

1年目

対象例481名の背景因子を表1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。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。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-Cho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2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。

2年目

対象の背景因子と検査結果を表3、

4に示す。平均Body mass index (BMI)は、27.2 Kg/m²と全体に肥満傾向であった。平均の腹囲も、93.6 cmとMSの基準を満たしていた。血圧は132.0/80.7 mmHgとほぼ正常域であったが、中性脂肪は平均151.8 mg/dl、空腹時血糖は113.2 mg/dlと軽度上昇していた。PSGの結果は、表4に示すように、平均AHIは37.9と重症のSASが認められ、Arousal indexも平均で40.3と高値を示した。平均SpO₂は、94.8%、最低SpO₂は74.2%と重度の低酸素血症を認めた。腹部CTの結果では、全脂肪面積は平均348.0 cm²で、内臓脂肪が143.1、皮下脂肪が204.9 cm²であった。

VFAとOSASの重症度との関連を検討した。図3に示すように、AHIとArousal indexはVFAと有意な相関を認めなかったが、図4に示すように、平均SpO₂と最低SpO₂はVFAと有意の逆相関を示し、低酸素の程度が強い程VFAは増大すると考えられた。

次に、対象をMS群と非MS群に分け、SASの重症度との関連を検討した。AHI、Arousal index、最低SpO₂は両方で差を認めなかったが、平均SpO₂は、MS群で非MS群に比し有意に低下しており、desaturationの程度が強い程MSを発症しやすいと考えられた。

3年目

表5に対象例の背景を示す。非喫煙群、過去喫煙群、現喫煙群は各々280例、210例、200例で年齢、BMIはほぼ同様であった。AHIは、現喫煙群が

51.7 と非喫煙群の 46.9、過去喫煙群の 46.4 に比し高い傾向があったが有意な差ではなかった。血圧は、図 5 に示すように、収縮期血圧が、現喫煙群が、134.1 mmHg と非喫煙群の 129.9 mmHg、過去喫煙群の 130.4 mmHg と比し有意に高値であった。拡張期血圧は、現喫煙群が 80.8 mmHg で、過去喫煙群の 78.6 mmHg とは有意差がなかったが、非喫煙群の 77.5 mmHg に比し有意に高かった。

症例を AHI により重症群(AHI>30)と軽症～中等症群(15<AHI<30)に分け血圧との関連を検討した。図 6 に示すように、収縮期血圧は、重症群では現喫煙群、過去喫煙群、非喫煙群のいずれにおいても軽症～中等症群より有意に高かった。拡張期血圧に関しても、重症群の拡張期血圧は、軽症～中等症群の全ての群において有意に高かった。

D. 考察

1 年目

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。厚労省が公表した 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>;) の結果と比較すると、当院の SAS 症例は、一般人口における MS 発症頻度 (23.4%) に比し、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と有意な相関を示すことが報告されている。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 $35.8 \pm 0.9 \text{ kg/m}^2$ であり、本研究ではBMI $28.0 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$ 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。

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。

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、睡眠呼吸障害に伴う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。

2 年目

近年、肥満にもとづくインスリン抵抗性を基盤とした MS が将来的に大きな健康被害をもたらす可能性が指摘され注目を集めつつある。また、SAS に関しても、近年わが国で極めて高い罹患率が報告されており早期の診断治療の重要性が強調されている。SAS 患者に肥満例が多く、肥満が SAS の最大リスクファクターの一つであることは周知の事実である。従って、SAS 患者には MS が高頻度で見られると考えられる。実際、欧州からの報告では、OSAS 患者の 87% に MS の合併が認めら

れたと報告されている。我が国の多数例の OSAS 例での MS の合併を検討した報告では、700 例以上の検討で 49% に合併がみられたと報告されている。われわれも、416 名の OSAS 例中 213 例 (53.9%) に MS の合併を認め、一般健常者の 23.4% に比し明らかに高いことを報告している。以上の様に、肥満患者に MS 合併例が多いのは当然と考えられるが、最近では、肥満とは無関係に OSAS 自体がインスリン抵抗性など代謝機能障害を引き起こすことが明らかになっている。肥満は脂肪組織の増大を表わしており、皮下脂肪と内臓脂肪に分類されるが、特に内臓脂肪の蓄積は糖尿病をはじめとする代謝疾患の要因となり、MS の発症に大きく関与するとされる。我が国の MS の基準は男性で腹囲が 85cm 以上、女性で 90cm 以上とされているが、これは、腹囲がこれ以上の時は、内臓脂肪面積が 100cm² に相当するためである。すなわち、MS に直接的に関連する指標は内臓脂肪面積(VFA)と考えられている。VFA は、臍部で腹部 CT をとり、皮下脂肪と内臓脂肪を別々に分離して測定することにより、その面積を算出することができる。Vgontzas らは、肥満の SAS 患者と肥満のコントロールに対して同様に腹部 CT をとり、VFA が SAS 患者では有意に大きく、また、VFA は、AHI や低酸素の指標と有意に相関したと報告している。本研究においても、彼らの成績と同様に、低酸素の指標である平均 SaO₂ と最低 SaO₂ は、VFA と有意に逆相関したが、

AHI とは相関を認めなかった。また、MS 発症群と非 MS 群の VFA を比較すると、AHI と Arousal index は相関しなかったが、平均 SaO₂ が MS 発症群で有意に低下していた。これらの結果は、睡眠中に頻回に出現する間欠的な低酸素状態が VFA の増大を助長し、最終的に MS 発症に関与する可能性を示唆している。

