

も phenotype によって異なる可能性がある。そのなかで、我々は、混合型無呼吸が優位な OSAS、すなわち中枢性成分を多く含む一つの phenotype では、覚醒時安静呼吸の不規則性が高いこと、CPAP の奏功例が少ないことを報告してきた。すなわち OSAS の中でも中枢性成分の割合が多い患者では化学受容体感受性が亢進し、呼吸中枢からの換気ドライブが不安定であるが故に覚醒時不規則呼吸を呈すると考えている。

以上の背景のもとで、軽症 OSAS の病態を探求する一環として、我々は軽症 OSAS でかつ日中の過度の眠気を訴えない患者では、中枢性成分を多くもつため覚醒時安静呼吸は不規則であるとの仮説を立て、本検討を行った。

B. 研究方法

対象：2007 年～2011 年にかけて軽症 OSAS と診断された 139 名のうち診断終夜睡眠ポリグラフ (PSG) から入眠前の覚醒時安静呼吸波形を抽出することができた 92 名 (男性 75 名、女性 17 名)。

方法：

対象を Epworth sleepiness scale (ESS) 11 点以上の眠気あり群、10 点以下の眠気なし群の 2 群に分類した。診断 PSG 上の RIP-sum 波形から、入眠前 5 分間の覚醒時安静呼吸波形を抽出した。抽出した呼吸波形を用い、一呼吸毎の 1 回吸気時間 (T_i)、1 回呼気時間 (T_e)、1 回呼吸時間 (T_i+T_e ; T_{tot})、

1 回換気量 (V_T) を計測し、それぞれの変動係数 (CV) を算出した。そして、得られた CV を両群間で比較検討した。統計解析は IBM SPSS Statistics 19 for Windows software (SPSS Inc. Chicago, IL) を用いて行った。

C. 研究結果

2 群間の内訳は、眠気あり群 37 名 (男性 29 名、女性 8 名)、眠気なし群 55 名 (男性 46 名、女性 9 名) であった。両群間で、年齢、性別、Body mass index (BMI)、AHI に差を認めなかった。また、睡眠潜時、睡眠覚醒反応、睡眠効率にも差はみられなかった (表 1)。

対象者特徴

	眠気あり(n=37)	眠気なし(n=55)	p-value
Age, yr.	53(43.5-60.5)	54(41-60)	N.S
Sex, man/woman	29/8	46/9	N.S
BMI, kg/m ²	24.9(22.2-28.3)	25.0(22.7-27.5)	N.S
AHI, /hr	10.3(6.5-12.5)	8.5(7.1-12.7)	N.S
ESS	14(12-16.5)	6(3-8)	p<0.01
睡眠潜時(分)	15.0(11.8-21.8)	18.5(14.0-28.0)	N.S
睡眠覚醒反応/hr	21.0(16.5-29.0)	20.7(16.5-26.6)	N.S
睡眠効率(%)	82.2(72.7-87.2)	78.7(68.4-85.3)	N.S
呼吸関連 睡眠覚醒反応/hr	6.1(5.0-9.5)	6.4(4.4-7.7)	N.S
AHI-CSA	0(0-0.36)	0(0-0.25)	N.S

(Unless otherwise indicated, data are median (interquartile range).)

表 1

T_i の CV は両群間で差を認めなかったが、 T_e および T_{tot} の CV、さらに V_T の CV は眠気なし群で有意に低値を示した (図 1)。また、ESS と T_{tot} および V_T の CV はそれぞれ有意な正の相関を示した (図 2)。

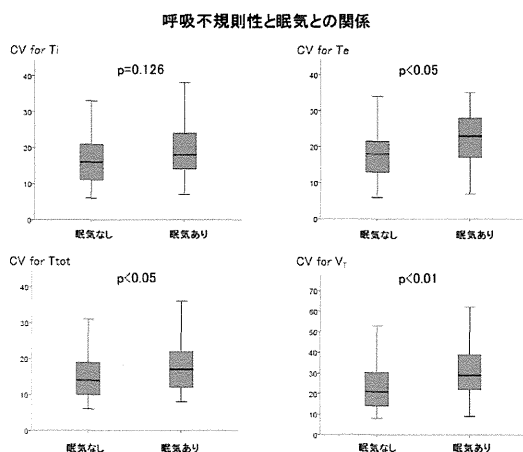


図 1

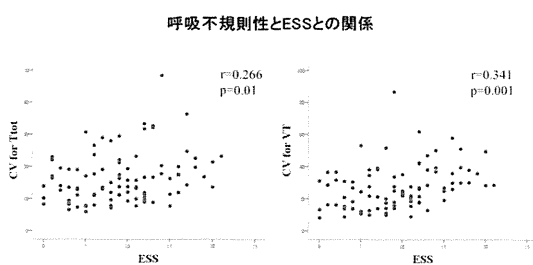


図 2

D. 考察

今回の検討では、一呼吸毎の T_{tot} と V_t の CV はともに、眠気なし群でむしろ有意に低値を示し、我々の立てた仮説である「日中の眠気を有さない患者では覚醒時安静呼吸は不規則である」とは全く逆の結果になった。その理由を今回の研究で明らかにすることはできないが、少なくとも軽症 OSAS では、覚醒時呼吸不規則性が眠気と関連していることが示唆された。

眠気あり群では、深呼吸（ため息）などの影響により、換気量の変動が大きくなった可能性があり、軽症 OSAS では不安感などの心因的要素がより眠気と関連するのかもしれない。実際、眠気あり群、眠気なし群で、客観的眠

気指標である睡眠潜時、睡眠覚醒反応、睡眠効率に有意差はみられなかった。したがって、軽症 OSAS では、ESS は眠気の指標として有用でないかもしれない。とりわけ軽症 OSAS の眠気を主観的指標である ESS を用いて評価する際には注意が必要であると考えられる。また逆に軽症 OSAS でありながら眠気を有する症例では OSAS 以外の疾患、すなわち抑うつなど心因的背景の検索も必要であると考えられる。

E. 結論

軽症 OSAS では、覚醒時呼吸不規則性と眠気が関連を示した。しかし我々の仮説に反して、軽症 OSAS では、眠気のある患者に比較して眠気のない患者では覚醒時安静呼吸不規則性は有意に低かった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ota H, Tamaki S, Itaya-Horinaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Takasawa S, Kimura H. Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. *Life Sciences*. 90:206-211, 2012.

