

京都大学	博士 (医学)	氏名	立川 良
論文題目	Changes in Energy Metabolism after Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea (閉塞性睡眠時無呼吸に対する持続陽圧呼吸療法後のエネルギー代謝の変化)		
(論文内容の要旨)			
<p>&lt;背景&gt; 肥満が閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea; OSA) 発症の重要な危険因子であることは良く知られているが、肥満と OSA の関係が双方向性であることも認識されている。すなわち、肥満が OSA の原因となるだけでなく、OSA の存在がエネルギーバランスの乱れをもたらし、さらなる肥満を助長している可能性がある。従って、OSA の標準的治療法である持続陽圧呼吸療法 (continuous positive airway pressure; CPAP) は、肥満と OSA の悪循環を断ち、体重増加を抑制する方向に働くと考えられてきたが、近年の研究によって CPAP 治療後の体重は未治療群よりもむしろ増加していることが明らかとなった。本研究では、CPAP 治療後に体重が増加する機序を明らかにするため、CPAP 前後でエネルギー代謝の包括的評価を行い、体重とエネルギーバランスの変動を検証した。</p> <p>&lt;方法&gt; 新規に CPAP 治療を受けた OSA 患者 63 名 (男性 51 名、平均年齢 61 歳、無呼吸低呼吸指数 20 以上) に対して、診断時・CPAP 導入時・治療 3 か月後の計 3 回、エネルギー代謝に関連する因子の評価を行った。主な評価項目は、1) ポリソムノグラフィーによる睡眠状態の評価、2) 間接熱量計による基礎代謝量測定、3) 加速度計による身体活動量測定、4) 質問票を用いた食事内容と食行動の解析、5) 体重と生体電気インピーダンス法による体組成の測定、6) 食欲ホルモン・カテコラミン等の測定、である。</p> <p>&lt;結果&gt; 基礎代謝量は CPAP 治療 3 か月後に有意に低下し (治療前: 1,584 kcal/日、CPAP 1 日後: 1,561 kcal/日、3 ヶ月後: 1,508 kcal/日、<math>p &lt; 0.001</math>)、基礎代謝量低下の予測因子として、重症 OSA・尿中ノルエピネフリン低下・CPAP アドヒアランス良好、が挙げられた。一方で、身体活動量とエネルギー推定摂取量に有意な経時的変化は認めず、全体的なエネルギーバランスは、基礎代謝量の低下に伴って正 (エネルギー過剰) の方向へ傾くことが示唆された。体重は治療後に有意に増加したが (治療前: 77.8 kg、CPAP 開始時: 77.6 kg、CPAP 3 ヶ月後: 78.2 kg、<math>p = 0.010</math>)、変化の方向性は個人差が大きく、体重増加者が 33 名 (<math>2.1 \pm 1.3</math> kg 増加)、非増加者が 30 名 (<math>1.4 \pm 1.5</math> kg 減少) であった。3 ヶ月後の Body Mass Index (BMI) 増加の予測因子は、若年・女性・BMI 低値・非喫煙・血漿コルチゾル低下・摂取エネルギー量増加であった。さらに探索的解析として、体重増加者と非増加者の比較も行った。基礎代謝量と身体活動量は、両群間で有意な経時的変化の差を認めなかったが、3 ヶ月後のエネルギー摂取量は体重増加群で有意に高値であった (<math>2,099 \pm 521</math> kcal/日 vs. <math>1,853 \pm 353</math> kcal/日、<math>p = 0.034</math>)。体重増加群の特徴として、研究期間中のグレリン低値・レプチン高値・食行動スコア高値が認められ、この群におけるエネルギー過剰状態と過食傾向の特性が示された。</p> <p>&lt;結論&gt; CPAP 治療により基礎代謝が低下することが、治療後に体重が増えやすくなる一因と考えられる。しかし、実際の体重の増減には、エネルギー消費量の変化よりも、摂取量に関連する因子 (食事内容や食行動特性) がより強い影響を与えていた。体重増加の可能性を認識し、生活習慣の自発的な変容を促すことが、CPAP 治療後の体重管理に重要と考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) における心血管疾患の予防のためには、OSA の治療のみならず、合併する肥満の改善も重要である。近年、持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法後に OSA 患者の体重が増加しやすくなっていることが明らかとなり、CPAP 後の体重管理の重要性が注目されている。本論文は、CPAP 治療前後で基礎代謝・身体活動量・食事内容・食行動・食欲関連ホルモンなどを含むエネルギー代謝の包括的評価を行い、CPAP 後のエネルギーバランスの変化とその機序について、新たな知見を見出した。まず、CPAP 後の基礎代謝量減少に伴う消費エネルギーの低下が、エネルギー余剰と体重増加をもたらす一因であることを示した。すなわち、エネルギー消費の点からは CPAP が肥満治療とはならないことを示し、肥満を有する OSA 患者においては、減量の取り組みが必要であることを明確にした。さらに、エネルギー消費量の変化よりも摂取量の過剰 (=過食) が、CPAP 後の体重増加の重要な要因であることを示すと同時に、この過食の背景にあるのは食欲関連ホルモンなどの代謝性制御因子ではなく、高次食調節を反映する食行動の逸脱であることも明らかにした。過食に陥りやすい行動特性を有する場合、治療後に生じるエネルギー消費量の変化に食事摂取量が適応できず、その結果相対的なエネルギー過剰状態となることが、CPAP 後の体重増加の機序であることが示唆された。

以上の研究は、CPAP 後の体重増加のメカニズムの解明に貢献し、肥満 OSA 患者の治療に減量指導を併用する必要性について明確な根拠を示した。CPAP 後の体重の制御には、患者の行動特性も含めた生活習慣の変容が重要であることも見出し、OSA の治療と肥満・エネルギー代謝の関係に、新たな臨床的視点を提示するものである。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。

なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 2 月 16 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。