SAS 患者に MS の合併が多く、SAS 自体が肥満とは独立した MS 発症のリスクファクターであることは、これまでの多くの報告で明らかにされている。SAS 患者は、睡眠時におこる上気道閉塞のため、頻回に間欠的に低酸素にさらされ、かつ中途覚醒が頻発する。断眠による睡眠障害だけでも耐糖能に異常をもたらすとされ、それに間欠的な低酸素状態が加わることにより代謝機能異常が助長され、MS 発症に重要な役割を果たすと考えられている。

肥満は SAS、MS の両者に極めて必要な役割を果たしている。肥満で SAS のないコントロールと肥満の SAS 患者の VFA を検討した報告では、SAS 群で有意に VFA の増加を認めており、SAS が内臓脂肪の蓄積を促進することが明らかになっている。欧米の基準では肥満は BMI>30 kg/m² であり、ほとんどの SAS 患者は肥満を伴っている。一方、我が国では、肥満の基準は、BMI>25 Kg/m² であり、患者の約 1/4 は非肥満者である。欧米のデータのほとんどが BMI>30 の日本では重度肥満者であることを考慮する必要がある。本

研究の対象者の平均 BMI は 27.2 と肥満群といえるが、うち 10 例は非肥満であった。従って、BMI で決定する肥満度は必ずしも内臓脂肪を表現していない可能性がある。このような非肥満の SAS 例は欧米では極めて稀であり、わが国に特有かもしれない。非肥満の SAS 例を詳細に検討することにより、SAS と内臓脂肪との関連、さらに MS との関連が明らかになる可能性があり、今後の検討が必要と考えられる。

3年目

本研究では、690 例という比較的多数の SAS 例を対象として喫煙と SAS との関連を検討した。今回の検討からは、現喫煙群の平均 AHI は非喫煙群、過去喫煙群と有意な差がなく、必ずしも喫煙が SAS のリスクファクターとならないことが示された。各群の例数は 280、210、200 例と十分な症例数であり、年齢、BMI もほぼ同様のため、この結果は十分信頼性があると考えられる。喫煙と SAS との関連を検討した報告はほとんどないと言ってよく、米国の Wisconsin Study からの報告があるだけである。その報告によれば 811 例の一般健常男性を対象として PSG を行い、その結果と喫煙との関連を検討したところ、喫煙者が SAS になる確率は非喫煙者の 4.44 倍であり、1 日 40 本以上の重喫煙者が軽症 SAS になる確率は 6.74 倍、中等症～重症 SAS になる確率は非喫煙者の 40.47 倍であり、喫煙は SAS 発症の明らかなリスクファクターであることを報告して

いる。

一方、我々は AHI>5 の SAS を対象としているため、これらの結果と一概に比較はできないが、少なくとも喫煙が SAS の重症化のリスクとはならないとは言えるであろう。今後は、非 SAS 例との比較検討が必要と考えられる。

近年、SAS と高血圧との直接的な関連が明らかにされ、SAS は高血圧の重要なリスクファクターの一つと考えられている。喫煙も同様に高血圧のリスクファクターと考えられているが、SAS 患者における喫煙と高血圧の関連を検討した報告は少ない。我々はまず、SAS 患者において、喫煙が収縮期血圧、拡張期血圧とも有意に上昇させることを明らかにし、喫煙が SAS 患者においても高血圧のリスクを高めることを示した。次に、SAS の重症度別に喫煙と血圧との関連を検討し、SAS が重症な喫煙者では有意に血圧が上昇することを示した。SAS の重症度が高まると高血圧の頻度が高まることは最近の大規模研究で明らかにされ、さらには高血圧だけではなく、脳卒中や冠動脈疾患、心不全など循環系合併症の大きなリスクファクターとなることが明らかになっている。喫煙も同様に高血圧を始めとする循環諸疾患の発症に重要な役割を果たすことが報告されており、SAS と喫煙が相乗的な効果を生み出すことで患者の予後に影響を及ぼす可能性が考えられる。SAS 治療に関しては、nasal CPAP という特効的治療法があるが、それに加え、禁煙など生活習慣の改善

を図る必要があると考えられる。

E. 結語

1 年目

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。

2 年目

SAS 患者において、内臓脂肪の蓄積は SAS の重症度、特に低酸素の状態と相関し、Metabolic syndrome の発症に大きな役割を果たすと考えられた。

3 年目

SAS 症例において、喫煙は SAS 発症の直接的なリスクファクターとはならなかったが、高血圧のリスクファクターにはなりうると思われた。

喫煙に SAS の重症度が加わると血圧は上昇傾向となり、高血圧発症のリスクが高くなると考えられた。

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, Kawahara S, Uematsu A, Nagaoka K, Kiyofuzi, K,

