

- 15) Gold AR, Schwartz AR, Wise RA, et al. Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnea. *Chest* 1993;103:1325–1329.
- 16) Garay SM, Rapoport D, Sorkin B, et al. Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:451–457.
- 17) Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H234–H237.
- 18) Nonogaki K. Obesity: autonomic circuits versus feeding. *Nat Med* 1999;5:742–743.
- 19) Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA, et al: Selective resistance to central neural administration of leptin in agouti obese mice. *Hypertention* 2002; 39:486–490.

閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における 血中アシル化グレリンの検討

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科

陳 和夫 高橋 憲一 角 謙介 中村 敬哉
三嶋 理晃

京都大学医学部附属病院探索医療センター

赤水 尚史

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療疫学分野

森田 智視 福原 俊一

京都大学医学部附属病院探索医療センター、国立循環器病センター

寒川 賢治

【はじめに】

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) は高血圧、脳・心血管障害などの生活習慣病発症のリスクを上昇させる¹⁾。一方肥満も生活習慣病のリスクを上昇させるがOSASの病態とも密接な関係を持つ。OSAS患者とOSASのない肥満患者を性別・年齢・BMI・体脂肪率をマッチさせて体重履歴を比較すると、OSAS患者は受診し診断された時点の直前に急激な体重増加が存在し、OSAS治療後はその増加が止まることが報告されている^{2,3)}。OSASの病態に体重増加を加速するものが想定されるがその因子は明らかでない。グレリン (Ghrelin) は主に胃から分泌されるペプチドで、成長ホルモン分泌促進、食欲増進、体重増加作用などの生理活性をもち、その血中濃度は肥満患者で低下する^{4,5)}。分泌されたアシル化グレリンは脱アシル化され血中にはその2種類のグレリンが存在するが、生理活性はアシル化グレリンにある。OSAS患者のグレリンを検討した報告⁶⁾はあるが、アシル化グレリンと脱アシル化グレリンを分離して検討した報告はない。我々はアシル化グレリンと脱アシル化グレリンを、グレリン分泌に関与する成長ホルモン (growth hormone: GH) とともにOSAS患者の経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure: nCPAP) 治療前後に測定して健常者と比較した。

【対象・方法】

21名の男性OSAS患者 (年齢 52.5 [平均] ± 8.7 [標準偏差]歳、BMI $28.8 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ 、無呼吸・低呼吸指数 (apnea & hypopnea index: AHI) 46.2 ± 14.7 回/時) のnCPAP療法前と1ヵ月後に朝絶食後採血を行った。13名の男性健常者 (年齢 48.1 ± 12.0 歳、BMI $24.5 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ 、3% oxygen desaturation index (ODI3) 3.3 ± 1.0 回/時) と比較した (表1)。また14名の男性OSAS患者 (年齢 53.2 ± 9.1 歳、BMI $27.9 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ 、AHI 43.7 ± 19.1 回/時) はnCPAP治療前に約1ヵ月期間をあけて2回測定した。グレリンの測定はAkamizuらの方法に従い⁷⁾、統計はt検定にて行った。

【結果】

OSAS患者のBMIは健常者に比較して有意に高いにもかかわらず、アシル化グレリン値も有意に高かった (OSAS患者: $11.4 \pm 5.9 \text{ fmol/mL}$ 、健常者: $7.2 \pm 3.8 \text{ fmol/mL}$, $p=0.03$)。脱アシル化グレリン値も同様であった。 (OSAS患者: $84.2 \pm 50.6 \text{ fmol/mL}$ 、健常者: $48.3 \pm 23.2 \text{ fmol/mL}$, $p=0.02$)。成長ホルモンはOSAS患者が有意に低かった (OSAS患者: $0.24 \pm 0.30 \text{ ng/mL}$ 、健常者: $3.46 \pm 6.32 \text{ ng/mL}$, $p=0.02$) (表.1)。BMIにて補正するとアシル化グレリン ($p=0.007$) と脱アシル化グレリン ($p=0.01$) ともさらに有意になった。無治療のOSAS患者群においては約1ヵ月間隔の2つの時

点でのアシル、脱アシルグレリン値の有意な変化は認められなかった。1ヶ月のnCPAP治療にてBMIには変化がなかった（治療前 $28.8 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ 、治療後 $28.8 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ 、 $p=0.58$ ）がアシル化グレリン値は $11.4 \pm 5.9 \text{ ng/mL}$ から $9.1 \pm 4.8 \text{ fmol/mL}$ に有意($p=0.02$)に減少し、脱アシル化グレリンは減少傾向を示したが有意ではなかった（治療前 $84.2 \pm 50.6 \text{ fmol/mL}$ 、治療後 $65.1 \pm 41.3 \text{ fmol/mL}$ 、 $p=0.09$ ）。成長ホルモン（治療前 $0.24 \pm 0.30 \text{ ng/mL}$ から治療後 $0.87 \pm 1.10 \text{ ng/mL}$ 、 $p=0.006$ ）は有意に増加した（図1）。総グレリン（アシル化グレリンと脱アシル化グレリンの合計値）はAHIと正の相関（ $r=0.42$ 、 $p=0.008$ ）が認められた。

【表1】 Baseline characteristics of OSAS group and non-OSAS group

Variable	OSAS	non OSAS	p
Number	21	13	
Age (year)	52.5 ± 8.7	48.1 ± 12.0	0.22
Body mass index (kg/m^2)	28.8 ± 3.8	24.5 ± 3.0	0.001
Apnoea-hypopnoea index (events/hour)	46.2 ± 14.7	$3.3 \pm 1.0^*$	<0.0001
Lowest arterial O_2 saturation (%)	68.2 ± 9.86	94.5 ± 3.4	<0.0001
Arterial O_2 saturation <90% (of time)	24.6 ± 18.8	0.36 ± 0.67	<0.0001
Acylated-ghrelin (fmol/mL)	11.4 ± 5.9	7.2 ± 3.8	0.03
Desacyl-ghrelin (fmol/mL)	84.2 ± 50.6	48.3 ± 23.2	0.02
Growth hormone (ng/mL)	0.30 ± 0.24	3.46 ± 6.32	0.02

*: 3% oxygen desaturation index. OSAS: obstructive sleep apnea syndrome

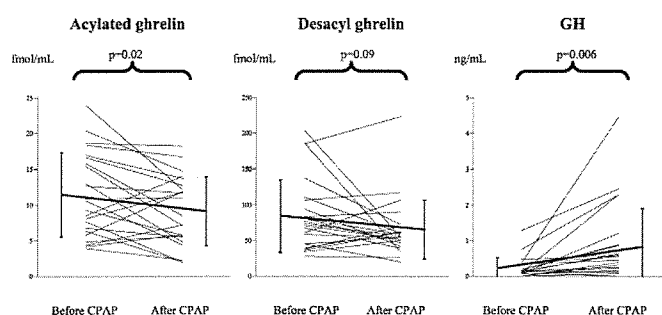


図1 OSAS患者の1ヶ月のnCPAP治療によるアシル化グレリンと脱アシル化グレリン、成長ホルモンの変化
OSAS: obstructive sleep apnea syndrome. GH: growth hormone. CPAP: continuous positive airway pressure.

【考 察】

肥満患者において、グレリン値は肥満が無い群に比較して有意に低いとされている⁵⁾。OSAS患者は健常者に比較してBMIが高いにもかかわらず、血中アシル化グレリンが有意に高値であり、BMIに変化がないにも拘わらず約1ヶ月のnCPAP治療にてアシル化グレリン値は有意に減少した。また、総グレリン（アシル化グレリンと脱アシル化グレリンの合計値）はAHIと正の相関が認められた($p=0.003$)。

OSAS患者は診断数年前より、有意の体重増加がみられ、nCPAP治療後の体重は治療前とほぼ同程度とされているが^{2,3)}、このような診断前の体重の有意の増加にアシル化グレリンの影響が示唆された。また、OSASの病態がグレリンの分泌に関与している可能性も考慮された。

CPAP治療前に低下していたOSAS患者の成長ホルモンについては過去の報告通り、CPAP治療後有意に増加した。グレリンは低成長ホルモンにより分泌が促進されるがOSASの成長ホルモン低値がグレリン分泌を促進している可能性も示唆された。

【結 論】

OSAS患者の受診前の顕著な体重増加および治療による体重増加抑制にアシル化グレリンが関与している可能性が示唆された。

【参考文献】

1. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053
2. Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek CA, Dyken ME, Narkiewicz K, Somers VK. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1999;17:1297-1300.
3. Engleman HM, Asgari-Jirhandeh N, McLeod AL, Ramsay CF, Deary IJ, Douglas NJ. Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy: a patient survey. *Chest* 1996;109:1470-1476.
4. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-

releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656–660.

5. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50:707–709.
6. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour Schahin S, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Ficker JH. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003;22:251–257.
7. Akamizu T, Shinoyama T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Kangawa K. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6–9.

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の患者における 血中リポ蛋白リパーゼ(LPL)の検討

千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学

家里 憲 巽 浩一郎 中村 晃 寺田 次郎
多田 裕司 田辺 信宏 滝口 裕一 栗山 喬之

はじめに

中性脂肪(Triglyceride: TG)を多く含むリポ蛋白の増加は、動脈壁における脂質の集積を引き起こし、動脈壁に炎症性反応を惹起させ、ひいては動脈硬化の進展につながる¹⁾。リポ蛋白リパーゼ(Lipoprotein lipase: LPL)は、TG高含有リポ蛋白を加水分解して脂肪酸を放出するという、脂質代謝における中心的役割を担っていると考えられる²⁾。Peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR)- α は脂肪酸により活性化され、脂肪酸の酸化に関与する遺伝子の転写に関する核内転写因子である。LPLは血中リポ蛋白を分解し、PPAR- α リガンドを産生する。PPAR- α の活性化は、高血圧や心血管疾患等の病態における心血管の保護作用を有していると考えられる³⁾。

内皮細胞からは、血中へLPLが持続的に放出している⁴⁾。したがって、LPLの血中濃度は、閉塞型睡眠時無呼吸症候群(Obstructive sleep apnea syndrome: OSAS)の合併症を含む心血管性疾患の病因に関連している可能性がある⁵⁾。しかし、OSASの病態における炎症性反応、動脈硬化、心血管系合併症におけるLPLの役割は必ずしも明らかにはなっていない。

血管壁では、LPL活性化が遺伝的、環境的、病態生理学的因子によって決定されていると考えられる^{6,7)}。例えば、Hind III遺伝子はLPL活性を部分的に決定している遺伝子の1つである⁷⁾。また、リポ蛋白高含有の食事の摂取、体重、体脂肪(内臓もしくは皮下脂肪)の分布などは、LPL活性に影響しているようである⁸⁾。加えて、低酸素血症や交感神経活性の増加といった因子はLPL活性に影響する。

TGの血清濃度と内臓脂肪の蓄積量は、LPL活性と負の相関関係があるとの報告がある⁸⁻¹⁰⁾。われわれは、OSASの重症度に依存する病態生理学的な状態がLPL活

性に影響し、ひいてはPPAR- α 活性に関与し、最終的に心血管系合併症の発症に影響を及ぼすという仮説を立てた³⁻⁵⁾。この研究の目的は、血中LPL濃度が、OSAS患者における繰り返される無呼吸関連低酸素血症によって影響を受けるかどうかを検討し、経鼻的持続陽圧呼吸療法(nasal CPAP)がLPL濃度に影響を及ぼすかどうかを検討することである。

対象と方法

対象症例

2003年8月から2004年7月にポリソムノグラフィ(PSG)を行った一連の男性患者(n=194)を、無呼吸低酸素指数(AHI)によってまず2群に分類した(AHI \geq 5: n=155, AHI<5: n=39)。それらの患者は、睡眠呼吸障害外来から集めた患者である。当該患者は、いびき・無呼吸の指摘、ないしはOSASによると思われる傾眠等の自覚症状があり、外来を受診した。対象は全て日本人であり、その他の人種は人種間の違いによる影響を避けるために含まれていない。

心不全や慢性閉塞性肺疾患COPDを含む他の呼吸器疾患を持つ患者は、この研究から除外した。糖尿病、腎疾患、内分泌疾患を有する対象も除外した。さらに、インシュリン活性や血清リポ蛋白濃度に影響することが知られている降圧剤等を含む薬剤の内服患者も除外した。OSASの診断基準は、臨床症状およびPSGによりApnea hypopnea index (AHI)が1時間あたり5回以上とした。

OSASを有する患者および有さない患者をBMIに有意差がないようにするため、BMIが31kg/m²以下の患者を対象とした。最終的に、年齢およびBMIがマッチしたOSAS患者90名、非OSAS患者32名に関して検討した。

この研究のプロトコールは千葉大学医学部の倫理調査委員会によって承諾を得て、すべての患者が研究に先立っ

てインフォームドコンセントを受けた。

ポリソムノグラフィー (PSG)

夜間PSG (Compumedics, Melbourne, Australia) を午後9時から翌朝6時まで施行した。PSGは脳波、眼球運動記録法、筋電図、心電図のための体表リードからの継続的な波形記録、経鼻および経口の気流のサーミスタ、胸郭および腹部の呼吸による影響を検討するためのインピーダンスベルト、加えてパルスオキシメーターによる酸素飽和度測定、いびき検出のための気管支マイクロフォン、睡眠中の体位センサーで構成されている。PSG記録は標準的な基準にしたがって、診断し分類した^{11,12)}。OSASの重症度はAHIと睡眠時の最低酸素飽和度で決定した。

臨床検査

静脈血は午前7時の空腹時、PSG施行後に採血し、トリグリセリド (TG)、総コレステロール (TC)、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C)、CRPおよびリポ蛋白リパーゼ (LPL) を測定した。ヘパリン処理前の血清LPLはサンドイッチ酵素免疫測定法 (ELISA、第一ピュアメディカル、東京、日本) にて、リポ蛋白リパーゼに対する特異的モノクローナル抗体を使って測定した。

放射線学的評価

内臓脂肪蓄積 (VFA) と皮下脂肪蓄積 (SFA) を、コンピューター断層撮影 (CT) (TSX-101A/4 E 東芝、日本) と市販されているソフトウェアのFat Scan (N2 system, Co. Ltd., 芦屋 日本) により評価した。SFAとVFAの面積は臍孔部の高さでの単一断層撮影画像で計測した。CTレンジは-150から-50 hounsfield unitsで、全ての脂肪を把握する為に使用した。VFAは腹腔を取り囲む筋層内側に線を引くことで計測した。全脂肪面積からVFAの面積を引いた面積をSFAとして定義し、V/S比を計算した。

CPAP治療

AHIが20 event/hourの25名のOSAS患者でCPAP治療が可能であり、3ヶ月間の治療が達成できた。CPAPの適定をAutoSet CPAP (ResMed、シドニー、オーストラリア) でおこない、治療をAutoSet CPAPで継続した。CPAPを適切に使用しているかは、システムカウンターにて確認し、経過観察している期間の少なくとも70%で、

夜間最低5時間CPAPを使用していることを条件とした。CPAP治療開始後3ヶ月後、静脈血を朝8時、空腹時に採血し、H-CRPおよびLPLの濃度を再度測定した。

統計

結果は平均値±標準偏差 (SE) として示した。Mann-Whitney U-testを使い、年齢、BMI、血清パラメーター、睡眠パラメーター、CTパラメーターをOSAS患者および非OSAS患者間で比較した。線形回帰分析を2つのパラメーター間の関係を検討するのに使用した。共分散解析を使用して、Bonferroni/Dunnのpost hoc testで、OSAS患者と非OSAS患者間でのLPL濃度におけるBMI、TG、HDL-C、VFA、SFAおよびCRPの影響を比較した。CPAP療法前後の値の有意差はStudent's t testを使って評価した。P valueで0.05未満が統計的に有意差があると判断した。

結果

OSAS患者の臨床的特徴

年齢とBMIに有意差がなかったこの研究の母集団の臨床的特徴を表1に示す。OSAS患者群の方が、睡眠時の最低SpO₂が有意に低く、AHIは高値であった。VFAはOSAS患者群の方が高く、OSASの病態生理学を部分的

表1. OSAS患者群と非OSAS患者群の臨床的特徴

	OSAS (n = 90)	non-OSAS (n = 32)	P value
Age (yr)	51.5 ± 1.4	49.5 ± 2.2	NS
Body mass index (kg/m ²)	28.5 ± 0.3	25.3 ± 0.5	NS
AHI (events/h)	29.8 ± 2.0	1.9 ± 0.3	P<0.01
Lowest SpO ₂ (%)	74.8 ± 1.1	87.3 ± 0.8	P<0.01
VFA (cm ²)	177 ± 6	141 ± 9	P<0.01
SFA (cm ²)	165 ± 7	147 ± 13	NS
VFA/SFA	1.16 ± 0.05	1.11 ± 0.07	NS
Triglycerides (mg/dl)	237 ± 14	176 ± 17	P<0.01
Total cholesterol (mg/dl)	201 ± 3	199 ± 7	NS
HDL-cholesterol (mg/dl)	43 ± 1	53 ± 3	P<0.01
Fasting plasma glucose (mg/dl)	112 ± 3	96 ± 2	P<0.01
LPL (ng/ml)	44 ± 2	60 ± 4	P<0.01
CRP (ng/ml)	1214 ± 130	670 ± 112	P<0.01

値は平均値±SEMで表示してある
Lowest SaO₂ は睡眠中のSpO₂の最低値 (%)

に反映していると思われた。SFAとVFA/SFA比に関して2つの群では有意な相違は認めなかった。非OSAS患者群と比較してOSAS患者群のほうが血清TG、FPG、CRPは高く、一方HDL-CとLPLは低かった。

OSAS患者におけるLPL

この研究では、OSAS患者をAHIに基づき、重症OSAS (n=28、AHI>40)、中等症OSAS (n=32、AHI:15-40)、軽症OSAS (n=30、AHI:5-14.9)に分類した。その系を採用した理由は、ほぼ同じサイズの3つのグループにすることが、比較するにあたって統計学的検出力を通常最大にするからである。血中LPL値は、重症OSAS群が、中等症OSAS患者群 (p<0.05) および軽症OSAS患者群 (p<0.01) と比較して有意に低値であっ

Fig. 1

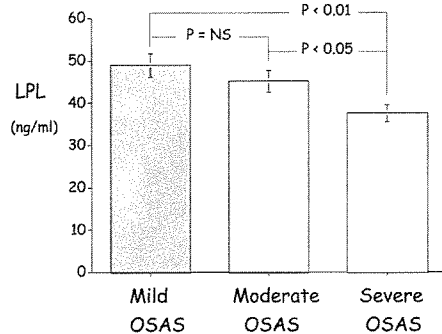


図1 軽症(mild)、中等度(moderate)、重症(severe)のOSAS患者群における血清LPL濃度。重症OSAS群のLPL濃度が他の群と比較して有意に低値を示した。グラフは平均±SEで示す。

Fig. 3

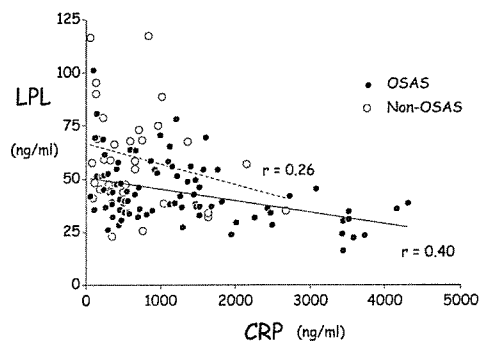


図3 OSAS患者群と非OSAS患者群における血清LPL濃度とCRP濃度との関係
実線と点線で示された回帰直線は、それぞれOSAS患者群と非OSAS患者群における血清LPL濃度とCRP濃度との関係を示す。血清LPL濃度とCRP濃度間での回帰直線は、非OSAS患者群と比較して、OSAS患者群では下方にシフトしている (共分散分析でP<0.01)。

た (図1)。血中LPL値は全体のSAS患者群において、AHIと負の相関関係を認めた (r=0.33、P<0.01)。この結果より、LPL活性は無呼吸イベントを頻回におこす患者で特に低下することが示唆された。

血中LPL値はOSAS患者において、BMI、VFA、SFA、TGと負の相関関係を認めた。血中LPL値はHDL-Cと正の相関を示した。この研究の、年齢、性別およびBMIのマッチしたOSAS患者および非OSAS患者においては、OSAS患者群は非OSAS患者群よりLPL値は低値であった (表1)。その関係は、BMI、VFA、SFAおよびTGとLPL値を比較した際でも認められた。例えば、OSAS患者でのLPL濃度とBMIとの線形回帰直線は、非OSAS患者群と比較して下方へシフトしていた (P<0.01) (図2)。同様に、OSAS患者群でのLPL値と、VFA、

Fig. 2

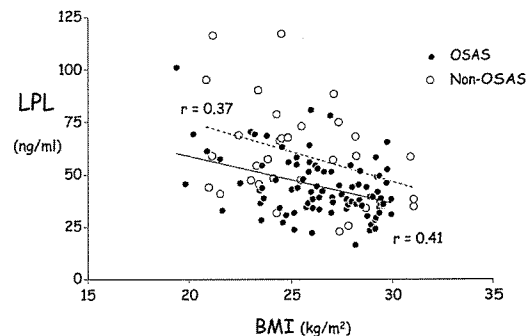


図2 OSAS患者群と非OSAS患者群の血清LPL濃度とBMIとの関係
実線と点線で示された回帰直線でそれぞれOSAS患者群と非OSAS患者群の血清LPL濃度とBMIとの関係を示した。血清LPL濃度とBMIの回帰直線は非OSAS患者群と比較して、OSAS患者群は下方にシフトしている (共分散分析でP<0.01)。

Fig. 4

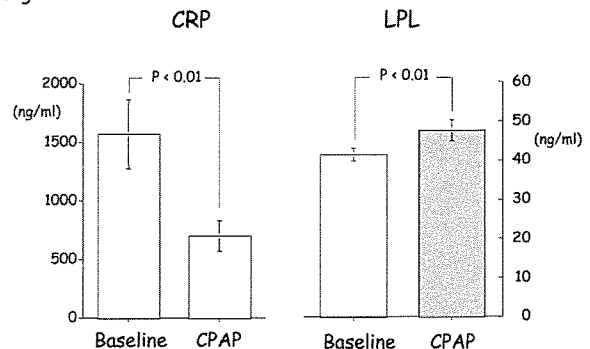


図4 OSAS患者群 (n=25) での血中CRPおよびLPL濃度のCPAP療法による効果。CPAP治療3ヶ月後では、CRP濃度は減少し、LPL濃度は増加している。

SFA、TG間での線形回帰直線は、非OSAS患者の回帰直線と比較して、下方へシフトしていた ($P < 0.01$)。このことは、幾つかの病態生理学的因子がOSAS患者においてLPL活性を低下する可能性を示唆している。

血中LPL濃度はOSAS患者群および非OSAS患者群双方で、CRPと負の相関を認め (図3)、LPL活性の低下は全身性炎症反応に関係している事が考えられる。

CRPおよびLPL濃度のCPAP療法の効果

CPAP療法を遂行した25名のOSAS患者において、BMIはCPAP療法の3ヶ月後で有意な変化は認めなかった。CPAPでの治療は、有意にAHIを低下させ ($61.6 \pm 5.0 \rightarrow 1.6 \pm 0.1, P < 0.01$)、睡眠時最低SpO₂値を増加させた ($68.0 \pm 2.3 \rightarrow 92.0 \pm 0.4, P < 0.01$)。さらに、CPAP治療はCRP値を有意に減少させ ($1570 \pm 295 \rightarrow 698 \pm 128, P < 0.01$)、LPL値を増加させた ($41.4 \pm 1.7 \rightarrow 47.6 \pm 2.7$) (図4)。

考 察

この研究の目的は、繰り返される無呼吸関連低酸素血症が、OSAS患者において、脂質代謝に影響し、さらに全身性の炎症反応に影響するかどうかを調べることである。低下したLPL活性によるTG高含有リポ蛋白濃度の増加が動脈壁における脂質の集積をもたらして、早期の炎症性反応を惹起し、したがってOSAS患者の心血管性疾患の発症をもたらすと思われる。この研究において、血中LPL濃度は、BMIのマッチした非OSAS患者群と比較してOSAS患者の方が高く、血中のLPL濃度は、軽症OSAS患者群より重症OSASのほうが低かった。さらに、nCPAP療法は、OSAS患者においてLPL濃度を増加させCRP濃度を減少させた。これらの結果は、繰り返される無呼吸関連低酸素血症が、脂質代謝に影響を及ぼし、炎症反応を増大させることを示唆している。しかし、LPL濃度が全身性炎症反応と直接的に関係しているかどうかは明らかではない。

炎症反応は動脈硬化において重要な役割を担っており¹⁴⁾、CRPは炎症の非特異的のマーカーである^{15,16)}。血中CRP濃度はOSAS患者で増加し¹⁷⁾、それはOSASの病態自体、および付随する肥満・高脂血症といった合併病態によるものとされている¹⁸⁾。血中CRP濃度は、心血管系疾患の明確な兆候や症状のない患者において、心筋梗塞や狭心症発作、また心血管系の病態に起因する死亡のリスクに関して、強い独立した予測因子でもある¹⁵⁾。

血中のLPL濃度とCRP濃度が負の相関関係を認めたことは、LPL活性の低下は血管性炎症反応をすすめる可能性を、もしくは血管性炎症反応がOSAS患者においてLPL活性を低下させることを示唆している。しかし、LPL濃度とCRPとの間の因果関係は明確には断定しえなかった。

LPLは、摂食したTGと内因性のTGを共に加水分解することで、脂質代謝において中心的な役割を担っている²⁾。LPL活性とTG濃度との間に負の相関関係があること、HDL-Cと正の相関関係があることは、これまでの研究と基本的に一致している^{10,19)}。LPL濃度とTG/HDL-Cが相関することの意義と機序は明らかとなっていないが、血中のLPL濃度は、in vivoでのLPL活性量がある程度反映していると考えられる⁸⁻¹⁰⁾。

OSAS患者の7割以上は肥満の合併があり、OSASと肥満は、高血圧と虚血性心疾患のような心血管系合併症の進展に相乗的にかかわっていると思われる。この研究において、LPL濃度はBMIのマッチした非OSAS患者群と比較して、OSAS患者群の方が低値であった。さらに、血中LPL濃度はBMI、VFA、SFAと負の相関関係を認め、OSAS患者でのLPL濃度とBMIとの線形回帰分析では、非OSAS患者のそれらと比較して下方へシフトしていた。このことは、OSAS患者では、幾つかの病態生理学的因子によりLPL活性が低下している可能性を示唆している。1つの説得力のある説は、OSAS患者での低酸素血症が、LPL活性の低下を通して、動脈硬化症進展に関与するという説明である^{20,21)}。低酸素血症は血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) やエンドセリンなどの遺伝子を含む幾つかの内皮細胞由来の遺伝子の発現を調節する^{22,23)}。したがって、繰り返される無呼吸関連低酸素血症は、LPL濃度を低下させる原因のひとつかもしれない。最近、間欠的な低酸素血症は継続的な低酸素血症より動脈硬化の進展に影響を及ぼすことが明らかとなった²⁴⁾。AHIの値がLPL濃度と関連することは、繰り返される無呼吸関連低酸素血症がLPL活性の重要な決定因子であることを示していると思われる。

この研究の問題点は、女性症例が含まれていないことである。内臓脂肪由来のLPL活性と、皮下脂肪由来のLPL活性とのバランスが、内臓脂肪蓄積に関して大きな影響力を持っており、男女どちらでも、性ホルモンを回復させることでLPL活性には好ましい影響があるようであり²⁵⁾、性別はLPL活性に影響している可能性が示唆されている。この研究で男性のみとしたのは、LPL活性の性別による影響を避けるためである。しかし、

LPL濃度は年齢や性別に影響しないかもしれない¹⁰⁾。加えて、この研究では対象が日本人男性に限定されているため、この研究の結果を他の人種のOSAS患者に当てはめられないかもしれない。

CPAPでの3ヶ月にわたる治療は、OSAS患者のCRPを減少させ、LPL濃度を増加させ、CPAP療法が炎症反応を改善することが確かめられた¹⁷⁾。この研究の問題点は、われわれはauto CPAP使用している間のCRPとLPLの経時的変化を測定していないことである。比較的短い期間での低酸素血症の緩和が、LPLやCRPの産生や放出に影響するかどうかは明らかになっていない。この研究のほかの問題点は、CRPとLPL濃度に対するCPAP療法の効果を、無作為のプラセボ対照試験で検討していないことである。施行していないのはプラセボでのCPAP (sham CPAP) 測定が困難なためである。

われわれはLPL活性の低下が、OSAS患者において炎症反応に関連しうることを明らかにした。OSASにおいては、LPL活性の低下によるTG高含有リポ蛋白の増加が動脈壁への脂質集積をもたらし、早期炎症反応を引き起こすと考えられ、それが心血管性疾患の発症に関与すると推察された。3ヶ月間のCPAP治療は炎症反応を減少させるのに効果的であると考えられた。

