

- 血漿 adipokines 濃度の検討 臨床化学  
41(1) : 219, 2012.
- 6) 細川敬輔、西島嗣生、美藤文貴、木澤哲也、高橋進、諏訪部章、櫻井滋 : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿 vaspin 濃度の新たな意義 臨床化学  
41(1) : 219, 2012.
- 7) 横田美貴、武内克也、三條克巳、福本健太郎、吉田智之、小泉範高、富沢秀光、佐藤瑠美子、佐賀雄大、細川敬輔、西島嗣生、櫻井滋、酒井明夫 : 【不眠の臨床 精神疾患の予防・改善にむけて II】慢性不眠の訴えに対する睡眠薬・抗不安薬の多剤大量投与で過鎮静を呈していた 1 症例—アクチグラフと polysomnography による客観的睡眠評価の有効性 精神科治療学 27(9) : 1271-1222, 2012.
2. 学会発表
- 1) 西島嗣生 : 循環器疾患における睡眠時無呼吸症候群の位置づけ、花巻高血圧セミナー、花巻、2012.3.14
- 2) 櫻井滋、近藤哲理 : 睡眠呼吸障害 病態生理・治療 (ポスター発表座長)、第 52 回日本呼吸器学会学術講演会、神戸、2012.4.21
- 3) Mito F, Kizawa T, Hosokawa K, Takahashi S, Nishijima T, Suwabe A, Sakurai S : CURRENT SITUATION OF NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY AFTER THE EAST JAPAN MEGAQUAKE DISASTER 26th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC Boston, Massachusetts 2012.6.12
- 4) 西島嗣生、細川敬輔、美藤文貴、木澤哲也、高橋進、遠藤文代、櫻井滋 : 心房性利尿ペプチド高値および不整脈を合併した睡眠時無呼吸症候群における血漿 adipokines 濃度の検討、第 37 回日本睡眠学会、横浜、2012.6.28
- 5) 櫻井滋、Winfried J. Randerath : Long-Term Therapy with Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea : Adherence, Side Effects and Predictors of Withdrawal、第 37 回日本睡眠学会の学術集会、横浜、2012.6.28
- 6) 木澤哲也、美藤文貴、細川敬輔、三上山紗樹子、遠藤文代、西島嗣生、高橋進、櫻井滋、佐藤嘉洋、中村元行 : 循環器科医による簡易検査結果をもとに、睡眠医療科紹介となった患者の最終診断分類について、第 37 回日本睡眠学会の学術集会、横浜、2012.6.29
- 7) 櫻井滋 : 睡眠を「臨床化学」する～睡眠のバイオマーカーを追って～ (教育講演)、第 52 回日本臨床化学会年次学術集会、盛岡、2012.9.6
- 8) 西島嗣生、細川敬輔、美藤文貴、木澤哲也、高橋進、遠藤文代 : 櫻井滋 心房性利尿ペプチド高値および不整脈を合併した睡眠時無呼吸症候群における血漿 adipokines 濃度の検討、第 52 回臨床化学会、盛岡、2012.9.7

- 9) 細川敬輔、西島嗣生、美藤文貴、木澤哲也、高橋進、諏訪部章、櫻井滋：閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿 vaspin 濃度の新たな意義、第 52 回日本臨床化学会、盛岡、2012.9.7
- 10) 高橋 進：いびきと眠りの公開講座 in 宮古、岩手県宮古市、2012.9.15

#### 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

## 2. 睡眠時無呼吸症候群における喫煙と高血圧との関連

研究分担者 赤柴 恒人 日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科分野 教授

共同研究者 植松 昭仁<sup>2</sup> 永岡 賢一<sup>2</sup> 岡本 直樹<sup>2</sup> 伊芸 孔明<sup>2</sup>

神津 悠<sup>2</sup> 野村奈津子<sup>1</sup> 桂 一仁<sup>2</sup> 橋本 修<sup>2</sup>

吉沢 孝之<sup>3</sup>

1 日本大学医学部睡眠学分野

2 日本大学医学部呼吸器内科分野

3 要町病院

### 研究要旨

702例の男性 SAS 患者を対象として、喫煙と SAS の重症度および血圧との関連を検討した。現喫煙群と非喫煙群では AHI に有意差はなく、喫煙は SAS と直接的に関連しないと考えられた。現喫煙者の血圧は非喫煙者、過去喫煙者に比し有意に高く、喫煙は高血圧発症のリスクと考えられた。SAS の重症別に喫煙と高血圧との関連を検討したところ、重症で現喫煙者の血圧は他の群に比し有意に高く、重症な SAS 例に喫煙が加わると相乗効果で血圧が上昇し高血圧の発症に関与すると考えられた。

### A. 研究目的

喫煙が睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome: SAS)のリスクファクターとなりうるかどうかを比較的多数例の症例で検討することを目的とした。また、喫煙は高血圧のリスクファクターであり、SAS と高血圧は直接的な関連を有していることから、喫煙と高血圧および SAS との関連を検討することを目的とした。

### B. 研究対象と方法

対象は、著明なイビキ、日中の眠気などを主訴に日大板橋病院睡眠センターと関連施設である要町病院を受診し終夜睡眠検査(polysomnography: PSG)の結果、無呼吸低呼吸指数(Apnea-hypopnea index:AHI)>5 で SAS と確定診断された男性 702 例である。詳細な喫煙歴を聴取の上、身長、体重を測定し、Body mass index(BMI)を算出し、同時に首周囲径、腹囲を測定した。血圧は外

来受診時に安静座位で測定し、140/90 mmHg 以上を高血圧と判定した。

PSG は標準法にのっとり、脳波、眼電図、筋電図、口鼻のフロー、胸腹部の呼吸運動、パルスオキシメータを一晚にわたり測定し、AHI、arousal index、平均酸素飽和度、最低酸素飽和度を算出し、SAS の重症度を判定した。重症度は、 $5 < \text{AHI} < 15$  を軽症、 $15 < \text{AHI} < 30$ 、 $\text{AHI} > 30$  を重症とした。