- Okamoto N, Hattori T, Takahashi N, Hashimoto S: Predicting optimal continuous positive airway pressure in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Respirology* 14(1): 1-13, 2009
- 2) Takegami M, Hayashino Y, Chin K, Sokejima S, Kadotani H, Akashiba T, Kimura H, Ohi M, Fukuhara S: Simple four-variable screening tool for Identification of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep* 32:939-48 2009
- 3) 赤柴恒人: 【睡眠時呼吸障害循環器疾患】睡眠呼吸障害の病態とその診方. *Cardiac Practice* 20(1): 21-25, 2009
- 4) 赤柴恒人: 【睡眠時無呼吸症候群の臨床 up-to-date 2009 睡眠時無呼吸症候群のトータルマネジメント】病態 肥満低換気症候群と睡眠時無呼吸症候群. *Modern Physician* 29(8): 1135-1137. 2009
- 5) 赤柴恒人: 【睡眠時無呼吸 最新の進歩と展望】治療 CPAP 治療と治療アドヒランス (adherence) 向上の工夫. *最新医学* 64(1): 42-49, 2009
- 6) 赤柴恒人: 【実地医家のための呼吸管理】臨床場面別の呼吸管理 睡眠時無呼吸症候群. *診断と治療* 97(1): 139-147, 2009
- 7) 赤柴恒人: 【呼吸器疾患診療ガイドラインのエッセンス】睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン. *呼吸器科* 15(3): 208-214, 2009
- 8) Akahoshi T, Uematsu A, Akashiba T, Nagaoka K, Kiyofuji K, Kawahara S, Hattori T, Kaneita Y, Yoshizawa T, Takahashi N, Uchiyama M, Hashimoto S. Obstructive sleep apnoea is associated with risk factors comprising the metabolic syndrome. *Respirology* 15: 1122-1126, 2010
- 9) 瀬在明, 赤星俊樹, 南和友, 関野久邦, 秦光賢, 吉武勇, 和久井真司, 宇野澤聡, 高坂彩子, 村上朝彦, 塩野元美, 内山真, 赤柴恒人。睡眠時無呼吸症候群を合併した冠動脈バイパス術後患者に持続的気道内陽圧(CPAP)療法が著効した症例。 *日大医学雑誌* 69: 198-202, 2010
- 10) 赤柴恒人。【生活習慣と呼吸器疾患】睡眠時無呼吸症候群と体型。 *呼吸器内科* 17: 511-515, 2010
- 11) 赤柴恒人。【睡眠時無呼吸症候群の最新の話】睡眠時無呼吸症候群の定義・診断基準と疫学。 *日本胸部臨床* 69: 577-583, 2010
- 12) 赤柴恒人。【COPD の併存症・合併症】COPD における睡眠障害。 *呼吸と循環* 58: 159-164, 2010
- 13) 赤柴恒人。【睡眠と生活習慣病】睡眠時無呼吸症候群。 *成人病と生活習慣病* 40: 390-394, 2010
- 14) 赤柴恒人。【COPD の診療 update】COPD と睡眠時無呼吸症候群。 *日本医師会雑誌* 138: 2522, 2010
- 15) 赤柴恒人。【睡眠時無呼吸症候群研究と臨床の新時代】睡眠時無呼吸症候群とメタボリックシンドローム。 *The Lung perspective* 18: 259-262, 2010

2. 学会発表

- 1) Umematsu A, Akahoshi T, Nagaoka K, Nomura N, Okamoto N, Akashiba T, Hashimoto S: Obstructive sleep apnea is associated with both metabolic abnormalities and visceral fat accumulation. Asia-Pacific Society of Respiriology, Soaul 2009
- 2) Akashiba T, Pathophysiology in upper airway during sleep. (Educational Workshop) World Congress of Sleep Apnea Soaul 2009
- 3) 赤柴恒人: 睡眠呼吸障害に対する治療が生活習慣病 (特に心血管疾患) に及ぼす影響。第 34 回日本睡眠学会 大阪 2009
- 4) 植松昭仁, 赤星俊樹, 赤柴恒人。メタボリックシンドロームと睡眠時無呼吸症候群 (シンポジウム: 全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群)。日呼吸会誌 48(S): 27, 2010
- 5) 岡本直樹, 清藤晃司, 赤星俊樹, 服部知洋, 植松昭仁, 永岡賢一, 伊藝孔明, 松本健, 吉澤孝之, 高橋典明, 赤柴恒人, 橋本修。指摘量を考慮した安定期 COPD の短時間作用型 $\beta 2$ 刺激薬(SABA) assist use の検討。日呼吸会誌 48(S): 395, 2010
- 6) 平沼久人, 服部知洋, 関山忠孝, 山口賢二, 伊藤玲子, 清藤晃司, 松本健, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 橋本修。慢性咳嗽で受診し咳喘息と診断されその後肺炎として加療された気管支結核の 1 症例。日呼吸会誌 48(S): 234, 2010
- 7) 永岡賢一, 赤星俊樹, 植松昭仁, 清藤晃司, 川原誠司, 岡本直樹, 伊藝公明, 神津悠, 服部知洋, 辻野一郎, 吉澤孝之, 橋本修, 赤柴恒人。閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における代謝機能異常と体脂肪分布の検討。日呼吸会誌 48(S): 126, 2010
- 8) 須金紀雄, 馬場雅行, 山本直敬, 中嶋美緒, 宮本忠昭, 今井礼子, 鎌田正, 溝江純悦, 辻井博彦, 高橋典明, 赤柴恒人, 橋本修。高齢者肺癌に対する治療戦略 高齢者 I 期非小細胞肺癌に対する炭素イオン線治療の効果。肺癌 49(5): 580, 2010
- 9) 山口賢二, 服部知洋, 伊藤玲子, 平沼久人, 関山忠孝, 松本健, 橋本奈緒美, 植松昭仁, 清藤晃司, 赤星俊樹, 馬島徹, 赤柴恒人, 橋本修。気管支喘息とアディポサイトカインの関連について。アレルギー 59(3-4): 390, 2010
- 10) 赤星俊樹, 植松昭仁, 川原誠司, 桂一仁, 蜂須賀久喜, 内山真, 赤柴恒人, 橋本修。糖代謝異常は OSAS の治療でどのように改善しうるか? (シンポジウム: SAS と糖尿病)。日本睡眠学会誌 S: 34, 2010
- 11) 矢橋真奈美, 川原誠司, 石川典恵, 長田佳子, 芝宮ゆり, 古川沙央里, 清水健一郎, 野尻さと子, 植松昭仁, 赤星俊樹, 赤柴恒人。ポストポリオ症候群に合併した閉塞型

