

分担研究報告書(2)

睡眠時無呼吸症候群における日中の高二酸化炭素血症と血清レプチン濃度の関係

分担研究者 櫻井 滋 岩手医科大学医学部第三内科 講師

研究要旨

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAHS)および合併する高血圧症における重要な重症度規定因子である肥満に関連する液性因子としてOSAHS患者における血清中レプチン濃度および肥満と日中覚醒時のPaCO₂との関係について検討した。対象と方法:終夜ポリソムノグラフィ(PSG)にて診断された41名の男性OSAHS患者(Apnea Hypopnea index: AHI \geq 5、年齢52.1 \pm 12.7歳を対象として早朝覚醒時の静脈血を採取し、RIA法にて血清中レプチン濃度を測定したのち、肥満や高PCO₂血症の有無によりBMI \geq 30かつPCO₂ \geq 45(OHV群)、BMI \geq 30かつPCO₂ $<$ 45(ONV群)、BMI $<$ 30でPCO₂ \geq 45(NOHV群)、BMI $<$ 30でPCO₂ $<$ 45(NONV群)4群に分類して血清レプチン濃度を比較検討した。結果:OHV群とONV群では日中のPCO₂血症を有するOHV群で有意に血清レプチン濃度が低値であった(p $<$ 0.005)。また、NOHV群とNONV群においても日中の高PCO₂血症を有するNOHVで有意に血清レプチン濃度が低値であった(p $<$ 0.05)。以上の結果からOSAHS患者のうち日中のPaCO₂血症を伴う群では肥満の有無にかかわらず、高PCO₂血症を伴わない群と比較して血清レプチン濃度が低く、血清レプチンは肥満とは独立して呼吸調節特に換気調節に影響を及ぼしている可能性が示唆された。さらに覚醒中のPaO₂には肥満の有無がより大きい影響を与えるものの、PaO₂の差は換気障害すなわちPaCO₂の差異によっては説明できない現象である。高血圧等の合併症を評価する目的でこれら肥満や食行動を規定するとされている液性因子を指標とする場合に、換気状態や呼吸調節への影響を常に考慮して評価する必要があると考えられる。

A. 研究目的

SAS 特に OSAHS は高血圧のほか、脂質代謝異常、インスリン抵抗性や糖尿病、肥満といった病態を高頻度に合併する。その結果、各種臓器障害を併発し、特に動脈硬化の進行に伴う脳卒中や冠動脈疾患の合併は患者の生命予後や QOL 維持の観点から大きな医学的問題となっている。これらの合併症について検討する前提として、一般人口において高血圧症に関連するとされている因子を OSAHS 患者(以下 OSAHS)においても検討することが重要である。近年、肥満に関する液

性因子のひとつとして血清中のレプチン濃度が注目されている。レプチンは一般に肥満の程度、特に体脂肪率とよく相関し肥満患者や肥満動物では体脂肪率の増加に伴って血中レプチン濃度が上昇しているにもかかわらず、摂食活動が抑制されず、したがって肥満も是正されない。すなわち、これらの対象においてはレプチン抵抗性の存在が示唆されている。

OSAHS におけるレプチン動態の解明はまだまだ研究の途上にあるが、Chin らは OSAHS においては肥満の有無と独立して血清レプチン濃度の上昇がみられ、その値は睡眠呼吸障

害の重症度との相関が見られることが報告し、経鼻持続陽圧呼吸 (nCPAP) を用いた治療により血中レプチン濃度が低下し、内臓脂肪量の減少がみられたと報告している。

動物モデルを用いた研究としてはレプチンの呼吸調節への作用が指摘されており、例えばレプチン・ノックアウトマウス (C57BL/6J-Lepob) においては肥満と PaCO₂ の上昇 (高二酸化炭素血症) がみられ、さらにレプチンを末梢静脈に投与することにより睡眠、覚醒中を問わず分時換気量が増加することが明らかにされている。これらの研究結果からレプチンは摂食行動の制御のみならず呼吸とくに換気調節にも関与していることが示唆されている。ヒトにおけるレプチンと呼吸調節関連の研究としては悪液質と高 PaCO₂ 血症を伴う慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における報告があり、これらの対象では血中のレプチンレベルが食事や年齢に関係なく低値であったと報告されている。日中の CO₂ 蓄積を呈する OSAHS におけるレプチンと炭酸ガス蓄積の関係に関する報告はいまだ見られず、上述の Chin らの検討では動脈血の PaCO₂ レベルとレプチン濃度との関係には言及していない。

そこで、我々は睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の治療が高血圧および高血圧による臓器障害進展阻止に及ぼす効果に関する研究の前提となる研究として、OSAHS における日中の高 PaCO₂ 血症と血清レプチンの関係を明らかにする目的で、低換気および肥満を伴う OSAHS 群と伴わない OSAHS 群における血清レプチン濃度を比較検討した。

B. 研究方法

1) 対象

対象は岩手医科大学第三内科で終夜ポリソムノグラフィー (PSG) を施行、Apnea Hypopnea index (AHI) ≥ 5 により OSAHS と診断された患者 50 名で、米国胸部疾患学

会 (ATS) の診断基準に従い COPD を除外、また利尿剤の使用や電解質異常、腎不全、明らかな糖尿病がないことを入院時の病歴聴取および生化学検査にて確認できたのは 41 名で全例男性であった。今回はこの 41 名を解析対象とした。対象の年齢は 52.1 ± 12.7 (平均 \pm 標準偏差) であった。また、血液ガス分析および呼吸機能検査は入院後の覚醒時に患者の頭骨動脈を穿刺採血して測定した。

2) 睡眠検査

PSG は脳波 4 channel (以下 ch.)、心電図、胸壁運動と腹壁運動、サーミスターセンサーによる鼻口気流、パルスオキシメーターによる動脈酸素飽和度と脈拍数、眼電図、額筋電図、下肢筋電図、気管音各 1 ch. の 10 項目、全 13 ch. の同時記録が可能なデジタル PSG 装置 (SomnoStar- α 、Sensormedics 社製) を用いた。記録媒体はパーソナルコンピューター: PC (DELL 社製) と光磁気ディスクを用い、パルスオキシメーターは Model 520A (Novamatrix Medical Systems Inc, Connecticut) を用いた。

全ての PSG は岩手医科大学付属病院の空調装置を備えた検査用個室で行った。PSG 装着は 20 時とし、取り外しを翌日午前 6 時とした。検査条件は可能な限り同一とし、AHI 及び arousal index は米国睡眠学会の基準に従い PC のディスプレイ上で目視的に判定して評価した。

3) 検体採取と血清レプチン濃度の測定

診断のための PSG 検査を施行した翌朝午前 6 時の PSG 終了とともに肘静脈より EDTA 採血した。血液検体は遠心 (3000rpm 20 分間) により血清を分離後凍結保存した。レプチン濃度の測定は -42°C で凍結保存した血清を用い、Human Leptin Kit (Linco Research Inc.) により測定した。被験血清に [¹²⁵I] 標識レプチンと抗ヒトレプチンポリクローナ

ル抗体存在下にて4°Cで24時間競合反応させ、B/F分離剤を付加したのち、遠心分離してboundの放射能を測定した。標準液レプチン濃度に対する結合率はロジスティック回帰を用いて標準曲線を作成し、血清中レプチン濃度を算出した。

4) 対象の群別

対象を肥満があり低換気を呈する肥満低換気(OHV)群(BMI \geq 30、PCO₂ \geq 45; 5名)、肥満があるが低換気がないONV群(BMI \geq 30、PCO₂ $<$ 45; 9名)、また、非肥満低換気(NOHV)群(BMI $<$ 30、PCO₂ \geq 45; 13名)と非肥満非低換気(NONV)群(BMI $<$ 30、PCO₂ $<$ 45; 18名)に群別して比較検討した。各群の数、年齢、血液ガス分析値、その他の身体計測値は表1に示す。

	n=41
Age (yr)	52.1 \pm 12.7
Body mass index(BMI)	28.8 \pm 5.8*
ABG	
pH	7.41 \pm 0.02
PaO ₂	82.7 \pm 7.2
PaCO ₂	43.5 \pm 8.5†
HCO ₃ ⁻	26.9 \pm 1.9*
Serum leptin level (ng/ml)	5.1 \pm 2.6

