

Respirology 9: 331-336, 2004.

Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T.: Fat accumulation, leptin and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Chest 127:543-549, 2005.

Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T.: Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Chest 127:716-721, 2005.

Hamaoka T, Tatsumi K, Saito Y, Arai Y, Horie Y, Masuyama S, Tanabe N, Takiguchi Y, Ikehira H, Obata T, Sasaki Y, Syuzi Tanada S, Kuriyama T.: Metabolic activity in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease studied by ³¹P-MRS. Respirology (in press)

(日本大学医学部第一内科堀江孝至) 堀江孝至.: 睡眠時無呼吸症候群の診断と治療。日本内科学会雑誌 93 : 1-2, 2004.

堀江孝至、北村聖.: 良質の医療を求めて。司会者の言葉。日本内科学会雑誌 93 : 157-190, 2004.

(京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学三嶋理晃)

Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Nakano Y, Mishima M.: Clinical assessment of airway remodeling in asthma: utility of

computed tomography. Clin Rev Allergy Immunol. 27(1):45-58, 2004 .

Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiuro T, Sato S, Ikeda A, Hamadas C, Mishima M.: Longitudinal changes in health status using the chronic respiratory disease questionnaire and pulmonary function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Qual Life Res. 13(6):1109-16, 2004.

Sato S, Nishimura K, Tsukino M, Oga T, Hajiuro T, Ikeda A, Mishima M.: Possible maximal change in the SF-36 of outpatients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. J Asthma. 41(3):355-65, 2004.

Tabuena RP, Matsumoto H, Mio T, Nagata Y, Mishima M.: Metastatic tumor in right atrium Intern Med. 43(5):445-6, 2004.

Nakamura T, Chin K, Hosokawa R, Takahashi K, Sumi K, Ohi M, Mishima M.: Corrected QT dispersion and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Chest. 125(6):2107-14, 2004.

Chin K, Fukuhara S, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A, Hattori N, Mishima M, Nakamura T.: Response shift in perception of sleepiness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before and after treatment

- with nasal CPAP. *Sleep*. 1;27(3): 490-3, 2004.
- Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Sakai H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Itoh H, Ingenito EP, Mishima M.: Effect of short-term treatment with inhaled corticosteroid on airway wall thickening in asthma. *Am J Med*. 1;116(11):725-31, 2004.
- Takemura M, Niimi A, Minakuchi M, Matsumoto H, Ueda T, Chin K, Mishima M.: Bronchial dilatation in asthma: relation to clinical and sputum indices. *Chest*. 125(4):1352-8, 2004.
- Ito I, Nagai S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Tsukino M, Mishima M.: Risk and severity of COPD is associated with the group-specific component of serum globulin 1F allele. *Chest*. 125(1):63-70, 2004.
- (順天堂大学医学部呼吸器内科福地義之助)
- Ohwada A, Yoshioka Y, Iwabuchi K, Nagaoka I, Dambara T, Fukuchi Y.: VEGF regulates the proliferation of acid-exposed alveolar lining epithelial cells. *Thorax* 58: 328-332, 2003.
- Mori T, Ishigami A, Seyama K, Onai R, Kubo S, Shimizu K, Maruyama N, Fukuchi Y.: Senescence marker protein-30 knockout mouse as a novel murine model of senile lung. *Pathology International* 54:167-173, 2004.
- Yoshioka Y, Kumasaka T, Ishidoh K, Kominami E, Mitani K, Hosokawa Y, Fukuchi Y.: Inflammatory response and cathepsins in silica-exposed Hermansky-Pudlak syndrome model pale ear mice. *Pathology International* 54:322-331, 2004.
- Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Souma S, Kondo T, Hayashi S, Minami M, Uekusa T, Fukuchi Y, Suda K.: Lymphangiogenesis in Lymphangiomyomatosis: Its Implication in the Progression of Lymphangiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 28:1007-1016, 2004.
- Sato T, Seyama K, Kumasaka T, Fujii H, Setoguchi Y, Shirai T, Tomino Y, Hino O, Fukuchi Y.: A patient with TSC1 germline mutation whose clinical phenotype was limited to lymphangiomyomatosis. *J Intern Med*. 256:166-173, 2004.
- Shiota S, Okada T, Naitoh H, Ochi R, Fukuchi Y.: Hypoxia and hypercapnia affect contractile and histological properties of rat diaphragm and hind limb muscles. *Pathophysiology*. 11: 23-30, 2004.
- 植木純、吉見格、福地義之助.: 呼吸リハビリテーションのガイドラインとその位置づけ. *総合リハ* 32: 107-112, 2004.
- 吉見格、植木純、福地義之助.: COPD急性増悪時の治療管理 -薬物療法- 看護技術 50: 19-22, 2004.
- 福地義之助.: COPDへのアプローチ

その1 慢性閉塞性肺疾患の概念と
変遷. *Medical Practice* 21(11):1786-
1790, 2004. 文光堂

(佐野厚生総合病院山口佳寿博)

Tateno H, Nakamura H, Minematsu N,
Nakajima T, Takahashi S, Nakamura M,
Fukunaga K, Asano K, Lilly C M,
Yamaguchi K.: Plasma eotaxin level
and severity of asthma treated with
corticosteroid. *Respir. Med.* 98(8):
782-90, 2004.

Inoue T, Fujishima S, Ikeda E,
Yoshie O, Tsukamoto N, Aiso S,
Aikawa N, Kubo A, Matsushima K,
Yamaguchi K.: CCL22 and CCL17 in rat
radiation pneumonitis and in human
idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur.
Respir. J.* 24(1):49-56, 2004.

Naoki K, Asano K, Satoh N, Fukunaga
K, Oguma T, Shiomi T, Suzuki Y,
Nakajima T, Niimi K, Shiraishi Y,
Ishizaka A, Yamaguchi K.: PAF
responsiveness in Japanese subjects
with plasma PAF acetylhydrolase
deficiency. *Biochem Biophys Res
Commun.* 317(1):205-10, 2004.

Ishii M, Suzuki Y, Takeshita K,
Miyao N, Kudo H, Hiraoka R, Nishio
K, Sato N, Naoki K, Aoki T, Yamaguchi
K.: Inhibition of c-Jun NH2-
terminal kinase activity improves
ischemia/reperfusion injury in rat
lungs. *J Immunol.* 172(4):2569-77,
2004.

(国立循環器病センター友池仁暢)

Morisaki H, Nakanishi N, Kyotani S,
Takashima A, Tomoike H, Morisaki T.:

BMPR2 mutations found in Japanese
patients with familial and sporadic
primary pulmonary hypertension. *Hum
Mutat.* 23:632. 2004 .

(国立病院機構近畿中央胸部疾患セ
ンター坂谷光則)

大家晃子、井上義一、田中勲、小塚健
倫、審良正則、前田優華、深水玲子、
新井通、林清二、木村謙太郎、坂谷光
則。: 肺リンパ脈管筋腫症の気腫性病
変の評価: 3次元 computed
tomography による試み。臨床放射線
(in press)

(東北大学大学院医学系研究科内科
病態学白土邦男)

Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N,
Miyahara Y, Tanane N, Yamada N,
Fujioka H, Kuriyama T, Kunieda T,
Sugimoto T, Nakano T, Shirato K:
Inferior vena cava filter is a new
additional therapeutic option to
reduce mortality from acute
pulmonary embolism. *Circ J* 68:
816-821, 2004.

Oyama S, Sakuma M, Komaki K,
Ishigaki H, Nakagawa M, Hozawa H,
Yamamoto Y, Kagaya Y, Watanabe J,
Shirato K: Right ventricular
systolic function and the manner of
transformation of the right
ventricle in patients with dilated
cardiomyopathy. *Circ J* 68: 933-937,
2004.

(奈良県立医科大学第二内科木村弘)

Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J,
Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T,
Kimura, H.: Oxidative stress in
obstructive sleep apnea. *Chest* in

press.

Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H. : Obstructive sleep apnea and carotid artery intima-media thickness. *Sleep* 27 : 129-133, 2004.

Itoh T, Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Nakanishi N, Hamada K, Kangawa K, Kimura H. : A combination of oral sildenafil and beraprost ameliorates pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 34-38, 2004.

Itoh T, Nagaya N, Murakami S, Fujii T, Iwase T, Ishibashi-Ueda H, Yutani C, Yamagishi M, Kimura H, Kangawa K. : C-Type natriuretic peptide ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 1204-1211, 2004.

Miyamoto K, Iwase M, Kimura H, Homma I. : Central histamine contributes to the inspiratory off-switch mechanism via H₁ receptors in mice. *Respir Physiol Neurobiol* 144:25-33, 2004.

Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Fujii T, Iwase T, Hamada K, Kimura H, Kangawa K. : C-type natriuretic peptide attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287:L1172-1177, 2004.

Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, Fukuoka A, Takenaka H, Shimizu Y,

Haruta Y, Oya H, Yamagishi M, Hosoda H, Kangawa K, Kimura H. : Elevated Plasma Ghrelin Level in Underweight Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 870-878, 2004.

Kasahara K, Maeda K, Mikasa K, Uno K, Takahashi K, Konishi M, Yoshimoto E, Murakawa K, Kita E, Kimura H. : Longterm azithromycin therapy for three patients with chronic lower respiratory tract infections. *J Infect Chemother* 10:42-45, 2004.

Ito T, Ishikawa S, Sato T, Akadegawa K, Yurino H, Kitabatake M, Hontsu S, Ezaki T, Kimura H, Matsushima K. : Defective B1 cell homing to the peritoneal cavity and preferential recruitment of B1 cells in the target organs in a murine model for systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 172:3628-3634, 2004.

Hontsu S, Yoneyama H, Ueha S, Terashima Y, Kitabatake M, Nakano A, Ito T, Kimura H, Matsushima K. : Visualization of naturally occurring Foxp3⁺ regulatory T cells in normal and tumor-bearing mice. *Int Immunopharmacol* 4:1785-1793, 2004.

福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘、伊藤晴方: COPDの栄養療法での脂肪の役割—臨床で本当に必要か? 医学のあゆみ 209:310-314, 2004.

吉川雅則、福岡篤彦、竹中英昭、玉置伸二、牧之段潔、友田恒一、木村 弘: 特集: 呼吸器疾患と運動 呼吸器疾患

の運動と栄養. 臨床スポーツ医学
21 :335-342, 2004.

吉川雅則、福岡篤彦、木村 弘: 安定
期COPD患者の外来管理: 栄養管理は
どのようにしたらよいのでしょうか.
COPD診療ガイドランス 116-118, 2004.

濱田 薫、玉置伸二、竹中英昭、武田
真幸、善本英一郎、吉川雅則、前田光
一、辻本正之、木村 弘: 難治性気道
疾患—呼吸細気管支・細気管支の病態
5 外科的生検にて細気管支病変を難
治性気管支喘息の2例. THERAPEUTIC
RESEARCH 25:252-253, 2004.

福岡篤彦、吉川雅則、友田恒一、宮本
謙一、伊藤武文、牧之段潔、玉置伸二、
木村 弘: エネルギー代謝と栄養
—重要な管理の実際—. Medical
Practice 21:1871-1875, 2004.

木村 弘、滝口裕一、杉本尚昭、福岡
和也、宮澤 裕、尾辻瑞人、長尾啓一、
藤澤武彦、栗山喬之: 非小細胞肺癌の
組織型からみた喫煙と呼吸機能障害
の関連. 肺癌 44:219-224, 2004.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、友田
恒一、玉置伸二、長 澄人、米田尚弘、
木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患患者に対
する栄養治療経過の検討. 栄養—評
価と治療 20 : 63-67, 2004.

吉川雅則、木村 弘: 1. 症例に学ぶ
疾患別の栄養管理. 慢性呼吸不全. 事
例・症例に学ぶ栄養管理 (中村丁次、
板倉弘重 編集) 南山堂. 東京.
pp:112-113, 2004.

泉崎雅彦、木村 弘: 老化とCOPD—換
気調節からみた老化と呼吸. COPD

FRONTIER 3:40-46, 2004.

(京都大学医学部附属病院理学療法
部陳和夫)

Nakamura T, Chin K, Hosokawa R,
Takahashi K, Sumi K, Ohi M, Mishima
M. Corrected QT dispersion and
cardiac sympathetic function in
patients with obstructive sleep
apnea-hypopnea syndrome. Chest
125:2107-2114, 2004.

Chin K, Fukuhara S, Takahashi K,
Sumi K, Nakamura T, Matsumoto H,
Niimi A, Hattori N, Mishima M,
Nakamura T. Response shift in
perception of sleepiness in
obstructive sleep apnea-hypopnea
syndrome before and after nCPAP
treatment. Sleep 27:490-493, 2004.

Harada M, Taniguchi M, Ohi M, Nakai
N, Okura M, Wakamura T, Tamura M,
Kadotani H, Chin K.: Acceptance and
short-term tolerance of nasal
continuous positive airway pressure
therapy in elderly patients with
obstructive sleep apnea. Sleep and
Biological Rhythms 2:53-56, 2004.

Hattori N, Mizuno S, Yoshida Y, Chin
K, Mishima M, Sisson TH, Simon RH,
Nakamura T, Miyake M. The
plasminogen activation system
reduces fibrosis in the lung by a
hepatocyte growth factor dependent
mechanism. American Journal of
Pathology 164:1091-1098, 2004.

Chin K.: Obstructive sleep
apnea-hypopnea syndrome and
cardiovascular diseases. Inter Med

43:527-528, 2004

Chin K.: Effects of therapy on the metabolism and humoral factor in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 2: 23-27, 2004.

陳 和夫、大井元晴.: COPD の酸素療法と NPPV 療法。日本医師会雑誌 132:367-370, 2004.

赤柴恒人、巽浩一郎、陳 和夫、木村弘、西村正治、飛田渉、福原俊一、藤本圭作、三嶋理晃、堀江孝至(委員長)、日本呼吸器学会、睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会。: 日本呼吸器学会認定施設における SAS 診療の現状-アンケート調査から- 日本呼吸器学会誌 42:568-570, 2004.

陳 和夫、巽浩一郎、赤柴恒人、木村弘、西村正治、飛田渉、福原俊一、藤本圭作、三嶋理晃、堀江孝至(委員長)、日本呼吸器学会、睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会。: 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群における眠気評価と運転リスク 日本呼吸器学会誌 42:571-574, 2004.

巽浩一郎、陳 和夫、赤柴恒人、木村弘、西村正治、飛田渉、福原俊一、藤本圭作、三嶋理晃、堀江孝至(委員長)、日本呼吸器学会、睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会。: 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群における交通事故発生リスクの軽減に関する提言。日本呼吸器学会誌 42:575-579, 2004.

陳和夫.: 睡眠時無呼吸症候群の診断と治療 III 病態と合併症 4. 肥満と内分泌疾患 日本内科学会誌

93:1120-1126, 2004.

陳 和夫.: 睡眠関連疾患診療のノウハウ、睡眠呼吸障害-呼吸器内科医の立場から 診断と治療 92:1133-1138, 2004.

陳 和夫.: Current Opinion in Respiration & Circulation 睡眠時無呼吸症候群、社会的問題と生活習慣病の発症因子を中心として。呼吸と循環 52:301-305, 2004.

陳 和夫.: 睡眠中の呼吸機能の評価「換気からみた呼吸機能の評価シリーズ」(2) 呼吸 23:136-142, 2004.

陳 和夫.: 急性呼吸不全の呼吸管理、免疫不全、呼吸管理の実際。臨床医 30:1373-1375, 2004.

陳 和夫.: 睡眠時無呼吸症候群と肥満 Progress in Medicine 24:37-42, 2004.

陳 和夫.: 睡眠時無呼吸と血圧の関係は? Q&A でわかる肥満と糖尿病。特集-高血圧 肥満と糖尿病 3:52-54, 2004.

陳 和夫.: 呼吸管理. 和田洋巳、三嶋理晃編、呼吸器病学総合講座 117-123 メディカルレビュー(2004)

陳 和夫. 睡眠時無呼吸症候群. 泉孝英編、ガイドライン外来診療 353-354 日経メディカル(2004)

陳 和夫.: 肥満と生活習慣病。塩見利明、菊池哲編著、睡眠医歯学の臨床、睡眠時無呼吸症候群と口腔内装置 第4章 SAS の合併症と予防 56-63 ヒ

ヨーロン (2004)

陳 和夫.: NPPV 塩谷隆信、高橋仁美
編 リハ実践テクニック、呼吸ケア
137-141 メディカルビュー(2004)

陳 和夫.: 肺理学療法(吸入療法と
体位ドレナージ). 今日の治療指針
2004, 192-194, 医学書院(2004)

(東北大学病院老年・呼吸器内科山谷
睦雄)

Yamaya M, Sasaki H.: Rhinovirus and
airway allergy. Allergology
International 53: 37-45, 2004.

Yasuda H, Yamaya M, Ebihara S,
Sasaki T, Maruyama M, Ishizawa K,
Kanda A, Sasaki H.: Increased
arterio-venous Hb-CO differences in
inflammatory pulmonary diseases.
Chest 125: 2160-2168, 2004.

Furukawa E, Ohru T, Yamaya M,
Suzuki T, Nakasato H, Sasaki T,
Kanda A, Yasuda H, Nishimura H,
Sasaki H.: Human airway submucosal
glands augment eosinophil
chemotaxis during rhinovirus
infection. Clin Exp Allergy 34:
704-711, 2004.

Yasuda H, Ebihara S, Yamaya M,
Mashito Y, Nakamura M, Sasaki H.:
Increased arterial carboxyhemoglobin
concentrations in elderly patients
with silicosis. J Am Geriatr Soc 52:
1403-1404, 2004.

Yasuda H, Yamaya M, Ebihara S,
Sasaki T, Inoue D, Kubo H, Suzuki S,
Sasaki H.: Arterial

carboxyhemoglobin concentrations
in elderly patients with operable
non-small cell lung cancer. J Am
Geriatr Soc 52: 1592-1593, 2004.

Ishizuka S, Yamaya M, Suzuki T,
Takahashi H, Ida S, Sasaki T, Inoue
D, Sekizawa K, Nishimura H, Sasaki
H.: Effects of rhinovirus infection
on the adherence of Streptococcus
pneumoniae to cultured human airway
epithelial cells. J Infect Dis 188:
1928-1939, 2003.

2. 学会発表

第 44 回呼吸器学会シンポジウム各種
呼吸器疾患の発症のメカニズムから
治療への展開—COPD—「COPD の発症の
メカニズムにおける細気管支上皮の
役割」
別役智子、西村正治、平成 16 年 3 月、
東京

第 44 回呼吸器学会 International
program 3 English Poster Discussion
「The role of vascular endothelial
growth factor (VEGF) in the
development of pulmonary emphysema」
長井 桂、別役智子、南須原康行、西
村正治、平成 16 年 3 月、東京

第 44 回呼吸器学会 International
program 3 English Poster Discussion
「Effect of salbutamol on TNF-
alpha-induced eotaxin production in
airway epithelial cells」小林基子、
南須原康行、別役智子、谷野功典、山
口悦郎、西村正治、平成 16 年 3 月、
東京

第 101 回日本内科学会総会「Laser

Capture Microdissection (LCM)法を用いた末梢気道上皮細胞および肺マクロファージの IL-8, MIP-1 α , MCP-1 mRNA 発現の定量的解析」

福家 聡、別役智子、南須原康行、森川利昭、加藤紘之、西村正治、平成 16 年 4 月、東京

第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 1 気道のリモデリングー炎症細胞と組織細胞の相互作用「気道リモデリングにおける上皮の役割ーレーザーキャプチャーマイクロダイセクションを用いた遺伝子解析」

別役智子、西村正治、平成 16 年 5 月、前橋

Betsuyaku T, Nishimura M.: LASER CAPTURE MICRODISSECTION (LCM) FOR ANALYSIS OF CELL-SPECIFIC GENE EXPRESSION. American Thoracic Society 2004 International Conference, Sunrise Seminar, Orlando, 2004.

Fuke S, Betsuyaku T, Suzuki Y, Nasuhara Y, Morikawa T, Katoh H, Nishimura M.: Quantification of IL-8, MIP-1 Alpha, and MCP-1 mRNA in Bronchiolar Epithelial Cells and Lung Macrophages Using Laser Capture Microdissection in COPD. American Thoracic Society 2004 International Conference, Orlando, 2004.

Kobayashi M, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Tanino Y, Yamaguchi E, Nishimura M.: Effect of Salbutamol on TNF- α -Induced Eotaxin Production in Airway Epithelial Cells. American

Thoracic Society 2004 International Conference, Orlando, 2004.

Nagai K, Betsuyaku T, Suzuki Y, Nasuhara Y, Nishimura M.: Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in the Development of Pulmonary Emphysema. American Thoracic Society 2004 International Conference, Orlando, 2004.

2004. 5. 21-26. ATS / ORLAND
SMALL AIRWAYS INVOLVEMENT IN ASTHMA ASSESSED USING INSPIRATORY AND EXPIRATORY COMPUTED TOMOGRAPHY (CT)
Tetsuya Ueda, Akio Niimi, Hisako Matsumoto, Masaya Takemura, Rollin Tabuena, Kazuo Chin, Toyohiro Hirai, Kyo Itoh, Michiaki Mishima

Morphological study of emphysematous lesion in klotho mice using fractal analysis
Atsuyasu Sato, Toyohiro Hirai, Shigeo Muro, Naoko Kita, Akihiro Imura, Yo-ichi Nabeshima, Michiaki Mishima

B7 gene polymorphisms do not affect the disease susceptibility, but affect the disease activity of Japanese patients with sarcoidosis.
T. Handa, S. Nagai, I. Ito, R. Tabuen, M. Shigemats, K. Hamada, M. Kitaichi, T. Izumi, T. Aoyama, J. Toguchida, M. Mishima

Response shift sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome before and after nCPAP treatment
Chin K et al

Changes in heart rate in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy

K. Sumi, K. Chin, A. Niimi, H. Matsumoto, K. Takahashi, T. Nakamura, M. Mishima

Coughing and wheezing during bronchoconstriction induced by methacholine in patients with cough variant asthma and classic asthma
Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Tabuena R, **Mishima M.**

Airway wall thickening in Patients with cough variant asthma and non-asthmatic chronic cough
Rollin Tabuena, Hisako Matsumoto, Akio Niimi, Masaya Takemura, Tetsuya Ueda, Yasutaka Nakano, Kazuo Chin³, **Michiaki Mishima**

2004. 9. 4-8 ERS / GLASGOW

Bronchoalveolar lavage fluid cell profile (BALF) as a predictor of the prognosis in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia (IPF/UIP)

Tabuena R, Nagai S, Tsutumi T, Handa T, Shigematsu M, Hamada K, Izumi T, **Mishima M**

Causes of chronic cough in Japan: results from university and private hospitals

Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Ooga K, **Mishima M**

Utility of impulse oscillometry in

prediction of annual decline of pulmonary function in patients with COPD

Sato S, Hirai T, Tsukino M, Muro S, Sato A, Nishioka M, **Mishima M**

Air space distribution and mechanical properties of the emphysematous lung in klotho mouse
Sato A, Hirai T, Muro S, Imura A, Nabeshima Y, **Mishima M**

Sensitized allergens in cough variant asthma (CVA) and classic asthma with wheezing (WA)
Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, **Mishima M**

Diurnal variation and serial changes of peak expiratory flow in adult patients with cough variant asthma
Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Tabuena R, Chin K, **Mishima M**

Fukuchi Y. Prevalence and risk factors of COPD in Asian countries. The 8th congress of Asian Pacific Society of Respiriology in Malaysia, 12. 2. 2003

Fukuchi Y. Inflammatory Component of COPD. World Asthma Meeting in Thailand, 2. 18. 2004.

Fukuchi Y. Morning Seminar "COPD Management for the Allergist". The 6th Asia Pacific Congress of Allergology and Critical Immunology, Tokyo, 10. 7. 2004.

Fukuchi Y. Epidemiology of COPD in Japan. The 9th congress of Asian Pacific Society of Respiriology in Hongkong, 12.11.2004.

Kodama Y, Seyama K, Ueki J, Oka H, Ikari Y, Fukuchi Y. Implementation survey for the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guideline in the Asian Pacific regions. The 9th congress of Asian Pacific Society of Respiriology in Hongkong, 12.11.2004.

Sato T, Seyama K, Fukuchi Y. Retrospective analysis of the clinical experience of 42 patients with lymphangiomyomatosis: identification of factors influencing to select treatment modality and predicting the course. The LAM Foundation International Research Conference. March 26-28, 2004, Cincinnati, USA.

Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Soma S, Kondo T, Hayashi S, Minami S, Uekusa T, Fukuchi Y, Suda K. Lymphangiogenesis in lymphangiomyomatosis: its implication in the progression of lymphangiomyomatosis. The LAM Foundation International Research Conference. March 26-28, 2004, Cincinnati, USA.

仲村秀俊、竹村安弘、青木広宙、村井理恵、平岡理佳、味村一弘、中島真人、山口佳寿博:FG 視覚センサーを用いた非接触状態での睡眠時無呼吸症候群の診断、(44 回日本呼吸器学会総会、

東京、2004、3 月)。

Nakamura, H., Takemura, Y., Aoki, H., Murai, M., Hiraoka, R., Mimura, K., Nakajima, M., Yamaguchi, K.: Diagnosis of Sleep Apnea Syndrome Using a Fiber Grating Visual Sensor without Airflow Monitoring. (2004 ATS International Conference, Orlando, Florida, U.S.A.).

第 77 回 AHA (American Heart Association), Nakanishi N, Kyotani S, Oya H, Nitoube J, Morisaki H, Morisaki T. Prevalence of Bone Morphogenetic Protein Receptor type II and Activin Receptor-Like Kinase-1 Gene Mutation in Pulmonary Arterial Hypertension.

Inoue Y, Ohya A, Akira M, Tanaka I, Arai T, Hayashi S, Kimura K, Sakatani M. Evaluation of pulmonary systic lesions by three-dimensional computed tomography in lymphangiomyomatosis. The LAM Foundation International Research Conference. Cincinnati, OH, Mar.26-28, 2004.

大家あきこ、井上義一、田中勲、小塚健倫、審良正則、深水玲子、馬渡秀徳、新井徹、林清二、岡田全司、木村謙太郎、坂谷光則。肺リンパ脈管筋腫症における肺気腫性病変の 3 次元 CT による評価。第 44 回日本呼吸器学会総会、東京、3 月 31 日-4 月 2 日、2004 年

Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Medical

treatment for acute pulmonary embolism: multicenter registry by the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. 第68回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 27)

Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Increase in the examination rate of venous thrombosis in patients with pulmonary embolism: multicenter registry by JaSPER. 第68回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 28)

Sakuma M, Totsune K, Takahashi K, Takahashi T, Demachi J, Suzuki J, Nawata J, Shirato K: Plasma urotensin-II in pulmonary hypertension. 第68回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 29)

Sugimura K, Nawata J, Wang H, Kakudoh N, Suzuki J, Sakuma M, Shirato K: Hypertension promotes the phosphorylation of FAK and PYK2 in a pressure dependent manner in rat aorta. 第68回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 27)

Satoh K, Karibe A, Sakuma M, Fukuchi M, Watanabe J, Shirato K: Bone marrow-derived progenitor cells contribute to the pulmonary arterial remodeling in hypoxia-induced pulmonary hypertension. 第68回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 28)

Satoh K, Karibe A, Sakuma M, Fukuchi M, Watanabe J, Shirato K:

Pravastatin reduce the numbers and adhesiveness of circulating Flk-1 positive cells and ameliorate hypoxia-induced pulmonary hypertension. 第68回日本循環器学会総会 (東京、H16. 3. 28)

Demachi J, Sakuma M, Takahashi T, Suzuki J, Nawata J, Kakudo N, Sugimura K, Saji K, Otani H, Oikawa M, Kitamukai O, Ikeda J, Ishide N, Shirato K: Hemodynamics, right ventricular adaptation and the sequential changes after epoprostenol infusion therapy. 100th ATS 2004 International Conference (Orlando, 2004/5/23)

Yoshikawa M, Tamaki S, Fukuoka A, Makinodan K, Tomoda K, Yamauchi M, Kimura H: Plasma adiponectin levels and hypoxic stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). European respiratory society annual congress, 2004.

Tamaki S, Fukuoka A, Makinodan K, Tomoda K, Yamauchi M, Kimura H: Production of TNF- α , MMPs and MCP-1 by monocytes and hypoxic stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). European respiratory society annual congress, 2004.

Kimura H: Cardiovascular disease and hypertension in sleep apnea syndrome. 4. Management and prognosis. 第44回日本呼吸器学会総会 International symposium.

福岡篤彦、吉川雅則、牧之段 潔、玉

置伸二、松澤邦明、友田恒一、木村 弘、鈴木崇浩、山内基雄、大西徳信：Sleep apnea syndrome の病態生理. 第 44 回日本呼吸器学会総会シンポジウム, 2004.

吉川雅則、玉置伸二、福岡篤彦、牧之段 潔、松澤邦明、竹中英昭、友田恒一、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血中アディポネクチンと接着分子の検討. 第 44 回日本呼吸器学会総会, 2004.

友田恒一、吉川雅則、玉置伸二、福岡篤彦、牧之段 潔、松澤邦明、竹中英昭、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血清中可溶性レプチン受容体の検討. 第 44 回日本呼吸器学会総会, 2004.

玉置伸二、福岡篤彦、松澤邦明、牧之段 潔、友田恒一、吉川雅則、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における末梢血単球MMPs、MCP-1産生能. 第44回日本呼吸器学会総会, 2004.

牧之段 潔、福岡篤彦、松澤邦明、玉置伸二、友田恒一、吉川雅則、木村 弘、巽 浩一郎、栗山喬之：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. 第44回日本呼吸器学会総会, 2004.

山内基雄、千崎 香、鈴木崇浩、大西徳信、岡本行功、中野博、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における酸化ストレスの検討. 第44回日本呼吸器学会総会, 2004.

鈴木崇浩、千崎 香、山内基雄、大西

徳信、岡本行功、中野 博、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の体位依存性と咽頭形状の検討. 第 44 回日本呼吸器学会総会, 2004.

玉置伸二、吉川雅則、福岡篤彦、牧之段 潔、松澤邦明、友田恒一、竹中英昭、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血中アディポサイトカインと接着分子の検討. 第101回日本内科学会総会, 2004.

福岡篤彦、吉川雅則、玉置伸二、牧之段 潔、友田恒一、木村 弘：呼吸リハビリテーションマニュアル患者教育、栄養指導—の作成をめぐって. 栄養指導の位置づけとエビデンス. 日本呼吸管理学会総会ワークショップ, 2004.

友田恒一、福岡篤彦、牧之段 潔、玉置伸二、吉川雅則、木村 弘：Lung volume reduction surgery (LVRS) の QOL および呼吸機能に対する長期効果の検討. 日本呼吸管理学会総会, 2004.

陳和夫.：睡眠時無呼吸症候群と肥満関連生活習慣病. 睡眠障害の治療戦略. 第 77 回日本内分泌学会学術総会 ランチョンセミナー(2004)

陳和夫.：Overview-Sleep apnea syndrome. 第 44 回日本呼吸器学会シンポジウム(2004)

陳和夫.：周術期、急性呼吸不全-NPPV 導入の実際. 第 44 回日本呼吸器学会ナイトシンポジウム(2004)

Chin K, et al.：Response shift sleepiness in obstructive sleep

apnea-hypopnea syndrome before and after nCPAP treatment. 2004 International Conference, American Thoracic Society. (2004)

角 謙介、陳 和夫、他。(5人中2人目) 心拍数に与える閉塞性睡眠時無呼吸の影響に関する検討。第101回に本内科学会講演会 (2004)

角 謙介、陳 和夫、他。(5人中2人目) 閉塞性睡眠時無呼吸-低呼吸症候群患者における、経鼻持続気道陽圧治療前後の心拍数の変化。第44回日本呼吸器学会学術講演会 (2004)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請中

発明の名称：ライノウイルス感染予防剤

出願者：山谷睦雄、安田浩康、佐々木英忠

出願番号 特願 2004-98995 号

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告

呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討

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

研究要旨

1) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）のphenotypeと臨床的特徴

我々は平成14年度から、胸部HRCT画像所見よりCOPD患者を4つのphenotypeに分け、臨床的特徴につき検討してきた。研究分担者から送付されたCOPD個人調査票316例の内、日本呼吸器学会COPDガイドラインの診断基準に合致し、かつ評価可能なHRCT画像のある212名を対象とした。気腫性病変については、Goddardの評価法¹⁾、気道病変についてはBhalla systemに基づいて気管支壁肥厚・拡張を視覚的に評価した。これらの分類をもとにCOPD患者を① 気道病変優位型（気腫性病変が全体の25%以下で、気道病変の有無は問わない）、② 肺気腫優位型（気管支拡張や気管支壁肥厚といった気道病変がなく、気腫性病変のみを示す）、③ 混合型（気管支拡張や気管支壁肥厚といった気道病変と気腫性病変を併せ持つ）、④ 線維症合併型（気腫性病変に肺野の線維化を伴う群）の4つのphenotypeに分け、COPD調査票をもとに臨床的特徴につき検討した。気道病変優位型は22.6%、肺気腫優位型は42.5%、混合型は30.7%、線維症合併型は4.2%であった。気道病変優位型の内、気腫性病変を画像上全く認めないCOPDは13.2%にみられた。気道病変型は①体重減少を示す例が少ない。②喫煙歴のない症例が多い。③喘息および喘息症状を合併する例が多く、発作性咳嗽や安静時および労作時ともに喘鳴を有する例が多い。④DLcoが低値を示す例が少なく肺過膨張は軽度であった。肺気腫優位型では①喀痰、咳嗽、喘鳴のない症例が多い。混合型では①喘息を合併する例が多く、発作性咳嗽や安静時および労作時ともに喘鳴を有する例が多い。②ステロイド投与による気流制限の可逆性が大きい。誘発喀痰中好酸球の比率が高い。次に、気管支壁肥厚・拡張といった気道病変を有するCOPDと有しないCOPDに分けて検討すると気道病変を有する群では、① 喘息の合併や既往を有する者が多い。② 喀痰、湿性咳嗽および発作性咳嗽、安静時・労作時の喘鳴を有する者が多い。③ 症状の増悪頻度や入院回数が多い。④ CRPが高値。⑤ 閉塞性障害が強いが肺拡散能は保たれ、肺過膨張も顕著ではない。⑥ 吸入ステロイド治療に対する1秒量の改善が比較的良好で喀痰中の好酸球が増加を示す例が多く、気管支拡張のみを有する例では慢性副鼻腔炎の合併が多くみられた。以上よりCOPDはいくつかの臨床的特徴を有するphenotypeがあり、今後それぞれのphenotypeに応じた治療戦略を考える必要がある。

2) Impulse Oscillometry (IOS) 法によるCOPD患者末梢気道抵抗の評価とCOPD phenotypeとの関係

我々はHRCT画像によって気腫性病変および気管支壁肥厚や拡張といった気道

病変によりCOPDを4つのphenotypeに分けて検討してきたが、2mm以下の末梢気道の評価は今のところ無理である。そこで安静換気で中枢および末梢気道抵抗を分けて測定が可能なIOS法を用いて末梢気道を評価した。COPD患者では全呼吸抵抗、中枢側呼吸抵抗および末梢気道抵抗の有意な上昇を認め、末梢容量性リアクタンスを示すX5は有意な低値を示し、全呼吸抵抗、末梢気道抵抗は対予測1秒量と有意な負の相関関係を認めた。COPD症例の中でも、胸部CT上明らかな気管支壁肥厚を認める群では気管支壁肥厚を認めない群よりも全呼吸抵抗、中枢側呼吸抵抗および末梢気道抵抗が有意に高値を示し、吸入 β_2 刺激薬に対する反応性をみると、気管支壁肥厚を有する例、すなわち末梢気道抵抗が高値を示す症例では β_2 刺激薬吸入により、その改善が顕著であった。IOS法はCOPDの末梢気道病変の評価および気管支拡張薬の効果判定に有用である可能性が示唆された。

3) COPDのphenotypeと動的肺過膨張

COPDにみられる動的肺過膨張は運動負荷時の息切れや運動耐容能の重要な規定因子である。我々はBody plethysmographを用いた過呼吸による動的肺過膨張の定量的評価を試み、動的肺過膨張を規定する因子と吸入気管支拡張薬による効果について検討した。COPD患者において、呼吸数増加に伴い有意にend-expiratory lung volume (EELV)は増加し、inspiratory capacity (IC)は低下を示し動的肺過膨張が生じることを確認した。動的肺過膨張は肺拡散障害と有意な負の相関を示した。またHRCT画像によるCOPDのphenotypeとの関連において、動的肺過膨張は気管支壁肥厚や拡張といった気道病変の有無やIOS法により測定された末梢気道抵抗値とは密接な関連を示さず、気腫が優位なタイプで顕著であった。COPD患者において、末梢気道病変は動的肺過膨張を生じさせる一因ではあるが、肺胞構造の破壊に基づく肺弾性収縮力の低下による末梢気道の虚脱が重要な要因であることが示唆された。また、短時間作動性吸入 β_2 刺激薬は呼吸数増加に伴う動的肺過膨張を有意に軽減させたが、吸入抗コリン薬では動的肺過膨張を軽減させなかった。しかし、吸入コリン薬はIC全体の増加を来し、過呼吸時のICは β_2 を吸入させた時のICと有意な差がなかった。また両薬剤ともに末・気・抵抗を低下させ、単に作用部位が異なるためではないと考えられ、両薬剤の作用が異なる点についてさらに検討する必要があると考えられた。

4) ドック検診で行われる低X線胸部CTによるCOPD患者の検出

肺癌検診で用いられる低X線量スクリーニングCTをlow attenuation area (LAA)の解析ソフトおよびGoddardらの気腫性病変の視覚的評価法を用いてCOPDのスクリーニングが可能かどうか検討した。肺癌検診目的に安曇総合病院健康管理科を受診した男性1359名、女性888名を対象とした。スパイロメトリーの結果から48名がCOPDと診断された。男性が40名、女性が8名で、うち喫煙者数は男性34名、女性2名であった。慢性の咳嗽・喀痰を有する104名はpre COPDとしてstage 0に分類した。COPDと診断された群をLAA%およびvisual scoreで予測可能かどうかをROC曲線を用いて解析した。LAA%=30あるいはVisual score=1をカットオフ値とすると感度81.3%、特異度87.5%であり、LAA% \geq 30%

あるいは visual score 1 の組み合わせが最も良好であった。At risk 群の予測を LAA% \geq 30%あるいは visual score 1 の組み合わせでおこなったが、感度および特異度を満足する式は得られなかった。

5) Th2サイトカイン刺激培養ヒト正常気道上皮細胞におけるMUC5ACとhCLCA1の関係

培養ヒト正常気道上皮において IL-4、IL-13 刺激により共に杯細胞過形成が生ずることを確認し、これらサイトカイン刺激によって発現亢進する hCLCA1 および MUC5AC 蛋白の関係について検討した。ヒト正常気道上皮細胞の分化誘導は Air-Liquid-Interface (ALI) 法により行い、ALI 開始と同時に IL-4、IL-13 を添加し 14 日間培養した。CLCA1 および MUC5AC 蛋白発現は蛍光免疫 2 重染色を行いレーザー共焦点顕微鏡を用いて観察した。IL-4 および IL-13 は培養ヒト正常気道上皮細胞において杯細胞過形成を惹起した。CLCA1、MUC5AC 蛋白ともに過形成を起こした杯細胞にのみ発現が見られた。両者の発現は MUC5AC が杯細胞の粘液顆粒自体に、CLCA1 はその周囲に発現していた。両蛋白陽性の杯細胞の他、MUC5AC 陽性-CLCA1 陰性の杯細胞はみられたが MUC5AC 陰性-CLCA1 陽性の杯細胞はみられなかった。

6) 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査

2003年5月より開始したLAM (肺リンパ脈管筋腫症) の全国疫学調査では、これまでに169患者のデータが集められた。16%がTSC-LAM、84%がsporadic LAM、病理診断の得られているものは全体の83%であった。COXの比例ハザードによる死亡率の比較で、初発症状が気胸である群と労作時息切れである群の間に症状の出現時期の違いとは独立に有意差($p < 0.01$)を認めた。初期から呼吸不全を呈し予後の悪い群と気胸で発症したものの比較的予後の良い群とが存在する可能性が示唆された。

7) 低酸素により誘導される動脈硬化関連分子と睡眠時無呼吸症候群との関連について

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) と心臓・脳血管障害との間には密接な関連がある。我々はこのOSASと動脈硬化との関連を調べるために、低酸素によって誘導され、動脈硬化と関連し、動脈硬化を促進あるいは抑制する分子である Tissue factor (TF), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), heat shock protein-70 (HSP-70), vascular endothelial growth factor (VEGF), hepatocyte growth factor (HGF) の末梢血中のレベルを測定した。血清中のhs-CRP, TF, MCP-1およびHSP-70はOSAS患者で有意な高値を示し、hs-CRP, TFおよびHSP-70はOSASの重症度に応じて上昇し、AHIや3% oxygen desaturation index (ODI), CT90と有意な正の相関がみられた。また、血清HGFはOSAS全体では有意な上昇を示さなかったが、CT90と有意な正の相関がみられた。さらに多重回帰分析の結果、AHIや3% ODI, CT90は喫煙、肥満、高脂血症、高血圧、耐糖能異常といった動脈硬化の危険因子とは独立した因子として、hs-CRP, TF, Hsp-70, HGFの重要な決定因子で

あることが示された。以上より、OSAS患者で上昇を示したhs-CRP, TF, MCP-1は動脈硬化促進因子として、またHSP-70は逆に抑制する因子として、HGFは血管新生に関わる因子として心臓・脳血管障害への進展に関与していることが示唆された。

A. 研究目的

1) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の phenotype と臨床的特徴

以前 COPD を肺気腫タイプと慢性気管支炎タイプに分けていたが病理学的な診断名である肺気腫と臨床症状に基づく診断名である慢性気管支炎は実際に合致する症例は少なく用いられなくなった。COPD は程度の差はあれ細気管支、気管支病変、気腫性病変が混在する疾患であって、区別できないことから COPD と一括して扱われるようになった。しかしながら原因物質の違いや単一ではなく複数の障害因子が絡んでいる場合や障害を受ける宿主側の遺伝的な要因によって障害を受けやすい部位が異なることから、病態は一様ではない。また臨床的に気管支拡張薬や吸入ステロイド治療が比較的有効な症例や、咳嗽・喀痰の多い症例、喘息様症状を伴う症例、低酸素血症が軽度にも関わらず呼吸困難が強い症例など様々な phenotype が存在する。我々は障害部位の heterogeneity による形態的相違が臨床症状、病態、気管支拡張剤や吸入ステロイド薬に対する反応性と関連していると仮定し、平成 14 年度から、各分担研究施設より症例を集め、胸部 HRCT 画像所見より COPD 患者を 4 つの phenotype に分け、臨床的特徴につき COPD 個人調査票をもとに検討してきた。今回はこの 3 年間のまとめとして報告する。

2) Impulse Oscillometry (IOS) 法による COPD 患者末梢気道抵抗の

評価と COPD phenotype との関係

我々は HRCT 画像によって気腫性病変および気管支壁肥厚や拡張といった気道病変により COPD を 4 つの phenotype に分けて検討してきたが、2mm 以下の末梢気道の評価は今のところ無理である。近年、努力に依存せず安静換気で測定することのできる呼吸抵抗測定法として IOS (Impulse oscillometry) 法が開発、実用化された。この IOS 法では oscillation の周波数を変えることによって全呼吸抵抗および中枢側の気道抵抗を分けて測定が可能であり、その差でもって末梢気道抵抗の測定が可能といわれている。そこで COPD 患者の末梢気道病変を評価するために IOS 法にて末梢気道抵抗を測定し、COPD の各 phenotype との関係および吸入 β_2 刺激薬に対する反応について検討した。

3) COPD の phenotype と動的肺過膨張

COPD 患者に運動負荷をおこなうと、運動による換気増大反応に伴い、呼吸終末時の肺容量 (end-expiratory lung volume, EELV) は増加を示し、これを動的肺過膨張 (dynamic hyperinflation) と呼ばれ、COPD 患者の労作時息切れおよび運動耐容能の低下に重要に関与している。気管支拡張薬である β_2 刺激薬や抗コリン薬はこの EELV を低下させ、IC を増加させることによって呼吸困難感を軽減させることが報告されている。我々は以前より、動的肺過膨張を生じやすいかどうかを簡便に且つ、定量的に評価す

るため、運動負荷をおこなわず、段階的に呼吸数を増加させ、この時の IC の減少で評価をおこなってきた。今回は症例数を増やし、この動的肺過膨張を規定する因子について、COPD の phenotype や IOS 法を用いた末梢気道抵抗の評価を含め検討をおこなうとともに、短時間作用性の吸入 β_2 刺激薬と抗コリン薬の動的肺過膨張に対する効果について検討をおこなった。

4) ドック検診で行われる低 X 線胸部 CT による COPD 患者の検出

慢性閉塞性肺疾患は増加の一途をたどり、日本では男女の喫煙率を反映し、欧米と同様に公衆衛生上の重大な問題となってきた。福地らによる NICE study の結果、わが国における有病率は 8.5% であり、欧米と比べても決して低くはなく、また、その割合も喫煙率を反映し、本邦では、COPD の約 9 割は男性で残り 1 割が女性であった。

GOLD の重症度分類にしたがうと、その診断にはスパイロメトリーが推奨され、5 段階に分類されている。しかし、スパイロメトリーは疾患によって引き起こされた呼吸機能障害がおおよそ 30% 以上破壊された時点で明らかになり、症状が発現する前にその存在を同定する事は困難であるとされている。それゆえ、慢性的な咳や喀痰などの呼吸器症状を有する患者群を GOLD stage 0 に分類し、すべてが COPD へと移行するわけではないがリスク群としての喚起を呼び起こした。このような早い病態で、患者教育をおこなうことで COPD への移行を抑制しようと試みている。特に、喫煙はそのリスクファクターとして明らかであり、COPD の発症、その進行を停止させる唯一の手段であるとされている。そこで、肺機能検査に加え、人間ドック受診者

の間診項目と肺癌スクリーニングに用いた低 X 線量胸部 CT 画像および簡易肺機能検査を用いて、COPD スクリーニングおよび stage 0 のうちより risk の高い群の抽出ができるか統計学的手法を用いて検討を試みた。

5) Th2 サイトカイン刺激培養ヒト正常気道上皮細胞における MUC5AC と hCLCA1 の関係

COPD の病態において、気道粘液過剰産生は気道のクリアランスを悪化させ、換気およびガス交換障害をきたす。また上気道感染後の急性増悪においてはさらに気道粘液は過剰産生され呼吸不全を将来する一因となる。気道粘液の蛋白成分は主にムチンという糖蛋白であり、現在までに 16 のヒトの気道に発現しているムチンが報告されている。この中でも MUC5AC 遺伝子はヒト気道上皮におけるムチン産生に重要であり、COPD や気管支喘息の気道上皮において発現量は増加しており、IL-4, IL-13 による刺激により発現量が上昇するとされる。一方、気道上皮の Cl⁻チャンネルを介した Cl⁻のトランスポートを制御する蛋白である Ca²⁺ activated chloride channel (CLCA) family の気道粘液過剰産生における役割が注目されている。この CLCA ファミリーの一つである CLCA1 が COPD 患者の気道上皮に発現していることを誘発喀痰および手術摘出肺標本を用いて示し、また培養ヒト正常気道上皮細胞において IL-13 単独刺激で誘導される杯細胞過形成に hCLCA1 遺伝子・蛋白発現が伴うこと、この遺伝子発現は MUC5AC 遺伝子の発現時相とほぼ一致していることを報告してきた。今回我々は、培養ヒト正常気道上皮細胞において IL-13 同様、IL-4 刺激によっても杯細胞過形成および

MUC5AC、hCLCA1 の発現が惹起されることを確認し、さらにこの両者によって過形成を起こした杯細胞に発現するMUC5AC および hCLCA1 蛋白の局在と関係を検討した。

6) 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査

肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM) は妊娠可能年齢の女性に好発する稀な疾患で、平滑筋様細胞 (LAM 細胞) が肺やリンパ管等で増殖し、肺では多発性のう胞を発生させ、進行すると呼吸不全に陥る。LAM は TSC 遺伝子という癌抑制遺伝子の異常により発生することなどが明らかとなっているが、現在のところ有効な治療法は確立されていない。本邦においても肺移植適応疾患の一つとして LAM に対する認識が高まってきているものの、LAM の実態に関しては不明な点が多く、体系的な調査研究が待たれている。このような現状を踏まえ、LAM が平成 15 年度から厚生労働省、特定疾患対策研究事業の難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定され、呼吸不全に関する調査研究班において平成 15 年 5 月より LAM の全国疫学調査を開始した。本報告ではその集計結果を示し、予後に関する検討を行った。

7) 低酸素により誘導される動脈硬化関連分子と睡眠時無呼吸症候群との関連について

心臓血管疾患の発症および死亡率に閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) が重要に関与していることが示唆されており、周期的な低酸素および頻回の無呼吸による睡眠障害が交感神経活動の亢進、血管内皮障害、酸化ストレス、炎症、代謝障害を惹起し、動脈

硬化を促進させることが重要な原因と考えられている。OSAS 患者では血中の ICAM-1, VCAM-1, E-selectin といった接着分子が OSAS の重症度と相関して上昇し、鼻マスク持続陽圧呼吸 (nCPAP) 治療によって低下すること、周期的な低酸素によって好中球や単球からの superoxide 産生は亢進しており、nCPAP 治療によって正常化することが報告されている。すなわち OSAS 患者では睡眠中の頻回の無呼吸・低呼吸による周期的な低酸素によって、血管内皮細胞および白血球が接着分子を介して活性化され、活性酸素などによる血管内皮の障害が動脈硬化の進展に関与していると考えられている。一方、低酸素刺激によって動脈硬化を促進させる因子や逆に抑制あるいは血管新生に関わる様々な因子が誘導されることが知られている。低酸素によって誘導される因子の中で、C-reactive protein (CRP) は動脈硬化および冠動脈疾患の重要な危険因子であり、さらに健常人の中で正常上限を示す人では将来心血管疾患を発症する可能性が高いともいわれている。Tissue Factor (TF) は低酸素によって誘導され、血液凝固の初期の段階で作用し動脈硬化におけるプラークの形成に関与している。Monocyte chemotactic factor-1 (MCP-1) はケモカインの1つとして白血球の遊走に関与し、低酸素によって血管内皮で誘導され、TF の発現を増強させる。以上の分子は動脈硬化を促進させる因子と考えられる。一方、動脈硬化への進展を防ぐと考えられる heat shock protein (Hsp-70) や血管新生に関わる vascular endothelial growth factor (VEGF)、hepatocyte growth factor (HGF) も低酸素によって誘導され得る分子であり、本研究では、低酸素によ