

り良好な患者 - スタッフ間の関係が築かれ、プログラム終了後も診療と看護の介入によるフォローアップを引き続き行うことで、向上したモチベーションを継続させることが可能となった。

COPD における運動療法に関して、1997 年に米国 ACCP/AACVPR 共同委員会は、下肢のトレーニングを研究計画や実施要綱が整備された対照試験から得られた科学的根拠で統計的な有意差が示された治療法、上肢のトレーニング・呼吸筋力トレーニングは、観察研究あるいは対照群をおいた試験から得られた科学的根拠であるが一貫性が欠けている治療法として位置づけている。本研究では、運動のためのコンディショニング、すなわち、ストレッチ、胸郭可動域訓練などにより呼吸時の姿勢運動パターンを改善させた後、下肢を中心とする低強度高頻度の持久力トレーニング、筋力トレーニングを行った。

すべての年齢の男性、女性は定期的な身体活動により利益を得ることができる。近年、疾病の予防やヘルスプロモーション（健康づくり）に関連する体力とされる健康関連体力 (health-related physical fitness) が注目されているが、高齢 COPD の呼吸リハビリテーションに際しては、健康関連体力の改善を中心に呼吸理学療法・運動療法が展開される必要がある。健康関連体力は身体組成、心肺持久力、柔軟性、筋力、筋持久力より構成される。身体組成は体重に占める脂肪、除脂肪体重の割合であり、栄養カウンセリングによる治療が必要となる。心肺（全身）持久力トレーニングは長時間にわたる大筋群を使用した運動で、好氣的であると VO_{2max} の改善効果が最も高

い。特に、ウォーキングは気軽にでき、自然に強度にも適応しやすいことから、多くの高齢者にとって最も合った運動と位置づけられる。ただし、好氣的運動は心肺（全身）持久力を改善させるが、筋力、筋持久力（特に上半身）にはほとんど影響を与えないことが示されている。筋力トレーニング（レジスタンストレーニング）は近年高齢者においても有用性が報告され、呼吸リハビリテーションにおいても上肢、下肢、体幹の筋力トレーニングが積極的に組み込まれる必要がある。

身体組成の改善では、高カロリー、高タンパク食を主体とする食事摂取が重要である。今回の検討でも 70 歳以上の高齢 COPD でも栄養カウンセリングにより体重が回復することが明らかにされた。

運動処方とは、個人に合った FITT : Frequency (頻度)、Intensity (強度)、Time (持続時間)、Type (種類) が処方される必要がある。心肺（全身）持久力トレーニングでは、高齢 COPD の場合、ウォーキングは比較的強度が低く安全であり長続きし、自立の具体的目標となるトレーニングとして、自転車エルゴメータは自らの体重負荷をサドルによって軽減させ、膝や足首にかかる負担を少なくするトレーニングとして位置づけることができる。最低週 3 回、可能であれば連日、20? 60 分、ウォーキングでは万歩計の歩数を漸増、自転車エルゴメータでは VO_{2max} の 40? 49% から漸増していくトレーニングが必要となる。

筋力トレーニング（レジスタンストレーニング）では通常 8? 10 種類のプログラムが推奨されているが、高齢者では種

目が多すぎるとトレーニングに時間がかかり苦痛を感じたり集中力が持続しない場合が多い。拮抗筋同士をバランスよく鍛える3種目くらいのトレーニングが望ましく、最低週3回、可能であれば連日、10? 15回を2? 3セット必要となる。

柔軟性のトレーニングでは、高齢者では柔軟性が低下、その結果日常生活活動能力が低下するため、適度なストレッチングの実践は極めて重要である。高齢 COPD では、呼吸運動と抗重力伸展の代償のため非対称姿勢を構築し、上部体幹屈曲、下部体幹過伸展、股関節屈曲、下肢外転・外旋の特徴的な姿勢を呈する。呼吸時の姿勢・運動パターンの改善のため、ストレッチを中心とした柔軟性のトレーニングが連日 10? 15 分行われる必要がある。

本研究では、治療前後での多角的な呼吸生理学的評価に加え、dynamic MRI による局所の胸郭や横隔膜運動の評価を行った。dynamic MRI により、吸気時では上下部胸郭の拡張、肋骨の挙上、肺尖の開大、背部の伸展、横隔膜の下降の同期した協調運動、呼気時では上下部胸郭の狭小化、肋骨の下降、肺尖の狭小化、背部の屈曲、横隔膜の上昇運動の同期した協調運動が明瞭に描出されることが明らかとなった。また、呼吸リハビリテーションにより、低下した上部胸郭および左横隔膜可動性の有意な改善、動画上(cine loop view)での、それらの同調、協調性の改善所見が明らかとなった。

E. 結論

本研究により 70 歳以上の高齢 COPD においても多専門職種が参加したチーム医療による包括的なアプローチにより良好

なコンプライアンスが得られ、70 歳未満の COPD とほぼ同等の呼吸リハビリテーションの効果が得られることが明らかにされた。また、高齢 COPD の呼吸リハビリテーションは、身体組成、心肺持久力、柔軟性、筋力、筋持久力より構成される健康関連体力の改善を中心に展開される必要があることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 植木 純, 高橋英気, 鈴木 勉, 福地義之助: 大学病院における COPD の包括的内科治療プログラム. 日呼吸会誌 10, 2000
- 2) 植木 純, 高橋英気, 鈴木 勉, 福地義之助: COPD の包括的内科治療. 呼吸 19(7), 747-752, 2000
- 3) 十合晋作, 植木 純, 熱田 了, 村松正嗣, 高橋和久, 檀原 高, 福地義之助: Negative Expiratory Pressure(NEP)法? 気管支喘息発作時における気流閉塞の非侵襲的評価? 臨床呼吸生理. 32(1), 15-18, 2000
- 4) 児玉裕三, 植木 純, 高橋英気、蓮沼紀一, 檀原 高, 熊坂利夫, 植草利公, 福地義之助. 約 12 年間経過観察し複数種類(3種類)の感染をみた非結核性抗酸菌症の 1 例. 日呼吸会誌 38(1): 67-72, 2000
- 5) 高橋伸宜, 植木 純, 福地義之助: COPD のステロイド療法? 慢性安定期の吸入ステロイドおよび急性増悪期の全身投与に関する大規模試験? 内科 86, 199-201, 2000
- 6) 植木 純, 福地義之助: COPD の包括的内科療法. BIO Clinica. 15(12),

