




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第470号	氏名	河野 嘉之
審査委員会委員	主査氏名	寺尾 岳	
	副査氏名	宮崎 英士	
	副査氏名	村上 和成	
論文題目			
<p style="text-align: center;">Association between the severity of obstructive sleep apnea and the ratio of low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol (閉塞性睡眠時無呼吸の重症度とLDLコレステロール/HDLコレステロール比との関係)</p>			
論文掲載雑誌名			
Metabolism Clinical and Experimental (2011, doi:10.1016/j.metabol.2011.06.004)			
論文要旨			
<p>近年、血清 LDL コレステロール/血清 HDL コレステロール比(LDL-C/HDL-C 比)と心血管イベントの関係について注目され、LDL-C/HDL-C 比が総コレステロール値や LDL-C 値単独よりも心血管イベントを正しく予測することが報告されている。他方、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSA)も脂質異常と関連することが知られているが、今まで LDL-C/HDL-C 比との関係において検討されていなかった。この研究においては、OSA と LDL-C/HDL-C 比の関連を検討(横断研究)し、OSA の治療目的で使用される経鼻式持続陽圧呼吸(CPAP)療法が LDL-C/HDL-C 比に与える影響を検討(縦断研究)することが目的である。方法としては、横断研究においては OSA が疑われ終夜ポリグラフ(PSG)を施行した症例 215 例を対象とし、OSA の指標として PSG の結果により無呼吸低呼吸指数(AHI)、夜間最低経皮的動脈血酸素飽和度(L-SpO₂)を算出した。PSG 翌日の早朝採血により、LDL-C 値、HDL-C 値を測定し LDL-C/HDL-C 比を算出した。縦断研究においては CPAP 療法を施行した 30 例(CPAP 群)と施行しなかった 11 例(非 CPAP 群)の計 41 例を対象とし、6 ヶ月後の LDL-C/HDL-C 比を 2 群間で比較した。その結果、横断研究において OSA の指標である AHI や L-SpO₂は LDL-C/HDL-C 比を有意に予測することが判明した。性、年齢、喫煙などで補正しても同様の結果であった。また、縦断研究において CPAP 群では LDL-C/HDL-C 比が有意に低下したが非 CPAP 群では変化がなかった。これらの結果により、LDL-C/HDL-C 比と OSA が関連していること、本来 OSA の治療法である CPAP 療法により LDL-C/HDL-C 比が改善されること、さらに OSA 患者における心血管イベントの一部が LDL-C/HDL-C の上昇で説明できることが示唆される。</p> <p>本研究は、睡眠時無呼吸症候群と血清脂質比の関連性を指摘し、さらに経鼻式持続陽圧呼吸療法という本来は睡眠時無呼吸症候群に対し使用される治療法が、実は血清脂質比の改善に役立つ可能性を示唆したもので、大変興味深く、臨床的にも有用であり、その価値は高く評価されるものである。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 河野 嘉之

論 文 題 目

Association between the severity of obstructive sleep apnea and the ratio of low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol
(閉塞性睡眠時無呼吸の重症度と LDL コレステロール/HDL コレステロール比との関係)

要 旨

【緒言】近年、血清 LDL コレステロール (LDL-C) /血清 HDL コレステロール (HDL-C) 比と心血管イベントの関係について注目されている。Framingham Heart Study と Coronary Primary Prevention Trial を用いた解析では、脂質低下療法による LDL-C/HDL-C の変化が総コレステロールや LDL-C 単独の変化よりも心血管イベント発症の有用な予測因子であったと報告されている。Treating to New Targets Study の post hoc 解析では、LDL-C/HDL-C が 1.33 未満の者よりも 2.41 以上の者において心血管イベントの発症が有意に多いことが報告されている。また、メタ解析の結果、LDL-C/HDL-C が 2.0 未満であると血管内超音波で評価した冠動脈硬化が退縮することが報告されている。閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) は脂質異常をもたらすことが報告されているが、現在まで OSA と LDL-C/HDL-C の関係や、経鼻式持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法が LDL-C/HDL-C に与える影響についての報告はない。したがって、今回私はこれらの関係を明らかにするため本研究を行った。【対象】<横断研究>OSA が疑われて終夜睡眠ポリグラフ (PSG) を施行した症例のうち、除外項目を満たさなかった 215 例。<縦断研究>CPAP 療法を開始できた 30 例 (CPAP 群) と CPAP 療法を開始できなかった 11 例の計 41 例 (non-CPAP 群)。

