摘されている。OSASによる低酸素血症や低酸素血症からの急速な回復が酸化ストレスとして働き、活性酸素感受性転写因子(NF $\kappa$ BやAP-1)の活性化→炎症性サイトカイン(TNF $\alpha$ やIL-6)の産生などが、インスリン抵抗性やMetSの発症に関係していると推定されている。その他、頻回の短期覚醒による交感神経活動の亢進、血管内皮機能不全、血液凝固の亢進などが、その後の代謝障害や脳・心血管障害を誘発するといわれている<sup>2)</sup>。

加齢に伴いMetSの頻度が増加するという報告がある<sup>11)</sup>。その理由としては、加齢とともに骨格筋の中性脂肪含量の増加がおこり、このことがミトコンドリアでのATP産生能と逆相関し、インスリン抵抗性が増大すると報告されている<sup>27)</sup>。今回の研究でも、壮年・中年群では年齢がMetSの発症に影響を与え

ることが明らかであった。しかし、65歳以上の高齢者群では最早加齢の影響はみられず、SDBの影響も明らかでなかった。高齢者のOSASは、MetSとの関係についても、壮年・中年のOSASとは異なる可能性がある。

## 結論

壮年・中年群のOSASに関しては、SDBが重症になるに従い、耐糖能障害、インスリン抵抗性、脂質代謝異常、高尿酸血症、MetSの合併が増えるが、高齢者群ではSDBの影響は明らかでなかった。以上のように、高齢者のOSASの病態は壮年・中年群とは異なる点が多く、治療的な介入の基準や要否に関しても壮年・中年群とは別の独自の基準が必要と考えられる。

## 文献

- 1) Partinen M, Guilleminault C: Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990;97: 27-32.
- 2) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37: 1595-1607.
- 3) Kaplan NM: The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149:1514-1520.
- 4) World Health organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus

- and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999.
- 5) Olefsky JM, Reaven GM, Farquhar JW: Effects of weight reduction on obesity: studies of carbohydrate and lipid metabolism. *J Clin Invest* 1974;53:64-76.
  - 6) Ip MS, Lam B, Ng MM, et al: Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 670-676.
  - 7) Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, et al: Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 677-682.
  - 8) Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al: Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:156-162,
  - 9) Punjabi NM, Sahar E, Redline S, et al: Sleep-disordered breathing, glucose, and insulin resistance. The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-530.
  - 10) Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al: Association of sleep apnea and type II diabetes; a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1590-1595.
  - 11) Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
  - 12) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al: Homeostasis model assessment. Insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
  - 13) 老松寛, 斉藤重幸, 浦信行 他: インスリン抵抗性の簡便な臨床的評価法に関する検討-本態性高血圧症例での検討-. *糖尿病*, 2000; 43: 205-213.
  - 14) Niinuma H, Nakamura M, Hiramori K: Plasma B-type natriuretic peptide measurement in multiphasic health screening program. *Cardiology* 1998; 90:89-94.
  - 15) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン. 治療ガイドライン作成委員会・編. *日本痛風・核酸代謝学会刊. 痛風と核酸代謝*2002; 26(supple1).
  - 16) 糖尿病治療ガイドライン2005-2006 (日本糖尿病学会編). 文光堂, 2005.
  - 17) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 2005; 94:794-809.
  - 18) 葛谷健, 中川昌一他: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 1999; 42:385-404.
  - 19) Work R, Shamsuzzaman AS, Somers VK: Obesity, sleep apnea, and

- hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067-1074.
- 20) Schulz R, Hummel C, Heinemann S, et al: Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in parents with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:67-70.
- 21) Hass DC, Foster GL, Nieto FJ, et al: Age-dependent associations between sleep-disorder breathing and hypertension. Importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111:614-621.
- 22) 疋田美穂:高尿酸血症と生活習慣病,糖代謝異常の関連に関する研究. *痛風と核酸代謝* 2000; 24: 139-151.
- 23) Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al: A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625-631.
- 24) 島本和明:メタボリックシンドロームの頻度. *医薬ジャーナル*2005; 41(10): 2439-2444.
- 25) Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al: Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Respir J* 2006; 25:735-741.
- 26) Lam JC, Lam B, Lam CL, et al: Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrom in community based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med* 2006; 100: 980-987.
- 27) Petersen KF, Befroy D, Dufour S, et al: Mitochondrial dysfunction in the elderly. Possible role in insulin resistance. *Science* 2003; 300: 1140-1142.

