

# 睡眠時呼吸障害と痴呆との関係解明

角谷 寛

## 研究のねらい

「睡眠時呼吸障害」とは、睡眠中に無呼吸・低呼吸をきたすものであり、眠気などの自覚症状を伴えば「睡眠時無呼吸症候群」と診断される最も頻度の高い睡眠障害である。2003年2月に睡眠時無呼吸症候群が新幹線運転手の居眠りの原因となったことは記憶に新しい。しかしながら、本邦における有病割合や、それがもたらす影響については不明であった。睡眠時呼吸障害の重症患者は睡眠時間1時間あたり30回以上もの低酸素状態を繰り返し、放置すれば認知障害、高血圧、不整脈を来す可能性がある。2003年の米国高血圧合同委員会報告(JNC-7)において二次性高血圧の原因の筆頭とされ、この点でも注目され始めている。

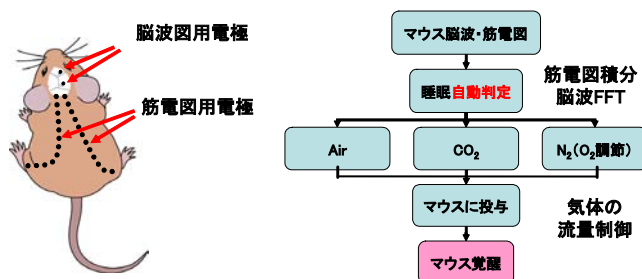
本研究の目的は(1)睡眠時呼吸障害のマウスモデルを作成することにより、睡眠時呼吸障害のもたらす影響を解析すること、(2)本邦における睡眠時呼吸障害を含む睡眠・リズム障害の有病割合やそれらが個人及び社会にどのような影響をもたらすかを解明することであった。さらに、この疫学研究から得たサンプルの解析は、睡眠・リズム障害の原因解明に繋がると考えている。

## 研究成果

### (1) 睡眠時呼吸障害のマウスモデルの開発

マウスの脳波・筋電図を計測し、睡眠・覚醒のステージを自動で判定し、その結果に基づいて外気中の酸素・二酸化炭素濃度を24時間全自動で変化させるシステムを作成した<sup>8)</sup>(図1, 図2)。

図1. マウス睡眠時無呼吸症候群モデル

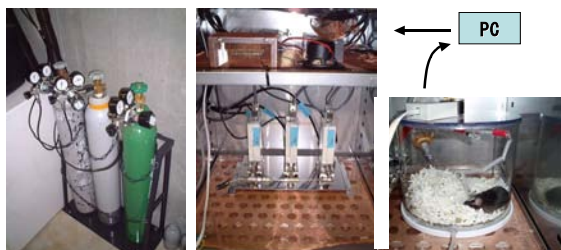


- ・睡眠・覚醒のステージ特異的に低酸素/高CO<sub>2</sub>を投与
- ・24時間 完全自動で、睡眠を障害
- ・覚醒時に同等の低酸素/高CO<sub>2</sub>を投与: 対照実験が可能

これまでに実験動物の睡眠を剥奪する実験系としては、動物が寝たときに実験者が刺激して起こすというものや、睡眠・覚醒状態に拘わらず60-90秒おきに低酸素を投与するというものがあった。これらには、長時間の断眠実験に向かない、あるいは、コントロール実験が出来ないなどの欠点があった。我々の実験系は数日間以上の長期に渡って断眠実験が可能であり、覚醒中に同様の時間・頻度の低酸素/高二酸化炭素を投与するというコントロール実験が可能であるという利点がある。

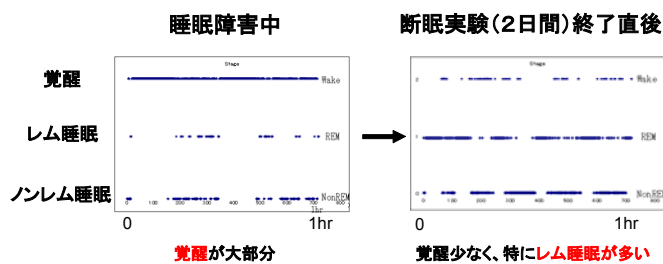
3~4匹のマウスを同時に2~5日間の断眠実験を行えるシステムを完成した。断眠中はほとんどの時間覚醒しており(覚醒:71.6%、ノンレム睡眠:18.5%、REM睡眠:9.9%)、断眠終了直後はほとんどの

図2. マウス睡眠時低酸素、高CO<sub>2</sub>投与装置



時間入眠している(覚醒:9.3%、ノンレム睡眠:44.6%、REM睡眠:46.1%)。断眠直後にレム睡眠が多いことは、睡眠時呼吸障害の患者が治療開始直後にレム睡眠をまとめて取ることに相当すると考えられる。また、睡眠に多くの時間(90.7%)を費やしていることは、強い眠気があることを示唆する。したがって本モデルは睡眠時呼吸障害、特に睡眠時無呼吸症候群の病態を再現していると考えられる。

図3. 断眠実験



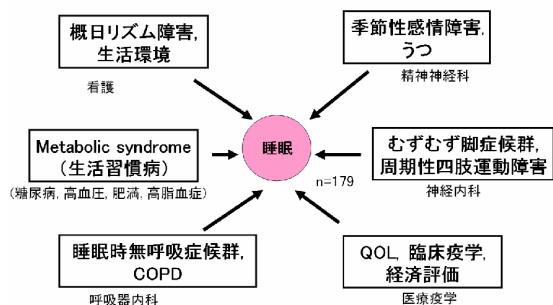
睡眠呼吸障害患者が治療開始直後にREM睡眠を連続して取ることに相当

睡眠時呼吸障害のモデル実験系が確立してきたので、今後はこれを用いて、組織学的変化・学習などの個体の変化・遺伝子発現の変化などの関係を解析していく予定である。

(2) 京都 睡眠と健康のコホート研究(KSHS: Kyoto Sleep and Health Cohort Study)実施

ヒト睡眠・覚醒リズム障害の疫学的研究

- 京都睡眠と健康のコホート研究 -



主に20～60歳の男性179人を対象として、睡眠と健康の縦断的調査を実施した(上図)。その際に、質問票だけでなく、呼吸器内科・神経内科・睡眠の専門医による診察、ならびに、簡易睡眠PSG(睡眠時呼吸障害モニター)・行動量モニター装置などによる睡眠検査も施行した。精神神経科的疾患に関してはDMS-IVに基づいた構造面接により診断した。スパイロメトリーによる一秒率(FEV<sub>1</sub>/FVC)が70%未満を慢性閉塞性肺疾患(COPD)と診断した。

同時に包括的健康関連QOL(SF-36)および睡眠の質(PSQI)に関する質問紙、また、過去1年の病気による休業の有無および回数を調査した。なお、京都大学医学部の倫理委員会に承認された内容に従って研究を遂行している

この集団において中程度以上の睡眠時呼吸障害の頻度は30%であった(表1、表2)。

表1. 睡眠呼吸障害(n=150)

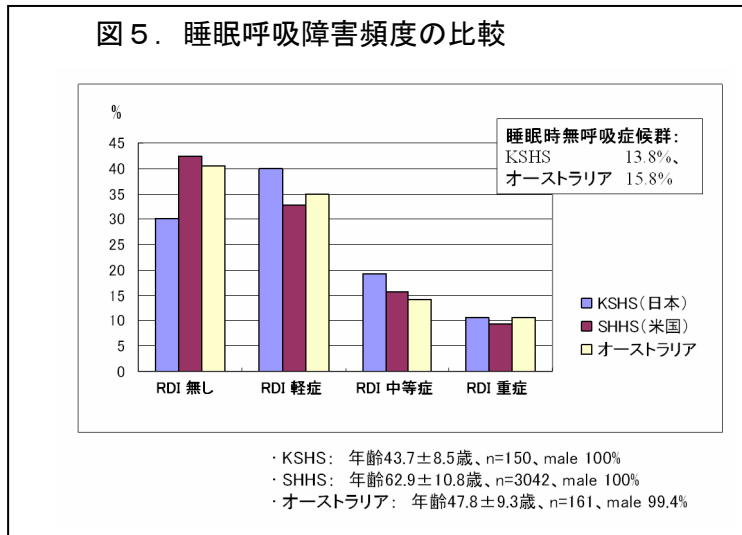
正常(AHI<5)	45人	(30.0%)
軽症(5≤AHI<15)	60人	(40.0%)
中等症(15≤AHI<30)	29人	(19.3%)
重症(30≤AHI)	16人	(10.7%)

AHI: Apnea Hypopnea Index(無呼吸低呼吸指数:睡眠1時間あたりの無呼吸・低呼吸の回数)

