

1. 睡眠時無呼吸患者におけるグレリンの臨床病態的意義

和歌山県立医科大学 内科学第一講座

○赤水尚史

【目的】グレリンは主に胃で産生されるが、成長ホルモン(GH)分泌促進作用、摂食促進、エネルギーバランスに対する生物作用、糖代謝への影響、など多彩な生理・薬理作用を有する。また、血中グレリン濃度は、BMI と逆相関してエネルギー状態を反映していると考えられており、肥満患者では低下している。我々は以前、睡眠時無呼吸患者の CPAP 治療前後の血中グレリン濃度を測定し、同治療によって血中グレリン濃度が低下することを報告した。さらに、睡眠時無呼吸患者の食後負荷における血中グレリン濃度の変動を現在検討している。そこで本研究では、防風通聖散及び大柴胡湯治療による同患者の血中グレリン濃度の変動を測定し、同治療や同症におけるグレリンの臨床病態的意義を検討する。

【方法】京大にて行われる年間 20 例 2 年間で 40 例の薬剤投与群（CPAP 使用群にて防風通聖散や大柴胡湯を投与）に関して、血中グレリン（活性型グレリンとデスアシルグレリン）濃度を治療前と 6 カ月薬剤治療後に測定する。測定条件と方法は、午前中の可及的空腹時に EDTA-aprotinin 入りスピッツに採血し、冷蔵遠心分離した血漿に 1/10 量の 1N HCl を加えたサンプルを用いて蛍光酵素免疫測定法（FEIA）で行う。同時に、体重、血圧、腹囲、CT による内臓脂肪量、QOL(SF-36, J-ESS, PSQI, HADR, SAQLI など)問診票、血球数、血糖、HbA1c、総コレステロール、HDL、LDL コレステロール、中性脂肪、レプチン、アディポネクチンなども測定する。

【結果】本年度は、京大で 20 例のサンプルを収集し、まとめて測定する予定である。

【考察】臨床研究はすでに開始され、サンプルの収集が進んでいる。

2. 成人男子における内臓脂肪量と閉塞型睡眠時無呼吸の関連

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学¹、呼吸管理睡眠制御学講座²

○原田有香¹、小賀徹²、東正徳¹、村瀬公彦¹、外山善朗¹、荏原雄一¹、
吉村力²、人見健文²、三嶋理晃¹、陳和夫²

【目的】

内臓脂肪型肥満と閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)は心血管障害を引き起こし予後に影響する。しかし、内臓脂肪蓄積に OSA を含めたいかなる因子が関与しているかは明らかでなく、今回我々は内臓脂肪蓄積を独立して規定する因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】

OSA 精査のため当院を受診した男性 239 名を対象とし、CT 測定による内臓脂肪面積(VFA)、皮下脂肪面積(SFA)と合併症、PSG データ、動脈血液ガス、血液生化学データとの関係を検討した。

【結果】

多変量解析では VFA 独立規定因子は腹囲 ($R^2=28\%$)、 minSpO_2 ($R^2=4.8\%$)、 $A\text{-aDO}_2$ ($R^2=8.1\%$)、フィブリノーゲン($R^2=6.3\%$)であり、SFA は BMI($R^2=52\%$)、腹囲($R^2=13\%$)により強く規定されていた。

【考察】

腹囲のみでなく min SpO_2 、 $A\text{-aDO}_2$ 等の OSA 由来と考えられる因子が有意な VFA 独立規定因子であった。減量に加え OSA をコントロールすることが VFA 減少につながる可能性が示唆された。

3. 近赤外線スペクトロスコピーを用いた顎機能および語流暢性課題時の睡眠時無呼吸症候群患者の脳ヘモグロビン濃度変化

国立病院機構京都医療センター歯科口腔外科

○吉田和也

【目的】本研究の目的は閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者における認知機能の低下を脳ヘモグロビンの変化を近赤外線スペクトロスコピーにて記録し検討することである。

【方法】対象は OSAS 患者 11 名(男性 10 名、女性 1 名、平均 AHI : 18.9、平均年齢 : 52.5 歳)と年齢に有意差のない正常被験者 11 名(男性 10 名、女性 1 名、平均年齢 : 50.8 歳)とした。日立メディコ社製近赤外線スペクトロスコピー (Hitachi ETG-4000 Optical Topography) にて顎機能課題 (開口、舌前突、発声) と語流暢性課題時のヘモグロビン濃度変化を前頭葉と両側側頭葉から 52 チャンネルで記録した。

【結果】開口、舌前突、発声の顎機能課題では運動に関連して両側側頭部にヘモグロビン濃度の増加を認めた。語流暢性課題では課題に伴って前頭葉および両側側頭部に濃度の上昇を認めた。語流暢課題の回答数は OSAS 患者で 13.2、正常群で 18.8 であり、有意差はなかった。顎機能課題ではヘモグロビン濃度の増加に両群に有意な差はみられなかった。一方、語流暢性課題では OSAS 患者ではヘモグロビン濃度が正常群と比較して有意に($p<0.01$)低下していた。

【考察】近赤外線スペクトロスコピーは脳機能を非侵襲的に計測可能であり、従来の脳機能検査法と比較して、装置が小型であり、高速性が少ないなどの利点がある。前頭葉賦活課題である語流暢性課題での OSAS 患者におけるヘモグロビン濃度上昇の低下はうつ状態や眠気が影響していることが推察された。

