

厚生労働省科学研究費補助金

特定疾患対策研究事業

呼吸不全に関する調査研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 久保 惠 嗣

平成15(2003)年3月

目 次

班員名簿	1
総括研究報告書	19
呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討	久保 惠嗣 33
慢性閉塞性肺疾患（COPD）の気道病態生理に関する研究	西村 正治 36
呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討	栗山 喬之 52
肥満低換気症候群の臨床像に関する研究	堀江 孝至 54
COPD患者におけるImpulse oscillation system (IOS)を用いた呼吸抵抗測定の有用性に関する臨床的検討	三嶋 理晃 57
COPD（慢性閉塞性肺疾患）発症のリスク因子に関する実験的研究—加齢と喫煙の意義—	福地義之助 59
MMP-1, 9, TIMP-2遺伝子多型と肺気腫の関連に関する研究	山口佳寿博 63
COPDの病理学的研究	永井 厚志 66
肺動脈性肺高血圧症に対するプロスタサイクリン持続静注療法の反応性の差に関する研究	友池 仁暢 70
データベースに基づく在宅呼吸療法支援システム構築—大阪府下における在宅呼吸ケアの現状— 3次元CTを用いたCOPD患者の評価	坂谷 光則 74
呼吸不全に関する調査研究	白土 邦男 77
大気汚染粉塵と気道炎症に関する基礎的検討	77
閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における血中アディポネクチン濃度の検討	
閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者のHealth-related Quality of Life(HRQoL)についての検討	木村 弘 84
The Epworth Sleepiness Scale (ESS) の一般集団における標準値の測定	福原 俊一 86
閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）が肥満患者のアミノトランスフェラーゼ値に与える影響に関する臨床的検討	陳 和夫 88
慢性肺気腫発症あるいは呼吸不全におけるウイルス感染	山谷 睦雄 93
研究成果の刊行物の一覧表	

呼吸不全に関する調査研究班名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教授
分担研究者	西村 正治	北海道大学大学院医学研究科 分子病態制御学(呼吸器病態内科学)	教授
	白土 邦男	東北大学大学院医学系研究科 内科病態学(循環病態学)	教授
	栗山 喬之	千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学	教授
	福地 義之助	順天堂大学医学部呼吸器内科	教授
	堀江 孝至	日本大学医学部第一内科	教授
	山口 佳寿博	慶応義塾大学医学部内科学教室	助教授
	永井 厚志	東京女子医科大学第一内科学講座	教授
	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科臨床器官病態学 (呼吸器病態学)	教授
	友池 仁暢	国立循環器病センター	院長
	坂谷 光則	国立療養所近畿中央病院	院長
	木村 弘	奈良県立医科大学内科学第二講座	教授
研究協力者	福原 俊一	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻理論疫学分野	教授
	陳 和夫	京都大学医学部附属病院理学療法部	助教授
	山谷 睦雄	東北大学医学部附属病院老人科	助教授

總 括 研 究 報 告 書

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
総括研究報告書

呼吸不全に関する調査研究

主任研究者 久保恵嗣
信州大学医学部第一内科学講座 教授

研究要旨

呼吸不全関連疾患（若年性肺気腫・肥満低換気症候群・肺胞低換気症候群・原発性肺高血圧症・慢性血栓塞栓性肺高血圧症）を対象として、その病因および病態を探求、究明し、病態に合った治療法の確立を模索した。また、病因・病態の追求および治療法の確立・開発につながる臨床研究課題および原因的治療法を確立するための基礎研究課題をとりあげ、研究を推進した。そのために、対象疾患に対する、臨床的・疫学的・病理学的・分子生物学的および遺伝子学的解析を施行し、発症機序および病態の解明、これに基づきEBMに沿った治療法の確立に関して多方面からのアプローチをおこなった。本年度の研究課題を大別すると、以下の5項目となる。1. 肺気腫（慢性閉塞性肺疾患、COPD）の病態・発症機序・治療に関する共同研究 2. 肥満低換気症候群（OHS）を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群（SAHS）の病態に関する共同研究 3. 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群（OSAHS）と生活習慣病に関する検討 4. 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群（OSAHS）患者のQOL評価に関する共同研究 5. 肺高血圧症の病態・治療に関する共同研究

分担研究者

西村正治（北海道大学大学院医学研究科分子病態制御学教授）、栗山喬之（千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授）、堀江孝至（日本大学医学部第一内科教授）、三嶋理晃（京都大学大学院医学研究科器管病態学教授）、福地義之助（順天堂大学医学部呼吸器内科教授）、山口佳寿博（慶應義塾大学医学部内科学助教授）、永井厚志（東京女子医科大学呼吸器センター第一内科教授）、友池仁暢（国立循環器病センター）、坂谷光則（国立療養所近畿中央病院）、白土邦男（東北大学大学院医学系研究科内科病態学教授）、木村 弘（奈良県立医科大学第二内科教授）。

研究協力者

福原俊一（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻理論疫学分野教授）、陳和夫（京都大学医学部附属病院理学療法部助教授）、山谷睦雄（東北大学医学部附属病院老人科助教授）。

A. 研究目的

呼吸不全関連疾患（若年性肺気腫（慢性閉塞性肺疾患）・肥満低換気症候群・肺胞低換気症候群・原発性肺高血圧症・慢性血栓塞栓性高血圧症）を対象として、その病因および病態を探求、究明し、病態に合った治療法の再構築をおこなうと同時に遺伝子治療を含めた新たな治療法の模索・開発を目指す。また、病因・病態の追求および治療法の確立・開発につながる臨床

研究課題および原因的治療法を確立するための基礎研究課題をとりあげ、研究を推進することにある。

B. 研究方法

対象疾患に対する、臨床的・疫学的・病理学的・分子生物学的および遺伝子学的解析を施行し、発症機序および病態の解明、これに基づき EBM に沿った治療法の確立に関して多方面からのアプローチをおこなった。

(倫理面への配慮) 疫学調査においては、文部科学省および厚生労働省からの疫学研究に関する倫理指針に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、研究対象者に十分な説明と理解(インフォームドコンセント)を得た。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べた。なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 13 年 3 月 29 日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)を遵守しておこなった。動物実験に関しては、それぞれの研究の実施前に、各施設の動物実験に関する倫理委員会の承諾を得ることを原則とした。

