

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

睡眠呼吸障害による生活習慣病に関する
医療情報提供とその効果の評価

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷川 武 愛媛大学大学院 教授

平成23(2011)年 5月

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

睡眠呼吸障害による生活習慣病に関する 医療情報提供とその効果の評価

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷川 武 愛媛大学大学院 教授

平成23(2011)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
睡眠呼吸障害による生活習慣病に関する医療情報提供とその効果の評価	1
谷川 武	
II. 分担研究報告	
1. 地域住民健診における睡眠呼吸障害と高血圧発症との関連	5
北村 明彦	
資料名 〈追加資料〉睡眠時無呼吸検査実施に関するアンケート調査	9
2. 成壮年および高齢者閉塞型睡眠時無呼吸患者に対する長期経鼻持続気道陽圧療法の効果	12
陳 和夫	
3. 間歇的低酸素が脂肪細胞のアディポサイトカイン産生能に及ぼす影響	16
木村 弘	
4. 秋田、茨城、大阪の3地域における睡眠時無呼吸症候群に関する研究	23
磯 博康	
5. 自宅パルスオキシメトリーの妥当性—アウトカム指標との相関	27
中野 博	
6. 愛媛県における睡眠時無呼吸症候群に関する研究	31
谷川 武	
7. 愛媛県における糖尿病患者調査	35
古川慎哉	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	39
IV. 研究成果の刊行物・別刷	43

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

総括研究報告書

睡眠呼吸障害による生活習慣病に関する医療情報提供とその効果の評価

研究代表者 谷川 武 愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学分野 教授

研究要旨:閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)は 2 次性高血圧の要因であるが、米国での先行研究では、OSA は 40-59 歳の拡張期血圧に影響を与えるが、60 歳以上の患者の高血圧には影響を与えないと報告されていた。陳らは 60 歳未満、以上のいずれにおいても 1 日平均 3 時間以上の持続気道陽圧(CPAP)療法により有意に拡張期血圧が低下することを明らかにした。木村らは、間歇的低酸素曝露がラット由来内臓脂肪細胞からのアディポネクチン産生を低下させることを示すとともに、男性 OSA 患者の血清中高分子アディポネクチンと全アディポネクチンは健常者と比較して有意に低下していること、さらに CPAP 療法によりこれらの値が有意に上昇することを示した。中野らは、企業検診受診者 119 人と自発受診群 108 人を対象に自宅パルスオキシメトリ検査の後、病院で終夜睡眠ポリグラフ(PSG)を施行した結果、血圧値との関連において、3%ODI 値は PSG で得られる無呼吸低呼吸指数と同等以上の相関が認められることを示した。糖尿病と睡眠呼吸障害(SDB)の関連について古川らは、愛媛県内の基幹 9 病院で疫学研究を開始し、同意取得患者数は約 550 名に上った。毎月 100—150 名程度で調査を継続中である。北村らは、秋田県、大阪府、茨城県の 3 地区において 2001~2005 年に SDB スクリーニング検査を実施した 40-69 歳の男女 4,693 人のうち、高血圧のない 2,906 人を対象として 2010 年の地域住民健診結果と比較解析を行い、男性の中等症~重症の SDB において、高血圧の発症リスクが上昇する可能性を見出した。また、磯らは、男性において明らかであった飲酒量と SDB の重症度について、女性においても関連があることを明らかにした。谷川、斉藤、櫻井、岡らは、愛媛県東温市において、一般地域住民の 30-79 歳の男女 1091 人を対象として、睡眠呼吸障害のスクリーニングを、パルスオキシメトリ法およびフローセンサ法を用いて施行した。パルスオキシメトリ法で 3%ODI 値(3%以上の酸素飽和度低下指数/時間)≥15 以上を記録したのは 69 人(6.4%)であり、フローセンサ法で RDI(呼吸障害指数)≥15 を記録したのは 313 人(29%)であった。

以上のように、現在の厚生労働行政における重要な施策である生活習慣病対策について、研究開始 1 年目より、SDB と生活習慣病の関連および SDB に関連する要因の検出に関し有益な成果が得られた。

研究組織

分担研究者

北村明彦・大阪府立健康科学センター

陳 和夫・京都大学大学院

木村 弘・奈良県立医科大学医学部

磯 博康・大阪大学大学院公衆衛生学

中野 博・国立病院機構福岡病院

斉藤 功・愛媛大学大学院

古川慎哉・愛媛大学医学部附属病院

櫻井 進・愛媛大学大学院

岡 靖哲・愛媛大学大学院

A. 研究目的

本研究は、疫学研究と臨床研究の2つに大別される。まず、疫学研究では、健診受診者や医療機関受診者に対して、睡眠呼吸障害(SDB)についての医療情報を提供することにより、糖代謝異常、高血圧、メタボリックシンドロームへの影響を観察し、新たな医療情報の提供が及ぼす生活習慣病予防に与える効果と将来に向けたより効果的な情報提供のあり方を提言することを目的とした。

臨床研究では、nCPAP療法の年齢別の降圧効果を明らかにすること、間歇的低酸素ストレスがアディポサイトカイン・ケモカイン産生能に及ぼす影響を明らかにする。また、睡眠呼吸障害のアウトカム指標として血圧値を上げ、PSG指標および自宅パルスオキシメトリの指標と血圧値との関連を調べることにより、パルスオキシメトリ法の妥当性を評価することを目的とした。日本人糖尿病患者におけるSDBの有病率の算出と簡便かつ精度の高いSDBスクリーニング方法の開発を目的とした。

