

## A. 研究目的

[1] 肝肺症候群は肝疾患、肺内血管拡張、低酸素血症をきたす症候群で、重症例では肝移植が唯一の治療法となるが、術前 PaO<sub>2</sub> 60 mmHg 以下の症例は周術期の呼吸不全管理に難渋することが多く移植後の死亡率も高い。非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) は免疫不全に伴う急性呼吸不全に対する有用性は認められているが、重症肝肺症候群における肝移植後の呼吸器不全に対する NPPV 使用の報告はみられない。本研究では術前 PaO<sub>2</sub> 60mmHg 以下の肝肺症候群の肝移植後の呼吸管理上における NPPV の有効性を検討した。

[2] 閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) の発症において肥満は最も強い危険因子とされているが、顎顔面形態を中心とした解剖学的構造の異常に加えて、肺容量の低下や気道抵抗の上昇 [5] などの機能的異常も指摘されている。しかしこれらの構造的因子や機能的因子が、どのような相互関係をもちつつ OSA の病態に関わっているかは明らかでない。OSA において肥満に加えて、構造的因子や機能的因子が、どのような相互関係をもちつつ OSA の病態に関わっているかは明らかにすることを研究目的とした。

## B. 研究方法

[1] 京都大学医学部附属病院では2003年7月～2009年3月に連続した術前 PaO<sub>2</sub> 60 mmHg 以下の重症肝肺症候群5症例に対し生体肝移植術が施行され、術後呼吸不全に対し NPPV を施行した。5症例の臨床経過・NPPV 治療成否について検討した。

[2] 京都大学医学部附属病院にて、2009年1月から2010年2月までにポリソムノグラフィー (PSG) を行われた男性134名を対象とした。喘息、COPD など他の呼吸器疾患や中枢型無呼吸は除外した。全症例にセファロメトリー、呼吸機能検査、IOS を施行した。線形回帰モデルで AHI

と有意な関係を示した因子を用いて変数選択的多変量解析を行い、AHI の独立した決定因子を求めた。

## C. 研究結果

[1] 症例1は先天性胆道閉鎖症の4歳男児であった。術前の室内気吸入時の PaO<sub>2</sub> は 48.8 Torr, 肺血流シンチにおけるシャント率は43.6%であった。術後経過は良好で術後1日目に抜管したが、10 l/min のリザーバーフェイスマスク投与下においても経皮的酸素飽和度 (Percutaneous oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>) は90%を保てない状況であった。術後9日目に NPPV を導入、導入後速やかに呼吸状態は改善した。症例1の経験から抜管後低酸素血症が増悪することが想定されたので、その後の4症例は抜管後早期に NPPV を導入した。4症例は症例1のような頻呼吸・低酸素血症の増悪を認めず、また症例1を含む5症例すべては、再挿管・術後感染症・再手術といった合併症は認めず退院することが可能であった。

[2] 変数選択的多変量解析の結果、body mass index (BMI) ( $r^2=0.16$ ), セファロ分析での下顎平面舌骨間距離 ( $r^2=0.06$ ), IOSでの臥位 R20 ( $r^2=0.13$ ) が無呼吸低呼吸指数 (apnea/hypopnea index : AHI) の有意な決定因子であった。OSA の重症度で分別した群別解析を行ったところ、中等症～重症 OSA (AHI  $\geq 15$ ) では BMI と臥位 R20 が、正常～軽症 OSA (AHI  $< 15$ ) では年齢と舌面積が有意な AHI の決定因子であった。患者の肥満度で分別した群別解析では、肥満者 (BMI  $\geq 25$ ) では BMI, 下顎平面舌骨間距離と臥位 R20 が、非肥満者 (BMI  $< 25$ ) では年齢のみが有意な AHI の決定因子であった。

## D. 考察

[1] 本研究の結果、重症肝肺症候群患者における肝移植後の NPPV 使用は低酸素血症を予防し、再挿管・術後感染症といった深刻な合併症を回避し、重症肝肺症候群患者の移植後死亡率を改善す

る可能性があると考えられた。

[2] 本検討の結果から、構造的な因子と機能的な因子のそれぞれが OSA の病態において肥満と独立して役割を果たしていることが示唆され、OSA の病態の多因子性を反映していると考えられた。サブグループ解析により、中等症～重症 OSA と非～軽症 OSA、肥満 OSA と非肥満 OSA で病態生理が異なる可能性が示唆された。

## E. 結論

[1] 重症肝肺症候群の肝移植後呼吸管理において、NPPV は深刻な術後合併症を回避することで予後を改善する可能性があることが示されたので、重症肝肺症候群に対して肝移植を行った患者に対して抜管後早期にNPPVを使用すべきと考えられた。

[2] 肥満に加えて、顎顔面形態や呼吸機能はそれぞれ独立して OSA の病態生理と関係し、その程度は患者の重症度や肥満度によって異なることが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tsuboi T, Oga T, Machida K, Chihara Y, Harada Y, Niimi A, Handa T, Takahashi K, Ohi M, Mishima M, Chin K: Importance of PaCO<sub>2</sub> level a few months after initiation of long-term NPPV. *Respiratory Med*, 104: 1850-1857, 2010
2. Aihara K, Chin K, Oga T, Takahashi K, Hitomi T, Takegami M, Handa T, Niimi A, Tsuboi T, Mishima M: Long-term nasal continuous positive airway pressure treatment lowers blood pressure in patients with obstructive sleep apnea regardless of age. *Hypertension Research*, 33: 1025-1031, 2010
3. Narita M, Tanizawa K, Chin K, Handa T, Oga T, Niimi A, Tsuboi T, Ikai I, Mishima M, Uemoto S, Hatano E: Noninvasive ventilation improves the outcomes of pulmonary complications after liver resection. *Internal Medicine*, 49: 1501-1507, 2010
4. Watanabe K, Chin K, Takahashi K, Murata M, Doi H, Handa T, Toru Oga, Tsuboi T, Ikeda T, Nakahata T, Sakata R, Mishima M: Avoidance of reintubation by using sedation during noninvasive positive pressure ventilation in a 3-month-old infant with postoperative respiratory failure. *Internal Medicine*, 49: 1159-1162, 2010;
5. Murase K, Tomii K, Chin K, Tsuboi T, Sakurai A, Tachikawa R, Harada Y, Takeshima Y, Hayashi M, Ishihara K: The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: changes in the need for intubation. *Respirology*, 15: 714-720, 2010
6. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Koyama H, Mishima M, Chin K, Nishimura K: Multidimensional analyses of long-term clinical course of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergology International*, 59: 257-265, 2010
7. 陳 和夫: 生活習慣病, 各種疾患と睡眠障害, 基礎からの睡眠医学. 古池保雄監修, 野田明子, 中田誠一, 尾崎紀夫編, 名古屋大学出版会, 名古屋, pp 365-372, 2010
8. 陳 和夫: SDB によって出現する病態生理, 1. 疾患概念—SDB とは, 睡眠呼吸障害 (SDB) を見逃さないために. 佐藤 誠編, 診断と治療社, 東京, pp 21-26, 2010

