

図 23. 防風通聖散（麻黄）の作用機序

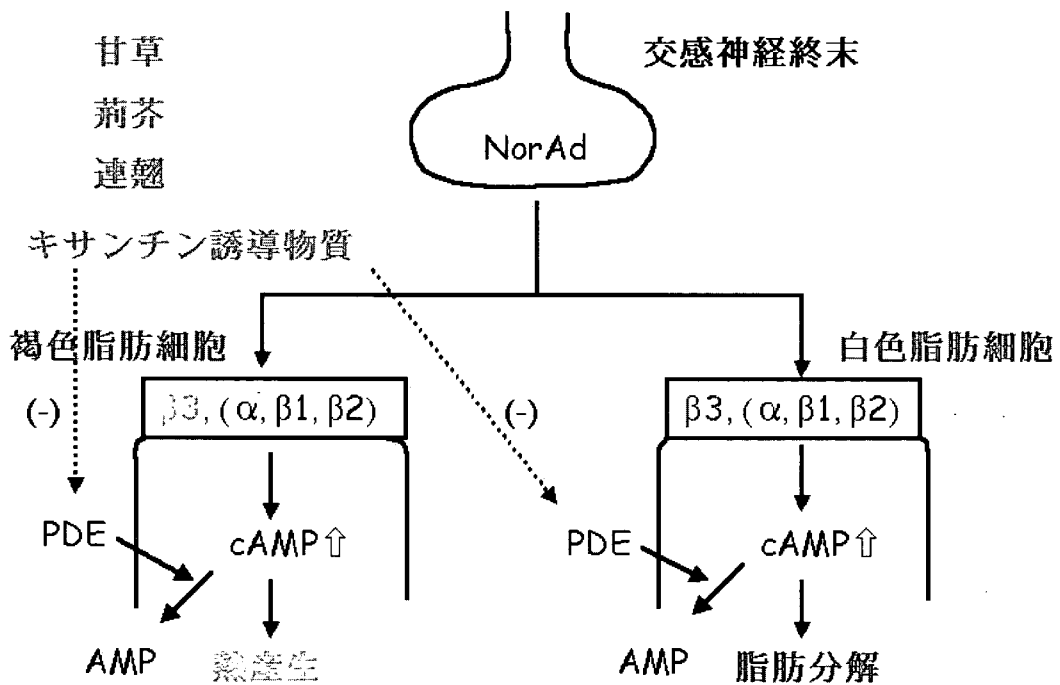


図 24. 防風通聖散（甘草、連翹、荊芥）の作用機序

## E. 結論

### 1. 若年肥満者の生活習慣病としての睡眠時無呼吸症候群の位置づけ

本研究から、若年肥満者におけるメタボリックシンドローム成立の一部として、睡眠時無呼吸症候群が関与していることが明らかとなった。メタボリックシンドロームの場合、特に若年者においては、睡眠時無呼吸症候群がその成立に関与している可能性を特に考慮する必要がある。

若年者の睡眠時無呼吸症候群において、その対策の一環として、防風通聖散が有用である可能性に関しては、昨年度に報告したとおりである。減量療法は、睡眠時無呼吸症候群の基本的治療であり、それにより病態の改善が得られる。漢方薬である防風通聖散は、食事療法・運動療法と共に併用することにより、減量療法に効果がある。さらに、体重減少に伴い、内臓脂肪・皮下脂肪共に低下しうる。高齢者と比較して、特に若年者では、肥満が睡眠時無呼吸症候群の重症度そのものに直接関係しており、高齢者における減量療法よりも、より効果的であることが期待できる。

### 2. 若年肥満者睡眠時無呼吸症候群の治療法の確立に関する研究

体重が 100kg を超える睡眠時無呼吸症候群症例でも、防風通聖散が有効（体重が 5kg 以上低下を有効と判

定した）な症例も見られたが、体重 100kg を超える症例は特殊病態かもしれない。少数例ではあるが、CPAP 離脱可能例がみられた。

体重が 80kg 代の患者群では、約半数の症例のみで 5kg 以上の体重減少がみられた。体重減少がみられた症例の方が、より若年であった。体重減少のみられた患者の一部で CPAP 離脱が可能であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Tatsumi K, et al. Vascular endothelial growth factor in obstructive sleep apnea syndrome. *Jpn J Clin Physiol.* 36: 89-94, 2006.

巽浩一郎. 肥満低換気症候群と COPD 治療学 40: 641-643, 2006

巽浩一郎、磯野史朗. 内分泌疾患による睡眠呼吸障害 In: 睡眠呼吸障害 Update 2006 (編集: 山城義広、井上雄一) 日本評論社、東京 pp. 60-64, 2006

巽浩一郎. 睡眠時無呼吸症候群を合併する症例 In: 症例から学ぶ肥満症治療専門医が教える 25 のポイント (編集: 武城英明) 診断と治療社、東京 pp. 60-69, 2006

巽浩一郎. 睡眠時無呼吸症候群

In: 高齢者診療のツボ COPD (編集: 福地義之助) 日本医事新報、東京 pp. 202-205, 2006

巽浩一郎. 睡眠時無呼吸と NAFLD 医学のあゆみ (別冊) 49-54, 2006.

Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest*. 131: 1387-92, 2007

Iesato K, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Terada J, Tada Y, Sakao S, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Decreased lipoprotein lipase in obstructive sleep apnea syndrome. *Circ J* 71: 1293-1298, 2007

Kawata N, Tatsumi K, Terada J, Tada Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 132:1832-1838, 2007

Tsuiki S, Isono S, Ishikawa T, Yamashiro Y, Tatsumi K, Nishino T.

Anatomical balance of the upper airway and obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008 (in press)

巽浩一郎、中村晃、寺田二郎. 女性の睡眠時無呼吸. *Mebio* 24; 96-103, 2007

河野正和、巽浩一郎、中村晃、寺田二郎、川田奈緒子、家里憲、篠塚成順、多田裕司、栗山喬之. メタボリックシンドロームにおける内臓脂肪蓄積と独立した危険因子としての睡眠時無呼吸症候群. *臨床呼吸生理* 39: 17-19, 2007

巽浩一郎. 夜間呼吸が止まっている、どうしよう? In: 現場での疑問に答える 糖尿病診療 Q&A (編集: 寺内康夫) 中外医学社, 東京 334-338, 2007

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 2. 喫煙が脂肪組織に惹起する炎症反応

千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学  
巽 浩一郎

### A. 研究目的

喫煙と肥満は共に動脈硬化の危険因子であり、心血管系の合併症を起こす。しかし、多くの研究は、喫煙と体重には逆相関関係があることを示している。事実、一部の人は、体重を増加させないために喫煙を続けている。しかし、喫煙の脂肪組織に及ぼす効果は明らかではない。

脂肪組織は活動的な代謝・内分泌組織であり、アディポサイトカインを発現・分泌している。やせているヒトの脂肪組織と比較して、肥満者の脂肪組織では、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、IL-6、PAI-1などの凝固蛋白などの炎症性蛋白が多く発現している。アディポネクチンもアディポサイトカインの一つであり、抗炎症作用・抗動脈硬化作用を有しており、動脈硬化の進展に対して防御的作用を示すことが認められている。アディポネクチンは他のアディポサイトカインと異なり、その mRNA 発現および血清濃度は、肥満者では減少している。肥満は、程度は弱い慢性炎症状態と考えられる。

喫煙曝露は、全身的なオキシダント・アンチオキシダント不均衡を引き起こし、程度は弱い全身的炎症反応を引き起こす。喫煙曝露は脂肪

組織においても炎症反応を引き起こすと考えられる。疫学的研究は、喫煙とアディポネクチン低下の関係を示している。本来、アディポネクチンの低下は肥満により起こると考えられている。一方、喫煙は食欲抑制効果、脂肪分解効果があり、脂肪組織の減少を引き起こすので、アディポネクチンは増加しても良さそうである。

以上の相反する仮説を基に、喫煙が脂肪組織に起こす炎症に関して検討した。

### B. 研究方法

クレア Japan から購入した 7~8 週齢の雄 C57BL/6J マウスを、喫煙曝露群 (CS 群) とコントロール群の 2 群に分けた。喫煙曝露は、喫煙曝露装置 (INH06-CIGR01A, MIPS Inc、大阪) を使用し、ハイライト 1 日 20 本、週 6 日で 2 週間とした。本研究プロトコールは、千葉大学の倫理審査委員会にて承認されている。

マウス解剖時に採血を行い、血漿を分離した。また、精巣上体付属脂肪組織を摘出し、マクロファージのマーカーである F4/80 抗体を用いた組織学的検討を行った。

脂肪細胞およびマクロファージの

マーカーである CD11 陽性細胞を分離し、それぞれの細胞について、サイトカイン遺伝子発現を real-time PCR 法にて検討した。

### C. 研究結果

喫煙曝露群とコントロール群では、体重 (図 1)、精巣上体付属脂肪組織の重量に有意差を認めなかった。

喫煙曝露群では、コントロール群と比較して、脂肪細胞中の MCP-1 mRNA 発現が亢進し、脂肪組織中に F4/80 陽性細胞が増加していた。一方、TNF- $\alpha$  mRNA の発現には有意差

は認められなかった。CD11 陽性細胞における MCP-1 および TNF- $\alpha$  mRNA 発現に有意差は認められなかった (図 2)。

組織学的に検討した脂肪細胞の大きさにも有意差を認めなかった。脂肪組織において、マクロファージ (F4/80 抗体陽性細胞) の発現亢進を認めた (図 3)。

さらに、脂肪細胞中では、アディポネクチン mRNA の発現亢進が見られた。MCP-1、TNF- $\alpha$ 、アディポネクチンの血漿濃度に有意差は認められなかった (図 4)。

Fig.1

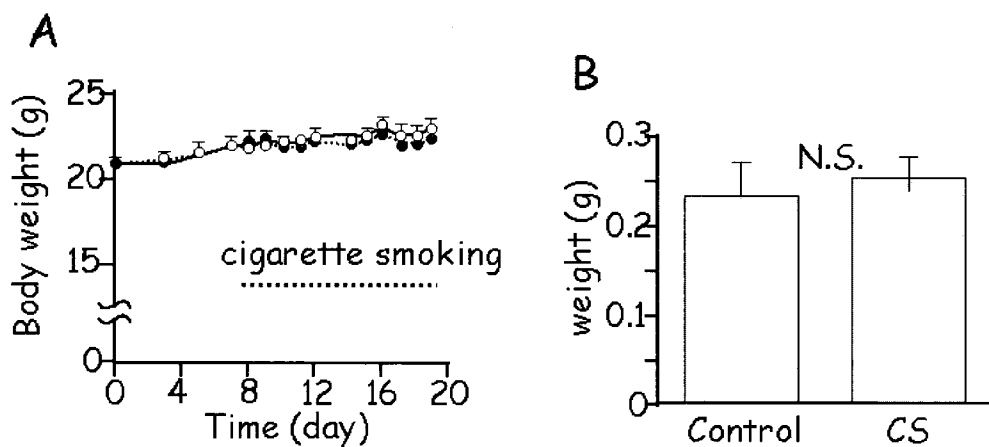


図 1 (A) 喫煙曝露群およびコントロール群における体重変化、(B) 喫煙曝露群およびコントロール群における精巣上体付属脂肪組織重量

Fig.2

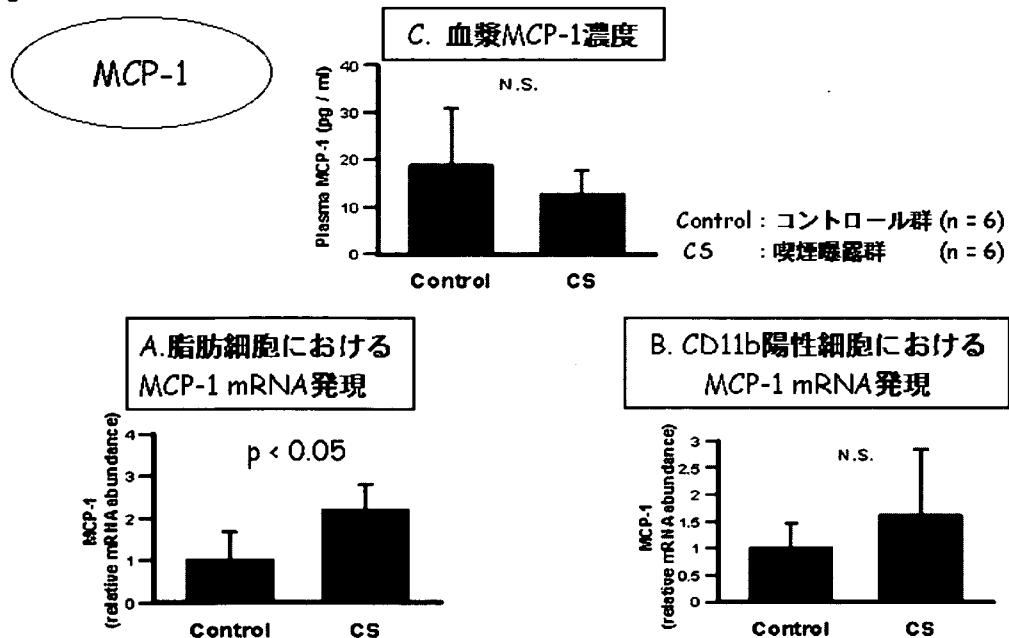


Fig.2

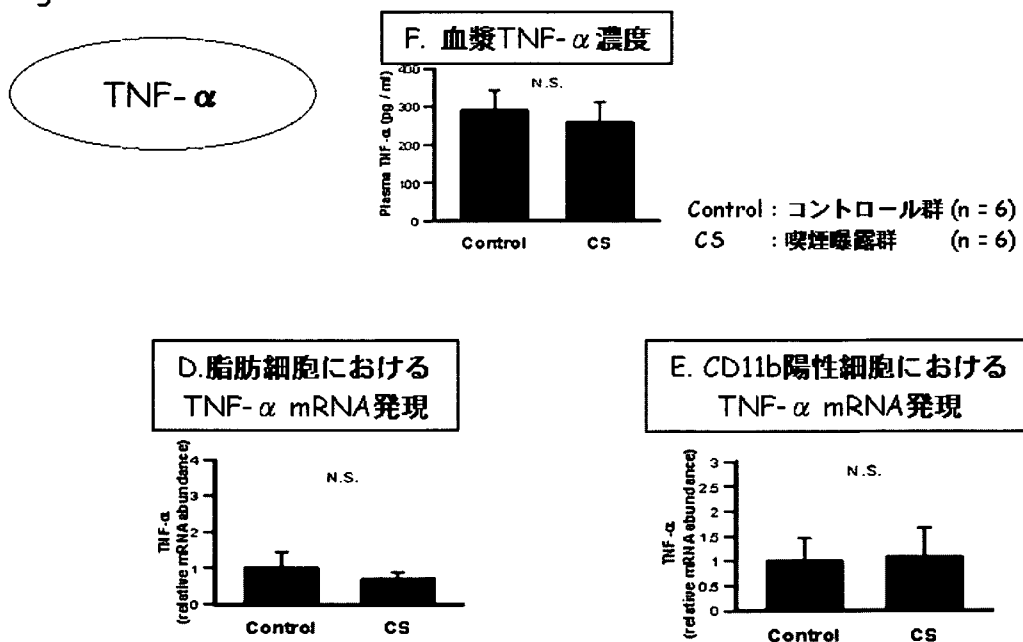


図 2 (A) 脂肪細胞における MCP-1 mRNA の発現、(B) マクロファージ (CD11b 陽性細胞) における MCP-1 mRNA の発現、(C) 血漿 MCP-1 濃度、(D) 脂肪細胞における TNF- $\alpha$  mRNA の発現、(E) マクロファージ (CD11b 陽性細胞) における TNF- $\alpha$  mRNA の発現、(F) 血漿 TNF- $\alpha$ 濃度

Fig.3 (A)

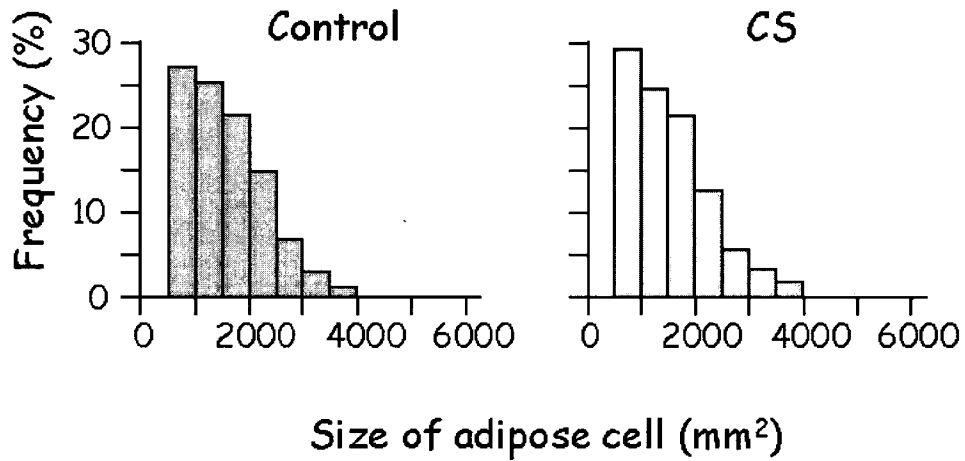


Fig.3

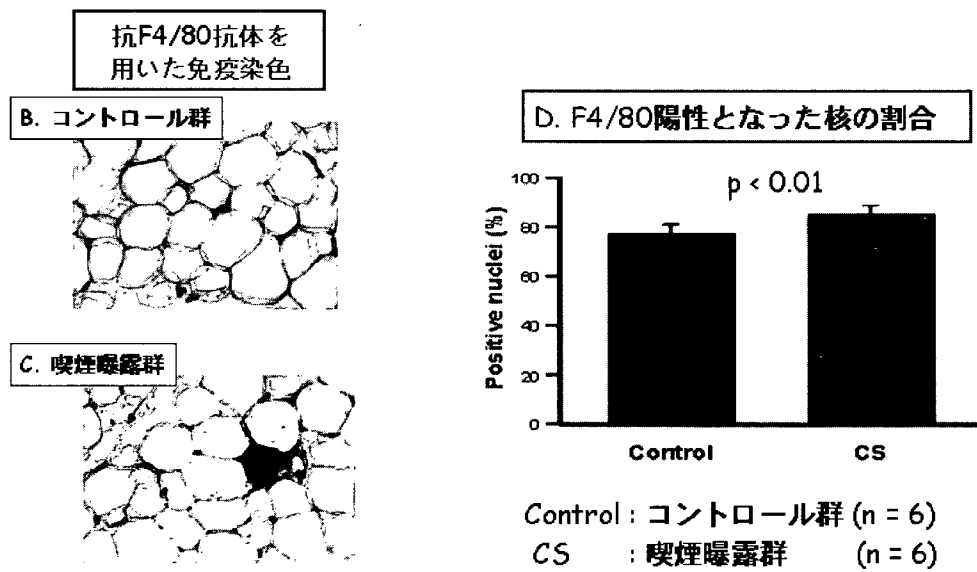


図 3. (A) 喫煙曝露群およびコントロール群における脂肪細胞の大きさ分布ヒストグラム、(B) コントロール群、(C) 喫煙曝露群におけるマクロファージのマーカである F4/80 に対する免疫組織染色、F4/80 の免疫活性は褐色に染まる。(D) 脂肪組織における F4/80 陽性細胞核の比率

Fig.4

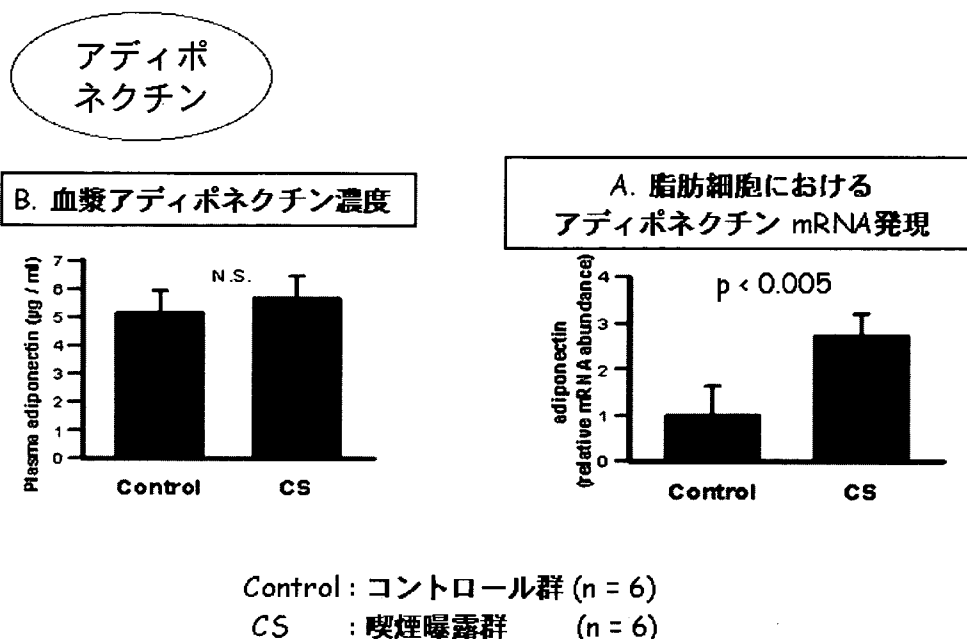


図 4. (A) 脂肪細胞におけるアディポネクチン mRNA 発現(18S rRNA で補正)、  
(B) 血漿アディポネクチン濃度

#### D. 考察

2 週間の喫煙曝露により、脂肪組織にマクロファージの集積が生じ、脂肪細胞における MCP-1 の発現が亢進した。しかし脂肪細胞の形態学的変化、血漿 MCP-1 の変化は認めなかった。肥満時には、脂肪細胞のアディポネクチン mRNA は減少するが、本研究では、喫煙曝露により脂肪細胞におけるアディポネクチン mRNA の発現亢進が認められている。一方、血漿および精巣上体付属脂肪組織のアディポネクチン濃度には変化が見られていない。

肥満は炎症の程度は弱いが慢性炎症であり、II 型糖尿病の発現に関係

している。肥満は、脂肪組織の増加で定義され、主に脂肪細胞の肥大によりもたらされる。肥大した脂肪細胞からはアディポサイトカインの分泌が増加し炎症病態につながる。一方、抗炎症性・抗動脈硬化作用を有しているアディポネクチンの分泌は減少する。また、肥満は脂肪組織におけるマクロファージの蓄積と関係し、脂肪組織の機能を変化させる。さらに、脂肪細胞とマクロファージのパラクライン的な関係は脂肪組織における炎症病態を悪化させることになる。

喫煙曝露群において、脂肪細胞における MCP-1 mRNA 発現の亢進、



脂肪組織における F4/80 陽性細胞、すなわちマクロファージの増加を精巢上体付属脂肪組織において認めた。これらの所見は、肥満と関連している炎症性変化に類似している。しかし、2 週間の喫煙曝露では、脂肪細胞の肥大は認めていない。それ故に、MCP-1 が増加した機序は、肥満と喫煙曝露では異なる可能性がある。さらに、血漿 MCP-1 濃度は喫煙曝露により変化しなかった。喫煙が直接的に脂肪組織に炎症を惹起しているとも考えられる。

喫煙曝露により脂肪組織のアディポネクチン mRNA には増加が認められたが、血漿および脂肪組織におけるアディポネクチン濃度には変化が見られていない。この機序は不明であるが、喫煙曝露では、アディポネクチンは転写後の何らかの機序により合成が抑制された、あるいは、

脂肪組織における分解・消費が亢進していたという可能性はある。

さらに、アディポネクチンは前炎症性サイトカインである可能性がある。アディポネクチンが、抗炎症性として作用するのか、前炎症性として作用するのかは、組織・病態により異なるのかもしれない。喫煙曝露下では、本来抗炎症性に作用するのが、前炎症性サイトカインとして作用して、MCP-1 の発現を増加させたのかもしれない。

#### E. 結論

喫煙曝露により、脂肪細胞の肥大を伴わずに、脂肪細胞中の MCP-1 mRNA 発現が亢進し、マクロファージの脂肪組織中への集積が認められた。喫煙曝露は、脂肪組織の炎症性変化を誘導する可能性があることが示唆された。

### 3. メタボリックシンドロームにおける内臓脂肪蓄積と独立した危険因子としての睡眠時無呼吸症候群

千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学  
巽 浩一郎

#### A. 研究目的

肥満者において、閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）と高血圧症・脂質代謝異常・耐糖能異常の合併はしばしば認められる。近年になり心・脳血管疾患の要因として、肥満とりわけ内臓脂肪蓄積に由来するインシュリン抵抗性を背景とするメタボリックシンドローム（MS）の概念が提唱された。一方 OSAS は肥満と独立した心・脳血管疾患の危険因子であることが指摘され、特に脳血管疾患発症において最大の危険因子である可能性が指摘されている。本邦の MS 診断基準によれば、必須項目となる内臓脂肪蓄積に加え、血圧高値・高血糖・血清脂質異常の3項目のうち2つ以上を有する場合に MS と診断される。しかしながら本邦の OSAS 患者の 1/4 は非肥満患者であり、多くは内臓脂肪蓄積を有さず、本邦の診断基準では MS と診断されない。インシュリン抵抗性の亢進において OSAS が BMI と独立した危険因子であることや、前向き研究にて OSAS が高血圧の発症において独立した因子であることが既に示されているが、内臓脂肪蓄積において検討した研究は行われていない。そこで

われわれは肥満や内臓脂肪蓄積を有さない OSAS 患者における、MS に含まれるその他の異常、すなわち血圧高値・血清脂質異常・高血糖に加えて耐糖能異常の発症率について、これらの異常において OSAS が内臓脂肪蓄積と独立した危険因子となるかを検討した。また心・脳血管疾患の危険因子となるとされる、これらの異常を複数合併する者の割合についても検討した。

#### B. 研究方法

睡眠障害外来を受診した男性患者において、肥満および内臓脂肪蓄積を伴わず、かつ年齢・BMI・内臓脂肪面積において有意差を認めない OSAS 群 42 名と非 OSAS 群 52 名を抽出した（表 1）。OSAS の診断はポリソムノグラフィー（PSG）にて  $AHI \geq 5$  かつ他の睡眠障害をもたらす疾患が否定されたものとした。内臓脂肪量の判定は、本邦の MS 診断基準に準じた。すなわち腹部 CT による計測で内臓脂肪面積  $\leq 100\text{cm}^2$  であるものを、内臓脂肪蓄積がないものとした。PSG 目的の入院時に起床時血圧および早朝採血による空腹時血糖（FBS）・中性脂肪・HDL-コレステ

テロール (HDL-C)・インシュリン (IRI) を測定し、HOMA-R を  $\text{IRI} (\mu\text{U/ml}) \times \text{FBS} (\text{mg/dL}) \div 405$  として求めた。各項目の測定値および本邦の MS 診断基準における内臓脂肪蓄

積以外、すなわち血圧高値・血清脂質異常・高血糖のうち2つ以上の項目の異常を認めるものの割合について両群間における比較を行った。

表 1. 対象症例の臨床的特徴

	OSAS (n = 42)	non-OSAS (n = 52)	P value
Gender (M/F)	42 / 0	52 / 0	NS
Age (yr)	51.8 ± 2.4	46.5 ± 2.2	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 0.6	23.9 ± 0.4	NS
VFA (cm <sup>2</sup> )	62.0 ± 3.2	58.4 ± 3.8	NS
SFA (cm <sup>2</sup> )	82.4 ± 7.0	92.8 ± 8.8	NS
V / S	0.89 ± 0.05	0.76 ± 0.05	< 0.05
AHI ( events / hour)	32.2 ± 3.1	2.4 ± 0.2	< 0.01
Average SaO <sub>2</sub> (%)	94.4 ± 0.4	96.3 ± 0.2	< 0.01
Lowest SaO <sub>2</sub> (%)	81.9 ± 1.3	87.4 ± 0.7	< 0.01
%VC (%)	107.9 ± 3.3	104.3 ± 2.7	NS
FEV <sub>1,0</sub> % (%)	83.1 ± 1.4	85.2 ± 1.2	NS
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	88.2 ± 1.5	88.6 ± 1.7	NS
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	43.0 ± 0.6	42.9 ± 0.5	NS

### C. 研究結果

OSAS 群と非 OSAS 群において、FBS と収縮期血圧および HOMA-R において有意に OSAS 群が高値であった ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ) (図 1, 2, 3)。その他の拡張期血圧・中性脂肪・HDL-C (図 4, 5, 6) においては、統計学的な有意差は認められなかった (表 2)。また血圧高値・血清脂質異

常・高血糖のうち2つ以上の項目の MS 診断基準による異常値を認めた者の割合においても、OSAS 群が有意に高かった ( $p < 0.05$ ) (図 7)。このことは高血圧及び耐糖能異常の発症と、さらに血圧高値・血清脂質異常・高血糖のうち複数の発症に、OSAS が肥満や内臓脂肪蓄積と独立して関わる可能性を示唆している。

### 空腹時血糖

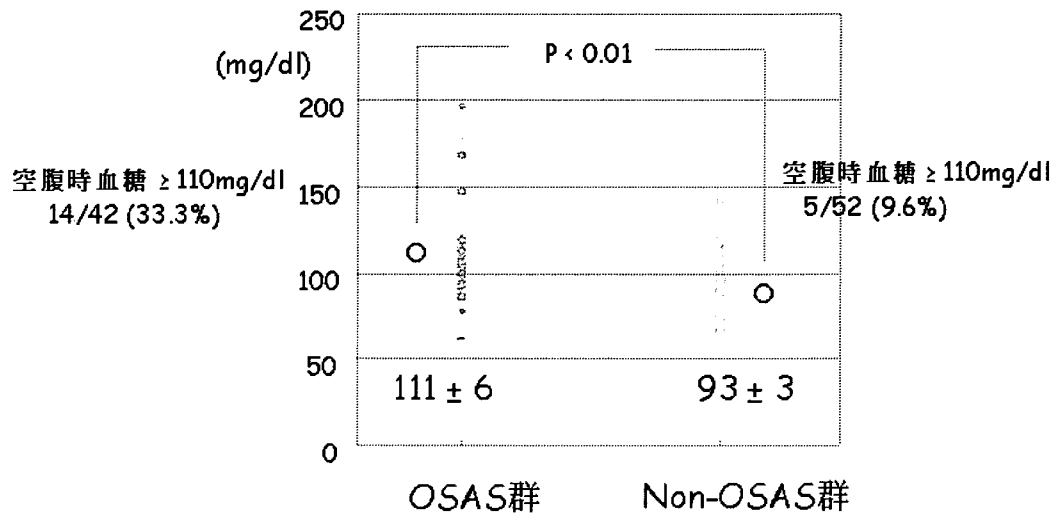


図 1. 空腹時血糖値の比較

### 収縮期血圧

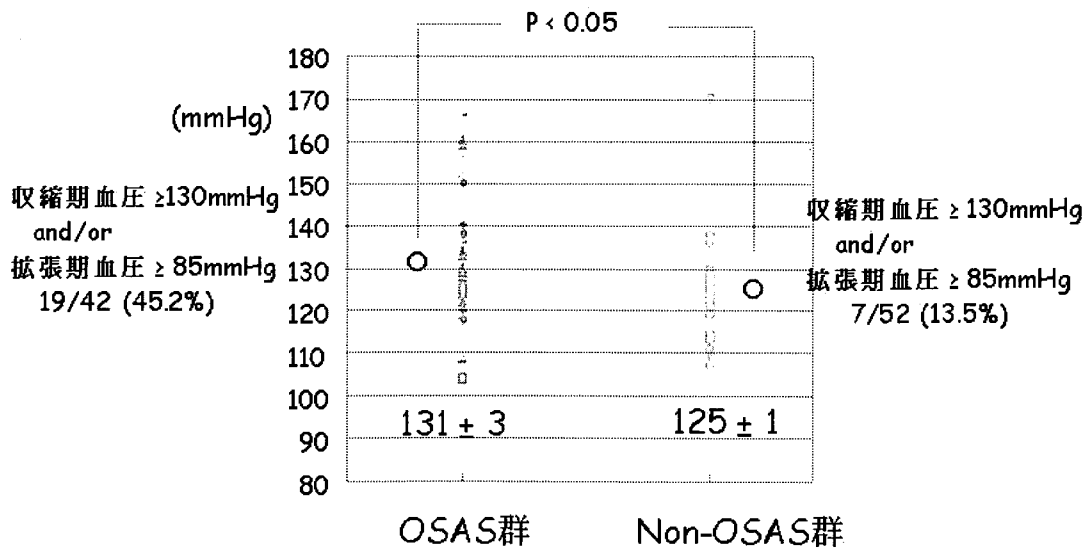


図 2. 収縮期血圧の比較

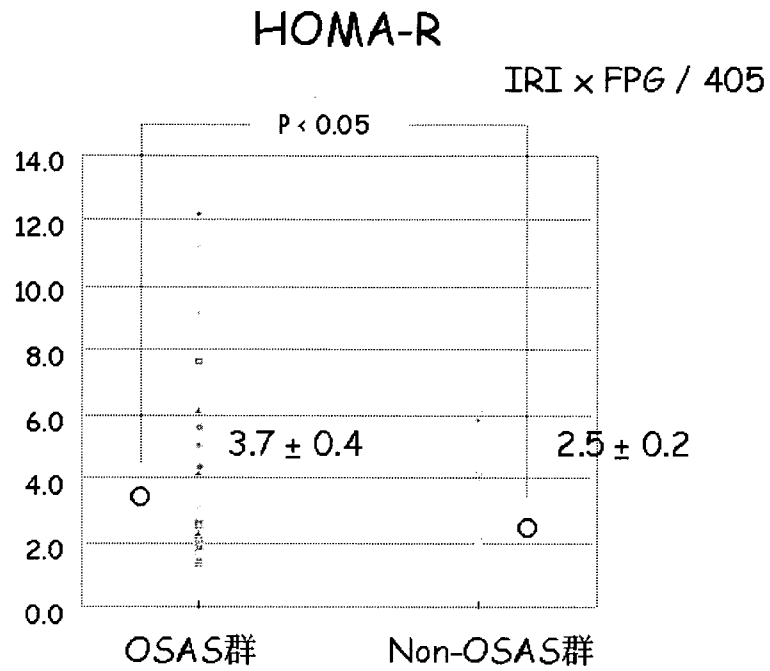


図 3. HOMA-R の比較

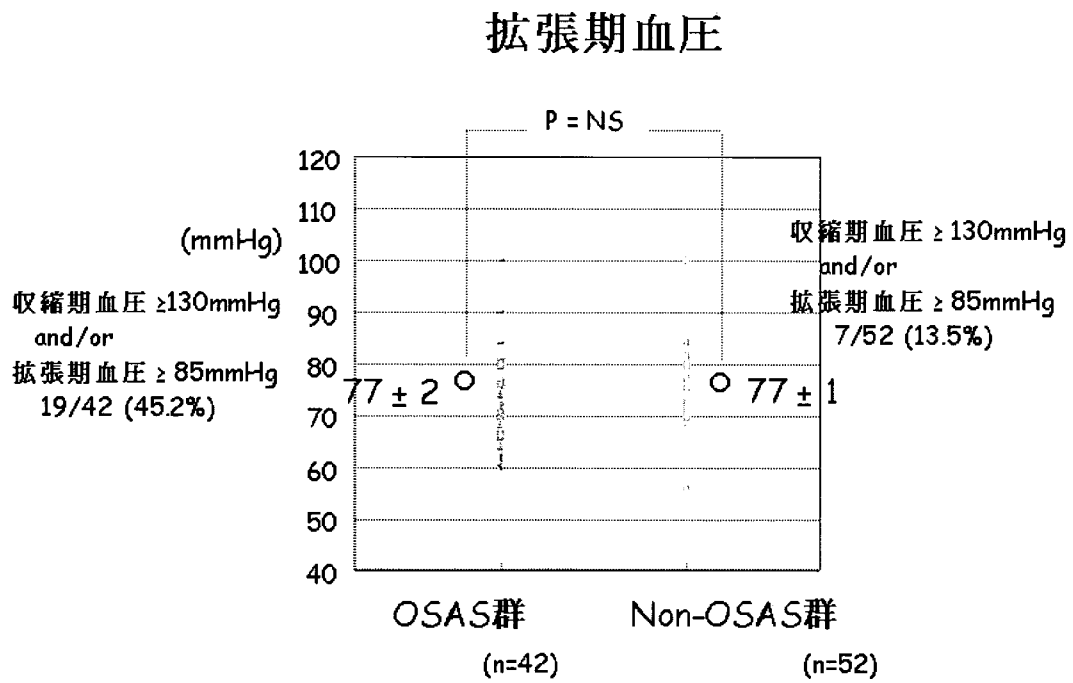


図 4. 拡張期血圧の比較

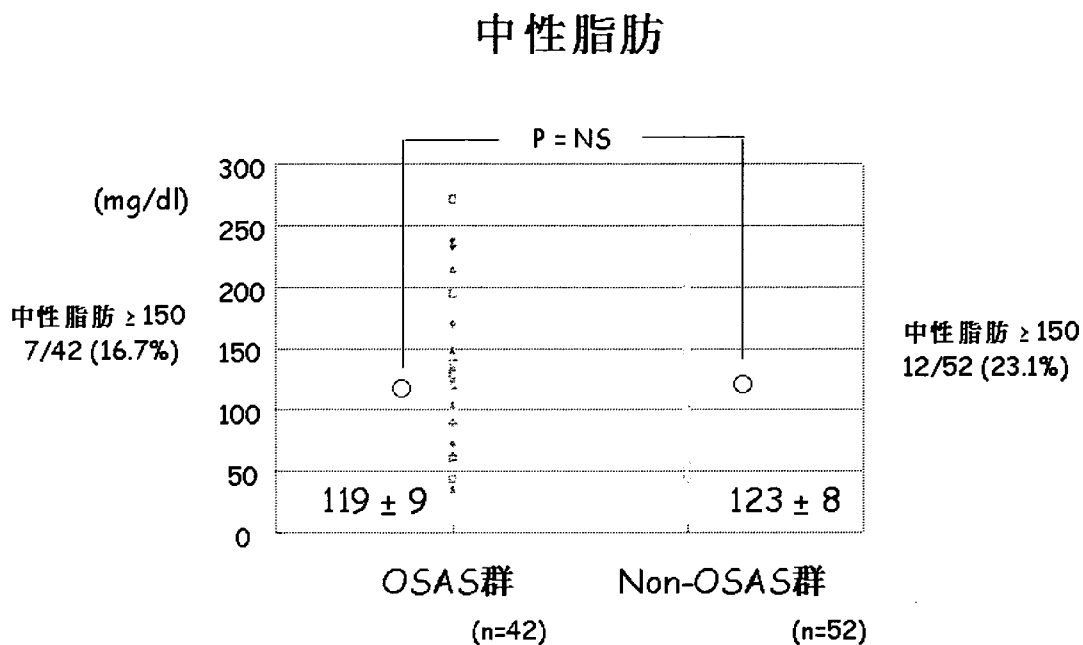


図 5. 血清中性脂肪値の比較

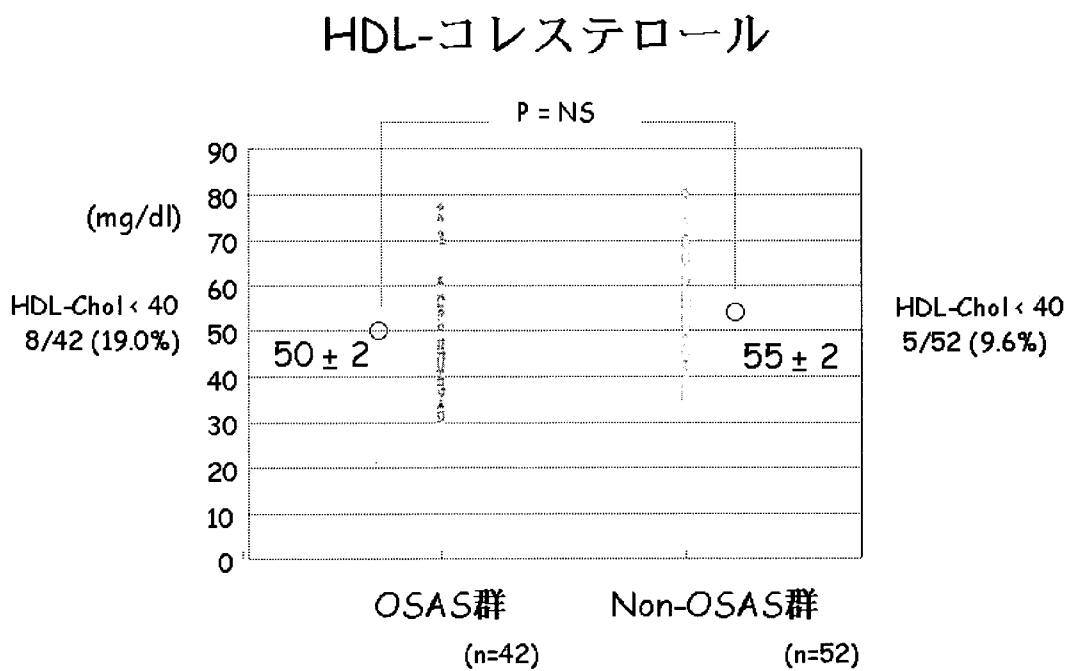


図 6. 血清 HDL-コレステロール値の比較

表 2. 対象症例の血圧、代謝異常

	OSAS (n = 42)	non-OSAS (n = 52)	P value
Systolic blood pressure (mmHg)	131 ± 3	125 ± 1	< 0.05
Diastolic blood pressure (mmHg)	77 ± 2	77 ± 1	NS
No. of subjects who had high blood pressure	19 / 42 (45.2%)	8 / 52 (15.4%)	< 0.01
Serum triglycerides (mg/dl)	126 (35~271)	117 (40~244)	NS
Serum total cholesterol (mg/dl)	182 ± 5	189 ± 4	NS
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	50 ± 2	55 ± 2	NS
No. of subjects who had dyslipidemia	20 / 42 (47.6%)	13 / 52 (25.0%)	< 0.05
Fasting plasma glucose (mg/dl)	111 ± 6	93 ± 3	< 0.05
No. of subjects who had hyperglycemia	14 / 42 (33.3%)	5 / 52 (9.6%)	< 0.01
HOMA-R	3.7 ± 0.4	2.5 ± 0.2	< 0.05
No. of subjects who had at least two of the following: hypertension, hyperglycemia and dyslipidemia	8 / 42 (19.0%)	2 / 52 (3.8%)	< 0.05

## 2つ以上の異常を持つ割合

1. 中性脂肪  $\geq 150$  mg/dl and/or HDL-コレステロール  $< 40$  mg/dl
2. 収縮期血圧  $\geq 130$  mmHg and/or 拡張期血圧  $\geq 85$  mmHg
3. 空腹時血糖  $\geq 110$  mg/dl

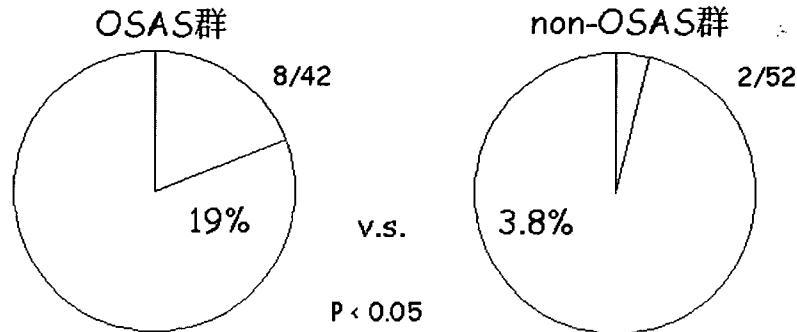


図 7. 血圧高値・血清脂質異常・高血糖のうち 2 つ以上の項目の異常を認めるものの割合

### D. 考察

MS についてはいくつかの診断基準が存在するが、本邦の基準では内臓脂肪蓄積の存在が必要条件とされている。従来 BMI が肥満度を評価する指標として使われてきたが、その心血管疾患の予測指標としての信頼性について疑問が呈されてきていることもその背景にあると考えられる。心・脳血管疾患の危険因子の本態がインシュリン抵抗性にあるという仮説が MS の概念に取り入れられてきており、当研究の結果は OSAS が MS の構成要素になるか否かを検討する意義があることを示唆している。OSAS と特に脳血管疾患の関係を考

える上で、諸外国と比較し本邦の脳血管障害による死亡率の高さは心血管障害による死亡率の低さと対照的である。その傾向は高血圧治療の普及した現在も存在し、久山町研究によれば心血管疾患及び脳梗塞の最大の危険因子は 1960 年代には高血圧であったのが 90 年代には糖尿病となっている。また脳卒中の発症者の半数は高血圧治療中に発症しており、心・脳血管疾患の予防においてはより一層の研究と介入が必要となっている。既に OSAS を有する脳梗塞患者において、CPAP による脳梗塞の二次予防効果が示されている。本邦での内臓脂肪蓄積と独立した危険因



子としての心・脳血管疾患の発症及び予後における OSAS の研究は、MS の概念にさらに新しい知見を加える可能性があると考ええる。

#### E. 結論

閉塞型睡眠時無呼吸症候群は、メタボリックシンドローム発症に寄与しうる要因の一つであることが示唆された。メタボリックシンドロームを基盤とする心血管系の合併症予防

の観点からも、閉塞型睡眠時無呼吸症候群の治療を積極的に施行すべきと思われる。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### 4. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群の患者における血中リポ蛋白リパーゼの検討

千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学

巽 浩一郎

##### A. 研究目的

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。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。Peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR) - $\alpha$  は脂肪酸により活性化され、脂肪酸の酸化に参与する遺伝子の転写に参与する核内転写因子である。LPL は血中リポ蛋白を分解し、PPAR- $\alpha$  リガンドを産生する。PPAR- $\alpha$  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。

内皮細胞からは、血中へ LPL が持続的に放出している。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。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。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。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。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 活性に影響しうる。

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。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- $\alpha$  活性に参与し、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。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。

## B. 研究方法

### 対象症例

2003年8月から2004年7月にポリソムノグラフィー (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 によると考えら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/m<sup>2</sup> 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。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/4E 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 未満が統計学的に有意差があると判断した。

## C. 研究結果

### 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 SpO<sub>2</sub> 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。