

- 学会第 37 回定期学術集会, 横浜
2012.06.28-30.
- 16) 井上雄一: 高齢者不眠の予防と対策 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜
2012.06.28-30.
- 17) 井上雄一: Restless legs syndrome の治療ストラテジー 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
- 18) 伊藤永喜, 對木悟, 滝瀬雄二, 前田恵子, 井上雄一: 肥満を呈する閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における重症度と顎顔面形態の関連 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜
2012.06.28-30.
- 19) 福田竜弥, 對木悟, 前田恵子, 磯野史朗, 滝瀬雄二, 小林美奈, 鍵村達夫, 井上雄一: 歯科矯正治療における抜歯は閉塞型睡眠時無呼吸症候群を将来的に重症化させるか 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 20) 林田健一, 小林美奈, 難波一義, 植木洋一郎, 樋上茂, 井上雄一: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における呼吸関連指標の自然経過に関する検討 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜
2012.06.28-30.
- 21) 野村哲志, 井上雄一, 中島健二: パーキンソン病における睡眠時無呼吸の特徴 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 22) 志村哲祥, 岡田 (有竹) 清夏, 駒田陽子, 井上雄一: 睡眠薬多剤併用の特徴と背景要因の検討 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
- 23) 浅岡章一, 岡田 (有竹) 清夏, 駒田陽子, 井上雄一: 二交替制勤務に従事する看護師における夜勤中の仮眠取得が睡眠問題および QOL・抑うつ傾向に与える影響 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 24) 中村真樹, 望月芳子, 浅岡章一, 西田慎吾, 伊藤永喜, 高江洲義和, 植木洋一郎, 林田健一, 井上雄一: 重度閉塞性睡眠時無呼吸症候群の注意・意欲障害 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 25) 臼井靖博, 高田佳史, 西畑庸介, 加藤浩太, 井上雄一, 山科章: 閉塞性睡眠時無呼吸を合併する心不全患者における混合性無呼吸の解釈 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜
2012.06.28-30.
- 26) 小林美奈, 難波一義, 西田慎吾, 伊藤永喜, 中村真樹, 對木悟, 井上雄一: 日本人男性における睡眠時無呼吸患者の予測に有効な身体的所見は何か 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜
2012.06.28-30.
- 27) 普天間国博, 浅岡章一, 駒田陽子, 井上雄一: 交代制勤務に従事する看護師の睡眠薬使用状況と服用の影響 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜
2012.06.28-30.
- 28) 中島俊, 岡島義, 井上雄一: 高橋清久薬剤性パラソムニアおよび睡眠相後退を伴う気分障害に対して認知行動療法が奏功した 1 例 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.

- 29) 高江洲義和, 駒田陽子, 浅岡章一, 井上雄一: 不眠症における睡眠薬治療の長期化に関連する要因の検討 (2) 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 30) 野村哲志, 井上雄一, 中島健二: 神経変性疾患について 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 31) 弓野大, 山城義広, 田中春仁, 小川晃弘, 吉嶺裕之, 津田徹, 安藤真一, 井上雄一: 睡眠呼吸障害と心血管系疾患を検討する多施設前向き研究 (SCCS) 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 32) 尾崎章子, 浅岡章一, 井上雄一: 交替勤務に従事する看護師の睡眠と職務満足感との関連 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30.
- 33) Inoue Y: Sleep research networks 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04.
- 34) Fukuda T, Tsuiki S, Kobayashi M, Maeda K, Sasai T, Kagimura T, Inoue Y: Treatment success is affected by responder criteria in oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04.
- 35) Inoue Y, Komada Y, Furudate N: Clinical characteristics of restless legs syndrome in children 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04.
- 36) Sasai T, Komada Y, Inoue Y: Association between mild cognitive impairment and electroencephalographic slowing in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04.
- 37) Komada Y, Asaoka S, Sasai T, Inoue Y: The prevalence and associated factors with sleep-related eating disorder: results of internet survey for Japanese young adults 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04.
- 38) 浅岡章一, 駒田陽子, 井上雄一: 就職に伴う睡眠習慣の変化が精神的健康に与える影響 日本心理学会第 76 回大会, 東京 2012.09.11.
- 39) Inoue Y: Narcolepsy treatment: an update Asian narcolepsy forum 2012, Hong Kong 2012.10.19.
- 40) 井上雄一: 呼吸睡眠系 第 65 回日本自律神経学会総会, 東京 2012.10.25.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

5. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の多様性—生理学的な側面から—

研究分担者 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座 教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）は額顔面形態と肥満によって狭小化した上気道が吸気時の陰圧によって虚脱するといった簡単な病態生理では説明できない。照明下で睡眠すると睡眠呼吸障害が顕著に悪化する症例が存在すること、覚醒から睡眠への移行に伴う換気量変化には個人差が大きく、その換気量変化が睡眠ステージにおける睡眠呼吸障害の分布に影響することを一連の研究で明らかにした。すなわち個々が持つ睡眠環境に対する反応性や遺伝的な呼吸調節特性などによって OSAS の病態は影響を受けることが示唆され、これらは OSAS の多様な Phenotype を形成すると考えられる。

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者は好ましくない睡眠衛生を有していることが多い。リビングで TV を見ながら消灯せずそのまま CPAP を装着することなく寝入ってしまうような症例をしばしば経験する。しかしながら睡眠環境が睡眠呼吸障害に及ぼす影響についてはあまり検討されていない。したがって研究目的の一つとして、照明下睡眠が睡眠呼吸障害に与える影響、および照明下睡眠がストレス指標である交感神経活動と関連するか否かを明らかにすることとした。

次に、OSAS は一般的に REM 睡眠で閉塞性無呼吸が頻回に観察されることが多いが、なかには NREM 優位に無呼吸が観察される症例も経験する。そこで、二つ目の研究目的は、睡眠呼吸障害イベント分布の多様性を説明する一つの要因として、覚醒から入眠への移行に伴う換気量変化の個人差が寄与している可能性を検討した。

どちらの研究も様々な睡眠環境（外的刺激）や覚醒・睡眠相といった生体のおかれた状態による生理学的な変化および反応性は個々によって異なり、その差異が OSAS の病態の多様性に関連することを明らかに

することを主たる目的とし、検討を行った。

B. 研究方法

検討 1.

対象：OSAS を疑う症状であるいびきや日中の過度の眠気を認めない健常男性 17 例。年齢 31.9 ± 7.2 歳、BMI 22.5 ± 2.1 kg/m² (平均 \pm SD)。

睡眠環境とプロトコール：睡眠環境比較条件として 1,000 ルクス照明下睡眠と暗所 (通常) 睡眠を設定した。1,000 ルクス環境は室内灯および蛍光灯 (昼白色) デスクスタンド (SQ826S, Panasonic 社製) を用いて照明した。検査当日は睡眠環境を症例毎にランダムに振り分けた。一晩の休息夜をはさんで、クロスオーバーでもう一方の睡眠環境のもと自宅で睡眠させた (表 1)。

表 1. プロトコール。

1 日目	2 日目	3 日目	4 日目
	検査日	休息夜	検査日
十分睡眠をとる	通常 (暗所) 睡眠	十分睡眠をとる	照明下睡眠
	照明下睡眠		通常 (暗所) 睡眠

呼吸および睡眠覚醒モニター：簡易型呼吸循環モニター (LS-300, フクダ電子社製, Type 3 monitoring) を用いて呼吸、心電図および酸素飽和度をそれぞれの睡眠条件下で終夜モニターした。睡眠潜時および一晩の総睡眠時間はアクチグラフ (米国 AMI 社製) を用いて算出した。

解析：自己申告およびアクチグラフより算出された睡眠潜時、さらには LS-300 から得られた無呼吸低呼吸指数

(Apnea-Hypopnea index; AHI) を両条件下睡眠で比較した。AHI は LS-300 の呼吸波形をマニュアル解析で行い、総無呼吸低呼吸イベント数をアクチグラフで算出した総睡眠時間で除した値とした。さらに終夜の心電図波形を用い心拍変動周波数スペクトル解析を行い、低周波成分 (LF; 0.04~0.15Hz) および高周波成分 (HF; 0.20~0.35Hz) を求め、交感神経活動指標である LF/HF を算出した。

検討 2.

対象：2011 年に睡眠呼吸障害を疑い診断的終夜睡眠ポリグラフ (PSG) を施行した全ての患者 225 人のうち、PSG 上 REM 睡眠が 15 分未満の患者を除いた 217 例。

方法：診断 PSG において、入眠前、入眠直後の安静呼吸を最低 1 分間抽出した。呼吸波形は RIP-sum 波形を用い、一呼吸毎の 1 回呼吸時間 (T_{tot})、1 回換気量 (VT) を算出した。それらの値をもとに、一呼吸毎の分時換気量 (MV; $60 / T_{tot} \cdot VT$) の平均値を算出し、覚醒から入眠に伴う減少率を求めた。また全睡眠時間に対する無呼吸低呼吸指数 (AHI)、NREM 期の AHI (AHI-NREM)、REM 期の AHI (AHI-REM) をそれぞれ算出した。

C. 研究結果

検討 1.

暗所睡眠と照明下睡眠の両条件下で、自己申告による睡眠潜時およびアクチグラフから得た睡眠潜時に有意な差を認めなかったが、AHI は暗所睡眠に比較して照明下睡眠

で有意に高値を示した (5.8 ± 2.3 vs. $8.4 \pm 4.1/\text{hr}$, mean \pm SD, respectively, $p < 0.01$) (図 1)。しかしながら照明下睡眠をすることで悪化する AHI の程度には個人差があり、なかには暗所睡眠に比較して照明下睡眠では AHI が 100%以上増加した症例も存在した。

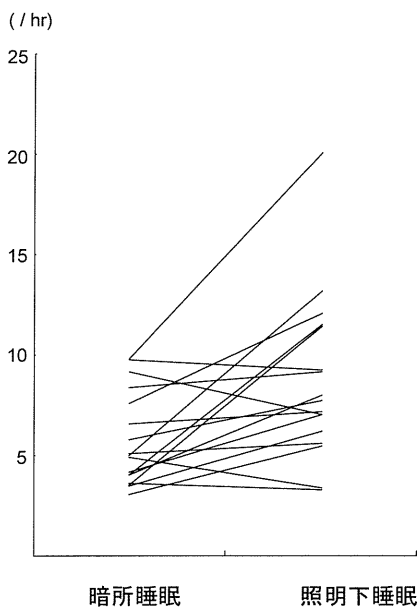


図 1. それぞれの睡眠環境における症例個々の AHI の変化

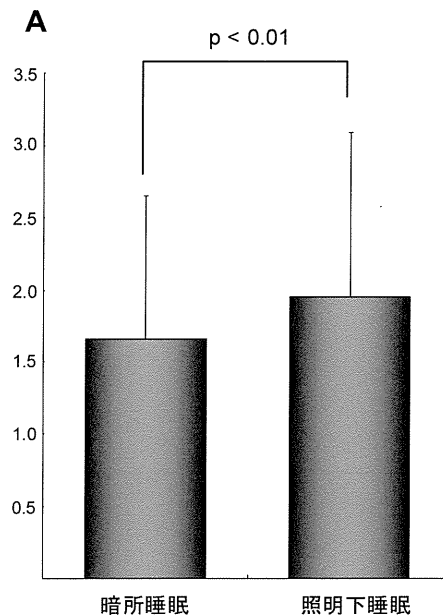


図 2. それぞれの睡眠環境における LF/HF の比較

LF/HF は照明下睡眠で有意に高値あり (1.95 ± 1.14 vs. 1.65 ± 1.00 , respectively; $p < 0.01$)、照明下睡眠では交感神経活動が亢進していることが示唆された (図 2)。

検討 2.

入眠前に安定した呼吸信号が 1 分間抽出できなかった症例および入眠直後より無呼吸が頻発し入眠後の安静呼吸が抽出できなかった症例の計 36 例を除外し、最終的に 181 症例で解析を行った。性別の内訳は男性 153 例、女性 28 例、平均年齢は 51.0 ± 12.7 歳であった。覚醒から入眠に伴う分時換気量の変化率は平均で $-16.0 \pm 18.3\%$ であり、その変化率は呼吸回数ではなく 1 回換気量の減少によるものであった (表 2)。

Patients Characteristics

年齢	51.0 ± 12.7
性別 (男性:女性)	153 : 28
Ttot変化率(%)	2.2 ± 14.6
VT変化率(%)	-15.2 ± 17.3
MV変化率(%)	-16.0 ± 18.3
BMI(kg/m ²)	26.0 ± 4.9
ESS	9.8 ± 5.1
AHI(/hr)	28.2 ± 18.9
AHI-NREM(/hr)	27.5 ± 20.0
AHI-REM(/hr)	29.0 ± 21.2

表 2

分時換気量の変化率は AHI に占める NREM 期 AHI の割合 (AHI-NREM / AHI) と弱いながらも有意な相関を示した ($r = -0.179$, $p = 0.016$) (図 3)