### 2. 学会発表

1. 陳 和夫: 呼吸器学会
2. 陳 和夫: 睡眠呼吸障害の頻度, 病態生理および合併症. よくわかる透析科学2透析患者の見過ごしやすさ合併症1. 第55回日本透析医学会学術集会・総会, 2010.6.18, 神戸
3. 陳 和夫: 睡眠呼吸障害と循環器疾患および

その関連病態. 日本睡眠学会第35回定期学術  
集会ランチョンセミナー5, 2010.7.1, 名古屋  
屋

4. 陳 和夫: 睡眠呼吸障害. 第20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12, 2010.10.2, 長崎プリックホール,  
長崎

**H. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)**

なし

## 肥満低換気症候群（obesity hypoventilation syndrome : OHS）の疫学調査

分担研究協力者 陳 和 夫

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学教授

### 研究要旨

肥満低換気症候群（obesity hypoventilation syndrome : OHS）は、著しい肥満と日中の肺胞低換気を示す病態であり、閉塞型睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea : OSA）の最重症型とみなされているが、一部に夜間の低換気のみを呈する症例も存在する。欧米の報告では OSA のない OHS は OHS 全体の約10%と考えられている。近年の特に男性の肥満化に伴い診断基準の見直しが必要とも考えられている。また、欧米の現状の OHS の診断は BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 以上、覚醒中の PaCO<sub>2</sub> が 45 mmHg 以上で且つ閉塞型睡眠時無呼吸（睡眠時無呼吸低呼吸指数 5 以上）か睡眠中の低換気（睡眠中に 10 mmHg 以上 PaCO<sub>2</sub> 値が上昇する。）を示す群とされている。

一方、持続的気道陽圧（continuous positive airway pressure : CPAP）の使用台数は業者の団体にて把握されている。研究協力施設で新規に CPAP を導入する患者にしめる OHS 患者の割合を調査し、全国での新規 CPAP 総出荷数を把握して、全国で新規に CPAP を導入される OHS 患者数を推計するが可能と考えられる。

### A. 研究の背景と目的

#### 1. 背景

本邦の肥満低換気症候群（obesity hypoventilation syndrome : OHS）の診断基準は厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班により平成9年度に以下の内容で発表されている。

以下のすべてを満たす場合に肥満低換気症候群と診断する。

- 1) 高度の肥満 (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)
- 2) 日中の高度の傾眠
- 3) 慢性の高二酸化炭素血症 (PaCO<sub>2</sub>  $\geq 45$  mmHg)
- 4) 睡眠呼吸障害の重症度が重症以上

(AHI  $\geq 30$ , SaO<sub>2</sub> の最低値  $\leq 75\%$ , SaO<sub>2</sub>  $< 90\%$ の時間が45分以上または全睡眠時間の10%以上, SaO<sub>2</sub>  $< 80\%$ の時間が10分以上などを目安

に総合的に判断する。)

OHS は、著しい肥満と日中の肺胞低換気を示す病態であり、過去に Pickwick 症候群と呼ばれていたものに相当し予後不良と考えられている。一般には OHS は閉塞型睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea syndrome : OSAS）の最重症型とみなされているが、一部に夜間の低換気のみを呈する症例も存在する。治療として通常は持続的気道陽圧（continuous positive airway pressure : CPAP）が用いられるが一部、非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation : NPPV）も使用される。

CPAP の使用台数は新規処方台数を含めて日本医療機器工業会人工呼吸委員会 SAS 小委員会にて把握されている。従って、研究協力施設で新規に CPAP を導入する患者にしめる OHS 患者の割

合を調査し、全国での新規 CPAP 総出荷数を把握して、全国で新規に CPAP を導入される OHS 患者数を推計することが可能となった。

また、CPAP 導入 OHS 症例の CPAP 治療成績および予後に関して十分把握されていないため縦断的調査が必要である。

併せて、高度肥満を有するが閉塞型睡眠時無呼吸を有さない症例の頻度と病態が十分に把握されていないので併せて調査する必要がある。

## 2. 目的

- 1) 新規に CPAP を導入する OHS の症例数を推計すると同時に、OHS の症例の導入時の臨床像および導入後の臨床経過を明らかにする。
- 2) BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 以上の PSG 受検者の OSA 非合併例の頻度と病態を明らかにする。

## B. 研究方法

### 1. 研究のデザインの種類

多施設共同研究、前向きコホート研究、横断研究

### 2. 対象者の選択

#### 1) 選択の場

厚生労働省難治性疾患克服研究事業・呼吸不全に関する調査研究班・研究分担者・研究協力者で実際に協力が得られた施設とする。

多施設の分担および研究協力施設・研究者（敬称略）：櫻井 滋（岩手医科大学）、木澤哲也（八戸赤十字病院）、櫻井伴子（もりおか静眠堂医院）、佐藤 誠（筑波大学）、巽 浩一郎（千葉大学）、赤柴恒人（日本大学）、久保恵嗣（信州大学）、榊原博樹（藤田保健衛生大学）、木村 弘（奈良県立医科大学）、大井元晴（大阪回生病院）

#### 2) 包含基準および除外基準

上記施設において、睡眠ポリグラフ検査後に OSA に対して CPAP 導入となった新規症例全例および睡眠ポリグラフ検査を行った BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 以上の症例全例を対象とする。同意が得られない患者および検討に不的確と主治医が判断した患者は除外する。

### 3) 対象者の人数およびその算定根拠

現在、年間に協力施設で新規に CPAP 導入される患者数は約350名であり、今後も同じ割合で導入され则认为ると、3年間の登録期間で約1,000名の登録が予測される。

## 3. 介入や追跡の方法

登録時、1、2、3、4、5年後に各種測定を行う（死亡例・心脳血管障害発生例の把握、CPAP 使用時間の把握を含む）。

## 4. 測定項目、測定時期、測定方法（下線は登録時のみ）

- 患者背景要因として測定するもの

身体所見：身長（cm）、体重（kg）、血圧 BMI（kg/m<sup>2</sup>）、ウエスト周囲径（cm）、頸部周囲径（cm）、喫煙歴、飲酒歴、既往歴、合併症、治療内容

- 主たる要因として測定するもの

睡眠ポリグラフ検査、呼吸機能、動脈血液ガス、血液検査（メタボリック症候群を中心とした項目）、セファログラム、睡眠や CPAP 治療に関する質問票

- 転帰項目として測定するもの

予後・継続（期間中の生死脱落、治療中断）

## 5. 予定される解析方法

- 1) 登録時データを用いた指標間の横断的解析、
- 2) 死亡・治療中断をアウトカムとした比例ハザードモデルによる予後因子解析を行う。

なお、本邦全体の新規 CPAP 導入 OHS 患者総数は、協力施設で新たに CPAP を導入する全患者数と新たに CPAP を導入する OHS 患者数を把握し、併せて本邦における新規 CPAP 出荷台数を調査して推定する予定である。

## 6. 研究の進捗状況

前向き試験として UMIN に登録（＝情報公開）完了。研究協力施設において倫理委員会の承認が得られ、UMIN 症例登録が平成21年12月2日より可能となった。

## C. 研究結果

今回、BMI が  $30 \text{ kg/m}^2$  以上且つ  $\text{PaCO}_2$  が  $45 \text{ mmHg}$  以上の症例を OHS と定義した。

### 1) CPAP 使用中の BMI が $30 \text{ kg/m}^2$ 以上・ $\text{PaCO}_2$ が $45 \text{ mmHg}$ 以上の症例

他施設で平成21年9月～平成22年8月までに CPAP が導入された症例の調査。CPAP 症例で血液ガス所見を有するものが91例あった。BMI が  $30 \text{ kg/m}^2$  以上・ $\text{PaCO}_2$  が  $45 \text{ mmHg}$  以上の症例は4例(4.4%)あった。京都大学での平成20年10月～平成22年9月に CPAP が導入された症例281例のうち BMI が  $30 \text{ kg/m}^2$  以上・ $\text{PaCO}_2$  が  $45 \text{ mmHg}$  以上の症例は11例(3.9%)あった。全施設では CPAP 新規導入患者372人中15名(4.0%)が  $30 \text{ kg/m}^2$  以上・ $\text{PaCO}_2$  が  $45 \text{ mmHg}$  以上の症例であった。

### 2) 日本医療機器工業会人工呼吸委員会 SAS 小委員会による CPAP 使用台数

日本医療機器工業会人工呼吸委員会 SAS 小委員会による CPAP 使用数は平成22年3月現在173,010人、2年間で36,630人増加した。

### 3) BMI が $30 \text{ kg/m}^2$ 以上・ $\text{PaCO}_2$ が $45 \text{ mmHg}$ 以上と OSA の関連

BMI  $30 \text{ kg/m}^2$  以上で PSG が施行された患者は131名おり、 $\text{AHI} < 5$  は3名(2.3%)のみであり、BMI が  $30 \text{ kg/m}^2$  以上・ $\text{PaCO}_2$  が  $45 \text{ mmHg}$  以上例では  $\text{AHI} < 5$  はいなかった。また、 $\text{AHI} 20$ 以上の CPAP 適用例は107名(81.7%)にみられた。

### 4) BMI と OHS

BMI  $30 \sim 34.9 \text{ kg/m}^2$  以上で OHS の方は6.9%、

BMI  $35 \sim 39.9 \text{ kg/m}^2$  以上で25%、BMI  $40 \text{ kg/m}^2$  以上で33%、BMI  $30 \sim 34.9 \text{ kg/m}^2$  以上で OHS の比率は欧米とほぼ同程度であるが、BMI  $40 \text{ kg/m}^2$  以上では本邦が明らかに高かった。CPAP 372人中、BMI  $40 \text{ kg/m}^2$  以上は3.2%であり、且つ  $\text{PaCO}_2$  が  $45 \text{ mmHg}$  以上例は4名1.1%であった。

### 5) CPAP 治療と OHS

OHS 15例中10名に於いて、CPAP 治療前後6ヶ月以上後の血液ガスを採取可能であり、6ヶ月の治療で有意に  $\text{PaCO}_2$  は低下し、5名は  $\text{PaCO}_2$  が  $45 \text{ mmHg}$  以下になっていた。従って、概数になるが、BMI  $40 \text{ kg/m}^2$  で CPAP 治療にもかかわらず6ヶ月を経過しても  $\text{PaCO}_2$  値が  $45 \text{ mmHg}$  になる患者は CPAP 治療中の0.54%となり、現在の CPAP 治療中173,000人中の934人となった。

## D. 考 察

過去の本邦の Akashiba らの後ろ向き研究では CPAP 使用中の611人中55人(9%)が OHS とされているが、今回の前向き試験では4%であった。さらに、BMI  $40 \text{ kg/m}^2$  以上だと1.1%となり、6ヶ月以上の CPAP を行えば、半数の  $\text{PaCO}_2$  が  $45 \text{ mmHg}$  以下になった。

## E. 結 論

症例数が未だ不足しているが、BMI が  $30 \text{ kg/m}^2$  以上且つ  $\text{PaCO}_2$  が  $45 \text{ mmHg}$  以上を OHS を定義し、BMI  $40 \text{ kg/m}^2$  以上を重症 OHS として、さらに CPAP 治療を6ヶ月以上行い、 $\text{PaCO}_2$  値が45未満にならない群が難病 OHS として、さらなる検討が必要で有る可能性が示唆された。

## 舌筋と舌下神経核の活動におけるオレキシンの役割に関する研究

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。オレキシ欠損マウスはレム睡眠中に無呼吸発作を起こす。しかし、オレキシンの呼吸制御における役割は解明されていない。我々はオレキシンの舌筋と舌下神経核の活動調整における役割を調べた。オレキシ A を舌下神経核に投与すると舌筋の活動が増加した。この効果はオレキシ A 受容体拮抗剤（SB334867）の前処理により減衰した。また、外側視床下部もしくは舌下神経核の損傷は舌下神経核と舌筋の活動を顕著に減少させた。オレキシ神経の損傷後もオレキシ A 受容体の活性化は舌筋の活動を増加させた。以上の結果は、オレキシ A が舌下神経核において舌筋の活動を促進する可能性を示す。

### 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 1 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

間隔でケ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）。前年度までに、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、睡眠時の呼吸障害はマウスにおいても、ヒトと同様に高血圧および高血糖を来すことを報告した。また、LC-MS/MS 法を

用いて PGD<sub>2</sub> 代謝物である Tetranor-PGDM を測定したところ、睡眠呼吸障害再現後では尿中 Tetranor-PGDM 量が減少していた。このモデルは睡眠呼吸障害における二次性の高血圧および糖尿病の発症メカニズムの解明に有効である。

オレキシン欠損マウスはレム睡眠中に無呼吸発作を起こす。しかし、オレキシンの呼吸制御における役割は解明されていない。本研究ではオレキシンの舌筋と舌下神経核の活動調節における役割を調べた。

## B. 研究方法

11週齢の雄の Sprague-Dawley ラット（体重 250~350 g）を使用した。ラットは、温度 22.0 ± 0.5°C、12時間の明暗周期で飼育し、放射線滅菌飼料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. 舌筋と舌下神経核の活動測定

ウレタン（1 g/kg）の腹腔内投与による麻酔を行った後、ラットの気管切開を行った。大腿動脈と頸静脈それぞれに血圧測定と静脈内注入用の挿管を行った。実験期間中のラットの体液を安定させるために 0.1 ml/h の流速で生理食塩水を静脈内に点滴した。深部体温は直腸プローブを用いてモニターし、加熱パットを用いて、37 ± 1.0°C に維持した。両側の迷走神経を切断した。

ラットを仰向けにし、顎下を切開して舌筋の腹側を露出させた。2つの絶縁したステンレススチールワイヤーを偏側性に舌筋に埋め込み、縫合固定した。手術中の電極の設置を確認するために、舌筋と舌下神経核のシグナルをモニターした。呼吸関連シグナルも同時に測定した。舌下神経の内側の切断後、舌筋の活性は顕著に減少し、ほとんど消失した。したがって、得られた信号は電極を設置した舌筋からの記録信号であることを確認した。

### 3. 薬物投与

ラットを脳定位固定装置に固定し、ステンレススチールチューブ（外径 0.2 mm）を偏側に挿入した。偏側の舌下神経を剥離し、双極のプラチナイリジウム電極を用いて神経活動を記録した。舌下神経核に生理食塩水を局所投与し、舌筋と舌下神経の活動を最低1時間記録した後、オレキシン A もしくは B を含む生理食塩水を 0.2 ml 投与した。記録終了後、投与部位の確認のためにボンタミンスカイブルー色素（2%、0.2 ml）を投与した。オレキシン 1 受容体拮抗薬（SB334867、10 mM DMSO 溶液）およびオレキシン 2 受容体拮抗薬（TCS OX2 29、10 mM DMSO 溶液）を同様に舌下神経核に投与した。

### 4. オレキシンサポリンによる神経損傷

含水クロラル（420 mg/kg）の麻酔下にラットを脳定位固定装置に固定し、微小ガラスピペットを用いて、神経毒であるオレキシンサポリン（0.43 mg/ml）を外側視床下部あるいは舌下神経核へ投与した。14日後に舌筋と舌下神経の活動を記録した。

## C. 研究結果

オレキシン A を舌下神経核に投与すると舌筋の活動が増加した。この効果はオレキシン A 受容体拮抗剤（SB334867）の前処理により減衰した。また、外側視床下部もしくは舌下神経核の損傷は舌下神経核と舌筋の活動を顕著に減少させた。そして、オレキシン神経の損傷後もオレキシン A 受容体を活性化すると、舌筋の活動は増加した（図 1）。

## D. 考 察

本年度の結果は、オレキシンが舌下神経核において舌筋の活動を促進し、呼吸制御における役割の重要性を示した。オレキシン神経は、外側視床下部、脳弓周囲、背内側視床下部に分布している。これらの軸索や末端シナプスは脳の多くの領域に接続している。実際に、オレキシンは摂食行



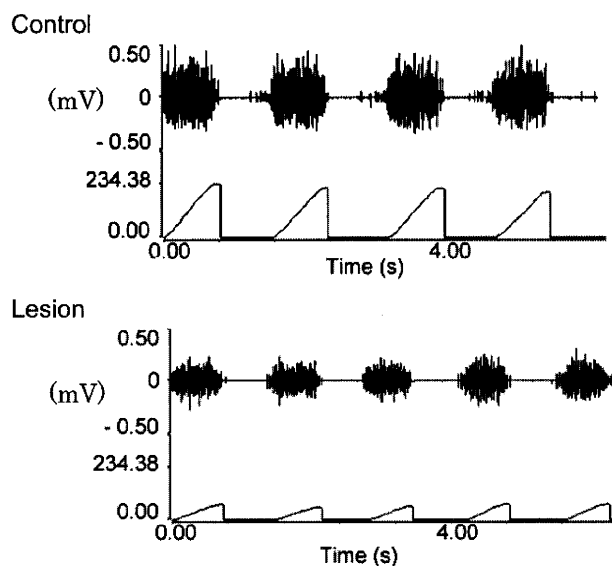


図1. オレキシンサボリンによる外側視床下部損傷後の舌筋の活動変化。筋電図(上)と移動平均法による活動記録(下)

動, エネルギー恒常性, 睡眠覚醒周期, 動機付け, ストレス, 概日性システムの制御など多くの生理行動に重要な役割を果たすことが知られている。今後, オレキシンの呼吸制御における役割をさらに詳細に解析する必要がある。

## E. 結論

本研究でオレキシンの舌筋と舌下神経核の活動における役割を証明することができた。これはオレキシンの呼吸制御における役割の重要性を示し, 睡眠呼吸障害の研究の発展に大きく貢献することが期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Huang ZL, Urade Y and Hayaishi O: The role of adenosine in the regulation of sleep. *Curr Top Med Chem*, 2010, in press
2. Huang ZL, Urade Y and Hayaishi O, Key roles of

the histaminergic system in sleep-wake regulation. *Sleep Biol Rhythm*, 2010, in press

3. Yan MM, Xu XH, Huang ZL, Yao MH, Urade Y, Qu WM: Selection of optimal epoch duration in assessment of rodent sleep-wake profiles. *Sleep Biol Rhythm*, 2010, in press
4. Devidze N, Fujimori K, Urade Y, Pfaff DW, Mong JA: Estradiol regulation of lipocalin-type prostaglandin D synthase promoter activity: evidence for direct and indirect mechanisms. *Neurosci Lett*, 474: 17-21, 2010
5. Fujimori K, Ueno T, Nagata N, Kashiwagi K, Aritake K, Amano F, Urade Y: Suppression of adipocyte differentiation by aldo-keto reductase 1B3 acting as prostaglandin F2 alpha synthase. *J Biol Chem*, 285: 8880-8886, 2010

## 2. 学会発表

### 国際学会

1. Yoshihiro Urade, Huang Zhi-Li: Recent progress on sleep-wake promoting substances: Prostaglandin D<sub>2</sub> and adenosine. Turkish-Japanese Sleep Forum, May 4, 2010, Izmir, Turkey

### 国内学会

1. 裏出良博: 睡眠覚醒調節の分子機構. 第52回日本小児神経学会総会, 2010年5月20日, 福岡

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特許出願番号(特願2007-141608/PCT: JP2008-0059925)「睡眠改善剤」発明人(裏出良博, 黄志力, その他)

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するカテーテル治療の試み

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特任部長

### 研究要旨

末梢型 CTEPH に対して経皮的肺動脈形成術（Pulmonary balloon angioplasty: BPA）を施行し、治療前の肺血行動態諸量；肺動脈圧 76/31/50 mmHg, 心拍出量 3.2 l/min, 肺血管抵抗 1,053 dyne/sec/cm<sup>-5</sup> から、術後肺動脈圧 66/25/40 mmHg, 心拍出量 4.4 l/min, 肺血管抵抗 690 dyne/sec/cm<sup>-5</sup> と改善が得られた。しかし、術後は再灌流性肺水腫が生じ、7日間の NPPV 管理を行った。BPA は治療法のない末梢型 CTEPH に対し、有用な治療法となり得る可能性が示されたが、術後重篤な再灌流性肺水腫が発症し厳格な呼吸管理が必要で、また肺動脈穿孔などの致死的合併症の発症も否定できない。BPA の有用性確立のためには、今後もより慎重な適応決定と術後管理を行いつつ症例の蓄積が必要である。

### A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は肺高血圧症臨床分類（ダナポイント分類）では第4群に分類される、臨床的に重要な肺高血圧性疾患である。本症は、わが国では1998年より特発性慢性血栓塞栓症（肺高血圧型）と言う病名で厚労省特定疾患の治療研究対象疾患に認定され、臨床調査個人票を用いた疫学調査が続けられており、2009年現在わが国では1,105名が登録されている。特定疾患は、症例数が少なく、原因不明で、治療方法が確立しておらず、生活面で長期にわたる支障が生じる疾患と定義されている。さらに中でも特に難治度・重症度が高く、患者数が比較的少ない疾患は、治療費の公費負担が行われる特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されている。すなわち CTEPH は1998年時点では治療法がない疾患との認識であったが、同時期に海外では肺動脈血栓内膜摘除術が積極的に施行され、その有効性が報告されるようになってきた。

またわが国でも限られた施設ではあるが本手術が開始され、その適応や手術成績、長期予後も明らかになってきた。近年の肺動脈血栓内膜摘除術の結果を総括すると、CTEPH に対する血栓内膜摘除術の良い適応は中枢型 CTEPH で、術後には十分降圧効果が得られ、長期予後も良好である。しかし末梢型 CTEPH では、手術死亡率が高く長期予後も不良である。そこで2009年に発表された ESC（欧州心臓病学会）/ERS（欧州呼吸器病学会）の肺高血圧症診断・治療ガイドラインでは、CTEPH は専門施設での正確な診断が必要であり、適応があれば肺動脈血栓内膜摘除術を考慮すること、手術適応が無いと判断された例については、有効性が確認された内科治療薬は存在しないため、可能な限り本症を対象とした治療薬の臨床試験に参加を勧めること、と記載されているのみである。すなわち、末梢型 CTEPH に対しては、現在は有効な治療手段は無いと言って過言ではない。

末梢型 CTEPH に対してカテーテルを用いて血

管形成を行う試み、経皮的肺動脈形成術 (Pulmonary balloon angioplasty: BPA) は1988年に初めて実施され、さらに2001年には Feinstein 等が18例に対する治療成績を報告し、その有用性を示した。ついでわが国でも2010年には本手術が保険適応となった。しかしこれまで BPA に関し、その有効性や問題点、長期予後などについて詳細に検討した報告は少ない。本研究では、当院で Feinstein 等の方法に準じて施行した BPA を紹介し、その有用性と問題点を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

本院へ紹介となった CTEPH 疑診例について胸部 X線写真、心電図、心エコーに加え肺換気-血流シンチグラムにより本症の確定診断を行った。

次いで胸部造影 CT、右心カテ・肺動脈造影検査を行い、肺血行動態上の重症度評価と中枢型-末梢型 CTEPH の鑑別診断を行った。中枢型 CTEPH については血管外科専門医と協議を行い肺動脈血栓内膜摘除術の適応を決定した。末梢型 CTEPH 例については、現在の ESC/ERS の肺高血圧症診断・治療ガイドラインによる治療の概要を説明した。次いで ESC/ERS ガイドラインには記載されていないが、わが国で承認された BPA について、その長所・短所と治療後の生じ得る肺水腫・咯血等の合併症や Feinstein 等の報告における死亡率などのリスクについても説明後に、BPA 治療希望の有無を調査した。対象例中で本人・ご家族とも積極的に本治療を希望された1例について本法を施行した。BPA 施行例は28歳、男性で約半年前から労作時呼吸困難あり。徐々に増強してきたため近隣の大学病院で精査を行い、CTEPH と疑診され治療法決定目的で当科へ紹介入院となった。

当院入院時は NYHA 3～4 度に近い病状であった。先天性・後天性の血栓性素因など CTEPH の危険因子は特に存在しなかった。造影 CT・肺動脈造影で末梢型の CTEPH であることが

確定された。右心カテ検査では、肺動脈圧 76/31/50 mmHg, 心拍出量 3.2 l/min, 肺血管抵抗  $1053 \text{ dyne/sec/cm}^{-5}$  と有意の肺高血圧症が存在した。血管外科との検討では肺動脈血栓内膜摘除術の適応は無いことで合意が得られた。

BPA は右内頸静脈を穿刺して血管確保を行ったのち、PCI 用のフレックスシースを主肺動脈内へ留置した。診断時に行った肺動脈造影所見を参考に、治療対象部位はまず右肺動脈下葉枝とした。マルチパーパス・ガイディングカテテルとラジフォーカス・ガイディングワイヤー用いて、PTA 用ガイディングカテテルを病変部を通過させ、IVUS にて血管径を確認した後、バルーンカテテルを用いて血管拡張術を行った。治療の中止基準は、目的血管の拡張に成功、咳嗽・血痰出現・増悪および経皮的酸素飽和度 ( $\text{SpO}_2$ ) を継続的に観察し、前値に比して3%以上の低下が生じたときとした。治療前に、感染予防目的で抗生剤と、ソルメドロール 500 mg を3日間投与し、治療直前にはエラスポールとヘパリンは5,000単位の投与を行った。また術後の再灌流による肺水腫に対応する目的で NPPV を準備した。

### (倫理面への配慮)

今回治療法とした BPA は、実施された症例数は多くはないが、すでに保険適応となっている治療法である。また事前に十分な情報提供を行い、本人・家族から積極的な承諾が文書により得られた例を対象とした。したがって倫理的な問題はないと考える。

## C. 研究結果

今回治療目標とした右下葉枝は、計3回のバルーンカテテル拡大により血流の再開が得られた。治療途中より軽度の咳嗽が出現し、 $\text{SpO}_2$  の低下傾向が出現したため、それ以上の治療は中止とした。ドブタミン  $2\gamma/\text{kg}/\text{min}$ , エポプロステノール  $4 \text{ ng}/\text{kg}/\text{min}$  を投与しつつ CCU にて全身管理を行った。術直後の胸部 X線写真にて治療部位に一致して浸潤影が出現し、胸部 CT では該当

部位に広範囲な浸潤像が確認され、再灌流性肺水腫と判断した。また軽度の血痰が出現したため NPPV 管理を行った。この結果、SpO<sub>2</sub> は95%が確保可能であった。術後3日目より胸部X線写真所見は改善傾向となり7日目ではほぼ所見が消失した。血痰も消失した。スワンガンツカテーテルを用いて治療後の肺血行動態の評価を行い、肺動脈圧は66/25/40 mmHg、心拍出量4.4 l/min、肺血管抵抗690 dyne/sec/cm<sup>-5</sup>と改善していることを確認した。また自覚症状も軽減した。BPAより肺血行動態の改善が得られたが未だ肺高血圧が残存し、右肺動脈上葉枝、左肺動脈にもBPA治療可能と判断される狭窄部位が存在した。そこでより一般状態の安定化が得られた後に、2回目・3回目の同手技を繰り返し、病状の改善を図る方針となった。

#### D. 考 察

わが国におけるCTEPHの自然歴は、5年生存率が58.4%と報告され、予後不良の疾患である。また本症に対する治療法としては、現在は肺動脈血栓内膜摘除術しか存在しない。しかし本手術は主肺動脈から葉動脈に器質化血栓が存在する、いわゆる中枢型CTEPHがその適応とされ、主病変が区域肺動脈から末梢に存在する末梢型CTEPHに対しては、現在は数種類の肺高血圧治療薬の臨床試験が進行中であるが、これ以外に治療効果を実証されている方法は存在しない。わが国のCTEPHでは末梢型CTEPHの頻度は約50%と報告されており、多くのCTEPH例が未治療で放置されている。

