

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告

1. リンパ脈管筋腫症におけるマスト細胞の役割：  
血清中マスト細胞関連バイオマーカーの検討（第一報）
2. リンパ脈管筋腫症患者支援に関する研究
3. 在宅呼吸ケアの現状と課題  
－平成19年度全国アンケート調査結果－
4. 呼吸障害による身体障害認定における6分間歩行試験の有用性

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

（研究協力 大阪府呼吸器アレルギー医療センター石原英樹、  
大垣市民病院安藤守秀、近畿中央胸部疾患センター井上義一）

【研究要旨】

1) 我々はこれまでリンパ脈管筋腫症(LAM)の肺組織中でLAM細胞増殖部位でマスト細胞が多く認められbFGFを発現、かつLAM細胞はFGFRsを発現している事を報告した。マスト細胞は他臓器、他疾患においても組織修復、脈管新生の場で重要な役割を担っていると考えられる。マスト細胞の増殖に関連する各血液中バイオマーカーの挙動について検討を行った。LAM患者48名、健常コントロール21名の血清中のIL-4,IL-5、IL-10、rtyptase、bFGF、VEGF-A、VEGF-DをEIA法で測定。LAM患者血清中IL-5、IL-10、VEGF-Dは健常者に比べて有意に増加していた ( $p<0.05$ )。血清中IL-5、IL-10は各々有意相関し変動を示したが ( $p<0.05$ )、VEGF-Dとは相関しなかった。LAM患者ではTh2サイトカインの発現が亢進しており、マスト細胞の増殖への関与が示唆された。

2) 2007年12月16日、LAM患者会（J-LAMの会）後援のもと、米国シンシナティ大学からFrank McCormack教授を招聘し第6回LAM勉強会を実施した（大阪）。患者、家族、医療関係者約100人参加。

3) わが国における在宅呼吸ケアの実態を把握する目的で、数回にわたり全国アンケート調査を実施し報告してきた。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、厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究班として、全国アンケート調査を実施した。

2007年10月1日時点での実態につき、無作為抽出した全国2680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、在宅酸素療法症例、在宅nCPAP、在宅・入院NPPV・TPPV症例、在宅人工呼吸実施施設の診療・介護体制などである。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。

4) 今回私たちはCOPD、非COPD患者計204例の臨床データを用いて身体障害者3級の認定に現行の基準のFEV<sub>1</sub>指数に代えて6分間歩行距離を用いることの妥当性について統計学的に解析を行った。現行の判定基準は今回の検討症例に当てはめた場合sensitivity, specificityはそれぞれ77.6%、74.8%であったがfalse positiveが多い傾向を認め、また原

疾患によって感度、特異度に差を認めた。ロジスティック回帰分析およびROC曲線を用いた検討では6分間歩行距離がFEV<sub>1</sub>指数と比較してADLの判別に優れていることが示され、6分間歩行距離340m未満を用いた場合には現行の基準と比べて身障3級認定に感度、特異度において優れた結果が得られた。

## A. 研究目的

1) 我々はこれまでリンパ脈管筋腫症(LAM)の肺組織中でLAM細胞増殖部位でマスト細胞が多く認められbFGFを発現、かつLAM細胞はFGFRs(Flg, Bek)を発現している事を報告した。更に我々はマスト細胞が線維化の場でも増加していること、LAMの結節中にはcollagenの沈着が検出される事を報告した。また最近線維化部位で増加するマスト細胞にchymaseが発現する事(Hirata)、LAM組織中でマスト細胞もchymaseを発現すると共にrenin-angiotensin系の酵素をすべて含有している事、angiotensin IIがLAM細胞の増生に係わっている可能性も示唆されている。マスト細胞はTh2有意の状態を増生活活性化される事が多いが線維症ではTh2サイトカインの発現が増加していると考えられている。今回我々はLAM患者の血液中のTh2サイトカインの変動について検討した。

2) 患者参加型の勉強会を実施することでLAMに関する最新情報を患者、医療従事者、行政が共有し難病患者の支援を行う。難病対策の円滑な推進に寄与する事が期待される。

3) わが国におけ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。

4) 身体障害者福祉法施行規則において呼吸器機能障害3級は「呼吸器の機能障害により家庭内での日常生活が著しく制限されるもの」と定義され、これに基づき昭和59年に同級の認定基準として、指数(FEV<sub>1</sub>/

predVC)が20を超え30以下のもの、動脈血酸素分圧が50Torrを超え60Torr以下のもの、またはこれに準ずるもの(運用上はMRC scaleでgrade 4相当の呼吸困難がある状態を用いている)、の3つの基準が定められた。現在愛知県、岐阜県においてはこの3つの基準のうち少なくとも2項目を満たすことが3級の認定に必要とされている。しかしFEV<sub>1</sub>を判定の基準に用いるとCOPDに対しては鋭敏であるがガス交換障害を主体とする疾患において感度が問題となる。これに対し6分間歩行試験はより直接的にADLを反映し疾患特異性が少ないことから身体障害の認定尺度としてFEV<sub>1</sub>指数より適していると考えられる。そこで私たちは過去に実施した6分間歩行試験の臨床記録を基に、6分間歩行距離を判定基準とした場合の有用性を従来の基準であるFEV<sub>1</sub>指数と比較検討した。

## B. 研究方法

1) (1) 対象はLAM患者48名(女性48名男性0名、年齢33±18才)、健常コントロール21名(女性21名、男性0名、年齢26±4才)

(2) 血清中のtyptase, IL-4, IL-5, IL-10, bFGF, VEGF-A, VEGF-DをEIA法で測定した。

2) 2007年12月16日、LAM患者会(J-LAMの会)後援のもと、米国シンシナティ大学からFrank McCormack教授を招聘し第6回LAM勉強会を実施。

3) 2007年10月1日時点での実態につき、無作為抽出した全国2680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・介護体制などである。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。

4）藤田保健衛生大学および芥見診療所で平成7年6月から平成14年2月までに行われた6分間歩行試験の記録より安定期にある慢性呼吸器疾患患者204例（COPD111例、非COPD93例）の記録を抽出し検討対象とし、年齢、身長、体重、Body Mass Index（BMI）、肺機能検査値、血液ガス、6分間歩行距離についてretrospectiveに臨床記録よりデータを収集した。ADLはSpector-KatzのIndexを用いて評価し、Indexで4ポイント以下を3級相当とした。6分間歩行試験は30mの直線の廊下および24mのサーキットを用いて、Steeleのプロトコールに準拠し標準化された説明と声かけによって実施した。酸素吸入者は労作時処方吸入量で酸素を吸入した状態で検査を実施し、SpO<sub>2</sub><80%で歩行を中止とした。

FEV<sub>1</sub>指数と6分間歩行試験のADL判定基準としての妥当性を比較するためには、ロジスティック単回帰およびROC曲線によるAUCを用いた。6分間歩行距離の基準値はROC曲線における感度、特異度の均衡点とし、それを用いて作製した新たな判定基準と現行の身障基準の妥当性の比較には感度、特異度、positive predictive value, negative predictive value, overall accuracyを用いた。

#### [倫理面への配慮]

研究実施、アンケート実施に際して、疫学倫理指針に従って実施した。データ解析に当たっては患者個人情報保護された。

血液の採取は倫理委員会にて承認され患者の同意書を取って実施した。

### C. 研究結果

1）IL-5、IL-10は健常者（それぞれ2.7±1.7 pg/ml、3.5±2.3 pg/ml）に比べてLAM患者血清中（それぞれ1.2±1.1 pg/ml、1.9±2.3 pg/ml）で有意に増加していた（ $p<0.01$ ）。Tryptase（一部患者で測定）は健常者と差を認めなかった（ $p>0.05$ ）。血清中bFGFは今回の測定法では多くの患者で測定感度以下であったが一部LAM患者で高い値を示す患者がいた。VEGF-AはControlとLAMで有意差を認めなかったが、VEGF-DはLAMではControlに比べて有意差を認めた（ $p<0.05$ ）。

血清中IL-4濃度は今回controlとLAMの間で有意な差を認めなかったものの、血清中IL-5、IL-10と有意相関した（それぞれ $r=0.986$ 、 $r=0.942$ 、 $p<0.05$ ）。IL-5とIL-10も強い有意相関を認めた（ $r=0.98$ 、 $p<0.05$ ）。しかしながら、VEGF-Dは他のサイトカインとは相関しなかった。

2）患者、家族、医療関係者約100年参加し親睦を深めると共に活発な質疑応答があった。参加できなかった患者のためにDVDも作成予定である。

3）今回のアンケート調査では、HMV患者数は16200症例（prevalence rate 推定人口10万対16.2人）と推計でき、若干の減少傾向を認めた。しかし、HMV患者数はさらなる増加傾向にあるとの推測もあり、今後さらなる検討が必要であると考え。在宅呼吸ケアの現状をより適切に把握するためには、今後アンケート方法、対象施設などの再検討が必要であると考え。HOTの普及率（72%）に比べると、在宅NPPV（54%）・在宅TPPV（27%）・nCPAP（48%）の普及率は未だに低い傾向を示したが、ここ数年で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。

HMV基礎疾患の検討では、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。しかし、地域医療ネットワーク形成を含めた診療、介護体制の不十分さが明らかになった。今後更なる充実が必要である。

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り、また症例数もここ数年で増加傾向を示した。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。

4) 対象症例において現行の身障3級基準を満たすものは全体204例中77例(37.7%)、COPDでは111例中39例(35.1%)、非COPDでは93例中38例(40.9%)であった。このうちADLスコアが4以下に該当したものは全体では38例(18.6%)で、39例(19.1%)はfalse positiveであった。逆にADLスコア4以下の49例中11例はfalse negativeであった。COPDではfalse positiveが19例、false negativeは5例で、非COPDにおい

ては同様にそれぞれ20例、6例であった。COPD群、非COPD群ともに6分間歩行距離はロジスティック単回帰においてADLスコアと有意の相関を示し、 $R^2$ はFEV<sub>1</sub>指数より大きな値を示した。ROC曲線で比較すると6分間歩行距離のAUCは0.798、FEV<sub>1</sub>指数のAUCは0.618であった。ROC曲線において6分間歩行距離の感度、特異度のバランスの最もとれている点は歩行距離で340mに相当した。従来の判定基準と比較して新しい判定基準6分間歩行距離(340m未満)では3級判定者数は70名と現行基準より7名減少したがtrue positiveは逆に2名増加し、false positiveが39名から30名へと減少していた。これに対しfalse negativeは現行基準の11名から新基準では9名に減少していた。これをsensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, overall accuracyでみるといずれに数字においても新基準が現行基準を上回った。COPDにおいては新基準で感度がやや低下していたが、overall accuracyはやはり新基準が上回っており、またnon-COPDにおいては新基準が全ての数値において上回っていた。

## D. 考 察

1) LAM患者の血清中で増加していたIL-5、IL-10はTh2サイトカインに分類される。LAMは進行性難治性の疾患であるが、LAM細胞の集合する結節部位ではcollagenが沈着し、組織修復や脈管新生に関わるマスト細胞が増加している。線維化部位では一般的に線維化部位ではTh1からTh2へのシフトが生じていると考えられているが、マスト細胞はこれらTh2サイトカインにより活性化、modulateされる。LAM患者におけるTh2サイトカインの発現が亢進は、マスト細胞の増殖への関与とLAMに於ける組織破壊、線維化への関与が示唆される。また最近LAM患者血清中でVEGF-Dが増加していると報告されているが、我々の検討

でも、LAMに特異的に増加しLAMの診断に有用であると考えられている。しかしながら、VEGF-Dの増加はTh2サイトカインの変動と相関せず、LAM病態形成の役割は異なる可能性がある。これらの病態解析はLAM克服のための今後の治療戦略のためにも重要であると考えられる。

2) 患者参加型の勉強会を実施することは、直接患者や家族との意見交換を通し難病対策事業として有用と考えられる。

3) 当初の研究目標はほぼ達成できた。しかし在宅呼吸ケア患者へのアンケート調査が困難であり、介護・経済状況などの把握が不十分である。

また、本研究でわが国における在宅呼吸ケアの現状が把握でき、諸外国との比較も可能になった。また今後の検討課題が明らかになり、在宅ケア実施施設、在宅呼吸ケア患者にとって非常に有用なものとなった。

今後も数年に一回の全国調査による、在宅呼吸ケアの現状把握が必要であると考え、次期調査の準備を開始する予定である。

アンケート調査の回収率が悪く、効率性の点から今後の課題だと考える。次期調査までに、病院抽出の方法、アンケート内容の見直しが必要である。

4) 身体障害者福祉法は医学的な原因によってADLの障害された人達を社会的に救済することをその主旨としており、等級の判定基準は現状のADLレベルを正しく反映していることが必要である。今回の検討では現行のFEV<sub>1</sub>指数を含む認定基準はADLの判定において感度77.6%、特異度74.8%と比較的良好な値を示した。しかしpositive predictive valueは49.4%と50%を下回っておりfalse positiveが多いことが問題であると思われた。またCOPDと非COPDとの間で感度、特異度に差を認めた。6分間歩行距離はFEV<sub>1</sub>指数と比べてROC曲線のAUCでも優れており、身障3級判定基準

としてFEV<sub>1</sub>指数のかわりに6分間歩行距離(340m未満)を用いると感度、特異度共に現行の基準より優れ、またfalse positiveの割合を従来の基準より減少させていた。特に非COPDにおいては感度、特異度の改善傾向が顕著で、COPDと同様のoverall accuracyが確保されていた。今回の検討でもCOPD症例に限って言えば判定基準からFEV<sub>1</sub>指数をはずし6分間歩行距離を加える意義は少ないと考えられたが、身障の認定は原疾患に関係なく行われるものであり疾患毎の判定の差が小さいことが望ましいと思われる。6分間歩行距離を用いた判定の方がoverall accuracyにおけるCOPDと非COPDとの差が減少しており、現在COPDが慢性呼吸障害の原因の半数程度に過ぎない我が国現状においては、FEV<sub>1</sub>を6分間歩行距離に置き換えることに妥当性があると思われる。

## E. 結 論

1) LAM患者血清におけるTh2サイトカインの増加は、マスト細胞の増殖とLAMに於ける組織破壊、線維化との関連が示唆された。また血清中VEGF-DはLAM患者に特異的に増加すると考えられるが、VEGF-Dの増加はTh2サイトカインの変動と相関せず、LAM病態形成への役割は異なる可能性がある。

2) 第6回LAM勉強会を実施し約100人の参加があった。患者参加型の勉強会の実施は難病対策として有用であると考えられた。

3) 今回の調査の結果、在宅呼吸ケア症例数は若干減少しているのが確認できた。また実施施設は増加傾向を示していた。今後診療体制・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。

4) 呼吸機能障害に関する身体障害者の3級の認定においては現在の基準に含まれて

いるFEV<sub>1</sub>指数30%以下という項目に代えて6分間歩行距離340m未満という項目を加えるべきであると考えられた。ただし、今回の検討はretrospectiveなデータ解析であり、この基準の実際の運用に向けてはさらにprospectiveな検証も必要であると思われる。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K; Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare: The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology*. 12: 523-530, 2007.

Hirata K, Sugama Y, Ikura Y, Ohsawa M, Inoue Y, Yamamoto S, Kitaichi M, Ueda M: Enhanced mast cell chymase expression in human Idiopathic interstitial pneumonia. *Int J Mol Med*. 19: 565-570, 2007.

Young L, Inoue Y, McCormick F: Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* (in press)

Okada M, Okuno Y, Hashimoto S, Kita Y, Kanamaru N, Nishida Y, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Fukamizu R, Namie Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R, Kase T, Takemoto Y, Yoshida S, Peiris JS, Chen PJ, Yamamoto N,

Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M.: Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models. *Vaccine*. 25:3038-40, 2007.

Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Fukamizu R, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Namie Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R, Matsumoto M, McMurray DN, Dela Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Gelber R, Sakatani M.: Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome/HSP65 DNA+IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. *Vaccine*. 25:2990-3, 2007.

Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M, Morinaga K.: Inhalational talc pneumoconiosis: radiographic and CT findings in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 188:326-33, 2007.

安藤守秀, 岡澤光芝, 森厚, 榊原博樹: 呼吸障害による身体障害者3級の認定基準として妥当な指標は何か. *日本呼吸器学会雑誌* 2007; 45: 135-145.

大家晃子, 井上義一: リンパ脈管筋腫症. In 工藤翔二, 中田紘一郎, 貫和敏博編. *呼吸器疾患の最新の治療2007-2009*. 南江堂, P318-320. 2007.

井上義一: リンパ脈管筋腫症 特集COPDと鑑別を要する疾患・合併しうる疾患 *COPD Frontier*. 6: 74-79, 2007.

### 2. 学会発表

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)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案等登録 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）

## 分担研究報告

- a. 特発性肺動脈高血圧症患者の肺動脈造影所見：治療による変化
- b. 日本における原発性肺高血圧の死亡に関する研究：エポプロステノール治療開始前後における変化
- c. 肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmに関する研究

分担研究者 佐久間 聖 仁

女川町立病院 副院長

### 研究要旨

- a. エポプロステノール（Epo）は特発性肺動脈高血圧症（IPAH）の血行動態を改善する。この改善は肺血管の変化に基づくと考えられるが、これまで臨床症例でどのような変化が起こるかについては未知であった。wedged pulmonary angiography（wPAG）を用いた解析で、Epoによる血行動態の改善は肺血管の拡張と血管新生に基づくと考えられた。
- b. 人口動態調査（死亡診断書）のデータを使用し、国内でEpoが使用可能となった1999年前後のPPH死亡患者数の推移からEpo持続静注療法の原発性肺高血圧症（PPH）全死亡への影響を明らかにすることを目的として研究を行う。また、米国での死亡統計では単位人口あたりのPPH死亡は乳児期に高く、小児期には低くなるがその後は高齢者ほど高くなっている。この点に関する日本人の統計データはなく、このことを明らかにすることも目的である。指定統計調査票使用申請書を厚生労働省大臣官房統計情報部の担当官に提出し人口動態調査の使用許可が下りるのを待っている。
- c. 肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmとの関連について明らかにすることを本研究の目的とする。また、気温、湿度、気圧も考慮した検討を行う。指定統計調査票使用申請書を厚生労働省大臣官房統計情報部の担当官に提出し人口動態調査の使用許可が下りるのを待っている。

### A. 研究目的

a. エポプロステノール（Epo）は特発性肺動脈高血圧症（IPAH）の血行動態を改善する。また、右室形態や右室自由壁の代謝を変化させることを明らかにしてきた。IPAH患者の肺動脈造影所見として中枢側肺動脈の著明な拡大と、末梢の急激な狭小化（tapering）、枯れ枝状所見（血管の疎らな枝分かれ）、屈曲蛇行が認められる。しかし、Epo慢性投与が肺血管にいかなる変化をもたらすかについての臨床例での検

討はない。

b. 人口動態調査（死亡診断書）のデータを使用し、国内でEpoが使用可能となった1999年前後のPPH死亡患者数の推移からEpo持続静注療法の原発性肺高血圧症全死亡への影響を明らかにすることを目的として研究を行う。また、単位人口当たりのPPH死亡者を推定する。

c. 急性肺血栓塞栓症は高い死亡率を示す重篤な疾患である。以前は本邦における本疾患の頻度は少ないとされていたが、近年では増加傾向にあることが疫学研究から示

されている。しかし本症とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmとの関連についての本邦での研究はない。肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmとの関連について明らかにすることを本研究の目的とする。また、気温、湿度、気圧も考慮した検討を行う。

## B. 研究方法

a. wedged pulmonary angiography (wPAG) はバルーンにより閉塞した肺動脈の遠位部から造影剤を注入する血管造影法で、末梢肺動脈病変の検出に威力を発揮する。本法は病変の存在が疑われる部位の選択的造影により2-5 mL以内と極めて少量の造影剤の使用で済む。得られた画像は血管分岐の数、蛇行や造影欠損、狭窄、閉塞、背景のvascular markingの程度、近位部肺動脈との血管径との比較などにより評価される。wPAGでEpoの肺血管への効果を評価する。

b. 1989年1月より2005年6月の期間の死亡診断書から死亡原因がICD-10コード: I270 原発性肺高血圧症の診断名である全症例の性別、年齢、死亡時間、死亡日、診断から死亡までの期間を用いた解析を行う。また、死亡率の推移を明らかにする。

c. 肺塞栓症症例全例において人口動態調査を再分析する。分析項目は死亡場所、死亡時間、死亡日、発症から死亡までの時間およびこれより逆算した発症時期とする。肺血栓塞栓症死亡にCircadian rhythmが認められる場合には、上記項目と合致する地域・日および月・時間の気温、湿度、気圧（アメダスデータベースより）との関係を分析する。なお、同じ環境に曝されている延べ人数（人・日）を母集団としたPoisson regression analysisを行う。

## C. 研究結果

a. wPAGでEpoの肺動脈への効果を評価した。Epo開始前（20例）と開始後（12例、治療期間の中央値4年）の肺動脈造影所見を比較した（解析1）。同一症例で治療前後の肺動脈造影所見を比較した（5例、治療期間の中央値4年；解析2）。解析1では各血管は区別できないが背景が綿花様に染まる所見（以下cotton grass-like background stainと記載）をEpo開始前では認めなかったが、慢性使用後には9例に認められた（ $p < 0.0001$ ）。解析2ではEpo前後で造影上観察できる血管数に変化がなかったが、亜区域肺動脈径は平均3.6 mmから4.5 mmに拡張した（ $p = 0.04$ ）。cotton grass-like background stainはEpo開始前には認められなかったが、後には5例全例で認めた（ $p = 0.008$ ）。

b. およびc. 指定統計調査票使用申請書を厚生労働省大臣官房統計情報部の担当官に提出し人口動態調査の使用許可が下りるのを待っている。

## D. 考察

a. 肺血管造影所見の変化からは、Epoによる血行動態の改善は肺血管の拡張と血管新生に基づくと考えられた。

b. およびc. 指定統計調査票使用申請書を厚生労働省大臣官房統計情報部の担当官に提出し人口動態調査の使用許可が下りるのを待っている。

## E. 結論

a. Epo慢性使用後区域肺動脈は拡張し、cotton grass-like background stainを認める症例が出現した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Sakuma M, Sugimura K, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, Yamada T, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K. Unusual pulmonary embolism: septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism. Circ J 2007; 71: 772-775.

Sakuma M, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, Yamada T, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Ito M, Shirato K. Pulmonary embolism is an important cause of death in young adults. Circ J 2007; 71: 1765-1770.

Sakuma M, Demachi J, Suzuki J, Nawata J, Takahashi T, Sugimura K, Oikawa M, Takase K, Hoshino K, Souma S, Shirato K. Peripheral pulmonary artery aneurysms in patients with pulmonary artery hypertension. Intern Med 2007; 46: 979-984.

Sakuma M, Demachi J, Suzuki J, Nawata J, Takahashi T, Shirato K. Proximal pulmonary artery aneurysms in patients with pulmonary artery hypertension: complicated cases. Intern Med 2007; 46: 1789-1793.

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 2007; 18: 163-167.

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 2007; 28: 1108-1109.

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 2007; 28: 1136-1137.

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告

睡眠時無呼吸症候群と慢性閉塞性肺疾患の病態解析

- (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
- (3) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における動脈硬化病変の形成機序
- (4) 喫煙曝露ラットにおける血漿グレリンおよびレプチンと体重減少

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/m<sup>2</sup>かつPaCO<sub>2</sub> $\geq$ 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/m<sup>2</sup>、日中の傾眠、PaCO<sub>2</sub> $\geq$ 45 mmHg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。
- (3) OSAS患者における夜間低酸素/再灌流ストレスが惹起する動脈硬化病変の形成機序を解明するために、抗動脈硬化作用を有するアディポネクチン（APN）の分泌動態を検討した。さらに低酸素ストレスによる末梢血単球のtumor necrosis factor- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）産生能を異なる低酸素曝露様式で検討した。メタボリックシンドロームや動脈硬化との関連が深い高分子量APN（HMW-APN）の血清中濃度はOSAS群で有意に低下し、夜間低酸素ストレスの重症度と相関を認めた。長期CPAP治療後にHMW-APNは上昇した。末梢血単球のTNF- $\alpha$ 産生能は持続的低酸素曝露よりも間歇的低酸素曝

露で亢進していた。以上からOSASにおける低酸素/再灌流ストレスはAPNの分泌動態の変化や単球の炎症性サイトカイン産生能の亢進を介して動脈硬化病変の形成・進展に関与することが示唆された。また、CPAP治療はこれらの機序を抑制することで、動脈硬化の発症を予防する可能性が示された。

- (4) Wistar-Kyotoラットに4週間の喫煙曝露を行い、慢性喫煙曝露が栄養状態に及ぼす影響と、血中グレリンおよびレプチンの動態について検討した。喫煙曝露により摂餌量の減少と体重増加の抑制がみられた。喫煙曝露群では非曝露群よりも血漿アシルグレリン濃度が高値を示し、両群ともに摂餌量と負の相関を認めた。血漿レプチンは曝露群で低値を示し、アシルグレリンと負の相関を認めた。以上から、喫煙による栄養障害に対してアシルグレリンとレプチンは代償的な分泌動態を呈すると考えられた。

## 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、OHS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。
- (3) OSAS患者では動脈硬化病変を背景とした心血管イベントが予後に重大な影響

を及ぼす。OSAS患者において夜間低酸素/再灌流ストレスによって惹起される動脈硬化病変の形成機序をアディポネクチン(APN)の分泌動態および低酸素曝露に起因する炎症性過程としての観点から明らかにする。

- (4) COPDは喫煙を主因として発症する全身性疾患であり、栄養障害はCOPDの重要な“systemic effect”であるとともに、発症や進展への関与が示唆されている。近年、内分泌ホルモン分泌動態と栄養障害の関連が注目されている。われわれはCOPD患者の血漿グレリン濃度が体重減少にともなって上昇し、残気量と相関することを報告した。今回は、慢性喫煙曝露が栄養状態に及ぼす影響と、血中グレリンおよびレプチンの動態について動物実験モデルを用いて検討した。

## 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/m<sup>2</sup>、2)日中における高度の傾眠、3)慢性の高炭酸ガス血

症 ( $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$ )、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、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、3% desaturation index (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。

- (3) OSAS患者の早朝血清中のHMW-APNと全アディポネクチン(T-APN)濃度をELISA法で測定し、年齢、BMIをマッチさせた健常群と比較した。また、これらの血中濃度とAHI、ODI3、%time in  $\text{SpO}_2 < 90\%$ との関連を検討した。さらに、患者群では長期CPAP治療後の変化も評価した。

健常者から採取した末梢血単球を(1)21% $\text{O}_2$  (normoxia, N) (2)1% $\text{O}_2$  5分、21% $\text{O}_2$  10分の間歇的低酸素 (intermittent hypoxia, IH) (3)1% $\text{O}_2$  での持続的低酸素 (sustained hypoxia, SH) の各条件下で5時間培養を行い、培養上清中のTNF- $\alpha$ 濃度をELISA法により測定した。その後、N→N群、IH→N群、SH→SH群、SH→N群において、LPS無刺激

および刺激下で24時間培養し、上清中のTNF- $\alpha$ 濃度を測定した。

- (4) 10週齢のWistar-Kyotoラットを用い、喫煙曝露群と曝露を行わないコントロール群の2群を設定した。喫煙曝露はハンブルグII (Borgwaldt, Germany) を用いて計4週間継続した。毎週末に体重と摂餌量を測定し、4週曝露後に血漿中のアシルグレリン、デスアシルグレリンおよびレプチン濃度をELISA法にて測定した。

## 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。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 $35.7 \pm 0.5\text{kg/m}^2$ 、 $\text{PaCO}_2$ は $47.7 \pm 2.8\text{mmHg}$ 、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 $27.3 \pm 5.0\text{kg/m}^2$ 、女性 $26.2 \pm 6.1\text{kg/m}^2$ 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( $5 \leq \text{AHI} < 15$ )は671例(19.1%)中等症例( $15 \leq \text{AHI} < 30$ )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。

- (3) 血清HMW-APNはOSAS群で有意に低下しており、HMW-APNおよびHMW-APN/T-APNはAHI、ODI3、%time in SpO<sub>2</sub><90%と負の相関を認めた。長期CPAP治療後、HMW-APN、T-APNは有意に上昇した。

低酸素曝露5時間後および24時間後ではTNF- $\alpha$ 自然産生能に各群間で有意差は認めなかった。LPS刺激下培養では、TNF- $\alpha$ 産生能はIH $\rightarrow$ N群でN $\rightarrow$ N群およびSH $\rightarrow$ N群に比べて有意に亢進していた。

- (4) 喫煙曝露は、体重増加および摂餌量を有意に抑制するとともに、両者は正の相関を示した。喫煙曝露によって血中アシルグリセリン濃度は有意に高値を示し、体重および摂餌量と負の相関を認めたが、血中デスアシル濃度は変化を認めなかった。喫煙曝露によって血中レプチン濃度は有意に低値を示し、血中アシルグリセリン濃度と負の相関を認めた。

## 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/m<sup>2</sup>とPaCO<sub>2</sub> $\geq$ 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/m<sup>2</sup>の症例は51.1%、PaCO<sub>2</sub> $\geq$ 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/m<sup>2</sup>と設定した場合の患者数は約22,500例、PaCO<sub>2</sub> $\geq$ 50mmHgとした場合は約7,500例、BMI $\geq$ 35kg/m<sup>2</sup>とPaCO<sub>2</sub> $\geq$ 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はMSと同様に肥満を病態基盤としており、心血管イベントと密接な関連が認められる。従って、OSAS患者における治療戦略および治療効果をMS合併の観点から見直す必要がある。今回、多施設の集計例から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。
- (3) APNは内臓脂肪細胞から分泌され、MSや動脈硬化との関連が注目されている。血中APNは多量体として存在するが、HMW-APNは最も高い活性を持ち血中レベルの低下がインスリン抵抗性やMS発症と深く関連している。今回の検

討からOSASにおける高率なMSの合併や動脈硬化病変の発症・進展にHMW-APNの低下が関与する可能性が示唆された。また、間歇的低酸素曝露が持続的低酸素曝露よりも末梢血単球における炎症性サイトカインの産生を亢進させることが細胞レベルで確認された。このことからOSASの低酸素/再灌流ストレスが炎症を惹起し動脈硬化病変の発症・進展につながるということが明らかになった。今後さらに、OSAS患者の単球を用いた検討や脂肪細胞の低酸素曝露によるAPN産生能の変化などの検討が必要と考えられる。

- (4) グレリンは、視床下部弓状核に存在するneuropeptide-Y (NPY) ニューロンを介して摂食を促進させるとともに、脂肪組織の蓄積作用などを持つ。血中では活性型であるデスアシルグレリンと脱オクタン酸化されたデスアシルグレリンが存在する。今回の検討ではアシルグレリンのみ上昇が認められ、喫煙曝露による摂食量の低下、体重の減少に対して代償的に分泌が亢進していると考えられた。

一方、レプチンは主として白色脂肪細胞から分泌され、視床下部のNPYを抑制して、摂食を抑制する。今回の検討では、喫煙曝露によってレプチン濃度は低下していた。喫煙による摂食抑制効果にNPYの抑制が関与していると報告されており、この抑制に対してグレリン、レプチンが互いに関連しながら、代償的な分泌動態を呈していると考えられた。

## 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/m<sup>2</sup>と設定した場合の患者数は約22,500例、PaCO<sub>2</sub> $\geq$ 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。
- (3) OSASにおける低酸素/再灌流ストレスはAPNの分泌低下および間歇的低酸素に起因する炎症性過程を介して動脈硬化病変の形成・進展に関与することが示唆された。CPAP治療はこれらの機序を抑制することで動脈硬化を予防する可能性が示唆された。
- (4) 慢性喫煙曝露による体重減少に対してアシルグレリンおよびレプチンは代償的な分泌動態を呈することが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Hamada K, Suzaki Y, Leme A, Ito T, Miyamoto K, Kimura H: Exposure of pregnant mice to an air pollutant aerosol increases asthma susceptibility in offspring. *J Toxicol Environ Health Part A* 70: 688-695, 2007.

Itoh T, Obata H, Murakami S, Hamada K, Kangawa K, Kimura H: Adrenomedullin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293: L446-452, 2007.

Takeda M, Arao A, Yokote H, Komatsu

T, Yanagihara 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.

Kai Y, Yoneyama H, Koyama J, Hamada K, Kimura H, Matsushima K : Treatment with chondroitinase ABC alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Med Mol Morphol* 40 : 128-140, 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. *Respiration (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CPAP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-基礎から臨床まで- 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-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 論, 工藤翔二, 石井芳樹編: 呼吸器疾患-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-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.

## 2. 学会発表

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  
ン学会，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．

## H．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 |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告

- 1) 長期NPPV症例の長期予後調査（約17年間のまとめ）
- 2) CPAP継続例で、Epworth sleepiness scale（ESS）変化の少ない症例の検討

分担研究者 大井元晴  
互惠会 大阪回生病院 副院長

## 研究要旨

- 1) 非侵襲的陽圧人工呼吸（noninvasive positive pressure ventilation, NPPV）は慢性呼吸不全の急性期および長期在宅人工呼吸として、現在、本邦でも広く用いられるようになってきている。しかし、長期NPPVの、特に呼吸器疾患における10年をこえる長期の調査はほとんど報告がなく、今回調査を行った。長期NPPV開始年齢は68歳、平均NPPV期間は4.0年、平均在宅酸素継続期間は8.7年であった。結核後遺症と脊椎後側弯症174例における長期NPPVの継続率は1年継続率が96%、3年継続率が77%、5年継続率が62%、7年継続率が48%、9年継続率が37%、11年継続率が32%、13・14年継続率が27%であった。導入時の年齢が高くなってきているにもかかわらず、継続率に差は認められなかった。肺結核後遺症に比較してCOPDの継続率が良くない状況は変わらず、1年継続率が89%、3年継続率が59%、5年継続率が37%、7年継続率が31%、9年継続率が16%であった。
- 2) OSAS(obstructive sleep apnea syndrome)患者では、高血圧をともなう場合が多いが、昼間の眠気の少ない症例ではCPAP(continuous positive airway pressure)により、6週間では変化がないとする報告もあり、CPAP導入後、このような症例でのCPAPによる血圧の変化が問題となる。2003年4月から、2004年2月の間にCPAPを導入した404例のうち3年間CPAPを継続している124例について、血圧とESSの関係について検討した。高血圧を合併したOSAS患者においては、CPAP開始12ヶ月目以降、有意に血圧の低下を認めた。ESSの低い群（<7）においても30ヶ月、36ヶ月目の拡張期血圧の低下は有意であった。ESSの変化の大きい群、小さい群においても有意な血圧の低下を認めた。ただし、これらの血圧低下の傾向は、CPAP使用時間の長い群、降圧剤を内服している群でより顕著であった。結果として、ESSによる眠気の重症度群別、眠気の改善度別で、CPAPの継続率、CPAPの使用時間に有意な差は認められなかった。

### A. 研究目的

1) NPPVは、慢性呼吸不全の急性期および長期在宅人工呼吸として、現在、本邦でも広く用いられるようになってきている。しかし、長期NPPVの、特に呼吸器疾患における10年をこえる長期の調査はほとん

ど報告がなく、今回調査を行った。

2) OSAS患者では、高血圧をともなう場合が多いが、昼間の眠気の少ない症例ではCPAPにより、血圧は低下しない可能性もあり、このような症例でのCPAPによる血圧の変化が問題となる。