D. 考察

検討 1. から明らかになったことは、健常男性において 1,000 ルクス照明下睡眠は睡眠呼吸障害を悪化させ、同時に夜間睡眠中の交感神経活動を亢進させた。

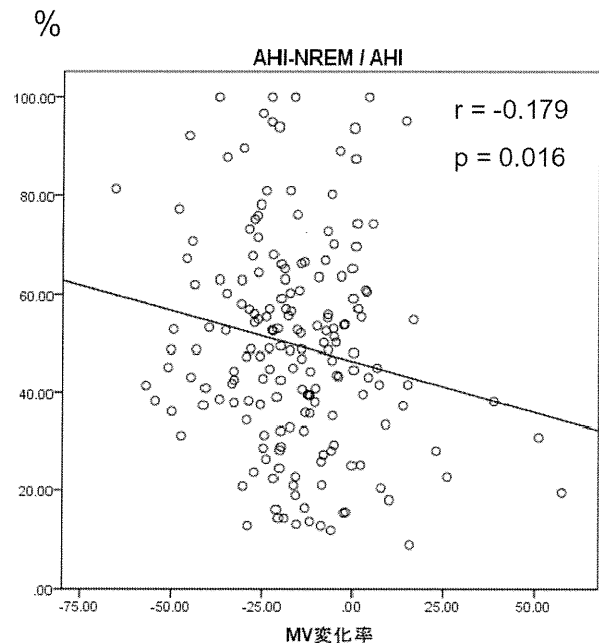


図 3. AHI-NREM / AHI と覚醒から入眠に伴う分時換気量の変化率との相関

得られたデータを詳細に観察すると、照明に対する睡眠時呼吸の反応性には個人差が認められた。

以上の結果から、シフトワーカーなどに見られる白昼の睡眠、あるいは消灯を忘れて寝てしまうような不良な睡眠衛生を持つ一部の OSAS 患者では、睡眠中の交感神経活動が亢進し、良質な睡眠が得られないかもしれない。さらに、睡眠呼吸障害が増悪する可能性があり、OSAS を治療していく上で、睡眠衛生の指導は重要であると思われる。1,000 ルクス照明下ストレス睡眠が睡眠呼吸障害を悪化させる機序は今回の検討から明らかにすることはできないが、1,000 ルクス照明下による交感神経活動の亢進、それに伴う、睡眠構築の悪化さらには照明による頻回の arousal が呼吸不安定性を惹起し、睡眠呼吸障害を増悪させる可能性が

推測される。しかし今回の結果からもわかるように、照明に対する睡眠時呼吸の反応性には個人差が存在することも注目される。

検討 2.から明らかになったことは、1)覚醒から入眠に伴い分時換気量は、一回換気量の減少によって約 16%減少したが、ばらつきが大きかった。2)分時換気量の減少が大きい症例では全睡眠時間における AHI に占める NREM 期の AHI の割合が大きかった。

NREM 期では呼吸は化学調節系によって規定されている。その NREM 期に arousal が生じた場合、覚醒と睡眠の移行に伴って呼吸パターン、換気量に変動が生じる。この変動には個人差があり、変動が大きければ PaCO₂ のダイナミックな変動も大きくなる。すなわち、この様な症例では、呼吸調節系のループゲインが大きく、呼吸は覚醒と入眠の移行で不安定になり、この不安定呼吸が睡眠呼吸障害を誘発する結果になると考えられる。しかしながら、REM 睡眠では行動調節系も呼吸調節に関与するために、覚醒と睡眠の移行に伴う PaCO₂ の変動のみでは睡眠呼吸障害は誘発されにくいかもしれない。

E. 結論

照明下睡眠環境は睡眠呼吸障害を悪化させるが、その悪化の程度には個人差が存在した。また覚醒から入眠に伴う換気量の変化を観察することは、近年注目されている OSAS の多様な Phenotype を識別する一つのツールとなり得る可能性がある。なぜなら

覚醒と睡眠の移行に伴う換気量の変化は睡眠呼吸障害が起こりやすい睡眠ステージに影響したからである。

様々な睡眠環境（外的刺激）や覚醒・睡眠相といった生体のおかれた状態による生理学的な変化や反応性は個々によって異なり、その差異が OSAS の病態の多様性に関連すると考えられる。OSAS の多様性を把握することは個々の OSAS の病態を正しく理解することにつながり、個別化治療の確立に寄与するものと思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamauchi M, Kimura H, Strohl KP :
Mouse models of apnea: strain differences in apnea expression and its pharmacologic and genetic modification. Adv Exp Med Biol. 669:303-307, 2010.
- 2) Kimura H, Toga H, Yamaya M, Mishima M, Nukiwa T, Kudo S :
Current situations and issues in respiratory medicine in Japan. Japan Medical Association Journal 53:178-184, 2010.
- 3) Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Jacono FJ, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H :
Differences in breathing patterning

- during wakefulness in patients with mixed apnea-dominant vs obstructive-dominant sleep apnea. *Chest* 2011;140:54-61.
- 4) Tasaki M, Shimada K, Kimura H, Tsujikawa K, Konishi N : Alkbh3, a human alkb homologue, contributes to cell survival in human non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2011;104:700-706.
 - 5) Tomoda K, Kubo K, Asahara T, Andoh A, Nomoto K, Nishii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H : Cigarette smoke decreases organic acids levels and population of bifidobacterium in the caecum of rats. *J Toxicol Sci* 2011;36:261-266.
 - 6) Yoshikawa M, Koyama N, Hontsu S, Yamamoto Y, Mikasa K, Kimura H : Lessons from eight cases of adult pulmonary toxocariasis: abridged republication. *Respirology*. 2011;16:1014-1015.
 - 7) Ota H, Tamaki S, Itaya-Horinaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Takasawa S, Kimura H : Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. *Life Sciences*. 90:206-211, 2012.
 - 8) Tomoda K, Kubo K, Nishii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H : Changes of ghrelin and leptin levels in plasma by cigarette smoke in rats. *J Toxicol Sci*. 39:131-138, 2012.
 - 9) Tomita K, Sano H, Iwanaga T, Ishihara K, Ichinose M, Kawase I, Kimura H, Hirata K, Fujimura M, Mishima M, Tohda Y : Association between Episodes of Upper Respiratory Infection and Exacerbations in Adult Patients with Asthma. *J Asthma*. 49:253-259, 2012.
 - 10) Okada H, Hontsu S, Miura S, Asakawa I, Tamamoto T, Katayama E, Iwasaki S, Kimura H, Kichikawa K, Hasegawa M : Changes of tumor size and tumor contrast enhancement during radiotherapy for non-small-cell lung cancer may be suggestive of treatment response. *J Radia Res*. 53:326-332, 2012.
 - 11) Hasegawa K, Kimura H, Bando YK, Takahashi Y, Wada H, Fujita M : Tobacco, Cardiopulmonary Vascular Disease, and Aging. *Anti-aging Med*. 9:51-60, 2012.
 - 12) Tomoda K, Kubo K, Asahara T, Nomoto K, Nishii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H : Suppressed anti-oxidant capacity due to a cellulose-free diet declines further by cigarette smoke in mice. *J Toxicol Sci*. 37:575-585, 2012.
 - 13) Morita K, Nakamine H, Inoue R, Takano M, Takeda M, Enomoto Y,