BPAはすでに1980年代初頭から肺動脈弁狭窄症や末梢性肺動脈狭窄などの先天性肺血管異常例に対する治療法として実施され、その安全性や有効性が報告されてきている。しかしCTEPHに対するBPAの報告は1988年のVoorburg等の症例報告が初めての論文で、以後は2001年にFeinstein等がCTEPH 18例に対する治療成績を発表して以降には報告は行われていない。Feinstein等の論文

によると、BPA後に11例に肺水腫が生じ、3例で人工呼吸器による管理が必要となり、1例が右心不全で死亡した。しかし生存例では平均肺動脈圧が42±12 mmHgから33±10 mmHgへ、肺血管抵抗は1760±720 dyne/sec/cm<sup>-5</sup>から1360±640 dyne/sec/cm<sup>-5</sup>へ減少し、NYHA機能分類や6分間歩行距離も有意に改善した。これよりBPAは手術適応のない末梢型CTEPHに対する有効な治療法となる可能性が示唆された。

今回我々の症例は28歳と本症としては若年発症にも関わらず、肺循環動態上は中等度以上の重症度で、自覚症状も強く予後きわめて不良の例と判断された。しかし1回のBPA手技により肺血行動態の改善が得られ、本法の末梢型CTEPHに対する治療法の有効性と可能性が示された。しかしFeinstein等の報告に記載されているとおり、術後に比較的高度の肺水腫が発症し、また術中は軽度の血痰が生じ、挿管しての人工呼吸器管理までは必要としなかったが7日間のNIPPV治療が必要であった。本法は術後の再灌流性肺水腫に対する管理が特に重要と考えられた。

末梢型CTEPHに対するBPA治療は2001年の報告以降は行われていない。これは肺血行動態の治療効果は確認されているが、本法に伴う再灌流性肺水腫や肺動脈穿孔、肺出血、右心不全死など、BPAに伴う重篤な合併症の管理が困難であったことに起因すると考えられる。しかし近年経皮的冠動脈形成術(PCI)に用いられるカテーテルや器具の性能向上、挿管を要さないNPPVなど呼吸管理法の発達、またエボプロステノールなど肺高血圧治療薬の出現など、種々の周術期管理法が改善され、上記の合併症に対する対応が容易となってきた。この時点で改めて治療法の無い末梢型CTEPHに対し、唯一の治療法であるBPAの有効性と問題点を再検討する必要があると考えられた。

#### E. 結 論

末梢型CTEPH、1例に対しBPAを施行し、一

定の改善効果を得た。今後は適応を十分吟味しつつ症例数を増加させ、本法の有用性と問題点を確認する必要があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Matsumura Y, Ogino H, Sasaki H, et al: Pulmonary artery dissection associated with multiple coronary-pulmonary artery fistulae. *Cardiovasc Thorac Surg*, 11: 207-208, 2010
2. 中西宣文: 肺動脈性肺高血圧症治療の新規アルゴリズム. 日本のあゆみ, 233: 511-516, 2010
3. 中西宣文: 肺高血圧症. In: 金澤一郎, 永井

良三 編. 今日の診断指針 第6版. 医学書院, 東京, P 904-906, 2010

4. 中西宣文: 慢性肺塞栓症の治療戦略. In: 小室一成 編. 新・心臓病診療プラクティス. 文光堂, 東京, P 318-323, 2010

##### 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

[1] リンパ脈管筋腫症における血清 Vascular Endothelial  
Growth Factor-D 経時的測定の意義

[2] 急性期呼吸リハビリテーションの無気肺の予防・解除に対する効果

[3] ランゲルハンス細胞組織球症39例の臨床的検討（第4回大阪呼吸器  
シンポジウム第1報）

[4] 肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症全国調査（共同）  
（小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査）

研究分担者 井上 義一

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部長

（研究協力 大垣市民病院：安藤 守秀）

研究要旨

[1] リンパ脈管筋腫症（LAM）患者の血清 vascular endothelial growth factor（VEGF）-D 測定の意義を明らかにするため LAM 患者17例で連続的に血清中 VEGF-D を測定した。血清 VEGF-D 測定は LAM の全身異常を反映し、治療の指標となりうる。

[2] 無気肺の予防と解除に対する肺理学療法の実際の効果を検証した。集中治療室に入室した2,047例を対象とし、積極的な急性期呼吸リハビリを実施。急性期呼吸リハビリは人工呼吸症例において無気肺の発生を減少させ、無気肺の解除の頻度を増加させた。無気肺の有無に関係なく肺炎の発生も抑制した。

[3] 小児例4例を含むランゲルハンス細胞組織球症（LCH）40例（22施設）の臨床画像病理検討を行った（大阪呼吸器シンポジウム，2010年8月）。単一臓器型と多臓器型は、重複する部分があるものの、臨床像、肺病変自体も異なる可能性が示唆された。予後不良例、進展例が存在し、難病として対策が必要である。

[4]（共同）ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）の肺病変に関する疫学調査を小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査として開始し。医学情報大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）を用いた、WEB 入力システムの構築した。平成23年度に症例蓄積予定。

[1] リンパ脈管筋腫症（LAM）における血清  
Vascular Endothelial Growth Factor（VEGF-  
D）-D 経時的測定の意義

A. 研究目的

LAM 患者の血清 VEGF-D を経時的に測定し  
LAM の病態とどのように関連しているか明らか  
にする。

## B. 研究方法

対象は LAM 患者17名 (女性17名, 男性0名, 孤発性 LAM 15名, 結節性硬化症LAM 2名。観察期間中央値2.7年 : 2.04~6.6年)。血清を用い ELISA で測定した (R & D Systems, Inc, Minneapolis, MN)。

(倫理面への配慮)

IRB での承認を受け, 書面にて同意を得て測定した。

## C. 研究成果

初診時, 血清 VEGF-D は3例を除き 800 pg/ml 以上であった。病状の進行とともに, 血清 VEGF-D は上昇する訳ではなく, 死亡例でもかならずしも増加はしない。乳び胸水, 腹部 Lymphangioliomyoma を認める場合血清 VEGF-D は高値を示した。GnRH アナログ, ドキシサイクリン投与では血清 VEGF-D は変化しなかったがラパマイシン投与で著明に低下した。

## D. 考察

我々はこれまで血清 VEGF-D が 800 pg/ml 以上を示す場合 LAM である可能性が高いことを報告しているが, 今回対象となった17名中14名で 800 pg/ml 以上であった。血清 VEGF-D は LAM 細胞に加えてリンパ管などでも産生される。LAM の進展に伴い血清 VEGF-D は継続的に増加するのではない事が判明した。17名中11名で血清 VEGF-D は変動したが, リンパ管系の異常に関連する可能性事が示唆された。Gn-RH アナログによるホルモン療法, ドキシサイクリン。酸素療法等では血清 VEGF-D は若干の変動がみられるものの著名な低下を認めない。しかしながらシロリムス投与により著名に低下した。血清 VEGF-D は治療効果, 特にシロリムスの効果判定に有用である可能性が示唆された。

## E. 結論

血清 VEGF-D 測定は LAM の全身異常を反映し, 治療の指標となりうると考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. McCormack FX, Sullivan EJ, Inoue Y: Lymphangioliomyomatosis. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al. Ed. Saunders Elsevier pp 1496-1515, 2010
2. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX: Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioliomyomatosis from other diseases. *Chest*, 138(3): 674-681, 2010
3. Nurok M, Eslick I, Carvalho CR, Costabel U, D'Armiento J, Glanville AR, Harari S, Henske EP, Inoue Y, Johnson SR, Lacronique J, Lazor R, Moss J, Ruoss SJ, Ryu JH, Seyama K, Watz H, Xu KF, Hohmann EL, Moss F: International LAM Registry: a component of an innovative web-based clinician, researcher, and patient-driven rare disease research platform. *Lymphat Res Biol*, 8(1): 81-87, 2010
4. 広瀬雅樹, 井上義一: リンパ脈管筋腫症に関する分子生物学的解析. 最新医学, 65(9) 1 2102-2110, 2010
5. 井上義一: リンパ脈管筋腫症. 看護学テキスト 疾病と治療 I, P 94, 南江堂, 2010年12月1日発行
6. 井上義一: LAM の内科的治療と管理 わが国の手引きと欧州呼吸器学会ガイドライン.

呼と循, 58(12) : 1217-1224, 2010

7. 井上義一：稀少肺疾患に対する薬剤開発の現状と課題. *The Lung Perspectives*, 18(2) : 49-51, 2010
8. 杉本親寿, 井上義一：乳び胸, 診断, 治療と病態. *呼吸器内科*, 17(4) : 398-404, 2010

## 2. その他

特になし

## H. 知的財産権の出願, 登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

## [2] 急性期呼吸リハビリテーションの無気肺の予防・解除に対する効果

### A. 研究目的

集中治療室における急性期呼吸リハの無気肺に対する効果を検討した。

### B. 研究方法

平成18年10月から平成19年9月までに集中治療室に入室した全患者2,047例を対象とし, このうち平成19年4月以降の患者に対して積極的な急性期呼吸リハを実施した。全対象について retrospective に胸部X線写真を見直し, 無気肺の発生およびその解除の頻度について前半, 後半の期間で比較した。

#### (倫理面への配慮)

疫学指針に従い研究を行った。

### C. 研究成果

前半の期間で1,023例, 後半で1,024例の患者の入室があり, 年齢 ( $66.9 \pm 18.5$ 対 $65.9 \pm 19.5$ ), 挿管人工呼吸の頻度 (212, 225例) などについて

各期間で有意差を認めなかった。前半では107例に入室時より, また65例に入室後新たに無気肺を認めた。後半では99例に入室時より, また53例に新たに無気肺が生じており, 頻度に差を認めなかった。しかし人工呼吸症例での新たな無気肺の発生は前半40例, 後半26例で, 後半で有意に減少 ( $p=0.0221$ ) し, また無気肺の解除に成功した症例は前半で10例, 後半で17例と有意に増加 ( $p=0.0195$ ) していた。前半では人工呼吸症例での無気肺84例中19例に VAP が発生していたが後半では64例中 VAP の発生は1例のみであった。

### D. 考察と結論

急性期呼吸リハは人工呼吸症例において無気肺の発生を減少させ, 無気肺の解除の頻度を増加させた。無気肺は高頻度に VAP に結びついていたが, 急性期呼吸リハは無気肺の有無に関係なく VAP の発生を抑制した。

### E. 健康危険情報

特になし

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 安藤 守秀, 神津玲：急性期呼吸リハビリテーション. 工藤翔二, 土屋了介, 金沢実, 太田 健 編. *Annual Review 呼吸器*. 中外医学社, 東京, 2010

#### 2. 学会発表

1. 安藤守秀, 安部 崇, 白木 晃, 古川華子, 加藤俊夫, 雪田洋介, 進藤 文：集中治療室における急性期呼吸リハビリテーションの生命予後に対する効果. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010.4
2. 安藤守秀, 片岡竹弘, 平山晃介, 安部 崇, 白木 晃, 中島治典, 進藤 文：急性期呼吸リハビリテーションの無気肺の予防, 解除に対する効果. 第32回日本呼吸療法医学会学術総会, 2010.7



3. 片岡竹弘, 平山晃介, 安藤守秀: 大動脈バルーン・パンピング管理症例に対する急性期呼吸リハビリテーションの効果. 第32回日本呼吸療法医学会学術総会, 2010.7

3. その他  
特になし

#### G. 知的財産権の出願, 登録状況

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

#### [3] ランゲルハンス細胞組織球症39例の臨床的検討 (第4回大阪呼吸器シンポジウム第1報)

##### A. 研究目的

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) はランゲルハンス細胞の増殖と組織障害を主体とした全身性稀少難病である。成人例では肺病変が主体であるが肺外病変も認められ, 小児例でも肺病変を認める。小児例を含む LCH の臨床像を明らかにする。

##### B. 研究方法

LCH 40例 (22施設, 小児4例を含む。男25例, 女性14例, 平均年齢34.8歳) の臨床画像病理検討を行った (2010年8月26~27日, 大阪)。

(倫理面への配慮)

IRB での承認を受け, 疫学研究指針に基づき実施した。

##### C. 研究成果

39例が LCH と診断。単一臓器型27例, 多臓器型12例であった。喫煙歴有32例。中央値38.4ヶ月 (0.3~414.1) の観察期間で, 増悪8例, 死亡4例であった。

#### D. 考察

LCH 39例の臨床像を示した。単一臓器型と多臓器型は, 重複する部分があるものの, 臨床像, 肺病変自体も異なる可能性が示唆された。LCH は症例により予後は異なる多臓器病変を伴う場合特に問題である。予後不良例, 進展例が存在し, 難病として対策が必要である。

#### E. 結論

LCH は症例により予後は異なり多臓器病変を伴う場合は特に問題である。予後不良例, 進展例が存在し, 難病としての対策が必要である。多数例の全国調査により予後因子の検討, 対策が必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 杉本親寿, 井上義一: 肺ランゲルハンス細胞組織球症. 呼吸, 2010 (in print)
2. 井上義一: 肺ランゲルハンス細胞組織球症: 臨床像と予後. 呼吸と循環, 2011 (in print)

##### 2. その他

特になし

#### H. 知的財産権の出願, 登録状況

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

#### [4] 肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症全国調査 (共同) (小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査)

**A. 研究目的**

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) は小児から成人に認められる全身性稀少疾患である。小児例を含む LCH の臨床像を明らかにするため、全国疫学調査を実施する。

**B. 研究方法**

呼吸器内、小児科、可能であれば整形外科、脳神経外科、外科、耳鼻咽喉科を中心に過去10年間の診断確定 LCH 症例を調査対象とする。成人 LCH の診断基準は厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 (2007) の基づいて診断する。小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査で検討を行う。UMIN システムを利用した、個人票 WEB 入力を作成し、疫学調査を実施する。従来通りの紙面を用いる調査も併用する予定である。

**(倫理面への配慮)**

IRB での承認を受け、疫学指針に基づき実施する。

**C. 研究成果**

医学情報大学病院医療情報ネットワーク

(UMIN) を用いた、WEB 入力システムの構築した。WEB 入力による症例蓄積の準備が整ったが、従来通りの紙面を用いる調査も併用し平成23年度に症例蓄積の予定である。

**D. 健康危険情報**

特になし

**E. 研究発表****1. 論文発表**

1. 杉本親寿, 井上義一: 肺ランゲルハンス細胞組織球症. 呼吸, 2010 (in print)
2. 井上義一: 肺ランゲルハンス細胞組織球症: 臨床像と予後. 呼吸と循環, 2011 (in print)

**2. その他**

特になし

**F. 知的財産権の出願, 登録状況****1. 特許取得**

特になし

**2. 実用新案登録**

特になし

**3. その他**

特になし

## 慢性閉塞性肺疾患と睡眠時無呼吸症候群の病態解析

[1] 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

[2] 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

[3] 間歇的低酸素による膵β細胞障害

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] COPD 患者の骨密度と栄養状態および骨代謝マーカーを評価し、骨密度を規定する因子を検討した。約30%の患者で骨粗鬆症の合併を認めた。骨代謝マーカーの結果から体重減少患者では体重正常患者や健常対照群よりも骨代謝回転が亢進していることが示唆された。多変量解析の結果から、腰椎骨密度の規定因子として骨格筋量、骨形成マーカーである血清低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）が重要と考えられた。

[2] COPD 患者における血中グレリンとアディポサイトカインとの関連およびこれらの血中濃度と長期的な体重変化との関連を検討し、両者の栄養代謝状態における意義を検討した。血漿グレリン濃度は血清アディポネクチンと相関していたが、血清レプチンとは関連を認めなかった。縦断的検討では1年間の体重減少率が大きいほど血漿グレリン濃度は高値であった。以上から、血漿グレリン濃度は体重減少にともない代償的に上昇し、アディポネクチンの分泌動態とも関連することが示唆された。

[3] 睡眠時無呼吸症候群（SAS）患者における糖尿病の合併機序を明らかにするために実験的検討を行った。ハムスター膵β細胞とラット分離ラ氏島では間歇的低酸素曝露によってインスリン分泌の抑制が認められた。その機序としてサイクリック ADP リボース合成酵素である CD38 の発現低下による小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出の低下が考えられた。

### A. 研究目的

[1] COPD 患者において、骨粗鬆症は重要な併存症として認識されている。骨粗鬆症の診断に骨密度（bone mineral density: BMD）が用いられているが、骨質の劣化は骨密度とは独立した骨折のリスクファクターとなる。骨代謝マーカーは骨質を反

映し、特別な測定装置を必要とせず骨折のリスク評価に有用である。本研究では COPD 患者の骨密度と栄養状態および骨代謝マーカーを評価し、骨密度を規定する因子を明らかにすることを目的とした。

[2] 血中グレリンやアディポサイトカインであるレプチンやアディポネクチンは、栄養状態の維持

に重要な役割を果たしている。グレリンは脂肪組織の蓄積作用を有することが動物実験で示されているが、COPD患者におけるアディポサイトカインとの関連や長期的な体重変化との関連は明らかではない。本研究ではCOPD患者における血中グレリンとアディポサイトカインとの関連およびこれらの血中濃度と長期的な体重変化との関連を検討し、栄養代謝状態における意義を検討する。

[3] 睡眠時無呼吸症候群(SAS)が糖尿病の危険因子となることが報告されている。SASがインスリン抵抗性や膵β細胞障害をもたらす可能性が示されているが、具体的な機序については明らかにされていない。今回は、実験的検討として、ハムスター膵β細胞とラット分離ラ氏島において間歇的低酸素曝露がインスリン分泌能に及ぼす影響を評価した。

## B. 研究方法

[1] 対象は外来通院中の男性COPD患者29例で、年齢をマッチさせた健常対照群10例と比較検討した。患者群は体重正常群(BMI  $\geq 20$  kg/m<sup>2</sup>) 18例、体重減少群(BMI  $< 20$  kg/m<sup>2</sup>) 11例に分けて検討した。腰椎骨密度(L-BMD)はdual energy X-ray absorptiometry (DXA)を用いて測定し、体成分分析はbioelectrical impedance analysis (BIA)法で行い、脂肪量はfat mass index (FMI)、骨格筋量はfat-free mass index (FFMI)で評価した。骨代謝の指標としては、骨形成マーカーである血清低カルボキシ化オステオカルシン(ucOC)と骨吸収マーカーである血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ5b分画(TRAP-5b)を測定した。L-BMDとbody mass index (BMI)、体成分、呼吸機能との関連、さらに骨代謝マーカーとの関連を検討した。

[2] 外来通院中の男性COPD患者群32例と健常群12例を対象とした。患者群では正常体重群13例と体重減少群19例の2群に分けて比較検討した。両群において呼吸機能および栄養状態を評価する

とともに、血漿グレリン、血清アディポネクチン、血清レプチンを測定した。さらに、縦断的検討として、これらの指標の測定前後1年間の体重変化をretrospectiveに評価した。

[3] 低酸素曝露条件として間歇的低酸素(intermittent hypoxia: IH)では1%O<sub>2</sub> 5分、21%O<sub>2</sub> 10分を1サイクルとして計64サイクル24時間とし、対照としては21%O<sub>2</sub>のnormoxiaで同時間培養を行った。ハムスター膵β細胞であるHIT-T15細胞とラット分離ラ氏島にIH曝露を行い、その後1時間の22 mMブドウ糖刺激を行って、培養上清中に分泌されるインスリン量をELISA法にて測定した。同時にインスリン、Glucose transporter 2, Glukokinase, Sulfonyl urea receptor 1, L-type Ca channel 1.2, CD38のmRNA量をリアルタイムRT-PCR法にて測定した。

## C. 研究結果

[1] COPD患者の9例(31%)で骨粗鬆症の合併が認められた。血清ucOCとTRAP-5bは体重減少群では体重正常群、健常対照群よりも高値を呈した。L-BMDは骨格筋量、血清ucOC、%DLco/V<sub>A</sub>と有意な相関を認めた。重回帰分析ではL-BMDの規定因子として骨格筋量、血清ucOCが選択された。

[2] 体重減少群の血漿グレリン、血清アディポネクチンは、体重正常群および健常対照群よりも有意に高値を示した。一方、体重減少群の血清レプチンは体重正常群および健常対照群よりも有意な低値を示した。血漿グレリンは血清アディポネクチンと正の相関を示したが、血清レプチンとは関連を認めなかった。前1年間の体重減少率は血漿グレリンと相関を認めたが、血清レプチン、血清アディポネクチンとは関連を認めなかった。また、いずれも1年後の体重変化とは関連を認めなかった。

[3] HIT-T15細胞とラット分離ラ氏島においてIH曝露群ではインスリン分泌の抑制が認められた。インスリン、Glucose transporter 2,