*p<0.005, †p<0.001, ‡p<0.01, Mean \pm SD

全ての対象において血清レプチンとBMI、PCO₂およびHCO₃⁻との間には有意な相関関係が得られた。

5) 統計解析

統計解析はbox and whisker plotを行い、F検定にて等分散であることを確認して95%信頼区間におけるStudent's t検定を行った。

C. 研究結果

1) 睡眠検査

41名のPSG検査の結果は総睡眠時間total sleep timeの平均 \pm 標準偏差が424.3 \pm 105.3(分)で%stage 1、%stage 2、%stage 3+4、%stage REMはそれぞれ16.1 \pm 12.8%、63.9 \pm 15.6%、7.3 \pm 8.0%、12.7 \pm 9.0%であった。apnea hypopnea indexは、47.0 \pm 27.2

(events / hr)、arousal indexは47.2 \pm 25.8 (arousals / hr)であった。以下同様に OHV群は6名で、それぞれ421.8 \pm 87.9、25.1 \pm 16.7%、51.4 \pm 17.0%、10.8 \pm 9.3%、12.7 \pm 7.4%、55.8 \pm 22.8、51.2 \pm 24.1。NOHV群は8名で470.4 \pm 99.3、10.7 \pm 9.6%、71.5 \pm 15.4%、6.4 \pm 6.5%、11.2 \pm 6.2%、64.5 \pm 24.8、65.7 \pm 31.5。NOHV群13名で393.6 \pm 101.7、11.2 \pm 6.2%、65.1 \pm 15.7%、9.5 \pm 10.1%、14.1 \pm 12.0%、23.2 \pm 21.9、25.0 \pm 14.7。NONV群は18名で424.2 \pm 114.8、19.1 \pm 15.4%、63.4 \pm 13.7%、5.1 \pm 6.2%、12.4 \pm 6.2%、52.1 \pm 23.2、52.4 \pm 19.8であった。

Polysomnographic data and ESS of the all patients

	n=41
Total sleep time (min)	424.3 \pm 105.3
% stage 1	16.1 \pm 12.8
% stage 2	63.9 \pm 15.6
% stage 3+4	7.3 \pm 8.0
% stage REM	12.7 \pm 9.0
Apnea hypopnea index(events/hr)	47.0 \pm 27.2‡
Arousal index (evts/hr)	47.2 \pm 25.8
Epiworth sleepiness scale (ESS)	13.8 \pm 5.5

Values are expressed as mean \pm SD

血清レプチンとAHIとの間には有意な正の相関関係が認められた。* p<0.05

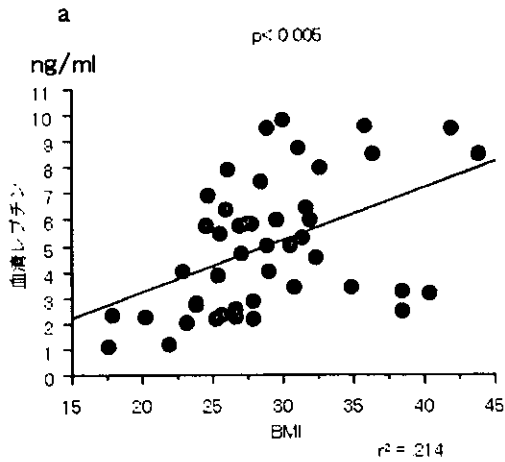
2) 血清レプチン濃度

血清レプチン濃度は5.1 \pm 2.6ng/ml、A群4.1 \pm 2.0ng/ml、B群7.9 \pm 1.6ng/ml、C群3.4 \pm 2.0ng/ml、D群5.3 \pm 2.4ng/mlであった。

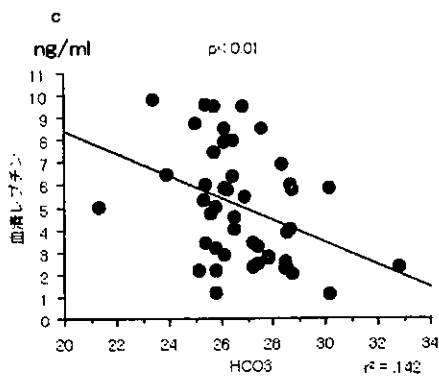
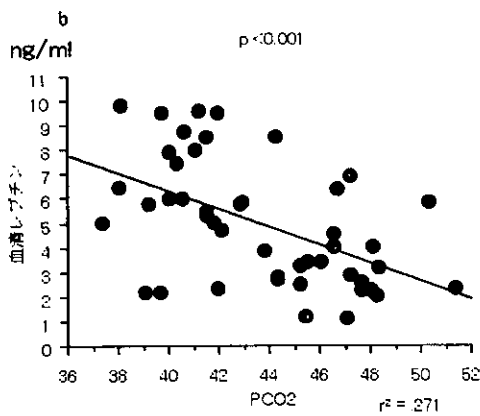
3) 血清レプチン濃度と肥満度、高PaCO₂血症の関係

対象全体の血清レプチン濃度はBMIとの間に有意の正の相関関係を認めた。

Fig 1

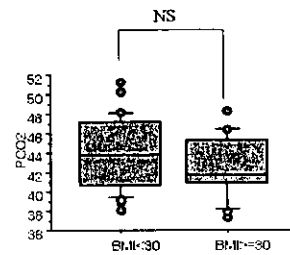
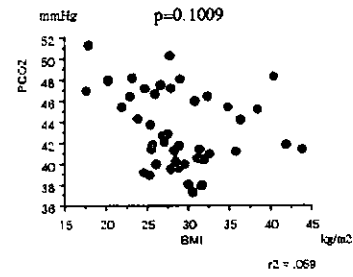


対象全体の血清レプチン濃度は PaCO₂ および HCO₃⁻の間に有意の負の相関関係を認められた。



4) 肥満の有無および高 PaCO₂ 血症の関係
対象者全体では肥満と PaCO₂ の間に一定の関係は見られず、肥満群と非肥満群間にも

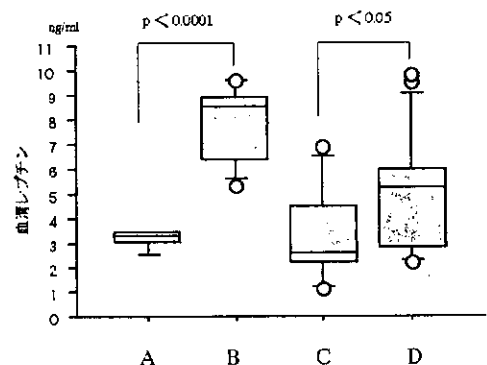
PaCO₂には有意差を認めなかった。(図)



肥満は血中二酸化炭素濃度と無関係だった。

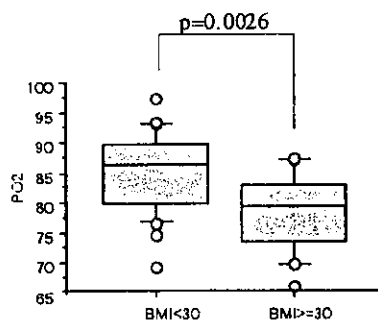
5) 高 PaCO₂ 血症と血清レプチン濃度の関係における肥満の影響

OHV 群(図中 A)と ONV(図中B)群の比較では OHV 群で有意に血清レプチン濃度が低値であった(p<0.005)。また、NOHV 群(図中 C)と NONV 群(図中 D)の比較でも高 PaCO₂ 血症を呈する NOHV 群で有意に低値であった(p<0.05)。

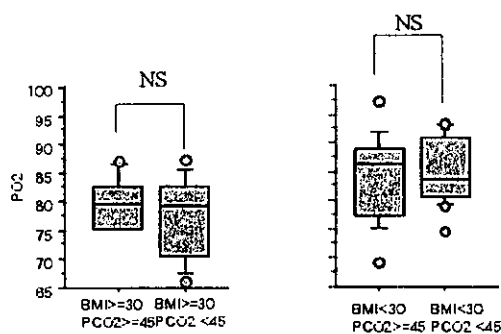


5) 肥満の有無および PaO₂と血清レプチン濃度の関係

高度肥満群は覚醒時の酸素分圧が有意に低いが、同一肥満度での比較では OHV 群と ONV 群(図中左)、NOHV 群と NONV 群(図中右)の間で、覚醒時の酸素分圧には有意の差は見られなかった。



高度肥満群では血液酸素分圧が有意に低値である



肥満度を一致させると、低換気群と非低換気群の覚醒時酸素分圧は有意差は認めない。

D. 考察

1) 肥満と血清レプチン濃度

レプチンは脂肪細胞から分泌され脂肪細胞数に依存して血中濃度が上昇し、また体重減少によって血清濃度が低下すると考えられ、肥満に伴って増加したレプチンは視床下部に存在するレプチン受容体に結合して摂食行動を抑制すると同時に自律神経系および内分

泌系を介して基礎代謝を亢進させ、体重を減少させることで適正な脂肪量を保っていると考えられる。このようにレプチンが摂食行動やエネルギー代謝の制御に重要な役割を有していることは常識となっている。

