

厚生労働省効果的医療技術の確立推進臨床研究事業
分担研究報告書

睡眠時無呼吸症候群患者における超音波を用いた血管機能の変化の検討

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

睡眠時無呼吸症候群(SAS)の治療として持続気道陽圧換気(CPAP)を使用することで、血圧ならびに血管機能の変化が生じるかを、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。睡眠時無呼吸症候群(SAS)と診断され、CPAP 治療を受けた男性 12 例(年齢 52 ± 3 歳(平均 \pm SE))を対象とした。連続 5 日間の CPAP 治療の前後で FMD は有意な改善を示した。一方、CPAP 未治療群では FMD の変化は認められなかった。SAS 症例では血管内皮機能の低下が認められ、その低下は CPAP の治療により短期的には改善する可能性が示唆された。

A 研究目的

睡眠時無呼吸症候群(SAS)は高血圧のほか、高脂血症、糖尿病や耐糖能異常、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 患者の臨床上の重要な課題と考えられている。SAS の治療法としては肥満の改善といった危険因子の治療があるが、非侵襲的治療の一つとして持続気道陽圧換気(CPAP)が用いられている。CPAP により日中の眠気の消失や睡眠時無呼吸が改善することが認められているが、血圧や血管機能に及ぼす影響は知られていない。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、SAS 症例での FMD、ならびに SAS 症例に対する CPAP 治療前後での FMD の変化を検討した。

B 研究方法

1)対象 SAS が疑わしいと紹介された 17 名の男性患者で、連続 2 夜のポリソノグラフィー法により SAS と診断された 12 名を CPAP 治療対象とした。SAS 症例 12 名は年齢 52.0 ± 3.0 歳(平均 \pm SE)であった。対照として SAS 症例ではなかった 5 名を検討した。症例の背景として 12 名の内、現在喫煙習慣 6 例、高血圧にて Ca 拮抗薬服用者 3 例、ACE 阻害薬服用者 2 例、 β 遮断薬服用者 2 例、高脂血症にてスタチン服用者 2 例、フィブラート系薬服用者 1 例、糖尿病にてスルホニル尿素薬服用者 1 例であった。

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。ペ

ット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にて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。

血圧ならびに血液検査項目として血清脂質、血糖、ヘモグロビンA1c、nitrite/nitrateを測定した。また酸化の指標として、thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS)、血清および尿中F₂-isoprostane 8-iso-prostaglandin (PG)F_{2α}、血清malondialdehyde-modified (MDA)-LDLを測定した。

C 研究結果

1)12例のSAS症例のApnea IndexはCPAP前34.2±3.7、5日間のCPAP後3.4±1.0で著明に無呼吸は改善した。平均血圧はCPAP前

97±3、5日間のCPAP後94±2で変化は認められなかった。

一方、FMDはCPAP前3.3±0.3%であり、5日間のCPAP後6.8±0.3%と有意差を持って改善した。(P<0.01)。CPAP治療を行わなかった5症例のFMDは5日間で変化は無かった。

2)次に、血液検査では血清脂質、血糖に関しては、CPAP前と5日間のCPAP後に変化は無かった。nitrite/nitrate(μmol/L)はCPAP前39.1±2.5、5日間のCPAP後38.8±4.3で変化無し。TBARS(μmol/L)は、CPAP前2.6±0.2、5日間のCPAP後2.9±0.3、血清F₂-isoprostane 8-iso-prostaglandin (PG)F_{2α}(pg/ml)はCPAP前52.1±25.6、5日間のCPAP後58.0±26.9、尿中F₂-isoprostane 8-iso-prostaglandin (PG)F_{2α}(pg/mg·Cr)はCPAP前188.9±28.5、5日間のCPAP後170.7±14.7、血清MDA-LDL(U/L)はCPAP前105.2±16.3、5日間のCPAP後91.2±10.5であり、いずれのパラメータもCPAP治療前後で変化を認めなかった。

D 考察

1)SASに対するCPAP治療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。SAS患者におけるFMDは健常者のFMDに比べ低下していた。SAS症例では血管内皮機能が障害されることが確認された。これは一つにはSAS患者は高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満などの動脈硬化危険因子保持者が多いことが考えられる。しかしながら、5日間のCPAPという短期間においてFMDは有意に改善し、その間、上記危険因子の改善はほとんど無いことから、CPAPによる直接的な血管内皮機能への影響が考えられる。

SAS症例に対するCPAPでは、生体内の酸素摂取を上昇させることから、酸化または抗酸化能が変動する可能性を考慮し、幾つかのパラメータを測定した。しかしながら、今回の結果からはCPAP前後では変化が認められなかった。CPAPの期間を延ばして検討する必要があると考えられた。

肥満者を対象にした血管内皮機能の検討では、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。臨床的にSASと考えられる症例では、内臓脂肪型肥満が多い。CPAP治療がサイトカインに与える影響も無視できないと考えられる。今後は長期CPAP継続症例の検討によってFMDならびに液性因子がいかに変化するかを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、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) Liang YQ, Akishita M, Kim S, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, Ohike Y, Watanabe T, Sudoh N, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y
Estrogen receptor beta is involved in the anorectic action of estrogen Int J Obes Relat Metab Disord Int J Obes Relat Metab Disord 8 1103-9,2002

2) Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Watanabe T, Ohike Y, Son B, Yu J, Nakahara K, Ouchi Y
Red Wine Polyphenols Inhibit Vascular Smooth Muscle Cell Migration Through Two Distinct Signaling Pathways Circulation 105 2404 - 2410,2002

3) 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 9 58-64,2002

4) 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

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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

9) 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

10) Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Kozaki K, Ako J, Sugimoto N, Yoshizumi M, Toba K, Ouchi Y The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation *Int J Obes Relat Metab Disord* 22 477-84, 1998

11) Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, Sagara Y, Taketani Y, Orimo H, Ouchi Y Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle *Circulation* 92 3431-5, 1995

分担研究報告書

閉睡眠時無呼吸症候群が血圧および動脈硬化危険因子に及ぼす影響

分担研究者 前川純子天理市立病院 副院長

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群が、血圧、動脈硬化危険因子に与える影響を検討した。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。睡眠時無呼吸が重症であればあるほど、血圧が高かった。AHI30 以上では、70%が高血圧であった。無呼吸の重症度と血糖値とは、有意な相関はなかったが、OSAS 患者では耐糖能障害の頻度が高かった。また、無呼吸の重症度と高コレステロール血症との間には、相関はなかった。血圧に関与する因子として、多変量解析では、肥満、年齢とは、関係ない独立危険因子として睡眠時無呼吸が検出された。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。

研究目的

1997年にだされたアメリカの高血圧診断、治療ガイドラインには、睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome SAS) が、取り入れられ、高血圧、生活習慣病との関連が指摘された。われわれは、昨年度の研究報告において、無呼吸症候群のもっとも重要な症候のひとつである「いびき」が、それ自体、高血圧、動脈硬化の重要な危険因子であることを指摘した。本年度は、睡眠時無呼吸が高血圧、生活習慣病に与える影響を検討した。

B 研究方法

住民基本検診受診者に睡眠状況・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。

さらに高脂血症、高血圧、狭心症、心筋梗塞の既往、脳梗塞の既往、不整脈などについて検査した。

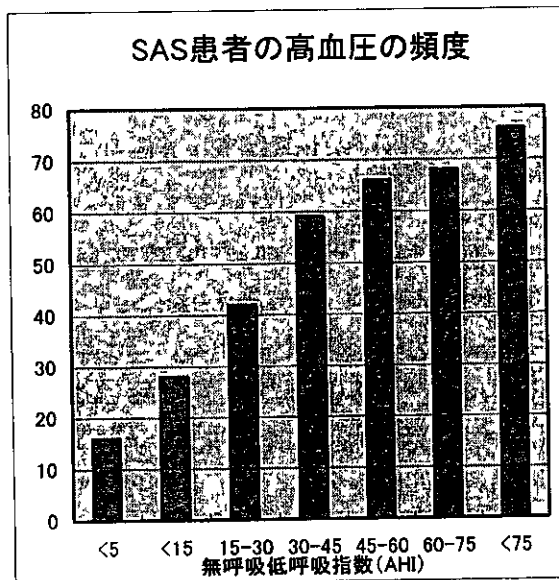
動脈硬化の危険因子として、高血圧(降圧薬内服中、または、過去 2 回以上にわたり血圧が収縮期圧 160mmHg 以上、もしくは拡張期圧 95mmHg 以上)、糖尿病(経口血糖降下薬内服中、またはインスリン使用中、あるいは、HbA1C 6.1%以上)、高脂血症(高脂血症治療薬内服中、あるいは総コレステロール 220mg/dl)、喫煙の有無についても検討した。

測定値は、平均値±標準誤差で示した。統計学的検討は、 χ^2 乗検定、または平均分散分析(ANOVA)と Bonferroni (ボンフェロニ

一)検定によって行った。2 変数間の相関関係の分析には、一次相関分析を用いた。危険率 5%未満で有意差ありとした。

研究結果

1) OSAS 患者と高血圧の関連

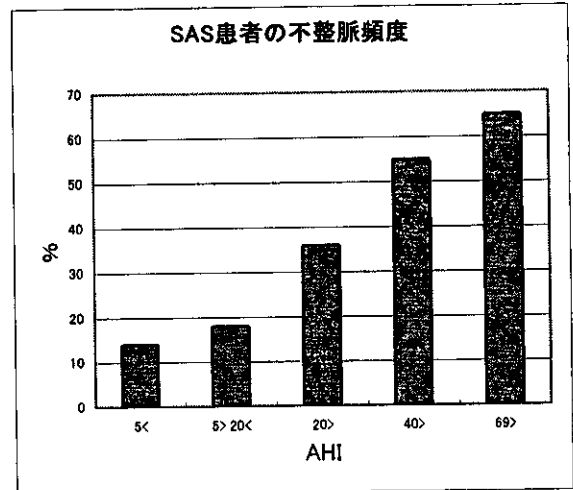


眠時無呼吸症候群が、血圧、動脈硬化危険因子に与える影響を検討した。平均 61 ± 11.4 歳の男女 998 例(男 324 例・女 674 例)を対象とした。高血圧 18.7%、高脂血症 21.6%、BMI25 以上の肥満者は 22.1%あった。このうち、AHI5 以上の SAS 患者は、206 人であった。この SAS 患者を対象として、血圧、不整脈、耐糖能などについて検討した。

睡眠時無呼吸が重症であればあるほど、血圧が高かった。AHI が 30 以内であれば、高血圧の頻度は 50% 以上にはならないが、AHI30 以上では、59% 以上となり高血圧頻度が高いことが判明した。

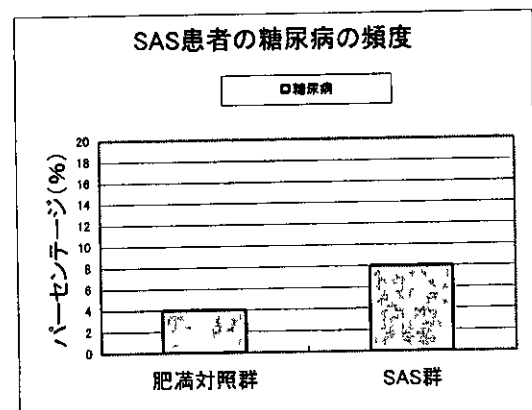
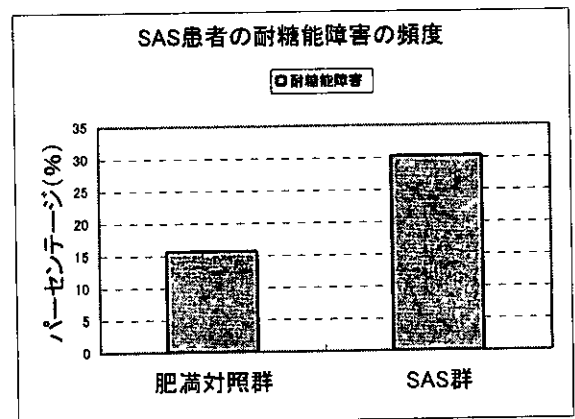
2) OSAS と不整脈の関連性の検討

不整脈についても、AHI が高くなるにつれて増加する傾向にあったが、AHI と不整脈頻度については、直線的な相関はなかった。不整脈頻度は、AHI40 以上で著明に増加した。



不整脈についても、AHI40 以上で著明な増加が見られた。

3) SAS と耐糖能障害、糖尿病との関連性の検討



SAS 患者には、耐糖能障害が有意に多かったが、糖尿病患者は多い傾向にあったが、有意差はなかった。

考察

眠時無呼吸症候群が、血圧、動脈硬化危険因子に与える影響を検討した。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%であった。

AHI5 以上の SAS 患者は、206 人であった。したがって、明らかな症状がないために、見過ごされている SAS 患者が多数いることが判明した。この SAS 患者を対象として、血圧、不整脈、耐糖能などについて検討した。

その結果、睡眠時無呼吸が重症であればあるほど、血圧が高かった。血圧に関与する因子として、多変量解析では、肥満、年齢とは、関係ない独立危険因子として睡眠時無呼吸が検出された。

高脂血症については、コレステロール値、中性脂肪の値とも、AHI は有意の相関をしめさず、明らかな因果関係はなかった。

糖代謝については、SAS 患者には、耐糖能障害、糖尿病患者ともにかかった。特に耐糖能障害については、有意差をもって多く、SAS がインスリン抵抗性を介して耐糖能障害をきたしている可能性が示唆された。

Elmasry らは、糖尿病患者に SAS が有意に多いことを報告している。さらに無呼吸の重要度と空腹時の血糖、インスリン値、ヘモグロビン A1C との関連性を指摘している。

Ficker JH らも糖尿病と SAS との関連を指摘しているが、糖尿病で自律神経障害がない場合は、あまり頻度は高くないと報告している。

Punjabi らは、体重で補正しても、AHI5 以上は、耐糖能障害、の独立した危険因子であると報告し、これは、夜間低酸素血症の相関が認められるとした。また、Ip MS らは、SAS 患者において、空腹時インスリン値の上昇と、

インスリン抵抗性指数の増加を報告した。SAS は、インスリン抵抗性の独立危険因子であり、血管障害性疾患のリスクの要因であると考察している。

今回の我々の成績もこれらの欧米での成績を基本的に指示するものがある。今後は、肥満の関与を含めて前向き調査を行う予定である。

結論

OSAS は、高血圧ばかりでなく、他の生活習慣病への影響を与える重要なリスクファクターであることが示唆された。

参考文献

- 1) Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, Boman G Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men a population-based study J Intern Med 2001, 249:153-61
- 2) Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, König HJ, Pentz M, Sailer D, Katalinic A, Hahn EG Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus the role of cardiovascular autonomic neuropathy Eur Respir J 1998, 11:14-9
- 3) Strohl KP Diabetes and sleep apnea Sleep 1996, 19(10 Suppl): S225-8
- 4) Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men Am J Respir Crit Care Med 2002, 165:677-82
- 5) Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin

- resistance *Am J Respir Crit Care Med* 2002,165(5) 670-6
- 6) Rosenow F, McCarthy V, Caruso AC Sleep apnoea in endocrine diseases *J Sleep Res* 1998,7(1) 3-11
- 7) Nagai Y, Nakatsumi Y, Abe T, Nomura G Is the severity of obstructive sleep apnoea associated with the degree of insulin resistance? *Diabet Med* 2003, 20(1) 81-2
- 8) Boethel CD Sleep and the endocrine system new associations to old diseases *Curr Opin Pulm Med* 2002,8 502-5
- 9) Brown LK A waist is a terrible thing to mind central obesity, the metabolic syndrome, and sleep apnea hypopnea syndrome *Chest* 2002,122(3) 774-8
- 10) Harsch IA, Schahin SP, Fuchs FS, Hahn EG, Lohmann T, Konturek PC, Ficker JH Insulin resistance, hyperleptinemia, and obstructive sleep apnea in Launois-Bensaude syndrome *Obes Res* 2002, 10 625-32
- 11) de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, Waters KA Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects *J Pediatr* 2002,140(6) 654-9
- 12) Manzella D, Parillo M, Razzino T, Gnasso P, Buonanno S, Gargiulo A, Caputi M, Paolisso G Soluble leptin receptor and insulin resistance as determinant of sleep apnea *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002,26(3) 370-5
- 13) Tasali E, Van Cauter E Sleep-disordered breathing and the current epidemic of obesity consequence or contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2002,165(5) 562-3
- 14) Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness role of insulin resistance *J Clin Endocrinol Metab* 2001,86(2) 517-20
- 15) Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea *Chest* 2000, 118 580-6
- 16) Kelly GS Insulin resistance lifestyle and nutritional interventions *Altern Med Rev* 2000,5(2) 109-32
- 17) Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia *J Clin Endocrinol Metab* 2000,85(3) 1151-8
- 18) Saarelainen S, Lahtela J, Kallonen E Effect of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin *J Sleep Res* 1997,6 146-7

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術確立推進臨床研究事業)
分担研究報告書

いびきが高血圧の独立した危険因子であるかについての研究
—いびきの音響計測を用いて—

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

いびきと高血圧、心血管障害との関係はよく知られているが、客観的計測にもとづくものは少なく、その関係が閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)を介したものであるかどうかについても結論が得られていない。そこで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で Apnea-hypopnea index (AHI)が15未満であった患者176名を対象に血圧とOSAS、いびきの音響計測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、いびき時間比率0-4%、5-9%、10-14%、15%以上の群で、それぞれ、24、41、42、45%であった。高血圧症の有無を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析をおこなうと、いびき変数は、年齢、性別、Body mass index、AHIなどと独立して高血圧合併に寄与していることが示された。いびき時間比率10%増加に対する各因子調整後の高血圧合併のオッズ比は1.87($p=0.009$)、平均いびき強度6dB増大にたいする各因子調整後のオッズ比は1.90($p=0.024$)であった。いびきはOSASの前段階であるのにとどまらず、心血管障害のリスクファクターである可能性が示唆された。

A 研究目的

欧米での疫学的研究で閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)が高血圧の独立した危険因子であることは確立しており、さらに昨年度の研究で、肥満者が少ない本邦においてもOSASは高血圧の重要なリスク因子であることが示された。

一方、以前から、いびきが高血圧や心血管障害のリスク因子であることが、多数の疫学的研究で示されている。いびきはOSAS患者ではほとんど必ず認められるので、いびきと高血圧や心血管障害の関係が、OSASを介したものであるのか、あるいは独立した危険因子であるかが問題になる。このことについては、いままでの研究では一致した結論が得られていない。

いびきはOSASに必発の症状であるが、OSASを伴わないいびきは単純性いびき症として、通常は医学的治療の対象にはならない。

しかしながら、いびきそのものが心血管障害に関連するならば、この時期の治療が意味を持つことになる。この時期の治療は生活指導等で十分なことも多く、またOSASへの進展の予防としての側面も有している。

このような観点から、本研究では、単純性いびき症および軽症OSASの患者を対象に、血圧といびきとの関係について詳しく検討した。

B 研究方法

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診断目的の睡眠ポリグラフの施行された連続患者510名の内、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、無呼吸低呼吸指数(Apnea-hypopnea index AHI)が15以上のものを除外した176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(SBP)140mmHg 以上または拡張期血圧(DBP)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(インダクタンズ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(Apnea index AI)、無呼吸と低呼吸の睡眠1時間あたりの合計回数を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。気管音は気管上頸部に接着した空気結合型のエレクトレット・コンデンサマイクロホンで採取し、われわれが開発した圧縮サウンドスペクトログラム法で収録、解析を行い、いびき時間が測定時間に占める比率(%)をsnoring time、いびきの平均音圧(dB)をsnoring intensityとした。

解析 いびきの重症度をsnoring time 5%未満、5-10%、10-15%、15%以上に4区分し、群別に高血圧症の合併頻度を調べた。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た。全さらに群で、高血圧症の有無を目的変数、年齢、性別、BMI、AHI、

ODT90、snoring time、snoring intensityなど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い、各因子の高血圧にたいするOdds比を求めた。これらの統計学的解析は統計パッケージStatFlexを用いた。

C 研究結果

1) いびき重症度別の高血圧頻度

いびきの重症度別の高血圧合併頻度は、いびき時間0-4.9%、5-9.9%、10-14.9%、15%でそれぞれ、24%、41%、42%、45%であった(Table 1)。0-4.9%群で、高血圧頻度が少なかったが、この群では、他群より男性の比率が少なく、AHIなど睡眠呼吸障害の指標も低値であった。

Table 1 Characteristics of the subjects

Snoring time (%)	0-4.9	5-9.9	10-14.9	15-
n	55	41	36	44
%Male	58	71	81	75
Age	50.2±14.1	51.2±14.4	48.4±16.2	45.7±13.3
ESS	10.6±5.1	9.6±5.4	10.1±5.7	11.4±5.2
%HTN	24	41	42	45
SBP	129±25	129±22	135±20	127±17
DBP	81±15	83±15	85±15	85±12
AI	2.0±2.5	2.5±2.6	3.6±3.8	3.6±3.7
AHI	4.7±4.3	6.6±4.0	8.8±4.0	8.2±3.9
ODI3	3.9±4.5	6.6±5.5	9.6±7.0	11.0±9.5
ODI4	2.2±3.2	3.9±3.6	5.8±4.6	7.7±7.6
%<90	0.79±0.43	0.53±1.40	1.24±1.88	1.96±2.78
Snoring time	2.5±1.4	7.6±1.6	11.8±1.4	21.5±6.4
Snoring intensity	98.4±3.2	101.1±2.6	103.1±2.6	104.8±3.6

2) 血圧と各種指標の関係

降圧薬を服用していない患者で、初診時のSBP、DBPと各種指標との関係をスピアマンの相関係数としてTable 2に示した。SBPは性別、

年齢、BMI、AHI、ODI-3、ODT90と、DBPは性別、BMI、AHI、ODI-3、ODT90、snoring timeとそれぞれ有意の相関があった。これらは相互に関係するため、AHI、ODI-3、ODT90、snoring timeについて、重回帰分析をおこない、性別、年齢、BMIの影響を除外したところ、いずれも有意な相関は認められなくなった。

Table 2 Correlation coefficients between the blood pressure and the demographic and polysomnographic parameters in patients not taking antihypertensive medication (n=139)

	SBP		DBP	
	rs	p	rs	p
Gender	0.191	0.02426	0.182	0.03233
Age	0.397	<0.00001	0.109	0.20143
BMI	0.235	0.00533	0.331	0.00007
AHI	0.248	0.00326	0.196	0.02057
AI	0.081	0.38359	-0.0173	0.85275
ODI-3	0.282	0.00077	0.272	0.00119
ODT90	0.290	0.00054	0.220	0.00914
Snoring Time	0.158	0.06358	0.192	0.02334
Snoring Intensity	0.086	0.31557	0.160	0.05982

3) 多重ロジスティック回帰分析

高血圧症の有無を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析により、年齢、性別、BMIを調整後のAHI、ODT90、Snoring time、Snoring intensityの、高血圧に対するオッズ比を求めた(Table 3)。その結果、AHIは有意に寄与していなかったが、ODT90、Snoring time、Snoring intensityは、それぞれ、年齢、性別、BMIと独立して高血圧に寄与していることが示された。

Table 3 Odds ratio for hypertension adjusted for age, gender, BMI

	Odds ratio	95% CI	p
AHI (5/hr)	1.16	0.78-1.71	0.46
ODT90 (1) ^{a)}	1.20	1.01-1.42	0.03
Snoring Time (10%)	1.87	1.19-2.95	0.00
Snoring Intensity (6dB)	1.88	1.11-3.17	0.01

^{a)} Log transformed

Table 4 Odds ratio for hypertension adjusted for age, gender, BMI, AHI

	Odds ratio	95% CI	p
Snoring Time (10%)	1.87	1.17-2.99	0.00
Snoring Intensity (6dB)	1.90	1.09-3.32	0.02

Table 5 Odds ratio for hypertension adjusted for age, gender, BMI, ODT90(Log transformed)

	Odds ratio	95% CI	p
Snoring Time (10%)	1.70	1.04-2.76	0.034
Snoring Intensity (6dB)	1.65	0.94-2.88	0.079

さらに、いびきの変数については年齢、性別、BMI、のほかにAHI(またはODT90)を調整後のオッズ比も求めたが(Table 4、5)、同様に有意であり、いびきが睡眠呼吸障害と独立して高血圧に関与している可能性が示唆された。

D 考察

本研究の主な知見は、いびきの変数が、年齢、性別、肥満度、睡眠時呼吸障害の変数の影響を除外しても、高血圧に関連していたことである。すなわち、いびきが、睡眠呼吸障害を伴わなくても高血圧の危険因子であることを示唆している。

同様のいびきの客観的計測に基づく検討はHoffstein(Lancet 1994,344 643)らによりすでに行われ、彼らは、いびきは高血圧と関係していなかったと報告している。この相違は、対象の違いに起因する可能性が高い。いびきの変数は睡眠呼吸障害の程度とある程度相関する。しかし、睡眠呼吸障害が高度になると無呼吸時間が増加するために、いびき時間は減少し、過小評価されることになる。そのため睡眠呼吸障害が高度な例を含む対象で、いびきと高血圧との相関をみると、睡眠呼吸障害

の影響が複雑に交絡し、正しい関係が得られない可能性がある。本検討では、AHIを15未満の対象に限ることで、上述の問題をできるだけ避けることを意図したが、完全には除外できていないと思われる。AHIを5未満とすることが望ましいが、対象数が少なく、今回は検討できなかった。

いびきが高血圧に関与する機序としては、胸腔内圧変動の増大や、それに伴う覚醒反応による交換神経活動の亢進が考えられている。このほか胸腔内圧変動の増大は、それぞれが心臓の後負荷になる可能性も高い。したがって、習慣性いびき症の患者では、OSASにいたる前に生活指導をおこない、肥満者では体重減量をさせることが望ましいと考えられる。またわれわれは、AHIが15未満の例では側臥位になるだけで、ほとんどの患者で、無呼吸低呼吸のみならず、いびきが軽減することを証明した(Sleep 2003, 26 169)。したがって軽症OSASと単純性いびき症については睡眠体位についての指導も有用であると思われる。

今後、疾病予防的な健康教育のためのエビデンスを確立するため、いびきと疾病との関係はさらに検討を重ねる必要があると考える。

結論

いびきが、肥満やOSASとは独立に高血圧に寄与している可能性が示唆された。

E 研究発表

論文発表

- 1) 中野 博、鈴木彰文 Windows の音響機能を利用した2チャンネル型肺音計の作成—適応フィルタリング機能の実装— 薬理と臨床 12 385-390, 2002
- 2) Nakano H, Ikeda T, Hayashi M, Ohshima E, Onizuka A Effects of Body Position on

Snoring in Apneic and Nonapneic Snorers
Sleep 26 169-172, 2003

- 3) Nakano H, Hayashi M, Ohshima E, Onizuka A Relationship between sleep-disordered breathing and hypertension Sleep and Biological Rhythms 2003,2, *in press*

学会発表

- 1) 中野 博、池田東吾、岩永知秋、庄司俊輔、西間三馨 第42回日本呼吸器学会総会、OSAS患者での運動時の血圧反応
- 2) 中野 博 第27回日本睡眠学会、仙台市プレコングレスシンポジウム 睡眠呼吸障害検査の現状と問題点 いびき音、パルスオキシメトリー
- 3) 中野 博、林 真喜人、大島悦子、鬼塚東洋 第27回日本睡眠学会、仙台市高血圧と睡眠時無呼吸の関係—呼吸器科睡眠外来での検討—
- 4) Sleep and Respiration Forum in Seoul, Seoul
The diagnostic usefulness of tracheal sound analysis for OSA
H Nakano

- 5) 第43回日本呼吸器学会総会、福岡市閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における体位別AHIの意義
中野 博、庄司俊輔、西間三馨

- 6) 第43回日本呼吸器学会総会、福岡市いびきの頸部皮膚面計測値と空中騒音の関係
中野 博、庄司俊輔、西間三馨

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, Yamamoto H, Ouchi Y Increased C-reactive protein and increased plasma interleukin-6 may synergistically affect the progression of coronary atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome *Circulation* 2003, 107 E40-0
- 2) Teramoto S, Kume H, Matsuse T Ambulatory blood pressure after sleep apnoea treatment. *Lancet* 2002,360(9329):341-2
- 3) Teramoto S, Matsuse T, Fukuchi Y Clinical significance of nocturnal oximeter monitoring for detection of sleep apnea syndrome in the elderly *Sleep Med* 2002, 3 243-244
- 4) Kume H, Teramoto S, Isurugi K In-vivo dedifferentiation of keratinocytes to epidermal stem cells *Lancet* 2002,359(9305) 528-9
- 5) Teramoto S, Ishii T, Matsuse T Clinical significance of sleep apnea syndrome in the elderly *Gerontol Genatr Int* 2002, 2 163-171
- 6) Teramoto S, Kume H, Ouchi Y Nocturnal gastroesophageal reflux symptom of obstructive sleep apnea syndrome in association with impaired swallowing *Chest* 2002,122 2266-7
- 7) Teramoto S, Ishii T, Matsuse T Genetic susceptibility to tobacco smoke toxicity and chronic obstructive pulmonary disease *Gerontol Genatr Int* 2002, 2 1-7
- 8) Teramoto S, Kume H, Ishii T, Matsue T Production of oxygen radicals by peripheral blood neutrophils is increased in patients with stable asthma and during exacerbations *Respiration* 2002,69 286-287
- 9) Teramoto S, Kume H, Ouchi Y Altered swallowing physiology and aspiration in COPD *Chest* 2002,122 1104-5,
- 10) Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Ishii T, Miyashita A, Akishita M, Toba K, Ouchi Y Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome *Sleep Med* 2003 (in press)

11) Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Ishii T, Miyashita A, Akishita M, Toba K, Ouchi Y Effects of oxygen administration on the serum level of vascular endothelial growth factor in patients with obstructive sleep apnea syndrome *Intern Med* 2003 (in press)

12) Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y Symptomatic gastroesophageal reflux is common in patients with sleep apnea rather than snorers without sleep apnea *Chest* (in press)

13) Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y Clinical efficacy and toxicity of gefitinib in patients with lung cancer *Lancet* (in press)

分担研究者

櫻井 滋

14) Nishijima T, Sakurai S, Aihara Z, Takahashi K Plasma orexin-A-like immunoreactivity in patients with sleep apnea hypopnea syndrome *Peptides* 6595 (2003) 1-5 in press

秋下雅弘

15) 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

16) Takeda-Matsubara Y, Nakagami H, Iwai M, Cui TX, Shiuchi T, Akishita M, Nahmias C, Ito M, Horuchi M Estrogen activates phosphatases and antagonizes growth-promoting effect of angiotensin II *Hypertension* 2002,50 201-203

17) Wu L, Iwai M, Nakagami H, Chen R, Suzuki J, Akishita M, de Gasparo M, Horuchi 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

18) Oishi Y, Ozono R, Yano Y, Teranishi Y, Akishita M, Horuchi M, Oshima T, Kambe M Cardioprotective Role of AT2 Receptor in Postinfarction Left Ventricular Remodeling *Hypertension* 2003,41(3 Pt 2):814-8

19) Nishijima R, Akishita M, Sudoh N, Toba K Demonstration of a foamy plug in the main bronchus using chest computed tomography *J Am Geriatr Soc* 2003, 51(2) 284

20) Imai Y, Shindo T, Maemura K, Sata M, Saito Y, Kunhara Y, Akishita M, Osuga J, Ishibashi S, Tobe K, Monta H, Oh-hashii Y, Suzuki T, Maekawa H, Kangawa K, Minamino N, Yazaki Y, Nagai R, Kunhara H Resistance to neointimal hyperplasia and fatty streak formation in mice with adrenomedullin overexpression *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22 1310-5

21) Liang YQ, Akishita M, Kim S, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, Ohike Y, Watanabe T, Sudoh N, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y Estrogen receptor beta is involved in the anorectic action of estrogen *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002, 26 1103-9

22) Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Watanabe T, Ohike Y, Son B, Yu J, Nakahara K, Ouchi Y Red wine polyphenols inhibit vascular smooth muscle cell migration through two distinct signaling pathways *Circulation* 2002,105(20) 2404-10

23) Akishita M, Toba K, Ouchi Y, Ngano K Adverse drug reactions in older people with dementia *J Am Geriatr Soc.* 2002,50 1-2

井上雄一

24) Inoue Y, Nanba K, Higami S, Honda Y, Takahashi Y, Arai H Clinical significance of sleep-related breathing disorder in narcolepsy *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 56 269-270, 2002

25) Inoue Y, Honda Y, Takahashi Y, Nanba K, Ishi A, Saitou K Clinical significance of cataplexy and HLADR1501 in narcolepsy *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 56 279-280, 2002

26) Inoue Y, Nanba K, Higami S, Honda Y, Takahashi Y, Arai H Subjective sleep quality and suggested immobilization test in restless leg syndrome and periodic limb movement disorder *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 56 293-294, 2002

27) Higami S, Inoue Y, Higami Y, Takeuchi H, Ikoma H Endoscopic classification of pharyngeal stenosis pattern in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 56 317-318, 2002

28) Kamba M, Inoue Y, Higami S, Suto Y Age-related changes in cerebral lactate metabolism in sleep-disordered breathing. *Neurobiology Aging* 5796 1-8, 2003

29) 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* 71 334-339, 2003

30) 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

松瀬 健

31) Tsuburai T, Suzuki M, Nagashima Y, Suzuki S, Inoue S, Hasiba T, Ueda A, Ikehara K, Matsuse T, Ishigatsubo Y Adenovirus-mediated transfer and overexpression of heme oxygen 1 cDNA in lung prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis via a Fas-Fas ligand-independent pathway *Hum Gene Ther* 2002,13(16) 1945-60

橋本正良

32) 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

33) Hashimoto M, Akita H Cervastatin, a Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor, Improves Endothelial Function in Elderly Diabetic Patients Within 3 Days *Circulation* 105 e30-e31

中野 博

34) Nakano H, Togo Ikeda, Makito Hayashi, Etsuko Ohshima, Akihiro Onizuka Effects of Body Position on Snoring in Apneic and Nonapneic Snorers *Sleep* 26 169-172, 2003

35) Nakano H, Makito Hayashi, Etsuko Ohshima, Akihiro Onizuka Relationship between sleep-disordered breathing and hypertension *Sleep and Biological Rhythms* 2003,2, (in press)

大賀栄次郎

36) Ejro Ohga, Tetuji Tomita, Hiroo Wada, Hiroshi Yamamoto, Takahide Nagase, and Yasuyoshi Ouchi Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1 *J Appl Physiol* 94 179-187,2003

37) Tomita T, Nagase T, Ohga E, Yamaguchi Y, Yoshizumi M, Ouchi Y Molecular mechanisms underlying human beta-defensin-2 gene expression in a human airway cell line (LC2/ad) *Respirology* 2002,7(4) 305-10

38) Aoki-Nagase T, Nagase T, Oh-Hashi Y, Shindo T, Kunhara Y, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Tomita T, Ohga E, Nagai R, Kurihara H, Ouchi Y Attenuation of antigen-induced airway hyperresponsiveness in CGRP-deficient mice *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002, 283 L963-70

39) Nagase T, Uozumi N, Ishii S, Kita Y, Yamamoto H, Ohga E, Ouchi Y, Shimizu T A pivotal role of cytosolic phospholipase A(2) in bleomycin-induced pulmonary fibrosis *Nat Med* 2002,8 480-4

和文原著

主任研究者

寺本信嗣

- 40) 寺本信嗣 睡眠時無呼吸症候群と高血圧 Medical Practice 19 1503-1506, 2002
- 41) 寺本信嗣 One Point Advice いびきは病気です—いびきと高血圧 Medical Practice 19 1917, 2002
- 42) 寺本信嗣 嚔下反射の加齢変化の検討 日本胸部臨床 61 58-63, 2002
- 43) 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
- 44) 寺本信嗣 One Point Advice 簡易嚔下誘発テスト(東大法) Medical Practice 19 1749, 2002
- 45) 寺本信嗣 One Point Advice 韓国グルメと空咳 Medical Practice 19 1385, 2002
- 46) 寺本信嗣 閉塞性肺疾患 治療 慢性期の薬物療法の実際 Medical Practice 19 637-642, 2002
- 47) 寺本信嗣 閉塞性肺疾患 治療 慢性期の薬物療法の実際 Medical Practice 19 637-642, 2002

分担研究者

櫻井 滋

- 48) 櫻井 滋、西島嗣生、井上洋西 閉塞型睡眠時無呼吸症候群の血漿 orexin-A 濃度における nCPAP 治療前後の変化と睡眠障害重症度の関係 臨床生理学会誌, 2003 *in press*
- 49) 西島嗣生、櫻井 滋、井上洋西 睡眠呼吸障害における血清オレキシン濃度測定の臨床的有用性 臨床生理学会誌, 32(3) 175-181, 2003

井上 雄一

- 50) 井上雄一、難波一義、新井平伊、高橋康郎、高田耕吉、坂本 泉 Restless leg 症候群に対する塩酸タリペキソール治療の効果 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究 平成 11 年度～平成 13 年度総括研究報告書 53-60, 2002

- 51) 海老沢 尚, 内山 真, 梶村尚史, 三島和夫, 岩瀬利郎, 亀井雄一, 加藤昌明, 渡辺 剛, 洪井佳代, 金 圭子, 吉村公雄, 中島 亨, 堀 達, 池田正明, 工藤吉尚, 尾関祐二, 長尾真理子, 豊嶋良一, 山田尚登, 井上雄一, 長瀬隆弘, 野村正彦, 尾崎紀夫, 小原 収, 石田真理雄, 大川匡子, 高橋清久, 山内俊夫 概日リズム障害と生体時計関連遺伝子多型との相関 精神薬療研究年報, 287-292, 2002
- 52) 本多 裕, 井上雄一, 向井淳子, 高橋康郎 過眠症の診断と治療ガイドライン 睡眠障害の診断治療ガイドライン作成とその実証的研究 平成 11 年度～平成 13 年度総括研究報告書 115-125, 2002
- 53) 井上雄一, 難波一義, 水野 康 高山環境シミュレーション下における睡眠時の呼吸状態と脳内ヘモグロビン濃度の変化 臨床脳波, 44 511-517, 2002
- 54) 井上雄一 ドライバーの眠気と運転 交通工学研究会誌 6 20-25, 2002
- 55) 井上雄一 睡眠障害の生物学的側面 Clinical Neuroscience 20 564-568, 2002
- 56) 向井淳子, 井上雄一 睡眠障害を訴える患者の診断 薬局 53 1680-1689, 2002
- 57) 井上雄一 レストレスレッグ症候群・周期性四肢運動障害 Prog Med 22 1234-1236, 2002
- 58) 井上雄一 レストレスレッグ症候群の診断・疫学・病態と治療 Prog Med 22 1455-1460, 2002
- 59) 井上雄一, 塩見利明, 内村直尚, 立花直子 変わりつつある日本の睡眠医療—その現状と課題— Prog Med 22 1461-1469, 2002
- 60) 井上雄一 不眠に対する非薬物的療法 Neurological Science 10(3) 6, 2002
- 61) 井上雄一 むずむず脚症候群と周期性四肢運動障害 睡眠障害の対応と治療ガイドライン, 内山真編, じほう, 東京, pp205-212, 2002
- 中野 博
- 62) 中野 博, 鈴木彰文 Windows の音響機能を利用した 2 チャンネル型肺音計の作成—適応フィルタリング機能の実装— 薬理と臨床 12 385-390, 2002

20020537

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P 73-P 78の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

厚生労働省
厚生科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進研究事業

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

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

発行 平成 14 年 3 月 31 日

発行者

「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

〒113-865 文京区本郷 7-3-1

東京大学 医学部附属病院 老年病科