

- 恒一、森井武志、吉川雅則、木村 弘。  
びまん性肺陰影を呈し呼吸不全にて  
発症した悪性リンパ腫の2例。第53  
回日本呼吸器学会学術講演会，2013。
46. 藤田幸男、山内基雄、熊本牧子、山  
本佳史、児山紀子、友田恒一、吉川  
雅則、木村 弘。閉塞性睡眠時無呼  
吸症候群における覚醒時呼吸不規則  
性と眠気の関連について。第110回  
日本内科学会講演会，2013。
47. 長 敬翁、小口展生、大田正秀、熊  
本牧子、藤田幸男、山本佳史、本津  
茂人、児山紀子、友田恒一、前田光  
一、吉川雅則、木村 弘。気管憩室  
の2例。第36回日本呼吸器内視鏡学  
会学術集会，2013。
48. 木村 弘。最近息切れを感じてるあ  
なた、肺高血圧症という病気を知っ  
ていますか？（市民公開講座）第1  
回日本肺高血圧学会学術集会，2013
49. 吉川雅則、中村篤宏、熊本牧子、伊  
藤武文、長 敬翁、山本佳史、児山  
紀子、山内基雄、友田恒一、木村 弘。  
集学的治療で長期生存が得られた特  
発性肺動脈性肺高血圧症の一例。第  
1回日本肺高血圧学会学術集会，  
2013。
50. 鶴山広樹、中村篤宏、熊本牧子、伊  
藤武文、山本佳史、山内基雄、長 敬  
翁、友田恒一、吉川雅則、木村 弘。  
重症肺高血圧症を呈したCOPDの一例。  
第1回日本肺高血圧学会学術集会，  
2013。
51. 須崎康恵、本津茂人、児山紀子、山  
本佳史、藤田幸男、熊本牧子、田崎  
正人、木村 弘、竹澤祐一、杉村裕  
子、小林真也、田村猛夏、玉置伸二、  
徳山 猛。進行非扁平上皮非小細胞  
肺癌に対するシスプラチン併用後の  
ペメトレキセド+ベバシズマブ継続  
維持療法の検討。第54回日本肺癌学  
会総会，2013。
52. 本津茂人、須崎康恵、浅川勇雄、児  
山紀子、田崎正人、大田正秀、玉本  
哲郎、長谷川正俊、木村 弘。第54  
回日本肺癌学会総会，2013。
53. 吉川雅則、木村 弘。急性呼吸不全  
における栄養管理—人工呼吸患者を  
中心に（教育講演）。第23回日本呼  
吸ケア・リハビリテーション学会学  
術集会，2013。
54. 山本佳史、吉川雅則、友田恒一、藤  
田幸男、山内基雄、児山紀子、熊本  
牧子、中村篤宏、木村 弘。慢性閉  
塞性肺疾患（COPD）患者における骨  
粗鬆症関連因子と予後との関連。第  
23回日本呼吸ケア・リハビリテーシ  
ョン学会学術集会，2013。
55. 福岡篤彦、有山 豊、岩井一哲、甲  
斐吉郎、国松幹和、鴨川浩二、西林  
季美、今田千鶴、鶴山広樹、木村 弘。  
「笑いヨガ」はCOPD患者の心理的QOL  
を改善する。第23回日本呼吸ケア・  
リハビリテーション学会学術集会，  
2013。
56. 小久保謙一、栗原佳孝、塚尾 浩、  
松田兼一、小林弘祐。【ワークショ  
ップ：膜型人工腎臓の進歩と限界】  
膜型人工腎臓は携帯型まで進歩でき  
るか。第51回日本人工臓器学会，  
2013。
57. 小久保謙一、栗原佳孝、後田洋輔、

- 小林裕太、塚尾 浩、松田兼一、小林弘祐. 【ワークショップ：血液浄化療法の進歩と期待】細径や太径のファイバを用いたヘモフィルタ. 第 24 回日本急性血液浄化学会学術集会, 2013.
58. 栗原佳孝、細谷 裕、海老根智代、村上佳弥、塚尾 浩、小久保謙一、小林弘祐. 急性血液浄化用の血液浄化器の水系性能評価法に関する検討. 第 24 回日本急性血液浄化学会学術集会, 2013.
59. 小林裕太、後田洋輔、宮本達郎、栗原佳孝、塚尾 浩、小久保謙一、小林弘祐. PMMA 膜の中空糸内径および膜面積が操作性に及ぼす影響. 第 24 回日本急性血液浄化学会学術集会, 2013.
60. 昆 夏美、西川優希、小久保謙一、畑石隆治、益田典幸、小林弘祐. 誤嚥性肺炎マウスモデルにおける肺傷害の水素吸入による低減. 第 17 回酸素ダイナミクス研究会, 2013.
61. 佐藤友理、新保年弘、小久保謙一、羽切慎太郎、畑石隆治、益田典幸、小林弘祐. マウス心筋虚血-再灌流傷害モデルに対する水素・一酸化窒素同時吸入の保護効果. 第 13 回日本 NO 学会学術集会, 2013.
62. 浦辺俊一郎、假屋佑紀、小久保謙一、塚尾 浩、小林弘祐. 一酸化窒素を含む透析液を用いた血液透析における血液凝固の抑制. 第 13 回日本 NO 学会学術集会, 2013.
63. 小久保謙一、栗原佳孝、小林弘祐. 【ワークショップ：次世代透析療法 人工腎臓開発の展望】対向流増幅効果を既存工学技術の組合せにより実現した人工尿細管システム. 第 58 回日本透析医学会学術集会・総会, 2013.
64. 小林こず恵、谷 幸枝、稲岡秀検、小久保謙一、根武谷吾、小林弘祐、熊谷 寛. 【シンポジウム：臨床工学技士によるバスキュラーアクセス管理】アクセス血管内血流モニタリング装置の開発. 第 40 回日本血液浄化技術学会学術大会・総会, 2013.
65. 小久保謙一、村上佳弥、栗原佳孝、塚尾 浩、松田兼一、小林弘祐. 【シンポジウム：血液浄化技術の未来・・・各種血液浄化療法はどのようになるのか?】携帯型血液浄化器による治療は実現するか. 第 40 回日本血液浄化技術学会学術大会・総会, 2013.
66. 小林弘祐、久保田 勝. 教育講演 肺拡散能力の基礎と臨床評価. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.
67. 小林弘祐. 保険委員会特別報告 「DPC/PDPS 改訂について」. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.
68. 市川 毅、横場正典、久保田 勝他 : Reverse sniff時の呼気鼻腔内圧と呼気呼吸筋力の関係について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013.
69. 高倉 晃、三藤 久、久保田 勝他 : 経気管支的金マーカー留置時の金マーカー脱落と気流閉塞に関する検討. 第 36 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2013.
70. 金澤 實、平井豊博. [シンポジウ

- |  |           |      |
|--|-----------|------|
| ム]疾患と運動時低酸素血症. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013. | 2. 実用新案登録 | 特になし |
|  | 3. その他    | 特になし |
71. 宮崎雅樹、仲村秀俊、中鉢正太郎、佐々木 衛、原口水葉、高橋左枝子、中村守男、小山田吉孝、浅野浩一郎、別役智子. LAMA/LABA/ICS 3 剤による吸入薬物治療施行 COPD 患者の特徴. 日本呼吸器学会学術講演会, 2013.
72. 佐々木 衛、宮崎雅樹、原口水葉、中鉢正太郎、高橋左枝子、山本美由紀、梅田 啓、寺嶋 毅、仲村秀俊、浅野浩一郎、別役智子. COPD 患者における眼科併存疾患の検討. 日本呼吸器学会学術講演会, 2013.
73. 原口水葉、宮崎雅樹、佐々木 衛、中鉢正太郎、高橋左枝子、黄 英文、坂巻文雄、上村千代美、仲村秀俊、浅野浩一郎、別役智子. 後期高齢 COPD 患者の特徴. 日本呼吸器学会学術講演会, 2013.
74. 嶺崎祥平、平間 崇、仲村秀俊、永田 真、萩原弘一、金澤 實. 喀痰の半定量的 PCR 法による COPD 増悪時の起因菌診断. 日本呼吸器学会学術講演会, 2013.
75. 高山絵里、前野敏孝、山中徹也、田村 恵利奈、名嘉寛之、仲村秀俊、金澤 實、間嶋 満. 当院における 6 分間歩行試験時の SpO2 連続モニタリングの意義と試験方法に関する検証. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 2013.

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得                      特になし

修正予定の2点についてのアンケート

ご施設名 ( )

所在地 (都道府県・市町村) ( )

お名前 ( ) 年齢 ( ) 才 男・女

医師免許取得年 西暦 ( ) 専門医取得年 西暦 ( )

(該当する欄に○を記入してください。14、15については自由に記載をお願いします)

	はい	いいえ	どちらとも いえない
1. 現在、呼吸器機能障害による身体障害者認定の指定医である			(過去に経験)
2. 予測肺活量算定に Baldwin の予測式が使用されていることは修正すべきと思う			
3. じん肺法の肺機能検査において平成22年から Baldwin の予測式に代わり、呼吸器学会の予測式が使われるようになったことは知っていた			
4. 指数は (予測肺活量1秒率) = $(VC/\text{予測} VC) \times (FEV_1/VC) \times 100$ であり、拘束性障害と閉塞性障害の両方を考慮した優れた指標であるとする			
5. じん肺の著しい肺機能障害の基準に合わせて、%VC, FEV <sub>1</sub> %, %FEV <sub>1</sub> を基に、拘束性障害と閉塞性障害をそれぞれ評価すべきとする			
6. 予測式の変更により、指数が若干変わり、等級も異なってくる患者が出てくるのが懸念される			
7. 予測式の変更により、指数と等級にどのような違いが出てくるかを検証することは重要であるとする			
8. 平成26年に新たな予測式を採用すると、基準値に対する%の算出には複雑な演算を要する。その場合、Online での計算ツールの利用で対応可能とする			

	はい	いいえ	どちらとも いえない
9. 活動能力の判定法として、Fletcher, Hugh-Jones 分類に準拠したスケールが用いられていることは知っていた			
10. Fletcher, Hugh-Jones 分類は国際的にはほとんど使用されていないため、MRC に変更することが必要と考える			
11. 邦訳 MRC にも複数のバージョンがあるため、統一したスケールを用いることが重要と考える			
12. MRC の臨床的な有用性は十分に検証されていると思う			
13. MRC 以外の他の質問票を用いるべきだと思う			
14. Baldwin から呼吸器学会予測式への変更に関するコメント			
15. Fletcher, Hugh-Jones から MRC への変更に関するコメント			

身体障害者認定（呼吸器機能障害）全般につきましてもご意見をいただければと思います（当てはまるところに○を記入し、18については自由に記載をお願いします）

	はい	いいえ	どちらとも いえない
1. 同じ3級でも都道府県により患者負担の割合が異なることを知っていた			
2. 慢性呼吸器疾患でも障害の固定の判断が難しい症例がある			
3. 活動能力の評価は主観的な部分が大きいと感じる			
4. 活動能力の評価に6分間歩行距離や活動量測定などを加えるべきだと思う			
5. 胸部X線所見の部分は判定上有用性が低いと思う			
6. 胸部単純X線、胸部CTはCDとして提出すべきと思う			
7. 換気機能指数として現在予測肺活量1秒率が用いられている。%VC、%FVC、FEV <sub>1</sub> /FVC、%FEV <sub>1</sub> などは単独の指数としては採用が難しいと思う			
8. 閉塞性障害と拘束性障害の各々の指標を等級の基準に含めるべきと思う			
9. CO <sub>2</sub> 分圧を等級の基準に含めるべきと思う			
10. 在宅人工呼吸器の継続使用の必要性を等級の基準に含めるべきと思う			
11. 労作時のSpO <sub>2</sub> を等級の基準に含めるべきと思う			
12. 換気機能指数、酸素分圧、活動度の重症度が異なり、等級の判定に困ることがある			
13. 換気機能指数、酸素分圧、活動度の重症度が異なる場合、より客観的な酸素分圧を重視することは妥当だと思う			
14. 特発性間質性肺炎などで身体障害者と認定されないケースでも特定疾患として医療費補助の対象となる場合があるが、救済措置として適正と思う			
15. 在宅酸素療法の保険適応と身体障害者や特定疾患の酸素分圧の基準が必ずしも対応していない点はやむを得ないと思う			

	はい	いいえ	どちらとも いえない
16. 呼吸器機能障害による身体障害者数は今後増加すると思う			
17. 他の臓器障害（心臓ペースメーカーや人工透析など）に比べて、呼吸器機能障害の認定基準は厳しすぎると思う			
18. 身体障害者診断書・意見書（呼吸器機能障害用）全般について、コメントをお願いいたします			

ご協力をいただき、ありがとうございました。

## 〔Ⅱ〕 研究成果の刊行に関する一覧表



平成25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	<u>小林弘祐</u>	症状12 異常な眠気	和泉 徹 東條美奈子	この症状を見逃さない戦略的循環器疾患の診かた	南山堂	東京	2014	114-124
2	<u>吉川雅則</u> 、 <u>木村 弘</u>	栄養管理	橋本 修	慢性閉塞性肺疾患(COPD)のマネジメント改訂3版	医薬ジャーナル社	大阪	2013	225-233
3	<u>吉川雅則</u> 、 <u>木村 弘</u>	慢性閉塞性肺疾患(COPD)の栄養管理	北村 諭 巽浩一郎 石井芳樹	医学のあゆみ state of arts Ver. 6	医歯薬出版	東京	2013	136-139
4	熊本牧子、 <u>木村 弘</u>	肺性心・肺高血圧症	北村 聖	臨床病態学	ヌーヴェルヒロカワ	東京	2013	318-320
5	山内基雄、 <u>木村 弘</u>	睡眠時無呼吸症候群(SAS)	宮崎 滋	生活習慣病改善指導士ハンドブック	コネット	大阪	2013	108-111
6	内科系学会社会保険連合	Part.1 特定内科診療 Part.2 特定内科診療対象疾患の調査報告 Part.3Ⅱ群病院の実績要件3に関する提案	工藤翔二 小林弘祐 荻野美恵子 鈴木 勉 成瀬光栄 松本万夫	内保連グリーンブック ver. 1	ヤマノ印刷	東京	2013	1-205
7	小宮山謙一郎、 <u>金澤 實</u>	慢性呼吸不全	貫和敏博 杉山幸比古 門田淳一	呼吸器疾患最新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2013	208-212
8	<u>金澤 實</u>	過換気症候群	北村 聖	臨床病態学1	ノーベルヒロカワ	東京	2013	326-327
9	<u>金澤 實</u>	急性呼吸促迫症候群と急性肺損傷	矢崎義雄	内科学	朝倉書店	東京	2013	822-825

10	金澤 實	気腫合併肺線維症	日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第4版 作成委員会	COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第4版	メディカルレビュー社	東京	2013	25-26
11	金澤 實	呼吸器障害	寺本民生	医師・薬剤師のための医薬品副作用ハンドブック	日本臨牀社	東京	2013	36-39
12	金澤 實	急性肺損傷と急性呼吸促迫症候群	小川 聡	内科学書 vol 2	中山書店	東京	2013	475-479

平成25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	<u>Yoshikawa M</u> , Yamauchi M, Fujita Y, Koyama N, Fukuoka A, Tamaki S, Yamamoto Y, Tomoda K, <u>Kimura H</u>	The impact of obstructive sleep apnea and nasal CPAP on circulating adiponectin levels.	Lung	192 (2)	289-295	2014
2	Yamamoto Y, <u>Yoshikawa M</u> , Tomoda K, Fujita Y, Yamauchi M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, <u>Kimura H</u>	Distribution of bone mineral content is associated with body weight and exercise capacity in patients with COPD.	Respiration	87 (2)	158-164	2014
3	Tomoda K, Kubo K, Hino K, Kondoh Y, Nishi Y, Koyama N, Yamamoto Y, <u>Yoshikawa M</u> , <u>Kimura H</u>	Branched-chain amino acid-rich diet improves skeletal muscle wasting caused by cigarette smoke in rats.	J Toxicol Sci	39 (2)	331-337	2014
4	Miyazaki M, <u>Nakamura H</u> , Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Yoshida S, Tsuduki K, Shirahata T, Takahashi S, Minematsu N, Koh H, Nakamura M, Sakamaki F, Terashima T, Sayama K, Jones PW, Asano K, Betsuyaku T; Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group	Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores.	Respir Res	15	13	2014
5	Kamiyama I, Kohno M, Kamiya K, <u>Nakamura H</u> , Sawafuji M, Kobayashi K, Watanabe M	A new technique of bronchial microsampling and proteomic analysis of epithelial lining fluid in a rat model of acute lung injury.	Mol Immunol	59 (2)	217-225	2014
6	Ota H, Itaya-Hironaka S, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Miyaoka T, Fujimura T, Tsujinaka H, Yoshimoto K, Nakagawara K, Tamaki S, Takasawa S, <u>Kimura H</u>	Pancreatic $\beta$ cell proliferation by intermittent hypoxia via up-regulation of Reg family genes and HGF gene.	Life Sci.	93 (18 - 19)	664-672	2013

7	Kyotani Y, Ota H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Zhao J, Ozawa K, Nagayama K, Ito S, Takasawa S, <u>Kimura H</u> , Uno M, Yoshizumi M	Intermittent hypoxia induces the proliferation of rat vascular smooth muscle cell with the increases in epidermal growth factor family and erbB2 receptor.	Exp Cell Res	319 (19)	3042-3050	2013
8	Nakamura A, Nagaya N, Obata H, Sakai K, Sakai Y, <u>Yoshikawa M</u> , Hamada K, Matsumoto K, <u>Kimura H</u>	Oral administration of a novel long-acting prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity for pulmonary arterial hypertension.	Circ J	77 (8)	2127-2133	2013
9	Tomoda K, <u>Kimura H</u> , Osaki S	Distribution of collagen fiber orientation in the human lung.	Anat Rec (Hoboken)	296 (5)	846-850	2013
10	Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, <u>Yoshikawa M</u> , Ohnishi Y, Nakano H, Campanaro CK, Loparo KA, Strohl KP, <u>Kimura H</u>	Breathing irregularity during wakefulness associates with CPAP acceptance in sleep apnea.	Sleep Breath	17 (2)	845-852	2013
11	Shinbo T, Kokubo K, Sato Y, Hagiri S, Hataishi R, Hirose M, <u>Kobayashi H</u>	Breathing Nitric Oxide plus Hydrogen Gas Reduces Ischemia-Reperfusion Injury and Nitrotyrosine Production in Murine Heart.	Am J Physiol Heart Circ Physiol.	305 (4)	H542-550	2013
12	Tsukao H, Kokubo K, Takahashi H, Nagasato M, Endo Takanori, Iizuka N, Shinbo T, Hirose M, <u>Kobayashi H</u>	Activation of platelets upon contact with a vitamin E-coated/non-coated surface.	J Artif Organs	16 (2)	193-205	2013
13	Maruyama N, Kokubo K, Shinbo T, Hirose M, Kobayashi M, Sakuragawa N, <u>Kobayashi H</u>	Hypoxia enhances the induction of human amniotic mesenchymal side population cells into vascular endothelial lineage.	Int J Mol Med	32 (2)	315-322	2013
14	Takaku Y, Soma T, Nishihara F, Nakagome K, Kabayashi T, Hagiwara K, <u>Kanazawa M</u> , Nagata M	Omalizumab attenuates airway inflammation and Interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma.	Intern Arch Aller Immunol	161 (suppl 2)	107-117	2013

15	Usui Y, Kaga A, Sakai F, Shiono A, Komiyama K, Hagiwara K, <u>Kanazawa M</u>	A cohort study of mortality predictors in patients with acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia.	BMJ Open	3 (7)	e002971	2013
16	Kawashima A, Suzuki T, Nishihara F, Kobayashi T, Takaku Y, Nakagome K, Soma T, Hagiwara K, <u>Kanazawa M</u> , Nagata M.	Effect of formoterol eosinophil transbasement membrane migration induced by interleukin-8-stimulated neutrophils.	Int Arch Allergy Immunol	161 (suppl 2)	10-15	2013
17	<u>吉川雅則</u> 、 <u>木村 弘</u>	急性呼吸不全における栄養管理－人工呼吸患者を中心に－	難病と在宅ケア	19 (12)	26-29	2014
18	<u>金澤 實</u>	COPDとCPFE(肺気腫合併肺線維症)	呼吸と循環	62 (2)	141-147	2014
19	太田浩世、児山紀子、中村篤宏、松田昌之、山本佳史、友田恒一、 <u>吉川雅則</u> 、 <u>木村 弘</u> 、榎本泰典、大林千穂	多発肺結節陰影にて発症したmethotrexate (MTX) 関連リンパ増殖性疾患の1例	日本内科学会雑誌	102 (10)	2676-2678	2013
20	<u>木村 弘</u> 、 <u>吉川雅則</u>	日本呼吸器学会COPDガイドライン第4版をめぐって－病因・病態生理・併存症・合併症	日本胸部臨床	72 (11)	1189-1200	2013
21	福岡篤彦、 <u>吉川雅則</u> 、 <u>木村 弘</u>	Current Opinion:COPDと栄養	呼吸と循環	61 (5)	484-490	2013
22	藤田幸男、 <u>吉川雅則</u> 、 <u>木村 弘</u>	COPD－その病態と最新治療. COPDの病因と病態. COPDと栄養	カレントセラピー	31 (5)	13-18	2013
23	<u>吉川雅則</u> 、 <u>木村 弘</u>	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) －病態解明から治療まで－全身の併存疾患・合併疾患	最新医学	68 (6)	1092-1097	2013
24	友田恒一、 <u>吉川雅則</u> 、 <u>木村 弘</u>	慢性閉塞性肺疾患(COPD) ～全身性疾患として捉えた治療と管理～	MEDICAMENT NEWS	2129	14-15	2013
25	熊本牧子、 <u>木村 弘</u>	1. 診断・疫学関連 6) IIPsにおける肺高血圧症.	日本胸部臨床	72 (増刊)	30-35	2013

26	村上佳弥、小久保謙一、 栗原佳孝、上羽正洋、塚尾 浩、 丸山直子、松田兼一、 小林弘祐	間歇的血液透析と持続的血液 濾過を組合せた治療における 尿素窒素濃度変化のシミュレ ーション解析.	日本血液浄化 技術学会会誌	21 (2)	162-165	2013
27	海老根智代、小久保謙一、 栗原佳孝、丸山直子、 塚尾 浩、 <u>小林弘祐</u>	急性血液浄化療法において濾 過流量や膜の細孔半径がクリ アランスに与える影響—細孔 モデルおよび物質移動モデル を用いたシミュレーション評 価—.	日本急性血液 浄化学会雑誌	4 (1)	49-56	2013
28	小林こず恵、谷 幸枝、 稲岡秀検、小久保謙一、 根武谷吾、 <u>小林弘祐</u> 、 熊谷 寛	アクセス血管内血流モニタリ ング装置の開発.	日本血液浄化 技術学会会誌	21 (3)	284-287	2013
29	小宮山謙一郎、 増本 愛、西原冬実、 小林威仁、柚 知行、 萩原弘一、 <u>金澤 實</u> 、 永田 真	アレルギー性疾患患者におけ る迅速特異的 IgE 抗体測定キ ット (ImmunoCAP®Rapid) とプ リックテストの比較検討	アレルギー	62 (12)	1631-41	2013
30	塩野文子、加賀亜希子、 臼井 裕、 <u>金澤 實</u>	気腫合併肺線維症	呼吸と循環	61 (3)	255-259	2013
31	田坂定智、 <u>金澤 實</u>	びまん性肺胞障害 (DAD) の発 生機序と治療	化学療法の領 域	29 (4)	592-600	2013
32	<u>金澤 實</u>	気腫合併肺線維症 (CPFE)	カレントテラ ピー	31 (5)	540	2013
33	<u>金澤 實</u>	肺炎球菌ワクチンの update	呼吸	32 (9)	801-807	2013
34	臼井 裕、 <u>金澤 實</u>	RB, RB-ILD, CPFE の臨床像	日本胸部臨床	72 (8)	S196- 199	2013
35	<u>仲村秀俊</u>	COPDフェノタイプの大規模臨 床研究	呼吸器内科	24 (6)	588-594	2013



201305002A (別刷)

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

呼吸器機能障害の身体障害認定に関する研究

平成25年度

総括研究報告書

研究成果の刊行物・別刷

研究代表者 木村 弘

平成26(2014)年 3月



厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

呼吸器機能障害の身体障害認定に関する研究

平成25年度 総合研究報告書

研究成果の刊行物・別刷

研究代表者 木村 弘

平成26(2014)年 3月

## The Impact of Obstructive Sleep Apnea and Nasal CPAP on Circulating Adiponectin Levels

Masanori Yoshikawa · Motoo Yamauchi · Yukio Fujita ·  
Noriko Koyama · Atsuhiko Fukuoka · Shinji Tamaki ·  
Yoshifumi Yamamoto · Koichi Tomoda · Hiroshi Kimura

Received: 20 September 2013 / Accepted: 17 December 2013 / Published online: 7 January 2014  
© Springer Science+Business Media New York 2014

### Abstract

**Purpose** Although obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is known to be an important risk factor for cardiovascular diseases, the mechanism behind this association has not been fully elucidated. Transendothelial migration of monocytes mediated by adhesion molecules is a crucial step in the pathogenesis of atherosclerosis. We investigated the effect of hypoxic stress on plasma adiponectin and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels and whether adiponectin and TNF- $\alpha$  modulate adhesion molecules in patients with OSAS.

**Methods** In 22 patients, plasma adiponectin and TNF- $\alpha$  levels and serum concentrations of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) were determined early in the morning after polysomnography and after nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment.

**Results** Plasma adiponectin levels were inversely correlated with the apnea–hypopnea index (AHI) ( $r = -0.582$ ,  $p < 0.005$ ) and % time in  $SpO_2 < 90\%$  ( $r = -0.539$ ,  $p < 0.01$ ) but not with the body mass index (BMI). TNF- $\alpha$  levels were positively correlated with the AHI ( $r = 0.462$ ,  $p < 0.05$ ) and BMI ( $r = 0.452$ ,  $p < 0.05$ ). Serum sICAM-1 levels were inversely correlated with plasma adiponectin levels ( $r = -0.476$ ,  $p < 0.05$ ) but not with TNF- $\alpha$  levels. Although plasma TNF- $\alpha$  levels decreased after overnight nCPAP treatment ( $p < 0.05$ ), plasma adiponectin levels increased after long-term nCPAP (3 months) treatment ( $p < 0.02$ ) in ten patients.

**Conclusions** Our findings suggest that reduced adiponectin and elevated TNF- $\alpha$  levels in plasma are associated with OSAS-induced hypoxic stress. Decreased adiponectin levels are associated with sICAM-1 levels.

**Keywords** Adiponectin · Atherosclerosis · Nasal continuous positive airway pressure · Obstructive sleep apnea syndrome · Soluble intercellular adhesion molecule-1 · Tumor necrosis factor- $\alpha$

### Introduction

Obesity is common in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). A relationship between the severity of OSAS and body mass index (BMI) and, in particular, increased visceral fat, has been documented [1]. In recent years, it has been clarified that adipocytes express many genes that encode secretory proteins. Obese individuals have been shown to have low plasma levels of adiponectin, a secretory protein encoded by the adipose most abundant gene transcript-1 (apM1) [2, 3].

Although OSAS is associated with the development of atherosclerosis [4] and is an important risk factor for cardiovascular events [5], the mechanism behind this association has not been fully elucidated. Transendothelial migration of monocytes is considered a crucial step in the pathogenesis of atherosclerosis [6, 7]. Adhesion molecules, including intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), mediate the initial binding of monocytes to the endothelium and their transendothelial migration [6]. Increased concentration of plasma sICAM-1 is a risk factor for cardiovascular events [8]. Adiponectin exerts anti-atherosclerotic effect by suppressing tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ -dependent expression of adhesion molecules on

M. Yoshikawa (✉) · M. Yamauchi · Y. Fujita · N. Koyama ·  
A. Fukuoka · S. Tamaki · Y. Yamamoto · K. Tomoda ·  
H. Kimura

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical  
University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan  
e-mail: noriy@naramed-u.ac.jp

vascular endothelial cells *in vitro*, and reduced plasma adiponectin levels are associated with coronary artery disease [9]. In contrast, TNF- $\alpha$  facilitates atherosclerosis by causing vascular endothelial cells to express adhesion molecules [10]. Several previous studies have suggested that OSAS is associated with an increase in the circulating levels of adhesion molecules [11–13]. However, it has not been investigated whether they are modulated by adiponectin and TNF- $\alpha$ .

In the present study, we hypothesized that hypoxic stress in patients with OSAS may affect plasma levels of adiponectin and TNF- $\alpha$ , resulting in elevated levels of circulating adhesion molecules and that this phenomenon may be responsible for cardiovascular events in patients with OSAS. To test this hypothesis, we determined plasma levels of adiponectin and TNF- $\alpha$  before and after nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment and investigated the relationship between these parameters and serum concentrations of soluble ICAM-1 (sICAM-1).

## Materials and Methods

Twenty-two OSAS male patients with an apnea–hypopnea index (AHI) of 5 or above as assessed by overnight polysomnography (PSG) were recruited from the patients to be referred to our hospital for suspected sleep apnea. None of the patients had a history of cardiovascular, pulmonary, or metabolic diseases. PSG was performed using a computerized polysomnogram system (Alice 4; Respironics; Pittsburgh, PA, USA) for two consecutive nights. Apnea was defined as cessation of airflow or a decrease in airflow to less than 20 % of the baseline value for more than 10 s, and hypopnea was defined as a discernible decrease in airflow to less than 50 % of the baseline value associated with a fall in oxygen saturation of 4 % or more from baseline. Desaturation during sleep was assessed in terms of the time in relation to the total sleep time with SpO<sub>2</sub> <90% (% time in SpO<sub>2</sub> <90%) and lowest SpO<sub>2</sub>. All subjects successfully underwent CPAP titration during the second night under PSG.

Blood samples were collected at 6:30 AM before breakfast both after PSG and after nCPAP titration. Plasma samples were immediately separated and stored at –80 °C until analysis. Plasma adiponectin levels were determined by the Human Adiponectin RIA Kit (LINCO Research Inc., St. Charles, MO, USA), while plasma TNF- $\alpha$  levels were measured using the Human TNF- $\alpha$  ELISA Kit (Quantikine, R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA). Serum sICAM-1 levels were determined by the Human sICAM-1 ELISA Kit (Chemicon International Inc., Temecula, CA, USA).

In ten patients who gave informed consent to participate in a follow-up study, plasma adiponectin levels after long-

term nCPAP (3 months) treatment were determined. Compliance with the treatment was measured using the built-in data stores of the CPAP device (REMstar<sup>®</sup> Auto, Philips Respironics; Murrysville, PA, USA). The study was approved by the medical ethical committee of the Nara Medical University, and informed consent was obtained from all subjects.

## Statistical Analysis

Values obtained were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD). Pearson's correlation coefficients for polysomnographic data, adiponectin, TNF- $\alpha$ , and sICAM-1 were calculated. Plasma adiponectin levels were logarithmically transformed by calculating its natural logarithm (ln adiponectin) for use in a correlation analysis. A multivariate linear regression model was used to test the influence of AHI, BMI, and age on adiponectin, TNF- $\alpha$ , and sICAM-1 levels. Pre- and post-nCPAP treatment comparisons were evaluated using the paired *t* test. The level of statistical significance for each test was set at *p* value <0.05.

## Results

### Patient Characteristics

The mean BMI was 30.4  $\pm$  9.6 kg/m<sup>2</sup>. During resting supine breathing, mean PaO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> levels were 80.9  $\pm$  13.8 and 44.1  $\pm$  5.2 Torr, respectively (Table 1).

### Polysomnographic Data

Polysomnographic data obtained before and after CPAP titration are shown in Table 2. Apnea and desaturation during sleep significantly improved following CPAP titration. The mean AHI decreased from 47.7  $\pm$  25.4 to 7.3  $\pm$  5.2, the lowest SpO<sub>2</sub> from 74.9  $\pm$  8.3 to

**Table 1** Characteristics of the patients with obstructive sleep apnea syndrome

Variables	Value
Number	22
Male/female	22/0
Age (years)	48.1 $\pm$ 15.5
Height (cm)	167.5 $\pm$ 8.4
Weight (kg)	86.7 $\pm$ 32.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.4 $\pm$ 9.6
PaO <sub>2</sub> (Torr)	80.9 $\pm$ 13.8
PaCO <sub>2</sub> (Torr)	44.1 $\pm$ 5.2

Values are presented as mean  $\pm$  SD

BMI body mass index

91.7 ± 5.2 % and % time in SpO<sub>2</sub> <90 % from 20.3 ± 22.2 to 1 ± 2 %.

#### Relationship Between Plasma Adiponectin and TNF-α Levels and BMI

The mean values of plasma adiponectin and TNF-α levels were 14 ± 12.8 μg/ml and 2.37 ± 1.01 pg/ml, respectively. There was a significant correlation between the BMI and plasma TNF-α levels but not between the BMI and log-transformed plasma adiponectin levels (Table 3).

#### Relationship Between Plasma Adiponectin and TNF-α Levels and Polysomnographic Findings

The relationship between plasma adiponectin and TNF-α levels and polysomnographic findings is shown in Table 3. Plasma adiponectin levels were inversely correlated and TNF-α levels positively correlated with the AHI. Plasma adiponectin levels correlated significantly with % time in SpO<sub>2</sub> <90% and the arousal index but not with the lowest SpO<sub>2</sub>. No significant correlation was observed between

plasma TNF-α levels and % time in SpO<sub>2</sub> <90 % and the lowest SpO<sub>2</sub> (Table 3). Multiple linear regression analysis showed a significant relationship between AHI and adiponectin ( $p < 0.005$ ) and TNF-α ( $p < 0.05$ ) levels in both BMI and age adjusted model.

#### Relationship Between Serum sICAM-1 Levels and Nocturnal Hypoxemia and Plasma Levels of Adiponectin and TNF-α

Mean serum sICAM-1 levels were 322 ± 157.8 ng/ml, and they correlated significantly with the AHI and % time in SpO<sub>2</sub> <90 % (Fig. 1). Moreover, they correlated significantly with the lowest SpO<sub>2</sub> ( $r = -0.645$ ,  $p < 0.001$ ) and arousal index ( $r = -0.458$ ,  $p < 0.05$ ). Multiple linear regression analysis showed a significant relationship between AHI and sICAM-1 levels ( $p < 0.01$ ) in both BMI and age adjusted model. sICAM-1 levels were inversely correlated with plasma adiponectin but not with TNF-α levels (Fig. 2).

#### Plasma Adiponectin and TNF-α Levels and Serum sICAM-1 Levels After nCPAP Treatment

Plasma adiponectin and TNF-α levels and serum sICAM-1 levels were determined after the overnight nCPAP treatment. There was no significant difference between plasma adiponectin levels before and after treatment (14.6 ± 14 vs. 12.2 ± 11.9 μg/ml) and serum sICAM-1 levels also were unchanged (296.8 ± 132.3 vs. 252.6 ± 140.2 ng/ml). On the other hand, plasma TNF-α levels significantly decreased (2.42 ± 1.05 vs. 1.95 ± 1.09 pg/ml,  $p < 0.05$ ) as shown in Fig. 3.

In ten patients, plasma adiponectin levels were also determined after 3 months of nCPAP treatment. The mean values of baseline BMI and AHI were 31.3 ± 4.5 kg/m<sup>2</sup> and 63.7 ± 14.9, respectively. The ten patients showed good compliance during 3 months of nCPAP treatment. Plasma adiponectin levels significantly increased (4.5 ± 2.3 vs. 6.8 ± 2.1 μg/ml,  $p < 0.02$ ) with no significant changes in the BMI (Fig. 3).

## Discussion

The present study showed a weak inverse correlation between plasma adiponectin levels and the BMI in patients with OSAS, similar to that observed in healthy individuals. However, the correlation between adiponectin levels and AHI was stronger in patients with OSAS. In addition, plasma adiponectin levels significantly increased after long-term nCPAP treatment, which suggests that OSAS-induced hypoxic stress may suppress the secretion of

**Table 2** Polysomnographic data at baseline and after overnight nasal continuous positive airway pressure treatment

Variables	Baseline	nCPAP
Total sleep time (min)	359.9 ± 64 (165.0–481.5)	375.3 ± 59.5
Arousal index	41.7 ± 22.2 (10.9–88.3)	14.2 ± 5.7*
AHI	47.7 ± 25.4 (11.1–97.4)	7.3 ± 5.2**
Lowest SpO <sub>2</sub> (%)	74.9 ± 8.3 (62–92)	91.7 ± 5.2**
% time in SpO <sub>2</sub> <90 %	20.3 ± 22.2 (0.4–72)	1 ± 2*

Values are presented as mean ± SD (range)

AHI apnea–hypopnea index, nCPAP nasal continuous positive airway pressure

\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.0001$  for the differences between values at baseline and after nCPAP treatment

**Table 3** Correlation coefficients of the body mass index and sleep parameters with plasma adiponectin and TNF-α levels

Variables	ln adiponectin	TNF-α
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.409	0.452*
AHI	-0.582***	0.462*
Lowest SpO <sub>2</sub> (%)	0.186	-0.132
% time in SpO <sub>2</sub> <90 %	-0.539**	0.361
Arousal index	-0.504*	0.427

Values are Pearson's correlation coefficients

ln adiponectin plasma adiponectin levels logarithmically transformed by calculating its natural logarithm, BMI body mass index, AHI apnea–hypopnea index

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.005$