

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

**肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び
大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明**

平成 24 年度研究報告書

研究代表者 陳 和夫

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

班員名簿

・ 総括研究報告

肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の
治療効果の比較と病態生理の解明 1

陳 和夫

(資料1) 班会議資料

・ 分担研究報告

1. 深睡眠が性腺機能制御に及ぼす影響 -睡眠時無呼吸症候群における血
漿 kisspeptin 濃度の検討- 00

櫻井 滋

2. 睡眠時無呼吸症候群における喫煙と高血圧との関連 00

赤柴 恒人

3. 異なる2つの低呼吸判定法による AHI の比較検討 00

佐藤 誠

4. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の自然経過に関する研究 00

井上 雄一

5. 覚醒から入眠に伴う換気量変化と睡眠呼吸障害イベント分布との関連に
ついて 00

木村 弘

6. 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断の
有用性についての検討 00

巽 浩一郎

7. 男性勤労者の睡眠呼吸障害とアデノイド/扁桃肥大の既往 00

榊原 博樹

8. 体格に関する指標と AHI および SpO₂ について - 性別と年齢を考慮する
と - 00

塩見 利明

9. レム関連睡眠時無呼吸に対する体位の影響 00

宮崎 総一郎

10. グレリン分泌調節機構に関する研究 00

赤水 尚史

11.	肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明	00
	上嶋 健治	
12.	顎変形症患者の術前術後における咽頭気道の形態学的変化と中枢気道抵抗に関する検討	00
	別所 和久	
13.	睡眠時無呼吸症候群患者の食習慣と咀嚼の特徴	00
	吉田 和也	
. 研究成果の刊行に関する一覧表		
1.	書籍	00
2.	雑誌	00

肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び
大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明班 名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	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	特定教授
分担研究者	櫻井 滋	岩手医科大学医学部睡眠医療学科	准教授
	赤柴 恒人	日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科分野	教授
	佐藤 誠	筑波大学大学院人間総合科学研究科 睡眠医学講座	教授
	井上 雄一	公益財団法人神経研究所 附属睡眠学センター	センター長
	木村 弘	奈良県立医科大学内科学第二講座	教授
	巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学	教授
	榊原 博樹	藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学	客員教授
	塩見 利明	愛知医科大学医学部睡眠科	教授
	宮崎 総一郎	滋賀医科大学睡眠学講座	特任教授
	赤水 尚史	和歌山県立医科大学内科学第一講座	教授
	上嶋 健治	京都大学大学院医学研究科 EBM 研究センター	特定教授
	別所 和久	京都大学大学院医学研究科 感覚運動系外科学講座口腔外科学	教授
	吉田 和也	国立病院機構京都医療センター 歯科口腔外科	医長
	星野 勇馬	京都大学医学部附属病院呼吸器内科	助教
研究協力者	角谷 寛	京都大学大学院医学研究科 疾患ゲノム疫学	准教授
	津田 徹	医療法人恵友会霧ヶ丘つだ病院	院長
	小賀 徹	京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座	特定准教授

肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び 大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明

主任研究者 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 特定教授

研究要旨

閉塞型睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea: OSA)の頻度は高く、欧米諸国ばかりでなく、本邦においても成人男子の約 20%が治療対象の OSA であるとの報告も見られるようになってきた。OSA 患者の約 70%以上は肥満患者である。また、OSA 患者の約 50%は高血圧を合併していると報告されている。本研究の目的は、治療対象となる閉塞型睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea: OSA)患者において、西洋医学的治療を施行した後も通常残存する肥満、高血圧に対して効用を持つ漢方薬である防風通聖散と大柴胡湯のいずれかを無作為に 6 ヶ月投与してその臨床的、病態生理的効果(減量、降圧の有無)を明らかにすることである。被験薬の薬効メカニズムの解明も本研究の目的である。

持続気道陽圧(continuous positive airway pressure:CPAP)治療 128 症例のうち 63 例が大柴胡湯群に 65 例が防風通聖散群に割り付けられた。そのうち大柴胡湯群 54 例・防風通聖散群 52 例が半年間の内服期間を終了し解析対象となった。半年間の服薬内服後において、大柴胡湯群では BMI に変化がなかった(内服前:33.5±7.6kg/m², 6 か月後:33.6±7.5 kg/m², p=0.70)のに対し防風通聖散群では有意な減少(内服前:33.6±5.8kg/m², 6 か月後:32.8±7.5 kg/m², p<0.01)が見られた。半年間の変化を 2 群間で比較すると、防風通聖散群の方で BMI が有意に減少していた(p=0.01)。家庭血圧の変化については、起床時拡張期血圧で大柴胡湯群において有意な低下が見られたが、両薬剤の差について有意差は認めなかった。両群 106 症例中 83 例(大柴胡湯群 41 例 防風通聖散群 42 例)で患者の同意を得て、半年間の内服前後にて腹部 CT で内臓脂肪量の変化が評価された。内臓脂肪量は防風通聖散群で半年間の経過で有意な減少が見られ(内服前:209.3±76.0 cm², 6 か月後:192.0±80.4 cm², p=0.02)、大柴胡湯群(内服前:193.6±102.0 cm², 6 か月後:198.0±102.3 cm², p=0.38)と比較しても有意な差を認めた(p=0.02)。口腔内装置症例に

は 20 例が登録され 19 例が半年間の内服期間を終了した。防風通聖散の半年間の内服において BMI は $28.5 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ から $27.7 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ へと有意に減少していた。(p<0.01)

また、本邦都会の一般成人男子 275 名(平均年齢 44 ± 8)での脂質代謝の検討で、血清中性脂肪値には睡眠呼吸障害指数が総コレステロール値には睡眠時間が有意に関連していた。その他、各分担施設に於いても関連各個研究が行われた。

分担研究者

- 櫻井 滋 (岩手医科大学医学部睡眠医療学科・准教授)
赤柴 恒人 (日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科分野・教授)
佐藤 誠 (筑波大学大学院人間総合科学研究科睡眠医学講座・教授)
井上 雄一 (公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター・センター長)
木村 弘 (奈良県立医科大学内科学第二講座・教授)
巽 浩一郎 (千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学・教授)
榊原 博樹 (藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学・客員教授)
塩見 利明 (愛知医科大学医学部睡眠科・教授)
宮崎総一郎 (滋賀医科大学睡眠学講座・特任教授)
赤水 尚史 (和歌山県立医科大学内科学第一講座・教授)
上嶋 健治 (京都大学大学院医学研究科 EBM 研究センター・特定教授)
別所 和久 (京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学講座口腔外科学分野・教授)
吉田 和也 (京都医療センター歯科口腔外科・医長)
星野 勇馬 (京都大学医学部附属病院呼吸器内科・助教)

研究協力者

- 角谷 寛 (京都大学大学院医学研究科ゲノム医学センター疾患ゲノム疫学解析分野・准教授)
津田 徹 (医療法人恵友会霧ヶ丘つだ病院・院長)
小賀 徹 (京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学・特定准教授)

A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸(Obstructive sleep apnea=OSA)は高血圧、不整脈・心不全、脳血管障害発症と関連し、致命的な心血管病発症の危険因子と報告されている。また我々の研究から推測すると、治療対象となる OSA は成人男子肥満患者の 30%以上、肥満患者の 60%以上は OSA 患者である。従って OSA 治療においては、眠気の改善に代表される短期効果に留まらず、OSA 患者を心血管障害の重複リスク群として捉え、長期的な合併症治療や予防を目指す包括的なアプローチが不可欠である。

OSA そのものは持続気道陽圧(continuous positive airway pressure=CPAP)療法、口腔内装置療法により治療可能であるが、根本的治療ではなく、肥満は通常残存し降圧効果も十分でない。また CPAP 療法、口腔内装置療法はいずれも半永続的な治療継続が必要であり、CPAP 療法脱落例は 30%以上とされる。また、肥満を合併した OSA において、減量は根治療法になりうるが、食事指導のみで 10%以上の減量を得られるのは全肥満患者の約 3%に限られる。従って、血管イベント予防の観点に立った合併症に対する追加療法、あるいは治療継続困難例における代替療法の開発が急務である。

防風通聖散と大柴胡湯は和漢薬であり、それぞれ肥満および高血圧症に対する効果が報告され社会医療保険適応も認められている。OSA 患者においても CPAP 療法および口腔内装置療法に併用することで、肥満および高血圧症に対する相加効果、あるい

は代替効果が期待される。この二薬は市販薬として販売され、市販薬での併用を希望する OSA 患者も見られるが信頼できるエビデンスに乏しく、有効性及び安全性に関して十分な検証が求められている。

本研究は CPAP 療法・口腔内装置療法によって治療中の OSA 患者を対象に、防風通聖散と大柴胡湯の追加投与の効果を検討する多施設共同研究である。肥満かつ高血圧症を合併し、かつ CPAP 療法で継続加療中の OSA 患者を対象に、防風通聖散と大柴胡湯のいずれかを無作為に 6 ヶ月間投与して、その臨床的、病態生理的效果を明らかにする。主要評価項目を投与前後の体重の変化として両薬剤の優劣を判定する。また、副次的項目は 1)血圧 2)内臓脂肪量とする。肥満かつ高血圧症を合併し、かつ口腔内装置療法で継続加療中の OSA 患者では、防風通聖散を 6 ヶ月間投与して、投与前後で上記項目について同様に評価する。

また、臨床研究の結果を理解する上で必要な病態生理的データを得るために患者末梢血から単核球を分離して OSA 類似の低酸素曝露を行い、防風通聖散または大柴胡湯による前処置の有無で細胞の反応を比較する。転写因子(NF- κ B、HIF-1)、酸化ストレス物質チオレドキシンを測定して、薬剤効用のメカニズムの解析を行う。OSA 患者では CPAP 導入後もチオレドキシンの酸化ストレスマーカーは依然、正常人に比し高値であることが知られており、薬剤投与によりストレスマーカーが変化すればストレスマーカーを介した薬剤効用の可能性が考えられ、病態生理の解明の一助になる

と考えられる。

あわせて、主任および各分担研究施設において、本研究課題に関連して各個研究も行っている。

B. 研究方法

研究の主な内容は臨床的研究とその結果に起因する病態生理を解明するための細胞実験である。

1) 臨床的研究

1. Randomized control trail(RCT)法による多施設共同臨床介入研究

(口腔内装置使用患者に関しては前向き介入観察研究)

本研究は既承認薬を社会保険適応内で投与するため、盲検法は用いない。

2. 研究期間

対象者登録期間

- 承認日より目標症例数が達成されるまで(最大3年)とする。

対象者追跡期間

- 対象者のうち、CPAP療法を行っているものを防風通聖散と大柴胡湯の2群に無作為で割り付け、6ヶ月間の投与を行ったのち、再度検査を行う。口腔内装置療法を行っている対象者には防風通聖散の6ヶ月間の投与を行い、再度検査を行ってその効果を検討する。なお、CPAP療法を導入した患者は毎月来院する必要があり、その際に併せて投与前後の検査や薬剤投与を行う。

3. 対象者の選択

選択基準

- PSGによって治療対象のOSAと診断され、既に6ヶ月間以上のCPAP療法もしくは口腔内装置療法を継続されているにもかかわらず、肥満、血圧に大きな変動がなく、既存療法を行いつつも肥満かつ高血圧症を合併している症例のうち、本研究への参加を同意したものを対象とする。国立病院機構京都医療センターでは口腔内装置療法中の患者のみを対象とする。
- 年齢は20歳以上、性別は不問とする。
- 肥満の診断基準はBody mass index(BMI) $25\text{kg}/\text{m}^2$ とする。
- 高血圧症の診断は外来受診時に安静時血圧を測定し、2回以上の受診において収縮期血圧 130mmHg または拡張期血圧 80mmHg を認めることとする。降圧薬服用中の患者では、通常どおりの投薬下で測定を行う。
- いずれの場合も主治医の判断において、適切な栄養療法および運動療法が行われている症例を対象とする。

OSAの診断基準

OSAの診断基準は、1)眠気などの自覚症状を有し、かつ無呼吸の半数以上が閉塞型で睡眠1時間当たりの無呼吸低呼吸指数(Apnea and hypopnea index=AHI) 5、2)症状の有無に関係なくAHI 15のいずれかを満たすこととする。CPAP

療法の適応は AHI 20、口腔内装具療法の適応は自覚症状を有し AHI 5 とし、いずれも患者の同意のもと社会保険適応の適応範囲内で行う。

4. 介入方法

介入対象

- ✚ 京都大学附属病院および共同研究施設を受診中の通常のポリソムノグラフィーにて診断された OSA の患者のなかから対象症例を選択する。

介入内容

- ✚ 上記介入対象患者を無作為に防風通聖散群と大柴胡湯群に割り付ける。口腔内装置具使用患者は、全例を防風通聖散群とする。

介入回数

- ✚ 検査目的の介入は投与開始前、投与中(1,3 ヶ月)および 6 ヶ月間の投与終了後の受診時で合わせて 4 回である。治療介入は 6 ヶ月間連日の内服を要する。

5. 観察・検査項目

患者背景の調査

腹部単純 CT

- ✚ 肥満(BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$)患者における脂肪肝の評価目的として、保険診療の範囲内で腹部単純 CT を施行する。この画像を使用して内臓脂肪量を評価する。

血液検査

- ✚ 外来受診の際に空腹時採血を行う。
- ✚ 血球数、高感度 CRP、糖脂質代謝マーカー(血糖、HbA1c、総コレス

テロール、HDL、LDL、中性脂肪など)、生化学検査(腎機能、肝機能、電解質など)。

血管内皮機能検査(End-PAT)：京都大学でのみ施行。

6. 解析の概要

主要評価項目を体重の変化とする。副次評価項目として 1) 血圧 2) 内臓脂肪量とする。

上記評価項目に関して、薬剤投与前後の変化を検討する。併せて防風通聖散群と大柴胡湯群の両群での効果差を検証する。

2) 臨床研究データの解釈を補助する京都大学でのみで施行する細胞実験

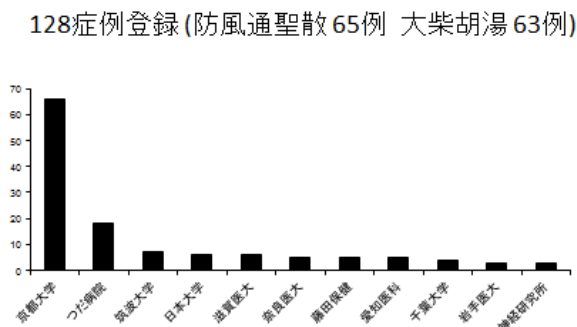
同意の得られた一部患者において、投与前の末梢血 20ml を採取し、そこから単核球を分離し、当講座の所有する低酸素曝露装置を用いて OSA に類似した間欠的低酸素条件に曝露する。防風通聖散または大柴胡湯による前処置の有無で、細胞の反応を比較する。転写因子(NF- κ B、HIF-1)、酸化ストレス物質チオレドキシンを測定して、薬剤効用のメカニズムの解析を行う。

C. 研究結果

本研究は 2010 年 8 月に UMIN 臨床試験登録システムに登録され (UMIN 臨床試験登録番号 UMIN000003981) 同年 9 月に京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会により承認され、開始された。各分担研究施設におい

ても該当する倫理委員会の承認を経て開始された。2012年5月末を以て新規症例の登録を終了し、CPAP症例128例・口腔内装置症例20例が登録された。施設別の登録症例数を図1に示す。

図1. 施設別症例集積状況 (CPAP症例)



1) CPAP 症例での結果

CPAP128症例のうち63例が大柴胡湯群に65例が防風通聖散群に割り付けされた。そのうち大柴胡湯群54例・防風通聖散群52例が半年間の内服期間を終了し解析対象となった。症例のフローチャートを図2に示す。大柴胡湯群・防風通聖散群の2群において内服開始前のBMIや血圧などに有意な差は見られなかった。解析対象となった症例の臨床背景を表1に示す。

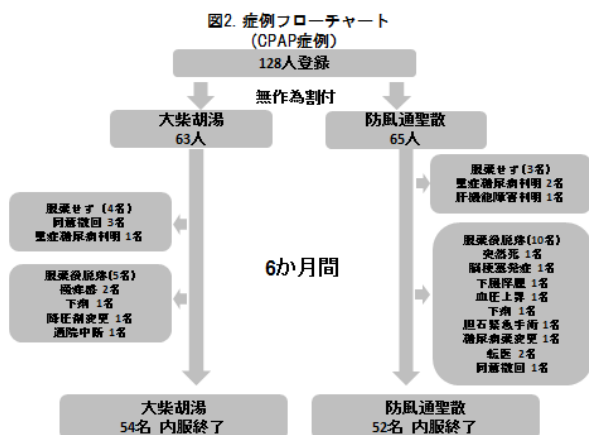
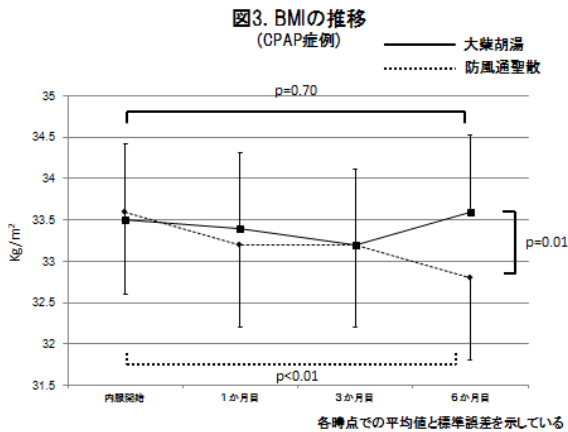


表1. CPAP 症例の臨床背景

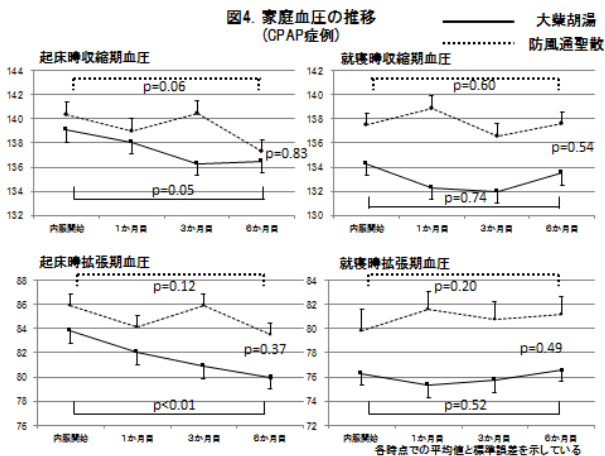
	大柴胡湯 (n=54)	防風通聖散 (n=52)	p
性別 (M/F)	48/6	45/7	0.78
年齢 (yr)	55.5 ± 11.7	53.7 ± 10.7	0.41
降圧剤服用あり n(%)	44 (81.5)	36 (69.2)	0.18
血糖降下薬服用あり n(%)	7 (13.0)	7 (13.5)	1.00
高脂血症薬服用あり n(%)	16 (29.6)	15 (28.9)	1.00
喫煙 (never/ex/current) ,n	5/28/21	11/19/22	0.14
CPAP 開始からの期間 (m)	49.1 ± 36.0	50.2 ± 30.9	0.87
OSA 診断時の AHI /hr	51.0 ± 23.7	57.0 ± 23.6	0.26
身長 (m)	1.66 ± 0.08	1.68 ± 0.08	0.25
体重 (kg)	93.4 ± 21.7	95.2 ± 18.3	0.64
BMI (kg/m ²)	33.5 ± 7.6	33.6 ± 5.8	0.96
腹部周囲径 (cm)	107.3 ± 14.1	108.0 ± 11.9	0.78
家庭早朝収縮期血圧 (mmHg)	139.1 ± 13.0	140.4 ± 12.6	0.61
家庭早朝拡張期血圧 (mmHg)	83.8 ± 9.9	85.9 ± 10.1	0.30
家庭就寝前収縮期血圧 (mmHg)	134.3 ± 11.4	137.5 ± 13.3	0.18
家庭就寝前拡張期血圧 (mmHg)	76.3 ± 8.9	79.8 ± 15.3	0.15

CPAP: Continuous positive airway pressure(持続陽圧気道療法)
OSA: Obstructive Sleep Apnea (閉塞性睡眠時無呼吸)
BMI: Body Mass Index(肥満度指数)

半年間の服薬内服後において、大柴胡湯群ではBMIに変化がなかった(内服前:33.5 ± 7.6 kg/m², 6か月後: 33.6 ± 7.5 kg/m², p=0.70)のに対し防風通聖散群では有意な減少(内服前:33.6 ± 5.8 kg/m², 6か月後: 32.8 ± 7.5 kg/m², p<0.01)が見られた。半年間の変化を2群間で比較すると、防風通聖散群の方でBMIが有意に減少していた。(p=0.01)半年間のBMIの推移を図3に示す。

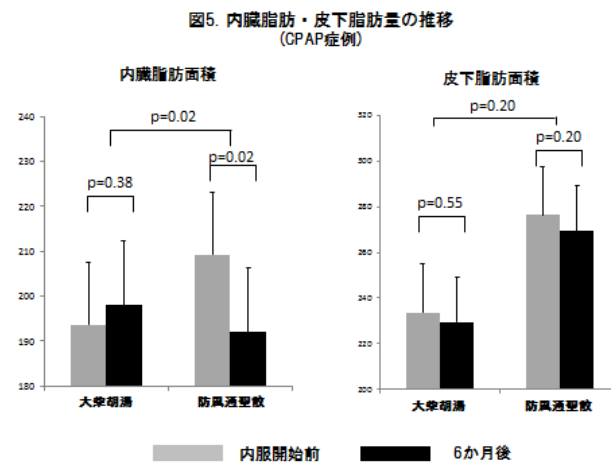


家庭血圧の変化については、起床時拡張期血圧で大柴胡湯群において有意な低下が見られた。(内服前:85.9±9.9mmHg, 6か月後:83.5±10.4mmHg, $p<0.01$) 両群における起床時収縮期・拡張期血圧および防風通聖散群における起床時収縮時血圧では、両群で低下する傾向が見られたが統計学的な有意差には達しなかった。両薬剤の差について有意差は認めなかった。(図4)



両群 106 症例中 83 例(大柴胡湯群 41 例 防風通聖散群 42 例)で患者の同意を得て、半年間の内服前後にて腹部 CT で内臓脂肪量の変化が評価された。腹部 CT を撮影された症例群と撮影されなかった症例群の間では、性別・年齢・BMI・血圧などの臨床背景に有意差は認められなかった。内臓脂

肪量は防風通聖散群で半年間の経過で有意な減少が見られ(内服前:209.3±76.0 cm², 6か月後:192.0±80.4 cm², $p=0.02$)、大柴胡湯群(内服前:193.6±102.0 cm², 6か月後:198.0±102.3 cm², $p=0.38$)と比較しても有意な差を認めた($p=0.02$)。皮下脂肪量については両群において有意な変化は見られなかった。(図5)



2) 口腔内装置症例での結果

口腔内装置症例には 20 例が登録され 19 例が半年間の内服期間を終了した。症例登録は全例京都医療センターにて行われた。1 例では内服開始後に本人の希望により内服継続中止となり脱落症例となった。内服を終了した 19 症例の臨床背景を表 2 に示す。防風通聖散の半年間の内服において BMI は 28.5 ± 3.0 kg/m² から 27.7 ± 3.0 kg/m² へと有意に減少していた。($p<0.01$) (図6) 家庭血圧においては起床時の収縮期・拡張期共に低下する傾向が見られたが、統計学的な有意差を示すには至らなかった。(図7)

表 2. 口腔内装置症例の臨床背景

防風通聖散内服 (n=19)	
性別 (M/F)	18/1
年齢 (yr)	61.1 ± 13.2
降圧剤服用あり n(%)	11(57.9)
血糖降下薬服用あり n(%)	2 (10.5)
高脂血症薬服用あり n(%)	9 (47.4)
喫煙 (never/ex/current) ,n	5/14/0
CPAP 開始からの期間 (m)	14.8±12.0
OSA 診断時の AHI /hr	29.1±13.2
身長 (m)	1.68±0.08
体重 (kg)	95.2±18.3
BMI (kg/m ²)	28.5±3.0
腹部周囲径 (cm)	100.3±7.8
家庭早朝収縮期血圧 (mmHg)	146.1±13.6
家庭早朝拡張期血圧 (mmHg)	86.7±12.0
家庭就寝前収縮期血圧 (mmHg)	141.5±15.2
家庭就寝前拡張期血圧 (mmHg)	81.1±13.8

CPAP: Continuous positive airway pressure(持続陽圧気道療法)
OSA: Obstructive Sleep Apnea (閉塞性睡眠時無呼吸)
BMI: Body Mass Index(肥満度指数)

図6. BMIの推移
(口腔内装置症例: 防風通聖散内服)

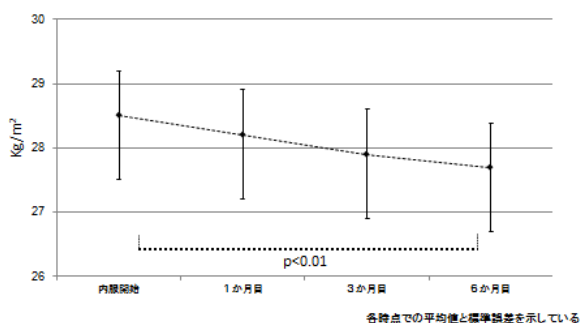
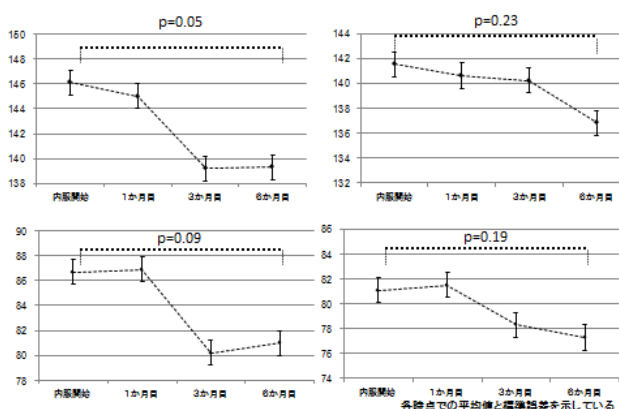


図7. 家庭血圧の推移
(口腔内装置症例: 防風通聖散内服)



また、本邦都会の一般成人男子 275 名(平均年齢 44±8)での脂質代謝の検討で、血清中性脂肪値には睡眠呼吸障害指数が総コレステロール値には睡眠時間が有意に関連していた。睡眠時無呼吸の診断、測定法に関する研究、体格、体位、自然経過に関する研究、上気道と呼吸イベントおよびバイオマーカーと病態生理に関する研究が行われ新知見が得られた(各分担報告参照)。班会議を 1 回行い共同研究の経過と分担研究者の各個研究の報告が行われた(資料 1)。

D. 考察

CPAP 症例では防風通聖散を内服した群において、半年間で有意に BMI および内臓脂肪量が減少しており、大柴胡湯を内服した群と比較してもその効果には有意な差が認められた。家庭血圧に関しては、両薬剤ともに起床時の収縮期・拡張期血圧を低下させる傾向を認めたが統計学的な有意差を示すには至らなかった。血圧における両薬剤の効果の差は認められなかった。

大柴胡湯群 3 例・防風通聖散群 3 例において副作用とみられる症状が出現し、投薬

中止となった。防風通聖散群では突然死 1 例・脳梗塞発症 1 例が発生したが同剤との因果関係は不明である。両薬剤の副作用の頻度等については、未だ詳細な報告はなく今後も検証が必要であると考えられる。

防風通聖散に含まれる麻黄はエフェドリンを多く含み、また同剤に含まれる甘草、荊芥、連翹には強力なホスフォジエステラーゼ阻害作用があると報告されており、前者は交感神経終末からノルアドレナリン放出を増強し褐色脂肪細胞のアドレナリン受容体を活性化し、後者はノルアドレナリンの効果を持続させる働きがあるため全身代謝が亢進し、肥満を軽減させる効果があるとされている。一方、大柴胡湯に含まれる黄芩はフリーラジカルを産む脂質過酸化反応を阻止し、半夏は脂質の小腸での吸収を抑え中性脂肪の合成を阻止し高脂血症、ひいては動脈硬化病変の形成を抑える薬理作用が動物実験において報告されており、また多くフラボノイドが含み全身の酸化ストレスを軽減すると報告されていることから抗肥満作用や降圧作用をもたらす可能性はあるとされてきた。

しかし、これらの効能を実際の臨床において検証した報告は極めて少なく、本研究の結果は和漢薬の効能を実証した貴重なエビデンスとなると考える。今後は、両薬剤のメタボリックシンドロームの他の構成要素であるインスリン抵抗性や高脂血症に対する効果の検証、また OSA を合併していない肥満患者にても同様の効果が期待できるか否かの検証が必要であると考えられる。

また、各個研究からは脂質代謝には睡眠

呼吸障害と睡眠時間のいずれもが関与していることが明らかになるとともに、睡眠時無呼吸の多方面からの研究の必要性が示唆された。

E. 結論

OSA 治療中の高血圧・肥満が残存する患者において、防風通聖散は半年間の内服において有意な減量効果をもたらした効果的な抗肥満薬となる可能性が示された。また、各個研究からは脂質代謝には睡眠呼吸障害と睡眠時間のいずれもが関与していることが明らかになるとともに、睡眠時無呼吸の多方面からの研究の必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

巻末「平成 24 年度研究成果の刊行に関する一覧表」に記載。

2. 学会発表

- 1) Chin K, Chihara Y, Aritake K, Harada Y, Azuma M, Toyama Y, Murase K, Aihara K, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Hayaishi O, Urade Y. A Possible Specific Urine Biomarker For Severe Obstructive Sleep Apnea And Cardiovascular Diseases-Lipocalin-Type Prostaglandin D Synthase (L-PGDS). American Thoracic Society