- 77-81, 2000
- 7) 植木 純, 福地義之助: ぜんそくとまぎらわしい病気 順天堂医学 45, 524-527, 2000
 - 8) 福地義之助, 植木 純: COPD のガイドラインの国際比較. Pharma Medica 18: 173-180, 2000
 - 9) 植木 純, 福地義之助: COPD の治療ガイドライン. Prog. Med.20(4), 796-800, 2000
 - 10) 植木 純, 福地義之助: 包括的内科治療とステロイド投与 臨床検査 44(7), 768-770, 2000
 - 11) 植木 純, 福地義之助: 慢性閉塞性肺疾患診療における QOL の評価. 臨床成人病 31(1), 73-77, 2001
 - 12) 植木 純, 福地義之助: COPD の包括的呼吸リハビリテーション. 呼と循. 49(3), 249-256, 2001
 - 13) 植木 純, 福地義之助: 慢性閉塞性肺疾患. 新 QOL 調査書と評価の手引き, 監修 漆崎一郎. メディカルレビュー社, 東京, 347-352, 2001
 - 14) 植木 純: 疾患別吸入療法のポイント. 吸入療法ハンディマニュアル, 編修 福地義之助, 植木 純, 深澤伸慈, 株式会社インターサイエンス社, 大阪, 3-4, 2000
 - 15) 木田厚瑞, 植木 純, 桂 秀樹, 谷口博之, Casaburi R.: わが国の呼吸リハビリテーションをどのように構築するか. THE LUNG perspectives 8, 402-412, 2000
 - 16) 植木 純: COPD の診断、管理、予防のガイドライン: GOLD による workshop report. Congress Report 呼吸器 20, 編修 福地義之助, 相澤久道, 足立 満, 井上洋西, 木田厚瑞, ライフサイエンス社, 東京, 7-9, 2001.
 - 17) 植木 純: タバコの体への影響. Home Oxygen Therapy 22, 6-7, 2001
 - 18) De Bruin PF, Ueki J, Bush A, Y Manzur A, Watson A, Pride NB: Inspiratory reserve volume in boys with Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Pulmonol 31: 451-457, 2001
 - 19) 植木 純, 福地義之助: COPD 患者の安定期治療, COPD (慢性閉塞性肺疾患) をどうするか?—外来での対応と在宅酸素療法—. 今月の治療 9: 31-37, 2001
 - 20) 齋條友美, 植木 純: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の栄養管理と食事法の工夫. 月刊ナーシング 21: 40-43, 2001
 - 21) 植木 純: COPD の包括的内科治療プログラム. 日医雑誌 126: MH19-MH21, 2001
 - 22) 植木 純, 福地義之助: COPD の定義と分類, COPD の免疫学的側面—喘息と対比しながら—. アレルギー科 12: 221-225, 2001
 - 23) 植木 純: 呼吸リハビリテーション, 慢性呼吸器疾患における治療, 呼吸困難—診療のポイント. 臨床医 27: 72-75, 2001
 - 24) 植木 純: 薬物療法の実際, エビデンスに基づいた 21 世紀の慢性閉塞性肺疾患の診断、治療と在宅酸素療法. Pharma Medica 19: 33-38, 2001
 - 25) 植木 純, 森 貴紀, 十合晋作, 福地義之助: 包括的呼吸リハビリテーションプログラム? 大学病院における検討?, 肺のリハビリテーショ

- ン：その科学的根拠から実践まで。
呼吸 20, 100-106, 2001
- 26) 山口聖子, 滝沢真季子, 植木 純, 福地義之助: 包括的呼吸リハビリテーション? プログラムコーディネータの役割?, 包括的呼吸リハビリテーションの現状と課題, ガイドラインの作成に向けて. 日呼管誌 10: 226-230, 2001
- 27) 檀原 高, 植木 純, 岩神真一郎, 高橋伸宜: 胸腔領域の超音波断層法, 胸腔におけるトピックス, 臨床放射線 47: 1-8, 2002
- 28) 植木 純: 呼吸リハビリテーション, 老年呼吸器病学, 編集 福地義之助, 永井書店, 大阪, 199-208, 2001
- 29) 植木 純: 呼吸筋. 肺機能検査, 呼吸生理から臨床応用まで. 監訳 福地義之助. メディカル・サイエンス・インターナショナル社, 東京, 53-67, 2001
- 30) 植木 純: 運動負荷試験. 肺機能検査, 呼吸生理から臨床応用まで. 監訳 福地義之助. メディカル・サイエンス・インターナショナル社, 東京, 130-144, 2001
- 31) 植木 純, 福地義之助: COPD の管理, 治療. 新しい診断治療の ABC, 慢性閉塞性肺疾患 —慢性気管支炎/肺気腫—. 編修 泉 孝英, 最新医学社, 大阪, 107-113, 2001
- 32) 植木 純: 慢性閉塞性肺疾患(COPD), 呼吸管理の実際. n-Books, 基礎から学ぶ呼吸療法. 編修 磨田 裕, メジカルフレンド社, 東京, 216-222, 2001
- 33) 植木 純, 吉見 格, 福地義之助: 臨床検査—病態へのアプローチ (14), 慢性閉塞性肺疾患 (COPD). 医学検査 51: 189-201, 2002
- 34) 植木 純: なぜ呼吸不全は起こるのか? その発症メカニズムを解く、1. COPD. Home care Today 6: 3-6, 2002
- 35) 塩田智美, 植木 純, 福地義之助: 廃用による呼吸器疾患—慢性閉塞性肺疾患. Geriat Med40: 189-195, 2002
- 36) 植木 純, 塩田智美, 藤井充弘, 鈴木 勉, 松岡緑, 福地義之助: パルスオキシレーション法を用いた肺末梢領域の換気力学的解析の現状と展望. 気管支学 24(8): 654-657, 2002
- 37) 植木 純, 吉見 格, 福地義之助: 臨床検査—病態へのアプローチ(14), 慢性閉塞性肺疾患 (COPD). 医学検査 51: 189-201, 2002
- 38) 植木 純: なぜ呼吸不全は起こるのか? その発症メカニズムを解く、1. COPD. Home care Today 6: 3-6, 2002
- 39) 塩田智美, 植木 純, 福地義之助: 廃用による呼吸器疾患—慢性閉塞性肺疾患. Geriat Med40: 189-195, 2002
- 40) 檀原 高, 植木 純, 岩神真一郎, 高橋伸宜: 胸腔領域の超音波断層法, 胸腔におけるトピックス, 臨床放射線 47: 1-8, 2002
- 41) 植木 純, 吉見 格, 笠木 聡, 福地義之助: COPD の診断の進めかたと治療・対策指針 Medical Practice 19: 548-558, 2002
- 42) 植木 純: 呼吸リハビリテーションのガイドラインをめぐって, プログラム管理, 事務局からの報告. 日呼管誌 11 (3) : 404-409, 2002

- 43)十合晋作, 植木 純, 熱田 了, 村松正嗣, 福地義之助: 気管支喘息発作時における Negative Expiratory Pressure(NEP)法を用いた気流閉塞の非侵襲的評価、治療効果の判定. *International Review of Asthma* 4: 108-116, 2002
- 44)檀原 高, 植木 純, 岩神真一郎, 高橋伸宜, 高橋和久, 関谷充晃, 福地義之助: 肺癌の診断、超音波診断、体表走査法、肺癌の診断と治療—最新の研究動向—. *日本臨床* 60(suppl): 210-216, 2002
- 45)植木 純、吉見 格、福地義之助: COPD -その病態と治療 - 非薬物療法、呼吸リハビリテーションを中心に. *医薬ジャーナル* 38(7): 124-129, 2002
- 46)植木 純、吉見 格、福地義之助: 慢性閉塞性肺疾患の新しい診断的アプローチ、国際ガイドラインの評価と今後の課題. *現代医療* 34(9): 2199-2204, 2002
- 47)植木 純: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD). *順天堂医学* 48(3): 305-320, 2002
- 48)石井健男, 寺本信嗣, 宮下 明, 鈴木 基好, 石ヶ坪良明, 桑平一郎, 植木 純, 大内尉義, 福地義之助, 松瀬 健. 内科標榜医師の高齢者慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の治療についての実体調査? 日本呼吸器学会の COPD 診断と治療のためのガイドラインの普及、施行状況を中心に?. *日呼吸会誌* 40(2): 113-122, 2002
- 49)宮本顕二, 植木 純, 桂 秀樹, 千住秀明: 呼吸リハビリテーションの実際. *呼吸* 21 (6): 527-537, 2002
- 50)日本呼吸器学会呼吸リハビリテーションガイドライン作成委員会 (福地義之助, 江藤文夫, 木田厚瑞, 木村謙太郎, 宮川哲夫, 宮城征四郎, 安藤守秀, 植木 純, 桂 秀樹, 千住秀明, 谷口博之, 野村浩一郎, 宮川哲夫, 宮本顕二, 里宇明元), 日本呼吸器学会ガイドライン施行管理委員会 (福地義之助, 白日高歩, 中田紘一郎, 三嶋理晃, 植木 純): 日本呼吸管理学会/日本呼吸器学会, 呼吸リハビリテーションに関するステートメント. *日呼吸会誌* 40 (6): 536-544, 2002
- 51)植木 純: COPD の包括的呼吸リハビリテーションプログラム. *Blanche* 29, 7, 2002

