

睡眠呼吸障害と生活習慣病との関連 — 1泊2日人間ドック受診者を対象とした無作為試験 —

岡田光代^{1)*} 高見澤明美²⁾ 津島健司¹⁾

漆畑一寿¹⁾ 藤本圭作¹⁾ 久保恵嗣¹⁾

1) 信州大学医学部内科学第1講座

2) JA長野厚生連篠ノ井総合病院呼吸器科

Relationship between Sleep Disordered Breathing and Lifestyle-Related Illness

Mitsuyo OKADA¹⁾, Akemi TAKAMIZAWA²⁾, Kenji TSUSHIMA¹⁾

Kazuhisa URUSHIHATA¹⁾, Keisaku FUJIMOTO¹⁾ and Keishi KUBO¹⁾

1) Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

2) Department of Respiratory, JA Nagano Koseiren Shinonoi General Hospital

In order to examine the relationship between sleep disordered breathing (SDB) and lifestyle-related illness, 207 men who were randomly selected from 824 men admitted to Shinonoi hospital for health screening were subjected to short-form polysomnography for one night. Fifty-nine men showed moderate to severe SDB of more than 15 events of apnea and hypopnea per hour (AHI), and had a significantly higher prevalence of hypertension, glucose intolerance, liver dysfunction, hypercholesteremia, and showed significant increases in blood pressure and HbA1c compared with men without SDB (AHI < 5 events/hour). Also, when the obese men were excluded from the analysis, the prevalence of hypertension was still higher in the moderate to severe SDB group than in the group without SDB. These findings suggest that there is a close association in men between SDB and lifestyle-related illness such as hypertension, hyperlipidemia, glucose intolerance, and liver dysfunction. *Shinshu Med J* 53 : 381–388, 2005

(Received for publication July 6, 2005 ; accepted in revised form October 7, 2005)

Key words : sleep disordered breathing, lifestyle-related illness

睡眠呼吸障害, 生活習慣病

I はじめに

睡眠時無呼吸低呼吸症候群(Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, SAHS)は6時間以上の睡眠で無呼吸および低呼吸の回数が1時間あたりの平均(無呼吸低呼吸指数 Apnea Hypopnea Index, AHI)で5回/時間以上を示し, 昼間の過度の眠気あるいは睡眠障害に基づく症状を有する場合を言う。SAHSの90%以上は睡眠に伴う上気道の閉塞が原因と考えられる閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(obstructive SAHS, OSAHS)である。SAHS, 特にOSAHSは労働災害, 交通事故との関連において大きくマスコミに取り上げ

られ, 社会的関心を集めていることは周知の如くである。本症の有病率はYoung^{ら¹⁾}によると男性で4%, 女性で2%にみられると言われているおり, 最近のKaneita^{ら²⁾}の報告では日本人における昼間の過度の眠気を自覚する割合は男性2.8%, 女性2.2%とされている。また, Young^{ら³⁾}は実際のSAHSの有病率をもっと高いと考えるとしている。それは, 本疾患は自覚症状に乏しく, 家族やbed partnerからの指摘により, 初めて医療機関を受診するケースが多いためと考えられる。そこでSAHSのような自覚症状を伴わない睡眠呼吸障害(Sleep Disordered Breathing, SDB)をAHIの測定にて他覚的にとらえ治療等に用いることが多い。

重症SAHS患者の合併症や死亡原因の多くは血管

* 別刷請求先: 岡田 光代 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第1

障害で、Doherty ら⁴⁾は平均7.5年間の SAHS 無治療群と治療群を経過観察し、心血管障害での死亡率を比較したところ無治療群14.8%、治療群1.9%と有意な差があったと報告している。これより我々は血管障害の原因となる生活習慣病と睡眠呼吸障害の関連を知ることによって早期治療につなぐことができると考えた。