Tomoda K, Kubo K, Nisii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H. Changes of ghrelin and leptin levels in plasma by cigarette smoke in rats. *J*

Toxicol Sci. 39:131-138, 2012.

Tomita K, Sano H, Iwanaga T, Ishihara K, Ichinose M, Kawase I, Kimura H, Hirata K, Fujimura M, Mishima M, Tohda Y. Association between Episodes of Upper Respiratory Infection and Exacerbations in Adult Patients with Asthma. *J Asthma.* 49:253-259, 2012.

Okada H, Hontsu S, Miura S, Asakawa I, Tamamoto T, Katayama E, Iwasaki S, Kimura H, Kichikawa K, Hasegawa M. Changes of tumor size and tumor contrast enhancement during radiotherapy for non-small-cell lung cancer may be suggestive of treatment response. *J Radia Res.* 53:326-332, 2012.

Hasegawa K, Kimura H, Bando YK, Takahashi Y, Wada H, Fujita M. Tobacco, Cardiopulmonary Vascular Disease, and Aging. *Anti-aging Med.* 9:51-60, 2012.

Tomoda K, Kubo K, Asahara T, Nomoto K, Nishii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H. Suppressed anti-oxidant capacity due to a cellulose-free diet declines further by cigarette smoke in mice. *J Toxicol Sci.* 37:575-585, 2012.

Morita K, Nakamine H, Inoue R, Takano M, Takeda M, Enomoto Y, Kasai T, Nonomura A, Tanaka H, Amano I,

Morii T, Kimura H. Autopsy case of primary myelofibrosis in which myeloid sarcoma was the initial manifestation of tumor progression. *Pathol Int.* 62:433-7, 2012

Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H. Reduced larger VWF multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apneic episodes. *Eur Respir J.* 40:657-664, 2012.

Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, Ohnishi S, Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y, Arimura Y, Matsumoto N, Yoshikawa M, Yamahara K, Kangawa K. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One.* 7:e35708, 2012.

Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Campanaro CK, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H. Breathing irregularity during wakefulness associates with CPAP acceptance in sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012 in press.

Tomoda K, Kimura H, Osaki S. Distribution of collagen fiber orientation in the human lung. *The Anatomical Record.* 2012 in press.

熊本牧子、木村 弘. 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. 医学のあゆみ. 東京: 医歯薬出版. 90-94, 2012.

木村 弘. 肺循環の異常 2.肺高血圧症. カラー版 内科学. 東京:西村書店. 813-817, 2012.

福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘. 慢性呼吸不全に対する栄養管理. 新呼吸療法テキスト. 東京:(株)アトムス. 336-341, 2012.

山内基雄、木村 弘. 呼吸の制御. 新呼吸療法テキスト. 東京:(株)アトムス. 16-20, 2012

吉川雅則、木村 弘. 呼吸器疾患 慢性閉塞性肺疾患(COPD). ビジュアル栄養療法. 丸山千寿子、中屋 豊 編. 東京:南江堂. 95-104, 2012

児山紀子、笠井孝彦、木村 弘. IgG4陽性の形質細胞による肺病変を認めた多中心性キャスルマン病. びまん性肺疾患の臨床 診断・管理・治療と症例 第4版. びまん性肺疾患研究会編. 京都:金芳堂. 490-493, 2012.

木村 弘. 肺高血圧症. びまん性肺疾患の臨床 診断・管理・治療と症例 第4版. びまん性肺疾患研究会 編. 京都:金芳堂. 389-396, 2012.

吉川雅則、木村 弘. 呼吸不全(慢性閉塞性肺疾患). 新臨床栄養学 第2版. 馬場忠雄、山城雄一郎 編. 東京:医学書院. 494-501, 2012.

吉川雅則、木村 弘. Bedside Teaching 呼吸器疾患における栄養療法のエビデンス. 呼吸と循環. 60:189-197, 2012.

吉川雅則、木村 弘. 病態別経腸栄養法 呼吸器疾患(慢性呼吸不全). 静脈経腸栄養. 27:683-688, 2012.

吉川雅則、木村 弘. COPD(慢性閉塞性肺疾患)の栄養管理. 日本医事新報. 4610:71-77, 2012.

山本佳史、吉川雅則、木村 弘. COPD. Medical Practice . 29:1582-1586 2012.

山本佳史、吉川雅則、木村 弘. COPDと全身併存症. 臨牀と研究. 89:16-19, 2012.

福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘. 在宅での栄養管理. MB Medical Rehabilitation. 147:67-72, 2012.

福岡篤彦、坂口和宏、鶴山広樹、岩井一哲、山本夏子、甲斐吉郎、国松幹和、谷口道幸、菊谷勇仁、坂本裕嗣、友田恒一、吉川雅則、木村 弘. Pseudo-scimitar syndrome の1例. 日本胸部臨床. 71(5):500-505, 2012.