B. 研究方法

疫学研究の対象は秋田県I町、大阪Y市、茨城県C市の3地区において2001~2005年に睡眠呼吸障害(SDB)スクリーニング検査を実施した40~69歳の男女約4,300人のうち、高血圧、心疾患、脳卒中既往を除いた2,700人をベースライン対象者として、2008~2009年まで住民健診にて高血圧発症の有無を追跡し、1回以上住民健診を受診した約2,500人を最終追跡対象者とした(追跡率92%)。3%ODI値を用い、高血圧の新規発症は最大血圧値140mmHg以上、または最小血圧値90mmHg以上、または降圧剤服用開始と定義した。愛媛県T市においては、昨年および今

年の計約1100人を対象に、地域住民健診を実施しSDBの重症度を調査した。

臨床研究の対象として、内服薬の変更がなく、3年間以上の追跡できたnCPAP療法中のOSAS患者92名の血圧の変化を、60歳以上と60歳未満で群分けし血圧変化を検討した。さらに、各年齢群をコンプライアンス良好群と不良群に分け、同様の検討を行った。PSGにて診断した男性OSAS患者33例を対象とし血清高分子量アディポネクチン(HMW-APN)および総アディポネクチン濃度(Total-APN)を測定した。OSAS患者では3ヶ月以上の長期CPAP治療後に同様の検討を行った。企業検診例119例、自発受診群108例のデータを用いて自宅パルスオキシメトリの妥当性を評価した。愛媛県内で通院中の糖尿病患者698人に対し、2種類の睡眠呼吸障害スクリーニング検査機器を用い有病率等を検討した。

C. 研究結果

疫学研究の3地域での追跡期間は約5年で、この間の高血圧発症数は442人であった。睡眠呼吸障害の重症度が重い群ほど、男性の割合が高く、平均年齢、BMI、飲酒量、最大血圧値、最小血圧値の平均値が有意に高値であった。軽度および中等度以上の睡眠呼吸障害者からの高血圧発症オッズ比は、それぞれ1.4、1.9と有意に高値であったが、各種交絡因子を調整するといずれの群でも有意な高血圧発症オッズ比は認められなくなった。睡眠呼吸障害が中等度以上の群では最大血圧値が有意に上昇していた。BMI低値群では、最大血圧値が有意ではないものの1.2mmHg上昇していた。愛媛県T市にてスクリーニングを受けた集団全体の平均3%ODIは4.9/hで、平均RDIは12.3/hであった。平均BMIは

23.3(kg/m²)で、平均エタノール摂取量は 7.6 g/日であった。また、パルスオキシメトリ法とフローセンサ法の結果を比較したところ、3%ODIが増大すると RDI も増大する傾向のあることが認められた。

臨床研究では、CPAP を施行した 92 名において拡張期血圧は 600 日後に有意に低下し、1000 日後も降圧効果は持続していた。年齢別の検討では、60 歳以上の群と 60 歳未満の群のいずれにおいても拡張期血圧のみ有意な低下を 1000 日後に認めた。コンプライアンス別では、良好群はともに拡張期血圧のみ有意に低下したが、不良群は有意な低下を認めなかった。HMW-APN 濃度は OSAS 群では健常群よりも有意に低値を認め、HMW-APN/Total-APN 比は、OSAS 群で低値を認めた。血清 HMW-APN は AHI、ODI3 と有意な負の相関関係を示した。CPAP 治療後においては、OSAS 患者において HMW-APN は有意に上昇していた。自宅パルスオキシメトリで得られる ODI 値は、PSG で得られる AHI と同等以上の相関があった。日本人糖尿病患者における SDB の合併率は 86%、中等度 SDB 以上が 41%、重症 SDB4%と高値であった。

D. 考察

疫学研究からは、睡眠呼吸障害と高血圧発症との関連が追跡調査にて明らかとなった。我々は、地域住民を対象とした断面調査にて、睡眠呼吸障害の重症群ほど高血圧の有病率が高いことを以前報告したが、今回の追跡調査結果は、両者の因果関係を強く示唆するものであると考えられる。睡眠呼吸障害が血圧上昇を惹起する機序としては、睡眠呼吸障害に伴う交感神経の亢進などの自律神経障害

を介している可能性が考えられた。本結果から、睡眠時呼吸障害が、一般集団における高血圧症の独立した危険因子であることが示唆された。愛媛県T市における睡眠呼吸障害スクリーニングで得られた結果は、従来の先行研究の報告で得られた結果から大きく外れてはいなかった。パルスオキシメトリ法とフローセンサ法を同時に同一被験者へ実施したことによって、RDIは、3%ODIよりも高値に測定される傾向があることが示唆された。

臨床研究からは、成壮年者より高齢者では孤立性収縮期高血圧が多く、加齢に伴う動脈コンプライアンスの低下がその一因と考えられた。既報ではOSAは60歳以上の高齢患者の血圧には影響を与えないと報告されていたが、本研究では60歳以上のOSA患者においてもnCPAP療法は降圧効果を示した。さらに、重症OSASでは高齢者であっても血圧が上昇して難治性の高血圧を呈し、こうした患者群の血圧がnCPAP療法によって低下した可能性が考えられた。長期CPAP治療により、OSAS患者のHMW-APN濃度は有意に改善していた。これは、CPAP治療がOSAS患者における粥状硬化病変の形成を抑制し、心血管イベントの発症を予防する可能性を示唆していると考えられた。睡眠呼吸障害が心血管障害をきたす最も大きい病態としての間歇性低酸素は、PSGによらずとも、自宅での検査時間を分母とした ODIで最もよく評価されるものであると考えられた。糖尿病患者においては網膜症、腎症、神経障害との関連性は不明であり、今後は糖尿病合併症とSDBとの関連性やCPAPによるSDBへの治療が糖尿病合併症へ与える影響に関する研究が急がれる。