睡眠時無呼吸症候群に nCPAP 治療が有効であった 1 例。日本睡眠学会誌 S: 207, 2010

- 12) 清藤晃司, 永岡賢一, 赤星俊樹, 岡本直樹, 植松昭仁, 服部知洋, 松本健, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本修。ハイ・チェッカーによる FEV1.0 および FEV1.0/FEV6.0 の有用性についての検討。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 231, 2010
- 13) 植松昭仁, 吉沢孝之, 石黒俊彦, 吉澤明孝, 赤星俊樹, 権寧博, 赤柴恒人, 橋本修。閉塞性睡眠時無呼吸症候群と喫煙 - 特に高血圧との関連について。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 302, 2010
- 14) 橋田洋史, 石黒俊彦, 吉澤孝之, 吉澤明孝, 鈴木雅明, 古川恭司, 権寧博, 赤柴恒人, 波多江奈緒美。n-CPAP 療法における「Easy Life」マスクの有用性について。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 303, 2010
- 15) 大城祐介, 吉澤孝之, 岩城基, 久野絵里, 佐々木正美, 平井菜穂子, 吉澤明孝, 赤柴恒人, 橋本修。バッテリー内蔵小型ベンチレーター-trilogy100 の有用性。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 205, 2010
- 16) 大城祐介, 岩城基, 吉澤孝之, 古市祥子, 吉澤明孝, 宮本園江, 榊原美沙, 成田理恵, 赤柴恒人, 橋本修。NPPV 導入が困難な慢性 2

型呼吸不全に対する Average Volume Assured Pressure Support の有用性。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 202, 2010

- 17) 赤柴恒人。睡眠時無呼吸症候群の病態と治療 (ランチョンセミナー)。日本公衆衛生学会誌
- 18) 藤田之彦, 橋本修, 住友直方, 堀越昶, 赤柴恒人, 竹内仁, 戸田宗宏。日本大学医学部と芸術学部演劇学科との学部間協力による模擬患者(SP)養成の試み。医学教育 41(S): 99, 2010

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

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
A(ΔI) (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. 非肥満における高血圧、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 (62.7%)	74/118
b. Serum TG, mg/dl	163.4 ± 145.7
Serum HDL-C, mg/dl	52.4 ± 13.4
Subjects with dyslipidemia (39.8%)	47/118
c. FPG, mg/dl	105.9 ± 22.5
Subjects with hyperglycemia (18.6%)	22/118
⇒ at least two of a,b,c	43/118 (36.4%)

表3 対象患者の背景

	(average ± SD)
Case	58 (M: 49, F: 9)
Age (year)	51.4 ± 13.7
BMI (kg/m ²)	27.2 ± 4.8
Neck (cm)	38.6 ± 3.6
Waist (cm)	93.6 ± 10.9
Systolic BP (mmHg)	132.0 ± 11.8
Diastolic BP (mmHg)	80.7 ± 11.6
HDL-Chol (mg/dl)	51.4 ± 15.9
TG (mg/dl)	151.8 ± 102.6
FPG (mg/dl)	113.2 ± 31.9
IRI	15.6 ± 20.3
HOMA	5.0 ± 7.5

表4 PSG とCTの結果

	(average ± SD)
AHI (events/h)	37.9 ± 21.8
Arousal Index (events/h)	40.3 ± 19.2
mean SpO ₂ (%)	94.8 ± 2.2
lowest SpO ₂ (%)	74.2 ± 12.7
The areas of VFA (cm ²)	143.1 ± 55.6
The areas of SFA (cm ²)	204.9 ± 111.2
The areas of TFA (cm ²)	348.0 ± 146.4
Visceral/Subcutaneous fat ratio	80.4 ± 38.7

VFA: Visceral fat accumulation
SFA: Subcutaneous fat accumulation

表5. 対象患者の背景

	Mean ± SD		
	非喫煙群	過去喫煙群	現在喫煙群
n (男性のみ)	280	210	200
年齢, yrs	46.6 ± 12.9	47.9 ± 10.5	46.0 ± 10.3
BMI, kg/m ²	27.7 ± 5.2	27.5 ± 4.9	27.7 ± 4.8
AHI, /hour	46.9 ± 28.4	46.4 ± 26.3	51.7 ± 29.3
収縮期血圧, mmHg	129.9 ± 16.7	130.4 ± 16.9	134.1 ± 15.0
拡張期血圧, mmHg	77.5 ± 12.6	78.6 ± 13.0	80.8 ± 12.2

BMI: body mass index, AHI: apnea hypopnea index.

