

を、睡眠環境比較条件として暗所（通常）睡眠を設定した。1,000ルクス環境は室内灯および蛍光灯（昼白色）デスクスタンド（SQ826S, Panasonic社製）を用いて照明し、かつ照度計を用いて1,000ルクスであることを症例毎に確認した。検査前夜は十分な睡眠を取るよう指導し、検査当日は睡眠環境を症例毎にランダムに振り分けた。一晩の休息夜をはさんで、クロスオーバーでもう一方の睡眠環境のもと自宅で寝させた（表1）。

表1. プロトコール

1日目	2日目	3日目	4日目
	検査日	休息夜	検査日
十分睡眠をとる	通常（暗所）睡眠	十分睡眠をとる	照明下睡眠
	照明下睡眠		通常（暗所）睡眠

呼吸および睡眠覚醒モニター：それぞれの条件下における睡眠中の呼吸を終夜モニターする。睡眠呼吸障害の評価には脳波計、鼻口気流、胸腹壁運動などを含む終夜睡眠ポリグラフ検査が標準的手法であるが、被検者の心理的ストレスをできるだけ排除し、自然睡眠に近い状況を作るために簡易型呼吸循環モニター（LS-300, フクダ電子社製）を用いて呼吸をモニターした。睡眠潜時および一晩の総睡眠時間はアクチグラフ（米国AMI社製）を用いて算出した。アクチグラフは腕時計構造の超小型加速度センサーであり、睡眠ステージまでは区別することはできないが、睡眠・覚醒判定は十分信

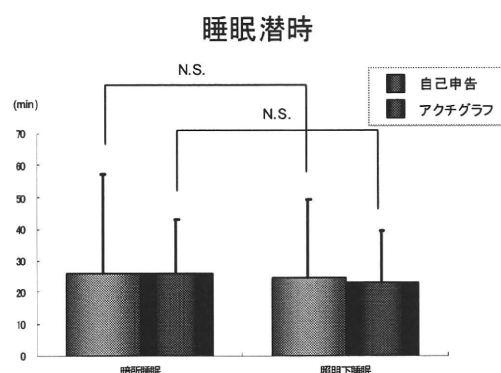
頼できるものである。

解析：自己申告およびアクチグラフより算出された睡眠潜時、さらにはLS-300から得られた無呼吸低呼吸指数（Apnea-Hypopnea index; AHI）を両条件下睡眠で比較した。AHIはLS-300の呼吸波形をマニュアル解析で行い、総無呼吸低呼吸イベント数をアクチグラフで算出した総睡眠時間で除した値とした。両睡眠環境におけるこれらのパラメーターの統計学的比較はSPSS version 10.0 for Windows software (SPSS, Chicago, IL)を用いて行った。

C. 研究結果

暗所睡眠と照明下睡眠の両条件下で、自己申告による睡眠潜時およびアクチグラフから得た睡眠潜時に有意な差を認めなかった（図1）。

図1. 睡眠潜時



AHIは暗所睡眠に比較して照明下睡眠で有意に高値を示した (5.0 ± 2.4 vs. 8.4 ± 4.6 , mean \pm SD, respectively, $p < 0.01$) (図2)。暗所睡眠に比較

して照明下睡眠では AHI が 100%以上増加した症例が 5 例存在し (図 3)、なかには AHI が 3.5 から 11.4 まで上昇している症例も存在した。

図 2. それぞれの睡眠環境における

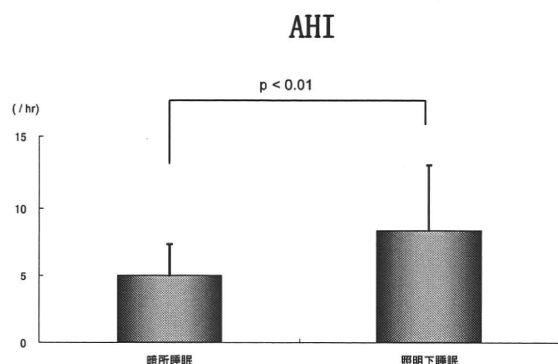
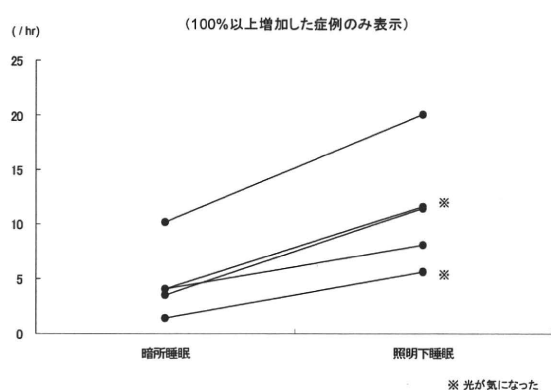


図 3. それぞれの睡眠環境における AHI (100%以上増加した症例のみ)



D. 考察

いびきや日中の過度の眠気を認めない健常男性においては、1,000 ルクス照明下ストレス睡眠は暗所 (通常) 睡眠と比較して睡眠潜時に影響を及ぼさなかったが、睡眠呼吸障害を有意に悪化させた。さらに光ストレスに対する睡眠時呼吸の反応性には個人差

が認められ、100%以上 AHI が増悪する症例も存在した。

検査直後の問診では照明が気になり寝付きが悪かったと回答した症例もあれば、全く気にならなかったと回答した症例もあり、光ストレスに対する感受性に個人差が存在すると思われる。AHI が 100%以上増悪した 5 症例のうち 2 例のみが光が気になり寝付きが悪かったと答え、残り 3 例では全く気にならなかったと回答している。以上のことは光に対するストレスの自覚が睡眠呼吸障害の悪化に直接的な関連を持たないことを示唆しているかもしれない。

1,000 ルクス照明下ストレス睡眠が睡眠呼吸障害を悪化させる機序は今回の検討から明らかにすることはできないが、1,000 ルクス照明下では心拍数が増加することが知られており、1,000 ルクス照明が生体に何らかの生理学的変調をきたしていることは間違いないと思われる。推測の域を出ないが、光による頻回の arousal が呼吸不安定性や上気道の collapsibility を増悪させた可能性がある。また光に対する arousability にも個人差が存在するのではないかと我々は考えている。

E. 結論

いびきや日中の過度の眠気を認めない健常男性においては、1,000 ルクス照明下ストレス睡眠は睡眠潜時に影響を及ぼさなかったが、睡眠呼吸障害を有意に悪化させた。さらに光スト

レスが睡眠時呼吸に与える影響には個人差が存在する可能性が示唆された。

引用文献

- 1) Guilleminault, C. and M. Rosekind (1981). "The arousal threshold: sleep deprivation, sleep fragmentation, and obstructive sleep apnea syndrome." Bull Eur Physiopathol Respir 17(3): 341-349.
- 2) Haraldsson, P. O., C. Carenfelt, et al. (1992). "Preliminary report: validity of symptom analysis and daytime polysomnography in diagnosis of sleep apnea." Sleep 15(3): 261-263.
- 3) Ip, M. S., B. Lam, et al. (2001). "A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong." Chest 119(1): 62-69.
- 4) Persson, H. E. and E. Svanborg (1996). "Sleep deprivation worsens obstructive sleep apnea. Comparison between diurnal and nocturnal polysomnography." Chest 109(3): 645-650.
- 5) Young, T., M. Palta, et al. (1993). "The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults." N Engl J Med 328(17): 1230-1235.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Jacono F, Loparo K, Strohl, KP, **Kimura H**. Differences in breathing patterning during wakefulness in patients with mixed-apnea dominant vs. obstructive-dominant sleep apnea. Chest in press.
- 2) Yamauchi M, **Kimura H**, Strohl KP. Mouse models of apnea: strain differences in apnea expression and its pharmacologic and genetic modification. Adv Exp Med Biol. 669:303-307, 2010.
- 3) **Kimura H**, Toga H, Yamaya M, Mishima M, Nukiwa T, Kudo S. Current situations and issues in respiratory medicine in Japan. Japan Medical Association Journal 53:178-184, 2010.
- 4) 友田恒一, 吉川雅則, **木村 弘**. 呼吸器慢性炎症における食物繊維の役割. 分子呼吸器病 14 : 64-65, 2010.
- 5) 吉川雅則, **木村 弘**. 包括的リハビリテーションー運動・栄養療法を含めて. 呼吸 29 : 440-443, 2010.
- 6) 浜崎直樹, 今井照彦, 柴五輪男, 北村友宏, 仲川房幸, 空照洋, 林田幸治, 鴻池義純, 平井都始子, **木村 弘**. CPI モードと CHA モードを用いた Sonazoid 造影超音波が腫瘍血流信号描出に有用であった肺扁平上皮癌の 1 例. Jpn J Med Ultrasonics

