

平成 25 年 9 月末日の時点で 3 施設で計 137 名の登録が得られた。

基礎疾患の内訳は COPD（肺気腫）10 名，リンパ脈管筋腫症（LAM）11 名，骨髄移植後肺障害 25 名，間質性肺炎 53 名，肺高血圧症 7 名，気管支拡張症 8 名，多発性肺動静脈ろう 1 名，嚢胞性線維症 1 名，慢性過敏性肺臓炎 1 名，多発性肺嚢胞症 2 名，サルコイドーシス 1 名，びまん性汎細気管支炎 3 名，アイゼンメンジャー症候群 1 名，エンドハイムチェスター病 1 名，キャッスルマン病 1 名，肺静脈塞栓性肺高血圧症 1 名などであった。

また平成 25 年 9 月末日現在の途中経過を報告する。内訳は下記のとおりである。

移植実施あり 61 名

（生体肺移植：28 名 脳死肺移植：33 名）

移植実施なし 76 名

生存 99 名

死亡 38 名（うち移植実施 8 名）

なお，肺移植を受けた患者と受けていない患者では，前者が有意に予後良好であり，QoL も一般的に改善を示した。

さらに，生体肺移植ドナーについては，以下のような結果であった。

登録患者 40 名

一年経過観察者 33 名

SF-36 を用いた，ドナー手術前後の HRQOL の比較では，8 因子中 4 因子に有意な低下を認めた。しかしながら，ドナーは健常人であり，術前値が高いため，術後の値は，全ての項目で国民平均値より高値であった。

mMRC の呼吸不全スケールでは，呼吸不全は術後に有意に悪化していた。

HADS の解析では，anxiety が術前より術後で改善していた。

また，レシピエントの死亡を経験したドナーの方が HRQOL は有意に悪化している結果であった。

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。

また，現在，本邦が世界をリードしている生体肺移植において，ドナー手術が及ぼす影響を検討し，安全な生体肺移植の確立と普及に努めたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

著書

なし

英文論文

1. Date H, Oto T : Living-donor lobar lung transplantation for pulmonary arterial hypertension.

In: Yuan JXJ, Garcia JGN, Hales CA, Rich S, Archer SL, West JB, eds. Textbook of Pulmonary Vascular Disease. New York: Springer, 1601-9, 2011

2. Date H : Living donor lobar lung transplantation. In: Klein AA, Lewis CJ, Madsen JC, eds. Organ Transplantation. A Clinical Guide. New York: Cambridge University Press, 128-32, 2011

日本語著書

3. 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
4. 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. Fujinaga T, Bando T, Nakajima D, Sakamoto J, Chen F, Shoji T, Sakai H, Ishii H, Miwa S, Date H : Living-donor lobar lung transplantation with sparing of bilateral native upper lobes: A novel strategy. J Heart Lung Transplant 30 (3) : 351-3, 2011
2. Sonobe M, Bando T, Kusuki S, Fujinaga T, Shoji T, Chen F, Sakai H, Ishii H, Ikeda T, Date H : Living-donor single-lobe lung transplantation and simultaneous contralateral pneumonectomy in a child. J Heart Lung Transplant 30 (4) : 471-4, 2011
3. Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Chen F, Yurugi K, Maekawa T, Date H : ABO-incompatible living-donor lobar lung transplantation. J Heart Lung Transplant 30 (4) : 479-80, 2011
4. Chen F, Kubo T, Shoji T, Fujinaga T, Bando T, Date H : Comparison of pulmonary function test and computed tomography volumetry in living lung donors. J Heart Lung Transplant 30 (5) : 572-5, 2011
5. Chen F, Yoshizawa A, Okubo K, Date H : Tumor extension along chest wall tract after diagnostic

intervention in malignant pleural mesothelioma. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011 (Epub ahead of print)

6. Nagai H, Tanaka S, Niimi M, Seo N, Sakai T, Date H, Mishima M, Yasuda H, Yanagihara K : Safety of erlotinib treatment in outpatients with previously treated non-small-cell lung cancer in Japan. Int J Clin Oncol 2011 (Epub ahead of print)
7. Chen F, Yamane M, Inoue M, Shiraishi T, Oto T, Minami M, Yanagisawa J, Fujinaga T, Shoji T, Toyooka S, Okumura M, Miyoshi S, Bando T, Date H : Less maintenance immunosuppression in lung transplantation following hematopoietic stem cell transplantation from the same living donor. Am J Transplant 11 (7) : 1509-16, 2011
8. Okamoto T, Chen F, Zhang J, Choi H, Yamada T, Morikawa H, Nakayama E, Bando T, Date H : Comparison of extracellular-type-Kyoto solution and Perfadex as a preservation solution in a pig ex vivo lung perfusion model: impact of potassium level. Transplant Proc 43 (5) : 1525-8, 2011
9. Nakajima D, Chen F, Yamada T, Sakamoto J, Osumi A, Fujinaga T, Shoji T, Bando T, Date H : Hypothermic machine perfusion ameliorates ischemia-reperfusion injury in rat lungs from non-heart-beating donors. Transplantation. 92 (8): 858-63, 2011
10. Date H : Update on living-donor lobar lung transplantation. Curr Opin Organ Transplant 16 (5) : 453-7, 2011
11. Sakamoto J, Chen F, Yamada T, Nakajima D, Osumi A, Kikuchi R, Zhao X, Fujinaga T, Shoji T, Sakai H, Bando T, Date H : Effect of preprocurement ventilation on lungs donated after cardiac death in a canine lung transplantation model. Transplantation 92 (8) : 864-70, 2011
12. Hmakawa H, Sakai H, Takahashi A, Aoyama A, Zhang J, Chen F, Fujinaga T, Wada H, Date H,

