

れた ($P=0.07$ vs CPAP 前)。尿中 F_2 -isoprostane 8-iso-prostaglandin ($PGF_2\alpha$) (pg/mg · Cr) は CPAP 前 188.9 ± 28.5 、5 日間の CPAP 後 170.7 ± 14.7 、6 週間の CPAP 後 190.0 ± 35.7 と変化は認めなかった。血清 MDA-LDL (U/L) は CPAP 前 105.2 ± 16.3 、5 日間の CPAP 後 91.2 ± 10.5 であり変化無かったものの、6 週間の CPAP 後は 82.5 ± 11.9 と有意な低下を認めた ($P < 0.05$ vs CPAP 前)。

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てい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。また 6 週間という限られた期間であるものの、CPAP 持続中はその効果は維持されていた。

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。5 日間の CPAP という比較的短期間では変化が認められなかったものの、6 週間では MDA-LDL が有意な変化を、また血清 F_2 -isoprostane 8-iso-prostaglandin

($PGF_2\alpha$) は低下傾向を示し、CPAP により抗酸化能が変化する可能性が示唆された。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。今後は可能であれば症例数を増やすことと、より長期 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の検討が必要と思われる。

E. 研究発表

論文発表

1) Hashimoto M, Miyamoto Y, Matsuda Y, Akita H. Non-invasive method of evaluating endothelial function in men. J Pharmacol Sci. 2003; 93:405-408.

2) Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. Hypertens Res. 2003; 26 (12) :991-8.

3) 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.

4) 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.

5) 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

6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

12) 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.

13) 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

閉塞型睡眠時無呼吸症候群と酸化ストレスの関連についての臨床的研究

分担研究者 山内基雄 天理市立病院 内科

研究要旨

心血管疾患発症に重要な役割を果たすとされる酸化ストレスと閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)との関連について検討した。対象はいびきや日中の眠気など OSAS を疑う症状を訴えて天理市立病院を受診した 80 例。全例に終夜睡眠ポリソムノグラフィ(PSG)を施行し、翌朝酸化ストレスのマーカーとして尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)を測定した。非重症 OSAS 患者(AHI<30)と比較して、重症 OSAS 患者(無呼吸低呼吸指数(AHI)≥30))において 8-OHdG は有意に高値を示した。さらに重回帰分析の結果、AHI と 3% oxygen desaturation index は酸化ストレスに影響を及ぼす他の交絡因子に独立して 8-OHdG と相関を示した。以上から OSAS における心血管疾患発症のメカニズムの一つとして酸化ストレスの関与が示唆された。

A. 研究目的

近年閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は心血管疾患の重要な危険因子の一つであることが報告されている¹⁻⁷⁾。しかしながらそのメカニズムは十分に明らかにされているとはいえない。OSASは睡眠中に繰り返す上気道閉塞によって呼吸が中断されることで特徴づけられ、呼吸の中断は動脈血酸素分圧の低下をきたし、呼吸が再開すると共に動脈血酸素分圧は回復する⁸⁾。こういった動脈血酸素分圧の変動は、いわゆる虚血再灌流障害における病態に類似していると言える。虚血再灌流障害とは虚血あるいは低酸素状態にある組織に血流が灌流したときに生体にあたえる障害のことを言い、この虚血再灌流障害の成因には活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)による酸化ストレスが重要な関わりを持つとされている⁹⁻¹¹⁾。ROSは生体の構造や機能を担っている脂質や蛋白質、酵素や遺伝子DNAを酸化し損傷を与え、高血圧、

心筋梗塞、動脈硬化などの心血管疾患発症に重要な役割を果たす。従って未治療の OSAS患者は睡眠中この虚血再灌流障害を繰り返すことで、毎日そして何年にもわたって酸化ストレスにさらされていることが予想される。以上から、我々はOSASと酸化ストレスは関連を示し、そのことがOSASの心血管疾患発症メカニズムの一つであると仮定した。そこで今回、OSASの重症度と酸化ストレスの関連について検討したので報告する。

B. 研究方法

1) 対象: 対象は、睡眠中のいびきや日中の眠気など OSAS を疑う症状を訴え 2003 年 3 月から同年 9 月までに天理市立病院を受診した 80 例(男性 70 例、女性 10 例)。全例に終夜睡眠ポリソムノグラフィ(PSG)を施行し、また高血圧、高脂血症、糖尿病加療歴や喫煙歴を聴取した。

2) 解析項目: PSG 当日、身長、体重を測定し BMI を算出した。また PSG 終了時の早朝空腹時に血圧測定および静脈採血、採尿を行った。静脈採血からは総コレステロール値 (T-chol)、HbA_{1c} を測定し、また酸化ストレスの指標として尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG) を測定した。8-OHdG は高感度 ELISA キットにて測定し、同時に尿中のクレアチンを測定しクレアチニン値で補正した。

PSG では、脳波 (C3-A2, C4-A1)、眼電図、おとがい筋電図、鼻口気流 (サーミスター)、胸壁と腹壁運動 (respiratory inductance plethysmograph)、酸素飽和度 (SpO₂) を計測した。10 秒以上の鼻口気流の停止を無呼吸 (apnea) と定義し、換気量が 20% 以上低下し、SpO₂ がベースラインより 3% 低下するか、あるいは覚醒反応を伴う場合を低呼吸 (hypopnea) と定義した。睡眠 1 時間あたりの無呼吸と低呼吸の和を Apnea-hypopnea index (以下 AHI)、3% 酸素飽和度低下の頻度を 3% oxygen desaturation index (ODI3) とした。また、SpO₂ の底値の平均を Mean Nadir SpO₂、SpO₂ が 90% 以下の時間の総睡眠時間にしめる比率 (%) を T90 とした。

3) 統計処理: AHI 30 をカットオフ値に全対象を非重症 OSA 群と重症 OSA 群の二群に分けた。二群間のそれぞれのパラメーターを unpaired t-test および chi-squared test にて比較した。また酸化ストレスと睡眠呼吸障害パラメーター等の諸因子との相関は Spearman の相関分析を用いた。さらに OSAS の重症度が独立して酸化ストレスに相関するか否かについては、重回帰分析を用いて検討した。

C. 研究結果

1) 全対象の背景を表 1 に示した。

表 1. 患者背景

Subjects n	80	
Age yrs	50.3 ±	11.6
BMI kg·m ⁻²	27.6 ±	5.2
AHI	46.5 ±	29.7
ODI3	43.6 ±	35.1
Mean Nadir SpO ₂ %	88.7 ±	5.2
T90 %	17.0 ±	25.9
8-OHdG #	9.24 ±	2.74
T-chol mg/dl	201.4 ±	32.7
HbA _{1c} %	5.5 ±	0.8
SBP mmHg	127.1 ±	19.3
DBP mmHg	80.9 ±	14.2
Hyperlipidemia *	8.8	
Hypertention *	31.3	
Diabetes mellitus *	7.5	
Current smoke *	31.3	

All parameters stated by Mean ± SD unless otherwise indicated.

