

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26507010

研究課題名(和文)心不全における睡眠時無呼吸症と水分シフトの関係性の解明

研究課題名(英文)Elucidation of relationships between sleep apnea and fluid shift in heart failure

研究代表者

葛西 隆敏 (Kasai, Takatoshi)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60465036

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：心不全の予後改善のために対処可能な合併症とされる睡眠時無呼吸症では、就寝時の下肢から上半身への水分シフトが原因の一つとされ、これをさらに証明する検討を行った。急性心不全では、睡眠時無呼吸症の重症度は水分シフト量と関係し、治療経過中に水分シフト量の低下と関連し軽症化することを報告した。また、僧帽弁閉鎖不全でも、睡眠時無呼吸症の重症度と水分シフト量が関係し、外科治療前後で、水分シフト量の変化と重症度の変化の間に関係性を認めることを報告した。急性心不全後の心臓リハビリテーションにより、水分シフト量の低下に関連した睡眠時無呼吸症の軽症化が得られるか否か検討を継続し、いずれも論文化する予定である。

研究成果の概要(英文)：Coexistence of sleep apnea (SA), a treatable comorbidity, leads poor prognostic in patients with heart failure (HF). Reportedly, fluid redistribution from the legs to the upper body during sleep can contribute to the pathogenesis of SA in HF patients. We conducted investigations to further elucidate relationships between SA and fluid shift in HF. We found and reported that in patients with acute HF, volume of fluid shift correlated with severity of SA, and that following standard treatment of acute HF, SA was alleviated in association with reductions of fluid shift volume. In addition, we found and reported that in patients with mitral regurgitation, volume of fluid shift correlated with severity of SA, and that following surgery for mitral regurgitation, SA severity changed in association with changes in fluid shift volume. Further investigation whether cardiac rehabilitation can alleviate SA in association with reductions in fluid shift volume is on ongoing.

研究分野：循環器内科

キーワード：睡眠医学 心不全 睡眠呼吸障害

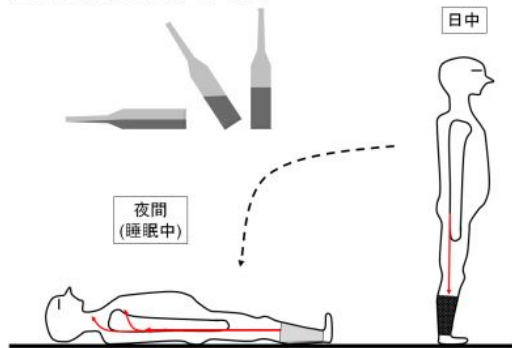
1. 研究開始当初の背景

高齢化の進むわが国では心不全患者が増加の一途をたどっている。新たな治療薬や治療デバイスの開発が目覚しく発展しているのを遂げているにもかかわらず、心不全患者の生活の質(Quality of life: QOL)は低く、死亡率もいまだ高いままである。したがって、心不全患者の QOL 低下や予後悪化に関連し、かつ対処可能な因子の同定が重要であり、そのような因子の一つとして睡眠時無呼吸(sleep apnea: SA)が挙げられる。

これまでに心不全では SA の合併率は 20-50%と高く、SA の合併が予後の悪化に関連することが報告されている(研究代表者 J Cardiol 2011, Vol. 60)。心不全で SA 合併率が高い理由の一つとして、心不全の主な病態である体液量過剰が重要な役割を担っている可能性が示唆されてきた。

特に最近では、心不全患者において日中下肢に貯留した水分が就寝時の仰臥位の姿勢により上半身にシフトし(水分シフト)、SA 発症および悪化に強く関連する可能性が示されてきている(研究代表者ら Circulation 2012, Vol.126)(図 1)。

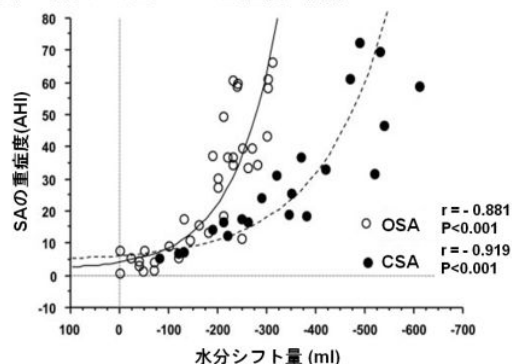
図1: 水分シフトのコンセプト



シフトした水分が上気道周囲の粘膜に再分布すれば、上気道の狭小化をきたし閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) が出現しやすくなり、シフトした水分が肺へ優位に再分布すると Vagal irritant receptor で検知され過換気の誘発と慢性的低炭酸ガス血症が起こり中枢性睡眠時無呼吸 (central sleep apnea: CSA) が出現しやすくなるという機序が想定されている(図 1)。

このことを初めて示した報告では(Yumino et al. Circulation 2010, Vol. 121)、実際の水

図2: 水分シフト量とSAの重症度の関係



分シフト量との OSA および CSA の重症度の間に強い相関関係があることが示されたが(図 2)、両者の間の因果関係については明らかにされていなかった。

このような因果関係を検証するため、代表研究者らはカナダ・トロント大学にて、外来通院している心不全患者の中からの被験者を募り、15 分間医療用ショックパンツによって下肢陽圧を負荷して水分シフトを実験的に誘発し、上気道抵抗の変化や換気量および炭酸ガスレベルなどの変化を検証した。その結果、OSA を合併した心不全患者では、下肢より 250 ~ 300ml の水分シフトが誘発され、頸部径が増大し上気道抵抗も有意に増加した。一方、CSA を合併した心不全患者では、同等の水分シフト量であったにもかかわらず、上気道抵抗は上がらずむしろ低下し、分時換気量が有意に増加し炭酸ガスレベルが低下した。また OSA 合併患者に比べ、CSA 合併患者では肺うっ血の指標である血中脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) 濃度が有意に高値であり、機能的僧帽弁逆流が多いなど、左室拡張末期圧が高い症例が多かった。これらの結果から、実験的水分シフトによって、左室拡張末期圧が比較的低い心不全患者では OSA が起こりやすい状態(つまり上気道抵抗の増加)が惹起され、左室拡張末期圧がより高い心不全患者では CSA が起こりやすい状態(つまり低炭酸ガス血症)が惹起される可能性が示唆された(研究代表者ら J Am Coll Cardiol 2013, Vol. 61)。

しかしながら、心不全患者の水分シフトと SA の間の関連性をさらに証明するためには、原因となった心不全の病態が変化すると水分シフト量も変化し合併する SA の状態も変化するか否か、また、水分シフトを減少させるような介入によって、SA の状態が変化するか否かなどを明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

上記の様な背景の下、まず心不全の病態の変化によって水分シフト量が変化し、それに伴って合併する SA の状態が変化するか否かを検討することを目的として下記の二つの観察研究を行う。

(1) 急性心不全患者の初期治療後の入院中に終夜睡眠ポリグラフ(PSG 検査)と水分シフト量の測定を二回行い、利尿剤を中心とした通常的心不全治療・改善に伴い、水分シフト量、SA の重症度、SA のタイプ(OSA か CSA か)に変化が見られる否かの検討

(2) 治療可能な心不全である心臓弁膜症、特に SA との関連が報告されている僧帽弁閉鎖不全の手術症例において、手術前後での心不全・心機能の改善に伴い水分シフト量、SA の重症度、SA のタイプ(OSA か CSA か)に変化が見られるか否かの検討

さらに心不全患者の水分シフトを軽減させる介入によって、SA の重症度、SA のタ

イブなどが変化するかを検証することを目的として下記の介入研究を行う。

(3) 急性心不全患者の初期治療後の入院中の患者に対し5日間心臓リハビリテーションを行い、心臓リハビリテーション介入前後での水分シフト量、SAの重症度、SAのタイプ(OSAかCSAか)に変化が見られるか否かとの検討

これらによって、心不全患者の水分シフトとSAの間の因果関係をさらに明らかにすることができるだけでなく、心不全患者での水分シフトの制御に着目した介入方法のSA治療としての有用性の確立にもつながる。

水分シフトとSAの関係に関しては、世界的に複数の研究グループからの報告があるが、その数は少なく否定的な意見もある。しかしながら、その多くは観察研究であっても注目度は非常に高い。本研究は、水分シフトとSAの間の因果関係を検討する内容であるとともに、SAの新たな治療法に結びつく可能性も秘めており将来的な有用性も高いと思われる。さらに心不全に特化して水分シフトとSAの関係を検討している研究グループは少なく、独創性も高いと考えられる。

本研究の予想される結果としては、それぞれ、(1)急性心不全への通常治療による経過の中で、うっ血の改善に伴い、水分シフト量の減少と頸部径増大の軽減、SAの軽症化を認める、(2)僧帽弁閉鎖不全の外科治療(僧帽弁形成術もしくは弁置換術)の前後でも、僧帽弁閉鎖不全に起因する心不全の改善に伴い水分シフト量の減少と頸部径増大の軽減、SAの軽症化しCSA合併例ではその消失を認める、(3)急性心不全で入院し安定期に入った患者において、5日間の心臓リハビリテーションにより夜間の水分シフト量が減少し、頸部径増大の軽減、SAの重症度も軽症化するということである。

予想される結果が得られた場合、水分シフトが心不全に合併するSAの病因の一つであることが明らかとなる。また、水分シフトを制御するような介入により、SAの軽症化や消失が期待できるのであれば、心不全の予後悪化因子の一つと考えられているSAそのものを治療することができ予後改善に寄与する可能性がある。

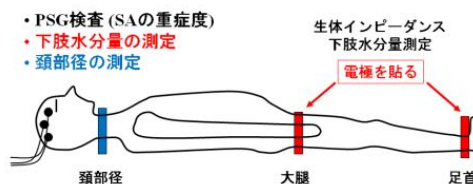
### 3. 研究の方法

PSG検査の具体的方法: TypeII睡眠検査装置(Alice PDX, Philips-Respironics社製)を用いて検査が行われ、アメリカ睡眠学会のガイドラインに基づいてスコアリング・解析が行われる。

下肢の水分量・水分シフト量の測定: PSG検査の開始直前と終了直後にベッド上で安静仰臥位にて、生体インピーダンス法に基づく水分量測定装置(Imp<sup>TM</sup>SFB7, ImpediMed社製)を用いて両下肢の水分量を測定し、PSG検査開始直前の値と終了直後の値の差をとって水分シフト量とする。

頸部径: PSG検査の開始直前と終了直後にベッド上で安静仰臥位にて、メジャーで測定する。直前の値と直後の値の差をとって頸部径の変化とする。

#### 水分シフト量測定のためのセットアップ



PSG検査の就寝直前と起床時  
いずれも仰臥位のままで測定  
就寝直前と起床時の測定値の差から  
水分シフト量、頸部径の変化量を算出

身体活動性: PSG検査が行われる日の起床時から検査直前日中の活動性を調べる。

心臓リハビリテーション: ボルグスケールに基づき各症例ごとに設定されたメニューで午後の2時間を1セッションとして5日間施行する。

(1) 急性心不全で入院となった症例のうち、PSG検査および水分シフト量測定が可能な20歳以上の症例を対象とする。初期治療後一般病棟管理になったところでベースライン評価を行う。PSG検査の開始直前に両下肢の水分量、頸部径を測定する。PSG検査終了直後に同様の方法にて両下肢の水分量測定と頸部径の測定を繰り返し、水分シフト量と頸部径の変化を算出する。PSG検査が行われる日の起床時から検査直前までの身体活動性を記録する。その後の5~10日後にPSG検査、水分シフト量測定を含むこれらの測定を反復する。結果の解析としては、一回目と二回目の各測定項目の比較を行い、水分シフト量の変化と頸部径の変化、SAの重症度の変化、優位なSAのタイプの変化などを検討する。

(2) 中等度から重度の僧房弁閉鎖不全に対する外科手術(僧房弁形成術もしくはベンチ間術)で入院となった患者の術前にPSG検査の開始直前に両下肢の水分量、頸部径を測定する。PSG検査終了直後に同様の方法にて両下肢の水分量測定と頸部径の測定を繰り返し、水分シフト量と頸部径の変化を算出する。PSG検査が行われる日の起床時から検査直前までの身体活動性を記録する。心臓超音波検査および血液検査でBNP濃度、クレアチニンなどのデータを収集する。術後にPSG検査、頸部径の測定、身体活動性などを二回目の評価として反復する。手術前後での心不全・心機能の改善に伴い水分シフト量、SAの重症度、SAのタイプ(OSAかCSAか)に変化が見られるか否かを検討する。

(3) 急性心不全で入院となった症例のうち、PSG検査、水分シフト量測定および心臓リハビリテーションが可能な20歳以上の症例を対象とする。初期治療後一般病棟管理になったところでベースライン評価を行う。PSG検査の開始直前に両下肢の水分量、頸部径を測



定する。PSG 検査終了直後に同様の方法にて両下肢の水分量測定と頸部径の測定を繰り返し、水分シフト量と頸部径の変化を算出する。PSG 検査が行われる日の起床時から検査直前までの身体活動性を記録する。心臓超音波検査および血液検査で BNP 濃度などを測定する。その後の 5 日間心臓リハビリテーションを施行し、施行後に PSG 検査、頸部径の測定、身体活動性などを二回目の評価として反復する。心臓リハビリテーション前後での心不全・心機能の改善に伴い水分シフト量、SA の重症度、SA のタイプ(OSA か CSA か)に変化が見られるか否かを検討する

#### 4. 研究成果

(1) 急性心不全で入院となった症例における観察研究に関しては 54 例の左室駆出率(left ventricular ejection fraction: LVEF)  $\leq 45\%$  の症例に対して、PSG 検査と水分シフト量の測定が行われた。これまでの慢性心不全患者における水分シフトと SA の重症度の間の相関関係では、OSA と CSA で 2 変数の間の相関関係の傾きが若干異なり、本研究においても当初予定した症例数のデータが収集された段階で同様の傾向が見られたため、水分シフト量と SA の重症度の間の関係性を OSA と CSA に分けて評価した。研究代表者らによる先行研究において(論文投稿中)、急性心不全で入院となった症例においては CSA がより高頻度に認められたため、中枢性呼吸イベントが優位な症例を中心にデータ収集と解析を進めた。

急性心不全で入院となった症例においても、中枢性呼吸イベントが優位な症例で、終夜の下肢からの水分の減少量(水分シフト量)と SA の重症度である AHI の間に強い相関があり(相関係数,  $r=-0.9$ ;  $P<0.01$ )、下肢水分減少量が大きいほど(水分シフト量が多いほど)、AHI が大きくより重症の CSA であることが示された。また、終夜の下肢からの水分シフト量と平均 PaCO<sub>2</sub> の間にも有意な相関関係を認め(相関係数,  $r=0.6$ ;  $P<0.01$ )、下肢水分減少量が大きいほど(水分シフト量が多いほど)、平均 PaCO<sub>2</sub> がより低いという結果であった。一方、平均 PaCO<sub>2</sub> と AHI の間にも平均 PaCO<sub>2</sub> が低いほど AHI が高いという相関関係を認めており、年齢、性別、BMI、就寝前の頸部径、NYHA 機能分類、虚血性か否か、心房細動か否か、糖尿病か否か、LVEF、推定系球体濾過量、血清ナトリウム値、血清カリウム値、血漿 BNP 濃度、身体活動量、座位時間、内服薬、総睡眠時間、終夜の頸部径の変化などに加え、平均 PaCO<sub>2</sub>、水分シフト量を独立変数として、AHI を従属変数とした多変量ステップワイズ回帰分析を行った。その結果、平均 PaCO<sub>2</sub> と水分シフト量は AHI に対して有意な独立した関係性を示した(PaCO<sub>2</sub>: 偏相関係数,  $-0.7$ ;  $P<0.05$ , 水分シフト量: 偏相関係数,  $-0.9$ ;  $P<0.01$ )。

さらに、利尿剤を中心とした通常的心不全治療によるさらなるうっ血の改善をきたした後に PSG 検査と水分シフト量の測定が再検され、治療により、3%の就寝前体重の低下、18%の血漿 BNP 濃度の低下が得られている状態で、22%の水分シフト量の減少と 23%の AHI の低下が認められた。SA のタイプの变化は明らかではなく、CSA 自体の重症度が軽減している症例がほとんどであった。通常的心不全治療により短期間で CSA の重症度の低下が起こり、この低下は水分シフト量の減少と関係する可能性が示された。

これらの結果から、慢性心不全と同様に、急性心不全で入院となった症例においては、水分シフトによる過換気刺激の亢進に伴う PaCO<sub>2</sub> の低下によって、CSA が起こりやすい状況が形成されていること、一方で利尿剤などの心不全治療によって水分シフト量が減少し CSA が起こりにくくなる可能性があることが示された。この結果に関しては、The 79<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Circulation Society などの国内学会をはじめとし国際学会でも発表を行った。現在、論文作成および投稿準備中である。

(2) 僧帽弁閉鎖不全の手術予定症例における観察研究に関しては、25 例の左室収縮能の保たれた(LVEF 50%)中等度から重度の僧房弁閉鎖不全症例の術前に PSG 検査と水分シフト量の測定が行われた。中等度から重度の僧房弁閉鎖不全を有する症例でも、終夜の下肢からの水分の減少量(水分シフト量)と SA の重症度である AHI の間に強い相関があり(相関係数,  $r=-0.8$ ;  $P<0.01$ )、下肢水分減少量が大きいほど(水分シフト量が多いほど)、AHI が大きくより重症の SA であることが示された。水分シフト量に加え、年齢、性別、BMI、就寝前の頸部径、NYHA 機能分類、虚血性か否か、心房細動か否か、糖尿病か否か、心臓超音波所見、推定系球体濾過量、血清ナトリウム値、血清カリウム値、血漿 BNP 濃度、身体活動量、座位時間、尿量、内服薬、総睡眠時間、終夜の頸部径の変化を独立変数として、AHI を従属変数とした多変量ステップワイズ回帰分析を行った。その結果、尿量(偏相関係数,  $-0.5$ ;  $P<0.05$ , 少ないと AHI が重度)、心臓超音波検査における PISA 法による僧房弁逆流(偏相関係数,  $0.5$ ;  $P<0.05$ , 多いほど AHI が重度)、利尿剤の使用(偏相関係数,  $0.5$ ;  $P<0.05$ , 利尿剤使用例で AHI が重度)、遮断薬の使用(偏相関係数,  $0.5$ ;  $P<0.05$ , 遮断薬使用例で AHI が重度)と独立して水分シフト量は AHI に対して有意な関係性を示した(偏相関係数,  $-0.7$ ;  $P<0.01$ )。

僧房弁閉鎖不全に対する手術後(術後 2 週間以内)に PSG 検査と水分シフト量の測定が再検され、 $59\pm 14$  kg から  $58\pm 13$  kg とわずかながら有意な ( $P<0.01$ ) 体重減少を認めたと、水分シフト量は減少せず( $-397\pm 188$  ml から  $-401\pm 202$  ml;  $P=N.S.$ )、AHI も不変からやや

上昇した(27.9±18.5 to 31.4±18.0 /時; P=N.S.). しかしながら、水分シフト量の変化と AHI の変化の間には有意な相関関係が認められ、水分シフト量の減少が大きいほど AHI が低下し、体重の変化で補正してもこの関係性は保たれていた。(偏相関係数, -0.58; P<0.05). SA のタイプは術前も術後も OSA が優位であったが、術前では CSA が多数混在していたものの、術後は CSA が混在は軽度であった。僧房弁閉鎖不全に対する外科治療によって、OSA に混在する CSA が短期間で軽減し、一部の症例においては AHI そのものが低下する。一方で、術後に体液管理が不十分で水分シフト量がむしろ増加した症例では AHI が低下していないなど、この AHI の変化は水分シフト量の変化と関係する可能性が示された。

これらの結果から、中等度から重度の僧帽弁閉鎖不全患者においては、CSA が混在する OSA を多くの症例が有しているが、このような SA の重症度は水分シフトによって規定されること、僧帽弁形成術もしくは弁置換術などの外科治療前後で、僧帽弁閉鎖不全に起因する心不全の改善に伴い体液量が是正されると水分シフト量が減少し、SA の軽症化、CSA 合併例ではその消失を認めること、一方で、外科治療による僧房弁閉鎖不全の改善を認めても、術後の体液量管理の影響で水分シフト量が減少しない場合は SA の軽症かも認められない可能性が考えられた。この結果に関しては、The 81<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Circulation Society などの国内学会をはじめとし国際学会 (American Thoracic Society International Conference, Washington D.C., 2017 年 5 月 20 日 - 24 日) でも発表を行った。現在、予定した 30 症例までデータ収集を継続し、再解析と論文作成を行う予定である。

(3) 心臓リハビリテーションによる介入研究においては、(1)の急性心不全による入院中の症例における観察研究の研究計画に基づいて、PSG 検査と水分シフト量の測定が二回行われた症例の中で、二回の評価の間に心臓リハビリテーションが行われた少数例でのデータをまず検討した。これにより心臓リハビリテーションの前後で水分シフト量は減少し、SA の重症度の軽減が認められていることを確認した。これらの情報を元にサンプルサイズを定め研究計画書を作成したが、(1)の急性心不全による入院中の症例における観察研究において CSA 症例に焦点を当てて解析することにしたため予定より全体の症例数が増加したこと、(2)の僧帽弁閉鎖不全の手術症例における観察研究において、術後の体液管理に関連して水分シフト量が減少しない症例が予想外に存在し、術後の PSG 検査や水分シフト量の評価が後ろにずれ込んだこともあり、計画より多少の遅れを生じたため、そちらの検討に注力するために、(3)

の計画遂行を一時的に中断し(1)と(2)の解析が終了し、論文執筆の完了などめどがたった時点で再開することとした。2017 年 5 月の時点で、個人情報保護法改正に伴い計画書の修正・変更を行い、2017 年 7 月に倫理委員会から承認を得るべく準備を進めている。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

### [雑誌論文](計 19 件)

Kato T, Suda S, Kasai T. Positive airway pressure therapy for heart failure. *World J Cardiol.*, 査読あり, 6, 2014, 1175-1191.

Tomita Y, Kasai T. Effectiveness of adaptive servo-ventilation. *World J Respirol.*, 査読あり, 5, 2015, 112-115.

Kasai T. Fluid retention and rostral fluid shift in sleep-disordered breathing. *Curr Hypertens Rev.*, 査読あり, 12, 2016, 32-42.

Kattel S, Kasai T, Matsumoto H, Yatsu S, Murata A, Kato T, Suda S, Hiki M, Takagi A, Daida H.

Association between elevated blood glucose level on admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiol.*, 査読あり, 69, 2017, 619-624.

Yatsu S, Kasai T, Suda S, Matsumoto H, Shiroshita N, Kato M, Kawana F, Murata A, Kato T, Hiki M, Daida H. Impact of periodic leg movements during sleep in hospitalized patients following acute decompensated heart failure on clinical outcomes. *Circ J.*, 査読あり, 81, 2017, 495-500.

### [学会発表](計 10 件)

Takatoshi Kasai. Assembly of respiratory neurobiology and sleep. Assembly session 1: Advances in OSA pathophysiology, comorbidity and treatment. Fluid Shift in patients with sleep disordered breathing. 19<sup>th</sup> Congress of Asia Pacific Society of Respirology. Bali, 2014 年 11 月 13 日 - 16 日.

Shoko Suda, Takatoshi Kasai, Shoichiro Yatsu, Azusa Murata, Takao Kato, Masaru Hiki, Tetsuro Miyazaki, Atsutoshi Takagi, Hiroyuki Daida. Relationship between overnight rostral fluid shift and severity of sleep disordered breathing. The 79<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Circulation Society. Osaka, 2015 年 4 月 14 日 - 16 日.

加藤隆生、葛西隆敏、谷津翔一朗、村田梓、須田翔子、比企優、宮崎哲朗、高木篤俊、代田浩之。夜間の下肢からの体液移動と睡眠呼吸障害の重症度の関係性。第63回日本心臓病学会学術集会，横浜，2015年9月17日 - 19日。

Azusa Murata, Takatoshi Kasai, Takao Kato, Shoko Suda, Shoichiro Yatsu, Hiroki Matsumoto, Masaru Hiki, Hiroyuki Daida. Relationship between overnight rostral fluid shift and severity of central sleep apnea in hospitalized heart failure patients following acute decompensation. CardioSleep Conference 2016. Prague, 2016年4月29日 - 5月1日。

Azusa Murata, Takatoshi Kasai, Shoichiro Yatsu, Takao Kato, Shoko Suda, Hiroki Matsumoto, Masaru Hiki, Akie Shimada, Kan Kajimoto, Taira Yamamoto, Atsushi Amano, Hiroyuki Daida. Relationship between overnight fluid shift and severity of sleep apnea in patients with moderate-to-severe mitral regurgitation and preserved ejection fraction. The 81<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kanazawa, 2017年3月17日 - 19日。

〔図書〕(計13件)

葛西隆敏。【各論】睡眠時無呼吸症候群の合併症への対応。特集=パーフェクト24時間血圧コントロールのための治療戦略。Medicament News。苅尾七臣編，ライフサイエンス，東京，2014。

Takatoshi Kasai. Chronic heart failure (CHF) and sleep-disordered breathing. Evidence of effect of continuous positive airway pressure (CPAP) and key practical implications. Noninvasive mechanical ventilation: theory, equipment and clinical applications. Antonio M. Esquinas 編，Springer, Berlin, 2015.

葛西隆敏。3. 各種 PSG 所見 8) 循環器疾患と睡眠(心不全、不整脈、虚血性心疾患を含む)。改訂版 臨床睡眠検査マニュアル。日本睡眠学会編，ライフサイエンス，東京，2015。

比企優、葛西隆敏。虚血性心疾患と不整脈と睡眠時無呼吸。診断と治療の ABC 119 睡眠呼吸障害。木村弘編，最新医学，大阪，2016。

葛西隆敏。睡眠時無呼吸症候群。今日の治療指針 2017，医学書院，東京，2017。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

葛西 隆敏 (KASAI, Takatoshi)