

移植実施なし 64名

生存 77名

死亡 27名 (うち移植実施4名)

D. 考察

重篤な呼吸器疾患による肺移植待機患者の健康関連 QoL は障害されている。しかし肺移植待機患者における異なる健康関連 QoL 質問票の寄与因子を比較検討した報告はない。⁹⁾

現在、登録時データの解析を行っているが、健康関連 QoL は、患者の呼吸機能の生理学的指標との相関がやや低く、QoL の観点からの介入を示唆するデータであった。登録1年目以降のデータは今後も引き続き集積する予定である。

また、移植を実施できた患者、出来なかった患者を分別して解析して、移植の効果を検討する必要がある。こうして、日本の肺移植と待機患者の現状を明らかにし、今後予後と QoL 改善に向けて努力を重ねていく。

E. 結論

今後も引き続き、肺移植待機患者の登録を継続し、予後を明らかにし、その長期経過を、呼吸機能の生理学的指標と健康関連 QoL などの患者報告型指標に関して多面的に検討する。特に、移植を実施できた患者、出来なかった患者を分別して解析して、移植の効果を検討する必要がある。こうして、日本の肺移植と待機患者の現状を明らかにし、今後予後と QoL 改善に向けて努力を重ねていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

著書

1. 伊達洋至：肺移植，伊藤 浩・松原広己（編）肺高血圧症診療マニュアル。南江堂，2012，pp92 - 97
2. 伊達洋至：肺移植，泉 孝英・坂谷光則（編）びまん性肺疾患の臨床第4版。金芳堂，2012，

pp76 - 79

英文論文

1. Nakajima D, Chen F, Okita K, Motoyama H, Hijiya K, Ohsumi A, Sakamoto J, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H : Reconditioning lungs donated after cardiac death using short-term hypothermic machine perfusion. *Transplantation* 2012 Nov 27 ; 94 (10) : 999 - 1004
2. Ohsumi A, Chen F, Yurugi K, Maekawa T, Shoji T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H : Hemolytic Anemia After Minor ABO-mismatched Living-donor Lobar Lung Transplantation. *Surg Today*. 2012 Nov 23. [Epub ahead of print].
3. Chen F, Fujinaga T, Bando T, Date H : Pulmonary function of individual lung lobes after complex living-donor lobar lung transplantation using inspiratory and expiratory three-dimensional computed tomographic volumetry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Dec ; 15 (6) : 1077 - 9
4. Ohsumi A, Chen F, Sakamoto J, Nakajima D, Hijiya K, Motoyama H, Okita K, Horita K, Kikuchi R, Kojima F, Sato T, Yamada T, Sakai H, Bando T, Date H : Protective Effect of Prerecovery Surfactant Inhalation on Lungs Donated After Cardiac Death in a Canine Lung Transplantation Model. *J Heart Lung Transplant* 2012 Oct ; 31 (10) : 1136 - 42
5. Chen F, Miwa S, Bando T, Date H : Pulmonary arterioplasty for the remaining arterial stump of the donor and the arterial cuff of the donor graft in living-donor lobar lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 Nov ; 42 (5): e138 - 9
6. Ohsumi A, Chen F, Nakajima D, Sakamoto J, Yamada T, Fujinaga T, Shoji T, Sakai H, Bando T, Date H : Therapeutic Effect of Surfactant Inhalation during Warm Ischemia in an Isolated Rat Lung Perfusion Model. *Transpl Int* 2012 Oct ; 25 (10) : 1096 - 105

7. Date H, Shiraishi T, Sugimoto S, Shoji T, Chen F, Hiratsuka M, Aoyama A, Sato M, Yamane M, Iwasaki A, Miyoshi S, Bando T, Oto T : Outcome of living-donor lobar lung transplantation using a single donor. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Sep; 144 (3) : 710-5
 8. Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Chen F, Sasano H, Yukawa N, Mimori T, Date H : Living-donor lobar lung transplantation for rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis: report of a case. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 May 23. [Epub ahead of print]
 9. Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Chen F, Kono M, Yabe M, Yabe H, Date H : Posterior reversible encephalopathy syndrome due to immunosuppressant after living-donor lobar lung transplantation: report of a case. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Aug ; 60 (8) : 514-7
 10. Sakamoto J, Chen F, Nakajima D, Yamada T, Ohsumi A, Zhao X, Sakai H, Bando T, Date H : The effect of beta-2 adrenoreceptor agonist inhalation on lungs donated after cardiac death in a canine lung transplantation model. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Jul ; 31 (7) : 773-9
 11. Chen F, Chibana N, Kanematsu A, Takakura S, Yurugi K, Hishida R, Fukatsu A, Kubo T, Shoji T, Fujinaga T, Bando T, Date H : Antibody-mediated rejection of unilateral donor lung in bilateral living-donor lobar lung transplantation : Report of a Case. *Surg Today.* 2012 Aug ; 42(8) : 808-11
 12. Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Kubo T, Sonobe M, Sato M, Aoyama A, Sato T, Sakai H, Bando T, Date H : Short-term outcome in living donors for lung transplantation: the role of preoperative computer tomographic evaluations of fissures and vascular anatomy. *Transpl Int.* 2012 Jul ; 25 (7) : 732-8
 13. Nakajima D, Chen F, Yamada T, Sakamoto J, Ohsumi A, Bando T, Date H : Reconditioning of The Lungs from Non-Heart-Beating Donors with Normothermic Ex Vivo Lung Perfusion. *J Heart Lung Transplant* 2012 Feb ; 31 (2) : 187-93
 14. Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Sonobe M, Sato T, Sakai H, Bando T, Date H : Outcomes and pulmonary function in living lobar lung transplant donors. *Transpl Int* 2012 Feb ; 25 (2) : 153-7
- 日本語論文
1. 伊達洋至, 陳 豊史, 青山晃博, 佐藤雅昭, 松本いずみ, 山田 徹, 板東 徹 : 高齢者レシピエントに対する肺移植の現況. *移植*, 2012 ; 47 (4・5) : 267-270
 2. 陳 豊史, 伊達洋至 : 本邦における肺移植の現況と今後の展望. *日外科系連会誌*, 37 (1) : 1-6 : 2012
 3. 伊達洋至 : 日本における肺移植の現状. *BIO Clinica*, 27 (7) : 701-4, 2012
 4. 陳 豊史, 伊達洋至 : 肺移植. *呼吸*, 31 (9) : 864-7, 2012
2. 学会発表
1. 阪井宏彰, 板東 徹, 陳 豊史, 青山晃博, 佐藤雅昭, 松本いずみ, 大藤剛宏, 岡田克典, 伊達洋至 : 肺移植適応患者の予後と QOL 調査 RS08-06 第 29 回日本呼吸器外科学会総会, 秋田, 2012.5.18
 2. 阪井宏彰, 板東 徹, 陳 豊史, 青山晃博, 佐藤雅昭, 松本いずみ, 伊達洋至 : 生体肺移植ドナー患者の QOL 前向き調査 O06-06 第 29 回日本呼吸器外科学会総会, 秋田, 2012.5.17

G. Reference

1. Brooks SM : Surveillance for respiratory hazards. *ATS News* 1982 : 12-6
2. Ware JE, Sherbourne CD : The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) : I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 ; 30 : 473-83
3. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al : A self-complete measure of health status for chronic airflow

- limitation : the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 1321 - 7
4. Windisch W, Freidel K, Schucher B, et al : The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire : a specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol* 2003 ; 56 : 752 - 9
 5. Vidotto G, Carone M, Jones PW, et al : Mageri Respiratory Failure questionnaire reduced form: a method for improving the questionnaire using the Rasch model. *Disabil Rehabil* 2007 ; 29 : 991 - 8
 6. Zigmond AS, Snaith RP : The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983 ; 67 : 361 - 70
 7. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al : The Pittsburgh Sleep Quality Index : a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989 ; 28 : 193 - 213
 8. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al : Longitudinal changes in patient vs. physician-based outcome measures did not significantly correlate in asthma. *J Clin Epidemiol* 2005 ; 58 : 532 - 9
 9. Parekh PI, Blumenthal JA, Babyak MA, et al : Psychiatric disorder and quality of life in patients awaiting lung transplantation. *Chest* 2003 ; 124 : 1682 - 8
 10. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, et al : Multidimensional analyses of long-term clinical courses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int* 2010 ; 59 : 257 - 65.

[1] 小児肝移植術後の呼吸器合併症における非侵襲的換気療法の使用 （術後再挿管率の減少に対する効果）

[2] Flex タイプと従来の Auto-CPAP のアドヒランスに関する検討

研究分担者 陳 和 夫

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学特定教授

研究要旨

[1] 小児患者の腹部術後の呼吸管理における非侵襲的換気療法（Noninvasive ventilation : NIV）の有効性は未だ確立されていない。2001年から2009年の間に肝移植術が施行された12歳以下の症例の中で術後再挿管となる危険性が高かった症例を抽出し、その中でICU在室中にNIVを用いた症例と用いていない症例でその臨床経過を比較した。その結果、NIVは小児肝移植術後において十分に有効な呼吸管理の手段と考えられた。NIVの使用は腹部術後の小児患者において、呼吸状態を安定させ術後の再挿管率を減らし、さらにはICUの早期退室を導く可能性がある。

[2] 持続気道陽圧（continuous positive airway pressure : CPAP）療法は、アドヒランスの良否が重要である。現在、主に本邦で使用されているCPAP機器は気道開放圧が自動的に変化するAuto-CPAP（APAP）と呼ばれる機種であるが、APAPに吸気と呼気に特殊な気流型を示す2種類のFlex機構を有した機種の有効性については明らかでない。検討を加えたところ、3種類のCPAP機器において、APAPにC-Flexを加えた機器が最もアドヒランスが良好であった。

A. 研究目的

[1] 小児患者の腹部術後の呼吸管理における非侵襲的換気療法（Noninvasive ventilation : NIV）の有効性は未だ確立されていないので、検討を加えた。

[2] 持続気道陽圧（continuous positive airway pressure : CPAP）療法は、アドヒランスの良否が重要である。現在、主に本邦で使用されているCPAP機器は気道開放圧が自動的に変化するAuto-CPAP（APAP）と呼ばれる機種であるが、APAPに吸気と呼気に特殊な気流型を示す2種類のFlex機構を有した機種の有効性については明らかでないので、どの機器が最も有効であるかを明らかにすることを研

究目的とした。

B. 研究方法

[1] 当院では、1999年より肝移植術後の小児に呼吸器合併症が発生した際に積極的にNIVを用いてきた。今回2001年から2009年の間に肝移植術が施行された12歳以下の症例の中で術後再挿管となる危険性が高かった症例を抽出し、その中でICU在室中にNIVを用いた症例と用いていない症例でその臨床経過を比較した。

[2] 新規に中等重症閉塞型睡眠時無呼吸と診断された93名を、無作為にAPAP（n=31）、APAP+C-Flex（n=31）、APAP+A-Flex（n=31）に割り当て、CPAP療法開始3か月後のアドヒランスおよ

び Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI) を比較した。また CPAP 療法開始 3 か月後, APAP + C-Flex 群は APAP + A-Flex, APAP + A-Flex 群は APAP + C-Flex, APAP 群は APAP + A-Flex に変更しさらに 3 か月後のアドヒランスなどを比較した。

C. 倫理面への配慮

いずれも京都大学医の倫理委員会の承認後に研究を開始した。

C. 研究結果

[1] 94 症例 (92 患者) を術後抜管時の状態から再挿管のリスクが高かった症例として抽出した。47 症例で ICU 在室中に NIV が用いられていた。NIV を用いていた症例群で再挿管率は有意に低く (3/47 (6.4%) vs 11/47 (23.4%), $p = 0.02$), ICU を早期に退室していた。NIV を用いることで抜管後に発生する無気肺の発生・悪化を防止し呼吸状態を安定させることが可能であった。検討期間において術式や投薬等の他の治療内容の大きな変化は見られなかった。

[2] 3 群間の患者背景や睡眠時ポリソムノグラフィーの結果に差は認めなかった。CPAP 療法開始 3 か月後のアドヒランスは APAP + C-Flex 群が有意に良好であった (APAP + C-Flex: 5.19 ± 1.84 h/night vs. APAP: 3.96 ± 1.66 h/night vs. APAP + A-Flex: 4.27 ± 2.12 h/night, $p = 0.04$)。また APAP + C-Flex 群で ESS・PSQI・SAQRI で改善を認めた。CPAP 療法開始 3 か月後の機種変更はアドヒランス・ESS・PSQI・SAQRI に有意な変化を与えなかったが, 最初の CPAP 療法 3 か月においてアドヒランスの低かった患者群では, APAP 群が APAP + A-Flex 変更後に有意にアドヒランスが改善した ($p = 0.04$)。

D. 考察, E. 結語

[1] NIV は小児肝移植術後において十分に有効な呼吸管理の手段と考えられた。NIV の使用は腹部

術後の小児患者において, 呼吸状態を安定させ術後の再挿管率を減らし, さらには ICU の早期退室を導く可能性がある。

[2] 3 種類の CPAP 機器において, APAP に C-Flex を加えた機器が最もアドヒランスが良好であった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Toyama Y, Chin K, Chihara Y, Takegami M, Takahashi KI, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara SI, Mishima M, Kadotani H: Association between sleep apnea, sleep duration and serum lipid profile in an urban male working population in Japan. *Chest*. 2012 (in press)
2. Chihara Y, Tsuboi T, Hitomi T, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Aihara K, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Yamamoto K, Michiaki Mishima M, Chin K: Flexible positive airway pressure improves treatment adherence compared with auto-adjusting PAP. *Sleep* in press.
3. Murase K, Chihara Y, Takahashi K, Okamoto S, Segawa H, Fukuda K, Tanaka K, Uemoto S, Mishima M, Chin K: Use of noninvasive ventilation for pediatric patients after liver transplantation: decrease in the need for reintubation. *Liver Transpl* 2012; 18:1217-1225
4. Hitomi T, Oga T, Tsuboi T, Yoshimura C, Kato T, Ikeda A, Takahashi R, Chin K: Transient increase in epileptiform discharges after the introduction of nasal continuous positive airway pressure in a patient with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Intern Med* 2012; 51: 2453-2456
5. Yoshimura C, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-

Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H: Relationships of decreased lung function with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in Japanese males. *Intern Med* 2012 ; 51 : 2291 – 2297

6. Harada Y, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H: Differences in relationships among sleep apnoea, glucose level, sleep duration and sleepiness between persons with and without type 2 diabetes. *J Sleep Res* 2012 ; 21 : 410 – 418
7. Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Hitomi T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K : Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012 ; 16 : 473 – 481
8. Hamada S, Chin K, Hitomi T, Oga T, Handa T, Tsuboi T, Niimi A, Mishima M: Impact of nasal continuous positive airway pressure for congenital adrenal hyperplasia with obstructive sleep apnea and bruxism. *Sleep Breath* 2012; 16:11-15.
9. Harada Y, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H: Effects of the presence of hypertension on the relationship between obstructive sleep apnoea and sleepiness. *J Sleep Res* 2011 ; 20 : 538 – 543

2. 学会発表

国際学会

1. Chin K, Harada Y, Oga T, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Tanizawa K, Chihara Y, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Mishima M: Visceral Fat Accumulation in Subjects with Non-to-moderate and Severe Obstructive Sleep Apnea. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, USA, 2012.5.23
2. Chin K : Associations between lifestyle-related diseases, sleep apnea and sleep duration. The 8th International Symposium on Respiratory Diseases & ATS in China Forum 2012, Shanghai, China, 2012.11.8
3. Chin K, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Akashiba T, Tatsumi K, Inoue Y, Satoh M, Sakurai S, Sakakibara H, Shiomi T, Kimura H, Miyazaki S, Tsuda T, Bessho K, Yoshida K, Ueshima K, Akamizu T, Kadotani H, Hoshino Y, Oga T: The comparison of the effect of two Chinese herbal medicines (Bofu-tsusho-san and Dai-saiko-to) on metabolic disorders in obstructive sleep apnea patients with sustained obesity and hypertension following CPAP treatment. The 17th Congress of the Asian Pacific Society Respiriology 2012, Hong Kong, China, 2012.12.16

国内学会

1. 陳 和夫:睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病。シンポジウム 2. 呼吸器疾患と全身の関わり。第 108 回日本内科学会講演会 (2011.11.13. 横浜) 陳 和夫 : 症例提示とその対応。循環器領域における睡眠呼吸障害に対する呼吸器科医の役割。日本循環器学会との共同企画, 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸市, 2012 年 4 月 21 日
2. 陳 和夫 : 睡眠時無呼吸症候群。呼吸の日記念フォーラム 2012, 東京, 2012 年 5 月 12 日
3. 陳 和夫 : 睡眠時無呼吸の病態と治療効果。日本内科学会第 46 回近畿支部生涯教育講演会, 大阪市, 2012 年 6 月 17 日
4. 陳 和夫 : 呼吸イベント判定と臨床医学の実際。シンポジウム 1. 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜市, 2012 年 6 月 28 日
5. 陳 和夫 : 肥満症と睡眠時無呼吸。第 33 回日本肥満学会, 教育講演, 京都市, 2012 年 10 月 12 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

