シンポジウム

1 2 3

睡眠関連障害と全身性疾患をめぐって

1) いま、なぜ睡眠と全身性疾患か？
—全身性疾患を睡眠からとらえる

木村 弘

Key words 間歇的低酸素，睡眠時無呼吸，全身性炎症，生活習慣病

はじめに

従来の臨床医学は、患者の病歴や症状、身体所見とともに、日中の採血データや画像所見、生理機能などをもとに診断・治療が行われてきた。しかし、睡眠時には内分泌機能や免疫機能はダイナミックに変動し、とりわけ自律神経活動が不安定となるレム期には呼吸、循環、中枢神経、内分泌代謝機能はそれぞれが連動して変化する。これらの睡眠中に認める身体機能の変化は、様々な生活習慣病や炎症性疾患、さらに癌の発症・進展要因になることが最近明らかになった。

一方で、全身性炎症や耐糖能異常などは睡眠時間を制限することによっても惹起される。睡眠不足は、睡眠の絶対時間の不足のみならず、睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome：SAS）などでは睡眠の質的低下によりもたらされる。SASでは無呼吸により低酸素血症が引き

起こされるが、低酸素により末梢化学受容器が刺激され、無呼吸が解除されるとともに、激しいびきを伴う過換気が生じる。過換気は、引き続き低炭酸ガス血症を引き起こし、無呼吸もしくは上気道閉塞を引き起こす。このような無呼吸、過換気、無呼吸の繰り返しは間歇的低酸素（intermittent hypoxia：IH）をもたらす。このIHは再還流障害と同様の病態であり、全身の炎症や酸化ストレスを惹起するとともにインスリン感受性や血栓・凝固系にも影響を及ぼす。最近の疫学的、基礎的検討ではIHと発癌との関連も注目されている。さらに、IHは肥満者のみならず、非肥満者においてもメタボリック症候群の発症に関与することが示唆され、睡眠時のIHが様々な生活習慣病の発症、進展に影響すること、さらに併存症、生命予後の悪化につながる事が注目されている。

本稿では睡眠不足の状態が身体に及ぼす影響を概説するとともに、IHが身体に及ぼす影響に

奈良県立医科大学内科学第二講座（呼吸器・アレルギー・血液内科）

113th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine：Symposium：1. Sleep disorders and systemic diseases；1) Why is sleep involved to systemic diseases?—pursuing systemic diseases from the viewpoint of sleep—.

Hiroshi Kimura：Department of Respiratory Medicine, Allergology and Hematology, Nara Medical University, Japan.

本講演は、平成28年4月15日（金）東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

ついて、血栓症、糖尿病、癌の進展の面から、病態解明の取り組みについて報告する。

1. 睡眠時間の制限による全身作用

1) 睡眠不足と全身性炎症

睡眠は運動、栄養と並び、生活習慣の3要素と位置づけることができる。これまで、睡眠時間を制限することで全身性炎症が引き起こされることが明らかになっている。健康若年者に7日間にわたり睡眠時間の制限を加えた場合と加えない場合を比較した研究¹⁾では、血中のproinflammatory cytokinesのサーカディアン分泌パターンは両者間で明らかに異なり、睡眠制限下ではinterleukin-6 (IL-6) やtumor necrosis factor (TNF)- α の上昇がみられ、特に起床時前後でその上昇が顕著であった。また、フローサイトメトリーを用い、早朝起床時におけるCD14陽性細胞におけるIL-6とTNF- α の発現を調べた報告²⁾では、IL-6もTNF- α も発現しない単球、すなわち炎症への関わりが少ない単球は、通常の睡眠時間を確保したときには71%であったのに対し、睡眠制限を加えた場合には34%と低下していた。このことから、睡眠制限は全身性炎症を引き起こす可能性が示唆された。

