

|   |   |                       |     |           |      |
|---|---|-----------------------|-----|-----------|------|
| 友田恒一, 吉川雅則, 木村弘   | 呼吸器慢性炎症における食物繊維の役割  | 分子呼吸器病                | 14  | 64-65     | 2010 |
| 吉川雅則, 木村弘   | 包括的リハビリテーション運動・栄養療法を含めて   | 呼吸                    | 29  | 440-443   | 2010 |
| 浜崎直樹, 今井照彦, 柴五輪男, 北村友宏, 仲川房幸, 空照洋, 林田幸治, 鴻池義純, 平井都始子, 木村弘   | CPI モードと CHA モードを用いた Sonazoid 造影超音波が腫瘍血流信号描出に有用であった肺扁平上皮癌の 1 例                                | Jpn J Med Ultrasonics | 37  | 25-30     | 2010 |
| 浜崎直樹, 今井照彦, 鴻池義純, 平井都始子, 木村弘  | 胸部領域への超音波法の応用   | Jpn J Med Ultrasonics | 37  | 251-262   | 2010 |
| 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 木村弘   | 抗酸菌感染症の免疫学的診断法  | 日本臨牀増刊号               | 68  | 161-164   | 2010 |
| 友田恒一, 木村弘   | 急性呼吸不全と慢性呼吸不全   | Medical Practice      | 27  | 584-590   | 2010 |
| 福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 木村弘   | COPD の栄養管理  | 呼吸器&循環器ケア             | 10  | 32-36     | 2010 |
| 吉川雅則, 木村弘   | 喫煙とやせ   | 呼吸器内科                 | 17  | 570-576   | 2010 |
| 山内基雄, 木村弘   | 睡眠時無呼吸症候群の発生機序  | 日本胸部臨床                | 69  | 584-591   | 2010 |
| 山内基雄, 木村弘   | 睡眠時無呼吸症候群—歴史的展開と研究の最先端—   | THE LUNG perspectives | 18  | 14-17     | 2010 |
| 藤田幸男, 吉川雅則, 木村弘   | 栄養管理—慢性呼吸不全患者・人工呼吸管理中の患者に対して  | Medicina              | 47  | 1453-1456 | 2010 |
| 木村弘, Hossein A G, 花岡正幸, 田邊信宏  | これからの肺高血圧症治療  | Progress in Medicine  | 30  | 119-124   | 2010 |
| 吉川雅則, 木村弘   | 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における栄養障害の病態と対策  | 日本臨床栄養学会雑誌            | 32  | 3-10      | 2010 |
| 木村弘, 濱田薫  | 呼吸器領域の新しい薬物療法: 作用機序と使用の実際   | 日本内科学会雑誌              | 99  | 31-36     | 2010 |
| 木村弘, 吉川雅則   | 全身性疾患としての COPD  | 日本医師会雑誌               | 138 | 2505-2509 | 2010 |
| 児山紀子, 山本佳史, 本津茂人, 吉川雅則, 木村弘   | 所在の変わる皮膚および関節の疼痛を訴えた肺トキソカラ症の 1 例  | Clinical Parasitology | 20  | 49-51     | 2010 |
| Cui R, Tanigawa T, Sakurai S, Yamagishi K, Muraki I, Imano H, Ohira T, Kiyama M, Kitamura A, Ishikawa Y, Iso H; CIRCS Investigators | Associations between alcohol consumption and sleep-disordered breathing among Japanese women. | Respir Med            | 105 | 796-800   | 2011 |

|  |   |                    |          |               |      |
|--|---|--------------------|----------|---------------|------|
| Harada Y, 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. | Differences in relationships among sleep apnoea, glucose level, sleep duration and sleepiness between persons with and without type 2 diabetes. | J Sleep Res        | In press |               | 2012 |
| Hamada S, Chin K, Hitomi T, Oga T, Handa T, Tsuboi T, Niimi A, Mishima M.  | Impact of nasal continuous positive airway pressure for congenital adrenal hyperplasia with obstructive sleep apnea and bruxism.                | Sleep Breath       | 16       | 11-15         | 2012 |
| Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Hitomi T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K.  | Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnea.  | Sleep Breath       | 16       | 473-481       | 2012 |
| Tanizawa K, Okamoto S, Uemoto S, Chin K.   | Beneficial effects of continuous positive airway pressure therapy in a pediatric intestinal transplant recipient with obstructive sleep apnea.  | Sleep Med (Letter) | 13       | 321           | 2012 |
| Harada Y, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura                                       | Effects of the presence of hypertension on the relationship between obstructive sleep apnoea and sleepiness.                                    | J Sleep Res        | 20       | 538-543       | 2011 |
| Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Tsuboi T, Hitomi T, Mishima M, Chin K.  | Comparison of biomarkers of subclinical lung injury in obstructive sleep apnea.   | Respir Med         | 105      | 939-945       | 2011 |
| Nagayoshi M, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Maeda K, Ohira T, Imano H, Sato S, Iso H.  | Self-Reported Snoring Frequency and Incidence of Cardiovascular Disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).                     | J Epidemiol        | In press |               | 2012 |
| Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Jacono FJ, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H.   | Differences in breathing patterning during wakefulness in patients with mixed apnea-dominant vs obstructive-dominant sleep apnea.               | Chest              | 140      | 54-61         | 2011 |
| 山内基雄, 木村 弘   | 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態生理と診断  | 総合臨床               | 60       | 1647-1651     | 2011 |
| 山内基雄, 吉川雅則, 木村弘  | 原発性肺胞低換気症候群・肥満低換気症候群  | 呼吸と循環              | 59       | 145-148       | 2011 |
| 太田浩世, 木村 弘   | 睡眠呼吸障害と糖尿病  | Medicina           | 48       | 1010-1013     | 2011 |
| 中野 博   | 簡易モニターのパットフォール  | 睡眠医療               | 5        | 189-193       | 2011 |
| 中野 博   | 症状からアプローチするプライマリケアーいびき  | 日本医師会雑誌            | 140      | s45-s48 (特別号) | 2011 |
| 淡野桜子 谷川武   | 睡眠呼吸障害の社会的問題点 わが国における疫学研究を中心に   | medicina           | 48       | 928-933       | 2011 |

