

難病特別研究員報告

原発性肺胞低換気症候群の新しい治療法開発を目指した基礎的検討： 中枢呼吸化学受容機構における CO₂ 受容細胞メカニズムの解析

岡田 泰昌*

はじめに

原発性肺胞低換気症候群においてはその病因として中枢性呼吸調節機構の異常が関与していると考えられているもののその詳細は不明であり、本症候群に対する根本的治療法は未だ開発されていない。本研究においては本症候群に対する新しい治療法を開発することを究極の目的としつつ、そのための基礎的検討として本症候群における病変の主座と推定される脳幹部中枢呼吸化学受容機構を細胞レベルで明らかにするため、以下の4つの検討を行った。ここで本症候群の病因が延髄腹側部の中枢化学受容機構の異常であると考えた根拠は以下の通りである。

1. 本症候群では呼吸リズムは保たれているものの、CO₂換気応答が低下・欠如している。睡眠により低換気が著しく増悪する²⁾。睡眠により低換気が増悪するという現象はさらに以下のように説明しうる。覚醒時における換気は下位脳幹にある中枢化学受容機構からのみでなくより上位にある神経機構からのドライブも受けて維持されているが、睡眠時には上位神経機構からのドライブが減少するため下位脳幹にある中枢化学感受機構からのドライブに対する依存率が上がる³⁾。ここで下位脳幹にある中枢化学受容機構に障害がありそこからのドライブが減弱していれば、低換気が特に睡眠時に増悪するという現象が出現すると考えられる。

2. 延髄腹側部の各種病変は本症候群に類似の病態を惹起する^{3) 4)}。

3. 本症候群の類縁疾患と考えられる先天性中枢性肺胞低換気症候群・新生児突然死症候群剖検例において延髄腹側にある弓状核の低形成、同核内神経細胞アセチルコリン受容体の異常が報告されている^{5) 6)}。

4. 動物実験で延髄腹側表層部の障害により原発性肺胞低換気症候群に類似の病態を作成することができる^{7) 8)}。

中枢化学受容機構についてはその局在部位として延髄腹側表層部の重要性が指摘されてはいるが、CO₂リセプター細胞は同定されていなかった。またCO₂リセプター細胞から呼吸神経回路網への情報伝達様式も明らかにされていなかった。最近、著者らはc-fos免疫組織化学法により延髄腹側（正中部、傍錐体部、腹外側部）の表層部で表面血管を取り囲む小型細胞が内因性のCO₂興奮能を有しており、これらはCO₂セプター細胞の有力候補と考えられること⁹⁾、それらの背側に位置する大型細胞はCO₂セプター細胞からの情報を増幅しつつ深部の呼吸神経回路網へ伝達する介在神経細胞と考えられることを報告した¹⁰⁾（図1）。したがって本症候群の病因説明には、まず

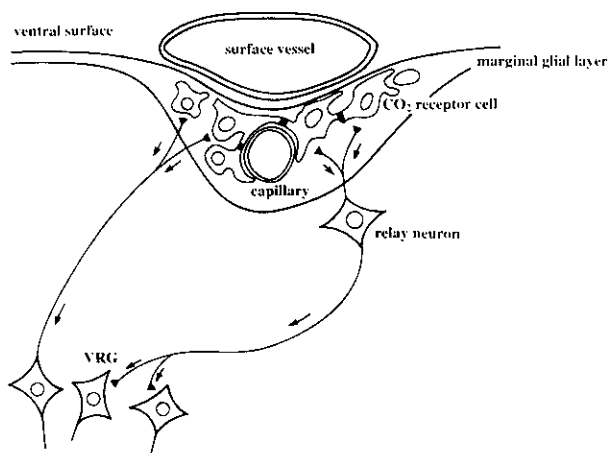


図1 著者が提唱している中枢化学受容機構における細胞構築モデル

延髄腹側の表面血管 (surface vessel) 裏側の肥厚した marginal glial layer 内において capillary を取り囲むように小型の CO₂ リセプター細胞が存在している。これら小型細胞同士はギャップ結合で連結している。これらは CO₂ により興奮し、神経伝達物質を分泌し、relay neuron を介しあるいは直接に ventral respiratory group (VRG) 領域の呼吸神経回路網に興奮性情報を伝達する。

慶應義塾大学月が瀬リハビリテーションセンター内科

* 「呼吸不全」調査研究班 難病特別研究員

これら中枢化学感受細胞機構を解明する必要があると考えられる。しかしCO₂セプター細胞と考えられる細胞は直径が約10ミクロンと小さく、また延髄腹側の表面直下に存在しており、そのサイズ・局在が微小電極細胞内記録法やブラインドホールセル記録法に適さないため、その機能解析が困難であった。そこでビデオ顕微鏡下ホールセル記録法を延髄スライス標本に適用し、この細胞のCO₂興奮性を解析することとした。一方、細胞外液カリウム濃度は、神経細胞の細胞膜電位・細胞興奮性を規定する。脳幹部細胞外液カリウム濃度は、呼吸神経回路網全般の活動性に影響を及ぼし、本症候群においては部分的にその換気量を決定していると考えられる。そこで中枢化学感受細胞機構を活性化させ本症候群の治療及び病態の改善を図るため、脳幹部細胞外液カリウム濃度をコントロールすることの意義を検討した。ところで延髄CO₂興奮性細胞のホールセル記録にて、隣接した細胞間に色素カップリングが観察される等、中枢化学感受細胞機構においては細胞間のギャップ結合を介した調節が重要な役割を有していると想定され、その異常は本症候群の病因となりうると考察されるため¹¹⁾、この点の基礎的検討として哺乳類脳幹内の細胞間ギャップ結合の分布をギャップ結合蛋白質に対する抗体を用いて免疫組織化学的に検討した。一方、CO₂リセプター細胞から呼吸神経回路網への情報伝達の異常も本症候群の病因に関与している可能性がある。その情報伝達機構における時間的空間的動態を明らかにするため、ラット延髄腹側表層部のCO₂感受領域から深部の呼吸神経細胞群への神経興奮伝播過程を膜電位感受性色素を用いた光計測法により動的画像解析として解析した。

対象と方法

1. ビデオ顕微鏡下ホールセル記録法によるCO₂リセプター細胞機能解析

ラット (Sprague-Dawley) 延髄横断スライス標本 (厚さ約 200 μm) を位相差顕微鏡ステージ上のチェンバーに固定し、酸素化した人工脳脊髄液 (aCSF) で連続的に灌流した。aCSFの組成 (mM) は、NaCl 126, KCl 5, CaCl₂ 2, MgSO₄ 2, NaH₂PO₄ 1.25, NaHCO₃ 26, Glucose 30である。顕微鏡カメラ鏡筒に白黒ビデオ (CCD) カメラを装着し、ビデオモニター画面上で延髄最表層の小型細胞を直接視認できるようにした¹²⁾。このシステムにホールセルパッチ記録法¹³⁾を適用した。ホールセルパッチ記録下で灌流液のCO₂濃度をコントロールの2% (aCSF pH = 7.8) から8% (aCSF pH = 7.2) に上昇させた際の標的細胞におけるCO₂反応性を解析した。

2. 脳幹部細胞外液カリウム濃度が呼吸調節機構に及ぼす影響の解析

新生ラット摘出脳幹脊髄標本¹⁴⁾¹⁵⁾を用いた。脊髄C₄前根より呼吸出力をモニターしつつ、細胞外液カリウム濃度を変化させ、呼吸出力、呼吸出力CO₂応答性に対する影響を解析するとともに、各種呼吸神経細胞の活動性に及ぼす影響をブラインドホールセル記録法¹³⁾にて解析した。

3. 脳幹内における細胞間ギャップ結合連結の存在部位の解析

成熟ラット脳幹内においてギャップ結合蛋白質コネクシン43の分布を免疫組織化学法で解析した¹⁶⁾。ギャップ結合を構成する蛋白質コネクシン43 (ラット心臓由来) に対する抗体 (1次抗体、マウスで得られたモノクローナル抗体) を用いて、ラット延髄を凍結固定後にクライオ切片を作成して、1次抗体に対する免疫陽性部分をFITC標識の2次抗体 (ウサギ抗マウスIgG抗体) で検出して、落射蛍光顕微鏡により観察した。

4. 光計測法による脳幹内CO₂興奮領域の動的画像解析

CO₂リセプター細胞から呼吸神経回路網への情報伝達の異常は、原発性肺胞低換気症候群の病因に関与している可能性がある。その情報伝達機構における時間的空間的動態を明らかにするため、ラット延髄腹側表層部のCO₂感受領域から深部の呼吸神経細胞群への神経興奮伝播過程を膜電位感受性色素を用いた光計測法により動的画像解析として解析した。

結果

1. ビデオ顕微鏡下ホールセル記録法によるCO₂リセプター細胞機能解析

本法を用いることにより延髄腹側表層直下 (表面より30マイクロメートル以内) あるいは血管周囲に位置する小型細胞よりホールセル記録を行うことができた。これら小型細胞の多くはCO₂上昇により脱分極並びに発火頻度増加を示した (図2、図3)。

2. 脳幹部細胞外液カリウム濃度が呼吸調節機構に及ぼす影響の解析

脳幹部細胞外液カリウム濃度の低下は、呼吸出力及び呼吸出力CO₂応答性を減弱させ、逆にその中等度の上昇は呼吸出力及び呼吸出力CO₂応答性を増強させた (図4)。延髄腹側部神経細胞のホールセル記録解析によりこれら細胞においては細胞膜電位、細胞興奮性は細胞外液カリウム濃度により直接的に規定されるとともに (図5)、シナプス入力変化による間接的作用も受けることが示された。

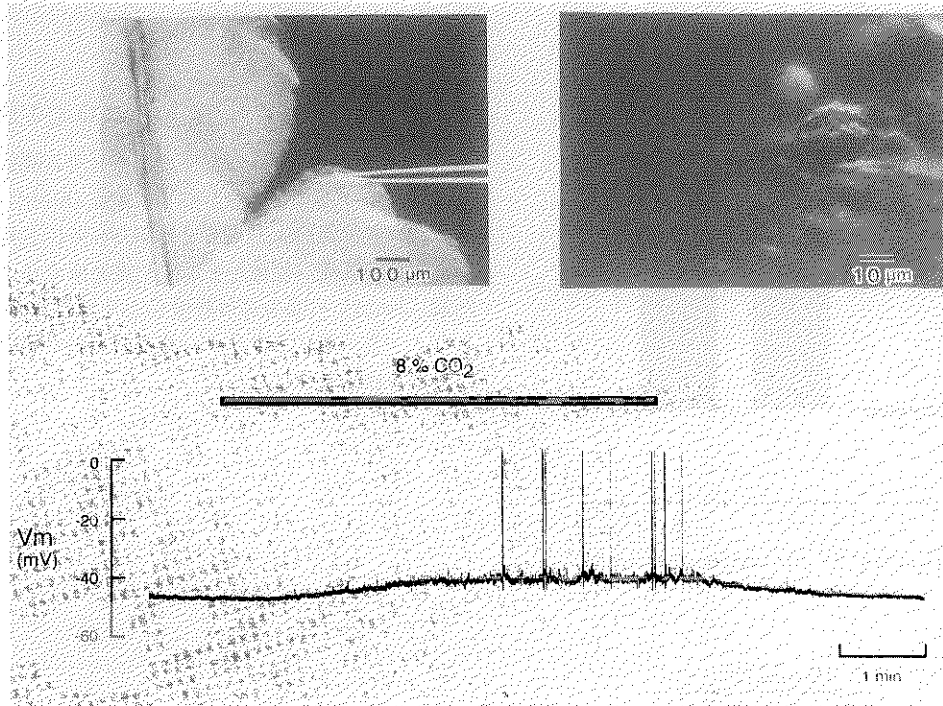


図2 延髄腹側正中最表層部 (nucleus raphe pallidus) 小型細胞のビデオ顕微鏡下ホールセル記録
従来解析が困難であったこれら小型細胞をビデオ顕微鏡下で直接視認しつつホールセル記録を行う
方法を確立した。灌流液 CO_2 濃度上昇により細胞は脱分極するとともに、発火頻度増加を示した。

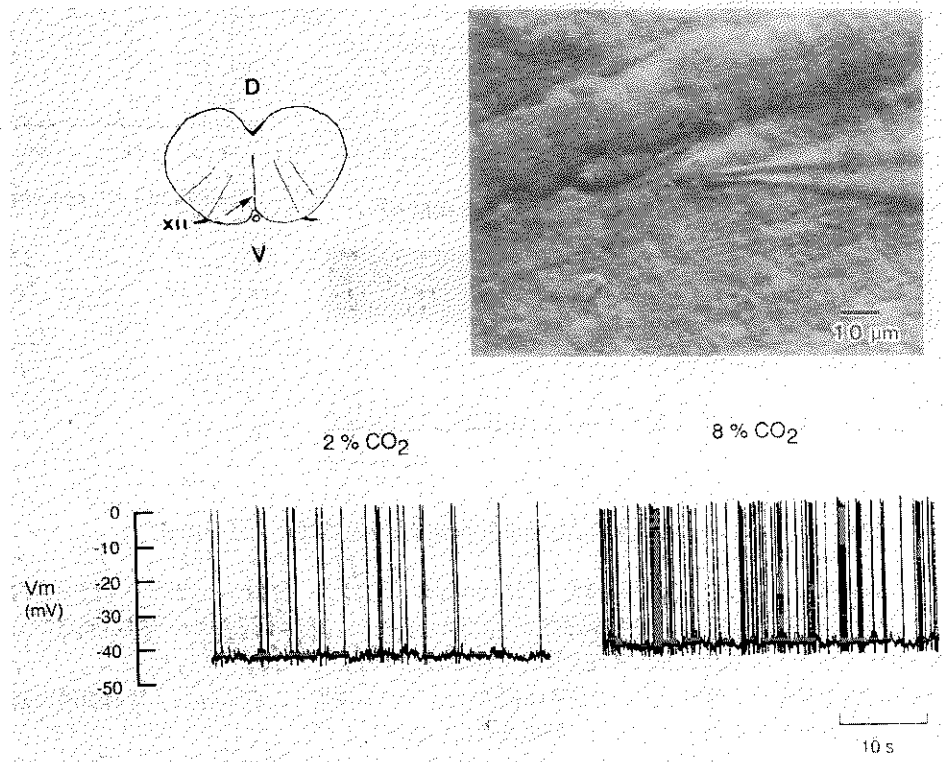


図3 延髄腹側正中中部小血管周囲小型細胞のビデオ顕微鏡下ホールセル記録
ビデオ顕微鏡下で血管との位置関係を直接確認しつつホールセル記録を行う方法を確立した。
灌流液 CO_2 濃度上昇により細胞は脱分極するとともに、発火頻度増加を示した。

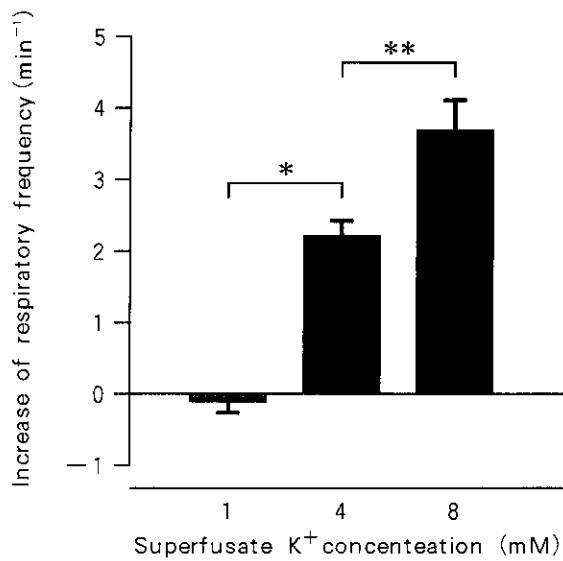


図4 細胞外液カリウム濃度と呼吸CO₂応答性との関係
 摘出脳幹脊髄標本において灌流液カリウム濃度が低値(1mM)、コントロール(4mM)、高値(8mM)の各場合において灌流液CO₂濃度を2%から8%に上昇させた際の呼吸数増加度(縦軸)を示す。灌流液カリウム濃度が低値(1mM)の場合には呼吸CO₂応答性は著しく減弱した。一方、灌流液カリウム濃度の上昇に伴い、呼吸CO₂応答性は増強した。

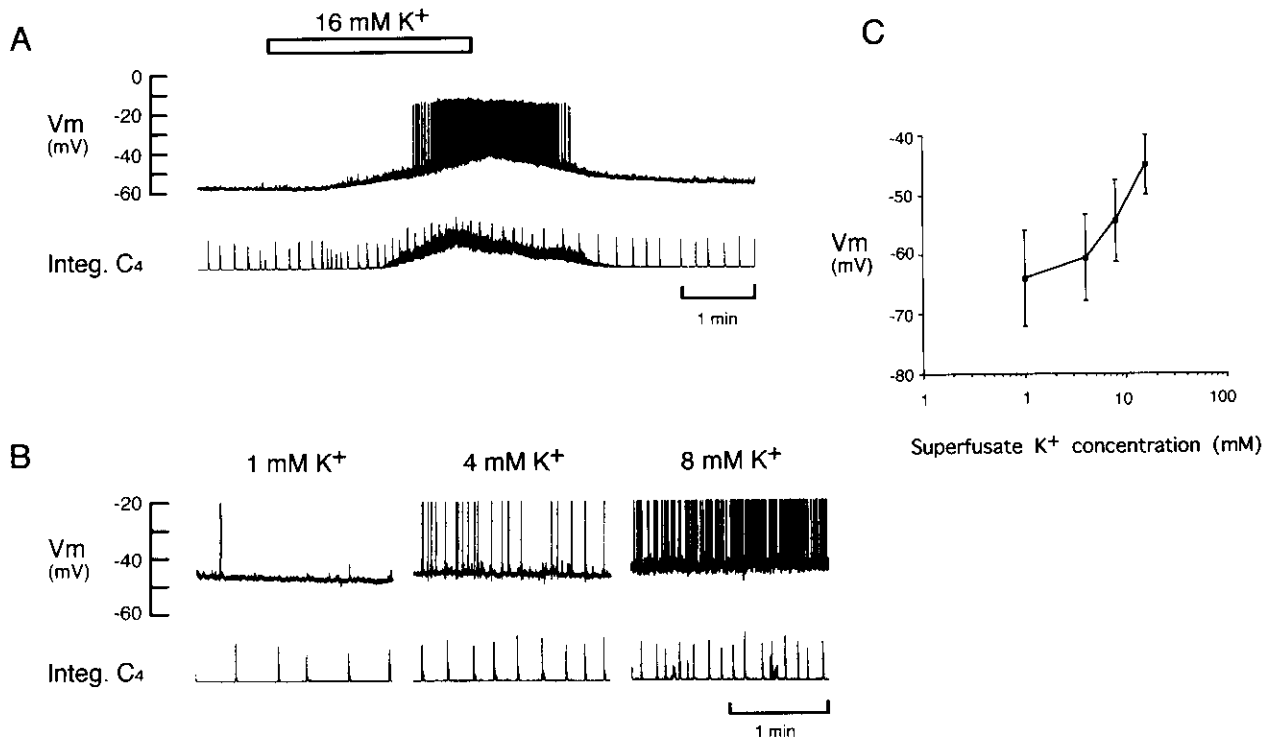


図5 細胞外液カリウム濃度が延髄腹側表層神経細胞機能に及ぼす影響

- A 細胞外液カリウム濃度をコントロール(4mM)から16mMに上げると、脊髓C₄前根からの呼吸出力(Integ.C₄)において呼吸数増加、非呼吸性緊張性活動出現を認めた。延髄腹側表層神経細胞膜電位(V_m)は上昇(脱分極)を示すと同時に、発火頻度が著しく増加した。
- B 延髄腹側表層神経細胞膜電位と呼吸出力との関係。細胞外液カリウム濃度の上昇に伴い、延髄腹側表層神経細胞は脱分極、発火頻度増加を示すと同時に、呼吸数は増加を示した。
- C 延髄腹側表層神経細胞膜電位と灌流液カリウム濃度の関係。灌流液カリウム濃度が4 mM以上の範囲では、延髄腹側表層神経細胞膜電位と灌流液カリウム濃度の対数とは直線関係を示した。

3. 脳幹内におけるギャップ結合存在部位の解析

横断切片上で、抗コネクシン43抗体に対する免疫陽性反応がほぼ延髄全体において観察された。とりわけ中枢呼吸化学受容機構が存在していると考えられる延髄腹側表層部においては、正中部、傍錐体部、腹外側部のいずれの領域においてもコネクシン43に対する強い陽性反応を認めた(図6)。

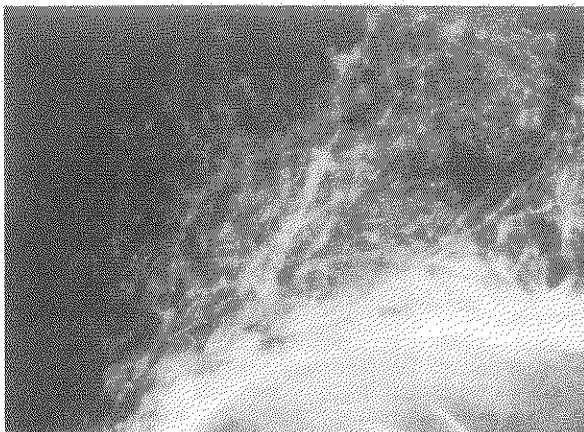
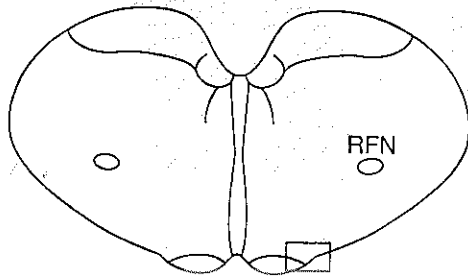


図6 延髄腹側表層部におけるギャップ結合蛋白(connexin43)の分布

上段 吻側延髄の横断面模式図。下段の写真に示した領域(傍錐体部の表層直下)を四角で示した。RFN: retrofacial nucleus

下段 高輝度の小さな粒子状の点が免疫組織学的にconnexin43に陽性のスポットである。

4. 光計測法による脳幹内CO₂興奮領域の動的画像解析

光計測法による下位脳幹内CO₂興奮領域のマッピングでは、従来の報告とほぼ一致して延髄腹側(正中部、傍錐体部、腹外側部)表層部に陽性領域を認めた。さらに従来報告されていなかった吻側延髄外側部にも陽性領域を認めた。シナプス伝達遮断下では全般にCO₂興奮性は減弱し、特に深部の興奮性はほぼ消失したが、最表層部の興奮領域は残存した。さらに高速撮影にて延髄最表層から深部(VRG)領域への興奮伝播過程を動的画像として示すことができた(図7)。

考案・結論

1. ビデオ顕微鏡下ホールセル記録法によるCO₂リセプター細胞機能解析

中枢呼吸化学受容機構におけるCO₂リセプター細胞の有力候補である延髄腹側の最表層(軟膜直下)の、あるいは表面血管周囲の、小型細胞に注目した。ビデオ顕微鏡下ホールセル記録法を応用することによりこれまで困難であったこれら細胞のホールセル記録を行うことができた。これにより中枢化学受容機構の最も重要な構成細胞の機能を解析しうようになったため、原発性肺胞低換気症候群に対する薬理的治療法の開発にあたりその効果を細胞レベルで詳細に評価することが可能となった。

2. 脳幹部細胞外液カリウム濃度が呼吸調節機構に及ぼす影響の解析

血液カリウム濃度上昇は特に運動時において換気刺激因子となることが報告されており、その機序はカリウムの末梢化学受容体刺激作用によるものと考えられている¹⁹⁾。しかし細胞外液カリウム濃度は単一神経細胞レベルでは直接的に細胞膜電位を規定することが以前より知られており²⁰⁾、脳幹内においても細胞外液カリウム濃度が呼吸出力、呼吸CO₂応答性を規定していることが予想される。しかし*in vivo*動物実験では血液カリウム濃度を変化させると循環動態や末梢化学受容体機能に対しても影響を与えるため、これまで細胞外液カリウム濃度が中枢性呼吸調節機構に及ぼす影響を解析することは困難であった。本研究においては摘出脳幹脊髄標本を用いることにより循環動態や末梢化学受容体機能に対する影響を除外して、細胞外液カリウム濃度が中枢性呼吸調節機構に及ぼす影響を解析することができた。本研究の結果から、原発性肺胞低換気症候群においては血液カリウム濃度をやや高め(正常上限付近)に維持すべきであろうとの示唆がえられた。この点については、臨床症例における検討が望まれる。

3. 脳幹内におけるギャップ結合存在部位の解析

延髄腹側部では中枢性呼吸化学受容機構の局在部においてコネクシン43に対する免疫反応性の解析から多くの細胞間にギャップ結合連結があることが示された。同部におけるCO₂興奮性細胞間においては色素カップリングが認められることから、中枢性呼吸化学受容機構においては情報伝達においてギャップ結合が重要な役割を果たしているものと考えられる。したがって原発性肺胞低換気症候群においてはギャップ結合の機能異常が病因に関与している可能性がありうると考えられた。これらの点についてはさらなる基礎的検討が必要であると考えられる。

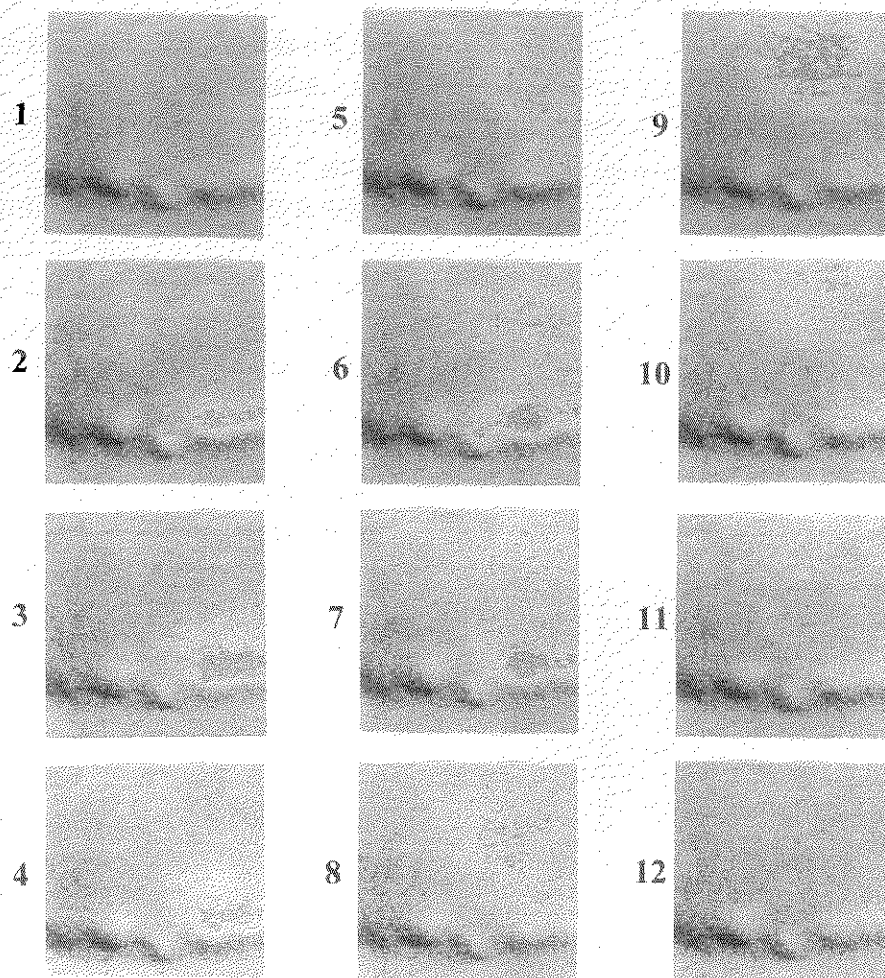


図7 延髄腹側表層部から深部へのCO₂による神経興奮伝播過程の動的画像解析

延髄腹側表層部から深部VRG領域への周期的興奮波伝播が画像化されている。

各パネルにおいて下端近くの横向きの黒い線が延髄腹側表面、パネル2, 3, 4, 5において表層部(右下)から深部(上)へ向かう興奮波が観察される。

パネル6, 7, 8, 9においても同様の興奮波の動きが観察される。

各パネルの間隔は10 msec。

4. 光計測法による脳幹内CO₂興奮領域の動的画像解析

膜電位感受性色素を用いた光計測法を延髄標本に応用することにより延髄腹側表層部から深部(VRG)領域への興奮伝播過程を動的画像として解析することができた。シナプス伝達遮断により延髄腹側表層部のCO₂興奮性は維持されるが、VRG領域のCO₂興奮性は著しく減弱することが示された。本法は原発性肺胞低換気症候群における一病因として考えられるCO₂リセプター細胞から呼吸ニューロンネットワークへの情報伝達機構異常の解析において有用な手段となりうると考えられた。

参考文献

- 1) 肺胞低換気症候群診断基準(改訂)厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書 p6-7平成10年3月
- 2) Forster HV, Pan LG, Lowry TF, Feroah T, Gershan WM, Whaley AA, Forster MM, Sprtel B: Breathing of awake goats during prolonged dysfunction of caudal M ventrolateral medullary neurons. J Appl Physiol 1998; 84: 129-40.

- 3) 宮崎章、宇山英一郎、興梠博次、安藤正幸、荒木淑郎：MRIにて脳幹部に限局性の病変を同定し得た中枢性肺胞低換気症候群の1例。臨床神経学 1988；28：512 - 516.
- 4) 後藤眞、佐藤誠、布施克也、佐藤和弘、横田樹也、松村芳幸、高橋龍一、鈴木栄一、荒川政昭：椎骨動脈の異常拡張による延髄圧迫を認めた中枢性肺胞低換気症候群の1例。日胸疾会誌 1996；34：1003 - 1008.
- 5) Filiano JJ：Arcuate nucleus hypoplasia in sudden infant death syndrome：a review. Biol Neonate 1994；65：156 - 159.
- 6) Kinney HC, Filiano JJ, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Dapena M, White WF：Decreased muscarinic receptor binding in the arcuate nucleus in sudden infant death syndrome. Science 1995；269：1446 - 1450.
- 7) Schlaefke ME, See WR, Herker-See A, Loeschcke HH：Respiratory response to hypoxia and hypercapnia after elimination of central chemosensitivity. Pflugers Archiv 1979；381：241 - 248.
- 8) Schlaefke ME, Kille JF, Loeschcke H：Elimination of central chemosensitivity by coagulation of a bilateral area on the ventral medullary surface in awake cats. Pflugers Archiv 1979；378：231 - 241.
- 9) Chen Z, Okada Y, Jiang W, Eldridge FL：Identification of a novel structure for the central chemoreceptor in the rat：the ventral medullary marginal complex. FASEB J 1996；10：A643.
- 10) Chen Z, Okada Y, Jiang W, Eldridge FL：Identification of connections between the CO₂ sensitive cells in the superficial ventral medulla and the VRG region. Physiologist 1996；39：177.
- 11) Huang R-Q, Erlichman JS, Dean JB：Cell-cell coupling between CO₂-excited neurons in the dorsal medulla oblongata. Neuroscience 1997；80：41 - 57.
- 12) Dodt H-U, Zieglgansberger W：Infrared videomicroscopy：a new look at neuronal structure and function. TINS 1994；17：453 - 458.
- 13) Kuwana S, Okada Y, Natsui T：Effects of extracellular calcium and magnesium on central respiratory control in the brainstem-spinal cord of neonatal rat. Brain Res 1998；786：194 - 204.
- 14) Okada Y, Muckenhoff K, Scheid P：Hypercapnia and medullary neurons in the isolated brain stem-spinal cord of the rat. Respir Physiol 1993；93：327 - 336.
- 15) Okada Y, Kawai A, Muckenhoff K, Scheid P：Role of the pons in hypoxic respiratory depression in the neonatal rat. Respir Physiol 1998；111：55 - 63.
- 16) Hidaka S, Hashimoto Y：Receptive-field properties of retinal amacrine cells in homotypic gap junction networks. Prog Cell Res 1995；4：261 - 264.
- 17) Obaid AL, Salzberg BM：Micromolar 4-aminopyridine enhances invasion of a vertebrate neurosecretory terminal arborization. J Gen Physiol 1996；107：353 - 368.
- 18) Iijima T, Witter MP, Ichikawa M：Entorhinal-hippocampal interactions revealed by real-time imaging. Science 1996；272：1176 - 1179.
- 19) Paterson DJ：Potassium and ventilation in exercise. J Appl Physiol 1992；72：811 - 820.
- 20) Curtis HJ, Cole KS：Membrane resting and action potential from the squid giant axon. J Cell Comp Physiol 1942；19：135 - 144.

謝辞

本研究の実施にあたって御協力、御助言をいただきました帝京大学生理学教室桑名俊一講師、藤田保健衛生大学生理学教室宮地栄一教授、日高聡講師に深甚なる謝意を表します。

平成10年度「呼吸不全班」研究成果の刊行

平成10年度「呼吸不全班」研究成果の刊行

1. Kimura H, Suda A, Sakuma T, Tatsumi K, Kawakami Y, **Kuriyama T**, Institutions participating in the Respiratory Failure Research Group in Japan.: Nocturnal oxyhemoglobin desaturation and prognosis in COPD and late sequelae of pulmonary tuberculosis. *Intern. Med.* 37 : 354-359, 1998.
2. Kimura H, Kasahara Y, Kurosu K, Sugito K, Takiguchi Y, Terai M, Mikata A, Natsume M, Mukaida N, Matsushima K, **Kuriyama T**.: Alleviation of monocrotaline-induced pulmonary hypertension by antibodies to a monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1. *Lab. Invest.* 78 : 571-581, 1998.
3. Kimura H, Niijima M, Abe Y, Edo H, Sakabe H, Kojima A, Hasako K, Masuyama S, Tatsumi K, **Kuriyama T**.: Compensatory excretion of prostacyclin and thromboxane metabolites in obstructive sleep apnea syndrome. *Intern. Med.* 37 : 127-133, 1998.
4. Kimura H, Tanaka M, Nagao K, Niijima M, Masuyama S, Mizoo A, Uruma T, Tatsumi K, **Kuriyama T**, Masuda A, Kobayashi T, Honda Y.: A new aspect of the carotid body function controlling hypoxic ventilatory decline in humans. *Appl. Human. Sci.* 17 : 131-137, 1998.
5. Niijima M, Kimura H, Edo H, Shinozaki T, Kang J, Masuyama S, Tatsumi K, **Kuriyama T**.: Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999. (in press)
6. Niijima M, Kimura H, Edo H, Hasako K, Masuyama S, Tatsumi K, Honda Y, **Kuriyama T**.: Control of upper airway function in response to hypoxia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern. Med.* 37 : 134-140, 1998.
7. Edo H, Kimura H, Niijima M, Sakabe H, Shibuya M, Kanamaru A, Homma I, **Kuriyama T**.: Effects of chest wall vibration on breathlessness during hypercapnic ventilatory response. *J. Appl. Physiol.* 84 : 1487-1491, 1998.
8. Yamamoto T, Kimura H, Okada O, Katoh K, Tanabe N, Yasuda J, Yoshida Y, **Kuriyama T**.: Arterial and mixed venous oxygen desaturation during incremental exercise in patients with chronic pulmonary disease. *Intern. Med.* 37 : 280-285, 1998.
9. Okita S, Shinozaki T, Masuyama S, Kimura H, Honda Y, **Kuriyama T**.: Analysis of heart rate profile during obstructive sleep apnea. *Jpn. J. Appl. Physiol.* 27 : 235-248, 1997.
10. Okada O, Tanabe N, Yasuda J, Yoshida Y, Katoh K, Yamamoto T, **Kuriyama T**.: Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990. *Inter. Med.* 38 : 12-16, 1999.
11. Igari H, Tatsumi K, Sugito K, Kasahara Y, Saito M, Tani T, Kimura H, **Kuriyama T**.: Role of EDRF in pulmonary circulation during sustained hypoxia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 31 : 299-305, 1998.
12. Sugito K, Tatsumi K, Igari H, Kasahara Y, Tani T, Kimura H, Hayashi F, **Kuriyama T**.: Role of carotid body in pressure response of pulmonary circulation in rats. *Respir. Physiol.* 111 : 283-293, 1998.
13. Masuda A, Chowdhury MF, Tanaka M, Kobayashi T, Masuyama S, Kimura H, **Kuriyama T**, Honda Y.: Possible presence of hypoxic ventilatory depression while breathing ambient air at sea level in humans. *Pathophysiology.* 5 : 149-154, 1998.

14. Shindoh C, Wu D, Ohuchi Y, Kurosawa H, Kikuchi Y, Hida W, **Shirato K**: Effects of L-NAME and L-Arginine on diaphragm contraction in a septic animal model. *Comp. Biochem. Physiol.* 119A : 219-224, 1998.
15. Haraguchi M, Shimura S, Hida W, **Shirato K**: Pulmonary function and regional distribution of emphysema as determined by high-resolution computed tomography. *Respiration* 65 : 125-129, 1998.
16. Suda Y, Tamura G, Ono I, Maeda K, Liu Y, Yamauchi K, Kurimoto F, **Shirato K**: Effects of phosphodiesterase inhibitors on secretions of human monokines. *Allergology International*. 47 : 219-224, 1998.
17. Fushijmi T, Okayama H, Shimura S, Saitoh H, **Shirato K**: Dexamethasone suppresses gene expression and production of IL-13 by human mast cell line and lung mast cells. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 102 : 135-142, 1998.
18. Saitoh H, Okayama H, Shimura S, Fushimi T, Masuda T, **Shirato K**: Surfactant Protein A2 Gene Expression by Human Airway Submucosal Gland Cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 19 : 202-209, 1998.
19. Chonan T, Okabe S, Hida W, Saitoh M, Kikuchi Y, Takishima T, **Shirato K**: Influence of Sustained Hypoxia on the Sensation of Dyspnea. *Jap. J. Physiol.* 48 : 291-295, 1998.
20. Chin K, **Ohi M**, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Mishima M, Kuno K: Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J. Respir. Crit. Care. Med.* 153 : 1972-1976, 1996.
21. Otsuka N, **Ohi M**, Chin K, Kita H, Noguchi T, Hata T, Nohara R, Hosokawa R, Fujita M, Kuno K: Assessment of cardiac sympathetic function with iodine-123-MIBG imaging in obstructive sleep apnea syndrome. *J. Nucl. Med.* 38 : 567-572, 1997.
22. Mishima M, Oku Y, Kawakami K, Sakai N, Fukui M, Hirai T, Chin K, **Ohi M**, Nishimura K, Itoh H, Tanemura M, Kuno K: Quantitative assessment of the spatial distribution of low attenuation areas on X-ray CT using texture analysis in patients with chronic pulmonary emphysema. *Front. Med. Biol. Eng.* 8 : 19-34, 1997.
23. Chin K, Kita H, Noguchi T, **Ohi M**: Improvement of factor VII clotting activity following long term NCPAP treatment in obstructive sleep apnoea syndrome. *Q. J. Med.* 91 : 627-633, 1998.
24. Chin K, Oku Y, Nishimura K, **Ohi M**: Deep breathing and awake apnoea in a patient who had recurrent hypoxaemia and hypercapnia without sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 12 : 739-741, 1998.
25. Kita H, **Ohi M**, Chin K, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Kuno K: Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on respiratory parameters of upper airway patency in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 114 : 691-696, 1998.
26. Kita H, **Ohi M**, Chin K, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Itoh H, Nakao K, Kuno K: The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J. Sleep. Res.* 7 : 199-207, 1998.
27. Chin K, **Ohi M**: New insights into the therapy and pathophysiology of patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology* 3 : 139-143, 1998.
28. Tsuboi T, **Ohi M**, Kita H, Otsuka N, Hirata H, Noguchi T, Chin K, Mishima M, Kuno K: The efficacy of a custom fabricated nasal mask on gas exchange during NIPPV. *Eur. Respir. J.* (in press).
29. Chin K, **Ohi M**: Obesity and Disease: Obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Inter. Med.* (in press).

30. Sasaki H, Sekizawa K, Yanai M, Arai H, **Yamaya M**, Ohrui T : New strategies for aspiration pneumonia. *Inter. Med.* 36 : 851-855, 1997.
31. Ohrui T, **Yamaya M**, Arai H, Sekizawa K, Sasaki H : Disturbed consciousness and asthma. *Lancet* 349 : 652, 1997.
32. Ikeda K, Furukawa M, Tanno N, **Yamaya M**, Takasaka T : Increase of Cl-secretion induced by Kampo Medicine (Japanese Herbal Medicine), Sai-rei-to, in Mongolian gerbil middle ear epithelium. *Jpn. J. Pharmacol.* 73 : 29-32, 1997.
33. Ohrui T, **Yamaya M**, Funayama T, Suzuki T, Sekine H, Sawai T, Sekizawa K, Sasaki H : Mechanisms of gastric-juice induced hyperpermeability of the cultured human tracheal epithelium. *Chest* 111 : 454-459, 1997.
34. **Yamaya M**, Sekizawa K, Ishizuka S, Mizuta K, Sasaki H : Increased carbon monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158 : 311-314, 1998.
35. Ohrui T, **Yamaya M**, Sekizawa K, Yamada N, Suzuki T, Terajima M, Okinaga and S, Sasaki H : Effects of rhinovirus infection on hydrogen peroxide-induced alterations of barrier function in the cultured human tracheal epithelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158 : 241-248, 1998.
36. **Yamaya M**, Sekizawa K, Ishizuka S, Monma M, Sasaki H : Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma. *Eur. Respir. J.* (in press)
37. **Yamaya M**, Sekizawa K, Terajima M, Suzuki T, Yamada N, Fukushima M, Nakayama K, Numazaki Y, Sasaki H : Infection of human respiratory submucosal gland cells with rhinovirus-characterization of cytokine release and ICAM-1 induction. *Am. J. Physiol.* (submitted)
38. Ohrui T, Funayama T, Sekizawa K, **Yamaya M**, Sasaki H : Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on serum IgE levels and clinical symptoms in atopic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* (submitted)
39. Monma M, **Yamaya M**, Sekizawa K, Ikeda K, Suzuki N, Takasaka T, Sasaki H : Increased carbon monoxide in exhaled air of patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy.* (submitted)
40. Yamada N, **Yamaya M**, Okinaga S, Lie R, Suzuki T, Nakayama K, Takeda A, Yamaguchi T, Itoyama Y, Sekizawa K, Sasaki H : Heme oxygenase-1 protection of oxidant-induced injury in the cultured human tracheal epithelium : Role of bilirubin. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* (submitted)
41. Suzuki T, **Yamaya M**, Sekizawa S, Terajima M, Okinaga S, Yamada N, Fukushima T, Nakayama K, Ishizuka S, Mizuta K, Numazaki Y, Sasaki H : Dexamethasone inhibition of rhinovirus infection in the cultured human respiratory epithelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (submitted)
42. **Yamaya M**, Sekizawa K, Nakayama K, Sasaki H : Pneumothorax associated with intravisceral acupuncture-needle fragments. *B. M. J.* 317 : 1536, 1998.
43. Furukawa M, Ikeda K, Oshima T, Suzuki H, **Yamaya M**, Sasaki H, Takasaka T : A2 adenosine receptors in Mongolian gerbil middle ear epithelium and their regulation of Cl secretion. *Acta. Physiol. Scand.* 162 : 103-112, 1998.
44. Aida A, Miyamoto K, **Nishimura M**, Aiba M, Kira S, Kawakami Y, and the Respiratory Failure Research Group in Japan : Prognostic value of hypercapnia in patients with respiratory failure during long-term oxygen therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158 : 188-193, 1998.
45. Makita H, **Nishimura M**, Miyamoto K, Nakano T, Tanino Y, Hirokawaka J, Nishihira J, Kawakami Y : Effect of anti-macrophage migration inhibitory factor antibody on LPS-induced pulmonary neutrophil accumulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158 : 573-579, 1998.

46. Takeyabu K, Betsuyaku T, **Nishimura M**, Yoshioka A, Tanino M, Miyamoto K, Kawakami Y: Cysteine proteinases and cystatin-C in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. *Eur. Respir. J.* (in press), 1988.
47. Saito S, Miyamoto K, **Nishimura M**, Aida A, Saito H, Tsujino I, Kawakami Y: Effects of inhaled bronchodilators on pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in patients with COPD. *Chest* (in press), 1998.
48. Saito H, **Nishimura M**, Shinano H, Makita H, Tsujino I, Shibuya E, Sato F, Miyamoto K, Kawakami Y: Plasma concentration of adenosine during normoxia and moderate hypoxia in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* (in press), 1999.
49. Tsujino I, Miyamoto K, **Nishimura M**, Shinano H, Kawakami Y: Measurement of orally exhaled nitric oxide concentration using nasal continuous negative pressure. *Respirology*. (in press), 1999.
50. Betsuyaku T, **Nishimura M**, Takeyabu K, Tanino M, Shengyuan Y, Xu Venge P, Kawakami Y: Neutrophil granule proteins in BAL fluid from subjects with subclinical emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* (in press), 1999.
51. **Shirakusa T**, Iwasaki A, Yoshida M, Toyoshima H: Experience with surgery for chronic lung disease in Japan. *Rehabilitation of the Patient with Respiratory Disease*, 529-533, edited by N. S. Cherniac, Mc Graw Hill, New York, 1998.
52. Kuwana S, **Okada Y**, Natsui T: Effects of extracellular calcium and magnesium on central respiratory control in the brainstem-spinal cord of neonatal rat. *Brain. Res.* 786:194-204, 1998.
53. **Okada Y**, Kawai A, Muckenhoff K, Scheid P: Role of the pons in hypoxic respiratory depression in the neonatal rat. *Respir. Physiol.* 111:55-63, 1998.
54. **Okada Y**, Chen Z, Eldridge FL: Analyses of firing pattern and CO₂ responsiveness of the neurons in the ventromedial medulla: roles in central respiratory chemoreception. *Neurosci. Res.* (Suppl). 22: S249, 1998.
55. **Okada Y**, Chen Z, Eldridge FL: Central Respiratory chemoreception in the developing rat brainstem: dynamic imaging analysis with fluorescent voltage-sensitive dye. In: *Neural Development*. Uyemura K (Kawamura K. and Yazaki T eds: Springer-Verlag Tokyo) pp 410-415, 1999.
56. **Okada Y**, Chen Z, Eldridge FL: CO₂ excitable and cholinergic cells in the rat brainstem detected by double immunohistochemistry. *Jpn. J. Physiol.* (in press).
57. Hahsimoto S, Maruoka S, Gon Y, Matsumoto K, Takeshita I, **Horie T**: Mitogen activated -protein kinase involves neutrophil elastase -induced morphological changes in human bronchial epithelial cells. *Life, Science* (in press), 1999.
58. 新島眞文、木村弘、篠崎俊秀、坂部日出夫、江渡秀紀、巽浩一郎、**栗山喬之**: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における覚醒時高血圧症および肺高血圧症についての検討。肥満研究 4: 90-93, 1998.
59. 木村弘、松島綱治、**栗山喬之**: 実験的肺高血圧に関する新知見 - 炎症性サイトカインの関与 - Tokyo Heart Journal 18: 77-82, 1998.
60. 高崎雄司、太田保世、西村正治、川上義和、木村弘、**栗山喬之**、赤柴恒人、堀江孝至、大井元晴、久野健志: わが国の睡眠時無呼吸症候群 - 全国5医療機関によるSASの病態とnasal CPAP効果の検討 - 日本呼吸器学会雑誌 36: 53-60, 1998.
61. 坪井知正、陳和夫、**大井元晴**、高橋憲一、北英夫、大塚直紀、野口哲男、川上賢三、三嶋理晃、久野健志: 在宅NIPPV療法導入前に気管切開閉鎖のため一時的にCNPVを用いた肺結核後遺症の1例。日胸疾会誌 34: 1163-1167, 1996.
62. 陳和夫、**大井元晴**: 肥満と閉塞性睡眠時無呼吸症候群。シンポジウムⅢ 肥満と疾患。日内会誌 87: 1793-1796, 1998.
63. 陳和夫、坪井知正、**大井元晴**: 非侵襲的呼吸管理。シンポジウムⅠ慢性肺疾患の急性増悪における集学的治療。日本呼吸器学会雑誌 (in press).

64. **山谷陸雄**：呼吸器ウイルス感染症の病態と治療. 呼吸 17：1124-1136, 1998.
65. **山谷陸雄**、鈴木朋子、水田克巳、関沢清久、佐々木英忠：ウイルス感染によるアレルギー性炎症の修飾. アレルギー科 5：532-538, 1998.
66. 沖永壮治、**山谷陸雄**、李利亜、沼崎義夫、関沢清久、佐々木英忠：気道のウイルス感染における Heme Oxygenase-1 の誘導とその意義. 35：60-65, 1997.
67. 沖永壮治、**山谷陸雄**、李利亜、沼崎義夫、関沢清久、佐々木英忠：ヘムオキシゲナーゼの抗ウイルス作用に関する検討. 呼吸 16：1604-1615, 1997.
68. 佐々木英忠、関沢清久、小林淳晃、中澤秀喜、**山谷陸雄**：脳梗塞後の嚥下反射と咳反射の低下. 老化研究 59：19-21, 1997.
69. 大類孝、**山谷陸雄**、関沢清久、寺嶋正教、山田紀広、鈴木朋子、沖永壮治、星宏紀、鈴木宏、佐々木英忠：ウイルス感染と気道上皮細胞の接着分子の発現. 日本胸部疾患学会雑誌 34：121-125, 1997.
70. **山谷陸雄**、寺嶋正教、鈴木朋子、石塚聡、関沢清久、佐々木英忠、沼崎義夫：ウイルス感染と気道上皮のサイトカインおよび接着因子の発現. 化学療法の領域. 13：75-80, 1997.
71. 寺嶋正教、**山谷陸雄**、鈴木朋子、山田紀広、関沢清久、沼崎義夫、佐々木英忠：ウイルス感染と喘息. 喘息 10：37-40, 1997.
72. 佐々木英忠、関沢清久、矢内勝、荒井啓行、**山谷陸雄**、大類孝：老年者の終末期医療. 日本醫事新報 3807：43-51, 1997.
73. 山田紀広、**山谷陸雄**、沖永壮治、李利亜、寺嶋正教、鈴木朋子、関沢清久、佐々木英忠、鈴木宏：ヒト培養気管上皮のライノウイルス感染に対するヘムオキシゲナーゼの抑制効果. 呼吸 16：295-296, 1997.
74. 池田勝久、古川正幸、丹野哲子、高坂知節、**山谷陸雄**：中耳培養粘膜上皮細胞の短絡電流への紫苓湯の影響. 中耳臨床 89：17-18, 1996.
75. **白日高歩**：肺気腫・肺のう胞に対する胸腔鏡下手術. 日本医師会雑誌 116：1791-1794, 1996.
76. 白石武史、**白日高歩**：肺気腫に対する Lung Volume Reduction Surgery (VRS) 胸部外科 49：281-284, 1996.
77. 岩崎昭憲、桑原元尚、吉永康照、白石武史、**白日高歩**、他：肺気腫に対する外科治療 (pneumectomy と thoracoscopic stapled lung reduction) の比較. 日本胸部外科学会雑誌 45：146-148, 1997.
78. **白日高歩**：慢性肺気腫の外科治療とその適応. 総合臨床 46：2799-2800, 1997.
79. **白日高歩**：肺気腫治療の新しい展開. 呼吸 16：145-147, 1997.
80. **白日高歩**：肺気腫・肺のう胞に対する胸腔鏡下手術. JSES 2：183-184, 1997.
81. **白日高歩**、吉永康照、岩崎昭憲：Lung volume reduction surgery の世界の現況. The Lung 6：16-21, 1998.
82. **白日高歩**、岩崎昭憲：胸骨正中切開法と胸腔鏡下法との比較. 日本胸部臨床 57：196-203, 1998.
83. 小倉朗子、川村佐和子、**木村謙太郎**：在宅人工呼吸療法ガイドライン作成ニーズに関する研究：日本在宅人工呼吸療法研究会第2回ワークショップ記録集. 14-16, 1998.
84. **木村謙太郎**：HMV の現状と適応疾患・前提条件. 厚生省健康政策局委託財団法人医療機器センター編集平成10年度在宅医療機器に関する指導者養成講習会テキスト. 1-1, 1998.
85. **木村謙太郎**：在宅人工呼吸療法の現状と問題点. HOME CARE TODAY 2, 23-29, 1998.
86. **木村謙太郎**：在宅酸素療法. 病院設備 40：519-523, 1998.
87. **木村謙太郎**：在宅人工呼吸療法. 日本内科学会雑誌 87：42-47, 1998.
88. **木村謙太郎**、石原英樹、川幡誠一：ALS に起因する呼吸不全の治療法に関する研究 - 長期および在宅人工呼吸療法システムの構築. JALSA 特集号. 「ALS 基金」研究奨励金成果報告. 第一巻 353-67, 1998.
89. 松原弘明、**金沢実**、小熊剛、副島研造、佐山宏一、石坂彰敏、山口佳寿博、小川聡、鈴木幸司、成松芳明：急性肺血栓塞栓症における肺血流シンチグラムと凝固線溶マーカーの変化. Therapeutic Research 18：66-67, 1996.
90. 小熊剛、**金沢実**、佐藤長人、松原弘明、副島研造、石坂彰敏、山口佳寿博、小川聡：繰り返し施行した肺血流シンチグラムからみた肺血栓塞栓症の血流改善の検討. Therapeutic Research 18：1167-1169, 1996.
91. 橋本修、丸岡秀一郎、権寧博、松本健、竹下郁子、**堀江孝至**：好中球エラスターゼによる気道上皮細胞の形態変化・細胞剥離とその細胞内シグナルの解析. Ther. Res. 19：1176-1180, 1998.

92. **橋本修二**、巽浩一郎、岡田修、田辺信宏、木村弘、栗山喬之、玉腰暁子*、川村孝*、大野良之*：呼吸不全における特定疾患の全国推計患者数. 日本呼吸器学会雑誌 36：1006-1010, 1998.

厚生省特定疾患
呼吸器系疾患調査研究班
呼吸不全調査研究班
平成10年度研究報告書

発行 平成11年3月31日
厚生省特定疾患
呼吸器系疾患調査研究班
呼吸不全調査研究班
主任研究者 栗山 喬之
千葉市中央区亥鼻1-8-1
千葉大学医学部呼吸器内科
電話 (043) 222-7171 内5471
印刷 株式会社ケープランニング
電話 (043) 245-2406