C. 研究結果

本年度の研究課題を以下の 5 項目に大別して報告する。1. 肺気腫(慢性閉塞性肺疾患、COPD)の病態・発症機序・治療に関する共同研究 2. 肥満低換気症候群(OHS)を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群(SAHS)の病態に関する共同研究 3. 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)と生活習慣病に関する検討 4. 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)患者の QOL

評価に関する共同研究 5. 肺高血圧症の病態・治療に関する共同研究

1. 肺気腫(慢性閉塞性肺疾患、COPD)の病態・発症機序・治療に関する共同研究

【女性 COPD の特徴に関する検討】

未だに高い喫煙率と高齢化社会の到来により、慢性閉塞性肺疾患(COPD)は増加の一途を辿っている。日本では喫煙率を反映して、COPD の約 9 割は男性で残り 1 割が女性である。しかしながら男性の喫煙率は低下傾向にあるが、女性では若年層を中心に増加の一途を辿りつつあり、女性 COPD が増加する懸念がある。一方、欧米の報告であるが女性は男性に比べ喫煙感受性が高く、COPD を発症しやすいことが示唆されている。そこで我が国における女性 COPD の原因および病態の特徴および喫煙感受性亢進に関して詳細な COPD 患者個人調査票および胸部高分解能 CT (HRCT) 画像により評価をおこなった。結果として、① 女性では少ない喫煙量で COPD が発症することが示唆され、喫煙感受性亢進が示唆された。しかし禁煙後の 1 秒量の経年的減少量には男女間で差を認めなかった。② 女性 COPD は、非喫煙例が多く、女性 COPD の原因を考える上で、間接喫煙暴露や喫煙以外の原因が存在する可能性も示唆された。③ 女性 COPD では男性と比較し気流制限の程度に差はないが、気腫病変が軽度であった。特に若年発症例では気道病変型(閉塞性細気管支炎型)が多く認められ、肺気腫および気道病変の形成に性差が関与する可能性が示唆された。④ HRCT による形態学的な phenotype として、paraseptal emphysema や気腫に肺線維症を合併した線維症合併型は男性 COPD で特徴的にみられることが

示唆された。以上より、COPDの発症原因や喫煙感受性、病態学的特徴に性差による特徴が存在すると考えられ、今後症例を増やして検討したい。また、喫煙感受性機序の一つとしてTNF- α 遺伝子多型の関与が示唆されているが、この遺伝子多型に関してTNF-2 alleleの出現頻度を性別、喫煙歴の有無により検討した。男性ではcontrol群と比較して、有意にTNF-2 alleleの出現頻度は高値であり、性差による病態の特徴に寄与している可能性が示唆された。

【COPDの形態学的phenotypeに関する検討】

COPDは呼吸細気管支より末梢気腔の破壊による気腫病変と細気管支および中枢側の気道病変を併せ持つ疾患であり、気腫性病変・気道病変が様々な絡み合い多様な病態を形成している。日本におけるCOPD患者は圧倒的に肺気腫優位型であると認識されている。しかし、慢性気管支炎の臨床症状を呈さず、胸部CT上低吸収領域(Low Attenuation Area : LAA)を呈さない細気管支病変優位型のCOPDも存在することは確かである。我々は画像所見によるCOPD患者の形態学的な分類を試み、臨床的特徴につき検討した。胸部高分解能CT(HRCT)の解析にて、気腫病変が5%未満の気道病変型、画像上気管支壁肥厚や拡張を認めず5%以上の気腫病変を示す気腫型、気腫病変と気道病変の両者を有する混合型、気腫病変に加えて明らかな間質の繊維化病変を伴う線維症合併型の4つのphenotypeに分類し得た。各々の比率は18.6%, 39.2%, 29.9%, 12.4%と肺気腫型が最も多かった。気道病変型は、他のphenotypeと比較して若年発症例や女性に多い傾向がみられ、慢性副鼻

腔炎の合併・喫煙歴のない症例が多く、Brinkman indexが低値であった。また肺拡散能力が低値を示す例は少なく、気流閉塞および肺過膨張所見は比較的軽症であるという特徴を示した。気道病変型および混合型では喀痰中の好酸球比率が多く、気道病変に好酸球性の炎症も関与している可能性が示唆された。一方、線維症合併型は全例男性で気腫性病変を伴い、男性に特徴的な肺気腫の亜型である可能性が考えられ、今後症例を増やして検討しそれぞれの病態の特徴を明らかにする必要がある。また、3次元CTを用いたCOPD患者のLAA定量は有用であり、今後その活用を考えたい。Impulse oscillation system (IOS)によるresistanceの35Hz成分(R35)の評価は比較的中枢気道病変の検出において有用であり、COPD phenotypeの分別については個別的な治療法選択などに応用出来る可能性が示唆された。

【COPD発症原因についての検討】

今回の調査において、COPDの発症原因として圧倒的に喫煙暴露が大きな比重を占めているが、女性あるいは気道病変優位型のCOPDにおいては喫煙以外の原因も重要である可能性が示唆された。また、男女を問わず、喫煙以外の粉塵暴露歴は予想以上に多く認められ、COPD発症に喫煙に加えて粉塵暴露とのコンビネーションも重要ではないかと思われた。この粉塵暴露の一つである石油燃焼灰燼(residual oil fly ash, ROFA)をマウスに吸入暴露させると、含有金属、活性酸素傷害およびnerve growth factor (NGF)などが関与して、好中球性の気道炎症と気道過敏性亢進が惹起されることが示され、COPDの発症原因の一つとして重要と考えられた。

【肺気腫における動的肺過膨張の評価に関する検討】

COPD 患者の労作時息切れの原因として様々な要因が報告されているが、中でも運動負荷時の動的肺過膨張 (dynamic hyperinflation) は重要な運動耐容能の制限因子である。我々はこの動的肺過膨張について bodyplethysmograph を用いた過呼吸法により定量的評価をおこなった。COPD 患者では 30, 40 回/分の過呼吸にて呼吸数依存性に呼気終末肺気量 (end-expiratory lung volume, EELV) の有意な増加および最大吸気量 (inspiratory capacity, IC) の有意な減少が認められ、動的肺過膨張を表していると考えられた。また、スパイロメトリーが正常範囲の喫煙者においても軽度ながら動的肺過膨張が存在することが示された。この動的肺過膨張は β_2 刺激薬吸入により有意に軽減し、労作時息切れの軽減に動的肺過膨張の軽減が寄与していることが推測された。

