

4. 考察

高血圧は OSAHS に合併する頻度が高いことはよく知られており、平成 14 年度の研究でも我々の OSAHS 症例の約 50% に高血圧が認められることを報告した。これは睡眠時無呼吸/低呼吸に伴う動脈血酸素飽和度の低下や交感神経活動亢進によるものとされている。OSAHS の治療によって高血圧も改善することが期待され、CPAP 療法によって高血圧も改善することが報告されている。

重度/中等度の OSAHS に CPAP 療法が最も有効な治療法であることは既に評価が定まっているが、通常の臨床場面での血圧測定に

よって CPAP 療法の高血圧への効果を証明するには限界がある。血圧には日内変動があり、覚醒/睡眠・運動/安静・精神状態などによって影響を受ける。我々の臨床経験では、毎月 1 回の血圧測定で CPAP 療法の降圧効果を確認できた症例は多くない。

このような諸条件を考慮して、本研究では症例ごとに 1 年間に亘る毎月 1 回の血圧測定値の時系列を作り、多数例の血圧値時系列をまとめて解析する方法で、CPAP 療法の高血圧に対する効果の全体的傾向を見出そうと試みた。症例選択の段階で、高血圧と OSAHS の重症度と性別に関しては比較的まとまった集団を対象とする結果となった。対象は未治療で軽度の高血圧を伴う重度 OSAHS がある中高年の男性群と特徴付けることができる。

今回の解析結果は以下のように要約できる。OSAHS 患者を集団としてみた場合、① CPAP 療法には高血圧の改善効果がある、②この改善効果は CPAP 使用后 1 ヶ月で明らかとなり 1 年に亘って持続する、③ CPAP 療法によって収縮期血圧と拡張期血圧は同様に改善降下する、④この改善効果は CPAP コンプライアンスの良否による差はない。

ここで問題となるのは、CPAP 療法の高血圧改善効果は開始前の基準血圧値が高いために生じたのではないかと疑問である。確かに初診時の血圧測定値は、その後の測定値よりも高くなる症例が少なくない。この点を考慮し、初診時・診断 PSG 時・CPAP Titration 時と測定日時を変えた 3 回の血圧測定値を比較して、最も高い測定値あるいは最も低い測定値を除いた 2 回の近似した測定値の平均を CPAP 開始前の基準血圧値とした。収縮期/拡張期血圧いずれも、その平均値の低下は治療前と CPAP 開始後 1 ヶ月目の間が顕著である。しかし拡張期血圧は CPAP 使用 1

カ月後に低下した後も更に低下し、3ヶ月後から7ヶ月後までは1ヶ月後よりも有意に低い(図1参照)。これはCPAPの血圧降下効果が見かけ上のものではないことを示す。

5. 結論

未治療の高血圧を伴う重度ないし中等度のOSAHS患者100例を対象として、高血圧に対するCPAP療法の効果を12ヶ月に亘って検討した。CPAP療法によって収縮期血圧と拡張期血圧はともに低下し、この改善効果はCPAP療法開始1ヶ月後から明らかとなった。この高血圧改善効果はCPAPコンプライアンスの良否による差はなかった。

参考文献

- 1) American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22:667-689, 1999.
- 2) Bassiri, A.G. and Guilleminault, C.: Clinical features and evaluation of obstructive sleep-hypopnea syndrome. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*, Third edition (eds. Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C.), pp. 869-893, W.B.Saunders, 2000.
- 3) Becker, H.F. et al: Effect of nasal continuous positive pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 107:68-73, 2003.
- 4) 高橋康郎:睡眠時無呼吸症候群に合併する高血圧・異常心電図の臨床統計的研究. 厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)研究報告書. 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の臨床的研究. 平成13年度総括・分担研究報告書(主任研究者 寺本信嗣).

pp. 44-49, 2001.

- 5) 高橋康郎:睡眠時無呼吸症候群に合併する高血圧の発症に関与する要因の分析. 厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)研究報告書. 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の臨床的研究. 平成14年度総括・分担研究報告書(主任研究者 寺本信嗣).

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
（総括・分担）研究報告書

閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血中 vascular endothelial growth factor (VEGF) に関する研究

分担研究者 山本 寛（東京大学 医学部 附属病院 老年病科 助手）

閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者の血清 vascular endothelial growth factor (VEGF) を測定し、VEGF の変化を規定する無呼吸関連因子について検討した。PSG で確定診断した OSAS 患者 30 名と年齢、BMI をマッチさせた AHI<5 未満の対照患者 30 例。早朝 8 時と就寝前夜 8 時に採血し、血清 VEGF 値を ELISA 法にて測定した。さらに 1 週間の酸素投与後と 1 週間の CPAP 治療後の変化を検討した。その結果、OSAS 患者の血清 VEGF は SAS のない肥満患者に比べ上昇していた。OSAS 患者の血清 VEGF は酸素投与により低下した。OSAS 患者の血清 VEGF は n CPAP によって一層の改善がみられた。血清 VEGF の規定因子として Desaturation index の寄与が大きかった。閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血中 vascular endothelial growth factor (VEGF) は上昇しており、その要因としては、夜間低酸素血症が寄与していると考えられた。

A. 研究目的

近年、OSAS は、脳心血管疾患のリスクであることが報告されている（JAMA. 2003 Oct 8;290(14):1906-14.）。肥満患者の無呼吸にともなう高度の低酸素血症は血管障害を生ずる可能性が考えられる。さらに、1999 年より NIH を中心に The Sleep Heart Health Study (SHHS) という前向き研究が開始されており、SAS と高血圧との関連を検証するのではなく、その次の段階である心臓・脳血管障害性イベントの発症との関連が検討されている。つまり、SAS が肥満とは独立した高血圧の危険因子であることはすでに確立してお

り、SAS が他のリスクファクターと独立して生活習慣病の危険因子になるかの検証が行われている。そこで我々は OSAS 患者における血中 vascular endothelial growth factor (VEGF) の変化と、それを規定する因子について検討した。

B. 対象と方法

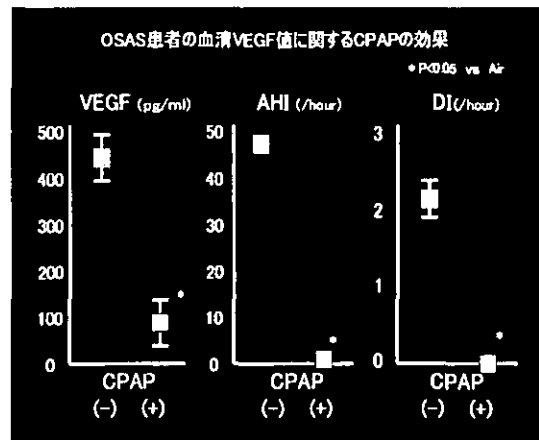
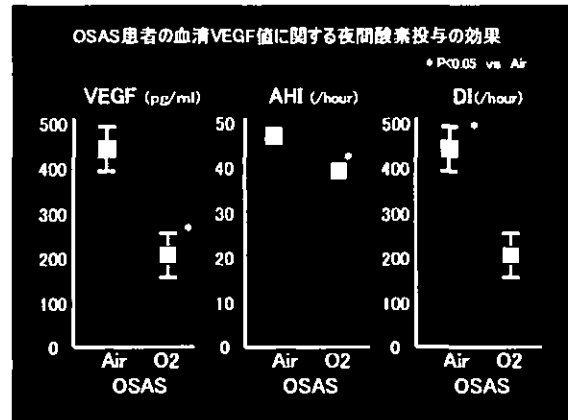
PSG で確定診断した OSAS 患者 30 名と年齢、BMI をマッチさせた AHI<5 未満の対照患者 30 例。早朝 8 時と就寝前夜 8 時に採血し、血清 VEGF 値を ELISA 法にて測定した。さらに 1 週間の酸素投与後と 1 週間の CPAP 治療後の変化を検討した。

