

また病態につき検討するため、各種の指標と AHI との相関につきしらべたところ、BMI、収縮期及び拡張期血圧、%SpO₂ < 90 の時間について、AHI との相関が見られ、ESS と AHI との相関は見られなかった。この結果は AHI > 20 にて同様の解析を行い ESS とのみ相関が得られたとする高崎らの報告（高崎 雄司他。日呼吸会誌 1998；36：53-60.）とは異なっているが欧米においては関連があるものと認識されており（Bradley TD et al. Med Clin North Am 1985；69：1169-1185.）、症例数を増やした上で本研究の結果につき確認していく必要があると思われる。

今回の検討にて nCPAP、口腔内装具などを用いた治療により呼吸状態、血圧、昼間時傾眠について治療効果があることが示唆された。Cistulli ら（Cistulli PA, Sullivan CE：Pathophysiology of sleep apnea. In Saunders NA & Sullivan CE (eds.) Sleep and Breathing, 2nd ed., Dekker, New York, 1994, pp 405—448.）によれば、SAS にて障害される化学受容体の機能が nCPAP 療法により改善し、高炭酸ガス換気応答曲線は左方に偏位し治療効果を生じると考えられており、病態解明の観点から炭酸ガス換気応答の指標と AHI との相関もデータを集積し解析の必要があると考えられる。

E 結論

以上より、今回の検討にて nCPAP、口腔内装具などを用いた治療は本邦の SAS 患者について呼吸状態、血圧、昼間時傾眠に関し治療効果を有することが示唆された。

F 健康危険情報 特になし

G 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H 知的財産の出願・登録情報

(予定を含む。)

3. 特許取得 特になし
4. 実用新案登録 特になし
5. その他

分担研究報告書 (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 神戸大学医学部総合診療部 助教授

研究要旨

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、超音波を用いた非侵襲的方法である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 \pm SE))と、対照として健常者 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(年齢 37.6 ± 1.8 歳(平均 \pm SE))と、年齢をマッチさせた健常男性 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関連因子であることが示された。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。今後、多数症例の解析ならびに SAS に対する各種治療により血管機能の変動を観察したい。

A. 研究目的

高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙習慣は明らかな動脈硬化危険因子である。睡眠時無呼吸症候群(SAS)は高血圧のほか、高脂血症、耐糖能異常や糖尿病、肥満といった病態を高頻度に合併する。その結果、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患を併発する。動脈硬化を未然に予防し、動脈硬化の進行を抑えることは SAS 患者の临床上の重要な課題と考えられている。

近年、動脈血管を内張りする一層の内皮細胞が動脈硬化の発症、進展に重要な役割を果たすことが知られ、動脈硬化は血管内皮病とも考えられている。臨床的に非侵襲的方法での血管内皮機能の評価法が確立され、上腕動脈血流依存性血管拡張反応(Flow-mediated dilatation; FMD)として広く行われるようになった。

本研究では、動脈硬化危険因子と FMD の関係、ならびに肥満者での FMD の関係を内臓脂肪型肥満と皮下脂肪型肥満に分けて検討した。また少数例ではあるものの、肥満者の中で、臨床的に SAS を有すると考えられる 5 症例に関して検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象: 高血圧、高脂血症、糖尿病、現在喫煙習慣のいずれか 1 つ以上を有する症例で、顕在性の動脈硬化性疾患を有さない 101 名を対象とした。男性 45 名/女性 56 名、年齢 56.8 ± 1.0 歳(平均 \pm SE)であった。対照として年齢をマッチさせた健常者 40 名を検討した。症例の背景として高血圧 44 例、高脂血症 62 例、糖尿病 20 例、現在喫煙習慣 41 例であった。また、肥満症例での検討では、男性肥満症例 38(年齢 37.6 ± 1.8 歳(平均

±SE))と、年齢をマッチさせた健常男性 23 例を対象とした。

2)解析項目:FMD は東芝製超音波装置 SSA-270A を用い、7.5MHz の超音波プローブを用い、既報の方法にしたがって計測した。ベッド上にて十分な安静臥床後、右上腕動脈を上述の超音波プローブを用い長軸方向に血管を描出し、M、B モードにてそれぞれ流速と血管径を計測する。続いて、右前腕を血圧計マンシェットを用い250mmHgで5分間駆血を行う。5分後に駆血を瞬時に解除し、駆血解除後45-60秒後の反応性充血時の拡張血管における流速と血管径を計測する。駆血解除後15分間は安静を保ち、血管径の回復の確認を行う。確認後、内皮非依存性血管拡張反応としてニトログリセリンの舌下スプレー(Myocor spray; 0.3mg/spray)を1回噴霧し、スプレー噴霧後3-5分における同血管の流速、血管径の計測を行う。超音波画像についてはSLV-RS7(SONY)を用い、S-VHSビデオテープに録画した。計測はビデオテープに録画した画像を用い、収縮期における血管径コンプライアンスの動揺性を避けるため、同時にモニターした心電図上のR波のピークに一致させ拡張末期を用いた。上腕動脈の血管径測定には超音波画像上、同血管長軸断面における前壁、後壁の中膜、外膜の中間点であるm-lineを用い、4-6画像から求めた平均血管径を測定値として用いた。肥満者における内臓、皮下脂肪型の分類は3.75MHzの超音波プローブを用い既報の方法にしたがって計測分類した。38症例の肥満のうち23例が内臓脂肪型、15例が皮下脂肪型肥満であった。

C. 研究結果

1)高血圧、高脂血症、糖尿病、現在喫煙習慣のいずれか1つ以上を有する症例全体での

FMDは $4.8\pm 0.3\%$ であり、健常者40名のFMDは $6.7\pm 0.5\%$ であり、両者で有意な相違が認められた。また、動脈硬化危険因子の重複に伴ってFMDの低下を認めた($r=-0.38, P<0.0001$)。重回帰分析でも動脈硬化危険因子数がFMDに関与していることが判明した(partial regression coefficient $=-0.40, P=0.002$)。

2)次に、肥満者における検討では、38症例の肥満のうち23例が内臓脂肪型、15例が皮下脂肪型肥満であった。内臓脂肪型肥満者のFMDは $3.1\pm 0.4\%$ であり、皮下脂肪型肥満者のFMDは $7.9\pm 0.5\%$ であった。健常男性23例ではFMDは $8.9\pm 0.4\%$ であり内臓脂肪型肥満者のFMDは健常男性のみならず、皮下脂肪型肥満者のFMDより有意な低値を示した。肥満者の中で、臨床的にSASを有すると考えられる5症例に関して検討を行った。この5症例はすべて内臓脂肪型肥満に属し、FMDは $3.4\pm 1.4\%$ であり、内臓脂肪型肥満者のFMDと変化なかった。少数例ではあるものの、やはり健常男性のみならず、皮下脂肪型肥満者のFMDより有意な低値を示した。

D. 考察

1)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、超音波を用いた非侵襲的方法である上腕動脈血流依存性血管拡張反応(FMD)により検討した。高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙習慣の4つ動脈硬化危険因子の重複に伴ってFMDの低下を認めた。いずれか一つのみの危険因子保有では、健常群と比較して、有意な差は認められなかった。SASでは高血圧の合併が指摘されているものの、他の危険因子も十分に視野に入れる必要が指摘されたものと考えられる。比較的少数例での解析結果からは、どの危険因子がより有意にFMDに関与しているかは判明しなかった。

2) 肥満者を対象にした検討では、内臓脂肪型肥満が低いFMDを示した。また、超音波から求めた内臓脂肪蓄積の程度とFMDは逆相関することより、内臓脂肪蓄積が血管機能には悪影響を及ぼしていることが予測される。動物実験からは内臓脂肪からTNF- α などのサイトカインの産生が報告され、これらが血管機能に関与している可能性は十分にあると考えられる。また、臨床的にSASと考えられる5例では、全例が内臓脂肪型肥満であったことは興味深い。今後はより多数例での検討、ならびにSASに対する持続性陽圧呼吸(CPAP)などの介入治療によってFMDがいかに変化するか等の検討が必要と思われる。また、今回の検討ではFMDのみの血管機能を検討したが、今後は血管の硬さを検出する方法である脈波速度(Pulse Wave Velocity; PWV)や、解剖学的な早期の動脈硬化と考えられる頸動脈の内膜・中膜複合体肥厚度(Intima Media Thickness; IMT)を超音波により測定する方法等も活用したいと考えている。

E. 研究発表

論文発表

- 1) Hashimoto M, Akita H, Cerivastatin, a Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor, Improves Endothelial Function in Elderly Diabetic Patients Within 3 Days. *Circulation*. 105: e30-e31, 2002.
- 2) Hashimoto M, Kim S, Eto M, Iijima K, Ako J, Yoshizumi M, Akishita M, Kondo K, Itakura H, Hosoda K, Toba K, Ouchi Y. Effect of acute intake of red wine on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Am J Cardiol*. 88:1457-1460, 2001.
- 3) Watanabe T, Yoshizumi M, Akishita M, Eto M, Toba K, Hashimoto M, Nagano K, Liang YQ, Ohike Y, Iijima K, Sudoh N, Kim

S, Nakaoka T, Yamashita N, Ako J, Ouchi Y. Induction of nuclear orphan receptor NGFI-B gene and apoptosis in rat vascular smooth muscle cells treated with pyrrolidinedithiocarbamate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 21:1738-44, 2001.

4) Sudoh N, Toba K, Akishita M, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, Kim S, Liang YQ, Ohike Y, Watanabe T, Yamazaki I, Yoshizumi M, Eto M, Ouchi Y. Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Circulation*. 103:724-9, 2001.

5) Hashimoto M, Eto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Iijima K, Kim S, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 19:2795-2800, 1999.

6) Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, Akishita M, Ako J, Iijima K, Kim S, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Association of Coronary Risk Factors and Endothelium-Dependent Flow-Mediated Dilatation of the Brachial Artery. *Hypertens Res*. 23:233-238, 2000.

F 健康危険情報 特になし

G 知的財産の出願・登録情報

(予定を含む。)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他

分担研究報告書(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

分担研究者 前川純子 天理市立病院 副院長

研究要旨

習慣性いびきはSAS(睡眠時無呼吸症候群)のほぼ必発の症状で、SASを疑う手がかりになる症状である。いびき患者の約30%に睡眠時無呼吸が見られたという報告もある。一方、昼間の眠気はSASの症状である。昼の眠気がいびき患者からSASを判別する事は出来ないが睡眠の評価に役立つ症状である。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。998例(男324例・女674例)で年齢は40から96歳平均61±11.4歳であった。高血圧18.7%、高脂血症21.6%、BMI25以上の肥満者は22.1%であった。睡眠呼吸障害のアンケートではときどき以上のいびき有りは全対象の55.3%にあり、いつもいびき有りと激しいの常習性いびきは10.6%であった。いびき有りは男性63.3%、女性では53.8%にあり、常習性いびきは男性17.6%女性7.2%に見られ男性に頻度が有意に高かった。年代では50歳代がいびき有り67.1%と高く、70歳代からはその頻度は下がった。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%に見られた。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。40歳～64歳の中壮年群(581例)と65歳以上の老年群(417例)で比較すると不眠・昼の眠気は老年群で多かったが、常習性いびきは中壮年群の方が多く、特に中壮年男性で22.3%と多かった。中壮年群では常習性いびきのある群で収縮期・拡張期血圧とも有意に高く、BMIも有意に高かった。いびきは中壮年群では生活習慣病、特に肥満・高血圧の存在を示す指標であることが示された。

A. 研究目的

いびきは睡眠中の上気道の形状や質的变化で起こる。習慣性いびきは、閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)のほぼ必発の症状である。いびきとOSASはいくつかの疾病との関連、特に血管障害との関連が示唆されている。いびき頻度や睡眠時無呼吸症候群の頻度を検討した報告はあるが、企業従業員などのものが多い。今回、中高年一般住民のいびき・睡眠障害・昼間の眠気・朝の頭重感などアンケート調査し、一般住民でのOSAの頻度を推定する事、又いびきの有無と血圧や脂質、血糖値などのとの関連を検討し、いびきの存在が生活習慣病の手がかりと出来るか

本研究を行った。

B. 研究方法

1) 対象と方法: 対象は当院で住民基本検診を受診され、アンケートに協力された998例(男324例・女674例)である。年齢は40歳から96歳で平均年齢61±11.4歳であった。表1に対象の背景、図1に性年齢分布を示す。左カラムは男性、右カラムは女性の総数を示す。

表1. 対象の背景

	全対象(n=998)	男性(n=324)	女性(n=674)
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
年齢	61.0 ± 11.4	64.4 ± 11.4	59.4 ± 11.1
BMI(kg/m ²)	22.8 ± 3.3	23.0 ± 3.1	22.6 ± 3.4
最高血圧(mmHg)	127.4 ± 20.9	131.3 ± 20.8	125.5 ± 20.7
最低血圧(mmHg)	74.2 ± 11.9	77.1 ± 12.0	72.7 ± 11.6
総コレステロール(mg/dl)	211.4 ± 37.0	199.4 ± 36.1	217.2 ± 36.0
血糖(mg/dl)	99.3 ± 25.4	103.3 ± 33.8	97.4 ± 19.8

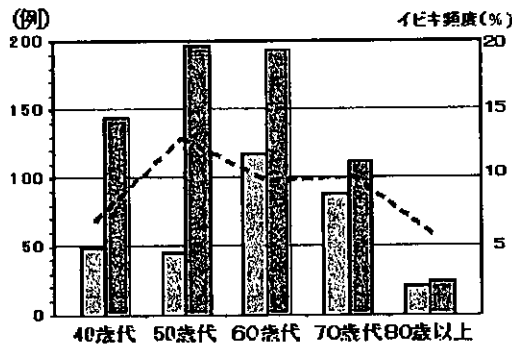


図1. 性年齢分布と年代別いびき頻度
睡眠状況、いびきの程度(なし・たまにかく・いつもかく・はげしい)、昼間の眠気、朝の頭重感などについてアンケートを行った(表2)。基本検診では、睡眠のアンケート以外に喫煙・飲酒・運動状況、既往歴、家族歴も記入して貰った。身長・体重測定、血圧測定、検尿、採血(総コレステロール・HDLコレステロール・中性脂肪・クレアチニン・GOT・GPT・γGPT・尿酸・Alp・末梢血・血糖・HbA1c)を行い、これらの結果との関係も検討した。

表2. アンケート用紙

睡眠障害
最近睡眠中に起こる様々な病気があることが知られています。睡眠中のことは観察や検査では分からないことがあります。以下の質問にお答えください。

- どのくらい寝れますか？
 何時もよく寝れる
 時々寝れないことがある
 寝れないことが多い
 何時も寝れない
- 寝物頭も飲むことがありますか？
 ①ない
 ②たまに
 ③しばしば
 ④いつも
- いびきをかきますか？
 ①かかない
 ②たまにかく
 ③いつもかく
 ④非常にはげしくかく
- 昼間眠いことがありますか？
 ①ない
 ②たまに
 ③いつも
 ④寝て困る
- 朝起きたとき、目が覚めないですか？
 ①ない
 ②少し目が重い
 ③目が重くて困る
- 睡眠中に次のような症状がありますか？
 ①息が苦しい
 ②胸が苦しい
 ③胸が痛い
 ④胸がどきどきする
 ⑤びっくりして目が覚める
 ⑥なし

2) 統計処理: 統計処理は、2群間はt検定及びカイ二乗検定、3群間以上での比較は一元配置分散分析を行い、有意差を認められた場合に Turkey 検定を行った。

C. 結果

対象となった住民は、主に市街化の進んでいる農村地区に居住している自営業や農業従事者、家庭の主婦であった。検診の結果では、随時血圧で収縮期血圧 145mmHg 以上又は拡張期血圧 90mmHg 以上とした高血圧は 18.7%、総コレステロール 240mg/dl 以上の高脂血症 21.6%、BMI25 以上の肥満は 22.1%にあった。睡眠呼吸障害のアンケートではときどき以上のいびき有りは全対象の 55.3%にあり、いつもいびき有りとは激しいいびきありの常習性いびきは 10.6%であった。いびき有りは男性 63.3%、女性では 53.8%にみられ、常習性いびきは男性 17.6%女性 7.2%にあり男性に頻度が有意に高かった。(図2)

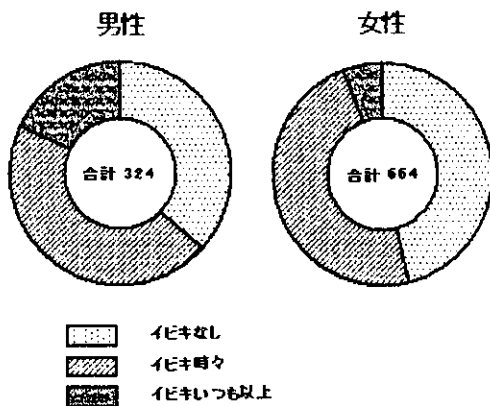


図2. 男女別のいびき頻度の割合

年代では 50 歳代がいびき有り 67.1%と高く、いつもいびきあり以上の常習性いびきも 50 歳代で 17.3%と最も多く 70 歳代からはその頻度は下がった。図1に、常習性いびきの年代別頻度を点線で示す。検診項目との検討では、全対象で検討するといびきの程度が強いほど BMI が高く(図3)、血圧も高くなる傾向があった。今回の対象ではいびきと血糖、HbA1c 等とは有意な関連はなかった。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%に見られた。40 歳～64 歳の中壮年群(581 例)と 65 歳以上の老年群(417 例)で比較すると眠れない事が多い以上の不眠は中壮年群で 6.0%老年群は 9.3%にみられ老年群で有意に多く、昼間いつも眠い以上の昼間の眠気有りはそれぞれ 10.8%、16.0%と老年群に有意に多かった。常習性いびきは中壮年群の方が多く、特に中壮年の男性では 22.3%と多かった。つまり、老年者では不眠・昼の眠気の症状は多いが、いびきは中壮年者より少なかった。中壮年群では常習性いびきのある群で収縮期・拡張期血圧とも有意に高く(図4・5)、BMIも有意に高かった。

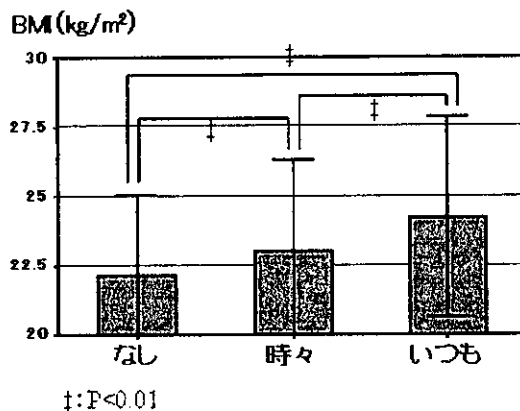


図3. 全対象のいびきとBMI

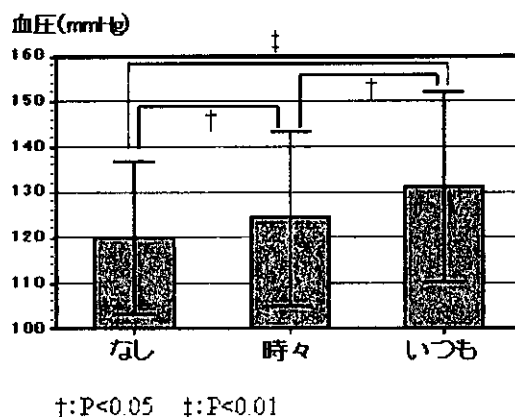


図4. 中壮年のいびきと収縮期血圧

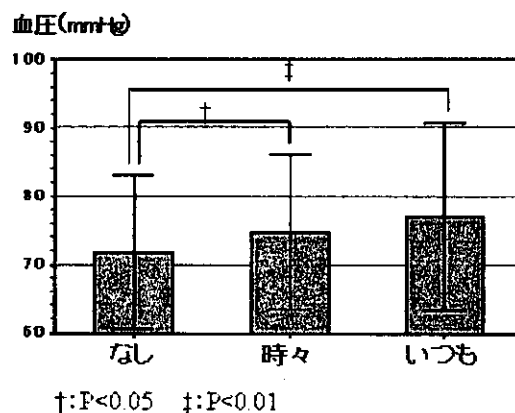


図5. 中壮年のいびきと拡張期血圧

D. 考察

習慣性いびきは、閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSA)のほぼ必発の症状である。いびきとOSAはいくつかの疾病との関連特に血管障害との関連が示唆されている。いびきのみ調査でも同様のことが報告されている。いびきの調査は、SASの頻度を推測する目的でいくつか報告されているが、企業従業員のもので、年齢も今回の検討より若年を対象にしている。いびきの有る群の肥満度はいびきの無い群より高いと今回の結果と同様の報告がされている。今回の結果では、血圧がいびきの程度に関連していることが見出されたが、いびきの程度とBMIが関連しており肥満の関与が大きいと考えられる。このアンケートによるいびきの自覚が血圧とBMIと関連していることを明確に出来たことは、いびきが中壮年者の生活習慣病、特に肥満・高血圧の存在を伺わせる指標になることが示された。今回、OSAの存在を対象で検討診断出来ていないのでこれ以上の言及は出来ないが、更に検討を行っていきたいと考えている。

また今後、年次的に対象群の調査を行って、いびきの程度や有無と予後についても検討していきたいと考えている。

E. 研究発表

論文発表

1. 山内基雄、前川純子、林 功、大西徳信、石井良子、鈴木崇浩、中野 博、成田亘啓. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者におけるいびき音圧と頻度の解析. 薬理と臨床 11: 415-421, 2001

F 健康危険情報 特になし

G 知的財産の出願・登録情報

(予定を含む。)

1. 特許取得 特になし

2. 実用新案登録 特になし

3. その他

分担研究報告書 (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

分担研究者 中野 博 国立療養所南福岡病院呼吸器科 医長

研究要旨

1) 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と考えられた。

2) 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が明らかになった。本邦では近年男性の肥満度が増大傾向にあり、肥満 OSAS が増加することが予想されるが、このことは今後、生活習慣病のリスク因子としての OSAS の重要性が高くなることを示唆している。

A. 研究目的

1) OSAS が個体に及ぼす影響は、日中過剰傾眠・QOL の低下をきたす睡眠障害としての側面と、心血管系のリスク因子としての側面の 2 つがある。従来は前者をターゲットとして治療がおこなわれてきたが、近年後者についても、OSAS が高血圧症発症の独立したリスク因子であることが証明され注目されている。しかしながらこれらの研究はいずれも欧米でおこなわれたもので、体格や疾病構造がことなる本邦でも適用されるものかどうかは若干の問題がある。とりわけ欧米の OSAS 患者は本邦の OSAS 患者と比較すると著しく肥満が高度であり、肥満が重要なリスク要因である高血圧症への OSAS の関与は異なるものである可能性がある。そこでこ

の点についての本邦でのエビデンスを得る目的で、当院睡眠外来を OSAS の疑いで受診した患者において、OSAS と高血圧との関係を肥満、年齢などの交絡因子を考慮に入れて横断的に検討した。

2) OSAS は肥満がその発症や重症化に関与する代表的な疾患の一つであるが、非肥満者にも稀ではなく、従来、日本での OSAS は欧米の報告に比べ一般に肥満が少なかった。しかし日本でも、とくに男性で肥満者が増加しつつあり、OSAS の病像は今後変化していく可能性が考えられる。そこで本検討では、肥満が OSAS に及ぼす影響について横断的に検討した。その検討の結果、肥満はとくに低酸素血症への関与が大きいことが明らかになったので、その点に焦点をあてて、OSAS にお

ける低酸素血症の要因について詳しく検討した。

B. 研究方法

1) いびき、無呼吸、日中傾眠など OSAS を疑う症状で国立療養所南福岡病院を受診し睡眠ポリグラフの施行された連続患者 273 名のうち、明らかな肺疾患を有するもの、睡眠ポリグラフ検査で良好な記録が得られなかった患者、外国人を除外した 267 名を対象とした。

計測：身長、体重を測定し Body mass index (BMI=体重/身長²) をもとめた。日中傾眠の指標として Epworth sleepiness scale (ESS) を測定した。血圧は午前中の外来受診時に 5 分以上の安静の後、座位で 2 回以上測定し、測定値が安定した最後の値を採用した。また睡眠ポリグラフのための入院時にも測定した。WHO の定義に従い、この 2 回の測定値の両方が収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上を満たす場合を高血圧症とした。また降圧薬を服用中のものは血圧値にかかわらず高血圧症とした。睡眠ポリグラフは標準的な方法で収録し、睡眠段階は R&K の国際基準により視察により判定した。無呼吸は 10 秒以上の気流停止、低呼吸は 1 回換気量 (インダクタンスプレチスモグラフで測定) が直前値の 50% 未満に減少した状態が 10 秒以上持続するものとした。無呼吸の睡眠 1 時間あたりの回数を無呼吸指数 (AI)、無呼吸と低呼吸の睡眠 1 時間あたりの合計回数を無呼吸低呼吸指数 (AHI) とした。また酸素飽和度低下の指標として、酸素飽和度 (SaO₂) が直前値から 3% 以上低下するイベント (SaO₂ dip) 回数を検査時間で除したも

のを ODI-3、酸素飽和度が 90% 未満に低下した時間を検査時間で除したものを ODT90 とした。また SaO₂ dip の底値の平均値を MNSaO₂ とした。

解析：OSAS の重症度を米国睡眠医学協会の基準により AHI 5 未満 (正常)、5 以上 15 未満 (軽症)、15 以上 30 未満 (中等症)、30 以上 (重症) の 4 群に分け、群別に高血圧症の合併頻度を調べた。全群で、高血圧症の有無を目的変数、年齢、性別、BMI、AHI を説明変数として多重ロジスティック回帰分析をおこなった。降圧薬を服用していない患者で、各因子と血圧の相関を求めるとともに、重回帰分析により、交絡因子を調整後の血圧と OSAS のパラメータとの関係を求めた。これらの統計学的解析は統計パッケージ StatFlex を用いた。

2) OSAS を疑う自覚症状のため国立療養所南福岡病院を受診し、診断のための終夜睡眠ポリグラフがおこなわれ AHI が 15/hr 以上であった患者 87 名 (男性 79 名、女性 8 名) を対象とした。

計測：自覚症状は初診時に質問紙法で調べた。日中過剰傾眠の評価は ESS を用いた。身体計測は身長、体重を測定、さらに男性 52 名では頸囲 (甲状軟骨下部)、腹囲 (臍位)、臀囲、皮脂厚 (上腕 3 頭筋上、肩甲骨下部、腹部) を計測した。これらの計測値と他のパラメータとの相関の検討に際しては、体格による差を除外するため、身長で除した値を用いた。睡眠ポリグラフは前述の方法で解析した。このほか、無呼吸に際しての酸素飽和度の低下速度の指標として、短い無呼吸 (10 ~ 20 秒) に伴う酸素飽和度の低下度 (Δ SpO₂) の平均値を各症例で求めた。

解析：まず肥満の影響を全体として知

るために、対象 BMI の中央値 27kg/m²の上下2群 (O群: BMI27以上、N群: BMI27未満) にわけ、自覚症状、および睡眠ポリグラフの諸指標について比較した。その結果で差が認められた低酸素血症の要因について明らかにするために、酸素飽和度の底値平均 (MNSaO₂)、無呼吸持続時間、SaO₂基礎値、BMI などの相互関係について検討した。また、脂肪分布の影響を知るため、詳しい身体計測がおこなわれた男性 52 名について、身体計測諸値と睡眠ポリグラフの諸指標について相関を求めた。

統計処理: 2 群間での平均値の比較は t test を、2 つの変数の相関は Spearman の順位相関係数を用いて検討した。また SaO₂ 底値とそれに関与する変数との関係については重回帰分析を使用した。

C. 研究結果

1) OSAS は高血圧との関係 高血圧合併頻度は 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% であった (表 1)。

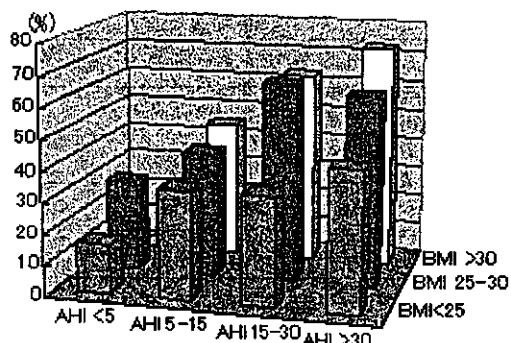


Fig. 1 Prevalence of hypertension in each AHI and BMI group

さらにこれを BMI のクラス別に分類すると、同じ BMI クラスでも、AHI が高いほど高血圧の合併率が高かった (図 1)。

表 1. OSA severity and blood pressure

AHI class	0-4.9	5-14.9	15-29.9	30-
n	44	54	54	115
%Male	66	72	89	91
Age(y.o.)	45.5±14.1	51.8±15.2	52.6±13.5	51.1±13.5
BMI	24.1±3.7	26.6±5.5	27.0±5.9	28.2±5.6
ESS	9.5±5.2	10.1±5.2	10.3±4.6	11.4±5.1
AHI(/hr)	2.3±1.6	9.4±2.9	22.6±4.6	54.5±16.8
ODT90	0.3±1.0	1.1±2.2	4.2±9.1	16.1±17.8
Hypertensive	8(18.2%)	21(38.9%)	29(53.7%)	70(60.9%)
SBP(mmHg)	120±19	133±19	134±17	136±20
DBP(mmHg)	75±13	82±13	86±14	88±13

Data are presented as mean±SD

高血圧症の有無を目的変数、年齢、性別、BMI、AHI を説明変数として、多重ロジスティック回帰分析をおこなうと、年齢、BMI、AHI がそれぞれ有意に寄与していることが明らかになった (表 2)。

表 2. Multiple logistic regression analyses for hypertension

	β (SE)	p
Gender	0.758(0.400)	0.0583
Age	0.074(0.012)	<0.0001
BMI	0.131(0.031)	<0.0001
AHI	0.015(0.006)	0.0128

降圧薬を服用していない患者で各種パラメータと、血圧値との単相関をみると (表 3)、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP) とともに AHI、ODI-3、ODT90 などとの相関が高いが、このほかに SBP では年齢、DBP では BMI との相関が高かった。いびき時間については DBP との弱い相関が認められたのみであった。

表 3. Correlation coefficients between the blood pressure and the demographic, polysomnographic parameters in patients not taking antihypertensive medication (n=197)

	SBP		DBP	
	rs	p	rs	p
Gender	0.298	<0.0001	0.377	<0.0001
Age	0.309	<0.0001	0.053	0.4558
BMI	0.24	0.0007	0.398	<0.0001
ESS	0.061	0.4062	0.183	0.0114
AHI	0.272	0.0001	0.372	<0.0001
AI	0.201	0.0074	0.304	<0.0001
ODI-3	0.294	<0.0001	0.388	<0.0001
ODT90	0.303	<0.0001	0.422	<0.0001
MNSaO2	-0.239	0.0007	-0.356	<0.0001
%Snoring	0.049	0.5104	0.168	0.0239

つぎに、重回帰分析を用いて、年齢、性、BMIの交絡因子の影響を除外した後の睡眠呼吸障害のパラメータと血圧値との相関を検討した。その結果、SBPはODT90と、DBPはAHI、ODI-3、ODT90、ESSのすべてと有意の相関を認めた(表4)。

表4. Linear regression analyses of blood pressure on measures of sleep-disordered breathing in patients not taking antihypertensive medication

	Systolic blood pressure		Diastolic blood pressure	
	β (SE)	p	β (SE)	p
AHI	0.096(0.050)	0.06	0.116(0.037)	0.002
ODI-3	0.114(0.063)	0.07	0.127(0.047)	0.008
ODT90	0.203(0.103)	0.05	0.176(0.078)	0.025
ESS	0.307(0.230)	>0.1	0.384(0.174)	0.028

2) 肥満がOSASの病像に与える影響

非肥満群(N群)と肥満群(O群)を比較すると自覚症状の強さや睡眠構築については両群間で差が無かったが、夜間のSpO₂平均値はN群よりO群で低く、SpO₂90%未満の時間比率もN群よりO群で高く、ODI-3はN群よりO群で高く、無呼吸中のSpO₂底値平均値はN群よりO群

で低値であった(表5)。すなわち低酸素血症に関連した指標は全て肥満群で増強していた。低酸素血症の決定因子を知るため、SpO₂底値平均値を目的変数、無呼吸平均持続時間、SpO₂基礎値、BMIを説明変数として重回帰分析をおこなうと、3者とも有意であり、重回帰係数は0.76であった(p<0.00001)。3者のうち、とくに無呼吸平均持続時間とBMIの影響が大きかった。なお、無呼吸平均持続時間とBMIの間には相関が無かった(r=0.123、p=0.257)。

表5. Characteristics of the subjects of non-obese (N) and obese (O) groups

	N: BMI<27		O: BMI≥27		p
	mean	SD	mean	SD	
Gender (M:F)	40	3	39	5	
Age, years	55.8	14	48	13	0.0078
BMI, kg/m ²	24.4	1.8	31.4	4.3	<0.0001
ESS	10.7	4.9	12.2	5.4	>0.1
Nocturnal urination	1.4	1.2	1.7	1.6	>0.1
Sleep efficacy, %	67.7	17	72.6	14	>0.1
%Stage1, %	16.3	16	19.3	11	>0.1
%Stage2, %	40.7	41	42.8	17	>0.1
%Stage3+4, %	0.4	1.3	1	2.5	>0.1
%Stage REM, %	10.5	6.3	9.5	5.4	>0.1
AHI, /hr	41	18	47.1	19	>0.1
Mean duration of AH, s	28.9	6.7	27.5	8.5	>0.1
Baseline SpO ₂ , %	96.7	1.3	95.9	1.6	0.0124
Mean SpO ₂ , %	95.5	1.7	93.4	3.2	<0.0002
ODT90, %	5	7.9	15	18	<0.0010
ODI-3, /hr	24.1	14	40.9	18	<0.0001
MNSpO ₂ , %	90.7	2.9	87.2	4.8	0.0001
ΔSpO ₂ , %	3.9	1.9	7.9	3	<0.0001

酸素飽和度の低下速度の指標である10~20秒の無呼吸でのSpO₂低下度(ΔSpO₂)は、SpO₂基礎値との相関は弱く

($r=0.291, p=0.0062$)、BMI と強い相関 ($r=0.724, p<0.00001$) があつた (図3)

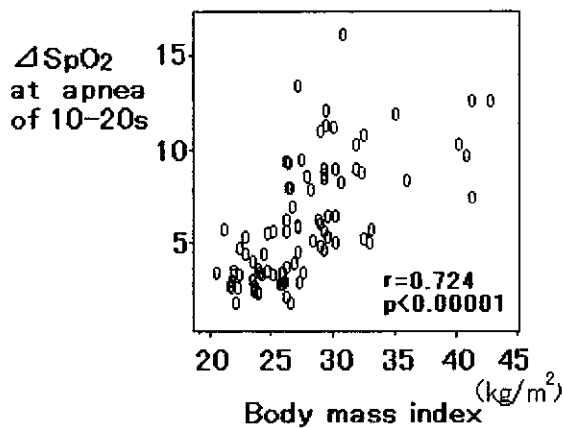


図3

AHIと脂肪分布の各指標との相関は高くは無かつたが、頸囲、腹囲、waist hip ratioはAHIと有意の相関があり、この順に相関係数が高かつた。これにたいし SpO_2 の低下速度は、各指標と比較的高い相関があり、とくに腹囲との相関が高かつた (表6)。

表6. Correlation of AHI and rate of SpO_2 fall with anthropometric parameters

	AHI		ΔSpO_2	
	rs	p	rs	p
BMI	0.234	0.086	0.65	<0.001
Waist circumference/ht	0.315	0.02	0.59	<0.001
Waist hip ratio	0.286	0.036	0.38	0.007
Skin fold thickness/ht				
abdomen	0.086	>0.1	0.48	0.001
triceps	0.118	>0.1	0.3	0.029
subscapular	0.103	>0.1	0.46	0.001
Neck circumference/ht	0.353	0.01	0.51	<0.001

D. 考察

1) 本研究の結果、日本人においても欧米での報告と同様に、OSASが高血圧の独

立した危険因子であることが明らかになった。本研究の対象は、呼吸器科単科の病院に受診した、いびき症または睡眠呼吸障害の患者であり、高血圧患者の受診機会が多い一般病院に比較すると患者層の片よりは少なく、一般住民におけるOSAS患者の実態に近いものであると考えられる。米国の地域住民を対象とした大規模な調査 (JAMA. 2000;283:1829-1836) やカナダの睡眠クリニックからの報告 (BMJ. 2000;320:479-82) の対象と比較すると、本研究の対象は同じAHI階層の比較で、年齢は同等であつたがBMIは約10%低く、低酸素血症の程度も著しく軽い傾向があつた。それにもかかわらずOSAS患者での高血圧合併率、血圧値はともにこれらの報告の対象よりも高かつた。AHI正常群では血圧値は同等であつた。すなわち、日本人では低いBMI、軽度の低酸素血症でも、睡眠呼吸障害が高血圧の要因になっている可能性が示唆された。

睡眠呼吸障害が高血圧症をきたす経路において低酸素血症が重要であることが実験的に示されている。本研究でも血圧値との単相関では低酸素血症の指標との関係が高かつた。しかしながらBMIなどの交絡因子の影響を重回帰分析により除外すると、その関係は小さくなつた。低酸素血症はBMIの影響を非常に強く受けるため、BMIによる補正は過剰になる可能性がある。BMIそのものも高血圧の重要な決定因子であることは疑いが無く、高血圧のリスク因子としての睡眠呼吸障害のスクリーニングには低酸素を評価するパルスオキシメトリーの有用性が示唆される。

2) 睡眠時無呼吸に及ぼす肥満の影響については、肥満の有無でAHIや眠気の度合いに差はなく、一方酸素飽和度の各

指標は肥満群で著しいことから、肥満は SAS に対して、睡眠分断よりも、低酸素血症を増強させる要因としての面が大きいことが示された。

肥満が低酸素血症をきたすことは既に多くの報告があり、臥床時の換気血流不均等がその主な原因と考えられている。無呼吸に伴う低酸素血症は、無呼吸前の動・静脈血酸素飽和度、肺気量、無呼吸持続時間、酸素消費量などがその決定因子であるとされている。本検討では OSAS 患者の無呼吸時の酸素飽和度の低下速度を調べ、それが BMI により強く規定されている ($r=0.72$; $p<0.00001$) ことを明確に示した点が従来の報告には無い新しい知見である。酸素飽和度の低下速度は、脂肪分布では腹部の脂肪蓄積の影響が大きかった。腹部の脂肪蓄積はとくに臥床時には機能的残気量を減少させることが推測されるので、それによる肺の酸素予備量の低下や換気血流不均等の結果としての血液の酸素飽和度の低下が大きな要因であると考えられる。

肥満の影響を脂肪分布からみた研究はすでに多くなされており、とくに頸部周囲径や咽頭周囲の脂肪分布が AHI と関連することを示した報告が多い。本検討では脂肪の分布が、酸素飽和度低下速度と AHI とに異なった影響を与えることを示した。すなわち、酸素飽和度低下速度に最も影響が大きいのは腹囲であり、体幹の皮下脂肪とも相関があるのに対し、AHI と相関するのは、頸部周囲径、続いて腹囲や、W/H 比であり、皮下脂肪との相関は無かった。腹囲や W/H 比は内臓脂肪型肥満の指標とされており、SAS と内臓脂肪型肥満の関係を示した

Shinohara らの報告に一致している。

本検討の臨床的意味は、診断面では、肥満者では無呼吸時の酸素飽和度低下速度が大きいため、パルスオキシメトリーで容易に無呼吸が検出されるが、非肥満者では検出されがたいことを示唆している。また治療面では、体重が減量すれば、酸素飽和度低下速度が減少し、少なくとも夜間の低酸素ストレスが緩和することが期待される。このことは鼻 CPAP 療法施行中においても、多くの患者で CPAP 非使用の睡眠時間帯が存在することから重要と考えられる。

結論

1) 日本人でも、欧米での報告と同様に、OSAS が高血圧の独立した危険因子であることが明らかになった。

2) 肥満は OSAS に対して、無呼吸時の酸素飽和度低下速度を高めることにより、低酸素血症を増強させることが示された。

E. 研究発表

論文発表

宋以信、中野博、池田東吾、岩永知秋、西間三馨：肥満が睡眠時無呼吸症候群に与える影響—とくに低酸素血症への影響について—

日呼吸会誌. 39:650-655, 2001

F 健康危険情報 特になし

G 知的財産の出願・登録情報 (予定を含む。)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他

— 研究成果の刊行に関する一覧表 —

英文原著

主任研究者

寺本信嗣

- 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 chronic obstructive pulmonary disease. *Gerontol. Geriatr. Int.* 2002; 2: 1-7.
- 4) Teramoto S, Matsuse T, Fukuchi Y. Public knowledge, attitudes, and experiences with antibiotic use for acute bronchitis. *Am J Med.* 2001;110: 243-244.
- 5) Teramoto S, Kume H, Fukuchi Y. Antihypertensive drugs in Japan. *Lancet* 2001; 357:720-721.
- 6) Teramoto S, Kume H, 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 adeno-associated virus (AAV) vectors mediated gene transfer to human vascular endothelial cells. *Hypertens Res* 2001; 24: 437-443.
- 9) Teramoto S, Kume H. The role of nuclear factor-kappa B activation in airway inflammation following adenovirus infection and COPD. *Chest* 2001;119:1294-1295.
- 10) Teramoto S, Ishii T. No association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism and copd in Caucasian smokers and Japanese smokers. *Chest* 2001;119:315-316.
- 11) Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Fukucih Y. The risk of the future cardiovascular diseases in the patients with OSAS is dependently or independently associated with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2001; 17: 573-574.
- 12) Teramoto S, Kume H, Matsuse T. Evidence-based medicine (EBM) in the treatment of hypertension in older patients. *J Gen Intern Med.* 2001; 16: 348.
- 13) Morio Y, Muramatsu M, Takahashi K, 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, Tachikawa T, Teramoto S, Isurugi K, Kitamura T 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 systemic lupus erythematosus. *Age Ageing* 2001; 30: 171.
- 17) Herr J, Teramoto S, Ishii T, Matsuse T. Chronic cough, sleep apnea, and gastroesophageal reflux disease *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, Matsuse T. Environmental lung disease in the elderly. *Internal Medicine (Thailand)*. 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, Kudoh S, 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, Minowada 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, Smithard DG, Smith HA, Lee SH, Connolly MJ. 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. Angiotension I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur Respir J* 2001; 18:1077–1078
- 26) 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.

分担研究者

秋下雅弘

- 27) Akishita M, Shirakami G, Iwai M, Wu L, Aoki M, Zhang L, Toba K, Horiuchi M. Angiotensin converting enzyme inhibitor restrains inflammation-induced vascular injury in mice. *J Hypertens*. 2001;19:1083–1088.

- 28) Akishita M, Toba K, Ouchi Y, Ngano K. Adverse drug reactions in older people with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1-2.
- 29) Akishita M, Mizukawa S, Ohni M, Toba K, Yamaguchi J. Geographical association of longevity and hospitalization in Japanese women. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:201-203.
- 30) Takeda-Matsubara Y, Nakagami H, Iwai M, Cui TX, Shiuchi T, Akishita M, Nahmias C, Ito M, Horiuchi M. Estrogen activates phosphatases and antagonizes growth-promoting effect of angiotensin II. *Hypertension* 2002;50:201-203.
- 31) Wu L, Iwai M, Nakagami H, Chen R, Suzuki J, Akishita M, de Gasparo M, Horiuchi M. Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling in angiotensin II type 2 receptor null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 49-54
- 32) Wu L, Iwai M, Nakagami H, Li Z, Chen R, Suzuki J, Akishita M, de Gasparo M, Horiuchi M. Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury. *Circulation.* 2001;104: 2716-21.
- 33) Watanabe T, Yoshizumi M, Akishita M, Eto M, Toba K, Hashimoto M, Nagano K, Liang YQ, Ohike Y, Iijima K, Sudoh N, Kim S, Nakaoka T, Yamashita N, Ako J, Ouchi Y. Induction of nuclear orphan receptor NGFI-B gene and apoptosis in rat vascular smooth muscle cells treated with pyrrolidinedithiocarbamate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:1738-44.
- 34) Watanabe T, Kim S, Akishita M, Kario K, Sekiguchi H, Fujikawa H, Mitsuhashi T, Ouchi Y, Shimada K. Circadian variation of autonomic nervous activity in patients with multivessel coronary spasm. *Jpn Circ J.* 2001; 65: 593-8.
- 35) Sudoh N, Toba K, Akishita M, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, Kim S, Liang YQ, Ohike Y, Watanabe T, Yamazaki I, Yoshizumi M, Eto M, Ouchi Y. Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Circulation.* 2001;103:724-729.

井上雄一

- 36) Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Kamei Y, Katoh M, Watanabe T, Sekimoto M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Ozeki Y, Sugishita M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Nagase T, Ozaki N, Ohara O, Ishida N, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T: Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *European Molecular Biology Organization* 2: 342-346, 2001
- 37) Kanbayashi T, Inoue Y, Chiba S, Aizawa R, Saito Y, Tsukamoto H, Fujii Y, Nishino S, Shimizu T. CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Sleep Res.* 2002; 11: 91-93.
- 38) Kamba M, Inoue Y, Higami S, Suto Y, Ogawa T, Chen W. Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 71: 334-339.

39) Shimizu O, Inoue Y, Takada K, Nanba K, Arai H. Aggregated occurrence of sleep apnea syndrome in a family. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 55:253–254.

40) Inoue Y, Nanba K, Hazama G, Takata K, Arai H. Long-term follow-up study on patients with sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;55:245–246.

41) Inoue Y, Nanba K, Kojima K, Mitani H, Arai AH. P300 abnormalities in patients with severe sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; ;55: :247–8.

高橋康郎

42) Takahashi Y, Hohjoh H, Matsuura K. Predisposing factors in delayed sleep phase syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000; 54:356–358.

43) Kanbayashi T, Goto A, Hishikawa Y, Takahashi Y, Saito Y, Ogawa Y, Sugawara J, Takada G, Shimizu T. Hypersomnia due to acute disseminated encephalomyelitis in a 5-year-old girl. *Sleep Med.* 2001; 2: 347–350.

松瀬 健

44) Hashiba T, Suzuki M, Nagashima Y, Suzuki S, Inoue S, Tsuburai T, Matsuse T, Ishigatubo Y. Adenovirus-mediated transfer of heme oxygenase-1 cDNA attenuates severe lung injury induced by the influenza virus in mice. *Gene Ther.* 2001;8:1499–1507.

45) Inoue S, Suzuki M, Nagashima Y, Suzuki S, Hashiba T, Tsuburai T, Ikehara K, Matsuse T, Ishigatubo Y. Transfer of heme oxygenase 1 cDNA by a replication-deficient adenovirus enhances interleukin 10 production from alveolar macrophages that attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Hum Gene Ther.* 2001;12:967–979.

橋本正良

46) Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, Hosoi T, Toba K, Kozaki K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. *Menopause.* 2002; 9: :58–64.

47) Hashimoto M, Kim S, Eto M, Iijima K, Ako J, Yoshizumi M, Akishita M, Kondo K, Itakura H, Hosoda K, Toba K, Ouchi Y. Effect of acute intake of red wine on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 1457–60.

和文原著

主任研究者

寺本信嗣

48) 寺本信嗣. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における嚥下機能異常と血液ガスの関連. 呼吸 20:518–522, 2001

- 49) 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
- 50) 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
- 51) 石井健男、慶長直人、寺本信嗣、吾妻良太、工藤翔二、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.
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 寺本信嗣. 胸痛の診かた、呼吸器疾患. 診断と治療 89:940-944,2001
- 55) 寺本信嗣. 老人性肺炎の特徴. 呼吸 18: 899-905,2001
- 56) 寺本信嗣. 肥満と睡眠障害. クリニカ 28: 209-216,2001
- 57) 寺本信嗣. 緊張性気胸. 臨床医 27: 2124-2126,2001
- 58) 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
- 59) 寺本信嗣. 高齢者感染症の成立の背景因子、易感染性のメカニズム. 化学療法の領域 18:187-192,2002

分担研究者

櫻井 滋

- 60) 櫻井 滋. 睡眠時無呼吸症候群—睡眠に伴う呼吸不全—. 治療増刊号 83. p435-440. 2001
- 61) 櫻井 滋. 睡眠呼吸障害関連疾患. 櫻井 滋. 呼吸と循環 49(11). p1079-1083. 2001
- 62) 西島嗣生、櫻井 滋、井上洋西. 睡眠時無呼吸症候群患者における血清オレキシンA様免疫活性測定の意味—睡眠障害の新しい重症度指標としての可能性—. 呼吸21(2):175-180, 2002.

岡田吉隆

- 63) 岡田吉隆. [CT の読みかた]血管. 臨床医 27(1):122-127, 2001.
- 64) 岡田吉隆. [CT の読みかた] 急性腹症. 臨床医 27(2):291-295, 2001.
- 65) 岡田吉隆. [CT の読みかた] 全身疾患と腹部 CT. 臨床医 27(3):439-444, 2001.

66) 岡田吉隆. [CTの読みかた] 最近のCTの進歩. 臨床医 27(4):597-602, 2001.

67) 佐藤哲也、井上康一、高 誠勉、杉田輝地、安達英夫 岡田吉隆、本田育子、小林善宗、井上正人. 子宮筋腫および子宮腺筋症に対する子宮動脈塞栓術(UAE)の検討—塞栓物質と臨床効果について—. 日本血管造影・インターベンショナルラジオロジー学会雑誌 16:47-54, 2001.

井上 雄一

62) 井上雄一, 難波一義, 樋上茂, 白川修一郎, 新井平伊: 高齢発症例と上気道狭窄例における睡眠時無呼吸症候群の発症—増悪過程の比較. 精神保健研究 47:77-86, 2001

63) 石田雅栄, 井上雄一, 川原隆造, 領家和男: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対する Oral appliance therapy の効果とその機序について. 日本呼吸器学会雑誌 39:559-566, 2001

64) 井上雄一: 不眠. 整形外科看護 6:310-316, 2001

65) 井上雄一: 睡眠時呼吸障害. 治療学 35:299-306, 2001

66) 山崎洋祐, 井上雄一, 白川修一郎, 新井平伊: 睡眠障害と夜間頻尿. 臨床成人病 31:255-260, 2001

67) 井上雄一: 不眠—総論. 心療内科 5:293-297, 2001

68) 井上雄一: レストレスレッグ症候群と周期性四肢運動障害. Pharma Medica 19:170-175, 2001

69) 井上雄一: 睡眠障害診断の進め方. 一般医のための睡眠臨床ガイドブック, 菱川泰夫監修, 井上雄一編集, 医学書院, 東京, pp17-34, 2001

70) 井上雄一: 睡眠時呼吸障害 —睡眠時無呼吸症候群を中心に. 一般医のための睡眠臨床ガイドブック, 菱川泰夫監修, 井上雄一編集, 医学書院, 東京, pp144-162, 2001

71) 井上雄一、山崎洋祐: REM 睡眠行動障害を合併した睡眠時パニック障害の1例. パニック障害症例集, 貝谷久宣, 不安・抑うつ臨床研究会編, 日本評論社, 東京, pp135-147, 2001

72) 井上雄一: イビキをかくので眠れない. 眠りたいけど眠れない, 堀 忠雄編, 昭和堂, 京都, pp101-132, 2001

前川純子

73) 山内基雄、前川純子、林 功、大西徳信、石井良子、鈴木崇浩、中野 博、成田亘啓. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者におけるいびき音圧と頻度の解析. 薬理と臨床 11:415-421, 2001

中野 博

74) 宗 以信、中野 博、池田東吾、岩永知秋、西間三馨. 肥満が睡眠時無呼吸症候群に与える影響—特に低酸素血症への影響について—. 日本呼吸器学会雑誌 39:650-655, 2001.