

例. 第 87 回日本結核病学会総会, 広島, 2012.3

34) 清藤晃司, 服部知洋, 永岡賢一, 岡本直樹, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本修: 簡易肺機能測定機器の禁煙不外来における有用性. 第 109 回日本内科学会講演会, 京都, 2012.4.

35) 吉澤孝之, 古市祥子, 石黒俊彦, 吉澤明孝, 岩城基, 清藤晃司, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本修: プライマリケアにおける COPD 早期発見と治療介入の試み 一般外来と禁煙外来でのスクリーニング. 第 109 回日本内科学会講演会, 京都, 2012.4.

36) 永岡賢一, 植松昭仁, 赤星俊樹, 神津悠, 伊藝孔明, 岡本直樹, 清藤晃司, 桂一仁, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本修: 簡易肺機能測定機器の禁煙不外来における有用性. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.4.

37) 吉澤孝之, 古市祥子, 岩城基, 吉澤明孝, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本修: 慢性呼吸器疾患における終末期ケアー肺がんと比較検討一. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.4.

38) 岩城基, 吉澤孝之, 古市祥子, 吉澤明孝, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本修: 呼吸リハビリテーションにおける CAT の有用性. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.4.

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

### 3. 閉塞性睡眠時無呼吸の診断法、病態及び新たな治療法に関する研究

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

閉塞性睡眠時無呼吸（Obstructive Sleep Apnea, OSA）は、①診断、②病態、③治療のいずれにおいても発展途上にあるので、それぞれに関する研究を行った。

①診断：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、1999 年の AASM Task force による診断基準（AHI-C）と 2007 年の AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events による推奨基準による OSA の重症度（AHI-A）による相違を検討した結果、AHI-C-10 ≒ AHI-A として問題ないと思われた。

②病態：OSA による糖代謝障害発生のメカニズムを明らかにするために、習慣的いびきを指摘されている成人男性 18 名を対象に、ヒューマンカロリメータ（HCM）内で PSG 検査を行い、睡眠中の OSA とエネルギー代謝の関係を検討した。その結果、重症 OSA 群では睡眠中のエネルギー消費量（EE）の変動が大きく、糖質酸化量（Cox）が増加しており、このことが OSA 患者における糖尿病発症に関与していることが示唆された。

③治療：我々が新たに開発した OSA の治療装置 Nasal Airway Stent（NAS：平成 24 年特許取得）を、5 名の男性 OSA 患者に対して装着したところ、全例で NAS 非装着時より AHI、3%ODI および Arousal Index が改善し、臨床応用への可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

①閉塞性睡眠時無呼吸（Obstructive Sleep Apnea, OSA）診断の golden standard である Polysomnography（PSG

検査）を行なっても、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) の乖離は少ないことが知られている。AHI-A の重症度分類に決定する AHI-C のカットオフ値を決定することを目的とした。

②OSA では、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。

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メータ (HCM) 内で、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を目的とした。

③我々が新たな OSA 治療装置として開発し、2012 年に特許許可を得た Nasal Airway Stent (NAS) の短期的効果を検討することを目的とした。

## B. 研究方法

①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) および非肥満群 (BMI<25) に分け検討した。

②睡眠呼吸障害が疑われる習慣性いびきを有する男性 18 名を対象に、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。

被験者が存在する HCM のチャンバー内

の酸素濃度と二酸化炭素濃度と、大気の酸素濃度、二酸化炭素濃度との差から酸素量消費( $\dot{V}O_2$ )、二酸化炭素排出量( $\dot{V}CO_2$ )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。

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

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

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

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

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。

③3 から 5 日間程度、適切な長さの NAS を装着して睡眠することに馴れてもらった男性 OSA 患者 5 例(年齢: 39.0 ± 6.4 歳、BMI: 27.4 ± 4.7 kg/m<sup>2</sup>) を対象に、NAS 装着時と非装着時に PSG 検査を行って、その有効性を比較検討した。

