

201015002A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中里 雅光

平成24(2012)年 4月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中里 雅光

平成 24 (2012) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究-----	1
研究代表者 中里 雅光 宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野	

II. 分担研究報告

1. 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究-----	9
前倉 亮治 独立行政法人国立病院機構 刀根山病院	
2. 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究-----	12
木村 弘 奈良県立医科大学 内科学第二講座	
3. 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究-----	18
迎 寛 産業医科大学医学部 呼吸器内科学	
4. 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究-----	20
相良 博典 獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科	
5. 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究-----	23
岩永 知秋 独立行政法人国立病院機構 福岡病院	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	25
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	別冊
-----------------------	----

[I] 総括研究報告

慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

研究代表者 中里 雅光

宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野 教授

研究要旨

本研究は、用量探索試験（グレリン投与による慢性呼吸不全患者の運動耐容能改善効果の評価）と2つの検証試験（慢性下気道感染症の気道炎症抑制と重症慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能改善効果の評価）から構成されている。平成22年度から分担研究施設を新たに追加し、平成23年1月から6施設による研究遂行が可能となったため、本事業を平成23年度まで繰越し、症例の集積を加速させた。慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能に対する有効性検証試験と慢性呼吸不全の運動耐容能に対する用量探索試験は完遂した。カヘキシアを来した慢性呼吸器疾患患者においてグレリン投与により運動耐容能と自覚症状改善の可能性が示唆された。慢性下気道感染症の気道炎症抑制検証試験はその結果を高度医療評価制度へ申請し、研究を継続する方針とした。グレリン投与に関連する重篤な有害事象は報告されず、治療の忍容性は非常に良好であった。

【研究組織】

- 中里 雅光（宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野 教授）
- 前倉 亮治（独立行政法人国立病院機構 刀根山病院 副院長）
- 木村 弘（奈良県立医科大学 内科学第二講座 教授）
- 迎 寛（産業医科大学医学部 呼吸器内科学 教授）
- 相良 博典（獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 教授）
- 岩永 知秋（独立行政法人国立病院機構 福岡病院 院長）

A. 研究目的

わが国には在宅酸素療法を受けている慢性呼吸不全患者が約12万人存在し、その原因はほとんどが慢性呼吸器疾患である。これらの病態は加齢に伴い増加するため、高齢化社会のわが国では、慢性呼吸不全患者が今後さらに増加すると予測される。慢性呼吸不全は、慢性閉塞性肺疾患、特発性間質性肺炎、慢性気道感染症などの慢性呼吸器疾患が進行した病態で、換気効率の低下による過剰

な呼吸運動や食欲低下のため著しい栄養障害をきたす。

申請者らは、ヒトの胃からグレリンを発見し、成長ホルモン分泌や摂食亢進、全身の栄養改善や骨格筋力の増強、エネルギー代謝、免疫系の調節作用を明らかにした。さらに、健常人への投与により安全性と効果を確認して、ヒトへの臨床応用を開始した。慢性閉塞性肺疾患や慢性下気道感染症患者へのグレリン投与により、栄養状態や運動

耐容能の改善ならびに気道炎症の抑制を確認した。これらの探索的研究の成果より、慢性呼吸不全における換気障害や低栄養の改善にグレリンが有効であることが示唆された。グレリンの臨床応用のエビデンスを確立するためには、慢性呼吸不全患者を対象としたグレリンの「橋渡し研究」が必要である。

グレリンは、GH分泌促進に作動する生理活性ペプチドとして、世界中の研究者がその発見に鎬を削ってきた物質である。グレリンの発見以降、多彩な生理機能が解明され (Nakazato, et al. Nature 2001;409:194)、現在では疾患治療への新しい戦略手段という点から注目されている。

本研究はグレリンの基礎、臨床研究に実績のある研究者らが、トランスレーショナルリサーチにより慢性呼吸不全患者のQOLを改善させるという特色ある課題に取り組むものであり、独創性も極めて高い。

B. 研究方法

本事業は、慢性呼吸器疾患に対するグレリン治療の確立を目的として、容量探索試験 (グレリン投与による慢性呼吸不全患者の運動耐容能改善効果の評価) と 2 つの検証試験 (慢性下気道感染症の気道炎症抑制と慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能改善効果の評価) から構成されている。平成 23 年度は以下のような方法で研究を展開した。

- 1) 慢性呼吸不全または準呼吸不全患者を対象にグレリンの二重盲検容量比較試験を実施した。グレリンを $1\mu\text{g}/\text{kg}$ と $2\mu\text{g}/\text{kg}$ の 2 群の投与量に割付けし、朝夕 2 回 3 週間経静脈的に投与し、QOL スコア (SGRQ) と運動耐容能 (6 分間歩行試験) を主要評価項目として評価した。容量の割付けは二重盲検で実施した。
- 2) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象にグレリンの二重盲検比較試験を実施した。グレリンを $2\mu\text{g}/\text{kg}$ の実薬群と生理食塩水のプラセボ群に割付けし、朝夕 2 回 3 週間経静脈的に投与した。主要評価項目は運動耐容能 (6 分間歩行距離) を評価した。
- 3) 慢性下気道感染症患者を対象にグレリンの二

重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。グレリンを $2\mu\text{g}/\text{kg}$ と生理食塩水の 2 群に割付けし、いずれかを朝夕 2 回 2 週間経静脈的に投与し、1 週間の休薬後、実薬群には生理食塩水を、生理食塩水群には実薬を、朝夕 2 回 2 週間経静脈的に投与した。実薬先行群と偽薬先行群は均等に割付けした。気道炎症の指標である痰量と痰中好中球を主要評価項目とした。

(倫理面への配慮)

本研究においてヒトを対象とした研究を行うに際しては、各施設で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

C. 研究結果、および D. 考察

本年度は、慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に向けて、3つのプロトコル (慢性呼吸不全の運動耐容能に対する用量探索、慢性下気道感染症の気道炎症抑制と慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能に対する有効性) で臨床試験を実施し、慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能に対する有効性検証試験と慢性呼吸不全の運動耐容能に対する用量探索試験を完遂した。

