

核へ投与した。そして、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 を麻酔下のラットの舌下神経核に、投与部位あたり 50, 100, 及び 200 $\mu\text{mol/l}$ 局所投与 (0.1 μl) すると、定常時と呼吸反応性のいずれの舌筋電位も用量依存的に増加した。

ラットの舌下神経核へオレキシン 1 受容体拮抗薬 SB 334867 (10 mmol/l, 0.1 μl) を事前投与すると、呼吸反応性電位の舌筋電位が低下した。同様に、舌下神経核にオレキシン 2 受容体拮抗薬である TCS OX2 29 (1 mmol/l, 0.1 μl) を前処理した場合も、呼吸反応性電位が減少した。

さらに、両側の外側視床下部のオレキシン神経細胞の損傷は、呼吸反応性の舌筋電位を著しく抑制した。

これらの結果は、オレキシンが舌下神経核において、オレキシン 1 あるいはオレキシン 2 受容体を介して、呼吸反応性の舌筋電位を増加させることを示している。

D. 考察

我々の結果から、オレキシン A の舌下神経核への微量注入が舌筋電位を促進することが示された。この実験結果は、除脳ネコの舌下神経運動核にオレキシン A を微量注入すると舌筋が活性化する報告と一致する。

一方、無拘束下にラットの脳室にオレキシン A を注入すると自発運動が増加することが報告されている。又、除脳ラットの LC へオレキシン A を微量注入すると、同側あるいは両側後肢の筋緊張が促進される。また、除脳ネコの三叉神経運動核へオレキシン A とオレキシン B を微量注入すると、同側の咬筋緊張が著しく増加する。これらの報告も、オレキシンが筋緊張を調整できることを間接的に示している。

本年度の結果は、オレキシンが舌下神経核においてオレキシン 1 あるいはオレキシン 2 受容体を

介して、舌筋の活動を促進することにより、呼吸制御において重要な役割を果たすことを示した。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

本研究では、オレキシンが延髄の舌下神経核において、オレキシン-1 と-2 受容体を介して、舌筋と舌下神経核を活性化することを明らかにした。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. Wang, Y. Q., Tu, Z. C., Xu, X. Y., Li, R., Qu, W. M., Urade, Y., Huang, Z. L : Acute administration of fluoxetine normalizes rapid eye movement sleep abnormality, but not depressive behaviors in olfactory bulbectomized rats. *J. Neurochem.* (2012) 314-324
2. Lazarus M, Shen H-Y, Cherasse Y, Qu W-M, Huang Z-L, Bass C. E, Winsky-Sommere R, Semba K, Fredholm B. B, Boison D, Hayaishi O, Urade Y, Chen J-F : Arousal effect of caffeine depends on Adenosine A₂A receptors in the shell of the nucleus accumbens. *J Neurosci* (2011) 31(27) : 10067-10075
3. Huang Z. L, Urade Y, Hayaishi O : The role of adenosine in the regulation of sleep. *Curr Top Med Chem* (2011)11 : 1047-1057
4. Yan M. M, Xu X. H, Huang Z. L, Yao M. H, Urade Y, & Qu W. M : Selection of optimal epoch duration in assessment of rodent sleep-wake profiles. *Sleep Biol Rhythm* (2011) 9 : 46-55

2. 学会発表

国際学会

1. Yoan Cherasse, Michael Lazarus, Yo Oishi, Yoshihiro Urade, Osamu Hayaishi (2011): Somnogenic PGD₂ is expressed by the leptomeninges in the brain. 8th IBRO World Congress of Neuroscience, July 13–18 2011, Florence, Italy
2. Z.-L. Huang, W.-M. Qu, Yoshihiro Urade (2011): Dopamine D2 receptors in the basal ganglia are essential in the maintenance of wakefulness. 8th IBRO World Congress of Neuroscience, July 13–18 2011, Florence, Italy
3. Michael Lazarus, Yoshihiro Urade (2011): The role of adenosine A2A receptors in the nucleus accumbens for sleep-wake regulation. 8th IBRO World Congress of Neuroscience, July 13–18 2011, Florence, Italy
4. Yoan Cherasse, Michael Lazarus, Yo Oishi, Yoshihiro Urade, Osamu Hayaishi (2011): Somnogenic PGD₂ is produced by the leptomeninges in the brain. National Institute for Agronomical Research, July 21, Clermont-Ferrand/Theix, France
5. Yoshihiro Urade (2011): Molecular mechanism of sleep-wake regulation: From basic research to translational research. 21st World Congress on Psychosomatic Medicine, Aug. 24–28 2011, Seoul, Korea
6. Michael Lazarus, Yoshihiro Urade (2011): The role of the nucleus accumbens in the regulation of behavioral arousal. 21st World Congress on Psychosomatic Medicine, Aug. 24–28 2011, Seoul, Korea
7. Yoshihiro Urade (2011): Humoral and neural regulation of sleep - Lesson from prostaglandin D₂-induced sleep. Worldsleap 2011, Oct. 16–20, Kyoto, Japan
8. Zhi-Li Huang, Wei-Min Qu, Yoshihiro Urade, Osamu Hayaishi (2011): Key roles of the histaminergic system for the somnogenic effect of prostaglandin D2 and adenosine. Worldsleap 2011, Oct. 16–20, Kyoto, Japan
9. Michael Lazarus, Yoshihiro Urade, Osamu Hayaishi (2011): The role of adenosine A2A receptors in the nucleus accumbens for sleep-wake regulation. Worldsleap 2011, Oct. 16–20, Kyoto, Japan
10. Kosuke Aritake, Mika Masaki, Hiroyuki Tanaka, Michael Lazarus, Zhi-Li Huang, Yukihiko Shoyama, Yoshihiro Urade (2011): Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice. Worldsleap 2011, Oct. 16–20, Kyoto, Japan
11. Yoan Cherasse, M. Lazarus, Y. Oishi, Yoshihiro Urade, Osamu Hayaishi (2011): Prostaglandin D2 produced by lipocalin-type prostaglandin D synthase in the leptomeninges of the brain is involved in sleep regulation. Worldsleap 2011, Oct. 16–20, Kyoto, Japan
12. K. Kaushik, Michael Lazarus, Tomoko Moriyama, Yoan Cherasse, Kousuke Aritake, M. A. Rahman, Zhi-Li Huang, Osamu Hayaishi, Yoshihiro Urade (2011): The role of prostaglandin D₂ in causing postictal following seizures. Worldsleap 2011, Oct. 16–20, Kyoto, Japan
13. Nanae Nagata, Kaori Kashiwagi, Toshiyoshi Yamamoto, Elizabeth P. Ko-Mitamura, Michael Lazarus, Zhi-Li Hunag, Ko Fujimori, Yoshihiro Urade (2011): A novel SOX5 splicing isoform expressed in mouse brain during sleep. Worldsleap 2011, Oct. 16–20, Kyoto, Japan
14. Qi Xu, Xin-Hong Xu, Wei-Min Qu, Michael Lazarus, Yoshihiro Urade, Zhi-Li Huang (2011): Hypnotic drugs improve the “first-night effect” of mice after cage change. Worldsleap 2011, Oct. 16–20, Kyoto, Japan

国内学会

1. 永田奈々恵, 山本利義, 柏木香保里, Michael

Lazarus, 裏出良博 (2011) : 「マウス DP1 受容体を認識するモノクローナル抗体の作製とそのキャラクターゼーション」. 第 84 回日本生化学会大会, 9 月 22 日-24 日, 京都

2. Yoan Cherrase, Michael Lazarus, Huang Zhi-Li, Yo Oishi, Yoshihiro Urade, Osamu Hayaishi (2011) : 「Prostaglandin D2 produced by lipocalin-type prostaglandin D synthase in the leptomenings of the brain is involved in sleep regulation」. 第 84 回日本生化学会大会, 9 月 22 日-24 日, 京都
3. 裏出良博, 吉田政樹 (2011) : 「睡眠脳波計

測と睡眠評価技術の確立および評価システムの構築」. 日本睡眠学会第 36 回学術集会, 10 月 15 - 16 日, 京都

Ⅱ. 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

肺動脈性肺高血圧症患者に対する急性肺血管反応試験に関する研究

研究分担者 中西 宣文

独立行政法人国立循環器病研究センター特任部長

研究要旨

肺動脈性肺高血圧症患者のうち、血管拡張薬に対して肺血管反応を示す症例では、カルシウム拮抗薬が有効であり、予後が良好であることが知られている。しかし、肺血管反応試験を行われなまま血管拡張薬による治療が開始されたり、治療前や治療初期には肺血管反応試験に反応を示さなかったにもかかわらず、治療中に肺血管反応を示すようになる症例があることが知られている。このような症例がどの程度存在するのか、どのような治療戦略を立てるべきなのかは明らかにはなっていない。

今回、当院で肺動脈性肺高血圧症患者に対して行った右心カテーテルデータを後ろ向きに解析して、肺血管反応試験陽性例について、その特性や治療効果について検討し、肺動脈性肺高血圧症患者の肺血管反応についての、今後の検討課題の洗い出しを行った。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症（PAH）診療アルゴリズムでは、肺血管拡張反応試験は、初回の右心カテーテル検査時に初期治療を検討する目的で行うことが推奨されている。陽性基準はこれまで変遷してきたが、現在では「心拍出量が低下することなく、平均肺動脈圧が10mmHg以上低下して40mmHg以下になること」が受け入れられている。肺血管反応試験陽性例ではカルシウム拮抗薬内服の有効性が期待され、投与される。肺血管拡張反応試験では、エポプロステノールまたはアデノシン静注、もしくは吸入一酸化窒素（GNO）を用いることとされているが、この3剤のうち、簡便性、安全性、検出力の観点からiNOが用いられることが多い。

一方、肺血管拡張反応試験に対して反応性を示す症例は、特発性PAH症例の10-20%とされており、特発性PAH以外では陽性率がさらに低いことが報告されている。また、肺血管拡張試験が

陽性であっても、カルシウム拮抗薬が有効な例はその半数程度であることが報告されている。

さらに、施設によってはiNOを用いることができないなどの制限により、実際に肺血管拡張試験を行わないままプロスタサイクリン製剤やエンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬といった、PAHに対する血管拡張薬による治療が開始されていることもまれではない。そのような、最初に肺血管反応試験を行われなかった症例の中に、実際には肺血管反応を有する症例が隠れていることも否定できない。

その上、治療開始前や開始して早期には肺血管拡張反応を認めない症例においても、治療が進み、奏功するにつれ、肺血管拡張反応を示す例が存在することも知られている。

そこで今回、血管拡張療法の有無にかかわらずPAH患者に対して行った肺血管反応試験の結果を後ろ向きに検討することにより、今後の検討課題の洗い出しを行った。

B. 研究方法

2009年9月から2011年10月までに右心カテーテル検査を行ったPAH患者75例の113回の検査結果を後ろ向きに解析した。29例は複数回(1-4回)施行した。肺血管反応性試験として吸入一酸化窒素(iNO, 20ppm10分間)を用いた。心拍出量の低下なく平均肺動脈圧10mmHg以上低下して、40mmHgとなった症例を肺血管反応性試験陽性とした。陽性例については試験後の治療と治療効果について検討した。

治療効果は、短期的には心エコーにより推定収縮期肺動脈圧の低下の有無により判定し、長期的には治療追加後3-6か月目に再度右心カテーテル検査を行うことによって、血行動態を評価することで判定した。不耐例では無効と判定して、治療の変更を行い、短期で心エコーを行い、追加治療によって、心エコー上推定肺動脈圧の低下を認めたり、3-6か月後の平均肺動脈圧が40mmHg以下であったものを治療有効と判定した。

(倫理面への配慮)

検査に際しては、右心カテーテル検査前に患者に対して検査の概要、目的、危険性について説明し、同意を得て検査を行った。今回の検討は後ろ向きに行った。今後の検討に対しては、倫理委員会への研究承認申請を検討中である。

C. 研究結果

PAHの内訳は特発性26例、遺伝性6例、膠原病性12例、先天性心疾患由来25例、門脈性6例。無治療症例は19例、血管拡張療法中患者は56例であった。4例で試験陽性と判定した(特発性PAH2/26, 7.7%, 膠原病性PAH2/12, 17%)。

試験陽性例4例とも、血管拡張薬を投与されており、前例プロスタノイドのみで加療されていた(ベラプロストナトリウム2例, エポプロステノール2例)。4例に対する追加治療はカルシウム拮抗薬1例, ホスホジエステラーゼ5阻害薬2例, エンドセリン受容体拮抗薬1例であった。

カルシウム拮抗薬投与例では、血圧低下、症状増悪のため増量困難であり、心エコーでも推定肺動脈圧の改善を認めなかったため、短期的に無効と判定して中止。ホスホジエステラーゼ5阻害薬(シルデナフィル)に変更した。変更後は心エコーで肺動脈圧の低下が示唆され、短期的に有効と判定した。ホスホジエステラーゼ5阻害薬投与例のうち、1例では短期的、および長期的に有効であった。しかし、PDE5阻害薬追加一年後の右心カテーテル検査では肺動脈圧の再上昇を認めた(平均肺動脈圧初回エポプロステノールのみ44→タダラフィル追加半年後33→1年後39mmHg)。PDE5阻害薬を追加した残りの1例では長期的に無効で、カルシウム拮抗薬を追加したところ、著効した。エンドセリン受容体拮抗薬投与例1例は有効であった。

すなわち、iNO反応例では、PDE5阻害薬が3例中2例で有効(うち1例では長期で効果減弱)は、カルシウム拮抗薬は2例中1例で有効、エンドセリン受容体拮抗薬は1例で有効と判定した。

D. 考察

今回の検討では、無治療例では肺血管反応性試験陽性例を認めず、陽性例はすべて血管拡張療法中のPAH患者であり、すべてがプロスタノイドの投与を行っていた。また、治療に対する反応は、個々で異なっていた。

今回の検討から、いくつかの検討すべき課題が挙げられる。まず、初回検査と血管拡張療法開始後における、肺血管反応陽性率の相違の有無、血管拡張薬投与による肺血管反応の変化(陽性→陰性、陰性→陽性)の検討、原疾患による治療に伴う肺血管反応の変化の際の有無などである。

今回、無治療のPAHでは肺血管反応試験を認めた症例を認めなかったが、原疾患の違いが考えられる。肺血管反応試験に対する陽性率はPAHの原疾患によって異なることが報告されている。特発性や薬剤性、膠原病性PAHで反応性が比較的高いが、遺伝性や先天性心疾患由来、門脈性

ではほとんど陽性例を認めないことが知られている。今回の検討では、無治療例で肺血管反応陽性率が低いとされる先天性心疾患由来 PAH が多かったため(無治療例 19 例中 16 例。残りは特発性、遺伝性、膠原病性各 1 例) と考える。この点については、今後、症例をそろえて検討する必要があるが、一施設だけでは症例の蓄積が困難である。

血管拡張薬療法中の PAH 患者でも、肺血管反応性を示す症例が存在することが明らかとなった。しかも、肺血管拡張反応に用いられる薬剤であるエポプロステノールを慢性投与されている症例でも、肺血管反応を示す症例があることが明らかとなった。このことは、単一の薬剤のみで薬剤の治療効果を判定することができないことの傍証となる。薬剤間でこれは元来肺血管反応性を有していた可能性と治療により肺血管拡張性が改善した可能性の両方が考えられる。これは多数の症例を長期にわたってフォローする必要がある、今後の検討を要する。

長期治療による肺血管反応性の変化も検討すべき点である。陽性例 4 例のうち、エンドセリン受容体拮抗薬を投与した 1 例では投与 3 か月後に行った右心カテーテル検査時に血管反応性は消失していた。一方、PDE5 阻害薬を投与した 2 例ではともに投与後の右心カテーテル検査でも血管反応性が、陽性所見は満たさないものの残存していた。さらに、今回陽性所見を示した症例はすべてプロスタノイドを投与されていた。血管反応性に対する各血管拡張薬の影響 (modification) も検討の余地があると思われる。

E. 結 論

PAH 患者に対する肺血管反応試験結果と、その後の治療の反応性を検討することにより、PAH の肺血管反応について、様々な検討課題が浮かび上がってきた。血管拡張療法中の PAH 患者でも肺血管反応性を示す症例が存在するが、そのような症例に対して有効な治療を検討するには、多くの症例の蓄積による前向きな検討が必要である。

PAH 患者に対する肺血管反応試験は、初回治療方針の決定のみならず、血管拡張療法中の PAH 患者の追加治療を検討する上でも有用である可能性を秘めているかもしれない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Satoh T, Saji T, Watanabe H, Ogawa S, Takehara K, Tanabe N, Yamada N, Yao A, Miyaji K, Nakanishi N, Suzuki Y, Fujiwara T, Kuriyama T: A phase III, multicenter, collaborative, open-label clinical trial of sildenafil in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2011 Feb 25 ; 75 (3) : 677-82
2. Utsunomiya H, Nakatani S, Okada T, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Kihara Y, Kitakaze M: A simple method to predict impaired right ventricular performance and disease severity in chronic pulmonary hypertension using strain rate imaging. *Int J Cardiol.* 2011 Feb 17 ; 147 (1) : 88-94
3. Nakanishi N: 2009 ESC/ERS Pulmonary Hypertension Guidelines and Connective Tissue Disease. *Allergol Int.* 2011 ; 60 : 419-24
4. 中西宣文: 肺高血圧の分類とその臨床像. *Heart View,* 2011, 15:8-12
5. 中西宣文: 肺高血圧症, 肺血栓塞栓症. In: 永井厚志 編. *EBM 呼吸器疾患の治療 2011-2012.* 東京: 中外医学社, 2011, 321-334
6. 佐久間聖仁, 中西宣文: 肺動静脈奇形 肺高血圧症と治療. In: 塩谷隆信 編. *遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) の診療マニュアル.* 東京: 中外医学社, 2011, 107-111
7. 高木弥栄美, 中西宣文: 救急薬剤プラクティカル/循環器疾患 7) 肺血栓塞栓症. *救急医学,* 2011, 35:1282-1286

8. 宮地克維, 中西宣文: 非心臓手術のリスク評価と管理の実際, d: 肺高血圧患者. Heart View, 2011, 15: 1112-1116
 9. 中西宣文: 肺高血圧症: 多くの薬剤の選択枝をどう考える. Heart View, 2011, 15 (増刊号): 136-139
 10. 宮地克維, 中西宣文: 補助呼吸の適応と評価: 非侵襲的換気 (NIV) を中心に. Heart View, 2011, 35 (9): 737-742
 11. 宮地克維: 野崎論文に対するEditorial Comment. 心臓, 2011, 43 (12): 1529
2. 学会発表
- 国際学会
1. J. Ueda, K. Miyaji, M. Sakuma, Y. Takagi, N. Nakanishi: Manifest connective tissue disease often develops in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. ESC Congress 2011
 2. M. Imazu, K. Miyaji, M. Sakuma, Y. Takagi, T. Ogo, N. Nakanishi: Possible causes of reduction in left ventricular systolic function in patients with pulmonary arterial hypertension. ESC Congress 2011
- 国内学会
1. 佐久間聖仁, 宮地克維, 高木弥栄美, 中西宣文: 血行動態指標で肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療ゴールは決定可能か? 第51回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
 2. 高木弥栄美, 佐久間聖仁, 宮地克維, 山田修, 森崎隆幸, 森崎裕子, 中西宣文: 肺高血圧を合併した遺伝性出血性末梢血管拡張症の遺伝子学的特徴. 第51回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
 3. 伏谷建二, 佐久間聖仁, 宮地克維, 高木弥栄美, 中西宣文: 特発性肺高血圧症 (IPAH) 患者における肺血行動態と安静時肺機能検査の関連. 第51回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
 4. 藤原玲子, 宮地克維, 高木弥栄美, 佐久間聖仁, 中西宣文: 肺疾患に伴う “out of proportion” pulmonary hypertension (OPPH) 症例の特徴. 第51回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
 5. 宮地克維, 佐久間聖仁: 肺動脈性肺高血圧症治療の進歩 (シンポジウム). 第51回日本呼吸器学会学術集会, 2011
 6. Reiko Fujiwara, Katsumasa Miyaji, Masahito Sakuma, Yaemi Takagi, Takeshi Ogo, Norifumi Nakanishi: Clinical Characteristics of “Out-of-proportion” Pulmonary Hypertension Accompanied by Respiratory Disease. 第75回日本循環器学会学術集会, 2011
 7. 高木弥栄美, 宮地克維, 大郷 剛, 佐久間聖仁, 中西宣文: 肺高血圧患者における, 収縮期肺動脈圧からの平均肺動脈圧の予測と疾患による相違. 第54回日本心臓病学会学術講演会, 2011
 8. 藤原玲子, 宮地克維, 高木弥栄美, 佐久間聖仁, 中西宣文: ダナポイント分類3群肺高血圧症 “out of proportion” pulmonary hypertension (OPPH) 症例における臨床的特徴の検討. 第54回日本心臓病学会学術講演会, 2011
 9. 坂本真里, 大郷 剛, 山根崇史, 足立太一, 笠原洋一郎, 宮地克維, 小谷順一, 佐久間聖仁, 中西宣文, 横山広行, 永山晋也: 長期経皮的心肺補助により血行動態と意識レベルの改善を認めた蘇生後急性肺血栓塞栓症の一例. 第111回日本循環器学会近畿地方会, 2011
 10. 木田公裕, 高木弥栄美, 大郷 剛, 宮地克維, 佐久間聖仁, 中西宣文: 冠状静脈洞型心房中隔欠損症. 第111回日本循環器学会近畿地方会, 2011
 11. 川上りか, 船迫宴福, 高木弥栄美, 大郷 剛, 宮地克維, 佐久間聖仁, 中西宣文: 心室中隔欠損症に合併した成人右室二腔症の2症例. 第111回日本循環器学会近畿地方会,

2011

12. 永野伸卓, 高木弥栄美, 大郷 剛, 宮地克維,
中西宣文: 肺静脈ステント留置により肺高
血圧の改善を認めた線維性縦隔炎由来肺静
脈狭窄の一例. 第 112 回日本循環器学会近畿
地方会, 2011
13. 相川幸生, 高木弥栄美, 大郷 剛, 宮地克維,
中西宣文: 喀血を契機に診断された先天性
左肺動脈欠損症の 1 例. 第 112 回日本循環器
学会近畿地方会, 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

[1] リンパ脈管筋腫症（LAM）に関する研究：

(1) LAMの診断における血清，気管支肺胞洗浄液中の
バイオマーカーの有用性に関する研究

(2) 第10回 LAM 勉強会報告

[2] ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に関する研究：

(1) 肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症（LCH）全国調査（共同）

(2) LCHにおける長期観察例からみる喫煙習慣と肺機能の関係の評価

[3] 集中治療室における呼吸管理の合併症の検討

分担研究者 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] (1) LAM患者11名，疾患対照12名の気管支肺胞洗浄液（BALF）および血清中 vascular endothelial growth factor（VEGF）-Dを測定した。LAM患者血清では対照に比べ有意に高値を認めしたが，BALFでは変化を認めなかった。免疫染色でLAM細胞はVEGF-D陽性であった。(2) 平成23年9月18日第10回LAM勉強会を大阪で開催した。Frank McCoramck教授他の講師と患者，家族が，ラパマイシン治療と肺移植，腎腫瘍等，活発に話し合った。

[2] (1) LCHの肺病変に関する疫学調査のための調査票（WEB）が完成し小児血液学会HLH/LCH委員会との共同調査を開始した。(2) 長期観察できたLCH（n=6）の喫煙習慣と肺機能について検討した。禁煙継続できた2例でも%FEV_{1.0}の低下を認め，喫煙継続した1例で%FEV_{1.0}の増加を認めた。その他の3例では%FEV_{1.0}の低下を認めた。

[3] 集中治療室に入室し急性期呼吸リハを実施した症例を対象に呼吸器合併症の有無，その内容および転帰を調査。積極的なリハビリにより重篤な呼吸器合併症は回避されていたが，抜管後早期の再挿管例が多く見られ，抜管時の慎重な評価が必要と思われた。

[1] LAMに関する研究：

(1) LAMの診断における血清，気管支肺胞洗浄液中のバイオマーカーの有用性に関する研究。

ことを目的とし，気管支肺胞洗浄液中のVEGF-D値の測定を行った。

B. 研究方法

A. 研究目的

肺局所におけるVEGF-Dの意義を明らかにする

患者11名（全例女性，弧発性LAM:11名，年齢43±10歳），対照疾患患者12名，血清及び肺

胞洗浄液中の VEGF-D 値を ELISA 法にて測定。
また、肺胞洗浄液中の VEGF-D 値はアルブミン
の値で補正。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認のもと、書面で同意を得た。

C. 研究成果

LAM 患者血清中の VEGF-D 値は対象疾患群と
比べ優位に高かったが BALF 中の VEGF-D の値
は、対照群と有意差を認めなかった。さらに血清、
BALF 中のアルブミン値で補正を行った。

D. 考察および結論

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。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

- McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al: Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med. 364 (17): 1595-606, 2011
- 井上義一, 新井 徹, 杉本親寿, 広瀬雅樹: LAM とその周辺に対する新規分子標的治療薬の展望. 日本胸部臨床, 70: 1031-9, 2011
- 井上義一: リンパ脈管筋腫症 (LAM) の治療. Annual Review 呼吸器, 2011, p.216-222. 中外医学社
- 林田美江, 瀬山邦明, 井上義一, 他: 特定疾患治療研究事業対象疾患リンパ脈管筋腫症 (LAM) 認定基準の解説. 日本呼吸器学会雑誌, 49 (2): 67-74, 2011

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

(2) 第 10 回 LAM 勉強会報告:平成 23 年 9 月 18
日第 10 回 LAM 勉強会を大阪で開催した。Frank
McCoramck 教授他の講師と患者, 家族が, ラパ
マイシン治療と肺移植, 腎腫瘍等, 活発に話し合っ
た。

[2] ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に関す
る研究:

(1) 肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組
織球症 (LCH) 全国調査 (共同)

A. 研究目的

成人領域と小児科領域, (整形領域, 脳神経科等,
全領域) の LCH の実態を明らかにする (肺病変
を中心として検討)。

B. 研究方法, 結果, 考察

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。全国, 各施設, 呼吸器内科,
小児科 (紙ベースのアンケート用紙でも対応) 等
通院中, 入院中の LCH 患者を対象に 1 次アンケ
ート送付, 2 次アンケート送付。UMIN を用いた
WEB アンケート画面が完成し, 全国調査開始。1
次アンケート送付したところである。

C. 健康危険情報

特になし

(2) LCH における長期観察例からみる喫煙習慣
と肺機能の関係の評価

A. 目的

LCH 診断後の喫煙と肺機能の関係について、不明瞭であり、自験例について検討。

B. 研究方法

NHO 近畿中央胸部疾患センターにて 1972 年 1 月から 2010 年 12 月の間、組織学的に診断された LCH15 例を対象。LCH15 例の性別、年齢、喫煙歴、症状、分類、診断時肺機能検査について後ろ向きに検討した。さらに、長期間（9 年以上）観察された 6 例において、診断後の喫煙習慣と肺機能について、後ろ向きに評価した。喫煙習慣は患者申告で決定。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認のもと、書面で同意を得た。

C. 結果と考察

男 8 例：女 7 例。診断時年齢（中央値）は、28.0 歳（range 16-66 歳）、現喫煙者 13 例、既喫煙者 2 例。喫煙量（中央値）は、20.0 pack-year（range 1.0-63.0）、喫煙開始年齢（中央値）20 歳（range 13-26 歳）。初発症状は、咳嗽 4 例、呼吸困難 4 例、胸痛 2 例で、5 例が無症状の検診胸部 X 線写真異常で発見されていた。分類は単一臓器限局型が 14 例、多臓器多発型が 1 例であった。%DLco（中央値）が 60.3（range 19.1-94.9）%と低値を示した。長期観察（9 年以上）は 6 例。1 例（Case 1）が肺癌で死亡、1 例（Case 4）が脳血管障害で死亡した。乳がん合併症例が 1 例（Case 3）認めた。2 例が禁煙を継続し、1 例が喫煙を継続していた。3 例は禁煙を試みるも再喫煙をしていた。肺機能検査では禁煙を継続していた 2 例において、禁煙したにもかかわらず、%FEV_{1.0} の低下を認めた。また、喫煙と禁煙を繰り返していた 3 例は %FEV_{1.0} が低下を示した。なお、喫煙を継続している 1 例は %FEV_{1.0} が増加していた。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 杉本親寿, 井上義一, 審良正則他: ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 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). 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2011 年 4 月 22 日~24 日

[3] 集中治療室における呼吸管理の合併症の検討

A. 研究目的

私たちは平成 19 年 4 月より大垣市民病院において集中治療室に理学療法士を常駐させ、積極的な急性期呼吸リハビリを実施し、それが VAP の発生を有意に抑制する事をこれまでに報告している。私たちはそれ以降も集中治療室の急性期呼吸リハビリを継続しているが、それでもまだ呼吸管理に関連したトラブルは散見されている。今回はこれら呼吸管理に関連したトラブルの現状を把握し、さらなる対策を検討することとした。

B. 研究方法

平成 22 年 4 月より平成 23 年 3 月までに大垣市民病院集中治療室 (27 床, オープンベッド形式) に入室し、何らかの呼吸管理を実施し、呼吸リハビリテーションを必要とした症例を対象とした。この期間における呼吸リハビリテーション実施中の呼吸器合併症の発生の有無、その内容及び転帰を、病歴を元に検討した。

C. 研究結果

対象例数は 1091 例、平均年齢は 67 才で、診療科は外科系が 80.6%と大半を占めていた。呼吸器系の基礎疾患を有する者は 91 例あり、COPD がそのうち 51 例を占めていた。挿管人工呼吸管理症例は 371 例で、そのうち半数の 187 例は 48 時

間以上の長期人工呼吸管理症例であった。また NPPV 管理を行った者は 34 例あった。呼吸リハの平均実施期間は 4.7 日で、最短 1 日、最長 68 日であった。

期間中に呼吸器合併症は 96 例、8.8%に生じていたが、挿管人工呼吸症例 371 例中では 72 例、19.4%、長期人工呼吸管理症例では 187 例中 58 例、31.0%であり、挿管人工呼吸症例、なかでも長期人工呼吸管理症例が呼吸器合併症のハイリスク群であることが示された。生じた合併症の内訳では単純な無気肺が 84 例と大半を占め、荷重側肺障害 7 例、肺炎 7 例がそれに次いだ。VAP はこの期間には 1 例のみであった。その他の呼吸管理上のトラブルでは再挿管が 21 例と多数を占めた。再挿管の理由では抜管時期の判断の誤りと考えられた症例が 7 例、喉頭浮腫が 6 例と多くを占めていた。

対象症例の転帰では全体で 43 例、3.9%の死亡が見られた。呼吸器合併症を有した症例 96 例中では 9 例とやや高率であった。しかし挿管人工呼吸症例 371 例中では死亡は 29 例、7.8%、そのうち呼吸器合併症を有した症例の死亡は 6 例、8.3%で死亡率に合併症の有無で大差がなく、また長期人工呼吸症例でも同様に死亡例は 28 例、15.0%で、そのうち呼吸器合併症を有した症例の死亡は 6 例、10.3%でやはり呼吸器合併症によって死亡率は増加していなかった。

D. 考察

今回の私たちの検討では VAP は 48 時間以上の長期挿管人工呼吸管理例 187 例中 1 例、0.5%にみられたのみであり、従来の報告と比較して著しく少ない発生率であった。しかし何らかの呼吸器合併症は全体で 96 例 (8.8%)、48 時間以上の長期挿管人工呼吸管理例中では 58 例 (31.0%)に見られ、合併症全体を根絶することは出来ていなかった。ただし、生じた合併症の大半は単純な無気肺であり、人工呼吸症例、長期人工呼吸症例の予後への影響は見られなかった。

周術期の肺理学療法は呼吸器合併症を減らすことがないことがこれまで複数のメタアナリシスで示されている。実際、私たちの経験症例でも無気肺の多くは短時間で完成しており、断続的な理学的介入のみで無気肺を完全に防止することは不可能であると思われた。しかし重要なことは無気肺を完全に防ぐ事より、むしろ無気肺がさらに重篤な合併症を引き起こすことを防止することにあると思われる。無気肺の解除が細菌の繁殖を抑制する事がこれまで実験的に示されており、逆に私たちの過去の経験では VAP の多くが無気肺を発生母地としていた。私たちのアプローチも無気肺を防止することは出来なかったが、無気肺が VAP に進展することは防止できており、予後への影響を防いだことに繋がったと思われる。

周術期や慢性呼吸器疾患急性増悪時における急性期の呼吸リハビリテーションは長い歴史を持ち、経験論的にはその効果が支持されながらも、その効果についての科学的根拠は乏しいとこれまで見なされていた。そのような状況の背景には、急性期の呼吸生理学的な病態理解の不足とそのためアウトカム設定の不備があったと思われる。もし的確にハイリスクの患者を選び出し、生命予後に影響を及ぼす重篤な呼吸器合併症の防止に目標を絞るなら、集中治療室における急性期呼吸リハビリテーションは有効であり、この領域は呼吸リハビリテーションの新しい局面として意義を持ち得ると思われる。

なお、その他の呼吸管理上のトラブルとして、抜管後の再挿管例が挿管人工呼吸管理症例 371 例中 21 例に見られた。当院の集中治療室はオープンベッド形式で人工呼吸器からの離脱は各主治医の判断に委ねられているが、再挿管の理由では抜管時期の判断の誤りと喉頭浮腫で 2/3 を占め、対策が必要であると思われた。このため当院の呼吸リハチームは現在、長期人工呼吸症例についてカフリークテストを含む抜管前アセスメントを実施し、主治医に抜管の時期および抜管前の処置についてアドバイスを実施している。こうした取り組み

みが実際に抜管時のトラブルを減少させるかどうかはこれからの検討課題であると思われる。

E. 結 論

集中治療室における積極的な急性期呼吸リハビリは、無気肺などの呼吸器合併症の発生を完全には防止し得なかったが、重篤な呼吸器合併症の発生は抑制したと思われた。

F. 健康危惧情報

特になし

G. 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. 206-218

2. 安藤守秀, 片岡竹弘, 平山晃介, 他 : 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. 日呼ケアリハ学誌, 2010; 20 : 249-254

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

慢性閉塞性肺疾患と睡眠時無呼吸症候群の病態解析

- [1] わが国の COPD 患者を対象とした BODE index の妥当性
- [2] 喫煙曝露ラットに対する分岐鎖アミノ酸（BCAA）の効果
- [3] 睡眠時無呼吸における併存症の基礎研究：
間歇的低酸素曝露による膵β細胞の増殖

分担研究者 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] BODE index がわが国の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者においても、欧米と同様に予後予測因子として有用であるか否かを検討する。特に、body mass index（BMI）のカットオフ値やスコアリングの妥当性に注目して解析する。さらに、BMIのみならず除脂肪体重（fat-free mass：FFM）の評価を加えることによって、新たな多角的予後指標の開発を試みる。

[2] 喫煙曝露がもたらす体重減少に伴う血中・筋肉中の分岐鎖アミノ酸（branched chain amino acids：BCAA）濃度の変化およびBCAA補給の効果について動物実験モデルを用いて検討した。喫煙曝露ラットでは筋重量、血中・筋肉中BCAA濃度が減少した。BCAA補給は喫煙曝露による筋重量および血中・筋肉中のBCAA濃度の低下を改善した。以上より、BCAA補給はCOPDの併存症である骨格筋機能障害を軽減する可能性が考えられた。

[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細胞であるHIT-T15細胞とラット膵β細胞であるRINm5F細胞は間歇的低酸素曝露（intermittent hypoxia：IH）によって細胞数の増加を認めた。RINm5F細胞においてReg（Regenerating gene）family geneのReg I, PAP II/Reg III α, PAP III/Reg III γ, Reg IVのmRNAが著明に増加していた。以上よりIHは直接膵β細胞に対して増殖反応をもたらし、この反応にはReg family geneが関与していることが示唆された。SAS患者の夜間のIHは直接膵β細胞の増殖をもたらし、高インスリン血症や肥満の原因となり、糖尿病の病態に大きく関与することが推定された。

A. 研究目的

[1] 多角的な予後因子としてB：BMI，O：対標準1秒量（%FEV₁），D：MMRCスケール，E：6分間歩行距離からなるBODE indexが提唱されている。本研究ではBODE indexが、わが国のCOPD

患者においても、欧米と同様に予後予測因子として有用であるか否かを検討する。特に、BMIのカットオフ値やスコアリングの妥当性に注目して解析する。さらに、体重のみならずFFMの評価を加えることによって、新たな多角的予後指標の開発を試みる。

[2] BCAAは侵襲時や運動時に筋肉での需要が高まっており、COPDでは血漿中BCAA濃度の低下が認められる。今回は動物実験モデルを用いて、喫煙曝露による体重減少に伴う血中BCAA濃度の変化およびBCAA補給の効果について検討する。

[3] SASが糖尿病の危険因子となることが報告されている。そのメカニズムを解明する目的でSASの主病態であるIH曝露が膵β細胞に与える直接的な影響を細胞増殖と、増殖に関連する遺伝子発現等の観点から検討する。

B. 研究方法

[1] 当科あるいは当科関連病院および西日本COPD臨床研究推進機構：CRP-LoW（代表世話人：京都大学三嶋理晃教授）の参加施設において通院中のCOPD患者を対象とし、多施設共同前向きコホート研究を行う。患者登録時BODE indexの各項目、FFM、併存症、治療内容等を評価し、3年間の経過観察を行う。体重、FFM、呼吸機能は1年毎に実施し、経過観察中における増悪回数や死亡した場合は死因を記録する。登録目標症例数は600例とし、登録期間は平成24年9月30日までとする。

[2] 実験動物としては10週齢のWistar-Kyotoラットを用い、喫煙曝露群と非曝露群の2群を設定した。さらに両群において通常食群とBCAA付加食群に分けて検討した。喫煙曝露群では1回につき20分間30本相当の喫煙曝露を1日2回、週5日間行い、計4週間継続した。毎週末に体重と摂餌量を測定し、4週間曝露後に腓腹筋重量および血中・筋肉中のBCAA濃度を測定した。

[3] ハムスター膵β細胞であるHIT-T15細胞とラット膵β細胞であるRINm5F細胞にIH曝露（5% CO₂・1% O₂：5分、5% CO₂・21% O₂：10分を1サイクルとして計64サイクル24時間）を行い、その後WST-8法で細胞増殖を評価した。同時に細胞増殖因子であるReg family geneに属するReg I, PAP I/Reg III β, PAP II/Reg III α, PAP

III/Reg III γ, Reg IVのmRNA量をリアルタイムRT-PCR法にて評価した。また、アポトーシス量の変化に関してはTUNEL法で評価を行った。

C. 研究結果

[1] 本研究計画は平成23年9月の奈良県立医科大学医の倫理委員会で承認された。現時点で38例（男性36例、女性2例）が当施設において登録された。年齢：69.6 ± 8.8歳、BMI：20.8 ± 3.0kg/m²、% FEV₁：57.0 ± 21.9%、BODE indexでは、Quartile 1：19例（50%）、Quartile 2：12例（32%）、Quartile 3：2例（5%）、Quartile 4：5例（13%）であった。体成分では% AMC：97.0 ± 10.4%、% TSF：76.0 ± 28.0%であった。

[2] 喫煙曝露によって筋重量および血中・筋肉中BCAA濃度が減少した。BCAA補給は喫煙曝露によってもたらされる筋重量および血中・筋肉中のBCAA濃度の減少を改善した。

[3] HIT-T15細胞とRINm5F細胞の両者でIH曝露により細胞数の増加を認めた。また、アポトーシス量はIH曝露群とnormoxia群で差を認めず、IH曝露による細胞数の増加はアポトーシス量の減少ではなく細胞増殖の増加によると考えられた。この時、RINm5F細胞においてβ細胞増殖因子であるReg familyのReg I, PAP II/Reg III α, PAP III/Reg III γ, Reg IVのmRNAが著明に増加していた。

D. 考察

[1] わが国のCOPD患者を対象としたBODE indexの有用性は確立されていない。特に、わが国では体重減少の頻度が欧米と比較して明らかに高率であり、BMIのカットオフ値やスコアリングの妥当性を検討する必要がある。FFMは筋蛋白質量の指標であり、呼吸筋力や運動耐容能の重要な規定因子であるとともに、体重よりも有用な予後因子として注目されている。従って、FFMを加味することによって、新たな多元的予後指標を開発できる可能性がある。

[2] 栄養障害を伴う COPD 患者では筋蛋白質の減少および血漿 BCAA 濃度の低下がみられる。今回の実験結果から喫煙曝露によっても、同様に体重および筋肉重量の減少および血中 BCAA 濃度の低下が認められた。さらに BCAA 補給による筋肉重量の増加ならびに血中および筋肉中 BCAA 濃度の増加が明らかになった。これらの結果から BCAA が COPD の併存症である骨格筋機能障害を軽減する可能性が考えられた。

[3] SAS と糖尿病の関連について、膵 β 細胞の IH 曝露による変化からそのメカニズムについて検証した。その結果、IH は直接膵 β 細胞に作用して増殖反応を引き起こすことが明らかになった。このときに β 細胞増殖因子である Reg family の mRNA 量の増加を認めており、IH による膵 β 細胞増殖に Reg family が関与している可能性が示唆された。以上のことから、SAS 患者の夜間の IH は直接膵 β 細胞の増殖をもたらす、高インスリン血症や肥満の原因となり、糖尿病の病態に大きく関与することが推定された。

E. 結 論

[1] 多施設前向きコホート研究により、わが国の COPD 患者を対象とした BODE index の妥当性の検証および FFM を加味した新たな多元的予後指標の開発を試みる。今後、関連各施設において倫理委員会の承認を得た後に登録を開始する予定である。

[2] BCAA 補給は喫煙による筋重量および筋蛋白質量の減少に対して有効であり、COPD の併存症である骨格筋機能障害を軽減する可能性が考えられた。

[3] IH は膵 β 細胞の増殖を引き起こすことが明らかになった。SAS 患者の夜間の IH は膵 β 細胞の増殖をもたらすと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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* 2011 ; 140 : 54 - 61
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* 2011 ; 104 : 700 - 706
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* 2011 ; 36 : 261 - 266
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* 2011 ; 62 : 81 - 87
5. 木村 弘, 駒瀬裕子, 國近尚美, 別役智子, 山谷陸雄, 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
6. 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
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: 83-87, 2011
10. 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
 11. 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), 152-163, 2011
 12. 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, 185-189, 2011
 13. 山谷陸雄, 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
 14. 吉川雅則, 友田恒一, 木村 弘. COPDにおける栄養療法の実践-日本のCOPD患者にはるいそうが多い-. Medical Practice, 28: 517-522, 2011
 15. 吉川雅則, 木村 弘: COPDと併存症. 総合臨床, 60: 530-533, 2011
 16. 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, 170-171, 2011
 17. 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, 335-339, 2011
 18. 太田浩世, 木村 弘: 睡眠呼吸障害と糖尿病. Medicina, 48: 1010-1013, 2011
 19. 木村 弘: シンポジウム 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
 20. 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
 21. 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.
- ## 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, 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, 2011
 3. Yamauchi M, Kimura H: OSA phenotype and breathing irregularity. Worldsleap 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 Respiriology, 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: シンポジウム: 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, 2011
 8. 木村 弘, 吉川雅則: ワークショップ: 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, 2011
9. 吉川雅則, 木村 弘: 教育講演: 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, 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, 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, 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, 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, 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, 2011
 15. 木村 弘: イブニングシンポジウム: 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, 2011
 16. 木村 弘: 特別企画: 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, 2011
 17. 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, 2011
 18. 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, 2011
 19. 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, 2011
 20. 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, 2011
 21. 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, 2011
 22. 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, 2011
 23. 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, 2011
 24. 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, 2011
 25. 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, 2011
26. 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, 2011
27. 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, 2011
28. 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, 2011
29. 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, 2011
30. 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. 2011

Ⅱ. 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

肺機能と prediabetes との関連に関する研究

研究分担者 横山 彰 仁

高知大学医学部血液・呼吸器内科

研究協力者 山根 高, 塩田 直樹, 大西 広志, 窪田 哲也

高知大学医学部血液・呼吸器内科

研究要旨

prediabetes は、糖尿病の前段階であるだけでなく、微小血管障害とも関連することが明らかになっている。この病態と肺機能との関連についてはこれまで明らかになっていないため、本研究ではこの点を明らかにすることを目的とした。方法：NTT 西日本中国健康管理センターで健診を受けた中年男性の受診者の中で、肺機能が正常範囲内のものを対象とし、横断的研究（975名）および、受診者のうち正常耐糖能であった511名を20カ月以上観察することで縦断的研究を行った。結果：横断的研究では%FVCは糖尿病およびprediabetesと有意に関連していたが、FEV₁%は関連を認めなかった。縦断的研究では、観察期間28.5±6.1カ月の間に17%にprediabetesを認め、%FVCはprediabetes発症の独立した危険因子であった。結：正常範囲内でも低肺容量はprediabetes発症の独立した危険因子である。

A. 研究目的

Prediabetes は正常耐糖能と糖尿病の中間に位置し、糖尿病や心血管疾患、微小血管疾患発症の危険因子であり、メタボリックシンドロームの中心的役割を占めている重要な病態である。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は全身性の疾患であり、糖尿病を含めて様々な疾患の合併頻度が高いことが報告されている。

一方で、肺機能とインスリン抵抗性や糖尿病との関連を検討した報告があるが、多くの疫学的検討では拘束性換気障害の指標が危険因子であると報告されている。

これまで prediabetes と肺機能についての検討がなされておらず、本研究ではその点について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究では、1999年から2006年までにNTT西日本中国健康管理センターで健診を受診された男性1218名を対象とした。243名が以下の選択基準を満たさないことより除外された。①初診時年齢が40歳以上60歳未満、②適切に呼吸機能検査や75gブドウ糖負荷試験（75g OGTT）が施行、③呼吸機能検査が正常（%FVC≥80%かつFEV₁%≥70%）。縦断的研究ではさらに75g OGTTや問診により糖尿病とprediabetesを除外した。

NTT西日本中国健康管理センターでは併存症や喫煙歴や治療疾患などの問診に加えて、一般的採血や呼吸機能検査、75g OGTTが行われ、研究のための利用に文書で同意を取得できた者の結果のみを用いた。