5 例のうち CPAP 治療中の 2 例では、PSG 検査当日のみ CPAP を中止して、NAS 装着時と非装着時の比較を行った。

## C. 研究結果

①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) の

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  $\geq 25$ ) 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。

②PSG 検査の結果、AHI-A $< 5$  の正常群は 5 例、 $5 \leq$  AHI-A $< 30$  の軽・中等症群は 7 例、AHI-A $\geq 30$  の重症群は 6 例であった。

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 が多く、その内訳として Cox が多かった。

睡眠中の EE (除脂肪体重 1kg 当たり) は、正常群: $27.7 \pm 0.97$  kcal/day、軽・中等症群: $28.0 \pm 0.70$  kcal/day、重症群: $30.3 \pm 1.43$  kcal/day で、重症群は正常群より約 2.5 kcal/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。

夜間睡眠中の RQ の平均値は、正常群: $0.86 \pm 0.025$ 、軽・中等症群: $0.90 \pm 0.053$ 、重症群: $0.90 \pm 0.059$  で、正常群では軽・中

等症群および重症群より有意に低かった ( $p < 0.05$ )。

③AHI-C は、NAS 装着により全例で低下した (非装着時:  $31.9 \pm 22.6$  回/時、装着時:  $16.2 \pm 15.7$  回/時)。その内訳である AI は、非装着時の  $18.0 \pm 18.0$  回/時から装着時には  $2.1 \pm 1.5$  回/時と著明に低下した。一方 HI は、軽症例では低下、中等症例では不変、重症例では増加したことにより、非装着時  $13.9 \pm 16.1$  回/時、装着時  $13.5 \pm 16.1$  回/時と、ほとんど変化しなかった。

低酸素の指標である 3%ODI および最低酸素飽和度は、それぞれ非装着時の  $30.3 \pm 27.4$  回/時、 $76.8 \pm 12.4\%$  から、装着時には  $13.5 \pm 14.6$  回/時、 $82.8 \pm 13.2\%$  に、睡眠の指標である Arousal Index も、非装着時の  $28.4 \pm 18.3$  回/時から非装着時には  $17.5 \pm 10.8$  回/時に改善した。

在宅および PSG 検査時での NAS 装着による副作用はなかった。

## D. 考察

①AHI-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、その乖離の程度が強いといわれる非肥満群においても AUC は high Accuracy で、AHI-C-10  $\div$  AHI-A と評価しても感度特異度共に良好であった。しかしながら著しい乖離例の存在も無視できないと思われた。

②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 の上昇は RQ の増加も伴いエネルギー基質として糖質を消費し

ている)ことを示唆するが、その機序は明らかではない。OSA患者では睡眠中のEEの低下は、正常人より抑制され(OA患者では睡眠中もEEが高い)、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り、睡眠中の糖質利用の増加が、OSAにおける糖尿病発症と関与していることが示唆された。

③NASはOSAに対して有効であったが、CPAPほどの有効性は見られなかった。無呼吸は全例で4回/時以下に低下したが、重症例では低呼吸が増加した。これは、NASによって重症例の上気道完全閉塞が狭窄(部分閉塞)へ移行したか、閉塞が出現する可能性のある鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、声帯までのうち、軟口蓋後部に対する治療法として開発したNASの限界かもしれない。

## E. 結論

①一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。

②OSA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り、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。

③NASは、OSAに対して短期的には有効であった。対象患者として肥満度別、重症度別、閉塞部位別に分けた検討、長期使

用における有効性の検討、CPAPやOral Applianceとの併用効果の検討と共に、更なる装置の改良が必要である。

## F. 健康危険情報

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.

