

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、診断、病態、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。

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/m²）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。

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。

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

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。

OSA 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。

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

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/m²) 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。

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。

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

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

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

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

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。

3 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/m²) 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

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 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。

PSG 検査の結果、AHI-A < 5 の正常群は 5 例、5 AHI-A < 30 の軽・中等症群は 7 例、AHI-A 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 ± 0.97kal/day、軽・中等症群:28.0 ± 0.70kal/day、重症群:30.3 ± 1.43kal/day で、重症群は正常群より約 2.5kcal/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 ± 0.025、軽・中等症群:0.90 ± 0.053、重症群:0.90 ± 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)。

AHI-C は、NAS 装着により全例で低下した (非装着時: 31.9 ± 22.6 回/時、装着時: 16.2 ± 15.7 回/時)。その内訳である AI は、非装着時の 18.0 ± 18.0 回/時から装着時には 2.1 ± 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 ± 16.1 回/時、装着時 13.5 ± 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 ± 27.4 回/時、76.8 ± 12.4% から、装着時には 13.5 ± 14.6 回/時、82.8 ± 13.2% に、睡眠の指標である Arousal Index も、非装着時の 28.4 ± 18.3 回/時から非装着時には 17.5 ± 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

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、その乖離の程度が強いといわれる非肥満群においても AUC は high Accuracy で、AHI-C - 10 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。

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(OOSA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。

NAS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

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。

OSA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。

NAS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. Worldsleep2011. 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