Demographic Data		
	OSAS	CTRL
n	30	30
M:F	(24:6)	(25:5)
Age (years)	54±4	52±3
BMI (kg/m ²)	32±2	33±3
SBP(mmHg)	136±5	132±6
DBP (mmHg)	74±4	70±6
T-cho (mg/dl)	204±22	207±16
TG (mg/dl)	122±11	113±6
HbA1c (%)	5.6±0.2	5.8±0.1

Presented as Mean±SD

C. 研究結果

OSAS 患者の血清 VEGF は SAS のない肥満患者に比べ上昇していた。OSAS 患者の血清 VEGF は酸素投与により低下した。OSAS 患者の血清 VEGF は nCPAP によって一層の改善がみられた。血清 VEGF の規定因子として Desaturation index の寄与が大きかった。



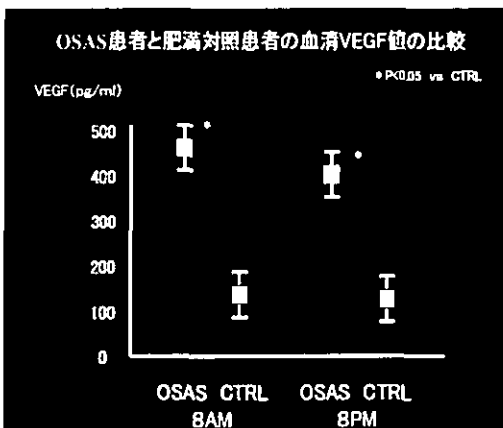
Results of polysomnographic study

	OSAS	CTRL
AHI (/hour)	46±4	2±1
Baseline SaO ₂ (%)	95±2	96±1
Nadir SaO ₂ (%)	68±4	94±2
SaO ₂ < 90%, % of TST	36±4	0
DI (kg/m ²)	2.1±0.3	0.1±0.1
SWS, % of TST	4.1±0.8	16.5±2.1
Arousal Index	37±4	8±4

Presented as Mean±SD

Simple regression analysis of relationships between the VEGF concentrations and various independent variables

Variable	r	p Value
Age (yr)	0.11	NS
BMI (kg/m ²)	0.33	NS
T-CHO (mg/dl)	0.28	NS
HbA1C (%)	0.14	NS
PO ₂ (mm Hg)	-0.33	NS
FVC, % pred	-0.13	NS
SBP (mmHg)	0.28	NS
AHI, n/h	0.54	<0.05
SaO ₂ < 90%, % of TST	0.76	<0.01
Nadir SaO ₂	0.54	<0.01
DI	0.83	<0.01
Arousal Index	0.23	NS



Stepwise multiple logistic regression analysis of relationships between the VEGF concentrations and various independent variables

Variable	r	p Value
Age (yr)	0.09	NS
BMI (kg/m ²)	0.33	NS
T-CHO (mg/dl)	0.00	NS
HbA1C (%)	0.04	NS
PO ₂ mm Hg	0.29	NS
FVC, % pred	0.03	NS
SBP (mmHg)	0.11	NS
AHI, n/h	0.34	NS
SpO ₂ < 90%, % of TST	0.56	< 0.01
Nadir SpO ₂	0.44	< 0.05
DI	0.63	< 0.01
Arousal Index	0.13	NS

D. 考察

血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF)は血管内皮細胞に対する特異的な増殖因子であり、動脈硬化、血管新生に関与していることが知られている。血管損傷の際などに生じる血栓は血漿中の VEGF を血栓の中に蓄積し、血漿中に低濃度の VEGF でも内皮細胞を増殖する。このことから血栓を生じる際に血小板等より放出された VEGF は血栓中に蓄積され、血栓中の VEGF は単球の chemotaxis, 単球からの IL-6, IL-8 を産生、放出にも関与する。

今回の検討から、OSAS 患者では、血漿中の VEGF が増加しており、この増加は、酸素投与、CPAP 治療のいずれによっても改善がみられた。酸素投与では、夜間低酸素血症は改善するが、AHI には有意な改善がないにもかかわらず VEGF 値が低下することから、VEGF 上昇の要因の少なくとも一部は、夜間低酸素血症と関連すると考えられる。

一方で、VEGF の上昇は低酸素血症に対する代償反応とも考えられ、VEGF の増加によっては肺高血圧を抑制している可能性も考えられる。今後は、この VEGF に上昇が

生態にとって不利なものかどうかも含めてより一層の検討が必要と考えられた。

E. 結論

本研究では、閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血中 vascular endothelial growth factor (VEGF) は上昇しており、その要因としては、夜間低酸素血症が寄与していると考えられた

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol.* 2003;94(1):179-84.

2) Nagase T, Uozumi N, Aoki-Nagase T, Terawaki K, Ishii S, Tomita T, Yamamoto H, Hashizume K, Ouchi Y, Shimizu T. A potent inhibitor of cytosolic phospholipase A₂, arachidonyl trifluoromethyl ketone, attenuates LPS-induced lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003;284(5):L720-6.

3) Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y. Gastroesophageal reflux common in patients with sleep apnea rather than snorers without sleep apnea. *Chest.* 2003;124:767-8.

4) Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y. Clinical efficacy and toxicity of gefitinib in patients with lung cancer.

Lancet. 2003;361(9373):1992-3.

5) Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y. Increased C-reactive protein and increased plasma interleukin-6 may synergistically affect the progression of coronary atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome. Circulation. 2003 Feb 11;107(5):E40-0.

6) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Kawaguchi H, Ouchi Y. Nosocomial infections in adult intensive-care units Lancet. 2003;362(9382):1992-3.

7) Teramoto S, Kume H, Yamamoto H, Ishii T, Miyashita A, Matsuse T, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Effects of oxygen administration on the circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Intern Med. 2003;42:681-685.

8) Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Ishii T, Miyashita A, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Med. 2003;42:681-685.

