

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 22 年度～24 年度 総合研究報告書

研究代表者 陳 和夫

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

班員名簿（平成 22 年度～24 年度）

・ 総合研究報告

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）漢方アンケート

（資料 2）対象者への説明文と同意書

（資料 3）医療者向け市民啓発ツール

・ 分担総合研究報告

1. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿バイオマーカーの検討 . . . 91

櫻井 滋

2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者における臨床的研究 107

赤柴 恒人

3. 閉塞性睡眠時無呼吸の診断法、病態及び新たな治療法に関する研
究 121

佐藤 誠

4. 平成 22 年度：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

平成 23 年度：閉塞型睡眠時無呼吸症候群スクリーニングにおけるマツト
無呼吸計測装置（SD-101）の有用性

平成 24 年度：閉塞性睡眠時無呼吸症候群の自然経過に関する研究
. 127

井上 雄一

5. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の多様性 生理学的な側面から 163

木村 弘

6. [1] 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血漿プロテオミクス解析に
関する研究

[2] パーキンソン病における睡眠呼吸障害と視床下核深部脳刺激
（STN-DBS）療法によるその長期効果について

[3] 多点感圧センサーシート（SD-101）を用いた睡眠時無呼吸症候群
診断の有用性についての検討 179

巽 浩一郎

7.	睡眠時無呼吸症候群の病態研究	195
	榊原 博樹	
8.	持続陽圧呼吸(CPAP)療法施行下での肥満を伴う閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者の東洋医学的検討を行う上での問題点	209
	塩見 利明	
9.	小児 OSAS のスクリーニングおよび成人 OSAS のセファログラム、 レム関連性の臨床意義に関する研究	215
	宮崎 総一郎	
10.	グレリンの睡眠時無呼吸患者における臨床病態的意義	219
	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	229
	上嶋 健治	
12.	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の関係につい て	231
	別所 和久	
13.	睡眠時無呼吸症候群の歯科的治療法および病態に対する顎口腔系機能が 及ぼす影響に関する研究	239
	吉田 和也	
. 平成 22 ~ 24 年度研究成果の刊行に関する一覧表		
1.	書籍	247
2.	雑誌	257

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（平成 22～24 年度）

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

3 年以内での研究交替者を含む（職名は交替時）

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 22 年度～24 年度 総合研究報告書

PDF 版報告書の資料ページ割愛の理由

冊子版には、下記 1～3 の資料が編集されているが、これらは PDF データでしか保存されていないので、現在の報告データベースのシステム上アップロードできないため省略する。

資料 1 : アンケート

資料 2 : 説明文と同意書

資料 3 : 啓発ツール

以上。

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）

総合研究報告書

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。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: $33.5 \pm 7.6 \text{ kg/m}^2$, 6 か月後: $33.6 \pm 7.5 \text{ kg/m}^2$, $p=0.70$)のに対し防風通聖散群では有意な減少(内服前: $33.6 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$, 6 か月後: $32.8 \pm 7.5 \text{ kg/m}^2$, $p<0.01$)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: $209.3 \pm 76.0 \text{ cm}^2$, 6 か月後: $192.0 \pm 80.4 \text{ cm}^2$, $p=0.02$)、大柴胡湯群(内服前: $193.6 \pm 102.0 \text{ cm}^2$, 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(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±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)

また、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。本邦都会の一般成人男子275名(平均年齢44±8)の検討で高血圧患者26%、糖尿病患者33%において治療対象の中等症以上の睡眠時無呼吸の存在が疑われその頻度は欧米とほぼ同等と考えられた。脂質代謝については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。循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策に睡眠呼吸障害の有無、睡眠時間の長短なども検討課題と考えられた。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。近年、和漢薬の分野でも evidence-based medicine の潮流に対応し、従来の陰陽五行説を超えるエビデンスの蓄積が強く望まれている。本研究は OSA に対する新たな追加療法ないしは代替療法の開発を目標とするのみならず、和漢薬における多施設共同研究、エビデンス作成の一環としても有意義な研究である。また、患者検体を用いた細胞実験を併せて行うことで、和漢薬の効果の科学的な裏付

けを得ることが可能である。

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、病態生理的効果を明らかにする。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 (Polysomnography = PSG) 検査を施行し、治療中止の可否を判定する。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

- ✚ 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。
- ✚ 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。

除外基準

- ✚ 急性感染症や悪性腫瘍に対し治療中の患者。
- ✚ 試験開始前 6 ヶ月以内に脳血管障害（一過性脳虚血発作を含む）、心筋梗塞を発症した患者
- ✚ 試験開始前 6 ヶ月以内に冠血行再建術が実施された患者、あるいは今後同処置が予定されている患者
- ✚ 試験開始前 6 ヶ月以内に狭心症あるいは心不全による入院歴のある患者
- ✚ 重度の心不全（NYHA 心機能分類、Class 以上）である患者、あるいは重篤な不整脈を合併している患者
- ✚ 収縮期血圧 160mmHg または拡張期血圧 100mmHg を認める患者：他の降圧薬の追加投与などの治療を優先し、コントロール改善後にも上記の選択規準を満たす場合は、登録可能とする。
- ✚ 防風通聖散または大柴胡湯に過敏症の既往のある患者。

- 他の漢方剤内服中の患者
- 重篤な肝・腎疾患を有する患者(透析施行中の患者)。
- 肝炎に対しインターフェロン治療中の患者。
- 胸部単純レントゲン写真で間質性肺炎を認めた患者。
- 妊婦または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者。
- その他、主任研究者が不相当と考える症例。

目標症例数およびその算定根拠

- CPAP 使用症例では薬剤投与による6ヶ月間の体重減少の2剤での効果差を3kgと設定し、標準偏差各5.0、 α エラー0.05、パワー0.8と仮定すると、必要な最小症例数は各群45例で両群併せて90例と算定される。服薬コンプライアンス不良による脱落例が出ることを予想して防風通聖散群、大柴胡湯群を各55症例ずつ、併せて110症例を目標症例数とした。防風通聖散には、6ヶ月間で3~4kgの体重減少の効果ありとするエビデンスが存在するため、防風通聖散をコントロール群と考え大柴胡湯の体重減少効果を比較する。

- 目標症例数の振り分けとして、京都大学では年間に各群10例ずつの計20例、2年間で計40例を予定とする。岩手医科大学、筑波大学、千葉大学、日本大学、財団法人神経研究所、愛知医科大学、藤田保健衛生大

学、奈良県立医科大学、滋賀医科大学ではそれぞれ年間各群4例ずつ、両群で8例の予定とし、2年間で72例を予定とし、合計112例とする。

- 京都大学口腔外科、国立病院機構京都医療センターにおける口腔内装置例は年間各10例、2年間で40例を目標とする。

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、上記の選択基準、除外基準により対象症例を選択する。

介入内容

- 上記介入対象患者を京都大学 EBM 研究センターで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。両薬剤の成分を図1に示す。

図1. 大柴胡湯および防風通聖散の成分表

大柴胡湯 (ツムラ大柴胡湯エキス顆粒) 7.5g中下記の割合で配合生薬の 乾燥エキス4.9gを含有している。	防風通聖散 (ツムラ大柴胡湯エキス顆粒) 7.5g中下記の割合で配合生薬の 乾燥エキス4.9gを含有している。
柴胡 / サイコ (bupleuri radix) 6.0g 半夏 / ハンゲ (pinelliae tuber) 4.0g 黄芩 / オウゴン (Scutellariae Radix) 3.0g 芍薬 / シャクヤク (paenoniae radix) 3.0g 大柴胡 / タイソウ (zizyphi fructus) 3.0g 枳実 / キジツ (aurantii fructus immaturus) 2.0g 生姜 / ショウキョウ (zingiberis rhizoma) 1.0g 大棗 / ダイオウ (rhei rhizoma) 1.0g	黄芩 / オウゴン (Scutellariae Radix) 2.0g 甘草 / カンソウ (glycyrrhizae radix) 2.0g 栝楼 / キキョウ (platycodi radix) 2.0g 石膏 / セッコウ (gypsum fibrosum) 2.0g 白朮 / ヒヤクシュツ (atractylodis rhizoma) 2.0g 大棗 / ダイオウ (rhei rhizoma) 1.5g 荆芥 / ケイガイ (schizonepetae spica) 1.2g 山梔子 / サンシシ (gardeniae fructus) 1.2g 芍薬 / シャクヤク (paenoniae radix) 1.2g 川芎 / センキュウ (cnidium rhizoma) 1.2g 当帰 / トウキ (angelicae radix) 1.2g 薄荷 / ハッカ (menthae herba) 1.2g 防風 / ボウフウ (sposhnikoviae radix) 1.2g 麻黄 / マオウ (ephedrae herba) 1.2g 連翹 / レンキョウ (forsythiae fructus) 1.2g 生姜 / ショウキョウ (zingiberis rhizoma) 1.0g 煅石 / カッセキ (talcum) 3.0g 芒硝 / ボウショウ (sodium sulfate) 0.7g

両剤ともに3包分3 各食間での内服としている

- ✚ 外来で投与開始前に後述の項目を測定する。割り付けに従い、6ヶ月間の薬剤投与を行う。投与中 1,3,6ヶ月の外来受診時に血液検査を行い、副作用の早期発見に努める。
- ✚ 6ヶ月間の投与期間終了後に投与前と同様の項目を測定する。
- ✚ 下記の中止基準を満たした場合および投与期間終了後は、薬剤投与を中止する。患者が投与継続を希望した場合、主治医の判断で投薬を継続することは可能である。中止例では原則として、開始6ヶ月後の各種測定は行わない。

中止基準

- ✚ 従来の CPAP 療法、口腔内装具療法、栄養療法、運動療法のいずれかが継続困難となった場合。従来の治療の大幅な変更を要した場合(例えば口腔内装具の再作成など)も含む。
- ✚ 降圧薬(ニトロ系製剤を含む)、糖尿病治療薬、抗脂血症治療薬の追加変更を要した場合。
- ✚ 防風通聖散または大柴胡湯投与による重篤な副作用を生じ、投与継続が困難になった場合。
- ✚ 他疾患を発症し、投与継続が困難になった場合。また除外基準に記載した併用禁止薬を開始した場合。
- ✚ 患者が同意を撤回した場合。

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

全施設で施行するもの

ア) 投与開始前の観察・検査項目

i)患者背景

- ✚ 年齢、性別、身長、体重、BMI、血圧、脈拍、呼吸数、腹囲、頸部周囲径
- ✚ 既往歴(内分泌異常、慢性疾患、悪性腫瘍の治療中など)、喫煙歴、内服治療の有無と内容

ii)睡眠アンケート

(資料1：漢方アンケート)

- ✚ Japan-Epworth Sleepiness Scale(J-ESS) 眠気の評価
- ✚ Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) 健康状態の評価
- ✚ Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI) 疾患特異的な健康状態の評価
- ✚ Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) 睡眠の質の評価
- ✚ Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) 不安抑うつの評価
- ✚ Physical Activity 日常生活の活動性

睡眠アンケートは1つの冊子にまとめられており39問から構成されている。高齢の患者・視力障害などがありアンケート施行が困難な患者に関しては施行しないこととする。

iii) Polysomnography (PSG)

PSG は診断時には必ず行うが、一定以上の体重の減少がみられた場合患者希望があれば、睡眠時無呼吸の改善度把握のため PSG を行う。

iv) 腹部単純 CT

✚ 肥満(BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$)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。また、肝臓及び脾臓での CT 濃度より脂肪肝の程度を評価する。

✚ 原則として 30 歳以上の男性または 50 歳以上の女性に限るが、男性 20 歳以上、女性 40 歳以上で脂肪肝以外にもメタボリックシンドロームの存在が疑われ、本人希望がある場合には施行を考慮する。

✚ なお上記対象患者でも本人検査希望のない場合は施行しない。

v) 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)。

vi) 心電図・呼吸機能検査

vii) 胸部単純レントゲン写真

イ) 投与 1 ヶ月後の外来受診時の観察・検査項目

i) 患者背景：身長、体重、BMI、血圧、脈拍

ii) 血液検査

✚ 外来受診の際に副作用確認目的の採血を行う。

✚ 血球数、生化学検査(腎機能、肝機能、電解質、CRP など)。

ウ) 投与 3 ヶ月後の外来受診時の観察・検査項目

i) 患者背景

身長、体重、BMI、血圧、脈拍

ii) 血液検査

投与 1 ヶ月後と同様の採血項目を施行する。

エ) 投与 6 ヶ月後の外来受診時の観察・検査項目

i) 患者背景

身長、体重、BMI、血圧、脈拍、呼吸数、腹囲、頸部周囲径

ii) 睡眠アンケート

iii) 腹部単純 CT

iv) 血液検査

投与開始前と同様の採血項目を施行する。

v) 胸部単純レントゲン写真

京都大学でのみ施行するもの：投与開始前・後の観察・検査項目

ア) 投与開始前の検査項目

i) セファログラム

頭頸部の単純レントゲン写真。OSA 患者の通常診療で汎用。

ii) 血管内皮機能検査(End-PAT)

空腹時に施行。

iii) 安静時代謝量測定(MedGem)

患者の呼気を用いて測定。

iv) 特殊な血清中の炎症マーカー(IL-6、

IL-8、TNF α など)

イ) 投与開始 6 ヶ月後の外来受診時の観察・検査項目

i)血管内皮機能検査(End-PAT)

ii)安静時代謝量測定(MedGem)

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 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。

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。

7. 個人情報の保護

データの管理は全て京都大学 EBM センターの協力指導の下、呼吸管理睡眠制御学講座にて行う。個人情報の保護に関する法律(平成 15 年法律第 57 号)の規定により、個人のデータの安全管理のための必要かつ適切な措置、個人情報の取扱いに関する苦情の処理その他の個人情報の適正な取扱いを確保するために必要な措置を講じ、当該措置の内容を公表するように努める。具体的には、各施設において各患者番号を新たに付しデータを匿名化し、それらを統合する場合にも連結不可能匿名化を講じ統合解析を行う、解析終了後データは適切に廃棄する。

8. 対象者への説明・同意と倫理面への配慮

本検討は「ヘルシンキ宣言」と「臨床研究に関する倫理指針の施行等について」にもとづき実施する。

担当医師もしくは臨床担当者が検査に先立ち対象者本人に説明し、文書により自由意思による同意を得るものとする(資料 2)。また、その同意に関する記録を 1 通残すものとする。

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

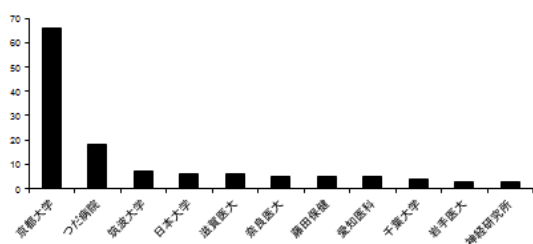
I. 漢方投与による共同臨床研究

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 2 に示す。

図2. 施設別症例集積状況 (CPAP症例)

128症例登録(防風通聖散 65例 大柴胡湯 63例)



1. CPAP 症例での結果

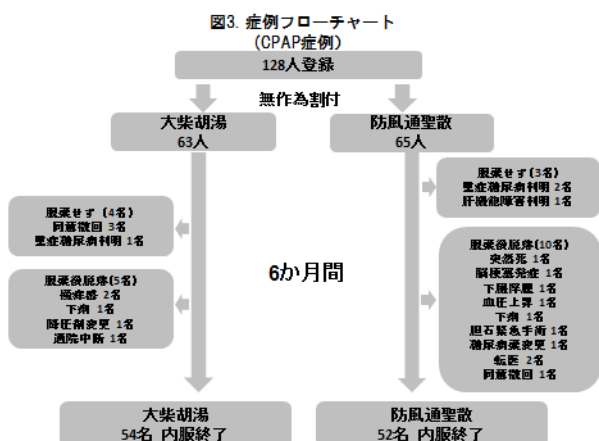
CPAP128 症例のうち 63 例が大柴胡湯群に 65 例が防風通聖散群に割り付けされた。そのうち大柴胡湯群 54 例・防風通聖散群 52 例が半年間の内服期間を終了し解析対象となった。症例のフローチャートを図 3 に示す。大柴胡湯群・防風通聖散群の 2 群において内服開始前の BMI や血圧などに有意な差は見られなかった。解析対象となった症例の臨床背景を表 1 に示す。

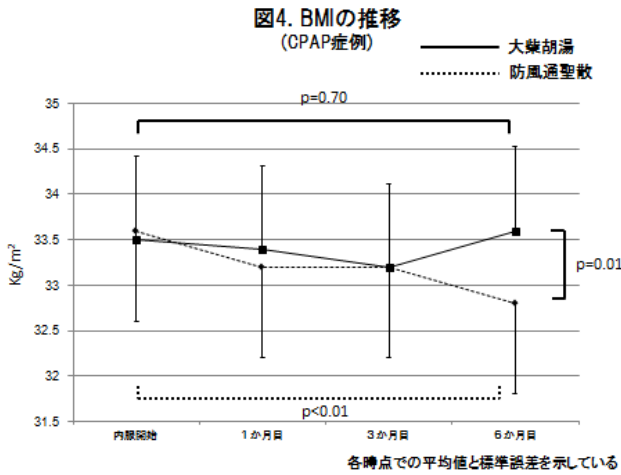
表 1. CPAP 症例の臨床背景

	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

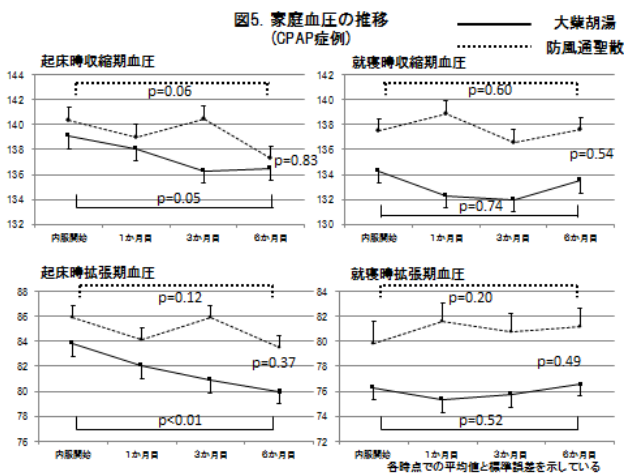
CPAP: Continuous positive airway pressure(持続陽圧気道療法)
OSA: Obstructive Sleep Apnea (閉塞性睡眠時無呼吸)
BMI: Body Mass Index(肥満度指数)

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±7.6kg/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)半年間の BMI の推移を図 4 に示す。



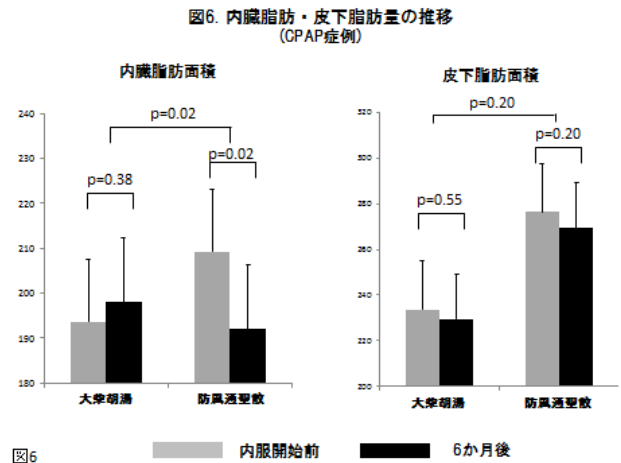


家庭血圧の変化については、起床時拡張期血圧で大柴胡湯群において有意な低下が見られた。(内服前:85.9±9.9mmHg, 6か月後:83.5±10.4mmHg, $p<0.01$) 両群における起床時収縮期・拡張期血圧および防風通聖散群における起床時収縮時血圧では、両群で低下する傾向が見られたが統計学的な有意差には達しなかった。両薬剤の差について有意差は認めなかった。(図5)



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6)



京都大学医学部附属病院にて登録された症例 67 例のうち 49 症例(大柴胡湯群 26 例, 防風通聖散群 23 例)にて指尖脈波を用いた内皮依存性血管拡張反応測定(Endo-PAT)検査を行った。本検査は血管内皮機能を測定するものであり、両方の示指に装着したプローブで指尖脈波を持続的に計測し、5 分間の駆血前 2 分半と解放後 1 分間の脈波の平均の比をコントロール腕の脈波変化で補正して Reactive Hyperemia Index(RHI: 反応性充血指数)を算出する。内皮依存性血管拡張反応が強いほど RHI は高い値をとるとされている。検査概要を図7に示す。半年間の内服前後において、血管内皮機能を表す RHI 値は両群ともに

有意な変化を認めなかった。(図 8)

図7. 指尖脈波を用いた内皮依存性血管拡張反応測定 (Endo-PAT)

- 両方の示指に装着したプローブで指尖脈波を持続的に計測し、5分間の駆血前・2分半と解放後1分間の脈波の平均の比をコントロール腕の脈波変化で補正してReactive Hyperemia Index (RHI: 反応性充血指数)を算出する。内皮依存性血管拡張反応が強いほどRHIは高い値をとる。

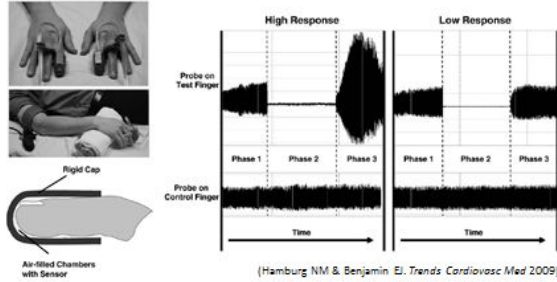
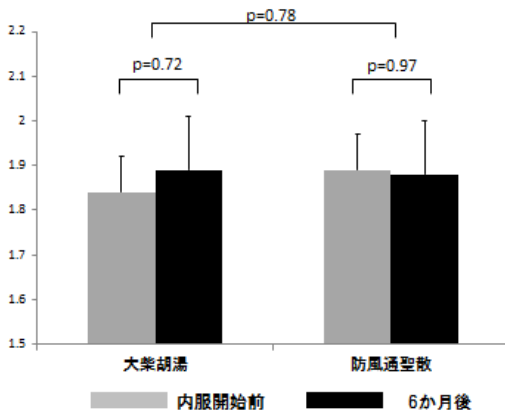


図8. End-PAT検査におけるRHIの変化



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 $28.5 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ 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)(図 9) 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 10)

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
家庭早期収縮期血圧 (mmHg)	146.1 ± 13.6
家庭早期拡張期血圧 (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9. BMIの推移 (口腔内装置症例: 防風通聖散内服)

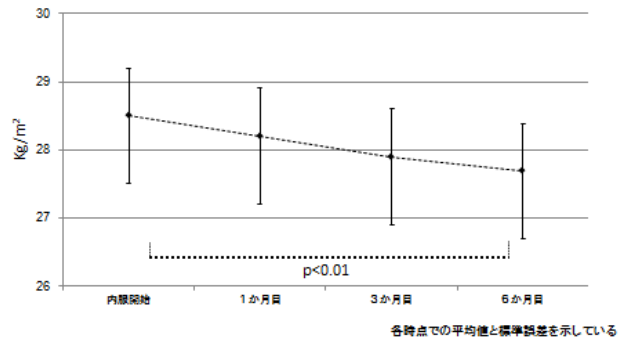
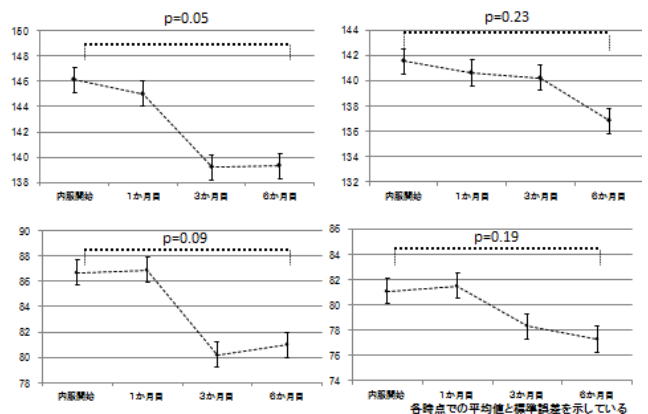


図10. 家庭血圧の推移 (口腔内装置症例: 防風通聖散内服)



II. 病態生理解明のための基礎研究

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暴露実験が可能となった。

III. その他の研究成果

本邦都会の一般成人男子 275 名(平均年齢 44±8)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。同コホート高血圧患者 26%、糖尿病患者 33%において治療対象の中等症以上の睡眠時無呼吸の存在が疑われその頻度は欧米とほぼ同等と考えられ、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策に睡眠呼吸障害の有無が検討課題と考えられた。その他、各分担施設に於いても関連各個研究が行われた。

IV. 市民啓発ツールの作成

来年度から始まる健康日本 21 (第二次) 推進の一環として、自治体における生活習慣病対策の取組を支援するため、本研究課題の一部の研究成果として医療者向けの市民啓発ツールを作成して厚生労働省に提出した(資料 3)。

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、来年度から始まる健康日本 21 (第二次) の食生活、運動、休養、飲酒、喫煙及び歯・口腔の健康に関する生活習慣及び社会環境の改善に関する目標中の「休養」の中に「睡眠による休養を十分とれていない者の減少」が指標として掲げられている。睡眠呼吸障害患者もまさに「睡眠による休養を十分とれていない者」とも考えられるので、睡眠呼吸障害患者への適切な治療、指導介入も継続的に必要と考えられた。

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。睡眠呼吸障害の患者の治療管理は健康日本 21 (第二次) の指標の一つ、健康日本 21 (第二次) の指標の一つ「睡眠による休養を十分とれていない者の減少」の指標の実現のためにも重要である。

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 22 ~ 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

陳和夫

- 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 2012.6.17.
- 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 2012.6.28.
- 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 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ン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, 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. 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 2012.10.12.
- 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 Respiriology 2012, Hong Kong, China, 2012.12.16.
- 17) Chin K. Respiratory care (Oxygen, CPAP, NPPV and ASV) for SDB in Japan under the health insurance system. The 8th Annual Meeting of Korea Sleep Research Society Seoul, Korea, 2011.7.9.
- 18) Tanizawa K, Chin K. Effects of intermittent hypoxia on several parameters for cardiovascular risk factors. Industrial Symposium 4: Metabolic risk of sleep apnea. Worldsleee2011, Kyoto , Japan , 2011.10.18.
- 19) Chin K. Metabolic syndrome, Hypertension, Diabetes mellitus and Sleep apnea in Japan. Plenary Symposium 4: The Burden of Sleep-Disordered Breathing Across the Globe. Worldsleee2011, Kyoto , Japan , 2011.10.17.
- 20) Chin K. Effects of CPAP therapy on the several factors for morbidity in patients with OSA. Symposium 3. The 8th Annual Meeting of Korea Sleep Research Society Seoul , Seoul, South Korea, 2011.7.9.
- 21) 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. The relationship between endothelial function and lipocalin-type

- prostaglandin D synthase (L-PGDS) in obstructive sleep apnea. 16th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology, Shanghai, China, 2011.11.4.
- 22) Toyama Y, Yoshimura C, Hitomi T, Oga T, Kadotani H, Takegami M, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Chin K. Effects of sleep duration and obstructive sleep apnea on serum lipid profiles in working age males in Japan. Worldslepp2011, Kyoto, Japan, 2011.10.17.
- 23) 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, Chin K. Lipocalin-type prostaglandin D synthase (L-PGDS) is associated with obstructive sleep apnea. Worldslepp2011, Kyoto, Japan, 2011.10.17.
- 24) Yoshimura C, Oga T, Kadotani H, Takegami M, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Chin K. Relationship between reduced lung function and metabolic syndrome in an urban male working population in Japan. Worldslepp2011, Kyoto, Japan, 2011.10.16.
- 25) Harada Y, Oga T, Kadotani H, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Chin K. Associations among obstructive sleep apnea, sleep duration determined by actigraph, and diabetes in urban male workers in Japan. American Thoracic Society International Conference, Denver, USA, 2011.5.18.
- 26) 陳和夫, 小賀徹, 人見健文, 吉村力: 睡眠時無呼吸の現状と関連病態 第28回日本医学会総会 2011年(震災の為にCD発表)
- 27) 陳和夫: 睡眠時無呼吸と循環器疾患 教育講演 第59回日本心臓病学会学術集会 神戸市 2011.9.23.
- 28) 陳和夫: 多くの診療場面で遭遇する睡眠呼吸障害・睡眠時無呼吸 日本内科学会北陸地方会 第54回生涯教育講演会 金沢市 2011.9.11.
- 29) 陳和夫: 睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病 シンポジウム2: 呼吸器疾患と全身の関わり 第108回日本内科学会総会・講演会 横浜市 2011.11.13.
- 30) 相原顕作, 小賀徹, 陳和夫: 睡眠時無呼吸と肺障害 日本呼吸器学会合同シンポジウム: 呼吸器疾患と睡眠障害 第36回日本睡眠学会定期学術集会 京都市 2011.10.15.
- 31) 小賀徹: 閉塞性肺疾患の多面的評価 シンポジウム2: 閉塞性肺疾患の多面的評価 第51回日本呼吸器学会学術講演会

東京 2011.4.22.

- 32) Oga T, Harada Y, Kadotani H, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami S, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Chin K. Relationship between sleepiness, sleep duration and sleep apnoea with or without hypertension in middle-aged male Japanese workers. European Respiratory Society Annual Congress. (2010,9.20, FIRA BARCELONA Gran Via venue, Spain)
- 33) Aihara K., Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Watanabe K, Handa T, Hitomi T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnoea. European Respiratory Society Annual Congress.(2010,9.21,FIRA BARCELONA Gran Via venue, Spain)
- 34) Harada Y, Oga T, Kadotani H, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Chin K. Analysis of the relationships between sleep-disordered breathing, hypertension sleepiness and sleep duration in middle-aged urban male workers in Japan. ATS International Conference. (2010,5.17, New Orleans, Louisiana, USA)
- 35) Chin K, Chihara Y, Oga T, Tsuboi T, Handa T, Yamamoto K, Mishima M, Uemoto S. Noninvasive ventilation failure predicts in-hospital mortality following living-donor liver transplantation. European Respiratory Society Annual Congress.(2010,9.19, FIRA BARCELONA Gran Via venue, Spain)
- 36) 谷澤公伸, 陳和夫, 星野勇馬, 小賀徹: 間欠的低酸素とSAS. 第50回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム12 全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群 京都市 2010.4.25.
- 37) 陳和夫: 呼吸不全におけるNPPV管理 第50回日本呼吸器学会学術講演会 教育講演15 京都市 2010.4.25.
- 38) 陳和夫: 睡眠呼吸障害の頻度、病態生理および合併症 第55回日本透析医学会学術集会・総会 よくわかる透析科学2 透析患者の見過ごされやすい合併症1. 神戸市 2010.6.18.
- 39) 陳和夫: 睡眠呼吸障害と循環器疾患及びその関連病態 日本睡眠学会第35回定期学術集会ランチオンセミナー5 名古屋 2010.7.1.
- 40) 陳和夫: 睡眠呼吸障害 教育講演12. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 長崎市 2010.10.2.

櫻井滋

- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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，横浜市，2012.6.28.
- 46) 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，横浜市，2012.6.29

- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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.

赤柴恒人

- 51) 岡本直樹，関山晶子，神津悠，伊藝孔明，関山忠孝，熊沢文雄，須金紀雄，高橋典明，赤柴恒人，橋本修，片山久：活動性肺結核における喀痰培養陰性までの日数と入院日数に影響する諸因子の検討。第87回日本結核病学会総会，広島市，2012.3.
- 52) 伊藝孔明，岡本直樹，熊沢文雄，須金紀雄，高橋典明，赤柴恒人，橋本修：抗結核薬治療経過中に耐性を獲得した2

- 例. 第 87 回日本結核病学会総会, 広島市, 2012.3
- 53) 清藤晃司, 服部知洋, 永岡賢一, 岡本直樹, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本修: 簡易肺機能測定機器の禁煙不外来における有用性. 第 109 回日本内科学会講演会, 京都市, 2012.4.
- 54) 吉澤孝之, 古市祥子, 石黒俊彦, 吉澤明孝, 岩城基, 清藤晃司, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本修: プライマリケアにおける COPD 早期発見と治療介入の試み - 一般外来と禁煙外来でのスクリーニング. 第 109 回日本内科学会講演会, 京都市, 2012.4.
- 55) 永岡賢一, 植松昭仁, 赤星俊樹, 神津悠, 伊藝孔明, 岡本直樹, 清藤晃司, 桂一仁, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本修: 簡易肺機能測定機器の禁煙不外来における有用性. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸市, 2012.4.
- 56) 吉澤孝之, 古市祥子, 岩城基, 吉澤明孝, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本修: 慢性呼吸器疾患における終末期ケア - 肺がんと比較検討 -. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸市, 2012.4.
- 57) 岩城基, 吉澤孝之, 古市祥子, 吉澤明孝, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本修: 呼吸リハビリテーションにおける CAT の有用性. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸市, 2012.4.
- 58) Furihata R, Uchiyama M, Takahashi S, Konno C, Suzuki M, Osaki K, Konno M, Kaneita Y, Ohida T, Akahoshi T, Hashimoto S, Akashiba T: The Association between sleep problems and perceived health status: A Japanese nationwide general population survey. World sleep 2011. Kyoto, 2011.10.
- 59) Uematsu A, Akashiba T, Akahoshi T, Nagaoka K, Okamoto N, Ige K, Kohzu Y, Kiyofuji K, Katsura K, Yoshizawa T, Hashimoto S: Associations between OSA and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). World sleep 2011. Kyoto, 2011.10.
- 60) 永岡賢一, 吉澤孝之, 植松昭仁, 赤星俊樹, 神津悠, 吉澤明孝, 権寧博, 赤柴恒人, 橋本修: OSAS 患者における高血圧と喫煙の関連について. (ミニシンポジウム: 喫煙). 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011.4.
- 61) 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群. 第 21 回気管食道科学会専門医大会, 大阪市, 2011.2.
- 62) 赤柴恒人: 慢性閉塞性肺疾患の病態と治療. 豊島区内科医会講演会, 東京, 2011.3.
- 63) 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群—眠っている時に呼吸が止まる (市民公開講座). 城北睡眠障害研究会, 東京, 2011.5
- 64) 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病. 第 7 回関西 SDB 研究会. 大阪市, 2011.6.
- 65) 赤柴恒人: 睡眠呼吸障害の診断と治療の進歩. 第 53 回生涯教育講演会 (日本内科学会北陸地方会). 福井市, 2011.6.
- 66) 岡本直樹, 植松昭仁, 永岡賢一, 伊藝孔

- 明, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 高橋典明, 橋本修: 長期 CPAP 症例におけるコンプライアンスと問題点の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011.4.
- 67) 桑原徹, 廣安一彦, 赤柴恒人, 山口晃: 経口抗癌剤にて重度の Hand-Foot Syndrome を生じた 2 例. 第 35 回日本頭頸部癌学会, 愛知, 2011.6.
- 68) 瀬在明, 赤星俊樹, 秦光賢, 吉武勇, 宇野澤聡, 和久井真司, 木村玄, 畑博明, 塩野元美, 赤柴恒人, 高山忠輝, 平山篤志, 内山真, 関野久邦: 睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク 心臓手術患者と睡眠呼吸障害. 第 59 回日本心臓病学会学術集会 6(S): 146, 2011.8.
- 69) 永岡賢一, 植松昭仁, 吉澤孝之, 赤星俊樹, 柴崎佳奈, 清藤晃司, 岡本直樹, 伊藝孔明, 神津悠, 吉澤明孝, 権寧博, 赤柴恒人, 橋本修: 閉塞型市民無呼吸症候群(OSAS)患者の血圧に及ぼす喫煙と nasal-CPAP の影響. 第 36 回睡眠学会定期学術集会, 京都市, 2011.10.
- 70) 降旗隆二, 今野千聖, 鈴木正泰, 大寄公一, 高橋栄, 内山真, 兼板佳孝, 大井田隆, 赤星俊樹, 赤柴恒人: 健康管に対する不眠の影響の検討. 第 107 回日本精神神経学会学術集会, 東京, 2011.10.
- 71) 岡本直樹, 植松昭仁, 永岡賢一, 伊藝孔明, 清藤晃司, 赤星俊樹, 桂一仁, 赤柴恒人, 橋本修: CPAP 庄栄におけるアドヒアランスとその要因の検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 松本市, 2011.11.
- 72) 橋田洋史, 柴崎佳奈, 伊藤勇輝, 本間美香, 伊藤明芳, 堀口利矢子, 石黒俊彦, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本修: n-CPAP 療法のコンプライアンスに関する検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 松本市, 2011.11.
- 73) 吉澤明孝, 吉澤孝之, 古市祥子, 岩城基, 行田泰明, 平井菜穂子, 細川芳文, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 橋本修: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の周術期管理 - 頸椎後縦靭帯骨化症の 3 手術例 -. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 松本市, 2011.11.
- 74) 植松昭仁, 赤星俊樹, 赤柴恒人: メタボリックシンドロームと睡眠時無呼吸症候群 (シンポジウム: 全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群). 日呼吸会誌 48(S): 27, 2010.
- 75) 岡本直樹, 清藤晃司, 赤星俊樹, 服部知洋, 植松昭仁, 永岡賢一, 伊藝孔明, 松本健, 吉澤孝之, 高橋典明, 赤柴恒人, 橋本修: 指摘量を考慮した安定期 COPD の短時間作用型 B₂ 刺激薬 (SABA) assist use の検討. 日呼吸会誌 48(S): 395, 2010.
- 76) 平沼久人, 服部知洋, 関山忠孝, 山口賢二, 伊藤玲子, 清藤晃司, 松本健, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 橋本修: 慢性咳嗽で受診し咳喘息と診断されその後肺炎として加療された気管支結核の 1 症例. 日呼吸会誌 48(S): 234, 2010.
- 77) 永岡賢一, 赤星俊樹, 植松昭仁, 清藤晃司, 川原誠司, 岡本直樹, 伊藝公明, 神津悠, 服部知洋, 辻野一郎, 吉澤孝之, 橋本修, 赤柴恒人: 閉塞型睡眠時無呼吸

- 症候群(OSAS)における代謝機能異常と体脂肪分布の検討。日呼吸会誌 48(S): 126, 2010.
- 78) 須金紀雄, 馬場雅行, 山本直敬, 中嶋美緒, 宮本忠昭, 今井礼子, 鎌田正, 溝江純悦, 辻井博彦, 高橋典明, 赤柴恒人, 橋本修: 高齢者肺癌に対する治療戦略 高齢者I期非小細胞肺癌に対する炭素イオン線治療の効果。肺癌 49(5): 580, 2010.
- 79) 山口賢二, 服部知洋, 伊藤玲子, 平沼久人, 関山忠孝, 松本健, 橋本奈緒美, 植松昭仁, 清藤晃司, 赤星俊樹, 馬島徹, 赤柴恒人, 橋本修: 気管支喘息とアディポサイトカインの関連について。アレルギー 59(3-4): 390, 2010.
- 80) 赤星俊樹, 植松昭仁, 川原誠司, 桂一仁, 蜂須賀久喜, 内山真, 赤柴恒人, 橋本修: 糖代謝異常は OSAS の治療でどのように改善しうるか? (シンポジウム: SAS と糖尿病)。日本睡眠学会誌 S: 34, 2010.
- 81) 矢橋真奈美, 川原誠司, 石川典恵, 長田佳子, 芝宮ゆり, 古川沙央里, 清水健一郎, 野尻さと子, 植松昭仁, 赤星俊樹, 赤柴恒人: ポストポリオ症候群に合併した閉塞型睡眠時無呼吸症候群に nCPAP 治療が有効であった 1 例。日本睡眠学会誌 S: 207, 20107
- 82) 清藤晃司, 永岡賢一, 赤星俊樹, 岡本直樹, 植松昭仁, 服部知洋, 松本健, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本修: ハイ・チェッカーによる FEV1.0 および FEV1.0/FEV6.0 の有用性についての検討。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 231, 2010.
- 83) 植松昭仁, 吉沢孝之, 石黒俊彦, 吉澤明孝, 赤星俊樹, 権寧博, 赤柴恒人, 橋本修: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群と喫煙 - 特に高血圧との関連について。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 302, 2010.
- 84) 橋田洋史, 石黒俊彦, 吉澤孝之, 吉澤明孝, 鈴木雅明, 古川恭司, 権寧博, 赤柴恒人, 波多江奈緒美: n-CPAP 療法における「Easy Life」マスクの有用性について。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 303, 2010.
- 85) 大城祐介, 吉澤孝之, 岩城基, 久野絵里, 佐々木正美, 平井菜穂子, 吉澤明孝, 赤柴恒人, 橋本修: バッテリー内蔵小型ベンチレーターtrilogy100 の有用性。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 205, 2010
- 86) 大城祐介, 岩城基, 吉澤孝之, 古市祥子, 吉澤明孝, 宮本園江, 榊原美沙, 成田理恵, 赤柴恒人, 橋本修: NPPV 導入が困難な慢性2型呼吸不全に対する Average Volume Assured Pressure Support の有用性。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(S): 202, 2010.
- 87) 赤柴恒人: 眠時無呼吸症候群の病態と治療(ランチョンセミナー)。日本公衆衛生学会誌
- 88) 藤田之彦, 橋本修, 住友直方, 堀越昶, 赤柴恒人, 竹内仁, 戸田宗宏: 日本大学医学部と芸術学部演劇学科との学部間協力による模擬患者(SP)養成の試み。医

学教育 41(S): 99, 2010.

佐藤誠

89) M.Satoh: Effect of Nasal Airway Stent (NAS) on Obstructive Sleep Apnea. ATS2012 .San Francisco USA, 2012.5.

90) 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.

91) 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.

92) 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.

93) 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.

94) 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.

95) 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.

96) 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.

97) 瀬谷友美, 菜花めぐみ, 腰野結希, 柳原万里子, 佐藤誠: 循環器疾患および糖尿病を対象にした Out of laboratory, technician Un-attended PSG の有用性に関する検討: 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会. 京都市, 2011.10.

98) 腰野結希, 青沼和隆, 瀬尾由広, 石津智子, 柳原万里子, 佐藤誠: 睡眠時無呼吸症候群における無呼吸中の胸腔内圧低下が心機能に及ぼす影響について: 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会. 京都市, 2011.10.

99) M.Satoh: A New Therapy for Obstructive Sleep Apnea. 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会. 京都市, 2011.10.

100) M.Satoh: Effectiveness of a nasal airway stent on obstructive sleep apnea. Worldsleap2011. Kyoto, 2011.10.

101) 柳原万里子, 下山久美子, 中村有

- 希,高橋理,鈴木浩明,島野仁,佐藤誠:
他疾患における睡眠呼吸障害(SDB)ス
クリーニング検査から確定診断・治療開
始までの問題点. 日本睡眠学会第 35 回
定期学術集会. 名古屋市, 2010.7.
- 102) 相原治幸,北村英之,佐藤耐喜,
佐藤鮎美,笠木聡,成井浩二,佐藤誠:
当院における循環器疾患患者での睡眠
時無呼吸症候群スクリーニング検査の
有用性についての検討. 日本睡眠学会
第 35 回定期学術集会. 名古屋市,
2010.7.
- 103) 中村有希,前島良枝,下山久美子,
高橋理,柳原万里子,佐藤誠:筑波大学
生の睡眠習慣と食生活に関する研究.
日本睡眠学会第 35 回定期学術集会. 名
古屋市, 2010.7.
- 104) 佐藤誠:育講演:肥満と睡眠障害.
第 30 回日本肥満学会. 2010・10 前橋.
- 105) 佐藤誠:シンポジウム 1:睡眠時
無呼吸症候群と口腔外科:睡眠時無呼吸
症候群における医科と歯科の連携. 第
55 回日本口腔外科学会総会・学術大会.
千葉市, 2010.10.
- 井上雄一**
- 106) 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.
- 107) 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, 2012.05.24.
- 108) 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,名古屋市,
2012.05.31.
- 109) 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.
- 110) 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.
- 111) 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.
- 112) 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
宮市, 2012.06.21.
- 113) 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, 2012.06.28-30
- 114) 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,
2012.06.28-30.
- 115) 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, 2012.06.28-30.
- 116) 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, 2012.06.28-30.
- 117) 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, 2012.06.28-30.
- 118) 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,2012.06.28-30.
- 119) 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,2012.06.28-30.
- 120) 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,2012.06.28-30.
- 121) 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,2012.06.28-30.
- 122) 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,2012.06.28-30.
- 123) 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,2012.06.28-30.
- 124) 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,横浜市,2012.06.28-30.
- 125) 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,横浜市,2012.06.28-30.
- 126) 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,横浜市,2012.06.28-30.
- 127) 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,2012.06.28-30.
- 128) 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,2012.06.28-30.
- 129) 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,2012.06.28-30.
- 130) 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,2012.06.28-30.
- 131) 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, 2012.06.28-30.
- 132) 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, 2012.06.28-30.
- 133) 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, 2012.06.28-30.
- 134) 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, 2012.06.28-30.
- 135) 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, 2012.06.28-30.
- 136) 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, 2012.06.28-30.
- 137) 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, 2012.06.28-30.
- 138) Inoue Y: Sleep research networks 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04.
- 139) 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.
- 140) 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.
- 141) 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.
- 142) 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.

