

理や喫煙感受性が異なることが示唆され、各々の phenotype に応じた治療戦略を構築する必要性が明らかとなった。また、女性では喫煙以外の原因、受動喫煙、喫煙感受性亢進が COPD の発症に関与すること、若年発症 COPD と喫煙の低年齢化・重喫煙、喫煙感受性亢進が関連していること、喫煙感受性に関して、オキシダント、プロテアーゼ、血管増殖因子、サイトカインなど気腫病変および気道病変によって異なるいくつかの遺伝子多型およびその重なりが関与し得ることが示され、粘液産生亢進機序や COPD 急性増悪時の気道ウイルスと細菌感染の役割が明らかになった。発症機序に関してプロテアーゼ仮説に加えて、肺気腫の発症機序を説明する仮説として新しく「細胞死と老化仮説」を構築した。これらの病態の解明に伴い、新しい治療薬や治療法の可能性が示された。また、肺気腫モデルマウスの作成により病態解析のみならず、治療や予防研究にも有用となることが示された。在宅人工呼吸療法の全国アンケート調査の結果では在宅呼吸ケアの現状把握と問題点が明らかになった。在宅呼吸ケア症例数および実施施設、特に NPPV 症例が急増しているのが確認でき、入院 TPPV 症例の検討では、診療体制・在宅ケア資源・経済的支援の更なる充実が喫緊の課題と考えられた。今回の検討から、よりよい在宅ケアの実践を痛感している。肺気腫、COPD の早期発見に関して、低 X 線量スクリーニング CT と共にスパイロメトリーを用いることによりにより肺癌のみならず早期の肺気腫や COPD をスクリーニングすることは可能であり、禁煙の啓蒙活動に繋げ、肺気腫・COPD の重症化を阻止できると思われた。

《LAM に関する共同研究》

LAM の全国アンケート調査によりホルモン療法を含め有効な治療法が無い現状が浮き彫りとなったことや、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こと、LAM は多様な症例の集団であり、個々の症例に応じた治療方針の決定が必要であることが明らかとなった。また、LAM の進展にリンパ管新生が関与することや肥満細胞が病態に関与することなど LAM の病態についても病理学的に検討が進み、今後重症度や進行度の判定を含め、新しい診断法や新しい治療法の開発に繋がる可能性を見出すことが出来た。また、患者会を通して、LAM 患者の社会心理学的な包括的な取り組みと患者会等のサポートにより総合的な LAM の克服が可能となると思われた。

《肥満低換気症候群・肺泡低換気症候群を含む睡眠時無呼吸低呼吸症候群に関する共同研究》

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) 患者では肥満、高血圧、高脂血症、耐糖能異常、肝機能障害の合併頻度が高く、これらの発症および動脈硬化の進展、心臓・脳血管疾患と OSAHS の病態との間に密接な関係があること、無呼吸・低呼吸に伴う周期的低酸素や睡眠障害によるストレスが末梢血単球機能およびアディポネクチンの分泌動態の変化、血液凝固能の亢進、動脈硬化関連分子の産生亢進、血管内皮や白血球の接着分子を介した活性亢進による酸化ストレス、交感神経活動亢進や心機能の変化をもたらすことを明らかにした。これらが n-CPAP 治療によって抑制される可能性を示し、治療の意義がより明確にな

った。OSAHS の発症要因として肥満は重要な因子であるが、非肥満重症例では特に上気道の骨性因子が重要に関与していることが示唆された。このOSAHS の最重症型である肥満肺胞低換気症候群 (OHS) の頻度は約 9% と決して高くはないが、その発症には肥満と一部換気機能の低下も関連していることが示唆された。社会的な問題にまでなったように OSAHS 患者では明らかに交通事故発生頻度は高いが、必ずしも重症度とは相関しない。しかし、リスクの高い患者群を推測することの可能性を示すことが出来た。また、交通事故とも関連する過度の眠気は n-CPAP 治療後初めて自覚するといった re-awaken-shift がみられることから自覚症状に乏しいことがあり、如何に多くの患者をスクリーニングできるかについて FG 視覚センサーを用いた無拘束の簡易診断器の実用化やスクリーニングツールの開発は重要であると思われた。

《原発性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症に関する共同研究》

原発性肺高血圧症 (PPH) の発症に BMP2、ALK1 遺伝子変異が関与すること、PPH 以外の肺動脈肺高血圧におけるこれらの遺伝子変異頻度は少ないことが明らかとなった。また、PET を用いた非侵襲的な右室負荷の評価は重症度や治療効果の判定に有用であることや、慢性 PGI₂ 使用下での NO 併用療法の有効性について明らかにし、効率的な治療法の選択を目指す必要がある。慢性肺血栓塞栓症に関しては画像診断分類を確立し、治療選択指針を明確にした。また、本邦症例の特徴となる発症素因について遺伝子レベルで疾患感受性との関係を明らかにした。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表 197 件