- Kasai T, Nonomura A, Tanaka H, Amano I, Morii T, Kimura H : Autopsy case of primary myelofibrosis in which myeloid sarcoma was the initial manifestation of tumor progression. *Pathol Int.* 62:433-7, 2012.
- 14) Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H : Reduced larger VWF multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apneic episodes. *Eur Respir J.* 40:657-664, 2012.
- 15) Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, Ohnishi S, Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y, Arimura Y, Matsumoto N, Yoshikawa M, Yamahara K, Kangawa K : Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One.* 7:e35708, 2012.
- 16) Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Campanaro CK, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H : Breathing irregularity during wakefulness associates with CPAP acceptance in sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012 in press.
- 17) Tomoda K, Kimura H, Osaki S : Distribution of collagen fiber orientation in the human lung. *The Anatomical Record.* 2012 in press.
- 18) 友田恒一, 吉川雅則, 木村弘 : 呼吸器慢性炎症における食物繊維の役割. *分子呼吸器病* 14 : 64-65, 2010.
- 19) 吉川雅則, 木村弘 : 包括的リハビリテーション運動・栄養療法を含めて. *呼吸* 29 : 440-443, 2010.
- 20) 浜崎直樹, 今井照彦, 柴五輪男, 北村友宏, 仲川房幸, 空照洋, 林田幸治, 鴻池義純, 平井都始子, 木村弘 : CPIモードとCHAモードを用いたSonazoid造影超音波が腫瘍血流信号描出に有用であった肺扁平上皮癌の1例. *Jpn J Med Ultrasonics* 37 : 25-30, 2010.
- 21) 浜崎直樹, 今井照彦, 鴻池義純, 平井都始子, 木村弘 : 胸部領域への超音波法の応用. *Jpn J Med Ultrasonics* 37 : 251-262, 2010.
- 22) 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 木村弘 : 抗酸菌感染症の免疫学的診断法. *日本臨牀増刊号* 68 : 161-164, 2010.
- 23) 友田恒一, 木村弘 : 急性呼吸不全と慢性呼吸不全. *Medical Practice* 27:584-590, 2010.
- 24) 福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 木村弘 : COPDの栄養管理. *呼吸器&循環器ケア* 10 : 32-36, 2010.
- 25) 吉川雅則, 木村弘 : 喫煙とやせ. *呼吸器内科* 17 : 570-576, 2010.
- 26) 木村弘, 濱田薫 : 呼吸器領域の新しい薬物療法: 作用機序と使用の実際. *肺高血圧症薬-PDE5阻害薬*. *日内会誌* 99: 31-36, 2010.

- 27) 山内基雄, 木村弘: 睡眠時無呼吸症候群の発生機序. 日本胸部臨床 69:584-591, 2010.
- 28) 山内基雄, 木村弘: 睡眠時無呼吸症候群－歴史的展開と研究の最先端－. THE LUNG perspectives 18 : 14-17, 2010.
- 29) 藤田幸男, 吉川雅則, 木村弘: 栄養管理－慢性呼吸不全患者・人工呼吸管理中の患者に対して. medicina 47: 1453-1456, 2010.
- 30) 木村弘, Hossein A G, 花岡正幸, 田邊信宏: これからの肺高血圧症治療. Progress in Medicine 30:119-124, 2010.
- 31) 吉川雅則, 木村弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における栄養障害の病態と対策. 日本臨床栄養学会雑誌 32 :3-10, 2010.
- 32) 木村弘, 吉川雅則: 全身性疾患としての COPD. 日本医師会雑誌 138: 2505-2509, 2010.
- 33) 児山紀子, 山本佳史, 本津茂人, 吉川雅則, 木村弘: 所在の変わる皮膚および関節の疼痛を訴えた肺トキシカラ症の1例. Clinical Parasitology 20:49-51, 2010.
- 34) 木村弘: 原発性肺高血圧症. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編. 今日の治療指針, 医学書院, 東京, 263-265, 2010.
- 35) 木村弘, 吉川雅則: COPD の管理と治療-栄養管理. 橋本修編. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)のマネジメント改訂版, 医薬ジャーナル社, 東京, 115-120, 2010.
- 36) 山内基雄, 木村弘: 睡眠時無呼吸症候群. 泉 孝英編. 今日の診療のためにガイドライン外来診療 2010, 日経メディカル開発, 東京, 415-417, 2010.
- 37) 木村弘: 肺血栓塞栓症. 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編. 呼吸器疾患最新の治療, 南江堂, 東京, 375-379, 2010.
- 38) 吉川雅則, 木村弘: 慢性呼吸不全患者に対する栄養指導. 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編. 呼吸器疾患最新の治療, 南江堂, 東京, 456-460, 2010.
- 39) 吉川雅則, 木村弘, 友田恒一: 慢性閉塞性肺疾患－栄養療法. 泉孝英編. 新しい診断と治療の ABC, 最新医学社, 大阪, 152-163, 2010.
- 40) 木村弘, 駒瀬裕子, 國近尚美, 別役智子, 山谷睦雄, 梅博久, 橋本修, 貫和敏博, 永井厚志: わが国における女性呼吸器科勤務医の勤務環境と課題. 日本医師会雑誌 139 :2388-2394, 2011.
- 41) 山内基雄, 木村弘: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態生理と診断. 総合臨床 60:1647-1651, 2011.
- 42) 木村弘: COPD における栄養障害の病態と新規治療戦略. 呼吸 30 :171-181, 2011.
- 43) 山内基雄, 木村弘: 酸化ストレス、脂質異常症、耐糖能異常. 睡眠呼吸障害 update 2011 : 83-87, 2011.
- 44) 山内基雄, 吉川雅則, 木村弘: 原発性肺胞低換気症候群・肥満低換気症候群. 呼吸と循環 59 : 145-148, 2011.
- 45) 吉川雅則, 友田恒一, 木村弘: 慢性閉