- 8) 佐藤誠：閉塞性睡眠時無呼吸症候群と糖尿病. 特集睡眠医療 up to date 2011. Pharma Medica. 29(1):39-42, 2011.
- 9) 佐藤誠：「息」することと「眠る」こと. 呼吸 30(5): 417-8. 2011. 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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) 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：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.
- 6) 瀬谷友美, 菜花めぐみ, 腰野結希, 柳原万里子, 佐藤誠：循環器疾患および糖尿病を対象にした Out of laboratory, technician Un-attended PSG の有用性に関する検討：日本睡眠学会第36回定期学術集会. 2011・10 京都.
- 7) 腰野結希, 青沼和隆, 瀬尾由広, 石津智子, 柳原万里子, 佐藤誠：睡眠時無呼吸症候群における無呼吸中の胸腔内圧低下が心機能に及ぼす影響について：日本睡眠学会第36回定期学術集会. 2011・10 京都.
- 8) M.Satoh：A New Therapy for Obstructive Sleep Apnea. 日本睡眠学会第36回定期学術集会. 2011・10 京都.
- 9) M.Satoh：Effectiveness of a nasal airway stent on obstructive sleep apnea. Worldsleap2011. 2011・10 Kyoto.
- 10) 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.
- 11) M.Satoh：Effect of Nasal Airway

Stent (NAS) on Obstructive Sleep Apnea. ATS2012. 2012・5 米国. San Francisco.

- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.

- 18) 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.
- 19) 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27日特許許可

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担総合研究報告書

4. 平成22年度：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  
平成23年度：閉塞型睡眠時無呼吸症候群スクリーニングにおけるマット型  
無呼吸計測装置（SD-101）の有用性  
平成24年度：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 平成 22、23、24 年度：井上 雄一<sup>1</sup>

共同研究者 平成 22 年度：駒田 陽子<sup>1,2</sup>、難波 一義<sup>1</sup>

平成 23 年度：小林 美奈<sup>1</sup>、難波 一義<sup>1</sup>

平成 24 年度：小林 美奈<sup>1</sup>、難波 一義<sup>1</sup>

1 公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター

2 東京医科大学睡眠学講座

#### 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。

#### 平成 23 年度：

マット式の portable device である SD-101 の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) スクリーニングにおける有用性を検討するため、本症候群が疑われる患者に対し、PSG と SD-101 の同時測定を行った。病的な OSAS の基準とされている無呼吸低呼吸指数 (AHI) 15/時間についての感度・特異度は高く、ROC によるカットオフ値も良好な結果が得られた。SD-101 は、OSAS が強く疑われるが、PSG や従来の簡易装置などのセンサ装着による拘束に違和感があり、検査実施が困難な精神疾患症例や高齢者などに対する有用性はかなり高いと判断された。

#### 平成 24 年度：

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。

平成 22 年度：

#### 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%<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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。PD<sup>6)</sup>、OSAS<sup>7)</sup> 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<sup>8)</sup>。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<sup>7)</sup>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<sup>9)</sup>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<sup>10)11)</sup>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<sup>12)</sup>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<sup>13)</sup>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<sup>14)</sup>。また、CPAP titrationは、PSGと並行して標準的な手技により行った<sup>15)</sup>。

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(4cmH<sub>2</sub>O)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CPA、期間の前後にそれぞれpanic disorder severity scale (PDSS)<sup>16)</sup>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



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 総得点が有意に低下していた (いずれも p<0.01)。

【平成22年度】  
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±2.6 <sup>a1)2)</sup>
PDSS total score (points)	16.1±2.8	15.7±2.6	13.2±2.6 <sup>a1)2)</sup>
Frequency of as-needed usage of alprazolam (dose/week)	6.3±2.8	5.7±2.3	3.8±2.4 <sup>a1)2)</sup>
AHI (events/hour)	40.7±10.9	36.3±10.0 <sup>a1)</sup>	2.6±0.6 <sup>a1)2)</sup>
Systolic Blood Pressure (mmHg)	141.7±18.7	143.1±14.8	135.0±14.0 <sup>a1)2)</sup>
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	84.9±13.4	85.5±11.5	79.6±10.2 <sup>a1)2)</sup>

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 ± SD.  
AHI: apnea/hypopnea index

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)

