

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究

研究分担者 裏出 良博

(財)大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門 部長

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群は、数%以上の罹患率を示す頻度の高い疾患である。その病態を調べるための動物モデルが必要である。我々は、マウスの脳波・筋電図を測定しながら継続的に睡眠・覚醒を解析し、睡眠時に特異的に低酸素と高二酸化炭素を導入する実験系を開発した。この実験系を用いて、睡眠呼吸障害の病態を再現し、血圧及び血糖値を測定して、生理学および生化学的パラメーターの変化を追跡した。睡眠呼吸障害をマウスで再現すると、再現直後に血圧は上昇し、その上昇は5日間の回復期間後も継続した。その後血圧は低下し、10日後には前値まで回復した。また、10日後の血糖値は、対照群に比べて有意に高かった。従って、睡眠時の呼吸障害はマウスにおいても、ヒトと同様に高血圧及び高血糖を来すと考えられる。この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に有効である。

A. 研究目的

現代社会では、日本人の5人に1人は睡眠障害を抱え、9人に1人が睡眠薬を服用していると言われ、不眠症などの睡眠障害が大きな社会問題になっている。2003年に起きた新幹線運転士の居眠り運転は睡眠障害のひとつである睡眠時無呼吸症候群が原因であった。また、トラック運転手で超過勤務の多い人ほど睡眠障害があるとの調査結果があり、睡眠に関する問題が原因とみられる産業事故の調査・対策ならびに睡眠障害に対する研究が急務となっている。

睡眠時無呼吸症候群（睡眠呼吸障害）は、睡眠中に無呼吸あるいは低呼吸（呼吸の減弱）が起こる疾患であり、数%以上の罹患率を示す頻度の高い睡眠障害である。この

疾患の病態を分子、細胞レベルで調べるためには適切な動物モデルが必要である。現在、一般的に用いられている睡眠時無呼吸症候群（睡眠呼吸障害）の動物モデルは、マウス・ラットなどの齧歯類を対象に、一定の時間間隔でゲージ内に間欠的に低酸素を導入する間欠的低酸素モデルである。このモデルは簡便かつ長期的に低酸素状態を起こせるが、睡眠・覚醒状態に関係なく低酸素ガスに曝露するため、睡眠時にのみ低酸素状態になる睡眠時無呼吸症候群とは大きく状況が異なる。しかも、睡眠時無呼吸症候群において覚醒の引き金になるのは低酸素より高二酸化炭素であると考えられるが、従来のモデルでは高二酸化炭素ガスに曝露しておらず、二酸化炭素の睡眠障害へ

の影響は調べられていない。従って、ヒトの睡眠時無呼吸症候群により近いモデルの開発が求められている。

我々は、マウスの脳波・筋電図を測定しながら全自動で継続的に睡眠・覚醒を解析し、睡眠時に特異的に低酸素と高二酸化炭素をゲージ内に導入する実験系を開発した（特開 2006-014729）。本研究では、この睡眠時無呼吸症候群の病態に近いモデル実験系を用いて、睡眠時無呼吸症候群の病態を再現することを目的とする。

## B. 研究方法

### (1) 動物

11 週齢の C57BL/6CrSlc 系雄性マウス（体重 27-30 g、清水実験材料株式会社）を使用した。マウスは、温度  $22.0 \pm 0.5$  °C、12 時間の明暗周期で放射線滅菌飼料（CMF スプラウト、オリエンタル酵母工業株式会社）と水を自由に摂取させた。また、本研究で行う動物実験については、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本方針（H18.6.1）に従い、当研究所の実験動物委員会の審査を受け、承認を得ている。

### (2) 手術及び睡眠解析

ペントバルビタール（50 mg/kg, i.p.）麻酔下でマウスに脳波・筋電位測定用の電極を埋め込んだ。回復チャンバーにおいて約 10 日間回復させた後、記録用チャンバー内の測定ゲージ（図 1）へ移し、測定ケーブルを接続して数日間馴化させた。

脳波・筋電位は、増幅、フィルター処理後、A/D 変換し記録した。脳波解析は、Linux OS（Debian 社）上で作製した自作



図 1 記録用チャンバー内の測定ゲージ及び混合ガス作製マスフロー

ソフトウェアを用いて 5 秒間のデータを 1 エポックとし、脳波と筋電位の周波数成分・波形によって各エポックを覚醒、ノンレム睡眠及びレム睡眠のいずれかに判定した。また、DVD レコーダー（RD-X4、株東芝）を用いて、マウスの行動をモニタリングした。

### (3) 低酸素・高二酸化炭素暴露

混合ガス（窒素 47.48%、二酸化炭素 5%、空気 47.52%）の作製には、マスフローコントローラー（MC-3100E、LINTEC 社）を用いた。窒素と二酸化炭素はガスボンベから直接マスフローコントローラーに送気し、空気はコンプレッサーからエアードライヤー（RAE 3K、ORION 社）とエアフィルター（NAF-102、ANEST IWATA 社）及びオイルミストフィルター（NAF-602、ANEST IWATA 社）を通した後に、コントローラーに送気した。各ゲージに、毎分 5L で混合ガスを送気した。コントローラーは、自作ソフトウェアで制御し、ノンレム睡眠及びレム睡眠と判定された場合は 70% の確率で混合ガスを送気し、覚醒と判定された場合は 100% の確率で空気を送気した。混合ガスによる睡眠呼吸障害再現は 24 時間とした。

#### (4) 血圧及び血糖値の測定

睡眠呼吸障害再現前、再現直後、5日後、10日後に血圧を、10日後に血糖値を測定した。血圧の測定には小動物自動血圧計(MK-2000、室町機械株式会社)を用い、血糖値の測定には血糖測定装置(グルテスト PRO R 血糖値測定セット 2A、(株)三和化学研究所)を用いた。