- 143) 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.
- 144) Inoue Y: Narcolepsy treatment; an update Asian narcolepsy forum 2012, Hong Kong 2012.10.19.
- 145) 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.
- 146) Inoue Y: Measures of sleep tendency. Advisory board on excessive daytime sleepiness meeting agenda; Paris 2011.04.01.
- 147) 井上雄一: PDに伴う睡眠障害. 第52回日本神経学会学術大会; 名古屋市, 2011.05.18.
- 148) 浅岡章一, 阿部高志, 有竹清夏, 笹井妙子, 駒田陽子, 井上雄一: 夜間睡眠の質の低下がエラー反応後の認知的処理に与える影響. 第29回日本生理心理学会大会; 高知市, 2011.05.21.
- 149) 井上雄一: 老年期睡眠障害の理解と対応. 第53回日本老年医学会学術集会, 東京, 2011.06.16.
- 150) 井上雄一: 透析患者における restless legs症候群の対応. 第56回日本透析医学会学術集会, 横浜市, 2011.06.19.
- 151) 井上雄一: 生体リズムと不眠/抑うつとの関係をめぐって. 第59回山陰精神神経学会, 島根, 2011.07.09.
- 152) 中島俊: 構造方程式モデリングを用いたストレス誘発性の認知過覚醒に基づく不眠メカニズムの検討. 日本睡眠学会第36回定期学術集会, 京都市, 2011.10.15-16.
- 153) 岡島義: 慢性不眠症に対する認知行動療法の現状. 日本睡眠学会第36回定期学術集会, 京都市, 2011.10.15-16.
- 154) 井上雄一: 高齢者の睡眠障害—その評価と対応—. 日本睡眠学会第36回定期学術集会, 京都市, 2011.10.15-16.
- 155) 井上雄一: 不眠症状の臨床評価を治療ストラテジーにどう生かすか?. 日本睡眠学会第36回定期学術集会, 京都市, 2011.10.15-16.
- 156) 伊藤永喜: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者のCPAP至適圧と顎顔面形態. 日本睡眠学会第36回定期学術集会, 京都市, 2011.10.15-16.
- 157) Okada-Aritake S: Current situation and future of sleep technologists in Japan. 日本睡眠学会第36回定期学術集会, 京都市, 2011.10.15-16.
- 158) Inoue Y: "A dandomaized, double-blind, placebo-controlled trial of rotigotine in patients with restless legs syndrome in Japan". 日本睡眠学会第36回定期学術集会, 京都市, 2011.10.15-16.
- 159) Uchiyama M, Inoue Y, Uchimura N, Kawahara R, Kurabayashi M, Kario K: Making Japanese consensus report on the management of insomnia in general practice. Worldsleep2011; Kyoto, 2011.10.16-20.

- 160) Tsuiki S : Anatomical balance of the upper airway in Japanese and caucasian patients with obstructive sleep apnea. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 161) Takaesu Y, Komada Y, Inoue Y : The relationship between circadian rhythm sleep disorder and melatonin secretion in angelman syndrome. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 162) Tagaya H, Uchiyama M, Suzuki H, Okada-Aritake S : Effects of triazolam were influenced by circadian timing of administration. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 163) Sasai T, Inoue Y : Personality trait is not related with the occurrence of rem sleep behavior disorder. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 164) Ozaki A, Inoue Y, Hayashida K, Nakajima T, Honda M, Usui A, Komada Y, Kobayashi M, Takahashi K : "Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time". Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 165) Okajima I, Hayashida K, Nakamura M, Kanno M, Akira U, Nakajima S, Inoue Y : Effects of cognitive behavioral therapy on patients with pharmacological treatment-resistant insomnia. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 166) Okada-Aritake S, Namba K, Hidano N, Asaoka S, Komada Y, Usui A, Matsuura M, Inoue Y : Appearance of periodic limb movements during sleep on the night of continuous positive airway pressure in obstructive apnea syndrome. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 167) Nomura T, Inoue Y, Takagiwa H, Nakashima K : Comparison of polysomnographic findings and rem sleep behavior disorder between patients with progressive supranuclear palsy and those with parkinson disease. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 168) Nomura T, Inoue Y : Significance of rem sleep behavior disorders in synucleinopathies such as parkinson disease. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 169) Nakamura M, Nishida S, Ueki Y, Hayashida K, Inoue Y : The brain microstructural abnormalities in narcolepsy those cause daytime sleepiness and cataplexy. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.

- 170) Moriwaki H, Murota A, Chiba S, Inoue Y : Acoustic rhinometry in osa patients. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 171) Maeda K, Tsuiki S, Nakata S, Okawara Y, Inoue Y : Are children easily predisposed to obstructive sleep apnea? Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 172) Komada Y, Nomura T, Okajima I, Sasai T, Inoue Y : The course of insomnia and health-related quality of life over two years: a longitudinal study in the general population in Japan. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 173) Katayose Y, Kitamura S, Enomoto M, Aritake S, Nozaki K, Hida M, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K : Residual sedative effects on next-day alertness and psychomotor performance of bedtime administered antihistamine-randomized controlled trial. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 174) Inoue Y, Komada Y : Accidents risk in sleep disorders. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 175) Inoue Y : Restless legs syndrome in endstage renal disease. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 176) Inoue Y : Spectrum concept of narcolepsy and its clinical significance. Worldsleee2011; Kyoto,2011.10.16-20.
- 177) Fukuda K, Asaoka S : Impact of obligatory daytime nap in Japanese nursery schools on children's nighttime sleep and morning moodiness. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 178) Asaoka S : Associated factors of positive shiftwork disorder in nurses working with rapid rotation schedule in Japan. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 179) Abe T, Nonomura T, Komada Y, Asaoka S, Sasai T, Ueno A, Inoue Y : Detecting deteriorated performance using percentage of eyelid closure time during Oxford sleep resistance tests. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 180) Inoue Y : An overview on the history of RBD research in Japan. The 5th international REM sleep behavior disorder (RBD) symposium; Shiga, 2011.10.20.
- 181) Takei Y, Komada Y, Namba K, Sasai T, Nakamura M, Sugiura T, Hayashida K, Inoue Y : Differences in findings of nocturnal polysomnography and multiple sleep latency test between narcolepsy and idiopathic hypersomnia. Worldsleee2011; Kyoto international

- conference center 2011.10.25.
- 182) 井上雄一：REM睡眠と自律神経系の関わり. 第64回日本自律神経学会総会, 秋田市, 2011.10.27.
- 183) 鍵村達夫, 井上雄一：閉鎖コホートによる2年間のRLS症状の自然経過調査. 第168回東京医科大学医学会総会, 東京, 2011.11.05.
- 184) 井上雄一：日中過眠と睡眠時無呼吸症候群. 第41回日本臨床神経生理学会, グランシップ, 静岡市, 2011.11.12.
- 185) 井上雄一：SAS. 第41回日本臨床神経生理学会学術大会, グランシップ, 静岡市, 2011.11.12.
- 186) 中島俊, 岡島義, 井上雄一：ストレス誘発性の過覚醒傾向と不眠症状に認知行動療法が及ぼす効果. 第27回日本ストレス学会学術総会, 東京, 2011.11.18.
- 187) 浅岡章一, 有竹(岡田)清夏, 駒田陽子, 井上雄一：二交代制勤務に従事する看護師における夜勤中の仮眠と睡眠問題との関連. 不眠研究会第27回研究発表会, 東京, 2011.12.03.
- 188) 岡田(有竹)清夏, 浅岡章一, 駒田陽子, 鍵村達夫, 井上雄一：インターネット調査を用いた不眠のQOL規定要因に関する検討. 不眠研究会第27回研究発表会, 東京, 2011.12.03.
- 189) 井上雄一：REM睡眠行動障害の最近の話題, 第3回九州睡眠研究会, 福岡市, 2012.02.25.
- 190)** 井上雄一：睡眠学会のSASスクリーニング・ガイドラインを視野に入れて
- 第82回日本衛生学会学術総会, 京都市, 2012.03.26.
- 191) 浅岡章一, 阿部高志, 福田一彦, 井上雄一：エラーモニタリング機能に与える覚醒時間延長の影響-行動指標およびP3との脆弱性の比較- 第28回日本生理心理学会大会, 茨城, 2010.05.15.
- 192) 高江洲義和, 井上雄一, 駒田陽子, 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106回日本精神神経学会学術総会, 広島市, 2010.05.20.
- 193) 井上雄一, 駒田陽子：睡眠関連食行動障害の臨床的意義と対応. 第106回日本精神神経学会学術総会, 広島市, 2010.05.20.
- 194) 井上雄一：睡眠薬の開発と臨床試験のあり方について現状の臨床試験の問題点と改善策. 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01.
- 195) 井上雄一：レム睡眠行動障害と周期性四肢運動. 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01.
- 196) 井上雄一：レストレスレッグス症候群の病態と治療-ドーパミン仮説を中心に-. 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01.
- 197) 小池茂文, 田中春仁, 山本勝徳, 井上雄一, 河合真：日本人透析患者のRLSにおけるドーパミンアゴニストの薬物血中動態. 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01.
- 198) 岡島義, 林田健一, 中村真樹, 渡邊

- 芽里, 碓氷章, 渋井佳代, 井上雄一 : 慢性不眠症患者に対する薬物療法と認知行動療法の効果—改善者と非改善者の特徴比較— 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01.
- 199) 浅岡章一, 阿部高志, 福田一彦, 井上雄一 : 眠気による認知的パフォーマンスの減衰-エラーモニタリングに着目して— 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01 .
- 200) 阿部高志, 浅岡章一, 駒田陽子, 野々村智英, 松橋亜矢, 笹井妙子, 碓氷章, 植野彰規, 井上雄一 : 行動的覚醒維持検査中の無反応に伴う眼球指標の特徴 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01.
- 201) 弓野大, 山城義広, 小林美奈, 井上雄一 : 睡眠呼吸障害と心血管系疾患を検討する他施設前向き研究: デザイン、目的、方法 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01 .
- 202) 臼井靖博, 高田佳史, 浅沼亮子, 庄司香津子, 小寺香澄, 猿原大和, 加藤浩太, 橋村雄城, 浅野毅弘, 椎名一紀, 井上雄一, 山科章 : 重症閉塞性睡眠時無呼吸における混合性無呼吸イベントは左室拡張能障害に関与する 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01.
- 203) 對木悟, 小林美奈, 井上雄一 : 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の CPAP 適正圧から口腔内装置の治療効果を予測できるか 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01 .
- 204) 小林美奈, 難波一義, 對木悟, 井上雄一 : 高齢者閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態と臨床的特徴に関する検討 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01 .
- 205) 駒田陽子, 岡島義, 野村哲志, 井上雄一 : 慢性不眠が QOL に及ぼす影響 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01.
- 206) 鍵村達夫, 野村哲志, 楠見公義, 中島健二, 井上雄一 : 閉鎖コホートによる 2 年間の RLS 症状の自然経過調査 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01 .
- 207) 作田慶輔, 駒田陽子, 岡島義, 中村真樹, 井上雄一 : 周期性四肢運動障害における眠気規定因子及び周期性四肢運動指数の妥当性の検討 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01 .
- 208) 中村真樹, 作田慶輔, 林田健一, 井上雄一 : 特発性過眠症における大脳微細構造異常所見 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01 .
- 209) 伊東若子, 若井正一, 杉浦建生, 前田哲也, 服部優子, 安部俊一郎, 高野大樹, 近藤英明, 井上雄一, 神林崇, 清水徹男 : パーキンソン病と進行性核上麻痺において過眠症状へのオレキシン神経系の関与 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01.
- 210) 植木洋一郎, 林田健一, 中村真樹, 渡邊芽里, 小林美奈, 井上雄一 : ナルコレプシー患者の受診行動に関する実態

- 調査 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01 .
- 211) 肥田昌子, 渡邊真紀子, 加藤美穂, 北村真吾, 榎本みのり, 有竹清夏, 守口善也, 亀井雄一, 角谷寛, 内山真, 井上雄一, 海老澤尚, 高橋清久, 三島和夫 : ナルコレプシー患者の受診行動に関する実態調査 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01.
- 212) 野村哲志, 井上雄一, 植村佑介, 和田健二, 中島健二 : レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症のレム睡眠行動障害と睡眠ポリグラフの比較 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01.
- 213) 笹井妙子, 井上雄一 : レム睡眠行動障害に合併する周期性四肢運動障害の臨床的意義 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01.
- 214) 前田恵子, 對木悟, 井上雄一 : 小下顎と歯列弓狭窄を伴う小児閉塞性睡眠時無呼吸症候群の一例 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋市, 2010.07.01.
- 215) Inoue Y, Namba K : Changes in cerebral haemoglobin indices in obstructive sleep apnoea syndrome with nasal continuous positive airway pressure treatment. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16.
- 216) Inoue Y, Uchiyama N, Kuroda K, Hirata K, Hattori N : Open-label study of the long-term efficacy and safety of ASP8825 in patients with primary restless legs syndrome. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16.
- 217) Sasai T, Inoue Y : The clinical significance of periodic leg movements in REM sleep behavior disorder. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16.
- 218) Sakuta K, Komada Y, Okajima I, Nakamura M, Inoue Y : Associated factors for the occurrence of excessive daytime sleepiness in patients with periodic limb movements during sleep. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16.
- 219) 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.
- 220) Fujita Y, Yamauchi M, Yoshikawa M, Kimura H : Breathing Irregularity during Wakefulness Associates with Daytime Sleepiness in OSAS. American Thoracic Society International Conference, 2012.
- 221) 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.
- 222) 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.
- 223) 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.
- 224) 小山友里, 新田祐子, 吉川雅則, 山本佳史, 中村篤宏, 藤田幸男, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 三浦幸子, 吉川公彦, 木村弘: 肺気腫合併肺線維症 (CPFE)の臨床的検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 225) 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.
- 226) 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.
- 227) 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.
- 228) 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.
- 229) 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.
- 230) 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.
- 231) 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.
- 232) 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.
- 233) 須崎康恵, 本津茂人, 児山紀子, 山本佳史, 大田正秀, 木村弘: 進行期肺癌化学療法 of 迅速な導入を目指した地域連携パス運用の試み. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会.2012.
- 234) 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.
- 235) 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.
- 236) 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.
- 237) 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.
- 238) 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.
- 239) 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.
- 240) 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.
- 241) Motoo Yamauchi, Hiroshi Kimura: OSA Phenotype and Breathing Irregularity. *Worldsleep* 2011.
- 242) Motoo Yamauchi, Masanori Yoshikawa, Yoshinobu Ohnishi, Hiroshi Nakano, Kingman P: Strohl, Hiroshi Kimura. CPAP acceptance and resting breathing irregularity during wakefulness in obstructive sleep apnea. *The 12th Sleep and Breathing International Conference in Barcelona, 2011.*
- 243) 木村弘, 吉川雅則: 日本呼吸器学会の立場から COPD ガイドラインの改定と今後の問題点. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011.
- 244) 吉川雅則, 木村弘: COPD における栄養管理の実際. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011.

- 245) 山内基雄, 藤田幸男, 吉川雅則, 大西徳信, 中野博, 木村弘: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における覚醒時安静呼吸の不規則性と CPAP アクセプタンス. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011.
- 246) 山本佳史, 吉川雅則, 藤田幸男, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 木村弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における血中グレリンおよびアディポサイトカインと体重変化. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011.
- 247) 藤田幸男, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 木村弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における骨密度と骨代謝マーカー. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011.
- 248) 山内基雄, 木村弘: OSAS の多様性と治療戦略. 第 36 回日本睡眠学会学術集会シンポジウム, 2011.
- 249) 吉川雅則, 中村篤宏, 濱田薫, 眞貝隆之, 高濱潤子, 三浦幸子, 玉置伸二, 友田恒一, 木村弘: 膠原病に合併した肺高血圧症における MDCT(multidetected-row CT) の検討. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2011.
- 250) 木村弘: 肺高血圧症の新分類, 診断と呼吸器疾患合併肺高血圧症. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 251) 児山紀子, 田崎正人, 早川正樹, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 山内基雄, 須崎康恵, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 木村弘: IVC フィルターを挿入した肺血栓塞栓症合併原発性肺癌の臨床的検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 252) 鹿子木貴彦, 玉置伸二, 赤塚沙知子, 坂口和宏, 友田恒一, 吉川雅則, 木村弘: 多彩な内分泌異常症を伴い、全身化学療法を行った Langhans cell histiocytosis(LCH) の一例. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 253) 本津茂人, 須崎康恵, 児山紀子, 田崎正人, 大田正秀, 吉川雅則, 木村弘: 後期高齢者切除不能 3 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法および放射線単独療法の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 254) 赤塚沙知子, 濱田薫, 児山紀子, 友田恒一, 吉川雅則, 笠井孝彦, 木村弘: リンパ脈管筋腫症における LAM 細胞組織と嚢胞形成に関する検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 255) 友田恒一, 大崎茂芳, 吉川雅則, 木村弘: ヒト肺における力学応力に関係したコラーゲン線維の配向性. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 256) 玉置伸二, 友田恒一, 藤田幸男, 山本佳史, 児山紀子, 山内基雄, 吉川雅則, 濱田薫, 木村弘: 当院における迅速発育菌群による肺非結核性抗酸菌症の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 257) 田崎正人, 島田啓司, 須崎康恵, 本津茂人, 辻川和丈, 小西登, 木村弘:

- 非小細胞肺癌における PCA-1 発現の臨床的意義. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011.
- 258) 天野逸人, 田中晴之, 星野永, 田中志津, 長谷川淳, 早川正樹, 森井武志, 木村弘: 臍帯血は免疫抑制剤早期減量が可能な移植ソースである. 第 33 回日本造血細胞移植学会総会, 2011.
- 259) 長谷川淳, 田中志津, 星野永, 田中晴之, 天野逸人, 森井武志, 木村弘: G-CSF-priming-Ara-C+Busulfan(BU)+Fludarabine(FLU)による non-TBI レジメンで造血細胞移植を行った Myeloid Malignancy 13 例の検討. 第 33 回日本造血細胞移植学会総会, 2011.
- 260) 田中晴之, 天野逸人, 長谷川淳, 田中志津, 星野永, 森井武志, 木村弘: 中枢神経浸潤が疑われたリンパ系腫瘍に対し ACNU 大量療法を併用した同種造血幹細胞移植の検討. 第 33 回日本造血細胞移植学会総会, 2011.
- 261) Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Yamauchi M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Kimura H: Circulating ghrelin and adipocytokine levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society International Conference, 2010.
- 262) Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Kimura H: CPAP acceptance and resting awake breathing irregularity in obstructive sleep apnea. American Thoracic Society International Conference 2010.
- 263) Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K, Yamamoto Y, Nakamura A, Yamauchi M, Hamada K, Kimura H: Discontinuous feeding with fiber-free diet accelerates elastase-induced emphysema in rats. American Thoracic Society International Conference, 2010.
- 264) Nakamura A, Hamada K, Sakai Y, Matsumoto K, Kimura H: Oral administration of a new prostacyclin agonist with a thromboxane synthase inhibitory activity improves bleomycin-induced lung fibrosis. European Respiratory Society Annual Congress, 2010.
- 265) Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Sakuramoto-Tsuchida S, Yamauchi A, Morioka T, Takasawa S, Kimura H: Direct effects of intermittent hypoxia on pancreatic beta cell function and proliferation. European Respiratory Society Annual Congress, 2010.
- 266) 木村弘, 山谷睦雄: 呼吸器科勤務医/専門医の現状 - 呼吸器診療医師の増加策をめざした取り組み. 日本呼吸器学会将来計画委員会特別報告, 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 267) 太田浩世, 木村弘: β 細胞機能と SAS.(シンポジウム:全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群), 第 50 回日本

- 呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 268) 中村篤宏, 桜井正樹, 真貝隆之, 三浦幸子, 高濱潤子, 今井照彦, 吉川雅則, 濱薫, 木村弘: MDCT (multidetected-row CT)による肺高血圧症例の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 269) 須崎康恵, 濱田薫, 友田恒一, 吉川雅則, 木村弘: 肺気腫形成に抑制的な機能を有する T 細胞についての検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 270) 友田恒一, 吉川雅則, 久保薫, 山本佳史, 中村篤宏, 濱田薫, 木村弘: エラスターゼ誘導肺気腫は繊維除去食および欠食で促進する. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 271) 山本佳史, 吉川雅則, 山内基雄, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 児山紀子, 三嶋理晃, 木村弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の栄養状態および併存症の実態調査. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 272) 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 福岡篤彦, 木村弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における血中グレリンとアディポサイトカインの検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 273) 山内基雄, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 大西徳信, 中野博, 木村弘: 混合型睡眠時無呼吸は閉塞型睡眠時無呼吸として扱ってよいか? 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 274) 玉置伸二, 友田恒一, 山本佳史, 児山紀子, 山内基雄, 吉川雅則, 濱田薫, 木村弘: 当院における肺非結核性抗酸菌症の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 275) 田村猛夏, 田村緑, 久下隆, 岡村英生, 塚口勝彦, 畠山雅行, 徳山猛, 成田亘啓, 木村弘: アスベスト検診で発見された肺がん症例の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
- 276) 太田浩世, 木村弘: 低酸素における臍臓 B 細胞障害.(シンポジウム: SAS と糖尿病). 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 2010.
- 277) 大西徳信, 上森栄和, 中井正之, 千崎 香, 伊藤典子, 中野博, 木村弘: 睡眠時無呼吸症候群診断後の末端肥大症の合併発見例について. 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 2010.
- 278) 山内基雄, 玉置伸二, 吉川雅則, 大西徳信, 中野博, 木村弘: CPAP acceptance 予測因子としての覚醒時呼吸不規則性の可能性. 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 2010.
- 279) 藤田幸男, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 福岡篤彦, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 木村弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の骨塩量と QOL および運動能との関連. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010.
- 280) 福岡篤彦, 鴨川浩二, 西林季美, 中森和里, 岩井一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和, 吉川雅則, 木村弘: 「笑い

ヨガ」の呼吸リハビリテーションへの応用のための基礎検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010.

- 281) 鴨川浩二, 福岡篤彦, 中森和里, 西林季美, 岩井一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和, 吉川雅則, 木村弘:「笑いヨガ」の COPD 患者の QOL、うつおよび不安状態に及ぼす影響の臨床的検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010.

榊原博樹

- 282) 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.
- 283) 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.
- 284) 榊原博樹, 佐々木文彦:睡眠呼吸障害の診療における簡易モニターの役割. 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会, 京都市, 2011.10.15 (シンポジウム).
- 285) 三重野ゆうき, 榊原博樹, 林正道, 佐々木文彦, 他:睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の性差に関する検討. 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会, 京都市, 2011.10.15.
- 286) 佐々木文彦, 榊原博樹, 齊藤八千代, 他:睡眠呼吸障害患者における自覚

的眠気尺度の特徴. 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会, 京都市, 2011.10.15.

- 287) 榊原博樹:睡眠時無呼吸症候群を中心とした賢い医療連携. 日本呼吸器学会誌 48(増): 37, 2010. (第 50 回日本呼吸器学会学術講演会総会, 京都市, 2010)

宮崎総一郎

- 288) 北村拓朗, 宮崎総一郎:「睡眠呼吸障害患者における頭位による気道径の変化」第 25 回日本口腔・咽頭科学会総会学術講演会, 熊本市, 2012.6.
- 289) Miyazaki S: Role and impact of Nose on Sleep Disorder Breathing. Royal College of Otolaryngologists-Head and Neck Surgeons of Thailand, Thailand, 2012.4.24-26
- 290) Miyazaki S: Sleep Hygiene in OSA. Advanced Surgical Techniques for Obstructive Sleep Apnea A Hands-On Cadaver Workshop, Saint Louis, 2012.4.26-28
- 291) Miyazaki S: Usefulness of intraesophageal and upper airway pressure monitoring. Instructional Courses, X World Congress on Sleep Apnea, Roma, 2012.8.27-9.1
- 292) Miyazaki S: Nose and Sleep. Lunch with the Professor, X World Congress on Sleep Apnea, Roma, 2012.8.27-9.1
- 293) Miyazaki S: Better

understanding of OSAS in view point of Sleep Medicine. Scientific Program, X World Congress on Sleep Apnea, Roma, 2012.8.27-9.1

赤水尚史

- 294) 船橋友美, 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.
- 295) 竹島健, 原田沙耶, 船橋友美, 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.
- 296) 稲葉秀文, 竹島健, 古川安志, 船橋友美, 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.
- 297) 宮本和佳, 船橋友美, 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.
- 298) 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.
- 299) 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.
- 300) 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.
- 301) 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 Houston , USA June 23-26, 2012
- 302) 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) Florence, Italy May 5-9, 2012
- 303) 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.
- 304) 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.
- 305) 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.
- 306) 赤水尚史: The Year 2 「甲状腺」. 第 21 回臨床内分泌代謝 Update, 浜松市, 2012.1.27 28.
- 307) 高木伴幸, 形部裕昭, 中谷宗幹, 古川安志, 太田敬之, 石橋達也, 松野正平, 稲葉秀文, 中川貴之, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 中尾大成, 佐々木秀行, 赤水尚史: 偽性副甲状腺機能低下症に洞不全症候群を合併した 1 例 . 第 21 回臨床内分泌代謝 Update, 浜松市, 2012.1.27 28.
- 308) 松野正平, 原田沙耶, 井畑淳子, 太田敬之, 高木伴幸, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史: 妊娠中に発見された糖尿病から診断に至った Cushing 症候群の 1 例 . 第 21 回臨床内分泌代謝 Update, 浜松市, 2012.1.27 28.
- 309) 鈴木敦詞, 佐藤哲郎, 磯崎収, 脇野修, 飯降直男, 坪井久美子, 門傳剛, 幸喜毅, 金本巨哲, 大谷肇, 手良向聡, 赤水尚史: 臨床重要課題 「粘液水腫昏睡・甲状腺クリーゼ」 3 . 甲状腺クリーゼ診断基準 (第一版) 改訂と治療指針作成に向けての検証 - 全国疫学調査の結果を踏まえて - . 第 54 回日本甲状腺学会学術集会, 大阪市, 2011.11.21 23.
- 310) 稲葉秀文, Leonard Moise, William Martin, Anne De Groot, 駒津光久, 赤水尚史: TSH レセプター (TSH-R) 蛋白/ペプチドにより免疫さ

- れた HLA-DR3 トランスジェニックマウスにおけるエピトープ認識と T 細胞受容体結合モチーフ . 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 , 大阪市 , 2011.11.21 23.
- 311) 渡邊幹夫 , 井上直哉 , 森田麻美 , 巽圭太 , 日高洋 , 赤水尚史 , 岩谷良則 : IL5, IL6, IL13 遺伝子プロモータ領域の一塩基多型を用いた自己免疫性甲状腺疾患の病態予後予測 . 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 , 大阪市 , 2011.11.21 23.
- 312) 玉川えり , 田中宏典 , 太田敬之 , 宮本和佳 , 山岡博之 , 村田有子 , 若崎久生 , 古田浩人 , 西理宏 , 佐々木秀行 , 赤水尚史 : 精神症状を呈し抗 NAE 抗体陽性で橋本脳症が疑われた粘液水腫の 1 例 . 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 , 大阪市 , 2011.11.21 23.
- 313) 有安宏之 , 岩倉浩 , 勝浦五郎 , 後藤伸子 , 越智ゆかり , 山下唯 , 赤水尚史 , 寒川賢治 , 中尾一和 : グレリン分泌低下マウスの絶食・再摂食およびストレス状況下における摂食調節についての検討 . 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 , 大阪市 , 2011.11.21 23.
- 314) Hidefumi Inaba, Leonard Moise, William Martin, Anne Searls De Groot, George Buchman, Takashi Akamizu, Leslie J. De Groot : Epitope recognition in HLA-DR3 transgenic mice immunized to TSH-R protein or peptides . 81st Annual Meeting of the ATA Indian Wells, USA October 26-30, 2011
- 315) 渡邊幹夫 , 井上直哉 , 森田麻美 , 巽圭太 , 日高洋 , 赤水尚史 , 岩谷良則 : IL-5、IL-6、IL-13 遺伝子プロモータ領域の多型と自己免疫性甲状腺疾患の病態予後との関連 . 遺伝医学合同学術集会 2011 , 京都市 , 2011.6.16 19.
- 316) T Akamizu, K Kangawa : Ghrelin:Physiological Significance & Therapeutic Potential . ENDO 2011:The Endocrine Society ' s 93rd Annual Meeting and Expo Boston, USA June 4-7, 2011
- 317) H Iwakura, H Ariyasu, H Hosoda, K Hosoda, K Nakao, K Kangawa, T Akamizu : Effects of Peptide Hormones and Neurotransmitters on In Vitro Ghrelin Secretion by Ghrelin-Producing Cell Line, MGN3-1 . ENDO 2011:The Endocrine Society ' s 93rd Annual Meeting and Expo Boston, USA June 4-7, 2011
- 318) 赤水尚史 , 寒川賢治 : ミニシンポジウム 6 悪液質の研究と臨床の展開 「カヘキシアに対するグレリンの臨床応用」.第 84 回日本内分泌学会学術総会 , 神戸市 , 2011.4.21 23.
- 319) 赤水尚史 : クリニカルアワー 3 厚生労働省 ホルモン受容機構異常に関する調査研究班報告「甲状腺クリーゼに関する全国疫学調査」.第 84 回日本内分泌学会学術総会 , 神戸市 , 2011.4.21 23.

- 320) 赤水尚史，有安宏行，岩倉浩，寒川賢治：クリニカルアワー7 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 中枢性摂食異常症班報告「神経性食欲不振症における新規治療薬としてのグレリン」。第84回日本内分泌学会学術総会，神戸市，2011.4.21 23.
- 321) 山岡博之，西理宏，若崎久生，下村裕子，中野好夫，古田浩人，佐々木秀行，南條輝志男，赤水尚史：粘液水腫昏睡の経過中に副腎皮質機能低下症が顕在化した1例。第84回日本内分泌学会学術総会，神戸市，2011.4.21 23.
- 322) 大星隆司，廣峰義久，山内孝哲，岸谷譲，小河健一，赤水尚史，南條輝志男：内臓脂肪蓄積を認める糖尿病患者の臨床像。第84回日本内分泌学会学術総会，神戸市，2011.4.21 23.
- 323) 有安宏行，岩倉浩，赤水尚史，山田豪，寒川賢治，中尾一和：後天的グレリン分泌低下マウスを用いたグレリン生理的役割の検討。第84回日本内分泌学会学術総会，神戸市，2011.4.21 23.
- 324) 吉松卓，松野正平，石橋達也，中野好夫，若崎久生，古田浩人，西理宏，佐々木秀行，南條輝志男，赤水尚史：自己免疫性下垂体炎の3例。第84回日本内分泌学会学術総会，神戸市，2011.4.21 23.
- 325) 岩倉浩，有安宏行，細田洋司，細田公則，中尾一和，寒川賢治，赤水尚史：新規グレリン分泌細胞株 MGN3-1 を用いたグレリン分泌調節の検討。第84回日本内分泌学会学術総会，神戸市，2011.4.21 23.
- 326) 赤水尚史：臨床内分泌入門 6「甲状腺クリーゼの診断と治療」。第20回臨床内分泌代謝 Update，札幌市，2011.1.29.
- 327) 高木伴幸，中山宜昭，坂頭節哉，下村裕子，中野好夫，若崎久生，古田浩人，西理宏，佐々木秀行，南條輝志男，赤水尚史：急速に呼吸不全の進行したSIADH 合併筋萎縮性側索硬化症の一例。第20回臨床内分泌代謝 Update，札幌市，2011.1.29.
- 328) T Akamizu：Diagnosis and epidemiology thyroid crisis . 14th Asia-Oceania Congress of Endocrinology Kuala Lumpur, Malaysia December 2-5, 2010
- 329) T Akamizu：Subclinical hyper/hypothyroidism . 14th Asia-Oceania Congress of Endocrinology Kuala Lumpur, Malaysia December 2-5, 2010
- 330) 磯崎収，佐藤哲郎，鈴木敦詞，脇野修，飯降直男，坪井久美子，門傳剛，幸喜毅，大谷肇，手良向聡，赤水尚史：「甲状腺クリーゼ」1．全国疫学調査と診断基準（第一版）の検証。第53回日本甲状腺学会，長崎市，2010.11.11-13.
- 331) 有安宏之，岩倉浩，赤水尚史，山田豪，中尾一和，寒川賢治：後天的グレリン分泌低下マウスにおける成長ホルモン分泌の検討。第37回日本神経内分泌学会学術集会，京都市，2010.10.22 23.

332) Akamizu T : Pathophysiology and Pathogenesis of Graves ' disease . 14th International Thyroid Congress Paris, France September 11-16, 2010.

333) Akamizu T: Ethnic differences in the Genetics of AITD . 14th International Thyroid Congress Paris, France September 11-16, 2010.

別所和久

334) 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.

335) 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.

336) 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.

337) 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.

338) 田村佳代, 家森正志, 磯部悠, 喜早ほのか, 高橋克, 別所和久: 顎矯正手術前後のセファロメトリーによる口腔咽頭腔の形態学的評価と上気道抵抗測定による機能的評価, 第 21 回日本顎変形症学会総会, 東京, 2011.6.15-17.

339) 家森正志, 高橋克, 小林友里恵, 磯部悠, 喜早ほのか, 田村佳代, 外山善朗, 村瀬公彦, 小賀徹, 相原顕作, 茆原雄一, 原田有香, 人見健文, 陳和夫, 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との関係についての横断的研究, OHOK Study , 平成 23 年度総会, 京都市, 2011.12.10.

340) 吉田信介, 家森正志, 田村佳代, 喜早ほのか, 高橋克, 別所和久: 顎変形症患者における顎骨移動手術に伴うセファロメトリーによる口腔咽頭腔の形態学的評価と閉塞性睡眠時無呼吸障害に関する研究 - 第 1 報 気道抵抗の計測 - 第 160 回京都歯科口腔外科集談会, 京都市, 2010.12.19.

吉田和也

341) 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, 2011.10.16-20.
2012.8.27-9.1.

342) 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.

343) 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.

344) Yoshida K : Brain functions in response to oral and cognitive tasks assessed by near-infrared spectroscopy in obstructive sleep apnea syndrome. Worldslepp2011 (The 6th World Congress of the World Sleep Federation) and the 36th Annual Meeting of Japanese Society of Sleep Research. Kyoto, 2011, 10, 16-20.

345) Yoshida K : Glycated hemoglobin improvement by oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome patients with diabetes mellitus. Worldslepp2011 (The 6th World Congress of the World Sleep Federation) and the 36th Annual Meeting of Japanese Society of Sleep Research. Kyoto,

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

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）
分担総合研究報告書

1. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿バイオマーカーの検討

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
細川 敬輔 岩手医科大学医学部睡眠医療学科 助教

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は、メタボリックシンドロームを伴う代表疾患であり、その発症要因として肥満あるいは脂肪細胞由来蛋白の関与が報告されている。それに加えて糖尿病等の代謝性疾患、全身性炎症の関連が報告されている。当施設では、閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の血漿を用い、初年度に摂食抑制性物質である nesfatin-1、次年度に抗炎症作用を有すると考えられている vaspin、最終年度にメタボリックシンドローム発症に関連し、OSAS に見られる性腺機能障害にも関与する kisspeptin の各濃度について検討した。

OSAS (n=49:男性 38 名、女性 11 名)における血漿 nesfatin-1 濃度は、PSG で得られた睡眠関連指標との間に一定の関係を認めず、AHI 20 と AHI<20 を基準とした重症度による群間比較でも有意な濃度差を認めなかった。また、男女別に検討した結果、女性群においてのみ血漿 nesfatin-1 と無呼吸指数の間に正の相関関係が得られた ($p<0.05$)。

OSAS 群 (n=69) と non-OSAS 群 (n=8) における血漿 vaspin 濃度は、OSAS 群において有意に高値であった ($p<0.0001$)。OSAS 群における血漿 vaspin 濃度と PSG から得られた睡眠指標を比較検討すると AHI ($p<0.0001$)、arousal index ($p<0.0001$)、desaturation index ($p=0.0025$) との間に正の相関を認めた。さらに、AHI 30 と AHI<30 に群別すると重症例において血漿 vaspin 濃度が有意に高値であった ($p<0.0001$)。nCPAP 治療前後における血漿 vaspin 濃度比較では治療後の血漿 vaspin 濃度が有意に低下していた ($p<0.05$)。

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 kisspeptin 濃度は男女ともに健常者と比べて低値であり、さらに総睡眠時間に占める徐波睡眠の割合 (% stage N3) との間に有意な相関関係を認め

た (<0.005)。

OSAS におけるメタボリックシンドロームの発症や視床下部下垂体機能調節に関連する蛋白群、すなわち血漿中の nesfatin-1、vaspin、kisspeptin に関する検討を行った。

血漿 nesfatin-1 濃度と OSAS との関連は明らかでなかったが、血漿 vaspin 濃度については、肥満の要素を除外しても呼吸障害、睡眠障害の重症度が高い群で高値を示し、肥満とは独立して重症度依存性に変化する可能性が示唆された。また、OSAS におけるメタボリックシンドローム発症や性欲減退に関連する血漿 kisspeptin 濃度に関する検討では、重症 OSAS に伴う睡眠障害が kisspeptin 分泌の抑制を介して、性腺機能障害の発症に影響を及ぼす可能性が示唆された。

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome : OSAS) は睡眠中に繰り返し生じる上気道閉塞により、呼吸気流の減弱や停止を来し、全身の低酸素状態を惹き起こすとともに、呼吸努力に伴う覚醒反応が生じ、深刻な睡眠障害の原因となる疾患である [1]。また、睡眠中の低酸素状態が内分泌・代謝系に影響を及ぼし、その結果、高血圧 [2,3]、糖尿病 [4,5] や脂質代謝異常症を合併する。統計的にも高血圧、糖尿病、心血管疾患等により、生存期間が短縮することが報告されている [6]。

さらに、OSAS と肥満の間には密接な関連があり、BMI 30 以上の肥満者では一般成人では 2-4% とされる OSAS の罹患率を 20-40% に増加させると報告されている [7]。また、肥満による内臓脂肪量の増加は、insulin 抵抗性の増加 [8]、交感神経活

性の亢進 [9]、アディポカイン (adipokine) などの前炎症性物質 (pro-inflammatory agent) の増加を介した全身性の炎症 [10]、耐糖能障害 [8]、凝固系異常を惹起し、心血管系合併症の発症に関与する [11]。さらに、内臓脂肪が多いと OSAS になりやすく、経鼻的持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure : nCPAP) による OSAS の治療後には、内臓脂肪の減少が報告されている [12]。

また、ED を代表とする性欲減退も生活習慣病と関連があり、メタボリックシンドロームや糖尿病が原因になる。そして OSAS は中年層に最も多くみられるメタボリックシンドロームの代表疾患で、下垂体性腺機能障害と関係し、LH、total testosterone の低下が起こる [13]。さらに治療の第一選択である nCPAP 療法 [14, 15] および UPP [16] 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。

今回の一連の検討では、初年度に OSAS の摂食行動や内分泌・代謝異常との関連を明らかにする一助として、最近発見された摂食や代謝調節に関与すると考えられている視床下部室傍核由来の神経ペプチドである nesfatin-1 を、次年度に内臓脂肪より分泌され、抗炎症作用を発揮する可能性が示唆されている vaspin を、最終年度にメタボリックシンドロームを基盤として発症すると言われている性腺機能障害に関する kisspeptin を OSAS 患者の血漿を検体として測定した。

B. 研究方法

対象

家族等による睡眠中の無呼吸や強いいびきの指摘、日中の傾眠傾向などの自覚症状のため、岩手医科大学睡眠医療科を受診し、終夜睡眠ポリグラフ (polysomnograph : PSG) 検査を受けた患者を対象とした。入院検査で得られた成績を科学研究に用いることに関して、入院時に対象者全員に対して説明し、文書による同意を得るとともに、研究データおよび病歴等は非公開の認識番号を用いて管理し、第三者には個人の特定ができないよう留意して管理保存した。岩手医科大学の倫理委員会の承認を得て研究を実施した。

初年度の nesfatin-1 の検討では、PSG で OSAS と診断された 49 名 (男性 : 38 名、女性 : 11 名) を対象とした。

次年度の vaspin の検討では、PSG で OSAS と確定診断された 69 名を対象とした。対象

のうち 8 名には治療後の血漿濃度も合わせて測定した。

最終年度の kisspeptin では、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 名を対象とした。

睡眠検査

脳波 (4 channel、以下 () 内の数値は channel 数を表す) 心電図 (1)、胸壁運動 (1) と腹壁運動 (1)、サーミスターセンサーによる鼻口気流 (1)、パルスオキシメーターによる動脈血酸素飽和度 (1) と脈拍数 (1)、頤筋電図 (1)、下肢筋電図 (1)、気管音 (1) の 10 項目 (全 13) を終夜睡眠ポリグラフ装置 (SomnoStar- α 、SensorMedics 社製) を用いて記録した。全ての睡眠検査は岩手医科大学付属病院の空調装置を備えた専用検査室で行った。PSG 開始を 20 時、終了を 6 時とし、検査条件を可能な限り一定とし、American Association of Sleep Medicine (AASM) の実施基準に準じて行った [17]。測定結果の解析は専用コンピューターに蓄積したデータを解析用ディスプレイ上に再生し、臨床検査技師と医師が Rechtschaffen and Kales の方法で目視的に解析し、結果を得た。

血液検体の採取

血液検体は、睡眠検査の終了時 (早朝空腹時) に肘静脈から ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) 入り真空採血管を用いて採取し、4 °C、3000 回転で 15 分間遠心して血漿を分離した後、測定まで 60 で凍結保存した。

各タンパクの測定方法

各タンパクの測定はそれぞれ nesfatin-1 ELISA Kit (Phoenix 社製 EK-003-26)、VASPIN (human) ELISA Kit (AdipoGen 社製、Incheon Korea Cat. No. AD-45A-0017TP-KI01)を用い、ELISA 法で測定した。

血漿 kisspeptin は Kisspeptin-1-Amide/Metastin-Amide(Human) RIA KIT (Phoenix Laboratories, Inc., Athens-Greece) を用い測定した。

C. 研究結果

Nesfatin-1

血漿 nesfatin-1 濃度と群間比較

PSG を施行した 49 名(男性:38 名、女性:11 名) Table 1 のうち、AHI 20 と判定されたものは 37 名(男性:30 名、女性:7 名) Table 2 であった。AHI<20 の 12 名(男性:8 名、女性:4 名)を比較した。

Table 1
Characteristics of Subject

	Total	Male	Female	M:F
n	49	38	11	
Age	50.1±2.2	49.3±2.4	52.8±5.6	ns
BMI	27.5±1.0	27.9±1.0	26.1±2.7	ns
ESS	11.9±0.9	12.6±0.9	9.5±2.3	ns
TST	430.3±10.9	433.6±11.8	419.0±26.8	ns
%Stage N1	24.7±3.0	22.1±2.8	33.5±9.2	ns
%Stage N2	58.5±3.0	60.4±3.1	51.9±8.1	ns
%Stage N3	2.2±0.6	1.8±0.4	3.4±2.1	ns
%Stage REM	14.5±1.0	15.4±1.2	11.2±1.8	ns
AHI	48.9±4.9	48.7±4.5	49.6±15.7	ns
Arousal index	45.5±4.0	45.7±3.8	45.0±12.5	ns
Nesfatin-1 (ng/ml)	10.0±0.8	10.3±1.0	9.0±1.4	ns

Table 2
Characteristics of Subject (AHI≥20)

	Total	Male	Female	M:F
n	37	30	7	
Age	51.9±2.4	50.6±2.4	57.3±7.0	ns
BMI	29.7±1.1	29.8±1.0	29.3±3.7	ns
ESS	12.2±0.9	12.9±0.9	9.4±2.9	ns
TST	429.8±13.2	433.5±13.6	414.1±40.3	ns
%Stage N1	27.5±3.8	24.4±3.3	40.8±13.7	ns
%Stage N2	56.9±3.8	58.8±3.8	48.9±12.2	ns
%Stage N3	1.6±0.4	1.6±0.5	1.7±1.1	ns
%Stage REM	14.0±1.2	15.2±1.3	8.6±2.2	0.034
AHI	62.9±4.4	59.9±3.6	76.0±18.1	ns
Arousal index	55.1±4.2	53.3±3.7	63.1±15.9	ns
Nesfatin-1	9.8±1.0	9.9±1.1	9.7±2.1	ns

全ての解析対象 (n=49) における血漿 nesfatin-1 値は最大 33.2 (ng/μL、以下同じ) から最低 2.8 の間に分布し、平均±標準誤差 (mean±SE) は 10.0±0.8 であった。うち全男性 (n=38)、全女性 (n=11) の値はそれぞれ 10.3±1.0、9.0±1.4 であり、統計的有意差を認めなかった (p=0.519) AHI 20 群 (n=37) と AHI 20 未満群 (n=12) の値はそれぞれ 9.8±1.0、10.4±1.5、男性 AHI 20 群 (n=30) と男性 AHI 20 未満群 (n=8) では 9.9±1.1 と 11.8±2.0、女性 AHI 20 群 (n=7) と女性 AHI 20 未満群 (n=4) では 9.7±2.1 と 7.7±0.9 であり、いずれの群間も統計的有意差を認めなかった (p=0.759、p=0.431、p=0.498)。

血漿 nesfatin-1 濃度と睡眠指標

解析対象全体および全男性では SAS の重症度にかかわらず、血漿 nesfatin-1 値と各睡眠指標の間に一定の関係はみられず、女性対象群全体において AHI (r=0.606、p=0.05)、BMI (r=0.701、p=0.014) と血漿 nesfatin-1 値の間に有意な正相関を認められた (Fig.1a.1b)。

