

## 睡眠時無呼吸-低呼吸症候群と メタボリックシンドローム

陳 和 夫\*

### はじめに

メタボリックシンドロームはインスリン抵抗性、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、血圧高値を個人に合併する心血管病易発症状態であるとされ、多数の分野から注目されている<sup>1)</sup>。National Cholesterol Education Program (NCEP)の Adult Treatment Panel III (ATP III)による基準<sup>2)</sup>、World Health Organization (WHO)<sup>3)</sup>などの海外の基準が報告されていたが、本邦でも2005年4月に8学会よりなるメタボリックシンドローム診断基準検討委員会よりメタボリックシンドロームの定義と診断基準が示された(表

1)<sup>1)</sup>。メタボリックシンドロームの第一の臨床的帰結は心血管病であり、診断は心血管病予防のために行うと報告されている<sup>1)</sup>。

睡眠呼吸障害中、閉塞型睡眠時無呼吸-低呼吸症候群 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: OSAHS)は最も頻度の多い病態であるが、OSAHSの診断、治療も OSAHS による日中の過度の眠気などの臨床症状の改善と OSAHS による脳心血管障害発症<sup>4)</sup>予防のために行う。メタボリックシンドロームの病態としては、①内臓脂肪(腹腔内脂肪)蓄積、②インスリン抵抗性、耐糖能異常、③動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、④血圧高値、⑤その他

表1 メタボリックシンドロームの診断基準<sup>1)</sup>

内臓脂肪(腹腔内脂肪)蓄積	
ウエスト周囲径	男性 $\geq 85$ cm 女性 $\geq 90$ cm
(内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100$ cm <sup>2</sup> に相当)	
上記に加え以下のうち2項目以上	
高トリグリセライド血症 かつ/または 低 HDL コレステロール血症	$\geq 150$ mg/dl  <40mg/dl 男女とも
収縮期血圧 かつ/または 拡張期血圧	$\geq 130$ mmHg  $\geq 185$ mmHg
空腹時高血糖	$\geq 110$ mg/dl

\*CT スキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。

\*ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。

脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の midpoint の高さで測定する。

\*メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない。

\*高 TG 血症、低 HDL コレステロール血症、高血圧、糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合は、それぞれの項目に含める。

\*糖尿病、高コレステロール血症の存在はメタボリックシンドロームの診断から除外されない。

\*京都大学医学部附属病院理学療法部

の病態があげられているが<sup>1)</sup>、本書の他項で睡眠呼吸障害と高血圧については述べられているので、本稿ではメタボリックシンドロームに関連する他の4つの病態の関連について述べる。

### OSAHSの病態生理<sup>4)</sup>

睡眠時無呼吸-低呼吸および無呼吸-低呼吸後の再呼吸により低酸素血症、低酸素血症からの回復、高PaCO<sub>2</sub>血症、胸腔内圧の変動、短期覚醒などが起こる、この短期覚醒に伴って、交感神経活動が亢進し短期覚醒直後に一過性の血圧の上昇がみられ、この無呼吸と短期覚醒に伴う血圧の変動のた

め、OSAHS患者は夜間睡眠中に高血圧になるとされ、夜間の高血圧を伴う血圧変動がOSAHS患者の昼間の高血圧合併に関与している可能性が示唆されてきた(図1)。また、睡眠時無呼吸および無呼吸後の再呼吸は、低酸素血症、低酸素血症からの回復を起こすので、虚血・再灌流と同様な組織障害を起こすのではないかと考えられている。図2のように閉塞型無呼吸による低酸素血症などは交感神経活動の亢進、血管内皮機能不全、血管への酸化ストレス、炎症、凝固機能の亢進、代謝機能障害を起こし、脳・心血管障害を誘発すると考えられつつある。

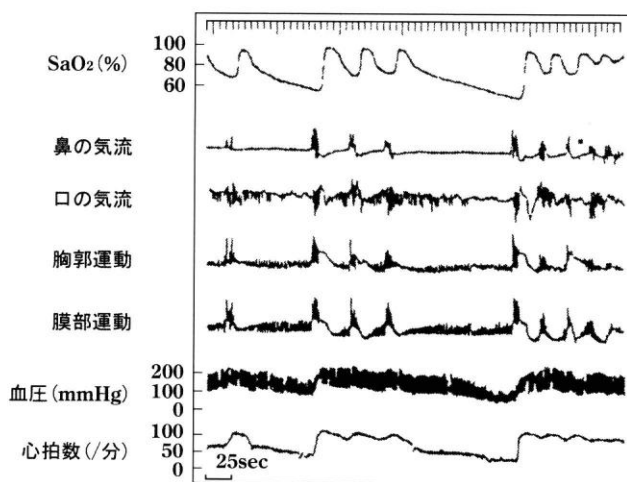


図1 OSAHS患者のポリソムノグラフィー  
短期覚醒直後の再呼吸時に血圧の上昇がみられる。

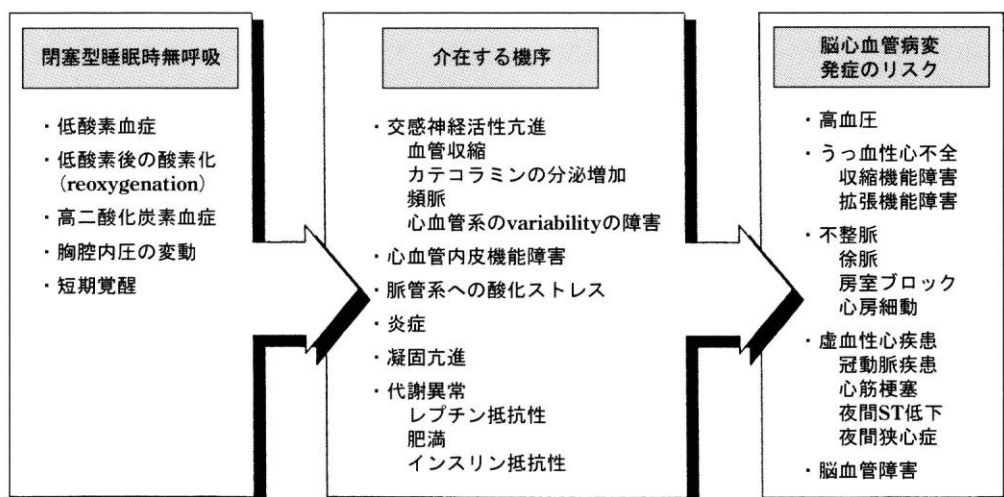


図2 OSAHSと脳心血管病変の関連<sup>4)</sup>

OSAHS と腹部肥満<sup>5,6)</sup>

肥満には臀・下腿 (gluteofemoral) 肥満と中心性 (central) 肥満が知られている。中心性肥満は腹部肥満、内臓脂肪蓄積型肥満ともいわれる肥満型である。内臓脂肪蓄積型肥満は臀・下腿肥満に比し、心・脳血管障害、糖尿病、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、インスリン抵抗性の危険度が高いと考えられている。このような背景のもとで、本邦のメタボリックシンドロームの診断基準の必須項目に内臓脂肪蓄積が入っている。すなわち内臓脂肪蓄積をメタボリックシンドロームの上流因子としてとらえている。

OSAHS の肥満型は中心性肥満との報告が多い。CT で測定した臍部における腹部内臓脂肪量は apnea and hypopnea index (AHI) と有意な一次相関を示したとの報告もみられる<sup>7~9)</sup>。また、OSAHS 患者の内臓脂肪量は半年以上の長期経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure: nCPAP) 療法により体重の変化無しに有意に低下したと報告されている<sup>10)</sup>。OSAHS における肥満の脂肪沈着の分布が内臓脂肪優位型であるとの報告以外にも上気道にも有意に脂肪が沈着し、気道を有意に狭窄させているのではないかと考えられている<sup>11)</sup>。したがって、OSAHS が体内の脂肪の分布に影響を与える可能性も否定できず、メタボリックシンドロームと OSAHS は関連が示唆される。

閉塞型 SAS と耐糖能<sup>5,6)</sup>

OSAHS については高インスリン血症が指摘され、

nCPAP によりインスリン抵抗性は改善されるという報告、OSAHS とインスリン抵抗性の関連は肥満によるものであるとの報告、BMI 36~38kg/m<sup>2</sup> 程度の高度肥満症例において、OSAHS は体重一致のコントロールに比し有意にインスリン抵抗性がみられると様々な報告がなされたが、近年報告された2つの大規模人数のインスリン抵抗性を homeostasis model assessment method (HOMA) index で測定した報告では OSAHS とインスリン抵抗性は体重とは独立に関連していると報告されている<sup>12,13)</sup>。また、クランプ法で調べた報告でも OSAHS は体重とは独立にインスリン抵抗性に関連していたが、特に非肥満群において OSAHS の影響は大であった<sup>14)</sup>。我々の成績でも、nCPAP 治療初日よりインスリン値は変化を認めなかったが血糖値の低下をみている<sup>15)</sup>。

上記のように既に多くの臨床研究が睡眠呼吸異常 (主に閉塞型睡眠時無呼吸) と糖代謝異常の関連を指摘していたが、米国での最近の大規模コホート (n=2656, Sleep Heart Health Study: SHHS) 研究では、睡眠呼吸異常が睡眠1時間当たり5~14.9回の軽度睡眠時呼吸異常ではオッズ比 1.27 (95%信頼区間: 0.98, 1.64)、15回以上の中等度から重度の睡眠時呼吸異常ではオッズ比 1.46 (95%信頼区間: 1.09, 1.97) の空腹時血糖での耐糖能異常 (p<0.01) が認められている<sup>16)</sup>。睡眠呼吸異常に関連した低酸素血症が年齢、性、body mass index、腹部周囲径と独立して耐糖能異常に関連していたと報告されている (図3)<sup>16)</sup>。また、4時間以上の nCPAP 治療により血糖値、HbA1c の改善も報告されてい

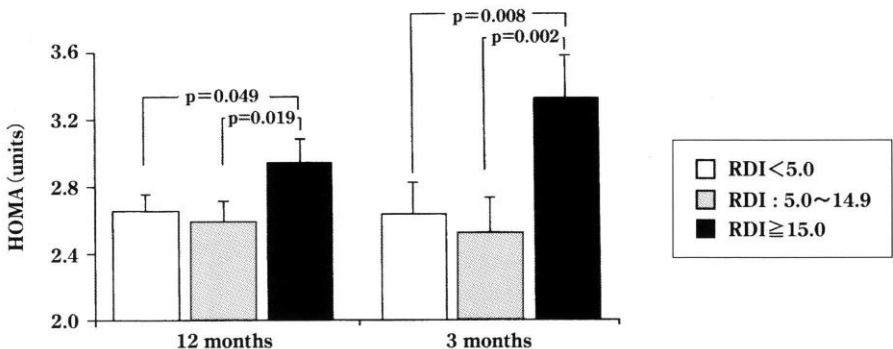


図3 年齢、性、喫煙歴、BMI、腹部周囲径、および自己申告の睡眠時間によって補正された homeostasis model assessment index (HOMA 指数) と睡眠呼吸障害指数 (respiratory disturbance index: RDI) の関連<sup>16)</sup>

睡眠呼吸検査と血液検査の間隔が12ヵ月 (n=1,067) と3ヵ月 (n=405) のデータ。睡眠呼吸検査と血液検査の間隔が短いほど呼吸異常が HOMA 指数に大きな影響を与えている。RDI は AHI にほぼ同意。

る<sup>17)</sup>。ただし一部依然として反論意見<sup>18)</sup>もあり、今後さらなる細分化された検討が加えられる可能性がある。

### SAS と脂質代謝<sup>5,6)</sup>

Ipらの報告によると6ヵ月のnCPAP治療により、体重の変化が無いにも拘わらず血清の中性脂肪値が有意に低下したとされる。最近の報告では1ヵ月のnCPAP治療でtotal cholesterolが低下したと報告<sup>19)</sup>されたが、我々の検討でも、8ヵ月以上のnCPAP治療によりコレステロール値が有意に低下している<sup>10)</sup>。

### OSAHS とその他の病態

動脈硬化の発症進展に関与すると考えられている可溶性の接着分子(sICAM-1, sE-selectinなど)、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の血中濃度がOSAHS患者では高く、nCPAP療法で低下している<sup>20,21)</sup>。炎症性マーカーであるC-reactive protein(CRP)もアテロームプラーク内にみられ、接着分子の発現などを介して血管障害発症の独立危険因子と考えられているが、OSAHS重症度とCRPの血中濃度間に有意な相関が見られている<sup>22,23)</sup>。虚血・再灌流と同様な効果を与える可能性がある閉塞型呼吸は、hypoxia-inducible factor-1(HIF-1)などの転写因子を介して、VEGF、接着分子などを制御している可能性がある。

脂肪細胞由来のレプチンは摂食抑制と交感神経活動の亢進を惹起し、エネルギー代謝調節系において重要な役割を担っているが、高血圧、インスリン抵抗性との関連も指摘されている。肥満者では、体脂肪率の増加に伴って血中レプチン濃度が上昇しているにも拘らず、摂食活動が続き肥満も是正されないのは、レプチン抵抗性によると考えられている。肥満の程度が同等である肥満患者においてはOSAHSのある肥満患者のレプチンの血中濃度がより高いことが示され、レプチン抵抗性にOSAHSの関与が疑われている(図2)。血中レプチン濃度の上昇は心筋梗塞、脳出血発症のリスクファクターであるとの報告がみられていたが、レプチンノックアウトマウスを用いた研究より血管障害に続いて起こる動脈血栓にレプチンは血小板のレプチン受容体を介して関与していることが示

されている<sup>24)</sup>ので、OSAHSのない同程度の肥満患者よりもレプチン濃度の高いOSAHS患者はより血栓を起こしやすいとも考えられる。

### OSAHS と脳心血管障害

10年間の経過観察ではAHI 30以上の重症OSAHS患者においては致死的な心血管障害のオッズ比は2.87倍、非致死的な心血管障害のオッズ比は3.17倍であるが1日4時間以上のnCPAP治療により予後は対照群と同等になっている<sup>25)</sup>。また、OSAHS患者は午前0時から6時の間に心臓突然死になる確率が高く、OSAHS無し群に比較してAHI 40以上ではオッズ比2.6倍と報告されている<sup>26)</sup>。

### おわりに

OSAHS患者はOSAHSの無いコントロールに比し、メタボリックシンドロームの頻度は40%以上高く、オッズ比は9.1(95%信頼区間:2.6~31.2)との報告もみられる<sup>27)</sup>。メタボリックシンドロームの基本的病態の一つとしてOSAHSが起こってくるのか、OSAHSの無呼吸低呼吸に伴う頻回の低酸素血症、またはその他の影響(図2)がメタボリックシンドローム構成因子を増悪させるのか<sup>28)</sup>、nCPAPなどの適正な治療がメタボリックシンドロームに与える影響などの解析は今後解決すべき重要な課題である。

### 文 献

- 1) メタボリックシンドローム。メタボリックシンドローム診断基準検討委員会。日内会誌 2005; 94: 794-809.
- 2) Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
- 3) World Health Organization, Definition, diagnosis and classification of diabetes and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO\\_NCD99.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD99.2.pdf). Accessed December 12, 2003.
- 4) Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK: Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906-14.
- 5) 陳 和夫: 生活習慣病としてのOSAHS. 総合臨床

- 2003; 52: 3047-53.
- 6) 陳 和夫: 肥満と内分泌疾患. 睡眠時無呼吸症候群の診断と治療. III 病態と合併症. 日内会誌 2004; 93: 1120-6.
  - 7) Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP: Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 211-24.
  - 8) Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al: Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 1997; 241: 11-8.
  - 9) Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, et al: Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 122: 829-39.
  - 10) Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al: Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999; 100: 706-12.
  - 11) Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, et al: Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 280-3.
  - 12) Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, et al: Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677-82.
  - 13) Ip MS, Lam B, Ng MM, et al: Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-6.
  - 14) Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al: Continuous positive airway pressure treatment rapidly improve insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 156-62.
  - 15) Shimizu K, Chin K, Nakamura T, et al: Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax* 2002; 57: 429-34.
  - 16) Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al: Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. The Sleep Heart Health Study. *Am J epidemiol* 2004; 160: 521-30.
  - 17) Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, et al: Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005; 165: 447-52.
  - 18) Sanders MH, Givelber R: Sleep disordered breathing may not be an independent risk factor for diabetes, but diabetes may contribute to the occurrence of periodic breathing in sleep. *Sleep Med* 2003; 4: 349-50.
  - 19) Robinson GV, Pepperell JCT, Segal HC, et al: Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004; 59: 777-82.
  - 20) Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al: Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000; 109: 562-7.
  - 21) Schulz R, Hummel C, Sabine H, et al: Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 67-70.
  - 22) Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al: Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
  - 23) Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al: Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129-34.
  - 24) Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, et al: Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA* 2002; 287: 1706-9.
  - 25) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente, 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* 2005; 365: 1046-53.
  - 26) Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al: Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-14.
  - 27) Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al: Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-41.
  - 28) Gami AS, Somers VK: Obstructive sleep apnoea, metabolic syndrome, and cardiovascular outcomes. *Eur Heart J* 2004; 25: 709-11.