### C. 研究結果

マウスの行動を、目視判定と自動判定で

表1 睡眠解析による各ステージの割合(%)

	呼吸障害	覚醒	ノンレム睡眠	レム睡眠
明期	なし	27.6	64.4	8.0
	あり	46.5	43.3	10.2
暗期	なし	61.5	35.3	3.4
	あり	67.5	27.5	5.1

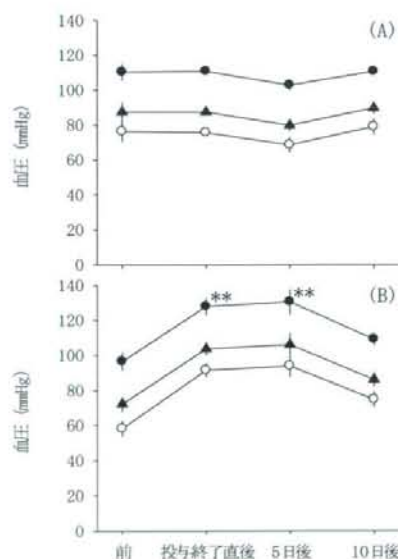


図2 マウス睡眠呼吸障害モデルにおける血圧(BPs:●、BPm:▲、BPd:○)の変化(A)は対象群、(B)は睡眠呼吸障害群。シンボルは平均値、バーは標準誤差を示す。\*:  $p < 0.01$  (n=5)。

比較した結果、一致率は95.9%だった。睡眠呼吸障害によって、明期におけるマウスの覚醒時間が増大した(表1)。睡眠呼吸障害をマウスで再現すると、再現直後に血圧は上昇し、その上昇は5日間の回復期間後も継続した(図2)。その後血圧は低下し、10日後には再現前の値まで回復した。また、10日後の血糖値は、対照群に比べて睡眠呼吸障害再現群が有意に高かった(図3)。

### D. 考察

従来の間欠的低酸素投与方法による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本モデルは全て解決できた。

睡眠時の呼吸障害はマウスにおいても、ヒトと同様に高血圧及び高血糖を来すと考えられた。今後は様々な遺伝子ノックアウト

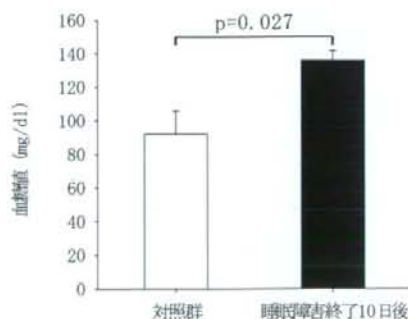


図3 マウス睡眠呼吸障害モデルにおける血糖値の変化。シンボルは平均値、バーは標準偏差を示す(n=2-3)。

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、本疾患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。

#### E. 結論

本研究で開発したモデルは、睡眠時無呼吸症候群の病態をよく再現しており、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に非常に有効的である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Kohtoh S, Taguchi Y, Matsumoto N, Wada M, Huang Z-L, Urade Y. Algorithm for sleep scoring in experimental animals based on fast Fourier transform power spectrum analysis of the electroencephalogram. *Sleep Biol Rhythms*. 2008, 6: 163-171.
- (2) Terao A, Huang Z-L, Wisor JP, Mochizuki T, Gerashchenko D, Urade Y, Kilduff TS. Gene expression in the rat brain during prostaglandin D<sub>2</sub>- and adenosinergically-induced sleep. *J Neurochem*. 2008, 105:1480-1498.
- (3) 大石 陽、東-森山朋子、裏出良博 「睡眠覚醒の分子機構」、(2008) 精神科、第12巻 第3号、207-212

- (4) 裏出良博 「睡眠の液性調節」、臨床睡眠学—睡眠障害の基礎と臨床—、(2008) 66巻 増刊号2、83-89

#### 2. 学会発表

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

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

##### 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）  
分担研究報告書

原発性肺高血圧症・慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）に対する内科的治療の現状と問題点、  
今後の課題について（第一報：慢性肺血栓塞栓症治療の現状分析）

研究分担者：中西 宣文  
国立循環器病センター 心臓血管内科医長

### 研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は器質化血栓によって広範囲に肺動脈が閉塞する難治性疾患である。本症治療は、従来は肺動脈血栓内膜摘除術が主で有効な内科治療は存在しなかった。

近年、各種肺血管拡張剤が発売されCTEPHにも応用が始まっているが、その有効性の検討は不十分で、適切な使用手順も明確でない。本研究では本院におけるCTEPHの内科治療の実態を後ろ向き研究で明らかとし、治療ガイドライン制定のための基礎資料の作成を目的とした。本院で最も使用頻度の高い薬剤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（PAH）に準じた重症CTEPHに対し使用されていたが、短期間で4例中3例は失っていた。重症例ではPAH以上に予後不良である可能性が考えられた。今後は調査対象を拡大し、各種治療薬の薬効評価を行う必要がある。

### A 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は本邦では特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）と言う病名で特定疾患治療研究事業対象疾患に指定された治療困難・予後不良の希少疾患である。本症は1998年から臨床調査個人票を用いた登録作業が始まり、2007年度の全登録症例数は890例と報告され、毎年の新規登録例は70人～100人であることから、年間発症例は0.5～0.8人/100万人推定される。CTEPHの予後に関しては、治療方法が存在しなかった1990年以前の国立循環器病センター診断例78例で、1年、3年、5年の生存率がそれぞれ、91.2%、73.7%、65.1%であった。また特に全肺血管抵抗（TPR）が1000 dynes・sec・cm<sup>-5</sup> 以上では5

