

D. 統計的解析

HLA解析における2群間の有意差検定はカイ二乗検定によった。また期待値が5以下の例ではYatesの補正を用いた。ハプロタイプについてはstandard square root法を用い頻度および連鎖不平衡係数を算出した。

結果

HLA phenotype frequencyの解析では、HLAクラスIでは対照群(n=136)との間で差異を認めなかった。HLAクラスII DNAアリルではDQB1*0301保有率は46.7%(7/15)で、対照群18.4%(25/136)より高率であった(p=0.03)。DPB1*0501の保有率は33.3%(5/15)で、対照群64.0%(87/156)より低率であった(p=0.04)。ハプロタイプ解析では、DQB1*0301-DPB1*0501の連鎖不平衡係数は -1.89×10^{-2} であり弱い負の連鎖不平衡を認めた。

考察

低換気症候群関連における遺伝学的アプローチとしては、日本人のSAS患者において、HLA-A2の出現率が有意に高値を示すという報告がなされている²⁾。SASを対象としたHLAの報告は、検索しえた限りでは、以後は国内外で見あたらない。一方、睡眠機能異常のなかでも代表的な過眠症であるナルコレプシーにおいては、HLA-DR2を全例でもつことが報告されている³⁾。

川上らは、一卵性双生児では二卵性双生児より兄弟間の換気応答値がより類似していることを示し、これより換気応答値の個体間のばらつきの少なくとも一部は遺伝的に規定されていると報告している⁴⁾。また、川上ら、Fleethamらは、慢性閉塞性肺疾患の患者の動脈血液ガス値と、患者の血縁者の換気応答が相関することから、換気応答における遺伝的因子の関与を報告している⁵⁾⁶⁾。

また、換気応答と疾患との関連について調べてみると、高地肺水腫の発症因子としてHVRの低下が重要であるとの報告が従来よりなされている⁷⁾。花岡らはさらに、高地肺水腫の患者においてHLA-DR6およびHLA-DQ4の保有率が対照群より有意に高く、HLA-DR6保有者と非保有者では保有者の換気応答が低い傾向を認めたとしており、これも換気応答と遺伝的因子の関連を示す報告の一つと考えられよう⁸⁾。

PAHSでは換気応答の欠落が病因と深く関連していると考えられることより、われわれはその遺伝性を検討するために、集積症例15例でHLA解析を試みた。その結果、HLAクラスIおよびクラスIIのDRB1アリルでは、対照者とPAHS群間で有意な差異は認めなかったが、DQB1*

0301が対照者に比べ増加し、DPB1*0501が対照者に比べ減少していた。これより、PAHSの感受性あるいは抵抗性遺伝子はHLA遺伝子の中ではDQB1およびDPB1の近傍に存在する可能性が考えられた。しかしわずかに15症例の解析ながら、そのHLA型にはかなりのばらつきがみとめられ、HLAに関しては本症候群はナルコレプシー等でみられるような単純な遺伝形態でないことが推測される。つまり、多因子にわたる遺伝形態であるか、あるいは他の染色体上に感受性あるいは抵抗性遺伝子がある可能性が残される。また家族内発症が認められなかったことから、ベースとなる換気応答低下が遺伝的に規定されるとしても、遺伝以外の発症因子が存在する可能性が考えられた。また、ハプロタイプ解析ではDQB1*0301とDPB1*0501に負の連鎖不平衡が認められ、一般の日本人集団では両者の間には正の連鎖不平衡が認められるのは相違がみられた⁹⁾。ASPHの感受性あるいは抵抗性遺伝子がこの付近に存在すると考えれば、DQB1とDPB1の双方に関連していると考えるのが妥当と思われるが、症例数が限られているため統計学的に充分ではなく、家族内でのハプロタイプの分析など更なる検討が必要と思われる。

わが国における原発性肺低換気症候群の推定患者数は、40人レベルと考えられ極めて稀少である。このため同様のアプローチで症例数を増やすことは困難と思われるが、遺伝学的背景をさらに検討するために、家族内での分析を行うことは有効な手段であろう。同症候群の家族集積例を全国レベルでさらに追求するとともに、間口を広げて換気応答低下例の家族内検討を行うことなどが、本症候群の病因解明の一助となる可能性があると考えられる。

結論

PAHSの遺伝学的因子を検討するために、呼吸不全調査研究班・疫学研究班による1996年の受診患者を対象とした全国疫学調査で集積されたPAHSの診断基準確実例、疑い例の計15症例を解析した。解析症例の男女数は4:11、平均PaO₂は56.5torr、PaCO₂は57.6torrで、高炭酸ガスおよび低酸素換気応答は全例で低下していた。15症例のHLA解析では、クラスIでは健常対照群との間で差異を認めなかったが、クラスII DNAタイピングにて、DQB1*0301保有率は46.7%で、対照群より高率であった(p=0.03)。DPB1*0501の保有率は33.3%で、対照群より低率であった(p=0.04)。ハプロタイプ解析では、DQB1*0301-DPB1*0501の連鎖不平衡係数は -1.89×10^{-2} であり弱い負の連鎖不平衡を認めた。これらより、PAHSの発症には遺伝学的素因が関与する可能性が示唆された。

謝辞

HLAの解析に関して、貴重なアドバイスを頂きました東海大学医学部分子生命科学系遺伝情報部門猪子英俊教授、成瀬妙子先生、および東京大学大学院医学系研究科人類遺学講徳永勝士教授に深謝申し上げます。

本調査に際し、HLA採血の御協力を頂いた下記施設の担当の先生方に深謝致します。

北海道大学第一内科、東北大学第一内科、東京医科歯科大学第二内科、東京大学老人科、日本大学第一内科、東海大学呼吸器内科、新潟大学第二内科、大阪府立病院内科、国立療養所南福岡病院呼吸器科、沖縄県立那覇病院呼吸器内科、千葉大学呼吸器内科

参考文献

- 1) 木村 弘、新島眞文. 原発性肺胞低換気症候群. 呼吸調節のしくみ: ベッドサイドへの応用. 川上義和 編、文光堂、東京、230-233, 1997.
- 2) Yoshizawa T, Akashiba T, Kurashina K, Otsuka K, Horie T. Genetics and obstructive sleep apnea syndrome: a study of human leukocyte antigen (HLA) typing. *Intern. Med.* 32: 94-97, 1993.
- 3) Juji T, Satake M, Honda Y, Doi Y. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens.* 24: 316-319, 1984.
- 4) Kawakami Y, Yoshikawa T, Shida A, Asanuma Y, Murao M. Control of breathing in young twins. *J Appl Physiol* 52: 537-542, 1982.
- 5) Kawakami Y, Irie T, Shida A, Yoshikawa T. Familial factors affecting arterial blood gas values and respiratory chemosensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 125: 420-425, 1982.
- 6) Fleetham JA, Arnup ME, Anthonisen NR. Familial aspects of ventilatory control in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 129: 3-7, 1984.
- 7) Matsuzawa Y, Fujimoto K, Kobayashi T, Namushi NR, Harada K, Kohno H, Fukushima M, Kusama S. Blunted hypoxic ventilatory drive in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 66: 1152-1157, 1989.
- 8) Hanaoka M, Kubo K, Yamazaki Y, Miyahara T, Mastuzawa Y, Kobayashi T, Sekiguchi M. Association of high-altitude pulmonary edema with the major histocompatibility complex. *Circulation* 97: 1124-1128, 1998.
- 9) Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Aizawa M, Tokunaga K, Gojobori K. Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. *HLA 1991, Vol.1.* (ed. Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T) Oxford University Press 1065-1220, 1992.

『near fatalエピソード』をもつ慢性呼吸器疾患患者 の呼吸管理の現状と問題点

—呼吸不全分科会ワーキング・グループ6施設の調査結果—

堀江 美正¹⁾ 木村 弘¹⁾ 木村謙太郎²⁾ 石原 英樹²⁾
西村 正治³⁾ ** 白土 邦男⁴⁾ ** 飛田 渉⁴⁾ 堀江 孝至⁵⁾
赤柴 恒人⁵⁾ 大井 元晴⁶⁾ ** 陳 和夫⁶⁾ 栗山 喬之¹⁾ *

はじめに

慢性呼吸器疾患患者はしばしば急性増悪に陥り、一部の患者では重篤な換気不全により致死状況に至ることもまれではない。こうした重症化に至る原因のひとつとして、われわれは肺の機械的障害以外に呼吸調節異常という観点から検討を進めている。まず換気不全による重篤な低酸素血症をきたし、嚴重な呼吸管理を要した症例を「near fatal (NF) エピソード」例と定義し、同エピソードと低酸素または高炭酸ガスに対する換気応答の低下との関連を昨年報告した¹⁾。今回は実際のNFエピソード経験例において、(A) 同エピソードを脱した後の呼吸管理の実態、(B) 治療による換気応答値の推移について検討した。

対象と方法

NFエピソードの定義は、昨年と同様に、換気不全が原因と思われる意識消失発作をおこしたことがあるか、あるいはエピソード時の治療として人工呼吸管理、気管内挿管、緊急気管切開などを要したことがある、のいずれかの基準をみたます例とした。なお、治療により改善した

症例に限り、治療不可能であった死亡例は含めないこととした。

A. NFエピソードを脱した後の長期呼吸管理の実態

厚生省特定疾患呼吸不全低換気症候群対策ワーキンググループ6施設、総計126名の患者において、NFエピソードをもつ慢性呼吸器疾患患者を対象としたアンケート調査をおこなった。調査項目は、症例のプロフィール(年齢、性別、基礎疾患、NFエピソードの経験回数)、測定している場合には換気応答値、エピソード時の状況(臨床症状、酸素投与前後の動脈血液ガス)、そして安定期の臨床データ(血算、肺機能検査、動脈血液ガス)、継続治療の内容(NIPPV、在宅酸素療法(HOT)の有無、中止した場合はその使用期間、使用薬剤の内容)とした。

B. 治療による換気応答値の推移

過去にNFエピソードの経験があり、千葉大学呼吸器内科において換気応答検査を施行した慢性呼吸器疾患患者のうち、現在も継続治療中である5例を対象とした。疾患内訳は慢性肺気腫4例、原発性肺泡低換気症候群1例である。各症例はNFエピソードから脱した後、平均48ヶ月の継続治療をうけており、その内容はNIPPVが1例、HOTが3例、呼吸刺激薬のみが1例であった。各症例の動脈血液ガスおよび換気応答値について、これらの継続治療前(治療前値)と治療後(治療後値)をそれぞれ比較した。換気応答検査は、低酸素換気応答(HVR)は進行性低酸素法にて、高炭酸ガス換気応答(HCVR)はRead法にて施行した。換気応答出力としては分時換気量($\dot{V}I$)を用い、HVRは SaO_2 の低下に対する反応($\Delta \dot{V}I / \Delta \text{SaO}_2$)を、HCVRは呼気終末 CO_2 分圧(PETCO_2)の上昇に対する反応($\Delta \dot{V}I / \Delta \text{PETCO}_2$)を各々そのスロープとして解析した。

1) 千葉大学呼吸器内科

2) 大阪府立羽曳野病院呼吸器科

3) 北海道大学第一内科

4) 東北大学第一内科

5) 日本大学第一内科

6) 京都大学再生医科学研究所生体機能調節学

* 「呼吸不全」調査研究班 主任研究者

** 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

結果

A. NF エピソードを脱した後の長期呼吸管理の実態

1. 症例：男性85名（全体の67%）、女性41名（33%）
総計126例が集積された。

2. 原因疾患：慢性肺気腫55例（全体の44%）、肺結核後遺症51例（40%）、間質性肺疾患6例（5%）、肺胞低換気症候群3例（2%）、脊椎後側弯症2例（2%）、その他9例（7%）であった。

3. 換気応答検査：実際に換気応答検査が施行されていたのは15例であり、当該施設の基準値と比較してHCVRは13例で低下、HVRは11例で低下していた。

4. 動脈血液ガス：NF エピソード時空気呼吸下で30例が血液ガスを測定しており、PaO₂は平均で37.6 ± 9.3torr、PaCO₂は69.8 ± 11.6torrであった。NF エピソード後安定期では42例が空気呼吸下で測定しており、PaO₂は平均で65.8 ± 13.3torr、PaCO₂は51.5 ± 7.2torrであった。またnear fatalエピソード時、酸素投与前後で血液ガスを測定されている13例では、酸素投与前、全例で高炭酸ガス血症を伴う低酸素血症があったが、酸素投与によりPaCO₂が明らかに下降する症例が2例に認められた。

5. 継続治療の内容とNF エピソードの経験回数：アンケート時点で入院治療中の症例と一部の死亡例は除き、一度は改善して通院治療となった93例を治療内容検討の対象とした。その内容は、特に関連した治療はしていないものが11%、呼吸刺激剤のみが8%、HOTが40%、NIPPVが41%で選択されていた。また、NF エピソードの経験が単数回である例は63例（68%）、複数回の例は30例（32%）であった。安定期でのPaCO₂が60torr未満の群58例と60torr以上の群35例に分けてこれを比較すると、エピソードを複数回経験している症例の割合は、60torr未満の群では21%（12人）であったのに対し、60torr以上の群では47%（17人）と増加していた。さらに治療内容を両群間で比較するとPaCO₂が60torr未満の群ではNIPPVが33%（19人）に選択されていたのに対し、60torr以上の群では55%（20人）とNIPPVの選択率が高かった。

B. 治療による換気応答値の推移

継続治療前後の血液ガスを比較すると、5例のうち、PaCO₂に変化がなかった例が3例、治療後PaCO₂が改善していた例が2例認められた。換気応答値では、HVRは治療によりPaCO₂レベルが変化しても、改善することなく低値にとどまっていた。しかしながらHCVRは、PaCO₂レベルが下がった群には改善が見られ、PaCO₂に変化がなかった群では変動が乏しかった。治療前からPaCO₂が

正常範囲であった症例ではHCVRは基準値内で推移した。

考案および結論

換気応答検査には個人間のばらつきが大きく、これらの一部は遺伝的に決定されていることが知られている²⁾³⁾。とくにHVRにおいてこの影響は強いとされ、今回、われわれの検討でも、HVRは治療後も変化は見られず低値のままであった。一方で、HCVRはPaCO₂および重炭酸イオンによって修飾され、HCVRはそれらと逆相関の関係にあることが知られている⁴⁾。したがって、今回の対象のような慢性的な換気不全のある呼吸器疾患患者では、背景にある高炭酸ガス血症がHCVRの低下の原因として関与している可能性がある。逆に、このことは、適切な治療手段によりPaCO₂を改善させることで、低下しているHCVRは回復しうることを示唆している⁵⁾。さらなる検討を必要とするが、今回の検討では治療後5例中2例において、PaCO₂の低下に伴いHCVRに改善がみられており、この議論を裏付けている。

呼吸調節異常のNF エピソードへの関与について、今回の集積例において検討した結果、まず実際に換気応答検査を施行された例では概ね換気応答は低下していた。また、NF エピソード時、酸素投与により換気の改善した例は、呼吸不全の原因に低酸素性換気抑制が関与していた例と考えられた⁶⁾。その他の集積したデータから、呼吸調節異常の存在を直接確認することは困難であるが、NF エピソードを複数回経験している患者、すなわちエピソードをおこしやすい患者は、われわれの昨年の検討よりメカニカルな換気障害ばかりでなく、化学感受性が低下している可能性が高いと考えられ、こうした例は全体の約30%に上った。以上のような呼吸調節異常例または異常が疑われる症例には、適切な呼吸管理が必要となることは言うまでもないが、その治療法選択にあたっては、個々の症例で背景疾患や環境が異なり、臨床データの特徴と治療法とを一概に結びつけることは困難である。しかし、安定期でもPaCO₂が60torr以上あるような高度な換気不全例では、NF エピソードを複数回経験している患者の割合が高く、長期治療にあたってはNIPPVが高率に選択されていた。このことは、NF エピソードをおこしやすい慢性呼吸器疾患患者の高炭酸ガス血症は、いわゆるadaptive hypercapniaとは異なり、積極的に治療すべき病態であることを物語っている。先に述べたように、換気応答の低下が疑われる症例では、遺伝的素因がより大きいHVRについては、その改善は望みにくいが、HCVRについてはPaCO₂を低下させることにより改善させうる可能性がある。このような症例に対しては、PaCO₂の改善をもた

らすNIPPV⁷⁾を導入することで、呼吸調節異常を誘因とするNFエピソードの回避に有用であると思われる。呼吸調節異常は、必ずしもすべての呼吸不全に関与するわけではないが、原発性肺胞低換気症候群のような特殊な疾患に限ったものではなく、広く慢性呼吸器疾患の増悪要因として念頭に置くべきと考えられる。そしてそのメカニズムを理解した上で呼吸管理にあたることは、適切な治療法を選択する上でも重要なポイントとなると思われる。

参考文献

- 1) 堀江美正、木村 弘 他. 『near fatal エピソード』をもつ慢性呼吸器疾患患者における換気応答検査とその呼吸管理上の意義. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書. 90-92, 1998.
- 2) Kawakami Y et al. Chemical and behavioral control of breathing in adult twins. *Am Rev Respir Dis* 129:703-707, 1984.
- 3) Moutain R et al. Hypoventilation in obstructive lung disease. The role of familial factors. *N Engl J Med* 298:521-525, 1978
- 4) Heinemann HO et al. Bicarbonate and the regulation of ventilation. *Am J Med* 57:361-370, 1974
- 5) Elliott M.W. et al. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Respir J* 1991, 4, 1044-1052
- 6) 木村 弘、新島眞文 他. 低酸素換気応答と低酸素による呼吸抑制. *日胸疾学誌*, 30:106-112, 1992.
- 7) Hill NS. Non invasive ventilation. Dose it work, for whom, and how? *Am Rev Respir Dis* 1993, 147:1050-1055
- 8) 坪井知正、大井元晴、陳 和夫 他. 鼻マスク陽圧換気法を長期人工呼吸療法として導入した慢性呼吸不全41症例の検討. *日胸疾会誌* 1996 34 (9), 959-967

Thyrotropin Releasing Hormoneの閉塞型睡眠時無呼吸患者の覚醒時化学感受性に対する効果

岡部 慎一 飛田 渉 黒澤 一 Ye Tun
田畑 雅央 北室 知巳 安達 哲也 菊池 喜博
白土 邦男*

はじめに

Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) は、視床下部から分泌されて下垂体前葉ホルモンの分泌を促進するほか、中枢神経系、末梢神経系両者において神経伝達に関与していることが知られている。呼吸に関しても興奮性の作用を有しており、動物実験ではTRHの脳室内投与は換気を促進し、脳幹への局所投与は呼吸関連神経細胞の活性化をもたらす^{1) 2) 3)}。健康人における検討ではTRH400 μ g 静脈内投与は呼吸を促進させ、炭酸ガス換気応答曲線を左に平行移動する^{4) 5)}。

これらの呼吸刺激作用から、TRHは原発性肺胞低換気症候群や肥満低換気症候群など低換気症候群の病態を改善する可能性が考えられるが、TRHをこれら低換気症候群に投与した報告は少なくとも我々の検索した範囲ではなされていない。現在、肺胞低換気症候群の薬物治療としてはプロゲステロン、アセタゾラミド、テオフィリン等の呼吸刺激薬が試みられているが、いずれの薬剤も効果は十分でなく、臨床での使用は極めて制限されている^{6) 7) 8)}。そこで、本研究では、肺胞低換気症候群を含む睡眠呼吸障害症例に対してTRHを覚醒時に投与し、安静換気、高炭酸ガス換気応答、低酸素換気応答に対する効果を検討し、TRHが肺胞低換気症候群の治療法となりうるか否か検討した。

対象と方法

対象は、東北大学第一内科および千葉大学呼吸器内科で管理されている睡眠呼吸障害症例6例である (Table 1)。男性5例、女性1例で平均年齢 46 ± 12 (mean \pm SD) 歳、平均のBody Mass Index 34.2 ± 7.3 kg/m²であつ

た。全例が無呼吸指数40以上の睡眠呼吸障害を呈し、2例 (subjects 2,3) は慢性の高炭酸ガス血症を呈する肥満低換気症候群、1例 (subject 5) は原発性肺胞低換気症候群と考えられた症例である。

検査は日中覚醒時に安静座位で施行した。Fig.1にプロトコールを示すが、スパイログラム、動脈血血液ガス分析、高炭酸ガス換気応答、低酸素換気応答を生理食塩水投与下とTRH投与下で施行した。TRHの投与は0.2mgのTRHを一分間で静脈内投与した後、12.5 μ g/minで持続投与した。生理食塩水投与下の検査では、TRHを生理食塩水に変えて同様の投与を行った。スパイログラムでは、安静換気時の分時換気量、呼吸数を測定後、強制呼出曲線より、パーセント肺活量、Gaenslerの一秒率を求めた。動脈血血液ガス分析の結果から、PaCO₂、PaO₂を評価した。高炭酸ガス換気応答は、高濃度酸素下、再呼吸法にて施行し、呼気炭酸ガス分圧に対する換気応答の傾きと呼気炭酸ガス分圧60mmHg時の分時換気量で評価した。低酸素換気応答は安静換気時の呼気炭酸ガス濃度を保った再呼吸法で施行し、動脈血酸素飽和度に対する換気応答の傾きと動脈血酸素飽和度80%時の分時換気量で評価した。生理食塩水投与下とTRH投与下の検査結果の比較にはpaired t testを用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

生理食塩水投与下とTRH投与下の分時換気量、呼吸数、PaO₂、PaCO₂をFig.2, Fig.3にしめす。分時換気量は生理食塩水投与下 10.8 ± 3.4 l/min、TRH投与下 11.5 ± 3.8 l/minとTRH投与にて増加傾向にあったが、有意差は得られなかった。また、PaCO₂は、TRH投与にて6症例中5症例で低下し、平均 47.6 ± 4.7 mmHgから 46.8 ± 3.8 mmHgと低下傾向にあったが、有意差は得られなかった。肺胞低換気症候群と考えられた3例ではTRH投与にてPaCO₂はいずれも低下した。スパイログラムでは

東北大学第一内科

* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

% FVC, FE1V%とも有意な変化は認められなかった。

高炭酸ガス換気応答の結果をFig.4に示す。換気応答の傾きには生理食塩水投与下とTRH投与下で有意差は認められなかった。呼気炭酸ガス分圧60mmHg時の分時換気量は生理食塩水投与下で 22.5 ± 15.9 l/min、TRH投与下で 27.8 ± 16.7 l/minと有意ではないがTRH投与で

増加傾向にあった ($p = 0.08$)。肺胞低換気症候群と考えられた3例ではTRH投与にて呼気炭酸ガス分圧60mmHg時の分時換気量はいずれも増加した。

低酸素換気応答の結果をFig.5に示す。換気応答の傾き、動脈血酸素飽和度80%時の分時換気量には生理食塩水投与下とTRH投与下で有意差は認められなかった。

Table 1. Clinical features of patients

Subjects	sex	age	BMI (kg/m ²)	% VC (%)	FEV ₁ % (%)	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	AHI (/hr)	Lowest O ₂ (%)
1	M	46	29.4	128	86.1	7.338	95	38.6	49.2	43
2	M	25	45.9	106	88.9	7.368	76	48.1	95.2	42
3	M	45	40.7	94.0	81.6	7.317	73	48.3	80.9	23
4	M	39	29.4	113	89.1	7.348	73	42.1	97.5	67
5	F	71	29.5	79.6	80.4	7.359	61	60.3	88.5	15
6	M	50	30.0						61.7	
Mean		46.0	34.2	104.1	85.2	7.346	75.7	47.5	78.8	38.0

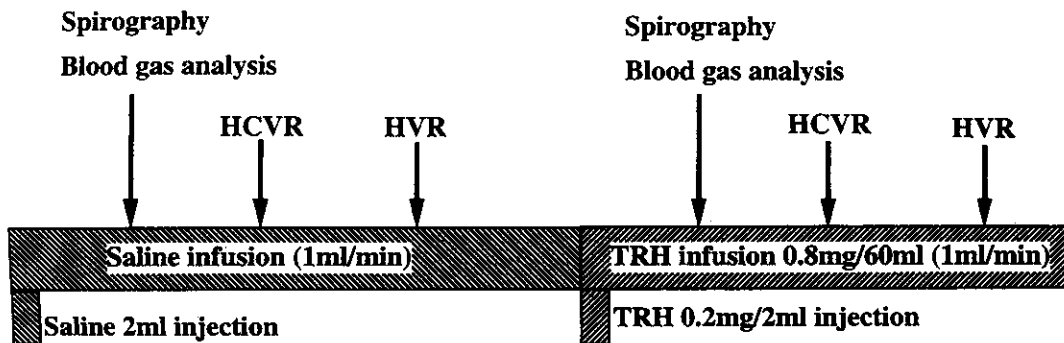


Fig.1. Study design

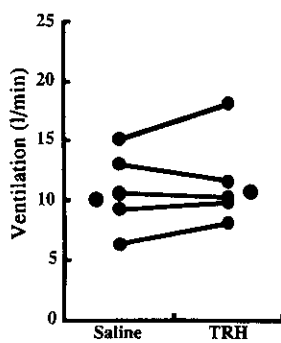


Fig.2. Minute ventilation and respiratory rate at rest breathing during saline or TRH infusion

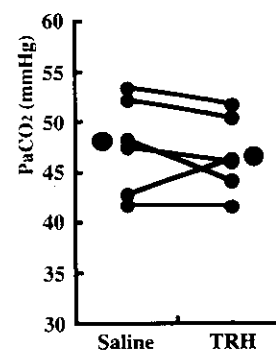
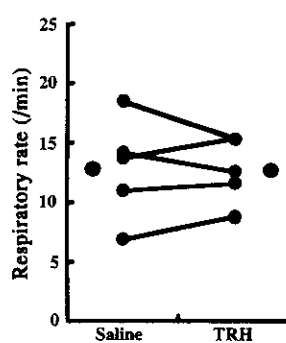
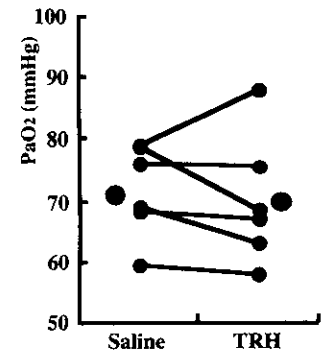


Fig.3. PaCO₂ and PaO₂ at rest breathing during saline or TRH infusion



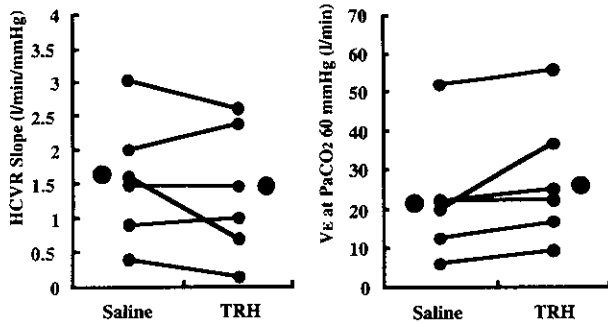


Fig. 4. Ventilatory response slope during hypercapnia and minute ventilation at PaCO₂ 60mmHg during saline or TRH infusion.

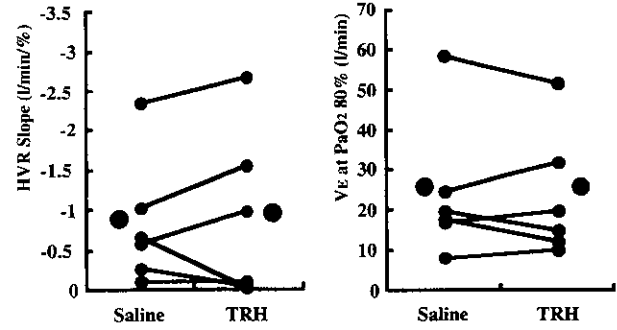


Fig. 5. Ventilatory response slope during hypoxia and minute ventilation at PaO₂ 80% during saline or TRH infusion.

考案・結論

本研究でTRHは睡眠呼吸障害患者の覚醒時の高炭酸ガス換気応答、低酸素換気応答を有意には変化させなかった。また、安静換気時の呼吸にも有意の変化を示さなかった。しかし、安静換気時の分時換気量が増加傾向にあり、PaCO₂も低下傾向にあったこと、さらに呼気炭酸ガス分圧60mmHg時の分時換気量が増加傾向にあることより、TRHは換気を刺激し、高炭酸ガス換気応答曲線を左にシフトする方向に働く可能性が考えられた。

従来、TRHの呼吸に対する反応は動物実験が主で、人における研究は限られている。Nink等は健康人にTRH400 μgを投与して高炭酸ガス換気応答に及ぼす影響を検討し、高炭酸ガス換気応答曲線はTRH投与にて左にシフトするが傾きは変わらないことを報告している⁴⁾。彼等の検討では6例中3例ではTRHに呼吸促進作用が見られたが、残り3例では明らかな効果は認められていない。今回の我々の検討でも有意差は得られなかったが、同様の結果を得ており、TRHの呼吸刺激作用には個人差があると思われる。

今回、対象とした睡眠呼吸障害症例6例のうち、3例が低換気症候群で、残り3例が覚醒時の安静換気が正常な睡眠呼吸障害症例である。低換気症候群の3例ではTRH投与により全例が安静換気時のPaCO₂の低下、呼気炭酸ガス分圧60mmHg時の分時換気量の増加を呈しており、症例数が少ないため統計学的な推計は行っていないが、TRHは肺胞低換気症候群に対してより呼吸促進作用を有する可能性が考えられる。

静脈内投与されたTRHの作用部位としては末梢と中枢神経系の両者の可能性を考えなければならない。TRHは循環器系に対しては血圧を上昇する方向に働く⁹⁾。しかし、血圧の上昇は一般的には呼吸抑制に働くため、TRHの循

環器系を介する呼吸への影響は今回の結果とは逆方向であり、循環器系の変化で呼吸の変化を説明することは困難である。今回の検討でTRHは末梢化学受容器を介する反応である低酸素換気応答を変化させなかった。また、TRHが末梢に働いて呼吸器系に影響を及ぼすとの報告もなされていない。以上のことからTRHの作用部位としては末梢系ではなく、中枢神経系の可能性が高いと思われる。

TRHは動物実験では中枢神経系に働いて呼吸刺激作用を呈することが示されている^{1) 2) 3)}。末梢性に投与されたTRHは血液脳関門を通過しないという報告もあるが¹⁰⁾、筋萎縮性側索硬化症の症例で末梢性に投与したTRHが脳脊髄液で検出されたとの報告もあり¹¹⁾、TRHが血液脳関門を通過し、中枢性に働いていると思われる。

肺胞低換気症候群の治療薬としては、プロゲステロン製剤の有効性が報告されているが、副作用の問題もあり、その長期効果は確立されていない^{12) 13)}。今回は明らかな統計学的な有意差は証明されなかったが、TRHや現在開発中のより強力な長期持続性のTRH類似物質は肺胞低換気症候群の治療薬となる可能性があり、今後の研究の発展が望まれる¹⁴⁾。

謝辞

貴重な症例を提供していただきました千葉大学呼吸器内科 栗山喬之先生、木村弘先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) Bennet T, Gluckman PD, Johnston BM: The central effects of thyrotropin-releasing hormone on breathing movements and electro-cortical activity of the fetal sheep. *Pediatr Res* 23: 72-75, 1988.

- 2) Hedner J, Hedner T, Wessberg P, Lundberg D, Jonason J: Effects of TRH and TRH analogues on the central regulation of breathing in the rat. *Acta Physiol Scand* 117:427-437, 1983.
- 3) Holtman JR, Buller AL, Hamosh P, Gillis RA: Central respiratory stimulation produced by thyrotropin-releasing hormone in the cat. *Peptides* 7:207-212, 1986.
- 4) Nink M, Krause U, Lehnert H, Heuberger W, Huber I, Schulz R, Hommel G, Beyer J: Thyrotropin-releasing hormone has stimulatory effects on ventilation in humans. *Acta Physiol Scand* 141:309-318, 1991.
- 5) Schulz R, Nink M, Werner GS, Andreas S, Kreuzer H, Beyer J, Lehnert H: Human corticotropin-releasing hormone and thyrotropin-releasing hormone modulate the hypercapnic ventilatory response in humans. *Eur J Clin Inv* 26:989-995, 1996.
- 6) Skatrud JB, Dempsey JA, Kaiser DG: Ventilatory response to medroxyprogesterone acetate in normal subjects: time course and mechanism. *J Appl Physiol* 44:939-944, 1978.
- 7) Tojima H, Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Kuriyama T, Honda Y: Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnea syndrome. *Thorax* 43:113-119, 1988.
- 8) Strohl KP, Hensley MJ, Saunders NA, Scharf SM, Brown R, Ingram RH Jr: Progesterone administration and progressive sleep apneas. *JAMA* 245:1230-1232, 1981.
- 9) Zheng D, Chen HS, Hu DY: Cardiovascular mechanisms of thyrotropin-releasing hormone against experimental hemorrhagic shock. *Circ shock* 36:169-173, 1992.
- 10) Banks WA, Kastin AJ: Permeability of the blood brain barrier to neuropeptides: the case for penetration. *Psychoneuroendocrinology* 10:385-399, 1985.
- 11) Brooks BR, Kalin N, Beaulieu DA, Barksdale C, Sufit RL, Dills DG: Thyrotropin releasing hormone uptake into serum and cerebrospinal fluid following intravenous or subcutaneous administration. *Neurological Research* 10:236-238, 1988.
- 12) Sutton FD, Zwillich CW, Creagh CE, Pierson DJ, Weil JW: Progesterone for outpatient treatment of Pickwickian syndrome. *Ann Intern Med* 83:476-479, 1975.
- 13) Lyons NA, Huang CT: Therapeutic use of progesterone in alveolar hypoventilation associated with obesity. *Am J Med* 44:881-888, 1968.
- 14) Nishino S, Arrigoni J, Shelton J, Kanbayashi T, Dement WC, Mignot E: Effects of Thyrotropin-releasing hormone and its analogs on daytime sleepiness and cataplexy in canine narcolepsy. *J Neuroscience* 17:6401-6408, 1997.

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) における組織低酸素の評価 (第3報)

西村 正治^{1*} 澁谷 英二¹ 齊藤 拓志¹ 古谷 純吾¹
辻野 一三¹ 宮本 顕二² 川上 義和¹

はじめに

組織低酸素は動脈血酸素含量・組織血流量・ヘモグロビン解離曲線・組織代謝などによって決定される¹⁾。従って、現在睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者の低酸素の指標として頻用されている SaO_2 値は、必ずしも組織低酸素の程度と平行するとは限らない。一方、近年、ATPの最終異化産物である尿酸の尿中排泄量が夜間睡眠中の組織低酸素の指標となる可能性が報告されているがその評価は定まっていない^{2) 3) 4)}。

昨年度までに我々は、ATPが尿酸まで異化する過程の中間代謝物質であるアデノシンの血中濃度測定方法を確立し⁵⁾、以下の点を明らかにした。①夜間睡眠時に組織低酸素ありと判定される夜間睡眠時尿中尿酸排泄量増加群 ($\Delta \text{UA}/\text{Cr}$ 増加群) では、 $\Delta \text{UA}/\text{Cr}$ 正常群に比べて夜間睡眠時血中アデノシン濃度も高い。② $\Delta \text{UA}/\text{Cr}$ 増加群ではnCPAP治療により $\Delta \text{UA}/\text{Cr}$ 値も血中アデノシン濃度も治療前値と比べ有意に低下し、加えて $\Delta \text{UA}/\text{Cr}$ 正常群との有意差が消失する。③ $\Delta \text{UA}/\text{Cr}$ 値でみた組織低酸素あり群となし群との間には、apnea index (AI) や SaO_2 低下の程度に差がない^{6) 7)}。

そこで本研究では、組織低酸素の指標である $\Delta \text{UA}/\text{Cr}$ の有用性と限界を明らかにするために、さらにSAS患者症例数を増やすとともに、夜間睡眠時にパルスオキシメータでみた SaO_2 (SpO_2) 値で90%以下の低下がないことを確認したSAS以外の被験者で同指標を測定し、疑陽性所見が得られる割合を検討した。第二点として、SAS患者の中で $\Delta \text{UA}/\text{Cr}$ 増加群と正常群、すなわち組織低酸素あり群となし群との違いを生ずる機序として、循環系応答の個体差が関与しているのではないかとの可能性に着目

し、無呼吸に伴う心拍数応答の解析を行った。

対象と方法

(1) SAS患者および対照被験者における $\Delta \text{UA}/\text{Cr}$ 測定

対象は当科に入院した夜間睡眠時 SpO_2 最低値が80%以下のSAS患者32名と対照群とした非SAS患者28名である。いずれの群においても高尿酸血症を有する者や尿酸代謝に影響を与える可能性のある薬物 (痛風治療薬・テオフィリン製剤・利尿剤など) を投与されている者は除外した。対照群とした非SAS患者の条件としては昼間の動脈血ガスにて PaO_2 が80Torr以上であること、一晩の夜間睡眠中のパルスオキシメータ記録により $\text{SpO}_2 < 90\%$ を呈する時間の割合が5%以下であることとした。基礎疾患としては、呼吸器17名、消化器6名、その他5名である。尿酸排泄量の指標として尿中尿酸/クレアチニン排泄比 ($\Delta \text{UA}/\text{Cr}$) を用いた²⁾。これは尿中尿酸/クレアチニン比の睡眠前後での増加率に相当し、 $\{(U_{\text{AAM}}/C_{\text{rAM}})/(U_{\text{APM}}/C_{\text{rPM}}) - 1\} \times 100\%$ で表される。ここで U_{AAM} 、 C_{rAM} は朝起床時の、 U_{APM} 、 C_{rPM} は就寝前のそれぞれ尿中尿酸濃度とクレアチニン濃度である。測定日は日中侵襲的検査や運動負荷検査などのない日を選び、夜8~9時に完全排尿させ、その尿に1N-NaOHを50:1の割合で混和し²⁾、0℃で朝まで保管した。起床後も直ちに採尿し、入眠前と同様の処置をした。尿中尿酸の測定はウリカーゼ・ベルオキシダーゼ法により、また尿中尿酸の測定はクレアチナーゼ・ベルオキシダーゼ法により行った。以上の測定を3夜にわたって行い、その平均値を各被験者の代表値とした。また、その内1夜でSAS患者はポリソムノグラフィーを施行し、非SAS患者は夜間パルスオキシメトリーを施行した。

(2) $\Delta \text{UA}/\text{Cr}$ と無呼吸に伴う心拍数応答の検討

上記検査の対象となったSAS患者32人中18名において、ポリソムノグラムの結果から記録状態が良好でその被験者にとって持続時間の長い無呼吸を無作為に20個選

1) 北海道大学医学部第一内科

2) 北海道大学医療技術短期大学部

* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

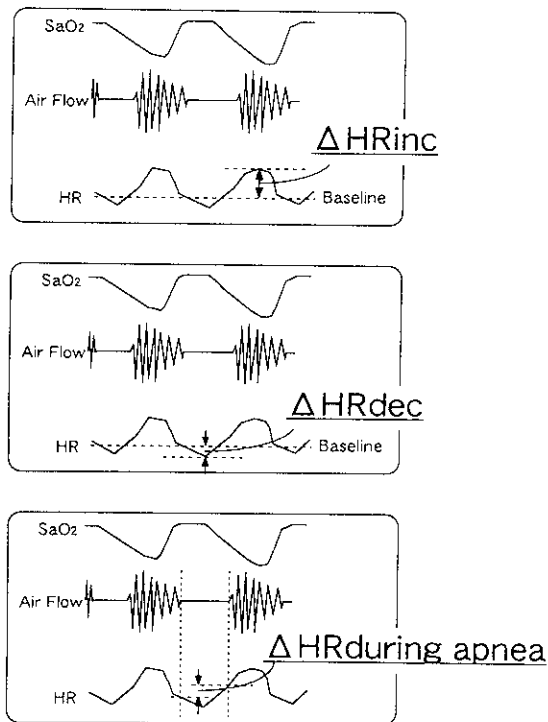


図1. 睡眠時無呼吸にm伴う心拍数応答評価の3指標
説明は本文参照. Baseline: 睡眠前安静仰臥位に
おける心拍数.

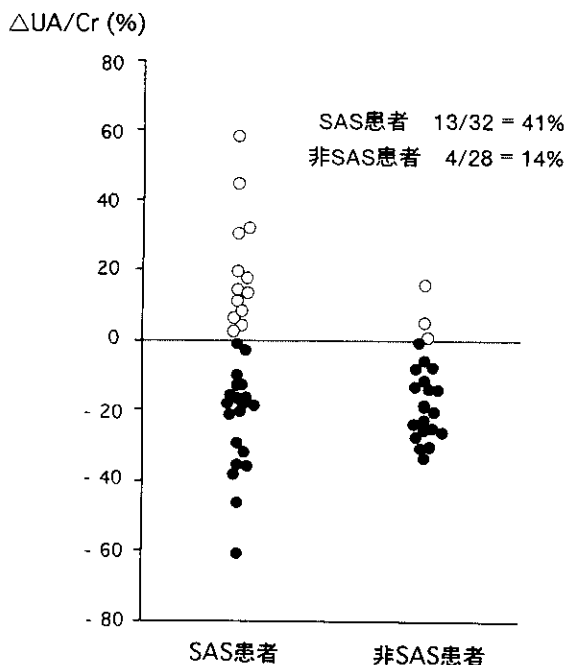


図2. SAS患者と非SAS対照患者におけるΔUA/Cr
陽性率の比較

表1. SAS患者におけるΔUA/Cr陽性群と正常群の2群
間の諸指標の比較

	ΔUA/Cr正常群	ΔUA/Cr増加群	
n	19	13	
ΔUA/Cr (%)	-22.9 ± 3.3	±	
age (yr)	48 ± 6	50 ± 7	N.S.
Height (cm)	169 ± 5	171 ± 5	N.S.
Body Weight (kg)	85 ± 6	88 ± 5	N.S.
BMI (kg/m ²)	34 ± 4	31 ± 2	N.S.
Hb (g/dl)	15.2 ± 0.8	15.3 ± 0.4	N.S.
Ht (%)	45.1 ± 1.8	44.2 ± 0.9	N.S.
plasma UA (mg/dl)	5.9 ± 0.5	6.2 ± 0.6	N.S.
AI (/hr)	44 ± 7	31 ± 4	N.S.
AHI (/hr)	55 ± 7	40 ± 5	N.S.
SpO ₂ mean (%)	85 ± 3	90 ± 1	N.S.
SpO ₂ min (%)	52 ± 5	63 ± 6	N.S.
Time (SpO ₂ <90%) (%)	51 ± 8	22 ± 5	N.S.
Time (SpO ₂ <80%) (%)	23 ± 7	5 ± 3	N.S.
Time (SpO ₂ <70%) (%)	14 ± 8	2 ± 2	N.S.

mean ± SE

び、以下の定義に基づきそれぞれの無呼吸に伴う心拍数
応答3指標を計測し(図1)、その平均値を各被験者の代
表値として求めた。なお、計測はすべてnon-REM睡眠
時の無呼吸に対するものである。①ΔHRinc = HRpeak
- HRbaseline、②ΔHRdec = HRbaseline - HRdip、③
ΔHRduring apnea = HRstart - HREnd。ここで
HRbaselineは睡眠前の安静仰臥位における心拍数、
HRpeak、HRdipは各無呼吸に伴う最高心拍数と最低心
拍数、HRstart、HREndはそれぞれ無呼吸開始時の心拍
数と終了時の心拍数である。

(1)(2)のいずれも結果はmean ± SEで表した。各指
標間の相関係数はPearsonの相関係数を求めた。2群間
の比較には、F検定で等分散が否定される場合にはMann
-Whitney U検定を、等分散が仮定できる場合にはt検
定を用いた。SAS患者と非SAS患者の2群間におけるΔ
UA/Cr増加例の割合についてはχ²乗検定を行った。い
ずれもp < 0.05を有意とした。

結果

(1) SASおよび非SAS患者におけるΔUA/Crの検討

SAS患者32名中ΔUA/Cr増加群すなわち組織低酸素
ありと判定された群は13名(40.6%)であった(図2)。
昨年と同様、ΔUA/Cr増加群と正常群の間には、年
齢、身長、体重およびBody Mass Index (BMI)には

有意差はなかった。無呼吸指数 (AI)、無呼吸低呼吸指数 (AHI)、動脈血酸素飽和度の低下の程度にも有意差がなく、むしろ予想に反して Δ UA/Cr正常群の方が重症の傾向があった (表1)。非SAS患者で Δ UA/Cr値が陽性を示したのは14.3% (28人中4人) であり、SAS患者の40.6%と比べ有意に少なかった (図2)。

(2) SAS患者における Δ UA/Crと無呼吸に伴う心拍数応答の関係

Δ HRdec、 Δ HRduring apneaの2指標に関しては Δ UA/Cr増加群と正常群間に有意差は認めなかったが、 Δ HRincに関してのみ図3に示すように Δ UA/Cr増加群は正常群に比べて有意に小さかった ($6.4 \pm 1.4/\text{min}$ vs. $14.0 \pm 1.6/\text{min}$ $p < 0.01$) (図3)。これは、言い換えると組織低酸素ありと判定された群においては、無呼吸終了後の心拍数増加が有意に少ないことを意味している。

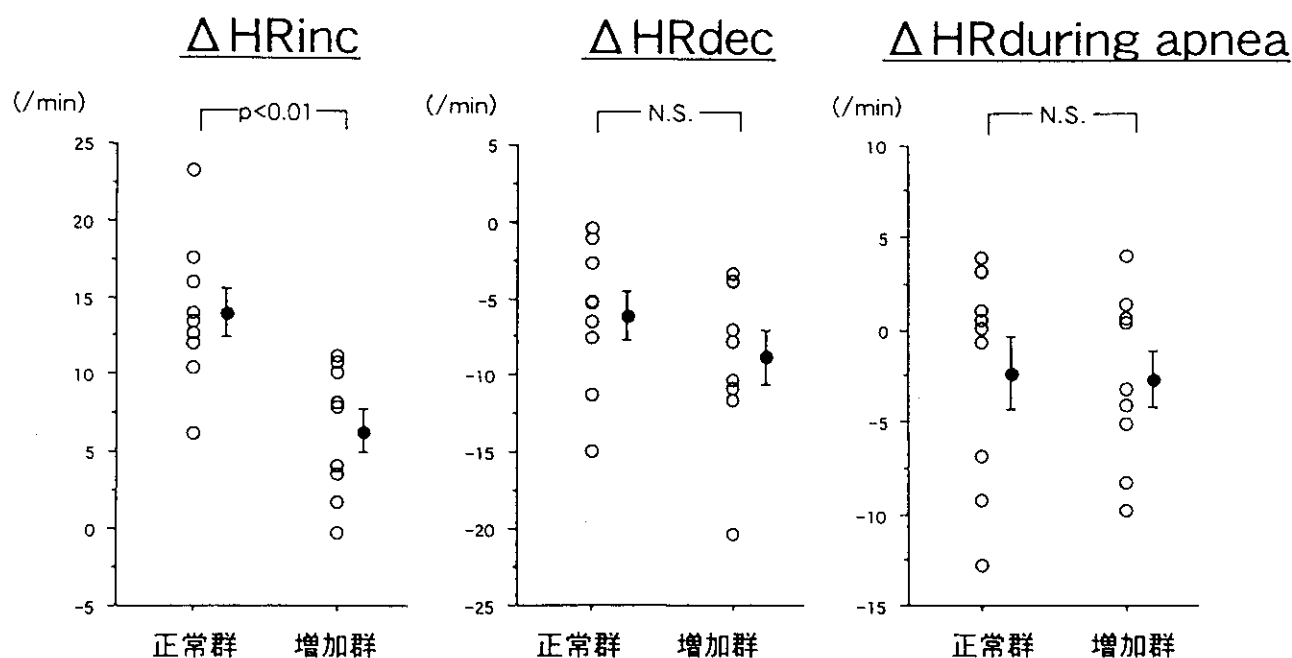


図3. SAS患者における Δ UA/Cr陽性群と正常群の2群間の心拍数応答の比較

考案・結論

本研究では、はじめに、非SAS患者で夜間睡眠時に低酸素血症がないと診断された対照群で Δ UA/Crを測定した。その結果、28名中4名で陽性の値をとり、従来報告されている基準やこれまでの我々の研究で用いた基準からみて、組織低酸素ありと判定されることになった。この被験者達は一晚のパルスオキシメータによるモニターのみで SpO_2 低下がないと判定されているので、本当に組織低酸素がなかったとは断定できない。しかし、臨床的に睡眠時無呼吸はなく、夜間睡眠時に代謝が亢進する理由も明らかなものはないため、現時点では Δ UA/Crが陽性となったのは疑陽性所見と言わざるを得ない。従って、対照被験者でも疑陽性が10数%に起こりうるということは、残念ながら、この指標はSAS患者個々の例で直ちに

組織低酸素の診断を下すには慎重でなければならないということを示している。

しかし、SAS患者では Δ UA/Cr陽性例は32名中13名、41%と明らかに高率であった。また、昨年までに報告したようにこの指標は血中アデノシン濃度と平行して変動しており、しかも、nCPAP治療により Δ UA/Cr陽性群においてのみこの指標と血中アデノシン濃度が有意に低下する⁶⁾⁷⁾。これらの成績は、一部に疑陽性例が含まれる可能性はあったとしても、なおこの指標が確かに動脈血酸素飽和度低下のデータからは得られない組織低酸素の情報を含んでいることを強く示唆している。

さて、 Δ UA/Cr陽性群と正常群の間で、無呼吸の頻度にも差がなく、体格やヘモグロビン値にも差がなく、し

かも動脈血レベルでのSpO₂低下の程度にも差がないとすると、いったい前者にのみ組織低酸素が生じる理由をどこに求めたらよいだろうか。今回の研究では、無呼吸に伴う循環系応答の個体差がその背景にあるのではないかとの可能性を検討するため、心拍数応答の解析を行った。我々は、これまでに、SAS患者で無呼吸中にみられる心拍数変動には大きな個体差があり、その個体差の一部は末梢化学受容体の低酸素化学感受性にあることをすでに報告している⁹⁾。今回の解析の結果は、3つの指標のうち無呼吸後呼吸再開時にみられる心拍数増大の程度がΔUA/Cr陽性群と正常群の間で有意に異なることを示した。この呼吸再開時の心拍数増大は生体の交感神経系の活動度を反映している可能性もあり、単に心拍数の差異だけではなく、心拍出量の変化や血圧上昇の程度とも連動しているかもしれない。従って、今回の結果はまだ結論として決定的なものではないが、SAS患者における組織低酸素の決定因子として循環系応答が重要であることを示唆するきわめて興味深いものと我々は考えている。低酸素や無呼吸に伴う循環系応答の個体差は、組織低酸素の観点から、さらには、予後因子としての観点から、今後はSAS研究のひとつの焦点となっていくものと信ずる。