参考文献

1. Zilvermit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem* 1995;41:153-158.
2. Ziouzenkova O, Perrey S, Asatryan L, et al. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins generates PPAR ligands: Evidence for an anti-inflammatory role for lipoprotein lipase. *PNAS* 2003;100:2730-2735.
3. Schiffrin EL, Amiri F, Benkirane K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors. Vascular and cardiac effects in hypertension. *Hypertension* 2003;42:664-668.
4. Camps L, Reina M, Llobera M, et al. Lipoprotein lipase: cellular origin and functional distribution. *Am J Physiol* 1990;258:C673-681.
5. Watanabe H, Miyashita Y, Murano T, et al. Preheparin serum lipoprotein lipase mass level: the effects of age, gender, and types of hyperlipidemias. *Atherosclerosis* 1999;145:45-50.
6. Ahn YI, Ferrell RE, Hamman RF, et al. Association of lipoprotein lipase gene variation with the physiological components of the insulin-resistance syndrome in the population of the San Luis Valley, Colorado. *Diabetes Care* 1993;16:1502-1506.
7. Vohl MC, Lamarche B, Moorjani S, et al. The lipoprotein lipase HindIII polymorphism modulates triglyceride levels in visceral obesity. *Atherosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 1995;15:714-720.
8. Kobayashi J, Tashiro J, Murano S, et al. Lipoprotein lipase mass and activity in post-heparin plasma from subjects with intra-abdominal visceral fat accumulation. *Clin Endocrinology* 1998;48:515-520.
9. Kobayashi J, Saito K, Fukamachi I, et al. Pre-heparin lipoprotein lipase mass: Correlation with intra-abdominal visceral fat accumulation. *Horm Metab Res* 2001;33:412-416.
10. Watanabe H, Miyashita Y, Murano T, et al. Preheparin serum lipoprotein lipase mass level: the effects of age, gender and type of hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1999;145:45-50.
11. Rechtschaffen A, Kales AA, editors. A manual of standardized terminology, techniques and scoring for sleep stages of human subjects. Washington, D.C.: Government Printing Office. NIH Publication No. 204, 1968.
12. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-689.
13. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology*. 1999;211:283-286.
14. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
15. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease: FRISC Study Group: Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-1147.
16. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, et al. Elevated

- C—reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002;105:2019—2023.
17. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C—reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462—2464.
 18. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C—reactive protein and low—density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557—1565.
 19. Tornvall P, Olivecrona G, Karpe E, et al. Lipoprotein lipase mass and activity in plasma and their increase after heparin injection. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1995;15:1086—1093.
 20. Kjeldsen K, Wanstrup J, Astrup P. Enhancing influence of arterial hypoxia on the development of atheromatosis in cholesterol—fed rabbits. *J Atherosclerosis* 1968;8:835—845.
 21. Heilin P, Lorenzen IB. Arteriosclerosis in rabbit aorta induced by systemic hypoxia. Biochemical and morphological studies. *Angiology* 1969;20:1—12.
 22. Guillemin K, Krasnow MA. The hypoxic response: huffing and HIFing. *Cell* 1997;89:9—12.
 23. Schulz R, Hummel C, Heinemann S, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:67—70.
 24. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:613—618.
 25. McCarty MF. Modulation of adipocyte lipoprotein lipase expression as a strategy for preventing or treating visceral obesity. *Med Hypotheses* 2001;57:192—200.

閉塞性睡眠時無呼吸症候群症例のCPAPの血圧に 対する効果とEpworth sleepiness scale

京都大学医学部保健学科

若村 智子

京都大学大学院医学研究科医療疫学分野

竹上 未紗

大阪回生病院睡眠医療センター

大井 元晴

はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸症候 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) は、最近の国際分類では、1時間あたり10秒以上の閉塞性無呼吸および低呼吸 (Apnea Hypopnea Index) が1時間に5回以上あり、自覚症状がある場合に診断されるが、AHIが15回以上であれば、必ずしも自覚症状はなくてもよいとされる¹⁾。

自覚症状の有無に関わらずOSASが予後の悪化因子となる可能性があるが、眠気の少ない場合CPAPによる血圧への効果は少なく²⁾、降圧剤が投与されている場合の血圧への効果は少ない³⁾などが報告されている。

そこで、1年以上CPAPを使用しているOSAS症例で、CPAPによる血圧に対する効果を、導入前のESSによる眠気の違いおよびCPAP導入前後のESSの変化の違いでの比較検討を研究の目的とした。

対象と方法

大阪回生病院睡眠医療センターに定期的に受診している患者で他院からの継続例、および中断例を除外した1年～5年治療継続中の188例を対象とした。対象者の年齢は 57 ± 11 才 (25～82才、男性175名、女性13名)であった。平均体重は 77 ± 16 kg (BMI; 28 ± 6)、平均AHIは 57.2 ± 28.5 (3.8～145.3)であった。188名中、降圧剤服用者は73名で、全体の38.8%であった。自主申告によるCPAPの最新の1日あたりの平均使用時間は 5.5 ± 1.2 (1～10)時間であった。

ESS (Epworth sleepiness score)⁴⁾は、初診時と、CPAP開始後1ヶ月、3ヶ月、1年後、以後1年おきに調査を行った。ESSの得点分布は、0～24で、高い値は

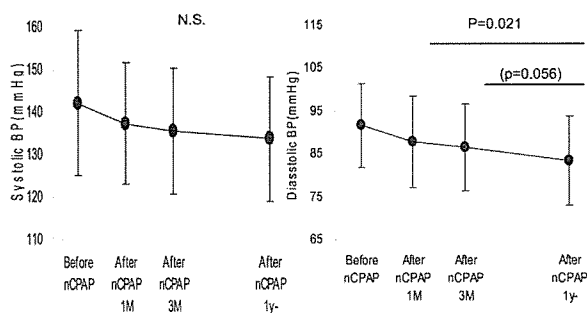
ど、眠気が強いことを示す。血圧測定は、受診時の毎回測定され、2回測定の平均値を解析に用いた。今回の解析では、初診時、CPAP開始後1ヶ月、2ヶ月、最新時の血圧の結果を用いた。全ての統計は、統計ソフト (SPSS ver.14) を用いて経時的変化についてはくりかえしのある一元分散分析 (one-way ANOVA) を用い、有意差が認められた場合、多重比較に最終血圧を対象カテゴリとしたDunnett法を用いた。グループ間の比較には、対応のないt検定を行った。

結果および考察

188名全数の血圧では、収縮期血圧で初診時 (138 ± 17 mmHg) と、最新の血圧 (132 ± 15 mmHg) との間で有意な低下が認められた。拡張期血圧では、初診時 (91 ± 10 mmHg) とCPAP治療開始時1ヶ月 (87 ± 11 mmHg)、3ヶ月 (87 ± 11 mmHg) と最新 (84 ± 11 mmHg) の血圧の間で有意な差が認められた。

初診時は、病院に初めて診察に訪れたストレス (白衣効果)⁵⁾が考慮されるために、以降の解析では、初診時を除去し、CPAP開始後1ヶ月を初期値として解析を行った。初診時の昼間の眠気が弱いかどうか (ESS ≤ 6 、ESS > 7) で比較すると、初診時の日中の眠気が弱い群 (n=76) も強い群 (n=112) のどちらのグループでも、収縮期血圧では有意な変化は見られなかった。拡張期血圧では、CPAP開始後1ヶ月と比較して有意な低下が見られた (図)。

ESSの変化度を現在と初診時の値の差で求め、差が小さい群と大きい群 (ESS $\leq \pm 3$ 、ESS $> \pm 3$) で比較しても、収縮期血圧には有意な変化は見られなかったが、拡張期血圧では、CPAP開始後1ヶ月と比較して、有意な



初診時Epworth sleepiness scale(ESS) 6以下の症例のCPAPによる血圧変化

低下が見られ、眠気の違いによる血圧の低下に特徴は見られなかった。

初診時の血圧が140/90以上で、降圧剤を服用している群（高血圧群）と、140/90以下で降圧剤を服用していない群（非高血圧群）で、現在と初診時の血圧の変化度で、初診時の眠気の強さで比較してみると、眠気が低い群と高い群の間では、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、有意な差は認められなかった。非高血圧群で眠気が低い群と高い群間で、拡張期血圧で有意な変化が見られた（ $p=0.042$ ）。これは、もともとの数値の変化が低く、変動が小さかったという可能性も考えられた。同様に、高血圧群と非高血圧群で、ESSの変化度での比較では、ESSの変化度の違いで、収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意な差は認められなかった。また、これらの比較で、CPAP使用時間が4時間以下の患者を除外して変化をみると、危険率はさらに小さくなったが、収縮期血圧では有意な差は見られなかった。

降圧剤を服用している高血圧を伴うOSAS患者での1ヶ月のCPAP使用では、収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意な差がなかったことが報告されている⁶⁾。また、ChinらのCPAP長期使用患者の血圧の変化を調査した報告では、1000日の使用で、拡張期血圧に有意な低下が指摘⁷⁾されており、今回の結果と一致した。

結論として、1年以上経過群でESSの初診時の値、その変化の大きさにかかわらず、拡張期血圧は初診時、CPAP開始後1ヶ月と比較して有意に低下していた。今後は症例数を増やし、AHI、BMI、年齢、使用時間を考慮した分析が必要である。

参考文献

- 1) Flemon WW, et al: Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in research. The report of American Academy of Sleep medicine task force. *Sleep* 22:667-689, 1999.
- 2) Barbe F. et al: Treatment with continuous positive air way pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. *Ann Intern Med.* 134:1015-1023, 2001.
- 3) Robinson GV. et al: Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J.* 27:1229-1235, 2006.
- 4) Johns MW.: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14:540-545, 1991.
- 5) 井上隆輔ら: 高齢者高血圧の診断における家庭血圧測定の意義. *日本臨床* 63(6):1005-1009, 2005.
- 6) Campos-Rodriguez F. et al: Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension, A placebo-controlled trial. *Chest.* 129:1459-1467, 2006.
- 7) Chin K. et al: Falls in blood pressure in patients with obstructive sleep apnea after long-term nasal continuous positive airway pressure treatment. *Journal of Hypertension.* 24:2091-2099, 2006.

肺動脈性肺高血圧症に対するendothelin受容体拮抗薬 (bosentan) の使用経験 (第二報)

国立循環器病センター 心臓血管内科

中西 宣文 京谷 晋吾 小野 文明 友池 仁暢

「はじめに」

原発性肺高血圧症 (Primary Pulmonary Hypertension: PPH) は以前は予後不良で有効な治療薬は無く、肺移植が唯一の治療法である疾患として知られてきた¹⁾。また2003年に開催された第3回目の世界肺高血圧症専門家会議では、膠原病に合併する肺高血圧症 (CTD-PAH) や先天性心疾患に合併する肺高血圧症例 (CHD-PAH)、HIV合併肺高血圧症などは、臨床症状や予後、薬剤に対する反応性などがPPHと類似することから、PPHを含むこれらの疾患を一括して肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension: PAH) と呼称することとなった²⁾。(尚、従来PPHは特発性及び家族性肺動脈性肺高血圧症: idiopathic or familial pulmonary arterial hypertension, I/F-PAHと呼称されることとなった)。PAHに属する疾患は長い間有効な内科的治療薬が開発されず、対処療法のみで経過観察せざるを得ない状態が続いてきた。しかし近年epoprostenol、bosentan、sildenafilなどの相互に作用機序の異なる薬剤が相次いで臨床応用され、欧米では徐々に有効性に関する成績が蓄積されつつあり、2004年にはこれらの薬剤を用いたPAH例に対する治療ガイドラインが発表されるまでに至っている³⁾。しかし本邦では最近までPAHに対する治療薬としてepoprostenol、beraprostしか認可されておらず、2005年6月になってようやくbosentanが保険適応となった。我々は2005年7月よりPAHに属する疾患で適応と思われる例に対し積極的にbosentan治療を開始し、その治療効果の確認を行いつつある。一方、bosentanには症例により肝機能障害を惹起する副作用があることが知られているが、日本人における肝機能障害の発現頻度については十分な資料が無い。そこで本研究では本院で経過観察中のbosentan投与例につき、その効果に加え、肝機能障害等の副作用の発現頻度について検討を行ったのでその結果について報告する。

「対象と方法」

対象: 本院でbosentanを用いて治療/経過観察中のPAH 54例、及びCTEPH: 14例を対象とした。PAH例の原疾患はI/F-PAH: 26例、CTD-PAH: 6例、CHD-PAH: 22例であった。対象例の男女比は12: 54、平均年齢は45.9歳であった。

方法: 右心カテーテル検査にて肺血行動態の測定を行い、高度肺高血圧の存在を確認した後、endothelin受容体拮抗薬であるbosentanの投与を開始した。Bosentanはまず1錠 (62.5mg) を経口投与し、3時間程度の観察にて自覚症状と血行動態に特に問題が無いことを確認後、1日2錠 (分2) の投与を開始した。同量で1週間観察を行い、特に低血圧や頭痛などの副作用を認めず、また肝機能などの血液生化学検査で問題無い症例については投与量を1日4錠 (分2) まで増量し維持量とした。投与開始後2週間前後で特に投与中止/投与薬減量が必要な状況で無いことを確認し退院とした。外来通院中2~4週に一度、血液生化学検査を行い、特に本剤で特徴とされる肝機能異常の発現の有無について検討した。またbosentanの継続、他剤併用の有無、epoprostenolへの変更、予後などの臨床状態の変化の調査から、bosentanの有効性について検討し、疾患群で効果に差が認められるか否かについても検討した。

「結 果」

対象例の肺血行動態: I/F-PAH、CTD-PAH、CHD-PAH、CTEPH例の肺動脈平均圧 (PAm) は各々平均 54.8 ± 12.7 mmHg、 44.0 ± 11.7 mmHg、 66.8 ± 18.1 mmHg、 54.6 ± 10.7 mmHgであった。全肺血管抵抗 (TPR) は各々平均 1672 ± 666 dynes/cm⁻⁵、 1112 ± 493 dynes/cm⁻⁵、 2236 ± 783 dynes/cm⁻⁵、 1422 ± 165 dynes/cm⁻⁵であった。これより対象例

はどれも高度肺高血圧を有すると言えた。また対照各群中では、肺血行動態上はCHD-PAH群が最重症、CTD-PAH群が比較的軽症と言えた。

臨床経過：対照I/F-PAH例26例中、18例がbosentanの単独投与例、6例がepoprostenolに追加投与例、2例がepoprostenolからの切り替え例であった。単独投与例中2例が肝機能障害で投与中止となった。残る16例でbosentanの継続投与を行っているが、内5例にsildenafilまたはepoprostenolの追加投与が必要となった。Epoprostenolからの切り替え例では1例でbosentan単独で加療が可能であったが、一例はepoprostenolの再導入が必要となった。Epoprostenolへ追加投与した群では3例が継続可能、3例が肝機能悪化のため中止となった。CTD-PAH群6例では5例でbosentan単独投与が可能、1例でepoprostenolへ切り替えが必要となった。CHD-PAH群22例では、16例で長期治療が可能、6例で肝機能悪化により治療が中止された。CTEPH群14例では13例が長期投与可能、1例が自覚症状のため中止となった。治療期間中、I/F-PAH群で3例の死亡例が存在したがどれもbosentan中止例であった。またCHD-PAH例で1例の突然死亡例が存在した。

血液生化学変化：肝機能悪化例によりbosentanを中止した例は68例中11例（16.2%）存在した。肝機能の悪化時期はbosentan投与開始直後から2ヶ月を経過した時点まで広範囲に分布した。肝機能の悪化はbosentan投与を中止すると速やかに改善し、これが病状の著明な悪化の契機となる症例は存在しなかった。

「考案・結論」

今回我々は種々のPAH及びCTEPH例に新しく本邦で認可された肺高血圧症治療薬のbosentanを投与し、臨床経過と肝機能異常など副作用の発現頻度を観察することにより、本薬剤の有用性について検討した。この結果、bosentanの肝機能障害出現率は16.2%と従来の報告とほぼ同等であったが重篤な障害は残さず一定の安全性が確認された。一方、bosentanで長期病態の安定が可能であった症例は70.5%存在し、本剤がこれまで有効な経口治療薬が皆無であったPAHの治療薬として有用である可能性が示された。

近年PAHの成因に関しては多くの知見が集積しつつあるが未だその本態が十分解明された訳ではない。現在本症の病態に関しては、肺動脈における血管拡張物質と収縮物質の不均衡によるとの説が一つの大きな考え方で

ある。Endothelinは1988年に本邦で発見された最も強力な肺血管収縮物質で、その作用時間は他の血管作動薬に比して長いことを大きな特徴としている⁴⁾。1990年代になってendothelinは種々の肺高血圧症患者で増加していることが確認され⁵⁾、これに対する拮抗薬は肺高血圧症の治療薬となり得ることが期待されてきた。Bosentanは1994年の合成されたendothelin受容体A及びBの拮抗薬で⁶⁾、2001年にはFDAがPPHに対する治療薬として承認し、現在欧米ではPAHおよびCTEPHに対する治療薬として広く用いられている。

Bosentanにはこれまで、肝機能障害や、貧血などの副作用が出現する可能性が指摘されている。今回我々の結果では68例中11例（16.2%）で、bosentanの投与中止を必要とする肝機能異常値が出現した。肝機能出現時期は、投与直後から最大2ヶ月後まで広範囲に分布し、これは従来の報告と一致した。肝機能異常はbosentanの投与中止により速やかに改善し、重篤な臨床症状の悪化を来した例は存在しなかった。Bosentanは十分肝機能検査値に注意すれば、PAHに安全に投与可能と考えられた。

Bosentanの効果に関しては、68例中48例（70.5%）において、本剤単独で長期治療が可能であった。特にI/F-PAH以外の肺高血圧症例42例では34例（81%）で安定して長期投与が可能であった。しかしI/F-PAH例では26例中14例（53.8%）が治療継続できずに留まった。Bosentanの効果は原疾患により差がある可能性が示唆された。今後さらなる慎重な経過観察と病態評価が必要と思われた。

「参考文献」

- 1) Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al: Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107:216-23.
- 2) Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al: Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:5S-12S.
- 3) Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al: American College of Chest Physicians. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126 (1 Suppl):35S-62S.
- 4) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988 Mar 31;332

(6163):411–5.

- 5) Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al: Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med.* 1991;114:464–9.
- 6) Ikeda S, Awane Y, Kusumoto K, et al: A new endothelin receptor antagonist, TAK-044, shows long-lasting inhibition of both ETA- and ETB-mediated blood pressure responses in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;270:728–33.

①肺動脈高血圧に対するエポプロステノールの治療効果に関する研究

女川町立病院
佐久間聖仁

はじめに

肺動脈高血圧症（PAH）に対するエポプロステノール（PGI₂）の予後改善効果や血行動態改善効果が知られている。また、PGI₂の使用量として漸増を続ける場合と経過の途中で一定量の投与量をするケースがある。増量を中断後に血行動態の悪化が起こらないのかは不明である。

短期死亡に関与する因子、増量を中止する群と持続する群での血行動態の差、増量中止した群でのその後の血行動態変化については報告されていない。また、PGI₂増量時の血行動態変化の経時変化について知られていない。今回の研究は以上これらの未解明の点について明らかにすることである。

対象と方法

ボセンタン治療が開始される以前（つまり2005年5月まで）のPAH症例でPGI₂持続療法を行ったケースを対象とした。ただし、15才未満の症例とPAH末期に肺移植目的で転院してきたケースは除外した。これらの条件を満たす対象症例数は33例であった。

全例、カテーテル検査をPGI₂開始前に行い、その後は可能な限り3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、その後は1年ごとに実施した。PGI₂開始後の心臓カテーテルはdose up 2週間以内には実施しなかった。PGI₂増量中止の2-4週前と増量中止後1年でカテーテル検査を実施した。

PGI₂増量中の血行動態の変化様式の解析には1年以上の生存例24例を用いた（25例中1例では慢性期のカテーテルが実施できなかった）。開始前（Before）とPGI₂漸増例では最新のカテーテル結果、維持量となった症例では維持量となった直後のカテーテル結果（After）を比較に用いた。また、20%以上の平均肺動脈圧低下を有意な平均肺動脈圧の改善、20%以上の心拍出量の増加を

心拍出量の改善と定義した。

結 果

(1) 1年未満の死亡症例（8例）と1年以上の生存例（25例）での比較

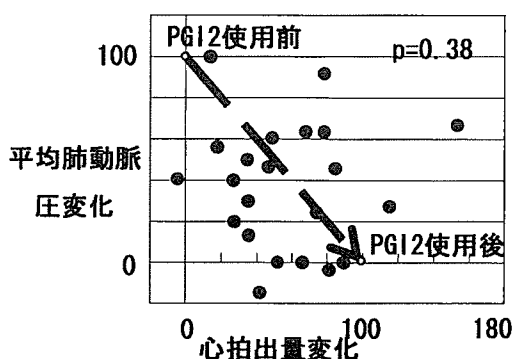
治療開始直前の血行動態は右房圧、平均肺動脈圧では差を認めなかった。平均右房圧について詳しく検討すると12mmHg以上では4/9（44%）死亡、未満では4/22（18%）死亡であった（ $p=0.19$ ）。心係数は生存例で高く、全肺血管抵抗は低かった。

右房圧、平均肺動脈圧、心係数と1年生存との関連についてロジスティック解析を用い解析すると、心係数が高い例で生存率が改善していた。

(2) PGI₂増量中の血行動態の変化様式

PGI₂にて、心拍出量、平均肺動脈圧共に変化しなかったのは4例であった。心拍出量が改善したが平均肺動脈圧に変化がないのは9例、平均肺動脈圧が改善したが心拍出量がないのは1例（増量中に死亡）であった。心拍出量、平均肺動脈圧共に改善したのは10例であった。

全肺血管抵抗が20%以上低下したのは20例/24例であった。



心拍出量、平均肺動脈圧共に改善した10例のPGI2増量中のカテーテル・データをBeforeの平均肺動脈圧を100、Afterを0、心拍出量ではBeforeを0、Afterを100として表示する(図)。増量中に合計22回のカテーテルが実施されていた。心拍出量-平均肺動脈圧平面でBeforeとAfterのポイントを結んだ線の右上に増量中のポイントがあれば心拍出量の改善が平均肺動脈圧の改善に先行することを意味する。一方、左下に増量中のポイントが来れば平均肺動脈圧の改善が心拍出量の改善に先行することを示している。右上は8点、左下は13点、ライン上が1点であり、有意差はなかった($p=0.38$)。

(3) PGI2増量継続例と維持量となった例での比較

増量継続例の最新カテデータと維持量群の維持直後のカテデータを比較すると、心係数は維持群で高い傾向にあり($p=0.07$)、平均肺動脈圧、全肺血管抵抗、全肺血管抵抗-全体血管抵抗比はいずれも維持群で有意に低値であった。

PGI2開始前値を100%として2群の比較をすると、維持量群で心係数の増加率が大きく、平均肺動脈圧の低下率および全肺血管抵抗-全体血管抵抗比の低下率は大きかった。

