

睡眠時無呼吸症候群が肝臓に及ぼす影響について —前向きコホート研究—

廣野 玄¹⁾、渡邊 和彦¹⁾、長谷川勝彦¹⁾、
河野 正己²⁾、大越 章吾¹⁾

1) 日本歯科大学新潟生命歯学部内科学講座

2) 日本歯科大学新潟病院睡眠歯科センター

はじめに

1 夜間睡眠中に低酸素血症になる病気：睡眠時無呼吸症候群

夜間睡眠中の頻回な低・無呼吸により低酸素血症の状態になる病態を総称して睡眠時無呼吸症候群（SAS：sleep apnea syndrome）という。夜間に10秒以上の低・無呼吸が一晚（7時間の睡眠中）に30回以上、もしくは1時間に5回以上あればSASと診断する。SASは現在、本邦で300万人以上存在すると推定され、日中の眠気による交通事故が大きな社会問題となっている。SASは中枢性睡眠時無呼吸症（CSA：central sleep apnea）よりは上気道の閉塞を原

因とする閉塞性睡眠時無呼吸症（OSA：obstructive sleep apnea）が圧倒的に多く、OSAはいびき症の重症型であり睡眠障害を伴う。OSAの原因は主に肥満であり、それによる舌肥大に伴う上気道閉塞によって生じるが、肥満がなくても顎が小さいこと、低舌位であることも上気道を閉塞させ、OSAの原因になることが知られている。

2 閉塞性睡眠時無呼吸症（OSA）とメタボリックシンドローム・NAFLD（Figure 1）

OSAは肥満因子とは独立して高血圧や糖尿病、脂質異常といったメタボリックシンドローム

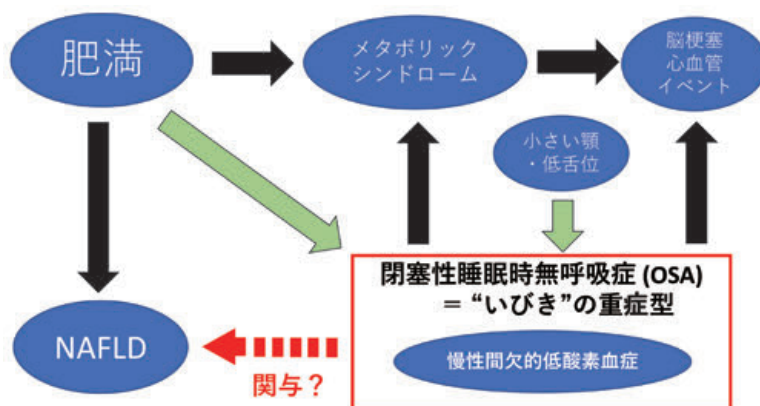


Figure 1

OSAの慢性間欠的低酸素血症は肥満因子とは独立して、メタボリックシンドロームや脳梗塞・心血管イベントに関与している。さらに、NAFLDの発生にも関与が示唆されている。