しかし、レプチンには呼吸調節作用が存在することが明らかとなりつつある現在、肥満あるいは肥満以外の原因によって上昇する血中レプチン濃度の多寡が呼吸調節異常を引き起こす可能性があることは十分に考えられる。

本検討では対象者の BMI と血清レプチン濃度は正の相関関係を示し、肥満と血清レプチン濃度の関係はこれまで報告されている結果に一致していた。

2) AHIと血清レプチン濃度

OSAHS においては、呼吸障害の重症度指標である AHI と血清レプチン濃度が有意の正相関を示し、nCPAP 治療によって AHI が改善すると血清レプチン濃度も低下するとされ、その相関関係は肥満の影響を考慮しても有意に高値であり、nCPAP 治療によって血清レプチン濃度は低下すると報告されている。

本検討においても AHI に依存して血清レプチン濃度は高値を示した。(p=0.05)

3) PaCO₂と血清レプチン濃度

OSAHS 例の中には従来肥満低換気(OHV)と呼ばれる PaCO₂ 上昇を伴う一群が存在することが知られている。本研究では OHV は確立された症候群ではなく、単に肥満と高 PaCO₂ 血症を有する OSAHS 患者群として扱った。実際我々の対照群では高 PaCO₂ 血症を有する例は必ずしも肥満を伴っておらず、その意味では高 PaCO₂ 血症を伴う OSAHS には肥満が必須条件ではないと考えている。OHV という名称は科学論文中では次第に用いられなくなっており、我々はむしろ従来のいわゆる OHVS という概念の成立には OSAHS は肥満を原因とする病態であるとする、

初期の認識が影響した可能性があると考え
る。

この点を検証する意味でも、OSAHS 例に
おける高 PaCO₂血症の合併に関してより大規
模かつ詳細な検討が必要と考えられるが、現
状では高 PaCO₂血症合併 OSAHS 例と肥満
との強い関係が示唆されている血中レプチン
濃度の関係に関する研究は不十分である。

血清レプチン濃度は、夜間に上昇する概日
周期を持っているが、悪液質によるい痩と低
換気を伴う COPD においては血清レベルが常
に低値を示し、日内変動が失われるとされて
いる。このことからレプチンと換気調節に関す
る呼吸中枢への影響が推測され、レプチンの
低下が換気障害を惹起する可能性も十分に
考えられる。

このようにレプチンの換気促進作用の存在
を前提とするならば OHV 例ではレプチンが低
値であるか、仮に高値であってもレプチン抵抗
性が存在するはずである。そこで、本検討は肥
満の影響を考慮しつつ、OSAHS のうち日中の
高 PCO₂血症を伴う群と正常 PCO₂群の血清
レプチン濃度の比較検討を試みた。

OSAHS においては肥満を除外しても血清レ
プチンの上昇を認めると報告されているが、本
研究の全対象では血清レプチン濃度と AHI の
正相関が見られるものの、肥満の影響を排除
して群間比較を行っても PaCO₂高値例でレ
プチン濃度が低いことが明らかとなった。この結果
から血清レプチン濃度の値は肥満との関係が
強いものの、肥満の影響を排除しても PaCO₂
の値と負の相関を示し、肥満の合併とは無関
係に呼吸調節への直接の影響の関与が存在
する可能性があることが示された。今回の検
討結果から OSAHS 例のレプチン濃度上昇は
単なる肥満に伴う現象とは異なり、夜間の呼
吸状態と関連している可能性が強いと考えら
れる。また、覚醒中の PaO₂には肥満の有無

がより大きい影響を与えることが明らかであるも
のの、PaO₂の差は換気障害すなわち PaCO₂
の差異によっては説明できないことも示された。

我々は本研究の一端として現在、OSAHS
例においてレプチンの上流に位置する神経ペ
プチドであるオレキシンの動態についても鋭意
検討を進めている。

今後の検討では高血圧等の合併症を評価
する目的でこれら肥満や食行動を規定すると
されている液性因子を指標とする場合に、換
気状態や呼吸調節への影響を常に考慮して
評価する必要があると考えられると結論した。

研究発表

- 1) Sakurai S, Nishijima T, Kasai Y, and
Hiroshi Inoue H. Serum orexin-A as a new
predictor of sleep fragmentation and
severity of daytime sleepiness in patients
with obstructive sleep apnea hypopnea
syndrome. Sleep. (submitted)
- 2) Unfavorable Effects of Over-night
Polysomnography on Sleep Position and
Respiratory Disturbance Index S.Sakurai,
Y.Kasai, S.Takahashi, H.Ito and H.Inoue.
1999 American Thoracic Society
International Conference (SanDiego)
- 3) Kasai Y, Nishijima T, Sakurai S, Inoue H.
Aging is not a significant factor in
aggravating apnea hypopnea index in
Japanese OSAHS. 1999 American Thoracic
Society International Conference
(SanFrancisco)
- 4) 櫻井 滋. 睡眠時無呼吸症候群—睡眠に
伴う呼吸不全—治療増刊号 83. p435-440.
2001
- 5) 櫻井 滋. 睡眠呼吸障害関連疾患. 呼吸
と循環. 49:1079-1083, 2001
- 6) 西島嗣生、櫻井 滋、井上洋西. 睡眠時

無呼吸症候群患者における血清オレキシンA様免疫活性測定の意義—睡眠障害の新しい重症度指標としての可能性—. 呼吸21(2): 175-180, 2002.

7) 西島嗣生、櫻井 滋、井上洋西. 睡眠呼吸障害における血清オレキシン濃度測定の臨床的有用性. 臨床生理学会誌. 2002.

8) 櫻井 滋、西島嗣生、金沢 格、高橋進、木澤哲也、井上洋西. 睡眠時無呼吸症候群患者における日中の高二酸化炭素血症と血清レプチン濃度の関係. 呼吸と循環. 2002.

健康危険情報

なし

知的財産の出願・登録情報(予定を含む)

なし

分担研究報告書(3)

「睡眠時無呼吸および常習性いびきと脳病変との関連性の検討
—脳ドック受診者を対象として—」

分担研究者 岡田吉隆 国際医療福祉大学放射線学科 助教授

研究要旨

- 1) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)および常習性いびきと脳病変との関連性の検討する目的に、脳ドック受診者に睡眠時無呼吸のスクリーニング検査といびきのアンケートを実施し、無呼吸の程度といびきの頻度と脳病変との関連を検討した。
- 2) 脳ドック受診者の中で、いびき常習患者、夜間無呼吸患者は、対照患者に比べ有意に微小脳梗塞病変が多かった。したがって、常習性いびき、睡眠時無呼吸(SAS)は、無症候性脳病変ラクナの重要なリスクファクターであることが示唆された。
- 3) 夜間ポリソムノグラフィー(PSG)を施行した患者では、無呼吸の重症度、夜間低酸素血症の重症度と微小脳梗塞病変数との間に有意の相関がみられ、睡眠時無呼吸症候群(SAS)の重症度と脳血管障害の進展との関連性が示唆された。今後は、治療を開始した症例の追跡調査を行い、新規病変の出現に及ぼす影響を検討したい。

研究目的 A

Guilleminault らが定義した睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome :SAS)とは、7 時間の睡眠中に10 秒以上続く換気停止が30回以上、または睡眠1 時間あたり5回以上起こることであるが、通常2-4%の酸素飽和度の低下を伴う換気量の減少を低換気と定義し、睡眠1 時間当たりの無呼吸低呼吸指数(apnea & hypopnea index :AHI)が5 以上の場合、SAS とする事が多い。睡眠時無呼吸症候群としては、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome: OSAS)の頻度が圧倒的に多いが、SASの診断基準をみだし、日中の眠気などの臨床症状を呈し、治療対象となるOSASは欧米においては、成人男子で4 ~5%、女子で2 %前後になるとされている。本邦における有病率も1

~2 %に達するとの報告はあるが、治療対象数は明らかでない。中等度以上のOSAS は有意に生命予後が悪く、その原因は睡眠中の無呼吸による突然死ではなく、脳・心血管障害によると1980 年代末に報告された。実際、脳・心血管障害、心臓突然死の発症時間帯のピークは早朝より午前中にあり、これら予後に重大な影響を与える諸疾患と睡眠呼吸障害との関連が考えうる。脳・心血管障害の発症と睡眠呼吸障害の関連についてはOSAS よりも鼾との関連での報告が多い。

そこで、本研究では、1)睡眠時無呼吸および常習性いびきと脳病変との関連性の検討する目的に、脳ドック受診者に睡眠時無呼吸のスクリーニング検査といびきのアンケートを実施し、無呼吸の程度といびきの頻度と脳病変との関連を検討した。2) 次に、脳ドック受診

