

- 吉川雅則, 福岡篤彦, 木村 弘: 慢性呼吸不全と栄養—慢性閉塞性肺疾患を中心に. 呼吸と循環 53:279–288, 2005.
(互惠会大阪回生病院大井元晴)
- 大井元晴: NPPVの歴史と現状. 大井元晴, 鈴川正之編. NPPVマニュアル1–8, 2005.
- 大井元晴: 睡眠時呼吸障害. 呼吸療法士テキスト268–276, 2005.
- 大井元晴: 在宅呼吸管理の歴史・疫学 2. 在宅人工呼吸. 日本胸部臨床64:7–14, 2005.
- 大井元晴: 医療事故とスリープヘルス. 臨床看護31:1731–36, 2005.
(京都大学医学部附属病院理学療法部陳和夫)
- 陳 和夫: 慢性呼吸不全の管理. 今日の治療指針235–236, 2005.
- 陳 和夫: 睡眠時無呼吸・低呼吸と睡眠時低換気—診断、鑑別のポイント. 呼吸器診療のコツと落とし穴98–99, 2005.
- 陳 和夫: 睡眠時無呼吸・低呼吸と睡眠時低換気—治療のポイント. 呼吸器診療のコツと落とし穴182–183, 2005.
- 陳 和夫: 疾患別NPPV対処法B急性疾患に対するNPPV 5. その他の急性呼吸不全. NPPVマニュアル、非侵襲的陽圧換気療法の実際218–224, 2005.
- 陳 和夫: 特集、最近注目されている疾患と糖尿病の関わり。睡眠時無呼吸症候群と糖尿病. 糖尿病48:231–233, 2005.
- 陳 和夫: 睡眠時無呼吸症候群. 医学あゆみ215:168–173, 2005.
- 陳 和夫: 全身疾患としてのSAS. 呼吸 24:30–35, 2005.
- 陳 和夫: オンディーヌの呪いとは? 肥満と糖尿病 4:515–517, 2005.
- 陳 和夫: 睡眠呼吸障害とメタボリックシンドローム. 循環器科58:296–301, 2005.
- 陳 和夫: 肥満症—減量により改善する病態. 睡眠時無呼吸症候群. medicina 42:236–238, 2005.
- 陳 和夫: 特集、呼吸器疾患と栄養. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)とメタボリックシンドローム. 栄養評価と治療22:63–65, 2005.
- 陳 和夫: 特集/睡眠呼吸障害. 睡眠呼吸障害とは. 呼吸器科7:287–294, 2005.
- 陳 和夫: COPDの在宅管理—長期在宅酸素療法のEBMとその進歩—. Progress in Medicine 25:159–162, 2005.
(東北大学病院老年・呼吸器内科山谷睦雄)
- Ishizawa K, Suzuki T, Yamaya M, Jia YX, Kobayashi S, Ida S, Kubo H, Sekizawa K, Sasaki H: Erythromycin increases bactericidal activity of surface liquid in human airway epithelial cells. Am J Physiol 289:565–573, 2005.
- 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 509:201–210, 2005.
- Yasuda H, Yamaya M, Sasaki H, Inoue D, Ebihara S, Takahashi H, Nemoto M, Asada M, Sasaki H: Increased arterial carboxyhemoglobin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 171:1246–1251, 2005.
- Asada M, Yamaya M, Ebihara S, Yasuda H, Tomita N, Kubo H, Sasaki H: Interleukin-1 (gene polymorphisms associated with COPD). Chest 128:1072–1073, 2005.
- Yamaya M, Shibahara S: Heme oxygenase in human diseases. Heme Oxygenase in Biology and Medicine, edited by Otterbein LE, and Zuckerbraun B. Nova Science Publishers, Inc, New York 1–40, 2005.
(公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科谷

口博之)

- Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S: Factors in Maintaining Long-term Improvements in Health-related Quality of Life after Pulmonary Rehabilitation for COPD. *Qual Life Res*14:2315-2321, 2005.
- 有菌信一, 小川智也, 渡辺文子, 寶門玲美, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 千住秀明, 谷口博之: 運動誘発性低酸素血症を認めない慢性閉塞性肺疾患患者の運動耐容能に対する酸素投与の影響. *理学療法学*32:110-114, 2005.
- 小野薫, 谷口博之, 近藤康博, 西山理, 木村智樹: 慢性呼吸不全のNPPV療法 訪問看護の現状と課題. *日本呼吸管理学会誌*14:442-447, 2005.
- 谷口博之: 【COPD】 COPDの急性増悪とは. *化学療法の領域*21:171-176, 2005.
- 加藤景介, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理: 【NPPV(非侵襲的陽圧換気法) 最近の動向と今後の展開】 慢性呼吸不全とNPPV. *ICUとCCU*29:179-188, 2005.
- 木村智樹, 谷口博之: 在宅酸素・NPPV療法導入への取り組み. *COPD FRONTIER*4:267-270, 2005.

2. 学会発表

南須原康行、別役智子、西村正治 第45回呼吸器学会学術講演会 シンポジウム6 呼吸器疾患と生体内部環境 「COPDと喫煙感受性」千葉, 2005年4月

長井 桂、別役智子、伊藤洋子、南須原康行、西村正治 第45回呼吸器学会学術講演会 シンポジウム8 「気道・肺胞における酸化ストレスと抗酸化機構」千葉, 2005年4月

長井 桂、別役智子、伊藤洋子、西村正治

第47回日本老年医学学会学術集会 「肺胞マクロファージのphosphatidylserine receptor (PSR)とvascular endothelial growth factor(VEGF)発現に対する加齢と喫煙の影響」 東京、2005年6月

伊藤洋子、別役智子、長井桂、西村正治 第47回日本老年医学学会学術集会 「若年、中年、高齢肺におけるVascular Endothelial Growth Factor familyとVEGF receptorsの発現と急性肺障害への関与」東京、2005年6月

別役智子、西村正治 第45回呼吸器学会学術講演会 International Symposium 3 Pathobiology and Pathophysiology of COPD 「Pathobiology of COPD」千葉, 2005年4月

福家 聡、別役智子、南須原康行、森川利昭、西村正治 第45回呼吸器学会学術講演会 「COPDにおける末梢気道上皮と肺胞領域における酸化ストレス関連遺伝子発現の検討」千葉, 2005年4月

小田島奈央、別役智子、南須原康行、伊藤智雄、福田悠、Senior M. Robert、西村正治 第45回呼吸器学会学術講演会 「間質性肺炎におけるbasigin/Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN)」千葉, 2005年4月