そこで今回我が国における睡眠呼吸障害の有病率および生活習慣病との関連を明らかにすることを目的として、1泊人間ドックを受診した男性に簡易型睡眠ポリソムノグラフ検査を行い睡眠呼吸障害の有病率を調査するとともに、高血圧、高脂血症、肝機能障害、糖尿病といった生活習慣病との関連につき検討したので報告する。

II 対 象

2001年12月20日から2002年6月20日までに厚生連篠ノ井総合病院検診センターにて、1泊2日の人間ドックを受けた男性824人に対し当日受付順に依頼し、被検者から同意を得た1日2～5人に検査をを行い結果を得た30歳から76歳の207人を対象とし調査した。なお、本研究は厚生連篠ノ井総合病院倫理委員会で承認を受け、被検者に本研究の目的および方法について説明書を用いて説明し、同意を得て行った。

III 方 法

睡眠呼吸障害の有無については、簡易型睡眠ポリグラフ（オートセットポータブルII，帝人株式会社製，東京）を用いて行った。無呼吸および低呼吸は鼻カヌラ式の気流のセンサーで、低酸素の有無に関しては経皮的酸素飽和度（SpO₂）モニターで検出した。21：00に装着を開始して、翌朝6：00までの計9時間の測定を行った。10秒以上気流が停止した状態を無呼吸とし、気流センサーにて呼吸が50%以上減弱した状態が10秒以上持続し、かつ経皮的酸素飽和度の3%以上の低下を伴う状態を低呼吸とした。解析は自動解析ではなく、全てマニュアル解析で行った。無呼吸、低呼吸の睡眠1時間あたりの回数を無呼吸低呼吸指数（Apnea Hypopnea Index；以下 AHI とする）として、重症度の評価に用いている。すなわち、AHI が5回/時間未満（AHI < 5 events/hr）を正常群、AHI が5回/時間以上を睡眠呼吸障害（sleep disordered breathing, SDB）ありと判断し、さらに5以上15回/時間未満（5 ≤ AHI < 15 events/hr）を軽症群、15以上30回/時間未満（15 ≤ AHI < 30 events/hr）を中等症群、

30回/時間以上（30 ≤ AHI events/hr）を重症群とした。SDB と body mass index（BMI），高血圧，高脂血症，肝機能障害，脂肪肝の有無，糖尿病，HbA1c 高値との関連を比較検討した。高血圧の有無に関しては、高血圧症と診断され、投薬治療をすでに受けている者、あるいは安静時収縮期血圧が140mmHg 以上または拡張期血圧が90mmHg 以上の者とし、高脂血症はすでに診断され内服加療を受けている者あるいは早朝空腹時コレステロール値が220mg/dl 以上、または早朝空腹時中性脂肪値が150mg/dl 以上の者とした。肝機能障害については早朝空腹時の AST が40U/l または ALT が45U/l 以上とし、脂肪肝の有無は腹部超音波検査所見にて診断した。糖尿病はすでに治療を受けている者と早朝空腹時血糖126mg/dl 以上あるいは75g 糖負荷検査で2時間値が200mg/dl 以上の者とし、HbA1c は5.8%以上を高値とした。

簡易型睡眠ポリグラフ，オートセットポータブルIIの結果から SDB が軽症以上を示した被検者に終夜睡眠ポリソムノグラフ（PSG）による精査を指示した。当院内施設で PSG 検査も行った43名につき、オートセットポータブルIIの結果と PSG による AHI との相関についても検討を行った。

統計分析：測定結果は平均値±SD で表した。分散分析は One-way ANOVA，群間比較は unpaired *t* test，chi-square test で行い，年齢と AHI の相関およびオートセットポータブルII と PSG による AHI の相関は Pearson's product correlation coefficient を用いた。P < 0.05 をもって有意とした。