者の中で、いびき常習患者、無呼吸症候群患者と微小脳梗塞病変との関連を検討した。3)さらに、一部の症例で夜間ポリソムノグラフィー(PSG)を施行し、無呼吸の重症度、夜間低酸素血症の重症度と微小脳梗塞病変数との間の相関を検討し、睡眠時無呼吸症候群の重症度と脳血管障害の進展との間に関連性があるか否かを検討した。

B.研究方法

国際医療福祉大学関連施設に脳ドック検診で受診した165名を対象とした(60.3±4.4歳)。睡眠状況、いびきの程度(なし・たまにかく・いつもかく・はげしい)、昼間の眠気、朝の頭重感などについてアンケートを行った(表1、2)。これを4段階評価(なし、たまに、いつも、はげしい)をそれぞれ、(0、+1、+2、+3)とスコア化した。日中の眠気については、昼間時傾眠評価のための Epworth Sleepiness Scale(ESS)(Johns MW. Sleep 1991 ; 14 : 540-545)によりスコア化した。動脈硬化の危険因子として、高血圧(降圧薬内服中、または、過去2回以上にわたり血圧が収縮期圧160mmHg以上、もしくは拡張期圧95mmHg以上)、糖尿病(経口血糖降下薬内服中、またはインスリン使用中、あるいは、HbA1C 6.1%以上)、高脂血症(高脂血症治療薬内服中、あるいは総コレステロール 220mg/dl)、喫煙の有無について検討した。塞栓源となりえる心臓疾患を検索する目的で、全霊に12誘導心電図および24時間心電図モニター、経胸壁心エコー図検査を施行した。非弁膜性心房細動、僧帽弁膜症、心筋梗塞、心室瘤、人工弁、拡張型心筋症、卵円孔開存、心房中隔欠損、心房中隔瘤を塞栓源となりえる心臓疾患とした。脳血管病変の検索には、全例に頸部血管エコー図検査を行い、MR angiography(MRA)を行った。脳梗塞の臨床病型は、米国 National

Institute of Neurological Disorders and Stroke の脳血管疾患分類第III版(NINDS-III)の臨床分類に準じて、以下のように分類した。1)ラクナ梗塞(lacunar, Lac):動脈硬化の危険因子を有し、ラクナ症候群を呈するCT/MRI上穿通枝領域の径15mm以下の脳梗塞、2)アテローム血栓性脳梗塞(atherothrombotic, AT):動脈硬化の危険因子を有し、同側の主幹脳動脈に有意な動脈病変を有する穿通枝領域以外の脳梗塞、または、CT/MRI上穿通枝領域の径15mm以上の脳梗塞、3)心原性脳塞栓症(cardioembolic, CE)、:症候突発完成型で塞栓源となりえる心疾患を有する塞栓性の脳梗塞、4)その他の脳梗塞:上記の3病型以外の特異な原因による脳梗塞(miscellaneous, Misc)と原因不明の脳梗塞(undetermined,UD)に亜分類した。

測定値は、平均値±標準誤差で示した。統計学的検討は、χ²乗検定、または平均分散分析(ANOVA)とBonferroni(ボンフェローニ)検定によって行った。2変数間の相関関係の分析には、一次相関分析を用いた。危険率5%未満で有意差ありとした。

研究結果

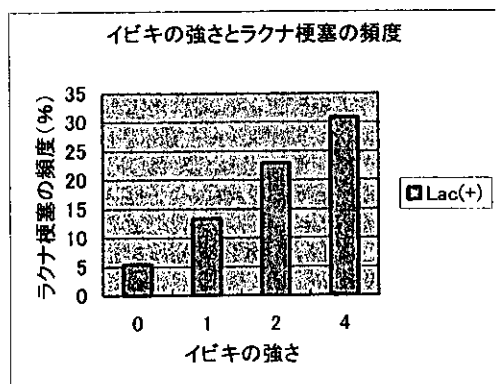
1)対象とした165例のうち、常習いびき者は、91名(55.1%)、非いびき者74名(44.8%)であった。ラクナ梗塞(lacunar, Lac)が認められた患者は、24例(14.5%)にみられ、4例(2.4%)にアテローム血栓性脳梗塞が認められた(表3)。

(表3)

	鼾(-)	鼾(+)	合計
ラクナ(-)	70/74	71/91	141/165
ラクナ(+)	4/74	20/91	24/165
AT(-)	73/74	88/91	161/165
AT(+)	1/74	3/91	4/165

常習いびき者と非いびき者とで比較すると常習いびき者の方が、ラクナ梗塞(Lac)が有意に多かった(22.0%:5.4%)。アテローム血栓性脳梗塞についても、症例は少ないが常習いびき者の方が、ラクナ梗塞(Lac)が有意に多かった(3.3%:1.4%)。

いびき強さとの関係を検討するといびきが強いが Lac が多い傾向がみられた。



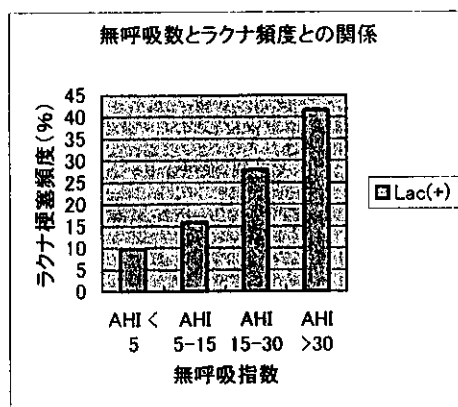
AHI5以上をSASとするとSAS(+)では、ラクナは43例中12例(27.9%)にみられ、SAS(-)よりも明らかに多かった。アテローム血栓性脳梗塞は、SAS(-)症例の1.6%、SAS(+)症例の4.7%に認められ、SAS(+)で多い傾向がみられた(表4)。

(表4)

	SAS(-)	SAS(+)	合計
ラクナ	110/122	31/43	141/165
ラクナ	12/122	12/43	24/165
AT(-)	120/122	41/43	161/165
AT(+)	2/122	2/43	4/165

(SAS(+):AHI5以上)

SASについて、AHIとラクナ梗塞頻度の間をみると、AHIが大きくなるほどラクナ梗塞頻度が多くなる傾向がみられた。



さらに、夜間動脈血酸素飽和度最低値(Spo2 nadir)とラクナ病変頻度との関係を検討すると有意の負の相関がみられた。

また、いびきの程度が強いほど血圧も高くなる傾向があった。今回の対象ではいびきまたは無呼吸と血糖、HbA1c等とは有意な相関はなかった。また、いびき、無呼吸ともに重症化とともに昼間の眠気(ESSスコア)が強くなる傾向がみられた。

考察

「いびき(鼾)」が脳梗塞の発症との関連があることについては既に欧米の報告がある(Stroke1991;22:1021-1025)。さらに、Dyskenらは脳卒中または一過性脳虚血を発症した患者24人の70%にAHI10以上のSASがみられたと報告した(Stroke1996;27:401-407)。その発症機序の一つとして、Netzerらは閉塞性低呼吸時には脳血流量が76%低下し、閉塞性無呼吸(obstructive sleep apnea:OSA)時には脳血流量が80%低下すると報告し、睡眠中の脳卒中発症の危険因子としての閉塞性呼吸障害の重要性を指摘した(Stroke1998;29:87-93)。また、脳卒中を起こした後の予後も常習鼾者では非鼾者に比し有意に悪いことが報告されている(QJMed1992;83:555-562)。

今回の我々の検討でも、常習いびき者と非いびき者に比べ有意に微小脳梗塞病変が多

かった。さらに、常習いびき者の中でも無呼吸患者は、無呼吸のない患者に比べ、有意に微小脳梗塞病変が多かった。したがって、いびき及び無呼吸が脳血管障害の重要なリスクであることが示された。

SAS 患者では、外来受診時の血圧は、前夜の睡眠・呼吸状態の影響のほうが大きい場合が少なくない。この変化を無視して、降圧剤の種類だけを変えても有効な血圧コントロールは望めない。予後に関しても、OSAS では、血管障害性疾患によって死亡する確率が高く、AHI 20 以上(一晩の無呼吸数が約 150 回以上)の症例を無治療で放置すると9年後には約4割が脳梗塞、心筋梗塞などで死亡したとする成績もある。したがって、SAS の治療を優先することが、降圧剤や他の治療効果を高めることも期待される。

SAS は決して稀な病気ではない日本では1%強(1.14 - 1.94%)の有病率、すなわち 120 万人以上の患者がいると推定されている。高血圧診療において問診に際して睡眠、いびきについての情報を確認することが第一歩と考えられる。

