

## 主論文要旨

論文提出者氏名：大山 バク

専攻分野：内科学（呼吸器内科）

指導教授：峯下 昌道

主論文の題目：

Complicating Effects of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on the Severity of Adult Asthma

(閉塞性睡眠時無呼吸症候群の合併による成人気管支喘息の重症度への影響)

共著者：Takahiro Tsuburai, Hajime Tsuruoka, Kouhei Nishida, Ayano Usuba, Naoya Hida, Takeo Inoue, Yuko Komase, Masamichi Mineshita, Teruomi Miyazawa

緒言

本邦では、気管支喘息(Bronchial asthma:BA)及び睡眠時無呼吸症候群(Sleep apnea syndrome : SAS)はそれぞれ有症率が高く、両者とも夜間の呼吸不全を引き起こしうる。また、それぞれ相互に悪化をもたらすことが知られている。合併した場合、夜間の上気道狭窄や夜間低酸素の直接的な影響でBA症状が顕著になりやすいほか、種々の炎症性メディエーターやアディポカインが気道変化や気道過敏性の亢進を惹起し、BAの重症化、難治化に寄与しているとされる。一方で閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome : OSAS)とBAの直接的な相互関係に否定的な報告もあり、統一した見解は得られていない。夜間の呼吸困難感があるBA患者に対してOSAS合併を疑っていくには知見が不

足している。そこで、OSAS を疑い簡易ポリソムノグラフィー (Polysomnography:PSG) で評価した喘息患者において、睡眠時無呼吸の重症度指標である (apnea hypopnea index:AHI) と、BA の評価法である重症度、呼吸機能、強制オシレーション法 (forced oscillation technique; FOT)、呼気一酸化窒素濃度測定 (the fraction of exhaled nitric oxide; FENO)、BA 治療ステップといった各項目に於いての比較を行い、BA と OSAS の相互関係を調査した。

#### 対象/方法

2016/04/01～2018/03/31 に聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科で治療中の BA 症例のうち、問診にて OSAS の合併が疑われ検査を施行した 60 症例に関して、後向きの比較調査を行った。BA の診断/治療は喘息予防管理ガイドライン 2015 に基づき行われた。OSAS については、簡易 PSG (SAS-2100: NIHON KOHDEN) を行い、AHI を算出した。BA の評価としては、PSG 調査同時期に FENO (NIOX VERO :CHEST)、スパイロメトリー (AC8800 :CHEST)、FOT についてはモストグラフ (MostGraph-01 :CHEST) を行った。統計解析に関しては SPSSver20 (IBM co., New York, NY, USA) で行った。2 群間の評価ではカイ二乗検定もしくは Mann-whitney U 検定を行い、指標同士の相関に関しては Pearson の相関係数で示した。なお、FENO では 7 例が、モストグラフでは 3 例が期間内に施行なく項目ごとの解析では除外された。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (臨床試験部会) (承認第 4105 号) および西部病院臨床試験委員会 (承認第 726 号) で承認を得ている。

#### 結果

症例は 60 人であり、男性 12 名/女性 48 名、年齢は  $65 \pm 13.38$  歳 (平

均±SD)、BMIは $26.54 \pm 4.78$ であった。対象群の治療ステップに関しては、Step3が25名とstep4が35名であった。各検査項目では、AHIは0.4~73.1( $19.33 \pm 16.88$ )、%FEV1は50~160%( $104.05 \pm 21.89$ )、FENOは5~129ppb( $31.64 \pm 28.53$ )であった。MostGraphの各指標に関してはR5が1.73~13.2cmH<sub>2</sub>O/L/S( $4.34 \pm 2.36$ )、X5は-9.57~0.83cmH<sub>2</sub>O/L/S( $-1.31 \pm 2.02$ )、Fresは4~27.4( $10.09 \pm 5.07$ )であった。

BA評価の各指標とOSASの指標であるAHIおよび最低酸素飽和度との相関について検討を行ったが、いずれも明らかな相関は認めなかった。次に、OSASによるBA治療ステップへの影響を調べるために、OSASの軽症(AHI<15)もしくは中等症以上(AHI $\geq$ 15)で分けカイ二乗検定を行ったところ、中等症以上の群ではSTEP4の治療が有意に( $p=0.0016$ )多かったが、両群の間で呼吸機能、FENO、FOT各指標に有意な差は認めなかった。肥満の有無による影響をみるため、肥満群(BMI $\geq$ 25)、非肥満群(BMI<25)で分類し、AHIと治療STEPの比較を行った。肥満群ではAHIが高値なほど治療STEPが有意に高かったが( $p=0.0028$ )、非肥満群ではAHIと治療STEPに明らかな傾向は認めなかった( $p=0.769$ )。

## 考察

OSASが重症な場合にBA治療ステップが高い点については、①BAとOSAS共通のリスク因子である肥満自体がBAの悪化を導いている、②OSASによる直接間接のBAへの悪影響、の2点が考えられる。一つ目は、肥満という病態が両者をそれぞれ悪化させている可能性がある。本研究においてもBMI高値群でAHIのBA治療ステップに対する影響が顕著であり、この関連を支持する。二つ目のOSASによる直接間接の悪影響については、本研究においては、AHIおよび最低SpO<sub>2</sub>とBAの治療ステップや呼吸機能などに関連が見られず、直接的な影響は明確ではなかつ

た。この点について評価するには、OSAS の治療を行って経過観察をする必要がある。検索した範囲では、OSAS 合併 BA において持続陽圧呼吸療法 (Continuous positive airway pressure : CPAP) 治療介入が BA も改善させた、との報告が複数ある。その中には気道過敏性が改善した、肥満の際に分泌されるメディエーターが減少すると報告されているものもあり、SAS の存在が BA コントロールを悪化させやすいと考えられる一方で、CPAP は SAS を改善させても BA 自体の改善にはつながらないと報告もあり、見解は一致していない。

また、本研究において、背景因子や BA の評価法と簡易 PSG 結果についての関連は乏しく、AHI 高値を示す因子として有意なものは見いだせなかった。過去の報告では鼻炎の合併が影響する、というものもあったが、本研究では有意ではなかった。BA と SAS の夜間症状を混同しないためには、まず PSG を評価する必要性がある。

## 結論

本研究において、AHI が高い症例では、重症 BA として治療を必要としている傾向が示された。臨床上、BA の夜間症状を OSA の症状と混同している可能性もあり、不安定な BA 症例に関しては積極的に PSG による調査をするべきと考えられた。