|   |   |               |            |           |      |
|---|---|---------------|------------|-----------|------|
| 淡野桜子 谷川武  | 睡眠障害と生活習慣病  | 保健師ジャーナル      | 67         | 579-583   | 2011 |
| 淡野桜子 谷川武  | 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 対策の現状   | 公衆衛生          | 75         | 760-763   | 2011 |
| 淡野桜子、谷川武  | 睡眠呼吸障害と合併症 ー特に糖尿病との関連での最近の話題ー   | 睡眠医療          | 6          | 31-35     | 2012 |
| 淡野桜子、谷川武  | 睡眠呼吸障害と合併症 ー特に糖尿病との関連での最近の話題ー   | 睡眠医療          | 6          | 31-35     | 2012 |
| 淡野桜子、谷川武  | 睡眠呼吸障害と合併症 ー特に糖尿病との関連での最近の話題ー   | 睡眠医療          | 6          | 31-35     | 2012 |
| 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: lipocalin-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 |
| 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 | 433-437   | 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, | 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.                    |      | 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                   |      | 813-817   | 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   | Pseudo-scimitar syndrome の 1 例.  | 日本胸部臨牀.                    | 71   | 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    | 9-13      | 2012          |
| 木村 弘、吉川雅則  | 全身性炎症としての COPD   | 抗加齢学会雑誌.                   | 8    | 534-539   | 2012          |
| 吉川雅則、木村 弘.   | COPD の診断と治療の進歩. 合併症: 栄養障害  | 日内会誌.                      | 101  | 1562-1570 | 2012          |
| 中野博  | 睡眠時無呼吸症候群の診断と治療  | 臨牀と研究                      | 89   | 761-766   | 2012          |
| 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  |               |

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

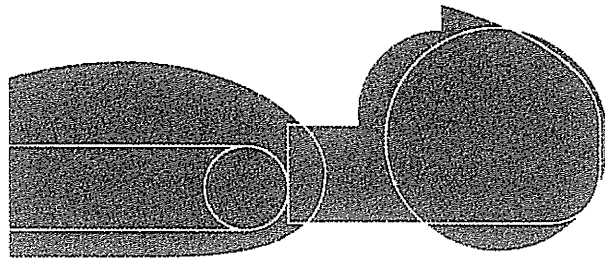
# 基礎からの 睡眠医学

監修

Yasuo Koike  
古池保雄

編

Akiko Noda      Seichi Nakata      Norio Ozaki  
野田明子・中田誠一・尾崎紀夫



—  
—  
—

—  
—  
—

— —  
— —  
— —

— —  
— —  
— —

## 現代の“国民病”睡眠障害

24時間型・高齢化社会のなか増加する睡眠障害。

その臨床に必須の睡眠医学について、

基礎知識から各検査法および症状・診断・治療まで、

わかりやすく解説。医師、コ・メディカル、保健学系・医学系学生必携。

定価（本体 5,800円＋税） 名古屋大学出版会

# 8

## 各種疾患と睡眠障害

### ③生活習慣病

#### 要旨

米国においては、1,500万人の睡眠時無呼吸が存在するとの報告がみられる。閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）の50%には高血圧があり、40%がやがて糖尿病になり、高血圧患者の30%、糖尿病患者の23%はOSA患者とされる。また、重症のOSAの60~70%以上はメタボリックシンドローム（Mets）を合併していると報告されている。Metsの管理は脳心血管障害の発症予防のために行われると記されているが、この目的は睡眠時無呼吸治療の目的と一致するものである。血液凝固系は脳心血管障害の発症に関与しているが、睡眠時無呼吸が血液凝固系に影響を与えるとの報告も多くみられる。中枢性無呼吸も心不全患者の予後を左右することも明らかになっている。睡眠時無呼吸は睡眠不足以外では日中の過度の眠気の最も頻度の高い原因である。顔面形態などの影響もあり、本邦のOSAの頻度は欧米と同程度とされる。睡眠時無呼吸は頻度が高く他領域に関連するので、学際的に検討が必要な領域と考えられる。

#### キーワード

- メタボリックシンドローム（metabolic syndrome: Mets）
- 糖尿病    ○代謝障害    ○血液凝固    ○肝障害

#### はじめに

睡眠時無呼吸は一見健康そうに見える人達にみられ、しかもその頻度が高い。2003年に米国で二次性高血圧の原因の一つとされ<sup>1)</sup>、2005年に診療機関受診の重症例では心血管障害、脳卒中の発症により予後が悪くなることが明らかにされたが<sup>2)</sup>、2008年に一般人口においても同様な傾向のあることが明らかにされた<sup>3・4)</sup>。ハリソン内科学書の最新版では、Douglas<sup>5)</sup>が「閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群（obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: OSAHS）は最近50年間で認識された最も重要な病態の一つである。OSAHSは世界的に主要な病態の一つであり、死亡の重要な原因の一つであり、日中の眠気の最も頻度の高い原因である」と述べており、関連ある病態として高血圧、心血管と脳血管障害、糖尿病、肝機能障害が挙げられている。2008年7月には国際糖尿病連合（International Diabetes Federation: IDF）から「睡眠時無呼吸と2型糖尿病に関するIDF合意声明」が発表され<sup>6)</sup>、同声明では「2型糖尿病と睡眠呼吸障害（sleep-disordered breathing: SDB）、特にSDBで最も頻度が高い閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea: OSA）には関連がある可能性が、最近の研究によって示されている」「睡眠時無呼吸と2型糖尿病の関連への認識を高めることを目的としている。IDFは医療機関に、この2つの疾患の関連についての研究活動を促進することを求める。また、一つの疾患をもつ患者に対して他の疾患が伴う可能性が考慮されるべきである」と述べている<sup>6)</sup>。同年9月



