

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26507007

研究課題名(和文) 睡眠時無呼吸における全身性・気道炎症と併存病態の関連

研究課題名(英文) Relation between systemic and local inflammation and comorbid conditions in sleep apnea

研究代表者

小賀 徹(Oga, Toru)

京都大学・医学研究科・特定准教授

研究者番号：90378670

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)は、高血圧や糖脂質代謝異常などを合併し、交感神経活性、間欠的低酸素、全身性炎症などを契機として心血管疾患障害をおこし、患者の生命予後に影響する。加えて、気道炎症が存在し、慢性咳嗽などの症状をおこす。これら全身・局所の病態と併存病態の関連を検討することを目的とする。倫理委員会の承認後実施され、45人の患者を登録した。特に本研究は複数の研究からなるが、その主研究であるOSAと持続気道陽圧(CPAP)治療と高血圧との関係の解析を最初に行った。ポータブレスを用いて、夜間睡眠中の血圧、心拍数などをリアルタイムで評価し、3ヶ月のCPAP治療により降圧効果を確認した。

研究成果の概要(英文)：Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with hypertension and metabolic impairments. It affects patients' prognosis due to cardiovascular diseases through augmented sympathetic activity, intermittent hypoxia and systemic inflammation. Additionally, there also exists airway inflammation, causing chronic cough. We aimed to investigate these relations between systemic and airway effects and comorbid conditions. After approval of ethical committee, we enrolled 45 patients with OSA. This research consists of several projects. We firstly analyzed the main one about the relationship between OSA, CPAP treatment and hypertension. We used Portapres to measure blood pressure and hemodynamic parameters during sleep. We then found out that CPAP is effective in lowering blood pressure after 3 months.

研究分野：呼吸器内科、睡眠呼吸器障害

キーワード：睡眠時無呼吸 高血圧 併存症 エイコサノイド

1. 研究開始当初の背景

閉塞型睡眠時無呼吸 (OSA) は、高血圧や脂質・糖代謝異常などを合併し、全身性炎症の亢進により、心・脳血管障害の危険因子として注目されている。また近年は、咳などの呼吸器症状や喘息などの他の呼吸器疾患への影響から、気道炎症の重要性も示唆されている。このような全身性・気道病態と併存病態との関連は明らかでない。

現在、OSA の第一選択治療は持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法であるが、CPAP 療法が血圧を下げるかについては議論が分かれている。その理由の一つが、ほとんどの血圧の測定が間欠的にしか評価されていないことであり。そこで我々は、連続指血圧測定装置ポータプレス (現有) を用いて、夜間睡眠中の血圧、心拍数、心拍出量などの循環動態をリアルタイムで連続測定するでき、本研究に応用できるのではないかと検討した。

また、OSA の病態や、OSA の併存病態である、高血圧や脂質代謝異常などの全身病態や咳や喘息などの気道病態、さらには眠気や健康状態には、プロスタグランジンやロイコトリエンが、重要な役割を果たしていることが数多く報告されている。そこで我々は、液体クロマトグラフィー・質量分析法を用いたエイコサノイド一斉解析法により (Oga T, et al. Nat Med 2009)、エイコサノイドを包括的に評価することで、新規バイオマーカーが発見できると考えた。また、眠気の主観的な症状などが CPAP を使用すれば改善することは知られているが、それに、このようなエイコサノイドが関わっているのかそれに関しても、客観的な有用なバイオマーカーが存在するのか、検討した。

2. 研究の目的

(1) 連続指血圧測定装置ポータプレスを睡眠時無呼吸患者の睡眠中に装着することにより、より正確かつ多面的に OSA 患者の夜間の循環血行動態を評価することができる。これを用いることによって、睡眠時無呼吸の影響や、CPAP 治療の効果を評価して、OSA 患者において重要は予後悪化因子となり、時に生命予後にも影響している心血管障害に関して、その抑制という目標に向けて、つなげていく。

(2) OSA 患者の血液や尿、また誘発痰といった検体を用いて、エイコサノイド一斉解析法によりアラキドン酸代謝物を測定することができる。また、質問票を用いることによって、主観的な眠気や睡眠の質、健康状態、息切れなどを評価することができる。これらの結果を用いて、アラキドン酸代謝物が、OSA

患者の病態や症状・健康状態に、どう影響しうるか、また、CPAP 治療により、どのように効果が得られるかを検討する。

3. 研究の方法

外来より、未治療 OSA 疑い患者をリクルートし、OSA の鑑定診断、重症度評価のために、1泊2日にて終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を実施する。この際の睡眠中に連続指血圧測定装置ポータプレスを装着する。また、採血、検尿も行い、アラキドン酸代謝物を一斉解析する。また、質問票を用いて、眠気 (Epworth Sleepiness Scale)、健康状態 (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey, Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index)、睡眠の質 (Pittsburg Sleep Quality Index)、息切れ (Medical Research Council Dyspnea Scale) を主観的に評価する。

また、PSG 検査にて、CPAP 適応と判定された患者には、CPAP 導入後3ヶ月にて、再度 CPAP 効果判定1泊2日にて PSG 検査を実施する。再度、この際もポータプレスを装着し、また、採血、検尿も行い、アラキドン酸代謝物を一斉解析を実施する。また、ベースライン時と同様、質問票を用いて、患者報告型アウトカムを評価した。

4. 研究成果

本研究は、京都大学医の倫理委員会の承認を得て、患者の文書同意取得後に実施されている。45人の OSA 未治療患者を登録し、うち3ヶ月目まで検査が遂行できた42人を解析の対象とした。当初の目標症例数が50人であったので、それには及ばなかったが近いところまでは集積できた。

患者全体 (45人、1群) CPAP 適応患者 (21人、2群) CPAP 治療3ヶ月後 (21人、3群) でみると、例えば、睡眠中の平均収縮期血圧は各々 128mmHg, 137mmHg, 129mmHg、平均拡張期血圧は、78mmHg, 84mmHg, 79mmHg であり、OSA 患者では特に CPAP の適応となる中等症以上では睡眠中の血圧が高く、また、CPAP 治療により、健常～軽症 OSA 患者のレベルにまで、降圧効果が確認できた。これまで、OSA 患者で血圧上昇がみられることは報告されてきたが、横断的検討ではそうであっても、長期的に、OSA の第一選択治療である CPAP 治療により降圧効果があるかについては、議論のわかれていたところであったので、これを明らかにできたことは大きい。

また、心拍数で見ると、例えば、睡眠中の平均心拍数は、各々1、2、3の群で、62、64、61であり、確かに血圧と似た傾向は見受けら

れるが、血圧の変化ほどの明らかな差ではない。一般に、OSA 患者の血圧上昇に関しては、夜間の交感神経の活性化がその原因としていわれているが、そのみでは説明しきれないところがある。例えば、血管抵抗の視点からこれを分析することも可能であり、その論点を加えながら、海外投稿用に論文にまとめているところである。

また、2群の相関で検討すると、OSA の重症度の指標である AHI (無呼吸低呼吸指数) や 3%ODI (3%酸素飽和度低下指数、間欠的低酸素の指標) は、睡眠中の平均血圧、拡張期血圧、睡眠前・中・後の心拍数と有意な関係があった。また、この傾向は NREM (ノンレム睡眠) 中の AHI でも同様の傾向があった。OSA の重症度が循環動態とある程度の有意な相関があるのは理解しやすいが、REM (レム睡眠) 中 AHI ではなく、NREM AHI とも有意な関係があったのは、若干意外であった。というのは、近年は、Total AHI ではなく、REM 睡眠中の AHI やイベントが、高血圧と有意な関係があることが証明されているからである。

CPAP 治療との関連で検討すると、CPAP 治療後の AHI は、睡眠中の収縮期・拡張期・平均血圧と有意な関係にあり、AHI が残存していると血圧も高い傾向にあることが示された。このことから、CPAP 治療により十分に AHI を減じておくことが高血圧の観点からは重要である事が示された。さらに、REM AHI は、睡眠中の拡張期ならびに平均血圧と有意な相関を認め、近年強調されている、REM 期のイベントもしっかり減じておく事が、血圧のコントロールにおいて重症である可能性がある。

