

ドライン（2011年改訂）に基づいて、levodopa、ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素B阻害薬をはじめとした薬物療法と手術療法が行われている。手術療法のひとつであるSTN-DBS療法は、進行期パーキンソン病において広く臨床応用されている確立した治療法であり、運動症状全般およびON期ジスキネジア、OFF期ジストニアといった運動合併症の改善、抗パーキンソン病薬減量、さらには減量による薬剤性の合併症の改善などの点で、有効性が多数確認されている。しかし進行期パーキンソン病の睡眠障害、特にSASに対するSTN-DBS療法の短期効果については散見されるものの、長期効果については、未だ報告されていない。

今回我々は、DBS治療の適応となった運動症状の変動を伴う進行期パーキンソン病の睡眠呼吸障害の特徴とSTN-DBS療法の睡眠障害及び睡眠時無呼吸に対する効果について検討した。

[3] 睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome : SAS）は、睡眠時ポリソムノグラフィー検査（PSG）による睡眠呼吸障害の所見に加えて日中の過度な眠気や疲労などの自覚的な臨床症状を伴う症候群と定義されている。

SASは高血圧、心疾患、糖尿病などの生活習慣病との因果関係があるとされ、適切な診断、治療が不可欠である。日本では推定患者数が300万人と言われているが、自覚症状があまりないため放置されていることが多い。

SASの診断には、原則的にPSGが必須

となっているが、高価、入院が必要、体表への多数のセンサー設置による不快感、本人の自覚症状が少ない場合等により、SASの疑いのある全患者に行なうことは困難である。本研究は、多点感圧センサーシート（SD-101）を用いてPSGと同時に検査・評価することにより、より簡便に睡眠時無呼吸症候群の診断を行なうことを目的とする。

B. 研究方法

[1] 2006年9月から2007年3月までに、睡眠時無呼吸症候群の兆候を有しておりPSG検査をうけた192例を対象とした。鼾ないしは無呼吸の指摘あり、あるいは睡眠時無呼吸症候群疑いにて、睡眠時無呼吸外来を受診した患者を対象とした。症状（徴候）としては、鼾、傾眠、あるいはその双方であった。患者はすべて日本人であり、人種差の可能性を考慮して日本人以外の人種は対象から除外した。

PSG検査施行の時点ですべての患者は臨床的な心不全を呈していなかった。またCOPDなどの慢性呼吸器疾患による労作時息切れなどの呼吸器症状は訴えていなかった。対象症例に対して、睡眠呼吸障害に関する問診を施行、既往歴、服薬に関する情報を聴取した。閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の診断は臨床症状とPSG結果から行った。AHIは4%以上の酸素飽和度低下を伴う睡眠呼吸障害の数から算出した。臨床症状に加えて、AHIが5以上の場合に、OSASの診断とした。

最初のステップとして、AHIの値により

重症 OSAS (AHI ≥ 60) と non-OSAS (AHI < 5) を選択した。この方法は、ほぼ同じサイズの両極端のサンプルを扱うということで、統計学的差異を最大限に引き出す方法の一つである。重症 OSAS 患者 23 例は男性 19 例、女性 4 例であった。Non-OSAS 患者 41 例は男性 31 例、女性 10 例であった。

次のステップとして、典型的日本人 OSAS は肥満男性であること、また対象症例の 78% が男性であったことから、本研究では男性のみを対象とした。

さらに、統計学的差異を最大限とするために、重症 OSAS として BMI > 25 の肥満を伴う 7 症例を、non-OSAS として BMI < 25 の肥満を伴わない 19 症例を選択した。重症 OSAS と non-OSAS 群間で BMI を合わせることは無理であったので、体重に明らかに差のある対象群とした。

最後のステップとして、年齢と対象症例数を有意差のないように二群を選択した。最終的に各群 6 例として、合計 12 の血漿検体を解析した。血漿検体 0.1ml は、睡眠 PSG 検査後に仰臥位にて朝方採血して、解析までは -80°C で凍結保存をした。

本研究のプロトコールは千葉大学医学部の倫理審査委員会の許可を得て行った。

睡眠検査 PSG: 終夜 PSG (Compumedics, Melbourne, Australia) を午後 9 時から午前 6 時まで施行した。PSG は、脳波、眼電図、筋電図、心電図、鼻と口気流、胸腹部運動、酸素飽和度、気管音、体位測定 of 連続モニターで構成した。PSG 検査結果は自動解析後に手動解析という形の標準的な解

析をおこなった。

Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) system (液体クロマトグラフィー・質量分析法): 血漿検体のプロテオミクスの質量分析を行い、Pharmaceutical Product Development (PPD) 社の LC-MS system にて蛋白同定を行った。各検体約 40 μl の血漿サンプルを使用した。それぞれの検体に関して、一次元 (1D) 液相分離法にて解析を行った。両群からの検体をペアにして、しかしランダムオーダーにて測定を行った。検体の質的検証は最初と最後に行った。ヒト血漿には 14 の蛋白が量的に多く含まれており、それらをレジンに吸着させてプロテオミクス解析の精度を上げるようにした。抗体カラムは Agilent Technologies (Santa Clara, CA, USA) 社の model MARS Hu-14 を使用した。除去した蛋白は、アルブミン、IgG、IgA、IgM、トランスフェリン、フィブリノーゲン、アポリポ蛋白 A-1、アポリポ蛋白 A-II、ヘパトグロビン、alpha-1-アンチトリプシン、alpha-1-酸性グリコプロテイン、alpha-2-マクログロブリン、補体 C3、transthyretin の 14 種類である。

これら 14 種類の蛋白除去後、トリプシン処理に先立ち検体の酵素処理を行った。低分子は、3kDa のカットオフフィルターを用いて除去した。PPD 社の方法は label-free quantification と呼ばれており、アイソトープは使用していない。両群の検体から得られた多くのタンパク質そしてその代謝産物を比較解析することにより、バイオマーカーとなる蛋白候補を抽出した。

質量分析器は Model LTQ (Thermo Fisher Scientific 社, Waltham, MA, USA) を用いた。得られた蛋白は下記データベースに照らし合わせた。

RefSeq

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/key.html>)

Swissprot (<http://au.expasy.org>)

PIR (<http://pir.georgetown.edu>)

蛋白の同定には、Mascot software (Matrix Science 社, London, UK) を用いた。

[2] 2008年12月から2011年11月までに、STN-DBS 療法の適応となったパーキンソン病全症例(ヤール重症度分類4-5度、男性11例、女性10例、年齢 65.1 ± 7.0 歳)を対象とし、治療前(n=21)、3ヶ月後(n=14)、1年後(n=9)に睡眠ポリグラフ検査(PSG)を施行し、睡眠時間、睡眠効率、SpO₂、鼾、夜間の睡眠構築、SASの有無、周期性四肢運動について解析した。また対象症例に対して、睡眠呼吸障害に関するアンケートおよび問診を施行し、合わせて既往歴、服薬に関しての情報も聴取した。手術は、当院脳神経外科にて定位脳手術装置を用いて行い、MRI誘導・微小電極法を組み合わせ標的神経核を同定し、脳深部刺激電極(DBSリード)の埋め込みを行った。全例視床下核を標的神経核とした。DBSリード留置後に体内埋め込み型パルス発生装置を前胸部皮下に埋め込んだ。DBS療法を開始した症例の中で、2例がDBS療法の継続が一旦困難となったため、本研究の対象外とした(1例目:外傷を契機とした感染、2例目:刺激誘発性のジスキネジア、衝動

制御障害のため)。

[3] 2010年4月から2012年4月までに、SASが疑われ、PSG目的で入院された患者に対しインフォームドコンセントを行い、同意を得た方にPSGと同時にSD-101による検査を行なった。

SD-101は、被験者が就寝する敷布団又はベッドの上に敷設することにより、被験者の呼吸に伴う身体下の微小な圧力変化をシート内に配設された多数のセンサーが感知、この結果をもとに呼吸波形を算出し、夜間睡眠中の呼吸状態を無拘束で連続測定・記録できる装置である。SD-101の無呼吸低呼吸判定基準は、10秒以上の顕著な呼吸振幅の低下、あるいは通常呼吸波形に対して30%以上の振幅低下が10秒以上あり、その後、過換気に伴う鋭角な菱形(または三角)形状の努力呼吸波形がある場合と定義した。

PSGより得られた無呼吸・低呼吸指数(AHI)と、SD-101より得られた呼吸障害指数(RDI)をその他の臨床データも含め比較、解析を行った。

C. 研究結果

[1] AHIとBMIはOSAS群で有意に高値であった。

一次元液相分離法で、19,745個の分子が二群間で有意差があるということで比較同定された。同定された5,924のコンポーネントは2,619のペプチドに関連しており、445の蛋白に相当した。ある蛋白で1つのペプチドだけしか同定されなかった場合はsingletonであり、真の有意差でない可能性

が高いと考えられたため、除外した。2 個以上のペプチドを有していたのは 138 蛋白であった。NCBI による The Entrez 遺伝子 ID 番号、the fold-change、effect size を示す。補体 C1q、C5、C8、factor B、factor H、factor I などの多くの炎症性マーカーの上昇が OSAS 群で認められた。急性の炎症性蛋白である ceruloplasmin と amyloid P-component の 2 つが増加していた。一方、急性の炎症抑制性蛋白である inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1 と H2 は減少していた。他に OSAS 群で減少が見られたのは gelsolin、N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase、pigment epithelium-derived factor (PEDF)、zinc-alpha-2-glycoprotein (ZAG) であり、これらは炎症と免疫反応に関係する蛋白であった。

[2] 対象症例の BMI は 20.8 ± 3.6 と肥満を認めなかった。STN-DBS 前は、閉塞型低呼吸優位の SAS、頻回の覚醒反応、深睡眠及び REM 睡眠の低下が多くの症例で認められた。覚醒反応は、AHI に比して高値であった。DBS 療法後に AHI の低下、総睡眠時間、睡眠効率の改善の傾向が認められた (3 ヶ月 < 1 年)。21 症例中 14 人が $AHI > 5/hr$ であり、SAS の診断基準に至った (67%; 平均 AHI : $15.7 \pm 9.4/hr$)。多くの症例で DBS 療法後に (3 ヶ月 < 1 年)、低呼吸回数、睡眠効率、総睡眠時間の改善が認められた。一方で覚醒反応の回数や眠気の指標である ESS の改善を認めない例が少なくなかった。尚、DBS 療法後の脳波は、アーチファクトが重なっていることが

多く、正確な睡眠ステージの解析が困難であった。

[3] PSG 検査による正常 (AHI 5 未満) は 3 人であり、SAS 患者は 49 人であった。AHI が 30 以上の場合の RDI や、RDI が 5 未満の場合の AHI に乖離を認めた。ピアソンの相関係数を用い算出した結果、相関係数は 0.72 と強い相関関係を認めた。

D. 考察

[1] OSAS の病態は、多くは長期 (数年以上) に亘る繰り返す間欠的低酸素血症と睡眠の断片化の結果と考えられる。病態成立に関与しうる主な機序として、交感神経系の活性化、オキシダントストレス、炎症が想定されている。アディポカイン、接着因子は OSAS に影響される別の機序の一部と考えられる。OSAS 血漿中の分子変化は、OSAS 病態生理の結果、あるいはその併存症・合併症を反映しているとも考えられる。本研究では、肥満重症 OSAS の血漿中に多くの炎症・免疫に関与する蛋白が同定された。多くの蛋白が同定されたことより、治療反応性の指標となりうる分子マーカーを予測しうることは困難であることが想定された。しかし本研究の結果は、炎症というプロセスが、OSAS の病態生理学的結果に関与していることを示している。

OSAS と肥満は臨床的には同時に存在し、同様の臨床的病態に繋がることが知られている。特に内臓肥満は、多くの OSAS 併存症の独立した危険因子になっている。さらに肥満症では OSAS と同様ないしは同じ分子機構の変化が生じる。OSAS と肥満を

別々にして、それらの臨床的結果を相対評価することは重要である。さらに、共通する分子機能の中での OSAS と肥満症の相対的役割を評価し、OSAS ないしは肥満症に特異な分子機構が存在するかどうかを明らかにすることは重要である。しかし、OSAS 病態に密接に関連している病態生理学的変化として、炎症、オキシダントストレス、交感神経系の活性化、インスリン抵抗性は、すべて肥満症でも生じている病態である。

プロテオミクスの観点で、OSAS と肥満の影響を別のものとして捉えることは重要であるが、臨床的には不可能である。それが可能な一つの方法は、BMI に差がない OSAS 群と non-OSAS 群を比較することである。しかし、BMI に差がなくても内臓脂肪の量を有意差のないようにするのは困難である。OSAS と肥満症の影響を分離する別の手段は、同一個体内での変化を捉えることである。例えば、CPAP 治療前後での変化を評価することである。しかし、CPAP 治療が成功した場合、内臓脂肪の量は減少するのが一般的である。