図1. 重症度別のMSの頻度

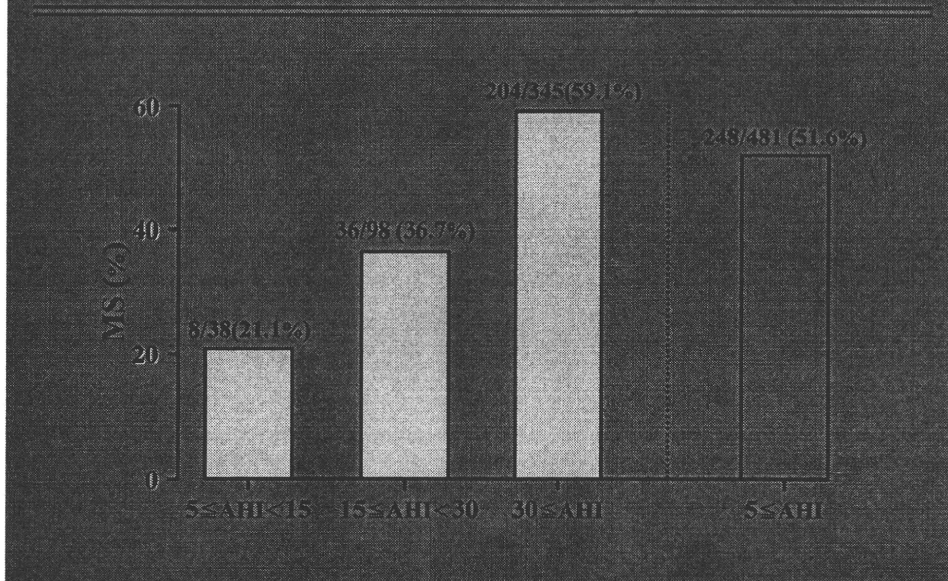


図2. 非肥満例における重症度別のMSの頻度

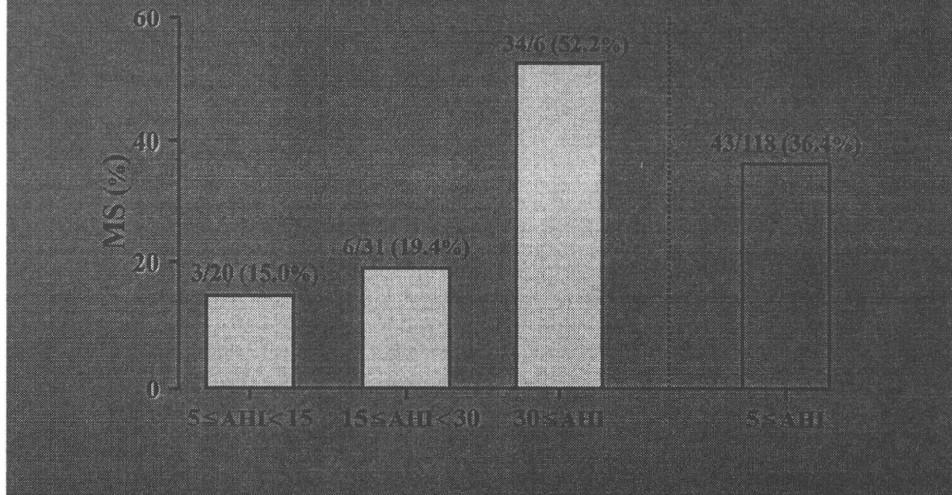


図3. 内臓脂肪面積とAHI, Arousal index との関係

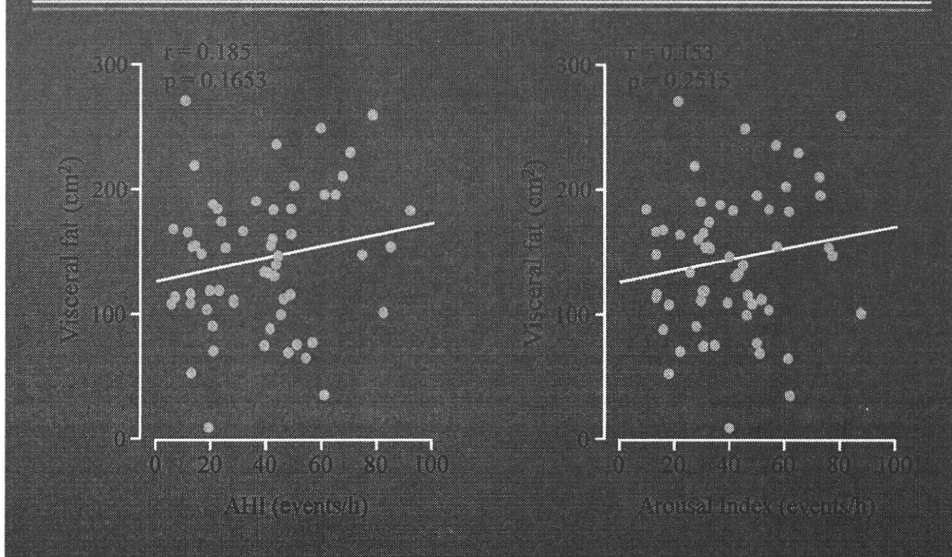


図4. 内臓脂肪面積と平均SpO₂、最低SaO₂との関係

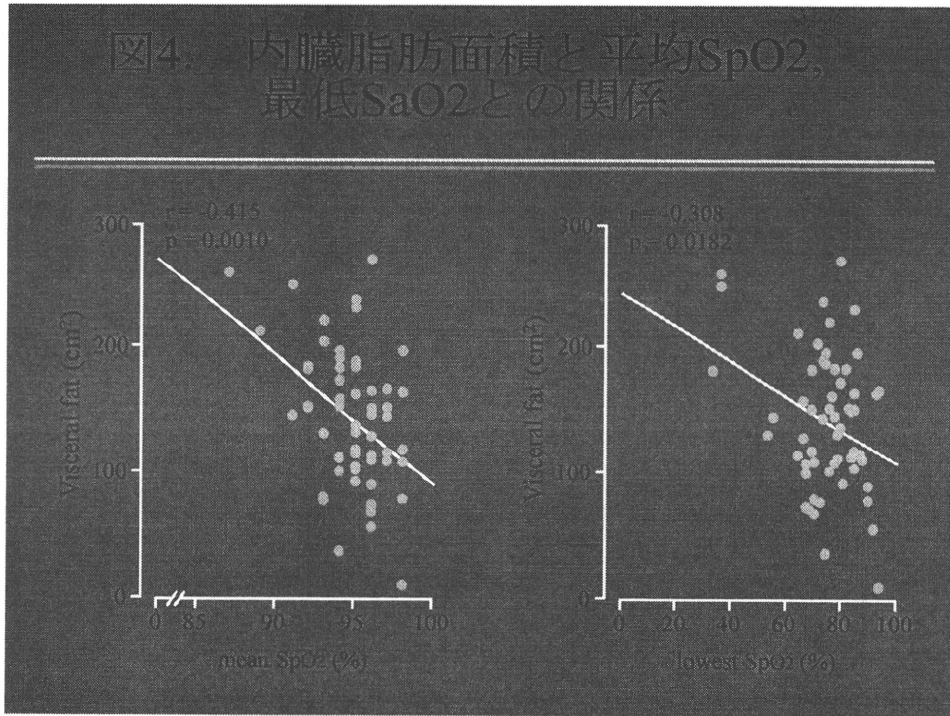


図5. 喫煙歴と血圧の関係

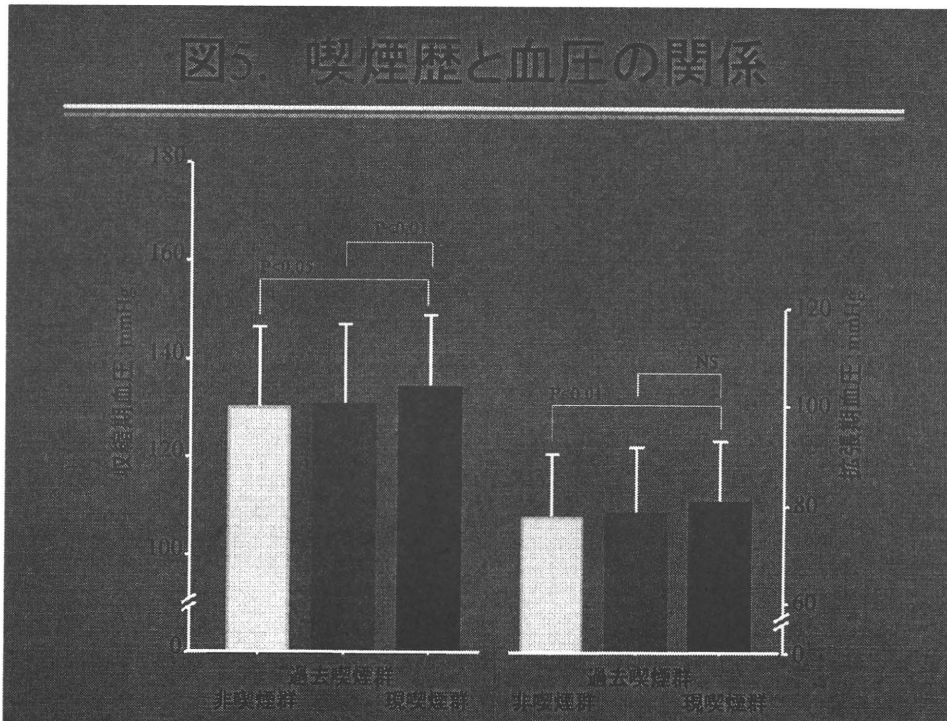
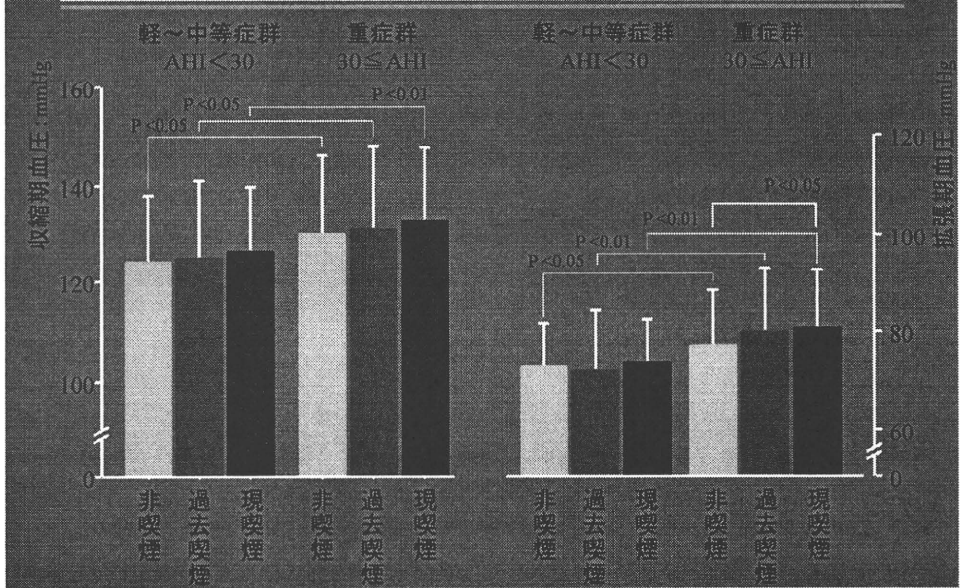


図6. 喫煙歴と血圧の関係
(OSAS重症度別)



地域住民の縦断研究：日本人一般住民における生活習慣、抑うつ度、 メタボリックシンドローム及び動脈硬化と睡眠状態との関係（岩木 健康増進プロジェクトでの検討）

研究分担者 中路重之

研究協力者 梅田孝、檀上和真、高橋一平、松坂方士
弘前大学大学院医学研究科社会医学講座

研究要旨

睡眠状況の改善、あるいは睡眠関連疾病の予防方法の構築のために、青森県弘前市岩木地区住民約 1,000 名を対象に、3 年間の追跡調査のなかで、睡眠状況と生活習慣・健康状態・メタボリックシンドロームとの関連を検討した。

その結果、男性ではメタボリックシンドロームに罹患しているものほど睡眠障害を有する率が高かった。また、男女とも睡眠の質と睡眠時間は関連を示し、睡眠の質が良い群、悪い群とも平均睡眠時間が長く「U字型」を示した。睡眠時間と動脈硬化の指標である baPWV については、女性において睡眠時間が長いほど baPWV 値が大きい（＝動脈硬化が進行している）ことが明らかになった。しかし、男性では睡眠時間と baPWV とは関連を示さなかった。一方、男女とも、すべての年代において、睡眠障害とうつとの間に正の相関を示した。以上より、生活習慣・抑うつ度・動脈硬化・メタボリックシンドロームが睡眠に有意な影響を与え、また逆の関係もあることが明らかになった。したがって、生活習慣と睡眠を良好に保つことが、両者の保持管理のため重要であることが明らかになった。