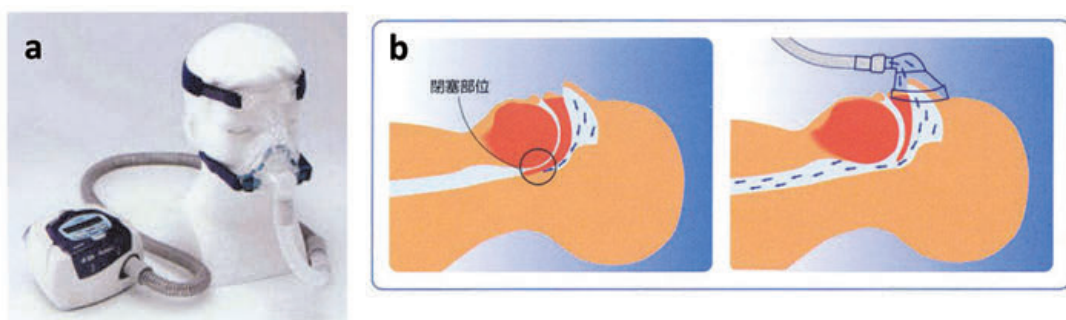


Figure 2 CPAP（持続陽圧呼吸療法）とそのしくみ

a : CPAP機器

b : OSA患者における気道閉塞状態（左図）

CPAPにより気道の閉塞が解除される（右図）

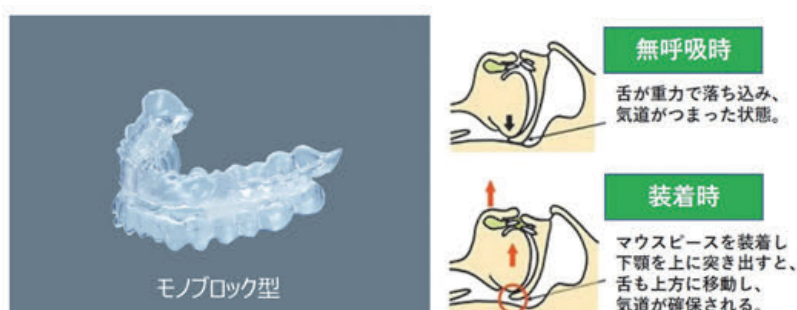


Figure 3 口腔内装置

ムや脳梗塞、心血管イベントを合併しやすいことが知られている^{1) - 3)}。その誘発因子として睡眠中の間欠的な低酸素血症、および睡眠分断・覚醒が重要と考えられ、それらによって交感神経活動の亢進、血管への酸化ストレス、NF- κ B経路を介する全身性炎症を引き起こし、インスリン抵抗性、高血圧、脳・心血管障害などを誘発すると考えられている⁴⁾。

また、OSAは非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD : non-alcoholic fatty liver disease）の発症にも強い関連性があり⁵⁾、欧米ではアンケート調査であるがNAFLDの46%がOSAの症状に合致したという報告もある⁶⁾。OSAにおける肝障害の発生機序として、最近では肥満因子とは独立して肝移植後の虚血再灌流傷害（IRI : ischemia reperfusion injury）の病態に類似した夜間の慢性間欠的低酸素血症（CIH : chronic intermittent hypoxia）が原因であるこ

とが考えられている^{7), 8)}。NAFLDは病理学的に細胞への脂肪沈着のみが主体のNAFL（non-alcoholic fatty liver）と、肝細胞障害（風船様膨化および核内空泡化）および炎症・線維化を伴うNASH（non-alcoholic steatohepatitis）とに大別され、NASHは肝硬変や肝臓へ進行するpotentialを持っている。しかし、未だにNASHに対する有効な治療法が存在しないのが現状である。

3 閉塞性睡眠時無呼吸症（OSA）に対する治療

OSAの治療は、睡眠中の経鼻的な持続陽圧呼吸療法（CPAP : continuous positive airway pressure）が基本であり（Figure 2）、それによって夜間の低・無呼吸による低酸素血症が予防できる。しかし実際には、個人によってCPAPの使用率（以下adherence）が全く異な

り、CPAPを連日4時間以上使用し、日中の眠気が改善しているケースもあれば、CPAPの使用を億劫と感じたり強い苦痛を感じたりして adherence が低くなり、場合によっては中止せざるを得ないケースもある。さらに、軽症では口腔内装具（OA：oral appliance）、つまりマウスピースを使用することもある（Figure 3）。また、特に肥満者は減量をすることで気道が広くなり、OSAの病態が改善することが知られており、食生活や運動などの生活習慣の改善が心がかかることが重要である。

4 日本歯科大学に付随する当施設の特徴

当施設は歯科大学であり、付随する病院として歯科である新潟病院と医科病院（内科・外科・耳鼻科）があり、両者は密接に連携を取り合って診療している。特にSASの診療は新潟病院で専門外来である睡眠歯科センター（センター長：河野正己）で行われており、CPAPを使用している外来患者数だけでも884人（平成30年9月現在）（のべ年間7,000人以上）を有している。当施設の利点は、歯科施設であるがゆえ、SASの患者で減量などにより病状が軽快した場合、CPAPを離脱してOA治療にすみやかに移行できることである。これはOAを睡眠時に装着することにより、下顎の咬合位を前方移動させ、睡眠中の上気道虚脱を抑制する方法であり、CPAP・OA併用療法、もしくはOA単独療法として使用されている。