年生存率は40.0%と肺動脈性肺高血圧症例（PAH：従来の原発性肺高血圧）に準じる予後不良例であることが判明している。

CTEPHは肺動脈病変の存在部位から中樞型CTEPHと末梢型CTEPHに大別される。中樞型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。一方、末梢型CTEPHや術後に肺高血圧症（PH）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。しかし近年、末梢型CTEPHにはPAHと類似の組織変化が存在し、CTEPHにおけるsmall vessel disease という概念が提唱されて来ている。PAHについては、prostacyclinを合成したepoprostenol（欧米承認：1995年、本邦承認：1999年）、prostacyclin誘導体のberaprost（本邦：

1999年)、endothelin 受容体拮抗薬の bosentan (欧米:2001年、本邦:2005年)、PDE5阻害薬の sildenafil (欧米:2005年、本邦:2008年)など、様々の作用機序を有する治療薬が既に存在する。そこで手術困難例または術後PH残存CTEPH例に対して種々のPAH治療薬を流用した内科的治療が始まっているが、現時点では各薬剤の使用は全く経験的且つ無作為に行われており、系統だった内科的治療体系は確立されていない。このためCTEPHに対する内科的治療の有効性を確認し、また適切な薬剤使用ガイドラインの早期確立が望まれている。本研究では、自験例CTEPHを対象に、外科的治療・内科的治療の現状の実態を調査することにより、本邦CTEPHの治療体系を確立するための基礎資料を作成することにある。

## B 研究方法

2006年1月以降から2008年11月までに国立循環器病センターに入院し治療法を決定したCTEPH、59例を対象とした。対象例の性別は、男性19例、女性40例、年齢は57±12歳であった。CTEPHの診断は、現病歴に加え、胸部X線写真、心電図、心エコー・ドップラ法でPHの存在を推定した後、肺換気-血流シンチグラムにて本症の疑診を行い、次いで造影CTと肺動脈造影・右心カテーテル検査で確定診断を行った。血栓の大半が肺動脈主幹部から葉動脈に存在することが確認された例を中枢型CTEPH、区域動脈より末梢に血栓が存在する例を末梢型CTEPH、両者のいずれとも判定できない例を中間型CTEPHと診断した。中枢型CTEPHの全例と中間型CTEPHの一部の例について米国カルフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) による肺動脈血栓内膜摘除術の適応基準を満たすか否かを判定し、適応例と判定した例につい

ては十分な説明を行った後、最終的な手術適応を決定した。手術例については術後約一ヶ月後に再度右心カテーテル検査を施行し、術後残存PHの有無を確認した。術後PH残存例、および非手術例については退院時にPH治療薬 (beraprost、bosentan、sildenafil、epoprostenol) の使用の有無を検討し、処方例については投薬内容を診療録で確認した。

(倫理面での配慮)

今回検討事項は診療録を用いた後ろ向き調査で、治療介入試験ではない。集計結果には患者個人を同定することが可能な個人情報には含まれていない。

## C 研究結果

対象CTEPH例中、肺動脈造影で中枢型と診断された症例数は31例、末梢型と診断された例は22例、その何れとも確定することが困難で中間型と診断した例は6例であった。本邦CTEPH例については中枢型の頻度は52.5%と算出され、約半数の症例が血栓内膜摘除術の適応とすることが可能な例であることが判明した。また今回対象例では中間型の2例も手術可能と判断した。肺動脈血栓内膜摘除術は、中枢型の23例、中間型の2例に対し施行された。中枢型で手術適応とならなかった8例で、高度PHの存在により手術高リスクと判定された例は3例、手術拒否または肺血行動態上は軽症であった例は5例存在した。手術例中で1例を失い、手術死亡率は4%であった。術後にPHがほぼ消失した症例数は18例 (72%) で、術後PHが残存した例は6例 (24%) であった。

内科治療が必要と判断されたCTEPH例は、対象59例中35例 (59.3%) で、術後例は5例、非手術例32例であった。血栓の存在部位が中枢型では術後PH残存例5例に加え、重症PH

型3例、手術拒否例4例の計12例に内科的治療が必要であった。中間型では術後PH残存の1例を含む計4例に、末梢型では22例中軽症3例を除く19例に導入されていた。

内科治療薬の内訳は、beraprost開始例が23例、beraprost徐放錠が3例であった。またbosentan例は7例存在し、sildenafil開始例は存在せず、epoprostenol例が2例存在した。beraprostまたはberaprost徐放錠から開始され、後にbosentanが追加された例は12例、さらにsildenafilが加わった例が2例存在した。bosentan開始例には2例のepoprostenol追加例が存在した。逆にepoprostenol開始例でbosentan追加例は1例存在した。epoprostenol使用例4例はいずれPAHに準じた高度重症例で、これらの内3例は治療にもかかわらず短期間に死亡したことが判明した。

#### D 考察

CTEPHの病態は器質化血栓による広範囲な肺動脈の閉塞に起因する高度右心不全と呼吸不全と理解される。従ってCTEPHに対する治療法選択の骨子はまず手術適応の有無を決定し、ついで手術適応のない症例に対しては、種々の臨床症状の各に対して可能な対応策を検討することとされている。本院のCTEPHに対する手術適応は、血栓内膜摘除術の術式を確立したUCSDの基準に準じ、1) 中枢型CTEPH、2) 肺血管抵抗 $>300$  dyne sec  $\text{cm}^{-5}$ 、3) NYHA $\geq$  III度、重篤な合併症がないことに加え、4) 手術の難易度と本院の手術成績を十分説明したうえで、なお患者・家族の手術への強い希望があった場合としている。この基準によって手術適応とした症例数は59例中23例で全体の40%に相当した。これまでの欧米の報告では、CTEPHの中で手術適応とされる例の比率について

記載された論文はなく比較が困難であるが、本邦CTEPH例でも手術適応と判定される症例は少なくないことが判明した。従ってCTEPHと診断された症例は、まず手術が可能な施設で外科治療の可能性を検討することが必要であると考えられた。

手術適応のないCTEPH例の内科的治療については、現在はその原因である血栓症に対しては抗凝固療法、低酸素血症に対しては酸素吸入、右心不全には強心薬や利尿薬の投与などが行われている。しかし本症の主要な病態である肺高血圧症については従来もまた現在も確立した有効な治療法はない。ただ近年、PAHに対しては3種類の相互に異なった治療薬が市販され一定の治療効果が得られる様になり、CTEPHに対しこれらの肺血管拡張薬が経験的に流用されている。今回の検討では、当院で最も使用頻度の高い治療薬はberaprostまたはberaprost徐放錠で全体の72.3%に達したが、その46%の例は比較的短期間にbosentanまたはsildenafilの追加投与が行われていた。CTEPHに対するberaprostの治療効果は比較的限定されたものである可能性は否定できないと思われた。一方bosentan開始例にはberaprost追加例はなく、epoprostenol追加例が16.7%存在した。beraprostは比較的軽症例で選択される傾向があり、bosentanは重症例の第一次選択薬とされる傾向があったが、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。sildenafilは2008年に承認されたことから投与例が少なく、現時点でその有用性を推定することは困難であった。epoprostenolの死亡例が多かった理由は、使用群が高度重症例であったことが大きく関与しているものと判断した。

## E 結論

本邦CTEPHの約半数は血栓内膜摘除術の適応であり手術成績は悪くはない。しかし術後24%に内科治療が必要なPHが残存した。術後残存PH例と非手術例で全体の59%に内科治療が行われた。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が多かった。今後より詳細な臨床情報の解析を行い、CTEPHに対する内科治療ガイドラインを確率する必要がある。

なし  
3 その他  
なし

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

### 1 論文発表

中西宣文 肺血栓塞栓症の疫学と臨床 臨床放射線 2008 53 953-960

中西宣文 診断・検査所見・鑑別診断 慢性肺血栓塞栓症 in 最新医学別冊 静脈血栓症・肺塞栓症とDIC 斎藤英彦編 最新医学社 2008 pp61-68

中西宣文. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態と治療 呼吸 2009. 印刷中.

### 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

なし

### 2 実用新案登録



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

- (1) 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
- (2) ランゲルハンス細胞組織球症全国疫学調査（共同）
- (3) 集中治療室における急性期呼吸リハビリテーションの効果

研究分担者 坂谷光則

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター病院長

### 研究要旨

- (1) LAM 患者 33 名の血清中のサイトカイン、増殖因子として IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL12(p70)、IL13、GM-CSF、IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、VEGF-A、bFGF、VEGF-D を測定し、臨床背景データと比較した。血清中 Th2 サイトカイン、bFGF、VEGF-D が有意に増加し LAM 患者の病態に関連していた。その中で血清中 VEGF-D は最も診断に有用であり(800pg/ml 以上)、治療効果判定に利用可能である。
- (2) ランゲルハンス細胞組織球症について成人領域と小児科領域を通じた多領域の全国調査を行う。
- (3) 集中治療室における急性期呼吸リハビリテーションの VAP 防止効果を検証した。平成 18 年 10 月-平成 19 年 4-10 月における集中治療室入室者を対象に、前半 (T1) の患者は従来の呼吸管理を、後半 (T2) の患者は従来の呼吸管理に加えて急性期呼吸リハを実施し、T1 および T2 における VAP の出現数および VAP 死亡数を比較した。T1 における入室者は 1024 名、T2 は 1026 名で年齢、疾患構成、人工呼吸管理実施者数に両期間で差を認めなかった。T2 期間中 398 例に対し呼吸リハが行われた。VAP は T1 に 25 件発生しうち 7 例が死亡していたが T2 では 1 件で死亡例は認めず VAP および VAP 死亡は呼吸リハによって有意に抑制された。

### A.研究目的

- (1) リンパ脈管筋腫症(LAM)患者の各種血清中バイオマーカーを測定しその臨床的診断的意義を明らかにする。
- (2) ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)について成人領域と小児科領域を通じた多領域の LCH の全国調査を行う。

（可能であれば整形領域、脳神経科等を含む）。分類別あるいは臓器毎の患者数の把握を行う。LCH の肺病変について成人例と小児例を比較する。

- (3) 集中治療室で急性期呼吸リハビリテーションを積極的に実施する体制をスタートさせた。この新たに導入した急性期呼吸リハビリテーションの効果人工呼吸器関連肺炎 (VAP) 防止の観点から検証した。

### B.研究方法

- (1) LAM 患者 33 名、健常人 21 名の血清中のサイトカイン、増殖因子として IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL12(p70)、IL13、GM-CSF、IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、VEGF-A、bFGF、VEGF-D

を測定し臨床背景データとして CRP、LDH、ACE、CA-125、KL-6、SP-D、SP-A、%VC、FEV<sub>1</sub>/FVC、RV/TLC、%DLco/VA、PaO<sub>2</sub> と比較した。

(倫理面への配慮)

IRB での承認を受け全ての患者から書面にて同意を得て実施した。

(2) 厚生労働省特定疾患調査研究事業 呼吸不全に関する調査研究班と小児血液学会 HLH/LCH 委員会の合同調査として一次調査、二次調査 (WEB 登録) を実施する。

(倫理面への配慮)

IRB での承認を受け疫学研究指針に従い実施する。

(3) 急性期呼吸リハビリテーション導入前の半年間 (2006 年 10 月-2007 年 3 月: T1) および呼吸リハ導入を挟んでその後の半年間 (2007 年 4 月-2007 年 10 月: T2) 前向きに検討した。主要評価項目として VAP の発生数、VAP による死亡数を、secondary の outcome として挿管人工呼吸管理の日数、集中治療室在室日数を T1 と T2 間で比較し検討した。

### C. 研究結果

(1) LAM 患者では健常コントロールに比べ、IL-5、IL-10、IL-12(p70)、TNF $\alpha$ 、VEGF-D、bFGF の濃度が有意に上昇していた (p<0.05)。IL-5 は PaO<sub>2</sub>、IL-12(p70) は CRP、SP-A、TNF $\alpha$  は %DLco/VA、VEGF-D は ACE、CA-125、KL-6、と、bFGF は CRP と有意な相関を認めた (p<0.05)。抗エストロゲン療法の有無で血清中 IL-5、IL10、IL-12 (p70)、VEGF-D、TNF $\alpha$ 、bFGF は有意な変動を認めなかった。血清中の VEGF-D の ROC カーブを示す。血清中 VEGF-D は 763 pg/ml で特異度と感度が最も良かった。血清中 VEGF-D は 800pg/ml 以上であれば

100% LAM であった。ROC カーブの下の領域の面積 (AUC) の解析で VEGF-D は最も高値を示し LAM の診断に最も有用であると考えられた。Sirolimus による治療患者 (n=1) の血清中 VEGF-D 濃度は全身状態の改善に伴い低下を示した。

(2) 二次アンケート原案を作成。本研究について呼吸不全に関する調査研究班で承認され、平成 20 年小児血液学会 HLH/LCH 委員会で討議していただき承認された。UMIN の WEB 登録画面の案を作成した。

(3) T1 の期間には 1024 例の入室があり、平均年齢は 67 歳で、0-98 歳と広い分布を示した。挿管人工呼吸管理は 211 例に実施された。T2 の期間の入室例数は 1026 例で、年齢 (平均 66 歳)、挿管人工呼吸管理数 (222 例) に T1 と有意の差を認めなかった。T2 の期間中 1026 例中 398 例 (38.8%) の患者について急性期呼吸リハビリテーションの対象と判断し、リハビリテーションを実施した。T1 の期間中半年間で 25 例の VAP が発生し、1000 人工呼吸日あたりの発生数は 22.5 であった。この期間に 48 時間以上人工呼吸を要した症例の中での VAP 発生率は 27.4% (25/91 例) であった。また 7 例が VAP により死亡し、死亡率は 28% であった。起炎菌 (複数菌感染あり) は緑膿菌 4 例、MRSA17 例、MRCNS2 例など多剤耐性菌が多くを占めた。これに対し T2 期の半年間では VAP の発生は 1 例のみ (1000 人工呼吸日あたり 0.64、48 時間以上人工呼吸した症例での発生率は 1.2%) で、VAP による死亡は認めなかった。T1 と T2 の間で、VAP の発生数、発生率、VAP 死亡数に有意の差を認めた。T1 と T2 の間で、集中治療室在室日数、人工呼吸日数については有意差を認めなかった。期間中体位変換に伴う気管チューブの逸脱が 2 例に見られたが迅速に

対処され問題は生じなかった。その他には病状に影響を与えるようなトラブルは生じていない。

#### D. 考察

(1) LAM 患者の血清中では VEGF-D、IL-10、IL-5、IL-12 (p70)、TNF- $\alpha$ 、bFGF が LAM で増加し、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。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。

(2) 平成 21 年度中に登録開始する予定。

(3) 今回の検討では、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。肺理学療法による VAP 防止に対する機序は明らかでない。しかし恐らく分泌物の除去効果が VAP の防止に寄与していると思われる。急性期呼吸リハはまだ未確立な領域であり、実施目標もまだ明らかではない。しかし今回の結果は、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思われる。急性期呼吸リハは VAP 防止の点のみでも十分に cost-effective であると思われた。

#### E. 結論

(1) Th2 サイトカイン、bFGF、VEGF-D は LAM 患者の病態に関連していた。その中で血清中 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。

(2) 小児科領域と成人領域に渡る LCH の全国調査の結果が期待される。

(3) 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、VAP による死亡を減少させる効果があり、それは十分に cost-effective であると思われた。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

1. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:752-62.
2. Young L, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008; 358:199-200.
3. Arai T, Inoue Y, Eishi Y, et al. Propionibacterium acnes in granulomas of a patient with necrotising sarcoid granulomatosis. *Thorax.* 2008; 63: 90-91.
4. Kitada S, Kobayashi K, Takakura S, Sakatani M, et al. Serodiagnosis of mycobacterium avium-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 793-797.
5. 林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 熊坂利夫, 井上義一, 北市正則, 審良正則. リンパ管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の診断基準. 日本呼吸器学会雑誌 2008;

46: 425-427.

6. 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 井上義一. リンパ脈管筋腫症 lymphangi leiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き. 日本呼吸器学会雑誌, 2008; 46: 428-431.
7. 井上義一. 肺ランゲルハンス細胞組織球症 (肺好酸球性肉芽腫症、ヒスチオサイトーシス X). ホームメディカ新版 家庭医学大事典 (株) 小学館 2008 年 11 月 24 日 初版第 1 刷発行 P.1316
8. 井上義一. リンパ脈管筋腫症 (肺リンパ脈管筋腫症). ホームメディカ新版 家庭医学大事典 (株) 小学館 2008 年 11 月 24 日 初版第 1 刷発行 P.1316～P.1317

#### H.知的財産権の出願, 登録状況

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）  
分担研究報告

睡眠時無呼吸症候群と慢性閉塞性肺疾患の病態解析

- (1) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）の栄養状態および併存症の実態調査
- (2) 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
- (3) 睡眠時無呼吸症候群における薬物治療の可能性—動物モデルを用いて—
- (4) 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

研究分担者 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) 現時点のわが国における COPD 患者の栄養状態の実態を明らかにするとともに、主たる併存症の合併頻度や phenotype と体重減少との関連を明らかにすることを目的として多施設において横断的調査を行った。1283 例が集積され、1046 例が解析対象となった。患者群全体で body mass index (BMI) の低下頻度 (20kg/m<sup>2</sup>未満) は 29.3%であったが、重症・最重症例では高頻度の体重減少を認めた。労作時呼吸困難の指標である MRC スケールの規定因子として %FEV<sub>1</sub> に加え BMI が重要であった。併存症としては高血圧症、虚血性心疾患、糖尿病、高脂血症が比較的高頻度に合併しており、高脂血症以外は重症度と合併頻度に関連は認めなかった。気腫優位型では気道病変優位型よりも BMI が低値であった。気道病変優位型では気腫優位型よりも高血圧症、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームの合併頻度が高かった。以上のことから、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重要と考えられた。

(2) 動物実験を用いて、喫煙曝露による栄養障害や全身性炎症に対する食物繊維の役割について検討した。セルロース除去食では喫煙曝露による体重減少はより高度になることが示唆された。さらに抗酸化ストレス活性はセルロース除去食では非喫煙群でも低下し、喫煙曝露によりさらに低下することが明らかになった。セルロース除去食では喫煙により回盲部内容物のコハク酸濃度が著明に上昇していたが酢酸濃度は減少していた。以上から、食物繊維であるセルロースの摂食低下は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。

(3) 睡眠時無呼吸症候群における薬物療法の可能性について検討するために、C57BL/6J マウスにセロトニン 1A 受容体アゴニストである Buspirone を投与し、低酸素曝露後の再酸素化時における無呼吸を含む周期性呼吸が改善されるかどうかを検討した。セロトニン 1A 受容体アゴニストは再酸素化時における C57BL/6J マウスの不規則呼吸を改善し、呼吸安定化作用は炭酸ガス換気応答の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考えられ、今後、睡眠時無呼吸症候群の薬物療法のターゲットになる

と考えられた。

(4)閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)と心血管イベント発生との関連を解明するために、止血因子でかつ血管内皮障害の指標でもある von Willebrand factor (VWF)とその切断酵素である ADAMTS13 酵素活性の検討を行った。早朝の VWF 抗原量は OSAS の重症例ほど減少していた。マルチマー解析では睡眠前後の変化から 3 群に分類可能であり、睡眠後に高分子 VWF が消失する群で最も無呼吸低呼吸指数(AHI)が高値であった。一方、ADAMTS13 活性は 3 群間で変化を認めなかったが、睡眠後の末梢血中の血小板数は有意に減少していた。以上から、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。

## A. 研究目的

(1)COPD は多様な併存症を有する全身性疾患として認識されるようになった。栄養障害は病態や予後と密接に関連する重要な systemic effect である。また、COPD の phenotype である気腫優位型と気道病変優位型における栄養状態の違いが、欧米との心血管疾患の併発率・死亡率の差に反映されている可能性がある。以上のことから、現時点のわが国における COPD 患者の栄養状態の実態を明らかにするとともに、主たる併存症の合併頻度や phenotype と体重減少との関連を明らかにすることを目的として調査を行った。

(2)COPD における栄養障害は重要な systemic effect であるとともに、COPD の発症や進展にも関与することが示唆されている。近年、大規模な疫学調査で食物繊維が喫煙による気道炎症や COPD の発症リスクを軽減する可能性が報告されている。食物繊維であるセルロースが喫煙曝露による影響に対して果たす役割を動物実験モデルを用いて検討した。

(3)睡眠時無呼吸症候群に対する nCPAP 療法の有効性は立証されているが、治療の導入・継続が困難な患者に対する有効な治療法は確立されていない。動物モデルを用いて薬物治療の可能性について検討した。

(4)閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)にお

ける夜間低酸素ストレスに基づく心血管イベントの発症機序を、血栓止血系へ及ぼす影響から解明する目的で、止血因子でありかつ血管内皮障害の指標でもある VWF とその切断酵素である ADAMTS13 酵素活性を測定した。

## B. 研究方法

(1)対象症例は平成 20 年 8 月 1 日～10 月 31 日の 3 ヶ月間に受診した外来通院中の COPD 患者とし、本研究班班員・研究協力者およびその他の協力施設に調査票を送付して横断的調査を行った。調査項目は年齢、身長、体重、BMI、呼吸機能(%VC, FEV<sub>1</sub>/FVC, %FEV<sub>1</sub>, %DLco)、MRC スケール(Grade 0-4)、6 分間歩行距離(m)、HRCT による phenotype の分類(気腫優位型、気道病変優位型)、併存症の有無(高血圧、脳血管障害、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドローム、骨粗鬆症、肺癌、うつ等)、在宅酸素療法施行の有無とした。

(2)12 週齢の C57BL/6 マウスを通常食および脱セルロース食で飼育し、週 5 日間、16 週間にわたって喫煙曝露を行った。両群において体重は週 1 回測定し、抗酸化ストレス活性は 16 週間の喫煙曝露終了後に血漿を検体とした Oxy 吸着テストで評価した。腸内環境の変化は、回盲部内容物の有機酸(酢酸、プロピオン酸、酪酸、乳酸、吉草酸、コハク酸)濃度および pH で評価した。

(3) 12~16 週齢の C57BL/6J、および A/J マウスに種々の用量の Buspirone (セロトニン 1A 受容体アゴニスト) あるいはコントロールとして生食を腹腔内投与したのち、プレチスモグラフチャンパーに入れ、非麻酔非拘束下にて呼吸を連続的に記録した。チャンパー内を室内気から低酸素 (10%  $O_2$ , 90%  $N_2$ )、そして純酸素を用いて再酸素化させ、最後に高炭酸ガス (8%  $CO_2$ , 92%  $O_2$ ) でチャンパー内を満たし、炭酸ガス換気応答を検討した。セロトニン 1A 受容体の関与を明らかにする目的で、Buspirone 投与前に選択的セロトニン 1A 受容体アンタゴニストである、p-MPPI を投与して、同様の検討を行った。

(4) 対象は OSAS 患者 49 例 (男性 46 例、女性 3 例) で、BMI をマッチさせた健常人 20 名 (男性 17 名、女性 3 名) を対照群とした。CPAP 導入前後に夜間ポリソムノグラフィ (PSG) にて睡眠時無呼吸の評価を行い、CPAP 導入前の睡眠前後と CPAP 導入後の睡眠後に採血を行った。VWF 抗原と ADAMTS13 活性の測定は ELISA 法で、VWF マルチマー解析は 0.9% アガロース電気泳動で評価した。さらに VWF マルチマー解析についてはデンシトメトリーを用い、PSG によって得られた指標との関連を検討した。

### C. 研究結果

(1) 年齢、BMI、%FEV<sub>1</sub> の平均値はそれぞれ 72.5 歳、21.8 kg/m<sup>2</sup>、63.5% であった。男性症例が 91.6%、女性症例が 8.4% を占めていた。GOLD の重症度分類では、stage I (軽症)、stage II (中等症) の症例が約 65% を占めていた。患者群全体で BMI の低下頻度 (20 kg/m<sup>2</sup> 未満) は 29.3% であったが、重症ほど低下頻度は上昇し、stage IV (最重症) では約 6 割で体重減少が認められた。労作時呼吸困難の指標である MRC スケールの規

定因子として %FEV<sub>1</sub> とともに BMI が重要であった。併存症としては高血圧症、虚血性心疾患、糖尿病、高脂血症が比較的高頻度に認められた。高脂血症以外の併存症では、重症度と合併頻度に関連は認めなかった。HRCT による phenotype は 734 例で解析可能であり、気腫優位型が 84.5%、気道病変優位型が 15.5% を占めていた。気腫優位型では気道病変優位型よりも BMI が低値であった。気道病変優位型では気腫優位型よりも高血圧症、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームの合併頻度が高かった。

(2) 通常食群、セルロース除去食群いずれも喫煙曝露によって体重増加が有意に抑制されたが、喫煙曝露開始 12 週以降では、通常食群に比してセルロース除去食群で有意な体重増加の抑制を認めた。非喫煙群、喫煙群ともにセルロース除去食群で抗酸化ストレス活性の有意な低下を認めた。非喫煙群では通常食群に比してセルロース除去食群では回盲部内容物中のコハク酸濃度、酢酸濃度が有意に上昇し、プロピオン酸濃度は有意に低下していた。喫煙群では通常食群に比してセルロース除去食群ではコハク酸が有意に上昇し、酢酸濃度は有意に低下していた。

(3) 再酸素化時における C57BL/6J マウスの無呼吸を含む周期性呼吸は、5 mg/kg の Buspirone 投与にて完全に消失し、p-MPPI の前処置を行うことにより再度周期性呼吸が出現した。再酸素化時の呼吸の不規則性を 1 呼吸毎の呼吸時間 (吸気時間 + 呼気時間) に対する変動係数 (CV) で算出したところ、Buspirone 用量依存的に呼吸は安定化し、p-MPPI の前処置にて不規則性が増強した。炭酸ガス換気応答は C57BL/6J マウスでは A/J マウスよりも亢進していたが、Buspirone の投与により、用量依存的に

C57BL/6J の炭酸ガス換気応答は低下し、p-MPPI の前処置にて再び亢進した。A/J マウスでは以上の検討においては Buspirone の影響を認めなかった。

(4) 対照群も含めると早朝の VWF 抗原量と AHI、3%ODI は負の相関を示し、lowest SpO<sub>2</sub>、average SpO<sub>2</sub> とは正の相関を認めた。マルチマー解析では睡眠前後で変化がない群(グループ 1, n=26)、睡眠後に高分子 VWF の増加を認める群(グループ 2, n=15)、睡眠後に高分子 VWF が消失する群(グループ 3, n=8)の 3 群に分類可能であった。グループ間の比較では、グループ 3 で最も AHI が高値であったが、ADAMTS13 活性は変化を認めなかった。デンシトメトリーで評価した低分子領域の VWF マルチマーは AHI や 3%ODI と正の相関を認め、重症 OSAS においては活性の高い高分子領域の VWF マルチマーが減少していることが示唆された。また、睡眠後の末梢血中の血小板数は睡眠前と比較して有意に減少していた。

#### D. 考察

(1) 今回の調査では COPD 患者全体では体重減少の頻度は約 30%であり、従来のがわ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、現時点においても欧米よりも高率であると考えられた。個々の患者の重症度には肺以外の症状も影響する。MRC スケールで評価した労作時呼吸困難の規定因子として%FEV<sub>1</sub> 以外に BMI も重要であることが明らかとなった。また、COPD では多様な併存症が認められるとされているが、わが国での実態は明らかではなかった。今回の調査では併存症として循環器疾患が比較的

高率に認められた。phenotype 別の BMI 低下頻度は、気腫優位型で高率であり、逆に、過体重の頻度は、気道病変優位型で高頻度であった。気腫優位型と比較し、気道病変優位型では高血圧症、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームの合併が高頻度であった。わが国においても気道病変優位型で肥満をとまなう場合は、これらの併存症を背景とした心血管疾患が死因となる可能性がある。

(2) セルロース除去食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。これらの結果は、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る。今回の検討では、セルロース除去食による回盲部内容物のコハク酸濃度の上昇や、酢酸濃度の低下などの腸内環境の悪化が確認された。これらが喫煙によるさらなる抗酸化ストレス活性の低下や体重減少と関連している可能性が考えられる。

(3) 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-MPPI)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る。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、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。

(4) 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。OSAS 患者では血管内皮からの VWF の放出が増加し、ADAMTS13 による切断が相対的に低下すると予測された。しかし早朝 VWF 抗原量は OSAS の重症度と関連して低下し、重症の OSAS では早朝の高分子量 VWF マルチマーの消失を認めた。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。

#### E. 結論

(1) 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重要と考えられた。

(2) 食物繊維であるセルロースの摂食低下は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。

(3) 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おり、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。

(4) 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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan

K, Koyama N, Tomoda K, Yoshikawa M, **Kimura H** : Nocturnal hypoxic stress activates invasive ability of monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respirology (in press)*

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* 75 :257-264, 2008.

Makinodan K, Itoh T, Tomoda K, Tamaki S, Koyama N, Yoshikawa M, Hamada K, **Kimura H** : Acute pulmonary thrombo-embolism associated with interstitial pneumonia. *Intern Med* 47:647-650, 2008

Yamauchi M, Dostal J, **Kimura H**, Strohl KP : Effects of buspirone on posthypoxic ventilatory behavior in the C57BL/6J and A/J mouse strains. *J Appl Physiol* 105: 518-526, 2008.

Yamauchi M, **Kimura H** : Oxidative stress in obstructive sleep apnea: Putative pathways to the cardiovascular complications. *Antioxid Redox Signal* 10 :755-768, 2008.

Suzaki Y, Hamada K, Nomi T, Ito T, Sho M, Kai Y, Nakajima Y, **Kimura H** : A small-molecule compound targeting CCR5 and CXCR3 prevents the development of asthma. *Eur Respir J* 31:783-789, 2008.

Kitamura K, Asada H, Iida H, Fukumoto T, Kobayashi N, Niizeki H, Morii T, **Kimura H**, Miyagawa S : Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin 10

levels, and rash/ graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol* 58:802-809, 2008.

木村 弘、吉川雅則：慢性閉塞性肺疾患（COPD）診断と治療の進歩 I. 病因と病態栄養障害とその対策. 日本内科学会雑誌 97 : 1198 -1205, 2008.

木村 弘：肺動脈性肺高血圧症の病態、診断と内科的治療の進歩. 臨床呼吸生理 40 : 35-37, 2008.

吉川雅則、友田恒一、福岡篤彦、玉置伸二、木村 弘：全身性疾患としての COPD—なぜ全身病として扱う必要があるのか 栄養障害の病態と対策. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 18:108-113, 2008

吉川雅則、友田恒一、福岡篤彦、山本佳史、木村 弘：全身性疾患としての COPD 栄養・骨代謝疾患. 日本胸部臨床 67:1017-1027, 2008.

吉川雅則、福岡篤彦、木村 弘：COPD の予後を左右する合併疾患 栄養障害. COPD Frontier 7:56-61, 2008.

友田恒一、木村 弘：COPD(慢性閉塞性肺疾患)病態と治療 治療薬解説：気管支拡張薬の使い方. カレントセラピー 26 : 255-259, 2008.

濱田 薫、木村 弘、西本優子：呼吸ケアのための画像診断. 呼吸器ケア 6 : 31-33, 2008.

福岡篤彦、岩井一哲、新井正伸、岡田 徹、

牧之段 潔、児山紀子、玉置伸二、吉川雅則、国松幹和、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者の Health-related Quality of life（HRQOL）について. *Quality of Life Journal* 9 : 27-35, 2008.

太田浩世、中村篤宏、森岡 崇、熊本牧子、友田恒一、木村 弘：呼吸器抄読会：奈良県立医科大学内科学第二講座. 呼吸 27 : 846, 2008.

吉川雅則、木村 弘：栄養管理；桑平一郎編：COPD ハンドブック. 東京. 中外医学社, 64-71, 2008.

濱田 薫、木村 弘：室内気汚染と喘息；筏 義人、吉田 修編：住居医学（II）. 東京. 米田出版, 55-68, 2008.

吉川雅則、福岡篤彦、友田恒一、木村 弘：呼吸器悪液質. 工藤翔二編：日本臨床—新領域別症候群シリーズ. 東京. 日本臨牀社, 635-638, 2008.

福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘：呼吸器疾患；岡田 正監修、栢下 淳、山東勤弥、田中芳明、早川麻里子編：臨床栄養治療の実践. 東京. 金原出版, 255-275, 2008.

木村 弘：慢性の呼吸困難；工藤翔二監修：呼吸器疾患診療マニュアル. 東京. 日本医師会, 76-78, 2008.

木村 弘：肺血栓塞栓症；工藤翔二監修：呼吸器疾患診療マニュアル. 東京. 日本医師会, 266-268, 2008.

福岡篤彦, 吉川雅則, 木村 弘: 病態下の  
静脈・経腸栄養法—COPD に対する栄養療  
法; 日本静脈経腸栄養学会編集: コメディ  
カルのための静脈経腸栄養ハンドブック.  
東京. 南江堂, 355-359, 2008.

友田恒一, 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村  
弘: 特殊病態における栄養管理— 呼吸器  
疾患に対する栄養管理; 日本病態栄養学会  
編: NST ガイドブック. 東京. メディカルレ  
ビュー社, 143-147, 2008.

## 2. 学会発表

**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 13<sup>th</sup>  
congress of the Asian pacific Society of  
Respirology, 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 はプ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プ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.

#### H. 知的所有権の取得状況

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