

氏名	なかむらたかや 中村敬哉
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2490号
学位授与の日付	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Acute effect of nasal continuous positive airway pressure therapy on the systemic immunity of patients with obstructive sleep apnea syndrome (閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の免疫能に対する経鼻持続気道陽圧療法の急性効果)
論文調査委員	(主査) 教授 内山 卓 教授 和田洋巳 教授 三嶋理晃

### 論文内容の要旨

#### [背景]

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome; OSAS) は、閉塞型睡眠時無呼吸 - 低呼吸症候群とも言われ、睡眠中に10秒以上の無呼吸あるいは低呼吸 (50%以上の気流低下または3%以上の酸素飽和度低下) などの閉塞型呼吸が1時間あたり (無呼吸低呼吸指数 apnea-hypopnea index; AHI) 5回以上あり、日中の過度の眠気などの臨床症状を伴う症候群である。成人男性の有病率は欧米4~5%, 本邦1~2%以上と言われている。OSASのrisk factorとして肥満がある。肥満は免疫能低下との関係が知られており、脂肪細胞由来のTNF- $\alpha$ とレプチンなども免疫反応に関連している。OSAS患者に対する経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure; nCPAP) 療法はOSAS患者の血中TNF- $\alpha$ とレプチン値を変化させると報告されている。OSAS患者では繰り返される無呼吸と短期覚醒により睡眠の断断化と神経内分泌学的変化を示すが、断断化と神経内分泌学的変化は免疫能に影響を与えることが知られている。

#### [目的]

OSAS患者に免疫能の異常を認めるか否か、nCPAP療法がOSAS患者の免疫能に影響を与えるか否か、について検討した。

#### [対象と方法]

18名のOSAS患者 (グループA) (全員男性、平均年齢49歳、平均AHI54/hr) にnCPAP使用前と使用初日の夜間睡眠中にポリソムノグラフィ (脳波、眼電図、筋電図、鼻口気流、胸腹部運動、酸素飽和度などの連続測定) を施行し、睡眠前 (午後8時)・睡眠中 (午前1時)・睡眠後 (午前6時) に静脈ラインより末梢血を採取し、リンパ球サブセット、リンパ球幼若化反応、natural killer (NK) 細胞活性、コルチゾール、エピネフリン、ノルエピネフリンを測定した。6名の健常人に睡眠前後に同様の免疫能関連因子の測定を行った。別の6名のOSAS患者 (グループB) では6日間のnCPAP療法による免疫能関連因子への影響を検討した。

#### [結果]

nCPAP使用前と使用初日のOSAS患者 (グループA) と健常人で有意差を認めたのは血中エピネフリン値のみで、OSAS患者 (グループA) の免疫能関連因子はnCPAP療法の有無に関わらず健常人と有意差を認めなかった。OSAS患者 (グループA) の睡眠後に以下の免疫能関連因子がnCPAP使用前に比べて使用初日に減少した: CD4<sup>+</sup>細胞比率 49.4 ± 1.9% (平均 ± 標準誤差) から 45.7 ± 2.0% (p < 0.005), CD4<sup>+</sup>細胞数 944.1 ± 63.8/mm<sup>3</sup> から 829.6 ± 71.3/mm<sup>3</sup> (p < 0.05), CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>細胞数 91.9 ± 13.3/mm<sup>3</sup> から 75.1 ± 8.9/mm<sup>3</sup> (p < 0.05), CD4<sup>+</sup>細胞数/CD8<sup>+</sup>細胞数比 2.13 ± 0.21 から 1.91 ± 0.18 (p < 0.05)。睡眠後のCD4<sup>+</sup>細胞比率の減少はnCPAP療法によるAHIの減少と有意に相関した (r = 0.729, p < 0.01)。OSAS患者 (グループB) の6日間のnCPAP療法後のCD4<sup>+</sup>細胞比率とCD4<sup>+</sup>細胞数は治療前と

有意差を認めなかった。リンパ球幼若化反応とNK細胞活性はnCPAP療法の影響を受けなかった。

〔結論〕

1晩のnCPAP療法はOSAS患者の睡眠後の末梢血CD4<sup>+</sup>細胞数を減少させたが1週間後には治療前と有意差は認めず、今回の検討ではOSAS患者に明らかな免疫学的異常は認めなかった。nCPAP療法後の経時的変化と症例数を増加させた検討が必要である。

論文審査の結果の要旨

閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者では免疫反応に関与するとされるTNF- $\alpha$ やレプチンの高値が報告されている。OSAS患者では無呼吸・低呼吸に伴う睡眠の分断化を認めるが、断眠は免疫能に影響する。経鼻持続気道陽圧（nCPAP）療法はOSASを消失させる。OSAS患者の免疫能をnCPAP治療前後で検討した。

OSAS患者18名のnCPAP使用前と使用初日の睡眠前・中・後に末梢血を採取し、リンパ球サブセット、リンパ球幼若化反応、NK細胞活性を測定した。6名の健常人で睡眠前後に同様の測定を行い、別の6名のOSAS患者では6日間のnCPAP療法による影響を検討した。

1晩のnCPAP療法はOSAS患者のリンパ球幼若化反応とNK細胞活性に影響を与えなかったが、睡眠後のCD4<sup>+</sup>細胞比率を平均49.4%から45.7%（ $p < 0.005$ ）、細胞数を944/mm<sup>3</sup>から830/mm<sup>3</sup>（ $p < 0.05$ ）と減少させ、睡眠後のCD4<sup>+</sup>細胞比率の減少は1時間あたりの無呼吸低呼吸数の減少と有意に相関した（ $r = 0.729$ ,  $p < 0.01$ ）。6名のOSAS患者での経時的測定ではCD4<sup>+</sup>細胞数の有意な変化は消失した。

以上の研究は、頻回の低酸素曝露と睡眠の分断化を改善させるnCPAP治療によってOSAS患者のCD4<sup>+</sup>細胞数は治療初日には低下するが経時的には元の状態に復するという報告であり、OSASの免疫能について新しい知見を示した。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年3月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。