- Bando T : Dynamic instability of central airways and peripheral airspace in rat lungs perfused with cold preservation solutions. *Eur Surg Res* 47 (3) : 159-67, 2011
13. 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
 14. 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]
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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]
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 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
25. 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
 26. 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
 27. Chen F, Miyagawa-Hayashino A, Yurugi K, Chibana N, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Takakura S, Bando T, Date H : Redo Living-Donor Lobar Lung Transplantation for Bronchiolitis Obliterans Associated with Antibody-Mediated Rejection *Transpl Int.* 2013 Oct 24. doi: 10.1111/tri.12224. [Epub ahead of print]
 28. Chen F, Oga T, Sakai H, Matsumoto I, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Mishima M, Chin K, Date H : A Prospective Study Analyzing One-Year Multidimensional Outcomes in Living Lung Transplant Donors. *Am J Transplant.* 2013 Nov ; 13 (11) : 3003 – 9
 29. Ohsumi A, Chen F, Sakamoto J, Nakajima D, Kobayashi M, Bando T, Date H : Protective effect of surfactant inhalation against warm ischemic injury in an isolated rat lung ventilation model. *PLoS One* 2013 Aug 29 ; 8 (8) : e72574
 30. Mizobuchi T, Chen F, Iwata T, Yoshida S, Bando T, Yoshino I, Date H : Radiological Evaluation for Volume and Weight of Remnant Lung in Living Lung Donors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Nov ; 146 (5) : 1253 – 8
 31. Chen F, Chin K, Sato M, Aoyama A, Murase K, Azuma M, Bando T, Date H : Postoperative respiratory management in living donor lobar lung transplantation. *Clin Transplant.* 2013 Jul ; 27 (4) : E383 – 90
 32. Motoyama H, Chen F, Ohsumi A, Hijiya K, Okita K, Nakajima D, Sakamoto J, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H : Protective effect of plasmin in marginal donor lungs in *an ex vivo* lung perfusion model. *J Heart Lung Transplant* 2013 May ; 32 (5) : 505 – 10
 33. Chen F, Kubo T, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H : Adaptation Over a Wide Range of Donor Graft Lung Size Discrepancies in Living-Donor Lobar Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2013 May ; 13 (5) : 1336 – 42
 34. Takahashi K, Chen F, Ikeda T, Doi H, Nakamura H, Yanagi S, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H : Single-lobe lung transplantation for rapidly deteriorating pulmonary veno-occlusive disease *Ann Thorac Surg* 2013 Feb ; 95 (2) : 689 – 91
 35. 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.* 2013 Nov; 43(11): 1250–3. doi: 10.1007/s00595-012-0422-3. Epub 2012 Nov 23
- 日本語論文
1. 伊達洋至 : 肺移植. *呼吸と循環* 59 (2) : 157 – 64, 2011
 2. 伊達洋至 : わが国の脳死肺移植の現状. *医学のあゆみ* 237 (5) : 405 – 7, 2011
 3. 伊達洋至 : LAM の外科的治療. *日本胸部臨床* 70 (10) : 1025 – 30, 2011
 4. 伊達洋至 : 日本移植学会認定医制度と肺移植. *移植* 46 (4・5) : 289 – 91, 2011
 5. 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ipientに対する肺移植の現況 *移植* 2012 ; 47 (4・5) : 267 – 270
 6. 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
 7. 伊達洋至 : 日本における肺移植の現状. *BIO*

Clinica 27 (7) : 701-4, 2012

8. 陳 豊史, 伊達洋至 : 肺移植. 呼吸 31 (9) : 864-7, 2012

2. 学会発表

(招聘口演)

1. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会
(平成 23 年 4 月 22-23 日 東京)
教育講演
「肺移植の現状」 伊達洋至
2. 第 114 回日本小児科学会学術集会
(平成 23 年 8 月 12-14 日 東京)
国際シンポジウム
Up-to-date of pediatric transplantation-Message
from surgeons
Living-donor lobar lung transplantation for
children
Hiroshi Date
(一般発表)
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
3. 陳 豊史, 小賀徹, 岡田克典, 大藤剛宏, 板東徹, 陳和夫, 山田徹, 佐藤雅昭, 青山晃博, 松本いずみ, 伊達洋至 : 肺移植適応患者における QOL に関する研究. 第 29 回肺および心臓移植研究会 O-18, 2013.1.26, 千葉市