山内基雄、木村 弘. 睡眠呼吸障害の呼吸調節、呼吸異常(呼吸パターンを含む)の最近の話題. 睡眠医療. 6(1):9-13, 2012.

2. 学会発表

Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Kimura H. The Effects of Light vs. Dark Environment on Sleep Disordered Breathing in Healthy Subjects. American Thoracic Society International Conference, 2012

Fujita Y, Yamauchi M, Yoshikawa M, Kimura H. Breathing Irregularity during Wakefulness Associates with Daytime Sleepiness in OSAS. American Thoracic Society International Conference, 2012

山本佳史、吉川雅則、藤田幸男、友田恒一、山内基雄、児山紀子、福岡篤彦、木村 弘。慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における腰椎骨密度の関連因子。第109回日本内科学会総会・講演会。2012

天野逸人、田中晴之、星野 永、田中志津、長谷川淳、森井武志、木村 弘。固形腫瘍に対する同種免疫効果の臨床的検討。第109回日本内科学会総会・講演会。2012

新田祐子、小山友里、吉川雅則、山本佳史、中村篤宏、藤田幸男、児山紀子、山内基雄、友田恒一、三浦幸子、吉川公彦、木村 弘。肺気腫合併肺線維症（CPFE）における呼吸機能の検討。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

小山友里、新田祐子、吉川雅則、山本佳史、中村篤宏、藤田幸男、児山紀子、

山内基雄、友田恒一、三浦幸子、吉川公彦、木村 弘。肺気腫合併肺線維症（CPFE）の臨床的検討。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

熊本牧子、児山紀子、田中晴之、友田恒一、吉川雅則、濱田 薫、神野正敏、笠井孝彦、野々村昭孝、木村 弘。IgG4陽性の形質細胞による肺病変を認めたMulticentric Castleman病の2例。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

松田昌之、熊本牧子、藤田幸男、山本佳史、本津茂人、児山紀子、山内基雄、田中晴之、須崎康恵、友田恒一、天野逸人、森井武志、吉川雅則、木村 弘。経気管支生検にて診断した悪性リンパ腫の3症例。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

茨木敬博、本津茂人、山本佳史、大田正秀、中村篤宏、太田浩世、大屋貴広、熊本牧子、藤田幸男、児山紀子、山内基雄、須崎康恵、友田恒一、吉川雅則、濱田 薫、森田剛平、笠井孝彦、野々村昭孝、木村 弘。器質化肺炎（OP）様の画像所見を呈し診断に苦慮した悪性胸膜中皮腫の一例。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

田村猛夏、久下 隆、田村 緑、芳野詠子、玉置伸二、岡村英生、徳山 猛、成田旦啓、木村 弘。中皮腫症例とアスベスト検診について。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

山本佳史、吉川雅則、藤田幸男、友田恒一、山内基雄、児山紀子、福岡篤彦、木村 弘。慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における骨密度の規定因子。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

本津茂人、須崎康恵、児山紀子、大田正秀、木村 弘。後期高齢者切除不能3期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法、放射線単独療法の有効性、安全性の検討。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

児山紀子、中村篤宏、大屋貴広、太田浩世、大田正秀、熊本牧子、藤田幸男、山本佳史、本津茂人、山内基雄、須崎康恵、友田恒一、吉川雅則、濱田 薫、木村 弘。肺血栓塞栓症合併原発性肺癌に対するIVCフィルター留置症例の検討。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

大屋貴広、吉川雅則、山本佳史、友田恒一、藤田幸男、山内基雄、児山紀子、福岡篤彦、木村 弘。COPDアセスメントテスト（CAT）とMini Nutritional Assessment（MNA）による栄養評価との関連。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

須崎康恵、本津茂人、児山紀子、山本佳史、大田正秀、木村 弘。進行期肺癌化学療法の迅速な導入を目指した地域連携パス運用の試み。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

友田恒一、大崎茂芳、吉川雅則、木村 弘。ヒト肺における二次元方向での力学異方性。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

中村篤宏、茨木敬博、太田浩世、伊藤武文、山本佳史、山内基雄、友田恒一、吉川雅則、濱田 薫、木村 弘。肺高血圧症症例における右心カテーテルと心エコー所見の対比。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

太田浩世、玉置伸二、広中安佐子、山内晶世、土田澄代、山内基雄、吉川雅則、高沢 伸、木村 弘。睡眠時無呼吸症候群に伴う間歇的低酸素曝露によるインスリン分泌障害。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

藤田幸男、山内基雄、中村篤宏、太田浩世、大屋貴広、熊本牧子、山本佳史、本津茂人、児山紀子、須崎康恵、友田恒一、吉川雅則、木村 弘。CPAPアドヒアランス予測因子としての呼吸不規則性の可能性。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

山内基雄、吉川雅則、牧之段潔、福岡篤彦、藤田幸男、児山紀子、玉置伸二、山本佳史、友田恒一、木村 弘。『肥満低換気症候群は稀少疾患として位置づけるべきか？』—肥満度と呼吸調節機構からみたOSASとの差異—。第52回日本呼吸器学会学術講演会。2012

木村 弘. 呼吸器疾患による肺高血圧症. 第52回日本呼吸器学会学術講演会. 2012

駒瀬裕子、國近尚美、別役智子、木村弘. 呼吸器診療に携わる女性医師支援策の提言. 第52回日本呼吸器学会学術講演会. 2012

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

日本人におけるいびきと高血圧発症および循環器疾患発症

研究分担者 磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科 公衆衛生学 教授

研究要旨

本研究では、平成 13～15 年度にかけて先駆的に睡眠呼吸障害スクリーニングを実施してきた秋田県 I 町、大阪 Y 市、茨城県 C 市の地域住民約 6,500 人を対象に、睡眠呼吸障害の循環器系への健康影響についてのコホート研究を実施する。本年度は、客観的な指標を用いて測定した睡眠呼吸障害と高血圧、起床時の不整脈の有病割合との関連の分析を進めた。

