

ヒト気管上皮細胞培養について東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行なった。

## B. 研究方法

1. ヒト気管上皮細胞および肺胞上皮継代細胞 A549 細胞を試験管に培養し、ライノウイルス 14 型を感染させた。ライノウイルス感染 3 日前から L-カルボシステイン (10  $\mu$ M) を上皮細胞に作用させた。ライノウイルス感染前、感染後 24 時間、および 48 時間の時点で培養液を回収し、ライノウイルス量、可溶性 ICAM-1 量およびサイトカイン量を測定した。また、RNA を抽出し、ライノウイルス RNA 量および ICAM-1 mRNA を測定した。

2. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 102 名を半分に分け、L-カルボシステイン (1500mg/day) 内服群を 51 名、非内服群 51 名とした。L-カルボシステイン内服群の COPD 患者においては、日本呼吸器学会 COPD 診断と治療のためのガイドラインに従って通常の COPD 治療 (抗コリン薬吸入、 $\beta$ -刺激気管支拡張薬の片方あるいは双方の使用) を行ない、さらに L-カルボシステインを内服した。非内服群においては通常の COPD 治療のみを受けることとした。風邪の回数は Jackson らの基準に従って判定した。COPD 急性増悪は Roderigues-Roisin の基準に従って判定した。風邪の回数および急性増悪の回数は 12 ヶ月間観察した。

## C. 研究結果

1. ライノウイルス感染後 day 1 ( $3.0 \pm 0.1 \log$  TCID50 units/ml、コントロール、 $n=5$ ;  $2.1 \pm 0.0 \log$  TCID50 units/ml、L-カルボシステイン、 $n=5$ 、 $p<0.05$ ) および day 2 ( $3.0 \pm 0.1 \log$

TCID50 units/ml、コントロール、 $n=5$ ;  $2.1 \pm 0.0 \log$  TCID50 units/ml、L-カルボシステイン、 $n=5$ 、 $p<0.05$ ) のヒト気管上皮細胞における培養液ライノウイルス量が L-カルボシステイン (10  $\mu$ M) で明らかに減少した。また、ヒト気管上皮細胞および継代細胞 A549 細胞内ライノウイルス RNA も RT-PCR 法および Real-time RT-PCR 法で減少が認められた。A549 細胞の発現する ICAM-1 mRNA が L-カルボシステインの処理により、ライノウイルス感染前に減少した。また、ヒト気管上皮細胞の酸性エンドゾームを蛍光顕微鏡で観察すると、L-カルボシステインによって時間依存性に酸性エンドゾーム数および蛍光強度が低下した。さらに、ライノウイルスで増加する A549 細胞中の interleukin (IL)-6 および IL-8 mRNA が減少した。

2. COPD 患者の年齢、男女比、GOLD による病期分類の頻度、肺機能は L-カルボシステイン内服群、非内服群で違いを認めなかった。12 ヶ月間の観察期間で認められた風邪の累積回数は、L-カルボシステイン内服のコントロール群において 209 回、L-カルボシステイン内服群において 102 回と、明らかに L-カルボシステイン内服群で減少した。さらに、COPD 急性増悪の累積回数も L-カルボシステイン内服のコントロール群において 102 回、L-カルボシステイン内服群において 35 回と、明らかに L-カルボシステイン内服群で減少した。

## D. 考察

ライノウイルスは風邪の主原因であり、かつ、慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息の急性増悪を惹起すると広く知られている。これまで、ライノウイルスワクチンや抗ライノウイルス薬は