#### [倫理面への配慮]

被験者には、本研究の意義を十分に説明しインフォームドコンセントを得た。

### C. 結果

表 1 に対象例の背景を示す。非喫煙群、過去喫煙群、現喫煙群は各々 285 例、213 例、204 例で年齢と Body mass index (BMI) は 3 群間で差がなく、重症度(AHI)も現喫煙群が 51.8 と非喫煙群の 46.5、過去喫煙群の 46.3 に比し高い傾向があったが有意な差ではなかった。血圧は、図 1 に示すように、収縮期圧では、現喫煙群が、134.1 mmHg と非喫煙群の 129.8 mmHg、過去喫煙群の 130.3 mmHg と比し有意に高値であった。拡張期圧は図 2 に示すように、現喫煙群が 80.7 mmHg で、過去喫煙群の 78.6 mmHg とは有意差がなかったが、非喫煙群の 77.5 mmHg に比し有意に高かった。

表1. 対象患者の背景

	Mean ± SD		
	非喫煙群	過去喫煙群	現喫煙群
n (男性のみ)	285	213	204
年齢, yrs	46.8 ± 12.8	47.7 ± 10.5	46.3 ± 10.2
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.6 ± 5.3	27.7 ± 4.8	27.6 ± 4.7
AHI, /hour	46.5 ± 28.4	46.3 ± 26.3	51.8 ± 29.3
収縮期血圧, mmHg	129.8 ± 16.7	130.3 ± 16.8	134.1 ± 15.8
拡張期血圧, mmHg	77.5 ± 12.5	78.6 ± 13.1	80.7 ± 12.1

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

図1. 喫煙歴と収縮期圧の関係

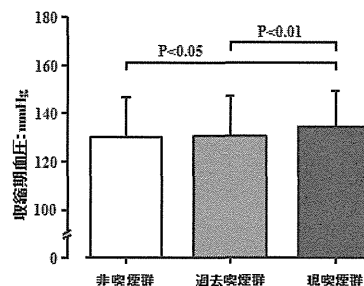
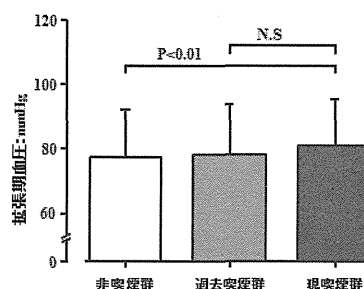


図2. 喫煙歴と拡張期圧の関係



症例を AHI により重症群(AHI>30)と軽症～中等症群(15<AHI<30)に分け血圧との関連を検討した。図 3 に示すように、収縮期血圧は、重症群では現喫煙群、過去喫煙群、非喫煙群のいずれにおいても軽症～中等症群より有意に高かった。拡張期血圧に關しても、図 4 に示すように、重症群の拡張

張期血圧は、軽症～中等症群の全ての群において有意に高かった。

図3. 重症度別の喫煙歴と収縮期圧の関係

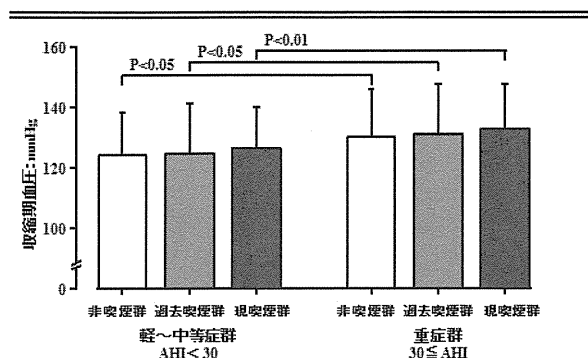
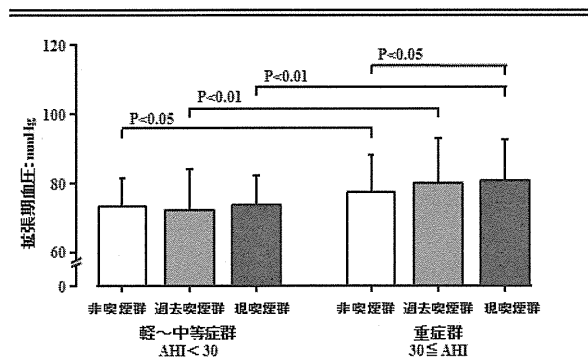


図4. 重症度別の喫煙歴と拡張期圧の関係



#### D. 考察

本研究では、702 例という比較的多数の SAS 例を対象として喫煙と SAS との関連を検討した。今回の検討からは、現喫煙群の平均 AHI は非喫煙群、過去喫煙群と有意な差がなく、必ずしも喫煙が SAS のリスクファクターとならないことが示された。各群の例数は 285、213、204 例と十分な症例数であり、年齢、BMI もほぼ同様のため、この結果は十分信頼性があると考えられる。喫煙と SAS との関連を検討した報告はほとんどないと言ってよく、米国の Wisconsin Cohort Study からの報告があ

るだけである。その報告によれば 811 例の一般健常男性を対象として PSG を行い、その結果と喫煙との関連を検討したところ、喫煙者が SAS になる確率は非喫煙者の 4.44 倍であり、1 日 40 本以上の重喫煙者が軽症 SAS になる確率は 6.74 倍、中等症～重症 SAS になる確率は非喫煙者の 40.47 倍であり、喫煙は SAS 発症の明らかなリスクファクターであることを報告している。一方、我々は AHI>5 の SAS 患者を対象としているため、これらの結果と一概に比較はできないが、少なくとも喫煙が SAS の重症化のリスクとはならないとは言えるであろう。今後は、非 SAS 例との比較検討が必要と考えられる。

近年、SAS と高血圧との直接的な関連が明らかにされ、SAS は高血圧の重要なリスクファクターの一つと考えられている。喫煙も同様に高血圧のリスクファクターと考えられているが、SAS 患者における喫煙と高血圧の関連を検討した報告は少ない。我々はまず、図 1、2 に示すように SAS 患者において、喫煙が収縮期血圧、拡張期血圧とも有意に上昇させることを明らかにし、喫煙が SAS 患者においても高血圧のリスクを高めることを示した。次に、SAS の重症度別に喫煙と血圧との関連を検討し、図 3、4 に示すように SAS が重症な喫煙者では有意に血圧が上昇することを示した。SAS の重症度が高まると高血圧の頻度が高まることは最近の大規模研究で明らかにされ、さらには高血圧だけではなく、脳卒中や冠動脈疾患、心不全など循環系合併症の大きなリスクファクターとなることが明ら

かになっている。喫煙も同様に高血圧を始めとする循環諸疾患の発症に重要な役割を果たすことが報告されており、SAS と喫煙が相乗的な効果を生み出すことで患者の予後に影響を及ぼす可能性が考えられる。SAS 治療に関しては、nasal CPAP という特効的治療法があるが、それに加え、禁煙など生活習慣の改善を図る必要があると考えられる。

## E. 結語

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

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

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ohtsu T, Kaneita Y, Aritake S, Mishima K, Uchiyama M, Akashiba T, Uchimura N, Nakaji S, Munezawa T, Shimada N, Kokaze A, Ohida T: Preferable forms of relaxation for health promotion, and the association between recreational activities and self-perceived health. Acta Med. Okayama 66(1): 41-51, 2012

- 2) Unosawa S, Sezai A, Akahoshi T, Niino T, Shimura K, Shiono M, Sekino H, Akashiba T: Arrhythmia and sleep-disordered breathing in patients undergoing cardiac surgery. Arrhythmia and sleep-disordered breathing in patients undergoing cardiac surgery. J. Cardiol. 60(1): 61-65, 2012
- 3) Furihata R, Uchiyama M, Takahashi S, Suzuki M, Konno C, Osaki K, Konno M, Kaneita Y, Ohida T, Akahoshi T, Hashimoto S, Akashiba T: The association between sleep problems and perceived health status: a Japanese nationwide general population survey. Sleep Medicine 13(7): 831-837, 2012
- 4) 赤柴恒人 : 【睡眠障害にまつわる患者さんの訴えに正しく対処する】 睡眠時無呼吸症候群 Mebio 29(3): 63-69, 2012
- 5) 瀬在 明, 塩野 元美, 赤星 俊樹, 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク 心臓手術患者における睡眠呼吸障害. 日本心臓病学会誌 7(1): 54-58, 2012
- 6) 赤柴恒人 : 【慢性心不全の非薬物療法】 診る 睡眠呼吸障害の評価法. Heart View 6(5): 450-455, 2012

- 7) 赤柴恒人 :【目で見る咽喉頭・気管食道の検査】 睡眠時無呼吸症候群の検査 睡眠検査. JOHNS 28(6): 865-869, 2012
- 8) 赤柴恒人 :【慢性肺疾患患者の診療における多面的評価】 睡眠時無呼吸症候群患者の多面的評価. 日本胸部臨床 71(6): 548-555, 2012
- 9) 赤柴恒人 :【知っておきたい内科症候群】 呼吸器《呼吸調整の異常》. 内科 109(6): 1190-1193, 2012
- 10) 赤柴恒人 :睡眠時無呼吸症候群. 人工呼吸 29(1): 44-49, 2012
- 11) 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群(SAS)と合併症. 日本医事新報 4610: 55-56, 2012
- 12) 赤柴恒人 : 呼吸器診療での肺機能検査の必要性和その活用 睡眠時無呼吸症候. 呼吸と循環 60(12): 1243-1248, 2012
2. 学会発表
- 1) Ohtsu T, Kaneita Y, Aritake S, Mishima K, Uchiyama M, Akashiba T, Uchimura N, Nakaji S, Munezawa T, Shimada N, Kokaze A, Ohida T: Preferable forms of relaxation for health promotion, and the association between recreational activities and self-perceived health. Acta Med. Okayama 66(1): 41-51, 2012
- 2) Unosawa S, Sezai A, Akahoshi T, Niino T, Shimura K, Shiono M, Sekino H, Akashiba T: Arrhythmia and sleep-disordered breathing in patients undergoing cardiac surgery. Arrhythmia and sleep-disordered breathing in patients undergoing cardiac surgery. J. Cardiol. 60(1): 61-65, 2012
- 3) Furihata R, Uchiyama M, Takahashi S, Suzuki M, Konno C, Osaki K, Konno M, Kaneita Y, Ohida T, Akahoshi T, Hashimoto S, Akashiba T: The association between sleep problems and perceived health status: a Japanese nationwide general population survey. Sleep Medicine 13(7): 831-837, 2012
- 4) 赤柴恒人 :【睡眠障害にまつわる患者さんの訴えに正しく対処する】 睡眠時無呼吸症候群 Mebio 29(3): 63-69, 2012
- 5) 瀬在 明, 塩野 元美, 赤星 俊樹, 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク 心臓手術患者における睡眠呼吸障害. 日本心臓病学会誌 7(1): 54-58, 2012
- 6) 赤柴恒人 :【慢性心不全の非薬物療法】