A. 研究目的

睡眠呼吸障害と循環器疾患発症との関連は欧米を中心に報告されているが、アジア人での報告はほとんどない。肥満の少ないアジア人集団における、睡眠呼吸障害の循環器疾患発症への影響を検証するため、日本の一般地域住民を対象に調査、分析を行った。

B. 研究方法

秋田県 I 町、茨城県 C 市、大阪府 Y 市の住民健診において実施した睡眠呼吸障害スクリーニング検査に参加した 40-79 歳の住民男性 525 人と女性 579 人を対象とし、携帯型呼吸センサ [谷川武研究代表が開発した（一般医療機器睡眠時無呼吸スクリーナ；医療機器届出番号 23B1X00015SL0001）] を用いて実施した睡眠呼吸障害スクリーニング結果および、睡眠呼吸障害の指標であるいびきの頻度（ほぼ毎日、週に 3-4 回、週 1-2 回、月 1-2 回、ほとんどない）の聴取結果と、循環器疾患リスクファクター（高血圧、糖尿病、起床時の不整脈）の有病割合との関連について分析を進めた。睡眠呼吸障害の重症度は、携帯型呼吸センサにより測定した睡眠 1 時間あたりの無呼吸低呼吸回数（Respiratory Disturbance Index, RDI）

により、 $RDI < 5$ を軽症、 $5 \leq RDI < 15$ を中等症、 $RDI \geq 15$ として、各循環器疾患リスクファクターとの関連を検討した。高血圧、糖尿病は、毎年の住民健診での血圧測定結果、静脈採血、服薬状況の聴取により、収縮期血圧 140mmHg 以上かつ／または拡張期血圧 90mmHg 以上かつ／または服薬中を高血圧、および空腹時血糖 126mg/dl 以上かつ／または 200mg/dl 以上かつ／または服薬中を糖尿病とし、解析を行った。解析は、睡眠呼吸障害の重症度別に、年齢調整後の各頻度および平均値を算出した。また、連続変量により、睡眠呼吸障害の重症度といびきの頻度との関連を確認した。

また、米国の Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Study に参加した 45～75 歳の男性 240 人と女性 279 人についても、同一手法による睡眠呼吸障害の測定を行った。

（倫理面への配慮）

調査に先立ち、参加者へのインフォームドコンセントを得た。また、この研究計画書は大阪府立健康科学センター、大阪大学、筑波大学の倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

対象者の平均年齢（標準偏差）は 61.9 (7.7) 歳、高血圧者 43%、糖尿病 8.4%、起床時の不整脈 7%であった。携帯型呼吸センサにより測定した睡眠 1 時間あたりの無呼吸低呼吸回数 (RDI) の平均（標準偏差）は 9.4 (8.7) であり、 $RDI \geq 5$ を睡眠呼吸障害とした場合、その割合は、習慣的ないびき（週に 3-4 回以上）を有する男性の 83%、女性の 69%であった。また、無呼吸低呼吸回数 (RDI) は、自己申告によるいびきの頻度と有意な相関（Pearson の相関係数 = 0.25、 $p < 0.001$ ）を示した。

性・年齢で調整した、睡眠呼吸障害の重症度別の循環器疾患リスクファクターの割合を比較した結果、睡眠呼吸障害の重症度が高いほど、年齢、BMI、血圧値および高血圧の割合、習慣的ないびきをかく割合（週に 3-4 回以上）が高いことが示された。しかし、起床時の不整脈、血糖値および糖尿病の有病割合との関連は示されなかった。

D. 考察

睡眠呼吸障害と高血圧の有病割合との有意な関連は、これまでの海外の研究結果と一致する。睡眠呼吸障害と高血圧との関連のメカニズムは十分には解明されていないが、睡眠呼吸障害では、睡眠中頻回な無呼吸や低呼吸を繰り返すことにより、低酸素血症と過換気が繰り返され、交感神経の活性化、睡眠パターンの変化などを介して、血圧が上昇し、高血圧に発展すると考えられる。また、血糖値の上昇、インスリン抵抗性などが引き起こされ、循環器系に影響を及ぼすことが示唆されており、以前の我々の調査でも、夜間低酸素血症と糖尿病発症との関連が示されたが、今回の調査では、睡眠呼吸障害の重症度による血糖値、糖尿病有病割合に差がなかった。この理由として、携帯型呼吸センサを用いた測定では、低酸素症にまで至

らない軽微な無呼吸低呼吸イベントも測定に反映されるためであると考えられる。今後、高血圧、糖尿病の発症との関連を検証する必要がある。

E. 結論

今回、携帯型呼吸センサを用いた睡眠呼吸障害スクリーニングでは、習慣的ないびきを有する男性の 83%、女性の 69%は睡眠呼吸障害を有することが示され、自己申告のいびきを用いた調査結果の信頼性が改めて確かめられた。今後、より大規模で長期的な調査を行うことにより、いびきがどのような循環器疾患の発症と関連が強いのかを明らかにするとともに、携帯型呼吸センサやパルスオキシメーター、睡眠ポリソムノグラフィーなどの客観的な指標を用いてそれらの関連を詳細に分析することにより、肥満が少ない日本人での睡眠呼吸障害の改善が、どの程度の循環器疾患リスクの抑制に寄与するか検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究協力者

