

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

7. 睡眠時無呼吸症候群の病態研究

研究分担者	神原 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 1 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) BMI30Kg/m² 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（HClO 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¹⁾。このうち麻黄はエフェドリンを多く含み、甘草、荊芥、連翹にはホスフォエステラーゼ阻害作用がある¹⁾。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する。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¹⁾。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係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 Physician 29(8):1111-1115，2009。
- 8) 榊原博樹：閉塞性睡眠時無呼吸症候群，別冊日本臨牀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，日本臨牀 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

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

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 ± 10 歳（19 ~ 65 歳）、平均 BMI は 23.2 ± 3.3 kg/m²（15.5 ~ 47.8 kg/m²）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, Costarino 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-disordered 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) 榎原博樹, 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, 榎原博樹, 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