には The American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation (AHA/ACCCF) から Sleep Apnea and Cardiovascular Disease という Scientific Statement (科学的な声明) が出た<sup>7)</sup>。このように、睡眠時無呼吸、特に OSA は、世界的に頻度が高く、心血管障害患者、糖尿病患者などではその頻度はさらに高くなるので、医療経済的にもその病態の理解と治療の必要性が高まっている。

## 1 概念・定義

成人の 5 人に 1 人は無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index: AHI) 5 以上であり、15 以上は 15 人に 1 人にみられると報告されており<sup>8)</sup>、他の報告でも AHI 5 以上は 9~26% とされている<sup>9)</sup>。糖尿病、高血圧症、冠動脈疾患、心筋梗塞などの疾患を有する患者における OSA の有病率はさらに高いと報告されている<sup>8)</sup>。メタボリックシンドローム (metabolic syndrome: Mets) の定義には、World Health Organization (WHO)<sup>10)</sup>、National Cholesterol Education Program (NECP)<sup>11)</sup>、International Diabetes Federation (IDF)<sup>12)</sup>、本邦の定義<sup>13)</sup> などがあり、頻度を比較するとき注意が必要である。

## 2 疫学

OSA の 50% には高血圧があり<sup>7)</sup>、40% がやがて糖尿病になり<sup>6)</sup>、高血圧患者の 30%<sup>7)</sup>、糖尿病患者の 23% は OSA 患者とされる<sup>14)</sup>。また、諸家の報告をまとめると重症の OSA の 60~70% 以上は Mets を合併していることになる。現在までに OSA 患者の Mets 頻度については 5 編の論文が発表されており<sup>15-19)</sup>、5 編中 1 編のみが、一般社会人口に基づいた成績である。同論文では結果として一般人口より有意に肥満傾向のある方が対象となっている<sup>17)</sup>。男女比が不明の論文があるが、いずれにおいても男性は体重に独立して OSA 患者では有意に Mets の頻度が高いと報告されている<sup>15-19)</sup>。一方、Mets の構成要因である糖尿病、高脂血症などの代謝障害は、OSA の重症度よりも体重に依存していたとの報告もあり<sup>20)</sup>、OSA と Mets の関連における体重の影響については今後も検討が必要と思われる。

## 3 病態生理

閉塞性睡眠時無呼吸—低呼吸および無呼吸—低呼吸後の再呼吸により低酸素血症、低酸素血症からの回復、高 PaCO<sub>2</sub>血症、過度の胸腔内圧の変動、短期覚醒などが起こる。この無呼吸中の低酸素血症および短期覚醒に伴って、交感神経活動が亢進し短期覚醒直後に頂点になる一過性の血圧の上昇がみられる。この無呼吸と短期覚醒に伴う血圧の変動のため、OSA 患者は夜間睡眠中に高血圧なるとされ、夜間の高血圧を伴う血圧変動が OSA 患者の昼間の高血圧合併に関与している可能性が示唆されてきた。また、睡眠時無呼吸および無呼吸後の再呼吸は、低酸素血症、低酸素血症からの回復を起こすので、虚血・再灌流と同様な組織障害を引き起こすのではないかと考えられている<sup>21, 22)</sup>。睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography: PSG) 上の短期覚醒の数は交感神経機能亢進、酸素飽和度 90% または 85% 以下などの時間は持続的低酸素、1 時間あたりの無呼吸・低呼吸数、または 3% あるいは 4% の酸素飽和度の低下回数は間欠的低酸素の影響を代表する指標と考えられている。間欠的低酸素は虚血再灌流と同様な影響を血管内皮などに酸化ストレスとして与え、全身性の炎症も起こし動脈硬化に導

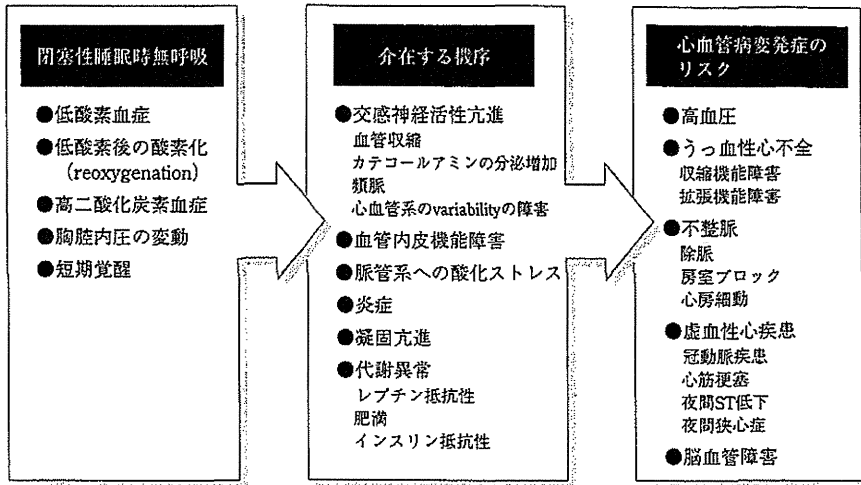


図1 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) と脳・心血管病変の関連 (文献21より引用改変)

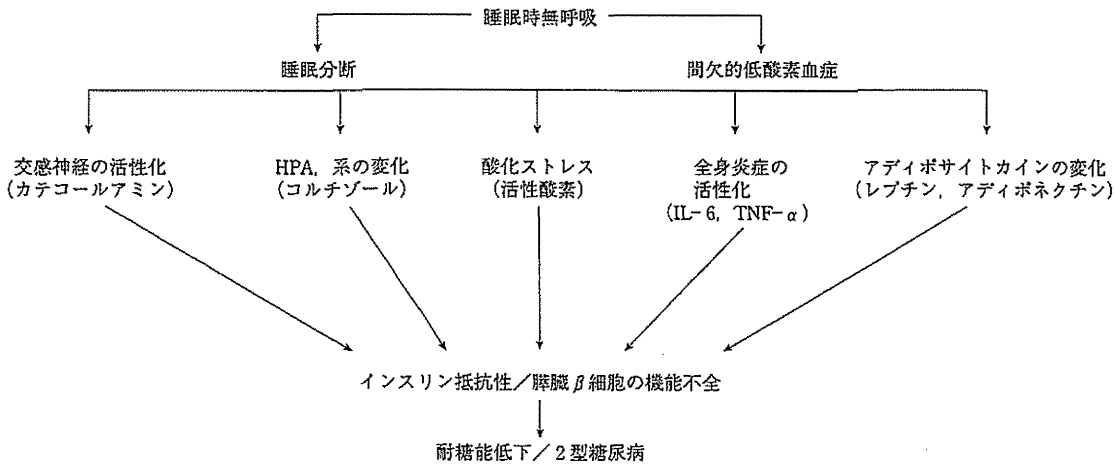


図2 睡眠時無呼吸と耐糖能低下を結びつけるメカニズム (文献6より引用改変)

HPA: 視床下部-下垂体-副腎皮質。

くとの考えが示されている。なお、持続的低酸素は hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), 間欠的低酸素は NF- $\kappa$ B などの転写因子を誘導し, その下流の様々な因子が全身病態を作り出すとの報告が増えている<sup>22)</sup>。図1のように OSA による低酸素血症などは交感神経機能活動の亢進; 血管内皮機能不全, 血管への酸化ストレス, 炎症, 凝固機能の亢進, 代謝機能障害を起こし, 脳・心血管障害を誘発すると考えられつつある<sup>7)</sup>。また, IDF の「睡眠時無呼吸と2型糖尿病に関する IDF 合意声明」<sup>6)</sup>では, OSA による睡眠断断, 間欠的低酸素血症が交感神経機能の活性化, 視床下部-下垂体-副腎皮質系の変化, 酸化ストレス, 全身性炎症の活性化, アディポサイトカインの変化を介してインスリン抵抗性, 膵臓の $\beta$ 細胞の機能不全を招き, 耐糖能低下/2型糖尿病へとつながるメカニズムが記されている (図2)。

## 4 症状・徴候

### (1) 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) と内臓脂肪

OSA の肥満型は内臓脂肪蓄積型肥満との報告が多い<sup>23, 24)</sup>。AHI と内臓脂肪量が 1 次相関を示したとの報告がみられている。OSA 患者の内臓脂肪量は持続陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure: CPAP) 療法により体重の変化なしに有意に低下したとの報告されている<sup>25, 26)</sup>。OSA における肥満の脂肪沈着の分布が内臓脂肪優位型であるとの報告以外にも上気道にも有意に脂肪が沈着し、気道を有意に狭窄させているのではないとも考えられている。したがって、OSA が体内の脂肪の分布に影響を与える可能性も否定できない。

### (2) 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) と耐糖能

2 つの大規模人数のインスリン抵抗性を homeostasis model assessment method (HOMA) index で測定した報告では、OSA とインスリン抵抗性は体重とは独立して関連していると報告されている<sup>27, 28)</sup>。また、クランプ法で調べた報告でも OSA は体重とは独立にインスリン抵抗性に関連していたが、特に非肥満群において OSA の影響は大であった<sup>29)</sup>。筆者らの成績でも、CPAP 治療初日よりインスリン値は変化を認めなかったが血糖値の低下をみている<sup>30)</sup>。

上記のようにすでに多くの臨床研究が睡眠呼吸異常 (主に OSA) と糖代謝異常の関連を指摘していたが、米国での最近の大規模コホート (n=2,656: Sleep Heart Health Study: SHHS) 研究では、睡眠呼吸異常が睡眠 1 時間当たり 5~14.9 回の軽度睡眠時呼吸異常ではオッズ比 1.27 (95% 信頼区間: 0.98, 1.64), 15 回以上の中等度から重度の睡眠時呼吸異常ではオッズ比 1.46 (95% 信頼区間: 1.09, 1.97) の空腹時血糖での耐糖能異常 ( $p < 0.01$ ) が認められている<sup>31)</sup>。睡眠呼吸異常に関連した低酸素血症が年齢、性、BMI、腹部周囲径と独立して耐糖能異常に関連していたと報告されている (図 3)<sup>31)</sup>。

また、4 時間以上の CPAP 治療により血糖値、HbA1c の改善も報告されている<sup>32)</sup>。このような背景のもと、世界糖尿病連合から声明が発表<sup>6)</sup>されたと考えられる。

### (3) 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) と脂質代謝

Ip ら<sup>33)</sup>の報告によると 6 カ月の CPAP 治療により、体重の変化がないにも関わらず血清の中性脂肪値が有意に低下したとされる。さらにまた、1 カ月の CPAP 治療で total cholesterol が低下したと報告<sup>34)</sup>されたが、著者らの検討でも、8 カ月以上の CPAP 治療によりコレステロール値が有意に低下している<sup>27)</sup>。

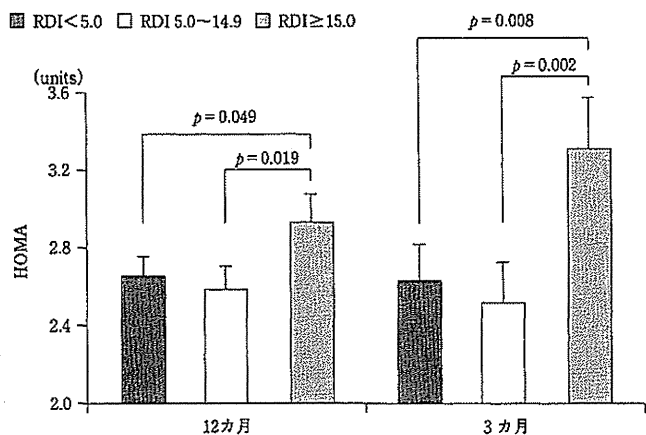


図3 年齢、性、喫煙歴、BMI、腹部周囲径、および自己申告の睡眠時間によって補正された HOMA 指数と RDI の関連 (文献 31 より引用改変)

睡眠呼吸検査と血液検査の間隔が 12 カ月 (n=1,067) と 3 カ月 (n=405) のデータ。睡眠呼吸検査と血液検査の間隔が短いほど呼吸異常が HOMA 指数に大きな影響を与えている。RDI は AHI にほぼ同意。HOMA 指数: homeostasis model assessment method index, RDI: respiratory disturbance index (睡眠呼吸障害指数)。

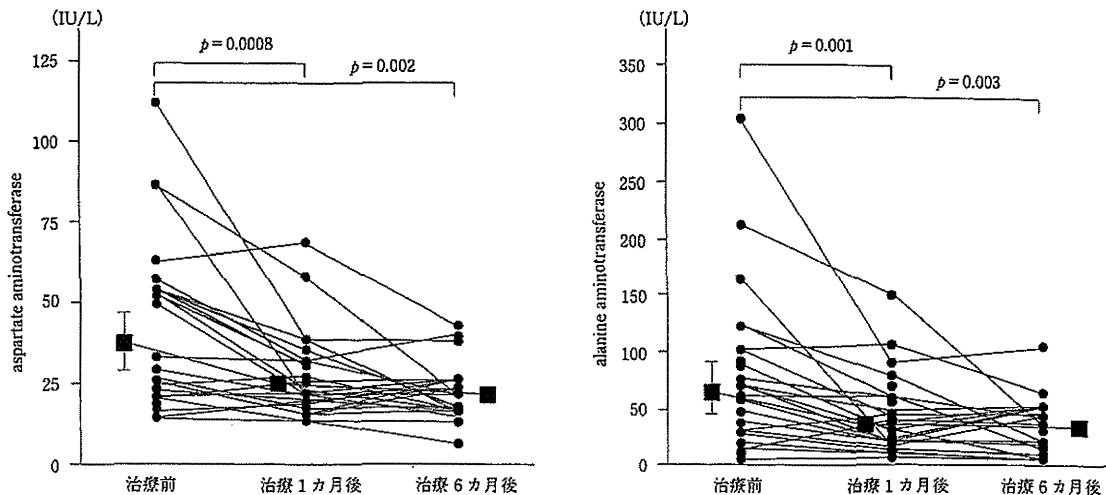


図4 持続陽圧呼吸（CPAP）治療後の肝機能の変化（文献36より引用改変）

●は個々の症例，■は平均値を示す。

#### (4) 閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）と血液凝固障害

OSAにおける血液凝固障害については1995年頃から報告されている。フィブリノーゲン、血液粘性度、凝固因子の報告がみられ、最近ではD-ダイマー、PAI-1についても、OSAによる低酸素または間欠的低酸素が過凝固、血栓形成方向に働いているとの報告が多い<sup>35)</sup>。

#### (5) 閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）と肝障害

肥満患者においてウイルス肝炎以外の肝障害では脂肪肝の頻度は高いと考えられるが、肥満があるOSA患者の肝障害（恐らく大部分は脂肪肝と思われるが）はCPAP治療により改善することが示されている（図4）<sup>36)</sup>。肥満人口の増加とともに、高度の脂肪肝に肝実質の炎症・壊死、線維化所見が加わった非アルコール性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis: NASH）の増加が注目されている。NASHはしばしば肝硬変に進行し予後不良の肝疾患になると考えられているが、OSAは体重に独立して肝酵素上昇、NASHのリスクファクターの一つである可能性が示されている<sup>37)</sup>。

## 5 診断・鑑別

OSAであることをPSGなどで診断後、CPAP治療などを行うことにより、OSAは解消できるので、その後の経過をみて、内臓脂肪量、糖代謝、脂質代謝の諸指標、血液凝固系、肝機能などを経時的経過観察することにより、OSAの影響を明らかにすることができる。このときCPAPなどの治療機器の使用時間を客観的に計測して、CPAPなどが、使用されているか否かを確認する必要がある。一般的に週5日、1日4時間以上の使用、すなわち週20時間以上の使用があればアドヒアランスありと判断されることが多い。実際、1日4時間以上のCPAP使用で耐糖能、内臓脂肪量、死亡率の改善の報告が最近もみられている<sup>2・26・32)</sup>。また、1日平均3時間の使用で拡張期血圧の低下をみた報告されている<sup>38)</sup>。

様々なパラメータが変化したときにCPAPの効果か否かを明らかにするには、プラセボであると

考えられる sham-CPAP が必要であるとされるが、sham-CPAP による数 cmH<sub>2</sub>O の CPAP 圧であっても AHI はある程度は減少する。また、実際の臨床上で sham-CPAP を本邦で使用することは倫理上困難である。血糖値、脂質の値はわずかの体重の増減で変化するので、CPAP 治療などによる効果か否かが判別困難なことも多いが、血圧に次いで最近では OSA と糖代謝は関連があるとの考えが強くなりつつある<sup>6,7)</sup>。

## 6 治療

CPAP などによる OSA の治療が糖代謝、内臓脂肪蓄積量、血清脂質、脂肪肝による肝機能などの改善に効果がみられるとの報告があるが、いまだ確定したわけではない。OSA 患者の 7 割以上は肥満傾向を認めるので、肥満を是正すれば、糖代謝、内臓脂肪量、血清脂質、脂肪肝による肝機能とともに OSA も改善する。一般的に 10% の体重減量により、AHI は 26% 改善し、10% の体重増加により、AHI は 30% 増加するとされる。しかし、4 年間の経過で 10% 以上の体重を減量できた者は全体の 3% のみであったので<sup>39)</sup>、CPAP などの治療を行いながら、減量を心がけたほうがよいと指導すべきだろう。

