

慈大

2016
mar. 28-1

呼吸器疾患研究会誌

Jikei Journal of Chest Diseases

末梢でのスリガラス陰影を呈した肺胞蛋白症の1例	宮川友美絵ほか	1
呼吸器疾患のゲノム解析	玉利真由美ほか	5
第88回研究会記録		8

左腕頭静脈を合併切除した前縦隔腫瘍の1例	柴崎隆正ほか	9
鼻呼吸と睡眠	千葉伸太郎	10
第89回研究会記録		17

共催：慈大呼吸器疾患研究会
エーザイ株式会社

Jikei University Chest Diseases' Research Association

慈大呼吸器疾患研究会ホームページ <http://www.jcdra.org/>

末梢でのスリガラス陰影を呈した肺胞蛋白症の 1 例

A case of pulmonary alveolar proteinosis with peripheral ground-glass opacity

宮川友美絵¹⁾, 數寄泰介¹⁾, 小松あきな¹⁾,
市川晶博¹⁾, 児島 章¹⁾, 平野 純²⁾,
松平秀樹²⁾, 小峯多雅³⁾, 酒田昭彦³⁾
(東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 呼吸器内科¹⁾,
同 外科²⁾, 同 病院病理部³⁾)

症例: 64 歳, 男性

現病歴: 肺塞栓症, 高血圧, 糖尿病に対し他院にて加療を受けていた。20XX 年 6 月に今後の継続加療希望にて当院糖尿病代謝内分泌内科を受診した。同年 7 月に肺塞栓症の評価目的に胸部造影 CT を施行したところ, 右上葉にスリガラス陰影を指摘されたため, 同年 9 月に当科を紹介受診した。

既往歴: 肺塞栓症 (下大静脈フィルターを一時留置, ウロキナーゼ投与), 高血圧, 糖尿病

喫煙歴: 20-60 歳 10 本 / 日 (2 年前から禁煙)

飲酒歴: 機会飲酒

職業歴: 造船所勤務, 溶接業 (5 年前まで)

アレルギー歴: 特記すべきことなし

常用薬: カンデサルタン 8 mg / 分 1, グリメピリド 1 mg / 分 1, ダビガトラン 75 mg / 分 1

入院時身体所見: 身長 164.0 cm, 体重 77.5 kg, 意識清明, 体温 36.1℃, 血圧 142/88 mmHg, 脈拍 82 回 / 分, SpO₂ 98% (室内気), 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 表在リンパ節を触知せず, 胸部聴診上呼吸音は清, 心雑音なし, 腹部所見に異常なし, 神経学的所見に異常なし。

入院時検査所見 (Table 1): 赤沈 31 mm と軽度上昇を認めるが, 白血球, CRP の上昇は認めない。HbA1c 8.9% と糖尿病のコントロールは不良である。その他, リウマチ因子, ビリルビン, BNP の軽度高値, 血小板の軽度低値を認める。

Table 1 入院時検査所見

血算	生化学		
WBC 5400 / μl	赤沈 31 mm	RF 110 U/ml	
Neut 56.4 %	T-Bil 2 mg/dl	KL-6 389 U/ml	
Lym 34.3 %	AST 28 IU/l	P-ANCA 1.0> U/ml	
Mo 6.7 %	ALT 29 IU/l	C-ANCA 1.0> U/ml	
Eo 2.4 %	LDH 49 IU/l	ANA(IF) 40> 倍	
Ba 0.2 %	γ-GTP 251 IU/l	抗SS-A抗体 陰性	
RBC 523 × 10 ⁴ / μl	ALP 224 IU/l	抗Scl-70抗体 陰性	
Hb 15.0 g/dl	TP 7.8 g/dl	抗Jo-1抗体 陰性	
Ht 44.2 %	Alb 4.8 g/dl	IgE 88 IU/ml	
Plt 13.9 / μl	BUN 13 mg/dl	CEA 3.6 ng/ml	
	Cr 0.97 mg/dl	BNP 28 pg/ml	
凝固能	eGFR 57	HbA1c 8.9 %	
PT 100 %	Na 140 mmol/l		
PT-INR 0.98	K 4.3 mmol/l		
APTT 27.4 sec	Cl 101 mmol/l		
	CRP 0.1 mg/dl		

胸部 X 線写真 (Fig.1): 右中肺野にスリガラス陰影を認める。軽度心拡大を認める。



Fig. 1 入院時胸部 X 線写真

胸部造影 CT (Fig.2) : 右上葉, 下葉の胸膜直下にスリガラス陰影および小葉間隔壁の肥厚を認める。

経過 : 新規薬剤等の使用はなく, 血液検査ではリウマチ因子高値の他は膠原病を示唆する所見を認めず, 関節リウマチを疑う症状は認めなかった。炎症値, 腫瘍マーカーも陰性であり, 呼吸器症状は認めなかった。当科外来にて3カ月ごとに胸部単純CTを施行し経過観察を行った。翌年7月に施行した胸部単純CTにてスリガラス陰影の増大を認めたため (Fig.3a), 同年8月に気管支鏡検査を施行したが, 診断に至らなかった。診断目的に同年10月に胸腔鏡下右肺上葉部分切除術を行い, 病理学的に肺胞蛋白症の診断となった。術後約4か月後に胸部単純CT施行し, 下葉のスリガラス陰影は著変認めず, 上葉は切除後の変化および残存病変を認めた (Fig.3b)。術後は陰影の増大なく, 安定しているため, 引き続き経過観察を行うこととなった。

病理所見 (Fig.4) : 右肺上葉の病変部は好酸性の物質が肺胞腔に充満している (Fig.4a)。好酸性物質は肺胞内に分布し, 細気管支内には認めない (Fig.4b,c)。ジアスターゼ処理後PAS染色で陽性を示す顆粒状物質が肺胞腔内に充満している (Fig.4d)。

考察 :

肺胞蛋白症とはサーファクタントの生成または分解過程に障害があり, 肺胞腔内, 終末気管支内にサーファクタント由来物質が異常に貯留する疾患の総称である¹⁾。20-50歳の成人男性に多く発生し, 労作時呼吸困難や咳嗽を呈することが多いが, 約1/3は無症状であり, 健診等で発見される²⁾。多くの症例は安定状態を保つが, 約8%は自然軽快し, 少数は進行して呼吸不全を呈する³⁾。病因に基づいて先天性, 自己免疫性, 続発性に分類される。自己免疫性の肺胞蛋白症では顆粒球マクロファージコロニー刺激因子に対する自己抗体 (抗GM-CSF抗体) が陽性であり, 90%以上を占める。続発性は約10%であり, 特に骨髄異形成症候群等の血液疾患に合併することが多い³⁾。典型的な画像所