開発されていない。私たちはこれまで、グルココルチコイドやエリスロマイシンなど、いくつかの薬品がライノウイルス感染抑制効果を持つことを発表してきた。またエリスロマイシンの風邪予防効果を発表した。ライノウイルスの Major type は細胞接着分子 ICAM-1 を感染受容体として気道上皮細胞に感染する。また、感染後、一部のライノウイルス RNA は細胞表面から細胞内に放出されるが、他のライノウイルスは細胞内の酸性エンドゾームに取り込まれて、ここで RNA を放出する。私たちは ICAM-1 の発現抑制と酸性エンドゾームをアルカリにすることでライノウイルス感染抑制効果が出ると報告してきた。今回、私たちは喀痰調整薬 L-カルボシステインの粘液輸送系促進作用に着目し、L-カルボシステインが気道上皮細胞に直接作用して抗ライノウイルス作用を有する可能性を期待して、ヒト気管上皮細胞初代培養細胞および肺胞上皮細胞継代細胞を用いた *in vitro* 系で実験した。その結果、培養液ライノウイルス量および細胞内ライノウイルス RNA が L-カルボシステインで明らかに減少した。細胞の発現する ICAM-1 mRNA が L-カルボシステインで減少した。また、酸性エンドゾームを蛍光色素でラベルすると、L-カルボシステインによって時間依存性に蛍光強度が低下した。さらに、ライノウイルスで増加する細胞内の IL-6 および IL-8 の mRNA 発現量が減少した。これらの結果から、L-カルボシステインが感染受容体である ICAM-1 の減少と RNA 放出の場所である酸性エンドゾームを減少することによって、ライノウイルス感染抑制効果をもたらすことが示唆された。また、炎症性サイトカインや ICAM-1 減少は、ライノウイルス感染でもたら

される気道炎症を抑制する作用を L-カルボシステインが有している可能性が示唆された。L-カルボキシメチルシステインは気道上皮細胞の粘液輸送系促進効果が報告されているが、ICAM-1 発現の報告はなされていない。さらに、L-カルボシステイン類似の喀痰調整薬である S-カルボキシメチルシステインは FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine) で活性化された好中球走化性および接着性を抑制する。このように喀痰調整薬の気道炎症抑制効果に関連した作用が徐々に報告されている。臨床研究において L-カルボシステインの風邪予防効果および COPD 急性増悪予防効果を明らかにした。喀痰調整薬の COPD 急性増悪抑制効果については一致していないが、N-アセチルシステインおよびカルボシステインの COPD 急性増悪減少効果が報告されている。本研究における COPD 急性増悪抑制効果もこれらの報告に類似している。さらに、本研究における風邪予防効果は喀痰調整薬のこれまでの研究では報告されていない。この効果の一部分にライノウイルス感染抑制効果も関与している可能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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 arteio-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.

#### 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

執著者氏名	論文題名	雑誌名(巻：頁、年)
久保恵嗣	COPD急性増悪時の評価と入院の適応。	救急・集中治療 16：1303 - 1307,2004.
久保恵嗣	特集睡眠時無呼吸症候群の診断と治療 Ⅲ.病態と合併症 1肺循環障害。	日本内科学会雑誌 93：37-42, 2004.
久保恵嗣	原発性肺高血圧症。	日本内科学会雑誌 91：140-145,2002.
Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K.	Airway inflammation during stable and acutely exacerbated COPD.	Eur Respir J (in press).
田名部毅、藤本圭作	特集；薬物治療の新展開：急性増悪時の 薬物治療—特に抗菌薬とステロイド薬の 位置付け。	COPD FRONTIER 3: 136-142, 2004.
松澤幸範、漆畑一寿、藤 本圭作、久保恵嗣	職場における効果的な受動喫煙防止対策 について。	臨床呼吸生理 36: 45-47, 2004.
藤本圭作	エビデンスとガイドライン：COPDの治療 に関する大規模臨床試験とエビデンス。	最新医学 59: 626-638, 2004.
山口伸二、平山二郎、藤 本圭作、久保恵嗣	在宅酸素療法の適応と導入患者の特徴に ついて。	豊科赤十字病院医報 11: 2-6, 2003.
藤本圭作	COPDの薬物療法の最新の話題； $\beta$ 2刺激薬 —LABA・ $\beta$ 2貼付薬など—。	日本胸部臨床 63: 134-143, 2004.
藤本圭作	特集：COPD管理における問題点。気道炎 症の評価とその解釈。	呼吸器科 5: 316-323, 2004.
藤本圭作	心に残るCOPD症例。LVRSを施行した第 1例目のCOPD症例。	COPD FRONTIER 3: 378-384, 2004.
藤本圭作	Ⅷ COPDの急性増悪；急性増悪の発症メ カニズムについて教えてください。	編集：山口佳寿博、松瀬健、 仲村秀俊：COPD 診療ガイド ンス。pp: 150-153, 2004.

