

- Matsumoto M, Kase T, Demello DE, Peiris JS, Chen PJ, Yamamoto N, Yoshinaka Y, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M. : The development of vaccines against SARS corona virus in mice and SCID-PBL/hu mice. *Vaccine*. 2005 Mar 18;23(17-18):2269-72.
9. T Arai, Y Inoue, S Yamamoto, M Akira, H Uesugi, S Hayashi, M Sakatani. Incipient stage of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis complicated with pulmonary tuberculosis was examined by high-resolution computed tomography. *Respiratory Medicine*. 99: 1188-1190, 2005.
10. 安藤守秀, 岡澤光芝, 森厚, 榑原博樹: 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.
11. 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.
12. 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.
13. 久保恵嗣, 井上義一. 本邦におけるLAMの治療、予後の現状と問題点. *日本胸部臨床*. 65: 150-155, 2006
14. 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 井上義一. わが国におけるLAMの疫学. *日本胸部臨床*. 65: 113-119, 2006
15. 井上義一, 小堂直彦, 是枝幸子, 前田優華, 坂谷光則. LAMにおけるLAM細胞の増殖と組織破壊のシグナル: マスト細胞の関与をみる. *分子呼吸器病* 9(5): 414-419, 2005.
16. 大家晃子, 井上義一, 田中勲, 小塚健倫, 審良正則, 前田優華, 深水玲子, 新井徹, 林清二, 木村謙太郎, 坂谷光則. 肺リンパ脈管筋腫症の嚢胞性病変の評価 三次元computed tomographyによる試み. *臨床放射線*. 50(1): 104-107, 2005.
17. 井上義一, 大家晃子. リンパ脈管筋腫症、LAMの疫学、ラパマイシン治療臨床試験. *LAM Handbook 日本版* p2-9. 特定非営利活動法人 障害者団体定期刊行物協会. 2005.
18. 新井徹, 井上義一, 特集 末梢気道病変をめぐって. *呼吸器科*, 7(3): 227-231, 2005.

学会発表

1. Y Inoue, A Ohya, H Tokoro, Y Maeda, K Hirai, T Arai, N Kodo, Y Hashimoto-Koreeda, S Hayashi, M Okada, K Kimura, M Sakatani, Quality of Life in the Japanese Patients with Pulmonary Lymphangiomyomatosis. *ATS 2005, CA*.
2. Y. Inoue, A. Ohya, A. Tokoro, Y. Maeda, K. Hirai, T. Arai, N. Kodo, Y. Koreeda, S. Hayashi, M. Okada, M. Sakatani, Psychosocial conditions in pulmonary Lymphangiomyomatosis, Abstracts *ATS International ATS 2006, Conference, Minisymposium, California, 2006*

H. 知的所有権の出願・取得状況

- 1) 特許取得
なし
- 2) 実用新案登録
なし
- 3) その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担総合研究報告

- a. 一酸化窒素吸入療法での肺動脈性肺高血圧症治療に関する研究
- b. 肺動脈性肺高血圧症に対するエポプロステノールの治療効果に関する研究
- c. 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
- d. 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
- e. 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. 一酸化窒素（NO）吸入療法の臨床的有効性につき検討した。NO吸入後左室拡張期径が拡大し、頻拍は改善し、酸素飽和度は上昇した。
- b. 肺動脈高血圧症（PAH）に対するエポプロステノール（Epo）の治療効果について血行動態パラメータを用い検討した。Epo治療による1年以内死亡例では心係数が低下していた。PAH進行の逆の過程が血行動態の改善の際に起こることが想定されるつまり、心拍出量の改善がoccurりそれに引き続いて肺動脈圧が低下するという経過が考えられるが、この仮説は否定された。Epo増量中止した群では平均肺動脈圧が低下し、心係数が増加し、全肺血管抵抗の低下が大であり、肺血管選択血管拡張も大きかった。このような患者を選択した場合、Epo増量中断後も血行動態が悪化することはなかった。
- c. 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。
- d. 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。
- e. 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. NO吸入療法の臨床的有効性につき検討する。
- b. 肺動脈高血圧症 (PAH) に対するEpoの予後改善効果や血行動態改善効果が知られている。また、Epoの使用量として漸増を続ける場合と経過の途中で一定量の投与量をするケースがある。増量を中断後に血行動態の悪化が起こらないのかは不明である。短期死亡に関与する因子、増量を中止する群と持続する群での血行動態の差、増量中止した群でのその後の血行動態変化については報告されていない。また、Epo増量時の血行動態変化の経時変化について知られていない。今回の研究は以上これらの未解明の点について明らかにすることである。
- c. 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。
- d. 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エポプロステノール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。
- e. 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. NO吸入を治療に用いた例での急性効果を心エコー、酸素飽和度で判定し、予後を調べた。
- b. ポセンタン治療が開始される以前 (つまり2005年5月まで) のPAH症例でEpo持続療法を行ったケースを

対象とした。ただし、15才未満の症例とPAH末期に肺移植目的で転院してきたケースは除外した。これらの条件を満たす対象症例数は33例であった。

全例、カテーテル検査をEpo開始前に行い、その後は可能な限り3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、その後は1年ごとに実施した。Epo開始後の心臓カテーテルはdose up 2週間以内には実施しなかった。Epo増量中止の2-4週前と増量中止後1年でカテーテル検査を実施した。

Epo増量中の血行動態の変化様式の解析には1年以上の生存例24例を用いた (25例中1例では慢性期のカテーテルが実施できなかった)。開始前 (Before) とEpo漸増例では最新のカテーテル結果、維持量となった症例では維持量となった直後のカテーテル結果 (After) を比較に用いた。また、20%以上の平均肺動脈圧低下を有意な平均肺動脈圧の改善、20%以上の心拍出量の増加を心拍出量の改善と定義した。

- c. 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。
- d. 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。
- e. 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) との関係进行分析する。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. 12症例、13回にNOを使用した。三尖弁逆流圧較差、右室拡張期径の改善は得られなかったが、左室拡張期径は有意に拡大した。頻拍は改善し、酸素飽和度は上昇した。6回はNO離脱でき、7回は救命できなかった。

b. (1) 1年未満の死亡症例（8例）と1年以上の生存例（25例）での比較

治療開始直前の血行動態は右房圧、平均肺動脈圧では差を認めなかった。平均右房圧について詳しく検討すると12mmHg以上では4/9（44%）死亡、未満では4/22（18%）死亡であった（ $p=0.19$ ）。心係数は生存例で高く、全肺血管抵抗は低かった。

右房圧、平均肺動脈圧、心係数と1年生存との関連についてロジスティック解析を用い解析すると、心係数が高い例で生存率が改善していた。

(2) Epo増量中の血行動態の変化様式

Epoにて、心拍出量、平均肺動脈圧共に変化しなかったのは4例であった。心拍出量が改善したが平均肺動脈圧に変化がないのは9例、平均肺動脈圧が改善したが心拍出量がないのは1例（増量中に死亡）であった。心拍出量、平均肺動脈圧共に改善したのは10例であった。

全肺血管抵抗が20%以上低下したのは20例/24例であった。

心拍出量、平均肺動脈圧共に改善した10例のEpo増量中のカテーテル・データをBeforeの平均肺動脈圧を100、Afterを0、心拍出量ではBeforeを0、Afterを100として表示する。増量中に合計22回のカテーテルが実施されていた。心拍出量－平均肺動脈圧平面でBeforeとAfterのポイントを結んだ線の右上に増量中のポイントがあれば心拍出量の改善が平均肺動脈圧の改善に先行することを意味する。一方、左下に増量中のポイントが来れば平均肺動脈圧の改善が心拍出量の改善に先行することを示している。右上は8点、左下は13点、ライン上が1点であり、有意差はなかった（ $p=0.38$ ）。

(3) Epo増量継続例と維持量となった例での比較

増量継続例の最新カテデータと維持量群の維持直後のカテデータを比較すると、心係数は維持群で高い傾向にあり（ $p=0.07$ ）、平均肺動脈圧、全肺血管抵抗、全肺血管抵抗－全体血管抵抗比はいずれも維持群で有意に低値であった。

Epo開始前値を100%として2群の比較をすると、維

持量群で心係数の増加率が大きく、平均肺動脈圧の低下率および全肺血管抵抗－全体血管抵抗比の低下率は大きかった。

(4) Epo量維持例での維持後の血行動態（ $n=9$ ）

Epo量維持直前と維持後のカテーテル・データを比較すると、平均肺動脈圧は更に低下、心係数は変化が無く、肺血管抵抗は低下した。

c. 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3.6mmから4.5mm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（ $p = 0.008$ ）。

d. および e. 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. 重症PAHに対してNO吸入は一部の症例では有効と考えられた。

b. 1年以内死亡に関与する因子

Epoが臨床使用される前の血行動態上のPAH予後不良因子としては右房圧上昇、肺動脈圧上昇、低心拍出量であった。Epo使用症例での最近の報告では右房圧上昇、アデノシンに対する血管拡張不良をベースライン・血行動態データの予後不良因子とする報告と、右房圧上昇、肺動脈圧低下を予後不良因子とする報告がある。今回の解析では1年生存例は心係数が高く、全肺血管抵抗が低かった。平均右房圧に関しては12mmHg以上では未満と比べ1年以内の死亡率が有意ではないが高い。

Epoによる血行動態の改善様式

Rich S.は肺高血圧の進展はまず肺動脈圧の上昇がおこり、その後心拍出量の低下がおこると報告した4）。肺高血圧治療での血行動態改善がこれとは反対の経過（つまり、心拍出量の改善が先行し、その後肺動脈圧が

低下する)を取るのか否かは未解決であった。もし、心拍出量の改善が先行し、その後肺動脈圧が低下するのであれば、心拍出量の増加と平均肺動脈圧の低下が共に起こる症例では改善の経過でのデータでは図の破線で示した矢印の右上にプロットされるはずである。しかしながら、右上と左下のプロット数に有意差が無く、心拍出量の改善が先行し、その後肺動脈圧が低下するという事実 は得られなかった。つまり、心拍出量増大と平均肺動脈圧低下の両者が起こるケースではこれらの改善が別々の時期に起こるわけではないことを示している。

全肺血管抵抗が20%以上低下した20例中、心拍出量が改善したが平均肺動脈圧に変化がないのは9例、平均肺動脈圧が改善したが心拍出量がないのは1例のみであった。心拍出量、平均肺動脈圧共に改善したのは10例であった。前述したように生存例で心拍出量増加を伴わない全肺血管抵抗低下は起こらない。つまり、Epoを増量していくとき、心拍出量の増加を伴わない平均肺動脈圧の低下は期待できないことを示している。Epoを増量していくと高心拍出量となる症例があるが、この様な症例ではEpoを減量すべきであることは今回の成績からも説明可能である。

1年以上生存例でEpo維持量に出来た症例では平均肺動脈圧の低下が大きく、心拍出量が増加し、全肺血管抵抗の低下率が大きであった。つまり、肺血管反応性が大きい。さらに、この様な症例では全肺血管抵抗-全体血管抵抗比も低下しており、肺血管選択性が大きであることが示された。

Epo量維持例での維持後の血行動態

Epo増量中止により血行動態が再度悪化するのではないかと懸念される。しかしながら、今回の成績は増量中止後も悪化はせず、わずかながら心係数と肺血管抵抗が改善した。この結果から以前考えられていたようなEpoへの耐性出現は否定的である。PAH患者にEpoを急性負荷した場合、病的な肺血管拡張作用は体血管拡張作用と比較して軽度である。肺選択性が出現するのは慢性期である。これらの事実からEpoの増量時には肺血管への効果よりも体血管への効果が大きくなる可能性があることは十分推測される。

Epo量維持後の血行動態改善には薬剤に対する耐性がないこと及びEpoの肺選択性は慢性期になって初めて出現することが関わっていると考えられる。

c. 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。

d. および e. 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. NO吸入が一部の重症PAHでは有効であった。
- b. Epo治療による1年以内死亡例では心係数が低下していた。血行動態の改善に、まず心拍出量の改善が起こりそれに引き続いて肺動脈圧が低下するという経過は否定的であった。Epo増量中止した群では平均肺動脈圧が低下し、心係数が増加し、全肺血管抵抗の低下が大であり、肺血管選択血管拡張も大きかった。この様な患者を選択した場合、Epo増量中断後も血行動態が悪化することはなかった。
- c. 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

Nakamura M, Sakuma M, Yamada N, Tanabe N, Nakanishi N, Miyahara Y, Kuriyama T, Kunieda T, Shirato K, Sugimoto T, Nakano T. Risk factors of acute pulmonary thromboembolism in Japanese patients hospitalized for medical illness: results of a multicenter registry in the Japanese society of pulmonary embolism research. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 131-135.

Sugimura K, Sakuma M, Shirato K. Potential risk factors and incidence of pulmonary thromboembolism in Japan: results from overview of mailed questionnaires and a matched case-control study. *Circ J* 2006; 70: 542-547.

Sakuma M, Fukui S, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K: Cancer and pulmonary embolism: thrombotic embolism, tumor embolism, and

tumor invasion into a large vein. *Circ J* 2006; 70: 744–749.

Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Diagnostic and therapeutic strategy for acute pulmonary thromboembolism. *Intern Med* 2006; 45: 749–758.

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：各種肺高血圧症治療薬とcombination therapy. *Ther Res* 2006; 27: 1947–1949

佐久間聖仁：肺血栓塞栓症－内科的治療. *総合臨床* 2006; 55: 1835–1838.

佐久間聖仁：肺高血圧症に対する内科的治療：ベラプロスト、シルデナフィル、一酸化窒素 (NO) . *Heart View* 2006; 10: 92–95.

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、中野尙、

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、中野尙、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、中野尙、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） 分担総合研究報告

1. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）における栄養障害と病態との関連
2. COPDの発症・進展におけるリンパ球の関与
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. OSASにおけるレプチンと換気応答との関連

分担研究者 木村 弘
奈良県立医科大学内科学第二講座 教授

研究要旨

(1) COPD患者では体重減少および肺過膨張の進行に伴い血中アディポネクチン（APN）濃度は上昇しており、炎症性サイトカインであるtumor necrosis factor- α （TNF- α ）と正の相関を認めた。従って、COPDの内臓脂肪組織では全身性炎症に対して拮抗的にAPNの分泌が亢進していることが示唆された。動物実験において喫煙曝露群では活性型グレリンは高値を示し、体重および食餌摂取量と負の相関を認めた。一方、レプチンは喫煙曝露群で低値を示し、活性型グレリンと負の相関を認めた。以上から、慢性喫煙曝露による体重減少に対して活性型グレリンおよびレプチンは代償的な分泌動態を示すことが示唆された。

(2) 成熟したT細胞やB細胞を持たないBALB/c-Rag1^{tm1Mom}（Rag1-KO）マウスではエラストラーゼ注入による気腫病変の形成が高度であった。リンパ球移入実験からCD4+ およびCD8+ 両方のT細胞内に肺気腫形成に抑制的な機能を有するサブセットの存在が示唆された。また、好中球除去によっても肺気腫病変の形成が抑制されないことから、Rag1-KOにおけるエラストラーゼ誘発肺気腫形成は、好中球非依存性であることが明らかとなった。以上から、T細胞内に存在するサブセットが、好中球以外の炎症細胞の機能を調節することで肺気腫形成に抑制的な機能をもつ可能性が示唆された。

(3) メタボリックシンドロームや動脈硬化発症との関連が強い高分子量APNの血清中濃度（HMW-APN）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、HMW-APNは有意に上昇した。炎症性サイトカインの産生を制御する転写因子であるnuclear factor- κ B（NF- κ B）の末梢血単球中での発現は亢進しており、CPAP治療によって活性の低下が認められた。また、末梢血単球のLPS刺激下培養でのTNF- α 産生能は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転写因子活性や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・進行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) OSAS患者においてeucapnic患者では血清レプチンの増加に伴い高炭酸ガス喚起応答（HCVR）と低酸素換気応答（HVR）は亢進していたがhypercapnic患者では血清レプチン濃度が同程度であるにもかかわらずeucapnic患者と比べHCVR、HVRが低下していた。以上より、高炭酸ガス血症を呈する場合にはレプチンの呼吸刺激作用が減弱する可能性が示唆された。

A. 研究目的

- (1) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の栄養障害において、脂肪組織の役割を明らかにするために、アディポサイトカインと全身性炎症との関連を検討する。栄養障害の発症に対する摂食促進因子であるグレリンの関与を明らかにし、グレリンの臨床応用へ向けた基礎的研究とすることを目的とした。
- (2) COPD患者でみられる肺や気道の形態学的変化におけるリンパ球の役割は不明である。動物実験モデルを用いて肺気腫の形成過程におけるリンパ球の役割を明らかにする。
- (3) 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) OSAS患者において血清レプチンおよび可溶性レプチン受容体 (sOB-R) の換気応答に及ぼす影響を検討し、OSAS患者の呼吸調節におけるレプチンの意義を明らかにする。

B. 研究方法

- (1) 外来通院中の安定期COPD患者の血清APN濃度を測定し、呼吸機能や栄養状態との関連、炎症性サイトカインである血清TNF- α 、interleukin-6 (IL-6) との関連を検討した。

Wistar-Kyotoラットに4週間の喫煙曝露を行い、体重と摂餌量の変化および血漿中の活性型グレリン、デスアシルグレリン、レプチン濃度を喫煙非曝露群と比較検討した。

- (2) 8週齢のWild-type BALB/c (WT) マウスおよび成熟したT細胞やB細胞を持たないRag1-KOマウスのエラストラーゼ誘発肺気腫モデルを作成した。エラストラーゼ注入前にWTマウスの脾細胞から採取したCD4+ T細胞、CD8+ T細胞および好中球除去抗体をRag1-KOマウスに投与し、4週間後に組織学的に肺気腫病変の評価を行った。
- (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睡眠時低酸素ストレスの指標である無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index : AHI) 、3% desaturation index (ODI3) 、%time in SpO₂<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。

OSAS患者を対象として、炎症性サイトカインの産生を制御する転写因子であるNF- κ Bの末梢血単球中での活性 (NF- κ B p65活性) を定量測定した。また単球をLPS刺激下で24時間培養し上清中のTNF- α を測定した。患者群では睡眠前と早朝およびCPAP治療後に、健常群では早朝に評価した。

健常人の末梢血単球を間歇的低酸素、持続的低酸素の条件下で5時間培養し、上清中のTNF- α 濃度測定した。その後さらにLPS無刺激および刺激下で計24時間培養し、上清中のTNF- α 濃度を測定した。

- (4) 男性OSAS患者と年齢、性、BMIをマッチさせた健常コントロール群を対象とし、早朝空腹時の血清レプチンおよびsOB-Rを測定した。HCVRおよびHVRは分時換気量 (\dot{V}_E) と呼吸終末炭酸ガス分圧 (P_{ETCO₂}) および酸素飽和度 (SpO₂) との関係の直線回帰して得られた傾きで評価した。

(倫理面への配慮)

各研究は奈良県立医科大学附属病院臨床研究審査委員会によって承認されており、対象者には十分な説明の上同意を得た。

C. 研究結果

- (1) COPD患者では体重減少および肺過膨張の進行に伴い血中APN濃度の上昇を認めた。また、TNF- α 高値群においてはTNF- α はAPNと正の相関を認めた。喫煙曝露ラットでは活性型グレリンは高値を示し、体重および食餌摂取量と負の相関を認めた。レプチンは喫煙曝露群で低値を示し、活性型グレリンと負の相関を認めた。
- (2) Rag1-KOマウスではWTマウスと比較しエラストラーゼ注入による気腫病変の形成が高度であった。CD4+もしくはCD8+ T細胞を養子移入したRag1-KO群では、T細胞非移入Rag1-KO群と比較し肺胞腔の拡大や肺胞壁の破壊が著明に抑制されており、肺胞隔壁間隔も有意な縮小を認めた。末梢血好中球除去抗体 (Gr-1) を投与したRag1-KO群においてもGr-1非投与群と同程度に肺胞壁の破壊や肺胞腔の拡大等の肺気腫様変化が生じていた。
- (3) 血清HMW-APNはOSAS群で有意に低下し、HMW-APNおよびHMW-APN/T-APN比は睡眠時低酸素ストレスの重症度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。

NF- κ Bの末梢血単球中での発現は亢進しており、CPAP治療によって低下が認められた。また、末梢血単球のLPS刺激下培養でのTNF- α 産生能は持続低酸素曝露よりも間歇的低酸素曝露で亢進していた。

(4) 血清レプチンはOSAS患者群においてコントロール群よりも有意に高値を示したが、血清sOB-Rは有意に減少していた。血清レプチン、sOB-Rはeucapnicおよびhypercapnic OSAS患者の両群においてほぼ同レベルであった。eucapnic患者では血清レプチンの増加に伴いHCVRとHVRは亢進していたがhypercapnic患者は血清レプチン濃度が同程度であるにもかかわらずeucapnic患者と比べHCVR、HVRが低下していた。

D. 考 察

(1) COPDの内臓脂肪組織では、全身性炎症に対して拮抗的にAPNの分泌亢進が認められると考えられた。これはわが国のCOPD患者では動脈硬化病変を背景にした心血管イベントの頻度が低い要因のひとつと考えられる。COPD患者における脂肪組織の意義を初めて明らかにし、アディポサイトカインと病態や予後との関連の重要性が示唆された。慢性喫煙曝露による体重減少に対して活性型グレリンおよびレプチンは代償的な分泌動態を示すことが示唆された。

(2) リンパ球移入実験からCD4+ およびCD8+ 両方のT細胞内に肺気腫形成に抑制的な機能を有するサブセットの存在が示唆された。また、好中球除去によっても肺気腫病変の形成が抑制されないことから、Rag1-KOにおけるエラストラーゼ誘発肺気腫形成は、好中球非依存性であることが明らかとなった。以上から、T細胞内に存在するサブセットが、好中球以外の炎症細胞の機能を調節することで肺気腫形成に抑制的な機能をもつ可能性が示唆された。これらの知見に基づきCOPDの発症メカニズムに関する新しい概念を提起し、新たな治療法の開発につなげることが可能と考える。

(3) OSASにおける低酸素/再灌流ストレスはAPNの分泌低下および単球の転写因子活性やそれに基づく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。特に、間歇的低酸素曝露が炎症性過程の惹起に重大な意義を持つことが示された。また、CPAP治療はこれらの機序を抑制することで、心血管イベントの発症を予防する可能性が示唆された。

(4) レプチンはeucapnic OSAS患者においては換気応答を亢進させる作用を有するが、hypercapnic OSAS患者ではレプチンの呼吸刺激作用が減弱していると考えられた。高炭酸ガス血症を呈するOSAS患者では、レプチン抵抗性の存在が示唆された。

E. 結 論

(1) COPD患者の脂肪組織ではAPNの分泌が亢進しており、全身性炎症と拮抗的な分泌動態を示した。慢性喫煙曝露による体重減少に対して活性型グレリンおよびレプチンは代償的な分泌動態を示した。

(2) CD4+ およびCD8+ 両方のT細胞内に肺気腫形成に抑制的な機能を有するサブセットが存在し、これらは好中球以外の炎症細胞の機能を調節することで肺気腫形成に抑制的な機能をもつ可能性が示唆された。

(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の発症・進展を予防する可能性が示唆された。

(4) 高炭酸ガス血症を呈するOSAS患者では、レプチンの呼吸刺激作用が減弱しており、レプチン抵抗性の存在が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Iwase T, Fujusato T, Nishioka K, Hamada K, Kangawa K, Kimura H : Adrenomedullin regenerates alveoli and vasculature in elastase-induced pulmonary emphysema in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 172 : 581-589, 2005.

Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H. : Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 127 : 1674-1679, 2005.

Suzaki Y, Hamada K, Sho M, Ito T, Miyamoto K, Akashi S, Kashizuka H, Ikeda N, Nakajima Y, Iwase

- M, Homma I, Kobzik L, Kimura H : A potent anti-angiogenic factor, endostatin prevents the development of asthma in a murine model. *J Allergy Clin Immunol* 116 : 1220-1227, 2005.
- Ito T, Hamada K, Suzaki Y, Matsui N, Kita E, Kimura H : Subcutaneous vaccination Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin attenuates allergic inflammation in a murine model of asthma. *Allergy International* 54 : 601-609, 2005.
- Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Suzuki T, Kimura H : Evidence for activation of nuclear factor kappa B in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 10 : 189-193, 2006.
- Itoh T, Nagaya N, Ishibashi-Ueda H, Kyotani S, Oya H, Sakamaki F, Kimura H, Nakanishi N : Increased plasma monocyte chemoattractant protein-1 level in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respirology* 11 : 158-163, 2006.
- Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Kataoka M, Iwase T, Horio T, Miyahara Y, Sakai Y, Kangawa K, Kimura H : Prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity (ONO-1301) attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290 : 59-65, 2006.
- Murakami S, Kimura H, Kangawa K, Nagaya N : Physiological significance and therapeutic potential of adrenomedullin in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 6 : 125-132, 2006.
- 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.
- 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)
- 福岡篤彦, 吉川雅則, 玉置伸二, 牧之段 潔, 友田恒一, 山内基雄, 寺西 融, 児山紀子, 米田和之, 木村 弘, 池島幸栄, 岩崎美芳, 蔵敷好美: 第14回日本呼吸管理学会学術集会ワークショップII「呼吸リハビリテーションマニュアル-患者教育, 栄養指導-の作成をめぐる」-COPDの栄養指導の位置づけとエビデンス- *日本呼吸管理学会雑誌* 14 : 395-403, 2005.
- 福岡篤彦, 吉川雅則, 寺西 融, 友田恒一, 東条 尚, 高濱 誠, 櫛部圭司, 谷口繁樹, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者に対する肺容量減少術 (LVRS) と内科治療の長期 (3年) QOLの変化の検討. *Quality of Life Journal* 3 : 71-81, 2005.
- 小林 厚, 吉川雅則, 木村 弘: COPD 2005-現状と展望 全身性疾患としてのCOPDの管理. *Pharma Medica* 23 : 57-60, 2005.
- 山内基雄, 木村 弘: 睡眠呼吸障害と病態生理. *Respiratory Medicine* 7 : 306-311, 2005.
- 福岡篤彦, 吉川雅則, 玉置伸二, 寺西 融, 牧之段 潔, 児山紀子, 鈴木崇浩, 小林 厚, 友田恒一, 木村 弘: 内科医に必要な栄養管理の知識 疾病における栄養管理-慢性呼吸不全とくに慢性閉塞性肺疾患 (COPD) . 診断と治療93 : 118-123, 2005.
- 吉川雅則, 木村 弘: COPD-COPDにおける栄養管理.

化学療法の領域 21 (増刊号) : 156-163, 2005.

小林 厚, 吉川雅則, 福岡篤彦, 玉置伸二, 友田恒一, 木村 弘: 呼吸器疾患と栄養 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における栄養障害と病態. 栄養—評価と治療 22 : 43-46, 2005.

福岡篤彦, 吉川雅則, 玉置伸二, 牧之段 潔, 友田恒一, 山内基雄, 寺西 融, 児山紀子, 米田和之, 木村 弘: 呼吸リハビリテーションのガイドラインをめぐって COPDの栄養管理のエビデンスと実際. 日本胸部臨床 64 : 234-246, 2005.

吉川雅則, 福岡篤彦, 木村 弘: 慢性呼吸不全と栄養—慢性閉塞性肺疾患を中心に. 呼吸と循環 53 : 279-288, 2005.

牧之段 潔, 吉川雅則, 福岡篤彦, 善本英一郎, 玉置伸二, 友田恒一, 浜田 薫, 木村 弘: 気管支肺胞洗浄液で診断し鳥飼病の関与も疑われた夏型過敏性肺炎の家族内発症例. 日本呼吸器学会雑誌 43 : 693-699, 2006.

木村 弘, 梅 博久, 井上洋西, 岩永知秋, 河野修興, 橋本修, 長谷川好規, 檜澤伸之, 山谷睦雄, 三嶋理晃: わが国における呼吸器内科医師の実態に関する調査報告. 日本呼吸器学会雑誌 44 : 312-318, 2006.

小林 厚, 吉川雅則, 木村 弘: 慢性期の管理update 6. 栄養療法. COPD Frontier 5 : 84-90, 2006.

福岡篤彦, 吉川雅則, 木村 弘: 睡眠時の呼吸器障害—呼吸中枢と睡眠呼吸障害. THE LUNG perspectives 14 : 54-58, 2006.

木村 弘, 吉川雅則: 慢性閉塞性肺疾患Chronic obstructive Pulmonary disease. 日本医事新報 4287 : 87-89, 2006.

吉川雅則, 木村 弘: 肺高血圧症を診る—肺高血圧症の臨床分類各論 c. 呼吸器疾患と肺高血圧症. Heart View 10 : 23-29, 2006.

吉川雅則, 木村 弘: 臨床栄養のあらたな潮流を求めて: 臨床栄養の観点からみた診療ガイドライン—全身性疾患としてのCOPDにおける栄養管理. 医学のあゆみ 218 : 442

-448, 2006.

吉川雅則, 福岡篤彦, 友田恒一, 小林厚, 玉置伸二, 木村 弘: COPDの身体所見—頭からつま先まで—四肢・骨格の評価. COPD Frontier 5 : 281-286, 2006.

福岡篤彦, 寺西 融, 玉置伸二, 小林 厚, 友田恒一, 吉川雅則, 東条 尚, 榎部圭司, 高濱 誠, 谷口繁樹, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)におけるLung volume reduction surgery (LVRS)術後5年の長期効果の検討. Quality of Life Journal 7 : 57-67, 2006.

奥田晴子, 下出好夫, 尾崎由美, 仲井人士, 福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 木村 弘: QOL向上を主目的においた包括的呼吸リハビリテーション集団指導の取り組み. Quality of Life Journal 17 : 51-55, 2006.

鈴木崇浩, 木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群—睡眠医療の確立に向けて—睡眠時無呼吸症候群の発生機序. 治療学 40 : 617-620, 2006.

村上伸介, 木村 弘: 肺高血圧症治療のup-to-date. 呼吸と循環 54 : 1213-1220, 2006.

甲斐吉郎, 木村 弘: ケモカイン—発見から炎症・免疫疾患治療への応用—ケモカインと肺疾患. 炎症と免疫 14 : 108-114, 2006.

熊本牧子, 濱田 薫, 木村 弘: 肺循環の異常 3. 肺血栓塞栓症. 呼吸器内科学テキスト. 長瀬隆英, 永田泰自編: 東京, 中外医学社. 227-230, 2006.

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ー摂食調節因子と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. 栄養ー評価と治療 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.

2. 学会発表

Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H: Hypoxic stress in patients with sleep apnea syndrome (OSAS) activates invasive ability of monocytes. European respiratory society annual congress, 2005.

Miyamoto K, Iwase M, Kimura H, Homma I: Reduced airway allergic responses in histamine type-1 receptor gene knockout mice. American thoracic society international conference, 2005.

Hamada K, Suzaki Y, Ito T, Miyamoto K, Kimura H: Angiogenesis inhibitor TNP-470 reduces allergic responses in a murine asthma model. American thoracic society international conference, 2005.

Suzaki Y, Hamada K, Ito T, Miyamoto K, Kobzik L, Kimura H: Endostatin prevents the development of asthma in a murine model. American thoracic society international conference, 2005.

Ito T, Hamada K, Suzaki Y, Matsui N, Miyamoto K, Kita E, Kimura H: Low-dose Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin (BCG) attenuates allergic inflammation in a murine model. American thoracic society international Conference, 2005.

Tomoda K, Osaki S, Niitsuma K, Kimura H: Determination of orientation of collagen fibers in tissue of human lung with emphysema. 4th World congress of cellular and molecular immunology, 2005.

Makinodan K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Suzuki T, Yamauchi M, Tomoda K, Kimura

H: The Impact of Serum Leptin and Soluble Leptin Receptor (sOB-R) Levels on Respiratory Chemosensitivities in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). European Respiratory Society Annual Congress, 2006.

Koyama N, Suzuki T, Yamauchi M, Makinodan K, Tamaki S, Fukuoka A, Tomoda K, Yoshikawa M, Ishizashi H, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Kimura H: Unusually Large von Willebrand Factor Multimers Might Be Involved in Cardiovascular Events in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. European Respiratory Society Annual Congress, 2006.

Tamaki S, Fukuoka A, Yamauchi M, Makinodan K, Koyama N, Komeda K, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H: Serum Levels of High Molecular Weight Form of Adiponectin in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.

Koyama N, Makinodan K, Tamaki S, Fukuoka A, Tomoda K, Yoshikawa M, Hamada K, Matsumoto M, Fujimura Y, Kimura H: Plasma von Willebrand Factor and ADAMTS13 Activity in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.

Komeda K, Yoshikawa M, Itoh T, Murakami S, Fukuoka A, Tomoda K, Teranishi T, Tamaki S, Koyama N, Makinodan K, Kimura H: Elevated Plasma Ghrelin Levels and Catabolic/ Anabolic Imbalance in Patients with COPD. The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.

Tomoda K, Yoshikawa M, Ito T, Fukuoka A, Tamaki S, Makinodan K, Koyama N, Komeda K, Kobayashi A, Kimura H: Circulating Adiponectin in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.

Kobayashi A, Yoshikawa M, Tomoda K, Komeda K, Tamaki S, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Teranishi T, Kimura H: Evaluation of Plasma Glutamine

- Level in Patients with COPD. The 11th congress of the Asian pacific Society of Respirology, 2006.
- Makinodan K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Yamauchi M, Tomoda K, Kimura H : The Impairment of Stimulatory Action of Leptin on Central Respiratory Control Systems in Hypercapnic Patients with OSAS. The 11th congress of the Asian pacific Society of Respirology, 2006.
- Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Hamada K, Kangawa K, Kimura H : Adrenomedullin Attenuates Elastase-induced Pulmonary Emphysema in Mice. The 11th congress of the Asian pacific Society of Respirology, 2006.
- Suzaki Y, Hamada K, Ito T, Kimura H : A Potent Antiangiogenic Factor, Endostatin Prevents the Development of Asthma in a Murine Model. The 11th congress of the Asian pacific Society of Respirology, 2006.
- Suzaki Y, Hamada K, Ito T, Kimura H : A Novel Small-molecule Compound Targeting CCR5 Prevents the Development of Asthma in a Murine Model. The 11th congress of the Asian pacific Society of Respirology, 2006.
- Tomoda K, Kimura H, Niitsuma K, Osaki S : Determination of Collagen-fiber Orientation in Human Lung. The International Conference of Polymer Characterization, 2006.
- 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 Respirology, 2007.
- 木村 弘 : 睡眠時無呼吸症候群と低酸素ストレス. 第45回日本呼吸器学会総会 特別講演, 2005.
- 木村 弘 : 肺循環の基礎事項—肺循環を理解するにあたって—. 第26回呼吸器セミナー, 2005.
- 木村 弘、吉川雅則 : COPDにおける栄養障害の病態. 第15回日本呼吸管理学会総会 教育講演, 2005.
- 木村 弘 : 膠原病における肺高血圧症の治療. 第55回日本アレルギー学会学術大会 教育講演, 2005.
- 玉置伸二、山内基雄、福岡篤彦、牧之段 潔、米田和之、寺西 融、児山紀子、友田恒一、吉川雅則、木村 弘 : OSASにおける動脈硬化病変の発症・進展機序とその対策. 第45回日本呼吸器学会総会シンポジウム, 2005.
- 須崎康恵、濱田 薫、伊藤利洋、宮本謙一、木村 弘 : 生理的抗血管新生因子Endostatinによる喘息発症抑制効果とその機序. 第45回日本呼吸器学会総会ミニシンポジウム, 2005.
- 濱田 薫、須崎康恵、伊藤利洋、宮本謙一、木村 弘 : 呼吸器疾患と環境 : 喘息と外的環境要因としての大気汚染粉塵. 第45回日本呼吸器学会総会ミニシンポジウム, 2005.
- 田村猛夏、宮崎隆治、岡本行功、木村 弘、成田亘啓、春日宏友、徳山 猛 : 石綿肺の早期変化について : 非喫煙石綿工場従業員における臨床所見の検討. 第45回日本呼吸器学会総会ミニシンポジウム, 2005.
- 米田和之、吉川雅則、伊藤武文、福岡篤彦、友田恒一、玉置伸二、牧之段 潔、寺西 融、宮本謙一、木村 弘、

永谷憲歳、寒川賢治：COPD患者の栄養障害に対するグレリンとレプチンの影響。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

松尾直樹、米山博之、西脇 徹、甲斐吉郎、巽 浩一郎、木村 弘、栗山喬之、松島綱治：炎症時の気道M細胞の動態に関するマウスを用いた解析。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

村上伸介、永谷憲歳、伊藤武文、濱田 薫、寒川賢治、木村 弘：Cタイプナトリウム利尿ペプチドは抗炎症作用、抗線維化作用によりマウス肺線維症を軽減させる。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

福岡篤彦、牧之段 潔、山内基雄、児山紀子、玉置伸二、吉川雅則、友田恒一、米田和之、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者でのCPAP療法のadherenceに関する検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

友田恒一、吉川雅則、伊藤武文、玉置伸二、福岡篤彦、牧之段 潔、寺西 融、米田和之、山内基雄、児山紀子、宮本謙一、木村 弘：COPD患者におけるレプチンレプチン受容体の検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

吉川雅則、伊藤武文、福岡篤彦、友田恒一、玉置伸二、牧之段 潔、寺西 融、米田和之、宮本謙一、木村 弘、永谷憲歳、寒川賢治：COPD患者におけるcatabolic/anabolicバランスと栄養障害。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

寺西 融、福岡篤彦、吉川雅則、宮本謙一、伊藤武文、友田恒一、玉置伸二、牧之段 潔、木村 弘、東条 尚、高濱誠、谷口繁樹：Lung volume reduction（LVRS）の呼吸機能、QOLに及ぼす長期効果（5年間）の検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

宮本謙一、岩瀬みち子、本間生夫、木村 弘：高炭酸ガス吸入時の呼吸調節機構におけるヒスタミンの関与。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

村上伸介、永谷憲歳、伊藤武文、酒井芳紀、寒川賢治、木村 弘：TXA2合成酵素阻害作用を併せ持つ長時間作用型PGI₂アゴニスト（ONO-1301）による肺線維症治療効果の検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

伊藤武文、永谷憲歳、京谷晋吾、大谷秀雄、坂巻文雄、木村 弘、中西宣文：原発性肺高血圧症における血漿MCP-1濃度の検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

濱田 薫、須崎康恵、伊藤利洋、宮本謙一、木村 弘：血管新生阻害薬TNP-470によるアレルギー性気道炎症抑制効果。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

牧之段 潔、吉川雅則、福岡篤彦、玉置伸二、友田恒一、山内基雄、児山紀子、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者におけるレプチン分泌動態と換気応答との関連。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

玉置伸二、山内基雄、福岡篤彦、牧之段 潔、米田和之、寺西 融、児山紀子、友田恒一、吉川雅則、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）におけるMonocyte chemoattractant protein-1（MCP-1）およびMacrophage migration inhibitory factor（MIF）の検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

山内基雄、牧之段 潔、玉置伸二、福岡篤彦、友田恒一、吉川雅則、鈴木崇浩、大西徳信、中野 博、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の酸化ストレスに寄与する睡眠呼吸障害因子の検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

鈴木崇浩、千崎 香、櫻井正樹、上森栄和、大西徳信、前川純子、中野 博、木村 弘：頸部の脂肪分布が閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）に与える影響についての検討。第45回日本呼吸器学会総会，2005。

玉置伸二、福岡篤彦、山内基雄、児山紀子、寺西 融、米田和之、牧之段 潔、友田恒一、吉川雅則、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）における末梢血単球のTNF- α 、MMP-9、MCP-1産生能。第102回日本内科学会総会，2005。

吉川雅則、伊藤武文、米田和之、福岡篤彦、友田恒一、玉置伸二、牧之段 潔、寺西 融、永谷憲歳、寒川賢治、木村 弘：COPDの栄養障害における血漿グレリンの意義。第15回日本呼吸管理学会総会，2005。

木村 弘：呼吸リハビリテーションと栄養療法の効果。第131回日本医学会シンポジウム『慢性呼吸器疾患—喘息とCOPD—』，2006。

木村 弘：睡眠時無呼吸症候群とメタボリック症候群。第98回ACCP日本部会定期教育講演会, 2006.

木村 弘：わが国の呼吸器内科医師の現状—日本呼吸器学会でのアンケート結果に基づいて—。第46回日本呼吸器学会総会シンポジウム, 2006.

吉川雅則、木村 弘：摂食調節からみた栄養障害の病態と対策。第46回日本呼吸器学会総会シンポジウム, 2006.

Suzaki Y, Hamada K, Ito T, Miyamoto K, Kimura H : A potent anti-angiogenic factor endostatin prevents the development of asthma in a murine model. English Oral Session, 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

Ito T, Hamada K, Suzaki Y, Matsui N, Kita E, Kimura H : Subcutaneous Vaccination of Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Attenuates Allergic Inflammation in a Murine Model of Asthma. English Oral Session, 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

Hamada K, Suzaki Y, Ito T, Miyamoto K, Kimura H : Air-Pollutant aerosol accelerates airway remodeling of allergic asthma in a juvenile murine model. English Oral Session, 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

寺西 融、友田恒一、吉川雅則、米田和之、玉置伸二、福岡篤彦、伊藤武文、小林 厚、木村 弘：COPD患者における血中アディポネクチンの検討。第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

小林 厚、吉川雅則、友田恒一、米田和之、玉置伸二、福岡篤彦、牧之段 潔、児山紀子、鈴木崇浩、寺西 融、木村 弘：COPD患者における血漿グルタミン濃度の検討。第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

米田和之、吉川雅則、伊藤武文、友田恒一、福岡篤彦、玉置伸二、牧之段 潔、児山紀子、鈴木崇浩、寺西 融、小林 厚、木村 弘：COPD患者における全身性炎症と蛋白・アミノ酸代謝の変化。第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

友田恒一、吉川雅則、新妻克宜、大崎茂芳、木村 弘：ヒト肺におけるコラーゲン線維の配向性。第46回日本呼

吸器学会総会, 2006.

浜崎直樹、今井照彦、谷口夏子、柴 五輪男、眞島利匡、寺本正次、鴻池義純、木村 弘：胸膜下病変に対する超音波B-FLOWの有用性。第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

須崎康恵、濱田 薫、伊藤利洋、宮本謙一、木村 弘：ケモカイン受容体CCR5拮抗薬による喘息発症抑制効果。第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

児山紀子、鈴木崇治、山内基雄、牧之段 潔、玉置伸二、福岡篤彦、友田恒一、吉川雅則、濱田薫、木村 弘、石指宏道、八木秀男、松本雅則、藤村吉博：閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者におけるVWF及びADAMTS13酵素活性の解析。第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

玉置伸二、鈴木崇治、山内基雄、福岡篤彦、牧之段 潔、児山紀子、米田和之、友田恒一、吉川雅則、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者における血中多量体アディポネクチンの検討。第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

鈴木崇治、山内基雄、友田恒一、玉置伸二、福岡篤彦、牧之段 潔、児山紀子、米田和之、寺西 融、吉川雅則、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における末梢血単球のNF- κ B活性の検討。第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

福岡篤彦、牧之段 潔、吉川雅則、玉置伸二、児山紀子、鈴木崇治、山内基雄、友田恒一、小林 厚、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) とメタボリック症候群 (MS) 合併症例の検討。第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

牧之段 潔、吉川雅則、福岡篤彦、玉置伸二、児山紀子、鈴木崇浩、山内基雄、友田恒一、木村 弘：OSAS患者におけるレプチンと換気応答との関連。第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

田村猛夏、岡本行功、徳山 猛、春日宏友、木村 弘、成田亘啓：肺野所見0型の元石綿工場従業員における呼吸機能の検討。第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

田村猛夏、徳山 猛、畠山雅行、塚口勝彦、宮崎隆治、木村 弘、成田亘啓：健康診断を実施して。第46回日本呼吸器学会総会シンポジウム，2006。

玉置伸二、福岡篤彦、山内基雄、牧之段 潔、児山紀子、鈴木崇浩、吉川雅則、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）における低酸素ストレスにより、末梢血単球の浸潤能は亢進する。第103回日本内科学会総会，2006。

吉川雅則、伊藤武文、福岡篤彦、友田恒一、米田和之、牧之段 潔、児山紀子、木村 弘：COPD患者におけるCatabolic/anabolic バランスと栄養障害の関連。第16回日本呼吸管理学会学術集会，2006。

須崎康恵、濱田 薫、伊藤利洋、木村 弘：ケモカイン受容体CCR5阻害による喘息発症抑制効果。第56回日本アレルギー学会秋季学術大会，2006。

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（OSAS）患者でのCPAP療法のadherenceとQOL性格検査に関する検討。第7回日本QOL学会，2006。

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性肺炎の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：閉塞型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．

H. 知的所有権の出願・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） 分担総合研究報告

非侵襲的換気療法の研究 睡眠時無呼吸症候群の研究

分担研究者 大井 元晴
互惠会 大阪回生病院 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。侵襲的人工呼吸の終末期の中止に関して、日本においては、議論の的となっている。非侵襲的換気療法は、その使用が広まりつつあるが、着脱が容易なために、問題となる可能性があり、2005年、2006年度には実情について調査した。2007年には予後調査を行った。結核後遺症と脊椎後側弯症の長期NPPVの継続率は5年継続率が62%であり、COPDの継続率が良くない状況は変わらず、5年継続率が37%であった。NPPV導入症例の高齢化がすすんでおり、ターミナルケアとなる場合もあり、どのような呼吸管理を行うか、十分に、患者、家族の意思を聞く必要がある。

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。2005年度には、CPAP使用前より眠気の少ない症例、CPAP後に眠気の改善の少ない症例のCPAP使用理由について調査し、2006年度には、このような症例で、血圧の改善の程度について調査し、2007年度には2003年にCOPDを導入した症例を対象にCPAPの使用の程度、血圧への効果などについて調査した。結果として、Epworth sleepiness scale(ESS)で、眠気のすくない症例でもCPAPの導入は可能であり、降圧効果はあるものと考えられた。

A. 研究目的

ない症例で、どの程度使用が可能であるか、血圧などの効果が問題であり、これらについて検討した。

[非侵襲的換気療法の研究]

侵襲的人工呼吸の終末期の中止に関して、日本においては、議論の的となっている。非侵襲的換気療法は、その使用が広まりつつあるが、着脱が容易なために、問題となる可能性があり、2005,2006年度実情について調査した。また、2007年度には予後調査を行った。

[睡眠時無呼吸症候群の研究]

睡眠時無呼吸症候群は高血圧、脳血管障害により、独立に予後の悪化因子となる。最も有効であるCPAPの使用に関しては、CPAPの使用により、なんらかの自覚的症狀改善の有無が大きな影響を与えるが、眠気の少

B. 研究方法

[非侵襲的換気療法の研究]

2005年度には在宅NPPV症例を対象に、死亡前の使用状況について調査した。

2006年度には、患者の希望と、実際の死亡時の呼吸管理について調査し、2007年度には、まとめとして、在宅NPPV症例の予後調査を行った。

[睡眠時無呼吸症候群の研究]

2005年度には、CPAP使用前より眠気の少ない症例、

CPAP後に眠気の改善の少ない症例のCPAP使用理由について調査し、2006年度には、このような症例で、血圧の改善の程度について調査し、2007年度には2003年にCPAPを導入した症例を対象にCPAPの使用の程度、血圧への効果などについて調査した。

C. 研究結果及び考察

[非侵襲的換気療法の研究]

NPPVのまま亡くなった症例は12例あり、うち5例は死亡時NPPVを装着していたが、7例はNPPVの装着が、自覚的に苦しいかせん妄状態となり、NPPVが継続できなくなっていた。

急性増悪時にNPPVによる呼吸管理の範囲を超えたのは33エピソードあった。NPPVまでを希望していた症例で21エピソードの増悪があり、13エピソードがNPPVで管理され全例が死亡し、8エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され4エピソードが生存し4エピソードが死亡した。侵襲的人工呼吸を希望していた症例で5エピソードの増悪があり、3エピソードがNPPVまでで管理され全例が死亡し、2エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され2エピソードともに生存した。

つぎに慢性衰弱時（終末期）の成績を記す。慢性衰弱と判定された症例はすべて最重症であり、NPPVによる呼吸管理の範囲を超えたと判断された15エピソードあった。慢性衰弱時、NPPVまでを希望していた症例で9エピソードの増悪があり8エピソードがNPPVで管理され全例が死亡し、1エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され死亡した。侵襲的人工呼吸を希望していた症例で3エピソードの増悪があり、2エピソードがNPPVまでで管理され2エピソードとも死亡し、1エピソードが侵襲的人工呼吸を施行され生存し長期TPPVとなった。

予後調査では、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。

[睡眠時無呼吸症候群の研究]

CPAP使用中の約4分の1の症例で、EpworthSleepiness scale(ESS)でみた眠気の改善程度は少なく、使用理由については、睡眠の質の改善、覚醒時の気分の改善、我慢できないような病的な眠気の改善などであった。これらの症例では、血圧は、ESSの改善はすくなくとも、改善していた。

2003年度にCPAPを導入した症例のCPAP継続率は、3年後で、80%であり、ESSの程度により、使用率には差はなかった。血圧も改善していた。

CPAPの使用率については、使用前のESS、使用後のESSの変化ともに関連しないと考えられた。

D. 評価

[非侵襲的換気療法の研究]

NPPVはかなりの病院で導入されつつあり、長期在宅人工呼吸として、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5年継続率が62%であり、COPDの継続率が良くない状況は変わらず、5年継続率が37%であった。24時間必要となる症例もあり、ターミナルケアとなる場合もあり、その取り扱いには、社会的認知も含めて、今後十分に検討する必要がある。

[睡眠時無呼吸症候群の研究]

睡眠時無呼吸症候群の治療に関して、眠気の少ない症例などで、循環系合併症の防止のために治療可能かどうかという問題があるが、今回の研究からは可能と考えられた。また、眠気の少ない症例においても血圧への効果が確認された。

国際的には、眠気の少ない症例でのCPAPの降圧効果が問題となっているが、われわれの結果では効果がある。

E. 結論

[非侵襲的換気療法の研究]

NPPV導入症例の高齢化がすすんでおり、ある程度の継続率が得られるが、ターミナルケアとなる場合もあり、どこまで呼吸管理を行うか、十分に、患者、家族の意思を聞く必要がある。

[睡眠時無呼吸症候群の研究]

CPAP導入後、3年後の継続率は80%程度であり、眠気の有無とは関係せず、眠気の少ない症例でも降圧効果がある。