今年度の基礎的検討を基に、治療を開始した症例の追跡調査を行い、新規微小脳梗塞病変の出現頻度を前向きに検討し、SAS の脳血管病変と関連を検討することで、生活習慣病の中で、特に脳血管障害に対する SAS 治療 nCPAP によって、脳血管病変の進展が抑制しえるかについての効果を明らかにし、nCPAP による SAS 治療の生活習慣病の予防、脳血管障害予防に対する意義を明らかにしたい。

結論

1)睡眠時無呼吸および常習性いびきと脳病変との関連を検討する目的で脳ドック受診者に睡眠時無呼吸のスクリーニング検査といびき

のアンケートを実施し、無呼吸の程度といびきの頻度と脳ラクナ病変との関連を検討した。

2)脳ドック受診者の中で、無呼吸患者は、対照患者に比べ有意に微小脳梗塞病変が多かった。したがって、睡眠時無呼吸は、無症候性脳病変ラクナの重要なリスクファクターであることが示された。

3) 夜間ポリソムノグラフィー(PSG)を施行した患者では、AHI、NadirSpO₂とLacuna 病変数との間に有意の相関がみられ、無呼吸症候群の悪化と脳血管障害の進展との関連が示唆された。今後は、治療を開始した症例の追跡調査を行い、新規病変の出現に及ぼす影響を検討することで、生活習慣病の中で、特に脳血管障害に対する SAS 治療の意義を明らかにしたい。

研究発表

論文発表

- 1) 岡田吉隆. [CT の読みかた]血管. 臨床医 27(1):122-127, 2001.
- 2) 岡田吉隆. [CT の読みかた] 急性腹症. 臨床医 27(2):291-295, 2001.
- 3) 岡田吉隆. [CT の読みかた] 全身疾患と腹部 CT. 臨床医 27(3):439-444, 2001.
- 4) 岡田吉隆. [CT の読みかた] 最近の CT の進歩. 臨床医 27(4):597-602, 2001.
- 5) 佐藤哲也、井上康一、高 誠勉、杉田輝地、安達英夫、岡田吉隆、本田育子、小林善宗、井上正人. 子宮筋腫および子宮腺筋症に対する子宮動脈塞栓術(UAE)の検討—塞栓物質と臨床効果について—. 日本血管造影・インターベンショナルラジオロジー学会雑誌 16:47-54, 2001.

健康危険情報

なし

知的財産の出願・登録情報(予定を含む)

なし

[表1 脳ドック用アンケート ESS 眠気質問票]

次の「眠気」の質問に該当するものに丸をつけてお答えください

座って読書をしているとき 眠ることはない(0点)、ときに眠ってしまう(1点)、しばしば眠ってしまう(2点)、ほとんど眠ってしまう(3点)

テレビを見ているとき 眠ることはない(0点)、ときに眠ってしまう(1点)、しばしば眠ってしまう(2点)、ほとんど眠ってしまう(3点)

会議、劇場などでじっとしているとき 眠ることはない(0点)、ときに眠ってしまう(1点)、しばしば眠ってしまう(2点)、ほとんど眠ってしまう(3点)

運転しないで1時間以上つづけて車に乗っているとき

眠ることはない(0点)、ときに眠ってしまう(1点)、しばしば眠ってしまう(2点)、ほとんど眠ってしまう(3点)

午後、横になって休息しているとき 眠ることはない(0点)、ときに眠ってしまう(1点)、しばしば眠ってしまう(2点)、ほとんど眠ってしまう(3点)

座って誰かと話をしているとき 眠ることはない(0点)、ときに眠ってしまう(1点)、しばしば眠ってしまう(2点)、ほとんど眠ってしまう(3点)

昼食後(飲食せず)静かに座っているとき 眠ることはない(0点)、ときに眠ってしまう(1点)、しばしば眠ってしまう(2点)、ほとんど眠ってしまう(3点)

自動車を運転中、信号や渋滞などで数分止まったとき

眠ることはない(0点)、ときに眠ってしまう(1点)、しばしば眠ってしまう(2点)、ほとんど眠ってしまう(3点)

(cited from Epworth sleepiness scale, エプワース病院の眠気スケールを翻訳しました)

表2 脳ドック用アンケート ベルリン質問票

次の「質問」に該当するものに丸をつけてお答えください

- 体重は以前に比べて増えましたか？ (1)増えた、(2)減った、(3)変わらない
- 「いびき(鼾)」をかきますか？ (1) かく、(2) かかない
- 「いびき(鼾)」をかき人に「いびき」の大きさをお聞きます。(1) 寝息程度、(2) 話し声と同じ位、(3) 話し声より大きい、(4) とても大きい
- 「いびき(鼾)」の頻度について？ (1)ほぼ毎日、(2)週に3、4日、(3)週に1、2日、(4)月に1、2日
- 「いびき(鼾)」で他人に迷惑をかけたことがありますか？ (1) ある、(2) ない
- 息が止まることに他の人(奥様など)が気づくのはどれ位ですか？
(1) ほぼ毎日、(2) 週に3、4日、(3) 週に1、2日、(4) 月に1、2日、(5) これまでに気づいたことはない
- 寝て起きたあとに疲れていること、だるいことはありますか？
(1) ほぼ毎日、(2) 週に3、4日、(3) 週に1、2日、(4) 月に1、2日、(5) 全くない
- 日中疲れていること、だるいことはありますか？ (1) ほぼ毎日、(2) 週に3、4日、(3) 週に1、2日、(4) 月に1、2日、(5) 全くない
- 運転中に眠くなったことはありますか？(1) ある、(2) ない、
- 運転中に眠くなったことがある人にお聞きます。どの位の頻度ですか？
(1)ほぼ毎日、(2)週に3、4日、(3)週に1、2日、(4)月に1、2日、(5)全くない
- 血圧が高いですか？(1)高い(治療中も含む)、(2) 高くない(治療はしていない)、(3) 知らない

分担研究報告書(4)

高血圧による血管障害を検出する非侵襲的方法の検討
—睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者の血管障害評価の応用を目的として—

分担研究者 秋下雅弘 杏林大学医学部高齢医学 講師

研究要旨

高血圧による血管障害を検出する3種類の非侵襲的方法について検討した。対象は、連続症例91例(男性35名/女性56名、年齢 64.7 ± 14.2 歳(平均 \pm SD))で、健常者15名を含む高血圧、高脂血症、糖尿病、動脈硬化性疾患患者である。脈波速度(PWV)4箇所、頸動脈内膜・中膜厚(IMT)、上腕動脈血流依存性血管拡張反応(FMD)を同一症例に施行し、各検査値の相互関連について解析した。その結果、年齢および各検査測定値はいずれも相互に有意な相関関係を示した。50-69歳を対象とした重回帰分析では、PWVとFMD、PWVとIMTの独立した関連が示された。また、頸動脈プラークの有無により各測定値を比べると、IMTおよびPWVはいずれもプラーク有りの群で有意に高値を示した。今後、多数例解析を行うことで各測定値の位置づけをはかると共に、これらの検査をSAS患者の血管障害評価に応用することで治療効果を判定したい。

A. 研究目的

SASは高血圧のほか、脂質代謝異常、インスリン抵抗性や糖尿病、肥満といった病態を高頻度に合併する。その結果、各種臓器障害を併発し、特に動脈硬化の進行に伴う脳卒中や冠動脈疾患の合併は患者の生命予後やQOL維持の観点から大きな医学的問題となっている。したがって動脈硬化の進行を抑えることがSAS患者の予後改善に重要な役割を果たす。

その一方で、動脈硬化自体を臨床的に評価することは容易ではない。特に、経過中繰り返し検討することが可能な非侵襲的方法はいくつか存在するが、それぞれ測定原理や測定部位が異なり、どの方法が適当か、また各検査法の相互関係はどうかといった点が不明である。

これらの検査法には、血管内皮細胞機能を検出する方法である上腕動脈血流依存性血

管拡張反応(Flow-mediated dilatation; FMD)、血管の硬さを検出する方法である脈波速度(Pulse Wave Velocity; PWV)、頸動脈の内膜・中膜複合体肥厚度(Intima Media Thickness; IMT)を超音波により測定する方法などがある。前2者が血管機能を見るのに対し、IMTは器質的変化を見る方法である。

今後、SAS患者の動脈硬化を検討するのに、各検査法の相互関係について明らかにしておくことで、各検査の位置づけやより適切な方法の選択が可能となることが期待される。本研究では、同一症例に対しFMD、PWV、頸動脈IMTの3種類の検査を施行し、検査値相互の関係について検討した。

B. 研究方法

1) 対象: 対象は、杏林大学医学部附属病院高齢医学科外来および入院症例で、FMD、PWV、頸動脈IMTの各検査を施行し

た連続症例 91 名である。表1に症例の背景を示すが、全体的に高齢で、高血圧、高脂血症、糖尿病といった動脈硬化危険因子を有する症例が多く、脳血管障害や冠動脈疾患患者も含まれる。

表1. 検査対象者の背景

年齢	64.7 ± 14.2 歳 (mean ± SD)
男性/女性	35/56 (計 91名)
健常者	15名 (16%)
高血圧	39名 (43%)
高脂血症	47名 (52%)
糖尿病	24名 (26%)
脳血管障害	10名 (11%)
冠動脈疾患	6名 (7%)
閉塞性動脈硬化症	4名 (4%)

2)解析項目:FMD は東芝製超音波装置 PowerVision 6000 を用い、既報の方法にしたがって右上腕動脈における駆血解除 45-60 秒後の血管径増加率を%FMD として計測した。頸動脈 IMT は、同超音波装置を用い右総頸動脈(内・外頸動脈分岐部より 10 mm 近位)で計測した3点の平均値を求めた。この際、頸動脈プラークの有無についても評価した。PWV は、日本コーリン製 form PWV/ABI を用い、hbPWV-R (心臓 ~ 右頸動脈)、baPWV-R (右上腕動脈 ~ 右下腿)、baPWV-L (左上腕動脈 ~ 左下腿)の3測定値を解析した。

C. 研究結果

1)各測定値間の相関:年齢および各検査測定値間の単相関係数を表2に示した。被験者の年齢は解析したすべての測定値との間に有意な相関を示した。また、各検査測定値相互間には、それぞれ相関の強さは異なるものの、いずれも有意な相関関係があった(図1-3)。

図1. % FMDとIMTとの関係

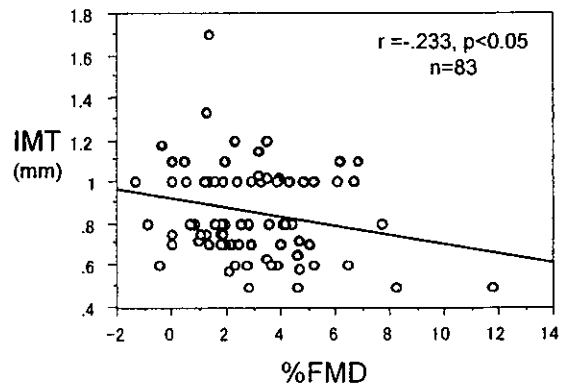


図2. % FMDとPWV との関係

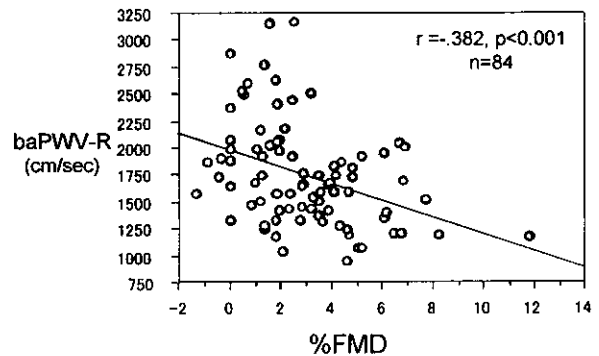
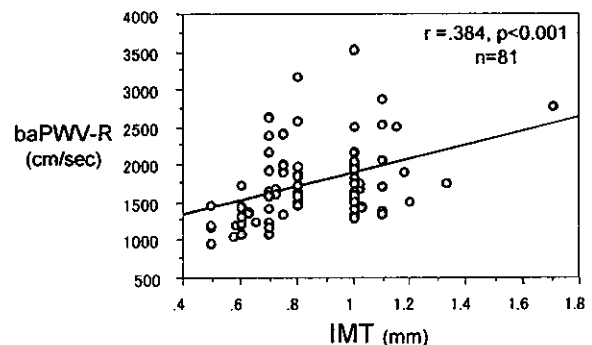


図3. IMTとPWV との関係



2)次に、各測定値間の関連の独立性を検討する目的で、PWV (baPWV-R)を従属変数とし、%FMD、IMT、年齢を独立変数とした重回帰分析を行った。なお、この解析では年齢の影響を除外するため50-69歳の48症例のみを対象とした。その結果、%FMD (標準回帰係数 -0.342 , $p=0.02$)、IMT (標準回帰係数 0.302 , $p=0.04$)いずれも独立したPWVの予測因子であることがわかった。一方、%FMDあるいはIMTを従属変数とした解析では、PWVの

みが有意な独立変数であった。

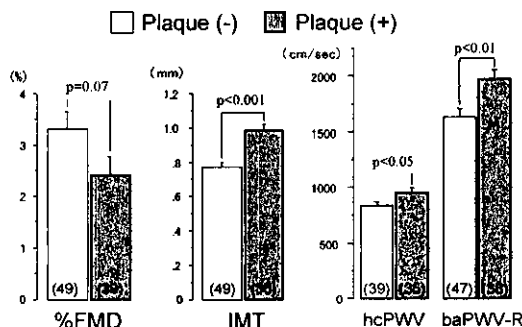
表2. 年齢および各測定値間の単相関行列

	IMT	%FMD	hbPWV-R	baPWV-R	baPWV-L
Age	.541***	-.435***	.437***	.641***	.560***
IMT		-.233*	.284**	.384***	.300**
%FMD			-.220*	-.382***	-.322**
hbPWV-R				.407***	.404**
baPWV-R					.913***

n=91, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

3) 頸動脈プラークの有無と各測定値との関係についても検討した。図4に示すように、プラークの有無で群別した場合の測定値は、%FMDは傾向のみで有意差を示さなかったが、IMTおよびhcPWV, baPWV-Rはいずれもプラーク無しの群で有意に低値を示した。

図4. 頸動脈プラークの有無と % FMD, IMT, PWV



D. 考察

1) PWVと頸動脈IMTおよび上腕動脈%FMDとの間には有意な相関関係が認められ、特にPWVとIMT、PWVと%FMDとの関係は他の因子と独立して関連した。したがって、多数症例で動脈硬化の程度を判定するような研究ではいずれの検査法を用いても結果判定に大きな差はないことが予想される。その意味では、検査自体のコストや簡便性が重要であり、FMDが所要時間や検査に熟練を要する点から不適當と言えるかもしれない。我々が用いたPWV測定装置は自動化されており、操作が簡便で測定値の信頼性にも優れる点、大規模研究

や健診でのスクリーニングに最も適するであろう。

2) 一方、各検査で分布にばらつきがある点を考慮すると、個々の症例を取り上げて動脈硬化を定量する際に単一の検査では困難かもしれない。また、高血圧や高脂血症の治療に伴う改善の程度や時間経過は検査法によりかなり異なるようである。スタチン系脂質低下薬による高コレステロール血症治療によりわずか3日間でFMDが改善したという報告 (Tsunekawa T, et al. Circulation 2001)に見られるように、一般的にFMDは治療反応性を検出する際に感度の点で優れる。また、現在各検査で動脈硬化判定のカットオフ値を施設毎に設定しているが、これらの測定値の組み合わせにより動脈硬化診断の精度向上が期待できよう。実際、今回の検討でも%FMDが1%未満の症例は10数例あるが、これらの症例でのPWVはかなりの範囲に分布している(図2)。逆にbaPWV-Rが1500 cm/sec未満の症例の%FMDも幅広く分布しており、FMDは早期の動脈硬化に、PWVはある程度進んだ動脈硬化の診断に適していると言えるかもしれない。動脈硬化の進行度も考慮した各測定値の位置づけに関しては、今後さらに多数例解析が必要であろう。

E. 研究発表

論文発表

- 1) Akishita M, Nagano K, Ouchi Y, Toba K. Adverse drug reactions in older people with dementia. J Am Geriatr Soc. *in press*
- 2) Akishita M, Yamaguchi J, Mizukawa S, Ohni M, Toba K. Geographical association of longevity and hospitalization in Japanese women. J Am Geriatr Soc. 50:202-4, 2002.
- 3) Wu L, Iwai M, Nakagami H, Chen R,

Suzuki J, Akishita M, de Gasparo M, Horiuchi M. Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling in angiotensin II type 2 receptor null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22:49-54, 2002.

4) Watanabe T, Yoshizumi M, Akishita M, Eto M, Toba K, Hashimoto M, Nagano K, Liang YQ, Ohike Y, Iijima K, Sudoh N, Kim S, Nakaoka T, Yamashita N, Ako J, Ouchi Y. Induction of nuclear orphan receptor NGFI-B gene and apoptosis in rat vascular smooth muscle cells treated with pyrrolidinedithiocarbamate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 21:1738-44, 2001.