5 研究の着想、目的、および今後の展望

いまだにNASHに対して有効な薬物療法は存在せず、新たな治療法の開発が求められている。当院ではOSA患者が多く、腹部超音波検査（US：ultrasonography）では脂肪肝を認め、ALT値が高いNAFLDの症例が数多く見受けられる。CPAPがOSA合併NAFLDの肝障害を有意に改善させたとする報告がある一方、否定的な報告もあり、未だに一定の見解は得られていない^{9)~14)}。

本研究の目的は、CPAPによる夜間CIHの改善がOSA合併NAFLDにおける肝障害を有意に改善させるかどうかを明らかにすることである。さらに、有効なCPAPにより肝障害が改善

されたOSA合併NAFLD患者の臨床的背景を明らかにすることにより、CPAPによるOSA関連NASHの治療の臨床試験へと発展させ、今後、それらの肝線維化進展機序の解明と治療向上に役立つことができる。本研究を発端として、今後増加の一途をたどるSAS・メタボリックシンドローム患者群の中でNASH発症の高危険群を囲い込むことが可能となれば、症例を選んで積極的CPAPの介入を行うという治療指針が確立し、本研究の社会的貢献度は大きいと考える。

対象と方法

1 対象

2016年10月から2018年9月の期間において日本歯科大学新潟病院睡眠歯科センターを受診し、一泊入院の終夜睡眠ポリグラフィー（PSG：polysomnography）検査にてOSAと診断された後、CPAPが開始され、本研究の同意が得られた141名を用いた。さらに、そのうちウイルス性肝炎や特殊肝疾患を除き、CPAP治療前と治療半年後においてそれぞれデータ測定が可能であった84名を研究対象とした。

なお、本研究は当大学倫理委員会の承認を得ており（ECNG-H-247）、参加者には本研究の目的および方法を説明し、書面による同意を得ている。

2 方法

対象を、正常群、NAFLD（NAFL/NASH）群（以下NAFLD群と記載）、アルコール摂取群の3群に分類した。NAFLD群の定義は日本消化器病学会の定義に従い、画像診断（本研究ではUS）にて脂肪肝を認め、飲酒量はエタノール換算で男性30g/日以下・女性20g/日以下の摂取量の群とした¹⁵⁾。また一方、同量の飲酒量でUS上脂肪肝を認めないものは正常群とした。飲酒量が男性30g/日以上・女性20g/日以上である場合、USでの脂肪肝の有無にかかわらずアルコール摂取群とした。

全症例84例において、性別（男性比）、年齢、BMI（body mass index）、一般生化学（AST、ALT、 γ GTP、アルブミン、中性脂肪、LDL-C、HDL-C、尿酸、高感度CRP）、血糖関連因子（HbA1c、HOMA-IR）、肝線維化マーカー

(M2BPGi、IV型コラーゲン・7S、Fib-4 index、血小板数、AST/ALT比)を測定し、肝エラストグラフィーにおいてはFibroScan® 502 touch (Echosens社、France) (Figure 4)を用いて肝硬度の指標であるLSM (liver stiffness measurement) 値 (単位: kPa)、肝脂肪度の指標であるCAP (controlled attenuation parameter) 値 (単位: dB/m) を測定した。さらに糖尿病や脂質異常症、高尿酸血症、高血圧症の合併率 (ここでは内服治療中のことを指す) を算出した。最後にそれらの項目について、正常群、NAFLD群、アルコール摂取群の3群間において比較検討した。

