

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |     |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 博士（ 医 学 ）                                                                                                                                                       | 氏 名 | 村 瀬 公 彦 |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | The additive impact of periodic limb movements during sleep on inflammation in obstructive sleep apnea patients<br>(閉塞性睡眠時無呼吸患者における睡眠中の周期性四肢運動の合併は全身炎症の亢進を示唆する) |     |         |
| <p>(論文内容の要旨)</p> <p><b>背景：</b>閉塞性睡眠時無呼吸(Obstructive sleep apnea: OSA)は、肥満や上気道の解剖学的および機能的な問題から睡眠中に繰り返し上気道閉塞を来たし呼吸が障害される病態である。OSAにより繰り返される低酸素血症および覚醒による睡眠の分断は、交感神経活性の亢進、酸化ストレス、全身性炎症を引き起こす。多くの報告において血液中の炎症マーカーはOSA患者では重症度に比例し上昇しており、OSAは高血圧・糖尿病・高脂血症などの生活習慣病や心血管障害の発生と深く関わっているとされる。</p> <p>一方、周期性四肢運動(Periodic limb movements during sleep: PLMS)は睡眠中に生じる 0.5～5秒程度の四肢の周期的な不随意運動であり、主に下肢に認められ母趾の伸展や足関節の背屈を特徴とする。PLMS を有していても症状を認めない患者が多くみられるが、PLMS を有する患者では有しない患者と比較し炎症マーカーが上昇しており、将来の心血管障害の発生率が高率であると報告されているので、PLMS も全身性炎症・心血管障害の病態に何らかの関わりを持っていることが示唆されている。</p> <p>PLMS を有する割合は一般人口に比し OSA 患者で有意に高く、両者に何らかの因果関係があるのではとも考えられている。前述のように OSA および PLMS は、それぞれが全身性炎症に関係し、両者の合併も珍しいものではないが、この両者の合併が OSA のみを有していた場合よりも、強い全身性炎症に寄与するか否かは未だ検討されていない。</p> <p><b>方法：</b>終夜ポリソムノグラフィ(polysomnography: PSG)検査を施行した 342 人の OSA 疑い患者に対し、OSA および PLMS の重症度と血中の C-reactive protein(CRP)およびフィブリノーゲン値の関係を検討した。全例において、米国睡眠学会のガイドラインに沿って PSG データを判読した。血液採取は、PSG 終了後の早朝空腹時に行われた。PSG 検査において無呼吸低呼吸指数(apnea hypopnea index: AHI)≥15/h および周期性四肢運動指数(PLMS index: PLMSI)≥15/h を認めた場合をそれぞれ OSA あり、PLMS ありと診断した。</p> <p><b>結果：</b>342 人中 254 人に OSA を認め、OSA 患者中 46 人において PLMS を認めた。一方 OSA を認めなかった 88 人のうち PLMS を認めた患者は 8 人のみであった。OSA および PLMS の両者を合併している患者群において血中の CRP およびフィブリノーゲン値は、OSA/PLMS を共に有しない患者群および OSA のみを有する患者</p> |                                                                                                                                                                 |     |         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 群より有意に高値であった (CRP: 0.20±0.48 vs. 0.09±0.15 vs. 0.13±0.18 mg/dl, p=0.03; フィブリノーゲン: 298.2±76.1 vs. 269.0±57.1 vs. 270.0±52.6 mg/dl, p<0.01)。また、多変量解析において他の臨床因子の交絡を考慮したうえでも、PLMS の合併は血中 CRP ( $\beta$ =0.14, p<0.01) およびフィブリノーゲン ( $\beta$ =0.14, p<0.01) 値に対して有意に関連する因子であった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>結論：</b>OSA 患者群において、PLMS の合併は血中 CRP およびフィブリノーゲン高値と有意に関連していた。これら炎症蛋白の血中濃度の上昇は将来の心血管障害の発生の予測因子と報告されているため、OSA 患者の中でもとりわけ心血管障害合併の可能性の高い群を識別する上で、OSA 患者における PLMS の合併は臨床上有用な所見となりうる可能性が示唆された。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) は、間欠的低酸素・睡眠構築の悪化から全身性の炎症反応の亢進を引き起こすと考えられている。一方、睡眠中の周期性四肢運動 (PLMS) は OSA 患者において高率に認められ、PLMS 自体も睡眠障害および炎症反応亢進の原因になるとされているが、両病態を合併することによる臨床的な意義は明らかではない。OSA に PLMS を合併することで炎症反応のさらなる亢進が見られるかを検討した。</p> <p>OSA 診断目的に終夜ポリソムノグラフ (PSG) 検査を行った患者を対象に横断的な解析を行った。OSA と PLMS の重症度は PSG 検査で判定し、炎症反応は血液中の CRP およびフィブリノーゲン濃度を測定し評価した。これら炎症マーカー濃度は将来の心血管イベントの予測因子と報告されている。OSA と PLMS の合併を認めた群を OSA のみの群と比較した際に、血液中のフィブリノーゲン濃度は前者で有意に高値であった。また、PLMS の存在は他の交絡因子の存在を考慮したうえでも有意に血液中の炎症マーカー濃度と正に相関する説明因子であった。よって、OSA 患者における PLMS の合併は炎症反応の亢進を示唆し、将来の心血管イベント発生の予測因子である可能性が示された。</p> <p>以上の研究は、OSA に合併する PLMS の臨床的な意義の解明に貢献し、睡眠障害と全身性炎症に介在するメカニズムへの新たな視点を見出すものであり臨床的な貢献度は高い。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みとめる。</p> <p>なお、本学位授与申請者は平成 26 年 2 月 17 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。</p> |