京都大学	博士（医学）	氏　名	相原　顕作
論文題目	Local and systemic inflammation in obstructive sleep apnea （閉塞型睡眠時無呼吸における局所炎症と全身炎症）		

（論文内容の要旨）

閉塞型睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea: OSA）は循環・代謝障害に大きな影響を与え、心血管障害の重大なリスク因子である。OSA における全身性炎症は間欠的低酸素による酸化ストレスを一因とし、心血管リスクとの関連からこれまで多く検討されてきた。一方、無呼吸発作に伴う繰り返す胸腔内圧の変動や鼾は肺や気道に物理的なストレスをもたらし、局所的な炎症を惹起する可能性も指摘されており、実際に OSA 患者由来の軟口蓋の切除組織や誘発痰において好中球を中心とした炎症細胞の浸潤、増加が確認されている。疫学的にも OSA は慢性咳嗽の原因や合併する気道疾患の増悪因子であることが示され、こうした肺局所の炎症が関与している可能性がある。しかし OSA における局所炎症は全身炎症に比べて検証に乏しく、両者の機序の違いや相互関係についても十分検討されていない。

こうした背景を踏まえ、OSA における肺局所の炎症を血清や誘発痰上清のバイオマーカー濃度により評価し、睡眠の指標や肥満の指標との関係を全身炎症と比較して検討した。更に肺局所の炎症と呼吸生理学的指標との関係を交絡因子による補正を加えて検討した。

まず OSA を疑われ当科で終夜ポリソムノグラフ（PSG）検査を施行した患者 170 名より静脈血を採取し、間質性肺炎、急性肺障害の代表的なマーカーである KL-6、代表的な全身炎症マーカーである C-reactive protein（CRP）の血清濃度を測定して、OSA の重症度を示す無呼吸低呼吸指数（apnea hypopnea index: AHI）との関係を検討した。対象患者は男性 127 名、女性 43 名で平均 AHI は 31.8 であった。その結果、AHI は血清 KL-6、CRP 値と有意な正の相関を認め、更に KL-6 は CRP と異なり body mass index（BMI）と喫煙歴で補正後も AHI と有意に関連していた。呼吸機能との関係では、血清 KL-6 が努力肺活量、総肺気量、肺拡散能と有意な負の関係を示す一方、血清 CRP は総肺気量と有意な正の関係、1 秒量と有意な負の関係を示した。

続いて、当科でPSG検査を実施した患者の中で非喫煙あるいは喫煙歴のほとんどない 38 名（男性／女性＝21 名／17 名、平均AHI：24.7）の静脈血と誘発痰を同日早朝に採取し、血清・痰上清のバイオマーカー（レプチン、interleukin-6［IL-6］、IL-8、tumor necrosis factor-α［TNF-α］、vascular endothelial growth factor［VEGF］）濃度と、腹部CTで評価した脂肪面積を含む肥満の指標、PSG検査で評価した睡眠障害の指標との関係を、変数選択的多変量解析を用いて検討した。その結果、血清レプチンは肥満の指標である皮下脂肪面積だけでなく睡眠関連指標である夜間最低SpO_2とも有意に関連していたが、血清IL-6、TNF-α、IL-8、VEGFの有意な決定因子は腹囲や内臓脂肪面積といった肥満の指標のみであった。一方、痰上清レプチンは皮下脂肪面積が、痰上清IL-6、IL-8、TNF-α、VEGFは睡眠関連指標がそれぞれ有意な決定因子であった。血清と痰上清の同一バイオマーカーの濃度の間に有意な相関は認めなかった。最後に、Impulse Oscillometry を用いて測定した呼吸抵抗と痰上清バイオマーカー濃度との関係を検討したところ、中枢気道抵抗の指標である R20 は、BMI で補正後も痰上清の IL-8、TNF-α 濃度と有意な相関を示した。

以上のバイオマーカーを用いた検討で、肺障害、気道炎症それぞれの指標が OSA の重症度のみならず患者の呼吸機能の低下とも有意に関連していることが示され、これまで全身性炎症疾患としての側面が強調されてきた OSA の新たな側面を示すことができた。局所炎症／障害のマーカーと全身炎症のマーカーそれぞれの有意な関連因子の違いから、OSA における局所と全身の炎症の機序は同一ではなく、気道、肺の局所炎症には OSA の影響が強く見られ、全身炎症の機序には肥満の影響も考慮すべきであると考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

閉塞型睡眠時無呼吸は高血圧をはじめとする心血管疾患の大きなリスク因子であり、全身炎症はその主要な機序のひとつと考えられている。一方、無呼吸発作に伴う肺や気道への物理的なストレスは局所炎症・障害を惹起する可能性も指摘されており、その存在のみならず臨床的意義についても近年注目されつつあるが、全身炎症との機序の違いや相互関係、呼吸生理学的指標との関連については十分検討されていなかった。

本研究は、閉塞型睡眠時無呼吸患者における肺局所と気道の炎症を血液中の肺障害マーカー、誘発痰の炎症性バイオマーカー濃度により評価し、睡眠障害や肥満の指標との関係を全身炎症と比較して検討したものである。多変量解析の結果、全身炎症と局所炎症の指標それぞれの有意な関連因子は異なり、血中炎症マーカー濃度には肥満の影響が強くみられる一方、局所炎症の指標は睡眠障害の様々な指標と有意に関連していた。更に肺局所の炎症と呼吸生理学的指標との関係についても検討したところ、肺障害、気道炎症それぞれの指標は閉塞型睡眠時無呼吸の疾患重症度のみならず患者の呼吸機能の低下とも有意に関連していた。以上の結果は、これまで全身炎症性疾患としての側面が強調されてきた閉塞型睡眠時無呼吸の新たな側面を示すとともに、全身炎症と気道炎症それぞれの病態の解明に貢献し、それぞれの病態に基づいた治療による心血管系、呼吸器系双方の予後改善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 24 年 10 月 30 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。