4. 女性の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I¹, SRA たかおかクリニック²

○榊原博樹^{1,2}、三重野ゆうき¹、林正道¹、佐々木文彦^{1,2}

【目的】医療施設で診断される閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の頻度には著しい男女差があり，圧倒的に男性が多い。睡眠呼吸障害（SDB）や OSAS は心血管障害のリスクとされているが，その多くは男性患者を対象とした研究によるものであり，女性に適用できるかどうか明らかでない。米国の大規模疫学研究（SHHS）によると，無呼吸低呼吸指数（AHI） ≥ 30 の SDB/SAS は，70 歳未満の男性の死亡リスクを調整ハザード比 1.54 程度に高めるが，女性に関しては有意なリスクとはなっていない。女性の SAS の病態は男性とは異なる可能性がある。そこで，女性の OSAS の病態を男性と比較する。

【方法】藤田保健衛生大学病院睡眠呼吸障害検査室で終夜睡眠ポリグラフ（PSG）により診断された AHI5 以上の OSAS のうち，他の睡眠障害の合併例などを除いた 2703 名（男性：2278 名，女性：425 名）を対象とした。年齢分布，重症度，PSG 所見などを男女で比較した。さらに，メタボリックシンドローム（MetS，NCEP アジア基準）関連所見の出現頻度や SDB の影響を男女別に検討した。

【結果】患者の男女比は全体では 5.4，50 歳未満では 8.8，50 歳以上では 3.9 であった。軽症者の男女比は 3.4，中等症では 4.8，重症では 7.8 であった。女性は男性より高齢で BMI が大きく，エプワース眠気尺度スコアは低値であった。PSG 上は無呼吸指数，AHI，低酸素暴露時間，覚醒指数が低値であった。中途覚醒が多くて睡眠効率は悪いが，ノンレム 3+4 期の割合が多かった。男性では AHI が MetS の他，高血圧，高血糖，高中性脂肪血症の独立したリスクとなっていたが，女性ではこれらに AHI の関与はみられなかった。

【考察】女性の OSAS の病態は男性とは異なる可能性があり，治療適応や治療目標も男性とは異なる基準が必要かもしれない。

5. CPAP 症例におけるアドヒアランスと問題点の検討

日本大学医学部内科学系睡眠学分野¹、呼吸器内科学分野²

○赤柴恒人^{1,2}、岡本直樹²、神津悠²、伊芸孔明²、永岡賢一²、植松昭仁²、赤星俊樹²、野村奈津子²、桂一仁²、橋本修²

【目的】 1) CPAP 治療の長期アドヒアランスを比較的多数例で検討すること。
2) CPAP 治療に伴う副作用や問題点を明確にし、治療の継続およびアドヒアランスに影響する因子を検討すること。

【方法】 2000～2009 年までに当院睡眠センターを受診し、睡眠検査で AHI>20 を示して CPAP 治療を開始し、1 年以上を経過した SAS 患者 1067 例を対象とした。全例にアンケートを送付し、治療継続の有無などアドヒアランスの詳細を調査した。最終的には 750 例から回答が得られ、その結果を分析しアドヒアランスに影響を及ぼす因子を検討した。

【結果】 回答が得られた 750 例中 562 例(74.9%)が治療を継続しており、そのうち 451 例(60.1%)が良好なアドヒアランスを示した。アドヒアランス不良は 111 例(14.8%)、治療中止例は 150 例(21.5%)、死亡例は 28 例(3.6%)であった。継続率は治療開始 3-5 年目で最低を示すが、それ以降はむしろ増加を示し良好なアドヒアランスを示した。中止群は継続群に比し、高齢で BMI が低く、重症度が低かった。治療中止の理由では、治療効果を感じない、症状の改善がない、マスクの違和感が多かった。治療による呼吸困難感と不眠は非アドヒアランス群と中止群で有意に高かった。

【考察】 CPAP 治療の継続率は平均で約 70%であり、長期にわたって比較的高率なアドヒアランスが維持されている。しかし、高齢で比較的軽症例では脱落率が高いため適応には考慮が必要である。治療時の呼吸困難感や不眠症状の出現はアドヒアランス低下の大きな要因となるため、機器・マスクの選択などなんらかの対策が必要であろう。

6. 体格に関する指標から算出した予測・無呼吸低呼吸指数(AHI) 2007年 AASM 推奨基準と従来の AHI 判定基準との比較

愛知医科大学睡眠科

○篠邊龍二郎、塩見利明

【目的】 2007年に米国睡眠医学会（AASM）は睡眠ポリグラフ検査（PSG）での睡眠および随伴イベントの判定マニュアルを改訂した。愛知医科大学病院の睡眠医療センターでは、2009年1月から、そのマニュアルでの推奨基準に従い判定しているため、従来の基準（1999年シカゴ基準）による判定と無呼吸の重症度としてのAHI（apnea-hypopnea index）の値が若干ながら乖離してきた。このため、体格に関する指標から算出した予測・AHIについても、従来のものと2007年新基準ではどの程度違うのかを検討した。