IV 結 果

対象者の年齢分布と重症度分布を図1に示す。AHI が5未満の正常群は23%（48名）であった。AHI 5以上のSDBの割合は30代で15人中6人（40%），40代で58人中44人（75%），50代で86人中66人（77%），60代で41人中36人（88%），70代で7人中7人（100%）であり，年齢が上がるにつれてその合併率も高くなる傾向が見られたが，年齢と AHI の相関は $r = 0.078$ と低く関連は認められなかった。SDB の軽症群は48%（100名），中等症群は22%（45名），重症群は7%（14名）で AHI が15回/時間以上の中等症・重症 SDB は29%であった。今回は中等症群，重症群をまとめ中等・重症群とした。年齢については相関は低かったが群別に比較したところ正常群と比べ，SDB 群では重症度に従い年齢が高くなっていた（表

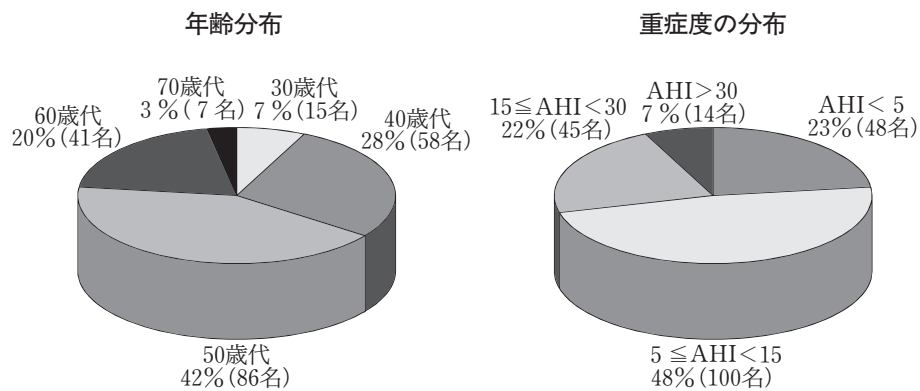


図1 年齢分布と AHI の重症度の割合

表1 Sleep disordered breathingと血圧, 肝機能, 高脂血症, 耐糖能異常との関係

Severity	AHI < 5	5 ≤ AHI < 15	AHI ≥ 15
Number	48	100	59
Age, yr	49.2 ± 9.6	52.8 ± 8.2*	56.5 ± 8.5**††
BMI, kg/m ²	23.2 ± 2.6	23.4 ± 3.2	24.1 ± 3.6
AHI, events/hr	2.9 ± 1.1	8.9 ± 2.6	25.2 ± 9.7
CT90, %	1.9 ± 2.7	4.6 ± 12.0	4.1 ± 6.0*
Systolic BP mmHg	113.2 ± 14.5	117.2 ± 19.4	120.4 ± 15.5*
Diastolic BP mmHg	73.8 ± 10.0	76.9 ± 10.1	79.0 ± 10.1*
AST, U/L	24.2 ± 7.1	24.8 ± 8.8	27.0 ± 9.0
ALT, U/L	26.7 ± 17.0	26.1 ± 12.9	30.1 ± 17.8
TG, mg/dl	128.7 ± 55.0	139.5 ± 74.6	151.8 ± 177.7
T. Chol, mg/dl	206.9 ± 31.9	210.7 ± 37.8	217.2 ± 35.0
HDL-C, mg/dl	54.9 ± 13.4	54.9 ± 11.2	54.4 ± 11.8
FBS, mg/dl	98.9 ± 9.7	101.8 ± 16.7	102.6 ± 18.3
HbA1c, %	5.0 ± 0.39	5.2 ± 0.62	5.2 ± 0.66*

Values are mean ± SD. AHI; apnea hypopnea index, BMI; body mass index, CT90; 経皮的酸素飽和度が90%未満を占める全睡眠に対する割合, BP; blood pressure.

*p < 0.05 vs AHI < 5, **p < 0.01 vs AHI < 5, ††p < 0.01 vs 5 ≤ AHI < 15

1)。CT90は夜間睡眠中 SpO₂が90%未満となる全睡眠に対する割合であり、睡眠中の低酸素血症の程度を示す指標であるが、中等・重症群において有意に高値を示した。

AHIの重症度とBMI、高血圧、糖尿病、HbA1c高値、肝機能障害、脂肪肝、高中性脂肪血症および高コレステロール血症の各項目との関係を示す(図2)。BMIについては25kg/m²以上となる肥満の有病率に有意差は認められなかった。高血圧の有病率と収縮期および拡張期血圧の値につき比較した。正常群と比較し中等・重症群において、高血圧の有病率および収縮期・拡張期血圧の値は有意に高値を示した。

糖尿病の有病率に有意差は認められなかったが、AHIが重症化するにつれ高くなる傾向がみられ、

HbA1cは正常群と比較し中等・重症群において有意な高値を示した。肝機能障害の有病率はSDB群の中等・重症群で高値を示し、正常群および軽症群に比し有意に高値であった(図3)。また、腹部超音波で検出された脂肪肝につき有病率を比較したがAHIの重症度と脂肪肝の有病率について有意差は認められなかった。中性脂肪に関しては、正常群とSDB群の間には、有病率および測定値に有意な差を認めなかったが、コレステロール値については正常群に比べ測定値では有意差は得られなかったが、有病率については有意な高値を示した。

肥満の影響を除く目的で、肥満のない(BMI < 25 kg/m²)者を対象として同様に3群に分けて検討を行った。高血圧の有病率は正常群で34名中3名、8.8%、

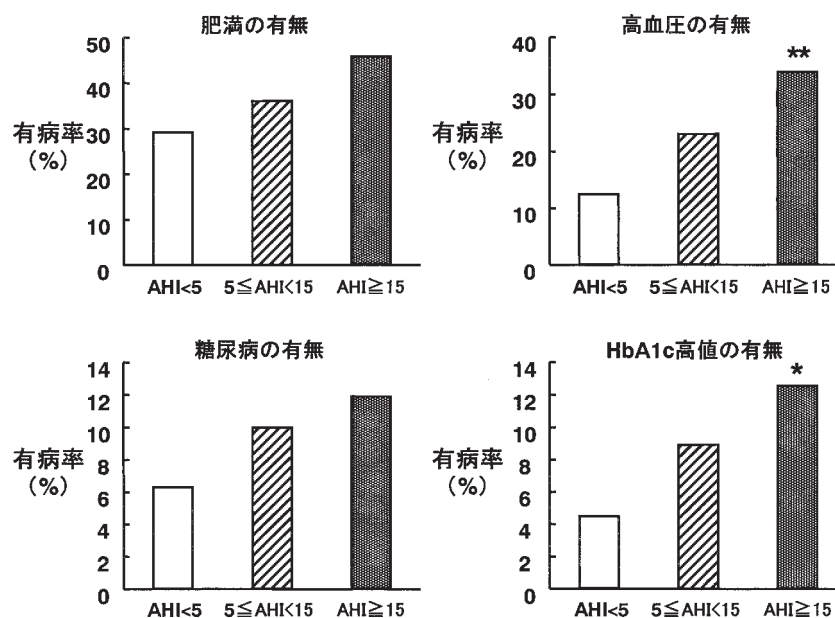


図2 Sleep disordered breathing (SDB) の重症度とBMI ≥ 25kg/m²の肥満, 高血圧, 糖尿病およびHbA1c高値の有病率。**p < 0.01 and *p < 0.05 vs. AHI < 5回/時間を示すnon-SDB群

AHI ≥ 15回/時間を示す中等・重症SDB群ではAHI < 5回/時間のnon-SDB群に比べ有意に高血圧およびHbA1c高値を示す患者の有病率が高値であった。

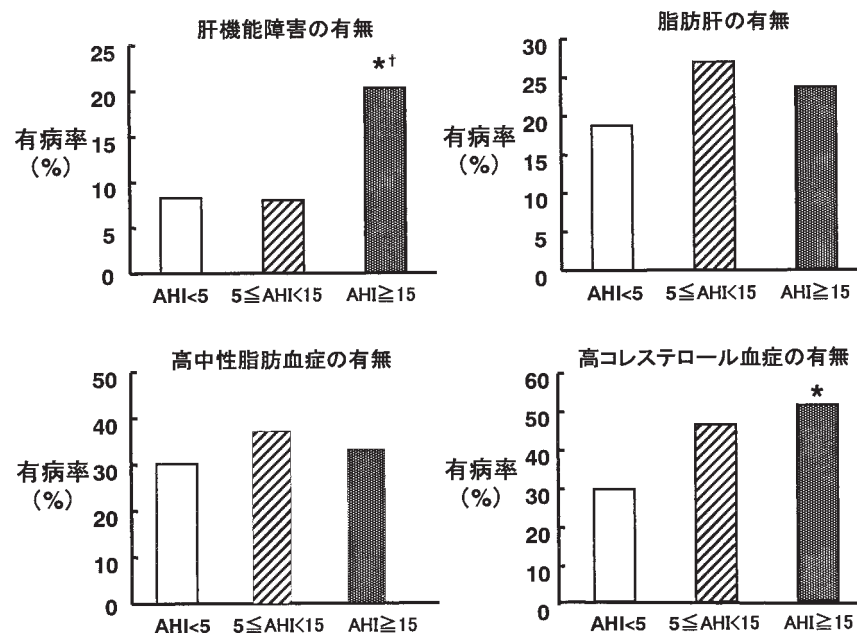


図3 Sleep disordered breathing (SDB) の重症度と肝機能障害, 脂肪肝, 高中性脂肪血症および高コレステロール血症の有病率。*p < 0.05 vs. AHI < 5回/時間のnon-SDB群, †p < 0.05 vs. 5 ≤ AHI < 15回/時間の軽症SDB群

AHI ≥ 15回/時間を示す中等・重症SDB群ではnon-SDB群および軽症SDB群に比べ有意に肝機能障害の有病率が高く, non-SDB群に比べ有意に高コレステロール血症の有病率が高値であった。

軽症のSDB群で64名中11名, 17.2%, 中等・重症群で32名中11名, 34.4%と正常群に比べ中等・重症群で有意に高値であった。他のいずれの項目においても3

群間で有意な差は得られなかった(データは示していない)。

今回使用した簡易型ポリソムノグラムの成績の信頼

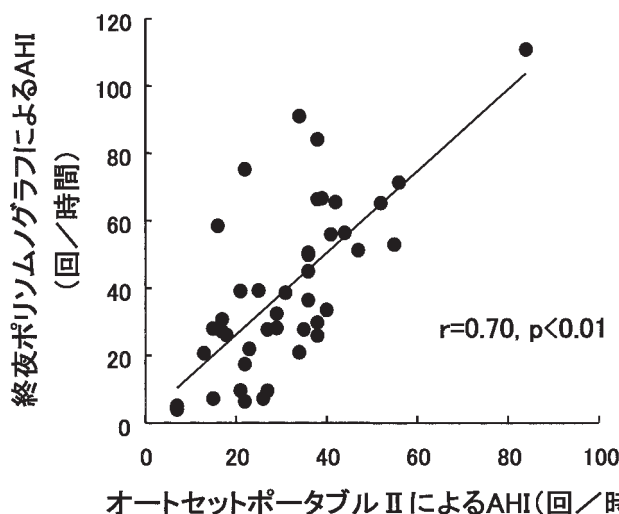


図4 簡易型ポリグラフ（オートセットポータブルII）と終夜睡眠ポリグラフ（PSG）で測定したAHIの相関
有意な相関関係を認めた。

性を検討する目的で、簡易型検査を受けた207名の内、さらに精査のため標準的な終夜睡眠ポリソムノグラフ（PSG）検査を行った43名の簡易型とPSGでのAHIの相関を調べたところ図4に示す如く $r=0.70$ と良好な相関が認められた。

