

3. 閉塞型睡眠時無呼吸患者の睡眠中のエネルギー代謝の検討

研究分担者 佐藤 誠

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻睡眠医学寄附講座 教授

研究要旨

習慣的いびきを指摘されて閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)が疑われる成人男性17名を対象に、非侵襲的にエネルギー代謝を連続測定することが可能なヒューマンカロリーメータ(HCM)内で、ポリソムノグラフィー(PSG)検査を同時に行い、睡眠中のエネルギー代謝の変化を測定した。PSG検査で得られたOSAの重症度を示すApnea Hypopnea Index(AHI)から、正常群(AHI<5):5例、軽症群(5≤AHI<30):7例、重症群(AHI≥30):6例の3群に分け、HCMで得られたエネルギー消費量(EE)・呼吸商(RQ)・糖質酸化量(Cox)・脂質酸化量(Fox)を比較検討した。その結果、睡眠中のEE低下の傾きには3群間で有意差は認められなかったが、EEの変動は重症群で大きかった。また、正常群に比して、軽症群および重症群ではRQが高くCoxが増加していた。OSA患者に見られる睡眠中の呼吸努力が、睡眠中のCox増加を介して糖代謝に影響を及ぼし、糖尿病発症に関与していることが示唆された。

A. 研究目的

実験的に、睡眠時間を減少させたり深睡眠を抑制したりすると、糖代謝が悪化することが報告されている。また、閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)が、肥満とは独立して、糖尿病発症に関与する可能性が高いことが報告されているが、その機序は明らかではない。

筑波大学には、食事中なども非拘束的かつ非侵襲的に連続してエネルギー代謝を測定することが可能なヒューマンカロリーメータ(HCM)がある。我々は、このHCM内で

健康成人を対象にポリソムノグラフィー(PSG)検査を同時に行い睡眠中のエネルギー消費量(EE)の変化を測定した結果、REM睡眠時には、NREM睡眠時よりもEEが高く、糖質酸化量(Cox)が増加していることを報告してきた(Metabolism Clinical and Experimental, 2009)。

本研究の目的は、OSAの重症度と睡眠中のエネルギー代謝の関係を検討することによって、OSAと糖尿病発症の機序を検討することである。

B. 研究方法

睡眠呼吸障害が疑われる習慣性いびきを有する男性17名を対象にした。

HCMのチャンバー容積は15.5m³で、ここを毎分72リッターで換気を行い、排気中の酸素濃度と二酸化炭素濃度をマススペクトロメータで6秒ごとに測定した。大気の酸素濃度、二酸化炭素濃度との差からカロリメータ内で消費された酸素量($\dot{V}O_2$)、排出された二酸化炭素量($\dot{V}CO_2$)を求め、下記の計算式からエネルギー消費量(EE)・呼吸商(RQ)・糖質酸化量(Cox)・脂質酸化量(Fox)を計算した。

$$EE(\text{min/kcal})=3.941 \times \dot{V}O_2 + 1.106 \times \dot{V}CO_2$$

$$RQ = \dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$$

$$\text{Cox}(\text{min/kcal}) = (4.585 \times \dot{V}CO_2 - 3.226 \times \dot{V}O_2) \times 3.74$$

$$\text{Fox}(\text{min/kcal}) = (1.695 \times \dot{V}O_2 - 1.701 \times \dot{V}CO_2) \times 9.5$$

被験者には、18時までに研究室に到着してもらい、19時に総カロリーや蛋白質・脂質・糖質の比率を調整した食事を摂取させた後、HCM内に移動させてPSG装置を装着した。睡眠中の代謝は、22時から開始して自然覚醒するまでを測定した。

C. 研究結果

PSG検査の結果、OSAの重症度を示すApnea Hypopnea Index (AHI) が5未満の正常群は5例、5以上30未満の軽症群 ($5 \leq \text{AHI} < 30$) は7例、30以上の重症群は6例であった。覚醒指数は正常群：19.2±8.7回/時、軽症群：21.8±5.8回/時、重症群：46.7±10.5回/時

で、重症群で覚醒頻度が高く、睡眠効率(記録時間中に占める睡眠時間の割合)は、正常群：91.4±5.0%、軽症群：89.1±1.9%、重症群：85.8±11.8%で、重症群で睡眠効率がやや低下していた。深睡眠(ステージⅢ、Ⅳ)やREM睡眠の割合は、予測に反して3群間で大きな違いは見られなかった。

正常群でのBMI、体脂肪率、腹囲は、重症群に比して低値であったが、年齢および除脂肪した平均体重は3群間で有意差は無かった。

睡眠中のEEの変動(バラツキ)は、重症群で激しく、重症群では全睡眠中を通して除脂肪1kg当たりのEEが高く、FoxよりCoxが多かった。

睡眠中のEE(除脂肪体重1kg当たり)は、正常群：27.7±0.97kcal/day、軽症群：28.0±0.70kcal/day、重症群：30.3±1.43kcal/dayで、重症群は正常群より約2.5kcal/day高かったが、睡眠中の変動が激しかったためか、統計的有意差は無かった。また、睡眠中のEE変動の回帰直線は、重症群で上方にシフトしていたが、その傾きに差はなかった。

睡眠中のRQは、正常群で一晩を通して他群より低い傾向にあり、夜間睡眠中のRQの平均値は、正常群：0.855±0.025、軽症群：0.900±0.053、重症群：0.902±0.059で、正常群は軽症群および重症群より有意に低かった ($p < 0.05$)。このRQの結果を反映するように、正常群のCoxは重症群に比して有意に低く、Foxは軽症群に比して有意に高かった ($p < 0.05$)。

D. 考察

健常人では、入眠後に徐々にEEが低下し、自然覚醒前30分から60分前に上昇し始める。この時のEEの上昇時にはRQの増加も伴うことが多い。RQが増加するという事は、Coxが増加している（エネルギー基質として糖質を消費している）ことを示唆するものであり、ステロイドホルモンなどの日内変動が関与していると考えられているが、その機序は明らかではない。

睡眠段階ごとのEEの差を検討した我々の結果では、REM睡眠時はNREM睡眠時より、EEが高く、その因子としてCox(RQの増加)が関係していることを報告した。健常人では、睡眠の前半に、NREM睡眠の深睡眠が集中し、後半にはREM睡眠が増加することが一般的である。REM睡眠の特徴は、骨格筋の多くが atonia になることであり、骨格筋のEEが低下することを意味する。従って、REM睡眠時にEEが増加することは、脳でのEE(Cox)が増加していることが、考えられる。