2.学会発表

- 1) 植木 純、檀原 高: 呼吸器画像診断の進歩 超音波診断の応用. *日呼吸会誌*, 38(Suppl), 21, 2000.
- 2) Fukasawa S, Ueki J, Suzuki T, Fukuchi Y: Assessment of the spontaneous breathing mode of ventilator by using novel lung simulator. *Eur Respir J* 16(suppl 31), 134s, 2000
- 3) Sekiya M, Ueki J, Nagaoka T, Tamaki S, Obata K, Mikami M, Yoshioka Y, Iwakami S, Takahashi S, Dambara T and Fukuchi Y: Usefulness of a color angio ultrasonography for the management of loculated pleural effusion: differentiation between free and organized effusion. *Eur Respir J* 16(suppl 31), 61s, 2000
- 4) Takahashi S, Iwakami S, Obata K,

- Ueki J, Tamaki S, Dambara T and Fukuchi Y : Ultrasonographic grades of pleural invasion by primary lung cancer, compared with histopathological findings of resected lung specimens. Eur Respir J 16(suppl 31), 60s, 2000
- 5) Atsuta R, Akiyama K, Ueki J, Togo S, Harada N, Shirasawa T, Okumura K, Ra C, Fukuchi Y : Possibility for an alteration of mast cell function by aging through Fc receptor in the elderly-onset asthmatics. Eur Respir J 16(suppl 31), 103s, 2000
- 6) Mori T, Ueki J, Dambara T, Shiota T, Takahashi S, Fukuchi S : Assessment of thoracic motion following pulmonary rehabilitation in patients with moderate to severe COPD : evaluation with dynamic MRI of thoracic cage. Eur Respir J 16(suppl 31), 30s, 2000
- 7) 深澤伸慈, 植木 純, 福地義之助 : 呼吸シュミレータ ALS5000 を用いた Bi-LEVEL 装置動作性の比較検討 日呼吸管誌 10(1), 106, 2000
- 8) 山口聖子, 滝沢真季子, 植木 純, 高橋伸宜, 福地義之助 : 包括的呼吸リハビリテーションの現状と課題、コーディネーターナースの立場から 日呼吸管誌 10(1), 49, 2000
- 9) M. Takizawa, S. Yamaguchi, J. Ueki, et al: The feasibility of outpatient comprehensive pulmonary rehabilitation program according to AACVPR pulmonary rehabilitation guideline in Japanese patients with COPD, Am J Respir Crit Care Med 163 : A649, 2001
- 10) S. Togo, J. Ueki, Y. Fukuchi, et al: The significance of detection of expiratory flow limitations during tidal breathing by using negative expiratory pressure method (NEP) in the evaluation of pulmonary rehabilitation in patients with COPD, Am J Respir Crit Care Med 163 : A648, 2001
- 11) T. Mori, J. Ueki, Y. Fukuchi, et al: Evaluation of the effect of pulmonary rehabilitation on the regional chest wall and diaphragm motion by using dynamic thoracic MRI in patients with COPD, Am J Respir Crit Care Med 163 : A969, 2001
- 12) 植木 純, 鈴木 勉, 森 貴紀, 塩田智美, 高橋伸宜, 福地義之助: シンポジウム 5、COPD の診断と治療フロンティア、包括的内科治療と呼吸リハビリテーション. 日呼吸会誌 39(Suppl): 44, 2001
- 13) 高橋伸宜, 植木 純, 福地義之助, 山口聖子, 滝沢真季子, 本間ヨシミ, 石田利江, 白井 誠, 鈴木千恵子, 斉條友美, 小山正博, 吉田雅子, 深澤伸慈, 宮田婦美子. ワークショップ 4 呼吸リハビリテーション? その科学的根拠から実践まで?、包括的呼吸プログラム? 大学病院の役割? . 日呼吸会誌 39(Suppl): 63, 2001
- 14) 植木 純, 森 貴紀, 塩田智美, 高橋伸宜, 福地義之助 包括的内科治療プログラムによる COPD 外来診療の検討. 日老医会誌 38(suppl), 90. 2001
- 15) 植木 純: 教育講演 IV COPD の集学的治療. 日呼吸管誌 10: 57, 2001

- 16) 植木 純: ワークショップ、呼吸リハビリテーションのガイドラインをめぐって、プログラム管理、事務局からの報告. 日呼管誌 10: 78, 2001
- 17) K Yoshimi, J Ueki, H Ienaga, S Kasagi, S Fukazawa, Y Fukuchi Y: The improvement in pulmonary hyperinflation and air-flow limitation during tidal breathing by pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Eur Respir J 20(suppl 31), 2002
- 18) S Fukazawa, J Ueki, T Suzuki, , Y Fukuchi Y: Assessment of the heat and humidification characteristics of newly developed novel Humidifier: HME Booster. Eur Respir J 20(suppl 31), 2002
- 19) 植木 純, 吉見 格, 笠木 聡、福地義之助: シンポジウム7. 呼吸リハビリテーションの進歩、呼吸リハビリテーションの個別化、継続への工夫. 日呼吸会誌 40(Suppl):12, 2002
- 20) 植木 純、塩田智美、鈴木 勉、福地義之助: シンポジウム II 新しいテクノロジーによる末梢気道・肺病変の解析と将来展望パルスオシレーション法を用いた肺末梢領域の換気力学的解析の現状と展望. 気管支学 24(suppl): 2002
- 21) 植木 純: 包括的呼吸リハビリテーションー呼吸リハビリテーションに関するステートメントとプログラムの実際. 日呼管誌 12(1), 53, 2000

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

（総括・**分担**）研究報告書

「アデノウイルスE1A遺伝子による肺胞上皮細胞及び気管上皮細胞のSLPI産生に及ぼす影響」研究

（分担）研究者 東本有司 和歌山県立医科大学 講師

研究要旨：アデノウイルスE1A遺伝子がヒト肺胞上皮細胞株（A549）及び、初代培養ヒト気管上皮（HBE）細胞の Secretory Leukoprotease Inhibitor (SLPI)産生に及ぼす影響について検討した。

A549細胞とHBE細胞のSLPI産生をELISA法で測定した。アデノウイルスE1A遺伝子の作用を検討するため、A549細胞とHBE細胞にE1A遺伝子を導入した細胞とをE1A陽性細胞として用いた。また、E1A遺伝子を含まないプラスミドを導入した細胞、及び無処置の細胞をコントロールの細胞として実験に用いた。それぞれの細胞を刺激物質の入った培養液で24時間培養した後、培養上清を採取し、SLPIの濃度を測定した。また、A549細胞のSLPI mRNA発現をノーザンブロット法で測定した。また、SLPIのプロモーター活性をルシフェラーゼアッセイにて測定した。