細川剛、古山昭子、別役智子、西村正治、持立克身 第45回呼吸器学会学術講演会 「In Vitroにおける新奇基底膜標品上でのラット気管基底細胞から繊毛細胞への分化と組織構築」千葉, 2005年4月

Ito Y., Betsuyaku T., Nagai K., Nasuhara Y., Nishimura M. Pulmonary VEGF Family Expression Declines with Age, and is further Down-regulated in Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Lung Injury. 第45回呼吸器学会学術講演会

International Session, 千葉, 2005年4月

Hasegawa M, Nasuhara Y, Makita H, Nishimura M. "Relationship between airflow limitation and airway luminal area measured by computed tomography imagings in COPD" 第45回呼吸器学会学術講演会international Session, 千葉, 2005年4月

Betsuyaku T, Adair-Kirk, T.L., Atkinson J.J., Griffin G.L., Watson M.A., Shapiro S.D., Nishimura M, Senior R.M. "Upregulation of Nrf2-related genes in mouse Clara cells in response to chronic cigarette smoke (CS)" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Ito Y., Betsuyaku T., Nagai K., Nasuhara Y., Nishimura M. "Pulmonary VEGF Family Expression Declines with Age, and is further Down-Regulated in Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Lung Injury". American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Fuke S, Miyamoto K, Ohira H, Nishimura M. "Validation Study of the New Transcutaneous PCO2 Measurement System" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Fuke S, Betsuyaku T, Suzuki Y, Nasuhara Y, Morikawa T, Kondo S, Nishimura M. "Site-Specific Decrease of Catalase and Heat Shock Protein (HSP) 70 Family Chaperons in Bronchiolar Epithelium, but not in Alveolar Walls, in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)"

American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Nagai K, Betsuyaku T, Kondo T, Nasuhara Y, Nishimura M. "Age- and Smoking-Related Carbonylation of Proteins and Extracellular Glutathione Peroxidase (eGPx) in Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF)" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Hasegawa M, Onodera Y, Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Nishimura M and Hokkaido COPD cohort study group "An Analysis for Relationship Between Pulmonary Function Test and Airway Luminal Area Measured by 3-D Computed Tomography in COPD" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Nishimura M and Hokkaido COPD cohort study group "Characterization of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes based on the severity of emphysema evaluated by high-resolution computed tomography (HRCT) findings in Japan" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Kobayashi M, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Nagai K, Kamachi A, Nishimura M. "Basigin/Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) is Increased in Asthmatic Lungs" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Itoh T, Fukuda Y, Senior R.M., Nishimura M. "Basigin/Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) in Association with Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Human Interstitial Pneumonia" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

Hosokawa T., Furuyama A, Betsuyaku T, Nishimura M, Mochitate K. "Terminal Differentiation of Tracheal Basal Cells to Ciliated Cells and Tissue Construction on a Novel Synthesized Basement Membrane Substratum in Vitro" American Thoracic Society 2005 International Conference, San Diego, California, May, 2005

別役智子、西村正治 第28回日本呼吸器内視鏡学会総会サテライトシンポジウム2 COPDの薬物治療に関する最近の進歩「COPDにおける気道炎症の評価」2005年6月

Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Nishimura M and Hokkaido COPD cohort study group "Reversibility of airflow limitation is reproducible over a year in clinically stable COPD" European Respiratory Society Annual Congress, Copenhagen, September, 2005

Nasuhara Y, Makita H, Hizawa N, Betsuyaku T, Nishimura M, and Hokkaido COPD cohort study group. "Determinants for the reversibility of airflow limitation in COPD" European Respiratory Society Annual Congress, Copenhagen, September, 2005

Onodera Y, Hasegawa M, Makita H,

Nishimura M, "The dynamic lung volume analysis in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)" European Respiratory Society Annual Congress, Copenhagen, September, 2005

別役智子、西村正治 第55回日本アレルギー学会秋季学術大会 シンポジウム13 慢性気道炎症における気道上皮細胞の役割「COPDの病態における細気管支上皮の抗酸化機構、炎症関連遺伝子発現」盛岡 2005年10月

Yoshimi K, Ueki J, Seyama K, Aizawa H, Ichinose M, Kuriyama T, Kono N, Nagai A, Nagase T, Nishimura M, Mishima M, Sasaki H, Horie T, Fukuchi Y. High prevalence of air-flow limitation among pedestrians in metropolitan Tokyo. European Respiratory Society Annual Congress, Copenhagen, Denmark, September 19, 2005.

Kasagi S, Seyama K, Mori H, Souma S, Suganuma H, Fukuchi Y. Lycopene prevents from developing alveolar space enlargement induced by chronic exposure to tobacco smoke in senescence-accelerated mouse P1 strain. Annual meeting of American Thoracic Society, San Diego, USA, May 22, 2005.

Hayashida M, Fujimoto K, Kubo K, Seyama K, Inoue Y. The epidemiology of lymphangiomyomatosis: A nationwide mass study in Japan. Annual meeting of American Thoracic Society, San Diego, USA, May 23, 2005.

Inoue E, Seyama K, Shiota T, Ihata M, Miyata F, Fukuchi Y. The effect of bronchodilator inhalation in patients with lymphangiomyomatosis. Annual meeting of American Thoracic Society,

San Diego, USA, May 23, 2005.

Seyama K, Kumasaka T, Souma S, Sato T, Kurihara M, Mitani K, Kasagi S, Suda K, Fukuchi Y. Vascular endothelial growth factor-D is elevated in serum of patients with lymphangioleiomyomatosis. Annual meeting of American Thoracic Society, San Diego, USA, May 23, 2005.

高濱由紀子、深澤伸慈、鈴木勉、瀬山邦明、福地義之助：IPVを在宅導入した慢性気道感染症の一例。第15回日本呼吸管理学会総会。仙台、2005年7月29、30日。

佐藤 匡、石神昭人、丸山直記、児玉裕三、瀬山邦明、福地義之助：SMP30ノックアウトマウスの肺におけるカルボニル化蛋白質量の加齢変化。第47回日本老年医学会学術集会。2005年6月東京

瀬山邦明：教育講演16「肺リンパ脈管筋腫症ーハマルトからラムへの展開ー」第45回日本呼吸器学会学術講演会、千葉、2005年4月14-16日。

Kasagi S, Seyama K, Mori H, Souma S, Suganuma H, Fukuchi Y. Lycopene prevents from developing alveolar space enlargement induced by chronic exposure to tobacco smoke in senescence-accelerated mouse P1 strain. 第45回日本呼吸器学会学術講演会、千葉、2005年4月14-16日。

児玉裕三、瀬山邦明、森貴紀、笠木聡、吉見格、佐藤匡、守博昭、植木純、福地義之助：慢性閉塞性肺疾患患者管理におけるGOLDガイドラインのアジア太平洋地域の活用状況の検討。第45回日本呼吸器学会学術講演会、千葉、2005年4月14-16日。