一方、OSA患者では上気道の狭窄および閉塞に対して呼吸筋の活動を増加させることが重要で、睡眠中のEEの低下は、正常人より少ない(OSA患者では睡眠中もEEが高い)ことが予測され、今回の検討でも有意差は見られないものの、重症OSA群では睡眠中のEEが高く、エネルギー基質として糖質を消費していることが明らかになった。

何故、エネルギー基質として脂質ではなく、糖質を利用するのかは明らかでないが、OSAに見られる覚醒反応と間歇的低酸素血症の繰り返しが、睡眠中の糖質利用の増加につながり、OSAにおける糖尿病発症と関与していることが示唆される。

E. 結論

HCMによるEE測定とPSG検査を同時に行った結果、重症群では睡眠中のエネルギー消費量が高く、糖質代謝の増加が関与していることが明らかになった。OSAに見られる覚醒反応と間歇的低酸素血症の繰り返しが、睡眠中の糖質代謝を増加させ、糖尿病発症に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

今後は、症例数を増加させると共に、重症例ではCPAP治療を介入することによる変化を検討する予定である。また、今回のHCMによるEE測定とPSG検査に、血糖の連続測定を追加して行い、OSAと糖代謝障害の関係を検討する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 佐々木満、中野志延、本名敦夫、柴崎篤、岡部慎一、三木裕、佐藤誠、小川浩正、黒澤一、飛田渉. オトガイ下電気刺激装置の長期使用後も効果が継続した閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の一例. 呼吸. 29: 425-9. 2010.
 - 2) 佐藤誠. 睡眠と栄養・生活習慣病. (1) 睡眠と生活習慣病. 臨床栄養. 116:338-9, 2010.
 - 3) 佐藤誠. 睡眠と栄養・生活習慣病. (2) 睡眠の質と生活習慣病. 臨床栄養. 116:462-3, 2010.
 - 4) 佐藤誠. 睡眠と栄養・生活習慣病. (1)

生活習慣病と睡眠時無呼吸. 臨床栄養. 116:792-3, 2010.

- 5) 柳原万里子、佐藤誠. 睡眠時無呼吸症候群-治療器の最前線(auto-CPAP). THE LUNG. 18:241-4, 2010.
- 6) 松山正史、斉藤武文、佐藤誠、檜澤伸之. 現代社会における睡眠障害. 5) 呼吸器疾患における睡眠障害. Prog. Med. 30:1561-6, 2010.
- 7) 佐藤誠. 生活習慣病と睡眠障害. 日病薬誌. 46:495-9, 2010.

2. 学会発表

- 1) 柳原万里子、下山久美子、中村有希、高橋理、鈴木浩明、島野仁、佐藤誠. 他疾患における睡眠呼吸障害(SDB)スクリーニング検査から確定診断・治療開始までの問題点. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010・7 名古屋.
- 2) 相原治幸、北村英之、佐藤耐喜、佐藤鮎美、笠木聡、成井浩二、佐藤誠. 当院における循環器疾患患者での睡眠時無呼吸症候群スクリーニング検査の有用性についての検討. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010・7 名古屋.
- 3) 中村有希、前島良枝、下山久美子、高橋理、柳原万里子、佐藤誠. 筑波大学生の睡眠習慣と食生活に関する研究. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010・7 名古屋.
- 4) 佐藤誠. 教育講演: 肥満と睡眠障害. 第30回日本肥満学会. 2010・10 前橋.
- 5) 佐藤誠. シンポジウム1: 睡眠時無呼吸症候群と口腔外科: 睡眠時無呼吸症候

群における医科と歯科の連携. 第55回日本口腔外科学会総会・学術大会. 2010・10 千葉.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特開2006-204630 閉塞型睡眠時無呼吸症候群解消器
現在、審査請求中
(2010. 8. 31: 拒絶通知に対する意見書提出済み)
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

4. パニック障害と閉塞性睡眠時無呼吸症候群合併例における 鼻腔持続陽圧呼吸療法のパニック症状に対する効果

研究分担者 井上 雄一

財団法人神経研究所附属睡眠学センター センター長

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（Obstructive sleep apnea: OSAS）とパニック障害（panic disorder: PD）は、ともに頻度の高い疾患であり、両疾患はしばしば合併する。OSAS においては鼻腔持続陽圧呼吸（continuous positive airway pressure: CPAP）が first line 治療とされているが、OSAS 合併 PD 症例での、CPAP 使用による PD に対する効果は明らかにされていない。本研究では、ShamCPAP を対照とした、randomized cross-over design により、この点について検討を行った。

DSM-IV で PD の診断基準を満たし、かつ終夜ポリソムノグラフィー（PSG）で無呼吸低呼吸指数（AHI）が 20 以上で n-CPAP 治療適応と判断された 19 症例を研究対象とし、CPAP 試用期間に脱落した 7 例を除いた対象患者 12 症例が trial に enroll された。これらについて、baseline 期間中に panic disorder severity scale（PDSS）と発作頻度を自記させた後に randomized cross-over trial へ移行した。本試験では、プラセボとなる無効圧での shamCPAP と、呼吸障害を完全に抑制しうる適正圧 CPAP を、間隔を 4 週間置いて各 4 週間割付け夜間睡眠時に連日装着させた。その前後にそれぞれ PDSS を自記させ、これと共に両条件負荷期間を通じて発作日記記録を行わせた。以上の評価により、baseline 期間、適正圧 CPAP 期間と shamCPAP 期間における PD 症状を評価した。なお、PD 治療薬用量は本 trial 開始前 3 ヶ月以前より固定した状態で連続使用させた。

両条件共に、使用期間中の CPAP 使用のコンプライアンスは良好であった。適正圧 CPAP 期間においては、baseline 期間ならびに shamCPAP 期間に比べて AHI、収縮期、拡張期血圧が低下していた。また、発作頻度、PDSS 総得点、alprazolam の頓用使用回数も同様に適正圧 CPAP 期間では有意に低下していた。PDSS の下位

項目のなかでは、発作頻度、苦悶感、仕事への妨げ、社会活動への妨げについて、適正圧時期に有意な改善が得られた。

OSAS 合併 PD 患者において、適正圧 CPAP は日中の PD 発作を抑制し、これと関連した PD 症状項目得点の改善をもたらした。OSAS 合併 PD 患者に対しては、積極的な OSAS 治療を行うべきと判断された。

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) は、睡眠中頻回に上気道の閉塞イベントを繰り返し、これにより夜間睡眠の分断化やならびに低酸素血症を生じる疾患である。OSAS の有病率は一般人口の 2~4%¹⁾と、比較的頻度の高い疾患であり、日中過度の眠気や精神作業機能の劣化が生じやすいことが広く知られている。

パニック障害 (PD) は動悸、発汗、胸部不快感、めまい感などの自律神経症状を中心とする複数の項目によって構成される発作症状を繰り返すことを特徴とする疾患である。PD の有病率も 4%以上²⁾と、OSAS と同様に頻度の高い common disease である。

OSAS と PD は共に頻度の高い疾患であるため、両疾患はしばしば合併する³⁾。また、一部には、睡眠時の呼吸障害イベントが夜間のパニック発作を誘発するとの意見もある⁴⁾。一方で、PD での発作抑制治療の目的で頻用されるベンゾジアゼピン製剤は、呼吸筋トーンスを抑制し OSAS 増悪性に働く可能性があるとの見解がある⁵⁾。このため、OSAS 合併例での使用は慎重を期すべきであると考えられている。PD⁶⁾、OSAS⁷⁾はともに心血管系合併症のリスク要因となり生命予

後を悪化させるため、両者合併例を効率的に治療することは、心血管合併症予防の視点から、重要な課題と考えられる。

OSAS においては、長年にわたり、睡眠時に上気道に陽圧を負荷し、これにより上気道虚脱抑制を図る鼻腔持続陽圧呼吸 (nasal-CPAP) 治療が first line 治療とされてきた⁸⁾。CPAP 治療により、OSAS の生命予後が改善することや心血管合併症が抑制されること⁷⁾が明らかにされている。また、OSAS に合併したうつ病の抑うつ症状が CPAP 治療により改善するとの報告⁹⁾もある。OSAS 合併 PD 症例に関しても、nasal-CPAP 治療により PD 症状が軽快ないし寛解したとの症例報告¹⁰⁾¹¹⁾ならびに少数例に対する open trial による PD 症状に対する有効性の報告¹²⁾がある。しかし、この点について比較対照を置いた研究が過去になされていないため、OSAS 合併 PD 症例における CPAP 治療による PD に対する効果は明らかでないし、そのメカニズムもわかっていない。今回我々は、この問題点を明らかにするため、Randomized crossover trial により OSAS 合併 PD 症例に対する nasal-CPAP 治療の効果について検討した。

B. 研究方法

2003年7月より2007年4月の間に、代々木睡眠クリニックを受診した患者のうち、DSMIV-TRのPD診断基準¹³⁾を満たし、かつ研究実施前の終夜ポリソノムグラフィ(PSG)で無呼吸低呼吸指数(AHI)が20/時間以上であったことにより、日本の医療保険制度におけるnasal-CPAP治療の適応と判断された19名のPD連続例が研究対象候補となった(M:F=17:2, 平均年齢40.9±6.1)。対象例には夜間パニックは存在せず、全例日中から夜間就寝前までの時間帯に生じる発作を有していた。これらの患者は、PDについての未治療例を4例含んだが、他の15例では本研究開始前3ヶ月以内に治療薬剤の内容ならびに一日投与量の変更を受けていなかった。

これらの症例に対するPSGの実施と判定は、AASMの1999年基準に準拠した¹⁴⁾。また、CPAP titrationは、PSGと並行して標準的な手技により行った¹⁵⁾。

対象患者に対して、試験的に2週間、適正圧水準でCPAP(フィリップレスピロニクス社製REM star auto)を夜間睡眠時間帯に装着させ、脱落した7症例(いずれもCPAP使用による不快感が理由)を除いた12症例がrandomized cross-over trial periodへ移行した。症例の背景一覧を表1に示す。

対象患者に対し、プラセボとなるshamCPAP(4 cmH₂O)と適正圧CPAPを、間隔を4週間置いて各4週間randomに割り付け、毎日規則正しく使用するよう指導した。適正圧CPAP, shamCPAP期間共に、メモリーカードに記録されたCPAP使用時間、ならび

に呼吸イベントの頻度を調べた。

対象患者には、baseline時点、shamCPAP期間と、適正圧CPAP期間の前後にそれぞれpanic disorder severity scale (PDSS)¹⁶⁾を自記させた。また、trial periodを通じて発作日記記録を行わせた。これらの指標を用いて、baseline期間、適正圧CPAP期間とshamCPAP期間におけるPD症状を評価した。なお、PD治療薬用量はエントリー時点から、trial終了まで完全に固定し、未服薬例については未服薬のままの状態を継続させた。また、各治療期間における収縮期、拡張期の血圧を測定し、両治療期間で比較検討した。各治療期間におけるPD発作症状改善のための頓用薬(すべてalprazolam 0.4mg錠)使用量の比較も同様に行った。

CPAP治療群と脱落群の各種指標の比較にはMann-Whitney U検定を用いた。適正圧CPAP期間とshamCPAP期間におけるCPAPの使用時間と使用率に関しては、Wilcoxon signed-rank testを用いて比較した。各期間における平均発作頻度、PDSS総得点、血圧、頓用薬の使用量、AHIの比較にはone-way repeated measurement ANOVAならびにpost hoc検定としてBonferroni/Dunn testを用いた。shamCPAP期間、適正圧CPAP期間の両治療期間における発作頻度の週ごとの比較には2×2クロスオーバーデザインに基づく分散分析により検定を行った。統計解析はSPSS version 11.5.1J software for windows (SPSS Inc., Chicago, IL)とクロスオーバー解析はSAS Version 8 (SAS Institute, Cary, NC)を用

いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、神経研究所倫理委員会の採択を受け、対象症例に、目的と起こりうる不利益、副作用を説明し文書同意を取得した上で研究を実施した。なお、本研究で用いられたデータは連結不可能匿名化された。

C. 研究結果

CPAP 治療例と脱落例の、背景ならびに臨床指標について比較した。その結果、年齢、家人からの情報による推定いびき発現年齢、最初にパニック発作を自覚した年齢、body mass index, apnea hypopnea index, titration pressure, 平均発作頻度にはいずれも有意差を認めなかった。(Table 1)