## 閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における Metabolic syndrome (MS)の合併とその検討

日本大学医学部内科学系睡眠学分野<sup>1)</sup>, 呼吸器内科学分野<sup>2)</sup>, 同公衆衛生学分野<sup>3,4)</sup>  
赤柴恒人<sup>1)</sup>, 赤星俊樹<sup>2)</sup>, 植松昭仁<sup>2)</sup>, 永岡賢一<sup>2)</sup>, 清藤晃司<sup>2)</sup>, 岡本直樹<sup>2)</sup>, 神津悠<sup>2)</sup>,  
伊藤孔明<sup>2)</sup>, 伊藤玲子<sup>2)</sup>, 川原誠司<sup>2)</sup>, 服部知洋<sup>2)</sup>, 兼板佳孝<sup>3)</sup>, 大井田隆<sup>3)</sup>

### はじめに

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) は、本邦で少なくとも全人口の約 2% 前後は存在すると推測される common disease であり、動脈硬化の進展や心・血管疾患との合併が重要で、その生命予後に影響する<sup>1)</sup>。肥満は OSAS の古典的な危険因子であるが<sup>2)</sup>、同時に肥満は高血圧、高脂血症、耐糖能異常と関係し、最終的に心・血管疾患の発症と進展に関与する。

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となる<sup>3)</sup>。インスリン抵抗性は、体内の脂肪蓄積と密接に関連する。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- $\alpha$ 、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。

OSAS は、睡眠中に繰り返し生じる上気道閉塞を特徴とした疾病である。OSAS は中年男性に多く、肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病など生活習慣病との重複で注目され、OSAS と MS との関係が示唆されてきた。OSAS の重症度は、MS

の必須条件である内臓脂肪蓄積と関連があり、それゆえ MS の病態を容易に進展させるのかもしれない。しかし、この肥満と独立して、OSAS が MS の発症や病態進展に関与するのかはまだ明確にされていない。

本研究では、第 1 に当院における OSAS と MS の合併を検討し、次に非肥満群で OSAS と MS 診断項目にある血圧異常、脂質異常、耐糖能異常との関連を検討することにより、OSAS 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ている。

### 対象と方法

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 3 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 4<sup>TM</sup>: Respirationics Inc., Pittsburgh, USA) にて OSAS と診断した日本人男性 416 名である。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いない。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、動脈血酸素分圧と炭酸ガス分圧の測定を行った。OSAS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<sup>4)</sup>。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。

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、全症例で学会認定を受けた当院の専従者がマニュアル解析をおこなった<sup>4)</sup>。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 月より提唱されている本邦の診断基準を用いた<sup>5)</sup>(図 1)。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 $\geq 130$ mmHg および/または拡張期圧 $\geq 85$ mmHg)、脂質異常(TG  $\geq 150$  mg/dl および/または HDL-C $<40$  mg/dl)、空腹時高血糖(FPG  $\geq 110$  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、各項目につき有すると判定した。本研究における非肥満 OSAS とは、BMI $<25.0$  kg/m<sup>2</sup>かつ腹囲 $<85$  cm を満たす OSAS 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。

#### —結果—

PSG を施行し OSAS と診断した男性 416 名の profile を表 1 にまとめた。平均値では、年齢 52.8 歳(20~75 歳)で、BMI 28.0 kg/m<sup>2</sup> である。睡眠検査から AHI 46.6 events/hr、Lowest SpO<sub>2</sub> 74.9 % と重症 OSAS が多い。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 OSAS における MS の合併は 53.9% (213/416 例)であり、各症例数は異なるが AHI による重症度分類では、MS の合併を軽症 12.5 % (4/32)、中等症 39.8% (33/83)、重症 60.1% (181/301)で

