

論文内容の要旨

Significance of plasma apoptosis inhibitor of macrophage concentrations in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a new biological indicator of severity and treatment responses

(閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における血漿 AIM 濃度の意義：重症度および治療の新たな生物学的指標)

(美藤文貴, 西島嗣生, 諏訪部章, 櫻井滋)

(J Sleep Disord Ther 4 巻, 6 号 平成 27 年 11 月掲載)

I. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) は肥満やメタボリックシンドロームと関連し, 酸化ストレス, 炎症や交感神経系の活性亢進などを介してインスリン抵抗性の悪化や心疾患の発症に関与するとされている. さらに炎症性サイトカインおよび monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) などのケモカインの発現, 分泌を誘導することによる内臓脂肪の炎症は, インスリン抵抗性が生じる過程の重要な引き金となると考えられている.

我々は, 近年, 内臓脂肪炎症の進行に関与する因子として報告された apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) が肥満の進行とともに血中濃度が上昇することに着目し, OSAS における同因子の意義について検討した.

II. 研究対象ならび方法

2011 年 5 月から 2013 年 6 月の期間に, 日中の傾眠傾向, いびき, 睡眠中の呼吸停止の指摘などを主訴として岩手医科大学附属病院睡眠医療科を受診し, 睡眠呼吸障害の診断目的で終夜睡眠ポリグラフィー (polysomnography : PSG) 検査を受けた 97 名 (全て男性, 56.7±16.7 歳) を解析対象とした (本学倫理委員会承認 : H24-117) .

American Academy of Sleep Medicine の実施基準に従い, 無呼吸 (温度センサーの最大振幅の基準値の 90%以上の低下が 10 秒以上続く場合) と低呼吸 (50% 以上の口及び鼻の気流の低下, もしくは気流低下が 50%以上でなくても 3%以上の動脈血酸素飽和度の低下もしくは覚醒反応を伴う場合) を定義した. 無呼吸と低呼吸の総イベント数を睡眠時間で除して無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index : AHI, イベント回数/時) を算出し, $5 \leq \text{AHI} < 15$ の軽症 OSAS 群 (n=25) と $15 \leq \text{AHI}$ の重症 OSAS 群 (n=72) に群別して比較した. 3%酸素飽和度低下指数は動脈血酸素飽和度が 3%以上低下したイベント数を睡眠時間で除して算出した.

また, OSAS 患者 97 名中 38 名は経鼻的持続気道陽圧呼吸療法 (nasal continuous airway

pressure therapy : nCPAP) を最低 2 ヶ月以上実施した後に、CPAP 機器を装用した以外は同一条件で効果判定目的の PSG を行った。

さらに、各測定項目への肥満の影響、特に AIM への影響を考慮し、肥満指数 (body mass index : BMI, kg/m^2) <25 の正常体重群 ($n=45$) と $\text{BMI} \geq 25$ の過体重群 ($n=52$) に群別して比較した。

診断および効果判定のための入院 PSG 検査終了時 (午前 6 時) に、アプロチニン入り真空採血管を用いて肘静脈から採血し、血漿 AIM 濃度、血漿 MCP-1 濃度および高感度 CRP (high sensitivity C-reactive protein : hs-CRP) 濃度を enzyme-linked immunosorbent assay 法で測定した。

統計解析は Stat View version 5.0 を用い、AIM、MCP-1、hs-CRP の各濃度と PSG 結果等との関係については Pearson の積率相関係数を用い、有意差検定には Fisher' s exact test を用いて解析し、5%未満の危険率をもって有意とした。hs-CRP 濃度は対数変換を行って解析した (\ln hs-CRP 濃度)。AIM 濃度の濃度変化に影響を与える因子を Stepwise 法により検出した。OSAS の重症度別および体重による 2 群の比較は Mann-Whitney 検定を用いて行った。因子間の交互作用は 2 元配置分散分析 (OSAS 重症度 \times 過体重) を用いて解析した。nCPAP 療法前後の比較には Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。

III. 研究結果

1. 血漿 AIM 濃度は、AHI ($r = 0.353$, $p < 0.001$) と 3%酸素飽和度低下指数 ($r = 0.302$, $p < 0.01$) との間に有意な正の相関関係を示した。
2. 軽症 OSAS 群と比較して、重症 OSAS 群では AIM 濃度が有意に高値であった ($p < 0.001$)。
3. 正常体重群と比較して、過体重群では AIM 濃度と \ln hs-CRP 濃度が有意に高値であった ($p < 0.01$ および $p < 0.0001$)。
4. 2 元配置分散分析により、AIM 濃度上昇は OSAS 重症度と有意な関係を認めた ($F=5.462$, $p < 0.05$)。
5. nCPAP 療法により、AIM 濃度の有意な低下を認めた ($p < 0.0001$)。

IV. 結 語

血漿 AIM 濃度は、OSAS の重症度と関係し、nCPAP 療法により有意に低下したことから、OSAS 患者の重症度と治療効果の判定に有用である可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 中村 元行 (内科学講座 心血管・腎・内分泌内科分野)
副査 教授 滝川 康裕 (内科学講座 消化器内科肝臓分野)
副査 教授 佐々木 章 (外科学講座)

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) は肥満やメタボリックシンドロームと関連し、酸化ストレス、炎症や交感神経系の活性亢進などを介してインスリン抵抗性や動脈硬化性疾患などに関与するとされている。このため、様々な炎症性サイトカインが OSAS のバイオマーカーとして検討されているが確立されたものはない。

本研究は、内臓脂肪炎症の進行に関与する因子として報告された apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) が肥満の進行とともに血中濃度が上昇することに着目し、OSAS における同因子の測定意義について検討した。その結果、血漿 AIM 濃度は、OSAS の重症度と相関し、経鼻的持続陽圧呼吸療法により有意に低下することが明らかにした。

このことから、血漿 AIM 濃度が OSAS 患者の重症度と治療効果の判定に有用である可能性を示した点において臨床的に重要であり、学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

OSAS の臨床疫学、診断、治療、および AIM の役割について試問し、適切な解答を得た。学位に値する学識と指導能力を有することを認めた。

参考論文

1. Effects of CPAP treatment interruption due to disasters: patients with sleep-disordered breathing in the Great East Japan Earthquake and tsunami area.
(東日本大震災時の津波被災地における CPAP 療法中断による睡眠呼吸障害患者への影響)
(美藤文貴, 他 8 名)
Prehospital and Disaster Medicine 28 巻 6 号 2013.12.4 掲載
2. A study on sleep architecture in patients with chronic respiratory failure under long-term oxygen therapy-Focused on the influence of ventilatory failure (high CO₂) elements on the patient's sleep architecture
(長期酸素療法下の慢性呼吸不全患者における睡眠構築の研究: 患者の睡眠構築における換気不全 (高炭酸ガス血症) の影響)
(西島嗣生, 他 7 名)
Health 5 巻 No. 8A2 2013 掲載
3. Effect of sleep-disordered breathing on academic achievement in medical students
(睡眠呼吸障害が医学部生の学術的達成度に与える影響)
(西島嗣生, 他 8 名)
Journal of Sleep Disorders: Treatment & Care 3 巻 4 号 2014.9.11 掲載