- 37 : 25-30, 2010.
- 7) 浜崎直樹, 今井照彦, 鴻池義純, 平井都始子, **木村 弘**. 胸部領域への超音波法の応用. *Jpn J Med Ultrasonics* 37 : 251-262, 2010.
- 8) 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, **木村 弘**. 抗酸菌感染症の免疫学的診断法. *日本臨牀増刊号* 68:161-164, 2010.
- 9) 友田恒一, **木村 弘**. 急性呼吸不全と慢性呼吸不全. *Medical Practice* 27:584-590, 2010.
- 10) 福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, **木村 弘**. COPD の栄養管理. *呼吸器&循環器ケア* 10 : 32-36, 2010.
- 11) 吉川雅則, **木村 弘**. 喫煙とやせ. *呼吸器内科* 17 : 570-576, 2010.
- 12) **木村 弘**, 濱田 薫. 呼吸器領域の新しい薬物療法: 作用機序と使用の実際. *肺高血圧症薬-PDE5 阻害薬*. *日内会誌* 99: 31-36, 2010.
- 13) 山内基雄, **木村 弘**. 睡眠時無呼吸症候群の発生機序. *日本胸部臨床* 69:584-591, 2010.
- 14) 山内基雄, **木村 弘**. 睡眠時無呼吸症候群-歴史的展開と研究の最先端-. *THE LUNG perspectives* 18 : 14-17, 2010.
- 15) 藤田幸男, 吉川雅則, **木村 弘**. 栄養管理-慢性呼吸不全患者・人工呼吸管理中の患者に対して. *medicina* 47: 1453-1456, 2010.
- 16) **木村 弘**, Hossein A G, 花岡正幸, 田邊信宏. これからの肺高血圧症治療. *Progress in Medicine* 30:119-124, 2010.
- 17) 吉川雅則, **木村 弘**. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における栄養障害の病態と対策. *日本臨床栄養学会雑誌* 32 : 3-10, 2010.
- 18) **木村 弘**, 吉川雅則. 全身性疾患としての COPD. *日本医師会雑誌* 138: 2505-2509, 2010.
- 19) 児山紀子, 山本佳史, 本津茂人, 吉川雅則, **木村 弘**. 所在の変わる皮膚および関節の疼痛を訴えた肺トキソカラ症の 1 例. *Clinical Parasitology* 20:49-51, 2010.
- 20) **木村 弘**. 原発性肺高血圧症. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編. *今日の治療指針*, 医学書院, 東京, 263-265, 2010.
- 21) **木村 弘**, 吉川雅則. COPD の管理と治療-栄養管理. 橋本 修編. *慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のマネジメント改訂版*, 医薬ジャーナル社, 東京, 115-120, 2010.
- 22) 山内基雄, **木村 弘**. 睡眠時無呼吸症候群. 泉 孝英編. *今日の診療のために ガイドライン外来診療* 2010, 日経メディカル開発, 東京, 415-417, 2010.
- 23) **木村 弘**. 肺血栓塞栓症. 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編. *呼吸器疾患最新の治療*, 南江堂, 東京, 375-379, 2010.
- 24) 吉川雅則, **木村 弘**. 慢性呼吸不全患者に対する栄養指導. 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編. *呼吸器疾患最新の治療*, 南江堂, 東京, 456-460, 2010.
- 25) 吉川雅則, **木村 弘**, 友田恒一. 慢性閉塞性肺疾患-栄養療法. 泉孝英編. *新しい診断と治療の ABC*, 最新医学社, 大阪, 152-163, 2010

2. 学会発表

- 1) Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Yamauchi M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, **Kimura H**. Circulating

- ghrelin and adipocytokine levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society International Conference, 2010.
- 2) Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, **Kimura H**. CPAP acceptance and resting awake breathing irregularity in obstructive sleep apnea. American Thoracic Society International Conference 2010.
- 3) Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K, Yamamoto Y, Nakamura A, Yamauchi M, Hamada K, **Kimura H**. Discontinuous feeding with fiber-free diet accelerates elastase-induced emphysema in rats. American Thoracic Society International Conference, 2010.
- 4) Nakamura A, Hamada K, Sakai Y, Matsumoto K, **Kimura H**. Oral administration of a new prostacyclin agonist with a thromboxane synthase inhibitory activity improves bleomycin-induced lung fibrosis. European Respiratory Society Annual Congress, 2010.
- 5) Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Sakuramoto-Tsuchida S, Yamauchi A, Morioka T, Takasawa S, **Kimura H**: Direct effects of intermittent hypoxia on pancreatic beta cell function and proliferation. European Respiratory Society Annual Congress, 2010.
- 6) **木村 弘**, 山谷睦雄. 呼吸器科勤務医/専門医の現状—呼吸器診療医師の増加策をめざした取り組み. 日本呼吸器学会将来計画委員会特別報告, 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 7) 太田浩世, **木村 弘**. β 細胞機能とSAS. (シンポジウム:全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群), 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 8) 中村篤宏, 桜井正樹, 真貝隆之, 三浦幸子, 高濱潤子, 今井照彦, 吉川雅則, 濱田 薫, **木村 弘**. MDCT (multidetected-row CT) による肺高血圧症例の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 9) 須崎康恵, 濱田 薫, 友田恒一, 吉川雅則, **木村 弘**. 肺気腫形成に抑制的な機能を有するT細胞についての検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 10) 友田恒一, 吉川雅則, 久保 薫, 山本佳史, 中村篤宏, 濱田 薫, **木村 弘**. エラスターゼ誘導肺気腫は繊維除去食および欠食で促進する. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 11) 山本佳史, 吉川雅則, 山内基雄, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 児山紀子, 三嶋理晃, **木村 弘**. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の栄養状態および併存症の実態調査. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 12) 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 福岡篤彦, **木村 弘**. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における血中グレリンとアディポサイトカインの検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 13) 山内基雄, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 大西徳信, 中野 博, **木村 弘**. 混合型睡眠時無呼吸は閉塞

- 型睡眠時無呼吸として扱ってよいか？ 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会，2010.
- 14) 玉置伸二，友田恒一，山本佳史，児山紀子，山内基雄，吉川雅則，濱田 薫，木村 弘. 当院における肺非結核性抗酸菌症の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会，2010.
- 15) 田村猛夏，田村 緑，久下 隆，岡村英生，塚口勝彦，畠山雅行，徳山 猛，成田亘啓，木村 弘. アスベスト検診で発見された肺がん症例の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会，2010.
- 16) 太田浩世，木村 弘. 低酸素における臍臓 β 細胞障害. (シンポジウム：SAS と糖尿病). 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会，2010.
- 17) 大西徳信，上森栄和，中井正之，千崎 香，伊藤典子，中野 博，木村 弘. 睡眠時無呼吸症候群診断後の末端肥大症の合併発見例について. 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会，2010.
- 18) 山内基雄，玉置伸二，吉川雅則，大西徳信，中野 博，木村 弘. CPAP acceptance 予測因子としての覚醒時呼吸不規則性の可能性. 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会，2010.
- 19) 藤田幸男，吉川雅則，山本佳史，友田恒一，福岡篤彦，山内基雄，児山紀子，玉置伸二，木村 弘. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の骨塩量と QOL および運動能との関連. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会，2010.
- 20) 福岡篤彦，鴨川浩二，西林季美，中森和里，岩井一哲，山本夏子，甲斐吉郎，国松幹和，吉川雅則，木村 弘. 「笑いヨガ」の呼吸リハビリテーションへの応用のための基礎検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会，2010.
- 21) 鴨川浩二，福岡篤彦，中森和里，西林季美，岩井一哲，山本夏子，甲斐吉郎，国松幹和，吉川雅則，木村 弘. 「笑いヨガ」の COPD 患者の QOL、うつおよび不安状態に及ぼす影響の臨床的検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会，2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他

6. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血漿プロテオミクス解析 に関する研究

研究分担者 異 浩一郎

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 教授

研究要旨

【目的】睡眠時無呼吸症候群の病態およびその併存症の病態生理は何らかの形で分子病態の変化として表されると考えられる。プロテオミクスは、分子病態を評価する一つの方法である。肥満を伴った重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群にて、何らかのプロテオミクス変化が血漿中に現れるという仮説を検討した。【方法】無呼吸指数が 60 以上で BMI が 35 を超える高度肥満を伴っていた最重症の睡眠時無呼吸症候群症例と、睡眠時無呼吸がなく BMI が 25 未満の肥満のなかったコントロール症例を選択し、血漿蛋白に関して LC-MS/MS 法により検索した。【結果】炎症反応と免疫反応に関係していると想定される多くのタンパク質に関して、睡眠時無呼吸症候群とコントロール群との間で差異が認められた。補体関係のタンパク質、急性反応性蛋白質である ceruloplasmin および amyloid P-component の上昇が睡眠時無呼吸症候群で認められた。急性反応性蛋白質である inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1 と H2 は睡眠時無呼吸症候群で減少していた。gelsolin, N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase, pigment epithelium-derived factor and zinc-alpha-2-glycoprotein も、睡眠時無呼吸症候群で減少していた。【結論】睡眠時無呼吸症候群における血漿プロテオミクスの変化は、その免疫反応、炎症反応修飾の結果であり、病態生理の結果であると想定された。単一の分子マーカーの検出はできず、睡眠時無呼吸症候群の病態生理には多くの炎症・免疫蛋白の変化が関与していることが示された

A. 研究目的

日本における閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の有病率は不明であるが、欧米と同様であれば、4~6%とかなりの高率であることが推定される。OSAS は睡眠中に一過性の低酸素血症エピソードが繰り返し起こる病態である。OSAS 合併症で最も問題になるのは心血管系合併症であり、OSAS は高血圧症、冠動脈疾患、心不全、脳血管障害の独立した危険因子になると報告されている。

OSAS の心血管系合併症の病態生理学的機序はおそらく多因子から成っており、その中でも繰り返し起こる間欠的低酸素血症、そして室内気へ戻るというエピソードは重要と推定される。しかし、OSAS で生じている分子機序は明らかではない。OSAS 分子病態を解明する重要な疑問の一つは、どの組織を測定対象とするかである。血液は体内の全ての臓器・組織と何らかの形で関係を有しており、障害が及んだ組織の代用として容易にアクセス可能である。OSAS における何らかの分子機構の変化は、血液にバイオマーカーの変化として捉えられる可能性はある。

プロテオミクスは OSAS 分子病態を評価しうるバイオマーカーの一つになりうる。それは、数えきれないくらいの蛋白の表現、あるいは蛋白翻訳後修飾を反映しうる。しかし、遺伝子変異あるいは遺伝子表現型の変化は必ずしも蛋白の変化には直接に繋がらない可能性もあるため、プロテオミクスの結果は分子と

して理解する必要がある。OSAS においてどのような炎症が生じているかを検討するために、典型的な重症 OSAS と non-OSAS 患者のプロテオミクスを比較検討した。

B. 研究方法

2006 年 9 月から 2007 年 3 月までに、睡眠時無呼吸症候群の兆候を有しており PSG 検査をうけた 192 例を対象とした。鼾ないしは無呼吸の指摘あり、あるいは睡眠時無呼吸症候群疑いにて、睡眠時無呼吸外来を受診した患者を対象とした。症状 (徴候) としては、鼾、傾眠、あるいはその双方であった。患者はすべて日本人であり、人種差の可能性を考慮して日本人以外の人種は対象から除外した。

PSG 検査施行の時点ですべての患者は臨床的な心不全を呈していなかった。また COPD などの慢性呼吸器疾患による労作時息切れなどの呼吸器症状は訴えていなかった。対象症例に対して、睡眠呼吸障害に関する問診を施行、既往歴、服薬に関する情報を聴取した。閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の診断は臨床症状と PSG 結果から行った。AHI は 4%以上の酸素飽和度低下を伴う睡眠呼吸障害の数から算出した。臨床症状に加えて、AHI が 5 以上の場合に、OSAS の診断とした。

最初のステップとして、AHI の値により重症 OSAS (AHI \geq 60) と non-OSAS (AHI $<$ 5) を選択した。この方法は、ほぼ同じサイズの両極端のサンプルを扱うということで、統計学的差異を最大限に引き出す方法の一

つである。重症 OSAS 患者 23 例は男性 19 例、女性 4 例であった。Non-OSAS 患者 41 例は男性 31 例、女性 10 例であった。

次のステップとして、典型的日本人 OSAS は肥満男性であること、また対象症例の 78% が男性であったことから、本研究では男性のみを対象とした。

さらに、統計学的差異を最大限とするために、重症 OSAS として BMI > 25 の肥満を伴う 7 症例を、non-OSAS として BMI < 25 の肥満を伴わない 19 症例を選択した。重症 OSAS と non-OSAS 群間で BMI を合わせることは無理であったので、体重に明らかに差のある対象群とした。

最後のステップとして、年齢と対象症例数を有意差のないように二群を選択した。最終的に各群 6 例として、合計 12 の血漿検体を解析した。血漿検体 0.1ml は、睡眠 PSG 検査後に仰臥位にて朝方採血して、解析までは -80°C で凍結保存をした。

本研究のプロトコールは千葉大学医学部の倫理審査委員会の許可を得て行った。

睡眠検査 PSG：終夜 PSG (Compumedics, Melbourne, Australia) を午後 9 時から午前 6 時まで施行した。PSG は、脳波、眼電図、筋電図、心電図、鼻と口気流、胸腹部運動、酸素飽和度、気管音、体位測定の連続モニターで構成した。PSG 検査結果は自動解析後に手動解析という形の標準的な解析をおこなった。

Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) system (液体クロマトグラフィー・質量分析法)：血漿検体のプ

ロテオミクスの質量分析を行い、Pharmaceutical Product Development (PPD) 社の LC-MS system にて蛋白同定を行った。各検体約 40µl の血漿サンプルを使用した。それぞれの検体に関して、一次元 (1D) 液相分離法にて解析を行った。両群からの検体をペアにして、しかしランダムオーダーにて測定を行った。検体の質的検証は最初と最後に行った。ヒト血漿には 14 の蛋白が量的に多く含まれており、それらをレジンに吸着させてプロテオミクス解析の精度を上げるようにした。抗体カラムは Agilent Technologies (Santa Clara, CA, USA) 社の model MARS Hu-14 を使用した。除去した蛋白は、アルブミン、IgG、IgA、IgM、トランスフェリン、フィブリノーゲン、アポリポ蛋白 A-1、アポリポ蛋白 A-II、ヘパトグロビン、alpha-1-アンチトリプシン、alpha-1-酸性グリコプロテイン、alpha-2-マクログロブリン、補体 C3、transthyretin の 14 種類である。

これら 14 種類の蛋白除去後、トリプシン処理に先立ち検体の酵素処理を行った。低分子は、3kDa のカットオフフィルターを用いて除去した。PPD 社の方法は label-free quantification と呼ばれており、アイソトープは使用していない。両群の検体から得られた多くのタンパク質そしてその代謝産物を比較解析することにより、バイオマーカーとなる蛋白候補を抽出した。質量分析器は Model LTQ (Thermo Fisher Scientific 社, Waltham, MA, USA) を用いた。得られた蛋白は下記データベースに照らし合わせた。

RefSeq

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/key.html>)

Swissprot (<http://au.expasy.org>)

PIR (<http://pir.georgetown.edu>)

蛋白の同定には、Mascot software (Matrix Science 社、London, UK) を用いた。

C. 研究結果

OSAS 患者の臨床的特徴を表 1 に示す。AHI と BMI は OSAS 群で有意に高値であった。

一次元液相分離法で、19,745 個の分子が二群間で有意差があるということで比較同定された。二群間で有意差を認めた蛋白数を p 値の差異により示す (表 2)。同定された 5,924 のコンポーネントは 2,619 のペプチドに関連しており、445 の蛋白に相当した。ある蛋白で 1 つのペプチドだけしか同定されなかった場合は singleton であり、真の有意差でない可能性が高いと考えられたため、除外した。2 個以上のペプチドを有していたのは 138 蛋白であった。統計学的に有意差を認めた蛋白を表 3 に示す。NCBI による The Entrez 遺伝子 ID 番号、the fold-change、effect size を示す。補体 C1q、C5、C8、factor B、factor H、factor I などの多くの炎症性マーカーの上昇が OSAS 群で認められた。急性の炎症性蛋白である ceruloplasmin と amyloid P-component の 2 つが増加していた。一方、急性の炎症抑制性蛋白である inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1 と H2 は減少していた。他に OSAS 群で減少が見られたのは

gelsolin、

N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase、pigment epithelium-derived factor (PEDF)、zinc-alpha-2-glycoprotein (ZAG) であり、これらは炎症と免疫反応に係る蛋白であった。

表 1. 重症 OSAS と non-OSAS の臨床的特徴

	重症 OSAS (n=6)	non-OSAS (n=6)
性別 (男性/女性)	6/0	6/0
年齢 (歳)	41.5 (38~49)	45.5 (33~47)
BMI (kg/m ²)	37.3 (35.8~44.6)	21.8 (21.5~24.9)
AHI (events/hour)	83.6 (64.7~113.3)	0.9 (0.2~3.0)

表 2. 両群比較によりそれぞれの p 値で有意差が認められたコンポーネント数
C1 = non-OSAS, C2 = 重症 OSAS.

Comparison (C2 vs. C1)	Number
P < 0.001	46
P < 0.005	168
P < 0.01	332
P < 0.05	1547

表 3. 重症 OSAS と non-OSAS 群の比較検討で認められた血漿蛋白

Trend	Accession #	Entrez GeneID	Protein Description	Fold Change	Effect Size	<ID Prob.>
Up	P43652.1	173	Afamin precursor	1.26	1.52	0.91
	P00450.1	1356	Ceruloplasmin precursor	1.14	1.11	0.96
	P00740.2	2158	Coagulation factor IX precursor	1.23	1.42	1.00
	P02746.2	713	Complement C1q subcomponent subunit B precursor	1.17	0.99	0.86
	P02747.3	714	Complement C1q subcomponent subunit C precursor	1.16	1.16	0.86
	P01031.4	727	Complement C5 precursor	1.20	1.31	0.93
	P07358.3	732	Complement component C8 beta chain precursor	1.39	2.16	0.94
	P00751.2	629	Complement factor B precursor	1.17	1.22	0.98
	P08603.4	3075	Complement factor H precursor	1.21	1.76	0.95
	P05156.1	3426	Complement factor I precursor	1.24	1.48	0.95
	P02743.2	325	Serum amyloid P-component precursor	1.22	1.66	0.96
	P04004.1	7448	Vitronectin precursor	1.11	0.79	0.98

Down	P01019.1	183	Angiotensinogen precursor	-1.17	-1.53	0.96
	P01008.1	462	Antithrombin-III precursor	-1.30	-1.62	0.94
	P06396.1	2934	Geisolin precursor	-1.23	-1.02	0.95
	P35858.1	3483	Insulin-like growth factor-binding protein complex acid labile chain precursor	-1.17	-1.27	0.88
	P19827.3	3697	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1 precursor	-1.20	-1.19	0.95
	P19823.1	3698	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H2 precursor	-1.20	-1.56	0.98
	P29622.3	5267	Kallistatin precursor	-1.31	-1.38	0.92
	P01042.2	3827	Kininogen-1 precursor	-1.14	-1.02	0.96
	Q96PD5.1	114770	N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase precursor	-1.24	-1.66	0.98
	P36955.3	5176	Pigment epithelium-derived factor precursor	-1.13	-1.44	0.99
	P02753.3	5950	Plasma retinol-binding protein precursor	-1.34	-1.86	0.91
	P49908.3	6414	Selenoprotein P precursor	-1.21	-1.07	0.97
	P05452.2	7123	Tetranectin precursor	-1.30	-1.37	0.95
	P25311.1	563	Zinc-alpha-2-glycoprotein precursor	-1.74	-1.79	0.89

D. 考察

OSAS の病態は、多くは長期（数年以上）に亘る繰り返す間欠的低酸素血症と睡眠の断片化の結果と考えられる。病態成立に関与しうる主な機序として、交感神経系の活性化、オキシダントストレス、炎症が想定されている。アディポカイン、接着因子は OSAS に影響される別の機序の一部と考えられる。OSAS 血漿中の分子変化は、OSAS 病態生理の結果、あるいはその併存症・合併症を反映しているとも考えられる。本研究では、肥満重症 OSAS の血漿中に多くの炎症・免疫に関与する蛋白が同定された。多くの蛋白が同定されたことより、治療反応性の指標となりうる分子マーカーを予測しうることは困難であることが想定された。しかし本研究の結果は、炎症というプロセスが、OSAS の病態生理学的結果に関与しているこ

とを示している。

OSAS と肥満は臨床的には同時に存在し、同様の臨床的病態に繋がることが知られている。特に内臓肥満は、多くの OSAS 併存症の独立した危険因子になっている。さらに肥満症では OSAS と同様ないしは同じ分子機構の変化が生じる。OSAS と肥満を別々にして、それらの臨床的結果を相対評価することは重要である。さらに、共通する分子機能の中での OSAS と肥満症の相対的役割を評価し、OSAS ないしは肥満症に特異な分子機構が存在するかどうかを明らかにすることは重要である。しかし、OSAS 病態に密接に関与している病態生理学的変化として、炎症、オキシダントストレス、交感神経系の活性化、インスリン抵抗性は、すべて肥満症でも生じている病態である。

プロテオミクスの観点で、OSAS と肥満の影響を別のものとして捉えることは重要であるが、臨床的には不可能である。それが可能な一つの方法は、BMI に差がない OSAS 群と non-OSAS 群を比較することである。しかし、BMI に差がなくても内臓脂肪の量を有意差のないようにするのは困難である。OSAS と肥満症の影響を分離しうる別の手段は、同一個体内での変化を捉えることである。例えば、CPAP 治療前後での変化を評価することである。しかし、CPAP 治療が成功した場合、内臓脂肪の量は減少するのが一般的である。

OSAS は通常徐々に慢性的に進行する病態であり、通常診断に至る前には数年以上はその病態が継続している。一つの臨床的結果として、年余の単位で生じる血管壁の改

築（リモデリング）がある。それ故に、一晚の CPAP 治療による分子変化を検討しても、限られた情報しか得られないと推定される。本研究前の仮説として、肥満重症 OSAS ではより高いレベルのバイオマーカーが得られるとした。重症 OSAS 患者では、CRP、IL-6、レプチンなどの値が、肥満のみで OSAS のない例、OSAS はあるが肥満のない例と比較すると、より高値であることが報告されている。

プロテオミクスは、遺伝子プロファイリングの解析と同様に、蛋白、蛋白の翻訳後修飾を発見しうる有望な戦略である。しかし、遺伝子表現レベルの差異、遺伝子多型はプロテオミクスの変化として反映しない可能性もあり、プロテオミクスには真の分子病型は表現されないかもしれない。ジェノミクス（遺伝子解析）はマイクロアレイで解析可能かもしれないが、プロテオミクスはより複雑である可能性が高い。DNA、mRNA と比較しても、プロテオミクスには多くのタンパク質が含まれている。本研究でも最初に、off-line 免疫除去クロマトグラフィーにより多くの蛋白を除去した。トリプシン処理後、ペプチドは Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) system により、プロファイルされた。両群間の比較により分離された蛋白は、fold change が 1 近くのものも含まれているが、有意差の認められたものはリストに含めてある。それらにはトリプシン処理された蛋白、されなかった蛋白などが含まれ、機能として逆に作用しうるものも含まれている。それらの蛋白は蛋白分解の過程で産

生されたものである可能性も、また翻訳後修飾で産生されたものである可能性もある。それらは重要な生物学的活性を有している可能性もあるし、処理過程で生じたもので、生物学的活性は弱い可能性もある。

本研究では、重症 OSAS 血漿中で C1q、C5、C8、factor B、factor H、factor I などの補体の増加を認めた。また、急性の炎症性蛋白である ceruloplasmin と amyloid P-component の 2 つが増加していた。一方、急性の炎症抑制性蛋白である inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1 と H2 は減少していた。これらの蛋白は、肥満重症 OSAS の病態に特異的に関係した蛋白であるとも考えられる。

肥満重症 OSAS 群では gelsolin、N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase、pigment epithelium-derived factor (PEDF)、zinc-alpha-2-glycoprotein (ZAG) の減少が認められた。これらは炎症・免疫反応に関係する蛋白である。Gelsolin は主に筋肉で産生され、Ca による調節を受けている、アクチンフィラメントのプラス端に結合し、アクチン重合を抑制する蛋白である。血漿中の Gelsolin は種々の炎症性物質と結合し、敗血症などの炎症反応を修飾している。Gelsolin のリガンドとして、PAF（血相板活性化因子）およびグラム陰性・陽性菌の菌体の一部が同定されている。血漿中 Gelsolin の低下は種々の急性傷害後に認められている。Gelsolin の生物学的機能として炎症性メディエーターの修飾が想定されている。本研究では重症 OSAS にて、Gelsolin の低下を認めている。

OSASに関連してプロテオミクスを検討して研究は少ない。小児 OSAS の血清プロテオミクス研究では、3 個の蛋白が OSAS と鼾症で異なることを認めている。1 つの蛋白は osteocalcin であり、成長遅延のバイオマーカーとされている

gamma-carboxyglutamic acid-containing protein の前駆体であった。別の研究では早朝尿のプロテオミクスを検討しており、2 つの蛋白の増加を認めている。一つは本研究の重症 OSAS で低下を認めた Gelsolin であり、もう一つは prelecan であった。

N-acetylmuramoyl-L-alanine は、細菌 peptidoglycan (PGN) のアミノ基を加水分解する酵素である。PGN はほとんどすべての細菌細胞壁の重要な構成成分であり、自然免疫反応系の重要な標的になっている。PGN とその受容体の相互作用は、多くのケモカイン・サイトカインの分泌を誘導することから、炎症に関与した蛋白である。一方 N-acetylmuramoyl-L-alanine の機能は抗炎症である。本研究では N-acetylmuramoyl-L-alanine の減少を認めている。

PEDF は血管形成の阻害因子である。PEDF は抗炎症性物質であり、網膜症のある糖尿病患者では、PEDF は眼房水において減少が認められている。本研究において、PEDF は低下していた。

ZAG はアディポカインの一つであり、不妊、脂質代謝に関係する。ZAG は免疫反応に関係している。また、種々の悪性腫瘍におけるバイオマーカーとなっている。本研究では、ZAG の低下を認めている。

E. 結論

本研究においては、OSAS と non-OSAS において、血漿蛋白発現において多くの蛋白で差が認められた。それらの多くは炎症・免疫反応に関与していると想定された。単一のバイオマーカーは認められなかったが、大規模研究によりこれらが確認できれば、OSAS の原因・素因ないしは結果に免疫反応が関与しているとも考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 著書

1. 巽浩一郎. 呼吸器疾患 漢方治療のてびき 改訂版. 2010. 協和企画, 東京.

2. 論文

1. 巽浩一郎. 病名で投与する漢方、証で投与する漢方. 第 3 回. かぜ症候群の治療ポイントは体力の程度、「寒気」と「冷え」の判別. Medical ASAHI 39: 58-61, 2010.

2. 巽浩一郎. 病名で投与する漢方、証で投与する漢方. 第 4 回. 気管支喘息は麻黄剤と柴胡剤、COPD は補剤の使い分けがポイント. Medical ASAHI 39: 56-58, 2010.

3. 講演

1. 健康と睡眠について考える市民公開講座 (2010.2.13. 津田沼) 巽浩一郎. 睡眠時無呼吸症候群. 「いびき」からだの「赤信号」.

2. 第 36 回千葉東洋医学シンポジウム
(2010.3.6. 千葉) 巽浩一郎. 呼吸器疾患における東西医学の融和.

3. 第 36 回千葉東洋医学シンポジウム
(2010.3.6. 千葉) 巽浩一郎. 呼吸器疾患における東西医学の融和.

4. 第 9 回愛宕漢方医学研究会 (2010.3.26. 東京) 巽浩一郎. 呼吸器疾患に用いる漢方薬の適正な使用法

5. 第 61 回日本東洋医学会学術総会シンポジウム (2010.6.6. 名古屋) 巽浩一郎. 呼吸器領域における私の Evidence と興味ある症例について. COPD における補中益気湯の有用性.

6. 第 35 回日本睡眠学会定期学術集会シンポジウム (2010.7.1. 名古屋) 巽浩一郎. OSAS は進行、悪化してゆく病気か？ OSAS によるインスリン抵抗性は OSAS を増悪する.

7. 第 35 回日本睡眠学会定期学術集会シンポジウム (2010.7.2. 名古屋) 巽浩一郎. 高齢者の睡眠呼吸障害：病態と治療・管理基準. 加齢と呼吸：呼吸調節.

8. 第 45 回睡眠呼吸障害研究会シンポジウム (2010.7.3. 名古屋) 巽浩一郎. 肥満と閉塞型睡眠時無呼吸症候群：現状把握と将来展望

9. 第 17 回 浜松東洋医学研究会
(2010.7.10. 浜松) 巽浩一郎. 呼吸器疾患に用いる漢方薬の適正な使用法

10. 川越漢方学術講演会 (2010.10.8. 川越) 巽浩一郎. 呼吸器疾患における東洋医学と西洋医学の融合.

11. 花巻市医師会生涯教育講座

(2010.10.20. 花巻) 巽浩一郎. 呼吸と循環の接点ー睡眠時無呼吸症候群ー.

12. 漢方医学フォーラム (2010.10.28. 日比谷) 巽浩一郎. インフルエンザに対する漢方薬の有用性 ー賢者は歴史に学び、愚者は経験に学ぶー.

H. 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

7. 持続陽圧呼吸療法（CPAP）を実施中の肥満した閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）に対する防風通聖散の効果

研究分担者	榊原 博樹	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I	教授
共同研究者	林 正道	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I	講師
	三重野ゆうき	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I	助教
	齊藤 雄二	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I	准教授

研究要旨

重症の閉塞性睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea syndrome : OSAS）の 75%は肥満しており，肥満は睡眠呼吸障害とは別に OSAS の代謝障害や血管障害の発症に関与している可能性がある。OSAS の睡眠中の呼吸異常および睡眠異常は持続陽圧呼吸療法（Continuous positive Airway Pressure : CPAP）により改善されるが，生活習慣の改善により減量が達成できる症例は多くない。そこで，CPAP 療法中の肥満した重症 OSAS を対象として，肥満に対して有効とされている防風通聖散を投与し，その減量効果とインスリン抵抗性や酸化ストレスに対する影響について検討する。

以下の 4 項目を満たす CPAP 療法中の成人 OSAS を対象とした：1）無呼吸低呼吸指数（AHI）30 以上，2）BMI 30Kg/m²以上，3）CPAP 療法を 6 カ月以上継続中でアドヒアランス良好，4）試験開始前 3 カ月間の体重変化が 2 %以内。防風通聖散 7.5g（分 3）を投与し，1 カ月毎に 6 カ月後まで体重，腹囲，血圧などを測定した。さらに，投与開始前，3 カ月後，6 カ月後に採血して以下の測定をした：空腹時血糖，インスリン，一般生化学，高感度 CRP，血清ホモシステイン，レプチン，アディポネクチン，血清 d-ROM テスト（ヒドロペルオキシド測定），OXY 吸着テスト（HC10 消去能測定）など。2009 年 12 月までに 23 例のデータを集積した。

以下のような成績を得た。対象は男性 22 名，女性 1 名で試験時の年齢：43.8 ± 8.0 歳，体重：99.9 ± 21.6Kg，BMI：35.0 ± 6.7Kg/m²であった。CPAP 導入時の

AHI : 64.3 ± 26.0, CT90 : 28.7 ± 25.2% であり, タイトレーション時に AHI : 8.3 ± 9.0, CT90 : 3.5 ± 5.0% まで改善し, その後 6~96 カ月間, アドヒアランス良好な状態で CPAP 療法を継続していた。防風通聖散投与 6 カ月後の体重は 98.6 ± 21.1Kg であり, 有意な減少は得られなかった (p=0.1109) が, d-ROM 値, 尿酸, 総コレステロール, コリンエステラーゼ, 赤血球数, ヘマトクリット (Ht) 値の有意な減少がみられた。体重減少 1.8% を基準として 2 群に分けると, 減量群 11 名, 非減量群 12 名であった。減量群は HOMA インデックス, 血清インスリン値, 尿酸が有意に減少していた。非減量群では d-ROM 値, LDL コレステロール, 総コレステロール, 赤血球数, Ht 値の有意な減少がみられた。軟便以外には副作用はなかった。

十分な減量効果を得るためには, さらに積極的な非薬物的介入の併用が必要と思われた。防風通聖散は減量を介さずに酸化ストレス, 脂質代謝などに影響する可能性がある。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS)、ことに閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) は有病率が高く、30~60 歳の男性の 4%、女性の 2% にも達する¹⁾。しかも、1 時間当たりの無呼吸が 30 回を越す重症患者を放置すると心血管障害の発症やそれによる死亡リスクが増大して生命予後が著しく悪化する²⁾。OSAS 患者は、一般人口と比べて高血圧症 (約 2 倍)、冠動脈疾患 (約 2~3 倍)、脳血管障害 (約 3~5 倍) の合併が多く、睡眠呼吸障害 (Sleep Disordered Breathing : SDB) はこれら生活習慣病の発症~増悪に関与するリスクファクターとして重要である^{3, 4)}。持続陽圧呼吸療法 (Continuous positive Airway Pressure : CPAP) は SDB を改善して心・脳血管障害の発症や再発を抑え、生命予後を改善することが明らかにされている²⁾。

重症 OSAS の 70~80% は肥満しており、

肥満症の合併が最も多い疾患である。肥満は SDB とは別にこれら生活習慣病の発症や増悪に大きな役割を果たしている。肥満は OSAS の発症や重症化にも関与しており、減量は、SDB を減らして眠気や倦怠感といった症状を軽減させるだけでなく、生命予後を改善するためにも取り組まなければならない最も基本的かつ重要な治療であるが、食事や生活習慣の改善により減量が達成できる症例は多くない。SDB に関連したリスクは CPAP により解消できるが、CPAP 治療をしても多くの OSAS の体重は変わらず、相変わらず肥満と関係したリスクの下に置かれたままである。

そこで、持続陽圧呼吸療法 (Continuous positive Airway Pressure : CPAP) 中の肥満した重症 OSAS を対象として、肥満に対して有効とされている⁵⁾、⁶⁾ 防風通聖散を投与し、その減量効果とインスリン抵抗性や酸化ストレスに対する影響について検討する。

B. 研究方法

以下の4項目を満たす CPAP 療法中の成人 OSAS を対象とした。すなわち、1) 無呼吸低呼吸指数 (AHI) 30 以上、2) BMI30Kg/m²以上、3) CPAP 療法を6カ月以上継続中でアドヒアランス良好、4) 試験開始前3カ月間の体重変化が2%以内、である。

防風通聖散 7.5g (分3) を投与し、1カ月毎に6カ月後まで体重、腹囲、頸周囲、血圧を測定した。さらに、投与開始前、3カ月後、6カ月後に採血して以下の測定をした。すなわち、空腹時血糖、空腹時インスリン、末梢血検査、一般生化学、高感度 CRP、血清ホモシステイン、レプチン、高分子アディポネクチン、血清 d-ROM テスト (ヒドロペルオキシド測定)、OXY 吸着テスト (HC10 消去能測定) など、である。

d-ROMs テスト^{7, 8)} : 血中の活性酸素代謝産物 (Reactive Oxygen Metabolites : ROMs) をヒドロペルオキシド濃度として測定する方法である。血清に 37°C に保温した pH4.8 の酢酸緩衝液を加えると蛋白質から 2 価鉄と 3 価鉄がイオン化し、これらが触媒となって血清中のヒドロペルオキシドから、アルコキシラジカルとペルオキシラジカルが産生される。ここに両ラジカルと反応する呈色液 (N, N ジエチルパラフェニレンジアミン) を加えると、ヒドロペルオキシド濃度を反映した呈色反応が得られ、これを波長 505nm で測定する。測定結果は任意の単位 CARR U (カール・ユニット) として表される。1 CARR U は 0.08mg/dL の H₂O₂ (過酸化水素) に相当する。測定は専用の測定・解析機器 (フリーラジカル評価システム, F. R. E. E.,

Diacron 社, イタリア) を用いて行われる。

OXY吸着テスト (HC10消去能測定)^{9, 10)} : 血清の抗酸化力を次亜塩素酸 (HC10) の消去能力として測定する方法である。血清の100倍希釈液を検体とし、蒸留水をブランクとする。希釈血清あるいは蒸留水を次亜塩素酸溶液と混和し、37°Cで10分間インキュベートした後、残存した次亜塩素酸に呈色液を加えて比色定量する。そして、検体が消去した次亜塩素酸濃度を算定し、 $\mu\text{mol HC10/ml serum}$ として表示する。これらの一連の測定と演算処理は上記のF. R. E. E. システムを用いて行う。

統計解析 : 6カ月後の各種の測定値を防風通聖散投与前値と比較した。さらに、6カ月後の体重減少が1.8%以上を減量群、1.8%未満を非減量群として、群別にも効果を検討した。

倫理面への配慮 : 本研究は藤田保健衛生大学臨床研究等倫理審査委員会で承認されており (06-095, 2006年11月15日)、研究開始時には研究の目的や方法、意義、予測される結果、副作用などに関して説明し、書面で承諾を得た。2009年12月までに23例のデータを集積した。