図 1. The Diagnosis of MS in Japan

Visceral fat accumulation (Required item)	
Waist circumference	Male $\geq 85$ cm Female $\geq 90$ cm
(The gross area of visceral fat equivalent to $\geq 100$ cm <sup>2</sup> )	
And	
At least two of the following risk factors	
Triglyceride	$\geq 150$ mg/dl
HDL-Chol	and/or $<40$ mg/dl
Systolic BP	$\geq 130$ mmHg
Diastolic BP	and/or $\geq 85$ mmHg
Fasting Plasma Glucose	$\geq 110$ mg/dl

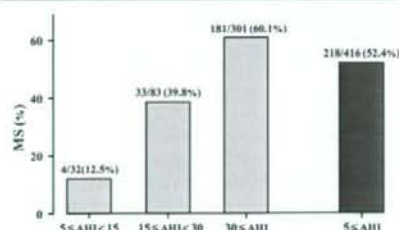
表 1. Characteristics of Patients with OSAS

Case	416 (M:416, F: 0)
Age (year)	52.8 $\pm$ 13.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.0 $\pm$ 4.8
Waist (cm)	95.2 $\pm$ 11.9
Systolic BP (mmHg)	134.3 $\pm$ 17.1
Diastolic BP (mmHg)	86.5 $\pm$ 10.9
AHI (events/h)	46.6 $\pm$ 23.0
Arousal Index (events/h)	41.8 $\pm$ 21.7
mean SpO <sub>2</sub> (%)	93.6 $\pm$ 3.4
lowest SpO <sub>2</sub> (%)	74.9 $\pm$ 10.8

表2. Laboratory Findings in Patients with OSAS

IRI (mU/ml)	15.5 ± 17.9
FPG (mg/dl)	113.2 ± 27.2
HbA1C (%)	5.7 ± 0.9
WBC (/ml)	6.9 ± 1.9
Hb (g/dl)	15.0 ± 1.3
Ht (%)	44.1 ± 3.9
T-Cho (mg/dl)	205.7 ± 36.9
HDL-Cho (mg/dl)	48.7 ± 12.0
TG (mg/dl)	184.6 ± 132.9

図2. The Association of MS with OSAS



あり、OSAS が重症になるほど MS の合併は明らかに増加をした (図 2)。

次に、全症例 416 名の中から BMI < 25.0 kg/m<sup>2</sup>かつ腹囲 < 85 cm を満たす非肥満 OSAS の検討結果を示す。症例 101 名の男性非肥満 OSAS の profile を表 3 に示した。平均値は、年齢 57.6 歳(23~78 歳)で、BMI 22.7 kg/m<sup>2</sup>である。睡眠検査の結果から、AHI 34.3 events/hr、Lowest SpO<sub>2</sub> 79.4 %と重症 OSAS が多い。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 の概要を図 3 に示す。非肥満 OSAS で、MS 診断項目にある血圧異常(収縮期圧 ≥ 130mmHg および/または拡張期圧 ≥ 85mmHg)、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、高血圧を 69.8 %、脂質異常を 42.6 %、高血糖を 19.8 %に認めた。また、この

表3. Characteristics of Patients with OSAS in Non-obese

Case	101 (M:101, F:0)
Age (year)	57.6 ± 13.5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 1.8
Waist (cm)	79.1 ± 5.3
Systolic BP (mmHg)	131.4 ± 17.5
Diastolic BP (mmHg)	83.1 ± 9.8
AHI (events/h)	34.3 ± 16.7
Arousal Index (events/h)	34.0 ± 14.6
mean SpO <sub>2</sub> (%)	95.4 ± 1.7
lowest SpO <sub>2</sub> (%)	79.4 ± 7.3

図3. Metabolic Property in Non-obese Patients with OSAS

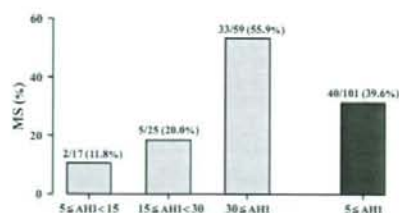
a. Systolic BP, mmHg	131.4 ± 17.5
Diastolic BP, mmHg	83.1 ± 9.8
Subjects with hypertension	70/101 (69.3%)
b. Serum TG, mg/dl	154.0 ± 153.4
Serium HDL-C, mg/dl	52.0 ± 12.9
Subjects with dyslipidemia	43/101 (42.6%)
c. FPG, mg/dl	103.7 ± 17.0
Subjects with hyperglycemia	20/101 (19.8%)
⇒ at least two of a,b,c	40/101 (39.6%)

3 項目のうち 2 つ以上有する頻度を 39.6 % に認めた。各症例数は異なるが、OSAS 重症度を AHI で分類すると、上述した 3 項目のうち 2 つ以上有する割合は、軽症 11.8 % (2/17)、中等症 20.0 % (5/25)、重症 59.9 % (33/59)であり、非肥満群でも OSAS が重症になるほど、高血圧、高脂血症、高血糖のうち 2 つ以上有する割合が増加した (図 4)。

#### 一考察一

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、心血管疾患の発症において重要な疾患である<sup>9)</sup>。一方で、以前より OSAS はこれら危険因子を重複することが指摘されてきた。本研究の主な結果は、以下の 2 点に要約される。まず、全症例 OSAS 416 名のうち 213 名 (53.9%) に

図4. The Association of Some Components of MS with OSAS in Non-obese Patients



MSの合併を認め、これをAHIで重症度分類しMSの合併を検討すると、OSASが重症になるほどMSの合併が増加した点である。さらに、重症OSASの61.8%にMSの合併を認めた。厚生労働省が公表した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>)の結果をみると、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OSAS症例は一般人口におけるMS発症頻度(23.4%)に対して相対的に高いのかもしれない(53.9% vs. 23.4%)。第2点目は、非肥満OSAS 101名の検討で、MS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69.8%、脂質異常42.6%、耐糖能異常19.8%の割合でそれぞれに認めた点である。さらに、この3項目のうち2つ以上を39.6%に認め、非肥満OSAS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、肥満(内臓脂肪蓄積)と独立して、OSASがMSの病態進展を促進させる可能性が本研究結果より間接的に示唆される。

肥満(内臓脂肪蓄積)は、OSAS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OSASの可能性が示された<sup>8)</sup>。さらに、30-69歳の約17%に睡眠呼吸障害(AHI>5)を認めたYoungらの報告<sup>9)</sup>では、軽~中等症OSASの41~58%が体重増加と関連を示した。内臓脂肪蓄積は、OSAS重症度の指標となるAHIやLowest SpO<sub>2</sub>と有意な相関を示し<sup>10)</sup>、すでに確立されたOSAS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プチン濃度の低下が示されている<sup>11)</sup>。このように、OSAS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Coughlinらの報告<sup>12)</sup>では、OSASの87%にMSを認め、我々が検討した頻度に比べ高い。しかし、Coughlinらの検討したOSAS群のBMIは35.8±0.9 kg/m<sup>2</sup>であり、本研究ではBMI 28.0±4.8 kg/m<sup>2</sup>である。欧米人とアジア人との人種によるBMIの相違が、OSASにおけるMSの合併に差異を生じさせたのかもしれない。一方、本邦での報告<sup>13)</sup>では、OSASでのMSの合併は男性(n=719, BMI=27.7±0.2 kg/m<sup>2</sup>)49.5%、重症OSAS 59%に認められた。我々の検討でも、OSAS 416名53.9%にMSを認め、重症OSAS 61.8%にMSを認めた。対象群での差異はあるものの、本邦OSASにおけるMSの合併は、Sasanabeらの報告と大きな差異は認められない。

OSAS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、OSAS とインスリン抵抗性との関連が指摘された<sup>14-15)</sup>。米国での Sleep Heart Health Study では、 $AHI < 5$  群に比べて、 $5 \leq AHI < 15$  群では耐糖能異常の相対寄与度は 1.27 倍であり、 $AHI \geq 15$  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認めた<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>。異なる疫学研究である Wisconsin Sleep Cohort Study では、 $AHI < 5$  群に比べて  $AHI \geq 15$  群では糖尿病の相対寄与度は 2.30 倍であった<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>、OSAS 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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。OSAS と高血圧との関連では、大規模疫学研究<sup>22)</sup>や CPAP 治療効果の検討<sup>23)</sup>から、OSAS 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 OSAS の合併頻度が高い<sup>24)</sup>ことから、米国の第 7 次高血圧合同委員会の勧告<sup>25)</sup>で OSAS は 2 次性高血圧の原因疾患に特定された。OSAS 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、OSAS が直接的に代謝機能に悪影響を与える一方で、適切な OSAS 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、OSAS と複数の代謝機能異常との関連を評価したが、非肥満 OSAS 101 名の検討結果は、MS 診断項目にある血圧異常 69.8 %、脂質異常 42.6 %、耐糖能異常 19.8 % に認めた。さらに、この 3 項目のうち 2 つ以上有する頻度は 39.6 % 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、相対的に高い頻度なのかもしれない(39.6 % *vs.* 23.4 %)。それゆえ、非肥満 OSAS 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ろう。この結果は、肥満(内臓脂肪蓄積)と独立して、OSAS が MS の病態進展に関与し促進させる可能性を間接的に支持する結果と考える。

OSAS を MS の危険因子とするならば、病態生理の機序は多岐にわたる。交感神経系活動の亢進、間欠的低酸素、睡眠の断片化・睡眠不足、視床下部-下垂体-副腎軸の調節異常、血管内皮機能不全、炎症性サイトカインやアディポカイン産生異常などがある<sup>26)</sup>。なかでも、OSAS 特有の間欠的低酸素と睡眠の断片化・睡眠不足は、代謝機能に悪影響を与えているのかもしれない。睡眠中に反復する間欠的低酸素は、酸素レベルの動揺による化学受容体を介した交感神経系活動の亢進や虚血・再灌流による傷害が全身に生じ、酸化ストレス、炎症性サイトカインや膜脂質過酸化などが代謝機能異常に関与する。しかし、間欠的低酸素を曝露したヒトでの検討は限られるため、動物実験モデルを用いた報告がある。Iiyori ら<sup>27)</sup>は、非肥満マウスに間欠的低酸素を曝露すると、自律神経活動と独立して、インスリン抵抗性が生じたと報告した。非

肥満マウスに間欠的低酸素を曝露すると脂質異常も認め、T-Chol、TG、リン脂質や肝 TG の増加を認める<sup>28)</sup>。昨年には、間欠的低酸素を曝露したマウスに高コレステロール食を与えると、脂質異常と血管内動脈硬化性変化が確認された<sup>29)</sup>。このように、実験的な間欠的低酸素の曝露による検討では、代謝異常を誘導・促進しうる可能性を強く示唆している。

一方、OSAS に生じる覚醒反応は、睡眠全体の質・量を低下させる。この睡眠の断片化・睡眠不足が、MS の危険因子と考えられる。Spiegel ら<sup>30)</sup>は、若年健常者に 6 日間にわたり夜間 4 時間までの睡眠制限をした結果、交感神経系活動の亢進と急性インスリン分泌能の低下や糖のクリアランス低下を認めた。さらに、音刺激により深睡眠を抑制するとインスリン感受性が低下し、睡眠断片化の指標と血漿カテコラミン分泌量とが有意に相関したとの報告がある<sup>31)</sup>。OSAS の睡眠不足・睡眠の断片化は、睡眠呼吸障害と独立して、血漿カテコラミン分泌を促し交感神経活動を亢進させ、インスリン感受性や代謝機能にも悪影響を与えるのであろう。興味深いことに、睡眠不足・睡眠の断片化は、空腹や食欲を調節するレプチンやグレリンなどの神経内分泌物質にも影響を与える<sup>32)</sup>。食欲減退作用のレプチンと食欲促進作用のグレリンは、脳に体内エネルギーバランスの情報を伝える“陰陽仮説”の中で注目されるが、睡眠制限は血清レプチン値を減少させて血清グレリン値を増加させる。機序として睡眠制限による交感神経系活動の亢進の関与が指摘されるが、OSAS の睡眠不足・睡眠の断片化は、体内のエネルギーバランスに影響を与えて、過体重や肥満

(内臓脂肪蓄積) を誘導する危険因子となり、睡眠呼吸障害と独立して、MS の病態基盤をより促進助長させて代謝機能異常に関与すると考えられる。

このように、OSAS 特有の間欠的低酸素と睡眠の断片化・睡眠不足は、代謝機能に悪影響を与える可能性があるが、本研究の結果もこれに矛盾しないと考えられる。当院 OSAS における MS の合併頻度は 53.9% と高く、非肥満群の OSAS でも、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 69.3%、脂質異常 42.6%、耐糖能異常 19.8% を認め、このうち 39.6% (40/101) で上記 3 項目のうち 2 つ以上を認めた。非肥満群でさえも、OSAS が重症になるほど 2 つ以上を認める割合が増加し、とくに重症 OSAS では 55.9% に認めた。これら頻度は、OSAS 特有の病態生理が代謝機能に影響することを示す結果なのかもしれない。しかし、本研究の解釈には、いくつかの制限がある。まず第 1 に、本研究結果は、OSAS が直接的に MS に関与する潜在的な機序を確立するものではない。OSAS と MS は、肥満 (内臓脂肪蓄積) 以外にも共通する病態も多く、動脈硬化性疾患の発症と進展に関わる病態の解明が今後必要とされる。しかし、肥満 (内臓脂肪蓄積) は、高血圧、脂質異常、耐糖能異常と OSAS との関連で、大きな交絡因子である。それゆえ、肥満 (内臓脂肪蓄積) やそれ以外の潜在的な交絡因子を十分に配慮した厳格な研究対象の選択と、より大規模な研究が必要であろう。第 2 に、本研究は日本人男性 OSAS が対象であり、健常者を対照とした比較検討はない。また、性別やアジア人種間での検討も含まれず、くわえて 2004 年国民

健康・栄養調査との統計上の比較や類推は困難である。第3に、本研究は非肥満として BMI < 25.0 kg/m<sup>2</sup> かつ腹囲 < 85 cm と定義した。これは、本邦での国民健康・栄養調査で用いる“中心型肥満症の疑い”に合致しない基準として採択した。しかし、対象とした非肥満男性 OSAS が、腹部 CT で呼気終末時に計測される膈レベルの内臓脂肪面積 < 100cm<sup>2</sup> であるかは明確にできない。このような制限の下、本研究が行われている。

#### — 結論 —

本邦 OSAS には MS の合併は多く、OSAS は重症であるほど MS の合併が増加し、重症 OSAS で最も MS の合併は多くなると考えられる。非肥満 OSAS 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ことを留意すべきであろう。OSAS が MS の病態基盤の進展に関与する可能性が示唆される一方で、もしそうならば、代謝機能異常を併せ持つことが多い OSAS への適切な早期治療介入の選択が今後極めて重要であろう。

#### — 謝辞 —

本研究を行うに際し、終夜ポリソムノグラフィを施行しマニュアル解析にてデータ収集を行った当院肺機能室の臨床検査技師：増田啓子と伊佐浩紀、そしてデータ解析を行った当教室研究技術員の野村奈津子らの協力を筆者らは感謝申し上げます。

#### — 文献 —

1) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. 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.

- 2) Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
- 3) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition: a consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480.
- 4) American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
- 5) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌*. 2005; 94: 794-809.
- 6) World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999.

- 7) Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
- 8) Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-1239.
- 9) Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1592-1599.
- 10) Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 2003; 254: 32-44.
- 11) Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. Changes 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: 706-712.
- 12) Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004; 25: 735-741.
- 13) Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006; 29: 315-322.
- 14) Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 670-676.
- 15) Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 677-682.
- 16) Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004; 160: 521-530.
- 17) Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001; 154: 50-59.
- 18) Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 1590-1595.
- 19) Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep