

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

**『肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する  
防風通聖散及び大柴胡湯治療効果の比較』班  
(OHOK Study)**

**平成 24 年度総会 プログラム**

日時：平成 24 年 12 月 7 日 (金) 総会 13:30 ~ 16:18  
反省会 17:00 ~ 18:30

場所：メルパルク京都 (JR 京都駅前・烏丸中央改札口から東へ徒歩 1 分)  
京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町 676 - 13

総会・・・4階 研修室 3 + 4 号室「藤」  
反省会・・・2階 「円山」

電話：075 - 352 - 7440 (代表)



ご発表は PC プロジェクターにてお願い致します。発表原稿は、Windows 版 PowerPoint(5 ~ 6 枚程度)で作成の上、CD あるいは USB に保存してご持参ください。当日使用する PC は、WindowsXP、PowerPoint2007 です。

ご発表は、1 施設あたり討論を含め 7 ~ 9 分以内とします。

OHOK Study 事務局  
研究代表者：陳和夫  
実務担当者：村瀬公彦、都木友子、木村直子、田村聡子

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54  
京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座  
TEL:075-751-3852 FAX:075-751-3854  
E-mail: himank@kuhp.kyoto-u.ac.jp

**「肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び  
大柴胡湯治療効果の比較」**

平成 24 年度総会 プログラム

- I. 研究代表者挨拶 ( 13:30~13:35 )  
京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座 陳和夫
- II. 班全体の進捗状況・割り付けの詳細 ( 13:35~13:50 )  
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座 村瀬公彦  
同呼吸管理睡眠制御学講座 陳和夫  
同 EBM 研究センター 上嶋健治
- III. 事務連絡 ( 13:50~14:00 )
- IV. 各施設からの研究報告
- 座長 奈良県立医科大学  
内科学第二講座  
吉川雅則  
( 14:00~14:27 )
1. グレリン分泌調節機構に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・P.5  
和歌山県立医科大学内科学第一講座 赤水尚史
2. 睡眠時無呼吸症候群患者の食習慣と咀嚼の特徴・・・・・・・・P.6  
国立病院機構京都医療センター歯科口腔外科 吉田和也
3. レム関連睡眠時無呼吸に対する体位の影響・・・・・・・・P.7  
滋賀医科大学睡眠学講座 北村拓朗

座長 滋賀医科大学睡眠学講座  
宮崎総一郎  
(14:27~14:54)

4. 多点感圧センサーシート (SD-101) を用いた睡眠時無呼吸症候群診断の有用性について  
の検討 . . . . . P.8  
千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 塚原真範
5. 顎変形症患者における咽頭気道形態と中枢気道抵抗に関する検討  
CTと中枢気道抵抗によるパイロット研究 . . . . . P.9  
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 家森正志
6. 男性勤労者の睡眠呼吸障害とアデノイド/扁桃肥大の既往 . . . . . P.10  
医療法人 SRA とくしげ呼吸器クリニック 榊原博樹

~ コーヒーブレイク (14:54~15:10) ~

座長 医療法人 SRA とくしげ呼吸器クリニック  
榊原博樹  
(15:10~15:37)

7. 体格に関する指標と AHI および SpO<sub>2</sub> - 性別と年齢を考慮すると . . . . . P.11  
愛知医科大学病院睡眠科睡眠医療センター 篠邊龍二郎
8. 異なる2つの低呼吸判定法による AHI の比較検討 . . . . . P.12  
筑波大学睡眠医学寄附講座 佐藤誠
9. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における呼吸関連指標の自然経過に関する検討 . . . . . P.13  
公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター 井上雄一

座長 公益財団法人神経研究所  
附属睡眠学センター  
井上雄一  
(15:37~15:55)

10. 深睡眠が性腺機能制御に及ぼす影響  
- 睡眠時無呼吸症候群における血漿 kisspeptin 濃度の検討 - . . . . . P.14  
岩手医科大学医学部睡眠医療学科 西島嗣生

11. 尿中リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) と  
重症閉塞型睡眠時無呼吸の関連・・・・・・・・・・・・・・・・ P.15  
大津赤十字病院 茆原雄一

座長 筑波大学睡眠医学寄附講座  
佐藤誠  
(15:55~16:13)

12. 覚醒から入眠に伴う換気量変化と睡眠呼吸障害イベント分布との  
関連について・・・・・・・・・・・・・・・・ P.16  
奈良県立医科大学内科学第二講座 山内基雄

13. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)における喫煙と高血圧との関連・・・・・・・・ P.17  
日本大学医学部睡眠学分野 赤柴恒人

. 閉会の辞

(16:13~16:18)  
京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座 陳和夫

反省会

(17:00~18:30)  
2階「円山」にて

## 1. グレリン分泌調節機構に関する研究

和歌山県立医科大学内科学第一講座<sup>1</sup>、京都大学附属病院探索医療センター<sup>2</sup>

赤水尚史<sup>1, 2</sup>、有安宏之<sup>2</sup>、岩倉浩<sup>2</sup>

【目的】睡眠時無呼吸症候群において、グレリンを含めた種々のホルモンや神経伝達物質が変動することが知られており、その病態との関連が興味を持たれている。一方、グレリン分泌が種々の栄養素、ホルモン、神経伝達物質などによって影響を受ける事が *in vivo* を中心に知られている。しかしながら、それらの影響が直接作用か間接作用かは不明であり、分子レベルでの調節機構はほとんどなされていない。その大きな理由の一つは有用なグレリン分泌細胞が不在であることにある。そこで我々は、グレリン分泌細胞株を樹立し、同細胞株を用いてグレリン分泌調節機構を分子レベルで解析することとした。

【方法】まず、グレリン遺伝子プロモーターを有する SV40-T 抗原トランスジェニックマウスを作成し、胃由来のグレリン分泌細胞株を樹立した。次に、その細胞株を用いて種々のホルモンや神経伝達物質によるグレリン分泌調節機構を検討した。

【結果】インスリンとソマトスタチンはグレリン分泌を抑制し、オキシトシンとバソプレッシンは同分泌を刺激した。同細胞にはオキシトシン受容体しか存在せず、バソプレッシンの作用はオキシトシン受容体を介した交叉反応と考えられた。また、ドーパミン、エピネフリン、ノルエピネフリンもまたグレリン分泌を増加した。ドーパミンに関しては、D1a と D2 に対する受容体が存在していた。D1 アゴニストは刺激作用を示したが、D2、D3 アゴニストは作用を示さないことから D1a 受容体を介した作用と推察された。

【考察】グレリン分泌を直接調節するホルモンや神経伝達物質を見いだした。これらの所見は、グレリン分泌調節機構を明らかにするのみならず、グレリンシステムの包括的理解を深めると考えられ、睡眠時無呼吸症候群との関連研究にも有用と期待されよう。

## 2. 睡眠時無呼吸症候群患者の食習慣と咀嚼の特徴

京都医療センター 歯科口腔外科

吉田和也

【目的】睡眠時無呼吸症候群の発症要因として肥満と小下顎症などの顎顔面形態が重要とされている。肥満および顎顔面形態はともに咀嚼に影響を受けると考えられる。本研究の目的は閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者における食習慣と咀嚼の特徴を分析することである。

【方法】対象はOSAS患者88名(男性70名、女性18名、平均AHI:18.4、平均年齢:52.1歳)とした。食習慣に関するアンケートを行い、睡眠検査のデータ(AHI、酸素飽和度、中途覚醒指数)との関連を重回帰分析にて解析した。同意の得られた症例に対しては、非験食(米飯、ガム)を実際に咀嚼させ、その状況をビデオ撮影し、一口当たりの咀嚼回数、一口の量、咀嚼時間を分析した。

【結果】OSAS患者の重症度と食事の早さは正の相関がみられた。BMIとAHIが高いほど、咀嚼回数が少ない傾向が認められた。早食いの傾向がある非験者ほど、一口当たりの量が多く、咀嚼回数が少なかった。

【考察】食べる速さとBMIには強い正の相関があり、早食いの人ほどBMIが高いことが報告されている。また咀嚼回数が少ない被験者ほどBMIとHbA1cが高いことが確認されている。時間をかけて咀嚼することによって神経ヒスタミンの量が増え、満腹中枢を刺激して少ない食事量で満腹感が得られるとされている。咀嚼指導を行い、咀嚼法を実践することによりBMIが減少したとの報告もあり、OSAS患者に対しても咀嚼指導により減量できる可能性が推測された。

### 3. レム関連睡眠時無呼吸に対する体位の影響

滋賀医科大学睡眠学講座

北村拓朗、宮崎総一郎、加根村隆

【目的】OSAS において体位依存性とレム関連性ははともに呼吸障害発現の大きな要因であり、OSAS の病態を理解する上で両者の有無を確認することは重要である。レム関連睡眠時無呼吸 (REM related sleep apnea) は一般的に  $AHI_{REM}/AHI_{NREM} \geq 2$  (かつ  $AHI_{NREM} < 15$ ) と定義され、その特徴として女性や若年者、呼吸障害の軽症例に多いとの報告があるものの、その詳細な病態生理学的な特徴については不明な点が多い。本研究ではレム関連睡眠時無呼吸の発現に対する睡眠体位の影響を明らかとすることを目的として、以下の調査を行った。

【方法】成人 OSAS 患者 250 名のうち、NREM 期の仰臥位、側臥位、レム期の仰臥位、側臥位の全ての条件で 10 分以上の睡眠が記録された 115 名を対象とした。各条件での AHI を算出し、仰臥位、側臥位における呼吸障害のレム関連性の有無によって対象を次の 4 群に分類し、群間比較を行った。仰臥位、側臥位ともにレム関連性が認められる群 (SLR 群)、仰臥位でのみレム関連性が認められる群 (SR 群)、側臥位でのみレム関連性が認められる群 (LR 群)、仰臥位、側臥位ともにレム関連性の認められない群 (NR 群)。

【結果】1) 各群の割合は、SLR 群 : 6.7%、SR 群 : 21.7%、LR 群 : 14.8%、NR 群 : 56.5% であった。2) SLRR 群、SRR 群は LRR 群、NRR 群に比べ  $AHI_{total}$  が有意に低値であった。3) SRR 群では他群に比べ、有意に女性の占める割合が高く、体位依存性が低値であった。

【考察】仰臥位、側臥位それぞれのレム関連性の有無を確認することで、より詳細な OSAS の病態把握が可能となることが示唆された。

#### 4. 多点感圧センサーシート (SD-101) を用いた睡眠時無呼吸症候群診断の有用性についての検討

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

塚原真範、坂尾誠一郎、寺田二郎、巽浩一郎

【目的】睡眠ポリグラフ (PSG) 検査よりも簡便、安価、自宅で使用可能、不快感が少ない多点感圧センサーシート (SD-101) を用いて睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診断が可能か否かについて検討する。

【方法】SAS が疑われ、PSG 検査目的で入院された患者 53 人 (男性 40 人、女性 13 人) に対し PSG 検査と同時に SD-101 を使用し、前者の無呼吸・低呼吸指数 (AHI) と、後者の呼吸障害指数 (RDI) を比較、検討した。

【結果】53 人中 49 人が SAS (AHI  $\geq$  5) と診断された。SD-101 による RDI  $\geq$  5 をカットオフ値とした際に、PSG 検査での AHI  $\geq$  5 以上の検出は感度 91.8%、特異度 100%であった。また RDI と AHI に相関関係を認めた。

【考察】SD-101 を用いた RDI は、SAS 診断のスクリーニングに有用であると考えられた。一方、高度肥満群や重症 SAS (AHI  $\geq$  20) において PSG 検査と SD-101 の結果に乖離が認められたため、今後さらなる検討が必要である。



## 5. 顎変形症患者における咽頭気道形態と中枢気道抵抗に関する検討 CTと中枢気道抵抗によるパイロット研究

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<sup>1</sup>、  
京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学<sup>2</sup>、  
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学<sup>3</sup>