【平成22年度】

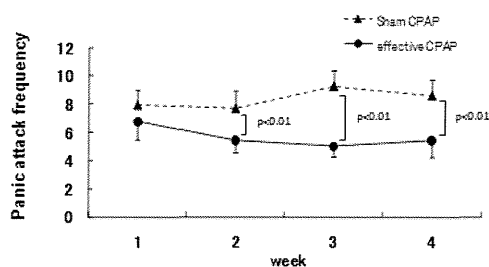


Figure 1 Weekly comparison of frequency of panic attack

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に、統計学的な有意差はみられなかった。(Table 3)

【平成22年度】

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	3.6 ± 0.5	3.3 ± 0.8 <sup>a,1)2)</sup>
Panic distress	2.6 ± 0.5	2.5 ± 0.7	2.0 ± 0.6 <sup>a,1)2)</sup>
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
Interoceptive 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 <sup>a,2)</sup>
Social impairment	2.1 ± 0.7	2.2 ± 0.7	1.3 ± 0.6 <sup>a,1)2)</sup>

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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>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<sup>3)</sup>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、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<sup>19)</sup>。

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<sup>10)</sup>、および Trajanovic<sup>11)</sup>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<sup>12)</sup>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<sup>5)</sup>、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<sup>20)</sup>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<sup>21)</sup>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) と相関していた。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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>。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<sup>24)</sup>。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<sup>25)</sup>、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<sup>26)</sup>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<sup>6)</sup>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  $\beta$ -blocker による増強療法が有効であったとする報告<sup>27)</sup>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<sup>28)</sup>、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<sup>29)</sup>。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<sup>30)31)</sup>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 があった。一つは治療期間が 4 週間と比較的短期間であったことである。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ので、治療期間が長ければ、発作減少はより顕著になったかもしれない。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<sup>32)</sup>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  $4\text{cmH}_2\text{O}$  の CPAP を用いている、しかし  $2\text{cmH}_2\text{O}$  の CPAP でも cognitive function の改善効果があることの報告もあり<sup>33)</sup>、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  $4\text{cmH}_2\text{O}$  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っ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った。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。

平成 23 年度：



## A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive Sleep Apnea Syndrome; OSAS) の罹患率は、一般成人男性の4%、女性の2%と罹患率が高い<sup>1)</sup>。高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、心不全などの発現リスク上昇に関与していることが明らかにされており、その早期診断と治療の重要性が証明されている<sup>2)</sup>。

OSASの診断検査としては、検査室で技師の監視下で行う終夜睡眠ポリグラフィー (polysomnography; PSG) 検査の実施が Gold standardとされている。しかし、PSG検査はコストがかかると共に労力を要するため、OSASが疑われる症例すべてに対して施行することは困難である。このため、OSAS早期診断には、在宅でも測定可能な簡易型無呼吸計測装置 (portable monitoring device; PM) が広く用いられている。PMのOSASスクリーニングの妥当性については、多数の論議がされている<sup>3) 4)</sup>。PMは、かつてはアメリカ睡眠学会 (AASM) のレベル分けにおいて、レベル3~4に位置し<sup>3)</sup>、睡眠の段階が判定できないために総睡眠時間は測定されず、正確なAHIが記録できないことや、呼吸異常についての偽陰性が生じる可能性があるため、診断や重症度判定に用いるべきではないとされてきた。このため、Center of Medicare and Medicaid Services(CMS)においては、PMを用いたOSASの診断、重症度判定によるCPAP処方への保険適応は認められていなかった<sup>5)</sup>。しかし、2007年の改定により、PMを用いたOSAS診断もCPAP処方適応の判断基準として認められるようになったこと