- International Conference, San Francisco, USA, 2012.5.20.
- 2) Toyama Y, Kadotani H, Takegami M, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Oga T, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Chin K. Effects Of Sleep Duration And Obstructive Sleep Apnea On Serum Lipid Profile Of Working-age Males In Japan. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, USA, 2012.5.20.
- 3) Aihara K, Handa T, Nagai S, Tanizawa K, Ikezoe K, Chihara Y, Harada Y, Yoshimura C, Oga T, Uno K, Chin K, Mishima M. Impaired endothelial function in patients with pulmonary fibrosis. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, USA, 2012.5.22.
- 4) Chin K, Harada Y, Oga T, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Tanizawa K, Chihara Y, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Mishima M. Visceral Fat Accumulation in Subjects with Non-to-moderate and Severe Obstructive Sleep Apnea. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, USA, 2012.5.23.
- 5) Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Aihara K, Ikezoe K, Taguchi Y, Hatta K, Oga T, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M. Prognostic values of radiological patterns and disease extent on high-resolution computed tomography in myositis-associated interstitial lung disease. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, USA, 2012.5.23.
- 6) Chihara Y, Imabayashi T, Date K, Koyama Y, Tamiya N, Takemura Y, Ueda M, Arimoto T, Iwasaki Y. Case Report: Fluoroscopy-Guided Barium Marking For Localizing Small Pulmonary Lesions Before Video-Assisted Thoracic Surgery. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, USA, 2012.5.23.
- 7) 陳和夫: 睡眠時無呼吸の病態と治療効果 日本内科学会第 46 回近畿支部生涯教育講演会 大阪市 2012 年 6 月 17 日
- 8) 陳和夫: 呼吸イベント判定と臨床医学の実際 シンポジウム 1 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012 年 6 月 28 日
- 9) 小賀徹、相原顕作、茆原雄一、原田有香、吉村力、人見健文、三嶋理晃、陳和夫 : 閉塞型睡眠時無呼吸における全身性炎症と気道炎症の検討 一般演題 5 睡眠呼吸障害 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012. 6. 28
- 10) 村瀬公彦、赤柴恒人、巽浩一郎、井上雄二、佐藤誠、櫻井滋、榊原博樹、塩見利明、木村弘、宮崎総一郎、津田徹、別所

- 和久、吉田和也、外山善朗、陳和夫：肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012. 6. 28
- 11) 上田和幸、原田有香、小賀徹、人見健文、吉村力、山西裕子、薄田奈津子、松浦伸子、陳和夫：パルスオキシメーターとアクチグラムの併用によって求めた RDI と AHI の関係 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012. 6. 28
- 12) Harada Y, Oga T, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Chihara Y, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Visceral fat in non-to-moderate and severe obstructive sleep apnoea. European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, 2012.9.4.
- 13) Chihara Y, Tsuboi T, Hitomi T, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Aihara K, Tnizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Ymamamoto K, Mishima M, Chin K. Flexible positive airway pressure improves treatment adherence compared with auto-adjusting PAP. European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, 2012.9.4.
- 14) 陳和夫：肥満症と睡眠時無呼吸 第 33 回日本肥満学会 教育講演 京都市 2012 年 10 月 12 日
- 15) Chin K. Associations between lifestyle-related diseases, sleep apnea and sleep duration. The 8th International Symposium on Respiratory Diseases & ATS in China Forum 2012, Shanghai, China, 2012.11.8.
- 16) Chin K, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Akashiba T, Tatsumi K, Inoue Y, Satoh M, Sakurai S, Sakakibara H, Shiomi T, Kimura H, Miyazaki S, Tsuda T, Bessho K, Yoshida K, Ueshima K, Akamizu T, Kadotani H, Hoshino Y, Oga T. The comparison of the effect of two Chinese herbal medicines (Bofu-tsusho-san and Dai-saiko-to) on metabolic disorders in obstructive sleep apnea patients with sustained obesity and hypertension following CPAP treatment. The 17th Congress of the Asian Pacific Society Respirology 2012, Hong Kong, China, 2012.12.16.
- 17) 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 花巻市 2012.3.14
- 18) 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 神戸市 2012.4.21
- 19) 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

- 20)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 横浜市 2012.6.28
- 21)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 回日本睡眠学会的 学術集会 横浜市 2012.6.28
- 22)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 回日本睡眠学会的学術 集会 横浜市 2012.6.29
- 23)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 盛岡市 2012.9.6
- 24)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 盛岡市 2012.9.7

- 25)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 盛岡市 2012.9.7
- 26)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
- 27)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: 41-51, 2012
- 28)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: 61-65, 2012
- 29)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: 831-837, 201
- 30) 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: 63-69, 2012
- 31) 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: 54-58, 2012
- 32) 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: 450-455, 2012
- 33) 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: 865-869, 2012
- 34) 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: 548-555, 2012
- 35) 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: 1190-1193, 2012
- 36) 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群 人工呼吸 29: 44-49, 2012
- 37) 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
- 38) 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: 1243-1248, 2012
- 39) 佐藤誠 : 睡眠時無呼吸症候群と2型糖尿病 糖尿病学の進歩. 2012. 3
- 40) M.Satoh. Effect of Nasal Airway Stent (NAS) on Obstructive Sleep Apnea. ATS2012 .2012・5 米国. San Francisco
- 41) 佐藤誠 : シンポジウム 2 : 睡眠呼吸障害と上気道 ~ 睡眠中の上気道と呼吸調節における進歩 : 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) に対する新たな治療 Nasal Airway Stent(NAS)と collapsible tube model. 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012・6
- 42) 佐藤誠 : シンポジウム 20 : 2007 年 AASM による睡眠および随伴イベントの判定マニュアル導入について : 「臨床 PSG 判定基準ワークグループ報告」呼吸ルール 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012・6
- 43) 緒形ひとみ, 矢島克彦, 萱場桃子, 瀬谷友美, 清野健, 徳山薫平, 佐藤誠 : 周波数解析を用いた睡眠段階と睡眠時エネルギー消費量に関する基礎的検討 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012・6
- 44) 萱場桃子, 岩山海渡, 緒形ひとみ, 瀬谷友美, 徳山薫平, 佐藤誠 : 就寝前の短波長光曝露が睡眠と代謝に及ぼす影響 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012・6
- 45) 矢島克彦, 瀬谷友美, 日比壮信, 中島雄, 播さや香, 清野健, 徳山薫平, 佐藤誠, 緒形ひとみ : 異なる栄養素組成の食事が睡眠の質とエネルギー代謝に与える影響 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012・6
- 46) 高野健太, 相原治幸, 伊藤瑠美, 北村英之, 成井浩司, 佐藤誠, 佐藤鮎美 : 複数の科で診察を受けている CPAP 治療を

- 実施している患者の受診率の比較 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012・6
- 47) 相原治幸、伊藤瑠美、高野健太、北村英之、成井浩司、佐藤誠、佐藤鮎美：当院における患者背景の違いによる ASV 治療継続への影響 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012・6
- 48) 井上雄一：生活習慣病を視野に入れた不眠治療ストラテジー 第 53 回日本神経学会学術大会 東京 2012.5.23
- 49) 井上雄一：睡眠障害の診断と治療計画 第 108 回日本精神神経学会学術総会 札幌市 2012.5.24
- 50) 井上雄一：日中の眠気と医療連携 第 85 回日本産業衛生学会, 名古屋 2012.5.31
- 51) 高江洲義和、鍵村達夫、井上雄一、飯森眞喜雄：パニック障害と閉塞性睡眠時無呼吸症候群合併例における鼻腔持続陽圧呼吸療法のパニック症状に対する効果 第 169 回東京医科大学医学会総会 東京 2012.6.2
- 52) 井上雄一：不眠・睡眠不足と心不全 第 48 回日本循環器病予防学会 東京 2012.6.15
- 53) 井上雄一：レストレスレッグス症候群の臨床 第 7 回城北睡眠障害研究会 東京 2012.6.15
- 54) 井上雄一、笹井妙子：レム睡眠行動障害 第 27 回日本老年精神医学会 大宮 2012.6.21
- 55) 井上雄一：不眠治療のゴールは何か？ 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012.6.28-30
- 56) 井上雄一：高齢期の睡眠時無呼吸症候群の臨床的意義と対応 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012.6.28-30
- 57) 中村真樹、井上雄一：過眠症の画像研究 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012.6.28-30
- 58) 古舘直典、駒田陽子、井上雄一：小児 RLS 患者の臨床特性に関する検討 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012.6.28-30
- 59) 井上雄一：終末期腎障害と restless legs syndrome 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012.6.28-30
- 60) 西田慎吾、中村真樹、伊藤永喜、植木洋一郎、菅野芽里、林田健一、井上雄一：メラトニン受容体アゴニスト ramelteon の睡眠相後退症候群 (DSPS) における有効性と治療反応性規定要因に関する研究 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012.6.28-30
- 61) 井上雄一：閉塞性睡眠時無呼吸症候群の残遺眠気へのアプローチ 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012.6.28-30
- 62) 對木悟、志賀寿三、岡島義、井上雄一：避難所における Tongue Stabilizing Device を用いたいびき対策 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 横浜市 2012.6.28-30
- 63) 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 横浜市 2012.6.28-30
- 64) 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 横浜市 2012.6.28-30
- 65)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 横浜市 2012.6.28-30
- 66)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 横浜市 2012.6.28-30
- 67)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
横浜市 2012.6.28-30
- 68)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 横浜市
2012.6.28-30
- 69)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 横浜市
2012.6.28-30
- 70)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 横浜市
2012.6.28-30
- 71)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 横浜市
2012.6.28-30
- 72)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 横浜市 2012.6.28-30
- 73)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 横浜市
2012.6.28-30
- 74)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 横浜市 2012.6.28-30
- 75)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 横浜市
2012.6.28-30
- 76)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 横浜市 2012.6.28-30
- 77)Inoue Y：Sleep research networks21st
Congress of the European Sleep
Research Society, Paris 2012.9.4
- 78)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 2012.9.4
- 79) Inoue Y, Komada Y, Furudate N : Clinical characteristics of restless legs syndrome in children 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.9.4
- 80) 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 2012.09.4
- 81) 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 2012.9.4
- 82) 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
- 83) Inoue Y : Narcolepsy treatment; an update Asian narcolepsy forum 2012, Hong Kong 2012.10.19
- 84) 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
- 85) 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
- 86) Fujita Y, Yamauchi M, Yoshikawa M, Kimura H. Breathing Irregularity during Wakefulness Associates with Daytime Sleepiness in OSAS. American Thoracic Society International Conference, 2012
- 87) 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
- 88) 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
- 89) 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 神戸市 2012
- 90) 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 神戸市 2012

- 91) 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 神戸市 2012
- 92) 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 神戸市 2012
- 93) 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 神戸市 2012
- 94) 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 神戸市 2012
- 95) 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 神戸市 2012
- 96) 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 神戸市 2012
- 97) 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 神戸市 2012
- 98) 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 神戸市 2012
- 99) 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の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 神戸市 2012
- 100) 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 神戸市 2012
- 101) 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 神戸市 2012
- 102) 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 神戸市 2012
- 103) 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 神戸市 2012
- 104) 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 神戸市 2012
- 105) 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 神戸市 2012
- 106) 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 神戸市 2012
- 107) 三重野ゆうき、林正道、榊原博樹、他：睡眠時無呼吸症候群の終夜ポリグラフでの性差に関する検討 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 神戸市 2012.4.21
- 108) 三重野ゆうき、林正道、榊原博樹、他：在宅持続陽圧呼吸療法が有効であったチェーンストークス呼吸症候群の 3 例 第 101 回ニコン呼吸器学会当会地方学会 名古屋市 2012.6.24
- 109) 舩橋友美、竹島健、若崎久生、西理宏、玉川えり、山岡博之、宮本和佳、古川安志、稲葉秀文、佐々木秀行、赤水尚史：チアマゾール使用中にぶどう膜炎を来した HTLV-1 陽性 Basedow 病の一例 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012. 11. 29 1
- 110) 竹島健、原田沙耶、舩橋友美、玉川えり、山岡博之、宮本和佳、古川安志、稲葉秀文、若崎久生、西理宏、赤水尚史：バセドウ病治療経過中に褐色細胞腫クリーゼを来した 1 例 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012. 11. 29 1
- 111) 稲葉秀文、竹島健、古川安志、舩橋友美、玉川えり、山岡博之、宮本和佳、太田敬之、若崎久生、西理宏、赤水尚史：妊娠に伴う甲状腺中毒症に関する検討 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012. 11. 29 1
- 112) 宮本和佳、舩橋友美、玉川えり、竹島健、早川隆洋、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、西理宏、佐々木秀行、赤水尚史：橋本病と木村病に外眼筋腫大と眼瞼腫脹を合併し高 IgG4 血症を呈した一例 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012. 11. 29 1
- 113) 古川安志、松野正平、玉川えり、

- 竹島健、宮本和佳、稲葉秀文、若崎久生、古田浩人、西理宏、佐々木秀行、赤水尚史：甲状腺眼症の合併が疑われた多中心性キャスルマン病の一例 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012. 11. 29 1
- 114) 赤水尚史：シンポジウム 2 バセドウ病外科治療の変遷「特別発言」 第 45 回日本甲状腺外科学会学術集会 横浜市 2012. 10. 4 5
- 115) 石橋達也、稲葉秀文、田中宏典、古川安志、太田敬之、若崎久生、古田浩人、西理宏、佐々木秀行、赤水尚史：多発性嚢胞腎の経過中に DIHS を来たし、続いて 1 型糖尿病と橋本病を発症した一例 第 85 回日本内分泌学会学術総会 名古屋市 2012. 4. 19 21
- 116) Takashi Akamizu, Tetsurou Satoh, Osamu Isozaki, Atsushi Suzuki, Shu Wakino, Tadao Iburi, Kumiko Tsuboi, Tsuyoshi Monden, Tsuyoshi Kouki, Naotetsu Kanamoto, Hajime Otani, Satoshi Teramukai, Masatomo Mori : Novel Diagnostic Criteria and Clinico-Epidemiological Features of Thyroid Storm Based on a Japanese Nationwide Survey. Takashi Akamizu, Tetsurou Satoh, Osamu Isozaki, Atsushi Suzuki, Shu Wakino, Tadao Iburi, Kumiko Tsuboi, Tsuyoshi Monden, Tsuyoshi Kouki, Naotetsu Kanamoto, Hajime Otani, Satoshi Teramukai, Masatomo Mori : Novel Diagnostic Criteria and Clinico-Epidemiological Features of Thyroid Storm Based on a Japanese Nationwide Survey . ENDO 2012: The 94th Annual Meeting & Expo June 23-26, 2012 Houston , USA
- 117) T. Akamizu, N. Sakura, Y. Shigematsu, G. Tajima, A. Ohtake, H. Hosoda, H. Iwakura, H. Ariyasu, K. Kangawa : Plasma ghrelin levels appeared to be elevated in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II: Evidence for that acyl-CoA is the substrate for ghrelin acylation . 15th International & 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012) May 5-9, 2012 Florence, Italy
- 118) 有安宏之、岩倉浩、寒川賢治、中尾一和、赤水尚史：全身性強皮症患者における消化管障害に対するグレリンの臨床効果に関するクロスオーバー試験 第 85 回日本内分泌学会学術総会 名古屋市 2012. 4. 19 21
- 119) 稲葉秀文、赤水尚史、Leslie J De Groot : シンポジウム 2 自己免疫機序と内分泌代謝疾患「バセドウ病の免疫学的成因解析と新規治療法開発」 第 85 回日本内分泌学会学術総会 名古屋市 2012. 4. 19 21
- 120) 有安宏之、岩倉浩、村山敏典、湯川尚一郎、吉村健一、横出正之、三森経世、中尾一和、寒川賢治、赤水尚史：全身性強皮症患者における消化管障害に

- 対するグレリンの臨床効果に関するクロスオーバー試験 第 109 回日本内科学会講演会 京都市 2012. 4. 13 15
- 121) 磯部悠、家森正志、喜早ほのか、田村佳代、高橋克、別所和久：顎変形症患者におけるセファロメトリーによる形態学的評価と中枢気道抵抗の関係についての横断的研究 第 22 回日本顎変形症学会総会 福岡市 2012. 6. 18-19
- 122) 喜早ほのか、家森正志、小林友里恵、磯部悠、田村佳代、高橋克、別所和久：顎変形症患者における術前の顎顔面形態と中枢気道抵抗に関する検討 第 43 回 日本口腔外科学会近畿地方会 大阪市 2012. 6. 23
- 123) 家森正志，磯部悠，喜早ほのか，田村佳代，高橋克，別所和久：Ricketts 法による形態学的評価と中枢気道抵抗の関係について～顎変形症患者における横断的研究～ 日本睡眠学会定期学術集会 横浜市 2012. 6. 28
- 124) 家森正志、三島清香、喜早ほのか、田村佳代、高橋克、小賀徹、外山善朗、東正徳、原田有香、陳和夫、別所和久：顎変形症患者における咽頭気道形態と中枢気道抵抗に関する検討—CT と中枢気道抵抗によるパイロット研究— OHOK Study 平成 24 年度総会 京都市 2012. 12. 7
- 125) Yoshida K. Glycated hemoglobin improvement by oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome patients with diabetes mellitus. 10th World Conference on Sleep Apnea. Roma, 2012. 8. 27-9. 1
- 126) Yoshida K. Functional brain imaging in response to oral and cognitive tasks assessed by near-infrared spectroscopy in obstructive sleep apnea syndrome. 10th World Conference on Sleep Apnea. Roma, 2012. 8. 27-9.1
- 127) 吉田和也、福原紫津子、小川卓二、大野純、兵行忠 睡眠時無呼吸症候群の口腔内装置治療が高血圧と HbA1c に及ぼす影響 第 57 回日本口腔外科学会総会・学術大会 横浜市 2012. 10. 19 - 21

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

平成 24 年度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

**『肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する
防風通聖散及び大柴胡湯治療効果の比較』班
(OHOK Study)**

平成 24 年度総会 プログラム

日時：平成 24 年 12 月 7 日 (金) 総会 13:30 ~ 16:18
反省会 17:00 ~ 18:30

場所：メルパルク京都 (JR 京都駅前・烏丸中央改札口から東へ徒歩 1 分)
京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町 676 - 13

総会・・・4階 研修室 3 + 4 号室「藤」
反省会・・・2階 「円山」

電話：075 - 352 - 7440 (代表)



ご発表は PC プロジェクターにてお願い致します。発表原稿は、Windows 版 PowerPoint(5 ~ 6 枚程度)で作成の上、CD あるいは USB に保存してご持参ください。当日使用する PC は、WindowsXP、PowerPoint2007 です。

ご発表は、1 施設あたり討論を含め 7 ~ 9 分以内とします。

OHOK Study 事務局
研究代表者：陳和夫
実務担当者：村瀬公彦、都木友子、木村直子、田村聡子

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座
TEL:075-751-3852 FAX:075-751-3854
E-mail: himank@kuhp.kyoto-u.ac.jp

**「肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び
大柴胡湯治療効果の比較」**

平成 24 年度総会 プログラム

- I. 研究代表者挨拶 (13:30~13:35)
京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座 陳和夫
- II. 班全体の進捗状況・割り付けの詳細 (13:35~13:50)
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座 村瀬公彦
同呼吸管理睡眠制御学講座 陳和夫
同 EBM 研究センター 上嶋健治
- III. 事務連絡 (13:50~14:00)
- IV. 各施設からの研究報告
- 座長 奈良県立医科大学
内科学第二講座
吉川雅則
(14:00~14:27)
1. グレリン分泌調節機構に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・P.5
和歌山県立医科大学内科学第一講座 赤水尚史
2. 睡眠時無呼吸症候群患者の食習慣と咀嚼の特徴・・・・・・・・・・P.6
国立病院機構京都医療センター歯科口腔外科 吉田和也
3. レム関連睡眠時無呼吸に対する体位の影響・・・・・・・・・・P.7
滋賀医科大学睡眠学講座 北村拓朗

座長 滋賀医科大学睡眠学講座
宮崎総一郎
(14:27~14:54)

4. 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断の有用性について
の検討 P.8
千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 塚原真範
5. 顎変形症患者における咽頭気道形態と中枢気道抵抗に関する検討
CTと中枢気道抵抗によるパイロット研究 P.9
京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学講座口腔外科 家森正志
6. 男性勤労者の睡眠呼吸障害とアデノイド/扁桃肥大の既往 P.10
医療法人 SRA とくしげ呼吸器クリニック 榊原博樹

~ コーヒーブレイク (14:54~15:10) ~

座長 医療法人 SRA とくしげ呼吸器クリニック
榊原博樹
(15:10~15:37)

7. 体格に関する指標と AHI および SpO₂ - 性別と年齢を考慮すると P.11
愛知医科大学病院睡眠科睡眠医療センター 篠邊龍二郎
8. 異なる2つの低呼吸判定法による AHI の比較検討 P.12
筑波大学睡眠医学寄附講座 佐藤誠
9. 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 P.13
公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター 井上雄一

座長 公益財団法人神経研究所
附属睡眠学センター
井上雄一
(15:37~15:55)

10. 深睡眠が性腺機能制御に及ぼす影響
- 睡眠時無呼吸症候群における血漿 kisspeptin 濃度の検討 - P.14
岩手医科大学医学部睡眠医療学科 西島嗣生

11. 尿中リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) と
重症閉塞型睡眠時無呼吸の関連・・・・・・・・・・・・・・・・ P.15
大津赤十字病院 茆原雄一

座長 筑波大学睡眠医学寄附講座
佐藤誠
(15:55~16:13)

12. 覚醒から入眠に伴う換気量変化と睡眠呼吸障害イベント分布との
関連について・・・・・・・・・・・・・・・・ P.16
奈良県立医科大学内科学第二講座 山内基雄

13. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)における喫煙と高血圧との関連・・・・・・・・ P.17
日本大学医学部睡眠学分野 赤柴恒人

. 閉会の辞

(16:13~16:18)
京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座 陳和夫

反省会

(17:00~18:30)
2階「円山」にて

1. グレリン分泌調節機構に関する研究

和歌山県立医科大学内科学第一講座¹、京都大学附属病院探索医療センター²

赤水尚史^{1, 2}、有安宏之²、岩倉浩²

【目的】睡眠時無呼吸症候群において、グレリンを含めた種々のホルモンや神経伝達物質が変動することが知られており、その病態との関連が興味を持たれている。一方、グレリン分泌が種々の栄養素、ホルモン、神経伝達物質などによって影響を受ける事が *in vivo* を中心に知られている。しかしながら、それらの影響が直接作用か間接作用かは不明であり、分子レベルでの調節機構はほとんどなされていない。その大きな理由の一つは有用なグレリン分泌細胞が不在であることにある。そこで我々は、グレリン分泌細胞株を樹立し、同細胞株を用いてグレリン分泌調節機構を分子レベルで解析することとした。

【方法】まず、グレリン遺伝子プロモーターを有する SV40-T 抗原トランスジェニックマウスを作成し、胃由来のグレリン分泌細胞株を樹立した。次に、その細胞株を用いて種々のホルモンや神経伝達物質によるグレリン分泌調節機構を検討した。

【結果】インスリンとソマトスタチンはグレリン分泌を抑制し、オキシトシンとバソプレッシンは同分泌を刺激した。同細胞にはオキシトシン受容体しか存在せず、バソプレッシンの作用はオキシトシン受容体を介した交叉反応と考えられた。また、ドーパミン、エピネフリン、ノルエピネフリンもまたグレリン分泌を増加した。ドーパミンに関しては、D1a と D2 に対する受容体が存在していた。D1 アゴニストは刺激作用を示したが、D2、D3 アゴニストは作用を示さないことから D1a 受容体を介した作用と推察された。

【考察】グレリン分泌を直接調節するホルモンや神経伝達物質を見いだした。これらの所見は、グレリン分泌調節機構を明らかにするのみならず、グレリンシステムの包括的理解を深めると考えられ、睡眠時無呼吸症候群との関連研究にも有用と期待されよう。

2. 睡眠時無呼吸症候群患者の食習慣と咀嚼の特徴

京都医療センター 歯科口腔外科

吉田和也

【目的】睡眠時無呼吸症候群の発症要因として肥満と小下顎症などの顎顔面形態が重要とされている。肥満および顎顔面形態はともに咀嚼に影響を受けると考えられる。本研究の目的は閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者における食習慣と咀嚼の特徴を分析することである。

【方法】対象はOSAS患者88名(男性70名、女性18名、平均AHI:18.4、平均年齢:52.1歳)とした。食習慣に関するアンケートを行い、睡眠検査のデータ(AHI、酸素飽和度、中途覚醒指数)との関連を重回帰分析にて解析した。同意の得られた症例に対しては、非験食(米飯、ガム)を実際に咀嚼させ、その状況をビデオ撮影し、一口当たりの咀嚼回数、一口の量、咀嚼時間を分析した。

【結果】OSAS患者の重症度と食事の早さは正の相関がみられた。BMIとAHIが高いほど、咀嚼回数が少ない傾向が認められた。早食いの傾向がある非験者ほど、一口当たりの量が多く、咀嚼回数が少なかった。

【考察】食べる速さとBMIには強い正の相関があり、早食いの人ほどBMIが高いことが報告されている。また咀嚼回数が少ない被験者ほどBMIとHbA1cが高いことが確認されている。時間をかけて咀嚼することによって神経ヒスタミンの量が増え、満腹中枢を刺激して少ない食事量で満腹感が得られるとされている。咀嚼指導を行い、咀嚼法を実践することによりBMIが減少したとの報告もあり、OSAS患者に対しても咀嚼指導により減量できる可能性が推測された。

3. レム関連睡眠時無呼吸に対する体位の影響

滋賀医科大学睡眠学講座

北村拓朗、宮崎総一郎、加根村隆

【目的】OSAS において体位依存性とレム関連性ははともに呼吸障害発現の大きな要因であり、OSAS の病態を理解する上で両者の有無を確認することは重要である。レム関連睡眠時無呼吸 (REM related sleep apnea) は一般的に $AHI_{REM}/AHI_{NREM} \geq 2$ (かつ $AHI_{NREM} < 15$) と定義され、その特徴として女性や若年者、呼吸障害の軽症例に多いとの報告があるものの、その詳細な病態生理学的な特徴については不明な点が多い。本研究ではレム関連睡眠時無呼吸の発現に対する睡眠体位の影響を明らかとすることを目的として、以下の調査を行った。

【方法】成人 OSAS 患者 250 名のうち、NREM 期の仰臥位、側臥位、レム期の仰臥位、側臥位の全ての条件で 10 分以上の睡眠が記録された 115 名を対象とした。各条件での AHI を算出し、仰臥位、側臥位における呼吸障害のレム関連性の有無によって対象を次の 4 群に分類し、群間比較を行った。仰臥位、側臥位ともにレム関連性が認められる群 (SLR 群)、仰臥位でのみレム関連性が認められる群 (SR 群)、側臥位でのみレム関連性が認められる群 (LR 群)、仰臥位、側臥位ともにレム関連性の認められない群 (NR 群)。

【結果】1) 各群の割合は、SLR 群 : 6.7%、SR 群 : 21.7%、LR 群 : 14.8%、NR 群 : 56.5% であった。2) SLRR 群、SRR 群は LRR 群、NRR 群に比べ AHI_{total} が有意に低値であった。3) SRR 群では他群に比べ、有意に女性の占める割合が高く、体位依存性が低値であった。

【考察】仰臥位、側臥位それぞれのレム関連性の有無を確認することで、より詳細な OSAS の病態把握が可能となることが示唆された。

4. 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断の有用性についての検討

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

塚原真範、坂尾誠一郎、寺田二郎、巽浩一郎

【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 \geq 5 をカットオフ値とした際に、PSG 検査での AHI \geq 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。

5. 顎変形症患者における咽頭気道形態と中枢気道抵抗に関する検討 CTと中枢気道抵抗によるパイロット研究

京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学講座口腔外科¹、
京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学²、
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学³

家森正志¹、三島清香¹、喜早ほのか¹、田村佳代¹、高橋克¹、小賀徹²、外山善朗³、
東正徳³、原田有香³、陳和夫²、別所和久¹

【目的】これまで当科では顎変形症患者対象として側面頭部X線規格写真（以下セファロ）分析による形態学的因子と機能的因子の一つである中枢気道抵抗の関連について報告してきた。今回われわれは、軟組織の変化をCT3D構築による咽頭容積を計測し、検討を行ったので報告する。

【方法】対象は、2010年3月から2012年2月までの2年間に顎変形症と診断し、閉塞性睡眠時無呼吸障害に関する研究の同意を取得し、顎矯正手術を施行した患者77症例のうち、下顎後方移動を施行した症例で、術前術後にCT撮影を行うことのできた3例を対象とした。方法は、中枢気道抵抗値およびセファロによる咽頭気道断面積の計測とCT3D構築による咽頭気道断面積と体積計測を行った。

【結果】下顎骨の後方移動により、セファロでは咽頭気道はどの症例も狭窄し、咽頭気道断面積も減少した。しかし、CT3D構築による咽頭容積は各々の症例で異なっていた。また中枢気道抵抗は悪化しなかった。

6. 男性勤労者の睡眠呼吸障害とアデノイド/扁桃肥大の既往

医療法人 SRA とくしげ呼吸器クリニック¹、静岡睡眠メディカルクリニック²、藤田保健衛生大学第2教育病院臨床検査部³、藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学^{1,4}、豊和病院看護部⁵、医療法人 SRA たかおかクリニック⁶

榊原博樹^{1,4,6}、松下兼弘²、平田正敏³、三重野ゆうき⁴、林正道⁴、小島重子⁵、佐々木文彦^{1,6}、今泉和良⁴

【背景】小児の睡眠呼吸障害(SDB)の原因の多くはアデノイド/扁桃肥大であるが、適切に治療されないと顎顔面形態の変化を来し、それが成人した後のSDBの原因になる可能性が指摘されている。しかし、そのことを実証した研究成績はほとんどない。

【目的】男性勤労者を対象にして、小児期のアデノイドあるいは/および扁桃肥大とその手術療法の既往の有無が成人のSDBのリスクになるか否かを明らかにする。

【方法】対象は某事業所に勤務する男性職員のほぼ全員(1,128名)。簡易モニター(LS-100, フクダ電子)を用いて在宅でSDBの有無を検査した。「10秒以上の呼吸気流の停止」を無呼吸、「10秒以上持続する4%以上の酸素飽和度の低下+40%以上の呼吸気流の減少」を低呼吸とし、それらの1時間当たりの回数をRDIとして表した。同時に「幼小児期のアデノイドあるいは扁桃肥大の既往の有無」と「その手術療法の既往の有無」を問診票を用いて調査した。それらの既往がRDIが5位上, 15以上, 30以上のSDBのリスクになるか否かをロジスティック回帰分析を用いて検討した。交絡因子としては、年齢とBMIを用いた。

【結果】手術療法をしなかったアデノイド/扁桃肥大の既往はRDIが5以上のSDBのリスクにはならなかった。しかし、RDIが15以上、および30以上のSDBの有意なリスクとなり、その調整オッズ比と95%信頼域は3.14(1.02-9.67, $p=0.046$)、および7.54(1.89-30.16, $p=0.004$)であった。アデノイド/扁桃肥大の既往があっても手術療法の既往をもつ場合はSDBのリスクとならなかった。

【考察】幼小児期の無治療のアデノイド/扁桃肥大は成人の中等症以上のSDBのリスクとなるが、手術療法によりそのリスクを回避できる可能性が示された。アデノイド/扁桃肥大は幼小児期のSDBの原因となるだけでなく、適切に治療しないと成人した後のSDBの誘因となる可能性がある。

7. 体格に関する指標と AHI および SpO₂ - 性別と年齢を考慮すると

愛知医科大学睡眠科

篠邊龍二郎、塩見利明

【背景】睡眠呼吸障害(SDB)の重症度は、とくに CPAP 治療に際して、AHI のみが基準とされており、ESS や SpO₂ の低下などの所見は加味されていないことが多い。一方、AHI と SpO₂ の低下は、BMI が大きくなると漸増するが、高齢になるほど漸減する。また、AHI が同程度の場合でも、SpO₂ が非常に低下する例とそれほど低下しない例をしばしば経験する。これらの肥満や加齢と言った個体差の影響は異なっているはずであるが、SDB の病態を考える上では考慮されていない。

【目的】SDB の重症度を考える上で、PSG 上の各指標において AHI 以外に重視すべき新たな指標がないか否かについて再検討する。

【方法】過去に SDB を疑われ、PSG 検査をされた症例の年齢、性別、BMI、頸周囲径、腹囲、AHI、呼吸イベント持続時間、SpO₂ の底地の平均値(SpO₂ nadir mean; SpO₂nm)などを集計し、改めて、年齢、性別、BMI などと AHI と SpO₂nm との関係性を洗い出した。また、AHI と SpO₂ 低下の程度を加味した指標として、1 時間あたりの低酸素暴露量を基準 SpO₂ と SpO₂nm の差 (SpO₂ 低下量) と AHI を掛け合わせ算出した。

【結果】年齢と AHI の関係では、高齢になるに従い AHI は漸減した。また、年齢と SpO₂nm では、年齢が高齢になると SpO₂nm も漸減する傾向があった。性別では、男性の方が、同じ BMI でも AHI は高値で、SpO₂nm は低値であった。BMI との関係では、BMI が増加すると AHI も SpO₂nm も増大した。つまり、身体に対する影響度には男女差があるが、加齢に伴い漸減し、BMI の増加に伴い漸増する傾向があった。これは所謂、成人の基礎代謝量(BMR)との関係に似ている。AHI は、BMI と良く相関($r^2=0.32$)したが、年齢、性別、身長、体重から算出した BMR とは若干相関($r^2=0.27$)が弱かった。1 時間あたりの低酸素暴露量は、BMI との相関が $r^2=0.33$ に比し、BMR とは $r^2=0.35$ となり、BMR との相関が若干良かった。

【考察】SDB の重症度は、単純に AHI のみで判断せず、低酸素の影響も同時に加味しなければならないと考えられる。たとえば、慢性腎臓病での eGFR のように性別、年齢、体格で標準化したように、AHI の判定にもまた年齢や性別を考慮すべきで、標準化あるいは補正された新しい重症度の指標が必要であると考えられた。

8.異なる2つの低呼吸判定法によるAHIの比較検討

筑波大学睡眠医学寄附講座¹、同睡眠呼吸障害診療科²、日本スリープメディカル³

佐藤誠^{1, 2}、柳原万里子²、腰野結希^{1, 2}、下山久美子²、瀬谷友美²、菜花めぐみ²、内田瑞穂³

【目的】受信者動作特性曲線 (Receiver Operating Characteristic Curve: ROC 曲線) を用いて、本邦の多くの施設で使われていると思われる 1999 年の AASM Task force による診断基準 (いわゆる Chicago Criteria) で判定した AHI と、2007 年の AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events による推奨基準で判定した AHI の重症度別カットオフ値を決定する。

【方法】2009 年 4 月から 2012 年 3 月の間に筑波大学睡眠呼吸障害診療科で睡眠呼吸障害の精査を目的に行なわれた成人の PSG 検査 603 例 (男/女: 462/141、年齢: 52.9 ± 13.3 歳、BMI: 26.9 ± 5.9 kg/m²) の結果から、Chicago Criteria で判定した AHI (AHI-C) と推奨基準で判定した AHI (AHI-A) を求め、ROC 曲線から推奨基準での軽症 (AHI-A 5 回/時)、中等症 (AHI-A 15 回/時)、重症 (AHI-A 30 回/時) に相当する AHI-C のカットオフ値を求めた。

【結果】推奨基準での軽症、中等症、重症を判定する ROC 曲線下面積 (Area Under the Curve: AUC) はそれぞれ 0.975, 0.977, 0.985 と high Accuracy であった。AHI-C のカットオフ値を軽症: 15 回/時、中等症: 25 回/時、重症: 30 回/時とすると、感度は軽症 0.947、中等症 0.965、重症 0.954 で、特異度は軽症 0.877、中等症 0.858、重症 0.885 であった。

【考察】一定のカットオフ値を設定すれば、過去の検査結果 (AHI-C) を新基準値 (AHI-A) による重症度分類をすることは可能であるが、著しい乖離例の存在も無視できないと思われた。

9. 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

公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター¹、医療法人社団絹和会睡眠総合ケアクリニック代々木²、東京医科大学睡眠学講座³、スリープ&ストレスクリニック⁴

井上雄一^{1, 2, 3}、林田健一^{1, 4}、小林美奈^{1, 2, 3}、對木悟^{1, 2, 3}、伊藤永喜^{1, 2, 3}、難波一義^{1, 2}

【目的】閉塞性睡眠時無呼吸症候群（Obstructive Sleep Apnea Syndrome: OSAS）は、重症例では生命予後の見地から治療継続が必須となるが、中年発症と高齢発症では臨床特性や予後が異なるとする報告もある。本研究は、本邦 OSAS 患者を対象に、呼吸関連指標の自然経過と増悪に關与する要因を調査した。

【方法】診断時から5年以上経過し、終夜ポリグラフ検査（PSG）の follow up を行った 82 例の OSAS 患者（49.6 ± 15 歳、男性 88%）を対象にした。（体重変動 3kg 以内、CPAP 治療例は 1 週間中断、平均観察期間 90 ± 29.4 ヶ月）肥満の有無（BMI < 25、25 ≤ BMI）、無呼吸低呼吸指数（AHI）に基づく重症度（AHI < 15、15 ≤ AHI < 30、30 ≤ AHI）、年齢（40 歳未満、40 歳以上 60 歳未満、60 歳以上）別に、呼吸関連指標の変化を比較した。（Mann-Whitney U test : P < 0.05）また、AHI 増悪（25%以上）に關与する要因について、上記項目に加えて、性別、低呼吸の割合、喫煙、飲酒習慣、高血圧症、糖尿病の既往の有無を独立変数とし、ロジスティック回帰分析（変数尤度比増加法）を施行した。

【結果】非肥満群、重症群、高齢者群では AHI は軽減したのに対し、軽症群と中年群では増悪していた。AHI 25%増悪に關与する要因に關する要因は、「年齢（若年者と比較して、中年群のオッズ比 6.7 [95%CI:1.2-37.4]）」「重症度（重症群と比較して、中等症群のオッズ比 5.6 [95%CI:1.2-26.1]、軽症群のオッズ比 8.0 [95%CI:1.6-40.3]）」が有意な要因であった。

【考察】日本人 OSAS 患者では、好発年齢にあたる中年期については、中等症のみならず軽症であっても、長期経過による AHI 増悪の可能性を考慮し、積極的な follow up が重要と考えられた。

10. 深睡眠が性腺機能制御に及ぼす影響

- 睡眠時無呼吸症候群における血漿 kisspeptin 濃度の検討 -

岩手医科大学医学部睡眠医療学科

西島嗣生、櫻井滋

【目的】LH、FSH など下垂体性 gonadotropin 血中濃度（レベル）は性別や年齢に影響され、特に女性では月経周期と密接な関係を有する。健常者では、男女ともに思春期前の分泌量は少なく、思春期前期に増加し、特に睡眠中に高値となる。また近年、gonadotropin の一種である Kisspeptin-GPR54 シグナルが性腺機能の制御に重要な役割を有することが報告され、kisspeptin が LH、FSH の分泌を強力に促進することが明らかにされた。一方、重症の OSAS では、LH および総 testosterone 値が低値であり、Erectile dysfunction (ED) や性欲減退の頻度が高いとされている。「重症 OSAS では LH および総 testosterone 値が低値にもかかわらず、kisspeptin による視床下部への陽性 feedback が生じていない」という仮説のもと、重症 OSAS の血漿中 kisspeptin 濃度がどのようなレベルにあるかを検証した。

【方法】対象は岩手医科大学睡眠呼吸障害外来を受診し、EDS および睡眠時中の無呼吸などの臨床所見から睡眠時無呼吸症候群が疑われ、PSG 検査で OSAS と診断された男性 122 名、および健常者 7 名と女性 OSAS 患者 27 名と女性健常者 7 名を対象にした。血液献体は睡眠検査の翌朝 PSG を終了する 6 時の覚醒直後に肘静脈から EDTA 入りの真空採血管を用いて採血し - 60 度で凍結保存した。Plasma Kisspeptin は Kisspeptin-1-Amide/Metastatin-Amide(Human) RIA KIT (Phoenix Laboratories, Inc., Athens-Greece) を用い、秋田大学神経精神科研究室で測定した。

【結果】OSAS 群の血漿中 kisspeptin 濃度は男女ともに健常者に比して低値 (OSAS 群: 男性 2.9 ± 0.1 pg/L、女性 3.5 ± 0.3 pg/L に対し、健常者群: 男性 4.2 ± 0.8 pg/L、女性 5.1 ± 0.7 pg/L) であり、徐波睡眠の割合(% stage N3)との間に有意な相関関係を認めた ($p < 0.005$, $r = 0.451$)。

【考察】重症 OSAS に伴う睡眠障害は kisspeptin 分泌抑制を介して、下垂体性 gonadotropin 調節系に影響を及ぼし、性腺機能障害の発症の一因となる可能性が示唆された。

11. 尿中リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) と重症閉塞型睡眠時無呼吸の関連

荏原雄一^{1, 4}、有竹浩介²、原田有香¹、東正徳¹、外山善郎¹、村瀬公彦¹、相原顕作¹、谷澤公伸¹、半田知宏¹、吉村力³、人見健文³、小賀徹³、三嶋理晃¹、裏出良博²、早石修²、陳和夫³

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学¹、同呼吸管理睡眠制御学³、大阪バイオサイエンス研究所²、大津赤十字病院⁴

【背景】重症閉塞型睡眠時無呼吸 (Severe OSA) は血管内皮障害と関連し心血管疾患の発症リスクである。リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) は心血管疾患と関連するが Severe OSA との関連は明らかではない。

【方法】OSA が疑われ終夜睡眠ポリグラフィー (PSG) を行った 64 名を検討した。早朝尿を採取し L-PGDS の測定を行い、血管内皮機能検査 (End-PAT) を施行した。持続気道陽圧 (CPAP) が適応となった 20 名に対し CPAP2 日後の朝に同様の検査を施行した。

【結果】血管内皮機能は Severe 群で有意に低下していた。尿中 L-PGDS は Severe 群 (mean \pm SE, n=23, 1191 \pm 263) で Non-Mild 群 (n=16, 408 \pm 89, p=0.005) ・ Moderate 群 (n=25, 456 \pm 88 ng/mg \cdot Creatinine, p=0.003) よりも高値であった。交絡因子調整後、尿中 L-PGDS は無呼吸低呼吸指数と有意に正の相関を認めた ($r=0.37$)。CPAP2 日後、尿中 L-PGDS は有意に減少した (n=20, p=0.007)。

【考察】尿中 L-PGDS は Severe OSA の診断・管理において有用なバイオマーカーであると考えられた。

12．覚醒から入眠に伴う換気量変化と睡眠呼吸障害イベント分布との関連について

奈良県立医科大学 内科学第二講座

山内基雄、藤田幸男、吉川雅則、木村弘

【目的】一般的に覚醒から入眠に伴い分時換気量は約 10%程度低下するが、個人差が大きい。したがって覚醒から入眠に伴う PaCO₂の変動も個人によって異なる。一方、呼吸は NREM 睡眠では主に化学調節系によって規定されるが、REM 睡眠では睡眠中でありながら行動調節系の関与もうける。そこで本研究では、入眠に伴う換気量の変化が OSAS 患者の呼吸障害イベントの分布に影響するとの仮説を立て検討を行った。

【方法】対象は診断的終夜睡眠ポリグラフ検査を受けた患者のうち覚醒時と入眠後に安定した呼吸を RIP でモニタリングできた 185 症例。RIP-sum 波形から入眠に伴う換気量の減少率を算出し、NREM 期と REM 期での無呼吸低呼吸イベント数との関連を検討した。

【結果】入眠に伴う分時換気量の減少率が大きいほど、REM 期に比較して NREM 期での無呼吸低呼吸イベント数は有意に多かった。

【考察】覚醒から入眠による換気量の変化、すなわち PaCO₂のダイナミックな変化が大きければ大きいほど化学調節系におけるループゲインが大きくなり、主に化学調節系で規定される NREM 期での呼吸障害イベントが REM 期よりもむしろ増えると考えられた。

13．睡眠時無呼吸症候群(SAS)における喫煙と高血圧との関連

日本大学医学部睡眠学分野¹、呼吸器内科分野²、要町病院³

赤柴恒人^{1, 2}、植松昭仁²、永岡賢一²、岡本直樹²、桂一仁²、野村奈津子¹、橋本修²、吉沢孝之³

【目的】SAS と高血圧との関連は最近の研究で明らかにされているが、喫煙との関連は未だ明らかではない。そこで比較的多数の SAS 患者を対象として両者の関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】日大板橋病院及び要町病院で Polysomnography (PSG) を受け、Apnea-hypopnea index (AHI) >5 を示し、SAS と診断された 690 例の男性を対象とした。詳細に喫煙歴を聴取し、非喫煙群、過去喫煙群、現喫煙群に分類した。外来受診時に血圧を測定し、140 / 90mmHg 以上を高血圧とし 3 群間で比較検討した。さらに対象を AHI により重症群(30<AHI)と軽症～中等症群(5<AHI<30)にわけ、SAS の重症度と喫煙、血圧との関連を点灯した。

【結果】非喫煙群 280 例、過去喫煙群 210 例、現喫煙群は 200 例であったが、年齢、Body mass index(BMI)、AHI はいずれも 3 群間で有意な差を認めなかった。現喫煙群の血圧は他群に比し有意に高く、高血圧の頻度も有意に高かった。重症度別の検討では、重症群の収縮期血圧、拡張期血圧、高血圧の頻度のいずれもが重症群で有意に高かった。

【考察】SAS と喫煙に関しては、非喫煙群と現喫煙群とで AHI に差を認めなかったことから、喫煙が SAS のリスクとなる可能性は低いと考えられた。血圧に関しては喫煙群で有意に高く、喫煙は SAS 患者においても高血圧のリスクファクターと考えられた。また、重症群では軽症群に比し血圧が 3 群とも有意に高く、SAS も喫煙と同様に高血圧のリスクになると考えられた。

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

1. 深睡眠が性腺機能制御に及ぼす影響
—睡眠時無呼吸症候群における血漿 kisspeptin 濃度の検討—

研究分担者 櫻井 滋 岩手医科大学医学部睡眠医療学科 准教授
共同研究者 西島 嗣生 岩手医科大学医学部睡眠医療学科 講師

研究要旨

LH、FSH など下垂体性 gonadotropin 血中濃度（レベル）は性別や年齢に影響され、特に女性では月経周期と密接な関係を有する。健常者では、男女ともに思春期前の分泌量は少なく、思春期前期に増加し、特に睡眠中に高値となる。また近年、gonadotropin の一種である Kisspeptin-GPR54 シグナルが性腺機能の制御に重要な役割を有することが報告され、kisspeptin が LH、FSH の分泌を強力に促進することが明らかにされた。一方、重症の閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）では、LH および総 testosterone 値が低値であり、Erectile dysfunction（ED）や性欲減退の頻度が高いとされている。そこで、我々は重症 OSAS では LH および総 testosterone 値が低値にもかかわらず、kisspeptin による視床下部への陽性 feedback が生じていないとの仮説のもと、重症 OSAS では kisspeptin がどのようなレベルにあるかを検証する目的で、OSAS 群（男性 122 名、女性 27 名）および、睡眠障害のない健常者群（男性 7 名、女性 7 名）の血漿中 kisspeptin 濃度を RIA 法により測定した。その結果、OSAS 群の血漿中 kisspeptin 濃度は男女ともに健常者に比して低値（OSAS 群：男性 $2.9 \pm 0.1 \text{ pg/L}$ 、女性 $3.5 \pm 0.3 \text{ pg/L}$ に対し、健常者群：男性 $4.2 \pm 0.8 \text{ pg/L}$ 、女性 $5.1 \pm 0.7 \text{ pg/L}$ ）であり、徐波睡眠の割合（% stage N3）との間に有意な相関関係を認められた（ $p < 0.005$, $r = 0.451$ ）。

以上の結果から、重症 OSAS に伴う睡眠障害は kisspeptin 分泌抑制を介して、下垂体性 gonadotropin 調節系に影響を及ぼし、性腺機能障害の発症の一因となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

Gonadotropin - releasing hormone (GnRH) は視床下部で産生され、下垂体門脈血中に分泌され、luteinizing hormone (LH)、follicle stimulating hormone (FSH) などの gonadotropin の分泌を刺激する。こうした、feedback 環の形成が生殖機能維持に繋がるとされてきた。しかし、GnRH ニューロン自体には、エストロゲン受容体 α が存在しないことがわかり、視床下部への feedback 機構は不明のままであった。しかし、近年 kisspeptin という蛋白が feedback 作用を仲介する役目をはたすことが明らかになりつつある。

Kisspeptin は、はじめ癌抑制作用を有することがメラノーマを用いた研究によってメタスチンという名前で発見され (1)、その後、メラノーマに限らず様々な組織由来の腫瘍において、転移機能に奇与することが報告された (2,3,4)。Kisspeptin はヒトでは腫瘍組織以外にも膵臓、腎臓、精巣、胎盤などいくつかの末梢組織において発現する (1 , 5 , 6)。2003 年には gonadotropin 性性腺機能低下症を発症する家系から、原因遺伝子の同定が試みられた結果、発症個体では共通して kisspeptin 受容体である GPR54 に変異があることがわかった (7 , 8)。またその後作成された GPR 54 ノックアウトマウスでも雄雌において性腺が著しく萎縮し性成熟に至らないことが確認され (5)、さらには、kisspeptin-10 を投与することによって LH、FSH の分泌が促進されることがわかり Kisspeptin-GPR54 シグナルの生殖機能制御に関与することが示唆された

(9,10,11,12,13,14)。

OSAS は、睡眠中の反復性の Pharyngeal airway の反復的虚脱によって低酸素に陥り (15)、無呼吸によって誘導される覚醒を伴う疾患である。OSAS における Excessive day time sleepiness(EDS)は睡眠中の呼吸障害が原因となる中途覚醒、すなわち睡眠の分断(sleep fragmentation)によって引き起こされる (16,17)。しかし、OSAHS の中には呼吸を犠牲にして睡眠を得ている症例もみられ、EDS を自覚しない症例も見受けられる。間接的に自覚症状として眠気を評価するいくつかの尺度が存在するが、Epworth sleepiness scale(ESS)が一般に広く使われている (18)。

しかし、この評価方法も呼吸を犠牲に睡眠を得ているような症例では再現性や信頼度は欠ける。OSAS の有病率は有病率が高く、30~60 歳の男性の 4%、女性の 2%にも達する (19)。重症の OSAHS では、生命予後が著しく悪く 7 年での死亡率は 30% を超える (20 , 21)。その原因には、OSAS がメタボリックシンドロームと言う病態を介してレプチン、インスリンなど様々な液性因子を介して起こる (22,23,24)。OSAS は、深睡眠の欠如、睡眠の断片化、レム睡眠の減少やレムサイクルの障害などにより、ホルモンの分泌異常を惹起すると考えられている (25,26,27)。内分泌の変化は、睡眠と生物時計にも影響を及ぼすことが知られている。

肥満は OSAS の発症において重要な因子であるが、日本人を含む東アジア人では、より軽度の肥満で OSAS を発症することが

ら顔面形態（骨格）の関与が推定されている(28)。このような背景から、肥満の有無を問わず OSAS の第一選択治療である経鼻的持続気道陽圧療法（Nasal continuous positive airway pressure therapy : nCPAP）は OSAS の主病態である睡眠中の無呼吸や低呼吸をほぼ正常化することができる治療法であり、さらに治療により高血圧(29,30,31)、心血管イベント(32、33)、耐糖能(34、35)など多岐にわたる効果が報告されている。

OSAS は中年層に最も多くみられる疾患であるが、視床下部の食中樞への影響を介する中年以降の肥満発現や中年期における LH、total testosterone の低下が報告されている(36)、さらに nCPAP 療法(37、38)および UPP(39)を行うことで LH、total testosterone の増加が認められる症例があると報告されていることから、下垂体性腺機能障害との関連が強く疑われる。

そこで、我々は「重症 OSAS では LH および総 testosterone 値が低値にもかかわらず、kisspeptin による視床下部への陽性 feedback が生じていない」という仮説のもと、重症 OSAS の血漿中 kisspeptin 濃度がどのようなレベルにあるかを検証した。

B. 研究方法

対象

対象は岩手医科大学睡眠呼吸障害外来を受診し、EDS および睡眠時中の無呼吸などの臨床所見から睡眠時無呼吸症候群が疑われ、Polysomnography（PSG）検査で OSAS と診断された男性 122 名（ 57 ± 1.0

year）および健常者 7 名（ 43 ± 5.0 year）と女性 OSAS 患者 27 名（ 55.4 ± 3.2 year）と女性健常者 7 名（ 37.6 ± 6.6 year）を対象にした。対象者は病歴の聴取、肺機能検査、胸部レントゲン検査を行い、呼吸器疾患を有したものは除外した。研究は同大学の倫理委員会で承認されたのち、対象者に検査成績を科学研究に用いることを説明し同意を得た。また、健常者においても OSAS と同様に PSG 検査を行い、または病歴の聴取、肺機能検査、胸部レントゲン検査を行い、呼吸器疾患を有していないことを確認した。

睡眠検査

PSG 検査は、脳波(6 channel,以下 ch)、心電図(1ch)、胸壁運動(1ch)、腹壁運動(1ch)、鼻プレッシャーセンサー(1ch)、パルスオキシメーター(1ch)、脈拍数(1ch)、顎筋電図(1ch)、下肢筋電図(2ch)、眼球運動(2ch)、気管支(1ch)、体位(1ch)、計 20ch を digital PSG system(SomnoSter- α : Sensormedics, Yorba Linda, CA)を用いて記録した。全ての睡眠検査は空調装置を整えた専用検査室で行った。PSG 開始を 20 時、終了を翌朝 6 時とし、検査条件は可能な限り一定として American Association of Sleep Medicine(AASM)の診断基準に準じて行った(40)。測定結果の解析は、臨床検査技師と医師が目視的に解析をして結果を得た。

EDS の評価は、初診時担当医が病歴を聴取し、身体所見の把握を行う際に Epworth Sleepiness Scale (ESS)(41)を用いて評価した。

測定方法

血液献体は睡眠検査の翌朝PSGを終了する6時の覚醒直後に肘静脈からEDTA入りの真空採血管を用いて採血し-60度で凍結保存した。Plasma Kisspeptinは Kisspeptin-1 -Amide/ Metastatin-Amide(Human) RIA KIT (Phoenix Laboratories, Inc., Athens -Greece)を用い、秋田大学神経精神科研究室で測定した。

統計処理

Plasma kisspeptin 血漿中濃度、および PSG データは StatView 5.0 (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA)を用い、度数解析には Fisher's exact test を用い、5%以下の危険率をもって有意とした。また、群別解析には one way ANOVA 検定を用いた。

C. 研究結果

1: OSAS と対照群 (Control) の血漿 Kisspeptin 濃度、男性 OSAS と Control の背景と PSG データは Table 1 に示す。OSAS の血漿 Kisspeptin 濃度は 2.9 ± 0.1 pg/L で Control では 4.2 ± 0.8 pg/L と有意に低値であった [$p < 0.005$]。 (Fig. 1A)

Table 1: Patient backgrounds, PSG data, and plasma kisspeptin levels of patients with OSAS and healthy controls of man

	OSAS	Control	p-value
n	11	11	
Age(year)	37.0 ± 1.0	40.0 ± 3.0	NS
BMI(Kg/m ²)	28.3 ± 0.5	19.6 ± 0.5	<0.001
%fat(%)	6.9 ± 0.8	23.9 ± 0.8	NS
ESS	17.5 ± 0.8	4.0 ± 0.7	<0.0005
PSG data			
TST(min)	420.1 ± 11.1	432.7 ± 3.9	NS
Stage N1(%)	24.3 ± 1.8	20.5 ± 1.7	NS
Stage N2(%)	57.3 ± 1.9	48.3 ± 3.4	NS
Stage N3(%)	$4.1 \pm 0.6\#$	15.6 ± 2.2	<0.0001
Stage R(%)	$14.4 \pm 0.6\uparrow$	14.1 ± 1.2	NS
AHI(events/hr)	$54.4 \pm 2.5\ddagger$	2.0 ± 0.7	<0.0001
Arousal index(events/hr)	$48.5 \pm 2.1*$	14.7 ± 1.8	<0.0005
Plasma Kisspeptin (pg/L)	2.9 ± 0.1	4.2 ± 0.8	<0.05

Backgrounds and PSG data vs Plasma Kisspeptin: * $p < 0.05$, † $p < 0.01$, ‡ $p < 0.0005$, # $p < 0.0001$. Plasma kisspeptin level was significantly lower in the OSAS group. Values are mean \pm S.E.

血漿 kisspeptin 濃度と PSG で得られた

睡眠ステージとの関係は、ESS、AHI、Arousal index、%Stage Rの間にはそれぞれ有意差を認めたが、相関関係は見られなかった。(ESS vs Plasma Kisspeptin Levels [$p < 0.05$, $r = -0.203$]: Arousal index vs Plasma Kisspeptin Levels [$p < 0.05$, $r = -0.210$]: Apnea hypopnea index (AHI) vs Plasma Kisspeptin Levels [$p < 0.005$, $r = -0.324$]: %Stage R vs Plasma Kisspeptin Levels [$p < 0.01$, $r = -0.240$])。また、%stage N3 と血漿 kisspeptin 濃度の間には有意な相関関係を認めた [$p < 0.0001$, $r = 0.476$]。 (Fig. 2A)

Table 2: Patient backgrounds, PSG data, and plasma kisspeptin levels of patients with OSAS and healthy controls of woman

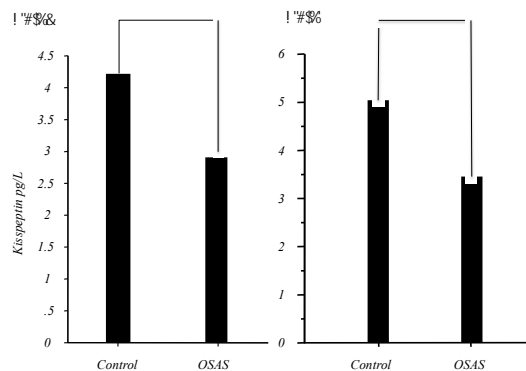
	OSAS	Control	p-value
n	11	11	
Age(year)	35.4 ± 3.2	46.5 ± 3.8	NS
BMI(kg/m ²)	28.1 ± 1.6	19.6 ± 0.5	<0.0001
ESS	11.0 ± 1.0	4.0 ± 0.20	<0.005
PSG data			
TST(min)	410.0 ± 19.0	443.1 ± 24.6	NS
%Stage N1	26.5 ± 5.3	21.4 ± 4.7	<0.005
%Stage N2	58.9 ± 4.6	47.9 ± 5.2	NS
%Stage N3	$3.7 \pm 1.1*$	12.4 ± 7.3	<0.005
%Stage R	10.4 ± 1.2	16.8 ± 1.3	<0.01
AHI(events/hr)	43.5 ± 7.6	2.3 ± 0.6	<0.0001
Arousal Index(events/hr)	44.5 ± 6.2	13.6 ± 2.7	<0.0005
Plasma Kisspeptin (pg/L)	3.5 ± 0.3	5.1 ± 0.7	<0.05

Backgrounds and PSG data vs Plasma Kisspeptin: * $p < 0.0005$. Plasma kisspeptin level was significantly lower in the OSAS group. Values are mean \pm S.E.

女性の OSAS と Control の患者背景と PSG データは Table 2 に示す。

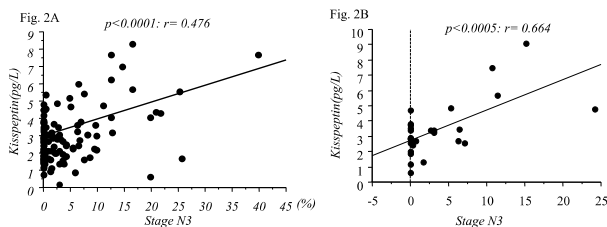
女性 OSAS の血漿 kisspeptin 濃度は、 3.5 ± 0.3 pg/L で Control 群では 5.1 ± 1.9 pg/L 女性有意に OSAS 群で低値であった ($p = 0.048$)。 (Fig. 1B) 血漿 kisspeptin 濃度と PSG で得られて睡眠ステージとの関係は、%stage N3 と血漿 kisspeptin 濃度の間にはのみ、有意な相関関係を認めた [$p < 0.0005$, $r = 0.644$]。 (Fig. 2B)

Plasma kisspeptin levels of patients with OSAS and healthy controls



p < 0.005

Relationship of plasma kisspeptin level and %Stage N3 with OSAS patients



OSAS における血漿 kisspeptin 濃度の性差は、男性が 2.9 ± 0.1 pg/L、女性が 3.5 ± 0.3 pg/L、Control における血漿 kisspeptin 濃度の性差は、男性が 4.2 ± 0.8 pg/L、女性が 5.1 ± 1.9 pg/L と OSAS、Control 両者において有意ではないが、女性で高い傾向が見られた。

2: 血漿 kisspeptin 濃度と徐波睡眠 (slow wave sleep)

男性と女性の OSAS において、Slow wave sleep (%stage N3) と有意な相関関係が得られたことより、OSAS の中には呼吸を犠牲にしながらも、深い睡眠を得ている群が見られることより、男女の OSAS において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を (impaired slow wave sleep) に分け、血漿 kisspeptin 濃度を比較した。

男性 OSAS 患者 122 名中 42 名で Slow wave sleep の割合が保たれ、80 名で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た (Table 3)。

Table 3: Patient backgrounds, PSG data, and plasma kisspeptin level of preserved slow wave sleep group and impaired slow wave group of man's OSAS

	Group A	Group B	p-value
BMI (kg/m ²)	26.9 ± 0.8	30.0 ± 0.7	NS
%fat (%)	27.0 ± 1.2	26.8 ± 1.0	NS
ESS	10.6 ± 0.9	12.9 ± 0.6	<0.05
PSG data			
total sleep time (min)	720.0 ± 11.1	722.0 ± 27.9	NS
Stage N1 (%)	18.3 ± 2.3	20.5 ± 2.3	<0.05
Stage N2 (%)	58.1 ± 2.5	56.9 ± 2.6	NS
Stage N3 (%)	10.6 ± 1.2	0.6 ± 0.1	<0.0001
Stage R (%)	13.5 ± 0.9	14.9 ± 0.8	NS
AHI (events/hr)	40.5 ± 3.9	61.7 ± 2.9	<0.0001
Arousal index (events/hr)	36.7 ± 2.9	54.7 ± 2.6	<0.0001
Plasma Kisspeptin (pg/L)	3.6 ± 0.3	2.6 ± 0.1	<0.0001

Group A is an OSAS group maintaining slow wave sleep.
Group B is an OSAS group with a low level of slow wave sleep. Plasma kisspeptin level in Group B was significantly lower than in Group A (3.6 ± 0.13 pg/L vs. 2.6 ± 0.1 pg/L, $P < 0.0001$). Backgrounds and Values are mean ± S.E.

A 群 (impaired slow wave sleep) 血漿 kisspeptin 濃度は 3.6 ± 0.13 pg/L で B 群 (slow wave sleep preserved) では 2.6 ± 0.1 pg/L と B 群で有意に血漿 kisspeptin 濃度が低値 [$p < 0.0001$] であった (Fig. 3A)。A 群と Control 群の血漿 kisspeptin 濃度は有意差を見とめなかった。

女性の OSAS では、深睡眠を保っている impaired slow wave sleep 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 2.9 ± 1.0 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)。

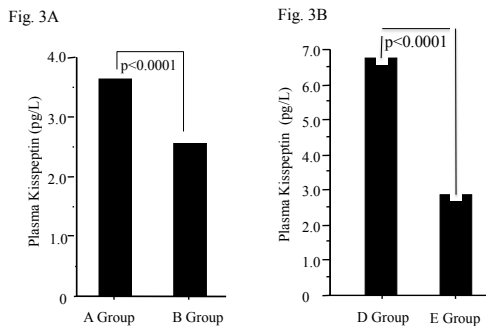
D 群と Control 群の血漿 kisspeptin 濃度は有意差を認めなかった。

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	n, value
Age(years)	43.4±12.4	41.2±12.1	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	17.0±1.0	NS
total sleep time(min)	302.3±27.3	413.9±21.0	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 man with group maintaining slow wave sleep. Group E is an OSAS of man group with a low level of slow wave sleep.

D. 考察

肥満は OSAS の重要な発症因子となっており、糖尿病 (42)、高血圧 (43)、脂質代謝異常 (44) など予後関連因子に対して重要な影響を与えている。すなわち、OSAS に合併すると言われているメタボリックシンドロームが予後に重要な鍵をにぎる。その関連因子の中にはインスリン抵抗性 (22,23) の関与が最近明らかにされてきている。その、OSAS の神経内分泌系は視床下部におけるセロトニン感受性の変化が生じているとの報告もある (45)。内臓脂肪蓄積型の肥満群において脳内のセロトニン欠乏状態があり、視床下部下垂体—末梢基幹系における高コルチゾール、低成長ホルモ

ン、低テストステロン状態の要因になる (46)。視床下部には摂食やエネルギー代謝活動に関わるニューロンも多種多数存在し特に弓状核には摂食調節に関わるニューロンが存在している。覚醒に関わる Orexin (47) も弓状核から摂食やエネルギー代謝に関わっている Neuropeptide Y の投射があり、さらにはレプチン受容体も発現している (48)。このように、「摂食」と「睡眠・覚醒」と行った別の生理現象が、エネルギーバランスの保持のために覚醒を保ち、モチベーションを高めようとする精神活動としてとらえることができ、覚醒レベルや情動を調節し、摂食を引き起こすという一連の流れでとらえることができると考えられる。また、GnRH も視床下部に存在し、視床下部—下垂体—性腺軸 (HPG-axis) を構築する性機能調節の中核であり (49)、GnRH ニューロンにも様沢なニューロンからの inputs がある。その中には、ストレス系応答系の key peptide で Growth hormone-releasing hormone とのバランスで睡眠制御に重要な CRH、前述に述べた覚醒、摂食に関する Orexin ニューロンの投射があり、「摂食」と「睡眠・覚醒」に加え「性機能調節」も1つのネットワークに含まれることが考えられる。近年、Kisspeptin という新規生理活性 peptide が同定され、GnRH の機能活性に強く働きかけることが (50, 51) 示唆された。このことより、この新規 peptide も摂食、エネルギー代謝に関連することが考えられる。

GnRH とエストロジェンの関係で、GnRH ニューロンにエストロジェン受容体

α (ER α) が存在しないことから (52)、LH の分泌への feedback には関係しないことがわかり、kisspeptin には ER α が存在し (10) GnRH ニューロンに GPR54 が発現していることより feedback の役割を担うことが示唆されている (53)。

OSAS においても下垂体性腺機能障害と関連が報告されており、男性の OSAS では total testosterone が低下 (36) しさらには、nCPAP 療法 (37,38) でもしくは UPP でも改善すると言われている (36)。さらに、testosterone の上流である LH pulse の減少も認められている。OSAS の重症例では、Erectile dysfunction (ED) の発症率が高く、年齢、SpO₂ mini、朝の疲労感、RDI と関係があるとされている (54,55)。そこで、我々は、近年 Gonadotropin の分泌を制御しエストロジェンの Feedback 作用に関する Kisspeptin が性腺機能障害によってその Feedback が作用しているかを確認する意味で OSAS における血漿 kisspeptin 濃度を確認した。

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たいして 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 (56)。また、PET、SPECT を用いた研究、プロトン MRS を用いた研究 (57) 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 (58) 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 (59) ということから、OSAS による脳循環・代謝機能障害が起こ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 濃度の関係を検討すると 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言うことは、呼吸障害イベントではなく睡眠そのもの特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を (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 濃度は深睡眠と深く関係し、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 Plasma kisspeptin 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。

Kisspeptin の動態は、未だ充分には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してい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得ている例が存在することから、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見極めるマーカーになる可能性がある。

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、性腺刺激ホルモン調節における feedback loop の一部を成すとされている kisspeptin の動態に關して、性腺機能障害を合併が報告されている OSAS において検討したはじめての予備的報告である。

E. 結論

今回の検討で、Control に比べ OSAS で血漿 kisspeptin 濃度が低値であった。また、Slow wave sleep が得られていない症例では血漿 kisspeptin 濃度が低値で、OSAS のみならず Control においても Slow wave sleep が得られないと血漿 kisspeptin 濃度が低値をとることが明らかとなった。

Kisspeptin は、深睡眠と関係し、深睡眠の欠如により視床下部の下垂体性腺機能 feedback が機能しない可能性がある。

【引用文献】

1) Lee JH, Miele Me, Hicks DJ, et al.

- Kiss-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88:1731-1737
- 2) Lee JH, Welch DR. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cell after transfection with the metastasis suppressor gene, Kiss-1. *Cancer Res.* 1997;57:2384-2387
 - 3) Ringel MD, Hardy E, Bernet VJ, Burch HB, Schuppert F, Burman KD, Saji M. J Clin Metastin receptor is overexpressed in papillary thyroid cancer and activates MAP kinase in thyroid cancer cells. *Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):2399.
 - 4) Dhar DK, Naora H, Kubota H, Maruyama R, Yoshimura H, Tonomoto Y, Tachibana M, Ono T, Otani H, Nagasue N. Downregulation of KiSS-1 expression is responsible for tumor invasion and worse prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer.* 2004 Oct 10;111(6):868-72.
 - 5) Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Masuda Y, Ishibashi Y, Watanabe T, Asada M, Yamada T, Suenaga M, Kitada C, Usuki S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature.* 2001 May 31;411(6837):613-7.
 - 6) Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, Brézillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F, Blanpain C, Schiffmann SN, Vassart G, Parmentier M. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem.* 2001 Sep 14;276(37):34631-6. Epub 2001 Jul 16.
 - 7) Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF Jr, Aparicio SA, Colledge WH. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003 Oct 23;349(17):1614-27.
 - 8) Karges B, de Roux N. Molecular genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Endocr Dev.* 2005;8:67-80.
 - 9) Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, Seminara S, Clifton DK, Steiner RA. A role for kisspeptins in the

- regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2004 Sep;145(9):4073-7. Epub 2004 Jun 24.
- 10) Kinoshita M, Tsukamura H, Adachi S, Matsui H, Uenoyama Y, Iwata K, Yamada S, Inoue K, Ohtaki T, Matsumoto H, Maeda K. Involvement of central metastin in the regulation of preovulatory luteinizing hormone surge and estrous cyclicity in female rats. *Endocrinology*. 2005 Oct;146(10):4431-6. Epub 2005 Jun 23.
- 11) Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T. Peripheral administration of metastin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Jul 23;320(2):383-8.
- 12) Messager S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Thresher RR, Malinge I, Lomet D, Carlton MB, Colledge WH, Caraty A, Aparicio SA. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Feb 1;102(5):1761-6.
- 13) Ohkura S, Takase K, Matsuyama S, Mogi K, Ichimaru T, Wakabayashi Y, Uenoyama Y, Mori Y, Steiner RA, Tsukamura H, Maeda KI, Okamura H. Gonadotrophin-releasing hormone pulse generator activity in the hypothalamus of the goat. *J Neuroendocrinol*. 2009 Oct;21(10):813-21.
- 14) Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Feb 8;102(6):2129-34.
- 15) Colt HG, Haas H, Rich GB. Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1991 Dec;100(6):1542-8.
- 16) Gonsalves MA, Paiva T, Ramos E. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest* 2004;125(6):2091-2096.
- 17) Guilleminault C, Do Kim Y, Chowdhuri S, Horita M, Ohayon M, Kushida C. *Eur Respir J*. Sleep and daytime sleepiness in upper airway resistance syndrome compared to obstructive sleep apnoea syndrome. 2001 May;17(5):838-47.
- 18) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
- 19) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The

- occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
- 20) Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest.* 1990 Jan;97(1):27-32.
- 21) He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest.* 1988 Jul;94(1):9-14.
- 22) Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 1;165(5):670-6.
- 23) Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 1;165(5):677-82.
- 24) Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukssel H, Urban T, Racineux JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2003 Jul;22(1):156-60.
- 25) Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* 1994 Oct 1;121(7):478-83.
- 26) Grunstein RR, Ho KY, Berthon-Jones M, Stewart D, Sullivan CE. Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Aug;150(2):496-502.
- 27) Grunstein R. Obstructive sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest.* 1994 Apr;105(4):1296-7.
- 28) Young T, Skatrud J, Peppard PE: Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004, 291:2013-2016.
- 29) Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107:68-73.
- 30) Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al: Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:344-348.
- 31) Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, et al: Effect of nasal continuous

- positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993; 16: 539-544.
- 32) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365:1046-1053.
- 33) Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, et al: Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:718-726.
- 34) Schahin SP, Nechanitzky T, Dittel C, et al: Long-term improvement of insulin sensitivity during CPAP therapy in the obstructive sleep apnoea syndrome. *Med Sci Monit*. 2008; 14: 117-121.
- 35) Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, et al: Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:156-162.
- 36) Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Mar 25;316(2):180-6. Epub 2009 Jun 18.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) Santamaria JD, Prior JC, Fleetham JA. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988 May;28(5):461-70. Reversible reproductive dysfunction in men with obstructive sleep apnoea.
- 40) The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events AASM Manual for scoring sleep, 2007
- 41) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the 294 Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
- 42) Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE: Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Sleep*

- Heart Health Study Investigators.
Am J Epidemiol. 2004 Sep
15;160(6):521-30.
- 43) Peppard PE, Young T, Palta M,
Skatrud J. Prospective study of the
association between sleep-disordered
breathing and hypertension. N Engl J
Med. 2000 May 11;342(19):1378-84.
- 44) Tanné F, Gagnadoux F, Chazouillères
O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E,
Lebeau B, Poupon R, Serfaty L.
Chronic liver injury during
obstructive sleep apnea. Hepatology.
2005 Jun;41(6):1290-6.
- 45) Hudgel DW, Gordon EA, Meltzer HY.
Abnormal serotonergic stimulation of
cortisol production in obstructive
sleep apnea. Am J Respir Crit Care
Med. 1995 Jul;152(1):186-92.
- 46) Grunstein . Hormonal and metabolic
disturbance in sleep apnea.
McNicholas Wt and Phillipson EA,
eds, Breathing disorder in sleep. WB
Saunders, London, 2002:209-221.
- 47) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M,
Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H,
Williams SC, Richardson JA,
Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR,
Buckingham RE, Haynes AC, Carr
SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS,
Terrett JA, Elshourbagy NA,
Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins
and orexin receptors: a family of
hypothalamic neuropeptides and G
protein-coupled receptors that
regulate feeding behavior. Cell. 1998
Feb 20;92(4):573-85.
- 48) Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H,
Rogers W, Lin X, Qiu X, de Jong PJ,
Nishino S, Mignot E. The sleep
disorder canine narcolepsy is caused
by a mutation in the hypocretin
(orexin) receptor 2 gene. Cell. 1999
Aug 6;98(3):365-76.
- 49) Levine JE: Gonadotropin-releasing
hormon(GnRH). In Encyclopeida of
horomones (Henry H, Norman A,
eds).pp 157-165,San Diego Academic.
- 50) Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA.
Minireview: kisspeptin neurons as
central processors in the regulation of
gonadotropin-releasing hormone
secretion. Endocrinology. 2006
Mar;147(3):1154-8.
- 51) Smith JT, Acohido BV, Clifton DK,
Steiner RA. KiSS-1 neurones are
direct targets for leptin in the ob/ob
mouse.J Neuroendocrinol. 2006
Apr;18(4):298-303.
- 52) Shivers BD, Harlan RE, Morrell JI,
Pfaff DW. Absence of oestradiol
concentration in cell nuclei of
LHRH-immunoreactive neurones.
Nature. 1983 Jul 28-Aug
3;304(5924):345-7.
- 53) Adachi S, Yamada S, Takatsu Y,
Matsui H, Kinoshita M, Takase K,
Sugiura H, Ohtaki T, Matsumoto H,

- Uenoyama Y, Tsukamura H, Inoue K, Maeda K. J Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats. *Reprod Dev.* 2007 Apr;53(2):367-78. Epub 2007 Jan 10.
- 54) Margel D, Cohen M, Livne PM, Pillar G. Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction. *Urology.* 2004 Mar;63(3):545-9.
- 55) Gonçalves MA, Guilleminault C, Ramos E, Palha A, Paiva T. Sleep Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment. *Med.* 2005 Jul;6(4):333-9.
- 56) Franklin KA. Cerebral haemodynamics in obstructive sleep apnoea and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med Rev.* 2002 Dec;6(6):429-41.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 1) Perimenis P, Karkoulas K, Markou S, Gyftopoulos K, Athanasopoulos A, Barbalias 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. *Int J Impot Res.* 2004 Jun;16(3):256-60.
- 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】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

2. 睡眠時無呼吸症候群における喫煙と高血圧との関連

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 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分野
- 3 要町病院

研究要旨

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

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比較的多数例の症例で検討することを目的とした。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. 研究対象と方法

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 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、 $5 < \text{AHI} < 15$ を軽症、 $15 < \text{AHI} < 30$ 、 $\text{AHI} > 30$ 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. 結果

表 1 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 例で年齢と Body mass index (BMI) は 3 群間で差がなく、重症度(AHI)も現喫煙群が 51.8 と非喫煙群の 46.5、過去喫煙群の 46.3 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、図 1 に示すように、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。拡張期圧は図 2 に示すように、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 1. 対象患者の背景

	Mean \pm 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 \pm 12.8	47.7 \pm 10.5	46.3 \pm 10.2
BMI, kg/m ²	27.6 \pm 5.3	27.7 \pm 4.8	27.6 \pm 4.7
AHI, /hour	46.5 \pm 28.4	46.3 \pm 26.3	51.8 \pm 29.3
収縮期血圧, mmHg	129.8 \pm 16.7	130.3 \pm 16.8	134.1 \pm 15.8
拡張期血圧, mmHg	77.5 \pm 12.5	78.6 \pm 13.1	80.7 \pm 12.1

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

図 1. 喫煙歴と収縮期圧の関係

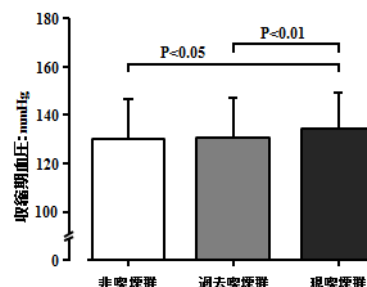
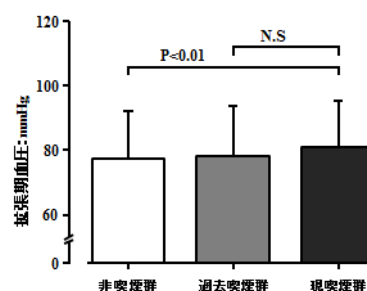


図 2. 喫煙歴と拡張期圧の関係



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 3 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。拡張期血圧に關しても、図 4 に示すように、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3. 重症度別の喫煙歴と収縮期圧の関係

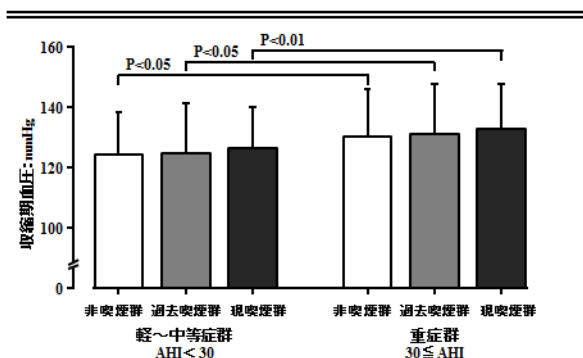
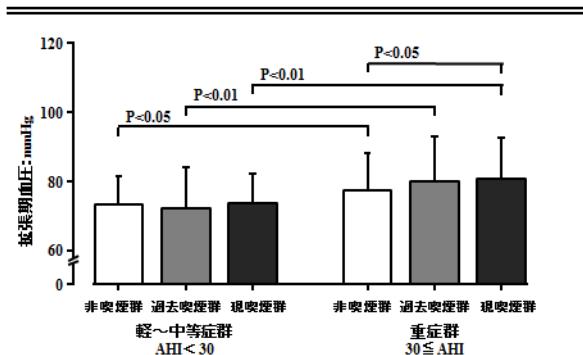


図4. 重症度別の喫煙歴と拡張期圧の関係



D. 考察

本研究では、702 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 Cohort 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 患者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、図 1、2 に示すように 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、図 3、4 に示すように 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. 結語

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考えられた。

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) 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

- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

- 7) 赤柴恒人 :【目で見る咽喉頭・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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 赤柴恒人 :睡眠時無呼吸症候群. 人工呼吸 29(1): 44-49, 2012
 - 11) 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
 - 12) 赤柴恒人 : 呼吸器診療での肺機能検査の必要性とその活用 睡眠時無呼吸症候. 呼吸と循環 60(12): 1243-1248, 2012
2. 学会発表
- 1) 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
 - 2) 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
 - 3) 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
 - 4) 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
 - 5) 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
 - 6) 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

- 7) 赤柴恒人 :【目で見る咽喉頭・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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 赤柴恒人 :睡眠時無呼吸症候群. 人工呼吸 29(1): 44-49, 2012
- 11) 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
- 12) 赤柴恒人 : 呼吸器診療での肺機能検査の必要性とその活用 睡眠時無呼吸症候. 呼吸と循環 60(12): 1243-1248, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

3. 異なる2つの低呼吸判定法による AHI の比較検討

研究分担者 佐藤 誠

筑波大学大学院人間総合科学研究科睡眠医学講座 教授

研究要旨

睡眠呼吸障害の精査を目的に行なった成人 PSG 検査 598 例(男/女:460/138、年齢:52.7±13.7 歳、BMI:27.0±6.0 kg/m²)の結果から、AHI-C(1999 年の AASM Task force による診断基準)と AHI-A (2007 年の AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events による推奨基準)を判定し、推奨基準での軽症 (AHI-A 5 回/時)、中等症 (AHI-A 15 回/時)、重症 (AHI-A 30 回/時) に相当する AHI-C のカットオフ値を求めた。その結果、軽症、中等症、重症を判定する受信者動作特性曲線 (Receiver Operating Characteristic Curve: ROC) 下面積 (Area Under the Curve: AUC) はそれぞれ 0.975, 0.977, 0.985 で、AHI-C のカットオフ値を軽症:15 回/時、中等症:25 回/時、重症:40 回/時とすると、感度は軽症 0.949、中等症 0.965、重症 0.910 で、特異度は軽症 0.874、中等症 0.857、重症 0.921 であった。著しい乖離例の存在も無視できないが、一定のカットオフ値を設定すれば、過去の検査結果 (AHI-C) から新基準値 (AHI-A) に相当する重症度分類をすることは可能であると思われた。

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸 (Obstructive Sleep Apnea, OSA) の診断の golden standard は Polysomnography (PSG 検査) であるが、PSG 検査であっても、診断基準、特に低呼吸の診断基準の相違によって、その結果は異なる。これまでに様々な低呼吸の診断基準が報告されているが、本邦の一般診療で広く使われている 1999 年の AASM Task force による診断基準 (いわゆる

Chicago Criteria) で判定した AHI (AHI-C) と、2007 年の AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events による推奨基準で判定した AHI (AHI-A) の乖離が最も大きくなることが知られている。本研究では、AHI-A の重症度分類に相当する AHI-C のカットオフ値を決定することを目的とした。

B. 研究方法

2009年4月から2012年3月の間に筑波大学睡眠呼吸障害診療科で睡眠呼吸障害の精査を目的に行なわれた成人のPSG検査598例(男/女:460/138、年齢:52.7±13.7歳、BMI:27.0±6.0 kg/m²)の結果から、AHI-CとAHI-Aを求め、推奨基準での軽症(AHI-A 5回/時)、中等症(AHI-A 15回/時)、重症(AHI-A 30回/時)に相当するAHI-Cのカットオフ値を、全症例と肥満群(BMI ≥ 25)と非肥満群(BMI < 25)に分け検討した。

C. 研究結果

推奨基準での軽症、中等症、重症を判定する受信者動作特性曲線(Receiver Operating Characteristic Curve: ROC)下面積(Area Under the Curve: AUC)は、全症例では、それぞれ0.975, 0.977, 0.985とhigh Accuracyであった。肥満群(BMI ≥ 25)でのAUCは、それぞれ0.977, 0.976, 0.981、非肥満群(BMI < 25)では、0.968, 0.971, 0.989で、非肥満群でのAUCの方が低い傾向にあった。

AHI-Cのカットオフ値を軽症:15回/時、中等症:25回/時、重症:40回/時とすると、全症例での感度は軽症0.949、中等症0.965、重症0.910で、特異度は軽症0.874、中等症0.857、重症0.921であった。肥満群での感度は軽症0.958、中等症0.896、重症0.929で、特異度は軽症0.857、中等症0.947、重症0.865で、非肥満群の感度は軽症0.926、中等症0.855、重症0.808で、特異度は軽症0.883、中等症0.945、重症0.977であった。

D. 考察

AHI-CからAHI-Aの重症度を評価するためにROC解析を行ったが、その乖離の程度が追良いといわれる非肥満群においてもAUCはhigh Accuracyであり、AHI-C+10 AHI-Aと評価しても感度特異度共に良好であるが、著しい乖離例の存在も無視できないと思われた。

E. 結論

一定のカットオフ値を設定すれば、過去の検査結果(AHI-C)から新基準値(AHI-A)による重症度分類をすることは可能であるが、今後著しい乖離例のsub解析する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 佐藤誠、いびき 千葉茂. 脳と心のプライマリケア 5. 意識と睡眠. シナジー. 東京. 2012. 774-8.
 - 2) 佐藤誠. 睡眠時無呼吸と2型糖尿病. 日本糖尿病学会. 糖尿病学の進歩 2012. 診断と治療社. 東京. 2012. 167-73.
 - 3) 佐藤誠. 日本人の肥満と睡眠時無呼吸. 月刊糖尿病. 44. 86-92. 2012.
 - 4) 腰野結希、佐藤誠、青沼和隆. 睡眠呼吸障害は不整脈の原因となるか. Heart View. 16. 600-5. 2012.
 - 5) 内山真、佐藤誠、土井由利子、林田健一.

QOLと睡眠. *ねむりと医療*. 5. 103-110. 2012.

2. 学会発表

- 1) 佐藤誠. 睡眠時無呼吸症候群と2型糖尿病. *糖尿病学の進歩*. 2012. 3 岩手
- 2) M.Satoh. Effect of Nasal Airway Stent (NAS) on Obstructive Sleep Apnea. *ATS2012*. 2012・5 米国. San Francisco.
- 3) 佐藤誠. シンポジウム2: 睡眠呼吸障害と上気道~睡眠中の上気道と呼吸調節における進歩: 閉塞性睡眠時無呼吸(OOSA)に対する新たな治療 Nasal Airway Stent(NAS)とcollapsible tube model. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.
- 4) 佐藤誠. シンポジウム20: 2007年AASMによる睡眠および随伴イベントの判定マニュアル導入について: 「臨床PSG判定基準ワークグループ報告」呼吸ルール. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.
- 5) 緒形ひとみ、矢島克彦、萱場桃子、瀬谷友美、清野健、徳山薫平、佐藤誠. 周波数解析を用いた睡眠段階と睡眠時エネルギー消費量に関する基礎的検討. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.
- 6) 萱場桃子、岩山海渡、緒形ひとみ、瀬谷友美、徳山薫平、佐藤誠. 就寝前の短波長光曝露が睡眠と代謝に及ぼす影響. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.

- 7) 矢島克彦、瀬谷友美、日比壮信、中島雄、播さや香、清野健、徳山薫平、佐藤誠、緒形ひとみ. 異なる栄養素組成の食事が睡眠の質とエネルギー代謝に与える影響. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.
- 8) 高野健太、相原治幸、伊藤瑠美、北村英之、成井浩司、佐藤誠、佐藤鮎美. 複数の科で診察を受けているCPAP治療を実施している患者の受診率の比較. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.
- 9) 相原治幸、伊藤瑠美、高野健太、北村英之、成井浩司、佐藤誠、佐藤鮎美. 当院における患者背景の違いによるASV治療継続への影響. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.
- 10) 村瀬公彦、赤柴恒人、巽浩一郎、井上雄一、佐藤誠、櫻井滋、榊原博樹、塩見利明、木村弘、宮崎総一郎、津田徹、別所和久、吉田和也、外山善朗、陳和夫. 肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012・6 横浜.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特許 4982047 閉塞型睡眠時無呼吸症候群解消器 2012年4月
2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

4. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の自然経過に関する研究

研究分担者 井上 雄一 公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター
センター長

共同研究者 小林 美奈 公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター
難波 一義 公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター

研究要旨

体重変化の影響を除外した上で、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の自然予後について検討した。対象は初診時点での年齢 49.5 歳、無呼吸低呼吸指数(AHI) 37.5/時間の OSAS 患者 84 名であった。5 年以上経過時点で(平均 90.8 カ月)、終夜 PSG を再検(45 名は鼻腔持続陽圧呼吸療法を行っていたが、1 週間以上治療を休止して検査を行った)した。

フォローアップ検査時点では、全体としてみるとベースラインに比べて、一定の AHI 変化はなかったが、呼吸障害イベント(無呼吸・低呼吸)の持続時間が有意に延長、夜間 SpO₂ 最低値が下降していた。AHI の変動を従属変数としてロジスティック解析を行った結果、中年期(40-60 歳)が有意な増加要因であり、最低 SpO₂ 低下についても同様であった。イベント延長については、ベースライン時点での肥満度・年齢が、その関連要因であった。

OSAS は、中年期に、肥満度上昇が無くても悪化する可能性があるものと判断された。

A. 研究目的

OSAS は中年期以降に好発する疾患であり、心血管系イベント発現により、生命予後に悪影響を及ぼすことが確実視されている¹。しかし、心血管イベント発現の直接の要因となる呼吸障害指標がどのような経年的増悪過程を示すのかという点については、

肥満度変化の影響が重積するために、明瞭な結論は得られておらず、肥満度が低く顔面頸部骨格の特徴が白人と大きく異なるアジア人²での検討はなされていない。本研究では、初診から 5 年以上経過した OSAS 症例の中で、体重変化がみられなかった患者について、呼吸障害指標の変化の有無に

つき検討を行った。

B. 研究対象と方法

鳥取大学医学部精神科ならびに神経研究所附属睡眠学センターに、OSAS を主訴として受診した患者の中で、5 年以上初診後経過しており、かつ体重変動が 3kg 以内で、経過中に心・脳血管イベント、呼吸器疾患発現、呼吸機能に悪影響を及ぼす薬剤の服用の無かった患者 84 名を研究対象とした。なお、鼻腔持続陽圧呼吸 (CPAP) 治療中の患者については、機器使用による咽頭浮腫抑制の影響を避けるため、CPAP 治療を 1 週間以上休止して、終夜ポリソムノグラフィ (PSG) 検査を実施した。PSG での呼吸障害イベント判定は、AASM シカゴ基準に準拠した (American Academy of Sleep Medicine Task Force)。

C. 研究結果

対象患者の背景・臨床指標を示す (表 1)。ベースライン時点での平均年齢は 49.6 歳、無呼吸低呼吸指数 (AHI) は 37.5 回/時間で、初診 PSG 実施時点からの経過期間は平均 90.8 カ月であった。症例全体についてみると、初診時と追跡検査時で AHI は有意な変化を示していなかった。一方、呼吸障害イベント (各人の無呼吸・低呼吸の平均値) は有意に延長し、夜間の最低 SpO₂ 値は低下していた。これらの三指標の変化幅については、SpO₂ 最低値と AHI の間に弱い相関がみられたものの、その他の間には一定の相関はみられなかった (表 2)。

表1. Descriptive variables of the subject OSAS patients at the baseline and at the follow-up.

Variables	Baseline	Follow-up	P-value*
Male	72(87.8%)		
Age, yr	49.55±14.48	57.09±14.48	
BMI, kg/m ²	25.67±2.71	25.75±2.68	NS
Follow-up period, months		90.77±29.41	
Under CPAP treatment		45(54.9%)	
Daily alcohol ingestion	30(36.6%)		
Habitual smoking	24(29.3%)		
Comorbidities			
Hypertension	40(48.8%)		
Diabetes	8(9.8%)		
AHI, events/h	37.47±20.65	35.00±20.25	NS
Duration of apnea event, s	27.23±8.24	28.82±8.08	<.001
Duration of hypopnea event, s	24.08±8.85	25.27±7.29	<.01
Lowest SpO ₂ , %	76.94±9.19	74.88±12.49	<.05

Data are presented as No(%), or mean±SD. CPAP=continuous positive airway pressure. BMI=body mass index, AHI=apnea-hypopnea index, SpO₂=oxygen saturation on pulse oximetry *according to Mann-Whitney U test. The significant difference in age is obvious.

表2. Correlation matrix among mean rates of charges of respiratory disorder variables, respiratory indices

	AHI	Duration of events	SpO ₂
AHI	-	.12	-.34*
Respiratory duration	-	-	-.15
SpO ₂	-	-	-

Spearman's rank correlation coefficient *P < 0.01
Duration of events : mean duration of apnea and hypopnea was calculated for each patient
SpO₂ : Lowest value of percutaneous oxygen saturation

AHI の増加 (25% をカットオフ) を従属変数、初診時年齢、追跡期間、ベースライン時点での肥満度、合併症などを独立変数としてロジスティック回帰分析を実施したところ、中年期であること (40~60 歳) が有意な関連要因となった (表 3)。従属変数を SpO₂ に変えて同様の解析を行ったところ、やはり中年期であることが、最低値下降の有意な関連要因となった (表 4)。一方、イベントの持続時間を従属変数とした場合には、BMI と高齢期であること (60 歳以上) が、延長の有意な関連要因となった (表 5)。

表3. Univariate and multivariate logistic regression analyses for variables associated with increase in AHI¹⁾

Variables	Crude OR	95%CI	P-value	Adjusted OR	95%CI	P-value
Age, yr						
<40						
≥40 to <60	8.53	1.68-43.31	.01	6.66	1.19-37.43	.03
60≤	.75	.10-5.77	NS			
AHI, events/h						
≥5 to <15	13.71	3.08-61.04	.001	8.03	1.60-40.30	.01
≥15 to <30	5.88	1.43-24.18	.014	5.62	1.21-26.07	.03
30≤						
Observation period, months						
84≤	2.29	.77-6.78	NS			
<84						
BMI, kg/m ²						
25≤	1.82	.57-5.75	NS			
<25						
Habitual smoking						
yes	1.65	.16-17.47	NS			
no						
Daily alcohol intake						
yes	.93	.30-2.88	NS			
no						
Hypertension						
yes	.60	.20-1.77	NS			
no						
Diabetes						
yes	1.93	.22-16.83	NS			
no						

NS=not significant.

¹⁾ ≥ 25% or <25% increase in AHI was set as dependent variable.

表4. Univariate and multivariate logistic regression analyses for variables associated with lowering of lowest SpO₂

Variables	Crude OR	95%CI	P-value	Adjusted OR	95%CI	P-value
Age, yr						
<40						
≥40 to <60	4.17	1.30-13.35	.02	4.17	1.30-13.35	.02
60≤	.68	.21-2.22	NS			
AHI, events/h						
≥5 to <15	4.12	1.11-15.29	.04			
≥15 to <30	1.83	.62-5.44	NS			
30≤						
Observation period, months						
84≤	3.20	1.23-7.97	.01			
<84						
BMI, kg/m ²						
25≤	2.60	1.03-6.59	.04			
<25						
Habitual smoking						
yes	.90	.34-2.33	NS			
no						
Daily alcohol intake						
yes	1.04	.42-2.57	NS			
no						
Hypertension						
yes	1.99	.82-4.82	NS			
no						
Diabetes						
yes	1.31	.31-5.65	NS			
no						

NS=not significant.

Median value of lowering of SpO₂ (2%) was set as cut off value for independent variable.

表5. Univariate and multivariate logistic regression analyses for variables associated with prolongation of duration of respiratory events

Variables	Crude OR	95%CI	P-value	Adjusted OR	95%CI	P-value
Age, yr						
<40						
≥40 to <60	3.04	93-9.90	NS			
60≤	4.64	1.40-15.3	.01	7.61	2.02-30.21	.003
AHI, events/h						
≥5 to <15	2.23	.66-7.97	NS			
≥15 to <30	2.04	.67-6.23	NS			
30≤						
Observation period, months						
84≤	.69	.28-1.67	NS			
<84						
BMI, kg/m ²						
25≤	2.55	1.01-6.41	.04	4.13	1.40-12.20	.01
<25						
Habitual smoking						
yes	.71	.27-1.85	NS			
no						
Daily alcohol intake						
yes	1.10	.45-2.71	NS			
no						
Hypertension						
yes	1.05	.44-2.50	NS			
no						
Diabetes						
yes	.32	.06-1.71	NS			
no						

NS=not significant.

Median value of prolongation of the events (1.15 sec) was set as cut off value for independent variable.

D. 考察

過去のCaucasianでのOSASの長期予後研究では、フォローアップ時に悪化してい

たとの報告が多いが、これについては肥満度の上昇が関与するとするもの、否定的なものが半ばしており、一定の結論には至っていない^{3,4,5}。しかし、本研究での日本人OSAS患者では、全体的には呼吸障害イベント頻度は変化しておらず、体重の変化しない人口では、平均7.5年程度の期間では顕著な呼吸イベント変化はないものと考えられた。しかしながら、ロジスティック回帰分析結果からみて、中年期に選択的にイベントが増加していた。これは、本疾患が中年期に好発するという現象と類似しており、この時期にはOSASは発症・悪化しやすいと考えられた。また、同様にSpO₂下降もこの年代に顕在化していた。このようなイベント増加・低酸素血症悪化が、肥満度変化がない(=粗大な上気道形態の変化は無い)状況で生じる理由は明らかでないが、中年期はOSASにとって、high risk年代と言えるだろう。

他方、イベントの持続時間については、高齢期であること、BMIの上昇が延長の関連要因であった。BMIの上昇は、それ自体が眠気・覚醒反応抑制性に働くことが知られており、その理由としてサイトカイン分泌変化(特にIL-6)が挙げられているので⁶、呼吸障害イベントにおける覚醒反応が抑制されたことが持続時間延長につながっている可能性を考慮すべきだろう。また、高齢層での呼吸イベント延長は、加齢に伴う換気応答変化、循環時間延長などが関与しているのかもしれないが、この点を明らかにするためには、関連呼吸・循環機能を測定すべきだろう。

E. 結論

OSAS は、長期経過中に若干低酸素血症水準が悪化する。呼吸障害頻度はあまり増えないが、中年期においては低酸素血症・頻度が増えるので、注意すべきである。

【文献】

- 1) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. 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(9464):1046-1053, 2005.
- 2) Sutherland K, Lee RW, Cistulli PA. Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnoea: impact of ethnicity. *Respirology*. 17(2):213-222, 2012.
- 3) Sforza E, Addati G, Cirignotta F, Lugaresi E. Natural evolution of sleep apnoea syndrome: a five year longitudinal study. *Eur Respir J*. Oct;7(10):1765-1770, 1994.
- 4) Pendlebury ST, Pépin JL, Veale D, Lévy P. Natural evolution of moderate sleep apnoea syndrome: significant progression over a mean of 17 months. *Thorax*. 52(10):872-878, 1997.
- 5) Lindberg E, Elmasry A, Gislason T, Janson C, Bengtsson H, Hetta J, Nettelbladt M, Boman G. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 159(6):2024-2027, 1999.
- 6) Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, Chrousos GP. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation*. 12(3):131-140, 2005.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Asaoka S, Abe T, Komada Y, Inoue Y. The factors associated with preferences for napping and drinking coffee as countermeasures for sleepiness at the wheel among Japanese drivers. *Sleep Med*; 13(4):354-61, 2012.
 - 2) Nomura T, Inoue Y, Takigawa H, Nakashima K. Comparison of REM sleep behavior disorder variables between patients with progressive supranuclear palsy and those with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*; 18(4):394-6, 2012.
 - 3) Sasai T, Inoue Y, Matsuura M. Do patients with rapid eye movement

- sleep behavior disorder have a disease-specific personality? *Parkinsonism Relat Disord*; 18(5):616-8, 2012.
- 4) Asaoka S, Fukuda K, Murphy TI, Abe T, Inoue Y. The effects of a nighttime nap on the error-monitoring functions during extended wakefulness. *Sleep*; 35(6):871-8, 2012.
- 5) Aritake-Okada S, Namba K, Hidano N, Asaoka S, Komada Y, Usui A, Matsuura M, Inoue Y. Change in frequency of periodic limb movements during sleep with usage of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci*; 317(1-2):13-6, 2012.
- 6) Sakuta K, Komada Y, Kagimura T, Okajima I, Nakamura M, Inoue Y. Factors associated with severity of daytime sleepiness and indications for initiating treatment in patients with periodic limb movements during sleep. *Sleep Biol Rhythms*; 10(3):187-94, 2012.
- 7) Sasai T, Matsuura M, Wing YK, Inoue Y. Validation of the Japanese version of the REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-JP). *Sleep Med*; 13(7):913-8.2012.
- 8) Tsuiki S, Shiga T, Maeda K, Matsuzaki-Stromberger R, Inoue Y. A dentist's role: prevention of snoring at temporary refuges for victims of the East Japan earthquake and the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident on March 11, 2011. *Sleep Breath*; 16(3):587-9, 2012.
- 9) Usui Y, Takata Y, Inoue Y, Shimada K, Tomiyama H, Nishihata Y, Kato K, Shiina K, Yamashina A. Coexistence of obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. *Sleep Breath*; 16(3):677-84, 2012.
- 10) Komada Y, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Okajima I, Sasai T, Inoue Y. A two-year follow-up study on the symptoms of sleep disturbances/insomnia and their effects on daytime functioning. *Sleep Med*; 13(9):1115-21, 2012.
- 11) Takaesu Y, Komada Y, Inoue Y. Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients. *Sleep Med*; 13(9):1164-70. 2012.
2. 学会発表
- 1) 井上雄一：生活習慣病を視野に入れた不眠治療ストラテジー 第53回日本神経学会学術大会，東京 2012.05.23.
- 2) 井上雄一：睡眠障害の診断と治療計画 第108回日本精神神経学会学術総会，

- 札幌 2012.05.24.
- 3) 井上雄一：日中の眠気と医療連携 第 85 回日本産業衛生学会，名古屋 2012.05.31.
 - 4) 高江洲義和，鍵村達夫，井上雄一，飯森眞喜雄：パニック障害と閉塞性睡眠時無呼吸症候群合併例における鼻腔持続陽圧呼吸療法のパニック症状に対する効果 第 169 回東京医科大学医学会総会，東京 2012.06.02.
 - 5) 井上雄一：不眠・睡眠不足と心不全 第 48 回日本循環器病予防学会，東京 2012.06.15.
 - 6) 井上雄一：レストレスレッグス症候群の臨床 第 7 回城北睡眠障害研究会，東京 2012.06.15.
 - 7) 井上雄一，笹井妙子：レム睡眠行動障害 第 27 回日本老年精神医学会，大宮 2012.06.21.
 - 8) 井上雄一：不眠治療のゴールは何か？ 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
 - 9) 井上雄一：高齢期の睡眠時無呼吸症候群の臨床的意義と対応 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
 - 10) 中村真樹，井上雄一：過眠症の画像研究 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
 - 11) 古舘直典，駒田陽子，井上雄一：小児 RLS 患者の臨床特性に関する検討 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
 - 12) 井上雄一：終末期腎障害と restless legs syndrome 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
 - 13) 西田慎吾，中村真樹，伊藤永喜，植木洋一郎，菅野芽里，林田健一，井上雄一：メラトニン受容体アゴニスト ramelteon の睡眠相後退症候群 (DSPS) における有効性と治療反応性規定要因に関する研究 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
 - 14) 井上雄一：閉塞性睡眠時無呼吸症候群の残遺眠気へのアプローチ 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012.06.28-30.
 - 15) 對木悟，志賀寿三，岡島義，井上雄一：避難所における Tongue Stabilizing Device を用いたいびき対策 日本睡眠学会第 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. 与える影響 日本心理学会第76回大会, 東京 2012.09.11.
- 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. 39) Inoue Y : Narcolepsy treatment: an update Asian narcolepsy forum 2012, Hong Kong 2012.10.19.
- 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. 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.
- 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. H. **知的財産権の出願・登録状況**
- 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. 1. 特許取得
特になし
- 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 2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

5. 覚醒から入眠に伴う換気量変化と睡眠呼吸障害イベント分布との関連について

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

覚醒から入眠に伴い分時換気量は一般的に約 10-15%低下するが、個人差が大きいことが知られている。したがって覚醒から入眠に伴う PaCO₂ の変動も個人によって異なる。本研究では覚醒から入眠に伴う換気量変化が睡眠呼吸障害イベントの分布に関連するかどうかの検討を行った。対象は 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) を施行した全ての症例 225 人のうち、PSG 上 REM 睡眠が 15 分未満の症例を除外した 217 例。入眠前と入眠直後の換気量を respiratory inductance plethysmography (RIP) を用いて測定したところ、覚醒から入眠に伴う分時換気量の減少率が大きい症例ほど、REM 期に比較して NREM 期での無呼吸低呼吸イベント数が有意に多かった。以上より、覚醒から入眠による換気量変化が大きい症例では、PaCO₂ のダイナミックな変化が大きく、呼吸調節系のループゲインが大きいと考えられる。そのような症例では化学調節系で規定される NREM 期での呼吸障害イベントが REM 期よりもむしろ増えると考えられた。

A. 研究目的

覚醒から入眠に伴い分時換気量は一般的に約 10-15%程度低下するが、換気量の減少には個人差が大きいことが知られている。したがって覚醒から入眠に伴う PaCO₂ の変動も個人によって異なる。

一方、呼吸は NREM 睡眠においては

主に化学調節系によって規定され、REM 睡眠では睡眠中でありながら行動調節系の関与も受ける。

一般的に閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) において、REM 睡眠では上気道開大筋群のトーンスが低下するため、閉塞型無呼吸は NREM 睡眠に比較して REM 睡眠で悪化する。しかしなが

ら、入眠期で睡眠が安定しない NREM 睡眠に睡眠呼吸障害が頻回に観察され、REM 期に睡眠呼吸障害があまり観察されない症例をしばしば経験する。

以上の背景より、本研究では、覚醒から入眠に伴う換気量の変化が大きい症例では、化学調節系によって規定される NREM 睡眠優位に睡眠呼吸障害イベントが観察されるとの仮説をたて検討を行った。

B. 研究方法

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 (Ttot)、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。

統計解析は IBM SPSS Statistics 19 for Windows software (SPSS Inc. Chicago, IL) を用いて行った。

C. 研究結果

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 1)。

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 1

分時換気量の変化率は AHI と相関を認めなかったが、AHI に占める NREM 期 AHI の割合 (AHI-NREM / AHI) とは弱いながらも有意な相関を示した ($r = -0.179$, $p = 0.016$) (図 1,2)。

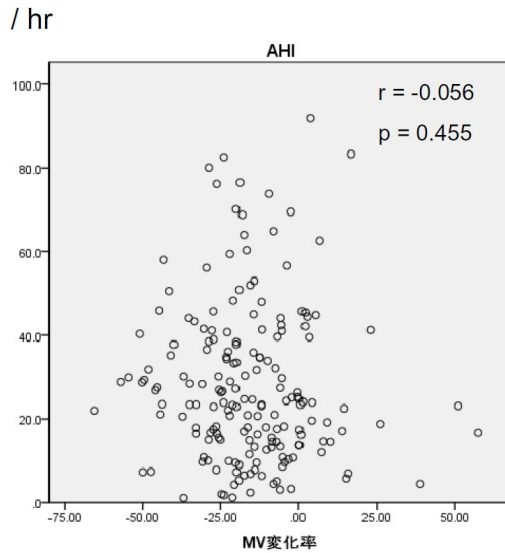


図 1. AHI と覚醒から入眠に伴う分時換気量の変化率との相関

AHI-NREM / AHI を従属変数として重回帰分析を行ったところ、性別および覚醒から入眠に伴う分時換気量の変化率が有意な独立因子であった（表 2）。

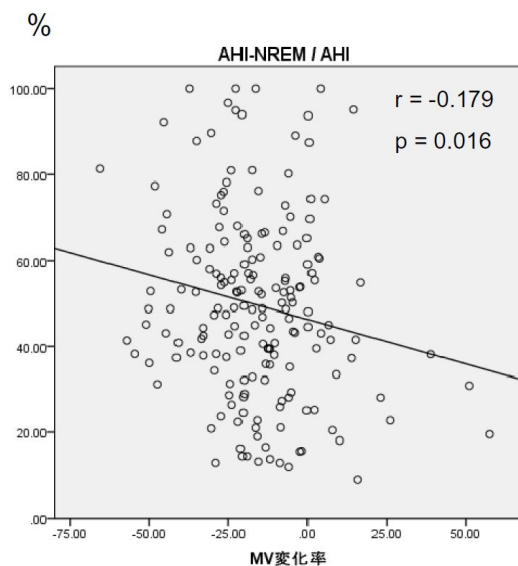


図 2. AHI-NREM / AHI と覚醒から入眠に伴う分時換気量の変化率との相関

独立変数	偏回帰係数(標準誤差)	標準化偏回帰係数	p値
MV変化率	-0.170 (0.085)	-0.146	0.045
性別	13.023 (4.274)	0.221	0.003

表 2. AHI-NREM / AHI に対する重回帰分析

D. 考察

今回の検討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。さらにその標準偏差は 18.3 であり、ばらつきが大きかった。2) 分時換気量の低下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。3) 分時換気量の変化率とともに性別も AHI に占める NREM 期 AHI の割合に独立して寄与していた。

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 期に一過性の脳波覚醒 (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、このような症例では、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 の変動では睡眠呼吸障害

は誘発されにくいかもしれない。今回の検討ではこのような現象に性別も関与する結果を得たが、その機序についてはさらなる検討が必要であると考え。

E. 結論

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するからである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Tomoda K, Kubo K, Nisii 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) Tomoda K, Kimura H, Osaki S. Distribution of collagen fiber orientation in the human lung. *The Anatomical Record.* 2012 in press.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 吉川雅, 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 山本佳史, 吉川雅則, 木村弘: COPD. *Medical Practice*. 29:1582-1586 2012.
 - 24) 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．

- 25) 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．
- 26) 福岡篤彦，坂口和宏，鷓山広樹，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．日本胸部臨牀．71(5):500-505,2012．
- 27) 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．
- 28) 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.
- 29) 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) 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.
- 2) Fujita Y, Yamauchi M, Yoshikawa M, Kimura H. Breathing Irregularity during Wakefulness Associates with Daytime Sleepiness in OSAS. American Thoracic Society International Conference, 2012.
- 3) 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.
- 4) 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牀的検討. 第 109 回日本内科学会総会・講演会 2012.
- 5) 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.
- 6) 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）の臨牀的検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 2012.
- 7) 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.

- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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の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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.

- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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
3. その他
特になし

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

6. 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断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 塚原 真範、坂尾 誠一郎、寺田 二郎、重城 喬行

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

研究要旨

【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 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 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

睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome：SAS）は、睡眠時ポリソムノグラフィー検査（PSG）による睡眠呼吸障害の所見に加えて日中の過度な眠気や疲労などの自覚的な臨床症状を伴う症候群と定義されている。

SASは高血圧、心疾患、糖尿病などの生活習慣病との因果関係があるとされ、適切な診断、治療が不可欠である。日本では推定患者数が300万人と言われているが、自覚症状があまりないため放置されていることが多い。

SASの診断には、原則的にPSGが必須

となっているが、高価、入院が必要、体表への多数のセンサー設置による不快感、本人の自覚症状が少ない場合等により、SASの疑いのある全患者に行なうことは困難である。本研究は、多点感圧センサーシート（SD-101）を用いて PSG と同時に検査・評価することにより、より簡便に睡眠時無呼吸症候群の診断を行うことを目的とする。

B. 研究方法

2010年4月から2012年4月までに、SASが疑われ、PSG 目的で入院された患者に対しインフォームドコンセントを行い、同意を得た方に PSG と同時に SD-101 による検査を行なった。

SD-101 は、被験者が就寝する敷布団又はベッドの上に敷設することにより、被験者の呼吸に伴う身体下の微小な圧力変化をシート内に配設された多数のセンサーが感知、この結果をもとに呼吸波形を算出し、夜間睡眠中の呼吸状態を無拘束で連続測定・記録できる装置である。SD - 101 の無呼吸低呼吸判定基準は、10 秒以上の顕著な呼吸振幅の低下、あるいは通常呼吸波形に対して 30% 以上の振幅低下が 10 秒以上あり、その後、過換気に伴う鋭角な菱形（または三角）形状の努力呼吸波形がある場合と定義した。

PSG より得られた無呼吸・低呼吸指数（AHI）と、SD-101 より得られた呼吸障害指数（RDI）をその他の臨床データも含め比較、解析を行った。

C. 研究結果

対象症例の臨床的特徴を表 1 に示す。PSG 検査による正常（AHI 5 未満）は 3 人であり、SAS 患者は 49 人であった。

PSG 検査による AHI と、SD-101 による RDI の分布を表 2 に示す。AHI が 30 以上の場合の RDI や、RDI が 5 未満の場合の AHI に乖離を認める。

図 1 に AHI と RDI の分布図と、近似曲線を示す。ピアソンの相関係数を用い算出した結果、相関係数は 0.72 と強い相関関係を認めた。

D. 考察

PSG の AHI と SD-101 の RDI とは、強い相関関係があると考えられる。しかし一部の患者においては PSG の AHI と測定結果が乖離していることが認められ、それらは高度の肥満患者において顕著であった。SD-101 の場合、呼吸検出は図 2 のように圧変化の差を検知しているが、肥満患者ではセンサーに常に強い力が加えられているため、呼吸振幅の低下を感知できていない可能性が考えられた。

また、AHI の値 48 ± 90 に対し、RDI の値は 26 ± 42 と、低値となることが多い。これは、RDI は計測時間にカウントした無呼吸・低呼吸数を計測時間で除するのに対し、AHI は脳波モニターから検知した実睡眠時間で除するためと考えられる。

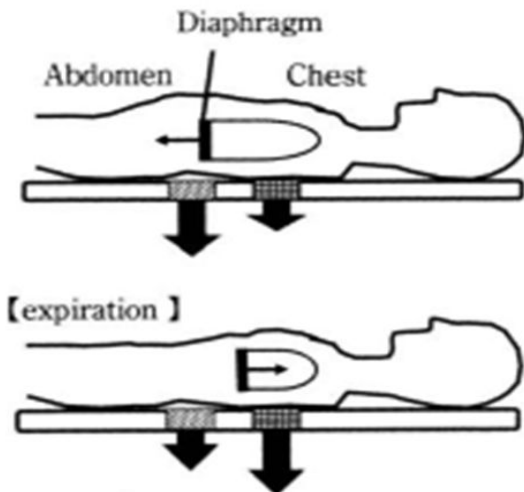
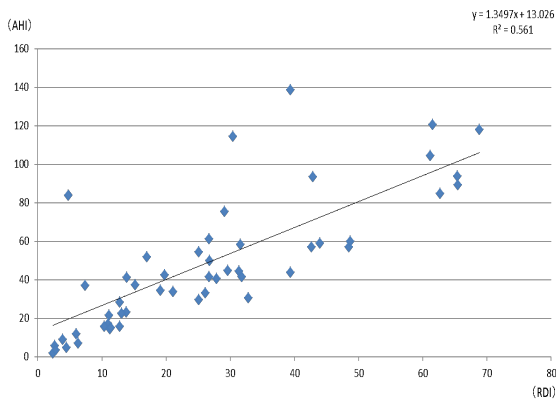
以上より、SD-101 による睡眠時無呼吸症候群の検査結果（RDI）を AHI と比較検討するには、BMI の考慮と測定値の適切な補正（カットオフ値）が必要と考えられる。

	SD-101	PSG
性別(男:女)	40	13
年齢(歳)	54±38	
身長(cm)	165±35	
体重(kg)	79±48	
BMI(kg/m ²)	29±23	

表 1 症例の臨床的特徴

PSG(AHI)				
30 ≤ AHI	15 ≤ AHI < 30	5 ≤ AHI < 15	0 ≤ AHI < 5	
2	0	2	3	0 ≤ RDI < 5
2	8	3	0	5 ≤ RDI < 15
13	1	0	0	15 ≤ RDI < 30
18	0	0	0	30 ≤ RDI

表 3 PSG 検査による AHI と、SD-101 による RDI
AHI が 30 以上の場合の RDI や、RDI が 5 未満の場合の AHI に乖離を認める。



	AHI ≥ 5	AHI < 5	
RDI ≥ 5	45	0	45
RDI < 5	4	3	7
	49	3	

感度 91.8% 特異度 100%

表 2 RDI 5 による AHI 5 を検出するスクリーニング能

	AHI ≥ 20	AHI < 20	
RDI ≥ 20	28	0	28
RDI < 20	12	12	24
	40	12	

感度 70.0% 特異度 100%

表 4 RDI 20 による AHI 20 を検出するスクリーニング能

RDI が 5 以上をカットオフ値とした時に、PSG 検査での AHI 5 以上を検出するスクリーニング能は感度 91.8% 特異度 100% となっており (表 3)、スクリーニングとしては非常に有用と考えられる。しかし、CPAP 適応の AHI 20 以上を、同様に RDI 20 以上をカットオフ値とした場合、感度 70% 特異度 100% と感度の低下が著明となっている (表 4)。

現段階では、RDI 13 以上をカットオフ値とした場合に AHI 20 以上の診断能は感度 87.5% 特異度 100% と良好だが、今後の症例数によりさらなる検討が必要と考えられる。

次に BMI との関連を調べるため、BMI 25 以上の肥満者と BMI 25 未満の非肥満者に分けて検討を行った。BMI 25 未満では、AHI と RDI の相関係数は 0.85 とさらに強い相関関係を認めた。AHI 5 以上の診断能を検討すると、BMI 25 以上では感度 93.1%

特異度 100%に対して BMI 25 未満では感度 90.0% 特異度 100%と非肥満者において感度の低下が認められた。

基本的に BMI 高値であれば SAS の有病率も増加する。BMI 25 未満では全症例と比較し真陽性は 18 減少したのに対し、偽陰性が 2 しか減少しないため相対的に感度の低下を招いたと考えられた。

BMI による AHI と RDI の乖離はより高値の BMI で認められるため、同様の検討を BMI 40 にて行なった。BMI 40 未満では相関係数は 0.92 と強い相関関係を認めた。BMI 40 以上では、感度 87.5% 特異度は条件を満たすものがおらず計測不能、BMI 40 未満では感度 92.7% 特異度は 100%であった。

今後の課題として、今回検査を行なった症例は元々睡眠時無呼吸症候群を疑われて入院した人のため、選択バイアスがかかっており、非常に高い特異度も、有病率自体が 94%と高いことより導き出されたものと考えられた。AHI と RDI の計測結果の差異に関しても、より多くの症例により適切なカットオフ値の設定が必要と思われる。BMI が高値の場合、一部の症例では AHI と RDI の乖離が著明であったが、BMI のカットオフによる感度、特異度の増加は認められなかった。これも今後、より多くの BMI 高値の症例を集め検討することが必要と考えられる。

E. 結論

SD-101 は、PSG や現在用いられている簡易検査と比べ、マット上で就寝するのみ

なのでモニターが外れる等の計測上の問題や、患者の苦痛の問題も改善が期待される。適切なカットオフ値の設定と、肥満度による評価をすることにより、スクリーニング、診断能とも有用となりうると考えられる。

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanabe N, et al. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 141(4):929-934, 2012.
- 2) Li Q, et al. Upregulated p53 expression activates apoptotic pathways in wild-type p53-bearing mesothelioma and enhances cytotoxicity of cisplatin and pemetrexed. *Cancer Gene Ther.* 19 (3): 218-228, 2012.
- 3) Johnson JA, et al. Cytoskeletal defects in Bmpr2-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 302(5): L474-484, 2012.
- 4) Sakao S, et al. Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Intern Med*

51:2721-2726, 2012.

- 5) Nagakawa H, et al. Expression of a murine homolog of apoptosis-inducing human IL-24/MDA-7 in murine tumors fails to induce apoptosis or produce anti-tumor effects. *Cell Immunol.* 275:90-97, 2012.
- 6) Ashinuma H, et al. Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. *Oncol Rep* 28:8-14, 2012.
- 7) Yamanaka M, et al. E1B-55 Kda-Defective Adenoviruses Activate p53 in Mesothelioma and Enhance Cytotoxicity of Anticancer Agents. *J Thorac Oncol.* 7(12):1850-1857, 2012.
- 8) Maruoka M, et al. Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 159: 119-127, 2012.
- 9) Kitazono-Saitoh M, et al. Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma cell lines. *Oncol Rep* 28:33-40, 2012.
- 10) Okamoto S, et al. Zoledronic acid produces antitumor effects on mesothelioma through apoptosis and S-Phase arrest in p53-independent and ras prenylation-independent manners. *J Thorac Oncol.* 7(5):873-882, 2012.
- 11) Ishizaki S, et al. Role of CD69 in acute lung injury. *Life Sci* 90:657-665, 2012.
- 12) Jujo T, et al. Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma. *Int J Oncol* 41:701-711, 2012.
- 13) Kono C, et al. Historical changes in epidemiology of diffuse panbronchiolitis. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases.* 29: 16-25, 2012.
- 14) Shigeta A, et al. CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 303(2):L141-151, 2012.
- 15) Igari H, et al. Immunogenicity of a monovalent A/H1pdm vaccine with or without prior seasonal influenza vaccine administration. *Clin Vaccine Immunol.* Epub Aug 1, 2012.
- 16) Sugiura T, et al. Role of 320-slice computerd tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* Epub Oct 22, 2012.

carcinoma. Intern Med
51:1947-1948, 2012.

- 17) Fessel JP, et al. Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. Pulmonary Circulation 2(2):201-213, 2012.
- 18) Ishida K, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 144(2):321-326, 2012.
- 19) Sakairi Y, et al. Evaluation of a learning system for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Respir Investig 50(2):46-53, 2012.
- 20) Kawabata Y, et al. Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. Respirology 17: 1214-1221, 2012.
- 21) Sakao S, et al. Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Oncol Lett 4(5): 865-867, 2012.
- 22) Jujo T, et al. Metastatic gastric cancer from squamous cell lung

2. 学会発表 なし

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

I. 本研究の共同研究者

千葉大学医学部附属病院検査部

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. 男性勤労者の睡眠呼吸障害とアデノイド/扁桃肥大の既往

研究分担者

榊原 博樹 医療法人 SRA とくしげ呼吸器クリニック 院長
藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 客員教授

共同研究者

松下 兼弘 静岡睡眠メディカルクリニック 院長
平田 正敏 藤田保健衛生大学第2教育病院臨床検査部
三重野ゆうき 藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学
林 正道 藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学
小島 重子 豊和病院看護部
佐々木 文彦 医療法人 SRA たかおかクリニック 院長
今泉 和良 藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学

研究要旨

【背景】小児の睡眠呼吸障害（SDB）の原因の多くはアデノイド/扁桃肥大であるが、適切に治療されないと顎顔面形態の変化を来し、それが成人した後のSDBの原因になる可能性が指摘されている。しかし、そのことを実証した研究成績はほとんどない。【目的】男性勤労者を対象にして、小児期のアデノイドあるいは/および扁桃肥大とその手術療法の既往の有無が成人のSDBのリスクになるか否かを明らかにする。【方法】対象は某事業所に勤務する男性職員のほぼ全員（1,128名）。簡易モニター（LS-100，フクダ電子）を用いて在宅でSDBの有無を検査した。同時に「幼小児期のアデノイドあるいは扁桃肥大の既往の有無」と「その手術療法の既往の有無」を問診票を用いて調査した。それらの既往がRDIが5以上，15以上，30以上のSDBのリスクになるか否かをロジスティック回帰分析を用いて検討した。交絡因子としては，年齢とBMIを用いた。【結果】手術療法をしなかったアデノイド/扁桃肥大の既往はRDIが5以上のSDBのリスクにはならなかった。しかし，RDIが15以上，および30以上のSDBの有意なリスクとなり，その調整オッズ比と95%信頼域は3.14（1.02-9.67，

p=0.046), および 7.54 (1.89-30.16, p=0.004) であった。アデノイド/扁桃肥大の既往があっても手術療法の既往をもつ場合はSDBのリスクとならなかった。【考察】幼小児期の無治療のアデノイド/扁桃肥大は成人の中等症以上のSDBのリスクとなるが, 手術療法によりそのリスクを回避できる可能性が示された。アデノイド/扁桃肥大は幼小児期のSDBの原因となるだけでなく, 適切に治療しないと成人した後のSDBの誘因となる可能性がある。【緒言】幼小児の睡眠呼吸障害(SDB)の原因の多くはアデノイドあるいは/および扁桃肥大であり, 年少児ほど無呼吸低呼吸指数(AHI)に与える影響が大きい(1, 2)。アデノイド/扁桃肥大などによる口呼吸は下顎低位, 下顎後退, 上顎狭小化, 高アーチ口蓋, 下顔面高の増加, 舌低位などを惹起する(3, 4)。これらの顎顔面形態異常の多くは成人のSDBにみられるものであるが, すでに小児, 特に年長児のSDBにも認められる(5, 6)。アデノイド/扁桃摘出術により, 小児SDB(平均5.6歳)の顎顔面形態異常の一部が正常化する(6)。アデノイド/扁桃摘出術後にもSDBが残存・再発することがあり, 残存する顎顔面形態異常が原因と考えられる(7, 8)。

A. 研究目的

アデノイド/扁桃肥大は幼小児期のSDBの原因となり, 顎顔面形態の異常を惹起する。アデノイド/扁桃肥大が適切な時期に治療されないと顎顔面形態の異常が固定化し, それが成人した後のSDBの原因になる可能性がある。しかし, そのことを実証した研究成績はほとんどない。そこで, 男性勤労者を対象にしてSDBの有病率調査を行った際のデータベースから, 小児期のアデノイド/扁桃肥大とその手術療法の既往の有無が成人のSDBのリスクになるか否かを検討する。

B. 研究方法

某製造工場に勤務する日本人男性職員のほぼ全員に相当する1,243名である。この内

115名は検査を受けず, 1,128名(90.7%)を解析対象とした。平均年齢は42±10歳(19~65歳), 平均BMIは23.2±3.3 kg/m² (15.5~47.8 kg/m²)であった。

簡易型睡眠呼吸障害検査装置(Pulsleep LS-100, フクダ電子)を用いて, 在宅にて睡眠中の呼吸気流(圧センサー)と経皮酸素飽和度をモニターした。得られたデータは装置付属のソフトウェアにより自動解析した後に目視でマニュアル解析した。呼吸気流の停止(無呼吸)および4%以上の酸素飽和度の低下+30%以上の呼吸気流の減少(低呼吸)をカウントし, 1時間当たりの両者の合計をRDI(respiratory disturbance index)とした。

調査項目は症状, エプワース眠気尺度, 既往歴, 生活歴, 健康関連QOL, 身体計測,

咽頭・顎顔面形態評価, 血圧, 血液生化学, などとした。今回は幼小児期のアデノイドあるいは扁桃肥大とその手術療法の既往の有無が, 成人後のSDBのリスクになるか否かを検討した。

C. 研究結果

RDIが5以上, 15以上, 30以上のSDBはの有病率は各々24.0%, 6.1%, 1.7%であった。年齢と共に有病率は高くなり, 50歳代では, 各々37.6%, 9.8%, 2.5%にも達した。年齢が独立してSDBのリスクになるか否かを明らかにするために, BMI, 喫煙歴, 飲酒歴を交絡因子としてロジスティック回帰分析を行った。その結果, 30歳代を基準にすると, 20歳代ではRDI5以上のオッズは0.37と有意に低下した。一方, RDI15以上のオッズは40歳代で3.35, 50歳代で5.69にも増大した(表1)。

表1 男性勤労者の睡眠呼吸障害有病率(%)

年齢	n	RDI		
		5以上	15以上	30以上
10歳代	4	0.0	0.0	0.0
20歳代	99	5.0	0.0	0.0
30歳代	431	16.0	3.0	0.7
40歳代	260	26.2	7.7	2.7
50歳代	316	37.6	9.8	2.5
60歳代	18	55.6	27.8	5.6
全体	1,128	24.0	6.1	1.7

SDBの重症度別にみたアデノイド/扁桃肥大の既往の頻度を表2に示した。RDI30以上では手術既往のないアデノイド/扁桃肥大の頻度が高いようであった(表2)。

表2 アデノイド/扁桃肥大の既往の頻度

RDI	n	アデノイド/扁桃肥大あり	
		手術既往なし n (%)	手術既往あり n (%)
<5	853	18 (2.1)	29 (3.4)
5<15	202	4 (2.0)	13 (6.4)
15<30	50	2 (4.0)	1 (2.0)
30*	19	4 (21.1)	0 (0.0)
全体	1,124	28 (2.5)	43 (3.8)

手術療法をしなかったアデノイド/扁桃肥大の既往はRDIが5以上のSDBのリスクにはならなかった。しかし, RDIが15以上, および30以上のSDBの有意なリスクとなり, その調整オッズ比と95%信頼域は3.14 (1.02-9.67, p=0.046), および7.54 (1.89-30.16, p=0.004)であった。アデノイド/扁桃肥大の既往があっても手術療法の既往をもつ場合はSDBのリスクとならなかった(表3)。

表3 アデノイド/扁桃肥大の既往とSDBのリスク

	アデノイド/扁桃肥大既往あり						
	n	手術既往なし			手術既往あり		
		n (%)	調整オッズ比 (95%CI)	P value	n (%)	調整オッズ比 (95%CI)	P value
RDI<5	853	18 (2.1)			29 (3.4)		
RDI≧5	271	10 (3.7)	1.39 (0.55-3.49)	0.484	14 (5.2)	1.08 (0.53-2.21)	0.831
RDI<15	1055	22 (2.1)			42 (4.0)		
RDI≧15	69	6 (8.7)	3.14 (1.02-9.67)	0.046	1 (1.4)	0.16 (0.02-1.50)	0.108
RDI<30	1105	24 (2.2)			43 (3.9)		
RDI≧30	19	4 (21.1)	7.54 (1.89-30.16)	0.004	0 (0)	0	0.996

D. 考察

アデノイド/扁桃肥大は下顎低位，下顎後退，上顎狭小化，下顔面高の増加，舌低位，舌骨低位など，成人SDBにみられる顎顔面形態異常を惹起する(3, 4)。これらの顎顔面形態異常の多くはすでに小児，特に年長児のSDBにも認められる(5, 6)。アデノイド/扁桃摘出により，これらの一部が正常化する(6)。

今回の解析で幼小児期の無治療のアデノイド/扁桃肥大は成人の中等症以上のSDBのリスクとなるが，手術療法によりそのリスクを回避できる可能性が示された。

E. 結論

アデノイド/扁桃肥大は幼小児期の SDBの原因となるだけでなく，適切に治療しないと成人した後の SDB の誘因となる可能性がある。

【引用文献】

- 1) Fregosi RF, Quan SF, Kaeming KL, et al: Sleep disordered breathing, pharyngeal size and soft tissue anatomy in children. *J Appl Phys* 2003;95:2030-2038.
- 2) Arens R, McDonough JM, Costantino AT et al: Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:698-703.
- 3) Behlfelt K, Linder-Aronson S, McWilliam J, et al: Cranio-facial morphology in children with and without enlarged tonsils. *Eur J Orthod*1990;12:233-243.
- 4) Adamidis IP, Spyropoulos MN: The effects of lymphadenoid hypertrophy on the position of the tongue, the

mandible and the hyoid bone. Eur J Orthod 1983;5:287-294.

- 5) Kawashima S, Niikuni N, Chia-hung I, et al: Cephalometric comparisons of craniofacial and upper airway structures in young children with obstructive sleep apnea syndrome. Ear Nose Throat J 2000;79:499-506.
- 6) Zettergren-Wijk L, Forsberg CM, Linder-Aronson S, et al: Changes in dentofacial morphology after adeno-tonsillectomy in young children with obstructive sleep apnea syndrome: 5 year follow-up study. Eur J Orthod 2006;28:319-326.
- 7) Tasker C, Crosby JH, Stradling JR: Evidence of upper airway narrowing during sleep, 12 years after adenotonsillectomy. Arch Dis Child 2002;86:34-37.
- 8) Morton S, Rosen C, Larkin E, et al: Predictors sleep-disordered breathing in children with a history of tonsillectomy and/or adenoidectomy. Sleep 2001;24: 823-829.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuzuki A, Kagaya H, Takahashi H, Watanabe T, Shioya T, Sakakibara H,

Kanada Y, Saitoh E: Dysphagia causes exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Geriatr Soc. 2012;60(8):1580-2.

- 2) Kobayashi M, Namba K, Tsuiki S, Nakamura M, Hayashi M, Mieno Y, Imizu H, Fujita S, Yoshikawa A, Sakakibara H, Inoue Y: Validity of sheet-type portable monitoring device for screening obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath. 2012 Jun 16. [Epub ahead of print]
- 3) Hayano J, Tsukahara T, Watanabe E, Sasaki F, Kawai K, Sakakibara H, Kodama I, Nomiya T, Fujimoto K: Accuracy of ECG-based screening for sleep-disordered breathing: a survey of all male workers in a transport company. Sleep Breath. 2012 Mar 20. [Epub ahead of print]
- 4) Hayano J, Watanabe E, Saito Y, Sasaki F, Kawai K, Kodama I, Sakakibara H: Diagnosis of sleep apnea by the analysis of heart rate variation: a mini review. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011;2011:7731-4.
- 5) 榊原博樹, 中戸川靖代, 安立美音, 佐々木文彦: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群として紹介された甲状腺機能低下症. 睡眠医療 2012 ; 6(2): 307 -311 .

2. 学会発表

- 1) 三重野ゆうき, 林正道, 榊原博樹, 他:
睡眠時無呼吸症候群の終夜ポリグラフ
での性差に関する検討. 第 52 回日本呼
吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.4.21.
- 2) 三重野ゆうき, 林正道, 榊原博樹, 他:
在宅持続陽圧呼吸療法が有効であった
チェーンストークス呼吸症候群の 3 例.
第 101 回ニコン呼吸器学会当会地方学
会, 名古屋, 2012.6.24.

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. 体格に関する指標と AHI および SpO₂ について -性別と年齢を考慮すると-

研究分担者 塩見 利明 愛知医科大学病院 睡眠科 教授

共同研究者 篠原 龍二郎 愛知医科大学病院 睡眠科 准教授

研究要旨

【背景】睡眠呼吸障害(SDB)の重症度は、とくに CPAP 治療に際して、AHI のみが基準とされており、ESS や SpO₂ の低下などの所見は加味されていないことが多い。一方、AHI が同程度の場合でも、SpO₂ が非常に低下する例とそれほど低下しない例をしばしば経験する。これらの肥満や加齢といった個体差の影響は異なっているはずであるが、SDB の病態を考える上では考慮されていない。

【目的】SDB の重症度を考える上で、PSG 上の各指標において AHI 以外に重視すべき新たな指標がないか否かについて再検討する。【方法】過去に SDB を疑われ、PSG 検査をされた症例の年齢、性別、BMI、頸周囲径、腹囲、AHI、呼吸イベント持続時間、SpO₂ の底地の平均値(SpO₂ nadir mean; SpO₂nm)などを集計し、改めて、年齢、性別、BMI などと AHI と SpO₂nm との関係洗い出した。また、AHI と SpO₂ 低下の程度を加味した指標として、1 時間あたりの低酸素暴露量を基準 SpO₂ と SpO₂nm の差 (SpO₂ 低下量) と AHI を掛け合わせ算出した。【結果】年齢と AHI の関係では、高齢になるに従い AHI は漸減した。また、年齢と SpO₂nm では、年齢が高齢になると SpO₂nm も漸減する傾向があった。性別では、男性の方が、同じ BMI でも AHI は高値で、SpO₂nm は低値であった。BMI との関係では、BMI が増加すると AHI も SpO₂nm も増大した。つまり、身体に対する影響度には男女差があるが、加齢に伴い漸減し、BMI の増加に伴い漸増する傾向があった。これは所謂、成人の基礎代謝量(BMR) との関係に似ている。AHI は、BMI と良く相関($r^2=0.32$)したが、年齢、性別、身長、体重から算出した BMR とは若干相関($r^2=0.27$)が弱かった。1 時間あたりの低酸素暴露量は、BMI との相関が $r^2=0.33$ に比し、BMR とは $r^2=0.35$ となり、BMR との相関が若干良かった。【考察】SDB の重症度は、単純に AHI のみで

判断せず、低酸素の影響も同時に加味しなければならないと考えられる。たとえば、慢性腎臓病での eGFR のように性別、年齢、体格で標準化したように、SDB)の重症度もまた年齢や性別を考慮すべきで、標準化あるいは補正された新しい重症度の指標が必要であると考えられた。

A. 研究目的

睡眠呼吸障害(SDB)の重症度は、とくに持続陽圧呼吸(CPAP)治療に際して、無呼吸低呼吸指数(AHI)のみが基準とされており、エプワース眠気尺度(ESS)や動脈血酸素飽和度(SpO₂)の低下などの所見は加味されていないことが多い。一方、AHI と SpO₂ の低下は、体格指数(BMI)が大きくなると漸増するが、高齢になるほど漸減する。また、AHI が同程度の場合でも、SpO₂ が非常に低下する例とそれほど低下しない例をしばしば経験する。これらの肥満や加齢といった個体差の影響は異なっているはずであるが、SDB の病態を考える上では考慮されていない。そこで SDB の重症度を考える上で、PSG 上の各指標において AHI 以外に重視すべき新たな指標がないか否かについて再検討した。

B. 研究方法

解析対象は、過去に SDB を疑われ、PSG 検査をされた症例の年齢、性別、BMI、頸周囲径、腹囲、AHI、呼吸イベント持続時間、SpO₂ の底地の平均値(SpO₂ nadir mean; SpO₂nm)などを集計し、改めて、年齢、性別、BMI などと AHI と SpO₂nm との関係性を洗い出した。また、AHI と SpO₂

低下の程度を加味した指標として、1 時間あたりの低酸素暴露量を入睡前安静臥床時の基準 SpO₂ と SpO₂nm の差(SpO₂低下量)と AHI を掛け合わせ算出した。

[倫理面への配慮]

本研究で用いられたデータは連結不可能匿名化された上数値データとして集計された。

C. 研究結果

年齢と AHI の関係では、高齢になるに従い AHI は漸減した。また、年齢と SpO₂nm では、年齢が高齢になると SpO₂nm も漸減する傾向があった。性別では、男性の方が、同じ BMI でも AHI は高値で、SpO₂nm は低値であった。BMI との関係では、BMI が増加すると AHI も SpO₂nm も増大した。つまり、身体に対する影響度には男女差があるが、加齢に伴い漸減し、BMI の増加に伴い漸増する傾向があった。これは所謂、成人の基礎代謝量(BMR)との関係性に似ている。AHI は、BMI と良く相関($r^2=0.32$)したが、年齢、性別、身長、体重から算出した BMR とは若干相関($r^2=0.27$)が弱かった。1 時間あたりの低酸素暴露量(図 1,2)は、BMI との相関が $r^2=0.33$ に比し、BMR と

は $r^2=0.35$ となり、BMR との相関が若干良かった。

図 1. 1 時間あたりの低酸素暴露量と BMI

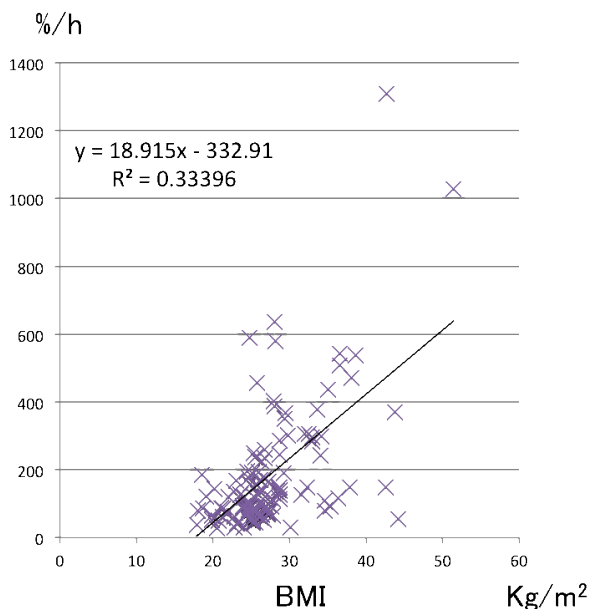
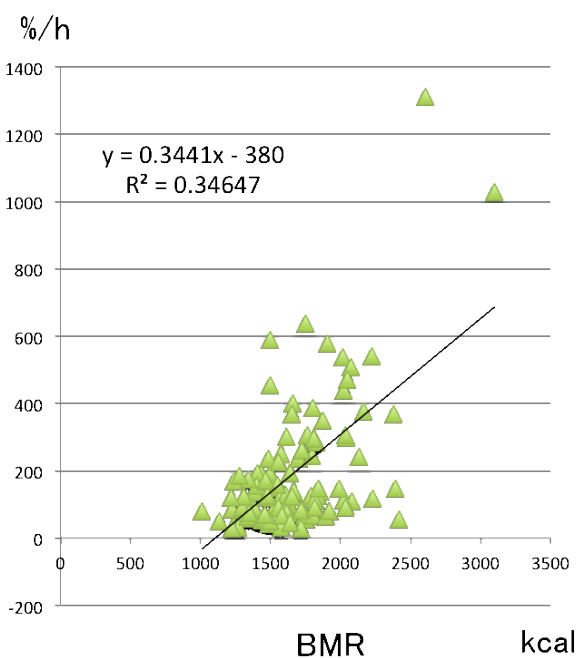


図 2. 1 時間あたりの低酸素暴露量と BMR



D. 考察

SDB の重症度は、単純に AHI のみで判断せず、低酸素の影響も同時に加味しなければならないと考えられる。たとえば、慢性腎臓病での推定糸球体濾過量(eGFR)のように性別、年齢、体格などで標準化したように、SDB の重症度もまた年齢や性別を考慮すべきで、標準化あるいは補正された新しい重症度の指標が必要であると考えられた。

E. 結論

SDB の重症度を考える上で、年齢、体格などを勘案し、個体にたいする影響度を考慮する必要もあると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

9. レム関連睡眠時無呼吸に対する体位の影響

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

【目的】レム睡眠期優位に呼吸障害が出現する病態はレム関連睡眠呼吸障害と呼ばれ、女性や若年者、呼吸障害の軽症例に多いといわれている。本研究ではレム関連睡眠時無呼吸の発現に対する睡眠体位の影響を明らかとすることを目的として、以下の調査を行った。【方法】NREM 期の仰臥位、側臥位、レム期の仰臥位、側臥位の全ての条件で 10 分以上の睡眠が記録された 214 名の成人 OSAS 患者を対象とし、仰臥位、側臥位における呼吸障害のレム関連性の有無によって次の 4 群に分類し、群間比較を行った。仰臥位、側臥位ともにレム関連性が認められる群(SLR 群)、仰臥位でのみレム関連性が認められる群(SR 群)、側臥位でのみレム関連性が認められる群(LR 群)、仰臥位、側臥位ともにレム関連性の認められない群(NR 群)。【結果】1) 各群の割合は、SLR 群:5.6%、SR 群:20.0%、LR 群:13.1%、NR 群:60.3%であった。2) SLR 群、SR 群は LR 群、NR 群に比べ AHI_{total} が有意に低値であった。3) SLR 群では他群に比べ、有意に女性の占める割合が高かった。【考察】仰臥位、側臥位それぞれのレム関連性の有無を確認することで、より詳細な OSAS の病態把握が可能となることが示唆された。

A. 研究目的

レム睡眠中は上気道神経筋活動が低下し、呼吸調節の不安定性が増すことから、呼吸障害の悪化が生じることはよく知られている。OSAS の中でもレム睡眠期優位に呼吸障害が出現する病態はレム関連睡眠時無呼吸 (REM related sleep apnea) と呼ばれ、

一般的には $AHI_{REM}/AHI_{NREM} \geq 2$ (かつ $AHI_{NREM} < 15$) と定義されている。女性や若年者、呼吸障害の軽症例に多いといわれている。レム関連睡眠時無呼吸の OSAS 全体に占める割合は 10-36%と報告されている。臨床的にレム関連睡眠時無呼吸の出現が睡眠体位によって異なる症例にしばしば

遭遇するが、レム関連性と睡眠体位の関係性については不明な点が多い。本研究ではレム関連睡眠時無呼吸の発現に対する睡眠体位の影響を明らかとすることを目的として、以下の調査を行った。

B. 研究方法

2010年10月から2012年9月までの2年間に滋賀医科大学およびサテライト施設にてPSGを受け、 $AHI \geq 5$ にてOSASと診断された成人症例505名のうち、NREM期の仰臥位、側臥位、レム期の仰臥位、側臥位の全ての条件で10分以上の睡眠が記録された214名を対象とした。各条件でのAHIを算出し、仰臥位、側臥位における呼吸障害のレム関連性の有無を評価した。

「仰臥位でのレム関連性あり」は、
Supine $AHI \geq 5$, Supine $AHI_{REM}/Supine$
 $AHI_{NREM} \geq 2$, Supine $AHI_{NREM} < 15$ と定義した。「側臥位でのレム関連性あり」は、
Lateral $AHI \geq 5$,

Lateral $AHI_{REM}/Lateral$
 $AHI_{NREM} \geq 2$, Lateral $AHI_{NREM} < 15$ と定義した。仰臥位でのレム関連性、側臥位でのレム関連性の有無によって対象者を仰臥位、側臥位ともにレム関連性が認められる群(SLR群)、

仰臥位でのみレム関連性が認められる群(SR群)、側臥位でのみレム関連性が認められる群(LR群)、仰臥位、側臥位ともにレム関連性の認められない群(NR群)の4群に分類し、群間比較を行った。

4群の比較には名義変数に対しては χ^2 検定を、連続変数に対しては一元配置分散分析およびクラスカル-ワーリスのH検定を用

いた。

C. 研究結果

- 1) 従来のレム関連睡眠時無呼吸の定義に従うとその割合は全体の28.0%であった。体位別にレム関連性の群分けを行うと、各群の割合は、SLR群：5.6%、SR群：20.0%、LR群：13.1%、NR群：60.3%であり、仰臥位、側臥位のいずれかもしくは両方でレム関連性を認めるものの割合は39.7%であった。(図1)

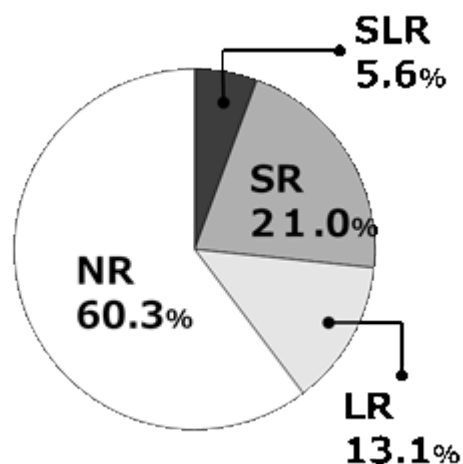


図1 各群の割合

- 2) SLR群、SR群はLR群、NR群に比べ AHI_{total} が有意に低値であった。またSR群ではSupine AHI_{REM} のみが高い値を示し、LR群はLateral AHI_{NREM} のみが低い値を示した。(図2)

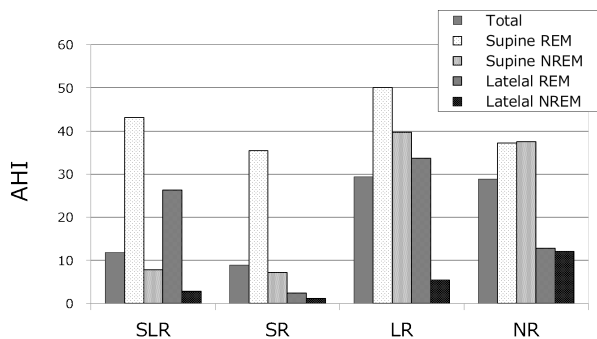


図2 各条件での AHI

3) SLR 群では他群に比べ、有意に女性の占める割合が高かった。(図3、表1)

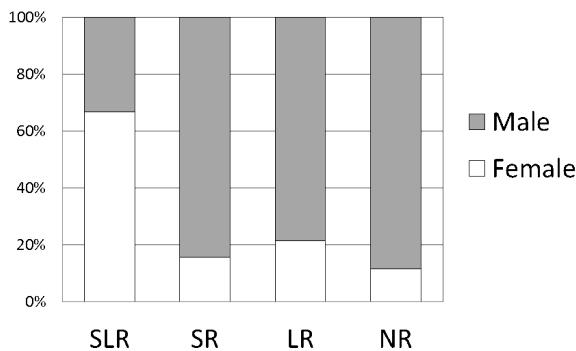


図3 各群の男女比

4) 各群で年齢、REM 期、NREM 期の割合に差はなかったが、SLR 群では体位依存性のないものの割合が高かった。(表1)

表1

	全体 (n=214)	SLR (n=12)	SR (n=45)	LR (n=28)	NR (n=129)	P
年齢	53.8 ± 13.1	56.5 ± 10.3	49.9 ± 12.7	52.9 ± 14.8	55.2 ± 13.0	ns
性別 (F), %	16.8	66.7	15.6	21.4	11.6	<0.001
BMI, kg/m ²	26.5 ± 4.5	28.7 ± 5.0	25.2 ± 3.9	28.3 ± 6.1	26.4 ± 4.1	0.012
REM sleep, %	18.3 ± 5.2	18.1 ± 4.1	19.2 ± 4.7	17.4 ± 5.2	18.2 ± 5.5	ns
NREM sleep, %	81.6 ± 5.2	81.8 ± 4.1	80.7 ± 4.7	82.5 ± 5.2	81.7 ± 5.5	ns
体位依存性, %	82.3	33.3	93.3	89.3	81.4	<0.001

D. 考察

レム睡眠中は「自律神経系の嵐」と呼ばれる自律神経機能の不規則な変化が生じ、脈拍・呼吸・血圧は不安定な状態となり、また上気道筋群の活動性が低下するため、上気道が虚脱しやすくなる。そのため OSAS 患者ではレム期に呼吸障害の頻度が増加し、無呼吸時間の延長や酸素飽和度低下の増大が見られることが知られている (Findley et al. Chest 1985)。レム関連睡眠時無呼吸の特徴として、女性や若年者、呼吸障害の軽症例に多いとの報告があるものの、その詳細な病態生理学的な特徴や予後への影響は不明な点が多い。レム期に生じる無呼吸はノンレム期よりも重度になる傾向があることから、レム関連睡眠時無呼吸は心血管イベントの発症と強い関連性を持つ可能性がある。またレム睡眠には記憶を固定させる働きがあることから、レム関連睡眠時無呼吸は高次認知機能や精神運動機能を低下させることも考えられているが、レム睡眠関連睡眠時無呼吸のアウトカムについて十分なエビデンスはまだない。さらにレム関連睡眠時無呼吸が将来的にノンレム期にも呼吸障害が生じる OSAS に進展するのか、それともレム依存性のない OSAS とは独立した病態なのかについても不明である (Mokhlesi and Punjabi. Sleep 2012)。

本研究の結果、レム関連性睡眠時無呼吸の出現様式は体位によって同一ではなく、

従来の定義ではレム関連睡眠時無呼吸に分類されない OSAS 患者の中にも、体位によってはレム関連性の認められるものが存在することが明らかとなった。また体位別のレム関連性の有無によって群分けを行うと、SLR 群は 5.6%と少なく、SR 群(21.0%)、LR 群(13.1%)の割合が高かった。

SLR 群、SR 群は LR 群、NR 群に比べ AHI_{total} が有意に低値であった。すなわち、仰臥位でのレム関連性の有無が OSAS の重症度に関与していると考えられ、レム関連性の評価は仰臥位のみで行った方が良い可能性が示唆された。

体位別にレム関連性の群分けを行うと、重症度や男女比などに差が認められ、各群が異なる病態を有していることが明らかとなった。SLR 群で女性の占める割合が高い理由としては、女性では体位依存性を有するものの割合が少ないことが関与していると考えられた。

今後レム関連性出現の体位による違いが、心血管イベントの発症や高次認知機能や精神運動機能低下にどのような影響を及ぼすのかどうか、さらなる検討を行う予定である。

E. 結論

- 1) レム関連睡眠時無呼吸の出現は体位による影響を受け、出現しやすい体位は症例によって異なる。
- 2) 仰臥位のレム関連性が OSAS の重症度に関連していることから、レム関連性の評価は仰臥位のみで行った方が良い可能性がある。

- 3) SLR 群では女性の占める割合が高く、体位依存性が少ないことが関与していると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

10. グレリン分泌調節機構に関する研究

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

睡眠時無呼吸症候群において、グレリンを含めた種々のホルモンや神経伝達物質が変動することが知られており、その病態との関連が興味を持たれている。一方、グレリン分泌が種々の栄養素、ホルモン、神経伝達物質などによって影響を受ける事が *in vivo* を中心に知られている。しかしながら、それらの影響が直接作用か間接作用かは不明であり、分子レベルでの調節機構はほとんどなされていない。その大きな理由の一つは有用なグレリン分泌細胞が不在であることにある。そこで我々は、グレリン分泌細胞株を樹立し、同細胞株を用いてグレリン分泌調節機構を分子レベルで解析した。

A. 研究目的

グレリン分泌細胞株を樹立し、同細胞株を用いてグレリン分泌調節機構を分子レベルで解析する。

B. 研究方法

まず、グレリン遺伝子プロモーターを有する SV40-T 抗原トランスジェニックマウスを作成し、胃由来のグレリン分泌細胞株を樹立した。次に、その細胞株を用いて種々のホルモンや神経伝達物質によるグレリン分泌調節機構を検討した。

C. 研究結果

インスリンとソマトスタチンはグレリン分泌を抑制し、オキシトシンとバソプレッシンは同分泌を刺激した。同細胞にはオキシトシン受容体しか存在せず、バソプレッシンの作用はオキシトシン受容体を介した交叉反応と考えられた。また、ドーパミン、エピネフリン、ノルエピネフリンもまたグレリン分泌を増加した。ドーパミンに関しては、D1a と D2 に対する受容体が存在していた。D1 アゴニストは刺激作用を示したが、D2、D3 アゴニストは作用を示さないことから D1a 受容体を介した作用と推察された。

D. 考察

グレリン分泌を直接調節するホルモンや神経伝達物質を見いだした。これらの所見は、グレリン分泌調節機構を明らかにするのみならず、グレリンシステムの包括的理解を深めると考えられ、睡眠時無呼吸症候群との関連研究にも有用と期待されよう。

E. 結論

グレリン分泌細胞株を樹立し、同細胞株を用いてグレリン分泌調節機構を分子レベルで解析した。その結果、インスリンとソマトスタチンはグレリン分泌を抑制し、オキシトシンとバソプレッシンは同分泌を刺激することを見いだした。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawano K, Hattori Y, Iwakura H, Akamizu T, Maitani Y: Adrenal tumor volume in a genetically engineered mouse model of neuroblastoma determined by magnetic resonance imaging. *Exp Ther Med* 4(1): 61-64, 2012
- 2) Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Kangawa K: Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa. *Methods Enzymol* 514: 381-98, 2012
- 3) Ariyasu H, Yamada G, Iwakura H,

Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Transgenic mice overexpressing ghrelin or ghrelin analog. *Methods Enzymol* 514: 371-7, 2012

- 4) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M; Japan Thyroid Association: Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 22(7): 661-79, 2012
- 5) Ihara Y, Kanda Y, Seo M, Watanabe Y, Akamizu T, Tanaka Y: Growth stimulating antibody, as another predisposing factor of Graves' disease (GD): analysis using monoclonal TSH receptor antibodies derived from patients with GD. *Endocr J* 59(7): 571-7, 2012
- 6) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M: Diagnostic criteria and clinico-epidemiological features of thyroid storm based on a nationwide survey. *Thyroid* 22(7):661-79. 2012
- 7) Akamizu T, Kangawa K: The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med* 23(3): 197-202, 2012

2. 学会発表

- 1) Kazuo Chin, Kimihiko Murase, Yoshiro Toyama, Yuka Harada, Tsuneto Akashiba, Koichiro Tastumi, Yuichi Inoue, Makoto Satoh, Shigeru Sakurai, Hiroki Sakakibara, Toshiaki Shiomi, Hiroshi Kimura, Soichiro Miyazaki, Toru Tsuda, Kazuhisa Bessho, Kazuya Yoshida, Kenji Ueshima, Takashi Akamizu, Hiroshi Kadotani, Yuma Hoshino, Toru Oga : The comparison of the effect of two Chinese herbal medicines (Bofu-tsusho-san and Dai-saiko-to) on metabolic disorders in obstructive sleep apnea patients with sustained obesity and hypertension. The 17th Congress of the APSR December 14-16, 2012 Hong Kong
- 2) 舩橋友美, 竹島健, 若崎久生, 西理宏, 玉川えり, 山岡博之, 宮本和佳, 古川安志, 稲葉秀文, 佐々木秀行, 赤水尚史 : チアマゾール使用中にぶどう膜炎を来した HTLV-1 陽性 Basedow 病の一例 . 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. 12.1.
- 3) 竹島健, 原田沙耶, 舩橋友美, 玉川えり, 山岡博之, 宮本和佳, 古川安志, 稲葉秀文, 若崎久生, 西理宏, 赤水尚史 : バセドウ病治療経過中に褐色細胞腫クリーゼを来した 1 例 . 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. 12.1.
- 4) 稲葉秀文, 竹島 健, 古川安志, 舩橋友美, 玉川えり, 山岡博之, 宮本和佳, 太田敬之, 若崎久生, 西理宏, 赤水尚史 : 妊娠に伴う甲状腺中毒症に関する検討 . 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. 12.1.
- 5) 宮本和佳, 舩橋友美, 玉川えり, 竹島健, 早川隆洋, 山岡博之, 古川安志, 稲葉秀文, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 橋本病と木村病に外眼筋腫大と眼瞼腫脹を合併し高 IgG4 血症を呈した一例 . 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. 12.1.
- 6) 古川安志, 松野正平, 玉川えり, 竹島健, 宮本和佳, 稲葉秀文, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 甲状腺眼症の合併が疑われた多中心性キャスルマン病の一例 . 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. 12.1.
- 7) 赤水尚史 : シンポジウム 2 バセドウ病外科治療の変遷「特別発言」. 第 45 回日本甲状腺外科学会学術集会 横浜市 2012.10.4 5.
- 8) 石橋達也, 稲葉秀文, 田中宏典, 古川安志, 太田敬之, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 多発性嚢胞腎の経過中に DIHS を来し, 続いて 1 型糖尿病と橋本病を発症した一例 . 第 85 回日本内分泌学会学術総会 名古屋市 2012.4.19 21.
- 9) Takashi Akamizu, Tetsurou Satoh, Osamu Isozaki, Atsushi Suzuki, Shu Wakino, Tadao Iburi, Kumiko Tsuboi, Tsuyoshi Monden, Tsuyoshi Kouki,

Naotetsu Kanamoto, Hajime Otani, Satoshi Teramukai, Masatomo Mori : Novel Diagnostic Criteria and Clinico-Epidemiological Features of Thyroid Storm Based on a Japanese Nationwide Survey. Takashi Akamizu, Tetsurou Satoh, Osamu Isozaki, Atsushi Suzuki, Shu Wakino, Tadao Iburi, Kumiko Tsuboi, Tsuyoshi Monden, Tsuyoshi Kouki, Naotetsu Kanamoto, Hajime Otani, Satoshi Teramukai, Masatomo Mori : Novel Diagnostic Criteria and Clinico-Epidemiological Features of Thyroid Storm Based on a Japanese Nationwide Survey .ENDO 2012: The 94th Annual Meeting & Expo June 23-26, 2012 Houston , USA

- 10) T. Akamizu, N. Sakura, Y. Shigematsu, G. Tajima, A. Ohtake, H. Hosoda, H. Iwakura, H. Ariyasu, K. Kangawa : Plasma ghrelin levels appeared to be elevated in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II: Evidence for that acyl-CoA is the substrate for ghrelin acylation . 15th International & 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012) May 5-9, 2012 Florence, Italy

- 11) 有安宏之, 岩倉浩, 寒川賢治, 中尾一和, 赤水尚史: 全身性強皮症患者における消化管障害に対するグレリンの臨床効果

に関するクロスオーバー試験 . 第 85 回日本内分泌学会学術総会 名古屋市 2012.4.19 21.

- 12) 稲葉秀文, 赤水尚史, Leslie J De Groot : シンポジウム 2 自己免疫機序と内分泌代謝疾患「バセドウ病の免疫学的成因解析と新規治療法開発」 . 第 85 回日本内分泌学会学術総会 名古屋市 2012.4.19 21.
- 13) 有安宏之, 岩倉浩, 村山敏典, 湯川尚一郎, 吉村健一, 横出正之, 三森経世, 中尾一和, 寒川賢治, 赤水尚史: 全身性強皮症患者における消化管障害に対するグレリンの臨床効果に関するクロスオーバー試験 . 第 109 回日本内科学会講演会 京都市 2012.4.13 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

11. 肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び 大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明

研究分担者 上嶋 健治

京都大学大学院医学研究科 EBM 研究センター 特定教授

研究要旨

肥満かつ高血圧症を合併し、かつ CPAP 療法で継続加療中の OSA 患者を対象に、防風通聖散と大柴胡湯のいずれかを無作為に 6 ヶ月間投与して、その臨床的、病態生理的效果を明らかにする。主要評価項目を投与前後の体重の変化として両薬剤の優劣を判定する。また、副次的項目は 1) 血圧、2) 内臓脂肪量、3) グレリンなどの食欲・肥満関連因子、4) 基礎代謝量・血管内皮機能、5) 健康関連 QOL とする。また、減量効果が著しく、従来の治療の中止を希望する患者では、薬剤投与前後で睡眠時ポリソムノグラフィー（PSG）検査を施行し、治療中止の可否を判定する多施設共同研究である。当センターが、データセンターとなり上記試験の登録・割付け業務を実施し、最終的には 128 例が登録された。

A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)は高血圧、不整脈、心不全、脳血管障害発症と関連し、致命的な心血管病発症の危険因子と報告されている。また治療対象となる OSA は成人男子肥満患者の 30%以上、肥満患者の 60%以上とされている。従って OSA 治療は、眠気の改善に代表される短期効果に留まらず、OSA 患者を心血管障害の重複リスク群として捉え、長期的な合併症治療や予防を目指す包括的なアプローチが不可欠である。

OSA は持続気道陽圧(CPAP)療法、口腔

内装具療法により治療可能であるが、根本的治療ではなく、肥満は通常残存し効果も十分でない。一方、防風通聖散と大柴胡湯は、それぞれ肥満および高血圧症に対する効果が報告され、OSA 患者においても CPAP 療法および口腔内装置療法に併用することで、肥満および高血圧症に対する相加効果、あるいは代替効果が期待される。本研究は CPAP 療法、口腔内装置療法によって治療中の OSA 患者を対象に、防風通聖散と大柴胡湯の追加投与の効果を検討する多施設共同研究である。

B. 研究方法

京都大学病院もしくは共同研究施設において、PSGによって治療対象のOSAと診断され、既に6ヶ月間以上のCPAP療法もしくは口腔内装置療法を継続されているにもかかわらず、肥満、血圧に大きな変動がなく、既存療法を行いつつも肥満かつ高血圧症を合併している症例(20歳以上、性別不問)のうち、本研究への参加を同意したものを対象とする。京都大学病院および国立病院機構京都医療センターを除く共同研究施設ではCPAP療法中の患者のみを対象とし、国立病院機構京都医療センターでは口腔内装置療法中の患者のみを対象とする、Randomized control trail(RCT)法による多施設共同臨床介入研究で、防風通聖散群と大柴胡湯群に割付ける(口腔内装置具使用患者は全例防風通聖散群)。目標症例数は、京都大学では2年間で40例を、他施設では2年間で合計72例を予定とし、合計112例とする。口腔内装置例は2年間で40例を目標とする。登録期間は最大3年、追跡期間は割付け後6ヶ月間で、主要評価項目は投与前後の体重の変化であり、副次評価項目は1)血圧、2)内臓脂肪量、3)グレリンなどの食欲・肥満関連因子、4)基礎代謝量、血管内皮機能、5)健康関連QOLである。

分担研究者は研究の中でとくにプロトコル立案に参画し、また、症例登録用に京都大学EBM研究センター宛のe-mailアドレス: kanpo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jpを開設し、登録および割付けを受付けた。

C. 研究結果

最小化法を用いた層別ランダム割付けを実施し、年齢(57歳以上または未満)とBMI(29Kg/m^2 以上または未満)を割付け調整因子として、登録・割付けを行った。2012年5月には参加11施設から、目標症例数を上回る128例が登録され、その内訳は、防風通聖散群と大柴胡湯群が各々65例と63例ずつであった。

D. 考察

防風通聖散と大柴胡湯は和漢薬として、それぞれ肥満および高血圧症に対する効果が報告されており、OSA患者でもCPAP療法や口腔内装置療法の併用による相加効果と代替効果の検証が求められている。本研究でその効果を検証する意義は大きい。

E. 結論

本研究はOSAに対する新たな追加療法ないしは代替療法に貢献するだけでなく、和漢薬におけるエビデンスの作成という面でも医療従事者に対して、大きなインパクトを与えるものである。

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

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

(研究協力者：田中佐智子・井上房子・
長谷部美代子)

12. 顎変形症患者の術前術後における咽頭気道の形態学的変化と 中枢気道抵抗に関する検討

研究分担者 別所 和久

京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学講座口腔外科学分野 教授

研究要旨

【目的】閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)において上気道閉塞をきたす形態学的要因の一つとして頭蓋顔面骨に対する上下顎骨の後方偏位が考えられている。またOSAの重症度と中枢気道抵抗が関連することが報告されている。一方、顎矯正手術により顎顔面形態の変化だけでなく咽頭気道形態も変化する。今回われわれは、顎変形症の患者において顎顔面形態と中枢気道抵抗の術前術後の変化について検討を行った。【対象と方法】デザインは前向き研究。対象は、2010年の3月から2012年の2月までの期間に顎変形症と診断して顎変形手術を施行し術前術後にCTを撮影した患者を対象とした。年齢、性別、身長、体重、肥満度、中枢気道抵抗、エプワース眠気尺度、顎顔面側貌の形態学的因子について解析を行った。【結果】顎変形症の患者において術前後の形態学的因子と中枢気道抵抗は必ずしも関連しなかった。

A. 研究目的

顎変形症患者に対する下顎骨後方移動術術後の合併症として閉塞性睡眠時無呼吸症候群の可能性が指摘されている。これまで、当科では顎変形症患者対象として形態学的因子であるセファロ分析と機能的因子である中枢気道抵抗の関連について報告してきた。今回、あらたな形態学的因子としてCTの3D構築により咽頭容積を計測し、術前術後の軟組織の変化について明らかにする

ため検討を行った。

B. 研究方法

症例	移動方法	女性	男性
1	上顎前方 下顎前方移動	1例	
2 3 4	下顎後方移動	2例	1例
5	上顎前方 下顎後方移動	1例	

対象は、2010年3月から2012年2月までの2年間に顎変形症と診断され、本研

究の同意をえられ、顎矯正手術を施行した患者 77 症例のうち、術前術後に CT 撮影を行なった 5 例としました。症例ごとに術前術後の中枢気道抵抗値、側面セファロによる咽頭気道断面積と CT3D 構築による咽頭気道体積を計測した。

C. 研究結果

側面セファロ分析において下顎前突症患者（症例 1, 2, 3）に対して行った下顎骨後方移動術にともない上気道面積が全例で減少していたが、上顎を前方移動した症例 5 では面積は拡大していた。CT3D 構築による気道容積や中枢気道抵抗は下顎前突症患者に対して行った下顎骨後方移動術により必ずしも減少しなかった。

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
IOS	前/後	前 /後	前 /後	前/後	前/後
	035 /0.29	0.3 /0.25	0.23 /0.24	0.19 /0.22	0.25 /0.2
セファロ面積 A	137 %↑	95.3%↓	66.2%↓	70.3%↓	155 %↑
セファロ面積 B	143 %↑	93.5%↓	74.6%↓	62.2%↓	107 %↑
CT容積 A	180 %↑	98.6%↓	95.8%↓	134%↑	114%↑
CT容積 B	151 %↑	98.9%↓	107%↑	112%↑	110%↑

D. 考察

Achilleos らは側面セファロ分析において下顎前突症患者に対して行った下顎骨後方移動術にともない上気道面積が減少すると報告している¹⁾。また、Jae らは CT3D 構築による気道容積は下顎前突症患者に対して行った下顎骨後方移動術により必ずしも減少しないことを報告²⁾しており、それ

らは今回の結果と一致していた。その要因として、Kawamata らは CT 軸位断面において気道前後径は減少し、気道幅径は変化がないか増加傾向を示すことを報告³⁾している。以上から、これまで側面セファロ分析において下顎後方移動により咽頭気道面積が有意に減少するため、睡眠時無呼吸のリスクが増大すると考えられていましたが、今回の気道容積の比較により下顎後方移動術後に必ずしも気道の狭窄を認めないことがわかりました。

IOS の計測において、下顎前突症患者の後方移動術後に気道抵抗が増加する症例のみでなく、減少する症例もありました。つまり、気道抵抗は断面積や体積だけでなく、気道の形態などさまざまな要因が関連していると考えられ、顎変形症手術後の気道の変化を評価する上で有用ではないかと考えられた。

E. 結論

顎変形症の患者において術前後の形態学的因子と中枢気道抵抗は複雑に関連していることが考えられた。今後はさらに症例を重ねて、顎変形症術後に睡眠時無呼吸を発症するリスク因子や術式の選択の基準などについて検討する予定である。

【引用文献】

- 1) Achilleos S et al;EJO 22 383-394,2000
- 2) Jae W et al; AJODO 138 292-299,2010
- 3) Kawamata A et al;OSOMOP 89;278-287,2000

- 4) Aihara et al; Sleep
Breath,57:197-204,2011

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomoko Sakata-Goto, Katsu Takahashi, Honoka Koso, Boyne Huang, Hiroko Tsukamoto, Mitsuru Takemoto, Tatsunari Hayashi, Mamabu Sugai, Takashi Nakamura, Yoshifumi Yokota, Akira Shimizu, Harold C. Slavkin, Kazuhisa Bessho: Id2 controls chondrogenesis acting downstream of BMP signaling during maxillary morphogenesis. Bone 50: 69-78, 2012.
- 2) Hiromitsu Yamamoto, Mariko Kawai, Noriko Shiotsu, Minoru Watanabe, Yasuhiro Yoshida, Kazuomi Suzuki, Hiroki Maruyama, Jun-ichi Miyazaki, Mika Ikegame, Kazuhisa Bessho, Toshio Yamamoto: BMP-2 Gene Transfer under Various Conditions with in vivo Electroporation and Bone Induction. Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 24: 49-53, 2012.
- 3) Ahmed Hussain, Kazuhisa Bessho, Katsu Takahashi, Yasuhiko Tabata: Magnesium Calcium Phosphate as a Novel Component Enhances Mechanical/Physical Properties of Gelatin Scaffold and Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. Tissue Engineering Part A 18: 768-774, 2012.
- 4) Yamazaki T, Yamori M, Yamamoto K, Saito K, Asai K, Sumi E, Goto K, Takahashi K, Nakayama T and Bessho K. Risk of osteomyelitis of jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: a hospital-based cohort study in Japan. Bone, 51, 882-887, 2012.
- 5) Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, Nakayama T and Bessho K. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: A cohort study. Int J Oral Maxillofac Surg. 41, 1397-1403, 2012.
- 6) Huang B, Takahashi K, Yamazaki T, Saito K, Yamori M, Asai K, Yoshikawa Y, Kamioka H, Yamashiro T, Bessho K. Assessing nteroposterior basal bone discrepancy with the Dental Aesthetic Index. Angle Orthod, 2012 in press .

2. 学会発表

- 1) 磯部悠, 家森正志, 喜早ほのか, 田村佳

代, 高橋克, 別所和久: 顎変形症患者におけるセファロメトリーによる形態学的評価と中枢気道抵抗の関係についての横断的研究、第22回日本顎変形症学会総会 福岡 2012.6.18-19.

2) 喜早ほのか, 家森正志, 小林友里恵, 磯部悠, 田村佳代, 高橋克, 別所和久: 顎変形症患者における術前の顎顔面形態と中枢気道抵抗に関する検討、第43回日本口腔外科学会近畿地方会 大阪 2012.6.23.

3) 家森正志, 磯部悠, 喜早ほのか, 田村佳代, 高橋 克, 別所和久: Ricketts法による形態学的評価と中枢気道抵抗の関係について～顎変形症患者における横断的研究～、日本睡眠学会定期学術集会 横浜 2012.6.28.

4) 家森正志, 三島清香, 喜早ほのか, 田村佳代, 高橋克, 小賀徹, 外山善朗, 東正徳, 原田有香, 陳和夫, 別所和久: 顎変形症患者における咽頭気道形態と中枢気道抵抗に関する検討—CT と中枢気道抵抗によるパイロット研究—、OHOK Study、平成 24 年度総会 京都 2012.12.7.

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

13. 睡眠時無呼吸症候群患者の食習慣と咀嚼の特徴

研究分担者 吉田 和也

国立病院機構京都医療センター歯科口腔外科 医長

研究要旨

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者における食習慣と咀嚼の特徴を分析するために OSAS 患者 88 名に食習慣に関するアンケートを行い、BMI あるいは睡眠検査のデータとの関連を解析した。食事時間が短いほど、BMI が高い傾向がみられ、咀嚼や食習慣を改善することにより、減量できる可能性が推測された。

A. 研究目的

本研究の目的は閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者における食習慣と咀嚼の特徴を分析することである。

B. 研究方法

対象は OSAS 患者 88 名(男性 70 名、女性 18 名、平均 AHI : 18.4、平均年齢 : 52.1 歳)とした。食習慣に関するアンケートを行い、睡眠検査のデータとの関連を解析した。

C. 研究結果

食事の速度が「非常に速い」、「早い」、「普通」、「遅い」と答えた患者の順に BMI が低かった。BMI が高い群ほど 1 日の総食事時間が短かった。満腹まで食べると答えた群が腹八分目にしていると答えた群に比較し

て有意に BMI が高く、朝食を抜くことがあると答えた群がないと答えた群より有意に BMI が高かった。

D. 考察

食べる速さと BMI には強い正の相関があり、早食いの人ほど BMI が高いことが報告されている。また咀嚼回数が少ない被験者ほど BMI と HbA1c が高いことが確認されている。時間をかけて咀嚼することによって神経ヒスタミンの量が増え、満腹中枢を刺激して少ない食事量で満腹感が得られるとされている。咀嚼指導を行い、咀嚼法を実践することにより BMI が減少したとの報告もあり、OSAS 患者に対しても咀嚼指導により減量できる可能性が推測された。

E. 結論

咀嚼や食習慣を改善することにより、減量できる可能性が推測された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshida K. Treatment and research of sleep apnea syndrome from clinical and neurophysiological aspects in the stomatognathic system. International Journal of Medical and Biological Frontiers, 17, 1-88, 2011.

2. 学会発表

1) Yoshida K. Glycated hemoglobin improvement by oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome patients with diabetes mellitus. 10th World Conference on Sleep Apnea. Roma, 2012, 8/27-9/1.

2) Yoshida K. Functional brain imaging in response to oral and cognitive tasks assessed by near-infrared spectroscopy in obstructive sleep apnea syndrome. 10th World Conference on Sleep Apnea. Roma, 2012, 8/27-9/1.

3) 吉田 和也, 福原 紫津子, 小川 卓二, 大野 純, 兵 行忠. 睡眠時無呼吸症候群の口腔内装置治療が高血圧と HbA1c に

及ぼす影響. 第57回日本口腔外科学会総会・学術大会 横浜 2012.10.19 - 21.

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

14. 細胞レベルでの間歇的低酸素曝露による睡眠時無呼吸症病態メカニズムの解明

研究分担者 星野 勇馬

京都大学医学部附属病院呼吸器内科 助教

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群に特徴的な間歇的低酸素の影響を評価する細胞実験系を確立した。実験系の不安定性が問題だった液相法と異なり、気相法を採用することで安定した曝露実験が可能となった。この装置を用い、HIF-1 pathway は持続的低酸素によって、一方 NF- κ B pathway は間歇的低酸素によって誘導されることを示し、この現象が実験系に依存しない普遍的な現象であることを確認した。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群に特徴的な間歇的低酸素の影響を細胞レベルで解明し、漢方製剤の治療効果を検討する。

B. 研究方法

1. 間歇的低酸素に培養細胞を曝露するため、培養用のディッシュを入れた密閉容器内を低酸素ガス(酸素 1%、二酸化炭素 5%、窒素 94%)と常酸素ガス(同 21%、5%、74%)を交互に封入できる装置を作成した(気相式間歇的低酸素曝露装置)。低酸素ガスと常酸素ガスの封入条件を様々に変えて密閉容器内と液体培地内の酸素分圧を測定し、細胞を間歇的低酸素に曝露できる条件を検討した。

2. 気相式間欠的低酸素曝露装置を用い

て HeLa 細胞および HRE (Hypoxia Responsive Element)-luc 導入後の HeLa 細胞を間歇的低酸素に曝露し、Luciferase assay および RT-PCR 解析を行った。同系列の細胞を持続的低酸素にも曝露して、間歇的低酸素に曝露した細胞との反応の違いを検討した。また対照とするため、常酸素条件下でも同様の実験・解析を行った。

C. 研究結果

1. 気相式間歇的低酸素曝露装置の容器内を低酸素ガス 4 分、常酸素 2 分で交互に満たすことにより、液体培地内酸素分圧が 30 ~ 80 mmHg の間を約 8 回 / 時の周期で変化した。さらにこの周期変化が 8 時間以上にわたり安定して得られることも確認できた。

2. HIF (Hypoxia Inducible Factor) -HRE pathway の誘導は間歇的低酸素暴露群および対照群では認められず、持続的低酸素暴露群でのみ認められた。RT-PCR では、TNF- α の mRNA 発現亢進は間歇的低酸素暴露群で認められたが、持続的低酸素暴露群では認められなかった。VEGF α の mRNA 発現は対照群に比し、持続的低酸素暴露群でのみ亢進していた。

D. 考察

気相法を採用することで、液相法より安定かつ長時間の間歇的低酸素暴露実験が可能となった。

持続的低酸素はHIF-1経路を誘導するのに対し、間歇的低酸素はNF- κ Bを誘導していた。この結果は、我々の液相式間歇的低酸素暴露装置を用いた検討およびRyanらの報告 (*Circulation* 2005)と合致しており、持続的および間歇的な低酸素暴露に対する細胞応答の違いが実験系に依存しない普遍的な現象であることを示唆するものと考えられた。

E. 結論

本装置により睡眠時無呼吸を in vitro で模した間歇的低酸素モデルが確立できた。さらにその他の睡眠関連分子についても間歇的低酸素の影響を検証していく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kiyokawa H, Muro S, Oguma T, Sato S, Tanabe N, Takahashi T, Kudo M, Kinose D, Kondoh H, Kubo T, Hoshino Y, Oguma E, Hirai T, Mishima M: Impact of COPD. Exacerbations on Osteoporosis Assessed by Chest CT Scan. *COPD*. 9(3): 235-42: 2012.6.
- 2) Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, Mishima M: A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population. *Respirology*. 17(1): 167-71. 2012.1.
- 3) Tanabe N, Muro S, Hirai T, Oguma T, Terada K, Marumo S, Kinose D, Ogawa E, Hoshino Y, Mishima M: Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J respire Crit Care Med*. 15.183(12): 1653-9. 2011.1.
- 4) Nishioka M, Ogawa E, Kinose D, Haruna A, Ohara T, Ito I, Hoshino Y, Ito Y, Matsumoto H, Niimi A, Mio T, Chin K, Hirai T, Muro S, Mishima M: Lipopolysaccharide induced connective tissue growth factor gene expression in human bronchial epithelial cells. *Respirology*. 15(4): 669-76. 2010.5.

2. 学会発表
該当なし

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

・ 刊行に関するリスト

1. 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
赤柴恒人	睡眠呼吸障害	3学会合同呼吸療法認定士認定委員会	呼吸療法テキスト	アトムス	東京	2012	282-287
佐藤誠	いびき	千葉茂	脳と心のプライマリケア5 意識と睡眠	シナジー	東京	2012	774-8
佐藤誠	睡眠時無呼吸と2型糖尿病	日本糖尿病学会	糖尿病学の進歩：2012	診断と治療社	東京	2012	167-73
井上雄一	2012年に臨床導入される新薬ガバペンチンエナカルビルについて.	山口登， 酒井隆， 宮本聖也， 吉尾隆， 諸川由実代	こころの治療薬ハンドブック第8版	星和書店	東京	2012	257-258
林田健一， 井上雄一	用量の決め方と切り替え方	石郷岡純	睡眠薬プラクティカルガイド	中外医学社	東京	2012	85-91
井上雄一	いびき・歯ぎしりがひどいといわれます	内山真	睡眠障害の対応と治療ガイドライン第2版	じほう	東京	2012	44-45
井上雄一	薬原性不眠	内山真	睡眠障害の対応と治療ガイドライン第2版	じほう	東京	2012	165-168
井上雄一	レストレスレッグス症候群	内山真	睡眠障害の対応と治療ガイドライン第2版	じほう	東京	2012	223-227
井上雄一	周期性四肢運動障害	内山真	睡眠障害の対応と治療ガイドライン第2版	じほう	東京	2012	227-230
井上雄一	心的外傷後ストレス障害での不眠	内山真	睡眠障害の対応と治療ガイドライン第2版	じほう	東京	2012	238-239

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井上雄一	パニック障害の睡眠障害	内山真	睡眠障害の対応と治療ガイドライン第2版	じほう	東京	2012	239-242
井上雄一	レストレスレッグス症候群	内山真	睡眠障害の対応と治療ガイドライン第2版	じほう	東京	2012	239-242
井上雄一	レストレスレッグス症候群の重症度スケール	内山真	睡眠障害の対応と治療ガイドライン第2版	じほう	東京	2012	257-259
Asaoka S, Inoue Y	the evolution, function, nature, and mysteries of slumber Encyclopedia of seep and dreamsby						
井上雄一	中枢性過眠症候群とは	千葉茂	脳とこころのプライマリケア5 意識と睡眠	シナジー	東京	2012	635-641
駒田陽子, 井上雄一	覚醒維持薬とその周辺	千葉茂	脳とこころのプライマリケア5 意識と睡眠	シナジー	東京	2012	744-749
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	3学会合同呼吸療法認定士認定委員会	新呼吸療法テキスト	アトムス	東京	2012	336-341
山内基雄, 木村弘	呼吸の制御	3学会合同呼吸療法認定士認定委員会	新呼吸療法テキスト	アトムス	東京	2012	16-20
吉川雅則, 木村弘	呼吸器疾患慢性閉塞性肺疾患(COPD)	丸山千寿子, 中屋豊	ビジュアル栄養療法	南江堂	東京	2012	95-104

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	びまん性肺疾患研究会編	びまん性肺疾患の臨床診断・管理・治療と症例第4版	金芳堂	京都	2012	490-493
木村弘	肺高血圧症．	びまん性肺疾患研究会	びまん性肺疾患の臨床診断・管理・治療と症例第4版	金芳堂	京都	2012	389-396
吉川雅則， 木村弘	呼吸不全(慢性閉塞性肺疾患)	馬場忠雄， 山城雄一郎	新臨床栄養学第2版	医学書院	東京	2012	494-501
巽浩一郎	労作時息切れを訴え来院した45歳女性	永井厚志	New専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 呼吸器疾患第2版	日本医事新報社	東京	2012	260-266
巽浩一郎	睡眠時無呼吸症候群	門脇隆， 小室一成， 宮地良樹	診療ガイドライン UP-TO-DATE 2012-2013	メディカルレビュー社	大阪	2012	337-340
巽浩一郎	各種病態に対する呼吸管理法 2.COPD	3学会合同呼吸療法認定士認定委員会	新呼吸療法テキスト	アトムス	東京	2012	256-259
巽浩一郎	慢性閉塞性肺疾患(肺気腫)	齋藤康	わかりやすい疾患と処方薬の解説 病態・薬物治療編	アークメディア	東京	2012	143-146

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Tatsumi K	Persistent Cough-Chronic Cough-Sputum	Health and Labour Sciences Research Grant : Research on the standardization of traditional Japanese medicine promoting integrated medicine.	extbook of Traditional Japanese Medicine Part1: Kampo			2012	121-123
巽浩一郎	遷延性咳嗽・慢性咳嗽・喀痰	編集：平成22・23年度厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業「総合医療を推進するための日本伝統医学の標準化」研究班」	日本伝統医学テキスト漢方編			2012	62-64
Takahashi K, Kiso H, Saito K, Togo Y, Tsukamoto, H, Huang B, Bessho K	Feasibility of gene therapy for tooth regeneration by stimulation of a third dentition	Gene Therapy/ Book 2,	In Tech	Rijeka	Croatia	in press	
別所和久	顎下リンパ節炎	朝波惣一郎, 王宝禮, 矢郷香	薬'12/13 歯科疾患名から治療薬と疾患名がすぐわかる本	クインテッセンス出版	東京	2012	46-47

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
別所和久， 高橋克， 園部純也	口腔粘膜疾患	北徹 横出正之， 荒井秀典	健康長寿 大辞典 QOLから EBMまで	西村書店	東京	2012	664-678

2. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aihara K, Handa T, Nagai S, Tanizawa K, Ikezoe K, Watanabe K, Chihara Y, Harada Y, Yoshimura C, Oga T, Ozasa N, Uno K, Chin K, Mishima M	Impaired endothelium-dependent vasodilator response in patients with pulmonary fibrosis.	Respir Med	in press		
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		
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		
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		

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	in press		
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	8	e54184	2013
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, Mishima M, Chin K	Flexible positive airway pressure improves treatment adherence compared with auto-adjusting PAP.	Sleep	36	229-236	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	18	1217-1225	2013
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	51	2453-2456	2012
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	51	2291-2297	2012
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	21	410-418	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	16	473-481	2012
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	16	11-15	2012
陳和夫	序文 特集 - 睡眠呼吸障害の最近の話題 -	睡眠医療	6	7-8	2012
原田有香, 陳和夫	睡眠呼吸障害、睡眠時間と眠気についての最近の話題 特集 - 睡眠呼吸障害の最近の話題 -	睡眠医療	6	36-43	2012
谷澤公伸, 陳和夫	間欠的低酸素とSAS 特集 - 全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群(SAS) -	呼吸と循環	60	831-835	2012
陳和夫	SyndromeZ	月刊糖尿病	4	56-60	2012
陳和夫	睡眠時無呼吸研究の進歩（治療も含む） 特集 - 最近10年で最も進歩した研究分野を検証する -	呼吸	31	849-852	2012
原田有香, 陳和夫	生活習慣病との関連 全身性疾患としての睡眠呼吸障害	呼吸器 VIEWS & NEWS	40	4-5	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小野寺直人	院内感染対策を目的としたESBL産生菌の分離状況の把握と分離に関わる要因分析	日本化学療法学会雑誌	60巻1号	110	2012
加藤博孝	IT避難所サーベイランスにおける入力症候群定義の簡素化による効果	日本環境感染学会誌	27巻 Suppl.	257	2012
熊谷絹子	東日本大震災下の当大病院NICUにおけるMRSA保菌者在院率の変化	日本環境感染学会誌	27巻 Suppl.	199	2012
嶋守一恵	感染予防策に沿った処置手順の作成と遵守率向上キャンペーンの有用性	日本環境感染学会誌	27巻 Suppl.	175	2012
小石明子	ICAT(いわて感染制御チーム)の活動「インフルエンザ・感染性胃腸炎対策支援」	日本環境感染学会誌	27巻 Suppl.	145	2012
福田祐子	ICAT(いわて感染制御チーム)の活動総括と課題	日本環境感染学会誌	27巻 Suppl.	145	2012
吉田裕子	定期巡回による避難所サーベイランス精度向上への取り組み	日本環境感染学会誌	27巻 Suppl.	124	2012
外館善裕	官民一体の感染制御支援チーム(ICAT)の創設	日本環境感染学会誌	27巻 Suppl.	123	2012
加來浩器	災害現場での感染症サーベイランス スマトラ津波の経験を東日本大震災に生かす	日本環境感染学会誌	27巻Su ppl.	123	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
櫻井滋	東日本大震災における感染制御を振り返る 求められてきたこと、支援できたこと 被災地における包括的感染制御支援チームの編成と運用 岩手県での試み	日本環境感染症学会誌	27巻Suppl.	23	2012
加來浩器	災害と感染症 感染症サーベイランスの活用 スマトラ災害の経験を生かす	感染症学雑誌	86巻臨増	123-124	2012
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巻1号	63-69	2012
高橋進	【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巻4号	60-65	2012
高橋幹夫	【東日本大震災津波における岩手県立病院の対応】避難所感染症サーベイランスと避難所感染対策支援活動	岩手県立病院医学会雑誌	51巻Suppl.	91-95	2012
櫻井滋	【感染症プライマリケア どうアプローチするか】インフルエンザと糖尿病のかかわり	Medical Tribune	45巻7号	38	2012
櫻井滋	【感染症の検査方法】呼吸器関連感染症の検査方法	感染制御	8巻2号	125-130	2012
松本哲哉	震災と感染症(座談会)	感染症学雑誌	86巻3号	257-273	2012
大曲貴夫	【感染症：診断と治療の進歩】座談会 社会的なイベントがもたらす感染症診療の変貌について	日本内科学会雑誌	101巻11号	1-18	2012
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巻Suppl.1	77	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
西島嗣生	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巻 Suppl.1	219	2012年
細川敬輔	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巻Suppl.1	219	2012年
横田美貴	【不眠の臨床 精神疾患の予防・改善にむけて】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巻9号	103-108	2012年
美藤文貴	Stage3,4のCOPD患者におけるCOPD Assessment Test (CAT) とIOSおよび体プレシグラフによる気道抵抗との関連について	日本呼吸器学会雑誌	1巻増刊	222	2012年
岸本伸人	Stage3,4のCOPD患者におけるCOPD Assessment Test (CAT) と呼吸機能との関連について	日本呼吸器学会雑誌	1巻増刊	221	2012年
河野洋二	【気道系の形態と機能】IOS, ポティプレシグラフを用いた12週間の禁煙による呼吸機能の変化について	日本呼吸器学会雑誌	1巻増刊	120	2012年

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 Med.	13	831-837	2012
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	61-65	2012
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
赤柴恒人	睡眠時無呼吸症候群	人工呼吸	29	44-49	2012
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	16	450-455	2012
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	54-58	2012
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	63-69	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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》睡眠時無呼吸症候群	内科	109	1190-1193	2012
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	548-555	2012
赤柴恒人	【目で見る咽喉頭・気管食道の検査】睡眠時無呼吸症候群の検査 睡眠検査	JOHNS	71	865-869	2012
佐藤誠	日本人の肥満と睡眠時無呼吸	月刊糖尿病	44	86-92	2012
腰野結希, 佐藤誠, 青沼和隆	睡眠呼吸障害は不整脈の原因となるか	HeatView	16	600-605	2012
内山真, 佐藤誠, 土井由利子, 林田健一	QOLと睡眠	ねむりと医療	5	103-110	2012
Naruse Y, Tada H, Sato M, Yanagihara M, Hirata Y, Tsuneoka H, Sekiguchi Y, Yoshida K, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Kuroki K, Itoh Y, Nakano E, Kaneshiro T, Kunugita F, Aonuma K.	Radiofrequency Catheter Ablation of Persistent Atrial fibrillation decreases a sleep-disordered breathing parameter during a short follow-up period.	Circ J	76	2096-3103	2012
柳原万里子, 佐藤誠	睡眠呼吸障害の診断と治療法	呼吸	31	印刷中	2012
Sakuta K, Nakamura M, Komada Y, Yamada S, Kawana F, Kanbayashi T, Inoue Y	Possible mechanism of secondary narcolepsy with a long sleep time following surgery for craniopharyngioma	Internal Med	51	413-417	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Asaoka S, Abe T, Komada Y, Inoue Y	The factors associated with preferences for napping and drinking coffee as countermeasures for sleepiness at the wheel among Japanese	Sleep Med	13	354-361	2012
Nomura T, Inoue Y, Takigawa H, Nakashima K	Comparison of REM sleep behavior disorder variables between patients with progressive supranuclear palsy and those with Parkinson's disease.	Parkinsonism Relat Disord	18	394-396	2012
Sasai T, Inoue Y, Matsuura M	Do patients with rapid eye movement sleep behavior disorder have a disease-specific personality?	Parkinsonism Relat Disord	18	616-618	2012
Asaoka S, Fukuda K, Murphy TI, Abe T, Inoue Y	The effects of a nighttime nap on the error-monitoring functions during extended wakefulness.	Sleep	35	871-878	2012
Aritake-Okada S, Namba K, Hidano N, Asaoka S, Komada Y, Usui A, Matsuura M, Inoue Y	Change in frequency of periodic limb movements during sleep with usage of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome.	J Neurol Sci	317	13-16	2012
Sakuta K, Komada Y, Kagimura T, Okajima I, Nakamura M, Inoue Y	Factors associated with severity of daytime sleepiness and indications for initiating treatment in patients with periodic limb movements during sleep.	Sleep Biol Rhythms	10	187-194	2012
Sasai T, Matsuura M, Wing YK, Inoue Y	Validation of the Japanese version of the REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-JP).	Sleep Med	13	913-918	2012
Tsuiki S, Shiga T, Maeda K, Matsuzaki- Stromberger R, Inoue Y	A dentist's role: prevention of snoring at temporary refuges for victims of the East Japan earthquake and the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident on March 11, 2011.	Sleep Breath	16	587-589	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Usui Y, Takata Y, Inoue Y, Shimada K, Tomiyama H, Nishihata Y, Kato K, Shiina K, Yamashina A	Coexistence of obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction.	Sleep Breath	16	677-684	2012
Komada Y, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Okajima I, Sasai T, Inoue Y	A two-year follow-up study on the symptoms of sleep disturbances/insomnia and their effects on daytime functioning.	Sleep Med	13	1115-1121	2012
Takaesu Y, Komada Y, Inoue Y	Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients.	Sleep Med	13	1164-1170	2012
井上雄一	Gabapentin enacarbil によるrestless legs syndrome 治療	臨床精神薬理	15	517-524	2012
中村真樹 ,井上雄一	レストレスレッグス症候群の現状と治療	臨床精神薬理	15	451-460	2012
井上雄一	高齢者不眠治療と eszopiclone.	老年医学	50	633-640	2012
中村真樹 ,井上雄一	むずむず脚（下肢静止不能）症候群	内科	109	968-971	2012
井上雄一	一般医に知ってほしい睡眠障害の診断と治療法について	診療研究	478	41045	2012
古舘直典 ,井上雄一	不眠症	ファインケミカル	41	33-38	2012
植木洋一郎 ,井上雄一	睡眠相後退症候群	臨床と研究	89	737-741	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
井上雄一	睡眠時無呼吸症候群とうつ病の関係は？その際、治療はどのように？	睡眠医療	6	269-272	2012
難波一義	睡眠関連摂食障害と夜間摂食症候群の鑑別ならびにPSGでの注意点	睡眠医療	6	226-338	2012
高江洲義和， 井上雄一	生活習慣病患者の不眠症治療	日本臨床	70	1216-1221	2012
對木悟， 前田恵子， 井上雄一	なぜいびきや無呼吸は生じるのか？その理由と症状	ザ・クインテッセンス	367	96-99	2012
井上雄一	新規レソトレスレグス症候群治療剤「レグナイト錠」の登場と期待	Astellas Square	8	41131	2012
井上雄一	不眠症	クレデンシャル	47	16-23	2012
福田竜弥，對木悟， 小林美奈， 井上雄一	OSAS患者を医科へ紹介する	ザ・クインテッセンス	31	106-109	2012
駒田陽子， 井上雄一	母と子の睡眠問題	睡眠医療	6	439-444	2012
笹井妙子，井上雄一	REM睡眠行動障害のPSG記録と判定のピットフォール	睡眠医療	6	497-502	2012
井上雄一	高齢者における睡眠障害	日本老年医学会雑誌	49	541-546	2012
松井健太郎， 西田慎吾， 井上雄一	生活習慣の改善	調剤と情報	18	1617-1623	2012
Ota H, Tamaki S, Itaya-Horinaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchi hida 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tomoda K, Kubo K, Nisii 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
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
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
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
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
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	433-437	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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	in press		2012
Tomoda K, Kimura H, Osaki S .	Distribution of collagen fiber orientation in the human lung .	The Anatomical Record	in press		2012
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		90-94	2012
木村弘	肺循環の異常 2.肺高血圧症	カラー版内科学		813-817	2012
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
山本佳史， 吉川雅則， 木村弘	COPD	Medical Practice	29	1582-1586	2012
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
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
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	500-505	2012
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	9-13	2012
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
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
Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tatsumi K.	Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Chest	141	929-934	2012
Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K.	Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors.	Intern Med	51	2721-2726	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagakawa H, Shimozato O, Yu L, Wada A, Kawamura K, Li Q, Chada S, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Tadawa M.	Expression of a murine homolog of apoptosis-inducing humanIL-24/MDA-7 in murine tumors fails to induce apoptosis or produce anti-tumor effects.	Cell Immunol	275	90-97	2012
Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, Tatsumi K	Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Int J Cardiol	159	119-127	2012
Yamanaka M, Tada Y, Kawamura K, Li Q, Okamoto S, Chai K, Yokoi S, Liang M, Fukamachi T, Kobayashi H, Yamaguchi N, Kitamura A, Shimada H, Hiroshima K, Takiguchi Y, Tatsumi K, Tagawa M.	E1B-55 Kda-Defective Adenoviruses Activate p53 in Mesothelioma and Enhance Cytotoxicityof Anticancer Agents.	J Thorac Oncol.	7	1850-1857	2012
Ashinuma H, Takiguchi Y, Kitazono S, Kitazono-Saitoh M, Kitamura A, Chiba T, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K.	Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines	Oncol Rep	28	8-14	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitazono-SaitohM Takiguchi Y, Kitazono S, Ashinuma H, Kitamura A, Tada Y, KurosuK, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Tagawa M, Tatsumi K	Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma cell lines	Oncol Rep	28	33-40	2012
Ishizaki S, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tastumi K	Role of CD69 in acute lung injury	Life Sci	90	657-665	2012
Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, Tatsumi K	Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma	Int J Oncol	41	701-711	2012
Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, Uchiyama H, Kono M, Takeuchi M, Sugiyama Y, Azuma A, Kudob S, Sakurai T, Tatsumi K	Historical changes in epid emiology of diffuse panbronchiolitis.	Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases	29	16-25	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shigeta A, Tada Y, Wang J Y, Ishizaki S, Ts uyusaki J, Yamauchi K, Ka sahara Y, Iesato K, Tanabe N, Takig uchi Y, Sakamoto A, Tokuhisa T, Shibuya K, Hiroshima K, W est J, Tatsumi K	CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema	Am J Physiol LungC ell Mol Physiol	303	L141-151	2012
Igari H, Watanabe A, Segawa S, Suzuki A, Watanabe M, Sakurai T, Watanabe M, Tatsumi K, Nakayama M, Suzuki K, Sato T	Immunogenicity of a monovalent A/H1pdm vaccine with or without prior seasonal influenza vaccine administration	Clin Vaccine Immunol	Epub Aug 1		2012
Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, Hemnes AR, West JD	Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic	Pulmonary Circulation	2	201-213	2012
Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N	Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension	J Thorac Cardiovasc Surg	144	321-326	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakairi Y, Saegusa F, Yoshida S, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I	Evaluation of a learning system for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration	Respir Investig	50	46-53	2012
Jujo T, Sakao S, Oide T, Tatsumi K.	Metastatic gastric cancer from squamous cell lung carcinoma	Intern Med	51	1947-1948	2012
重城喬行, 黒須克志, 矢幅美鈴, 田中健介, 吉田成利, 吉野一郎, 巽浩一郎	超音波ガイド下経気管支針生検が術前診断に有用であった迷走神経由来中縦隔神経鞘腫の一例	気管支学	34	450-455	2012
巽浩一郎	内科医のための気管支喘息とCOPD診療	Medicina	49	375	2012
巽浩一郎, 中村真人, 桂秀樹, 磯辺雄二	プライマリケアのための気管支喘息とCOPD診療	Medicina	49	498-509	2012
巽浩一郎	呼吸器診療での肺機能検査の必要性とその活用・6換気応答, 呼吸筋	呼吸と循環	60	595-601	2012
巽浩一郎	COPD治療の現状と課題	横須賀市医師会報	303	20-21	2012
巽浩一郎	去痰剤の使い分け	ドクターサロン	56	401-404	2012
巽浩一郎	呼吸器 肺の脈管循環異常に伴う疾患 13.肝肺症候群	内科	109	1174-1175	2012
巽浩一郎	総合内科としての漢方医学	東医ニュース	556	9	2012
巽浩一郎	全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群	呼吸と循環	60	791-800	2012
巽浩一郎	COPD診断と治療の進歩：COPDの疫学	日内会誌	101	1532-1537	2012
巽浩一郎	COPD(慢性閉塞性肺疾患)の最新治療：COPD依存症への対策	医薬ジャーナル	48	97-101	2012
巽浩一郎	慢性閉塞性肺疾患(COPD):鑑別と治療	MEDICAMEN T NEWS	2093	11-14	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
巽浩一郎	間質性肺炎の呼吸機能検査	臨床検査	55	979-983	2012
巽浩一郎	肺の仕組みと疾患	中学保健 ニュース	第1539号	1	2012
巽浩一郎	体のしくみシリーズ 生命を維持する呼吸器 の働き	少年写真新聞	No.1539		2012
巽浩一郎	高齢者喘息とCOPD	茨城保険医 新聞	第411号	3	2012
巽浩一郎	COPDにおける肺循環 障害の考え方と対策	CLINICIAN	59(9・10合 併号)	99-105	2012
北村諭, 苅尾 七臣, 巽浩一郎, 石井芳樹	肺血栓塞栓症・肺高血 圧症の病態と診療の最 前線	呼吸器NEWS & VIEWS	39	13-19	2012
永井厚志, 一ノ瀬正和, 巽浩一郎, 長瀬隆英, 西村正治, 三嶋理晃	Round Table Discussion「COPD診 断と治療のためのガイ ドライン」の改訂への 展望：国内外のCOPD ガイドラインを踏まえて	COPD Selected Papers	3	16-25	2012
巽浩一郎	生活習慣病としての呼 吸器疾患	総合健診	39	89-95	2012
笠原靖紀, 巽浩一郎	COPDの病気・病型・ 臨床所見	臨床と研究	89	11-15	2012
竹内孝夫, 田邊 信宏, 杉浦寿彦, 笠井大, 西村 倫太郎, 関根 亜由美, 松浦 有紀子, 川田 奈緒子, 重城 喬行, 坂尾 誠一郎, 笠原 靖紀, 巽浩一郎	肺動脈内に巨大壁在血 栓を認め、CTEPHとの 鑑別を要した Eisenmengerした心房 中核欠損症の1例	心臓	44	874	2012
竹内孝夫, 坂尾 誠一郎, 田邊 信宏, 笠原靖紀, 巽浩一郎	当院における門脈圧亢 進を伴う肺動脈性肺高 血圧症について	Therapeutic Research	33	1315	2012
須田理香, 巽浩一郎	肺高血圧症	呼吸	31	949-953	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
巽浩一郎	薬剤性肺障害の臨床的研究	厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 平成23年度分担研究報告		9-12	2012
巽浩一郎	薬剤性肺障害の臨床的研究	厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 平成21~23年度総合研究報告		15-19	2012
巽浩一郎, 寺田二郎	パーキンソン病における睡眠時呼吸障害と視床下核深部脳刺激（STN-DBS）療法によるその長期効果について.	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 肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明 平成23年度研究報告		95-99	2012
山内圭太, 粕谷善俊, 黒田文伸, 田中健介, 露崎淳一, 石崎俊介, 松永博文, 岩村千秋, 中山俊憲, 巽浩一郎	ブレオマイシン肺線維症モデルマウスにおけるCD69分子の役割	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 平成23年度研究報告		1-36	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎, 三嶋理晃	臨床調査個人票を用いた肺動脈性肺高血圧症の解析	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平成23年度研究報告		21-26	2012
巽浩一郎	慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症に関する研究	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平成23年度研究報告		57-68	2012
寒竹政司, 田邊信宏, 杉浦寿彦, 重田文子, 重城喬行, 川田奈緒子, 天野寛之, 松浦有紀子, 西村倫太郎, 関根亜由美, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎, 梁川範幸	慢性血栓塞栓性肺高血圧症における深部静脈血栓性症臨床病型との関連について	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平成23年度研究報告		233-239	2012
田邊信宏, 笠原靖紀, 巽浩一郎, 三嶋理晃	臨床調査個人票からみた日本における慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診断、治療の現況に関する研究	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平成23年度研究報告		249-253	2012
Tsuzuki A, Kagaya H, Takahashi H, Watanabe T, Shioya T, Sakakibara H, Kanada Y, Saitoh E	Dysphagia causes exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease.	J Am Geriatr Soc	60	1580-1582	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi M, Namba K, Tsuiki S, Nakamura M, Hayashi M, Mieno Y, Imizu H, Fujita S, Yoshikawa A, Sakakibara H, Inoue Y	Validity of sheet-type portable monitoring device for screening obstructive sleep apnea syndrome.	Sleep Breath	Epub Jun 16		2012
Hayano J, Tsukahara T, Watanabe E, Sasaki F, Kawai K, Sakakibara H, Kodama I, Nomiya T, Fujimoto K	Accuracy of ECG-based screening for sleep-disordered breathing: a survey of all male workers in a transport company.	Sleep Breath	Epub Mar 20		2012
Hayano J, Watanabe E, Saito Y, Sasaki F, Kawai K, Kodama I, Sakakibara H	Diagnosis of sleep apnea by the analysis of heart rate variation: a mini review.	Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.	2011	7731-7734	2011
榊原博樹, 中戸川靖代, 安立美音, 佐々木文彦	閉塞性睡眠時無呼吸症候群として紹介された甲状腺機能低下症	睡眠医療	6	307 -311	2012
Kobayashi R, Miyazaki S, Karaki M, Hara H, Kikuchi A, Kitamura T, Mori N	Nasal resistance in Japanese elementary schoolchildren: Determination of normal value.	Acta Oto- Laryngologica	132	197-202	2012
Komada I, Miyazaki S, Okawa M, Nishikawa M, Shimizu T	A new modification of uvulopalatopharyngoplasty for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome.	Auris Nasus Larynx	39	84-89	2012
Kim SJ, Choi JH, Kim EJ, Lee SK, Lee SH, Jun YJ, Kim JH, Miyazaki S, Shin C	A Prospective Population-based Study of Total Nasal Resistance in Korean Subjects.	Clinical and Experimental Otorhinolaryngology	5	39-43	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Morita E, Miyazaki S, Okawa M	Pilot study on the effects of a 1-day sleep education program: Influence on sleep of stopping alcohol intake at bedtime.	Nagoya Journal of Medical Science	74	359-365	2012
Tagaya M, Nakata S, Yasuma F, Mitchell RB, Sasaki F, Miyazaki S, Morinaga M, Otake H, Teranishi M, Nakashima T	Children with severe or moderate obstructive sleep apnoea syndrome show a high incidence of persistence after adenotonsillectomy.	Acta Oto-Laryngologica	132	1208-1214	2012
Tagaya M, Nakata S, Yasuma F, Miyazaki S, Sasaki F, Morinaga M, Suzuki K, Otake H, Nakashima T	Relationship between adenoid size and severity of obstructive sleep apnea in preschool children.	International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology	76	1827-1830	2012
宮崎総一郎, 北村拓朗	耳鼻科 - 睡眠時無呼吸症候群診療に関連して - (特集: 各診療科から一言)	Mebio	29	126-128	2012
北村拓朗, 宮崎総一郎	いびき, 睡眠呼吸障害	耳喉頭頸	84	111-117	2012
宮崎総一郎, 北村拓朗	睡眠からみた小児睡眠呼吸障害	日本耳鼻咽喉科学会会報	115	830-835	2012
宮崎総一郎	伸びる子どもの睡眠学	沖縄の小児保健	第39号	3-12	2012
Kawano K, Hattori Y, Iwakura H, Akamizu T, Maitani Y	Adrenal tumor volume in a genetically engineered mouse model of neuroblastoma determined by magnetic resonance imaging.	Exp Ther Med	4	61-64	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Kangawa K	Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa.	Methods Enzymol	514	381-398	2012
Ariyasu H, Yamada G, Iwakura H, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K	Transgenic mice overexpressing ghrelin or ghrelin analog.	Methods Enzymol	514	371-377	2012
Akamizu T, Sato T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburu T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M; Japan Thyroid Association	Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys.	Thyroid	22	661-679	2012
Ihara Y, Kanda Y, Seo M, Watanabe Y, Akamizu T, Tanaka Y	Growth stimulating antibody, as another predisposing factor of Graves' disease (GD): analysis using monoclonal TSH receptor antibodies derived from patients with GD.	Endocr J	59	571-577	2012
Akamizu T, Kangawa K	The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin.	Eur J Intern Med	23	197-202	2012
Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T	Transgenic overexpression of intraislet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo.	Am J Physiol Endocrinol Metab	302	E403-408	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inaba H, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi S, Akamizu T, Komatsu M	Amiodarone-induced thyrotoxicosis with thyroid papillary cancer in multinodular goiter: case report.	Med Princ Pract	21	190-192	2012
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	45	129-136	2012
Sakata-Goto T, Takahashi K, Koso H, Boyne Huang, Tsukamoto H, Takemoto M, Hayashi T, Sugai M, Nakamura T, Yokota Y, Shimizu A, Harold C Slavkin, Bessho K	Id2 controls chondrogenesis acting downstream of BMP signaling during maxillary morphogenesis.	Bone	50	69-78	2012
Yamamoto H , Kawai M, Shiotsu N, Watanabe M, Yoshida Y, Suzuki K, Maruyama H, Miyazaki J, Ikegame M, Bessho K, Yamamoto T	BMP-2 Gene Transfer under Various Conditions with in vivo Electroporation and Bone Induction.	Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	24	49-53	2012
Curtin CM, Cunniffe GM, Lyons FG, Bessho K, Dickson GR, Duffy GP, O'Brien F	Innovative Collagen Nano-Hydroxyapatite Scaffolds Offer a Highly Efficient Non-Viral Gene Delivery Platform for Stem Cell-Mediated Bone Formation.	Advanced Materials	24	749-754	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hussain A, Bessho K, Takahashi K, Tabata Y	Magnesium Calcium Phosphate as a Novel Component Enhances Mechanical/Physical Properties of Gelatin Scaffold and Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells.	Tissue Engineering Part A	18	768-774	2012
Hussain A, Bessho K, Takahashi K, Tabata Y.	Magnesium calcium phosphate / β -tricalcium phosphate incorporation into gelatin scaffold, in vitro comparative study.	J Tissue Eng Regen Med.	in press		
Huang B, Takahashi K, Yamazaki T, Saito K, Yamori M, Asai K, Yoshikawa Y, Kamioka H, Yamashiro T, Bessho K.	Assessing anteroposterior basal bone discrepancy with the Dental Aesthetic Index.	Angle Orthod	in press		
Yamazaki T, Yamori M, Yamamoto K, Saito K, Asai K, Sumi E, Goto K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K.	Risk of osteomyelitis of jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: a hospital-based cohort study in Japan.	Bone	51	882-887	2012
Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K.	Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: A cohort study.	Int J Oral Maxillofac Surg	41	1397-1403	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koyama N, Miura M, Nakao K, Kondo E, Fujii T, Taura D, Kanamoto N, Sone M, Yasoda A, Arai H, Bessho K Nakao K	Human induced pluripotent stem cells defferntiated into chondrogenic lineage via generation of mesenchymal progenitor cells.	Stem cells Dev	in press		2012
Nakao K, Okubo Y, Yasoda A, Koyama N, Osawa K, Isobe Y, Kondo E, Fujii T, Miura M, Nakao K, Bessho K,	The effects of C-typeNatriuretic Peptide on craniofacial skeletogenesis	J Dent Res	in press		2012
山崎亨, 家森正志, 浅井啓太, 後藤和久, 園部純也, 高橋克, 別所和久	経口ビスフォスフォネート製剤に関連した病的骨折を伴う顎骨壊死に対して高圧酸素療法と外科的療法が有効であった1例	日本口腔診断学会誌	25	121-127	2012
大西ゆりあ, 家森正志, 福本幸恵, 山崎亨, 浅井啓太, 別所和久	組織生検後，長期放置された下顎骨歯原性粘液腫の1例	日口診誌	25	228-232	2012
塚本容子, 藤村和磨, 家森正志, 別所和久	上顎洞に進展した歯原性粘液腫の1例	日口診誌	25	233-236	2012
吉田和也	睡眠時無呼吸症候群の口腔内装置療法の実際	東住吉区歯科医師雑誌	33	33 - 34	2012