次にNAFLD群において、CPAP治療前・半年後における前述した項目の測定値を比較検討し、さらにこれらの症例において、CPAP治療前・半年後の問診によるエプワース眠気尺度 (ESS: Epworth sleepiness scale、単位: 点/24点)、CPAP直後・半年後のCPAPによる残無呼吸低呼吸指数 (残AHI: Apnea-Hypopnea index、単位: 回/時間)、CPAP 90%圧 (単位: hPa、ヘクトパスカル) を比較検討した。CPAPはAuto-CPAPであり、ある一定の時間ごとに器械が自動で治療CPAP圧を変動させている。CPAP 90%圧とは内部データ解析ソフトにより算出される値であり、Auto-CPAP使用患者

が使用時間のうち90%の時間がそれ以下の圧力であった値を示し、CPAPを固定圧で設定する場合の推奨圧とされ、気道が狭いほど高値になる。

さらにNAFLD群内において、有効なCPAPが肝障害を含めた因子にどのような影響を及ぼすかを検討するため、以下の3つの条件をすべて満たす患者を抽出し、CPAP治療前・半年後において先述した項目の測定値を比較検討した。条件は、1) CPAP治療前のALT値が30U/L以上と肝障害を認めること、2) 半年間のCPAPのadherenceが良好で十分な夜間低酸素血症の改善が期待された状態であること、3) CPAP治療前・半年後において体重変化が見られないこと、である。CPAPのadherenceが良好とは、(ひと月分のCPAP使用日数率) × (そのうち1日4時間以上のCPAP使用率) を6か月分算出し、そのひと月あたりの平均値が0.5以上のものとした。また、CPAP治療前・半年後において体重変化が見られないとは、CPAP治療前・半年後においてBMIの増減が $\pm 1 \text{ kg/m}^2$ 以内のものとした。

3 統計解析

測定値の正規性の検定にShapiro-Wilk検定を用いた。CPAP治療前・半年後の対応のある



Figure 4 FibroScan® 502 touch と検査風景

データの比較解析は、パラメトリックなデータに関してはpaired Student's t-testを、ノンパラメトリックなデータに関してはWilcoxon signed-rank testを使用した。対応のない3群間のデータの比較解析は、パラメトリックなデータに関しては一元配置分散分析 (analysis of variance: ANOVA) を、ノンパラメトリックなデータに関してはKruskal-Wallis検定を用いた。クロス集計についてはカイ二乗検定を行った。データはすべて平均値±標準偏差、または症例数で表記し、統計学的な有意水準は両側5%とした。統計解析は統計ソフトJMP®13.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

結果

Table 1にOSA患者全84例の背景を示す。正常群、NAFLD群、アルコール摂取群の3群に分け、それぞれの人数は20人、50人、14人であった。3群間の比較検定において有意差が見られた因子は、性別 (男性比)、BMI、AST、ALT、 γ GTP、中性脂肪、HDL-C、尿酸、高感度CRP、HOMA-IR、AST/ALT比、CAP、

LSMであった。それぞれの因子でもっとも多かった群は、性別 (男性比)、BMI、 γ GTP、中性脂肪、尿酸、高感度CRP、LSMではアルコール摂取群、AST、ALT、HOMA-IR、CAPではNAFLD群、HDL-C、AST/ALT比では正常群であった。合併症については3群間に有意差は見られなかった。

次にNAFLD群と診断された50例において、CPAP前、半年後のデータをTable 2に示した。BMIに有意差は見られなかった。治療半年後において、ESS、残AHI、AST、ALTの有意な低下、およびAST/ALT比の有意な上昇を認めた。

さらにNAFLD群50例のうち、CPAP治療前のALT値が30U/L以上、および半年間のCPAPのadherenceが良好でCPAP治療前・半年後において体重変化が見られなかった17例を抽出し、症例の詳細をTable 3に示した。CPAP治療前・半年後のデータを比較検討し (Table 4)、治療半年後において、ESS、AST、ALTの有意な改善を認めたが、CAPとLSMを含め、他の因子に有意な変化は見られなかった。