から<sup>6)</sup>、近年臨床場面でのその重要性に関する認識が高まっている。

マット式のセンサは、一般的なPMと異なり、検査時の被験者のエアフローセンサ、胸・腹バンド、いびきセンサなどの電極装着による違和感が無い。従って、本検査法は、シートの上に寝るだけで無拘束・無侵襲に被験者のOSASスクリーニング検査が可能になる点が長所である。これは、1990年代に用いられた、マットレス下の2枚の金属プレートの静電容量変化から身体の微小な動きをとらえ、非侵襲にballistocardiogram、心拍数、呼吸をモニタリングできるマット式のセンサ、Static charge sensitive bed (SCSB)<sup>7)</sup>によるOSAS診断手法を進化させたものと言える<sup>8)</sup>。SD-101の精度が充分であれば、PSGや従来の簡易測定機でのセンサを装着して行う検査に耐えられない、老人(特に認知症を有する症例)、精神疾患患者などの検査に有用と思われる。

本研究では、無拘束・無侵襲のマット型簡易検査装置であるSD-101について、OSASの疑いで外来受診した患者を対象として、その診断確度を向上させる目的で経皮O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) モニター記録を並行して、夜間Polysomnography (PSG)と同時計測した。これにより、OSASスクリーニングにおけるSD101の妥当性について検討した。

## B. 研究方法

研究は、財団法人神経研究所と藤田保健衛生大学倫理審査委員会で承認を得た後に行った。対象は常習性いびきや家族による

無呼吸の指摘などから OSAS の存在が疑われ、2008 年 9 月から 2009 年 9 月までに、財団法人神経研究所附属代々木睡眠クリニックと藤田保健衛生大学呼吸器内科を受診し、技師による監視下での SD-101 と PSG の同時測定を承諾した患者連続例 60 名である（男性 53 名、女性 7 名、平均年齢  $50.0 \pm 13.5$  歳、BMI  $25.5 \pm 3.3 \text{kg/m}^2$ ）。これらに対しては、研究の同意説明文書を用いて説明し、文書による同意を得た。なお、心臓ペースメーカーなどの電氣的インプラントが埋め込まれている患者は医療機器同士の電氣的な干渉のリスクが想定されるため、また、体重 15Kg 未満または 200Kg 以上の患者は装置の測定可能範囲から外れるため、今回の対象から除外した。

初診時で研究の同意を得た後に、身長、体重を記録し、日中の眠気の指標となる Epworth sleepiness scale (ESS) を評価した。検査当日には、院内にて検査技師が被験者に PSG に必要なセンサを装着し、これと共に就寝するベッド上に SD-101 を敷設し、PSG と SD-101 の同時測定を実施した。

PSG 機器は Alice3、もしくは Alice5（いずれも Respirationics 社、USA）を使用した。脳波（C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1,）、眼球運動、頤筋筋電図、鼻換気気流、ピエゾセンサによる胸腹壁呼吸運動、マイクロフォンによるいびき音、経皮酸素飽和度（ $\text{SpO}_2$ ）、水銀スイッチによる体位情報、心電図記録を行った。睡眠段階は、1 エポック 30 秒毎に Rechtschaffen & Kales のクライテリアに従って判定した<sup>9)</sup>。Arousal は、ASDA arousal criteria に従って判定し

た<sup>10)</sup>。AASM Chicago-criteria に基づいて、無呼吸・低呼吸の判定は、50%以上の呼吸振幅低下もしくは呼吸振幅低下に 3%以上の desaturation もしくは Arousal を伴うものとした<sup>11)</sup>。SD-101 の呼吸イベント（respiratory event）は、通常呼吸に対して 50%以上の呼吸低下があり、かつ 10 秒以上持続し、その後、過換気に伴う努力波形が認められた場合、もしくは呼吸振幅低下の後に 3%以上の desaturation を伴う場合とし<sup>11)</sup>、無呼吸・低呼吸の区別を置かなかった。

PSG と SD-101 の解析は、評価者がお互いの解析結果を知ることによって判定結果にバイアスが生じる可能性をなくするため、異なる検査技師が患者情報をブラインド化してそれぞれ独自に解析をおこなった。PSG での無呼吸・低呼吸指数（Apnea Hypopnea Index : AHI）は、無呼吸・低呼吸の総和を PSG によって得られた総睡眠時間（TST）で除して算出したが、SD-101 のデータは TST 不明のため、呼吸イベントを time in bed (TIB) で除して算出された respiratory disorder index (RDI) で表記した<sup>12)</sup>。これにより得られた結果から両検査でのこれらの指標の比較検討を行った。

SD-101 の妥当性評価にあたって、まず、SD-101 で得られた RDI と PSG で得られた AHI の相関を級内相関係数（ICC 2.1）を用いて算出した。次に、Bland-Altman plot を用い、2 つの検査による解析結果のばらつきを評価した<sup>13)</sup>。また、今回の検討では OSAS の重症度分類に基づき<sup>11)</sup>、軽症例のカットオフポイントの  $\text{AHI} > 5$ 、中等症のカ

ットオフポイントの AHI>15、重症のカットオフポイントの AHI>30 の 3 基準について、receiver operating characteristic curve (ROC)を作成し、それぞれの AHI カットオフポイントにおける area under the curve(AUC)を求めた。各 AHI カットオフ値における至適 RDI は、感度、特異度、positive likelihood ratio (LR+)、negative likelihood ratio (LR-)によって決定した(14)。また、陽性的中率、陰性的中率も算出した。解析ソフトは SPSS11.5 software (SPSS Japan, Inc. Tokyo, Japan)を用い、 $p<0.05$ をもって、統計学的に有意と判断した。

### C. 研究結果

研究で同意が得られた 60 名に PSG と SD-101 の同時測定を行ったが、検査時に SpO2 と SD-101 の接続ケーブル断線のために SpO2 データが SD-101 に取り込めなかった症例 (6 名)、SD-101 の電池切れのために検査の途中で測定が終了した症例 (1 名)を除外し、のこりの 53 名について解析を行った。

解析対象となった 53 例 (男性 46 名、女性 7 名、平均年齢  $50.1\pm 13.8$ 、平均 BMI $25.3\pm 3.4$ ) の PSG における平均 AHI は、 $24.5\pm 21.2$  回/h であった。SD-101 の RDI 算出に用いた TIB は  $510.6\pm 29.5$  分、PSG の AHI 算出に用いた TST は  $412.8\pm 76.9$  分、睡眠効率は  $81.7\pm 14.2\%$  であった (Table1)。TIB と TST の間には、有意差がみられた ( $P<0.001$ )。なお、AHI と SD-101 の RDI ( $22.6\pm 17.7$  回/h) には有

意差はみられなかった ( $p=0.91$ )。

【平成23年度】

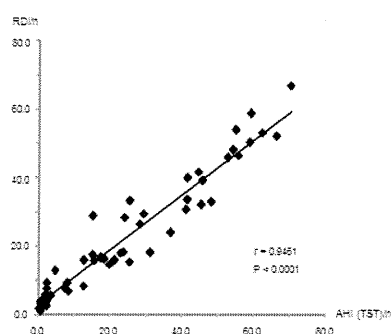
Table1. Demographics and polysomnographic parameters of the participants. (n = 53)

Male : Female	46 : 7
Age (years)	50.1±13.8
Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> )	25.3±3.4
Epworth sleepiness scale (ESS)	9.9±3.4
AHI (episode/h)	24.5±21.2
SpO <sub>2</sub> Desaturation index (episode/h)	15.8±14.5
Arousal index (episode/h)	24.7±16.8
Time in bed (min)	501.6±29.5
Total sleep time (min)	412.8±76.9
Sleep efficiency (%)	81.7±14.2

Values are expressed as mean ± SD.  
AHI = apnea hypopnea index.

