

平成 22 年 5 月 27 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20791244
 研究課題名 (和文) 睡眠時無呼吸症候群と緑内障およびドライアイに関する研究
 研究課題名 (英文) The relationship between sleep apnea and glaucoma and dry eye.
 研究代表者
 佐藤 正樹 (SATO MASAKI)
 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・准教授
 研究者番号：30375498

研究成果の概要 (和文)：CPAP 療法施行中の睡眠時無呼吸 (SAS) 症例 110 例 110 眼に対し、網膜神経線維層厚および涙液安定性を測定評価した。結果として、緑内障・ドライアイの重症度は、SAS 診断時の SAS 重症度と有意に相関し、また緑内障有病率は約 10%と非常に高いことが判明した。SAS の早期診断・早期加療開始の重要性が再認識された。

研究成果の概要 (英文)：The average nerve fiber layer thickness and the tear film stability in OSAS patients receiving nasal CPAP therapy correlated negatively the AHI at diagnosis, that is, the severity of OSAS. From the viewpoint of the preventive medicine, beginning CPAP therapy at the early stage of OSAS is thought to be very important.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,900,000	570,000	2,470,000

研究分野：眼科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：睡眠時無呼吸症候群・緑内障・ドライアイ・網膜神経線維層

1. 研究開始当初の背景

睡眠時無呼吸症候群 (Sleep apnea syndrome, SAS) は代表的な現代病の 1 つであり、近年ますます増加傾向にある。国内で推定約 200 万の SAS 患者がいるとされているが、実際に

受診加療している患者は 10 万人に満たないとされ、一般への啓蒙がまだまだ不十分と考えられる。肥満・高血圧・糖尿病などのメタボリック症候群と SAS との関連も少しずつ明らかになってきているが、その他マイナーな

合併症に関する情報は、一般人にはほとんど周知されていないのが現状といえる。例えば、男性機能不全との関連が指摘されている事を知っている国民はどのくらいいるだろうか。さらに「眼」に関しても、非常に怖い病気と関連も指摘されつつある。

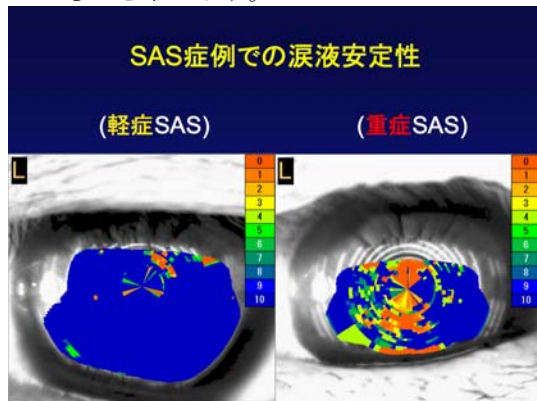
SAS での眼合併症として、Floppy eyelid syndrome、ドライアイ、そして最も重篤な合併症として緑内障の海外報告が散見される。

1) floppy eye lid

上眼瞼の皮下組織が弛み、眼瞼が容易に翻転できるような状態となるもので、かなり前から指摘されている。未治療の SAS 患者は無意識にうつ伏せで寝る事を好む傾向があり、これが原因とも言われているが、詳細はよくわかっていない。いずれにせよ floppy eye lid 自体が大きな問題となることはない。

2) ドライアイ

SAS 重症度とドライアイ重症度は正の相関をする、との報告がある。自験例のうち、涙液の安定性をデジタル表記したものを下に示す。



軽症例では比較的均一な涙液層だが、重症例ではかなり不均一になっていることが一目瞭然である。

3) 緑内障は徐々に視野が狭くなってしま病気で、40 歳以降では約 5%の有病率とされる。一般的にも決して稀な病気ではなく、本邦の中途失明原因疾患の現在第 1 位である。緑内障にて失われてしまった視野は決して元には戻らない。自覚症状出現時にはすでにかかなり進行してしまっているため、早期発見・早期治療が非常に重要となる。以前は眼圧が高いことが原因と考えられていたが、現在では眼圧は必ずしも関係なく、むしろ眼圧は正常である type が過半数を占めることがわかっている。