家森正志<sup>1</sup>、三島清香<sup>1</sup>、喜早ほのか<sup>1</sup>、田村佳代<sup>1</sup>、高橋克<sup>1</sup>、小賀徹<sup>2</sup>、外山善朗<sup>3</sup>、  
東正徳<sup>3</sup>、原田有香<sup>3</sup>、陳和夫<sup>2</sup>、別所和久<sup>1</sup>

【目的】これまで当科では顎変形症患者対象として側面頭部X線規格写真（以下セファロ）分析による形態学的因子と機能的因子の一つである中枢気道抵抗の関連について報告してきた。今回われわれは、軟組織の変化をCT3D構築による咽頭容積を計測し、検討を行ったので報告する。

【方法】対象は、2010年3月から2012年2月までの2年間に顎変形症と診断し、閉塞性睡眠時無呼吸障害に関する研究の同意を取得し、顎矯正手術を施行した患者77症例のうち、下顎後方移動を施行した症例で、術前術後にCT撮影を行うことのできた3例を対象とした。方法は、中枢気道抵抗値およびセファロによる咽頭気道断面積の計測とCT3D構築による咽頭気道断面積と体積計測を行った。

【結果】下顎骨の後方移動により、セファロでは咽頭気道はどの症例も狭窄し、咽頭気道断面積も減少した。しかし、CT3D構築による咽頭容積は各々の症例で異なっていた。また中枢気道抵抗は悪化しなかった。

## 6. 男性勤労者の睡眠呼吸障害とアデノイド/扁桃肥大の既往

医療法人 SRA とくしげ呼吸器クリニック<sup>1</sup>、静岡睡眠メディカルクリニック<sup>2</sup>、藤田保健衛生大学第2教育病院臨床検査部<sup>3</sup>、藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学<sup>1,4</sup>、豊和病院看護部<sup>5</sup>、医療法人 SRA たかおかクリニック<sup>6</sup>

榊原博樹<sup>1,4,6</sup>、松下兼弘<sup>2</sup>、平田正敏<sup>3</sup>、三重野ゆうき<sup>4</sup>、林正道<sup>4</sup>、小島重子<sup>5</sup>、佐々木文彦<sup>1,6</sup>、今泉和良<sup>4</sup>

【背景】小児の睡眠呼吸障害(SDB)の原因の多くはアデノイド/扁桃肥大であるが、適切に治療されないと顎顔面形態の変化を来し、それが成人した後のSDBの原因になる可能性が指摘されている。しかし、そのことを実証した研究成績はほとんどない。

【目的】男性勤労者を対象にして、小児期のアデノイドあるいは/および扁桃肥大とその手術療法の既往の有無が成人のSDBのリスクになるか否かを明らかにする。

【方法】対象は某事業所に勤務する男性職員のほぼ全員(1,128名)。簡易モニター(LS-100, フクダ電子)を用いて在宅でSDBの有無を検査した。「10秒以上の呼吸気流の停止」を無呼吸、「10秒以上持続する4%以上の酸素飽和度の低下+40%以上の呼吸気流の減少」を低呼吸とし、それらの1時間当たりの回数をRDIとして表した。同時に「幼小児期のアデノイドあるいは扁桃肥大の既往の有無」と「その手術療法の既往の有無」を問診票を用いて調査した。それらの既往がRDIが5位上, 15以上, 30以上のSDBのリスクになるか否かをロジスティック回帰分析を用いて検討した。交絡因子としては、年齢とBMIを用いた。

【結果】手術療法をしなかったアデノイド/扁桃肥大の既往はRDIが5以上のSDBのリスクにはならなかった。しかし、RDIが15以上、および30以上のSDBの有意なリスクとなり、その調整オッズ比と95%信頼域は3.14(1.02-9.67, p=0.046)、および7.54(1.89-30.16, p=0.004)であった。アデノイド/扁桃肥大の既往があっても手術療法の既往をもつ場合はSDBのリスクとならなかった。

【考察】幼小児期の無治療のアデノイド/扁桃肥大は成人の中等症以上のSDBのリスクとなるが、手術療法によりそのリスクを回避できる可能性が示された。アデノイド/扁桃肥大は幼小児期のSDBの原因となるだけでなく、適切に治療しないと成人した後のSDBの誘因となる可能性がある。