仲村秀俊、中島隆裕、石坂彰敏：肺の炎症と細胞応答、その制御 炎症性肺疾患の病態 気道被覆液中の分子日本呼吸器学会総会、幕張、2005、4月。

仲村秀俊、中島隆裕、渡辺真純、石坂彰敏：気道の炎症マーカー マイクロサンプリング法によるCOPD患者気道における炎症マーカーの検討日本呼吸器内視鏡学会総会、東京、2005、6月。

渡辺真純、石坂彰敏、長谷川直樹、仲村秀俊、神谷一徳、神山育男、小林紘一：気道をめぐる新しい診断システムの成績と評価 気管支鏡下マイクロサンプリング法による肺上皮被覆液の解析 各種病態への応用日本呼吸器内視鏡学会総会、東京、2005、6月。

Dual pathways of airway inflammation: 第45回日本呼吸器学会総会(発表者：長瀬隆英、Seminar), 2005.

高齢者喘息の特徴と対策：病態・免疫アレルギー所見など：第55回日本アレルギー学会総会(発表者：東京大学呼吸器内科 幸山正、司会 長瀬隆英、シンポジウム), 2005.

青柴和徹 上皮細胞の老化と気道・肺組織の炎症・リモデリング 第35回日本アレルギー学会秋季学術大会シンポジウム 2005.10.21 盛岡

所 昭宏、大家晃子、井上義一、LAM患者のQOLと心身医学的アプローチ-QOL調査の分析とケアの実際ー, 第4回LAM勉強会, 2005, 11, 大阪

Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H: Hypoxic stress in patients with sleep apnea syndrome (OSAS) activates invasive ability of monocytes.

European respiratory society annual congress, 2005.

Miyamoto K, Iwase M, Kimura H, Homma I: Reduced airway allergic responses in histamine type-1 receptor gene knockout mice. American thoracic society international conference, 2005.

Hamada K, Suzaki Y, Ito T, Miyamoto K, Kimura H: Angiogenesis inhibitor TNP-470 reduces allergic responses in a murine asthma model. American thoracic society international conference, 2005.

Suzaki Y, Hamada K, Ito T, Miyamoto K, Kobzik L, Kimura H: Endostatin prevents the development of asthma in a murine model. American thoracic society international conference, 2005.

Ito T, Hamada K, Suzaki Y, Matsui N, Miyamoto K, Kita E, Kimura H: Low-dose Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin (BCG) attenuates allergic inflammation in a murine model. American thoracic society international Conference, 2005.

Tomoda K, Osaki S, Niitsuma K, Kimura H: Determination of orientation of collagen fibers in tissue of human lung with emphysema. 4th World congress of cellular and molecular immunology, 2005.

木村 弘：睡眠時無呼吸症候群と低酸素ストレス. 第45回日本呼吸器学会総会 特別講演, 2005.

木村 弘：肺循環の基礎事項－肺循環を理解するにあたって－. 第26回呼吸器セミナー, 2005.

木村 弘、吉川雅則：COPDにおける栄養障害の病態. 第15回日本呼吸管理学会総会教育講演, 2005.

木村 弘：膠原病における肺高血圧症の治療. 第55回日本アレルギー学会学術大会教育講演, 2005.

玉置伸二、山内基雄、福岡篤彦、牧之段 潔、米田和之、寺西 融、児山紀子、友田恒一、吉川雅則、木村 弘：OSASにおける動脈硬化病変の発症・進展機序とその対策. 第45回日本呼吸器学会総会シンポジウム, 2005.

須崎康恵、濱田 薫、伊藤利洋、宮本謙一、木村 弘：生理的抗血管新生因子Endostatinによる喘息発症抑制効果とその機序. 第45回日本呼吸器学会総会ミニシンポジウム, 2005.

濱田 薫、須崎康恵、伊藤利洋、宮本謙一、木村 弘：呼吸器疾患と環境：喘息と外的環境要因としての大気汚染粉塵. 第45回日本呼吸器学会総会ミニシンポジウム, 2005.

田村猛夏、宮崎隆治、岡本行功、木村 弘、成田亘啓、春日宏友、徳山 猛：石綿肺の早期変化について：非喫煙石綿工場従業員における臨床所見の検討. 第45回日本呼吸器学会総会ミニシンポジウム, 2005.

米田和之、吉川雅則、伊藤武文、福岡篤彦、友田恒一、玉置伸二、牧之段 潔、寺西融、宮本謙一、木村 弘、永谷憲歳、寒川賢治：COPD患者の栄養障害に対するグレリンとレプチンの影響. 第45回日本呼吸器学会総会, 2005.

松尾直樹、米山博之、西脇 徹、甲斐吉郎、巽 浩一郎、木村 弘、栗山喬之、松島綱治：炎症時の気道M細胞の動態に関するマウスを用いた解析. 第45回日本呼吸器学会

総会,2005.

村上伸介、永谷憲歳、伊藤武文、濱田 薫、寒川賢治、木村 弘：Cタイプナトリウム利尿ペプチドは抗炎症作用、抗線維化作用によりマウス肺線維症を軽減させる。第45回日本呼吸器学会総会,2005.

福岡篤彦、牧之段 潔、山内基雄、児山紀子、玉置伸二、吉川雅則、友田恒一、米田和之、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者でのCPAP療法のadherenceに関する検討。第45回日本呼吸器学会総会,2005.

友田恒一、吉川雅則、伊藤武文、玉置伸二、福岡篤彦、牧之段 潔、寺西 融、米田和之、山内基雄、児山紀子、宮本謙一、木村 弘：COPD患者におけるレプチン-レプチン受容体の検討。第45回日本呼吸器学会総会,2005.

吉川雅則、伊藤武文、福岡篤彦、友田恒一、玉置伸二、牧之段 潔、寺西 融、米田和之、宮本謙一、木村 弘、永谷憲歳、寒川賢治：COPD患者におけるcatabolic/anabolicバランスと栄養障害。第45回日本呼吸器学会総会,2005.

寺西 融、福岡篤彦、吉川雅則、宮本謙一、伊藤武文、友田恒一、玉置伸二、牧之段 潔、木村 弘、東条 尚、高濱誠、谷口繁樹：Lung volume reduction (LVRS) の呼吸機能、QOLに及ぼす長期効果（5年間）の検討。第45回日本呼吸器学会総会,2005.

宮本謙一、岩瀬みち子、本間生夫、木村 弘：高炭酸ガス吸入時の呼吸調節機構におけるヒスタミンの関与。第45回日本呼吸器学会総会,2005.

村上伸介、永谷憲歳、伊藤武文、酒井芳紀、

寒川賢治、木村 弘：TXA2合成酵素阻害作用を併せ持つ長時間作用型PGI2アゴニスト（ONO-1301）による肺線維症治療効果の検討。第45回日本呼吸器学会総会,2005.

伊藤武文、永谷憲歳、京谷晋吾、大谷秀雄、坂巻文雄、木村 弘、中西宣文：原発性肺高血圧症における血漿MCP-1濃度の検討。第45回日本呼吸器学会総会,2005.

濱田 薫、須崎康恵、伊藤利洋、宮本謙一、木村 弘：血管新生阻害薬TNP-470によるアレルギー性気道炎症抑制効果。第45回日本呼吸器学会総会,2005.

牧之段 潔、吉川雅則、福岡篤彦、玉置伸二、友田恒一、山内基雄、児山紀子、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者におけるレプチン分泌動態と換気応答との関連。第45回日本呼吸器学会総会,2005.

玉置伸二、山内基雄、福岡篤彦、牧之段 潔、米田和之、寺西 融、児山紀子、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Monocyte chemoattractant protein-1（MCP-1）およびMacrophage migration inhibitory factor（MIF）の検討。第45回日本呼吸器学会総会,2005.

山内基雄、牧之段 潔、玉置伸二、福岡篤彦、友田恒一、吉川雅則、鈴木崇浩、大西徳信、中野 博、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の酸化ストレスに寄与する睡眠呼吸障害因子の検討。第45回日本呼吸器学会総会,2005.

鈴木崇浩、千崎 香、櫻井正樹、上森栄和、大西徳信、前川純子、中野 博、木村 弘：頸部の脂肪分布が閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）に与える影響についての検討。第45回日本呼吸器学会総会,2005.

玉置伸二、福岡篤彦、山内基雄、兎山紀子、寺西 融、米田和之、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のTNF- α 、MMP-9、MCP-1産生能。第102回日本内科学会総会，2005。

吉川雅則、伊藤武文、米田和之、福岡篤彦、友田恒一、玉置伸二、牧之段 潔、寺西融、永谷憲歳、寒川賢治、木村 弘：CO PDの栄養障害における血漿グレリンの意義。第15回日本呼吸管理学会総会，2005。

Chin K. Obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome. Topics 5. Sleep apnea syndrome and cardiovascular disease. The 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2005.03.20, Yokohama).

Chin K. Complication of obstructive sleep apnea. International Symposium 1. Sleep disordered breathing. 45th Japanese Respiratory Society 2005 (2005.04.14, Makuhari)

Sumi K, Chin K, Takahashi K, Nakamura T, Mishima M. The effects of hypoxemia and adiponectin on the heart rate throughout the day in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. American Thoracic Society 2005 International Conference (2005.05.22, San Diego)

Takahashi K, Chin K, Sumi K, Nakamura T, Nakamura H, Yodoi J, Mishima M. Increased levels of thioredoxin and decreased levels of adiponectin in patients with obstructive sleep apnea syndrome are inverted by nasal continuous positive airway pressure. American Thoracic

Society 2005 International Conference (2005.05.23, San Diego)

Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Mishima M. Falls in blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome after long-term nasal continuous positive airway pressure treatment. European Respiratory Society Annual Congress 2005. (2005.09.18, Copenhagen)

角谷寛、角謙介、高橋憲一、中村敬哉、谷口充孝、福原俊一、陳和夫：睡眠時無呼吸症候群の有病率-職域におけるコホート研究から。ミニシンポジウム10.睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病1、第45回日本呼吸器学会、(2005.04.15, 幕張)

高橋憲一、陳和夫、角謙介、中村敬哉、中村肇、淀井淳司、三嶋理晃：閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における血中Thioredoxin(TRX)とAdiponectinの検討。ミニシンポジウム10.睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病1、第45回日本呼吸器学会、(2005.04.15, 幕張)

角謙介、陳和夫、中村敬哉、高橋憲一、三嶋理晃：閉塞型睡眠時無呼吸-低呼吸症候群(OSAHS)患者の心拍数に対する経鼻持続気道陽圧(n-CPAP)治療の効果。ミニシンポジウム14.睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病2、第45回日本呼吸器学会、(2005.04.16, 幕張)

陳和夫、中村敬哉、高橋憲一、角謙介、福原俊一、三嶋理晃：閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対する長期経鼻持続気道陽圧療法の降圧効果に関する検討。第30回日本睡眠学会(2005.07.01, 宇都宮)

Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Katoh K: Relationship

between Dyspnea and Desaturation during Functional Exercise in IPF – In Comparison with COPD. American Thoracic Society 2005 International Conference, 2005.

Taniguchi H, Kondo Y, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, Hasegawa R, Kawase M: 「Acute Care of Exacerbation of COPD:New Approach」 Management of Acute of Exacerbation of Chronic Obstructive Disease. The 13th Congress of Asia Pacific Association for Respiratory Care, 2005.

Taniguchi H, Kondo Y, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, Hasegawa R, Kawase M: 「NPPV: Acute and Chronic Respiratory Failure」 The Efficacy of Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Acute Lung Injury (ALI). The 13th Congress of Asia Pacific Association for Respiratory Care, 2005.

Watanabe F, Ogawa t, Arizono S, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Nishiyama O, Kato K: Pulmonaryrehabilitation and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stage. The 13th Congress of Asia Pacific Association for Respiratory Care, 2005.

谷口博之: [特別講演] COPDの臨床. Nagoya COPD Forum – COPDの現状と未来 – , 2005

近藤康博、谷口博之、木村智樹、西山理、加藤景介、岩木舞: [シンポジウム: HOT20年 過去・現在・未来] HOT適応基準. 第15回日本呼吸管理学会学術集会 2005・7 仙台

岩木舞、谷口博之、近藤康博、木村智、西山理、加藤景介、横山俊樹: 当院において在宅酸素療法を導入した慢性呼吸不全症例の検討. 第15回日本呼吸管理学会学術集会, 2005.

有菌信一、小川智也、渡辺文子、寶門玲美、谷口博之、近藤康博、木村智樹、西山理、加藤景介: COPD患者の呼吸リハビリテーションによる Endurance Time の改善に關与する因子. 第45回日本呼吸器学会学術講演会, 2005.

小川智也、渡辺文子、有菌信一、寶門玲美、西村正士、谷口博之: 肺葉切除術患者における呼吸理学療法の介入効果. 第32回日本集中治療医学会学術集会, 2005.

有菌信一、小川智也、渡辺文子、寶門玲美、西村正士、谷口博之: 肺葉切除術後患者における呼吸理学療法の効果 – 介入頻度の比較 – . 第32回日本集中治療医学会学術集会, 2005.

渡辺文子、小川智也、有菌信一、谷口博之、近藤康博、木村智樹、西山理、加藤景介: [シンポジウム: 症例から学ぶ包括的呼吸ケアの実際] 慢性呼吸不全患者に対するNPPV併用下の呼吸リハビリテーション. 第15回日本呼吸管理学会学術集会, 2005.

茂木律子、小野薫、大矢なぎさ、西山理、加藤景介、木村智樹、近藤康博、谷口博之: 急性期NPPVのウィーニングプロトコールの実践. 第15回日本呼吸管理学会学術集会, 2005.

丸山雄一郎: MDCTを用いた薄層CT検査画像を利用した慢性閉塞性肺疾患の画像呼吸疫学第54回日本農村医学会総会2005, 軽井沢.

丸山雄一郎、西村加奈子、太田衛、上甲剛:

低線量薄層CTを用いたCOPD画像疫学調査と当院禁煙支援外来の現状第13回日本CT検診学会学術大会2006,千葉.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許権取得

番号：特願2003-034885

発明者：栗原裕基、大内尉義、長瀬隆英、
山口泰弘

発明の名称：筋ジストロフィー症の病態
モデル哺乳動物、及びその製造
方法

出願人：財団法人くまもとテクノ産業財
団

出願日：平成15年2月13日

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：山谷陸雄、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

リンパ脈管筋腫症 Lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準

LAM診断基準作成小委員会

信州大学医学部内科学第一講座：林田 美江 久保 恵嗣

順天堂大学医学部呼吸器内科：瀬山 邦明

同 病理学第一講座：熊坂 利夫

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

臨床研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部：井上 義一

同 研究検査科：北市 正則

同 放射線科：審良 正則

《リンパ脈管筋腫症Lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準》

I. 主要事項

(1) 年齢と性別

通常、生殖可能年齢の女性に発症する。閉経後の女性に診断される場合もある。
結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)に合併するLAMは、稀に男性にもみられる。

(2) 主要症状および臨床所見

LAMは早期例では無症状のこともあるが、労作性呼吸困難、気胸に伴う胸痛、咳、痰、血痰などの呼吸器症状で発症することが多い。稀に胸郭外症状で発症することもある。

(2) - 1 胸郭内病変による症状および所見

労作性呼吸困難 (74%)*
気胸 (53%)
咳 (32%)
痰 (少量) (21%)
血痰 (8%)
乳糜胸水 (7%)

(2) - 2 胸郭外病変による症状および所見

乳糜腹水 (5%)
後腹膜腔～骨盤腔のLymphangiomyomaや腎血管筋脂肪腫に伴う諸症状
(腹部膨満感、腹痛・腹部違和感、下肢のリンパ浮腫、血尿など)
*カッコ内は厚生労働省LAM全国疫学調査(平成15-16年)による診断時における症状および所見の頻度。

(3) 検査所見

(3) - 1 胸郭内病変

- ①胸部単純エックス線写真：軽症例では異常を検出し得ないことがある。
 - a. 網状粒状影、スリガラス影などの間質性陰影
(慢性型の間質性肺炎と異なり肺容積の減少はない)
 - b. 肺過膨張、肺野の透過性亢進、血管影の減少
 - c. 気胸 (稀に両側性)
 - d. 胸水貯留
- ②胸部CT：高分解能CT撮影(スライス厚1～2mm)が推奨される。
 - a. 境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(数mm～1cm大が多い)が、両側性、上～下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められる。Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH)病変に相当して辺縁のはっきりしない小粒状影が認められることがある。
 - b. 気胸
 - c. 胸水貯留

d. 縦隔リンパ節腫大

e. 胸管の拡張

③呼吸機能検査：早期の症例では異常を認めないこともある。FEV₁およびFEV₁/FVC、DLcoの低下、RVおよびTLCの増加、がみられる。なお、DLcoの低下は病初期から高頻度に検出される。

(3) - 2 胸郭外病変：腹部～骨盤部画像検査で以下を認める場合がある

a. 腎血管筋脂肪腫

(血管筋脂肪腫(angiomyolipoma, AML)は、稀に肝などにみられることもある)

b. 後腹膜～骨盤腔のリンパ節腫大 (lymphangiomyoma)

c. 腹水貯留

(3) - 3 血液・生化学的検査

血清ACE上昇を認める場合があるが、診断に有用な検査項目は知られていない。

(4) 病理組織学的所見

LAMの基本的病変は平滑筋様細胞 (LAM細胞) の増生である。集簇して結節性に増殖する。病理組織学的にLAMと診断するには、このLAM細胞の存在を証明することが必要である。肺(嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など)、体軸リンパ節(肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など)に病変を形成し、リンパ管新生を伴う。

(4) - 1 LAM細胞の所見

①HE染色

LAM細胞の特徴は、①細胞は紡錘形～類上皮様形態を呈し、②核は類円形～紡錘形で、核小体は0～1個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す。

②免疫組織化学的所見：

LAM細胞は、抗 α -smooth muscle actin (α -SMA) 抗体、抗HMB45抗体(核周囲の細胞質に顆粒状に染色)、抗estrogen receptor(ER)抗体、抗progesterone receptor(PR)抗体などに陽性を示すが、LAM細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。特にLAM細胞に特異的な抗HMB45抗体の陽性率は低く、HMB45陽性のLAM細胞を検出できない場合もしばしばある。

(4) - 2 LAM細胞の病理学的診断基準

病理診断確実：(4) - 1 - ① + (4) - 1 - ②のHMB45(+)

病理診断ほぼ確実：(4) - 1 - ① + (4) - 1 - ②のHMB45(-)だが α -SMA(+)+ER(+) or PR(+)

(5) 鑑別すべき疾患

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する。

ブラ、ブレブ

COPD(慢性閉塞性肺疾患)

ランゲルハンス細胞組織球症(ヒスチオサイトーシスXの中で肺好酸球性肉芽腫症)

シェーグレン症候群に伴う肺病変

リンパ球性間質性肺炎lymphocytic interstitial pneumonia(LIP)

アミロイドーシス(のう胞性肺病変を呈する場合)

II. 診断基準

1 組織診断確実例

I. 主要事項の(1)があり、無症状(胸部検診異常影)あるいは(2)のいずれかの項目があり、(4)の病理診断確実、(5)をすべて除外できる。

2 組織診断ほぼ確実例

I. 主要事項の(1)があり、無症状(胸部検診異常影)あるいは(2)のいずれかの項目があり、(4)の病理診断ほぼ確実、(5)をすべて除外できる。

3 臨床診断ほぼ確実例

I. 主要事項の(1)および(2)のいずれかの項目があり、(3) - 1 - ① - aがあり、(5)をすべて除外できて、次のうちいずれかを認めるかまたは合併するもの。

- i) (3) - 1 - ③のいずれかの呼吸機能検査項目における異常値
- ii) (3) - 2 - aの画像診断あるいは病理診断
- iii) (3) - 2 - bの画像診断
- iv) 結節性硬化症の確実な臨床診断

III. 参考事項

- 1) LAMは特徴的な臨床像が揃っている場合臨床診断可能であるが、病理による確定診断をめざして生検を行うことが推奨される。
- 2) 胸部単純エックス線写真は検出感度が低く、軽症の症例では異常を検出し得ない。LAMの肺病変の有無の判定には高分解能CT撮影が必要である。
- 3) 女性で、喫煙歴のない、あるいは喫煙歴の軽度である若年性COPDではLAMである可能性を考慮すべきである。

IV. 臨床病型

結節性硬化症(TSC)*の合併の有無により、以下の2病型に分類する。

1. 孤発性リンパ脈管筋腫症 sporadic LAM
2. TSC合併のリンパ脈管筋腫症 TSC-LAM

*TSCの診断は、難病情報センターhttp://www.nanbyou.or.jp/sikkan/024__i.htm、あるいはRoach ER et al. J Child Neurol 13: 624-628, 1998に準じる

V. 重症度分類

LAMは全身性疾患であり多様な病像を呈する。LAMの重症度を包括的に示すことは困難であるため、予後に最も関係する肺LAMの重症度の目安を示す。

<u>安静時動脈血ガス(PaO₂)</u>		<u>6分間歩行時のSpO₂**</u>
I度	80Torr ≤ PaO ₂	90%未満の場合はIII度にする
II度	70Torr ≤ PaO ₂ < 80Torr	90%未満の場合はIV度にする
III度	60Torr ≤ PaO ₂ < 70Torr	測定不要
IV度	PaO ₂ < 60Torr	**危険な場合は測定不要

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) COPDとTGF- β 1遺伝子多型

COPDの発症には喫煙によって惹起される気道の炎症とその修復の異常が関与しており、TGF- β 1の関与が示唆されている。COPD患者69名と45歳以上の喫煙歴を有するnon-COPD 48名をcontrol群とし、TGF- β 1遺伝子多型について検討した。

control群と比較し、COPD群においてRs2241712ではGG、Rs1800469ではTT、Rs1982073ではCC遺伝子型頻度が高値で、各SNPの遺伝子頻度はほぼ等しく、強い連鎖不平衡を示すhaplotype(G-T-C)を有していた。Rs2241712、Rs1800469およびRs1982073のPhenotype解析ではCOPD群と比較し、control群においてRs2241712でA allele、Rs1800469でC allele、Rs1982073でT allele頻度が有意に高値であった。日本人におけるCOPDの発症にTGF- β 1遺伝子多型が関連している可能性が考えられたが、TGF- β 1の産生量が少ないとされるalleleを保有する頻度がcontrol群において高頻度で、TGF- β 1がCOPDの発症を防ぐと推定されている仮説とは逆の結果となった。今後、若年発症COPDの発症に関連する遺伝子の解析において、他のSNPsの解析およびCOPDのphenotypeに分けた解析が必要と考えられた。

2) IL-13刺激培養ヒト正常気道上皮における粘液産生制御機構の検討と喫煙背景の関与

IL-13刺激によるヒト気道上皮細胞の粘液産生亢進におけるIL-13 α 2受容体の役割について検討をおこなった。切除肺から得られたヒト気道上皮細胞をIL-13で刺激すると7日目をピークに杯細胞過形成を生じるが、IL-13R α 2遺伝子の発現はMUC5AC遺伝子の発現に遅れ、14日目にピークがみられ、IL-13R α 2受容体中和抗体によりMUC5AC遺伝子発現の亢進を認めたことから、IL-13R α 2受容体が粘液産生抑制に深く関わっていることが示唆された。また、喫煙者より取得した気道上皮培養細胞は、IL-13刺激による杯細胞形成が不良でMUC5AC遺伝子発現が少なく、IL-13 α 2遺伝子発現は高いことから、喫煙者の気道上皮細胞では、IL-13 α 2受容体を介した粘液産生に対するネガティブフィードバック機構がより働いている可能性が示唆された。

3) 長時間作用型抗コリン薬チオトロピウムのCOPDに対する臨床効果—動的肺過膨張に対する効果—

19名の安定期にあるCOPD患者を対象として、長時間作用型吸入抗コリン薬チオトロピウムの効果について動的肺過膨張を含め検討した。治療前において全例、呼吸数増加に依存する動的肺過膨張の存在が認められた。チオトロピウムの1カ月治療によって、1秒量、最大吸気量および安静時動脈血酸素分圧の有意な増加と末梢呼吸抵抗の低下を認めた。こ

の効果は長時間作用型 β_2 刺激薬あるいはツロブテロールテープにチオトロピウムを上乗せした群においても良好な改善が得られた。チオトロピウムは過呼吸に伴う最大吸気量の減少を有意に抑制し、動的肺過膨張を抑制した。さらに、6分間歩行距離の有意な増加およびQoLの有意な改善が得られた ($p < 0.01$)。以上より、チオトロピウムは、海外での報告と同様に呼吸機能、動的肺過膨張、運動能力、健康関連QOLを改善させ、長時間作動性 β_2 刺激薬への上乗せ効果も期待できることが示唆された。

4) 圧力センサシートによる無拘束での睡眠呼吸障害の検出と睡眠時無呼吸症候群スクリーニングツールとしての有用性の検討

現在開発中の圧力センサーシートによる呼吸運動の検出を応用した睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の簡易検査機器SD-101はベッドに敷くことで無拘束の状態で検査ができる。今回、このSD-101のSAS診断における有用性を検討した。SASを疑われた100名を対象に、終夜睡眠ポリソムノグラフィ (PSG) とSD-101を同時に測定した。また、現在多く汎用されている簡易型検査機器 (MORPHEUS R :Mp) を使用してスクリーニングをおこない、その後PSG検査をおこなった26名においてはMpの測定結果とPSGの結果との比較もおこなった。解析方法は、PSGはマニュアル解析をおこない、SD-101とMpは自動解析をおこなった。同時に測定したPSGでの全記録時間に対する無呼吸・低呼吸指数 (AHI) とSD-101でのrespiratory disturbance index (RDI) との相関は $r = 0.90$ と極めて良好な結果が得られ、AHIとMpで測定されたRDIとの相関 ($r = 0.85$) よりも良好であった。また、SD-101による $AHI \geq 5$ 回/時間の識別における感度は100%で、特異度は39.1%であった。以上よりSD-101はSDBスクリーニング検査機器として十分可能性がある優れた機器と考えられた。