* Per cent of patients on medication for hypertension, hyperlipidemia or diabetes and current smoke

8-OHdG is expressed as [8-OHdG(ng/mL)/creatinine (mg/mL)] ratio.

2) 非重症 OSA 群は 29 例、重症 OSA 群は 51 例であった。8-OHdG は重症 OSA 群で有意に高値を示した (p<0.01)。その他喫煙状況および BMI についても重症 OSA 群で有意に高値を示した (p<0.01) (表 2)。

表2. 非重症OSA群と重症OSA群との比較

	非重症OSA群		重症OSA群		p
Subjects n	29		51		
Age yrs	51.3 ± 12.3		49.6 ± 11.2		NS
BMI kg·m ⁻²	25.5 ± 3.9		28.7 ± 5.5		<0.01
AHI	15.8 ± 7.6		63.9 ± 22.6		<0.01
ODI3	11.6 ± 10.4		61.8 ± 30.9		<0.01
Mean Nadir SpO ₂	91.3 ± 2.9		87.2 ± 5.6		<0.01
T90	2.9 ± 6.1		25.1 ± 29.2		<0.01
8-OHdG [#]	8.1 ± 2.6		9.9 ± 2.6		<0.01
T-cho mg/dl	193.7 ± 30.1		205.8 ± 33.6		NS
HbA1c %	5.4 ± 0.7		5.5 ± 0.8		NS
SBP mmHg	124.9 ± 14.9		128.5 ± 21.5		NS
DBP mmHg	77.0 ± 11.7		83.3 ± 15.1		NS
Hyperlipidemia ^{*†}	6.9		9.8		NS
Hypertention ^{*†}	24.1		35.3		NS
Diabetes mellitus ^{*†}	0		11.8		NS
Current smoke ^{*†}	10.3		43.1		<0.01

All parameters stated by Mean ± SD unless otherwise indicated. All tested by unpaired-t test

[†] Tested by Chi-square test

^{*} Per cent of patients on medication for hypertension, hyperlipidemia or diabetes and current smoke

[#] 8-OHdG is expressed as [8-OHdG(ng/mL)/creatinine (mg/mL)] ratio.

3) 図1に8-OHdGとAHI及びODI3の相関を示す。8-OHdGはAHI、ODI3とそれぞれ有意な相関を示した($r=0.36, p<0.01, r=0.38, p<0.01$)。また図には示さないが、Mean Nadir SpO₂ ($r=-0.26, p<0.05$), T90 ($r=0.26, p<0.05$), BMI ($r=0.25, p<0.05$)および喫煙状況も($r=0.32, p<0.01$) 8-OHdGと有意な相関を示した。しかし年齢、血圧、T-cho、HbA_{1c}は有意な相関を示さなかった。

4) 8-OHdGを目的変数、睡眠呼吸障害パラメーター及び酸化ストレスに影響を及ぼすとされる他の諸因子を説明変数として重回帰分析を行ったところ、AHIとODI3はBMI、喫煙、年齢、血圧、T-cho、HbA_{1c}や高血圧、高脂血症、糖尿病加療歴と独立して8-OHdGと有意な相関を示した(表3)。

D. 考察

今回我々は、8-OHdGで評価した酸化ストレスは重症OSAS患者で有意に高値であること、AHIおよびODI3は酸化ストレスと有意な相関を示し、さらにはその相関は酸化スト

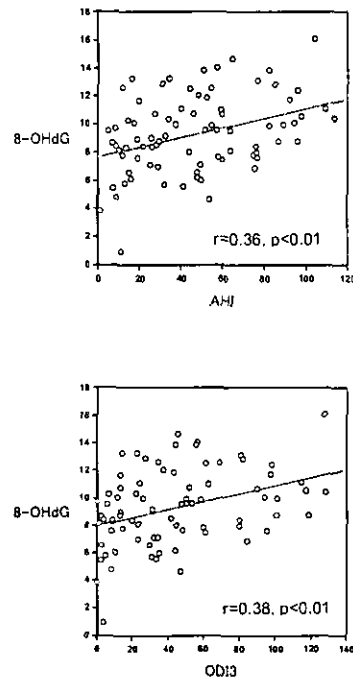


図1. 8-OHdGとAHI(上段)、ODI3(下段)とのSpeamanの相関分析

表3. AHI、ODI3とその他酸化ストレスに影響を与える因子を含めたモデルでの8-OHdGに対する重回帰分析

	β	SE	p Value
AHI	0.373	0.01	<0.01
BMI, current smoke adjusted	0.3	0.012	<0.05
BMI, current smoke, age adjusted	0.308	0.012	<0.05
BMI, current smoke, age, T-cho, HbA1c adjusted	0.33	0.012	<0.05
BMI, current smoke, age, T-cho, HbA1c, SBP adjusted	0.433	0.016	<0.05
BMI, current smoke, age, T-cho, HbA1c, SBP, medication adjusted	0.428	0.017	<0.05
ODI3	0.369	0.008	<0.01
BMI, current smoke adjusted	0.303	0.011	<0.05
BMI, current smoke, age adjusted	0.31	0.011	<0.05
BMI, current smoke, age, T-cho, HbA1c adjusted	0.357	0.011	<0.05
BMI, current smoke, age, T-cho, HbA1c, SBP adjusted	0.414	0.015	<0.05
BMI, current smoke, age, T-cho, HbA1c, SBP, medication adjusted	0.41	0.016	<0.05

レスに影響するとされる交絡因子を調整した後も有意であったことを確認した。

今回、我々は酸化ストレスの指標に尿中8-OHdGを用いた。ROSは生体の構造や機能を担っている脂質や蛋白質・酵素や遺伝子DNAを酸化し損傷を与える事が知られている。8-OHdGはDNAの構成因子deoxyguanosineがROSにより酸化されて生じる酸化物であり、生体内ではDNAから異物として切り出され、代謝されずに血液を経て尿中に排泄される安定物質である。よって8-OHdGは近年、酸化ストレスによる生体ダメ

ージのマーカーとして最も信頼されているものの一つであり、また一時尿と24時間蓄尿での8-OHdG 測定との相関は既に報告されている¹²⁻¹⁵⁾。

今回の我々の結果を支持する報告として、直接的な酸化ストレスとOSASの関連を検討した研究は非常に少ない。SchulzらやDyugovskayaらはOSASにおいて好中球や単球からのROS産生は有意に高値を示すことを報告している^{17,16)}。生体には元来、酸化ストレスに対するために抗酸化システムを備えており、ROSそのものを測定するよりはDNAの酸化的損傷マーカーである8-OHdGを測定する方がより正確に生体への酸化ストレスの影響を評価できると考え、今回我々は、直接ROSを測定する代わりに尿中8-OHdGを測定した。

また今回、T90よりODI3の方が良い相関を示したことは興味深い。すなわち、ROSは虚血状態から酸素化されるときに産生されるとされ、OSAが虚血再灌流障害と類似すると考えるとき、低酸素状態が続いていることを反映するT90よりもむしろ酸素飽和度の上下変動を反映するODI3が良い相関を示すことは合理的であると考えられた。

酸化ストレスは肥満^{18,19)}、喫煙^{20,21)}、加齢^{22,23)}、高血圧^{24,25)}、高脂血症^{26,27)}、糖尿病^{28,29)}などと関連することが知られている。さらにいくつかの降圧剤やスタチン製剤などには抗酸化作用を持つものがある。OSAS患者はこれらの因子を有することが多く、よってOSASと酸化ストレスの関連を評価する場合、これら因子の影響を考慮しなければならない。我々はそれらの交絡因子の影響を、重回帰分析を用いることで調整し、OSASと酸化ストレスとの間の独立した関連を示すことができた。しかしながら、今回の研究は横断的検討であり、OSASと酸化ストレスの因果関係が評価できていない事が問題点としてあげられる。この点を明らかにす

るために、今後OSASの治療による酸化ストレスの軽減を確かめる検討が必要であると考えられる。

結論

重症OSASにおいて酸化ストレスは有意に高度であり、ODI3やAHIと酸化ストレスは独立した有意な相関を示した。よってOSASに関連した酸化ストレスはOSAS患者における心血管疾患発症のメカニズム一つと考えられた。

文献

- 1) Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*.2000;320:479-82.
- 2) Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342: 1378-84.
- 3) Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, et al. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 416-22.
- 4) Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J*. 1999; 14: 179-84.
- 5) Schafer H, Koehler U, Ewig S, et al. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology*. 1999; 92: 79-84.
- 6) Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial strokes. A prospective study of 39 patients. *Stroke*.

- 1997; 28: 1765–72.
- 7) Dyken ME, Somers VK, Yamada T, et al. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*. 1996; 27: 401–7.
- 8) Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*. 1994; 344: 653–5.
- 9) Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med*. 2000; 109: 33–44.
- 10) McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med*. 2000; 108: 652–9.
- 11) McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985; 312: 159–63.
- 12) McCall MR, Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Radic Biol Med*. 1999; 26: 1034–53.
- 13) Halliwell B. Can oxidative DNA damage be used as a biomarker of cancer risk in humans? Problems, resolutions and preliminary results from nutritional supplementation studies. *Free Radic Res*. 1998; 29: 469–86.
- 14) Poulsen HE, Loft S, Prieme H, et al. Oxidative DNA damage in vivo: relationship to age, plasma antioxidants, drug metabolism, glutathione-S-transferase activity and urinary creatinine excretion. *Free Radic Res*. 1998; 29: 565–71.
- 15) Aruoma OI, Kaur H, Halliwell B. Oxygen free radicals and human diseases. *J R Soc Health*. 1991; 111: 172–7.
- 16) Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 566–70.
- 17) Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 934–9.
- 18) Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4673–6.
- 19) Suzuki K, Ito Y, Ochiai J, et al. Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2003;4:259–66.
- 20) Harman SM, Liang L, Tsitouras PD, et al. Urinary excretion of three nucleic acid oxidation adducts and isoprostane F(2)alpha measured by liquid chromatography-mass spectrometry in smokers, ex-smokers, and nonsmokers. *Free Radic Biol Med*. 2003;35:1301–9.
- 21) Kirkham PA, Spooner G, Ffoulkes-Jones C, et al. Cigarette smoke triggers macrophage adhesion and activation: role of lipid peroxidation products and scavenger receptor. *Free Radic Biol Med*. 2003;35:697–710.
- 22) Linnane AW, Marzuki S, Ozawa T, et al. Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. *Lancet*. 1989;1:642–5
- 23) Martin GM, Austad SN, Johnson TE. Genetic analysis of ageing: role of

oxidative damage and environmental stresses. *Nat Genet.* 1996;13:25-34.

24) Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996;97:1916-23.

25) Inoue N, Kawashima S, Hirata KI, et al. Stretch force on vascular smooth muscle cells enhances oxidation of LDL via superoxide production. *Am J Physiol.* 1998;274:1928-32.

26) Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest.* 1993;91:2546-51.

27) Ting HH, Timimi FK, Haley EA, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation.* 1997;95:2617-22.

28) Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, et al. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation.* 1997;96:25-8.

29) Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, et al. Endothelium-specific activation of NAD(P)H oxidase in aortas of exogenously hyperinsulinemic rats. *Am J Physiol.* 1999;277:976-83.

論文発表

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

第44回日本呼吸器学会総会

山内基雄、ほか. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)と酸化ストレスの検討(口頭発表)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

閉塞型睡眠時無呼吸症候群と左室肥大に関する検討

研究協力者 鈴木崇浩 天理市立病院 内科

分担研究者 山内基雄 天理市立病院 内科

研究要旨:

対象は当院にて終夜睡眠ポリグラフと心エコーを施行した対象の中で、心エコーの所見で弁膜症と虚血性心疾患などを認めず、心疾患の既往歴と治療歴のない対象 151 例。心エコーにて左室肥大の程度を評価した。対象は無呼吸低呼吸指数 (以下 AHI) によって単純いびき症 (5 以下)、軽症 (5-15)、中等症 (15-30)、重症 (30 以上) の 4 群に分けた。結果は重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)群では中等症以下の群に比較して左室肥大の程度を示す LVmass(left ventricular mass)、LVMI(left ventricular mass index)と相対的壁厚が有意に大きかった。さらに重回帰分析を行ったところ、AHI は年齢、Body mass index(BMI)、収縮期血圧、高血圧治療の有無に独立して LVmass と有意な関連を認めた。これらのことより、OSAS は左室肥大の独立した危険因子である可能性が示唆された。

研究目的:

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(以下 OSAS)患者は脳梗塞、虚血性心疾患を高率に合併し、重症例では死亡率が高いことが知られている¹⁾。近年、OSAS は肥満と独立して高血圧の危険因子として報告されているが²⁾⁻⁴⁾、高血圧は左室肥大の進展の大きな要因である。OSAS と左室肥大との関連については、高血圧と独立して関連があるという Hedner らの報告⁵⁾もあれば、OSAS 群とコントロール群と比較して差が認められなかったという Davies らの報告⁶⁾や、Hanly らの報告⁷⁾がある。また Niroumand らは左室肥大には肥満、高血圧と加齢の関連が強く、OSAS は関連がなかったと報告⁸⁾している。しかしまだ見解は一定していない。

そこで我々は単純性いびき症及び OSAS 患者において、心エコーにより左室肥大の程度を評価し、OSAS が加齢、血圧、肥満に独立して左室肥大に関連しているかどうかを検討した。

対象:

対象は 2000 年 1 月から 2001 年 8 月の間に当院にいびき、昼間の眠気などを主訴に来院し、終

夜睡眠ポリグラフ(PSG)と心エコーを施行した患者の中で、心エコーの所見で弁膜症と虚血性心疾患などを認めず、心疾患の既往歴、治療歴のない対象 151 例。

方法:

1)身体計測

PSG の入院時に身長と体重を計測し、Body mass index(以下 BMI)を計算した。

2)PSG

PSG では、脳波(C3-A2,C4-A1)、眼電図、おとがい筋電図、鼻口気流(サーミスター)、胸壁と腹壁運動(インダクタンスプレステチモグラフ)、酸素飽和度(SpO₂)を計測した。10 秒以上の鼻口気流の停止を無呼吸(apnea)と定義し、換気量が 20%以上低下し、SpO₂ がベースラインより 3%低下するか、あるいは覚醒反応を伴う場合を低呼吸(hypopnea)と定義し⁹⁾、睡眠1時間あたりの無呼吸と低呼吸の和を apnea-hypopnea index(以下 AHI)とした。また酸素飽和度(SpO₂)が90%以下の時間の全睡眠時間にしめる比率(%)を T90 とした。

3) 血圧測定

血圧は PSG 終了後の起床時に仰臥位にて測定した。

4) 超音波画像検査

PSG 検査前の日中に心エコーを行った。PSG の前に心エコーを行っているので超音波検査の測定者は OSAS の重症度については知り得ない。心エコーは M モード法により左室拡張末期径 (LVIDd)、心室中隔厚 (IVST)、左室後壁厚 (LVPWT) を計測し (Figure.1)、Devereux らの式 (計 算 式 : $1.04 \times \{(LVIDd+IVST+LVPWT)^3-(LVIDd)^3\}-13.6$) より左室心筋重量 (left ventricular mass: 以下 LVmass) を計算し¹⁰⁾、それを体表面積で除したものを左室心筋重量係数 (left ventricular mass index: 以下 LVMI) とした。また計算式: $2 \times LVPWT/LVIDd$ より相対的左室壁厚を求めた。

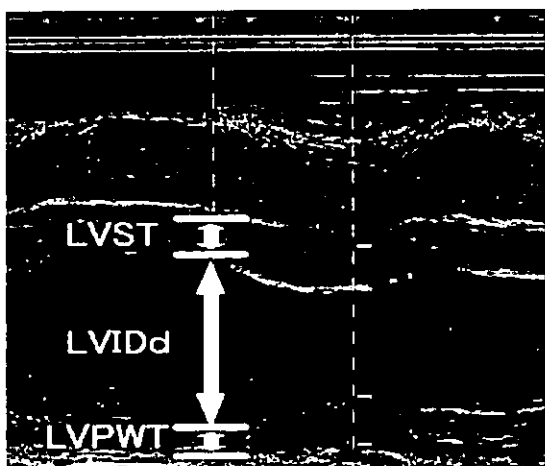


Figure.1) M モード法による心エコー画面

5) 検討方法

- AHI により単純いびき症 (AHI: 5 以下)、軽症 OSAS (5-15)、中等症 OSAS (15-30)、重症 (30 以上) の 4 群に分け⁹⁾、各因子を比較検討した。
- 左室肥大に関連する因子 (LVmass と LVMI) と OSAS の重症度を含めた各因子との相関関係を検討した。
- 左室肥大に OSAS が独立した関連があるかどうかを検討するために、AHI とその他の左室肥大の進展に影響を与える因子を含めた model 1-3 で LVmass に対する重回帰分析を行った。

6) 統計処理

4 群間での比較は一元配置分散分析を行い、有意差を認めた場合に Turkey 検定を行った。2 つの変数の相関は Pearson の相関分析を用いて検討した。連続変数の因子については正規分布になるように対数変換を行った。また左室肥大に対する各因子の関係の強さについては重回帰分析を用いて検討した。

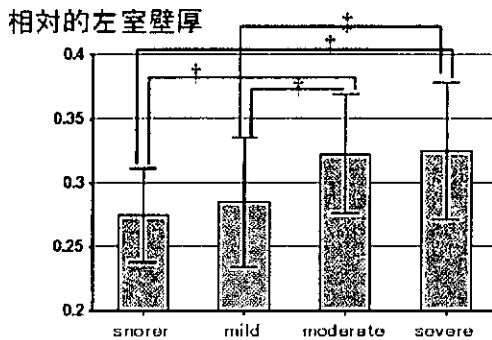
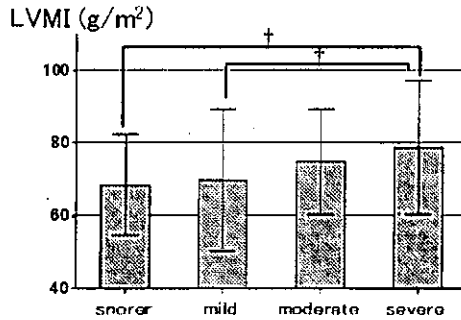
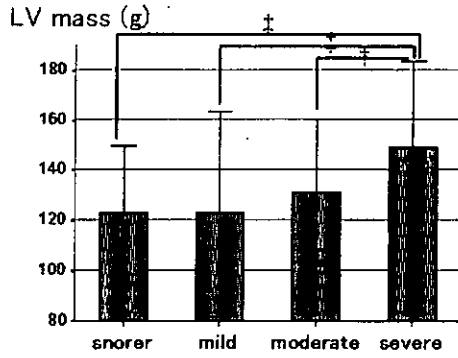
結果:

1) 全対象の平均年齢は 47.0 ± 13.1 歳、平均 BMI は $27.2 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$ 、平均 AHI は $26.2 \pm 13.1/\text{時間}$ であった。(Table.1)

	mean ± SD
Male/Female	124 / 27
Age (year)	47.0 ± 4.4
BMI (kg/m ²)	27.2 ± 13.1
AHI (/hr)	26.2 ± 13.1
T90 (%)	3.5 ± 6.0
LVmass (g)	137.8 ± 35.8
LVMI (g/m ²)	75.5 ± 17.6
相対的壁厚	0.31 ± 0.05
収縮期血圧 (mmHg)	129.2 ± 17.8
拡張期血圧 (mmHg)	82.0 ± 13.4
高血圧治療の有無	18.5%

Table.1) 患者背景

2) LVmass では、重症群は中等症以下の群と比較して有意に大きかった。LVMI では、重症群は単純いびき症と軽症群と比較して有意に大きかった。相対的壁厚では重症群では中等症以下の群より有意に大きく、また中等群では単純いびき症と軽症群と比較して有意に大きかった。(Figure.2)



†: p<0.05, ‡: p<0.01

Figure.2) OSAS の重症度別の LVmass、LVMI、相対的左室壁厚の比較

3) LVmass は BMI、AHI、T90、収縮期血圧、拡張期血圧、高血圧治療の有無と有意な相関を認めた。また LVMI は年齢、AHI、T90、収縮期血圧、高血圧治療の有無と有意な相関を認めた。OSAS の重症度を示す因子としては T90 よりも AHI の方が、血圧では拡張期血圧よりも収縮期血圧の方が相関が強かった。(Table.2)

	LVmass		LVMI	
	r	p-value	r	p-value
年齢 (year)	0.130	0.112	0.330	p<0.001
BMI (kg/m ²)	0.397	p<0.001	0.160	0.052
AHI (/hr)	0.345	p<0.001	0.251	0.002
T90 (%)	0.339	p<0.001	0.194	0.020
収縮期血圧 (mmHg)	0.233	0.007	0.230	0.008
拡張期血圧 (mmHg)	0.233	0.017	0.122	0.168
高血圧治療の有無	0.173	0.034	0.295	p<0.001

r=相関係数

Table.2) LVmass、LVMI と OSAS の重症度、及びその他の因子との相関関係

4) 上記の相関分析より相関関係の比較的強かった年齢、BMI、AHI、収縮期血圧、高血圧治療の有無を心肥大に関連する因子として選択し、AHI を含めたモデル 1-3 を作成し、LVmass に対する重回帰分析を行った。結果はモデル 1-3 のすべてにおいて AHI は LVmass と有意な関連を認めた。

(Table.3)

model 1	β (SE)	p-value
年齢 (year)	0.126 (0.068)	0.1014
BMI (kg/m ²)	0.338 (0.143)	p<0.0001
AHI (/hr)	0.183 (0.020)	0.0298
model 2	β (SE)	p-value
年齢 (year)	0.134 (0.076)	0.1016
BMI (kg/m ²)	0.340 (0.159)	0.0003
AHI (/hr)	0.187 (0.021)	0.0431
収縮期血圧 (mmHg)	0.119 (0.159)	0.1404
model 3	β (SE)	p-value
年齢 (year)	0.067 (0.081)	0.2608
BMI (kg/m ²)	0.328 (0.157)	0.0016
AHI (/hr)	0.195 (0.021)	0.0258
収縮期血圧 (mmHg)	0.120 (0.157)	0.1341
高血圧治療の有無	0.174 (0.052)	0.0368

β =標準回帰係数、SE=標準誤差

Table.3) AHI とその他の左室肥大の進展に影響を与える因子を含めたモデルでの LVmass に対する重回帰分析

考察:

今回の検討では、重症 OSAS 群では中等症以下の群に比較して左室肥大の程度を示す

LVmass、LVMI と相対的壁厚が有意に大きいことを明らかにした。肥満は左室肥大の原因のひとつであることはよく知られた事実であるため、LVmass を体表面積で割った LVMI も左室肥大の指標として用いられている。LVMI が重症群で大きかったという事実は肥満の要因以外にも左室肥大を進展させる因子が存在することを示している。

左室肥大に関連するその他の因子については肥満以外にも年齢と血圧が影響を与えていると考えられる。そこで左室肥大に関連する因子を含めたモデル 1-3 を作成し、LVmass に対する重回帰分析を行ったところ、すべてのモデルにおいて AHI は LVmass と有意な関連を認めた。このことは OSAS が加齢、肥満、血圧に独立して心肥大に関連している可能性を示している。この結果は Niroumand らの報告とは異なるものであった。OSAS は高血圧の独立した危険因子であるので、高血圧を介して左室肥大を進展に関与していることは容易に考えられるが、これらの結果から OSAS は高血圧以外の別の機序で左室肥大の進展に関与している可能性が考えられた。予測される別の機序には無呼吸イベント時の胸腔内陰圧が原因の1つと考えられる。胸腔内陰圧は食道内圧を測定することで予測できるが、重症 OSAS 患者では無呼吸イベント時の胸腔内陰圧は 80-90cmH₂O になることもあり、しかも夜間にこれが数百回繰り返されるので、これが心収縮の負荷になることが考えられる。しかしこの無呼吸時の胸腔内陰圧と左室肥大の関連を示した報告はまだされていない。

このように今回の結果からは、OSAS の左室肥大は血圧を介した機序以外で OSAS が左室肥大に影響を及ぼしている可能性を示唆したものであった。しかし今回の血圧測定は起床時に行ったものであり、24 時間血圧測定にて得られたものではないので睡眠呼吸障害イベントに伴う血圧上昇は反映しておらず、血圧と左室肥大の関係を過小評価している可能性も否定できなかった。

今回の研究では呼吸障害イベントの程度 (AHI) が加齢、肥満、血圧に独立して左室肥大に

関連があることを明らかにした。OSAS は左室肥大の独立した危険因子である可能性が示唆された。

参考文献:

- 1)He J,Kryger MH,Zorick FJ,et al:Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea.:Chest 1988;94:9-14.
- 2)Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
- 3)Nieto FJ, Young TB, Lind BK,et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
- 4)Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82.
- 5)Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens.* 1990;8:941-6.
- 6)Davies RJ, Crosby J, Prothero A, Stradling JR. Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in subjects with untreated obstructive sleep apnoea and snoring, compared with matched control subjects, and their response to treatment. *Clin Sci.* 1994;86: 417-24.
- 7)Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Alderson M. Ventricular function in snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1992;102:100-5.
- 8)Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1632-6.
- 9)AASM Task Force. Sleep-related breathing disorder in adults: recommendations for definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-98.
- 10)Devereux RB,Reichek N et al:Echocardiographic determination of left ventricular mass in man;Anatomic validation of the method :Circulation 1977;55:613-618.

分担研究報告書

生活習慣病の危険因子としての睡眠時無呼吸のスクリーニング方法についての検討
ーパルスオキシメトリーの有用性ー

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

近年閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）は眠気などによる交通事故の危険のほかに、無症状例においても心血管障害のリスク因子としての役割があきらかになりつつある。そこで無症状例でのスクリーニングの実施が今後重要な課題になると思われるが現時点では確立された簡便な方法はない。そこで本研究では、当院 SAS 外来受診者 409 例を対象として、まず心血管障害のリスク因子としての OSAS を診断する場合の重症度指標としての AHI はいかなる定義が適切かを血圧値を目標として検討した。次にその結果選択された AHI（AASM-CPRC）と一致性の高い指標をパルスオキシメトリーの解析指標から求めた。その結果 ODI3（3% 閾値での酸素飽和度低下指数）が AHI（AASM-CPRC）の代理指標として適していると考えられた。この ODI3 による軽症以上 OSAS（AHI>5）、中等症重症 OSAS（AHI>15）の診断能（感度/特異度）は SAS 外来受診者全体で 99%/88%、96%/94% と非常に高かった。さらに、このうち肥満者（BMI>25）を除いた対象でも感度/特異度は、それぞれ、97%/94%、94%/99% と高い診断能が維持されていた。以上の結果から、パルスオキシメトリーによる ODI3 が AHI 代理指標として、スクリーニングに適していると考えられた。

A. 研究目的

最近本邦では新幹線運転士の居眠り問題を契機として、睡眠呼吸障害（SDB）への関心が高まっているが、一方、北米では一般住民を対象とした大規模な研究で、SDB が心血管障害の重要なリスクファクターであることが確立されつつある。従来、眠気などの自覚症状があつて、かつ睡眠中の頻回の呼吸異常を呈するものが睡眠時無呼吸症候群（SAS）として治療対象とされていたが、心血管障害のリスクファクターとしての SDB はかならずしも症状を伴ってはいない。この様な観点から、無症状の SDB を診断するスクリー

ニング方法の確立が今後重要になってくると思われる。しかしながらそのような検討をおこなう際に gold standard となるべき SAS の重症度指標の無呼吸低呼吸指数（AHI）については、その低呼吸についてさまざまな定義が用いられているため、混乱が生じているのが現状である。そこで本研究では、まず、低呼吸についての 3 つの定義別に AHI を算出し、いずれの定義による AHI がアウトカムとしての血圧値と相関するかを検討し、つぎにその定義による AHI により診断される SAS を、パルスオキシメータ単独で検出する方法について検討した。

B. 研究方法

1) 対象

国立療養所南福岡病院を SAS を疑う症状のため受診し睡眠ポリグラフ (PSG) がおこなわれた連続症例で、明らかな肺疾患を有するもの、計測に問題がある症例を除外した 409 例 (男 332 例、女 77 例) について検討した。年齢平均 49 ± 14 歳、Body mass index (BMI) 26.3 ± 4.9 、Epworth sleepiness scale 10.7 ± 5.2 、睡眠効率 $78.0 \pm 15.0\%$ 、無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index: AHI) 28.4 ± 24.0 であった。

2) 睡眠ポリグラフ

睡眠段階は目視で国際基準にしたがって判定した。呼吸イベントは、無呼吸の判定はサーミスタによるフローが 10 秒以上平坦になることをもって判定した。低呼吸の検出は、1) RIP による換気量 (SUM 振幅) の 50% 以上の低下、2) RIP による換気量の 30% 以上の低下で、かつ 4% 以上の酸素飽和度低下を伴うもの、3) RIP による換気量の 30% 以上の低下で、かつ 3% 以上の酸素飽和度低下か、あるいは覚醒反応を伴うものの 3 つの定義 (いずれも 10 秒以上続くもの) でそれぞれ別個におこなった。1) の定義を用いて得られた AHI を AHI-RIP、2) の定義によるものを AHI-CPRC、1) or 3) の定義によるものを AHI-Chicago とした。

3) パルスオキシメトリー

パルスオキシメトリーは PSG と同時に計測した。機種は、Pulsox3i (ミノルタ) または OLV3100 (日本光電) を用いた。移動平均時間は、前者は約 5 秒、後者は 4 心拍相当分で、若干異なっている。サンプリング周期は、前者は 5 秒、後者は 1 秒であるが、後者のデータは間引きに

より 5 秒周期のものとして、両者の統一をはかった。パルスオキシメトリーから得られる指標としては、oxygen desaturation index (ODI: 検査時間あたりの SpO₂-dip の回数)、低酸素暴露時間 (SpO₂<90% の時間の検査時間に占める比率)、平均底値 (SpO₂-dip の際の SpO₂ の底値の平均) などの指標を求めた。なお、AHI は睡眠 1 時間あたりの無呼吸低呼吸回数であるが、ODI は検査時間当たりの数値とした。これは脳波をとらないスクリーニング検査での妥当性を検討するためである。

4) 妥当性の検討

AHI と ODI の一致は、ピアソンの相関分析と、Bland & Altman の方法とにより検討した。また、ODI の SAS 診断能力について、AHI>15 を SAS の診断基準とした場合の感度、特異度を receiver operating characteristic (ROC) 曲線であらわして分析した。なお、これまでの検討で、肥満の有無が AHI と ODI の関係に強い影響を及ぼすことが明らかになっているので、対象を Body mass index (BMI)<25 (正常体重)、BMI 25-30 (軽度肥満)、BMI ≥30 (高度肥満) の 3 群に分けて検討した。

C. 研究結果

I. 3 種類の AHI の比較

単相関による検討では、降圧薬非使用者 (n=279) で SBP との相関は AHI-CPRC ($r=0.15; p=0.01$)、AHI-Chicago ($r=0.13; p=0.03$)、AHI-RIP ($r=0.12; p=0.04$) の順に高く、DBP との相関も AHI-CPRC ($r=0.25; p<0.0001$)、AHI-Chicago ($r=0.23$

;p=0.0001)、AHI-RIP (r=0.21;

p=0.0003)の順に高かった。AHIと血圧値の相関において最も大きな交絡因子は肥満であり、上記対象のうち、BMI>30の高度肥満者を除外して、DBPを目的変数、BMI、性別、年齢、AHIを説明変数として重回帰分析をおこなうと、どのAHIも独立してDBPと有意な相関が保たれていたが、CPRC ($\beta=0.11$;SE=0.04;p=0.01)、RIP ($\beta=0.10$;SE=0.04;p=0.02)、Chicago ($\beta=0.09$;SE=0.04;p=0.04)の順に寄与の度合いが高かった。

以上の検討の結果、AHI-CPRCが最も血圧との相関が高かったので、以下の検討はこの指標を用いた。

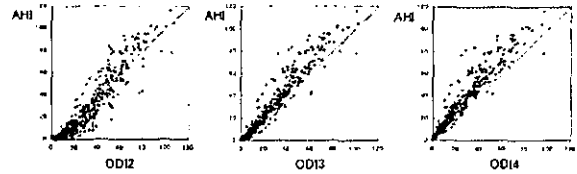
II. パルスオキシメトリーのSAS診断能についての検討

1) 相関分析

AHIとODIの相関は、全症例ではODI3との相関が相関係数0.962で最も高かった。肥満度別では、非肥満群、軽度肥満群ではODI3との相関が高く、高度肥満群ではODI4との相関が高かった。AHIを目的変数、ODI3またはODI4を説明変数としたときの1次回帰式の傾きは、肥満度が高いほど小さい傾向があった(表)。

BMI	n	ODI2		ODI3		ODI4	
		slope	r	slope	r	slope	r
All	409	1.12	0.94	1.17	0.96	1.22	0.96
<25	174	1.15	0.92	1.3	0.95	1.41	0.94
25-30	167	1.24	0.95	1.24	0.97	1.26	0.97
>30	68	1.15	0.9	1.14	0.93	1.15	0.95

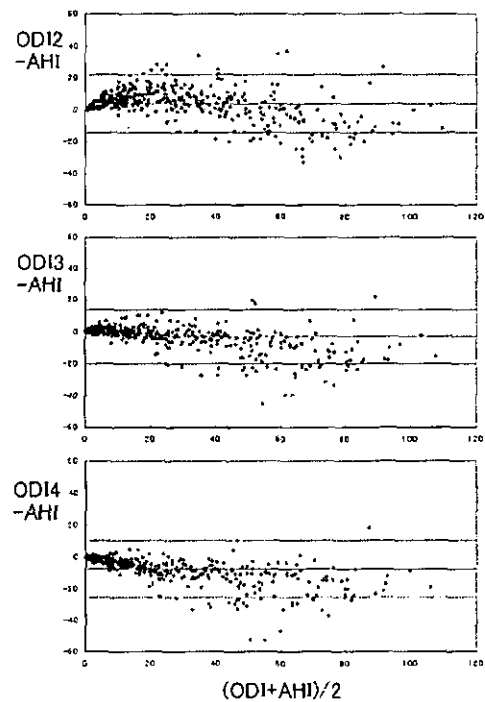
全症例でのODIとAHIの関係を図に散布図で表した。ODI3での分布がidentity lineに最も近い結果であった。



2) Bland & Altmanの方法

ODIとAHIと差の平均(バイアス)、標準偏差を表に示した。ODI3がAHIと比較的よく一致していると考えられた。

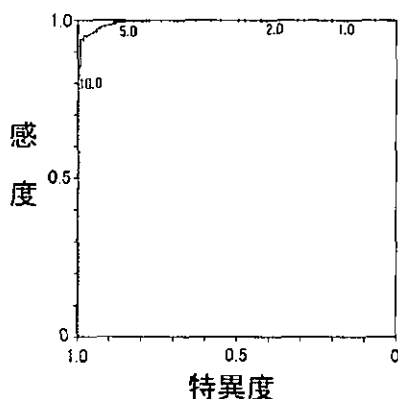
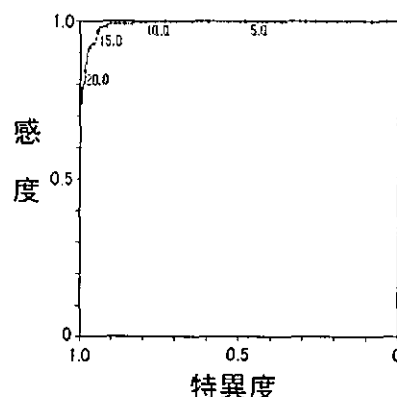
BMI	n	ODI2		ODI3		ODI4	
		Bias	SD	Bias	SD	Bias	SD
All	409	3.2	9.9	-3.6	8.5	-7.3	9.0
<25	174	2.7	7.8	-2.8	7.3	-5.5	8.4
25-30	167	3.0	9.0	-4.1	7.6	-8.2	8.0
>30	68	4.4	15.5	-4.4	12.5	-9.5	11.6



3) 診断能

i) AHI>5を陽性基準としたとき

ODI 3 の診断能を ROC 曲線で表した。全体の症例でみると ODI 3 のカットオフ値を 5 とすると、感度 99%、特異度 88%であった (下図)。肥満度別の ODI 3 の最適と思われるカットオフ値は、非肥満群では、カットオフ値 5 で感度 97% / 特異度 94%、軽度肥満群ではカットオフ値 7 で感度 94% / 特異度 96%、高度肥満群ではカットオフ値 10 で感度 97% / 特異度 100%であった。AUC は全体で 0.995、非肥満群で 0.997、軽度肥満群で 0.990、高度肥満群で 1.000 と何れもきわめて高い診断能を示していた。



ii) AHI > 15 を陽性基準としたとき

ODI 3 の診断能を ROC 曲線で表した。全体の症例でみると ODI 3 のカットオフ値を 15 とすると、感度 96% / 特異度 94%であった (図)。肥満度別にみると、ODI 3 のカットオフ値を 15 としたときの感度 / 特異度は、非肥満群で 94% / 99%、軽度肥満群で 95% / 88%、高度肥満群では 100% / 79%で、高度肥満群で特異度がやや低下した。AUC は全体で 0.992、非肥満群で 0.996、軽度肥満群で 0.986、高度肥満群で 0.990 と何れもきわめて高い診断能を示していた。

D. 考察

SAS の重症度の代表的指標は AHI であるが、そのなかで大きな部分をしめる低呼吸の定義は施設により様々であった。1999 年米国睡眠医学会 (AASM) のタスクフォースは、現在広く用いられている "Chicago criteria" を出版し、本稿の方法で 1) or 3) で示される定義を示した。しかしこの定義による低呼吸の検出は、observer variability の大きい覚醒反応を条件の一つを用いたことで、施設間の相違は避けられず再現性の乏しいものであった。そこで、同じ AASM の Clinical Practice Review Committee (CPRC) は 2001 年新たな定義として、本稿の方法で 2) で示した定義を提唱し、米国の医療保険もこれを採用した。

本検討の結果、AHI-CPRC は単に再現性に優れているだけでなく、SAS の重要なアウトカムの一つである血圧値との相関において、現在広く用いられている Chicago criteria よりも優れている可能性が示唆された。

そこで本研究では、AHI-CPRC とパルスオキシメトリーにより求められる AHI の代理指標の ODI との一致を検討した。そ

の結果 3% 閾値での ODI (ODI3) が比較的によく AHI-CPRC と一致していることが明らかになった。

次に、一致のよかった ODI3 による SAS 診断能を検討した。SAS の軽症群 (AHI>5) を診断する指標としては、ODI3>5 で感度 99% / 特異度 88%、中等症重症群 (AHI>15) を診断する指標としては ODI3>15 で感度 96% / 特異度 94% といずれも非常に高い診断能が示された。しかしこれは SAS 疑いで SAS の専門外来を受診する患者を対象としており、一般人口における診断能ではない。とくに大きな問題は、SAS 外来受診者には肥満者が多いことである。そこで肥満度別の検討をおこなったが、非肥満者でも、感度/特異度は、それぞれ、97%/94%、94%/99% と高い感度、特異度が維持されていた。

以上の結果から、ODI3 は CPRC の定義による AHI の代理指標として優れており、心血管障害のリスクファクターとしての SAS をスクリーニングするパラメータとして用いることが出来るものと考えられる。

E. 研究発表

論文発表

1) Hiroshi Nakano, Makito Hayashi, Etsuko Ohshima, Akihiro Onizuka : Relationship between sleep-disordered breathing and hypertension. *Sleep and Biological Rhythms* 2003;1:115-116.

2) 中野 博、鈴木崇浩、山内基雄、大西徳信、前川純子：気管上頸部で計測したいびきと空中騒音の関係 薬理と臨床 13:333-337, 2003.

3) 中野 博：睡眠時無呼吸症候群の日常生活と注意点. 日本医師会雑誌 130:1697-1701, 2003.

4) Nakano H, Ikeda T, Hayashi M, Ohshima E, Itoh M, Nishikata N, Shinohara T. Effect of body mass index on overnight oximetry for the diagnosis of sleep apnea. *Resp Med* 2004; *in press*

5) Nakano H, Hayashi M, Ohshima E, et al. Validation of a new system of tracheal sound analysis for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *submitted*

学会発表

1) 中野 博、林 真喜人、大島悦子、伊藤美智子、篠原利光：客観的に計測されたいびきと高血圧の関係. 日本睡眠学会 第 28 回定期学術集会 (名古屋市、2003. 6. 12.)

2) 中野 博、林 真喜人、大島悦子、伊藤美智子、西方菜穂子、篠原利光：SAS のスクリーニングのためのパルスオキシメトリーの診断能についての再検討. 第 31 回睡眠呼吸障害研究会 (東京都、2003. 7. 12.)

3) 中野 博：睡眠時無呼吸症候群診断法としての夜間気管音自動解析の妥当性の検討. 第 28 回肺音研究会 (東京都、2003. 11. 15.)

4) 中野 博、林 真喜人、大島悦子、伊藤美智子、西方菜穂子、篠原利光：睡眠時無呼吸症候群 (SAS) における眠気の決定因子についての検討. 第 44 回日本呼吸器学会総会 (東京都、2004. 3. 31.)

H. 知的財産の出願・登録情報

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

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, Yamamoto H, Ouchi Y. Gastroesophageal reflux common in patients with sleep apnea rather than snorers without sleep apnea. *Chest*. 2003;124:767-8.
- 3) Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y. Clinical efficacy and toxicity of gefitinib in patients with lung cancer. *Lancet*. 2003;361(9373):1992-3.
- 4) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Kawaguchi H, Ouchi Y. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet*. 2003;362 (9382):1992-3.
- 5) Teramoto S, Kume H, Yamamoto H, Ishii T, Miyashita A, Matsuse T, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Effects of oxygen administration on the circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med*. 2003;42:681-685.
- 6) 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;42:681-685.
- 7) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Matsuse T, Ouchi Y. Global burden of COPD in Japan and Asia. *Lancet*. 2003;362(9397):1764-5.
- 8) Okada S, Teramoto S, Takizawa H, Ouchi Y, Matsuoka R. Clinical insignificance of (1→3)-beta-D-glucan in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Microbiol*. 2003 Nov;52(Pt 11):1031-2.
- 8) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Tomita T, Ouchi Y. Diffuse aspiration bronchiolitis due to achalasia. *Chest*. 2004;125:349-50
- 9) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Ouchi Y, Matsuse T. A novel diagnostic test for the risk of aspiration pneumonia in the elderly. *Chest*. 2004 Feb;125(2):801-2.

10) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Ouchi Y. Increased plasma interleukin-6 is associated with the pathogenesis of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004 (in press)

分担研究者

櫻井 滋

11) Nishijima T, Sakurai S, Arihara Z, Takahashi K. Plasma orexin-A-like immunoreactivity in patients with sleep apnea hypopnea syndrome. *Peptides* 65:95 (2003) 1-5.

12) Sakurai S, Tsuguo Nishijima, Susumu Takahashi, Kouhei Yamauchi, Zenei Arihara, Kazuhiro Takahashi. Clinical Significance of Daytime Plasma Orexin-A-like Immunoreactivity Concentrations in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *Respiration*.2004 (in press)

13) Shigeru Sakurai, Tsuguo Nishijima, Susumu Takahashi, Zenei Arihara, Kazuhiro Takahashi: Plasma orexin-A levels in patients with obstructive sleep apnea: effect of CPAP treatment. *Chest*. (in press)

秋下雅弘

14) Kobayashi K, Akishita M, Machida A, Sonohara K, Ohni M, Toba K. Correlation between pulse wave velocity and cognitive function in non-vascular dementia. *J Am Geriatr Soc* in press.

15) Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis; flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* in press.

16) Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. *Hypertens Res* 26: 991-8, 2003.12.

17) Nakamura T, Akishita M, Kozaki K, Toba K, Orimo H, Ouchi Y. Influence of sex and estrogen on vitamin D-induced arterial calcification in rats. *Geriatr Gerontol Int* 3:145-149, 2003.

18) Watanabe T, Akishita M, He H, Miyahara Y, Nagano K, Nakaoka T, Yamashita N, Kozaki K, Ouchi Y. 17beta-Estradiol inhibits cardiac fibroblast growth through both subtypes of estrogen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 311:454-9, 2003.

19) Watanabe T, Akishita M, Nakaoka T, Kozaki K, Miyahara Y, He H, Ohike Y, Ogita T, Inoue S, Muramatsu M, Yamashita N, Ouchi Y. Estrogen receptor beta mediates the inhibitory effect of estradiol on vascular smooth muscle cell proliferation. *Cardiovasc Res* 59:734-44, 2003.