【方法】 対象は、2007年7月から2008年12月末までに旧基準・判定のPSGを行った男性患者424例と2009年1月から2011年6月末までに新基準・判定を施行した男性患者691例であった。方法としては、AHIを規定する因子としての年齢、BMI、腹囲、臥位の頸囲による重回帰式をそれぞれ算出し、以下の方法で比較した。1) 旧基準でPSGを施行した症例から算出した重回帰式を、新基準にPSGを施行した症例にあてはめて旧基準相当の予測・AHIを算出し、新基準の実測値と比較した。2) 旧・新の基準におけるそれぞれの重回帰式に年齢、BMI、腹囲、頸囲（臥位）の値を代入し、虜者を比較した。

【結果】 1) 算出（予測）した旧基準相当の予測・AHIと新基準の実測値と比較した結果では、新基準の実測値の方が約15%低下した。2) 旧・新の基準から算出したそれぞれの重回帰式に年齢、BMI、腹囲、頸囲（臥位）の値を代入し、比較した結果では、新基準の方が20%程度低下した。

【考察】 2007年のAASMの推奨基準で無呼吸の重症度を判定すると旧基準の判定に比べて、予測・AHIでも約20%低下するため、多施設間での共同研究では、旧・新どちらのAHI判定基準を用いるのか統一する必要がある。

7. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群スクリーニングにおけるマット型無呼吸計測装置 (SD-101) の有用性

公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター

○井上雄一

【目的】 マット式の portable device である SD-101 の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) スクリーニングにおける有用性を検討する

【方法】 閉塞性睡眠時無呼吸症候群が疑われる患者 53 名 (男性 46 名、女性 7 名、平均年齢 50.1 ± 13.8 歳) に対し、終夜ポリソムノグラフィ (PSG) と SD-101 の同時測定を行い、両判定データの関係について検討を加えた。

【結果】 PSG での AHI は 24.5 ± 21.5 回/h であった。PSG での AHI と SD-101 による RDI の級内相関係数 (ICC) は $r = 0.946$ ($P < 0.0001$) であった。Brand Altman 分析でも両者の差の平均は 1.9 日/h、95%信頼区間は 0.2 から 3.6 日/h であった。病的な OSAS の基準とされている無呼吸低呼吸指数 (AHI) 15/時間についての SD-101 の感度は 96.9%、特異度は 90.5% と高く、ROC によるカットオフ値も良好な結果 ($AUC = 0.97$ 、カットオフ AHI 14.9 回/h) が得られた。

【考察】 SD-101 はスクリーニング精度が高く、OSAS が強く疑われるが、PSG や従来の簡易装置などのセンサ装着による拘束に違和感があり、検査実施が困難な精神疾患症例や高齢者などに対する有用性はかなり高いものと判断された。

8. 頭位による気道径の変化

滋賀医科大学睡眠学講座¹、コスモス矯正歯科医院²

○北村拓朗¹、宮崎総一郎¹、日暮尚樹²

【目的】頭位変化(前屈、後屈)による気道径の変化について検討し、その変化に影響を与える因子を明らかとする。

【方法】睡眠呼吸障害の診断目的にて滋賀医科大学睡眠外来を受診した成人患者 77 名を対象とした。座位にて頭位を水平、前屈、後屈に変化させたセファログラム撮影を行い、各頭位での気道径の変化について検討した。さらに、気道径の変化に影響を及ぼす因子について解析を行った。

【結果】1) フランクフルト平面 (FH)は前屈で $-22.1\pm 8.5^\circ$ 、後屈で $29.6\pm 10.6^\circ$ 変化した。2) 舌根レベルの気道径 (L.Pha)は前屈で $2.3\pm 2.7\text{mm}$ 縮小し、後屈で $4.7\pm 4.6\text{mm}$ 拡大した。3) 前屈での L.Pha の変化と後屈での L.Pha の変化には相関は認められなかった。4) L.Pha の変化と相関する因子は、前屈では、水平位の L.Pha の長さ、水平位の MP-H の長さ、後屈では、男性、BMI の低さ、回転角度の大きさ、水平位の L.Pha の長さであった。

【考察】舌根レベルの気道径は前屈頭位で狭小化し、後屈頭位で著明に開大した。前屈と後屈による気道径の変化にはそれぞれ異なる要因が関与していることが示唆された。舌根レベルの気道径と睡眠呼吸障害の重症度とは相関関係があるため、病態の理解には頭位による影響も考慮する必要がある。

9. 閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)治療装置、Nasal Airway Stent (NAS) の有効性

筑波大学睡眠医学寄附講座¹、千葉大学医学部麻酔科²、
Seven Dreamers laboratories Inc.³、滋賀社会保険病院耳鼻咽喉科⁴、
もりやすスリープクリニック⁵、滋賀医科大学睡眠学講座⁶、

○佐藤誠¹、磯野史郎²、日置健児³、山田弘志³、駒田一朗⁴、上遠野賢之助⁵、
柳原万里子¹、腰野結希¹、阪根信一³、宮崎総一郎⁶

【目的】新たに開発した OSA 治療装置、NAS の臨床的有効性を検討する。

【方法】シリコンゴム製の NAS（長さ 12-15 cm、径約 4mm）は、鼻腔から挿入すると、先端の拡張部分が軟口蓋後部で径 10mm 程度まで広がる。5 名の男性 OSA 患者（年齢：39.0±6.4 歳、BMI:27.4±4.7 kg/m²）に対して NAS 装着時と非装着時に PSG 検査を行い、有効性を検討した。

【結果】NAS 非装着時の AHI（31.9±22.6 回/時）は NAS 装着により全例で低下した（16.2±15.7 回/時）。3%ODI も 30.3±27.4 回/時から 13.5±14.6 回/時に改善し、Arousal Index も 28.4±18.3 回/時から 17.5±10.8 回/時に改善した。

【考察】NAS は、OSA に対して有効であった。長期使用効果、肥満度別、重症度別、閉塞部位別の効果、他治療法との併用効果などの検討が必要である。

10. ストレス下睡眠が睡眠呼吸障害および交感神経活動に及ぼす影響

奈良県立医科大学 内科学第二講座

○山内基雄、藤田幸男、吉川雅則、木村弘

【目的】48 時間の断眠後睡眠では睡眠呼吸障害が悪化するとの報告があり、また一般臨床の場で時にある種のストレスで睡眠呼吸障害が悪化し、ストレスの解除により睡眠呼吸障害が改善を示す症例を経験する。これらの事実は、何らかのストレス下においては睡眠呼吸障害が悪化する可能性を示唆している。そこで 1,000 ルクス照明下でのストレス下睡眠が睡眠呼吸障害および交感神経活動に及ぼす影響について検討を行った。

【方法】対象：睡眠時無呼吸症候群を疑う症状のない健常男性 17 例。睡眠環境として暗所睡眠、照明下睡眠（1,000 ルクス）の 2 条件を設定し、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睡眠させた。両条件下において簡易呼吸循環モニターを用い睡眠呼吸障害を評価した。また交感神経活動は心拍変動解析から得られた LF/HF 比を用いて評価した。

【結果】照明下睡眠において無呼吸低呼吸指数（AHI）は暗所睡眠に比較して、有意に高値を示した（ 8.7 ± 4.1 vs. 5.8 ± 2.3 /hr, respectively; $p < 0.01$ ）。また LF/HF 比は照明下睡眠で有意に高値を示した（ 1.95 ± 1.14 vs. 1.65 ± 1.00 , respectively; $p < 0.01$ ）。

【考察】1,000 ルクス照明下睡眠では、交感神経活動は暗所睡眠に比較して有意に亢進し、さらに睡眠呼吸障害は増悪した。不良な睡眠衛生は交感神経活動亢進させ睡眠の質に影響するだけでなく、睡眠呼吸障害を増悪させる可能性も示唆された。

11. 顎変形症患者におけるセファロメトリーによる形態学的評価と中枢気道抵抗の関係についての横断的研究

京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学講座口腔外科学分野¹

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座²

○家森正志¹、高橋克¹、小林友里恵¹、磯部悠¹、喜早ほのか¹、
田村佳代¹、外山善朗²、村瀬公彦²、小賀徹²、相原顕作²、
茆原雄一²、原田有香²、人見健文²、陳和夫²、別所和久¹

【目的】閉塞性睡眠時無呼吸症候群において無呼吸をきたす要因の一つに頭蓋顔面骨の形態学的因子が挙げられる。今回われわれは、顎変形症患者における形態学的評価と中枢気道抵抗との関係について検討した。

【方法】対象は、2010年3月～2011年10月に当科で顎変形症と診断した症例のうち、非対照症例と口蓋裂症例を除き、セファロメトリーによる形態学的評価とインパルスオキシレーションによる呼吸抵抗測定を術前に行った47症例（女性35症例、男性12例、平均年齢は女性26.4歳、男性28.1歳）を対象とした。

【結果】中枢気道抵抗を示すR20の平均は女性で0.28kPa/L/s、男性で0.25kPa/L/sであった。セファロメトリーの各計測値とR20について単回帰分析をおこなったところ、女性においてはMandibular Plane、Occlusal Plane、Gonial angleで、男性においては有意な相関を認めなかった。

【考察】顎変形症患者において、術前の骨格の形態学的因子が中枢気道抵抗に関連する可能性が示唆された。

12. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿 vaspin 濃度測定の意義

岩手医科大学臨床医学講座¹、岩手医科大学睡眠医療学科²

○細川敬輔^{1, 2}、西島嗣生^{1, 2}、木澤哲也^{1, 2}、高橋進^{1, 2}、鈴木啓二郎¹、櫻井滋²

【目的】全身性炎症である OSAS では種々の炎症蛋白が発現していると考えられる。最近発見された脂肪由来蛋白の vaspin は、メタボリック症候群や糖尿病における insulin 抵抗性成立への関与、抗炎症効果が推定されている。本研究では、OSAS における血漿 vaspin 濃度(pVL)と睡眠指標等を比較した。

【方法】当科受診 77 名を対象に ELISA 法で pVL を測定、OSAS と非 OSAS を比較。8 名で、3 か月の nCPAP 治療後に pVL を再測定。

【結果】pVL は OSAS で平均 0.8 ng/ml、非 OSAS で平均 0.4 ng/ml だった。さらに AHI、arousal index、desaturation index と有意な正の相関を認め、nCPAP 治療後では有意に低下した。重症度で pVL を比較すると AHI \geq 30 の群で AHI $<$ 30 の群よりも有意に高値だった。