V 考 察

簡易型睡眠ポリグラフの装着は容易でSDBのスクリーニングとしては用いやすいが、精度の面で問題点が指摘されている。Dingliら⁵⁾によると簡易型ポリソムノグラフと終夜睡眠ポリソムノグラフを比較すると簡易型ポリソムノグラフでは過小評価されてしまうことが多く、特に低呼吸の検出に誤差が出やすいこともあり軽症群の検出に問題があるとされている。一方、簡易型ポリソムノグラフの自動解析では終夜睡眠ポリソムノグラフと相関はなかったが、目視解析で行った結果に関しては過小評価されるところもあるが相関があったとされており⁶⁾⁻⁸⁾、Bradleyら⁹⁾の報告では簡易型モニターとPSGとの相関は良好（ $r=0.85$ ）であった。今回、我々は目視によるマニュアル解析を行っており、終夜睡眠ポリソムノグラフの結果と良好な相関が得られていること、また、SDBを15回/時間以上・以下の2群に分けて検討を行っており、適切なカットオフ値の設定と目視判定がなされ信頼できる結果と考えられる。

今回の結果ではAHI 5回/時間以上のSDBは76%という高い有病率を示した。これはSDBの頻度が高いとされる中年男性が対象となっていたことも要因と考えられる。Olsonら¹⁰⁾は35~69歳の男性247人を対

象に簡易型ホームモニターで調査した結果78.1%という高い有病率が認められたと報告しており、今回の結果から欧米と同様に本邦でも有病率はかなり高いと推測された。

肥満（BMI）との関連については、BMIが増加するにつれてAHIも重症化することはよくみられる現象であるが、今回の人間ドックを受診した対象群では傾向はみられるものの有意な差は認められなかった。これは対象群におけるBMIの平均が23~24kg/m²と全体的に低く、重度の肥満が少なかったことに起因すると思われた。また、アジア人では欧米人と比較して肥満でない人のSDBが多くみられることが報告されており、アジア人は欧米人に比べ下顎の後退や狭小といった頭蓋・顔面の形態の人種的特徴が大きな要因であると指摘されている¹¹⁾⁻¹⁴⁾。今回の研究ではcephalometryを行っていないため文献と同様に評価することは困難であるがLiら¹²⁾がSDB患者の欧米人のBMIが30.7±5.9に対し、アジア人の平均が26.6±3.7と報告しており今回の我々の結果で24.1±3.6とBMIが低値でもSDB患者の出現を見ていることと一致している。

今回の結果では肥満とAHIとの関連は認められなかったが、SDB患者に肥満者が多いことは事実である。肥満の発生にはインスリン抵抗性、高インスリン血症が中心的役割を果たしており、インスリン作用不全による糖尿病の発症や血管内皮細胞で生成される活性酵素である一酸化窒素（NO）の低下による高血圧、高脂血症が起こるとBaron¹⁵⁾は報告している。今回の結果で年齢、肥満（BMI）を交絡因子とし血圧、

空腹時血糖, HbA1c, コレステロール値, 中性脂肪値の各々の項目について重回帰分析を行ったところ分散分析 $P < 0.05$ となり高血圧, 耐糖能異常, 高脂血症に肥満の関連が確認された。しかし, AHI と関連を示したのは血圧のみであった。

SDB によって引き起こされている高血圧は, 低酸素に引き続く交感神経の緊張と覚醒反応がカテコールアミンの上昇と関連があるとされており, 毎晩繰り返される交感神経機能の異常な緊張が血管平滑筋形態にも影響し夜間だけでなく昼間の血圧の上昇にも関与し終日の高血圧となると推測されている^{16)–19)}。Lavie ら¹⁷⁾は AHI と血圧測定値は直線的な比例関係にあるとしているが, 今回の結果で文献と一致する点は AHI の重症度と高血圧の有病率の相関であった。これは文献では昼夜の血圧測定を実施していたが今回の結果では血圧測定は夜間のものでなく昼間の安静時のものであることが関係していると考えられた。夜間の高血圧が持続的に負荷された結果, 昼間の高血圧につながるものと考えられた。

高度の肥満は脂肪肝変性 (脂肪肝) と関連しているとされ高度肥満者の90%近くに慢性の血清トランスアミナーゼ値の上昇がみられるとされている。また, OSAHS 中年男性の35%に血清トランスアミナーゼ値の上昇がみられ, 鼻マスク持続陽圧呼吸療法 (n-CPAP療法) によって, 有意な体重の改善がなくても肝機能異常の改善をみていることから, 繰り返される無呼吸低呼吸による低酸素血症が肝機能障害を増悪させていると報告されている²⁰⁾。今回の結果では血清トランスアミナーゼ値の平均では有意な差を認めなかったが, 血清トランスアミナーゼ値が高値を示す肝機能異常の有病率は中等・重症群で正常群および軽症群に比べ有意に高値であり同様の結果が得られた。SAHS による低酸素は肝臓でのグリコーゲン分解を促し血糖値を上昇させ, さらに $TNF\alpha$ の産生を刺激し $TNF\alpha$ によるインスリン受容体の障害からインスリン抵抗性がもたらされ, 高インスリン血症となる。高インスリン血症が続くと膵臓の β 細胞が疲弊し, インスリン分泌不全, インスリン作用不足から結果として糖尿病と

なると考えられている²¹⁾²²⁾。

一般的に高中性脂肪血症と AHI は相関があるとされているが, 今回の検討では高中性脂肪血症との関連は認められなかったが, 高コレステロール血症の有病率は中等・重症群で高値であった。OSAHS の肥満は中心性肥満とされており腹部内臓脂肪は AHI と有意な相関を示したと報告され, 内臓肥満では中性脂肪が高値であったことが示されている²³⁾²⁴⁾。脂質異常には $TNF-\alpha$ などによるインスリン抵抗性が関与しており, 高インスリン血症が VLDL シンセターゼを集中的に増加させ, それが高中性脂肪血症につながるとされている²⁵⁾²⁶⁾。したがって今回の結果で中性脂肪値に関しては AHI と関連は示唆されなかったものの腹囲などの増加が見られる場合には SDB の存在が懸念されるため, 日常簡易に自己測定できる腹囲などに注意すべき点があると考えられた。

また, 肥満要素を除くため BMI25kg/m²未満の被検者で AHI の正常群と中等・重症群を比較検討したところ有病率で有意差があるのは高血圧のみであったことは, SDB が高血圧の発症に直接的に関わっていることを示唆している。Peppard ら²⁷⁾は10%の体重減少が AHI を26%減少させたと報告しており, 肥満によって発症する高血圧, 糖尿病, 高脂血症が間接的に SDB と関連していることが考えられた。

VI 結 論

今回の調査で被検者の29%に AHI が15回/時間以上を示す中等症以上の SDB を認めた。中等症以上の SDB では高血圧, HbA1c 高値, 肝機能障害および高コレステロール血症の有病率および収縮期血圧, 拡張期血圧, HbA1c の値は正常群 (AHI < 5 回/時間) に比し, 有意に高値であった。肥満のない正常群と肥満のない中等症以上の SDB 群との比較においても高血圧と有意な関連が認められた。以上より SDB は本邦でも高い有病率を示し, 重症化するにつれて高血圧をはじめ高コレステロール血症, HbA1c 高値, など生活習慣病と大きな関わりをもつことが考えられた。

文 献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Webber S, Bader S: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 328: 1230–1235, 1993
- 2) Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harao S, Suzuki K, Yagi Y, Kaneko A, Tsutsui T, Akashiba T: Excessive daytime sleepiness among the Japanese general population. *J*