C. 研究結果

対象は男性22名、女性1名で試験時の年齢 : 43.8 \pm 8.0歳、体重 : 99.9 \pm 21.6Kg、BMI : 35.0 \pm 6.7Kg/m²であった。CPAP 導入時の AHI : 64.3 \pm 26.0、CT90 : 28.7 \pm 25.2% であり、タイトレーション時に AHI : 8.3 \pm 9.0、CT90 : 3.5 \pm 5.0%まで改善し、その後

6～96 カ月間、アドヒアランス良好な状態で CPAP 療法を継続していた (表 1)。防風通聖散投与 6 カ月後の体重減少 1.8% を基準として 2 群に分けると、減量群 11 名、非減量群 12 名であった。これら 2 群の背景因子に関しては有意差はなかった (表 1, 表中のカッコ内は標準偏差値)。

防風通聖散投与 6 カ月後の体重は 98.6 ± 21.1 Kg であり、全体としては有意な減少は得られなかった ($p=0.1109$) (図 1)。減量群の体重は 99.7 ± 26.6 Kg から 95.52 ± 5.7 Kg へと平均 4.2Kg の減少がみられた ($p=0.0012$)。非減量群の体重は 100.1 ± 17.2 Kg から 6 カ月後も 101.3 ± 16.4 Kg と変化がなかった。

全体としては体重に変化がなかったが、d-ROMs 値, 尿酸, 総コレステロール, コリンエステラーゼ, 赤血球数, ヘマトクリット (Ht) 値の有意な減少がみられた (表 2～4, 表中のカッコ内は標準偏差値)。減量群は血清インスリン値, HOMA インデックス, 尿酸が有意に減少していた (表 2～4)。非減量群では d-ROM 値, LDL コレステロール, 総コレステロール, 赤血球数, Ht 値の有意な減少がみられた (表 2～4)。軟便以外には副作用はなかった。

表 1 研究対象者の背景因子

	全体	減量群	非減量群
男性/女性, n	22/1	10/1	12/0
年齢, year	43.9 (8.0)	46.5 (6.2)	41.5 (8.9)
体重, Kg	99.9 (21.6)	99.7 (26.6)	100.1 (17.2)
BMI, Kg/m ²	35.0 (6.7)	35.5 (6.9)	34.5 (6.7)
CPAP治療前			
Apnea index, events/h	44.9 (31.7)	49.1 (39.2)	39.9 (20.3)
Apnea-hypopnea index, events/h	64.3 (26.0)	68.7 (29.1)	58.9 (22.2)
CT90, %TIB	28.7 (25.2)	27.8 (27.3)	29.7 (23.9)
Lowest SpO ₂ , %	71.0 (8.8)	72.6 (8.8)	69.0 (8.9)
TIB, min	481 (75)	491 (18)	469 (112)
TST, min	413 (70)	415 (37)	410 (100)
Arousal index, events/h	52.6 (23.8)	57.8 (25.6)	46.2 (21.1)
CPAPタイトレーション			
Apnea index, events/h	3.2 (4.7)	2.6 (5.3)	4.1 (3.6)
Apnea-hypopnea index, events/h	8.3 (9.0)	6.4 (8.0)	11.2 (10.4)
CT90, %TIB	3.5 (5.0)	2.7 (3.5)	5.0 (7.2)
Lowest SpO ₂ , %	85.4 (5.9)	86.1 (6.6)	84.4 (4.8)
TIB, min	489 (71)	499 (37)	474 (107)
TST, min	371 (82)	400 (59)	325 (95)
Arousal index, events/h	11.1 (9.2)	10.1 (9.5)	12.7 (9.2)
CPAP治療期間, month	32.8 (21.3)	31.5 (15.5)	34.8 (28.5)

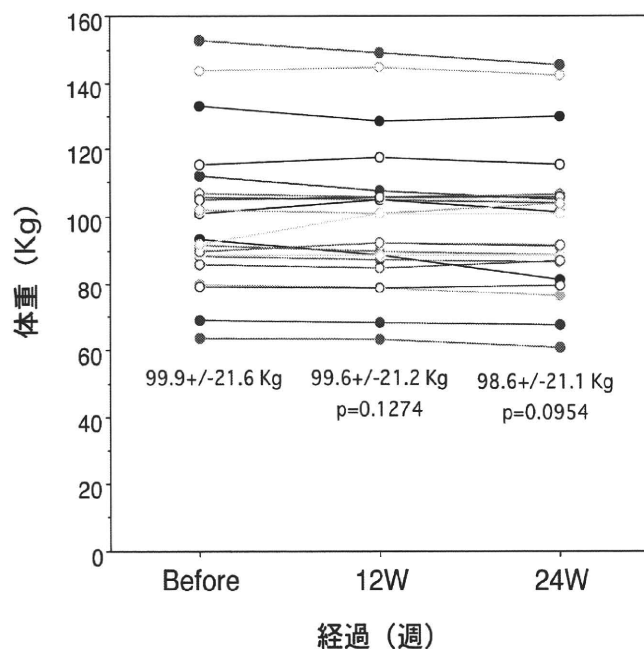


図 1 防風通聖散投与後の体重変化

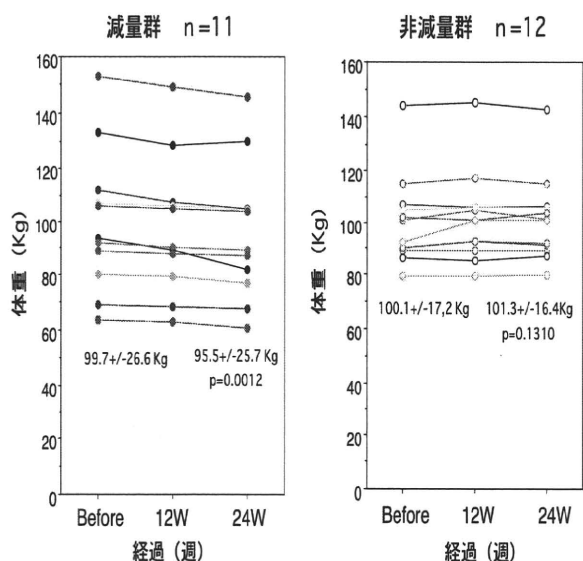


図2 防風通聖散投与後の体重変化（減量群と非減量群）

表2 防風通聖散投与前・24週後の検査値（1）

	全体 (n=23)		減量群 (n=11)		非減量群 (n=12)	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
体重, Kg	99.9 (21.6)	98.6 (21.1) *	99.7 (26.6)	95.6 (25.7) ***	100.1 (17.2)	101.3 (16.4)
BMI, Kg/m ²	35.0 (6.7)	34.4 (6.4) *	35.5 (6.9)	34.0 (6.6) ***	34.5 (6.7)	34.9 (6.5)
腰圍, cm	108.1 (16.7)	108.4 (13.3)	107.0 (21.5)	107.5 (15.4)	109.0 (11.8)	109.2 (11.9)
頸圍, cm	43.0 (2.4)	43.0 (2.5)	43.0 (2.6)	42.6 (2.7)	43.1 (2.4)	43.3 (2.3)
収縮期血圧, mmHg	140 (18)	141 (14)	190 (15)	146 (16)	142 (21)	136 (12)
拡張期血圧, mmHg	88 (12)	87 (9)	89 (11)	89 (10)	87 (13)	86 (9)
RBC, 万/ μ L	502 (50)	492 (50) **	474 (44)	469 (47)	533 (39)	521 (39) *
Hb, g/dL	15.3 (1.4)	14.9 (1.6) **	14.6 (1.5)	14.3 (1.7)	16.1 (0.8)	15.7 (1.3)
Ht, %	45.7 (4.3)	44.6 (4.4) **	43.5 (3.8)	42.9 (4.0)	48.1 (3.6)	46.8 (4.1) **
Alb, g/dL	4.4 (0.4)	4.4 (0.3)	4.3 (0.4)	4.3 (0.3)	4.6 (0.3)	4.5 (0.1)
GOT, IU/L	32 (13)	29 (15)	33 (15)	28 (10)	30 (12)	31 (20)
GPT, IU/L	45 (21)	44 (20)	40 (17)	37 (16)	51 (25)	51 (22)
TB, mg/dL	0.8 (0.4)	0.7 (0.3)	0.7 (0.3)	0.75 (0.3)	0.9 (0.5)	0.7 (0.4)
BUN, mg/dL	12.3 (4.1)	12.7 (4.7)	11.6 (4.0)	11.7 (5.2)	13.1 (4.4)	13.9 (3.9)
Crea, mg/dL	0.79 (0.29)	0.77 (0.29)	0.85 (0.39)	0.83 (0.38)	0.73 (0.12)	0.70 (0.12) *
UA, mg/dL	7.3 (1.5)	6.7 (1.2) **	7.8 (1.6)	6.7 (1.2) **	6.8 (1.3)	6.7 (1.4)
ChE, IU/L	412 (81)	389 (87) **	393 (73)	369 (76) **	430 (90)	412 (96)

