

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461619

研究課題名(和文) 年少児の睡眠時無呼吸症候群患者が痩せ体型となるメカニズムの解明

研究課題名(英文) Investigation of mechanism for young children of obstructive sleep apnea syndrome to be lean

研究代表者

杉山 剛 (Takeshi, SUGIYAMA)

山梨大学・総合研究部・助教

研究者番号：30436878

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)：年少OSAS患者はBMIパーセンタイルが年齢性別の標準に比べ低かったが、治療後は急速な増加を認めたことから、OSASの病態が痩せ体型に何らかの影響を及ぼしていることが明らかになった。そのメカニズムとして、重症OSAS患者は起床時の尿中コルチゾール値や起床時血圧が有意に高値であったことから、睡眠中の自律神経系変化との関連が示唆された。一方、食欲関連ホルモンであるレプチンやグレリン、成長因子であるIGF-1はいずれも非OSAS群との有意差を認めず、AT前後も有意な変化はなかった。上記メカニズムとして内分泌学的変化が影響している可能性は低く、睡眠時の自律神経系変化が関連する可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：The BMI percentiles of young patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) was lower than the age- and gender-specific reference values, but increased rapidly after treatment. Thus, OSAS seems to exert pathophysiological effects on a thin physique. The mechanism of these effects could be related to the changes in the autonomic nervous system during sleep, as evidenced by the markedly elevated morning urinary cortisol levels and morning blood pressure observed in severe OSAS patients. In contrast, no significant differences in the levels of appetite-related hormones such as leptin and ghrelin and growth factors such as insulin-like growth factor 1 were observed between young patients with and without OSAS or between those with OSAS before and after adenotonsillectomy. Therefore, the above-mentioned effects are less likely to be related to endocrinological changes and are more likely to be related to the changes in the autonomic nervous system during sleep.

研究分野：小児の睡眠呼吸障害

キーワード：小児 睡眠時無呼吸症候群 睡眠呼吸障害 扁桃肥大 アデノイド増殖 扁桃摘出術 レプチン IGF-1

1. 研究開始当初の背景

小児の睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の多くは閉塞性 SAS(OSAS)である。小児 OSAS は単に無呼吸による呼吸障害ばかりでなく、様々な症状がみられることが報告されており、成長障害もその一つであり、未就学の年少 OSAS 患者は痩せ体型の者が多い。しかしその病態やメカニズムは明らかになっていない。また、小児 OSAS における上気道狭窄の原因はアデノイド増殖・口蓋扁桃肥大(ATH)であることが多く、治療の第一選択はアデノイド切除・口蓋扁桃摘出術(AT)である。AT 後には様々な QOL が改善することが報告されているが、体組成変化についても身長や体重が増加するなどの報告がある。また、体組成変化に関連すると思われる要因として成人 OSAS では食事摂取量の増加、食欲関連ペプチドホルモン(血清レプチン、血漿グレリン)の分泌変化などが報告されているが年少児における術前後での変化は明らかになっていない。

2. 研究の目的

(1). OSAS 群の体組成、摂食状況と活動性を明らかにする。

OSAS 群の身長、体重、筋肉量、体脂肪率、肥満度、BMI、骨密度などの体組成イメージを確立する。また、摂食上の特徴、アクチグラフを用いた日中活動状況の特徴、睡眠深度等を明らかにする。さらに、治療後の変化から OSAS 群における上記項目の問題点を明らかにする。

(2). OSAS 群の成長、体組成に関する特異的バイオマーカーを明らかにする。

OSAS 群の尿中 GH、尿中コルチゾール、血中 IGF-1、血清グレリン、血清レプチンを測定し、非 OSAS 群と比較する。また OSAS 群においては上記バイオマーカーを治療前後で比較し、小児 OSAS に特異的なバイオマーカーを見出し、痩せ体型との関連性を明らかにする。

(3). OSAS モデル(間欠的低酸素暴露)マウスで特異的バイオマーカー変化を再現する。

一定時間ごとに酸素濃度が変化するゲージで飼育した OSAS モデルマウスを用いて OSAS による上記バイオマーカー、体組成変化を再現する。

3. 研究の方法

(1). OSAS 群の体組成、骨密度を測定し新たな小児 OSAS のステレオタイプを確立する。

(2). OSAS 群の摂食状況と日中活動性を調べる。

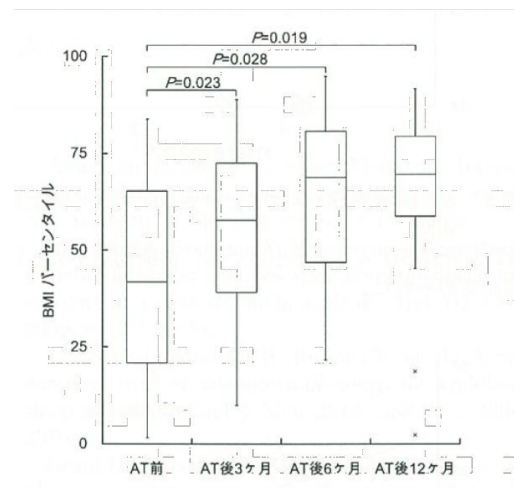
(2). OSAS 群の尿中 GH、コルチゾール、血中 IGF-1、グレリン、レプチンを測定する。

(3). OSAS モデルマウスによる上記バイオマーカーの動態と生理作用を明らかにする。

4. 研究成果

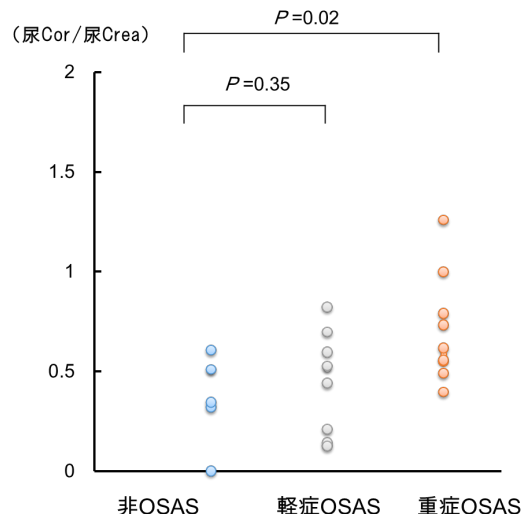
(1). 未就学の年少 OSAS 患者は BMI パーセントイルが標準に比べ低く、治療(AT)後急速(6ヶ月)に改善することが明らかになった(日本耳鼻咽喉科学会雑誌 2015)。

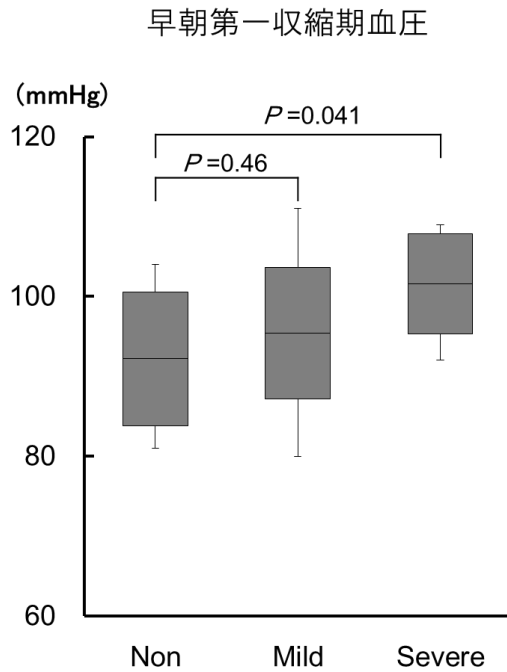
BMIパーセントイルの術後変化



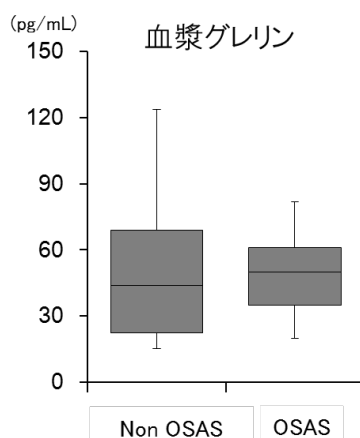
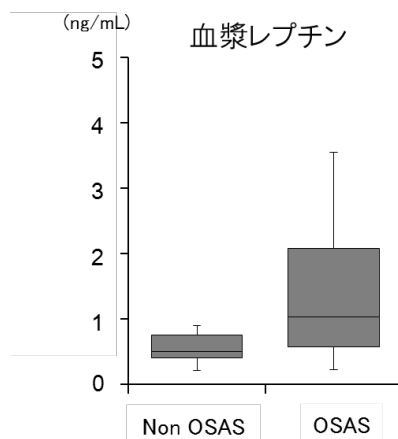
(2). 上記メカニズムとして重症 OSAS 患者では非 OSAS 患者に比べ起床後第一尿中のコルチゾール値や起床時の血圧が高値であったことから、睡眠中に交感神経系の亢進による自律神経系変化が関連していることが推測された。

尿中コルチゾール





(3). 食欲関連ホルモンであるレプチンやグレリンは OSAS 群と、非 OSAS 群とで有意差を認めず (第 48 回日本小児呼吸器学会)、AT 前後でも有意な変化はなかった。また、成長因子である IGF-1 値やその SD 値は OSAS 群、非 OSAS 群で有意差を認めず (第 53 回睡眠呼吸障害研究会)、治療後も IGF-1 値の増加は認められたものの、性別、年齢における基準値との比較である IGF-1 SD 値は有意な増加を認めなかった。



(4). 間欠的低酸素曝露による OSAS モデルマウスによる実験では間欠的低酸素ケージ内の酸素濃度を 2 分間隔で 15%と 21%で変化させることが困難であった。そこで予定を変更し、マウスの鼻腔をナイロン糸で縫合する OSAS モデルマウスの作成を試みたが、いずれも予備実験の段階でパルスオキシメーター上、低酸素を再現できなかった。ヒトに比べこれはマウスの脈拍数が多いため正確な測定が出来ていなかった可能性も考えられた。

上記により小児、特に年少児 OSAS 患者では治療後の半年間で BMI パーセントイルの急速なキャッチアップを認めていたことから小児 OSAS の病態が、体組成(痩せ体型)に何らかの影響を及ぼしているものと考えられた。また、そのメカニズムとしては、睡眠時の自律神経系変化が関連する可能性は示唆されたが、IGF-1 をはじめとする成長因子、レプチンをはじめとする食欲関連ペプチド等の内分泌学的変化が影響している可能性は低いものと考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

杉山剛、小児の睡眠時無呼吸にどのように対処するか? - 保存的治療の立場から -、JOHNS、査読なし、31(12):1755-1758, 2015

岩崎涼太, 杉山剛, 石井裕貴他 3 名、2 番目 7 歳以下の閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者に対するアデノイド口蓋扁桃摘出術がもたらす身体発育への影響、日本耳鼻咽喉科学会雑誌、査読あり、36(1)、15-20、2015

杉山剛、スリープスタディ: いびきをあなどるなかれ、小児科診療、査読なし、178(7): 921-925, 2015

杉山剛、睡眠時無呼吸症候群、小児疾患診療のための病態生理 1 改訂第 5 版、査読なし、159-164, 2014

杉山剛、睡眠時無呼吸症候群、小児科診療増 77 巻増刊号、小児の治療指針、査読なし、433-436、2014

〔学会発表〕(計 8 件)

杉山剛, 奥山純子, 渡辺弘美, 杉田完爾、小児 SDB 患者における血清 IGF-1 SD スコアの検討、第 53 回睡眠呼吸障害研究会、2016 年 2 月 13 日、品川インターシティーホール、東京都港区

杉山剛、岩崎涼太、杉田完爾、小児の睡眠

呼吸障害における血清レプチン値の年齢群別検討、第 48 回日本小児呼吸器学会、2015 年 10 月 24 日、倉敷市芸文館、岡山県倉敷市

(2) 研究分担者  
なし

岩崎涼太、杉山剛、杉田完爾、未就学の睡眠呼吸障害患者における尿中コルチゾールと血圧の検討、第 52 回睡眠呼吸障害研究会、2015 年 2 月 14 日、ベルサール九段、東京都千代田区

岩崎涼太、杉田完爾、杉山剛、未就学の睡眠呼吸障害患者における尿中コルチゾールの検討、第 46 回日本小児呼吸器学会、2014 年 10 月 24 日、アバンセ、佐賀県佐賀市

杉山剛、岩崎涼太、杉田完爾、年少の睡眠呼吸障害患者が痩せ体型となるメカニズムにおける血漿レプチン、グレリン値の検討、第 47 回日本小児呼吸器学会、2014 年 10 月 21 日、アバンセ、佐賀県佐賀市

岩崎涼太、杉山剛、渡辺浩介、五十嵐賢、増山敬祐、杉田完爾、年少児の睡眠呼吸障害患者にアデノイド口蓋扁桃摘出術がもたらす身体発育への影響、第 9 回日本小児耳鼻咽喉科学会、2014 年 6 月 7 日、アクティシティ浜松、静岡県浜松市

杉山剛、岩崎涼太、渡辺浩介、増山敬祐、杉田完爾、第 117 回日本小児科学会、乳幼児の睡眠呼吸障害に対するアデノイド口蓋扁桃摘出術後の QOL 変化、2014 年 4 月 13 日、名古屋国際会議場、愛知県名古屋市、

岩崎涼太、齊藤圭一、杉田完爾、杉山剛、未就学児の小児睡眠呼吸障害に対するアデノイド口蓋扁桃摘出術がもたらす術後半年までの身体発育への影響、第 51 回睡眠呼吸障害研究会、2014 年 2 月 15 日、東京商工会議所、東京都千代田区

〔図書〕(計 1 件)

・宮崎総一郎他篇、睡眠のトリビア 2、中外医学社、115-122、2015

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

杉山剛 (SUGIYAMA, Takeshi)

山梨大学・総合研究部・助教

研究者番号： 30436878