## 7 予後

重症 OSA 患者であっても、CPAP 治療 4 時間により対照群および軽中等症群と予後に差がなくなったと報告されている<sup>2)</sup>。また、CPAP を 1 日 1 時間以上行くと予後に差がなかったとの報告もみられる<sup>40)</sup>。Mets、代謝障害、血液凝固障害などは結果として脳心血管障害を起こして予後の悪化を招くことが多いので、予後に関しては、上記各個パラメータの改善も含めて毎日あるいは週 5 日以上 CPAP を 4 時間以上装着する、あるいはそれが困難なら、毎日、床に入れば必ず CPAP 装着することを励行すべきだと思われる。

## おわりに

睡眠時無呼吸、特に OSA と Mets、代謝障害、血液凝固、脂肪肝などの生活習慣病のうち、糖尿病と関連の強さが IDF の声明通り認識されつつある。しかしながら、他にも、例えば肝障害などのように多くの報告がなされつつある領域もあり、睡眠時無呼吸と生活習慣病の関連については今後ますます検討が増えていくと考えられる。(陳 和夫)

## 文献

- 1) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Pressure. *Hypertension* 42: 1208-52, 2003
- 2) 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* 365: 1046-53, 2005
- 3) Young T, Finn L, Peppard PE, et al: Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 31: 1071-8, 2008
- 4) Marshall NS, Wong KK, Liu PY, et al: Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: The Busselton Health Study. *Sleep* 31: 1079-85, 2008

- 5) Douglas NJ: Sleep apnea. In: Harrison's Principle of Internal Medicine. 17<sup>th</sup> ed, pp.1665-68, The McGraw-Hill, 2008
- 6) The IDF consensus statement on sleep apnoea and type 2 diabetes, 2008
- 7) Somers VK, White DP, Amin R, et al: Sleep apnea and cardiovascular disease. AHA/ACCF Scientific Statement. *Circulation* 118: 1080-111, 2008
- 8) Young T, Skatrud J, Peppard PE: Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 291: 2013-6, 2004
- 9) Basner RC: Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 356: 1751-8, 2007
- 10) Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, et al: Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med* 4: 261-72, 2008
- 11) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel). *JAMA* 285: 2486-97, 2001
- 12) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetes Med* 23: 469-80, 2006
- 13) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌* 94: 794-809, 2005
- 14) West SD, Nicoll DJ, Stradling JR: Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 61: 945-50, 2006
- 15) Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al: Obstructive sleep Apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 25: 735-41, 2004
- 16) Gruber A, Horwood F, Sithole J, et al: Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 5: 22, 2006
- 17) Lam JCM, Lam B, Lam C, et al: Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hon Kong. *Respir Med* 100: 980-7, 2006
- 18) Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al: Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 29: 315-22, 2006
- 19) Parish JM, Adam T, Facchiano L: Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 13: 355-62, 2007
- 20) Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, et al: Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 8: 12-7, 2007
- 21) Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK: Obstructive sleep apnea: implication for cardiac and vascular disease. *JAMA* 290: 1906-14, 2003
- 22) McNicholas WT, Ryan S: Obstructive sleep apnoea syndrome: translating science to clinical practice. *Respirology* 11: 136-44, 2006
- 23) Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP: Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 9: 211-24, 2005
- 24) Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al: Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 241: 11-8, 1997
- 25) Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al: Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 100: 706-12, 1999
- 26) Trenell MI, Ward JA, Yee BJ, et al: Influence of constant positive airway pressure therapy on lipid storage, muscle metabolism and insulin action in obese patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Diabetes Obes Metab* 9: 679-87, 2007
- 27) Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, et al: Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 677-82, 2002
- 28) Ip MS, Lam B, Ng MM, et al: Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 670-6, 2002
- 29) Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al: Continuous positive airway pressure treatment rapidly improve insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 156-62, 2004
- 30) Shimizu K, Chin K, Nakamura T, et al: Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax* 57: 429-34, 2002
- 31) Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al: Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance.

- The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 160 : 521-30, 2004
- 32) Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, et al : Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 165 : 447-52, 2005
- 33) Ip MS, Lam KS, Ho C, et al : Serum leptin and vascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 118 : 580-6, 2000
- 34) Robinson GV, Pepperell JCT, Segal HC, et al : Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea : data from randomised controlled trials. *Thorax* 59 : 777-82, 2004
- 35) 小賀徹 : 睡眠時無呼吸と血液凝固異常—血管障害の危険因子—(睡眠呼吸障害の合併症—Multiple risk factor としての睡眠時無呼吸). *医学のあゆみ* 224 : 919-22, 2008
- 36) Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al : Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med* 114 : 370-6, 2003
- 37) Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, et al : Chronic liver injury during obstructive sleep apnea *Hepatology* 41 : 1290-6, 2005
- 38) Chin K, Nakamura T, Takahashi K, et al : Falls in blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea after long-term nasal continuous positive airway pressure treatment. *J Hypertens* 24 : 2091-9, 2006
- 39) Peppard PE, Young T, Dempsey JMP, et al : Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA* 248 : 3015-21, 2000
- 40) Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, et al : Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 128 : 624-33, 2005

《監修・編者紹介》

古池保雄 中部大学生命健康科学部教授, 名古屋大学名誉教授

野田明子 中部大学生命健康科学部教授

中田誠一 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院准教授

尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野教授

---

基礎からの睡眠医学

2010年6月12日 初版第1刷発行

定価はカバーに  
表示しています

|     |   |   |   |   |
|-----|---|---|---|---|
| 監修者 | 古 | 池 | 保 | 雄 |
|     | 野 | 田 | 明 | 子 |
| 編者  | 中 | 田 | 誠 | 一 |
|     | 尾 | 崎 | 紀 | 夫 |
| 発行者 | 石 | 井 | 三 | 記 |

---

発行所 財団法人 名古屋大学出版会

〒464-0814 名古屋市千種区不老町1名古屋大学構内  
電話 (052)781-5027 / FAX (052)781-0697

---

© Yasuo Koike, et al., 2010

Printed in Japan

印刷・製本 潮洋社

ISBN978-4-8158-0638-5

乱丁・落丁はお取替えいたします。

図〈日本複写権センター委託出版物〉

本書の全部または一部を無断で複写複製（コピー）することは、著作権法上での例外を除き、禁じられています。本書からの複写を希望される場合は、必ず事前に日本複写権センター（03-3401-2382）の許諾を受けてください。