参考文献

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] 1. 小児肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法（NIV）の
効果に関する研究
2. 生体肝移植後非侵襲的陽圧換気（NPPV）装着後に再挿管となった因子の検討
- [2] 1. 閉塞型睡眠時無呼吸における全身性炎症と気道炎症に関する研究
2. Flex タイプと従来の Auto-CPAP のアドヒランスに関する検討
3. 閉塞型睡眠時無呼吸と脂肪肝の関連の検討

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講座 特定教授

研究要旨

呼吸不全領域において重要な位置を占める非侵襲的陽圧換気（Noninvasive ventilation : NIV）を介する呼吸管理の研究と肥満低換気症候群の病態生理解明のため睡眠呼吸障害に関する研究を行った。

- [1] 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. 肝移植後の呼吸器合併症は予後に影響する重篤な合併症であるが、非侵襲的換気NIVは臓器移植後の呼吸不全の治療に有用であることは明らかにされている。また、NIV使用後の再挿管は予後悪化に結びつくことが明らかになっているが、肝移植後にNIVを使用したときに再挿管になる因子については明らかでない。成人肝移植後の呼吸器合併症発症患者の予後改善を目的として、NIV後の再挿管因子の検討を後ろ向きに行った。術前に感染がありコントロールされたと考えられ手術が行われた事象、ABO血液型不適合、術後NIV開始時の肺炎の存在が有意な再挿管の因子であった。NIV後の再挿管患者の予後は悪いので、これら3因子を持った患者の術後NIV使用には注意が必要である。
- [2] 1. 閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）における全身性炎症と気道炎症について検討した。OSAにおいて全身性炎症と気道炎症は、肥満やOSAの重症度が関連しているが、サイトカインの種類により異なるメカニズムで誘導されている可能性が示唆された。

2. 持続気道陽圧 (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。

3. OSA と肝障害の関連について注目されている。また、OSA の生体に対する作用には性差があることが示されている。ポリソムノグラフィー (PSG) と腹部 CT を受けた被験者 250 名 (男性 189 名, 女性 61 名) について、肝 CT 値を測定して肝脂肪量を評価した。解析は男女別に行い、内臓肥満 (内臓脂肪面積 $\geq 100\text{cm}^2$) の有無で層別化した。内臓肥満のない男性で肝脂肪量と独立に相関していたのは、体格指数 ($R^2 = 16.5\%$)、インスリン抵抗性 ($R^2 = 14.4\%$)、血清中性脂肪値 ($R^2 = 10.1\%$) および酸素飽和度 90% 以下の睡眠時間比率 ($\%T < 90$) であった ($R^2 = 15.1\%$)。女性および内臓肥満男性では $\%T < 90$ と肝脂肪量の関連は認められなかった。OSA による低酸素血症は非内臓肥満男性の脂肪肝の危険因子であり、このような患者において OSA および低酸素血症を治療することは脂肪肝予防の観点からも重要であると思われた。

A. 研究目的

[1] 1. 非侵襲的換気療法 (noninvasive ventilation : NIV) は小児・成人患者を含めた色々な呼吸不全を来す場面にて有効であるとの報告がされているが、小児の腹部術後の呼吸器合併症における NIV の有効性を多数の症例で検討した報告は未だないので検討を加えた。

2. NIV は臓器移植後の呼吸不全の治療に有用であることは明らかにされている。また、NIV 使用後の再挿管は予後悪化に結びつくことが明らかになっているが、肝移植後に NIV を使用時に再挿管になる因子については明らかでない。肝移植後の NIV 後の再挿管因子を明らかにすることを研究目的とした。

[2] 1. 閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) において全身性炎症と気道炎症の存在とその臨床的意義が報告されているが、両者のメカニズムの違いや相互関係については十分検討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。

3. 脂肪肝の主な原因に内臓脂肪蓄積がある。内臓肥満と閉塞型睡眠時無呼吸 (OSA) の関連も指摘されている。しかし OSA と内臓脂肪蓄積、肝脂肪蓄積の相互関係は明らかでないので、OSA、内臓脂肪量、脂肪肝の関連を性差を含めて検討することを研究目的とした。

B. 研究方法

[1] 1. 当院の 12 歳以下の症例で術後抜管時に呼吸器合併症発症のリスクの高い症例を抽出し、NIV 積極使用介入前 (2001-2004) および介入後 (2006-2009) に施行された呼吸管理法と両群の予後を比較・検討した。

2. 13 歳以上の成人生体肝移植 511 名中術後、呼吸器合併症のため NIV が行われた 179 名を検討対象とした。

[2] 1. OSA を疑われ当院で終夜ポリグラフ検査

を実施した患者 38 名から採取した血清と誘発痰中のバイオマーカー (leptin, IL-6, IL-8, TNF- α) を測定し、肥満や睡眠障害の指標、誘発痰中の細胞数などとの関係を回帰分析で検討した。

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、randomize 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。

3. ポリソムノグラフィー (PSG) と腹部 CT を受けた被験者 250 名 (男性 189 名, 女性 61 名) について、肝 CT 値を測定して肝脂肪量を評価した。解析は男女別に行い、内臓肥満 (内臓脂肪面積 $\geq 100\text{cm}^2$) の有無で層別化した。

(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] 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. 成人生体肝移植 511 名中 179 名において術後呼吸器合併症に NIV が使用され、43 名が再挿管されていた。再挿管された 43 名中 22 名が院内死亡し、NIV 成功群の院内死亡率は 136 名中 8 名

(5.9%) であった ($p<0.0001$)。再挿管に至る独立因子として、術前のコントロールされたと考えられていた感染、ABO 血液型不適合移植、NPPV 使用時に存在する肺炎であった。

[2] 1. 研究に参加した患者 38 名のうち 28 名で誘発痰の採取に成功した。血清 leptin, IL-6, TNF- α は肥満の指標や CT で測定した脂肪面積だけでなく睡眠関連指標とも有意に関連していたが、血清 IL-8 は腹囲や内臓脂肪面積とのみ有意に関連していた。一方、誘発痰 IL-8, TNF- α は睡眠関連指標と有意に関連していたが、誘発痰中のバイオマーカー濃度と肥満にはほとんど有意な関係を認めなかった。血清と誘発痰中の同一バイオマーカー間にはいずれも有意な相関を認めなかった。

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 : $5.19 \pm 1.84\text{h/night}$ vs. APAP : $3.96 \pm 1.66\text{h/night}$ vs. APAP + A-Flex : $4.27 \pm 2.12\text{h/night}$, $p=0.04$)。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 ($p=0.04$)。

3. 内臓肥満のない男性で肝脂肪量と独立に相関していたのは、体格指数 ($R^2=16.5\%$)、インスリン抵抗性 ($R^2=14.4\%$)、血清中性脂肪値 ($R^2=10.1\%$) および酸素飽和度 90% 以下の睡眠時間比率 (%T<90) であった ($R^2=15.1\%$)。女性および内臓肥満男性では %T<90 と肝脂肪量の関連は認められなかった。

D. 考察, E. 結論

[1] 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. NIVは臓器移植後、あるいは白血病などに対する強力な化学療法後に発生しやすい免疫抑制下の呼吸器合併症中の呼吸不全の管理に有効とされるが、再挿管例の予後悪化も報告されている。今回の我々の結果も同様であった。従って、再挿管に関連する因子を明らかにする臨床的な意義は大きいですが、今回の我々の検討からそれらは術前に感染がありコントロールされたと考えられ、手術が行われた事象、ABO血液型不適合、術後NIV開始時の肺炎の存在が有意な再挿管の因子であった。NIV後の再挿管患者の予後は悪いので、これら3因子を持った患者の術後NIV使用には注意が必要である。

[2] 1. 血清と誘発痰中のバイオマーカーそれぞれの有意な関連因子の違いは、OSAにおける全身性炎症と気道炎症のメカニズムが同一ではないことを示唆している。サイトカインの種類により異なるが、全身性炎症は肥満とOSAの重症度の両方が、気道炎症はOSAの重症度が主に関連していると考えられる。OSAにおいて全身性炎症と気道炎症は、肥満やOSAの重症度が関連しているが、サイトカインの種類により異なるメカニズムで誘導されている可能性がある。

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。

3. OSAによる低酸素血症は非内臓肥満男性の脂肪肝の危険因子であり、このような患者においてOSAおよび低酸素血症を治療することは脂肪肝予防の観点からも重要であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murase K, Hitomi T, Hamada S, Azuma M, Toyama Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Mishima M, Chin K : The additive impact of periodic limb movements during sleep on inflammation in obstructive sleep apnea patients. *Ann Am Thorac Soc* (in press)
2. Harada Y, Oga T, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Tanizawa K, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K : Differences in Associations between Visceral Fat Accumulation and Obstructive Sleep Apnea by Sex. *Ann Am Thorac Soc* (in press)
3. Chihara Y, Egawa H, Oga T, Tsuboi T, Handa T, Yagi S, Iida T, Yoshizawa A, Yamamoto K, Mishima M, Tanaka K, Uemoto S, Chin K : Factors for reintubation following noninvasive ventilation in patients with respiratory complication after the liver transplantation. *PLoS One* 2013 ; 8 : e81417
4. Chen F, Chin K, Sato M, Aoyama A, Murase K, Azuma M, Bando T, Date H : Postoperative respiratory management in living donor lobar lung transplantation. *Clin Transplant* 2013 ; 27 : E383-390
5. Chihara Y, Chin K, Aritake K, Harada Y, Toyama Y, Murase K, Yoshimura C, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Urade Y : A urine biomarker for severe OSA patients: lipocaline-type prostaglandin D synthase. *Eur Respir J* 2013 ; 42 : 1563-1574
6. Chen F, Oga T, Sakai H, Matsumoto I, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Mishima M, Chin K, Date H : A prospective study analyzing one-year multidimensional outcomes in living lung transplant donors. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 3003-3009

