

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、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 療法を遂行しえた 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)。

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)	26.5 ± 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 (%).

Fig. 1

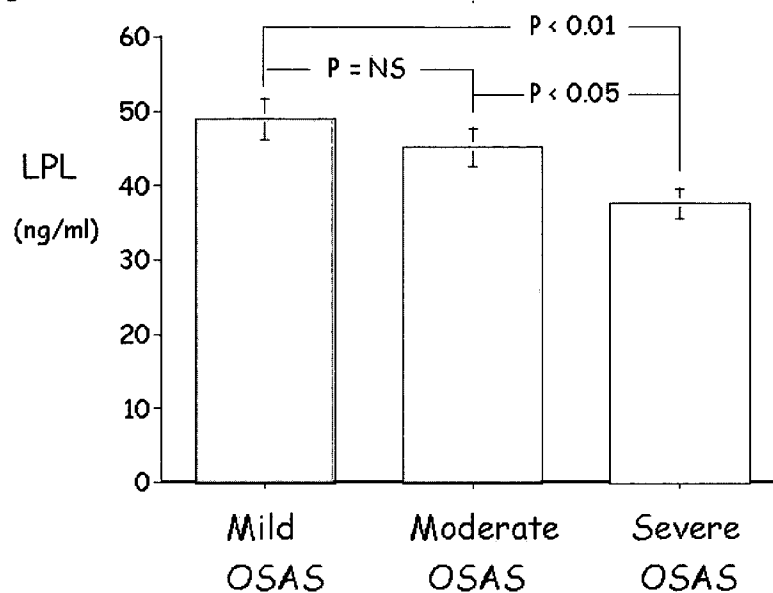


図 1 軽症(mild)、中等度(moderate)、重症(severe)の OSAS 患者群における血清 LPL 濃度。重症 OSAS 群の LPL 濃度が他の群と比較して有意に低値を示した。グラフは平均±SE で示す。

Fig. 2

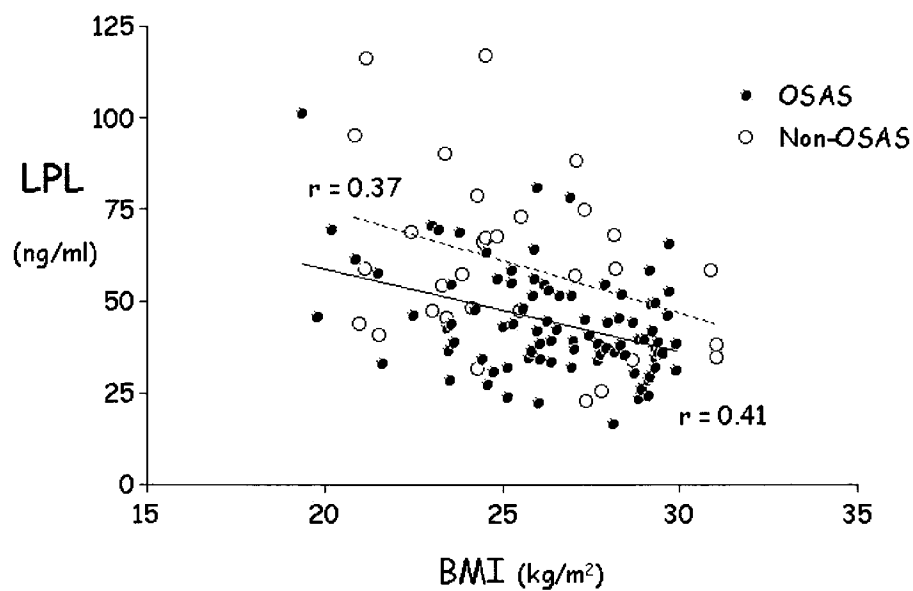


図 2 OSAS 患者群と非 OSAS 患者群の血清 LPL 濃度と BMI との関係

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. 3

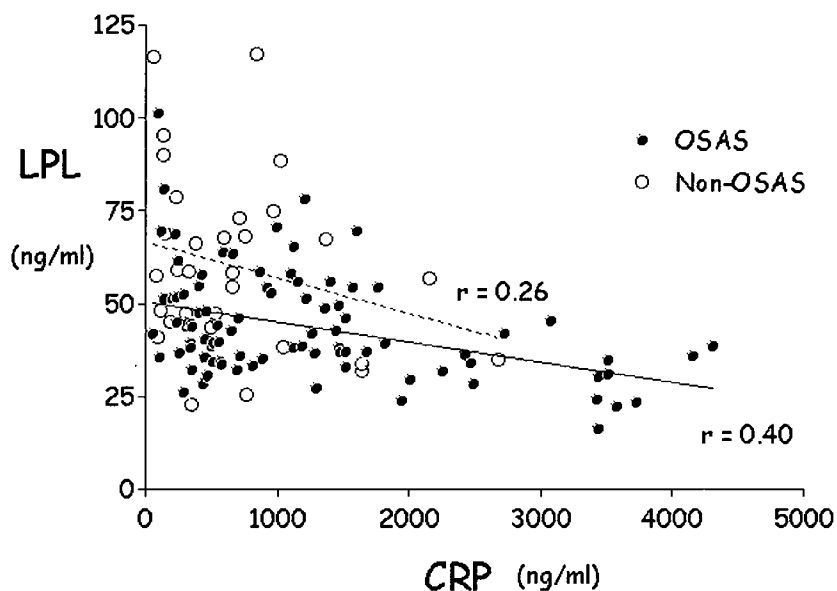


図 3 OSAS 患者群と非 OSAS 患者群における血清 LPL 濃度と CRP 濃度との関係

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 $P < 0.01$ ）。

Fig. 4

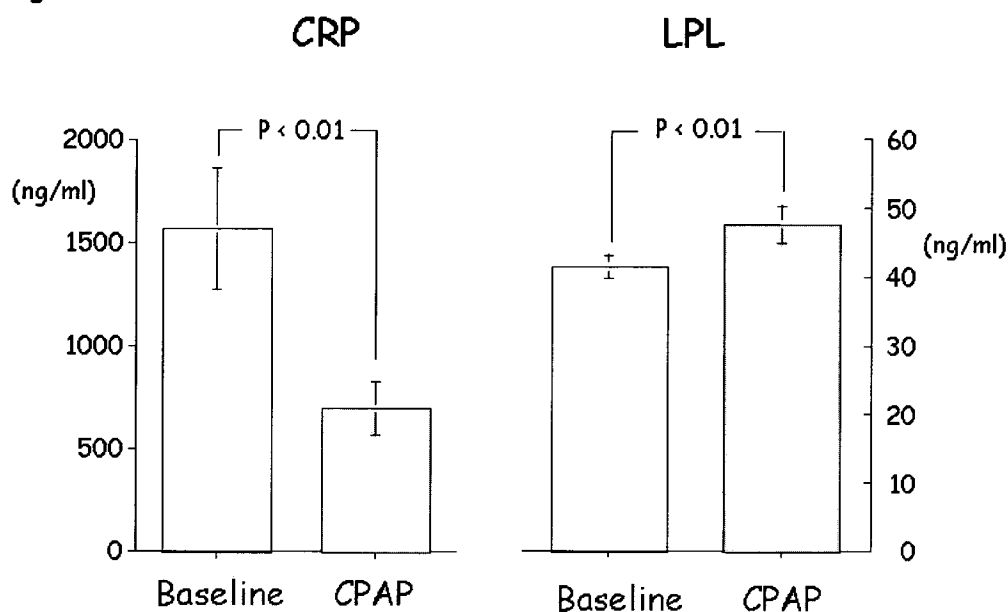


図 4 OSAS 患者群 (n=25) での血中 CRP および LPL 濃度の CPAP 療法による効果。CPAP 治療 3 ヶ月後では、CRP 濃度は減少し、LPL 濃度は増加している。

D. 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、CRP は炎症の非特異的マーカーである。血中 CRP 濃度は OSAS 患者で増加し、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。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。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。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 活性量をある程度反映していると考えられる。

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。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。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。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、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。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。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。

E. 結論

LPL 活性の低下が、OSAS 患者において炎症反応に関連してい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。

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

5. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における高炭酸ガス血症の検討

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

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) の症例がすべて高炭酸ガス血症 ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$) を呈するわけではなく、また、無呼吸の程度が重症の OSAS がすべて高炭酸ガス血症を呈するわけではない。これまでの、主に欧米からの報告では、OSAS 患者の一部に高炭酸ガス血症をみとめ、その頻度は 11~40%といわれている。肥満⁷⁾や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) が高炭酸ガス血症 (肺胞低換気) の要因ともいわれているが、一方で、CPAP 療法は一部の高炭酸ガス血症を伴う OSAS 患者の炭酸ガス貯留を改善することも報告されている。日本人を含むモンゴロイドと欧米人とは人種差があり、欧米からの報告を、日本人 OSAS の病態に当てはめられるかどうかは不明である。

今回、われわれの経験した日本人 OSAS 患者が高炭酸ガス血症を合併する頻度、次に OSAS と高炭酸ガス血症とに直接の関連があるか検討した。CPAP 療法により比較的短期間に動脈血中の炭酸ガス貯留が改善するのであれば、それらの症例では、OSAS の病態と高炭酸ガス血症の存

在は直接の関係があると考えられる。

B. 研究方法 :

2002 年 12 月から 2005 年 12 月までの期間で、睡眠時無呼吸の臨床兆候 (いびきまたは日中眠気) をもつ日本人患者 1399 例に終夜睡眠ポリグラフ Polysomnography (PSG) を施行した。臨床兆候に加えて PSG で $\text{AHI} \geq 5$ を示した OSAS 患者 ($\text{AHI} \geq 5$) 1227 例 (男性 1091 例 女性 136 例 平均年齢 50 ± 1 歳) を対象とした。中枢型無呼吸に伴うチェーンストークス呼吸や心不全、気管支拡張薬を使用している症例は除外した。脊柱後側湾症、横隔神経麻痺、間質性肺炎などにより、明らかな拘束性障害を呈する症例も除外した。呼吸機能検査 (肺活量 (VC)、1 秒量 (FEV_1)、努力肺活量 (FVC)) を標準スパイロメーター (Fudac-60, Fukuda Denshi, Tokyo) を用いて測定し、また、動脈血液ガスを起床後の午前 7 時から 8 時の間に安静臥位の姿勢で採取し、血液ガス分析器 (IL-1312, Milano, Italy) で測定した。 $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ を高炭酸ガス血症と定義した。

OSAS に高炭酸ガス血症が合併する頻度をまず検討した。さらに

PaCO₂ 値に影響を及ぼすと生理学的に考えられる PaO₂、BMI、FEV_{1.0}%、%VC、AHI それぞれの値と PaCO₂ 値との関係を、単回帰分析にて検討した。また各因子を PaO₂ (~60, 60~70, 70~80, 80~90, 90~)、BMI (18.5~25, 25~30, 30~35, 35~40, 40~)¹⁵⁾、%VC (~70, 70~80, 80~90, 90~100, 100~)、FEV₁/FVC (~60, 60~70, 70~80, 80~90, 90~)、AHI (5~15, 15~30, 30~45, 45~60, 60~) の 5 グループに分け、高炭酸ガス血症存在の予想に関して、ロジスティック回帰分析を行った。

2005 年 1 月から 12 月までの期間、高炭酸ガス血症をきたした OSAS 患者に CPAP 療法を施行し、3 ヶ月後に動脈血液ガス分析を再度施行した。在宅での CPAP のタイトレーション

は AutoSet (ResMed, Sydney, Australia) で行い、その後も Auto CPAP 治療を 1 日 4 時間以上、3 ヶ月間で 70%以上の期間施行可能であった症例に関して検討した (n=37)。

C. 研究結果

1. OSAS 群と非 OSAS 群の検討

非 OSAS 群の男女比は、男性が約 3 倍であるのに対し、OSAS 群の男女比は約 8 倍と高値であった (p<0.01)。平均年齢は OSAS 群のほうが高かった。OSAS 群では FEV_{1.0}% や PaO₂ はより低く、BMI は高い傾向にあった。PaCO₂ は両群で有意差がなかった (表 1)。

表 1. OSAS 群と非 OSAS 群の比較

Variables (n = 1227)	AHI ≥ 5 (n = 172)	AHI < 5	P value
Men / Women	1091 / 136	130 / 42	< 0.01
Age, yr	49.9 ± 0.8	45.3 ± 1.1	< 0.01
%VC	100.7 ± 0.5	100.2 ± 1.5	NS
FEV ₁ /FVC, %	82.3 ± 0.2	84.5 ± 0.5	< 0.01
PaO ₂ , mmHg	80.8 ± 0.3	87.8 ± 0.7	< 0.01
PaCO ₂ , mmHg	41.3 ± 0.1	40.8 ± 0.2	NS
AHI, events/h	42.0 ± 0.8	2.2 ± 0.1	< 0.01
BMI, kg/m ²	28.6 ± 0.2	25.0 ± 0.4	< 0.01

値は mean ± SE.

2. 高炭酸ガス血症

高炭酸ガス血症は 13.7% (168 例 / 1227 例) の症例で認められた。男性で 14.3%、女性で 8.2%であったが、その頻度に関して、有意な性差はな

かった。高炭酸ガス血症を呈する群はわずかに%VC が低く、一方で FEV_{1.0}%は差がなかった。高炭酸ガス血症を呈する群では PaO₂は低く、BMI、AHI が高かった (表 2)。

表 2. 高炭酸ガス血症を呈した群と呈さなかった群の比較

Variables (n = 1059)	PaCO ₂ ≤ 45 mmHg (n = 168)	PaCO ₂ > 45 mmHg	P value
Men / Women	935 / 124	156 / 12	NS
Age, yr	50.0 ± 0.4	49.3 ± 1.0	NS
%VC	100.8 ± 0.5	97.5 ± 1.5	< 0.05
FEV ₁ /FVC, %	82.9 ± 0.2	82.5 ± 0.5	NS
PaO ₂ , mmHg	81.9 ± 0.3	73.9 ± 0.8	< 0.01
PaCO ₂ , mmHg	40.4 ± 0.1	47.4 ± 0.2	< 0.01
AHI, events/h	39.3 ± 0.8	58.8 ± 2.0	< 0.01
BMI, kg/m ²	28.2 ± 0.2	31.1 ± 0.6	< 0.01

値は mean ± SE.

3. 高炭酸ガス血症の頻度と予測因子

単回帰分析で PaO₂ (r=-0.35、p<0.01)、BMI (r=0.16、p<0.01)、AHI (r=-0.35、p<0.01) が PaCO₂ と相関を示した。一方で、%VC (r=-0.06 p<0.01) と FEV_{1.0}% (r=-0.03、p=NS) は PaCO₂ と相関

関係はなかった (図 1~4)。ロジスティック解析では、PaO₂、AHI が独立した高炭酸ガス血症の予測因子 (p<0.0001) であった (図 1、図 5)。BMI は予測因子となる可能性 (p<0.0519) があるが、%VC や FEV_{1.0}%は予測因子でなかった。

Fig. 1

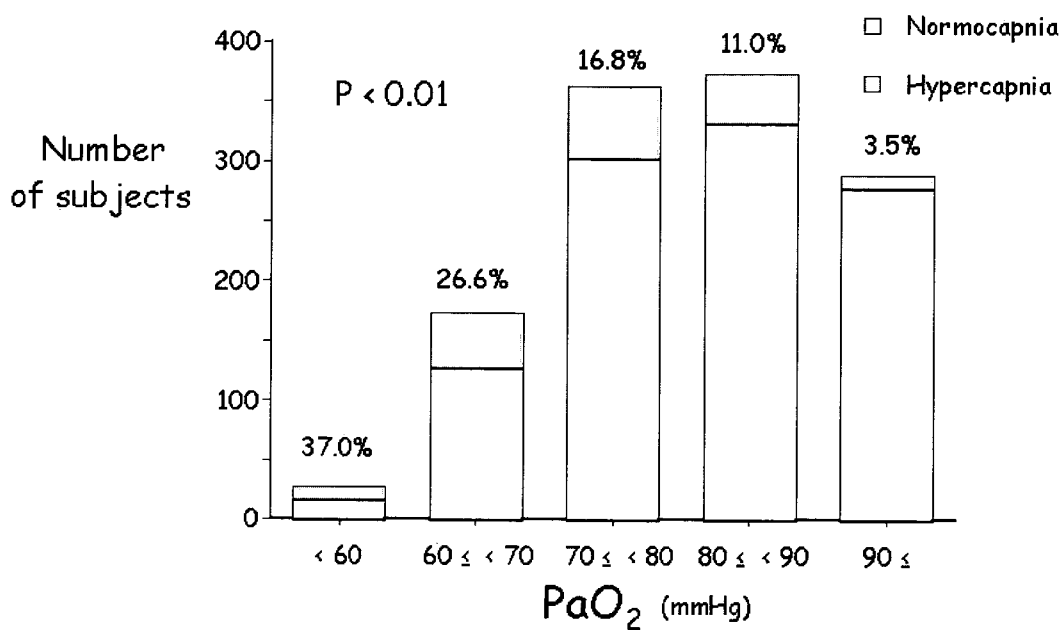


図 1. PaO₂ で分類した時の高炭酸ガス血症を呈する症例の頻度

Fig. 2

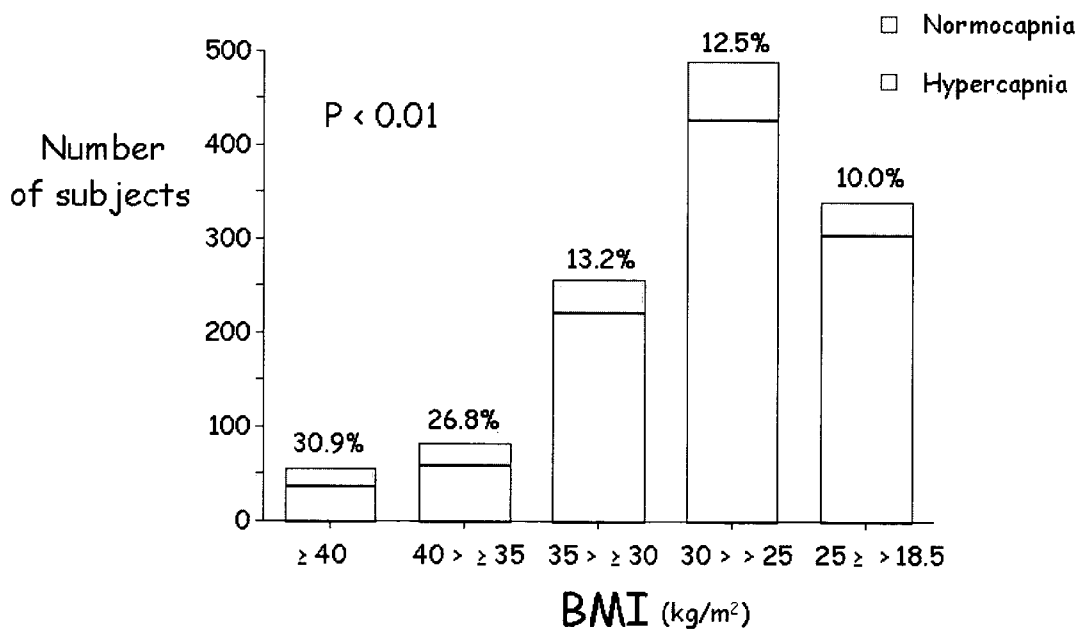


図 2. BMI で分類した時の高炭酸ガス血症を呈する症例の頻度

Fig. 3

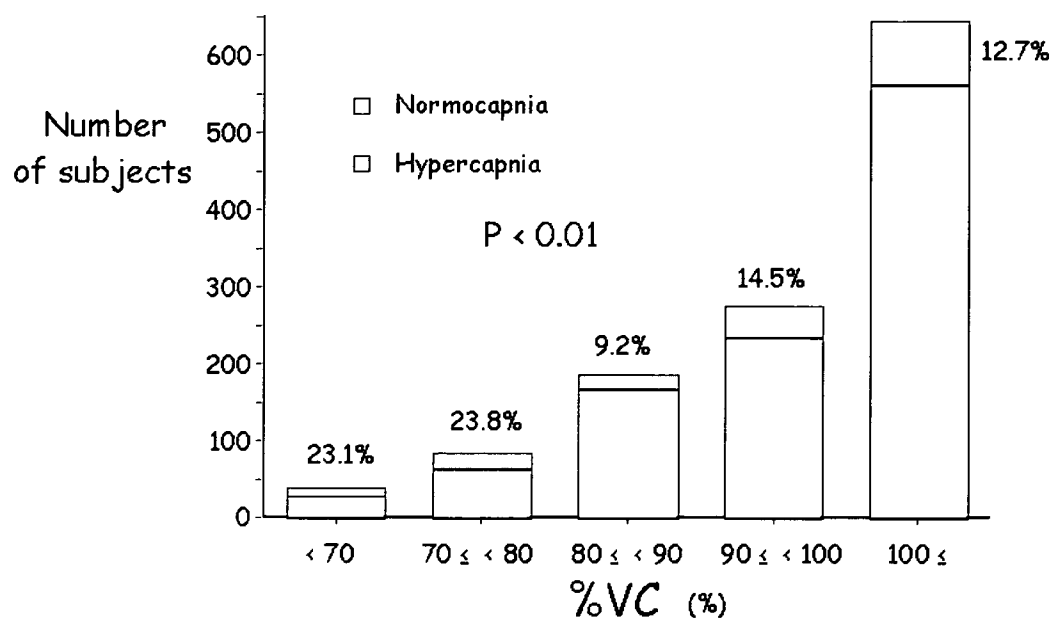


図 3. %VC で分類した時の高炭酸ガス血症を呈する症例の頻度

Fig. 4

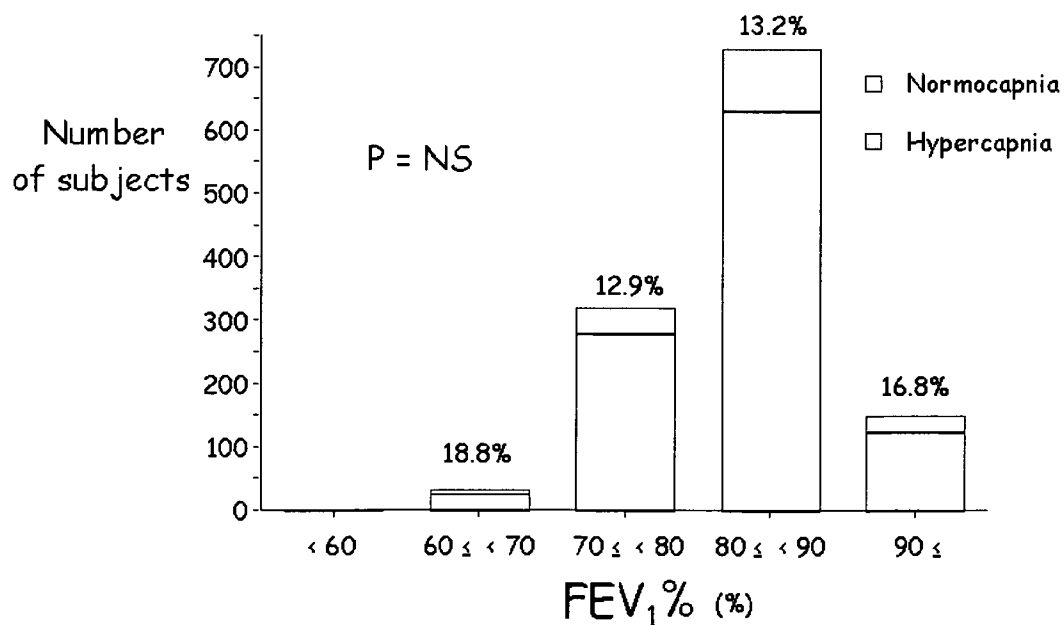


図 4. FEV_{1.0}%で分類した時の高炭酸ガス血症を呈する症例の頻度

Fig. 5

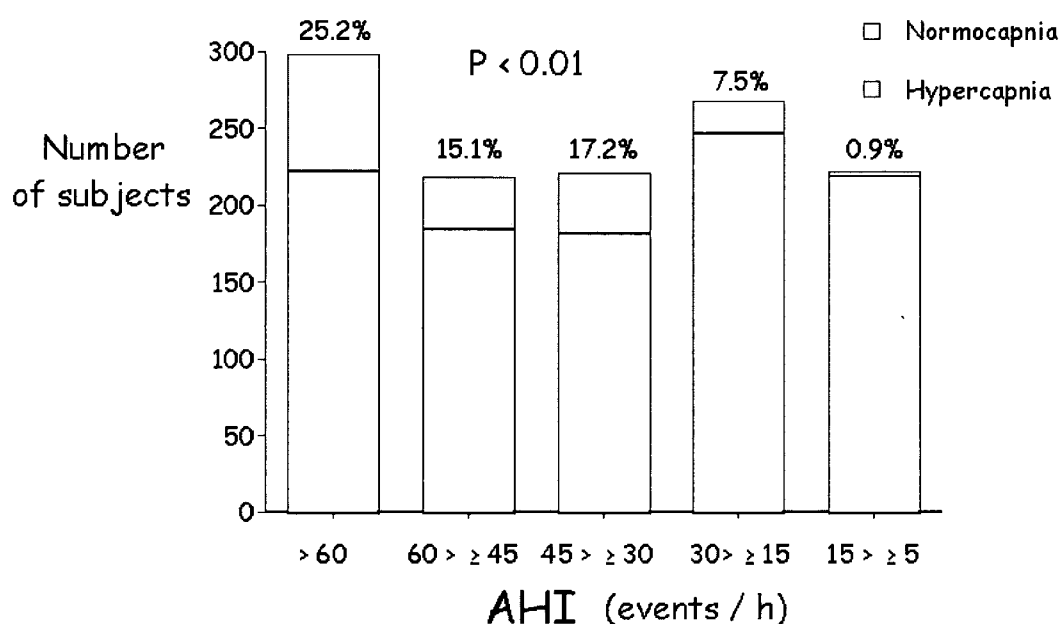


図 5. AHI で分類した時の高炭酸ガス血症を呈する症例の頻度

4. CPAP 療法での PaCO₂ の変化

CPAP 療法を施行した症例を 2 群に大別した。CPAP 施行後 PaCO₂ ≥ 5 mmHg の改善を示すものを反応良好群、PaCO₂ < 5 mmHg の改善にとどまった群を反応不良群とした (図

6)。反応良好群 (19 例) では反応不良群に比し、性別や年齢、呼吸機能 (%VC や FEV_{1.0}%) 動脈血液ガス (PaO₂、PaCO₂) AHI は差がなかったが、BMI がより低い傾向にあった (表 3)。

表 3. CPAP 療法に対する反応良好群と不良群の対比

Variables	Good responders (n=19)	Poor responders (n=18)	P value
Men / Women	19 / 0	15 / 3	NS
Age, yr	44.4 ± 2.4	48.1 ± 3.2	NS
%VC	97.6 ± 4.8	90.9 ± 3.0	NS
FEV ₁ /FVC, %	84.3 ± 1.3	86.4 ± 1.4	NS
PaO ₂ , mmHg	71.0 ± 2.4	65.3 ± 2.7	NS
PaCO ₂ , mmHg	48.8 ± 0.6	49.2 ± 0.8	NS

AHI, events/h	61.6 ± 6.5	63.2 ± 6.9	NS
BMI, kg/m ²	32.5 ± 1.1	42.4 ± 2.7	< 0.01

値は mean ± SE.

Fig. 6

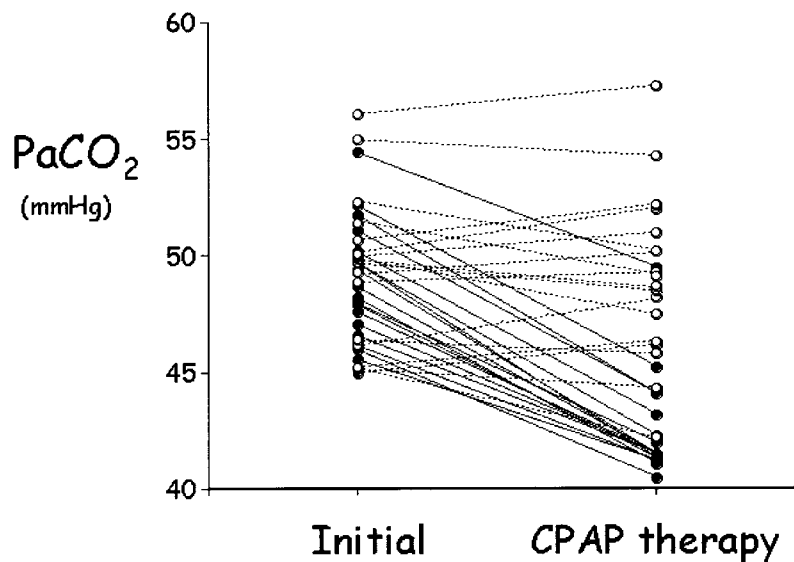


図 6. CPAP 療法に対する PaCO₂ の反応性 ●は反応良好群で、○は反応不良群

D. 考察

今回の検討では OSAS 群の 13.7% に高炭酸ガス血症を認めた。以前の欧米からの報告では、OSAS 患者が高炭酸ガス血症をきたす割合は 11~43%といわれている。1141 人の OSAS 患者を対象とした大規模調査では 11%で、BMI は今回対象とした日本人のほうが著明に低いにもかかわらず、類似した数字となった。

また、高炭酸ガス血症群は有意に BMI と AHI が高く PaO₂ が低い一方

で、%VC や FEV_{1.0}% は差がなかった。ロジスティック解析では AHI と PaO₂ が高炭酸ガス血症存在の予測因子となり、BMI も一部予測因子となる可能性があった。

BMI に関しては欧米人との人種差を考慮しなければならない。アジア人の OSAS 患者は欧米人に比べ、一般に肥満度が低いと考えられている。今回の対象症例の平均 AHI は、高炭酸ガス血症をきたしていた OSAS 群では 31.1/hour、来していな

い OSAS 群では 28.2/hour と、以前の欧米からの報告より低かった。また平均 PaCO₂ が 47.4 mmHg であり、PaCO₂ > 50mmHg であった症例は 13.7% (23 / 168 例) と、より軽症の肺胞低換気症例を対象としたことになる。このことより、本研究の結果が欧米人に当てはまるかどうかは、検討の余地が残る。

今回の結果では、高炭酸ガス血症きたす群で AHI は有意に高く、AHI が高くなるにつれて高炭酸ガス血症を認める頻度も高くなった。過去の欧米の報告では AHI の重症度と高炭酸ガス血症を直接関連付けるものはないが、高炭酸ガス血症をきたす群では、やや PaO₂ や低酸素への換気応答が低いため、より睡眠時無呼吸が重症化しやすいと示唆する報告がある。また、赤柴らは 高炭酸ガス血症きたす群で AHI は高い傾向を示したとしている。

3 ヶ月間の CPAP 治療後の OSAS 患者の約半数で高炭酸ガス血症が改善され、反応良好群では不良群に比べ、BMI が低い傾向にあった。この結果は日中の高炭酸ガス血症の原因の一部が、OSAS の病態自体に存在するかもしれないことを示唆している。今回の研究における問題点は、在宅での CPAP 装着後の血液ガスの経時的評価ができなかったことである。しかし、今回の結果は Rapoport らの報告 (8 人の OSAS 患者に 2 週間 CPAP 療法を行い、4 人の高炭酸

ガス血症の改善をみとめた) と類似していた。彼らによれば、高炭酸ガス血症は日中の換気と睡眠時の肺胞低換気との均衡のうえにあり、CPAP 療法により睡眠時無呼吸が改善されることで、日中の高炭酸ガス血症が改善される。一方、OSAS において、まだ高炭酸ガス血症にいたるメカニズムが解明されていない部分があり、それが CPAP 療法によって改善されない部分の原因と考えられる。また、今回の結果より反応不良群では BMI がより高いことから、肥満に関連する呼吸筋の疲労が上気道の抵抗を増やし、炭酸ガス貯留の要因となっている可能性があると考えられた。

低酸素、特に間欠的低酸素は呼吸調節に関連するホルモンの産生や放出に影響することがすでに知られている。例として、TNF- α 、セロトニン、レプチン、オレキシンが挙げられる。高炭酸ガス血症に関連して、レプチンノックアウトマウスは肥満や高炭酸ガス貯留を認め、高炭酸ガスへの換気応答が低くなるとされている。今回の検討でも CPAP 療法に対して PaCO₂ の低下が認められなかった群の BMI は高かった。肥満に関連したサイトカインやホルモンが、高炭酸ガス血症をきたす OSAS 患者の CPAP 療法への反応に影響を及ぼしている可能性はある。

一方、今回の解析では COPD は高炭酸ガス血症をきたす必須の因子でなかった。COPD を疑う症例をあえ

て除外はしなかったが、FEV₁/FVC が 60%以下の症例はなかった。気流制限 (FEV₁% < 70%) を認めたのは 3.5% (6/168 例) で、日本では OSAS と COPD の合併 (Overlap Syndrome) は稀と考えられた。

E. 結論

OSAS 患者の高炭酸ガス血症をきたすさまざまな仮説が提唱されている。今回の結果からは OSAS 患者の一部がどうして高炭酸ガス血症をきたすのか、まだ解明できない点も多いが、OSAS 自体が高炭酸ガス血症を引き起こす可能性が示された。

今後の課題として CPAP 治療にて日中の眠気や AHI が改善したにも

かかわらず、PaCO₂ が改善しなかった症例についてのさらなる検討が挙げられる。今日、肺泡低換気症候群については単なる酸素吸入・CPAP 療法ではなく、Bilevel pressure support ventilation (NIPPV) が普及しつつあり、今後 CPAP 治療反応抵抗群については、NIPPV 装着の検討が必要と考えられる。

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

6. 経鼻持続気道陽圧療法が重症閉塞型睡眠時無呼吸患者の心拍数に与える影響と血圧に対する長期効果

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

陳 和夫

A. 研究目的

2003年の米国7次高血圧合同委員会の報告では睡眠時無呼吸は高血圧の特定可能な原因の一つと認定された(Chobanian AV, et al. *Hypertension* 2003; 42:1206)。また、多くの無作為比較試験より経鼻持続陽圧(nCPAP)療法は閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の血圧を有意に低下させることは明らかになっているが、いずれの報告もnCPAP使用3ヶ月程度の結果であり、Gilesらも長期間のCPAPの降圧効果に対する報告が乏しいと報告している(Giles TL, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25:1)。長期間の経過観察の報告の欠如に加えて、何時間のnCPAP治療が有意に血圧を低下させるかは明らかでなかった。本研究の目的はnCPAPの長期の降圧効果と、降圧に必要なnCPAPの使用時間を明らかにすることであった。また、近年、心拍数は予後を左右する一因子となっているが、重症閉塞型無呼吸患者の心拍数に対するnCPAPの効果は明らかでない。本研究では重症閉塞型無呼吸患者の心拍数に対するnCPAPの治療効果を明らかにすることも目的とした。

B. 研究方法

- (1) 66名(平均年齢51歳、1時間あたりの無呼吸低呼吸数50回)のnCPAP治療中のOSAS患者を3年間の経過で血圧を毎月観察した。
- (2) 62名(平均年齢51歳、1時間あたりの無呼吸低呼吸数48回)のOSAS患者を、心拍数をnCPAP前とCPAP使用3-4日目にホルター心電図にて測定した。

C. 研究結果

- (1) 600日目の観察で拡張期血圧が5.9 mmHg, 1000日目の観察で4.6 mmHg有意に低下していた($p=0.0006$)。収縮期血圧は有意な変化は示さなかった(図1)。

次に何時間のnCPAP治療により降圧効果が得られるかを調べたところ、1日平均3時間以上使用した46人では拡張期血圧が7.4 mmHg有意($p<0.0001$)に低下していたが、3時間未満の使用群では変化がなく、収縮期血圧はいずれの群も有意な変化はなかった(図2)。また、nCPAPを3時間以上使用した群でも、高血圧症が無い患者群においてはnCPAPによる有意な血圧の低下は見られなかった(図3)。

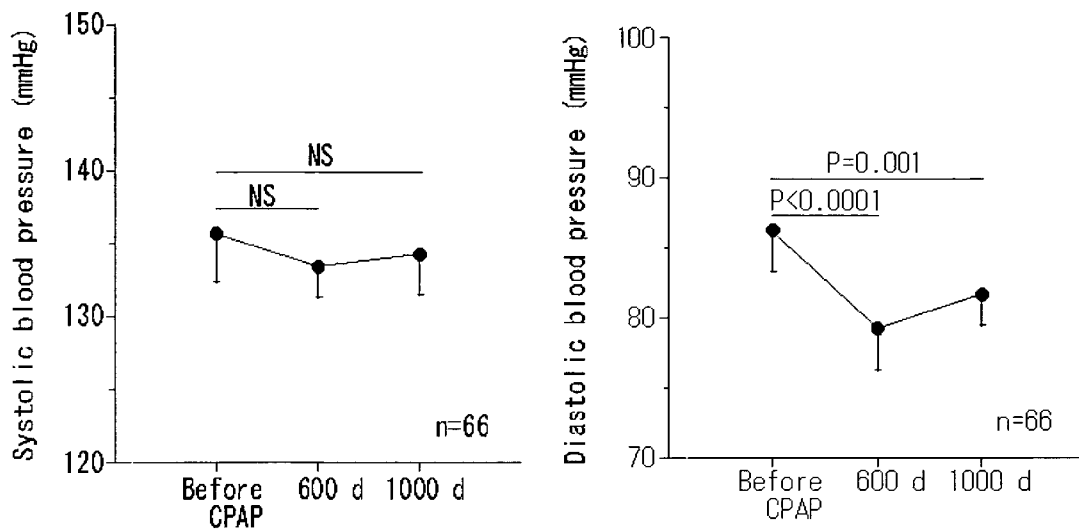


図 1. nCPAP 長期療法の収縮期・拡張期血圧に及ぼす効果

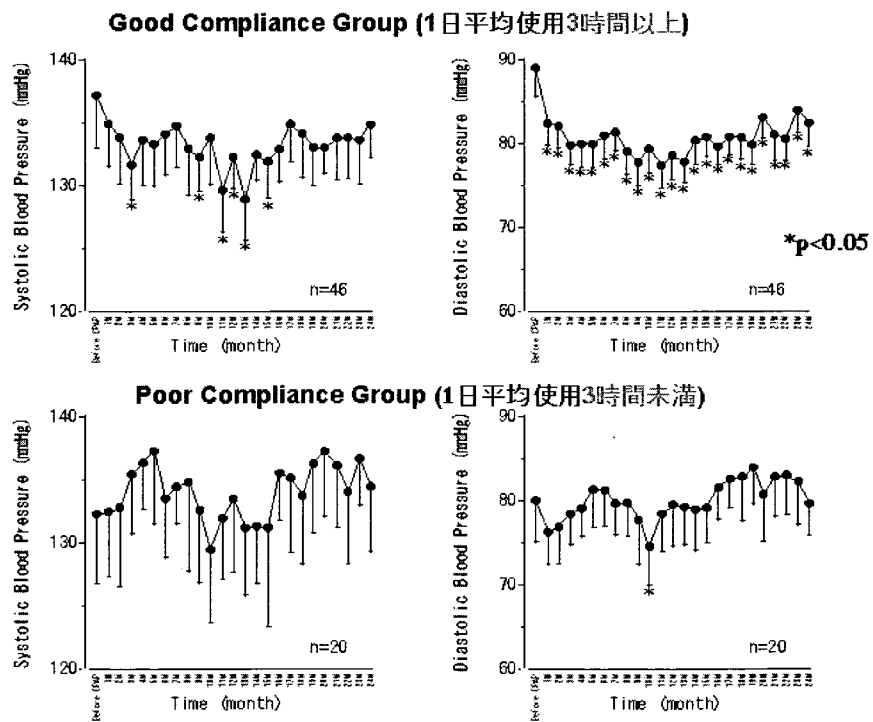


図 2. nCPAP 使用時間と血圧に及ぼす効果

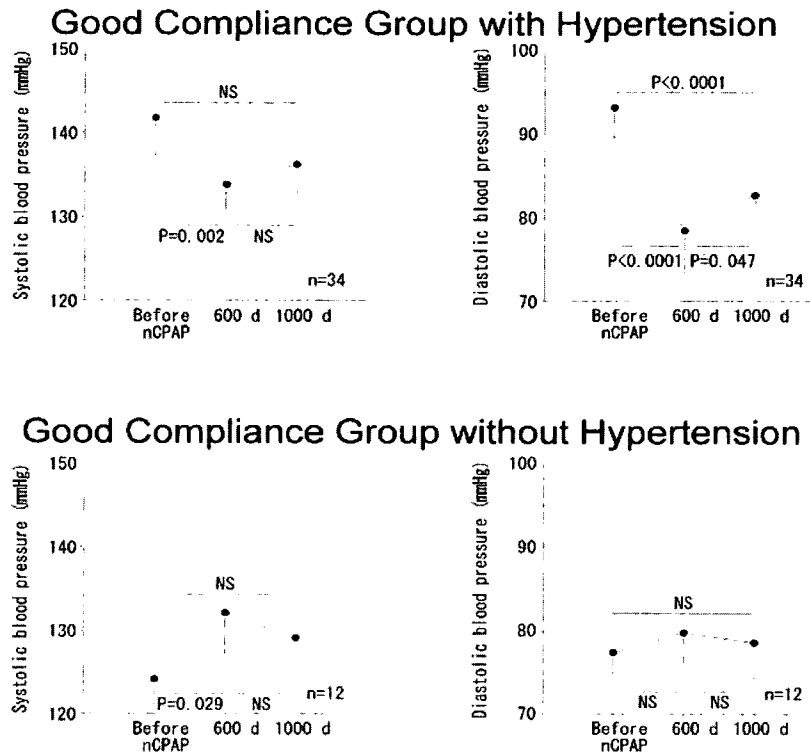


図 3. nCPAP 3 時間以上使用群の高血圧症の有無による CPAP の血圧に及ぼす効果

高血圧症患者群において、服薬が無い群では、nCPAP 使用にて、収縮期、拡張期いずれの血圧も低下した。また、降圧薬服薬がある群の高血圧患者群においても、nCPAP の 1 日 3 時間以上の使用は拡張期血圧を有意

に低下させていた (図 4)。すなわち重症 OSA 患者には血圧降下剤に抵抗性の高血圧があり、1 日平均 3 時間以上の nCPAP 治療は少なくともその一部の拡張期血圧を有意に低下させる可能性がある (図 5)。

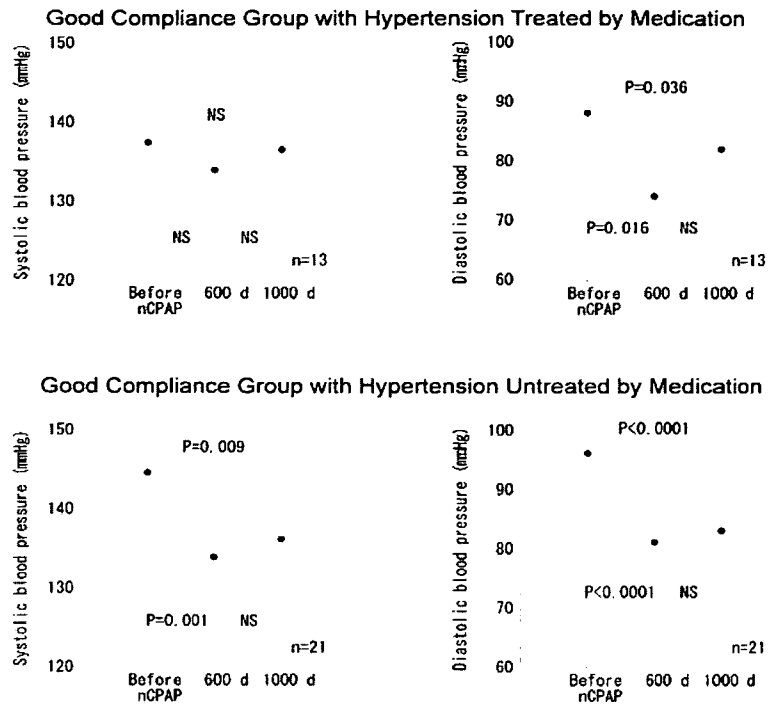


図 4. 降圧薬服薬の有無と nCPAP の血圧に及ぼす影響

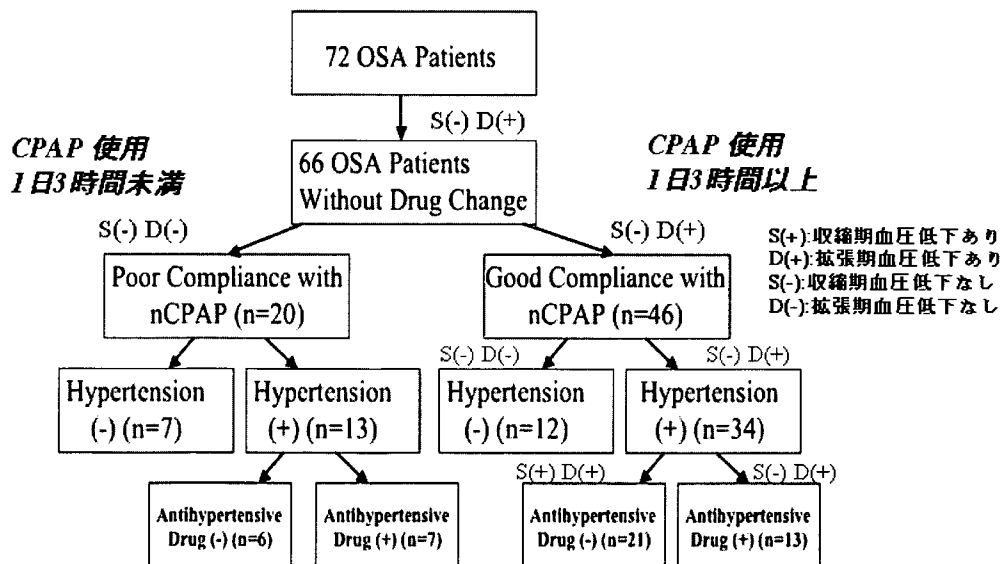


図 5. nCPAP 使用の有無、高血圧症の有無、降圧薬服薬の有無と nCPAP による降圧効果