【COPD 発症機序における好中球と IL-8 の役割に関する検討】

COPD 患者の末梢気道局所から得られた気道被覆液中の好中球エラストラーゼ、IL-8 濃度は高値を示し、好中球 chemotaxis 活性が亢進し ($p < 0.05$)、zymography 上 MMP-9、好中球 lipocalin/MMP-9 複合体の多寡が示された。手術肺検体から、Laser Capture Microdissection (LCM) 法を用いて得られた末梢気管支上皮において IL-8 発現が高値を示した。安定期 COPD 患者においては、末梢気道における好中球活性が亢進し、末梢気道上皮における IL-8 産生亢進が、COPD の病態に関与している可能性を示唆された。

【COPD 急性増悪における気道感染症とムチン産生に関する検討】

慢性閉塞性肺疾患急性増悪時のウイルスおよび細菌感染を検討した結果、10 例の内 6 例においてウイルス感染を、4 例に細菌の同時感染を認め、COPD の急性増悪に気道感染が重要に関与していることが示唆された。さらに培養ヒト気管上皮細胞および粘膜下腺細胞を用いた検討で、ライノウイルス感染が気管上皮細胞において 6 種類、気管粘膜下腺細胞において 3 種類のムチン mRNA 合成を促進させるとともに、ムチン産生を亢進させ、マクロライド系抗生物質エリスロマイシンがこのムチン分泌を抑制することが示された。これは急性増悪時の粘液産生亢進にウイルス感染が関与し、エリスロマイシンがこれを抑制する可能性が示唆され、今後臨床的な評価が期待される。

【肺気腫成立のメカニズムに関する検討】

炎症刺激の持続による肺胞壁細胞のアポトーシスが肺の気腫化に関与する可能性が示唆されている一方、アポトーシスによる細胞死と同時に細胞増殖による補填も繰り返されている。そこで、抗アポトーシス、抗酸化ストレス作用および細胞底護機能を有する多機能蛋白質である加齢指標蛋白質 (Senescence Marker Protein-30 ; SMP30/) についてマウス肺で検討した結果、SMP30 は気道上皮細胞、クララ細胞、マクロファージに主として発現し、加齢と共に減少を示した。SMP30 ノックアウトマウス肺では肺胞径の拡大がありアポトーシスの誘導が肺の老化を引き起こすことが示された。また、マウスにタバコ煙を曝露すると細胞の老化変化の指標である

senescence-associated (SA) β -galactosidase 陽性の II 型上皮細胞がみられる。肺気腫患者の肺胞壁の一部にも SA β -galactosidase 陽性細胞が観察されることから喫煙による細胞老化の誘導が細胞増殖を抑制し、肺胞壁細胞の消失を促進し肺気腫への進展に関与している可能性が示唆された。

【肺気腫における喫煙感受性と遺伝子多型に関する検討】

肺気腫の喫煙感受性に遺伝的素因の関与が考えられている。プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡は肺気腫発症の主因と考えられており、種々の基礎研究がなされている。今回 Matrix metalloproteinase (MMP)-1、9 および Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-2 の遺伝子多型について検討した。MMP-1, 9, TIMP-2 の遺伝子多型を有する COPD 患者はそれぞれ 52, 32, 30, 24%であった。MMP-1, 9, TIMP-2 の遺伝子多型の中では、MMP-9(-1562C/T) 遺伝子多型が日本人喫煙者における肺気腫の進展に最も関与していると考えられた。

【在宅呼吸療法の現状】

大阪府下の在宅呼吸ケアの現状を約 5000 の医療機関（病院・診療所・訪問看護ステーション）を対象に検討した結果、HOT 実施施設は病院が 88%、診療所が 46%であった。一方在宅 NPPV に関しては、病院 48%、診療所 10% と HOT に比べるとかなり限られた施設で行われている現状が明らかになった。

2. 肥満低換気症候群 (OHS) を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (SAHS) の病態に関する共同研究

【上気道抵抗症候群に関する検討】

上気道抵抗症候群 (Upper Airway Resistance Syndrome : UARS) は、日中の過度の傾眠を認め、PSG 検査では口・鼻の気流低下、酸素飽和度低下を認めないが、吸気時食道内圧の著しい低下とそれに伴う脳波上の覚醒 (呼吸努力関連覚醒反応 Respiratory effort related arousals) を認める疾患であり、閉塞型睡眠時無呼吸症候群の一亜型として捉えられている。現在このような患者への nCPAP 療法の保険適応がないのが現状である。我々は日中傾眠の指標である Epworth Sleepiness Score (ESS) ≥ 10 の眠気があり、睡眠時 AHI ≤ 5 の UARS と考えられた症例の病態生理学的特徴、治療方法に関して検討した。UARS は睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (SAHS) の症例数の約 5 分の 1 と高率に認められ成人男性の 0.7% に相当すると考えられる。また肥満例は比較的少なく、ESS で評価した眠気の指標と睡眠障害との間には相関を認め、CPAP 治療が 80% の症例に有効であった。以上より今後 UARS の実態を調査し、CPAP 治療の保険適応について考えなくてはならない。

【肥満低換気症候群 (OHS) と OHS 以外の閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) との比較】

OHS は OSAHS の重症型である。今回 OHS の臨床的特徴を、多施設合同調査により検討した。重症の OSAHS 患者 611 例中 OHS は 55 例 (9%) であった。男性 50 例、女性 5 例で、OHS は、非 OHS に比し、① 肥満度が強い ② 年齢が低い ③ 睡眠時無呼吸が重症 ④ 傾眠傾向が強い ⑤ 一般臨床検査では、ヘマトクリット、血小板数、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、総コレステロール値が有意に高い ⑥ 呼吸機

能検査では、%VC、FEV_{1.0}%, PaO₂が有意に低く、PaCO₂は有意に高かった。Body mass index (BMI)>30の非OHSと比較すると、上記の有意差は失われ、血小板数と一秒率のみに有意差が認められた。OHS 55例で、PaCO₂に関する因子を検討すると、日中傾眠の指標(ESS)、%VC、1秒率、PaO₂、pHが有意にPaCO₂と相関した。以上、OHSの頻度はこれまでの報告より低く、OSAHSがより重症であるだけでなく、より多くの生活習慣病リスクを伴っていると考えられた。そのもっとも大きな要因は肥満であるが、それ以外に換気障害が重要であると考えられた。

【肥満低換気症候群(OHS)におけるレプチン感受性に関する検討】

肥満は睡眠呼吸障害に対する危険因子であるが、肥満症例の一部にのみ低換気が認められる。脂肪細胞由来の循環血漿中レプチンは、通常BMIに比例して増加し、肥満を抑制するように摂食中枢に作用する。また呼吸刺激作用を有する。一方OHSを含む肥満者ではこの血漿中レプチンは高値を示すが、耐性になっている為フィードバックがかかりにくくなっている可能性が考えられる。今回レプチン分泌がSAHSの一部に認められる低換気の病因に関与しているのかどうかを検討した。同じBMIのOSAHS患者では、高炭酸ガス血症を呈した症例では、炭酸ガス分圧が正常であった症例よりも血中のレプチン値は、高値を呈していた。また循環血中のレプチンは、BMI、PO₂、睡眠中の平均および最低SaO₂値と相関を示した。レプチンとBMIないしは睡眠中の平均SaO₂値の関係は、高炭酸ガス血症を呈する症例の方が呈さない症例よりも上方に位置していた。このことは、OSAHSにおける低換気の説明

として、中枢神経系におけるレプチン感受性の低下が一部関与していることを示唆するものと考えられた。

3. 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)と生活習慣病に関する検討【OSAHSにおける肝機能障害に関する検討】

OSAS患者の多くに肥満が存在し、原因不明の肝障害の多くは脂肪肝であるが、OSASと肝機能との関連についての報告はみられない。そこで重症OSAS患者の肝機能障害について調査をおこなった。AST値は前日の午後値に比し睡眠直後の午前中に有意に上昇し、上昇の程度は早朝時のAST値に相関していた。重症OSAS患者の35%は肝機能異常を示し、nCPAP治療により有意な改善を示した。さらに治療1ヶ月、6ヶ月後にもASTは継続的に改善していた。以上より肥満患者に肝機能障害がみられた場合、OSASの関与の有無を考慮する必要がある。夜間の睡眠により増悪する肝機能障害の詳細なメカニズムは不明であるが、今後さらに検討を進める。

【OSAS患者における動脈硬化病変形成機序に関する検討】

OSAHS患者において、抗動脈硬化作用を有する血漿adiponectin(ADPN)濃度を測定し、睡眠時低酸素ストレスとの関連を検討した。血漿ADPNの低下は睡眠時低酸素ストレスと関連し、血漿tumor necrosis factor- α (TNF- α)の上昇とともに動脈硬化病変の形成に相乗的に作用する可能性が示唆された。しかし、血漿ADPN濃度に対して鼻マスクによる持続気道陽圧呼吸(nasal CPAP)は有意な急性効果を認めず、長期的な検討が必要と考えられた。

4. 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) 患者の QOL 評価に関する共同研究

OSAS での Health-related Quality of Life (HRQoL) 評価法として generic instrument では Medical outcomes Study Short-Form 36 Health Survey questionnaire (SF-36) を用いた先行研究があるものの、検討症例数が少なく結果は必ずしも一致しない。また、重症度や睡眠、呼吸に関する生理学的指標との関連は薄いとされている。OSAS 患者の HRQoL を SF-36 を用いて評価し、各下位尺度と Epworth sleepiness score (ESS) や各種睡眠生理学的指標との関連を検討した。SF-36 の 6 つ下位尺度が ESS と有意な相関を示し、Lowest SpO₂ は身体機能、全体的健康感と正の相関を認めた。中枢型無呼吸成分 AI (central) が、身体機能、社会生活機能および日常役割機能 (精神) と負の相関を示し、中枢型無呼吸が HRQoL に影響する可能性が示唆された。OSAHS 患者では SF-36 で評価した HRQoL は低下していた。中枢性無呼吸が HRQoL に影響する可能性が示唆された。HRQoL の評価に SF-36 は有効であったが、詳細な検討や縦断的検討には疾患特異的質問表が必要と考えられた。

5. 肺高血圧症の病態・治療に関する共同研究

【肺高血圧症患者におけるポジトロン CT (PET) による右室負荷の評価に関する検討】

肺高血圧症患者の重症度評価、治療効果判定に右室負荷の程度を評価することは重要である。肺高血圧症患者の肥大した右室心筋のグルコース利用をポジトロン CT (PET) にて評価し、右室負荷との関連につき検討をおこな

った。方法はグルコース経口投与 30 分後に ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) 185MBq を静脈内に注射し、その 35 分後に SET-2400W PET (島津製作所) を用いて心電図同期 PET を施行した。肺高血圧症患者において、右室心筋糖代謝は、心臓カテーテル検査でみた右室負荷所見と良好な関連を認め、PGI₂ により肺血管抵抗が軽減した患者においては、右室肥大の退縮に先立って右室心筋糖代謝の減少がみられた。以上より、FDG-PET は繰り返し施行可能であり、肺高血圧症患者の重症度評価、治療効果の判定に有用と考えられた。

【慢性肺血栓塞栓症の手術適応指針に関する検討】

慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) (CTEPH) に対する肺血栓内膜摘除術 (PTE) は症状および血行動態の著明な改善をもたらすことが平成 11 年度呼吸不全研究班により示された。しかしながら、本邦における血栓分布のパターンは明らかでなく、血栓部位と手術成績についての詳細な報告がない。そこで PTE を施行した 115 例について血栓分布のパターンを明らかにし、手術成績との関連について検討した。右側肺動脈では主肺および葉動脈血栓例が 68% であったのに比して、左側では 32% と低く、欧米の報告と比較してより末梢肺動脈血栓例が多かった。中枢側血栓の評価として central disease score (CD-score) および central score (C-score) を用いて、手術成績との関連について検討した。手術関連死例は、術前肺血管抵抗 (PVR) 高値と相関し、血栓部位との相関は認められなかったが、Central score や Central disease score が高い中枢血栓例ほど術後の PVR は低下を示した。両スコアは、本邦症例の特

徴の解析と血栓部位による手術適応指針の作成に有用と考えられた。

【原発性肺高血圧症 (PPH) に対する PGI₂ の効果に関する検討】

原発性肺高血圧症 (PPH) に対する持続的経静脈プロスタサイクリン (PGI₂) 投与は明らかに生命予後を改善させた。しかし症例が蓄積されるに伴い、治療効果が必ずしも均一でない可能性が示唆された。そこで PGI₂ 持続静注療法を導入した肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 43 例について、PGI₂ に対する反応性をその増量パターンから検討した。PGI₂ を増量した段階で臨床症状の安定が得られ、以後 PGI₂ の用量変更を必要としない PGI₂ 反応群 (19 例: 44%)、臨床症状の安定を維持するために持続的に PGI₂ 増量が必要な PGI₂ 部分的反応群 (9 例: 21%)、PGI₂ の持続的増量にも関わらず病状の改善が得られない PGI₂ 抵抗群 (11 例: 26%)、および治療開始後短期間で死亡し PGI₂ の効果が評価できなかった激症型 PAH 群 (4 例: 9%) の 4 群に分類された。PGI₂ に対する反応性の差から PAH の病態は均一でない可能性が示唆された。今後 PGI₂ 抵抗例に対して PGI₂ 以外の血管拡張剤に対する効果を検討する必要がある。

