

|         |   |
|---------|---|
| 氏名      | きね ぶち しん いち<br>杵 渕 進 一  |
| 学位      | 博士 (医学)   |
| 学位記番号   | 新大院博(医)第1180号   |
| 学位授与の日付 | 平成17年 3月23日   |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当  |
| 博士論文名   | Short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnoea syndrome<br>(持続的陽圧呼吸療法(CPAP)の短期使用は閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の糸球体過剰濾過を改善する) |
| 論文審査委員  | 主査 教授 山 本 格<br>副査 教授 下 條 文 武<br>副査 教授 鈴 木 榮 一   |

#### 博士論文の要旨

【背景】閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)では腎障害として蛋白尿や糸球体肥大・巣状糸球体硬化を呈することがあり、その機序として糸球体過剰濾過の存在が示唆されているため、今回我々はOSAS患者の腎機能および持続的陽圧呼吸療法(CPAP)が腎機能に及ぼす短期効果を検討した。

【対象と方法】CPAPを要する中等症以上のOSAS患者27名(男性24名)を対象に、チオ硫酸ナトリウムとパラ馬尿酸二重クリアランス試験・ポリソムノグラフィ(PSG)検査・24時間自動血圧測定(ABPM)をCPAP導入前と導入1週間後で行った。なお腎機能正常群を生体腎移植ドナー32名とした。

【結果】CPAP導入前ではOSAS患者の糸球体濾過量は正常範囲内で、腎血漿流量が正常よりやや減少しており、OSAS患者の糸球体濾過比(=糸球体濾過量/腎血漿流量)は $0.26 \pm 0.04$ と正常群( $0.21 \pm 0.03$ )よりも有意に( $p < 0.001$ )上昇していた。CPAP前の糸球体濾過比はOSAS患者の年齢・肥満指数・血圧とは相関せず、PSG検査の低酸素血症を表す指標(夜間最低酸素飽和度・酸素飽和度90%未満の累計時間)と有意な相関を示した。CPAP導入後のPSG検査では睡眠時無呼吸の改善を認め、ABPMでは夜間血圧の僅かな低下を認めた。CPAP前に上昇していたOSAS患者の糸球体濾過比は $0.26 \pm 0.04$ からCPAP後 $0.23 \pm 0.03$ と有意に( $p < 0.001$ )低下した。しかしアンジオテンシン変換酵素阻害剤やアンジオテンシンII受容体拮抗剤を内服していた6名では糸球体濾過比はCPAP前 $0.23 \pm 0.04$ 、CPAP後 $0.22 \pm 0.02$ と不変だった。

【考察】糸球体過剰濾過理論によると糸球体内圧の上昇や糸球体過剰濾過が糸球体肥大や糸球体硬化を招いて腎障害をもたらすとされている。腎血漿流量に対する糸球体濾過量の割合である糸球体濾過比の上昇は糸球体過剰濾過を意味するので、今回の結果から治療前OSASの多くは糸球体過剰濾過の状態、CPAPが糸球体過剰濾過を改善し得ると言える。更に

CPAP が糸球体過剰濾過の改善を通して OSAS の腎障害を防ぎ得る可能性も考えられる。一般に糸球体濾過比は加齢・肥満・高血圧・糖尿病で上昇することが知られているが、今回の多変量解析の結果では糸球体濾過比は年齢・肥満指数・血圧とは相関がみられず、低酸素血症を表す指標とのみ有意な相関を示した。このことから、OSAS 患者では夜間の低酸素血症が糸球体濾過比の上昇に強く関与していると思われ、実際に CPAP で睡眠時無呼吸の改善によって低酸素血症が消失し、糸球体濾過比も改善している。一方アンジオテンシン変換酵素阻害剤やアンジオテンシン II 受容体拮抗剤は糸球体輸出動脈の拡張により糸球体濾過比を低下させるが、実際に両剤を内服していた OSAS 患者では CPAP 前より糸球体濾過比は上昇しておらず CPAP 後も変化は無かったため、CPAP の糸球体濾過比への作用部位に関しては両剤との共通性が示唆される。低酸素血症が糸球体過剰濾過を生じる機序として、OSAS 患者では交換神経活動の亢進があることや心房性ナトリウム利尿ペプチド等のホルモンの上昇がみられるという報告があることより、それらの関与が考えられるが、今後の更なる研究が必要である。

【結語】 OSAS 患者の腎機能は糸球体過剰濾過の状態、CPAP で糸球体過剰濾過は改善した。OSAS では夜間の低酸素血症が糸球体過剰濾過に関与していると推測される。

## 審査結果の要旨

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における腎機能異常の有無ならびに持続的陽圧呼吸療法 (CPAP) が腎機能に及ぼす短期効果を検討した。CPAP を要する中等症以上の OSAS 患者 27 名を対象にチオ硫酸ナトリウムとパラ馬尿酸二重クリアランス試験、ポリソムノグラフィー (PSG) 検査を CPAP 導入前後で行った。CPAP 導入前では OSAS 患者の糸球体濾過量は正常範囲内で、腎血漿流量が正常よりやや減少しており、糸球体濾過比は正常群 (生体腎移植ドナー 32 名) よりも有意に上昇していた。CPAP 前の糸球体濾過比は OSAS 患者の年齢・肥満指数・血圧とは相関せず、PSG 検査の低酸素血症を表す指標と有意な相関を示した。CPAP 導入後の PSG 検査では睡眠時無呼吸の改善を認め、CPAP 前に上昇していた OSAS 患者の糸球体濾過比は  $0.26 \pm 0.04$  から CPAP 後  $0.23 \pm 0.03$  と有意に低下した。即ち OSAS 患者では相対的に糸球体過剰濾過の状態にあり、その状態は CPAP で改善することを明らかにした点で、学位論文としての価値を認める。