E. 結論

BMI 低値群では、睡眠呼吸障害群で有意な高血圧発症の危険性の上昇が示され、この内訳としては最大血圧値の上昇が関連している傾向が窺われた。

60 歳以上の群においてもコンプライアンスが良好であれば長期 nCPAP 療法により拡張期血圧の改善効果が期待できる。OSAS の睡眠時低酸素ストレスがアディポサイトカイン・ケモカイン産生能に影響を及ぼすことが明らかになった。CPAP 治療による睡眠時低酸素ストレスの解除は、アディポサイトカイン・ケモカイン産生能の異常を改善し、OSAS に合併するメタボリックシンドロームなどの生活習慣病の発症予防に寄与することが示唆された。生活習慣病のリスクファクターとしての睡眠呼吸障害の評価方法として、自宅パルスオキシメトリは妥当な方法であると考えられた。糖尿病患者においては、高率に SDB が合併しており、諸外国と比較すると肥満度が低い我が国の糖尿病患者においても高率に SDB を合併していた。

F.健康危険情報

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

地域住民健診における睡眠呼吸障害と高血圧発症との関連

研究分担者 北村明彦 大阪府立健康科学センター副所長

研究要旨:秋田、茨城、大阪の3地域において、自宅パルスオキシメトリ法を実施した40-69歳の男女4,342人のうち、高血圧、心疾患、脳卒中既往を除いた2,711人を対象として4.9年間の追跡を行い、睡眠呼吸障害の程度とその後の高血圧発症との関連を検討した。BMI低値群(<22.9)では、他の交絡因子を調整した結果3%ODI値が5以上の群で有意な高血圧発症オッズ比を示したが、BMI高値群(≥22.9)では有意なオッズ比を認めなかった。すなわち、BMI低値群では、睡眠呼吸障害群で有意な高血圧発症の危険性の上昇が示され、この内訳としては最大血圧値の上昇が関連している傾向が窺われた

A. 研究目的

一般地域住民を対象に睡眠呼吸障害の評価方法として簡便な方法である自宅パルスオキシメトリ法を用いて、睡眠呼吸障害と高血圧発症との関連を検討した。

B. 研究方法

対象は秋田県I町、大阪府八尾市M地区、茨城県K地区の3地域において2001~2005年に睡眠呼吸障害(SDB)スクリーニング検査を実施した40-69歳の男女4,342人(秋田:男367人+女532人、大阪:男418人+女783人、茨城:男851人+女1,391人)のうち、高血圧、心疾患、脳卒中既往を除いた2,711人をベースライン対象者として、2008~2009年まで住民健診にて高血圧発症の有無を追跡した。ベースライン対象者のうち追跡終了までに1回以上住民健診を受診した2,501人を最終追跡対象者とした(追跡率92%)。自宅パルスオキシメトリの指標として3%ODI値(3%以上の酸素飽和度低下回数/時間)を用い、高血圧の新規発症は最大血圧値140mmHg以上、または最小血圧値90mmHg以上、または降圧剤服用開始と定義した。

C. 研究結果

追跡期間は中央値4.9年で、この間の高血圧発症数は442人であった。Table1は、3%ODI値が5未満、5~14.9、15以上の3群間での健診所見の比較である。3%ODI値が高い群、すなわち睡眠呼吸障害の程度が重い群ほど、男性の割合が高く、かつ平均年齢、BMI、飲酒量、最大血圧値、最小血圧値の平均値が有意に高値であった。

Table2は、3%ODI値が5未満の群に対する、3%ODI5-14.9(軽度)、15.0-(中等度以上)の各群の高血圧発症のオッズ比である。性、年齢、追跡年数を調整した場合、軽度および中等度以上の睡眠呼吸障害者からの高血圧発症オッズ比は、それぞれ1.43、1.94と有意に高値であった(Model-1)が、さらにBMIを調整(Model-2)、さらに当日飲酒量、閉経の有無、地域を調整する(Model-3)といずれの群でも有意な高血圧発症オッズ比は認められなくなった。Table3は、性別、BMI(2分位)別にみた3%ODI値が5未満に対する5以上の群での高血圧発症オッズ比である。その結果、BMI低値群(<22.9)では、性、年齢、経過年数を調整した場合(Model-1)、さらにBMIを調整した場合(Model-2)、さらに当日飲酒量、閉経の

有無、地域を調整した場合の(Model-3)いずれも 3%ODI 値が5以上の群で有意な高血圧発症オッズ比を示した。BMI 高値群(≥ 22.9)では、いずれのモデルでも有意なオッズ比を認めなかった。Table4、5は、それぞれ 3%ODI が5未満の群に対する 3%ODI 高値群での血圧上昇値の差である。3%ODI が 15 以上の群では最大血圧値が 2.5mmHg 有意に上昇していた(表 4 Model-3)。また、BMI 低値群では、3%ODI が 5 以上の群で最大血圧値が有意ではないものの 1.2mmHg 上昇していた(表 5 Model-3)。これに対し、睡眠呼吸障害と最小血圧値の上昇との間には有意な関連が認められなかった。