大平哲也 大阪大学大学院医学系研究科
今野弘規 大阪大学大学院医学系研究科
山岸良匡 筑波大学大学院医学系研究科
野田博之 厚生労働省
梅澤光政 茨城県立医療大学医科学センター
—
村木功 ハーバード大学公衆衛生大学院
池原賢代 ロンドン大学公衆衛生大学院
永吉真子 ミネソタ大学公衆衛生大学院

スマートフォンを用いたいびき・無呼吸モニタの開発

研究分担者 中野 博 国立病院機構福岡病院呼吸器科 医長

研究要旨

いびき・睡眠呼吸障害（SDB）は、高血圧やメタボリック症候群と同様に心血管障害の重要なリスクファクターであるが、家族の観察以外にセルフチェック方法がない。そこで、近年爆発的に普及しつつあるスマートフォンでのモニタリング方法の開発を試みた。対象は SDB の疑いで受診し睡眠ポリグラフ検査(PSG)が行なわれた患者 50 名。PSG 検査時にスマートフォンを前胸壁中央部に装着して計測をおこなった。スマートフォンは本研究のために作成したプログラムにより、空中音と加速度センサ等の信号を取得、音信号は 0.2 秒毎に FFT をおこなってスペクトルデータとして保存した。解析はスマートフォン上で、いびき時間、時間率音圧レベル(L1)などのほか、SDB の指標として音圧変動指数(SP-RDI)を求めた。その結果、1)いびきについては、PSG とスマートフォンとの相関は、いびき時間($r=0.81$)、空中いびき強度($r=0.90$)とも比較的良好であった。2)10 例を開発群として無呼吸低呼吸を検出するためのスマートフォンの音圧変動閾値を決定、残りの 40 例でその妥当性を調べたところ、SP-RDI と PSG での無呼吸低呼吸指数 (AHI) の相関は良好($r=0.94$)で、カットオフ値を共に 15/h としたときの診断能は、感度 70%、特異度 94%であった。以上の結果から、スマートフォンはそれ単体でいびき計測、AHI の大まかな推定が可能であり、体重・腹囲・血圧測定と同様に、家庭での健康管理のための 1 つのツールとして活用できる可能性がある。

A. 研究目的

いびきは心血管障害と強い関係があることが知られているが、それは睡眠呼吸障害（SDB）の代理指標であると考えられていた。しかし、最近、いびき振動が頸動脈内皮細胞障害をきたす可能性が示唆され（Sleep 2011;34:751-757）、さらに、われわれも、空中いびき強度が日中血圧値と関係があることを報告し、いびきそのものが血圧を上昇させる要因である可能性を示唆した（Sleep & Biological Rhythms

2010;8:245-253）。昨年度の研究では、睡眠時無呼吸症を有さない非肥満者でも、夜間の気管音強度が日中の血圧と相関することが明らかになった（Sleep 2013, in press）。したがっていびきの計測は、健康管理上重要な項目になる可能性があるが、現在のところ、家族の観察による以外にセルフチェック方法が無い。

近年、各種センサとパソコン並みの演算機能を有するスマートフォンが爆発的に普及しつつあり、それをを用いた運動・食事の

管理など健康増進ツールなども開発されている。そこで、これを用いていびき、無呼吸を検出するプログラムの開発を試みた。

B. 研究方法

1. 対象

睡眠時無呼吸を疑い睡眠ポリグラフを受けた患者 50 名で、睡眠ポリグラフ実施時に、研究目的を説明し同意を得て、前胸壁上にスマートフォン（シャープ社製 SH12-C）を接着し、本研究目的で作製したプログラムにより音を計測した。

2. 収録プログラムの作製

内蔵マイクからサンプリング周波数 11025Hz、16 ビット量子化で音信号を取得、0.2 秒毎に 1024 点の信号を切り出し（Hanning Window）、高速フーリエ変換により 10 から 2000Hz のパワースペクトルを算出し対数変換しデシベル値として保存することを繰り返すように作成した。

3. 解析プログラムの作製

50 名の被験者のうち、各重症度からまんべんなく抽出した 10 名をプログラム開発群とし、そのデータを用いて、解析プログラムを作成した。

1) 呼吸イベントの検出

保存されたデータから得られた 50～2000Hz の帯域パワーの時系列に対し、遮断周波数 0.05Hz のローパスフィルター処理をおこなって、音の強さの変動を示す曲線を得た。この時系列曲線から、90 秒以内に上昇する谷（Dip）を様々な閾値で検出して、その回数（Dip 数）を呼吸イベントの回数として求めた。開発群のデータを 1 時間ごとに区切り、各人 8 区間、計 80 区間のデータについて、上述の各閾値で検出

された Dip 数と、PSG での無呼吸低呼吸数の対応を調べ、両者の相関が最も良い閾値を求めた。

2) いびきの検出

10 例の開発群で、終夜の音をサウンドスペクトログラム表示し、PSG の気管音で検出されたいびきとの対応を観察した。その観察結果をもとに、パワースペクトルについて様々な検出条件を設定して検出を試みて、最も良好に検出できる条件を決定した。

3) いびき強度の評価

測定時間中の音圧分布の上位 1 パーセントイル値（L1）を、いびき強度の指標として算出した。

4. スマートフォン測定の妥当性検証

呼吸イベント数、いびき時間については、10 名の開発群のデータで閾値や検出アルゴリズムを決定し、40 名の妥当性検証群で、妥当性を検証した。L1 については 50 名で、PSG の際の気管音等価音圧レベルとの対応を検討した。

（倫理的配慮）福岡病院倫理委員会の承認を得た。被験者には研究目的、内容、利益と不利益、参加が自由であること等について説明の上、趣旨に賛同された場合に限り、書面で同意文書を得て、実施した。

C. 結果

1. 睡眠ポリグラフでの睡眠呼吸障害の重症度

PSG による SDB の重症度は、正常範囲（AHI<4.9）が 11 名、軽症（5-14.9）が 10 名、中等症（15-29.9）が 12 名、重症（AHI≥30）が 17 名であった。

2. 呼吸イベントの検出

開発群データの 80 区間において、スマートフォンでの Dip 数と PSG での無呼吸低呼吸数の対応は表 1 に示すように、閾値が 3dB の時に最も良好であった。そこで、3dB をスマートフォンで呼吸イベントを検出するための閾値として、妥当性検証群で、Dip 数/検査時間 (SP-RDI) と AHI との対応を調べた。その結果、両者の相関は良好であり ($r=0.94$; 図 1)、AHI 15 以上、および AHI 30 以上の症例を診断する診断能は、ROC 曲線の AUC がそれぞれ 0.923、0.974 と良好であった (図 2)。

3. いびきの検出

開発群での検討の結果、スマートフォンでのいびきの検出条件として、①50-300Hz の間に 45dB/10Hz 以上のパワースペクトルがあり②その持続が 0.4 秒から 3 秒の範囲内で③総パワー値が過去 5 秒間の最低値より 6dB 以上強い、のすべてを満たすものとした。妥当性検証群 40 名での検討で、このアルゴリズムによるいびき時間は PSG でのいびき時間との間に高い相関 ($r=0.92$) を認めた (図 3)。

4. いびき強度

PSG での気管音等価音圧レベルと、スマートフォンでの L1 との間には比較的強い相関が認められた ($r=0.88$; 図 4)。

D. 考察

スマートフォンを利用した音響モニタは、睡眠時無呼吸を疑われ睡眠ポリグラフを施行された患者群で、いびきを定量的に評価できるのみならず、無呼吸低呼吸イベントを検出できることが明らかになった。

本研究の問題点として、第一に、被験者

が一般人口集団ではなく、睡眠呼吸障害を疑って受診した集団であることがあげられる。一般集団に適用するためには、その集団で妥当性を検討することが必要である。次に、この検討が家庭ではなく、睡眠検査室でおこなわれたことに留意する必要がある。家庭でおこなう場合、周囲の音 (ベッドパートナーのイビキ、会話、テレビの音声など) の影響は避けられない。このモニタを用いるために、どのような環境が必要かを検討する必要がある。最後に、スマートフォンの機種差の問題がある。呼吸イベントやいびきの検出のための様々な閾値は、このスマートフォンにより異なる可能性がある。

E. 結論

スマートフォンによるモニタは様々な限界はあるが、条件を整えれば、いびき、睡眠呼吸障害のセルフチェック方法となりえることを示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 中野博. 睡眠時無呼吸症候群の診断と治療
臨牀と研究 2012; 89: 761-766.

2) Hiroshi Nakano, Kenji Hirayama, Yumiko Sadamitsu, Shizue Shin, Tomoaki Iwanaga. Mean tracheal sound energy during sleep is related to daytime blood pressure. Sleep; in press.

2. 学会発表

1) The 22nd European Respiratory Society
Annual Congress, Vienna

Hiroshi Nakano, Kenji Hirayama,
Yumiko Sadamitsu, Shizue Shin,
Tomoaki Iwanaga. Tracheal sound

intensity relates to daytime high blood
pressure in non-apnoeic snorers.

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1 スマートフォン Dip 数と PSG での無呼吸低呼吸数の相関 (相関係数 ; n=80)

検出閾値	2dB	3dB	4dB	5dB	6dB
ピアソン	0.85	0.911	0.906	0.881	0.818
スピアマン	0.817	0.849	0.808	0.781	0.72

