

Suzuki M, Betsuyaku T, Nagai K, Fuke S, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Nishimura M: Decreased airway expression of vascular endothelial growth factor in cigarette smoke-induced emphysema in mice and COPD patients. *Inhal Toxicol* (in press)

(千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学栗山喬之)

Shinozuka N, Tatsumi K, Nakamura A, Terada J, Kuriyama T: A traditional herbal medicine, Hochu ekkito, improves systemic inflammation in patients with COPD. *J Am Geriatr Soc* 55: 313–314, 2007.

Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T: Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 131: 1387–92, 2007.

Sakao S, Laimute Taraseviciene—Stewart L, Cool CD, Tada Y, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Voelkel NF: VEGF—R blockade causes endothelial cell apoptosis, expansion of surviving CD34+ precursor cells and transdifferentiation to smooth muscle—like and neuronal—like cells. *FASEB J* 21: 3640–52, 2007.

Iesato K, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Terada J, Tada Y, Sakao S, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T: Decreased lipoprotein lipase in obstructive sleep apnea syndrome. *Circ J* 71: 1293–1298, 2007.

Kawata N, Tatsumi K, Terada J, Tada Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T: Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 132:1–8, 2007.

Tatsumi K, Fukuchi Y: Carbocysteine improves quality of life in patients with COPD. *J Am Geriatr Soc* 55: 1884–1886, 2007.

(日本大学医学部内科学系睡眠学分野赤柴恒人)

赤柴恒人,川原誠司,赤星俊樹:睡眠呼吸障害の治療指針. *medicina* 44(7): 1320–1323 2007.

川原誠司,赤星俊樹,植松昭人,清藤晃司,永岡賢一,岡本直樹,桂一仁,赤柴恒人:閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群. *日本胸部臨床* 66: 1031–1037 2007.

赤柴恒人:睡眠時無呼吸症候群患者の予後. *呼吸と循環* 55: 789–792 2007.

(京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学三嶋理晃)

Mishima M: [CT imaging of COPD—importance of phenotyping (emphysema dominant and airway disorder dominant)] *Nippon Rinsho*. 2007 Apr;65(4):648–54. Review. Japanese.

Sato A, Hirai T, Imura A, Kita N, Iwano A, Muro S, Nabeshima Y, Suki B, Mishima M: Morphological mechanism of the development of pulmonary emphysema in klotho mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Feb 13; 104(7):2361–5.

(順天堂大学医学部呼吸器内科瀬山邦明)

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*. Jul; 12(4):523–30, 2007.

Hirama M, Atsuta R, Mitani K, Kumasaka T, Gunji Y, Sasaki S, Iwase A, Takahashi K, Seyama K: Lymphangiomyomatosis diagnosed by immunocytochemical and genetic analysis of lymphangiomyomatosis cell clusters found in chylous pleural effusion. *Intern Med* 46(18):1593–6, 2007.

瀬山邦明,熊坂利夫,三谷恵子,佐藤輝彦,林大久生,郡司陽子:LAMは腫瘍か?. *呼吸*26:23–30, 2007.

八戸敏史,瀬山邦明:肺疾患をCTで診る その他のびまん性肺疾患 リンパ脈管筋腫症. *Medicina* 44:327–329, 2007.

吉見格,瀬山邦明:スパイロメトリーによるスクリーニング検査および呼吸機能精密検査. *日本臨床*65:664–669,

2007.

瀬山邦明：チェックポイント 見落としやすい病気の話
リンパ脈管筋腫症 治療の実際と今後の展望. MMJ
3 : 504-505, 2007.

瀬山邦明：チェックポイント・見落としやすい病気の話
リンパ脈管筋腫症(中)LAM確定診断には病理検査を
推奨. MMJ 3 : 416-417, 2007.

(慶應義塾大学医学部呼吸器内科石坂彰敏)

辻村周子, 仲村秀俊, 佐藤勲, 中村美穂, 高橋左枝子, 中島
隆裕, 中島真人, 石坂彰敏：FG視覚センサーを用いたCOPD
患者の呼吸運動解析。呼吸26(2Suppl.) : S33-34, 2007

白畑 亨, 仲村秀俊, 石坂彰敏：呼吸器 呼吸不全。総合
臨床56(増刊) : 1038-1043, 2007.

Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, Nakajima T,
Takahashi S, Tsujimura S, Tateno H, Ishizaka A: Co
mmon functional polymorphisms in cathepsin S promoter
in Japanese subjects; possible contribution to pulmonary
emphysema. *Respirology* (in press)

(東京女子医科大学第一内科学講座永井厚志)

Aoshiha K, Nagai A: Chronic lung inflammation in
aging mice. *FEBS Lett* 581:3512-3516, 2007.

(国立循環器病センター友池仁暢)

中西宣文: 肺高血圧症の治療効果判定. In : 工藤翔二,
他 編. *Annual Review 呼吸器* 2007. 初版. 東京:
中外医学社, P151-154. 2007.

(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究セン
ター坂谷光則)

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, Kanamar
u 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, Hashi
moto 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 45 : 135-145, 2007.

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.

(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, 中野越, 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, 中野越, 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, 中野越, 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—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—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, 有蘭信一, 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ージメント 人工呼吸器(3)非侵襲的人工呼吸法におけるリスクマネージメント(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, 久保恵嗣: 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, 久保恵嗣: 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, 久保恵嗣: 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 (EMMPRIN) 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(Lymphangioliomyomatosis: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, Jinnai 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關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 Lymphangioliomyomatosis. 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, 榊原博樹. 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, 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

有菌信一,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

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

奈良県立医科大学内科学第二講座

木村 弘、吉川 雅則、福岡 篤彦、玉置 伸二、
友田 恒一、児山 紀子、山内 基雄

信州大学医学部内科学第一講座

久保 恵嗣

はじめに

(1) 肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: 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イベントを合併症する。通常の睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: OSAS) よりも明らかに予後不良であることが指摘されている。平成8年度 (1996年度) 呼吸不全調査研究班においてOHSの診断基準 (表1) が作成され¹⁾、平成9年度 (1997年度) の報告では、この診断基準に基づくOHS患者数は全国で180名と推計された²⁾。

表1 OHSの診断基準

●下記4項目を満たす症例

- 1) BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ を呈する。
- 2) 日中における高度の傾眠を呈する。
- 3) 慢性の高炭酸ガス血症 ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$) を呈する。
- 4) 睡眠時呼吸障害の程度が重症以上である。
(無呼吸指数 ≥ 30 , SaO_2 最低値 $\leq 75\%$, $\text{SaO}_2 < 90\%$ の時間が45分以上または全睡眠時間の10%以上, $\text{SaO}_2 < 80\%$ の時間が10分以上などを目安にして総合的に判定する)

(平成8年度呼吸不全調査研究班)

一方、メタボリックシンドローム (metabolic syndrome: 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、心血管病易発症状態と考えられる。2005年にはわが国の診断基準が発表され³⁾、予防医学的見地から社会的注目を浴びている。

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) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: 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。

対象と方法

(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は平成8年度呼吸不全調査研究班における診断基準の4項目を満たす症例とした。

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(ABG)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。

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。ABG施行施設に限定すると2324例のSAS診断例のうち、57例（2.5%）がOHSであった（図1）。

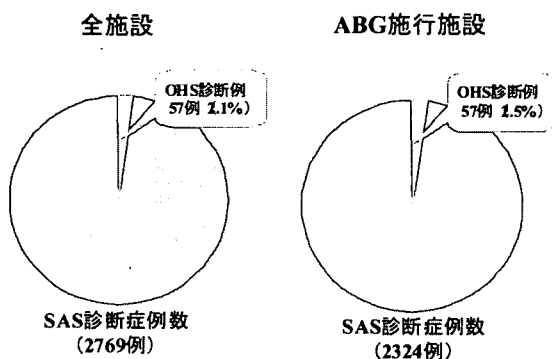


図1 OHS診断症例数

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。平均BMIは $35.7 \pm 0.5 \text{ kg/m}^2$ 、 PaCO_2 は $47.7 \pm 2.8 \text{ mmHg}$ 、AHIは 69.2 ± 35.0 であった。 $\text{PaCO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ の症例が83%と大多数を占めていた。また、 $\text{AHI} < 30$ の症例が13.7%を占めた（図2）。ウエスト周囲径は100%、高脂血症は82%、高血圧症は69%、高血糖は49%の症例でMSの基準を満たしており、全体としてはMSの合併率は72%と高率であった（図3）。MS合併例と非合併例でBMI、ウエスト周囲径に有意差を認めず、AHIはMS合併例で高値であった。CPAP治療によりBMI、収縮期血圧が有意に低下したが、高脂血症の改善、空腹時血糖の低下は認めなかった。

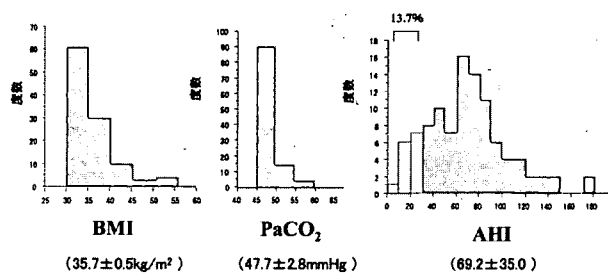


図2 新規登録OHS症例※におけるBMI、 PaCO_2 、AHIの度数分布

※ OHSの診断基準1)2)3)を満たす症例

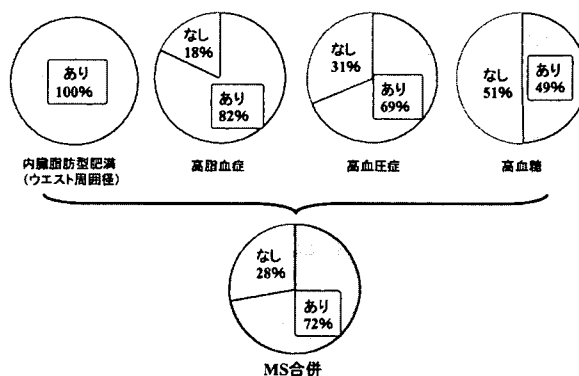


図3 新規登録OHS症例※とMS合併率

※ OHSの診断基準1)2)3)を満たす症例

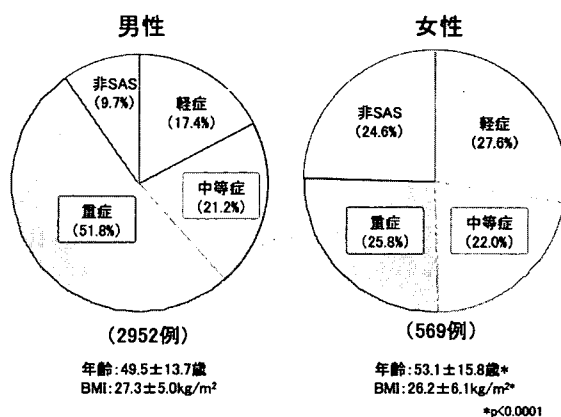


図4 OSASの重症度

(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 ± 13.7 歳、女性 53.1 ± 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（ $\text{AHI} < 5$ ）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（ $\text{AHI} \geq 30$ ）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（図4）。

男性OSAS患者におけるMS合併率は46.5%と非SAS群の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(図5)。

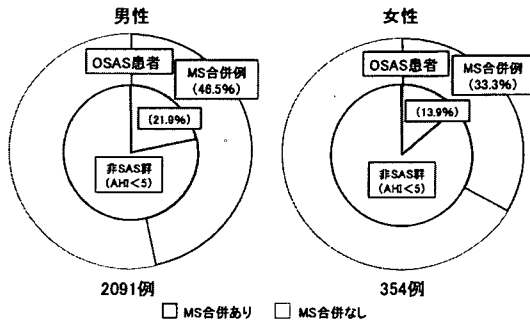


図5 OSAS患者におけるMS合併率

男女とも重症例ほどMS合併率は有意に高率であったが、BMIも同様に高値を認めた(表2、表3)。

表2 男性におけるOSASの重症度とMS合併率

	コントロール AHI<5	軽症 5≤AHI<15	中等症 15≤AHI<30	重症 AHI≥30
症例数	201	374	487	1230
年齢(歳)	39.4±16.2	48.6±14.1*	51.9±13.1*§	50.3±12.8*†
BMI(kg/m ²)	23.8±4.0	25.5±4.0*	26.2±4.3*	28.6±5.2*§†
AHI	2.5±1.6	10.0±2.9*	22.3±4.2*§	57.9±22.7*†
MS合併率(%)	21.9	32.6*	35.3*	55.2**§†

*p<0.01, **p<0.0001 vs. コントロール, §p<0.01 vs. 軽症, †p<0.01 vs. 中等症

表3 女性におけるOSASの重症度とMS合併率

	コントロール AHI<5	軽症 5≤AHI<15	中等症 15≤AHI<30	重症 AHI≥30
症例数	115	131	107	116
年齢(歳)	45.0±16.5	54.2±15.2**	57.5±13.7**§	55.3±13.3**
BMI(kg/m ²)	23.1±5.3	25.7±5.6**	27.0±5.8**§	29.4±6.5**§†
AHI	1.8±1.5	9.6±2.7**	21.8±4.3**§	56.6±25.9**§†
MS合併率(%)	13.9	25.2*	32.7*	43.1**§†

*p<0.01, **p<0.0001 vs. コントロール, §p<0.01 vs. 軽症, †p<0.01 vs. 中等症

重症OSAS (AHI≥30) 患者のMS合併率は男性55.2%、女性43.1%と男性で高率であった。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。

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≥30kg/m²とPaCO₂≥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≥35kg/m²の症例は51.1%、PaCO₂≥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≥35kg/m²と設定した場合の患者数は約22,500例、PaCO₂≥50mmHgとした場合は約7,500例、BMI≥35kg/m²とPaCO₂≥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。今回の検討から診断基準の改定案(表4)を提示するが、今後、病態や予後との関連を含めた妥当性について検証が必要である。

表4 OHS診断基準改定案(平成19年度)

●下記4項目を満たす症例

- 1) BMI≥35kg/m²を呈する。
- 2) 日中における高度の傾眠を呈する。
- 3) 慢性の高炭酸ガス血症(PaCO₂≥50mmHg)を呈する。
- 4) 睡眠時呼吸障害の程度が重症以上である。
(無呼吸指数≥30, SaO₂最低値≤75%, SaO₂<90%の時間が45分以上または全睡眠時間の10%以上, SaO₂<80%の時間が10分以上などを目安にして総合的に判定する)

Akasibaら⁴⁾は611例の中等症以上のOSAS患者(AHI>20)のうち9%の患者がOHSの診断基準をみたし、OHS患者ではnon-OSAS患者と比較し血清トランスアミンナーゼ、総コレステロールが高値であるが空腹時血糖、中性脂肪は有意差を認めないことを報告しているが、MSの合併率に関しては検討されていない。今回の検討でOHSでは72%と高率にMSを合併することが明らかになった。また、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。Sasanabeら⁵⁾は899例のOSAS患者の検討から、MS合併率は男性患者では49.5%、女性患者では32.0%と各々のコントロール群における合併率である22.0%、6.7%よりも有意に高率であることを報告した。今回の多施設からの集積例を用いた検討でも男性患者でのMS合併率は46.5%、女性患者では33.3%とほぼ同様であった。また、ロジスティック回帰分析では男性患者では重症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。

結 論

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。

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。

謝 辞

今回の調査に御協力いただいた本研究班班員・研究協力者の先生方、および虎の門病院睡眠センター成井浩司先生、藤田保健衛生大学呼吸器アレルギー内科榑原博樹先生、愛知医科大学病院睡眠医療センター塩見利明先生、天理市立病院内科大西徳信先生、名嘉村クリニック名嘉村博先生ならびに各施設ご所属の皆様方に深謝申し上げます。

参考文献

- 1) 栗山喬之：総括報告. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成8年度研究報告書. 1997;1-9.
- 2) 木村 弘, 堀江美正, 浜岡朋子他：呼吸不全 6 疾患の全国疫学調査わが国における肥満低換気症候群の検討. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書. 1998;80-84.
- 3) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌2005;94:794-809.
- 4) Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, et al : Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan : a multi-center study. Intern Med 2006;45:1121-1125.
- 5) Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al : Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Hypertens Res 2006;29:315-322.

COPDとToll-like receptor 4遺伝子多型との関連

信州大学医学部内科学第一講座

伊東 理子、花岡 正幸、Yunden Droma、漆畑 一寿、
安尾 将法、小松 佳道、藤本圭作、久保 恵嗣

同 法医学教室
太田 正穂

はじめに

自然免疫は様々な病原体に対して、抗微生物ペプチドを産生し、初期の生体防御の働きを担うと共に、獲得免疫を賦活し、免疫機構において重要な役割を果たしている¹⁾。自然免疫機構において、中心的な役割を果たすToll-like receptors (TLRs)は、気道上皮、type II 肺胞上皮^{2),3)}、肺胞マクロファージ⁴⁾、血管内皮細胞⁵⁾等、肺を構成する様々な細胞で発現しており、外因性の病原体を認識するだけでなく、障害を受けた細胞から放出される蛋白質⁶⁾、細胞外基質の分解物⁷⁾、サーファクタント蛋白質A⁸⁾等、炎症に起因する内因性の因子によっても活性化され、好中球、肺胞マクロファージ、気道上皮による炎症を惹起し、感染症、COPD、気管支喘息、ARDS等の炎症性肺疾患においてTLRsを介するpathwayが病因・病態に関与している可能性が示唆されている⁹⁾。Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)においては、喫煙¹⁰⁾や繰り返す下気道感染¹¹⁾による慢性炎症が病因の一つと考えられており、これらの炎症にTLR4が関与している可能性がある。

TLR4ノックアウトマウスモデルでは、NADPH酸化酵素のup-regulationによって、活性酸素産生が増加し、エラスチン分解が促進することによって、加齢に伴って気腫性変化を来す。このマウスモデルをNADPH阻害薬等で治療すると、気腫性変化がおこらない¹²⁾。一方、気道細胞にTLR4を過剰発現させたマウスモデルでは、hyperoxia刺激によるtype I, II肺胞細胞、肺胞マクロファージのアポトーシスがwild typeと比較し、有意に低下することが報告されており、TLR4がoxidative stressから肺を防御し、気腫化を抑制していることが考えられている¹³⁾。以上から、TLR4遺伝子多型がTLR4の発現・機能に関与し、COPDの発症・重症度に関連している可能

性がある。

目 的

TLR4の単塩基多型 (SNPs) の頻度についてCOPD群と喫煙歴のあるコントロール群を比較し、日本人におけるCOPDの発症とTLR4遺伝子との関連を検討する。また、肺気腫群を抽出し、サブ解析を行い、肺気腫との関連を検討する。また、COPD群、肺気腫群で呼吸機能の各検査データとの相関を検討する。

対 象

信州大学医学部附属病院を受診した喫煙者で①気管支拡張薬投与20分後のFEV_{1.0}/FVC < 70%もしくは、②FEV_{1.0}/FVC < 70%+%FEV_{1.0} < 60%を満たし、COPD以外の気流制限を呈する疾患を除外した151名をCOPD群とした。COPD群の中で、high-resolution computed tomography (HRCT)を施行され、Goddardらの方法で%low attenuation areas (LAA)を評価し、両側上肺野、中肺野、下肺野の計6スライスの評価で5%以上のLAAを1スライス以上に認める71名を肺気腫群とした。一方、当科関連施設の間ドック、健康診断を受診した、50歳以上10 pack years以上の喫煙歴を有し、FEV_{1.0}/FVC > 70%、%FVC > 80%を満たす健康人98名をcontrol群とした。Control群でHRCTを施行した者のうち、明らかなLAAを有する者は除外した。

方 法

COPD群、control群の血液サンプルより、QIA amp[®] DNA Blood Mini kit (QIAGEN, Tokyo)を用いてDNA

抽出を行った。TLR4の4箇所のSNPs (promoter region: *rs10759930*, exon3: *amino acid 299*, 3' genomic region: *rs11536889*, *rs7037117*) についてTaqMan プローブとリアルタイムPCRシステム (ABI7500リアルタイムPCR) を用いてタイピングを行った。Mann-Whitney U testを用いて患者背景を比較、Chi-square testを用いて、各SNPsの遺伝子頻度を比較した。また、肺気腫群とコントロール群で遺伝子頻度について同様の比較を行った。COPD群、肺気腫群において、呼吸機能データとSNPsの相関についてlogistic regressionを用いて年齢・性別・喫煙歴を補正し、検討した。

結 果

COPD群とcontrol群の背景をTable 1に示す。Control群は50歳以上で抽出したが、肺気腫群と比較し、低年齢で喫煙指数が有意に低いという結果であった。各SNPsの遺伝子頻度をTable 2に示す。Amino acid 299における多型については今回検討したすべてのサンプルでAAのhomozygoteであった。COPD群とcontrol群で各SNPsの遺伝子頻度に有意差を認めなかったが、肺気腫群でサブ解析を行うと (Table 3)、3' genomic regionにおける *rs11536889* の遺伝子頻度に有意差を認めた。さらに、COPD群、肺気腫群で%TLC (total lung capacity) とpromoter regionにおける *rs10759930* に相関 ($p = 0.043$, $p = 0.015$) を認めた (Table 4)。また、有意ではなかったが、COPD群、肺気腫群で気流制限を示す各因子と *rs10759930*、*rs11536889* に相関の可能性を認めた。

考 察

今回の検討で、3' genomic region における *rs11536889* と肺気腫、promoter region における *rs10759930* と%TLCの間に有意な相関関係を認め、*rs10759930*、*rs11536889* と気流制限が相関する傾向を認めた。

今回解析したTLR4のSNPsの中で、Amino acid 299における多型ではアスパラギン酸 (Asp) からグリシン (Gly) ヘアミノ酸

が変化することによって、TLR4の細胞外ドメインの構造変化を来す事が知られている。Gly alleleの保持者は、LPSへの反応性の低下¹⁴⁾や炎症性サイトカインの産生低下、重症感染症のリスク増加が報告されており¹⁵⁾、ドイツ人では、COPD群でGly allele保持者が少なかった¹⁶⁾。また、イギリスのグループは、喫煙者においてこの多型と1秒量に有意な相関を認めなかったと報告している¹⁷⁾。今回の解析では、すべての対象者において、機能変化をとまなうAmino acid 299に変異を認めなかった。その他のSNPsについては、検索した範囲内ではCOPDとの関連を解析した報告はなく、その機能についても不明で、どのような機序で、COPDに関与しているか今後

Table 1: Study subject characteristics and baseline spirometry data

	COPD 群 n = 151	Control 群 n = 98
年齢	70.7 ± 7.4	59.4 ± 7.2
性別 (Male / Female)	146 / 5	96 / 2
喫煙歴 (pack years)	65.2 ± 30.6	38.2 ± 12.3 *
FEV1.0	1.4 ± 0.6	2.7 ± 0.5 *
FEV1.0%	49.0 ± 11.9	81.4 ± 5.8 *
%FEV1.0	51.7 ± 20.2	86.7 ± 10.7 *

Data are expressed as mean ± SD.

* $p < 0.01$ compared with controls by the Mann-Whitney U test.

Table 2: The allele frequencies of the SNPs in COPD and Control groups

SNP		COPD N = 151	control N = 98	Pc
<i>rs10759930</i>	TT	59	38	ns
	CT	73	41	ns
	CC	19	19	ns
	T allele	191	116	ns
	C allele	111	78	ns
<i>amino acid 299</i>	AA	151	98	.
<i>rs11536889</i>	GG	77	59	ns
	GC	60	33	ns
	CC	14	6	ns
	G allele	214	151	ns
	C allele	88	45	ns
<i>rs7037117</i>	AA	95	59	ns
	AG	49	36	ns
	GG	7	3	ns
	A allele	239	154	ns
	G allele	63	42	ns

The comparison of allele frequencies between the two groups were performed by chi-square test.

Table 3: The allele frequencies of the SNPs in Emphysema and Control groups

SNP		Emphysema N = 71	control N = 98	P	2x ³
rs10759930	TT	29	38	ns	
	CT	36	41	ns	
	CC	6	19	ns	
	T allele	94	116	ns	
	C allele	48	78	ns	
Amino acid 299	AA	71	98	-	
rs11536889	GG	28	59	0.02	0.051
	GC	35	33	ns	
	CC	8	6	ns	
	G allele	91	151	0.009	
	C allele	51	45	0.009	
rs7037117	AA	48	59	ns	
	AG	22	36	ns	
	GG	1	3	ns	
	A allele	118	154	ns	
	G allele	24	42	ns	

The comparison of the allele frequencies between two groups were performed by chi-square test.

Table 4: Association of the SNPs of the TLR4 with Lung function phenotype in case groups

	rs10759930 T COPD n = 130	rs10759930 C COPD	rs10759930 T Emphysema n = 61	rs11536889 G Emphysema
%FEV1.0	ns	ns	ns	0.065
FEV1.0%	0.062	ns	ns	ns
Post %FEV1.0	ns	0.066	ns	ns
Post FEV1.0%	ns	ns	ns	ns
%DLco	ns	ns	ns	ns
%RV	ns	ns	ns	ns
%TLC	0.043	ns	0.015	ns

The numbers in the table show the P values of the multivariable logistic regression after adjusting for age, sex, and smoking history in dominant and recessive genetic model.

検討が必要と考えられる。

結 論

Toll-like receptors 4遺伝子多型は、日本人のCOPDの発症・重症度に関与している可能性がある。

参考文献

- 1) Subhendu B, Matthew JF. Toll-like receptors: function and roles in lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: 887-892
- 2) Sha Q, Truong-Tran AQ, Plitt JR, Beck L, et al. Activation of Airway Epithelial Cells by Toll-Like Receptor Agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 358-364
- 3) Armstrong L, Medford AR, Uppington KM, et al. Expression of Functional Toll-Like Receptor-2 and -4 on Alveolar Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004; 31: 241-245
- 4) Fernandez S, Jose P, Avdiushko MG, et al. Inhibition of IL-10 receptor function in alveolar macrophages by Toll-like receptor agonists. *J Immunol*. 2004; 172(4): 2613-20
- 5) Andonegui G, Bonder CS, Green F, et al. Endothelium-driven Toll-like receptor-4 is the key molecule in LPS-induced neutrophil sequestration into lungs. *J Clin Invest* 2003; 111: 1011-1020
- 6) Park JS, Svetkauskaite D, He Q, et al. Involvement of TLR 2 and TLR 4 intercellular activation by high mobility group box 1 protein(HMGB1). *J Biol Chem* 2004; 279: 7370-7377
- 7) Okamura Y, Watari M, Jerud ES, et al. The extradomain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *J Biol Chem*. 2001; 276: 10229-10233
- 8) Guillot L, Balloy V, McCormack FX, Golenbock DT, et al. Cutting edge: the immunostimulatory activity of the lung surfactant protein-A involves Toll-like receptor 4. *J. Immunol*. 2002; 168: 5989-5992
- 9) Nazia C, Steven KD, Moira KBW, Ian S. Toll-like receptors and chronic lung disease. *Clinical Science* 2005; 109: 125-133
- 10) US Surgeon General. The health consequences of

smoking: chronic obstructive pulmonary disease.
Washington, D.C. : US Department of Health and
Human services; 1984.

- 11) Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare P, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 469–73
- 12) Xuchen Z, Peiying S, Ge J, Lauren C, Patty JL. Toll–like receptor 4 deficiency causes pulmonary emphysema. *J Clin Invest* 2006; 116: 3050–3059
- 13) Salman TQ, Xuchen Z, Erika A, Nicolas B, Adel G, Peiying S, et al. Inducible Activation of TLR4 Confers Resistance to Hyperoxia–Induced Pulmonary Apoptosis. *J Immunol.* 2006; 176: 4950–4958
- 14) Arbour NC, Loenz E, Schutte BC, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000; 25: 187–91
- 15) Stefan K, Eva L, Markus R, Christian JW, Fredrich O, Enzo B, et al. TOLL–LIKE RECEPTOR 4 POLYMORPHISMS AND ATROPHOGENESIS. *N Engl J Med* 2002; 347: 185–92
- 16) Gernot R, Wolfram K, Umut A, Michaela H, Natascha D, et al. Association of the ASP299GLY TLR4 polymorphism with COPD. *Respir Med* 2006; 100: 892–896
- 17) Sabroe I, Whyte MKB, Wilson AG, Dower SK, Hubbard R, et al. Toll–like receptor (TLR) 4 polymorphisms and COPD. *Thorax* 2004; 59: 81–84

呼吸不全に関する基礎・臨床研究： COPDを中心に

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学

永田 泰自 長瀬 隆英

同 細胞情報学

石井 聡

はじめに

呼吸不全を呈する呼吸器疾患群の中でも、慢性閉塞性肺疾患（COPD）は患者数500万人以上と推定される社会的に極めて重大な疾患である。根本的治療がないために、多くの患者が死に至るまでの長期間にわたり、呼吸困難などの症状およびそれに伴うADLの制限とQOLの低下に苦しんでいる。したがって基礎研究による根本的治療の開発とともに、現在の患者の症状と生活を改善する治療の開発が重要であり、そのためにはより有効な呼吸リハビリテーションを求める臨床研究が必要である。

運動療法を中心とした呼吸リハビリテーションのCOPD患者に対する有効性は、多くの科学的な証拠に裏づけされている。国際的ガイドラインであるGOLDによれば、運動能力の改善、呼吸困難感の軽減、健康関連QOLの向上、入院回数・日数の減少、不安・抑うつ軽減が証明されており、さらには生存率の改善も報告されている。しかし、いまだに標準的な運動療法は確立されておらず、安全性・有効性においてより質の高い運動処方求められる。

近年スポーツ医学の分野では、血流制限下レジスタンストレーニング（登録商標名：加圧トレーニング）という筋力トレーニングが注目されている。これは特殊なベルトを四肢の付け根に巻いて適度に血流を制限しながら行うもので、低負荷かつ短時間の筋力トレーニングにより筋肥大と筋力増強効果が得られることが特徴である。また同時に筋持久力が増加することも報告されている。

加圧トレーニングは血中の成長ホルモン（GH）を著しく増加させることも報告されており、筋肥大のメカニズムの一つと考えられている。四肢の血行制限により筋組織が低酸素状態となり、乳酸などの代謝産物の蓄積を介して下垂体からのGHの分泌が活性化される可能性が

推測されている。東京大学医学部附属病院においても本法のメカニズムの解明と臨床応用を目指して虚血循環生理学講座が開設され研究が進められている。加圧トレーニングは既にスポーツ外傷など整形外科領域のリハビリテーションにも用いられているが、呼吸リハビリテーションへの応用はこれまでに報告がない。

このように低負荷かつ短時間で筋力増強と持久力改善を期待できる加圧トレーニングの特徴は、呼吸困難で運動が制限されているCOPD患者にこそ特に適している可能性がある。運動療法に加圧トレーニングを応用して、より安全かつ有効な呼吸リハビリテーションを開発できる可能性は十分に期待できる。本研究では、COPD患者に実際に加圧トレーニングを行い、その有効性と安全性を検討した。

さらに、加圧トレーニングの効果が筋組織の低酸素状態や乳酸蓄積などに依存している可能性を考えれば、もともと低酸素状態となりやすくまた乳酸が蓄積しやすいとされるCOPD患者に対しては健康人以上に有効な可能性がある。そしてGHの増加を介して、呼吸筋など全身筋組織に影響を与える可能性もある。本研究では下肢のみの筋力トレーニングによる、GH等の血中物質の変動、上肢筋力と呼吸筋力の変化など、副次的効果も合わせて検討した。

対象と方法

(1) 対象

外来通院中の中等症または重症（1秒量が予測値の30%以上80%未満）のCOPD患者を対象とした。過去3ヶ月以内の急性増悪あるいは経口ステロイド使用のあった例は除外した。また「呼吸リハビリテーションマニュアル—運動療法—」（日本呼吸管理学会・日本呼吸器学会・