D. 考察

本研究において、睡眠呼吸障害と高血圧発症との関連が追跡調査にて明らかとなった。我々の研究グループは、地域住民を対象とした断面調査にて、睡眠呼吸障害の程度が進んでいる群ほど高血圧の有病率が高いことを以前報告したが、今回の追跡調査結果は、両者の因果関係を強く示唆するものであると考えられる。

睡眠呼吸障害が血圧上昇を惹起する機序としては、今回の結果ではBMI低値群において、よりクリアに関連が認められたこと、および一般にBMIとの相関が比較的強いとされる拡張期血圧については、BMIを調整すると睡眠呼吸障害の有無との有意な関連が認められず、むしろ最大血圧値の上昇と睡眠呼吸障害の有無との間により強い関連が認められたことから、睡眠呼吸障害に伴う交感神経の亢進などの自律神経障害を介している可能性が考えられる。

本結果は、睡眠時呼吸障害が、一般集団

における高血圧症の独立した危険因子であることを示唆するものである。

E. 結論

BMI 低値群では、睡眠呼吸障害群で有意な高血圧発症の危険性の上昇が示され、この内訳としては最大血圧値の上昇が関連している傾向が窺われた。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

北村明彦、他. 都市部男性勤務者の 32 年間の身体所見の推移—1977~2008年の定期健康診断成績の検討—産業衛生学雑誌 2010;52:123-132

2. 学会発表

1)北村明彦、大阪府立健康科学センターのコホート研究による高血圧の有病率の推移と関連要因についての検討. 第33回日本高血圧学会総会シンポジウム(2010.10.15-17). プログラム・抄録集 p.185,2010.

2)梅沢光政、北村明彦、他. 大阪の職域・地域における高血圧発症に影響する因子の検討. 第69回日本公衆衛生学会総会(2010.10.27). 日本公衛誌. 2010;57(特別附録):265.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

[共同研究者]

村木功(北見赤十字病院)

Table 1 Age, sex-adjusted means (SD) and proportion of subjects according to 3%ODI

	3%ODI			<i>p</i> for trend
	0-4.9	5.0-14.9	15.0+	
No. at risk	1959	465	78	
Male, %	27	48	70	<0.001
Age, year				
Baseline	55.3	58.1	59.2	<0.001
Follow-up	59.8	63.1	64.6	<0.001
Body mass index, kg/m ²				
Baseline	22.6	24.4	25.8	<0.001
Follow-up	22.5	24.2	25.2	<0.001
Current alcohol intake, g/day				
Baseline	7.2	8.7	14	<0.001
Follow-up	6.9	7.7	10.6	0.003
Current smoking, %				
Baseline	12	20	18	0.31
Follow-up	8	32	31	0.63
Systolic blood pressure, mmHg				
Baseline	118	121	125	<0.001
Follow-up	121	122	125	<0.001
Diastolic blood pressure, mmHg				
Baseline	74	75	76	<0.001
Follow-up	74	75	76	<0.001

Table 2. Odds ratios (95% confidence interval) of hypertension

	No. at risk	No. of incident hypertension	Model 1	Model 2	Model 3
3%ODI, event/hour					
0-4.9	1958	314	Reference	Reference	Reference
5.0-14.9	465	104	1.43 (1.07-1.90)	1.14 (0.86-1.53)	1.14 (0.85-1.52)
15.0+	78	24	1.94 (1.21-3.13)	1.29 (0.78-2.13)	1.25 (0.75-2.08)
p for trend			0.003	0.44	0.5

Model 1 was adjusted for age, sex and follow-up year.

Model 2 was adjusted for factors in model 1 plus body mass index.

Model 3 was adjusted for factors in model 2 plus current alcohol intake(g/day), menopausal status(for women) and communities.

Table 3. Odds ratios (95% confidence interval) of hypertension

	3%ODI (No. of case/No. at risk)		Model 1	Model 2	Model 3
	<5.0	5.0+			
Men	104/520	78/280	1.56 (1.08-2.24)	1.23 (0.84-1.82)	1.26 (0.85-1.87)
Women	210/1438	50/263	1.27 (0.85-1.89)	1.00 (0.67-1.50)	1.00 (0.67-1.50)
Body mass index 22.9<kg/m2 (median)	131/1097	28/155	1.95 (1.18-3.22)	1.74 (1.05-2.89)	1.72 (1.03-2.87)
Body mass index 22.9>=kg/m2 (median)	183/861	100/388	1.08 (0.80-1.47)	0.95 (0.70-1.31)	0.94 (0.69-1.30)

Model 1 was adjusted for age, sex and follow-up year.

Model 2 was adjusted for factors in model 1 plus body mass index.

Model 3 was adjusted for factors in model 2 plus current alcohol intake(g/day), menopausal status(for women) and communities.

Table 4. Mean values of 1year change of systolic and diastolic blood pressure levels among total participants according to 3%ODI.