本研究で対象とした 12 症例の患者背景、臨床指標を (Table 1) に示す。

Table1 Descriptive variables of the subject patients

Case no.	gender	Age at the onset of panic (year)	Age at the onset of snoring (year)	Age at the onset of panic (year)	Age at the onset of snoring (year)	Age at the onset of panic (year)	Age at the onset of snoring (year)	Age at the onset of panic (year)	Age at the onset of snoring (year)	Age at the onset of panic (year)	Age at the onset of snoring (year)	Medication
1	M	39	19	31	37	24.9	34.2	33	1.8	1.8	1.8	None
2	M	41	35	33	33	28.1	41.2	3	9	9	9	Paroxetine 50mg/d
3	F	31	30	30	44	26.1	33.3	6	7.6	7.6	7.6	Paroxetine 50mg/d, Clonidine 1.5mg/d
4	M	48	32	36	41	19.9	34.7	5	1.7	1.7	1.7	None
5	M	25	24	20	31	21.9	23.2	17	11.1	11.1	11.1	Paroxetine 50mg/d, Clonidine 1.5mg/d
6	M	34	35	36	33	24.9	28.7	6	10.3	10.3	10.3	Clonidine 1.5mg/d, Alprazolam 1.2mg/d
7	M	39	21	24	34	28.3	21.9	21	11.8	11.8	11.8	Paroxetine 50mg/d
8	M	33	28	30	37	22.8	23.8	21	1.2	1.2	1.2	None
9	M	37	28	28	23	23.7	23.3	24	1.8	1.8	1.8	Paroxetine 50mg/d
10	M	41	30	31	39	26.6	44.3	11	4.8	4.8	4.8	Paroxetine 50mg/d
11	M	33	29	31	34	27.3	21.3	23	2.1	2.1	2.1	Paroxetine 50mg/d
12	M	24	19	21	24	21	24.1	4	4	4	4	None
Summary	17 (Male)	41.3±7.2	27.6±5.1	29.8±7.0	33.8±6.2	26.7±3.3	34.7±6.3	27.8±3.5	9.7±3.3	9.7±3.3	9.7±3.3	
Dropout cases	13	M	41	19	34	25.8	27.1	13	3	3	3	Paroxetine 50mg/d
14	M	37	19	24	24	23.8	41.3	8	1.8	1.8	1.8	Paroxetine 50mg/d
15	M	31	30	31	34	24.7	31.6	12	11.6	11.6	11.6	Paroxetine 50mg/d
16	F	37	16	33	33	26.2	28.9	11	6	6	6	Paroxetine 50mg/d
17	M	47	30	41	34	21.8	31.3	10	1.9	1.9	1.9	None
18	M	40	21	36	37	26.2	40.3	11	3	3	3	Paroxetine 50mg/d
19	M	36	27	31	32	25.5	24.8	8	10	10	10	Paroxetine 50mg/d
Summary	13 (Male)	40.1±5.6	27.8±5.3	34.1±6.1	33.8±6.2	25.8±2.7	33.8±6.2	10.1±3.7	5.8±1.7	5.8±1.7	5.8±1.7	

初診時の年齢 41.3 ± 7 歳 (mean \pm SD)、家人からの情報による推定いびき発現年齢は 27.6 ± 5.1 歳、家人による SAS 確認年齢は 34.1 ± 6.2 歳、パニック発作発現年齢は 37.9 ± 6.2 歳、BMI は $26.6 \pm 1.8 \text{ kg/m}^2$ 、診断 PSG での AHI は 40.7 ± 10.9 events/h で

あった。また、titration 時の CPAP 平均圧水準は $10.2 \pm 2.5 \text{ cmH}_2\text{O}$ であり、titration 時の AHI は 3.1 ± 0.9 events/h であった。試験開始時での使用薬剤は paroxetine/day 7 例 (平均 22.9mg), うち 2 例はそれぞれ alprazolam 1.2mg/day, loflazepate 2mg/day を併用. Fluvoxamine 100mg/day が 1 例, alprazolam 1.6mg/day, loflazepate 2mg/day の併用が 1 例, 薬剤使用無しが 3 例であった。

RCT に移行した例では、全例が脱落なく trial period を終了した。CPAP 使用率は、shamCPAP 期間の方が、適正圧 CPAP 期間よりも有意に高かった ($80.8 \pm 6.3\%$ vs $75.0 \pm 6.9\%$ $p < 0.05$)。CPAP 平均使用時間は両治療期間の間に有意差を認めなかった ($5.1 \pm 0.7 \text{ hr/day}$ vs $4.6 \pm 0.4 \text{ hr/day}$ $p = 0.71$)。

ベースライン、shamCPAP 期間、適正圧期間での PD, OSAS の臨床指標について one-way repeated measurement ANOVA ならびに Bonferroni/Dunn 検定により比較した posthoc 検定結果を Table 2 に示す。

Table 2 Comparison of the frequency of panic attacks, scores of PDSS and blood pressure among the three condition periods (N=12)

	Baseline period	Period with Sham CPAP	Period with Optimal CPAP
Panic attack frequency (events/week)	9.5 ± 3.0	9.1 ± 3.0	$6.4 \pm 2.6^{a,1,2}$
PDSS total score (points)	16.1 ± 2.8	15.7 ± 2.6	$13.2 \pm 2.6^{a,1,2}$
Frequency of as needed usage of alprazolam (dose/week)	6.3 ± 2.8	5.7 ± 2.3	$3.8 \pm 2.4^{a,1,2}$
AHI (events/hour)	40.7 ± 10.9	$36.3 \pm 10.0^{1,2}$	$2.6 \pm 0.6^{a,1,2}$
Systolic Blood Pressure (mmHg)	141.7 ± 18.7	143.1 ± 14.8	$135.0 \pm 14.0^{a,1,2}$
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	84.9 ± 13.4	85.5 ± 11.5	$79.6 \pm 10.2^{a,1,2}$

a : vs baseline period b : vs sham CPAP period c : vs baseline period
1) : $p < 0.01$ 2) : $p < 0.05$ Values are given as mean \pm SD.
AHI: apnea hypopnea index

平均発作頻度は 3 期間で有意な差が認められた ($F(2, 8) = 10.3$, $p < 0.01$). posthoc

検定の結果、ベースライン期間と shamCPAP 期間では発作頻度に有意な差はなかったが、適正圧期間については、他の両期間に比べて発作頻度が有意に低下した (いずれも $p < 0.01$)。PDSS 総得点は 3 期間で有意差が認められた ($F(2, 10) = 11.8, p < 0.01$)。post hoc 検定の結果、ベースライン期間と shamCPAP 期間では PDSS 総得点に有意差はなかったが ($p = 1.0$)、適正圧期間については、他の両期間に比べて PDSS 総得点に有意に低下していた (いずれも $p < 0.01$)。

AHI は 3 期間で有意差が認められた ($F(2, 10) = 64.9, p < 0.01$)。posthoc 検定の結果、shamCPAP 期間ではベースライン期間に比較して AHI が有意に低値を示した ($p < 0.01$)。適正圧 CPAP 期間については、他の両期間に比べて AHI が有意に低値を示した (いずれも $p < 0.01$)。収縮期血圧、拡張期血圧は共に 3 期間で有意な差が認められた (収縮期血圧: $F(2, 10) = 14.3, p < 0.01$ 。拡張期血圧: $F(2, 10) = 9.6, p < 0.05$)。posthoc 検定の結果、ベースライン期間と shamCPAP 期間では収縮期、拡張期血圧共に有意差はなかったが、適正圧 CPAP 期間については、他の両期間に比べて収縮期、拡張期血圧が有意に低値を示した。(収縮期血圧: いずれも $p < 0.01$, 拡張期血圧: いずれも $p < 0.05$)。