Table 1 OSA患者 全84例の背景

	全例	正常群	NAFLD群	アルコール摂取群	p値
患者数, 人	84	20	50	14	-
性別, 男性, n(%)	61(72.6)	12(60)	35(70)	14(100)	0.0294
年齢, 歳	56.6±13.4	61.5±10.3	54.7±14.1	56.7±14.0	0.1598
BMI, kg/m ²	26.50±4.71	23.05±0.97	27.57±0.61	27.61±1.56	<0.001
AST, U/L	26.2±9.4	21.2±4.2	28.2±10.9	26.1±5.6	<0.01
ALT, U/L	32.4±18.0	18.7±5.6	37.6±19.1	33.6±15.9	<0.001
γ GTP, U/L	48.4±45.0	23.7±15.3	45.6±40.0	93.8±57.7	<0.001
アルブミン, g/dL	4.56±0.32	4.57±0.07	4.57±0.35	4.52±0.09	0.8956
中性脂肪, mg/dL	135.7±83.1	91.0±58.6	138.3±66.9	180.8±123.6	0.0018
LDL-C, mg/dL	130.2±32.9	125.9±29.4	133.9±35.9	122.9±26.0	0.4366
HDL-C, mg/dL	59.8±15.6	68.5±17.7	55.9±12.9	61.5±16.7	0.0076
尿酸, mg/dL	5.80±1.26	5.18±1.02	5.81±1.17	6.67±1.40	0.0080
高感度CRP, mg/dL	0.1509±0.2873	0.0396±0.0413	0.1545±0.2423	0.2892±0.5066	0.0024
HbA1c, %	6.06±0.69	5.82±0.35	6.16±0.78	6.06±0.68	0.4075
HOMA-IR	1.96±1.67	1.14±1.14	2.31±1.70	1.71±1.66	<0.001
M2BPGi	0.496±0.233	0.460±0.206	0.507±0.226	0.512±0.300	0.7117
IV型コラーゲン・7S, ng/mL	3.07±0.63	3.09±0.54	3.07±0.69	3.04±0.59	0.9132
FIB-4 index	1.20±0.67	1.36±0.49	1.14±0.75	1.20±0.62	0.0970
血小板数, 万/ μ L	24.84±6.25	24.00±5.47	25.28±6.49	24.51±6.76	0.6714
AST/ALT比	0.919±0.312	1.190±0.240	0.826±0.295	0.863±0.241	<0.001
CAP, dB/m	285.3±59.4	225.7±41.3	304.2±51.7	302.3±52.2	<0.001
LSM, kPa	4.47±1.76	3.72±0.88	4.80±2.21	5.00±2.29	0.0319
糖尿病合併	8(9.5)	0(0)	6(12)	2(14.3)	0.2430
脂質異常症合併	22(26.2)	2(10)	16(32)	4(28.6)	0.1632
高尿酸血症合併	6(7.1)	1(5)	2(4)	3(21.4)	0.0746
高血圧症合併	37(44.0)	10(50)	20(40)	7(50)	0.6633

データは平均±標準偏差, 人数(%)で表示。

考察

本研究は17例と少数例ではあるが、半年間の有効なCPAPにより、体重変化がないにも関わらず肝障害を伴うOSA合併NAFLDの肝酵素の有意な低下が見られた。体重変化はNAFLDにおける肝障害に対し、最も強く影響を及ぼす因子であるため¹⁶⁾、本研究ではCPAP治療前後に体重変化が見られない条件をBMIの増減が $\pm 1 \text{ kg/m}^2$ 以内とした。本研究の結果から、CPAPのOSA合併NAFLDへの有効性が示唆され、OSAにおけるCIHがNAFLDの肝障害に悪影響を及ぼしていることの裏付けとなった。

以前より、OSAにおける夜間のCIHがNAFLDの発症に関連していることが知られている。OSAの重症度によって、NAFLDの肝障害の程度や組織学的な炎症所見、肝線維化の程度が重症度依存性であり^{17)、18)}、動物実験でもCIHによる肝障害が実証されてきた^{19)、20)}。しか

し近年まで、ランダム化比較試験や前向きコホート研究を含め、NAFLDにおいてCPAPによる夜間のCIHの改善が肝障害を改善させるかどうかは結論が得られていなかった^{9)、10)、13)、14)}。その後Chenらはメタ解析を行い、CPAPがNAFLDの肝障害を有意に改善させるには少なくとも3か月以上の使用期間が必要であることを報告し¹²⁾、RCTでその有効性が見られなかった理由としてCPAPの使用期間が短かったことを挙げている。そして最近では、年単位の、より長い期間でのCPAPの使用による検討が行われるようになり、肝酵素だけではなく、肝脂肪や線維化の程度、脂質異常、そして耐糖能異常への有効性も報告されるようになってきた^{21)–25)}。本研究はCPAP治療半年間のデータ解析であり、年単位の長期間での解析はできなかった。その理由は、当院では減量などによりCPAPによる睡眠時無呼吸症が改善された場

Table 2 NAFLD50例のCPAP前・半年後の比較

	CPAP前	CPAP半年後	p値
患者数, 人	50	-	-
性別, 男性, n(%)	35 (70)	-	-
年齢, 歳	54.7 $\pm$ 14.1	-	-
BMI, kg/m ²	27.57 $\pm$ 4.40	27.35 $\pm$ 4.37	0.3567
ESS, /24	10.2 $\pm$ 5.5	7.0 $\pm$ 5.4	<0.0001
残AHI, 回/時*	4.01 $\pm$ 2.81	3.37 $\pm$ 2.51	0.0146
90%圧, hPa*	7.98 $\pm$ 1.90	7.84 $\pm$ 1.59	0.5609
AST, U/L	28.2 $\pm$ 10.9	24.7 $\pm$ 7.5	0.0115
ALT, U/L	37.6 $\pm$ 19.1	33.1 $\pm$ 22.4	0.0089
γ -GTP, U/L	45.6 $\pm$ 40.0	42.5 $\pm$ 40.1	0.3462
アルブミン, g/dL	4.57 $\pm$ 0.35	4.54 $\pm$ 0.37	0.4451
中性脂肪, mg/dL	138.3 $\pm$ 66.9	126.0 $\pm$ 54.2	0.3303
LDL-C, mg/dL	133.9 $\pm$ 35.9	134.2 $\pm$ 45.7	0.7607
HDL-C, mg/dL	55.9 $\pm$ 12.9	56.1 $\pm$ 11.4	0.8659
尿酸, mg/dL	5.81 $\pm$ 1.17	5.79 $\pm$ 1.29	0.8355
高感度CRP, mg/dL	0.1545 $\pm$ 0.2423	0.1522 $\pm$ 0.2052	0.7989
HbA1c, %	6.16 $\pm$ 0.78	6.06 $\pm$ 0.55	0.5850
HOMA-IR	2.31 $\pm$ 1.70	2.47 $\pm$ 1.61	0.2395
M2BPGi	0.507 $\pm$ 0.226	0.539 $\pm$ 0.314	0.5642
IV型コラーゲン・7S, ng/mL	3.07 $\pm$ 0.69	3.09 $\pm$ 0.60	0.7388
FIB-4 index	1.14 $\pm$ 0.75	1.10 $\pm$ 0.61	0.6272
血小板数, 万/ μ L	25.28 $\pm$ 6.49	24.78 $\pm$ 6.43	0.1721
AST/ALT比	0.826 $\pm$ 0.295	0.868 $\pm$ 0.285	0.0444
CAP, dB/m	304.2 $\pm$ 51.7	304.4 $\pm$ 43.8	0.8756
LSM, kPa	4.80 $\pm$ 2.21	4.72 $\pm$ 1.93	0.5916
糖尿病合併	6(12)	-	-
脂質異常症合併	16(32)	-	-
高尿酸血症合併	2(4)	-	-
高血圧症合併	20(40)	-	-