舌筋と舌下神経核の活動調節におけるオレキシンとアデノシンの役割

研究分担者 裏 出 良 博

（公財）大阪バイオサイエンス研究所・研究部長

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。オレキシン欠損マウスはレム睡眠中に無呼吸発作を起こす。覚醒時間に依存して脳内のアデノシン濃度が増加することも報告されている。しかし、オレキシンとアデノシンの呼吸制御における役割は解明されていない。そこで、本研究ではオレキシンとアデノ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。オレキシン A を舌下神経核に投与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。一方、オレキシン-1 受容体拮抗薬（SB 334867）の投与は、呼吸反応性の舌筋電位を抑制し、オレキシン-2 受容体拮抗薬（TCS OX229）は、舌筋の定常電位と呼吸反応性電位を共に抑制した。また、オレキシン-2-サポリンを用いて外側視床下部のオレキシン受容体発現神経を両側性に破壊すると、舌筋の呼吸反応性の筋電位と舌下神経核の神経活動が顕著に障害された。一方、オレキシンやオレキシン受容体拮抗薬の薬理的な局所投与、あるいは外側視床下部のオレキシン神経の障害のいずれも、各対照群と比べて呼吸数を変化させなかった。Patch clamp による測定の結果、アデノシン受容体 A1 サブタイプに特異的な作動薬は舌下神経核の活動を抑制した。以上の結果は、オレキシン A 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し、アデノシン A1 受容体の刺激は舌下神経核の活動を抑制することを示している。

A. 研究目的

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

睡眠時無呼吸症候群（睡眠呼吸障害）は、睡眠

中に無呼吸あるいは低呼吸（呼吸の減弱）が起こる疾患であり、数%以上の罹患率を示す頻度の高い睡眠障害である。この疾患の病態を分子、細胞レベルで調べるためには適切な動物モデルが必要である。現在、一般的に用いられている睡眠時無呼吸症候群（睡眠呼吸障害）の動物モデルは、マウス・ラットなどの齧歯類を対象に、一定の時間間隔で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）。一昨年度までに、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及び高血糖を来すことを報告した。また、LC-MS/MS法を用いて PGD₂ 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及び糖尿病の発症メカニズムの解明に有効である。

一方、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。そこで、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。昨年度、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、この効果がオレキシン A 受容体拮抗剤の前処理により減衰することを見出した。また、外側視床下部もしくは舌下神経核のオレキシン受容体発現神経の損傷が、舌下神経核と舌筋の活動を顕著に減少させることも見出した。これらの結果は、オレキシン 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している。そこで、本年度は、これらの実験を継続した。

B. 研究方法

(1) 動物

11 週齢の雄の Sprague-Dawley ラット (体重 250-350g) を使用した。ラットは、温度 $22.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、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 (1g/kg) の腹腔内投与による麻酔を行なった後、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、体温を $37 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ に維持した。両側の迷走神経は切断した。

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と考えられる。

(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 0.2mm) 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 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ポンタミンスカイブルー色素 (2%, 0.2 μl) 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・サポリンによるオレキシン受容体発現神経の損傷

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。そして、14 日後に舌筋と舌下神経の活動を記録した。

(5) 脳幹スライスを用いた舌下神経核の運動神経の whole-cell patch-clamp 記録

Whole-cell patch-clamp 記録用のガラス電極 (臭化ガラス, 1.5 mm 外径, 0.86 mm 内径) は, Brown-Flaming ミクロピペット・ピューラー (Model P-97, Sutter Instrument, Novato, CA) を用いて作製した。電極ピペット内は人工脳脊髄液で満たし, 4-6 MΩ の抵抗値に電位固定した。舌下神経核を含む脳幹の前額断面スライスを切り出し, 記録用チャンバー (0.4 ml) に移してプラチナリングで固定した。正立型顕微鏡 (BX-51, オリンパス社製) を用いて, 40 倍の浸漬対物レンズ下に視察的に神経細胞を同定し, 赤外線感受性 CCD カメラを用いた観察画像をモニターに表示した。神経細胞を電位固定して自発活動電位と膜電位を測定した。直列抵抗 (3-5 MΩ) と入力抵抗 (300-400 MΩ) は細胞記録期間中を通じて記録した。

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 $\mu\text{mol}/1$ 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。

舌下神経核の運動神経の patch-clamp 記録の結果, アデノシンおよびアデノシン A1 受容体作動薬が膜電位を抑制することが明らかになった。現在, 非拘束条件下での舌筋活動記録を継続している。

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。そして, 除脳ラットの LC にオレキシン 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にオレキシン 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。一方, アデノシン A1 受容体の刺激は舌下神経核の活動を抑制することを証明した。以上の結

果は、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。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Qiu MH, Liu W, Qu WM, Urade Y, Lu J and Huang ZL : The role of nucleus accumbens core/shell in sleep-wake regulation and their involvement in modafinil-induced arousal. *PLoS ONE*, 2012 ; 7 (9) : e45471
2. Lazarus M, Huang ZL, Lu J, Urade Y, Chen JF: How do the basal ganglia regulate sleep-wake behavior? *Trends Neurosci*, 2012 Jul 31. [Epub ahead of print]. Doi: 10.1016/j.tins.2012.07.001
3. Chen CR, Zhou XZ, Luo YJ, Huang ZL, Urade Y, Qu WM, Magnolol: a major bioactive constituent of the bark of *Magnolia officinalis*, induces sleep via the benzodiazepine site of GABAA receptor in mice. *Neuropharmacology*, 2012, 63 : 1191 - 1199
4. Qu WM, Yue XF, Sun Y, Fan K, Chen CR, Hou YP, Urade Y and Huang ZL : Honokiol promotes non-rapid eye movement sleep via the benzodiazepine site of the GABAA receptor in mice. *Br J Pharmacol*, 2012, Oct ; 167 (3) : 587 - 598
5. Liu Z, Xu XH, Liu TY, Hong ZY, Urade Y, Huang ZL, and Qu WM: Safranal enhances non-rapid eye movement sleep in pentobarbital-treated mice, *CNS Neurosci Ther*, 2012 Aug ; 18 (8) : 623 - 630
6. Wang YQ, Tu ZC, Xu XY, Qu WM, Urade Y, and Huang ZL : Acute administration of fluoxetine normalizes rapid eye movement sleep abnormality, but not depressive behaviors

in olfactory bulbectomized rats. *J Neurochem*, 2012, 120 : 314 - 324

7. Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Matsumoto N, Huang ZL, Goda Y, Urade Y : Effects of synthetic cannabinoids on electroencephalogram power spectra in rats. *Forensic Sci Int*. 2012 Feb 10 ; 215 (1-3) : 179 - 183
8. Masaki M, Aritake K, Tanaka H, Shoyama Y, Huang ZL, Urade Y : Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice. *Mol Nutr Food Res*. 2012 Feb ; 56 (2) : 304 - 308

2. 学会発表

国際学会

1. Zhi-Li Huang, Wei-Min Qu, Yoshihiro Urade (2012) : Hypothalamic regulation of sleep-wake cycle, from basic research to drug discovery. The 2012 Beijing Sleep Medicine Forum, May 13, Beijing, China
2. Yoan Cherasse, Yo Oishi, Michael Lazarus, Zhi-Li Huang, Osamu Hayaishi, Yoshihiro Urade (2012) : Sleep is regulated by prostaglandin D₂ selectively produced in the meninges by lipocalin-type prostaglandin D synthase. 22nd IUBMB, Sept 6, Sevilla, Spain
3. Mahesh K. Kaushik, Michael Lazarus, Kosuke Aritake, Shiny a Kamauchi, Yoan Cherasse, Zhi-Li Huang, Osamu Hayaishi, Yoshihiro Urade (2012) : The roles of prostaglandin D₂ in seizures and post-ictal sleep. The 7th Asian Sleep Research Society Congress, Nov 30, Taipei, 台湾
4. Zhi-Li Huang, Wei-Min Qu, Yoshihiro Urade (2012) : Key roles of dopamine D₂ receptor in the sleep-wake regulation. The 7th Asian Sleep Research Society Congress, Nov 30, Taipei, 台湾

国内学会

1. 黄志力, Qu Wei-Min, 裏出良博 (2012) : ホノキオールは GABAA/ベンゾジアゼピン受容体を介して徐波睡眠を誘発する. 第 66 回日本栄養・食糧学会大会, 5月20日, 仙

台

2. Mahesh K. Kaushik, Michael Lazarus, 鎌内朋子, Yoan Cherasse, Wei-Min Qu, 有竹浩介, Zhi-Li Huang, 早石修, 裏出良博 (2012): The role of prostaglandin D₂ in causing post-ictal sleep following seizures. 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 6 月 28 日, 横浜
3. Zhi-Li Huang, 裏出良博, 早石 修 (2012): The key role of prostaglandin D₂ in the regulation of sleep. 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 6 月 28 日, 横浜
4. 許 奇, 徐 欣紅, 曲 衛敏, Michael Lazarus, 裏出良博, Zhi-Li Huang (2012): Hypnotic drugs improve the “First-night Effect” after cage change of mice. 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 6 月 28 日, 横浜
5. 永田奈々恵, 柏木香保里, 山本利義, 三田村 エリザベス, ミハエル・ラザルス, 黄 志力, 藤森 功, 宮本悦子, 裏出良博 (2012): マウス脳における脂肪酸結合タンパク質 FABP7 の相互作用タンパク質の同定. 第 85 回日本生化学大会, 12 月 15 日, 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における 経皮的肺動脈拡張術の適応と手技確立のための研究

研究分担者 大郷 剛, 中西 宣文

国立循環器病研究センター心臓血管内科部門肺循環科

研究要旨

血栓内膜摘除術の困難な慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）において2010年より経皮的カテーテル肺動脈形成術を施行している。2012年よりCone-beam CTにて術前に病変を詳細に検討し治療ストラテジーを立てている。治療後自覚症状、血行動態の改善のみならず、過去の報告と比較し著明に肺水腫等の合併症は減少してきている。

A. 研究目的

慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）において肺動脈内膜摘除術が行われている。しかし手術が困難な症例においては、これまで根本的な治療法は存在しなかった。経皮的肺動脈拡張術（BPA）はバルーンにより末梢肺動脈の狭窄部を拡張し血流を再開することによって血行動態を改善することを目指す治療である。現時点での問題は、治療後に伴って発生する肺水腫、肺障害等の合併症の問題があり安全で確実な手技の確立が必要である。

B. 研究方法

2010年12月より手術不能と診断されたCTEPH患者においてBPAを行いその効果を自覚症状、血行動態で検討する。2012年よりCone-beam CTを用いて病変の評価を行い、術前にBPAストラテジーを決定した上で治療を行なった。（倫理面への配慮）

この研究は当院倫理委員会に提出し承諾を受けており、治療毎に書面による同意を取っている。

C. 研究結果

2010年12月より2012年12月の2年間でBPAは総計66セッションを行った。自覚症状は22人中17人がWHO機能分類で1度以上改善した。血行動態は平均肺動脈圧が平均 46 ± 9 mmHgからBPA数セッション直後で 30 ± 7 mmHgに改善（ $p < 0.01$ ）し、3か月後 26 ± 3 mmHgまで改善（ $p < 0.01$ ）していた。SVO₂は $63.9 \pm 9\%$ よりBPA直後で 71 ± 7 （に改善していた（ $P < 0.01$ ））。合併症では死亡例は無かった。10/66セッション（15%）において治療部位に局所的な肺浸潤陰影を認めたが、著明な酸素化増悪も認めず数日の経過で改善した。最初の症例において3回目の治療後著明な肺浸潤影が出現し挿管による人工呼吸管理が必要であった（1.5%）が2011年以降連続63セッションで一度も挿管による人工呼吸管理を必要としない。肺浸潤影も本年より著明に減少し2011年まで50%であったが2012年は6/56セッションで約9%と著明な低下を示した。

D. 考察

BPAによる治療効果は自覚症状及び血行動態上

著明に認められた。合併症に関しては、肺浸潤陰影の出現は著明に減少し過去の報告と比較して、より安全な手技となってきた。この理由として Cone-beam CT による詳細な術前の病変評価、治療ターゲット血管、バルーンサイズ決定を行っていることがひとつの要因と考えられ、さらなる研究が必要であると考えられた。

E. 結論

BPA は術前の詳細な検討により効果的かつ安全な手技となってきたことが判明した。さらに安全な手技を目指し、今後も症例を積み重ね、慢性期効果や予後、自覚症状や血行動態以外の効果についての検討も必須である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

国内学会

1. 肺動脈血栓内膜摘除術後残存肺高血圧を呈した患者に対しバルーン肺動脈形成術が有効であった一例（2012年日本循環器病学会近畿地方会）
2. 重症右心不全を伴った中枢型肺血栓塞栓性肺高血圧症患者に対してバルーン肺動脈拡張術を行い救命した一例（2012年日本循環器病学会近畿地方会）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし

- [1] リンパ脈管筋腫症（LAM）における各種血清バイオマーカーの検討
[2] LAM に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験（共同）
[3] 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）

中間報告：病型と臓器分布，予後

- [4] リスクを有する肺炎患者に対する早期呼吸リハビリテーションの効果

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

研究要旨

[1] LAM 患者 105 例を検討し，長期フォロー後死亡された 5 例について血清バイオマーカーの変動を検討した。また，LAM の診断的価値があると判断される，血清 Vascular endothelial growth factor (VEGF)-D が 800 pg/ml 以上の高値を示しながら外科的肺生検で LAM でないと判断した 2 例を経験した。血清 VEGF-D は LAM の診断に有用であり，mTOR 阻害剤の効果判定に有用である可能性がある。非喫煙者，女性で，典型的な HRCT 所見を認め，血清中 VEGF-D > 800 pg/ml である場合，LAM の診断的価値があるが，非典型例では，診断は慎重を要する。

[2] 現在医師主導治験実施中である，LAM に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験にて，近畿中央胸部疾患センターから 25 例の LAM 患者（1 例結節性硬化症）が参加した。分担研究者，調整医師としても貢献。

[3] 小児血液学会 HLH/LCH 委員会と LCH の肺病変に関する疫学調査を行った。LCH 肺病変，胸膜病変，気胸は成人に多く認められるが小児でも類似の病態で発生する。肺外病変は小児に多く認められた。LCH の，罹患臓器は年齢によって異なり病態が異なる可能性がある。年齢に応じた診断，治療の指針が求められる。

[4] 高齢，低 ADL 患者でリスクを有する肺炎患者に積極的な早期呼吸リハビリテーションの実施を試みたが，生命予後，退院時の ADL，入院期間などにおいて有意の効果を得ることは出来なかった。高齢者の肺炎においてはその背景因子が様々であり個々に即した評価やアプローチが今後必要である。

[1] LAM における各種血清バイオマーカーの検討

A. 研究目的

LAM におけるバイオマーカー特に血清 VEGF-D の意義を明らかにするため，死亡例（5 例）にお

ける，血清 VEGF-D の変動と他の臨床指標との関連を検討。また VEGF-D 高値（>800pg/ml）を示しながら，LAM と診断出来なかった症例（2 例）の検討を行う。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認のもと、書面で同意を得て実施した。

B. 研究成果

死亡例：

- (1) 25歳女性，結節性硬化症 LAM。てんかん発作繰り返し死亡した。VEGF-D は経過を通じて 100000 pg/ml 前後の高値を維持した。AML 破裂時に血清 VEGF-D が増加した。
- (2) 45歳女性。孤発性 LAM。呼吸不全が進行し肺移植登録。またシロリムスを開始した。呼吸不全のため死亡。VEGF-D はシロリムス投与開始後 6000 から 1000 pg/ml まで低下した。
- (3) 32歳女性。孤発性 LAM。呼吸不全のため死亡。気胸を 2 回発症。VEGF-D は 2000 pg/ml 前後で持続していた。
- (4) 29歳女性。孤発性 LAM。乳び胸と下肢リンパ浮腫が著明であった。抗エストロゲン療法，食餌療法を行い軽快。腹部腫瘍の破裂で死亡。VEGF-D は 4000 pg/ml 前後で安定持続するも，誘因不明の増加あり。
- (5) 42歳女性。孤発性 LAM。肺移植登録。抗エストロゲン療法を行うも呼吸不全進行し死亡。VEGF-D は 2000 ~ 4000 pg/ml 前後比較的安定。

VEGF-D 高値 (>800 pg/ml) を示しながら，LAM と診断出来なかった症例：

- (1) 53歳女性：VEGF-D 600 ~ 4300 と変動。右下肺に限局した肺嚢胞症。気胸時の病路組織で LAM 所見認めず。
- (2) 63歳，男性。ショーグレン症候群，間質性肺炎。VEGF-D は 1185 pg/ml と増加。

C. 考察および結論

血清 VEGF-D は LAM の診断に有用であり，mTOR 阻害剤の効果判定に有用である。非喫煙者，女性で，典型的な HRCT 所見を認め，血清中 VEGF-D >800 pg/ml である場合，LAM の診断

的価値があるが，非典型例では，診断は慎重を要する。

健康危険情報

特になし

D. 研究発表

1. 論文発表

1. 井上義一：リンパ脈管筋腫症 (lymphangioliomyomatosis; LAM). びまん性肺疾患の臨床 第4版 診断・管理・治療と症例-各論 18: 泉 孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一 編集. p.318-24, 金芳堂, 京都 2012
2. 井上義一：リンパ脈管筋腫症. ガイドライン 外来診療 2012, p.446-9, 日経メディカル開発, 2012
3. 井上義一：リンパ脈管筋腫症関連疾患に対する mTOR 阻害剤を用いた新たな分子標的治療. 医学のあゆみ, 242 (2): 200-1, 2012

2. 学会発表

1. F.X. McCormack, Y. Inoue, J. Moss, L.G. Singer, H.-S. Lee, B.C. Trapnell: The MILES Trial: Effect Of Menopausal Status On Disease Progression And Treatment Responses In Lymphangioliomyomatosis. ATS 2012 International Conference, San Francisco, USA, 2012/5/18-23
2. Y. Inoue, F.X. McCormack, H.-S. Lee, B.C. Trapnell, K. Nakata: The MILES Trial: The Effect Of Asian Race On Outcomes In Patients With Lymphangioliomyomatosis. ATS 2012 International Conference, San Francisco, USA, 2012/5/18-23

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] LAM に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験（共同）

A. 研究目的

LAM に対するシロリムス長期投与の安全性を検討する。

B. 研究方法, 結果, 考察

文部科研による他施設共同医師主導治験（詳細略）。

C. 研究成果, 考察

平成 24 年度は近畿中央胸部疾患センターから 25 名参加し治験薬を開始した。

D. 健康危険情報

SAE 出現するも適切に対応した。

E. 研究発表

LAM に関して前項を参照のこと。

[3] 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）

A. 研究目的

ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）は全年齢で発症する稀少難病である。これまで成人領域と小児科領域で別々に検討されることが多かったが、今回初めて、呼吸器科、小児科を網羅して全国調査を行い、LCH の臨床像の実態について（肺病変を中心）明らかにする。今後の診断基準、対策の基礎資料とする。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認のもと、書面で同意を得て実

施した。

B. 研究方法

患者背景と病型

平成 24 年 12 月までにウェブ入力で回答された症例は 46 例、紙調査用紙では 41 例、合計 87 例登録された。呼吸器科の登録は 64 例、小児科は 23 例であった。呼吸器科では男性に多く、小児科では男女差を認めなかった。呼吸器科例の現喫煙者、既喫煙者は呼吸器科例 98%、小児科例 4.3%。病型別では単一臓器限局型（SS 型）、単一臓器多発型（SM 型）、多臓器多発型（MM 型）はそれぞれ、呼吸器科例 12 例（19%）、31 例（48%）、11 例（17%）、小児科例 4 例（17%）、3 例（13%）、18 例（78%）であった。

臓器別分布

肺病変を認める患者は年齢 30 ± 17 歳であったが、若年と成人にピークを認めた。胸膜病変、気胸は 28 ± 17 歳であった。一方骨病変、リンパ節、脾臓病変、肝病変、皮膚病変、は若年に認められ、下垂体病変は若年、及び 20 歳代でピークを認めた。

予後

7 例（8%）が死亡し、死亡時年齢の中央値は 57 歳（9～80 歳）、死因は呼吸不全（4 例、1 例肺炎合併）、肺癌（1 例）、脳血管障害 1 例、腫瘍性病変化学療法関連 1 例であった。成人例では禁煙、ステロイド治療が行われ、化学療法は小児例で多く実施されていた。

C. 考察および結論

LCH 肺病変、胸膜病変、気胸は成人に多く認められるが小児でも類似の病態で発生する。肺外病変は小児に多く認められた。LCH の、罹患臓器は年齢によって異なり病態が異なる可能性がある。年齢に応じた診断、治療の指針が求められる。

健康危険情報

特になし

D. 研究発表

1. 論文発表

1. 杉本親寿, 井上義一: ランゲルハンス細胞組織球症. びまん性肺疾患の臨床 第4版 診断・管理・治療と症例-各論 17: 泉 孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一 編集. p.312-7, 金芳堂, 京都 2012年7月

2. 学会発表

1. 井上義一: 教育講演. ランゲルハンス細胞組織球症. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013年4月19-21日, 東京 (予定)

E. 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] リスクを有する肺炎患者に対する早期呼吸リハビリテーションの効果

A. 研究目的

今回私たちは高齢者肺炎を中心としたリスクを有する肺炎患者に対する早期呼吸リハビリテーションの効果を検証することとした。

B. 研究方法

平成22年11月より平成23年8月までの10ヶ月間に大垣市民病院呼吸器内科に入院した肺に基礎疾患のない肺炎患者のうち, 以下のリスクを1項目でも満たす者を対象とした。

1. 75才以上
2. 何らかの介助を要する ADL レベル
3. 明らかな去痰不全 (介助をしないと喀出出来ないレベル)

4. 嚥下障害

5. 経鼻 4L 以上の高流量の酸素吸入を要する

C. 研究結果と考察

高齢, 低 ADL 患者を中心としたリスクを有する肺炎患者に対して, 積極的な早期呼吸リハビリテーションの実施を試み, その効果を検証した。しかし, 積極的な早期呼吸リハビリテーションの実施によっても, 生命予後, 退院時の ADL, 入院期間などにおいて有意の効果を得ることは出来なかった。こうした患者に対するアプローチは胸部に対する理学的アプローチや離床のみでなく, 嚥下機能の評価と訓練, 積極的な栄養管理, 介護環境の整備や家族へのサポートなどが有機的に組み合わさって初めて成果を生み出すと思われ, 多職種の緊密な連携体制を病院外の介護関連スタッフも含めて構築していくことも必要と思われる。

D. 結論

高齢者の肺炎においてはその背景因子が様々であり, 個々に即した評価やアプローチが今後必要である

E. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特記事項無し。

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

COPD 地域連携パスの構築に関する研究

研究分担者 中野 恭幸

滋賀医科大学 呼吸器内科病院教授

研究要旨

COPD の診断・管理を行うに当たって地域連携パスの構築を行った。COPD の地域連携パスにおいては、必要最小限で、できる限りシンプルなのが望まれる。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者は日本全国に500万人以上存在すると推定されており、COPDによる死亡者数も増加の一途をたどっている。日本全国に対する滋賀県の人口比率から考えると、滋賀県にも5万人以上の患者が存在すると思われる。しかし、滋賀県における呼吸器専門医は40人に満たず、呼吸器専門医のみでCOPD患者すべてを管理することは出来ない。

また、COPDの診断においてはスパイロメーターの使用が不可欠であるが、滋賀県における一般開業医へのアンケートでは、スパイロメーターを所持していないか、所持していても使用していない施設が大多数であった。

そこで、COPDの診断・管理を行うに当たって、地域連携パスを用いることで、スパイロメーターの使用による診断や、標準的治療法を広く行うことが出来るかどうかを検証することを目的として本研究を行った。

B. 研究方法

滋賀県大津市にてCOPDの病診連携を行った。この連携は、滋賀県大津市医師会の地域連携パスとして認定され、すべての大津市医師会員に対し講演会や会報を通して周知がなされた。

(倫理面への配慮)

本研究は実際の臨床における病診連携を通じた実証研究であるが、参加する患者には匿名化の上、診療データが研究に使われることを説明し、インフォームド・コンセントをえた。また、本研究に関しては滋賀医科大学倫理委員会の承認をえた。

C. 研究結果

当初の地域連携パスにおいては、診療所から病院への紹介のための記載項目が多く、また、パス記録も記載項目が多かったため、地域連携パスへの患者の導入がほとんど進まなかった。そこで、地域連携パスのバージョンアップを行い、患者にとって必要不可欠なものは残しながら、開業医や病院におけるパスに伴う作業を可能な限りシンプルなものとし、患者、開業医、病院のすべてにとってのメリットを追求した。

この新バージョンでは、開業医がCOPDを疑う患者を地域連携パスにて病院に紹介。病院では、紹介された患者に対して、気管支拡張剤吸入後にスパイロメーターを用いた肺機能検査、胸部XP検査、胸部CT検査などを行い、COPDの診断を確定する。その後、ガイドラインに沿った標準的な治療法を提示し、患者を開業医に逆紹介。開業医では病院の専門医によって提示された治療法に沿って患者のフォローを行う。その後、半年おき

に患者は病院にて定期的な検査を受け、治療法の修正を行う。また、急性増悪などが起これば、開業医は病院に患者を紹介し、治療を依頼する。この新バージョンによって地域連携パスへの導入が増え、2012年11月15日現在125名の患者がエントリーを行った。

D. 考察

地域連携パスを用いた COPD 患者の診断、管理においては、すべてを網羅した複雑なものよりも、必要最小限で、できる限りシンプルなものの方が成功する可能性が高いと考えられる。このようなアプローチをとることにより、今後ますます増加する COPD 患者に対して、患者、開業医、病院の win-win-win の関係を築くことが可能ではないかと考えられる。

E. 結論

COPD の地域連携パスにおいては、必要最小限で、できる限りシンプルなのが望まれる。

F. 健康危険情報

特記すべきものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ito M, Niho S, Nihei K, et al: Risk factors associated with fatal pulmonary hemorrhage in locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2012, 12: 27
2. Ito M, Ishii G, Nagai K, et al: Prognostic impact of cancer-associated stromal cells in stage I lung adenocarcinoma patients. *Chest* 2012, 42 (1): 151-8
3. Matsumoto H, Tabuena RP, Niimi A, et al: Cough triggers and their pathophysiology in patients with prolonged or chronic cough. *Allergy International* 2012, 61: 123-132

4. Maeda R, Ishii G, Ito M, et al: Number of Circulating Endothelial Progenitor Cells and Intratumoral Microvessel Density in Non-small Cell Lung Cancer Patients: Differences in Angiogenic Status between Adenocarcinoma Histologic Subtypes. *J Thorac Oncol* 2012, 7 (3): 503-11
 5. Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al: Clinical, Physiological and Anti-Inflammatory Effect of Montelukast in Patients with Cough Variant Asthma. *Respiration* 2012, 83: 308-315
 6. Tanabe N, Muro S, Tanaka S, et al: Emphysema distribution and annual changes in pulmonary function in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2012, 13 (1): 31
 7. Tanabe N, Muro S, Oguma T, et al: Computed tomography assessment of pharmacological lung volume reduction induced by bronchodilators in COPD. *COPD* 2012, 9: 1-8
 8. Otsuka K, Matsumoto H, Niimi A, et al: Sputum YKL-40 Levels and Pathophysiology of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2012, 83: 507-519
 9. Van Tho N, Wada H, Ogawa E, et al: Recent findings in chronic obstructive pulmonary disease by using quantitative computed tomography. *Respiratory Investigation* 2012, 50 (3): 78-87
 10. Teramoto K, Asada Y, Ozaki Y, et al: A phase II study of docetaxel plus nedaplatin in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012, 70: 531-537
 11. 龍神 慶, 神田理恵, 中野恭幸: COPD の画像診断. *呼吸器内科*, 2012, 21: 216-223
- ##### 2. 学会発表
- ###### 国際学会
1. Suzuki H, et al: Quantitative respiratory motion analysis of thoracic organs using four-dimensional CT images. *The 2012 International*