	Model 1	Model 2	Model 3
Systolic blood pressure, mmHg			
0-4.9	Reference	Reference	Reference
5.0-14.9	2.0 (0.9-3.2)	0.0 (-1.1-1.2)	0.0 (-1.1-1.2)
15.0+	6.3 (4.1-8.4)	2.7 (0.3-5.1)	2.5 (0.1-4.8)
p for trend	<0.001	0.79	0.87
Diastolic blood pressure, mmHg			
0-4.9	Reference	Reference	Reference
5.0-14.9	1.4 (0.6-2.1)	0.0 (-0.7-0.8)	0.0 (-0.8-0.7)
15.0+	2.8 (1.3-4.3)	0.3 (-1.3-1.9)	0.3 (-1.3-1.9)
p for trend	<0.001	0.68	0.53

Model 1 was adjusted for age, sex and follow-up year.

Model 2 was adjusted for factors in model 1 plus body mass index.

Model 3 was adjusted for factors in model 2 plus current alcohol intake(g/day), menopausal status(for women) and communities.

Table 5. Mean values of 1-year change of systolic and diastolic blood pressure levels compared with 3%ODI<5.0.

	Model 1	Model 2	Model 3
Systolic blood pressure			
Men	3.2 (1.6-4.8)	0.7 (-1.0-2.4)	0.7 (-1.0-2.4)
Women	1.9 (0.5-3.4)	-0.2 (-1.6-1.3)	-0.1 (-1.5-1.3)
Body mass index 22.9<kg/m2 (median)	1.8 (-0.1-3.8)	1.1 (-0.9-3.0)	1.2 (-0.8-3.2)
Body mass index 22.9>=kg/m2 (median)	1.4 (0.1-2.7)	0.2 (-1.1-1.5)	0.1 (-1.2-1.4)
Diastolic blood pressure			
Men	1.9 (0.9-3.0)	0.2 (-0.9-1.2)	0.1 (-1.0-1.2)
Women	1.2 (0.2-2.2)	-0.2 (-1.1-0.8)	-0.2 (-1.1-0.8)
Body mass index 22.9<kg/m2 (median)	0.4 (-0.9-1.7)	-0.1 (-1.4-1.2)	-0.1 (-1.3-1.2)
Body mass index 22.9>=kg/m2 (median)	0.9 (0.1-1.8)	0.1 (-0.8-0.9)	0.0 (-0.9-0.8)

Model 1 was adjusted for age, sex and follow-up year.

Model 2 was adjusted for factors in model 1 plus body mass index.

Model 3 was adjusted for factors in model 2 plus current alcohol intake(g/day), menopausal status(for women) and communities.

<追加資料>

分担研究報告書の内容には直接関係は無いが、本班の総括研究遂行のために、秋田県井川町用にアレンジした睡眠時無呼吸検査に関するアンケート調査票を添付する。

井川町循環器健診において、以前に睡眠時無呼吸の検査を受けられた方へ

睡眠時無呼吸検査に関するアンケート調査へのご協力をお願い

井川町では 2002～2007 年に町健診時に睡眠時無呼吸の検査を行いました。今回、その時の検査が、その後の皆様の健康状態にどのように役立てたかを確認したいと思います。

今回は、検査の結果で「中程度以上の無呼吸がある」と判定された方に対して、その後の治療状況などをお聞きしたいと思います。

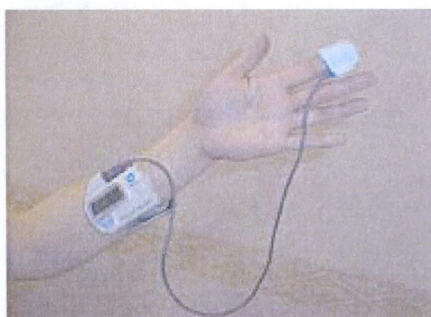
個人のプライバシーは厳守いたしますので、ありのままにお答えください。

このアンケートの結果は、町の広報誌や健康講話などで公表いたします。ご不明な点がございましたら、下記の健康センターまでお問合せください。

今回の趣旨をご理解の上、何卒ご協力をお願い申し上げます。

井川町健康センター
愛媛大学、大阪府立健康科学センター、大阪大学、筑波大学

睡眠時無呼吸の検査は下記の機器を用いました。



(パルスオキシメトリ)

※ 本アンケートは厚生労働省科学研究班(代表研究者:谷川武 愛媛大学大学院公衆衛生・健康医学分野教授)の全国調査の一環として行っています。

睡眠時無呼吸検査実施に関するアンケート調査

記入上のお願い

1. すべての質問にお答えください。抜け・もれがないようにお願いします。
2. 該当するいずれか【 】に○をつけるか、必要事項を記入してください。
3. 必要な場合にはカッコ内にもご意見・コメント等を記入してください。

検査の実施年度:(平成 印字予定 年)

氏名:(印字予定)、検査時の年齢:(印字予定 才) 性別:(印字予定)

電話番号:(印字予定 才)、検査の結果:(印字予定)