2. 学会発表

第44回日本呼吸器学会総会

山本寛、ほか. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血中 vascular endothelial growth factor (VEGF) に関する検討

(OSAS) と酸化ストレスの検討(口頭発表)

H. 知的財産の出願・登録情報

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

厚生科学研究費補助金・効果的医療技術の確立推進臨床研究事業
平成15年度分担研究報告書

家系内発症する閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群の臨床的特長

分担研究者：井上雄一 神経研究所附属睡眠学センター
研究協力者：難波一義 神経研究所附属睡眠学センター
江崎和久 睡眠科学研究所 江崎歯科内科医院
高橋康郎 神経研究所附属睡眠呼吸障害クリニック

研究要旨：

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome ; OSAHS) が兄弟発症していた 28 例 (家系内発症群) と、性・年齢のマッチした、明らかに親族内に OSAHS が存在しない 32 例 (孤発群) について、臨床背景、セファログラム指標、家人から聴取した症状経過、呼吸障害指標ならびに過眠症状の程度、高血圧有病率を比較検討し、家系内発症例の臨床的特徴と、その発現要因について検討した。

家系内発症群と孤発群では、呼吸障害指標ならびに過眠症状の水準は同程度であり、治療に用いられた鼻腔持続陽圧呼吸の圧も同様であったが、前者の方が無呼吸・常習性イビキの確認された年齢が低く、後者の方が高血圧の割合が高かった。背景として、孤発群の方が肥満度が高かったのに対し、家系内発症群の方が、セファログラム上 SNB が小さく (下顎後退)、かつ咽頭内径を示す PAS が小さかった。

以上より、家系内発症例は、肥満度が低い割に呼吸障害症度が高く、若年発症する可能性があり、下顎後退を主体とする頸部顔面骨格の特徴がその発現に関与している可能性が高いものと考えられた。しかしながら、高血圧に関しては、この群での肥満度が低いために、比較的発現の可能性が低いものと判断された。

目的

すでに閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome ; OSAHS) は、一般成人男性の 2 ~4% と頻度の高い病態¹⁾であることが明らかにされており、しかも本症候群罹病

により心血管リスクが増大し²⁾、頻回な呼吸停止による中途覚醒が日中の過眠ひいては労働中の事故の原因になりうるということがわかっている³⁾。OSAHS の病態研究においては、現在本症候群での高血圧、心疾患発現率上昇に関わる動脈硬化の成因に

関する研究が活発に行われており⁴⁾、治療としては、鼻腔持続陽圧呼吸 (nasal continuous positive airway pressure; nasal CPAP) や口腔内装置 (oral appliance; OA) などの有用性が確立されている。しかし、これらの治療は根治的なものではなく、長期使用が必須であるという決定的な弱点が存在する。このため近年では、予防医学的な視点から、本症候群の発症リスクについての研究が多くなってきている⁵⁾。家族性が極めて高く、遺伝子学的な背景の解明の進んできている原発性肺胞低換気症候群⁶⁾ほどではないものの、本症候群の発症は、肥満度もしくは顔面頸部形態の影響を強く受ける⁷⁾ため、1990年代以降これらの特性の類似する親族内での発症頻度が上昇する可能性が注目されており、OSAHS症例の医学的第一親等内での本症候群発症リスクは一般人口でのそれより明らかに高いとの指摘がある^{8, 9, 10)}。また家系内発症に関する一連の研究の中には、1家系内に3名以上のOSAHSの多発した家系の報告も散見される^{11, 12, 13)}。しかしながら、家系内多発が肥満度、頸部・顔面形態の特性を含めたどのような要因によるのか、どのような臨床的特長を示すのかという点については、結論が得られていない。

本研究においては、これら問題点を明らかにする目的で、家系内発症したOSAHS症例の臨床背景と症状・経過について検討を行った。

対象と方法

2000年1月から、2003年9月までの間に、神経研究所附属代々木睡眠クリニックならびに睡眠時呼吸障害クリニックを

診断・治療目的で受診し、終夜ポリソムノグラフィ (PSG) によりOSAHSの確定診断がなされ、兄弟発症であることが確認された症例のうち、ベッドパートナーもしくは家人により常習性いびき (ほとんど毎日いびきをかき)、夜間の無呼吸 (非飲酒夜において、呼吸停止が確実に存在する) の経過に関する客観的な情報の聴取が可能であった、14家系28症例 (男性: 女性=23: 5、平均年齢=38.3±7.6歳、家系内発症群、既婚者16名、未婚者12名) と、同期間に受診した性、年齢のマッチしたランダムに抽出されたOSAHS患者のうち、兄弟と両親が生存しておりしかもこれらの医学的第一親等内に常習性いびきならびに夜間無呼吸が存在しないことが確認され、かつ家系内発症群と同様経過についての情報を家人から得ることが可能であった32症例 (男性: 女性=27: 5、37.6±8.1歳、孤発群、既婚者17名、未婚者15名) である。両群の同胞内ならびに子供の世代には、乳児突然死症候群 (SIDS) を疑わせるような小児期死亡者は存在しなかった。なお、家系内発症群の中には、受診患者の親の中にOSAHSを疑わせる常習性いびきと無呼吸が家人から確認されている者も存在したが、PSG検査を拒否したため、確定診断にはいたらなかった。対象両群患者においては、耳鼻咽喉科学的診察により扁桃肥大、アデノイドは認められず、これ以外の甲状腺疾患をはじめとする中・下咽頭閉塞要因となる疾患を有するものも存在しなかった。

上記対象患者二群について、家系内発症群でのOSAHS発症要因を明らかにする

ために、肥満度 (body mass index; BMI)、脂質代謝をはじめとする血液生化学指標、喫煙歴と飲酒習慣の有無、覚醒立位でのセファログラム指標¹⁴⁾を比較した。なお、セファログラム指標の検討にあたっては、上顎の位置を示す SNA、下顎の位置を示す SNB、上気道内径を示す PAS、舌骨の位置を示す MPH を調べ、これらについては上記 OSAHS 二群のみならず、いびき・無呼吸を有さない健常成人 (男性:女性=29:4、平均年齢 37.8±8.2 歳)でのデータと比較検討を行った。また、両群の臨床経過を比較する目的で、家人から聴取した常習性いびきの発現年齢ならびに無呼吸の始めて観察された年齢について聴取した。

両 OSAHS 群での臨床症状比較にあたっては、PSG 上の呼吸障害指標 (無呼吸・低呼吸指数、呼吸イベントに関連した覚醒反応、SaO₂ 90%以下への下降時間の総睡眠時間に対する割合、SaO₂ 夜間最低値、上気道の狭窄性もしくは呼吸努力の水準を示す食道内圧夜間の最大陰圧値)¹⁵⁾、自覚的な眠気重症度の指標となる Epworth sleepiness scale (ESS) 得点¹⁶⁾、すでに高血圧の診断を受けて降圧剤を服用中であるか初診時点での血圧が 140/90mmHG 以上の症例数の割合を調べた。さらに、両群での nasal CPAP 治療における呼吸障害イベント抑止のために必要であった圧 (titration pressure)¹⁷⁾を比較した。

結果

自覚的な片側もしくは両側の鼻閉感の存在した症例は、家系内発症群 7 名、孤発群 9 名で、両群間で差が無かった。また、両 OSAHS 群での喫煙者ならびに週 3

回以上の飲酒者の割合にも、差異はみられなかった。しかし、孤発群の方が BMI ならびに血中コレステロール値、中性脂肪が有意に高い傾向が認められた (表 1)。

表 1. 症例の臨床背景の比較

	家系内発症群 (n=28)	孤発群 (n=32)	健常対照者 (n=33)
年齢(才)	38.3±7.6	37.6±8.1	37.8±8.2
性別(男/女)	23/5	27/5	29/4
BMI(kg/m ²)	25.1±2.4 ^{**a), b)}	27.9±2.5 ^{**a)}	22.7±1.1
コレステロール(mg/dl)	211.4±23.4 ^{b)}	231.9±30.3	
HDLコレステロール(mg/dl)	55.0±16.5	49.5±12.7	
中性脂肪(mg/dl)	194.5±35.9 ^{**b)}	233.5±31.1	
喫煙の有/無	14/14	16/16	
常習性飲酒者	12/16	14/18	
ESS得点	10.9±3.2	10.3±3.2	
高血圧の有/無	7/21	16/16	

