

京都大学	博士（医学）	氏名	原田有香
論文題目	Differences in Associations between Visceral Fat Accumulation and Obstructive Sleep Apnea by Sex (内臓脂肪量と閉塞型睡眠時無呼吸との関連にみられる男女差)		
(論文内容の要旨)			
<p>閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) は、心血管障害 (cardiovascular disease: CVD) の重要な危険因子であると報告されている。一方、メタボリックシンドロームの必須要素の内臓脂肪蓄積は、CVD の重要な危険因子であると確認されている。OSA と内臓脂肪の関連も報告されているが、多数例の報告はみられない。</p> <p>近年、OSA は男性では CVD の危険性や致死率に関連していたが、女性では関連していなかったという報告がみられ、性別により OSA の病態生理が異なるとも考えられるようになった。</p> <p>今回、OSA と内臓脂肪の関連が性別で異なることが、OSA による CVD の危険性ひいては致死率や予後における男女差に影響を与えていると仮説をたてた。</p> <p>研究参加者は 2008 年 10 月から 2010 年 12 月に京都大学医学部附属病院で OSA 精査のため入院下でポリソムノグラフィーを受検した者のうち、内臓脂肪面積 (visceral fat area: VFA) 計測のための腹部単純 CT 撮影に同意し、過去に OSA の診断や治療を受けたことがなく、中枢型睡眠時無呼吸ではない男性 271 名、女性 100 名であった。評価項目は、年齢、body mass index (BMI)・腹囲などの身体計測値、喫煙歴、既往歴、CT による臍レベル断面像での VFA および皮下脂肪面積 (subcutaneous fat area: SFA) 計測値、ポリソムノグラフィーによる睡眠時無呼吸パラメータ、動脈血液ガスデータ、肺機能検査結果、早朝空腹時静脈血検査値であった。性別による患者背景の比較および OSA と VFA の関連の比較を行った。</p> <p>BMI や腹囲に有意差は認めなかったが、男性は女性に比べて有意に VFA が大きく、睡眠時無呼吸の程度が重症であり、脂質異常が強かった。VFA、SFA と各変数との単相関では、男女共に VFA は睡眠時無呼吸パラメータと有意な相関を示した。一方、PaO₂ や肺泡気動脈血酸素分圧較差 (alveolar-arterial oxygen pressure difference: A-aDO₂) は男性のみで VFA、SFA と有意な相関を示したが、VFA とより強い相関を有していた。さらに、男女別に VFA、SFA と単相関で P<0.10 の変数を用いて多変量解析を行うと、男性では年齢 (寄与率 2.3%) や BMI (寄与率 25.3%) に加えて、夜間睡眠中の最低酸素飽和度 (minimum SpO₂) (寄与率 4.6%) と A-aDO₂ (寄与率 7.6%) が独立して有意に VFA と関連していた。SFA と独立して関連していたのは BMI (寄与率 63.6%) と年齢、インスリン抵抗性 (HOMA-R) であった。一方、女性では VFA、SFA 共に独立した関連性を認めたのは BMI (寄与率 54.5%、80.6%) のみであった。</p> <p>これらの結果から、男性では、夜間睡眠中の minimum SpO₂ と A-aDO₂ の上昇に示唆される睡眠時および覚醒時の低酸素血症が有意に独立して VFA と関連を持つことが示された。一方、女性では、睡眠時無呼吸パラメータは VFA にも SFA にも関与していなかった。</p> <p>CVD の危険性や致死率を上昇させると考えられている内臓脂肪量に対して男性では OSA 関連の minimum SpO₂ と A-aDO₂ が有意な寄与因子であったが、女性においては BMI</p>			

のみが有意に寄与していた。OSA は女性の CVD の発生や致死率に関連しないとされる要因に本研究で明らかにされた内臓脂肪量関連因子にみられる男女差が関与している可能性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

閉塞型睡眠時無呼吸 (OSA) は心血管障害 (CVD) 発症の重要な危険因子である内臓脂肪量との相互関連が指摘されている。一方、OSA も CVD 発症の危険因子であると報告されてきた。しかし、OSA は男性では CVD の発症や致死率に関連するが、女性では関連しなかったという報告がみられ、性別により OSA の生体に与える病態生理が異なると考察されるようになったが、そのメカニズムは明らかにされていない。OSA による CVD の発症や致死率に男女差がある要因の一つは、OSA と内臓脂肪の関連に性別による違いがあるという仮説を立て、検討を行った。

OSA 精査のためポリソムノグラフィーを受けた者を対象とし横断的に解析を行った。内臓脂肪量は腹部単純 CT の臍レベル断面像の面積で評価した。

CVD の発症や致死率を上昇させると考えられている内臓脂肪面積 (VFA) に関して、男性では年齢や BMI に加えて、夜間睡眠中の最低酸素飽和度と覚醒中の肺泡気動脈血酸素分圧較差が独立して有意に関連していたが、女性では BMI のみ関連していた。男性と異なり女性では内臓脂肪量に OSA 由来の因子が関連していないことが、女性の CVD の発症に OSA が関連しない要因の一つと考えられた。

以上の研究は、男女における OSA の CVD に与える影響の差の解明に貢献し、性別による OSA の病態生理、致死率や予後の違いを解明する視点の一つとなり臨床的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 26 年 3 月 31 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。