

氏 名	すみ けん すけ 角 謙 介
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 3103 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 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	Effect of nCPAP therapy on heart rate in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea (閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における、経鼻持続気道陽圧治療が心拍数に与える影響)
論文調査委員	(主 査) 教 授 伊 藤 壽 一 教 授 福 原 俊 一 教 授 川 村 孝

### 論 文 内 容 の 要 旨

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) の成人における有病率は2~4%とされる。重症 OSAS 患者は脳心血管障害により有意に予後が悪く、経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure: nCPAP) 療法により予後は改善すると報告されている。循環器疾患のリスクとして心拍数の上昇も注目されており、CASCATEL や Framingham などに代表される様々な大規模疫学研究においても、心拍数の上昇により循環器疾患のリスクが増大し予後を悪くすることが示されている。OSAS 患者において、心拍数の周波数解析はみられるが、心拍数自体を検討したものは少なく、わずかな既報告も15分程度の短時間の測定のみで、終日を通した検討はなされていない。OSAS と循環器疾患のリスクとの関連を検討する上で、血圧と共に終日を通しての心拍数の変化を調べることは重要と考えられる。本研究は、nCPAP 治療前後で心拍数に有意な変化が見られるとの仮説を立て、OSAS 患者において nCPAP 療法前後での心拍数を測定、検討を加えた。

対象は、62人の OSAHS 患者 (男60人・女性2人、無呼吸低呼吸指数 (apnea & hypopnea index: AHI,  $48.3 \pm 15.7$  回/時間、BMI  $27.7 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ 、年齢  $53.5 \pm 12.1$  歳、平均±標準偏差)、全症例において Holter 心電図検査を nCPAP 治療前と治療3~4日後で二回測定し心拍数を検討した。またポリソムノグラフィーも nCPAP 治療前後で二回測定した。上記62人のうち15人においては、nCPAP 治療前に Holter 心電図検査を二回施行した。

62人の患者において、一日の平均心拍数は、nCPAP 治療前後で  $71.8 \pm 10.6$  拍/分から  $67.5 \pm 9.4$  拍/分へ有意に減少した ( $p < 0.0001$ )。また日中 (午前6時~午後10時) と夜間 (午後10時~午前6時) に分けて検討しても、それぞれ  $76.3 \pm 12.2$  拍/分から  $72.2 \pm 10.2$  拍/分へ ( $p < 0.0001$ )、 $64.5 \pm 9.1$  拍/分から  $60.0 \pm 8.9$  拍/分 ( $p < 0.0001$ ) へと有意な減少が見られた。また高血圧や糖尿病といった循環器疾患リスクを有する患者と有しない患者に分けた検討においては、前者の方がより心拍数が有意に減少する傾向が見られた。15人のコントロール症例においては、一日目の平均心拍数 ( $69.3 \pm 10.8$  拍/分) と二日目の平均心拍数 ( $69.7 \pm 10.4$  拍/分) の間に有意差は見られなかった ( $p = 0.95$ )。62人の患者において、nCPAP 治療前の一日の平均心拍数と AHI との間には、有意な正の相関を認めた ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.003$ )。また nCPAP 治療前の一日の平均心拍数と睡眠中の SpO<sub>2</sub> 90%以下時間との間にも、有意な正の相関を認めた ( $r = 0.34$ ,  $p = 0.008$ )。

今回の検討により、OSAS 患者の心拍数は高血圧に対する降圧作用と同様に nCPAP 治療により減少することが示された。OSAS 患者の交感神経活動は nCPAP 治療前には夜間ばかりではなく昼間も亢進しており、nCPAP により交感神経の緊張は改善されることが報告されているが、治療後の心拍数の減少も交感神経系を介する可能性が示唆された。治療前の心拍数は AHI や睡眠中の SpO<sub>2</sub> 90%以下時間と相関しており、低酸素血症とその改善も心拍数の減少に寄与している可能性が示唆される。今回の研究により、OSAS 患者の nCPAP による予後改善には高血圧の改善ばかりではなく心拍数が低下の関与も示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

閉塞型睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea syndrome: OSAS）患者は脳心血管障害により予後が悪く、経鼻持続気道陽圧（nasalCPAP）療法により予後は改善する。大規模疫学研究において、心拍数の上昇も予後悪化因子であることが示されている。OSAS患者の心拍数の周波数解析は行われているが、心拍数の解析は乏しく解析時間も短い。閉塞型睡眠時無呼吸では無呼吸開始当初は心拍数が低下し、低酸素血症進行と共に心拍数は増加する。OSASは血圧と同様に患者の心拍数にも終日影響を与えているという仮説を検討した。62人のOSAHS患者において、1時間毎の心拍数は、治療前後で $71.8 \pm 10.6$ （平均±標準偏差）拍/分から $67.5 \pm 9.4$ 拍/分へ終日、有意に減少した（ $p < 0.0001$ ）。高血圧や糖尿病などの循環器疾患リスクを有する患者においてその傾向は顕著であった。治療前の平均心拍数と無呼吸低呼吸指数（AHI）、睡眠中に $SpO_2$  90%以下が占める割合との間には、有意な正の相関を認めた。また、治療後の心拍数の低下の程度もAHI、睡眠中に $SpO_2$  90%以下が占める割合の改善の程度、特に後者と有意な相関を示していた（ $r = 0.56$ ,  $p < 0.0001$ ）。低酸素血症は頸動脈体を介して交感神経を刺激するので、OSASによる日夜終日の心拍数の増加は、OSASによる交換神経活動亢進の関与が考えられた。以上の研究はCPAP療法がOSAS患者の心拍数を終日にわたって有意に減少させることを初めて示し、OSAS治療の普及に寄与することが多い。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19年3月2日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格とみとめられたものである。