- Epidemiol 15 : 1-8, 2005
- 3) Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM ; Sleep Heart Health Study Research Group : Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults : the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med 162 : 893-900, 2002
 - 4) Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT : Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. Chest 127 : 2076-2084, 2005
 - 5) Dingli K, Coleman EL, Vennelle M, Finch SP, Wraith PK, Mackay TW, Douglas NJ : Evaluation of a portable device for diagnosing the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Eur Respir J 21 : 253-259, 2003
 - 6) Portier F, Portmann A, Czernichow P, Vascaut L, Devin E, Benhamou D, Cuvelier A, Francois JM : Evaluation of home versus laboratory polysomnography in the diagnosis of sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 162 : 814-818, 2000
 - 7) Farney RJ, Walker LE, Jensen RL, Walker JM : Ear oximetry to detect apnea and differentiate rapid eye movement (REM) and non-REM sleep. Screening for the sleep apnea syndrome. Chest 89 : 533-539, 1986
 - 8) Bagnato MC, Nery LE, Moura SM, Bittencourt LR, Tufik S : Comparison of AutoSet and polysomnography for the detection of apnea-hypopnea events. Braz J Med Biol Res 33 : 515-519, 2000
 - 9) Bradley PA, Mortimore IL, Douglas NJ : Comparison of polysomnography with rescare autaset in the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Thorax 50 : 1201-1203, 1995
 - 10) Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA : A community study of sleep-disordered breathing. Prevalence. Am J Respir Crit Care Med 152 : 711-716, 1995
 - 11) Yu X, Fujimoto K, Urushihata K, Matsuzawa Y, Kubo K : Cephalometric analysis in obese and nonobese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 124 : 212-218, 2003
 - 12) Li KK, Powell NB, Kushiba C, Riley RW, Adornato B, Guilleminault C : A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. Laryngoscope 109 : 1937-1940, 1999
 - 13) Sakakibara H, Tong M, Matsushita K, Hirata M, Konishi Y, Suetsugu S : Cephalometric abnormalities in non-obese and obese patients with obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 13 : 403-410, 1999
 - 14) Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K : Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. Am J Respir Crit Care Med 155 : 186-192, 1997
 - 15) Baron AD : Vascular reactivity. Am J Cardiol 84 : 25-27, 1999
 - 16) Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG : Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 283 : 1829-1836, 2000
 - 17) Lavie P, Herer P, Hoffstein V : Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension : population study. Br Med J 320 : 479-482, 2000
 - 18) Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J : Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 342 : 1378-1384, 2000
 - 19) Tanigawa T, Tachibana N, Yamagishi K, Muraki I, Kudo M, Ohira T, Kitamura A, Sato S : Relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure level in community-based samples of Japanese men. Hypertens Res 27 : 479-484, 2004
 - 20) Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Ogawa Y, Matsumoto H, Muro S, Hattori N, Matsumoto H, Niimi A, Chiba T, Nakao K, Mishima M, Ohi M, Nakamura T : Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. Am J Med 114 : 370-376, 2003
 - 21) Krueger JM, Majde JA : Cytokines and sleep. Int Arch Allergy Immunol 106 : 97-100, 1995
 - 22) Uthgerannt D, Schoolmann D, Pietrowsky R, Fehm HL, Born J : Effects of sleep on the production of cytokines in humans. Psychosom Med 57 : 97-104, 1995

- 23) Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Ksles A, Chrousos GP : Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue : relation to visceral obesity, insuline resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 1151-1158, 2000
- 24) DeFronzo RA, Ferrannini E : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14 : 173-194, 1991
- 25) Kuriyama H, Yamashita S, Shimomura I, Funahashi T, Ishigami M, Aragane K, Miyaoka K, Nakamura T, Takemura K, Man Z, Toide K, Nakayama N, Fukuda Y, Lin MC, Wetterau JR, Matsuzawa Y : Enhanced expression of hepatic acyl-coenzyme A synthetase and microsomal triglyceride transfer protein messenger RNAs in the obese and hypertriglyceridemic rat with visceral fat accumulation. *Hepatology* 27 : 557-562, 1998
- 26) Kobayashi J, Tashiro J, Murano S, Morisaki N, Saito Y : Lipoprotein lipase mass and activity in post-heparin plasma from subjects with intra-abdominal visceral fat accumulaton. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48 : 515-520, 1998
- 27) Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J : Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 284 : 3015-3021, 2000

(H 17. 7. 6 受稿 ; H 17. 10. 7 受理)