診る 睡眠呼吸障害の評価法. Heart View 6(5): 450-455, 2012

- 7) 赤柴恒人 : 【目で見る咽喉頭・気管食道の検査】 睡眠時無呼吸症候群の検査 睡眠検査. JOHNS 28(6): 865-869, 2012
- 8) 赤柴恒人 : 【慢性肺疾患患者の診療における多面的評価】 睡眠時無呼吸症候群患者の多面的評価. 日本胸部臨床 71(6): 548-555, 2012
- 9) 赤柴恒人 : 【知っておきたい内科症候群】 呼吸器《呼吸調整の異常》. 内科 109(6): 1190-1193, 2012
- 10) 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群. 人工呼吸 29(1): 44-49, 2012
- 11) 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群(SAS) と合併症. 日本医事新報 4610: 55-56, 2012
- 12) 赤柴恒人 : 呼吸器診療での肺機能検査の必要性とその活用 睡眠時無呼吸症候. 呼吸と循環 60(12): 1243-1248, 2012

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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



### 3. 異なる2つの低呼吸判定法によるAHIの比較検討

研究分担者 佐藤 誠

筑波大学大学院人間総合科学研究科睡眠医学講座 教授

#### 研究要旨

睡眠呼吸障害の精査を目的に行なった成人 PSG 検査 598 例（男/女：460/138、年齢：52.7±13.7 歳、BMI：27.0±6.0 kg/m<sup>2</sup>）の結果から、AHI-C（1999 年の AASM Task force による診断基準）と AHI-A（2007 年の AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events による推奨基準）を判定し、推奨基準での軽症（AHI-A≥5 回/時）、中等症（AHI-A≥15 回/時）、重症（AHI-A≥30 回/時）に相当する AHI-C のカットオフ値を求めた。その結果、軽症、中等症、重症を判定する受信者動作特性曲線（Receiver Operating Characteristic Curve: ROC）下面積（Area Under the Curve: AUC）はそれぞれ 0.975, 0.977, 0.985 で、AHI-C のカットオフ値を軽症：15 回/時、中等症：25 回/時、重症：40 回/時とすると、感度は軽症 0.949、中等症 0.965、重症 0.910 で、特異度は軽症 0.874、中等症 0.857、重症 0.921 であった。著しい乖離例の存在も無視できないが、一定のカットオフ値を設定すれば、過去の検査結果（AHI-C）から新基準値（AHI-A）に相当する重症度分類をすることは可能であると思われた。

#### A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（Obstructive Sleep Apnea, OSA）の診断の golden standard は Polysomnography（PSG 検査）であるが、PSG 検査であっても、診断基準、特に低呼吸の診断基準の相違によって、その結果は異なる。これまでに様々な低呼吸の診断基準が報告されているが、本邦の一般診療で広く使われている 1999 年の AASM Task force による診断基準（いわゆる

Chicago Criteria）で判定した AHI（AHI-C）と、2007 年の AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events による推奨基準で判定した AHI（AHI-A）の乖離が最も大きくなることが知られている。本研究では、AHI-A の重症度分類に相当する AHI-C のカットオフ値を決定することを目的とした。

#### B. 研究方法

2009年4月から2012年3月の間に筑波大学睡眠呼吸障害診療科で睡眠呼吸障害の精査を目的に行なわれた成人のPSG検査598例（男/女：460/138、年齢：52.7±13.7歳、BMI:27.0±6.0 kg/m<sup>2</sup>）の結果から、AHI-CとAHI-Aを求め、推奨基準での軽症（AHI-A≥5回/時）、中等症（AHI-A≥15回/時）、重症（AHI-A≥30回/時）に相当するAHI-Cのカットオフ値を、全症例と肥満群（BMI≥25）と非肥満群（BMI<25）に分け検討した。

### C. 研究結果

推奨基準での軽症、中等症、重症を判定する受信者動作特性曲線（Receiver Operating Characteristic Curve: ROC）下面積（Area Under the Curve: AUC）は、全症例では、それぞれ0.975, 0.977, 0.985とhigh Accuracyであった。肥満群（BMI≥25）でのAUCは、それぞれ0.977, 0.976, 0.981、非肥満群（BMI<25）では、0.968, 0.971, 0.989で、非肥満群でのAUCの方が低い傾向にあった。AHI-Cのカットオフ値を軽症：15回/時、中等症：25回/時、重症：40回/時とすると、全症例での感度は軽症0.949、中等症0.965、重症0.910で、特異度は軽症0.874、中等症0.857、重症0.921であった。肥満群での感度は軽症0.958、中等症0.896、重症0.929で、特異度は軽症0.857、中等症0.947、重症0.865で、非肥満群の感度は軽症0.926、中等症0.855、重症0.808で、特異度は軽症0.883、中等症0.945、重症0.977であった。

### D. 考察

AHI-CからAHI-Aの重症度を評価するためにROC解析を行ったが、その乖離の程度が追良いといわれる非肥満群においてもAUCはhigh Accuracyであり、AHI-C+10≒AHI-Aと評価しても感度特異度共に良好であるが、著しい乖離例の存在も無視できないと思われた。

### E. 結論

一定のカットオフ値を設定すれば、過去の検査結果（AHI-C）から新基準値（AHI-A）による重症度分類をすることは可能であるが、今後著しい乖離例のsub解析する必要がある。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 佐藤誠.いびき 千葉茂. 脳と心のプライマリケア5. 意識と睡眠. シナジー. 東京. 2012. 774-8.
  - 2) 佐藤誠. 睡眠時無呼吸と2型糖尿病. 日本糖尿病学会. 糖尿病学の進歩 2012. 診断と治療社. 東京. 2012. 167-73.
  - 3) 佐藤誠. 日本人の肥満と睡眠時無呼吸. 月刊糖尿病. 44. 86-92. 2012.
  - 4) 腰野結希, 佐藤誠, 青沼和隆. 睡眠呼吸障害は不整脈の原因となるか. Heart View. 16. 600-5. 2012.
  - 5) 内山真, 佐藤誠, 土井由利子, 林田健一.