- 1) 慢性呼吸不全の運動耐容能に対する用量探索試験では、H23 年度に全施設で 13 症例を臨床試験にエントリーした。基礎疾患は慢性閉塞性肺疾患が 11 症例、間質性肺炎が 2 症例、肺結核後遺症が 1 症例であった (疾患の重複あり)。全研究期間を通して 44 症例のエントリーを得、臨床試験を完遂した。

主要評価項目である 6 分間歩行試験の歩行距離 (6MWD) は、低用量群で試験前 255 ± 115 m から 21 日後 (3 週間投与終了直後) で 309 ± 115 m、投与終了 1 カ月後で 309 ± 134 m へと増加、高容量群でも開始前 323 ± 93 m から 21 日後で 377 ± 80 m、投与終了 1 カ月後で 372 ± 115 m へと増加した。低用量、高容量群間ではどの測定ポイントでも有意差は認められなかった (群間比較 開始前 $p = 0.145$, 21 日後 $p = 0.999$, 1 カ月後 $p = 0.973$)。QOL 評価スコアである SGRQ について

は、Total スコアが低用量群で試験前 60.1 ± 15.8 から 21 日後で 56.0 ± 17.8、投与終了 1 カ月後で 60.0 ± 14.4 となり、高容量群で開始前 54.4 ± 14.4 から 21 日後で 50.1 ± 14.9、投与終了 1 カ月後で 52.8 ± 19.1 となった。これらは低用量、高容量群間ではどの測定ポイントでも有意差は認められなかった（群間比較 開始前 $p = 0.988$, 21 日後 $p = 0.944$, 1 カ月後 $p = 0.776$ ）。

2 症例が臨床試験から脱落した。中止の症例はノロウイルス感染症が 1 例、胆石症に伴う肝機能異常が 1 例で、グレリン投与との関連は否定的であった。グレリン投与と関連が疑われた有害事象としては軽度の下痢を 2 症例で認め、翌日には軽快した。グレリン投与との関連が不明とされる有害事象としては、動悸、発熱、皮疹、咳嗽の増加、喀痰の増加、脱毛、めまい、赤血球増多、血清総蛋白上昇、血清アルブミン上昇が報告された。いずれも軽度であった。

これらの結果より、慢性呼吸不全患者へのグレリン投与は比較的安全で、運動耐容能や QOL 改善効果の可能性が示唆された。

- 2) 慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能に対する有効性検証試験では 33 症例がエントリーし、31 症例が臨床試験を完遂した。実薬群 18 症例のうち 2 症例が肺炎とうつ病のため脱落した。

実薬群では 6MWD が試験前と比較して試験終了直後 (+40 m, $p < 0.05$, 群内比較) と終了 4 週後 (+47 m, $p < 0.05$, 群内比較) で有意に延長していた。プラセボ群では 6MWD は試験前と比較して試験終了直後 (+35 m, $p < 0.05$, 群内比較) で有意に延長していたものの、終了 4 週後 (+18 m) では有意な延長を認めなかった。また、試験終了 4 週後で SGRQ 症状スコア (-9.4 vs 6.4, $p < 0.05$, 群間比較)、Medical Research Council (MRC) 息切れスコア (-0.2 vs 0.6, $p < 0.05$, 群間比較)、最大呼気圧 (15.6 cmH₂O vs -4.3 cmH₂O, $p < 0.05$, 群間比較) は実薬群で有意にプラセボ群より改善を認めた。

グレリン投与に伴う重篤な有害事象はなく、

副作用の点から患者にとってグレリン投与は十分許容できる治療であった。

- 3) 慢性下気道感染症の気道炎症抑制に対する有効性検証試験では H23 年度に全施設で 10 症例のエントリーを得、全研究期間では 14 症例のエントリーを得た。上記 1)、2) の臨床試験を完遂したため、本試験に集中してエントリーを加速させることができた。今後も症例登録が期待できるため本臨床試験は現在、高度医療評価制度へ申請中で、認可後に研究継続の方針とした。このため、キーオープンを実施しなかった。

E. 結論

平成 23 年度は、慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に向けて、3 つのプロトコールで症例の蓄積を加速させた。

慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能に対する有効性検証試験は 33 症例を登録して臨床試験を完遂した。グレリン投与群で栄養状態、運動耐容能、自覚症状の改善を認めた。本臨床試験の結果は欧米の医学誌である PLoS ONE に掲載予定である。

慢性呼吸不全の運動耐容能に対する用量探索試験では今年度 13 症例を登録、全研究期間では 44 症例を登録し、臨床試験を完遂した。リハビリテーションとともにグレリンを投与された患者は運動耐容能の改善を認めた。グレリン 1 μg/kg と 2 μg/kg 群間では運動耐容能改善に関して有意差を認めなかったが、自覚症状改善に関しては 2 μg/kg 投与のほうが良好な傾向であった。グレリン投与に関連すると考えられる重篤な有害事象は報告されなかった。これらの結果は欧米の医学誌へ投稿準備中である。

慢性下気道感染症の気道炎症抑制に対する有効性検証試験では、最終的に 14 症例をエントリーした。今後も症例登録が期待できることから現在、本臨床試験を高度医療評価制度へ申請中で、認可後に研究継続の方針とした。

申請者らがこれまでに実施してきた基礎および臨床の研究成果から、グレリン投与が慢性呼吸不全患者の換気効率や栄養状態、慢性炎症を改善し、より安楽で健やかな日常生活に近づけること

が期待される。平成 23 年度には症例蓄積をさらに加速させた。2 つの臨床試験を完遂し、残る 1 つは高度医療評価制度を利用した研究へ継続予定である。今後は、呼吸不全におけるグレリンの臨床効果をより高いレベルで検証するとともに、さらに有効な適応病態を解明して、企業との連携による特許申請や薬事承認へ向けた申請を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, Ohnishi S, Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y, Arimura Y, Matsumoto N, Yoshikawa M, Yamahara K, Kangawa K.: Ghrelin Treatment of Cachectic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS ONE, in press.
2. Matsumoto N, Nakazato M.: Clinical application of ghrelin for chronic respiratory diseases. Methods Enzymol, in press.
3. Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, Matsumoto N, Ashitani J, Kangawa K, Nakazato M.: Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. Eur J Pharmacol, 672: 153-158, 2011.
4. Koshinaka K, Toshinai K, Mohammad A, Noma K, Oshikawa M, Ueno H, Yamaguchi H, Nakazato M.: Therapeutic potential of ghrelin treatment for unloading-induced muscle atrophy in mice. Biochem Biophys Res Commun, 412: 296-301, 2011.
5. Noguchi H, Masaki T, Kakuma T, Nakazato M, Yoshimatsu H.: Ghrelin in small intestine, its contribution to regulation of food intake and body weight in cross-intestinal parabioc rats. Endocr J, 58: 625-632, 2011.
6. 坂元昭裕, 松元信弘, 中里雅光: グレリンによる摂食調節機. 内分泌・糖尿病・代謝内科, 34: 34-38, 2012.
7. 中里雅光: 消化管と脳の連関から考える摂食調節機構の新たな理解. Science of Kampo Medicine 漢方医学, 36: 78, 2012.
8. 米川忠人, 越中敬一, 中里雅光: グレリン/成長ホルモン/IGF-I にかかわるサルコペニアへの予防・治療. Modern Physician, 31: 1374-1376, 2011.
9. 中里雅光: 肺線維症を伴う悪液質を六君子湯が改善する. Nikkei Medical, 8: 23-24, 2011.
10. 中里雅光: 消化管とホルモン. 最新 内分泌代謝学, 診断と治療社, in press.
11. 中里雅光: 中枢性摂食調節. 最新医学 6 月増刊号 メタボリックシンドローム II (後篇) -メタボリックシンドロームの基礎-, 門脇 孝 監修, 最新医学社: 1266-1275, 2011.
12. Yoshimura K, Maekura R, Hiraga T, Kitada S, Miki K, Miki M, Tateishi Y. Effects of Tiotropium on Sympathetic Activation During Exercise in Stable COPD Patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, in press.
13. Kitada S, Uenami T, Yoshimura K, Tateishi Y, Miki K, Miki M, Hashimoto H, Fujikawa T, Mori M, Matsuura K, Kuroyama M, Maekura R. Long-term radiographic outcome of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis, in press.
14. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Tateishi Y. Effects of oxygen on exertional dyspnoea and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respirology, 17: 149-154, 2012.

15. Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Takasawa S, Kimura H. Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. *Life Sci*, 90: 206-211, 2012.
16. Tasaki M, Shimada K, Kimura H, Tsujikawa K, Konishi N. Alkbh3, a human alkb homologue, contributes to cell survival in human non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 104: 700-706, 2011.
17. Tomoda K, Kubo K, Asahara T, Andoh A, Nomoto K, Nishii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H. Cigarette smoke decreases organic acids levels and population of bifidobacterium in the caecum of rats. *J Toxicol Sci*, 36: 261- 266, 2011.
18. Maruyama H, Toyoda- Hirana Y, Nakamura T, Enomoto Y, Hamada K, Kimura H. An autopsy case of portopulmonary hypertension associated with alcoholic liver cirrhosis. *Journal of Nara Medical Association*, 62: 81-87, 2011.
19. Yoshikawa M, Koyama N, Hontsu S, Yamamoto Y, Mikasa K, Kimura H. Lessons from eight cases of adult pulmonary toxocariasis: abridged republication. *Respirology*, 16: 1014-1015, 2011.
20. Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Jacono FJ, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H. Differences in breathing patterning during wakefulness in patients with mixed apnea- dominant vs obstructive-dominant sleep apnea. *Chest*, 140: 54-61, 2011.
21. 木村 弘 : COPD における栄養障害の病態と新規治療戦略. *呼吸*, 30: 171- 181, 2011.
22. 三嶋理晃, 木村 弘, 中西洋一, 渡辺 東 : 呼吸器診療の人的資源を考える. *呼吸*, 30: 212-222, 2011.
23. 山谷睦雄, 木村 弘, 榎 博久, 別役智子, 貫和敏博, 永井厚志 : わが国における呼吸器科勤務医の勤務環境の現状. *日本医師会雑誌*, 139: 2383-2387, 2011.
24. 吉川雅則, 友田恒一, 木村 弘 : COPD における栄養療法の実態—日本の COPD 患者にはるいそうが多い— *Medical Practice*, 28: 517-522, 2011.
25. 吉川雅則, 木村 弘 : COPD と併存症. *総合臨床*, 60: 530-533, 2011.
26. 太田浩世, 木村 弘 : 睡眠呼吸障害と糖尿病. *Medicina*, 48: 1010-1013, 2011.
27. 木村 弘 : 2. 呼吸器疾患と全身の関わり
1) COPD と全身併存症. *日本内科学会雑誌*, 100: 2493-2501, 2011.
28. 吉川雅則, 木村 弘 : 5. 非薬物療法 2) 栄養管理. *日本胸部臨床*, 70: 90-100, 2011.
29. 福岡篤彦, 木村 弘 : COPD の病型・病期分類および重症度・予後規定因子の評価. *日本臨床*, 69: 1763-1769, 2011.
30. 山内基雄, 木村 弘 : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態生理と診断. *総合臨床*, 60: 1647-1651, 2011.
31. 山内基雄, 吉川雅則, 木村 弘 : 原発性肺胞低換気症候群・肥満低換気症候群. *呼吸と循環*, 59: 145-148, 2011.
32. 木村 弘, 駒瀬裕子, 國近尚美, 別役智子, 山谷睦雄, 榎 博久, 橋本 修, 貫和敏博, 永井厚志 : わが国における女性呼吸器科勤務医の勤務環境と課題. *日本医師会雑誌*, 139: 2388-2394, 2011.
33. 木村 弘 : 呼吸器診療の社会的需要と現状・未来. *呼吸器研修ノート 永井良三編 診断と治療社*: 170-171, 2011.
34. 竹中英昭, 木村 弘 : 第 5 章 病態栄養と栄養療法 3. 呼吸器疾患-慢性閉塞性肺疾患-. 改訂第 3 版 病態栄養専門師のための病態栄養ガイドブック 日本病態栄養学会編 *メディカルレビュー社*: 185-189, 2011.
35. 吉川雅則, 友田恒一, 木村 弘 : 慢性閉塞性肺疾患 改訂第 2 版 第 4 章 管理・治療 栄養療法. *最新医学・別冊 新しい診*

- 断と治療の ABC 1 (別冊) 泉 孝英編 最新医学社: 152-163, 2011.
36. 山内基雄、木村 弘: 酸化ストレス、脂質異常症、耐糖能異常. 睡眠呼吸障害 update 2011 井上雄一、山城義広編 ライフ・サイエンス: 83-87, 2011.
 37. 吉川雅則、木村 弘: 呼吸不全と慢性閉塞性肺疾患 (COPD). キーワードでわかる臨床栄養 改訂版 大熊利忠、金谷節子編 羊土社: 335-339, 2011.
 38. 吉川雅則、木村 弘: 呼吸不全 (慢性閉塞性肺疾患). 新臨床栄養学増補版 岡田 正、馬場忠雄、山城雄一郎編 医学書院: 441-446, 2011.
2. 学会発表
1. Nakazato M: Prevention and reversal of diabetic neuropathy by treatment with ghrelin. 36th KDA Annual Meeting, symposium, Busan, Oct. 16, 2011.
 2. Nakazato M: Prevention and reversal of diabetic neuropathy by treatment with ghrelin. 47th EASD Annual Meeting, poster, Lisbon, Sep. 15, 2011.
 3. Sakamoto A, Matsumoto N, Arimura Y, Yangi S, Sano A, Tokojima M, Nakazato M: Clinical Significance of Ghrelin in Patients Who Are Undergoing Chemotherapy for Lung Cancer. CHEST 2011, Honolulu, Oct.22-26, 2011.
 4. 坂元昭裕、有村保次、柳 重久、佐野ありさ、床島真紀、松元信弘、中里雅光: 高齢者肺癌治療法での血漿グレリンの動態とQOL との関連. 第 22 回日本老年医学会九州地方会, 口演, 佐賀, 3 月 3 日, 2012.
 5. 中里雅光、寒川賢治: グレリンのトランスレーショナルリサーチ. 第 84 回日本内分泌学会学術総会, クリニカルアワー, 神戸, 4 月 22 日, 2011.
 6. Waise TM Z、山口秀樹、中里雅光: Interaction between ghrelin and GLP-1 in feeding regulation. 第 84 回日本内分泌学会学術総会, 神戸, 4 月 21-23 日, 2011.
 7. Maekura R, Hiraga T, Miki K, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y : Dynamic pathophysiology in stable COPD patients with severely reduced exercise capacity. European Respiratory Society, Amsterdam 2011, Poster Discussion session, Amsterdam, Sep. 25, 2011.
 8. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Hashimoto H, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Tateishi Y : Effects of oxygen on exertional dyspnea and exercise performance in patients with COPD. European Respiratory Society, Amsterdam 2011, Thematic poster session, Amsterdam, Sep. 26, 2011.
 9. 三木啓資、前倉亮治、立石善隆、好村研二、北田清悟、三木真理、橋本尚子、平賀 通、吉川雅則、木村 弘、有村保次、松元信弘、中里雅光、山原研一、永谷憲歳、寒川賢治: グレリン投与による COPD 治療-多施設無作為化二重盲検比較試験-. 第 51 回日本呼吸器学会 学術講演会、紙面発表のみ、東京、2011.
 10. Nakamura A, Nagaya N, Obata H, Sakai Y, Hamada K, Nakayama M, Matsumoto K, Kimura H. Oral administration of a novel long-acting prostacyclin agonist ameliorate pulmonary arterial hypertension in rats. American Thoracic Society International Conference, Thematic Poster Session, Denver, May 16, 2011.
 11. Tomoda K, Kubo K, Nishii Y, Nakamura A, Hamada K, Yoshikawa M, Kimura H. Whey peptide-based enteral diet suppress elastase induced emphysema in mice. American Thoracic Society International Conference, Thematic Poster Session, Denver, May 16, 2011.
 12. Yamauchi M, Kimura H. OSA phenotype and breathing irregularity. Worldsleap 2011, Industrial Symposium, Kyoto, Oct.19, 2011.
 13. Yamauchi M, Yoshikawa M, Ohnishi Y,

- Nakano H, Strohl KP, Kimura H. CPAP acceptance and resting breathing irregularity during wakefulness in obstructive sleep apnea. The 12th Sleep and Breathing International Conference in Barcelona, 2011.
14. Tomoda K, Yoshikawa M, Yamamoto Y, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Kimura H. Bone metabolism and systemic inflammation in patients with COPD. The 16th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2011.
 15. Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Takasawa S, Kimura H. Attenuation of glucose-induced insulin secretion from pancreatic beta cells by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. 47th European Association for the study of Diabetes Annual Meeting, 2011.
 16. 木村 弘：呼吸器疾患と全身の関わり。COPDと全身併存症。第108回日本内科学会講演会、シンポジウム、東京、11月13日、2011。
 17. 木村 弘、吉川雅則：COPDの早期発見・早期治療を目指して。日本呼吸器学会の立場から—COPDガイドラインの改定と今後の問題点—。第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、ワークショップ、松本、11月4日、2011。
 18. 吉川雅則、木村 弘：COPDにおける栄養管理の実際。第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、教育講演、松本、11月4日、2011。
 19. 山内基雄、藤田幸男、吉川雅則、大西徳信、中野 博、木村 弘：閉塞性睡眠時無呼吸症候群における覚醒時安静呼吸の不規則性とCPAPアクセプタンス。第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、口演、松本、11月4日、2011。
 20. 山本佳史、吉川雅則、藤田幸男、友田恒一、山内基雄、児山紀子、玉置伸二、木村 弘：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における血中グレリンおよびアディポサイトカインと体重変化。第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、ポスター、松本、11月3日、2011。
 21. 藤田幸男、吉川雅則、山本佳史、友田恒一、山内基雄、児山紀子、玉置伸二、木村 弘：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における骨密度と骨代謝マーカー。第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、ポスター、松本、11月3日、2011。
 22. 山内基雄、木村 弘：OSASの多様性と治療戦略。第36回日本睡眠学会学術集会、シンポジウム、京都、10月15日、2011。
 23. 吉川雅則、中村篤宏、濱田 薫、真貝隆之、高濱潤子、三浦幸子、玉置伸二、友田恒一、木村 弘：膠原病に合併した肺高血圧症におけるMDCT (multidetected-row CT) の検討。第23回日本アレルギー学会春季臨床大会、ポスター、千葉、5月、2011。
 24. 木村 弘：肺高血圧症の新分類、診断と呼吸器疾患合併肺高血圧症。第51回日本呼吸器学会学術講演会、シンポジウム、東京、4月23日、2011。
 25. 木村 弘：呼吸器科増員に向けた勤務環境の現状と展望。呼吸器科勤務医の勤務環境の現状と改善点。第51回日本呼吸器学会学術講演会、特別企画、東京、4月、2011。
 26. 児山紀子、田崎正人、早川正樹、藤田幸男、山本佳史、本津茂人、山内基雄、須崎康恵、玉置伸二、友田恒一、吉川雅則、木村 弘：IVC フィルターを挿入した肺血栓塞栓症合併原発性肺癌の臨床的検討。第51回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、東京、4月24日、2011。
 27. 鹿子木貴彦、玉置伸二、赤塚沙知子、坂口和宏、友田恒一、吉川雅則、木村 弘：多彩な内分泌異常症を伴い、全身化学療法を行った Langhans cell histiocytosis (LCH) の1例。第51回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、東京、4月24日、2011。
 28. 本津茂人、須崎康恵、児山紀子、田崎正人、

- 大田正秀、吉川雅則、木村 弘：後期高齢者切除不能3期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法および放射線単独療法の検討。第51回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、東京、4月24日、2011.
29. 赤塚沙知子、濱田 薫、児山紀子、友田恒一、吉川雅則、笠井孝彦、木村 弘：リンパ脈管筋腫症におけるLAM細胞組織と嚢胞形成に関する検討。第51回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、東京、4月24日、2011.
30. 大屋貴広、茨木敬博、櫻井正樹、友田恒一、吉川雅則、木村 弘：特発性間質性肺炎に急性肺血栓塞栓症を合併した3例の臨床的検討。第51回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、東京、4月24日、2011.
31. 須崎康恵、本津茂人、玉置伸二、濱田 薫、児山紀子、山本佳史、田崎正人、木村 弘：進行期肺腺癌に対するプラチナ製剤併用後のペメトレキセド継続維持療法の治療成績。第51回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、東京、4月23日、2011.
32. 山本佳史、吉川雅則、友田恒一、藤田幸男、山内基雄、児山紀子、玉置伸二、木村 弘：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における全身性炎症と骨代謝マーカー。第51回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、東京、4月23日、2011.
33. 中村篤宏、濱田 薫、酒井芳紀、松本邦夫、木村 弘：新規プロスタノイド誘導体のマウス肺線維症モデルに対する治療効果の検討。第51回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、東京、4月23日、2011.
34. 坂口和宏、山本佳史、宇野健司、大屋貴広、藤田幸男、児山紀子、玉置伸二、友田恒一、吉川雅則、濱田 薫、三笠桂一、木村 弘：腎移植後に多発空洞影を呈したScedosporium prolificansによる肺真菌症の1例。第51回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、東京、4月23日、2011.
35. 山内基雄、玉置伸二、藤田幸男、児山紀子、友田恒一、吉川雅則、木村 弘：ストレス下睡眠が睡眠呼吸障害に及ぼす影響についての検討。第51回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、東京、4月23日、2011.
36. 藤田幸男、中村篤宏、伊藤武文、山内基雄、児山紀子、山本佳史、友田恒一、吉川雅則、濱田 薫、木村 弘：肺高血圧の治療中に間質性肺炎の増悪を認めた肺高血圧合併間質性肺炎の臨床的検討。第51回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、東京、4月22日、2011.
37. 友田恒一、大崎茂芳、吉川雅則、木村 弘：ヒト肺における力学応力に関係したコラーゲン線維の配向性。第51回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、東京、4月22日、2011.
38. 玉置伸二、友田恒一、藤田幸男、山本佳史、児山紀子、山内基雄、吉川雅則、濱田 薫、木村 弘：当院における迅速発育菌群による肺非結核性抗酸菌症の検討。第51回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、東京、4月22日、2011.
39. 田崎正人、島田啓司、須崎康恵、本津茂人、辻川和丈、小西 登、木村 弘：非小細胞肺癌におけるPCA-1発現の臨床的意義。第51回日本呼吸器学会学術講演会、東京、4月、2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

〔Ⅱ〕 分担研究報告

慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

研究分担者 前倉 亮治

独立行政法人国立病院機構 刀根山病院 副院長

研究要旨

慢性呼吸不全および慢性下気道感染症の ADL 改善に対するグレリンの臨床応用を目的として、当初予定されていた計画を遂行し、次のような成果を得た。慢性呼吸不全および慢性閉塞性肺疾患、慢性下気道感染症に対するグレリン投与の臨床試験プロトコルを作成し、デザインや必要症例数、評価項目を決定した。施設の実施態勢を整備し、実施可能な症例数を十分に検討して、倫理委員会による審査を終了した。慢性閉塞性肺疾患の運動耐用能改善効果の検証は完遂し、平成 23 年度には、慢性呼吸不全に対するグレリン投与の臨床効果の探索的研究では 4 例、慢性下気道感染症の気道炎症抑制効果の検証では 4 例をエントリーした。これまでにグレリン投与に関連する重篤な有害事象の報告はない。

A. 研究目的

本研究では、慢性呼吸不全および呼吸不全へ移行する可能性の高い慢性呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを反復投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価する。多施設無作為化二重盲検比較試験を実施することにより「グレリンの慢性呼吸不全に対する臨床的有効性の評価」の質の高いエビデンスを確立し、実質的に治療展開することを最終目標としている。

グレリンは GH 分泌促進に作用するペプチドで、エネルギー蓄積、交感神経抑制、抗炎症、心血管保護など、多彩な生理機能を有する。本研究の担当者らは、グレリンの摂食亢進作用 (Nakazato, et al. Nature 2001) やその情報伝達経路 (Date and Nakazato, et al. Cell Metab 2006) を解明してきた。

現在わが国には、肺結核後遺症や術後の低肺機能、慢性気道感染症、約 530 万人存在する慢性閉塞性肺疾患、および特発性間質性肺炎など慢性呼

吸不全の予備群といえる治療困難な患者が極めて多数存在している。慢性呼吸不全へ移行すると、低肺機能や低酸素血症のため在宅酸素療法が余儀なく導入される。これらの基礎疾患は進行により栄養障害や呼吸筋疲弊、慢性心不全をきたし、日常生活が制限されることが共通した問題点である。いずれも高齢者に多い疾患で、高齢化社会のわが国では、慢性呼吸不全患者の ADL を改善する治療法の確立が急務である。

慢性下気道感染症もまた、進行すると、慢性の炎症により栄養障害や呼吸筋疲弊をきたし、その障害は、運動耐容能、日常生活活動および生活の質を低下させ、その予後にも影響してくる。本研究では、慢性下気道感染症患者を対象に、多施設によるグレリンの二重盲検クロスオーバー比較試験を行い、気道炎症の指標である痰量と痰中好中球を主項目として有効性を評価する。探索的研究により、グレリン治療が慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能を改善し、慢性気道感染症の気道炎症を

抑制することを確認しており、これまでにグレリンの創薬に関する研究基盤は十分構築されてきた。本研究の事業期間に、慢性呼吸不全及び慢性下気道感染症のADL向上や呼吸不全に移行する可能性の高い呼吸器疾患に対するグレリンの治療応用に必要なエビデンスを得ることが可能と考える。

B. 研究方法

本年度は、慢性呼吸不全患者のQOL改善に対するグレリンの臨床応用を目指し、以下のような方法で研究を展開した。

- 1) 慢性呼吸不全または準呼吸不全患者を対象にグレリンの二重盲検無作為化容量比較試験を計画した。呼吸リハビリテーション（運動療法）と併用して、グレリンを $1\mu\text{g}/\text{kg}$ と $2\mu\text{g}/\text{kg}$ の2群の投与量に割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与し、QOLスコア（SGRQ）と運動耐容能を主要評価項目として評価した。
- 2) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象にグレリンの二重盲検無作為化比較試験を計画した。呼吸リハビリテーション（運動療法）と併用して、実薬と偽薬（生食）の2群に無作為化割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与し、運動耐容能（6分間歩行距離）とSGRQを主要評価項目として有効性を評価した。
- 3) 慢性下気道感染症患者を対象にグレリンの二重盲検クロスオーバー比較試験を計画した。グレリンを $2\mu\text{g}/\text{kg}$ と生食の2群に割付けし、いずれかを朝夕2回2週間経静脈的に投与し、1週間の休薬後、さらに一方を朝夕2回2週間経静脈的に投与した。実薬先行群と偽薬先行群は均等に割付けした。気道炎症の指標である痰量と痰中好中球を主要評価項目とした。

（倫理面への配慮）

本研究においてヒトを対象とした研究を行うに際しては、各施設で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

C. 研究結果、およびD. 考察

本年度では、上記試験1)と3)において、共に

4症例ずつの追加集積を引き続き行い、上記試験1)を終了した。すでに終了した上記試験2)の解析を多施設と単施設（当院）に分けて行った。多施設での解析で、グレリン投与は、改善した運動耐容能を持続させ、さらに呼吸筋力、QOLおよび息切れを改善させたことを確認した。単施設での解析では、グレリンと運動療法との併用療法は、運動中の交感神経活性を抑制し、動的換気メカニズムをも改善させたことを確認した。今後、呼吸不全患者の栄養状態、運動耐容能をより詳細に評価しながら、それぞれの患者状態により適した運動療法とグレリン投与による併用療法の構築が望まれる。

E. 結論

本年度は、グレリンの臨床応用に向けて、上記試験の2つを継続し、1つの終了した試験の解析を行った。質の高いエビデンス確立には、さらなる試験デザインの計画、生物統計学に裏付けされた症例数設計、妥当性のある主要評価項目や必要症例数の設定、確実な実行性、割付けの適性と外部評価が求められる。グレリン投与により慢性閉塞性肺疾患患者におけるQOLおよび運動耐容能の改善が示唆されており、さらに被験者の安全性に問題はなく、今後症例を集積して、実用化へ向けたエビデンスの確立を目指したい。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて報告。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshimura K, Maekura R, Hiraga T, Kitada S, Miki K, Miki M, Tateishi Y. Effects of Tiotropium on Sympathetic Activation During Exercise in Stable COPD Patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, in press.
2. Kitada S, Uenami T, Yoshimura K, Tateishi Y, Miki K, Miki M, Hashimoto H, Fujikawa T, Mori M, Matsuura K, Kuroyama M, Maekura R. Long-term radiographic outcome of nodular

bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis, in press.

3. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Tateishi Y. Effects of oxygen on exertional dyspnoea and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 17: 149-154, 2012.

2. 学会発表

1. Maekura R, Hiraga T, Miki K, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y : Dynamic pathophysiology in stable COPD patients with severely reduced exercise capacity. European Respiratory Society, Amsterdam 2011, Poster Discussion session, Amsterdam, Sep. 25, 2011.
2. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Hashimoto H, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Tateishi Y : Effects of oxygen on exertional dyspnea and exercise performance in patients with COPD. European Respiratory Society, Amsterdam 2011, Thematic poster session, Amsterdam, Sep. 26, 2011.
3. 三木啓資、前倉亮治、立石善隆、好村研二、北田清悟、三木真理、橋本尚子、平賀 通、吉川雅則、木村 弘、有村保次、松元信弘、中里雅光、山原研一、永谷憲歳、寒川賢治：グレリン投与による COPD 治療-多施設無作為化二重盲検比較試験-。第 51 回日本呼吸器学会 学術講演会、紙面発表のみ、東京、2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

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

慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に向けて、本臨床試験に7例の慢性呼吸不全患者をエントリーした。これまでに被験者の安全性に問題はなく、臨床応用が期待される。

A. 研究目的

本研究では、慢性呼吸不全および呼吸不全へ移行する可能性の高い慢性呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを反復投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価する。多施設無作為化二重盲検比較試験を実施することにより「グレリンの慢性呼吸不全に対する臨床的有効性の評価」の質の高いエビデンスを確立し、実質的に治療展開することを最終目標としている。

現在わが国には、肺結核後遺症や術後の低肺機能、慢性気道感染症、約530万人存在する慢性閉塞性肺疾患、および特発性間質性肺炎など慢性呼吸不全の予備群といえる治療困難な患者が極めて多数存在している。慢性呼吸不全へ移行すると、低肺機能や低酸素血症のため在宅酸素療法が余儀なく導入される。これらの基礎疾患は進行により栄養障害や呼吸筋疲弊、慢性心不全をきたし、日常生活が制限されることが共通した問題点である。いずれも高齢者に多い疾患で、高齢化社会のわが国では、慢性呼吸不全患者のADLを改善する治療法の確立が急務である。

グレリンはGH分泌促進に作用するペプチドで、エネルギー蓄積、交感神経抑制、抗炎症、心血管保護など、多彩な生理機能を有する。本

研究の担当者らは、グレリンの摂食亢進作用

(Nakazato, et al. Nature 2001) やその情報伝達経路(Date and Nakazato, et al. Cell Metab 2006) を解明した。さらに、探索的研究により、グレリン治療が慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能を改善し、慢性気道感染症の気道炎症を抑制することを確認した。これまでにグレリンの創薬に関する研究基盤は十分構築されており、本研究の事業期間に、慢性呼吸不全のADL向上や呼吸不全に移行する可能性の高い呼吸器疾患に対するグレリンの治療応用に必要なエビデンスを得ることが可能である。

B. 研究方法

本年度は、慢性呼吸不全患者のQOL改善に対するグレリンの臨床応用を目指し、以下のような方法で研究を展開した。

- 1) 慢性呼吸不全または準呼吸不全患者を対象にグレリンの二重盲検無作為化容量比較試験を計画した。グレリンを1 μ g/kgと2 μ g/kgの2群の投与量に割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与し、QOLスコア(SGRQ)と運動耐容能を主要評価項目として評価した。
- 2) 慢性下気道感染症患者を対象にグレリンの

二重盲検クロスオーバー比較試験を計画した。グレリンを2 μ g/kgと生食の2群に割付けし、いずれかを朝夕2回2週間経静脈的に投与し、1週間の休薬後、さらに一方を朝夕2回2週間経静脈的に投与した。実薬先行群と偽薬先行群は均等に割付けした。気道炎症の指標である痰量と痰中好中球を主要評価項目とした。

(倫理面への配慮)

本研究においてヒトを対象とした研究を行うに際しては、各施設で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

C. 研究結果、およびD. 考察

本年度までに7例(男性6例、女性1例)の呼吸不全患者をエントリーした。基礎疾患はすべて慢性閉塞性肺疾患であった。6例は有害事象なくグレリンの3週間反復投与を完遂できた。6例全体では投与前後で体重、体成分、食事摂取量の有意な変化を認めなかった。呼吸機能では投与3週間後に肺活量の増加傾向がみられた。呼吸筋力では投与3週後に最大吸気圧の改善傾向、投与3週後および投与終了1ヵ月後に最大呼気圧の有意な改善を認めた。運動能では投与3週後に最大負荷量の有意な改善、投与3週後および投与終了1ヵ月後に6分間歩行距離の有意な改善がみられた。投与前後でSGRQの有意な改善は認めなかった。

1例のみグレリン投与開始3日後に肝機能障害が認められたため中止となった。肝機能障害は速やかに改善したが、胆石、総胆管結石が原因である可能性が高く、明確なグレリン投与との関連はないと判断した。

E. 結論

本年度は、慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に向けて、2つのプロトコールに基づく臨床試験を継続した。最終的に7例の慢性呼吸不全患者をエントリーした。これまでに被験者の安全性に問題はなく、臨床応用できる可能

性は高いと考えられる。今後症例を集積して、実用化へ向けたエビデンスの確立を目指したい。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて報告。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Takasawa S, Kimura H. Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. *Life Sci*, 90: 206-211, 2012.
2. Tasaki M, Shimada K, Kimura H, Tsujikawa K, Konishi N. Alkbh3, a human alkb homologue, contributes to cell survival in human non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 104: 700-706, 2011.
3. Tomoda K, Kubo K, Asahara T, Andoh A, Nomoto K, Nishii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H. Cigarette smoke decreases organic acids levels and population of bifidobacterium in the caecum of rats. *J Toxicol Sci*, 36: 261- 266, 2011.
4. Maruyama H, Toyoda- Hirana Y, Nakamura T, Enomoto Y, Hamada K, Kimura H. An autopsy case of portopulmonary hypertension associated with alcoholic liver cirrhosis. *Journal of Nara Medical Association*, 62: 81-87, 2011.
5. Yoshikawa M, Koyama N, Hontsu S, Yamamoto Y, Mikasa K, Kimura H. Lessons from eight cases of adult pulmonary toxocarasis: abridged republication. *Respirology*, 16: 1014-1015, 2011.
6. Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Jacono FJ, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H. Differences in

- breathing patterning during wakefulness in patients with mixed apnea- dominant vs obstructive-dominant sleep apnea. *Chest*, 140: 54-61, 2011.
7. 木村 弘 : COPD における栄養障害の病態と新規治療戦略. *呼吸*, 30: 171- 181, 2011.
 8. 三嶋理晃、木村 弘、中西洋一、渡辺東 : 呼吸器診療の人的資源を考える. *呼吸*, 30: 212-222, 2011.
 9. 山谷睦雄、木村 弘、榎 博久、別役智子、貫和敏博、永井厚志 : わが国における呼吸器科勤務医の勤務環境の現状. *日本医師会雑誌*, 139: 2383-2387, 2011.
 10. 吉川雅則、友田恒一、木村 弘 : COPD における栄養療法の実態－日本の COPD 患者にはるいそうが多い－ *Medical Practice*, 28: 517-522, 2011.
 11. 吉川雅則、木村 弘 : COPD と併存症. *総合臨床*, 60: 530-533, 2011.
 12. 太田浩世、木村 弘 : 睡眠呼吸障害と糖尿病. *Medicina*, 48: 1010-1013, 2011.
 13. 木村 弘 : 2. 呼吸器疾患と全身の関わり 1) COPD と全身併存症. *日本内科学会雑誌*, 100: 2493-2501, 2011.
 14. 吉川雅則、木村 弘 : 5. 非薬物療法 2) 栄養管理. *日本胸部臨床*, 70: 90-100, 2011.
 15. 福岡篤彦、木村 弘 : COPD の病型・病期分類および重症度・予後規定因子の評価. *日本臨床*, 69: 1763-1769, 2011.
 16. 山内基雄、木村 弘 : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態生理と診断. *総合臨床*, 60: 1647-1651, 2011.
 17. 山内基雄、吉川雅則、木村 弘 : 原発性肺胞低換気症候群・肥満低換気症候群. *呼吸と循環*, 59: 145-148, 2011.
 18. 木村 弘、駒瀬裕子、國近尚美、別役智子、山谷睦雄、榎 博久、橋本 修、貫和敏博、永井厚志 : わが国における女性呼吸器科勤務医の勤務環境と課題. *日本医師会雑誌*, 139: 2388-2394, 2011.
 19. 木村 弘 : 呼吸器診療の社会的需要と現状・未来. *呼吸器研修ノート 永井良三編 診断と治療社*: 170-171, 2011.
 20. 竹中英昭、木村 弘 : 第 5 章 病態栄養と栄養療法 3. 呼吸器疾患-慢性閉塞性肺疾患-. 改訂第 3 版 病態栄養専門師のための病態栄養ガイドブック 日本病態栄養学会編 *メディカルレビュー社*: 185-189, 2011.
 21. 吉川雅則、友田恒一、木村 弘 : 慢性閉塞性肺疾患 改訂第 2 版 第 4 章 管理・治療 栄養療法. 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC 1 (別冊) 泉 孝英編 最新医学社: 152-163, 2011.
 22. 山内基雄、木村 弘 : 酸化ストレス、脂質異常症、耐糖能異常. *睡眠呼吸障害 update 2011* 井上雄一、山城義広編 *ライフ・サイエンス*: 83-87, 2011.
 23. 吉川雅則、木村 弘 : 呼吸不全と慢性閉塞性肺疾患 (COPD). キーワードでわかる臨床栄養 改訂版 大熊利忠、金谷節子編 *羊土社*: 335-339, 2011.
 24. 吉川雅則、木村 弘 : 呼吸不全 (慢性閉塞性肺疾患). 新臨床栄養学増補版 岡田正、馬場忠雄、山城雄一郎編 *医学書院*: 441-446, 2011.
2. 学会発表
 1. Nakamura A, Nagaya N, Obata H, Sakai Y, Hamada K, Nakayama M, Matsumoto K, Kimura H. Oral administration of a novel long- acting prostacyclin agonist ameliorate pulmonary arterial hypertension in rats. American Thoracic Society International Conference, Thematic Poster Session, Denver, May 16, 2011.
 2. Tomoda K, Kubo K, Nishii Y, Nakamura A, Hamada K, Yoshikawa M, Kimura H. Whey peptide-based enteral diet suppress elastase induced emphysema in mice. American

- Thoracic Society International Conference, Thematic Poster Session, Denver, May 16, 2011.
3. Yamauchi M, Kimura H. OSA phenotype and breathing irregularity. Worldsleap 2011, Industrial Symposium, Kyoto, Oct.19, 2011.
 4. Yamauchi M, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Strohl KP, Kimura H. CPAP acceptance and resting breathing irregularity during wakefulness in obstructive sleep apnea. The 12th Sleep and Breathing International Conference in Barcelona, 2011.
 5. Tomoda K, Yoshikawa M, Yamamoto Y, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Kimura H. Bone metabolism and systemic inflammation in patients with COPD. The 16th congress of the Asian Pacific Society of Respirology, 2011.
 6. Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Takasawa S, Kimura H. Attenuation of glucose-induced insulin secretion from pancreatic beta cells by intermittent hypoxia via down- regulation of CD38. 47th European Association for the study of Diabetes Annual Meeting, 2011.
 7. 木村 弘 : 呼吸器疾患と全身の関わり. COPDと全身併存症. 第108回日本内科学会講演会、シンポジウム、東京、11月13日、2011.
 8. 木村 弘、吉川雅則 : COPDの早期発見・早期治療を目指して. 日本呼吸器学会の立場から—COPDガイドラインの改定と今後の問題点—. 第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、ワークショップ、松本、11月4日、2011.
 9. 吉川雅則、木村 弘 : COPDにおける栄養管理の実際. 第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、教育講演、松本、11月4日、2011.
 10. 山内基雄、藤田幸男、吉川雅則、大西徳信、中野 博、木村 弘 : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における覚醒時安静呼吸の不規則性とCPAPアクセプタンス. 第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、口演、松本、11月4日、2011.
 11. 山本佳史、吉川雅則、藤田幸男、友田恒一、山内基雄、児山紀子、玉置伸二、木村 弘 : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における血中グレリンおよびアディポサイトカインと体重変化. 第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、ポスター、松本、11月3日、2011.
 12. 藤田幸男、吉川雅則、山本佳史、友田恒一、山内基雄、児山紀子、玉置伸二、木村 弘 : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における骨密度と骨代謝マーカー. 第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、ポスター、松本、11月3日、2011.
 13. 山内基雄、木村 弘 : OSASの多様性と治療戦略. 第36回日本睡眠学会学術集会、シンポジウム、京都、10月15日、2011.
 14. 吉川雅則、中村篤宏、濱田 薫、真貝隆之、高濱潤子、三浦幸子、玉置伸二、友田恒一、木村 弘 : 膠原病に合併した肺高血圧症におけるMDCT (multidetected-row CT) の検討. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会、ポスター、千葉、5月、2011.
 15. 木村 弘 : 肺高血圧症の新分類、診断と呼吸器疾患合併肺高血圧症. 第51回日本呼吸器学会学術講演会、シンポジウム、東京、4月23日、2011.
 16. 木村 弘 : 呼吸器科増員に向けた勤務環境の現状と展望. 呼吸器科勤務医の勤務環境の現状と改善点. 第51回日本呼吸器学会学術講演会、特別企画、東京、4月、2011.
 17. 児山紀子、田崎正人、早川正樹、藤田幸