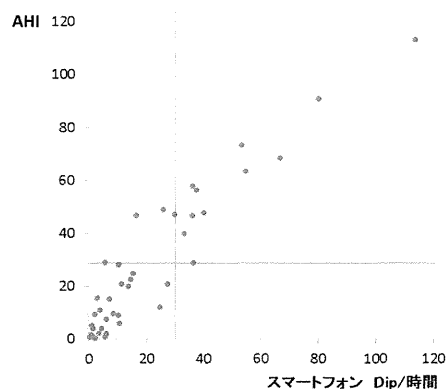


図 1 スマートフォン Dip 数と PSG-AHI との相関

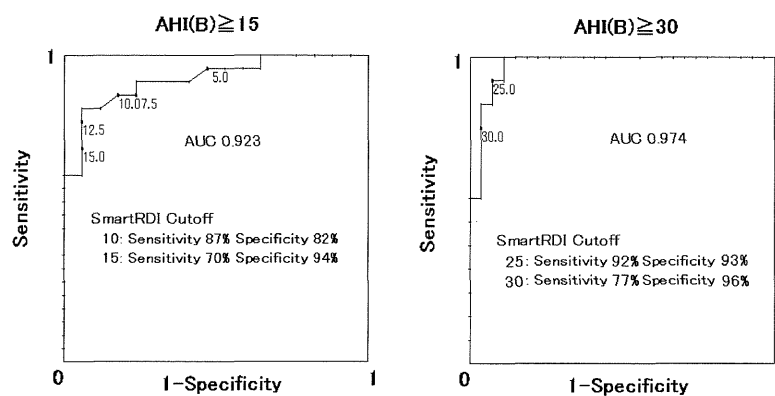


図 2 スマートフォンの睡眠呼吸障害診断能

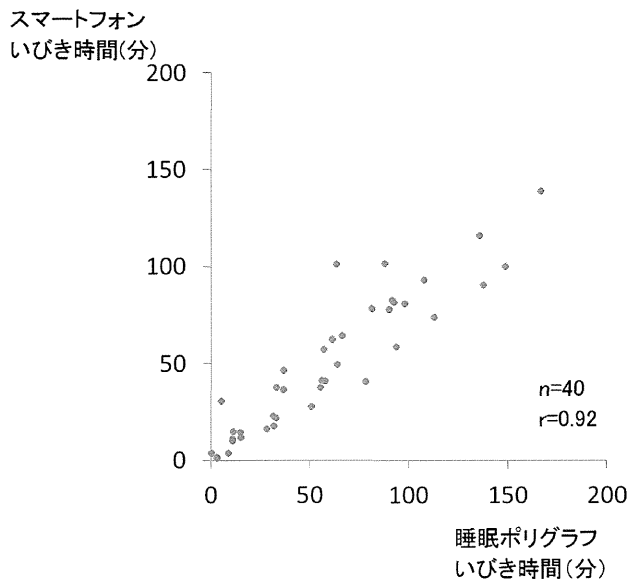


図3 PSGでのいびき時間とスマートフォンでのいびき時間の関係

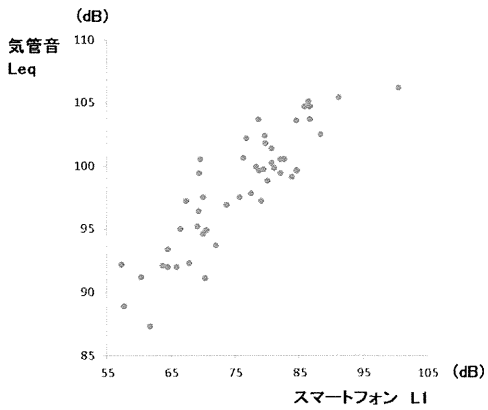


図4 気管音等価音圧レベル (Leq) とスマートフォン L1 との相関

細小血管障害と睡眠呼吸障害との関連

研究分担者 古川慎哉 愛媛大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

細小血管障害と睡眠呼吸障害（Sleep Disordered Breathing :SDB）の関連について明らかにするために、愛媛県内の基幹病院に通院中の 2 型糖尿病患者を対象として横断調査を実施した。SDB があると、細小血管障害の中でも、神経障害や網膜症とは増加しなかったが、糖尿病腎症および微量アルブミン尿が有意に高率であった。多因子にて調整後であっても SDB は糖尿病腎症と微量アルブミン尿と独立した関連因子であった。

A. 研究背景および目的

欧米だけでなく、我が国でも SDB は肥満と密接に関連していることは報告されている。肥満と密接な関連性がある糖尿病においても SDB の有病率が高い。また、我が国において SDB は肥満とは独立した糖尿病発症のリスクファクターであることがすでに報告されている。SDB と糖尿病との関連性は主として一般住民を対象とした疫学研究による報告が多いため、糖尿病の合併症である細小血管障害に関する報告は不明である。一方で慢性腎不全の進行した状態である透析患者では SDB の有病率が高いことが報告されている。以上のことから SDB と細小血管障害との関連性を明らかに目的として本調査を実施した。糖尿病患者における睡眠呼吸障害（Sleep Disordered Breathing :SDB）の重症度を客観的な手法により評価する。そして糖尿病患者における SDB と細小血管障害の発症進展との関連を明らかにする。

B. 研究の方法

密接な協力体制を有する愛媛県内の 10 地域基幹病院（日本糖尿病学会教育施設）に通院中の 2 型糖尿病患者 513 名（男性 292 名、女性 221 名）を対象とした。細小血管障害については以下の通りの定義で評価を実施した。糖尿病腎症については早朝尿を用いて評価を行い、微量アルブミンは $30\text{mg}/\text{g}\cdot\text{creatinine}$ から $300\text{mg}/\text{g}\cdot\text{creatinine}$ 、糖尿病腎症は $300\text{mg}/\text{g}\cdot\text{creatinine}$ 以上とした。糖尿病網膜症は眼科専門医によって評価し、単純性網膜症以上を糖尿病網膜症ありとした。糖尿病神経障害は下肢の自覚症状の有無、128 音叉による振動覚、アキレス腱反射の程度を評価した。3 項目のうち 2 項目以上陽性の症例を糖尿病神経障害ありとした。また、SDB の評価については pulse oximeter（PULSOX-3Si; Minolta Co., Osaka, Japan）を用いて評価し、指標としては 3% oxygen desaturation index

(ODI)で 5 events /時間以上を SDB とした。倫理的配慮として全施設において倫理委員会
で審査の後に承認を受けて、全員に文書で同意
を取得したうえで、調査を実施した。

C. 結果

513 名の 2 型糖尿病患者において、SDB の有病
率は 45.5%であり、性別では差が見られな
かった。SDB の有無別での検討では、SDB を有す
る群で BMI, 20 歳時からの体重変化が高く、喫
煙習慣の頻度、高血圧の有病率、脂質異常症
の有病率が高率であった。また、細小血管障
害の合併については、SDB 群において有意に
尿中微量アルブミン合併 (17.5% vs 31.2%
 $p < 0.05$)、糖尿病腎症の合併率 (4.8% vs 13.0%
 $p < 0.05$)が高かった。一方で糖尿病網膜症、糖
尿病神経障害の合併率については有意差がな
かった (Table. 1)。また、合併症に対する SDB
の関連性については、糖尿病網膜症、神経障
害とは関連性がなかったが、尿中微量アルブ
ミン、糖尿病腎症ともに多因子補正後も、SDB
が独立した関連因子であった (Table. 2)。