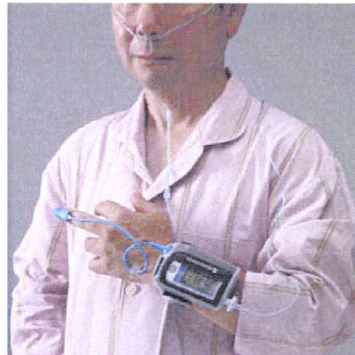
問 1.睡眠時無呼吸の結果が出たあと、どちらかの医療機関にかかりましたか。

【 】 医療機関にかからなかった

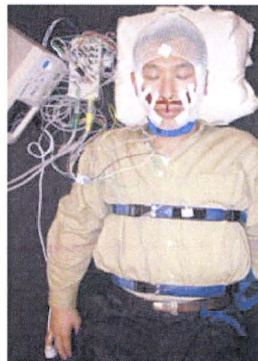
【 】 医療機関(検査機関)にかかった⇒医療機関(検査機関)名:【 】

問 2. 医療機関にかかった方はそこで受けた精密検査について、あてまるものすべてに○をつけてください。

【 】 簡易型:脳波検査なし



【 】 標準型:脳波検査あり



【 】 簡易型、標準型のどちらも受けていない

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

分担研究報告書

成壮年および高齢者閉塞型睡眠時無呼吸患者に対する長期経鼻持続気道陽圧療法の効果

研究分担者 陳和夫 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座

研究要旨:60歳以上と60歳未満の閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)患者における長期経鼻持続気道陽圧(nCPAP)療法のコンプライアンスと降圧効果について検討した。

A. 研究目的

2003年の米国合同高血圧委員会や本邦の高血圧治療ガイドライン2009で、閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)は二次性高血圧の原因のひとつであるとされている。また、近年報告されたメタアナリシスから、経鼻持続気道陽圧(nCPAP)療法が有意にOSA患者の血圧を下げることも明らかになっている。

2005年の米国 Sleep Heart Health Studyでは、OSAは60歳以上の高齢患者の血圧には影響を与えないと報告されたが、nCPAP療法の効果については未検討であった。そこで我々はnCPAP療法の年齢別の降圧効果を明らかにするべく60歳以上と60歳未満のOSA患者における長期nCPAP療法の降圧効果について検討した。

B. 研究方法

降圧剤を含む内服薬の変更がなく、3年間以上の長期間追跡できたnCPAP療法中のOSA患者92名の血圧の変化を、60歳以上と60歳未満で群分けし、開始前、開始600日後、開始1000日後の血圧について検討した。また各年齢群をnCPAPの使用時間に応じてさらにコンプライアンス良好群(平均使用時間3時間/日以上)と不良群(平均使用時間3時間/日未満)に分け、同様の検討を行った。

C. 研究結果

92名全体において拡張期血圧は600日後に有意に低下し、1000日後も降圧効果は持続していた($p=0.003$)が、収縮期血圧は有意な低下を認めなかった($p=0.3$) (表1)。体重やnCPAPの使用時間は追跡期間を通して有意な変化を認めなかった。年齢別の検討では、60歳以上の群と60歳未満の群のいずれにおいても拡張期血圧のみ有意な低下(60歳以上: $p=0.02$ 、60歳未満: $p=0.01$)を1000日後に認めた(図1)。コンプライアンス別の検討では、良好群はともに拡張期血圧のみ有意に低下(60歳以上: $p=0.01$ 、60歳未満: $p=0.001$)したが、不良群は有意な低下を認めなかった(図2)。

D. 考察

成壮年者の高血圧は収縮期拡張期ともに上昇している特徴があるのに対し、高齢者では孤立性収縮期高血圧が多く、加齢に伴う動脈コンプライアンスの低下がその一因と考えられている。既報でもOSAは60歳以上の高齢患者の血圧には影響を与えないと報告され、病態生理の違いが示唆されていたが、本研究では60歳以上のOSA患者においてもnCPAP療法は降圧効果を示し、その程度も同等であった。

本研究では既報と比較してAHIの高い重症OSAの割合が高く、降圧剤を内服している割合

も高くなっていた。すなわち、重症の OSA では高齢者であっても血圧が上昇して難治性の高血圧を呈し、こうした患者群の血圧が nCPAP 療法によって低下した可能性が考えられる。

E. 結論

60 歳以上の群においてもコンプライアンスが良好であれば長期 nCPAP 療法により拡張期血圧の改善効果が期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuboi T, Oga T, Machida K, Chihara Y, Harada Y, Niimi A, Handa T, Takahashi K, Ohi M, Mishima M, Chin K. Importance of PaCO₂ level a few months after initiation of long-term NPPV. *Respiratory Med* 2010; 104:1850-1857.
- 2) Aihara K, Chin K, Oga T, Takahashi K, Hitomi T, Takegami M, Handa T, Niimi A, Tsuboi T, Mishima M. Long-term nasal continuous positive airway pressure treatment lowers blood pressure in patients with obstructive sleep apnea regardless of age. *Hypertension Research* 2010; 33:1025-1031.
- 3) Narita M, Tanizawa K, Chin K, Handa T, Oga T, Niimi A, Tsuboi T, Ikai I, Mishima M, Uemoto S, Hatano E. Noninvasive ventilation improves the outcomes of pulmonary complications after liver resection. *Internal Medicine* 2010;49:1501-1507.
- 4) Watanabe K, Chin K, Takahashi K, Murata M, Doi H, Handa T, Toru Oga, Tsuboi T, Ikeda T, Nakahata T, Sakata R, Mishima M. Avoidance of reintubation by using sedation during

noninvasive positive pressure ventilation in a 3-month-old infant with postoperative respiratory failure. *Internal Medicine* 2010;49:1159-1162.

5) Murase K, Tomii K, Chin K, Tsuboi T, Sakurai A, Tachikawa R, Harada Y, Takeshima Y, Hayashi M, Ishihara K. The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: Changes in the need for intubation. *Respirology*. 2010; 15:714-720.