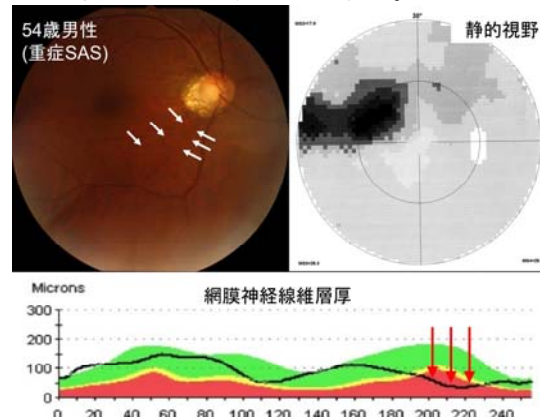
では緑内障の原因は何だろうか？遺伝子の

関連も示唆されているが、これは特殊な type の緑内障に限られたものであり、はっきりとした原因は今のところよく分かっていない。網膜の神経線維が徐々に欠落していく病気であることは確かなので、治療法としては、神経線維を痛めないようなるべく眼圧を正常下限に保ち、網膜血流を増やすような緑内障点眼薬を生涯にわたり継続するになる。

1990 年代後半に、SAS での緑内障有病率は正常者の約 2 倍である、と海外から報告された。これにより SAS と緑内障との関連が一気に知られるようになり、追試の臨床研究が各国で行われた。すると、緑内障有病率は 27%で極めて高いとする報告もあれば、有病率は数%で正常と有意差はないとする報告もあり、見解の一致をみていない。また人種間での相違も明確になっていない。

結論として概ね一致しているのは、SAS 重症度と平均網膜神経線維層厚 (NFLT) は負の相関を示す、ということである。緑内障は NFLT が薄くなる病気なので、この結論は極めて大きな意味を持つといえる。

54 歳の SAS 重症例を提示する。



眼圧は正常で視野欠損の自覚症状もないが、右眼底に白矢印で示す部位に神経線維層の欠損を認め、視野検査では明らかな視野障害が認められる。神経線維層のデジタル解析でも、それに合致した所見 (赤矢印) が得られている。以上より緑内障の合併は明らかである。

過去の報告はいずれも欧米人の統計のもので、日本人の SAS 症例が本当に緑内障やドライアイを有意に合併しているのかどうかは現在のところ全く不明である。さらに唯一の治療法である CPAP によるこれらの変化に関する報告は皆無である。

2. 研究の目的

日本人 SAS と緑内障およびドライアイとの関連を本邦において初めて調査すること。

3. 研究の方法

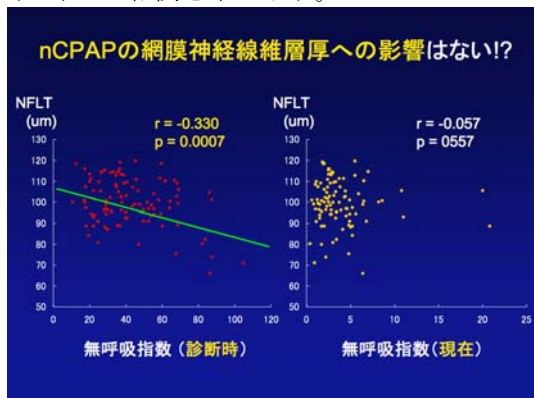
(1) CPAP療法施行中のSAS症例110例110眼に対し、Optical Coherence Tomographyを用いてNFLTを測定し、SAS重症度とNFLTとの相関を調べる。

(2) 同様にTear Stability Analysis Systemを用いて涙液安定性を評価し、SAS重症度と涙液安定性との相関を調べる。

4. 研究成果

(1) SAS重症度とNFLTとの相関。

CPAP施行中のSAS110例のNFLTと無呼吸指数(AHI)との相関を下に示す。

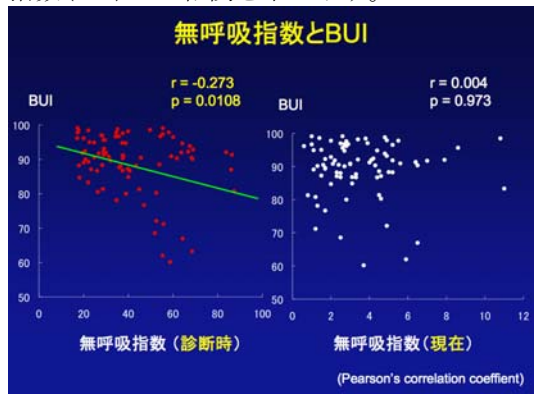


現在のAHIとNFLTが相関しないのは当然としても、診断時のAHIと現在のNFLTが負の相関を示すことが判明した。縦断研究ではなく横断研究なので完全に正確とはいえないが、このデータから間接的に、CPAPが悪影響を及ぼす可能性は低いともいえる。