QOLと睡眠. ねむりと医療. 5. 103-110. 2012.

## 2. 学会発表

- 1) 佐藤誠. 睡眠時無呼吸症候群と2型糖尿病. 糖尿病学の進歩. 2012. 3 岩手
- 2) M.Satoh. Effect of Nasal Airway Stent (NAS) on Obstructive Sleep Apnea. ATS2012. 2012・5 米国. San Francisco.
- 3) 佐藤誠. シンポジウム2: 睡眠呼吸障害と上気道~睡眠中の上気道と呼吸調節における進歩: 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) に対する新たな治療 Nasal Airway Stent (NAS) と collapsible tube model. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.
- 4) 佐藤誠. シンポジウム20: 2007年 AASM による睡眠および随伴イベントの判定マニュアル導入について: 「臨床 PSG 判定基準ワークグループ報告」呼吸ルール. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.
- 5) 緒形ひとみ、矢島克彦、萱場桃子、瀬谷友美、清野健、徳山薫平、佐藤誠. 周波数解析を用いた睡眠段階と睡眠時エネルギー消費量に関する基礎的検討. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.
- 6) 萱場桃子、岩山海渡、緒形ひとみ、瀬谷友美、徳山薫平、佐藤誠. 就寝前の短波長光曝露が睡眠と代謝に及ぼす影響. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.
- 7) 矢島克彦、瀬谷友美、日比壮信、中島雄、播さや香、清野健、徳山薫平、佐藤誠、緒形ひとみ. 異なる栄養素組成の食事が睡眠の質とエネルギー代謝に与える影響. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.
- 8) 高野健太、相原治幸、伊藤瑠美、北村英之、成井浩司、佐藤誠、佐藤鮎美. 複数の科で診察を受けている CPAP 治療を実施している患者の受診率の比較. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.
- 9) 相原治幸、伊藤瑠美、高野健太、北村英之、成井浩司、佐藤誠、佐藤鮎美. 当院における患者背景の違いによる ASV 治療継続への影響. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.
- 10) 村瀬公彦、赤柴恒人、巽浩一郎、井上雄一、佐藤誠、櫻井滋、榊原博樹、塩見利明、木村弘、宮崎総一郎、津田徹、別所和久、吉田和也、外山善朗、陳和夫. 肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特許 4982047 閉塞型睡眠時無呼吸症候群解消器 2012年4月
2. 実用新案登録  
特になし

3. その他  
特になし

#### 4. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の自然経過に関する研究

研究分担者 井上 雄一 公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター  
センター長

共同研究者 小林 美奈 公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター  
難波 一義 公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター

##### 研究要旨

体重変化の影響を除外した上で、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の自然予後について検討した。対象は初診時点での年齢 49.5 歳、無呼吸低呼吸指数(AHI) 37.5/時間の OSAS 患者 84 名であった。5 年以上経過時点で(平均 90.8 カ月)、終夜 PSG を再検(45 名は鼻腔持続陽圧呼吸療法を行っていたが、1 週間以上治療を休止して検査を行った)した。

フォローアップ検査時点では、全体としてみるとベースラインに比べて、一定の AHI 変化はなかったが、呼吸障害イベント(無呼吸・低呼吸)の持続時間が有意に延長、夜間 SpO<sub>2</sub> 最低値が下降していた。AHI の変動を従属変数としてロジスティック解析を行った結果、中年期(40-60 歳)が有意な増加要因であり、最低 SpO<sub>2</sub> 低下についても同様であった。イベント延長については、ベースライン時点での肥満度・年齢が、その関連要因であった。

OSAS は、中年期に、肥満度上昇が無くても悪化する可能性があるものと判断された。

##### A. 研究目的

OSAS は中年期以降に好発する疾患であり、心血管系イベント発現により、生命予後に悪影響を及ぼすことが確実視されている<sup>1</sup>。しかし、心血管イベント発現の直接の要因となる呼吸障害指標がどのような経年の増悪過程を示すのかという点については、

肥満度変化の影響が重積するために、明瞭な結論は得られておらず、肥満度が低く顔面頸部骨格の特徴が白人と大きく異なるアジア人<sup>2</sup>での検討はなされていない。本研究では、初診から 5 年以上経過した OSAS 症例の中で、体重変化がみられなかった患者について、呼吸障害指標の変化の有無に

つき検討を行った。

## B. 研究対象と方法

鳥取大学医学部精神科ならびに神経研究所付属睡眠学センターに、OSAS を主訴として受診した患者の中で、5 年以上初診後経過しており、かつ体重変動が 3kg 以内で、経過中に心・脳血管イベント、呼吸器疾患発現、呼吸機能に悪影響を及ぼす薬剤の服用の無かった患者 84 名を研究対象とした。なお、鼻腔持続陽圧呼吸（CPAP）治療中の患者については、機器使用による咽頭浮腫抑制の影響を避けるため、CPAP 治療を 1 週間以上休止して、終夜ポリソムノグラフィ（PSG）検査を実施した。PSG での呼吸障害イベント判定は、AASM シカゴ基準に準拠した（American Academy of Sleep Medicine Task Force）。

## C. 研究結果

対象患者の背景・臨床指標を示す（表 1）。ベースライン時点での平均年齢は 49.6 歳、無呼吸低呼吸指数（AHI）は 37.5 回/時間で、初診 PSG 実施時点からの経過期間は平均 90.8 ヶ月であった。症例全体についてみると、初診時と追跡検査時で AHI は有意な変化を示していなかった。一方、呼吸障害イベント（各人の無呼吸・低呼吸の平均値）は有意に延長し、夜間の最低 SpO<sub>2</sub> 値は低下していた。これらの三指標の変化幅については、SpO<sub>2</sub> 最低値と AHI の間に弱い相関がみられたものの、その他の間には一定の相関はみられなかった（表 2）。

表1. Descriptive variables of the subject OSAS patients at the baseline and at the follow-up.

