

氏 名	し 清 水 孝 一
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2542 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 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	Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome (閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者における血漿レプチン値と心臓交感神経機能)
論文調査委員	(主 査) 教 授 清 野 裕 教 授 和 田 洋 巳 教 授 三 嶋 理 晃

論 文 内 容 の 要 旨

[背景]

閉塞型睡眠時無呼吸 - 低呼吸症候群 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; OSAHS) は睡眠中に上気道の閉塞あるいは狭窄に伴って無呼吸 - 低呼吸を 1 時間あたり (無呼吸 - 低呼吸指数 apnea-hypopnea index; AHI) 5 回以上認め、日中の過度の眠気などの臨床症状を伴う症候群である。成人男性の有病率は欧米 4 ~ 5 %, 本邦 1 ~ 2 % 以上とされる。レプチンは主に脂肪細胞から分泌されるホルモン - サイトカインであり摂食, エネルギー消費や交感神経活動に影響を及ぼす。肥満は OSAHS のリスクファクターであるが, OSAHS 患者では体重に有意差のない非 OSAHS 患者と比較してレプチンは高値を示す。OSAHS 患者に対する経鼻持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure; nCPAP) 療法は治療開始後 3 ないし 4 日後以降の血中レプチン値を低下させるが, レプチン値が低下しはじめる正確な時期とその機序については明らかでない。OSAHS 患者では繰り返される無呼吸 - 低呼吸による交感神経活動の亢進や心臓交感神経機能の異常を伴うことが知られている。

[目的]

nCPAP 療法が治療初日に OSAHS 患者の夜間血中レプチン値に影響を与えるか否かを検討した。また I^{123} -metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィーを行い心臓交感神経機能と血中レプチン値の関係を検討した。

[対象と方法]

21名の OSAHS 患者 (全員男性, 平均年齢 45.0 歳, 平均 AHI 52.4/hr) に nCPAP 使用前と使用初日の夜間にポリソムノグラフィー (脳波, 眼電図, 筋電図, 鼻口気流, 胸部部運動, 酸素飽和度などの連続測定) を行い, 21 時, 0 時, 3 時, 6 時 30 分に静脈ラインより末梢血を採取して血漿レプチン, 血糖, Immunoreactive-Insulin (IRI) を測定した。nCPAP 使用前のポリソムノグラフィー後に MIBG 心筋シンチグラフィーをおこなった。

[結果]

nCPAP 使用前と使用初日の夜間の血漿レプチン値はいずれも深夜 0 時に頂値をとる変化を示し ($p < 0.01$), OSAHS の存在下でもレプチンの分泌パターンは正常人と同様のパターンを示した。また nCPAP 治療初日の夜間血漿レプチン値は 3 時, 6 時 30 分で使用前に比べて有意に減少した: 3 時 $21.6 \pm 4.7 \text{ ng/ml}$ (平均士標準誤差) から $19.3 \pm 4.1 \text{ ng/ml}$ ($p < 0.02$), 6 時 30 分 $17.6 \pm 3.8 \text{ ng/ml}$ から $15.2 \pm 3.2 \text{ ng/ml}$ ($p < 0.01$)。血糖は 6 時 30 分で nCPAP 治療初日に減少した: $115.3 \pm 8.8 \text{ mg/dl}$ から $105.8 \pm 5.9 \text{ mg/dl}$ ($p < 0.05$) が IRI には有意な変化がなかった ($p = 0.26$)。また 6 時 30 分の nCPAP 治療前後の血漿レプチンの差 (治療前の値 - 治療初日の値) は MIBG 心筋シンチグラフィーの早期像と後期像との相関を認めた: 早期像 $r = -0.50$ ($p = 0.027$) 後期像 $r = -0.55$ ($p = 0.014$)。

[結論]

OSAHS 患者の夜間血漿レプチン濃度は OSAHS による短期覚醒の有無にかかわらず 0 時に頂値をとる分泌パターンを

示した。nCPAP 治療は OSAHS 患者のレプチン血中濃度を治療初日より有意に低下させたが、その低下の程度は心臓交感神経機能と有意に相関した。レプチン血中濃度の継続的な測定は OSAHS 患者の治療効果判定の尺度となりうる。

論文審査の結果の要旨

学位授与申請者（以下申請者）は閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群（obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; OSAHS）患者の治療前後におけるレプチン分泌動態と心臓交感神経機能の関連を研究した。

レプチンは脂肪細胞から主に分泌される液性因子で食欲、代謝活動、交感神経機能に影響を及ぼす。血中レプチン濃度は夜間睡眠中に高値を示すが、無呼吸により頻回の短期覚醒を起こす OSAHS の分泌動態は明らかでない。OSAHS に対する経鼻持続気道陽圧（nasal continuous positive airway pressure; nCPAP）はレプチン値を低下させるが、低下開始期と機序も明らかではない。21名の重症 OSAHS のレプチン値の検討を行ったところ、OSAHS の血漿レプチン濃度は nCPAP の有無にかかわらず 0 時に頂値をとる分泌パターンを示すこと、nCPAP が治療初日から早朝のレプチン濃度を有意に低下させることを示した。また起床後 6 時 30 分の nCPAP 前後のレプチン値の低下の程度は心臓交感神経機能亢進の程度を示す MIBG 心筋シンチ早期、後期像の指標と有意に相関し、レプチン濃度の継続的な測定が nCPAP 治療効果の判定の指標になる可能性を示した。

以上の研究は OSAHS のレプチン日内変動と nCPAP によるレプチン濃度低下のメカニズムの解明に貢献し、nCPAP の有用性を示す知見に寄与するところが多いと考えられる。

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。

尚、本学位授与申請者は、平成14年12月27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。