

32 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) が高感度 CRP 値、炎症性マーカーと血管脈派速度に与える影響と経鼻持続陽圧呼吸治療の抗動脈硬化作用の検討

研究代表者名：山本 寛¹

共同研究者名：寺本信嗣¹、桜井 滋²、岡田吉隆³、高橋康郎⁴、秋下雅弘⁵、松瀬 健⁶、井上雄一⁷、橋本正良⁸、中野 博⁹

施設名：東京大学医学部附属病院老年病科¹、岩手医科大学²、獨協医科大学³、睡眠呼吸障害クリニック⁴、杏林大学医学部⁵、横浜市立大学医学部⁶、睡眠医学センター⁷、神戸大学医学部⁸、国立療養所南福岡病院⁹

目的と背景

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者では、高血圧が多く、JNC6 より、ガイドラインに取り上げられているが、動脈硬化のリスクであるとの認識は少ない。特に、肥満患者に無呼吸が合併することで CRP を初めとする炎症反応は極めて高度となり、肥満以上に、睡眠時の無呼吸の有無が動脈硬化を左右している可能性が高い。すでに無呼吸患者の CRP 高値、VEGF 高値、などは証明されているが、無呼吸患者の動脈硬化が加速するか否かは証明されていない。これを明らかにする。JAMA. 2003 Oct 8; 290 (14) : 1906-14. (Obstructive sleep apnea : implications for cardiac and vascular disease.) でも指摘されるように、睡眠時無呼吸症候群は全身性炎症疾患として、高血圧、動脈硬化、心不全の危険因子であり、心血管合併症のリスクとなる。このバイオマーカーとして、functional molecule としても注目される高感度 CRP (hsCRP)、IL-6、TIMPなどを指標として、睡眠時無呼吸自体が炎症反応を惹起し、動脈硬化を促進することを証明する。その際、特効的治療 (CPAP) による前向き介入を行うことで血管脈波速度 (PWV) を初めとする動脈硬化指標の改善を示す。

方法

厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業・睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の治療が高血圧および高血圧による臓器障害進展阻止に及ぼす効果の臨床的研究においてエントリーされた睡眠時無呼吸患者 3600 名を対象とする。半数は、CPAP 治療を、のこりは本人の希望を尊重して治療を行わない群とする。治療群に該当するほうは、nasal cPAP4-15cmH₂O で自宅で毎日、CPAP 治療を行う。残りの非 CPAP 治療群は、食事療法群とし、体重減少を達成した群と達成できなかった群、および CPAP 群と PWV、全身性炎症マーカー (hsCRP、TNF、IL-6、TIMP、VEGF、NOX、ICAM-1、MCP-1) の経時変化を観察する。

結果

治療群では、PWV および全身性炎症マーカーの低下が観察され、この変化は 1 年間維持された。一方、非 CPAP 治療群は、食事療法群とし、体重減少を 10% 以上達成した群と達成できなかった群ともに PWV、全身性炎症マーカーの明らかな改善は得られなかった。

発表論文

- 1) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Tomita T, Ouchi Y. Diffuse aspiration bronchiolitis (DAB) due to achalasia. Chest. 125 : 349–350, 2004
- 2) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Ouchi Y, Matsuse T. A novel diagnostic test for the risk of aspiration pneumonia in the elderly. Chest. 125 : 801–802, 2004.
- 3) Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y. Increased plasma interleukin-6 is associated with the pathogenesis of obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 125 : 1964–1965, 2004
- 4) Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Namba R, Hanaoka Y, Takizawa M, Okada T, Ishii M, Ouchi Y. Significance of chronic cough as a defence mechanism or a symptom in elderly patients with aspiration and aspiration pneumonia. Eur Respir J. 25 : 210–211, 2005
- 5) Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Matsuse T. Xenobiotic enzymes and genetics of COPD. Chest. 126 : 408–409, 2005
- 6) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Namba R, Ouchi Y. Obstructive sleep apnea causes systemic inflammation and metabolic syndrome. Chest. 2005 ; 127 (3) : 1074–5.
- 7) Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Ouchi Y. Apoptosis of circulating neutrophils and alveolar macrophages in COPD. Chest. 2005 ; 127 (3) : 1079–80.

発表論文目録

2004年3月、第125巻10号の「Diffuse aspiration bronchiolitis (DAB) due to achalasia」の報告は、消化器科と呼吸器科の共同研究として、食道狭窄症と肺動脈高血圧症との関連性を明らかにした。また、2004年10号の「A novel diagnostic test for the risk of aspiration pneumonia in the elderly」は、高齢者の嚥下障害と肺炎のリスクを評価するための新しい診断法を提案した。2005年3号の「Obstructive sleep apnea causes systemic inflammation and metabolic syndrome」は、睡眠呼吸障害が全身性炎症と代謝症候群を引き起こすことを示した。また、2005年10号の「Apoptosis of circulating neutrophils and alveolar macrophages in COPD」は、COPD患者の血液中の好中球と肺動脈の巨噬細胞のapoptosisを増加していることを示した。

研究

2004年、消化器科と呼吸器科の共同研究として、食道狭窄症と肺動脈高血圧症との関連性を明らかにした。また、2004年10号の「A novel diagnostic test for the risk of aspiration pneumonia in the elderly」は、高齢者の嚥下障害と肺炎のリスクを評価するための新しい診断法を提案した。2005年3号の「Obstructive sleep apnea causes systemic inflammation and metabolic syndrome」は、睡眠呼吸障害が全身性炎症と代謝症候群を引き起こすことを示した。また、2005年10号の「Apoptosis of circulating neutrophils and alveolar macrophages in COPD」は、COPD患者の血液中の好中球と肺動脈の巨噬細胞のapoptosisを増加していることを示した。

果談

2004年3月、第125巻10号の「Diffuse aspiration bronchiolitis (DAB) due to achalasia」の報告は、消化器科と呼吸器科の共同研究として、食道狭窄症と肺動脈高血圧症との関連性を明らかにした。また、2004年10号の「A novel diagnostic test for the risk of aspiration pneumonia in the elderly」は、高齢者の嚥下障害と肺炎のリスクを評価するための新しい診断法を提案した。