参考文献

- 1) Collaborate Group on Intracellular Monitoring. Intracellular monitoring of experimental respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*; 138: 484-487, 1988.
- 2) Hasday JD, and Grum, CD. Nocturnal increase of urinary uric acid:creatinine ration. *Am Rev Respir Dis*; 135: 534-538, 1987.
- 3) McKeon JL, Saunders NA, Murree-Allen K, Olson LG, Gyulay S, Dickerson J, Houghton A, Wlodarczyk J, and Hensley ML. Urinary uric acid:creatinine ratio, serum erythropoietin, and blood 2,3-diphosphoglycerate in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*; 142: 8-13, 1990.
- 4) Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, Ruga V, Donner CF. Overnight urinary uric acid:creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis*; 148: 173-8, 1993.
- 5) Saito H, Nishimura H, et. Plasma levels of adenosine during normoxia and moderate hypoxia in humans. *Am J Respir Crit Care Med*; (in press), 1998.
- 6) 西村正治、斉藤拓志、信濃秀樹、牧田比呂仁、辻野一三、澁谷英二、宮本顕二、川上義和. 睡眠時無呼吸症候群における組織低酸素の評価. 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班平成8年度報告書; pp44-7, 1997.
- 7) 西村正治、斉藤拓志、澁谷英二、牧田比呂仁、宮本顕二、川上義和. 睡眠時無呼吸症候群における組織低酸素の評価(第二報). 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班平成9年度報告書; pp99-102, 1998.
- 8) Sato F, Nishimura M, Shinano H, Saito H, Miyamoto K, and Kawakami Y. Heart rate during obstructive sleep apnea depends on individual hypoxic chemosensitivity of the carotid body. *Circulation*, 96: 274-81, 1997.

睡眠時無呼吸症候群患者における血清BNPの変化

北 英夫¹⁾ 中村 敬哉²⁾ 清水 孝一²⁾ 陳 和夫³⁾
伊藤 裕⁴⁾ 中尾 一和⁴⁾ 大井 元晴²⁾ * 飛田 渉⁵⁾
木村 弘⁶⁾

はじめに

脳性ナトリウム利尿ホルモン (BNP) は、最近分離された心臓ホルモンであり、心房性ナトリウム利尿ホルモン (ANP) と類似した構造および機能を有するとされ、とくに体内水分分布と血圧調節に重要な役割を持つ¹⁾。すなわちナトリウム利尿、血管拡張作用、レニン、アルドステロン分泌抑制作用などである²⁾。心房より分泌されるANPと違い、BNPは主に心室筋より分泌され、心室の負荷により分泌される³⁾。

最近の疫学的研究により睡眠時無呼吸症候群患者においては心血管系異常を高率に合併する⁴⁾ 事が明らかとなっており、BNPがOSAS患者の夜間の血行動態、体内水分分布調節に重要な役割を果たしている可能性があり、また、合併してくる心血管系の臓器障害の指標となりうる可能性があると考えられる。そこで今回我々は、まずOSAS患者における血圧変動を携帯型の24時間血圧計を用いて測定し血清BNPレベルとの関係に付き検討した。次に、睡眠中非侵襲的に血圧を連続測定し、更にOSASにおける血圧変動とBNP分泌との関係につき、詳細に検討した。また、NCPAPによる治療により無呼吸を除いた時の変化についても検討した。

対象・方法

1) 21例のOSAS患者でNCPAP治療の適応となる中等症から重症の症例を対象 (Table 1) とし、携帯用24時間血圧計 (ABP monitor 90207 Space Labs Inc.

Washington, USA) を用いて30分間毎に血圧を24時間測定した。血圧測定より数日以内に睡眠前後にそれぞれ約20分間の横臥安静後採血し、血清BNP値を測定した。血圧計のデーターは、24時間平均値、昼間 (8:00-20:00) 及び、夜間 (20:00-8:00) につき、それぞれ収縮期血圧、及び拡張期血圧、平均血圧の平均値を算出し検討した。更に内14例 (Table 1) については、次に述べる方法でOSASにおける血清BNPの夜間分泌動態につきより詳細に検討し、ANPと比較した。

2) 標準ポリソムノグラフィー時に18ゲージ留置針にて左手前腕より血管確保し、22:00 (睡眠前), 0:00, 2:00, 4:00, 6:00 (覚醒後) にそれぞれ採血し、血清ANP及びBNPを測定した。同時に各心拍毎の血圧及び心拍を連続測定した。2週間以内にNCPAPを初装着し polysomnography、採血、血圧測定を同様に行った。血圧の連続測定は非侵襲的に右手指尖より、Finapres (Englewood, CO, USA) を装着して行った。採血は留置カテーテルより行い、ANP、BNPの測定は、RIAにより行った⁵⁾。

また22時より6時までベッドサイドにて蓄尿した。これら14例では、1-4週以内にNCPAPを初装着し、同様に検査した。またSpO₂にてスクリーニングした8例を正常対照として同様に検査した。半減期の短いこれらのホルモン分泌の違いを明らかにするため更に7例については、無呼吸睡眠時において、睡眠後6時間後の30分間のみ5分毎に採血し、ANPおよびBNPの測定を行った。統計学的解析は、経時データにはone way analysis of variance (ANOVA) を用い、有意な変動を認めた場合、スチューデントのt-testにて、初期値の値と比較した。また、2群間の差は、スチューデントのt-testにて比較した。相関関係は、linear regression analysisにて検討した。p<0.05を有意とした。

結果

1) 24時間血圧において、全測定値の平均収縮期圧が、

- 1) 高槻赤十字病院呼吸器科
- 2) 京都大学再生医科学研究所生体機能調節学
- 3) 同医学部附属病院理学療法部
- 4) 同医学部臨床病態医科学
- 5) 東北大学医学部第一内科
- 6) 千葉大学医学部呼吸器内科

* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

Table 1. Characteristics of the patients

Patient no.	age (yr)	gender (male, female)	BMI (kg/m ²)	AHI	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
n = 21	60.5 ± 4.3	M19F2	31.6 ± 1.1	53.9 ± 4.5	76.1 ± 2.5	42.9 ± 0.9	131 ± 4.9	84.2 ± 2.7
(n = 14)	53.0 ± 2.8	M12F2	29.9 ± 1.3	60.5 ± 3.4	75.2 ± 4.8	43.7 ± 1.8	133 ± 6.2	72.9 ± 3.1

BMI: body mass index AHI: apnoea & hypopnoea index SBP: systolic blood pressure DBP: diastolic blood pressure

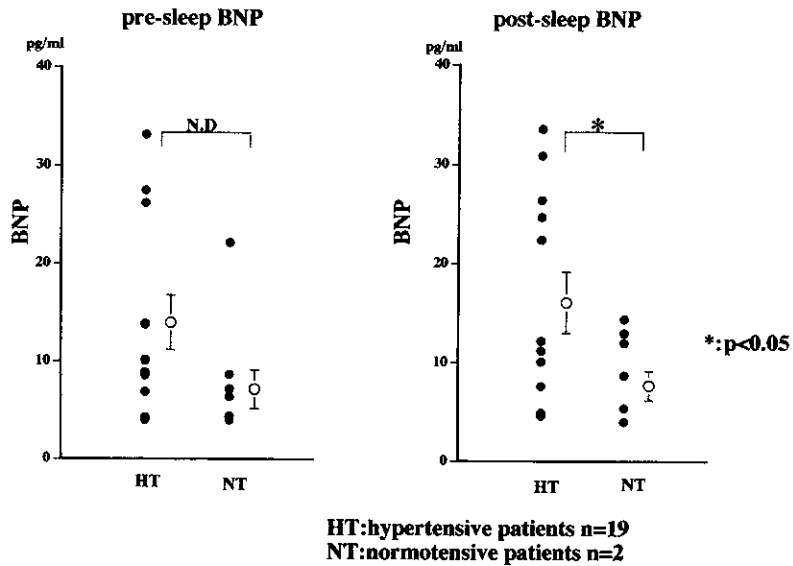


Fig 1. Pre- and post-sleep BNP levels in normotensive and hypertensive OSAS patients.

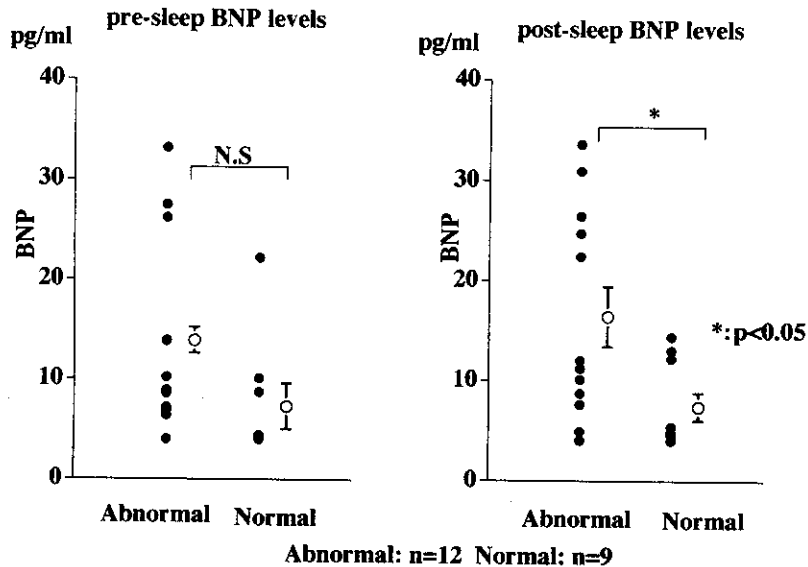


Fig 2. Pre- and post-sleep BNP levels and diurnal blood pressure change in OSAS patients.

男性 140mmHg 以上女性 130mmHg 以上あるいは平均拡張期圧が男性 85mmHg、女性 80mmHg 以上のどちらかを満たすものを高血圧症例 (HT: Hypertensive patients n = 12) とした。それ以外を正常血圧症例 (NT:

Normotensive patients n = 9) とした。睡眠前 BNP に有意な差を認めなかったものの、睡眠後では、高血圧症例で明らかに血清 BNP レベルの高い症例が多く認められた (Fig.1)。 (HT vs Normal 16.1 ± 3.1 vs 7.7

± 71.5 p < 0.05) また、24 時間血圧で夜間の平均血圧が昼間と同様かあるいは高値となる症例 (Abnormal pattern; n = 12) では、正常の日内変動を示す症例 (Normal pattern; n = 9) に比較して、血清 BNP レベルは有意に上昇していた (Fig.2)。 (Abnormal vs. Normal; 15.8 ± 3.2 vs 8.2 ± 1.5 p < 0.05)。我々の検討では高血圧と分類した症例のなかでも正常の血圧日内変動を保つもの (2/9)、逆に正常血圧と分類された中でも夜間血圧低下の認められないもの (2/12) が認められた。

2) 14 例の OSAS 例において、NCPAP 前後の睡眠データ、尿量と正常対照 8 例の睡眠データの結果を Table 2 に示す。OSAS 患者では無呼吸睡眠においては、血圧は 22:00-6:00 にかけて上昇した (SBP: systolic blood pressure p < 0.001, DBP: diastolic blood pressure

p < 0.001, ANOVA) (Fig.3a)。NCPAP 時は血圧上昇は減弱した。血清 ANP については既に報告されている様に無呼吸睡眠中は上昇し、NCPAP 時この変化は消失した。一方、血清 BNP 値は無呼吸睡眠において 6:00 の値で有意な上昇を認めた (p < 0.001 ANOVA) (Fig.3a)。NCPAP 施行時には夜から朝にかけて徐々に減少した (p < 0.001 ANOVA) (Fig.3b)。また全体として、血清 ANP と同時期の血清 BNP level は良く相関した (r = 0.748 p < 0.01) (Fig.4)。正常対象では、睡眠中これら NP 値に有意な変化を認めなかった (Fig.3c)。また正常人では、OSAS 患者に比して血圧は有意に低値をとった (SBP: p < 0.05, DBP: p < 0.01, ANOVA)。5 分毎に採血した結果では、ANP は 7 例中 3 例で急速に変動したが BNP は、ほとんど変動を認めなかった (Fig.5)。

Table 2. Polysomnographic characteristics and hemodynamic variables

Number of subjects	OSA (n = 14)		normal (n = 8)
	NCPAP (-)	NCPAP (+)	
AHI	60.5 ± 3.4	5.7 ± 0.8**	3.5 ± 2.8
Mean-SaO ₂ (%)	89.6 ± 1.3	94.6 ± 1.7**	95.7 ± 1.03
Lowest-SaO ₂ (%)	59.4 ± 4.7	85.3 ± 2.1**	88 ± 3.4
Mean-low-SaO ₂ (%)	85.6 ± 2.0	94.6 ± 0.5**	91.2 ± 2.2
SaO ₂ < 90 % (%)	31.8 ± 6.2	4.7 ± 2.9**	0.37 ± 0.2
TST (min)	391.7 ± 37.6	447.3 ± 21.6	421.5 ± 85.3
NREM % (%)	87.0 ± 3.5	78.7 ± 3.2*	93.5 ± 3.1
REM % (%)	8.9 ± 1.9	16.3 ± 2.7**	7.5 ± 3.0
Urine volume (ml)	811.4 ± 101.0	414.2 ± 55.1**	432.8 ± 109.8

NCPAP(-)(+): without and with NCPAP AHI: apnoea & hypopnoea index TST: total sleep time
 NREM: non rapid eye movement REM: rapid eye movement NA: Noradrenalin A: Adrenaline
 *: p < 0.05 ** p < 0.01 compared to NCPAP(-) night.

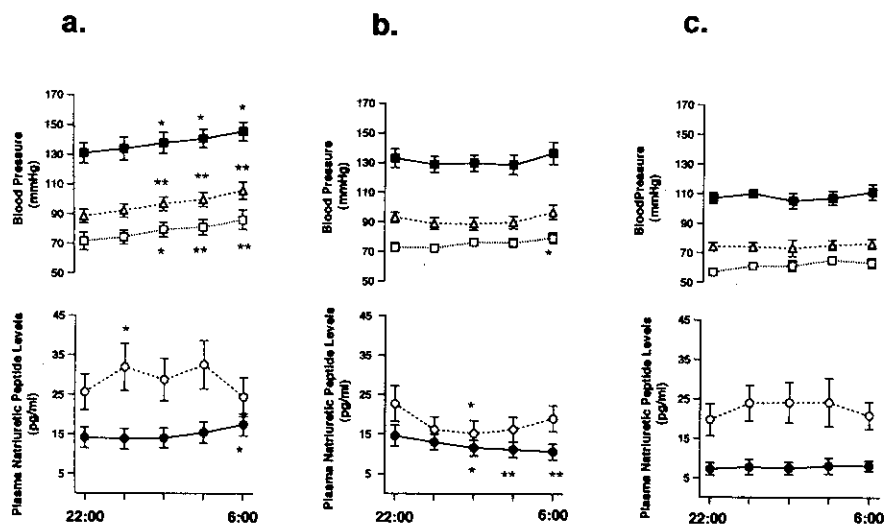


Fig 3. Nocturnal profiles of blood pressure and plasma natriuretic peptide levels. Upper panel: SBP DBP MBP. Lower panel: ANP BNP a) OSAS patients without NCPAP. b) OSAS patients with NCPAP .c) normal non-snorers.

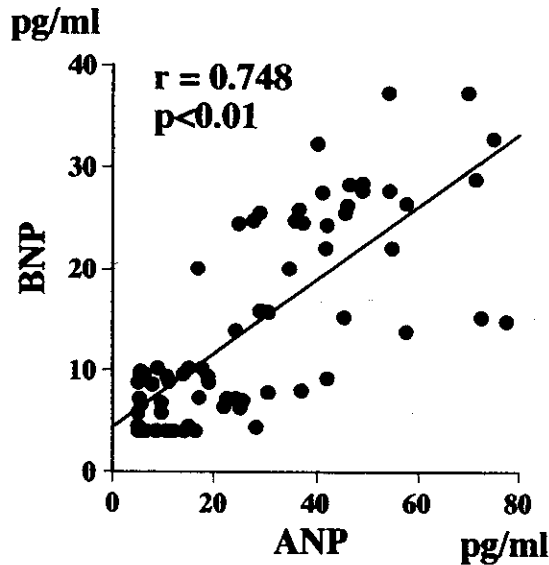


Fig 4. Concomitant ANP & BNP levels in OSAS patients.

考案、結論

BNPは1988年に初めて豚の脳から分離されたホルモン¹⁾であるが、後には主に心室筋より分泌される事が明らかとなった⁶⁾。BNPは、ANPと同様血圧調節や体液調節に対し作用を持つとされる。また心不全患者において、心不全の重症度の指標となり、重症ではANPより上昇するとされる⁷⁾。また高血圧症例でも上昇していることが報告されており、特に夜間血圧の高い症例で高値を示すとされる。最近では夜間高血圧と心血管系臓器障害との関連が注目されており、血清BNPレベルが単に高血圧の合併例で高いというだけでなく臓器障害の指標としても有用であると考えられる。今回我々の結果で、OSAS患者でも高血圧症例で上昇し、また、夜間高血圧を示す症例で上昇していることが証明され、OSAS患者の心血管系臓器障害の指標となりうるものと考えられた。

しかしながら、無呼吸睡眠中の血清BNP値には、ANPでみられたような急速な変動はみられなかった。これはANPが心房内の分泌顆粒に貯蔵され、心房の伸展により脱顆粒し分泌される⁸⁾のに対して、BNPは主に心室筋の負荷に対し、生合成され分泌されるとされる両者の分泌機序の違いによるものと考えられる。すなわちOSASにおいてANPは胸腔内陰圧に伴う心房筋の伸展⁹⁾や、低酸素による肺高血圧に伴う右心房負荷¹⁰⁾により脱顆粒し、急速な分泌が行われるのに対し、OSASにみられる急速な血圧変動や、間欠的な低酸素刺激による心室筋への負荷によりBNPの生合成が刺激されても、ようやく朝に血中

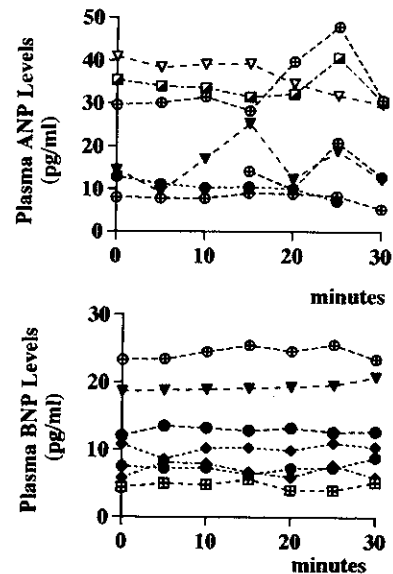


Fig 5. Plasma ANP and BNP levels at every 5 min without NCPAP therapy.

濃度の上昇が認められうるためと推測される。またNCPAPで無呼吸を解除したとき、BNPの分泌低下が見られたことは、正常対象にて夜から朝にかけて分泌低下を認めなかったことより、NCPAPによる陽圧呼吸によるものと考えられる¹¹⁾。OSASにおいては夜間多尿が認められるが、ANPとの関連が示唆されてきた^{12) 13)}。しかし、今回我々の結果では、尿量とANP及びBNPの関連は明らかでなかった。

今後更に、ナトリウム利尿ホルモンのOSASにおける病態生理的意義、或いは、臨床的意義につき検討していく必要があると考えられた。

参考文献

- 1) Sudoh T, Kanagawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332:78-81,1988
- 2) Yoshimura M, Yasue H, Morita E, Sakaino N, Jougasaki M, Kurose M, Mukoyama M, Saito Y, Nakao K, Imura H. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation*; 84 (4):1581-8, 1991
- 3) Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type

- natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 90 (1) : 195-203, 1994
- 4) Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest* 94 (6) : 1200-4, 1988.
 - 5) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 87 (4) : 1402-12, 1991
 - 6) Saito Y, Nakao K, Itoh H, Yamada T, Mukoyama M, Arai H, Hosoda K, Shirakami G, Suga S, Minamino N. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 158 (2) : 360-8, 1989
 - 7) Mukoyama M, Nakao K, Obata K, Jougasaki M, Yoshimura M, Morita E, Hosoda K, Suga S, Ogawa Y, Yasue H. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 180 (1) : 431-6, 1991
 - 8) Dietz JR. Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparation by atrial distension. *Am J Physiol* 1984
 - 9) Katzwenberg C, Olajos M and Morkin E. Effects of changes in airway pressure on the left ventricle and left atrium of dogs. *Cardiovas. Res.* 20 : 853-862, 1986
 - 10) Kawashima A, Kubo K, Hirai K. Plasma levels of atrial natriuretic peptide under acute hypoxia in normal subjects. *Respir. Physiol.* 76 : 79-92, 1989
 - 11) Shirakami G, Magaribuchi T, Shingu K, et al. Positive end-expiratory pressure ventilation decreases plasma atrial and brain natriuretic peptide levels in humans. *Anesth Analg* 77 (6) : 1116-21, 1993
 - 12) Ehlenz K, Firlle K, Schneider H, Weber K, Peter JH, Kaffarnik H, von Wichert P. Reduction of nocturnal diuresis and natriuresis during treatment of obstructive sleep apnea (OSA) with nasal continuous positive air pressure (nCPAP) correlates to cGMP excretion. *Med Klin* 86 (6) : 294-6, 1991
 - 13) Krieger J, Laks L, Wilcox I, Grunstein RR, Costas LJ, McDougall JG, Sullivan CE. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci* 77 (4) : 407-11, 1989

経鼻持続気道陽圧治療中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の内臓脂肪量、血中レプチン濃度の変化

陳 和夫¹⁾ 清水 孝一²⁾ 中村 敬哉²⁾ 益崎 裕章³⁾
 小川 佳宏³⁾ 中村 孝志¹⁾ 中尾 一和³⁾ 大井 元晴²⁾*

はじめに

成人における閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) の頻度は高く、無呼吸低呼吸指数 (1時間当たりの無呼吸低呼吸の数、apnea & hypopnea index: AHI) 5以上をOSASとすると、その頻度は米国では30より60才の成人男子の25%に達しようとしている。また、肥満は明らかにOSASの頻度を増加させる¹⁾。中等度以上のOSAS患者においては、予後が有意に悪く、その原因は心血管障害によるとの説もみられる^{2,3)}。

一方肥満は体内の過剰の脂肪蓄積とも定義される。肥満は代謝障害、心血管障害などの誘因となり予後が悪いとされている。肥満に関する研究より、肥満関連の疾患と体内の脂肪の蓄積の部位についての関係が明らかにされ、大網や腸管膜に蓄積する内臓脂肪量は体重そのものよりも冠動脈疾患発生の予知因子とされている⁴⁾。また、内臓脂肪量の増大は肥満患者におけるOSAS危険因子の一つとされている⁵⁾。

レプチンは脂肪組織においてその多くが分泌されるホルモンであり、体重の調節、エネルギーの消費に関与している^{6,7)}。また、ラットにおいてレプチンが内臓脂肪を減少させたとの報告もみられる⁸⁾。

OSAS患者の多くは経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure: n-CPAP) 治療後も減量が困難であるが¹⁰⁾、n-CPAP治療によりOSASの予後は改善するとの報告が見られる⁹⁾。OSAS患者の内臓脂肪量がn-CPAP治療によりいかなる変化を受けるのか、また、その時にレプチンはどのような動向を示すのかを明らかに

にすることを本研究の目的とした。

対象と方法

AHI20以上のOSAS患者22 (男21、女1)名に対して、n-CPAP治療前と治療約8ヶ月後に腹部CTにより内臓脂肪量と皮下脂肪量を測定した (図1)¹¹⁾。同時に75g糖負荷テストと諸脂質量も測定した。コントロール群は9名でn-CPAP治療前に1ヶ月以上の経過をおいて2度、内臓脂肪量と皮下脂肪量を測定した。

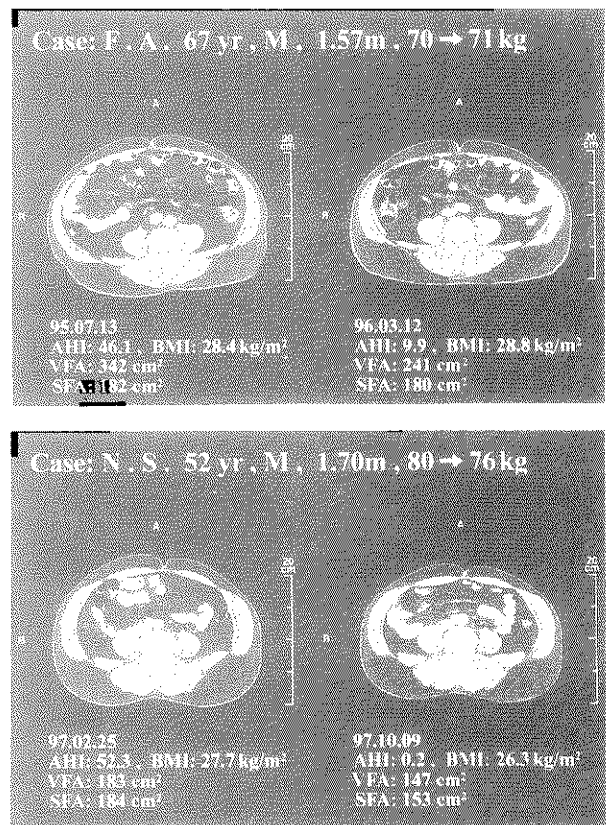


図1

1) 京都大学医学部附属病院理学療法部
 2) 再生医科学研究所生体機能調節学
 3) 京都大学大学院臨床病態医科学・第二内科
 * 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

OSAS患者21名 (一部上記患者を含む) に対して、n-CPAP治療前と治療3-4日後の早朝血清レプチン濃度を

測定した。血清レプチンはRIA法にて測定した¹²⁾。結果は平均±SEM(標準誤差)で示した。統計はノンパラメトリック法によった。p<0.05以下を有意とした。

結果

A. 内臓脂肪量、その他の変化

8ヶ月のNCPAP治療中に22名のOSAS患者中9名はBMI>1kg/m²以上の体重低下を示し13名は有意な体重変化を示さなかった。コントロール群、体重無変化群、体重変化群の諸量を表1に示す。

約8ヶ月のn-CPAP治療により内臓脂肪量(治療前236

±16cm²より治療後182±14cm²:p=0.0003)、皮下脂肪量(治療前215±21cm²より治療後189±18cm²:p=0.003)とも有意に減少した。体重無変化群においてもn-CPAP治療により内臓脂肪量は有意に低下(治療前225.8±22.3cm²より治療後191.6±18.0cm²:p=0.035)したが、皮下脂肪量には変化がなかった。体重減量群においては内臓脂肪量、皮下脂肪量とも有意に低下した。糖負荷テストにおいては体重無変化群では有意な変化はみられなかったが、体重減量群ではインスリン感受性の改善がみられた。

Table 1. Clinical and profiles of patients with obstructive sleep apnea

Variables	OSAS			p values
	Control (n=9)	No-BWR (n=13)	BWR (n=9)	
Age, yr	50.3 (3.4)	46.2 (3.7)	50.8 (3.7)	NS
BMI, kg/m ²	29.6 (1.3)	28.5 (0.8)	31.2 (1.7)	NS
Systolic BP, mmHg	130.9 (6.3)	135.4 (3.8)	131.9 (4.1)	NS
Diastolic BP, mmHg	82.8 (4.6)	88.4 (2.6)	83.4 (2.0)	NS
AHI, episodes/h	59.4 (6.9)	52.7 (5.0)	63.5 (5.8)	NS
Lowest SaO ₂ , %	54.2 (4.1)	62.6 (4.4)	44.7 (4.1)*	0.047
SaO ₂ <90%, % time	47.7 (8.1)	29.0 (5.8)	46.4 (4.1)	NS
SaO ₂ <85%, % time	31.2 (7.3)	16.7 (4.6)	31.2 (7.3)	NS
CAHI, episodes/h	5.2 (0.9)	2.6 (0.9)	3.8 (1.1)	NS

Values are means (SEM). OSAS: obstructive sleep apnea syndrome, BP: Blood pressure, AHI: apnea

B. レプチン濃度の変化

血中レプチン濃度は3-4日の短期間のNCPAP治療により有意に低下した(治療前26.2±3.3ng/ml、治療後21.7±3.0ng/ml:p=0.0096)。この間血清インスリン、コルチゾール濃度には有意な変化がなかった。血清レプチン濃度は諸家の報告と同様⁹⁾に皮下脂肪量、全脂肪量とは有意な相関を示したが(皮下脂肪量:r=0.81、p=0.0003、全脂肪量:r=0.75、p=0.0008)、内臓脂肪量とは有意な相関はなかった(r=0.23、NS)。

考案・結論

本研究において、n-CPAP治療は重症OSAS患者において、体重減量の有無にかかわらず、内臓脂肪量を低下させた。n-CPAP療法は中枢を介してレプチンの感受性を高める可能性も示唆された。

内臓脂肪量の減少は食事療法や運動療法による体重減量後に報告されている¹³⁾。n-CPAP療法は、OSAS患者の昼間の傾眠傾向を改善し活動性を増すが、このような活動性の亢進はOSAS患者にとって、運動療法と類似の

効果を与えている可能性が示唆された。

n-CPAP治療により血清レプチン濃度が低下した原因は定かではないが、n-CPAP治療による中枢神経系の活動性の変化が、肥満患者において低下しているレプチン感受性を改善した可能性が考えられた。

内臓脂肪量の増加は内臓脂肪症候群として、syndrome X、Deadly Quartetなどとともに、虚血性心疾患などの予後が悪化する疾患の発生頻度が高まるmultiple risk factor syndromesの一つとして注目を集めている。本研究の結果から、内臓脂肪量とOSASの関連も疑われたので、肥満関連疾患の病態生理を考察する時にはOSAS合併の有無の判定も重要である。

文献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, et al. Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-1235.