*: p<0.1, **: p<0.05, ***: p<0.01

表3 防風通聖散投与前・24週後の検査値（2）

	全体 (n=23)		減量群 (n=11)		非減量群 (n=12)	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
体重, Kg	99.9 (21.6)	98.6 (21.1) *	99.7 (26.6)	95.6 (25.7) ***	100.1 (17.2)	101.3 (16.4)
BMI, Kg/m ²	35.0 (6.7)	34.4 (6.4) *	35.5 (6.9)	34.0 (6.6) ***	34.5 (6.7)	34.9 (6.5)
TC, mg/dL	219 (39)	204 (32) **	212 (46)	201 (36)	227 (30)	209 (28) **
LDL-Ch, mg/dL	139 (33)	132 (30) *	132 (33)	131 (35)	147 (34)	134 (25) **
TG, mg/dL	250 (216)	173 (102) *	283 (224)	155 (68) *	212 (213)	194 (131)
FBS, mg/dL	130 (37)	125 (45)	119 (27)	114 (20)	144 (46)	136 (61)
HbA1c, mg/dL	6.0 (1.4)	6.0 (1.5)	5.7 (0.9)	5.7 (1.1)	6.2 (1.8)	6.3 (1.8)
インスリン, μ U/mL	29.1 (19.5)	17.2 (10.3) *	35.3 (23.3)	14.7 (9.3) **	20.9 (9.5)	20.8 (11.2)
HOMA	9.9 (7.7)	5.0 (3.9) *	11.6 (9.6)	3.6 (3.5) **	7.6 (3.8)	6.9 (3.8)
ホモシステイン, μ mol/L	11.2 (4.1)	11.8 (4.6)	9.9 (2.4)	11.9 (5.0)	12.9 (5.5)	11.8 (4.4)
高感度CRP, mg/dL	0.22 (0.21)	0.28 (0.44)	0.24 (0.20)	0.23 (0.26)	0.21 (0.23)	0.36 (0.63)

*: p<0.1, **: p<0.05, ***: p<0.01

表4 防風通聖散投与前・24週後の検査値（3）

	全体 (n=23)		減量群 (n=11)		非減量群 (n=12)	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
体重, Kg	99.9 (21.6)	98.6 (21.1) *	99.7 (26.6)	95.6 (25.7) ***	100.1 (17.2)	101.3 (16.4)
BMI, Kg/m ²	35.0 (6.7)	34.4 (6.4) *	35.5 (6.9)	34.0 (6.6) ***	34.5 (6.7)	34.9 (6.5)
レプチン, ng/mL	16.8 (11.2)	16.7 (11.5)	17.8(14.1)	16.7(13.9)	15.7(6.9)	16.6(8.5)
高分子アディポネクチン, μ g/mL	4.5 (7.6)	5.2 (8.8)	5.4(10.1)	6.5(11.8)	3.3(2.8)	3.5(1.8)
dROM, CARR U	312 (60)	296 (48) **	301(67)	301(50)	325(53)	290(48) **
HClO消去能, μ mol/mL	283 (32)	273 (25)	278(34)	271(27)	289(31)	277(25)

*: p<0.1, **: p<0.05, ***: p<0.01

D. 考察

防風通聖散は麻黄、甘草、荊芥（ケイガイ）、連翹（レンギョウ）など18種類の生薬から構成されている¹¹⁾。このうち麻黄はエフェドリンを多く含み、甘草、荊芥、連翹にはホスフォエステラーゼ阻害作用がある¹¹⁾。前者は交感神経終末からノルアドレナリン放出を増強し、白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の β アドレナリン受容体を活性化する。後者はサイクリックAMPを蓄積してアドレナリン β 作用を増強する。防風通聖散は、少なくとも一部はこれらの薬理作用を介し

て、白色脂肪細胞での脂肪分解作用に加えて褐色脂肪細胞を活性化して脂肪燃焼効果を発揮する、と報告されている¹⁾。このような脂肪細胞への作用は、生活習慣病や血管障害の発生に関与するといわれる種々のアディポサイトカインの動態にも影響する可能性がある。さらに肥満や肥満と関連した動脈硬化の発生にも関与するといわれる酸化ストレスに対しても直接的あるいは間接的に影響する可能性がある。本研究は以上のような背景と考えに基づき計画された。

重症 OSAS を放置すると心血管障害の発症やそれによる死亡リスクが増大して生命予後が著しく悪化する²⁾。SDB は脳・心血管障害や糖尿病などの生活習慣病の発症一増悪に関与するリスクファクターとして重要である^{3, 4)}。CPAP は SDB を改善して心・脳血管障害の発症や再発を抑え、生命予後を改善することが明らかにされている²⁾。

一方、重症 OSAS の 70-80%は肥満しており、肥満症の合併が最も多い疾患である。肥満は SDB とは別に生活習慣病の発症や増悪に大きな役割を果たしている。肥満は OSAS の発症や重症化にも関与しており、減量は、SDB を減らして眠気や倦怠感といった症状を軽減させるだけでなく、生命予後を改善するためにも取り組まなければならない最も基本的かつ重要な治療であるが、食事や生活習慣の改善により減量が達成できる症例は多くない。SDB に関連したリスクは CPAP により解消できる²⁾ が、CPAP 治療

をしても多くの OSAS の体重は変わらず、相変わらず肥満と関係したリスクの下に置かれたままである。そこで、CPAP 中の肥満した重症 OSAS を対象として、上記の様な薬理作用が証明されており、実際に肥満に対して有効とされている防風通聖散を投与し、その減量効果とインスリン抵抗性や酸化ストレスに対する影響について検討した。

今回の研究対象は防風通聖散投与前の体重が 99.9 ± 21.6 Kg, BMI が 35.0 ± 6.7 Kg/m² と高度に肥満しており、CPAP 導入時の AHI が 64.3 ± 26.0 , CT90 が 28.7 ± 25.2 %と OSAS に関しても極めて重症のグループであった。防風通聖散投与 6 カ月後の体重は 98.6 ± 21.1 Kg であり、全体としては有意な減少は得られなかった。防風通聖散投与 6 カ月後の体重減少 1.8%を基準として 2 群に分けると、減量群は 11 名、非減量群は 12 名であった。これら 2 群の背景因子に関しては有意差はなかった。減量群の体重は 99.7 ± 26.6 Kg から 95.5 ± 5.7 Kg へと平均 4.2Kg の減少がみられた ($p=0.0012$)。非減量群の体重は 100.1 ± 17.2 Kg から 6 カ月後も 101.3 ± 16.4 Kg と変化がなかった。これらの対象患者は研究開始前 6 カ月間の体重には変化がみられなかったグループであり、一部の肥満 OSAS 患者には減量効果のみられる可能性があるが、効果を確実にするためには食事・栄養指導や運動療法など非薬物療法の併用が必要と考えられた。また、今回は