藤本圭作	X I COPDの病型によって治療内容を変更すべきでしょうか。	編集：山口佳寿博、松瀬健、仲村秀俊：COPD 診療ガイドンス。pp:201-202, 2004.
藤本圭作	4. 診断—現況と今後の課題—；鑑別診断の方法とその限界。	第25回 呼吸器セミナー 編集者代表；貫和敏博。発行者：日本呼吸器学会教育委員会。2004年4月3日 発行
藤本圭作	呼吸のアセスメント(ベーシック編) 呼吸機能検査と循環代謝指標のアセスメント。	田中一正編集 第3回呼吸ケアセミナーPP:21-28, 2004. 日本呼吸ケアネットワーク、東京。
Nagai K, Betsuyaku T, Ito Y, Nasuhara Y, Nishimura M.	Decrease of Vascular Endothelial Growth Factor in Macrophages from Long-Term Smokers.	Eur Respir J (in press).
Fuke S, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Morikawa T, Katoh H, Nishimura M.	Chemokines in Bronchiolar Epithelium in the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	Am J Respir Cell Mol Biol 31:405-412, 2004.
Betsuyaku T, Kuroki Y, Nagai K, Nasuhara Y, Nishimura M.	Effects of aging and smoking on SP-A and SP-D levels in bronchoalveolar lavage fluid.	Eur Respir J 24:964-970, 2004.
Kobayashi M, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Shibuya E, Tanino Y, Tanino M, Takamura K, Nagai K, Hosokawa T, Nishimura M.	Effect of low-dose theophylline on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease.	Respirology 9:249-254, 2004.
Tatsumi K, Igarashi N, Kuriyama T.	Plasma orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.	Chest 125: 1963-1964, 2004.
Amano S, Tatsumi K, Tanabe N, Sakao S, Kasahara Y, Kurosu K, Igari H, Takiguchi Y, Kasuya Y, Kimura S, Kuriyama T.	Polymorphism of the promoter region of prostacyclin synthase gene in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Respirology 9: 184-189, 2004.
Tatsumi K, Sakao S, Igari H, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T.	Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease : Results of a nationwide epidemiological survey.	Respirology 9: 331-336, 2004.

Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, <b>Kuriyama T.</b>	Fat accumulation, leptin and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.	Chest ( in press ).
Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, <b>Kuriyama T.</b>	Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.	Chest ( in press ).
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, <b>Kuriyama T.</b>	Metabolic activity in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease studied by <sup>31</sup> P-MRS.	Respirology ( in press )
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.
Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Haji T, Sato S, Ikeda A, Hamadas C, <b>Mishima M.</b>	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. 13:1109-16, 2004.
Sato S, Nishimura K, Tsukino M, Oga T, Haji T, Ikeda A, <b>Mishima M.</b>	Possible maximal change in the SF-36 of outpatients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma.	J Asthma 41:355-65,2004.
Nakamura T, Chin K, Hosokawa R, Takahashi K, Sumi K, Ohi M, <b>Mishima M.</b>	Corrected QT dispersion and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.	Chest 125:2107-14, 2004.
Chin K, Fukuhara S, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A, Hattori N, <b>Mishima M, Nakamura T.</b>	Response shift in perception of sleepiness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before and after treatment with nasal CPAP.	Sleep 27:490-3, 2004.
Ito I, Nagai S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Tsukino M, <b>Mishima M.</b>	Risk and severity of COPD is associated with the group-specific component of serum globulin 1F allele.	Chest 125:63-70, 2004 .
Ohwada A, Yoshioka Y, Iwabuchi K, Nagaoka I, Dambara T, <b>Fukuchi Y.</b>	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, <b>Fukuchi Y.</b>	Senescence marker protein-30 knockout mouse as a novel murine model of senile lung.	Pathology International 54:167-173,2004.
Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Souma S, Kondo T, Hayashi S, Minami M, Uekusa T, <b>Fukuchi Y, Suda K.</b>	Lymphangiogenesis in Lymphangioliomyomatosis: Its Implication in the Progression of Lymphangioliomyomatosis.	Am J Surg Pathol 28:1007-1016, 2004.
Sato T, Seyama K, Kumasaka T, Fujii H, Setoguchi Y, Shirai T, Tomino Y, Hino O, <b>Fukuchi Y.</b>	A patient with TSC1 germline mutation whose clinical phenotype was limited to lymphangioliomyomatosis.	J Intern Med 256:166-173,2004.
Shiota S, Okada T, Naitoh H, Ochi R, <b>Fukuchi Y.</b>	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 21:1786-1790, 2004.
Aoshiba K, Koinuma M, Yokohori, N, <b>Nagai A.</b>	Differences in the distribution of CD4+ and CD8+ T-cells in emphysematous lungs.	Respiration 71:184-190, 2004.
Aoshiba K, <b>Nagai A.</b>	Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease.	Clin Rev Allergy Immunol 27: 35-44, 2004.
Tsuji T, Aoshiba K, <b>Nagai A.</b>	Cigarette smoke induces senescence in alveolar epithelial cells.	Am J Respir Cell Mol Biol 31:643-649, 2004.
Yokohori N, Aoshiba K, <b>Nagai A.</b>	Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wall cells in patients with pulmonary emphysema.	Chest 125:626-32, 2004.
Morisaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Takashima A, <b>Tomoike H, Morisaki T.</b>	BMPR2 mutations found in Japanese patients with familial and sporadic primary pulmonary hypertension.	Hum Mutat 23 : 632. 2004 .

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、新井徹、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)
井上義一	海外における LAM 事情, 患者団体の活動支援状況。	J-Breath 17: 10-11,2004.
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.
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.
Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H.	Oxidative stress in obstructive sleep apnea.	Chest 2004 (in press).
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.
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, <b>Kimura H.</b>	Longterm azithromycin therapy for three patients with chronic lower respiratory tract infections.	J Infect Chemother. 10:42-45, 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.
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 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.
Yamazaki S, Sokejima S, Nitta H, Nakayama T, <b>Fukuhara S.</b>	Living Close to Automobile Traffic and Quality of Life in Japan: A Population-Based Survey.	Int J Environ Health Res 2004.(in press)

Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Mosconi P, Rasmussen NK, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S, Leple` ge A and the IQOLA Project Group.	Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: Results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project.	Quality of Life Research, 13(2): 283-298, 2004.
Fukuhara S, Nishimura M, Nordyke RJ, Zaher CA, Peabody JW .	Patterns of Care for Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Japanese Physicians.	Respirology, 10(3): 2004 (in press)
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.
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)睡眠中の呼吸機能の評価	呼吸 23:136-142, 2004.
陳 和夫	呼吸管理の実際 急性呼吸不全の呼吸管理、免疫不全。	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？	肥満と糖尿病 3:52-54, 2004.
陳 和夫	呼吸管理。	呼吸器病学総合講座。和田洋巳、三嶋理晃編、pp:117-123,2004.メディカルレビュー
陳 和夫	睡眠時無呼吸症候群。	ガイドライン外来診療。泉孝英編、pp:353-354,2004.日経メディカル
陳 和夫	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 1.肥満と生活習慣病。	塩見利明、菊池哲編著、pp:56-63,2004.ヒョーロン

陳 和夫	NPPV	リハ実践テクニック、呼吸ケア。塩谷隆信、高橋仁美編 pp:137-141,2004.メディカルビュー
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 192-194,2004. 医学書院
Yasuda H, Yamaya M, Ebihara S, Sasaki T, Maruyama M, Ishizawa K, Kanda A, Sasaki H.	Increased arteio-venous Hb-CO differences in inflammatory pulmonary diseases.	Chest 125: 2160-2168, 2004.
Furukawa E, Ohroi 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.