データは平均 $\pm$ 標準偏差, 人数(%)で表示。

* CPAP前の残AHI, 90%圧はCPAP施行7日後の値を表す。

Table 4 CPAPのadherenceが良好で体重変化がないALT $\geq$ 30U/LのNAFLD 17例でのCPAP前後のデータ比較

	CPAP前	CPAP半年後	p値
患者数, 人	17	-	
性別, 男性, n(%)	13(76.4)	-	
年齢, 歳	57.1 $\pm$ 12.2	-	
BMI, kg/m ²	27.02 $\pm$ 4.36	27.03 $\pm$ 4.37	0.9691
ESS, /24	11.8 $\pm$ 5.5	7.1 $\pm$ 5.2	0.0061
残AHI, 回/時*	3.9 $\pm$ 2.5	3.4 $\pm$ 2.7	0.1549
90%圧, hPa*	8.02 $\pm$ 1.70	7.81 $\pm$ 1.76	0.3051
AST, U/L	33.3 $\pm$ 9.8	28.5 $\pm$ 7.5	0.0167
ALT, U/L	48.6 $\pm$ 18.4	40.9 $\pm$ 19.1	0.0276
γ -GTP, U/L	45.2 $\pm$ 24.1	45.6 $\pm$ 29.9	0.5549
アルブミン, g/dL	4.51 $\pm$ 0.36	4.50 $\pm$ 0.35	0.9071
中性脂肪, mg/dL	124.3 $\pm$ 33.0	139.4 $\pm$ 48.8	0.1046
LDL-C, mg/dL	145.8 $\pm$ 34.0	139.8 $\pm$ 34.5	0.3002
HDL-C, mg/dL	58.3 $\pm$ 12.8	57.1 $\pm$ 13.9	0.5143
尿酸, mg/dL	5.59 $\pm$ 0.86	5.45 $\pm$ 1.14	0.3776
高感度CRP, mg/dL	0.1087 $\pm$ 0.1202	0.0881 $\pm$ 0.0671	0.5878
HbA1c, %	6.28 $\pm$ 0.92	6.16 $\pm$ 0.62	0.7154
HOMA-IR	2.37 $\pm$ 1.31	2.87 $\pm$ 2.18	0.2908
M2BPGi	0.519 $\pm$ 0.215	0.556 $\pm$ 0.148	0.2151
IV型コラーゲン・7S, ng/mL	3.35 $\pm$ 0.70	3.40 $\pm$ 0.53	0.7018
FIB-4 index	1.19 $\pm$ 0.54	1.14 $\pm$ 0.48	0.2293
血小板数, 万/ μ L	25.44 $\pm$ 7.30	24.65 $\pm$ 5.70	0.4372
AST/ALT比	0.710 $\pm$ 0.124	0.738 $\pm$ 0.147	0.2983
CAP, dB/m	306.1 $\pm$ 58.2	319.8 $\pm$ 43.3	0.1743
LSM, kPa	4.59 $\pm$ 0.97	4.79 $\pm$ 1.42	0.6173
糖尿病合併	2(11.8)	-	-
脂質異常症合併	10(58.8)	-	-
高尿酸血症合併	1(5.9)	-	-
高血圧症合併	9(52.9)	-	-

データは平均 $\pm$ 標準偏差, 人数(%)で表示.

* CPAP前の残AHI, 90%圧はCPAP開始7日後の値を表す.

合、特に治療半年後以降はOA+CPAP併用療法、もしくはOA単独療法に移行することが多く、そうした場合、長期期間夜間CIHが改善されていたかどうかを科学的に実証することが困難であったからである。

本研究ではCPAP治療前後の肝線維化の程度の比較を、血清学的線維化マーカーだけではなく肝エラストグラフィーであるFibroScan® 502 touchも使用して評価し、さらに肝脂肪化の程度もその機器に付随するCAPを用いて評価できたことに特徴がある。半年間のCPAPでNAFLDの肝酵素の有意な低下を認めたが、血清肝線維化マーカーや肝エラストグラフィーでの肝硬度および肝脂肪度に変化は見られなかった。このことは、CPAPによるCIHの改善によりNAFLDの炎症のみが改善し、肝脂肪度、肝硬度は変化していないことを表している。長期