6) 陳和夫。生活習慣病、各種疾患と睡眠障害、基礎からの睡眠医学。古池保雄監修、野田明子、中田誠一、尾崎紀夫編、名古屋大学出版会、名古屋、2010。pp365-372。

7) 陳和夫。SDB によって出現する病態生理、1. 疾患概念—SDB とは、睡眠呼吸障害(SDB)を見逃さないために。佐藤 誠編、診断と治療社、東京、2010、pp21-26

2. 学会発表

- 1) Oga T, Harada Y, Kadotani H, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami S, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Chin K. Relationship between sleepiness, sleep duration and sleep apnoea with or without hypertension in middle-aged male Japanese workers. *European Respiratory Society Annual Congress*. (2010,9.20, FIRA BARCELONA Gran Via venue, Spain)
- 2) Aihara K., Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Watanabe K, Handa T, Hitomi T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Society Annual Congress*. (2010,9.21,FIRA BARCELONA Gran Via venue, Spain)
- 3) Harada Y, Oga T, Kadotani H, Takegami M,

Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Chin K. Analysis of the relationships between sleep-disordered breathing, hypertension sleepiness and sleep duration in middle-aged urban male workers in Japan. ATS International Conference. (2010,5.17, New Orleans, Louisiana, USA)

4)Chin K, Chihara Y, Oga T, Tsuboi T,Handa T, Yamamoto K, Mishima M, Uemoto S. Noninvasive ventilation failure predicts in-hospital mortality following living-donor liver transplantation. European Respiratory Society Annual Congress.(2010,9.19, FIRA

BARCELONA Gran Via venue, Spain)

5)陳 和夫。睡眠呼吸障害の頻度、病態生理および合併症。よくわかる透析科学 2 透析患者の見過ごされやすい合併症 1. 第 55 回日本透析医学会学術集会・総会 (2010.6.18.神戸)

6)陳 和夫。睡眠呼吸障害と循環器疾患及びその関連病態。日本睡眠学会第 35 回定期学術集会ランチョンセミナー5. (2010.7.1、名古屋)

7) 陳 和夫。睡眠呼吸障害。第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、教育講演 12. (2010.10.2, 長崎ブリックホール、長崎)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1 全患者における長期経鼻持続気道陽圧 (nCPAP) 療法前後の BMI、使用時間、血圧の変化

	nCPAP 前	nCPAP600 日後	nCPAP1000 日後	p value
BMI (kg/m ²)	27.9 (27.0-28.7)	27.5 (26.5-28.4)	27.3 (26.3-28.2)	0.08
使用時間 (時間/日)		4.23 (3.77-4.69)	4.14 (3.68-4.60)	0.11
収縮期血圧 (mmHg)	136.9 (133.8-140.0)	133.0 (130.9-134.9)	133.3 (130.9-135.7)	0.3
拡張期血圧 (mmHg)	84.8 (82.2-87.4)	78.8 (76.5-81.1)	80.5 (78.7-82.4)	0.003

図 1 年齢別の長期経鼻持続気道陽圧療法前後の血圧変化

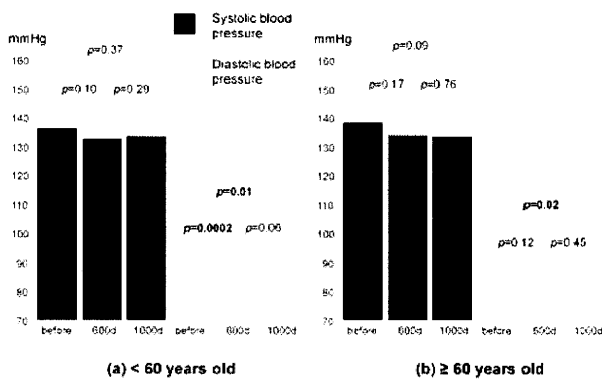
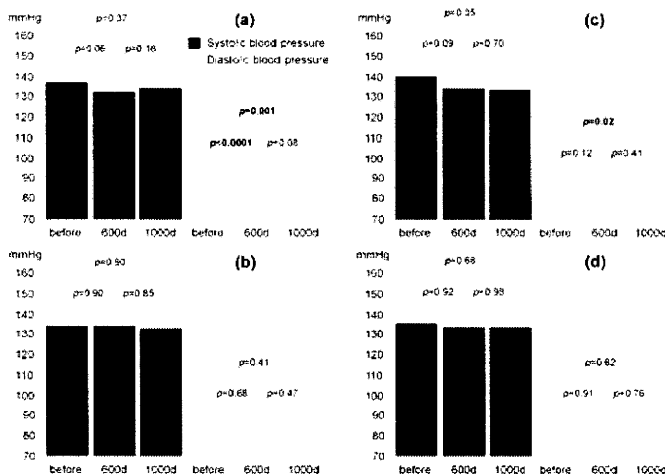


図 2 年齢、コンプライアンス別の長期経鼻持続気道陽圧療法前後の血圧変化



- (a) 60歳未満、コンプライアンス良好群
- (b) 60歳未満、コンプライアンス不良群
- (c) 60歳以上、コンプライアンス良好群
- (d) 60歳以上、コンプライアンス不良群

研究要旨:睡眠呼吸障害がメタボリックシンドロームを発症させる機序について、我々はアディポサイトカインに注目し基礎的研究および臨床研究を行った。睡眠呼吸障害の代表的な生理学的変化である間歇的低酸素曝露はラット由来内臓脂肪細胞からのアディポネクチン産生を低下させた。また男性閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の血清中高分子アディポネクチンと全アディポネクチンは健常者と比較して有意に低下しており、CPAP 療法により有意に上昇を示した。以上より、間歇的低酸素曝露によるアディポネクチン産生低下は閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者に合併するメタボリックシンドロームなどの生活習慣病の発症に関与する可能性がある。