【肺高血圧症に対するスタチンの効果に関する検討】

高脂血症治療薬であるスタチンは、脂質低下作用以外に血管内皮機能改善、炎症の作用、酸化ストレスの抑制、血栓形成の抑制などのいわゆる pleiotropic effects を示すことから、ラットにおけるモノクロタリン (MCT) 誘発肺高血圧症に対するプラバスタチンの効果を検討した。プラバスタチン経口投与は、コレステロール値に影響

を与えず、ラットの MCT 誘発肺高血圧症及び生存率を改善した。これらの効果には、肺血管、肺組織における抗炎症作用、細胞増殖抑制作用、抗血小板作用並びに血管内皮機能改善作用が関与していると考えられた。

D. 考案

本年度の研究課題に対する考案を以下の 3 項目に大別して報告する。今年度の研究により、さらに今後の研究の方向性が明らかとなったが、項目別に今後の研究を展望する。

1. 肺気腫 (慢性閉塞性肺疾患) の成立機序・病態・治療に関する共同研究

若年性肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、形態学的にも病態学的にも単一では無く、多様性に富んだ疾患である。この病態の多様性を臨床的・画像的に評価・分類し、各々の病態に応じた治療法の再構築を試みる必要がある。今回、高分解能胸部 CT (HRCT) による画像分析の疫学的調査研究により、COPD には肺気腫型、気道病変優位型 (閉塞性細気管支炎型)、肺気腫・気道病変混合型、肺線維化を伴う肺気腫型と種々の形態的 phenotype が存在し、原因、性差、若年発症、呼吸機能、気道炎症で相違がみられた。男女差に関しては、女性では男性と比較して喫煙感受性が高い可能性が示唆され、間接喫煙や喫煙以外の要因が存在すること、気腫病変が軽度であり、特に若年発症例では気道病変型が多く認められた。また paraseptal emphysema や気腫に肺線維症を合併した線維症合併型は男性 COPD で特徴的にみられることが示唆され、COPD の発症原因や喫煙感受性、病態学的特徴に性差による特徴が存

在すると考えられた。このような phenotype に TNF- α などの遺伝子多型が関与する可能性が示唆され、今後さらに症例を増やして検討したい。また、今後これら phenotype の予後、各種治療に対する反応性を比較する必要がある。

COPD の発症に関して、喫煙のみならず大気汚染物質や室内気有害物質も相互作用する可能性が示唆され、さらなる疫学的調査および動物モデルなどを用いた基礎的研究が必要と考えられた。肺気腫成立に関して、上皮細胞の老化および老化と関連する SMP30、細気管支気道上皮レベルでの IL-8 や好中球を介する炎症の関与が示唆された。喫煙感受性に関しては MMP-1, 9, TIMP-2 の遺伝子多型の中では、MMP-9(-1562C/T) 遺伝子多型が日本人喫煙者における肺気腫の進展に最も関与していると考えられた。今後さらに病態・発症機序の解明をおこない、COPD の予後の改善を目指した治療法を開発すると共に、喫煙感受性の高いハイリスク群や急速悪化群の特徴について分子生物学的および遺伝子学的に検討をおこない、遺伝子治療を含めた新たな治療法の確立が望まれる。

COPD 患者の労作時息切れの原因として様々な要因が報告されているが、中でも運動負荷時の動的肺過膨張 (dynamic hyperinflation) は重要な運動耐容能の制限因子である。今後さらに動的肺過膨張の機序および肺循環に与える影響、急性増悪時の呼吸困難との関連および薬物に対する反応につき検討し、治療に応用したい。

COPD の急性増悪は死亡率や予後に大きな影響を与える。しかし急性増悪の原因やメカニズムに関しては十分に検討されていない。今回の検討において、ウイルス、細菌の単独気道感染

のみならず、ウイルス・細菌混合感染も高率に認められた。また気道のムチン産生を亢進させることが示され、急性増悪機序の一端が解明された。今後の治療に生かしてゆきたい。

在宅呼吸ケアの現状を調査した結果では、在宅 NPPV に関して、在宅酸素療法 (HOT) に比べるとかなり限られた施設でのみ行われている現状が明らかになり、今後の NPPV に対する知識・技術の普及と啓蒙が必要と思われた。

2. 肺泡低換気症候群 (OHS) の診断・治療に関する共同研究

OHS を含む閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) において、脳心血管障害・耐糖能異常・高脂血症などの生活習慣病は本疾患の生命予後を決定する重要な合併症であり、これら合併症との関係を解明することは生命予後を改善する上で重要である。本研究により OSAS は動脈硬化の発症・進展に関与し得ること、脂肪肝以外に夜間の無呼吸低呼吸が直接肝機能障害を引き起こすことが示された。また、OHS は OSAHS の重症型であるだけでなく、より多くの生活習慣病リスクを伴っており、肥満のみならず換気障害が重要であると考えられた。さらに OHS においては、脂肪細胞由来の肥満関連因子で呼吸中枢刺激作用のあるレプチンは高値を示すにもかかわらず、逆に低換気を示したことから、中枢神経系におけるレプチン感受性の低下が低換気の病態に関与していると考えられた。今後さらに合併症との関係について検討し、レプチン感受性の低下の機序を解明し、新たな治療法の開発を目指したい。

治療に関して、上気道抵抗症候群や無呼吸低呼吸指数 (AHI) が 20 未満の

OSAHS 患者に対する鼻マスク持続陽圧呼吸療法 (nCPAP) の保険適応がないのが現状である。今後はこのような患者に対する nCPAP 療法の拡大や、口腔内装置、外科的治療の有効性について検討しなければいけない。また治療効果の判定や治療適応基準として polysomnography (PSG) の結果や ESS のみならず、HRQoL の評価が重要であり、SF-36 以外により疾患特異的な質問表の作成が必要と考えられた。