D. 考察

糖尿病患者を対象として SDB と細小血管障害
との関連性について横断調査を実施した。SDB
は糖尿病網膜症や神経障害との関連性はなく、
糖尿病腎症および尿中微量アルブミンとの関
連性があった。CKD (慢性腎臓病)や透析患者を
対象とした研究においては、SDB や睡眠呼吸
障害の合併率が高率で、腎障害と SDB との関
連性については欧米を中心として報告されて
いる。また、持続的陽圧呼吸療法による治療

介入によって尿中微量アルブミンが減少する
ことも報告されている。

しかし、本研究のように糖尿病を対象とした
調査はなく、SDB と糖尿病腎症との関連性が
初めて明らかとなった。網膜症や神経障害と
は関連性がなかったが、それぞれリスクファ
クターが異なることが報告されており、矛盾
はしない。また、基礎的研究を中心に
HIF (Hypoxia-induced factors)-1 が糖尿病腎
症の発症進展に関連することが報告されてい
る。睡眠呼吸障害では HIF-1 濃度が上昇する
ことが報告されており、SDB が HIF-1 の発現
を介して腎機能低下をもたらす可能性も考え
られる。本研究では SDB と糖尿病患者にお
ける腎機能との関連性について明らかとしたが、
その因果関係についてはさらなる前向き研究
や介入研究を実施する必要があると思われる。

E. 結語

SDB は細小血管障害との関連性があるが、な
かでも糖尿病腎症との関連性が見られた。今
後は糖尿病腎症合併例での SDB への介入効果
が腎症の改善もしくは進展抑制効果について
さらなる研究を要する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

成果報告

論文発表

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
福岡篤彦、 吉川雅則、 木村 弘。	慢性呼吸不全に対する 栄養管理。	3学会（日本胸 部外科学会・ 日本呼吸器学 会・日本麻酔 科学会）合同呼 吸療法認定士 認定委員会	新呼吸療法テキスト。	(株)アトム ス。	東京	2012	336-3 41
山内基雄、 木村 弘。	呼吸の制御。	3学会（日本胸 部外科学会・ 日本呼吸器学 会・日本麻酔 科学会）合同呼 吸療法認定士 認定委員会	新呼吸療法テキスト。	(株)アトム ス。	東京	2012	16-20
吉川雅則、 木村 弘。	呼吸器疾患 慢性閉塞性 肺疾患(COPD)。	丸山千寿子、 中屋 豊 編	ビジュアル栄養療法。	南江堂	東京	2012	95-10 4
児山紀子、 笠井孝彦、 木村 弘。	IgG4 陽性の形質細胞に よる肺病変を認めた多 中心性キャスルマン 病。びまん性肺疾患の 臨床 診断・管理・治療 と症例	びまん性肺疾 患研究会 編。	びまん性肺疾患の臨床 診断・管理・治療と症 例 第4版。	金芳堂	京都	2012	490-4 93
木村 弘	肺高血圧症。	びまん性肺疾 患研究会 編。	びまん性肺疾患の臨床 診断・管理・治療と症 例 第4版。	金芳堂	京都	2012	389-3 96
吉川雅則、 木村 弘。	呼吸不全(慢性閉塞性肺 疾患)。	馬場忠雄、山 城雄一郎 編	新臨床栄養学 第2 版。	医学書院。	東京	2012	494-5 01

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aihara K, Oga T, Yoshimura C, Hitomi T, Chihara Y, Harada Y, Murase K, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K	Measurement of dyspnea in patients with obstructive sleep apnea	Sleep Breath	(in press)		
Aihara K, Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Uno K, Mishima M, Chin K	Analysis of systemic and airway inflammation in obstructive sleep apnea	Sleep Breath	(in press)		

Chihara Y, Chin K, Aritake K, Harada Y, Toyama Y, Murase K, Yoshimura C, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Urade Y	A urine biomarker for severe OSA patients: lipocaline-type prostaglandin D synthase	Eur Respir J	(in press)		
Toyama Y, Chin K, Chihara Y, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H	Association between sleep apnea, sleep duration and serum lipid profile in an urban male working population in Japan	Chest	143	720-728	2013
Murase K, Mori K, Yoshimura C, Aihara K, Chihara Y, Azuma M, Harada Y, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Chin K	Association between plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin level and obstructive sleep apnea or nocturnal intermittent hypoxia	PLoS one	8	e54184	2013
Chihara Y, Tsuboi T, Hitomi T, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Aihara K, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Yamamoto K, Michiaki Mishima M, Chin K	Flexible positive airway pressure improves treatment adherence compared with auto-adjusting PAP	Sleep	36	229-236	2013
Murase K, Chihara Y, Takahashi K, Okamoto S, Segawa H, Fukuda K, Tanaka K, Uemoto S, Mishima M, Chin K	Use of noninvasive ventilation for pediatric patients after liver transplantation: decrease in the need for reintubation	Liver Transpl	18	1217-1225	2012
Hitomi T, Oga T, Tsuboi T, Yoshimura C, Kato T, Ikeda A, Takahashi R, Chin K	Transient increase in epileptiform discharges after the introduction of nasal continuous positive airway pressure in a patient with obstructive sleep apnea and epilepsy	Intern Med	51	2453-2456	2012
Yoshimura C, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H	Relationships of decreased lung function with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in Japanese males	Intern Med	51	2291-2297	2012
Ota H, Tamaki S, Itaya-Horinaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Takasawa S, Kimura H.	Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38.	Life Sciences.	90	206-211	2012
Tomoda K, Kubo K, Nisii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H.	Changes of ghrelin and leptin levels in plasma by cigarette smoke in rats.	J Toxicol Sci.	39	131-138	2012