Variables	Baseline	Follow-up	P-value*
Male	72(87.8%)		
Age, yr	49.66±14.48	57.09±14.48	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.67±2.71	25.75±2.68	NS
Follow-up period, months		90.77±29.41	
Under CPAP treatment		45(54.9%)	
Daily alcohol ingestion	30(36.6%)		
Habitual smoking	24(29.3%)		
Comorbidities			
Hypertension	40(48.8%)		
Diabetes	8(9.8%)		
AHI, events/h	37.47±20.65	35.00±20.25	NS
Duration of apnea event, s	27.23±8.24	28.82±8.08	<.001
Duration of hypopnea event, s	24.08±8.85	25.27±7.29	<.01
Lowest SpO <sub>2</sub> , %	76.94±9.19	74.88±12.49	<.05

Data are presented as No(%) or mean±SD. CPAP=continuous positive airway pressure. BMI=body mass index, AHI=apnea-hypopnea index, SpO<sub>2</sub>=oxygen saturation on pulse oximetry \*according to Mann-Whitney U test. The significant difference in age is obvious.

表2. Correlation matrix among mean rates of charges of respiratory disorder variables, respiratory indices

	AHI	Duration of events	SpO <sub>2</sub>
AHI	-	.12	-.34*
Respiratory duration	-	-	-.15
SpO <sub>2</sub>	-	-	-

Spearman's rank correlation coefficient \*P < 0.01  
Duration of events : mean duration of apnea and hypopnea was calculated for each patient  
SpO<sub>2</sub> : Lowest value of percutaneous oxygen saturation

AHI の増加（25%をカットオフ）を従属変数、初診時年齢、追跡期間、ベースライン時点での肥満度、合併症などを独立変数としてロジスティック回帰分析を実施したところ、中年期であること（40～60 歳）が有意な関連要因となった（表 3）。従属変数を SpO<sub>2</sub> に変えて同様の解析を行ったところ、やはり中年期であることが、最低値下降の有意な関連要因となった（表 4）。一方、イベントの持続時間を従属変数とした場合には、BMI と高齢期であること（60 歳以上）が、延長の有意な関連要因となった（表 5）。

表3. Univariate and multivariate logistic regression analyses for variables associated with increase in AHI<sup>1)</sup>

Variables	Crude OR	95%CI	P-value	Adjusted OR	95%CI	P-value
Age, yr						
<40						
≥40 to <60	8.53	1.68-43.31	.01	6.66	1.19-37.43	.03
≥60	.75	.10-5.77	NS			
AHI, events/h						
≥5 to <15	13.71	3.08-61.04	.001	8.03	1.60-40.30	.01
≥15 to <30	5.88	1.43-24.18	.014	5.62	1.21-26.07	.03
≥30						
Observation period, months						
84 ≤	2.29	.77-6.78	NS			
<84						
BMI, kg/m <sup>2</sup>						
25 ≤	1.82	.57-5.75	NS			
<25						
Habitual smoking						
yes	1.65	.16-17.47	NS			
no						
Daily alcohol intake						
yes	.93	.30-2.88	NS			
no						
Hypertension						
yes	.60	.20-1.77	NS			
no						
Diabetes						
yes	1.93	.22-16.83	NS			
no						

NS=not significant.

<sup>1)</sup> ≥25% or <25% increase in AHI was set as dependent variable.

表4. Univariate and multivariate logistic regression analyses for variables associated with lowering of lowest SpO<sub>2</sub>

Variables	Crude OR	95%CI	P-value	Adjusted OR	95%CI	P-value
Age, yr						
<40						
≥40 to <60	4.17	1.30-13.35	.02	4.17	1.30-13.35	.02
≥60	.68	.21-2.22	NS			
AHI, events/h						
≥5 to <15	4.12	1.11-15.29	.04			
≥15 to <30	1.83	.62-5.44	NS			
≥30						
Observation period, months						
84 ≤	3.20	1.23-7.97	.01			
<84						
BMI, kg/m <sup>2</sup>						
25 ≤	2.60	1.03-6.59	.04			
<25						
Habitual smoking						
yes	.90	.34-2.33	NS			
no						
Daily alcohol intake						
yes	1.04	.42-2.57	NS			
no						
Hypertension						
yes	1.99	.62-4.82	NS			
no						
Diabetes						
yes	1.31	.31-5.65	NS			
no						

NS=not significant.

Median value of lowering of SpO<sub>2</sub> (2%) was set as cut off value for independent variable.

表5. Univariate and multivariate logistic regression analyses for variables associated with prolongation of duration of respiratory events

Variables	Crude OR	95%CI	P-value	Adjusted OR	95%CI	P-value
Age, yr						
<40						
≥40 to <60	3.04	.93-9.90	NS			
≥60	4.64	1.40-15.3	.01	7.81	2.02-30.21	.003
AHI, events/h						
≥5 to <15	2.23	.66-7.97	NS			
≥15 to <30	2.04	.67-6.23	NS			
≥30						
Observation period, months						
84 ≤	.69	.28-1.67	NS			
<84						
BMI, kg/m <sup>2</sup>						
25 ≤	2.55	1.01-6.41	.04	4.13	1.40-12.20	.01
<25						
Habitual smoking						
yes	.71	.27-1.65	NS			
no						
Daily alcohol intake						
yes	1.10	.45-2.71	NS			
no						
Hypertension						
yes	1.05	.44-2.50	NS			
no						
Diabetes						
yes	.32	.06-1.71	NS			
no						

NS=not significant.

