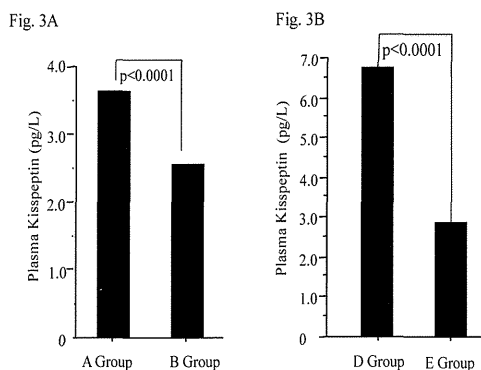


Table 4: Patient backgrounds, PSG data, and plasma kisspeptin level of preserved slow wave sleep group and impaired slow wave group of woman's OSAS

	Group D	Group E	p-value
N	4	23	
Age(years)	43.2±12.0	57.5±3.1	NS
BMI(Kg/m ²)	24.7±2.9	28.7±1.6	NS
%fat(%)	27.0±4.7	31.4±3.2	NS
ESS	8.0±4.0	12.0±1.0	NS
PSG data			
Total sleep time(min)	382.5±27.3	415.0±21.8	NS
Stage N1(%)	17.5±6.1	30.7±6.0	NS
Stage N2(%)	55.6±5.7	57.4±5.3	NS
Stage N3(%)	15.3±3.1	1.6±0.5	<0.0001
Stage R(%)	9.0±2.0	10.2±1.3	NS
AHI(events/hr)	22.7±3.4	50.9±8.1	<0.001
Arousal index(events/hr)	18.7±3.0	49.0±6.9	<0.001
Plasma Kisspeptin (pg/L)	6.8±1.0	2.8±0.2	<0.0001

Group D is an OSAS of woman with group maintaining slow wave sleep.
Group E is an OSAS of woman group with a low level of slow wave sleep.

Plasma kisspeptin level in preserved slow wave sleep group and impaired slow wave group with sleep OSAS.



Group A is an OSAS of man with group maintaining slow wave sleep. Group B is an OSAS of man group with a low level of slow wave sleep. Group D is an OSAS of woman with group maintaining slow wave sleep. Group E is an OSAS of woman group with a low level of slow wave sleep.

女性の OSAS では、深睡眠を保っている slow wave sleep preserved OSAS 群 (D 群) 4 名と impaired slow wave sleep OSAS (E 群) 23 名の血漿 Kisspeptin 濃度を比較すると (Table 4)、D 群では 6.8±1.0 pg/L、E 群では 2.8±0.2 pg/L と無呼吸イベントにより睡眠が分断され、睡眠構築が傷害されている群で有意に低値であった (p<0.001)(Fig 3B)。D 群と Control 群の血漿 Kisspeptin 濃度は有意差を見とめなかった。

D. 考察

1. Nesfatin-1

血漿 nesfatin-1 の値は 33.2 ng/μl から 2.8 ng/μl の間に分布し、中央値は 10.0 ng/μl であった。男女差は見られず、年齢との関係は見られなかった。肥満の影響を BMI で見ると、有意ではないが各群で正相関の傾向が見られる。

睡眠呼吸障害の影響は無呼吸指数および睡眠障害の指標をもって評価したが、いずれも nesfatin-1 との関係性は見いだせなかった。女性対象群においてのみ統計的には AHI および BMI と正の相関傾向を認めたが、対象者数が少ないうえ、他の群とは逆に無呼吸を有する群の平均値が、対照群よりも高いという傾向にあり、無呼吸を有する群のみとした場合には関係性が見られないことから、本結果をもって直ちに有意な関係性ありと解釈することは妥当とはいえないであろう。また、この原因として、女性特有の脂肪分布や内分泌環境との関連も考えられる。

2. Vaspin

本研究では、血漿 vaspin 濃度は non-OSAS 群に比べ、OSAS 群で有意に高値だった。また、各 PSG 指標と比較すると、AHI、arousal index、desaturation index と正の相関関係を認めた。さらに、OSAS 群における検討では、nCPAP 治療を施行することにより有意な低下を認めた。

vaspin は生体内で抗炎症作用を担うと考えられているが、本検討においても非 OSAS 群との比較で OSAS 群がより高値で

あり、OSAS の炎症に対して vaspin が大量に発現している可能性がある。さらに、nCPAP 治療により、vaspin が低下したことから、nCPAP 療法による OSAS と全身炎症の改善が vaspin を down regulate したと考えることもできる。

これらの関係を明らかにするため、今後の研究では nCPAP 治療前後に TNF- α 、IL-6 等の炎症性サイトカインを同時に測定して比較する必要がある。

さらに、本研究では対象者の内蔵脂肪量を定量していないが、血漿 vaspin 濃度は内臓脂肪量に依存する可能性が指摘されていることから、内蔵脂肪量との比較を要すると考えられる。また、vaspin が OSAS における生物学的マーカーとなりうるかについては、より大規模な集団や正常者集団における検討を行い、血漿 vaspin 濃度の再現性や cut off 値を求める必要もあろう。さらに、血漿 orexin 濃度との間で感度や特異度の比較を行い、臨床的有用性を検討する必要がある。

3. Kisspeptin

本研究は、対象者を男女 OSAS、さらに睡眠障害のない男女の Control を測定した。男性 OSAS では、Control に比べて血漿 kisspeptin 濃度は低値であった。このことから、OSAS では性腺機能障害に対して kisspeptin の feedback 作用は働いていないことが示唆された。これは、脳循環・脳代謝に関与していることが考えられ、脳循環については、無呼吸に伴う酸素分圧の低下、二酸化炭素分圧の上昇により脳血管を

拡張させ、脳内血流量を増加させ、加えて胸腔内圧の陰圧が中心静脈の増加をきたし、脳内圧の上昇に繋がる。さらに、無呼吸終末の血圧の上昇がさらなる脳内圧の上昇に繋がる。脳内圧の上昇と脳血流のインピーダンス、さらに無呼吸による低酸素血症が脳虚血の背景にあると考えられる (18)。また、PET、SPECT を用いた研究、プロトン MRS を用いた研究 (19) により OSAS とくに中高年期の重症例における脳循環・代謝の変化が報告されている。中高年期の重症例では無呼吸エピソード中に嫌気性代謝の亢進 (20) を示すことも報告されており、OSAS による低酸素負荷に対する脳代謝の予備能が低下していることが考えられる。このことは、OSAS の ED の合併例に対して nCPAP は 20% の患者で満足が得られているが、Sildenafil が優れていたとの報告もしくは hypogonadal の OSAS ではすべてのヒトに Sildenafil が効果的であった (21) ということから、OSAS による脳循環・代謝機能障害が起ることによる不可逆性の変化かもしれない。しかし、この見解に関しては慎重にかつ系統的な検討が必要である。次に、OSAS の理学所見と PSG データと血漿 kisspeptin 濃度関係を検討すると ESS、AHI、Arousal index、%Stage R の間にはそれぞれ有意さを認めたが相関関係はみられず、唯一 %Stage N3 とのみ有意な相関関係が認められた。睡眠呼吸障害を示す指標の AHI、Arousal index と有意な相関関係が見られないということは、呼吸障害イベントではなく睡眠そのものに深睡眠に関与していることが示唆された。さ

らに、呼吸を犠牲にして寝ている群 (slow wave sleep preserved)、無呼吸イベントにより睡眠が分断され、睡眠構築が傷害されている群 (impaired slow wave sleep) に分け、血漿 kisspeptin 濃度を比較すると slow wave sleep preserved では impaired slow wave sleep と比べて有意に高値であった。すなわち、血漿 kisspeptin 濃度は深睡眠と関係し、さらには OSAS の ED の発症率に關与する要因である、朝の疲労感に繋がっているかもしれない。

そして、女性の OSAS においても男性と同様の検討を行ったところ、男性 OSAS 同様に Control に比べて血漿 kisspeptin 濃度は低値であり、PSG データと血漿 kisspeptin 濃度の関係では、%Stage N3 とのみ有意な相関関係が認められた。女性においては、性および思春期に關与する peptide であるため、閉経前、閉経後に關して OSAS および Control を対象に検討してみると、閉経前後の Control 群を比較してみても両群の濃度に有意差は無く、また OSAS 群においても同様に閉経前後間に濃度差は見られなかった。閉経前後の OSAS 群と Control 群の濃度を比較すると閉経前では有意に OSAS 群で低値であるのに対して閉経後では有意差は得られなかったが、OSAS 群で低い傾向にあった。これは、閉経後の Control の対象者が少数であったためと考えられた。女性 OSAS における slow wave sleep preserved 群と impaired slow wave sleep 群を比較するとやはり、slow wave sleep preserved では impaired slow wave sleep と比べて有意に高値で男性

OSAS と同様の結果が得られた。このことから、男女差無く OSAS の病態が血漿 kisspeptin 濃度に影響を与えていることが示唆された。

最後に、kisspeptin の動態は、まだ解明されていないが、睡眠障害に伴う ED を含めた性腺機能障害に關与があることが示唆された。また、OSAS の中には呼吸を犠牲にして睡眠を取っている危険な症例も存在することより、眠気を評価するスクリーニング検査で該当しない例でも kisspeptin を測定することで呼吸を犠牲にして睡眠を得ている患者を認知するマーカーになる可能性も示唆される。前述した nCPAP と Sildenafil による治療効果での変化を検討する必要があるが、今回の報告は、性腺刺激ホルモンの feedback の役割を果たすとされている kisspeptin の動態に關して性腺機能障害を合併するとされる OSAS 群で検討した初の研究であり、予備的結果として報告する。

E. 結論

メタボリックシンドロームである OSAS において血漿中の nesfatin-1、Vaspin、kisspeptin の検討をおこなった。血漿 nesfatin-1 は残念ながら OSAS との関係は見られなかったが、OSAS 患者における血漿 vaspin 濃度は、呼吸障害および睡眠障害の重症度が高い群では肥満度とは無関係に高値を示し、重症度に依存して変化する可能性が示唆された。nCPAP による治療後に血漿 vaspin 濃度が低下した事から、血漿 vaspin 濃度は OSAS の重症度を表現し、さ

らに重症度の変化を反映する、新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。さらに、kisspeptin は、深睡眠と関係して、深睡眠の欠如により視床下部の下垂体性腺機能 feed back が機能しないことが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高橋進, 西島嗣生, 櫻井滋 : 睡眠障害にまつわる患者さんの訴えに正しく対処する 各診療科からの一言 消化器内科 Mebio 29(3) : 122-125, 2012.
- 2) 櫻井滋 : 睡眠呼吸障害の最近の話題 睡眠呼吸障害患者の長期管理の最近の話題 震災時の対応も含む : 内科医の立場から睡眠医療 6(1) : 63-69, 2012.
- 3) 高橋進, 櫻井滋 : 呼吸管理とケアがわかる! 新人ナースのための呼吸器疾患ノート 睡眠時無呼吸症候群 呼吸器ケア 10(4) : 60-65, 2012.
- 4) 櫻井滋 : 睡眠を「臨床化学」する 睡眠のバイオマーカーを追って 臨床化学 41(1) : 77, 2012.
- 5) 西島嗣生, 細川敬輔, 美藤文貴, 木澤哲也, 高橋進, 諏訪部章, 櫻井滋 : 心房性利尿ペプチド高値および不整脈を合併した睡眠時無呼吸症候群における血漿 adipokines 濃度の検討 臨床化学 41(1) : 219, 2012.
- 6) 細川敬輔, 西島嗣生, 美藤文貴, 木澤

哲也, 高橋進, 諏訪部章, 櫻井滋 : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿 vaspin 濃度の新たな意義 臨床化学 41(1) : 219, 2012.

- 7) 横田美貴, 武内克也, 三條克巳, 福本健太郎, 吉田智之, 小泉範高, 富沢秀光, 佐藤瑠美子, 佐賀雄大, 細川敬輔, 西島嗣生, 櫻井滋, 酒井明夫 : 不眠の臨床 精神疾患の予防・改善にむけて II 慢性不眠の訴えに対する睡眠薬・抗不安薬の多剤大量投与で過鎮静を呈していた 1 症例—アクチグラフと polysomnography による客観的睡眠評価の有効性 精神科治療学 27(9) : 1271-1222, 2012.

2. 学会発表

- 1) 西島嗣生 : 循環器疾患における睡眠時無呼吸症候群の位置づけ, 花巻高血圧セミナー, 花巻, 2012.3.14.
- 2) 櫻井滋, 近藤哲理 : 睡眠呼吸障害 病態生理・治療 (ポスター発表座長), 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.4.21.
- 3) Mito F, Kizawa T, Hosokawa K, Takahashi S, Nishijima T, Suwabe A, Sakurai S : CURRENT SITUATION OF NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY AFTER THE EAST JAPAN MEGAQUAKE DISASTER 26th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC Boston,

Massachusetts 2012.6.12.

- 4) 西島嗣生, 細川敬輔, 美藤文貴, 木澤哲也, 高橋進, 遠藤文代, 櫻井滋: 心房性利尿ペプチド高値および不整脈を合併した睡眠時無呼吸症候群における血漿 adipokines 濃度の検討, 第 37 回日本睡眠学会、横浜、2012.6.28.
- 5) 櫻井滋, Winfried J. Randerath : Long-Term Therapy with Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea : Adherence, Side Effects and Predictors of Withdrawal、第 37 回日本睡眠学会の学術集会、横浜、2012.6.28.
- 6) 木澤哲也, 美藤文貴, 細川敬輔, 三上山紗樹子, 遠藤文代, 西島嗣生, 高橋進, 櫻井滋, 佐藤嘉洋, 中村元行: 循環器科医による簡易検査結果をもとに、睡眠医療科紹介となった患者の最終診断分類について, 第 37 回日本睡眠学会の学術集会、横浜、2012.6.29
- 7) 櫻井滋: 睡眠を「臨床化学」する～睡眠のバイオマーカーを追って～(教育講演), 第 52 回日本臨床化学会年次学術集会、盛岡、2012.9.6
- 8) 西島嗣生, 細川敬輔, 美藤文貴, 木澤哲也, 高橋進, 遠藤文代, 櫻井滋: 心房性利尿ペプチド高値および不整脈を合併した睡眠時無呼吸症候群における血漿 adipokines 濃度の検討, 第 52 回臨床化学会、盛岡、2012.9.7
- 9) 細川敬輔, 西島嗣生, 美藤文貴, 木澤哲也, 高橋進, 諏訪部章, 櫻井滋: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿

vaspin 濃度の新たな意義、第 52 回日本臨床化学会、盛岡、2012.9.7

- 10) 高橋進: いびきと眠りの公開講座 in 宮古, 岩手県宮古市, 2012.9.15.

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

参考文献

- 1) Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome Science. 1973 Aug 31;181(102):856-8.
- 2) Kales A, Cadieux RJ, Shaw LC III, Vela-Bueno A, Dixler EO, Schneck DW, Locke TW, Soldatos CR. Sleep apnea in hypertensive population. Lancet 1984; ii: 1005 - 1008.
- 3) Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, Langivanio H, Sarna S, Heikkila K. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. Lancet 1985; i: 89- 95.
- 4) Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, Ross G, McGhee S, Grunstein RR, Sullivan CE, Yue DK. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive

- airway pressure treatment on insulin responsiveness *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Dec; 79(6):1681-5.
- 5) Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes *Am J Med.* 2009 Dec; 122(12):1122-7.
 - 6) Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Mortality Chest.* 1988 Dec; 94(6):1200-4.
 - 7) Kyzer S, Charuzi I. Obstructive sleep apnea in the obese. *World J Surg* 1998; 22:998-1001.
 - 8) Nagaretani H, Nakamura T, Funahashi T, et al: Visceral fat is a major contributor for multiple risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 24(12), 2127-2133, 2001.
 - 9) Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, et al.: Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 106(20), 2533-2536, 2002.
 - 10) Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, et al.: Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 18(5), 884-889, 2010.
 - 11) Faber DR, van der Graaf Y, Westerink J, et al.: Increased visceral adipose tissue mass is associated with increased C-reactive protein in patients with manifest vascular diseases. *Atherosclerosis* 212(1), 274-280, 2010.
 - 12) Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al.: Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 241(1), 11-18, 1997.
 - 13) Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Mar 25;316(2):180-6. Epub 2009 Jun 18.
 - 14) Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Lavie P. Neuro Endocrinol Lett. Pituitary-gonadal function in men with obstructive sleep apnea. The effect of continuous positive airways pressure treatment. 2003 Dec;24(6):463-7.
 - 15) Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blackwell C, Caterson ID, Sullivan CE. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Feb;68(2):352-8. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy.
 - 16) Santamaria JD, Prior JC, Fleetham JA. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988 May;28(5):461-70. Reversible

reproductive dysfunction in men with obstructive sleep apnoea.

- 17) The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events AASM Manual for scoring sleep, 2007.
- 18) Franklin KA. Cerebral haemodynamics in obstructive sleep apnoea and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med Rev.* 2002 Dec;6(6):429-41.
- 19) Kamba M, Suto Y, Ohta Y, Inoue Y, Matsuda E. Cerebral metabolism in sleep apnea. Evaluation by magnetic resonance spectroscopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jul;156(1):296-8.
- 20) Kamba M, Inoue Y, Higami S, Suto Y. Age-related changes in cerebral lactate metabolism in sleep-disordered breathing. *Neurobiol Aging.* 2003 Sep;24(5):753-60.
- 21) Perimenis P, Karkoulas K, Markou S, Gyftopoulos K, Athanasopoulos A, Barbaliass G, Kiriazopoulou V, Spiropoulos K. Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea syndrome: a randomized study of the efficacy of sildenafil and continuous positive airway pressure.

2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者における臨床的研究

研究分担者 赤柴 恒人 日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科分野 教授

共同研究者 植松 昭仁²、赤星 俊樹²、永岡 賢一²、岡本 直樹²、

伊芸 孔明²、神津 悠²、野村 奈津子¹、桂 一仁²、

橋本 修²、吉沢 孝之³

1 日本大学医学部睡眠学分野 2 日本大学医学部呼吸器内科学分野 3 要町病院

研究要旨

1年目は睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者における GERD の頻度および SAS の重症度との関連を検討するため、SAS と確定診断された 784 例に F-スケールを用いた GERD の評価をおこなった。8 点以上を GERD(+)と判定すると、316 例(40.3%)が GERD(+)であった。F-スケールの点数は SAS の重症度、BMI が高くなる程、年齢が低くなるほど高値となり、SAS と GERD との関連が明らかとなった。

2年目は、CPAP 治療の長期アドヒアランスを比較的多数例で検討すること及び CPAP 治療に伴う副作用や問題点を明確にし、治療の継続およびアドヒアランスに影響する因子を検討することを目的とした。CPAP 治療を開始し、1年以上を経過した SAS 患者 1067 例を対象としてアンケート調査を行い、最終的に 750 例から回答を得た。750 例中 562 例(74.9%)が治療を継続しており、そのうち 451 例(60.1%)が良好なアドヒアランスを示した。アドヒアランス不良は 111 例(14.8%)、治療中止例は 150 例(21.5%)、死亡例は 28 例(3.6%)であった。継続率は治療開始 3-6 年目で最低を示すが、それ以降はむしろ増加を示し良好なアドヒアランスを示した。中止群は継続群に比し、高齢で BMI が低く、重症度が低かった。治療中止の理由では、治療効果を感じない、症状の改善がない、マスクの違和感が多かった。治療による呼吸困難感と不眠は非アドヒアランス群と中止群で有意に高く、これらに対する対策が長期継続に重要と考えられた。

3年目は、702 例の男性 SAS 患者を対象として、喫煙と SAS の重症度および血圧との関連を検討した。現喫煙群と非喫煙群では AHI に有意差はなく、喫煙は SAS と直接的に関連しないと考えられた。現喫煙者の血圧は非喫煙者、過去喫煙者に比

し有意に高く、喫煙は高血圧発症のリスクと考えられた。SAS の重症別に喫煙と高血圧との関連を検討したところ、重症で現喫煙者の血圧は他の群に比し有意に高く、重症な SAS 例に喫煙が加わると相乗効果で血圧が上昇し高血圧の発症に関与すると考えられた。

A. 研究目的

1 年目

胃食道逆流症 (gastro-esophageal reflux disease: GERD) はしばしば、呼吸器疾患領域でも認められるとされており、睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は、これまでも GERD との関連が報告されているが、いまだ一定の見解が得られていない。そこで、確定診断された比較的多数の SAS 患者を対象として、質問表 (F-スケール) を用いて GERD の評価を行い、GERD と SAS が直接的に関連するか否かを検討することを目的とした。

2 年目

Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) は、閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) に対する第一選択の治療法として広汎に用いられている。その有効性と安全性についても多くの報告で明らかにされており、無作為対照試験においても臨床的有効性が証明されている。特に、重症患者の予後を改善することが明らかになっており、今後も OSAS 治療の中心として繁用されるのは疑いがないと考えられる。しかし、この治療法は根治治療でなく対症療法である

ため、有る意味一生涯治療を継続しなくてはならない。また、就寝時に毎晩鼻マスクを装着しなくてはならない煩わしさがある。さらに、睡眠中に吸入する空気はかなりの量であり、その不快感は想像に難くない。薬物療法などの方法と比較すれば、本治療法を長期的に継続させることの難しさが十分に考えられるが、この治療の長期アドヒアランスを検討した成績は少ない。せっかくの有効な治療でも患者が治療を中断してはなんら意味をもたないことになる。そこで、今回、我々は、nCPAP 治療を開始した比較的多数例を対象として、1 年以上経過した症例のアドヒアランスを検討すると共に、それに関与する要因を検討する目的で本研究を行った。

3 年目

喫煙が睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) のリスクファクターとなりうるかどうかを多数例の症例で検討すること目的とした。また、喫煙は高血圧のリスクファクターであり、SAS と高血圧は直接的な関連を有していることから、喫煙と高血圧および SAS との関連を検討することを目的とした

B. 研究方法

1 年目

著明なイビキ、日中の過眠などを主訴として、日本大学板橋病院睡眠センターおよび関連施設である要町病院を受診し、終夜睡眠ポリグラフィー検査(PSG)を施行した患者 838 例に GERD の評価法である F-スケール質問表をもちいて GERD の有無を調査した。F-スケール 8 点以上を GERD(+) と判定した。PSG の結果では、無呼吸低呼吸指数(apnea-hypopnea index: AHI) > 5 を SAS と診断し、 $5 < \text{AHI} < 15$ を軽症、 $15 < \text{AHI} < 30$ を中等症、 $30 < \text{AHI} < 50$ を重症、 $\text{AHI} > 50$ を最重症に分類し F-スケールとの関連を検討した。さらに、患者群を body mass index(BMI)毎に分類し、 $\text{BMI} > 20$ のやせ群、 $20 < \text{BMI} < 25$ の非肥満群、 $25 < \text{BMI} < 30$ の肥満群、 $\text{BMI} > 30$ の重度肥満群にわけて検討した。

2 年目

対象は日大板橋病院呼吸器内科及び睡眠センターを受診し、睡眠検査(polysomnography: PSG)の結果 OSAS と診断され、nCPAP 治療の適応とされて nCPAP を開始し、1 年以上を経過した 1067 例である。PSG は標準法にのっとり各種データを解析し、Apnea-hypopnea index(AHI)を算出し、 $\text{AHI} > 20$ で、過眠などの自覚症状を有する例を nCPAP の適応とした。適応患者には、マニュアルにて titration を行い $\text{AHI} < 5$ で、かつ酸素飽和度(SpO_2) > 90% となるように適正圧を設定した。その後、在宅で nCPAP 治療を継続

させ 1 か月ごとに外来を受診させ、内蔵された記録カードにより使用の有無、時間などアドヒアランスをチェックした。

1 年以上経過した 1067 例に対し連絡を取り、死亡例と住所不明の 115 例を除く 952 例に表 1、2 の質問表を送付した。このうち返信のあった 654 例、電話で確認のとれた 30 例、外来受診時に聴取可能であった 66 例の計 750 例の結果を分析した。

まず良好な使用状況、すなわち週に 5 日以上使用し、かつ使用時間が 4 時間以上の場合をアドヒアランス群と定義し、それ以外の使用例を非アドヒアランス群とした。完全に使用を中止していた例は中止群とした。これらの 3 群の比較検討を行い、アドヒアランスに関与する因子についての検討を行った。

3 年目

対象は、著明なイビキ、日中の眠気などを主訴に日大板橋病院睡眠センターと関連施設である要町病院を受診し終夜睡眠検査(polysomnography: PSG)の結果、無呼吸低呼吸指数(Apnea-hypopnea index:AHI) > 5 で SAS と確定診断された男性 702 例である。詳細な喫煙歴を聴取の上、身長、体重を測定し、Body mass index(BMI)を算出し、同時に首周囲径、腹囲を測定した。血圧は外来受診時に安静座位で測定し、 $140 / 90 \text{ mmHg}$ 以上を高血圧と判定した。

PSG は標準法にのっとり、脳波、眼電図、筋電図、口鼻のフロー、胸腹部の呼吸運動、パルスオキシメータを一晩にわたり測定し、AHI、arousal index、平均酸素飽和度、最

低酸素飽和度を算出し、SAS の重症度を判定した。重症度は、5<AHI<15 を軽症、15<AHI<30、AHI>30 を重症とした。

【倫理面への配慮】

被験者には、本研究の意義を十分に説明しインフォームドコンセントを得た。

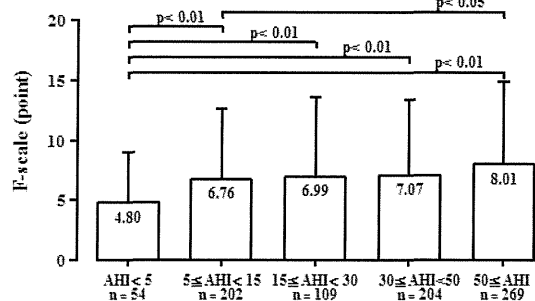
C. 研究結果

1 年目

研究対象例は 838 例で男性 704 例、女性 134 例であった。PSG の結果で健常群(AHI<5) は 54 例で、SAS(AHI>5)は 784 例に認められ、これらを SAS 群として検討に用いた。SAS 群の平均年齢は 48.0 歳、BMI は 26.8 kg/m²、AHI は 38.9、最低 SpO₂ は 79.0% であった。F-スケールの平均は健常群で 4.8 であったのに対し、SAS 群では 7.14 であった。F>8 点を GERD(+)と判定すると 316 例 (40.3%) が GERD ありと判定された。GERD(+)群と GERD(-)群との比較では、AHI に差は認めなかったが、最低 SpO₂ が GERD(+)群で有意に低かった。また、GERD(+)群では年齢が有意に低かった。

重症度別に F-スケールを比較すると、図 1 に示すように、重症度が増すにつれ F-スケールは上昇し、全ての群で健常群より有意に点数が高く、SAS 群内でも、最重症群は軽症群に比し有意に高値であった。BMI 別に F-スケールを検討すると、肥満度が増すにつれ点数は高くなり、肥満群、重度肥満群では、非肥満群に比し有意に高値であった。

図1. F-scale と AHI の関係



F-スケールと各種指標との関連を求めると、AHI と BMI は有意な正相関を、最低 SpO₂ と年齢は有意の逆相関を認めた。

2 年目

表 1 に 3 群の背景を示す。良好なアドヒアランスを示したのは 451 例 (60.1%)、非アドヒアランス群は 111 例 (14.8%) 治療を中止していたのは 150 例 (21.5%) であった。治療中止群は、アドヒアランス群と比較して、年齢が高く、BMI は小さく、OSAS の重症度が軽症であった。日中の眠気の程度(ESS)は他群と比較して差がなかったが、nCPAP の圧力は有意に低値であった。

表1 対象患者の背景因子

	(Mean ±SD)		
	Adherent群	Non-Adherent群	中止群
n	451	111	150
Sex, MF	404:47	96:15	107:17
Age, yrs	52.7±12.4	48.2±12.9	57.0±12.0
BMI, kg/	28.5±5.2	29.8±4.8	26.9±5.3
AHI, /hour	53.4±21.9	55.4±24.1	46.0±19.5
Arousal Index	46.8±23.6	51.0±24.3	36.4±17.5
Lowest SpO ₂ %	70.5±12.0	69.8±12.4	74.2±10.7
Mean SpO ₂ %	92.7±4.2	92.7±4.2	93.3±4.2
Pressure, cmH ₂ O	9.4±2.9	10.2±3.1	8.7±2.9
ESS, point	9.5±4.9	9.5±5.2	8.7±4.9

* p<0.05 vs. Adherent ** p<0.05 vs. Non-Adherent
 BMI: body mass index, AHI: apnea hypopnea index
 ESS: Epworth sleepiness scale

nCPAP 治療の問題点としては、副作用として、マスクの圧迫による皮膚炎、不眠、

睡眠不足、口や咽頭症状、鼻症状、呼吸困難感が挙げられ、機器に関連した問題では、マスクの脱落、空気漏れ、マスクの違和感、ホース・マスクの水滴、騒音、機器の大きさなどが挙げられた。nCPAP 治療そのもの問題点としては、問題なしと返答した例が各群とも半数近くを占めたが、毎月の通院が困難、治療費が高い、効果の実感がない、症状の改善がない、治療に期限がないなどが挙げられた。

3 群間の比較では、副作用として、呼吸困難感と不眠症状が中止群、非アドヒアランス群でアドヒアランスより有意に頻度が高かった。機器の問題点としては鼻マスクの違和感が大きな要因で、中止群では、アドヒアランス群より有意に違和感を訴えた例が多かった。治療上の問題では、効果の実感がない、及び症状の改善がないが中止群で有意に高かった。

3 年目

表 2 に対象例の背景を示す。非喫煙群、過去喫煙群、現喫煙群は各々 285 例、213 例、204 例で年齢、BMI はほぼ同様であった。AHI は、現喫煙群が 51.7 と非喫煙群の 46.9、過去喫煙群の 46.4 に比し高い傾向があったが有意な差ではなかった。血圧は、収縮期圧では、現喫煙群が、134.1 mmHg と非喫煙群の 129.8 mmHg、過去喫煙群の 130.3 mmHg と比し有意に高値であった。拡張期圧は、現喫煙群が 80.7 mmHg で、過去喫煙群の 78.6 mmHg とは有意差がなかったが、非喫煙群の 77.5 mmHg に比し有意に高かった。

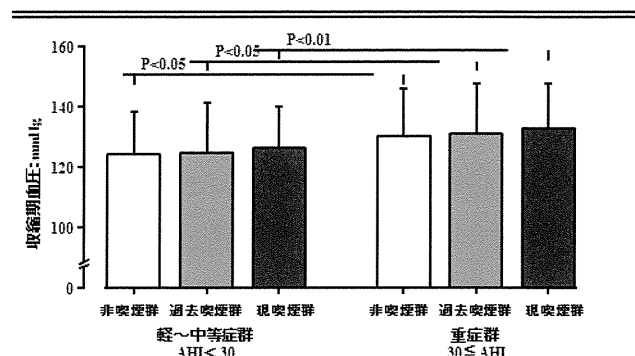
表2. 対象患者の背景

	Mean ± SD		
	非喫煙群	過去喫煙群	現喫煙群
n (男性のみ)	285	213	204
年齢, yrs	46.8 ± 12.8	47.7 ± 10.5	46.3 ± 10.2
BMI, kg/m ²	27.6 ± 5.3	27.7 ± 4.8	27.6 ± 4.7
AHI, /hour	46.5 ± 28.4	46.3 ± 26.3	51.8 ± 29.3
収縮期血圧, mmHg	129.8 ± 16.7	130.3 ± 16.8	134.1 ± 15.8
拡張期血圧, mmHg	77.5 ± 12.5	78.6 ± 13.1	80.7 ± 12.1

BMI: body mass index. AHI: apnea hypopnea index.

症例を AHI により重症群(AHI>30)と軽症～中等症群(15<AHI<30)に分け血圧との関連を検討した。図 2 に示すように、収縮期血圧は、重症群では現喫煙群、過去喫煙群、非喫煙群のいずれにおいても軽症～中等症群より有意に高かった。拡張期血圧に関しても、重症群の拡張期血圧は、軽症～中等症群の全ての群において有意に高かった。

図2. 重症度別の喫煙歴と収縮期圧の関係



D. 考察

1 年目

SAS と GERD の関連についてはこれまでも多くの報告があるが、関連するとする報告と関連しないとする報告が相半ばし、必ずしも一定の見解は定まっていない。ま

た、GERD の診断方法もそれぞれの報告で異なっており結果の解釈を難しくしている。GERD の直接的診断は内視鏡によるか、pHメータによるしかないが、これらの方法はいずれも比較的侵襲的であり、多くの症例の検討に適するものではない。一方、質問表による評価は簡便であり患者への負担がほとんどないことからしばしば用いられてきたが、客観性に乏しいのが欠点であった。しかし、症例数が多ければ信頼性は増すと考えられ、多数例の評価には優れていると思われる。世界的に用いられている質問表には 2 種類があり、QUEST 質問表と本研究で用いた FSSG(frequency scale for the symptom of GERD、通称 F-スケール)が多用されている。特に F-スケールは項目も少なく、多数例の評価には適していると考えられる。

本研究の結果では、SAS 患者における GERD(+)は 40.3%に認められ、これまでの報告(約 40-60%) とほぼ同様な結果であった。しかし、SAS の重症度別の検討では、重症度が増すに連れ F-スケールの点数は増加し、GERD の発症に SAS が関連することが明らかとなった。健常の平均 4.8 に対し、重症度が増すに連れ 6.7、6.9、7.0、8.0 といずれも有意に高い値を示し、最重症群では軽症群と有意差を認めている。相関係数の検討でも相関性は低いものの AHI と最低 SpO₂ は F-スケールと有意に相関し、SAS の重症度が GERD の発症に関連することが認められた。しかし、年齢、肥満度(BMI)も同様に F-スケールと有意に関連しており、今後は、これらを補正して再

検討する必要があると考えられる。

2 年目

OSAS に対する NCPAP 治療は RCT や大規模研究において明らかとなり治療の第一選択の地位を揺るぎないものになっている。しかし、どんなに有効な治療法であっても、治療を中断してしまえば意味がなくなる。しかも、この治療法が器具を用いた極めて特殊の方法であり、大量の空気を吸入する必要があるため、長期のアドヒアランスを維持するのは難しいと考えられる。しかし、今回の検討では、1 年以上経過した例で治療を止めていたのは 750 例中の 150 例(21.5%) で残りの 80%近くは nCPAP を継続していた。しかし、継続群を良好な使用群(アドヒアランス群)と不良な使用群(非アドヒアランス群)に分類して再検討すると、アドヒアランス群は全体で 60%に低下してしまう結果となった。nCPAP の長期アドヒアランスあるいはコンプライアンスを検討した報告では、40~80%と大きな差異が認められている。我々の結果は、これまでの報告とほぼ同様であったが、この結果もあくまで患者の自己申告によるものであり客観性に乏しい。こんごは機器に内蔵されたメモリーを活用して客観的なアドヒアランスを評価する必要があるだろう。

治療を完全に中止した群は、アドヒアランス群と比較し、より高齢で肥満度が軽く SAS の重症度が軽症であった。この結果は、重症度が高く、より日中の眠気などの自覚症状が強い方が治療を継続し易いとするこれ迄の結果と同様であったが、肥満度の小

さい高齢の患者で比較的重症度の低い症例に対しては、十分な説明を行なってこの治療法の有用性を教育し、長期に使用させることが必要と思われる。

治療上の副作用としては、CPAP 時の呼吸困難と不眠症状が治療を中止する大きな理由であった。呼吸困難は吸入する空気量の多さによるものと考えられ、適切な処方 (titration) でなされているかを再検討する必要がある。不眠は治療中止の大きな要因となるため、適時睡眠薬の投与が有効かもしれない。しかし、この時には必ず nCPAP を併用させる必要がある。

機器の問題では、鼻マスクの違和感が治療中止の重要な要因であった。鼻マスクの選択は極めて重要でアドヒアランスを決定する大きな要因であるためその患者にもっとも適したマスクを選択し、その後の経過でも常に最良のマスクを使用させる必要がある。マスクには多くの種類があり、面倒がらずに患者にもっとも適したマスクを選択する必要がある。nCPAP 治療は鼻道を通して上気道閉塞 (無呼吸) を防ぐのであり、空気の通り道を適正に保つことが治療の有効性を高めるためにも重要である。マスクの選択はそのまず第一歩である。

治療効果の実感がない、あるいは日中の眠気などの症状が改善しない場合には治療が中止されてしまう可能性が高い。効果が感じられず、症状の改善もなければ治療を止めてしまうのは当然であろう。その原因を特定し、早期に対処することがアドヒアランスを維持することにつながると思われる。治療が有効に行なわれているか、場合

によっては圧設定を再設定するなどの対処が必要であろう。

nCPAP 治療は器具を用いた特殊な治療法であり、また、対症療法に過ぎないにもかかわらず、約 6 割の人が治療を継続しているのは驚くべきことかもしれない。しかし、治療の恩恵を受けられない残りの 4 割を減らすために、毎月の外来受診時にきめ細かく患者を診て行く必要があるだろう。

3 年目

本研究では、690 例という比較的多数の SAS 例を対象として喫煙と SAS との関連を検討した。今回の検討からは、現喫煙群の平均 AHI は非喫煙群、過去喫煙群と有意な差がなく、必ずしも喫煙が SAS のリスクファクターとならないことが示された。各群の例数は 285、213、204 例と十分な症例数であり、年齢、BMI もほぼ同様のためこの結果は十分信頼性があると考えられる。喫煙と SAS との関連を検討した報告はほとんどないと言ってよく、米国の Wisconsin Study からの報告があるだけである。その報告によれば 811 例の一般健常男性を対象として PSG を行い、その結果と喫煙との関連を検討したところ、喫煙者が SAS になる確率は非喫煙者の 4.44 倍であり、1 日 40 本以上の重喫煙者が軽症 SAS になる確率は 6.74 倍、中等症～重症 SAS になる確率は非喫煙者の 40.47 倍であり、喫煙は SAS 発症の明らかなリスクファクターであることを報告している。

一方、我々は AHI>5 の SAS を対象としているため、これらの結果と一概に比較は

できないが、少なくとも喫煙が SAS の重症化のリスクとはならないとは言えるであろう。今後は、非 SAS 例との比較検討が必要と考えられる。

近年、SAS と高血圧との直接的な関連が明らかにされ、SAS は高血圧の重要なリスクファクターの一つと考えられている。喫煙も同様に高血圧のリスクファクターと考えられているが、SAS 患者における喫煙と高血圧の関連を検討した報告は少ない。我々はまず、SAS 患者において、喫煙が収縮期血圧、拡張期血圧とも有意に上昇させることを明らかにし、喫煙が SAS 患者においても高血圧のリスクを高めることを示した。次に、SAS の重症度別に喫煙と血圧との関連を検討し、SAS が重症な喫煙者では有意に血圧が上昇することを示した。SAS の重症度が高まると高血圧の頻度が高まることは最近の大規模研究で明らかにされ、さらには高血圧だけではなく、脳卒中や冠動脈疾患、心不全など循環系合併症の大きなリスクファクターとなることが明らかになっている。喫煙も同様に高血圧を始めとする循環諸疾患の発症に重要な役割を果たすことが報告されており、SAS と喫煙が相乗的な効果を生み出すことで患者の予後に影響を及ぼす可能性が考えられる。SAS 治療に関しては、nasal CPAP という特効的治療法があるが、それに加え、禁煙など生活習慣の改善を図る必要があると考えられる。

E. 結論

1 年目

比較的多数の SAS 症例を F-スケールを用いて GERD の評価を行ったところ、全体の約 40%に GERD が認められた。SAS の重症度別に F-スケールを比較すると重症度が高まる程点数は増加し、さらにこの点数と AHI および最低 SpO₂ は有意に相関し、SAS が GERD の発症に関連することが明らかになった。しかし、年齢と肥満度も F-スケールと関連したため、SAS が独立して GERD と関連するか否かについてはさらなる検討が必要である。

2 年目

nCPAP 療法の長期アドヒアランスは 60% と比較的良好であった。さらに 15%は治療を継続していたが、アドヒアランスが不良であった。完全に治療を中断していたのは 20%で、高齢で肥満傾向が小さく重症度も低い傾向であった。nCPAP 治療を断念させていた最大の要因は、効果が自覚できない、症状が改善しないことであり、CPAP titration の重要性が示唆された。鼻マスクの違和感、治療に伴う呼吸困難感、不眠症状などもアドヒアランスを低下させる要因であり、これらへの適切な対処がアドヒアランスの向上に重要と考えられた。

3 年目

SAS 症例において、喫煙は SAS 発症の直接的なリスクファクターとはならなかったが、高血圧のリスクファクターにはなりうると思われた。

喫煙に SAS の重症度が加わると血圧は上昇傾向となり、高血圧発症のリスクが高

くなると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akahoshi T, Uematsu A, Akashiba T, Nagaoka K, Kiyofuji K, Kawahara S, Hattori T, Kaneita Y, Yoshizawa T, Takahashi N, Uchiyama M, Hashimoto S. Obstructive sleep apnoea is associated with risk factors comprising the metabolic syndrome. *Respirology* 15: 1122-1126, 2010.
- 2) 瀬在明, 赤星俊樹, 南和友, 関野久邦, 秦光賢, 吉武勇, 和久井真司, 宇野澤聡, 高坂彩子, 村上朝彦, 塩野元美, 内山真, 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群を合併した冠動脈バイパス術後患者に持続的気道内陽圧(CPAP)療法が著効した症例。日大医学雑誌 69: 198-202, 2010.
- 3) 赤柴恒人 : 生活習慣と呼吸器疾患 睡眠時無呼吸症候群と体型。呼吸器内科 17: 511-515, 2010.
- 4) 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群の最新の話 睡眠時無呼吸症候群の定義・診断基準と疫学。日本胸部臨床 69: 577-583, 2010.
- 5) 赤柴恒人 : COPD の併存症・合併症 COPD における睡眠障害。呼吸と循環 58: 159-164, 2010.
- 6) 赤柴恒人 : 睡眠と生活習慣病 睡眠時無呼吸症候群。成人病と生活習慣病 40: 390-394, 2010.
- 7) 赤柴恒人 : COPD の診療 update COPD と睡眠時無呼吸症候群。日本医師会雑誌 138: 2522, 2010.
- 8) 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群研究と臨床の新時代 睡眠時無呼吸症候群とメタボリックシンドローム。The Lung perspective 18: 259-262, 2010.
- 9) 赤柴恒人 : 生活習慣と呼吸器疾患 睡眠時無呼吸症候群と体型。呼吸器内科 17: 511-515, 2010.
- 10) 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群の最新の話 睡眠時無呼吸症候群の定義・診断基準と疫学。日本胸部臨床 69: 577-583, 2010.
- 11) 赤柴恒人 : ここに注目! 知ってい 11 ようで知らない疾患のトリセツ (file011) 睡眠時無呼吸症候群. Credentials 29: 14-15, 2011.
- 12) 赤柴恒人 : 「眠れない」を解決する 睡眠障害にまつわる身近な疑問から各症候まで徹底解説! 治療 睡眠時無呼吸症候群(SAS). 治療 93(2): 249-254, 2011.
- 13) 赤柴恒人 : COPD 肺の生活習慣病. 練馬区医師会だより 515: 5-11, 2011.
- 14) 赤柴恒人 : 呼吸器診療におけるリスク マネージメント・ピットフォール 簡易型無呼吸モニター. 呼吸 30(4): 383-388, 2011.
- 15) 赤柴恒人 : 医学と医療の最前線 睡眠時無呼吸 最近のアプローチ. 日本内科学会雑誌 100(5): 1394-1400, 2011.
- 16) 赤柴恒人 : 睡眠呼吸障害の克服 内科

- 医が知っておきたい病態・症状・関連疾患 睡眠呼吸障害の臨床症状,検査および診断 睡眠呼吸障害を疑う臨床症状,所見と検査順序. *Medicina* 48(6): 966-969, 2011.
- 17) 赤柴恒人: 生活習慣と呼吸器疾患 睡眠時無呼吸と生活習慣. *呼吸と循環* 59(8): 789-794, 2011.
- 18) 赤柴恒人: 睡眠呼吸障害と全身性疾患 睡眠呼吸障害の定義と疫学. *総合臨床* 60(8): 1642-1646, 2011.
- 19) 赤柴恒人: 呼吸器疾患の70年を振り返る 日本胸部臨床とともに(第9回) 睡眠時無呼吸症候群. *日本胸部臨床* 70(9): 941-949, 2011.
- 20) 赤柴恒人: COPD・生命予後の改善を目指して・COPDの診断・検査法 運動負荷検査、呼吸筋機能検査. *日本臨床* 69(10): 1806-1813, 2011.
- 21) 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸がAHIで定義される理由(Q&A). *日本医事新報* 4565: 52-53, 2011.
- 22) Ohtsu T, Kaneita Y, Aritake S, Mishima K, Uchiyama M, Akashiba T, Uchimura N, Nakaji S, Munezawa T, Shimada N, Kokaze A, Ohida T: Preferable forms of relaxation for health promotion, and the association between recreational activities and self-perceived health. *Acta Med. Okayama* 66(1): 41-51, 2012.
- 23) Unosawa S, Sezai A, Akahoshi T, Niino T, Shimura K, Shiono M, Sekino H, Akashiba T: Arrhythmia and sleep-disordered breathing in patients undergoing cardiac surgery. *Arrhythmia and sleep-disordered breathing in patients undergoing cardiac surgery. J. Cardiol.* 60(1): 61-65, 2012.
- 24) Furihata R, Uchiyama M, Takahashi S, Suzuki M, Konno C, Osaki K, Konno M, Kaneita Y, Ohida T, Akahoshi T, Hashimoto S, Akashiba T: The association between sleep problems and perceived health status: a Japanese nationwide general population survey. *Sleep Medicine* 13(7): 831-837, 2012.
- 25) 赤柴恒人: 睡眠障害にまつわる患者さんの訴えに正しく対処する 睡眠時無呼吸症候群 *Mebio* 29(3): 63-69, 2012.
- 26) 瀬在 明, 塩野 元美, 赤星 俊樹, 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク 心臓手術患者における睡眠呼吸障害. *日本心臓病学会誌* 7(1): 54-58, 2012.
- 27) 赤柴恒人: 慢性心不全の非薬物療法 診る 睡眠呼吸障害の評価法. *Heart View* 6(5): 450-455, 2012.
- 28) 赤柴恒人: 目で見える咽喉頭・気管食道の検査 睡眠時無呼吸症候群の検査 睡眠検査. *JOHNS* 28(6): 865-869, 2012.
- 29) 赤柴恒人: 慢性肺疾患患者の診療における多面的評価 睡眠時無呼吸症候群患者の多面的評価. *日本胸部臨床*

- 71(6): 548-555, 2012.
- 30) 赤柴恒人 : 知っておきたい内科症候群 呼吸器《呼吸調整の異常》. 内科 109(6): 1190-1193, 2012.
- 31) 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群. 人工呼吸 29(1): 44-49, 2012.
- 32) 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群(SAS) と合併症. 日本医事新報 4610: 55-56, 2012.
- 33) 赤柴恒人 : 呼吸器診療での肺機能検査の必要性和その活用 睡眠時無呼吸症候. 呼吸と循環 60(12): 1243-1248, 2012.
2. 学会発表
- 1) 植松昭仁, 赤星俊樹, 赤柴恒人 : メタボリックシンドロームと睡眠時無呼吸症候群 (シンポジウム: 全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群). 日呼吸会誌 48(S): 27, 2010.
- 2) 岡本直樹, 清藤晃司, 赤星俊樹, 服部知洋, 植松昭仁, 永岡賢一, 伊藝孔明, 松本健, 吉澤孝之, 高橋典明, 赤柴恒人, 橋本修 : 指摘量を考慮した安定期 COPD の短時間作用型 B2 刺激薬 (SABA) assist use の検討. 日呼吸会誌 48(S): 395, 2010.
- 3) 平沼久人, 服部知洋, 関山忠孝, 山口賢二, 伊藤玲子, 清藤晃司, 松本健, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 橋本修 : 慢性咳嗽で受診し咳喘息と診断されその後肺炎として加療された気管支結核の 1 症例. 日呼吸会誌 48(S): 234, 2010.
- 4) 永岡賢一, 赤星俊樹, 植松昭仁, 清藤晃司, 川原誠司, 岡本直樹, 伊藝公明, 神津悠, 服部知洋, 辻野一郎, 吉澤孝之, 橋本修, 赤柴恒人 : 閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における代謝機能異常と体脂肪分布の検討. 日呼吸会誌 48(S): 126, 2010.
- 5) 須金紀雄, 馬場雅行, 山本直敬, 中嶋美緒, 宮本忠昭, 今井礼子, 鎌田正, 溝江純悦, 辻井博彦, 高橋典明, 赤柴恒人, 橋本修 : 高齢者肺癌に対する治療戦略 高齢者 I 期非小細胞肺癌に対する炭素イオン線治療の効果. 肺癌 49(5): 580, 2010.
- 6) 山口賢二, 服部知洋, 伊藤玲子, 平沼久人, 関山忠孝, 松本健, 橋本奈緒美, 植松昭仁, 清藤晃司, 赤星俊樹, 馬島徹, 赤柴恒人, 橋本修 : 気管支喘息とアディポサイトカインの関連について. アレルギー 59(3-4): 390, 2010.
- 7) 赤星俊樹, 植松昭仁, 川原誠司, 桂一仁, 蜂須賀久喜, 内山真, 赤柴恒人, 橋本修 : 糖代謝異常は OSAS の治療でどのように改善しうるか? (シンポジウム: SAS と糖尿病). 日本睡眠学会誌 S: 34, 2010.
- 8) 矢橋真奈美, 川原誠司, 石川典恵, 長田佳子, 芝宮ゆり, 古川沙央里, 清水健一郎, 野尻さと子, 植松昭仁, 赤星俊樹, 赤柴恒人 : ポストポリオ症候群に合併した閉塞型睡眠時無呼吸症候群に nCPAP 治療が有効であった 1 例. 日本睡眠学会誌 S: 207, 2010.
- 9) 清藤晃司, 永岡賢一, 赤星俊樹, 岡本直樹, 植松昭仁, 服部知洋, 松本健, 吉澤

