

201222010B

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

睡眠呼吸障害による生活習慣病に関する  
医療情報提供とその効果の評価

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 谷川 武

平成25(2013)年 5月

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

睡眠呼吸障害による生活習慣病に関する  
医療情報提供とその効果の評価

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 谷川 武

平成25(2013)年 5月

## 目 次

I. 総合研究報告	
1. 睡眠呼吸障害による生活習慣病に関する医療情報提供とその効果の評価(総括)	1
谷川武	
2. 睡眠呼吸障害スクリーニング検査後の受療行動等の調査・分析	8
北村 明彦	
3. 睡眠呼吸障害、睡眠時間と生活習慣病との関連	15
陳 和夫	
4. 生活習慣病発症危険因子としての閉塞性睡眠時無呼吸症候群と治療介入	20
木村 弘	
5. 秋田、茨城、大阪の3地域における睡眠時無呼吸症候群に関する研究	38
磯 博康	
6. 自宅パルスオキシメリーの妥当性—アウトカム指標との相関	42
中野 博	
7. 糖尿病を対象とした睡眠呼吸障害に関する他施設共同横断調査	50
古川慎哉	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	56
III. 研究成果の刊行物・別刷	64

睡眠呼吸障害による生活習慣病に関する医療情報提供とその効果の評価

研究代表者 谷川武 愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学分野 教授

**研究要旨**

本研究は、地域住民や臨床患者を対象として、睡眠呼吸障害への対策を実施しつつ、睡眠に関する新たな医療情報の提供が生活習慣病予防に与える効果と、将来に向けたより効果的な情報提供のあり方を提言することを目的として、大きく以下の3つの研究を実施した。「1. 睡眠呼吸障害スクリーニングを実施してきた地域住民約 7,500 人を対象としたフォローアップ調査にて、生活習慣病発症との関連及び、その後の治療状況や生活習慣の改善状況等の状況に関する検討」、「2. 愛媛県 T 市の地域住民約 2000 人を対象に、75g ブドウ糖負荷試験等の検査項目、睡眠呼吸障害に関する詳細な質問紙調査、生活習慣に関するアンケートを含んだ睡眠呼吸障害に関する研究」、「3. 糖尿病患者約 2000 人を対象に、同様のアンケート調査を含め、睡眠呼吸障害に関する実態と、糖尿病合併症との関連、及び、糖代謝等病態の改善や、糖尿病合併症に及ぼす効果等についての検討」。その結果、睡眠呼吸障害とインスリン感受性の低下、耐糖能異常、糖尿病腎症、脂質異常症、高血圧等の血管合併症との関連が明らかになった。この知見から、睡眠呼吸障害の予防の重要性がさらに明確になった。また、いびきをかき日本人ではいびきをかかない人に比べて、高血圧、全循環器疾患発症がそれぞれ 1.4 倍、2.5 倍高いこと、重症の夜間低酸素血症では糖尿病発症が 1.7 倍高いことが疫学的に検証された。さらに、睡眠呼吸障害が糖尿病において高率に合併していることが推定され、糖尿病腎症の独立した関連因子であることが明らかとなった。一方、睡眠呼吸障害スクリーニング検査とその後の治療の有用性についても明らかになり、今後は、睡眠呼吸障害スクリーニング検査のますますの普及とその後の治療システムの構築、各コホートでの睡眠呼吸障害と循環器疾患リスク、および循環器疾患発症との関連に関する詳細な検討、CPAP を用いた介入研究等が必要と考えられる。

**分担研究者**

北村明彦・大阪がん循環器病予防センター副  
所長

陳和夫・京都大学大学院医学系研究科特定  
教授

木村弘・奈良県立医科大学医学部教授

磯博康・大阪大学大学院公衆衛生学教授

中野博・国立病院機構福岡病院呼吸器科医

**長**

斉藤功・愛媛大学大学院医学系研究科教授

古川慎哉・愛媛大学大学院医学系研究科准  
教授

岡靖哲・愛媛大学大学院睡眠医学講座准教授

丸山広達・愛媛大学大学院医学系研究科特  
任講師

江口依里・愛媛大学大学院医学系研究科特

任講師

## A. 研究目的

申請者らのこれまでの疫学的な検討から、空腹時血糖値やヘモグロビン A1c は正常であっても負荷後 2 時間血糖値が高くなるいわゆる糖尿病予備群や、通常の保健指導では改善しない治療抵抗性の糖尿病・高血圧患者がある一定の割合で存在することが確認されており、このような対象者に共通する要因として睡眠呼吸障害が強く関与していると考えられる。申請者らはこれまで中等度以上の睡眠呼吸障害の有病率は一般住民で 9% (Tanigawa T 他 JAMA 2004)、職域で 22% (Nakayama-Ashida Y 他 Sleep 2008) にまで上ること、また、睡眠呼吸障害の糖尿病罹患リスクは性年齢調整後 2.5 倍まで上昇することを明らかにした (Tanigawa T 他 Diabetologia 2009)。さらに、睡眠呼吸障害が高血圧発症リスクを上昇させることも指摘されている (Tanigawa T 他 Hypertens Res 2004)。睡眠呼吸障害が糖尿病や高血圧の危険因子であることを考慮すれば、わが国においてもこの病態を含めた対策が肝要であり、適切な医療情報の提供が重要である。

本研究は、平成 13 ～15 年度にかけて申請者らが先駆的に睡眠呼吸障害対策を実施してきた地域を中心に、新たな地域や臨床での睡眠呼吸障害の対策を施行しながら、睡眠に関する新たな医療情報の提供が及ぼす生活習慣病予防に与える効果と、将来に向けたより効果的な情報提供のあり方を提言することを目的とした。

## B. 研究方法

1. 過去に睡眠呼吸障害対策を実施した地域住民約 7500 人に対する生活習慣病発症コホート研究と睡眠呼吸障害フォローアップ調査

平成 13 ～15 年度にかけて先駆的に問診あるいはフローセンサとパルスオキシメータ法を用いて睡眠呼吸障害スクリーニングを実施してきた秋田県 I 町、大阪 Y 市、茨城県 C 市の地域住民約 7,500 人を対象に、平成 22 年末までのフォローアップ調査を実施し、糖尿病、高血圧、脂質異常、メタボリックシンドローム等の新規の生活習慣病発症との関連を検討した。また、同地域において平成 13 ～15 年度に睡眠呼吸障害スクリーニングを受けた対象者に対し、睡眠呼吸障害の治療状況に対する意識調査、生活習慣の改善状況等に関するアンケート調査を実施した。また、その中の一部の対象者に対しては、フローセンサとパルスオキシメータ法を用いたフォローアップ検査を実施し、睡眠呼吸障害に関する指標の変化と保健指導・治療の効果について分析した。特に重症例については、8 年前にスクリーニングされた後の経過について面接等を行い、その後の情報を把握した。睡眠呼吸障害と診断された対象者について、保健指導ならびに医療の経過を把握し、この間の腹囲、肥満度、糖代謝、血圧等の検査データの推移を含め、具体的な経過についてデータ収集を行った。

2. 地域住民約 2,000 人を対象とする睡眠呼吸障害に関する詳細検査

愛媛県 T 市では、フローセンサとパルスオキシメータを用いた睡眠呼吸障害ス

クリーニングに加え、75g ブドウ糖負荷試験等の検査項目、さらに、睡眠呼吸障害に関する知識・認識度の質問、睡眠に関連したピッツバーグ質問紙、ベルリン質問紙、JESS（日本語版 Epworth Sleepiness Scale）、その他の生活習慣に関するアンケートを含んだ詳細健診を行った。本スクリーニング方法は、睡眠呼吸障害の確定診断として用いられるポリソムノグラフィとの妥当性が確認されている（中俣ら、日本呼吸管理学会誌、2003、[Nakano H, Tanigawa T, et al. Eur Respir J, 2007](#)、[Nakano H, Tanigawa T, et al. Eur Respir J, 2008](#)）。

### 3. 糖尿病患者約 2,000 人に対する睡眠呼吸障害スクリーニング検査

さらに、臨床研究として、愛媛県内における糖尿病専門病院に通院している糖尿病患者約 2,000 人に対し、睡眠呼吸障害スクリーニングを実施し、2. と同様のアンケート調査を含め、糖尿病患者における睡眠呼吸障害に関する知識・認識度、生活習慣の実態、睡眠呼吸障害の有病率やその重症度、ならびに糖尿病合併症との関連について分析した。また、睡眠呼吸障害の治療により糖代謝、高血圧、脂質異常等の改善、さらには糖尿病合併症に及ぼす効果等について検討した。

## C. 研究結果

1. 過去に睡眠呼吸障害対策を実施した地域住民約 7,500 人に対する生活習慣病発症コホート研究と睡眠呼吸障害フォローアップ調査

### (1) 生活習慣病発症コホート研究

秋田県 I 町、茨城県 C 市、大阪府 Y 市の住民健診において実施した睡眠呼吸障害スクリーニングに参加した 40-69 歳の住民男性 2,350 人と、女性 4,163 人を対象とし、睡眠呼吸障害の指標であるいびきの頻度とその後 6 年間の循環器疾患発症との関連を検討した。その結果、女性では、毎日いびきをかかぬ者で、循環器疾患の発症が 2.5 倍高く、BMI にて調整するとその関連は減弱した。また、同様に、ベースライン時の高血圧者を除いた男性 1,662 人、女性 3,006 人を対象として、いびきの有無と追跡期間中の高血圧発症との関連を検討した。さらに、いびきと循環器疾患両方のリスクファクターである過体重（BMI  $\geq 25\text{kg/m}^2$ ）の有無別に検討を行った。その結果、いびきのある者では男女とも高血圧発症リスクが 1.4 倍高かった。さらに、非過体重者であっても、いびきは男性で 1.5 倍、女性で 1.4 倍の高血圧発症リスク上昇と関連することが示された。

### (2) 睡眠呼吸症書きフォローアップ調査

秋田県 I 町、茨城県 C 市、大阪府 Y 市の住民健診において、睡眠呼吸障害重症者 754 名に対し事前にアンケート用紙を送付し、睡眠呼吸障害に対する医療情報提供とその効果に関する調査を行った。地域住民健診時、および、郵送により回収し、回答もれは電話調査等により聞き取った（回収率：秋田県 I 町 81.9%、茨城県 C 市 57.5%、大阪府 Y 市 72.2%）。

その結果、睡眠呼吸障害スクリーニング検査が「役立った」、「とても役立った」と回答した者は、男性では、中等度の睡眠呼吸障害かつ病的な眠気がある者の 34.3%、

重症の睡眠呼吸障害の疑いがある者の54.6%を占め、スクリーニング検査とその後の情報提供は治療や日常の生活習慣改善に少なからず役立ったと考えられた。重症の睡眠呼吸障害の疑いがある者の医療期間受診へつなげる必要があると考えられるE判定者の中にも、判定後一度も医療機関にかかっていない人が半数以上存在したことから、今後は、治療の必要性を十分に理解してもらう工夫と受診勧奨の強化が必要であると考えられた。

さらに、2002年から2012年までのフォローアップ調査が終了した秋田県I町、大阪府Y市の睡眠呼吸障害重症者211名を対象として、治療を受けたことがスクリーニング以降の循環疾患危険因子の推移についてどのような影響を及ぼすかについて分析したところ、CPAP治療群(17名:8%)は未治療群(194名:92%)に比べて経年的なBMIの変化が大きい傾向がみられた(CPAP治療群2002年:29.6→2012年28.5、未治療群25.8→25.8、CPAP治療の交互作用:p=0.07)。同様の傾向は血圧にもみられ、CPAP治療群は最大/最小血圧が2002年の141/83mmHgから2012年の114/72mmHgに、未治療群はそれぞれ137/83mmHgから126/77mmHgに変化し、最小血圧については、治療群のほうが未治療群に比べより大きな低下を示した(CPAP治療の交互作用:最大血圧p=0.07、最小血圧p<0.01)。また、治療の有無に関係なく、HbA1c、HDL-コレステロールともに経年的に増加傾向を示した。総コレステロールでは経年的な変化はみられなかった。本分析では、特に高血圧予防の面からCPAP治療を勧奨することが、その後の血圧改善に有用である可能性

が示唆された。

## 2. 地域住民約2000人を対象とする睡眠呼吸障害に関する詳細検査

平成21~23年度までに、愛媛県東温市の約1500人に対し75gOGTTと睡眠呼吸障害のスクリーニング検査を実施した。さらに、成人男性275名(44歳、BMI23.9kg/m<sup>2</sup>)について、日常生活下でモニタリングを2日間行い、呼吸障害指数(RDI)、アクチグラフと睡眠日誌による睡眠時間、ESSスコアによる眠気と生活習慣病との関連を評価した。全体の88人(32%)が高血圧で、高血圧群はRDIが有意に高く、67%がRDI $\geq$ 5、26%がRDI $\geq$ 15であった。また、高血圧群のみRDIと眠気に有意な正の相関を認め(p=0.002)、体重、年齢にて調整した後でもRDIは眠気と有意に関連していた。21人(7.6%)が糖尿病で、81%がRDI $\geq$ 5、33%がRDI $\geq$ 15であり、糖尿病群における睡眠呼吸障害の頻度は非糖尿病群よりも高く、多変量解析では糖尿病群のみRDIが独立して血糖値と関連し、睡眠時間の眠気への関与は糖尿病群で強かった。また、本年度には、愛媛県東温市の30-79歳の男女1,434人を対象に、パルスオキシメトリ法による睡眠呼吸障害スクリーニングと75gOGTTによる耐糖能の評価を実施した。3%酸素飽和度低下指数(3%ODI)<5の群と比べて、3%ODI>15の群ではimpaired glucose tolerance(血糖の2時間値140mg/dl~199mg/dl)を示す多変量調整済みオッズ比(OR)は1.76(95%CI1.01-3.06)であった。また、インスリン感受性の指標であるMatsuda indexは、3%ODIの増加に従って有意に低下した(P for trend =

0.049)。以上より、一般集団において、睡眠呼吸障害とインスリン感受性の低下および耐糖能異常との関連が明らかになった。

さらに、無呼吸のみならずいびきも高血圧と関係があり心血管障害のリスクファクターになりうると証明されているが、いびき・無呼吸はセルフチェックの方法がほとんどないため、スマートフォン(SP)を用いてモニタリングする方法を開発した。睡眠ポリグラフ検査(PSG)が行なわれた患者50名を対象とし、PSG検査時に前胸壁に装着したSPにより空中音の信号を取得し、スペクトルデータとして保存した。10名のデータを解析プログラム作成目的に使用、残り40名のデータでその妥当性を検証した。その結果、SPで求めたいびき時間、いびき強度、無呼吸低呼吸指数はそれぞれPSGでの結果と良い相関( $r=0.92$ ,  $r=0.88$ ,  $r=0.94$ )があり、有力なモニタリング方法であることが示唆された。

### 3. 糖尿病患者約2,000人に対する睡眠呼吸障害スクリーニング検査

愛媛県内の各地域の基幹病院である10病院に通院中の2型糖尿病患者約2,000名の対象者のうち、糖尿病患者513人を対象とし、3%ODI5以上の睡眠呼吸障害の有病率を算出したところ、有病率は45.5%で、睡眠呼吸障害の重症例は高度肥満例(BMI>30以上)で高率であったが、非肥満者(BMI<23)であっても、中等度以上のSDBの合併は35.4%であった。以上より、諸外国と比較すると肥満度が高くない我が国の糖尿病患者においても高率に睡眠

呼吸障害を合併していることが明らかになった。また、同様の対象者にて、糖尿病に合併した高血圧、高脂血症、糖尿病性腎症との関連をそれぞれ検討したところ、3%ODI値が高いほど、糖尿病に合併した高血圧、高脂血症、糖尿病性腎症の有病率が高かった。また、Mild以上の睡眠呼吸障害は年齢、性、糖尿病罹病期間、HbA1c、BMI、高血圧、脂質異常症、喫煙、飲酒で調整後も糖尿病腎症と有意に関連し、そのオッズ比(95%信頼区間)は1.84(1.16-2.96)であった。さらに、日本企業の男性275名(44歳、BMI23.9kg/m<sup>2</sup>)を対象に、Type3ポータブルモニターとアクチグラフを用いて呼吸障害指数(respiratory disturbance index:RDI)と睡眠時間を測定し、定期健診時のデータより血液検査所見を評価したところ、141名に脂質異常症を認め、脂質異常症のある群では脂質異常症のない群と比較して、重症OSAの罹患率とSpO<sub>2</sub>(経皮酸素飽和度)90%未満の%睡眠時間が高値を、睡眠時間と就寝中の平均SpO<sub>2</sub>が低値を示した。多変量回帰分析において、血清中性脂肪値とRDIとの関連( $\beta = 0.14$ ,  $P = 0.02$ )が認められた。

### D. 考察

本研究において、睡眠呼吸障害スクリーニング検査は、中等度および重症の睡眠呼吸障害が疑われた群において生活習慣の改善に役立ったことが示された。また、治療を勧奨することがその後の血圧改善に有用である可能性が示唆された。さらに、横断調査において、睡眠呼吸障害とインスリン感受性の低下、耐糖能異常、糖尿



病腎症、脂質異常症、高血圧等の血管合併症との関連が明らかになった。この知見から、睡眠呼吸障害の予防の重要性がさらに明確になった。また、本研究における縦断調査において、いびきをかく日本人ではいびきをかかない人に比べて、高血圧、全循環器疾患発症がそれぞれ1.4倍、2.5倍高いこと、重症の夜間低酸素血症では糖尿病発症が1.7倍高いことが疫学的に検証された。今後は、循環器疾患リスクの抑制に寄与する度合いを検討する必要がある。さらに、いびきや無呼吸には、これまでセルフチェックの方法がほとんどないが、本研究において、スマートフォンを用いて簡単にスクリーニングする方法も開発しており、今後この方法が自宅測定における妥当性を検討し、自宅血圧測定と同様、有力な健康管理ツールになることが期待される。また、本研究結果により、睡眠呼吸障害が糖尿病において高率に合併していることが推定され、さらに糖尿病腎症の独立した関連因子であることが明らかとなった。すでに我が国の透析医療費は1.3兆円に到達し、糖尿病腎症による新規透析導入は毎年12,000人以上で、透析導入原因疾患の第1位(44.5%)であることから、細小血管障害対策は急務である。睡眠呼吸障害と糖尿病腎症との関連については、本研究を基盤とした縦断的研究やCPAPを用いた介入研究を進める必要がある。

以上より、今後は、各地域のコホート研究について、縦断的に睡眠呼吸障害と循環器疾患危険因子や循環器疾患発症との関連について検討するとともに、CPAP治療に関する介入研究を実施することが望ま

しい。また、携帯型呼吸センサを用いて、直接的に睡眠中の呼吸状態を測定することにより、睡眠呼吸障害と高血圧、糖尿病発症との関連を縦断的に定量的に分析することが望まれる。

## E. 結論

睡眠呼吸障害と循環器疾患の危険因子との関連、さらに糖尿病、糖尿病合併症との関連が明らかになり、睡眠呼吸障害の予防の重要性がさらに明確になった。今後は、各地域のコホート研究について、さらに縦断的な検討を継続していく必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 睡眠呼吸障害の社会的問題点 わが国における疫学研究を中心に、淡野桜子、谷川武、medicina. 2011;48:928-933
- 2) 睡眠障害と生活習慣病、淡野桜子、谷川武、保健師ジャーナル. 2011;67:579-583
- 3) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)対策の現状、淡野桜子、谷川武、公衆衛生 2011;75:760-763
- 4) 睡眠呼吸障害と合併症 一特に糖尿病との関連での最近の話題一、淡野桜子、谷川武、睡眠医療 2012 ; 6:31-35

### 2. 学会発表

- 1) Sakurako Tanno, Susumu Sakurai, Isao Saito, Yasunori Oka, Takeshi Tanigawa. Association between sleep disordered breathing and psychomotor

vigilance task in general population:  
a cross-sectional study. Worldsleap  
2011 (Oct, 2011)

2) 淡野桜子、斉藤功、櫻井進、岡靖哲、  
西田亙、大澤春彦、谷川武、地域住民に  
おける睡眠呼吸障害と耐糖能異常の関連、  
愛媛大学プロテオ医学研究センター第 2  
回学術シンポジウム、2012 年 2 月 4 日

3) 淡野桜子、斉藤功、櫻井進、岡靖哲、  
西田亙、大澤春彦、谷川武、地域住民に  
おける間欠性低酸素と経口ブドウ糖負荷  
試験結果との関連、第 48 回睡眠呼吸障害  
研究会、2012 年 2 月 18 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

〔共同研究者〕

江口依里、丸山広達、古川慎哉、淡野桜  
子、川崎由理、吉村加奈、森浩美、斉藤功、  
櫻井進

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

睡眠呼吸障害スクリーニング検査後の受療行動等の調査・分析

分担研究者 北村明彦 大阪がん循環器病予防センター 副所長

### 研究要旨

睡眠呼吸障害（sleep disordered breathing, SDB）のスクリーニング検査がその後の受療行動や生活習慣改善に与えた影響を秋田、茨城、大阪の3地域で調査した。スクリーニング検査後に医療機関を受診した者は、男性では中等度または重度の睡眠呼吸障害疑い者計354名中84名（23.7%）、女性では152名中24名（16.2%）であった。これまでに治療したことがある者は男性では354名中33名（9.3%）、女性では152名中5名（3.4%）であり、治療内容は持続的陽圧呼吸療法（CPAP）が大部分であった。スクリーニング検査が「役立った」「とても役立った」と回答した者は中等度の睡眠時呼吸障害の疑い群で34.3%（男性）、35.4%（女性）、重症の睡眠呼吸障害の疑い群で54.6%（男性）、37.5%（女性）を占めた。以上より、スクリーニング検査はその後の治療開始や日常の生活習慣の改善に少なからず役立ったと考えられた。地域別にみると、スクリーニング後のフォローアップとして医療機関との連携体制の準備を行った茨城と秋田では医療機関への受診割合が比較的高率であった。

#### A. 研究目的

睡眠呼吸障害（sleep disordered breathing, SDB）のスクリーニング検査がその後の受療行動や生活習慣改善に与えた影響を3地域で調査した。

#### B. 研究方法

秋田県井川町（以下、秋田）、茨城県筑西市協和地区（茨城）、大阪府八尾市南高安地区（大阪）の住民を対象として、2002年～2007年の健診時に自宅パルスオキシメトリ法によるSDBスクリーニング検査を実施した。その際の判定区分がD（中等度の睡眠呼吸障害の疑いかつ病的な眠気あり）、もしくはE（重症の睡眠呼吸障害の疑い）に該当した者を対象として、2011～2012年度に、その後の医療機関受診や治療の状況、および生活習慣の改善に役だった度合いについてのアンケート調査を

実施した。対象者は、3地域計で男女754名（男性544名、女性210名）であった。

アンケートは事前に郵送にて配布、もしくは住民健診の受診時に配布し、本人に確認を行った後回収した。受診を希望しない方については返信用封筒にて回収した。健診予定日までに返信がない、または受診しなかった方については電話調査を実施した。

#### C. 研究結果

アンケートの回答数は、506名（男性354名、女性152名、有効回答率67.1%；秋田81.9%、茨城57.5%、大阪72.2%）であった。

表1に性別、判定区分別にみた受診・治療状況及び検査の役立ち度を示す。スクリーニング検査後に医療機関を受診した者は、男性ではD判定者およびE判定者の合計354名中84名（23.7%）、女性では152名中24名

(16.2%)であった。男性ではD判定者の18.3% (268名中49名)、E判定者の40.7% (86名中35名)、女性ではD判定者の14.8% (128名中19名)、E判定者の20.8% (24名中5名)が医療機関を受診し、男性ではより重症であるE判定者の方がD判定者よりも医療機関を受診した割合が有意に多かった(男性  $P < 0.01$ 、女性  $p = 0.34$ )。

男性において、これまでに治療したことがある者は全体で354名中33名(9.3%)、D判定者5.2%(14名)、E判定者22.1%(19名)であった。治療内容は、D判定者、E判定者ともに持続的陽圧呼吸療法(CPAP)が9割以上と大部分を占めた。E判定者の1名は持続的陽圧呼吸療法(CPAP)と外科的手術を両方受けていた。また、D判定者の9名、E判定者11名が現在も治療を継続していた。治療していない理由別の頻度は、「医師から必要ないと言われた」が最も多く、D判定者の38.7%、E判定者の41.7%を占め、次に「自己判断による中断」はD判定者の12.9%、E判定者の37.5%を占めた。

女性では、これまでに治療したことがある者は全体で152名中5名(3.4%)、D判定者1.6%(2名)、E判定者12.5%(3名)といずれも男性よりも低率であった。CPAPを受けた事がある者は、D判定者、E判定者ともに2名ずつであった。治療していない理由としては、「医師から必要ないと言われた」が最も多く、D判定者の62.5%、E判定者の33.3%、次に「自己判断による中断」はD判定者の25.0%、E判定者の33.3%と多くを占めた。

「スクリーニング検査による生活習慣改善の役立ち度に関する設問に対しては、男性で「役立った」がD判定者では30.2%、E判定者では36.0%であり、「役立った」または「と

ても役立った」と回答した者の合計は、D判定者の34.3%、E判定者の54.6%を占めた。女性では、「役立った」がD判定者では28.9%、E判定者では25.0%であり、「役立った」または「とても役立った」と回答した者の合計は、D判定者の35.4%、E判定者の37.5%を占めた。

次に、医療機関受診・治療の有無別に生活習慣改善の役立ち度を見たところ、医療機関にかかった者、及び治療した者では、医療機関にかからなかった者、治療なしの者に比べ、「とても役に立った」「役にたった」と回答した者の割合がより多く(図1)、特に、治療を受けた者では、「とても役に立った」「役にたった」と回答した者の割合は78.3%に上った。本結果はD、E判定別に層別化した場合でも同様であったが、特にE判定者で治療を受けた人では、「とても役に立った」と回答した者が45.5%と高率であった(図2)。

地域別に医療機関受診・治療の有無、および生活習慣改善の役立ち度を比較した成績を図3に示す。医療機関を受診した割合は茨城で最も多く20.3%であったが、CPAP治療を受けた及び「とても役立った」「役立った」と回答した者の割合は秋田で最も多かった。

#### D. 考察

本研究により、自宅パルスオキシメトリ法によるSDBスクリーニング検査は、睡眠呼吸障害の早期発見と適切な治療開始に寄与し、かつ、検査後に受療した場合は生活習慣の改善効果が高いことが示唆された。SDBスクリーニング検査が「役立った」「とても役立った」と回答した者は、治療した者では約8割と極めて高率であった。「役立った」「とても役立った」と回答した者は、スクリーニング検査

とその後の治療に対する満足度が高いと考えられ、その理由としては、治療により自覚症状の改善が顕著に認められたためと推察される。

今後は、スクリーニング検査の結果、中等度および重症の睡眠呼吸障害が疑われた者をより一層、医療機関への受診につなげる必要があると考えられる。今回の調査では、重症の睡眠呼吸障害の疑いがある E 判定者においても医療機関受診が 4 割程度にとどまっていることから改善の余地は大きい。そのためには、自覚症状がない場合でも睡眠呼吸障害に陥っている可能性があることを十分に理解させ受診を促すこと、および専門の医療機関の情報提供ならびに体制整備を図ることが重要であると考えられる。専門の医療機関への受診ルートを確認することの重要性は、茨城や秋田の方が大阪よりも医療機関受診割合が高かったことから窺える。すなわち、茨城と秋田の対象地区では専門の医療機関となる中核病院や診療所が存在したので、スクリーニング検査を実施する前に各医療機関に精査や治療の受け入れの了解を得ていたのに対し、大阪では都市部の中で多数の医療機関が存在するため、個々の医療機関に対する受け入れ体制の依頼は行わなかった。そのため、大阪ではスクリーニング検査後の紹介ルートの一貫性を欠き、医療機関への受診に結びつかなかった可能性が考えられる。したがって、睡眠呼吸障害のスクリーニング検査とその後のフォロー体制を包括した地域での体制整備がより効果的であると考えられた。

## E. 結論

SDB スクリーニング検査は、中等度および重症の睡眠呼吸障害が疑われた群において生

活習慣の改善に役立ったことが示唆された。また、全体的にみると、医療機関への受診行動への結びつきは未だ十分ではないものの、医療機関の受診・治療を受けた者では、比較的高い割合で生活習慣の改善に役立てたと考えられたことから、今後は、スクリーニング検査後の治療の必要性の十分な理解と、受診勧奨の強化が必要であると考えられた。そのための治療機関と検査機関ならびに自治体との間での地域連携システムの構築が期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Cui R, Tanigawa T, Sakurai S, Yamagishi K, Muraki I, Imano H, Ohira T, Kiyama M, Kitamura A, Ishikawa Y, Iso H; CIRCS Investigators. Associations between alcohol consumption and sleep-disordered breathing among Japanese women. *Respir Med*. 105: 796-800, 2011.

2) 北村明彦、他. 都市部男性勤務者の 32 年間の身体所見の推移—1977～2008 年の定期健康診断成績の検討—産業衛生学雑誌 2010 ; 52 : 123-132

### 2. 学会発表

1) 吉村加奈、北村明彦、森浩実、淡野桜子、櫻井進、斉藤功、谷川武. 「地域住民健診にて中等度以上の睡眠呼吸障害の疑いがあるかたのその後の受診行動」第 8 回愛媛 SAS 研究会、2012. 1. 21 (松山)

2) 北村明彦. 大阪府立健康科学センターのコホート研究による高血圧の有病率の推移と関連要因についての検討. 第 33 回日本高血圧学会総会シンポジウム (2010. 10. 15-17) . プログラム・抄録集 p. 185, 2010.

3) 梅沢光政、北村明彦、他. 大阪の職域・地域における高血圧発症に影響する因子の検討. 第69回日本公衆衛生学会総会 (2010.10.27). 日本公衛誌. 2010;57(特別附録):265.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

[共同研究者]

吉村加奈、森浩実、淡野桜子、江口依里、谷川武（愛媛大学）、磯博康（大阪大学）

表1. 性別、判定区分別にみた受診・治療状況及び検査の役立ち度(3地域計)

	男性						女性					
	D 判定		E 判定		合計		D 判定		E 判定		合計	
	人	%	人	%	人	%	人	%	人	%	人	%
アンケート回答者人数(人)	268		86		354		128		24		152	
医療機関を受診した	49	18.3	35	40.7	84	23.7	19	14.8	5	20.8	24	16.2
実施した検査												
簡易型検査	13	26.5	12	34.3	25	29.8	5	26.3	2	40.0	7	29.2
標準型検査	12	24.5	17	48.6	29	34.5	4	21.1	1	20.0	5	20.8
どちらも受けていない	9	18.4	6	17.1	15	17.9	5	26.3	2	40.0	7	29.2
回答なし	15	30.6	0	0.0	15	17.9	5	26.3	0	0.0	5	20.8
過去に治療したことがある	14	5.2	19	22.1	33	9.3	2	1.6	3	12.5	5	3.4
過去に受けた治療												
CPAP	13	92.9	18	94.7	31	93.9	2	100.0	2	66.7	4	80.0
マウスピース	1	7.1	2	10.5	3	9.1	0	0.0	1	33.3	1	20.0
外科的手術	0	0	1	5.3	1	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
その他	2	14.3	3	15.8	5	15.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
治療したことがない	18	6.7	12	14.0	30	8.5	13	10.2	1	4.2	14	9.5
現在治療している	9	3.4	11	12.8	20	5.6	2	1.6	1	4.2	3	2.0
現在も続けている治療												
CPAP	8	88.9	10	90.9	18	90.0	2	100.0	1	100.0	3	100.0
マウスピース	1	11.1	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
その他	0	0	1	9.1	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
現在治療していない	31	11.6	24	27.9	55	15.5	8	6.3	3	12.5	11	7.4
治療していない理由												
医師から必要ないと言われた	12	38.7	10	41.7	22	40.0	5	62.5	1	33.3	6	54.5
最初治療し改善	3	9.7	2	8.3	5	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
自己判断による中断	4	12.9	9	37.5	13	23.6	2	25.0	1	33.3	3	27.3
その他	3	9.7	2	8.3	5	9.1	1	12.5	0	0.0	1	9.1
アンケート回答者人数(人)	268		86		354		128		24		152	
役立ち度												
とても役立った	11	4.1	16	18.6	27	7.6	7	5.5	3	12.5	10	6.6
役立った	81	30.2	31	36.0	112	31.6	37	28.9	6	25.0	43	28.3
あまり役立たなかった	56	20.9	14	16.3	70	19.8	26	20.3	6	25.0	32	21.1
役立たなかった	60	22.4	13	15.1	73	20.6	27	21.1	5	20.8	32	21.1
その他	48	17.9	9	10.5	57	16.4	26	20.3	3	12.5	29	19.1

図1. 医療機関受診・治療の有無別の生活習慣改善の役立ち度（男女計、3地域計）

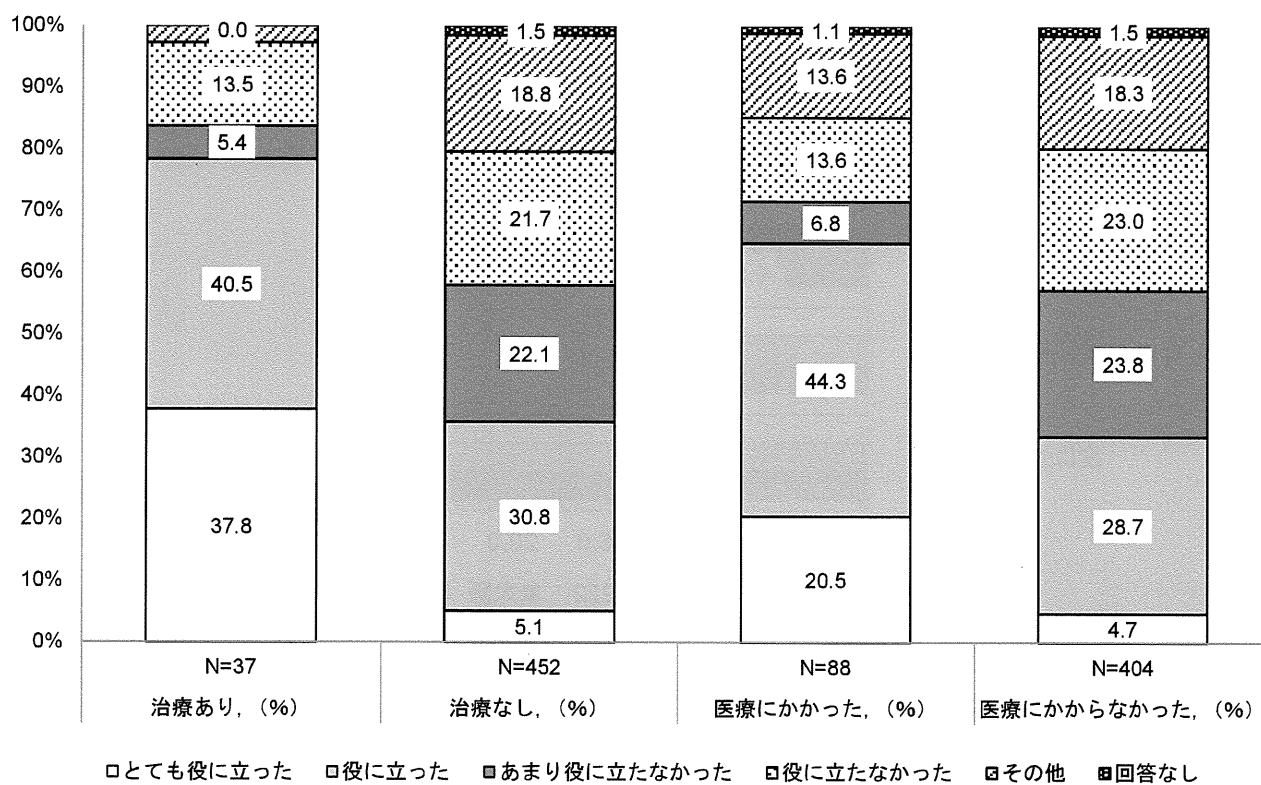


図2. 判定区分別医療機関受診・治療の有無別の生活習慣改善の役立ち度（男女計、3地域計）

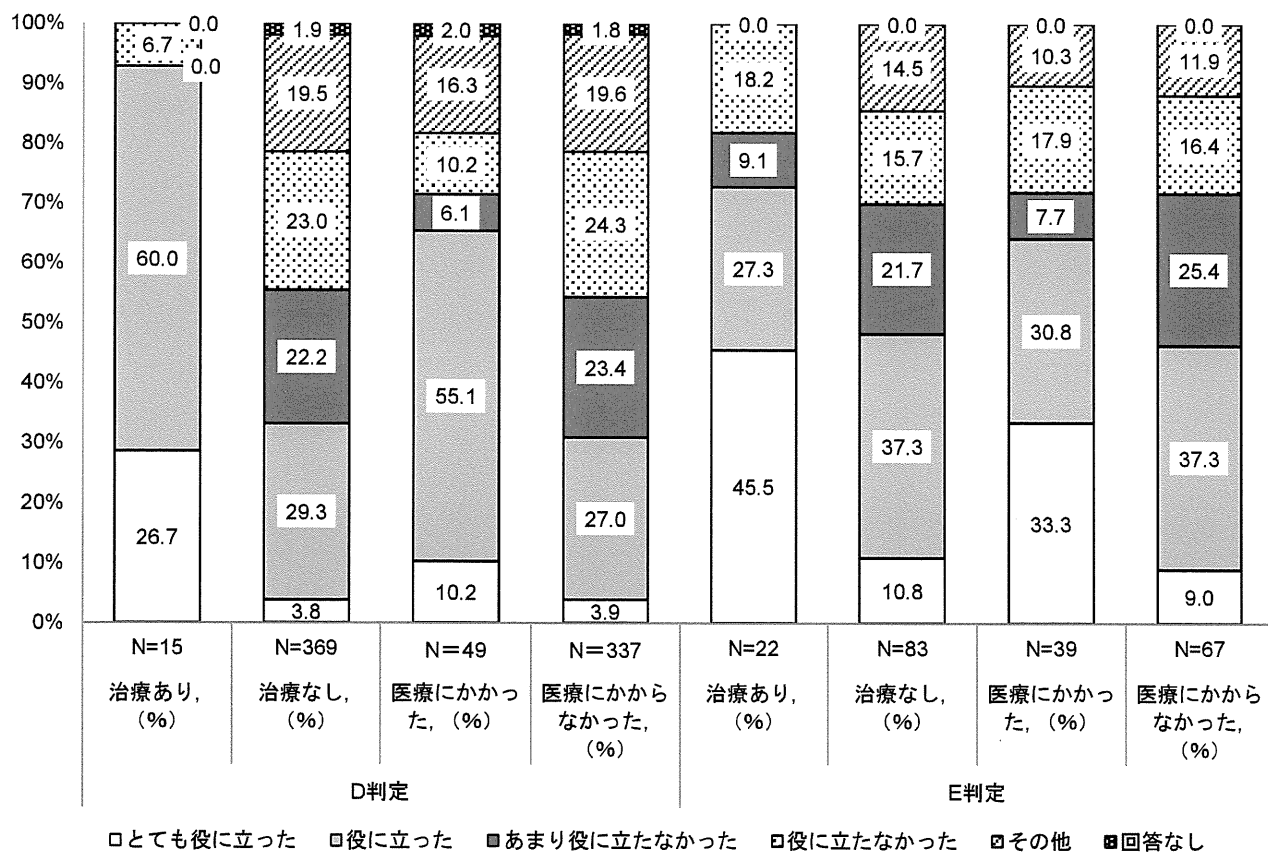
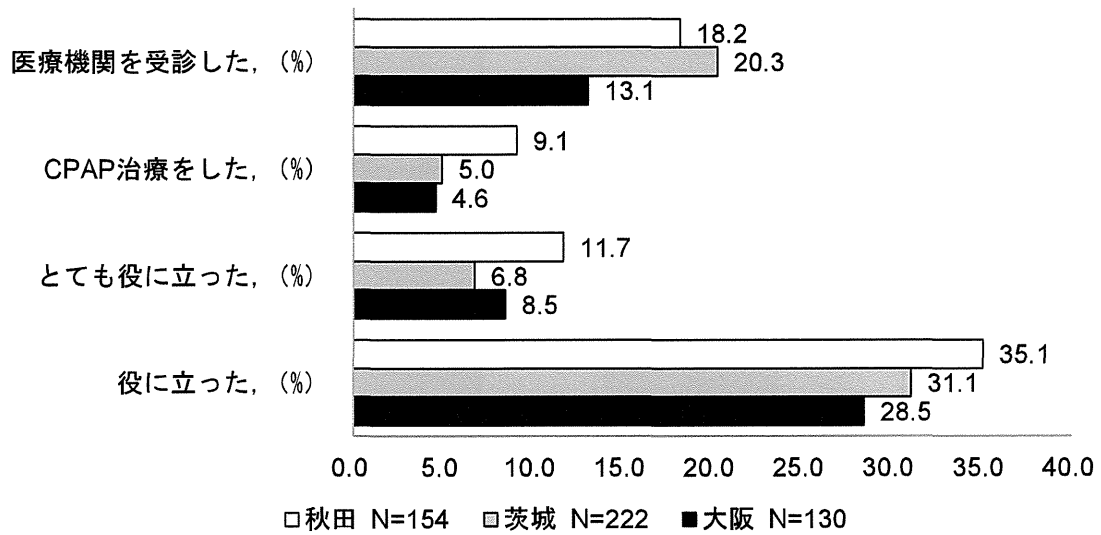




図3. 受診行動・治療と役立ち度の地域比較（男女計）



## 睡眠呼吸障害、睡眠時間と生活習慣病との関連

研究分担者 陳和夫 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座 教授

### 研究要旨

- 1) 睡眠呼吸障害は60歳以上の高血圧に関与しないという報告がみられていたが、60歳以上患者にも長期経鼻持続気道陽圧（nCPAP）療法開始後に降圧作用がみられる患者を経験したので、60歳以上と60歳未満の閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）患者における長期経鼻持続気道陽圧（nCPAP）療法のコンプライアンスと降圧効果について検討した。
- 2) 日本企業の男性275名（44歳、BMI 23.9 kg/m<sup>2</sup>）を対象に、Type3ポータブルモニターとアクチグラフを用いて睡眠呼吸障害指数（respiratory disturbance index:RDI）と睡眠時間を測定した。糖尿病と睡眠時無呼吸、睡眠時間、眠気の間を調べた。多変量解析により糖尿病患者においては睡眠呼吸障害が空腹時血糖の独立規定因子になっていたが、非糖尿病患者群では年齢とbody mass indexが規定因子であった。糖尿病患者においては睡眠時間と自覚的眠気の程度が非糖尿病患者群に比較して強く相関していた。
- 3) さらに、血清脂質と睡眠時無呼吸、睡眠時間の関係を調べた。単変量解析ではRDIが血清中性脂肪値と正の相関（ $\rho = 0.20, P < 0.01$ ）を、睡眠時間が血清総コレステロール値（ $\gamma = -0.13, P = 0.03$ ）および血清LDLコレステロール値（ $\gamma = -0.12, P = 0.04$ ）と負の相関を示した。ステップワイズ多変量回帰分析では、血清中性脂肪値はRDI（ $\beta = 0.14, P = 0.02$ ）、BMI（ $\beta = 0.20, P < 0.01$ ）、アルコール摂取量（ $\beta = 0.20, P < 0.01$ ）と、血清総コレステロール値は睡眠時間（ $\beta = -0.13, P = 0.03$ ）、年齢（ $\beta = 0.15, P = 0.02$ ）、腹腰囲比率（ $\beta = 0.15, P = 0.02$ ）と相関していた。

以上の研究により、睡眠呼吸障害（閉塞型睡眠時無呼吸）と生活習慣病との関連が明らかになり、高齢者においても治療により生活習慣病が改善する可能性が明らかにされた。

### A. 研究目的

1) 2003年の米国合同高血圧委員会や本邦の高血圧治療ガイドライン2009で、閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）は二次性高血圧の原因のひとつであるとされている。また、近年報告されたメタアナリシスから、経鼻持続気道陽圧（nCPAP）療法が有意にOSA患者の血圧を下げることも明らかになっている。

2005年の米国Sleep Heart Health Studyでは、OSAは60歳以上の高齢患者の血圧には影響を与えないと報告されたが、nCPAP療法の効果については未検討であった。そこで我々はnCPAP療法の年齢別の降圧効果を明らかにするべく60歳以上と60歳未満のOSA患者における長期nCPAP療法の降圧効果について検討した。

2) 最近の報告では閉塞型睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea:OSA）や睡眠時間の短縮と糖尿病（diabetes mellitus:DM）の関連が指摘され、DM中のOSA頻度は約80%に達すると報告されている。DMの増加、合併症、欧米人と異なるアジア人の病態も注目されているが、アジア人においてこれらの相互関係を同時に評価した報告はみられない。本邦の一般成人男子における糖尿病、OSA、睡眠時間、眠気の検討を行った。

3) 脂質異常症はしばしば閉塞性睡眠時無呼吸

（obstructive sleep apnea: OSA）に合併する。しかし、脂質異常症とOSAの関連についての疫学研究は少ない。また、短時間睡眠が高血圧や糖尿病と関連する報告はみられるようになったが、短時間睡眠と脂質異常症の関連の資料は乏しい。OSAと睡眠時間が脂質代謝に関連すると考え、一般市民におけるOSAと睡眠時間、および血清脂質値の関連について検討した。

### B. 研究方法

1) 降圧剤を含む内服薬の変更がなく、3年間以上の長期間追跡できたnCPAP療法中のOSA患者92名の血圧の変化を、60歳以上と60歳未満で群分けし、開始前、開始600日後、開始1000日後の血圧について検討した。また各年齢群をnCPAPの使用時間に応じてさらにコンプライアンス良好群（平均使用時間3時間/日以上）と不良群（平均使用時間3時間/日未満）に分け、同様の検討を行った。

2) 成人男性275名に日常生活下でType3モニタリングを行い呼吸障害指数（respiratory disturbance index:RDI）を測定し、DMの有無、Epworth Sleepiness Scale:ESSによる眠気、アクチグラフによる睡眠時間との相互関係を調べた（表1）。

3) 2)と同様のコホートで空腹時血清脂質との関連

を検討した。

#### (倫理面への配慮)

対象者全員からインフォームドコンセントを取得し、データ解析の際には各個人に新たに番号を割り振り、個人の特定ができないように配慮した。

#### C. 研究結果

1) 92名全体において拡張期血圧は600日後に有意に低下し、1000日後も降圧効果は持続していた ( $p=0.003$ ) が、収縮期血圧は有意な低下を認めなかった ( $p=0.3$ )。体重やnCPAPの使用時間は追跡期間を通して有意な変化を認めなかった。年齢別の検討では、60歳以上の群と60歳未満の群のいずれにおいても拡張期血圧のみ有意な低下 (60歳以上:  $p=0.02$ , 60歳未満:  $p=0.01$ ) を1000日後に認めた。コンプライアンス別の検討では、良好群はともに拡張期血圧のみ有意に低下 (60歳以上:  $p=0.01$ , 60歳未満:  $p=0.001$ ) したが、不良群は有意な低下を認めなかった。

2) 多変量解析により糖尿病患者においてはRDIが年齢、BMIとともに空腹時血糖の独立規定因子になっていたが、非糖尿病患者群では年齢とBMIが規定因子であった。糖尿病患者においては睡眠時間と自覚的眠気の程度が非糖尿病群比較して強く相関していた (糖尿病患者:  $r=-0.67$ ,  $P<0.001$ , 非DM患者:  $R=-0.17$ ,  $P=0.0067$ )。

3) 多変量回帰分析では、血清中性脂肪値はRDI ( $\beta = 0.14$ ,  $P = 0.02$ )、BMI ( $\beta = 0.20$ ,  $P < 0.01$ )、アルコール摂取量 ( $\beta = 0.20$ ,  $P < 0.01$ ) と、血清総コレステロール値は睡眠時間 ( $\beta = -0.13$ ,  $P = 0.03$ )、年齢 ( $\beta = 0.15$ ,  $P = 0.02$ )、腹腰囲比率 ( $\beta = 0.15$ ,  $P = 0.02$ ) と相関していた。

#### D. 考察

1) 成壮年者の高血圧は収縮期拡張期ともに上昇している特徴があるのに対し、高齢者では孤立性収縮期高血圧が多く、加齢に伴う動脈コンプライアンスの低下がその一因と考えられている。既報でもOSAは60歳以上の高齢患者の血圧には影響を与えないと報告され、病態生理の違いが示唆されていたが、本研究では60歳以上のOSA患者においてもnCPAP療法は降圧効果を示し、その程度も同等であった。

本研究では既報と比較してAHIの高い重症OSAの割合が高く、降圧剤を内服している割合も高くなっていた。すなわち、重症のOSAでは高齢者であっても血圧が上昇して難治性の高血圧を呈し、こうした患者群の血圧がnCPAP療法によって低下した可能性が考えられる。

2) 企業検診においてDM群のみにおいて、体重、年齢補正後も血糖はRDIと有意な相関を示していた。アクチグラフを用いた日常生活下での睡眠時間測定を本研究では行ったが、DM患者における睡眠時間と眠気の関連より、DM患者においては十分な睡眠時間をとる必要性が示唆された。

3) 重症OSAと短時間睡眠はいずれも心血管疾患

の危険因子とされているが、今回見られたOSAや睡眠時間に関連した脂質代謝の悪化がその一因となっている可能性が示唆された。OSAの治療や治療の時間が脂質代謝の改善に影響する可能性がある。

#### E. 結論

1) 60歳以上の群においてもコンプライアンスが良好であれば長期nCPAP療法により拡張期血圧の改善効果が期待できる。

2) DM患者の睡眠呼吸障害の探索は重要であり、睡眠呼吸障害を合併している糖尿病患者においては同障害の治療が良好な血糖コントロールに重要であることが示唆された。また、DM患者においては十分な睡眠が、日中の眠気を取るためにも必要であり、睡眠呼吸障害の治療によって十分な睡眠時間が確保される可能性がある。

3) 日本の都市部企業の男性において、短時間睡眠は血清総コレステロール値と、RDIは血清中性脂肪値とそれぞれ関連していた。OSAならびに短時間睡眠を改善することで、血清脂質値が改善され、心血管疾患の予防につながる可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Aihara K, Oga T, Yoshimura C, Hitomi T, Chihara Y, Harada Y, Murase K, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Measurement of dyspnea in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* (in press).

2. Aihara K, Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Uno K, Mishima M, Chin K. Analysis of systemic and airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* (in press).

3. Chihara Y, Chin K, Aritake K, Harada Y, Toyama Y, Murase K, Yoshimura C, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Urade Y. A urine biomarker for severe OSA patients: lipocaline-type prostaglandin D synthase. *Eur Respir J* (in press).

4. Toyama Y, Chin K, Chihara Y, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H. Association between sleep apnea, sleep duration and serum lipid profile in an urban male working population in Japan. *Chest* 2013; 143: 720-728.

5. Murase K, Mori K, Yoshimura C, Aihara K, Chihara Y, Azuma M, Harada Y, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Chin K. Association between

- plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin level and obstructive sleep apnea or nocturnal intermittent hypoxia. *PLoS one* 2013;8:e54184
6. Chihara Y, Tsuboi T, Hitomi T, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Aihara K, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Yamamoto K, Michiaki Mishima M, Chin K. Flexible positive airway pressure improves treatment adherence compared with auto-adjusting PAP. *Sleep* 2013; 36:229-236.
  7. Murase K, Chihara Y, Takahashi K, Okamoto S, Segawa H, Fukuda K, Tanaka K, Uemoto S, Mishima M, Chin K. Use of noninvasive ventilation for pediatric patients after liver transplantation: decrease in the need for reintubation. *Liver Transpl* 2012; 18:1217-1225.
  8. Hitomi T, Oga T, Tsuboi T, Yoshimura C, Kato T, Ikeda A, Takahashi R, Chin K. Transient increase in epileptiform discharges after the introduction of nasal continuous positive airway pressure in a patient with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Intern Med* 2012; 51:2453-2456.
  9. Yoshimura C, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H. Relationships of decreased lung function with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in Japanese males. *Intern Med* 2012; 51:2291-2297.
  10. Harada Y, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H. Differences in relationships among sleep apnoea, glucose level, sleep duration and sleepiness between persons with and without type 2 diabetes. *J Sleep Res* 2012; 21:410-418.
  11. Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Hitomi T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16:473-481.
  12. Hamada S, Chin K, Hitomi T, Oga T, Handa T, Tsuboi T, Niimi A, Mishima M. Impact of nasal continuous positive airway pressure for congenital adrenal hyperplasia with obstructive sleep apnea and bruxism. *Sleep Breath* 2012; 16:11-15.
  13. Tanizawa K, Okamoto S, Uemoto S, Chin K. Beneficial effects of continuous positive airway pressure therapy in a pediatric intestinal transplant recipient with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* (Letter in press).
  14. Harada Y, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H. Effects of the presence of hypertension on the relationship between obstructive sleep apnoea and sleepiness. *J Sleep Res* 2011; 20: 538-543.
  15. Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Tsuboi T, Hitomi T, Mishima M, Chin K. Comparison of biomarkers of subclinical lung injury in obstructive sleep apnea. *Respir Med* 2011; 105: 939-945.
  16. Tsuboi T, Oga T, Machida K, Chihara Y, Harada Y, Niimi A, Handa T, Takahashi K, Ohi M, Mishima M, Chin K. Importance of PaCO<sub>2</sub> level a few months after initiation of long-term NPPV. *Respiratory Med* 2010; 104:1850-1857..
  17. Aihara K, Chin K, Oga T, Takahashi K, Hitomi T, Takegami M, Handa T, Niimi A, Tsuboi T, Mishima M. Long-term nasal continuous positive airway pressure treatment lowers blood pressure in patients with obstructive sleep apnea regardless of age. *Hypertension Research* 2010; 33:1025-1031..
  18. Narita M, Tanizawa K, Chin K, Handa T, Oga T, Niimi A, Tsuboi T, Ikai I, Mishima M, Uemoto S, , Hatano E. Noninvasive ventilation improves the outcomes of pulmonary complications after liver resection. *Internal Medicine* 2010; 49:1501-1507.
  19. Watanabe K, Chin K, Takahashi K, Murata M, Doi H, Handa T, Toru Oga, Tsuboi T, Ikeda T, Nakahata T, Sakata R, Mishima M. Avoidance of reintubation by using sedation during noninvasive positive pressure ventilation in a 3-month-old infant with postoperative respiratory failure. *Internal Medicine* 2010;49:1159-1162..
  20. Murase K, Tomii K, Chin K, Tsuboi T, Sakurai A, Tachikawa R, Harada Y, Takeshima Y, Hayashi M, Ishihara K. The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: Changes in the need for intubation. *Respirology*. 2010; 15:714-720.
  21. 陳和夫. 生活習慣病、各種疾患と睡眠障害、基礎からの睡眠医学。古池保雄監修、野田明子、中田誠一、尾崎紀夫編、名古屋大学出版会、名古屋、2010. pp365-372.
  22. 陳和夫. SDBによって出現する病態生理、1.