A549細胞において、IL-1刺激でSLPIの産生は誘導された。無刺激で産生されるSLPIはA549細胞と気管上皮細胞ともにE1A遺伝子が導入された細胞で著明に抑制された ($p < 0.0001$)。で誘導されるA549細胞やHBE細胞のSLPIの産生がE1A遺伝子により抑制された。E1A遺伝子はA549細胞のSLPI mRNAの発現も低下させ、SLPIのプロモーター活性も低下させた。

今回の研究により、アデノウイルス E1A 遺伝子がヒト肺胞上皮細胞及び、気管上皮細胞の SLPI 産生を低下させることが分かった。

分担研究者、 所属施設名、職名

木村 弘	奈良県立医科大学	教授
桑平一郎	東海大学医学部	助教授
寺本信嗣	国際医療福祉大学	助教授
植木 純	順天堂大学医学部	講師
東本有司	和歌山県立医科大学	講師

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease; 以下 COPD)

は 1999年の厚生省の死因順位表にて10位にランクされ、厚生省の患者調査にてその患者数は約22万人との報告であるが、米国（約1600万人 (National Center for Health Statistics: National Health Interview Survey, 1993.)) と比較しその数は非常に少なく、診断されていない潜在的な高齢者 COPD 患者は多いと推測される。

この COPD について、その発症要因として最も重要な因子として喫煙であるが、喫煙者の10%

から15%しかCOPDを発症しない。そこで、その他の要因が関与していることが推測されるが、現在のところ確定的な要因や遺伝子は特定されていない。カナダBritish Columbia大学のHoggらのグループはアデノウイルスの潜伏感染がCOPDの発症要因の一つではないかとの仮説を提唱した(Hogg JC, Chest 1992, 101;80S-82S)。実際、健常者の肺に比べて、COPD患者の肺には高頻度にアデノウイルスのE1A遺伝子と蛋白が検出されている(Matsuse T, et al. Am Rev Respir Dis 1992, 146;177-84)。昨年の報告書にて我々は、アデノウイルスE1A遺伝子がヒト肺胞上皮細胞の一酸化窒素(NO)産生を抑制することを報告した。この影響でE1A遺伝子はCOPDの重症度(肺性心)にも影響する可能性があることが示唆された。

肺における蛋白分解酵素とその阻害物質の不均衡が肺気腫の病態に関係していることは以前から知られている。実際、肺気腫患者の喀痰中や肺胞洗浄液中の蛋白分解酵素の濃度は正常肺機能患者より高く、蛋白分解酵素阻害物質の濃度は逆に低いことが報告されている。

そこで、我々は、アデノウイルスE1A遺伝子がヒト気管上皮細胞及び、肺胞上皮細胞のSLPI産生にどのように影響するかを細胞レベルで検討した。

B. 研究方法

アデノウイルスE1A遺伝子がヒト肺胞上皮細胞株(A549)及び、初代培養ヒト気管上皮(HBE)細胞の一酸化窒素(NO)産生に及ぼす影響について検討した。

対象;ヒト肺胞上皮細胞株(A549細胞)と初代培養ヒト気管上皮細胞(HBE細胞)を用いた。

試薬; Recombinant human Interleulin 1 β (IL-1 β)はGibco BRLより購入した。Recombinant human tumor necrosis factor (TNF)- α はCalbiochem、interferon (IFN)- γ とLipofecain reagentはGibco BRLより購入して1%BSA加PBSで 5×10^6 U/mlと 7×10^6 U/mlに溶解した。以上の試薬は-70°Cにて保存した。

細胞培養; A549細胞は10%FBS加MEM培養液にて培養した。HBE細胞はbronchial epithelial cell growth medium (BEGM) (Clonetics, San Diego, CA)にて培養した。E1A遺伝子を導入した各細胞はカナダBritish Columbia大学より分与された。アデノウイルスE1A遺伝子の導入はリポフェクション法にて行われた。A549細胞にはE1A遺伝子が連結されたプラスミド(pE1Aneo)を遺伝子導入された。一方、HBE細胞にはE1AとE1B遺伝子の両方を連結したプラスミド(pE1A/E1Bneo)が遺伝子導入されている。いずれの細胞も形質を維持するために、G418 (Gibco BRL)を培養液に添加して培養した。
細胞刺激;各細胞は実験の1日前に96穴プレートあるいは、10cmディッシュに継代され、一晚無刺激で培養したあと、IL-1 100 U/mlを添加した培養液にて6時間から24時間培養した。

SLPI測定;上記細胞を96穴プレートで24時間培養した後、培養上清を採取した。培養上清100 μ lを採取して、ELISA法にてSLPIを測定した。

SLPI mRNA発現;SLPI mRNAの発現はノーザンブロッティング法で測定した。上記細胞を10cmディッシュで6時間刺激培養したのち、PBSで2回洗浄後に直ちにtotal RNAをIsogen[®]

(和光順薬)で抽出した。Total RNA 20 µg を 1% agarose gel にて電気泳動し、Hybond-N メンブレンにトランスファーした。メンブレンは 80°C で固定した後、 $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]\text{dCTP}$ で標識した SLPI cDNA probe に 20 時間 ハイブリダイズさせた。メンブレンを洗浄後、フィルムに感光させた。SLPI cDNA probe は RT-PCR で作成した。

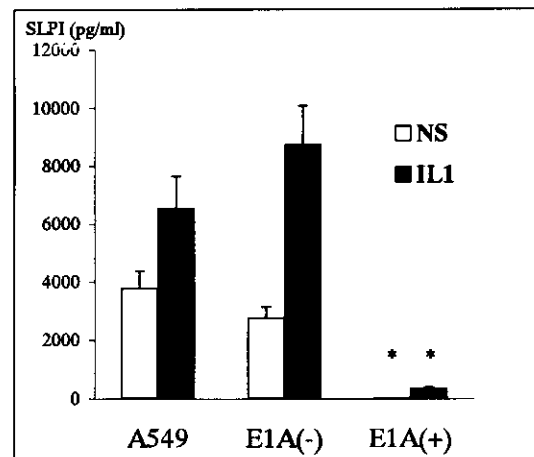
SLPI プロモーター活性 ; SLPI のプロモーター活性はルシフェラーゼアッセイにて測定した。A549 細胞を 6 穴培養プレートにて培養して、コンフルエントにした後、lipofeciton 法にて遺伝子導入した。プラスミドは pE1Aneo (E1A 遺伝子発現プラスミド) あるいは pneo (コントロールプラスミド) と p1228LUC (SLPI プロモーターを組み込んだリポータープラスミド) を使用した。遺伝子導入後 2 4 時間培養した後、IL-1 とともにさらに 2 4 時間培養した。PBS で洗浄後、細胞を溶解して、ルシフェラーゼ活性をルミノメータで測定した。

研究結果

肺胞上皮細胞(A549 細胞)の SLPI 産生 ;

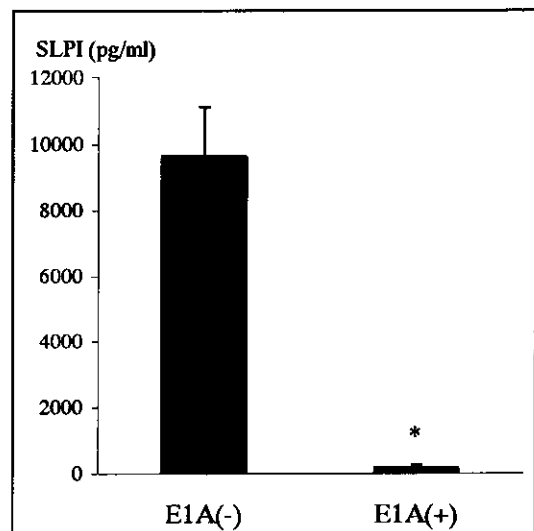
A549 細胞培養上清中の SLPI 濃度を ELISA 法にて測定した。SLPI は A549 細胞と E1A 陰性のコントロール transfectant において無刺激でも産生されており、IL-1 刺激によりさらに誘導された(図 1)。一方、E1A 陽性 A549 細胞においては、無刺激でほとんど検知できないほど低値であった。また IL-1 刺激により誘導される SLPI も E1A 陽性細胞において有意に低値であった(* $p < 0.0001$ コントロール細胞と比較して)。

図 1 : A549 細胞培養上清中の SLPI 濃度



気管上皮細胞(HBE 細胞)の SLPI 産生 ;

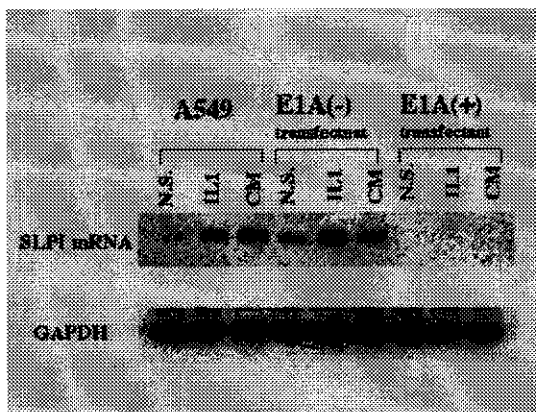
気管上皮細胞 (HBE 細胞) 培養上清中の SLPI 濃度を測定した。SLPI は E1A 遺伝子を導入していないコントロール細胞では無刺激でも産生されているが、E1A 遺伝子を導入した細胞からの産生は低値で、ほとんど検出感度以下であった。その SLPI 産生はコントロールの細胞のそれと比べて有意に低値であった (* $p < 0.0001$)。



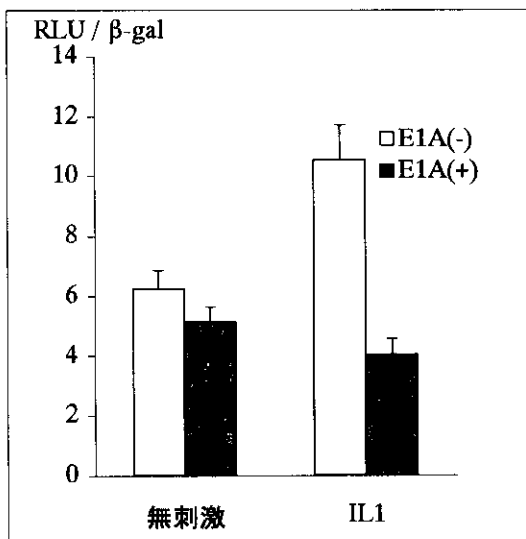
A549 細胞の SLPI mRNA 発現 ;

さらに、E1A による SLPI 蛋白産生の抑制が SLPI の mRNA 発現の抑制によるものであるか

を検討するため、A549 細胞の RNA を抽出して、SLPI の mRNA 発現を検討した。SLPI mRNA の発現は無処置の A549 細胞とコントロール transfectant (E1A 陰性) において無刺激 (N.S.) でも発現が検出できた。また、これらのコントロール細胞を IL-1 や cytokine mixture で刺激すると著明に SLPI mRNA の発現が増強した。一方、E1A 遺伝子を導入した A549 細胞 (E1A 陽性) においては無刺激でも、IL-1 や CM で刺激しても SLPI mRNA の発現は検出されなかった。



A549 細胞の SLPI プロモーター活性；



A549 細胞の SLPI プロモーター活性をルシフェラーゼアッセイで測定した。SLPI プロモーター

活性は IL-1 刺激にて誘導されたが、E1A の発現プラスミドを同時に transfection すると、IL-1 刺激をしても SLPI プロモーター活性は誘導されなかった。つまり、IL-1 で誘導される SLPI プロモーター活性は E1A 遺伝子導入により低下した。

C. 考察

喫煙は COPD を含めさまざまな疾患の危険因子および増悪因子として報告されており、かつ認識されているが、それ以外の要因が考えられる。その一つとして、小児期に明らかな呼吸器ウイルス感染をうけた場合、その後の成人 COPD 発症の危険因子になることが報告されている。その中で、アデノウイルスや RS ウイルスなどが代表的なウイルスであるが、特に C 群アデノウイルスはヒト扁桃、末梢血リンパ球などに長期間潜伏し続け、細胞 DNA にくみこまれることがあることが報告されている。このような背景のもとに、カナダ British Columbia 大学の Hogg 教授らのグループはアデノウイルスの肺への潜伏感染が喫煙による気道の炎症を増強して、COPD の発症に関与しているのではないかとこの仮説を提唱した (Hogg JC, Chest 1992, 101;80S-82S)。この仮説はアメリカ胸部疾患学会でも広く知られている。この仮説のもと、松瀬らは、肺癌手術例の切除肺中にアデノウイルスの DNA が検出されるかを PCR 法を用いて比較検討したところ、閉塞性障害を有する症例のほうが、有意に高率にアデノウイルス E1A 遺伝子が検出された (Matsuse T, et al. Am Rev Respir Dis 1992, 146;177-84)。また、Elliot らは E1A 蛋白の発現も重症肺気腫の患者では閉塞性肺疾患のない患者肺に比べて高率に検出されることを報告した。また、慶長らはアデノ

ウイルス E1A 遺伝子により、肺胞上皮細胞や気管上皮細胞の LPS にたいする感受性が増強して、ICAM-1 や IL8 などの発現が増強されることを報告した(Keicho N, et al. Am J Respir Cell Mol Biol 1997, 16; 23-30)。続いて、東本らはヒト正常気管上皮細胞においても E1A が同様の作用があり、さらに、TGF- β の発現も著明に増強させることを発表した(Higashimoto Y, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997, 155; A698)。以上のことから、アデノウイルス E1A 遺伝子は ICAM-1 や IL-8、TGF- β などを介して、気道の炎症を増強していることが分かってきた。

さらに、昨年の報告書で、アデノウイルス E1A 遺伝子が肺胞上皮細胞の NO 産生能を低下させることも報告した。したがって、E1A 遺伝子は ICAM-1 や IL8 を通して炎症を増強して、COPD の発症に関与し、一旦発症した後は NO の産生を低下させることで、COPD の重症化に関与している可能性が示唆された。

今回の研究で、アデノウイルス E1A が蛋白分解酵素阻害物質の一つの SLPI の産生を著明に抑制することが分かった。また、この抑制効果はプロモータ活性の抑制によることが分かった。これにより、肺内の蛋白分解酵素とその阻害物質の不均衡が生じ、肺胞破壊から肺気腫の発症につながるのではないかと推察された。

E 結論

アデノウイルス E1A 遺伝子は肺胞上皮細胞の SLPI の産生能を低下させ、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の進展に関与することが、示唆された。

平成14年度業績

国内学会発表

第42回日本呼吸器学会総会、宮城県、2002年4月4日

「アデノウイルス E1A の肺上皮細胞 NOS 発現に及ぼす影響」 東本有司, 藤本尚, 佐藤博明, 中田博也, 石口正, 伊藤秀一, 駿田直俊

国際学会発表

Adenovirus E1A Suppressed Secretary Leukoprotease Inhibitor (SLPI) Promoter Activity In Alveolar Epithelial Cells Y. Higashimoto, H. Fujimoto, H. Nakata, T. Ishiguchi, H. Sato, H. Nakamura, T. Iwata, T. Suruda, H. Itoh. American thoracic society international conference, Atlanta, USA 2002 May 19.