OSAS は通常徐々に慢性的に進行する病態であり、通常診断に至る前には数年以上はその病態が継続している。一つの臨床的結果として、年余の単位で生じる血管壁の改築（リモデリング）がある。それ故に、一晩の CPAP 治療による分子変化を検討しても、限られた情報しか得られないと推定される。本研究前の仮説として、肥満重症 OSAS ではより高いレベルのバイオマーカーが得られるとした。重症 OSAS 患者では、CRP、IL-6、レプチンなどの値が、肥満の

みで OSAS のない例、OSAS はあるが肥満のない例と比較すると、より高値であることが報告されている。

プロテオミクスは、遺伝子プロファイリングの解析と同様に、蛋白、蛋白の翻訳後修飾を発見しうる有望な戦略である。しかし、遺伝子表現レベルの差異、遺伝子多型はプロテオミクスの変化として反映しない可能性もあり、プロテオミクスには真の分子病型は表現されないかもしれない。ジェノミクス（遺伝子解析）はマイクロアレイで解析可能かもしれないが、プロテオミクスはより複雑である可能性が高い。DNA、mRNA と比較しても、プロテオミクスには多くのタンパク質が含まれている。本研究でも最初に、off-line 免疫除去クロマトグラフィーにより多くの蛋白を除去した。トリプシン処理後、ペプチドは Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) system により、プロファイルされた。両群間の比較により分離された蛋白は、fold change が 1 近くのものも含まれているが、有意差の認められたものはリストに含めてある。それらにはトリプシン処理された蛋白、されなかった蛋白などが含まれ、機能として逆に作用しうるものも含まれている。それらの蛋白は蛋白分解の過程で産生されたものである可能性も、また翻訳後修飾で産生されたものである可能性もある。それらは重要な生物学的活性を有している可能性もあるし、処理過程で生じたもので、生物学的活性は弱い可能性もある。

本研究では、重症 OSAS 血漿中で C1q、C5、C8、factor B、factor H、factor I など

の補体の増加を認めた。また、急性の炎症性蛋白である ceruloplasmin と amyloid P-component の 2 つが増加していた。一方、急性の炎症抑制性蛋白である inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1 と H2 は減少していた。これらの蛋白は、肥満重症 OSAS の病態に特異的に関係した蛋白であるとも考えられる。

肥満重症 OSAS 群では gelsolin、N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase、pigment epithelium-derived factor (PEDF)、zinc-alpha-2-glycoprotein (ZAG) の減少が認められた。これらは炎症・免疫反応に関係する蛋白である。Gelsolin は主に筋肉で産生され、Ca による調節を受けている、アクチンフィラメントのプラス端に結合し、アクチン重合を抑制する蛋白である。血漿中の Gelsolin は種々の炎症性物質と結合し、敗血症などの炎症反応を修飾している。Gelsolin のリガンドとして、PAF (血相板活性化因子) およびグラム陰性・陽性菌の菌体の一部が同定されている。血漿中 Gelsolin の低下は種々の急性傷害後に認められている。Gelsolin の生物学的機能として炎症性メディエーターの修飾が想定されている。本研究では重症 OSAS にて、Gelsolin の低下を認めている。

OSAS に関連してプロテオミクスを検討して研究は少ない。小児 OSAS の血清プロテオミクス研究では、3 個の蛋白が OSAS と鼾症で異なることを認めている。1 つの蛋白は osteocalcin であり、成長遅延のバイオマーカーとされている
gamma-carboxyglutamic

acid-containing protein の前駆体であった。別の研究では早朝尿のプロテオミクスを検討しており、2 つの蛋白の増加を認めている。一つは本研究の重症 OSAS で低下を認めた Gelsolin であり、もう一つは prelecan であった。

N-acetylmuramoyl-L-alanine は、細菌 peptidoglycan (PGN) のアミノ基を加水分解する酵素である。PGN はほとんどすべての細菌細胞壁の重要な構成成分であり、自然免疫反応系の重要な標的になっている。PGN とその受容体の相互作用は、多くのケモカイン・サイトカインの分泌を誘導することから、炎症に関与した蛋白である。一方 N-acetylmuramoyl-L-alanine の機能は抗炎症である。本研究では N-acetylmuramoyl-L-alanine の減少を認めている。

PEDF は血管形成の阻害因子である。PEDF は抗炎症性物質であり、網膜症のある糖尿病患者では、PEDF は眼房水において減少が認められている。本研究において、PEDF は低下していた。

ZAG はアディポカインの一つであり、不妊、脂質代謝に関係する。ZAG は免疫反応に関係している。また、種々の悪性腫瘍におけるバイオマーカーとなっている。本研究では、ZAG の低下を認めている。

[2] 本研究における運動症状の変動を伴う進行期パーキンソン病では、これまでの報告と同様に、睡眠呼吸障害、頻回の覚醒反応、睡眠時間や睡眠効率、睡眠の質の低下を認めた。また睡眠呼吸障害及び睡眠時間、睡眠効率は、STN-DBS により改善

し、その効果が長期間（1年後）持続する可能性が示唆された。

睡眠呼吸障害は、肥満に合併する閉塞型 SAS が最も一般的であり、有病率は 4-10% 程度とされる。一方パーキンソン病は、肥満を伴うことはまれであるにも関わらず、健常者と同程度もしくはより高率に SAS を合併し、タイプも閉塞型であると報告されている。その発生機序は、原病に伴う上気道筋や呼吸筋の固縮、協調運動障害、不随意運動（ジストニア、ジスキネジアなど）などが推測されている。本研究の結果では、20/21 例が非肥満（BMI < 25）であったが、67%（14/21 例）と高率に SAS（AHI > 5）の合併を認めた。これは、本研究の対象例が、STN-DBS 療法の適応となった進行期パーキンソン病であったため、上気道開存の機能または呼吸筋の運動機能が、夜間のおそらく OFF 時ということもあり、より低下していたことを反映した結果だと考えられた。

パーキンソン病における SAS については多数報告されており、高頻度の合併率であるにも関わらず AHI 及び低酸素の程度が軽度であり、臨床的に問題となることが少ないことが特徴とされている。そのため、日中の眠気、睡眠分断化、睡眠障害に苦しむ多くのパーキンソン病症例においても、SAS はその原因の一つに過ぎず、SAS 治療が同症状の改善に直接寄与しないと考えられている。本研究の DBS 療法後の AHI 改善例においても、覚醒反応の回数や眠気の指標である ESS の改善を認めない例が少なくなかった。以上より、パーキンソン病

における睡眠関連の症状に関しては、AHI だけでなく原病に伴う痛み、夜間頻尿、抑鬱気分、REM 睡眠行動異常、むずむず足症候群、薬物療法の副作用/離脱症状など多方面に亘る客観的評価が必要であると再認識させられた。しかし DBS 治療後の AHI 低下症例においては（特に 1 年後）「長く眠れるようになった」「熟眠感が得られるようになった」という睡眠症状軽快例が多く、本研究の睡眠時間、睡眠効率が改善している結果からも、DBS 療法による AHI 低下が一定の睡眠状態及び QOL 改善に寄与している可能性が考えられた。

本研究では残念ながら DBS 療法後の脳波解析に難渋したため、睡眠ステージの正確な評価を行えなかったが、今後は周波数解析を加えて、睡眠の質の解析を試みたい。これまで「パーキンソン病における DBS 療法と PSG による睡眠呼吸障害」に関する報告は海外において 4 報しかない。それらは、DBS 療法後の睡眠時間、睡眠効率、睡眠の分断化、AHI の改善を報告しているが、いずれも 10 例以下のパーキンソン病 SAS における DBS 療法の短期効果（数ヶ月）についての報告であり、本研究のような 20 例以上の長期効果（1 年以上）を示した研究はなされていない。今後この「進行期パーキンソン病における睡眠障害および睡眠呼吸障害の DBS 療法による長期効果」の研究を完遂させたい。

[3] PSG の AHI と SD-101 の RDI とは、強い相関関係があると考えられる。しかし一部の患者においては PSG の AHI と測定結果が乖離していることが認められ、それ

らは高度の肥満患者において顕著であった。SD-101の場合、呼吸検出は圧変化の差を検知しているが、肥満患者ではセンサーに常に強い力が加えられているため、呼吸振幅の低下を感知できていない可能性が考えられた。

また、AHIの値 48 ± 90 に対し、RDIの値は 26 ± 42 と、低値となることが多い。これは、RDIは計測時間にカウントした無呼吸・低呼吸数を計測時間で除すのに対し、AHIは脳波モニターから検知した実睡眠時間で除するためと考えられる。

以上より、SD-101による睡眠時無呼吸症候群の検査結果(RDI)をAHIと比較検討するには、BMIの考慮と測定値の適切な補正(カットオフ値)が必要と考えられる。

RDIが5以上をカットオフ値とした時に、PSG検査でのAHI5以上を検出するスクリーニング能は感度91.8% 特異度100%となっており、スクリーニングとしては非常に有用と考えられる。しかし、CPAP適応のAHI20以上を、同様にRDI20以上をカットオフ値とした場合、感度70% 特異度100%と感度の低下が著明となっている。現段階では、RDI13以上をカットオフ値とした場合にAHI20以上の診断能は感度87.5% 特異度100%と良好だが、今後の症例数によりさらなる検討が必要と考えられる。

次にBMIとの関連を調べるため、BMI25以上の肥満者とBMI25未満の非肥満者に分けて検討を行った。BMI25未満では、AHIとRDIの相関係数は0.85とさらに強い相関関係を認めた。AHI5以上の診断能

を検討すると、BMI25以上では感度93.1% 特異度100%に対しBMI25未満では感度90.0% 特異度100%と非肥満者において感度の低下が認められた。

基本的にBMI高値であればSASの有病率も増加する。BMI25未満では全症例と比較し真陽性は18減少したのに対し、偽陰性が2しか減少しないため相対的に感度の低下を招いたと考えられた。

BMIによるAHIとRDIの乖離はより高値のBMIで認められるため、同様の検討をBMI40にて行なった。BMI40未満では相関係数は0.92と強い相関関係を認めた。BMI40以上では、感度87.5% 特異度は条件を満たすものがおらず計測不能、BMI40未満では感度92.7% 特異度は100%であった。

今後の課題として、今回検査を行なった症例は元々睡眠時無呼吸症候群を疑われて入院した人のため、選択バイアスがかかっており、非常に高い特異度も、有病率自体が94%と高いことより導き出されたものと考えられた。AHIとRDIの計測結果の差異に関しても、より多くの症例により適切なカットオフ値の設定が必要と思われる。BMIが高値の場合、一部の症例ではAHIとRDIの乖離が著明であったが、BMIのカットオフによる感度、特異度の増加は認められなかった。これも今後、より多くのBMI高値の症例を集め検討することが必要と考えられる。

E. 結論

[1] 本研究においては、OSASと

non-OSAS において、血漿蛋白発現において多くの蛋白で差が認められた。それらの多くは炎症・免疫反応に関与していると想定された。単一のバイオマーカーは認められなかったが、大規模研究によりこれらが確認できれば、OSAS の原因・素因ないしは結果に免疫反応に関与しているとも考えられる。

[2] DBS 療法は、進行期パーキンソン病の運動障害のみならず、長期に渡り睡眠呼吸障害、睡眠障害を改善させる可能性が考えられた。

[3] SD-101 は、PSG や現在用いられている簡易検査と比べ、マット上で就寝するのみなのでモニターが外れる等の計測上の問題や、患者の苦痛の問題も改善が期待される。適切なカットオフ値の設定と、肥満度による評価をすることにより、スクリーニング、診断能とも有用となりうると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanabe N, et al : Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 141(4):929-934, 2012.
- 2) Li Q, et al : Upregulated p53 expression activates apoptotic

pathways in wild-type p53-bearing mesothelioma and enhances cytotoxicity of cisplatin and pemetrexed. *Cancer Gene Ther.* 19 (3): 218-228, 2012.

- 3) Johnson JA, et al : Cytoskeletal defects in Bmpr2-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 302(5): L474-484, 2012.
- 4) Sakao S, et al : Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Intern Med* 51:2721-2726, 2012.
- 5) Nagakawa H, et al : Expression of a murine homolog of apoptosis-inducing human IL-24/MDA-7 in murine tumors fails to induce apoptosis or produce anti-tumor effects. *Cell Immunol.* 275:90-97, 2012.
- 6) Ashinuma H, et al : Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. *Oncol Rep* 28:8-14, 2012.
- 7) Yamanaka M, et al : E1B-55 Kda-Defective Adenoviruses Activate p53 in Mesothelioma and Enhance Cytotoxicity of Anticancer Agents. *J Thorac Oncol.* 7(12):1850-1857, 2012.
- 8) Maruoka M, et al : Characterization

- of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 159: 119-127, 2012.
- 9) Kitazono-Saitoh M, et al : Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma cell lines. *Oncol Rep* 28:33-40, 2012.
 - 10) Okamoto S, et al : Zoledronic acid produces antitumor effects on mesothelioma through apoptosis and S-Phase arrest in p53-independent and ras prenylation-independent manners. *J Thorac Oncol.* 7(5):873-882, 2012.
 - 11) Ishizaki S, et al : Role of CD69 in acute lung injury. *Life Sci* 90:657-665, 2012.
 - 12) Jujo T, et al : Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma. *Int J Oncol* 41:701-711, 2012.
 - 13) Kono C, et al : Historical changes in epidemiology of diffuse panbronchiolitis. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases.* 29: 16-25, 2012.
 - 14) Shigeta A, et al : CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 303(2):L141-151, 2012.
 - 15) Igari H, et al : Immunogenicity of a monovalent A/H1pdm vaccine with or without prior seasonal influenza vaccine administration. *Clin Vaccine Immunol.* Epub Aug 1, 2012.
 - 16) Sugiura T, et al : Role of 320-slice computerd tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* Epub Oct 22, 2012.
 - 17) Fessel JP, et al : Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. *Pulmonary Circulation* 2(2):201-213, 2012.
 - 18) Ishida K, et al : Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144(2):321-326, 2012.
 - 19) Sakairi Y, et al : Evaluation of a learning system for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Respir Investig* 50(2):46-53, 2012.
 - 20) Kawabata Y, et al : Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized

- radiologically. *Respirology* 17: 1214-1221, 2012.
- 21) Sakao S, et al : Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett* 4(5): 865-867, 2012.
- 22) Jujo T, et al : Metastatic gastric cancer from squamous cell lung carcinoma. *Intern Med* 51:1947-1948, 2012.
- 23) Yamano Y, et al : Antitumor activity of satraplatin in cisplatin-resistant oral squamous cell carcinoma cells. *Head Neck* 33(3): 309-17, 2011.
- 24) Yamaguchi K, et al : Clinical Implication of the Antidiuretic Hormone (ADH) Receptor Antagonist Mozavaptan Hydrochloride in Patients with Ectopic ADH Syndrome. *Jpn J Clin Oncol.* 41(1): 148-52, 2011.
- 25) Iwasawa S, et al : Upregulation of thioredoxin reductase 1 in human oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 25(3): 637-44, 2011.
- 26) Kitamura A, et al : Synergistic effect of non-transmissible Sendai virus vector encoding the c-myc suppressor FUSE-binding protein-interacting repressor plus cisplatin in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Sci* 102: 1366-1373, 2011.
- 27) Nagayoshi M, et al : Inhalation of *Stachybotrys chartarum* evokes pulmonary arterial remodeling in mice, attenuated by Rho-kinase inhibitor. *Mycopathologia* 172(1): 5–15, 2011.
- 28) Sakao S, et al : The effects of antiangiogenic compound SU5416 in a rat model of pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 81 (3): 253-61, 2011.
- 29) Maruoka M, et al : Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* (Epub 2011.3.17)
- 30) Uehara M, T et al : Detailed distribution of acute pulmonary thromboemboli; Direct evidence for reduction of acquisition length and radiation dose for triple rule-out CT angiography. *Int J Cardiol* 147: 234-238, 2011.
- 31) Ishida K, et al : Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* (Epub 2011 Oct 10)
- 32) Tanabe N, et al : Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* (Epub 2011 Sep 29)
- 33) Kantake M, et al : Association of

- deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* (Epub 2011 Sep 17)
- 34) Tagawa M, et al : A Possible Anticancer Agent, Type III Interferon, Activates Cell Death Pathways and Produces Antitumor Effects. *Clin Dev Immunol* (Epub 2011 Oct 16)
- 35) Yamauchi K, et al : Attenuation of lung inflammation and fibrosis in CD69-deficient mice after intratracheal bleomycin. *Respir Res* 12:131-140, 2011.
- 36) Yano T, et al : Serum level of fibrinogen- α chain fragment increases in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 75(11): 2675-82, 2011.
- 37) Yasuda T, et al : Rho-kinase inhibition alleviates pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative type II bone morphogenetic protein receptor gene. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 301(5): L667-674, 2011.
- 38) Tsuyusaki J, et al : Cigarette smoke-induced pulmonary inflammation is attenuated in CD69-deficient mice. *J Recept Signal Transduct Res*. 31(6): 434-439, 2011.
- 39) Sakao S, et al : The importance of epigenetics in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 16(7): 1053-1063, 2011.
- 40) Ikari J, et al : ACTH deficiency and PGI2 therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 146(3): 449-450, 2011.
- 41) Saitoh M, et al : An early event of EGFR mutation in pleomorphic carcinoma of the lung. *Int J Clin Oncol*. 16(6): 770-773, 2011.
- 42) Chen Z, et al : Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. *Human Genetics* 128(4): 443-452, 2010.
- 43) Tazawa R, et al : Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 181(12): 1345-1354, 2010.
- 44) Kobayashi H, et al : Radiation pneumonitis following twice-daily radiotherapy with concurrent carboplatin and paclitaxel in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 40(5): 464-469, 2010.
- 45) Taniguchi H, et al : Pirfenidone in

- idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 35(4): 821-829, 2010.
- 46) Takiguchi Y, et al : Phase I/II study of docetaxel and S-1, an oral fluorinated pyrimidine, for untreated advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 68 (3): 409-14, 2010.
- 47) Igari H, et al : Immunogenicity of a monovalent pandemic influenza A H1N1 vaccine in health-care workers of university hospital in Japan. *54(10): 618-624, 2010.*
- 48) Ma G, et al : Combinatory cytotoxic effects produced by E1B-55kDa-deleted adenoviruses and chemotherapeutic agents are dependent on the agents in esophageal carcinoma. *Cancer Gene Ther.* 17(11): 808-813, 2010.
- 49) Suzuki H, et al : Efficacy of perioperative administration of long-acting bronchodilator on postoperative pulmonary function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. Preliminary results of a randomized control study. *Surg Today.* 40(10):923-30, 2010.
- 50) Sakao S, et al : Vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: multiple cancer-like pathways and possible treatment modalities. *Int J Cardiol* 147(1): 4-12, 2010.
- 51) Sakao S, et al : Reversible or Irreversible Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 43 (6):629-34, 2010.
- 52) Nakamura M, et al : Early detection of COPD in patients with dyspnea on exertion in general practice. *Jpn J Clin Physiol* 40(4):199-205, 2010.
- 53) Yano T, et al : Juvenile pulmonary hypertension associated with fibromuscular dysplasia. *Internal Medicine* 49(22): 2487-92, 2010.
- 54) Amano H, et al : A case of the isolated peripheral pulmonary artery branch stenosis associated with multiple pulmonary artery aneurysms. *Internal Medicine* 49: 1895-1899, 2010.

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

7. 睡眠時無呼吸症候群の病態研究

研究分担者	榊原 博樹	医療法人 SRA とくしげ呼吸器クリニック 院長 藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I 客員教授
共同研究者	三重野ゆうき	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 1 助教
	林 正道	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 1
	佐々木 文彦	医療法人 SRA たかおかクリニック 院長
	平田 正敏	藤田保健衛生大学第 2 教育病院臨床検査部
	松下 兼弘	静岡睡眠メディカルクリニック 院長
	小島 重子	豊和病院看護部 総婦長
	今泉 和良	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 教授

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群の病態に関して以下のテーマで研究を行い、以下の結論を得た。

平成 22 年度

CPAP 療法中の肥満した閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）に対する防風通聖散の効果：防風通聖散は減量を介さずに酸化ストレス、脂質代謝などに影響する可能性がある。

平成 23 年度

女性の閉塞性睡眠時無呼吸症候群：女性の OSAS の病態は男性とは異なる可能性があり、合併疾患や合併病態に対する影響や予後が男性とは異なり、したがって治療適応や治療目標も男性とは異なる基準が必要かもしれない。

平成 24 年度

男性勤労者の睡眠呼吸障害とアデノイド/扁桃肥大の既往：アデノイド/扁桃肥大は幼小児期の SDB の原因となるだけでなく、適切に治療しないと成人した後の SDB の誘因となる可能性がある。

平成 22 年度研究

研究テーマ：CPAP 療法中の肥満した閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）に対する防風通聖散の効果

A. 研究目的

重症 OSAS の 75% は肥満しており、肥満は睡眠呼吸障害とは別に OSAS の代謝障害や血管障害の発症に関与している可能性がある。OSAS の睡眠中の呼吸異常および睡眠異常は CPAP 療法により改善されるが、生活習慣の改善により減量が達成できる症例は多くない。そこで、CPAP 療法中の肥満した重症 OSAS を対象として、肥満に対して有効とされている防風通聖散を投与し、その減量効果とインスリン抵抗性や酸化ストレスに対する影響について検討する。

B. 研究方法

以下の 4 項目を満たす CPAP 療法中の成人 OSAS を対象とした：1) 無呼吸低呼吸指数（AHI）30 以上、2) BMI $30\text{Kg}/\text{m}^2$ 以上、3) CPAP 療法を 6 カ月以上継続中でアドヒアランス良好、4) 試験開始前 3 カ月間の体重変化が 2% 以内。防風通聖散 7.5g（分 3）を投与し、1 か月ごとに 6 か月後まで体重、腹囲、血圧などを測定した。さらに、投与開始前、3 か月後、6 か月後に採血して以下の測定をした：空腹時血糖、インスリン、一般生化学、高感度 CRP、血清ホモシステイン、レプチン、アディポネクチン、

血清 d-ROM テスト（ヒドロペルオキシド測定）、OXY 吸着テスト（HCIO 消去能測定）など。2009 年 12 月までに 23 例のデータを集積した。

C. 研究結果

対象は男性 22 名、女性 1 名で試験時の年齢：43.8 \pm 8.0 歳、体重：99.9 \pm 21.6Kg、BMI：35.0 \pm 6.7Kg/m² であった。CPAP 導入時の AHI：64.3 \pm 26.0、CT90：28.7 \pm 25.2% であり、タイトレーション時に AHI：8.3 \pm 9.0、CT90：3.5 \pm 5.0% まで改善し、その後 6～96 カ月間、アドヒアランス良好な状態で CPAP 療法を継続していた。防風通聖散投与 6 カ月後の体重は 98.6 \pm 21.1Kg であり、有意な減少は得られなかった（ $p=0.1109$ ）が、d-ROM 値、尿酸、総コレステロール、コリンエステラーゼ、赤血球数、ヘマトクリット（Ht）値の有意な減少がみられた。体重減少 1.8% を基準として 2 群に分けると、減量群 11 名、非減量群 12 名であった。減量群は HOMA インデックス、血清インスリン値、尿酸が有意に減少していた。非減量群では d-ROM 値、LDL コレステロール、総コレステロール、赤血球数、Ht 値の有意な減少がみられた。軟便以外には副作用はなかった。

D. 考察

防風通聖散は麻黄、甘草、荊芥（ケイガイ）、連翹（レンギョウ）など 18 種類の生

薬から構成されている¹¹⁾。このうち麻黄はエフェドリンを多く含み、甘草、荊芥、連翹にはホスホエステラーゼ阻害作用がある¹¹⁾。前者は交感神経終末からノルアドレナリン放出を増強し、白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞のβアドレナリン受容体を活性化させる。後者はアデニレートシクレースを蓄積してアドレナリンβ作用を増強する。防風通聖散は、少なくとも一部はこれらの薬理作用を介して、白色脂肪細胞での脂肪分解作用に加えて褐色脂肪細胞を活性化して脂肪燃焼効果を発揮する、と報告されている¹¹⁾。このような脂肪細胞への作用は、生活習慣病や血管障害の発生に関与するといわれる種々のアディポサイトカインの動態にも影響する可能性がある。さらに肥満や肥満と関連した動脈硬化の発生にも関与するといわれる酸化ストレスに対しても直接的あるいは間接的に影響する可能性がある。本研究は以上のような背景と考えに基づき計画された。

重症OSASを放置すると心血管障害の発症やそれによる死亡リスクが増大して生命予後が著しく悪化する²⁾。SDBは脳・心血管障害や糖尿病などの生活習慣病の発症～増悪に関与するリスクファクターとして重要である^{3,4)}。CPAPはSDBを改善して心・脳血管障害の発症や再発を抑え、生命予後を改善することが明らかにされている²⁾。

一方、重症OSASの70～80%は肥満しており、肥満症の合併が最も多い疾患である。肥満はSDBとは別に生活習慣病の発症や増悪に大きな役割を果たしている。肥満はOSASの発症や重症化にも関与しており、

減量は、SDBを減らして眠気や倦怠感といった症状を軽減させるだけでなく、生命予後を改善するためにも取り組まなければならない最も基本的かつ重要な治療であるが、食事や生活習慣の改善により減量が達成できる症例は多くない。SDBに関連したリスクはCPAPにより解消できる²⁾が、CPAP治療をしても多くのOSASの体重は変わらず、相変わらず肥満と関連したリスクの下に置かれたままである。そこで、CPAP中の肥満した重症OSASを対象として、上記の様な薬理作用が証明されており、実際に肥満に対して有効とされている防風通聖散を投与し、その減量効果とインスリン抵抗性や酸化ストレスに対する影響について検討した。

今回の研究対象は防風通聖散投与前の体重が $99.9 \pm 21.6\text{Kg}$ 、BMIが $35.0 \pm 6.7\text{Kg/m}^2$ と高度に肥満しており、CPAP導入時のAHIが 64.3 ± 26.0 、CT90が $28.7 \pm 25.2\%$ とOSASに関しても極めて重症のグループであった。防風通聖散投与6カ月後の体重は $98.6 \pm 21.1\text{Kg}$ であり、全体としては有意な減少は得られなかった。防風通聖散投与6カ月後の体重減少1.8%を基準として2群に分けると、減量群は11名、非減量群は12名であった。これら2群の背景因子に関しては有意差はなかった。減量群の体重は $99.7 \pm 26.6\text{Kg}$ から $95.52 \pm 5.7\text{Kg}$ へと平均 4.2Kg の減少がみられた($p=0.0012$)。非減量群の体重は $100.1 \pm 17.2\text{Kg}$ から6カ月後も $101.3 \pm 16.4\text{Kg}$ と変化がなかった。これらの対象患者は研究開始前6カ月間の体重には変化がみられな

かったグループであり、一部の肥満 OSAS 患者には減量効果のみられる可能性があるが、効果を確実にするためには食事・栄養指導や運動療法など非薬物療法の併用が必要と考えられた。また、今回は服薬コンプライアンスに関して調査をしておらず、服薬状況が効果に影響した可能性が否定できない。

以上のように、全体としては体重には変化がなかったが、d-ROMs 値、尿酸、総コレステロール、コリンエステラーゼ、赤血球数、ヘマトクリット (Ht) 値の有意な減少がみられた。減量群は血清インスリン値、HOMA インデックス、尿酸が有意に減少していた。非減量群では d-ROM 値、LDL コレステロール、総コレステロール、赤血球数、Ht 値の有意な減少がみられた。軟便以外には副作用はなかった。血清インスリン値や HOMA インデックス、尿酸値の低下は減量を介して得られた改善と思われる。防風通聖散により体重減少とともに内臓脂肪が減少し、空腹時インスリンおよび HOMA インデックスが改善したという報告があり⁵⁾、今回の成績はそれを裏付けるものとなった。赤血球数および Ht 値の減少は体液貯留の影響が推定されるが、今回の検査では詳細は明らかにできない。LDL-コレステロール、総コレステロール値の低下は減量効果とは関係なくみとめられた。同様に脂質代謝に影響する可能性を指摘した先行研究があるが、やはり有意な体重減少が得られていない状況での効果であった⁶⁾。今回、血清ヒドロペルオキシドを d-ROM テストとして測定したところ、非減量群お

よび全体としても有意な減少がみられた。次亜塩素酸 (HClO) の消去能力として測定した血清の抗酸化力には変化がなかったことから、防風通聖散は活性酸素種などの産生を抑えることにより酸化ストレスを軽減する可能性があり、この効果は体重減少とは関係がなかった。今後の本研究会の成果が期待される。

E. 結論

十分な減量効果を得るためには、さらに濃厚な非薬物的介入の併用が必要と思われる。防風通聖散は減量を介さずに酸化ストレス、脂質代謝などに影響する可能性がある。

引用文献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328:1230-1235, 1993.
- 2) 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* 365:1046-1053, 2005.
- 3) Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al: Metabolic syndrome in japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 29:315-322,

- 2006.
- 4) Partinen M, Guilleminault C: Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 97: 27-32, 1990.
 - 5) Hiroki C, Yoshimoto K, Yoshida T: Efficacy of BOFU-TSUSHO-SAN, an oriental herbal medicine, in obese Japanese women with impaired glucose tolerance. *Clin Exper Pharmacol Physiol* 31: 614-619, 2004.
 - 6) Suzuki H, Kudo H, Ishikawa Y, et al: Effects of colestimide plus Bofu-tsusho-san on plasma lipids and fatty liver in perimenopausal patients. *Med Postgr* 44:169-174, 2006.
 - 7) Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, et al: A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol* 18:127-130, 1999.
 - 8) Cornelli U, Terranova R, Luca S, et al: Bioavailability and antioxidant activity of some food supplements in men and women using the D-Roms test as a marker of oxidative stress. *J Nutr*. 131:3208-3211, 2001.
 - 9) Vassalle C, Masini S, Carpeggiani C, et al: In vivo total antioxidant capacity: comparison of two different analytical methods. *Clin Chem Lab Med*. 42:84-89, 2004.
 - 10) Vassalle C, Pratali L, Boni C, et al: An oxidative stress score as a combined measure of the pro-oxidant and anti-oxidant counterparts in patients with coronary artery disease. *Clin Biochem*. 41: 1162-1167, 2008.
 - 11) Yoshida T, Sakane N, Wakabayashi Y, et al: Thermogenic, anti-obesity effects of bofu-tsusho-san in MSG-obese mice. *Int J Obesity* 19: 717-722, 1995.
- F. 健康危険情報**
なし
- G. 研究発表**
1. 論文発表
 - 1) 榊原博樹, 編集・執筆: 睡眠時無呼吸症候群: 診療ハンドブック, pp1-313, 医学書院, 東京, 2010.
 - 2) 榊原博樹: 睡眠障害診断, 基礎からの睡眠医学, pp19-29, 2010.
 - 3) 榊原博樹: 睡眠時無呼吸症候群の予後, 日本胸部臨床 69 (7): 634-644, 2010.
 - 4) 榊原博樹, 井水ひろみ, 三重野ゆうき, 林正道, 齊藤雄二, 平田正敏, 吉川充史, 藤田志保: 日本人勤労女性の睡眠呼吸障害および睡眠時無呼吸症候群の有病率, 呼吸不全に関する調査研究班 H21 年度研究報告書, pp280-284, 2010.
 - 5) 榊原博樹, 三重野ゆうき, 林正道: 睡眠呼吸障害および睡眠時無呼吸症候群の性差, 呼吸器内科 17(2): 149-156, 2010.
 - 6) 榊原博樹, 井水ひろみ, 三重野ゆうき,

- 内山康裕, 林正道, 齊藤雄二, 佐々木文彦, 平田正敏, 吉川充史, 藤田志保 : 高齢者の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) : 代謝障害との関係, 厚生労働科学研究費補助金難知性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究 班平成 20 年度研究報告書, pp252-262, 2009.
- 7) 榊原博樹, 佐々木文彦 : 睡眠時無呼吸症候群の遺伝的素因, *Modern Pgyician* 29(8):1111-1115, 2009.
- 8) 榊原博樹 : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群, 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No.9, 呼吸器症候群 (II), pp513-523, 2009.
- 9) 榊原博樹 : 睡眠時無呼吸 : 診断と疫学の新展開, *最新医学* 64 (1) : 26-33, 2009.
- 10) 榊原博樹 : 睡眠時無呼吸症候群, *ガイドライン外来診療* 2009, pp414-417, 日経メディカル開発, 東京, 2009.
- 11) Hattori M, Kitajima T, Mekata T, Kanamori A, Imamura M, Sakakibara H, Kayukawa Y, Okada T, Iwata N : Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome screening in mood disorder patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 63 : 385-391, 2009.
- 12) 高崎雄司, 金子泰之, 榊原博樹, 佐々木文彦, 内山康裕, 三重野ゆうき, 村田朗, 工藤翔二 : 多点感圧シートを用いた SAS の無拘束簡易検査装置 (SD-101) の臨床評価と医療経済学的効果の推定, *日本呼吸器学会雑誌* 46 (3) : 181-188, 2008.
- 13) 榊原博樹, 河野正己, 江崎和久, 宮崎総一郎, 山田史郎, 井上雄一 : 睡眠呼吸障害の口腔内装置 (OA) 治療のための医療連携ガイドライン, *睡眠医療* 2 (3) : 279-284, 2008.
- 14) 榊原博樹 : 睡眠呼吸障害 : 口腔内装置治療, *日本睡眠学会編集, 睡眠学*, PP498-502, 朝倉書店, 東京, 2008.
- 15) 榊原博樹 : 一般身体疾患による睡眠障害 : 消化器内科疾患, *日本睡眠学会編集, 睡眠学*, PP498-502, 朝倉書店, 東京, 2008.
- 16) 榊原博樹 : 呼吸器疾患診療マニュアル : 睡眠時無呼吸症候群, *日本医師会雑誌特別号* 137 (特別号 2) : 274-277, 2008.
- 17) 榊原博樹 : 新時代の糖尿病学 (4) : 糖代謝異常と睡眠時無呼吸症候群, *日本臨床* 66 (増刊号 9) : 454-463, 2008.
2. 学会発表
- 1) 榊原博樹 : 睡眠時無呼吸症候群を中心とした賢い医療連携. *日本呼吸器学会誌* 48(増) : 37, 2010. (第 50 回日本呼吸器学会学術講演会総会, 京都, 2010)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

平成 23 年度研究

研究テーマ：女性の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

A. 研究目的

医療施設で診断される閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の頻度には著しい男女差があり、圧倒的に男性が多い¹⁻⁵⁾。睡眠呼吸障害（SDB）や OSAS は心血管障害のリスクとされているが、その多くは男性患者を対象とした研究によるものであり⁶⁾、女性に適用できるかどうか明らかでない。米国の大規模疫学研究（SHHS）によると、無呼吸低呼吸指数（AHI） ≥ 30 の SDB/SAS は、70 歳未満の男性の死亡リスクを調整ハザード比 1.54 程度に高めるが、女性に関しては有意なリスクとはなっていない⁷⁾。女性の SAS の病態は男性とは異なる可能性がある。そこで、女性の OSAS の病態、特に睡眠呼吸障害とメタボリックシンドロームおよびその関連病態との関係を男性 OSAS のそれと比較する。

B. 研究方法

藤田保健衛生大学病院睡眠呼吸障害検査室で終夜睡眠ポリグラフ（PSG）により診断された AHI5 以上の OSAS のうち、他の睡眠障害の合併例などを除いた 2703 名（男性：2278 名、女性：425 名）を対象とした。年齢分布、重症度、PSG 所見などを男女で比較した。さらに、メタボリックシンドローム（MetS, NCEP-III アジア基準および日本基準）関連所見の出現頻度や SDB の影

響を男女別に検討した。

C. 研究結果

患者の男女比は全体では 5.4、50 歳未満では 8.8、50 歳以上では 3.9 であった。軽症者の男女比は 3.4、中等症では 4.8、重症では 7.8 であった。女性は男性より高齢で BMI が大きく、エプワース眠気尺度スコアは低値であった。PSG 上は無呼吸指数、AHI、低酸素暴露時間、覚醒指数が低値であった。中途覚醒が多くて睡眠効率は悪いが、ノンレム 3+4 期の割合が多かった。男性では AHI が MetS の他、高血圧、高血糖、高中性脂肪血症の独立したリスクとなっていたが、女性ではこれらに AHI の関与はみられなかった。

D. 考察

OSAS 患者の男女比は全体では 5.4、50 歳未満では 8.8、50 歳以上では 3.9 であった。軽症者の男女比は 3.4、中等症では 4.8、重症では 7.8 であった。一般的に疫学調査で明らかになる SDB および SAS の男女比は 2~3 : 1 程度であるが^{1~3)}、睡眠障害クリニックを受診して SAS と確定診断される症例の男女比は 8~10 : 1 と報告されていた^{4, 5)}。今回の筆者らの成績もこれらに類似していた。疫学調査では軽症と比べて中~重症 SDB の男女差が大きくなる傾向があり、女性は受診や治療が必要な重症例が少なく、これがクリニックにおける男女差の拡大に反映されている可能性がある。有病率に性差のある原因は明らかでないが、顎顔面形態や舌の大きさなどの解剖