## 7. 体格に関する指標と AHI および SpO<sub>2</sub> - 性別と年齢を考慮すると

愛知医科大学睡眠科

篠邊龍二郎、塩見利明

【背景】睡眠呼吸障害(SDB)の重症度は、とくに CPAP 治療に際して、AHI のみが基準とされており、ESS や SpO<sub>2</sub> の低下などの所見は加味されていないことが多い。一方、AHI と SpO<sub>2</sub> の低下は、BMI が大きくなると漸増するが、高齢になるほど漸減する。また、AHI が同程度の場合でも、SpO<sub>2</sub> が非常に低下する例とそれほど低下しない例をしばしば経験する。これらの肥満や加齢と言った個体差の影響は異なっているはずであるが、SDB の病態を考える上では考慮されていない。

【目的】SDB の重症度を考える上で、PSG 上の各指標において AHI 以外に重視すべき新たな指標がないか否かについて再検討する。

【方法】過去に SDB を疑われ、PSG 検査をされた症例の年齢、性別、BMI、頸周囲径、腹囲、AHI、呼吸イベント持続時間、SpO<sub>2</sub> の底地の平均値(SpO<sub>2</sub> nadir mean; SpO<sub>2</sub>nm)などを集計し、改めて、年齢、性別、BMI などと AHI と SpO<sub>2</sub>nm との関係性を洗い出した。また、AHI と SpO<sub>2</sub> 低下の程度を加味した指標として、1 時間あたりの低酸素暴露量を基準 SpO<sub>2</sub> と SpO<sub>2</sub>nm の差 (SpO<sub>2</sub> 低下量) と AHI を掛け合わせ算出した。

【結果】年齢と AHI の関係では、高齢になるに従い AHI は漸減した。また、年齢と SpO<sub>2</sub>nm では、年齢が高齢になると SpO<sub>2</sub>nm も漸減する傾向があった。性別では、男性の方が、同じ BMI でも AHI は高値で、SpO<sub>2</sub>nm は低値であった。BMI との関係では、BMI が増加すると AHI も SpO<sub>2</sub>nm も増大した。つまり、身体に対する影響度には男女差があるが、加齢に伴い漸減し、BMI の増加に伴い漸増する傾向があった。これは所謂、成人の基礎代謝量(BMR)との関係に似ている。AHI は、BMI と良く相関( $r^2=0.32$ )したが、年齢、性別、身長、体重から算出した BMR とは若干相関( $r^2=0.27$ )が弱かった。1 時間あたりの低酸素暴露量は、BMI との相関が  $r^2=0.33$  に比し、BMR とは  $r^2=0.35$  となり、BMR との相関が若干良かった。

【考察】SDB の重症度は、単純に AHI のみで判断せず、低酸素の影響も同時に加味しなければならないと考えられる。たとえば、慢性腎臓病での eGFR のように性別、年齢、体格で標準化したように、AHI の判定にもまた年齢や性別を考慮すべきで、標準化あるいは補正された新しい重症度の指標が必要であると考えられた。

## 8.異なる2つの低呼吸判定法によるAHIの比較検討

筑波大学睡眠医学寄附講座<sup>1</sup>、同睡眠呼吸障害診療科<sup>2</sup>、日本スリープメディカル<sup>3</sup>

佐藤誠<sup>1, 2</sup>、柳原万里子<sup>2</sup>、腰野結希<sup>1, 2</sup>、下山久美子<sup>2</sup>、瀬谷友美<sup>2</sup>、菜花めぐみ<sup>2</sup>、内田瑞穂<sup>3</sup>

【目的】受信者動作特性曲線 (Receiver Operating Characteristic Curve: ROC 曲線) を用いて、本邦の多くの施設で使われていると思われる1999年のAASM Task forceによる診断基準(いわゆるChicago Criteria)で判定したAHIと、2007年のAASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Eventsによる推奨基準で判定したAHIの重症度別カットオフ値を決定する。