2) 睡眠不足と糖代謝異常

睡眠制限は糖代謝にも影響を及ぼす。若年健康者を対象とし、6晩にわたって睡眠時間を4時間に制限した場合と、その後、睡眠時間を12時間に戻した場合とで、経静脈糖負荷試験における血糖とインスリンの経時変化が検討されている³⁾。睡眠制限下では血糖の低下の遷延化とインスリンピーク値の低下がみられ、血糖クリアランス(血糖消失係数)は40%低下していた。さらに高炭水化物の朝食摂取後の比較では、血糖値の上昇が睡眠制限時に顕著であるとともに、第2相目のインスリン分泌が低下している

表 睡眠時無呼吸症候群と心血管病変の発症
—Sleep Heart Health Study—

(n=6,132, Age>40 yr, Female=52.8%)

AHI	I	II	III	IV
	0-1.3	1.4-4.4	4.5-11.0	>11.0
補正オッズ比				
冠動脈疾患	1.0	0.92	1.20	1.27
心不全	1.0	1.13	1.95	2.38
脳血管障害	1.0	1.15	1.42	1.58

(Shahar E, et al : Am J Respir Crit Care Med 163 : 19-25, 2001)

ことが示された。

2. 睡眠時無呼吸における全身作用

1) 睡眠の質的低下と間歇的低酸素

Sleep apnea syndrome (SAS) においては、繰り返す無呼吸のために良質の睡眠であるslow wave sleepが減少もしくは欠落する。このような睡眠の質的低下は睡眠不足と同様の病態をもたらす、全身性炎症や代謝異常を引き起こすと考えられる。同時に、睡眠時無呼吸では繰り返す低酸素血症が特徴的で、低酸素血症とその回復過程からなるIHが全身性炎症、酸化ストレスを介して併存症、生命予後の悪化につながることを示唆される。

2) 睡眠時無呼吸と心血管疾患

米国における大規模疫学研究であるWisconsin Sleep Cohort研究では、無呼吸低呼吸指数(apnea-hypopnea index : AHI) が30以上では、AHI 5未満の非SAS患者と比較して、全症例の死亡リスクは3.8倍、心臓血管疾患による死亡リスクは5.2倍と高率であることが明らかになった。さらに、Sleep Heart Health Studyにおいても、AHIが11以上では冠動脈疾患、心不全、脳血管障害の罹患率が有意に高いことが報告されている⁴⁾(表)。

図1 早朝起床時における単球の浸潤能
(Tamaki S, et al : Respirology 14 : 689-694, 2009)

心臓血管疾患と密接な関連をもつメタボリックシンドロームは、無呼吸低呼吸に伴うIHの指標であるoxygen desaturation index (ODI) と関連を示す。非肥満者においても、ODIとメタボリックシンドロームの合併とは有意に関連することから、IHそのものが肥満とは独立したメタボリックシンドローム発症に寄与する因子であることが示唆される。

閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) 患者の頸動脈エコーでは顕著な内膜中膜複合体厚 (intima-media thickness : IMT) の肥厚が認められ、OSAの低酸素ストレスと関連している⁵⁾ことを我々も報告しており、OSAでは心臓血管疾患の発症要因である動脈硬化病変の形成が促進されることが明確になっている。

3. 間歇的低酸素と心血管リスク

1) 炎症と動脈硬化

血管壁の粥状硬化病変の発生においては、単球/マクロファージによる炎症性機序が深く関与している。まず、血中の単球が血管内皮細胞に接着し、内皮下に遊走することで、動脈硬化の初期病変が形成される。OSAを対象としたマトリゲルチャンバーを用いた我々の検討では、OSA患者の単球/マクロファージの浸潤能は早朝では有意に亢進しており、OSA患者における夜間低酸素ストレスによる単球/マクロファージの活性化が動脈硬化の発症に関与することが示唆された⁶⁾(図1)。

Cell Lineを用いた研究では、OSA患者でみられるIHはnuclear factor-kappa B (NF- κ B) を時間依存的に活性化した。また、重症OSAでは動脈硬化病変の形成に重要な役割を果たす炎症性メディエーターであるTNF- α やmonocyte chemo-

tactic protein (MCP)-1の単球からの産生能は亢進しており、この亢進はnasal continuous positive airway pressure (nCPAP) 治療による介入で低下した⁷⁾。これらのデータから、IHによってもたらされる炎症カスケードの亢進が動脈硬化病変の形成、進展につながっていくことが示唆された。

2) アディポサイトカインと メタボリックシンドローム

脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインであるアディポネクチンは抗動脈硬化作用を有する。OSA患者においては、血漿アディポネクチン濃度はBMI (body mass index) 以上にAHIとより強い負の相関がみられ、低下していたアディポネクチンはnCPAPによって有意な改善が認められた⁸⁾。すなわち、OSA患者における低酸素ストレスはアディポネクチンの分泌異常を介してメタボリックシンドロームの発症や動脈硬化に関与し得ると考えられた。

3) 血管内皮機能とvon Willebrand's factor

von Willebrand's factor (VWF) は血管内皮細胞から放出される血小板血栓形成に重要な止血因子である。血中に放出されてまもないVWFはマルチマー構造を有し、特に、高分子のunusually large VWF (UL-VWF) は高ずり応力下で血小板凝集を引き起こし、病的血栓の原因となる。我々はOSA患者を対象としマルチマー解析を行ったところ、重症OSA患者においては早朝にてUL-VWFの低下を認め、血小板の減少を伴っていた。これより、重症OSA患者では微小血栓形成によりVWFの消費が亢進していることが示唆され、prothrombotic conditionにあると考えられた⁹⁾。

4) インスリン分泌機構と糖尿病

Wisconsin Sleep Cohortにおける横断的研究では、AHIが15以上のOSA患者ではコントロー

ル群と比較して糖尿病が2.3倍認められたと報告されている¹⁰⁾。我々はそのメカニズムを解明するために、IH曝露装置を用い、*in vitro*での検討を行った。ラットランゲルハンス島に対してIH、持続低酸素、大気 of 各条件下で24時間の曝露を行い、曝露終了後に100 mg/dl, 400 mg/dlのブドウ糖で1時間刺激を行い、それに対して分泌されたインスリン量を測定したところ、IH曝露条件においてのみ高血糖に対するインスリン分泌反応が障害された(図2左)¹¹⁾。その機序を解明するために、細胞外Ca流入によるインスリン分泌経路に関わる各種の遺伝子発現を検証したところ、IH曝露による遺伝子発現の異常は認めなかった。一方、IH曝露群ではサイクリックADPリボース(cyclic ADP-ribose: cADPR)の合成、加水分解に関わるCD38の遺伝子発現が低下していた。これより、IHによるインスリン分泌低下の原因は、小胞体から細胞内へCa放出障害に起因することが明らかになった¹¹⁾。また、再生遺伝子であるregenerating gene (Reg遺伝子)の発現が増加していたことから、Reg遺伝子の発現亢進を介したβ細胞増殖が、糖尿病の発症や悪化要因となり得ることが示唆された¹²⁾(図2右)。

さらに、肝細胞にIH曝露を行うことにより、インスリン抵抗性を引き起こすSelenoprotein Pの遺伝子発現が亢進することを明らかにした。このように、IH刺激はβ細胞からのグルコース依存性インスリン分泌を抑制するとともに、肝細胞に対してSelenoprotein Pの遺伝子発現、蛋白産生を亢進させ、インスリン抵抗性をも招くことが明らかになった。

5) 血管平滑筋増殖と癌進展リスク

表皮の増殖・分化は多くの細胞成長因子により制御されており、重要なものとしてepidermal growth factor (EGF) ファミリーが知られている。ラット血管平滑筋細胞にIH曝露を行うと、EGFファミリーであるepiregulin (ER) のmRNA

図2 間歇的低酸素曝露による β 細胞に対する影響

(Ota H, et al : Life Sci 90 : 206-211, 2012 ; Ota H, et al : Life Sci 93 : 664-672, 2013)

図3 間歇的低酸素で誘導される血管平滑筋細胞の増殖機序

(Kyotani Y, et al : Exp Cell Res 319 : 3042-3050, 2013)

と蛋白およびリン酸化の亢進が引き起こされるとともに、血管平滑筋細胞のerbB2 mRNAと蛋白発現、リン酸化の亢進が誘導された¹³⁾。すなわち、IHはEGFファミリーの発現を亢進させ、erbB受容体に増殖因子として作用するとともに、erbB2受容体mRNAの発現も誘導しオートクライン、パラクライン的に作用すると考えられ、これらの機序を介してIHにより血管平滑筋細胞増殖がもたらされると考えられた(図3)。

SASと癌の進展との関連は近年相次いで報告

されており、Wisconsin Sleep Cohortでは、重症SAS患者では経過観察中に癌の合併による死亡が有意に高いこと¹⁴⁾、また、SASを合併している女性では、乳癌による死亡が多い傾向にあること¹⁵⁾が報告されている。乳癌細胞ではerbB2 (HER2)が高頻度に発現していることから、IHによるerbB2発現やEGFファミリーの誘導は、SASと癌進展の機序を探るうえでも興味深い知見である。

おわりに

睡眠時間の減少や睡眠時の呼吸異常は、全身性炎症や心血管系疾患、代謝性疾患と密接に関連すること、さらに癌の進展リスクにもつながり得ることを示した。とりわけ、肥満に伴う閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）ではIHやそれに伴う全身性炎症が生活習慣病の発症進展に重要な役割を担っている。一方で、非肥満者であっても、IHの存在はメタボリックシンドロームの危険因子である可能性が報告されている。IHの程度が軽度の場合、IHが全身性疾患に影響を及ぼすか否かについては明らかではなく、今後の研究

が望まれる。本領域における研究の進展は、新たな治療戦略の構築に役立つ可能性を秘めており、今後も睡眠と全身性疾患とを切り口とした研究の展開が望まれる。

謝辞 共同研究者である、奈良県立医科大学生化学講座の高沢 伸、広中安佐子、同薬理学講座の京谷陽司、吉栖正典、同内科学第二講座の太田浩世、山内基雄、玉置伸二、児山紀子、吉川雅則の各先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Vgontzas AN, et al : Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 89 : 2119–2126, 2004.
- 2) Irwin MR, et al : Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 166 : 1756–1762, 2006.
- 3) Spiegel K, et al : Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354 : 1435–1439, 1999.
- 4) Shahar E, et al : Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease : cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163 : 19–25, 2001.
- 5) Suzuki T, et al : Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep* 27 : 129–133, 2004.
- 6) Tamaki S, et al : Nocturnal hypoxic stress activates invasive ability of monocytes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology* 14 : 689–694, 2009.
- 7) Tamaki S, et al : Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 48 : 1255–1262, 2009.
- 8) Yoshikawa M, et al : The Impact of obstructive sleep apnea and nasal CPAP on circulating adiponectin levels. *Lung* 192 : 289–295, 2014.
- 9) Koyama N, et al : Reduced larger VWF multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apneic episodes. *Eur Respir J* 40 : 657–664, 2012.
- 10) Reichmuth KJ, et al : Association of sleep apnea and type II diabetes : a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 172 : 1590–1595, 2005.
- 11) Ota H, et al : Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. *Life Sci* 90 : 206–211, 2012.
- 12) Ota H, et al : Pancreatic β cell proliferation by intermittent hypoxia via up-regulation of Reg family genes and HGF gene. *Life Sci* 93 : 664–672, 2013.
- 13) Kyotani Y, et al : Intermittent hypoxia induces the proliferation of rat vascular smooth muscle cell with the increases in epidermal growth factor family and erbB2 receptor. *Exp Cell Res* 319 : 3042–3050, 2013.
- 14) Nieto FJ, et al : Sleep-disordered breathing and cancer mortality : results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Resp Crit Cere Med* 186 : 190–194, 2012.
- 15) Chang WP, et al : Sleep apnea and the subsequent risk of breast cancer in women : a nationwide population-based cohort study. *Sleep Med* 15 : 1016–1020, 2014.