

図2 DBS療法3ヵ月後のPSG検査典型例-90 s (睡眠stage2)。
基本脳波に速波が重なっていることに注目されたい。

D. 考察

本研究における運動症状の変動を伴う進行期パーキンソン病では、これまでの報告と同様に、睡眠呼吸障害、頻回の覚醒反応、睡眠時間や睡眠効率、睡眠の質の低下を認めた。また睡眠呼吸障害及び睡眠時間、睡眠効率は、DBS療法により改善し、その効果が長期間（1年後）持続する可能性が示唆された。

睡眠呼吸障害は、肥満に合併する閉塞型 SAS が最も一般的であり、有病率は4-10%程度とされる。一方パーキンソン病は、肥満を伴うことはまれであるにも関わらず、健常者と同程度もしくはより高率に SAS を合併し、タイプも閉塞型であると報告されている。その発生機序は、原病に伴う上気道筋や呼吸筋の固縮、協調運動障害、不随意運動（ジストニア、ジスキネジアなど）などが推測されている。本研究の結果では、20/21例が非肥満（BMI < 25）であったが、67%（14/21例）と高率に SAS（AHI

> 5）の合併を認めた。これは、本研究の対象例が、STN-DBS療法の適応となった進行期パーキンソン病であったため、上気道開存の機能または呼吸筋の運動機能が、夜間のおそらく OFF 時ということもあり、より低下していたことを反映した結果だと考えられた。

パーキンソン病における SAS については多数報告されており、高頻度の合併率であるにも関わらず AHI 及び低酸素の程度が軽度であり、臨床的に問題となることが少ないことが特徴とされている。そのため、日中の眠気、睡眠分断化、睡眠障害に苦しむ多くのパーキンソン病症例においても、SAS はその原因の一つに過ぎず、SAS 治療が同症状の改善に直接寄与しないと考えられている。本研究の DBS 療法後の AHI 改善例においても、覚醒反応の回数や眠気の指標である ESS の改善を認めない例が少なくなかった。以上より、パーキンソン病における睡眠関連の症状に関しては、AHI だけでなく原病に伴う痛み、寝返り困難、夜間頻尿、REM 睡眠行動異常、抑鬱、むずむず足症候群、薬物療法の副作用や離脱症状など多方面に亘る客観的評価が必要であると再認識させられた。しかし DBS 治療後の AHI 低下症例においては（特に1年後）「長く眠れるようになった」「熟眠感が得られるようになった」という睡眠症状軽快例が多く、本研究の睡眠時間、睡眠効率が改善している結果からも、DBS 療法による AHI 低下が一定の睡眠状態及び ADL 改善に寄与している可能性が考えられた。

本研究では残念ながら DBS 療法後の脳

波解析に難渋したため、睡眠ステージの正確な評価を行えなかったが、今後は周波数解析を加えて、睡眠の質の解析を試みたい。また現時点では、DBS療法後1年以内の症例が数多く存在していたため、統計学的評価を行っていないが、それらも症例が集まり次第施行したい。これまで「パーキンソン病におけるDBS療法とPSGによる睡眠呼吸障害」に関する報告は海外において4報しかない。それらは、DBS療法後の睡眠時間、睡眠効率、睡眠の分断化、AHIの改善を報告しているが、いずれも10例以下のパーキンソン病SASにおけるDBS療法の短期効果(数ヶ月)についての報告であり、本研究のような20例以上の長期効果(1年以上)を示した研究はなされていない。今後この「進行期パーキンソン病における睡眠障害および睡眠呼吸障害のDBS療法による長期効果」の研究を完遂させたい。

E. 結論健康危険情報

STN-DBS療法は、進行期パーキンソン病の運動障害のみならず、長期に渡り睡眠呼吸障害、睡眠障害を改善させる可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Terada J, Mitchell GS : Diaphragm long-term facilitation following acute intermittent hypoxia during

wakefulness and sleep. J Appl Physiol. 110 : 1299-310,2011.

- 2) Mitchell GS, Terada J : Should we standardize protocols and preparations used to study respiratory plasticity? Respir Physiol Neurobiol . 177 : 93-97, 2011.

H. 研究発表知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

I. 本研究の共同研究者

²⁾ 内山智之, ³⁾ 樋口佳則, ⁴⁾ 山中義崇,

⁵⁾ 山田真子, ⁵⁾ 野村文夫, ³⁾ 佐伯直勝,

¹⁾ 巽 浩一郎, ²⁾ 桑原 聡

千葉大学医学部呼吸器内科学 ¹⁾, 神経内科学 ²⁾, 脳神経外科学 ³⁾, リハビリテーション部 ⁴⁾, 検査部 ⁵⁾

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

7. 女性の閉塞性睡眠時無呼吸症候群とメタボリックシンドローム：
男性患者との比較

研究分担者

榊原 博樹 藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I 客員教授
SRA たかおかクリニック SDB ラボ 所長

共同研究者

林 正道 藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I 講師
三重野ゆうき 藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I 助教
佐々木 文彦 SRAたかおかクリニック 院長

研究要旨

【目的】医療施設で診断される閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の頻度には著しい男女差があり、圧倒的に男性が多い。睡眠呼吸障害（SDB）や OSAS は心血管障害のリスクとされているが、その多くは男性患者を対象とした研究によるものであり、女性に適用できるかどうか明らかでない。米国の大規模疫学研究（SHHS）によると、無呼吸低呼吸指数（AHI）が 30/h 以上の SDB/SAS は、70 歳未満の男性の死亡リスクを調整ハザード比 1.54 程度に高めるが、女性に関しては有意なリスクとはなっていない。女性の OSAS の病態は男性とは異なる可能性がある。そこで、女性の OSAS の病態を男性と比較する。

【方法】藤田保健衛生大学病院睡眠呼吸障害検査室で終夜睡眠ポリグラフ（PSG）により診断された AHI 5/h 以上の OSAS のうち、他の睡眠障害の合併例などを除いた 2703 名（男性：2278 名，女性：425 名）を対象とした。年齢分布、重症度、PSG 所見などを男女で比較した。さらに、メタボリックシンドローム（MetS, NCEP-III アジア基準および日本基準）関連所見の出現頻度や SDB の影響を男女別に検討した。

【結果】患者の男女比は全体では 5.4，50 歳未満では 8.8，50 歳以上では 3.9 であった。軽症者の男女比は 3.4、中等症では 4.8、重症では 7.8 であった。女性は男性より高齢で BMI が大きく、エプワース眠気尺度スコアは低値であった。PSG 上は

無呼吸指数、AHI、低酸素暴露時間、覚醒指数が低値であった。中途覚醒が多くて睡眠効率が悪いが、ノンレム 3+4 期の割合が多かった。男性では AHI が MetS の他、高血圧、高血糖、高中性脂肪血症の独立したリスクとなっていたが、女性ではこれらに AHI の関与はみられなかった。

【結論】女性の OSAS の病態は男性とは異なる可能性があり、治療適応や治療目標も男性とは異なる基準が必要かもしれない。

A. 研究目的

医療施設で診断される閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の頻度には著しい男女差があり、圧倒的に男性が多い (1~5)。睡眠呼吸障害 (SDB) や OSAS は心血管障害のリスクとされているが、その多くは男性患者を対象とした研究によるものであり (6)、女性に適用できるかどうか明らかでない。米国の大規模疫学研究 (SHHS) によると、無呼吸低呼吸指数 (AHI) ≥ 30 の SDB/SAS は、70 歳未満の男性の死亡リスクを調整ハザード比 1.54 程度に高めるが、女性に関しては有意なリスクとはなっていない (7)。女性の SAS の病態は男性とは異なる可能性がある。そこで、女性の OSAS の病態、特に睡眠呼吸障害とメタボリックシンドロームおよびその関連病態との関係を男性 OSAS のそれと比較する。

B. 研究方法

藤田保健衛生大学病院睡眠呼吸障害検査室で終夜睡眠ポリグラフ (PSG) により診断された AHI5 以上の OSAS のうち、他の睡眠障害の合併例などを除いた 2703 名 (男性: 2278 名、女性: 425 名) を対象とした。

年齢分布、重症度、PSG 所見などを男女で比較した。さらに、メタボリックシンドローム (MetS, NCEP-III アジア基準および日本基準) 関連所見の出現頻度や SDB の影響を男女別に検討した。

C. 研究結果

患者の男女比は全体では 5.4、50 歳未満では 8.8、50 歳以上では 3.9 であった (表 1)。

表 1 年代別、性別にみた OSAS 患者数、男女比

年代	全体	男性	女性	男女比
20歳代	184	159	25	6.4
30歳代	493	449	44	10.2
40歳代	557	500	57	8.8
50歳代	661	542	119	4.6
60歳代	551	431	120	3.6
70歳以上	257	197	60	3.3
50歳未満	1234	1108	126	8.8
50歳以上	1469	1170	299	3.9
全体	2703	2278	425	5.4

軽症者の男女比は 3.4、中等症では 4.8、重症では 7.8 であった (表 2)。

表2 OSAS重症度別にみた男女比

重症度	症例数	男性 (%)	女性 (%)	男女比
軽症	672	77.2	22.8	3.4
中等症	680	82.6	17.4	4.8
重症	1351	88.6	11.4	7.8
全体	2703	84.3	15.7	5.4

女性は男性より高齢で BMI が大きく、エプワース眠気尺度スコアは低値であった (表 3)。PSG 上は無呼吸指数、AHI、低酸素暴露時間、覚醒指数が低値であった。中途覚醒が多くて睡眠効率は悪いが、ノンレム 3+4 期の割合が多かった (表 4)。PLM インデックスや LM インデックスが大きいのも女性 OSAS の特徴であった。

表3 性別にみたOSASのPSG所見 (1)

	女性	男性	p
症例数	425	2278	
年齢 (歳)	55.1 ± 14.1	> 49.9 ± 13.8	<0.0001
肥満度 (BMI, kg/m ²)	27.3 ± 6.8	> 26.7 ± 4.9	0.0148
ESS	7.9 ± 5.0	< 9.0 ± 5.0	<0.0001
無呼吸指数 (回/時)	17.1 ± 22.6	< 26.1 ± 24.0	<0.0001
閉塞型 (回/時)	14.7 ± 21.0	< 17.8 ± 19.1	0.003
中枢型 (回/時)	0.3 ± 1.2	< 0.7 ± 2.5	0.0006
混合型 (回/時)	1.7 ± 4.6	< 5.9 ± 10.9	<0.0001
無呼吸低呼吸指数 (回/時)	29.7 ± 24.9	< 36.5 ± 23.8	<0.0001
無呼吸最大持続時間 (秒)	49.6 ± 23.1	< 62.6 ± 26.9	<0.0001
無呼吸平均持続時間 (秒)	24.9 ± 7.6	< 29.4 ± 8.7	<0.0001
3%ODI (回/時)	19.0 ± 20.1	< 22.0 ± 19.2	0.0046
低酸素暴露時間 (分)	40.4 ± 76.7	< 55.1 ± 83.8	0.0014
低酸素暴露時間 (%SPT)	7.9 ± 15.2	< 11.0 ± 17.0	0.0005
酸素飽和度最低値 (%)	79.6 ± 10.5	> 78.1 ± 10.4	0.006

ESS: Epworth sleepiness scale, 3%ODI: 3% oxygen desaturation index=動脈血酸素飽和度が3%以下低下する1時間当たりの回数、低酸素暴露時間: SpO₂<90%の時間

表4 性別にみたOSASのPSG所見 (2)

	女性	男性	p
症例数	425	2278	
全就床時間 (分)	494 ± 44	< 500 ± 55	0.0252
睡眠時間 (分)	454 ± 58	< 464 ± 56	0.0013
全睡眠時間 (分)	384 ± 74	< 405 ± 76	<0.0001
睡眠効率 (%SPT)	84.3 ± 12.5	< 87.1 ± 11.7	<0.0001
途中覚醒 (%SPT)	15.9 ± 12.9	> 13.0 ± 12.2	<0.0001
REM睡眠 (%TST)	15.0 ± 7.4	15.4 ± 7.4	N.S.
NREM睡眠			
1期睡眠 (%TST)	12.2 ± 12.2	< 15.5 ± 15.3	<0.0001
2期睡眠 (%TST)	60.4 ± 14.8	61.5 ± 15.4	N.S.
3+4期睡眠 (%TST)	10.9 ± 10.8	> 6.5 ± 8.1	<0.0001
覚醒指数 (回/時)	24.1 ± 20.0	< 29.8 ± 19.7	<0.0001
睡眠潜時 (分)	35 ± 43	> 31 ± 34	0.0167
REM潜時 (分)	161 ± 95	> 143 ± 87	<0.0001
PLM index (回/時)	11.0 ± 19.6	> 7.7 ± 18.1	0.0155
LM index (回/時)	29.5 ± 60.9	> 19.8 ± 44.7	0.0058

PLM index: periodic leg movement index, LM index: leg movement index, N.S.:有意差なし

BMI25Kg/m²以上の肥満の頻度に男女差はなかったが、腹囲は基準値を 90~80cm の範囲でどこに設定しても男性に異常値の頻度が高かった。高血糖を除いて、高血圧、低 HDL-コレステロール血症、高中性脂肪血症の頻度は男性で有意に高かった。結局、NCEP-III (Asia) 基準による MetS の頻度は男女差がなかったが、日本基準の MetS の頻度は女性で有意に低かった (表 5)。

表5 男女別にみたMetSおよび関連病態の出現頻度 (%)

	基準値	女性	男性	p
BMI	25Kg/m ² 以上	41.9	40.0	N.S.
腹囲	90cm以上	42.8	57.7	<0.0001
腹囲	85cm以上	58.4	77.9	<0.0001
腹囲	80cm以上	74.0	91.3	<0.0001
高血圧	130/85mmHg以上	60.5	65.2	<0.0001
高血糖	110mg/dL以上	31.4	25.6	0.0619
低HDL-C	40mg/dL未満	7.3	17.1	0.0002
低HDL-C	男: 40mg/dL未満 女: 50mg/dL未満	31.2	17.1	<0.0001
高TG血症	150mg/dL以上	31.6	48.2	<0.0001
MetS (NCEP-ATPIII, Asia)		40.6	39.6	N.S.
MetS (Japan)		16.4	42.5	<0.0001

次に睡眠呼吸障害が MetS のリスクとなるか否かをロジスティック回帰分析で検討した。AHI を睡眠呼吸障害の指標とし、交絡因子としては年齢と BMI を用いて、これら

で調整したオッズ比と 95%信頼域を求めた。男性に関しては、NCEP-III (Asia) 基準、日本基準ともに年齢と BMI と同時に AHI が独立したリスク因子であった。女性に関しては、AHI は何れの基準の MetS についてもリスク因子とはならなかった (表 6、7)。

表 6 MetS-NCEPIII (Asia)に寄与する因子

	調整オッズ比	95%信頼域	p
女性 (n=128)			
年齢 (5歳増加毎)	1.14	0.96-1.37	0.144
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	2.16	1.45-3.21	0.000
AHI (5/h増加毎)	1.02	0.95-1.11	0.564
男性 (n=796)			
年齢 (5歳増加毎)	1.07	1.00-1.14	0.050
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	3.46	2.66-4.49	<0.0001
AHI (5/h増加毎)	1.07	1.03-1.11	0.001

ロジスティック回帰分析

表 7 MetS-Japanに寄与する因子

	調整オッズ比	95%信頼域	p
女性 (n=128)			
年齢 (5歳増加毎)	0.95	0.76-1.18	0.628
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	2.25	1.39-3.63	0.001
AHI (5/h増加毎)	0.99	0.90-1.10	0.855
男性 (n=796)			
年齢 (5歳増加毎)	1.08	1.01-1.15	0.022
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	2.55	2.02-3.23	<0.0001
AHI (5/h増加毎)	1.06	1.02-1.10	0.002

ロジスティック回帰分析

高血圧に関しても、男性でのみ AHI が独立したリスク因子となった (表 8-1)。

表 8-1 高血圧に寄与する因子

	調整オッズ比	95%信頼域	p
女性 (n=210)			
年齢 (5歳増加毎)	1.13	1.01-1.27	0.041
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	1.37	1.03-1.81	0.029
AHI (5/h増加毎)	1.07	0.99-1.14	0.078
男性 (n=1231)			
年齢 (5歳増加毎)	1.16	1.12-1.22	<0.0001
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	1.77	1.52-2.06	<0.0001
AHI (5/h増加毎)	1.03	1.00-1.06	0.020

ロジスティック回帰分析

高血圧：収縮期血圧130mmHg以上 and/or 拡張期血圧85mmHg以上 and/or 降圧剤服用中

収縮期高血圧に関しては、男女ともに AHI がリスク因子となることはなかったが (表 8-2)、拡張期高血圧に関しては、やはり男性でのみ AHI がリスク因子となっていた (表 8-3)。

表 8-2 収縮期高血圧に寄与する因子

	調整オッズ比	95%信頼域	p
女性 (n=165)			
年齢 (5歳増加毎)	1.11	0.98-1.26	0.100
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	1.36	1.02-1.82	0.039
AHI (5/h増加毎)	1.00	0.93-1.07	0.995
男性 (n=1031)			
年齢 (5歳増加毎)	1.17	1.12-1.23	<0.0001
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	1.49	1.27-1.75	<0.0001
AHI (5/h増加毎)	1.00	0.97-1.03	0.985

ロジスティック回帰分析

高血圧：拡張期血圧130mmHg以上 and/or 降圧剤服用中

表 8-3 拡張期高血圧に寄与する因子

	調整オッズ比	95%信頼域	p
女性 (n=165)			
年齢 (5歳増加毎)	1.00	0.89-1.13	0.984
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	1.13	0.85-1.50	0.402
AHI (5/h増加毎)	1.04	0.96-1.11	0.344
男性 (n=1031)			
年齢 (5歳増加毎)	1.04	0.99-1.09	0.171
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	1.54	1.31-1.82	<0.0001
AHI (5/h増加毎)	1.04	1.01-1.07	0.017

ロジスティック回帰分析

高血圧：拡張期血圧85mmHg以上 and/or 降圧剤服用中

高血糖および高中性脂肪血症に関しても、AHI は男性患者のみでリスク因子となっていた (表 9、10)。

表9 高血糖に寄与する因子

	調整オッズ比	95%信頼域	p
女性 (n=258)			
年齢 (5歳増加毎)	1.24	1.09-1.41	0.001
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	1.83	1.40-2.38	<0.0001
AHI (5/h増加毎)	1.02	0.96-1.08	0.466
男性 (n=1453)			
年齢 (5歳増加毎)	1.25	1.18-1.31	<0.0001
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	1.58	1.37-1.83	<0.0001
AHI (5/h増加毎)	1.03	1.00-1.06	0.021

ロジスティック回帰分析
高血糖：空腹時血糖値110mg/dL以上 and/or 糖尿病治療薬服用中

表10 高中性脂肪血症に寄与する因子

	調整オッズ比	95%信頼域	p
女性 (n=272)			
年齢 (5歳増加毎)	1.01	0.91-1.13	0.801
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	1.17	0.95-1.44	0.151
AHI (5/h増加毎)	1.04	0.95-1.09	0.192
男性 (n=1453)			
年齢 (5歳増加毎)	0.92	0.88-0.96	<0.0001
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	1.39	1.22-1.59	<0.0001
AHI (5/h増加毎)	1.04	1.01-1.06	0.002

ロジスティック回帰分析
高中性脂肪血症：空腹時血中トリグリセリド値150mg/dL以上

低 HDL-コレステロール血症に関しては、男女とも AHI がリスク因子となることはなかった (表 11)。

表11 低HDL-コレステロール血症に寄与する因子

	調整オッズ比	95%信頼域	p
女性 (n=234)			
年齢 (5歳増加毎)	0.83	0.68-1.01	0.064
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	1.12	0.77-1.63	0.554
AHI (5/h増加毎)	1.06	0.96-1.16	0.241
男性 (n=1365)			
年齢 (5歳増加毎)	1.00	0.95-1.06	0.957
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	1.44	1.23-1.69	<0.0001
AHI (5/h増加毎)	1.01	0.98-1.04	0.545

ロジスティック回帰分析
低HDL-コレステロール血症：血中HDL-コレステロール値40mg/dL未満

内臓肥満 (男性腹囲 85cm 以上、女性腹囲 90cm 以上) に関しては、やはり男性でのみ AHI がリスク因子となっていた (表 12)。

表12 内臓肥満に寄与する因子

	調整オッズ比	95%信頼域	p
女性 (n=346)			
年齢 (5歳増加毎)	1.12	0.97-1.28	0.118
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	22.6	11.3-45.2	<0.0001
AHI (5/h増加毎)	0.97	0.90-1.05	0.409
男性 (n=1231)			
年齢 (5歳増加毎)	1.02	0.97-1.07	0.453
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	1.48	1.27-1.72	<0.0001
AHI (5/h増加毎)	1.03	1.00-1.06	0.033

ロジスティック回帰分析
内臓肥満：男性腹囲85cm以上、女性腹囲90cm以上

インスリン抵抗性 (HOMA-IR 2.5 以上) に関しては、女性でのみ AHI がリスク因子となった (表 13)。

表13 インスリン抵抗性に寄与する因子

	調整オッズ比	95%信頼域	p
女性 (n=186)			
年齢 (5歳増加毎)	1.16	0.97-1.39	0.116
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	4.17	2.52-6.92	<0.0001
AHI (5/h増加毎)	1.16	1.07-1.27	0.001
男性 (n=1103)			
年齢 (5歳増加毎)	1.00	0.95-1.06	0.905
BMI (5Kg/m ² 増加毎)	4.33	3.39-5.53	<0.0001
AHI (5/h増加毎)	1.00	0.98-1.04	0.604

ロジスティック回帰分析
インスリン抵抗性：HOMA-IR 2.5以上+FBS 130mg/dL以下+抗糖尿病薬未使用

D. 考察

OSAS 患者の男女比は全体では 5.4、50 歳未満では 8.8、50 歳以上では 3.9 であった。軽症者の男女比は 3.4、中等症では 4.8、重症では 7.8 であった。一般的に疫学調査で明らかになる SDB および SAS の男女比は 2~3 : 1 程度であるが 1~3)、睡眠障害クリニックを受診して SAS と確定診断される症例の男女比は 8~10 : 1 と報告されていた (4、5)。今回の筆者らの成績もこれらに類似していた。疫学調査では軽症と比べて中~重症 SDB の男女差が大きくなる傾向があり、女性は受診や治療が必要な重

症例が少なく、これがクリニックにおける男女差の拡大に反映されている可能性がある。有病率に性差のある原因は明らかでないが、顎顔面形態や舌の大きさなどの解剖学的な差異の他、女性でも閉経後に有病率が高くなることから、女性ホルモン、特にプロゲステロンが上気道の閉塞に対して防衛的に働いているものと考えられている。

女性は男性より高齢で BMI が大きく、エプワース眠気尺度スコアは低値であった。PSG 上は無呼吸指数、AHI、低酸素暴露時間、覚醒指数が低値であった。中途覚醒が多くて睡眠効率が悪いが、ノンレム 3+4 期の割合が多かった。PLM インデックス、LM インデックスも女性で高値であった。今のところ、これらの性差の原因を説明できるデータはないが、男性とは異なる病態が存在することは間違いない。

MetS およびその関連病態との関係に関しては、男性では AHI が MetS の他、高血圧、高血糖、高中性脂肪血症の独立したリスクとなっていたが、女性ではこれらに AHI の関与はみられなかった。これらの男女差の原因に関しては不明であるが、少なくともその一部にはホルモン環境の差、女性ホルモンが OSAS の発症と同時にこれらの MetS 関連病態の発現を抑制している可能性がある。女性の症例数が少ないため、統計的な差を得にくかった可能性もあるが、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR 高値に関しては、女性でのみ AHI が寄与因子となっていた。このことは、女性で AHI の MetS やその関連病態への関与がみられないことと矛盾するように思われるが、今

のところ合理的な説明はできない。

何れにしても、OSAS の病態には男女差が存在することは明らかであり、男性から得られた成績をそのまま女性に適応できるかどうかは慎重に評価する必要がある。

E. 結論

女性の OSAS の病態は男性とは異なる可能性があり、合併疾患や合併病態に対する影響や予後が男性とは異なり、したがって治療適応や治療目標も男性とは異なる基準が必要かもしれない。

引用文献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 328:1230-1235, 1993.
- 2) Redline S, Kump K, Tishler PV, et al. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 149:722-726, 1994.
- 3) Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al: Prevalence of sleep-disordered breathing in women: Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 163: 608-613, 2001.
- 4) Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, et al. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 93:104-109, 1988.
- 5) Strohl KP, Redline S. Recognition of

obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 154:279-289, 1996.

- 6) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 365 :1046-1053, 2005.
- 7) Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: A prospective cohort study. PLOS Medicine 6:1-9, 2009.

F. 健康危険情報

臨床介入を伴わないデータベースの解析であり、健康に対する危険は皆無である。なお、本研究は藤田学園倫理審査委員会の承認を得て実施されたものである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayano J, Watanabe E, Saito Y, Sasaki F, Fujimoto K, Nomiya T, Kawai K, Kodama I, Sakakibara H : Screening for obstructive sleep apnea by cyclic variation of heart rate. Circ Arrhythm Electrophysiol.4(1) : 64-72, 2011.
- 2) 榊原博樹, 林正道, 三重野ゆうき : 女性の睡眠時無呼吸症候群 Pharma Medica.29(1) : 19-24, 2011.
- 3) 榊原博樹, 三重野ゆうき, 林正道 : 睡

眠呼吸障害と性差 Medicina.48(6) : 960-964, 2011.

- 4) 榊原博樹, 三重野ゆうき, 林正道 : アレルギー疾患と睡眠障害 : 1 成人気管支喘息睡眠障害 アレルギー・免疫 18 (2) : 40-45,2011.
- 5) 榊原博樹, 井水ひろみ, 三重野ゆうき, 林正道, 齊藤雄二, 平田正敏, 吉川充史, 藤田志保 : 日本人勤労女性の睡眠呼吸障害および睡眠時無呼吸症候群の有病率 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究班 平成21年度研究報告書 (研究代表者 : 三嶋理晃)」 : 280-284,2011.

2. 学会発表

- 1) 榊原博樹 : 佐々木文彦 : 睡眠呼吸障害の診療における簡易モニターの役割 日本睡眠学会第36回定期学術集会 京都 2011.10.15 (シンポジウム)
- 2) 三重野ゆうき, 榊原博樹, 林正道, 佐々木文彦, 他 : 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の性差に関する検討 日本睡眠学会第36回定期学術集会 京都 2011.10.15.
- 3) 佐々木文彦, 榊原博樹, 齊藤八千代, 他 : 睡眠呼吸障害患者における自覚的眠気尺度の特徴 日本睡眠学会第36回定期学術集会 京都 2011.10.15.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

8. 体格に関する指標から算出した予測・無呼吸低呼吸指数(AHI)
2007年 AASM 推奨基準と従来の AHI 判定基準との比較

研究分担者 塩見 利明

愛知医科大学医学部睡眠科 教授

研究要旨

【目的】 2007年に米国睡眠医学会（AASM）は睡眠ポリグラフ検査（PSG）での睡眠および随伴イベントの判定マニュアルを改訂した。愛知医科大学病院の睡眠医療センターでは、2009年1月から、そのマニュアルでの推奨基準（新基準）に従い判定しているため、従来の基準（旧基準）による判定と無呼吸の重症度としての AHI (apnea-hypopnea index) の値が乖離してきた。このため、体格に関する指標から算出した予測・AHI についても、旧基準と 2007年の新基準ではどの程度違うのかを検討した。【方法】 対象は、2007年7月から2008年12月末までに旧基準・判定の PSG を行った男性患者 424 例と 2009年1月から2011年6月末までに新基準・判定を施行した男性患者 691 例であった。方法としては、AHI を規定する因子としての年齢、BMI、腹囲、臥位の頸囲による重回帰式をそれぞれ算出し、以下の方法で比較した。I.) 旧基準で PSG を施行した症例から算出した重回帰式を、新基準に PSG を施行した症例にあてはめて旧基準相当の予測・AHI を算出し、新基準の実測値と比較した。II.) 旧・新の基準におけるそれぞれの重回帰式に年齢、BMI、腹囲、頸囲（臥位）の値を代入し、両者を比較した。【結果】 I.) 算出（予測）した旧基準相当の予測・AHI と新基準の実測値と比較した結果では、新基準の実測値の方が約 15%低下した。II.) 旧・新の基準から算出したそれぞれの重回帰式に年齢、BMI、腹囲、頸囲（臥位）の値を代入し、比較した結果では、新基準の方が 20%程度低下した。【考察】 2007年の AASM の推奨基準で無呼吸の重症度を判定すると旧基準の判定に比べて、予測・AHI でも約 20%低下するため、多施設間での共同研究では、旧・新どちらの AHI 判定基準を用いるのか統一する必要がある。

A. 研究目的

2007年に米国睡眠医学会（AASM）は、睡眠ポリグラフ検査（PSG）での睡眠および随伴イベントの判定マニュアルを改訂した。愛知医科大学病院の睡眠医療センターでは、2009年1月から、そのマニュアルでの推奨基準（4%以上の desaturation を伴った30%以上の呼吸の減衰；新基準）に従い判定しているため、従来の基準（3%以上の desaturation を伴った50%以上の呼吸の減衰；旧基準）による判定と無呼吸の重症度としての AHI（apnea-hypopnea index）の値が乖離してきた。このため、体格に関する指標から算出した予測・AHIについても、旧基準と2007年の新基準ではどの程度違うのかを検討した。

B. 研究方法

対象は、2007年7月から2008年12月末までに旧基準・判定の PSG を行った男性患者424例と2009年1月から2011年6月末までに新基準・判定の PSG を施行した男性患者691例であった。方法としては、AHI を規定する因子としての年齢、BMI、腹囲、臥位の頸囲による重回帰式をそれぞれ算出し、以下の方法で比較した。I.) 旧基準・判定で PSG を施行した症例から算出した重回帰式を、新基準・判定の PSG を施行した症例にあてはめて旧基準相当の予測・AHI を算出し、新基準の実測値と比較した。II.) 旧・新の両基準におけるそれぞれの重回帰式に年齢、BMI、腹囲、頸囲（臥位）の値を代入し、両者を比較した。

C. 研究結果

AHI の予測式

2008年12月までの旧基準での AHI の体型指標からの予測式は、

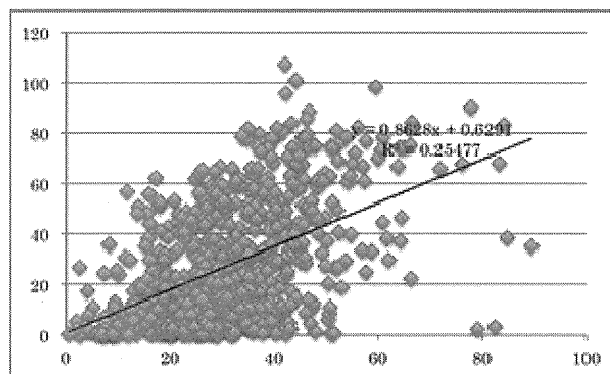
$$\text{旧基準 AHI} = 0.283 \times \text{年齢} + 1.236 \times \text{BMI} + 0.559 \times \text{腹囲} + 0.694 \times \text{頸囲} - 97.863$$

$$\text{新基準 AHI} = 0.119 \times \text{年齢} + 0.412 \times \text{BMI} + 0.492 \times \text{腹囲} + 1.413 \times \text{頸囲} - 94.81$$

（但し、BMI19未満では AHI がマイナス値になるため、予測式としては制限が生じた。）

I.) 算出（予測）した旧基準相当の予測・AHIと新基準の実測値（2009年1月以降）と比較した結果では、新基準の実測値の方が約15%低下した。また、症例によりばらつきが大きい。

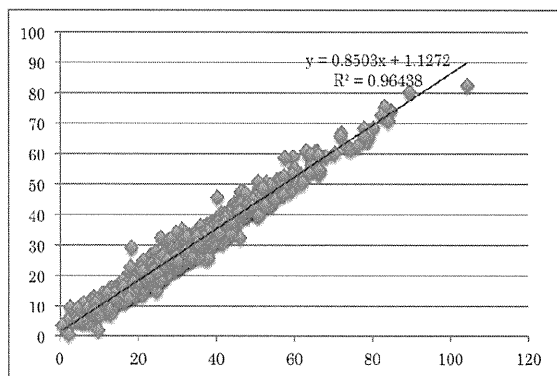
新基準AHI



予測旧基準AHI

II.) 旧・新の両基準から算出したそれぞれの重回帰式に年齢、BMI、腹囲、頸囲（臥位）の値を代入し、予測値同士で比較した結果でも、新基準の方が15%程度低下した。

予測新基準 AHI



予測旧基準AHI

D. 考察

2007年のAASMの推奨基準で無呼吸の重症度を判定すると旧基準の判定に比べて、予測・AHIでも約15%低下するため、多施設間での共同研究では、旧・新どちらのAHI判定基準を用いるのか統一する必要がある。

E. 結論

多施設間での共同研究では、旧・新どちらのAHI判定基準を用いるのか統一する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

9. 頭位による気道径の変化

研究分担者 宮崎 総一郎 滋賀医科大学睡眠学講座 特任教授
共同研究者 北村 拓朗 滋賀医科大学睡眠学講座 特任助教

研究要旨

頭位による気道径の変化について検討し、その変化に影響を与える因子を明らかにするため、成人患者 77 名の 3 頭位(前屈、水平、後屈)でのセファロ解析を行い検討した。フランクフルト平面 (FH)は前屈で $-22.1\pm 8.5^\circ$ 、後屈で $29.6\pm 10.6^\circ$ 変化した。舌根レベルの気道径 (L. Pha)は前屈で $2.3\pm 2.7\text{mm}$ 縮小し、後屈で $4.7\pm 4.6\text{mm}$ 拡大した。前屈時の変化に相関する因子は、水平位の L. Pha の長さ、水平位の MP-H の長さであった。後屈時の変化に相関する因子は、男性、BMI の低さ、水平位の L. Pha の短さ、予測式から求めたオトガイの前後移動距離であった。前屈と後屈による気道径の変化には相関性は認めず、それぞれ異なる要因が関与していることが示唆された。舌根レベルの気道径と睡眠呼吸障害の重症度とは相関関係があるため、病態の理解には頭位による影響も考慮する必要がある。

A. 研究目的

頭位変化(前屈、後屈)により気道径が変化することが知られているが、その要因については不明な点が多い。そこで頭位を水平(自然頭位)から前屈、後屈に変化させた際の気道径変化を測定し、その変化に影響をおよぼす因子について検討を行った。

B. 研究方法

2009年7月から2010年5月の間に、睡眠呼吸障害の診断目的にて滋賀医科大学睡

眠外来を受診した成人患者のうち、有効なデータが得られた77名を対象とした。座位にて頭位を水平、前屈、後屈に変化させたセファログラム撮影を行い、各頭位での気道径の変化を測定した(図1)。気道径は軟口蓋後方の最小気道径 (Vero Pharynx: V. Pha)、下顎平面(MP)と舌のラインの交点から咽頭後壁までの距離(Lower Pharynx: L. Pha)の2カ所を指標として用いた。さらに気道径の変化に影響を及ぼす因子について検討を行った。

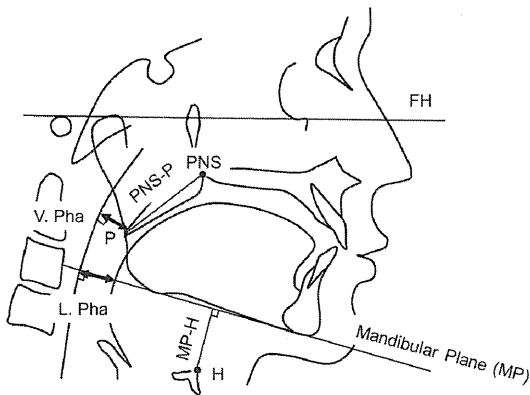


図 1. 気道径測定法

C. 研究結果

対象者の身体計測、睡眠ポリグラフ結果について表 1 に示す。

表 1. Anthropometric and Polysomnographic Measurements in Subjects

N=77	
Age (y)	48.1±12.6
Sex (M/F)	65/12
BMI (kg/m ²)	25.5±5.1
AHI (events/h)	20.5±20.2
Supine AHI (events/h)	28.0±23.7
Lateral AHI (events/h)	8.9±15.2
NREM AHI (events/h)	20.7±22.0
REM AHI (events/h)	22.1±21.0

表 2、図 2 に前屈、水平、後屈での気道径の変化を示す。フラン克福ルト平面 (FH) は前屈で $-22.1\pm 8.5^\circ$ 、後屈で $29.6\pm 10.6^\circ$ 変化した。舌根レベルの気道径 (L. Pha) は前屈で $2.3\pm 2.7\text{mm}$ 縮小し、後屈で $4.7\pm 4.6\text{mm}$ 拡大した。前屈での L. Pha の変化と後屈での L. Pha の変化には相関は認められなかった。

表 2. 前後屈での気道径の変化

	水平		前屈		後屈	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD
FH	4.0	± 7.1	-18.2	± 3.0	33.6	± 11.4
Vero Pharynx (mm)	8.1	± 3.0	7.2	± 4.3	9.4	± 3.2
Lower Pharynx (mm)	12.9	± 4.3	10.6	± 4.8	17.6	± 4.7
PNS-P (mm)	40.3	± 4.6	41.0	± 7.6	40.6	± 4.3
MP-H (mm)	18.4	± 7.6	12.7	± 9.7	26.1	± 7.4

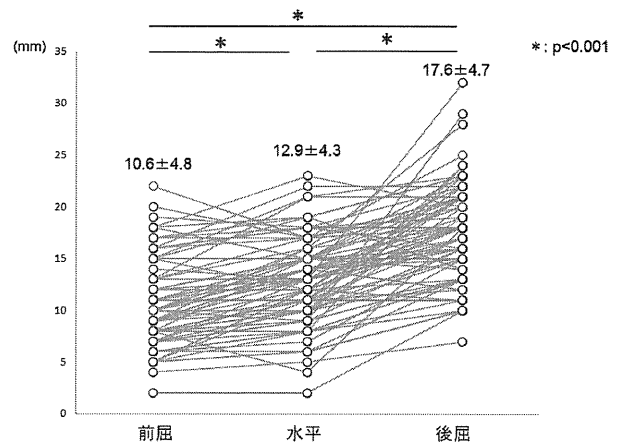


図 2. 前後屈での L. Pha の変化

表 3 に L. Pha の変化(Δ L. Pha)と各因子との相関について示す。前屈時の変化に相関する因子は、水平位の L. Pha の長さ、水平位の MP-H の長さであった。後屈時の変化に相関する因子は、男性、BMI の低さ、水平位の L. Pha の長さ、予測式から求めたオトガイの前後移動距離であった。

表 3. L. Pha の変化(Δ L. Pha)と各因子との相関

	前屈での気道径の変化		後屈での気道径の変化	
	Δ L.Pha_D (mm)	相関係数	Δ L.Pha_U (mm)	相関係数
Age	-0.021	ns	0.051	ns
Sex (M/F)	-	ns	-	0.007
BMI	0.1	ns	-0.376	0.001
L.Pha (mm)	0.316	0.005	-0.439	<0.001
MP-H (mm)	0.231	0.043	-0.16	ns
Facial Axis (deg)	0.028	ns	0.048	ns
予測式から求めたオトガイの前後移動距離 (mm)	0.014	ns	0.336	0.003

オトガイの前後移動距離は、外耳道を軸とした下顎の回転より推測できる（図3）。すなわち、外耳道からオトガイまでの距離（A）、外耳道からオトガイを結ぶ線と垂線に対する角度（α）、前後屈による回転角度（θ）を用いて予測式を作成した。

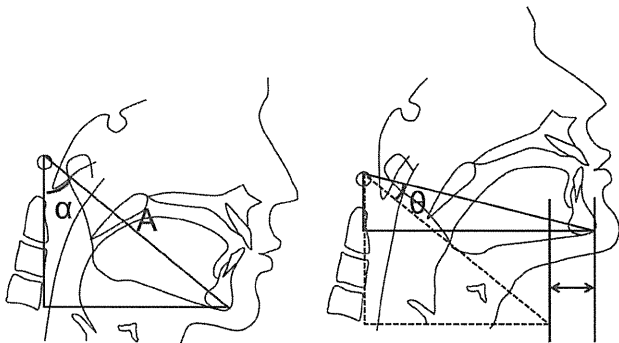


図3. オトガイの前後移動距離の仮説

$$\text{オトガイの前後移動距離} = A [\sin(\alpha + \theta) - \sin\alpha]$$

実際の測定には A に近似した値として、下顎骨体長(Cd-Gn)を用いた（図4）

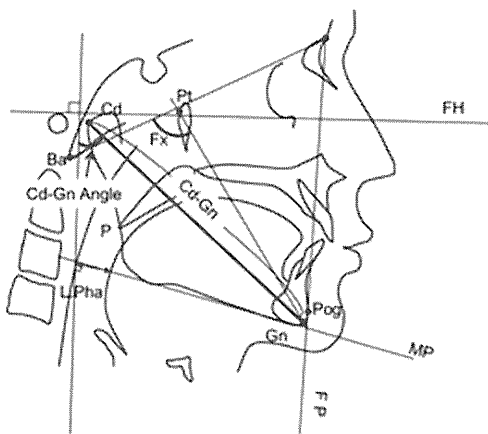


図4. 下顎骨体長

予測式から求めたオトガイの前後移動距離と L. Pha の変化(ΔL. Pha)との関連について図5に示す。後屈時の変化には予測式との相関が認められるが、前屈時の変化との

間には相関は認められなかった。

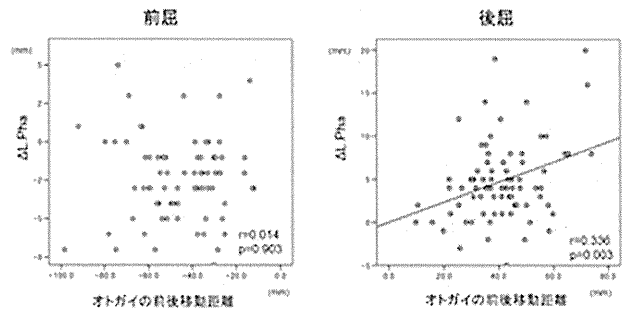


図5. 予測式から求めたオトガイの前後移動距離と ΔL. Pha の関連

オトガイの前後移動距離＝

$$\text{下顎骨体長} \times [\sin(\text{下顎骨の角度} + \text{FH 回転角}) - \sin(\text{下顎骨の角度})]$$

D. 考察

L. Pha は前屈頭位で短縮し、後屈頭位で拡大し、前屈と後屈による気道径の変化にはそれぞれ異なる要因が関与していることが示唆された。

前屈時の気道径の変化には、MP-H が関連していた。舌骨のアーチ形状には前屈で下顎が頸椎に近づいた際に、上気道の虚脱を防ぐ役割があると推測される。MP-H が大きい、すなわち下顎と舌骨の距離が広いと、舌骨の役割が不十分となり、前屈での気道径の短縮が大きくなると考えられる。

後屈時の気道径の変化には、性別、BMI、下顎骨体長やその角度が関連していた。オトガイが前方に移動し頸椎から離れるのに伴って、気道径も拡大する。ただし BMI が高くなると舌容積も増大し、舌を含む軟部組織が下顎内に押し込まれたような状態となるため、肥満者では後屈時の気道径拡大が生じにくいと推察される。また気道径

変化に性差がみられた理由としては、下顎骨体長の性差による影響が考えられる。

舌根レベルの気道径は睡眠呼吸障害の重症度に影響を及ぼすため、病態の理解には頭位による影響も考慮する必要がある。今後は頭位による気道径の変化が PSG パラメータにどのように関与するか検討予定である。

E. 結論

舌根レベルの気道径は前屈頭位で狭小化し、後屈頭位で著明に開大した。前屈と後屈による気道径の変化にはそれぞれ異なる要因が関与していることが示唆された。舌根レベルの気道径と睡眠呼吸障害の重症度とは相関関係があるため、病態の理解には頭位による影響も考慮する必要がある。

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. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

10. グレリンの睡眠時無呼吸患者における臨床病態的意義

研究分担者 赤水 尚史

和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

研究要旨

グレリンは、成長ホルモン分泌促進作用、摂食促進、エネルギーバランスに対する生物作用、糖代謝への影響、など多彩な生理・薬理作用を有する。また、血中グレリン濃度は、BMI と逆相関してエネルギー状態を反映していると考えられており、肥満患者では低下している。我々は以前、睡眠時無呼吸患者の CPAP 治療前後の血中グレリン濃度を測定し、同治療によって血中グレリン濃度が低下することを報告した。さらに、睡眠時無呼吸患者の食後負荷における血中グレリン濃度の変動を現在検討している。そこで本研究では、防風通聖散及び大柴胡湯治療による同患者の血中グレリン濃度の変動を測定し、同治療や同症におけるグレリンの臨床病態的意義を検討することとした。本年度は、血中グレリン濃度調節機構に関する検討と測定試料の準備を行った。

A. 研究目的

グレリンは主に胃で産生されるが、成長ホルモン(GH)分泌促進作用、摂食促進、エネルギーバランスに対する生物作用、糖代謝への影響、など多彩な生理・薬理作用を有する。グレリン投与によって、除脂肪体重の増加と体脂肪率の低下が認められる。また、血中グレリン濃度は、BMI と逆相関してエネルギー状態を反映していると考えられており、肥満患者では低下している。我々は以前、睡眠時無呼吸患者の CPAP 治療前後の血中グレリン濃度を測定し、同治

療によって血中グレリン濃度が低下することを報告した。さらに、睡眠時無呼吸患者の食後負荷における血中グレリン濃度の変動を現在検討している。そこで本研究では、防風通聖散及び大柴胡湯治療による同患者の血中グレリン濃度の変動を測定し、同治療や同症におけるグレリンの臨床病態的意義を検討する。

B. 研究方法

既存治療(栄養運動療法に CPAP または口腔内装置)が3カ月以上行われている肥満

残存(高血圧合併)、治療対象閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)患者に、肥満・高血圧の改善を目指して、肥満・高血圧に薬効を持つ防風通聖散、大柴胡湯の2剤を使用する randomized control trail(RCT)法にて臨床研究を行う。京大にて行われる年間20例2年間で40例の薬剤投与群(CPAP使用群にて防風通聖散や大柴胡湯を投与)に関して、血中グレリン(活性型グレリンとデスアシルグレリン)濃度を治療前と6カ月薬剤治療後に測定する。測定条件と方法は、午前中の可及的空腹時にEDTA-aprotinin入りスピッツに採血し、冷蔵遠心分離した血漿に1/10量の1N HClを加えたサンプルを用いて蛍光酵素免疫測定法(FEIA)で行う。同時に、体重、血圧、腹囲、CTによる内臓脂肪量、QOL(SF-36, J-ESS, PSQI, HADR, SAQLIなど)問診票、血球数、血糖、HbA1C、総コレステロール、HDL、LDLコレステロール、中性脂肪、レプチン、アディポネクチンなども測定する。また、グレリン分泌腫瘍からグレリン分泌細胞株の樹立を行い、グレリン分泌調節機構の検討を行った。

(倫理面への配慮)

臨床試験の実施に際しては、京都大学医学研究科医の倫理委員会の承認を受ける

C. 研究結果

本年度は、京大で20例のサンプルを収集する予定である。また、グレリンの分泌調節や作用を解明するために、グレリン分泌細胞株の樹立を行い、グレリン分泌調節機構の検討を行った。その結果、インスリンやソマトスタチンがグレリン分泌を抑制し、

アドレナリンやAVP/オキシトシンがグレリン分泌促進することを見いだした(論文発表①②③、学会発表③~⑨)。

D. 考察

臨床研究はすでに開始され、サンプルの収集は順調に進んでいる。また、また、グレリン分泌細胞株の樹立はグレリンの分泌調節や作用を解明に利用できるかと期待される。

E. 結論

臨床研究が開始され、サンプルの収集中である。また、グレリン分泌細胞株を樹立し、その分泌調節機構の検討を行った。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入特になし)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K : Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. Eur J Endocrinol. 2011 Nov 2. [Epub ahead of print]
- 2) Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T : Oxytocin

- and Dopamine Stimulate Ghrelin Secretion by the Ghrelin-Producing Cell Line, MGN3-1 in Vitro. *Endocrinology*. 152(7):2619-25, 2011.
- 3) Akamizu T, Kangawa K. Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect. *Peptides*. 32 : 2295-300,2011.
 - 4) Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T : Transgenic overexpression of intra-islet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011 Nov 22. [Epub ahead of print]
 - 5) Inaba H, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi S, Akamizu T, Komatsu M : Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis with Thyroid Papillary Cancer in Multinodular Goiter: Case Report.
 - 6) Nakabayashi K, Tajima A, Yamamoto K, Takahashi A, Hata K, Takashima Y, Koyanagi M, Nakaoka H, Akamizu T, Ishikawa N, Kubota S, Maeda S, Tsunoda T, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Sasazuki T, Shirasawa S. Identification of independent risk loci for Graves' disease within the MHC in the Japanese population. *J Hum Genet*. 56(11) : 772-8,2011.
 - 7) Inoue N, Watanabe M, Morita M, Tatusmi K, Hidaka Y, Akamizu T, Iwatani Y. Association of functional polymorphisms in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol*. 2011 Mar;163(3):318-23 *Med Princ Pract*. 2011 Nov 16. [Epub ahead of print]
 - 8) Nasu T, Miyata K, Uno A, Kawashima A, Kondo M, Akamizu T, Nakao T Successful treatment of protein-losing gastroenteropathy with steroid pulse and immunosuppressive therapies in a patient with sjögren syndrome. *Case Rep Gastroenterol*.5(2) : 372-7,2011.
 - 9) Ota T, Nakano Y, Nishi M, Matsuno S, Kawashima H, Nakagawa T, Takagi T, Wakasaki H, Furuta H, Nakao T, Sasaki H, Akamizu T. A case of liver abscess caused by *Edwardsiella tarda*. *Intern Med*.50(13) : 1439-42,2011.
 - 10) Morita M, Watanabe M, Inoue N, Inaoka C, Akamizu T, Tatsumi KI, Hidaka Y, Iwatani Y. Functional polymorphisms in TBX21 and HLX are associated with development and prognosis of Graves' disease. *Autoimmunity*. 2011 Oct 21. [Epub ahead of print]
 - 11) Shohei Matsuno, Hideyuki Sasaki,