

平成22年2月

石田勝則 学位論文審査要旨

主 査 河 合 康 明
副主査 重 政 千 秋
同 久 留 一 郎

主論文

Appropriate use of nasal continuous positive airway pressure decreases elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea

(適切な経鼻的持続陽圧呼吸療法は閉塞性睡眠時無呼吸患者のC-反応性蛋白を減少させる)

(著者：石田勝則、加藤雅彦、加藤洋介、柳原清孝、衣笠良治、小谷和彦、井川修、
久留一郎、重政千秋、Virend K. Somers)

平成21年 Chest 136巻 125頁～129頁

学 位 論 文 要 旨

Appropriate use of nasal continuous positive airway pressure decreases elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea

(適切な経鼻的持続陽圧呼吸療法は閉塞性睡眠時無呼吸患者のC-反応性蛋白を減少させる)

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者は高率に心血管疾患を合併することが知られている。C-反応性蛋白(CRP)は心血管疾患の重要なイベントマーカーの一つであり、OSAS患者では、上昇していることが報告されている。OSAS患者に対し行う経鼻的持続陽圧呼吸(nCPAP)治療は、心血管イベントの抑制だけでなく、生命予後の改善が期待できる有用な治療である。現在、nCPAP治療がOSASで上昇したCRPを改善するかどうかについては、一定の見解が得られていない。結果が一定しない理由として、nCPAPを単に使用するだけでは不十分であり、著者らは炎症反応の改善には使用状況を考慮する必要があると考えた。そこで、本研究では長期間のnCPAP治療がCRPを低下させるか否か、およびアドヒアランスの良し悪しが炎症マーカーへ及ぼす影響について検討を行った。

方 法

初めにOSASが疑われる147名(平均 57 ± 1 歳、男性/女性:109/38名)に終夜ポリソムノグラフィ検査を行った。このうち中等症～重症のOSAS(AHI: Apnea hypopnea index ≥ 20 /hr)と診断され、以下の条件を満たす55名(平均 55 ± 2 歳、男性/女性:44/11名)の患者を対象とした。対象者はnCPAPを継続的に使用することができ、かつ毎月の外来フォローアップが可能な者とした。また、心エコーにて左室駆出率が40%以下の心不全患者、およびCRPの値に影響を与えると思われるスタチン服用者は対象から除いた。これら55名に対し、nCPAPを用いた治療を 6.1 ± 0.5 ヶ月間行い、CRPの値を治療前後で検討した。さらにnCPAP内臓メモリーから使用時間を割り出し、1日あたり4時間以上の使用日が5日/週をこえるものを適切使用群(男性/女性:32/8名)、これに満たないものを不適切使用群(男性/女性:12/3名)と定義し、使用状況別に2群に分け解析を行った。

結 果

約6ヶ月の治療後に収縮期血圧($141 \pm 2 \rightarrow 135 \pm 3$ mmHg)、中性脂肪($154 \pm 13 \rightarrow 127 \pm 9$ mg/dl)、総コレステロール ($211 \pm 5 \rightarrow 196 \pm 4$ mg/dl)については有意な低下がみられたが、BMIや空腹時血糖には変化はなかった。CRPの値は治療後に 0.23 ± 0.04 から 0.17 ± 0.02 mg/dl ($P < 0.05$)へと有意に低下した。さらに適切使用群では 0.23 ± 0.04 mg/dlから 0.16 ± 0.02 mg/dl ($P < 0.05$)と有意差をもって低下したものの、不適切使用群では 0.24 ± 0.05 mg/dlから 0.20 ± 0.05 mg/dl ($P = 0.21$)と明らかな改善は得られなかった。また、適切使用

群において使用前のCRPが0.20 mg/dlを超える異常高値を呈する症例では明らかな改善効果を認めたが、もともとCRPが正常であった症例には効果を示さなかった。

考 察

6ヶ月間のnCPAP治療により、OSAS患者において上昇したCRPを改善することが示された。しかしながら、使用状況別に2群に分けたところ、CRPの値がもともと高い適切使用群でのみ有意なCRPの減少がみられ、炎症マーカーの改善にはnCPAPのアドヒアランスが重要であることが示唆された。CRPは血管内皮から炎症伝達物質の分泌を促進し、動脈硬化プラーク内でlow-density lipoprotein (LDL) をオプソニン化するといわれ、CRPが直接動脈硬化に働く可能性が指摘されている。RidkerらはこのCRPの値によって心血管リスクを5段階に分類し、正常群に比較し、CRP高値の高リスク群では心筋梗塞の発症率が2.5~3倍になると報告している。この評価を用いると、著者らが対象としたOSAS患者のCRP値は高リスク群に分類される。適切使用者においてCRPが有意に減少したことは、nCPAP治療を適切に行えば、最終的に心血管イベントの抑制につながる可能性を意味する。Yokoeらは1ヶ月間のnCPAP治療で、CRPとIL-6の減少を認めたと報告したが、それとは対照的にAkashibaらは6ヶ月間の治療でCRPは減少しなかったと報告し、nCPAP治療のCRP減少効果については、未だ相反する結果がみられる。そもそもnCPAP治療はアドヒアランスが一定せず、長期間使用するほど使用頻度は低下するといわれている。このため著者らはアドヒアランスに着目し、CRPの減少効果を決定付ける重要な因子と考えた。nCPAP使用時間を内臓メモリーから正確に評価し、毎月外来フォローアップを慎重に行うことで、使用状況の良好なCRP高値群のみにCRP減少効果を認めることを突き止めるに至った。nCPAP治療がCRPを低下させる明確な機序は不明であるが、低酸素ストレスの解除、交感神経緊張の緩和、睡眠の質の改善が寄与したことが考えられる。IL-6、IL-1、CRPなどの炎症マーカーは高山などの低酸素の環境下で上昇することが知られ、OSAS患者では同様に夜間の低酸素状態に曝される。また、無呼吸の頻度は急性炎症マーカーの合成を刺激するIL-6と正相関があると報告されている。さらに断眠によりCRPが上昇するとの報告もあり、適切なnCPAP治療がこれらの改善を介して、CRPを減少させたことが推察される。

結 論

良好なアドヒアランスが得られた長期間のnCPAP治療は、OSAS患者において上昇したCRPを減少させ、炎症の改善により心血管イベントの減少に寄与する可能性がある。