原著論文による発表 42 件

それ以外 (レビュー等) の発表 169 件

そのうち主なもの

1. 仲村秀俊, 峰松直人, 山口佳寿博. COPD 発症と遺伝子変異の関連. 呼吸器科; 1: 242-248, 2002.
2. 山谷睦雄, 松瀬 健. : 危険因子; 定義・疫学・危険因子・病理・病因. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン 第 2 版, 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 2 版作成委員会、編集、メデイカルレビュー社、東京、6-13 頁、2004
3. 山谷睦雄, 佐々木英忠. : 肺気腫における肺構造の破壊とその機序. 呼と循, 51: 645-651, 2003.
4. 大類 孝, 矢内 勝, 山谷睦雄, 山田紀広, 鈴木朋子, 中山勝敏, 佐々木英忠. : 炎症としてみた COPD. 呼と循, 49: 661-667, 2001.
5. 山谷睦雄. : 吸入抗コリン薬—特に長時間作動型の位置付け. COPD FRONTIER, 3: 111-116, 2004.
6. 山谷睦雄, 佐々木陽彦, 井上大輔, 安田浩康, 石沢興太, 久保裕司, 佐々木英忠, 西村秀一, 関沢清久. : マクロライドによる COPD の急性増悪の予防—基礎と臨床—. 呼吸器科, 5: 530-538, 2004.
7. 山谷睦雄. : COPD 急性増悪の発症機序と予防法. 呼吸, 23: 1020-1032, 2004.
8. 山谷睦雄, 鈴木朋子, 佐々木陽彦, 安田浩康, 井上大輔, 佐々木英忠, 西村秀一, 関沢清久. : マクロライ

- ドとウイルス感染抑制効果. 化学療法の領域, 19: 666-672, 2003.
9. 山谷睦雄、鈴木朋子、井上大輔、関沢清久、西村秀一、佐々木英忠. :呼吸器ウイルス感染による COPD 増悪の分子機構. COPD-発症の分子機構一, 分子呼吸器病, 7: 177-185, 2003.
 10. 山谷睦雄、鈴木朋子、佐々木陽彦、安田浩康、井上大輔、佐々木英忠. :マクロライド抗生物質のライノウイルス感染抑制効果. マクロライドの新作用研究, 56: 72-77, 2002.
 11. 山谷睦雄、佐々木英忠. : COPD の治療選択. 薬物治療の疑問、難問; どのような場合に抗菌薬を使用するか、呼吸器科, 3: 417-423, 2003.
 12. 山谷睦雄、鈴木朋子、佐々木陽彦、安田浩康、井上大輔、佐々木英忠、西村秀一、関沢清久. :マクロライドのライノウイルス感染抑制効果. 日本胸部臨床, 62:836-845, 2003.
 13. 大類 孝、山谷睦雄、鈴木朋子、佐々木英忠. :急性増悪の予防. COPD の急性増悪、呼吸, 22:1098-1102, 2003.
 14. 山谷睦雄、冲永壮治、山田紀広、中山勝敏、安田浩康、菊地章子、海老原 覚、佐々木英忠、柴原茂樹、関沢清久. :肺気腫. COPD の病因論の新しい流れ、成人病と生活習慣病, 32: 180-184, 2002.
 15. 山谷睦雄、鈴木朋子、菊地章子、安田浩康、佐々木英忠. :気道上皮細胞、ウイルス感染. 呼吸器病 ARCHIVES PART I、分子呼吸器病, 5: 491-494, 2001.
 16. 山谷睦雄、山田紀広、中山勝敏、冲永壮治、柴原茂樹、関沢清久、佐々木英忠. : COPD 発症リスクと遺伝子多型. 治療学, 35: 1167-1169, 2001.
 17. 山谷睦雄、冲永壮治、山田紀広、中山勝敏、安田浩康、菊地章子、海老原 覚、佐々木英忠、柴原茂樹、関沢清久. :肺気腫と heme oxygenase. 日本胸部臨床, 60: S76-S80, 2001.
 18. 青柴和徹: COPD における細胞死、増殖、老化そして再生 臨床呼吸生理 36(1) 73-76, 2004.
 19. 田辺信宏他. :慢性肺血栓塞栓症の血栓部位、重症度と治療選択について Ther. Research 24: 1819-1821, 2003.
 20. 木村 弘、福岡篤彦: 内科 100 年のあゆみ (呼吸器) I. 呼吸器領域の 100 年. 8. 睡眠時無呼吸症候群. 日内会誌 91 :1685-1689, 2002.
 21. 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.
 22. 小林 厚、吉川雅則、櫛部圭司、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、木村 弘: 肺気腫に対する Lung Volume Reduction Surgery (LVRS) と栄養状態との関連. 日本呼吸器学会雑誌 41:861-867, 2003.
 23. 松澤邦明、新家 興、塚口勝彦、岡村英生、田村猛夏、木村 弘: Bi-level positive airway pressure で著明な低酸素血症が改善した小児肥満低換気症候群の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌 41:681-684, 2003.
 24. 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.
25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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 ヒョーロン (2004)
 29. 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.
 30. 赤星俊樹、赤柴恒人、堀江孝至 : 睡眠時無呼吸症候群における Cardio-Pulmonary Sleep Study の臨床的有用性の検討。日本呼吸器学会雑誌 40 : 845-850, 2002.
 31. 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.
 32. 藤本圭作、久保惠嗣 : 安定期および急性増悪時のステロイド治療。編集 : 吉田稔、白日高歩編 : 肺気腫症の診断と治療、pp: 45-50, 2002.
 33. 松沢幸範、藤本圭作、漆畑一寿、山口伸二、久保惠嗣 : 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。日本呼吸管理学会誌 11: 450-453, 2002.
 34. 藤本圭作、久保惠嗣 : 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.
 35. 宮澤英樹、中塚厚史、倉科憲治、藤本圭作、漆畑一寿、久保惠嗣。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.
 36. 松沢幸範、藤本圭作、久保惠嗣。特集 : 検診・人間ドックにおける肺機能検査の項目と評価。治療 85: 2340-2344, 2003.
 37. 小泉知展、山口伸二、花岡正幸、藤本圭作、久保惠嗣、中井桂司、滝沢正臣、村瀬澄夫、小林俊夫、鈴岡正博。在宅慢性呼吸器疾患患者への三次元通信システムによる遠隔診療支援の試み。日本呼吸器学会雑誌 41: 173-176, 2003.
 38. 山口伸二、平山二郎、藤本圭作、久保惠嗣 : 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.
 39. 松澤幸範、漆畑一寿、藤本圭作、久保惠嗣 : 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.
 40. 久保惠嗣 : 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.
41. 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.
 42. 久保恵嗣：慢性呼吸不全の病態 - 病態に基づいた治療戦略 - . 日本内科学会雑誌 2 : 113-117, 2003.
 43. 久保恵嗣：原発性肺高血圧症. 日本内科学会雑誌91 : 140-145, 2004.
- 学会発表
1. 第 4 3 回日本呼吸器学会総会特別講演 4 「肺気腫の成因—過去・現在・未来—」西村正治、平成 1 5 年 3 月、福岡
 2. 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 1 6 年 3 月、東京
 3. 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—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—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
 4. 峰松直人、仲村秀俊、館野博喜、中島隆裕、山口佳寿博：日本人喫煙者における matrix metalloproteinase (MMP) -9 遺伝子多型と肺の気腫化。(42 回日本呼吸器学会総会、仙台、2002、4 月)。
 5. 高橋佐枝子、仲村秀俊、中島隆裕、峰松直人、館野博喜、井上卓、山口佳寿博：マイクロアレイ法による肺気腫患者肺組織における Matrix Metalloproteinases (MMPs) 遺伝子発現の解析、(43 回日本呼吸器学会総会、福岡、2003、3 月)。
 6. 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)。
 7. 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)
 8. 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.
 9. 青柴和徹：COPD 研究の進歩 肺のリモデリングと病因 第 42 回日本呼吸器学会総会 2003 仙台
 10. 永井厚志：閉塞性肺疾患 now and then 第 42 回日本呼吸器学会総会 2002 福岡
 11. 木村 弘：教育講演—肺高血圧症の病因解明にむけた臨床の場からのアプローチ。第 42 回日本呼吸器学会総会、2002.
 12. 吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、木村 弘、米田尚弘：シンポジウム—呼吸リハビリテーションの進歩：栄養治療の有効性と継続治療の意義。第 42 回日本