【方法】2009年4月から2012年3月の間に筑波大学睡眠呼吸障害診療科で睡眠呼吸障害の精査を目的に行なわれた成人のPSG検査603例(男/女:462/141、年齢:52.9±13.3歳、BMI:26.9±5.9 kg/m<sup>2</sup>)の結果から、Chicago Criteriaで判定したAHI(AHI-C)と推奨基準で判定したAHI(AHI-A)を求め、ROC曲線から推奨基準での軽症(AHI-A 5回/時)、中等症(AHI-A 15回/時)、重症(AHI-A 30回/時)に相当するAHI-Cのカットオフ値を求めた。

【結果】推奨基準での軽症、中等症、重症を判定するROC曲線下面積(Area Under the Curve: AUC)はそれぞれ0.975, 0.977, 0.985とhigh Accuracyであった。AHI-Cのカットオフ値を軽症:15回/時、中等症:25回/時、重症:30回/時とすると、感度は軽症0.947、中等症0.965、重症0.954で、特異度は軽症0.877、中等症0.858、重症0.885であった。

【考察】一定のカットオフ値を設定すれば、過去の検査結果(AHI-C)を新基準値(AHI-A)による重症度分類をすることは可能であるが、著しい乖離例の存在も無視できないと思われた。

## 9. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における呼吸関連指標の自然経過に関する検討

公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター<sup>1</sup>、医療法人社団絹和会睡眠総合ケアクリニック代々木<sup>2</sup>、東京医科大学睡眠学講座<sup>3</sup>、スリープ&ストレスクリニック<sup>4</sup>

井上雄一<sup>1, 2, 3</sup>、林田健一<sup>1, 4</sup>、小林美奈<sup>1, 2, 3</sup>、對木悟<sup>1, 2, 3</sup>、伊藤永喜<sup>1, 2, 3</sup>、難波一義<sup>1, 2</sup>

【目的】閉塞性睡眠時無呼吸症候群（Obstructive Sleep Apnea Syndrome: OSAS）は、重症例では生命予後の見地から治療継続が必須となるが、中年発症と高齢発症では臨床特性や予後が異なるとする報告もある。本研究は、本邦 OSAS 患者を対象に、呼吸関連指標の自然経過と増悪に關与する要因を調査した。

【方法】診断時から5年以上経過し、終夜ポリグラフ検査（PSG）の follow up を行った82例の OSAS 患者（49.6±15 歳、男性 88%）を対象にした。（体重変動 3kg 以内、CPAP 治療例は1週間中断、平均観察期間 90±29.4 ヶ月）肥満の有無（BMI<25、25 BMI）、無呼吸低呼吸指数（AHI）に基づく重症度（AHI<15、15 AHI<30、30 AHI）、年齢（40 歳未満、40 歳以上 60 歳未満、60 歳以上）別に、呼吸関連指標の変化を比較した。（Mann-Whitney U test：P<0.05）また、AHI 増悪（25%以上）に關与する要因について、上記項目に加えて、性別、低呼吸の割合、喫煙、飲酒習慣、高血圧症、糖尿病の既往の有無を独立変数とし、ロジスティック回帰分析（変数尤度比増加法）を施行した。

【結果】非肥満群、重症群、高齢者群では AHI は軽減したのに対し、軽症群と中年群では増悪していた。AHI 25%増悪に關与する要因に關する要因は、「年齢（若年者と比較して、中年群のオッズ比 6.7 [95%CI:1.2-37.4]）」「重症度（重症群と比較して、中等症群のオッズ比 5.6 [95%CI:1.2-26.1]、軽症群のオッズ比 8.0 [95%CI:1.6-40.3]）」が有意な要因であった。

【考察】日本人 OSAS 患者では、好発年齢にあたる中年期については、中等症のみならず軽症であっても、長期経過による AHI 増悪の可能性を考慮し、積極的な follow up が重要と考えられた。