【考察】OSAS 患者の pVL は呼吸障害および睡眠障害の重症度に依存して高値を示し、肥満度と無関係に治療後低下したことから、OSAS における新たな重症度および治療効果の生物学的指標のひとつとして期待できる。

13.自作装置を用いた細胞に対する間欠的低酸素曝露

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座¹、京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座²

○谷澤公伸¹、星野勇馬¹、陳和夫²

【目的】睡眠時無呼吸症候群の病態および漢方治療の有効性の機序を細胞実験によって明らかにする。

【方法】1) 細胞に対する間欠的低酸素曝露が可能な装置を自作した。培養用の dish を入れた密閉容器内に 1%酸素および 21%酸素を含む 2 種類の混合ガスを交互に注入する気相法を採用し、密閉容器内および液体培地内の酸素分圧を測定、昨年度使用した液相法と比較検討した。

2) 上記の装置を用いて、HeLa 細胞および HRE(Hypoxia Responsive Element)-luc 導入後の HeLa 細胞に間欠的低酸素曝露を行った。低酸素(酸素濃度 1%)培養器を用いて、同様の細胞に持続的低酸素曝露を行った。曝露後、Luciferase assay および RT-PCR で解析を行った。

【結果】1) 密閉容器内の酸素分圧を低酸素 4 分、通常酸素 2 分のサイクルで変化させたところ、液体培地内の酸素分圧は 30~80mmHg で周期的に変化した。最長 8 時間の曝露を行ったが、液体培地内の酸素分圧の変化は一定していた。

2) Luciferase assay では持続的低酸素曝露で HIF(Hypoxia Inducible Factor)-HRE pathway の誘導が見られたものの、間欠的低酸素曝露およびコントロールでは誘導が見られなかった。RT-PCR では間欠的低酸素曝露で TNF- α の mRNA 発現の亢進が見られたが、持続的低酸素では見られなかった。VEGF α の mRNA 発現は持続的低酸素で亢進し、間欠的低酸素ではコントロールと変わらなかった。

【考察】気相法の採用により、液流に起因する shear stress の影響を排除し、液相法を上回る頻度 (AHI 8 相当) かつ長時間の間欠的低酸素が実現可能となった。既報(Ryan S, et al, Circulation 2005)及び我々の液相法での検討と同様に、持続的低酸素では HIF-1 pathway が誘導されるが、間欠的低酸素は NF- κ B pathway を誘導することを示し、この現象が実験系に依存しない普遍的なものであることを証明した。睡眠時無呼吸に特徴的な病態の解明に、本装置による細胞実験は有用であると考えられた。

14. パーキンソン病における睡眠呼吸障害と深部脳刺激（DBS）療法による長期効果について

千葉大学医学部呼吸器内科学¹、神経内科学²、脳神経外科学³、リハビリテーション部⁴、検査部⁵

○寺田二郎¹、内山智之²、樋口佳則³、山中義崇⁴、山田真子⁵、野村文夫⁵、佐伯直勝³、桑原聡²、巽浩一郎¹

【目的】パーキンソン病は多くの症例で睡眠障害を伴うが、その原因は運動性・非運動性症状、睡眠呼吸障害など多岐にわたり、未だ有効な治療法は確立されていない。

【方法】視床下核 DBS 療法を行った進行期パーキンソン病症 21 例（男性 11 例、女性 10 例、年齢 66.3 ± 7.0 歳）に対して、治療前（ $n=20$ ）、3 ヶ月後（ $n=14$ ）、1 年後（ $n=9$ ）に睡眠ポリグラフィーを施行し、夜間の睡眠、呼吸などについて解析した。

【結果】DBS 療法前は、睡眠効率や深睡眠の低下、閉塞型低呼吸、頻回の覚醒反応が多くの症例で認められた。特に DBS 療法前 $AHI > 5$ の症例においては、DBS 療法 3 ヶ月後よりも 1 年後に AHI 、睡眠効率、総睡眠時間の改善傾向が認められた。DBS 療法後の脳波はアーチファクトが強く、睡眠ステージの正確な評価が困難であった。

【考察】DBS 療法は、長期に渡り睡眠呼吸障害を改善させる可能性が考えられた。

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

1. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿 vaspin 濃度測定の意義

研究分担者 櫻井 滋 岩手医科大学医学部睡眠医療学科 准教授
共同研究者 細川 敬輔 岩手医科大学医学部睡眠医療学科 助教

研究要旨

全身性炎症疾患であることが知られている閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）では種々の炎症蛋白が発現する。しかし、抗炎症作用を有する蛋白である vaspin の OSAS における動態は知られてない。本検討では OSAS 患者の血漿 vaspin 濃度が呼吸障害および睡眠障害の重症度に依存して高値を示し、治療後には肥満度と無関係に低下する事を示し、OSAS に伴う全身炎症が治療で改善すると vaspin が減少することから、OSAS の重症度と治療効果の新たな指標となる可能性を示している。

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea syndrome : OSAS）は、人口の2~4%が罹患しているとされ、希ではない疾患である[1]。その発症因子として肥満[2]および、咽頭を含む顔面形態の影響が重要とされ[3]、特に肥満は OSAS の発症のみでなく、病状の進展や合併症の発生、合併症発症後の予後と密接な関連を有するとされる[4]。また、肥満による内臓脂肪量の増加は、insulin 抵抗性の増加[5]、交感神経活性の亢進[6]、アディポカイン（adipokine）などの前炎症性物質（pro-inflammatory agent）の増加を介した全身性の炎症[7]、耐糖能障害[5]、凝

固系異常を惹起し、心血管系合併症の発症に関与する[8]。さらに、内臓脂肪が多いと OSAS になりやすく、経鼻的持続気道陽圧（nasal continuous positive airway pressure : nCPAP）による OSAS の治療後には、内臓脂肪の減少が報告されている[9]。

近年、内臓脂肪は単に受動的な意味での脂肪蓄積ではなく、様々な生理活性を有する「分泌蛋白 secretory protein」を産生する臓器として注目されている[10]。これら脂肪細胞が産生する分泌蛋白は adipokine と呼ばれ、leptin、resistin、TNF- α 、adiponectin、visfatin などが同定され、leptin、resistin に関しては OSAS との関係も既に報告されている。

ごく最近、内臓脂肪から分泌されていることが報告された vaspin [11,12] は、メタボリック症候群において、抗炎症作用を発揮する可能性が示唆されているほか、ヒトの内臓脂肪と皮下脂肪にも存在が確認され、特に内臓脂肪で多くの vaspin mRNA の発現が確認されている [13]。しかし、vaspin は発見後間もない事から、その生理活性の詳細は未だ不明の点が多く、特に睡眠時無呼吸症候群における検討はほとんど見られない。

そこで我々は、leptin や insulin に対する抵抗性が報告され、肥満やメタボリック症候群を合併しやすい病態のひとつである、OSAS 例において血漿 vaspin 濃度と呼吸障害の重症度および睡眠指標の関係を明らかにすることを目的に本研究を実施した。また、同時に leptin および resistin の血漿中濃度を測定し、比較検討した。

B. 研究方法

〈対象〉

家族等による睡眠中の無呼吸や強いいびきの指摘、日中の傾眠傾向などの自覚症状のため、岩手医科大学睡眠医療科を受診し、終夜睡眠ポリグラフ (polysomnograph : PSG) 検査を受けた 77 名を対象とした。そのうち、PSG で OSAS と確定診断された 69 名を最終的に対象とした。対象のうち 8 名には治療後の血漿濃度も合わせて測定した。なお、HbA1c は全員 6.1%未満であり、国際基準 [14] に照らし糖尿病患者を除外した。入院検査で得られた成績を科学研究に用いることに関して、入院時に対象者全

員に対して説明し、文書による同意を得るとともに、本データおよび病歴等は非公開の認識番号を用いて管理し、第三者には個人の特ができないよう留意して管理保存した。岩手医科大学の倫理委員会の承認を得て研究を実施した。

〈対象の背景〉

全対象 (Table 1) および睡眠時無呼吸症候群患者群の背景を示す。

Table 1 Background and PSG data of OSAS and non-OSAS patients

N	OSAS (n=69)	non-OSAS (n=8)	n-value
Age (year.)	58.2±1.6	51.0±5.2	N.S
BMI(kg/m2)	26.9±0.5	24.6±1.4	N.S
HbA1c	5.2±0.1	4.8±0.1	N.S
ESS	9.4±0.7	7.5±1.6	N.S
Sleep study			
TST (mins)	415.4±10.3	429.6±28.8	N.S
%stage1	20.5±1.6	15.7±2.8	N.S
%stage2	58.7±1.7	59.6±2.2	N.S
%stage3+4	4.5±0.5	6.0±2.4	N.S
%stageR	5.1±0.8	12.7±2.9	<0.005
AHI (events/hr)	38.2±2.8	2.3±0.5	<0.0001
Arl (events/hr)	41.1±2.5	13.5±1.7	<0.0005
SpO ₂			
Mean(%)	92.3±0.5	94.7±0.6	<0.05
Minimum (%)	78.5±1.4	91.0±2.4	<0.0001
Desat. Index (events/hr)	31.1±2.5	1.9±0.3	<0.0001

Data are means ± S.E

OSAS 群(69 名)と non-OSAS 群(8 名)の比較では、年齢、BMI、HbA1c、ESS とも有意差を認めなかった。

〈日中の眠気の評価〉

日中の眠気に関する評価は Epworth sleepiness scale (ESS) を用い、当科睡眠呼吸障害外来担当医が直接対象者に問診して評価した [15]。

〈睡眠検査〉

脳波 (4 channel、以下 () 内の数値は channel 数を表す)、心電図 (1)、胸壁運動 (1)、と腹壁運動 (1)、サーミスターセンサーによる鼻口気流 (1)、パルスオキシメーターによる動脈血酸素飽和度 (1)、と脈拍数 (1)、頤筋電図 (1)、下肢筋電図 (1)、気管音 (1)、の 10 項目 (全 13) を終夜睡眠ポリグラフ装置 (SomnoStar-α、

SensorMedics 社製) を用いて記録した。全ての睡眠検査は岩手医科大学付属病院の空調装置を備えた専用検査室で行った。PSG 開始を 20 時、終了を 6 時とし、検査条件を可能な限り一定とし、American Association of Sleep Medicine (AASM) の実施基準に準じて行った [16]。測定結果の解析は専用コンピューターに蓄積したデータを解析用ディスプレイ上に再生し、臨床検査技師と医師が Rechtschaffen and Kales の方法で目視的に解析し、結果を得た。

〈血液検体の採取〉

睡眠検査の終了時 (早朝空腹時) に肘静脈から ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) 入り真空採血管を用いて採取し、4 °C、3000 回転で 15 分間遠心して血漿を分離した後、測定まで -60 °C で凍結保存した。

〈測定方法〉

血漿 vaspin 濃度は、VASPIN (human) ELISA Kit (AdipoGen 社製, Incheon Korea Cat. No. AD-45A-0017TP-KI01,) を用い、標準曲線の適正部位に基づき設定した、5 倍希釈の血漿を用いて測定した。同様に resistin は RESISTIN (Human) ELISA Kit (Phoenix Pharmaceuticals 社製, Burlingame CA USA, Cat. No. EK-028-36) を用い、30 倍希釈で測定した。Leptin は LEPTIN (Human) ELISA Kit (Phoenix Pharmaceuticals 社製, Burlingame CA USA, Cat. No. EK-003-12) を用い、5 倍希釈で測定した。

〈統計処理〉

治療前の vaspin、resistin 及び leptin の血漿中濃度、および PSG データは StatView 5.0 (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA) を用い、度数解析には Fisher's exact test を用い、5% 以下の危険率をもって有意とした。また、治療前後の vaspin の血漿中濃度比較には one way ANOVA 検定を用いた。さらに、重症度による群別比較では Mann-Whitney 検定を用いて解析した。

C. 研究結果

1. 睡眠検査

対象 77 名中 8 名は睡眠時無呼吸症候群の診断基準を満たさず、最終的に 69 名が OSAS と確定診断された。OSAS 対象の背景を Table 1 に示す。OSAS 患者のうち、ICSD 2 の重症度判定の基準に基づく、AHI 30 events/hr 以上の重症者は 37 名であった。

2. 患者背景と PSG 結果および種々の蛋白血漿中濃度との関係

血漿 vaspin、resistin、leptin 濃度は、それぞれ 0.8 ± 0.1 、 2.5 ± 0.3 、 9.1 ± 1.0 (全て ng/mL mean \pm SEM) (Table 2) であり、血漿 vaspin と resistin 濃度の間には、統計学的に有意 ($p=0.003$) な正の相関関係を認めた。

Table 2 Comparison among plasma concentrations of vaspin, resistin, and leptin in OSAS and non-OSAS patients

	OSAS(n=69)	non-OSAS(n=8)	p-value
Vaspin (ng/mL)	0.8±0.1	0.4±0.1	<0.0001
Resistin (ng/mL)	2.5±0.3	2.9±0.5	N.S
Leptin (ng/mL)	9.2±1.0	5.9±2.6	<0.005

Data are means ± SE

血漿 vaspin 濃度と AHI、arousal Index、desaturation Index の間にも、それぞれ推計学的に有意（ $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.01$ ）な正の相関関係を認めた（Fig1.A,B,C）。

Fig. 1A: Association of Plasma Vaspin Concentration with AHI in the OSAS Patients

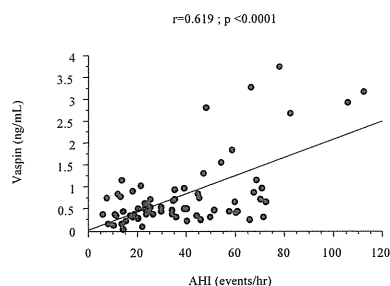


Fig. 1B: Association of Plasma Vaspin Concentration with Arousal Index in the OSAS Patients

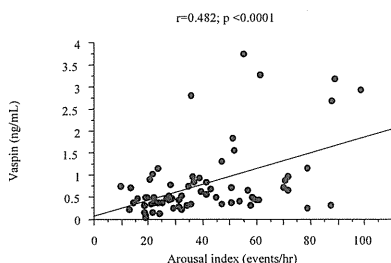
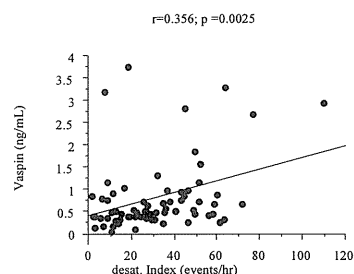


Fig. 1C: Association of Plasma Vaspin Concentration with Desaturation Index in the OSAS Patients



血漿 resistin と leptin の濃度は、患者背景及び PSG 結果との間には有意な関係性を認めなかった。

3.nCPAP 治療後の血漿 vaspin 濃度変化

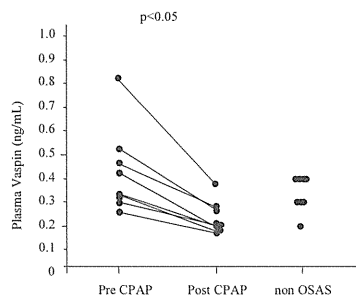
約 3 か月間 nCPAP 治療を行った OSAS のうち、同意が得られた 8 名（Table 3）では、治療後の血漿 vaspin 濃度を測定した。治療前の血漿 vaspin 濃度が 0.6 ± 0.06 (ng/mL) であったのに対し、治療後は 0.4 ± 0.02 (ng/mL) であり、統計学的に有意（ $p=0.025$ ）に低値であった（Fig.2）。