Fig. 1a
Relationship between Plasma Nesfatin vs AHI
(Female)

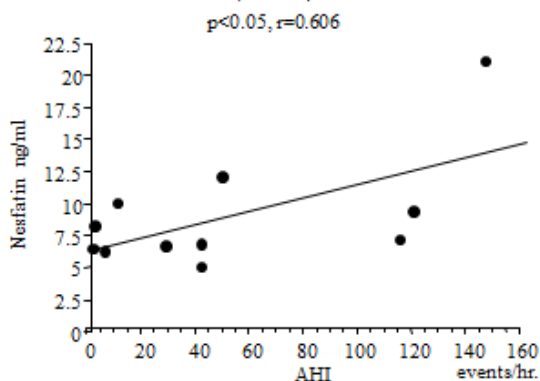
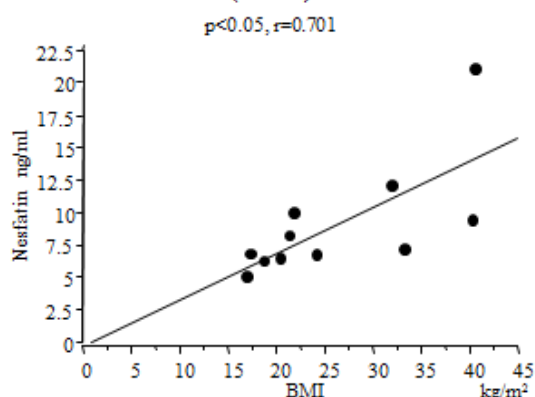


Fig. 1b
Relationship between Plasma Nesfatin vs BMI
(Female)



しかし、女性 AHI 20 群では AHI ($r=0.651$ 、 $p=0.12$)、arousal index ($r=0.580$ 、 $p=0.18$)、BMI ($r=0.696$ 、 $p=0.08$) と有意な関係はみられず、全ての群において総睡眠時間、各%stage などの睡眠指標との間に有意な相関関係を認めなかった。また、男性対象群では全男性、男性 AHI 20 群とともに TST、%stage N1、%stage N2、%stage N3、%stage REM、AHI、arousal index、BMI との間に有意な関係を認めなかった。

なお、本研究で解析から除外した糖尿病

疑い群 ($n=18$) 11.1 ± 2.0 と非糖尿病疑い群 ($n=49$) 10.0 ± 0.8 の間にも有意差は無く ($p < 0.54$)、糖尿病疑い+AHI 20 群 ($n=18$) 11.1 ± 2.0 、非糖尿病疑い+AHI 20 群 ($n=37$) 9.8 ± 1.0 でも有意差は見られなかった ($p < 0.54$)。

Vaspin

1. 患者背景と PSG 結果および種々の蛋白血漿中濃度との関係

PSG で OSAS と確定診断された 69 名の血漿 vaspin 濃度は、 0.8 ± 0.8 ($\text{ng/mL mean} \pm \text{SEM}$) であり、non-OSAS と診断された 8 名の 0.4 ± 0.1 と比較し有意に高値 ($p < 0.0001$) であった (Table 3)。血漿 vaspin 濃度と AHI、arousal Index、desaturation Index の間には、それぞれ推計学的に有意 ($p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.01$) な正の相関関係を認めた (Fig.2A,B,C)。

Table 3. Background and PSG data of OSAS and non-OSAS patients

	OSAS (n=69)	non-OSAS (n=8)	p-value
Age (year)	58.2 ± 13.0	51.0 ± 15.5	N.S
BMI (kg/m ²)	26.9 ± 4.6	24.6 ± 4.0	N.S
HbA1c (%)	5.2 ± 0.4	4.8 ± 0.3	N.S
ESS (points)	9.4 ± 5.6	7.5 ± 4.6	N.S
Sleep study			
TST (mins)	415.4 ± 87.2	429.6 ± 86.3	N.S
%stage1	20.5 ± 13.6	15.7 ± 8.3	N.S
%stage2	58.7 ± 14.1	59.6 ± 6.7	N.S
%stage3+4	4.5 ± 4.3	6.0 ± 7.3	N.S
%stageR	5.1 ± 7.1	12.7 ± 8.7	<0.005
AHI (events/hr)	38.2 ± 23.7	2.3 ± 1.5	<0.0001
Ari (events/hr)	41.1 ± 21.4	13.5 ± 5.3	<0.0005
SpO ₂ (mean)(%)	92.3 ± 3.9	94.7 ± 1.8	<0.05
SpO ₂ (minimum)(%)	78.5 ± 11.9	91.0 ± 2.4	<0.0001
Desat. Index (events/hr)	31.1 ± 21.4	1.9 ± 1.0	<0.0001
Vaspin (ng/mL)	0.8 ± 0.8	0.4 ± 0.1	<0.0001

Data are means \pm SE

Fig. 2A Association of Plasma Vaspin Concentration with AHI in Patients with OSAS

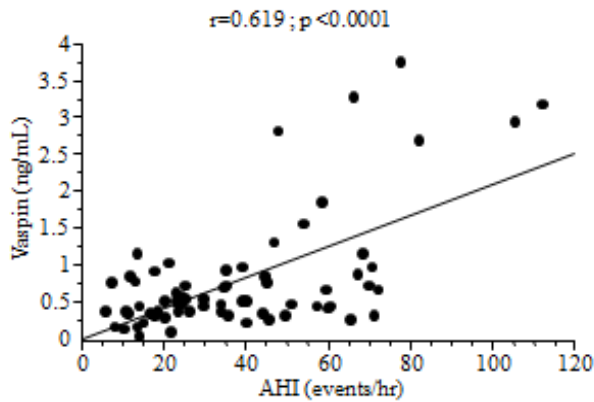


Fig. 2B Association of Plasma Vaspin Concentration with Arousal index in Patients with OSAS

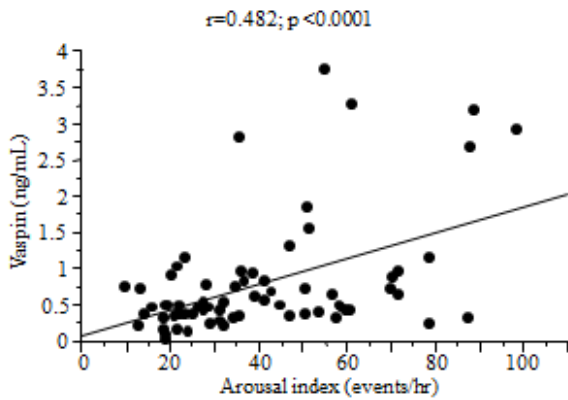
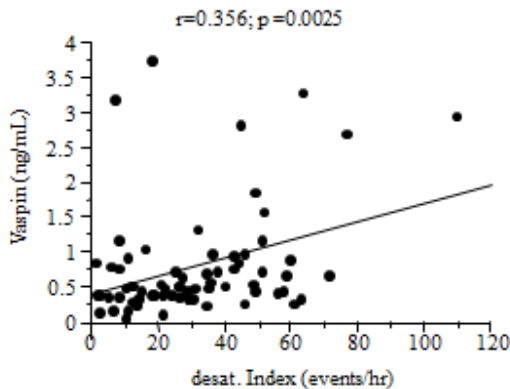


Fig. 2C Association of Plasma Vaspin Concentration with Desaturation Index in Patients with OSAS



2. nCPAP 治療後の血漿 vaspin 濃度変化

約 3 か月間 nCPAP 治療を行った OSAS のうち、同意が得られた 8 名 (Table 4) では、治療後の血漿 vaspin 濃度を測定した。治療前の血漿 vaspin 濃度が 0.6 ± 0.06

(ng/mL)であったのに対し、治療後は 0.4 ± 0.02 (ng/mL)であり、統計学的に有意 ($p=0.025$) に低値であった (Fig.3)。

Table 4. PSG data before and after nCPAP treatment in 8 patients with OSAS

	Pre treatment	Post treatment	p-value
Sleep study			
TST (mins)	462.3 ± 93.2	477.9 ± 67.8	N.S
%stage1	8.7 ± 3.9	9.5 ± 4.0	N.S
%stage2	73.4 ± 8.7	67.1 ± 5.7	N.S
%stage3+4	3.5 ± 3.6	6.4 ± 3.9	N.S
%stageR	10.6 ± 6.6	17.0 ± 5.9	N.S
AHI (events/hr)	65.7 ± 33.3	2.1 ± 1.4	<0.0001
ArI (events/hr)	56.1 ± 31.1	14.8 ± 8.4	<0.001
SpO ₂ (mean)(%)	92.4 ± 1.9	96.6 ± 1.0	<0.005
SpO ₂ (minimum)(%)	77.4 ± 5.2	90.1 ± 1.9	<0.0001
Desat.index (events/hr)	43.9 ± 21.8	1.2 ± 0.9	<0.0001
Vaspin (ng/mL)	0.6 ± 0.06	0.4 ± 0.02	0.025

Data are means ± SE

Fig. 3 Plasma Vaspin Concentrations before and after nCPAP treatment

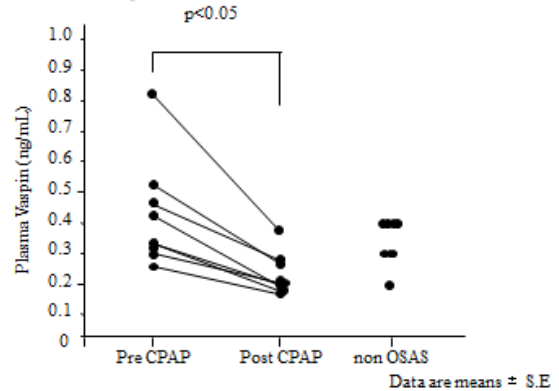


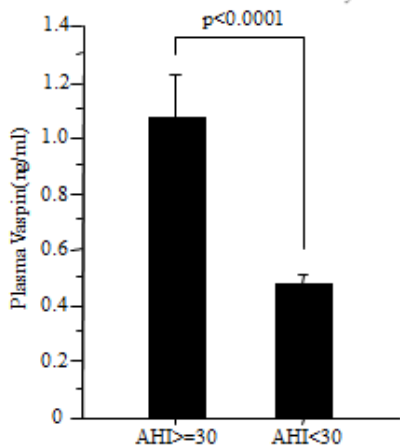
Table 5. OSAS patient background by severity

	OSAS (AHI ≥ 30)	OSAS (AHI < 30)	p-value
n	37	32	
Age (year)	59.9 ± 12.1	56.1 ± 13.8	N.S
BMI (kg/m ²)	27.1 ± 3.8	26.7 ± 5.4	N.S
ESS (points)	9.8 ± 5.8	8.9 ± 5.4	N.S
Sleep study			
TST (mins)	399.0 ± 100.2	434.9 ± 64.9	N.S
%stage1	24.1 ± 16.9	16.2 ± 6.1	<0.0001
%stage2	57.9 ± 17.3	59.7 ± 9.2	N.S
%stage3+4	3.5 ± 4.4	5.5 ± 4.1	N.S
%stageR	6.1 ± 7.3	3.9 ± 6.9	N.S
AHI (events/hr)	55.3 ± 19.0	18.1 ± 6.5	<0.0001
ArI (events/hr)	54.8 ± 19.4	24.9 ± 8.7	<0.0001
SpO ₂ (mean)(%)	90.8 ± 4.5	94.0 ± 2.0	<0.0001
SpO ₂ (minimum)(%)	72.9 ± 13.4	85.0 ± 4.1	<0.0001
Desat.Index (events/hr)	44.3 ± 19.4	15.5 ± 10.4	<0.0005
Vaspin (ng/mL)	1.1 ± 1.0	0.5 ± 0.3	<0.0001

Data are means ± SE

3. 血漿 vaspin と OSAS の重症度との関係
 AHI 30 events/hr で群別した(Table 5),
 AHI<30 群と AHI ≥30 群の間での血漿
 vaspin 濃度の比較では、AHI<30 群では 0.5 ± 0.3 (ng/mL), AHI ≥30 では 1.1 ± 1.0
 (ng/mL)と AHI ≥30 群が統計学的に有意
 ($p<0.0001$) な高値を示した。(Fig.4)

Fig. 4 Association between Plasma Vaspin Concentration as an index and OSAS Severity



Kisspeptin

1: OSAS と Control の血漿 Kisspeptin 濃度

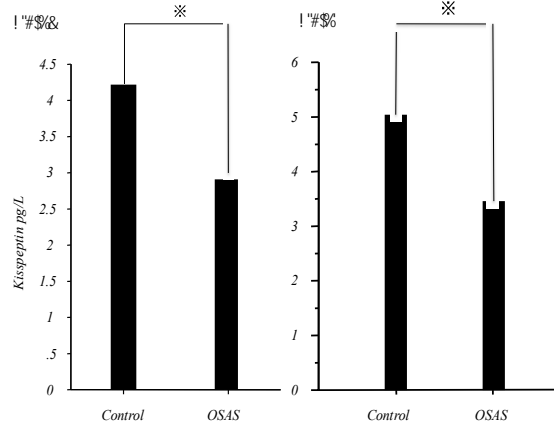
男性の OSAS と Control の患者背景と PSG データを Table 1 に示す。OSAS の血漿 Kisspeptin 濃度は 2.9 ± 0.1 pg/L で Control では 4.2 ± 0.8 pg/L と有意に低値であった[$p<0.005$]。(Fig. 1A)

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

	OSAS	Controls	p value
Age(years)	37.0 ± 1.0	43.0 ± 3.0	>0.005
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	12.5 ± 0.5*	4.0 ± 0.2	>0.0005
Total sleep time(min)	420.1 ± 11.1	432.7 ± 3.4	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 ± 0.6#	15.6 ± 2.2	<0.0001
Stage R(%)	14.4 ± 0.6 †	14.1 ± 1.2	NS
AHI(events/hr)	54.4 ± 2.5 ‡	2.0 ± 0.7	<0.0001
Arousal index(events/hr)	48.5 ± 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 ± S.E.

Plasma kisspeptin levels of patients with OSAS and healthy controls



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さを認めましたが相関関係は得られなかった。(ESS vs 血漿 Kisspeptin 濃度[$p<0.05$, $r=-0.203$]: Arousal index vs 血漿 kisspeptin 濃度[$p<0.05$, $r=-0.210$]: Apnea hypopnea index (AHI) vs 血漿 kisspeptin 濃度 [$p<0.005$, $r=-0.324$]: %Stage R vs 血漿 Kisspeptin 濃度 [$p<0.01$, $r=-0.240$])。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)

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

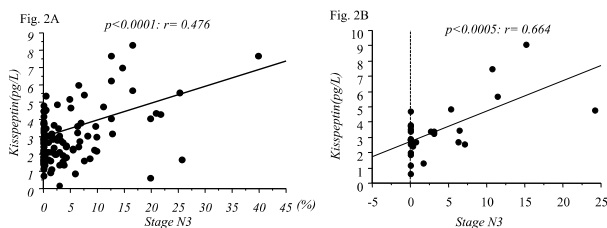
Table 2: Patient backgrounds, PSG data, and plasma kisspeptin levels of patients with OSAS and healthy controls of woman

	OSAS	Control	p-value
Background			
Age(year)	33.4 ± 3.2	40.2 ± 3.8	NS
BMI(kg/m ²)	28.1 ± 1.6	19.6 ± 0.5	<0.0001
ESS	11.0 ± 1.0	4.0 ± 2.0	<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 ± 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: *<0.0005.
Plasma kisspeptin level was significantly lower in the OSAS group.
Values are mean ±S.E.

女性 OSAS の血漿 kisspeptin 濃度は、3.5±0.3 pg/L で Control 群では 5.1±0.7 pg/L と有意に 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 濃度の間にのみ有意な相関関係を認めた [p<0.0005, r= 0.644]。(Fig. 2B)

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±0.7 pg/L と OSAS、Control 両者において有意ないが、女性において高い傾向が見られた。

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
Background			
Age(year)	37.0 ± 2.0	37.0 ± 2.0	NS
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			
Slow wave sleep(percentage)	23.0 ± 1.1	22.2 ± 2.0	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±0.13pg/L vs. 2.6±0.1 pg/L, P<0.0001]. Backgrounds and Values are mean ±S.E.

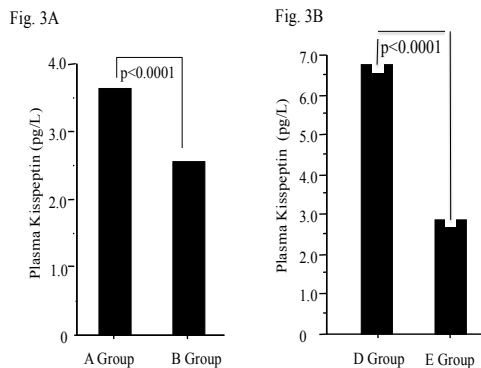
A 群 (slow wave sleep preserved) 血漿 Kisspeptin 濃度は 3.6±0.3pg/L で B 群 (impaired slow wave sleep) では 2.6±0.1 pg/L と B 群で有意に Plasma kisspeptin levels が低値 [p<0.0001] であった (Fig. 3A)。A 群と Control 群の血漿 Kisspeptin 濃度は有意差を認めなかった。

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

	Group D	Group E	n-value
Age(years)	43.2±12.0	37.3±2.1	NS
BMI(Kg/m ²)	24.7±2.9	28.7±1.6	NS
%fat(%)	27.0±4.7	31.4±3.2	NS
FSS	8.0±4.0	17.0±1.0	NS
total sleep time(min)	302.3±27.3	413.0±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.

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

D. 考察

1. Nesfatin-1

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

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

2. Vaspin

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

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

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

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

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

3. Kisspeptin

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

拡張させ、脳内血流量を増加させ、加えて胸腔内圧の陰圧が中心静脈の増加をきたし、脳内圧の上昇に繋がる。さらに、無呼吸終末の血圧の上昇がさらなる脳内圧の上昇に繋がる。脳内圧の上昇と脳血流のインピーダンス、さらに無呼吸による低酸素血症が脳虚血の背景にあると考えられる(18)。また、PET、SPECT を用いた研究、プロトン MRS を用いた研究(19)により OSAS とくに中高年期の重症例における脳循環・代謝の変化が報告されている。中高年期の重症例では無呼吸エピソード中に嫌気性代謝の亢進(20)を示すことも報告されており、OSAS による低酸素負荷に対する脳代謝の予備能が低下していることが考えられる。このことは、OSAS の ED の合併例に対して nCPAP は 20%の患者で満足が得られているが、Sildenafil が優れていたとの報告もしくは hypogonadal の OSAS ではすべてのヒトに Sildenafil が効果的であった(21)ということからも、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 (impaired slow wave sleep) に分け、血漿 kisspeptin 濃度を比較すると slow wave sleep preserved では impaired slow wave sleep と比べて有意に高値であった。すなわち、血漿 kisspeptin 濃度は深睡眠と関係し、さらには OSAS の ED の発症率に関与する要因である、朝の疲労感に繋がっているかもしれない。

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

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

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

E. 結論

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

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

2. 学会発表

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

Massachusetts 2012.6.12.

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

参考文献

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

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

reproductive dysfunction in men with obstructive sleep apnoea.

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

2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者における臨床的研究

研究分担者 赤柴 恒人 日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科分野 教授

共同研究者 植松 昭仁²、赤星 俊樹²、永岡 賢一²、岡本 直樹²、

伊芸 孔明²、神津 悠²、野村 奈津子¹、桂 一仁²、

橋本 修²、吉沢 孝之³

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

研究要旨

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

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

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

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

A. 研究目的

1 年目

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

2 年目

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

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

3 年目

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

B. 研究方法

1 年目

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

2 年目

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

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

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

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

3 年目

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

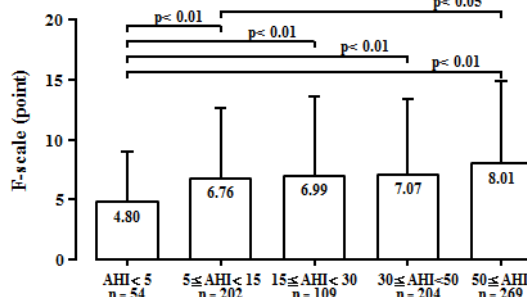
C. 研究結果

1 年目

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

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

図1. F-scaleとAHIの関係



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

2 年目

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

表1 対象患者の背景因子

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

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

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

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

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

3 年目

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

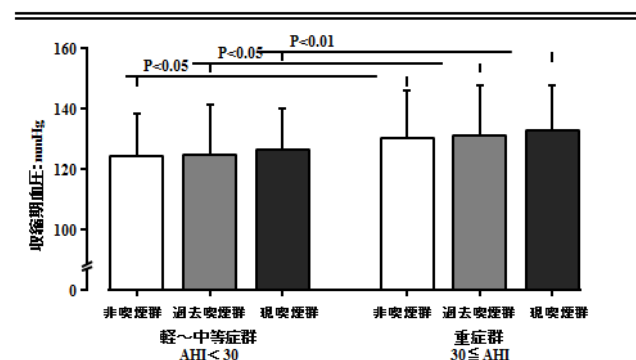
表2. 対象患者の背景

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

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

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

図2. 重症度別の喫煙歴と収縮期圧の関係



D. 考察

1 年目

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

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

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

検討する必要があると考えられる。

2 年目

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

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

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

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

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

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

によっては圧設定を再設定するなどの対処が必要であろう。

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

3 年目

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

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

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

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

E. 結論

1 年目

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

2 年目

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

3 年目

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

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

くなると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

71(6): 548-555, 2012.

- 30) 赤柴恒人：知っておきたい内科症候群 呼吸器《呼吸調整の異常》. 内科 109(6): 1190-1193, 2012.
- 31) 赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群. 人工呼吸 29(1): 44-49, 2012.
- 32) 赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群(SAS) と合併症. 日本医事新報 4610: 55-56, 2012.
- 33) 赤柴恒人：呼吸器診療での肺機能検査の必要性和その活用 睡眠時無呼吸症候. 呼吸と循環 60(12): 1243-1248, 2012.

2. 学会発表

- 1) 植松昭仁, 赤星俊樹, 赤柴恒人：メタボリックシンドロームと睡眠時無呼吸症候群（シンポジウム：全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群）。日呼吸会誌 48(S): 27, 2010.
- 2) 岡本直樹, 清藤晃司, 赤星俊樹, 服部知洋, 植松昭仁, 永岡賢一, 伊藝孔明, 松本健, 吉澤孝之, 高橋典明, 赤柴恒人, 橋本修：指摘量を考慮した安定期 COPD の短時間作用型 B2 刺激薬 (SABA) assist use の検討。日呼吸会誌 48(S): 395, 2010.
- 3) 平沼久人, 服部知洋, 関山忠孝, 山口賢二, 伊藤玲子, 清藤晃司, 松本健, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 橋本修：慢性咳嗽で受診し咳喘息と診断されその後肺炎として加療された気管支結核の 1 症例。日呼吸会誌 48(S): 234, 2010.
- 4) 永岡賢一, 赤星俊樹, 植松昭仁, 清藤晃

司, 川原誠司, 岡本直樹, 伊藝公明, 神津悠, 服部知洋, 辻野一郎, 吉澤孝之, 橋本修, 赤柴恒人：閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における代謝機能異常と体脂肪分布の検討。日呼吸会誌 48(S): 126, 2010.

- 5) 須金紀雄, 馬場雅行, 山本直敬, 中嶋美緒, 宮本忠昭, 今井礼子, 鎌田正, 溝江純悦, 辻井博彦, 高橋典明, 赤柴恒人, 橋本修：高齢者肺癌に対する治療戦略 高齢者 I 期非小細胞肺癌に対する炭素イオン線治療の効果。肺癌 49(5): 580, 2010.
- 6) 山口賢二, 服部知洋, 伊藤玲子, 平沼久人, 関山忠孝, 松本健, 橋本奈緒美, 植松昭仁, 清藤晃司, 赤星俊樹, 馬島徹, 赤柴恒人, 橋本修：気管支喘息とアディポサイトカインの関連について。アレルギー 59(3-4): 390, 2010.
- 7) 赤星俊樹, 植松昭仁, 川原誠司, 桂一仁, 蜂須賀久喜, 内山真, 赤柴恒人, 橋本修：糖代謝異常は OSAS の治療でどのように改善しうるか？（シンポジウム：SAS と糖尿病）。日本睡眠学会誌 S: 34, 2010.
- 8) 矢橋真奈美, 川原誠司, 石川典恵, 長田佳子, 芝宮ゆり, 古川沙央里, 清水健一郎, 野尻さと子, 植松昭仁, 赤星俊樹, 赤柴恒人：ポストポリオ症候群に合併した閉塞型睡眠時無呼吸症候群に nCPAP 治療が有効であった 1 例。日本睡眠学会誌 S: 207, 2010
- 9) 清藤晃司, 永岡賢一, 赤星俊樹, 岡本直樹, 植松昭仁, 服部知洋, 松本健, 吉澤

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

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

- 例. 第 87 回日本結核病学会総会, 広島, 2012.3
- 34) 清藤晃司, 服部知洋, 永岡賢一, 岡本直樹, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本修: 簡易肺機能測定機器の禁煙不外来における有用性. 第 109 回日本内科学会講演会, 京都, 2012.4.
- 35) 吉澤孝之, 古市祥子, 石黒俊彦, 吉澤明孝, 岩城基, 清藤晃司, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本修: プライマリケアにおける COPD 早期発見と治療介入の試み 一般外来と禁煙外来でのスクリーニング. 第 109 回日本内科学会講演会, 京都, 2012.4.
- 36) 永岡賢一, 植松昭仁, 赤星俊樹, 神津悠, 伊藝孔明, 岡本直樹, 清藤晃司, 桂一仁, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本修: 簡易肺機能測定機器の禁煙不外来における有用性. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.4.
- 37) 吉澤孝之, 古市祥子, 岩城基, 吉澤明孝, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本修: 慢性呼吸器疾患における終末期ケア - 肺がんと比較検討 -. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.4.
- 38) 岩城基, 吉澤孝之, 古市祥子, 吉澤明孝, 赤柴恒人, 細川芳文, 橋本修: 呼吸リハビリテーションにおける CAT の有用性. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.4.
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし

3. 閉塞性睡眠時無呼吸の診断法、病態及び新たな治療法に関する研究

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

閉塞性睡眠時無呼吸（Obstructive Sleep Apnea, OSA）は、診断、病態、治療のいずれにおいても発展途上にあるので、それぞれに関する研究を行った。

診断：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、1999 年の AASM Task force による診断基準（AHI-C）と 2007 年の AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events による推奨基準による OSA の重症度（AHI-A）による相違を検討した結果、AHI-C - 10 AHI-A として問題ないと思われた。

病態：OSA による糖代謝障害発生のメカニズムを明らかにするために、習慣的いびきを指摘されている成人男性 18 名を対象に、ヒューマンカロリメータ（HCM）内で PSG 検査を行い、睡眠中の OSA とエネルギー代謝の関係を検討した。その結果、重症 OSA 群では睡眠中のエネルギー消費量（EE）の変動が大きく、糖質酸化量（Cox）が増加しており、このことが OSA 患者における糖尿病発症に関与していることが示唆された。

治療：我々が新たに開発した OSA の治療装置 Nasal Airway Stent（NAS：平成 24 年特許取得）を、5 名の男性 OSA 患者に対して装着したところ、全例で NAS 非装着時より AHI、3%ODI および Arousal Index が改善し、臨床応用への可能性が示唆された。

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（Obstructive Sleep Apnea, OSA）診断の golden standard である Polysomnography（PSG

検査）を行なっても、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) の乖離は少ないことが知られている。AHI-A の重症度分類に決定する AHI-C のカットオフ値を決定することを目的とした。

OSA では、肥満とは独立して、糖尿病発症に関与する可能性が高いことが報告されているが、その機序は明らかではない。

非拘束的かつ非侵襲的に連続してエネルギー代謝を測定することが可能なヒューマンカロリーメータ (HCM) 内で、OSA の重症度と睡眠中のエネルギー代謝の関係を検討することによって、OSA と糖尿病発症の機序を検討することを目的とした。

我々が新たな OSA 治療装置として開発し、2012 年に特許許可を得た Nasal Airway Stent (NAS) の短期的効果を検討することを目的とした。

B. 研究方法

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) および非肥満群 (BMI < 25) に分け検討した。

睡眠呼吸障害が疑われる習慣性いびきを有する男性 18 名を対象に、総カロリーや蛋白質・脂質・糖質の比率を調整した食事を摂取させた後、HCM 内に移動させて PSG 装置を装着した。

被験者が存在する HCM のチャンバー内

の酸素濃度と二酸化炭素濃度と、大気の酸素濃度、二酸化炭素濃度との差から酸素量消費 ($\dot{V}O_2$)、二酸化炭素排出量 ($\dot{V}CO_2$) を求め、下記の計算式からエネルギー消費量 (EE)・呼吸商 (RQ)・糖質酸化量 (Cox)・脂質酸化量 (Fox) を計算した。

$$EE(\text{min/kcal})=3.941 \times \dot{V}O_2 + 1.106 \times \dot{V}CO_2$$

$$RQ = \dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$$

$$Cox(\text{min/kcal}) = (4.585 \times \dot{V}CO_2 - 3.226 \times \dot{V}O_2) \times 3.74$$

$$Fox(\text{min/kcal}) = (1.695 \times \dot{V}O_2 - 1.701 \times \dot{V}CO_2) \times 9.5$$

睡眠中の代謝は、22 時から開始して自然覚醒するまでを測定した。

3 から 5 日間程度、適切な長さの NAS を装着して睡眠することに馴れてもらった男性 OSA 患者 5 例 (年齢:39.0 ± 6.4 歳、BMI:27.4 ± 4.7 kg/m²) を対象に、NAS 装着時と非装着時に PSG 検査を行って、その有効性を比較検討した。

5 例のうち CPAP 治療中の 2 例では、PSG 検査当日のみ CPAP を中止して、NAS 装着時と非装着時の比較を行った。

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) の

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。

PSG 検査の結果、AHI-A < 5 の正常群は 5 例、5 AHI-A < 30 の軽・中等症群は 7 例、AHI-A 30 の重症群は 6 例であった。

睡眠中の EE の変動 (バラツキ) は、重症群で激しく、重症群では全睡眠中を通して除脂肪 1kg 当たりの EE が多く、その内訳として Cox が多かった。

睡眠中の EE (除脂肪体重 1kg 当たり) は、正常群:27.7 ± 0.97kal/day、軽・中等症群:28.0 ± 0.70kal/day、重症群:30.3 ± 1.43kal/day で、重症群は正常群より約 2.5kcal/day 高かったが、睡眠中の変動が激しかったためか、統計的有意差は無かった。

夜間睡眠中の RQ の平均値は、正常群:0.86 ± 0.025、軽・中等症群:0.90 ± 0.053、重症群:0.90 ± 0.059 で、正常群では軽・中

等症群および重症群より有意に低かった (p < 0.05)。

AHI-C は、NAS 装着により全例で低下した (非装着時: 31.9 ± 22.6 回/時、装着時: 16.2 ± 15.7 回/時)。その内訳である AI は、非装着時の 18.0 ± 18.0 回/時から装着時には 2.1 ± 1.5 回/時と著明に低下した。一方 HI は、軽症例では低下、中等症例では不変、重症例では増加したことにより、非装着時 13.9 ± 16.1 回/時、装着時 13.5 ± 16.1 回/時と、ほとんど変化しなかった。

低酸素の指標である 3%ODI および最低酸素飽和度は、それぞれ非装着時の 30.3 ± 27.4 回/時、76.8 ± 12.4% から、装着時には 13.5 ± 14.6 回/時、82.8 ± 13.2% に、睡眠の指標である Arousal Index も、非装着時の 28.4 ± 18.3 回/時から非装着時には 17.5 ± 10.8 回/時に改善した。

在宅および PSG 検査時での NAS 装着による副作用はなかった。

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、その乖離の程度が強いといわれる非肥満群においても AUC は high Accuracy で、AHI-C - 10 AHI-A と評価しても感度特異度共に良好であった。しかしながら著しい乖離例の存在も無視できないと思われた。

健常人では、入眠後に徐々に EE が低下し、自然覚醒前 30 分から 60 分前に上昇し始める。この時の EE の上昇は RQ の増加も伴いエネルギー基質として糖質を消費し

ている)ことを示唆するが、その機序は明らかではない。OSA患者では睡眠中のEEの低下は、正常人より抑制され(OOSA患者では睡眠中もEEが高い)、エネルギー基質として糖質を消費していることが明らかになり、睡眠中の糖質利用の増加が、OSAにおける糖尿病発症と関与していることが示唆された。

NASはOSAに対して有効であったが、CPAPほどの有効性は見られなかった。無呼吸は全例で4回/時以下に低下したが、重症例では低呼吸が増加した。これは、NASによって重症例の上気道完全閉塞が狭窄(部分閉塞)へ移行したか、閉塞が出現する可能性のある鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、声帯までのうち、軟口蓋後部に対する治療法として開発したNASの限界かもしれない。

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。

OSA重症群では睡眠中のエネルギー消費量が高く、糖質代謝の増加が関与していることが明らかになり、覚醒反応と間歇的低酸素血症の繰り返しが、睡眠中の糖質代謝を増加させ、糖尿病発症に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

NASは、OSAに対して短期的には有効であった。対象患者として肥満度別、重症度別、閉塞部位別に分けた検討、長期使

用における有効性の検討、CPAPやOral Applianceとの併用効果の検討と共に、更なる装置の改良が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 佐々木満, 中野志延, 本名敦夫, 柴崎篤, 岡部慎一, 三木裕, 佐藤誠, 小川浩正, 黒澤一, 飛田渉: オトガイ下電気刺激装置の長期使用後も効果が継続した閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の一例. 呼吸. 29: 425-9, 2010.
- 2) 佐藤誠: 睡眠と栄養・生活習慣病.(1)睡眠と生活習慣病. 臨床栄養. 116:338-9, 2010.
- 3) 佐藤誠: 睡眠と栄養・生活習慣病.(2)睡眠の質と生活習慣病. 臨床栄養. 116:462-3, 2010.
- 4) 佐藤誠: 睡眠と栄養・生活習慣病.(1)生活習慣病と睡眠時無呼吸. 臨床栄養. 116:792-3, 2010.
- 5) 柳原万里子, 佐藤誠: 睡眠時無呼吸症候群-治療器の最前線(auto-CPAP). THE LUNG. 18:241-4, 2010.
- 6) 松山正史, 斉藤武文, 佐藤誠, 檜澤伸之: 現代社会における睡眠障害. 5)呼吸器疾患における睡眠障害. Prog. Med. 30:1561-6, 2010.
- 7) 佐藤誠: 生活習慣病と睡眠障害. 日病薬誌. 46:495-9, 2010.

- 8) 佐藤誠：閉塞性睡眠時無呼吸症候群と糖尿病. 特集睡眠医療 up to date 2011. Pharma Medica. 29(1):39-42, 2011.
- 9) 佐藤誠：「息」することと「眠る」こと. 呼吸 30(5): 417 -8. 2011. 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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) 柳原万里子, 下山久美子, 中村有希, 高橋理, 鈴木浩明, 島野仁, 佐藤誠：他疾患における睡眠呼吸障害 (SDB) スクリーニング検査から確定診断・治療開始までの問題点. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010・7 名古屋.
- 2) 相原治幸, 北村英之, 佐藤耐喜, 佐藤鮎美, 笠木聡, 成井浩二, 佐藤誠：当院における循環器疾患患者での睡眠時無呼吸症候群スクリーニング検査の有用性についての検討. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010・7 名古屋.
- 3) 中村有希, 前島良枝, 下山久美子, 高橋理, 柳原万里子, 佐藤誠：筑波大学生の睡眠習慣と食生活に関する研究. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010・7 名古屋.
- 4) 佐藤誠：育講演：肥満と睡眠障害. 第30回日本肥満学会. 2010・10 前橋.
- 5) 佐藤誠：シンポジウム1：睡眠時無呼吸症候群と口腔外科：睡眠時無呼吸症候群における医科と歯科の連携. 第55回日本口腔外科学会総会・学術大会. 2010・10 千葉.
- 6) 瀬谷友美, 菜花めぐみ, 腰野結希, 柳原万里子, 佐藤誠：循環器疾患および糖尿病を対象にした Out of laboratory, technician Un-attended PSG の有用性に関する検討：日本睡眠学会第36回定期学術集会. 2011・10 京都.
- 7) 腰野結希, 青沼和隆, 瀬尾由広, 石津智子, 柳原万里子, 佐藤誠：睡眠時無呼吸症候群における無呼吸中の胸腔内圧低下が心機能に及ぼす影響について：日本睡眠学会第36回定期学術集会. 2011・10 京都.
- 8) M.Satoh：A New Therapy for Obstructive Sleep Apnea. 日本睡眠学会第36回定期学術集会. 2011・10 京都.
- 9) M.Satoh：Effectiveness of a nasal airway stent on obstructive sleep apnea. Worldsleap2011. 2011・10 Kyoto.
- 10) 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.
- 11) M.Satoh：Effect of Nasal Airway

Stent (NAS) on Obstructive Sleep Apnea. ATS2012 . 2012・5 米国. San Francisco.

- 12) 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 . 2012・6 横浜.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.

- 18) 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.
- 19) 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27日特許許可

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）

分担総合研究報告書

**4. 平成22年度：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**

**平成23年度：閉塞型睡眠時無呼吸症候群スクリーニングにおけるマット型
無呼吸計測装置（SD-101）の有用性**

平成24年度：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 平成 22、23、24 年度：井上 雄一¹

共同研究者 平成 22 年度：駒田 陽子^{1,2}，難波 一義¹

平成 23 年度：小林 美奈¹、難波 一義¹

平成 24 年度：小林 美奈¹、難波 一義¹

1 公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター

2 東京医科大学睡眠学講座

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（Obstructive sleep apnea: OSAS）とパニック障害（panic disorder: PD）は、ともに頻度の高い疾患であり、両疾患はしばしば合併する。OSAS においては鼻腔持続陽圧呼吸（continuous positive airway pressure: CPAP）が first line 治療とされているが、OSAS 合併 PD 症例での、CPAP 使用による PD に対する効果は明らかにされていない。本研究では、ShamCPAP を対照とした、randomized cross-over design により、この点について検討を行った。

DSM-5 で PD の診断基準を満たし、かつ終夜ポリソムノグラフィー（PSG）で無呼吸低呼吸指数（AHI）が 20 以上で n-CPAP 治療適応と判断された 19 症例を研究対象とし、CPAP 試用期間に脱落した 7 例を除いた対象患者 12 症例が trial に enroll された。これらについて、baseline 期間中に panic disorder severity scale（PDSS）と発作頻度を自記させた後に randomized cross-over trial へ移行した。本試験では、プラセボとなる無効圧での shamCPAP と、呼吸障害を完全に抑制しうる適正圧 CPAP を、間隔を 4 週間置いて各 4 週間割付け夜間睡眠時に連日装着させた。その前後にそれぞれ PDSS を自記させ、これと共に両条件負荷期間を通じて発作日記録を行わせた。以上の評価により、baseline 期間、適正圧 CPAP 期間と shamCPAP

期間における PD 症状を評価した。なお、PD 治療薬用量は本 trial 開始前 3 ヶ月以前より固定した状態で連続使用させた。

両条件共に、使用期間中の CPAP 使用のコンプライアンスは良好であった。適正圧 CPAP 期間においては、baseline 期間ならびに shamCPAP 期間に比べて AHI、収縮期、拡張期血圧が低下していた。また、発作頻度、PDSS 総得点、alprazolam の頓用使用回数も同様に適正圧 CPAP 期間では有意に低下していた。PDSS の下位項目のなかでは、発作頻度、苦悶感、仕事への妨げ、社会活動への妨げについて、適正圧時期に有意な改善が得られた。

OSAS 合併 PD 患者において、適正圧 CPAP は日中の PD 発作を抑制し、これと関連した PD 症状項目得点の改善をもたらした。OSAS 合併 PD 患者に対しては、積極的な OSAS 治療を行うべきと判断された。

平成 23 年度：

マット式の portable device である SD-101 の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) スクリーニングにおける有用性を検討するため、本症候群が疑われる患者に対し、PSG と SD-101 の同時測定を行った。病的な OSAS の基準とされている無呼吸低呼吸指数 (AHI) 15/時間についての感度・特異度は高く、ROC によるカットオフ値も良好な結果が得られた。SD-101 は、OSAS が強く疑われるが、PSG や従来の簡易装置などのセンサ装着による拘束に違和感があり、検査実施が困難な精神疾患症例や高齢者などに対する有用性はかなり高いと判断された。

平成 24 年度：

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。

平成 22 年度：

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) は、睡眠中頻回に上気道の閉塞イベントを繰り返し、これにより夜間睡眠の分断化やならびに低酸素血症を生じる疾患である。OSAS の有病率は一般人口の 2~4%¹⁾と、比較的頻度の高い疾患であり、日中過度の眠気や精神作業機能の劣化が生じやすいことが広く知られている。

パニック障害 (PD) は動悸、発汗、胸部不快感、めまい感などの自律神経症状を中心とする複数の項目によって構成される発作症状を繰り返すことを特徴とする疾患である。PD の有病率も 4%以上²⁾と、OSAS と同様に頻度の高い common disease である。

OSAS と PD は共に頻度の高い疾患であるため、両疾患はしばしば合併する³⁾。また、一部には、睡眠時の呼吸障害イベントが夜間のパニック発作を誘発するとの意見もある⁴⁾。一方で、PD での発作抑制治療の目的で頻用されるベンゾジアゼピン製剤は、呼吸筋トーンスを抑制し OSAS 増悪性に働く可能性があるとの見解がある⁵⁾。このため、OSAS 合併例での使用は慎重を期すべきであると考えられている。PD⁶⁾、OSAS⁷⁾ はともに心血管系合併症のリスク要因とな

り生命予後を悪化させるため、両者合併例を効率的に治療することは、心血管合併症予防の視点から、重要な課題と考えられる。

OSAS においては、長年にわたり、睡眠時に上気道に陽圧を負荷し、これにより上気道虚脱抑制を図る鼻腔持続陽圧呼吸 (nasal-CPAP) 治療が first line 治療とされてきた⁸⁾。CPAP 治療により、OSAS の生命予後が改善することや心血管合併症が抑制されること⁷⁾が明らかにされている。また、OSAS に合併したうつ病の抑うつ症状が CPAP 治療により改善するとの報告⁹⁾もある。OSAS 合併 PD 症例に関しても、nasal-CPAP 治療により PD 症状が軽快ないし寛解したとの症例報告¹⁰⁾¹¹⁾ならびに少数例に対する open trial による PD 症状に対する有効性の報告¹²⁾がある。しかし、この点について比較対照を置いた研究が過去になされていないため、OSAS 合併 PD 症例における CPAP 治療による PD に対する効果は明らかでないし、そのメカニズムもわかっていない。今回我々は、この問題点を明らかにするため、Randomized crossover trial により OSAS 合併 PD 症例に対する nasal-CPAP 治療の効果について検討した。

B. 研究方法

2003年7月より2007年4月の間に、代々木睡眠クリニックを受診した患者のうち、DSM-TRのPD診断基準¹³⁾を満たし、かつ研究実施前の終夜ポリソノムグラフィ(PSG)で無呼吸低呼吸指数(AHI)が20/時間以上であったことにより、日本の医療保険制度におけるnasal-CPAP治療の適応と判断された19名のPD連続例が研究対象候補となった(M:F=17:2、平均年齢40.9±6.1)。対象例には夜間パニックは存在せず、全例日中から夜間就寝前までの時間帯に生じる発作を有していた。これらの患者は、PDについての未治療例を4例含んだが、他の15例では本研究開始前3ヶ月以内に治療薬剤の内容ならびに一日投与量の変更を受けていなかった。

これらの症例に対するPSGの実施と判定は、AASMの1999年基準に準拠した¹⁴⁾。また、CPAP titrationは、PSGと並行して標準的な手技により行った¹⁵⁾。

対象患者に対して、試験的に2週間、適正圧水準でCPAP(フィリップレスピロニクス社製REM star auto)を夜間睡眠時間帯に装着させ、脱落した7症例(いずれもCPAP使用による不快感が理由)を除いた12症例がrandomized cross-over trial periodへ移行した。症例の背景一覧を表1に示す。

対象患者に対し、プラセボとなるshamCPAP(4cmH₂O)と適正圧CPAPを、間隔を4週間置いて各4週間randomに割り付け、毎日規則正しく使用するよう指導した。適正圧CPAP shamCPAP期間共に、

メモリーカードに記録されたCPAP使用時間、ならびに呼吸イベントの頻度を調べた。

対象患者には、baseline時点、shamCPAP期間と、適正圧CPA、期間の前後にそれぞれpanic disorder severity scale(PDSS)¹⁶⁾を自記させた。また、trial periodを通じて発作日記記録を行わせた。これらの指標を用いて、baseline期間、適正圧CPAP期間とshamCPAP期間におけるPD症状を評価した。なお、PD治療薬用量はエントリー時点から、trial終了まで完全に固定し、未服薬例については未服薬のままの状態を継続させた。また、各治療期間における収縮期、拡張期の血圧を測定し、両治療期間で比較検討した。各治療期間におけるPD発作症状改善のための頓用薬(すべてalprazolam 0.4mg錠)使用量の比較も同様に行った。