【方法】全症例に PSG を施行し、PSG の結果より無呼吸低呼吸指数 (AHI)、夜間最低経皮的動脈血酸素飽和度 (L-SpO₂) を算出した。血液採取は PSG 翌日の早朝空腹時に行い、血清中の LDL-C、HDL-C、中性脂肪を測定した。LDL-C は直接法により測定した。<横断研究> AHI、L-SpO₂ と LDL-C/HDL-C の関係をそれぞれ Spearman の順位相関係数を用いて検討し、LDL-C/HDL-C の関連因子を単変量・多変量解析により求めた。<縦断研究> 診断時から 6 カ月後に早朝空腹時における血液採取を行った。診断時と 6 カ月後の LDL-C/HDL-C の変化を CPAP 群と non-CPAP 群の 2 群間で比較検討した。【結果】 LDL-C/HDL-C は AHI ($\rho=0.28$, $p<0.001$) と有意な正の相関を、L-SpO₂ ($\rho=-0.30$, $p<0.001$) と有意な負の相関を示した。多変量解析の結果、AHI (または L-SpO₂) は LDL-C/HDL-C の独立関連因子であった。診断より 6 カ月後、CPAP 群では LDL-C/HDL-C は有意に低下した ($2.29\pm 0.67 \rightarrow 2.11\pm 0.74$, $p=0.02$) が、non-CPAP 群では変化がなかった ($2.65\pm 0.82 \rightarrow 2.62\pm 0.66$, $p=0.81$)。【考察】今回の研究の結果、(1) OSA が重症度になるにつれ、LDL-C/HDL-C が上昇する、(2) CPAP 療法による OSA の改善により LDL-C/HDL-C が低下することが判明した。(1) の機序として、OSA によって引き起こされる慢性的な交感神経活性の上昇が関連していると考えられる。無呼吸、OSA による低酸素血症ならびに微小覚醒は交感神経活性を夜間のみならず日中も上昇させることが報告されており、交感神経活性の上昇は、肝において超低比重リポ蛋白の合成を促進することや $\alpha 1$ 受容体刺激を介して肝における LDL の異化を抑制することにより HDL-C の低下、LDL-C の上昇をもたらし、その結果 LDL-C/HDL-C が上昇すると考えられる。また、OSA による間断的低酸素、交感神経活性の上昇、視床-下垂体-副腎系の活性がリポプロテインリパーゼを低下させ、HDL-C の低下、LDL-C の上昇をもたらし、その結果 LDL-C/HDL-C が上昇することが考えられる。LDL-C/HDL-C の上昇は心血管イベントの増加に関連する一方、Marin ら (Lancet 2005) により、重症の OSA では心血管イベントの発症が増加し、CPAP 療法によりその発症が減少することが報告されている。本研究により、OSA による心血管イベントの発症の一因として LDL-C/HDL-C の上昇が関与し、CPAP 療法による LDL-C/HDL-C の低下は OSA 患者における心血管イベントの発症抑制に繋がることが示唆される。【結語】LDL-C/HDL-C は独立して OSA の重症度と関連し、6 カ月の CPAP 療法にて有意に低下する。このことから、OSA による LDL-C/HDL-C の上昇は OSA 患者における心血管イベント発症に一部関与しているかもしれない。