7. Murase K, Mori K, Yoshimura C, Aihara K, Chihara Y, Azuma M, Harada Y, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Chin K : Association between plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin level and obstructive sleep apnea or nocturnal intermittent hypoxia. *PLoS One* 2013 ; 8 : e54184
8. Aihara K, Oga T, Yoshimura C, Hitomi T, Chihara Y, Harada Y, Murase K, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K : Measurement of dyspnea in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2013 ; 17 : 753 - 761
9. Aihara K, Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Uno K, Mishima M, Chin K : Analysis of systemic and airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2013 ; 17 : 597 - 604
10. Toyama Y, Chin K, Chihara Y, 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 : Association between sleep apnea, sleep duration and serum lipid profile in an urban male working population in Japan. *Chest* 2013 ; 143 : 720 - 728
11. 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, Mishima M, Chin K : Flexible positive airway pressure improves treatment adherence compared with auto-adjusting PAP. *Sleep* 2013 ; 36 : 229 - 236
12. Chin K, Harada Y : Sleep apnoea and metabolic syndrome in urban male. Metabolism, metabolic syndrome, obesity and sleep. edited by: Preedy VR et al. Handbook of Nutrition, Diet and sleep. Human health handbooks vol. 3 Wageningen Academic Publishers, 2013: 227 - 240. Wageningen
13. 濱田 哲, 陳 和夫 : 慢性呼吸不全憎悪 症例 : 京都大学医学部附属病院 クリティカルケアにおける呼吸管理. 氏家良人編集, 克誠堂出版, 2013 : 251 - 260, 東京
14. 外山善朗, 陳 和夫 : 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) *Hepatology Practice* 第 2 卷 NASH・アルコール性肝障害の診療を極める. 竹井謙之・竹原徹郎・持田智編集, 文光堂, 2013 : 100 - 104, 東京
15. 陳 和夫 : 肥満症と睡眠時無呼吸症候群 第 7 章肥満症とやせ 最新内分泌代謝学. 中尾一和編集, 診断と治療社, 2013 : 451 - 454, 東京
16. 陳 和夫 : C. 酸素療法 7. その他の非侵襲的治療 Ⅲ心不全を治療する 心不全をマスターする. 服部隆一編集, 文光堂, 2013 : 190 - 193, 東京
17. 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
18. Hitomi T, Oga T, Tsuboi T, Yoshimura C, Kato T, Ikeda A, Takahashi R, Chin K : 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. Tsuboi T, Oga T, Machida K, Sumi K, Oguri S, Sato A, Kurasawa T, Ohi M, Mishima M, Chin K : PaCO₂ six months after the initiation of long-term noninvasive ventilation in patients with COPD. *Intern Med* 2011 ; 50 : 563-570
25. Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Tsuboi T, Hitomi T, Mishima M, Chin K : Comparison of biomarkers of subclinical lung injury in obstructive sleep apnea. *Respir Med* 2011 ; 105 : 939-945
26. Chihara Y, Egawa H, Tsuboi T, Oga T, Handa T, Yamamoto K, Mishima M, Tanaka K, Uemoto S, Chin K : Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl* 2011 ; 17 : 144-148
27. 陳 和夫 : 睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病. 呼吸器疾患と全身の関わり. 日本内科学会雑誌, 2011 ; 100 : 2509-2516
28. 陳 和夫 : 睡眠関連低換気/低酸素血症候群および身体疾患による睡眠関連低換気/低酸素血症の病態生理と診断. 総合臨床, 2011 ; 60 : 1659-1664
29. 大井元晴, 陳 和夫 : 肥満症とその合併症 肥満症と睡眠障害. 日本内科学会雑誌, 2011 ; 100 : 966-974
30. 上田和幸, 陳 和夫, 田中美智男 : 睡眠呼吸障害の臨床症状, 検査および診断 簡易モニターと終夜睡眠ポリソムノグラフィ, 経皮 PCO₂ モニター, 反復睡眠潜時検査. *Medicina*, 2011 ; 48 : 970-974
31. 谷澤公伸, 陳 和夫 : 睡眠呼吸障害の病態生理間欠的低酸素. *Medicina*, 2011 ; 48 : 956-959
32. 陳 和夫 : 補助換気療法の実際【COPD-ガイドラインに沿った治療と最近の話題】 総合臨床, 2011 ; 60 : 593-597
33. 陳 和夫, 渡辺 創, 半田知宏 : 小児周術期に対する NPPV. 日本在宅医学会雑誌, 2011 ; 12 : 171-177
34. 陳 和夫, 大井元晴 : 睡眠時無呼吸症候群 (解説/特集)【メタボリックシンドローム II (前篇) メタボリックシンドロームの臨床】. 最新医学, 2011 ; 66 (3月増刊) : 720-731
35. 陳 和夫 : 病気の予防とセルフケア病気を防ぐ生活習慣【呼吸器の病気のすべて】. からの科学, 2011 ; 268 : 137-141
36. 陳 和夫 : メタボリックシンドロームに起因もしくは関連する病態とその管理 睡眠障害【メタボリックシンドローム (第2版) 基礎・臨床の最新知見】. 日本臨床, 2011 ; 69 (増刊 1) : 432-437
1. 学会発表
国際学会
1. Chin K : New insight in the management of patients with obstructive sleep apnea. Assembly

Symposia 4, The 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Yokohama, Japan. 2013.11.12

2. Chin K : Associations between sleep apnea, sleep duration and metabolic syndrome-related factors. 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE EMBC 2013) Osaka 2013.7.6
3. 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
4. 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
5. 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
6. Chin K : Respiratory care (Oxygen, CPAP, NPPV and ASV) for SDB in Japan under the health insurance system. The 8th Annual Meeting of Korea Sleep Research Society Seoul, Korea, 2011.7.9
7. Chin K : Metabolic syndrome, Hypertension, Diabetes mellitus and Sleep apnea in Japan.

Plenary Symposium 4: The Burden of Sleep-Disordered Breathing Across the Globe. Worldslepp2011, Kyoto, Japan, 2011.10.17

国内学会

1. 陳 和夫 : 酸素療法と非侵襲的換気. 教育講演 9, 第 35 回呼吸療法医学会学術総会, 東京, 2013 年 7 月 21 日
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 陳 和夫 : 睡眠時無呼吸の現状と関連病態. 教育講演 5-L-10, 第 28 回日本医学会総会, 東京, 2011 年 (震災の為 CD 発表)
8. 陳 和夫 : 睡眠時無呼吸と循環器疾患. 教育講演 EL-8, 第 59 回日本心臓病学会学術集会, 神戸市, 2011 年 9 月 23 日
9. 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 回日本内科学会総会・講演会, 横浜市, 2011 年 11 月 13 日

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

オレキシンによるラット舌下神経運動ニューロンの活性化の機序

研究分担者 裏 出 良 博

（公財）大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門 研究部長

研究要旨

オレキシンは様々な生理機能に関与する神経ペプチドであり、睡眠覚醒調節にも極めて重要な役割を果たす。しかし、舌下神経運動ニューロンや頤舌筋に及ぼすオレキシンの効果は検証されていない。そこで、本研究では成熟ラットの舌下神経核にオレキシン A 及びオレキシン受容体拮抗薬を投与した後、頤舌筋の筋電位の変化を記録した。同様の実験を、神経毒であるオレキシン・サポニン複合体を用いてオレキシン神経を破壊した動物を用いて行った。さらに、新生仔ラットの脳スライスを用いて、オレキシン A 及びオレキシン受容体拮抗薬の投与前後における舌下神経運動ニューロンの活動を whole-cell patch clamp 法により電気生理学的に記録した。オレキシン A (50, 100, 200 μ M) を成熟ラットの片側の舌下神経核に微量投与すると、同側の頤舌筋の筋電位が有為に増加した。スライス実験においても、オレキシン A (4, 20, 100, 500 nM) は用量依存的に舌下神経運動ニューロンの静止膜電位を脱分極させて発火頻度を増加させた。オレキシン 1 型受容体の特異的拮抗薬である SB 334867 や、オレキシン 2 型受容体の特異的拮抗薬である TCS OX2 29 は未成熟動物モデルにおいてオレキシン A による舌下神経運動ニューロンの静止膜電位の脱分極や発火頻度の増加を阻害し、同時に、成熟動物モデルにおいて頤舌筋の筋電位を抑制した。外側視床下部のオレキシン神経を傷害した動物では、頤舌筋の筋電位は非傷害動物に比べて大幅に低下した。以上の結果は、オレキシン A は舌下神経運動ニューロンに分布する 1 型および 2 型受容体を刺激して、頤舌筋の活動を亢進させることを示している。

A. 研究目的

オレキシンは様々な生理機能に関与する神経ペプチドであり、睡眠覚醒調節にも極めて重要な役割を果たす。しかし、舌下神経運動ニューロンや頤舌筋に及ぼすオレキシンの効果は検証されていない。そこで、本研究ではオレキシンによる舌下神経運動ニューロン刺激が頤舌筋の活動に及ぼす効果とオレキシン受容体拮抗薬の効果を調べた。

B. 研究方法

成熟ラットの舌下神経核にオレキシン A 及び

オレキシン受容体拮抗薬を投与した後、頤舌筋の筋電位の変化を記録した。同様の実験を、神経毒であるオレキシン・サポニン複合体を用いてオレキシン神経を破壊した動物を用いて行った。

新生仔ラットの脳スライスを用いて、オレキシン A 及びオレキシン受容体拮抗薬の投与前後における舌下神経運動ニューロンの活動を whole-cell patch clamp 法により電気生理学的に記録した。

（倫理面への配慮）

本研究で行う動物実験は、（公財）大阪バイオサイエンス研究所の動物実験倫理委員会の承認を

受けて行なった。

C. 研究結果

オレキシン A (50, 100, 200 μ M) を成熟ラットの片側の舌下神経核に微量投与すると、同側の頤舌筋の筋電位が有為に増加した。スライス実験においても、オレキシン A (4, 20, 100, 500 nM) は用量依存的に舌下神経運動ニューロンの静止膜電位を脱分極させて発火頻度を増加させた。オレキシン 1 型受容体の特異的拮抗薬である SB 334867 や、オレキシン 2 型受容体の特異的拮抗薬である TCS OX2 29 は未成熟動物モデルにおいてオレキシン A による舌下神経運動ニューロンの静止膜電位の脱分極や発火頻度の増加を阻害し、同時に、成熟動物モデルにおいて頤舌筋の筋電位を抑制した。外側視床下部のオレキシン神経を傷害した動物では、頤舌筋の筋電位は非傷害動物に比べて大幅に低下した。以上の結果は、オレキシン A は舌下神経運動ニューロンに分布する 1 型および 2 型受容体を刺激して、頤舌筋の活動を亢進させることを示している。

D. 考察

オレキシン A は舌下神経運動ニューロンに分布する 1 型および 2 型受容体を刺激して、頤舌筋の活動を亢進させることを示している。

E. 結論

オレキシン A は呼吸運動ニューロンの活性調節にも関与する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Xu, Q., Xu, X. H., Qu, W. M., Lazarus, M., Urade, Y., Huang, Z. L. : A mouse model mimicking human first night effect for the

evaluation of hypnotics. *Pharmacol Biochem Behav* 2013, *116C*, 129–136

2. Xu, X. H., Qu, W. M., Bian, M. J., Huang, F., Fei, J., Urade, Y., Huang, Z. L. : Essential roles of GABA transporter-1 in controlling rapid eye movement sleep and in increased slow wave activity after sleep deprivation. *PLoS One* 2013, *8* (10), e75823
3. Chen, C. R., Yang, S. R., Liu, Y. Y., Qu, W. M., Urade, Y., Huang, Z. L. : Roles of adrenergic $\alpha 1$ and dopamine D_1 and D_2 receptors in the mediation of the desynchronization effects of modafinil in a mouse EEG synchronization model. *PLoS One* 2013, *8* (10), e76102
4. Xu, X. H., Qiu, M. H., Dong, H., Qu, W. M., Urade, Y., Huang, Z. L. : GABA transporter-1 inhibitor NO-711 alters the EEG power spectra and enhances non-rapid eye movement sleep during the active phase in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013, 10.1016/j.euroneuro. 2013.09.002
5. Sunagawa, G. A., Sei, H., Shimba, S., Urade, Y., Ueda, H. R. : FASTER: an unsupervised fully automated sleep staging method for mice. *Genes Cells* 2013, *18* (6), 502–18
6. Lazarus, M., Chen, J. F., Urade, Y., Huang, Z. L. : Role of the basal ganglia in the control of sleep and wakefulness. *Curr Opin Neurobiol* 2013, *23* (5), 780–5
7. Masaki, M., Aritake, K., Tanaka, H., Shoyama, Y., Huang, Z. L., Urade, Y. : Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice. *Mol Nutr Food Res*. 2012, *56* (2) : 304–308
8. 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
9. 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
10. Lazarus M, Huang ZL, Lu J, Urade Y, Chen JF. How do the basal ganglia regulate sleep-wake behavior? *Trends Neurosci*, 2012, [Epub ahead of print]. Doi : 10.1016/j.tins.2012.07.001
 11. 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.
 12. 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, 167 (3) : 587 – 598
 13. 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, 18 (8) : 623 – 630
 14. 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
 15. 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, 215 (1–3): 179– 183
 16. 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 A_{2A} receptors in the shell of the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2011, 31 (27) : 10067 – 10075
 17. Huang Z. L, Urade Y, Hayaishi O : The role of adenosine in the regulation of sleep. *Curr Top Med Chem* 2011, 11 : 1047 – 1057
 18. 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. 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 prodtaglandin 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
 5. 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

6. 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
7. Michael Lazarus, Yoshihiro Urade (2011) : The role of adenosine A_{2A} receptors in the nucleus accumbens for sleep-wake regulation. 8th IBRO World Congress of Neuroscience, July 13–18 2011, Florence, Italy
8. 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
9. 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
10. 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
11. Yoshihiro Urade (2011) : Humoral and neural regulation of sleep - Lesson from prostaglandin D₂-induced sleep. Worldsleap 2011, Oct. 16–20, Kyoto, Japan
12. 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
13. Michael Lazarus, Yoshihiro Urade, Osamu Hayaishi (2011) : The role of adenosine A_{2A} receptors in the nucleus accumbens for sleep-wake regulation. Worldsleap 2011, Oct. 16–20, Kyoto, Japan
14. Kosuke Aritake, Mika Masaki, Hiroyuki Tanaka, Michael Lazarus, Zhi-Li Huang, Yukihiro Shoyama, Yoshihiro Urade (2011) : Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice. Worldsleap 2011, Oct. 16–20, Kyoto, Japan
15. 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
16. 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
17. Nanae Nagata, Kaori Kashiwagi, Toshiyoshi Yamamoto, Elizabeth P. Ko-Mitamura, Michael Lazarus, Zhi-Li Huang, Ko Fujimori, Yoshihiro Urade (2011) : A novel SOX5 splicing isoform expressed in mouse brain during sleep. Worldsleap 2011, Oct. 16–20, Kyoto, Japan
18. 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. Wei-Min Qu, 黄志力, 裏出良博, 早石 修 (2013) : 「Roles of Adenosine A_{2A} Receptor in the Somnogenic Effect of Prostaglandin D₂」 日本睡眠学会第 38 回定期学術集会, 6 月 27 日, 秋田
2. Yuan Yuan Liu, Zhi-Li Huang, Moshe Laudon, Yoshihiro Urade (2013) : 「Antinociceptive and Hypnotic Effects of Piromelatine in a Mouse

- Model of Neuropathic Pain」日本睡眠学会第 38 回定期学術集会, 6 月 27 日, 秋田
3. 有竹浩介, 黄 志力, 正山征洋, 裏出良博 (2013): 「サフラン成分のクロシンによる non-REM の増強」日本睡眠学会第 38 回定期学術集会, 6 月 27 日, 秋田
 4. 永田奈々恵, 柏木香保里, 山本利義, 黄 志力, 藤森 功, 裏出良博 (2013): 「マウス脳に発現する新規 SOX5 スプライシングアイソフォームの機能解析」日本睡眠学会第 38 回定期学術集会, 6 月 27 日, 秋田
 5. Bin-Jia Zhang, Q Xu, Yoshihiro Urade, Zhi-Li Huang, Michael Lazarus (2013): 「In vivo pharamcogenetic- and optogenetic-based activation of neurons in the nucleus accumbens promotes sleep」日本睡眠学会第 38 回定期学術集会, 6 月 27 日, 秋田
 6. 阪田真澄, 内山奈穂子, 正木美佳, 正山征洋, 裏出良博 (2013): 「Crocic acid, a carotenoid pigment of saffron, promotes non-rapid eye movement sleep」第 86 回日本生化学会大会, 9 月 11 日, 横浜
 7. Zhi-Li Huang, Chang-Rui Chen, Wei-Min Qu, Yoshihiro Urade (2013): 「Paeoniflorin Promotes Non-Rapid Eye Movement Sleep via Adenosine A1 Receptors」第 86 回日本生化学会大会, 9 月 13 日, 横浜
 8. 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
 9. Mahesh K. Kaushik, Michael Lazarus, 鎌内朋子, Yoan Cherrasse, 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
 10. 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
 11. 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
 12. 永田奈々恵, 柏木香保里, 山本利義, 三田村 エリザベス, ミハイル・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 回日本生化学会大会, 12 月 15 日, 福岡
 13. 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
 14. Yoan Cherrasse, Michael Lazarus, Huang Zhi-Li, Yo 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」第 84 回日本生化学会大会, 9 月 22 日-24 日, 京都
 15. 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
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

慢性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 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 研究部長

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。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た上でBPAを行い、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。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、治療毎に書面による同意を取っている。

C. 研究結果

BPAは2010年より総計222セッションを行い、平均3.2セッション/患者であった。その内最終セッションまで施行した25人の患者の検討を行い自覚症状は25人中19人がWHO functional classで1度以上改善した。血行動態は平均肺動脈圧が平均 44 ± 10 mmHgからBPA終了3か月後で 26 ± 3 mmHgまで改善（ $p < 0.01$ ）していた。肺血管抵抗は 13 ± 6 woodよりBPA後で 6 ± 2.5 woodに改善していた（ $P < 0.01$ ）。合併症では死亡例やショックは無めなかった。挿管による人工呼吸管理は2セッションにおいて必要であった（0.9%）。重症肺障害、肺水腫は著明に減少しており2010-2011年は20%であったが2012年は1.6%、2013年は0.6%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ている。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）
3. ヨードアレルギーの重症慢性血栓塞栓性肺高血圧患者においてBPAが有効であった一例（2013年日本循環器病学会近畿地方会）
4. ヨードアレルギーの重症CTEPH患者にガドリニウムでBPAを施行した一例（2013年日本肺高血圧症学会）
5. RV reverse remodeling after BPA in patients with CTEPH（2013年日本肺高血圧学会）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし