

学的な差異の他、女性でも閉経後に有病率が高くなることから、女性ホルモン、特にプロゲステロンが上気道の閉塞に対して防御的に働いているものと考えられている。

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が悪いが、ノンレム 3+4 期の割合が多かった。PLM インデックス、LM インデックスも女性で高値であった。今のところ、これらの性差の原因を説明できるデータはないが、男性とは異なる病態が存在することは間違いない。

MetS およびその関連病態との関係に関しては、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。これらの男女差の原因に関しては不明であるが、少なくともその一部にはホルモン環境の差、女性ホルモンが OSAS の発症と同時にこれらの MetS 関連病態の発現を抑制している可能性がある。女性の症例数が少ないため、統計的な差を得にくかった可能性もあるが、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR 高値に関しては、女性でのみ AHI が寄与因子となっていた。このことは、女性で AHI の MetS やその関連病態への関与がみられないことと矛盾するように思われるが、今のところ合理的な説明はできない。

何れにしても、OSAS の病態には男女差が存在することは明らかであり、男性から得られた成績をそのまま女性に適応できる

かどうかは慎重に評価する必要がある。

## E. 結論

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。

## 引用文献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 328:1230-1235, 1993.
- 2) Redline S, Kump K, Tishler PV, et al. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 149:722-726, 1994.
- 3) Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al: Prevalence of sleep-disordered breathing in women: Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 163: 608-613, 2001.
- 4) Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, et al. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 93:104-109, 1988.
- 5) Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 154:279-289, 1996.

- 6) 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.
- 7) Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: A prospective cohort study. *PLOS Medicine* 6:1-9, 2009.
- 4) 榊原博樹, 三重野ゆうき, 林正道: アレルギー疾患と睡眠障害: 1. 成人気管支喘息と睡眠障害. *アレルギー・免疫* 18 (2): 40-45, 2011.
- 5) 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. 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究班 平成21年度研究報告書(研究代表者: 三嶋理晃)」, p280-284, 2011.

## F. 健康危険情報

臨床介入を伴わないデータベースの解析であり、健康に対する危険は皆無である。なお、本研究は藤田学園倫理審査委員会の承認を得て実施されたものである。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hayano J, Watanabe E, Saito Y, Sasaki F, Fujimoto K, Nomiya T, Kawai K, Kodama I, Sakakibara H: Screening for obstructive sleep apnea by cyclic variation of heart rate. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4(1):64-72, 2011.
- 2) 榊原博樹, 林正道, 三重野ゆうき: 女性の睡眠時無呼吸症候群. *Pharma Medica* 29(1):19-24, 2011.
- 3) 榊原博樹, 三重野ゆうき, 林正道: 睡眠呼吸障害と性差. *Medicina* 48(6):960-964, 2011.

### 2. 学会発表

- 1) 榊原博樹, 佐々木文彦: 睡眠呼吸障害の診療における簡易モニターの役割. 日本睡眠学会第36回定期学術集会, 京都, 2011.10.15 (シンポジウム).
- 2) 三重野ゆうき, 榊原博樹, 林正道, 佐々木文彦, 他: 睡眠時無呼吸症候群(SAS)の性差に関する検討. 日本睡眠学会第36回定期学術集会, 京都, 2011.10.15.
- 3) 佐々木文彦, 榊原博樹, 齊藤八千代, 他: 睡眠呼吸障害患者における自覚的眠気尺度の特徴. 日本睡眠学会第36回定期学術集会, 京都, 2011.10.15.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 平成 24 年度

研究テーマ：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

### A. 研究目的

幼小児の睡眠呼吸障害（SDB）の原因の多くはアデノイドあるいは/および扁桃肥大であり、年少児ほど無呼吸低呼吸指数（AHI）に与える影響が大きい（1、2）。アデノイド/扁桃肥大などによる口呼吸は下顎低位、下顎後退、上顎狭小化、高アーチ口蓋、下顔面高の増加、舌低位などを惹起する（3、4）。これらの顎顔面形態異常の多くは成人の SDB にみられるものであるが、すでに小児、特に年長児の SDB にも認められる（5、6）。アデノイド/扁桃摘出術により、小児 SDB（平均 5.6 歳）の顎顔面形態異常の一部が正常化する（6）。アデノイド/扁桃摘出術後にも SDB が残存・再発することがあり、残存する顎顔面形態異常が原因と考えられる（7、8）。アデノイド/扁桃肥大は幼小児期の SDB の原因となり、顎顔面形態の異常を惹起する。アデノイド/扁桃肥大が適切な時期に治療されないと顎顔面形態の異常が固定化し、それが成人した後の SDB の原因になる可能性がある。しかし、そのことを実証した研究成績はほとんどない。そこで、男性勤労者を対象にして SDB の有病率調査を行った際のデータベースから、小児期のアデノイド/扁桃肥大とその手術療法の既往の有無が成人の SDB のリスクになるか否かを検討する。

### B. 研究方法

某製造工場に勤務する日本人男性職員のほぼ全員に相当する 1,243 名である。この内 115 名は検査を受けず、1,128 名（90.7%）を解析対象とした。平均年齢は  $42 \pm 10$  歳（19～65 歳）、平均 BMI は  $23.2 \pm 3.3$   $\text{kg/m}^2$ （15.5～47.8  $\text{kg/m}^2$ ）であった。

簡易型睡眠呼吸障害検査装置（Pulsleep LS-100, フクダ電子）を用いて、在宅にて睡眠中の呼吸気流（圧センサー）と経皮酸素飽和度をモニターした。得られたデータは装置付属のソフトウェアにより自動解析した後に目視でマニュアル解析した。呼吸気流の停止（無呼吸）および 4%以上の酸素飽和度の低下+30%以上の呼吸気流の減少（低呼吸）をカウントし、1 時間当たりの両者の合計を RDI（respiratory disturbance index）とした。

調査項目は症状、エプワース眠気尺度、既往歴、生活歴、健康関連 QOL、身体計測、咽頭・顎顔面形態評価、血圧、血液生化学、などとした。今回は幼小児期のアデノイドあるいは扁桃肥大とその手術療法の既往の有無が、成人後の SDB のリスクになるか否かを検討した。

### C. 研究結果

RDI が 5 以上、15 以上、30 以上の SDB はの有病率は各々 24.0%、6.1%、1.7%であった。年齢と共に有病率は高くなり、50 歳代では、各々 37.6%、9.8%、2.5%にも達した。年齢が独立して SDB のリスクになるか否かを明らかにするために、BMI、喫煙歴、飲酒歴を交絡因子としてロジスティ

ック回帰分析を行った。その結果、30歳代を基準にすると、20歳代ではRDI5位上のオッズは0.37と有意に低下した。一方、RDI15以上のオッズは40歳代で3.35、50歳代で5.69にも増大した。

SDBの重症度別にみたアデノイド/扁桃肥大の既往の頻度を表2に示した。RDI30以上では手術既往のないアデノイド/扁桃肥大の頻度が高いようであった。

手術療法をしなかったアデノイド/扁桃肥大の既往はRDIが5以上のSDBのリスクにはならなかった。しかし、RDIが15以上、および30以上のSDBの有意なリスクとなり、その調整オッズ比と95%信頼域は3.14 (1.02-9.67,  $p=0.046$ )、および7.54 (1.89-30.16,  $p=0.004$ )であった。アデノイド/扁桃肥大の既往があっても手術療法の既往をもつ場合はSDBのリスクとならなかった。

#### D. 考察

アデノイド/扁桃肥大は下顎低位、下顎後退、上顎狭小化、下顔面高の増加、舌低位、舌骨低位など、成人SDBにみられる顎顔面形態異常を惹起する(3、4)。これらの顎顔面形態異常の多くはすでに小児、特に年長児のSDBにも認められる(5、6)。アデノイド/扁桃摘出により、これらの一部が正常化する(6)。

今回の解析で幼小児期の無治療のアデノイド/扁桃肥大は成人の中等症以上のSDBのリスクとなるが、手術療法によりそのリスクを回避できる可能性が示された。

#### E. 結論

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。

#### 引用文献

- 1) Fregosi RF, Quan SF, Kaeming KL, et al: Sleep disordered breathing, pharyngeal size and soft tissue anatomy in children. *J Appl Phys* 2003;95:2030-2038.
- 2) Arens R, McDonough JM, Costantino AT et al: Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:698-703.
- 3) Behlfelt K, Linder-Aronson S, McWilliam J, et al: Cranio-facial morphology in children with and without enlarged tonsils. *Eur J Orthod*1990;12:233-243.
- 4) Adamidis IP, Spyropoulos MN: The effects of lymphadenoid hypertrophy on the position of the tongue, the mandible and the hyoid bone. *Eur J Orthod* 1983;5:287-294.
- 5) Kawashima S, Niikuni N, Chia-hung I, et al: Cephalometric comparisons of craniofacial and upper airway structures in young

- children with obstructive sleep apnea syndrome. *Ear Nose Throat J* 2000;79:499-506.
- 6) Zettergren-Wijk L, Forsberg CM, Linder-Aronson S, et al: Changes in dentofacial morphology after adeno-tonsillectomy in young children with obstructive sleep apnea syndrome: 5 year follow-up study. *Eur J Orthod* 2006;28:319-326.
- 7) Tasker C, Crosby JH, Stradling JR: Evidence of upper airway narrowing during sleep, 12 years after adenotonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002;86:34-37.
- 8) Morton S, Rosen C, Larkin E, et al: Predictors sleep-disorder breathing in children with a history of tonsillectomy and/or adenoidectomy. *Sleep* 2001;24: 823-829.
- 2012;60(8):1580-2.
- 2) Kobayashi M, Namba K, Tsuiki S, Nakamura M, Hayashi M, Mieno Y, Imizu H, Fujita S, Yoshikawa A, Sakakibara H, Inoue Y: Validity of sheet-type portable monitoring device for screening obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2012 Jun 16. [Epub ahead of print]
- 3) Hayano J, Tsukahara T, Watanabe E, Sasaki F, Kawai K, Sakakibara H, Kodama I, Nomiya T, Fujimoto K: Accuracy of ECG-based screening for sleep-disordered breathing: a survey of all male workers in a transport company. *Sleep Breath*. 2012 Mar 20. [Epub ahead of print]
- 4) Hayano J, Watanabe E, Saito Y, Sasaki F, Kawai K, Kodama I, Sakakibara H: Diagnosis of sleep apnea by the analysis of heart rate variation: a mini review. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:7731-4.
- 5) 榊原博樹, 中戸川靖代, 安立美音, 佐々木文彦: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群として紹介された甲状腺機能低下症. *睡眠医療* 2012 ; 6(2): 307 -311.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tsuzuki A, Kagaya H, Takahashi H, Watanabe T, Shioya T, Sakakibara H, Kanada Y, Saitoh E: Dysphagia causes exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc*.
2. 学会発表
- 1) 三重野ゆうき, 林正道, 榊原博樹, 他: 睡眠時無呼吸症候群の終夜ポリグラフでの性差に関する検討. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.4.21.

- 2) 三重野ゆうき, 林正道, 榊原博樹, 他 :  
在宅持続陽圧呼吸療法が有効であった  
チェーンストークス呼吸症候群の3例.  
第101回ニコン呼吸器学会当会地方学  
会, 名古屋, 2012.6.24.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 8. 持続陽圧呼吸(CPAP)療法施行下での肥満を伴う閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者の東洋医学的検討を行う上での問題点

研究分担者 塩見 利明 愛知医科大学病院睡眠科 教授

共同研究者 篠邊 龍二郎 愛知医科大学病院睡眠科 准教授

### 研究要旨

本分担研究では、肥満と高血圧を伴う睡眠時無呼吸症候群患者を対象に、漢方処方によって治療効果などを検討する上で、問題となると思われる事象を洗い出し、検討した。1) 平成 22 年度は、肥満に対する薬物治療には、漢方薬での治療も含まれるが、その治療としては随証治療が基本になる。しかし、肥満を伴う閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の“証”はどのようなものなのかは明らかでないため、1 年目は東洋医学的所見から検討した。2) 平成 23 年度は、2007 年に米国睡眠医学会 (AASM) により睡眠ポリグラフ検査 (PSG) での睡眠および随伴イベントの判定マニュアルを改訂されたが、日本では各施設間で判定基準に相違があり、判定そのものにばらつきが出ているため、旧来の基準と AASM の推奨基準 (Version1) との間での相違点について検討した。3) 平成 24 年度は、睡眠呼吸障害(SDB)の重症度は、とくに CPAP 治療に際して、無呼吸低呼吸指数 (AHI) のみが基準とされており、エップワース眠気尺度 (ESS) や経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) の低下などの所見は加味されていないことが多い。一方、AHI が同程度の場合でも、SpO<sub>2</sub> が非常に低下する例とそれほど低下しない例をしばしば経験する。これらは肥満や加齢といった個体差の影響で異なるはずであるが、SDB の病態を考える上では考慮されていなかった。そこで3年目は SDB の重症度を考える上で、PSG 上の各指標において AHI 以外に重視すべき新たな指標がないか否かについて再検討した。

### I.平成 22 年度

#### A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群の治療では、患者に肥満を伴う場合、減量が非常に重要である。

肥満に対する薬物治療には、漢方薬での治療も含まれるが、その治療は随証治療を基本とする。しかし、肥満を伴う閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の“証”はどの

ようなものなのかが明らかでない。そこで、肥満を伴う OSAS の“証”について、東洋医学的見地から検討した。

## B. 研究対象と方法

解析対象は、OSAS と診断され、現在、在宅持続陽圧呼吸（CPAP）療法の指導管理のため、6 か月以上外来通院中の患者で、体格指数（BMI）が 25 kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満患者 105 名であった。外来診察時、東洋医学的所見として、舌所見（舌体色、舌苔色、舌苔の厚さ、裂の有無、歯痕の有無など）、胸脇苦満の自覚の有無などを観察した。

## C. 研究結果

舌体色は、青が 1、赤黒が 1、白が 2、淡赤が 13、赤が 65、辺縁紅が 7、やや紅が 2、紅が 14 例であった。舌苔があったものは、42 例あり、舌苔色の内訳は青が 5、青白が 1、白が 10、黄が 26 例であった。舌苔の厚さは、薄いものが 33、厚いものが 9 例であった。裂の有無では、浅い裂が 10、深い裂が 20 例で裂がないものは 75 例であった。歯痕の有無では、少しあるものが 10、はっきりあるものが 16 例で、無いものが 79 例であった。胸脇苦満の自覚の有無では、普段自覚するのが 4、前屈みなどの時に自覚するのが 29 例で、自覚しないのが 72 例であった。

## II.平成 23 年度

### A. 研究目的

2007 年に米国睡眠医学会（AASM）は、睡眠ポリグラフ検査（PSG）での睡眠およ

び随伴イベントの判定マニュアルを改訂した。愛知医科大学病院の睡眠医療センターでは、2009 年 1 月から、そのマニュアルでの推奨基準（4%以上の desaturation を伴った 30%以上の呼吸の減衰；新基準）に従い判定しているため、従来の基準（3%以上の desaturation を伴った 50%以上の呼吸の減衰；改訂シカゴ基準：以下旧基準を略す）による判定と無呼吸の重症度としての AHI（apnea-hypopnea index）の値が乖離してきた。このため、体格に関する指標から算出した予測・AHI についても、旧基準と 2007 年の AASM 基準（Version1 以下 AASM2007 基準と略す）ではどの程度違うのかを検討した。

### B. 研究方法

対象は、2007 年 7 月から 2008 年 12 月末までに旧基準・判定の PSG を行った男性患者 424 例と 2009 年 1 月から 2011 年 6 月末までに AASM2007 基準・判定の PSG を施行した男性患者 691 例であった。方法としては、AHI を規定する因子としての年齢、BMI、腹囲、臥位の頸囲による重回帰式をそれぞれ算出し、以下の方法で比較した。I.) 旧基準・判定で PSG を施行した症例から算出した重回帰式を、AASM2007 基準・判定の PSG を施行した症例にあてはめて旧基準相当の予測・AHI を算出し、新基準の実測値と比較した。II.) 旧・新の両基準におけるそれぞれの重回帰式に年齢、BMI、腹囲、頸囲（臥位）の値を代入し、両者を比較した。



## C. 研究結果

### AHI の予測式

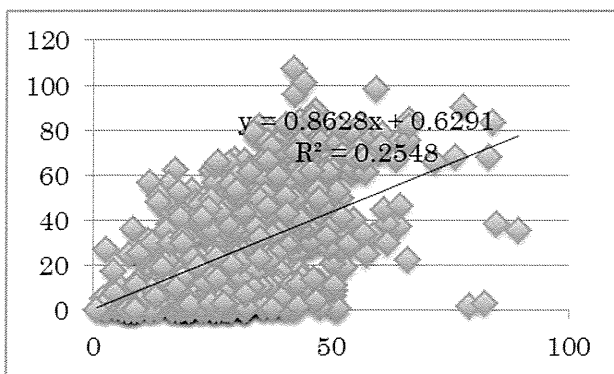
2008年12月までの旧基準でのAHIの体型指標からの予測式は、

旧基準 AHI =  $0.283 \times \text{年齢} + 1.236 \times \text{BMI} + 0.559 \times \text{腹囲} + 0.694 \times \text{頸囲} - 97.863$

新基準 AHI =  $0.119 \times \text{年齢} + 0.412 \times \text{BMI} + 0.492 \times \text{腹囲} + 1.413 \times \text{頸囲} - 94.81$  であった。(但し、BMI19未満ではAHIがマイナス値になるため、予測式としては制限が生じた。)

I.) 算出(予測)した旧基準相当の予測・AHIとAASM2007基準の実測値(2009年1月以降)と比較した結果では、AASM2007基準の実測値の方が約15%低下した。また、症例によりばらつきが大きい。

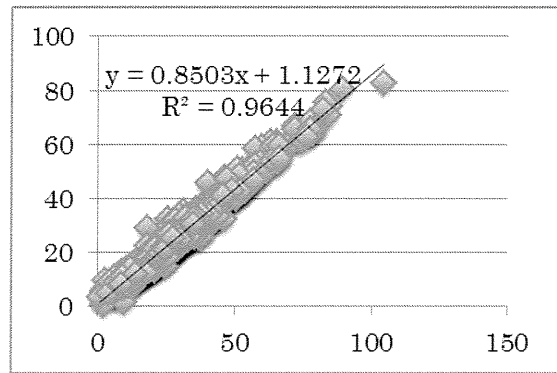
### 新基準 AHI



予測旧基準 AHI

II.) 旧・AASM2007の両基準から算出したそれぞれの重回帰式に年齢、BMI、腹囲、頸囲(臥位)の値を代入し、予測値同士で比較した結果でも、AASM2007基準の方が15%程度低下した。

### 予測新基準 AHI



予測旧基準 AHI

## III. 平成24年度

### A. 研究目的

睡眠呼吸障害(SDB)の重症度は、とくにCPAP治療に際して、AHIのみが基準とされており、エプワース眠気尺度(ESS)や動脈血酸素飽和度( $\text{SpO}_2$ )の低下などの所見は加味されていないことが多い。一方、AHIと $\text{SpO}_2$ の低下は、BMIが大きくなると漸増するが、高齢になるほど漸減する。また、AHIが同程度の場合でも、 $\text{SpO}_2$ が非常に低下する例とそれほど低下しない例をしばしば経験する。これらの肥満や加齢といった個体差の影響は異なっているはずであるが、SDBの病態を考える上では考慮されていない。そこでSDBの重症度を考える上で、PSG上の各指標においてAHI以外に重視すべき新たな指標がないか否かについて再検討した。

### B. 研究対象と方法

解析対象は、過去にSDBを疑われ、PSG検査をされた症例の年齢、性別、BMI、頸周囲径、腹囲、AHI、呼吸イベント持続時間、 $\text{SpO}_2$ の底地の平均値( $\text{SpO}_2$  nadir

mean; SpO<sub>2</sub>nm)などを集計し、改めて、年齢、性別、BMIなどとAHIとSpO<sub>2</sub>nmとの関係を洗い出した。また、AHIとSpO<sub>2</sub>低下の程度を加味した指標として、1時間あたりの低酸素暴露量を入睡前安静臥床時の基準SpO<sub>2</sub>とSpO<sub>2</sub>nmの差(SpO<sub>2</sub>低下量)とAHIを掛け合わせ算出した。

### C. 結果

年齢とAHIの関係では、高齢になるに従いAHIは漸減した。また、年齢とSpO<sub>2</sub>nmでは、年齢が高齢になるとSpO<sub>2</sub>nmも漸減する傾向があった。性別では、男性の方が、同じBMIでもAHIは高値で、SpO<sub>2</sub>nmは低値であった。BMIとの関係では、BMIが増加するとAHIもSpO<sub>2</sub>nmも増大した。つまり、身体に対する影響度には男女差があるが、加齢に伴い漸減し、BMIの増加に伴い漸増する傾向があった。これは所謂、成人の基礎代謝量(BMR)との関係に似ている。AHIは、BMIと良く相関( $r^2=0.32$ )したが、年齢、性別、身長、体重から算出したBMRとは若干相関( $r^2=0.27$ )が弱かった。1時間あたりの低酸素暴露量(図1,2)は、BMIとの相関が $r^2=0.33$ に比し、BMRとは $r^2=0.35$ となり、BMRとの相関が若干良かった。

図 1. 1時間あたりの低酸素暴露量とBMI

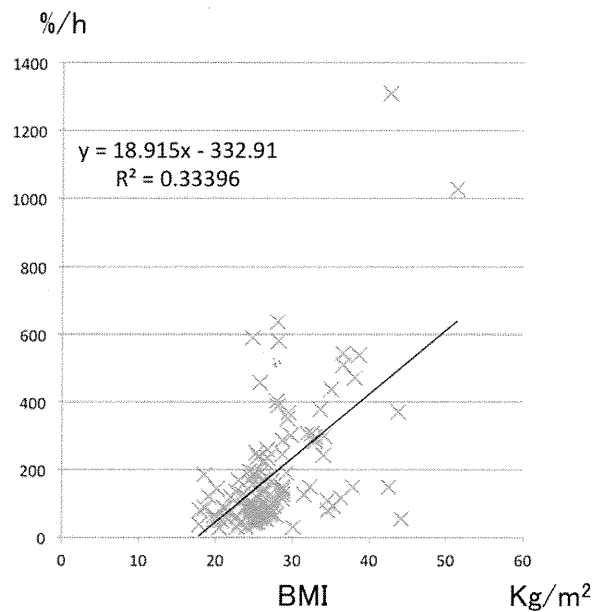
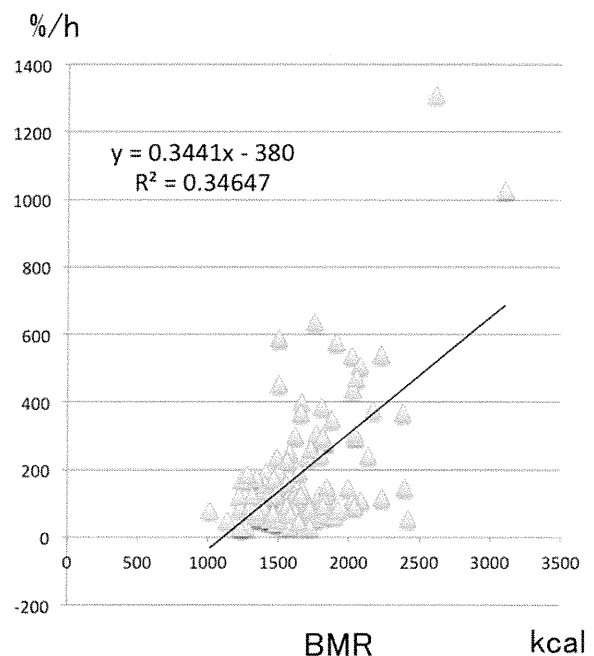


図 2. 1時間あたりの低酸素暴露量とBMR



### [倫理面への配慮]

本研究で用いられたデータは連結不可能匿名化された上数値データとして集計された。

## D. 考察

### I. 平成 22 年度

肥満を伴う OSAS 患者では、同じ肥満者であっても、東洋医学の観点からみると、熱状のある例、冷えて水分が多い例や上腹部が張っている例および下腹部が張り出しているものなど、さまざまなタイプに分類された。そのため、漢方薬を処方する際には、治療効果をあげるために東洋医学的診断を取り入れ、きめ細やかな配慮を行う必要があると考えられた。

### II. 平成 23 年度

2007 年の AASM の推奨基準で無呼吸の重症度を判定すると旧基準の判定に比べて、予測・AHI でも約 15%低下するため、多施設間での共同研究では、旧・AASM2007 どちらの AHI 判定基準を用いるのか統一する必要があると思われた。

### III. 平成 24 年度

SDB の重症度は、単純に AHI のみで判断せず、低酸素の影響も同時に加味しなければならないと考えられる。たとえば、慢性腎臓病の推定糸球体濾過量(eGFR)が性別、年齢、体格などで標準化されたように、SDB の重症度もまた年齢や性別を考慮すべきで、標準化あるいは補正された新しい重症度の指標が必要であると考えられた。

## E. 結語

肥満治療で漢方薬を処方する上で、その治療効果をあげるためには、東洋医学的診断を取り入れる必要もあると考えられ、多

施設間での共同研究では、旧・AASM2007 どちらの AHI 判定基準を用いるのかを統一する必要がある。また、SDB の重症度を考える上で、年齢、体格などを勘案し、個体に対する影響度を考慮した新しい基準も考える必要があると考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 参考文献

- 1) The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events; Rules, Terminology and Technical Specifications, 2007.

## 9. 小児 OSAS のスクリーニングおよび成人 OSAS のセファログラム、 レム関連性の臨床意義に関する研究

研究分担者 宮崎 総一郎  
滋賀医科大学睡眠学講座 特任教授

### 研究要旨

（平成 22 年度）小児領域における睡眠時無呼吸症スクリーニング装置として、無拘束測定が可能である SD-101 の有用性を評価した。

（平成 23 年度）頭位による気道径の変化に影響を与える因子を明らかとするため、成人患者 77 名を対象とし、頭位を水平、前屈、後屈に変化させたセファログラム撮影を行い、各頭位での気道径の変化について検討し、前屈、後屈での変化にはそれぞれ異なる要因が関与していることを報告した。

（平成 24 年度）レム関連睡眠時無呼吸の発現に対する睡眠体位の影響を明らかとすることを目的として、OSAS 患者を仰臥位、側臥位における呼吸障害のレム関連性の有無によって 4 群に分類し、群間比較を行った。仰臥位、側臥位それぞれのレム関連性の有無を確認することで、より詳細な OSAS の病態把握が可能となることを報告した。

### A. 研究目的

- (1) 小児領域における睡眠時無呼吸症スクリーニング装置として、無拘束測定が可能である SD-101 の有用性を評価する。
- (2) 頭位による気道径の変化に影響を与える因子を明らかとする。
- (3) レム関連睡眠時無呼吸の発現に対する睡眠体位の影響を明らかとする。

### B. 研究方法

- (1) 10 才未満の睡眠時無呼吸症疑い小児を対象とし、SD-101 とポリソムノグラフィー同時記録を行い、比較検討した。
- (2) 睡眠呼吸障害の診断目的にて受診した成人患者 77 名を対象とし、頭位を水平、前屈、後屈に変化させたセファログラム撮影を行い、各頭位での気道径の変化について検討した。
- (3) OSAS 患者 214 名を仰臥位、側臥位に

おける呼吸障害のレム関連性の有無によって4群に分類し、群間比較を行った。①仰臥位、側臥位ともにレム関連性が認められる群(SLR群)、②仰臥位でのみレム関連性が認められる群(SR群)、③側臥位でのみレム関連性が認められる群(LR群)

### C. 研究結果

(1)43名の小児の解析を行い、両装置におけるRDIに強い相関を認めた( $r=0.945$ ,  $p<.0001$ )。

(2)下気道径の変化と相関する因子は、前屈では水平位の下気道径の長さ、下顎舌骨間距離、後屈では性別(男)、BMIの低さ、回転角度、水平位の下気道径の長さであった。

(3)各群の割合は、SLR群:5.6%、SR群:20.0%、LR群:13.1%、NR群:60.3%であった。SLR群、SR群はLR群、NR群に比べAHI<sub>total</sub>が有意に低値であった。SLR群では他群に比べ、有意に女性の占める割合が高かった。

### D. 考察

(1)SD-101のPSGに対する診断精度はカットオフ値を $AHI\geq 1$ とすると感度は高いが陽性尤度比が低く、 $AHI\geq 5$ では感度はやや低い陽性尤度比が著明に高く、陰性尤度比も1以下と良好である。

(2)下気道径の前屈、後屈での変化にはそれぞれ異なる要因が関与していることが示唆された。気道径と睡眠呼吸障害の重症度とは相関関係があるため、病態の理解には頭位による影響も考慮する必要がある。

(3)体位別にレム関連性の群分けを行うと、重症度や男女比などに差が認められ、各群が異なる病態を有していることが明らかとなった。今後これらの病態の違いが、予後に与える影響についてさらなる検討が必要である。

### E. 結論

(1) $AHI\geq 5$ におけるSD-101のSASスクリーニング検査能は高いと評価できる。

(2)前屈と後屈による気道径の変化にはそれぞれ異なる要因が関与している。

(3)位別のレム関連性の有無によって群分けを行うことにより、病態の相違がより明確となった。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi R, Miyazaki S, Karaki M, Hara H, Kikuchi A, Kitamura T, Mori N: Nasal resistance in Japanese elementary schoolchildren: Determination of normal value. *Acta Oto-Laryngologica* 132: 197-202, 2012.
- 2) Komada I, Miyazaki S, Okawa M, Nishikawa M, Shimizu T: A new modification of uvulopalatopharyngoplasty for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Auris Nasus Larynx* 39:

- 84-89, 2012.
- 3) Kim SJ, Choi JH, Kim EJ, Lee SK, Lee SH, Jun YJ, Kim JH, Miyazaki S, Shin C:A Prospective Population-based Study of Total Nasal Resistance in Korean Subjects. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 5: 39-43, 2012.
  - 4) 宮崎総一郎, 北村拓朗：耳鼻科－睡眠時無呼吸症候群診療に関連して－（特集：各診療科から一言）. *Mebio* 29(3): 126-128, 2012.
  - 5) 北村拓朗, 宮崎総一郎：いびき，睡眠呼吸障害．*耳喉頭頸* 84(5):111-117,2012.
  - 6) 宮崎総一郎, 北村拓朗：睡眠からみた小児睡眠呼吸障害．*日本耳鼻咽喉科学会会報* 115(9): 830-835, 2012.
  - 4) Miyazaki S: Usefulness of intraesophageal and upper airway pressure monitoring. *Instructional Courses, X World Congress on Sleep Apnea, Roma, 2012.8.27-9.1*
  - 5) Miyazaki S: Nose and Sleep. Lunch with the Professor, *X World Congress on Sleep Apnea, Roma, 2012.8.27-9.1*
  - 6) Miyazaki S: Better understanding of OSAS in view point of Sleep Medicine. *Scientific Program, X World Congress on Sleep Apnea, Roma, 2012.8.27-9.1*

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

2. 学会発表

- 1) 北村拓朗、宮崎総一郎：「睡眠呼吸障害患者における頭位による気道径の変化」第25回日本口腔・咽頭科学会総会学術講演会，H24年9月（熊本）
- 2) Miyazaki S: Role and impact of Nose on Sleep Disorder Breathing. *Royal College of Otolaryngologists-Head and Neck Surgeons of Thailand, Thailand, 2012.4.24-26*
- 3) Miyazaki S: Sleep Hygiene in OSA. *Advanced Surgical Techniques for Obstructive Sleep Apnea A Hands-On Cadaver Workshop, Saint Louis, 2012.4.26-28*

## 10. グレリンの睡眠時無呼吸患者における臨床病態的意義

研究分担者 赤水 尚史

和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

### 研究要旨

グレリンは、成長ホルモン分泌促進作用、摂食促進、エネルギーバランスに対する生物作用、糖代謝への影響、など多彩な生理・薬理作用を有する。また、血中グレリン濃度は、BMIと逆相関してエネルギー状態を反映していると考えられており、肥満患者では低下している。我々は以前、睡眠時無呼吸患者のCPAP治療前後の血中グレリン濃度を測定し、同治療によって血中グレリン濃度が低下することを報告した。さらに、睡眠時無呼吸患者の食後負荷における血中グレリン濃度の変動を現在検討している。そこで本研究では、防風通聖散及び大柴胡湯治療による同患者の血中グレリン濃度の変動を測定し、同治療や同症におけるグレリンの臨床病態的意義を検討することとした。

### A. 研究目的

グレリンは主に胃で産生されるが、成長ホルモン(GH)分泌促進作用、摂食促進、エネルギーバランスに対する生物作用、糖代謝への影響、など多彩な生理・薬理作用を有する。グレリン投与によって、除脂肪体重の増加と体脂肪率の低下が認められる。また、血中グレリン濃度は、BMIと逆相関してエネルギー状態を反映していると考えられており、肥満患者では低下している。我々は以前、睡眠時無呼吸患者のCPAP治療前後の血中グレリン濃度を測定し、同治

療によって血中グレリン濃度が低下することを報告した。さらに、睡眠時無呼吸患者の食後負荷における血中グレリン濃度の変動を現在検討している。そこで本研究では、防風通聖散及び大柴胡湯治療による同患者の血中グレリン濃度の変動を測定し、同治療や同症におけるグレリンの臨床病態的意義を検討する。

### B. 研究方法

既存治療(栄養運動療法にCPAPまたは口腔内装置)が3カ月以上行われている肥満

残存(高血圧合併)、治療対象閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)患者に、肥満・高血圧の改善を目指して、肥満・高血圧に薬効を持つ防風通聖散、大柴胡湯の2剤を使用する randomized control trail(RCT)法にて臨床研究を行う。京大にて行われる年間20例2年間で40例の薬剤投与群(CPAP使用群にて防風通聖散や大柴胡湯を投与)に関して、血中グレリン(活性型グレリンとデスアシルグレリン)濃度を治療前と6カ月薬剤治療後に測定する。測定条件と方法は、午前中の可及的空腹時にEDTA-aprotinin入りスピッツに採血し、冷蔵遠心分離した血漿に1/10量の1N HClを加えたサンプルを用いて蛍光酵素免疫測定法(FEIA)で行う。同時に、体重、血圧、腹囲、CTによる内臓脂肪量、QOL(SF-36, J-ESS, PSQI, HADR, SAQLIなど)問診票、血球数、血糖、HbA1C、総コレステロール、HDL、LDLコレステロール、中性脂肪、レプチン、アディポネクチンなども測定する。また、グレリン分泌腫瘍からグレリン分泌細胞株の樹立を行い、グレリン分泌調節機構の検討を行った。

(倫理面への配慮)

臨床試験の実施に際しては、京都大学医学研究科医の倫理委員会の承認を受ける。

### C. 研究結果

京大で20例のサンプルを収集する予定である。

また、グレリンの分泌調節や作用を解明するために、グレリン分泌細胞株の樹立を行い、グレリン分泌調節機構の検討を行っ

た。その結果、インスリンやソマトスタチンがグレリン分泌を抑制し、アドレナリンやAVP/オキシトシンがグレリン分泌促進することを見いだした。

### D. 考察

臨床研究はすでに開始され、サンプルの収集は順調に進んでいる。また、グレリン分泌を直接調節するホルモンや神経伝達物質を見いだした。これらの所見は、グレリン分泌調節機構を明らかにするのみならず、グレリンシステムの包括的理解を深めると考えられ、睡眠時無呼吸症候群との関連研究にも有用と期待されよう。

### E. 結論

臨床研究が開始され、サンプルの収集中である。また、グレリン分泌細胞株を樹立し、その分泌調節機構の検討を行った。その結果、インスリンとソマトスタチンはグレリン分泌を抑制し、オキシトシンとバソプレッシンは同分泌を刺激することを見いだした。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Kawano K, Hattori Y, Iwakura H, Akamizu T, Maitani Y: Adrenal tumor volume in a genetically engineered mouse model of neuroblastoma determined by



- magnetic resonance imaging. *Exp Ther Med* 4(1): 61-64, 2012.
- 2) Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Kangawa K: Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa. *Methods Enzymol* 514: 381-98, 2012.
  - 3) Ariyasu H, Yamada G, Iwakura H, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Transgenic mice overexpressing ghrelin or ghrelin analog. *Methods Enzymol* 514: 371-7, 2012.
  - 4) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M: Japan Thyroid Association: Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 22(7): 661-79, 2012.
  - 5) Ihara Y, Kanda Y, Seo M, Watanabe Y, Akamizu T, Tanaka Y: Growth stimulating antibody, as another predisposing factor of Graves' disease (GD): analysis using monoclonal TSH receptor antibodies derived from patients with GD. *Endocr J* 59(7): 571-7, 2012.
  - 6) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M: Diagnostic criteria and clinico-epidemiological features of thyroid storm based on a nationwide survey. *Thyroid* 22(7):661-79. 2012.
  - 7) Akamizu T, Kangawa K: The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med* 23(3): 197-202, 2012.
  - 8) Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Transgenic overexpression of intraislet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 302(4): E403-8, 2012.
  - 9) Inaba H, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi S, Akamizu T, Komatsu M: Amiodarone-induced thyrotoxicosis with thyroid papillary cancer in multinodular goiter: case report. *Med Princ Pract* 21(2): 190-2, 2012.
  - 10) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J*

- Endocrinol 166(2): 235-40, 2012.
- 11) Morita M, Watanabe M, Inoue N, Inaoka C, Akamizu T, Tatsumi KI, Hidaka Y, Iwatani Y: Functional polymorphisms in TBX21 and HLX are associated with development and prognosis of Graves' disease. *Autoimmunity* 45(2): 129-36, 2012.
  - 12) Nakabayashi K, Tajima A, Yamamoto K, Takahashi A, Hata K, Takashima Y, Koyanagi M, Nakaoka H, Akamizu T, Ishikawa N, Kubota S, Maeda S, Tsunoda T, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Sasazuki T, Shirasawa S: Identification of independent risk loci for Graves' disease within the MHC in the Japanese population. *J Hum Genet* 56(11): 772-8, 2012.
  - 13) Muneki Nakatani, Hideyuki Sasaki, Seigo Kurisu, Hiroyuki Yamaoka, Shohei Matsuno, Hiroshi Yamasaki, Hisao Wakasaki, Hiroto Furuta, Masahiro Nishi, Takashi Akamizu, Kishio Nanjo: Numbness and paresthesia in bilateral toes and soles, and disproportional sweating restricted to face and trunk are suitable symptoms useful for the diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy. *Journal of Diabetes Investigation* 2(6): 464-473, 2011.
  - 14) Shohei Matsuno, Hideyuki Sasaki, Hiroshi Yamasaki, Hiroyuki Yamaoka, Kenichi Ogawa, Muneki Nakatani, Tohru Hamanishi, Asako Doi, Yoshio Nakano, Hisao Wakasaki, Hiroto Furuta, Masahiro Nishi, Takashi Akamizu, Kishio Nanjo: Pro198Leu missense polymorphism of the glutathione peroxidase 1 gene might be a common genetic predisposition of distal symmetric polyneuropathy and macrovascular disease in Japanese type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes Investigation* 2(6): 474-482, 2011.
  - 15) Nasu T, Miyata K, Uno A, Kawashima A, Kondo M, Akamizu T, Nakao T Successful treatment of protein-losing gastroenteropathy with steroid pulse and immunosuppressive therapies in a patient with sjögren syndrome. *Case Rep Gastroenterol* 5(2):372-7, 2011.
  - 16) Takayuki Ota, Yoshio Nakano, Masahiro Nishi, Shohei Matsuno, Hiromichi Kawashima, Takayuki Nakagawa, Tomoyuki Takagi, Hisao Wakasaki, Hiroto Furuta, Taisei Nakao, Hideyuki Sasaki and Takashi Akamizu: A Case of Liver Abscess Caused by *Edwardsiella tarda*. *Internal Medicine* 50: 1439-1442, 2011.
  - 17) Akamizu T, Kangawa K: Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect. *Peptides* 32: 2295-2300, 2011.

- 18) Tomizawa R, Watanabe M, Inoue N, Takemura K, Hidaka Y, Akamizu T, Hayakawa K, Iwatani Y. Association of functional GTR gene polymorphisms related to expression of glucocorticoid-induced tumour necrosis factor-receptor (GTR) molecules with prognosis of autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol.* 165(2):141-7, 2011.
- 19) Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. Oxytocin and Dopamine Stimulate Ghrelin Secretion by the Ghrelin-Producing Cell Line, MGN3-1 in Vitro. *Endocrinology* 152(7):2619-25, 2011.
- 20) Akamizu T, Kangawa K. Ghrelin for cachexia. *J Cachex Sarcopenia Muscle.* 2010 Dec;1(2):169-176.
- 21) Inoue N, Watanabe M, Morita M, Tatusmi K, Hidaka Y, Akamizu T, Iwatani Y. Association of functional polymorphisms in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol.* 2011 Mar;163(3):318-23.
- 22) Yamada G, Ariyasu H, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Nakao K, Kangawa K: Generation of transgenic mice overexpressing a ghrelin analog. *Endocrinology* 151(12):5935-40, 2010.
- 23) Inoue N, Watanabe M, Morita M, Tomizawa R, Akamizu T, Tatsumi K, Hidaka Y, Iwatani Y: Association of functional polymorphisms related to the transcriptional level of FOXP3 with prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol* 162(3):402-6, 2010.
- 24) Hattori Y, Kanamoto N, Kawano K, Iwakura H, Sone M, Miura M, Yasoda A, Tamura N, Arai H, Akamizu T, Nakao K, Maitani Y: Molecular characterization of tumors from a transgenic mouse adrenal tumor model: comparison with human pheochromocytoma. *Int J Oncol* 37(3):695-705, 2010.
2. 学会発表
- 1) Kazuo Chin, Kimihiko Murase, Yoshiro Toyama, Yuka Harada, Tsuneto Akashiba, Koichiro Tatumi, Yuichi Inoue, Makoto Satoh, Shigeru Sakurai, Hiroki Sakakibara, Toshiaki Shiomi, Hiroshi Kimura, Soichiro Miyazaki, Toru Tsuda, Kazuhisa Bessho, Kazuya Yoshida, Kenji Ueshima, Takashi Akamizu, Hiroshi Kadotani, Yuma Hoshino, Toru Oga : The comparison of the effect of two Chinese herbal medicines (Bofu-tsusho-san and Dai-saiko-to) on metabolic disorders in obstructive

sleep apnea patients with sustained obesity and hypertension. The 17th Congress of the APSR December 14-16, 2012 Hong Kong

- 2) 船橋友美, 竹島健, 若崎久生, 西理宏, 玉川えり, 山岡博之, 宮本和佳, 古川安志, 稲葉秀文, 佐々木秀行, 赤水尚史: チアマゾール使用中にぶどう膜炎を来した HTLV-1 陽性 Basedow 病の一例. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 2012 年 11 月 29 日 - 12 月 1 日 福岡市
- 3) 竹島健, 原田沙耶, 船橋友美, 玉川えり, 山岡博之, 宮本和佳, 古川安志, 稲葉秀文, 若崎久生, 西理宏, 赤水尚史: バセドウ病治療経過中に褐色細胞腫クリーゼを来した 1 例. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 2012 年 11 月 29 日 - 12 月 1 日 福岡市
- 4) 稲葉秀文, 竹島健, 古川安志, 船橋友美, 玉川えり, 山岡博之, 宮本和佳, 太田敬之, 若崎久生, 西理宏, 赤水尚史: 妊娠に伴う甲状腺中毒症に関する検討. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 2012 年 11 月 29 日 - 12 月 1 日 福岡市
- 5) 宮本和佳, 船橋友美, 玉川えり, 竹島健, 早川隆洋, 山岡博之, 古川安志, 稲葉秀文, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史: 橋本病と木村病に外眼筋腫大と眼瞼腫脹を合併し高 IgG4 血症を呈した一例. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 2012 年 11 月 29 日 - 12 月 1 日 福岡市
- 6) 古川安志, 松野正平, 玉川えり, 竹島健, 宮本和佳, 稲葉秀文, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史: 甲状腺眼症の合併が疑われた多中心性キャスルマン病の一例. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 2012 年 11 月 29 日 - 12 月 1 日 福岡市
- 7) 赤水尚史: シンポジウム 2 バセドウ病外科治療の変遷「特別発言」. 第 45 回日本甲状腺外科学会学術集会 2012 年 10 月 4 - 5 日 横浜市
- 8) 石橋達也, 稲葉秀文, 田中宏典, 古川安志, 太田敬之, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史: 多発性嚢胞腎の経過中に DIHS を来し, 続いて 1 型糖尿病と橋本病を発症した一例. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 19 - 21 日 名古屋市
- 9) Takashi Akamizu, Tetsuro Sato, Osamu Isozaki, Atsushi Suzuki, Shu Wakino, Tadao Iburi, Kumiko Tsuboi, Tsuyoshi Monden, Tsuyoshi Kouki, Naotetsu Kanamoto, Hajime Otani, Satoshi Teramukai, Masatomo Mori : Novel Diagnostic Criteria and Clinico-Epidemiological Features of Thyroid Storm Based on a Japanese Nationwide Survey. Takashi Akamizu, Tetsuro Sato, Osamu Isozaki, Atsushi Suzuki, Shu Wakino, Tadao Iburi, Kumiko Tsuboi, Tsuyoshi Monden, Tsuyoshi Kouki, Naotetsu Kanamoto, Hajime Otani, Satoshi Teramukai, Masatomo Mori : Novel