CPAP治療群と脱落群の各種指標の比較にはMann-Whitney U検定を用いた。適正圧CPAP期間とshamCPAP期間におけるCPAPの使用時間と使用率に関しては、Wilcoxon signed-rank testを用いて比較した。各期間における平均発作頻度、PDSS総得点、血圧、頓用薬の使用量、AHIの比較にはone-way repeated measurement ANOVAならびにpost hoc検定としてBonferroni/Dunn testを用いた。shamCPAP期間、適正圧CPAP期間の両治療期間における発作頻度の週ごとの比較には2×2クロスオーバーデザインに基づく分散分析により検定を行った。統計解析はSPSS version 11.5.1J software for windows(SPSS Inc., Chicago,IL)とクロス

オーバ－解析は SASVersion8(SAS Institute,Cary,NC)を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。

[倫理面への配慮]

本研究は、神経研究所倫理委員会の採択を受け、対象症例に、目的と起こりうる不利益、副作用を説明し文書同意を取得した上で研究を実施した。なお、本研究で用いられたデータは連結不可能匿名化された。

C. 研究結果

CPAP 治療例と脱落例の、背景ならびに臨床指標 について比較した。その結果、年齢、家人からの情報による推定いびき発現年齢、最初にパニック発作を自覚した年齢、body mass index、apnea hypopnea index、titration pressure、平均発作頻度にはいずれも有意差を認めなかった。(Table 1)

本研究で対象とした 12 症例の患者背景、臨床指標を (Table 1) に示す。初診時の年齢 41.3 ± 7 歳 (mean \pm SD)、家人からの情報による推定いびき発現年齢は 27.6 ± 5.1 歳、家人による SAS 確認年齢は 34.1 ± 6.2 歳、パニック発作発現年齢は 37.9 ± 6.2 歳、BMI は $26.6 \pm 1.8 \text{kg/m}^2$ 、診断 PSG での AHI は 40.7 ± 10.9 events/h であった。また、titration 時の CPAP 平均圧水準は $10.2 \pm 2.5 \text{cmH}_2\text{O}$ であり、titration 時の AHI は 3.1 ± 0.9 events/h であった。試験開始時での使用薬剤は paroxetine/day 7 例 (平均 22.9mg)、うち 2 例はそれぞれ alprazolam 1.2mg/day , loflazepate 2mg/day を併用。Fluvoxamine 100mg/day が 1 例、

alprazolam 1.6mg/day , loflazepate 2mg/day の併用が 1 例、薬剤使用無が 3 例であった。

【平成22年度】 Table1 Descriptive variables of the subject patients

No	gender	Age of the onset (year)	Real infirmed age of Onset (year)	Real infirmed age of Onset (year)	Onset of Panic (year)	BMI (kg/m ²)	OSAS (events/h)	Optimal CPAP (cmH ₂ O)	Prevalence of panic attacks (events)	Stabilization
1	M	39	33	31	37	23.3	21.2	11	7.2	True
2	M	32	32	39	38	23.1	21.2	7	9	Paroxetine20mg/Day
3	F	31	32	under	32	22.1	22.1	8	7.2	Paroxetine20mg/Day, Clonazepam1.2mg/Day
4	M	31	32	31	31	22.9	22.2	8	12	Paroxetine20mg/Day
5	M	32	32	32	31	27.8	22.2	12	11.2	Paroxetine20mg/Day, Clonazepam1.2mg/Day
6	M	32	32	38	32	22.2	22.7	6	10.2	Clonazepam1.2mg/Day, Clonazepam1.2mg/Day
7	M	39	32	31	32	22.2	21.2	11	12.2	Fluvoxamine100mg/Day
8	M	32	28	under	37	22.9	22.9	12	18	True
9	M	37	32	32	38	22.7	22.2	11	2.2	Paroxetine20mg/Day
10	M	31	32	32	39	22.2	21.2	11	2.2	Paroxetine20mg/Day
11	M	32	32	31	31	27.1	21.2	18	2.2	Paroxetine20mg/Day
12	M	29	32	32	32	22	22.2	9	0	True
summary		32.4 \pm 5.1	32.8 \pm 7.0	32.1 \pm 5.1	37.9 \pm 6.2	26.7 \pm 1.8	22.7 \pm 1.9	10.2 \pm 2.5	8.7 \pm 6.8	
Dropped out cases										
13	M	37	39	31	38	22.9	22.2	8	11	Paroxetine20mg/Day
14	M	32	39	32	38	22.7	22.2	10	12.2	Fluvoxamine100mg/Day
15	F	32	29	32	38	22.2	22.2	11	0	Paroxetine20mg/Day
17	M	37	32	38	32	22.2	21.2	18	2.2	True
18	M	32	31	38	37	22.2	22.1	11	2	Paroxetine20mg/Day
19	M	32	27	32	32	22.2	21.2	9	10	Paroxetine20mg/Day
summary		32.4 \pm 5.1	32.8 \pm 5.1	32.1 \pm 5.1	32.2 \pm 5.8	22.2 \pm 1.8	22.2 \pm 1.9	10.2 \pm 1.7	8.9 \pm 5.0	

RCT に移行した例では、全例が脱落なく trial period を終了した。CPAP 使用率は、shamCPAP 期間の方が、適正圧 CPAP 期間よりも有意に高かった ($80.8 \pm 6.3\%$ vs $75.0 \pm 6.9\%$ $p < 0.05$)、CPAP 平均使用時間は両治療期間の間に有意差を認めなかった ($5.1 \pm 0.7 \text{hr/day}$ vs $4.6 \pm 0.4 \text{hr/day}$ $p = 0.71$)

ベースライン、shamCPAP 期間、適正圧期間での PD、OSAS の臨床指標について one-way repeated measurement ANOVA ならびに Bonferroni/Dunn 検定により比較した posthoc 検定結果を Table 2 に示す。平均発作頻度は 3 期間で有意な差が認められた ($F(2, 8) = 10.3$, $p < 0.01$)、posthoc 検定の結果、ベースライン期間と shamCPAP 期間では発作頻度に有意な差はなかったが、適正圧期間については、他の両期間に比べて発作頻度が有意に低下した (いずれも $p < 0.01$)。PDSS 総得点は 3 期間で有意差が認められた ($F(2, 10) = 11.8$,

p<0.01) post hoc 検定の結果、ベースライン期間と shamCPAP 期間では PDSS 総得点に有意差はなかったが (p = 1.0) 適正圧期間については、他の両期間に比べて PDSS 総得点が有意に低下していた (いずれも p<0.01))

【平成22年度】

Table 2 Comparison of the frequency of panic attacks, scores of PDSS and blood pressure among the three condition periods(N=12)

	Baseline period	Period with Sham CPAP	Period with Optimal CPAP
Panic attack frequency (events/week)	9.5 ± 3.0	9.1 ± 3.0	6.4 ± 2.6 ^{a1),b,2)}
PDSS total score (points)	16.1 ± 2.8	15.7 ± 2.6	13.2 ± 2.6 ^{a1),b,2)}
Frequency of as needed usage of alprazolam (dose/week)	6.3 ± 2.8	5.7 ± 2.3	3.8 ± 2.4 ^{a1),b,2)}
AHI (events/hour)	40.7 ± 10.9	36.3 ± 10.0 ^{a1)}	2.6 ± 0.6 ^{a1),b,2)}
Systolic Blood Pressure (mmHg)	141.7 ± 18.7	143.1 ± 14.8	135.0 ± 14.0 ^{a1),b,2)}
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	84.9 ± 13.4	85.5 ± 11.5	79.6 ± 10.2 ^{a1),b,2)}

a : vs baseline period b : vs shamCPAP period c : vs baseline period
1) : p<0.01 2) : p<0.05 Values are given as mean ± SD.
AHI: apnea/hypopnea index

AHI は 3 期間で有意差が認められた (F (2, 10) = 64.9, p<0.01) posthoc 検定の結果、shamCPAP 期間ではベースライン期間に比較して AHI が有意に低値を示した (p<0.01) 適正圧 CPAP 期間については、他の両期間に比べて AHI が有意に低値を示した (いずれも p<0.01) 収縮期血圧、拡張期血圧は共に 3 期間で有意な差が認められた(収縮期血圧:F(2,10)=14.3、p<0.01 . 拡張期血圧 : F (2, 10) = 9.6、p<0.05) posthoc 検定の結果、ベースライン期間と shamCPAP 期間では収縮期、拡張期血圧共に有意差はなかったが、適正圧 CPAP 期間については、他の両期間に比べて収縮期、拡張期血圧が有意に低値を示した。(収縮期血圧:いずれも p<0.01、拡張期血圧:いずれも p<0.05))

Frequency of on demand usage of

alprazolam for the suppression of panic attacks through the three condition periods は有意差がみられた (F (2, 10) = 22.6、p<0.01) posthoc 検定の結果、ベースライン期間と shamCPAP 期間では頓用薬使用回数に有意差はなかったが、適正圧期間については他の両期間に比べて頓用薬使用回数が有意に低下した (いずれも p<0.01))

shamCPAP と適正圧 CPAP 使用下における週ごとの作頻度の比較は、1 週目は両治療期間で発作頻度の有意差はなかったが、2 週目以降は適正圧 CPAP 期間では ShamCPAP 期間に比較して発作頻度が有意に低下していた (1 週目 p=0.09, 2 週目 p<0.01, 3 週目 p<0.01, 4 週目 p<0.01) (Figure 1)

【平成22年度】

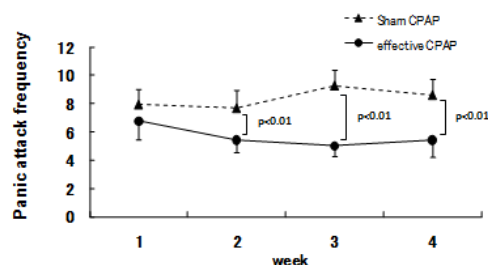


Figure 1 Weekly comparison of frequency of panic attack

All statistical analysis was performed with a repeated-measures analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni/Dunn test as post-hoc analysis. Values are given as mean ± SE.

PDSS 下位項目について one-way repeated measurement ANOVA ならびに posthoc 検定として Bonferroni/Dunn を用いて検討した。その結果、発作頻度 (baseline vs CPAP p<0.01、shamCPAP vs CPAP p<0.05) 苦悶感 (baseline vs CPAP p<0.01、shamCPAP vs CPAP p<0.05) 社会生活の妨げの項目において

(baseline vs CPAP $p < 0.01$, shamCPAP vs CPAP $p < 0.01$) 適正圧期間での得点がベースライン期間ならびに sham 期間に比べて有意な低値を示していた。仕事上の妨げの項目に関しては、適正圧期間での得点はベースライン期間に比べて低値を示したが ($p < 0.05$) sham 期間と適正圧期間との有意差はみられなかった。予期不安、広場恐怖、パニックに関連した感覚への恐怖の項目では各治療期間の間で、統計学的な有意差はみられなかった。(Table 3)

【平成22年度】

Table 3 Comparison of sub item scores of PDSS among three condition periods

	Baseline period	Period with Sham CPAP	Period with Optimal CPAP
Panic frequency	3.8 ± 0.4	3.8 ± 0.5	3.3 ± 0.8 ^{a,1),2)}
Panic distress	2.6 ± 0.5	2.5 ± 0.7	2.0 ± 0.6 ^{a,1),2)}
Anticipatory anxiety	2.4 ± 0.5	2.3 ± 0.7	2.1 ± 0.7
Agoraphobic fear	1.8 ± 0.8	1.8 ± 0.5	1.4 ± 0.8
Interoceptive fear	1.8 ± 0.8	1.7 ± 0.5	1.4 ± 0.5
Work impairment	1.8 ± 0.6	1.8 ± 0.6	1.6 ± 0.5 ^{a,2)}
Social impairment	2.1 ± 0.7	2.2 ± 0.7	1.3 ± 0.6 ^{a,1),2)}

a : vs baseline period b : vs sham CPAP period
1) : $p < 0.01$ 2) : $p < 0.05$
Values are given as mean ± SD.

D. 考察

本研究において、PD に対する CPAP マスクの使用は、窒息感を助長し、コンプライアンスが低くなる可能性が懸念されたが、本研究対象患者では、その継続使用は十分可能であり、12 例が drop out なく trial period を終了した。また、試用期間の脱落例は 7 人 (36.8%) であり、この水準も、一般の OSAS 患者の脱落率とほぼ同水準であった¹⁷⁾。適正圧 CPAP 期間では shamCPAP 期間に比較して、使用率、使用時間共に有意に低値を示したが、その差は小さく、両期間ともに一般的に推奨されて

いる、使用率 70%以上、使用時間 4 時間以上の基準¹⁸⁾を満たしており、使用コンプライアンスは良好と判断された。以上より、OSAS 合併例 PD 症例に対する CPAP 治療は、一般の OSAS 例と同様に、十分 acceptable であると判断された。

Sharafkhaneh ら³⁾による大規模コホート研究では、OSAS 症例での不安障害の有病率、一般人口におけるその約 2 倍であった。この所見は、OSAS と不安障害の病態になんらかの因果関係がある可能性を示唆するものである。しかし、OSAS でのうつ病、ないし不安障害の合併率は高率であるが、CPAP 治療によりこれらの症状が改善するかという点については、現時点では、一定の結論に達していない¹⁹⁾。

前述したように、OSAS 合併 PD 症例に対する CPAP 治療による PD 症状への効果を検討した研究は少ない。しかしながら、Enns ら¹⁰⁾、および Trajanovic¹¹⁾らは CPAP 治療により PD 発作が消失した OSAS 合併 PD 症例を報告している。また、Edlund ら¹²⁾は、16 例の OSAS 合併 PD 症例に対し、CPAP 治療の効果をオープン trial により検討し、2 年間のフォローアップ期間中に多くの症例が CPAP 治療により PD 発作が消失したことを報告している。これらの結果は、OSAS が PD の直接的な原因となっている可能性を疑わせるものである、しかし、この点を明らかにする上では、比較対照を置いて OSAS 合併 PD 症例の CPAP 治療による PD 発作症状抑制効果を prospective に検討する必要がある。

本研究において、適正圧 CPAP 使用中に

は AHI が十分抑制されており、しかも今回の randomized cross-over study における最も特筆すべき結果として、日中の panic attack が減少しており、PDSS 総得点ならびに多くの PD 症状項目得点の改善が得られた。この所見からみて、OSAS 合併 PD 症例に対して CPAP 治療を行うことは、OSAS の抑制のみならず、PD 治療に関しても好ましい結果をもたらすと言えるだろう。また、CPAP 治療により PD 症状抑制のために用いられていた alprazolam の頓用使用回数が減っていた。この所見も、PD 症状の軽減を示すものであるし、benzodiazepine が OSAS 増悪性に働くことを考えると⁵⁾、OSAS 治療の上でも有益と言えるだろう。

本研究の対象患者では、すべての症例が PD に先だって OSAS が発症していたので、OSAS が PD 発症の準備状態を形成していた可能性も考慮すべきである。しかし、本研究結果では CPAP 治療により有意な PD 症状の改善がみられたものの、発作消失に至ったものはなく、CPAP による OSAS 抑制治療の PD 改善効果は限定的有効性の水準にとどまっていたと言える。この点を考えると、OSAS は PD の病態を修飾している可能性が推定されるものの、OSAS が PD 発症の主な原因になっていたとは考えにくい。

本研究では、末梢気道の安定化を目的とした CPAP 治療が、中枢性の病態である PD を改善させた理由は明らかにできない。しかし、12 人の PD 患者に対して、一晚 2 時間おきに睡眠分断を行い、翌日の不安症

状やパニック発作発現率を検討した研究²⁰⁾では、睡眠分断により対象 PD 患者の不安症状が悪化しており、翌日に 40% の症例が panic attack をおこしたとの結果が得られている。また、Yue ら²¹⁾による 30 人の OSAS 患者と 30 人の健常対照について不安症状、抑うつなどの精神症状を SCL-90 を用いて比較した case control study では、これらの重症度は夜間の低酸素や OSAS の重症度 (AHI) よりも、睡眠分断、日中の眠気 (Epworth sleepiness scale: ESS) と関連していた。これらの研究結果を併せると、OSAS では呼吸イベントないし夜間の hypoxia よりも睡眠分断が不安水準ならびにパニック発作を悪化させる可能性が高いものと考えられる。したがって、本研究では、CPAP 治療により、OSAS 合併 PD 症例での OSAS 抑制による夜間睡眠分断が改善されたことにより PD 症状が改善した可能性が推察された。

OSAS の病態においては、低酸素 (hypoxia)、胸腔内圧陰圧の亢進、睡眠の分断化などにより交感神経活動が亢進し、その結果血圧の上昇をはじめとする循環器合併症をきたすことが定説視されている²²⁾。CPAP 治療はこれらの諸要因を抑制することにより、循環器合併症のリスクを低減することがわかっている²³⁾。本研究結果でも CPAP 治療により血圧の低下がみられたが、適正圧 CPAP 使用中の収縮期/拡張期血圧の下降の程度は、他の研究における OSAS に対する CPAP 治療に伴う血圧低下の水準とほぼ同程度であった²⁴⁾。この所見は CPAP 治療が交感神経活動抑制により血圧

の低下をもたらすという仮説を支持するものである。PD では中枢性の交感神経活動の亢進が存在することが知られているので²⁵⁾、CPAP 治療による交感神経活動抑制が PD 症状改善にも貢献している可能性が想定される。また、PD における交感神経活動の上昇は、高血圧²⁶⁾や循環器合併症を合併し、それにより生命予後が悪化することが指摘されている⁶⁾ので、CPAP 治療により交感神経活動を抑制することは PD の循環器合併症の抑制という視点でも有益と言えるだろう。本研究での OSAS 合併 PD 症例に対する CPAP 治療の PD 抑制効果は、25 例の治療抵抗性 PD に対する β -blocker による増強療法が有効であったとする報告²⁷⁾と同一方向である。

本研究において、PDSS 下位項目のなかで予期不安、広場恐怖は CPAP 治療による改善がみられなかった。広場恐怖は PD の重症化により形成されることが多く²⁸⁾、その改善を目指すには、認知行動療法 (cognitive-behavioral therapy: CBT) が必要なケースが多い²⁹⁾。本研究結果は、OSAS 合併 PD 症例では、CPAP 治療により交感神経活動を抑制する事によりパニック発作の抑制はある程度可能なものの、認知や状況記憶に関連する前頭前野や海馬の代謝³⁰⁾³¹⁾が CPAP 治療によって変化する可能性が低いことを示しているのかもしれない。しかし、広場恐怖が PD の重症化により形成されるとすれば、前述したように CPAP を長期連用すれば、これらの症状も改善する可能性は否定できない。

Limitations

本研究にはいくつかの limitations があった。一つは治療期間が 4 週間と比較的短期間であったことである。Matthew らの open study では 2 年間の研究期間で PD 症状が消失しているのので、治療期間が長ければ、発作減少はより顕著になったかもしれない。また、上述したように、一般に広場恐怖の症状改善には時間がかかる³²⁾ので、治療期間を延長すれば改善がみられたかもしれない。Second limitation としては、本研究ではプラセボとして 4cmH₂O の CPAP を用いている、しかし 2cmH₂O の CPAP でも cognitive function の改善効果があることの報告もあり³³⁾、本研究でも shamCPAP 期間ではベースライン期間に比較して、微差ではあるが有意に AHI が減少していた。そのため本研究で用いた 4cmH₂O の CPAP が十分なプラセボと言い切れないかもしれない。Third limitation としては、本研究では研究期間中の薬剤の変更はしていないものの、CPAP と薬剤の相乗効果があった可能性は否定できないだろう。

E. 結論

本研究より OSAS 合併 PD 症例に対する CPAP 治療は、OSAS 症状のみならず PD 症状も改善させることが明らかとなった。今後、中枢性交感神経活動を指標としたその作用機序解明についての研究と共に治療追跡期間を延長した臨床効果についての研究の集積が期待される。

平成 23 年度：

A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive Sleep Apnea Syndrome; OSAS) の罹患率は、一般成人男性の4%、女性の2%と罹患率が高い¹⁾。高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、心不全などの発現リスク上昇に関与していることが明らかにされており、その早期診断と治療の重要性が証明されている²⁾。OSASの診断検査としては、検査室で技師の監視下で行う終夜睡眠ポリグラフィー (polysomnography; PSG) 検査の実施が Gold standardとされている。しかし、PSG検査はコストがかかると共に労力を要するため、OSASが疑われる症例すべてに対して施行することは困難である。このため、OSAS早期診断には、在宅でも測定可能な簡易型無呼吸計測装置 (portable monitoring device; PM) が広く用いられている。PMのOSASスクリーニングの妥当性については、多数の論議がされている^{3) 4)}。PMは、かつてはアメリカ睡眠学会 (AASM) のレベル分けにおいて、レベル3~4に位置し³⁾、睡眠の段階が判定できないために総睡眠時間は測定されず、正確なAHIが記録できないことや、呼吸異常についての偽陰性が生じる可能性があるため、診断や重症度判定に用いるべきではないとされてきた。このため、Center of Medicare and Medicaid Services (CMS) においては、PMを用いたOSASの診断、重症度判定によるCPAP処方への保険適応は認められていなかった⁵⁾。しかし、2007年の改定により、PMを用いたOSAS診断もCPAP処方適応の判断基準として認められるようになったこと

から⁶⁾、近年臨床場面でのその重要性に関する認識が高まっている。

マット式のセンサは、一般的なPMと異なり、検査時の被験者のエアフローセンサ、胸・腹バンド、いびきセンサなどの電極装着による違和感が無い。従って、本検査法は、シートの上に寝るだけで無拘束・無侵襲に被験者のOSASスクリーニング検査が可能になる点が長所である。これは、1990年代に用いられた、マットレス下の2枚の金属プレートの静電容量変化から身体の微小な動きをとらえ、非侵襲にballistocardiogram、心拍数、呼吸をモニタリングできるマット式のセンサ、Static charge sensitive bed (SCSB)⁷⁾ によるOSAS診断手法を進化させたものと言える⁸⁾。SD-101の精度が充分であれば、PSGや従来の簡易測定機でのセンサを装着して行う検査に耐えられない、老人 (特に認知症を有する症例)、精神疾患患者などの検査に有用と思われる。

本研究では、無拘束・無侵襲のマット型簡易検査装置であるSD-101について、OSASの疑いで外来受診した患者を対象として、その診断確度を向上させる目的で経皮O₂ (SpO₂) モニター記録を並行して、夜間Polysomnography (PSG) と同時計測した。これにより、OSASスクリーニングにおけるSD101の妥当性について検討した。

B. 研究方法

研究は、財団法人神経研究所と藤田保健衛生大学倫理審査委員会承認を得た後に行った。対象は常習性いびきや家族による

無呼吸の指摘などから OSAS の存在が疑われ、2008 年 9 月から 2009 年 9 月までに、財団法人神経研究所附属代々木睡眠クリニックと藤田保健衛生大学呼吸器内科を受診し、技師による監視下での SD-101 と PSG の同時測定を承諾した患者連続例 60 名である（男性 53 名、女性 7 名、平均年齢 50.0 ± 13.5 歳、BMI $25.5 \pm 3.3 \text{kg/m}^2$ ）。これらに対しては、研究の同意説明文書を用いて説明し、文書による同意を得た。なお、心臓ペースメーカーなどの電氣的インプラントが埋め込まれている患者は医療機器同士の電氣的な干渉のリスクが想定されるため、また、体重 15Kg 未満または 200Kg 以上の患者は装置の測定可能範囲から外れるため、今回の対象から除外した。

初診時で研究の同意を得た後に、身長、体重を記録し、日中の眠気の指標となる Epworth sleepiness scale (ESS) を評価した。検査当日には、院内にて検査技師が被験者に PSG に必要なセンサを装着し、これと共に就寝するベッド上に SD-101 を敷設し、PSG と SD-101 の同時測定を実施した。

PSG 機器は Alice3、もしくは Alice5（いずれも Respironics 社、USA）を使用した。脳波（C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1）、眼球運動、頤筋筋電図、鼻換気気流、ピエゾセンサによる胸腹壁呼吸運動、マイクロフォンによるいびき音、経皮酸素飽和度（ SpO_2 ）、水銀スイッチによる体位情報、心電図記録を行った。睡眠段階は、1 エポック 30 秒毎に Rechtschaffen & Kales のクライテリアに従って判定した⁹⁾。Arousal は、ASDA arousal criteria に従って判定し

た¹⁰⁾。AASM Chicago-criteria に基づいて、無呼吸・低呼吸の判定は、50%以上の呼吸振幅低下もしくは呼吸振幅低下に 3%以上の desaturation もしくは Arousal を伴うものとした¹¹⁾。SD-101 の呼吸イベント（respiratory event）は、通常呼吸に対して 50%以上の呼吸低下があり、かつ 10 秒以上持続し、その後、過換気に伴う努力波形が認められた場合、もしくは呼吸振幅低下の後に 3%以上の desaturation を伴う場合とし¹¹⁾、無呼吸・低呼吸の区別を置かなかった。

PSG と SD-101 の解析は、評価者がお互いの解析結果を知ることによって判定結果にバイアスが生じる可能性をなくすため、異なる検査技師が患者情報をブラインド化してそれぞれ独自に解析をおこなった。PSG での無呼吸・低呼吸指数（Apnea Hypopnea Index : AHI）は、無呼吸・低呼吸の総和を PSG によって得られた総睡眠時間（TST）で除して算出したが、SD-101 のデータは TST 不明のため、呼吸イベントを time in bed (TIB) で除して算出された respiratory disorder index (RDI) で表記した¹²⁾。これにより得られた結果から両検査でのこれらの指標の比較検討を行った。

SD-101 の妥当性評価にあたって、まず、SD-101 で得られた RDI と PSG で得られた AHI の相関を級内相関係数（ICC 2.1）を用いて算出した。次に、Bland-Altman plot を用い、2 つの検査による解析結果のばらつきを評価した¹³⁾。また、今回の検討では OSAS の重症度分類に基づき¹¹⁾、軽症例のカットオフポイントの $\text{AHI} > 5$ 、中等症のカ

ットオフポイントの AHI>15、重症のカットオフポイントの AHI>30 の 3 基準について、receiver operating characteristic curve (ROC)を作成し、それぞれの AHI カットオフポイントにおける area under the curve(AUC)を求めた。各 AHI カットオフ値における至適 RDI は、感度、特異度、positive likelihood ratio (LR+)、negative likelihood ratio (LR-)によって決定した(14)。また、陽性的中率、陰性的中率も算出した。解析ソフトは SPSS11.5 software (SPSS Japan, Inc. Tokyo, Japan)を用い、 $p<0.05$ をもって、統計学的に有意と判断した。

C. 研究結果

研究で同意が得られた 60 名に PSG と SD-101 の同時測定を行ったが、検査時に SpO2 と SD-101 の接続ケーブル断線のために SpO2 データが SD-101 に取り込めなかった症例(6名)、SD-101 の電池切れのために検査の途中で測定が終了した症例(1名)を除外し、のこりの 53 名について解析を行った。

解析対象となった 53 例(男性 46 名、女性 7 名、平均年齢 50.1 ± 13.8 、平均 BMI 25.3 ± 3.4)の PSG における平均 AHI は、 24.5 ± 21.2 回/h であった。SD-101 の RDI 算出に用いた TIB は 510.6 ± 29.5 分、PSG の AHI 算出に用いた TST は 412.8 ± 76.9 分、睡眠効率率は $81.7\pm 14.2\%$ であった (Table1)。TIB と TST の間には、有意差がみられた ($P<0.001$)。なお、AHI と SD-101 の RDI (22.6 ± 17.7 回/h)には有

意差はみられなかった ($p=0.91$)。

【平成23年度】

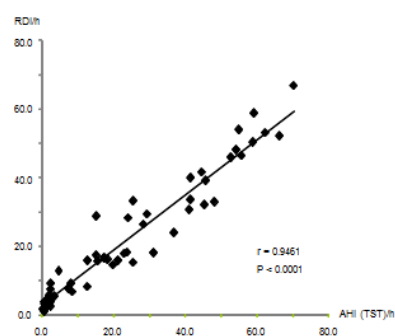
Table1. Demographics and polysomnographic parameters of the participants. (n = 53)

Male : Female	46 : 7
Age (years)	50.1 ± 13.8
Body mass index (Kg/m ²)	25.3 ± 3.4
Epworth sleepiness scale (ESS)	9.9 ± 9.4
AHI (episode/h)	24.5 ± 21.2
%Desaturation index (episode/h)	13.8 ± 14.5
Arousal index (episode/h)	24.7 ± 16.8
Time in bed (min)	501.6 ± 29.5
Total sleep time (min)	412.8 ± 76.9
Sleep efficiency (%)	81.7 ± 14.2

Values are expressed as mean \pm SD.
AHI = apnea hypopnea index.

PSG での AHI と SD-101 による RDI の級内相関係数 (intraclass correlation coefficient; ICC) を調べたところ、両指標間に高い相関が得られた ($r=0.946$, $p<0.0001$) (Figure 1)。

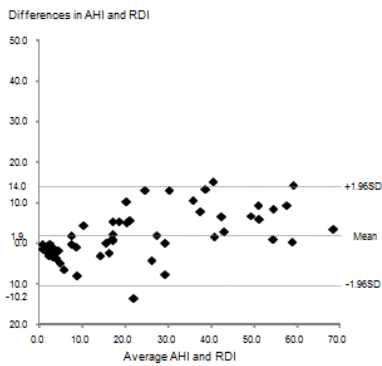
【平成23年度】 Fig. 1.



PSG による AHI と SD-101 による RDI の結果の Bland-Altman 分析結果を Figure 2 に示す。AHI と RDI の差の平均は 1.9 回/h、95%信頼区間は、0.2 から 3.6 回/h であった。なお、AHI が高くなると SD-101 での RDI が過小評価される傾向が見られた。

【平成23年度】

Fig. 2.



PSG での AHI を基準として行った SD-101 の妥当性に関する検討では、AHI のカットオフ値 5 回/h では、感度 89.5%、特異度 93.3%、カットオフレベル 15 回/h では、感度 96.9%、特異度 90.5%、カットオフレベル 30 回/h では、感度 88.9%、特異度 97.1%であった。(Table 2)

【平成23年度】

Table 2

Sensitivity, Specificity, positive predictive value, negative predictive value, rate of false negative and false positive of SD-101 for different cut-offs apnea-hypopnea index levels on Polysomnography.

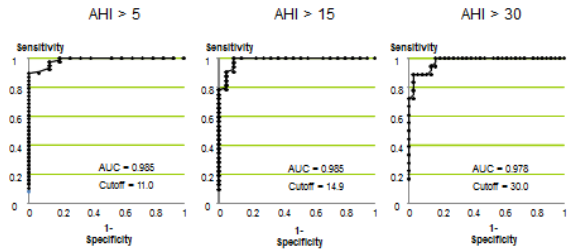
	sensitivity	specificity	PPV	NPV	FN	FP	LR(+)	LR(-)
	%	%	%	%	%	%		
AHI \geq 5	89.5	93.3	88.4	100	0.0	55.5	13.4	0.11
AHI \geq 15	96.9	90.5	97.0	95.0	3.0	3.0	10.2	0.03
AHI \geq 30	88.9	97.1	94.1	94.4	11.1	2.9	50.7	0.11

AHI = apnea hypopnea index; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; FN = false negative; FP = false positive; LR(+) = positive likelihood ratio; LR(-) = negative likelihood ratio

Receiver Operating Characteristic 曲線の Area Under the Curve は、いずれの AHI カットオフ値 (5、15、30) においても 0.97 以上であり、それぞれの AHI における SD-101 のカットオフ値は 11.0 回/h、14.85 回/h、30.0 回/h であった (Figure 3)。

【平成23年度】

Fig. 3.



D. 考察

PM の精度評価には、在宅でのスクリーニング能力を検討する目的で、PSG と別日に PM 検査を実施し、評価を行っている論文も散見する¹⁴⁾¹⁵⁾。これは、OSAS 患者の AHI は、検査日間の変動はあっても重症度分類には影響を及ぼさないという報告に基づいている¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし、PM 計測と PSG を別日に実施することで、PSG の first night effect (睡眠時間や睡眠構築の違いなど)による、両検査で得られる結果に差が生じる可能性が推察される¹⁾。そこで本研究では、SD-101 の妥当性を厳密に評価するために PSG と SD-101 の同時測定を行った。

本研究の結果では、AHI のカットオフ値 15 における RDI の値は、14.85 回/h と良好な結果が得られた。また、AHI15 における感度・特異度も 90%以上であった。OSAS に対する積極的な治療導入の目安は AHI15 とされており¹⁷⁾、多くの疫学調査でもこの値が病的な OSAS の判定基準とされている¹⁾。したがって AHI15 回/h をカットオフ値とした場合の検出力が優れていることが、検査がスクリーニングに適しているか否かの判断基準になるものと考えられる。

本研究結果では、PSG のカットオフ値 15 では、感度・特異度とも 95%以上と良好な結果が得られた。近年の報告では、Type3 簡易装置の診断精度は向上しており、感度、特異度は、90%以上との報告がある¹⁸⁾¹⁹⁾。SD-101 は、チャンネル数が少ない Type4 の簡易診断装置であるにもかかわらず、SD-101 の診断精度は上述の type3 の簡易機器と同水準であることは、特筆に値すると言えよう。一般的な Type3 の簡易検査装置は、エアフローやいびきセンサ、呼吸努力センサなど複数のセンサを装着する必要があり、装着の煩雑さや、検査中のセンサ違和感などの欠点も報告されている²⁰⁾。このため、パルスオキシメータのみによる OSAS スクリーニングも普及してきているが²¹⁾、パルスオキシメータは軽症例や呼吸イベントに伴う SpO₂ 変化が少ない被験者においては過少評価する傾向があることや²²⁾、機器のレスポンス時間や平均時間のちがいから精度にばらつきがあること^{23) 24)}などから、診断能力は Type3 の PM よりも低いと判断されている²⁵⁾。この点を考えると、侵襲性の低い SD-101 が Type3 PM と同等の OSAS 診断力を有することは、意義深いといえよう。

SD-101 による RDI を PSG の AHI と Bland-Altman 解析を行ったところ、AHI30 以上の OSAS 重症例では、PSG で得られる AHI よりも SD-101 の RDI の方が低値を示す傾向がみられた。同様に、PSG の各カットオフ値で SD-101 の精度を検討した結果において、カットオフ値 AHI30 回/h では特異度は 97%と高かったものの感度

が低く、疑陰性が多くなっていた。この結果は過去に報告されている type3 の PM のデータと同様の結果である²⁶⁻²⁸⁾。過去の報告にもあるように²⁹⁾、この差異が生じたのは、SD-101 を含め PM では脳波の測定が行えないために、RDI 算出を TIB を分母として行うのに対し、PSG の AHI 算出は、TST を分母として行うという違いにより生じるものと考えられる。すなわち、本研究の結果でも示されたように、TIB は TST に比べて有意に長いので、SD-101 の RDI の方が AHI よりも低値になりがちであると考えられる。

簡易装置は自宅での non-attended 検査で用いられることが多いため、センサ装着ミスや、夜間検査中にエアフローセンサや SpO₂ 電極外れに起因するデータ欠損も 3% ~ 18%存在すると報告されている²⁵⁾。今回の研究ではデータ欠損は 16.7%と過去の報告と同等であった。データ欠損の理由の大半は SpO₂ 本体と SD-101 の接続ケーブル断線によるもので、センサ装着ミスや夜間検査中の電極外れに起因する理由ではなかった。SD-101 は身体下のマットにより呼吸を検知するため、PM 検査で一般的に起こりうるエアフローセンサ外れなどによって起こる検査の失敗は軽減されると思われる。

E. 結論

2005 年まで、AASM は OSAS の診断には監視下で PSG 検査を行うことを推奨していたが³⁰⁾、最近では、監視下における簡易検査も受け入れられるようになってきた。

今回の検討では、マット式の PM である SD-101 のスクリーニングにおける有用性を検討するため、PSG と SD-101 の同時測定を行った。病的な OSAS の基準とされている AHI15 における感度・特異度は高く、ROC によるカットオフ値も良好な結果が得られた。OSAS が強く疑われるが、PSG や簡易装置などのセンサ装着による拘束に違和感があり、検査実施が困難な精神疾患症例や、センサの装着や機器の操作が煩雑で検査困難な高齢者など、特定の症例に対する有用性はかなり高いと思われる。しかし、それぞれの AHI を算出するための測定時間が異なっているために、OSAS 重症例においては誤差が生じたと思われる。過去に、アクチが内蔵された PM を用い、アクチから得られた睡眠時間を用いて PM の AHI を算出し、PSG で得られた結果との一致率を検討した報告がある²⁸⁾²⁹⁾。SD-101 とアクチの同時測定を用い、睡眠時間の補正を行って重症例における AHI の誤差を改善することが望まれるので、更なる評価を行っていきたい。

平成 24 年度：

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付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. 考察

対象患者の背景・臨床指標を示す (table1)。

【平成24年度】

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	25.87±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(%). 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.

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 (table 2)。

【平成24年度】

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 < .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 (table 3)。

【平成24年度】

表3. Univariate and multivariate logistic regression analyses for variables associated with increase in AHI⁽¹⁾

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	3.09-61.04	.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.

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 (table 4)。

【平成24年度】

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.

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 (table 5)。

【平成24年度】

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】

平成22年度：

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, et al. : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 328 : 1230-1235, 1993.
- 2) Katerndahl DA, Realini JP. : Lifetime prevalence of panic states. Am J Psychiatry. 150(2):246-249, 1993.
- 3) Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, et al. Association of Psychiatric Disorder and Sleep Apnea in a Large Cohort. Sleep 2005; 28:

1405-1411.

- 4) Stein MB, Millar TW, Larsen DK, et al. : Irregular breathing during sleep in patient with panic disorder. *Am J Psychiatry.* 152(8):1168-1173, 1995.
- 5) Hanly P, Powles P : Hypnotics should never be used in patient with sleep apnea. *J Psychosom Res,* 37(1):59-65, 1993.
- 6) Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, et al. Panic Attacks and Risk of Incident Cardiovascular Events Among Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1153-1160.
- 7) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
- 8) American Thoracic Society. Indications and Standards for Use of Nasal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Sleep Apnea Syndromes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1738-1745.
- 9) Schwartz DJ, et al. Symptoms of depression in individuals with obstructive sleep apnea may be amenable to treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 2005; 128: 1304-1309.
- 10) Enns MW, Stein M, Kryger M. Successful Treatment of Comorbid Panic Disorder and Sleep Apnea With Continuous Positive Airway Pressure. *Psychosomatics* 1995; 36: 585-589.
- 11) Trajanovic NN, Rasool MS, Voloh I, et al. Sleep-Disordered Breathing, Cardiac Arrhythmia, and Panic Disorder. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2005; 1: 288-289.
- 12) Edlund MJ, McNamara ME, Millman RP : Sleep Apnea and Panic Attacks. *Comprehensive Psychiatry,* 32(2):130-132, 1991.
- 13) American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 th ed Text Revision, American Psychiatric Association, Washington DC,2000.
- 14) American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adult: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
- 15) American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1738-1745, 1994.

- 16) Shear MK, Brown TA, Barlow DH, et al. : Multicenter collaborative panic disorder severity scale. *Am J Psychiatry*. 154(11):1571-1575, 1997.
- 17) Gay P, Weaver T, Loube D, et al. Evaluation of Positive Airway Pressure Treatment for Sleep Related Breathing Disorders in Adults. *Sleep* 2006; 29: 381-401.
- 18) Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 887-895.
- 19) Saunamaki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 277-288.
- 20) Peter P, Thomas W, Robert M. Effect of One Night's Sleep Deprivation on Mood and Behavior in Panic Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 895-899.
- 21) Yue W, Hao W, Liu P, et al. A Case-Control Study on Psychological Symptoms in Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 318-323.
- 22) Abu S. M. Shamsuzzamam, Bernard J. Gersh, Virend K. Somers. Obstructive Sleep Apnea: Implications for Cardiac and Vascular Disease. *JAMA* 2003; 290: 1906-1914.
- 23) Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiovascular Risk Profile in Patient With Sever Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome. *CHEST* 2008; 134: 686-692.
- 24) Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, et al. Effect of Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-423.
- 25) Grassi G, Kiowski W. Is the autonomic dysfunction the missing link between panic disorder, hypertension and cardiovascular disease ? *Journal of hypertension* 2002; 20: 2347-2349.
- 26) Davies SJ, Ghahramani P, Jackson PR, et al. Association of Panic Disorder and Panic Attacks with Hypertension. *Am J Psychiatry* 1999; 107: 310-316.
- 27) Hirschmann S, Dannon PN, Iancu I, et al. Pindolol Augmentation in Patient With Treatment-Resistant Panic Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000; 20: 556-559.
- 28) Noyes R Jr, Crowe RR, Harris EL, et al. Relationship Between Panic Disorder and Agoraphobia. *Arch gen Psychiatry* 1986; 43: 227-232.
- 29) Barlow DH, Gorman JM, Shear MK,

- et al. Cognitive-Behavioral Therapy, Imipramine, or Their Combination for Panic Disorder: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2000; 283: 2529-2536.
- 30) Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, et al. Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 493-505.
- 31) Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, et al. Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage* 2006; 15: 218-226.
- 32) van Balkom AJ, Bakker A, Spinhoven P, et al. A Meta-Analysis of the Panic Disorder with or without Agoraphobia: A Comparison of Psychopharmacological, Cognitive-Behavioral, and Combination Treatment. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 510-516.
- 33) Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Berry CC, et al. Neuropsychological effects of one-week continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea: a placebo-controlled study. *Psychosomatic Medicine* 2001; 63: 579-584.
- S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328(17)1230-1235,1993
- 2) Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 118(10)1080-1111,2008
- 3) Ferber RA, Millman RP, Coppola MP, et al. ASDA standards of practice: portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 17 378-392,1994
- 4) Liesching TN, Carlisle C, Marte A, Bonitati A, Millman RP. Evaluation of the accuracy of SNAP technology sleep sonography in detecting obstructive sleep apnea in adults compared standard polysomnography. *Chest* 125(3)886-891, 2004

平成 23 年度 :

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, Weber

- 5) Decision Memo for Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA) (CAG-00093R), 2005
- 6) Center for Medicare & Medicaid Service. Proposed Decision memo for Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA), 2007
- 7) Alihanka J, Vaahtoranta K, Saarikivi I. A new method for long-term monitoring of the ballistocardiogram, heart rate, and respiration. *Am J Physiol* 240(5)384-392,1981
- 8) Polo O, Brissaud L, Sales B, Besset A, Billiard M. The validity of the static charge sensitive bed in detecting obstructive sleep apnoeas. *Eur Resp J* 1 330-336,1988
- 9) Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service, Brain Research Institute, 1968
- 10) EEG arousal: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 15 173-184, 1992
- 11) American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22 667-689,1999
- 12) Nishida Y, Takeda M, Mori T, Mizoguchi H, Sato T. Unrestrained and Non-invasive Monitoring of Human's Respiration and Posture in Sleep Using Pressure Sensors. *Journal of RSJ* 16(5) 705-711,1998
- 13) Levendowski D, Steward D, Woodson BT, Olmstead R, Popovic D, Westbrook P. The impact of sleep apnea variability measured in-lab versus in-home on sample size calculations. *In Arch Med* 2 2(1) 2,2009
- 14) Ayappa I, Norman RG, Seelall V, Rapoport DM. Validation of a self-applied unattended monitor for sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med* 4(1) 26-37,2005
- 15) Dingli K, Coleman EL, Vennelle M, Finch SP, Wraith PK, Mackay TW, Douglas NJ. Evaluation of a portable device for diagnosing the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 21 253-259,2003
- 16) Meyer TJ, Eveloff SE, Kline LR, Millman RP. One negative polysomnogram does not exclude obstructive sleep apnea. *Chest* 103(3) 756-760,1993
- 17) Raj R, Hiirikoshkowitz M. Effect of the new Medicare guideline on patient qualification for positive

- airway pressure therapy. *Sleep Med* 4 29-33,2003
- 18) Reichert JA, Bloch DA, Cundiff E, Votteri BA. Comparison of the NovaSom QSG, a new sleep apnea home-diagnostic system, and polysomnography. *Sleep Med* 4(3) 213-218,2003
 - 19) Candela A, Hernandez L, Asensio S, et al . Validation of a respiratory polygraphy system in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol.* 41(2) 71-77,2005
 - 20) Yin M, Miyazaki S, Itasaka Y, et al. A preliminary study on application of portable monitoring for diagnosis of obstructive sleep apnea. *Auris Nasus Larynx* 32 151-156,2005
 - 21) Golp R, Jimenez A, Carpizo R, Cifrian JM. Utility of home oximetry as a screening test for patients with moderate to severe symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep* 22 932-937,1999
 - 22) Nigro CA, Aimaretti S, Gonzalez S, Rhodius E. Validation of the WristOx 3100 oximeter for the diagnosis of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep Breath* 12(2) 127-136,2009
 - 23) Farre R, Monserrat JM, Ballester E, Hernandez L, Rotger M, Navajas D. Importance of the pulse oximeter averaging time when measuring oxygen desaturation in sleep apnea. *Sleep*, 21(4)386-390,1998
 - 24) Zafar S, Ayappa I, Norman RG, et al. Choice of oximeter affects apnea-hypopnea index. *Chest* 127(1) 80-88,2005
 - 25) Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 124(4) 1543-1579,2003
 - 26) Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest* 135(2) 330-336,2009
 - 27) Santos-Silva R, Sartori DE, Truksinas V, et al. Validation of a portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 32(5)629-636,2009
 - 28) Bar A, Pillar G, Dvir I, et al. Evaluation of a portable device based on peripheral arterial tone for unattended home sleep studies. *Chest* 123(3)695-703,2003
 - 29) Overland B, Bruskeland G, Akre H, Skatvedt O. Evaluation of a portable recording device (Reggie) with actimeter and nasopharyngeal/esophagus catheter

incorporated. Respiration 72(6)
600-605, 2005

- 30) Littner MR. Portable monitoring in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. Semin Respir Crit Care Med 26(1):56-67,2005

平成 24 年度 :

- 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. 2005 Mar 19;25:365(9464):1046-53
- 2) Sutherland K, Lee RW, Cistulli PA. Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnoea: impact of ethnicity. Respiriology. 2012 Feb;17(2):213-22.
- 3) Sforza E, Addati G, Cirignotta F, Lugaresi E. Natural evolution of sleep apnoea syndrome: a five year longitudinal study. Eur Respir J. 1994 Oct;7(10):1765-70.
- 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. 1997 Oct;52(10):872-8.

- 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. 1999 Jun;159(6):2024-7.

- 6) Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, Chrousos GP. IL-6 and its circadian secretion in humans. Neuroimmunomodulation. 2005;12(3):131-40. Review.

F. 健康危険情報

平成 22 年度 :

特になし

平成 23 年度 :

OSAS は心血管障害のリスクとなる疾患として重要視されているが、SD1 - 101 は SpO2 記録を併用することで、OSAS スクリーニングにおける高い感受性と特異度を保ちうる事が分かり、不快感の少ない検査手法となる可能性がある。

平成 24 年度 :

特になし

G. 研究発表

平成 22 年度 :

1. 論文発表

- 1) Sasai T, Inoue Y, Komada Y, Nomura T, Matsuura M, Matsushima E : Effects of insomnia and sleep medication on health-related quality of life. Sleep Med. 11(5):452-7.

2010.05.

- 2) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Hirata K, Kobayashi M, Nakamura M, Inoue Y : Olfactory dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 11(5):458-61. 2010.05.
- 3) Tsuiki S, Kobayashi M, Namba K, Oka Y, Komada Y, Kagimura T, Inoue Y : Optimal positive airway pressure predicts oral appliance response to sleep apnoea. *Eur Respir J.* 35(5):1098-105. 2010.05.
- 4) Asaoka S, Komada Y, Fukuda K, Sugiura T, Inoue Y , Yamazaki K : Exploring the daily activities associated with delayed bedtime of Japanese university students. *Tohoku J Exp Med.* 221(3):245-9. 2010.05.
- 5) Abe T, Komada Y, Nishida Y, Hayashida K, Inoue Y : Short sleep duration and long spells of driving are associated with the occurrence of Japanese drivers' rear-end collisions and single-car accidents. *J Sleep Res.* 19(2):310-6. 2010.06.
- 6) Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T : Long-term open-label study of pramipexole in patients with primary restless legs syndrome. *J Neurological Sci.* 294(1-2):62-6. 2010.07.

- 7) Asaoka S, Kazuyoshi N, Tsuiki S, Komada Y, Inoue Y : Excessive daytime sleepiness among Japanese public transportation drivers engaged in shiftwork. *J Occup Environ Med.* 52(8):813-8. 2010.08.

平成 23 年度:

- 1) Komada Y, Abe T, Okajima I, Asaoka S, Matsuura N, Usui A, Shirakawa S, Inoue Y : Short sleep duration and irregular bedtime are associated with increased behavioral problems among Japanese preschool-age children. *Tohoku J Exp Med;* 224(2):127-36, 2011.
- 2) Yoritaka A, Shimo Y, Inoue Y, Yoshino H, Hattori N : Nonmotor Symptoms in Patients with PARK2 Mutations. *Parkinsons Dis;* 2011:473640, 2011.
- 3) Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T : Efficacy, safety and dose-response of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome: randomized trial. *Neuropsychobiology;* 63(1):35-42, 2011.
- 4) Okajima I, Komada Y, Inoue Y : A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia *Sleep and Biological Rhythms;* 9(1):24-34,

- 2011.
- 5) Uchiyama M, Inoue Y, Uchimura N, Kawamori R, Kurabayashi M, Kario K, Watada H : Clinical significance and management of insomnia. . Sleep and Biological Rhythms; 9(2):63-72, 2011.
 - 6) Abe T, Komada Y, Asaoka S, Ozaki A, Inoue Y : Questionnaire-based evidence of association between sleepiness while driving and motor vehicle crashes that are subjectively not caused by falling asleep. Sleep and Biological Rhythms.; 9(3):134-43, 2011.
 - 7) Nomura T, Inoue Y, Hogl B, Uemura Y, Yasui K, Sasai T, Namba K, Nakashima K : Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. Psychiatry Clin Neurosci; 65(3):264-71, 2011.
 - 8) Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Uemura Y, Nakashima K : Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. Sleep Med; 12(7):711-3, 2011.
 - 9) Abe T, Inoue Y, Komada Y, Nakamura M, Asaoka S, Kanno M, Shibui K, Hayashida K, Usui A, Takahashi K. : Relation between morningness-eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. Sleep Med; 12(7):680-4, 2011.
 - 10) Komada Y, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Okajima I, Sasai T, Inoue Y : Correlations among insomnia symptoms, sleep medication use and depressive symptoms. Psychiatry Clin Neurosci; 65(1):20-9, 2011.
 - 11) Almeida FR, Tsuiki S, Hattori Y, Takei Y, Inoue Y, Lowe AA : Dose-dependent effects of mandibular protrusion on genioglossus activity in sleep apnoea. Eur Respir J; 37(1):209-12, 2011.
 - 12) Sasai T, Inoue Y, Matsuo A, Matsuura M, Matsushima E : Changes in respiratory disorder parameters during the night in patients with obstructive sleep apnoea. Respirology; 16(1):116-23, 2011.
 - 13) Nakamura M, Kanbayashi T, Sugiura T, Inoue Y : Relationship between clinical characteristics of narcolepsy and CSF orexin-A levels. J Sleep Res; 20(1 Pt 1):45-9, 2011.
 - 14) Hanyu H, Inoue Y, Sakurai H, Kanetaka H, Nakamura M, Miyamoto T, Sasai T, Iwamoto T : Regional cerebral blood flow changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. Eur J Neurol;

- 18(5):784-8, 2011.
- 15) Sasai T, Inoue Y, Matsuura M :
Clinical significance of periodic leg
movements during sleep in rapid eye
movement sleep behavior disorder. *J
Neurol*; 258(11):1971-8, 2011.
- 16) Kagimura T, Nomura T, Kusumi M,
Nakashima K, Inoue Y. Prospective
survey on the natural course of
restless legs syndrome over two years
in a closed cohort. *Sleep Med*;
12(9):821-6, 2011.
- 17) Uchimura N, Kuwahara H, Kumagai
Y, Mishima K, Inoue Y, Rayner CR,
Toovey S, Davies BE, Hosaka Y, Abe
M, Prinssen EP : Absence of adverse
effects of oseltamivir on sleep: a
double-blind, randomized study in
healthy volunteers in Japan. *Basic
Clin Pharmacol Toxicol*;
109(4):309-14, 2011.
- 18) Matsuo A, Inoue Y, Namba K, Chiba
H : Changes in cerebral hemoglobin
indices in obstructive sleep apnea
syndrome with nasal continuous
positive airway pressure treatment.
Sleep Breath; 15(3):487-92, 2011.
- 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.

平成 24 年度

- 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

- 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) 浅岡章一, 阿部高志, 福田一彦, 井上雄二 : エラーモニタリング機能に与える覚醒時間延長の影響-行動指標およびP3との脆弱性の比較- 第28回日本生理心理学会大会, 茨城 2010.05.15.
- 2) 高江洲義和, 井上雄一, 駒田陽子, 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106回日本精神神経学会学術総会, 広島 2010.05.20.
- 3) 井上雄一, 駒田陽子 : 睡眠関連食行動障害の臨床的意義と対応 第106回日本精神神経学会学術総会, 広島 2010.05.20.
- 4) 井上雄一 : 睡眠薬の開発と臨床試験のあり方について現状の臨床試験の問題点と改善策 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01.
- 5) 井上雄一 : レム睡眠行動障害と周期性四肢運動 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01.
- 6) 井上雄一 : レストレスレッグス症候群の病態と治療ードーパミン仮説を中心にー 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01.
- 7) 小池茂文, 田中春仁, 山本勝徳, 井上雄二, 河合真 : 日本人透析患者のRLSにおけるドーパミンアゴニストの薬物血中動態 日本睡眠学会第35回定期学術集

- 会,名古屋 2010.07.01.
- 8) 岡島義,林田健一,中村真樹,渡邊芽里,碓氷章,渋谷佳代,井上雄一 : 慢性不眠症患者に対する薬物療法と認知行動療法の効果ー改善者と非改善者の特徴比較ー 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会,名古屋 2010.07.01.
 - 9) 浅岡章一,阿部高志,福田一彦,井上雄二 : 眠気による認知的パフォーマンスの減衰-エラーモニタリングに着目してー 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会,名古屋 2010.07.01 .
 - 10) 阿部高志,浅岡章一,駒田陽子,野々村智英,松橋亜矢,笹井妙子,碓氷章,植野彰規,井上雄一 : 行動的覚醒維持検査中の無反応に伴う眼球指標の特徴 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会,名古屋 2010.07.01.
 - 11) 弓野大,山城義広,小林美奈,井上雄二 : 睡眠呼吸障害と心血管系疾患を検討する他施設前向き研究:デザイン、目的、方法 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会,名古屋 2010.07.01 .
 - 12) 臼井靖博,高田佳史,浅沼亮子,庄司香津子,小寺香澄,猿原大和,加藤浩太,橋村雄城,浅野毅弘,椎名一紀,井上雄二,山科章 : 重症閉塞性睡眠時無呼吸における混合性無呼吸イベントは左室拡張能障害に関与する 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会,名古屋 2010.07.01.
 - 13) 對木悟,小林美奈,井上雄一 : 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の CPAP 適正圧から口腔内装置の治療効果を予測できるか 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会,名古屋 2010.07.01 .
 - 14) 小林美奈,難波一義,對木悟,井上雄二 : 高齢者閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態と臨床的特徴に関する検討 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会,名古屋 2010.07.01 .
 - 15) 駒田陽子,岡島義,野村哲志,井上雄二 : 慢性不眠が QOL に及ぼす影響 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会,名古屋 2010.07.01.
 - 16) 鍵村達夫,野村哲志,楠見公義,中島健二,井上雄一 : 閉鎖コホートによる 2 年間の RLS 症状の自然経過調査 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会,名古屋 2010.07.01 .
 - 17) 作田慶輔,駒田陽子,岡島義,中村真樹,井上雄一 : 周期性四肢運動障害における眠気規定因子及び周期性四肢運動指数の妥当性の検討 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会,名古屋 2010.07.01 .
 - 18) 中村真樹,作田慶輔,林田健一,井上雄二 : 特発性過眠症における大脳微細構造異常所見 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会,名古屋 2010.07.01 .
 - 19) 伊東若子,若井正一,杉浦建生,前田哲也,服部優子,安部俊一郎,高野大樹,近藤英明,井上雄一,神林崇,清水徹男 : パーキンソン病と進行性核上麻痺において過眠症状へのオレキシン神経系の関与 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会,名古屋 2010.07.01.
 - 20) 植木洋一郎,林田健一,中村真樹,渡邊

芽里, 小林美奈, 井上雄一 : ナルコレプシー患者の受診行動に関する実態調査 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01 .

21) 肥田昌子, 渡邊真紀子, 加藤美穂, 北村真吾, 榎本みのり, 有竹清夏, 守口善也, 亀井雄一, 角谷寛, 内山真, 井上雄一, 海老澤尚, 高橋清久, 三島和夫 : ナルコレプシー患者の受診行動に関する実態調査 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01.

22) 野村哲志, 井上雄一, 植村佑介, 和田健二, 中島健二 : レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症のレム睡眠行動障害と睡眠ポリグラフの比較 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01.

23) 笹井妙子, 井上雄一 : レム睡眠行動障害に合併する周期性四肢運動障害の臨床的意義 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01.

24) 前田恵子, 對木悟, 井上雄一 : 小下顎と歯列弓狭窄を伴う小児閉塞性睡眠時無呼吸症候群の一例 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01.

25) Inoue Y., Namba K : Changes in cerebral haemoglobin indices in obstructive sleep apnoea syndrome with nasal continuous positive airway pressure treatment. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16.

26) Inoue Y., Uchiyama N, Kuroda K, Hirata K, Hattori N : Open-label

study of the long-term efficacy and safety of ASP8825 in patients with primary restless legs syndrome. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16.

27) Sasai T, Inoue Y : The clinical significance of periodic leg movements in REM sleep behavior disorder. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16.

28) Sakuta K, Komada Y, Okajima I, Nakamura M, Inoue Y : Associated factors for the occurrence of excessive daytime sleepiness in patients with periodic limb movements during sleep. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16.

平成 23 年度 :

1) Inoue Y : Measures of sleep tendency. Advisory board on excessive daytime sleepiness meeting agenda; Paris 2011.04.01.

2) 井上雄一 : PDに伴う睡眠障害. 第52回日本神経学会学術大会; 名古屋, 2011.05.18.

3) 浅岡章一, 阿部高志, 有竹清夏, 笹井妙子, 駒田陽子, 井上雄一 : 夜間睡眠の質の低下がエラー反応後の認知的処理に与える影響. 第29回日本生理心理学会大会; 高知, 2011.05.21.

4) 井上雄一 : 老年期睡眠障害の理解と対

- 応. 第53回日本老年医学会学術集会; 東京、2011.06.16.
- 5) 井上雄一: 透析患者におけるrestless legs症候群の対応. 第56回日本透析医学会学術集会; 横浜, 2011.06.19.
- 6) 井上雄一: 生体リズムと不眠/抑うつ の関係をめぐって. 第59回山陰精神神経学会; 島根, 2011.07.09.
- 7) 中島俊: 構造方程式モデリングを用いたストレス誘発性の認知過覚醒に基づく不眠メカニズムの検討. 日本睡眠学会第36回定期学術集会; 京都、2011.10.15-16.
- 8) 岡島義: 慢性不眠症に対する認知行動療法の現状. 日本睡眠学会第36回定期学術集会; 京都, 2011.10.15-16.
- 9) 井上雄一: 高齢者の睡眠障害—その評価と対応—. 日本睡眠学会第36回定期学術集会; 京都, 2011.10.15-16.
- 10) 井上雄一: 不眠症状の臨床評価を治療ストラテジーにどう生かすか?. 日本睡眠学会第36回定期学術集会; 京都, 2011.10.15-16.
- 11) 伊藤永喜: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者のCPAP至適圧と顎顔面形態. 日本睡眠学会第36回定期学術集会; 京都, 2011.10.15-16.
- 12) Okada-Aritake S: Current situation and future of sleep technologists in Japan. 日本睡眠学会第36回定期学術集会; 京都, 2011.10.15-16.
- 13) Inoue Y: "A dandomaized, double-blind, placebo-controlled trial of rotigotine in patients with restless legs syndrome in Japan". 日本睡眠学会第36回定期学術集会; 京都, 2011.10.15-16.
- 14) Uchiyama M, Inoue Y, Uchimura N, Kawahara R, Kurabayashi M, Kario K: Making Japanese consensus report on the management of insomnia in general practice. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 15) Tsuiki S: Anatomical balance of the upper airway in Japanese and caucasian patients with obstructive sleep apnea. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 16) Takaesu Y, Komada Y, Inoue Y: The relationship between circadian rhythm sleep disorder and melatonin secretion in angelman syndrome. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 17) Tagaya H, Uchiyama M, Suzuki H, Okada-Aritake S: Effects of triazolam were influenced by circadian timing of administration. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 18) Sasai T, Inoue Y: Personality trait is not related with the occurrence of rem sleep behavior disorder. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 19) Ozaki A, Inoue Y, Hayashida K, Nakajima T, Honda M, Usui A,

- Komada Y, Kobayashi M, Takahashi K : "Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time". Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 20) Okajima I, Hayashida K, Nakamura M, Kanno M, Akira U, Nakajima S, Inoue Y : Effects of cognitive behavioral therapy on patients with pharmacological treatment-resistant insomnia. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 21) Okada-Aritake S, Namba K, Hidano N, Asaoka S, Komada Y, Usui A, Matsuura M, Inoue Y : Appearance of periodic limb movements during sleep on the night of continuous positive airway pressure in obstructive apnea syndrome. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 22) Nomura T, Inoue Y, Takagiwa H, Nakashima K : Comparison of polysomnographic findings and rem sleep behavior disorder between patients with progressive supranuclear palsy and those with parkinson disease. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 23) Nomura T, Inoue Y : Significance of rem sleep behavior disorders in synucleinopathies such as parkinson disease. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 24) Nakamura M, Nishida S, Ueki Y, Hayashida K, Inoue Y : The brain microstructural abnormalities in narcolepsy those cause daytime sleepiness and cataplexy. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 25) Moriwaki H, Murota A, Chiba S, Inoue Y : Acoustic rhinometry in osa patients. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 26) Maeda K, Tsuiki S, Nakata S, Okawara Y, Inoue Y : Are children easily predisposed to obstructive sleep apnea? Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 27) Komada Y, Nomura T, Okajima I, Sasai T, Inoue Y : The course of insomnia and health-related quality of life over two years: a longitudinal study in the general population in Japan. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 28) Katayose Y, Kitamura S, Enomoto M, Aritake S, Nozaki K, Hida M, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K : Residual sedative effects on next-day alertness and psychomotor performance of bedtime administered antihistamine-randomized controlled trial. Worldsleee2011; Kyoto, 2011.10.16-20.

- 29) Inoue Y, Komada Y : Accidents risk in sleep disorders. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 30) Inoue Y : Restless legs syndrome in endstage renal disease. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 31) Inoue Y : Spectrum concept of narcolepsy and its clinical significance. Worldslepp2011; Kyoto,2011.10.16-20.
- 32) Fukuda K, Asaoka S : Impact of obligatory daytime nap in Japanese nursery schools on children's nighttime sleep and morning moodiness. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 33) Asaoka S : Associated factors of possitive shiftwork disorder in nurses working with rapid rotation schedule in Japan. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 34) Abe T, Nonomura T, Komada Y, Asaoka S, Sasai T, Ueno A, Inoue Y : Detecting deteriorated performance using percentage of eyelid closure time during oxford sleep resistance tests. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
- 35) Inoue Y : An overview on the history of RBD research in Japan. The 5th international REM sleep behavior disorder (RBD) symposium; Shiga, 2011.10.20.
- 36) Takei Y, Komada Y, Namba K, Sasai T, Nakamura M, Sugiura T, Hayashida K, Inoue Y : Differences in findings of nocturnal polysomnography an multiple sleep latency test between narcolepsy and idiopathic hypersomnia. Worldslepp2011; Kyoto international conference center 2011.10.25.
- 37) 井上雄一 : REM睡眠と自律神経系の関わり. 第64回日本自律神経学会総会; 秋田ビューホテル、秋田 2011.10.27.
- 38) 鍵村達夫, 井上雄一. : 閉鎖コホートによる2年間のR L S症状の自然経過調査. 第168回東京医科大学医学会総会; 東京医科大学病院 2011.11.05.
- 39) 井上雄一 : 日中過眠と睡眠時無呼吸症候群. 第41回日本臨床神経生理学学会; グランシップ、静岡市 2011.11.12.
- 40) 井上雄一 : SAS. 第41回日本臨床神経生理学学会学術大会; グランシップ ,静岡市 2011.11.12.
- 41) 中島俊, 岡島義, 井上雄一 : ストレス誘発性の過覚醒傾向と不眠症状に認知行動療法が及ぼす効果. 第27回日本ストレス学会学術総会; 東京国際交流館、東京 2011.11.18.
- 42) 浅岡章一, 有竹(岡田)清夏, 駒田陽子, 井上雄一 : 二交代制勤務に従事する看護師における夜勤中の仮眠と睡眠問題との関連 不眠研究会第27回研究発表会, 東京 2011.12.03.
- 43) 岡田(有竹)清夏, 浅岡章一, 駒田陽子, 鍵村達夫, 井上雄一 : インターネ

ット調査を用いた不眠の QOL 規定要因に関する検討 不眠研究会第 27 回研究発表会，東京 2011.12.03.

44) 井上雄一：REM 睡眠行動障害の最近の話題 第 3 回九州睡眠研究会，福岡 2012.02.25.

45) 井上雄一：睡眠学会の SAS スクリーニング・ガイドラインを視野に入れて 第 82 回日本衛生学会学術総会，京都 2012.03.26.

平成 24 年度：

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.
- 34) Fukuda T, Tsuiki S, Kobayashi M, Maeda K, Sasai T, Kagimura T, Inoue Y: Treatment success is affected by responder criteria in oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04.
- 35) Inoue Y, Komada Y, Furudate N: Clinical characteristics of restless legs syndrome in children 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04.
- 36) Sasai T, Komada Y, Inoue Y: Association between mild cognitive impairment and electroencephalographic slowing in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04.
- 37) Komada Y, Asaoka S, Sasai T, Inoue Y: The prevalence and associated factors with sleep-related eating disorder: results of internet survey for Japanese young adults 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04.
- 38) 浅岡章一, 駒田陽子, 井上雄一: 就職に伴う睡眠習慣の変化が精神的健康に与える影響 日本心理学会第76回大会, 東京 2012.09.11.
- 39) Inoue Y: Narcolepsy treatment: an update Asian narcolepsy forum 2012, Hong Kong 2012.10.19.
- 40) 井上雄一: 呼吸睡眠系 第65回日本自律神経学会総会, 東京 2012.10.25.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

5. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の多様性 生理学的な側面から

研究分担者 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座 教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

することを主たる目的とし、検討を行った。

B. 研究方法

検討 1 .

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

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

表 1 . プロトコール。

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

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

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

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

検討 2 .

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

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

C. 研究結果

検討 1 .

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

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

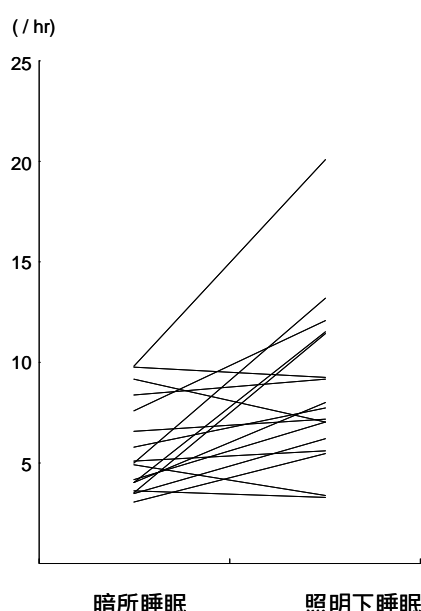


図 1 . それぞれの睡眠環境における症例個々の AHI の変化

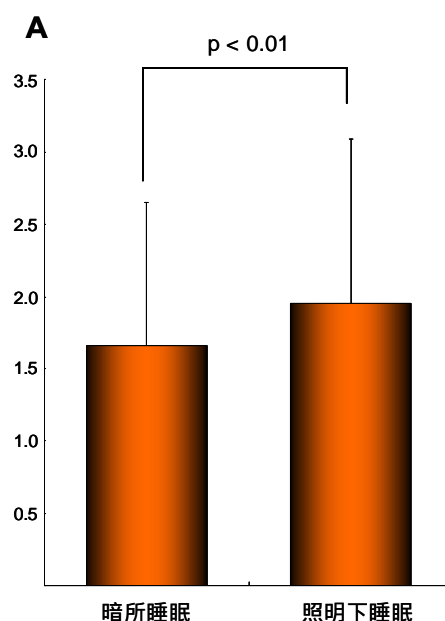


図 2. それぞれの睡眠環境における LF/HF の比較

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

検討 2.

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

Patients Characteristics

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

表 2

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

D. 考察

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

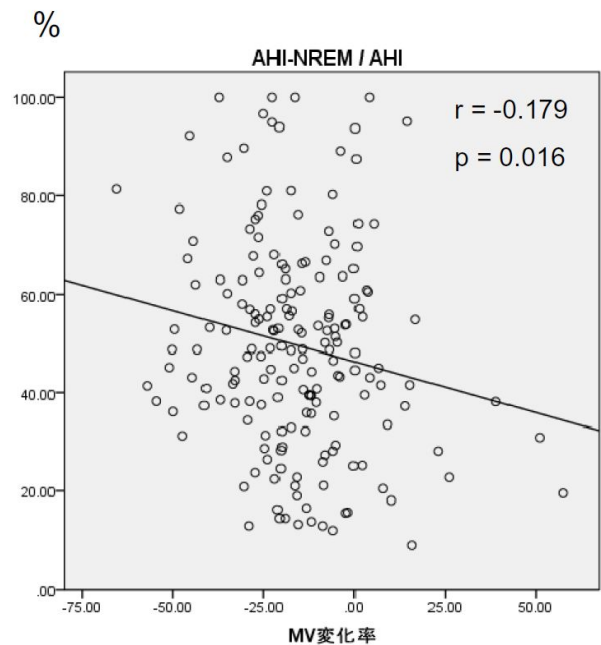


図 3.AHI-NREM / AHI と覚醒から入眠に伴う分時換気量の変化率との相関

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

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

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

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

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

E. 結論

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

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

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

during wakefulness in patients with mixed apnea-dominant vs obstructive-dominant sleep apnea. *Chest* 2011;140:54-61.

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

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

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

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

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

Sakuramoto-Tsuchida S, Yamauchi A, Morioka T, Takasawa S, Kimura H : Direct effects of intermittent hypoxia on pancreatic beta cell function and proliferation. European Respiratory Society Annual Congress, 2010.

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

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

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

Disordered Breathing in Healthy Subjects. American Thoracic Society International Conference, 2012.

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

の検討.第52回日本呼吸器学会学術講演会.2012.

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし

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

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

研究要旨

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

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

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

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

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

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

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

【結果】DBS 療法導入前は、睡眠効率や深睡眠の低下、閉塞型低呼吸、頻回の覚醒反応が多くの症例で認められた。STN-DBS 後、睡眠効率、総睡眠時間、低呼吸回数の改善がみられ、その傾向は 3 ヶ月後よりも 1 年後の方が強く認められた。一方で覚醒反応の回数や眠気の指標である ESS の改善を認めない例が少なくなかった。DBS 療法後の脳波はアーチファクトが強く、睡眠ステージの評価が困難であった。【結論】DBS 療法は、進行期パーキンソン病の運動障害のみならず、長期に渡り睡眠呼吸障害、睡眠障害を改善させる可能性が考えられた。

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

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

【結果】53 人中 49 人が SAS (AHI ≥ 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

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

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

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

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

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

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

従来パーキンソン病の治療は、治療ガイ

ドライン（2011年改訂）に基づいて、levodopa、ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素B阻害薬をはじめとした薬物療法と手術療法が行われている。手術療法のひとつであるSTN-DBS療法は、進行期パーキンソン病において広く臨床応用されている確立した治療法であり、運動症状全般およびON期ジスキネジア、OFF期ジストニアといった運動合併症の改善、抗パーキンソン病薬減量、さらには減量による薬剤性の合併症の改善などの点で、有効性が多数確認されている。しかし進行期パーキンソン病の睡眠障害、特にSASに対するSTN-DBS療法の短期効果については散見されるものの、長期効果については、未だ報告されていない。

今回我々は、DBS治療の適応となった運動症状の変動を伴う進行期パーキンソン病の睡眠呼吸障害の特徴とSTN-DBS療法の睡眠障害及び睡眠時無呼吸に対する効果について検討した。

[3] 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なうことを目的とする。

B. 研究方法

[1] 2006年9月から2007年3月までに、睡眠時無呼吸症候群の兆候を有しておりPSG検査を受けた192例を対象とした。鼾ないしは無呼吸の指摘あり、あるいは睡眠時無呼吸症候群疑いにて、睡眠時無呼吸外来を受診した患者を対象とした。症状（徴候）としては、鼾、傾眠、あるいはその双方であった。患者はすべて日本人であり、人種差の可能性を考慮して日本人以外の人種は対象から除外した。

PSG検査施行の時点ですべての患者は臨床的な心不全を呈していなかった。またCOPDなどの慢性呼吸器疾患による労作時息切れなどの呼吸器症状は訴えていなかった。対象症例に対して、睡眠呼吸障害に関する問診を施行、既往歴、服薬に関する情報を聴取した。閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の診断は臨床症状とPSG結果から行った。AHIは4%以上の酸素飽和度低下を伴う睡眠呼吸障害の数から算出した。臨床症状に加えて、AHIが5以上の場合に、OSASの診断とした。

最初のステップとして、AHIの値により

重症 OSAS (AHI ≥ 60) と non-OSAS (AHI < 5) を選択した。この方法は、ほぼ同じサイズの両極端のサンプルを扱うということで、統計学的差異を最大限に引き出す方法の一つである。重症 OSAS 患者 23 例は男性 19 例、女性 4 例であった。Non-OSAS 患者 41 例は男性 31 例、女性 10 例であった。

次のステップとして、典型的日本人 OSAS は肥満男性であること、また対象症例の 78% が男性であったことから、本研究では男性のみを対象とした。

さらに、統計学的差異を最大限とするために、重症 OSAS として BMI > 25 の肥満を伴う 7 症例を、non-OSAS として BMI < 25 の肥満を伴わない 19 症例を選択した。重症 OSAS と non-OSAS 群間で BMI を合わせることは無理であったので、体重に明らかに差のある対象群とした。

最後のステップとして、年齢と対象症例数を有意差のないように二群を選択した。最終的に各群 6 例として、合計 12 の血漿検体を解析した。血漿検体 0.1ml は、睡眠 PSG 検査後に仰臥位にて朝方採血して、解析までは -80 で凍結保存をした。

本研究のプロトコールは千葉大学医学部の倫理審査委員会の許可を得て行った。

睡眠検査 PSG: 終夜 PSG (Compumedics, Melbourne, Australia) を午後 9 時から午前 6 時まで施行した。PSG は、脳波、眼電図、筋電図、心電図、鼻と口気流、胸腹部運動、酸素飽和度、気管音、体位測定 of 連続モニターで構成した。PSG 検査結果は自動解析後に手動解析という形の標準的な解

析をおこなった。

Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) system (液体クロマトグラフィー・質量分析法): 血漿検体のプロテオミクスの質量分析を行い、Pharmaceutical Product Development (PPD) 社の LC-MS system にて蛋白同定を行った。各検体約 40 μ l の血漿サンプルを使用した。それぞれの検体に関して、一次元 (1D) 液相分離法にて解析を行った。両群からの検体をペアにして、しかしランダムオーダーにて測定を行った。検体の質的検証は最初と最後に行った。ヒト血漿には 14 の蛋白が量的に多く含まれており、それらをレジンに吸着させてプロテオミクス解析の精度を上げるようにした。抗体カラムは Agilent Technologies (Santa Clara, CA, USA) 社の model MARS Hu-14 を使用した。除去した蛋白は、アルブミン、IgG、IgA、IgM、トランスフェリン、フィブリノーゲン、アポリポ蛋白 A-1、アポリポ蛋白 A-II、ヘパトグロビン、alpha-1-アンチトリプシン、alpha-1-酸性グリコプロテイン、alpha-2-マクログロブリン、補体 C3、transthyretin の 14 種類である。

これら 14 種類の蛋白除去後、トリプシン処理に先立ち検体の酵素処理を行った。低分子は、3kDa のカットオフフィルターを用いて除去した。PPD 社の方法は label-free quantification と呼ばれており、アイソトープは使用していない。両群の検体から得られた多くのタンパク質そしてその代謝産物を比較解析することにより、バイオマーカーとなる蛋白候補を抽出した。

質量分析器は Model LTQ (Thermo Fisher Scientific 社, Waltham, MA, USA)を用いた。得られた蛋白は下記データベースに照らし合わせた。

RefSeq

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/key.html>)

Swissprot (<http://au.expasy.org>)

PIR (<http://pir.georgetown.edu>)

蛋白の同定には、Mascot software(Matrix Science 社, London, UK)を用いた。

[2] 2008年12月から2011年11月までに、STN-DBS 療法の適応となったパーキンソン病全症例(ヤール重症度分類 4-5 度、男性 11 例、女性 10 例、年齢 65.1 ± 7.0 歳)を対象とし、治療前 (n = 21)、3ヶ月後 (n = 14)、1年後(n=9)に睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を施行し、睡眠時間、睡眠効率、SpO₂、鼾、夜間の睡眠構築、SAS の有無、周期性四肢運動について解析した。また対象症例に対して、睡眠呼吸障害に関するアンケートおよび問診を施行し、合わせて既往歴、服薬に関しての情報も聴取した。手術は、当院脳神経外科にて定位脳手術装置を用いて行い、MRI 誘導・微小電極法を組み合わせて標的神経核を同定し、脳深部刺激電極(DBS リード)の埋め込みを行った。全例視床下核を標的神経核とした。DBS リード留置後に体内埋め込み型パルス発生装置を前胸部皮下に埋め込んだ。DBS 療法を開始した症例の中で、2 例が DBS 療法の継続が一旦困難となったため、本研究の対象外とした(1 例目 : 外傷を契機とした感染、2 例目 : 刺激誘発性のジスキネジア、衝動

制御障害のため)。

[3] 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

[1] AHI と BMI は OSAS 群で有意に高値であった。

一次元液相分離法で、19,745 個の分子が二群間で有意差があるということで比較同定された。同定された 5,924 のコンポーネントは 2,619 のペプチドに関連しており、445 の蛋白に相当した。ある蛋白で 1 つのペプチドだけしか同定されなかった場合は singleton であり、真の有意差でない可能性

が高いと考えられたため、除外した。2 個以上のペプチドを有していたのは 138 蛋白であった。NCBI による The Entrez 遺伝子 ID 番号、the fold-change、effect size を示す。補体 C1q、C5、C8、factor B、factor H、factor I などの多くの炎症性マーカーの上昇が OSAS 群で認められた。急性の炎症性蛋白である ceruloplasmin と amyloid P-component の 2 つが増加していた。一方、急性の炎症抑制性蛋白である inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1 と H2 は減少していた。他に OSAS 群で減少が見られたのは gelsolin、N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase、pigment epithelium-derived factor (PEDF)、zinc-alpha-2-glycoprotein (ZAG) であり、これらは炎症と免疫反応に関係する蛋白であった。

[2] 対象症例の BMI は 20.8 ± 3.6 と肥満を認めなかった。STN-DBS 前は、閉塞型低呼吸優位の SAS、頻回の覚醒反応、深睡眠及び REM 睡眠の低下が多くの症例で認められた。覚醒反応は、AHI に比して高値であった。DBS 療法後に AHI の低下、総睡眠時間、睡眠効率の改善の傾向が認められた (3 ヶ月 < 1 年)。21 症例中 14 人が $AHI > 5/hr$ であり、SAS の診断基準に至った (67%; 平均 AHI : $15.7 \pm 9.4/hr$)。多くの症例で DBS 療法後に (3 ヶ月 < 1 年)、低呼吸回数、睡眠効率、総睡眠時間の改善が認められた。一方で覚醒反応の回数や眠気の指標である ESS の改善を認めない例が少なくなかった。尚、DBS 療法後の脳波は、アーチファクトが重なっていることが

多く、正確な睡眠ステージの解析が困難であった。

[3] 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。AHI が 30 以上の場合の RDI や、RDI が 5 未満の場合の AHI に乖離を認めた。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

[1] OSAS の病態は、多くは長期 (数年以上) に亘る繰り返す間欠的低酸素血症と睡眠の断片化の結果と考えられる。病態成立に関与しうる主な機序として、交感神経系の活性化、オキシダントストレス、炎症が想定されている。アディポカイン、接着因子は OSAS に影響される別の機序の一部と考えられる。OSAS 血漿中の分子変化は、OSAS 病態生理の結果、あるいはその併存症・合併症を反映しているとも考えられる。本研究では、肥満重症 OSAS の血漿中に多くの炎症・免疫に関与する蛋白が同定された。多くの蛋白が同定されたことより、治療反応性の指標となりうる分子マーカーを予測しうることは困難であることが想定された。しかし本研究の結果は、炎症というプロセスが、OSAS の病態生理学的結果に関与していることを示している。

OSAS と肥満は臨床的には同時に存在し、同様の臨床的病態に繋がることが知られている。特に内臓肥満は、多くの OSAS 併存症の独立した危険因子になっている。さらに肥満症では OSAS と同様ないしは同じ分子機構の変化が生じる。OSAS と肥満を

別々にして、それらの臨床的結果を相対評価することは重要である。さらに、共通する分子機能の中での OSAS と肥満症の相対的役割を評価し、OSAS ないしは肥満症に特異な分子機構が存在するかどうかを明らかにすることは重要である。しかし、OSAS 病態に密接に関連している病態生理学的変化として、炎症、オキシダントストレス、交感神経系の活性化、インスリン抵抗性は、すべて肥満症でも生じている病態である。

プロテオミクスの観点で、OSAS と肥満の影響を別のものとして捉えることは重要であるが、臨床的には不可能である。それが可能な一つの方法は、BMI に差がない OSAS 群と non-OSAS 群を比較することである。しかし、BMI に差がなくても内臓脂肪の量を有意差のないようにするのは困難である。OSAS と肥満症の影響を分離する別の手段は、同一個体内での変化を捉えることである。例えば、CPAP 治療前後での変化を評価することである。しかし、CPAP 治療が成功した場合、内臓脂肪の量は減少するのが一般的である。

OSAS は通常徐々に慢性的に進行する病態であり、通常診断に至る前には数年以上はその病態が継続している。一つの臨床的結果として、年余の単位で生じる血管壁の改築（リモデリング）がある。それ故に、一晩の CPAP 治療による分子変化を検討しても、限られた情報しか得られないと推定される。本研究前の仮説として、肥満重症 OSAS ではより高いレベルのバイオマーカーが得られるとした。重症 OSAS 患者では、CRP、IL-6、レプチンなどの値が、肥満の

みで OSAS のない例、OSAS はあるが肥満のない例と比較すると、より高値であることが報告されている。

プロテオミクスは、遺伝子プロファイリングの解析と同様に、蛋白、蛋白の翻訳後修飾を発見しうる有望な戦略である。しかし、遺伝子表現レベルの差異、遺伝子多型はプロテオミクスの変化として反映しない可能性もあり、プロテオミクスには真の分子病型は表現されないかもしれない。ジェノミクス（遺伝子解析）はマイクロアレイで解析可能かもしれないが、プロテオミクスはより複雑である可能性が高い。DNA、mRNA と比較しても、プロテオミクスには多くのタンパク質が含まれている。本研究でも最初に、off-line 免疫除去クロマトグラフィーにより多くの蛋白を除去した。トリプシン処理後、ペプチドは Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) system により、プロファイルされた。両群間の比較により分離された蛋白は、fold change が 1 近くのものも含まれているが、有意差の認められたものはリストに含めてある。それらにはトリプシン処理された蛋白、されなかった蛋白などが含まれ、機能として逆に作用しうるものも含まれている。それらの蛋白は蛋白分解の過程で産生されたものである可能性も、また翻訳後修飾で産生されたものである可能性もある。それらは重要な生物学的活性を有している可能性もあるし、処理過程で生じたもので、生物学的活性は弱い可能性もある。

本研究では、重症 OSAS 血漿中で C1q、C5、C8、factor B、factor H、factor I など

の補体の増加を認めた。また、急性の炎症性蛋白である ceruloplasmin と amyloid P-component の 2 つが増加していた。一方、急性の炎症抑制性蛋白である inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1 と H2 は減少していた。これらの蛋白は、肥満重症 OSAS の病態に特異的に関係した蛋白であるとも考えられる。

肥満重症 OSAS 群では gelsolin、N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase、pigment epithelium-derived factor (PEDF)、zinc-alpha-2-glycoprotein (ZAG) の減少が認められた。これらは炎症・免疫反応に関係する蛋白である。Gelsolin は主に筋肉で産生され、Ca による調節を受けている、アクチンフィラメントのプラス端に結合し、アクチン重合を抑制する蛋白である。血漿中の Gelsolin は種々の炎症性物質と結合し、敗血症などの炎症反応を修飾している。Gelsolin のリガンドとして、PAF (血相板活性化因子) およびグラム陰性・陽性菌の菌体の一部が同定されている。血漿中 Gelsolin の低下は種々の急性傷害後に認められている。Gelsolin の生物学的機能として炎症性メディエーターの修飾が想定されている。本研究では重症 OSAS にて、Gelsolin の低下を認めている。

OSAS に関連してプロテオミクスを検討して研究は少ない。小児 OSAS の血清プロテオミクス研究では、3 個の蛋白が OSAS と鼾症で異なることを認めている。1 つの蛋白は osteocalcin であり、成長遅延のバイオマーカーとされている

gamma-carboxyglutamic

acid-containing protein の前駆体であった。別の研究では早朝尿のプロテオミクスを検討しており、2 つの蛋白の増加を認めている。一つは本研究の重症 OSAS で低下を認めた Gelsolin であり、もう一つは prelecan であった。

N-acetylmuramoyl-L-alanine は、細菌 peptidoglycan (PGN) のアミノ基を加水分解する酵素である。PGN はほとんどすべての細菌細胞壁の重要な構成成分であり、自然免疫反応系の重要な標的になっている。PGN とその受容体の相互作用は、多くのケモカイン・サイトカインの分泌を誘導することから、炎症に関与した蛋白である。一方 N-acetylmuramoyl-L-alanine の機能は抗炎症である。本研究では N-acetylmuramoyl-L-alanine の減少を認めている。

PEDF は血管形成の阻害因子である。PEDF は抗炎症性物質であり、網膜症のある糖尿病患者では、PEDF は眼房水において減少が認められている。本研究において、PEDF は低下していた。

ZAG はアディポカインの一つであり、不妊、脂質代謝に関係する。ZAG は免疫反応に関係している。また、種々の悪性腫瘍におけるバイオマーカーとなっている。本研究では、ZAG の低下を認めている。

[2] 本研究における運動症状の変動を伴う進行期パーキンソン病では、これまでの報告と同様に、睡眠呼吸障害、頻回の覚醒反応、睡眠時間や睡眠効率、睡眠の質の低下を認めた。また睡眠呼吸障害及び睡眠時間、睡眠効率は、STN-DBS により改善

し、その効果が長期間（1年後）持続する可能性が示唆された。

睡眠呼吸障害は、肥満に合併する閉塞型 SAS が最も一般的であり、有病率は 4-10% 程度とされる。一方パーキンソン病は、肥満を伴うことはまれであるにも関わらず、健常者と同程度もしくはより高率に SAS を合併し、タイプも閉塞型であると報告されている。その発生機序は、原病に伴う上気道筋や呼吸筋の固縮、協調運動障害、不随意運動（ジストニア、ジスキネジアなど）などが推測されている。本研究の結果では、20/21 例が非肥満（BMI < 25）であったが、67%（14/21 例）と高率に SAS（AHI > 5）の合併を認めた。これは、本研究の対象例が、STN-DBS 療法の適応となった進行期パーキンソン病であったため、上気道開存の機能または呼吸筋の運動機能が、夜間のおそらく OFF 時ということもあり、より低下していたことを反映した結果だと考えられた。

パーキンソン病における SAS については多数報告されており、高頻度の合併率であるにも関わらず AHI 及び低酸素の程度が軽度であり、臨床的に問題となることが少ないことが特徴とされている。そのため、日中の眠気、睡眠分断化、睡眠障害に苦しむ多くのパーキンソン病症例においても、SAS はその原因の一つに過ぎず、SAS 治療が同症状の改善に直接寄与しないと考えられている。本研究の DBS 療法後の AHI 改善例においても、覚醒反応の回数や眠気の指標である ESS の改善を認めない例が少なくなかった。以上より、パーキンソン病

における睡眠関連の症状に関しては、AHI だけでなく原病に伴う痛み、夜間頻尿、抑鬱気分、REM 睡眠行動異常、むずむず足症候群、薬物療法の副作用/離脱症状など多方面に亘る客観的評価が必要であると再認識させられた。しかし DBS 治療後の AHI 低下症例においては（特に 1 年後）「長く眠れるようになった」「熟眠感が得られるようになった」という睡眠症状軽快例が多く、本研究の睡眠時間、睡眠効率が改善している結果からも、DBS 療法による AHI 低下が一定の睡眠状態及び QOL 改善に寄与している可能性が考えられた。

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

[3] 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。

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、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。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 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

[1] 本研究においては、OSAS と

non-OSAS において、血漿蛋白発現において多くの蛋白で差が認められた。それらの多くは炎症・免疫反応に関与していると想定された。単一のバイオマーカーは認められなかったが、大規模研究によりこれらが確認できれば、OSAS の原因・素因ないしは結果に免疫反応が関与しているとも考えられる。

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

[3] 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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 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.
- 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 pnuemonia 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 carcinoma. *Intern Med* 51:1947-1948, 2012.
- 23) Yamano Y, et al : Antitumor activity of satraplatin in cisplatin-resistant oral squamous cell carcinoma cells. *Head Neck* 33(3): 309-17, 2011.
- 24) Yamaguchi K, et al : Clinical Implication of the Antidiuretic Hormone (ADH) Receptor Antagonist Mozavaptan Hydrochloride in Patients with Ectopic ADH Syndrome. *Jpn J Clin Oncol.* 41(1): 148-52, 2011.
- 25) Iwasawa S, et al : Upregulation of thioredoxin reductase 1 in human oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 25(3): 637-44, 2011.
- 26) Kitamura A, et al : Synergistic effect of non-transmissible Sendai virus vector encoding the c-myc suppressor FUSE-binding protein-interacting repressor plus cisplatin in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Sci* 102: 1366-1373, 2011.
- 27) Nagayoshi M, et al : Inhalation of *Stachybotrys chartarum* evokes pulmonary arterial remodeling in mice, attenuated by Rho-kinase inhibitor. *Mycopathologia* 172(1): 5-15, 2011.
- 28) Sakao S, et al : The effects of antiangiogenic compound SU5416 in a rat model of pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 81 (3): 253-61, 2011.
- 29) Maruoka M, et al : Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* (Epub 2011.3.17)
- 30) Uehara M, T et al : Detailed distribution of acute pulmonary thromboemboli; Direct evidence for reduction of acquisition length and radiation dose for triple rule-out CT angiography. *Int J Cardiol* 147: 234-238, 2011.
- 31) Ishida K, et al : Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* (Epub 2011 Oct 10)
- 32) Tanabe N, et al : Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* (Epub 2011 Sep 29)
- 33) Kantake M, et al : Association of

deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* (Epub 2011 Sep 17)

- 34) Tagawa M, et al : A Possible Anticancer Agent, Type III Interferon, Activates Cell Death Pathways and Produces Antitumor Effects. *Clin Dev Immunol* (Epub 2011 Oct 16)
- 35) Yamauchi K, et al : Attenuation of lung inflammation and fibrosis in CD69-deficient mice after intratracheal bleomycin. *Respir Res* 12:131-140, 2011.
- 36) Yano T, et al : Serum level of fibrinogen- α chain fragment increases in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 75(11): 2675-82, 2011.
- 37) Yasuda T, et al : Rho-kinase inhibition alleviates pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative type II bone morphogenetic protein receptor gene. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 301(5): L667-674, 2011.
- 38) Tsuyusaki J, et al : Cigarette smoke-induced pulmonary inflammation is attenuated in CD69-deficient mice. *J Recep Signal Transduct Res*. 31(6): 434-439, 2011.
- 39) Sakao S, et al : The importance of epigenetics in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 16(7): 1053-1063, 2011.
- 40) Ikari J, et al : ACTH deficiency and PGI₂ therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 146(3): 449-450, 2011.
- 41) Saitoh M, et al : An early event of EGFR mutation in pleomorphic carcinoma of the lung. *Int J Clin Oncol*. 16(6): 770-773, 2011.
- 42) Chen Z, et al : Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. *Human Genetics* 128(4): 443-452, 2010.
- 43) Tazawa R, et al : Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 181(12): 1345-1354, 2010.
- 44) Kobayashi H, et al : Radiation pneumonitis following twice-daily radiotherapy with concurrent carboplatin and paclitaxel in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 40(5): 464-469, 2010.
- 45) Taniguchi H, et al : Pirfenidone in

idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 35(4): 821-829, 2010.

- 46) Takiguchi Y, et al : Phase I/II study of docetaxel and S-1, an oral fluorinated pyrimidine, for untreated advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 68 (3): 409-14, 2010.
- 47) Igari H, et al : Immunogenicity of a monovalent pandemic influenza A H1N1 vaccine in health-care workers of university hospital in Japan. *54(10): 618-624, 2010.*
- 48) Ma G, et al : Combinatory cytotoxic effects produced by E1B-55kDa-deleted adenoviruses and chemotherapeutic agents are dependent on the agents in esophageal carcinoma. *Cancer Gene Ther.* 17(11): 808-813, 2010.
- 49) Suzuki H, et al : Efficacy of perioperative administration of long-acting bronchodilator on postoperative pulmonary function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. Preliminary results of a randomized control study. *Surg Today.* 40(10):923-30, 2010.
- 50) Sakao S, et al : Vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: multiple cancer-like pathways and possible treatment modalities. *Int J Cardiol* 147(1): 4-12, 2010.
- 51) Sakao S, et al : Reversible or

Irreversible Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 43 (6):629-34, 2010.

- 52) Nakamura M, et al : Early detection of COPD in patients with dyspnea on exertion in general practice. *Jpn J Clin Physiol* 40(4):199-205, 2010.
- 53) Yano T, et al : Juvenile pulmonary hypertension associated with fibromuscular dysplasia. *Internal Medicine* 49(22): 2487-92, 2010.
- 54) Amano H, et al : A case of the isolated peripheral pulmonary artery branch stenosis associated with multiple pulmonary artery aneurysms. *Internal Medicine* 49: 1895-1899, 2010.

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）
分担総合研究報告書

7. 睡眠時無呼吸症候群の病態研究

研究分担者	神原 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 I 客員教授
共同研究者	三重野ゆうき	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I 助教
	林 正道	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I
	佐々木 文彦	医療法人 SRA たかおかクリニック 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
	松下 兼弘	静岡睡眠メディカルクリニック 院長
	小島 重子	豊和病院看護部 総婦長
	今泉 和良	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 教授

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群の病態に関して以下のテーマで研究を行い、以下の結論を得た。

平成 22 年度

CPAP 療法中の肥満した閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) に対する防風通聖散の効果：防風通聖散は減量を介さずに酸化ストレス、脂質代謝などに影響する可能性がある。

平成 23 年度

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

平成 24 年度

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：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。

平成 22 年度研究

研究テーマ：CPAP 療法中の肥満した閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）に対する防風通聖散の効果

A. 研究目的

重症 OSAS の 75% は肥満しており、肥満は睡眠呼吸障害とは別に OSAS の代謝障害や血管障害の発症に関与している可能性がある。OSAS の睡眠中の呼吸異常および睡眠異常は CPAP 療法により改善されるが、生活習慣の改善により減量が達成できる症例は多くない。そこで、CPAP 療法中の肥満した重症 OSAS を対象として、肥満に対して有効とされている防風通聖散を投与し、その減量効果とインスリン抵抗性や酸化ストレスに対する影響について検討する。

B. 研究方法

以下の 4 項目を満たす CPAP 療法中の成人 OSAS を対象とした：1) 無呼吸低呼吸指数（AHI）30 以上，2) BMI30Kg/m² 以上，3) CPAP 療法を 6 カ月以上継続中でアドヒアランス良好、4) 試験開始前 3 カ月間の体重変化が 2% 以内。防風通聖散 7.5g（分 3）を投与し、1 か月ごとに 6 か月後まで体重、腹囲、血圧などを測定した。さらに、投与開始前、3 か月後、6 か月後に採血して以下の測定をした：空腹時血糖、インスリン、一般生化学、高感度 CRP、血清ホモシステイン、レプチン、アディポネクチン、

血清 d-ROM テスト（ヒドロペルオキシド測定）、OXY 吸着テスト（HClO 消去能測定）など。2009 年 12 月までに 23 例のデータを集積した。

C. 研究結果

対象は男性 22 名、女性 1 名で試験時の年齢：43.8 \pm 8.0 歳、体重：99.9 \pm 21.6Kg、BMI：35.0 \pm 6.7Kg/m² であった。CPAP 導入時の AHI：64.3 \pm 26.0、CT90：28.7 \pm 25.2% であり、タイトレーション時に AHI：8.3 \pm 9.0、CT90：3.5 \pm 5.0% まで改善し、その後 6~96 カ月間、アドヒアランス良好な状態で CPAP 療法を継続していた。防風通聖散投与 6 カ月後の体重は 98.6 \pm 21.1Kg であり、有意な減少は得られなかった（ $p=0.1109$ ）が、d-ROM 値、尿酸、総コレステロール、コリンエステラーゼ、赤血球数、ヘマトクリット（Ht）値の有意な減少がみられた。体重減少 1.8% を基準として 2 群に分けると、減量群 11 名、非減量群 12 名であった。減量群は HOMA インデックス、血清インスリン値、尿酸が有意に減少していた。非減量群では d-ROM 値、LDL コレステロール、総コレステロール、赤血球数、Ht 値の有意な減少がみられた。軟便以外には副作用はなかった。

D. 考察

防風通聖散は麻黄、甘草、荊芥（ケイガイ）、連翹（レンギョウ）など 18 種類の生

薬から構成されている¹⁾。このうち麻黄はエフェドリンを多く含み、甘草、荊芥、連翹にはホスフォエステラーゼ阻害作用がある¹⁾。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、白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞のβアドレナリン受容体を活性化する。後者はアデニレートシクレーズを蓄積してアドレナリンβ作用を増強する。防風通聖散は、少なくとも一部はこれらの薬理作用を介して、白色脂肪細胞での脂肪分解作用に加えて褐色脂肪細胞を活性化して脂肪燃焼効果を発揮する、と報告されている¹⁾。このような脂肪細胞への作用は、生活習慣病や血管障害の発生に関与するといわれる種々のアディポサイトカインの動態にも影響する可能性がある。さらに肥満や肥満と関連した動脈硬化の発生にも関するといわれる酸化ストレスに対しても直接的あるいは間接的に影響する可能性がある。本研究は以上のような背景と考えに基づき計画された。

重症OSASを放置すると心血管障害の発症やそれによる死亡リスクが増大して生命予後が著しく悪化する²⁾。SDBは脳・心血管障害や糖尿病などの生活習慣病の発症～増悪に関与するリスクファクターとして重要である^{3,4)}。CPAPはSDBを改善して心・脳血管障害の発症や再発を抑え、生命予後を改善することが明らかにされている²⁾。

一方、重症OSASの70～80%は肥満しており、肥満症の合併が最も多い疾患である。肥満はSDBとは別に生活習慣病の発症や増悪に大きな役割を果たしている。肥満はOSASの発症や重症化にも関与しており、

減量は、SDBを減らして眠気や倦怠感といった症状を軽減させるだけでなく、生命予後を改善するためにも取り組まなければならない最も基本的かつ重要な治療であるが、食事や生活習慣の改善により減量が達成できる症例は多くない。SDBに関連したリスクはCPAPにより解消できる²⁾が、CPAP治療をしても多くのOSASの体重は変わらず、相変わらず肥満と関係したリスクの下に置かれたままである。そこで、CPAP中の肥満した重症OSASを対象として、上記の様な薬理作用が証明されており、実際に肥満に対して有効とされている防風通聖散を投与し、その減量効果とインスリン抵抗性や酸化ストレスに対する影響について検討した。

今回の研究対象は防風通聖散投与前の体重が $99.9 \pm 21.6\text{Kg}$ 、BMIが $35.0 \pm 6.7\text{Kg/m}^2$ と高度に肥満しており、CPAP導入時のAHIが 64.3 ± 26.0 、CT90が $28.7 \pm 25.2\%$ とOSASに関しても極めて重症のグループであった。防風通聖散投与6カ月後の体重は $98.6 \pm 21.1\text{Kg}$ であり、全体としては有意な減少は得られなかった。防風通聖散投与6カ月後の体重減少1.8%を基準として2群に分けると、減量群は11名、非減量群は12名であった。これら2群の背景因子に関しては有意差はなかった。減量群の体重は $99.7 \pm 26.6\text{Kg}$ から $95.52 \pm 5.7\text{Kg}$ へと平均4.2Kgの減少がみられた($p=0.0012$)。非減量群の体重は $100.1 \pm 17.2\text{Kg}$ から6カ月後も $101.3 \pm 16.4\text{Kg}$ と変化がなかった。これらの対象患者は研究開始前6カ月間の体重には変化がみられな

かったグループであり、一部の肥満 OSAS 患者には減量効果のみられる可能性があるが、効果を確実にするためには食事・栄養指導や運動療法など非薬物療法の併用が必要と考えられた。また、今回は服薬コンプライアンスに関して調査をしておらず、服薬状況が効果に影響した可能性が否定できない。

以上のように、全体としては体重には変化がなかったが、d-ROMs 値、尿酸、総コレステロール、コリンエステラーゼ、赤血球数、ヘマトクリット (Ht) 値の有意な減少がみられた。減量群は血清インスリン値、HOMA インデックス、尿酸が有意に減少していた。非減量群では d-ROM 値、LDL コレステロール、総コレステロール、赤血球数、Ht 値の有意な減少がみられた。軟便以外には副作用はなかった。血清インスリン値や HOMA インデックス、尿酸値の低下は減量を介して得られた改善と思われる。防風通聖散により体重減少とともに内臓脂肪が減少し、空腹時インスリンおよび HOMA インデックスが改善したという報告があり⁵⁾、今回の成績はそれを裏付けるものとなった。赤血球数および Ht 値の減少は体液貯留の影響が推定されるが、今回の検査では詳細は明らかにできない。LDL-コレステロール、総コレステロール値の低下は減量効果とは関係なくみとめられた。同様に脂質代謝に影響する可能性を指摘した先行研究があるが、やはり有意な体重減少が得られていない状況での効果であった⁶⁾。今回、血清ヒドロペルオキシドを d-ROM テストとして測定したところ、非減量群お

よび全体としても有意な減少がみられた。次亜塩素酸 (HClO) の消去能力として測定した血清の抗酸化力には変化がなかったことから、防風通聖散は活性酸素種などの産生を抑えることにより酸化ストレスを軽減する可能性があり、この効果は体重減少とは関係がなかった。今後の本研究会の成果が期待される。

E. 結論

十分な減量効果を得るためには、さらに濃厚な非薬物的介入の併用が必要と思われる。防風通聖散は減量を介さずに酸化ストレス、脂質代謝などに影響する可能性がある。

引用文献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328:1230-1235, 1993.
- 2) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365:1046-1053, 2005.
- 3) Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al: Metabolic syndrome in japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 29:315-322,

2006.

- 4) Partinen M, Guilleminault C: Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 97: 27-32, 1990.
- 5) Hiroki C, Yoshimoto K, Yoshida T: Efficacy of BOFU-TSUSHO-SAN, an oriental herbal medicine, in obese Japanese women with impaired glucose tolerance. *Clin Exper Pharmacol Physiol* 31: 614-619, 2004.
- 6) Suzuki H, Kudo H, Ishikawa Y, et al: Effects of colestimide plus Bofu-tsusho-san on plasma lipids and fatty liver in perimenopausal patients. *Med Postgr* 44:169-174, 2006.
- 7) Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, et al: A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol* 18:127-130, 1999.
- 8) Cornelli U, Terranova R, Luca S, et al: Bioavailability and antioxidant activity of some food supplements in men and women using the D-Roms test as a marker of oxidative stress. *J Nutr.* 131:3208-3211, 2001.
- 9) Vassalle C, Masini S, Carpeggiani C, et al: In vivo total antioxidant capacity: comparison of two different analytical methods. *Clin Chem Lab Med.* 42:84-89, 2004.
- 10) Vassalle C, Pratali L, Boni C, et al:

An oxidative stress score as a combined measure of the pro-oxidant and anti-oxidant counterparts in patients with coronary artery disease. *Clin Biochem.* 41: 1162-1167, 2008.

- 11) Yoshida T, Sakane N, Wakabayashi Y, et al: Thermogenic, anti-obesity effects of bofu-tsusho-san in MSG-obese mice. *Int J Obesity* 19: 717-722, 1995.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 榊原博樹, 編集・執筆: 睡眠時無呼吸症候群: 診療ハンドブック, pp1-313, 医学書院, 東京, 2010.
 - 2) 榊原博樹: 睡眠障害診断, 基礎からの睡眠医学, pp19-29, 2010.
 - 3) 榊原博樹: 睡眠時無呼吸症候群の予後, 日本胸部臨床 69(7):634-644, 2010.
 - 4) 榊原博樹, 井水ひろみ, 三重野ゆうき, 林正道, 齊藤雄二, 平田正敏, 吉川充史, 藤田志保: 日本人勤労女性の睡眠呼吸障害および睡眠時無呼吸症候群の有病率, 呼吸不全に関する調査研究班 H21 年度研究報告書, pp280-284, 2010.
 - 5) 榊原博樹, 三重野ゆうき, 林正道: 睡眠呼吸障害および睡眠時無呼吸症候群の性差, 呼吸器内科 17(2): 149-156, 2010.
 - 6) 榊原博樹, 井水ひろみ, 三重野ゆうき,

内山康裕，林正道，齊藤雄二，佐々木文彦，平田正敏，吉川充史，藤田志保：高齢者の閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）：代謝障害との関係，厚生労働科学研究費補助金難知性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究 班平成 20 年度研究報告書 pp252-262，2009。

- 7) 榊原博樹，佐々木文彦：睡眠時無呼吸症候群の遺伝的素因，Modern Physician 29(8):1111-1115，2009。
- 8) 榊原博樹：閉塞性睡眠時無呼吸症候群，別冊日本臨牀新領域別症候群シリーズ No.9，呼吸器症候群(II)，pp513-523，2009。
- 9) 榊原博樹：睡眠時無呼吸：診断と疫学の新展開，最新医学 64(1):26-33，2009。
- 10) 榊原博樹：睡眠時無呼吸症候群，ガイドライン外来診療 2009，pp414-417，日経メディカル開発，東京，2009。
- 11) Hattori M, Kitajima T, Mekata T, Kanamori A, Imamura M, Sakakibara H, Kayukawa Y, Okada T, Iwata N: Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome screening in mood disorder patients. Psychiatry and Clinical Neurosciences 63 : 385-391, 2009.
- 12) 高崎雄司，金子泰之，榊原博樹，佐々木文彦，内山康裕，三重野ゆうき，村田朗，工藤翔二：多点感圧シートを用いた SAS の無拘束簡易検査装置（SD-101）の臨床評価と医療経済学的

効果の推定，日本呼吸器学会雑誌 46（3）：181-188，2008。

- 13) 榊原博樹，河野正己，江崎和久，宮崎総一郎，山田史郎，井上雄一：睡眠呼吸障害の口腔内装置（OA）治療のための医療連携ガイドライン，睡眠医療 2（3）：279-284，2008。
- 14) 榊原博樹：睡眠呼吸障害：口腔内装置治療，日本睡眠学会編集，睡眠学，PP498-502，朝倉書店，東京，2008。
- 15) 榊原博樹：一般身体疾患による睡眠障害：消化器内科疾患，日本睡眠学会編集，睡眠学，PP498-502，朝倉書店，東京，2008。
- 16) 榊原博樹：呼吸器疾患診療マニュアル：睡眠時無呼吸症候群，日本医師会雑誌特別号 137(特別号2):274-277，2008。
- 17) 榊原博樹：新時代の糖尿病学(4):糖代謝異常と睡眠時無呼吸症候群，日本臨牀 66(増刊号9):454-463，2008。

2. 学会発表

- 1) 榊原博樹：睡眠時無呼吸症候群を中心とした賢い医療連携．日本呼吸器学会誌 48(増)：37，2010。(第50回日本呼吸器学会学術講演会総会，京都，2010)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 23 年度研究

研究テーマ：女性の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

A. 研究目的

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

B. 研究方法

藤田保健衛生大学病院睡眠呼吸障害検査室で終夜睡眠ポリグラフ（PSG）により診断された AHI5 以上の OSAS のうち、他の睡眠障害の合併例などを除いた 2703 名（男性：2278 名、女性：425 名）を対象とした。年齢分布、重症度、PSG 所見などを男女で比較した。さらに、メタボリックシンドローム（MetS，NCEP-III アジア基準および日本基準）関連所見の出現頻度や SDB の影

響を男女別に検討した。

C. 研究結果

患者の男女比は全体では 5.4、50 歳未満では 8.8、50 歳以上では 3.9 であった。軽症者の男女比は 3.4、中等症では 4.8、重症では 7.8 であった。女性は男性より高齢で BMI が大きく、エプワース眠気尺度スコアは低値であった。PSG 上は無呼吸指数、AHI、低酸素暴露時間、覚醒指数が低値であった。中途覚醒が多くて睡眠効率は悪いが、ノンレム 3+4 期の割合が多かった。男性では AHI が MetS の他、高血圧、高血糖、高中性脂肪血症の独立したリスクとなっていたが、女性ではこれらに AHI の関与はみられなかった。

D. 考察

OSAS 患者の男女比は全体では 5.4、50 歳未満では 8.8、50 歳以上では 3.9 であった。軽症者の男女比は 3.4、中等症では 4.8、重症では 7.8 であった。一般的に疫学調査で明らかになる SDB および SAS の男女比は 2~3 : 1 程度であるが^{1~3)}、睡眠障害クリニックを受診して SAS と確定診断される症例の男女比は 8~10 : 1 と報告されていた^{4, 5)}。今回の筆者らの成績もこれらに類似していた。疫学調査では軽症と比べて中~重症 SDB の男女差が大きくなる傾向があり、女性は受診や治療が必要な重症例が少なく、これがクリニックにおける男女差の拡大に反映されている可能性がある。有病率に性差のある原因は明らかでないが、顎顔面形態や舌の大きさなどの解剖

学的な差異の他、女性でも閉経後に有病率が高くなることから、女性ホルモン、特にプロゲステロンが上気道の閉塞に対して防御的に働いているものと考えられている。

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

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

何れにしても、OSAS の病態には男女差が存在することは明らかであり、男性から得られた成績をそのまま女性に適応できる

かどうかは慎重に評価する必要がある。

E. 結論

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

引用文献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 328:1230-1235, 1993.
- 2) Redline S, Kump K, Tishler PV, et al. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 149:722-726, 1994.
- 3) Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al: Prevalence of sleep-disordered breathing in women: Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 163: 608-613, 2001.
- 4) Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, et al. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 93:104-109, 1988.
- 5) Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 154:279-289, 1996.

- 6) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365 :1046-1053, 2005.
- 7) Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: A prospective cohort study. *PLOS Medicine* 6:1-9, 2009.
- 4) 榊原博樹, 三重野ゆうき, 林正道: アレルギー疾患と睡眠障害: 1. 成人気管支喘息と睡眠障害. *アレルギー・免疫* 18(2): 40-45, 2011.
- 5) 榊原博樹, 井水ひろみ, 三重野ゆうき, 林正道, 齊藤雄二, 平田正敏, 吉川充史, 藤田志保: 日本人勤労女性の睡眠呼吸障害および睡眠時無呼吸症候群の有病率. 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究班 平成21年度研究報告書(研究代表者: 三嶋理晃)」, p280-284, 2011.

F. 健康危険情報

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

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayano J, Watanabe E, Saito Y, Sasaki F, Fujimoto K, Nomiya T, Kawai K, Kodama I, Sakakibara H: Screening for obstructive sleep apnea by cyclic variation of heart rate. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4(1):64-72, 2011.
- 2) 榊原博樹, 林正道, 三重野ゆうき: 女性の睡眠時無呼吸症候群. *Pharma Medica* 29(1):19-24, 2011.
- 3) 榊原博樹, 三重野ゆうき, 林正道: 睡眠呼吸障害と性差. *Medicina* 48(6):960-964, 2011.

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 24 年度

研究テーマ：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

A. 研究目的

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)。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位上のオッズは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。

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。

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。

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, Costarino 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.
- 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) 榎原博樹, 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 .

F. 健康危険情報

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*.

2. 学会発表

- 1) 三重野ゆうき, 林正道, 榎原博樹, 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

なし

8. 持続陽圧呼吸(CPAP)療法施行下での肥満を伴う閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者の東洋医学的検討を行う上での問題点

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 篠邊 龍二郎 愛知医科大学病院睡眠科 准教授

研究要旨

本分担研究では、肥満と高血圧を伴う睡眠時無呼吸症候群患者を対象に、漢方処方によって治療効果などを検討する上で、問題となると思われる事象を洗い出し、検討した。1)平成22年度は、肥満に対する薬物治療には、漢方薬での治療も含まれるが、その治療としては随証治療が基本になる。しかし、肥満を伴う閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の“証”はどのようなものなのかは明らかでないため、1年目は東洋医学的所見から検討した。2)平成23年度は、2007年に米国睡眠医学会(AASM)により睡眠ポリグラフ検査(PSG)での睡眠および随伴イベントの判定マニュアルを改訂されたが、日本では各施設間で判定基準に相違があり、判定そのものにばらつきが出ているため、旧来の基準とAASMの推奨基準(Version1)との間での相違点について検討した。3)平成24年度は、睡眠呼吸障害(SDB)の重症度は、とくに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、エップワース眠気尺度(ESS)や経皮的動脈血酸素飽和度(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。これらは肥満や加齢といった個体差の影響で異なるはずであるが、SDBの病態を考える上では考慮されていなかった。そこで3年目は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。

平成22年度

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群の治療では、患者に肥満を伴う場合、減量が非常に重要である。

肥満に対する薬物治療には、漢方薬での治療も含まれるが、その治療は随証治療を基本とする。しかし、肥満を伴う閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の“証”はどの

ようなものなのかが明らかでない。そこで、肥満を伴う OSAS の “ 証 ” について、東洋医学的見地から検討した。

B. 研究対象と方法

解析対象は、OSAS と診断され、現在、在宅持続陽圧呼吸（CPAP）療法の指導管理のため、6 か月以上外来通院中の患者で、体格指数（BMI）が 25 kg/m^2 以上の肥満患者 105 名であった。外来診察時、東洋医学的所見として、舌所見（舌体色、舌苔色、舌苔の厚さ、裂の有無、歯痕の有無など）、胸脇苦満の自覚の有無などを観察した。

C. 研究結果

舌体色は、青が 1、赤黒が 1、白が 2、淡赤が 13、赤が 65、辺縁紅が 7、やや紅が 2、紅が 14 例であった。舌苔があったものは、42 例あり、舌苔色の内訳は青が 5、青白が 1、白が 10、黄が 26 例であった。舌苔の厚さは、薄いものが 33、厚いものが 9 例であった。裂の有無では、浅い裂が 10、深い裂が 20 例で裂がないものは 75 例であった。歯痕の有無では、少しあるものが 10、はっきりあるものが 16 例で、無いものが 79 例であった。胸脇苦満の自覚の有無では、普段自覚するのが 4、前屈みなどの時に自覚するのが 29 例で、自覚しないのが 72 例であった。

.平成 23 年度

A. 研究目的

2007 年に米国睡眠医学会（AASM）は、睡眠ポリグラフ検査（PSG）での睡眠およ

び随伴イベントの判定マニュアルを改訂した。愛知医科大学病院の睡眠医療センターでは、2009 年 1 月から、そのマニュアルでの推奨基準（4%以上の desaturation を伴った 30%以上の呼吸の減衰；新基準）に従い判定しているため、従来の基準（3%以上の desaturation を伴った 50%以上の呼吸の減衰；改訂シカゴ基準；以下旧基準を略す）による判定と無呼吸の重症度としての AHI（apnea-hypopnea index）の値が乖離してきた。このため、体格に関する指標から算出した予測・AHI についても、旧基準と 2007 年の AASM 基準（Version1 以下 AASM2007 基準と略す）ではどの程度違うのかを検討した。

B. 研究方法

対象は、2007 年 7 月から 2008 年 12 月末までに旧基準・判定の PSG を行った男性患者 424 例と 2009 年 1 月から 2011 年 6 月末までに AASM2007 基準・判定の PSG を施行した男性患者 691 例であった。方法としては、AHI を規定する因子としての年齢、BMI、腹囲、臥位の頸囲による重回帰式をそれぞれ算出し、以下の方法で比較した。I.) 旧基準・判定で PSG を施行した症例から算出した重回帰式を、AASM2007 基準・判定の PSG を施行した症例にあてはめて旧基準相当の予測・AHI を算出し、新基準の実測値と比較した。II.) 旧・新の両基準におけるそれぞれの重回帰式に年齢、BMI、腹囲、頸囲（臥位）の値を代入し、両者を比較した。

C. 研究結果

AHI の予測式

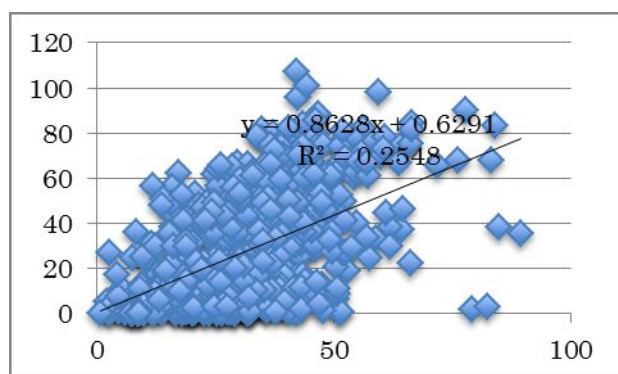
2008年12月までの旧基準での AHI の体型指標からの予測式は、

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

新基準 AHI = $0.119 \times \text{年齢} + 0.412 \times \text{BMI} + 0.492 \times \text{腹囲} + 1.413 \times \text{頸囲} - 94.81$ であった。(但し、BMI19未満では AHI がマイナス値になるため、予測式としては制限が生じた。)

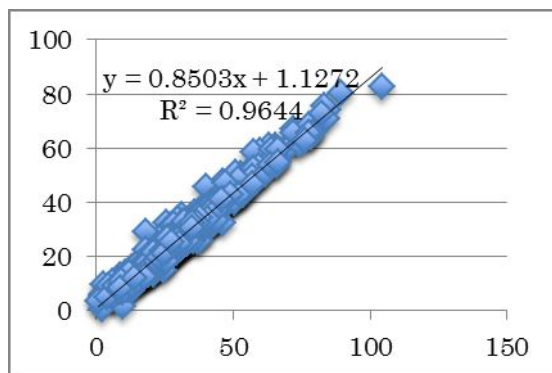
I.) 算出(予測)した旧基準相当の予測・AHI と AASM2007 基準の実測値(2009年1月以降)と比較した結果では、AASM2007 基準の実測値の方が約 15%低下した。また、症例によりばらつきが大きい。

新基準 AHI



II.) 旧・AASM2007 の両基準から算出したそれぞれの重回帰式に年齢、BMI、腹囲、頸囲(臥位)の値を代入し、予測値同士で比較した結果でも、AASM2007 基準の方が 15%程度低下した。

予測新基準 AHI



.平成 24 年度

A. 研究目的

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、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、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. 研究対象と方法

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。

C. 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(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

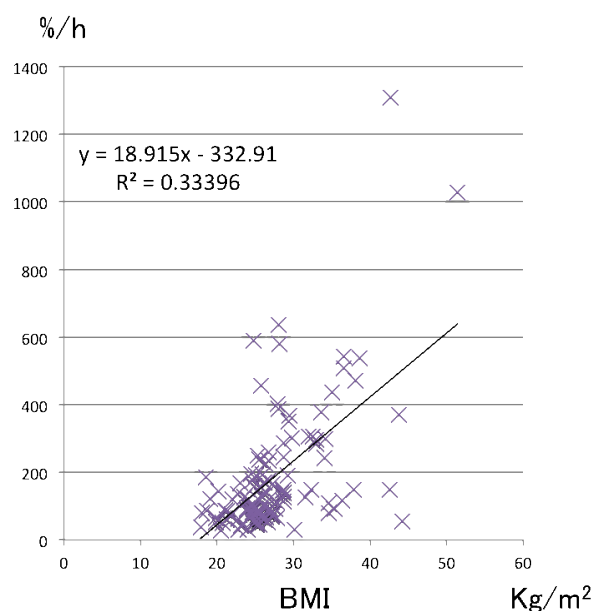
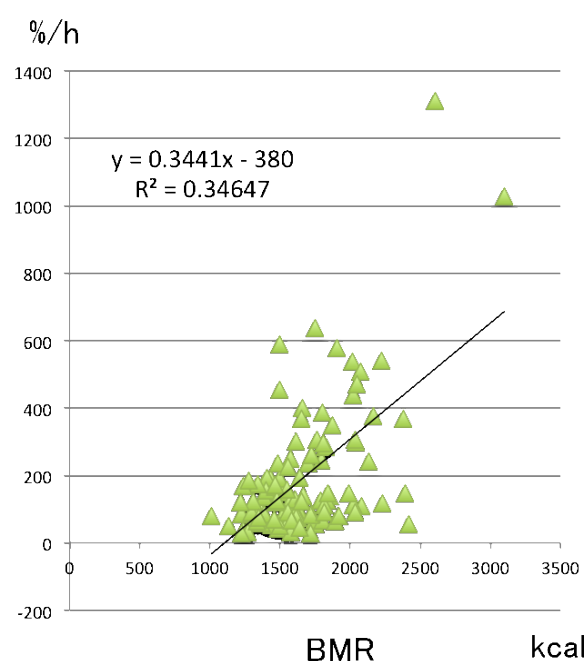


図 2. 1時間あたりの低酸素暴露量とBMR



[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。

D. 考察

.平成 22 年度

肥満を伴う OSAS 患者では、同じ肥満者であっても、東洋医学の観点からみると、熱状のある例、冷えて水分が多い例や上腹部が張っている例および下腹部が張り出しているものなど、さまざまなタイプに分類された。そのため、漢方薬を処方する際には、治療効果をあげるために東洋医学的診断を取り入れ、きめ細やかな配慮を行う必要があると考えられた。

.平成 23 年度

2007 年の AASM の推奨基準で無呼吸の重症度を判定すると旧基準の判定に比べて、予測・AHI でも約 15%低下するため、多施設間での共同研究では、旧・AASM2007 どちらの AHI 判定基準を用いるのか統一する必要があると思われた。

.平成 24 年度

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、慢性腎臓病の推定糸球体濾過量(eGFR)が性別、年齢、体格などで標準化されたように、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. 結語

肥満治療で漢方薬を処方する上で、その治療効果をあげるためには、東洋医学的診断を取り入れる必要もあると考えられ、多

施設間での共同研究では、旧・AASM2007 どちらの AHI 判定基準を用いるのかを統一する必要がある。また、SDB の重症度を考える上で、年齢、体格などを勘案し、個体に対する影響度を考慮した新しい基準も考える必要があると考えられた。

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

なし

参考文献

- 1) The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events; Rules, Terminology and Technical Specifications , 2007.

9. 小児 OSAS のスクリーニングおよび成人 OSAS のセファログラム、 レム関連性の臨床意義に関する研究

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

研究要旨

（平成 22 年度）小児領域における睡眠時無呼吸症スクリーニング装置として、無拘束測定が可能である SD-101 の有用性を評価した。

（平成 23 年度）頭位による気道径の変化に影響を与える因子を明らかにするため、成人患者 77 名を対象とし、頭位を水平、前屈、後屈に変化させたセファログラム撮影を行い、各頭位での気道径の変化について検討し、前屈、後屈での変化にはそれぞれ異なる要因が関与していることを報告した。

（平成 24 年度）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にすることを目的として、OSAS 患者を仰臥位、側臥位における呼吸障害のレム関連性の有無によって 4 群に分類し、群間比較を行った。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を報告した。

A. 研究目的

- (1) 小児領域における睡眠時無呼吸症スクリーニング装置として、無拘束測定が可能である SD-101 の有用性を評価する。
- (2) 頭位による気道径の変化に影響を与える因子を明らかにする。
- (3) 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にする。

B. 研究方法

- (1) 10 才未満の睡眠時無呼吸症疑い小児を対象とし、SD-101 とポリソムノグラフィー同時記録を行い、比較検討した。
- (2) 睡眠呼吸障害の診断目的にて受診した成人患者 77 名を対象とし、頭位を水平、前屈、後屈に変化させたセファログラム撮影を行い、各頭位での気道径の変化について検討した。
- (3) OSAS 患者 214 名を仰臥位、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)

C. 研究結果

(1)43名の小児の解析を行い、両装置におけるRDIに強い相関を認めた($r=0.945$, $p<.0001$)。

(2)下気道径の変化と相関する因子は、前屈では水平位の下気道径の長さ、下顎舌骨間距離、後屈では性別(男)、BMIの低さ、回転角度、水平位の下気道径の長さであった。

(3)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。SLR群、SR群はLR群、NR群に比べAHItotalが有意に低値であった。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。

D. 考察

(1)SD-101のPSGに対する診断精度はカットオフ値を $AHI\geq 1$ とすると感度は高いが陽性尤度比が低く、 $AHI\geq 5$ では感度はやや低い、陽性尤度比が著明に高く、陰性尤度比も1以下と良好である。

(2)下気道径の前屈、後屈での変化にはそれぞれ異なる要因が関与していることが示唆された。気道径と睡眠呼吸障害の重症度とは相関関係があるため、病態の理解には頭位による影響も考慮する必要がある。

(3)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。今後これらの病態の違いが、予後に与える影響についてさらなる検討が必要である。

E. 結論

(1) $AHI\geq 5$ におけるSD-101のSASスクリーニング検査能は高いと評価できる。

(2)前屈と後屈による気道径の変化にはそれぞれ異なる要因が関与している。

(3)位別のレム関連性の有無によって群分けを行うことにより、病態の相違がより明確となった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 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(3): 126-128, 2012.
- 5) 北村拓朗 , 宮崎総一郎 : いびき , 睡眠呼吸障害 . 耳喉頭頸 84(5):111-117,2012.
- 6) 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(9): 830-835, 2012.

2. 学会発表

- 1) 北村拓朗、宮崎総一郎 : 「睡眠呼吸障害患者における頭位による気道径の変化」第25回日本口腔・咽頭科学会総会学術講演会 , H24年9月(熊本)
- 2) Miyazaki S: Role and impact of Nose on Sleep Disorder Breathing. Royal College of Otolaryngologists-Head and Neck Surgeons of Thailand, Thailand, 2012.4.24-26
- 3) Miyazaki S: Sleep Hygiene in OSA. Advanced Surgical Techniques for Obstructive Sleep Apnea A Hands-On Cadaver Workshop, Saint Louis, 2012.4.26-28

- 4) Miyazaki S: Usefulness of intraesophageal and upper airway pressure monitoring. Instructional Courses, X World Congress on Sleep Apnea, Roma, 2012.8.27-9.1
- 5) Miyazaki S: Nose and Sleep. Lunch with the Professor, X World Congress on Sleep Apnea, Roma, 2012.8.27-9.1
- 6) Miyazaki S: Better understanding of OSAS in view point of Sleep Medicine. Scientific Program, X World Congress on Sleep Apnea, Roma, 2012.8.27-9.1

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

10. グレリンの睡眠時無呼吸患者における臨床病態的意義

研究分担者 赤水 尚史

和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

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

(倫理面への配慮)

臨床試験の実施に際しては、京都大学医学研究科医の倫理委員会の承認を受ける。

C. 研究結果

京大で20例のサンプルを収集する予定である。

また、グレリンの分泌調節や作用を解明するために、グレリン分泌細胞株の樹立を行い、グレリン分泌調節機構の検討を行っ

た。その結果、インスリンやソマトスタチンがグレリン分泌を抑制し、アドレナリンやAVP/オキシトシンがグレリン分泌促進することを見いだした。

D. 考察

臨床研究はすでに開始され、サンプルの収集は順調に進んでいる。また、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

臨床研究が開始され、サンプルの収集中である。また、グレリン分泌細胞株を樹立し、その分泌調節機構の検討を行った。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.
 - 8) 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(4): E403-8, 2012.
 - 9) 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(2): 190-2, 2012.
 - 10) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J*

- Endocrinol 166(2): 235-40, 2012.
- 11) 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(2): 129-36, 2012.
 - 12) Nakabayashi K, Tajima A, Yamamoto K, Takahashi A, Hata K, Takashima Y, Koyanagi M, Nakaoka H, Akamizu T, Ishikawa N, Kubota S, Maeda S, Tsunoda T, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Sasazuki T, Shirasawa S: Identification of independent risk loci for Graves' disease within the MHC in the Japanese population. *J Hum Genet* 56(11): 772-8, 2012.
 - 13) Muneki Nakatani, Hideyuki Sasaki, Seigo Kurisu, Hiroyuki Yamaoka, Shohei Matsuno, Hiroshi Yamasaki, Hisao Wakasaki, Hiroto Furuta, Masahiro Nishi, Takashi Akamizu, Kishio Nanjo: Numbness and paresthesia in bilateral toes and soles, and disproportional sweating restricted to face and trunk are suitable symptoms useful for the diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy. *Journal of Diabetes Investigation* 2(6): 464-473, 2011.
 - 14) Shohei Matsuno, Hideyuki Sasaki, Hiroshi Yamasaki, Hiroyuki Yamaoka, Kenichi Ogawa, Muneki Nakatani, Tohru Hamanishi, Asako Doi, Yoshio Nakano, Hisao Wakasaki, Hiroto Furuta, Masahiro Nishi, Takashi Akamizu, Kishio Nanjo: Pro198Leu missense polymorphism of the glutathione peroxidase 1 gene might be a common genetic predisposition of distal symmetric polyneuropathy and macrovascular disease in Japanese type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes Investigation* 2(6): 474-482, 2011.
 - 15) Nasu T, Miyata K, Uno A, Kawashima A, Kondo M, Akamizu T, Nakao T Successful treatment of protein-losing gastroenteropathy with steroid pulse and immunosuppressive therapies in a patient with sjögren syndrome. *Case Rep Gastroenterol* 5(2):372-7, 2011.
 - 16) Takayuki Ota, Yoshio Nakano, Masahiro Nishi, Shohei Matsuno, Hiromichi Kawashima, Takayuki Nakagawa, Tomoyuki Takagi, Hisao Wakasaki, Hiroto Furuta, Taisei Nakao, Hideyuki Sasaki and Takashi Akamizu: A Case of Liver Abscess Caused by *Edwardsiella tarda*. *Internal Medicine* 50: 1439-1442, 2011.
 - 17) Akamizu T, Kangawa K: Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect. *Peptides* 32: 2295-2300, 2011.

- 18) Tomizawa R, Watanabe M, Inoue N, Takemura K, Hidaka Y, Akamizu T, Hayakawa K, Iwatani Y. Association of functional GTR gene polymorphisms related to expression of glucocorticoid-induced tumour necrosis factor-receptor (GTR) molecules with prognosis of autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol*. 165(2):141-7, 2011.
- 19) Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. Oxytocin and Dopamine Stimulate Ghrelin Secretion by the Ghrelin-Producing Cell Line, MGN3-1 in Vitro. *Endocrinology* 152(7):2619-25, 2011.
- 20) Akamizu T, Kangawa K. Ghrelin for cachexia. *J Cachex Sarcopenia Muscle*. 2010 Dec;1(2):169-176.
- 21) Inoue N, Watanabe M, Morita M, Tatusmi K, Hidaka Y, Akamizu T, Iwatani Y. Association of functional polymorphisms in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol*. 2011 Mar;163(3):318-23.
- 22) Yamada G, Ariyasu H, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Nakao K, Kangawa K: Generation of transgenic mice overexpressing a ghrelin analog. *Endocrinology* 151(12):5935-40, 2010.
- 23) Inoue N, Watanabe M, Morita M, Tomizawa R, Akamizu T, Tatsumi K, Hidaka Y, Iwatani Y: Association of functional polymorphisms related to the transcriptional level of FOXP3 with prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol* 162(3):402-6, 2010.
- 24) Hattori Y, Kanamoto N, Kawano K, Iwakura H, Sone M, Miura M, Yasoda A, Tamura N, Arai H, Akamizu T, Nakao K, Maitani Y: Molecular characterization of tumors from a transgenic mouse adrenal tumor model: comparison with human pheochromocytoma. *Int J Oncol* 37(3):695-705, 2010.

2. 学会発表

- 1) Kazuo Chin, Kimihiko Murase, Yoshiro Toyama, Yuka Harada, Tsuneto Akashiba, Koichiro Tatumi, 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) 船橋友美, 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 2012 年 11 月 29 日 12 月 1 日 福岡市
- 3) 竹島健, 原田沙耶, 船橋友美, 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 2012 年 11 月 29 日 12 月 1 日 福岡市
- 4) 稲葉秀文, 竹島健, 古川安志, 船橋友美, 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 2012 年 11 月 29 日 12 月 1 日 福岡市
- 5) 宮本和佳, 船橋友美, 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 2012 年 11 月 29 日 12 月 1 日 福岡市
- 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 2012 年 11 月 29 日 12 月 1 日 福岡市
- 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 2012 年 10 月 4 5 日 横浜市
- 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 2012 年 4 月 19 21 日 名古屋市
- 9) Takashi Akamizu, Tetsuro Sato, 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, Tetsuro Sato, 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 2012 年 4 月 19 21 日 名古屋市
- 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 2012 年 4 月 19 21 日 名古屋市
- 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 2012 年 4 月 13 15 日 京都市

- 14) 赤水尚史 : The Year 2 「甲状腺」. 第 21 回臨床内分泌代謝 Update 2012 年 1 月 27 28 日 浜松市
- 15) 高木伴幸, 形部裕昭, 中谷宗幹, 古川安志, 太田敬之, 石橋達也, 松野正平, 稲葉秀文, 中川貴之, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 中尾大成, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 偽性副甲状腺機能低下症に洞不全症候群を合併した 1 例 . 第 21 回臨床内分泌代謝 Update 2012 年 1 月 27 28 日 浜松市
- 16) 松野正平, 原田沙耶, 井畑淳子, 太田敬之, 高木伴幸, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 妊娠中に発見された糖尿病から診断に至った Cushing 症候群の 1 例 . 第 21 回臨床内分泌代謝 Update 2012 年 1 月 27 28 日 浜松市
- 17) 鈴木敦詞, 佐藤哲郎, 磯崎収, 脇野修, 飯降直男, 坪井久美子, 門傳剛, 幸喜毅, 金本巨哲, 大谷肇, 手良向聡, 赤水尚史 : 臨床重要課題 「粘液水腫昏睡・甲状腺クリーゼ」3 . 甲状腺クリーゼ診断基準 (第一版) 改訂と治療指針作成に向けての検証 - 全国疫学調査の結果を踏まえて - . 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 2011 年 11 月 21 23 日 大阪市
- 18) 稲葉秀文, Leonard Moise, William

Martin, Anne De Groot, 駒津光久、赤水尚史 : TSH レセプター (TSH-R) 蛋白/ペプチドにより免疫された HLA-DR3 トランスジェニックマウスにおけるエピトープ認識と T 細胞受容体結合モチーフ . 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 2011 年 11 月 21 23 日 大阪市

19) 渡邊幹夫, 井上直哉, 森田麻美, 巽圭太, 日高洋, 赤水尚史, 岩谷良則 : IL5, IL6, IL13 遺伝子プロモータ領域の一塩基多型を用いた自己免疫性甲状腺疾患の病態予後予測 . 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 2011 年 11 月 21 23 日 大阪市

20) 玉川えり, 田中宏典, 太田敬之, 宮本和佳, 山岡博之, 村田有子, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 精神症状を呈し抗 NAE 抗体陽性で橋本脳症が疑われた粘液水腫の 1 例 . 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 2011 年 11 月 21 23 日 大阪市

21) 有安宏之, 岩倉浩, 勝浦五郎, 後藤伸子, 越智ゆかり, 山下唯, 赤水尚史, 寒川賢治, 中尾一和 : グレリン分泌低下マウスの絶食・再摂食およびストレス状況下における摂食調節についての検討 . 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 2011 年 11 月 21 23 日 大阪市

22) Hidefumi Inaba, Leonard Moise, William Martin, Anne Searls De Groot, George Buchman, Takashi Akamizu, Leslie J. De Groot : Epitope recognition in HLA-DR3 transgenic

mice immunized to TSH-R protein or peptides . 81st Annual Meeting of the ATA October 26-30, 2011 Indian Wells, USA

23) 渡邊幹夫, 井上直哉, 森田麻美, 巽圭太, 日高洋, 赤水尚史, 岩谷良則 : IL-5, IL-6, IL-13 遺伝子プロモータ領域の多型と自己免疫性甲状腺疾患の病態予後との関連 . 遺伝医学合同学術集会 2011 2011 年 6 月 16 19 日 京都市

24) T Akamizu, K Kangawa : Ghrelin: Physiological Significance & Therapeutic Potential . ENDO 2011: The Endocrine Society 's 93rd Annual Meeting and Expo June 4-7, 2011 Boston, USA

25) H Iwakura, H Ariyasu, H Hosoda, K Hosoda, K Nakao, K Kangawa, T Akamizu : Effects of Peptide Hormones and Neurotransmitters on In Vitro Ghrelin Secretion by Ghrelin-Producing Cell Line, MGN3-1 . ENDO 2011: The Endocrine Society 's 93rd Annual Meeting and Expo June 4-7, 2011 Boston, USA

26) 赤水尚史, 寒川賢治 : ミニシンポジウム 6 悪液質の研究と臨床の展開「カヘキシアに対するグレリンの臨床応用」 . 第 84 回日本内分泌学会学術総会 2011 年 4 月 21 23 日 神戸市

27) 赤水尚史 : クリニカルアワー 3 厚生労働省 ホルモン受容機構異常に関する調査研究班報告「甲状腺クリーゼに関する全国疫学調査」 . 第 84 回日本内分

泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市

- 28) 赤水尚史，有安宏行，岩倉浩，寒川賢治：クリニカルアワー7 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 中枢性摂食異常症班報告「神経性食欲不振症における新規治療薬としてのグレリン」.第84回日本内分泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市
- 29) 山岡博之，西理宏，若崎久生，下村裕子，中野好夫，古田浩人，佐々木秀行，南條輝志男，赤水尚史：粘液水腫昏睡の経過中に副腎皮質機能低下症が顕在化した1例.第84回日本内分泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市
- 30) 大星隆司，廣峰義久，山内孝哲，岸谷讓，小河健一，赤水尚史，南條輝志男：内臓脂肪蓄積を認める糖尿病患者の臨床像.第84回日本内分泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市
- 31) 有安宏行，岩倉浩，赤水尚史，山田豪，寒川賢治，中尾一和：後天的グレリン分泌低下マウスを用いたグレリン生理的役割の検討.第84回日本内分泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市
- 32) 吉松卓，松野正平，石橋達也，中野好夫，若崎久生，古田浩人，西理宏，佐々木秀行，南條輝志男，赤水尚史：自己免疫性下垂体炎の3例.第84回日本内分泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市
- 33) 岩倉浩，有安宏行，細田洋司，細田公則，中尾一和，寒川賢治，赤水尚史：新規グレリン分泌細胞株 MGN3-1 を用いたグレリン分泌調節の検討.第84回日本内分泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市
- 34) 赤水尚史：臨床内分泌入門6「甲状腺クリーゼの診断と治療」.第20回臨床内分泌代謝 Update 2011年1月28-29日 札幌市
- 35) 高木伴幸，中山宜昭，坂頭節哉，下村裕子，中野好夫，若崎久生，古田浩人，西理宏，佐々木秀行，南條輝志男，赤水尚史：急速に呼吸不全の進行したSIADH 合併筋萎縮性側索硬化症の一例.第20回臨床内分泌代謝 Update 2011年1月28-29日 札幌市
- 36) T. Akamizu：Diagnosis and epidemiology thyroid crisis. 14th Asia-Oceania Congress of Endocrinology December 2-5, 2010 Kuala Lumpur, Malaysia
- 37) T. Akamizu：Subclinical hyper/hypothyroidism. 14th Asia-Oceania Congress of Endocrinology December 2-5, 2010 Kuala Lumpur, Malaysia
- 38) 磯崎収，佐藤哲郎，鈴木敦詞，脇野修，飯降直男，坪井久美子，門傳剛，幸喜毅，大谷肇，手良向聡，赤水尚史：「甲状腺クリーゼ」1.全国疫学調査と診断基準(第一版)の検証.第53回日本甲状腺学会 2010年11月11-13日 長崎市
- 39) 有安宏之，岩倉浩，赤水尚史，山田 豪、

中尾一和，寒川賢治：後天的グレリン
分泌低下マウスにおける成長ホルモン
分泌の検討 . 第 37 回日本神経内分泌学
会学術集会 2010 年 10 月 22 23 日
京都市

40) Akamizu T : Pathophysiology and
Pathogenesis of Graves ' disease .
14th International Thyroid Congress
September 11-16, 2010 Paris,
France

41) Akamizu T : Ethnic differences in the
Genetics of AITD . 14th International
Thyroid Congress September 11-16,
2010 Paris, France.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に、作用機序の異なる 2 種の漢方薬である防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果を比較検討する目的で、上記当該患者を対象に、防風通聖散と大柴胡湯のいずれかを無作為割付け、6 ヶ月間投与の後に臨床的、病態生理的效果を明らかにする多施設共同研究が立案された。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し、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 とする中で、分担研究者は、上記試験のプロトコル立案に参画するとともに、データセンターの責任者として登録・割付け業務を実施した。最終的には予定された期間内に目標症例数を上回る 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されている。従って OSA 治療は、眠気の改善などの短期効果に留まらず、心血管障害の重複リスクを持つ OSA 患者への、合併症治療や予防を目指す包括的なアプローチとして不可欠である。

しかし、持続気道陽圧(CPAP)療法、口腔内装具療法は OSA への根本的治療ではな

く、通常肥満は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効果が期待される。

B. 研究方法

京都大学病院とその共同研究施設において、6 ヶ月間以上の CPAP 療法もしくは口腔内装置療法にもかかわらず、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 OSA 症例を対象とする。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、無作為前向き割付け法による多施設共同研究で、分担研究者の所属する京都大学 EBM 研究センターにて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 2 年間で、京都大学では 40 例を、他施設では合計 72 例を予定とし、合計 112 例とする。口腔内装置例は 40 例を目標とする。登録期間は最大 3 年とし、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、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。

分担研究者はプロトコル立案に参画するとともに、症例登録用に京都大学 EBM 研究センターに専用 e-mail アドレス：kanpo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp を開設し、下記の研究協力者を配置して登録および割付けを受付ける。

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/m² 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。2010 年 10 月に第 1 例目の症例登録を受付

け、2012 年 5 月には参加 11 施設から目標症例数を上回る 128 例が登録された。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。その中で、割付け調整因子を考慮して質の高い登録・割付けを実施した当センターは、本研究の質を担保する上でも重要な役割を担ったものと考ええる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

（研究協力者：田中佐智子・井上房子・長谷部美代子）

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）

分担総合研究報告書

12. 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の関係について

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関係について検討を行った。

【対象と方法】デザインは観察的横断研究。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の頭部X線規格写真による顎顔面側貌の形態学的因子と中枢気道抵抗は男女ともに有意な相関関係を認めた。

A. 研究目的

【目的】OSAにおいて頭蓋顔面骨に対する上下顎骨の後方偏位が形態学的要因の一つとされている。最近、OSAに中枢気道抵抗のような生理的要因が関連することが報告された。顎顔面の形態と中枢気道抵抗は関連することが予想されるが、その詳細は明らかではない。本研究では顎変形症患者における顎顔面形態と中枢気道抵抗の関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

【対象ならびに方法】

研究デザイン: 横断的観察研究

セッティング: 2010年3月から2011年10月までの期間で当科を受診し、顎変形症と診断して手術を行った患者

選択基準: 16歳以上の患者で本研究に同意を得られた患者

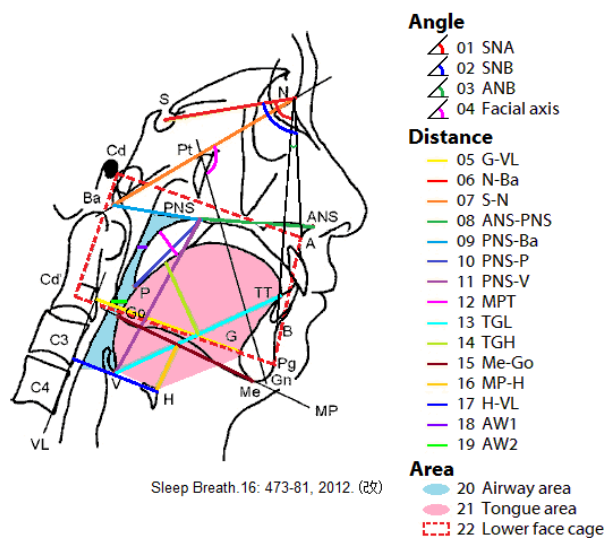
除外基準: 顎変形の主体が前後的な変形で

なく非対照である患者、口蓋裂または顎顔面の変形をきたす症候群の患者、呼吸器疾患を有する患者

変数: 年齢、性別、身長、体重、肥満度 (BMI)、中枢気道抵抗 (R20)、顎顔面側貌の骨格的評価、咽頭腔幅径 (PAS)、エプワース眠気尺度(ESS)

データソース: インパルスオシロメトリー(IOS)、頭部X線規格写真

統計・分析方法: 2変数の解析についてはピアソンの相関解析。多変量回帰分析についてはステップワイズ法により当てはまりの良いモデルを検討した。本研究は京都大学医学部医学部附属病院医の倫理委員会の承認を得て行った。



Sleep Breath. 16: 473-81, 2012. (改)

C. 研究結果

患者背景について Table1 に示す。骨格的な分析と IOS の相関については Table2 に示す。

	Male (n=19)	Female (n=45)
Age(years)	25.5 ± 7.2	26.3 ± 8.2
Height(cm)	172.2 ± 5.5	160.6 ± 4.9
Weight(kg)	63.1 ± 4.7	52.6 ± 5.1
BMI(kg/m ²)	21.3 ± 1.6	20.4 ± 2
ESS	7.7 ± 3.2	9.1 ± 4.2
R20(kPa/L/s)	0.25 ± 0.06	0.29 ± 0.6
PAS(mm)	13.7 ± 3	13.2 ± 4.3
Facial plane to SN (°)	88.6 ± 6.8	87.0 ± 6.5
Convexity (°)	-1.3 ± 12	2.7 ± 10.7
A-B plane (°)	0.0 ± 6.7	-2.4 ± 6.7
Mandibular plane to SN (°)	29.4 ± 9.1	32.4 ± 7.8
Y-axis to FH (°)	62.6 ± 5.8	64.2 ± 5.8
Occlusal plane to SN (°)	9.8 ± 6.5	13.0 ± 6.9
FH to SN (°)	7.2 ± 5.4	8.4 ± 5.4
SNP (°)	81.4 ± 6.5	78.6 ± 7.8
Y-axis to SN (°)	69.8 ± 5.1	72.6 ± 7.2
SNA (°)	80.8 ± 3.1	79.9 ± 6.1
SNB (°)	81.0 ± 5.9	78.4 ± 7.6
ANB (°)	-0.3 ± 5.4	1.6 ± 5.0
Gonial angle (°)	126.0 ± 6.6	126.0 ± 10.6
Ramus plane to SN (°)	90.6 ± 7.5	94.8 ± 11.4
Ramus plane to FH (°)	83.4 ± 8.6	86.4 ± 10.1
Convexity(mm)	-0.9±7.1	1.4±5.9
Lower Facial Height(°)	49.8±5.1	51.6±5.3
Occlusal Plane to Ramus(Xi)(mm)	-1.0±5.5	-2.7±6.1
Occlusal Plane to corpus axis (°)	24.2±4.1	23.2±5.7
Facial Depth (°)	88.6±6.8	87.2±6.7
Facial Axis(°)	87.1±6.4	83.7±7.1
Facial Taper (°)	62.1±5.4	60.8±4.5
Maxillary Depth (°)	87.7±4.9	88.4±5.2
Maxillary Height (°)	63.1±4.3	65.7±6.4
Palatal Plane to FH (°)	2.7±3.8	2.1±5.0
Mandibular Plane to FH (°)	29.3±9.0	32.0±8.0
Cranial Deflection (°)	26.4±3.9	27.3±4.4
Anterior Cranial Base(mm)	60.1±4.0	56.3±4.0
Posterior Facial Height(mm)	69.9±6.0	70.7±7.6
Ramus Position(°)	75.1±6.0	72.5±5.8
Porion Location(mm)	-44.9±4.7	-44.1±4.5
Mandibular Arc(°)	34.7±5.1	33.0±5.4
Corpus Length(mm)	78.6±8.2	73.2±6.7

Table 1. Clinical characteristics on 64 patients with dentofacial deformity

Data presented as mean±SD、BMI Body Mass Index, ESS Epworth Sleepiness Scale, R20: proximal airway resistance, PAS: distance base of tongue and posterior pharyngeal wall on line B to Go

Variables (Downs-Northwestern)	Male (n=19)		Female (n=45)	
	r ²	p	r ²	p
Facial plane to SN (°)	0.42	0.003	0.10	0.035
Convexity (°)	0.48	0.001	-	-
A-B plane (°)	0.48	0.001	-	-
Mandibular plane to SN (°)	0.34	0.009	0.12	0.018
Y-axis to FH (°)	0.38	0.005	0.13	0.015
Occlusal plane to SN (°)	0.36	0.009	0.09	0.040
FH to SN (°)	-	-	-	-
SNP (°)	0.42	0.008	-	-
Y-axis to SN (°)	0.44	0.002	-	-
SNA (°)	-	-	-	-
SNB (°)	0.40	0.004	-	-
ANB (°)	-	-	-	-
Gonial angle (°)	-	-	-	-
Ramus plane to SN (°)	0.52	0.001	0.09	0.048
Ramus plane to FH (°)	0.43	0.002	0.12	0.017

Variables (Ricketts)	Male (n=19)		Female (n=45)	
	r ²	p	r ²	p
Convexity(mm)	0.49	0.001	-	-
Lower Facial Height(°)	-	-	0.09	0.041
Occlusal Plane to Ramus(Xi)(mm)	0.22	0.042	-	-
Occlusal Plane to corpus axis (°)	-	-	-	-
Facial Depth (°)	0.53	0.0004	-	-
Facial Axis(°)	0.38	0.005	0.13	0.013
Facial Taper (°)	-	-	-	-
Maxillary Depth (°)	-	-	0.12	0.022
Maxillary Height (°)	-	-	-	-
Palatal Plane to FH (°)	-	-	-	-
Mandibular Plane to FH (°)	0.42	0.003	0.11	0.029
Cranial Deflection (°)	-	-	-	-
Anterior Cranial Base(mm)	-	-	-	-
Posterior Facial Height(mm)	-	-	-	-
Ramus Position(°)	-	-	-	-
Porion Location(mm)	-	-	-	-
Mandibular Arc(°)	-	-	-	-
Corpus Length(mm)	0.41	0.003	0.12	0.022

Table 2. Relationship between cephalometric measurements of craniofacial skeletal morphology and proximal airway resistance (R20)

	Male (n=19)		Female (n=45)	
	β	SE	β	SE
Downs-Northwestern				
Ramus plane to SN(°)	0.006	0.001	-	-
Ramus plane to FH(°)	-	-	0.002	0.001
Y-axis to FH(°)	-	-	0.005	0.002
A-B plane(°)	-	-	0.004	0.001
	r ² =0.52, p=0.0005		r ² =0.28, p=0.0031	
Ricketts				
Facial Depth(°)	-0.006	0.001	-	-
Post Facial Height(mm)	-	-	-0.003	0.001
Porion Location(mm)	-	-	0.004	0.002
Facial Axis(°)	-	-	-0.004	0.001
	r ² =0.53, p=0.0004		r ² =0.29, p=0.0026	
Downs-Northwestern + Ricketts				
Facial Depth(°)	-0.006	0.001	-	-
Corpus Length(mm)	-	-	-0.005	0.002
Facial Axis(°)	-	-	-0.003	0.002
A-B plane(°)	-	-	0.006	0.002
	r ² =0.53, p=0.0004		r ² =0.33, p=0.0008	

骨格的な因子と IOS とのステップワイズ回帰分析については Table3 に示す。
軟組織の因子と IOS の単相関については Table4 に示し、ステップワイズ分析については Table5 に示す。

Correlated item	Female(n=48)	Male(n=20)
	r	r
Facial axis	0.41‡	
G-VL	-0.32†	
PNS-Ba	-0.41‡	
PNS-V	0.31†	0.66‡
AW2	-0.32†	

Table4. Correlations of Clinical characteristics and Cephalometric measurements With FR20

Adoption item	Female(n=48)	Male (n=20)
	r ²	r ²
PNS-Ba	0.16	-
PNS-P	-	0.14
PNS-V	0.11	0.32
TGL	-	0.18
H-VL	-	0.24
Cumulative r ²	0.27	0.88

Table5. Stepwise multiple regression analysis to FR20

D. 考察

非肥満患者において顎顔面の形態学的異常は OSA の誘因であると報告されており

¹⁾OSA 患者の形態学的特徴において以下の項目がある。

- 1) 頭蓋に対する上顎骨・下顎骨の後方位
- 2) 小さな下顎骨
- 3) 前顔面高の増大
- 4) Mandibular plane angle の増大、Occlusal plane angle の増大
- 5) 上下顎大臼歯部の挺出

今回の検討した中枢気道抵抗は 1) 下顎骨の後方位と 4) 角度に関連しており、OSA と関連する形態的異常と一致する項目が存在した。一方で Lin らは、座位での気道抵抗は OSA に関連していると述べている²⁾。今回の検討では、顎変形症患者において術前の形態学的因子が中枢気道抵抗に関連する可能性が示唆された。これらのことから顎顔面の形態的因子と中枢気道抵抗のようは生理的因子が相互に関連して OSA と関わっていることが推測された。・Downs-Northwestern 法による分析と比較して顎顔面形態の垂直成分を評価している Ricketts 法による分析が OSA 患者の顔面形態の特徴を捉えやすいと報告されている³⁾。今回の中枢気道抵抗との関連における検討では、いずれの分析方法においても関連を認めた。より多くの評価項目で詳細に検討する必要がある。

OSAS 患者において中枢気道抵抗と無呼吸・低呼吸指数が関連すると報告されている⁴⁾。中枢気道抵抗は顎変形矯正手術における咽頭気道の生理学的変化を評価するのに

良い指標となるかもしれない。

【参考文献】

- 1) Sakakibara H, et al: Eur. Respir. J 13: 403-10、1999
- 2) Lin C-C et al: Respiratory Physiology & Neurobiology: 139: 215-224, 2004.
- 3) Kikuchi S et al. Psychiatry Clin Neurosci 54 336-337, 2000
- 4) Aihara et al. Sleep Breath 15 May 2011 on line

E. 結論

顎変形症の患者において術前の頭部 X 線規格写真による顎顔面側貌の形態学的因子と中枢気道抵抗は男女ともに有意な相関関係を認めた。中枢気道抵抗は顎変形矯正手術における咽頭気道の生理学的変化を評価するのに良い指標となることが予想された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
- 1) T Sakata, K Takahashi, J Kang, H Kiso, K Irie, H Tsukamoto, Y Nakashima, K. Bessho: Repeated surgical reduction for fibrous dysplasia of the mandible over a nineteen-year course: a case report. Asian J Oral Maxillofac Surg. 22 : 33-36 , 2010.
- 2) T Abdelraham, K Takahashi, K Bessho: Post-traumatic temporomandibular joint ankylosis in adults; Is it mandatory to do

- interposition arthroplasty. J Craniofac Surg.21:1301-1304 ,2010 .
- 3) N Koyama, Y Okubo, K Nakano, K Osawa, K Bessho: Experimental study of osteoinduction using a newmaterial as a carrier for bone morphogenetic protein-2. Br J Oral Maxillofac Surg. 49 : 314-318 , 2011.
 - 4) T F Abdelrahman, K Takahashi, K Tamura, K Nakao, K M Hassanein, A Alsuity, H Maher, K Bessho: Impact of Different Surgery Modalities to Correct Class Jaw Deformities on the Pharyngeal Airway Space. The Journal of Craniofacial Surg. 22 : 1598-1601 , 2011.
 - 5) M Yamori, M Njelekela, J Mtabaji, Y Yamori, K Bessho: Hypertension, periodontal disease, and potassium intake in nonsmoking, nondrinker African women on no medication, Int J Hypertens.695719 , 2011.
 - 6) N Koayama, Y Okubo, K Nakao, K Osawa, K Fujimura: Pluripotency of mesenchymal cells derived from synoial fluid in patients with temporomandibular joint disorder. Life Sci. 89:741-747, 2011.
 - 7) Kazuma Fujimura, Kazuhisa Bessho: Rigid Fixation of Intraoral Vertico-Sagittal Ramus Osteotomy for Mandibular Prognathism. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 70: 1170-1173, 2011.
 - 8) 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.
 - 9) Hiromitsu Yamamoto, Mariko Kawai, Noriko Shiotsu, Minori 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.

- 12) 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.
- 13) 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, 2012 in press.

2. 学会発表

- 1) 家森正志, 田村佳代, 喜早ほのか, 高橋克, 小賀徹, 相原顕作, 茆原雄一, 原田有香, 陳和夫, 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口腔咽頭腔の形態学的変化と上気道抵抗との関係についての前向き介入観察研究, OHOK Study、平成 22 年度総会 京都 2010.12.10.
- 2) 吉田信介, 家森正志, 田村佳代, 喜早ほのか, 高橋克, 別所和久: 顎変形症患者における顎骨移動手術に伴うセファロメトリーによる口腔咽頭腔の形態学的評価と閉塞性睡眠時無呼吸障害に関する研究 - 第 1 報 気道抵抗の計測 - 第 160 回京都歯科口腔外科集談会, 京都市, 2010.12.19.
- 3) 田村佳代, 家森正志, 磯部悠, 喜早ほのか, 高橋克, 別所和久: 顎矯正手術前後のセファロメトリーによる口腔咽頭腔の形態学的評価と上気道抵抗測定による機能的評価, 第 21 回日本顎変形症学会総会, 東京都, 2011.6.15-17.
- 4) 家森正志, 高橋克, 小林友里恵, 磯部悠, 喜早ほのか, 田村佳代, 外山善朗, 村瀬公彦, 小賀徹, 相原顕作, 茆原雄一, 原田有香, 人見健文, 陳和夫, 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との関係についての横断的研究, OHOK Study, 平成 23 年度総会, 京都, 2011.12.10.
- 5) 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.
- 6) 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.

- 7) 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.
- 8) 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

特になし

13. 睡眠時無呼吸症候群の歯科的治療法および病態に対する顎口腔系機能が及ぼす影響に関する研究

研究分担者 吉田和也

京都医療センター 歯科口腔外科 医長

研究要旨

1. 睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の歯科的治療法の効果および OSAS の病態に対する顎口腔系機能の影響を臨床的、神経生理学的さらに疫学的に検討した。OSAS に合併する高血圧症や糖尿病が口腔内装置の装着により改善させ得る可能性が示唆された。また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

1. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者への口腔内装置治療が高血圧や糖尿病へ及ぼす影響を検討する。
2. OSAS患者における認知機能の低下を近赤外線スペクトロスコピーにて評価する。
3. OSAS患者における食習慣と咀嚼の特徴を分析する。

B. 研究方法

1. 対象は口腔内装置治療を行ったOSAS患者653名(男性:492名、女性:161名、平均AHI:18.5、平均年齢:53.6歳)とした。自動血圧計にて血圧を測定し、口腔内装置

治療の前後で比較した。糖尿病を合併する患者86例のHbA1cを口腔内装置装着前後で比較した。糖尿病患者を歯周病治療を行った群と対照群の2群に分けた。歯周病治療群は重症群、軽症・中等症群、正常群の3群に分けた。

2. OSAS患者11名(男性10名、女性1名、平均AHI:18.9、平均年齢:52.5歳)と正常者11名(男性10名、女性1名、平均年齢:50.8歳)において日立メディコ社製近赤外線スペクトロスコピー(Hitachi ETG-4000 Optical Topography)にて顎機能課題(開口、舌前突、発声)と語流暢性課題時のヘモグロビン濃度変化を前頭葉と両側側頭葉から記録した。

3. 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

1. 治療開始前の収縮期血圧と拡張期血圧は(各々、130.9mmHg、81.2mmHg)口腔内装置装着後に有意に($p<0.001$)低下した(126.3mmHg、78.2mmHg)。HbA1cは装着前の6.89%から装着後6.53%に有意に($p<0.001$)低下した。歯周病治療群と対照群も有意な低下を認めたが、軽症・中等症群、正常群では有意差は認められなかった。
2. 顎機能課題では運動に関連して両側側頭部にヘモグロビン濃度の増加を認めた。語流暢性課題では課題に伴って前頭葉および両側側頭部に濃度の上昇を認めた。語流暢課題の回答数はOSAS患者で13.2、正常群で18.8であり、有意差はなかった。顎機能課題ではヘモグロビン濃度の増加に両群に有意な差はなかったが、語流暢性課題では患者群では正常群と比較して有意に($p<0.01$)低下していた。
3. 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と比較して有意に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

1. 口腔内装置でも十分な効果があれば、CPAPと同様の降圧効果があると考えられた。

CPAP治療後の血糖値とHbA1cの改善は意見が一致していない。本研究ではHbA1cは口腔内装置治療後有意に改善した。CPAP治療にはない他の歯科的要因を検討する必要があると思われた。

歯周病治療によって炎症性サイトカインが減少し、HbA1cの改善を認めたとの報告があり、本研究のHbA1cの改善にも歯周病の影響が大きいと思われる。また歯周病治療を受けていない患者でも、口腔内装置装着により口呼吸が抑制され、口腔乾燥の防止が歯周病を軽快させ、HbA1cが改善した可能性が推測される。

2. 近赤外線スペクトロスコーピーは脳機能を非侵襲的に計測可能であり、装置が小型であり、高速性が少ないなどの利点がある。前頭葉賦活課題である語流暢性課題でのOSAS患者におけるヘモグロビン濃度上昇の低下はうつ状態や眠気が影響していることが推察された。
3. 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

嚙指導を行い、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

1. OSASに合併する高血圧症や糖尿病が口腔内装置の装着や歯周病治療などの歯科的療法により改善させ得る可能性が示唆された。
2. ヘモグロビン濃度上昇の低下はOSAS患者におけるうつ状態や眠気が影響していることが推察された。
3. 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

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) Yoshida K : Sleep apnea syndrome from clinical and neurophysiological aspects in the stomatognathic system. Nova Science Publishers, New York, p1-123, 2010.
2. 学会発表

- 1) Yoshida K : Brain functions in response to oral and cognitive tasks assessed by near-infrared spectroscopy in obstructive sleep apnea syndrome. Worldsleap2011 (The 6th World Congress of the World Sleep Federation) and the 36th Annual Meeting of Japanese Society of Sleep Research. Kyoto, 2011, 10, 16-20.
- 2) Yoshida K : Glycated hemoglobin improvement by oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome patients with diabetes mellitus. Worldsleap2011 (The 6th World Congress of the World Sleep Federation) and the 36th Annual Meeting of Japanese Society of Sleep Research. Kyoto, 2011, 10, 16-20.
- 3) 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.
- 4) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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検証した。気相法では液相法よりも安定して培養細胞を間歇的低酸素に曝露させることができた。これらの装置を用い、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た。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が確認でき、睡眠時無呼吸症候群の病態を細胞レベルで解明するために必要な実験系の確立に成功した。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群の病態メカニズムは、しばしば併存する肥満、高血圧などの疾患要素の影響により、生体レベルの検討のみでは解明が困難である。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検討することも有用と考えられ、この目的のため間歇的低酸素曝露装置を開発して実験系の確立を試みた。

B. 研究方法

1. 細胞を酸素溶解度の異なる培地に交互に入れる、液相法による低酸素曝露装置を作成し、その実験系の確率を目指した。
2. さらに長時間、安定して間歇的低酸素

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%)と常酸素ガス(同21%)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。

3. これらの間欠的低酸素曝露装置を用いて HeLa 細胞を間歇的低酸素に曝露した。低酸素応答の評価として、hypoxia responsive element (HRE) を介した転写活性を Luciferase assay で測定すると共に、炎症応答に関して TNF- α の mRNA 発現を real-time PCR 法で検討した。同系列の細胞

を持続的低酸素にも暴露して、間歇的低酸素に暴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. 液相法により、約 6 回 / 時(無呼吸低呼吸指数 = AHI 6 に相当)の間歇的低酸素曝露が可能となった。これにより 4 時間の間歇的低酸素曝露が可能となった。

2. 気相式間歇的低酸素曝露装置を用いた場合、間歇的に約 8 回 / 時(AHI 8 相当)で培養液を低酸素化することが可能となった。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。

3. 液相法で 4 時間、気相法で 8 時間の間歇的低酸素曝露実験を行って細胞応答を解析した。同時間の持続低酸素曝露群および対照群の応答と比較した。いずれの実験系でも HIF (Hypoxia Inducible Factor) -HRE pathway の誘導は間歇的低酸素曝露群および対照群では認められず、持続的低酸素曝露群でのみ認められた。また 8 時間曝露細胞では、HIF 経路の誘導指標として RT-PCR により VEGFa の mRNA 発現も検討を行ったが、これも対照群に比し持続的低酸素群でのみ亢進していた。RT-PCR で検討した TNF- α の mRNA 発現亢進は間歇的低酸素曝露群の場合はいずれの実験系でも認められたが、持続的低酸素群では認められなかった。

D. 考察

液相法も気相法も間歇的低酸素曝露実験に利用することが出来たが、気相法を用いるこ

とで液相法より安定かつ長時間の間歇的低酸素曝露実験が可能であった。

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曝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曝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。

細胞レベルでの低酸素刺激実験により間歇的低酸素に特異的な細胞応答を認めることが示され、我々の開発した実験系は睡眠時無呼吸症候群の病態を細胞レベルで解明するのに有用であると考えられた。

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

- 1) 谷澤公伸、陳和夫、星野勇馬、小賀徹
 間歇的低酸素と SAS . 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム 12
 全身性疾患としてのスイン民事無呼吸症候群 2010 年 4 月 25 日

- 2) Kiminobu Tanizawa, Kazuo Chin: Effects of Intermittent Hypoxia On Several Parameters for Cardiovascular Risk Factors. *World Sleep 2011. Industrial Symposium 4.* October 18th, 2011.

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 パペンチンエナ 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

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	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
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 dreams by						
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	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
佐藤誠	睡眠と生理機能	菊池哲 宮崎総一郎	睡眠呼吸障 害診断・治療 ガイドブック	医師薬 出版	東京	2011	32-41
柳原万里子， 佐藤誠	持続陽圧呼吸 療法（CPAP）	菊池哲 宮崎総一郎	睡眠呼吸障 害診断・治療 ガイドブック	医師薬 出版	東京	2011	108-18
佐藤誠	ヒトの進化と 閉塞性無呼吸	井上雄一 山城義広	睡眠時呼吸 障害 update2011	ライフ サイエン ス	東京	2011	34-38
岡靖哲， 井上雄一	レストレス レッグス症候群	宮崎総一郎， 井上雄一	睡眠教室夜 の病気たち	新興医学 出版社	東京	2011	56-61
駒田陽子， 井上雄一	睡眠不足症候群	宮崎総一郎， 井上雄一	睡眠教室夜 の病気たち	新興医学 出版社	東京	2011	100-105
岡靖哲， 井上雄一	ナルコレプシー	宮崎総一郎， 井上雄一	睡眠教室夜 の病気たち	新興医学 出版社	東京	2011	106-112
杉浦建生， 井上雄一	特発性過眠症	宮崎総一郎， 井上雄一	睡眠教室夜 の病気たち	新興医学 出版社	東京	2011	113-117
中村真樹， 井上雄一	レム睡眠行動 障害	宮崎総一郎， 井上雄一	睡眠教室夜 の病気たち	新興医学 出版社	東京	2011	118-122
井上雄一	若年者の睡眠中 の異常行動	宮崎総一郎， 井上雄一	睡眠教室夜 の病気たち	新興医学 出版社	東京	2011	123-127
井上雄一	睡眠障害	日本ストレ ス学会、財団 法人パブリ ックヘルス リサーチセ ンター	ストレス科 学事典	実務教育 出版	東京	2011	548-549
井上雄一	睡眠薬に よるもの	山内俊雄，松 原三郎	精神科医の ためのケー スレポート・ 医療文書の 書き方実例 集	中山書店	東京	2011	53-54

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
作田慶輔, 中村真樹, 井上雄一	周期性四肢運動 障害とレストレ スレッグス症候 群	栗田主一	日常診療で 出会う高齢 者精神障害 のみかた	中外医学 社	東京	2011	17-23
井上雄一, 作田慶輔	睡眠関連 食行動障害	松下正明	精神医学 キーワード 事典	中山書店	東京	2011	335-337
井上雄一		井上雄一	眠れない... イライラす る...脚がむ ずむずした ら読む本	メディカ ルレビュ ューン	東京	2011	
木村弘	呼吸器診療の 社会的需要と 現状・未来.	永井良三	呼吸器研修 ノート	診断と 治療社	東京	2011	170-171
竹中英昭, 木村弘	第5章 病態栄養と栄養 療法 3.呼吸器疾患 -慢性 閉塞性肺疾患-	日本病態栄 養学会	病態栄養 専門師の ための 病態栄養 ガイドブッ ク	メディカ ルレビュ ー社	大阪	2011	185-189
吉川雅則, 友田恒一, 木村弘	第4章 管理・治療 栄養療法.	泉孝英	慢性閉塞性 肺疾患 改訂第2版	最新 医学社	大阪	2011	152-163
山内基雄, 木村弘	酸化ストレス、 脂質異常症、 耐糖能異常	井上雄一 山城義広	睡眠呼吸障 害 Update 2011	ライフ・ サイエン ス	東京	2011	83-87
吉川雅則, 木村弘	呼吸不全と慢性 閉塞性肺疾患 (COPD).	大熊利忠 金谷節子	キーワー ドでわか る臨床栄 養改訂版	羊土社	東京	2011	335-339
Osawa K, Okubo Y, Nakao K, Koyama N, Bessho K.	Feasibility of BMP-2 Gene Therapy Using an Ultra-Fine Needle.	Yongping You	Targets in Gene Therapy	In Tech	Croatia	2011	159-166.

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
陳和夫	生活習慣病 各種疾患と 睡眠障害	古池保雄 監修 野田明子, 中田誠一, 尾崎紀夫	基礎からの 睡眠医学	名古屋 大学出版 会	名古屋	2010	365-372
陳和夫	SDBによって出 現する病態生 理、1. 疾患概念 —SDBとは	佐藤誠	睡眠呼吸障 害(SDB)を 見逃さない ために	診断と 治療社	東京	2010	21-26
陳和夫	睡眠 時無呼吸 症候群・肥満低 換気症候群		肥満症 (第2版)	日本 臨床社	大阪	2010	398-403
赤柴恒人	治療の進歩 睡眠時無呼吸症 候群 ASV	工藤翔二, 土屋了介, 金沢実, 太田健	Annual Review 呼吸器	中外 医学社	東京	2010	193-198
佐藤誠	SDB診療とは	佐藤誠	睡眠呼吸障 害(SDB)を 見逃さない ために	診断と 治療社	東京	2010	2-6
	肥満に対する治 療						110-114
	循環器内科で診 るSDB						175-178
佐藤誠	睡眠呼吸障害	治療編集 委員会	できる医師 の紹介・逆紹 介	診断と 治療社	東京	2010	800-804
佐藤誠, 井上正樹	CKDと喫煙・禁 煙指導	山縣邦弘	コメディカ ルのための CKD(慢性 腎臓病)療養 指導マニ ュアル	南江堂	東京	2010	27-29
井上雄一	不眠とSDB	佐藤誠	睡眠呼吸障 害(SDB)を 見逃さない ために	診断と 治療社	東京	2010	62-69

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
榊原博樹	アスピリン喘息の予防と対策	井上博， 矢坂正弘， 矢富裕	抗血栓療法のノウハウとピットフォール	南江堂	東京	2010	184-190
榊原博樹	アスピリン喘息	福田健	総合アレルギー学	南山堂	東京	2010	412-413
篠邊龍二郎， 塩見利明	肺性心 (cor pulmonale)	堀正二， 永井良三	循環器疾患最新の治療 2010-2011	南江堂	東京	2010	363-366
向井真弓， 有田亜紀， 塩見利明	SDBによる社会的損失	佐藤誠	睡眠呼吸障害(SDB)を見逃さないために	診断と治療社	東京	2010	27-29
塩見利明， 篠邊龍二郎， 向井真弓	産科で診るSDB	佐藤誠	睡眠呼吸障害(SDB)を見逃さないために	診断と治療社	東京	2010	245-246
原浩貴， 山下裕司， 宮崎総一郎	睡眠時無呼吸症候群に対する保存的治療のEBMとは？	池田勝久	EBM耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2010-2011	中外医学社	東京	2010	371-376
宮崎総一郎	睡眠時無呼吸症候群 小児閉塞性睡眠時無呼吸症候群	古池保雄， 野田明子， 中田誠一， 尾崎紀夫	基礎からの睡眠医学	名古屋大学出版会	名古屋	2010	284-293
宮崎総一郎		日本耳鼻咽喉科学会	耳鼻咽喉科学用語解説集	金芳堂	京都	2010	
新谷朋子， 宮崎総一郎	4 治療総論 c アデノイド、扁桃摘出術	佐藤誠	睡眠呼吸障害を見逃さないために	診断と治療社	東京	2010	89-93
宮崎総一郎， 本田耕平	15 のどの病気 睡眠時無呼吸症候群、いびき	高久史磨，猿田享男，北村惣一郎福井次矢	六訂版 家庭医学大全科	法研	東京	2010	1699-1703

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
本田耕平, 宮崎総一郎	15 のどの病気 扁桃悪性リンパ 腫	高久史磨, 猿 田享男, 北村 惣一郎福井 次矢	六訂版 家庭医学 大全科	法研	東京	2010	1703- 1704
別所和久	歯科・口腔外科 疾患, 顎変形症	山崎徹, 北 原光夫, 福井 次矢	今日の治療 指針2010年 版(Volume 52)	医学書院	東京	2010	1239- 1240
別所和久 (監修)		奥田聖介, 武井典子	口腔機能の 維持・向上に よる全身状 態改善のた めのオーラ ルケア・マネ ージメント 実践マニ ュアル	医歯薬 出版	東京	2010	全112
Yoshida K	Sleep apnea syndrome from clinical and neurophysio- logical aspects in the stomatognathic system.			Nova Science Publish- ers	New York	2010	1-123
前澤仁志, 松橋眞生, 吉田和也, 澤本伸克, 美馬達哉, 長峯隆, 別所和久, 福山秀直	脳磁図計測に おける歯科用 金属に由来する アーチファクト		認知神経科 学11	認知神経 科学会	東京	2010	89-93

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 Suppl.	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濃度の新たなる意義	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, ボデ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 drivers.	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-Tsuhida 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, Nomiyama 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 された下顎骨歯源性粘 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuboi T, Oga T, Machida K, Sumi K, Oguri S, Sato A, Kurasawa T, Ohi M, Mishima M, Chin K.	PaCO ₂ six months after the initiation of long-term noninvasive ventilation in patients with COPD.	Intern Med	50	563-570	2011
Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Tsuboi T, Hitomi T, Mishima M, Chin K.	Comparison of biomarkers of subclinical lung injury in obstructive sleep apnea.	Respir Med	105	939-945	2011
Harada Y, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H.	Effects of the presence of hypertension on the relationship between obstructive sleep apnoea and sleepiness.	J Sleep Res	20	538-543	2011
Chihara Y, Egawa H, Tsuboi T, Oga T, Handa T, Yamamoto K, Mishima M, Tanaka K, Uemoto S, Chin K.	Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation.	Liver Transpl	17	144-148	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
陳和夫	睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病・呼吸器疾患と全身の関わり	日本内科学会雑誌	100	2509-2516	2011
陳和夫	睡眠関連低換気/低酸素血症候群および身体疾患による睡眠関連低換気/低酸素血症の病態生理と診断	総合臨床	60	1659-1664	2011
大井元晴, 陳和夫	肥満症とその合併症 肥満症と睡眠障害	日本内科学会雑誌	100	966-974	2011
上田和幸, 陳和夫, 田中美智男	睡眠呼吸障害の臨床症状, 検査および診断 簡易モニターと終夜睡眠ポリソムノグラフィ, 経皮PCO2モニター, 反復睡眠潜時検査	Medicina	48	970-974	2011
谷澤公伸, 陳和夫	睡眠呼吸障害の病態生理 間欠的低酸素	Medicina	48	956-959	2011
陳和夫	補助換気療法の実際 【COPD-ガイドラインに沿った治療と最近の話題】	総合臨床	60	593-597	2011
陳和夫, 渡辺創, 半田知宏	小児周術期に対するNPPV	日本在宅医学会雑誌	12	171-177	2011
陳和夫, 大井元晴	睡眠時無呼吸症候群(解説/特集) 【メタボリックシンドロームII(前篇) メタボリックシンドロームの臨床】	最新医学	66	720-731	2011
陳和夫	病気の予防とセルフケア 病気を防ぐ生活習慣 【呼吸器の病気のすべて】	からだの科学	268	137-141	2011
陳和夫	メタボリックシンドロームに起因もしくは関連する病態とその管理 睡眠障害【メタボリックシンドローム(第2版) 基礎・臨床の最新知見】	日本臨床	69	432-437	2011

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	睡眠障害を訴える患者へのアプローチ 睡眠障害と内科系疾患の関連 睡眠障害と消化器疾患	診断と治療	99	1380-1385	2011
高橋進	睡眠呼吸障害と全身性疾患 NASHと睡眠呼吸障害	総合臨床	60	1673-1675	2011
櫻井滋	【睡眠呼吸障害の克服 内科医が知っておきたい 病態・症状・関連疾患】 睡眠呼吸障害と治療 C PAP(continuous positive airway pressure)	Medicina	48	1024-1030	2011
小野寺直人	注射用抗菌薬の包括的処方管理システムの有用性 同様のシステムを導入した附属循環器医療センターにおける5年間の結果をふまえて	日本化学療法学会雑誌	59	285-292	2011
櫻井滋	広域災害時の睡眠呼吸障害治療	THE LUNG perspective	19	47-50	2011
小野寺直人	入館制限策を強化した新型インフルエンザ(2009H1N1)対策の検証 2008/09シーズンの季節性インフルエンザ対策と比較して	感染症学雑誌	85	231	2011
白旗実奈子	歯科領域におけるバー・ポイント類(回転切削器具)の洗浄方法についての検討 マニュアル作成にむけて	日本環境感染学会総会プログラム	抄録集26回	399	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
植木葉子	吸引カテーテルの院内標準化による吸引手順の統一と経済的効果	日本環境感染学会総会プログラム	抄録集26回	289	2011
櫻井滋	【睡眠呼吸障害の克服 内科医が知っておきたい病態・症状・関連疾患】多くの診療場面で遭遇する睡眠呼吸障害	Medicina	48	1068-1079	2011
櫻井滋	新型インフルエンザ(2009 H1N1)流行時における1,000床規模医療機関における全館入館制限策の実施とその効果	感染症学雑誌	84	819-820	2011
小野寺直人	大規模病院における新型インフルエンザ(swH1N1)の危機管理 職員を混乱させないための方策	感染症学雑誌	84	812-813	2011
櫻井滋	今、ICTに求められるもの	感染対策ICTジャーナル	6	83-90	2011
櫻井滋	ICT自らへの問いかけ - ICTの説明力とそれを支える組織内情報伝達の鉄則	感染対策ICTジャーナル	6	111-112	2011
櫻井滋	【ICTがおさえておきたい論点・要点2011】東日本大震災と感染	INFECTION CONTROL	20	1216-1223	2011
高橋進	東日本大震災の津波被災地における呼吸器科診療の経験	日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌	21 Suppl.	123s	2011
高橋進	【睡眠呼吸障害と全身性疾患】NASHと睡眠呼吸障害	総合臨牀	60	1673-1675	2011
西島嗣生	【睡眠障害を訴える患者へのアプローチ】睡眠障害と内科系疾患の関係 睡眠障害と消化器疾患	診断と治療	99	1380-1385	2011
櫻井滋	【睡眠呼吸障害の克服 内科医が知っておきたい病態・症状・関連疾患】睡眠呼吸障害と治療 CPAP(continuous positive airway pressure)	Medicina	4	1024-1030	2011

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	【検体の取り方・ここに注意！ベッドサイド“検査”の手技まるわかりQ&A】意外と知らない検査手技・適切な行い方 血液培養のための採血のポイントは？ 特に1人で行う場合、採血の途中で分注に移らない！	Expert Nurse	27	62-63	2011
櫻井滋	【東日本大震災下における呼吸器医療】広域災害時の睡眠呼吸障害治療	THE LUNG perspectives	19 Suppl.1	47-50	2011
高橋進	【検体の取り方・ここに注意！ベッドサイド“検査”の手技まるわかりQ&A】意外と知らない検査手技・適切な行い方 動脈採血の介助のポイントは？ エア入りを抑えるためにシリンジを垂直に！	Expert Nurse	27	64	2011
天雲史浩	NPPVマスクの作製 気管支鏡を可能に	日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌	21 Suppl.1	311s	2011
天雲史浩	EVAQUA呼吸回路を用いたトラブル	日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌	21 Suppl.1	308s	2011
山添美幸	当院の禁煙外来の現状報告と今後の課題	日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌	21 Suppl.1	249s	2011
美藤文貴	プロフォール沈静下における気管支鏡検査の安全性および苦痛度評価の検討	気管支学	33	198-199	2011
河野洋二	COPD患者におけるCOPD Assessment Test (CAT) とIOSによる呼吸機能との関連について	日本呼吸器学会雑誌	49 増刊	288	2011
岸本伸人	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	49 増刊	288	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
塩津恵子	当院における新しい塩酸プロカテロール（メプチンエア－）吸入器についてのアンケート調査	日本呼吸器学会雑誌	49 増刊	257	2011
赤柴恒人	医学と医療の最前線 睡眠時無呼吸 最近のアプローチ	日本内科学会雑誌	100	1394-1400	2011
赤柴恒人	睡眠呼吸障害の克服 【内科医が知っておきたい 病態・症状・関連疾患】 睡眠呼吸障害の臨床症状、検査および診断 睡眠呼吸障害を疑う臨床症状、所見と検査順序	Medicina	48	966-969	2011
赤柴恒人	【生活習慣と呼吸器疾患】 睡眠時無呼吸と生活習慣	呼吸と循環	59	789-794	2011
赤柴恒人	【睡眠呼吸障害と全身性患】 睡眠呼吸障害の定義と疫学	総合臨床	60	1642-1646	2011
赤柴恒人	呼吸器疾患の70年を振り返る日本胸部臨床とともに(第9回)睡眠時無呼吸症候群	日本胸部臨床	70	941-949	2011
赤柴恒人	COPD -生命予後の改善を目指して-COPDの診断・検査法 運動負荷検査,呼吸筋機能検査	日本臨床	69	1806-1813	2011
佐藤誠	閉塞性睡眠時無呼吸症候群と糖尿病	Pharma Medica	29	39-42	2011
佐藤誠, 他	「息」することと「眠る」こと	呼吸	30	417-8	2011
武田洋一郎, 井上雄一	Suggested Immobilization Test	臨床神経生理学	39	106-109	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nomura T, Inoue Y, Hognl B, Uemura Y, Yasui K, Sasai T, Namba K, Nakashima K.	Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy.	Psychiatry Clin Neurosci	65	264-271	2011
Uchiyama M, Inoue Y, Uchimura N, Kawamori R, Kurabayashi M, Kario K, Watada H.	Clinical significance and management of insomnia.	Sleep Biol Rhythms	9	63-72	2011
Komada Y, Abe T, Okajima I, Asaoka S, Matsuura N, Usui A, Shirakawa S, Inoue Y.	Short Sleep Duration and Irregular Bedtime Are Associated with Increased Behavioral Problems among Japanese Preschool-Age Children.	Tohoku J Exp Med	224	127-136	2011
Hnyu H, Inoue Y, Sakurai H, Nakamura M, Miyamoto T, Sasai T, Iwamoto T.	Regional cerebral blood flow changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder.	Eur J Neurol	18	784-788	2011
井上雄一	メラトニン受容体作動薬 ramelteonによる不眠治療	週間日本医事新報	4542	52-53	2011
西田慎吾, 井上雄一	不眠	総合臨床	60	1258-1263	2011
笹井妙子, 井上雄一	客観的眠気評価法ー反復睡眠潜時検査(Multiple Sleep Latency test: MSLT)と覚醒維持検査(Maintenance of Wakefulness Test: MWT)	臨床神経生理学	39	155-162	2011
植木洋一郎, 井上雄一	減量療法, 側臥位睡眠, 酸素療法, その他の内科治療	medicina	48	1047-1051	2011
駒田陽子, 岡島 義, 井上雄一	質問紙の使い分けーエプワース眠気尺度 (ESS), ピッツバーグ質問票 (PSQI), アテネ不眠尺度ー	ねむりと医療	4	34-36	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
西田慎吾, 井上雄一	実地臨床でわかる不眠症の 種類と診断のコツ	Life style medicine	5	26-32	2011
加藤憲忠, 井上雄一	メタボリックシンドローム / 肥満管理における意義	総合臨床	60	1669-1672	2011
Abe T, Inoue Y, Komada Y, Nakamura M, Asaoka S, Kanno M, Shibui K, Hayashida K, Usui A, Takahashi K.	Relation between morningness-eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome.	Sleep Med	12	680-684	2011
井上雄一	司法医学と睡眠時随伴症	睡眠医療	5	127-133	2011
野村哲志, 井上雄一, 中島健二	二次性REM睡眠行動障害 - αシヌクレイノマチーを中心に -	睡眠医療	5	161-167	2011
駒田陽子, 井上雄一	睡眠関連摂食障害	睡眠医療	5	169-173	2011
植木洋一郎, 井上雄一	Modafinilの作用	睡眠医療	5	174-176	2011
西田慎吾, 井上雄一	不眠症	カレントセラピー	29	24-29	2011
小林美奈, 井上雄一	慢性疼痛と睡眠障害	薬局	62	3289-3294	2011
井上雄一, 古舘直典	パニック障害と睡眠障害	睡眠医療	5	273-280	2011
Matsuo A, Inoue Y, Namba K, Chiba H.	Changes in cerebral hemoglobin indices in obstructive sleep apnea syndrome with nasal continuous positive airway pressure treatment.	Sleep Breath	15	487-497	2011
Abe T, Komada Y, Asaoka S, Ozaki A. Inoue Y.	Questionnaire-based evidence of association between sleepiness while driving and motor vehicle crashes that are subjectively not caused by falling asleep.	Sleep Biol Rhythms	9	134-143	2011
Uchimura N, Kuwahara H, Kumagai Y, Mishima K, Inoue Y, Rayner CR, Toovey S, Davies BE, Hosaka Y, Abe M, Prinssen EP.	Absence of Adverse Effects of Oseltamivir on Sleep: A Double-Blind, Randomized Study in Healthy Volunteers in Japan.	Basic Clin Pharmacol Toxicol	109	309-314	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Jacono FJ, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H.	Differences in breathing patterning during wakefulness in patients with mixed apnea-dominant vs obstructive-dominant sleep apnea.	Chest	140	54-61	2011
Tasaki M, Shimada K, Kimura H, Tsujikawa K, Konishi N.	Alkbh3, a human alkb homologue, contributes to cell survival in human non-small-cell lung cancer.	Br J Cancer	104	700-706	2011
Tomoda K, Kubo K, Asahara T, Andoh A, Nomoto K, Nishii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H.	Cigarette smoke decreases organic acids levels and population of bifidobacterium in the caecum of rats.	J Toxicol Sci	36	261-266	2011
Yoshikawa M, Koyama N, Hontsu S, Yamamoto Y, Mikasa K, Kimura H.	Lessons from eight cases of adult pulmonary toxocarthritis: abridged republication.	Respirology	16	1014-1015	2011
木村弘, 駒瀬裕子, 國近尚美, 別役智子, 山谷睦雄, 梅博久, 橋本修, 貫和敏博, 永井厚志	わが国における女性呼吸器科勤務医の勤務環境と課題	日本医師会雑誌	139	2388-2394	2011
山内基雄, 木村弘	閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態生理と診断	総合臨床	60	1647-1651	2011
木村弘	COPDにおける栄養障害の病態と新規治療戦略.	呼吸	30	171-181	2011
山内基雄, 吉川雅則, 木村弘	原発性肺胞低換気症候群・肥満低換気症候群	呼吸と循環	59	145-148	2011
山谷睦雄, 木村弘, 梅博久, 別役智子, 貫和敏博, 永井厚志	わが国における呼吸器科勤務医の勤務環境の現状	日本医師会雑誌	139	2383-2387	2011

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, 友田恒一, 木村弘	COPDにおける 栄養療法の 実際 - 日本のCOPD患者 には、るいそが多い -	Medical Practice	28	517-522	2011
吉川雅則, 木村弘	COPDと併存症	総合臨床	60	530-533	2011
太田浩世, 木村弘	睡眠呼吸障害と糖尿病	Medicina	48	1010-1013	2011
木村弘	2.呼吸器疾患と 全身の関わり 1)COPDと全身併存症	日本内科学会雑 誌	100	2493-2501	2011
吉川雅則, 木村弘	5 . 非薬物療法 2) 栄養管理	日本胸部臨床	69	1763-1769	2011
Yamaguchi K, Shijubo N, Kodama T, Mori K, Sugiura T, Kuriyama T, Kawahara M, Shinkai T, Iguchi H, Sakurai M, Abe S, Nishiwaki Y, Goto K, Yoshida K, Hida T, Muramatsu H, Gotoh K, Tatsumi K, Atagi S, Nishian T, Tabei T, Sato K, Kawase I, Sone S, Shimizu E, Takahara J, Fujita J.	Clinical Implication of the Antidiuretic Hormone (ADH) Receptor Antagonist Mozavaptan Hydrochloride in Patients with Ectopic ADH Syndrome.	Jpn J Clin Oncol	41	148-152	2011
Iwasawa S, Yamano Y, Takiguchi Y, Tanzawa H, Tatsumi K, Uzawa K.	Upregulation of thioredoxin reductase 1 in human oral squamous cell carcinoma.	Oncol Rep	25	637-644	2011
Kitamura A, Matsushita K, Takiguchi Y, Shimada H, Tada Y, Yamanaka M, Hiroshima K, Tagawa M, Tomonaga T, Matsubara H, Inoue M, Hasegawa M, Sato Y, Levens D, Tatsumi K, Nomura F.	Synergistic effect of non-transmissible Sendai virus vector encoding the c-myc suppressor FUSE-binding protein-interacting repressor plus cisplatin in the treatment of malignant pleural mesothelioma.	Cancer Sci	102	1366-1373	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagayoshi M, Tada Y, West J, Ochiai E, Watanabe A, Toyotome T, Tanabe N, Takiguchi Y, Shigeta A, Yasuda T, Shibuya K, Kamei K, Tatsumi K.	Inhalation of <i>Stachybotrys chartarum</i> evokes pulmonary arterial remodeling in mice, attenuated by Rho-kinase inhibitor.	Mycopathologia	172	5-15	2011
Sakao S, Tatsumi K.	The effects of antiangiogenic compound SU5416 in a rat model of pulmonary arterial hypertension.	Respiration	81	253-261	2011
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
Uehara M, Tanabe N, Funabashi N, Takaoka H, Ikari J, Toyama S, Shimizu H, Hoshino S, Sugiura T, Saito M, Kawata N, Matsuura Y, Kuriyama T, Tatsumi K, Komuro I.	Detailed distribution of acute pulmonary thromboemboli; Direct evidence for reduction of acquisition length and radiation dose for triple rule-out CT angiography.	Int J Cardiol	147	234-238	2011
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
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 outco me in chronic throm boembolic pulmonary hypertension.	Chest	141	929-934	2012
Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, TatsumiK.	Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Int J Cardiol			
Tagawa M, Kawamura K, Li Q, Tada Y, Hiroshima K, Shimada H.	A Possible Anticancer Agent, Type III Interferon, Activates Cell Death Pathways and Produces Antitumor Effects.	Clin Dev Immunol			2011
Yamauchi K, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Ishizaki S, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K.	Attenuation of lung inflammation and fibrosis in CD69-deficient mice after intratracheal bleomycin.	Respir Res	12	131	2011
Yano T, Sogawa K, Umemura H, Sakao S, Kasahara Y, Tanabe N, Kodera Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Nomura F.	Serum level of fibrinogen-a chain fragment increases in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Circ J	75	2675-2682	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasuda T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, West J.	Rho-kinase inhibition alleviates pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative type II bone morphogenetic protein receptor gene.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol	301	L667-674	2011
Sakao S, Hao H, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Tatsumi K.	Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: crosstalk with myofibroblast-like cells.	Respir Res	12	109	2011
Sakao S, Tatsumi K.	The importance of epigenetics in the development of chronic obstructive pulmonary disease.	Respirology.	16	1056-1063	2011
Ikari J, Tanabe N, Tatsuno I, Yamanaka M, Sakao S, Tada Y, Kurosu K, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K.	ACTH deficiency and PGI2 therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Int J Cardiol	146	449-450	2011
Saitoh M, Nijima M, Takiguchi Y, Hiroshima K, Fujita Y, Nishio K, Tatsumi K.	An early event of EGFR mutation in pleomorphic carcinoma of the lung.	Int J Clin Oncol.	16	770-773	2011
山道堯, 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 東出高至, 重城喬行, 塚原真範, 坂尾誠一郎, 黒須克志, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽浩一郎	320列CTを用いて経過観察しえた経カテーテル的塞栓術を施行した肺動静脈瘻の1例.	日本呼吸器学会雑誌	49	62-65	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小林健, 渡辺丈, 芦沼宏典, 天野寛之, 黒田文伸, 多田裕司, 滝口裕一, 廣島健三, 巽浩一郎	SIADHと Lambert-Eaton筋無力症候群を併発した小細胞肺癌の1例	日本呼吸器学会雑誌	49	197-202	2011
山道堯, 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 東出高至, 重城喬行, 塚原真範, 坂尾誠一郎, 黒須克志, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽浩一郎	320列CTを用いて経過観察しえた経カテーテル的塞栓術を施行した肺動静脈瘻の1例.	日本呼吸器学会雑誌	49	62-65	2011
小林健, 渡辺丈, 芦沼宏典, 天野寛之, 黒田文伸, 多田裕司, 滝口裕一, 廣島健三, 巽浩一郎	SIADHと Lambert-Eaton筋無力症候群を併発した小細胞肺癌の1例	日本呼吸器学会雑誌	49	197-202	2011
内藤亮, 重城喬行, 黒田文伸, 小園高明, 櫻井隆之, 巽浩一郎	Lemierre症候群の1例	日本呼吸器学会雑誌	49	449-453	2011
Hayano J, Watanabe E, Saito Y, Sasaki F, Fujimoto K, Nomiya T, Kawai K, Kodama I, Sakakibara H	Screening for obstructive sleep apnea by cyclic variation of heart rate.	Circ Arrhythm Electrophsiol	4	64-72	2011
榊原博樹, 林正道, 三重野ゆうき	女性の睡眠時無呼吸 症候群	Pharma Medica	29	19-24	2011
榊原博樹, 三重野ゆうき, 林正道	睡眠呼吸障害と性差	Medicina	48	960-964	2011
榊原博樹, 三重野ゆうき, 林正道	アレルギー疾患と睡眠障害：気管支喘息	アレルギー・免疫	18	40-45	2011
篠邊龍二郎, 塩見利明	漢方医学による睡眠障害の診療	カレントレピー	29	854-858	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T	Oxytocin and Dopamine Stimulate Ghrelin Secretion by the Ghrelin-Producing Cell Line, MG N3-1 in Vitro.	Endocrinology	152	2619-2625	2011
Ota T, Nakano Y, Nishi M, Matsuno S, Kawashima H, Nakagawa T, Takagi T, Wakasaki H, Furuta H, Nakao T, Sasaki H, Akamizu T	A Case of Liver Abscess Caused by Edwardsiella tarda	Intern Med	50	1439-1442	2011
Nakatani M, Sasaki H, Kurisu S, Yamaoka H, Matsuno S, Yamasaki H, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Akamizu T, Nanjo K	Numbness and paresthesia in bilateral toes and soles, and disproportionate sweating restricted to face and trunk are suitable symptoms useful for the diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy	Journal of Diabetes Investigation	2	464-473	2011
Yamori M, Njelekela M, Mtabaji J, Yamori Y, Bessho K	Hypertension, Periodontal Disease, and Potassium Intake in Nonsmoking, Nondrinker African Women on No Medication.	International Journal of Hypertension	Article ID 695719	5 pages	2011
Abdelrahman TE, Takahashi K, Tamura K, Nakao K, Hassanein KM, Alsuity A, Maher H, Bessho K.	Impact of Different Surgery Modalities to Correct Class III Jaw Deformities on the Pharyngeal Airway Space.	Journal of Craniofacial Surgery	22	1598-1601	2011

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, Okubo Y, Nakao K, Osawa K, Bessho K.	Experimental Study of Osteoinduction Using a New Material as a Carrier for Bone Morphogenetic Protein-2.	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	49	314-318	2011
Huang B, Inagaki K, Yoshii C, Kano M, Abbott PV, Noguchi T, Takahashi K, Bessho K.	Social nicotine dependence in Australian dental undergraduate students.	International Dental Journal	61	152-156	2011
Maezawa H, Yoshida K, Matsuhashi M, Yokoyama Y, Mima T, Bessho K, Fujita S, Nagamine T, Fukuyama H.	Evaluation Tongue Sensory Disturbance by Somatosensory Evoked Magnetic Fields Following Tongue Stimulation.	Neuroscience Research	71	244-250	2011
Koyama N, Okubo Y, Nakao K, Osawa K, Fujimura K, Bessho K.	Pluripotency of Mesenchymal Cells Derived from Synovial Fluid in Patients with Temporomandibular Joint Disorder	Life Science	89	741-747	2011
Osawa K, Okubo Y, Nakao K, Koyama N, Bessho K.	Osteoinduction by Repeat Plasmid Injection of Human Bone Morphogenetic Protein-2.	The Journal of Gene Medicine	12	937-944	2010
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
吉田 和也	口腔内装置、口腔外科手術	Medicina	48	1042-1046	2011
Maezawa H, Yoshida K, Matsuhashi M, Yokoyama Y, Mima T, Bessho K, Fujita S, Nagamine T, Fukuyama H.	Evaluation of tongue sensory disturbance by somatosensory evoked magnetic fields following tongue stimulation.	Neuroscience Research	71	244-250	2011
吉田和也	睡眠時無呼吸症候群の歯科口腔外科的治療と今後の展望	東住吉区歯科医師雑誌	32	20 - 21	2011
Tsuboi T, Oga T, Machida K, Chihara Y, Harada Y, Niimi A, Handa T, Takahashi K, Ohi M, Mishima M, Chin K	Importance of PaCO ₂ level a few months after initiation of long-term NPPV.	Respiratory Med.	104	1850-1857	2010
Aihara K, ChinK, Oga T, Takahashi K, Hitomi T, Takegami M, Handa T, NiimiA, Tsuboi T, Mishima M	Long-term nasal continuous positive airway pressure treatment lowers blood pressure in patients with obstructive sleepapnea regardless of age.	Hypertension Research	33	1025-1031	2010
Maezawa H, Yoshida K, Matsuhashi M, Yokoyama Y, Mima T, Bessho K, Fujita S, Nagamine T, Fukuyama H.	Evaluation of tongue sensory disturbance by somatosensory evoked magnetic fields following tongue stimulation.	Neuroscience Research	71	244-250	2011
Narita M, Tanizawa K, Chin K, HandaT, Oga T, Niimi A, Tsuboi T, Ikai I, Mishima M, Uemoto S, Hatano E	Noninvasive ventilation improves the outcomes of pulmonary complications after liver resection.	Internal Medicine	49	1501-1507	2010

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, Tomii K, Chin K, Tsuboi T, Sakurai A, Tachikawa R, Harada Y, Takeshima Y, Hayashi M, Ishihara K	The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: Changes in the need for intubation.	Respirology	15	714-720	2010
Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Koyama H, Mishima M, Chin K, Nishimura K	Multidimensional analyses of long-term clinical course of asthma and chronic obstructive pulmonary disease.	Allergology International	59	257-265	2010
Chin K, Oga T, Takahashi K, Takegami M, Nakayama-Ashida Y, Wakamura T, Sumi K, Nakamura T, Horita S, Oka Y, Minami I, Fukuhara S, Kadotani H	Associations between obstructive sleep apnea, metabolic syndrome and sleep duration, as measured with an actigraph, in an urban male working population in Japan.	Sleep	33	89-95	2010
陳和夫	睡眠呼吸障害とメタボリック症候群の関係	medicina	47	1680-1683	2010
陳和夫	睡眠時無呼吸症候群。sleep apnea syndrome: SAS	病気と薬パーフェクトBOOK 薬局増刊号	61	375-378	2010
陳和夫	睡眠時無呼吸の疫学。特集：睡眠時無呼吸と循環器疾患	Heart View	14	8-12	2010
陳和夫	睡眠医歯薬の発展に向けて - 呼吸器内科学の立場から - 特集：睡眠学の発展を目指して	睡眠医療	2	232-237	2010
陳和夫	睡眠時無呼吸症候群の関連疾患 特集：睡眠時無呼吸症候群の最新の話	日本胸部臨床	69	592-599	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高橋進, 鈴木泰, 松本尚也, 小豆島立頼, 遠藤重厚, 細川敬輔, 西島嗣生, 櫻井滋	慢性透析患者に発症し、 導尿による尿中抗原検 出が有用だった重症レ ジオネラ肺炎の一例	日本呼吸ケア リハビリテー ション学会誌	20 Suppl.	277s	2010
小野寺直人, 櫻井滋	医療の質と安全を担保 する感染経路遮断策 接触感染経路の遮断に 向けた多面的な取り組 み	医療安全	7	48-51	2110
細川敬輔, 木澤哲也, 西島嗣生, 高橋進, 櫻井滋, 神林崇, 清水徹男	【知っておきたい高齢 者の睡眠医療】 ナルコ レプシーなどの過眠症 の診断と治療	Geriatric Medicine	48	765-769	2010
細川敬輔, 西島嗣生, 木澤哲也, 向井瑞穂, 菊地伸太郎, 加賀美浩, 櫻井滋, 諏訪部章	Arnold Chiari Malformationに中枢性 睡眠時無呼吸症候群を 合併した1例	日本呼吸ケア リハビリテー ション学会誌	20 Suppl.	305s	2010
櫻井滋, 諏訪部章, 佐藤譲	【糖尿病と感染症】 糖 尿病と易感染性 新型 インフルエンザと糖尿 病	Diabetes Frontier	21	288-296	2010
小野寺直人, 櫻井滋	【手指衛生・接触エチケ ット】 手指衛生プロモ ーション 遵守率向上 のひと工夫 表示によ る視覚喚起の工夫	感染対策ICT ジャーナル	5	191-196	2010
櫻井滋, 小野寺直人, 諏訪部章, 佐藤譲	新型インフルエンザ (2009 H1N1)流行時に おける1000床規模医療 機関における全館入館 制限策の実施とその効 果	感染症学 雑誌	84臨増	433	2010

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, 櫻井滋, 諏訪部章, 佐藤謙	大規模病院における新 型インフルエンザ (swH1N1)の危機管理 職員を混乱させないた めの方策	感染症学 雑誌	84臨増	423	2010
小野寺直人, 櫻井滋, 高橋美枝子, 蠣崎淳, 工藤賢三, 高橋勝雄	注射用抗菌薬の教育的 払い出しシステムの有 用性 同様のシステム を導入した附属循環器 医療センターの結果を 踏まえて	日本化学療法 学会雑誌	58	69	2010
櫻井滋	歯周組織への感染とそ れに対する免疫応答の 特異性とは? 上気道と しての口腔と医科的病 態との関連 医科領域 で注目されている病態 と治療の捉え方	日本歯周病 学会会誌	52春季 特別	62	2010
Akahoshi T, Uematsu A, Akashiba T, Nagaoka K, Kiyofuji K, Kawahara S, Hattori T, Kaneita Y, Yoshizawa T, Takahashi N, Uchiyama M, Hashimoto S.	Obstructive sleep apnoea is associated with risk factors comprising the metabolic syndrome.	Respirology	15	1122-1126	2010
関山忠孝, 服部 知洋, 伊藤玲子, 山口賢二, 平沼 久人, 清藤晃司, 三輪千尋, 吉澤 孝之, 赤星俊樹, 馬島徹, 赤柴恒人, 橋本修	オロパタジンとステロ イド投与が奏効した難 治性気管喘息に伴うブ ロンコレアの1症例	日本胸部臨床	69	958-962	2010
瀬在明, 赤星俊樹 南和友, 関野久邦 秦光賢, 吉武勇, 和久井真司, 宇野 澤聡, 高坂彩子, 村上朝彦, 塩野元美, 内山真 赤柴恒人	睡眠時無呼吸症候群を 合併した冠動脈バイパ ス術後患者に持続的気 道内陽圧(CPAP)療法が 著効した症例	日大医学 雑誌	69	198-202	2010

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	【生活習慣と呼吸器疾患】 睡眠時無呼吸症候群と体型	呼吸器内科	17	511-515	2010
赤柴恒人	【睡眠時無呼吸症候群の最新の話題】 睡眠時無呼吸症候群の定義・診断基準と疫学	日本胸部臨床	69	577-583	2010
赤柴恒人	【COPDの併存症・合併症】 COPDにおける睡眠障害	呼吸と循環	58	159-164	2010
赤柴恒人	【睡眠と生活習慣病】 睡眠時無呼吸症候群	成人病と生活習慣病	40	390-394	2010
赤柴恒人	【COPDの診療update】 COPDと睡眠時無呼吸症候群	日本医師会雑誌	138	2522	2010
赤柴恒人	【睡眠時無呼吸症候群研究と臨床の新時代】 睡眠時無呼吸症候群とメタボリックシンドローム	The LUNG perspectives	18	259-262	2010
赤柴恒人	睡眠障害をめぐって	日大医学雑誌	69	4-5	2010
赤星俊樹, 赤柴 恒人, 植松昭仁, 岡本直樹, 権寧博 細川芳文, 内山真 橋本修	【睡眠障害をめぐって】 睡眠呼吸障害 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)における上気道閉塞発症のメカニズム	日大医学雑誌	69	17-22	2010
赤柴恒人	【COPDの診療update】 COPDと睡眠時無呼吸症候群	日本医師会雑誌	138	2522	2010
佐藤誠	生活習慣病と睡眠障害	日病薬誌	46	495-9	2010
佐々木満, 中野志延, 本名 敦夫, 柴崎篤, 岡部慎一, 三木裕 佐藤誠, 小川浩正 黒澤一, 飛田渉	オトガイ下電気刺激装置の長期使用後も効果が継続した閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の一例	呼吸	29	425-9	2010
佐藤誠	睡眠と栄養・生活習慣病.(1)睡眠と生活習慣病	臨床栄養	116	338-9	2010
佐藤誠	睡眠と栄養・生活習慣病.(2)睡眠の質と生活習慣病	臨床栄養	116	462-3	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐藤誠	睡眠と栄養・生活習慣病.(1)生活習慣病と睡眠時無呼吸	臨床栄養	116	792-3	2010
松山正史, 斉藤 武文, 佐藤誠, 檜澤伸之	現代社会における睡眠障害. 5)呼吸器疾患における睡眠障害	Prog. Med	30	1561-6	2010
Sasai T, Inoue Y, Komada Y, Nomura T, Matsuura M, Matsushima E.	Effects of insomnia and sleep medication on health-related quality of life.	Sleep Med.	11	452-457	2010
Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Hirata K, Kobayashi M, Nakamura M, Inoue Y.	Olfactory dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder.	Sleep Med.	11	458-461	2010
Tsuiki S, Kobayashi M, Namba K, Oka Y, Komada Y, Kagimura T, Inoue Y.	Optimal positive airway pressure predicts oral appliance response to sleep apnoea.	Eur Respir J	35	1098-1105	2010
Asaoka S, Komada Y, Fukuda K, Sugiura T, Inoue Y, Yamazaki K.	Exploring the daily activities associated with delayed bedtime of Japanese university students.	Tohoku J Exp Med.	221	245-249	2010
Abe T, Komada Y, Nishida Y, Hayashida K, Inoue Y.	Short sleep duration and long spells of driving are associated with the occurrence of Japanese drivers' rear-end collisions and single-car accidents.	J Sleep Res.	19	310-6	2010
Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T.	Long-term open-label study of pramipexole in patients with primary restless legs syndrome.	J Neurological Sci.	294	62-66	2010
Sasai T, Inoue Y, Matsuo A, Matsuura M, Matsushima E.	Changes in respiratory disorder parameters during the night in OSA. Respiriology.	Respirology.	16	116-123	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inoue Y, Oka Y, Matsuda H, Kagimura T, Kuroda K, Hirata K, Nozawa T.	Reliability, validity, and responsiveness of the Japanese version of International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome in a clinical trial setting.	Sleep Med.	In press		2010
Asaoka S, Kazuyoshi N, Tsuiki S, Komada Y, Inoue Y.	Excessive daytime sleepiness among Japanese public transportation drivers engaged in shiftwork.	J Occup Environ Med.	52	813-818	2010
Matsuo A, Inoue Y, Namba K, Chiba H.	Changes in cerebral hemoglobin indices in obstructive sleep apnea syndrome with nasal continuous positive airway pressure treatment.	Sleep Breath.	15	487-492	2011
Komada Y, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Okajima I, Sasai T, Inoue Y.	Correlations among insomnia symptoms, sleep medication use and depressive symptoms.	Psychiatry Clin Neurosci.	65	20-29	2011
Nakamura M, Kanbayashi T, Sugiura T, Inoue Y.	Relationship between clinical characteristics of narcolepsy and CSF orexin-A level.	J Sleep Res.	20	45-49	2011
Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T.	Efficacy, safety, and dose-response of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome: randomized trial	Neuropsychopharmacology	63	35-42	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	環濠	ページ	出版年
Okajima I, Komada Y, Inoue Y.	A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia.	Sleep Biol Rhythms	In press		2010
植木洋一郎, 井上雄一	高齢者の睡眠障害	アンチ・エイジング医学	6	20-25	2010
中村真樹, 井上雄一	レストレスレッグス(むずむず脚)症候群 プラミペキソール	JIM	20	282-285	2010
難波一義, 井上雄一	睡眠障害と脳波臨床	精神医学	39	691-699	2010
井上雄一	レストレスレッグス症候群	臨床精神医学	39	577-583	2010
笹井妙子, 井上雄一	レム睡眠行動障害の診断と治療	Geriatric Medicine 老年医学	48	751-757	2010
井上雄一	ラメルテオンの不眠症治療における可能性ー海外での臨床試験ならびに市販後研究の結果を中心にー	睡眠医療	4(増)	177-183	2010
井上雄一	メラトニン作動薬への期待	実験治療	698	52-56	2010
中村真樹, 井上雄一	痛み,痒みによる睡眠障害に対する睡眠薬の使い方	ねむりと医療	3	28-33	2010
井上雄一	睡眠学の卒前・卒後教育を考える	睡眠医療	4	261-269	2010
西田慎吾, 井上雄一	高齢者の睡眠障害の臨床	老年精神医学 雑誌	21	950-956	2010
中村真樹, 井上雄一	レストレスレッグス症候群	老年精神医学 雑誌	21	971-980	2010
Yamauchi M, Kimura H, Strohl KP.	Mouse models of apnea: strain differences in apnea expression and its pharmacologic and genetic modification	Adv Exp Med Biol.	669	303-307	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kimura H, Toga H, Yamaya M, Mishima M, Nukiwa T, Kudo S.	Current Situations and Issues in Respiratory Medicine in Japan	Japan Medical Association Journal	53	178-184	2010
友田恒一, 吉川雅則, 木村弘	呼吸器慢性炎症におけ る食物繊維の役割	分子呼吸器病	14	64-65	2010
吉川雅則, 木村弘	包括的リハビリテーシ ョン - 運動・栄養療法 を含めて	呼吸	29	440-443	2010
浜崎直樹, 今井 照彦, 柴五輪男, 北村友宏, 仲川 房幸, 空照洋, 林田幸治, 鴻池義純, 平井 都始子, 木村弘	CPIモードとCHAモー ドを用いたSonazoid造 影超音波が腫瘍血流信 号描出に有用であった 肺扁平上皮癌の1例	Jpn J Med Ultrasonics	37	25-30	2010
浜崎直樹, 今井 照彦, 鴻池義純, 平井都始子, 木村弘	胸部領域への超音波法 の応用	Jpn J Med Ultrasonics	37	251-262	2010
玉置伸二, 友田 恒一, 吉川雅則 木村弘	抗酸菌感染症の免疫学 的診断	日本臨床 増刊号	68	161-164	2010
友田恒一, 木村弘	急性呼吸不全と慢性呼 吸不全	Medical Practice	27	584-590	2010
福岡篤彦, 吉川 雅則, 友田恒一 山本佳史, 木村弘	COPDの栄養管理	呼吸器& 循環器ケア	10	32-36	2010
吉川雅則, 木村弘	喫煙とやせ	呼吸器内科	17	570-576	2010
木村弘, 濱田薫	肺高血圧症薬 2 .PDF5阻害薬	日本内科学会 雑誌	99	31-36	2010
山内基雄, 木村弘	睡眠時無呼吸症候群の 発生機序	日本胸部臨床	69	584-591	2010
山内基雄, 木村弘	睡眠時無呼吸症候群 - 歴史的展開と研究の最 先端 -	THE LUNG perspectives	18	14-17	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤田幸男, 吉川雅則, 木村弘	栄養管理 - 慢性呼吸不全患者・人工呼吸管理中の患者に対して	Medicina	47	1453-1456	2010
木村弘, Hossein A G, 花岡正幸, 田邊信宏	これからの肺高血圧症治療	Progress in Medicine	30	119-124	2010
吉川雅則, 木村弘	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における栄養障害の病態と対策	日本臨床栄養学会雑誌	32	3-10	2010
木村弘, 濱田薫	呼吸器領域の新しい薬物療法：作用機序と使用の実際	日本内科学会雑誌	99	31-36	2010
木村弘, 吉川雅則	全身性疾患としての COPD	日本医師会雑誌	138	2505- 2509	2010
児山紀子, 山本佳史, 本津茂人, 吉川雅則, 木村弘	所在の変わる皮膚および関節の疼痛を訴えた肺トキソカラ症の 1 例	Clinical Parasitology	20	49-51	2010
巽浩一郎	病名で投与する漢方、証で投与する漢方. 第3回. かぜ症候群の治療ポイントは体力の程度、「寒気」と「冷え」の判別	Medical ASAHI	39	58-61	2010
巽浩一郎	病名で投与する漢方、証で投与する漢方. 第4回. 気管支喘息は麻黄剤と柴胡剤、COPD は補剤の使い分けがポイント	Medical ASAHI	39	56-58	2010
榊原博樹	睡眠時無呼吸症候群の予後	日本胸部臨床	69	634-644	2010
小橋保夫, 齊藤雄二, 榊原博樹	過敏性肺炎と生活環境	呼吸器内科 (Respiratory Medicine)	17	516-522	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
磯谷澄都, 多田 利彦, 三重野ゆうき, 井水ひろみ, 小橋保夫, 加藤敦 米田有希子, 清水 秀康, 星野多美, 内山康裕, 竹内 保雄, 戸谷嘉孝, 齊藤雄二, 佐々木 文彦, 岡澤光芝, 榊原博樹	抗喘息薬による気管支 喘息患者のヘリウム・ フローボリューム曲線 の変化	日本職業・ 環境アレルギー 学会雑誌	17	17-22	2010
榊原博樹, 三重野 ゆうき, 林正道	睡眠呼吸障害および睡 眠時無呼吸症候群の性 差	呼吸器内科 (Respiratory Medicine)	17	149-156	2010
多田利彦, 磯谷澄都, 岡村拓哉, 三重野 ゆうき, 井水 ひろみ, 小橋 保夫, 加藤敦, 米田有希子, 林正道, 戸谷嘉孝 齊藤雄二, 岡澤 光芝, 榊原博樹	アスピリンアレルギー が疑われた1例	Japanese Journal of Allergology	59	388	2010
向井真弓, 塩見利明	睡眠改善のノウハウー 睡眠障害と生活習慣病 の密接なかかわりー	Life Style Medicine	4	82-85	2010
篠邊龍二郎, 塩見利明	睡眠時無呼吸と循環器 疾患	Heart View	14	531-535	2010
篠邊龍二郎, 塩見利明	睡眠呼吸障害の診断・ 治療・連携ガイドライ ン	老年医学	48	759-763	2010
篠邊龍二郎, 塩見利明	睡眠時無呼吸症候群と 循環器疾患	THE LUNG	18	226-229	2010
塩見利明, 有田亜紀	睡眠時無呼吸症候群に おける居眠り運転事故 調査	国際交通安全 学会誌	35	22-25	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
前久保亜希子， 堀礼子，松岡 亜由子，矢澤 沙緒里、山路 浩加，古井景， 佐藤雅子，加藤 ちひろ，木野 智恵子，有田亜紀 有元真理子，向井 真弓，長谷川里佳 野村敦彦， 篠邊龍二郎， 塩見利明	睡眠時無呼吸症候群 (SAS)患者における うつとQOLに関する 検討	不眠研究	2010	103-108	2010
塩見利明	「トラックドライバー のためのSAS対策検討 会」報告書	社団法人全日 本トラック協 会 労働部		1-22	2010
塩見利明	睡眠時無呼吸症候群 によるいびきの危険性	週刊朝日 MOOK		370	2010
塩見利明	序文「知っておきたい 高齢者の睡眠医療」	老年医学	48	727	2010
塩見利明	座談会「知っておきた い高齢者の睡眠医療」	老年医学	48	819-830	2010
塩見利明	不眠症治療の新たな展 開—生活リズムと不 眠、生活習慣病との関 連—	日本醫事新報	4495	C1-C4	2010
塩見利明	ナルコレプシーの診 断・治療ガイドライン	Medical Technology	38	756-757	2010
塩見利明， 朔啓次郎	睡眠障害と生活習慣病	Vascular Street	5	1-4	2010
塩見利明	SASとDM	Medical Tribune			2010
塩見利明	気持ちいい睡眠	健康のひろば	第1732号	2-3	2010
Kobayashi R, Miyazaki S, Karaki M, Kobayashi E, Karaki R, Akiyama K, Matsubara A, Mori N	Measurement of nasal resistance by rhinomanometry in 892 Japanese elementary school children.	Auris Nasus Larynx	38	73-76	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
横田誠, 中山明峰, 蒲谷嘉代子, 竹村景史, 渡邊暢浩, 服部寛一, 宮崎総一郎, 村上信五	睡眠薬より推測するめまい患者の睡眠障害	Equilibrium Res	69	91-95	2010
多田裕之, 宮崎総一郎, 板坂芳明, 本田耕平, 石川和夫	OSASの呼吸経路と重症度	耳鼻臨床	補 129	20-25	2010
佐藤圭, 石川和夫, 稲福繁, 宮崎総一郎	小児睡眠呼吸障害におけるアデノイド切除術後の再増殖に関する検討	耳鼻臨床	補 129	31-35	2010
加根村隆, 石川和夫, 宮崎総一郎	滋賀県における睡眠呼吸障害診療の現況	耳鼻臨床	補 129	36-40	2010
間島國博, 加根村隆, 石川和夫, 宮崎総一郎	睡眠時無呼吸症候群スクリーニング検査におけるパルスオキシメーターとSleepStripの有用性の比較検討	耳鼻臨床	補 129	41-47	2010
板坂芳明, 宮崎総一郎, 日暮尚樹, 田中俊彦, 柴田豊, 殷敏, 石川和夫	閉塞性睡眠呼吸障害例における保存治療の効果と上気道圧変化	耳鼻臨床	補 129	53-59	2010
板坂芳明, 宮崎総一郎, 田中俊彦, 柴田豊, 石川和夫	睡眠ポリグラフ検査における呼吸イベント検出 - 温度センサと圧センサの比較 -	耳鼻臨床	補 129	60-63	2010
坂本賢生, 石川和夫, 宮崎総一郎	顔面および頸部領域に発生したまれなTumoral Calcinosis例	耳鼻臨床	補 129	86-90	2010
宮崎総一郎, 加根村隆, 大川匡子	新しいタイプの睡眠薬 (新薬展望2010)	医薬ジャーナル	46	523-528	2010
駒田一朗, 宮崎総一郎	睡眠時無呼吸症候群のガイドライン	JOHNS	26	713-747	2010
加根村隆, 宮崎総一郎	特集 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の検査マニュアル, 睡眠時無呼吸症候群の検査 成人	耳喉頭頸	82(増刊号)	193-200	2010
宮崎総一郎, 中田誠一, 原浩貴	耳鼻咽喉科疾患における睡眠障害	Progress in Medicine	30	1555-1559	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鈴木雅明, 宮崎総一郎	耳鼻科医が診る睡眠障害 - 鼻閉および酸逆流 -	臨床精神医学	39	673-678	2010
濱田昌史, 宮崎総一郎	睡眠呼吸障害(呼吸器疾患の病歴と身体所見のとりかた)	呼吸器内科	18	38-44	2010
宮崎総一郎, 駒田一朗	お母さんへの回答マニュアルQ&A2010「子どもが大きいびきをかいて寝ています。気になるのですが、病気でしょうか?どこに相談に行けばよいでしょうか?」	JOHNS	26	1448-1449	2010
宮崎総一郎, 鈴木雅明,原浩貴	睡眠医歯薬学の発展に向けて 耳鼻咽喉科学の立場から	睡眠医療	4	238-244	2010
古屋敷智恵美, 宮崎総一郎, 加根村隆,森国功	睡眠時間調査から見た勤務と疲労度の関係	看護	62	110-115	2010
Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K	Ghrelin and Functional Dyspepsia.	Int J Pept			2010
Iwakura H, Li Y, Ariyasu H, Hosoda H, Kanamoto N, Bando M, Yamada Go, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T	Establishment of a novel ghrelin-producing cell line.	Endocrinology	151	2940-2945	2010
Ariyasu H, Iwakura H, Yamada G, Kanamoto N, Bando M, Kohno K, Sato T, KojimaM, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T	A post-weaning reduction in circulating ghrelin temporarily alters GH responsiveness to GHRH in male mice, but does not affect somatic growth.	Endocrinology	151	1743-1750	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hattori Y, Kanamoto N, Kawano K, Iwakura H, Sone M, Miura M, Yasoda A, Tamura N, Arai H, Akamizu T, Nakao K, Maitani Y	Molecular characterization of tumors from a transgenic mouse adrenal tumor model: Comparison with human pheochromocytoma.	International Journal of Oncology	37	695-705	2010
Yamada G, Ariyasu H, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Nakao K, Kangawa K	Generation of Transgenic Mice Overexpressing a Ghrelin Analog.	Endocrinology	151	5935-5940	2010
Inoue N, Watanabe M, Morita M, Tomizawa R, Akamizu T, Tatsumi K, Hidaka Y, Iwatani Y	Association of functional polymorphisms related to the transcriptional level of FOXP3 with prognosis of autoimmune thyroid diseases.	Clin Exp Immunol.	162	402-406	2010
Tamura Y, Sugimoto M, Murayama T, Minami M, Nishikaze Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode M, Arai H	C-C chemokine receptor 2 inhibitor improves diet-induced development of insulin resistance and hepatic steatosis in mice.	J Atheroscler Thromb	17	219-228	2010
Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A Hirata M, Ogihara T, Saruta T, Nakao K	Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients?: A subanalysis of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial.	Diabetes Care	33	1122-1127	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakao K, Hirata M, Oba K, Yasuno S, Ueshima K, Fujimoto A, Ogihara T, Saruta T	Role of diabetes and obesity in outcomes of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial.	Hypertens Res	33	600-606	2010
Sakata T, Takahashi K, Yangsun Kang, Kiso H, Irie K, Tsukamoto H, Nakashima Y, Bessho K	Repeated Surgical Reduction of the Mandible over a 19-year Period due to Fibrous Dysplasia	Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	22	33-36	2010
Abdelrahman TF, Takahashi K, Bessho K.	Posttraumatic Temporomandibular Joint Ankylosis in Adults: Is It Mandatory to Perform Interposition Arthroplasty?	Journal of Craniofacial Surgery	21	1301-1304	2010
Osawa K, Okubo Y, Nakao K, Bessho K	Osteoinduction by repeat plasmid injection of human Bone Morphogenetic Protein-2	The Journal of Gene Medicine	12	937-944	2010
坂田朋子, 高橋 克, 家森正志, 別所和久	顎矯正手術導入時に胃液による誤嚥性肺炎を生じた1例	日本顎変形症学会雑誌	20	228-233	2010
桐澤知子, 藤澤徹, 川上剛史, 斎藤和幸, 森岡慶一, 別所和久	ビスフォスフォネート系薬剤服用患者に生じた病的下顎骨骨折に対して低出力超音波治療を行った1例	日本口腔外科学会雑誌	56	586-590	2010
上野祥夫, 家森正志, 坂田朋子, 高橋克, 藤村和磨, 別所和久	口腔内に露出した集合性歯牙腫の1例	日本口腔診断学会雑誌	23	222-226	2010