PSG での AHI と SD-101 による RDI の級内相関係数 (intraclass correlation coefficient; ICC) を調べたところ、両指標間に高い相関が得られた ( $r=0.946$ ,  $p<0.0001$ ) (Figure 1)。

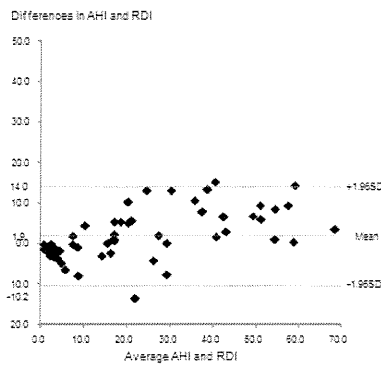
【平成23年度】 Fig. 1.



PSG による AHI と SD-101 による RDI の結果の Bland-Altman 分析結果を Figure 2 に示す。AHI と RDI の差の平均は 1.9 回/h、95%信頼区間は、0.2 から 3.6 回/h であった。なお、AHI が高くなると SD-101 での RDI が過小評価される傾向が見られた。

【平成23年度】

Fig. 2.



PSG での AHI を基準として行った SD-101 の妥当性に関する検討では、AHI のカットオフ値 5 回/h では、感度 89.5%、特異度 93.3%、カットオフレベル 15 回/h では、感度 96.9%、特異度 90.5%、カットオフレベル 30 回/h では、感度 88.9%、特異度 97.1%であった。(Table 2)

【平成23年度】

Table 2

Sensitivity, Specificity, positive predictive value, negative predictive value, rate of false negative and false positive of SD-101 for different cut-offs apnea-hypopnea index levels on Polysomnography.

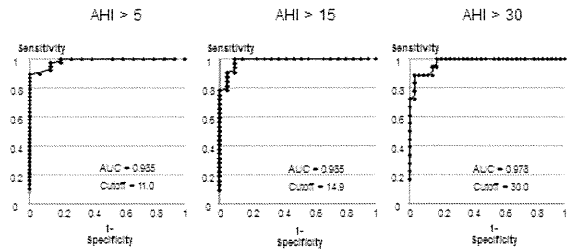
	sensitivity	specificity	PPV	NPV	FN	FP	LR(+)	LR(-)
	%	%	%	%	%	%		
AHI $\geq$ 5	89.5	93.3	88.4	100	0.0	33.3	13.4	0.11
AHI $\geq$ 15	96.9	90.5	97.0	95.0	3.0	5.0	10.2	0.03
AHI $\geq$ 30	88.9	97.1	94.1	94.4	11.1	0.9	50.7	0.11

AHI = apnea hypopnea index, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value, FN = false negative, FP = false positive, LR(+)= positive likelihood ratio, LR(-)= negative likelihood ratio

Receiver Operating Characteristic 曲線の Area Under the Curve は、いずれの AHI カットオフ値 (5、15、30) においても 0.97 以上であり、それぞれの AHI における SD-101 のカットオフ値は 11.0 回/h、14.85 回/h、30.0 回/h であった (Figure 3)。

【平成23年度】

Fig. 3.



## D. 考察

PM の精度評価には、在宅でのスクリーニング能力を検討する目的で、PSG と別日に PM 検査を実施し、評価を行っている論文も散見する<sup>14)15)</sup>。これは、OSAS 患者の AHI は、検査日間の変動はあっても重症度分類には影響を及ぼさないという報告に基づいている<sup>16)17)</sup>。しかし、PM 計測と PSG を別日に実施することで、PSG の first night effect (睡眠時間や睡眠構築の違いなど) による、両検査で得られる結果に差が生じる可能性が推察される<sup>1)</sup>。そこで本研究では、SD-101 の妥当性を厳密に評価するために PSG と SD-101 の同時測定を行った。

本研究の結果では、AHI のカットオフ値 15 における RDI の値は、14.85 回/h と良好な結果が得られた。また、AHI15 における感度・特異度も 90% 以上であった。OSAS に対する積極的な治療導入の目安は AHI15 とされており<sup>17)</sup>、多くの疫学調査でもこの値が病的な OSAS の判定基準とされている<sup>1)</sup>。したがって AHI15 回/h をカットオフ値とした場合の検出力が優れていることが、検査がスクリーニングに適しているか否かの判断基準になるものと考えられる。