3. 肺高血圧症の成因・病態・治療に関する共同研究

原発性肺高血圧症 (PPH) に対する持続的経静脈 PGI₂ 投与及び慢性肺血栓塞栓症 (CTEPH) に対する肺動脈血栓内膜摘除術は生命予後を改善させることが示された。しかしながら PGI₂ 持続投与に対して、約 35% の患者で治療抵抗性を示し、反応性は均一でないことが判明した。この PGI₂ に対する反応性が異なる機序および PGI₂ 抵抗性 PPH に対する PGI₂ 以外の血管拡張薬の効果について今後さらに検討する必要がある。また、動物実験にて高脂血症治療薬であるスタチン系薬剤が肺高血圧症に有効である可能性が示され、臨床での有効性の検証が必要である。さらに治療効果の判定には非侵襲的で、繰り返し施行可能な FDG-PET の評価もおこなっていく。

慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) (CTEPH) 患者に対するの血栓分布パターンを central disease score (CD-score) および central score (C-score) を用いて解析した結果、我国における CTEPH に対する手術例は欧米の報告と比較して、より抹消例や片側有意例が多く、肺動脈の血栓分布が欧米と異なる可能性が示唆され、この違いについて検討する必要がある。

また血栓分布が抹消型の方が術後の改善が乏しく、両スコアは肺動脈血栓内膜摘除術適応指針の作成に有用と考えられた。

E. 結論

若年性肺気腫を含む COPD の病態は均一ではなく多様性に富むことが示された。この形態学的・病態学的 phenotype 分類と特徴について今後さらに検討し、各々の病態に応じた治療法の再構築を試みる必要があると考えられた。肺気腫病変および気道病変形成には肺胞壁・細気管支における気道炎症による組織の破壊と修復、細胞のアポトーシスと増殖、老化と再生が複雑に絡み合っていると考えられる。この点からの成立機序のさらなる追求とともに、生命予後と重要に関わる急性増悪の原因および病態の解明、喫煙感受性の高いハイリスク群や急速悪化群の特徴についての分子生物学的および遺伝子学的検討を推し進め、予後の改善を目指した治療法の開発を目指す必要がある。

OHS を含む OSAHS は脳心血管障害・耐糖能異常・高脂血症など生活習慣病の重要な危険因子であり、その機序のさらなる解明と合併症に対する鼻マスク持続陽圧呼吸療法 (n-CPAP)、外科的治療および口腔内装置による治療効果について検討する必要がある。また、重症度・治療効果判定に PSG のみならず、HRQOL による評価が重要であり、疾患特異的な質問表の作成が必要である。また、上気道抵抗症候群および無呼吸・低呼吸指数 (AHI) <20/h であって睡眠障害・日中傾眠を示す SAS 患者に対する n-CPAP および口腔内装置治療効果について HRQOL を含め検討する必要がある。

PPH 患者の約 35% において持続的経

静脈 PGI₂ 投与に対して抵抗性を示し、反応性は均一でないことが判明した。この PGI₂ に対する反応性が異なる機序および PGI₂ 抵抗性 PPH に対する PGI₂ 以外の血管拡張薬やスタチン系薬剤などの効果について今後さらに検討する必要がある。また、外科的治療にても十分な改善が望めないような末梢側の肺動脈に血栓が分布している CTEPH や膠原病を含む二次性肺高血圧症に対する PGI₂ の効果についても検討する必要がある。さらに PPH 発生機序に関して、遺伝子レベルでの病態の解明を推進し、遺伝子治療を含む新たな治療法の確立を目指す必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

(信州大学医学部内科学第一講座 久保恵嗣)

Yu X, Fujimoto K, Urushihata K, Matsuzawa Y, Kubo K. : Cephalometric analysis in obese and non-obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Proceedings of the 7th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. (K.T. Luh ed), Monduzzi Editore, Bologna, Italy pp 25-28, 2002.

藤本圭作、久保恵嗣：安定期および急性増悪時のステロイド治療肺気腫症の診断と治療. 吉田稔、白日高歩編 pp: 45-50, 2002.

Kaneki T, Koizumi T, Yamamoto H, Fujimoto K, Kubo K, Shibamoto T : Effects of resuscitation with hydroxyethyl starch (HES) on pulmonary hemodynamics and lung lymph balance in hemorrhagic sheep; comparative study of low and high

molecular HES. Resuscitation 52:101-108, 2002

Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yamaguchi S, Koizumi T, Kubo K : Benefits of oxygen on exercise performance and pulmonary hemodynamics in COPD with mild hypoxemia. Chest 122:457-463, 2002

松沢幸範、藤本圭作、漆畑一寿、山口伸二、久保恵嗣：職場内に酸素濃縮器を設置した二次性肺高血圧症の1例。日本呼吸管理学会雑誌 11: 450-453, 2002

藤本圭作、久保恵嗣：臨床：慢性閉塞性肺疾患の治療-ステロイド薬の役割。現代医療 34: 2243-2247, 2002

宮澤英樹、中塚厚史、倉科憲治、藤本圭作、漆畑一寿、久保恵嗣：閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対するスリープスプリント (SS) 治療。信州医誌 50: 71-75, 2002

中塚厚史、宮澤英樹、倉科憲治、藤本圭作、漆畑一寿、久保恵嗣：スプリント療法が著効を示した重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群の2症例。信州医誌 50: 13-18, 2002

Kubo K, Ge RL, Koizumi T, Fujimoto K, Yamanda T, Haniuda M, Honda T. Pulmonary artery remodeling modifies pulmonary hypertension during exercise in severe emphysema. Respir Physiol 12: 71-9, 2000

藤本圭作：COPD の急性増悪への対処－診断と治療のポイント－。治療 84

(9) : 2373-2377, 2002

藤本圭作: COPD の治療に副腎皮質ステロイド剤は有用なのか教えてください? 治療 84 (9) : 2418-2420, 2002

Yu X, Fujimoto K, Urushihata K, Matsuzawa Y, Kubo K : Cephalometric analysis in obese and non-obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest (in press)

(北海道大学大学院医学研究科分子病態制御学(呼吸器病態内科学)西村正治)

Tanino M, Betsuyaku T, Takeyabu T, Tanino Y, Yamaguchi E, Miyamoto K, and Nishimura M : Increased levels of interleukin-8 in BAL fluid from smokers susceptible to pulmonary emphysema. Thorax 57: 405-411, 2002

Betsuyaku T, Takeyabu K, Tanino M, Nishimura M : Role of secretory leukocyte protease inhibitor in the development of subclinical emphysema. Eur Respir J 19: 1051-1057, 2002

Saito H, Nishimura M, Shibuya E, Makita H, Tsujino I, Miyamoto K, Kawakami Y : Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. Chest 122: 1686-94, 2002

(千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学 栗山喬之)

Iioka Y, Tatsumi K., Sugito, Moriya T, Kuriyama T : Effects of insulin-like growth factor on

weight gain in chronic hypoxic rats. J Cardiovasc Pharm 39: 636-642, 2002.

Iioka Y, Tatsumi K, Sugito K, Moriya T, Kuriyama T : Effect of insulin-like growth factor on nitrogen balance during hypoxic exposure. Eur Resp J. 20: 293-299, 2002

Sakao S, Tatsumi K, Igari H., Watanabe R, Shino Y, Shirasawa H, Kuriyama T : Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism with low attenuation areas on high-resolution CT in patients with COPD. Chest 122: 416-420, 2002.

Suzuki Y, Shimazu T, Sakai H, Tamaki M., Koizumi K, Kuriyama T, Tsuchida E, Koseki H, Shirasawa, T: Model mice for Presbyterian hemoglobinopathy (Asn ^{β 108} \rightarrow Lys) confer hemolytic anemia with altered oxygen affinity and instability of Hb. BBRC 295: 869-876, 2002.

Tatsumi K, Takiguchi Y, Tanabe N, Uruma T, Igari H, Kurosu K, Kasahara Y, Kuriyama T : Effects of long-term oxygen therapy on HRQoL. Proceedings of the 7th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. (K. T. Luh ed), Monduzzi Editore, Bologna, Italy pp 61-63, 2002.

田辺信宏、岡田修、吉見誠至、笠原靖紀、潤間隆宏、巽浩一郎、栗山喬之 : 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の長期予後およびQOLについて—末梢および中

枢血栓例の比較－. 臨床呼吸生理
34: 23-26, 2002.

栗山喬之: 「呼吸不全」研究の展
望. HOME CARE TODAY 6: 1-2, 2002

笠原靖紀、田辺信宏、栗山喬之: 血管
新生とアポトーシス. The LUNG
perspectives 10: 332-337, 2002

笠原靖紀、巽浩一郎、栗山喬之: 肺気
腫とアポトーシス. 現代医療 34:
2155-2160, 2002

(日本大学医学部第一内科 堀江孝
至)

Akashiba T, Kawahara S, Kosaka N:
Diurnal hypercapnia in patients
with obstructive sleep apnea
syndrome. Chest 122: 1101, 2002

Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T:
Relationship between quality of
life (QOL) and mood or depression in
patients with severe obstructive
sleep apnea syndrome. Chest 122:
861-865, 2002

Akashiba T, Kawahara S, Kosaka N:
Determinants of chronic hypercapnia
in Japanese men with obstructive
sleep apnea syndrome. Chest 121:
415-421, 2002

鈴木良一、赤柴恒人、斉藤 修、堀江
孝至: 睡眠時無呼吸症候群のリスクフ
ァクターに関する研究-簡易診断機器
を用いた多数例の検討-. 日本呼吸器
学会雑誌 40: 653-659, 2002

Akashiba T, Kosaka N, Yamamoto
H: Optimal continuous positive

airway pressure in patients with
obstructive sleep apnoea: Role of
craniofacial structure. Respiratory
Medicine 95: 393-397, 2001

(京都大学大学院医学研究科臨床器
官病態学(呼吸器病態学) 三嶋理晃)
Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato
S, Hajiuro T, Ikeda A, **Mishima M**:
Health status measured with the CRQ
does not predict mortality in
COPD. Eur Respir J. 20(5): 1147-1151,
2002.

Oga T, Nishimura K, Tsukino M,
Hajiuro T, Ikeda A, **Mishima M**:
Relationship between different
indices of exercise capacity and
clinical measures in patients with
chronic obstructive pulmonary
disease. Heart Lung 31(5): 374-381,
2002.

Shimizu K, Chin K, Nakamura T,
Nohara R, Nakao K, **Mishima M**, Ohi M:
Plasma leptin levels and cardiac
sympathetic function in patients
with obstructive sleep
apnea-hypopnea syndrome. Thorax 57:
429-434, 2002

Chin K, Nakamura T, Takahashi K,
Sumi K, Ogawa Y, Masuzaki H, Muro S,
Hattori N, Matsumoto H, Niimi A,
Chiba T, Nakao K, **Mishima M**, Ohi M,
Nakamura T: Effects of obstructive
sleep apnea syndrome on
amino-transferase levels in obese
subjects. Am J Med (in press)

三嶋理晃: COPD の診断: 画像診断. -CT
検査の有用性-. 治療 84(9): 61-65,

2002.

三嶋理晃：胸部 CT を用いた COPD における気道病変の評価。最新医学 57(10)：36-42, 2002.

陳和夫：肥満と睡眠時呼吸障害. 睡眠呼吸障害 Update エビデンス・課題・展望. 山城義広, 井上雄一編, 日本評論社, 東京, pp93-100, 2002

大井元晴、陳和夫：呼吸管理の実際. 第7回3学会合同呼吸療法認定士認定講習会テキスト. 3学会合同呼吸療法認定士認定委員会事務局, pp281-293. 2002

三嶋理晃、松瀬健、西村正治：慢性閉塞性肺疾患-21世紀の課題. 現代医療 34(9)：2114-2117, 2002

三嶋理晃：臨床-研究の周辺から-. 呼吸 21(4)：305-306, 2002.

三嶋理晃：病態生理と画像との関連. 呼吸 21(2)：148-153, 2002.

三嶋理晃、木村謙太郎：呼吸器領域の100年：在宅酸素療法. 日本内科学雑誌創立100周年記念号 91(6)：33-36, 2002.

陳和夫, 玉木彰：肺切除後患者に対する術後呼吸リハビリの現状. 外科診療 87：661-662, 2002.

陳和夫：睡眠呼吸障害の血液ガス/酸塩基平衡障害. 臨床医 (in press)

陳和夫, 三嶋理晃, 大井元晴：急性呼吸不全に対するNPPV療法. 日本胸部臨床 (in press)

新実彰男、松本久子、上田哲也、三嶋理晃：CTを用いた閉塞性障害における気道病変の評価. 気管支学 24(8)：636-641, 2002.