## 10. 深睡眠が性腺機能制御に及ぼす影響

### - 睡眠時無呼吸症候群における血漿 kisspeptin 濃度の検討 -

岩手医科大学医学部睡眠医療学科

西島嗣生、櫻井滋

【目的】LH、FSH など下垂体性 gonadotropin 血中濃度（レベル）は性別や年齢に影響され、特に女性では月経周期と密接な関係を有する。健常者では、男女ともに思春期前の分泌量は少なく、思春期前期に増加し、特に睡眠中に高値となる。また近年、gonadotropin の一種である Kisspeptin-GPR54 シグナルが性腺機能の制御に重要な役割を有することが報告され、kisspeptin が LH、FSH の分泌を強力に促進することが明らかにされた。一方、重症の OSAS では、LH および総 testosterone 値が低値であり、Erectile dysfunction (ED) や性欲減退の頻度が高いとされている。「重症 OSAS では LH および総 testosterone 値が低値にもかかわらず、kisspeptin による視床下部への陽性 feedback が生じていない」という仮説のもと、重症 OSAS の血漿中 kisspeptin 濃度がどのようなレベルにあるかを検証した。

【方法】対象は岩手医科大学睡眠呼吸障害外来を受診し、EDS および睡眠時中の無呼吸などの臨床所見から睡眠時無呼吸症候群が疑われ、PSG 検査で OSAS と診断された男性 122 名、および健常者 7 名と女性 OSAS 患者 27 名と女性健常者 7 名を対象にした。血液献体は睡眠検査の翌朝 PSG を終了する 6 時の覚醒直後に肘静脈から EDTA 入りの真空採血管を用いて採血し - 60 度で凍結保存した。Plasma Kisspeptin は Kisspeptin-1-Amide/Metastatin-Amide(Human) RIA KIT (Phoenix Laboratories, Inc., Athens-Greece) を用い、秋田大学神経精神科研究室で測定した。

【結果】OSAS 群の血漿中 kisspeptin 濃度は男女ともに健常者に比して低値 (OSAS 群: 男性  $2.9 \pm 0.1$  pg/L、女性  $3.5 \pm 0.3$  pg/L に対し、健常者群: 男性  $4.2 \pm 0.8$  pg/L、女性  $5.1 \pm 0.7$  pg/L) であり、徐波睡眠の割合(% stage N3)との間に有意な相関関係を認めた ( $p < 0.005$ ,  $r = 0.451$ )。

【考察】重症 OSAS に伴う睡眠障害は kisspeptin 分泌抑制を介して、下垂体性 gonadotropin 調節系に影響を及ぼし、性腺機能障害の発症の一因となる可能性が示唆された。

## 11. 尿中リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) と重症閉塞型睡眠時無呼吸の関連

荏原雄一<sup>1, 4</sup>、有竹浩介<sup>2</sup>、原田有香<sup>1</sup>、東正徳<sup>1</sup>、外山善郎<sup>1</sup>、村瀬公彦<sup>1</sup>、相原顕作<sup>1</sup>、谷澤公伸<sup>1</sup>、半田知宏<sup>1</sup>、吉村力<sup>3</sup>、人見健文<sup>3</sup>、小賀徹<sup>3</sup>、三嶋理晃<sup>1</sup>、裏出良博<sup>2</sup>、早石修<sup>2</sup>、陳和夫<sup>3</sup>

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学<sup>1</sup>、同呼吸管理睡眠制御学<sup>3</sup>、大阪バイオサイエンス研究所<sup>2</sup>、大津赤十字病院<sup>4</sup>

【背景】重症閉塞型睡眠時無呼吸 (Severe OSA) は血管内皮障害と関連し心血管疾患の発症リスクである。リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) は心血管疾患と関連するが Severe OSA との関連は明らかではない。

【方法】OSA が疑われ終夜睡眠ポリグラフィー (PSG) を行った 64 名を検討した。早朝尿を採取し L-PGDS の測定を行い、血管内皮機能検査 (End-PAT) を施行した。持続気道陽圧 (CPAP) が適応となった 20 名に対し CPAP2 日後の朝に同様の検査を施行した。