Frequency of on demand usage of alprazolam for the suppression of panic attacks through the three condition periods は有意差がみられた ($F(2, 10) = 22.6, p < 0.01$)。posthoc 検定の結果、ベースライン期間と shamCPAP 期間では頓用薬使用回数に有意差はなかったが、適正圧

期間については他の両期間に比べて頓用薬使用回数が有意に低下した (いずれも $p < 0.01$)。

shamCPAP と適正圧 CPAP 使用下における週ごとの発作頻度の比較は、1 週目は両治療期間で発作頻度の有意差はなかったが、2 週目以降は適正圧 CPAP 期間では shamCPAP 期間に比較して発作頻度が有意に低下していた (1 週目 $p = 0.09$, 2 週目 $p < 0.01$, 3 週目 $p < 0.01$, 4 週目 $p < 0.01$)。 (Figure 1)

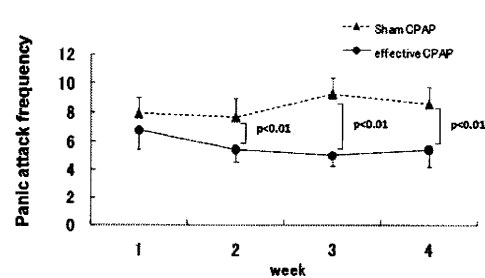


Figure 1 Weekly comparison of frequency of panic attack

All statistical analysis was performed with a repeated-measures analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni/Dunn test as post-hoc analysis. Values are given as mean ± SE.

PDSS 下位項目について one-way repeated measurement ANOVA ならびに posthoc 検定として Bonferroni/Dunn を用いて検討した。その結果、発作頻度 (baseline vs CPAP $p < 0.01$, shamCPAP vs CPAP $p < 0.05$)、苦悶感 (baseline vs CPAP $p < 0.01$, shamCPAP vs CPAP $p < 0.05$)、社会生活の妨げの項目において (baseline vs CPAP $p < 0.01$, shamCPAP vs CPAP $p < 0.01$)、適正圧期間での得点がベースライン期間ならびに sham 期間に比べて有意な低値を示していた。仕事上の妨げの項目に関しては、適正圧期間での得点はベースライン期間に比べて低値を示したが ($p < 0.05$)、sham 期間と適正圧期間との有意差はみられなかった。予期不安、広場恐怖、パニックに関連した感覚への恐怖の項

目では各治療期間の間で、統計学的な有意差はみられなかった。(Table 3)

Table 3 Comparison of sub item scores of PDSS among three condition periods

	Baseline period	Period with Sham CPAP	Period with Optimal CPAP
Panic frequency	3.8±0.4	3.8±0.5	3.3±0.8 ^{a,1),2)}
Panic distress	2.6±0.5	2.5±0.7	2.0±0.6 ^{a,1),2)}
Anticipatory anxiety	2.4±0.5	2.3±0.7	2.1±0.7
Agoraphobic fear	1.8±0.8	1.8±0.5	1.4±0.8
Interceptive fear	1.8±0.8	1.7±0.5	1.4±0.5
Work impairment	1.8±0.6	1.8±0.6	1.6±0.5 ^{a,2)}
Social impairment	2.1±0.7	2.2±0.7	1.3±0.6 ^{a,1),2)}

a : vs baseline period b : vs sham CPAP period
1) : p<0.01 2) : p<0.05
Values are given as mean ± SD.

D. 考察

本研究において、PD に対する CPAP マスクの使用は、窒息感を助長し、コンプライアンスが低くなる可能性が懸念されたが、本研究対象患者では、その継続使用は十分可能であり、12 例が drop out なく trial period を終了した。また、試用期間の脱落例は 7 人 (36.8%) であり、この水準も、一般の OSAS 患者の脱落率とほぼ同水準であった¹⁷⁾。適正圧 CPAP 期間では shamCPAP 期間に比較して、使用率、使用時間共に有意に低値を示したが、その差は小さく、両期間ともに一般的に推奨されている、使用率 70%以上、使用時間 4 時間以上の基準¹⁸⁾を満たしており、使用コンプライアンスは良好と判断された。以上より、OSAS 合併例 PD 症例に対する CPAP 治療は、一般の OSAS 例と同様に、十分 acceptable であると判断された。

Sharafkhaneh ら³⁾による大規模コホート研究では、OSAS 症例での不安障害の有病率は、一般人口におけるその約 2 倍であった。この所見は、OSAS と不安障害の病態に

なんらかの因果関係がある可能性を示唆するものである。しかし、OSAS でのうつ病、ないし不安障害の合併率は高率であるが、CPAP 治療によりこれらの症状が改善するかという点については、現時点では、一定の結論に達していない¹⁹⁾。

前述したように、OSAS 合併 PD 症例に対する CPAP 治療による PD 症状への効果を検討した研究は少ない。しかしながら、Enns ら¹⁰⁾、および Trajanovic¹¹⁾らは CPAP 治療により PD 発作が消失した OSAS 合併 PD 症例を報告している。また、Edlund ら¹²⁾は、16 例の OSAS 合併 PD 症例に対し、CPAP 治療の効果をオープン trial により検討し、2 年間のフォローアップ期間中に多くの症例が CPAP 治療により PD 発作が消失したことを報告している。これらの結果は、OSAS が PD の直接的な原因となっている可能性を疑わせるものである。しかし、この点を明らかにする上では、比較対照を置いて OSAS 合併 PD 症例の CPAP 治療による PD 発作症状抑制効果を prospective に検討する必要がある。

本研究において、適正圧 CPAP 使用中には AHI が十分抑制されており、しかも今回の randomized cross-over study における最も特筆すべき結果として、日中の panic attack が減少しており、PDSS 総得点ならびに多くの PD 症状項目得点の改善が得られた。この所見からみて、OSAS 合併 PD 症例対して CPAP 治療を行うことは、OSAS の抑制のみならず、PD 治療に関しても好ましい結果をもたらすと言えるだろう。また、CPAP 治療により PD 症状抑制のために用いられていた alprazolam の頓用使用回数が減っ

ていた。この所見も、PD 症状の軽減を示すものであるし、benzodiazepine が OSAS 増悪性に働くことを考えると⁵⁾、OSAS 治療の上でも有益と言えるだろう。

本研究の対象患者では、すべての症例が PD に先だって OSAS が発症していたので、OSAS が PD 発症の準備状態を形成していた可能性も考慮すべきである。しかし、本研究結果では CPAP 治療により有意な PD 症状の改善がみられたものの、発作消失に至ったものはなく、CPAP による OSAS 抑止治療の PD 改善効果は限定的有効性の水準にとどまっていたと言える。この点を考えると、OSAS は PD の病態を修飾している可能性が推定されるものの、OSAS が PD 発症の主な原因になっていたとは考えにくい。