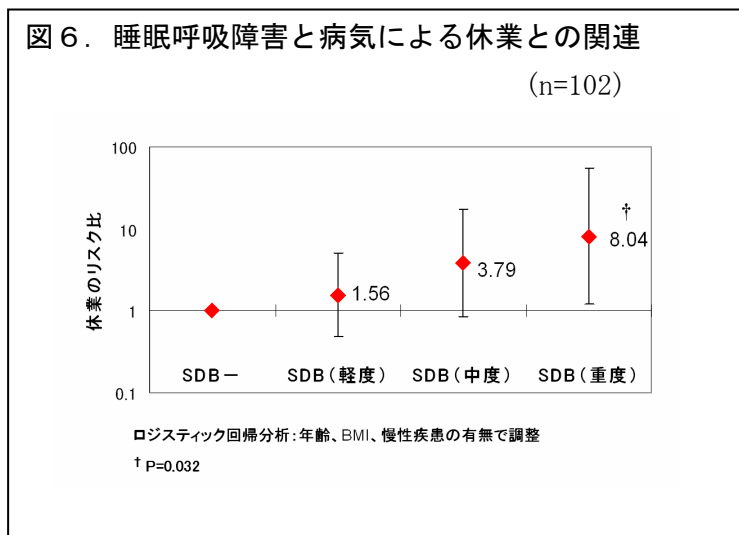
表2. 睡眠・リズム障害などの頻度(n=178-179)

RLS	確定:13人(7.3%)	疑い:13人(7.3%)
ナルコレプシー	確定:0人(0%)	疑い:3人(1.7%)
概日リズム睡眠障害	確定:4人(2.2%)	軽症:6人(3.4%)
季節性感情障害	確定:3人(1.7%)	軽症:6人(3.4%)
大うつ病性障害	現病:0人(0%)	既往:12人(6.7%)
COPD	確定:15人(8.4%)	

この頻度は昨年相次いで発表された米国及び豪州の疫学調査のデータに近く(図5)、人種間で大きな頻度の差がない可能性を示唆している。また、むずむず脚症候群は7.3%、概日リズム睡眠障害及び季節性感情障害は各2.2%および1.7%に認められ、COPDは8.4%に認められた。



睡眠時呼吸障害と休業の関係を解析するために、説明変数を睡眠時呼吸障害の重症度、アウトカム変数を病気による休業の有無とし、調整因子を年齢・BMI・慢性疾患の有無とした、ロジスティック回帰分析を行った。その結果、重症の睡眠時呼吸障害は、睡眠時呼吸障害のないものと比べて、休業のオッズ比が8.04(95%CI: 1.19-54.5)と有意に上昇していることが明らかとなった(図6)。QOL や交通事故の頻度などに対してどのような影響を与えるかを今後解析予定である。



## 今後の展開

マウス睡眠時呼吸障害モデルの開発は当初の予定よりも1年近く長い時間が掛かり、解析結果の報告に至ることは出来なかった。しかしながら、当初は低酸素のみの投与を考えていたが、高二酸化炭素投与も行えるようにモデルを組み直すことが出来た。低酸素投与および高二酸化炭素投与はいずれも覚醒効果を持つが、高二酸化炭素投与では動脈血中の酸素飽和度の低下は認められなかった(Data not shown)。したがって、この二つは異なる経路によって覚醒効果を引き起こしていると考えられ、断眠実験によって生じる変化が、低酸素によるものなのか、睡眠の障害によって生じたものなのかを区別出来ると考えている。睡眠を長期に障害した時の変化を、遺伝子から個体のレベルまで総合的に解析することは、睡眠調節機構に関与する候補遺伝子及びその生理機能の解明に繋がると期待している。

主観的变化や微細な表現型の解析にはヒトを対象とした調査研究が必要と考えていたが、国際的にもほとんど例がない多角的・総合的な睡眠とリズムに関する調査プロジェクトを立ち上げることが出来た。これは、当初想定していなかった大きな成果である。インフォームドコンセントを得て血液サンプリングも行っているため、睡眠・リズム障害の有無やその程度が診断済みの多数例を対象に、今後はその原因をゲノミクスやプロテオミクスの手法を用いて解明予定である。日本人は遺伝的背景が比較的均一であるため、精度の高い解析が可能という大きなメリットがある。

睡眠障害の頻度が研究開始時点で想定していたよりも遙かに高いため、多型解析や相関解析によってその原因解明に迫れると考えている。なお、睡眠時呼吸障害は高頻度であるのみならず、健康を理由として休業のリスクを上げていることは、今回初めて明らかとなったことであり、睡眠科学・睡眠医学の重要性を再認識させられるとともに、社会に対して大きなインパクトを持つと考えている。

## 研究成果リスト

### (1) 原著論文

1. 角谷登美子、角谷寛:成人におけるアポリポ蛋白 E ε 4と睡眠時呼吸障害の関係。JAMA 日本語版 January: 64-68, 2002
2. 角谷 寛: オレキシンと睡眠。Clinical Neuroscience 22, 45-47, 2004
3. 角谷 寛: 睡眠の液性調節機構と遺伝子研究の新展開と展望。呼吸と循環 52, 349-353, 2004
4. 角谷 寛: 先天異常における睡眠時無呼吸症候群の診断・治療。Diagnosis and Treatment of Sleep-Disordered Breathing in Congenital Diseases. 上原記念生命科学財団研究報告集 17, 279-281, 2004
5. Hamada H, Taniguchi M, Ohi M., Nakai N, Okura M, Wakamura T, Kadotani H, Chin H: Acceptance and short-term tolerance of nasal continuous positive airway pressure therapy in elderly patients with obstructive sleep apnea. Sleep and Biological Rhythms 2, 53- 56, 2004

6. Kadotani H, Taniguchi M, Takahashi, Inoue Y: Genetic approach to sleep-disordered breathing. *Sleep and Biological Rhythms* 2, S49, 2004
7. 角谷 寛: オレキシンと睡眠。カレントセラピー 22, 84, 2004
8. 角谷 寛: 高二酸化炭素・低酸素の自動制御によるマウス睡眠障害システム。三共生命科学 研究振興財団研究報告集 20, 66-71, 2004
9. Tsuchiya Y, Minami I, Kadotani H, Nishida E: Resetting of peripheral circadian clock by prostaglandin E2. *EMBO Report* 6, 256-61, 2005

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 2件

角谷寛、南一成、竹川高志:「睡眠障害実験システム」(特願 2004-162469。出願日: 2004/5/31)

角谷寛:「レストレスレッグス症候群・周期性四肢運動障害モデル動物」(特願 2004-162468。出願日: 2004/5/31)

(3) その他の成果

学会発表

10. 高橋賢一、井上雄一、川西健登、高橋英気、相澤里香、中島亨、藤井幸晴、田村義之、千葉茂、金田礼三、黒田健治、岡晴哲、宮本雅之、久保田博昭、谷口充孝、角谷寛、神林崇、西野精治、清水徹男: ナルコレプシー、特発性過眠症、睡眠時無呼吸症候群におけるハイポクレチン/オレキシンの測定。日本睡眠学会(第27回; 仙台)
11. H Kadotani, MTaniguchi, Y Takahashi, Y Inoue: Genetic approach to sleep-disordered breathing. 「最新の睡眠研究」国際ワークショップ(2003; 大阪)
12. H Kadotani, M Taniguchi, Y Takahashi, Y Inoue: ApoE  $\epsilon$  4 allele Frequency in Japanese Sleep-Disordered Breathing. (日本人の睡眠時無呼吸症候群における ApoE  $\epsilon$  4 の頻度。) APSS 17th Annual Meeting (2003; Chicago, USA)
13. N Nakai, M Ohi, Y Harada, M Ohkura, M Taniguchi, H Okamura, K Chin, H Kadotani and Y Wakamura: An Observational 24 Months Compliance Study of Patients with Sleep Apnea Hypopnea Syndrome with nCPAP Treatment in Japan. (日本における睡眠時無呼吸症候群に対する nCPAP 療法24ヶ月間の継続性の検討。) APSS 17th Annual Meeting (2003; Chicago, USA)
14. 角谷寛: 「睡眠、その未知への探求—システムのアプローチによる睡眠調節機構の解明」 先端領域融合医学研究機構開設記念シンポジウム 先端領域融合による開放型医学研究(2003, 京都大学)
15. 原田優人、谷口充孝、大井元晴、中井直治、大倉睦美、若村智子、田村仁孝、角谷寛、陳和夫: 高齢 OSAHS 患者における nCPAP 療法の継続性についての検討。28回日本睡眠学会定期学術集会(2003, 名古屋)

16. 若村智子、谷口充孝、原田優人、中井直治、大倉睦美、角谷寛、岡村城志、陳和夫、そうけ島茂、福原俊一、大井元晴：睡眠時無呼吸症候群のnCPAP治療がベッドパートナーのQOLに及ぼす影響。第28回日本睡眠学会定期学術集会(2003, 名古屋)
17. 角谷寛：睡眠呼吸障害に対するシステムのアプローチ。第22回 Sleep Apnea カンファレンス(2003, 東京)
18. 岡 靖哲、小池茂文、山本勝徳、角谷寛、井上雄一：腎不全患者における Restless Legs 症候群の検討。第19回不眠研究会研究発表会(2003, 東京)
19. 小池茂文、山本勝徳、井上雄一、岡靖哲、角谷寛：透析患者の睡眠呼吸障害は透析日に最も低い？ 第19回不眠研究会研究発表会(2003, 東京)
20. 井上雄一、小池茂文、山本勝徳、岡靖哲、角谷寛：透析患者の睡眠呼吸障害の実態と臨床的意義について。第19回不眠研究会研究発表会(2003, 東京)
21. 斉藤俊秀、馬渡英夫、澤野邦彦、角谷寛：重症心身障害児の睡眠時無呼吸の検討。第143回日本小児科学会広島地方会(2003)
22. 角谷寛：OSAHS 遺伝子研究。第2回睡眠呼吸フォーラム(2004, 沖縄)
23. 角谷寛：ナルコレプシーとオレキシン。第2回睡眠呼吸フォーラム(2004, 沖縄)
24. 南一成、竹川高志、角谷寛：高二酸化炭素・低酸素の自動制御によるマウス睡眠障害システム(睡眠時無呼吸症候群モデルマウス)。第29回日本睡眠学会定期学術集会(2004, 東京)
25. 岡靖哲、小池茂文、山本勝徳、角谷寛、井上雄一：腎不全患者における Restless Legs 症候群の背景因子の検討。第29回日本睡眠学会定期学術集会(2004, 東京)
26. 原田優人、谷口充孝、大井元晴、中井直治、大倉睦美、若村智子、堀田佐知子、田村仁孝、角谷寛、陳 和夫、竹上未沙、福原俊一：重症OSAHS患者に対するオートCPAPを用いた在宅導入法についての検討。第29回日本睡眠学会定期学術集会(2004, 東京)
27. 堀田佐知子、原田優人、谷口充孝、若村智子、大倉睦美、中井直治、角谷寛、陳和夫、大井元晴：高齢者群と若年・中年群の睡眠時無呼吸患者のnCPAP治療前後のQOLの違い。第29回日本睡眠学会定期学術集会(2004, 東京)
28. 南一成、中山幸代、角谷寛、竹川高志：高二酸化炭素・低酸素の自動制御システムを用いた睡眠時無呼吸症候群モデルマウス。第33回睡眠呼吸障害研究会(2004, 東京)
29. Oka Y, Koike S, Inoue Y, Yamamoto K, Shibata M, Matsuda S, Miki R, Kadotani H: Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements during Sleep among Hemodialysis Patients. APSS 18th Annual Meeting (2004; Philadelphia, USA)
30. Koike S, Inoue Y, Kadotani H, Oka Y, Yamamoto K, Matsuda S, Shibata M, Miki R.: Prevalence And Clinical Significance Of Sleep-Related Breathing Disorder In End Stage Renal Disease. APSS 18th Annual Meeting (2004; Philadelphia, USA)
31. Minami I, Kadotani H: Regulation Of Sleep-Wake States In Response To Intermittent Hypercapnic Stimuli To Mouse Applied Only In Sleep. APSS 18th Annual Meeting (2004; Philadelphia, USA)

32. Koike S, Inoue Y, Kadotani H, Oka Y, Yamamoto K, Matsuda S, Shibata M, Miki R.: Are Sleep-Related Breathing Disorder In Hemodialysis Patients Mildest On The Dialysis Day? APSS 18th Annual Meeting (2004; Philadelphia, USA)
33. 角谷寛: 睡眠障害とは～その診断と治療～。快適な睡眠のための健康講座(日本看護協会) 2004/10/2
34. 角谷寛, 中山幸代, 南一成, 竹上未紗, 森田智史, 福原俊一, 岡靖哲, 角謙介, 高橋憲一, 中村敬哉, 陳和夫, 堀田佐知子, 新井香奈子, 若村智子: 睡眠医療の諸専門領域の参加による睡眠健康コホート研究 —京都睡眠と健康のコホート研究(KSHC Study)。不眠研究会(第20回;東京)2004/12/4
35. 岡靖哲, 角谷登美子, 角谷寛: 乳幼児における Restless legs 症候群の臨床所見。不眠研究会(第20回;東京) 2004/12/4
36. 角谷寛, 若村智子, 堀田佐知子, 中山幸代, 南一成, 岡靖哲, 陳和夫, 谷口充孝, 福原俊一, KSHC Study Group: 睡眠医療の諸専門領域の参加による睡眠健康コホート研究 (京都睡眠と健康のコホート研究) —睡眠を中心とした生活時間について。日本時間生物学会(第11回:滋賀) 2004/11/11-12
37. 角谷寛, 竹上未紗, 森田智視, 中山幸代, 南一成, 岡靖哲, 角謙介, 高橋憲一, 中村敬哉, 陳和夫, 若村智子, 堀田佐知子, 新井香奈子, 谷口充孝, 福原俊一 for the Kyoto Sleep and Health Cohort Study (KSHS) Group: 睡眠障害の有病割合と睡眠障害がもたらす影響: 一京都睡眠と健康のコホート研究 Kyoto Sleep and Health Cohort Study (KSHS)。日本疫学会(第15回:滋賀) 2005/1/21-22
38. 土谷佳樹, 南一成, 角谷寛, 西田栄介: プロスタグランジン E2 による哺乳類概日リズムの同調。日本分子生物学会(第27回:神戸) 2004.12.10
39. 角谷寛, 角謙介, 高橋憲一, 中村敬哉, 谷口充孝, 福原俊一, 陳和夫: (特別発言)睡眠時無呼吸症候群の有病率—職域におけるコホート研究から—。日本呼吸器学会(第45回:千葉) 2005.4.15
40. 角谷寛: ヒト・マウスの双方を対象としたシステムの睡眠研究 HMRO。第2回シンポジウム 2005/3/7
41. H Kadotani, Y Nakayama, I Minami, M Takegami, T Morita, Y Oka, K Sumi, K Takahashi, T Nakamura, K Chin, M Taniguchi, S Horita, K Arai, T Wakamura, and S Fukuhara: Kyoto Sleep and Health Cohort Study (KSHS) -Ongoing Multidisciplinary Sleep Epidemiological Study- 3rd East Asia Sleep Respiration Forum (2005; Taiwan)

#### 著作物

42. 角谷寛: ナルコレプシーのすべて(解説)。エム・イー・タイムス刊 2002/3/8
43. 角谷寛: 困っていませんか昼間の眠気:睡眠中のいびき・無呼吸。NHK 出版「きょうの健康」6月号 96-99, 2002



44. 角谷寛: 困っていませんか昼間の眠気:ナルコレプシー・居眠り病。NHK 出版「きょうの健康」6月号 100-103, 2002
45. 角谷寛: 人に言えない体の悩み:眠たくてたまらない。Biglobe 健康1月分 2003/1/3w-4w
46. 角谷寛: ウインター・ブルー「冬季気分障害」。NHK「きょうの健康」11月号 104-109, 2003
47. 谷口充孝, 中井直治, 原田優人, 大倉睦美, 陳和夫, 角谷寛, 大井元晴: 睡眠障害の診断・治療ガイドラインを用いた臨床的実証研究 過眠症の鑑別診断 問診,睡眠呼吸障害モニターでどこまで鑑別可能か。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による14年度研究報告集 226, 2003
48. 角谷寛: 光の照度不足は季節性感情障害を引き起こす。月刊健康 33, 10-11(2004)
49. 角谷寛: 睡眠時無呼吸症候群マウスモデル実験系について。文教ニュース 1811 P11-12, 2004

#### 受賞

なし

#### 招待講演等

50. Kadotani H.: Systemic approach to Sleep-Disordered Breathing. 米国 University of Pittsburgh Medical Center, Mental Health Intervention research Center (MHIRC) (2003/11/13)
51. Kadotani H : Kyoto Sleep and Health Cohort Study (KSHS) –Ongoing Multidisciplinary Sleep Epidemiological Study-. 台湾 仁愛総合病院 特別講演(2005/3/20)