

(女川町立病院佐久間聖仁)

佐久間聖仁, 中村真潮, 中西宣文, 宮原嘉之, 田邊信宏, 山田典一, 栗山喬之, 国枝武義, 杉本恒明, 中野赳, 白土邦男: 急性肺塞栓症患者における深部静脈血栓症診断の現状と問題点. 静脈学 18: 163-167, 2007.

佐久間聖仁, 中村真潮, 中西宣文, 宮原嘉之, 田邊信宏, 山田典一, 栗山喬之, 国枝武義, 杉本恒明, 中野赳, 白土邦男: 急性肺塞栓症の診断と治療: 第4回症例登録データから. Ther Res 28: 1108-1109, 2007.

佐久間聖仁, 中村真潮, 中西宣文, 宮原嘉之, 田邊信宏, 山田典一, 栗山喬之, 国枝武義, 杉本恒明, 中野赳, 白土邦男: 下大静脈フィルターによる急性肺塞栓症治療の現状. Ther Res 28: 1136-1137, 2007.

(奈良県立医科大学内科学第二講座木村 弘)

Takeda M, Arao A, Yokote H, Komatsu T, Yanagiha
ra K, Sasaki H, Yamada Y, Tamura T, Fukuoka K,
Kimura H, Saijo N, Nishio K: AZD2171 shows potent
antitumor activity against gastric cancer over-expressing
fibroblast growth factor receptor 2/keratinocyte growth
factor receptor. Clin Cancer Res 13: 3051-3057, 2007.

Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, Tamaki S, Fukuoka
A, Komeda K, Kimura H: Elevated circulating plasma
adiponectin in underweight patients with COPD. Chest
132: 135-140, 2007.

Makinodan K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Tamaki S,
Koyama N, Yamauchi M, Tomoda K, Hamada K,
Kimura H: Effect of serum leptin levels on hypercapnic
ventilatory response in obstructive sleep apnea. Reapi
ration (in press)

米田和之, 濱田 薫, 木村 弘: 肺疾患をCTで診る
肺血管病変 肺循環とCT 急性・慢性肺血栓塞栓症、
特発性肺動脈性肺高血圧症. Medicina 44: 346-350,
2007.

吉川雅則, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 最新
の基礎・臨床研究 治療と管理 非薬物療法 包括的呼
吸リハビリテーション 運動療法・栄養療法を中心に.
日本臨床 65: 702-711, 2007.

吉川雅則, 福岡篤彦, 友田恒一, 米田和之, 木村 弘:
慢性閉塞性肺疾患-最近の動向-栄養障害の病態と治療
戦略. 最新医学 62: 435-441, 2007.

吉川雅則, 福岡篤彦, 米田和之, 村上伸介, 友田恒一,
木村 弘: 呼吸リハビリテーション-運動療法と栄養療
法を検証する-摂食調節因子とCOPDの栄養障害. 呼吸
器科11: 233-240, 2007.

吉川雅則, 友田恒一, 木村 弘: COPDの病態と栄養を
めぐる新所見. 呼吸 26: 421-429, 2007.

吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 木村 弘: 栄養療法
慢性閉塞性肺疾患における選択とその実際. 栄養-評価
と治療 24: 272-276, 2007.

須崎康恵, 木村 弘: 全身疾患としてのCOPD 気管支
喘息との相違点. THE LUNG perspectives 15: 314-317,
2007.

友田恒一, 木村 弘: COPDとグレリン・アディポネク
チン. 日本胸部臨床 66: 664-670, 2007.

吉川雅則, 木村 弘: 呼吸器疾患における栄養管理の
実際. 呼吸と循環 55: 997-1005, 2007.

福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 木村 弘:
【COPDにおけるQOL評価】4. 全身性疾患におけるQOL.
COPD FRONTIER 6: 234-238, 2007.

福岡篤彦, 牧之段 潔, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二,
吉川雅則, 木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群でのC
PAP療法のadherenceとQOL、性格検査に関する検討.
Quality of life Journal 8: 87-95, 2007.

吉川雅則, 福岡篤彦, 友田恒一, 山本佳史, 小林真也,
木村 弘: COPD up to date COPDにおける栄養障害
の病態と対策. 成人病と生活習慣病 37: 982-987,
2007.

福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 国松幹和,
木村 弘: 脇役から主役へ: 食事療法と栄養療法のエビ
デンス 呼吸不全. EBMジャーナル 8: 52-57, 2007.

山本佳史, 吉川雅則, 木村 弘: COPD (慢性閉塞性肺疾患) の診断と治療 栄養治療 栄養治療の実際は?. *Modern Physician* 27: 1515-1519, 2007.

吉川雅則, 福岡篤彦, 木村 弘: 呼吸リハビリテーション実践マニュアルー基礎から臨床までー 呼吸器疾患の栄養管理. *Monthly Book Medical Rehabilitation* 78 (増大号): 120-129, 2007.

福岡篤彦, 牧之段 潔, 児山紀子, 玉置伸二, 山内基雄, 吉川雅則, 国松幹和, 木村 弘: 臨床看護に活かすQOLの視点. 睡眠時無呼吸症候群とQOL. *臨床看護* 33: 1772-1776, 2007.

友田恒一, 木村 弘: どれを選ぶ?類似薬の使い分けー気管支拡張薬の病態に応じた使い分け. *レジデントノート* 9: 847-854, 2007.

木村 弘, 吉川雅則: COPD患者の栄養障害と対策; 北村 諭, 工藤翔二, 石井芳樹編: 呼吸器疾患ーState of Arts. 東京. 医歯薬出版, 171-174, 2007.

吉川雅則, 木村 弘: 疾患と栄養 呼吸不全 (慢性閉塞性肺疾患); 岡田 正, 馬場忠雄, 山城雄一郎編: 新臨床栄養学. 東京. 医学書院, 428-433, 2007.

吉川雅則, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD). 武田英二, 長谷部正晴編: 最新栄養予防・治療学. 東京. 永井書店, 254-257, 2007.

吉川雅則, 福岡篤彦, 友田恒一, 木村 弘: 経腸栄養剤の基本と応用 慢性閉塞性肺疾患 (COPD); 佐々木雅也編: NSTのための経腸栄養実践テクニック. 東京. 照林社, 56-60, 2007.

吉川雅則, 木村 弘: 高齢者の栄養管理 呼吸不全と慢性閉塞性肺疾患 (COPD); 大熊利忠, 金谷節子編: キーワードでわかる臨床栄養. 東京. 羊土社, 283-287, 2007.

吉川雅則, 木村 弘: 呼吸リハビリテーションに必要なアセスメントー栄養; 塩谷隆信編: 包括的呼吸リハビリ

テーション. 東京. 新興医学出版社, 119-128, 2007.

木村 弘, 宮本謙一: 主要症候と身体所見 チアノーゼ; 工藤翔二, 中田紘一郎, 永井厚志, 大田 健編: 呼吸器専門医テキスト. 東京. 南江堂, 52-54, 2007.

吉川雅則, 木村 弘: 治療 輸液および栄養管理; 工藤翔二, 中田紘一郎, 永井厚志, 大田 健編: 呼吸器専門医テキスト. 東京. 南江堂, 252-255, 2007.

友田恒一, 木村 弘: 禁煙のメリット 客観的メリット; 吉田 修, 富永祐民 中原俊隆, 高橋裕子編: 禁煙指導・支援者のための禁煙科学. 東京. 文光堂, 426-429, 2007.

(互惠会 大阪回生病院大井元晴)

岡村城志: CPAP継続例で、ESSの変化の少ない症例の検討. 第47回日本呼吸器学会総会、2007.

若村智子, 堀田佐知子, 大井元晴: CPAPの血圧に対する効果と眠気, 日本睡眠学会第32回定期学術集会、2007.

(東北大学医学部附属病院 老人科山谷睦雄)

Yamaya M, Sasaki T, Yasuda H, Inoue D, Suzuki T, Asada M, Yoshida M, Seki T, Iwasaki K, Nishimura H, Nakayama K. Hochu-ekki-to inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Br J Pharmacol* 150: 702-710, 2007.

Niimi K, Asano K, Shiraishi Y, Nakajima T, Wakaki M, Kagyo J, Takihara T, Suzuki Y, Fukunaga K, Shiomi T, Ogura T, Sayama K, Yamaguchi K, Natori Y, Matsumoto M, Seya T, Yamaya M, Ishizaka A: Toll-like receptor 3-mediated synthesis and release eotaxin-1/CCL11 from human bronchial smooth muscle cells stimulated with double-strand RNA. *J Immunol* 178: 489-495, 2007.

He M, Kubo H, Ishizawa K, Hegab AE, Yamamoto Y, Yamamoto H, Yamaya M: The role of the receptor for advanced glycation end-products in lung fibrosis. *Am J Physiol* 293: L1427-1436, 2007.

(公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科谷口博之)

渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 谷口博之: 10. 在宅人工呼吸療法 (NPPV) と運動療法 塩谷隆信編著 包括的呼吸リハビリテーションII. 臨床編, 新興医学出版社, 東京. 92-96, 2007.

片岡健介, 谷口博之: 急性呼吸不全の終末期医療. ICUとCCU 31:173-181, 2007.

Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S: Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Comparison with COPD. Respiratory Medicine 101: 833-838, 2007

木村智樹, 谷口博之: COPDと鑑別を要する疾患・合併しうる疾患 6. 閉塞性細気管支炎. COPD Frontier 6: 166-169, 2007.

近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一: ALI/ARDSの病態と治療 ALI/ARDSにおけるNPPV. 呼吸と循環55:635-640, 2007.

長谷川隆一, 谷口博之, 近藤康博: 第2部 RSTメンバーに必要な呼吸ケアの知識・技術と指導のポイント 第1章呼吸療法8 NPPV. 呼吸器ケア 夏季増刊, 2007.

長谷川隆一, 近藤康博, 谷口博之: 呼吸器診療におけるリスクマネジメント 人工呼吸器(3)非侵襲的人工呼吸法におけるリスクマネジメント(挿管人工呼吸との使い分け). 呼吸 26:664-670, 2007.

近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一: 人工呼吸管理をめぐって 急性呼吸不全における非侵襲的陽圧換気療法. 呼吸と循環 55:1075-1081, 2007.

谷口博之, 近藤康博, 長谷川隆一: 急性呼吸不全に対するNPPV療法. 呼吸器科 10; 467-473, 2006.

木村智樹, 谷口博之: 「在宅呼吸ケア白書」から明らかになった問題点 3. 急性増悪から慢性期へのNPPVへの移行. 呼吸 25:1146-1149, 2006.

2. 学会発表

高見澤明美, 吾妻俊彦, 久保惠嗣: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者における経鼻的持続陽圧呼吸(nCPAP)療法による降圧効果の検討. 日本呼吸器学会雑誌45: 267, 2007

松澤幸範, 藤本圭作, 漆畑一寿, 久保惠嗣: 禁煙外来受診者の禁煙導入に影響する因子の検討. 日本呼吸器学会雑誌45: 284, 2007

伊東理子, 花岡正幸, 藤本圭作, 安尾将法, 小松佳道, 北口良晃, 久保惠嗣: 肺気腫の発症要因とTransforming growth factor beta 1遺伝子多型. 日本呼吸器学会雑誌45: 166, 2007

Fujimoto K, Kanda S, Komatsu Y, Ito M, Yoshikawa S, Yasuo M, Urushihata K, Kubo K: Evaluation of respiratory impedance by impulse oscillometry in COPD, asthma, bronchiolitis, and obstructive sleep apnea syndrome. Am J Res Crit Car Med 175: A610, 2007

Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Katsuyama Y, Ota M, Fujimoto K, Kubo K: Association of transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) gene polymorphisms with chronic obstructive lung disease (COPD) and emphysema phenotype. Am J Res Crit Car Med 175: A652, 2007

Yasuo M, Fujimoto K, Tanabe T, Kanda S, Yoshida K, Kubo K: Effect of S-Carboxymethylcysteine on human neutrophil elastase induced MUC5AC gene expression in cultured airway epithelial cells. Am J Res Crit Car Med 175: A885, 2007

Determinants of exacerbation in Hokkaido COPD cohort study. Hironi Makita, Katsura Nagai, Masaru Hasegawa, Yasuyuki Nasuhara, Tomoko Betsuyaku, Masaharu Nishimura and Hokkaido COPD Cohort Study Group. 2007 アジア太平洋呼吸器学会にて発表

Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRN) is Highly Expressed in Lymphangiomyomatosis (LAM). Nao Odajima, Tomoko Betsuyaku, Masaru Suzuki, Takeshi Hosokawa, Yasuyuki Nasuhara, Masaharu Nishimura. 2007年アメリカ胸部疾患学会

にて発表

肺リンパ脈管筋腫症(Lymphangiomyomatosis:LAM)におけるMatrix Metalloproteinase (MMP)とExtracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN)の関与。小田島奈央、別役智子、鈴木雅、細川剛、南須原康行、西村正治。2007年日本内科学会にて発表

川原誠司,赤星俊樹,赤柴恒人:長期CPAP症例における問題点の検討 第47回日本呼吸器学会講演会 東京 2007年 5月

赤星俊樹,川原誠司,赤柴恒人:睡眠時無呼吸症候群と代謝機能異常 第32回日本睡眠学会 東京 2007年 11月

植松昭仁,野村奈津子,伊芸孔明,岡本直樹、清藤晃司,川原誠司,服部知洋,赤星俊樹,桂 一仁,赤柴恒人: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17回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 東京 2007年11月

International Conference of American Thoracic Society (May 2007, San Francisco CA, USA)

Chin K, Sumi K, Horiuchi H, Oga T, Takahashi K, T.Nakamura, Kita T, Mishima M. Increased platelet aggregability in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients is improved by nasal continuous positive airway pressure treatment.

Kinose D, Ogawa E, Nishioka M, Hoshino Y, Hirai T, Muro S, Mishima M. Corticosteroid suppressed LPS induced NOD2 gene expression in airway epithelial cells.

Sato A, Muro S, Sato S, Nishioka M, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Nakamura H, Yodoi J, Mishima M. Arterial Hypoxia Correlated with the Inflammatory Profile in Induced Sputum from COPD Patients.

Kinose D, Ogawa E, Nishioka M, Hoshino Y, Hirai T, Muro S, Mishima M. Corticosteroid Suppressed LPS Induced NOD2 Gene Expression in Airway Epithelial Cells.

Sato A, Hoshino Y, Takenaka M, Muro S, Nakamura H, Yodoi J, Mishima M. Thioredoxin Suppressed Cigarette Smoke Induced Emphysema in Mice.

Matsumoto H, Moir LM, Oliver GG B, Burgess KJ, Roth M, Black JL, McParland BE. Comparison of gel contraction mediated by asthmatic and non-asthmatic airway smooth muscle cells.

Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinai M, Oguma T, Takeda T, Otsuka K, Chin K, Mishima M. Long-term changes of airway wall thickness on computed tomography in asthmatic patients.

Ito I, Asai K, Sumi Y, Soussi-Gounni A, Fixman E, Martin JG, Hamid Q. TGF-beta and PDGF modulate expressions of MMPs/TIMPs and migratory function of human airway smooth muscle cells.

Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Yamaguchi M, Jinnai M, Minakuchi M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Mishima M. Induced Sputum in Asthma: Patient's Characteristics Associated with Successful Induction.

Niimi A, Ueda T, Matsumoto H, Chung KF, Mishima M.

Geographic Difference in Chronic Cough Etiology: Comparison of Japan with the UK.

Yamaguchi M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, Mishima M.

Dynamic Property of Central Airway Walls as Assessed by Computed Tomography (CT): Correlation with Asthma Pathophysiology.

The 5th World Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies (September 2007, Cairns, Australia)

Chin K, Nakamura T, Takegami M, Sumi K, Takahashi K, Oga T, Nakayama-Asida Y, Minami I, Horita S,

Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Kadotani H.
The influence of sleep-disordered breathing on the occurrence of metabolic syndrome from the population based study.

47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (September 2007, Chicago IL, USA)

Imai S, Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Osawa M, Isozumi R, Maekawa K, Takakura S, Iinuma Y, Ichiyama S, Mishima M.

High prevalence of the Pneumococcal Molecular Epidemiology Network (PMEN) clones among Streptococcus pneumoniae isolates from adult patients with community-acquired pneumonia (CAP) in Japan.

Annual Fall Meeting of Biomedical Engineering Society (September 2007, Los Angeles CA, USA)

Sato S, Hirai T, Moro S, Mishima M.
Respiratory Resistance In COPD Patients Using Impulse Oscillometry.

Hirai T, Sato A, Muro S, Imura A, Nabeshima Y, Mishima M.
Morphological Mechanism of the Development of pulmonary Emphysema in Klotho Mice.

17th Annual Conference of European Respiratory Society (September 2007, Stockholm, Sweden)

Jinnai M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito Y, Mishima M.

Induced sputum concentrations of mucin in patients with asthma and chronic cough.

Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Matsumoto H, Mishima M.

Effect of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone

dipropionate (HFA-BDP) on small airways involvement in asthma: assessment using impulse oscillometry system (IOS).

Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Yamaguchi M, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Mishima M.

Inflammatory subtypes in cough variant asthma: assessment using induced sputum.

Session 353: Airway regulation, provocation and monitoring - III - Tuesday, 18.09.2007 - 12:50:00 - 14:40:00 - Hall C-19 Terada K, Muro S, Niimi A, Ogawa E, Hoshino Y, Sato S, Ohara T, Kinose D, Haruna A, Marumo S, Mishima M.

Impacts of gastro-oesophageal reflux symptoms on exacerbations of COPD.

白畑亨, 仲村秀俊, 本田康之, 中島隆裕, 峰松直人, 石坂彰敏: COPDにおける血漿中Soluble E-Cadherin測定の意義。日本呼吸器学会総会、東京、2007.5月

中島隆裕, 仲村秀俊, 辻村周子, 白畑亨, 中村美穂, 高橋左枝子, 峰松直人, 館野博喜, 石坂彰敏: E-Cadherin遺伝子多型とCOPD。日本呼吸器学会総会、東京、2007.5月

中村美穂, 仲村秀俊, 辻村周子, 白畑亨, 高橋左枝子, 中島隆裕, 峰松直人, 石坂彰敏: COPDにおける気流制限に関与する血漿バイオマーカーの検出。日本呼吸器学会総会、東京、2007.5月

Shuko Tsujimura, Hidetoshi Nakamura, Isao Sato, Toru Shirahata, Miho Nakamura, Saeko Takahashi, Takahiro Nakajima, Masato Nakajima and Akitoshi Ishizaka
Analysis of quiet breathing in COPD using Fiber Grating vision sensor. ERS (ストックホルム)
2007年9月

肺炎症における脂質性メディエーターに関して: 第47回日本呼吸器学会総会(発表者: 長瀬隆英、特別講演), 2007.

高齢者COPDの臨床: 第49回日本老年医学会総会(発表者: 長瀬隆英、教育企画), 2007.

鬼澤重光 青柴和徹、辻隆夫、永井厚志COPD患者におけるクララ細胞の老化 第46回日本呼吸器学会総会 2007. 4 東京

Inoue Y, Ohya A, Tokoro H, Maeda Y, Hirai K, Arai T, Kodo N, Hashimoto Y, Hayashi S, Okada M, Sakatani M: Psychosocial Condition in Patients with Lymphangiomyomatosis. 2007 LAM Research Conference, Apr 20–22, 2007 (Cincinnati, USA)

Inoue Y: Required Treatments and New Trials for LAM: Japanese Challenge. 第47回日本呼吸器学会学術講演会 Rare Lung Disease Consortiumとの共同企画2007年5月10日–12日。

安藤守秀, 森厚, 岡澤光芝, 榎原博樹. 呼吸障害による身体障害認定における6分間歩行距離の有用性. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 (第17回, 東京, 2007)

Kai Y, Yoneyama H, Koyama J, Hamada K, Kimura H, Matsushima K: Chondroitin sulfate proteoglycan is scaffold of macrophages in pulmonary fibrosis. Keystone Symposia Scientific Conferences on Biomedical and Life Science Topics, 2007.

Suzaki Y, Hamada K, Kai Y, Kimura H: A synthetic non-peptide compound targeting CCR5 prevents the development of asthma in a murine model. American Academy of Allergy Asthma Immunology, 2007.

Hamada K, Suzaki Y, Ito T, Kai Y, Tomoda K, Kimura H: Cigarette smoking accelerates airway remodeling of childhood asthma in a murine model. American thoracic society international conference, 2007.

Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, Kubo K, Kobayashi S, Yamamoto Y, Kimura H: Increased circulating ghrelin and decreased food intake during exposure to cigarette smoke in rats. The 12th congress of the Asian pacific Society of Respiriology, 2007.

玉置伸二, 太田浩世, 森岡 崇, 児山紀子, 牧之段 潔, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: シンポジウム—OSAにおける低酸素ストレスと動脈硬化病変. 日本睡眠学会第32

回定期学術集会, 2007.

木村 弘: 教育講演—呼吸器疾患と喫煙. 第2回日本禁煙科学会学術総会, 2007.

吉川雅則, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)と喫煙 第2回日本禁煙科学会学術総会シンポジウム, 2007.

須崎康恵, 大屋貴広, 天野逸人, 濱田薫, 太田浩世, 田崎正人, 中村篤宏, 森岡 崇, 木村 弘: 骨髄性異形性症候群に合併した難治性器質化肺炎の1剖検例 第104回日本内科学会総会, 2007.

須崎康恵, 濱田薫, 甲斐吉郎, 木村 弘: 胎児期および乳幼児期の室内空気汚染物質ホルムアルデヒド曝露が喘息発症に及ぼす影響についての検討. 第47回日本呼吸器学会総会, 2007.

濱田 薫, 須崎康恵, 甲斐吉郎, 友田恒一, 木村 弘: 幼少児期の気管支喘息難治化に対する喫煙の影響. 第47回日本呼吸器学会総会, 2007.

吉川雅則, 友田恒一, 久保 薫, 福岡篤彦, 村上伸介, 小林真也, 米田和之, 玉置伸二, 児山紀子, 木村 弘: 慢性喫煙曝露ラットにおける血漿グレリンと体重減少の関連. 第47回日本呼吸器学会総会, 2007.

須崎康恵, 濱田薫, 甲斐吉郎, 木村 弘: 肺気腫の発症・進展におけるT細胞の役割についての検討. 第47回日本呼吸器学会総会, 2007.

牧之段 潔, 吉川雅則, 福岡篤彦, 玉置伸二, 児山紀子, 友田恒一, 木村 弘: OSAS患者におけるレプチンと換気応答に及ぼす長期CPAP療法の効果. 第47回日本呼吸器学会総会, 2007.

友田恒一, 吉川雅則, 新妻克宣, 大崎茂芳, 木村 弘: ヒト肺気腫病変におけるコラーゲン線維の配向性. 第47回日本呼吸器学会総会, 2007.

玉置伸二, 福岡篤彦, 山内基雄, 牧之段 潔, 児山紀子, 米田和之, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 間歇的低酸素曝露がヒト単球細胞からのサイトカイン産生能に及ぼす影響. 第47回日本呼吸器学会総会, 2007.

吉川雅則,木村 弘: COPDにおける栄養障害とその対策. TOKYO ASIA COPD SYMPOSIUM, 2007.

福岡篤彦,岩井一哲,新井正伸,岡田徹,国松幹和,牧之段 潔,児山紀子,玉置伸二,吉川雅則,木村 弘: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者のHealth-related Quality of Life について. 第8回日本QOL学会, 2007.

吉川雅則,木村 弘: 教育講演-COPDの栄養管理. 第29回日本臨床栄養学会総会、第28回日本臨床栄養協会総会、第9回大連合大会, 2007.

吉川雅則, 木村 弘: 栄養障害の病態と対策. 第17回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会シンポジウム, 2007.

山本佳史,友田恒一,吉川雅則,福岡篤彦,玉置伸二,児山紀子,牧之段 潔,太田浩世,森岡 崇,木村 弘: COPD患者におけるアディポネクチンの分泌動態と全身性炎症. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学, 2007.

福岡篤彦,玉置伸二,牧之段 潔,児山紀子,山本佳史,吉川雅則,国松幹和,木村 弘: OSAS患者におけるCPAP中止例の臨床的検討. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 2007.

長谷川隆一,川瀬正樹,市原利彦,中島義仁,谷口博之,近藤康博: 自発呼吸テスト(SBT)による人工呼吸離脱プロトコールの評価. 第34回日本集中治療医学会学術集会, 2007年3月, 神戸

谷口博之: 病院における喘息治療の現状と課題. 第47回日本呼吸器学会学術講演会, 2007年5月, 幕張

横山裕,谷口博之,近藤康博,木村智樹,加藤景介,西山理,片岡健介,麻生裕紀,阪本考司,横山俊樹,長谷川隆一: NPPV施行ARDS/ALI症例の背景および予後因子の検討. 第47回日本呼吸器学会学術講演会, 2007年5月, 幕張

有蘭信一,谷口博之,近藤康博,木村智樹,西山理,加藤景介,片岡健介,小川智也,渡邊文子: 特発性肺線維症患者の運動耐容能に関与する因子 COPD患者との比較. 第47回日本呼吸器学会学術講演会, 2007年5月, 幕張

木村智樹,谷口博之,近藤康博,西山理,加藤景介,片岡健介,麻生裕紀,阪本考司,横山俊樹: 成人気管支喘息-評価法、治療、及び長期管理GINA2006による喘息の治療ステップとコントロール状況の検討. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007年6月, 横浜

指尾豊和,近藤征史,白木晶,武田直也,岩田晋,谷口博之,西山理,鈴木隆二郎,権田秀雄,松本修一,平松哲夫,進藤丈,安部崇,岩田勝,加藤聡之,久米裕昭: ロイコトリエン受容体の遺伝子多型とモンテルカストの効果との関連. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007年6月, 横浜

谷口博之,木村智樹,近藤康博,西山理,加藤景介,片岡健介,麻生裕紀,阪本考司,横山俊樹: 喘息のコントロール状況に及ぼす因子の検討. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007年6月, 横浜

木村智樹,谷口博之,近藤康博,西山理,加藤景介,片岡健介,麻生裕紀,阪本考司: 気管支喘息-治療II 吸入ステロイド療法の再考 高用量よりのステップダウンの長期予後. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2007年11月, 横浜

Nishimura K, Johkoh T, Maruyama Y et al. Epidemiology of COPD with low-dose thin-section CT for lung cancer screening. American Thoracic Society International Conference (ATS' 07). May 18-23, 2007, San Francisco, Carifornia, U.S.A.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許権取得

特許申請中

発明の名称：ライノウイルス感染予防剤

出願者：山谷睦雄、安田浩康、佐々木英忠

出願番号：特願2004-98995号

出願準備中

発明者：栗原裕基、大内尉義、長瀬隆英、山口泰弘

発明の名称：筋ジストロフィー症の病態モデル哺乳動物、及びその製造方法

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

班 全 体 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

（班全体研究報告）

- (1) 『肥満低換気症候群とメタボリックシンドローム合併症例』に関する調査
- (2) 『閉塞型睡眠時無呼吸症候群とメタボリックシンドローム合併症例』に関する調査

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)肥満低換気症候群（obesity hypoventilation syndrome：OHS）とメタボリックシンドローム（metabolic syndrome：MS）の合併症例に関して、横断的調査および縦断的調査を行った。横断的調査では新規診断SAS症例のうち2.1%～2.5%がOHSであることが明らかになった。SAS患者を全成人の2%と仮定した場合、従来の診断基準に基づくOHS患者は約44,000例と推計された。診断基準項目のうちBMI \geq 35 kg/m²かつPaCO₂ \geq 50mmHgと設定した場合、OHS患者は約4,700例と概算された。以上から、OHSを特定疾患（稀少疾患）という観点から捉えた場合、診断基準の再検討が必要と考えられた。縦断的検討では新規登録OHS症例（BMI \geq 30kg/m²、日中の傾眠、PaCO₂ \geq 45mmHgを満たす症例）のうち無呼吸低呼吸指数（apnea-hypopnea index：AHI）で評価しえない、つまりAHIでは重症と分類しえないOHS症例（AHI<30）が13.7%存在した。新規登録OHS症例の72%でMSの合併が認められ、CPAP治療後にbody mass index（BMI）、収縮期血圧のみが有意に低下した。OHS症例では、CPAP治療に加えてMSに対する積極的な治療介入が必要と考えられた。

(2)閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者では、男性46.5%、女性33.3%にMSの合併を認め、コントロール群（非SAS群）の男性21.9%、女性13.9%と比較し、高率にMSの合併を認めた。また、OSASの重症例ほどMSの合併は高率であった。男性では重症OSAS（AHI>30）が年齢、BMIとともにMS合併の有意な危険因子（オッズ比1.74）となっていた。OSASを生活習慣病に含まれる病態として位置づけた治療介入が必要と考えられた。

A. 研究目的

(1) OHSは高度の肥満と肺泡低換気の特徴とし、しばしば重篤な心血管合併症をきたす予後不良な病態である。一方、MSは内臓脂肪型肥満を基盤に高脂血症、高血圧、高血糖を呈する疾患概念であり、心血管イベントの原因となることから近年社会的にも注目を浴びている。平成8年度（1996年度）には、呼吸不全調査研究班においてOHSの診断基準が作成された。この診断基準に基づく平成9年度（1997年度）の報告では、OHS患者数は全国で180名と推計された。

本研究では、近年のSAS診断症例数の著しい増加を踏まえ、現時点でのOHS患者数を推計するとともに、OH

Sの診断基準の見直しを目的として検討した。さらに、MSの合併頻度を明らかにし、合併症としてのMSを念頭においた治療の重要性を明確にすることを目的とした。

(2) OSASとMSは肥満を共通の病態基盤とし、ともに心血管疾患のリスクファクターとなる。従って、両者の関連を明らかにし、治療戦略に結びつけることはOHSに限らず重要な検討課題と考えられる。OSASにおけるMSの合併頻度や重症度との関連を多施設からの集計例を用いて明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

(1)横断的調査としてSASおよびOHSの新規診断症例数を

把握するために、1年間(2004年10月~2005年9月)のPSG施行症例数、同期間におけるSAS診断症例数およびOHS診断症例数を調査した。また、OHS診断例のうち治療を継続している症例数、2005年10月から12月までの3ヶ月間に受診したOHS患者数についても調査した。なおOHSの診断基準は1)BMI \geq 30kg/m²、2)日中における高度の傾眠、3)慢性の高炭酸ガス血症(PaCO₂ \geq 45mmHg)、4)睡眠時呼吸障害の程度が重症以上(平成8年度呼吸不全調査研究班)、の4項目とした。

縦断的調査として2005年10月~2006年9月の1年間におけるPSG施行症例のうちで、OHSの診断基準項目1)2)3)を満たす症例を登録し、動脈血液ガス分析、PSG所見、MSの診断基準項目等を調査した。さらに、新規症例群のうちでCPAPを3か月以上継続処方した症例について1年後の追跡調査を行った。

(2)OSASとMSの合併症例を対象とした検討では、2005年4月1日から2006年3月31日までの1年間にPSGを施行した全症例(AHI<5の非SAS例も含む)を対象とした。調査項目は年齢、性別、BMI、AHI、ODI3、MS合併の有無、OHS診断の有無、動脈血液ガス分析施行の有無、喫煙歴とした。

これらの調査は本研究班班員・研究協力者の施設およびその他の協力施設(虎の門病院睡眠センター、藤田保健衛生大学呼吸器アレルギー内科、愛知医科大学病院睡眠医療センター、天理市立病院内科、名嘉村クリニック)に依頼した。

C. 研究結果

(1)横断的調査では当該期間のPSG施行症例数は計3293例集積され、そのうち2769例(84.1%)がSASと診断された。さらに、そのうち57例(2.1%)がOHSと診断された。OHS診断症例57例のうち43例(75.4%)で治療が継続されていた。また、2005年10月から12月までの3ヶ月間に受診したOHS患者数は88例であった。

縦断的調査ではOHSの診断基準のうち1)2)3)を満たす症例が108例登録された。BMIは35.7 \pm 0.5kg/m²、PaCO₂は47.7 \pm 2.8mmHg、AHIは69.2 \pm 35.0であった。MSの合併率は72%と高率であった。CPAP治療によりBMI、収縮期血圧が低下したが、高脂血症の改善、空腹時血糖の低下は認めなかった。

(2)当該期間におけるPSG施行症例が計3521例集積された。OSAS診断症例数は3096例(87.9%)で男性2667例(86.1%)女性429例(13.9%)であった。平均年齢は男性49.5

\pm 13.7歳、女性53.1 \pm 15.8歳と有意に女性が高齢であった。平均BMIは男性27.3 \pm 5.0kg/m²、女性26.2 \pm 6.1kg/m²と男性で肥満度が大きかった。全体では非SAS例(AHI<5)は425例(12.1%)軽症例(5 \leq AHI<15)は671例(19.1%)中等症例(15 \leq AHI<30)は750例(21.3%)、重症例(AHI \geq 30)は1675例(47.6%)であった。男性では重症例の比率が高く、女性では軽症例、中等症例が半数を占めていた。男性OSAS患者におけるMS合併率は46.5%と非SAS群21.9%と比較して高率であった。同様に、女性患者ではMS合併率が33.3%と非SAS群の13.9%と比較して高率であった。男女とも重症例ほどMS合併率は高率であった。ロジスティック回帰分析では、男性では年齢(オッズ比1.02)、BMI(オッズ比1.16)、重症OSAS(オッズ比1.74)が有意なMS合併の危険因子として選択された。女性では年齢(オッズ比1.02)、BMI(オッズ比1.02)のみが選択された。

D. 考察

(1)横断的調査では、従来のOHSの診断基準から、SAS患者の約2.1%がOHS患者と推計された。SAS患者が全成人の約2%と仮定すると、OHS患者は約44,000人と推計される。OHSを特定疾患(稀少疾患)という観点から捉えた場合、診断基準項目のうちBMI \geq 30kg/m²とPaCO₂ \geq 45mmHgの2項目に関しては再検討を要する。縦断的調査における登録時に、従来のOHS診断基準項目1)2)3)4)を満たした94症例のうち、BMI \geq 35kg/m²の症例は51.1%、PaCO₂ \geq 50mmHgの症例は17.0%、両条件を満たす症例は10.6%に認められた。以上から、OHSの診断基準をBMI \geq 35kg/m²と設定した場合の患者数は約22,500例、PaCO₂ \geq 50mmHgとした場合は約7,500例、BMI \geq 35kg/m²とPaCO₂ \geq 50mmHgの両基準とも満たす患者数は約4,700例と概算された。OHSを特定疾患(稀少疾患)という観点から捉えた場合、診断基準の再検討が必要と考えられた。

OHSでは72%と高率にMSの合併が認められたが、CPAP治療後の追跡調査では有意に低下した項目はBMI、収縮期血圧のみであった。従って、OHSでは、CPAP治療に加えてMSに対する積極的な治療介入が必要と考えられた。

(2)OSAS患者では男性、女性ともにMSを高率に合併しており、OSASの重症例ほどMSの合併は高率であった。特に男性では重症OSASがMSの重要な危険因子であることが明らかになった。今回の検討から、肥満を共通の

病態基盤とするOSASとMSは密接に関連しており、OSASを生活習慣病に含まれる病態として位置づけた治療介入の必要性が明確となった。

E. 結 論

(1)現時点において従来の診断基準に基づくOHS患者は約44,000例と推計された。OHSの診断基準項目のうちBMI \geq 35kg/m²と設定した場合の患者数は約22,500例、PaCO₂ \geq 50mmHgとした場合は約7,500例、両基準とも満たす患者数は約4,700例と概算された。以上からOHSを特定疾患（稀少疾患）という観点から捉えた場合、診断基準の再検討が必要と考えられた。OHSではCPAP治療に加えてMSに対する積極的な治療介入が必要と考えられた。

(2)OSAS患者ではMSを高率に合併し、男性では重症OSASがMSの重要な危険因子となることから、OSASを生活習慣病に含まれる病態として位置づけた治療介入が必要と考えられた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

（班全体研究報告）

呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討

主任研究者 久保 恵嗣
信州大学医学部内科学第一講座 教授

1. リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis、LAM）診断基準

LAM診断基準作成小委員会：

信州大学医学部内科学第一講座¹⁾、順天堂大学医学部呼吸器内科²⁾、同病理学第一講座³⁾、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部⁴⁾、同研究検査科⁵⁾、同放射線科⁶⁾

林田 美江¹⁾、久保 恵嗣¹⁾、瀬山 邦明²⁾、熊坂 利夫³⁾、井上 義一⁴⁾、北市 正則⁵⁾、審良 正則⁶⁾

リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis、LAM）は妊娠可能年齢の女性に発症する稀な疾患で、平滑筋様細胞（LAM細胞）が肺やリンパ管などで増殖し、肺にび慢性のう胞を形成して進行すると呼吸不全に陥る^{1,2)}。最近、LAMは癌抑制遺伝子症候群の1つであることが明らかにされ、LAMに関する病態の解明や治療法の開発が世界的にも注目されている^{3,4)}。本邦においてLAMは、平成15年度から厚生労働省、難治性疾患克服研究事業の特定疾患対策研究事業の対象疾患となり、「呼吸不全に関する調査研究班」においてLAM症例に関する全国調査が行われた⁵⁾。進行性の病状と有効な治療法の確立されていない現状から治療研究事業の対象疾患としての認定も望まれている。「呼吸不全に関する調査研究班」において、ガイドラインを作成することを目的に、平成17年10月22日「LAM診断基準作成小委員会」が開かれた。その後の検討を重ねて診断基準案が作成され、同年12月16日の「呼吸不全に関する調査研究班」総会での最終的な討議をもって診断基準作成に至った。

まず主要事項として症状、画像を含む検査所見、病理組織学的所見を中心とした記載に始まり、診断基準を提示、重症度分類を付記した。診断は病理による確定診断を推奨する一方、HRCTでの特徴的なう胞所見と臨床所見との組み合わせからも診断可能とした。ただし、HRCTでの特徴的な所見は信頼性のあるものと報告されている一方で⁶⁾、時に他疾患との間で鑑別困難な画像を呈することも指摘されており⁷⁾、鑑別診断として挙げた疾患の除外が必要である。また、臨床診断は何らかの理由で生検不能の場合の救済的な位置付けと考え、無症状での検診発見例は含まない内容とした。

重症度分類としては予後因子でもあるPaO₂を用い、心肺機能を評価するものとして6分間歩行での酸素飽和度を補助的に用いた。ただし、PaO₂のみで評価しきれない肺病変の予後因子や、気胸治療や腹部合併症の治療を考慮した重症度といったものは今後の課題である。

《リンパ脈管筋腫症lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準》

I. 主要事項

(1) 年齢と性別

通常、生殖可能年齢の女性に発症する。閉経後の女性に診断される場合もある。
結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)に合併するLAMは、稀に男性にもみられる。

(2) 主要症状および臨床所見

LAMは早期例では無症状のこともあるが、労作性呼吸困難、気胸に伴う胸痛、咳、痰、血痰などの呼吸器症状で発症することが多い。稀に胸郭外症状で発症することもある。

(2) - 1 胸郭内病変による症状および所見

- 労作性呼吸困難 (74%)*
- 気胸 (53%)
- 咳 (32%)
- 痰 (少量) (21%)
- 血痰 (8%)
- 乳糜胸水 (7%)

(2) - 2 胸郭外病変による症状および所見

- 乳糜腹水 (5%)
- 後腹膜腔～骨盤腔のLymphangiomyomaや腎血管筋脂肪腫に伴う諸症状
(腹部膨満感、腹痛・腹部違和感、下肢のリンパ浮腫、血尿など)

*カッコ内は厚生労働省LAM全国疫学調査(平成15-16年)による診断時における症状および所見の頻度。

(3) 検査所見

(3) - 1 胸郭内病変

①胸部単純エックス線写真：軽症例では異常を検出し得ないことがある。

- a. 網状粒状影、スリガラス影などの間質性陰影
(慢性型の間質性肺炎と異なり肺容積の減少はない)
- b. 肺過膨張、肺野の透過性亢進、血管影の減少
- c. 気胸 (稀に両側性)
- d. 胸水貯留

②胸部CT：高分解能CT撮影(スライス厚1～2mm)が推奨される。

- a. 境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(数mm～1cm大が多い)が、両側性、上～下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められる。Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH)病変に相当して辺縁のはっきりしない小粒状影が認められることがある。
- b. 気胸
- c. 胸水貯留
- d. 縦隔リンパ節腫大
- e. 胸管の拡張

③呼吸機能検査：早期の症例では異常を認めないこともある。FEV₁およびFEV₁/FVC、DLcoの低下、RVおよびTLCの増加、がみられる。なお、DLcoの低下は病初期から高頻度に検出される。

- (3) - 2 胸郭外病変：腹部～骨盤部画像検査で以下を認める場合がある
- a. 腎血管筋脂肪腫
(血管筋脂肪腫(angiomyolipoma, AML)は、稀に肝などにみられることもある)
 - b. 後腹膜～骨盤腔のリンパ節腫大 (lymphangioliomyoma)
 - c. 腹水貯留
- (3) - 3 血液・生化学的検査
血清ACE上昇を認める場合があるが、診断に有用な検査項目は知られていない。

(4) 病理組織学的所見

LAMの基本的病変は平滑筋様細胞 (LAM細胞) の増生である。集簇して結節性に増殖する。病理組織学的にLAMと診断するには、このLAM細胞の存在を証明することが必要である。肺(嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など)、体軸リンパ節(肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など)に病変を形成し、リンパ管新生を伴う。

(4) - 1 LAM細胞の所見

①HE染色

LAM細胞の特徴は、①細胞は紡錘形～類上皮様形態を呈し、②核は類円形～紡錘形で、核小体は0～1個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す。

②免疫組織化学的所見：

LAM細胞は、抗 α -smooth muscle actin (α -SMA) 抗体、抗HMB45抗体(核周囲の細胞質に顆粒状に染色)、抗estrogen receptor(ER)抗体、抗progesterone receptor(PR)抗体などに陽性を示すが、LAM細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。特にLAM細胞に特異的な抗HMB45抗体の陽性率は低く、HMB45陽性のLAM細胞を検出できない場合もしばしばある。

(4) - 2 LAM細胞の病理学的診断基準

病理診断確実：(4)-1-①+(4)-1-②のHMB45(+)

病理診断ほぼ確実：(4)-1-①+(4)-1-②のHMB45(-)だが α -SMA(+)+ER(+)+PR(+)

(5) 鑑別すべき疾患

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する。

ブラ、プレブ

COPD(慢性閉塞性肺疾患)

ランゲルハンス細胞組織球症(ヒスチオサイトーシスXの中で肺好酸球性肉芽腫症)

シェーグレン症候群に伴う肺病変

リンパ球性間質性肺炎lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)

アミロイドーシス(のう胞性肺病変を呈する場合)

空洞形成性転移性肺腫瘍

II. 診断基準

1 組織診断確実例

I. 主要事項の(1)があり、無症状(胸部検診異常影)あるいは(2)のいずれかの項目があり、(4)の病理診断確実、(5)をすべて除外できる。

2 組織診断ほぼ確実例

I. 主要事項の(1)があり、無症状(胸部検診異常影)あるいは(2)のいずれかの項目があり、(4)の病理診断ほぼ確実、(5)をすべて除外できる。

3 臨床診断ほぼ確実例

I. 主要事項の(1)および(2)のいずれかの項目があり、(3) - 1 - ① - aがあり、(5)をすべて除外できて、次のうちいずれかを認めるかまたは合併するもの。

- i) (3) - 1 - ③のいずれかの呼吸機能検査項目における異常値
- ii) (3) - 2 - aの画像診断あるいは病理診断
- iii) (3) - 2 - bの画像診断
- iv) 結節性硬化症の確実な臨床診断

III. 参考事項

- 1) LAMは特徴的な臨床像が揃っている場合臨床診断可能であるが、病理による確定診断をめざして生検を行うことが推奨される。
- 2) 胸部単純エックス線写真は検出感が低く、軽症の症例では異常を検出し得ない。
LAMの肺病変の有無の判定には高分解能CT撮影が必要である。
- 3) 女性で、喫煙歴のない、あるいは喫煙歴の軽度である若年性COPDではLAMである可能性を考慮すべきである。

IV. 臨床病型

結節性硬化症(TSC)*の合併の有無により、以下の2病型に分類する。

- 1. 孤発性リンパ脈管筋腫症 sporadic LAM
- 2. TSC合併のリンパ脈管筋腫症 TSC-LAM

*TSCの診断は、難病情報センターhttp://www.nanbyou.or.jp/sikkan/024_i.htm、あるいはRoach ER et al. J Child Neurol 13: 624-628, 1998に準じる

V. 重症度分類

LAMは全身性疾患であり多様な病像を呈する。LAMの重症度を包括的に示すことは困難であるため、予後に最も関係する肺LAMの重症度の目安を示す。

安静時動脈血ガス(PaO ₂)		6分間歩行時のSpO ₂ **	
I度	80Torr ≤ PaO ₂	90%未満の場合はIII度にする	
II度	70Torr ≤ PaO ₂ < 80Torr	90%未満の場合はIV度にする	
III度	60Torr ≤ PaO ₂ < 70Torr	測定不要	
IV度	PaO ₂ < 60Torr	**危険な場合は測定不要	

参考文献

- 1) Kelly J, Moss J. Lymphangiomyomatosis. Am J Med Sci 2001;321:17-25.
- 2) Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis. A review. Chest 1998;114:1689-703.
- 3) Sato T, Seyama K, Fujii H, et al. Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. J Hum Genet 2002;47:20-28.
- 4) Pacheco-Rodriguez G, Kristof AS, Stevens LA, et al. Giles F. Filley Lecture. Genetics and gene expression in lymphangiomyomatosis. Chest 2002;121:56S-60S.
- 5) 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16年度報告書, 2005: pp102-105

- 6) Bonelli FS, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. Am J Roentgenol 1998;170:1507-12.
- 7) Koyama M, Johkoh T, Honda O, et al. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. Am J Roentgenol 2003;180:827-35.

2. リンパ脈管筋腫症lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き

平成18年12月22日

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究班

信州大学医学部内科学第一講座 林田 美江、藤本 圭作、久保 惠嗣

順天堂大学医学部呼吸器内科 瀬山 邦明

近畿中央胸部疾患センター 井上 義一

手引きの利用に際して

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は稀少疾患であるが、基礎研究の進歩や臨床経験の蓄積により新たな知見が得られ、その臨床像や病態の理解には着実な進歩がみられる。一方、治療に関しては、稀少疾患であるがゆえに比較対照臨床治験を組むことは困難であり、学問的評価に耐えうる確立された治療法はないのが現状である。LAMの臨床像や経過が症例毎に多様であることも、治療効果を正しく評価する上での問題点である。そのため、以下に記載する治療、管理は、現在までに発表された論文¹⁻⁶⁾や症例報告⁷⁾、報告書⁸⁻¹¹⁾、米国LAM患者会から出版されたハンドブック¹²⁾、LAMの診療経験が豊富な医師の意見、などに基づきまとめられた手引きであり、個々の症例の実情に合わせてご参照いただきたい。

治療の考え方

LAMでは、主として、肺、体軸リンパ節系（骨盤腔、後腹膜腔、縦隔など）にLAM細胞の増殖を認める。LAMの病変部位や程度、気胸、乳糜胸水、乳糜腹水などの合併病態の有無、等は症例毎に多様であるが、肺病変の程度が生命予後にとって最も重要である。一般に、肺病変は進行性で、呼吸機能検査成績（特にFEV1とDLCO）は経年的に悪化する場合が多いが、その進行速度は個人差が大きい。

LAMの発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、従来からホルモン治療が行われ、呼吸機能の悪化を抑制あるいは安定化したとする報告がある一方、その効果については否定的見解が多い。しかし、現時点でLAMの進行を確実に防止できる有効な治療法はなく、かつ、実施可能な治療としてはホルモン治療しかないため、なんらかの治療的介入が望まれる場合には、やむなくホルモン療法が実施されている。なお、ホルモン治療の実施に際しては、生理的閉経年齢よりあまりに早期に閉経することの弊害（更年期障害、骨粗鬆症、特にプロゲステロン療法では心疾患、など）、LAMという疾患特有のQOL低下¹¹⁾、も考慮しなければならない。

上記のような背景から、ホルモン治療は、生命予後に最も重要である肺病変が進行性に悪化する症例に考慮する。平成15・16年度に「呼吸不全に関する調査研究」班が実施したLAM全国調査⁹⁾によれば、気胸の既往がなく労作性呼吸困難（MRC2以上）を契機にLAMと診断された症例（呼吸困難発症群）は、気胸を契機に診断された症例（気胸発症群）より有意に診断時の呼吸機能が悪く予後は不良であった。また、呼吸困難発症群は気胸発症群よりも診断確定後のFEV1、FEV1/FVC、DLCOも有意に速く悪化していた⁹⁾。すなわち、呼吸困難発症群は、気胸発症群より病態が早く進行し、そのため、進行を緩徐にする、あるいは抑制するために治療的介入が望まれる群である可能性がある。

従って、労作性呼吸困難がない場合は経過観察のみで良いと思われるが、労作性呼吸困難を認める症例では、年齢、

妊娠等の希望などを考慮して、ホルモン治療を検討する。呼吸機能検査（FEV1、DLCO）、胸部HRCTでの嚢胞性変化等の推移をみることで、LAMの活動度を評価する上で参考となる。繰り返す気胸等で拘束性障害を来たして労作性呼吸困難を生じている症例や呼吸機能検査を実施することが困難な症例では総合的に判断する。

なお、以下に具体的薬物名を挙げてLAMに対する治療等を説明するが、現時点で保険適応の認められた医薬品はない。

治療と管理の実際

A. ホルモン治療

1. LH-RHアゴニストによる偽閉経療法（GnRH療法）

処方例：

- ①酢酸リュープロレリン 1.88mg 皮下注、4週毎
- ②酢酸ゴセレリン 1.8mg 皮下注、4週毎
- ③酢酸ブセレリン 1.8mg 皮下注、4週毎
- ④酢酸ブセレリン^{注1)} 1回300 μ g 左右の鼻腔に各1噴霧、1日3回

2. プロゲステロン療法注2)

- ①カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン 125mg 1.5~2A筋注、2週毎
- ②酢酸メドロキシプロゲステロン 15mg 分3 毎食後

注1) 経鼻吸収薬は簡便であるが、1日3回噴霧しなければならないため、コンプライアンス不良となる可能性がある。

注2) プロゲステロン治療はGnRH療法より経済的負担が少ないが、月1回投与で効果が期待できるLH-RHアゴニストによる偽閉経療法が推奨される。プロゲステロン筋注製剤の血中濃度は7~10日で消失し、また、内服でのプロゲステロン血中濃度は不安定であるためである。また、欧米で第1選択に使用されるデポ・プロベラ（酢酸メドロキシプロゲステロン）は4週毎の筋注製剤で利用しやすいが、日本では未発売である。

注3) エストロゲン受容体拮抗剤としてクエン酸タモキシフェンがあるが、標的細胞によっては受容体刺激作用を示す事があるため推奨されない。

3. 外科的卵巣摘出術

上記のホルモン療法により、呼吸機能が安定化、或いは悪化スピードが緩徐となった症例では、外科的卵巣摘出術を考慮することもある。しかし、外科的卵巣摘出術をホルモン治療の第一選択とすることは推奨されない。

B. 気管支拡張療法

閉塞性換気障害の顕著な症例では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）での投与法に準じて気管支拡張療法を行うことにより、自覚症状の軽減、QOLの向上が期待できる。息切れの程度に併せて、長時間作用型抗コリン薬、 β_2 刺激薬の吸入（LABA）か貼付薬および徐放性テオフィリン製剤を単独、あるいは併用により使用することを推奨するが、適時、短時間作用型の抗コリン薬および β_2 刺激薬を併用することも可能である。

処方例：

- ①臭化チオトロピウム水和物 18・g 1カプセル吸入/日
- ②キシナホ酸サルメテロール 50・g 1吸入/回、2回/日
- ③塩酸ツロブテロール（テープ） 2mg 1枚/日貼付
- ④徐放性テオフィリン製剤の内服 （用法、用量は血中濃度にて判断）

C. 気胸

肺虚脱度に応じた通常の気胸治療方針に準じて治療を行う。LAMは気胸を繰り返すことが多く、気胸とそれに対する治療を反復することにより不完全・不規則な胸膜癒着を生じ、高度の拘束性換気障害に陥る症例が経験される。従って、再発予防を意識し治療を選択することが重要な点である⁶⁾。気胸を繰り返す場合には、なるべく早い段階で内科的胸膜癒着術（OK-432、塩酸ミノサイクリン、自己血などの癒着剤）、外科的胸膜癒着術（胸膜焼灼、剝離など）、あるいはセルロースメッシュやフィブリン糊による外科的臓側胸膜補強術、等による再発防止策を積極的に考慮する。一般に、これらの処置により生じる拘束性換気障害は日常生活に支障が生じる程ではない。ただし強力な胸膜癒着術は、肺移植術の際に出血、手術時間の延長などの問題を生じる可能性がある。胸膜癒着術の既往は肺移植の適応外とはみなされていない⁶⁾。

D. 乳糜胸水・腹水

脂肪制限食を指導する。食事や生活の指導、利尿剤などの治療では管理が困難な症例には、何らかの処置が必要となる。貯溜量が多く自覚症状が強い乳糜胸水例は、胸膜癒着術を行う。腹水貯留例では腹腔静脈シャント留置が必要となる。乳糜液を頻回に穿刺・排液すると、栄養障害やリンパ球減少による免疫力低下が生じる可能性があり、注意が必要である。コントロール困難例にホルモン療法が有効であった報告がある。

E. 血管筋脂肪腫angiomyolipoma

腎臓に好発するが、時に、肝臓、子宮、リンパ節、肺、血管、等の部位にも発生する。腫瘍の発育は様々であり、定期的な画像検査（CTや超音波検査）が必要である。一般に、腎機能障害が出現することは少ない。治療方針の選択に際しては、泌尿器科、腎臓内科、消化器外科などの関連診療科と連携して選択するが、概ね、大きさと自覚症状により以下のような対応が望ましい。

①腫瘍径<4 cm、自覚症状なし
年1回の画像検査。

②腫瘍径 \geq 4~5 cm、自覚症状なし
6ヶ月毎の画像検査。

自覚症状がなくても、出血などの症状出現のリスクがあり、治療を考える場合もある。

③腫瘍径 \geq 4~5 cm、自覚症状あり（腰部の痛み、血尿などの出血、嘔気など）
腫瘍の塞栓療法あるいは外科的摘出術を検討する。

F. 後腹膜や骨盤腔のlymphangioliomyoma

Lymphangioliomyomaの有無、合併する場合の大きさや数、は症例により様々である。これらの“肺外LAM”が主病変で肺LAMは軽微である症例も存在する。一般に、lymphangioliomyomaは柔らかな腫瘍で、理学的に触知することは困難で、自覚症状も乏しい。骨盤腔に巨大なlymphangioliomyomaが有りながら妊娠・出産を問題なく経験した症例もある。悪性リンパ腫との鑑別が問題となるが、lymphangioliomyomaではリンパ流の停滞により大きさに日内変動があることが参考になる⁴⁾。経過観察のみで良い場合がほとんどであるが、大きさや症状を考慮して治療方針を決定する。

G. 呼吸不全

COPDに準じた呼吸リハビリテーションを試みる。適応あれば在宅酸素療法を実施する。

H. 肺移植

最大限の内科治療を実施しても呼吸不全が進行し、短期的予後しか期待できない場合に考慮する。目安としては、常時、酸素療法が必要になった時期が妥当であろう。

I. 妊娠・出産

必ずしも禁忌とは言えない。妊娠の可否は、妊娠・出産の及ぼすLAMの病勢への影響と、その時点でのLAMによる呼吸機能障害の程度、の2つの因子を加味して慎重に考える必要がある。妊娠に伴う生理的負荷に耐えうる心呼吸機能の十分なゆとりがあることが前提である。LAMによる呼吸機能障害が軽度で妊娠・出産に耐えうる症例では、以下の2つの情報を提供し十分に説明した上で、挙児希望に対して慎重に対応する(①妊娠・出産を契機にLAMが増悪したとする症例報告があり、LAMが進行あるいは増悪する可能性、周産期に気胸を合併する、等のリスクがある、②妊娠・出産前後で呼吸機能に変化を認めなかった症例、通常の出産が可能であった症例、も経験されている)。なお、LAMの全国調査⁹⁾では、45%の症例に出産歴があり(2回以上の出産経験は26%)、出産経験群での生存率の低下は認められなかったものの、重症例では妊娠・出産が控えられた、あるいは、しないよう指導された可能性が指摘されている。

J. 航空機による旅行

気胸の発生するリスクを説明する必要があるが、そのリスクを定量的に指摘することは困難である。準呼吸不全の症例では、機内の気圧低下により、搭乗中は酸素吸入が必要となる可能性がある。在宅酸素療法を実施している症例では、大気圧下での酸素流量のおおよそ2倍が必要になると見込まれる。

参考文献：

1. Taylor JR et al. Lymphangiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. N Engl J Med 323:1254-1260, 1990.
2. Kitaichi M et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med 151: 527-533, 1995.
3. Johnson SR and Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. Am J Respir Crit Care Med. 160:628-633, 1999.
4. Avila NA et al. Lymphangiomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangiomyomas. Radiology. 221:415-421, 2001.
5. Taveira-DaSilva AM et al. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. Chest 126:1867-1874, 2004.
6. Almoosa KF et al. Management of pneumothorax in lymphangiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. Chest 129:1274-1281, 2006.
7. Rossi GA et al. Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangiomyomatosis. Am Rev Respir Dis 143:174-176, 1991.
8. 林田美江、他. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査. 厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成16年度研究報告書 p102-105, 2005.
9. 佐藤輝彦、他. 当科におけるリンパ脈管筋腫症42例の治療経験. 厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成16年度研究報告書 p109-112, 2005.
10. 井上恵美、他. リンパ脈管筋腫症患者の健康関連-Quality of Life 調査(中間報告). 厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成16年度研究報告書 p113-116, 2005.
11. 大家晃子ら: リンパ脈管筋腫症患者の健康関連-Quality of Life 調査(中間報告)、厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成16年度報告書, p106-108, 2005.
12. The LAM Foundation. The LAM Handbook 2004.