本研究では、末梢気道の安定化を目的とした CPAP 治療が、中枢性の病態である PD を改善させた理由は明らかにできない。しかし、12 人の PD 患者に対して、一晚 2 時間おきに睡眠分断を行い、翌日の不安症状やパニック発作発現率を検討した研究²⁰⁾では、睡眠分断により対象 PD 患者の不安症状が悪化しており、翌日に 40% の症例が panic attack をおこしたとの結果が得られている。また、Yue ら²¹⁾による 30 人の OSAS 患者と 30 人の健常対照について不安症状、抑うつなどの精神症状を SCL-90 を用いて比較した case control study では、これらの重症度は夜間の低酸素や OSAS の重症度 (AHI) よりも、睡眠分断、日中の眠気 (Epworth sleepiness scale: ESS) と関連していた。これらの研究結果を併せると、OSAS では呼吸イベントないし夜間の

hypoxia よりも睡眠分断が不安水準ならびにパニック発作を悪化させる可能性が高いものと考えられる。したがって、本研究では、CPAP 治療により、OSAS 合併 PD 症例での OSAS 抑制による夜間睡眠分断が改善されたことにより PD 症状が改善した可能性が推察された。

OSAS の病態においては、低酸素 (hypoxia)、胸腔内圧陰圧の亢進、睡眠の分断化などにより交感神経活動が亢進し、その結果血圧の上昇をはじめとする循環器合併症をきたすことが定説視されている²²⁾。CPAP 治療はこれらの諸要因を抑制することにより、循環器合併症のリスクを低減することがわかっている²³⁾。本研究結果でも CPAP 治療により血圧の低下がみられたが、適正圧 CPAP 使用中の収縮期/拡張期血圧の下降の程度は、他の研究における OSAS に対する CPAP 治療に伴う血圧低下の水準とほぼ同程度であった²⁴⁾。この所見は CPAP 治療が交感神経活動抑制により血圧の低下をもたらすという仮説を支持するものである。PD では中枢性の交感神経活動の亢進が存在することが知られているので²⁵⁾、CPAP 治療による交感神経活動抑制が PD 症状改善にも貢献している可能性が想定される。また、PD における交感神経活動の上昇は、高血圧²⁶⁾や循環器合併症を合併し、それにより生命予後が悪化することが指摘されている⁶⁾ので、CPAP 治療により交感神経活動を抑制することは PD の循環器合併症の抑制という視点でも有益と言えるだろう。本研究での OSAS 合併 PD 症例に対する CPAP 治療の PD 抑制効果は、25 例の治療抵抗性 PD に対する β -blocker

による増強療法が有効であったとする報告²⁷⁾と同一方向である。

本研究において、PDSS 下位項目のなかで予期不安、広場恐怖は CPAP 治療による改善がみられなかった。広場恐怖は PD の重症化により形成されることが多く²⁸⁾、その改善を目指すには、認知行動療法 (cognitive-behavioral therapy: CBT) が必要なケースが多い²⁹⁾。本研究結果は、OSAS 合併 PD 症例では、CPAP 治療により交感神経活動を抑制する事によりパニック発作の抑制はある程度可能なものの、認知や状況記憶に関連する前頭前野や海馬の代謝³⁰⁾³¹⁾が CPAP 治療によって変化する可能性が低いことを示しているのかもしれない。しかし、広場恐怖が PD の重症化により形成されるとすれば、前述したように CPAP を長期連用すれば、これらの症状も改善する可能性は否定できない。

Limitations

本研究にはいくつかの limitations があつた。一つは治療期間が 4 週間と比較的短期間であつたことである。Matthew らの open study では 2 年間の研究期間で PD 症状が消失しているのだから、治療期間が長ければ、発作減少はより顕著になつたかもしれない。また、上述したように、一般に広場恐怖の症状改善には時間がかかる³²⁾ので、治療期間を延長すれば改善がみられたかもしれない。Second limitation としては、本研究ではプラセボとして 4 cmH₂O の CPAP を用いている。しかし 2cmH₂O の CPAP でも cognitive function の改善効果があること

の報告もあり³³⁾、本研究でも shamCPAP 期間ではベースライン期間に比較して、微差ではあるが有意に AHI が減少していた。そのため本研究で用いた 4 cmH₂O の CPAP が十分なプラセボと言い切れないかもしれない。Third limitation としては、本研究では研究期間中の薬剤の変更はしていないものの、CPAP と薬剤の相乗効果があつた可能性は否定できないだろう。

E. 結論

本研究より OSAS 合併 PD 症例に対する CPAP 治療は、OSAS 症状のみならず PD 症状も改善させることが明らかとなつた。今後、中枢性交感神経活動を指標としたその作用機序解明についての研究と共に治療追跡期間を延長した臨床効果についての研究の集積が期待される。

文献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, et al. : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 328 : 1230-1235, 1993
- 2) Katerndahl DA, Realini JP. : Lifetime prevalence of panic states. *Am J Psychiatry.* 150(2):246-249, 1993
- 3) Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, et al. Association of Psychiatric Disorder and Sleep Apnea in a Large Cohort. *Sleep* 2005; 28: 1405-1411.
- 4) Stein MB, Millar TW, Larsen DK, et al. : Irregular breathing during sleep in patient with panic disorder. *Am J*

- Psychiatry. 152(8):1168-1173, 1995
- 5) Hanly P, Powles P : Hypnotics should never be used in patient with sleep apnea. J Psychosom Res, 37(1):59-65, 1993
 - 6) Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, et al. Panic Attacks and Risk of Incident Cardiovascular Events Among Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative Observational Study. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 1153-1160.
 - 7) 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.
 - 8) American Thoracic Society. Indications and Standards for Use of Nasal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Sleep Apnea Syndromes. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1738-1745.
 - 9) Schwartz DJ, et al. Symptoms of depression in individuals with obstructive sleep apnea may be amenable to treatment with continuous positive airway pressure. Chest 2005; 128: 1304-1309.
 - 10) Enns MW, Stein M, Kryger M. Successful Treatment of Comorbid Panic Disorder and Sleep Apnea With Continuous Positive Airway Pressure. Psychosomatics 1995; 36: 585-589.
 - 11) Trajanovic NN, Rasool MS, Voloh I, et al. Sleep-Disordered Breathing, Cardiac Arrhythmia, and Panic Disorder. Journal of Clinical Sleep Medicine 2005; 1: 288-289.
 - 12) Edlund MJ, McNamara ME, Millman RP: Sleep Apnea and Panic Attacks. Comprehensive Psychiatry, 32(2):130-132, 1991
 - 13) American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed Text Revision, American Psychiatric Association, Washington DC, 2000.
 - 14) American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adult: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999; 22: 667-689.
 - 15) American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. Am J Respir Crit Care Med 150:1738-1745, 1994
 - 16) Shear MK, Brown TA, Barlow DH, et al. : Multicenter collaborative panic disorder severity scale. Am J Psychiatry. 154(11):1571-1575, 1997

- 17) Gay P, Weaver T, Loubé D, et al. Evaluation of Positive Airway Pressure Treatment for Sleep Related Breathing Disorders in Adults. *Sleep* 2006; 29: 381-401.
- 18) Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 887-895.
- 19) Saunamaki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 277-288.
- 20) Peter P, Thomas W, Robert M. Effect of One Night's Sleep Deprivation on Mood and Behavior in Panic Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 895-899.
- 21) Yue W, Hao W, Liu P, et al. A Case-Control Study on Psychological Symptoms in Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 318-323.
- 22) Abu S. M. Shamsuzzamam, Bernard J. Gersh, Virend K. Somers. Obstructive Sleep Apnea: Implications for Cardiac and Vascular Disease. *JAMA* 2003; 290: 1906-1914.
- 23) Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiovascular Risk Profile in Patient With Sever Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome. *CHEST* 2008; 134: 686-692.
- 24) Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, et al. Effect of Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-423.
- 25) Grassi G, Kiowski W. Is the autonomic dysfunction the missing link between panic disorder, hypertension and cardiovascular disease? *Journal of hypertension* 2002; 20: 2347-2349.
- 26) Davies SJ, Ghahramani P, Jackson PR, et al. Association of Panic Disorder and Panic Attacks with Hypertension. *Am J Psychiatry* 1999; 107: 310-316.
- 27) Hirschmann S, Dannon PN, Iancu I, et al. Pindolol Augmentation in Patient With Treatment-Resistant Panic Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000; 20: 556-559.
- 28) Noyes R Jr, Crowe RR, Harris EL, et al. Relationship Between Panic Disorder and Agoraphobia. *Arch gen Psychiatry* 1986; 43: 227-232.
- 29) Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, et al. Cognitive-Behavioral Therapy, Imipramine, or Their Combination for Panic Disorder: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2000; 283:

2529-2536.

- 30) Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, et al. Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 493-505.
- 31) Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, et al. Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage* 2006; 15: 218-226.
- 32) van Balkom AJ, Bakker A, Spinhoven P, et al. A Meta-Analysis of the Panic Disorder with or without Agoraphobia: A Comparison of Psychopharmacological, Cognitive-Behavioral, and Combination Treatment. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 510-516.
- 33) Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Berry CC, et al. Neuropsychological effects of one-week continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea: a placebo-controlled study. *Psychosomatic Medicine* 2001; 63: 579-584.
- T, Matsuura M, Matsushima E. : Effects of insomnia and sleep medication on health-related quality of life. *Sleep Med.* 11(5):452-7. 2010.05
- 2) 2. Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Hirata K, Kobayashi M, Nakamura M, Inoue Y. : Olfactory dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 11(5):458-61. 2010.05
- 3) 3. Tsuiki S, Kobayashi M, Namba K, Oka Y, Komada Y, Kagimura T, Inoue Y. : Optimal positive airway pressure predicts oral appliance response to sleep apnoea. *Eur Respir J.* 35(5):1098-105. 2010.05
- 4) 4. Asaoka S, Komada Y, Fukuda K, Sugiura T, Inoue Y., Yamazaki K. : Exploring the daily activities associated with delayed bedtime of Japanese university students. *Tohoku J Exp Med.* 221(3):245-9. 2010.05
- 5) 5. Abe T, Komada Y, Nishida Y, Hayashida K, Inoue Y. : Short sleep duration and long spells of driving are associated with the occurrence of Japanese drivers' rear-end collisions and single-car accidents. *J Sleep Res.* 19(2):310-6. 2010.06
- 6) 6. Inoue Y., Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T. : Long-term open-label study of pramipexole in patients with primary

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasai T, Inoue Y., Komada Y, Nomura

- restless legs syndrome. J Neurological Sci. 294(1-2):62-6. 2010.07
- 7) 7. Sasai T, Inoue Y, Matsuo A, Matsuura M, Matsushima E. : Changes in respiratory disorder parameters during the night in OSA. Respiology. (in press)
- 8) 8. Inoue Y, Oka Y, Matsuda H, Kagimura T, Kuroda K, Hirata K, Nozawa T. : Reliability, validity, and responsiveness of the Japanese version of International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome in a clinical trial setting. Sleep Med. (in press)
- 9) 9. Asaoka S, Kazuyoshi N, Tsuiki S, Komada Y, Inoue Y. : Excessive daytime sleepiness among Japanese public transportation drivers engaged in shiftwork. J Occup Environ Med. 52(8):813-8. 2010.08
- 10) 10. Matsuo A, Inoue Y, Namba K, Chiba H. : Changes in cerebral hemoglobin indices in obstructive sleep apnea syndrome with nasal continuous positive airway pressure treatment. Sleep Breath. (in press)
- 11) 11. Komada Y, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Okajima I, Sasai T, Inoue Y. : The relationship among insomnia symptoms, sleep medication use, and depressive symptoms. Psychiatry Clin Neurosci. (in press)
- 12) 12. Nakamura M, Kanbayashi T, Sugiura T, Inoue Y. : Relationship between clinical characteristics of narcolepsy and CSF orexin-A level. J Sleep Res. (in press)
- 13) 13. Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T. : Efficacy, safety, and dose-response of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome: randomized trial Neuropsychopharmacology. (in press)
- 14) 14. Okajima I, Komada Y, Inoue Y. : A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia. Sleep Biol Rhythms. (in press)
2. 学会発表
- 1) 浅岡章一, 阿部高志, 福田一彦, 井上雄一 : エラーモニタリング機能に与える覚醒時間延長の影響—行動指標およびP3との脆弱性の比較— 第28回日本生理心理学会大会, 茨城 2010.05.15
- 2) 高江洲義和, 井上雄一, 駒田陽子, 飯森眞喜雄 : パニック障害と閉塞性睡眠時無呼吸症候群合併例における鼻腔持続陽圧呼吸療法のパニック症状に対する効果 第106回日本精神神経学会学術総会, 広島 2010.05.20
- 3) 井上雄一, 駒田陽子 : 睡眠関連食