# 1 疾患概念——SDBとは

## d SDBによって出現する病態生理

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学 陳 和夫

### 本項のポイント

OSAによる病態生理には、交感神経機能過緊張、炎症、酸化ストレス、血管内皮障害、血液凝固障害、代謝障害、過大な胸腔内圧の変動がある

Cheyne-Stokes呼吸患者では、交感神経機能の活動亢進がみられる

胸郭拘束性疾患、神経筋疾患患者が睡眠状態になるとREM睡眠に伴って低換気が強度となり、PaCO<sub>2</sub>値の上昇がみられることがある

【睡眠障害国際分類第2版】(*International Classification of Sleep Disorders*, 2nd ed; ICSD-2)では、睡眠関連呼吸障害(sleep-related breathing disorders; SRBD)として五つのグループが示されている<sup>1)</sup>が、本項では成人の閉塞性睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea; OSA)、Cheyne-Stokes呼吸、胸郭拘束性疾患による睡眠関連低換気/低酸素血症によって出現する病態生理を中心に述べる。

閉塞性睡眠時無呼吸によって、低酸素血症、低酸素血症から正常酸素レベルへの回復、胸腔内圧の過度の変動、頻回の短期覚醒、重症時には高二酸化炭素血症などがもたらされる。また、低酸素血症から正常酸素レベルへの回復は虚血再灌流と同様の影響(酸化ストレス)を与え、組織障害を誘導すると考えられるようになってきた。閉塞性無呼吸は交感神経機能亢進、血管内皮障害、脈管系への酸化ストレス、組織炎症、凝固亢進、代謝異常などを介して、高血圧、うっ血性心不全、不整脈、虚血性心疾患、脳心血管障害をもたらすと考えられるようになってきた(図1)<sup>2)</sup>。

一方、中枢性睡眠時無呼吸(central sleep apnea; CSA)の一種類と考えられるCheyne-Stokes呼吸は中枢性無呼吸を伴う漸増・漸減する呼吸を特徴とするが、心不全患者に多くみられ、予後に関与するといわれる。

結核後遺症、後側彎症、神経筋疾患、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)の一部症例などにおいては睡眠中、特に姿勢保持筋の筋弛緩が最も起こるREM睡眠期に置いて顕著な低換気が持続し、高二酸化炭素血症を起こし、日中の高二酸化炭素血症の誘因となる。

### 1) OSAによって生じる病態生理

#### a) 交感神経機能過緊張

睡眠中の上気道の閉塞または狭窄により閉塞性無呼吸低呼吸が起こり、低酸素血症および呼吸努力による胸腔内の陰圧度が上がると短期覚醒が起こり、短期覚醒が起こると上気道が開存して呼吸が再開する。無呼吸低呼吸による低酸素の進行により交感神経機能の緊張は高まり、短期覚醒によって、交感神経の緊張はさらに高まる。その結果、OSA患者は日中も交感神経機能が亢進していることが筋交感神経活動(muscle sympathetic nerve activity; MSNA)を測定することによって示されている。このような交感神経機能過緊張が夜間のみならず日中の血圧の上昇や脈拍の上昇を招くとされている。このような交感神経機能過緊張は持続気道陽圧(continuous positive airway pressure; CPAP)治療により改善する<sup>3)</sup>。

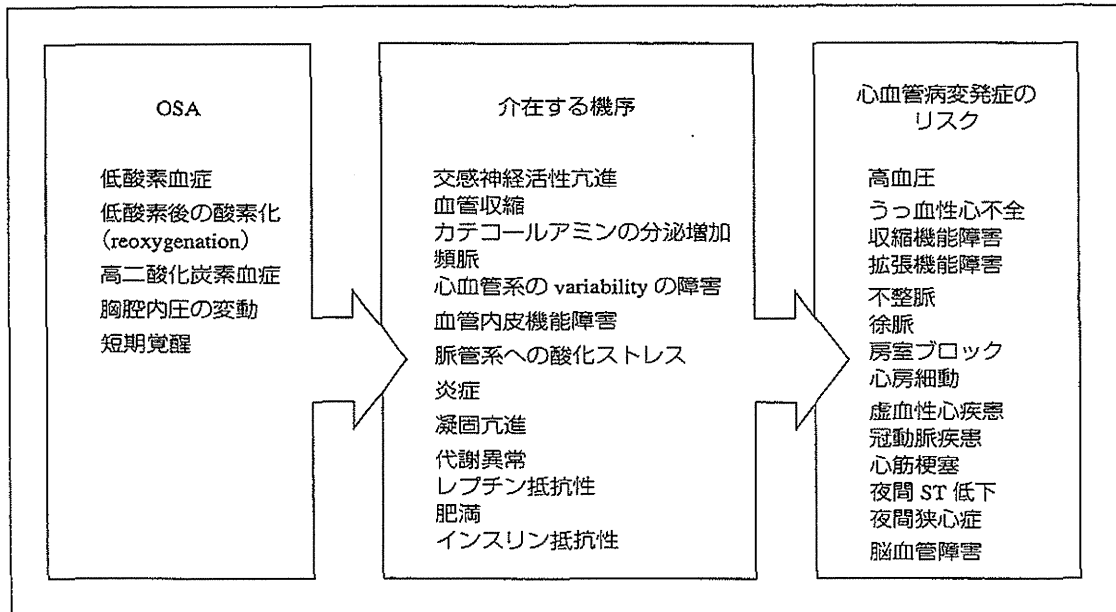


図1 OSAと心血管病変の関連

(Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK : Obstructive sleep apnea : implication for cardiac and vascular disease. JAMA 2003 ; 290 : 1906-1914)