Median value of prolongation of the events (1.15 sec) was set as cut off value for independent variable.

## D. 考察

過去のCaucasianでのOSASの長期予後研究では、フォローアップ時に悪化してい

たとの報告が多いが、これについては肥満度の上昇が関与するとするもの、否定的なものが半ばしており、一定の結論には至っていない<sup>3,4,5</sup>。しかし、本研究での日本人OSAS患者では、全体的には呼吸障害イベント頻度は変化しておらず、体重の変化しない人口では、平均7.5年程度の期間では顕著な呼吸イベント変化はないものと考えられた。しかしながら、ロジスティック回帰分析結果からみて、中年期に選択的にイベントが増加していた。これは、本疾患が中年期に好発するという現象と類似しており、この時期にはOSASは発症・悪化しやすいと考えられた。また、同様にSpO<sub>2</sub>下降もこの年代に顕在化していた。このようなイベント増加・低酸素血症悪化が、肥満度変化がない(=粗大な上気道形態の変化は無い)状況で生じる理由は明らかでないが、中年期はOSASにとって、high risk年代と言えるだろう。

他方、イベントの持続時間については、高齢期であること、BMIの上昇が延長の関連要因であった。BMIの上昇は、それ自体が眠気・覚醒反応抑制性に働くことが知られており、その理由としてサイトカイン分泌変化(特にIL-6)が挙げられているので<sup>6</sup>、呼吸障害イベントにおける覚醒反応が抑制されたことが持続時間延長につながっている可能性を考慮すべきだろう。また、高齢層での呼吸イベント延長は、加齢に伴う換気応答変化、循環時間延長などが関与しているのかもしれないが、この点を明らかにするためには、関連呼吸・循環機能を測定すべきだろう。

## E. 結論

OSAS は、長期経過中に若干低酸素血症水準が悪化する。呼吸障害頻度はあまり増えないが、中年期においては低酸素血症・頻度が増えるので、注意すべきである。

### 【文献】

- 1) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. 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(9464):1046-1053, 2005.
- 2) Sutherland K, Lee RW, Cistulli PA. Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnoea: impact of ethnicity. *Respirology*. 17(2):213-222, 2012.
- 3) Sforza E, Addati G, Cirignotta F, Lugaresi E. Natural evolution of sleep apnoea syndrome: a five year longitudinal study. *Eur Respir J*. Oct;7(10):1765-1770, 1994.
- 4) Pendlebury ST, Pépin JL, Veale D, Lévy P. Natural evolution of moderate sleep apnoea syndrome: significant progression over a mean of 17 months. *Thorax*. 52(10):872-878, 1997.
- 5) Lindberg E, Elmasry A, Gislason T, Janson C, Bengtsson H, Hetta J, Nettelbladt M, Boman G. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 159(6):2024-2027, 1999.
- 6) Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, Chrousos GP. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation*. 12(3):131-140, 2005.

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Asaoka S, Abe T, Komada Y, Inoue Y. The factors associated with preferences for napping and drinking coffee as countermeasures for sleepiness at the wheel among Japanese drivers. *Sleep Med*; 13(4):354-61, 2012.
- 2) Nomura T, Inoue Y, Takigawa H, Nakashima K. Comparison of REM sleep behavior disorder variables between patients with progressive supranuclear palsy and those with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*; 18(4):394-6, 2012.
- 3) Sasai T, Inoue Y, Matsuura M. Do patients with rapid eye movement



- sleep behavior disorder have a disease-specific personality? *Parkinsonism Relat Disord*; 18(5):616-8, 2012.
- 4) Asaoka S, Fukuda K, Murphy TI, Abe T, Inoue Y. The effects of a nighttime nap on the error-monitoring functions during extended wakefulness. *Sleep*; 35(6):871-8, 2012.
- 5) Aritake-Okada S, Namba K, Hidano N, Asaoka S, Komada Y, Usui A, Matsuura M, Inoue Y. Change in frequency of periodic limb movements during sleep with usage of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci*; 317(1-2):13-6, 2012.
- 6) Sakuta K, Komada Y, Kagimura T, Okajima I, Nakamura M, Inoue Y. Factors associated with severity of daytime sleepiness and indications for initiating treatment in patients with periodic limb movements during sleep. *Sleep Biol Rhythms*; 10(3):187-94, 2012.
- 7) Sasai T, Matsuura M, Wing YK, Inoue Y. Validation of the Japanese version of the REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-JP). *Sleep Med*; 13(7):913-8.2012.
- 8) Tsuiki S, Shiga T, Maeda K, Matsuzaki-Stromberger R, Inoue Y. A dentist's role: prevention of snoring at temporary refuges for victims of the East Japan earthquake and the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident on March 11, 2011. *Sleep Breath*; 16(3):587-9, 2012.
- 9) Usui Y, Takata Y, Inoue Y, Shimada K, Tomiyama H, Nishihata Y, Kato K, Shiina K, Yamashina A. Coexistence of obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. *Sleep Breath*; 16(3):677-84, 2012.
- 10) Komada Y, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Okajima I, Sasai T, Inoue Y. A two-year follow-up study on the symptoms of sleep disturbances/insomnia and their effects on daytime functioning. *Sleep Med*; 13(9):1115-21, 2012.
- 11) Takaesu Y, Komada Y, Inoue Y. Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients. *Sleep Med*; 13(9):1164-70. 2012.
2. 学会発表
- 1) 井上雄一：生活習慣病を視野に入れた不眠治療ストラテジー 第53回日本神経学会学術大会，東京 2012.05.23.
- 2) 井上雄一：睡眠障害の診断と治療計画 第108回日本精神神経学会学術総会，

