

京都大学	博士（医学）	氏名	外山善朗
論文題目	Impact of Obstructive Sleep Apnea on Liver Fat Accumulation According to Sex and Visceral Obesity (閉塞性睡眠時無呼吸と肝臓の脂肪蓄積の関連に性別および内臓脂肪型肥満の有無が影響する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】 閉塞性睡眠時無呼吸 (Obstructive sleep apnea: OSA) は、夜間の間断的低酸素血症や一定以上の低酸素血症 (酸素飽和度 90%未満睡眠時間など) の原因となる。一方、脂肪肝疾患は世界で最も罹患率の高い慢性肝臓疾患であり、その一部は単純性脂肪肝から脂肪肝炎、肝硬変、肝細胞癌へと進行する。近年、OSA に関連した低酸素血症が脂肪肝疾患の進行に重要な役割を果たしていることが示唆されている。しかし、肝臓の脂肪蓄積として見られる脂肪肝疾患の発症や初期病変と OSA の関連はいまだ不明である。また、臨床研究では主に病的肥満患者が対象とされてきたのに対し、OSA の動物実験モデルでは、肝臓の脂肪含量増加が速やかに認められたのは肥満型マウスではなくやせ型マウスであったと報告されている。このように OSA による低酸素血症や肝臓の脂肪含量、および肥満すなわち体脂肪の蓄積 (特に、肥満度指数よりも肝臓の脂肪含量に関連する内臓脂肪の蓄積) の関連は明らかでない。一方で、脂肪肝疾患の罹患率、重症度、予後には男女差が認められ、性ホルモンや内臓脂肪を含む体脂肪蓄積パターンに性差があることがその主な原因と考えられている。しかし、OSA と脂肪肝疾患との関連における男女差はほとんど検討されることがない。</p> <p>【目的】 OSA、肝臓の脂肪含量、および内臓肥満の関連と、その性差について検討する。</p> <p>【方法】 OSA 疑いで終夜ポリソムノグラフィ検査を受け、また同時期に内臓脂肪の評価目的で腹部単純 CT 検査を受けた成人 275 名 (男性 188 名、女性 62 名) について検討した。OSA の重症度指標として、睡眠 1 時間あたりの無呼吸低呼吸数 (Apnea-hypopnea index: AHI)、酸素飽和度低下数、覚醒回数、睡眠中の最低酸素飽和度、酸素飽和度 90%未満睡眠時間の割合を用いた。内臓脂肪量、皮下脂肪量は臍レベルの CT 断面における面積によって、肝臓の脂肪含量は肝臓の 12 区域の CT 値の平均によって評価した。肝機能、血清脂質値、糖代謝の評価には、ポリソムノグラフィ検査後の早朝空腹時の血液検査を用いた。</p> <p>【結果】 全男性において AHI と肝臓の脂肪含量は正の相関を示していたが、多変量解析では全男性においても全女性においても、AHI を含む OSA 関連因子はいずれも、肝臓の脂肪含量の独立規定因子となっていなかった。肥満 (肥満度指数 25 kg/m²以上) の有無や内臓肥満 (内臓脂肪面積 100 cm²以上) の有無で男女それぞれを層別化して解析すると、内臓肥満のない男性においてのみ、酸素飽和度 90%未満睡眠時間の割合が肝臓の脂肪含量の独立規定因子となっていた (部分寄与率 15.1%、P 値 <0.001)。また男性では内臓脂肪面積の閾値によらず、酸素飽和度 90%以下睡眠時間の割合が血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase: ALT)</p>			

値の独立規定因子となっていた。一方、女性では、肥満や内臓肥満の有無によらず OSA の各指標は肝臓の脂肪含量や血清トランスアミナーゼ値とは関連していなかった。

【結論】 内臓肥満がない男性において、OSA に関連した低酸素血症は肝臓の脂肪蓄積に関連していた。この関連は女性や内臓肥満のある男性では見られず、内臓の脂肪蓄積や性別が影響していることが示唆される。以上から、男性の OSA 患者では明らかな内臓脂肪蓄積がない場合でも、OSA に関連する低酸素血症を適切に治療することが肝臓の脂肪蓄積や肝障害の予防につながる可能性があると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) と脂肪性肝疾患の関連が示唆されているが、OSA により脂肪性肝疾患が発症するか、また脂肪性肝疾患に影響する内臓脂肪型肥満や性別が OSA と脂肪性肝疾患との関連に影響するか、明らかでない。OSA と肝脂肪蓄積量の関連および性別や内臓脂肪蓄積の影響について検討した。

終夜ポリソムノグラフィと腹部単純 CT を受けた患者を対象に横断的解析を行った。内臓脂肪蓄積は内臓脂肪面積で、肝脂肪蓄積量は肝臓の CT 値で評価した。ステップワイズ重回帰分析で男女別に肝脂肪蓄積量の独立規定因子を決定し、内臓脂肪型肥満の影響も検討した。

男性全体および女性全体では OSA は肝脂肪蓄積量の独立規定因子となっておらず、内臓脂肪型肥満のない男性においてのみ、肥満度指数、中性脂肪値、インスリン抵抗性に加え、酸素飽和度 90%未満睡眠時間が肝脂肪蓄積量の独立規定因子となっていた。男性 OSA 患者は内臓脂肪型肥満がなくても脂肪性肝疾患を発症する危険性があり、OSA 関連低酸素血症の是正によりその発症を予防しうる可能性が示唆された。

以上の研究は OSA と肝脂肪蓄積量の関連と性別や内臓脂肪蓄積の影響の解明に貢献し、OSA 患者に合併する脂肪性肝疾患の臨床管理に寄与するところが多い。

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 27 年 10 月 28 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。