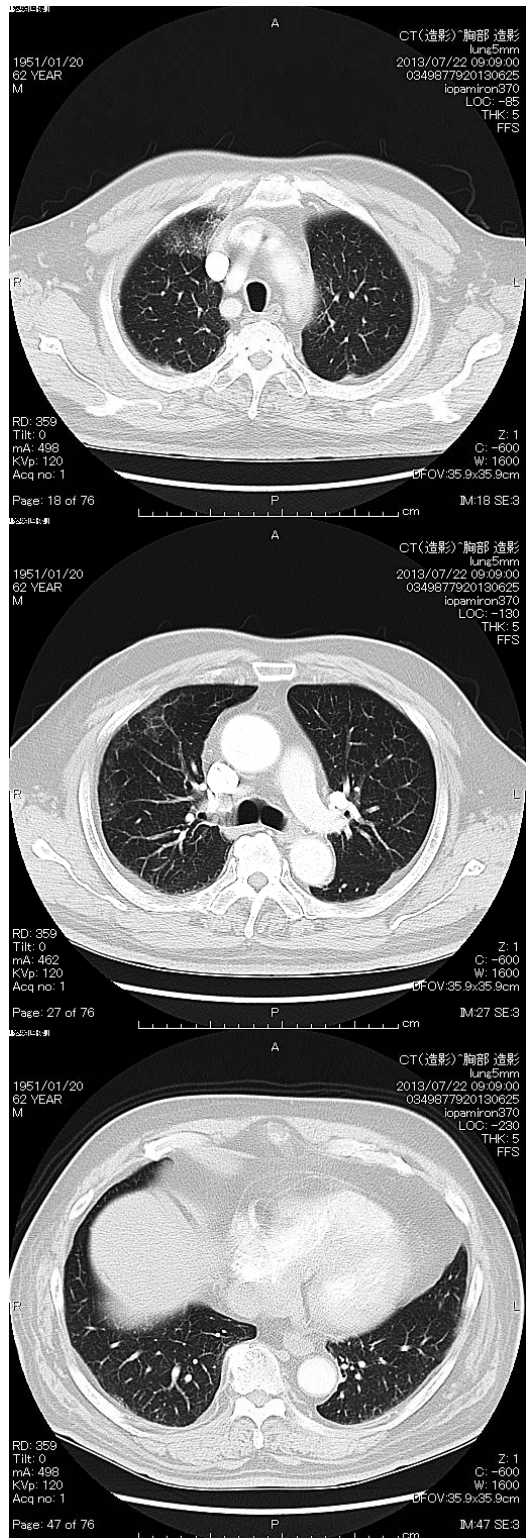
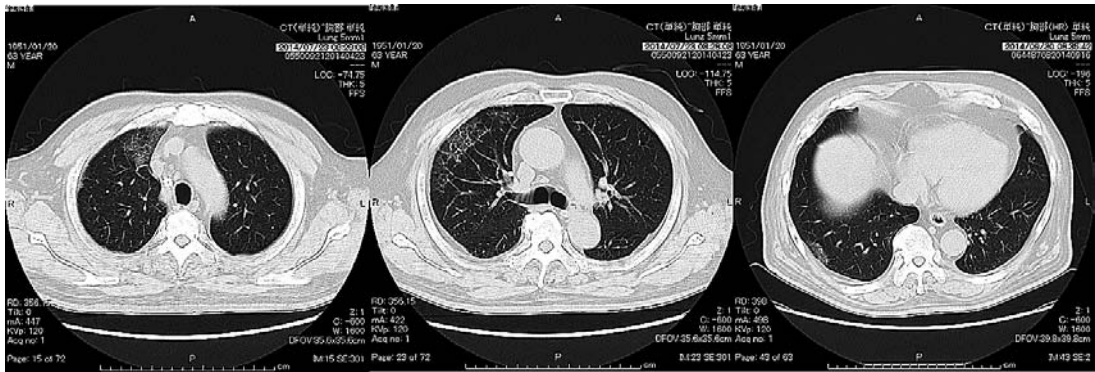


Fig.2 初診時胸部造影CT

a. 20XX+1 年 7 月 (初診 1 年後)



b. 20XX + 2 年 3 月 (手術 4 か月後)

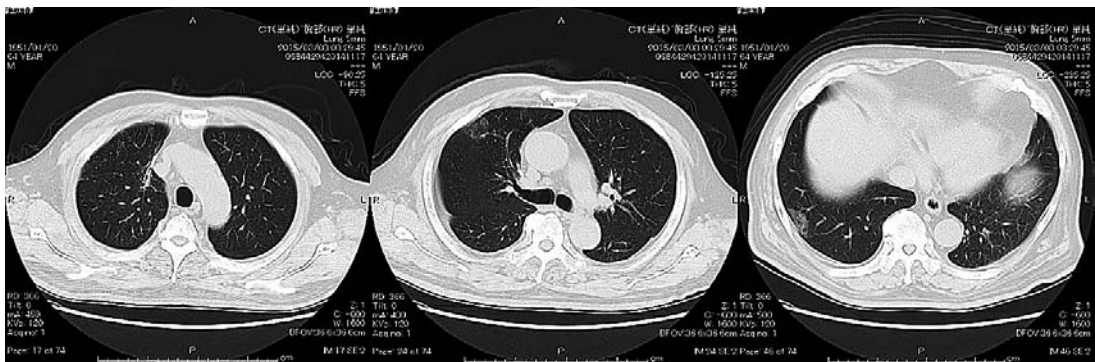


Fig. 3 経過中の胸部単純 CT

見は胸部単純 X 線では両側肺門部から末梢へ広がる浸潤影を呈し、胸部単純 CT では小葉間隔壁の肥厚や小葉内 間質肥厚像が細かい網目状の像を呈し、“crazy paving appearance” と呼ばれる陰影を呈する⁴⁾。治療は標準的には可能であれば全肺洗浄が行われる。自己免疫性肺胞蛋白症の場合には GM-CSF 補充療法 (皮下, 吸入) の有効性が報告されている⁴⁾。

本症例は胸膜直下に散在する陰影を呈し、非典型的画像所見であったため、高分化型腺癌等を鑑別にあげて精査行っていたため診断に難渋したと考える。末梢側に限局する陰影を呈した肺胞蛋白症の症例報告が散見され、本邦で報告されている 14 例では全例が無症状であり、偶発的に発見されている。少なくとも 4 例は本症例と同様に肺癌を鑑別にあげ、外科的切除にて診断されている^{5) - 8)}。末梢のスリガラス陰影を

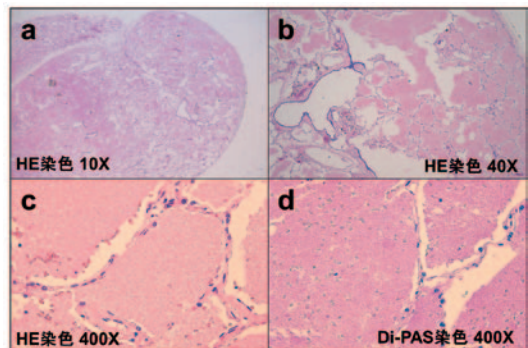


Fig. 4 病理所見

呈する症例、特に小葉間隔壁肥厚の目立つ症例において肺胞蛋白症を鑑別に含めることで早期診断につながることを期待される。

引用文献：

- 1) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Eng J Med* 258:1123-1142,1958.
- 2) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 177:752-762, 2008.
- 3) Seymour JF, Presnell JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 166:215-235, 2002.
- 4) 赤松泰介, 千田金吾. 肺胞蛋白症. *医学と薬学* 69:343-348, 2013.
- 5) Satoh H, Tazawa R, Sakakibara T. Bilateral peripheral infiltrates refractory to immunosuppressants were diagnosed as autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and improved by inhalation of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor. *Intern Med.* 51:737-1742, 2012.
- 6) 乗金精一郎, 加藤勝也, 児島克英. 限局性すりガラス影を呈した肺胞蛋白症の1例. *臨床放射線* 53:660-663, 2008.
- 7) 谷口浩和, 阿保齊, 峠正義. 多発する限局したすりガラス影を呈した特発性肺胞蛋白症の1例. *アレルギー* 57:1061-1066, 2008.
- 8) 砂留広伸, 野原淳, 野口哲男. 胸膜直下に単発のすりガラス影を呈した肺胞蛋白症の1例. *日呼吸会誌* 48:516-519, 2010.

