

d. 肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡に関し、わが国における Circadian rhythm および Circannual rhythm を明らかにし、かつ、発症時の気温・湿度と関連づけることによって「季節」というあいまいな因子を排除した分析を行い、より正確にその関係性を評価したい。

#### E. 結論

a. 肺高血圧症患者において、PET により求めた部分容積効果を補正した右室心筋糖代謝は、心臓カテーテル検査でみた右室負荷所見と関連を認めた。PGI<sub>2</sub> により肺血管抵抗が軽減した患者においては、右室肥大の退縮に先立って右室心筋糖代謝の減少がみられた。

b. 高い肺血管抵抗と低い右室仕事量は肺動脈性肺高血圧症患者の重症度を反映する事が示唆される。

c. 原発性肺高血圧症患者においてエポプロステノール慢性投与下においても一酸化窒素吸入は血行動態の更なる改善を示した。今回の所見は原発性肺高血圧症患者における併用療法の可能性を示唆している。

d. 肺塞栓症の Circadian rhythm および Circannual rhythm について調査中である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Takahashi T, Sakuma M, Ikeda J, Nawata J, Demachi J, Kitamukai O, Shirato K: Effects and problems of continuous infusion of epoprostenol for patients with primary pulmonary hypertension. Intern Med 41: 784-788, 2002.

Kitamukai O, Sakuma M, Takahashi T,

Nawata J, Ikeda J, Shirato K: Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide using pulse delivery and continuous delivery systems in pulmonary hypertension. Intern Med 41: 429-434, 2002.

Sakuma M, Konno Y, Shirato K: Increasing mortality from pulmonary embolism in Japan, 1951-2000. Circ J 66: 1144-1149, 2002.

Sakuma M, Okada O, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Yamada N, Fujioka H, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Recent developments in diagnostic imaging techniques and management for acute pulmonary embolism: multicenter registry by the Japanese Society of Pulmonary Embolism research. Intern Med 42: 470-476, 2003.

Osamu Kitamukai, Masahito Sakuma, Tohru Takahashi, Yutaka Kagaya, Jun Watanabe, Kunio Shirato: Incidence and Characteristics of Pulmonary Thromboembolism in Japan 2000. Intern Med 42: 1090-1094, 2003.

Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanane N, Yamada N, Fujioka H, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Inferior vena cava filter is a new additional therapeutic option to reduce mortality from acute pulmonary embolism. Circ J 68: 816-821, 2004.

Oyama S, Sakuma M, Komaki K,

Ishigaki H, Nakagawa M, Hozawa H, Yamamoto Y, Kagaya Y, Watanabe J, Shirato K: Right ventricular systolic function and the manner of transformation of the right ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J* 68: 933-937, 2004.

## 2. 学会発表

Jun Demachi, Masahito Sakuma, Tohru Takahashi, Jun Nawata, Osamu Kitamukai, Jun Ikeda, Nobumasa Ishide, Kunio Shirato: The progression and prognosis of pulmonary vascular obstructive diseases and right ventricular hypertrophy. *ATS 98th International Conference* (Atlanta, 2002. 5. 21)

Jun Demachi, Masahito Sakuma, Tohru Takahashi, Jun Nawata, Osamu Kitamukai, Jun Ikeda, Nobumasa Ishide, Kunio Shirato: Relation between hemodynamics and right ventricular hypertrophy may affect survival and severity of the disease in patients with primary pulmonary hypertension. *12th European Respiratory Society* (Stockholm, 2002. 9. 15)

Jun Demachi, Masahito Sakuma, Tohru Takahashi, Jun Nawata, Osamu Kitamukai, Jun Ikeda, Nobumasa Ishide, Kunio Shirato: Relation between hemodynamics and right ventricular adaptation may affect severity of disease in patients with primary pulmonary hypertension. *Cardiovascular Remodeling and*

*Function* (大阪, 2002.10.12)

Masahito Sakuma, Tohru Takahashi, Jun Demachi, Jun Suzuki, Jun Nawata, Osamu Kitamukai, Kunio Shirato: Possible effectiveness of combination therapy in patients with severe pulmonary hypertension. *第67回日本循環器病学会総会* (福岡、H15. 3. 28)

Minako Oikawa, Hiroki Otani, Yutaka Kagaya, Jun Demachi, Tohru Takasashi, Jun Nawata, Osamu Kitamukai, Masahito Sakuma, Kunio Shirato: Application of FDG-PET for assessment of disease severity and the efficacy of treatment in patients with pulmonary hypertension. *第67回日本循環器病学会総会* (福岡、H15. 3. 28)

Norikazu Yamada, Mashio Nakamura, Yoshiyuki Miyahara, Masahito Sakuma, Norifumi Nakanishi, Nobuhiro Yanabe, Takayuki Kuriyama, Takeyoshi Kuniea, Kunio Shirato, Tsuneaki Sugimoto, Takeshi Nakano: Risk factors of acute pulmonary thromboembolism in patients hospitalized for medical illness: results of a multicenter registry in JASPER. *第67回日本循環器病学会総会* (福岡、H15. 3. 30)

Mashio Nakamura, Nobuhiro Tanabe, Masahito Sakuma, Yoshiyuki Miyahara, Norifumi Nakanishi, Norikazu Yamada, Takayuki Kuriyama, Takeyoshi Kuniea, Kunio Shirato, Tsuneaki Sugimoto, Takeshi Nakano: Incidence of chronic pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter

registry in Japanese Society of Pulmonary Embolism Research (JaSPER). 第67回日本循環器病学会総会 (福岡、H15. 3. 28)

Koichiro Sugimura, Tsuyoshi Shinozaki, Shinichi Okabe, Masahito Sakuma, Hiromasa Ogawa, Takanori Takahashi, Minako Oikawa, Jun Watanabe, Kunio Shirato: Hypersensitivity of central chemoreceptors contribute to central sleep apnea in patients with congestive heart failure. 第67回日本循環器病学会総会 (福岡、H15. 3. 30)

Satoh K, Karibe A, Fukuchi M, Sakuma M, Kagaya Y, Watanabe J, Shirato K: Bone marrow-derived progenitor cells contribute to the pulmonary vascular remodeling in hypoxia-induced pulmonary hypertension. American Heart Association (Orland, 2003. 11. 10)

Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Medical treatment for acute pulmonary embolism: multicenter registry by the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. 第68回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 27)

Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Increase in the examination rate of venous thrombosis in patients with

pulmonary embolism: multicenter registry by JaSPER. 第68回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 28)

Sakuma M, Totsune K, Takahashi K, Takahashi T, Demachi J, Suzuki J, Nawata J, Shirato K: Plasma urotensin-II in pulmonary hypertension. 第68回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 29)

Sugimura K, Nawata J, Wang H, Kakudoh N, Suzuki J, Sakuma M, Shirato K: Hypertension promotes the phosphorylation of FAK and PYK2 in a pressure dependent manner in rat aorta. 第68回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 27)

Satoh K, Karibe A, Sakuma M, Fukuchi M, Watanabe J, Shirato K: Bone marrow-derived progenitor cells contribute to the pulmonary arterial remodeling in hypoxia-induced pulmonary hypertension. 第68回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 28)

Satoh K, Karibe A, Sakuma M, Fukuchi M, Watanabe J, Shirato K: Pravastatin reduce the numbers and adhesiveness of circulating Flk-1 positive cells and ameliorate hypoxia-induced pulmonary hypertension. 第68回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 28)