A. 研究目的

1) COPDとTGF- $\beta 1$ 遺伝子多型

COPDの発症は喫煙によって惹起される気道の炎症とその修復の異常が関与している。細胞の増殖・分化、細胞外マトリックス産生、アポトーシスに関わるサイトカインである。COPDでは肺の気腫化を防ぐ働きが示唆されているTGF- $\beta 1$ の産生量が少ないとされるalleleを保有する率が高く、COPD発症要因の一つであると考えられている。目的はCOPDの発症にTGF- $\beta 1$ 遺伝子多型が関与するか否かを検討することにある。

2) IL-13刺激培養ヒト正常気道上皮における粘液産生制御機構の検討と喫煙背景の関与

Th2サイトカインであるIL-13およびIL-4は、気道粘液産生亢進、杯細胞過形成

において重要な役割を果たしている。IL-13の受容体は2種類存在し、IL-4 α 受容体とヘテロダイマーをつくるIL-13 $\alpha 1$ 受容体と、シグナルを伝達しないdecoy受容体であるIL-13 $\alpha 2$ 受容体が存在する。IL-4 α 受容体とヘテロダイマーをつくるIL-13 $\alpha 1$ 受容体にIL-13が接着すると、その細胞内伝達に関わるJAK、STAT6のリン酸化を介して、核内でNF- κ Bの活性化がおこり、ムチン遺伝子であるMUC5AC遺伝子が発現し、ムチンが生成される。一方、STAT6のリン酸化のあと、現在明らかとなっていない何らかの経路を介して、ネガティブフィードバックに関わるIL-13 $\alpha 2$ 受容体が発現すると考えられている。今回、我々は培養ヒト正常気道上皮において、IL-13刺激によりIL-13 $\alpha 2$ 受容体が惹起されるか。これにより、形態学的に杯細胞過形成が抑制されるか、MUC5AC遺伝子発現の抑制が認められるかについて検

討を行った。さらに、気道上皮培養細胞を採取した患者の喫煙歴の有無が、培養細胞におけるムチン産生にIL-13R α 2受容体遺伝子発現、アポトーシスや細胞老化を介して影響を与えるかについても検討した。

3) 長時間作用型抗コリン薬チオトロピウムのCOPDに対する臨床効果—動的肺過膨張に対する効果—

COPD患者では重症化につれて肺は過膨張となる。運動や労作をおこなうと、換気増大反応に伴い、動的肺過膨張を来たしさらに肺は過膨張となり、呼吸困難の増強および運動耐容能の低下につながる。長時間作用型吸入抗コリン薬チオトロピウムはCOPDにおける薬物療法の第一選択薬とされているが、今回チオトロピウムの呼吸機能および動的肺過膨張に対する効果、さらに運動能力および疾患特異的健康関連QoLに対する効果について検討をおこなった。

4) 圧力センサシートによる無拘束での睡眠呼吸障害の検出と睡眠時無呼吸症候群スクリーニングツールとしての有用性の検討

睡眠時無呼吸症候群(SAS)は高血圧症、耐糖能異常、高脂血症、肝機能障害、動脈硬化を惹起し、心筋梗塞や脳卒中の原因や日中の過眠による自動車(乗用車、営業車)、航空機、船舶等の事故、労働災害、労働生産性低下の重要な原因となっている。本疾患の罹病率は米国においては30歳以上の男性の4%、女性の2%と報告されているが、わが国では信頼できる疫学的調査が未だなされていない。多くの患者は自覚症状に乏しいため診断されていない。潜在するSAS患者を的確に診断し、鼻マスク持続陽圧呼吸療法(nasal CPAP)によって治療をおこなうことで様々な危険が解除できる。潜在するSAS患者を如何に効率よくスクリーニングすることが重要となる。ベッド上にメンブレン式感圧センサーを多点敷き詰め(多点感圧センサ)、ベッドパット状とし

て生体信号を検出する研究から呼吸情報を検出できることが示され、多点感圧センサーシートによる無拘束タイプの携帯用終夜睡眠呼吸グラフ(SD-101)が開発され実用化に向けて検討されている。今回SD-101がSAS簡易型検査機器に成りえるか否か、SASスクリーニング機器として有用かどうかについて検討した。

B. 研究方法

〔対象〕

1) COPDとTGF- β 1遺伝子多型

信州大学医学部附属病院を受診した喫煙と関連したCOPD患者69名と厚生連鹿教湯三才山病院を人間ドック、健康診断で受診した15pack years以上の喫煙歴を有する45歳以上の健常人、non-COPD 48名をcontrol群とした。control群でHRCTを施行した者のうち、明らかなLow Attenuation Areasを有する者は除外した。

2) IL-13刺激培養ヒト正常気道上皮における粘液産生制御機構の検討と喫煙背景の関与

肺癌などの診断の下、肺葉切除を受けた患者切除肺から区域~亜区域気管支を採取し、0.1%プロテアーゼ(Dispase[®], GIBCO)処理を行い気道上皮細胞を得た。この気道上皮細胞採取に当たっては末梢発生の肺癌症例を選択するなど、異常細胞の混入の無いよう心がけた。尚、手術検体からのヒト正常気道上皮採取・培養および体細胞遺伝子解析に関しては信州大学医学部倫理委員会、遺伝子倫理委員会の承認を受け、文書で同意を得た上で行った。さらに喫煙歴の有無などの病歴聴取を問診にて行い、喫煙者の検討には、Blinkman Index 1000以上もしくはcurrent smokerからの検体を使用した。

3) 長時間作用型抗コリン薬チオトロピウムのCOPDに対する臨床効果—動的

肺過膨張に対する効果—

外来通院中の症状安定期にあるCOPD患者19名を対象とした（1秒量：46.9±4.6%、1秒率は45.8±2.1%）。15名において、徐放性テオフィリン製剤、5名において長時間作用型 β 2刺激薬サルメテロールの吸入、3名において貼付タイプの β 2刺激薬であるツロブテロールテープが使用され、12名において吸入ステロイドで治療を受けている。

4) 圧力センサシートによる無拘束での睡眠呼吸障害の検出と睡眠時無呼吸症候群スクリーニングツールとしての有用性の検討

2004年5月19日から2005年10月25日までに、SASが疑われ信州大学医学部附属病院呼吸器・感染症内科および城西病院にPSG検査目的にて入院した被検者の内、インフォームドコンセントが得られた被検者100名を対象とした（BMI：26.1±0.5 kg/m²（16.6~43.3 kg/m²））。被検者の内、PSGと同時ではないが、診断のためのPSG検査前の3ヶ月以内に、SAS簡易型検査機器モルフェウス（Mp）を用いてスクリーニングをおこなった27名においてはPSGとMpとの比較もおこなった。