** : p < 0.001
a) 対照群との間、b) 孤発群との間

両群の ESS 得点には差が無く、異常高値域にある者 (孤発群 13 例、家系内発症群 12 例) の割合も両群間で差が無かった。

表 2. 呼吸障害指標の比較

	家系内発症群 (n=28)	孤発群 (n=32)	有意差
AHI(ノ時間)	32.4±9.9	32.4±9.3	n.s
呼吸関連覚醒反応	34.7±10.1	33.0±10.6	n.s
SaO ₂ 90%以下の時間の割合 (%)	18.2±7.9	18.2±7.6	n.s
SaO ₂ 最低値 (%)	77.3±5.5	78.3±5.2	n.s
食道内圧*(cmH ₂ O)	37.5±11.6	42.5±13.9	n.s

AHI: 無呼吸低呼吸指数 * : 記録夜の最大陰圧値
値は平均値±標準偏差

しかしながら、高血圧症例の割合は、孤発群の方が有意に高かった。呼吸障害指標に関しては (表 2)、無呼吸低呼吸指数 (AHI)、呼吸関連覚醒反応、SaO₂ 最低値と 90%以下の時間の割合、食道内圧値いずれについても差はみられなかった。Nasal CPAP の titration pressure も、両群間で一定の差は無かった (孤発群: 家系内発症群 = 8.2±1.7cmH₂O : 8.9±2.7cmH₂O, p = 0.433)。

家族から聴取した睡眠時呼吸障害の経

過から、いびきについては20歳未満で家人に確認された症例の割合が、無呼吸については30歳未満で発見された症例の割合が、孤発群に比べて家系内発症群の方が有意に高かった(図1)。

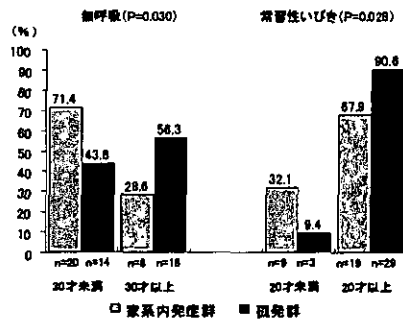


図1. 呼吸障害が家人に発見された年齢の比較

セファログラム指標において、MPHは対照群に比べて両OSAHS群での値は有意に大きかったが、この二群間では差はみられなかった(表3)。一方SNA, SNBの角度指標に関しては、SNAは、孤発群が他の二群に比べて有意に高い値を示したのに対し、SNBについては家系内発症群での値が対照群より有意に小さかった。また、PASは、家系内発症群<孤発群<対象群の順であり、3群間での差が有意であった。

表3. セファログラム指標の比較

	家系内発症群 (n=28)	孤発群 (n=32)	健常対照者 (n=33)
MPH(mm)	27.0±5.3**a)	25.9±5.4**a)	14.1±5.5
SNA(°)	81.1±2.1 ^{b)}	83.0±3.4	81.2±2.8 ^{b)}
SNB(°)	76.8±1.9 ^{a)}	77.9±3.4	78.4±3.2
PAS(mm)	8.0±1.3**a), b)	11.1±2.8**a)	15.9±2.9

** : p < 0.01, * : p < 0.05
a) 対照群との間, b) 孤発群との間
値は平均値±標準偏差

考察

本研究結果において、最も特徴的な所見は、家系内発症していたOSAHSが、孤

発群に比べて低年齢で常習性いびきと無呼吸が家人によって確認されていた点である。特に無呼吸の発現が30歳未満であった症例が家系内発症群の70%を上回ったことは、一般的なOSAHSが中年期以降に顕在化する¹⁸⁾のとはかなり隔たっており、この群で病態が低年齢発症しているとの印象を受ける。過去には、家系内発症例の臨床経過に関する検討は行われていないが、本研究結果からみて、遺伝的要因に基づいて発症している可能性の高いOSAHS症例は、そうでない症例よりも若年発症する(=遺伝による症状発現の促進)のかもしれない。

OSAHSの発症リスクを知る目的で行った臨床背景の解析結果では、孤発群よりも家系内発症群でBMIが低く、家族内多発するOSAHSでは発症に肥満の関与が少ないとする指摘^{19, 9, 20)}と一致していた。また、家系内発症群のセファログラム指標の特徴に関しては、現在までのところ合意を得るには至っていないが、本研究結果においてはMPHが両群ともに対照群より大きく舌骨の位置が低位であったこと、上気道内径を示すPASが両群ともに小さく、特にこの傾向が家系内発症群で顕著であったこと、下顎位置を示すSNBが家系内発症群が他の二群より小さく下顎後退傾向が顕著であったこと、逆に孤発群ではSNA増大=上顎突出傾向が存在することなどが確認された。家系内発症群での特徴が、MPH, PAS, SNBにあるという点では、われわれの結果はGuilleminaultら²¹⁾の報告と類似しており、下顎の後退に基づく上気道内径の減少と、MPH増加によって表わされる舌の易下垂性が、家系

内発症の要因として重要であるとの推測が可能であろう。また、孤発群での SNA 増加がどのような病態上の意義を有するのかは明らかでないが、肥満度上昇が MPH 増加ないし PAS 減少の要因に[なりうること²²⁾]を考えると、この群でのセファログラム指標の異常は、本質的な形態異常では無く、肥満によってもたらされた二次的な変化なのかもしれない。これらを総合すると、孤発群での OSAHS 発現ないし増悪メカニズムには肥満の関与の方が強く、家系内発症群でのそれには骨・軟部組織の特性の影響がより大きいとの推測が可能であると思われた。

発症背景と経過には両群間に隔たりがあるものの、食道内圧の水準を含めた呼吸障害指標については孤発群と家系内発症群の間で差が無く、nasal CPAP での titration pressure も同様であった。これらの結果は、OSAHS の家系内発症は呼吸障害ならびに上気道閉塞の重篤化と直接結びつかないことを示していると思われる。また ESS によって表わされる自覚的な眠気が両群同程度であった点も、呼吸障害の程度に差が無かったことによると思われる。ただし、アジア人 OSAHS での呼吸障害頻度が、より肥満度の高い白人でのそれとほぼ同様であり、肥満度の高い患者集団では、白人よりも重症度が高くなるとの指摘²³⁾を考慮すると、家系内発症群での肥満度が上昇した場合、前述した骨格・軟部組織の特徴が重積し、孤発群よりもかなり重篤な呼吸障害を呈する可能性が予測されるので、この点についての注意を喚起する必要があるだろう。なお、孤発群では家系内発症群に比べて

高血圧の有病率が高かった。OSAHS 自体が高血圧発現を多少なりと促進している可能性²⁴⁾は無視できないが、この群での高血圧発現には肥満-高脂血症の関与²⁵⁾の方が高いものと考えてよいだろう。

本研究対象となった家系内発症例は、いずれも兄弟内で 2 名の発症と顕著な多発家系では無く、冒頭に述べたように OSAHS が発症率の高い common disease であることを考えると、遺伝的影響だけでなく偶発的に家系内に 2 名の症例が集積している可能性は否定できないし、本研究結果は OSAHS の発症がより骨格的特性に規定されやすいアジア人⁷⁾でのものなので、多人種に共通した所見でないかもしれない。しかし、家系内発症例が若年発症しやすく、しかも頸部顔面形態の特徴が基盤となっているとすれば、医療機関を受診した OSAHS 症例の形態学的特徴からその可能性を推測し、早期発見・治療に結びつける方策を立てることも可能になると思われる。今後大規模な OSAHS の家族研究を展開し、本研究での所見の妥当性を確認したいと考えている。