Demachi J, Sakuma M, Takahashi T, Suzuki J, Nawata J, Kakudo N, Sugimura K, Saji K, Otani H, Oikawa M, Kitamukai O, Ikeda J, Ishide N, Shirato K: Hemodynamics, right

ventricular adaptation and the  
sequential changes after  
epoprostenol infusion therapy.  
100th ATS 2004 International  
Conference (Orlando, 2004/5/23)

G. 知的所有権の取得状況

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

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担総合研究報告

分担研究者 坂谷 光則  
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 院長

A. 研究目的

【在宅呼吸ケアに関する研究】

(1) 当院における在宅人工呼吸療法の現状：当院では 1984 年在宅人工呼吸療法（以下 HMV）自験第 1 例以来 20 年が経過し、100 症例以上の経験を通して本療法の意義を強く認識するに至った。また、急増傾向にある HMV の実態を把握し、問題点と今後の作業目標<sup>4)</sup>を明らかにする目的で、4 回の全国アンケート調査を実施し報告した。今回は、当院での HMV の実態を実施し、全国調査のデザイン構築に向けての課題を検討した。

(2) 在宅呼吸ケアの現状と課題：わが国における在宅呼吸ケアの実態を把握する目的で、数回の全国アンケート調査を実施し報告した。今回、急増傾向にある在宅呼吸ケアの実態を把握し、問題点と今後の作業目標を明らかにする目的で、全国アンケート調査を実施したので報告する。

【リンパ脈管筋腫症の診断、治療、管理に関する研究】

いまだに有効な治療のないリンパ脈管筋腫症（LAM）の病態を解明し、新しい診断、治療、管理法を開発すること。また LAM 患者の社会心理的な問題点を明らかにし、患者会のサポートを含めた包括的な対策法を見いだす。

【COPD 患者におけるシャトルウォーキングテスト】

SWT は呼吸器疾患患者専用が開発された簡易漸増運動負荷試験で、再現性と定量性に優れ高い有用性が期待されるが、本邦では普及が遅れ、歩行距

離（SWD）の規程因子および ADL との関係は国際的にも未解明である。COPD 患者について、これらの点を解明することを目的として本研究を行った。

B. 研究方法

【在宅呼吸ケアに関する研究】

(1) 2003年11月現在、当院で在宅人工呼吸療法を実施中の患者60名を対象にアンケート表を送付した。調査内容は、診療体制、介護状況、在宅ケア資源の利用状況、経済状況などである。  
(2) 2004年6月30日時点での実態につき、無作為抽出した全国2831病院・医療機関を対象とし、アンケート表を送付した。調査内容は、在宅酸素療法（以下HOT）症例、在宅nCPAP（nasal Continuous Positive Airway Pressure）症例、在宅・入院NPPV（Non-invasive Positive Pressure Ventilation）・TPPV（Tracheal Positive Pressure Ventilation）症例、在宅人工呼吸（以下HMV）実施施設の診療体制、急性期NPPV症例の転帰などである。症例数については、疫学調査研究班と協力し回答症例数と病院規模などから全国実態推計を行った。

【リンパ脈管筋腫症の診断、治療、管理に関する研究】

(1) LAMの病態解明（H14年）：

免疫組織学的手法を用いてLAM細胞増殖のメカニズムを明らかにする。特に肺のリモデリングで重要とされるマスト細胞関連物質であるbasic fibroblast growth factor（bFGF）、matrix metalloproteinases（MMPs）に

ついて検討する。

(2) LAM の新しい診断法の開発 (H14-15 年) : 3次元 CT (3D-CT) を用いて LAM の予後に最も影響を与えると考えられる肺の嚢胞性変化を定量化し臨床データと比較する。

(3) LAM の健康関連 Quality of Life (HR-QOL) に関する研究 (H15-16 年) : LAM 患者会のサポート下に本邦の LAM 患者の HR-QOL (SF-36, SGRQ, HADS, クッパーマン指数) を調査し治療、肺機能等との関係を明らかにする。

(4) LAM 疫学調査 (H14-16 年) : 研究班全体の調査としてアンケートを作成に関与し疫学調査を行う。

(5) LAM 患者会のサポート (H14-16 年) : 内外の LAM に理解のある医師をまねき患者参加型の研究会を行う。

#### 【COPD 患者におけるシャトルウォーキングテスト】

SWD 規程因子解析は、安定期 COPD 患者 39 例 (男性 37 例、女性 2 例) を対象に SWT を行い、SWD と肺機能、血液ガス、身体計測、臨床症状との相関および歩行距離予測式をステップワイズ回帰分析によって導いた。さらに、安定期 COPD 患者 96 例 (男性 89 例、女性 7 例) について、SWD と Spector の 6point scale を用いた ADL スコアとの関係をロジスティック回帰で解析した。(倫理面への配慮: 本研究について近畿中央胸部疾患センター倫理委員会に研究プロトコルを申請して承認を受け、患者には研究成果が発表されることについて書面で同意を得た)

### C. 研究結果

#### 【在宅呼吸ケアに関する研究】

##### (1) 1. 集計結果

今回実施したアンケート集計結果の回収率は 78% であった。換気モード

は、TPPV23%、NPPV77%と、全国調査の結果と同じ傾向を示した。

##### 2. 基礎疾患

TPPV 群の基礎疾患は、全例神経筋疾患である ALS (11%) であった。残りの 89% は NPPV 群で、COPD36%、肺結核後遺症 26%、脊髄性進行性筋萎縮症 2%、その他 11% であった。

##### 3. 診療体制

HMV 実施施設の診療体制は、往診に関しては、TPPV 症例では全例、NPPV 症例では 11% で実施されていた。往診施設は、病院からの往診が 24%、診療所からの往診が 28% であった。訪問看護に関しても、TPPV 症例では全例で確保されていたが、NPPV 症例では 36% で実施されていた。実施施設は、訪問看護ステーション 88%、自施設 4%、診療所 8% であった。また、保健師による訪問指導体制は、15% しか確保されていなかった。

##### 4. 介護状況

介護状況では、介護の人手が足りないとの回答は、TPPV 群で 70%、NPPV 群で 22% と両群間で差を認め、介護支援の必要度における両群間の差異が明らかになった。特に、TPPV 群では人手が足りないとの回答が増加傾向にあり、TPPV 群の介護状況に関しては、ほとんど改善がみられない現状が明らかになった。

また、介護の人手が足りない症例のうち、公的介護の利用が 73%、ボランティア 7%、自己負担で人手を確保している例が 7%、人手が足りないままになっている例が 13% であった。介護保険に関しては、利用している症例が 49% で、そのうち介護保険の利用前後で改善が認められた症例は、半数以下の 43% であった。

##### 5. 社会福祉資源利用状況

社会福祉資源の利用状況は、身体障

害者手帳を取得している症例が 54%と最も多く、以下特定疾患の認定 18%、障害年金受給 14%、医療券の利用 8%、生活保護を受けている症例 5%であった。

#### 6. 患者・家族の感想

経済的負担に関しては、何とかしのげるとの回答が 64%と最も多く、以下負担が大きい 13%、余裕がある 10%であった。負担が大きいとの回答は改善傾向がみられた。この一因は、例えば人工呼吸器のレンタル供給に保険が適用されたことなどがあげられる。

また、患者・介護者の HMV に対する満足度は、満足している 54%、不安である 30%であった。入院している方がよいとの回答が 2%認められ、在宅の適応について今一度検討する必要があると思われた。

#### (2) 1. 集計結果

今回実施したアンケート調査の結果では、総発送数 2831 施設の内、535 施設から回答を得、回収率は 20%であった。全国推計症例数を表 1 に示した。

#### 2. HOT 症例

HOT 実施施設の割合は全体の 71%とかなり広い範囲で HOT が実施されている現状が把握できた。

#### 3. nCPAP 症例

nCPAP 実施施設は 35%と限られた施設で行われている現状が明らかになった。しかし、前回の調査結果 (21%) と比べると、ここ数年で増加傾向にある。

#### 4. 在宅 NPPV 症例

在宅 NPPV 実施施設は 47%と前回調査時 (32%) よりも増加していた。疾患割合は、COPD 29%、肺結核後遺症 24%、神経筋疾患 23%、後側湾 6%、SAS 7%、肺胞低換気症候群 3%であった。呼吸器系疾患の占める割合が多いのが特徴であり、COPD が肺結核後遺症

を上回っていた。

#### 5. 在宅 TPPV 症例

在宅 TPPV 実施施設は 22%と前回調査時 (22%) と変化がなかった。疾患割合は、神経筋疾患 71%、COPD 6%、肺結核後遺症 5%、後側湾 1%、肺胞低換気症候群 5%であった。在宅 NPPV 症例と比べると、神経筋疾患の占める割合が多いのが特徴であった。

#### 6. HMV 実施施設の診療体制

HMV (在宅 NPPV・在宅 TPPV) 実施施設の診療体制は、医師往診に関しては、NPPV 症例で 60%、TPPV 症例で 66%に実施されていた。実施施設は、自施設が 47%、診療所が 52%であった。訪問看護に関しては、NPPV 症例で 63%、TPPV 症例で 81%に実施されていた。実施施設は、訪問看護ステーション 63%、自施設 24%、診療所 12%であった。

#### 7. 入院 NPPV 症例

入院 NPPV 症例の疾患割合は、神経筋疾患 59%、COPD 22%、肺結核後遺症 11%、後側湾 1%、SAS 1%、肺胞低換気症候群 1%であった。ここでも、神経筋疾患の占める割合が多いのが特徴であった。また呼吸器系疾患では COPD が結核後遺症よりも多い傾向を示した。

#### 8. 入院 TPPV 症例

入院 TPPV 症例の疾患割合は、神経筋疾患 73%、COPD 9%、肺結核後遺症 5%、肺胞低換気症候群 2%であった。ここでも、神経筋疾患の占める割合が多いのが特徴であった。また、入院 TPPV 症例数および実施施設が予想以上に多い現状が把握できた。

#### 9. 慢性呼吸不全急性増悪症例

慢性呼吸不全急性増悪に対する NPPV 症例の転帰は、改善離脱例 36%、急性期からの継続例 34%、死亡例 12%であった。また、侵襲的人工呼吸へ移

行した症例が18%あり、移行後の転帰は、改善離脱例32%、侵襲的人工呼吸継続例24%、死亡例44%であった。

#### 10 急性呼吸不全症例

急性呼吸不全に対するNPPV症例の転帰は、改善離脱例36%、急性期からの継続例6%、死亡例17%であった。また、侵襲的人工呼吸へ移行した症例が41%あり、移行後の転帰は、改善離脱例40%、侵襲的人工呼吸継続例11%、死亡例49%であった。

#### 【リンパ脈管筋腫症の診断、治療、管理に関する研究】

(1) LAMの病態解明：LAM患者の肺組織ではLAM細胞増殖部位に一致してマスト細胞が増殖し、増殖因子であるbFGFを有意に多く発現していた。またbFGFのレセプターであるFGR1(F1g)、FGFR2(Bek)もLAM細胞に有意に多く発現しておりFGFR2(Bek)は特異的に発現していた。

(2) LAMの新しい診断法の開発：3D-CTによりLAM患者の肺の嚢胞性変化を定量的に測定することが可能であった。

(3) LAMのHR-QOLに関する研究：SF-36, SGRQ, HADS, クッパーマン指数はLAM患者のHR-QOLの評価方法として有用である。

(4) LAM疫学調査：本邦で約170人のLAM患者の存在が明らかになった。

(5) LAM患者会のサポート：2003年9月16日大阪にてJoel Moss博士(NIH、米国)を招いてリンパ脈管筋腫症勉強会[I]：新たなシンポ(基礎的側面)開催。また2003年10月25日大阪にてFrank McCormack博士(シンシナチ大、米国)を招いてリンパ脈管筋腫症勉強会[II]：新たなシンポ(臨床的側面)

(第2回LAM勉強会)を開催した。ともに患者およびその関係者も参加し極めて好評であり海外からも(米国

LAM Foundation)も評価され患者にも大いに喜ばれ患者会(J-LAMの会)の発展にも貢献した。2004年10月16日には第3回LAM勉強会が東京(順天堂大)で開催された。更に2004年11月13日大阪でFrank McCormack博士を招いてLAM懇話会を開催した。

#### 【COPD患者におけるシャトルウォーキングテスト】

SWDは年齢、VC、FEV<sub>1</sub>、BDI、PaCO<sub>2</sub>、およびRV/TLCと有意の相関を示し、 $SWD = 591.1 - 7.95 \times \text{age} + 0.074 \times VC + 17.35 \times Dlco$  (r=0.749)、RV/TLCとDLcoを除くと $SWD = 695.5 - 7.13 \times \text{age} + 0.080 \times VC$  (r=0.694)の予測式が導かれて、COPD患者SWD規程因子が示唆された。COPD患者のSWDとADLスコアとの関係解析では、回帰曲線は有意で(R<sup>2</sup>=0.257)、SWD140m以下ではADL非自立の確率75%以上、320m以上ではADL非自立の確率25%以下、さらに470m以上であればADLは確率90%以上で完全自立であった。

#### D. 考察

##### 【在宅呼吸ケアに関する研究】

(1) われわれは多数の院内長期人工呼吸ケアの経験からHMVの必然性を強く意識するようになり、1984年にHMVの第1例を開始した。以後20年間100症例以上の経験を通して本療法の意義を強く認識するに至った。特にここ数年は、NPPVの普及とともに、症例数が増加傾向にあり、NPPVがHMVの77%を占めるに至っている。この傾向は全国的にも同様であり、2001年の全国調査では、NPPVがHMVの76%を占め、TPPVを凌駕していた。また、それに伴い基礎疾患も、神経筋疾患の割合が減少し、逆にCOPDなどの呼吸器疾患の割合が増加傾向にある。この傾向は今後も続くものと予想される。

診療体制に関しては、TPPV群では、



全例に医師の往診・訪問看護が確保されていたが、NPPV 群では 10～30%にしか確保されていなかった。しかし、NPPV 群は、ほとんどの症例外来受診が可能であるため、TPPV 群と比べると訪問診療の必要度は低いと考えられる。NPPV 症例でも、人工呼吸器の作動時間が長い症例では、TPPV 群と同様の診療体制の確保が必要になる。以上のことから、診療体制に関しては必要度に応じて確保されており、ここ数年で改善傾向が認められる。

介護・在宅ケア資源（質・量）に関しては、特に TPPV 群で不足しており、ここ数年むしろ増悪傾向にある。70%の症例で介護力の不足が明らかになっており、早急に改善が望まれる。一方、NPPV 症例では、介護の人手が足りないとの回答は 22%であった。介護支援の必要度における両群間の差異が明らかになった。しかし、NPPV 群でも人工呼吸器の作動時間が長い症例では、介護力の不足が明らかになっている。介護資源のみならず、社会福祉体制のさらなる充実が緊急の整備課題である。

また、介護保険の利用が 49%と予想以上に低率であり、介護保険の利用前後での介護状況・経済的負担の改善も 43%と半数以下であった。当院における介護保険の利用および利用前後での状況の変化についてさらなる解析が必要と思われるとともに、今後全国的な介護保険の利用状況、利用前後での介護状況・経済的負担の改善状況について検討する必要がある。

経済的負担の検討では、負担が大きいとの回答に改善がみられた。この一因は、例えば人工呼吸器のレンタル供給に保険が適用されたことなどがあげられる。

患者・家族の本療法に対する感想の

中に、入院している方がよいとの意見が少数ながらあり、在宅の適応について今一度検討する必要がある。

また今後はさらに、客観的な QOL 評価が必要であると考えられる。

(2) 今回のアンケート調査では、HMV 患者数は 17500 症例 (prevalence rate 推定人口 10 万対 17.5 人) と推計でき、過去数年間に症例数が更に増加しており、特に NPPV 症例数が急増傾向にあり、TPPV 症例数を大きく上回っていることが確認できた。HOT の普及率 (71%) に比べると、在宅 NPPV (47%)・在宅 TPPV (22%)・nCPAP (35%) の普及率は未だに低い傾向を示したが、ここ数年でこれらの在宅呼吸ケア症例数、および実施施設が確実に増加傾向にあることも明らかになった。また、HOT・HMV・nCPAP とも、症例数のかなり多い施設が少なからずあることが把握でき、施設間較差のある実態が明らかになった。

疾患別でみると、在宅 NPPV 症例では呼吸器系疾患の割合が多く、特に COPD が肺結核後遺症を上回る傾向を示した。これに対して、入院 NPPV および TPPV 症例では神経筋疾患の占める割合が圧倒的に多かった。

HMV 実施施設での診療体制に関しては、往診・訪問看護体制ともに TPPV 症例で高率に確保されていた。これは、NPPV 症例の場合、外来受診可能な症例が多いためと考えられ、両群間の差異が改めて明らかになった。また、実施施設の検討では、往診・訪問看護とも、診療所・訪問看護ステーションなどの地域の医療機関の関わりが増加しており、在宅呼吸ケア領域における病診連携の普及が明らかになった。

入院 TPPV 症例の検討では、多くの施設に入院長期人工呼吸症例が存在する実態が明らかになった。これらの症

例の中には、経済的問題、介護・診療体制などの支援体制が整備されれば、在宅に移行可能な症例が少なからず存在し、支援体制の更なる充実喫緊の課題である。

慢性呼吸不全急性増悪に対する NPPV 症例の検討では、死亡例が前回の調査時よりも減少していた (23%→12%)。また侵襲的人工呼吸への移行が 18%あり、その内離脱例は 32%で他の 7 割弱の症例は、死亡・侵襲的人工呼吸継続例であった。急性増悪時の転帰が改善傾向を示したのは、NPPV の健全な普及、あるいは熟練施設の増加などが考えられる。

急性呼吸不全に対する NPPV 症例の検討では、死亡例が 17%と比較的良好な成績であった。今後は、より細かな症例の解析を行い、急性呼吸不全に対する NPPV の位置づけを再考する必要がある。

#### 【リンパ脈管筋腫症の診断、治療、管理に関する研究】

(1) 今後新しい治療法の開発や新しい診断法に繋がる可能性がある。MMPs についても検討を加えた。

(2) 呼吸機能検査の結果と有意の相関し、気胸合併患者、末期患者など呼吸機能施行困難例で呼吸機能検査の変わりに嚢胞性病変を定量的に評価可能と考えられる。

(3) 本研究の結果 LAM 患者では身体機能に対する治療のみでなく心理社会的な包括的なサポートが必要であることが明らかになった。

(4) 頻度的には北米の頻度と同等であった。詳細は信州大学からの報告参照の事。

#### 【COPD 患者におけるシャトルウォーキングテスト】

SWT は簡便で実施必要スペースが小さくてすみ、定量性にも優れている。

SWT の歩行距離は負荷の方法が異なるため 6 分間歩行距離と直ちに対比することは出来ないが、今回提示したような臨床経験の積み重ねが SWT の解釈を助け、実地臨床での有用性を高めていくものと思われる

#### E. 結論

##### 【在宅呼吸ケアに関する研究】

(1) 現在フォロー中の HMV48 例を検討し、HMV の意義を強く認識した。診療体制に関しては、ここ数年で療養者を取り巻く環境が改善されつつあるが、介護力などの在宅ケア資源 (質・量) の不足、介護保険の利用による改善が乏しいなどの問題点が明らかになった。HMV 症例数、特に NPPV 症例数は、全国的にみても急増傾向にあり、今後は、客観的な効果・QOL の検証、介護保険の利用状況および導入基準についての検討が必要であると思われる。

(2) 今回の調査の結果、在宅呼吸ケア症例数および実施施設、特に NPPV 症例が急増しているのが確認できた。入院 TPPV 症例の検討では、診療体制・在宅ケア資源・経済的支援の更なる充実が喫緊の課題と考えられた。また、慢性呼吸不全急性増悪に対する NPPV 症例の検討で死亡例が前回の調査時よりも減少しており、NPPV の健全な普及、熟練施設の増加などが示唆された。

##### 【リンパ脈管筋腫症の診断、治療、管理に関する研究】

LAM では bFGF などの増殖因子を介するシグナリングが明らかにされつつあり、新たな診断法や分子標的療法が期待される。LAM 患者の社会心理学的な包括的な取り組みと患者会等のサポートにより総合的な LAM の克服が可能となる。

##### 【COPD 患者におけるシャトルウォーキングテスト】

SWT による安定期 COPD 患者歩行距離測定値を規定する諸因子をピックアップし、歩行距離と ADL との関係が有意であること明かにした。わが国の現状では 30m の直線歩行の必要な 6 分間歩行試験よりも、10m のスペースでプロトコールどおりの実施が可能な SWT について臨床研究と経験をつみかさねる必要が有る。

#### F. 研究発表

##### 【在宅呼吸ケアに関する研究】

論文発表

COPD 患者の在宅酸素と在宅人工呼吸療法

第 25 回呼吸器セミナー誌 2004 年 (In press)

##### 【リンパ脈管筋腫症の診断、治療、管理に関する研究】

論文発表

1) Inoue Y, King TE Jr, Barker E, Daniloff E, Newman LS. Basic fibroblast growth factor and its receptors in idiopathic pulmonary fibrosis and lymphangioleiomyomatosis.

Am J Respir Crit Care Med. 166:765-73, 2002.

2) 大家晃子、井上義一、田中勲、小塚健倫、審良正則、前田優華、深水玲子、新井通、林清二、木村謙太郎、坂谷光則。肺リンパ脈管筋腫症の気腫性病変の評価：3次元 computed tomography による試み。臨床放射線 (in press)

学会発表

1) Inoue Y, Ohya A, Akira M, Tanaka I, Arai T, Hayashi S, Kimura K, Sakatani M. Evaluation of pulmonary systic lesions by three-dimensional computed tomography in lymphangioleiomyomatosis. The LAM

Foundation International Research Conference. Cincinnati, OH, Mar. 26-28, 2004

2) 大家あきこ、井上義一、田中勲、小塚健倫、審良正則、深水玲子、馬渡秀徳、新井徹、林清二、岡田全司、木村謙太郎、坂谷光則。肺リンパ脈管筋腫症における肺気腫性病変の 3 次元 CT による評価。第 44 回日本呼吸器学会総会、東京、3 月 31 日-4 月 2 日、2004 年

##### 【COPD 患者におけるシャトルウォーキングテスト】

学会発表

1) 安藤守秀、進藤丈、堀場通明、林清二、新井徹、坂谷光則、井上義一、露口一成、鈴木克洋、木村謙太郎、COPD 患者におけるシャトルウォーキングテストの評価、第 44 回日本呼吸器学会学術集会 2004. 4

#### G. 知的財産権の出願、登録状況

##### 【在宅呼吸ケアに関する研究】

##### 【リンパ脈管筋腫症の診断、治療、管理に関する研究】

##### 【COPD 患者におけるシャトルウォーキングテスト】

- 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担総合研究報告

1. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）における栄養障害と病態に関する研究
2. COPD の気道炎症・末梢気道病変に関する研究
3. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）における QOL と病態に関する研究

分担研究者 木村 弘  
奈良県立医科大学内科学第二講座 教授

### 研究要旨

(1) COPD 患者において摂食促進因子である血漿グレリンは体重減少や肺機能の悪化に伴い上昇を示し、栄養障害や病態の進行に対して代償的に分泌が亢進していると考えられた。さらにグレリンは tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  やノルエピネフリンなどの catabolic factor に対して拮抗的な分泌動態を示すことから、栄養障害を認める COPD 患者に対するグレリン投与の意義が示唆された。

(2) 大気汚染粉塵である石油燃焼灰燼 (residual oil fly ash, ROFA) 曝露は健康マウスに一過性の好中球性の気道炎症と気道過敏性の亢進を惹起した。その機序として含有金属の影響、活性酸素傷害および nerve growth factor (NGF) の関与が明らかとなった。COPD の組織形態学的にみた末梢気道病変と生理学的指標や HRCT 画像所見との関連を検討し、GOLD stage I の軽症例において気腫化が軽度の症例のなかに末梢気道病変が目立つ症例が存在し、比較的早期病変としての末梢気道病変の重要性が示唆された。

(3) OSAS 患者では SF-36 で評価した Health-related quality of life (HRQoL) は低下しており、いくつかの下位尺度は Epworth sleepiness score (ESS) や lowest SpO<sub>2</sub> と関連を認めた。また、中枢性無呼吸成分 AI (central) が HRQoL に影響する可能性が示唆された。夜間低酸素/再灌流ストレスにより末梢血単球の tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 、matrix metalloproteinase (MMP)-9、macrophage chemoattractant protein (MCP)-1 産生能の亢進や浸潤能の亢進が認められた。さらに、抗動脈硬化作用を持つ血清アディポネクチンも低下していたが、長期 CPAP 治療でいずれも改善を認めた。OSAS 患者においては、夜間低酸素/再灌流ストレスが動脈硬化病変の形成に関与しており、CPAP 治療はその進展予防に有効である可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

(1) COPD は全身性疾患であり、特に栄養障害は病態や予後と密接に関連する重要な“systemic effect”である。近年、全身性炎症とともに内分泌ホルモンの栄養障害への関与が示唆されている。グレリンは胃組織より分泌される成長ホルモン分泌促進因子であ

り摂食亢進作用や脂肪の蓄積作用など、栄養状態の維持に重要な役割を担っている。以上から、COPD 患者における血漿グレリンの分泌動態と栄養・代謝状態および病態生理との関連を明らかにし、グレリンの臨床応用へ向けた基礎的研究とすることを目的とした。

(2) 大気汚染は気道炎症を惹起し、COPDの原因としても関与している。特に、最近注目されている粒子状浮遊物質 (suspended particulate matter: SPM) ひとつである石油燃焼灰燼 (residual oil fly ash, ROFA) 曝露による気道炎症と気道過敏性の亢進についての基礎的検討を目的とした。

COPDではHRCTで気腫病変の目立たない症例も存在し、その気管支像から気道病変優位型の概念が示されている。COPDの末梢気道病変(膜性細気管支レベル)に再度焦点をあて、生理学的指標、画像所見と組織形態学的所見の関連を明らかにすることを目的とした。

(3) OSAS患者のHRQoLをSF-36を用いて評価した先行研究があるものの、検討症例数が少なく結果は必ずしも一致しない。多数例でSF-36を評価し、各下位尺度とESSや各種睡眠生理学的指標との関連を詳細に検討することを目的とした。

OSAS患者に、脳・心血管疾患が高頻度に合併する。TNF- $\alpha$ をはじめとする炎症性サイトカインや接着分子、MCP-1などのケモカイン、MMPsなどの動脈硬化病変への関与が解明されつつある。また、アディポネクチン(APN)は抗動脈硬化作用を持ち、血中濃度の低下と冠動脈疾患との関連が報告されている。OSAS患者における夜間低酸素/再灌流ストレスが末梢血単球のTNF- $\alpha$ 、MMP-9、MCP-1産生能や浸潤能および、血中APNや可溶性接着分子に及ぼす影響を検討し、長期CPAP治療による効果についても評価した。以上からOSAS患者での動脈硬化病変の形成機序を明らかにし、さらにCPAP治療による抑制効果の可能性について検討することを目的とした。

## B. 研究方法

(1) 外来通院中の安定期 COPD 患者 50 例とコントロール群 15 例を対象とした。患者群においては Body Mass Index (BMI) 20kg/m<sup>2</sup> をカットオフ値として、正常体重群 24 例と体重減少群 26 例の 2 群に分けて比較検討した。

呼吸機能検査、包括的な臨床栄養評価を行い、早朝空腹時の血漿グレリン濃度を測定した。catabolic factor として炎症性サイトカインでは血清 TNF- $\alpha$  と IL-6、カテコラミンでは血漿エピネフリン、ノルエピネフリンを測定した。anabolic factor として血清 insulin-like growth factor (IGF) -1、血漿 dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)、血清 testosterone を測定した。

(2) 6～8 週令の健常雌 BALB/c マウスに ROFA の PBS 溶出液上清を、30 分間エロソール曝露した。メサコリンのエロソール曝露による気道過敏性の評価は非拘束マウス用ボディプレシスモグラフィを用いて行ない、気道炎症の評価は BAL にて行った。気道過敏性亢進と酸素スカベンジャーである dimethylthiourea (DMTU) およびニューロキニン、神経成長因子 (NGF) との関連を検討した。

COPD の末梢気道病変の検討は、当院胸部外科における肺癌手術例 (N0、N1 症例) のなかで GOLD の stage I に分類される COPD で CT の評価可能な 27 例を対象とした。全例男性で、平均年齢は 72.3 歳。非喫煙者は 2 例で、他は全例 B. I. 500 以上であった。術前の呼吸機能検査ならびに CT 所見と合わせて、摘出標本の非癌部を HE 染色ならびにマッソントリクロム染色にて検討した。胸部 CT 上の気腫性病変は Goddard 分類を用いて評価した。末梢気道病変として病理組織学的に、膜

性細気管支の壁厚の計測、視診による線維性肥厚所見を検討し、画像所見と対比した。

(3) OSAS 患者 108 例 (年齢  $46.4 \pm 19.8$  歳、BMI  $30.2 \pm 8.2 \text{ kg/m}^2$ 、AHI  $42.2 \pm 24.6$ ) を対象とし、PSG 目的の入院時に ESS と SF-36 (日本語版) を自己記入させた。SF-36 の各下位尺度と ESS および各種睡眠生理学的指標、無呼吸・低呼吸など呼吸生理学的指標との関連を検討した。

OSAS 患者において早朝の血漿 APN と TNF- $\alpha$  濃度および可溶性接着分子である血清 soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)、soluble E-selectin (sE-selectin) を測定した。血中 APN は BMI を一致させた健常者との比較、3 ヶ月以上の長期 CPAP 治療の効果も検討した。

OSAS 患者と健常者において、末梢血単球の TNF- $\alpha$ 、MMP-9、MCP-1 産生能を評価した。TNF- $\alpha$ 、MMP-9 では睡眠前後での産生能も比較した。患者群は AHI30 以上の重症群と 30 未満の軽中等症群に分類した。重症群で 3 ヶ月以上の長期 CPAP 治療の効果も検討した。

OSAS 患者の単球浸潤能を、細胞外基質であるマトリゲルでコートしたセルカルチャーインサートを用いて測定した。酸化 LDL を誘因物質としてメンブレン下面に浸潤した細胞数を浸潤能として評価した。

### C. 研究結果

(1) 血漿グレリンは体重減少群で上昇し、BMI と負の相関を認めた。重症度に伴い上昇傾向を示し、呼吸機能では肺過膨張指標と正の相関を認めた。血漿グレリン濃度は、総蛋白、アルブミン、プレアルブミンとは関連を認めず、レチノール結合蛋白とのみ負の相関を示した。体重減少群において血漿

グレリン濃度は %REE と負の相関傾向を認めた。

Catabolic factor である血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、血漿ノルエピネフリンともに体重減少群ではコントロール群、正常体重群よりも有意に上昇していた。血清 TNF- $\alpha$  と血漿ノルエピネフリンは血漿グレリンと正の相関を示した。Anabolic factor である血清 IGF-1、血漿 DHEAS、testosterone はいずれも血漿グレリンと関連を認めなかった。(2) ROFA 溶出液のエロソール曝露 12 時間後に好中球性気道炎症がみられ 48 時間後に気道過敏性亢進が確認された。気道過敏性の亢進には ROFA 溶出液の含有金属と NGF が関与することが示され、ニューロキニンの関与は否定的であった。

COPD の末梢気道病変の検討では、対象の術前呼吸機能は FEV<sub>1</sub>  $2148.0 \pm 81.6 \text{ ml}$ 、FEV<sub>1</sub>%pred.  $96.7 \pm 2.9\%$ 、FEV<sub>1</sub>/FVC  $61.3 \pm 1.3\%$ 、%DLco  $55.2 \pm 4.2\%$  (平均±標準誤差) であり、胸部 CT 上の気腫病変のスコアと FEV<sub>1</sub>/FVC は弱い相関がみられ、%DLco とは強い負の相関を認めた。細気管支の壁厚および線維性肥厚と CT 画像所見との間に一定の相関は認めなかったが、Goddard 分類でスコアの低い気腫化の目立たない症例に、末梢気道病変の目立つ症例が存在していた。

(3) OSAS 患者では SF-36 のすべての下位尺度で日本人の国民的標準値よりも低下が認められた。ESS は SF-36 の 6 つの下位尺度と有意な相関を認め、さらに AHI、AI (obstructive) と正の相関、Lowest SpO<sub>2</sub> と負の相関を認めた。SF-36 の下位尺度である日常役割機能 (身体)、社会生活機能、日常役割機能 (精神) は中枢型無呼吸と判定できる成分 AI (central) と負の相関を認めた。

OSAS 患者では血漿 APN 濃度は低酸素ストレスと関連して低下し、血清中の可溶性接着分子と負の相関を認めた。一方、血漿 TNF- $\alpha$  濃度は低酸素ストレスと関連して上昇していた。OSAS 患者では血清 APN は BMI を一致させた健常者よりも低値であったが、長期間の CPAP 治療で上昇した。

OSAS 重症群では早朝治療前における末梢血単球の TNF- $\alpha$ 、MCP-1 産生能は亢進していた。特に TNF- $\alpha$  産生能は睡眠前と比較して有意に産生が亢進していた。MMP-9 産生能は患者群全体で亢進していたが、睡眠前後の産生能に有意差を認めなかった。また長期間 CPAP 治療を行った患者群では、すべての産生能が有意に低下した。

末梢血単球の浸潤能の検討では 10  $\mu$ g/ml の酸化 LDL を誘因物質とした場合に浸潤細胞数が最も多く、患者群の単球の浸潤能は健常者よりも有意に亢進していた。

#### D. 考察

(1) 今回検討した血漿グレリンは体重減少群で著明な上昇を認め、患者群全体では BMI と負の相関を認めた。グレリンは蛋白同化作用を有する GH の分泌を刺激することや、GH を介さずに摂食促進、エネルギー代謝改善に働くことから、COPD の cachexia に対し代償性にグレリンの分泌が亢進している可能性が考えられた。しかし、血漿グレリンは、内臓蛋白・アミノ酸の中でレチノール結合蛋白とのみ負の相関を示し、その他の指標とは関連を認めなかった。従って、グレリンの分泌は亢進しているものの、蛋白・アミノ酸代謝異常は是正されていないと考えられた。また、少数例ながら体重減少群においては血漿グレリンと %REE とは負の相関傾向を認め、血漿グレリン

が代謝亢進を抑制する可能性が示唆された。また、血漿グレリンは肺過膨張の指標と正の相関を認め、グレリンの上昇は肺の過膨張による食事摂取量の低下を反映している可能性が考えられた。

近年、種々の内分泌ホルモンやサイトカインが anabolic factor および catabolic factor として COPD 患者の栄養状態に関与しており、両者のバランスの不均衡に基づく栄養障害が想定されている。血漿グレリン濃度は IGF-1、DHEAS、testosterone などの anabolic factor とは関連を認めなかったが、catabolic factor である TNF- $\alpha$  やノルエピネフリンとは正の相関を示した。このことから、血漿グレリンは catabolic factor に対して拮抗的な分泌動態を示し、栄養状態の維持に働いていると考えられた。

今回の成績は、栄養障害を認める COPD 患者におけるグレリン投与の意義を示唆すると考えられる。

(2) オキシダントや窒素酸化物などのガス状の大気汚染のみならず、粉塵もまた気道炎症をきたし、気管支喘息や COPD の原因あるいは悪化要因となる。ROFA は大気汚染粉塵の代表的なものの一つであり、今回の検討より健常マウスに一過性の好中球性炎症をきたし気道過敏性を亢進させることが示された。その機序について結論はでないが、含有金属の影響、活性酸素傷害および NGF の関与が明らかとなった。より実際的なモデルとしての反復曝露による影響を検討する必要がある。

COPD の発症、進展に気道の炎症性変化が関与していることは知られているが、特に気道病変優位型の早期の病変についての検討はあまりなされていない。胸部 CT (HRCT) にて気道病変

として評価されているのは比較的中枢気道の区域支、亜区域支の気管支病変であるが、末梢気道の病変にも注目する必要がある。今回の検討は軽症例といえる GOLD stage I を対象としているためか、気道壁の炎症細胞浸潤や気腔内の分泌物充填像は軽微であった。壁の肥厚、特に生理学的に影響を示すと考えられる線維性肥厚について評価すると、気腫化が目立たない症例に末梢気道病変が目立つ症例が存在した。すなわち、呼吸機能の面からはほぼ同レベルの症例群の中に、気腫化病変による閉塞性換気障害を示す症例と、末梢気道病変による閉塞性換気障害を示す症例が含まれることになる。この段階で末梢気道病変が目立つ症例が、進行した後に中枢気道病変を示すいわゆる気道病変優位型となるかどうかは不明であるが、今回の検討によって COPD の比較的早期病変としての末梢気道病変の重要性が示唆された。

(3) OSAS 患者における SF-36 を 108 例と先行研究と比較し、最も多数例で検討した。すべての下位尺度で国民的標準値より低下しており、特に全体的健康感と活力および日常役割機能（身体・精神）とが低下していた。Sleep Heart Health Study (SHHS) の結果とも傾向が一致しており、全体的健康感や活力の低下が OSAS 患者における HRQoL の低下の特徴といえるかも知れない。今回の検討では、AI (central) が日常役割機能（身体）、社会生活機能および日常役割機能（精神）と負の相関を示した。このことは、中枢性無呼吸は低頻度であっても HRQoL への影響が無視できない可能性を示唆している。また、この所見は PSG において AHI や AI のみならず中枢性無呼吸を評価する意義を示している。HRQoL の

検討には SF-36 は有効であったが、詳細な検討や縦断的検討には疾患特異的質問表が必要と考えられた。

脂肪細胞由来のアディポサイトカインである APN は、動脈硬化病変の進展を抑制することが知られている。今回、OSAS 患者では低酸素ストレスと関連して血漿 APN が低下し、それに伴って接着分子の発現も亢進することが明らかになった。さらに、低下していた血中 APN は長期間の CPAP 治療により上昇を認めた。以上から OSAS 患者では血中 APN の低下が動脈硬化病変の形成に関与しており、長期間の CPAP 治療はそれを抑制する可能性が示唆された。

動脈硬化の発症・進展において、多くの炎症性メディエーターの関与が明らかにされ、動脈硬化病変は炎症・免疫反応の場として認識されるようになった。TNF- $\alpha$  は血管内皮細胞での接着分子発現の亢進や IL-8、MCP-1 などのケモカインの産生亢進などによって動脈硬化病変の形成を促進する。また MMP-9 は動脈硬化巣のマクロファージに強く発現しており、内膜の remodeling やプラークの破綻の要因と考えられ、血漿 MMP-9 は心血管イベントの独立した予後規定因子となる。

OSAS 患者では、血清 TNF- $\alpha$  や、IL-6、高感度 CRP などの炎症マーカーの上昇が認められる。今回の検討では、OSAS 患者において夜間低酸素/再灌流ストレスによって末梢血単球の TNF- $\alpha$ 、MMP-9、MCP-1 産生能は健常者よりも亢進していることが明らかになった。単球から産生されるこれらの炎症性サイトカイン、MMPs およびケモカインは、OSAS 患者における動脈硬化発症の一因となる可能性が示唆された。また重症 OSAS 患者では、長期 CPAP 治療でこれらの産生能は有意に低下すること



から、CPAP 治療は自覚症状、QOL の改善のみならず動脈硬化病変の進展予防にも有効と考えられた。動脈硬化病変の形成において、単球の血管内皮への接着、浸潤は重要なステップとなる。今回の酸化 LDL を誘因物質として用いた実験的モデルにより、OSAS 患者の末梢血単球の組織浸潤能は有意に亢進していることが明らかになった。

#### E. 結論

(1) COPD 患者において血漿グレリンは栄養障害や病態の進行に対して代償的に分泌が亢進していた。また、catabolic factor に対して拮抗的な分泌動態を示して栄養状態の維持に働くと考えられ、栄養障害 COPD 患者に対するグレリン投与の意義が示唆された。

(2) 大気汚染粉塵である石油燃焼灰燼 (ROFA) の曝露は健常マウスに一過性の好中球性の気道炎症をきたし、気道過敏性を亢進させた。

GOLD stage I の軽症 COPD において、気腫化が軽度の症例のなかに末梢気道病変が目立つ症例が存在し、比較的早期病変としての末梢気道病変の重要性が示唆された。

(3) OSAS 患者では SF-36 で評価した HRQoL は低下しており、中枢性無呼吸が HRQoL に影響する可能性が示唆された。HRQoL の評価に SF-36 は有効であったが、詳細かつ縦断的検討には疾患特異的質問表が必要と考えられた。

OSAS 患者では、夜間低酸素/再灌流ストレスにより、末梢血単球による炎症性サイトカイン・ケモカインの産生や単球自身の動的機能の亢進が認められた。これらに加えアディポネクチンの分泌動態の変化が認められた。これらは動脈硬化病変の形成・進展機序となり得るが、CPAP 治療により抑制さ

れる可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Omori, S., Takiguchi, Y., Hiroshima K., Tanabe, N., Tatsumi, K., Kimura, H., Nagao, K., Kuriyama, T. : Peripheral Pulmonary Diseases: Evaluation with Endobronchial US Initial Experience. Radiology 224: 603-608, 2002.

Watanabe, A, Kawabata, Y, Okada, O., Tanabe, H., Kimura, H., Hatamochi, A., Shinkai, H., Sakai, N., Shimada, T., Hiroshima, K., Kuriyama T. : Ehlers-Danlos syndrome type IV with few extrathoracic findings: a newly recognized point mutation in the COL3A1 gene. Eur Respir J 19:195-198, 2002.

Takahashi, K., Kita, E., Konishi, M., Yoshimoto, E., Mikasa, K., Narita, N., Kimura H. : Translocation model of Candida albicans in DBA-2/J mice with protein calorie malnutrition mimics hematogenous candidiasis in humans. Microb Pathog 35: 179-187, 2003.

Izumizaki, M., Tamaki M., Suzuki, Y., Iwase, M, Shirasawa, T., Kimura, H. Homma, I. : The affinity of hemoglobin for oxygen affects ventilatory responses in mutant mice with Presbyterian hemoglobinopathy. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 285:R747-753, 2003.

Suda, A., Takiguchi, Y., Omori, S.,

Miyazawa, H., Sugimoto, T., Kurosu, K., Tatsumi, K., Tanabe, N., Kuriyama, T., Hiroshima, K., Kimura H.: Gene delivery to the lung by means of syngeneic fibroblasts: an experimental model. *Exp Lung Res* 29:227-241, 2003.

Hida, W., Okabe, S., Tatsumi, K., Kimura, H., Tsuneto, A., Chin, K., Ohi, M., Nakayama, H., Satoh, M., Kuriyama, T.: Nasal continuous positive airway pressure improves quality of life in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep and Breathing* 7: 3-12, 2003.

Itoh, T., Nagaya, N., Fujii, T., Iwase, T., Nakanishi, N., Hamada, K., Kangawa, K., Kimura, H.: A combination of oral sildenafil and beraprost ameliorates pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 169:34-38, 2004.

Suzuki, T., Nakano, H., Maekawa, J., Okamoto, Y., Ohnishi, Y., Yamauchi, M., Kimura, H.: Obstructive sleep apnea and carotid artery intima-media thickness. *Sleep* 27: 129-133, 2004.

Itoh, T., Nagaya, N., Murakami, S., Fujii, T., Iwase, T., Ishibashi-Ueda, H., Yutani, C., Yamagishi, M., Kimura, H., Kangawa, K.: C-Type natriuretic peptide ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 1204-1211, 2004.

Miyamoto, K., Iwase, M., Kimura, H., Homma, I.: Central histamine contributes to the inspiratory off-switch mechanism via H<sub>1</sub> receptors in mice. *Respir Physiol Neurobiol* 144:25-33, 2004.

Murakami, S., Nagaya N., Itoh, T., Fujii, T., Iwase, T., Hamada, K., Kimura, H., Kangawa, K.: C-type natriuretic peptide attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287:L1172-1177, 2004.

Itoh, T., Nagaya, N., Yoshikawa, M., Fukuoka, A., Takenaka, H., Shimizu, Y., Haruta, Y., Oya, H., Yamagishi, M., Hosoda, H., Kangawa, K., Kimura, H.: Elevated Plasma Ghrelin Level in Underweight Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 870-878, 2004.

Kasahara, K., Maeda, K., Mikasa, K., Uno, K., Takahashi, K., Konishi, M., Yoshimoto, E., Murakawa, K., Kita, E., Kimura H.: Longterm azithromycin therapy for three patients with chronic lower respiratory tract infections. *J Infect Chemother* 10:42-45, 2004.

Ito, T., Ishikawa, S., Sato, T., Akadegawa, K., Yurino, H., Kitabatake, M., Hontsu, S., Ezaki, T., Kimura, H., Matsushima, K.: Defective B1 cell homing to the peritoneal cavity and preferential recruitment of B1 cells in the

target organs in a murine model for systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 172:3628-3634, 2004.

Hontsu, S., Yoneyama, H., Ueha, S., Terashima, Y., Kitabatake, M., Nakano A., Ito, T., Kimura, H., Matsushima K.: Visualization of naturally occurring Foxp3+ regulatory T cells in normal and tumor-bearing mice. *Int Immunopharmacol* 4:1785-1793, 2004.

Yamauchi, M., Nakano, H., Maekawa, J., Okamoto, Y., Ohnishi, Y., Suzuki, T., Kimura, H.: Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest in press.*

木村 弘、福岡篤彦：内科 100 年のあゆみ（呼吸器）I. 呼吸器領域の 100 年. 8. 睡眠時無呼吸症候群. *日本内科学会雑誌* 91:1685-1689, 2002.

木村 弘、濱田 薫：実践診断指針 I. 呼吸器・胸壁・縦隔疾患 肺塞栓症. *日本医師会雑誌* 128:S36-S37, 2002.

木村 弘、濱田 薫：実践診断指針 I. 呼吸器・胸壁・縦隔疾患 肺高血圧症. *日本医師会雑誌* 128:S38-S39, 2002.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、木村 弘、米田尚弘：呼吸器疾患の栄養治療—慢性閉塞性肺疾患（COPD）を中心に. *栄養—評価と治療* 19:273-279, 2002.

吉川雅則、木村 弘：慢性閉塞性肺疾患の管理—日本呼吸器学会 COPD ガイ

ドラインを中心に. COPD の管理—栄養管理を中心に *日本医師会雑誌* 127:7-9, 2002.

福岡篤彦、吉川雅則、竹中英昭、玉置伸二、米田尚弘、木村 弘：閉塞性肺疾患—COPD 患者における栄養管理の意義と実際. *Medical Practice* 19:671-674, 2002.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、木村 弘：プライマリケアのための慢性閉塞性肺疾患（COPD）の管理 COPD の栄養障害—食餌療法のコツ—. *治療* 84:67-73, 2002.

福岡篤彦、宮本謙一、玉置伸二、竹中英昭、吉川雅則、木村 弘：日本の慢性閉塞性肺疾患（COPD）の現状と GOLD のインパクト—全身性疾患としての COPD における栄養の臨床的意義. *最新医学* 57:82-87, 2002.

山内基雄、木村 弘：睡眠呼吸障害の評価と意義. *現代医療* 34:2231-2234, 2002.

木村 弘、吉川雅則. 肥満症の日常診療 肥満と睡眠時無呼吸. *日医会誌* 130:69, 2003.

小林 厚、吉川雅則、櫛部圭司、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、木村 弘：肺気腫に対する Lung Volume Reduction Surgery (LVRS) と栄養状態との関連. *日本呼吸器学会雑誌* 41:861-867, 2003.

松澤邦明、新家 興、塚口勝彦、岡村英生、田村猛夏、木村 弘：Bi-level positive airway pressure で著明な低酸素血症が改善した小児

肥満低換気症候群の1例. 日本呼吸器学会雑誌 41:681-684, 2003.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、友田恒一、木村 弘：全身性疾患としての COPD. 呼吸器科 4: 132-141, 2003.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、友田恒一、木村 弘：水・電解質異常—管理の実際 II 症候の評価と治療の実際（水・電解質管理）4. 呼吸不全患者. 日内会誌 92:770-776, 2003.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、木村 弘：全身性疾患としての COPD—栄養障害. COPD FRONTIER 4:287-292, 2003.

竹中英昭、吉川雅則、木村 弘：呼吸調節能の評価法. Annual Review 呼吸器 pp137-142, 2003.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、木村 弘：新世紀のリハビリテーション—栄養管理. COPD FRONTIER 2:214-220, 2003.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、木村 弘：病態別静脈栄養法：臨床ガイドラインの提案—呼吸器疾患 静脈経腸栄養 18:9-15, 2003.

福岡篤彦、吉川雅則、玉置伸二、竹中英昭、松澤邦明、友田恒一、木村 弘：COPD（慢性閉塞性肺疾患）の治療 COPD 診察における EBM の実際—栄養治療は栄養障害を持つ COPD 患者の予後を改善するか. EBM ジャーナル 4:466-468, 2003.

福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘。慢性閉塞性肺疾患（COPD）理解のための基礎と臨床—COPD の栄養管理. 臨床と薬物治療 22:661-665, 2003.

福岡篤彦、牧之段 潔、松澤邦明、玉置伸二、友田恒一、竹中英昭、吉川雅則、木村 弘：睡眠時無呼吸症候群（SAS）をめぐる—閉塞型 SAS（OSAS）病態生理. Pharma Medica 21:27-30, 2003.

福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘、伊藤晴方：COPD の栄養療法での脂肪の役割—臨床で本当に必要か？医学のあゆみ 209:310-314, 2004.

吉川雅則、福岡篤彦、竹中英昭、玉置伸二、牧之段 潔、友田恒一、木村 弘：特集：呼吸器疾患と運動 呼吸器疾患の運動と栄養. 臨床スポーツ医学 21 :335-342, 2004.

吉川雅則、福岡篤彦、木村 弘：安定期 COPD 患者の外来管理：栄養管理はどのようにしたらよいのでしょうか. COPD 診療ガイドランス 116-118, 2004.

濱田 薫、玉置伸二、竹中英昭、武田真幸、善本英一郎、吉川雅則、前田光一、辻本正之、木村 弘：難治性気道疾患—呼吸細気管支・細気管支の病態 5 外科的生検にて細気管支病変を難治性気管支喘息の 2 例. THERAPEUTIC RESEARCH 25:252-253, 2004.

福岡篤彦、吉川雅則、友田恒一、宮本謙一、伊藤武文、牧之段潔、玉置伸二、木村 弘：エネルギー代謝と栄養—重要な管理の実際—. Medical Practice 21:1871-1875, 2004.