

ネットに登録してから実際に移植をうけられる患者は限定されるだけではなく、その間に疾患が進行して亡くなる患者も多く、このような肺移植適応患者における予後や QoL (生活の質) を検討することは重要である。そこで、新規に肺移植適応と判定された患者を対象として、呼吸機能、動脈血液ガス、質問票による呼吸困難、QoL、不安、睡眠の質の評価などを前向きに経時的に評価する研究を計画し、準備を整えた。次年度以後、調査が開始される。

③ 肺結核後遺症における長期 NPPV 症例の予後因子の検討

著しい拘束性換気障害、高二酸化炭素血症および不安定な臨床像を特徴とする肺結核後遺症症例を対象に、慢性呼吸不全の急性期および長期在宅人工呼吸として広く用いられている非侵襲的人工呼吸 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) に対して、長期 NPPV 症例のモードの相違による予後を比較検討したところ、pure controlled mode 群は assisted mode 群に比べて、有意に生存率が優れていた。

④ 在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査

前記研究のように、近年においては、在宅 NPPV 療法が、特に高 CO₂ 血症を伴う慢性 II 型呼吸不全患者において、COPD、肺結核後遺症、後側彎症などの胸郭拘束性疾患、神経筋疾患で広く実施されつつある。しかし、このような重症の呼吸不全患者の予後や予後因子に関しては、報告が乏しいのが現状である。そこで、本研究班において、多施設共同研究を前向きに実施し、多くの在宅 NPPV 療法患者を調査することにより、我が国の現状や予後因子を明らかにするこ

とを計画し、次年度からの実施に向けて準備を行った。

D. 考察

1. 疫学調査システムの構築に関する研究

本研究班において初めて、これまでの紙媒体での調査から、横断的のみでなく、縦断的な調査、解析が、従来よりも機能的、継続的に有効にデータを利用できるシステムを構築した。平成 21 年度より本システムを用いた疫学調査が開始できる準備が整ったが、海外ではすでに例えば希少疾患に対する疫学調査システムなど同様のインターネット経由の調査法が多く運用されており、我が国においても、当研究班の対象疾患のみならず、今後は、難治性疾患全般を統括したシステムを構築するなど貴重な情報を有機的に用いていく手法が期待される。

2. 若年発症肺気腫 (若年発症 COPD) を含む COPD に関する研究

1) 疫学的研究

若年発症 COPD に関する疫学調査を行うための、登録基準の見直し、調査項目の再検討を行い、先に記した Web 登録方法を用いた調査システムを作成した。今後、本システムを用いた全国調査によりわが国における本疾患の実態がより明らかになり、その後の研究の方向性を与えていくと思われる。

COPD 患者を対象とした横断的調査研究では、COPD 患者全体では体重減少の頻度は約 30% であり、従来のわが国における報告と比較して低率であったが、対象症例中の軽症および中等症の比率が高かったためと考えられた。今回の調査でも、最重症例 (stage IV) では約 60% に体重減少が認めら

れ、欧米よりも高率であると考えられた。また併存症としては、高血圧症、虚血性心疾患といった循環器疾患が比較的高率に認められた。循環器内科通院中患者における COPD の合併率が、一般的な頻度よりも高い傾向を認めた検討結果とも合わせ、COPD 診療においては、併存症に対する留意が重要であることが示され、閉塞性障害の重症度のみならず、栄養状態や併存症も考慮した重症度評価や予後因子の検討が必要と考えられた。

2) 発症機序に関する研究

COPD は高齢者に好発する疾患である一方、若年発症 COPD も存在することから、加齢による COPD の発症促進機序を解明することは、厚生労働行政および社会医学的にも重要な課題であり、本研究班でも継続して取り組んできた。今回、COPD の病態形成機序における肺細胞の老化の役割について検討した結果、老化した肺細胞が COPD の中心的病態である肺の炎症を促進している可能性が示された。

COPD の発症に重要な関わりをもつ酸化ストレスに関する動物実験では、マウス肺では強力な抗酸化物質であるビタミン C (VC) が枯渇する事により、酸化ストレスが亢進して、有意な末梢気腔拡大・肺泡破壊をきたす結果を示した。一方、野生型マウスに VC を投与したところ、酸化ストレスの亢進による有意な末梢気腔拡大を認めた。VC は抗酸化物質ではあるが、過量となると活性酸素を生じさせるという報告があり、以上の結果から、VC 枯渇は酸化ストレスを亢進させ、マウス肺に肺気腫を生じさせるが、過量投与でも肺の老化を促進させる可能性が示唆された。

COPD 発症の最も大きな要素である喫煙

曝露に関する検討では、まず細胞実験で、タバコ抽出液による刺激により気道上皮細胞のアポトーシスへの移行に伴い、COPD 患者の血漿で健常者に比べ高値にみられる sE-cadherin が放出されたと考えられた。さらに、喫煙曝露による栄養障害、全身性炎症に対する食物繊維の役割を検討した動物実験では、セルロース除去食を摂取した動物では喫煙曝露による体重減少はより高度になり、抗酸化ストレス活性も低下することが明らかになった。喫煙による全身への影響がセルロース除去によって増強されたことを示唆している。セルロース除去食による抗酸化ストレス活性の低下機序は不明であるが、腸管蠕動運動の低下や腸内環境の変化が関与した可能性が考えられた。

3) 病態に関する研究

COPD は、気道病変と肺気腫病変が様々な割合で混在して生じる気流制限を特徴とする疾患であるが、これら両病変の相対的寄与度は症例により異なる。胸部 CT 画像を用いた、気流制限に対する気道病変と肺気腫病変の相対的関与に関する検討では、気道病変が軽微な症例では、肺気腫病変の関与は弱く、気道病変が進行した際、気流制限に及ぼす下肺の肺気腫病変の影響が強まることを示した。COPD の気流制限に及ぼす気道病変と肺気腫病変の関与は、肺の部位により異なり、特に気道病変の進行により肺気腫病変の気流制限への相対的関与が強まることが明らかとなった。

COPD 症例では嚥下反射低下が健常人に比して高率であることから、COPD における嚥下反射の低下が増悪頻度に及ぼす影響に関して検討した結果では、嚥下反射低下群では、正常例と比して 12 ヶ月間の増悪頻度が有意に多かった。カプサイシン吸入な

どにより血中サブスタンス P の上昇を介して嚥下反射が改善することが示されており、これらの治療介入により COPD 増悪を抑制できる可能性が示唆された。

健康状態や症状の改善は、COPD における重要な治療目標とされており、患者報告型アウトカムは 1 秒量と独立した予後関連因子である。これまでの報告では、1 秒量と患者報告型アウトカムには弱い相関関係しかないことが報告されていたが、今回の Impulse oscillometry (IOS)を用いた呼吸抵抗測定結果では、末梢気道病変は COPD 患者の健康状態、呼吸困難と有意な関係があると考えられ、COPD の治療ターゲットを考える上でも末梢気道病変が重要であると考えられた。

前記の疫学的研究でも示されたように、COPD において体重減少は、特に重症例で多くみられるが、胸部 CT 画像を用いた、胸壁の脂肪量と肺気腫病変との関係についての研究では、胸壁の皮下脂肪量と気腫性病変とは有意な相関関係があることが示された。全身性疾患としての COPD において、栄養と病態との関連が注目されており、今回の結果は、栄養指導を始めとする介入研究を行ううえで、有望な指標の一つとなる可能性が示唆された。

同じ閉塞性肺疾患の一つである、気管支喘息との対比からみた喘息死患者の肺病理組織での検討では、肺胞上皮細胞や炎症細胞、特に CD8 陽性 T 細胞が IL-18 を強く産生している点で、最重症 COPD に共通した面があり、喘息死と最重症 COPD では病因に類似点があることが示唆された。また、気管支喘息および COPD 患者の気道に認められる粘液過剰産生に関するヒト気道上皮細胞を用いた検討では、可溶性 IL-13 α_2 受容体は、IL-13 による杯細胞過形成および粘液

過剰産生の制御に重要な役割を果たしている可能性が示唆され、IL-13 α_2 受容体は COPD や気管支喘息において、気道粘液過剰分泌治療標的分子となる可能性があることが示された。

4) 治療に関する研究

COPD は、閉塞性の呼吸機能障害を示す疾患として、診断や重症度は一秒量で規定されてはいるものの、先にも記したように、呼吸機能障害のみで病態を包括できるものではなく、例えば予後因子としては呼吸筋力や下肢筋力、運動耐容能、呼吸困難感や健康関連 QOL も、独立した因子として報告されている。従って COPD の治療に対しても多面的な検討が必要であり、今回最近本邦で上市された長時間作動型抗コリン吸入薬であるチオトロピウムについて検討した。チオトロピウム投与前後において、肺機能、運動耐容能、呼吸困難、健康関連 QOL の改善がみられ、運動耐容能評価においては定常運動負荷試験が最も改善率が高く、反応性が優れていることが示された。定常運動負荷試験の改善には、安静時に測定した IC の改善が相関しており、チオトロピウム投与による症状や運動耐容能の改善は過膨張の改善に伴うものである可能性が考えられた。

COPD における気道炎症に対する治療の可能性として、近年、スタチン投与による動物モデルにおける肺気腫の改善や、疫学的検討での COPD 患者の肺機能の改善が報告されてきている。スタチンには血中脂質低下作用以外に、抗炎症・抗酸化・血管内皮機能改善など多彩な作用があるが、今回の研究で COPD 患者においてスタチン投与後、気道上皮被覆液中の種々の炎症性サイトカイン・ケモカイン・増殖因子の低下を

認め、スタチンが喫煙による気道の炎症を抑え、COPD の病態を改善する可能性が示唆された。

COPD の治療・管理を考える際、増悪をいかに制御するかは重要な課題である。増悪の主たる原因の一つであるウイルス感染について、今回の検討により、喀痰調整薬 L-カルボシステインが感染受容体発現抑制を介したインフルエンザウイルス感染抑制効果をもつこと、プロトンポンプ阻害薬が COPD における風邪罹患回数および増悪回数を減少させることを示した。COPD 増悪の長期管理における両薬剤の有用性が示唆される結果であった。

運動療法を中心とした呼吸リハビリテーションについては、COPD 患者においてその有効性が報告されているが、安全性・有効性の面でより質の高い運動処方が求められている。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。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。今回の研究で、COPD 患者においても筋力増強や QOL の改善が示され、今後多数例での検討により呼吸リハビリテーションとしての有効性を評価することが期待される。

最後に新しい治療法に向けての基礎研究として、MAP キナーゼカスケードに着目した研究を行った。MAP キナーゼカスケードは様々な外界刺激を伝達する重要なシグナル伝達経路の一つであり主に炎症性サイトカインの産生に関わっており、COPD における抗炎症治療のターゲットの有力候補と考えられる。今回の肺気腫形成感受性と抵

抗性の 2 つの系のマウスを用いた急性喫煙曝露実験の結果は、MAP キナーゼカスケードが慢性炎症に基づく COPD の新規治療戦略の分子的標的となりえることを示唆しており、今後の慢性喫煙曝露モデルによる検討が待たれるところである。

3. 肺リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

1) 疫学調査研究

集計結果全般としては、過去になされた疫学的報告とほぼ矛盾しない結果であった。気胸の合併を例にとっても、繰り返しみられる症例と相当期間経過しても気胸のみられない症例が存在するように、症状経過からは LAM の臨床像には個人差がみられた。治療内容はホルモン療法を除いては対症療法であり、ホルモン療法の有効性についてはこれまで一定の見解を得ていないが、少数ながらホルモン療法の有効性を示唆する回答がみられ、ホルモン療法に関する今後の検討が待たれる。今回の集計において、症例数は 104 例増加した。経過観察期間は平均 7.5 年であり、予後の検討においては、長期における追跡と死亡症例を漏らさず把握していく調査方法が望まれ、今後の課題と考えられた。

2) 患者支援

難治性疾患の病態解明や治療法の確立などの事業を進めるにあたっては、患者や家族との意見交換、交流は大切であり、次年度においても患者参加型の勉強会を継続して開催していく予定である。

3) 病態に関する研究

① 胸部 CT 画像による Birt-Hogg-Dubé 症候

群とリンパ脈管筋腫症との比較、鑑別診断
共通する臨床的特徴を有する LAM、BHD
症候群の胸部 CT 画像の定量的解析を行い、
両疾患における肺嚢胞の特徴と疾患間の差
異を明らかにし、CT 画像の定量的解析が両
疾患の鑑別に有用であることが示された。
本法を他の嚢胞性肺疾患にも応用すること
により、多くの嚢胞性肺疾患の鑑別診断に
役立てる事が可能と考えられる。さらには、
嚢胞性肺疾患における、嚢胞形成の成因や
病態生理の解明にも有用である可能性をも
つと考えられる。

② リンパ脈管筋腫症患者の血清中バイオ マーカーの臨床的検討

LAM 患者の血清中では VEGF-D、IL-10、
IL-5、IL-12 (p70)、TNF- α 、bFGF が増加し、
その測定は LAM の診断に有用であった。中
でも VEGF-D は 800pg/ml 以上であれば LAM
である可能性が高いことが示された。血清
中の VEGF-D 濃度は sirolimus による治療
により低下し、治療の効果判定にも有用で
あると考えられた。

③ 女性生殖器にみられるリンパ脈管筋腫 症の検討

肺や体軸系リンパ節に比して、LAM 病変
を女性生殖器に認めることは非常に稀であ
るとこれまで考えられてきたが、本研究に
おいて、子宮・卵巣に LAM 病変が高頻度
に認められることが明らかとなった。病変の
分布様式は病理総論的には原発腫瘍よりも
転移性腫瘍を示唆するものであり、子宮・
卵巣の LAM 病変は、肺、リンパ節への腫瘍
進展と同様にリンパ経路を介した LAM 細
胞集塊の播種増殖によるものと考えられた。

4. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に関する研究

本疾患の特徴からみて、成人例のみの調
査研究だけでなく、小児から成人にまたが
って肺病変を考察していくことはきわめて
重要であり、その基礎となる疫学調査シス
テムを小児血液学会 HLH/LCH 委員会の了
解の下、合同して構築することができた。
次年度以後、全年齢の LCH 症例を対象に肺
病変に焦点をあてて調査を実施すること
によって、本疾患の我が国における実態の
みならず、成人での調査のみでは得られな
かった肺病変の新たな知見や病態の解明につ
ながる事実が明らかとなっていくことが期
待される。

5. 肥満低換気症候群 (OHS)、肺低換気 症候群 (PHS) を含む睡眠時無呼吸症候群に 関する研究

1) 疫学調査研究

従来の疫学調査を継続するだけでなく、
調査項目を再検討して次年度からの発展的
な調査実施の準備を行った。特に肥満低換
気症候群においては、研究協力施設で新規
に持続的気道陽圧 (CPAP) を導入する患者
に占める OHS 患者の割合を調査し、併せて
CPAP 導入 OHS 症例の CPAP 治療成績およ
び予後に関して縦断的調査を行う。また、
高度肥満を有するが OSAS を有さない症例
の頻度や病態も調査を予定しており、OHS
をとりまく我が国の実態やその病態を明ら
かにしていくことが計画されている。

2) 閉塞型睡眠時無呼吸とメタボリックシ ンドローム (MS) との関連に関する研究

メタボリックシンドローム (MS) では、肥
満 (内臓脂肪蓄積) とインスリン抵抗性が
病態基盤にあるが、近年、肥満とは独立し

て閉塞型睡眠時無呼吸症候群が MS と関連することが示唆されている。

一事業所での調査研究で、MS は重症 OSA を誘導する可能性が示唆され、体重の減量と、重症 OSA の治療に加えて、夜間の睡眠時間の延長が MS 患者の管理に重要であると考えられた。

また、OSAS 患者を対象とした研究では、OSAS における MS の合併に対する考慮が重要であり、非肥満患者でも、OSAS が高血圧、高脂血症、耐糖能異常に関与し、MS の病態基盤を発症・進展させることを間接的に示す可能性が示唆された。

3) OSAS における心血管イベントの発症機序に関する研究

VWF は血小板の粘着・凝集において重要な役割を持つ止血因子であり、低酸素刺激で血管内皮細胞から放出され、血管内皮障害のマーカーとも考えられている。今回の結果からは、高分子量 VWF マルチマーの消費性減少が示唆され、血小板減少もみられることから、OSAS 患者における夜間低酸素ストレスによる VWF 依存性血小板凝集の亢進が示唆された。

4) 睡眠時無呼吸症候群における薬物治療に関する基礎研究

セロトニン 1A 受容体アゴニストである Buspirone が低酸素曝露後の再酸素化時における C57BL/6J マウスの不規則呼吸を改善し、選択的セロトニン 1A 受容体アンタゴニスト (p-MPP1) の投与にて、Buspirone の効果が打ち消されていることから、呼吸安定化作用はセロトニン 1A 受容体の活性化によるものと考えられた。また、呼吸安定化作用はセロトニン 1A 受容体アゴニストの炭酸ガス換気応答低下作用と関連していた。

セロトニン 1A 受容体は呼吸調節に重要な役割を果たしていると思われ、睡眠時無呼吸症候群の新たな薬物療法のターゲットとなる可能性があると考えられた。

5) 睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究

開発した動物モデルでは、従来の睡眠呼吸障害モデルにおける①睡眠・覚醒状態に関係なく低酸素ガスに曝露する、②二酸化炭素の睡眠障害への影響を考慮できない、③酸素濃度の設定を変えることが困難、④投与する気体の量が圧力に強く依存する、などと言った問題を全て解決できた。今後、様々な遺伝子ノックアウトマウスやノックダウンラットを用いた睡眠呼吸障害モデル実験を行い、睡眠時呼吸障害の病態の遺伝子レベルでの解明に取り組むことが可能となった。

6. 原発性肺高血圧症 (PPH)、慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) (CTEPH) に関する研究

1) 慢性肺血栓塞栓症の性差に関する研究

CTEPH 患者の男女比率は欧米では 1:0.7 だが日本では 1:2.1 であり日本の CTEPH は女性に多い。また、日本人の約 20% が保有している HLA-B*5201 は、欧米人では約 2% しか保有していないが、日本における HLA-B*5201 陽性 CTEPH は女性に多い。以上のことは、日本の CTEPH は欧米と異なる特徴を有していることを示唆しており、我が国における CTEPH の性差や HLA-B*5201 との関係を明らかにすることは、重要な課題と考えられる。本研究により、CTEPH の臨床的特徴に性差があること、またその性

差は HLA-B*5201 陽性・陰性間で違いがあることが初めて示された。今後対象症例をさらに増やすことで、男女間や HLA-B*5201 陽性陰性間の各グループに関するより詳細な検討が待たれる。

2) 慢性肺血栓塞栓症の内科的治療に関する研究

CTEPH は肺動脈病変の存在部位から中枢型 CTEPH と末梢型 CTEPH とに大別され、中枢型 CTEPH は肺動脈血栓内膜摘除術の適応となり根治も可能であるが、末梢型 CTEPH や術後に肺高血圧症 (PH) が残存する CTEPH 例についてはこれまで有効な内科的治療法は存在しなかった。近年、肺動脈性肺高血圧症治療薬 (beraprost, bosentan, sildenafil, epoprostenol) が臨床で使用可能となり、上記のような CTEPH 症例にも流用されるようになったが、各薬剤の使用において系統だった内科的治療体系は確立されていないのが現状である。

今回 CTEPH で術後肺高血圧残存例、および非手術例に対して上記内科的治療薬を検討した結果では、最も使用頻度の高い薬剤は beraprost で、対象の 72.3% に処方されていたが、その半数で追加治療薬が必要であった。bosentan が第一次選択薬であった例は 20% で、追加治療薬が必要となった症例の頻度は beraprost より少数であった。epoprostenol は肺動脈性肺高血圧症に準じた重症 CTEPH に対し使用されていたが、予後不良であった。bosentan に追加薬が少ないことは、本薬の有効性を示唆する可能性が考えられた。

7. 呼吸不全の診断・治療に関する研究

1) 診断に関する研究

低酸素負荷による検査に関する研究において、重喫煙者では、自覚症状が乏しくても、低酸素負荷によって健常者に比し著しい低酸素血症を呈することが明らかとなり、今後対象を軽症の COPD や他の呼吸器疾患を対象として応用していくことによって、肺病変の早期発見や治療の積極的な早期介入につながることを期待された。

2) 治療に関する研究

集中治療室における積極的な急性期呼吸リハビリテーションに関する研究では、急性期呼吸リハが VAP の発生数、発生率および VAP 関連死亡数を有意に減少させることが示された。肺理学療法での VAP 防止に対する機序は明らかでないが、気道分泌物の除去効果が VAP の防止に寄与していると推測された。急性期呼吸リハはまだ未確立な領域ではあるが、今回の結果は、急性期呼吸リハは集中治療室における VAP の防止を主目的として患者選択や実施の計画を立てるべきであることを示していると考えられた。

肺移植適応患者の予後と QOL の調査研究に関しては、横断的解析で、QOL と他の指標との相関や多変量解析による、QOL の寄与因子が明らかにされると共に、呼吸機能、動脈血液ガス、質問票による呼吸困難、QOL、不安、睡眠の質に関して、1 年毎の経時データを基に長期的な変化を解析する縦走的解析も行えると考えられる。

肺結核後遺症における長期 NPPV 症例の予後因子の検討において、人工呼吸器が勝手に送気してそれに患者が呼吸をあわせる pure controlled mode の方が、患者の呼吸によってトリガーがかかる assisted mode より長期 NPPV の継続率および生存率がよいことが判明した。pure controlled mode は呼吸状態の不安定な呼吸筋の負荷が大きい症例に好

まれると考えられているが、本研究はそれを支持するものと思われる。

E. 結論

1. 疫学調査

疫学調査は、本事業の基礎となる重要な研究項目の一つであるが、本年度において対象7疾患に対するインターネットを用いた、追跡調査が可能な調査システムを構築することができた。これまでの本研究班における調査内容を継続しつつ、次年度以後、新規および追跡調査を実施し、疾患の病態解明に活用していくことが可能となった。

2. 若年発症肺気腫（若年発症 COPD）を含む COPD に関する研究

疫学、生理学、病理学、分子生物学的な多面的アプローチから臨床および基礎研究を行い、若年発症を含む COPD に対して、発症機序、病態、治療を検討した。

発症機序に関しては、加齢、酸化ストレス、喫煙曝露の面で検討した。加齢については、老化した肺胞細胞が COPD の中心的病態である肺の炎症を促進している可能性が示され、COPD の病態形成機序における肺細胞の老化の役割の一端が明らかとなった。酸化ストレスに関しては、抗酸化物質であるビタミン C の枯渇は、酸化ストレスを亢進させ、マウス肺に肺気腫を生じさせるが、逆に過量投与でも肺の老化を促進させる可能性が示された。喫煙曝露に関する検討では、タバコ抽出液による刺激により気道上皮細胞のアポトーシスへの移行が考えられ、E-cadherin の細胞内動態、MMPs、TIMPs の発現の推移などについて検討を行うことで、アポトーシスへの誘導過程の詳細が今後明らかとなることが期待される。一方、喫煙曝露による栄養障害、全身性炎

症に対する食物繊維の役割を検討した動物実験により、食物繊維であるセルロースの摂食低下が腸内環境に悪化をもたらし、喫煙曝露による体重減少や全身性炎症などの systemic effect を増悪させることが示唆された。

病態に関しては、気流制限と Phenotype について、胸部 CT 画像を用いた検討で、COPD の気流制限に及ぼす気道病変と肺気腫病変の関与は、肺の部位により異なり、特に気道病変の進行により肺気腫病変の気流制限への相対的関与が強まることが明らかとなった。近年、COPD は全身性疾患として注目されているが、栄養状態についての検討では、COPD 患者を対象とした横断的調査研究により、全体では体重減少の頻度は約 30% であり、最重症例 (stage IV) では約 60% に体重減少が認められ、欧米よりも高率であることがわかった。胸部 CT 画像を用いた検討でも、胸壁の皮下脂肪量と気腫性病変とには有意な相関関係があることが示された。また、併存症についての検討では、横断的調査研究で高血圧症、虚血性心疾患といった循環器疾患が比較的高率に認められ、循環器内科通院中患者における COPD の合併率が、一般的な頻度よりも高い傾向を認めたこととも合わせ、COPD 診療における併存症に対する留意の重要性が示され、閉塞性障害の重症度のみならず、栄養状態や併存症も考慮した重症度評価、管理や予後因子の検討が必要と考えられた。COPD の予後関連因子である患者報告型アウトカムと呼吸機能との関係を検討した結果では、末梢の気道病変を反映する気道抵抗が COPD 患者の健康状態、呼吸困難と有意な関係があると考えられ、診断・重症度に用いられる 1 秒量との相違が示された。COPD 患者では嚥下反射の低下が健常人に比して

高率であるとされるが、COPD における嚔下反射の低下と増悪頻度との関連について検討した今回の結果では、嚔下反射低下群で増悪頻度が有意に多いことがわかり、COPD の管理において嚔下反射に注意する必要があることが示された。同じ閉塞性肺疾患の一つである、気管支喘息との対比からみた検討では、喘息死と最重症 COPD では病因に類似点があることが示唆された。また、粘液過剰産生に関するヒト気道上皮細胞を用いた検討では、可溶性 IL-13 α_2 受容体は、IL-13 による杯細胞過形成および粘液過剰産生の制御に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

治療に関しては、最近有力な薬剤として使用されている長時間作動型抗コリン吸入薬であるチオトロピウムについて、多面的にその効果を検討した。チオトロピウムは、肺機能、運動耐容能、呼吸困難、健康関連 QOL に改善をもたらし、運動耐容能評価においては定常運動負荷試験が最も改善率が高く、反応性が優れていることが示され、同剤による症状や運動耐容能の改善は肺過膨張の改善に伴うものである可能性が考えられた。COPD における気道炎症に対する抗炎症治療としてのスタチン投与の効果を検討した研究では、スタチンが喫煙による気道の炎症を抑え、COPD の病態を改善する可能性が示唆された。喫煙モデルを用いた動物実験においては、主に炎症性サイトカインの産生に関わる MAP キナーゼカスケードが COPD の新規治療戦略の分子的標的となりえることを示唆した。COPD 増悪をもたらすウイルス感染に対する抑制薬として、喀痰調整薬 L-カルボシステインとプロトンポンプ阻害薬の有用性が示唆される結果が得られた。呼吸リハビリテーションの面からは、新しい運動療法の一つとし

て加圧トレーニングが COPD にも応用できる可能性が示された。

3. 肺リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

疫学調査研究

本研究班による 2 回目の全国調査により登録症例数は 104 例増加し、より我が国の現状に近い結果が得られるようになったと期待される。より正確な予後評価のためには、今後も長期における追跡と死亡症例を継続して把握していくことが重要である。

病態に関する研究

気胸、肺嚔胞の臨床像が共通する BHD 症候群と LAM の胸部 CT 画像の定量的解析や比較検討の結果、両疾患の肺嚔胞は、形状や数、分布様式など明らかに異なる性状を持つ事が分かった。今回開発した胸部 CT 画像の解析方法は、両疾患の鑑別診断に有用であり、病態生理の考察にも有用であると考えられた。

リンパ脈管筋腫症患者の血清中バイオマーカーの臨床的検討により、Th2 サイトカイン、bFGF、VEGF-D が LAM 患者の病態に関連しており、中でも血清中 VEGF-D は最も診断に有用であり、治療効果判定にも利用できる可能性が示唆された。

LAM による肺外病変の検討では、病変が高頻度に女性生殖器にみられ、かつその進展形式が肺同様に LAM 細胞集塊の播種増殖によるものである事が示され、肺だけでなく、LAM の全身的な病態の解明につながる結果を得ることができた。

4. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に関する研究

難治性疾患克服研究事業では、これまで「ヒスチオサイトーシス X」と呼んでいた疾患であるが、その後の研究で明らかになったことや国際組織球学会での提唱を踏まえて、ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis: LCH) と呼ぶこととした。研究の基礎となる疫学調査を小児血液学会 HLH/LCH 委員会との合同調査として、これまでの成人のみの調査だけでなく、小児から成人までの全年齢の LCH 症例を対象に肺病変に焦点をあてて調査を実施するシステムを構築した。今後の調査実施により、我が国における実態や病態の解明につながる新たな知見が明らかとなっていくことと期待される。

5. 肥満低換気症候群 (OHS)、肺泡低換気症候群 (PHS) を含む睡眠時無呼吸症候群に関する研究

次年度以後に行われる疫学調査により、CPAP 導入 OHS 症例の CPAP 治療成績および予後や高度肥満を有するが OSAS を有さない症例の頻度・病態など今後の研究の基盤となる情報が得られていくことが待たれる。

睡眠時無呼吸と肥満やメタボリック症候群との関連に関する研究では、都会の一企業での調査では MS 患者の 6 人に 1 人は重症 OSA 患者であったが、non-MS 患者群においては 40 人に 1 人のみが重症 OSA 患者であった。MS は重症 OSA を誘導する可能性が示唆され、体重の減量と、重症 OSA の治療に加えて、夜間の睡眠時間の延長が MS 患者の管理に重要であると考えられた。また、OSAS 患者での検討でも、OSAS には MS の合併が多く、OSAS が重症であるほど MS の合併が増加するが、非肥満 OSAS にお

いても、MS の診断項目にある代謝機能異常をすでに併せ持つことに留意すべきであることが示された。

OSAS と心血管イベント発生との関係については、閉塞型睡眠時無呼吸症候群における夜間低酸素ストレスによる VWF 依存性血小板凝集の亢進が示唆された。また、薬物治療に関する動物を用いた基礎研究では、セロトニン 1A 受容体が呼吸調節における重要な役割を果たしていることがわかり、今後、睡眠時無呼吸症候群の薬物療法のターゲットとなる可能性があることが示された。

上記のように病態解明や新たな治療法開発には、適切な動物モデルを用いることが重要であるが、本研究において睡眠時無呼吸症候群の病態をよく再現した動物モデルの開発に成功した。本モデルは、睡眠呼吸障害における二次性の高血圧及び糖尿病の発症メカニズムの解明などに非常に有効であると考えられ、今後の成果が期待される。

6. 原発性肺高血圧症 (PPH)、慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) (CTEPH) に関する研究

CTEPH における臨床的特徴は、女性と男性間に違いが認められ、また臨床的特徴の性差は HLA-B*5201 陽性例と陰性例において違いがあることが明らかとなった。

CTEPH の内科的治療薬に関する後向き調査研究では、最も高頻度に処方された治療薬は beraprost であったが、その約半数で追加治療が必要となった。重症例に対しては bosentan か epoprostenol が投与される傾向があった。epoprostenol 使用例は特に重症で本薬剤の使用にも関わらず短期間に死亡するケースが多かった。今後は、調査対象を拡大

し、より詳細な臨床情報の解析を行い、各種治療薬の薬効評価を行っていくことで、CTEPHに対する内科的治療手順の確立につなげていく必要がある。

特発性肺動脈高血圧症患者由来の肺動脈平滑筋細胞を用いた基礎研究では、患者由来の細胞は PDGF 刺激による増殖能と遊走能が正常より亢進していること、またシンバスタチンはこれらを有意に抑制することから、PDGF シグナルの抑制が原発性肺高血圧症の治療に有効である可能性が示唆された。

7. 呼吸不全の診断・治療に関する研究 診断に関する研究

潜在的な呼吸不全患者を早期に発見することを目的とした、低酸素負荷をかける検査法は、有害事象は出現せず、安全な検査であることが確認された。非喫煙健常者に比べて、既喫煙者および軽症 COPD 患者は著しい低酸素血症を呈したことから、今後症例を重ねることで本検査の有用性がより明らかにされることが示唆された。

治療に関する研究

集中治療室における急性期からの積極的な呼吸リハビリテーションは、VAP の発生を抑制し、かつ VAP による死亡を減少させる効果があり、充分 cost-effective なものであると考えられた。

肺移植適応患者の予後と QOL の調査研究に関しては、調査の準備が整い、次年度から実施していくこととなった。肺移植は、内科的管理が困難な重症呼吸不全をきたす疾患に対する重要な治療の一つであるが、肺移植適応と判定された患者の病態や課題が今後明らかにされていくと期待される。

慢性呼吸不全患者の治療において、長期 NPPV は有力な治療法であるが、より良い手法については、今後、特発性脊椎後側弯症、神経筋疾患、COPD など多くの疾患においても比較検討していく必要がある。次年度以後において、多施設共同研究として、在宅 NPPV 使用患者の予後を調査すると同時に、健康関連 QoL 評価など複数の解析を実施する予定であり今後の検討が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

巻末、「平成 20 年度研究成果の刊行に関する一覧表」に記載

2. 学会発表

Kunihiko Terada, Shigeo Muro, Tadashi Ohara, Akane Haruna, Satoshi Marumo, Daisuke Kinose, Emiko Ogawa, Yutaka Ito, Satoshi Ichijima, Michiaki Mishima. Sputum leukocytosis on stable condition predicts chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. American Thoracic Society International Conference, 2008 年 5 月 16 日～21 日, Toronto, Canada.

Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Maniwa K, Kagioka H, Hirabayashi M, Onaru K, Tomioka H, Hayashi M, Tomii K, Gohma I, Mishima M. Contributing factors for C-reactive protein level in pneumococcal community-acquired pneumonia.

2008 International Conference of American Thoracic Society (May 2008) Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Ontario, Canada

寺田邦彦, 室繁郎, 小川恵美子, 星野勇馬, 大原直, 黄瀬大輔, 春名茜, 丸毛聡, 工藤恵, 新實彰男, 三嶋理晃: 嚥下・咳嗽反射異常と COPD 増悪との関連性. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008 年 6 月 15 日～17 日, 神戸

前川晃一、伊藤穰、今井誠一郎、平井豊博、三

嶋理晃：肺非結核性抗酸菌症患者の画像所見悪化を予測する因子についての解析。第48回日本呼吸器学会総会、2008年6月、神戸国際会議場、神戸

金 永学、石井源一郎、後藤功一、太田修二、村田行則、久保田馨、大松広伸、仁保誠二、葉 清隆、西條長宏、西脇 裕、落合淳志：小細胞肺癌におけるABCトランスポーターおよびDNA修復蛋白発現に関する検討。2008日本呼吸器学会総会（平成20年6月）神戸ポートピアホテル、神戸

半田知宏、長井苑子。Goal oriented therapy for pulmonary hypertension associated with interstitial pneumonia. 5th Scientific Symposium (Acterion), 東京, 2008.6.

Handa T, Nagai S. Potential role for co-stimulatory molecules and CD8 positive lymphocytes in sarcoidosis. 9th WASOG Meeting & 11th BAL International Conference (June 2008), Apollon Palace Hotel, Athens, Greece

Y. Kim, G. Ishii, K. Goto, S. Ota, K. Kubota, H. Ohmatsu, S. Niho, K. Yoh, N. Saijo, Y. Nishiwaki, A. Ochiai. Clinical significance of ABC transporter and DNA excision repair protein expressions in small-cell lung cancer (SCLC) patients. 2008 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (June 2008) McCormick Place Convention Center, Chicago, Illinois, USA

新実彰男。末梢気道の評価。(イブニングシンポジウム)第20回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008年6月, 東京。

竹田知史, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 中治仁志, 三嶋理晃。成人遷延性・慢性咳嗽患者および喘息患者における百日咳抗体価の検討。第20回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008年6月, 東京。

佐々木欧, 星 作男, 新実彰男。フロセミド吸入が病態コントロールに有用であった難治性ブロンコレアの1症例。第20回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008年6月, 東京。

山口将史, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 松岡弘典, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 竹田知史, 中治仁志, 三嶋理晃。喘息患者におけるアゴニスト誘発気道平滑筋収縮・弛緩反応への内因性サイトカインの関与。第20回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008年6月, 東京。

大塚浩二郎, 松本久子, 新実彰男, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 小熊毅, 竹田知史, 中治仁志, 伊藤功朗, 三嶋理晃。喘息患者における誘発喀痰上清中YKL-40濃度と肺機能との関連。第20回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008年6月, 東京。

寺田邦彦, 室 繁郎, 大原 直, 黄瀬大輔, 春 名茜, 丸毛 聡, 工藤 恵, 小川恵美子, 星野 勇馬, 平井豊博, 新実彰男, 寺田忠之, 三嶋 理晃。胃食道逆流症 (GERD) と COPD 増悪との関連。第77回閉塞性肺疾患研究会, 2008年7月19日, 東京

奥田千幸、半田知宏、松本久子、渡辺創、陳和夫、三嶋理晃：珪酸塩暴露歴を有する特発性肺胞蛋白症の1例, 第71回日本呼吸器学会近畿地方会, 神戸, 2008.7.

Kunihiko Terada, Shigeo Muro, Tadashi Ohara, Megumi Kudo, Emiko Ogawa, Yuma Hoshino, Toyohiro Hirai, Akio Niimi, Michiaki Mishima. Impaired swallowing reflex predisposes to COPD exacerbations. European Respiratory Society Annual Congress, 2008年10月4日～8日, Berlin, Germany.

Ito Y, Imai S, Ishida T, Hirai T, Ito I, Maekawa K, Takakura S, Inuma Y, Ichiyama S, Mishima M. Genetic elements carrying *ermB* of *Streptococcus pneumoniae* clones in Japan. 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy / Infectious disease society of America (IDSA) 46th annual meeting (October 2008), Washington Convention Center, Washington, DC, USA

Imai S, Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Maekawa K, Takakura S, Inuma Y, Ichiyama S, Mishima M. High prevalence of the multidrug resistant Pneumococcal Molecular Epidemiology Network (PMEN) clones from adult patients with

pneumococcal community-acquired pneumonia (CAP) in Japan. 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy / Infectious disease society of America (IDSA) 46th annual meeting (October 2008), Washington Convention Center, Washington, DC, USA

渡辺創、半田知宏、長井苑子、北市正則、陳和夫、伊藤穰、小賀徹、高橋憲一、三嶋理晃、泉孝英、慢性ペリリウム肺の長期経過と予後、第28回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会、仙台、2008.11.

金 永学、久保田馨、葉 清隆、仁保誠治、後藤功一、大松広伸、西條長宏、西脇 裕: PS2非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ゲムシタピン併用療法の第I相試験。2008 日本肺癌学会総会(平成20年11月)北九州国際会議場、小倉

Masaru Hasegawa, Yasuyuki Nasuhara, Hironi Makita, Tomoko Betsuyaku, Masaharu Nishimura. Contribution of Airway Disease and Emphysema to Airflow Limitation in COPD Assessed by Computed Tomography. American Thoracic Society 2008

Kuniaki Seyama. Lymphangiogenesis in LAM. LAM Foundation 2008 International Research Conference in Cincinnati April 5th (Sat), 2008.

久能木真喜子、瀬山邦明、熊坂利夫、飛野和則、郡司陽子、小池建吾、佐藤輝彦、秋吉妙子、高橋和久。GnRH療法の呼吸機能および血清VEGF-D値に対する影響
第48回日本呼吸器学会総会 平成20年6月 神戸

後藤直人、瀬山邦明、吉本啓助、菊地敏樹、郡司陽子、久能木真喜子、佐藤輝彦、高橋和久。リンパ脈管筋腫症の診断後に妊娠・出産を試みた5症例の臨床的検討。第12回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会 平成20年9月6日(土) 東京

飛野和則、瀬山邦明、栗原正利、平井豊博、秋吉妙子、郡司陽子、児玉裕三、高橋和久。胸部CT画像の定量的解析を用いた Birt-Hogg-Dubé 症候

群とリンパ脈管筋腫症の比較とその鑑別診断
第12回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会 平成20年9月6日(土) 東京

小池建吾、瀬山邦明、袁益明、秋吉妙子、久能木真喜子、飛野和則、関谷充晃、天野晶子、近藤嘉高、佐藤安訓、石神昭人、丸山直記、高橋和久。SMP30 ノックアウトマウスにおけるビタミンCがマウス肺の老化に及ぼす影響。第48回日本呼吸器学会総会 平成20年6月 神戸

小池建吾、瀬山邦明、袁益明、秋吉妙子、岩間水輝、天野晶子、佐藤安訓、近藤嘉高、細川昌則、石神昭人、後藤佐多良、丸山直記、高橋和久。抗酸化剤摂取はSAMP1の老化を抑制するか? 第23回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会 2008年7月18日(金) 京都大学百年記念館

石神昭人、瀬山邦明、小池建吾、高橋和久、丸山直記。SMP30 ノックアウトマウスにおけるビタミンCが肺の老化に及ぼす影響 喫煙科学財団研究発表会 平成20年7月23日 東京

Uematsu A, Akashiba T, et al. Obstructive sleep apnea syndrome, rather than obesity, is associated with metabolic abnormalities in Japanese patients. Asian-Pacific Society of Respirology, Bangkok, 2008

白畑亨、仲村秀俊、中村美穂、辻村周子、高橋左枝子、中島隆裕、館野博喜、石坂彰敏: COPDにおけるSoluble E-/VE-Cadherin測定の意義。日本呼吸器学会総会、神戸、2008年6月

高橋左枝子、仲村秀俊、館野博喜、山本美由紀、関誠、辻村周子、中村美穂、白畑亨、中島隆裕、石坂彰敏: elastase 気道内投与マウスを用いたsimvastatinによる肺気腫改善機序の検討。日本呼吸器学会総会、神戸、2008年6月

仲村秀俊、中村美穂、白畑亨、中島隆裕、辻村周子、高橋左枝子、館野博喜、渡辺真純、小林絃一、石坂彰敏: 気道病変における内視鏡下での分子生物学的アプローチ マイクロサンプリングによる気道被覆液中蛋白を用いた COPD の病態解析。日本呼吸器内視鏡学会、大阪、2008年6月

Toru Shirahata, Hidetoshi Nakamura, Yasuyuki Honda, Shuko Tsujimura, Miho Nakamura, Saeko Takahashi, Takahiro Nakajima, Hiroki Tateno, Akitoshi Ishizaka. Plasma Soluble E-cadherin and VE-cadherin levels in patients with COPD. International Conference of American Thoracic Society (2008年5月、トロント)

慢性閉塞性肺疾患：第50回日本老年医学会総会(発表者：長瀬隆英、教育企画), 2008.

周方、青柴和徹、鬼澤重光、永井厚志 クララ細胞老化マウスにおける気道炎症の誘導 第47回日本呼吸器学会総会 2007.5 神戸

鬼澤重光、青柴和徹、周方、郡和宏、出雲雄大、長柄尚希、永井厚志 COPDの末梢気道におけるクララ細胞の老化 第47回日本呼吸器学会総会 2007.5 神戸

Onizawa S, Aoshiba K, Nagai A. Clara cell senescence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International conference of American Thoracic Society May 2008, Toronto, Canada

M Yasuo, K Fujimoto, T Tanabe, K Yoshida, K Kubo : Effect of S-Carboxymethylcysteine on Interleukin-13 Induced MUC5AC Expression and Goblet Cell Hyperplasia in Airway Epithelial Cells. Am J Respir Crit Car Med A200, 2008

M Ito, M Hanaoka, Y Droma, M Yasuo, T Tanabe, Y Komatsu, Y Katsuyama, M Ota, K Fujimoto, K Kubo : Toll like Receptor 4 Gene Polymorphisms and COPD in Japanese Population. Am J Respir Crit Car Med A660, 2008

T Tanabe, Y Yamazaki, M Yasuo, K Yoshida, K Kubo : The Invasion of Mycobacterium avium Complex (MAC) Altered by Ciliated Cells and Mucus Cells in Human Airway Epithelium. Am J Respir Crit Car Med A690, 2008

藤本圭作, 小松佳道, 池川香代子, 牛木淳人, 横山俊樹, 吾妻俊彦, 漆畑一寿, 花岡正幸, 久保惠嗣: Impulse oscillation system(IOS)による安静呼吸下での呼吸気流制限の検出と気管支拡張薬の効果. 日本呼吸器学会雑誌 46: 197, 2008

藤本圭作: COPDの新たな診断・治療ターゲット Dynamic hyperinflation の評価と対策. 日本呼吸器学会雑誌 46: 28, 2008

藤本圭作: COPD患者における動的肺過膨張の病態と治療. 日本呼吸器学会雑誌 46: 75, 2008

藤本圭作, 小松佳道, 横山俊樹, 牛木淳人, 吾妻俊彦, 池川香代子, 吉川純子, 久保惠嗣: 短時間作用型吸入 β_2 刺激薬のCOPD患者における運動耐容能および動的肺過膨張の改善効果. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 18: 203s, 2008

花岡正幸, 北口良晃, 藤本圭作, 久保惠嗣, VoelkelNorbert: 自己免疫性肺気腫モデルにおける耐性誘導. 日本呼吸器学会雑誌 46: 122, 2008

花岡正幸: 肺高血圧症に関する最近の知見. 日本呼吸器学会雑誌 46: 76, 2008

高見澤明美, 堀内俊道, 小林信光, 甘利俊哉, 久保惠嗣: 包括的呼吸リハビリテーション実践における病診連携をめざして. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 18: 213s, 2008

高見澤明美, 牛木淳人, 吾妻俊彦, 久保惠嗣: 幼児閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者に対する経鼻的持続陽圧呼吸療法(CPAP)の使用経験. 日本呼吸器学会雑誌 46: 162, 2008

牛木淳人, 藤本圭作, 安尾将法, 漆畑一寿, 山本洋, 花岡正幸, 小泉知展, 久保惠嗣: COPD患者における6分間歩行試験・シャトル歩行試験と、QOL及び呼吸機能検査の相関に関する検討. 日本呼吸器学会雑誌 46: 197, 2008

工 穰, 茂木英明, 窪田茂男, 伯耆原祥, 漆畑一寿, 藤本圭作, 宇佐美真一: 多点感圧センサーシート(スリープレコーダ SD-101)による小児睡眠時無呼吸症候群の簡易検査について. 小児耳鼻咽喉科 29: 107, 2008

漆畑一寿, 藤本圭作, 小松佳道, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸, 小泉知展, 久保惠嗣: 多点感圧センサーシートによる非侵襲的な睡眠時無呼吸症候群のモニタリングの試み. 長野県医学会雑誌 38: 65-66, 2008

野見山哲生, 塚原照臣, 漆畑一寿, 藤本圭作: 職域における睡眠時無呼吸症候群に関する疫学調査研究 睡眠時無呼吸症候群と自動車交通事故の関連. 産業衛生学雑誌 50: P3043, 2008

伊東理子, 花岡正幸, 安尾将法, 田名部毅, 吉川純子, 小松佳道, 藤本圭作, 久保恵嗣: COPD と Toll-like receptor 4 遺伝子多型との関連. 日本呼吸器学会雑誌 46: 284, 2008

江田清一郎, 藤本圭作, 久保恵嗣: 長野県における在宅酸素療法・在宅人工呼吸療法の推移と現状. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 18: 193s, 2008

松澤幸範, 藤本圭作, 久保恵嗣: 職場の喫煙率に及ぼす受動喫煙対策と個別禁煙指導の効果. 産業衛生学雑誌 50: 30, 2008

松澤幸範, 藤本圭作, 花岡正幸, 小松佳道, 漆畑一寿, 久保恵嗣: 禁煙外来における禁煙の成否に影響する社会環境因子の検討. 日本呼吸器学会雑誌 46: 169, 2008

安尾将法, 田名部毅, 藤本圭作, 久保恵嗣: 好中球エラスターゼ刺激により惹起される気道粘液過剰産生に対するカルボシステインの効果. 日本呼吸器学会雑誌 46: 166, 2008

小松佳道, 藤本圭作, 池川香代子, 牛木淳人, 横山俊樹, 吾妻俊彦, 伊東理子, 吉川純子, 安尾将法, 漆畑一寿, 花岡正幸, 久保恵嗣, 福地義之助: IOS 法、NEP 法による COPD 重症度の評価. 日本呼吸器学会雑誌 46: 197, 2008

池川香代子, 藤本圭作, 小松佳道, 神田慎太郎, 久保恵嗣: IOS 法、NEP 法による OSAS 患者における上気道閉塞の評価. 日本呼吸器学会雑誌 46: 183, 2008

堀内俊道, 高見澤明美, 久保恵嗣: 在宅での非侵襲的陽圧換気療法(noninvasive positive pressure ventilation; NPPV)の機器の使用感に関する検討. 日本呼吸器学会雑誌 46: 342, 2008

塩入とも子, 中野和美, 塩原まゆみ, 横山俊樹, 漆畑一寿, 藤本圭作, 久保恵嗣: 陽・陰圧式体外式人工呼吸器(RTX)が排痰困難に有効であつ

た特発性肺線維症の一例. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌(1881-7319) 18: 139s, 2008

野見山哲生, 塚原照臣, 漆畑一寿, 藤本圭作: 職域における睡眠時無呼吸症候群に関する疫学調査研究 睡眠時無呼吸症候群と自動車交通事故の関連. 産業衛生学雑誌(1341-0725) 50: P3043, 2008

笠原靖紀, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 黒須克志, 滝口裕一, 巽浩一郎, 久保恵嗣, 栗山喬之: 臨床調査個人票を用いた原発性肺高血圧症の解析. 日本呼吸器学会雑誌 46: 255, 2008

田邊信宏, 笠原靖紀, 巽浩一郎, 栗山喬之, 久保恵嗣: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症臨床調査個人票による解析. 日本呼吸器学会雑誌 46: 255, 2008

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, 木村元宏, 龍華美咲: 固定した閉塞性障害のある気管支喘息症例の臨床的検討. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008 年 6 月, 東京

長谷川隆一, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介: 通常型人工呼吸器「Servo s」による非侵襲的人工換気療法(NIV). 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008 年 6 月, 神戸

木村智樹, 渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 片岡健介, 加藤景介, 西山理, 近藤康博, 谷口博之: COPD 患者の多面的な予後因子の検討. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008 年 6 月, 神戸

松田俊明, 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, 有菌信一: COPD 患者における骨密度の検討. 第 18 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008 年 10 月, 松山

渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 寶門玲美, 平澤純, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹: COPD 患者に対するチオトロピウムの効果に関する多面的検討. 第 18 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008 年 10 月, 松山

渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 寶門玲美, 平

澤純, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹: 特発性肺線維症 (IPF) と COPD における呼吸リハビリテーションの効果の比較. 第 18 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008 年 10 月, 松山

有菌信一, 小川智也, 渡邊文子, 寶門玲美, 平澤純, 谷口博之: COPD 患者の 6 分間歩行テストと漸増シャトルウォーキングテスト. 第 18 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008 年 10 月, 松山

Hayashi M, Urade Y, Kadotani H. An efficient animal model for sleep apnea syndrome. 9th World Congress on Sleep Apnea, Seoul, March 25-28, 2009.

Kimura H: Scientific Symposium: Oxygen and the biology to hypoxia - Sleep disordered breathing and hypoxic adaptation. American thoracic society international conference, 2008.

Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Fukuoka A, Tamaki S, Kobayashi S, Koyama N, **Kimura H**: Body weight loss and distribution of bone mineral content in patients with COPD. American thoracic society international conference, 2008.

Tomoda K, Osaki S, Yoshikawa M, **Kimura H**: Determination of orientation of collagen fibers in tissue of human lung. American thoracic society international conference, 2008.

Tamaki S, Ohta H, Morioka T, Koyama N, Makinodan K, Fukuoka A, Tomoda K, Yoshikawa M, **Kimura H**: Intermittent hypoxia activates production of inflammatory cytokines by monocytes. American thoracic society international conference, 2008.

Tomoda K, Kubo K, Asahagra T, Nomoto K, Kobayashi S, Yamamoto Y, Yoshikawa M, **Kimura H**: Exposure of cigarette smoke to rats decreases organic acid levels in cecum. The 13th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2008.

木村 弘: 教育講演—全身性炎症としての COPD の病態と栄養対策. 第 18 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008.

木村 弘: 教育講演—呼吸困難の評価法と臨床. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008.

木村 弘: ランチョンセミナー—喫煙と COPD. 第 3 回日本禁煙科学学会学術総会, 2008.

友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: シンポジウム—COPD の新たな診断・治療ターゲット. 全身性炎症の評価と対策. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008.

山内基雄, 玉置伸二, 太田浩世, 森岡 崇, 児山紀子, 吉川雅則, 木村 弘: シンポジウム—睡眠時無呼吸とメタボリックシンドローム: 分子病態から疫学, 治療, 対策まで—分子病態. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008.

Hamada K, Itoh T, Kasahara K, Minami M, Okumura M, **Kimura H**: Pulmonary hypertension in pulmonary asbestosis: A case study. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008.

友田恒一, 大崎茂芳, 吉川雅則, 木村 弘: ヒト肺冠状断面におけるコラーゲン繊維の配向性. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008.

山本佳史, 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 小林真也, 児山紀子, 木村 弘: COPD 患者における体重減少と骨塩量の分布. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008.

甲斐吉郎, 米山博之, 小山 純, 濱田 薫, 松島綱治, 木村 弘: コンドロイチナーゼ ABC はブレオマオシン誘起性肺線維症を軽減させる. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008.

熊本牧子, 西脇 徹, 松尾直樹, 松島綱治, 木村 弘: 短期培養骨髄間葉系幹細胞投与によるブレオマイシン肺障害病態の改善. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008.

小林真也, 友田恒一, 山本佳史, 吉川雅則, 木村 弘: 喫煙曝露により腸内環境は変化する. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008.

玉置伸二, 太田浩世, 森岡 崇, 児山紀子, 福岡篤彦, 山内基雄, 友田恒一, 吉川雅則, 木村

弘：間歇的低酸素曝露が内臓脂肪細胞からのアディポサイトカイン産生能に及ぼす影響。第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008.

児山紀子、山本佳史、玉置伸二、友田恒一、吉川雅則、濱田 薫、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS)における交感神経活性とVWFおよびADAMTS13の検討。第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008.

児山紀子、松本雅則、牧之段 潔、福岡篤彦、玉置伸二、友田恒一、吉川雅則、濱田 薫、藤村吉博、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群におけるVWF及びADAMTS13酵素活性の解析。第105回日本内科学会講演会, 2008.

吉川雅則、木村 弘：ワークショップ-COPDにおける栄養障害の病態と対策。第30回日本臨床栄養学会総会、第29回日本臨床栄養協会総会、第VI回大連合大会, 2008.

Wong J, Nakano Y, et al. The influence of reconstruction algorithm on the measurement of airway dimensions using computed tomography. SPIE Medical Imaging (2008.02.16-21 San Diego).

Nakano Y, Saita S, Kubo M, Kawata Y, Niki N, et al. New algorithm to quantify emphysematous lesions using chest CT. The Future of Quantitative and Functional Lung Imaging (2008.10.02-04 IOWA).

Wada H, Nakano Y, et al. The use of Piko-6 and symptom based questionnaires for the detection of airflow limitation in cardiovascular outpatient clinic. 12th Congress of The Asian Pacific Society of Respiriology. (2008.11.19-22 Bangkok).

中野恭幸、堀江稔、他。循環器内科外来に通院中の患者における気流制限の割合。第48回日本呼吸器学会学術講演会 (2008.06.15-17 神戸)。

Chin K. Sleep-disordered breathing in Japan. Symposium: Sleep-disordered breathing in Asia and elsewhere-Diagnosis and Treatment. 13th Congress of The Asian Pacific Society of Respiriology. Bangkok, Thailand 2008 (2008.11.21).

Chin K, Nakamura T, Takegami M, Sumi K, Takahashi K, Oga T, Nakayama-Ashida Y, Minami I,

Horita S, Oka Y, Wakamura S, Fukuhara S, Kadotani H. The influence of sleep-disordered breathing on the occurrence of metabolic syndrome from a Japanese male working population. 2008 International Conference of American Thoracic Society, Tronto, Canada, 2008 (2008.5.18)

Oga T, Chin K, Sumi K, Takahashi K, Kita T, Horiuchi H, Mishima M. Effects of Obstructive Sleep Apnea with Intermittent Hypoxia on Platelet Aggregability. 2008 International Conference of American Thoracic Society (May 2006) Toronto, Canada

陳和夫。非侵襲的換気(CPAPとNPPV)で学んだこと。第101回日本結核病学会、第71回日本呼吸器学会、近畿地方会 神戸(2008.7.5)

陳和夫。睡眠時無呼吸—最近の進歩と今後の展開—第102回日本結核病学会、第72回日本呼吸器学会、近畿地方会 大阪(2008.12.13)

小賀徹、陳和夫 「睡眠時無呼吸とメタボリックシンドローム対策」第46回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム、神戸、(2008.6)

坪井知正：呼吸器疾患の終末期ケア 1. 長期NPPV患者の終末期医療。第18回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会シンポジウム2。松山, 2008. 10.

小賀徹 「COPDにおけるアウトカム」第60回日本呼吸器学会日本結核病学会九州地方会シンポジウム、宮崎、2008

陳和夫。NPPV(非侵襲的陽圧換気療法)ガイドライン。診療ガイドラインセッション。呼吸管理・睡眠時無呼吸ガイドライン。第48回日本呼吸器学会 神戸 (2008.6.16)

小賀徹 「呼吸器疾患におけるアウトカムの評価」第5回呼吸ケアカンファレンス ランチョンセミナー、神戸、2008

高橋憲一、陳和夫、中村敬哉、角謙介、竹上美紗、小賀徹、中山幸代、南一成、堀田佐知子、岡靖哲、若村智子、福原俊一、角谷寛、三嶋理晃。企業検診における睡眠呼吸障害とメタボリック症候群の関係。第48回日本呼吸器学会 神

戸 (2008.6.16)

坪井知正, 井上義一, 町田和子: 長期酸素療法と長期 NPPV の地域差と施設間差の3年間の変遷について—NHO 呼吸不全分科会アンケート調査. 第48回日本呼吸器学会総会. 神戸, 2008. 6.

陳和夫, 小賀徹, 高橋憲一, 中村敬哉, 角謙介, 竹上美紗, 芦田(中山)幸代, 南一成, 堀田佐知子, 岡靖哲, 若村智子, 福原俊一, 角谷寛
企業検診における睡眠呼吸障害、メタボリック症候群と睡眠時間の関連. 第33回日本睡眠学会 福島(2008.6.25)

角谷寛, 竹上美紗, 芦田(中山)幸代, 角謙介, 中村敬哉, 高橋憲一, 堀田佐知子, 岡靖哲, 南一成, 若村智子, 福原俊一, 陳和夫
睡眠呼吸障害と睡眠時間. 第33回日本睡眠学会 福島(2008.6.25)

坪井知正, 荏原雄一, 小賀徹, 高橋憲一, 半田知宏, 谷澤公伸, 町田和子, 大井元晴, 三嶋理晃, 陳和夫. 長期 NPPV を施行した拘束性胸郭疾患 174 症例の予後調査. 第18回呼吸ケアリハビリテーション学会 松山 (2008.10.25)

荏原雄一, 坪井知正, 江川裕人, 小賀徹, 高橋憲一, 半田知宏, 谷澤公伸, 三嶋理晃, 陳和夫.
肝肺症候群の生体肝移植後呼吸不全に NPPV が有効であった2症例. 第18回呼吸ケアリハビリテーション学会 松山 (2008.10.24)

谷澤公伸, 坪井知正, 高橋憲一, 小賀徹, 渡辺創, 半田知宏, 岡本晋弥, 上本伸二, 三嶋理晃, 陳和夫. CPAP 療法が反復する気道感染症の予防に有効であった小腸移植後の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の一例. 第18回呼吸ケアリハビリテーション学会 松山 (2008.10.25)

水口綾, 陳和夫, 高橋憲一, 仙田典子, 渡辺創, 半田知宏, 三嶋理晃, 近藤綾, 小賀徹. 骨形成不全症による慢性呼吸不全に NPPV が有効であった症例. 第101回日本結核病学会, 第71回日本呼吸器学会, 近畿地方会 神戸(2008.7.5)

Satoshi Akagi, Kazufumi Nakamura, Hiromi Matsubara, Satoshi Nagase, Hiroshi Morita, Kengo Kusano, Tohru Ohe. High-dose

Epoprostenol Reverses Pulmonary Hypertension by Inducing Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Apoptosis in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. 第81回米心臓病学会, USA

Satoshi Akagi, Kengo Kusano et al. High-dose Epoprostenol Therapy Reverses Pulmonary Hypertension by Inducing Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Apoptosis in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. ESC congress 2008

中村一文, 池田哲也, 赤木達, 草野研吾, 大江透: シンバスタチンは肺動脈高血圧症患者の肺動脈平滑筋細胞の増殖と遊走を抑制する—シンバスタチンによる Platelet-derived growth factor シグナルの抑制効果— 第56回日本心臓病学会学術集会, 東京

中村一文, 三浦大志, 三浦綾, 赤木聡, 草野研吾, 大江透 他. マイクロパターン付き細胞培養ディッシュを用いた新規マイグレーションアッセイ法の開発. 第47回日本生体医工学会大会, 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

(特許取得 1件)

角谷寛, 南一成, 竹川高志: 睡眠障害実験システム

特開 2006-014729

平成 18 年 1 月 19 日

(特許申請中 1件)

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 1件)

発明者: 栗原裕基, 大内尉義, 長瀬隆英,

山口泰弘

発明の名称: 筋ジストロフィー症の病態モデル哺乳動物、及びその製造方法

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

班 全 体 報 告