Yuji Higashimoto, W. Mark Elliott, Ali R. Behzad, Edward G. Sedgwick, Tatsuo Takei, James C. Hogg, and Shizu Hayashi

論文

Inflammatory Mediator mRNA Expression by Adenovirus E1A-Transfected Bronchial Epithelial Cells Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002 166: 200-207.

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

（総括・**分担**）研究報告書

「高齢者慢性閉塞性肺疾患の急性増悪とその防御に関する」研究

（分担）研究者 東本有司・上田晃子 和歌山県立医科大学 講師・博士研究員

研究要旨：

（1）高齢者慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者22人に肺炎球菌ワクチンを接種して、21人の非接種患者と比較して急性増悪の予防効果について検討した。観察期間が4ヶ月と短期間であることと症例数が少ないことで問題があるが、肺炎球菌ワクチンの接種により急性増悪による入院日数が低下した（統計的には有意差がなかった）。

（2）慢性呼吸器疾患患者71人及び循環器疾患患者102人を対象として冬季RSV感染症の実態について検討した。6人が感染し、（慢性呼吸器疾患患者2人、循環器疾患患者4人）全例70歳以上であった。そのうち3人が発症し、慢性呼吸器疾患患者は感染者2人のうち2人とも発症し、呼吸器症状が悪化した。しかしながら発症した3人とも、外来治療で治癒した。慢性呼吸器疾患患者では71人中22人(31%)が、感染による呼吸器症状の増悪を示し、2人(9.1%)がRSウイルス感染症であった。

RSウイルス感染症は慢性呼吸器疾患患者の冬季急性増悪の重要な要因であると考えられた。高齢者の上気道炎の原因についても、冬季の呼吸器感染症の原因についても、RSウイルス感染症はインフルエンザウイルスと同等の頻度があると報告されている。RSウイルス感染症はインフルエンザと同様に、高齢者、慢性呼吸器疾患患者では注意すべき感染症であると考えられ、早期診断、治療、予防法の進歩が望まれる。

分担研究者、 所属施設名、職名

木村 弘	奈良県立医科大学	教授
桑平一郎	東海大学医学部	助教授
寺本信嗣	国際医療福祉大学	助教授
植木 純	順天堂大学医学部	講師
東本有司	和歌山県立医科大学	講師

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は 2000 年に発表された GOLD(Global Initiative for Obstructive Lung Disease)ガイドラインで注目をあびることになったが、ガイドラインでも COPD の管理には4つの構成要素からなっている。それは、(1)疾患の評価およびモニター(2)リスクファクターの軽減(3)安定期の管理(4)増悪した COPD の管理からなっている

1)。今回、我々はこの増悪期について臨床的な検討を行った。

COPD患者は、しばしば障害となる呼吸困難を経験し、生活の質quality QOLが損なわれる。COPD患者の冬季急性増悪は、ウイルス・細菌感染を契機とし、QOLが損なわれるだけでなく、生命に関わる重大な問題となる²⁾。最近の報告では、急性増悪に係る原因病原体の50%はグラム陰性菌、30%がマイコプラズマやクラミジアなどの非定型肺炎で、10%がウイルス感染であると報告されている³⁾。この感染による急性増悪を予防する意味ですでに普及しているインフルエンザワクチンは一定の効果が確認されているが、最近普及し始めた肺炎球菌ワクチンの効果については、まだ十分検討されていない。つぎに、インフルエンザウイルス感染と共に以前からRSVウイルス感染も呼吸器感染症の起因病原体と言われているが、COPDの病態にどう関与しているかは、まだ十分に検討されていない。

そこで、我々は今回、以下の2つのことを検討した。

- (1) 肺炎球菌ワクチンの急性増悪の予防効果。
- (2) 高齢者慢性呼吸器疾患患者におけるRSV感染の関与。

B 対象と方法

(1) 高齢者 COPD 患者の急性増悪に対する肺炎球菌ワクチンの急性増悪の予防効果。

1. 2002年8月和歌山医大紀北分院内科呼吸器外来通院中の慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者22名を対象肺炎球菌ワクチン(ニューモバックス;万有製

薬)1回接種行った。対象として年齢の一致するワクチンを接種していないCOPD患者をコントロールとして観察した。

2. ワクチン接種後4ヶ月間(2002年8月から12月)観察するとともに、2年間のさかのぼって(2000年1月)急性増悪について検討した。

(2) 高齢者慢性呼吸器疾患患者におけるRSV感染の関与。

1. 1998年11月和歌山医大紀北分院内科呼吸器外来通院中の慢性呼吸器疾患患者71名を対象にインフルエンザワクチン1回接種を勧奨し、ワクチン接種前(1998年12月)と接種後(1999年1-2月)、RSV抗体価(CF及びNT)を測定した。比較対照として、循環器外来102名でも同検討を行った。RSV抗体価(CF又はNT)の4倍以上の上昇を示した者をRSV感染と診断した。
2. 慢性呼吸器疾患、循環器疾患患者における冬季RSV感染率及び発症率、年齢階級別感染率・発症率、呼吸器感染症発症率、呼吸器感染症罹患症例におけるRSV感染症の頻度、RSV感染症例の臨床的特徴について検討した。

C 結果と考察

(1) 高齢者 COPD 患者の急性増悪に対する肺炎球菌ワクチンの急性増悪の予防効果対象症例の特徴を表1に示した。肺炎球菌ワクチンを接種した症例は22例で男性19例、女性3例、非接種症例は21例で男

性16例、女性5例であった。平均年齢はそれぞれ75歳、76歳で、全例65歳以上の高齢者であった。在宅酸素療法実施症例はそれぞれ、11人、10人で、呼吸機能で両群に有意差はなかった。なお全例インフルエンザワクチンは接種されている。

	接種群	非接種群
症例数(女性)	22(3)	21(5)
年齢(平均)	65-88(75)	68-89(76)
在宅酸素療法(人)	11	10
呼吸機能		
1秒量(L)	1.0±0.1	1.2±0.1
1秒率(%)	49.1±2.9	58.1±2.9
%VC(%)	77.6±5.1	79.5±3.6

表1 対象症例の特徴

対象症例の合併症を表2に示した。

合併症	件数
喘息	12
高血圧	9
骨粗鬆症	6
糖尿病	4
肺結核後遺症	4
慢性肺血栓塞栓症	3
肝疾患	2
肺癌	2
間質性肺炎	1

表2 全対象症例の合併症

合併症として気管支喘息が最も多く、糖尿病、高血圧などの成人病とともに、骨粗鬆症の合併も多くみられた。これは以前我々が報告したとうり、慢性呼吸器疾患患者の骨密度が減少していることによるものと思われる。また、肺血栓塞栓症の合併も3例(43例中)にみられるのも一般の発症率よりも高いと考えられる。

次に、急性増悪の原因病名を図1に示した。

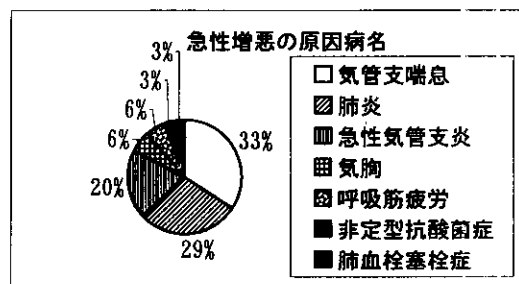


図1 COPD患者急性増悪の原因病名(全症例)

急性増悪の原因として最も多かったのは気管支喘息発作で33%、次に肺炎が29%であった。血液検査で炎症反応があり呼吸器症状の増悪あるもののレントゲンで肺炎像がない、急性気管支炎が原因であったのは20%であった。気胸が原因で増悪した症例も2例みられた。

	安定時	急性増悪時
pH	7.41±0.01	7.43±0.02
O ₂ Sat(%)	97.1±0.4	90.7±2.8
PaO ₂ (torr)	99.5±23.1	57.9±4.8
PaCO ₂ (torr)	43.3±1.0	45.0±3.8

表3 安定時と急性増悪時の血液ガス分析

表3に示すとうり急性増悪時には血液酸素濃度が90%程度に、酸素分圧が57 torrに低下した。これらは在宅酸素療法適応患者では酸素吸入時の採血であるので、室内気で採取した場合はこれ以上に低下していたと思われる。

2002年8月から12月までの4ヶ月間の急性増悪による入院回数を、肺炎球菌ワクチン接種群と非接種群に分けて図2に示した。

接種群の入院回数は0.14±0.078回、非接種

群で 0.23 ± 0.11 回で両群に有意差はなかった。

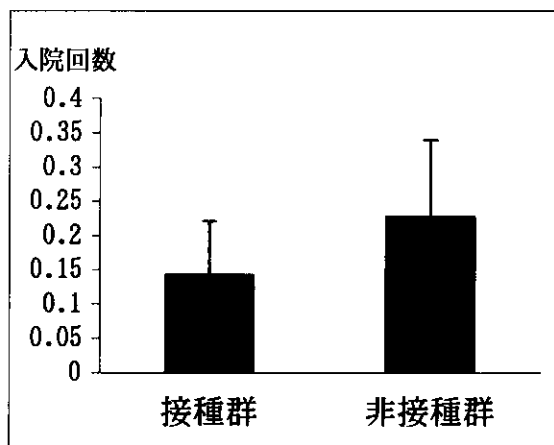


図2 肺炎球菌ワクチン接種群と非接種群の急性増悪による入院回数の平均値

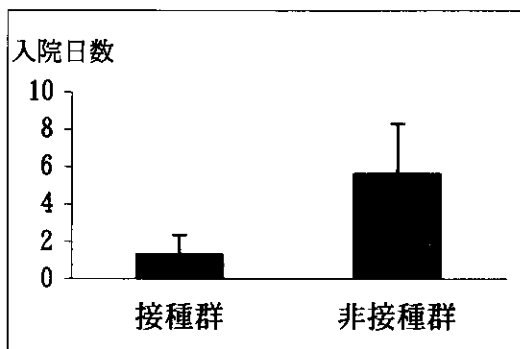


図3 肺炎球菌ワクチン接種群と非接種群の急性増悪による入院日数の平均値

次に、4ヶ月の観察期間中の入院日数の平均値をワクチン接種群と非接種群で比較した(図3)。4ヶ月という短い観察期間であったが、接種群の方が平均入院日数が少ないことが分かった。ただ、これは統計的に有意差はみられなかった。このことから、ワクチン接種することで入院日数を抑制することができる可能性があると思われる。

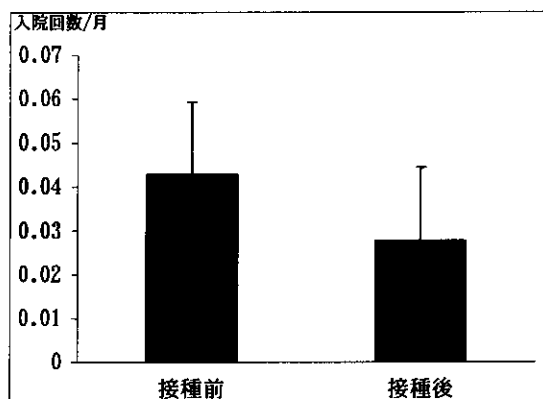


図4 肺炎球菌ワクチン接種者の接種前と接種後の入院回数(1月換算)

肺炎球菌ワクチン接種前と接種後入院回数を観察期間の月数で換算して検討した(図4)。接種後の観察期間は4ヶ月で接種前の観察期間は19から20ヶ月であった。接種後入院回数がやや少ないが有意差はなかった。

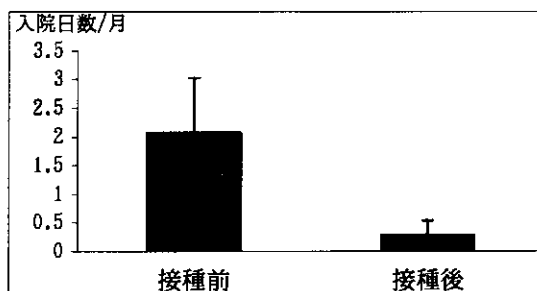


図5 肺炎球菌ワクチン接種者の接種前と接種後の入院日数(1月換算)

肺炎球菌ワクチン接種前と接種後入院日数を観察期間の月数で換算して検討した(図5)。ワクチン接種後入院日数が低下していた。しかし、統計的に有意差はなかった。症例数が少ないためではないかと思われる。

(2) 高齢者慢性呼吸器疾患患者におけるRSV感染の関与。

慢性呼吸器疾患患者における冬季RSウィルス(RSV)感染症の実態を明らかにするた

めに表4の示す高齢者慢性呼吸器疾患患者と呼吸器疾患を有しない循環器疾患患者を検討した。対象患者は全例インフルエンザワクチンを接種していた。対象者の基礎疾患は、呼吸器疾患患者、循環器疾患患者とも平均69歳、在宅酸素療法患者は慢性呼吸器疾患患者の23%であった。

基礎疾患は、慢性呼吸器疾患患者では慢性閉塞性肺疾患が最も多く、循環器疾患患者では、高血圧、虚血性心疾患で60%以上を占めた(表5)。

	呼吸器疾患患者	循環器疾患患者
症例数	71	102
男/女	40/31	63/39
年齢(歳)	69.4 ± 10.6	69.6 ± 8.4
在宅酸素療法	23.9 %	0 %
インフルエンザワクチン接種率	100 %	100 %

表4 対象患者の特徴

基礎疾患 (%)			
呼吸器疾患患者		循環器疾患患者	
COPD	39.4	高血圧	35.3
気管支喘息	11.3	虚血性心疾患	29.4
間質性肺炎	14.1	心臓弁膜症	10.8
肺結核後遺症	12.7	不整脈	11.8
肺血栓塞栓症	14.1	心筋症	2.9
肺癌	8.5	脳血管疾患	9.8

表5 対象患者の基礎疾患

年齢階級別のRSウイルス感染率・発症率を図6に示す。RSウイルス感染者は、全例70歳以上で、70歳代では、(72人中)6.9%、5人が感染し、3人が発症した。80歳代では、(21人中)1人、4.8%が感染したが、無症状であった。このようにRSV感染は高齢者において高率に発生すると思われ、慢性呼吸器疾患を有する高齢者には急性増悪のリスクになると思われる。

年齢階級別RSV感染率・発症率

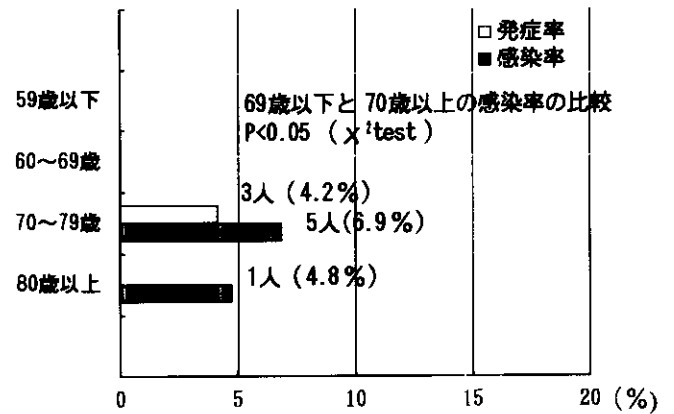


図6 年齢階級別 RSV 感染率・発症率

冬季呼吸器感染症発症率

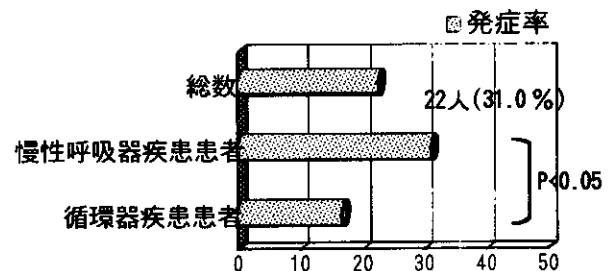


図7 冬季呼吸器感染症発症率

冬季呼吸器感染症発症率は図7の通り、呼吸器疾患患者では31%（22人）、循環器疾患患者では16.7%（17人）が呼吸器感染症を示した。慢性呼吸器疾患患者における呼吸器感染症の発症率は循環器疾患患者に比し有意に高率であった。

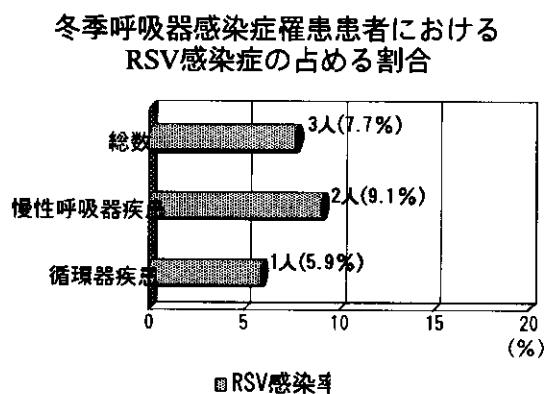


図8 冬季呼吸器感染症罹患患者におけるRSV感染症の占める割合

冬季呼吸器感染症罹患患者におけるRSウイルス感染症の占める割合を図8に示す。慢性呼吸器疾患患者で呼吸器感染症状を呈した者（22人）のうち9.1%（2人）、循環器疾患患者では5.9%（17人のうち、1人）、総数では7.7%（39人のうち3人）がRSウイルス感染症であった。

RSウイルス感染を認めた6人の特徴を示す。5人は男性、1人が女性で、感染は男性に多く見られた。2例に上気道炎、1例では気管支炎の症状を示した。3例は無症状だった。基礎疾患は2例が慢性呼吸器疾患、1例はCOPD、1例は肺血栓塞栓症であった。共に在宅酸素療法施行患者ではなく、在宅酸素療法患者では、逆に感染を恐れ、感染源との接触を避けるため、感染を受けにくい可能性が考えられた。1例は陳旧性心筋梗塞、狭心症の症例であった。

発症時期は3人とも12月末から1月初めで、自覚症状としては、発熱、咽頭痛、咳などで、全身の関節痛などの訴えはなかった。他覚所見としては、咽頭発赤など、いずれも外来治療のみで治癒、入院を要する例はなかった。

慢性呼吸器疾患患者・循環器疾患患者におけるRSV感染率・発症率

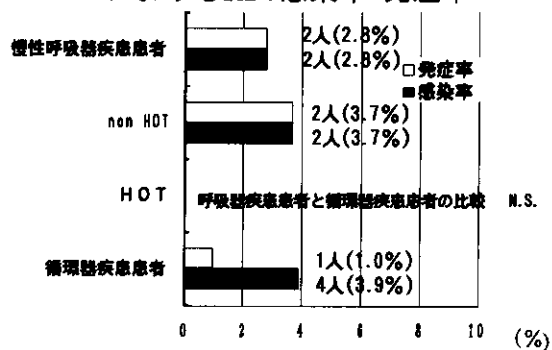


図9 慢性呼吸器疾患患者・循環器疾患患者におけるRSV感染率・発症率

疾患別のRSウイルス感染率と発症率を図9に示す。慢性呼吸器疾患患者では、2人、2.8%が感染し、2人とも発症したが、2人とも在宅酸素療法は行っていなかった。循環器疾患患者では4人、3.9%が感染し、1人が発症した。

まとめ

1. 高齢者慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者22人に肺炎球菌ワクチンを接種して、21人の非接種患者と比較して急性増悪の予防効果について検討した。
2. 観察期間が4ヶ月と短期間であることと症例数が少ないことで問題があるが、肺炎球菌ワクチンの接種により急性増悪による入院日数が低下した(統計的には有意差がなかった)。
3. 慢性呼吸器疾患患者71人及び循環器

- 疾患患者102人を対象として冬季RSV感染症の実態について検討した。
4. 6人が感染し、(慢性呼吸器疾患患者2人、循環器疾患患者4人) 全例70歳以上であった。そのうち3人が発症し、慢性呼吸器疾患患者は感染者2人のうち2人とも発症し、呼吸器症状が悪化した。しかしながら発症した3人とも、外来治療で治癒した。
 5. 慢性呼吸器疾患患者では71人中22人(31%)が、感染による呼吸器症状の増悪を示し、2人(9.1%)がRSウイルス感染症であった。
 6. RSウイルス感染症は慢性呼吸器疾患患者の冬季急性増悪の重要な要因であると考えられた。

結語

肺炎球菌ワクチンによる COPD 急性増悪の予防効果は今後症例を重ねて更に検討することが必要と思われる。

高齢者の上気道炎の原因についても、冬季の呼吸器感染症の原因についても、RSウイルス感染症はインフルエンザウイルスと同等の頻度があると報告されている。RSウイルス感染症はインフルエンザと同様に、高齢者、慢性呼吸器疾患患者では注意すべき感染症であると考えられ、早期診断、治療、予防法の進歩が望まれる。

参考文献

- 1) NIH/WHO Workshop: Executive Summary Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2000.

- 2) Indications for and Choice of Antibiotics in COPD. S.Ewing, R.Rodrigues-Roisin, and A.Torres. in Clinical Management of Chronic Obsructive Pulmonary Disease. Lung Biology in Health and Disease Vol 165, Marcel Dekker, New York 2002.
- 3) SolerN, Torres A, Ewing S, Gonzalez J, Celis R, and El-Ebiary M. Bronchial Microbial Patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1998;157: 1498-1505.

平成14年度業績

国内学会発表

第42回日本呼吸器学会総会、宮城県、2002年4月4日

「アデノウイルス E1A の肺上皮細胞 NOS 発現に及ぼす影響」 東本有司, 藤本尚, 佐藤博明, 中田博也, 石口正, 伊藤秀一, 駿田直俊

国際学会発表

Adenovirus E1A Suppressed Secretary Leukoprotease Inhibitor (SLPI) Promoter Activity In Alveolar Epithelial Cells Y. Higashimoto, H. Fujimoto, H. Nakata, T. Ishiguchi, H. Sato, H. Nakamura, T. Iwata, T. Suruda, H. Itoh. American thoracic society international conference, Atlanta, USA 2002 May 19.

Yuji Higashimoto, W. Mark Elliott, Ali R. Behzad, Edward G. Sedgwick, Tatsuo Takei, James C. Hogg, and Shizu Hayashi

論文

Inflammatory Mediator mRNA Expression by
Adenovirus E1A-Transfected Bronchial Epithelial
Cells *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002 166:
200-207.