#### b) 炎症

炎症性マーカーであるC反応性蛋白(C-reactive protein ; CRP)もアテロームプラーク内にみられ、接着分子の発現などを介して血管障害発症の独立危険因子と考えられているが、OSA重症度とCRPの血中濃度間に有意な相関がみられている<sup>4)</sup>。ただし、CRPに関しては体重の影響を強く受けるので注意が必要である。虚血・再灌流と同様な効果を与える可能性がある閉塞性睡眠時無呼吸は、NF- $\kappa$ B、hypoxia inducible factor-1(HIF-1)などの転写因子を介して、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor ; VEGF)、接着分子などを制御している可能性がある<sup>6)</sup>。

#### c) 酸化ストレス

無呼吸低呼吸による間欠的低酸素が虚血再灌流と同様な影響で活性化酸素の過剰産生を生体に招いているとの報告がみられている<sup>7)</sup>。この活性化酸素の影響については、炎症を介する分子機構の関連も示唆されているが、詳細は不明な点も多い。酸化ストレスの影響と考えられる様々な酸化物質、防御因子が測定されてきたが、最近も、酸化ストレスの影響で産生された生体防御因子でもあるチオレドキシン(thioredoxin ; TRX)がOSA患者で測定され、CPAP治療前には高値であった血中濃度が治療後低下することが報告されている<sup>8)</sup>。

#### d) 血管内皮障害

血管内皮障害も動脈硬化の関連で非常に重要であるが、動脈硬化の発症進展に関与すると考えられている可溶性の接着分子(sICAM-1, sE-selectin など)、VEGFの血中濃度がOSA患者では高く、経鼻持続気道陽圧(nasal continuous positive airway pressure ; n-CPAP)治療で低下している<sup>9,10)</sup>。Dragerらは、高血圧、糖尿病、喫煙がなく、何らかの治療が行われていない無呼吸低呼吸指数(apnea hypopnea index ; AHI)30回/hr以上の平均年齢44歳の重症閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸(obstructive

sleep apnea hypopnea ; OSAH)患者において動脈硬化の指標である内頸 - 大腿脈波伝播速度(carotid-femoral pulse wave velocity)の上昇, 内頸動脈内膜中膜厚(carotid intima-media thickness)の肥厚, 内頸動脈径の拡大を認めている<sup>11)</sup>。これらの結果はOSAが高血圧, 糖尿病の関与なしに動脈硬化の発症・進展の因子になることを示している。血管内皮障害の防御因子であるアディポネクチンとOSAとの関連を指摘する報告もみられるが, アディポネクチンは肥満の影響を強く受けるとの報告が多い<sup>8,12)</sup>。

#### e) 血液凝固障害

OSA患者の心血管障害の発症においても, 凝固系, 血小板機能の関連は注目されてきた。OSA患者とフィブリノーゲン, 凝固VII因子活性などの報告がみられてきたが<sup>13,14)</sup>、最近ではOSA患者におけるD-ダイマー高値が夜間の低酸素血症と関連していたとの報告がみられる<sup>15)</sup>。OSA患者の血小板機能と凝固機能については今後の検討が待たれる領域である<sup>16)</sup>。

#### f) 代謝障害

##### (1) インスリン抵抗性

近年報告された二つの大規模人数のインスリン抵抗性をhomeostasis model assessment method (HOMA) indexで測定した報告では1時間当たりのAHIとインスリン抵抗性は体重とは独立に関連していると報告されている<sup>17,18)</sup>。また, クランプ法で調べた報告でもAHIは体重とは独立にインスリン抵抗性に関連していたが, 特に非肥満群において閉塞性無呼吸の影響は大であった<sup>19)</sup>。筆者らの成績でも, n-CPAP治療初日からインスリン値は変化を認めなかったが, 血糖値の低下をみている<sup>20)</sup>。

上記のように, すでに多くの臨床研究が睡眠時呼吸異常(主としてOSA)と糖代謝異常の関連を指摘していたが, 米国での最近の大規模( $n = 2,656$ )コホート研究(Sleep Heart Health Study ; SHHS)では, 睡眠時呼吸異常が睡眠1時間当たり5~14.9回の軽度睡眠時呼吸異常ではオッズ比1.27(95%信頼区間<95%CI>は0.98, 1.64), 15回以上の中等度から重度の睡眠時呼吸異常ではオッズ比1.46(95%CIは1.09, 1.97)の空腹時血糖での耐糖能異常( $p < 0.01$ )が認められている<sup>21)</sup>。睡眠時呼吸異常に関連した低酸素血症が, 年齢, 性, BMI(body mass index), 腹部周囲径と独立して耐糖能異常に関連していたと報告されている<sup>21)</sup>。また, 4時間以上のn-CPAP治療により血糖値, HbA1cの改善も報告されている<sup>22)</sup>。ただし, CPAP治療は耐糖能に影響を与えないとの報告もみられる<sup>23)</sup>。最近の報告では, 健常者においても3期, 4期の深睡眠が消失するとインスリン抵抗性が増すとの報告もみられ<sup>24)</sup>、睡眠と耐糖能の関連は今後重要な検討課題である。

##### (2) レプチン抵抗性

脂肪細胞由来の液性物質であるレプチンは食欲抑制物質で代謝調節に重要な役割を担っているが, 肥満患者ではレプチンの血中濃度が高くレプチン抵抗性の存在が知られている。OSA患者のレプチン濃度は同程度の肥満患者でOSA患者よりも高く, CPAP治療により低下することが報告されている<sup>25)</sup>。一方, 主として胃から分泌されるグレリンは食欲増進物質で, 通常, 肥満患者は非肥満患者に比し, 血中濃度は低値であるが, OSA患者では体重が有意に低い対照群よりも低いことが報告されている<sup>26)</sup>。OSAがレプチンおよびグレリンに与える影響についてはOSA患者の体重に関連して極めて重要である。

##### (3) 脂肪肝

肥満患者においてウイルス肝炎以外の肝障害では脂肪肝の頻度は高いと考えられるが, 肥満があるSAS患者の肝障害(おそらく大部分は脂肪肝と思われるが)はn-CPAP治療により改善することが示されている(図2)<sup>27)</sup>。肥満人口の増加とともに, 高度の脂肪肝に肝実質の炎症・壊死, 線維化所