A. 研究目的

睡眠状況の改善、あるいは睡眠関連疾病・健康度の改善のために、青森県弘前市岩木地区住民約 1,000 名を対象に、3 年間の追跡調査のなかで、両者の関連性を検討した。

B. 研究対象と方法

対象者は平成 19～21 年度岩木健康増進プロジェクト成人健診に参加した約 1000 名である。

調査・測定項目は以下の通りである。

・自記式アンケート

年齢、性別、生活習慣（飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣）、生活習慣病（高血圧、糖尿病、脂

質異常症）の既往歴、服薬歴

- ・睡眠に関する聞き取り：睡眠時間、睡眠の質（いずれもピッツバーグ睡眠質問票による）
- ・BMI：身長と体重から算出
- ・血圧測定、腹囲、血液検査（血糖、トリグリセリド、HDL コレステロール）よりメタボリックシンドロームを診断
- ・上腕-足関節脈波伝播速度（baPWV）

[倫理面への配慮]

本研究で用いられたデータは連結不可能匿名化された上、プライバシー保護に最大限の配慮を行いつつ厳重に管理した。なお、本研究は

弘前大学大学院医学研究科倫理委員会により承認されている。

C. 結果

1. メタボリックシンドロームと睡眠との関係

男性ではメタボリック症候群の群が正常群や予備群よりも PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) 得点が有意に高く、メタボリック症候群が睡眠を障害していることが示唆された。この傾向は女性では観察されなかった (表 1)。

2. 動脈硬化との睡眠の関係

女性では睡眠の質・睡眠時間は動脈硬化との間に負の関係 (質が悪く・時間が長くなると動脈硬化が進行する、またはその逆) がみられた。一方、男性ではこのような傾向はみられなかった (図 1)。

3. 生活習慣・抑うつ度と睡眠の関係

男女ともすべての年代において、睡眠障害とうつとの間に正の相関を示した (表 2)。また、男性の 40-59 歳群において肥満度が増すたびに睡眠障害が出現する傾向がみられた (表 2)。

D. 考察

悪い生活習慣の蓄積はメタボリックシンドロームを惹起し、それに伴って動脈硬化が進行し、生活習慣病の発生につながる。かつて睡眠はこのような生活習慣病の自然史とは無縁のものと考えられてきた。

しかし、近年、このような生活習慣病の自然史に睡眠が色濃く関与していることが明らかになってきた。最初は、肥満による睡眠障害 (睡眠時無呼吸症候群など) だけが注目されてきたが、最近では睡眠障害による生活習慣病の惹起という視点がクローズアップされるようになってきた。

本研究の結果でも、生活習慣・抑うつ度・動脈硬化・メタボリックシンドロームと睡眠の有

意な関連性が明らかになった。本研究が横断研究であったことより両者の因果関係が明らかにされたわけではないが、年代別の検討により両者が「因」ともなり「果」ともなる可能性が示唆された。

生活習慣病・睡眠ともに現代人における重大関心事でありまた世界的な社会問題でもある。今後の詳細な疫学研究が待たれる。

E. 結語

生活習慣の改善と睡眠を良好に保つことが、両者の保持管理のため重要であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- (1) Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sasaki G, Umeda T, Takahashi I, Danjo K, Matsuzaka M, Kaneko S, Nakaji S. Assessment of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale factor structure among middle-aged workers in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 65(1):109-11, 2011.
- (2) Funahashi K, Takahashi I, Danjo K, Matsuzaka M, Umeda T, Nakaji S. Smoking habits and health-related quality of life in a rural Japanese population. *Qual Life Res*. 2010. [in press]
- (3) Nakajima h, Kaneita Y, Yokoyama E, Tamaki T, Munezawa T, Matsuzaka M, Danjo K, Takahashi I, Umeda T, Nakaji S, Ohida T. Insomnia symptoms associated with hyperglycemia. *Sleep and Biological Rhythms* 2010 (in press)
- (4) Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Sato Y, Kaneda A, Tsuchimine S, Saito M,

Nakaji S, Kaneko S. Clock drawing performance in a community-dwelling population: Normative data for Japanese subjects. *Aging Ment Health*. 2010;14(5):587-92.

- (5) Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Kaneda A, Sato Y, Takahashi I, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Kaneko S. Ankle brachial pressure index as a marker of apathy in a community-dwelling population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 (in press)
- (6) Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Kaneda A, Sato Y, Takahashi I, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Kaneko S. Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of cognitive function in a community-dwelling population. *BMC Psychiatry*. 10:46, 2010.
- (7) Nakajima H, Kaneita Y, Yokoyama E, Harano S, Tamaki T, Ibuka E, Kaneko A, Takahashi I, Umeda T, Nakaji S, Ohida T. Association between sleep duration and hemoglobin A1c level. *Sleep Med*. 9(7):745-52, 2008.
- (8) 三宅良輔、高橋一平、檀上和真、松坂方士、中路重之。高齢者の健康・体力増進を目的とした運動実践教室が各種健康指標に及ぼす影響。体力・栄養・免疫学雑誌（受理済み）

G-2. 学会発表

- (ア) 大久保礼由, 石橋剛士, 大里怜子, 甲斐知彦, 笠井里津子, 小西裕之, 梅田孝, 中路重之。メタボリックシンドロームと睡眠の関係。第20回体力・栄養・免疫学会大会。西目屋村。2010. 8. 28-29.
- (イ) 西村美八, 松坂方士, 高橋一平, 檀上和真, 梅田孝, 兼坂佳孝, 大井田隆,