のCPAPにより肝脂肪度や線維化が改善された報告もあることから、CIHの改善の初期段階では酸化ストレスの軽減などにより、まずNAFLDの炎症が改善され、その後脂肪化や線維化が改善されるのかもしれない。またさらに、今回、NAFLDの全症例数が50例と少なかったため多変量解析は断念せざるをえなかった。今後OSAにおいてCPAPによるCIHの改善がNAFLDに及ぼす影響を検討していくには、より症例数を増やし、CIHモデルマウスなどを使ったより詳細な検討が必要と考えられた。

最後に

NAFLD患者はOSAを合併している可能性がある。睡眠時無呼吸症の有無について家族を含めた問診を行い、さらにPSG検査でOSAと診断されれば、積極的にCPAPで介入することによ

り、NAFLDの改善、さらにNASHの進行を防ぐことができると予想される。NAFLDにおいては常にOSAの存在を念頭におくべきである。

謝辞

本研究にご協力をいただいた関係者の皆様に深く感謝を申し上げます。本研究は新潟市医師会地域医療研究助成（支援番号GC02120171）を受けた。

文献

1. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al: Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*, 353: 2034-41, 2005.
2. McNicholas WT, Bonsignore MR: Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*, 29: 156-78, 2007.
3. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, et al: Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 62: 569-76, 2013.
4. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, et al: Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep*, 32: 447-70, 2009.
5. Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, et al: Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology*, 41: 1290-6, 2005.
6. Singh H, Pollock R, Uhanova J, et al: Symptoms of obstructive sleep apnea in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*, 50: 2338-43, 2005.
7. Eltzschig HK, Eckle T: Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nat Med*, 17: 1391-401, 2011.
8. Chiang AA: Obstructive sleep apnea and chronic intermittent hypoxia: a review. *Chin J Physiol*, 49: 234-43, 2006.
9. Chin K, Nakamura T, Takahashi K, et al: Effects of obstructive sleep apnea

syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med*, 114: 370-6, 2003.

10. Kohler M, Pepperell JC, Davies RJ, et al: Continuous positive airway pressure and liver enzymes in obstructive sleep apnoea: data from a randomized controlled trial. *Respiration*, 78: 141-6, 2009.
11. Labarca G, Cruz R, Jorquera J: Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*, 14: 133-9, 2018.
12. Chen LD, Lin L, Zhang LJ, et al: Effect of continuous positive airway pressure on liver enzymes in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Clin Respir J*, 12: 373-81, 2018.
13. Shpirer I, Copel L, Broide E, et al: Continuous positive airway pressure improves sleep apnea associated fatty liver. *Lung*, 188: 301-7, 2010.
14. Sivam S, Phillips CL, Trenell MI, et al: Effects of 8 weeks of continuous positive airway pressure on abdominal adiposity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 40: 913-8, 2012.
15. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, et al: Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*, 45: 363-77, 2015.
16. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M: Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*, 67: 829-46, 2017.
17. Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, et al: Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med*, 179: 228-34, 2009.
18. Musso G, Cassader M, Olivetti C, et al: Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic

- review and meta-analysis. *Obes Rev*, 14: 417-31, 2013.
19. Savransky V, Nanayakkara A, Vivero A, et al: Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury. *Hepatology*, 45: 1007-13, 2007.
 20. Savransky V, Bevens S, Nanayakkara A, et al: Chronic intermittent hypoxia causes hepatitis in a mouse model of diet-induced fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 293: G871-7, 2007.
 21. Lin MT, Lin HH, Lee PL, et al: Beneficial effect of continuous positive airway pressure on lipid profiles in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*, 19: 809-17, 2015.
 22. Kim D, Ahmed A, Kushida C: Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*, 14: 1315-22, 2018.
 23. Bajantri B, Lvovsky D: A Case of Concomitant Obstructive Sleep Apnea and Non-Alcoholic Steatohepatitis Treated With CPAP Therapy. *Gastroenterology Res*, 11: 252-9, 2018.
 24. Chen LD, Zhang LJ, Lin XJ, et al: Association between continuous positive airway pressure and serum aminotransferases in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 275: 587-94, 2018.
 25. Lam JC, Lam B, Yao TJ, et al: A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 35: 138-45, 2010.