文献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 328 (17):1230-1235. 1993.
- 2) Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163:19-25. 2001

- 3) Barbe, Pericas J, Munoz A, Findley L, Anto JM, Agustí AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 158:18-22. 1998.
- 4) Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 7(1):35-51. 2003.
- 5) Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM: Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 162(8):893-900. 2002.
- 6) Amiel J, Pelet A, Trang H, de Pontual L, Simonneau M, Munnich A, Gaultier C, Lyonnet S. Exclusion of RNX as a major gene in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS, Ondine's curse). *Am J Med Genet* 117A:18-20. 2003.
- 7) Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope.* 110(10 Pt 1):1689-1693. 2000.
- 8) Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V, Krejci P. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 151(3 Pt 1):682-687. 1995.
- 9) Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med.* 122(3):174-178. 1995.
- 10) Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 151(3 Pt 1):688-691. 1995.
- 11) el Bayadi S, Millman RP, Tishler PV, Rosenberg C, Saliski W, Boucher MA, Redline S. A family study of sleep apnea. Anatomic and physiologic interactions. *Chest.* 98(3):554-559. 1990.
- 12) Shimizu O, Inoue Y, Takada K, Nanba K, Arai H. Aggregated occurrence of sleep apnea syndrome in a family. *Psychiatry Clin Neurosci.* 55(3):253-254. 2001.
- 14) Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 107:1545-1551. 1995.
- 15) Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep.* 6:303-311. 1983.
- 16) Issa FG, Sullivan CE. Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 57:520-527. 1984.
- 17) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540-545. 1993
- 17) Beninati W, Sanders MH. Optimal continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea. *Sleep Med Rev* 5:7-23. 2001
- 18) Lugaresi E, Mondini S, Zucconi M, Montagna P, Cirignotta F. Staging of heavy snorers' disease. A proposal. *Bull Eur Physiopathol Respir* 19:590-594. 1983
- 19) Redline S, Tosteson T, Tishler PV, Carskadon MA, Millman RP, Millman RP. Studies in the genetics of obstructive sleep apnea. Familial aggregation of symptoms associated with

sleep-related breathing disturbances. *Am Rev Respir Dis.* 145(2 Pt 1):440-444. 1992.

20) Douglas NJ, Luke M, Mathur R. Is the sleep apnoea/hypopnoea syndrome inherited? *Thorax.* 48:719-721. 1993

21) Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 107:1545-1551. 1995.

22) Esaki K. Morphological analysis by lateral cephalography of sleep apnea syndrome in 53 patients. *The Kurume Medical Journal.* 42:231-240. 1995.

23) Li KK, Powell NB, Kushida C, Riley RW, Adornato B, Guilleminault C. A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope.* 109(12):1937-1940. 1999.

24) Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 157(15):1746-1752. 1997.

25) Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 7(1):35-51. 2003.

G. 研究発表

I. 論文発表

1) Nomura T, Inoue Y, Mitani H, Kawahara R, Miyake M, Nakashima K. Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorder* 18:812-817. 2003

2) Satoh K, Mishima K, Inoue Y, Ebisawa T, Shimizu T. Two pedigrees of familial advanced

sleep phase syndrome in Japan. *Sleep.* 26(4):416-417. 2003.

3) Doi Y, Inoue Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M. Periodic leg movements during sleep in Japanese community-dwelling adults based on the assessments of their bed partners. *Journal of Epidemiology.* 13:259-265. 2003.

4) Mukai J, Inoue Y, Honda Y, Takahashi Y, Ishii A, Saitoh K, Nanba K. : Clinical characteristics of essential hypersomnia syndrome. *Sleep and Biological Rhythms.* 1(3): 229-231. 2003.

5) Kanbayashi T, Inoue Y, Kawanishi K, Takasaki H, Aizawa R, Takahashi K, Ogawa Y, Abe M, Hishikawa Y, Shimizu T. CSF hypocretin measures in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research.* 12(4):339-341. 2003.

6) 井上雄一：高齢者の睡眠時呼吸障害—その疫学・病的意義と対策—。 *Geriatric Medicine (老年医学)*. 41: 430-436. 2003.

7) 井上雄一：さまざまな睡眠障害。 *Aging & Health.* 12(1): 14-17. 2003.

8) 向井淳子, 井上雄一：睡眠障害の考え方と対応。 *救急・集中治療.* 15: 459-470. 2003.

9) 今井兼久, 井上雄一, 九里友和, 難波一義, 新井平伊：睡眠相後退症候群に合併した恐怖性入眠時幻覚の1例。 *精神科治療学.* 18(5): 601-607. 2003.

10) 井上雄一：睡眠相後退症候群。別冊日本臨牀領域別症候群シリーズ。 39: 141-144. 2003.

11) 井上雄一：睡眠相前進症候群。別冊日本臨牀領域別症候群シリーズ。 39: 145-149. 2003.

12) 井上雄一：睡眠時パニック障害。別冊日本臨牀領域別症候群シリーズ。 39: 226-229. 2003.

13) 井上雄一：臨床医はどんな時に多剤を併用して

いるか？. 精神科治療学. 18 (8) : 934-938. 2003.

14) 井上雄一, 小池茂文: 不眠への総合的なアプローチ ②隠れた病気に注意. Nursing Today. 18 (11) : 30-32. 2003.

15) 井上雄一: 断眠療法 臨床雑誌「内科」. 92 (4) : 702-706. 2003.

16) 井上雄一: 睡眠時無呼吸症候群の社会的影響. 予防時報. 215 : 42-48. 2003.

17) 井上雄一: 睡眠時無呼吸低呼吸症候群の診断・治療. 日本醫事新報. 4147 : 95-96. 2003.

18) 井上雄一: むずむず脚症候群を考える. 【特集】睡眠障害を探る⑧. すいみん ing. 8 : 2-7. 2003.

19) 井上雄一, 小池茂文: 睡眠障害への対応. 診療研究. 392 : 5-13. 2003.

20) 井上雄一, 小池茂文: SAS の診断 一重症例の検出法を中心に. HOME CARE TODAY. 7 (3) : 26-33. 2003.

21) 井上雄一: 過眠症を呈する病態. Clinical Neuroscience. 22 : 55-58. 2004.

22) 井上雄一: 過眠症治療研究の動向と展望. 臨床精神薬理. 7 (2) : 183-190. 2004.

23) 林田健一, 伊藤洋, 井上雄一: 睡眠時無呼吸症候群における薬物療法の意義. 臨床精神薬理. 7 (2) : 201-207. 2004.

24) 井上雄一: 精神疾患に伴う睡眠障害の特徴と対応. 最新医学. 59 (3) : 68-78. 2004.

2. 著書

1) 井上雄一: 睡眠障害. こころの医学辞典. pp354-369. 講談社, 東京. 2003.

2) 井上雄一: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAHS). KEY WORD 精神第3版. pp 138-139. 先端医学社, 東京. 2003.

3) 井上雄一: 総論 1. 睡眠障害診断の手順. 睡眠障害診療マニュアル. pp 2-15. ライフ・サイエンス, 東京. 2003.

4) 井上雄一: 総論 1. 睡眠障害治療の手引き. 睡

眠障害診療マニュアル. pp 16-24. ライフ・サイエンス, 東京. 2003.

5) 井上雄一: 各論 I 不眠を主訴とするもの 4. レストレスレッグ症候群・周期性四肢運動障害. 睡眠障害診療マニュアル. pp36-38. ライフ・サイエンス, 東京. 2003.

6) 向井淳子, 井上雄一: 各論 II 日中過眠を来すもの 2. その他の過眠症について. 睡眠障害診療マニュアル. pp 50-52. ライフ・サイエンス, 東京. 2003.

7) 井上雄一: 各論 IV 睡眠時の異常行動と異常運動を生じるもの 4. 睡眠覚醒移行障害一律動性運動障害. 睡眠障害診療マニュアル. pp 99-101. ライフ・サイエンス, 東京. 2003.

8) 井上雄一: 第 II 部 メラトニンの治療への応用 第 16 章 高齢者不眠に対するメラトニン製剤の効果. メラトニン研究の最近の進歩. pp 191-205. 星和書店, 東京. 2004.

3. 学会発表

1) 井上雄一, 高橋康郎, 難波一義: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における交通事故リスクの検討. 日本睡眠学会第 28 回定期学術集会, 名古屋. 2003. 6. 12-13.

2) 井上雄一, 樋上茂, 高橋康郎, 江崎和久, 難波一義: 家系内発症した閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群の臨床的特徴について. 日本睡眠学会第 28 回定期学術集会, 名古屋. 2003. 6. 12-13.

3) 井上雄一: レストレスレッグ症候群の治療をめぐって. 日本睡眠学会第 28 回定期学術集会シンポジウム, 名古屋. 2003. 6. 12-13.

4) 井上雄一: パニック障害における睡眠生理の特徴と、その病態上の意義. 第 56 回日本自律神経学会総会シンポジウム, 新潟. 2003. 10. 30-31.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

（総括・分担）研究報告書

閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血漿 interleukin-6 と高感度 CRP の変化と鼻 CPAP の効果に関する研究

分担研究者 松瀬 健 （横浜市立大学 医学部 呼吸器内科 教授）

閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者における血漿 interleukin-6（IL-6）と高感度 C- reactive protein（hsCRP）の変化と鼻 CPAP の効果を検討した。PSG で確定診断した OSAS 患者 30 名と年齢、BMI をマッチさせた AHI<5 未満の対照患者 40 例について早朝 8 時と就寝前夜 8 時に採血し、血漿 IL-6 と hsCRP 値を ELISA 法にて測定した。その結果、OSAS 患者の血漿 IL-6 値、hsCRP 値は無呼吸のない肥満患者に比べ有意に上昇していた。両値とも体重と相関したが、AHI とも相関し、多変量解析の結果、AHI は独立した規定因子であった。OSAS 患者の血漿 IL-6 値、hsCRP 値は nCPAP によって改善が得られた。したがって閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血漿 IL-6 値、hsCRP 値は上昇しており、夜間無呼吸のみならず、全身性炎症疾患である可能性が示唆された。さらに、CPAP により、これらの異常が軽減されることから、これらの炎症反応の制御が CPAP の動脈硬化作用の一因である可能性が考えられた。

A. 研究目的

OSASでは、肥満患者が多く、通常は炎症性消耗性疾患とは考えにくい。しかし、疲労感や睡眠リズムと腫瘍壊死因子

（TNF- α ）との関連から過眠症患者の tumor necrosis factor- α （TNF α ）値が検討されたことを皮切りにSAS患者における炎症性サイトカイン値が注目されてきた。Vgontzasらは睡眠時無呼吸患者を含む過眠症患者を検討し、無呼吸患者では、血漿の TNF α 、interleukin-6（IL-6）は上昇しているが、interleukin-10（IL-10）は変化がないことを報告した。過眠症患者の中でも、SAS患者はnarcolepsy患者よ

TNF、IL-6ともに上昇していた。これらの炎症性サイトカインは体格指数（BMI）と正の相関があり、肥満に伴って上昇する傾向がみられている。

そこで、我々はOSAS患者における血漿サイトカイン値を検討し、同時に最近注目される新しい炎症マーカー高感度CRP（high sensitivity CRP, hsCRP）についても検討した。さらに、これらの変化がOSASの治療である鼻CPAPによって影響を受けるか否かについて検討を加えたので報告する。

B. 対象と方法

PSGで確定診断したOSAS患者30名と年齢、BMIをマッチさせたAHI<5未満の対照患者40例。早朝8時と就寝前夜8時に採血し、血漿interleukin-6 (IL-6)と高感度C-reactive protein (hsCRP)の変化と鼻CPAPの効果を検討した。血漿IL-6とhsCRPはELISA法にて測定した。さらに3ヶ月の至適圧のCPAP治療を継続し、血漿interleukin-6 (IL-6)と高感度C-reactive protein (hsCRP)の変化と鼻CPAPを再度検討した。

OSASの重症度や体格の指数について、Stepwise multiple logistic regressionを行って、血漿interleukin-6 (IL-6)と高感度C-reactive protein (hsCRP)の独立した規定因子の検索を行った。

なお、統計学的有意差検定にあたっては、2群間比較にはMann-Whitney U test、Fisherの直接確率法を用い、一次相関の検定にあつてはPearsonの一次相関検定を用いた。各指標の治療前後の比較には、Wilcoxon検定を用いた。

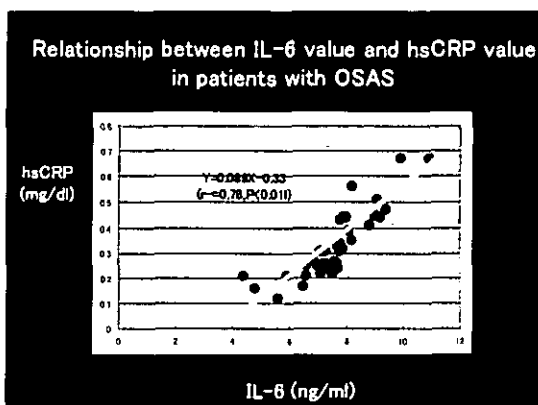
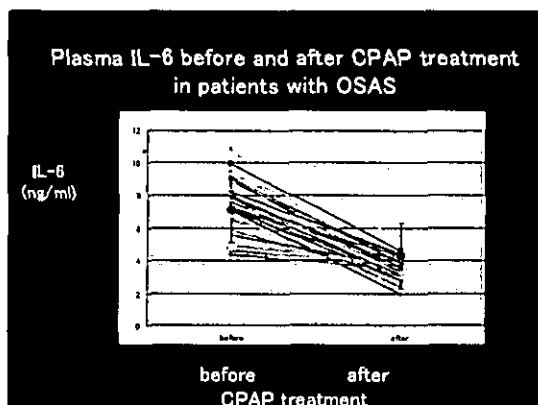
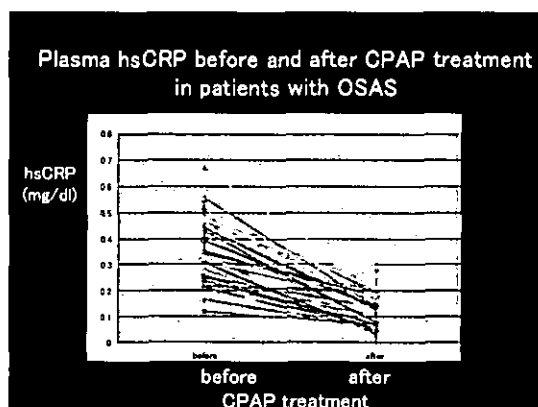
C. 研究結果

Demographic and anthropometric data		
	OSAS	CTRL
number of subjects	40	40
male:female	35:5	36:4
Age (years old)	54.2±3.6	53.2±3.6
Height (cm)	164±6	162±5
Weight (kg)	78±6	75±6
BMI (kg/m ²)	29.0±1.6	28.6±1.7
FEV1(L)	2.42±0.12	2.38±0.11
FEV1/FVC (%)	85.8±5.6	85.3±5.1
SBP (mmHg)	138±4.8	132±4.6
DBP (mmHg)	74±2.4	73±2.2

Data were presented as mean±SD.

OSAS患者の血漿interleukin-6 (IL-6)と高感度C-reactive protein (hsCRP)

はSASのない肥満患者に比べ上昇していた。OSAS患者の血漿interleukin-6 (IL-6)と高感度C-reactive protein (hsCRP)は3ヶ月のnCPAPによって改善した。血清VEGFの規定因子としてDesaturation indexの寄与が大きかった。



Stepwise multiple logistic regression analysis of relationships between the IL-6 concentrations and various independent variables

Variable	r	p Value
Age (yr)	0.08	NS
BMI (kg/m ²)	0.30	p<0.05
T-CHO (mg/dl)	0.16	NS
HbA1C (%)	0.24	NS
PO2, mm Hg	0.21	NS
FVC, % pred	0.06	NS
SBP (mmHg)	0.13	NS
AHI, n/h	0.40	<0.01
SaO ₂ < 90%, % of TST	0.36	<0.05
Nadir SaO ₂	0.34	<0.05
DI	0.43	<0.01
Arousal Index	0.11	NS

Table 1

	Obesity control CPAP (-)	obesity+OSAS CPAP (-) CPAP (+)
N (male:female)	50 (42:8)	50 (41:9) 50 (41:9)
IL-6 (ng/ml)	3.4 ± 0.6	7.3 ± 1.0 3.7 ± 0.8
TNF (ng/ml)	4.5 ± 0.8	9.3 ± 1.9 4.9 ± 1.1
hsCRP (mg/dl)	0.13 ± 0.05	0.32 ± 0.1 0.15 ± 0.1

N, number of subjects; IL-6, interleukin-6; TNF, tumor necrosis alpha; hsCRP, high sensitive C-reactive protein.; *p<0.05 compared with the same value of obese controls; ++p<0.05 compared with the same value of before CPAP

D. 考察

SASでは、肥満患者が多く、通常は炎症性消耗性疾患とは考えにくい。しかし、OSASの患者の多くは疲労を訴え、作業能力が低下する。Vgontzasらは睡眠時無呼吸患者を含む過眠症患者を検討し、無呼吸患者では、血漿の TNF α 、interleukin-6 (IL-6)は上昇しているが、interleukin-10 (IL-10)は変化がないとを報告した。過眠症患者の中でも、SAS患者はnarcolepsy患者よりもTNF、IL-6ともに上昇していた。これらの炎症性サイトカインは体格指数 (BMI) と正の相関があり、肥満に伴って上昇する傾向がみら

れる。そこで、無呼吸自体が血液中の炎症性サイトカイン値に及ぼす影響を明らかにするため、体重をマッチさせた対照群と無呼吸群について血漿TNFとIL-6が検討された。その結果、BMIは同等でも無呼吸のある群で、血漿TNF、IL-6は高値を示した。これらの患者では、内臓脂肪肥満の割合が高く、インスリン抵抗性も大きいことが示唆されている。さらに血液中の濃度だけではなく、OSAS患者から採取した末梢単核球がLPS刺激下に産生するTNF、IL-6も高値を示すことが明らかとなっている。

今回の我々の検討でもOSAS患者においては、肥満対照群に比べ血漿TNF、IL-6どちらも高値であった。また好中球性炎症に関わるinterleukin-8 (IL-8)についても、呼気中、血清中で上昇することが報告されている。つまり、SASは上気道閉塞や無呼吸を特徴とする単一の呼吸器疾患ではなく、代謝性疾患症候群 (metabolic syndrome) として位置づける考え方が提唱されている。

今回、最近注目される新しい炎症マーカー高感度CRP (high sensitivity CRP, hsCRP) についてもOSAS患者で検討した。その結果、OSAS患者で有意の上昇がみられた。すでに、Shamsuzzaman、Somersらは無呼吸患者を無呼吸のない肥満患者と比較し、無呼吸患者では有意に血漿hsCRPが高く、これは、体重などと独立してAHIと相関することを示した。さらに、今回、このCRPの上昇は経鼻陽圧持続呼吸法 (nCPAP) によって改善することを明らかにした。

OSAS患者では線溶凝固系にも異常を生ずる。Chinらは、AHI 20以上のOSAS患者11例を検討し、末梢血フィブリノーゲン、ヘマトクリット、全血の粘ちよう度が午後の

時間帯より起床後早朝に増加していることを初めて見出した。さらにこれらの変化は、nCPAPによって改善する。したがって、OSASは全身性炎症性疾患であり、そのことが動脈硬化の促進につながる可能性が考えられる。さらに、CPAP治療によって、これらの異常が改善することが、抗動脈硬化に寄与している可能性が考えられた。

E. 結論

閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者における血漿 interleukin-6（IL-6）と高感度 C- reactive protein（hsCRP）の変化と鼻 CPAP の効果を検討した。その結果、OSAS 患者の血漿 IL-6 値、hsCRP 値は S 無呼吸のない肥満患者に比べ有意に上昇していた。両値とも体重と相関したが、AHI とも相関し、多変量解析の結果、AHI は独立した規定因子であった。OSAS 患者の血漿 IL-6 値、hsCRP 値は nCPAP によって改善が得られた。したがって閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の血漿 IL-6 値、hsCRP 値は上昇しており、夜間無呼吸のみならず、全身性炎症疾患である可能性が示唆された。さらに、CPAP により、これらの異常が軽減されることから、これらの炎症反応の制御が CPAP の動脈硬化作用の一因である可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1) Takeo Ishii, Mina Fujishiro, Michiaki Masuda, Shinji Teramoto, and Takeshi Matsuse. A methylated oligonucleotide induced methylation of GSTP1 promoter and suppressed its expression in A549 lung adenocarcinoma cells. *Cancer Letters (Molecular and Cell Biology (in press))*

2) Takeo Ishii, Mina Fujishiro, Michiaki Masuda, Koji Okudela, Hitoshi Kitamura, Shinji Teramoto, and Takeshi Matsuse. Nutritional deficiency affects cell cycle status and viability in A549 cells: role of p27Kip1. *Cancer Letters (Molecular and Cell Biology (in press))*

3) Takeo Ishii, Mina Fujishiro, Michiaki Masuda, Yoshio Goshima, Hitoshi Kitamura, Shinji Teramoto, and Takeshi Matsuse. Effects of p27Kip1 on Cell Cycle Status and Viability in A549 Lung Adenocarcinoma Cells.

European Respiratory Journal (in press)

4) Hara T, Ishii T, Fujishiro M, Masuda M, Ito T, Nakajima J, Inoue T, Matsuse T. Glutathione S-transferase P1 has protective effects on cell viability against camptothecin.

Cancer Lett. 2004 Jan 20;203 (2) :199-207.

5) Ishii T, Fujishiro M, Masuda M, Nakajima J, Teramoto S, Ouchi Y, Matsuse T. Depletion of glutathione S-transferase P1 induces apoptosis in human lung fibroblasts.

Exp Lung Res. 2003 Oct-Nov;29 (7) :523-36.

H. 知的財産の出願・登録情報

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

睡眠時無呼吸症候群患者における血管内皮機能とCPAP治療による効果

分担研究者 橋本正良 神戸大学医学部総合診療部 助教授

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の治療として持続気道陽圧換気 (CPAP) が使用されている。CPAP を用いることで、血圧ならびに血管機能の変化が生じるかを、超音波を用いた非侵襲的方法である上腕動脈血流依存性血管拡張反応 (FMD) により CPAP の導入時と導入後 6 週間時に検討した。睡眠時無呼吸症候群 (SAS) と診断され、CPAP 治療を受けた男性 12 例 (年齢 52 ± 3 歳 (平均 \pm SE)) を対象とした。連続 5 日間の CPAP 治療の前後で FMD は有意な改善を示した。一方、CPAP 未治療群では FMD の変化は認められなかった。また、CPAP 導入後 6 週間でも FMD は改善を維持していた。SAS 症例では血管内皮機能の低下が認められ、その低下は CPAP の治療により改善する可能性が示唆された。

A. 研究目的

肥満を含め生活習慣病は互いに関係しあい、動脈硬化性疾患の発生母体を形成すると考えられている。睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は高血圧のほか、高脂血症、糖尿病や耐糖能異常、肥満といった病態を高頻度に合併する。その結果、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患を併発する頻度は一般大衆と比較して高い。動脈硬化を未然に予防し、動脈硬化の進行を抑えることは SAS 患者の臨床上的重要な課題と考えられている。SAS の治療法としては肥満の改善といった危険因子の治療法がとられているが、非侵襲的治療の一つとして持続気道陽圧換気 (CPAP) が用いられている。CPAP により日中の眠気の消失や睡眠時無呼吸が改善することが認められているが、血圧や血管機能に及ぼす影響は知られていない。近年、動脈血管を内張りする一層の内皮

細胞が動脈硬化の発症、進展に重要な役割を果たすことが知られ、動脈硬化は血管内皮病とも考えられている。臨床的に非侵襲的方法での血管内皮機能の評価法が確立され、上腕動脈血流依存性血管拡張反応 (Flow-mediated dilatation; FMD) として広く行われるようになった。

本研究では、昨年引き続き、SAS 症例での FMD、ならびに SAS 症例に対する CPAP 治療前後、さらに CPAP 治療 6 週間での FMD の変化ならびに液性因子の変化を検討した。

B. 研究方法

1) 対象：SAS が疑わしいと紹介された 17 名の男性患者で、連続 2 夜のポリソノグラフィ法により SAS と診断された 12 名を CPAP 治療対象とした。SAS 症例 12 名は年齢 52.0 ± 3.0 歳 (平均 \pm SE) であった。対照として SAS 症例ではなかった 5 名を検討した。症例の背景として 12 名

の内、現在喫煙習慣 6 例、高血圧にて Ca 拮抗薬服用者 3 例、ACE 阻害薬服用者 2 例、 β 遮断薬服用者 2 例、高脂血症にてスタチン服用者 2 例、フィブラート系薬服用者 1 例、糖尿病にてスルホニル尿素薬服用者 1 例であった。

2) 解析項目：FMD は東芝製超音波装置 SSA-270A を用い、7.5MHz の超音波プローブを用い、既報の方法にしたがって計測した。ベッド上にて十分な安静臥床後、右上腕動脈を上述の超音波プローブを用い長軸方向に血管を描出し、M、B モードにてそれぞれ流速と血管径を計測する。続いて、右前腕を血圧計マンシェットにて 250mmHg で 5 分間駆血を行う。5 分後に駆血を瞬時に解除し、駆血解除後 45-60 秒後の反応性充血時の拡張血管における流速と血管径を計測する。駆血解除後 15 分間は安静を保ち、血管径の回復の確認を行う。確認後、内皮非依存性血管拡張反応としてニトログリセリンの舌下スプレー (Myocor spray; 0.3mg/spray) を 1 回噴霧し、スプレー噴霧後 3-5 分における同血管の流速、血管径の計測を行う。超音波画像については SLV-RS7 (SONY) を用い、S-VHS ビデオテープに録画した。計測はビデオテープに録画した画像を用い、収縮期における血管径コンプライアンスの動揺性を避けるため、同時にモニターした心電図上の R 波のピークに一致させ拡張末期を用いた。上腕動脈の血管径測定には超音波画像上、同血管長軸断面における前壁、後壁の中膜、外膜の中間点である m-line を用い、4-6 画像から求めた平均血管径を測定値として用いた。

血圧ならびに血液検査項目として血清脂質、血糖、ヘモグロビン Alc、

nitrite/nitrate を測定した。また酸化の指標として、thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS)、血清および尿中 F_2 -isoprostane 8-iso-prostaglandin (PG) $F_{2\alpha}$ 、血清 malondialdehyde-modified (MDA)-LDL を測定した。

C. 研究結果

1) 12 例の SAS 症例の Apnea Index は CPAP 前 34.2 ± 3.7 、5 日間の CPAP 後 3.4 ± 1.0 で著明に無呼吸は改善した。平均血圧は CPAP 前 97 ± 3 、5 日間の CPAP 後 94 ± 2 、6 週間の CPAP 後 96 ± 2 で変化は認められなかった。一方、FMD は CPAP 前 $3.3 \pm 0.3\%$ であり、5 日間の CPAP 後 $5.6 \pm 0.3\%$ 、6 週間の CPAP 後 $6.8 \pm 0.3\%$ と有意差を持って改善した ($P < 0.01$ vs CPAP 前)。CPAP 治療を行わなかった 5 症例の FMD は 5 日間で変化は無かった。

2) 次に、血液検査では血清脂質 (総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪)、血糖 (血糖値ならびに HemoglobinA1c) に関しては、CPAP 前と 5 日間、6 週間の CPAP 後に変化は無かった。nitrite/nitrate ($\mu\text{mol/L}$) は CPAP 前 39.1 ± 2.5 、5 日間の CPAP 後 38.8 ± 4.3 で変化無かったものの、6 週間の CPAP 後は 53.8 ± 6.9 と有意差を持って上昇した ($P < 0.05$ vs CPAP 前)。TBARS ($\mu\text{mol/L}$) は、CPAP 前 2.6 ± 0.2 、5 日間の CPAP 後 2.9 ± 0.3 、6 週間の CPAP 後 2.9 ± 0.3 と変化は認めなかった。血清 F_2 -isoprostane 8-iso-prostaglandin (PG) $F_{2\alpha}$ (pg/ml) は CPAP 前 52.1 ± 25.6 、5 日間の CPAP 後 58.0 ± 26.9 と変化無かったものの、6 週間の CPAP 後 34.9 ± 18.9 と有意ではないものの低下傾向が認めら