呼吸器疾患のゲノム解析

Genetic analysis of respiratory disease

玉利真由美, 広田朝光

(理化学研究所 統合生命医科学研究センター
呼吸器・アレルギー疾患研究チーム)

はじめに

肺は外界と接する臓器であり、呼吸器疾患の多くは環境因子と遺伝因子とが複雑に関係して発症すると考えられている。近年のゲノム解析技術の進歩はめざましく、疾患の遺伝要因探索方法としてゲノムワイド関連解析 (GWAS) の手法が確立された¹⁾。仮説を設定しない疾患関連遺伝子の探索法が GWAS の最大の特徴であり、同定されたゲノム領域内や周辺にその疾患の治療の標的分子が含まれていることが多い。最近では実際にはタイピングされていない遺伝子多型を、その周辺で実際にタイピングされた遺伝子多型のデータに基づき統計学的に推定する Imputation 法により複数の GWAS の結果を統合できるようになった。1000 人ゲノムプロジェクトの情報 (1000 Genomes Project) を利用することにより、ややまれな遺伝的変異 (アレル頻度 0.1~5%) の推定の精度も向上し、国際共同研究による GWAS メタ解析により、大規模なサンプルサイズで信頼性の高い結果が報告されてきている。これまで種々の疾患で行われた GWAS の結果から、人種間差のある遺伝要因、複数の疾患にわたる共通関連領域の存在、そして疾患に関連するバリエーションはアミノ酸コード領域には少なく多くは遺伝子発現量に影響する領域に多いことなどが示されている。気管支喘息や COPD を含む様々な疾患における GWAS の結果は、<http://www.genome.gov/GWASStudies/> で入手可能である。

1. 気管支喘息の GWAS

2007 年に世界ではじめて気管支喘息の GWAS が行われ、*ORMDL3*, *GSDMA/B* を含む疾患関連領域 17q21 が報告された²⁾。この領域には *ORMDL3*, *GSDMA/B* の他に Th17 細胞の分化誘導に重要な転写因子 Aiolos をコードする *IKZF3* が含まれている。2013 年には、この 17q21 の遺伝子多型が幼少期において Rhinovirus による喘鳴のリスクにも関連すること、しかしながら RS virus の喘鳴には関与しないことが報告されている³⁾。2010 年にはヨーロッパを中心に大規模な GWAS メタ解析が行われ、*IL1RL1/IL18R1* (2q12), *HLA-DQ* (6p21.3), *IL33* (9p24.1), *SMAD3* (15q22.33), *ORMDL3/GSDMB* (17q21), *IL2RB* (22q13.1) 遺伝子を含む 6 領域でゲノムワイドな有意水準を満たす強い関連 ($P < 5 \times 10^{-8}$) が報告された⁴⁾。2011 年には北米コホートの GWAS メタ解析で新規領域としてアフリカ系アメリカ人とアフリカ系カリブ人で人種特異的に *PYHINI* (1q23.1) 領域が報告された⁵⁾。2011 年には日本人で成人気管支喘息の GWAS が行われ、5 つの関連領域 *USP38/GABI* (4q31), *TSLP/WDR36* (5q22), *HLA* (6p21.3), *GATA3* の 1Mb 下流の領域 (10p14), *IKZF4* (12q13) が同定された⁶⁾。5q22 の *TSLP* を含む領域は人種を超えた共通の気管支喘息の遺伝要因である。*TSLP* は Th2 免疫応答を誘導するサイトカインであるが、mRNA, タンパクともに気道上皮細胞においてウイルス感染擬似物質の Poly (I:C) により

強く発現が誘導される。気管支喘息の治療薬として用いられるグルココルチコイドおよび長時間作用型 β 刺激薬は、このTSLPの誘導を相乗的に強く抑制することも明らかとなっている⁷⁾。2011年にはヨーロッパ系オーストラリア人のGWASにより新規に*IL6R* (1q21) と*LRRC32* (*GARP*) (11q13.5-q14) を含む関連領域が同定された⁸⁾。気管支喘息のGWASにより同定された関連領域には、上皮バリアと免疫システムのクロストークを担う遺伝子が多数含まれており、気管支喘息の病態におけるそれらの重要性が示唆された。

2. COPD の GWAS

これまでにゲノムワイド水準を満たす COPD 関連領域として、*FAM13A* (4q22.1), *HHIP* 近傍 (4q31.21), *CHRNA3/5* (15q25.1), *RAB4B/EGLN2/MIA/CYP2A6* (19q13.2), *RIN3* (14q32.12), *MMP12* (11q22.2), および *TGFB2* (1q41) が同定されている^{9) -13)}。*FAM13A* は低酸素下で発現が誘導される遺伝子であり、15q25.1 領域にはニコチン性アセチルコリン受容体の *CHRNA3/5* および *IREB2* が含まれていた。COPD の病態に喫煙は大きく関与するが、2010年に報告された7万人規模の Tabacco and Genetics Consortium による喫煙関連形質のGWASでは一日喫煙本数と *CHRNA3* との間に非常に強い関連 ($P = 2.8 \times 10^{-73}$) が認められている¹⁴⁾。また中等症から重症の COPD 症例に絞り込んだGWASも報告され、前述の *HHIP* 近傍 (4q31.21), *CHRNA3/5* (15q25.1) で重症症例でより強い関連を認めた¹³⁾。最近、気管支喘息と COPD が同時に同じ患者に生じる“喘息・COPD オーバーラップ症候群”が注目されている。これらの患者は喘息を合併しない COPD 患者と比し重症で、急性増悪が起りやすい。2014年に“喘息・COPD オーバーラップ症候群”についてのGWASが報告された¹⁵⁾。ゲノムワイド有意水準は満たさないものの、3つの関連領域、*CSMD1* (8p23.2) ($P = 1.57 \times 10^{-6}$), *SOX5* (12p12.1) ($P = 1.61 \times 10^{-6}$) および *GPR65* (14q31-q32.1) ($P = 1.18 \times 10^{-7}$) が

報告されている。

3. アレルギー疾患に共通する疾患感受性領域

アレルギー疾患の一部の症例では気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎や食物アレルギーなど複数のアレルギー疾患を一個体に合併する (アトピーマーチ)。これまでのアレルギー疾患のGWASの結果、複数のアレルギー疾患に共通する疾患感受性領域が明らかとなっている。それらの領域には *LRRC32* (*GARP*), *IL18R1*, *IL1RL1* (IL33受容体), *IL13*, *TSLP* が含まれており、これらはアトピーマーチの遺伝的要因として重要と思われる。近年、寄生虫やダニの咬傷に対する免疫応答のメカニズムが解明され、TSLP, IL-33 および IL-13 は、寄生虫による上皮バリアの破壊を察知し、Th2細胞、マスト細胞、好塩基球および ILC2 (group 2 innate lymphoid cell) を介して組織修復や免疫応答を誘導することが明らかとなった¹⁶⁾。衛生動物の咬傷や寄生虫に対する免疫応答とアレルギー炎症に共通する機構は病態解明の上で興味深い。

4. GWAS で同定された関連領域の機能解析

GWAS で同定された関連領域の機能解析に役立つ情報基盤整備も進んできている。遺伝的変異が遺伝子のプロモーターやエンハンサー領域に存在すると、遺伝子の発現量や転写因子などの結合に影響することが知られている。遺伝的変異が遺伝子の発現量に影響する領域は expression quantitative trait locus (eQTL) といわれ、現在、血球細胞や様々な組織における発現量と遺伝子多型との関連がデータベース化されてきている (GTEx portal, <http://www.gtexportal.org/>)。一方、全ゲノム領域を対象としたエピゲノム解析も精力的に行われている。ChIP (Chromatin Immunoprecipitation) -seq 法とはクロマチン免疫沈降法により沈降された DNA 配列を、次世代シーケンサーで網羅的に解読し、ヒストンのメチル化状態や転写因子との結合をゲノム全体で評価するものである。2014年にヒト T 細胞において H3K4me2 (Histone

H3 dimethyl Lys4) の結合の変化から Th2 メモリー細胞の分化に関わるエンハンサー結合領域が複数同定された¹⁷⁾。その領域には多数の喘息関連領域が含まれ、興味深いことに日本人の気管支喘息やアトピー性皮膚炎の GWAS により同定された関連領域^{6), 18)} (=GATA3, CCR4 転写調節領域) もその中に含まれていた。

おわりに

GWAS については、現在国際共同研究による大規模なメタ解析、そして詳細な臨床情報をもとに形質を絞り込んだ解析が行われてきている。今後、GWAS データと様々な細胞や組織での eQTL やエピジェネティクスの情報とを統合することにより遺伝的変異の呼吸器疾患の病態への関わりが明らかとなるであろう。また次世代シーケンサーの導入により、環境要因として常在菌のメタゲノム解析も進みつつある。これらの情報基盤整備により遺伝子-環境相互作用についても理解が進むことが期待される。

参考文献

1) Hardy, J. & Singleton, A.: *N. Engl. J. Med.* **360**: 1759-1768, 2009.