Table 3 PSG data before and after nCPAP treatment in 8 patients with OSAS

	Pre treatment	Post treatment	p-value
N (n=8)			
Sleep study			
TST (mins)	462.3±32.9	477.9±24.0	N.S
%stage1	8.7±1.4	9.5±1.4	N.S
%stage2	73.4±3.1	67.1±2.0	N.S
%stage3+4	3.5±1.3	6.4±1.4	N.S
%stageR	10.6±2.3	17.0±2.1	N.S
AHI (events/hr)	65.7±11.8	2.09±0.5	<0.0001
Arl (events/hr)	56.1±11.0	14.8±3.0	<0.001
SpO ₂ (mean)(%)	92.4±0.7	96.6±0.4	<0.005
SpO ₂ (min.)(%)	77.4±1.8	90.1±0.7	<0.0001
Desat.index (events/hr)	43.9±7.7	1.2±0.3	<0.0001

Data are means ± SE

Fig. 2: Plasma Vaspin Concentrations before and after nCPAP Treatment



4. 血漿 vaspin と OSAS の重症度との関係 AHI 30 events/hr で群別した。(Table 4)

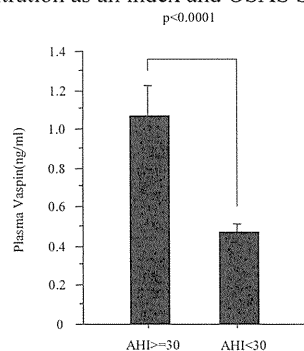
Table 4 OSAS patient background by severity

	OSAS(AHI \geq 30)	OSAS(AHI < 30)	p-value
n	37	32	
Age (year.)	59.9 \pm 2.0	56.1 \pm 2.5	N.S
BMI (kg/m ²)	27.1 \pm 0.6	26.7 \pm 0.9	N.S
ESS (points)	9.8 \pm 0.9	8.9 \pm 1.0	N.S
Sleep study			
TST (mins)	399.0 \pm 16.1	434.9 \pm 11.3	N.S
%stage1	24.1 \pm 2.7	16.2 \pm 1.1	<0.0001
%stage2	57.9 \pm 2.8	59.7 \pm 1.6	N.S
%stage3+4	3.5 \pm 0.7	5.5 \pm 0.7	N.S
%stageR	6.1 \pm 1.1	3.9 \pm 1.2	N.S
AHI (events/hr)	55.3 \pm 3.0	18.1 \pm 1.1	<0.0001
Arl (events/hr)	54.8 \pm 3.1	24.9 \pm 1.5	<0.0001
SpO ₂			
Mean(%)	90.8 \pm 0.7	94.0 \pm 0.3	<0.0001
Mine (%)	72.9 \pm 2.2	85.0 \pm 0.7	<0.0001
Desat. Index (events/hr)	44.3 \pm 3.1	15.5 \pm 1.8	<0.0005
Vaspin (ng/ml)	1.1 \pm 0.2	0.5 \pm 0.1	<0.0001
Resistin (ng/mL)	2.7 \pm 0.4	2.1 \pm 0.2	<0.0005
Leptin (ng/mL)	9.9 \pm 1.3	8.3 \pm 1.5	N.S

Data are means \pm SE

AHI < 30 群と AHI \geq 30 群の間での血漿 vaspin 濃度の比較では、AHI < 30 群では 0.5 ± 0.1 (ng/mL)、AHI \geq 30 では 1.1 ± 0.2 (ng/mL) と AHI \geq 30 群が統計学的に有意 ($p < 0.0001$) な高値を示した。(Fig.3)

Fig. 3: Association between Plasma Vaspin Concentration as an index and OSAS Severity



D. 考察

本研究では、血漿 vaspin 濃度は non-OSAS 群に比べ、OSAS 群で有意に高値だった。また、各 PSG 指標と比較すると、AHI、arousal index、desaturation index と正の相関関係を認めた。さらに、OSAS 群における検討では、nCPAP 治療を施行することにより有意な低下を認めた。

末梢血中の vaspin 濃度は ELISA 法により 2008 年にはじめて報告され、耐糖能正常群と 2 型糖尿病群の比較では有意な差は見られないとされている [17]。血漿 vaspin 濃度は、HOMA-IR との間に正の相関関係がある resistin [18] との間にも正相関が示されている。本検討の対象からは糖尿病が除外されているが、糖尿病ではないにもかかわらず、血漿 vaspin および resistin 濃度が高値であったことから、潜在的に insulin 抵抗性の影響が示唆される。

Leptin は vaspin と同様に脂肪細胞から分泌され [19]、OSAS の AHI と正の相関 [20] があり、nCPAP によって低下することが以前から報告されている [21]。本検討では vaspin と同時に血漿 leptin 濃度を測定したが、AHI との相関関係は認められず、治療後の有意な低下も見られなかった。以前の報告 [21] では CT により皮下及び内臓脂肪量を比較しているが、本検討では脂肪量の検討は行っていない。アジア人では long face syndrome 説 [22,23] が提唱されており、このような対象者間の解剖学的相違も測定値にも影響した可能性がある。Leptin に関しては年齢、BMI、脂肪量等を一致さ