中路重之。一般成人における睡眠時間と肥満との関係について。第19回体力・栄養・免疫学会大会, 埼玉県坂戸市 2009年8月。

- (ウ) 工藤久, 松坂方士, 檀上和真, 高橋一平, 梅田孝, 中路重之。農村部に生活する一般住民における健康関連 QOL と生活習慣との関係について, 第19回体力・栄養・免疫学会大会, 埼玉県坂戸市 2009年8月。
- (エ) 松坂方士, 倉内静香, 熊谷貴子, 工藤淳子, 熊坂真梨子, 齋藤百合子, 佐藤真樹, 梅田孝, 兼坂佳孝, 大井田隆, 中路重之。農村部に生活する一般成人における睡眠時間と動脈硬化との関係について, 第19回体力・栄養・免疫学会大会, 埼玉県坂戸市 2009年8月。
- (オ) 高橋和幸, 梅田孝, 檀上和真, 松坂方士, 高橋一平, 中路重之。一般住民におけるうつ状態と生活スタイルの関係, 第19回体力・栄養・免疫学会大会, 埼玉県坂戸市 2009年8月。
- (カ) 檀上和真, 梅田孝, 大久保愉一, 北川直子, 浜田菜穂子, 渡邊清誉, 船橋浩一, 大久保礼由, 中路重之。労働者の抑うつ状態に影響を及ぼす社会・労働環境因子の検討, 第19回体力・栄養・免疫学会大会, 埼玉県坂戸市 2009年8月。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

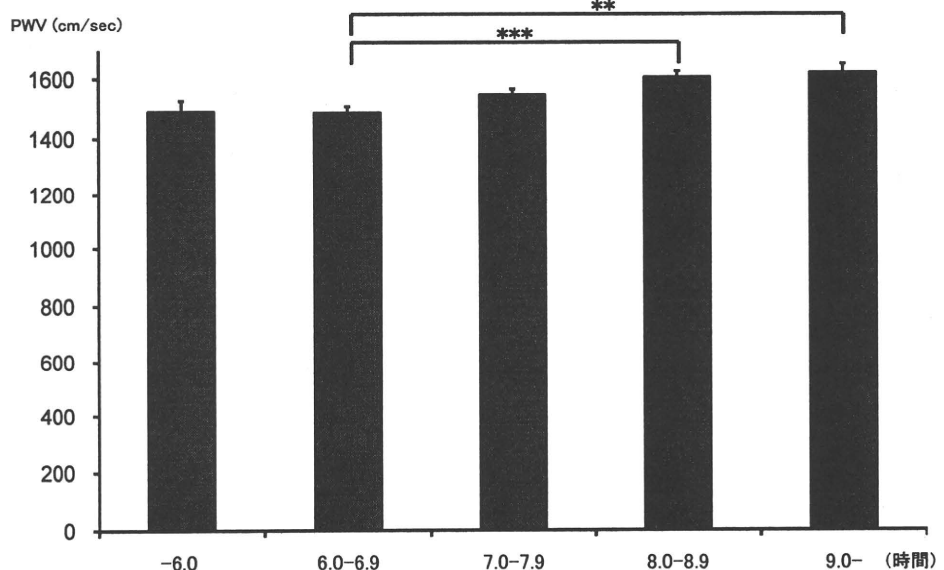
1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

表1 メタボリックシンドロームに対する調整オッズ比
(男性)

	N	調整オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
労働時間 < 8 (hr)	60	1.00	
8 ≤ < 9 (hr)	143	1.28 (0.53–3.09)	0.58
9 ≤ < 10 (hr)	52	1.04 (0.34–3.22)	0.94
≥ 10 (hr)	92	1.09 (0.42–2.86)	0.86
睡眠障害 なし	306	1.00	
あり	41	2.47 (1.06–5.76)	0.04

調整項目：年齢、BMI、飲酒習慣、喫煙習慣

図1 睡眠時間とPWV(女性)



補正項目：年齢、BMI、生活習慣(飲酒、喫煙、運動)、既往歴(高血圧、糖尿病、脂質異常症)、抑うつ ** : p<0.01 *** : p<0.001

表 2-1 年代別にみた PSQI 得点に対する各項目の影響：男性

	若年群(n=65)				中年群(n=218)				高齢群(n=200)			
	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	P -value	R ² adjusted	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	P -value	R ² adjusted	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	P -value	R ² adjusted
PSQI 得点				0.203				0.216				0.077
喫煙習慣(本/日)	-0.025	-0.165	0.168		-0.018	-0.099	0.106		0.000	0.000	0.998	
飲酒習慣(g/日)	0.000	0.048	0.683		0.000	-0.068	0.271		0.000	-0.031	0.651	
BMI	0.087	0.166	0.173		0.086	0.124	0.046		-0.004	-0.005	0.942	
CES-D 得点	0.089	0.359	0.004		0.152	0.438	0.000		0.104	0.275	0.000	

重回帰分析

従属変数：PSQI 得点

独立変数：喫煙習慣、飲酒習慣、BMI、CES-D 得点の強制投入

表 2-2 年代別にみた PSQI 得点に対する各項目の影響：女性

	若年群(n=98)				中年群(n=305)				高齢群(n=387)			
	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	P -value	R ² adjusted	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	P-value	R ² adjusted	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	P-value	R ² adjusted
PSQI 得点				0.223				0.199				0.119
喫煙習慣(本/日)	0.047	0.119	0.213		-0.045	-0.096	0.066		0.076	0.057	0.218	
飲酒習慣(g/日)	0.001	0.059	0.535		-0.003	-0.035	0.501		-0.001	-0.004	0.937	
BMI	-0.015	-0.022	0.812		-0.003	-0.006	0.915		0.009	0.010	0.825	
CES-D 得点	0.108	0.436	0.000		0.124	0.438	0.000		0.191	0.444	0.000	

重回帰分析

従属変数：PSQI 得点

独立変数：喫煙習慣、飲酒習慣、BMI、CES-D 得点の強制投入