

胞破壊を防御する抗オキシダント作用を持ち、生体におけるオキシダント物質とのバランスを保つ働きをしていると考えられている(図1)。ヘムオキシゲナーゼの誘導はヘムオキシゲナーゼ遺伝子上流に位置するGT反復配列で制御され、長いGT反復配列ほど抑制作用が強いことが最近報告された。これらの知見から、私たちは気腫優位型COPD(慢性肺気腫)では喫煙中のオキシダントに対する防御能力が弱いのではないかと考え、慢性肺気腫におけるGT反復配列の遺伝子多型性を解析した。この結果、慢性肺気腫の患者において、長いGT反復配列の遺伝子多型性を報告してきた。また、末梢白血球からlymphoblastoid cell line(LCL)を作成し、オキシダントによる細胞障害性が長いGT反復配列を有するLCL細胞で生じやすいことを明らかにしてきた。HO-1の遺伝子多型性は更に、2型糖尿病における冠状動脈疾患が報告され、私たちも健康長寿から早期に脱落するリスク、日本人喫煙男性における肺腺癌のリスク等を報告してきた。一方、人種によるCOPDの遺伝子的リスクに違いがあることも報告されており、HO-1の遺伝子多型と白人における肺機能減衰は有意な関連は認められなかったとの報告がなされた。しかし、邦人における、HO-1の遺伝子多型性と肺機能減衰の関係は未だ検討されていない。今回私たちは、既喫煙日本人男性の肺機能の変化(減衰)とHO-1遺伝子多型性について検討した。

(倫理面への配慮)

COPDの遺伝子解析および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日前から塩酸プロカテロール( $0.1 \mu\text{M}$ )を上皮細胞に作用させた。ライノウイルス感染前、感染後12時間から168時間の5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。
2. ヒト気管上皮細胞を試験管に培養し、RSウイルスを感染させた。RSウイルス感染3日前からバフィロマイシン( $10^{-8} \text{M}$ )、エリスロマイシン( $10 \mu\text{M}$ )、クラリスロマイシン( $10 \mu\text{M}$ )を上皮細胞に作用させた。RSウイルス感染前、感染後24時間、72時間および120時間の時点で培養液を回収し、RSウイルス量を測定した。また、培養液サイトカイン量に対するエリスロマイシン( $10 \mu\text{M}$ )の効果を測定した。さらに、血管内皮細胞におけるRhoA抑制効果が報告されているN-acetyl-S-geranylgeranyl-L-cysteine(AGGC) ( $1 \mu\text{M}$ )の培養液RSウイルス放出量に対する効果を測定した。
3. HO-1遺伝子多型性と肺機能変化の関係を調べるために、101名の既喫煙者(年齢:46-85歳)をインフォームドコンセントを得た上で登録した(2001年1月から12月)。参加者は全員既喫煙者(現喫煙者は除く)の日本人男性であり、禁煙後6ヵ月以上は経過している。活動期の肺炎や喘息、悪性疾患の患者は除外した。一方、高血圧、糖尿病や高脂血症等コントロール良好の慢性疾患患者は含むこととした。登録の時点で、末梢血採血により参加者全員のHO-1遺伝子多型性を診断し、またスパイロメトリーによる肺機能検査を施行した。HO-1遺伝子多型性に関しては、染色体DNAを抽出後、GT反復配列を含む断片をPCRで増幅し、DNA sequencerにてその反復回数を解析した。GT反復の頻度は

大きく3峰性の度数分布を示し、3つのClassに分類される。今回は、特に反復回数33以上のアリルをClass Lアリルとして、Lアリル保持者とLアリル非保持者に関して肺機能の変化に対するリスクを評価した。肺機能検査に関しては、初回以降毎年1回行い3年以上フォローした。この際、検査前に気管支拡張薬の吸入を行なった。肺機能の変化としては一秒量の予測値に対する% (FEV1 % pred)の年当たりの変化を指標とした。特に、年当たりFEV1 % predが3.0以上減衰する場合を、肺機能急速減衰者(Rapid decliner)とした。それ以外は肺機能非急速減衰者(non-Rapid decliner)とした。

## C. 研究結果

1. ライノウイルス感染後12時間から7日目までにおける培養液ライノウイルス量が塩酸プロカテロールで明らかに減少した。細胞培養液中可溶性ICAM-1濃度が塩酸プロカテロールの処理により、ライノウイルス感染前後で減少した。一方で、酸性エンドゾームを蛍光顕微鏡で観察すると、塩酸プロカテロール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は変化しなかった。さらに、ライノウイルスで増加する培養液中のinterleukin (IL)-1 $\beta$ 、IL-6が減少した。
2. パフィロマイシンはRSウイルス感染後day 1、day 3およびday 5における培養液RSウイルス量を明らかに減少した。エリスロマイシンおよびクラリスロマイシンはRSウイルス感染後day 3およびday 5における培養液RSウイルス量を明らかに減少した。また、N-acetyl-S-geranylgeranyl-L-cysteine (AGGC)はRSウイルス感染後day 1、day 3およびday 5における培養液RSウイルス量を明らかに減少した。さらに、エリスロマ

イシンRSウイルス感染前の培養液IL-1(およびIL-6を減少させた。RSウイルス感染は培養液IL-1(およびIL-6を増加した。エリスロマイシンはRSウイルス感染で増加した培養液IL-1(およびIL-6を減少させた。

3. HO-1遺伝子多型性解析の結果、Lアリル保持者は28名、Lアリル非保持者は73名であった。両者間において、登録時の年齢・性別・喫煙状態・肺機能・基礎疾患に有意な違いは認められなかった。Lアリル保持者の年当たり肺機能変化(change in FEV1 % predicted per year)は、Lアリル非保持者のそれに比して、有意に増悪傾向であった[2.74% (6.45)の減少に対し0.57% (7.57)の増加, P=0.044]。また、肺機能急速減衰者の割合も、Lアリル保持者では12名(42.9%)であり、Lアリル非保持者の13名(17.8%)に比して、有意に高頻度であった(P=0.009)。

さらに肺機能急速減衰に対するリスク群の多変量解析を行なった。年齢、喫煙状況(Pack year)、初期FEV1.0% pred、およびLアリルの保持をリスクとして、肺機能急速減衰に関するロジスティック解析を行なった。今回は全員男性であるので、性別はリスク解析には含めなかった。その結果、年齢、喫煙状況(Pack year)、初期FEV1.0% predは有意なリスクとは評価されなかった。一方、Lアリルの保持は有意な危険因子であり(P=0.008)、相対危険度は3.9(95%信頼区間:1.4-10.8)であった。

## D. E. 考察. 結論

1. ライノウイルスは風邪の主原因であり、かつ、COPD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が、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、プロトンポンプ阻害薬、喀痰調整薬など、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および喀痰調整薬の風邪予防効果を発表してきた。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。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COPDの治療薬として広く用いられている $\beta$ 2-刺激薬の急性増悪抑制効果に着目し、塩酸プロカテロールの抗ライノウイルス作用を期待して、ヒト気管上皮細胞初代培養細胞を用いたin vitro系で実験した。これらの結果から、塩酸プロカテロールが感染受容体であるICAM-1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の減少は、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塩酸プロカテロールが有している可能性が示唆された。 $\beta$ 2-刺激薬による気道上皮細胞あるいは血管内皮細胞におけるICAM-1あるいは炎症性サイトカインの合成抑制効果が報告されており、今回の結果と類似している。塩酸プロカテロールを含めて $\beta$ 2-刺激薬がCOPDの急性増悪を引き起こす風邪を抑制するかどうか明らかになっていない。今後の研究課題として残っている。塩酸プロカテロールのライノウイルス感染抑制効果、炎症性サイトカインやICAM-1の減少効果は $\beta$ 2-刺激薬の急性増悪抑制効果に関連していることが示唆された。

## 2. RSウイルスは乳幼児の急性細気管支

炎の原因ウイルスとされていたが、最近になって高齢者の感冒あるいはCOPD急性増悪の原因ウイルスとしての存在が報告されるようになった。RSウイルスの感染はウイルス蛋白として接着蛋白(attachment protein: G蛋白)および細胞融合蛋白(fusion protein: F蛋白)の存在が明らかになっている。また、感染する細胞側の受容体としてヘパラン硫酸およびsmall GTP aseが報告されている。Small GTP aseはsmall GTP-binding protein, RhoAとも呼ばれ、細胞骨格を制御する蛋白としての研究がこれまでなされ、呼吸器・循環器領域では血管内皮細胞の透過性に関する報告がなされてきた。RhoAはRSウイルスの細胞内進入やRSウイルスの細胞融合に関係する。RhoAの合成ペプチドは細胞実験においてRSウイルスの感染を抑制することが報告された。抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体(パリピスマブ、製品名シナジス)は発売されているが、RSウイルス感染を抑制する治療薬は開発されていない。

今回の研究で私たちはRhoAの機能抑制が報告されているマクロライド抗生物質バフィロマイシン、臨床で使用されているマクロライドであるエリスロマイシンおよびクラリスロマイシンがRSウイルス感染を抑制することを明らかにした。同様にRhoAの活性化を抑制し、血管内皮透過性を調節するAGGCのRSウイルス感染抑制効果を明らかにした。今後、これらの薬品がRhoAの活性化を抑制しているのか、さらに検討の予定である。

3. 従来、COPDの発症原因としてプロテアーゼ・抗プロテアーゼの不均衡が提唱され、発現遺伝子として $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損症が明らかにされてきた。最近、これに加えて、オキシダント・抗オキシダントの不均衡が指摘されている。これまで我々は、抗オキシダント作用を有する酵素であるHO-1の発現が慢性

肺気腫で低下しているという仮説をたて、HO-1遺伝子G T反復配列多型性と慢性肺気腫との関連について検討してきた。結果、日本人喫煙男性の慢性肺気腫患者においてG T反復回数33以上の長いアリル(Class Lアリル)を持つ人の割合が有意に高く、その相対危険度は2.4倍であった。また、遺伝子導入実験によって、Lアリルが他のより短いアリルに比して、HO-1の転写活性が低いことが示された。これにより、日本人喫煙男性において、HO-1遺伝子のLアリルはHO-1の遺伝子発現を抑制し、慢性肺気腫発症の危険因子であると結論された。一方、近年白人種における、抗オキシダント遺伝子と肺機能変化(肺機能が急速に減衰するか否か)に関する研究において、HO-1の遺伝子多型性と白人における肺機能減衰は有意な関連は認められなかったとの報告がなされた。今回私たちが、日本人男性のHO-1の遺伝子多型性と肺機能減衰との関係を検討した結果、Lアリルの保持は肺機能急速減衰に対して約4倍のリスクを持つことが示された。この結果の差異は、おそらくは人種の違いによることが考えられる。例えば、これまでの報告でIL-1 $\beta$ (-31T/C:+3954C/T)のハプロタイプとCOPDの発症リスクを解析し、このIL-1 $\beta$ ハプロタイプは、エジプト人においてはCOPDの発症リスクとして関与するが、日本人の場合は無関係であり、人種による遺伝的リスクファクターの関与の違いがあることが明らかにされている。HO-1自体に関しても、白人と黒人におけるLアリルの頻度は7%と35%であり、一方、日本人、台湾人等アジア人では10-12%の出現頻度である。人種間でHO-1Class Lアリルの出現頻度が大きく異なるのは、その重要性やリスクが異なっている可能性も考えられる。その中で、日本人男性においては、HO-1遺伝子多型性(Class Lアリル)は喫煙男性肺腺癌のリスク、

健康長寿から早期に脱落するリスク等が報告されており、重要であると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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: L565-L573, 2005.
- 2) Sasaki T, Yamaya M, Yasuda H, Inoue D, Yamada M, Nishimura H, Sasaki H. A proton pump inhibitor lansoprazole inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Eur J Pharm* 509: 201-210, 2005.
- 3) 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.
- 4) 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..
- 5) Yasuda H, Suzuki T, Zayasu K, Ishizuka S, Kubo H, Sasaki T, Nishimura H, Sekizawa K, Yamaya M. Inflammatory and bronchospastic factors in asthma exacerbations caused by upper respiratory tract infections. *Tohoku J Exp Med* 207: 109-118, 2005.
- 6) Kubo H, Nakayama K, Yanai M,

- Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, Sasaki H. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 128:1475–1482,2005.
- 7) Takahashi H, Ebihara S, Okazaki T, Asada M, Sasaki H, Yamaya M. Differential inhibition of vascular endothelial growth factor–induced tumor angiogenesis and heparanase among unfractionated heparin, dalteparin and danaparoid. Brit J Pharmacol 146:333–343,2005.
- 8) Ebihara S, Okazaki T, Ebihara T, Ohru T, Yamaya M, Asada M, Yasuda H, Yamazaki M, Seki M, Toida I. Molecular differentiation of Mycobacterium Tuberculosis complex on the basis of genetic deletions. Res Adv in Microbiology 35–45,2005.
- 9) Yamaya M, Shibahara S. Heme oxygenase in human diseases. Heme Oxygenase in Biology and Medicine, edited by Otterbein LE, and Zuckerman B. Nova Science Publishers, Inc, New York 1–40,2005.

#### D. 知的所有権の取得状況

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

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

COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの長期効果  
—健康関連QOL改善の維持に関わる因子の検討—

研究協力者 谷 口 博 之  
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科 部長

## 研究要旨

COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの有効性はすでに確立されているが、その長期効果については未だ不明な点も多い。今回我々は、当院にて呼吸リハビリテーションプログラムを終了したCOPD患者のうち、1年後まで継続評価可能であった53名を対象にその長期効果を検討し、さらに健康関連QOL (SGRQ)の長期維持に関わる因子を検討した。プログラム後1年において、開始前と比較して有意な改善が維持されていた項目は呼吸筋力と6分間歩行距離のみであった。SGRQのTotalスコアがMinimal clinically important difference (MCID)以上の改善を維持していた症例を改善維持群 (n=18, 34.0%)、その他を非維持群 (n=35, 66.0%)として比較すると、改善維持群において有意にベースラインのFVC、IC、TVが低値でPaCO<sub>2</sub>が高値、そして健康関連QOLの障害が強いという結果であった。さらに、改善維持群で維持プログラムへの参加の頻度が高かった。多項目解析では、ベースラインのPaCO<sub>2</sub>のみが、健康関連QOL改善の長期維持に関して唯一の予測因子であった。結論として、ベースラインのPaCO<sub>2</sub>が高値であることが、健康関連QOL改善の長期維持に関わる因子であり、さらに維持プログラムへの参加の頻度も予測因子であった。

### A. 研究目的

COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの有効性はすでに確立されたものであり、非薬物療法としては在宅酸素療法とならぶ代表的なinterventionであるといえる。近年発表されたGlobal Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)のガイドラインにおいても、非薬物療法の筆頭にあげられ推奨されている。COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの確立された効果は、運動耐容能の改善、呼吸困難感の改善、健康関連QOL (Health-related quality of life)の改善、急性増悪による入院回数や日数の減少、不安や抑鬱の改善である。これらはGOLDにおいてもすでにエビデンスAのランクとされており、呼吸

リハビリテーションを行う際の最も基本となる評価項目となる。

しかし、これらの効果の長期維持に関しては様々な報告がなされている。時間の経過とともに呼吸リハビリテーションで得られた効果は消失すると報告されてきた一方、効果は数年にわたって持続するという報告が近年欧米を中心になされてきている。しかしわが国においてはこういった報告はまだ少なく今後検討しなければならない課題であるが、呼吸リハビリテーションの効果維持に関わる因子を検討することはプログラム終了後の維持プログラムを考えるうえでも重要である。本研究では、COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの長期効果を検討し、さらに健康関連QOLの長期維持に関わる因子を検討した。

## B. 研究方法

### 対象患者

当院にて1997年4月より2003年3月の間に、呼吸リハビリテーションプログラムを開始し終了したCOPD患者のうち、1年後まで継続、評価可能であった53名を対象とした。プログラムの対象とした患者は、当院にて診断されたCOPD患者で、労作時呼吸困難を有し、少なくとも過去3ヶ月間急性増悪がなく薬物療法の内容が一定であること、不安定な心疾患やプログラムの施行に影響を及ぼす脳血管疾患を有さないこととした。またCOPDの診断は、20pack-years以上の喫煙歴を有し、一秒量(FEV<sub>1</sub>)が80%以下、一秒率(FEV<sub>1</sub>/FVC)が70%以下であること、胸部X線で明らかな異常影を呈さないことおよび喘息が除外できることとした。在宅酸素療法を施行している患者は除外した。この期間に実際は58名の患者が呼吸リハビリテーションを受けたが、5名は一年間のフォローができなかったため(2名は急性増悪、3名は悪性疾患の発症)、53名での評価となった。

### 評価

呼吸リハビリテーションプログラムの前後で、肺機能検査、動脈血液ガス分析、呼吸筋力、運動耐容能、呼吸困難感、健康関連QOLを評価した。運動耐容能は6分間歩行距離を測定し、呼吸困難感はbaseline dyspnea index (BDI) を用いて評価した。健康関連QOLはSt. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)の日本語版(西村浩一訳)を用いて評価した。

### 呼吸リハビリテーションプログラム

呼吸リハビリテーションプログラムの内容は、運動療法を中心とし、上下肢筋力訓練、呼吸筋訓練を行い、呼吸筋ストレッチ、胸郭可動域訓練、呼吸指導なども組み合わせて施行した。運動療法は初期に評価した最大運動量の80%の運動強度を目標とし、

自転車エルゴメーターまたはトレッドミルを用いた。運動時間はwarming upとcooling downを含め12分とした。上下肢筋力訓練は重錘バンドを用い、上肢は拳上運動、下肢は膝伸展運動を20分程度行った。呼吸筋トレーニングとしては、Threshold等を用い最大吸気筋力(Pimax)の30%から開始し、15分間施行した。呼吸筋トレーニングは1日2回自宅でも行うよう指導した。以上の内容のプログラムを10週間、週2回の頻度で行った。

### 統計

各数値は平均±標準偏差で示した。Baseline、および呼吸リハビリテーション後、1年後の各生理学的測定値の比較は、repeated measure ANOVAを用いた。1年後においてもSGRQのTotalスコアがベースラインと比較してminimal clinically important difference (MCID)である4ポイント以上の改善を維持していた症例を改善維持群、4ポイント未満の群を改善非維持群として改善維持群と改善非維持群の比較はunpaired t-testを用いた。SGRQ total scoreの長期維持の予測因子の検討では多項目ロジスティック解析を用いた。

## C. 研究結果

対象患者は53名で、肺機能に関してはプログラム終了後FVC、RV/TLCで有意な改善が認められたが、その他の項目では有意な改善は認められなかった。肺機能以外の項目ではPimax、PEmax、BDI、6MWDにおいて有意な改善が認められた。SGRQに関してはSymptoms、Impactsの項目およびTotalにおいて有意な改善が認められた。

プログラム後1年での評価では、プログラム開始前と比較して有意な改善が維持されていた項目はPimax、PEmax、6MWDのみであった。10週間のプログラム後に有意な改善が認められたFVC、RV/TLC、

BDI、SGRQの各スコアに関しては長期の改善は維持されておらず、前値と有意な差は認められなかった。FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PaO<sub>2</sub>はプログラム前と比較して有意に悪化していた。

1年後においてもSGRQのTotalスコアがMCIDである4ポイント以上の改善を維持していた症例を改善維持群、4ポイント未満の群を改善非維持群として分類すると、維持群18例(34.0%)、非維持群35例(66.0%)であった。この2群について最初のプログラム開始前の背景を比較すると、改善維持群において有意にFVC、IC、TVが低値、PaCO<sub>2</sub>が高値、そしてSGRQのImpactsとTotalスコアが高い(悪い)という結果であった。多項目解析を施行すると、PaCO<sub>2</sub>のみが長期のQOL改善維持を予測する因子であった。初期のプログラム(10週間)でのSGRQ total scoreの改善は、長期改善維持群で有意に大きかった。これとは対照的に、10週から1年にかけての悪化は、長期改善非維持群で有意に大きかった。改善維持群および非維持群における維持プログラムへの参加の頻度の比較では、改善維持群において有意に維持プログラムへの参加回数が多かった。初期プログラム終了後の急性増悪回数の比較では、両群に有意な差は認められなかった。

#### D. 考 察

COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの有効性はすでに確立されたものであり、その一般的な短期効果は、呼吸困難感、運動耐容能、健康関連QOLの改善である。本研究においても初期プログラム終了後これらの指標はすべて有意に改善を示しており、その有効性が伺える結果であった。一般的に呼吸リハビリテーションを施行しても肺機能の改善は得られないと理解されているが、本研究ではFVC、RV/TLCといった肺機能に関しても有意な改善を示していた。わが国におけるプログラムに特有の胸

郭稼動域訓練や、その他呼吸筋力トレーニングといったプログラムが、過膨張を改善させ肺機能の改善をもたらした可能性が考えられる。

プログラム終了後1年の検討では、初期プログラムにおいて改善が得られた肺機能や呼吸困難感、健康関連QOLの改善はすべて消失しほぼ前値に復していた。6分間歩行距離に関しては1年後においてもプログラム開始前と比較して有意な改善を保っていたがその改善は縮小傾向であった。呼吸リハビリテーションで得られた効果を長期間にわたって維持することは困難であると推察させる結果であるが、SGRQのTotalスコアのMCID 4ポイントを基準にすると1年後においても健康関連QOLの改善が保たれていた症例が35.8%存在し、約1/3の例では長期にわたってQOLの改善が維持されていたといえる。その改善維持群において有意にFVC、IC、TVが低値、PaCO<sub>2</sub>が高値、そしてSGRQのImpactsとTotalスコアが高い(悪い)という結果であった。リハビリテーションの効果がより長期まで維持されやすいのは、より小さい呼吸をしておりそのためにPaCO<sub>2</sub>が貯留傾向にある患者、そしてより健康関連QOLが障害されている患者であるといえる。

ICに関しては近年運動耐容能のより有効な指標と考えられてきている。ICが低値の患者でより長期の健康関連QOLの改善維持が可能であったことから、運動耐容能がもともと低い患者でQOLがより改善し維持される可能性が伺えるが、6分間歩行距離で評価した運動耐容能においては両群で有意な差は見出せなかった。しかしQOL長期改善維持群で6分間歩行距離が短い傾向にあることは確かで、ICがより鋭敏であるということが言えるのかもしれない。6分間歩行距離はsubmaximalの運動能の評価法であり、最大酸素摂取量などにより最大に近い運動耐容能を評価すれば違った結果が得られた可能性はあると考えられる。



多項目解析でPaCO<sub>2</sub>がQOL長期改善維持の唯一の予測因子であったことは興味深い。長期改善維持群で初期のPaCO<sub>2</sub>値が高値であるが、高炭酸ガス血症といえるほどの高値ではない。言い換えれば、PaCO<sub>2</sub>値が低い群で、QOL改善が長期維持されないとと言える。PaCO<sub>2</sub>値が高いことは、FVC、TV、ICが小さく低換気の結果である可能性が考えられ、この低換気が筋疲労の発現を遅らせたため呼吸リハビリテーションへの反応が良好であった可能性も示唆される。さらにFVC、TV、ICの改善（統計学的に有意ではないが）が、HRQoLの長期改善維持に関与したのかもしれない。しかし、本研究の対象患者は中等度の重症度のCOPDであり、PaCO<sub>2</sub>が45mmHg以上といった重症患者にそのまま適応することはできない。重症COPD患者に関しては、今後の研究が必要である。

COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの効果の維持に関して、維持プログラムを行わなくても1-2年はその効果が維持されるという報告が近年あいついでなされている。しかし、これらの報告の多くはリハビリテーションを行わないコントロールと比較しての効果維持であるため、本研究において前値と比較しての長期効果が維持されていなくても、一概に呼吸リハビリテーションの長期効果がないと結論づけることはできない。また維持プログラムに関しても、まだ一般的には行うことがすすめられていることが多いようであるが、本研究でも長期改善維持群でより維持プログラムへの参加頻度が高かった。維持プログラムへの参加がHRQoLの悪化を防いだ可能性が考えられる。

健康関連QOLに関しても、本研究では35.8%の患者が1年後もMCIDを超える改善を示したが、対象をおいていけばさらに多くの患者が呼吸リハビリテーションの恩恵を長期にわたって受けていると考えられる。COPDに関しては急性増悪の頻度が健康関連QOLに影響を与えることが分かっ

ているが、本研究においては長期改善維持群と非改善維持群の間で初期プログラム以後の急性増悪の頻度に有意な差は認められなかった。初期プログラム以降、急性増悪をきたした症例が比較的少なかったことが関連している可能性は否定できず、さらに長期間観察し得れば、急性増悪の頻度が健康関連QOLの長期改善に影響してくる可能性は十分に考えられる。

肺機能で分類したすべての重症度のCOPD患者において、呼吸リハビリテーションの有効性は確立されていると考えられる。しかし、健康関連QOLに関してその長期効果を考えると、本研究の結果より、FVC、IC、TVがより低値、PaCO<sub>2</sub>がより高値、そして健康関連QOLがより障害されている患者では長期効果が期待でき、このなかでもPaCO<sub>2</sub>が最も重要であるといえる。我々が知る限り、本研究が呼吸リハビリテーションの長期効果の予測因子を明らかにした最初の報告である。本研究では、アウトカムとして最も総合的な指標と考えられるHRQoLを採用したが、運動耐容能、呼吸困難感、入院回数など他のアウトカムに関する解析も今後必要であろう

## E. 結 論

ベースラインのPaCO<sub>2</sub>が高値であることが、呼吸リハビリテーション後の健康関連QOL改善の長期維持に関わる因子であり、さらに維持プログラムへの参加の頻度も予測因子であった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.* 2005;14:2315-2321.
2. 有蘭信一, 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
3. 小野薫, 谷口博之, 近藤康博, 西山理, 木村智樹. 終末期呼吸不全の管理 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
4. 谷口博之. 【COPD】 COPDの急性増悪とは. *化学療法の領域* 21巻増刊:171-176, 2005.05
5. 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
6. 木村智樹, 谷口博之. 在宅酸素・NPV療法導入への取り組み. *COPD FRONTIER* 4:267-270, 2005

### 2. 学会発表

1. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K: Relationship between Dyspnea and Desaturation during Functional Exercise in IPF - In Comparison with COPD. *American Thoracic Society 2005 International Conference*, 2005.
2. 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.
3. 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.
4. Watanabe F, Ogawa t, Arizono S, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Nishiyama O, Kato K: *Pulmonary rehabilitation and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stage. The 13th Congress of Asia Pacific Association for Respiratory Care*, 2005.
5. 谷口博之: [特別講演] COPDの臨床. *Nagoya COPD Forum-COPDの現状と未来-*, 2005
6. 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
7. 岩木舞, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 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.
8. 有蘭信一, 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の改善に関する因子. *第45回*

日本呼吸器学会学術講演会，2005

9. 小川智也，渡辺文子，有蘭信一，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．
10. 有蘭信一，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．
11. 渡辺文子，小川智也，有蘭信一，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．
12. 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．

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

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

低線量薄層CTを用いたCOPD画像疫学調査に関する研究

研究協力者 丸 山 雄一郎

JA長野厚生連小諸厚生総合病院 放射線科部長・臨床画像センター長

研究協力者 上 甲 剛

大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学（医用物理学）講座 教授

## 研究要旨

人間ドック受診者集団を対象として実施された低線量薄層CT検診の症例から気腫性変化や細気管支病変などのCOPD病変の合併頻度を探ることを目的とした。薄層CT所見による“COPD”は10万人対15,400人で、気腫優位型・気道病変優位型・混合型はそれぞれ76.5%,14.4%,9.1%であった。呼吸機能検査によるCOPDは9,041人、CTと呼吸機能検査の両方で所見が見られたのは4,461人であった。線量薄層CTでは、有所見率から検出力の高さが、危険因子の順位から喫煙の影響を強く受けた肺の形態変化を描出できることが示された。低線量薄層CT画像から、市井の集団における“COPD”様病変の有所見率が算出可能で、呼吸機能検査と対比させることでCOPD有病率の正確な算定、COPDの初期像の把握や早期診断への道筋が築けることが示唆された。

### A. 研究目的

1960年代以降、タバコ販売量や消費量が増加し、これに約20年遅れて慢性閉塞性肺疾患（COPD）による死亡率は増加している。厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班による調査では、日本のCOPD有病率は約0.2～0.4%と報告されているが、欧米のCOPD国際的疫学調査では各国のCOPD有病率は概ね4～10%とされている。2001年に本邦における大規模な疫学調査であるNICE studyにおいては、スパイロメトリーのデータからCOPD有病率は8.6～10.9%と報告されており、本邦の有病率も欧米並みであるとの見方もある。近年におけるCT検診の普及は目覚しく、またMDCTを用いた検診も増加している。その被検者群におけるCOPD病変の合併頻度を調査することは、本疾患の自然発生頻度及び早期像の解析の基礎となると考えられる。そこで、われわれは人間ドック受診者集団

を対象として実施された低線量薄層CT検診の症例から気腫性変化や細気管支病変などのCOPD病変の合併頻度を探り、CT画像におけるCOPD病変の有所見率を算出した。

### B. 研究方法

研究対象は平成15年度に小諸厚生総合病院にてMDCTを用いた肺癌検診を受診した1,045人（男性721人，女性324人；年齢40～79才；平均年齢57.7才）である。撮影に使用したCT装置はLightSpeed QX/i（GE Medical Systems）で、管電圧120 kVp、管電流10mA、検出器幅2.5mm、ビーム幅10mm、テーブル移動速度7.5mm/回転、0.8秒/回転、ヘリカルピッチ1:0.75（high quality mode）の条件にて撮影した。撮影時間は平均28秒であり、酸素吸入下で肺底部から肺尖部に向かって一回呼吸停止で撮影した。画像再構成関数はSTND

(標準)を用いた。撮影された画像は、DICOM viewerであるCentricity Radiology RA600 v6.1(GE Medical Systems)を用いて、5MB高精細CRTモニタ上で、NPO法人胸部放射線研究機構を通じて派遣された2名の胸部放射線診断を専門とする放射線科専門医がそれぞれ独立して、paging法にて観察し、気腫性病変、気管支病変を拾い上げた。画像枚数は一件当たり110枚前後で、ウィンドウ幅=1200HU、ウィンドウレベル=-600HUに固定した。読影者間の再現性は $\kappa$ 検定で評価した。

また、全例にスパイロメトリーを施行した。

今回の検討においては、GOLDの定義「FEV<sub>1</sub>/FVC<70%で末梢気道病変と肺気腫により閉塞性換気障害を呈する慢性非特異性肺疾患」を満たすものをCOPD、低線量薄層CT画像上、気腫性病変と気管支病変の少なくともどちらか陽性であったものを、“COPD”を定義した。

リスク評価を行うにあたり、性別、年齢、喫煙状況、喫煙量を因子として層化を行った。有病率の統計解析には直接法を用いたが、対象人口の標準化を行うために、性別、年齢では昭和60年モデル人口を、喫煙状況では平成15年度国民健康・栄養調査を利用した。

## C. 研究結果

薄層CT所見による“COPD”は10万人対15,400人で、気腫優位型・気道病変優位型・混合型はそれぞれ76.5%,14.4%,9.1%であった。呼吸機能検査によるCOPDは9,041人、CTと呼吸機能検査の両者で所見が見られたのは4,461人であった。CT検査における危険因子は影響の大きい順に喫煙量・喫煙状況・年齢で、呼吸機能検査では年齢・喫煙量となり、どちらも性別の影響は有意でなかった。

## D. 考 察

低線量薄層CTでは、有所見率から検出力の高さが、危険因子の順位から喫煙の影響を強く受けた肺の形態変化を描出できることが示された。NICE studyは研究対象者のサンプリングが良好であったが、本研究は当院の人間ドック受診者を対象としたことから、サンプリングバイアスの影響が否定できない嫌いがあったため、本研究対象者を2000年人口で標準化したところ、スパイロメトリーにおけるCOPDの有病率は10.3%で、NICE studyの8.6~10.9%とほぼ同等の成績であったことから、本研究の有病率の信頼度高いと考えられる。

今回はCT画像において、気腫性病変と気管支壁肥厚をCOPDにおける画像所見として拾い上げたが、喫煙者集団においては、細気管支に病変の主座があると思われる小葉中心性の微細小結節影を呈する症例が多数認められ、本研究対象者における解析では2,684名(10万人対)であった。これらを末梢気道に病変の主座があるCOPDのPhenotypeのCT像と考え、細気管支病変として、気道病変の範疇に入れて、解析すべきか、今後の課題と考える。

## E. 結 論

低線量薄層CT画像から、市井の集団における“COPD”様病変の有所見率が算出可能で、呼吸機能検査と対比させることでCOPD有病率の正確な算定、COPDの初期像の把握や早期診断への道筋が築けることが示唆された。

## F. 健康危険情報

今回の低線量薄層CT検査におけるX線被曝線量は、CTDI<sub>w</sub>=1.02mGy、DLP=30.1mGy、実効線量=0.43mSVであり、肺癌取扱い規約【改訂第6版】(日本肺癌学会/編)の低線量CTによる胸部検診の

あり方に関する合同委員会見解2003に準拠し、本邦でC T検診として一般的に用いられている管電流120kVp、管電圧50mA、スライス厚10mm、ヘリカルピッチ2のシングルヘリカルスキャンでの撮影条件におけるCTDI<sub>w</sub>=2.38mGy、DLP=71.6mGy、実効線量=1.00mSVより低値であり、X線被曝による身体的影響は現状のC T検診よりも低い。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

丸山雄一郎：MDCTを用いた薄層CT検診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C Tを用いたC O P D画像疫学調査と当院禁煙支援外来の現状 第13回日本C T検診学会学術大会2006 千葉

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻 号	ページ	出版年
在宅呼吸ケア白書作成委員会	在宅呼吸ケア白書	在宅呼吸ケア白書			2005
Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Takamizawa A, Kinoshita O, <u>Kubo K</u>	Hypoxia-sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome	Respirology	11	24-31	2006
Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Imamura H, Kinoshita O, <u>Kubo K</u>	Nocturnal oxygen desaturation as a predictive risk factor for coronary restenosis after coronary intervention - serial quantitative coronary angiography study -	Circ J	69	1320-1326	2005
Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, <u>Kubo K</u>	Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease	Eur Respir J	25	640-6	2005
Kashima Y, Koizumi T, Yamamoto H, Honda T, <u>Kubo K</u>	Hepatobiliary and pancreatic: Langerhans' cell histiocytosis	J Gastroenterol Hepatol	20	1619	2005
Koizumi T, Takizawa M, Nakai K, Yamamoto Y, Murase S, Fujii T, Kobayashi T, Hatayama O, Fujimoto K, <u>Kubo K</u>	Trial of remote telemedicine support for patients with chronic respiratory failure at home through a multistation communication system.	Telemed J E Health	11	481-6	2005
<u>久保恵嗣</u> , 藤本圭作	呼吸不全研究の現状	呼吸	24	99-105	2005
<u>久保恵嗣</u> , 林田美江, 藤本圭作	【肺LAMを探る 分子生物学から臨床まで】 肺LAM診療をめぐる新しい展開 臨床例, 疫学をみる	分子呼吸器病	9	391-396	2005
<u>久保恵嗣</u>	COPD臨床Q&A 最近行われた疫学調査, NICE Studyとその結果について教えてください	COPD FRONTIER	4	156	2005



<u>久保恵嗣</u>	COPD臨床Q&A 気道可逆性の測定方法とCOPD患者における検査の必要性について教えてください	COPD FRONTIER	4	157	2005
松沢幸範, 藤本圭作, <u>久保恵嗣</u>	呼吸器 COPDを見逃さない	治療	87	1113-1116	2005
高見澤明美, 長沢正樹, 田村克彦, 神田慎太郎, 岡田光代, <u>久保恵嗣</u>	腹膜透析患者における睡眠呼吸障害の実態	日本呼吸管理学会誌	14	487-490	2005
藤本圭作, <u>久保恵嗣</u>	【COPD】 COPDをめぐるトピックス 若年発症COPDの臨床像	化学療法の領域	21	188-196	2005
Ikeda D, Tsujino I, Ohira H, Itoh N, Kamigaki M, Ishimaru S, Skaue S, <u>Nishimura M</u>	Addition of oral sildenafil to beraprost is a safe and effective therapeutic option for patients with pulmonary hypertension	J Cardiovasc Pharmacol	45	286-9	2005
Nagai K, Betsuyaku T, Ito Y, Nasuhara Y, <u>Nishimura M</u>	Decrease of vascular endothelial growth factor in macrophages from long-term smokers	Eur Respir J	25	626-633	2005
Shimura R, Tsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, <u>Kuriyama T</u>	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, <u>Kuriyama T</u>	Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome	Chest	127	716-721	2005
Hamaoka T, Tsumi K, Saito Y, Arai Y, Horie Y, Masuyama S, Tanabe N, Takiguchi Y, Ikehira H, Obata T, Sasaki Y, Syuzi Tanada S, <u>Kuriyama T</u>	Metabolic activity in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease studied by <sup>31</sup> P-MRS	Respirology	10	164-170	2005

Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, Takahashi M, Shibata H, Yasunami M, <u>Kuriyama T</u>	Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism	Eur Respir J	25	131-8	2005
Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yakoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Yagi Y, Kaneko A, Tsutsui T, <u>Akashiba T</u>	Excessive daytime sleepiness among the Japanese general Population	Jorunal of Epidemiology	15	1-8	2005
Kawahara S, <u>Akashiba T</u> , Akahoshi T, Horie T	Nasal CPAP improves quality of life and lessens depressive symptom In patients with obstructive sleep apnea syndrome	Internal Medicine	44	422-427	2005
<u>Akashiba T</u> , Akahoshi T, Kawahara S, Majima T, Horie T	Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure (CPAP) on C-reactive protein (CRP) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)	Internal Medicine	44	899-900	2005
川原誠司, 赤星俊樹, 赤柴恒人	簡易睡眠モニター	呼吸と循環	53	419-425	2005
<u>赤柴恒人</u>	睡眠時無呼吸症候群の病態と治療	東京内科医会会誌	21	10-17	2005
<u>赤柴恒人</u>	「成人の睡眠時無呼吸症候群：診断と治療のためのガイドライン」のポイント	日本医事新報	4248	1-6	2005
<u>赤柴恒人</u>	睡眠時無呼吸症候群の診断と展望	Clinical Practice	8	827-832	2005
<u>赤柴恒人</u>	睡眠時無呼吸症候群	(山口徹、北原光夫編) 今日の治療指針医学書院 東京		226-227	2005