- 2) Moffatt, M.F., *et al.*: *Nature*. **448**: 470-473, 2007.
- 3) Çalışkan, M., *et al.*: *N. Engl. J. Med.* **368**: 1398-1407, 2013.
- 4) Moffatt, M.F., *et al.*: *N. Engl. J. Med.* **363**: 1211-1221, 2010.
- 5) Torgerson DG, *et al.*: *Nat. Genet.* **43**: 887-892, 2011.
- 6) Hirota, T., *et al.*: *Nat. Genet.* **43**: 893-896, 2011.
- 7) Harada, M., *et al.*: *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **44**: 787-793, 2011.
- 8) Ferreira, M.A., *et al.*: *Lancet*. **378**: 1006-1014, 2011.
- 9) Pillai, S.G., *et al.*: *PLoS. Genet.* **5**: e1000421, 2009.
- 10) Cho, M.H., *et al.*: *Nat. Genet.* **42**: 200-202, 2010.
- 11) Wilk, J.B., *et al.*: *Am. J. Resp. Crit. Care. Med.* **186**: 622-632, 2012.
- 12) Cho, M.H., *et al.*: *Hum. Mol. Genet.* **21**: 947-957, 2012.
- 13) Cho, M.H., *et al.*: *Lancet Respir. Med.* **5**: e1000421, 2014.
- 14) Cho, M.H., *et al.*: *Nat. Genet.* **42**: 441-447, 2010.
- 15) Hardin, M., *et al.*: *Eur. Respir. J.* **44**: 341-350, 2014.
- 16) Voehringer, D.: *Nat. Rev. Immunol.* **13**: 362-375, 2013.
- 17) Seumois, G., *et al.*: *Nat. Immunol.* **15**: 777-788, 2014.
- 18) Hirota, T., *et al.*: *Nat. Genet.* **44**: 1222-1226, 2012.

Key words

ゲノムワイド関連解析, 気管支喘息, COPD

第 88 回慈大呼吸器疾患研究会 記録

日 時：2015 年 3 月 23 日（月）19:00～20:40

会 場：東京慈恵会医科大学 1 号館 6 階講堂

製品情報紹介（19:00～19:05）——————エーザイ株式会社

開会の辞（19:05～19:10）

当番世話人 児島 章（東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 呼吸器内科）

症例検討会（19:10～19:40）————座長 石川威夫（東京慈恵会医科大学柏病院 呼吸器内科）

画像 アドバイザー（東京慈恵会医科大学 放射線医学講座）

病理 アドバイザー（東京慈恵会医科大学 病理学講座・病院病理部）

(1) 偶発的に発見されたスリガラス陰影の 1 例

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 呼吸器内科¹⁾

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 呼吸器外科²⁾

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 病院病理部³⁾

○宮川友美絵¹⁾ 小松あきな¹⁾ 市川晶博¹⁾

数寄泰介¹⁾ 児島 章¹⁾ 平野 純²⁾

松平秀樹²⁾ 小峯多雅³⁾ 酒田昭彦³⁾

特別講演（19:40～20:40）

座長 児島 章（東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 呼吸器内科）

呼吸器疾患のゲノム解析

独立行政法人 理化学研究所 統合生命医科学研究センター

疾患多様性医科学研究部門 呼吸器・アレルギー疾患研究チーム チームリーダー

玉利真由美 先生

閉会の辞（20:50）——————桑野和善（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

共催：慈大呼吸器疾患研究会，エーザイ株式会社

左腕頭静脈を合併切除した前縦隔腫瘍の 1 例

柴崎隆正¹⁾, 加藤大喜¹⁾, 森 彰平¹⁾,
浅野久敏¹⁾, 山下 誠¹⁾, 尾高 真¹⁾,
森川利昭¹⁾, 三角茂樹²⁾, 廣岡信一³⁾

(東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器外科¹⁾,
東京慈恵会医科大学附属病院 画像診断部²⁾,
東京慈恵会医科大学附属病院 病院病理部³⁾)

症例は 24 歳の女性。胸部レントゲン異常を指摘され当科を受診した。胸部 CT で長径約 11cm の左腕頭静脈に浸潤を伴う前縦隔腫瘍を認めた。CT ガイド下生検で胸腺腫と診断した。ADOC 療法を 2 コース施行した後、腫瘍の縮小を認め手術を施行した。手術は胸骨正中切開で拡大胸腺全摘術、左腕頭静脈、左肺合併切除術を施行した。術後の経過は良好で術後第 7 日に退院した。術後病理検査ではホジキン細胞を認め免疫染色で CD15 (+), CD30 (+) で

あり、結節硬化型ホジキンリンパ腫と診断した。術後に ABVD 療法を施行した。現在術後 10 カ月で完全寛解中である。今回われわれは術前には胸腺腫と診断された左腕頭静脈浸潤を伴うホジキンリンパ腫に対し、集学的治療により完全寛解に導くことができた症例を経験した。

Key words

前縦隔腫瘍, 胸腺腫, ホジキンリンパ腫

鼻呼吸と睡眠

千葉伸太郎

(太田睡眠科学センター 所長)

東京慈恵会医科大学 耳鼻咽喉科 准教授)

鼻腔・副鼻腔・鼻呼吸の役割

鼻腔, 副鼻腔の機能は, 存在が推定されているものも含めて, 1・嗅覚, 2・顔面骨の軽量化, 3・構音, 4・呼吸時の気道抵抗作成と肺胞の虚脱防止, 5・呼吸と代謝のコントロール, 6・吸気の加温加湿と下気道保護, 7・呼吸時の鼻腔内での結露と水分再吸収, 8・吸気時の上気道拡大筋の調節による上気道維持, 9・NOの産生と末梢肺胞血管の拡張による酸素化の補助, 10・中枢の温度調節. など多岐にわたる. これらのうち大部分は睡眠中にも生理機能として不可欠であるが, その機能の低下が睡眠に影響を与え睡眠障害を引き起こす可能性がある. しかしながら, 鼻呼吸障害による睡眠への影響はいまだ不明のものが多い, 今回は自験例や文献をもとに鼻呼吸と睡眠について概説する.

気道抵抗と鼻腔抵抗値

鼻の重要な機能の一つに気流と気道抵抗の調節がある. 鼻腔抵抗は全気道抵抗の 50-60% を占めるが¹⁾ (Fig.1), そのうちの約 80% は鼻腔前部に存在し²⁾, この周辺は鼻弁²⁾ (nasal valve) と表現され, 末広りの構造になることによって鼻内気流と抵抗の調節を可能にしている^{4) 5)}. 鼻弁によって形成される鼻腔抵抗は気道虚脱の防止がひとつの役割となる. 呼吸時に胸腔内圧が上昇した際, その圧に対抗して気道内圧を保持し, 吸気の流速を減速することで, 下気道の末梢部の閉塞や虚脱を防いでいる. 鼻腔抵抗は覚醒時, 座位よりも臥位では上昇する. 睡眠中はさらに上昇し, REM 睡眠中にもっとも高くなる⁶⁾. 鼻腔抵抗の上昇は口呼

吸への変換をうながし, 覚醒時の変換は鼻腔抵抗 $0.5\text{pa/cm}^3/\text{sec}$ でおこると報告されている. しかしながら, 睡眠中の変換については詳しくわかっていない.

呼吸調節

一方, これらの気道抵抗は鼻内に存在するとされる, flow, pressure, 温度などのセンサー機能を介し, 呼吸の調節に関与する. 鼻閉, 鼻疾患患者では, 正常者と比較し動肺コンプライアンス, RV% (残気量率 = 残気量 / 全肺機能), FRC% (機能的残気量率), Vmax (最大呼気速度), VC (肺活量), CV (closing volume), 肺粘性抵抗などに有意差が生ずると報告されている^{7) 9)}. さらに, 人工的な鼻閉において, PaO₂ の低下と PaCO₂ の上昇が生ずることも報告されている. これらには, 鼻呼吸の気流による鼻粘膜の受容体への刺激が横隔膜の活動を増進させる反射 (鼻 - 横隔膜反射)¹⁰⁾ や鼻 - 肺反

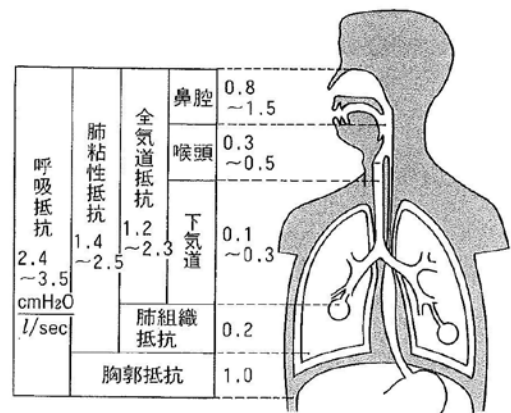


Fig.1

射が関連するとされる。鼻呼吸障害による気流の減少はこれら反射を減衰させ、横隔膜の活動性の低下から換気不全を引き起こす。

吸気の加温加湿と呼吸時の水分再吸収

また、加温・加湿機能も鼻の重要な生理学的機能である。加温には鼻腔前部の鼻中隔と側壁に多く分布する血管¹¹⁾が関与しており、冷氣などにより血管運動神経（自律神経）反射が起こることによって、その容量血管が拡張、粘膜の表面積が大きくなり、吸気との接触面積が増大して体温の75%程度まで温められる。一方、加湿には副交感神経を介した鼻腺の分泌が関与し、吸気時に湿度が与えられる（70～90%）。鼻腺の分泌量は1日に約1Lであるが、加湿にはそのうち約700mlが用いられる（残りは粘液の産生にあてられる）。また、呼吸時には湿度の約30%が鼻粘膜に再吸収され、次の吸気の補正に役立てられている（水分のリサイクル¹²⁾）。正常鼻腔の加温・加湿機能に関しては、鼻呼吸が口呼吸よりも約2℃加温能が高く、水蒸気圧が約2mmHg高いという報告がある¹³⁾。したがって、鼻呼吸障害による口呼吸では温度と湿度の低い空気が下気道に吸入されることになる。すると、下気道の水分が失われてサーファクタントの濃度が増加し、肺のコンプライアンスが減少する可能性が示唆されている⁸⁾。コンプライアンスの減少は換気の低下を招く。コンプライアンスの減少には鼻肺反射（鼻粘膜刺激による気道収縮反射）の関与も示唆されてい

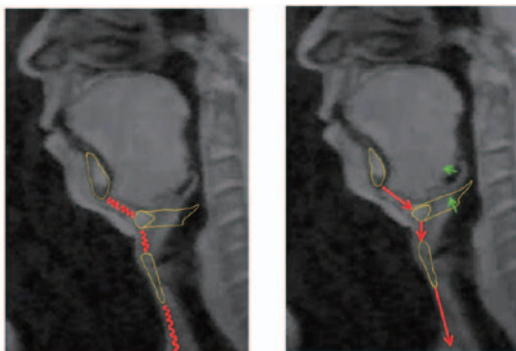


Fig.2

るが、一定の見解は得られていない。また、湿度の低い空気が咽喉頭や下気道のレセプターを刺激して声門の狭小化や下気道の収縮を引き起こす可能性なども指摘されている。

吸気時の上気道維持

さらに、鼻呼吸時は口呼吸時に比較し、吸気において上気道、特に気道拡大筋（外側尾翼筋、口蓋咽頭筋、頤舌筋、甲状舌骨筋等）の筋活動が高く、吸気による気道抵抗の陰圧化に対し、気道を維持する機構が存在する^{14) -20)}。また、吸気時、舌骨体の前面に付着する前頸筋群（胸骨舌骨筋）が喉頭を下方へ牽引することにより、てこの原理で舌骨大角は上転し喉頭蓋、舌根が前方に移動する。これにより、結果として吸気時に舌根部気道は拡大する（Fig.2）。つまり、機能としてだけではなく、上気道は解剖学的にも吸気時の陰圧に対し気道を拡張させる構造を持ち合わせている。覚醒時に比較し睡眠中、上気道は弛緩しており、さらに鼻腔抵抗の上昇は上気道の虚脱を安易にさせる。したがって、鼻呼吸による吸気時の上気道拡大筋群の活動性上昇、および解剖学的な上気道の維持機能は合目的である。

NOの産生

一方、副鼻腔から産生されるNOは、その血管拡張作用により肺胞末梢レベルでのガス交換の効率化に寄与すると推測されている²¹⁾。したがって、鼻呼吸障害や鼻疾患ではNO関与でのガス交換機能の低下が起こる可能性がある。

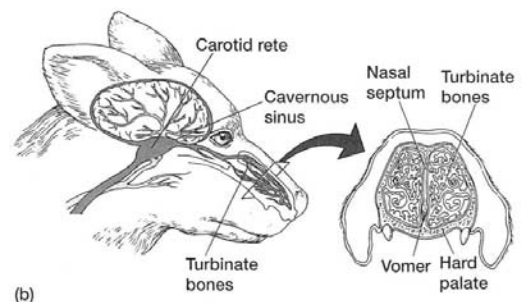


Fig.3

中枢の温度調節

また、鼻呼吸は中枢の温度調節に関与するとされる。猫、鹿などでは鼻腔で気化熱を使って冷却された静脈血が Carotid rete (Fig.3)²³⁾ を介して対抗流熱交換により脳温度の上昇防止を行っている。我々は Carotid rete のような脳温度の冷却機能のための特異な器官は持たないが、様々な方法で脳温度調節を行っており²³⁾、その中で鼻呼吸による気化熱を使った冷却も関与しているとされる。我々にとって脳温度の急激かつ過剰な上昇は生命の維持に関するリスクであり温度調節は重要な機能となる。一方、深部体温（視床下部温）と睡眠覚醒調節には密接な関係があり²⁴⁾、脳温度と覚醒レベル、パフォーマンス（反射速度）は逆相関すると報告される。また、入眠時には脳温度のスムーズな下降が睡眠潜時を短縮し深睡眠量を増加させる。さらに、REM 睡眠時は脳活動が活性化し酸素消費が増大し温度が上昇する²⁵⁾。したがって、睡眠の維持には脳の温度調節が不可欠となる。鼻呼吸が睡眠中の脳の温度調節に関与している直接の証拠はないが、上述した鼻腔の機能を考慮すると、睡眠中の鼻呼吸障害、口呼吸が睡眠障害をきたす可能性は十分ありうる。

上述の加温加湿機能、結露による水分再利用、気化熱による温度調節などは、鼻腔の「狭くて（気道径）、可能な限りの広い（表面積）構造」が理にかなっている。Wikipediaによると、ラジエーターは熱交換器の一種で… …周囲の空気や水に熱伝導を利用して放熱する… …限られた空間で表面積を大きく獲るために蛇行させたり、…とされており、鼻は気道全体の言わばラジエーター機能としての役割を果たしている。

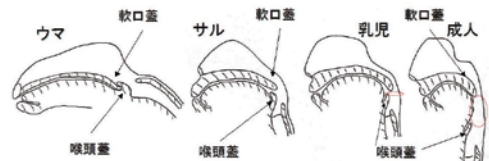
以上のように、鼻腔は気道全体の呼吸や体全体の生理的調節に関わる重要な器官であるが、その機能が障害されたときに、さまざまな経路から換気障害を引き起こす可能性がある。そして、これらの機能は睡眠中にも障害される可能性があり鼻呼吸障害による睡眠障害をきたす可能性がある。

小児のアレルギー性鼻炎と睡眠関連呼吸障害

小児において鼻呼吸が優先される解剖学的要因

上述したように鼻呼吸は、機能、解剖の両面から有利な面が多く、睡眠中も鼻呼吸が機能的に優先である可能性が高い。さらに、ヒトの幼児では、以下に述べるように、解剖学的な理由により鼻呼吸が優先となる可能性がある。

Fig.4 は、ほ乳類の上気道について、ウマ、サル、ヒトの幼児、ヒトの成人を比較したものである。ここで注目すべきは軟口蓋と喉頭蓋の位置関係である。ウマでは、安静呼吸時、軟口蓋と喉頭蓋は接しており、呼吸時は鼻腔から喉頭までが気道となり、鼻呼吸が優先となる。一方、食物摂取などの嚥下運動時には、軟口蓋は鼻腔を閉鎖し逆流を防ぎ、喉頭蓋は喉頭を覆い気管への流入を防止することにより、口腔から食道まで食物の経路が確保される。つまり、呼吸時は鼻腔から気管までが呼吸の道として、嚥下運動時は口腔から食道までが食物の道として、専用の経路として機能する。ところが、ヒトの成人では、成長とともに喉頭の位置が下がり、軟口蓋と喉頭蓋の位置は離れた関係となる。この構造はヒトの進化と関連するとされ、発語、講語などコミュニケーション能力の発達に伴い、広く、フレキシブルな咽頭が必要となった結果と考えられている。広い咽頭の獲得は発語、講語機能とともに、呼吸の道と食の道の交わる範囲を広くし、結果的に鼻呼吸が妨げられた場合の代替えとして口呼吸を容易にした。一方、ヒトの幼児までは喉頭の位置が高いた



呼吸時、軟口蓋と喉頭蓋は接しており、口腔はシールドされ、鼻腔から喉頭まで、直接起動経路が確保されている。一方、嚥下時、軟口蓋は翻転し、上咽頭への逆流を防ぐ、喉頭蓋は喉頭に覆い被さり誤嚥を防ぐ、したがって、ウマでは嚥下時には口腔から食道へ食物の通過経路が確保される。このように呼吸と嚥下は経路が独立している。このメカニズムはヒトの幼児まではほぼ同じであるが、ヒトの成人では、喉頭が6歳以降下降し、広い咽頭が形成される。結果的に、成人では、気道と食道が交わる咽頭が広くなり、鼻閉時の代償性の口呼吸が容易となる

Fig.4

め、軟口蓋と喉頭蓋の位置関係はサルなどの動物に近く、口呼吸がしにくい構造となっている。特に、生後の鼻閉が重篤な呼吸障害を来すことはこの構造が大きく関与している。したがって幼児では鼻閉自体が気道狭窄に近い状態をきたす可能性がある。実際、小児で鼻腔抵抗と無呼吸指数と相関すると報告され²⁶⁾ さらに、幼児において REM 睡眠に依存した睡眠関連呼吸障害 (Sleep related breathing disorder: SRBD) の頻度が成人よりも高く、これは、鼻腔抵抗が NREM 睡眠に比較し、REM 睡眠中に高い⁶⁾ ことでも説明される。したがって、乳幼児では鼻閉が容易に低呼吸優位の SRBD を容易に起こす可能性がある。

小児のアレルギー性鼻炎における睡眠障害

小児のアレルギー性鼻炎における報告では、2009年に米国の疫学調査において500人のアレルギー性鼻炎患者と504人のコントロールにたいし、睡眠に関する症状を比較した結果、眠気(40% vs 7%)、入眠の困難さ(32% vs 12%)、夜間覚醒(26% vs 8%)、よい睡眠の質の欠如(29% vs 12%)と、アレルギー性鼻炎患者において睡眠の問題の頻度が高いことが報告された²⁷⁾。さらに、Ishmanらは睡眠障害に特異性のあるアンケートを用いて調査をおこない、アレルギー患者では閉塞性睡眠時無呼吸(Obstructive Sleep Apnea: OSA)を含む睡眠関連呼吸障害(Sleep Related Breathing Disorder: SRBD)の合併が有意に多く(OSA: 18:19% vs 6%, PSQ-SBD: 29% vs 7%)、眠気も頻度が高い(PSQ-Sleepy: 48% vs 17%, PDSS: 45% vs 12%)と報告した²⁸⁾。一方、小児アレルギー性鼻炎患者において客観的な睡眠評価法を用いた報告では、Lyndonら²⁹⁾の終夜ポリグラフを用いたものと、Yukselら³⁰⁾がアクチグラフを用いたものなどが散見される。いずれも薬剤による治療の有効性を報告したものであるが、前者はSRBDの改善を報告し、後者は睡眠潜時や睡眠効率など睡眠の質の改善を報告している。一方、McNicholasらはPSGを用い季節性アレルギー性鼻炎において無呼吸低呼吸指数(Apnea Hypopnea Index: AHI)が増加すること

を報告した³¹⁾。この報告はその後のYoungら³²⁾の成人OSAの報告(鼻閉がSRBDの要因のひとつである)を支持する結果であった。したがって、小児のアレルギー性鼻炎や鼻閉では、SRBDが容易に起こりやすく、さらに睡眠の質低下をきたす可能性を考慮する必要がある。

成人におけるアレルギー性鼻炎と睡眠障害

SRBDを介さない睡眠障害の可能性

一方、近年、SRBDとは別に鼻閉が睡眠自体に影響するとの報告も増加している。Lavieら³³⁾はアレルギー性鼻炎による鼻腔抵抗の増加が脳波上の微小覚醒を増加させ、睡眠に影響するとした。さらに、Udakaら³⁴⁾およびHirakiら³⁵⁾はいびきのない鼻閉やアレルギー性鼻炎のない鼻閉が眠気に影響することを報告しており、鼻閉が単独で眠気、睡眠と関連する可能性を指摘している。つまり、アレルギー性鼻炎による鼻閉がSRBDを引き起こすという、従来考えられてきた機序だけではない可能性が指摘されている。

炎症による睡眠・覚醒調節

さらに、アレルギー性鼻炎で遊離されるさまざまな炎症性伝達物質は、睡眠覚醒中枢に影響する可能性があり、Krouseら³⁶⁾はアレルギー性鼻炎患者では血漿中のインターロイキン(IL)1 β 、IL4、IL10などが上昇し、REM睡眠が減少することを報告している。TNF- α 、IL-6など、炎症性伝達物質のなかには、病的睡眠物質として睡眠覚醒中枢に影響を与えるものも多く、さらに、Prostaglandin D2など、もともと生理的に中枢に存在して睡眠覚醒調節を担っている睡眠物質には、アレルギー性疾患の炎症性伝達物質と類似の物質がある。近年、アレルギー性鼻炎のみならず、アトピー性皮膚炎や喘息患者における睡眠や眠気への影響が注目されており、アレルギー病態自体が睡眠覚醒調節に影響を与えるとすれば興味深い。

生体リズムと睡眠・覚醒調節

さらに、時間生物学の観点からのアレルギー性鼻炎の研究も行われている。Smolensky³⁷⁾は、アレルギー性鼻炎の鼻症状(くしゃみ、鼻

水、鼻閉、鼻のかゆみなど)が、日中に比べ、入眠から起床までの睡眠中にもっとも悪化する、症状のリズムの存在について報告した。鼻症状が睡眠中に増悪する理由については、睡眠中の生理的な鼻腔抵抗の増加、睡眠中のコルチゾールレベルの低下など、ヒトが本来もつサーカディアンリズムによる影響と、抗原物質を含む鼻汁の夜間の貯留によるものを指摘している。また、Aoyagi³⁸⁾は、アレルギー性鼻炎患者の鼻汁中のヒスタミンが日中に比して早朝起床時で有意に高いことを、Belliaら³⁹⁾は夜間喘息患者で夜間に尿中ロイコトリエンE4が有意に上昇することを報告しており、アレルギー疾患の病態とサーカディアンリズムの関連について指摘している。また、Nakamuraらは時計遺伝子Per2のノックアウトマウスを用いた実験をおこない、皮膚のアレルギー反応が睡眠覚醒リズムに依存していることを報告した⁴⁰⁾。これらをまとめると、アレルギー性鼻炎が睡眠に影響する理由は、1)アレルギー性鼻炎による鼻閉がSRBDを誘発する、2)鼻閉が(SRBDとは関係なく)直接、睡眠の質を低下させる、3)アレルギー疾患自体が(炎症性メディエーターを介して)睡眠覚醒中枢に影響を及ぼす、などの仮説が考えられ、さらに、4)ヒトがもつサーカディアンリズムにより睡眠中に病態が増悪する可能性が指摘されている。このように鼻閉、アレルギー性疾患、睡眠障害、SRBD、炎症性伝達物質と睡眠覚醒中枢の関係ははまだ明らかではない。しかしながら、上述したSRBDを介した睡眠障害だけではなく、アレルギー炎症や鼻呼吸の障害自体が、直接、睡眠障害を来す可能性がある。

中枢の温度調節と睡眠への影響

一方、鼻呼吸が深部体温(視床下部)の温度調節と関連する可能性について述べたが、中枢の温度調節と睡眠覚醒調節は密接な関係にあることが報告⁴¹⁾されており、アレルギー性鼻炎や副鼻腔炎などの炎症病態、あるいは鼻中隔湾曲症など形態異常など様々な疾患による鼻呼吸障害は、温度調節機能の低下をもたらす可能性があり、最終的に睡眠/覚醒調節へ影響し、

睡眠障害をきたす可能性がある。

このように成人では、鼻呼吸障害がSRBDを介さず、直接、睡眠覚醒調節に影響する可能性を考慮する必要がある。

まとめ

鼻閉はごく一般的な症状であるが、睡眠への影響も含めると影響は多彩で想像以上に大きい。Leger⁴²⁾らはアレルギー性鼻炎の睡眠障害について比較的規模の大きい調査を報告し、論文の副題にとり、「An Unexplored Area」とつけ、アレルギー性鼻炎と睡眠障害がともに有病率が高く、訴えが一般的で開業医を含め一般医が広く対処すべき疾患にもかかわらず、研究、臨床が進まずでいないことを指摘している。ヨーロッパのコホートでは鼻疾患患者において有意に血圧が高いと報告されるがメカニズムは明らかではない。また、鼻疾患患者における認知機能の低下は昔から指摘されているが、こちらもメカニズムは不明である。このように鼻呼吸の睡眠中を含めた生理的な機能が全身にさまざまな影響をおよぼしている可能性があり、正常な鼻呼吸の重要性について、今後も更なる研究が必要である。

- 1) Otis AB, Fenn WO, Rahn H: Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol.* 1950; 2 (11) : 592-607
- 2) Jones AS: Practical and theoretical considerations of airflow in nasal surgery. *Recent Advances in Otolaryngology.* Moffat DA (ed). p207-224, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995
- 3) Bridger GP. Physiology of the nasal valve. *Arch Otolaryngol.* 1970; 92 (6) : 543-53.
- 4) Mink PJ. Physiologie der oberen Luftwege, S. 3-15, FC Vogel, Leipzig, 1920
- 5) 飯沼嘉孝. 特集:鼻呼吸と口呼吸 鼻呼吸の解剖 鼻弁とその付近. *JOHNS;* 12 (5) : 629-635
- 6) Luc G.T. Morris, MD, Omar Burschtin, MD, Jennifer Setlur, MD, Claire C. Bommelje, MD, Kelvin C. Lee, MD, Joseph B. Jacobs, MD, and Richard A. Lebowitz, MD REM-associated nasal obstruction: A study with acoustic rhinometry during sleep. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (2008) 139, 619-623
- 7) 戸川清:鼻呼吸障害—その病態と臨床—, 第83回日耳鼻宿題報告, 1982

- 8) Woodson GE, Robbins KT. Nasal obstruction and pulmonary function: the role of humidification. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985 Aug; 93 (4) : 505-11 Wustrow F: Schwellkörper am Septum nasi. *Z Anat Entwicklung* 1951; 116: 139
- 9) Ogura JH, Nelson JR, Dammkoehler R, et al: Experimental observations of the relationships between upper airway obstruction and pulmonary function. *Trans Am Laryngol Assoc.* 1964; 85: 40-64.
- 10) Rochester DF, Braun NM. The diaphragm and dyspnea. Evidence from inhibiting diaphragmatic activity with respirators. *Am Rev Respir Dis.* 1979 Feb; 119 (Suppl) : 77-80
- 11) Wustrow F: Schwellkörper am Septum nasi. *Z Anat Entwicklung* 1951; 116: 139
- 12) Cole P: The Respiratory Role of the Upper Airways: A Selective Clinical and Pathophysiological Review. USA, St Louis: Mosby Year Book; 1992. p1-46
- 13) 今野昭義, 戸川清: 下気道に対する Air Conditioner としての鼻腔機能. *日耳鼻* 80 : 228-236, 1977
- 14) McNicholas WT, Coffey M, McDonnell T, O' Regan R, Fitzgerald MX. Upper airway obstruction during sleep in normal subjects after selective topical oropharyngeal anesthesia. *Am Rev Respir Dis* 1987;135 (6) :1316-9.
- 15) McNicholas WT, Coffey M, Boyle T. Effects of nasal airflow on breathing during sleep in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1993;147 (3) :620-3.
- 16) Fitzpatrick MF, McLean H, Urton AM, Tan A, O'Donnell D, Driver HS. Effect of nasal or oral breathing route on upper airway resistance during sleep. *Eur Respir J* 2003;22 (5) : 827-32.
- 17) Strohl KP, Hensley MJ, Hallett M, Saunders NA, Ingram RH Jr. Activation of upper airway muscles before onset of inspiration in normal humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1980 Oct;49 (4) :638-42.
- 19) S. T. Kuna , J. Smickley, Response of genioglossus muscle activity to nasal airway occlusion in normal sleeping adults. *Journal of Applied Physiology* 1988 Vol. 64 no. 1, 347-353
- 20) Meurice JC, Marc I, Carrier G, Series F. Effects of mouth opening on upper airway collapsibility in normal sleeping subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153 (1) :255-9.
- 21) Settergren G, Angdin M, Astudillo R, Gelinder S, Liska J, Lundberg JO, Weitzberg E. Decreased pulmonary vascular resistance during nasal breathing: modulation by endogenous nitric oxide from the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand.* 1998 Jul;163 (3) :235-9.
- 22) Kardong K. V. *Vertebrates*
- 23) Irmak MK, Korkmaz A, Eroglu O. Selective brain cooling seems to be a mechanism leading to human craniofacial diversity observed in different geographical regions. *Med Hypotheses.* 2004;63 (6) :974-9.
- 24) Kurt Kräuchi : The human sleep-wake cycle reconsidered from a thermoregulatory point of view *Physiology & Behavior* 90 (2007) 236-245
- 25) Pier Luigi Parmeggiani*, Adele Azzaroni, Marcella Calasso. Systemic hemodynamic changes raising brain temperature in REM sleep. *Brain Research* 940 (2002) 55-60
- 26) Nasal resistances are useful in identifying children with severe obstructive sleep apnea before polysomnography. Maurizio Rizzi a, Jose` Onorato b, Arnaldo Andreoli a, Stefano Colombo a, Marica Pecis a, Paola Marchisio b, Marco Morelli b, Nicola Principi b, Susanna Esposito b, Margherita Sergi. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 65 (2002) 7-13.
- 27) Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, Mahr TA, Gordon BR, Sheth KK, Simmons AL, Wingertzahn MA, Boyle JM. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep;124 (3 Suppl) :S43-70. Epub 2009 Jul 9.
- 28) Ishman SL1, Smith DF, Benke JR, Nguyen MT, Lin SY. The prevalence of sleepiness and the risk of sleep-disordered breathing in children with positive allergy test. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012 Mar-Apr;2 (2) :139-43. doi: 10.1002/alr.20104. Epub 2011 Dec 7.
- 29) Lyndon E. Sleep Disorder Breathing and Daytime Quality of Life in Children with Allergic Rhinitis during Treatment with Intranasal Budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:290-294.
- 30) Yuksel H1, Sogut A, Yilmaz H, Yilmaz O, Dinc G. Sleep actigraphy evidence of improved sleep after treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 Oct;103 (4) :290-4. doi: 10.1016/S1081-1206 (10) 60527-3.
- 31) McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, Phillipson EA. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Oct;126 (4) :625-8
- 32) Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Re-

- search Group. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Feb;99 (2) :S757-62
- 33) Lavie P, Gerther R, Zomer J, Podoshin L: Breathing disorders in sleep associated with 'microarousals' in patients with allergic rhinitis. *Acta otolaryngol* 92 (5-6:529-33) 1981.
- 34) Tsuyoshi Udaka, M.D.,* Hideaki Suzuki, M.D., Ph.D.,* Takeyuki Fujimura, M.D., et al : Chronic nasal obstruction causes daytime sleepiness and decreased quality of life even in the absence of snoring : *American Journal of Rhinology* 21 (5). P564-569 2007.
- 35) Hiraki N, Suzuki H, Shiomori T, Snoring, Daytime sleepiness, and nasal obstruction with or without allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134 (12) 1254-7, 2008
- 36) Krouse HJ, Davis JE, Krouse JH.:Immune mediators in allergic rhinitis and sleep.*Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Jun;126 (6) :607-13.
- 37) Michael H. Smolensky a, Bjoern Lemmer b , Alain E. Reinberg : Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007 Aug 31;59 (9-10) :852-82. Epub 2007 Aug 17. Review.
- 38) Aoyagi M, Watanabe H, Sekine K, Nishimuta T, Konno A, Shimojo N, Kohno Y. Circadian variation in nasal reactivity in children with allergic rhinitis: correlation with the activity of eosinophils and basophilic cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;120 Suppl 1:95-9
- 39) Bellia V, Bonanno A, Cibella F, Cuttitta G, Mirabella A, Profita M, Vignola AM, Bonsignore G. Urinary leukotriene E4 in the assessment of nocturnal asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Mar;97 (3) :735-41.
- 40) Nakamura Y et al. Circadian clock gene *Period2* regulates a time-of-day-dependent variation in cutaneous anaphylactic reaction. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 127, NUMBER 4, 2011.*
- 41) Kurt Kräuchi, The human sleep-wake cycle reconsidered from a thermoregulatory point of view, *Physiology & Behavior* 90 (2007) 236-245
- 42) Damien Léger, MD; Isabella Annesi-Maesano, MD; Francois Carat, MD; Michel Rugina; Isabelle Chanal, MD; Céline Pribil, MD; Abdelkader El Hasnaoui, MD; Jean Bousquet, MD : Allergic Rhinitis and Its Consequences on Quality of Sleep : *Arch Intern Med.* 2006;166:1744-1748.

第 89 回慈大呼吸器疾患研究会 記録

日 時：2015 年 9 月 28 日（月）18:30～20:20

会 場：東京慈恵会医科大学 1 号館 5 階講堂

製品情報紹介（18:30～18:35）———————エーザイ株式会社

開会の辞（18:35～18:40）———————当番世話人 田知本 寛（東京慈恵会医科大学 小児科）

症例検討会（18:40～19:20）

座長 數寄泰介（東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 呼吸器内科）

画像 アドバイザー（東京慈恵会医科大学 放射線医学講座）

病理 アドバイザー（東京慈恵会医科大学 病理学講座・病院病理部）

(1) 左腕頭静脈を合併切除した前縦隔腫瘍の 1 例

東京慈恵会医科大学 呼吸器外科

○柴崎隆正

加藤大喜

森 彰平

浅野久敏

山下 誠

尾高 真

森川利昭

特別講演（19:20～20:20）———————座長 田知本 寛（東京慈恵会医科大学 小児科）

鼻呼吸と睡眠

太田睡眠科学センター 所長

東京慈恵会医科大学 耳鼻咽喉科 准教授

千葉伸太郎 先生

閉会の辞（20:20）———————桑野和善（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

共催：慈大呼吸器疾患研究会，エーザイ株式会社

慈大呼吸器疾患研究会 (○印：編集委員)

- 顧問 櫻井 健司 (聖路加国際病院)
貴島 政邑 (明治生命健康管理センター)
岡野 弘 (総合健保多摩健康管理センター)
米本 恭三 (東京都立保健科学大学)
牛込新一郎 (京浜予防医学研究所)
- 会長 桑野 和善 (東京慈恵会医科大学 呼吸器内科)
副会長 福田 国彦 (東京慈恵会医科大学 放射線科)
会計 中山 勝敏 (東京慈恵会医科大学 呼吸器内科)
世話人 徳田 忠昭 (厚木市立病院 臨床検査担当)
福田 国彦 (東京慈恵会医科大学 放射線科)
高木 正道 (東京慈恵会医科大学柏病院 呼吸器内科)
吉村 邦彦 (大森赤十字病院 呼吸器科)
中森 祥隆 (三宿病院 呼吸器科)
- 秋葉 直志 (東京慈恵会医科大学柏病院 外科)
○児島 章 (東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 呼吸器内科)
増渕 正隆 (厚木市立病院 外科)
千葉伸太郎 (愛仁会大田総合病院 耳鼻科)
平野 純 (東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 外科)
- 森川 利昭 (東京慈恵会医科大学 呼吸器外科)
安保 雅博 (東京慈恵会医科大学 リハビリテーション科)
岸 一馬 (虎の門病院 呼吸器科)
中山 勝敏 (東京慈恵会医科大学 呼吸器内科)
原田 徹 (東京慈恵会医科大学 病院病理部)
蝶名林直彦 (聖路加国際病院 呼吸器内科)
尾高 真 (東京慈恵会医科大学 呼吸器外科)
佐藤 修二 (東京慈恵会医科大学第三病院 呼吸器外科)
斎藤 圭介 (東京慈恵会医科大学第三病院 呼吸器内科)
池上 雅博 (東京慈恵会医科大学 病理学講座)
鈴木 正章 (東京慈恵会医科大学 病理学講座)
田知 本寛 (東京慈恵会医科大学 小児科)
氏田万寿夫 (立川総合病院 放射線科)

〈事務局〉 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8
東京慈恵会医科大学呼吸器内科 桑野和善気付
慈大呼吸器疾患研究会
e-mail : article@jcdra.org