さらに、患者の0ヶ月目、3ヶ月目に採取した尿よりエイコサノイド一斉解析法によりアラキドン酸代謝物を網羅的に測定した。症例数が多く、測定に時間を要したので、まだ現在結果に関しては解析中である。エイコサノイドは、プロスタグランジン類やロイコトリエン類などが中心となり、多種類あり、PSG における睡眠関連パラメータや、質問票における患者報告型指標の結果との関係を検証中であり、第2報としての報告に向けて準備を整えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 20 件)

1. Harada Y, Oga T, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Tanizawa K, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K: Differences in associations between visceral fat

accumulation and obstructive sleep apnea by sex. *Ann Am Thorac Soc* 11:383-391, 2014

2. Murase K, Hitomi T, Hamada S, Azuma M, Toyama Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Mishima M, Chin K: The additive impact of periodic limb movements during sleep on inflammation in obstructive sleep apnea patients. *Ann Am Thorac Soc* 11:375-382, 2014

3. Tachikawa R, Hamada S, Azuma M, Toyama Y, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K: Impact of obstructive sleep apnea on abdominal aortic diameters. *Am J Cardiol* 114:618-623, 2014

4. Azuma M, Chin K, Yoshimura C, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Oga T, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H: Associations among chronic obstructive pulmonary disease and sleep-disordered breathing in an urban male working population in Japan. *Respiration* 88:234-243, 2014

5. Chihara Y, Akamizu T, Azuma M, Murase K, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K: Among metabolic factors, significance of fasting and postprandial increases in acyl and desacyl ghrelin and the acyl/desacyl ratio in obstructive sleep apnea before and after treatment. *J Clin Sleep Med* 11:895-905, 2015

6. Azuma M, Chihara Y, Yoshimura C, Murase K, Hamada S, Tachikawa R, Matsumoto T, Inouchi M, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K: Association between endothelial function (assessed on reactive hyperemia peripheral arterial tonometry) and obstructive sleep apnea, visceral fat accumulation, and serum adiponectin. *Circ J* 79:1381-1389, 2015

7. Tachikawa R, Koyasu S, Matsumoto T, Hamada S, Azuma M, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Mishima M, Togashi K, Chin K: Obstructive sleep apnea and abdominal aortic calcification: Is there an association independent of comorbid risk factors? *Atherosclerosis* 241:6-11, 2015

8. Toyama Y, Tanizawa K, Kubo T, Chihara Y, Harada Y, Murase K, Azuma M, Hamada S, Hitomi T, Handa T, Oga T, Chiba T, Mishima

M, Chin K: Impact of obstructive sleep apnea on liver fat accumulation according to sex and visceral obesity. *PLoS One* 10:e0129513, 2015

9. Hamada S, Ikezoe K, Hirai T, Oguma T, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K: Evaluation of bone mineral density by computed tomography in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 12:25-34, 2016

10. Matsumoto T, Murase K, Tachikawa R, Minami T, Hamada S, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Yanagita M, Mishima M, Chin K: Microalbuminuria in patients with obstructive sleep apnea-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 13:917-925, 2016

11. Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Akamizu T, Mishima M, Chin K: Changes in energy metabolism after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 194:729-738, 2016

12. Matsumoto T, Harada N, Azuma M, Chihara Y, Murase K, Tachikawa R, Minami T, Hamada S, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Mishima M, Chin K: Plasma incretin levels and depeptidyl peptidase-4 activity in patients with obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc* 13:1378-1387, 2016

13. Oga T, Taniguchi H, Kita H, Tsuboi T, Tomii K, Ando M, Kojima E, Tomioka H, Taguchi Y, Kaji Y, Maekura R, Hiraga T, Sakai N, Kimura T, Mishima M, Windisch W, Chin K: Validation of the Japanese Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire in hypercapnic patients with noninvasive ventilation. *Respir Investig* 55:166-172, 2017

14. Ikezoe K, Oga T, Honda T, Hara-Chikuma M, Ma X, Tsuruyama T, Uno K, Fuchikami J, Tanizawa K, Handa T, Taguchi Y, Verkman AS, Narumiya S, Mishima M, Chin K: Aquaporin-3 potentiates allergic airway inflammation in ovalbumin-induced murine asthma. *Sci Rep* 6:25781, 2016

15. Oga T, Taniguchi H, Kita H, Tsuboi T, Tomii K, Ando M, Kojima E, Tomioka H, Taguchi Y, Kaji Y, Maekura R, Hiraga T, Sakai N, Kimura T, Mishima M, Chin K: Analysis of the relationship between

health status and mortality in hypercapnic patients with noninvasive ventilation. *Clin Respir J* (in press)

16. 小賀徹, 陳和夫:「栄養障害の病態と予後 SAS と肥満」日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 25:18-22, 2015

17. Azuma M, Chihara Y, Yoshimura C, Murase K, Hamada S, Tachikawa R, Matsumoto T, Inouchi M, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K: Association between endothelial function (assessed on reactive hyperemia peripheral arterial tonometry) and obstructive sleep apnea, visceral fat accumulation, and serum adiponectin. *Circ J* 79:1381-1389, 2015

18. 小賀徹, 陳和夫:「睡眠時無呼吸症候群と血小板機能-血小板に着目した睡眠の質とアンチエイジング」Anti-aging Science 6:43-48, 2014

19. Azuma M, Murase K, Tachikawa R, Hamada S, Matsumoto T, Minami T, Inouchi M, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K: Relationship between obstructive sleep apnea and endogenous carbon monoxide. *J Appl Physiol (1985)* 122:104-111, 2017

20. Hamada S, Sato A, Hara-Chikuma M, Satooka H, Hasegawa K, Tanimura K, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Muro S, Mishima M, Chin K: Role of mitochondrial hydrogen peroxide induced by intermittent hypoxia in airway epithelial wound repair in vitro. *Exp Cell Res* 344:143-151, 2016.

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 小賀徹, 谷口博之, 木村智樹, 北英夫, 坪井知正, 富井啓介, 安藤守秀, 小島英嗣, 富岡洋海, 田口善夫, 加持雄介, 前倉亮治, 平賀通, 酒井直樹, 三嶋理晃, 陳和夫: 在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の健康関連 QOL と生命予後の関係 第 37 回日本呼吸療法医学会学術集会 京都市 2015 年 7 月 17 日

2. Oga T, Taniguchi H, Kita H, Tsuboi T, Tomii K, Ando M, Kojima E, Tomioka H, Taguchi Y, Kaji Y, Maekura R, Hiraga T, Sakai N, Kimura T, Mishima M, Chin K: Health status predicted mortality in hypercapnic patients with noninvasive ventilation. European Respiratory Society Annual Congress. Amsterdam, Netherlands, 2015.9.29.

3. 小賀徹, 陳和夫: 栄養障害の病態と予後 - SAS と肥満 第 24 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、ワークショップ、

奈良市、2014

〔図書〕(計 4 件)

1. 小賀徹, 三嶋理晃: 「呼吸困難の評価」臨床呼吸機能検査第8版, 日本呼吸器学会肺生理専門委員会(編) メディカルレビュー社、914-920 頁, 2016

2. 陳和夫: 「低酸素血症をきたす特殊な病態」, 「睡眠呼吸障害」 臨床呼吸機能検査第8版 日本呼吸器学会肺生理専門委員会(編) メディカルレビュー社、181-190 頁, 245-257 頁, 2016

3. Oga T, Nishimura K: Longitudinal changes in dyspnea. In: Mahler D, O'Donnell DE, eds. Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management. Third Edition. Boca Raton, FL: CRC Press, 2014: 99-110.

4. 小賀徹: 「呼吸困難」 わかりやすい内科学第4版, 井村裕夫編, 文光堂:913-915 頁, 2014

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

特になし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

小賀 徹 (OGA, Toru)
京都大学大学院医学研究科 特定准教授
研究者番号: 9 0 3 7 8 6 7 0

(2)研究分担者

陳 和夫 (CHIN, Kazuo)
京都大学大学院医学研究科 特定教授

研究者番号: 9 0 1 9 7 6 4 0

(3)連携研究者
なし

(4)研究協力者
なし