

睡眠時無呼吸症候群（SAS）における発症要因としての肥満

Obesity/Over weight as a causative factor in sleep apnea syndrome (SAS)

櫻井 滋¹⁾、鈴木 智²⁾、大谷信夫³⁾

Shigeru Sakurai MD¹⁾, Satoshi Suzuki MD²⁾, Tomoko Sakurai MD²⁾, Nobuo Ohya MD²⁾

¹⁾ 岩手医科大学第三内科（講師）

¹⁾ Third department of internal medicine, Iwate medical university, School of medicine.

²⁾ 静眠堂スリープラボシステムズ（研究員）

²⁾ Research associates in Seimindo Sleep Lab Systems

³⁾ 金沢医科大学呼吸器内科（名誉教授）

³⁾ Division of respiratory medicine, Kanazawa medical university, School of medicine.

はじめに

SAS が我が国に紹介された時点では、高度の肥満に伴う特殊な呼吸障害として認識され、それがために肥満の解消によって治癒可能な病態であり、合併症の多くは肥満そのものによると理解されてきた。しかし、今日では SAS は「肥満」の影響を除外した場合でも、高血圧症の明らかな危険因子であることが明らかになっている¹⁾。また、虚血性心疾患や脳血管障害の発症率を高め²⁾、ひいては生命予後をも悪化させる³⁾。さらに、最近の研究によりアジア系の人種では肥満よりも下顎の形態異常を中心とする骨顔面形態が関与し、さらには鼻呼吸障害、咽頭の解剖学的異常や上気道筋群の機能的異常、内分泌や神経調節など、複合的な要因によって生じる症候群であることが次第に明らかとなっている。

しかし、これらの知見が蓄積された今日においてもなお SAS の発症要因として、肥満という要素が重要であることは論を待たない。中でも閉塞型無呼吸低呼吸症候群（OSAHS）における最も重要なリスクファクターであることには変わりはない。事実、いくつかの断面調査が、一貫して体重増加と OSAHS 発症リスクの関連を認めている⁴⁾。ある研究では肥満者の 40%に明らかな睡眠時無呼吸症が認められ、OSAHS 患者の 70%が肥満者であったとしている⁵⁾。さらに、無作為に選ばれたウィスコンシン州住民 690 人における前向き研究では 10%の体重増加は睡眠時無呼吸症発生オッズが 6 倍に増加すること、10%の減量で 26%の AHI 減少が期待できるとしている⁶⁾。同様に他の症例対象研究でも OSAHS 患者の減量が無呼吸頻度に有意の減少をもたらしたと報告されている⁷⁾⁸⁾。

肥満が OSAHS のリスク因子となる理由

OSAHS の発症リスクとしての肥満に関する、正確な機構はいまだ明らかにされていない。上気道への脂肪の沈着や上気道の解剖学的変化の結果であるという、従来からの仮説がい

まだに信じられている一方、OSAHS 患者では減量に伴い上気道の虚脱性減少が見られる⁹⁾ことから、単純に形態的な要素ばかりではない可能性も指摘されている。少なくとも、OSAHS と肥満の関係はおそらく多因子的なつながりと考えられ、この関連性は患者の生活習慣や行動 (life style や behavior) などが影響している。

例えば、OSAHS 患者では眠気のために日中の身体活動性が低下することが指摘されている。また、体重の増加には内分泌の調節障害が関与している。代表的な例として Leptin に関する知見がある。Leptin は *ob* 遺伝子により脂肪細胞で産生される蛋白で⁹⁾、食欲を抑制しエネルギー消費を増加させて体重減少を誘導する。しかし、肥満者では Leptin の値が高く¹⁰⁾、一方で肥満は持続している。このことは Leptin に対する耐性の存在として理解されている。同様に OSAHS の男性患者では正常者に比して 50%以上、血漿中 Leptin 値が高い¹¹⁾。このことも OSAHS 患者が肥満になりやすいことと関連している可能性があると考えられる。さらに、Leptin は化学反射機能および呼吸調節に重要な影響を及ぼす¹⁰⁾ことが知られており、肥満により誘発される何らかの中樞神経における変化が、気道の緊張度や換気調節の安定性に影響を与えることも考えられる。

このように、肥満そのものが原因というよりも肥満に関連する多くの因子が発症に関与していると考えるのが妥当であろう。それぞれの機能が互いに影響しあって肥満あるいは OSAHS という結果をもたらしているものと考えられる。

SAS に対する肥満のインパクト

米国国立衛生研究所(NIH)および世界保健機関(WHO)ガイドラインでは、体重を身長×身長で割った値すなわち body mass index (BMI)が 25 以上を過体重 (over weight)、BMI 30 以上を肥満 (obesity) と定義しているが、この基準によれば米国の過体重および肥満の有病率は極めて高い。例えば、男性の 60%、女性の 50%が現在過体重であり、それは成人 9700 万人に相当する¹²⁾。さらに、20%は BMI30 以上で、実際に肥満症であるといわれている。過体重の成人人口は 1960 年と比較して 2 倍になり、10 代では 3 倍になったともいわれている。わが国の過体重以上の人口は厚生労働省によれば男性 (20-69 歳) が 29.4%、女性 (40-69 歳) が 26.4%とされており、全体として米国よりは有病率が低いことから OSAHS に対するインパクトも小さいと考えられがちである。

しかし、実際には欧米人 OSHAS 患者の 60 ないし 90%は BMI が 28 kg/m² 以上であると報告されているのに対し、本邦では顔面の形態上、欧米人に比して 2 から 3 kg/m² 程度低値であっても同程度の OSAHS を発症する可能性があると考えられ、AHI 20 以上の OSAHS の 30%は BMI 25 kg/m² 以下であるなどの報告がある。AHI 5 以上を基準とした場合、我々の施設で PSG 検査を受けた患者 291 名の BMI は 25 kg/m² 以上が 69%であるのに対し、30 kg/m² 以上は 28%に過ぎず、過体重ではあるが肥満ではないという日本人 SAHS の姿を垣間見ることができる。前述の Peppard らの報告⁷⁾では、4 年間における 10%の体重増加で AHI は 32%増加し、10%の体重増減少では AHI は 26%減少したという。また、10%の

体重増加は AHI が 15 以上になる確率を 6 倍に増加させるとしている。

肥満解消のみで OSAHS は治療しうるか

上述のように減量は OSAHS の有効な治療法ではあるものの、前述の Peppard らの報告⁷⁾では、結果的に 10%から 20%の減量が達成できた人は 690 人中 22 人 (3%) のみであり、AHI をおよそ 50%減少させるには 20%の減量が必要と予測されていることから、減量療法のみによる OSAHS 治療は一般に困難と考えるべきであろう。

さらに、肥満には臀・下腿肥満 (gluteo-femoral type) と中心性肥満 (central type) があり、中心性肥満は内臓脂肪蓄積型肥満ともいわれている。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。OSAHS に見られる肥満は中心性肥満が多いとされているが、陳らは OSAHS では内臓脂肪量が経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure : nCPAP) 療法を 6 ヶ月間以上継続することにより、体重の変化なしに有意の内臓脂肪量減少が見られたと報告している¹³⁾。臨床的にも OSAHS では診断に至る時期の数年間に急激に体重が増加したと訴える患者がまれでなく、肥満が OSAHS の発症を助長すると同時に OSAHS 自体が脂肪の沈着や肥満の発症に関与している可能性も否定できない。このように解剖学的な上気道構造の変化以外にも、睡眠状態における気道の虚脱しやすさ、言い換えると吸気時に生じる気道内の陰圧に抗して、気道の開放性を維持する筋の緊張度には個人差があり、この気道虚脱性の調節因子は明確な説明がなされていないため、その解明は今後の研究に待たねばならない。

仮に OSAHS が肥満の増悪因子であるならば、OSAHS に伴う肥満の改善は nCPAP 療法などにより容易になる可能性もある。(自験例：写真 1) このことから、OSAHS の治療として肥満の解消を目指す場合には nCPAP 療法による睡眠と呼吸の状態改善を無視することはできない。特に OSAHS に対する運動・栄養学的な治療を試みる際には、OSAHS 自体の重症度を信頼できる方法 (PSG=終夜睡眠ポリグラフ) で評価し、少なくとも減量の達成までの間、中等度以上 (AHI \geq 20 以上、あるいは PSG において睡眠障害が著しい) の OSAHS では nCPAP 療法の併用を前提とすべきであろう。さらに、精神心理学的問題を伴いやすい OSAHS 患者において、治療のための介入は患者の行動変容を期待することに他ならず、治療計画のデザインにあたっては患者に対する行動医学的な理解が必要である。そのため、OSAHS 患者の栄養サポートチーム (NST) には睡眠医学や行動医学に関する専門家の参加が必要であり、通常の NST にも増して学際的チームアプローチが望まれる。

終わりに

肥満が OSAHS の重要なリスクファクターであることに異論を唱えるものはいない。しかし、「OSAHS は肥満による疾患であり、肥満さえなければ発症しない」、「減量すれば問題は解決する」という類の単純な発想は OSAHS という全身疾患の本質を見誤る結果につな

がり、治療の効果が期待できないばかりか、患者の健康そのものに悪影響を与える場合すら考えられる。このように、OSAHS では肥満という現象を原因と結果の両面から理解し、さらには予防と発症後の治療とを区別してアプローチを考えることが重要である。



写真 1 nCPAP 療法 3 ヶ月後の体形変化（重症 OSAS 例）。

nCPAP 療法導入後、食事や運動の処方を行わずに 3 ヶ月で 20Kg 以上の減量が得られた。顎下部や腹部の脂肪量減少に注目。

¹ Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al: Association of Sleep-Disordered Breathing, Sleep Apnea, and Hypertension in a Large Community-Based Study JAMA. 2000;283:1829-1836

²Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al: Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease--Cross-sectional Results of the Sleep Heart Health Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001, 163:19-25

³ He J, Kryger MH, Zorick FJ. et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. Chest 1988; 94:9-14.

⁴ Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 1217-1239.

-
- ⁵ Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 1705-1711
- ⁶ Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000; 284: 3015-3021.
- ⁷ Smith PL, Gold AR, Meyers DA, et al. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 850-855
- ⁸ Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144: 494-498
- ⁹ O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, et al. Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol.* 2000; 119: 163-170
- ¹⁰ Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334:292–295.
- ¹¹ Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol.* 2000;279:H234–H237.
- ¹² Kuczmarski RJ, Flegal KM. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 1074–1081
- ¹³ 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 Aug 17;100(7):706-12.