A. 研究目的

近年、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)にメタボリックシンドローム(MS)の合併が高頻度に認められることが報告されている。肥満の脂肪組織においては炎症性アディポサイトカインやケモカインの産生亢進とアディポネクチン(APN)の産生低下が認められ、このようなアディポサイトカイン産生調節機構の破綻が、MSの病態形成に深く関与していると考えられている。OSASの代表的な生理学的変化である間歇的低酸素ストレスがアディポサイトカイン・ケモカイン産生能に及ぼす影響を、基礎的および臨床研究より明かにする。

B. 研究方法

—基礎的研究—

ラット腸間膜由来内臓脂肪を前駆細胞から4日間培養した。その後①21%O₂下培養(normoxia, N)、②1%O₂ 5分、21%O₂ 10分の間歇的低酸素培養(intermittent hypoxia, IH)、③1%O₂での持続低酸素培養(sustained hypoxia, SH)の各条件下で5時間培養を行った。その後24時間 normoxia で培養を行い、

培養上清中 APN, Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 濃度を ELISA 法で測定し、各条件間で比較した。

—臨床研究—

polysomnography (PSG)にて診断した男性 OSAS 患者 33 例と年齢・BMI を一致させた健常男性 19 例を対象とした。PSG は Alice 4 (Respironics 社製)で行い apnea-hypopnea index (AHI)、3% oxygen desaturation index (ODI3)、SpO₂ が 90%未満の時間(% time in SpO₂<90%)、lowest SpO₂を睡眠時低酸素の指標とした。早朝空腹時に患者群および健常群から血清を採取し、ヒト多量体アディポネクチン分別測定キットを用いて、血清高分子量アディポネクチン(HMW-APN)および総アディポネクチン濃度(Total-APN)を ELISA 法で測定した。OSAS 患者では 3 ヶ月以上の長期 CPAP 治療後に同様の検討を行った。

(倫理面への配慮)

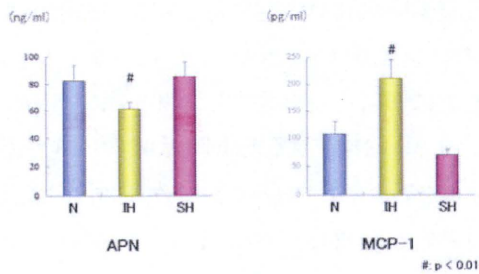
臨床研究においては倫理委員会での審査承認を受けて実施し、本研究参加者には文書で本研究の説明を行い、文書で同意を取得した。

C. 研究結果

—基礎的研究—

normoxia 環境および持続的低酸素下培養と比較し、間歇的低酸素培養を行ったラット腸間膜由来内臓脂肪では有意に APN 産生は低下し、MCP-1 産生は亢進を示した(図 1)。

図1. ラット内臓脂肪細胞からのAPN、MCP-1産生能



—臨床研究—

表 1 に OSAS 患者群と健常男性の年齢、BMI および睡眠呼吸障害指標を示す。血清 HMW-APN 濃度は OSAS 群では健常群よりも有意に低値を認めた(図 2)。さらに、HMW-APN と Total-APN の比を検討した。HMW-APN/Total-APN 比は、OSAS 群で低値を認めた(図 3.)。

表1 対象

	OSAS (n=33, male)	Controls (n=19, male)	p value
Age (years)	42.6±8.3	40.4±5.9	N.S
BMI (kg/ m ²)	28.8±3.6	27.1±2.6	N.S
AHI	57.4±20.8	5.3±1.9	<0.001
ODI 3%	48.8±18.8	10.2±6.5	<0.001
Lowest SpO ₂ (%)	72.7±11.4	88.7±4.0	<0.001
%time in SpO ₂ <90 (%)	34.2±36.7	0.1±0.3	<0.001

図2. 血清 HMW-APN 濃度

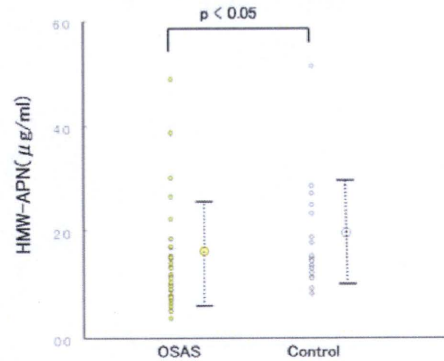
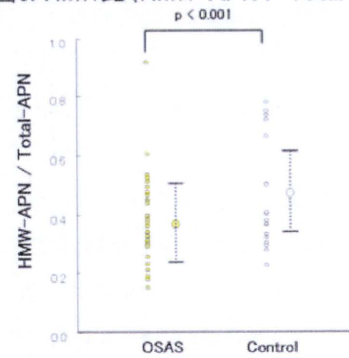


図3. HMW比 (HMW-APN / Total-APN)



また血清 HMW-APN は AHI、ODI3 と有意な負の相関関係を示した(図 4)。

3ヶ月以上の CPAP 治療後においては、OSAS 患者において血清 HMW-APN は有意に上昇していた(図 5)。

図4. 血清HMW-APN と睡眠呼吸障害指標との関連