【方 法】

1) COPDとTGF- β 1遺伝子多型

DNA抽出はCOPD群、control群の血液サンプルより、QIA amp[®] DNA Blood Mini kit (QIAGEN, Tokyo)を用いて行った。SNPsタイピングはTaqManプローブとリアルタイムPCRシステム（ABI7500リアルタイムPCR）を用いてCOPD群control群について行った。

2) IL-13刺激培養ヒト正常気道上皮における粘液産生制御機構の検討と喫煙背景の関与

ヒト正常気道上皮細胞の培養は、細胞増殖をおこなった後、Air-liquid-interface

（ALI）法を用いた。ALI作成後、IL-13を細胞分化用培養液に添加して、7日間刺激群、14日間刺激群、21日間刺激群の3群に分け経時的な変化をHE、PAS染色にて組織学的に評価するとともに、MUC5ACおよびIL-13R α 2遺伝子発現、IL-13R α 2受容体蛋白発現を検討し、Anti-human IL-13R α 2 Antibodyを添加し、IL-13単独刺激群と比較検討した。さらに、IL-13R α 2の発現および細胞のアポトーシスおよび老化について肺組織で検討すると共に、ヒト気道上皮細胞を非喫煙者からえられた細胞と喫煙者から得られた細胞に分け、IL-13刺激に対する反応の違いについて検討した。

3) 長時間作用型抗コリン薬チオトロピウムのCOPDに対する臨床効果—動的肺過膨張に対する効果—

チオトロピウム18 μ g/day、1日1回朝吸入の治療前および治療開始1ヵ月後に、呼吸機能検査、動脈血ガス分析、動的肺過膨張の評価、Impulse oscillometry法による中枢気道および末梢気道抵抗の測定、6分間歩行試験、疾患特異的健康関連QOL（St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ）の評価をおこなった。動的肺過膨張の評価はメトロノームに合わせ、20回/分、30回/分、40回/分のtidal breathを各々30秒間行い、体プレチスモグラフィ法を用いて各々30秒間の呼吸に続いて呼気終末肺気量（EELV）、最大吸気量（IC）を測定した。動的肺過膨張は呼吸数増加に伴うICの減少量で評価した。

4) 圧力センサシートによる無拘束での睡眠呼吸障害の検出と睡眠時無呼吸症候群スクリーニングツールとしての有用性の検討

SD-101をベッドとシーツとの間に敷き、午後9時より翌日の早朝6時までSD-101とPSGを同時に測定した。SD-101でのデータ解析は解析ソフトを用いた自動解析とし、

PSGの解析はマニュアル解析でおこない両測定での比較をおこなった。28名においてはMpを用いてSASのスクリーニングをおこない、SASが疑われた被検者は引き続き2～3ヶ月後にPSGをおこなった。この28名においてPSGの結果とMpによる測定結果との比較もおこなった。モルフェウスの解析は自動解析であり、この呼吸障害指数（respiratory disturbance index: RDI）とPSGでのAHIと比較した。

C. 研究結果

1) COPDとTGF- β 1遺伝子多型

control群と比較し、COPD群においてRs2241712ではGG、Rs1800469ではTT、Rs1982073ではCC遺伝子型頻度が有意に高かった。各SNPの遺伝子頻度はほぼ等しく、RLD $>$ 0.95で強い連鎖不平衡を示すhaplotype(G-T-C)を有していた。Genotype解析で有意差を認めたRs2241712、Rs1800469およびRs1982073のSNPsについて、Phenotype解析をおこなうと、COPD群と比較し、control群においてRs2241712でA allele、Rs1800469でC allele、Rs1982073でT allele頻度が有意に高かった。

2) IL-13刺激培養ヒト正常気道上皮における粘液産生制御機構の検討と喫煙背景の関与

IL-13刺激により、PAS陽性の杯細胞の過形成を認められたが、day7をピークに徐々に杯細胞の減少が観察された。MUC5AC遺伝子の発現もday7をピークに減少したが、IL-13R α 2遺伝子の発現はMUC5AC遺伝子の発現に遅れ、day14にピークがみられた。IL-13 α 2受容体蛋白発現も同様で、杯細胞過形成が惹起された気道上皮細胞の細胞質にみられ、IL-13 α 2受容体遺伝子発現の上昇に伴い、MUC5AC遺伝子が抑制された。IL-13 α 2受容体蛋白発現は、IL-13刺激によりIL-13R α 2

受容体中和抗体によりIL-13R α 2受容体をブロックするとMUC5AC遺伝子発現の亢進を認め、培養正常ヒト気道上皮において、IL-13R α 2受容体が粘液産生の抑制に深く関わっていることが示唆された。また、外科手術検体の気管支組織においても、気道上皮細胞の細胞質にIL-13 α 2受容体遺伝子および蛋白発現を認めた。

喫煙背景が気道上皮培養細胞の粘液産生に与える影響について検討をおこなった結果、非喫煙者より取得した気道上皮培養細胞はIL-13連日刺激により杯細胞が数石状に良好に形成される様子が観察されたが、喫煙者より取得した気道上皮培養細胞では、同様のIL-13刺激条件下での杯細胞の形成が不良であった。MUC5AC遺伝子発現はPAS染色の所見を裏付けるように、喫煙者からの検体で非喫煙者の検体よりMUC5AC遺伝子発現が少ない結果が得られた。一方、IL-13 α 2遺伝子発現は、逆に喫煙者で高い傾向が得られた。喫煙者から取得した気道上皮培養細胞では、IL-13 α 2受容体を介した粘液産生に対するネガティブフィードバックの機構がより働いている可能性が示唆された。次に、喫煙者気道上皮細胞からのIL-13による粘液産生の抑制に、アポトーシスが関与しているかを検討したが、培養ヒト正常気道上皮上のアポトーシスの亢進はなかった。

3) 長時間作用型抗コリン薬チオトロピウムのCOPDに対する臨床効果—動的肺過膨張に対する効果—

1秒量は約90 ml、ICは約160 mlの有意な増加が得られ、動脈血酸素分圧の有意な上昇が得られた。サルメテロールあるいはソロブテロールテープにチオトロピウムを上乗せした群においても良好な改善が得られた。この閉塞性障害の改善は主に末梢気道抵抗の減少によるものであった。チオトロピウム治療前において、過呼吸に伴いEELVは増加し、ICの有意な低下が認められ、動的肺過膨張の存在が示された。20