(4) PGI2量維持例での維持後の血行動態 ($n=9$)

PGI2量維持直前と維持後のカテーテル・データを比較すると、平均肺動脈圧は更に低下、心係数は変化が無く、肺血管抵抗は低下した。

考 察

1年以内死亡に関与する因子

PHI2が臨床使用される前の血行動態上のPAH予後不良因子としては右房圧上昇、肺動脈圧上昇、低心拍出量であった¹⁾。PGI2使用症例での最近の報告では右房圧上昇、アデノシンに対する血管拡張不良をベースライン・血行動態データの予後不良因子とする報告²⁾と、右房圧上昇、肺動脈圧低下を予後不良因子とする報告がある³⁾。今回の解析では1年生存例は心係数が高く、全肺血管抵抗が低かった。平均右房圧に関しては12mmHg以上では未満と比べ1年以内の死亡率が有意ではないが高い。

PGI2による血行動態の改善様式

Rich S. は肺高血圧の進展はまず肺動脈圧の上昇が起こり、その後心拍出量の低下が起こると報告した⁴⁾。肺

高血圧治療での血行動態改善がこれとは反対の経過(つまり、心拍出量の改善が先行し、その後肺動脈圧が低下する)を取るのか否かは未解決であった。もし、心拍出量の改善が先行し、その後肺動脈圧が低下するのであれば、心拍出量の増加と平均肺動脈圧の低下が共に起こる症例では改善の経過でのデータでは図の破線で示した矢印の右上にプロットされるはずである。しかしながら、右上と左下のプロット数に有意差が無く、心拍出量の改善が先行し、その後肺動脈圧が低下するという事実は得られなかった。つまり、心拍出量増大と平均肺動脈圧低下の両者が起こるケースではこれらの改善が別々の時期に起こるわけではないことを示している。

全肺血管抵抗が20%以上低下した20例中、心拍出量が改善したが平均肺動脈圧に変化がないのは9例、平均肺動脈圧が改善したが心拍出量がないのは1例のみであった。心拍出量、平均肺動脈圧共に改善したのは10例であった。前述したように生存例で心拍出量増加を伴わない全肺血管抵抗低下は起こらない。つまり、PGI2を増量していくとき、心拍出量の増加を伴わない平均肺動脈圧の低下は期待できないことを示している。PGI2を増量していくと高心拍出量となる症例があるが、このような症例ではPGI2を減量すべきであることは今回の成績からも説明可能である。

1年以上生存例でPGI2維持量に出来た症例では平均肺動脈圧の低下が大きく、心拍出量が増加し、全肺血管抵抗の低下率が大きかった。つまり、肺血管反応性が大きい。さらに、このような症例では全肺血管抵抗-全体血管抵抗比も低下しており、肺血管選択性が大きいことが示された。

PGI2量維持例での維持後の血行動態

PGI2増量中止により血行動態が再度悪化するのではないかと懸念される。しかしながら、今回の成績は増量中止後も悪化はせず、わずかながら心係数と肺血管抵抗が改善した。この結果から以前考えられていたようなPGI2への耐性出現は否定的である。PAH患者にPGI2を急性負荷した場合、病的な肺血管拡張作用は体血管拡張作用と比較して軽度である。肺選択性が出現するのは慢性期である。これらの事実からPGI2の増量時には肺血管への効果よりも体血管への効果が大きくなる可能性があることは十分推測される。

PGI2量維持後の血行動態改善には薬剤に対する耐性がないこと及びPGI2の肺選択性は慢性期になって初めて出現することが関わっていると考えられる。

結 論

PGI2治療による1年以内死亡例では心係数が低下していた。血行動態の改善に、まず心拍出量の改善がおりそれに引き続いて肺動脈圧が低下するという経過は否定的であった。PGI2増量中止した群では平均肺動脈圧が低下し、心係数が増加し、全肺血管抵抗の低下が大であり、肺血管選択血管拡張も大きかった。この様な患者を選択した場合、PGI2増量中断後も血行動態が悪化することはなかった。

参考文献

- 1) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
- 2) McLaughlin VV, Shillington RN, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-1482.
- 3) Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-788.
- 4) Rich S: Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;31:205-238.

②日本における原発性肺高血圧の死亡に関する研究 エポプロステノール治療開始前後における変化

女川町立病院
佐久間聖仁

はじめに

いわゆる原発性肺高血圧症（PPH）は難治性の稀少疾患である。エポプロステノールはFDAにより1995年に初めて認可され、以来多くのPPH患者に使用されてきた。それ以前の血管拡張薬と比較しエポプロステノールの予後改善効果は明らかであり、現在の肺動脈高血圧症治療薬の中心的薬剤の1つである¹⁾。日本においては1999年6月から認可されたが、その効果を全国の予後と関連づけた研究はなされていない。今回我々は人口動態調査（死亡診断書）のデータを使用し、国内でエポプロステノールが使用可能となった1999年前後のPPH死亡患者数の推移からエポプロステノール持続静注療法のPPH全死亡への影響を明らかにすることを目的として研究を行う。

また、米国での死亡統計では単位人口あたりのPPH死亡は乳児期に高く、小児期には低くなるがその後は高齢者ほど高くなっている²⁾。この点に関する日本人の統計データはなく、このことを明らかにすることも目的である。

対象と方法

1989年1月より2005年6月の期間の死亡診断書から死亡原因がICD-10コード：I270 原発性肺高血圧症の診断名である全症例の性別、年齢、死亡時間、死亡日、診断から死亡までの期間を用いた解析を行う。また、死亡率の推移を明らかにする。

結 果

指定統計調査票使用申請書を厚生労働省大臣官房統計情報部の担当官に提出し人口動態調査の使用許可が下りるのを待っている。

参考文献

- 1) Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *Am Coll Cardiol* 2002;40:780-788.
- 2) Lilienfeld DE, Rubin LJ. Mortality from primary pulmonary hypertension in the United States, 1979-1996. *Chest* 2000;117:796-800.

③肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythm およびCircannual rhythmに関する研究

女川町立病院
佐久間聖仁

はじめに

急性肺血栓塞栓症は高い死亡率を示す重篤な疾患である。以前は本邦における本疾患の頻度は少ないとされていたが、近年では増加傾向にあることが疫学研究から示されている¹⁾。しかし本症とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmとの関連についての本邦での研究はない。

Circadian rhythmに関して諸外国から報告されているが、その有無について意見の一致は得られていない²⁾。気温、湿度、気圧などを考慮に入れて検討されていないことがその一因である可能性がある。肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmとの関連について明らかにすることを本研究の目的とする。また、気温、湿度、気圧も考慮した検討を行う。

対象と方法

肺塞栓症症例全例において人口動態調査を再分析する。分析項目は死亡場所、死亡時間、死亡日、発症から死亡までの時間およびこれより逆算した発症時期とする。肺血栓塞栓症死亡にCircadian rhythmが認められる場合には、上記項目と合致する地域・日および月・時間の気温、湿度、気圧（アメダスデータベースより）との関係を分析する。なお、同じ環境に曝されている延べ人数（人・日）を母集団としたPoisson regression analysisを行う。

結 果

指定統計調査票使用申請書を厚生労働省大臣官房統計情報部の担当官に提出し人口動態調査の使用許可が下りるのを待っている。

参考文献

- 1) Sakuma M, Konno Y, Shirato K. Increasing mortality from pulmonary embolism in Japan, 1951–2000. *Circ J* 2002;66:1144–1149.
- 2) 相馬真子、佐久間聖仁、白土邦男：急性肺塞栓症の疫学. *臨床外科* 2005;60:287–292,