【結果】血管内皮機能は Severe 群で有意に低下していた。尿中 L-PGDS は Severe 群 (mean  $\pm$  SE, n=23, 1191  $\pm$  263) で Non-Mild 群 (n=16, 408  $\pm$  89, p=0.005)  $\cdot$  Moderate 群 (n=25, 456  $\pm$  88 ng/mg  $\cdot$  Creatinine, p=0.003) よりも高値であった。交絡因子調整後、尿中 L-PGDS は無呼吸低呼吸指数と有意に正の相関を認めた ( $r=0.37$ )。CPAP2 日後、尿中 L-PGDS は有意に減少した (n=20, p=0.007)。

【考察】尿中 L-PGDS は Severe OSA の診断  $\cdot$  管理において有用なバイオマーカーであると考えられた。

## 12．覚醒から入眠に伴う換気量変化と睡眠呼吸障害イベント分布との関連について

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】一般的に覚醒から入眠に伴い分時換気量は約 10%程度低下するが、個人差が大きい。したがって覚醒から入眠に伴う PaCO<sub>2</sub>の変動も個人によって異なる。一方、呼吸は NREM 睡眠では主に化学調節系によって規定されるが、REM 睡眠では睡眠中でありながら行動調節系の関与もうける。そこで本研究では、入眠に伴う換気量の変化が OSAS 患者の呼吸障害イベントの分布に影響するとの仮説を立て検討を行った。

【方法】対象は診断的終夜睡眠ポリグラフ検査を受けた患者のうち覚醒時と入眠後に安定した呼吸を RIP でモニタリングできた 185 症例。RIP-sum 波形から入眠に伴う換気量の減少率を算出し、NREM 期と REM 期での無呼吸低呼吸イベント数との関連を検討した。

【結果】入眠に伴う分時換気量の減少率が大きいほど、REM 期に比較して NREM 期での無呼吸低呼吸イベント数は有意に多かった。

【考察】覚醒から入眠による換気量の変化、すなわち PaCO<sub>2</sub>のダイナミックな変化が大きければ大きいほど化学調節系におけるループゲインが大きくなり、主に化学調節系で規定される NREM 期での呼吸障害イベントが REM 期よりもむしろ増えると考えられた。



### 13．睡眠時無呼吸症候群(SAS)における喫煙と高血圧との関連

日本大学医学部睡眠学分野<sup>1</sup>、呼吸器内科分野<sup>2</sup>、要町病院<sup>3</sup>

赤柴恒人<sup>1, 2</sup>、植松昭仁<sup>2</sup>、永岡賢一<sup>2</sup>、岡本直樹<sup>2</sup>、桂一仁<sup>2</sup>、野村奈津子<sup>1</sup>、橋本修<sup>2</sup>、吉沢孝之<sup>3</sup>

【目的】SAS と高血圧との関連は最近の研究で明らかにされているが、喫煙との関連は未だ明らかではない。そこで比較的多数の SAS 患者を対象として両者の関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】日大板橋病院及び要町病院で Polysomnography (PSG) を受け、Apnea-hypopnea index (AHI) >5 を示し、SAS と診断された 690 例の男性を対象とした。詳細に喫煙歴を聴取し、非喫煙群、過去喫煙群、現喫煙群に分類した。外来受診時に血圧を測定し、140 / 90mmHg 以上を高血圧とし 3 群間で比較検討した。さらに対象を AHI により重症群(30<AHI)と軽症～中等症群(5<AHI<30)にわけ、SAS の重症度と喫煙、血圧との関連を点灯した。

【結果】非喫煙群 280 例、過去喫煙群 210 例、現喫煙群は 200 例であったが、年齢、Body mass index(BMI)、AHI はいずれも 3 群間で有意な差を認めなかった。現喫煙群の血圧は他群に比し有意に高く、高血圧の頻度も有意に高かった。重症度別の検討では、重症群の収縮期血圧、拡張期血圧、高血圧の頻度のいずれもが重症群で有意に高かった。

【考察】SAS と喫煙に関しては、非喫煙群と現喫煙群とで AHI に差を認めなかったことから、喫煙が SAS のリスクとなる可能性は低いと考えられた。血圧に関しては喫煙群で有意に高く、喫煙は SAS 患者においても高血圧のリスクファクターと考えられた。また、重症群では軽症群に比し血圧が 3 群とも有意に高く、SAS も喫煙と同様に高血圧のリスクになると考えられた。