- 呼吸器学会総会, 2002.
13. 吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、木村 弘、米田尚弘、成田亘啓：ワークショップ-呼吸器疾患と栄養：COPD 患者の栄養障害と病態生理。第 42 回日本呼吸器学会総会, 2002.
 14. 木村 弘：注目される疾患の病因・病態と治療-睡眠時呼吸障害と生活習慣病。第 26 回日本医学会総会, 2003.
 15. 木村 弘：特別講演-肺高血圧症の病態と治療。第 62 回日本呼吸器学会近畿地方会, 2003.
 16. 福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘、巽 浩一郎、栗山喬之：ワークショップ-高齢者閉塞型睡眠時無呼吸症候群（SAS）患者の Health-related quality of life (HRQoL)。第 40 回日本臨床生理学学会総会, 2003.
 17. 竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、玉置伸二、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。第 100 回日本内科学会総会, 2003.
 18. Kimura, H：Cardiovascular disease and hypertension in sleep apnea syndrome. Management and prognosis. 第 44 回日本呼吸器学会総会 International symposium.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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
 23. 陳和夫：睡眠呼吸障害の病態と治療-CPAP と Bilevel PAP の効果。第 13 回日本呼吸管理学会教育講演 2003.
 24. 陳和夫：睡眠時無呼吸症候群と循環(生活習慣病)。第 12 回日本気管食道科学会認定医大会公開講座 2002.
 25. 陳和夫：Overview-Sleep apnea syndrome. 第 44 回日本呼吸器学会シンポジウム 2004.
 26. 塩田 智美、藤井充弘、鈴木勉、福地義之助：MS-IOS を用いた呼吸インピーダンスの各種肺疾患患者の検討。日本呼吸器学会雑誌、40 (増刊号)；118、2002 (第 42 回日本呼吸器学会総会、2002. 4. 4-6、仙台)
 27. 児玉裕三、森貴紀、瀬山邦明、笠木聡、石神明人、丸山直記、福地義之助：加齢指標蛋白 30 (SMP30) の肺における役割。日本老年医学会雑誌 40 (増刊号 V) 118, 2003.
 28. 植木 純、吉見 格、笠木 聡、森 貴紀、福地義之助：ワークショップ 4. 慢性呼吸不全の総合的アプローチ、COPD の急性増悪を回避するための戦略：予防戦略と

しての包括的呼吸リハビリテーション、日本呼吸器学会雑誌、41 (増刊号); 19, 2003.

2) 海外

口頭発表 81 件

原著論文による発表 106 件

それ以外の発表 14 件

そのうち主なもの

1. 論文発表

1. 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).
2. 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.
3. 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.
4. Betsuyaku T, Tanino M, Nagai K, Nasuhara Y, Nishimura M., Robert M. Senior.: Extracellular matrix metalloproteinase inducer is increased in smokers' bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 168:222-227, 2003.
5. 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.
6. Betsuyaku T, Takeyabu K, Tanino M, and Nishimura M.: Role of secretory leukocyte protease inhibitor in the development of subclinical emphysema. *Eur Respir J* 19: 1051-1057, 2002.
7. 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*. 20:1147-1151, 2002.
8. 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: 374-381, 2002.
9. Sato S, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Oga T, Hajiuro T, Mishima M.: Optimal cutoff level of breath carbon monoxide for assessing smoking status in patients with asthma and COPD. *Chest*. 124:1749-54, 2003.
10. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiuro T, Mishima M.: A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD. *Chest* 123:1810-6, 2003.
11. 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.* 13:1109-16, 2004.
12. 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.* 41:355-65, 2004.
 13. 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.* 125:63-70, 2004.
 14. Shimizu K, Chin K, Nakamura T, Masuzaki H, Ogawa Y, Hosokawa R, Niimi A, Hattori N, Nohara R, Sasayama S, Nakao K, Mishima M, Nakamura T, Ohi M. : Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax.* 57: 429-434, 2002.
 15. 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 serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med.* 114:370-6, 2003.
 16. 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.* 125:2107-14, 2004.
 17. 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.* 27:490-3, 2004.
 18. Morisaki H, Nakanishi N, et al : BMPR2 mutations found in Japanese patients with familial and sporadic primary pulmonary hypertension. *Hum Mutat.* 23 : 632, 2004.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Minematsu M, Nakamura H, Iwata M, Tateno H, Nakajima T, Takahashi S, Fujishima S. and Yamaguchi K. : CYP2A6 deletion polymorphism is associated with smoking habit and development of pulmonary emphysema. *Thorax* 58(7):623-628, 2003.
 22. Yamaya M, Hosoda M, Suzuki T,

- Yamada N, Sasaki H.: Human airway epithelial cell culture. Epithelial cell culture, Methods in Molecular Biology, edited by Clare Wise Humana press, U.S.A. 7-16, 2002.
23. Yamaya M, Shibahara S.: Heme oxygenase in human diseases. Heme Oxygenase in Biology and Medicine. (in press)
 24. Yamaya M, Sasaki H.: Rhinovirus and airway allergy. Allergology International, 53: 37-45, 2004.
 25. Sasaki H, Yamaya M, Ohrui T, Kubo H, Ebihara S, Arai H.: Characteristics of respiratory diseases in older people. JMAJ, 45: 231-236, 2002.
 26. Yamaya M.: Pathogenesis and management of virus infection-induced exacerbation of senile bronchial asthma and chronic pulmonary emphysema. Tohoku J Exp Med 197: 67-80, 2002.
 27. Yamaya M, Ohrui T, Kuro H, Ebihara S, Arai H, Sasaki H.: Prevention of respiratory infections in the elderly. Geriatrics Gerontology International, 2: 115-121, 2002.
 28. Yamaya M, Yanai M, Ohrui T, Arai H, Sasaki H.: Progress in Geriatrics: Interventions to prevent pneumonia among older adults. J Am Geriatr Soc, 49:1-6, 2001.
 29. Sasaki T, Yamaya M, Yasuda H, Inoue D, Yamada M, Nishimura H, Sasaki H.: The proton pump inhibitor lansoprazole inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. Eur J Pharm, (in press)
 30. Furukawa E, Ohrui 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.
 31. Ishizuka S, Yamaya M, Suzuki T, Takahashi H, Ida S, Sekizawa K, Nishimura H, Sasaki H.: Effects of rhinovirus infection on the adherence of *S. pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells. J Infect Dis, 188: 1928-1939, 2004.
 32. Hirai H, Kubo H, Yamaya M, Nakayama K, Numasaki M, Kobayashi S, Suzuki S, Shibahara S, Sasaki H.: Microsatellite polymorphism in heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to oxidant-induced apoptosis in lymphoid cell lines. Blood, 102: 1619-1621, 2003.
 33. Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K, Hosoda M, Yamada N, Ishizuka S, Yoshino A, Yasuda H, Takahashi H, Nishimura H, Sasaki H.: Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. Am J Respir Crit Care Med, 165: 1113-1118, 2002.
 34. Horváth I, MacNee W, Kelly FJ, Dekhujizen PNR, Phillips M, Döring G, Choi AMK, Yamaya M, Bach FH, Willis D, Donnelly LE, Chung KF, Barnes PJ.: Heme

- oxygenase-1 induction and exhaled markers of oxidative stress in lung diseases. European Respiratory Society Research Seminar Report Eur Respir J, 18:420-430, 2001.
35. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, Satoh-Nakagawa S, Sekizawa K, Sasaki H.: Erythromycin and common cold in COPD. Chest, 120: 730-733, 2001.
 36. Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K, Hosoda M, Yamada N, Ishizuka S, Yanai M, Numazaki Y, Sasaki H.: Bafilomycin A1 inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells: effects on endosomal pH and ICAM-1 production. Am J Physiol, 280: L1115-L1127, 2001.
 37. Suzuki, T. Yamaya M, Kamanaka M, Jia YX, Nakayama K, Hosoda M, Yamada N, Nishimura H, Sekizawa K, Sasaki H.: Type 2 rhinovirus infection of cultured human tracheal epithelial cells: role of low density lipoprotein receptor. Am J Physiol, 280: L409-L420, 2001.
 38. Inoue Y, King TE Jr, Barker E, Daniloff E, Newman LS. Basic fibroblast growth factor and its receptors in idiopathic pulmonary fibrosis and lymphangiomyomatosis. Am J Respir Crit Care Med. 66:765-73, 2002.
 39. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Cigarette smoke induces senescence in alveolar epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 31:643-649, 2004.
 40. Aoshiba K, Nagai A. Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by cigarette smoke. Tobacco induced Diseases 1:219-226, 2003.
 41. Tanabe N, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism in Japan. Eur Respir J 25: 1-8, 2005.
 42. Iioka Y, Tatsumi K, Sugito K, Moriya T, Kuriyama T. : Effects of insulin-like growth factor on weight gain in chronic hypoxic rats. J Cardiovasc Pharm 39: 636-642, 2002.
 43. Iioka Y, Tatsumi K, Sugito K, Moriya T, Kuriyama T. : The effect of insulin-like growth factor on nitrogen balance during hypoxic exposure. Eur Resp J. 20: 293-299, 2002.
 44. 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.
 45. Sakao S, Tatsumi K, Hashimoto T, Igari H, Y, Shino Y, Shirasawa H, Kuriyama T. : Vascular endothelial growth factor and the risk of smoking-related COPD. Chest 124; 323-327, 2003..
 46. Igarashi N, Tatsumi K, Nakamura A, Sakao S, Takiguchi Y, Nishikawa T, Kuriyama T. : Plasma

- orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 124: 1381-1385, 2003.
47. Tatsumi K, Igarashi N, Kuriyama T.: (To the Editor) Plasma orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 125: 1963-1964, 2004.
48. 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.
49. 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 in Japan. *Respirology* 9: 331-336, 2004.
50. 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.
51. 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.
52. 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)
53. Izumizaki M, Tamaki M, Suzuki Y, Iwase M, Shirasawa T, Kimura H. Homma I. : The affinity of hemoglobin for oxygen affects ventilatory responses in mutant mice with Presbyterian hemo-globinopathy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285: R747-753, 2003.
54. Hida W, Okabe S, Tatsumi K, Kimura H. Tsuneto A, Chin K, Ohi M, Nakayama H, Satoh M, Kuriyama T: Nasal continuous positive airway pressure improves quality of life in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep and Breathing* 7: 3-12, 2003.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H.: Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* in press.
61. 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.
62. 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.
63. 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 aminotransferase levels in obese subjects. *American Journal of Medicine* 114:370-376, 2003.
64. 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.
65. Kaga N, Soma S, Fujimura T, Seyama K, Fukuchi Y, Murayama K.: Quantification of elastin cross-linking amino acids, desmosine and isodesmosine, in hydrolysates of rat lung by ion-pair liquid chromatography-mass spectrometry. *Analytical Biochemistry* 318: 25-29, 2003.
66. 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.
67. 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(8):1007-1016, 2004.
68. Tsuneto Akashiba, Seiji Kawahara, Naoko Kosaka, Daisuke Ito, Osamu Saito, Tohru Majima, Takashi Horie: Determinants of chronic hypercapnia in Japanese men with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 121: 415-421, 2002.
69. Tsuneto Akashiba, Seiji Kawahara, Toshiki Akahoshi, Chiharu Omori, Osamu Saito, Tohru Majima, Takashi Horie: Relationship between quality of life (QOL) and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. Chest 122:861-865, 2002.
70. 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. Editor: Kwen-Tay Luh, 2002. pp 173-177, APSR, Taipei, Oct 25-28, 2002.
71. 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.
72. Yu X, Fujimoto K, Urushibata K, Matsuzawa Y, Kubo K.: Cephalometric analysis in obese and non-obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 124: 212-218, 2003.
73. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K.: Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. Chest 124: 936-941, 2003.
74. Gono H, Fujimoto K, Kawakami S, Kubo K.: Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma. Eur Respir J 22: 965-971, 2003.
75. Kondo R, Haniuda M, Yamanda T, Sato E, Fujimoto K, Kubo K., Amano J.: Effects of expiratory pressure on nitric oxide in exhaled breath. Is exhaled nitric oxide really unaffected by pressure? Respiratory Physiology and Neurobiology 139: 33-40, 2003.
76. Haniuda M, Kubo K., Fujimoto K, Honda T, Yamaguchi S, Yoshida K, Amano J.: Effects of pulmonary artery remodeling on pulmonary circulation after lung volume reduction surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 51:154-8. 2003.
77. 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).

2. 学会発表

1. 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.
2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. Betsuyaku T, Nagai K, Kuroki Y, Itoh Y, Nasuhara Y, Nishimura M. : Diverse Effects of smoking on lung epithelium by age and its relationship with pulmonary emphysema. American Thoracic Society 2003 International Conference, Seattle, 2003.
 6. Takamura K, Nasuhara Y, Kobayashi M, Betsuyaku T, Tanino Y, Kinoshita I, Yamaguchi E, Nishimura M. : Mechanisms by which retinoids inhibit interleukin-4 induced eotaxin expression in human bronchial epithelial cell line. American Thoracic Society 2003 International Conference, Seattle, 2003.
 7. Nagai K, Betsuyaku T, Fuke S, Kobayashi M, Tanino M, Tanino Y, Nasuhara Y, Ishizaka A, Nishimura M. : Assessment of neutrophil-associated airway inflammation in advanced COPD patients using a newly-developed microsampling method. American Thoracic Society 2003 International Conference, Seattle, 2003.
 8. Fuke S, Betsuyaku T, Suzuki Y, Nasuhara Y, Morikawa T, Katoh H, Nishimura M. : Successful Quantification of Interleukin-8 (IL-8) mRNA in Human Bronchiolar Epithelium by 5' Exonuclease-Based Fluorogenic PCR Combined with Laser Capture Microdissection (LCM). American Thoracic Society 2003 International Conference, Seattle, 2003.
 9. Betsuyaku T, Tanino M, Nagai K, Nishimura M and Senior RM. : Basigin is increased in smokers' bronchoalveolar lavage fluid. American Thoracic Society 2002 International Conference, Atlanta, 2002.
 10. Tanino Y, Betsuyaku T, Suzuki Y, Nasuhara Y and Nishimura M. : Quantitative gene expression analysis of terminal bronchiolar epithelium using

- laser capture microdissection after lipopolysaccharide instillation. American Thoracic Society 2002 International Conference, Atlanta, 2002.
11. Nagai K, Betsuyaku T, Tanino Y, Nasuhara Y and Nishimura M.: Effect of aging and long-term smoking on antioxidant defence system of glutathione in the lungs. American Thoracic Society 2002 International Conference, Atlanta, 2002.
 12. Hyperleptinemia and effects of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome on liver function in obesity. Chin K, Nakamura T, Miyaoka F, Muro S, Mishima M, Ohi M, Nakamura T. 2002. 5. 17-22. ATS / ATLANTA.
 13. EFFECTS OF NCPAP THERAPY ON QT DISPERSION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA-HYPOPNEA SYNDROME. T Nakamura, K Chin, K Shimizu, M Ohi, M Mishima. 2002. 10. 26. APSR.
 14. Response shift sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome before and after nCPAP treatment. Chin K et al. 2004. 5. 21-26. ATS / ORLAND.
 15. 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. 2004. 5. 21-26. ATS / ORLAND.
 16. Vitamin D binding protein polymorphysm in patients with COPD. Ito I, Nagai S, Hoshino Y, Muro S, Nishimura K, Tsukino M, Mishima M. 2002. 5. 17-22. ATS / ATLANTA.
 17. Analysis of the ability of different health status and dyspnoea measures to predict 5-year mortality in COPD. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiuro T, Mishima M 2002. 9. 14-18 ERS / STOCKHOLM.
 18. Evaluation of airway lesions using impulse oscillometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. S. Sato, T. Hirai, M. Tsukino, Y. Nakano, S. Muro, A Sato, M. Mishima.
 19. Bronchial Dilatation in Asthma: Relation to Clinical and Sputum Indices. Takemura M, Niimi A, Minakuchi M, Matsumoto H, Ueda T, Chin K, Mishima M. 2003. 9. 27-10. 1. ERS / Vienna.
 20. 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. 2004. 5. 21-26. ATS / ORLAND
 21. 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. 2004. 9. 4-8 ERS / GLASGOW.
 22. 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. 2004. 9. 4-8 ERS / GLASGOW.
23. 第 77 回 AHA (American Heart Association) , Nakanishi N, et al: Prevalence of Bone Morphogenetic Protein Receptor type II and Activin Receptor-Like Kinase-1 Gene Mutation in Pulmonary Arterial Hypertension.
 24. Minematsu N, Nakamura H, Tateno H, Nakajima T, Yamaguchi K. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema. International Conference. American Thoracic Society. 2002.
 25. Nakamura H, Nakajima T, Takahashi S, Minematsu N, Tateno H, Inoue T. and Yamaguchi K. : Differential expression of matrix metalloproteinases between severe emphysema patients and control smokers by a microarray analysis. (2003 ATS International Conference, Seattle, Washington, U.S.A.).
 26. 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.).
 27. 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 lymphangioleiomyomatosis. The LAM Foundation International Research Conference. Cincinnati, OH, Mar.26-28, 2004.
 28. Tsuji T, Aoshiha K, Nagai A. Cellular senescence in alveolar epithelial cells in smokers and patients with pulmonary emphysema. Thoracic Society Conference 2004. 4. Orlando
 29. Tsuji T, Aoshiha K, Nagai A. Cigarette smoke induction of cellular senescence in alveolar epithelial cells. 2003 American Thoracic Society Conference 2003.5. Seattle
 30. Tanabe N, et al. Association of clinical characteristics with HLA in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Respiratory Society 2003.
 31. Fukuoka A, Takenaka H, Yoshikawa M, Tamaki S, Yoneda T, Ikuno M, Kobayashi A, Tomoda K, Kimura H. : Serum antioxidative vitamin level on patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The 3rd international conference of the APCNS, 2002.
 32. Hamada K, Majima T, Itoh T, Suzaki Y, Tsujimoto S, Kimura H, Kobzik L. : Nerve growth factor (NGF) contributes to airway hyperresponsiveness induced by air pollutant aerosol in mice. American thoracic society international coference, 2002.
 33. Fukuoka A, Tomoda K, Yoshikawa M, Takenaka H, Tamaki S, Miyamoto K, Kimura H. : Serum antioxidant vitamin levels on patients with chronic obstructive pulmonary

- disease (COPD). American thoracic society international conference, 2003.
34. 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.
 35. 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.
 36. Chin K, Nakamura T, Mishima M, Mishima M, Nakamura T, Ohi M. : Obstructive Sleep apnea-hypopnea syndrome and multiple risk factors for cerebro, and cardiovascular disease. Cardiovascular morbidity in sleep apnea syndrome: cellular and biochemical mechanisms. 16th Congress of the European Sleep Research Society Symposium (2002)
 37. 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)
 38. Chin K, et al. : Hyperleptinemia and effects of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome on liver function in obesity. 2002 International Conference, American Thoracic Society. (2002)
 39. Fukuchi Y. : The 7th Congress of APSR, Workshop "Prevalence and Risk Factors of COPD in Asia Countries" Oct .25-27, 2002 Taipei/ Taiwan
 40. Fukuchi Y. : The 7th Congress of APSR, Symposium "GOLD: The Asia Pacific Perspective" Oct .25-27, 2002 Taipei/ Taiwan
 41. Fukuchi Y. : COPD Meeting in Hawaii, "COPD in Japan: an Overview" Jan 1.9-12, 2003 Kona/Hawaii.
 42. Fukuchi Y. : The 26th International Congress of Internal Medicine, Symposium "Global Burden of Respiratory Disease in the 21st Century Novel Strategy for Diagnosis and Treatment" May 26-30, 2002 Kyoto/ Japan
 43. Fukuchi Y. : Prevalence and risk factors of COPD in Asian countries. The 8th congress of Asian Pacific Society of Respirology in Malaysia, 12. 2. 2003
 44. Fukuchi Y. : Epidemiology of COPD in Japan. The 9th congress of Asian Pacific Society of Respirology in Hongkong, 12. 11. 2004.
 45. Sato T, Seyama K, Fukuchi Y . : Retrospective analysis of the clinical experience of 42 patients with lymphangioliomyomatosis: identification of factors influencing to select treatment

modality and predicting the course. The LAM Foundation International Research Conference. March 26-28, 2004, Cincinnati, USA.

46. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K.: Characteristics of COPD subtypes classified according to findings of high-resolution computed tomography. 2004 ATS International Conference, Orlando, Florida, U.S.A.
47. Yasuo M, Fujimoto K, Tanabe T, Yaegashi H, Nikaido T, Kubo K.: Interleukin-13 induces human calcium-activated chloride-channel 1 gene in cultured normal human bronchial epithelial cells. 2004 ATS International Conference, Orlando, Florida, U.S.A.
48. Takamizawa A, Nagasawa M, Kubo K.: Serotonin in continuous positive airway pressure-treated obstructive sleep apnea patients with end-stage renal disease. 2004 ATS International Conference, Orlando, Florida, U.S.A.

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

取得特許

1. 発明の名称：慢性肺気腫の発症リスクを予測する方法

出願者：佐々木英忠、山谷睦雄、中山勝敏

アメリカ合衆国特許承認済み：

特許番号 US 6,436,645 B1

出願日 平成12年11月25日

登録日 平成14年8月22日

国内特許承認済み：特許番号

特許第 3491034 号

出願日 平成11年11月25日

登録日 平成15年11月14日

EPC 特許承認済み：特許番号 1,104,814

出願日 平成12年11月22日

交付日 平成16年10月13日

特許申請中

1. 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

国内特許出願中：出願番号

特願 2004-98995 号

出願日：平成16年4月2日

分担総合研究報告

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 惠嗣
信州大学医学部内科学第一講座 教授

研究要旨

I. 【慢性閉塞性肺疾患、COPD】

1. COPD 個人調査表および胸部 HRCT を用いた慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の臨床的検討

a) 胸部 HRCT 画像による COPD の phenotype 分類と臨床的特徴

212 名の COPD 患者を対象として胸部 HRCT 画像から、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、視覚的に 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。

b) 女性および男性 COPD、若年発症 COPD の臨床的特徴

欧米の報告によると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。また、50 歳以下で労作時息切れや肺気腫を発症して