5) Wu L, Iwai M, Nakagami H, Li Z, Chen R, Suzuki J, Akishita M, de Gasparo M, Horiuchi M. Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury. *Circulation.* 104:2716-21, 2001.

6) Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, Hosoi T, Toba K, Kozaki K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. *Menopause.* 9:58-64, 2002.

7) Takeda-Matsubara Y, Nakagami H, Iwai M, Cui T, Shiuchi T, Akishita M, Nahmias C, Ito M, Horiuchi M. Estrogen activates phosphatases and antagonizes growth promoting effect of angiotensin II. *Hypertension.* 39:41-5, 2002.

8) Hashimoto M, Kim S, Eto M, Iijima K,

Ako J, Yoshizumi M, Akishita M, Kondo K, Itakura H, Hosoda K, Toba K, Ouchi Y. Effect of acute intake of red wine on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Am J Cardiol.* 88:1457-1460, 2001.

9) Watanabe T, Kim S, Akishita M, Kario K, Sekiguchi H, Fujikawa H, Mitsuhashi T, Ouchi Y, Shimada K. Circadian variation of autonomic nervous activity in patients with multivessel coronary spasm. *Jpn Circ J.* 65:593-8, 2001.

10) Akishita M, Shirakami G, Iwai M, Wu L, Aoki M, Zhang L, Toba K, Horiuchi M. Angiotensin converting enzyme inhibitor restrains inflammation-induced vascular injury in mice. *J Hypertens.* 19:1083-8, 2001.

11) Sudoh N, Toba K, Akishita M, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, Kim S, Liang YQ, Ohike Y, Watanabe T, Yamazaki I, Yoshizumi M, Eto M, Ouchi Y. Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Circulation.* 103:724-9, 2001.

G. 知的所有権の所有状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書(5)

閉塞型睡眠時無呼吸症候群における末梢血における
可溶性接着分子とIL-8濃度の検討

分担研究者 大賀栄次郎 東京大学医学部老年病科 助手

研究要旨

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)と動脈硬化症との関連を検討する目的で、低酸素ストレスによって誘導される可能性のある血清中の可溶性接着分子(circulating Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1))と interleukin-8 (IL-8)濃度を健常者群と比較検討した。また、nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) 治療継続後、同様に血清濃度の変化を検討した。その結果、ICAM-1 と IL-8 の血清中の濃度は健常者と比較して、OSAS 症例で増加しており、nCPAP 療法によって ICAM-1 と IL-8 濃度は減少した。OSASに伴う低酸素ストレスは接着分子や炎症性サイトカインを誘導し動脈硬化性疾患の発症に関与すると考えられるが、nCPAP 治療は低酸素ストレス軽減し、IL-8、ICAM-1 の産生を抑制することで、脳心血管障害の予防に寄与する可能性を明らかにした。

A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS: obstructive sleep apnea syndrome)がの血管傷害の病態の一つとして、我々はOSASに伴う低酸素ストレスが好中球の接着および遊走が関与しているのではないかと仮説のもとに、睡眠前後およびnCPAP(nasal continuous positive airway pressure therapy)施行前後において血清中のcirculating Intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)、interleukin-8(IL-8)濃度を測定した。

近年睡眠時無呼吸症候群は肥満、インスリン抵抗性、糖尿病と関連することが指摘されている(14)(25)(30)。さらに睡眠時無呼吸症候群は高血圧と同等に虚血性心疾患、脳血管障害の危険因子の一つになり得ることが、疫学的な検討で示されている(10, 12, 20, 22)。一方、低酸素ストレスは心血管障害の促進因子と推測されるが、未だOSASの病態において詳細に検討されていない。

閉塞型睡眠時無呼吸症候群の病態の一つとして、低酸素ストレスに伴う炎症性サイトカイン等の

産生の誘導は心血管傷害の発症への関与が考察される。近年、動脈硬化の病態に炎症性サイトカイン(8, 28)や接着分子(9)等の関与が報告されている。白血球の遊走および組織への浸潤は血管内皮細胞への接着によって端緒を持つ(29)。なかでも白血球の血管内皮への接着および遊走はICAM-1とIL-8が強く関与する。ICAM-1はimmunoglobulin superfamilyの一つに属し、炎症部位における白血球の遊走と接着に関与し、気管支喘息や急性肺傷害、虚血性心疾患などの病態に深く関与している。(3, 4, 31, 15-19)。また、IL-8は遊走および血管内皮細胞、平滑筋細胞の増殖を誘導するCXCケモカインの一つで、動脈硬化の病態に深く関係のある血管新生因子である(28)。粥状動脈硬化巣において、マクロファージにおいてIL-8の発現の亢進が示されている(28)。

低酸素ストレスは好中球の血管内皮細胞への接着能をIL-8(11, 27)やICAM-1(2)といった炎症性サイトカインや接着分子を介して亢進させる。さらに低酸素ストレスは直接、nuclear transcription factor (NF)- κ Bといった転写因子の産生を増加

させることによって、ICAM-1 と IL-8 の産生を亢進させる。(5, 33, 34).

OSASの治療のnCPAPが気道の虚脱を防ぐことで、無呼吸を減少させ閉塞型睡眠時無呼吸の標準的治療となっている(6, 24)。nCPAP は昼間の傾眠傾向や個々の症例における QOL を改善させることが示されている(24)。しかしながら、nCPAP が OSAS に合併する様々な病態を改善させるかは未だ明らかになっていない。

本研究においては nCPAP が OSAS に伴う低酸素ストレスを改善させることで、ICAM-1 や IL-8 といった炎症性サイトカインの産生の減少を誘導し、ひいては脳心血管障害の予防となりうるかが、研究目的とされる。

B. 研究方法

対象: 当科に入院し、2晩連続のpolysomnography を施行され診断された10例の中等症以上のOSAS 症例と年齢を合わせた5例の健常例を対象とした。全例、心疾患、呼吸器疾患、神経筋疾患の既往の無いものとした。症例の背景は表1に示すごとくであった。2群間において年齢、喫煙歴、BMIは有意な差は認められなかった。無呼吸指数のみOSAS 群で著明に高値を示した。

group	n	Age	BMI	AI	DI
OSAS	n=10	51.43.2	31.64.2	38±0.8	1.820.8
Control	n=5	51.46.7	29.42.9	3.2±0.3	0.000.007

polysomnographyは脳波、頤筋電図、眼筋電図を含むAlice IV(チエスト社製)にて施行した。検査は午後9時から翌朝6時まで実施した。またOSAS症例8例は退院後もnCPAP療法を在宅にて継続した。(8~18か月)

1. 低酸素ストレスの測定: 低酸素ストレスを定量化するため 我々は独自の desaturation index(DI)を用いた。

酸素飽和度90%未満を低酸素血症とし、以下のごとくDIを定義した。

$$DI = \sum (90 - SaO_2)t$$

t: time of Desaturation Index

2. 血清中 cICAM-1, IL-8 濃度の測定

ポリソムノグラフィー施行前の午後 8 時と施行後の翌朝午前 8 時に各対象から末梢血を採取した。採取後 250g にて遠心分離後、測定まで-40 度にて血清を保存した。また nCPAP の治療後(平均 12.4 Mo; 8~12 Mo)の採血は外来にて午前 9 時に採取した。血清中の cICAM-1, IL-8 の各濃度は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法にて測定した。また、nCPAP 前後において、BMI および血清中の脂質の有意な変化は認められなかった。

統計

データの解析は Student's t 検定を行い、データは mean ± SE で表示した。また P < 0.05 をもって有意とした。

C. 結果

Assessment of hypoxic episodes

健常者群と比較して OSAS 群において低酸素ストレスを示す DI は有意に高値であった。(1.82 ± 0.8 and 0.02 ± 0.01, respectively, P < 0.001)このことは OSAS 症例では健常者と比較して明らかに低酸素ストレスの曝露が大きいことを示唆する結果であった。

Baseline measurements of cICAM-1 and cIL-8

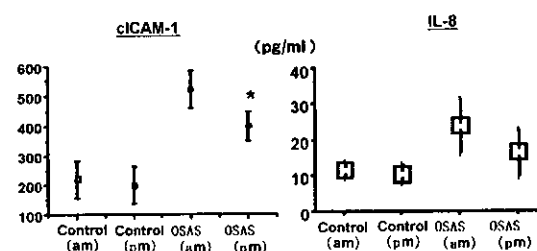


Figure 1 summarizes the cICAM-1 and cIL-8 levels in the baseline.