- 行動障害の臨床的意義と対応 第106回日本精神神経学会学術総会, 広島 2010.05.20
- 4) 井上雄一 : 睡眠薬の開発と臨床試験のあり方について現状の臨床試験の問題点と改善策 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 5) 井上雄一 : レム睡眠行動障害と周期性四肢運動 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 6) 井上雄一 : レストレスレッグス症候群の病態と治療—ドーパミン仮説を中心に— 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 7) 小池茂文, 田中春仁, 山本勝徳, 井上雄一, 河合 真 : 日本人透析患者のRLSにおけるドーパミンアゴニストの薬物血中動態 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 8) 岡島 義, 林田健一, 中村真樹, 渡邊芽里, 碓氷 章, 渋谷佳代, 井上雄一 : 慢性不眠症患者に対する薬物療法と認知行動療法の効果—改善者と非改善者の特徴比較— 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 9) 浅岡章一, 阿部高志, 福田一彦, 井上雄一 : 眠気による認知的パフォーマンスの減衰—エラーモニタリングに着目して— 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 10) 阿部高志, 浅岡章一, 駒田陽子, 野々村智英, 松橋亜矢, 笹井妙子, 碓氷 章, 植野彰規, 井上雄一 : 行動的覚醒維持検査中の無反応に伴う眼球指標の特徴 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 11) 弓野 大, 山城義広, 小林美奈, 井上雄一 : 睡眠呼吸障害と心血管系疾患を検討する他施設前向き研究: デザイン、目的、方法 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 12) 臼井靖博, 高田佳史, 浅沼亮子, 庄司香津子, 小寺香澄, 猿原大和, 加藤浩太, 橋村雄城, 浅野毅弘, 椎名一紀, 井上雄一, 山科 章 : 重症閉塞性睡眠時無呼吸における混合性無呼吸イベントは左室拡張能障害に関与する 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 13) 對木 悟, 小林美奈, 井上雄一 : 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者のCPAP適正圧から口腔内装置の治療効果を予測できるか 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 14) 小林美奈, 難波一義, 對木 悟, 井上雄一 : 高齢者閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態と臨床的特徴に関する検討 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 15) 駒田陽子, 岡島 義, 野村哲志, 井上雄一 : 慢性不眠がQOLに及ぼす影響 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 16) 鍵村達夫, 野村哲志, 楠見公義, 中島健二, 井上雄一 : 閉鎖コホートによる2年間のRLS症状の自然経過調査 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01

古屋 2010.07.01

- 17) 作田慶輔, 駒田陽子, 岡島 義, 中村真樹, 井上雄一 : 周期性四肢運動障害における眠気規定因子及び周期性四肢運動指数の妥当性の検討 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 18) 中村真樹, 作田慶輔, 林田健一, 井上雄一 : 特発性過眠症における大脳微細構造異常所見 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 19) 伊東若子, 若井正一, 杉浦建生, 前田哲也, 服部優子, 安部俊一郎, 高野大樹, 近藤英明, 井上雄一, 神林 崇, 清水徹男 : パーキンソン病と進行性核上麻痺において過眠症状へのオレキシン神経系の関与 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 20) 植木洋一郎, 林田健一, 中村真樹, 渡邊芽里, 小林美奈, 井上雄一 : ナルコレプシー患者の受診行動に関する実態調査 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 21) 肥田昌子, 渡邊真紀子, 加藤美穂, 北村真吾, 榎本みのり, 有竹清夏, 守口善也, 亀井雄一, 角谷 寛, 内山 真, 井上雄一, 海老澤 尚, 高橋清久, 三島和夫 : ナルコレプシー患者の受診行動に関する実態調査 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 22) 野村哲志, 井上雄一, 植村佑介, 和田健二, 中島健二 : レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症のレム睡眠行動障害と睡眠ポリグラフの比較 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 23) 笹井妙子, 井上雄一 : レム睡眠行動障害に合併する周期性四肢運動障害の臨床的意義 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 24) 前田恵子, 對木 悟, 井上雄一 : 小下顎と歯列弓狭窄を伴う小児閉塞性睡眠時無呼吸症候群の一例 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
- 25) Inoue Y, Namba K : Changes in cerebral haemoglobin indices in obstructive sleep apnoea syndrome with nasal continuous positive airway pressure treatment. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16
- 26) Inoue Y, Uchiyama N, Kuroda K, Hirata K, Hattori N : Open-label study of the long-term efficacy and safety of ASP8825 in patients with primary restless legs syndrome. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16
- 27) Sasai T, Inoue Y : The clinical significance of periodic leg movements in REM sleep behavior disorder. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16
- 28) Sakuta K, Komada Y, Okajima I, Nakamura M, Inoue Y : Associated

factors for the occurrence of excessive daytime sleepiness in patients with periodic limb movements during sleep. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

5. ストレス下睡眠が睡眠呼吸障害に及ぼす影響についての検討

研究分担者 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座 教授

研究要旨

1,000ルクス照明下ストレス睡眠が睡眠呼吸障害を悪化させるか否かを検討した。対象は睡眠時無呼吸症候群を疑う症状のない健常男性13例。睡眠環境として暗所（通常）睡眠、照明下睡眠の2条件を設定し、各条件下において在宅で簡易呼吸循環モニターを用い睡眠呼吸障害を評価した。その結果、暗所睡眠に比較して、照明下睡眠において無呼吸低呼吸指数（AHI）は有意に高値を示した。なかには照明下睡眠で顕著にAHIが増悪する症例が存在し、光ストレスに対する反応性に個人差が存在する可能性が示唆された。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群は有病率が約4-5%であり（Young, Palta et al. 1993; Ip, Lam et al. 2001）、いわゆる common disease である。その代表的な症状である日中の過度の眠気や集中力の欠落などを原因とした交通事故や人為的ミスによる災害リスクの増大などは現代社会に大きな影響を及ぼしている。また世の中は24時間社会となり、様々なストレス、夜勤労働、さらには睡眠制限のなかで我々は生活を営んでいる。

断眠後睡眠では睡眠時無呼吸が悪化するとの報告があり（Guilleminault and Rosekind 1981; Haraldsson, Carenfelt et al. 1992; Persson and Svanborg 1996）、また我々は一般臨床の場で時にある種のスト

レスで睡眠時無呼吸症候群が悪化し、ストレスの解除により改善を示す症例を経験する。これらの事実は、何らかのストレス下においては睡眠時無呼吸症候群が悪化する可能性を示唆していると思われる。

以上より今回の研究の目的を、ストレス下睡眠が睡眠呼吸障害に与える影響を明らかにすることとした。

B. 研究方法

対象：睡眠時無呼吸症候群を疑う症状であるいびきや日中の過度の眠気を認めない健常男性13例。年齢 32.2 ± 7.0 歳、BMI 19.6 ± 2.3 kg/m²（平均±SD）。

睡眠環境とプロトコール：ストレス睡眠環境として1,000ルクス照明下睡眠