Muro S, Sato S, Ni shioka Y, Ohara t, Sato A, Ogawa E, Hirai T, Hajiro T, <u>Mishima M</u> , Horst man DH, Snapper JR, Nakano Y	Airway wall thickening assessed by CT correlates with the responsiveness to bronchodilators in COPD patients	Am J Respir Crit Care Med	Sup	A258	2005
Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, <u>Mishi ma M</u>	Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years	Chest	128	62-69	2005
Ito I, Nagai S, Han da T, Muro S, Hirai T, Tsukino M, <u>Mis hima M</u>	Matrix Metalloproteinase -9 Promoter Polymorphism Associated with Upper Lung Dominant Emphysema	Am J Respir Cr it Care Med	172	1378-1382	2005
Sato S, T Hirai, M uro S, Ohara T, <u>Mi shima M</u>	Time course of Airway resistance after inhaled bronchodilator in patients with COPD	Am J Respir Crit Care Med	Sup	A655	2005
Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, B uzatu L, Nagao T, Coxson HO, Elliott WM, Hogg JC, Pare PD	The Prediction of Small Airway Dimensions Using Computed Tomography	Am J Respir Crit Care Med	171	142-146	2005
Nakano Y, Saita S, Eguchi K, Moriya ma N, Sasagawa M, Niki N	Three-dimensional analysis method for quantifying emphysema using multislice computed tomography	Proc Am Thorac Soc	2	A257	2005
<u>三嶋理晃</u> , 中野恭幸, 西村浩一, 新美彰男, 平井豊博, 室繁郎, 小賀徹, 星野勇馬, 中村肇, 淀井淳司	2005年度(第42回)ベルツ賞1等賞受賞論文: COPD病態解析と治療法開発、治療評価への挑戦 - CT画像解析、チオレドキシシン創薬、アウトカムスタディを通して -	最新医学	61(1)	1-57	2005
Kasagi S, <u>Seyama K</u> , Mori H, Souma S, Sato T, Akiyoshi T, Suganuma H, F ukuchi Y	Tomato juice prevents from developing emphysema induced by chronic exposure to tobacco smoke in senescence-accelerated mouse P1 strain	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol		[Epub ahead of p rint]	2005

Kumasaka T, <u>Seyama K</u> , Mitani K, Souma S, Kashiwagi S, Hebisawa A, Sato T, Kubo H, Gomi K, Shibuya K, Fukuchi Y, Suda K	Lymphangiogenesis—Mediated Shedding of LAM Cell Clusters as a Mechanism for Dissemination in Lymphangiomyomatosis	Am J Surg Pathol	29	1356–1366	2005
<u>瀬山邦明</u>	質疑応答Q&A「肺リンパ脈管筋腫症の診断、特に画像上の特徴を」	日本医事新報	4248	89–90	2005
<u>瀬山邦明</u>	LAMの遺伝子異常と病態とのかかわりをみる	分子呼吸器病	9	31–37	2005
丸山直記, <u>瀬山邦明</u> , 佐藤 匡	肺の老化の分子機構	呼吸	24	741–745	2005
佐藤輝彦, 熊坂利夫, 井上恵美, 郡司陽子, <u>瀬山邦明</u>	リンパ脈管筋腫症 (LAM)	呼吸と循環	53	719–727	2005
井上恵美, <u>瀬山邦明</u> , 佐藤輝彦, 熊坂利夫	COPDとLAM—診断上の問題点—	化学療法の領域	21	96–104	2005
佐藤輝彦, 井上恵美, <u>瀬山邦明</u>	講座「画像診断」リンパ脈管筋腫症—初期—	呼吸	24	315–319	2005
佐藤輝彦, 井上恵美, <u>瀬山邦明</u>	講座「画像診断」リンパ脈管筋腫症—進行期—	呼吸	24	320–324	2005
森貴紀, <u>瀬山邦明</u> , 石神昭人, 丸山直記, 福地義之助	Senescence marker protein-30ノックアウトマウス	分子呼吸器病	9	55–60	2005
Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, Nakajima T, Takahashi S, Tateno H, Ishizaka A	Limitation of cigarette consumption by CYP2A6*4, *7 and *9 polymorphisms	Eur Respir J	27	1–4	2006
Terawaki K, Yokomizo T, <u>Nagase T</u> , Toda A, Taniguchi M, Hashizume K, Yagi T, Shimizu T	Absence of leukotriene B4 receptor 1 confers resistance to airway hyperresponsiveness and Th2-type immune responses	J Immunol	175	4217–25	2005
Jo T, Iida H, Kishida S, Imuta H, Oonuma H, Nagata T, Hara H, Iwasawa K, Soma M, Sato Y, <u>Nagase T</u> , Nagai R, Nakajima T	Acute and chronic effects of eicosapentaenoic acid on voltage-gated sodium channel expressed in cultured human bronchial smooth muscle cells	Biochem Biophys Res Commun	331	1452–9	2005