

厚生科学研究費補助金
(21世紀型医療開拓推進研究事業)
研究報告書

睡眠時無呼吸症候群(SAS)の治療が高血圧および高血圧
による臓器障害進展阻止に及ぼす効果の臨床的研究
(課題番号:H13-21世紀(生活)-14)

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 寺本信嗣

平成14年3月30日

—目次—

I 総括研究報告書

「睡眠時無呼吸症候群(SAS)の治療が高血圧および高血圧による臓器障害進展阻止に及ぼす効果の臨床的研究」

寺本信嗣 (国際医療福祉大学 助教授) ————— 3

(資料)睡眠時無呼吸症候群(SAS)および睡眠医学に関するアンケート ————— 14

II. 分担研究報告書

1. 「閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における血管内皮障害の指標としての安定型一酸化窒素代謝産物(NOX)濃度測定の意義と酸素療法、経鼻持続気道陽圧呼吸法のNOX濃度と与える効果の検討」

寺本信嗣 (国際医療福祉大学 助教授) ————— 16

2. 「睡眠時無呼吸症候群における日中の高二酸化炭素血症と血清レプチン濃度の関係」

櫻井 滋 (岩手医科大学 第三内科 講師) ————— 21

3. 「睡眠時無呼吸および常習性いびきと脳病変との関連性の検討—脳ドック受診者を対象として—」

岡田吉隆 (国際医療福祉大学 助教授) ————— 28

4. 「高血圧による血管障害を検出する非侵襲的方法の検討—睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者の血管障害評価の応用を目的として—」

秋下雅弘 (杏林大学 高齢医学講座 講師) ————— 33

5. 「閉塞型睡眠時無呼吸症候群における末梢血における可溶性接着分子とIL-8濃度の検討」

大賀栄次郎 (東京大学 加齢医学講座 助手) ————— 37

6. 「睡眠時無呼吸症候群に合併する高血圧・異常心電図の臨床統計的研究」

高橋康郎 (神経研究所附属 睡眠呼吸障害クリニック 院長) ————— 44

7. 「閉塞性睡眠時無呼吸症候群における脳内ヘモグロビンの睡眠中の変動と鼻腔持続陽圧呼吸の影響について」

井上雄一 (順天堂大学 精神医学講座 講師) ————— 50

8. 「当院における睡眠時無呼吸症候群—nasal CPAPを中心とした治療効果の検討—」

松瀬 健 (横浜市立大学 呼吸器内科 教授) ————— 57

9. 「高血圧を含む動脈硬化危険因子が血管内皮機能に及ぼす影響の研究—睡眠時無呼吸症候群(SAS)および肥満の影響を含めて—」

橋本正良 (神戸大学 総合診療科 助教授) ————— 62

10. 「常習性いびきと睡眠時無呼吸症候群(SAS)の関連性および血圧や動脈硬化危険因子に及ぼす影響の研究—住民基本検診における睡眠アンケート調査—」

前川純子 (天理市立病院 内科 副院長) ————— 65

11. 「閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)が高血圧の独立危険因子であるかに関する多重ロジスティック回帰分析および肥満、低酸素血症との関連について」

中野 博 (国立療養所南福岡病院 呼吸器内科 医長) ————— 69

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 75

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ————— 81

睡眠時無呼吸症候群(SAS)の治療が高血圧および高血圧による

臓器障害進展阻止に及ぼす効果の臨床的研究

主任研究者 寺本信嗣

国際医療福祉大学 助教授

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群(SAS)および睡眠医学に関する全国調査を行った。その結果、SAS については、約 6 割が認知していたが、検査方法、疾病の定義、心血管合併症への影響などについて理解しているものは、全体の約 3 割以下であった。特に特効的治療である鼻持続陽圧呼吸(鼻 CPAP)の保健適応を知っているものは 1 割に満たなかった。睡眠医学、SAS の生活習慣病への影響、および、SAS の治療意義についての理解が医師の中でも極めて遅れている現状が明らかになった。前向き研究について、2000 例以上の閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者の登録が終わり、SAS 患者について、鼻持続陽圧呼吸(鼻 CPAP)治療群(intervention group)、偽 CPAP 治療群(sham control)、無治療群(control)で、心血管性イベントの発症頻度、平均血圧、血圧日内変動、生活の質を比較する前向き研究を開始した。今回登録した患者の一部で、1ヶ月の鼻 CPAP 治療前後の血圧の変化を検討したところ、収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意の降圧効果を確認した。さらに多変量解析により、SAS が、体重とは独立した高血圧の危険因子であることが判明した。多角的な班研究の結果、SAS 患者では、血中の接着分子(ICAM-1)の増加、炎症性サイトカイン(IL-8)の増加、活性酸素産生の増加、一酸化窒素(NO)産生の低下がみられ、血管障害に促進的に働くことが示された。これらの血液中の血管障害促進因子は、酸素療法で部分的に改善し、CPAP 治療によってほぼ完全に回復した。したがって、低酸素血症のみならず睡眠時無呼吸自体を治療する鼻 CPAP 治療を行うことによって心血管合併症、生活習慣病の進展を予防する可能性が示された。今後、鼻 CPAP 治療群、偽 CPAP 治療群(sham control)、無治療群(control)で、心血管性イベントの発症頻度を比較することによって、SAS の生活習慣病発症における重要性、CPAP 治療による予防の意義が一層明らかにされる。これらの成績をもとに、睡眠医学の予防医学に対する意義を明らかにし、実地医家が使用可能な睡眠呼吸障害診断・治療ガイドラインを設定し、同時に「Wake up Japan! 提言の礎」を作成する。

A. 研究目的

急速な高齢化の進展、生活習慣病などの疾病構造の変化、保健サービスに対するニーズの高度化・多様化など、著しく変化している状況の中、誰もが健やかに暮らしていくため、疾病予防の充実を図るとともに、生涯を通じた健康づくりを推進していくことが課題になっている。

睡眠の健康や疾病への影響は大きなものがあるが、現状では睡眠障害のみならず健康障害、生活習慣病への影響はほとんど解明されていない。

米国では 1993 年に睡眠障害調査研究委員会が「Wake Up America」という報告書を議会に提出し、国家的政策として

約半数は睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者であり、SASに159億USドルの医療費が必要であり、SAS患者では高血圧が2倍、心疾患が3倍、脳血管疾患が4倍増加するとした。しかし、本邦では、未だ、研究も、医師の理解も、この1993年の研究目的米国のレベルに達しておらず、睡眠呼吸障害の実態は不明であり、専門医や睡眠検査技師も著しく不足している。本邦では睡眠呼吸障害患者の実数に関する正確性の高い疫学調査そのものがなく、睡眠障害の多大な健康障害、生活習慣病への影響も理解されていない。

しかしながら、本態性高血圧の約半数は睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者だとするデータがあり(Lancet 1984; 2(8410):1005-8)、これが事実とすれば、夜間の呼吸状態の把握をしない高血圧管理は片手落ちである。夜間無呼吸を治療しない限り、血圧日内変動は十分に管理出来ず、夜間の呼吸状態の改善なしには心筋梗塞、不整脈死、脳血管障害などの血管臓器障害の発症頻度は予防できない。したがって、生活習慣病である高血圧、心筋梗塞、脳梗塞などは睡眠時無呼吸症候群と非常に密接な関連があり、日中の循環器管理に加えて、睡眠時無呼吸症候群の治療を加えなければ、生活習慣病ならびに各種臓器障害予防の意義は薄れると考えられる。特に、SAS研究が、呼吸器内科、精神科、耳鼻科を中心に行われているため、循環管理の立場でのSASの重要性の啓蒙が著しく遅れている。また、SASの治療効果も呼吸、精神機能、鼻腔通気などで評価されることが多く、血管障害イベントの検討は本邦では少ない。現在、米国ではNIHを中心に1999年よりSASによる血管臓器障害の発症頻度に関する前向き研究が2005年をゴールとしてThe Sleep Heart Health Study(SHHS)として進んでいる

が、本邦では、SAS自体の実態調査も進んでおらず、患者の実数についても成人人口の1%程度であろうとの推測があるのみである。特に、SAS治療として欧米では20年来、確立した方法である経鼻持続陽圧呼吸法(nCPAP法)による治療が1998年に健康保険適応が認められるようになり、SASが本邦においても治療すべき疾患として認知された。しかし、欧米では確立された治療であるnCPAP法が本邦において本邦においても、臨床的に有効であるとのevidenceは殆どない。特に、英国の統計家 Wrightら(BMJ 1997;314:851-860)によって「nCPAP法の効果は科学的に証明されていない」という医学的批評の論文が発表されて以来、nCPAP法の臨床的効効果については、無作為比較対照試験の必要性が再認識され、欧米では、薬剤、sham-NCPPAPを用いた比較対照試験が多数報告されているが、本邦での研究報告はない。

そこで、本研究では、まず、SASの患者数の各地域毎の実態調査と日本人での高血圧への寄与率をまず明らかにし、その上で、同意を得られた症例について無作為にnCPAPによる治療介入を行い、その効果を血管障害性に関わる種々の因子から前向きに検討を進める。さらに実際に新規発症脳心血管障害性イベントの発症率を前向きに追跡調査し、nCPAPの効果と、血管障害を規定する因子について明らかにする。OSASがmultiple risk factorの一つとして高血圧、凝固系異常、脳・心血管障害などを惹起し、予後にも影響を及ぼす重要な因子である可能性は十分考えられる、米国のThe Sleep Heart Health Study (SHHS)などの大規模なプロスペクティブコホートスタディの結果は、民族差、遺伝的背景、顔面頭部の解剖学的相違、食生活、睡眠習慣、肥満度なども大きく関与すると思われるので、本邦における生活習

慣病、成人病のmultiple risk factor としての OSAS の位置を明確にするためにも、本邦自身の OSAS 患者の研究が必要である。また、医療コストについてもoutcome研究を行い、医療費抑制におけるSAS治療の意義の一端を明らかにする。SASは、特異的な症状はないが眠気とだるさのために作業能力が低下し、交通事故を頻繁に起こす。このための社会的損失も無視できない。日常診療に有用な新しい質問票を翻訳し、日本版を作成し、日本人における妥当性、有用性を確立する。

最終的には以上の研究成果をもとに睡眠呼吸障害を診療ガイドラインを策定し、睡眠医学の普及に努めることを目的とする。

研究方法

1) 班研究全体

平成 13 年度

睡眠医学・睡眠時無呼吸症候群の認知度の全国調査

睡眠時無呼吸症候群の認知度、睡眠医学の認知度、評価法の認知度に関する全国調査を行った(資料1)。

全国 43 箇所の大学病院、500 箇所の病院、200 箇所の診療所に郵送または電子メール(E-mail)でアンケートを送付した。睡眠時無呼吸患者の高血圧、血圧日内変動の検証

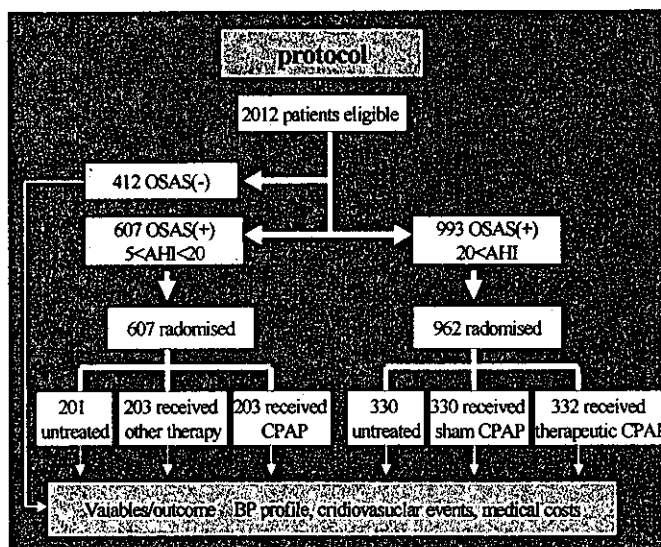
AHIと血圧との関係を計 2000 例以上の症例について検討し、両者の因果関係を明らかにする。共通の危険因子である体重、年齢などの因子も加えて多変量解析を行い、無呼吸症候群が高血圧の独立した危険因子であるか否かを検討する。一日血圧モニタリングを行い、血圧日内変動と睡眠時無呼吸の重症度との関連性を明らかにする。

習慣性いびきと無呼吸および血圧への関与の検討

上記の患者群について習慣性いびきの問診調査を行い、問診調査を1の検討内容について、(i)いびき(-)無呼吸(-)、(ii)いびき(+)無呼吸(-)、(iii)いびき(+)無呼吸(+)、(iv)いびき(-)無呼吸(+の 4 群で比較した。

睡眠時無呼吸患者の血圧、日中の眠気に対する鼻 CPAP の効果の検証

OSAS患者 100 名について、夜間ポリムノグラフィーでCPAP適正圧を設定後、一ヶ月間CPAP治療を継続し、治療前後の血圧について、自宅にて血圧記録計でモ



ニターを行い平均血圧、日内変動のへの効果を検討する。同時にESSによる眠気の評価との関連を検討する(Ann Intern Med 2001;134:1015)。

平成 14 年度

1) SAS 患者で無呼吸低呼吸指数(AHI)が 5 以上 20 未満の軽度から中等度の OSAS 患者については、保険上、鼻 CPAP の適応がないが、果たして鼻 CPAP が有効か否かを無作為に登録した CPAP(+)群 203 名と薬物療法などの他の治療群(203

名)、無治療群(201名)とで効果と予後を比較して検討する(Protocol参照)。AHIが20以上の中等度から高度のOSAS患者については、保険上も鼻CPAPの適応があるが、鼻CPAPが臨床的に予後の上からも有効であるとの本邦での成績はない。そこで、AHI20以上のSAS患者993名について、無作為に治療CPAP(+)群332名と偽CPAP群(330名)、無治療群(330名)とで効果と予後を比較して検討する(Protocol参照)。これらの各群について、血圧の変化、生活の質、病院への通院を含めて使われた医療費、さらに、その後の脳・心臓血管イベント発症の有無を追跡する。脳・心臓血管イベント発症は、新規発症狭心症、心筋梗塞、急性心不全、慢性心不全の悪化、不整脈(発作性心房細動、心室性不整脈、など)、新規発症高血圧、新規発症腎不全、新規発症脳梗塞、TIA、脳出血、深部静脈血栓症、肺梗塞とする

2)肥満と睡眠時無呼吸症候群との関連および独立性を生活習慣病のリスク因子の点から明らかにし、その治療が生活習慣病予防にもたらす意義について明らかにする。SASは肥満を基盤とするインスリンレジスタンスを誘因として、糖尿病、高血圧、高脂血症を一塊として合併し、虚血性心疾患になりやすい病態、シンドロームX、死の四重奏、内蔵脂肪症候群、インスリンレジスタンス症候群などとの関連が深いことが欧米の研究で指摘されているが、本邦での易学研究は不十分である。そこで、SAS患者において、実際、肥満者の割合、糖尿病患者、高脂血症、インスリンレジスタンス、脳梗塞患者の割合、頻度を検討する。又、肥満は体脂肪分布により内蔵脂肪肥満と皮下脂肪肥満に分類され、内蔵脂肪肥満の方が危険は高いとされているが、本邦SAS患

者の内蔵脂肪肥満患者の割合は不明である。さらに、内蔵脂肪肥満と皮下脂肪肥満の頻度と夫々における生活習慣病合併の実態も不明である。さらに、SASおよび生活習慣病は減量により、改善することも知られているが、どの程度の減量が必要であるかという問題も不明である。これらを多施設研究により明らかにする。

平成15年度

1)Prospective studyについて、AHIが5以上20未満の軽度から中等度のOSAS患者607名、AHI20以上のSAS患者993名について血圧の変化、生活の質、病院への通院を含めて使われた医療費、さらに、その後の脳・心臓血管イベント発症の有無を持続的に追跡する。

2)日常生活動作を反映する ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)と睡眠時無呼吸症候群との関連性を明らかにするため、ABPM、自宅での血圧測定(home BP monitoring)を行い、SASの重症度、肥満、高脂血症、糖尿病などの他の交絡因子との関連、CPAP治療の血圧に日内変動への効果などを大規模スタディで明らかにする。

3)他の研究成果もふまえて、睡眠医学ならびに睡眠時無呼吸症候群の生活習慣病予防における意義を明らかにし、睡眠呼吸障害診断のガイドラインを策定する。

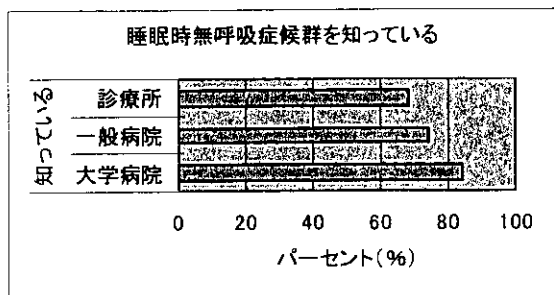
研究結果

班研究全体(平成13年度)

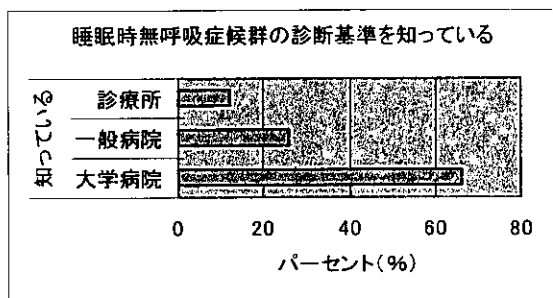
睡眠時無呼吸症候群の認知度、睡眠医学の認知度、評価法の認知度に関する全国調査

SASの認知度については、大学病院では8割以上の医師がSASを認知していた

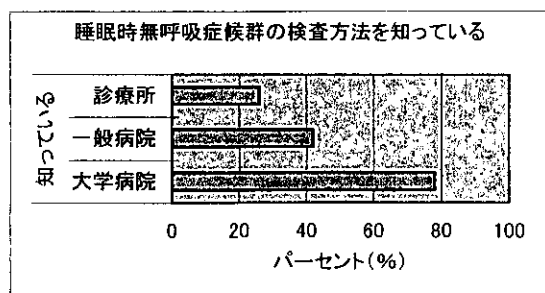
が、診療所勤務医師では約7割の認知度となり必ずしも全ての医師が疾患を認知していない現実が明らかとなった(図2)。



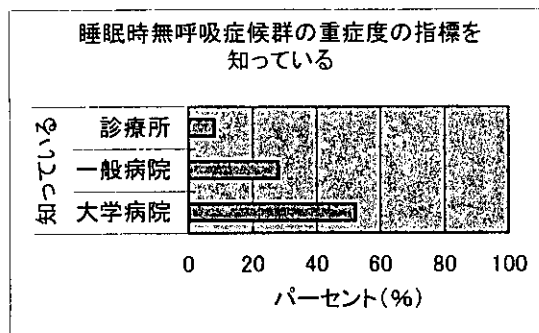
さらに診断基準についての認知度は一層低下する傾向が明らかになった(図3)。このことは、SASが疾病として診断名されないことを意味し、医療を進める上ではまず、疾患をしっかり教育する必要性が示唆された。



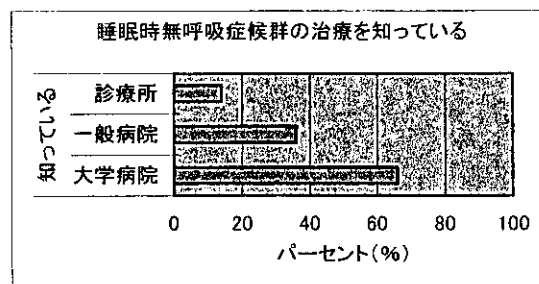
SASの検査方法については、診断基準よりは、認知度は高かったが、それでも平均すると検査方法を知っている医師は約半数でしかない現状が明らかになった。



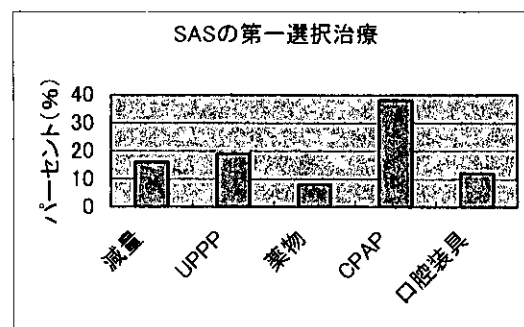
SASの重症度については、一層認知度は低く疾病として認知できても評価方法が理解されていないことが判明した。



最も重要な治療についても、全体の認知度は4割程度でしかなく、疾病として治療することが考慮されていない現状が明らかになった。

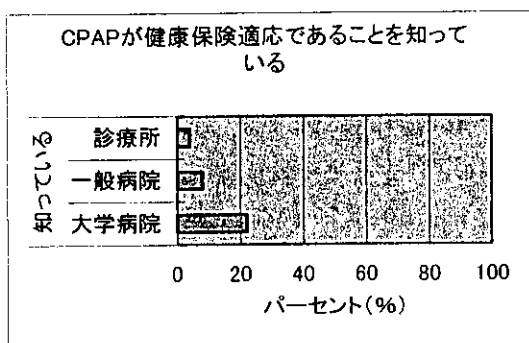


しかし、治療を理解していると答えた医師の中でも重症SASの第一選択治療とし鼻CPAPを選択したものは、40%未満であり、OSASに対する治療の最近の標準が十分に理解されていない現状が浮き彫りにされた。

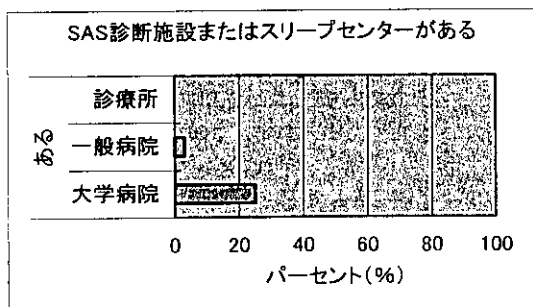


SASは無呼吸指数20以上で臓器合併症があれば健康保険によってCPAPの在宅医療が可能であるが、すでに健康保険診療が認可されて3年が経過しているが、これを知っている医師は全体

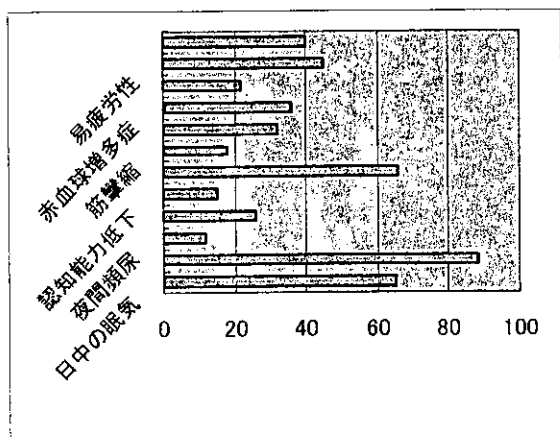
の10%未満であった。



また、診断施設がない状況であり、スリープセンターないしは睡眠呼吸障害を診断できる施設が近隣にない場合が全体の8割を超えることが明らかになった。



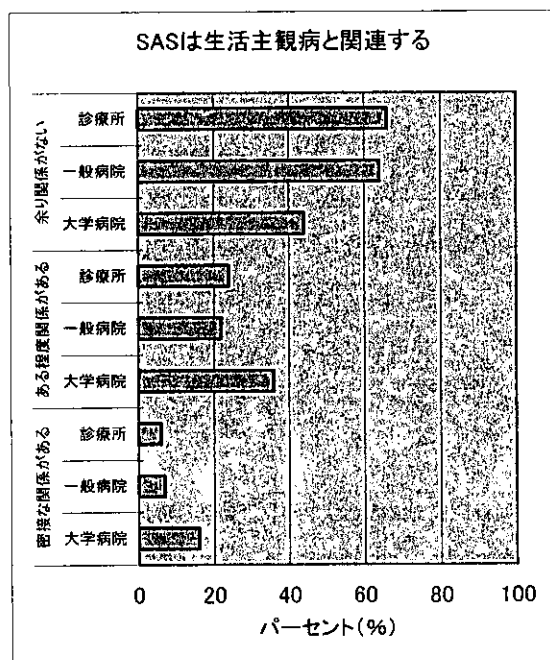
さらに診断の契機となるSASの症状、特徴についての理解も極めて不十分であり、SASを認知していると答えた医師のなかでも真にSASを理解している医師が極めて少ないことが明らかになった。



睡眠時無呼吸症候群(SAS)の重症度の指標を知っているもの

	診療所	一般病院	大学病院
AHI	3.6%	42.4%	67.7%
ESS	0.8%	6.9%	17.8%
DI90	0.3%	8.8%	16.4%
arousal index	0.3%	6.6%	18.2%
Nadir Sao ₂	2.6%	24.2%	48.6%
総睡眠時間	12.7%	66.4%	75.2%
徐波睡眠期	14%	38.6%	72.4%

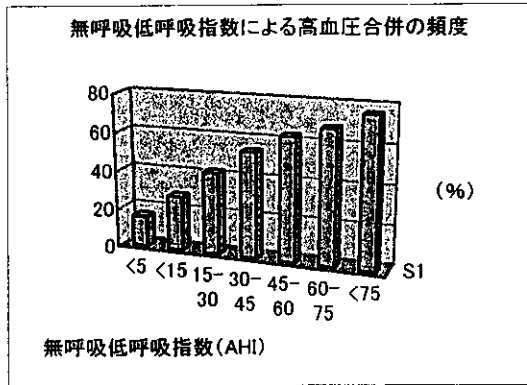
さらに、今回の研究の主眼である生活習慣病とSASとの関連については、関連性については、認知しているが、高血圧、心不全、糖尿病など具体的に関連する疾病名には、結びつかないと感じている医師が多く、SASの病態や生活習慣病への影響の大きさが十分に理解されてない現状が明瞭にされた。



全対象患者における高血圧と無呼吸症候群との関連性の検討

全症例2012例について、無呼吸の重症度を示す無呼吸低呼吸指数(AHI)

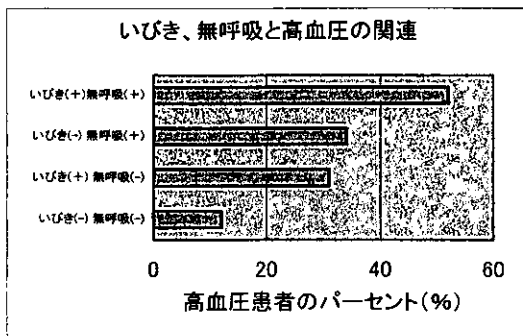
と高血圧（収縮期血圧 160mmHg 以上、拡張期血圧 95mmHg 以上、または、高血圧治療中）の合併頻度との関係を検討すると AHI が増えると高血圧の頻度も直線的に増加することが明らかになった。



さらに、年齢、身長、体重、BMI、喫煙歴、高脂血症、などを変数として、多変量解析を行うと無呼吸は、独立した危険変数であることが明らかになった。

常習性いびきと、無呼吸との関連性

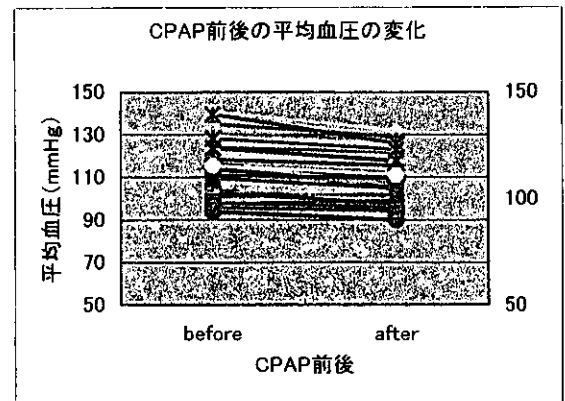
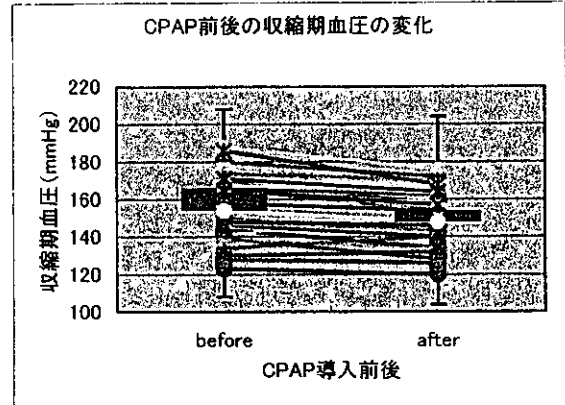
常習性いびきと、無呼吸との関連性を検討するため、(i)いびき(-)無呼吸(-)、(ii)いびき(+)無呼吸(-)、(iii)いびき(+)無呼吸(+)、(iv)いびき(-)無呼吸(+)の4群で比較した。



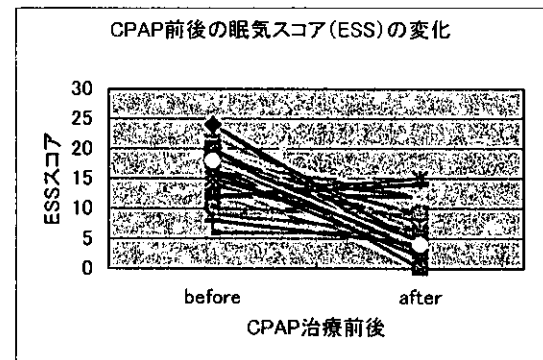
その結果、いびき(+)無呼吸(+)群が最も高血圧頻度が高く、いびき、無呼吸いずれかがあれば、どちらもない患者にくらべ、高血圧頻度は約3倍に増加した。

CPAP 治療の高血圧・日中の眠気への短期効果

OSAS 患者 200 例について、CPAP 治療 1 カ月前後の血圧測定を行い比較した。



その結果、収縮期血圧で 8.6mmHg、平均血圧で 5.6mmHg の低下が観察された。



同様に日中の眠気について ESS スコアを比較したところ、CPAP 前が平均 16.0 ± 4.8 であったが、CPAP 開始後一ヶ月では、6.4 ± 4.6 と有意の改善が得られた。

個別研究(平成13年度)

1). 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における血管内皮障害の指標としての安定型一酸化窒素代謝産物(NOX)濃度測定の意義と酸素療法、経鼻持続気道陽圧呼吸法の NOX 濃度に与える効果の検討

主任研究者 寺本信嗣(国際医療福祉大学助教授)

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者において酸素療法、経鼻持続気道陽圧呼吸(nCPAP)治療が血管内皮障害の指標である血中 NOX 濃度に与える効果を検討した。SAS 患者では血管内皮弛緩性物質である NO の産生の指標となる血中 NOX 濃度が対照患者に比べ低下していた。この OSAS 患者の NOX 濃度の低下は、酸素療法、nCPAP 治療のいずれによっても改善した。ただし、nCPAP 治療は、NOX 濃度を対照患者と同等までに改善させたのに対し、酸素療法では、NOX 濃度は対照患者より低値であった。酸素療法では不完全な改善であった OSAS 患者の NOX 濃度異常を低酸素血症と共に無呼吸自体も消失させる nCPAP 治療が、正常に回復させたことから、低酸素の治療ではなく、無呼吸自体の治療を nCPAP によって行うことが血管内皮障害の改善、および合併する生活習慣病予防に不可欠であることを示唆した。

2) 睡眠時無呼吸症候群における日中の高二酸化炭素血症と血清レプチン濃度の関連

分担研究者 櫻井 滋(岩手医科大学第三内科 講師)

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAHS)患者における血清中レプチン濃度、肥満、日中覚醒時の PaCO₂との関係

を検討した。41名の男性 OSAHS 患者(Apnea Hypopnea index : AHI \geq 5、年齢 52.1 \pm 12.7歳)を対象として血清中レプチン濃度、肥満、高 PaCO₂血症の有無を比較検討した。高 PaCO₂血症を伴う OSAHS 患者は肥満の有無にかかわらず、血清レプチン濃度が低く、肥満とは独立して呼吸調節特に換気調節に影響を及ぼしている可能性が示唆された。高血圧等の合併症を評価する目的でこれら肥満や食行動を規定するとされている液性因子を指標とする場合に、換気状態や呼吸調節への影響を常に考慮して評価する必要があることを見出した。

3). 睡眠時無呼吸および常習性いびきと脳病変との関連性の検討—脳ドック受診者を対象として—

分担研究者 岡田吉隆(国際医療福祉大学 助教授)

睡眠時無呼吸および常習性いびきと脳病変との関連性の検討する目的で脳ドック受診者に睡眠時無呼吸のスクリーニング検査といびきのアンケートを実施し、無呼吸の程度といびきの頻度と脳病変との関連を検討した。その結果、いびき常習患者、無呼吸患者は対照患者に比して有意に微小脳梗塞病変が多かった。従って、常習性いびき、睡眠時無呼吸が無症候性脳病変ラウナの重要なリスクファクターであることが示された。さらに、無呼吸の重症度、夜間低酸素血症の重症度と微小脳梗塞病変数との間に有意の相関がみられることから、睡眠時無呼吸症候群の治療が、その後の脳血管障害の進展・予防と関連がある可能性が示唆された。

4). 高血圧による血管障害を検出する非侵襲的方法の検討—睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者の血管障害評価の応用を目的として—

分担研究者 秋下雅弘(杏林大学 高齢医学講座 講師)

高血圧による血管障害を検出する3種類の非侵襲的方法を検討した。対象は、91例(男性35名/女性56名、年齢 64.7 ± 14.2 歳)で、健常者15名を含む高血圧、高脂血症、糖尿病、動脈硬化性疾患患者である。脈波速度(PWV)4箇所、頸動脈内膜・中膜厚(IMT)、上腕動脈血流依存性血管拡張反応(FMD)を同一症例に施行し、各検査値の相互関連について解析した。その結果、年齢および各検査測定値はいずれも相互に有意な相関関係を示した。50-69歳を対象とした重回帰分析では、PWVとFMD、PWVとIMTの独立した関連が示された。また、頸動脈プラークの有無により各測定値を比べると、IMTおよびPWVはいずれもプラーク有りの群で有意に高値を示した。今後、これらの検査をSAS患者の血管障害評価に応用に有用である事を示した。

5). 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における末梢血における可溶性接着分子とIL-8濃度の検討

分担研究者 大賀栄次郎(東京大学 高齢医学講座 助手)

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)と動脈硬化症との関連を検討する目的で、血清中の可溶性接着分子(cICAM-1)とIL-8濃度を健常者群と比較検討した。また、nCPAP継続後、同様に血清濃度の変化を検討した。その結果、ICAM-1とIL-8の血清中の濃度は健常者と比較して、

OSAS症例で増加しており、nCPAP療法によってICAM-1とIL-8濃度は減少した。OSASに伴う低酸素ストレスは接着分子や炎症性サイトカインを誘導し動脈硬化性疾患の発症に関与するが、nCPAP治療は低酸素ストレス軽減し、IL-8、ICAM-1の産生を抑制することで、脳心血管障害の予防に寄与する可能性を明らかにした。

6). 睡眠時無呼吸症候群に合併する高血圧・異常心電図の臨床統計的研究
分担研究者 高橋康郎(神経研究所附属 睡眠呼吸障害クリニック 院長)

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; OSAHS)の合併症として高血圧などの循環器系疾患が多いことが知られ、生命予後に悪影響を及ぼす。本研究は、睡眠障害専門の医療施設として設立した神経研究所附属・睡眠呼吸障害クリニックにおいて検査・診断を受けたOSAHS患者について、高血圧と心電図異常の合併頻度、これに関連する要因について検討した。終夜睡眠ポリグラフ検査によってOSAHSと診断された1358例を対象として、高血圧と異常心電図の発現頻度を調査した。全症例の49.0%に高血圧があり、OSAHSの重症度(Apnea-Hypopnea Index; AHI)、肥満度(Body Mass Index ;BMI)、動脈血酸素飽和度の低下度が高血圧と関連することを示した。心電図異常についてもOSAHSの重症度が高くなるにつれての増加することを明らかにした。

7). 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における脳内ヘモグロビンの睡眠中の変動と鼻腔持続陽圧呼吸の影響について

分担研究者 井上雄一 (順天堂大学精神医学講座 講師)

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) での脳血流動態とその変動要因を知る目的で、午睡ポリソムノグラフィ施行時に近赤外分光法 (NIRS) を用いて脳内ヘモグロビン指標の連続記録を行なった。OSAHS 群では、無呼吸エピソード中に HbO の下降と HbD・HbT の上昇がみられ、呼吸再開時に基準値に戻るという周期的な変化を認めた。nasal CPAP 治療によって無呼吸の改善とともにヘモグロビン指標の変動も減少した。したがって無呼吸は脳血流動態を変化させるが、nasal CPAP 治療は脳血流動態の安定化に貢献することが明らかになった。

8. 当院における睡眠時無呼吸症候群—nasal CPAP を中心とした治療効果の検討—

分担研究者 松瀬 健 (横浜市立大学呼吸器内科 教授)

Apnea-Hypopnea Index (AHI) > 5 である 90 名の睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者について、鼻マスク式持続陽圧気道圧装置 (nasal Continuous Positive Airway Pressure; nCPAP)、口腔内装具を中心とした治療の効果を検討した。治療効果については、治療前後における AHI、血圧、低酸素状態の時間、昼間時傾眠の程度を示す指標である Epworth Sleepiness Scale (ESS) を用いた。nCPAP 治療および口腔内装具治療は、AHI、拡張期血圧、%SpO₂ < 90 の時間、ESS について有意な改善を示した。したがって、nCPAP、

口腔内装具治療はともに呼吸状態、血圧、日中傾眠について治療効果があることが判明した。

9). 高血圧を含む動脈硬化危険因子が血管内皮機能に及ぼす影響の研究—睡眠時無呼吸症候群 (SAS) および肥満の影響を含めて—

分担研究者 橋本正良 (神戸大学 総合診療科 助教授)

高血圧を含む動脈硬化危険因子が血管機能にいかに関与しているかを、超音波を用いた上腕動脈血流依存性血管拡張反応 (FMD) により検討した。症例は高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙習慣のいずれかを有する 101 例 (男性 45 名/女性 56 名、年齢 56.8 ± 1.0 歳 (平均 ± SE)) と健常者 40 名を検討した。その結果、動脈硬化危険因子の重複に伴って FMD の低下を認めた。睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は高率に肥満を合併するため、肥満者を対象にして FMD を検討した。男性肥満 38 例と健常男性 23 例を対象とした。肥満者は腹部超音波法により、内臓脂肪型肥満と皮下脂肪型肥満に分類し 3 群間で比較検討を行った。その結果、内臓脂肪型肥満者では健常男性および皮下脂肪型肥満者に比べて有意な FMD の低下を示した。重回帰分析では、内臓脂肪の蓄積が独立した寄与因子であった。また、肥満者の中で、SAS と考えられる 5 症例はいずれも内臓脂肪型肥満であり、FMD は有意に低値を示した。SAS と内臓肥満、血管障害という関連性の一端を明らかにした。

10). 常習性いびきと睡眠時無呼吸症候群(SAS)の関連性および血圧や動脈硬化危険因子に及ぼす影響の研究—住民基本検診における睡眠アンケート調査—
前川純子(天理市立病院 副院長)

睡眠時無呼吸症候群患者に高率にみられる習慣性いびきに着目し、住民基本検診受診者にいびき・睡眠状況・昼間の眠気などをアンケート調査した。平均 61 ± 11.4 歳の男女 998 例(男 324 例・女 674 例)を対象とした。高血圧 18.7%、高脂血症 21.6%、BMI25 以上の肥満者は 22.1% あった。睡眠呼吸障害のアンケートでは、「いびき有り」は全体の 55.3%にあり、そのうち、「常習性いびき」は 10.6%であった。いびき有りは男性 63.3%、女性 53.8%であり、常習性いびきは男性 17.6%女性 7.2%で男性優位であった。常習性いびきと昼間の眠気のある睡眠時無呼吸を疑う例は全体の 2.4%にみられた。検診項目との検討では、いびきの程度が強いほど BMI が高く、血圧も高かった。中壮年群では常習性いびきのある群で収縮期・拡張期血圧が高く、BMIも高かった。「常習性いびき」が中壮年群では生活習慣病、特に肥満・高血圧を示す重要な症候であることを示した。

11). 閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)が高血圧の独立危険因子であるかに関する多重ロジスティック回帰分析および肥満、低酸素血症との関連について

中野 博 (国立療養所南福岡病院 呼吸器内科 医長)

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者における高血圧症の合併の実態を明らかにすることを目的として、睡眠呼吸障害外来を受診し睡眠ポリグラフを受けた患者を対象に血圧とOSASの諸指標との関連を

横断的に検討した。その結果高血圧の合併頻度はOSASの重症度別に正常、軽症、中等症、重症でそれぞれ、18%、39%、54%、61%であり、OSAS 群での頻度は欧米の報告と同等以上であった。多重ロジスティック回帰分析の結果、OSAS と高血圧との関係は年齢、性、肥満などの交絡因子の影響を除外しても認められ、本邦においてもOSASは高血圧の重要なリスク因子であることを明らかにした。さらに肥満がOSASの病態に及ぼす影響を明らかにするために、中等症以上のOSAS患者において、肥満とOSASの諸指標との関係を検討した。その結果、肥満 OSAS と非肥満 OSAS とで自覚症状には差がないが、肥満 OSAS では無呼吸イベントにおける動脈血酸素飽和度の低下速度が著しく、そのため低酸素血症が増強することを示したが、以上より、OSAS が生活習慣病のリスク因子として重要であることを明らかにした。

睡眠時無呼吸症候群(SAS)および睡眠医学に関するアンケート

該当するものを選んでください

1) 睡眠時無呼吸症候群(Sleep apnea syndrome; SAS)を知っている
a) 知っている(2へ進んでください)、b) 知らない(8へ進んでください)

2) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診断基準を知っている
a) 知っている、b) 知らない

3) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)の検査方法を知っている
a) 知っている、b) 知らない

4) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)の重症度の指標を知っている
a) 知っている、b) 知らない

5) 次の指標のうちわかるものについて○をつけてください。
a) 無呼吸低呼吸指数(AHI)、b) Epworth Sleepiness Scale(ESS)、
c) $DI_{90\%}$ 、 d) 覚醒反応指数(arousal index)、 e) nadir SaO_2 、
f) 総睡眠時間、 g) 徐波睡眠期

6) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)の症状と思うものについて○をつけてください
(複数回答可)。
a) 日中の眠気、 b) 習慣性のいびき、 c) 夜間頻尿、 d) 早朝の頭痛、
e) 認知能力の低下、 f) 傾眠傾向、 g) 筋攣縮、 h) チアノーゼ、
i) 赤血球増多症、 j) 人格変化、 k) 高血圧、 l) 性的能力低下、
m) 肺高血圧、 n) 夜間異常体動

7) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)の治療を知っている
a) 知っている、b) 知らない

8) SAS治療のうち第一選択となる治療について○をつけてください。
a) 減量、b) UPPP、耳鼻科手術、c) 酸素投与、
d) 薬物療法(ダイアモックスほか)、e) 鼻陽圧持続呼吸法(nCPAP)、
f) 歯科口腔装具(スリープスプリント)、g) その他の治療

9) 鼻陽圧持続呼吸法 (nCPAP) による治療が睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の治療として保健適応であることを知っている

a) 知っている、b) 知らない

10) 睡眠時無呼吸症候群は生活習慣病と関連があると思いますか？

a) 密接な関連がある、b) ある程度は関連がある、
c) 余り関連はない、d) 全く関連がない

11) 睡眠時無呼吸症候群は下記の疾患や症状と関連があると思いますか？
関連があると思うものについて○をつけてください(複数回答可)。

a) 高血圧、 b) 不整脈、 c) 心不全、 d) 脳梗塞、 e) 心筋梗塞、
f) 糖尿病、 g) 交通事故、 h) 内臓型肥満、 i) 皮下脂肪型肥満、
j) インスリン抵抗性、k) 炎症性サイトカイン、l) 自律神経異常

12) 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診断施設、スリープセンターが病院内または診療施設内にある。

a) ある、b) ない

先生の専門科目をお答えください。

() 科

お忙しいところ、ご協力誠にありがとうございました。

厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)

**「睡眠時無呼吸症候群(SAS)の治療が高血圧および
高血圧による臓器障害進展阻止に及ぼす効果の臨床的研究」**

研究班 班長

国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 助教授

寺本信嗣

分担研究報告書(1)

「睡眠時無呼吸症候群患者における血管内皮障害の指標としての安定型一酸化窒素代謝産物(NOX)濃度測定の意義と酸素療法、経鼻持続気道陽圧呼吸法のNOX濃度に与える効果の検討」

主任研究者 寺本信嗣 国際医療福祉大学 保健学部 助教授

研究要旨

- 1) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者において酸素療法、経鼻持続気道陽圧呼吸(nCPAP)治療が血中NOX濃度に与える効果を検討した。
- 2) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者では血管内皮弛緩性物質であるNOの産生の指標となる血中NOX濃度が無呼吸のない肥満対照患者に比べ低下していた。このOSAS患者のNOX濃度の低下は、酸素療法、nCPAP治療のいずれによっても改善した。nCPAP治療は、OSAS患者のNOX濃度を対照患者と同等までに改善させたのに対し、酸素療法では、NOX濃度の上昇を認めたものの、対照患者に比し、以前低値であった。
- 3) 酸素療法のみでも、OSAS患者のNOX濃度異常を部分的に改善することから、無呼吸に伴う低酸素血症がNO_x産生低下のメカニズムの一部に関与しているものと考えられた。さらに、低酸素血症と共に無呼吸自体も消失させるnCPAP治療が、NOX濃度を正常まで、回復させたことは、低酸素の治療ではなく、無呼吸自体の治療をnCPAPによって行うことが血管内皮障害の改善、および予防に不可欠であることを示唆した。

A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者では心血管合併症が高頻度に生じ、予後にも影響を与えることが報告されているが、その詳細なメカニズムは必ずしも明らかではない。近年同定された血管内皮弛緩性物質である一酸化窒素(NO)は、血管拡張性反応によって血圧上昇を抑え、その測定は、血管内皮障害の指標として有用であることが報告されている(N Engl J Med 1995;333:214-221)。さらに、NOの産生低下は動脈硬化、高血圧の重要なリスクであることが報告されている(Circulation 1994;89:2035-2040)。また、OSAS患者にみられる肺高血圧症にNOX産生の低下が関わ

ることが示唆されている(Thorax.1997, 52:1051-1055)。そこで、本研究では、NOの産生の指標となる血中安定代謝産物NOX濃度をOSAS患者と無呼吸のない肥満患者に比べて検討した。また、このNOX濃度の変化の意義を検討する目的に、OSAS治療である酸素療法、経鼻持続気道陽圧呼吸(nCPAP)治療がNOX濃度に与える効果を検討した。

B. 研究方法

対象と方法: OSAS患者24例(BMI 34±2、無呼吸指数 48±9)について、治療前、治療後に一酸化窒素の安定化合物である窒素

酸化物 NOx 測定を行い治療効果との関係検討した。治療は酸素療法または、nCPAP 治療を各 1 週間行い、1 週間後の早朝 8 時と就眠前 20 時に末梢静脈血採血を行った。NOx 測定は Griess 方法によった (Clin. Chim. Acta 2001, 301: 169-179)。

測定値は、平均値±標準誤差で示した。

C. 研究結果

Table 1 Demographic and anthropometric data

	OSAS	CTRL
number of subjects	24	24
male:female	19:5	20:4
Age (years old)	54.2±3.6	53.2±3.6
Height (cm)	164±6	162±5
Weight (kg)	78±6	75±6
BMI (Wt/(Ht) ²)	29.0±1.6	28.6±1.7
FVC (L)	2.82±0.26	2.82±0.22
FEV ₁ (L)	2.42±0.12	2.42±0.11
FEV ₁ /FVC (%)	54.2±5.6	54.2±5.6
PaO ₂ (mmHg)	68.2±2.1	70.2±1.8
PaCO ₂ (mmHg)	42.2±1.3	41.8±1.2
SBP (mmHg)	138±4.8	132±4.6
DBP (mmHg)	74±2.4	73±2.2

Data were presented as mean±SD.

OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; CTRL, control subjects without OSAS;

BMI, body mass index.; FVC forced vital capacity (L); FEV₁, forced expiratory volume in one second(L); PaO₂ arterial pressure of oxygen; PaCO₂ arterial pressure of carbon dioxide; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure;

1)血中 NOx 濃度は、OSAS 群で肥満対象群に比べ有意に低値であった。早朝採血の NOx濃度は治療前で低く(35.6±5.3 μ M)、酸素療法後(58.8±7.3 μ M)、nCPAP 治療

後(72.6±4.3 μ M)に改善した。

Table 2 Effects of the supplementation of oxygen or compressed air on the numbers of apneas and arterial oxygen desaturation in OSAS patients and control subjects

Supplementation	OSAS			CTRL		
	non	air	oxygen	non	air	oxygen
number of subjects	24			24		
AHI (/hour)	39.±5*	36±6*	36±6*	2±1	2±2	2±2
BaseSao ₂ (%)	95±2	96±1	95±2	95±2	97±2	96±2
Nadir Sao ₂ (%)	70±8*	90±3#	73±4	93±2	95±2	93±1
N of 4%desat	264±5*	28±6#	246±7*	4±2	2±2	3±2

Data were presented as mean±SD.

2) この NOx濃度は酸素療法後有意に改善したが、空気投与によっては変化がみられなかった。睡眠時無呼吸に関連する指標についても無呼吸数(AHI)、夜間の動脈血酸素飽和度の最低値について、酸素投与によって著明に改善したが、空気投与では有意の変化はみられなかった (Table 3, figure 1)。

Table 3 Serum concentration of NOx before and after sleep studies

Supplementation	OSAS			CTRL		
	non	air	oxygen	non	air	oxygen
Before sleep (μ M)	43±6*	44±6*	65±6.#	79±7	78±5	80±4
After sleep (μ M)	35±5*	37±5*	58±7#	72±4	75±5	73±4

Data were presented as mean±SD.

Air: 1-2 ml/min of compressed air was administered during night via nasal prong in for a week, Oxygen: a week oxygen administration (1-2L/min) during night via nasal prong

*p<0.01 compared with the same value of CTRL,

#p<0.01 compared with the same value without air/oxygen supplementation

(figure 1)

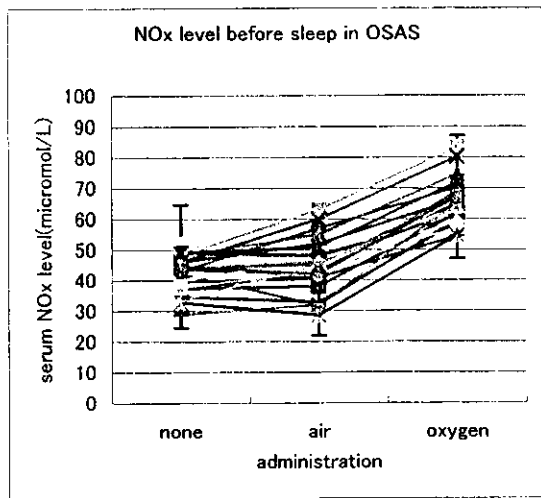
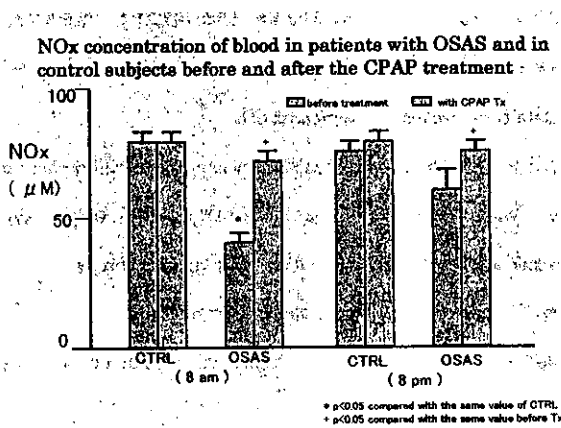


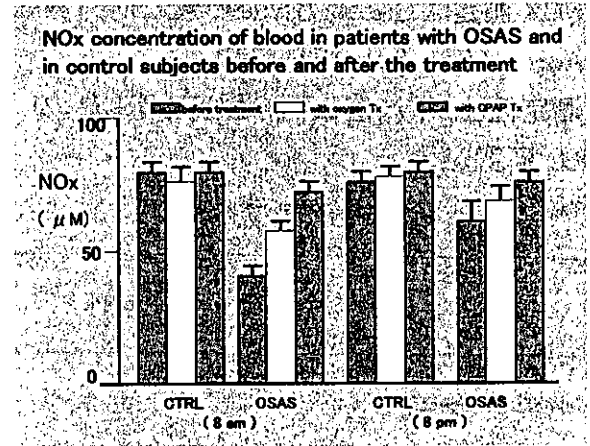
Table 4
Relationships between the serum level of NOx and other variables

	p	r
HI (/hour)	(-)	
Baseline Sao ₂ (%)	(-)	
Nadir Sao ₂ (%)	0.05	r = -0.357
N of 4% desaturation	0.01	r = -0.401
Systolic BP	(-)	
Diastolic BP	(-)	

NOx 濃度と他の指標との関連を検討すると収縮期血圧、拡張期血圧との相関はなく、夜間の動脈血酸素飽和度の最低値、有意の酸素飽和度低下の回数と相関がみられた。



さらに nCPAP 治療後には血清 NOx 濃度は CTRL 群と差がないところまで改善した。酸素療法と nCPAP 治療とを比べる



と nCPAP 治療のほうが、NOx 濃度の改善が大きかった。

考察

睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者における血管内皮障害の指標としての安定型一酸化窒素代謝産物 (NOx) 濃度を測定した。その結果、OSAS では、特に早朝時の NOx の低下がみられることが判明した。そこで NOx 産生低下に対して OSAS の治療が影響を与えるかを検討した。この OSAS 患者の NOx 濃度の低下は、酸素療法、nCPAP 治療のいずれによっても改善した。しかし、nCPAP 治療は、OSAS 患者の NOx 濃度を対照患者と同等までに改善させたのに対し、酸素療法では、NOx 濃度の上昇を認めたものの、対照患者に比し、以前低値であった。酸素療法が、NOx 濃度を部分的に改善することから、無呼吸に伴う低酸素血症が NOx 産生低下のメカニズムの一部に関与していると考えられた。そこで、この改善が、鼻腔への気体の投与の影響でないことを確認する目的に、経鼻的に空気を投与した場合の NOx 濃度の変化を検討したが、変化はみられなかった。さらに、各種パラメータとの相関を検討すると、低酸素血症の

指標である夜間動脈血酸素飽和度の最低値、有意の酸素飽和度低下の回数と相関がみられた。従って、NO_x産生低下のメカニズムの一部に低酸素血症が関与していると考えられる。しかし、低酸素血症と共に無呼吸自体も消失させるnCPAP治療によって初めてNO_x濃度を正常まで回復させたことは、低酸素の治療のみでは血管内皮障害の予防には必ずしも十分でなく、無呼吸自体の治療をnCPAPで行うことが血管内皮障害の改善、および予防に必用と考えられた。

結論

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者において酸素療法、経鼻持続気道陽圧呼吸(nCPAP)治療が血中NO_x濃度に与える効果を検討した。

OSAS患者では血管内皮弛緩性物質であるNOの産生指標となる血中NO_x濃度が低下していた。nCPAP治療は、OSAS患者のNO_x濃度を対照患者と同等までに改善させたのに対し、酸素療法では、NO_x濃度の改善は不十分であった。したがって、無呼吸に伴う低酸素血症がNO_x産生低下のメカニズムの一部に関与しているものと考えられたが、低酸素血症のみならず無呼吸自体も改善させるnCPAP治療が、NO_x濃度を正常まで、回復させたことは、低酸素治療ではなく、無呼吸治療をnCPAPによって行うことが血管内皮障害の改善に不可欠であることを示した。

研究発表

論文発表

- 1) Teramoto S, Matsuse T, Fukuchi Y. Clinical significance of nocturnal oximeter monitoring for detection of sleep apnea syndrome in the elderly. *Sleep Med.* 2002; 3: 67-71.
- 2) Kume H, Teramoto S, Isurugi K. In-vivo dedifferentiation of keratinocytes to epidermal stem

cells. *Lancet.* 2002;359(9305):528-9.

- 3) Teramoto S, Ishii T, Matsuse T. Genetic susceptibility to tobacco smoke toxicity and COPD. *Gerontol. Geriatr. Int.* 2002; 2: 1-7.
- 4) Teramoto S, Matsuse T, Fukuchi Y. Public knowledge and experiences with antibiotic use for acute bronchitis. *Am J Med.* 2001;110: 243-244.
- 5) Teramoto S, Fukuchi Y. Antihypertensive drugs in Japan. *Lancet* 2001; 357:720-721.
- 6) Teramoto S, Fukuchi Y. Thick mucus hypothesis in cystic fibrosis. *Lancet.* 2001;357:1203-1204.
- 7) Teramoto S, Ishii T, Matsuse T. Central sleep apnoeas in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet.* 2001; 358: 70-71.
- 8) Teramoto S, Ishii T, Matsuse T. Variables pertinent to the efficiency of AAV vectors mediated gene transfer to human vascular endothelial cells. *Hypertens Res* 2001; 24: 437-443.
- 9) Teramoto S The role of NF- κ B activation in airway inflammation and COPD. *Chest* 2001;119:1294-1295.
- 10) Teramoto S No association of tumor necrosis factor- α gene polymorphism and COPD. *Chest* 2001;119:315-316.
- 11) Teramoto S, Kume H, Matsuse T. The risk of the future cardiovascular diseases in the patients with OSAS is associated with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2001; 17: 573-574.
- 12) Teramoto S, Kume H, Matsuse T. EBM in the treatment of hypertension in older patients. *J Gen Intern Med.* 2001; 16: 348.
- 13) Morio Y, Teramoto S, Oka T, Fukuchi Y. Distal airspace enlargement in the Fawn-Hooded rat: Influences of aging and alveolar wall destruction. *Respiration.* 2001; 68:78-86.
- 14) Kume H, Teramoto S, Bilateral testicular tumour in neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2001;357:395-396.

- 15) Ishii T, Matsuse T, Igarashi H, Masuda M, Teramoto S, Ouchi Y. Tobacco smoke reduces viability in human lung fibroblasts: protective effect of glutathione S-transferase P1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L1189-L1195.
- 16) Takeda N, Ihn H, Teramoto S. Markedly increased levels of IL-6 and CA125 in pleural fluid of an elderly person with overlap syndrome of systemic sclerosis and SLE. *Age Ageing*. 2001; 30: 171.
- 17) Teramoto S, Ishii T, Matsuse T. Chronic cough, sleep apnea, and GERD. *Chest* 2001;120: 1036-1037.
- 18) Teramoto S, Fukuchi Y. Senile lung and animal models. *Recent Res. Devel. Resp. Crit. Care Med.* 2001;1 :13-18.
- 19) Teramoto S. Environmental lung disease in the elderly. *Internal Medicine* 2001; 17:8-15
- 20) Teramoto S, Ishii T, Matsuse T. Pitfalls of new long-term care insurance in Japan. *Lancet* 2001; 358:1016.
- 21) Ishii T, Keicho N, Teramoto S, Azuma A, Fukuchi Y, Ouchi Y, Matsuse T. Association of Gc-globulin variation with susceptibility to COPD and diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J.* 2001; 18: 753-757.
- 22) Teramoto S, Ishii T, Matsuse T. Relationship between swallowing function and gas exchange during day and night in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Dysphagia* 2001;16: 249-253.
- 23) Kume H, Teramoto S, Kurimoto S, Isurugi K, Kitamura T. 'False' pheochromocytoma with hypernoradrenalinuria. *Brit J Urol Int.* 2001; 88: 803.
- 24) Teramoto S, Ishii T, Matsuse T, Fukuchi Y. Use of a new tool and detection of aspiration in decision-making for safe feeding after stroke. *Age Ageing* 2001; 30: 527-530.
- 25) Teramoto S, Kume H, Ishii T, Matsuse T, Inoue Y. ACE gene polymorphism and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur Respir J.* 2001; 18:1077-1078
- 26) Teramoto S, Ishii T, Matsuse T. Chronic obstructive pulmonary disease and gene polymorphisms. *Recent Res. Devel. Resp. Crit. Care Med.* 2001;1 :39-47.
- 27) Kume H, Takahashi S, Teramoto S, Isurugi K. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *Brit J Urol Int.* 2001; 88: 804.
- 28) 寺本信嗣. 睡眠時無呼吸症候群患者の嚥下機能異常と血液ガスの関連. 呼吸 20:518-522, 2001
- 29) 寺本信嗣. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における経鼻持続陽圧呼吸法の生活の質への効果. 日本胸部臨床 20:518-522, 2001
- 30) 寺本信嗣. 高齢 COPD 患者における吸入抗コリン薬の肺機能および生活の質に及ぼす効果. 日本老年医学会誌 38:519-522, 2001
- 31) 石井健男、慶長直人、寺本信嗣、福地義之助、大内尉義、松瀬 健:NADPH/NADH oxidase の遺伝子多型とびまん性汎細気管支炎(DPB)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)との関連についての検討. 日本呼吸器学会誌 39:328-331,2001.
- 32) 寺本信嗣. 嚥下反射の加齢変化の検討. 日本胸部臨床 61:58-63, 2002
- 33) 寺本信嗣. 遺伝性呼吸器疾患へのアプローチ. 呼吸と循環 49:143-148,2001
- 34) 寺本信嗣. 胸痛の診かた、呼吸器疾患. 診断と治療 89:940-944,2001
- 35) 寺本信嗣. 老人性肺炎の特徴. 呼吸 18: 899-905,2001
- 36) 寺本信嗣. 肥満と睡眠障害. クリニカ 28: 209-216,2001
- 37) 寺本信嗣. 緊張性気胸. 臨床医 27: 2124-2126,2001
- 38) 寺本信嗣. グルタチオンSトランスフェラーゼP1 ノックアウトマウス. 分子呼吸器病学 5:442-447,2001
- 39) 寺本信嗣. 高齢者感染症の成立の背景因子. 化学療法の領域 18:187-192,2002