- 札幌 2012.05.24.
- 3) 井上雄一：日中の眠気と医療連携 第 85 回日本産業衛生学会，名古屋 2012.05.31.
  - 4) 高江洲義和，鍵村達夫，井上雄一，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 169 回東京医科大学医学会総会，東京 2012.06.02.
  - 5) 井上雄一：不眠・睡眠不足と心不全 第 48 回日本循環器病予防学会，東京 2012.06.15.
  - 6) 井上雄一：レストレスレッグス症候群の臨床 第 7 回城北睡眠障害研究会，東京 2012.06.15.
  - 7) 井上雄一，笹井妙子：レム睡眠行動障害 第 27 回日本老年精神医学会，大宮 2012.06.21.
  - 8) 井上雄一：不眠治療のゴールは何か？ 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
  - 9) 井上雄一：高齢期の睡眠時無呼吸症候群の臨床的意義と対応 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
  - 10) 中村真樹，井上雄一：過眠症の画像研究 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
  - 11) 古舘直典，駒田陽子，井上雄一：小児 RLS 患者の臨床特性に関する検討 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
  - 12) 井上雄一：終末期腎障害と restless legs syndrome 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
  - 13) 西田慎吾，中村真樹，伊藤永喜，植木洋一郎，菅野芽里，林田健一，井上雄一：メラトニン受容体アゴニスト ramelteon の睡眠相後退症候群 (DSPS) における有効性と治療反応性規定要因に関する研究 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
  - 14) 井上雄一：閉塞性睡眠時無呼吸症候群の残遺眠気へのアプローチ 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
  - 15) 對木悟，志賀寿三，岡島義，井上雄一：避難所における Tongue Stabilizing Device を用いたいびき対策 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
  - 16) 井上雄一：高齢者不眠の予防と対策 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
  - 17) 井上雄一：Restless legs syndrome の治療ストラテジー 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
  - 18) 伊藤永喜，對木悟，滝瀬雄二，前田恵子，井上雄一：肥満を呈する閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における重症度と顎顔面形態の関連 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
  - 19) 福田竜弥，對木悟，前田恵子，磯野史朗，滝瀬雄二，小林美奈，鍵村達夫，井上雄一：歯科矯正治療における抜歯は閉塞型睡眠時無呼吸症候群を将来的

- に重症化させるか 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 20) 林田健一, 小林美奈, 難波一義, 植木洋一郎, 樋上茂, 井上雄一: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における呼吸関連指標の自然経過に関する検討 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 21) 野村哲志, 井上雄一, 中島健二: パーキンソン病における睡眠時無呼吸の特徴 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 22) 志村哲祥, 岡田 (有竹) 清夏, 駒田陽子, 井上雄一: 睡眠薬多剤併用の特徴と背景要因の検討 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 23) 浅岡章一, 岡田 (有竹) 清夏, 駒田陽子, 井上雄一: 二交替制勤務に従事する看護師における夜勤中の仮眠取得が睡眠問題および QOL・抑うつ傾向に与える影響 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 24) 中村真樹, 望月芳子, 浅岡章一, 西田慎吾, 伊藤永喜, 高江洲義和, 植木洋一郎, 林田健一, 井上雄一: 重度閉塞性睡眠時無呼吸症候群の注意・意欲障害 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 25) 臼井靖博, 高田佳史, 西畑庸介, 加藤浩太, 井上雄一, 山科 章: 閉塞性睡眠時無呼吸を合併する心不全患者における混合性無呼吸の解釈 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 26) 小林美奈, 難波一義, 西田慎吾, 伊藤永喜, 中村真樹, 對木悟, 井上雄一: 日本人男性における睡眠時無呼吸患者の予測に有効な身体的所見は何か 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 27) 普天間国博, 浅岡章一, 駒田陽子, 井上雄一: 交代制勤務に従事する看護師の睡眠薬使用状況と服用の影響 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 28) 中島俊, 岡島義, 井上雄一: 高橋清久薬剤性パラソムニアおよび睡眠相後退を伴う気分障害に対して認知行動療法が奏功した 1 例 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 29) 高江洲義和, 駒田陽子, 浅岡章一, 井上雄一: 不眠症における睡眠薬治療の長期化に関連する要因の検討 (2) 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 30) 野村哲志, 井上雄一, 中島健二: 神経変性疾患について 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 31) 弓野大, 山城義広, 田中春仁, 小川晃弘, 吉嶺裕之, 津田徹, 安藤真一, 井上雄一: 睡眠呼吸障害と心血管系疾患を検討する多施設前向き研究 (SCCS) 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 32) 尾崎章子, 浅岡章一, 井上雄一: 交替勤務に従事する看護師の睡眠と職務満足感との関連 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.

- 33) Inoue Y : Sleep research networks 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04. 与える影響 日本心理学会第76回大会, 東京 2012.09.11.
- 34) Fukuda T, Tsuiki S, Kobayashi M, Maeda K, Sasai T, Kagimura T, Inoue Y. : Treatment success is affected by responder criteria in oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04. 39) Inoue Y : Narcolepsy treatment; an update Asian narcolepsy forum 2012, Hong Kong 2012.10.19.
- 35) Inoue Y, Komada Y, Furudate N : Clinical characteristics of restless legs syndrome in children 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04. 40) 井上雄一 : 呼吸睡眠系 第65回日本自律神経学会総会, 東京 2012.10.25.
- 36) Sasai T, Komada Y, Inoue Y : Association between mild cognitive impairment and electroencephalographic slowing in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04. H. 知的財産権の出願・登録状況
- 37) Komada Y, Asaoka S, Sasai T, Inoue Y : The prevalence and associated factors with sleep-related eating disorder: results of internet survey for Japanese young adults 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04. 1. 特許取得  
特になし
- 38) 浅岡章一, 駒田陽子, 井上雄一 : 就職に伴う睡眠習慣の変化が精神的健康に 2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし