

- 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.
- 平成22年度
40. 椎屋智美、上野浩晶、盛永裕太、長嶺和弘、土持若葉、京樂 格、野間健之、水田雅也、塩見一剛、中里雅光：グレリン単回投与では糖尿病患者と健常者の糖代謝や食欲に悪影響を及ぼさない. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会、口演、岡山、5月28日、2010.
  41. 長嶺和弘、椎屋智美、盛永裕太、土持若葉、野間健之、上野浩晶、水田雅也、中里雅光：糖尿病性神経障害におけるグレリンの臨床応用. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会、口演、岡山、5月29日、2010.
  42. 上野浩晶、京樂 格、椎屋智美、水田雅也、塩見一剛、中里雅光：グレリンは糖尿病性末梢神経障害を改善する. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会、口演、岡山、5月29日、2010.
  43. Sakamoto A, Arimura Y, Yanagi S, Matsumoto N, Ashitani J, Nakazato M: Clinical significance of ghrelin in advanced lung cancer. American Thoracic Society International conference, Poster, New Orleans, May 17, 2010.
  44. 中里雅光：機能性ペプチドの臨床応用の実際. 第122回日本薬理学会関東部会、特別講演、静岡、6月4日、2010.
  45. Nakazato M: Prevention and reversal of diabetic neuropathy by treatment with ghrelin. ENDO2010, Oral, San Diego, June 20, 2010.
  46. Nakazato M: Translational research of ghrelin and GLP-1. ENDO2010, Poster, San Diego, June 20, 2010.
  47. 有村保次、中里雅光：高齢者活動性肺結核患者の血漿グレリン濃度の検討. 第52回日本老年医学会学術集会・総会、口演、神戸、6月24日、2010.
  48. 中里雅光：加齢におけるアナボリックペプチドグレリンの意義とトランスレーショナルリサーチ. 第32回日本臨床栄養学会総会、シンポジウム、名古屋、8月29日、2010.
  49. 盛永裕太、椎屋智美、長嶺和弘、土持若葉、野間健之、京樂 格、上野浩晶、山口秀樹、塩見一剛、中里雅光：グレリン点滴静注で糖尿病性神経障害の改善をみた2型糖尿病の一例. 第10回日本内分泌学会九州地方会、口演、鹿児島、8月28日、2010.
  50. 上野浩晶、十枝内厚次、中里雅光：健常人での中程度運動時には血中グレリン濃度は低下する. 第31回日本肥満学会、口演、前橋、10月1日、2010.
  51. Nakazato M: Clinical application of ghrelin and GLP-1 for the treatment of type 2 diabetes mellitus. 36th Autumn Congress of Korean Diabetes Association, Symposia, Busan, October 16, 2010.
  52. 椎屋智美、上野浩晶、盛永裕太、長嶺和弘、土持若葉、京樂 格、塩見一剛、中里雅光：糖尿病性神経障害におけるグレリンの有効性と安全性の検討. 第25回日本糖尿病合併症学会、ワークショップ、大津、10月22日、2010.
  53. Nakazato M: Translational research of ghrelin. 5th International Peptide Symposium, Oral, Kyoto, December 7, 2010.
  54. 中里雅光：摂食調節機構の解明. 第45回糖尿病学の進歩、レクチャー、福岡、2月18日、2011.
  55. Nakazato M: Translational research of ghrelin. International Symposium on IGF-1, GH and

- Ghrelin/GHS, Hot Topic, Orlando, March 4, 2011.
56. Maekura R, Miki K, Kitada S, Yoshimura K, Hiraga T, Tateishi Y, Fushitani K : Effects of oxygen inhalation during exercise in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. European Respiratory Society Barcelona 2010, Thematic poster session, Barcelona, Sep.21, 2010.
  57. 三木啓資、元根正晴、各務慎一、上浪 健、立石善隆、好村研二、北田清悟、三木真理、橋本尚子、平賀 通、前倉亮治、寒川賢治: COPD に対するグレリンと呼吸リハビリテーションによる併用療法の効果. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、京都、4 月 24 日、2010.
  58. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Hashimoto H, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Tateishi Y, Motone M, Nagaya N, Kangawa K : Effects of ghrelin administration in cachectic patients with COPD. European Respiratory Society Barcelona 2010, Oral presentation, Barcelona, Sep.20, 2010.
  59. Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Yamauchi M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Kimura H: Circulating ghrelin and adipocytokine levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society International Conference, New Orleans, 2010.
  60. Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Kimura H: CPAP acceptance and resting awake breathing irregularity in obstructive sleep apnea. American Thoracic Society International Conference, New Orleans, 2010.
  61. Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K, Yamamoto Y, Nakamura A, Yamauchi M, Hamada K, Kimura H: Discontinuous feeding with fiber-free diet accelerates elastase-induced emphysema in rats. American Thoracic Society International Conference, New Orleans, 2010.
  62. Nakamura A, Hamada K, Sakai Y, Matsumoto K, Kimura H: Oral administration of a new prostacyclin agonist with a thromboxane synthase inhibitory activity improves bleomycin-induced lung fibrosis. European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona, 2010.
  63. Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Sakuramoto-Tsuchida S, Yamauchi A, Morioka T, Takasawa S, Kimura H: Direct effects of intermittent hypoxia on pancreatic beta cell function and proliferation. European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona, 2010.
  64. 木村 弘, 山谷睦雄: 呼吸器科勤務医/専門医の現状—呼吸器診療医師の増加策をめざした取り組み. 日本呼吸器学会将来計画委員会特別報告, 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
  65. 太田浩世, 木村 弘:  $\beta$  細胞機能と SAS. (シンポジウム: 全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群), 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
  66. 中村篤宏, 桜井正樹, 真貝隆之, 三浦幸子, 高濱潤子, 今井照彦, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: MDCT (multidetected-row CT) による肺高血圧症例の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
  67. 須崎康恵, 濱田 薫, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 肺気腫形成に抑制的な機能を有する T 細胞についての検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
  68. 友田恒一, 吉川雅則, 久保 薫, 山本佳史, 中村篤宏, 濱田 薫, 木村 弘: エラストラーゼ誘導肺気腫は繊維除去食および欠食で促進する. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
  69. 山本佳史, 吉川雅則, 山内基雄, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 児山紀子, 三嶋理晃, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の榮

- 養状態および併存症の実態調査. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
70. 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 福岡篤彦, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における血中グレリンとアディポサイトカインの検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
  71. 山内基雄, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 大西徳信, 中野 博, 木村 弘: 混合型睡眠時無呼吸は閉塞型睡眠時無呼吸として扱ってよいか? 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
  72. 玉置伸二, 友田恒一, 山本佳史, 児山紀子, 山内基雄, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: 当院における肺非結核性抗酸菌症の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
  73. 田村猛夏, 田村 緑, 久下 隆, 岡村英生, 塚口勝彦, 畠山雅行, 徳山 猛, 成田亘啓, 木村 弘: アスベスト検診で発見された肺がん症例の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.
  74. 太田浩世, 木村 弘: 低酸素における臍臓  $\beta$  細胞障害.(シンポジウム:SAS と糖尿病). 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 2010.
  75. 大西徳信, 上森栄和, 中井正之, 千崎 香, 伊藤典子, 中野 博, 木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群診断後の末端肥大症の合併発見例について. 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 2010.
  76. 山内基雄, 玉置伸二, 吉川雅則, 大西徳信, 中野 博, 木村 弘: CPAP acceptance 予測因子としての覚醒時呼吸不規則性の可能性. 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 2010.
  77. 藤田幸男, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 福岡篤彦, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の骨塩量と QOL および運動能との関連. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010.
  78. 福岡篤彦, 鴨川浩二, 西林季美, 中森和里, 岩井一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和, 吉川雅則, 木村 弘: 「笑いヨガ」の呼吸リハビリテーションへの応用のための基礎検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010.
  79. 鴨川浩二, 福岡篤彦, 中森和里, 西林季美, 岩井一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和, 吉川雅則, 木村 弘: 「笑いヨガ」の COPD 患者の QOL、うつおよび不安状態に及ぼす影響の臨床的検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010.
- 平成 21 年度
80. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Hashimoto H, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Tateishi Y, Motone M, Nagaya N, Kangawa K: Treatments with ghrelin improve the benefits of pulmonary rehabilitation for cachectic patients with COPD. 2009 International Symposium on Ghrelin, Tokyo, Nov.18-20, 2009.
  81. 三木啓資, 元根正晴, 菅野哲平, 伏谷建二, 立石善隆, 好村研二, 北田清悟, 三木真理, 平賀 通, 前倉亮治: 肺結核後遺症患者の労作時息切れに関連する運動誘発性アシドーシスと血漿ノルエピネフリン変化. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会、東京、6.14、2009.
  82. Kimura H: Pathophysiology and therapeutic strategy for nutritional depletion in COPD. The 6<sup>th</sup> International Symposium on Respiratory Disease in Shanghai, Shanghai, 2009.
  83. Tomoda K, Yoshikawa M Kubo K, Asahara T, Nomoto K, Yamamoto Y, Kobayashi S, Kimura H: Cellulose free diet suppresses antioxidant activity and accelerates a decrease in body weight gain during exposure to cigarette smoking in mice. European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, 2009.
  84. Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Strohl K, Kimura H: Should mixed apnoea be classified with obstructive apnea?. European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, 2009.

85. Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Dohi Y, Takasawa S, Kimura H: Intermittent hypoxia-specific express of CCL2, CXCL9, and CXCL10 genes via NFkappaB activation in pancreatic beta cells. European Association for the Study of Diabetes, Vienna, 2009.
86. Yamauchi M, Strohl K, Kimura H: Should mixed apnea be classified with obstructive apnea?. The 11<sup>th</sup> Sleep and Breathing International Conference, Pittsburgh, 2009.
87. Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K, Kobayashi S, Yamamoto Y, Kimura H: Impact of cigarette smoke on plasma levels of adipocytokines. The 14<sup>th</sup> congress of the Asian Pacific Society of Respirology, Seoul, 2009.
88. Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K, Kobayashi S, Yamamoto Y, Kimura H: Impact of cigarette smoke on plasma levels of ghrelin, leptin and adiponectin in rats. International Symposium on Ghrelin, Tokyo, 2009.
89. 木村 弘: イブニングシンポジウム-呼吸器内科医が診る肺高血圧症. 肺高血圧の診断, 評価, 治療. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.
90. 小林真也, 友田恒一, 山本佳史, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: 喫煙曝露による体重減少とアディポサイトカインの分泌動態. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.
91. 友田恒一, 吉川雅則, 久保 薫, 朝原 崇, 野本康二, 山本佳史, 小林真也, 山内基雄, 濱田 薫, 木村 弘: 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. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.
92. 山本佳史, 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 山内基雄, 玉置伸二, 児山紀子, 小林真也, 木村 弘: COPD の栄養代謝状態の評価-代謝亢進と全身性炎症との関連- 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.
93. 福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 玉置伸二, 児山紀子, 山内基雄, 小林真也, 新井正伸, 甲斐吉郎, 国松幹和, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者の骨塩量とQOL との関係. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.
94. 中村篤弘, 櫻井正樹, 伊藤武文, 山本佳史, 小林真也, 児山紀子, 山内基雄, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 西本優子, 木村 弘: 3次元CT アンギオグラフィー(64列-MDCT)による膠原病関連肺高血圧症の評価. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.
95. 児山紀子, 早川正樹, 櫻井正樹, 山内基雄, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘, 松本雅則, 藤村吉博: 臍帯静脈血管内皮細胞における間歇的低酸素曝露による von Willebrand factor の変化の検討. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.
96. 玉置伸二, 吉川雅則, 福岡篤彦, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 太田浩世, 森岡 崇, 久保恵嗣, 木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群/肥満低換気症候群におけるメタボリックシンドローム合併症例の検討. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.
97. 濱田 薫, 須崎康恵, 木村 弘: 妊娠中の室内大気汚染曝露が次世代の喘息発症に及ぼす影響. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.
98. 山内基雄, Strohl Kingman, 木村 弘: Spontaneous apnea と Post-sigh apnea に対するセロトニン 1A 受容体アゴニストの効果. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.
99. 田村猛夏, 久下 隆, 米田和之, 塚口勝彦, 徳山 猛, 成田亘啓, 木村 弘: アスベスト検診とその後の経過観察について. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.
100. 藤田幸男, 田村猛夏, 徳山 猛, 長 澄人, 木村 弘: 石綿曝露者検診での血清

N-ERC/Mesothelin 濃度測定 of 臨床的有用性の検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.

101. 徳山 猛, 田村猛夏, 濱田 薫, 藤田幸男, 北田裕陸, 宮高和彦, 東口隆一, 木村 弘: 石綿肺の血清 SP-D, KL-6 の検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.
102. 本津茂人, 小林真也, 須崎康恵, 田崎正人, 大田正秀, 濱田 薫, 木村 弘: Cisplatin+Vinorelbine を用いた化学放射線同時併用療法が奏功した肺多形癌の 2 例. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.
103. 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, 山内基雄, 木村 弘: COPD 患者における骨塩量と栄養状態および運動耐容能, 健康関連 QOL との関連: 第 106 回日本内科学会講演会, 東京, 2009.
104. 山本佳史, 吉川雅則, 山内基雄, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 児山紀子, 三嶋理晃, 木村 弘: 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. 第 19 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 東京, 2009.

平成 20 年度

105. 三木啓資, 元根正晴, 伏谷建二, 立石善隆, 藤川健弥, 好村研二, 北田清悟, 三木真理, 橋本尚子, 平賀 通, 前倉亮治: 特発性肺線維症患者における, 運動時の血漿ノルエピネフリン変化と息切れとの関連. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, ポスター・ミニシンポジウム, 神戸, 6 月 15 日, 2008.
106. 北田清悟, 好村研二, 森 雅秀, 伏谷建二, 立石善隆, 三木啓資, 三木真理, 元根正晴, 平賀 通, 前倉亮治: 当院における間質性肺疾患の臨床的検討. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, ポスター・ミニシンポジウム, 神戸, 6 月 17 日, 2008.
107. 伏谷建二, 北田清悟, 立石善隆, 元根正晴, 好村研二, 三木啓資, 三木真理, 中 宣敬,

平賀 通, 前倉亮治: 当院での過去 5 年間における人工呼吸器管理を施行した急性呼吸不全症例に対する検討. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, ポスター・ミニシンポジウム 神戸, 6 月 17 日, 2008.

108. Kimura H: Oxygen and the biology to hypoxia-Sleep disordered breathing and hypoxic adaptation. American thoracic society international conference, Scientific Symposium, Toronto, 2008.
109. 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, Toronto, 2008.
110. Tomoda K, Osaki S, Yoshikawa M, Kimura H: Determination of orientation of collagen fibers in tissue of human lung. American thoracic society international conference, Toronto, 2008.
111. 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, Toronto, 2008.
112. Tomoda K, Kubo K, Asahara 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 Respiriology, Bangkok, 2008.
113. Nakamura A, Sakai Y, Nagaya N, Kimura H: A novel long-acting prostacycline agonist with thromboxane inhibitory activity for the treatment of pulmonary hypertension. 肺高血圧国際ワークショップ, 仙台, 2008.
114. Nakamura A, Obata H, Sakai Y, Otani K, Yamahara K, Kangawa K, Kimura H, Nagaya N: Oral administrations of a novel long-acting prostacyclin analogue ameliorate pulmonary

- arterial hypertension in rats. Scientific Sessions of American Heart Association, New Orleans, 2008.
115. 木村 弘: 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, 教育講演, 松山, 2008.
  116. 木村 弘: 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, 教育講演, 神戸, 2008.
  117. 木村 弘: 喫煙と COPD. 第 3 回日本禁煙科学会学術総会, ランチョンセミナー, 東京, 2008.
  118. 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 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, シンポジウム, 神戸, 2008.
  119. 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: 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, シンポジウム, 神戸, 2008.
  120. 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, 神戸, 2008.
  121. 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, 神戸, 2008.
  122. 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, 神戸, 2008.
  123. 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, 神戸, 2008.
  124. 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, 神戸, 2008.
  125. 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, 神戸, 2008.
  126. 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, 神戸, 2008.
  127. 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, 神戸, 2008.
  128. 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, 東京, 2008.
  129. 吉川雅則, 木村 弘: 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, ワークショップ, 東京, 2008.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許出願

1. 発明名称：グレリン及びその誘導体又は成長ホルモン分泌促進因子レセプター1a アゴニストを有効成分とする慢性呼吸器感染症治療剤

出願年月日：2008年3月28日

出願国：日本

出願番号：特願 2008-88324 号

発明者（所属）：中里雅光（宮崎大学）、寒川賢治（国立循環器病センター研究所）、林友二郎（アスピオファーマ株式会社）

### 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容能改善効果の検証と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を完遂し、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その有効性を評価する。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

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

上記試験 1) : 19 症例がエントリーし、18 症例が試験を完遂した。試験を完遂した症例の平均年齢は 69.0 歳。男性が 17 症例、女性は 1 症例であった。平均 BMI は  $17.9\text{ Kg}/\text{m}^2$  と体重減少を伴った症

例が対象となった。

上記試験 2) : 多施設と単施設（当院）に分けて解析を行った。多施設での解析結果は以下のとおりであった。33 症例がエントリーし、31 症例が試験を完遂した。完遂症例のうち、2 例は感染性大腸炎と以前からの腰椎症のため、有効性の評価からは除外された。即ち、有効性の評価は 29 症例で行われた。Week 3 と Week 7 の 2 ポイントにおいて、投与前のデータと比較してその有効性を評価した。安全性の評価には全 33 症例が解析された。グレリン群、プラセボ群共に 6 分間歩行距離は Week 3 で治療前より延長した。その効果は、グレリン群で Week 7 まで持続したが、プラセボ群では消失した。（治療前後の平均差；グレリン群, 47 m, 群内比較:  $p < 0.05$  vs プラセボ群 18 m, 群内比較: NS; 群間比較: NS）。Week 7 で、グレリン群での最大呼気圧（平均差:  $15.6\text{ cmH}_2\text{O}$ , 群間比較  $p < 0.05$ ）、SGRQ symptoms（平均差:  $-9.4$ , 群間比較  $p < 0.05$ ）および MRC スコア（平均差:  $-0.2$ , 群間比較  $p < 0.05$ ）が、プラセボ群に比して改善した。Repeated-measures ANOVA による時間経過を考慮した解析の結果においても、グレリン投与は SGRQ symptoms ( $F(2, 51) = 3.19, p = 0.049$ ) と最大呼気圧 ( $F(2, 51) = 4.17, p = 0.021$ ) を、プラセボ投与と比較して有意に改善させた。グレリン投与に関連する重篤な有害事象は認められなかった。以上の結果は、グレリン投与が、運動耐容能の改善を持続させながら、呼吸筋力およびその症状を改善させたことを示唆した。

20 症例が本臨床試験にエントリーし、全例完遂した。グレリン投与が息切れを改善させたメカニズムを解明すべく、当院で試験を完遂した 20 症例を対象にしてサブ解析を行った。その結果、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。

上記試験 3) : 7 症例がエントリーしその全例が試験を完遂した。平均年齢は 65.4 歳。男性が 1

症例、女性が6例であった。その疾患の内訳は、非結核性抗酸菌症；5例、気管支拡張症；1例、慢性気管支炎；1例であった。

## E. 結論

グレリンの臨床応用に向け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カヘキシアをきたした慢性閉塞性肺疾患患者と慢性呼吸不全患者における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、さらに症例を集積し、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に向けたエビデンスの確立を目指したい。

## F. 健康危険情報

総合研究報告書にまとめて報告。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

総合研究報告書にまとめて記載。

### 2. 学会発表

総合研究報告書にまとめて記載。

## 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 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 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。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。
- 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 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 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。また、副次的評価項目として、体重、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。

(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週後に最大吸気筋力の改善傾向、投与3週後および投与終了1ヵ月後に最大呼気筋力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

総合研究報告書にまとめて報告。

### G. 研究発表

1. 論文発表  
総合研究報告書にまとめて記載。
2. 学会発表  
総合研究報告書にまとめて記載。

### 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 迎 寛  
産業医科大学医学部 呼吸器内科学 教授

### 研究要旨

慢性呼吸不全に対し「グレリン」は栄養障害を是正し、ADL の改善に寄与する可能性が報告されていた。当院における倫理委員会の審査と承認を経て、慢性呼吸不全に対するグレリン投与の臨床試験をプロトコールに従い施行した。

### A. 研究目的

慢性呼吸不全は、酸素化能の低下や換気障害により運動耐用能の低下と栄養状態の悪化をきたす病態である。体重減少や栄養障害は呼吸筋の疲弊やさらなる換気障害の増悪を引き起こすことが知られている。「グレリン」は、1999年に成長ホルモンの分泌を促す新しい物質としてヒトや動物の体内から発見され、生理活性として(1)下垂体からの成長ホルモン分泌の促進、(2)交感神経抑制、(3)血管拡張・心拍出量増加、(4)摂食促進、(5)エネルギー代謝の調節、(6)抗炎症などが知られており、本ペプチドは幅広くエネルギー代謝系に関与することが明らかとなっている。このことから、グレリンの成長ホルモンの分泌、交感神経抑制、摂食促進、エネルギー代謝改善作用を考慮すると、グレリン投与は慢性呼吸不全に伴う栄養障害の是正に有効である可能性がある。また、現在のところ、他の代替となる治療法はない。

これまでの臨床試験において、健常人ボランティア6名に対して合成ヒトグレリン10 $\mu$ g/kgの静脈内投与が行われたが、投与後数分間の軽度の熱感や腸蠕動の亢進を自覚したのみで、その他特記すべき自覚症状および他覚所見は認められなかった。また、慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患、高齢者股関節置換術、神経性食思不振症などの多彩な症例に対して反復投与試験が行われているが、特記す

べき有害事象は認められていない。

これまでの臨床研究の結果から、カヘキシア(cachexia)を呈する慢性呼吸器疾患患者に対するグレリンの臨床的有効性は予測されるものの、用量探索はされておらず、かつ多彩な基礎疾患から構成される慢性呼吸不全に対してグレリンが均一の有効性を示すか否かは不明である。本研究では、カヘキシアを来した慢性呼吸不全あるいは準呼吸不全状態にある患者を対象に、グレリンの有効性および至適投与量を多施設無作為化盲検用量比較試験で探索することを目的とした。またグレリンの安全性の再確認を行い、グレリン投与による新しい治療法の開発をはかる。

### B. 研究方法

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用量比較試験を計画し、実施した。グレリンを1 $\mu$ g/kgと2 $\mu$ 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、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  $2\mu\text{g}/\text{kg}$  と生理食塩水のみのも偽薬の 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た。気道炎症の指標である喀痰量を主要評価項目とした。

(倫理面への配慮)

本研究は当院の倫理審査会の審査と承認を得て実施した。

### C. 研究結果、D. 考察、E. 結論

本報告書作成時点で、慢性下気道感染症は 3 名終了し、慢性呼吸不全は 4 名終了、1 名はグレリン投与開始後に発熱が認められたため中止(脱落)、1 名はグレリン投与終了 1 ヶ月後の呼吸機能検査が未施行であった。

慢性呼吸不全群における主要評価項目である 6 分間歩行試験が評価可能であった 4 名については、3 名で試験後に歩行距離の延長が認められた。慢性呼吸不全群の副次的評価項目の SGRQ については、グレリン投与後に 2 名は改善、1 名は著変なく、肺機能検査、骨格筋量は 3 名とも投与前後で著明な変化は認められなかった。

慢性呼吸不全群での試験未終了者 2 名のうち、1 名は気胸によるものであったが、以前より気胸を繰り返しており、開始前にもわずかな気胸を認めていたことから、グレリン投与と気胸発症との直接的な因果関係はないと考えられた。もう 1 名は発熱により中止となったが、これについてもグレリン投与の関与は明らかでないと考えられた。

慢性下気道感染群については、全例において、主要評価項目の 1 日喀痰量は、グレリンもしくはプラセボ投与前後での喀痰量の有意な変化は認められなかった。また、6 分間歩行試験、炎症所見、肺機能検査、総蛋白、動脈血液ガス分析については投与前後の明らかな変化は認められなかったが、副次的評価項目の喀痰中好中球比率は、1 名で顕著な減少が認められた。

### F. 健康危険情報

総合研究報告書にまとめて報告。

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### 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 相良 博典  
獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 教授

### 研究要旨

慢性呼吸不全および慢性下気道感染症におけるグレリンの臨床応用に向けてプロトコールに基づき平成 22 年度は臨床試験に対する試験実施体制を整えるべく準備を開始した。臨床試験に対する症例数獲得のために周辺医療機関への説明や研究会を行い体制強化へ努めた。また、院内の倫理委員会への手続き、また院内における搬入薬剤の設置場所、保存方法も確立した。平成 23 年度は、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ールを当院に合わせて呼吸リハビリのデザインや試験実施体制を整え、必要症例数、評価項目を決定し施行した。

### A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患、肺結核後遺症、特発性間質性肺炎、慢性気道感染症、術後低肺機能などが慢性呼吸不全の主な基礎疾患として挙げられる。このような慢性呼吸不全が進行した場合、しばしば栄養障害をきたすことが知られており、特に呼吸筋力の低下、骨格筋機能障害を伴ってくる。これらの慢性呼吸不全にともなう全身的な影響は、日常生活活動（ADL）を著しく低下させて病態の悪化を招く。この様に慢性呼吸不全に陥ると低肺機能になり在宅酸素療法の適応となってくる。このような病態の治療として、従来の薬物療法や呼吸リハビリテーションでは十分な治療効果が望めず、新たな治療法の確立が急務である。

慢性下気道感染症は耐性菌の定着などにより、膿性痰と慢性の咳嗽、過剰なエネルギー消費による栄養障害や運動能の低下をきたしてくる。気道クリアランスや線毛クリアランスの改善のための気管支拡張剤や去痰剤、増悪時の抗生物質、長期のマクロライド療法が行われているが、気道炎症の抑制や栄養状態を改善する有効な治療法はない。

また、慢性閉塞性肺疾患は近年、全身性疾患として認識されてきており、特に低栄養から来る様々な併存症も重要視されている。このような観点からも栄養面の改善が与える影響に注目されてきている。

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。Nakazato らは、グレリンの摂食亢進作用（Nakazato M, et al. Nature 2001）やその情報伝達経路（Date Y and Nakazato M, 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 COPD 患者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が報告されている。これらの研究結果から、グレリンの創薬に関する研究基盤は十分構築されていると考えられる。

本研究では、慢性呼吸不全および予備軍の患者を対象に、グレリンを反復投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を多施設無作為化二重盲検比較試験にて検討し、さらに慢性下気道感染症患者にグレリン投与を行い、喀痰量、気道炎症、

栄養状態に及ぼす効果も同様の研究デザインによって検討する。本研究によって、慢性呼吸不全や慢性下気道感染症に対するグレリンの治療応用に必要なエビデンスの確立をめざす。

## B. 研究方法

平成 22 年度および平成 23 年度通して、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すべく準備を行った。

- 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用量比較試験を計画し、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、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  $2\mu\text{g}/\text{kg}$  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一日喀痰量を主要評価項目とした。

(倫理面への配慮)

本研究は獨協医科大学越谷病院倫理委員会の承認を得ている。(第 204 回治験審査委員会、試験番号 1017、1016)

## C. 研究結果及び D. 考察

平成 22 年度は、慢性呼吸不全患者の運動耐容能改善に対するグレリンの臨床効果の探索的研究として二重盲検無作為化容量比較試験のプロトコルを確認し、倫理委員会の審査を受け、モニタリングやデータマネージメントの態勢の整備、薬剤準備を行った。臨床試験の内容は UMIN へ登録し、症例集積を開始した。慢性下気道感染症患者に対するグレリンの気道炎症抑制効果の検証は、実薬／偽薬のクロスオーバーデザインのプロトコルを作成し、臨床試験の実施準備を整えた。

平成 23 年度は臨床試験に着手した。外来患者の中より 2 名を選定し研究目的、方法を説明したが、同意を得ることが出来た。1 名は慢性呼吸不全症例で COPD でグレリン投与後、食事摂取量、体重増加は認めず、呼吸機能検査において、肺活量 (VC) が 2.25 L から 2.19 L、1 秒量 (FEV1.0) が 0.61 L から 0.55 L にやや低下傾向にあり、6 分間歩行試験においても 180 m から 120 m と低下傾向にあった。しかし、運動負荷試験においては  $\text{VO}_{2\text{max}}$  が  $316\text{ ml}/\text{min}/\text{kg}$  から  $361\text{ ml}/\text{min}/\text{kg}$  と改善傾向にあった。SGRQ スコアについても 81.3 から 77.4 まで改善傾向にあり DEXA についても骨格筋量、骨量、脂肪量ともに改善傾向にあった。投与終了後は 3 週間程度で自覚症状は元の状態にもどった。

慢性下気道感染症例については食事接種量、体重増加は認めなかったものの食欲は改善したとの事であった。喀痰量については 139 g から最大 45.8 g まで著名に改善を認めた。6 分間歩行試験では歩行距離が 330 m から 468 m に改善し呼吸機能検査においても、VC が 1.34 L から 1.67 L、FEV1.0 が 1.20 L から 1.39 L と改善を認め、自覚症状としても労作時息切れは改善傾向にあった。投与終了 2 週間程度で自覚症状は元にもどったとの事であったが家族の方によると喀痰による夜間不眠は認められないとの事なので一定の効果は持続しているのではないかと思われる。

## E. 結論

平成 23 年度は、臨床治験導入のための倫理委員会への説明、許可取得および院内の呼吸器リハビリテーションをはじめとした体制、薬剤搬入後の処置方法および設置場所などを整えた。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、プロトコル作成と試験実施体制の確立をし、臨床試験を実施した。いずれの症例においても、一定の効果を確認しているが、特に、慢性下気道感染症の症例においては著しい改善が認められた。

## F. 健康危険情報

総合研究報告書にまとめて報告。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

## 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 岩永 知秋  
独立行政法人国立病院機構 福岡病院 院長

### 研究要旨

慢性呼吸不全の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、症例を集積した。

### 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 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 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

慢性呼吸不全患者の運動耐容能改善に対するグレリンの臨床効果の探索的研究として二重盲検無作為化容量比較試験のプロトコールを作成し、倫理委員会の審査、CRFの作製、薬剤の準備を行い、臨床試験に着手した。臨床試験の内容はUMINへ登録し、症例を集積した。

### 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つのプロトコール作成と試験実施体制の確立を終了し、臨床試験を開始した。質の高いエビデンス確立には、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。本臨床試験のデザインは過去の探索研究の結果に基づいて作成した。1症例で有害事象を認めたが、ノロウイルスによる嘔吐下痢症であり、グレリン投与との因果関係はないと判断した。上記有害事象を含め、被験者の安全性に問題はないと考えられた。

### F. 健康危険情報

総合研究報告書にまとめて報告。

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### 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