- 塞性肺疾患 改訂第2版 第4章 管理・治療 栄養療法. 最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 1 (別冊):152-163,2011.
- 46) 竹中英昭, 木村弘: 第5章 病態栄養と栄養療法 3.呼吸器疾患-慢性閉塞性肺疾患-.改訂第3版 病態栄養専門師のための病態栄養ガイドブック :185-189,2011.
- 47) 山谷睦雄, 木村弘, 梅博久, 別役智子, 貫和敏博, 永井厚志: わが国における呼吸器科勤務医の勤務環境の現状日本医師会雑誌 139:2383-2387,2011.
- 48) 吉川雅則, 友田恒一, 木村弘: COPDにおける栄養療法の実際 -日本のCOPD患者には、るいそうが多い- Medical Practice 28:517-522,2011.
- 49) 吉川雅則, 木村弘: COPDと併存症. 総合臨床 60:530-533,2011.
- 50) 木村弘: 呼吸器診療の社会的需要と現状・未来. 呼吸器研修ノート:170-171,2011.
- 51) 吉川雅則, 木村弘: 呼吸不全と慢性閉塞性肺疾患(COPD). キーワードでわかる臨床栄養 改訂版:335-339,2011.
- 52) 太田浩世, 木村弘: 睡眠呼吸障害と糖尿病. Medicina 48:1010-1013,2011.
- 53) 木村弘: 2.呼吸器疾患と全身の関わり 1)COPD と全身併存症. 日本内科学会雑誌 100:2493-2501,2011.
- 54) 吉川雅則, 木村弘: 5. 非薬物療法 2) 栄養管理. 日本胸部臨床 70:90-100,2011.
- 55) 福岡篤彦, 木村弘: COPDの病型・病期分類および重症度・予後規定因子の評価. 日本臨床 69:1763-1769,2011.
- 56) 熊本牧子, 木村弘: 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. 医学のあゆみ. 東京: 医歯薬出版. 90-94, 2012.
- 57) 木村弘: 肺循環の異常 2.肺高血圧症. カラー版 内科学. 東京: 西村書店. 813-817, 2012.
- 58) 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村弘: 慢性呼吸不全に対する栄養管理. 新呼吸療法テキスト. 東京: (株)アトムス. 336-341, 2012.
- 59) 山内基雄, 木村弘: 呼吸の制御. 新呼吸療法テキスト. 東京: (株)アトムス. 16-20, 2012.
- 60) 吉川雅則, 木村弘: 呼吸器疾患 慢性閉塞性肺疾患(COPD). ビジュアル栄養療法. 丸山千寿子、中屋豊 編. 東京: 南江堂. 95-104, 2012.
- 61) 児山紀子, 笠井孝彦, 木村弘: IgG4陽性の形質細胞による肺病変を認めた多中心性キャスルマン病. びまん性肺疾患の臨床 診断・管理・治療と症例 第4版. びまん性肺疾患研究会 編. 京都: 金芳堂. 490-493, 2012.
- 62) 木村弘: 肺高血圧症. びまん性肺疾患の臨床 診断・管理・治療と症例 第4版. びまん性肺疾患研究会 編. 京都: 金芳堂. 389-396, 2012.
- 63) 吉川雅則, 木村弘: 呼吸不全(慢性閉塞性肺疾患). 新臨床栄養学 第2版. 馬場忠雄、山城雄一郎 編. 東京: 医学書院. 494-501, 2012.

- 64) 吉川雅則, 木村弘 : Bedside Teaching
呼吸器疾患における栄養療法のエビデ
ンス. 呼吸と循環. 60:189-197, 2012.
- 65) 吉川雅則, 木村弘 : 病態別経腸栄養法
呼吸器疾患(慢性呼吸不全). 静脈経腸栄
養. 27:683-688, 2012.
- 66) 吉川雅則, 木村弘 : COPD(慢性閉塞性
肺疾患)の栄養管理. 日本医事新報.
4610:71-77, 2012.
- 67) 山本佳史, 吉川雅則, 木村弘 : COPD.
Medical Practice . 29:1582-1856,
2012.
- 68) 山本佳史, 吉川雅則, 木村弘 : COPD
と全身併存症. 臨牀と研究. 89:16-19,
2012.
- 69) 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村弘 : 在宅で
の栄養管理. MB Medical
Rehabilitation. 147:67-72, 2012.
- 70) 福岡篤彦, 坂口和宏, 鷗山広樹, 岩井
一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和,
谷口道幸, 菊谷勇仁, 坂本裕嗣, 友田
恒一, 吉川雅則, 木村弘 :
Pseudo-scimitar syndrome の1例. 日
本胸部臨床. 71(5):500-505, 2012.
- 71) 山内基雄, 木村弘 : 睡眠呼吸障害の呼
吸調節、呼吸異常(呼吸パターンを含
む)の最近の話題. 睡眠医療.
6(1):9-13, 2012.
- 72) 木村弘, 吉川雅則 : 全身性炎症として
のCOPD. 抗加齢学会雑誌. 8:534-539,
2012.
- 73) 吉川雅則, 木村弘 : COPD の診断と治
療の進歩. 合併症 : 栄養障害. 日内会誌.
101:1562-1570, 2012.
2. 学会発表
- 1) Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda
K, Yamauchi M, Fukuoka A, Tamaki
S, Koyama N, Kimura H : Circulating
ghrelin and adipocytokine levels in
patients with chronic obstructive
pulmonary disease American
Thoracic Society International al
Conference, 2010.
- 2) Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M,
Ohnishi Y, Nakano H, Kimura H :
CPAP acceptance and resting awake
breathing irregularity in obstructive
sleep apnea. American Thoracic
Society International Conference
2010.
- 3) Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K,
Yamamoto Y, Nakamura A, Yamauchi
M, Hamada K, Kimura H :
Discontinuous feeding with fiber-free
diet accelerates elastase-induced
emphysema in rats. American
Thoracic Society International
Conference, 2010.
- 4) Nakamura A, Hamada K, Sakai Y,
Matsumoto K, Kimura H : Oral
administration of a new prostacyclin
agonist with a thromboxane synthase
inhibitory activity improves
bleomycin-induced lung fibrosis.
European Respiratory Society Annual
Congress, 2010.
- 5) Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A,

- Sakuramoto-Tsuchida S, Yamauchi A, Morioka T, Takasawa S, Kimura H : Direct effects of intermittent hypoxia on pancreatic beta cell function and proliferation. European Respiratory Society Annual Congress, 2010.
- 6) 木村弘, 山谷睦雄 : 呼吸器科勤務医/専門医の現状－呼吸器診療医師の増加策をめざした取り組み. 日本呼吸器学会将来計画委員会特別報告, 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 7) 太田浩世, 木村弘 : β 細胞機能と SAS.(シンポジウム:全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群) , 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 8) 中村篤宏, 桜井正樹, 真貝隆之, 三浦幸子, 高濱潤子, 今井照彦, 吉川雅則, 濱薫, 木村弘 : MDCT (multidetected-row CT) による肺高血圧症例の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 9) 須崎康恵, 濱田薫, 友田恒一, 吉川雅則, 木村弘 : 肺気腫形成に抑制的な機能を有する T 細胞についての検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 10) 友田恒一, 吉川雅則, 久保薫, 山本佳史, 中村篤宏, 濱田薫, 木村弘 : エラスターゼ誘導肺気腫は繊維除去食および欠食で促進する. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 11) 山本佳史, 吉川雅則, 山内基雄, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 児山紀子, 三嶋理晃, 木村弘 : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の栄養状態および併存症の実態調査. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 12) 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 福岡篤彦, 木村弘 : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における血中グレリンとアディポサイトカインの検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 13) 山内基雄, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 大西徳信, 中野博, 木村弘 : 混合型睡眠時無呼吸は閉塞型睡眠時無呼吸として扱ってよいか? 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 14) 玉置伸二, 友田恒一, 山本佳史, 児山紀子, 山内基雄, 吉川雅則, 濱田薫, 木村弘 : 当院における肺非結核性抗酸菌症の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 15) 田村猛夏, 田村緑, 久下隆, 岡村英生, 塚口勝彦, 畠山雅行, 徳山猛, 成田亘啓, 木村弘 : アスベスト検診で発見された肺がん症例の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 16) 太田浩世, 木村弘 : 低酸素における膵臓 β 細胞障害. (シンポジウム : SAS と糖尿病) . 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 2010.
- 17) 大西徳信, 上森栄和, 中井正之, 千崎香, 伊藤典子, 中野博, 木村弘 : 睡眠時無呼吸症候群診断後の末端肥大症の合併発見例について. 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 2010.
- 18) 山内基雄, 玉置伸二, 吉川雅則, 大西徳信, 中野博, 木村弘 : CPAP

- acceptance 予測因子としての覚醒時呼吸不規則性の可能性. 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 2010.
- 19) 藤田幸男, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 福岡篤彦, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 木村弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の骨塩量と QOL および運動能との関連. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010.
- 20) 福岡篤彦, 鴨川浩二, 西林季美, 中森和里, 岩井一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和, 吉川雅則, 木村弘: 「笑いヨガ」の呼吸リハビリテーションへの応用のための基礎検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010.
- 21) 鴨川浩二, 福岡篤彦, 中森和里, 西林季美, 岩井一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和, 吉川雅則, 木村弘: 「笑いヨガ」の COPD 患者の QOL、うつおよび不安状態に及ぼす影響の臨床的検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010.
- 22) Motoo Yamauchi, Hiroshi Kimura: OSA Phenotype and Breathing Irregularity. *Worldsleep* 2011.
- 23) Motoo Yamauchi, Masanori Yoshikawa, Yoshinobu Ohnishi, Hiroshi Nakano, Kingman P: Strohl, Hiroshi Kimura. CPAP acceptance and resting breathing irregularity during wakefulness in obstructive sleep apnea. *The 12th Sleep and Breathing International Conference in Barcelona*, 2011.
- 24) 木村弘, 吉川雅則: 日本呼吸器学会の立場から—COPD ガイドラインの改定と今後の問題点—. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011.
- 25) 吉川雅則, 木村弘: COPD における栄養管理の実際. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011.
- 26) 山内基雄, 藤田幸男, 吉川雅則, 大西徳信, 中野博, 木村弘: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における覚醒時安静呼吸の不規則性と CPAP アクセプタンス. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011.
- 27) 山本佳史, 吉川雅則, 藤田幸男, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 木村弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における血中グレリンおよびアディポサイトカインと体重変化. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011.
- 28) 藤田幸男, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 木村弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における骨密度と骨代謝マーカー. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011.
- 29) 山内基雄, 木村弘: OSAS の多様性と治療戦略. 第 36 回日本睡眠学会学術集会シンポジウム, 2011.
- 30) 吉川雅則, 中村篤宏, 濱田薫, 真貝隆之,

- 高濱潤子, 三浦幸子, 玉置伸二, 友田恒一, 木村弘: 膠原病に合併した肺高血圧症における MDCT(multidetected-row CT)の検討. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2011.
- 31) 木村弘: 肺高血圧症の新分類, 診断と呼吸器疾患合併肺高血圧症. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 32) 児山紀子, 田崎正人, 早川正樹, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 山内基雄, 須崎康恵, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 木村弘: IVC フィルターを挿入した肺血栓塞栓症合併原発性肺癌の臨床的検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 33) 鹿子木貴彦, 玉置伸二, 赤塚沙知子, 坂口和宏, 友田恒一, 吉川雅則, 木村弘: 多彩な内分泌異常症を伴い、全身化学療法を行った Langerhans cell histiocytosis(LCH)の一例. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 34) 本津茂人, 須崎康恵, 児山紀子, 田崎正人, 大田正秀, 吉川雅則, 木村弘: 後期高齢者切除不能 3 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法および放射線単独療法の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 35) 赤塚沙知子, 濱田薫, 児山紀子, 友田恒一, 吉川雅則, 笠井孝彦, 木村弘: リンパ脈管筋腫症における LAM 細胞組織と嚢胞形成に関する検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 36) 友田恒一, 大崎茂芳, 吉川雅則, 木村弘: ヒト肺における力学応力に関係したコラーゲン線維の配向性. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 37) 玉置伸二, 友田恒一, 藤田幸男, 山本佳史, 児山紀子, 山内基雄, 吉川雅則, 濱田薫, 木村弘: 当院における迅速発育菌群による肺非結核性抗酸菌症の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 38) 田崎正人, 島田啓司, 須崎康恵, 本津茂人, 辻川和丈, 小西登, 木村弘: 非小細胞肺癌における PCA-1 発現の臨床的意義. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 39) 天野逸人, 田中晴之, 星野永, 田中志津, 長谷川淳, 早川正樹, 森井武志, 木村弘: 臍帯血は免疫抑制剤早期減量が可能な移植ソースである. 第 33 回日本造血細胞移植学会総会, 2011.
- 40) 長谷川淳, 田中志津, 星野永, 田中晴之, 天野逸人, 森井武志, 木村弘: G-CSF-priming-Ara-C+Busulfan(BU)+Fludarabine(FLU)による non-TBI レジメンで造血細胞移植を行った Myeloid Malignancy 13 例の検討. 第 33 回日本造血細胞移植学会総会, 2011.
- 41) 田中晴之, 天野逸人, 長谷川淳, 田中志津, 星野永, 森井武志, 木村弘: 中枢神経浸潤が疑われたリンパ系腫瘍に対し ACNU 大量療法を併用した同種造血幹細胞移植の検討. 第 33 回日本造血細胞移植学会総会, 2011.
- 42) Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Kimura H: The Effects of Light vs. Dark Environment on Sleep

- Disordered Breathing in Healthy Subjects. American Thoracic Society International Conference, 2012.
- 43) Fujita Y, Yamauchi M, Yoshikawa M, Kimura H : Breathing Irregularity during Wakefulness Associates with Daytime Sleepiness in OSAS. American Thoracic Society International Conference, 2012.
- 44) 山本佳史, 吉川雅則, 藤田幸男, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村弘 : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における腰椎骨密度の関連因子. 第 109 回日本内科学会総会・講演会.2012.
- 45) 天野逸人, 田中晴之, 星野永, 田中志津, 長谷川淳, 森井武志, 木村弘 : 固形腫瘍に対する同種免疫効果の臨床的検討. 第 109 回日本内科学会総会・講演会.2012.
- 46) 新田祐子, 小山友里, 吉川雅則, 山本佳史, 中村篤宏, 藤田幸男, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 三浦幸子, 吉川公彦, 木村弘 : 肺気腫合併肺線維症 (CPFE)における呼吸機能の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 47) 小山友里, 新田祐子, 吉川雅則, 山本佳史, 中村篤宏, 藤田幸男, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 三浦幸子, 吉川公彦, 木村弘 : 肺気腫合併肺線維症 (CPFE) の臨床的検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 48) 熊本牧子, 児山紀子, 田中晴之, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田薫, 神野正敏, 笠井孝彦, 野々村昭孝, 木村弘 : IgG4 陽性の形質細胞による肺病変を認めた Multicentric Castleman 病の 2 例. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 49) 松田昌之, 熊本牧子, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 児山紀子, 山内基雄, 田中晴之, 須崎康恵, 友田恒一, 天野逸人, 森井武志, 吉川雅則, 木村弘 : 経気管支生検にて診断した悪性リンパ腫の 3 症例. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 50) 茨木敬博, 本津茂人, 山本佳史, 大田正秀, 中村篤宏, 太田浩世, 大屋貴広, 熊本牧子, 藤田幸男, 児山紀子, 山内基雄, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田薫, 森田剛平, 笠井孝彦, 野々村昭孝, 木村弘 : 器質化肺炎 (OP) 様の画像所見を呈し診断に苦慮した悪性胸膜中皮腫の一例. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 51) 田村猛夏, 久下隆, 田村緑, 芳野詠子, 玉置伸二, 岡村英生, 徳山猛, 成田旦啓, 木村弘 : 中皮腫症例とアスベスト検診について. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 52) 山本佳史, 吉川雅則, 藤田幸男, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村弘 : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における骨密度の規定因子. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 53) 本津茂人, 須崎康恵, 児山紀子, 大田正秀, 木村弘 : 後期高齢者切除不能 3 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法、放射線単独療法の有効性、安全性

の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.

- 54) 児山紀子, 中村篤宏, 大屋貴広, 太田浩世, 大田正秀, 熊本牧子, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 山内基雄, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村弘: 肺血栓塞栓症合併原発性肺癌に対する IVC フィルター留置症例の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 55) 大屋貴広, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 藤田幸男, 山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村弘: COPD アセスメントテスト (CAT) と Mini Nutritional Assessment(MNA)による栄養評価との関連. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 56) 須崎康恵, 本津茂人, 児山紀子, 山本佳史, 大田正秀, 木村弘: 進行期肺癌化学療法 of 迅速な導入を目指した地域連携パス運用の試み. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 57) 友田恒一, 大崎茂芳, 吉川雅則, 木村弘: ヒト肺における二次元方向での力学異方性. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 58) 中村篤宏, 茨木敬博, 太田浩世, 伊藤武文, 山本佳史, 山内基雄, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田薫, 木村弘: 肺高血圧症症例における右心カテーテルと心エコー所見の対比. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 59) 太田浩世, 玉置伸二, 広中安佐子, 山内晶世, 土田澄代, 山内基雄, 吉川雅

則, 高沢伸, 木村弘: 睡眠時無呼吸症候群に伴う間歇的低酸素曝露によるインスリン分泌障害. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.

- 60) 藤田幸男, 山内基雄, 中村篤宏, 太田浩世, 大屋貴広, 熊本牧子, 山本佳史, 本津茂人, 児山紀子, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則, 木村弘: CPAP アドヒアランス予測因子としての呼吸不規則性の可能性. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 61) 山内基雄, 吉川雅則, 牧之段潔, 福岡篤彦, 藤田幸男, 児山紀子, 玉置伸二, 山本佳史, 友田恒一, 木村弘: 『肥満低換気症候群は稀少疾患として位置づけるべきか?』 - 肥満度と呼吸調節機構からみた OSAS との差異 -. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 62) 木村弘: 呼吸器疾患による肺高血圧症. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 63) 駒瀬裕子, 國近尚美, 別役智子, 木村弘: 呼吸器診療に携わる女性医師支援策の提言. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.

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

6. [1] 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血漿プロテオミクス解析に関する研究
- [2] パーキンソン病における睡眠呼吸障害と視床下核深部脳刺（STN-DBS）療法によるその長期効果について
- [3] 多点感圧センサーシート（SD-101）を用いた睡眠時無呼吸症候群診の有用性についての検討

研究分担者 異 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 教授
共同研究者 寺田 二郎、櫻井 隆之、坂尾 誠一郎
千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

研究要旨

【1】【目的】睡眠時無呼吸症候群の病態およびその併存症の病態生理は何らかの形で分子病態の変化として表されると考えられる。プロテオミクスは、分子病態を評価しうる一つの方法である。肥満を伴った重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群にて、何らかのプロテオミクス変化が血漿中に現れるという仮説を検討した。

【方法】無呼吸指数が 60 以上で BMI が 35 を超える高度肥満を伴っていた最重症の睡眠時無呼吸症候群症例と、睡眠時無呼吸がなく BMI が 25 未満の肥満のなかったコントロール症例を選択し、血漿蛋白に関して LC-MS/MS 法により検索した。

【結果】炎症反応と免疫反応に関係していると想定される多くのタンパク質に関して、睡眠時無呼吸症候群とコントロール群との間で差異が認められた。補体関係のタンパク質、急性反応性蛋白質である ceruloplasmin および amyloid P-component の上昇が睡眠時無呼吸症候群で認められた。急性反応性蛋白質である inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1 と H2 は睡眠時無呼吸症候群で減少していた。 gelsolin, N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase, pigment epithelium-derived factor and zinc-alpha-2-glycoprotein も、睡眠時無呼吸症候群で減少していた。

【結論】睡眠時無呼吸症候群における血漿プロテオミクスの変化は、その免疫反応、炎症反応修飾の結果であり、病態生理の結果であると想定された。単一の分子

マーカーの検出はできず、睡眠時無呼吸症候群の病態生理には多くの炎症・免疫蛋白の変化が関与していることが示された。

[2] 【目的】 パーキンソン病は多くの症例で睡眠障害を伴うが、その原因は痛み、寝返り困難、夜間頻尿、REM 睡眠行動異常、抑鬱、睡眠呼吸障害、むずむず足症候群など多岐にわたり、未だ有効な治療法は確立されていない。今回我々は、運動症状の変動を伴うパーキンソン病の睡眠呼吸障害の評価と視床下核深部脳刺激 (STN-DBS) 療法の効果について検討した。

【対象と方法】 STN-DBS を行った進行期パーキンソン病 21 症例 (男性 11 例、女性 10 例、年齢 65.1 ± 7.0 歳) に対して、治療前 ($n=21$)、3 ヶ月後 ($n=14$)、1 年後 ($n=9$) にアンケート、睡眠ポリグラフィ (PSG) を施行し、夜間の睡眠構築、呼吸、周期性四肢運動などについて解析した。

【結果】 DBS 療法導入前は、睡眠効率や深睡眠の低下、閉塞型低呼吸、頻回の覚醒反応が多くの症例で認められた。STN-DBS 後、睡眠効率、総睡眠時間、低呼吸回数の改善がみられ、その傾向は 3 ヶ月後よりも 1 年後の方が強く認められた。一方で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。DBS 療法後の脳波はアーチファクトが強く、睡眠ステージの評価が困難であった。**【結論】** 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。

[3] 【目的】 睡眠ポリグラフ (PSG) 検査よりも簡便、安価、自宅で使用可能、不快感が少ない多点感圧センサーシート (SD-101) を用いて睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診断が可能か否かについて検討する。

【方法】 SAS が疑われ、PSG 検査目的で入院された患者 53 人 (男性 40 人、女性 13 人) に対し PSG 検査と同時に SD-101 を使用し、前者の無呼吸・低呼吸指数 (AHI) と、後者の呼吸障害指数 (RDI) を比較、検討した。

【結果】 53 人中 49 人が SAS ($AHI \geq 5$) と診断された。SD-101 による RDI 5 をカットオフ値とした際に、PSG 検査での AHI 5 以上の検出は感度 91.8%、特異度 100%であった。また RDI と AHI に相関関係を認めた。

【考察】 SD-101 を用いた RDI は、SAS 診断のスクリーニングに有用であると考えられた。一方、高度肥満群や重症 SAS ($AHI \geq 20$) において PSG 検査と SD-101 の結果に乖離が認められたため、今後さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

[1] 日本における閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の有病率は不明であるが、欧米と同様であれば、4~6%とかなりの高率であることが推定される。OSAS は睡眠中に一過性の低酸素血症エピソードが繰り返し起こる病態である。OSAS 合併症で最も問題になるのは心血管系合併症であり、OSAS は高血圧症、冠動脈疾患、心不全、脳血管障害の独立した危険因子になると報告されている。

OSAS の心血管系合併症の病態生理学的機序はおそらく多因子から成っており、その中でも繰り返し起こる間欠的低酸素血症、そして室内気へ戻るといったエピソードは重要と推定される。しかし、OSAS で生じている分子機序は明らかではない。OSAS 分子病態を解明する重要な疑問の一つは、どの組織を測定対象とするかである。血液は体内の全ての臓器・組織と何らかの形で関係を有しており、障害が及んだ組織の代用として容易にアクセス可能である。OSAS における何らかの分子機構の変化は、血液にバイオマーカーの変化として捉えられる可能性はある。

プロテオミクスは OSAS 分子病態を評価しうるバイオマーカーの一つになりうる。それは、数えきれないくらいの蛋白の表現、あるいは蛋白翻訳後修飾を反映しうる。しかし、遺伝子変異あるいは遺伝子表現型の変化は必ずしも蛋白の変化には直接に繋がらない可能性もあるため、プロテオミクスの結果は分子型として理解する必要がある。OSAS においてどのような炎症が生じてい

るかを検討するために、典型的な重症 OSAS と non-OSAS 患者のプロテオミクスを比較検討した。

[2] パーキンソン病は、安静時振戦、寡動、姿勢反射障害、固縮といった運動障害 (パーキンソニズム) を特徴とする比較的頻度の高い (100-200 人/10 万人) 慢性進行性の神経変性疾患である。

しかしパーキンソン病はこれら運動障害だけでなく、幻覚、妄想などの精神・行動障害、失念、思考の緩慢さなどの認知障害、便秘、頻尿・尿失禁、心臓交感神経の異常、起立性低血圧、発汗異常などの自律神経障害、下肢の痛みや嗅覚の低下といった感覚障害のほか、不眠、夜叫、悪夢、睡眠障害などをきたすことが報告されており、現在は多彩な運動・非運動障害をきたす疾患であると認識されている。中でもパーキンソン病における睡眠障害は、睡眠の分断化、不眠、日中の眠気などにより QOL の低下をもたらすことが知られているが、その原因は固縮、寡動、ジストニアなどによる寝返り困難、夜間頻尿、抑鬱気分、REM 睡眠行動異常、睡眠呼吸障害、むずむず足症候群、薬物療法の副作用/離脱症状、など多岐にわたることから、適切な介入が難しく、未だ有効な治療法は確立されていない。特に睡眠時無呼吸 (SAS) は、一般的な肥満に伴う閉塞型 SAS と異なり、原病に伴う上気道筋周囲または呼吸筋群の固縮、寡動、ジストニアに伴う機序などが考えられているが、その治療法及び効果についての詳細はわかっていない。

従来パーキンソン病の治療は、治療ガイ