(順天堂大学医学部呼吸器内科 福地義之助)

Sato T, Seyama K, Fujii H, Maruyama H, Setoguchi Y, Iwakami S, Fukuchi Y, Hino O : Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. J Hum Genet 47:20-28, 2002

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態調査-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-. 日本呼吸器学会雑誌 40(2)：113-122. 2002

(慶應義塾大学医学部内科学教室 山口佳寿博)

Minematsu N, Nakamura H, Tateno H, Nakajima T, Yamaguchi K : Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema. Biochem Biophys Res Commun 289:116-119, 2001.

Yamaguchi K, Soejima K, Koda E, Sugiyama N : Inhaling gas with different CT densities allows detection of abnormalities in the lung periphery of patients with smoking-induced COPD. Chest 120:1907-1916, 2001.

Naoki K, Suzuki K, Kudo H, Takeshita K, Miyao N, Ishii M, Sato N, Suzuki Y, Tsumura H, Yamaguchi K : NOS and COX isoforms and mediate abnormal microvessel responses to CO₂ and H⁺ in hyperoxia-injured lungs. *Eur Respir J* 20(1): 43-51, 2002

(国立循環器病センター 友池仁暢)
Nakayama Y, Nakanishi N, Hayashi T, Nagaya N, Sakamaki F, Satoh N, Ohya H, Kyotani S : Pulmonary Artery Reflection for Differentially Diagnosing Primary Pulmonary Hypertension and Chronic Pulmonary Thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 38: 214-218, 2001

Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K : Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 102:865-870, 2000

京谷晋吾, 中西宣文 : 肺高血圧症の在宅管理. *呼吸* 20: 979-983, 2001

中西宣文 : 原発性肺高血圧症. *Medical View* 145-150, 2001

(国立療養所近畿中央病院 坂谷光則)

Yoshikazu I, Talmadge E, King Jr., Elizabeth Barker, Elaine Daniloff, and Lee S. Newman : Basic Fibroblast Growth Factor and Its Receptors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and

Lymphangiomyomatosis. *Am J Resp Crit Care Med* 166: 765-773, 2002.

Inoue K, Inoue Y, Arai T, Nawa Y, Kashiwa Y, Yamamoto S, Sakatani M : Chronic eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans. *Internal Medicine* 41: 478-482, 2002

井上義一 : 特発性間質性肺炎と紛らわしい周辺疾患. *呼吸器科*. 1:461-469, 2002

藤田悦生、井上義一、田中勲、審良正則、源誠二郎、新井徹、吉田亮、井上康、湊義彰、坂谷光則 : 慢性肺気腫患者における3D-CTによる気腫化(%LAA)と肺機能検査との比較 *臨床放射線* 48 : 133-136, 2003

井上義一 : 特発性肺線維症 泉孝英編 ; 新しい診断と治療のABC3/呼吸器3 サルコイドーシス。最新医学社、p125-p135, 2002.

井上義一、岸潤、新井徹、審良正則、坂谷光則 : 間質性肺病変とKL-6, SP-A, SP-D: 肺の画像から見て。 *日胸* 61 : p125-p133, 2002

井上義一 : 肺胞蛋白症の診断、管理と血清マーカー. *細胞* 34: 8-11, 2002.

井上幸治、井上義一、新井徹、柏庸三、山本暁、田中高生、岡田全司、坂谷光則 : 低含量ベリリウム合金の使用者に認められたサルコイドーシスの一例 *日本サルコイドーシス学会誌*, 22: 31-35, 2002

露口一成、井上義一、鈴木克洋、坂谷光則 : 肺非定型抗酸菌症. *Medicina*.

39:1920-1923, 2002

井上義一:胸部 X 線異常、乾性咳嗽と
労作時呼吸困難で来院した 55 歳男性、
専門医を目指す Case Method Approach
9, 呼吸器疾患 (第 2 版) 工藤翔二編,
日本医事新報社, p263-275, 2002

(東北大学大学院医学系研究科内科
病態学 (循環病態学) 白土邦男)

Takahashi T, Sakuma M, Ikeda J,
Nawata J, Demachi J, Kitamukai O,
Shirato K: Effects and problems of
continuous infusion of epoprostenol
for patients with primary pulmonary
hypertension. *Internal Med* 41:
784-788, 2002.

Kitamukai O, Sakuma M, Takahashi T,
Nawata J, Ikeda J, Shirato K:
Hemodynamic effects of inhaled
nitric oxide using pulse delivery
and continuous delivery systems in
pulmonary hypertension. *Internal
Med* 41: 429-434, 2002.

Sakuma M, Konno Y, Shirato K:
Increasing mortality from pulmonary
embolism in Japan, 1951-2000. *Circ J*
66: 1144-1149, 2002.

(奈良県立医科大学内科学第二講座
木村 弘)

Omori S, Takiguchi Y, Hiroshima K,
Tanabe N, Tatsumi K, Kimura H, Nagao
K, Kuriyama T: Peripheral Pulmonary
Diseases: Evaluation with
Endobronchial US Initial
Experience. *Radiology* 224: 603-608,
2002.

木村 弘、福岡篤彦: 睡眠時無呼吸症

候群. *日本内科学会雑誌創刊 100 周年
記念号* 91: 1685-1689, 2002.

木村 弘、濱田 薫: 肺塞栓症. *日本
医師会雑誌 特別号* 128: S36-S37,
2002.

木村 弘、濱田 薫: 肺高血圧症. *日
本医師会雑誌 特別号* 128: S38-
S39, 2002.

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置
伸二、木村 弘、米田尚弘: 呼吸器疾
患の栄養治療—慢性閉塞性肺疾患
(COPD) を中心に—. *栄養—評価と治
療* 19: 273-279, 2002.

吉川雅則、木村 弘: COPD の管理—栄
養管理を中心に. *日本医師会雑誌*
127: 7-9, 2002.

福岡篤彦、吉川雅則、竹中英昭、玉置
伸二、米田尚弘、木村 弘: COPD 患
者における栄養管理の意義と実
際. *Medical Practice* 19: 671-674,
2002.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、木村
弘: COPD の栄養障害—食餌療法のコツ
—. *治療* 84: 67-73, 2002.

福岡篤彦、宮本謙一、玉置伸二、竹中
英昭、吉川雅則、木村 弘: 全身性疾
患としての COPD における栄養の臨床
的意義. *最新医学* 57: 82-87, 2002.

山内基雄、木村 弘: 慢性閉塞性肺疾
患の新しい診断的アプローチ—睡眠
呼吸障害の評価と意義. *現代医療*
34: 2231-2234, 2002.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、玉置