また、我々のSAS症例から得られたデータでは、SASでの緑内障有病率はおよそ10%強と判明し、やはり高い有病率と考えられる(正常人では、40歳以降の成人の約5%)。

(2) SAS重症度と涙液安定性との相関。

CPAP施行中のSAS症例の涙液安定性と無呼吸指数(AHI)との相関を下に示す。

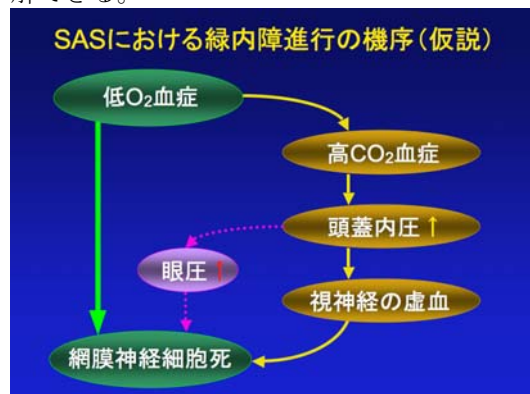


涙液安定性を示すBUI (break up index) は、前出と同様に診断時のAHIと負の相関を示すことが判明した。

「まとめ」

高眼圧は緑内障のリスクファクターであることは事実だが、SAS 症例は必ずしも高眼圧ではないことは既に知られている。では、どのような機序で SAS での緑内障は進行するのか？

下図に示すように、夜間の低酸素血症が直接的または間接的に網膜神経細胞死を徐々に進行させる事が原因ではないかと考えられる。低酸素血症が主原因であることは明白なので、SAS が様々な全身症状を伴うことも容易に理解できる。



高炭酸ガス血症→二次的頭蓋内圧上昇→夜間眼圧上昇→網膜神経細胞死、というような可能性もあるが、SAS での夜間眼圧上昇の報告は過去にない(そもそも、睡眠中の眼圧測定は物理的に不可能)。

SAS の有無に限らず、緑内障は固定もしくは悪化することはあっても、治癒する事は絶対がない。網膜神経細胞のダメージをできる限り防止することが非常に重要である。

眼合併症、特に緑内障は早期発見が非常に重要です。問題は、元々緑内障だったのか、SAS に純粹に併発したものなのか、この判定は不可能であるという事である。元々緑内障があったのだとしたら、SAS でさらに増悪する可能性は非常に高いと考えられるので、SAS の患者さんはやはり眼科への継続受診が重要といえる。

重症のSASの症例がCPAPを施行せずに日常を送っていたとしたら、網膜神経細胞のダメージが進行する可能性が高いと考える。前出のグラフや機序の説明から、できるだけ早期に低酸素血症を改善させることで、眼合併の悪化を防止できると考える。SAS に併発した緑内障は、CPAP療法そのものが眼の治療でもあるので、SAS 専門医に受診していれば緑内障の急激な悪化は防ぐ事ができるかもしれない

い。しかし、もし実際に緑内障が見つかった場合は、たとえ CPAP 療法を開始していても、抗緑内障点眼薬も新たに開始した方が良い。緑内障は悪化する事はあっても、改善する事はなので、進行防止には眼局所治療は非常に有用と考えられます。

本研究によって、SAS 症例への眼科受診の必要性が再確認されたものとする。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計2件)

①佐藤正樹, 他、Tear-Film Stability in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome, ASCRS Symposium on Cataract, IOL and Refractive Surgery 2009、2009年4月4日、Moscone Center (San Francisco, USA)

②佐藤正樹, 他、睡眠時無呼吸症候群における涙液安定性、第 62 回日本臨床眼科学会、2008 年 10 月 26 日、東京国際フォーラム(東京)

[図書] (計1件)

①佐藤正樹、診断と治療社、はじめて診る SDB を見逃さないために(眼科における SDB)、2010、4

[その他]

ホームページ等

http://www.sas-com.jp/column/sas_column13.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 正樹 (SATO MASAKI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・准教授

研究者番号：30375498