- 孝之, 赤柴恒人, 橋本修: ハイ・チェッカーによる FEV1.0 および FEV1.0/FEV6.0 の有用性についての検討。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 231, 2010.
- 10) 植松昭仁, 吉沢孝之, 石黒俊彦, 吉澤明孝, 赤星俊樹, 権寧博, 赤柴恒人, 橋本修: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群と喫煙—特に高血圧との関連について。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 302, 2010.
- 11) 橋田洋史, 石黒俊彦, 吉澤孝之, 吉澤明孝, 鈴木雅明, 古川恭司, 権寧博, 赤柴恒人, 波多江奈緒美: n-CPAP 療法における「Easy Life」マスクの有用性について。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 303, 2010.
- 12) 大城祐介, 吉澤孝之, 岩城基, 久野絵里, 佐々木正美, 平井菜穂子, 吉澤明孝, 赤柴恒人, 橋本修: バッテリー内蔵小型ベンチレーターtrilogy100 の有用性。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 205, 2010.
- 13) 大城祐介, 岩城基, 吉澤孝之, 古市祥子, 吉澤明孝, 宮本園江, 榊原美沙, 成田理恵, 赤柴恒人, 橋本修: NPPV 導入が困難な慢性 2 型呼吸不全に対する Average Volume Assured Pressure Support の有用性。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 202, 2010.
- 14) 赤柴恒人: 眠時無呼吸症候群の病態と治療 (ランチョンセミナー)。日本公衆衛生学会誌
- 15) 藤田之彦, 橋本修, 住友直方, 堀越昶, 赤柴恒人, 竹内仁, 戸田宗宏: 日本大学医学部と芸術学部演劇学科との学部間協力による模擬患者(SP)養成の試み。医学教育 41(S): 99, 2010.
- 16) Furihata R, Uchiyama M, Takahashi S, Konno C, Suzuki M, Osaki K, Konno M, Kaneita Y, Ohida T, Akahoshi T, Hashimoto S, Akashiba T: The Association between sleep problems and perceived health status: A Japanese nationwide general population survey. World sleep 2011. Kyoto, 2011.10.
- 17) Uematsu A, Akashiba T, Akahoshi T, Nagaoka K, Okamoto N, Ige K, Kohzu Y, Kiyofuji K, Katsura K, Yoshizawa T, Hashimoto S: Associations between OSA and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). World sleep 2011. Kyoto, 2011.10.
- 18) 永岡賢一, 吉澤孝之, 植松昭仁, 赤星俊樹, 神津悠, 吉澤明孝, 権寧博, 赤柴恒人, 橋本修: OSAS 患者における高血圧と喫煙の関連について。(シンポジウム: 喫煙)。第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011.4.
- 19) 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群。第 21 回気管食道科学会専門医大会, 大阪, 2011.2.
- 20) 赤柴恒人: 慢性閉塞性肺疾患の病態と治療。豊島区内科医会講演会, 東京, 2011.3.

- 21) 赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群—眠っている時に呼吸が止まる（市民公開講座）. 城北睡眠障害研究会，東京，2011.5
- 22) 赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病. 第7回関西SDB研究会. 大阪，2011.6
- 23) 赤柴恒人：睡眠呼吸障害の診断と治療の進歩. 第53回生涯教育講演会（日本内科学会北陸地方会）. 福井，2011.6.
- 24) 岡本直樹，植松昭仁，永岡賢一，伊藝孔明，赤星俊樹，赤柴恒人，高橋典明，橋本修：長期CPAP症例におけるコンプライアンスと問題点の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会，東京，2011.4.
- 25) 桑原徹，廣安一彦，赤柴恒人，山口晃：経口抗癌剤にて重度のHand-Foot Syndromeを生じた2例. 第35回日本頭頸部癌学会，愛知，2011.6.
- 26) 瀬在明，赤星俊樹，秦光賢，吉武勇，宇野澤聡，和久井真司，木村玄，畑博明，塩野元美，赤柴恒人，高山忠輝，平山篤志，内山真，関野久邦：睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク 心臓手術患者と睡眠呼吸障害. 第59回日本心臓病学会学術集会 6(S): 146, 2011.8.
- 27) 永岡賢一，植松昭仁，吉澤孝之，赤星俊樹，柴崎佳奈，清藤晃司，岡本直樹，伊藝孔明，神津悠，吉澤明孝，権寧博，赤柴恒人，橋本修：閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者の血圧に及ぼす喫煙とnasal-CPAPの影響. 第36回睡眠学会定期学術集会，京都，2011.10.
- 28) 降籟隆二，今野千聖，鈴木正泰，大寄公一，高橋栄，内山真，兼板佳孝，大井田隆，赤星俊樹，赤柴恒人：健康管に対する不眠の影響の検討. 第107回日本精神神経学会学術集会，東京，2011.10.
- 29) 岡本直樹，植松昭仁，永岡賢一，伊藝孔明，清藤晃司，赤星俊樹，桂一仁，赤柴恒人，橋本修：CPAP 庄栄におけるアドヒアランスとその要因の検討. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会，松本，2011.11.
- 30) 橋田洋史，柴崎佳奈，伊藤勇輝，本間美香，伊藤明芳，堀口利矢子，石黒俊彦，吉澤孝之，赤柴恒人，橋本修：n-CPAP療法のコンプライアンスに関する検討. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会，松本，2011.11.
- 31) 吉澤明孝，吉澤孝之，古市祥子，岩城基，行田泰明，平井菜穂子，細川芳文，赤星俊樹，赤柴恒人，橋本修：閉塞性睡眠時無呼吸症候群の周術期管理—頸椎後縦靭帯骨化症の3手術例—. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会，松本，2011.11.
- 32) 岡本直樹，関山晶子，神津悠，伊藝孔明，関山忠孝，熊沢文雄，須金紀雄，高橋典明，赤柴恒人，橋本修，片山久：活動性肺結核における喀痰培養陰性までの日数と入院日数に影響する諸因子の検討. 第87回日本結核病学会総会，広島，2012.3.
- 33) 伊藝孔明，岡本直樹，熊沢文雄，須金紀雄，高橋典明，赤柴恒人，橋本修：抗結核薬治療経過中に耐性を獲得した2