治療前の cICAM-1 濃度 と cIL-8 濃度は健常者群と比較して OSAS 群において高値であった(P < 0.05)。

Effects of nCPAP on physiological parameters and circulating mediators

nCPAP 治療にて OSAS 例は、全例、自覚症状の改善とともに明らかに DI の減少が認められた ($P < 0.05$)。

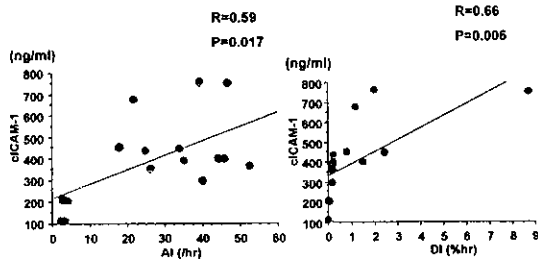


Figure 2 demonstrates the relationships between cICAM-1 and AI and between cICAM-1 and DI. cICAM-1 濃度と AI, DI は各々有意な正の相関関係が認められた (Fig.3)。

治療前後の cICAM-1 濃度の変化

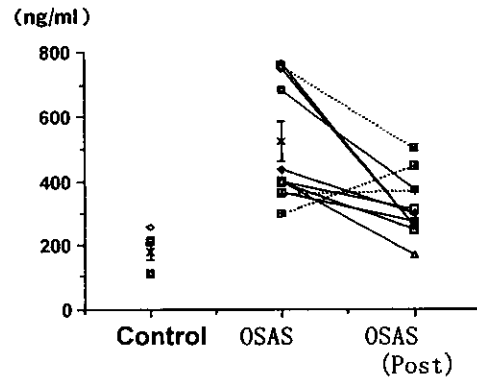


Figure 5 summarizes the effects of long-term nCPAP on cICAM-1 levels.

在宅にて nCPAP を継続した 8 例の cICAM-1 と cIL-8 濃度は有意な低下が認められた。(Figure 5.6)

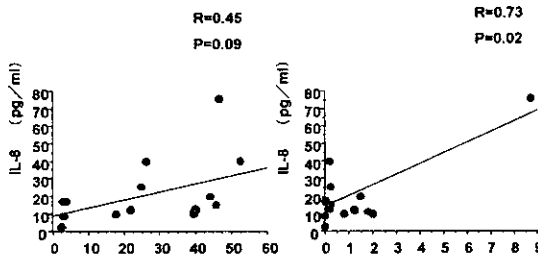


Figure 3.

治療前後の cIL-8 濃度の変化

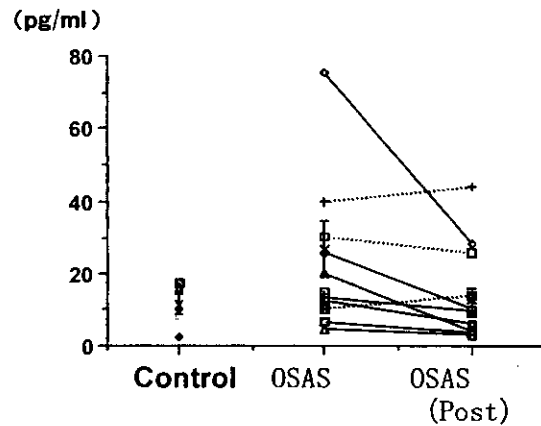


Figure 6 summarizes the effects of long-term nCPAP on cIL-8 levels.

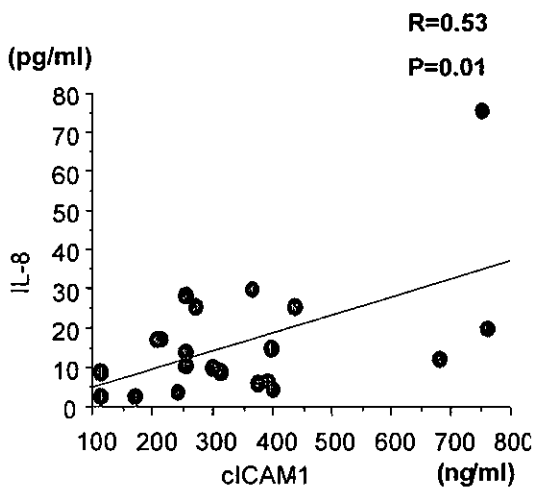


Figure 4. cICAM-1 と cIL-8 は有意な正の相関が認められた。

D. 結果のまとめ

- 1.OSASの血清中のcICAM-1, IL-8濃度は午後と比較して午前の血液中で有意に高値であった。
2. 血清中の cICAM-1 濃度は Apnea Index, Desaturation Indexと共に優位な相関を認めた。
- 3.血清中のIL-8濃度はApnea Indexとは相関が認められなかったが、Desaturation Indexと優位な相関を認めた。
- 4.血清中のcICAM-1濃度とIL-8濃度は共に相関が認められた。
- 5.血清中のcICAM-1 / IL-8濃度はnCPAP導入後、の血液中の濃度に共に改善が認められた。

E. 考察

本研究によって nCPAP 療法は睡眠時無呼吸症候群の症例において、睡眠時の無呼吸、低酸素ストレスを改善するばかりでなく、血清中の cICAM-1, IL-8 濃度を減少させること示した。

OSAS 患者において治療前の cICAM-1, cIL-8 濃度は健常者と比較して有意に高値であった。このことは nCPAP 療法が低酸素ストレスに因る炎症性サイトカインの産生の亢進を抑制することが示唆され、その結果、脳心血管障害の発症を予防する可能性が示唆された。

cICAM-1 と IL-8 は細胞接着および遊走に関与する主要なサイトカインとされている(9, 17)。末梢血液中の可溶性因子の測定は従来より汎用されている方法であるが、実際の血管内皮細胞の発現を反映するものであるか、未だ議論の余地を残すものとされている。今後のさらなる症例の追加と検討が必要と考察される。

近年、動脈硬化の主要な病態に炎症が注目されており、その結果、様々な心血管障害の発症が導かれることが報告されている(1,7)。

白血球を炎症部位に集めるため、接着分子を介した血管内皮細胞への白血球の接着が重要な病態の一つである(29)。実際、ICAM-1 は炎症部位への遊走に重要な役割を働くことが報告されている(2,3,26)。ICAM-1 は 80~110 kD の分子量を持つ糖タンパク質で免疫グロブリン様の domain を有する。また、そのリガンドは LFA-1 (15,29)とされている。ICAM-1/LFA-1 pathway は細胞間の接

着を引き起こすことが示されている(29) また様々な炎症性疾患においてその病態の重要な一つとなっている(13, 16, 18, 19, 32)。近年、血清中の可溶性 ICAM-1 が虚血性心疾患患者において高値を示すことが報告されている(17)。さらに血清中の cICAM-1 は心筋梗塞の危険因子の一つとなりうるこちが報告されている。また、これらの事実より抗接着分子療法は新たな心血管障害にたいする治療薬としての試みもなされつつある(23)。

既に我々は血清中の cICAM-1 濃度が睡眠時無呼吸症候群症例において健常者と比較して、高値をみとめることを報告している。このことは睡眠時無呼吸に伴う低酸素ストレスが血管内皮細胞の炎症を誘導することを示唆する結果であった(21)。

近年、IL-8 は動脈硬化の進行に重要な役割をはたしていることが報告されている(8,28)。一方、単球は動脈硬化の病態に主要な役割を担う細胞の一つであり、IL-8 は単球を血管内皮細胞を強力に接着する作用を有する(8)。また、低酸素血症は IL-8 の発現および産生を亢進させる(11,27)。このことは OSAS に伴う低酸素ストレスは IL-8 の産生を亢進させる可能性が推測される。さらに nCPAP 療法によって低酸素ストレスが改善されることによって IL-8 の産生が減少することによって、脳血管障害の発症を防ぐ可能性が示唆される結果と考察される。

OSAS患者に対する nCPAP療法は日中の眠気、quality of lifeを改善する標準的な治療法となっている(6,24)。本研究の対象者においても日中の眠気、夜間の無呼吸、低酸素血症の改善が認められ、さらに、接着分子や炎症性サイトカインの血清濃度の減少が認められた。

本研究にて低酸素ストレスを定量的に評価するため、独自の指標として DI(desaturation index)を使用した。DIは SaO₂ が90%未満の時間と酸素飽和度の低下の割合との積分値のため、従来の ODI と比較するとより、睡眠時無呼吸に伴う低酸素ストレスを反映する指標と考えられる。

また、今回の検討にて ICAM-1 と IL-8 濃度の間で正の相関関係が認められた。転写因子である NF κ B が接着分子や IL-8 の産生に関与していることが既に報告されている。低酸素ストレスは NF