

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

呼吸不全に関する調査研究

平成18年度 研究報告書

平成19年3月

呼吸不全に関する調査研究班

主任研究者 久保 惠 嗣

平成18年度(2006年)呼吸不全に関する調査研究班報告書

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告	1
II. リンパ脈管筋腫症Lymphangiomyomatosis(LAM)の 治療と管理の手引き・診断基準	19
	LAM診断基準作成小委員会
III. 分担研究報告書	
1. 肺気腫の発症要因とTransforming growth factor betal 遺伝子多型	27
	久保 恵嗣 他
2. 北海道COPDコホート研究第2報 肺気腫病変の程度から見たCOPDの病型分類とその臨床的特徴	31
	西村 正治 他
3. COPD患者における体格と気腫化病変の関連	35
	三嶋 理晃 他
4. 受動喫煙が非喫煙者の肺に及ぼす影響についての低線量薄層CTを用いた画像的解析	39
	丸山雄一郎 他
5. 肺線維症合併肺気腫の臨床的特徴	41
	久保 恵嗣 他
6. COPDの形成機序における細胞老化についての研究	47
	永井 厚志 他
7. COPD患者気道被覆液ならびに血漿中蛋白のプロテオーム解析	50
	石坂 彰敏 他
8. COPD患者における全身性炎症とアディポネクチンの分泌動態	53
	木村 弘 他
9. 肺気腫の発症・進展におけるT細胞の役割についての検討	56
	木村 弘 他
10. Klotho遺伝子欠損肺気腫モデルマウスの肺機能に関する検討	59
	三嶋 理晃 他
11. シャトルウォーキングテストにおけるminimal clinical important differenceの検討	62
	坂谷 光則 他
12. 呼吸器ウイルス感染抑制薬の研究	66
	山谷 陸雄 他
13. COPDに対するカルボシステインの臨床的有用性の検討 -PEACE study-	72
	栗山 喬之 他
14. 当院におけるNPPV療法の現状-COPDを中心に	79
	坂谷 光則 他
15. COPDの急性増悪における急性期NPPV施行症例の短期および長期成績に関する研究	84
	谷口 博之 他
16. 長期NPPV症例の終末期呼吸管理に関する研究-希望と実際	88
	大井 元晴 他
17. COPDにおける全身性炎症と補中益気湯投与の有用性評価	94
	栗山 喬之 他
18. 呼吸不全に関する基礎・臨床研究:COPDを中心に	100
	長瀬 隆英 他

19. CT Volume Histogram法を用いたARDSの予後予測自動定量化に関する研究	105
	上甲 剛 他
20. 乳児期開心術後呼吸不全に対する非侵襲的陽圧換気の使用経験	110
	陳 和夫 他
21. リンパ脈管筋腫症lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き	112
	久保 恵嗣 他
22. 乳糜胸腹水合併LAM症例における低用量GnRH療法の効果	116
	瀬山 邦明 他
23. リンパ脈管筋腫症におけるvolumetric CTと重症度の関係	121
	坂谷 光則 他
24. 重症肺リンパ脈管筋腫症における中枢気道の病理学的解析	124
	瀬山 邦明 他
25. 肺リンパ脈管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis : LAM) における Extracellular matrix metalloproteinase (EMMPRN) の検討	129
	西村 正治 他
26. 肥満低換気症候群およびメタボリックシンドローム合併症例に関する調査 —横断的調査 (中間報告)—	134
	木村 弘 他
27. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群とメタボリックシンドローム合併症例に関する調査 —中間報告—	137
	木村 弘 他
28. メタボリックシンドロームにおける内臓脂肪蓄積と独立した危険因子としての 睡眠時無呼吸症候群	141
	栗山 喬之 他
29. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群におけるmetabolic syndromeの検討	144
	赤柴 恒人 他
30. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における高炭酸ガス血症の検討	147
	栗山 喬之 他
31. 閉塞型無呼吸症候群(OSAS)におけるレプチンと換気応答との関連	152
	木村 弘 他
32. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における血中アシル化グレリンの検討	156
	陳 和夫 他
33. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の患者における 血中リポ蛋白リパーゼ (LPL) の検討	159
	栗山 喬之 他
34. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群症例のCPAPの血圧に対する効果と Epworth sleepiness scale	165
	大井 元晴 他
35. 肺動脈性肺高血圧症に対するendothelin受容体拮抗薬(bosentan)の使用経験(第二報) ...	167
	友池 仁暢 他
36. ①肺動脈高血圧に対するエポプロステノールの治療効果に関する研究	170
②日本における原発性肺高血圧の死亡に関する研究エポプロステノール治療開始前後におけ る変化	
③肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmに関する 研究	174
	佐久間聖仁
37. 特発性慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) ガイドライン改訂の要点	175
	栗山 喬之 他
38. 慢性肺血栓塞栓症患者における末梢血中の血管内皮前駆細胞数について	178
	栗山 喬之 他

呼吸不全に関する調査研究班名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
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
分担研究者	西 村 正 治	北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野	教 授
	佐久間 聖 仁	女川町立病院	副 院 長
	栗 山 喬 之	千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学	教 授
	瀬 山 邦 明	順天堂大学医学部呼吸器内科	助 教 授
	赤 柴 恒 人	日本大学医学部呼吸器内科	助 教 授
	石 坂 彰 敏	慶應義塾大学医学部呼吸器内科	教 授
	長 瀬 隆 英	東京大学医学部附属病院呼吸器内科	教 授
	永 井 厚 志	東京女子医科大学第一内科学講座	教 授
	三 嶋 理 晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教 授
	友 池 仁 暢	国立循環器病センター	院 長
	坂 谷 光 則	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	院 長
	木 村 弘	奈良県立医科大学内科学第二講座	教 授
	大 井 元 晴	互惠会 大阪回生病院	副 院 長
研究協力者	福 原 俊 一	京都大学大学院医学研究科 医療疫学分野	教 授
	陳 和 夫	京都大学医学部附属病院呼吸器内科	助 教 授
	山 谷 睦 雄	東北大学病院老年科	助 教 授
	谷 口 博 之	公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	部 長
	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
	丸 山 雄 一 郎	J A 長野厚生連小諸厚生総合病院 放射線科	部 長

總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 総括研究報告

呼吸不全に関する調査研究

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

呼吸不全関連疾患（若年性肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺リンパ脈管筋腫症（pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM）、肥満低換気症候群および原発性肺泡低換気症候群を含む睡眠時無呼吸症候群（SAS）、原発性肺高血圧症（PPH）、慢性肺血栓塞栓症（CTEPH））を対象として、疫学的調査をおこない、病因および病態を探求究明し、病態に合った治療法の確立を目指した。本年度の研究内容は、1. 若年性肺気腫を含むCOPDに関して、気流制限の可逆性規定因子に関する検討、体格と気腫化病変の関連、肺線維症合併肺気腫症例の臨床的特徴、肺気腫の発症要因とTGF- β 1遺伝子多型、COPDの病態形成機序について、気道被覆液・血漿中蛋白のプロテオーム解析、受動喫煙が非喫煙者の肺に及ぼす影響、全身性炎症とアディポネクチンの分泌動態、肺気腫の発症・進展におけるT細胞の役割、Klotho遺伝子欠損肺気腫モデルマウスの肺機能に関する検討、呼吸器ウイルス感染抑制薬の研究、COPDの急性増悪時および慢性安定期のNPPV療法の有効性と予後に関する検討、長期NPPV症例の終末期呼吸管理に関する検討、補中益気湯の効果、カルボシステインの急性増悪予防効果、加圧トレーニングの呼吸リハビリテーションに対する効果、シャトルウォーキングテストにおけるMCIDの検討、2. LAMに関しては、LAMの治療と管理の手引きを作成し、LAMにおけるvolumetric CTと重症度との関係、重症LAMにおける中枢気道の病理学的解析、Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN)の検討、乳糜胸腹水合併LAM症例における低用量GnRH療法の効果について報告した。3. 肥満低換気症候群を含むSASについて、肥満低換気症候群およびメタボリック症候群合併症例に関する調査、重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）におけるメタボリック症候群の検討、OSASにおける血中アシル化グレリン、Lipoprotein Lipaseの検討、OSASにおける高炭酸ガス血症の機序に関する検討、OSASにおける換気応答とレプチン抵抗性との関連、CPAPの血圧に対する効果とESSについて報告した。4. PPH、CTEPHに関して、肺動脈性肺高血圧症に対する内科的治療-多剤併用療法の現状と治療効果に関する研究-、肺動脈性高血圧症に対するエポプロステノールの治療効果、特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）ガイドライン改訂の要点、慢性肺血栓塞栓症患者における末梢血中の血管内皮前駆細胞数について報告した。

分担研究者

西村正治（北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野教授）、佐久間聖仁（女川町立病院副院長）、栗山喬之（千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授）、瀬山邦明（順天堂大学医学部呼吸器内科助教授）、赤柴恒人（日本大学医学部呼吸器内科助教授）、石坂彰敏（慶應義塾大学医学部呼吸器内科教授）、長瀬隆英（東京大学医学部附属病院呼吸器内科教授）、永井厚志（東京女子医科大学第一内科学講座教授）、三嶋理晃（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学教授）、友池仁暢（国立循環器病センター院長）、坂谷光則（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院長）、木村弘（奈良県立医科大学内科学第二講座教授）、大井元晴（互恵会大阪回生病院副院長）。

研究協力者

福原俊一（京都大学大学院医学研究科医療疫学分野教授）、陳和夫（京都大学医学部附属病院呼吸器内科助教授）、山谷睦雄（東北大学病院老年科助教授）、谷口博之（公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科部長）、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）、丸山雄一郎（J A 長野厚生連小諸厚生総合病院臨床画像センター長）。

A. 研究目的

呼吸不全関連疾患（若年性肺気腫を含むCOPD・肺リンパ管筋腫症・肥満低換気症候群および肺泡低換気症候群を含むSAS・原発性肺高血圧症・慢性肺血栓塞栓症）を対象とし、その疫学的調査を基盤として病因および病態を探求、究明し、病態に合った治療法の再構築をおこなうと同時に新たな治療法の模索・開発を目指す。また、病因・病態の追求および治療法の確立・開発につながる臨床研究課題および原因的治療法を確立するための基礎研究課題をとりあげ、研究を推進することにある。

B. 研究方法

対象疾患に対する、臨床的・疫学的・病理学的・分子生物学的および遺伝子学的解析を施行し、発症機序および病態の解明をおこない、これに基づきEBMに沿った治療法の確立に関して多方面からのアプローチをおこなった。

（倫理面への配慮）疫学調査においては、文部科学省および厚生労働省からの疫学研究に関する倫理指針に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、研究対象者に十分な説明と理解（インフォームドコンセント）を得た。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べた。なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守しておこなった。動物実験に関しては、それぞれの研究の実施前に、各施設の動物実験に関する倫理委員会の承諾を得ることを原則とした。

C. 研究結果

1. 若年性肺気腫を含むCOPDに関する共同研究

【病型と臨床的特徴】

- 気管支喘息合併の無いCOPD 274名を対象として気流制限の可逆性規定因子を検討した結果、現在喫煙の有無、気管支拡張薬吸入前の気流制限の程度、および β_2 ADR遺伝子多型が重要な規定因子であった。
- 特に気流制限の可逆性を認めない肺気腫重症例ではBMIとQOLが有意に低下する。
- BMIは気道病変ではなく気腫性病変と関連していた。
- 喫煙は肺に気腫病変だけでなく線維化も引き起こし、両者が併存している症例を散見する。胸部HRCT検査にて%LAA \geq 25%の気腫と両側肺野に明らかな肺の線維化を認める25名の肺線維症合併肺気腫症例について検討した結果、肺線維症合併肺気腫は全例が男性であり、傍隔壁型肺気腫が有意に多く、肺癌の合併が48%と極めて多い。線維症は全例下肺野優位であり、網状影、スリガラス影、蜂巣肺を高率に認めた。呼吸機能では気流閉塞、過膨張は軽症にもかかわらず、肺拡張能力の低下と労作時のdesaturationが顕著であった。

【病態および発症機序に関する研究】

- 肺気腫タイプCOPDの発症とTGF- β 1の遺伝子多型との関連を検討した結果、肺気腫と3' genomic regionの2つの単塩基多型（rs6957, rs2241718）、promoter regionの2つの単塩基多型（rs1800469, rs1982073）と気管支拡張薬吸入後の%FEV₁との間に有意な相関を認めた。
- COPDではII型肺胞上皮細胞や肺血管内皮細胞の老化が進行し、肺細胞の老化の程度は細胞増殖による組織再生能と負に相関し、気流閉塞の程度と正に相関していた。老化したA549細胞やCOPD患者肺組織の老化した肺胞細胞ではNF- κ B活性が亢進し、TNF α の産生が増加していた。
- COPD患者の血漿中プロテオーム解析において4種類の蛋白の発現が喫煙抵抗群に比べ減少していた。

- 低線量薄層CTが夫婦で施行された対象群の内、喫煙者と同居する非喫煙者の妻を対象に、非喫煙者に喫煙関連肺病変が認められるかを解析した結果ではCT画像上あるいは肺機能上の有意な変化を捉えることは出来なかった。
- 抗炎症作用を有する血漿アディポネクチンは肺過膨張および栄養障害と関連して上昇していた。
- T/B細胞とも欠損する同系免疫不全マウス(Rag1-KO)にエラストラーゼを注入した場合、好中球非依存性の高度な気腫病変が形成されが、この肺気腫の形成にCD4+/CD8+両方のT細胞中に抑制的な役割をはたすサブセットが存在することが示唆された。
- Klotho遺伝子欠損マウスは肺気腫を自然発症するマウスでカルシウム代謝異常を伴う。このマウスにビタミンD欠損食を摂取させることにより、形態だけでなく機能的にも気腫病変が救済されることが示された。

【治療に関して】

- COPD急性増悪を引き起こすライノウイルス感染に対するコリン作動薬の抑制効果は認められない。
- インフルエンザ細胞内進入経路である酸性エンドゾームを阻害する喀痰調整薬、プロトンポンプ阻害薬、マクロライドは培養ヒト気管上皮細胞からのA香港型インフルエンザの培養液放出量を減少させ、インフルエンザ感染抑制効果と気道炎症抑制効果を示した。
- 慢性期NPPV療法の予後に対する有効性を検討した結果、生存率ではNPPV療法併用患者が81%でLTOT単独患者は45%と有意にNPPV療法併用群で良好であった。
- COPD急性増悪における急性期NPPV療法は、挿管回避および救命に有効である。
- 急性期および慢性期NPPV療法の充実はCOPDの長期予後を改善する可能性がある。
- 長期NPPV症例の呼吸管理における希望と実際についてアンケート調査をおこなった結果、患者および家族の意向と医療内容が必ずしも一致していないことが判明した。
- 補中益気湯は食欲増進・Pre-albuminの改善、感冒罹患回数の減少、急性増悪回数の減少、全身性炎症の改善をもたらす、栄養障害の改善、QOL・呼吸機能維持、臨床症状の改善、重症化移行遷延化をもたらすことが示唆された。
- カルボシステインの感冒およびCOPD急性増悪予防効果について、呼吸不全調査研究班を含む11の多施設共

同研究をおこなった結果、カルボシステインの1年間の投与によって、感冒罹患頻度の減少および急性増悪の抑制、QOLの改善をもたらすことが判明した。

- 加圧トレーニングはCOPD患者においても健康人と同様に、低負荷のトレーニングで下肢筋力増強をもたらす、呼吸筋力増強・運動耐容能改善の可能性が示唆された。また運動15分後をピークとする血中成長ホルモンの急激な増加がみられた。

【その他】

- シャトルウォーキングテスト(SWT)の臨床的有用性をより高めるため、慢性呼吸器疾患患者におけるSWTの歩行距離のminimal clinically important differences(MCID)について解析を行った。SWTのMCIDは改善と悪化でやや差があるが、50~90mの変化が臨床的に有意と思われた。
- HRCTのvolume histogram解析を用いることでARDSの局所病変の特徴量解析により病理学的病期の客観的定量が可能であることが示された。
- 乳児期開心術後呼吸不全に対する非侵襲的陽圧換気の使用は有効であった。

2. LAMに関する共同研究

【LAMの治療と管理の手引き】

- リンパ脈管筋腫症(LAM)は稀少疾患であるが、基礎研究の進歩や臨床経験の蓄積により新たな知見が得られ、その臨床像や病態の理解には着実な進歩がみられる。一方、治療に関しては、稀少疾患であるがゆえに比較対照臨床治験を組むことは困難であり、学問的評価に耐えうる確立された治療法はないのが現状である。LAMの臨床像や経過が症例毎に多様であることも、治療効果を正しく評価する上での問題点である。本手引きは、現在までに発表された論文や報告書、米国LAM患者会から出版されたハンドブック、LAMの診療経験が豊富な医師の意見などに基づいて作成された。個々の症例の実情に合わせた参照事項としての手引きである。

【病態に関する研究】

- volumetric CT(深吸気時)によりLAMの気腫性病変を定量し、各種重症度評価と比較した結果、LAMの重症度と良い相関が得られ、経時的変化の評価も可能であった。
- 重症LAM患者の中樞気道におけるLAM病変の病理組

織学的解析を行った。重症LAM症例の中樞気道には、リンパ球、マスト細胞の高度の浸潤、気管支上皮の杯細胞過形成・基底膜肥厚・(扁平上皮化生)といった慢性気道炎症を認めた。また、LAM細胞による気管支壁の構造破壊に加えて、リンパ管新生が気管支周囲、気管支粘膜下、血管壁にみられ、気管支壁の脆弱化による気管支の“細気管支化”や狭窄を認めた。

- PI3K-Akt signal pathwayを介してMMPやVEGF発現を誘導するEMMPRINのLAMにおける役割を検討するためにLAM患者の肺組織及びBAL液中のEMMPRINの発現を検討した。EMMPRINはLAM結節に高発現し、全肺組織homogenateを用いた比較においては、健常肺とLAM肺でEMMPRIN mRNAの発現に差を認めなかったが、LCMにて採取したLAM結節はLAMの全肺組織と比べ有意にその発現が上昇していた。LAM患者のBAL液中のEMMPRIN濃度は健常対照者に比較して上昇する傾向を認めた。

【治療に関する研究】

- LAMに対するシロリムスの効能と安全性を評価することを目的として、世界各国の患者を登録するNIH 稀少肺疾患コンソーシアムによる無作為コントロール試験が予定されている。フランスX.マコーマック博士を主任研究者とし、医師主導治験としてFDAへ申請中であり、日本では自主臨床試験となる予定。試験デザインはプラセボ対照ランダム化二重盲検で、12ヵ月間、シロリムス(2mg)またはプラセボを内服し、240人の研究被検者(1群120人)を対象としておこなう。評価項目は呼吸機能、運動耐容能、QOL、CT画像所見で、主要評価項目はFEV1.0の経年変化、副次評価項目は6分間歩行試験、FVCの反応、肺気量、拡散能、CT画像所見となる。100例の患者で1年たった時点で中間解析し、本研究の全体の継続は3年間の予定である。
- 乳糜胸腹水合併LAM症例に低用量GnRH療法をおこなった5症例の検討で、臨床効果に加えて2例ではLAM細胞のアポトーシスとLCCの変化が確認された。

3. 肥満低換気症候群を含む睡眠時無呼吸症候群(SAS)に関する共同研究

【疫学的研究】

- 現時点での肥満低換気症候群(OHS)患者数を推計することを目的として、呼吸不全研究班を中心として調査をおこなった。15施設から回答が得られ、総数で

は年間PSG施行症例数は3282例、SAS診断症例数2764例のうちOHS診断症例数は57例(2.1%)であった。動脈血液ガス分析施行10施設においては、SAS診断症例数2319例のうちOHS診断症例数は57例(2.4%)であった。

- OSAS患者におけるMSの合併率を12施設で検討した。MSの合併頻度はコントロールで22.2%、閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の軽症では32.2%、中等症では35.1%、重症では52.8%であり、OSASの重症例ほどMSの合併は高率であった。男性では重症OSASがMSのリスクファクターと考えられた。
- 非肥満者、特に内臓脂肪蓄積のない患者群においても、OSASがMS発症またはMSの構成因子発症の独立した危険因子であるかどうかに関して検討した結果、OSASは内臓肥満と独立して空腹時血糖・収縮期血圧を上昇させ、かつMSを構成する因子の重複異常を有意に増加させた。さらにインシュリン抵抗性を増加させた。MSの発症において、OSASは内臓肥満と独立した危険因子である。
- 重症OSAS患者227名の内、42%にMSの合併がみられた。逆にMSを合併している患者では肥満がありOSASは重症で、高血圧、多血症、肝機能障害、脂質代謝異常、インスリン抵抗性を有する頻度が高く、血漿中のインスリンレベルはAHIと相関していた。OSAS重症例(AHI>30)ではMSの頻度が約2倍に増加し、肥満例ではMSの頻度も2倍となり、MSの発症にはOSASの重症度だけでなく肥満の関与も大きい。

【病態に関して】

- OSA患者における2種類の血中グレリン(アシル化、脱アシル化)をnCPAP治療前後で検討した。1ヶ月のnCPAP治療にてアシル化グレリンは有意に減少し、脱アシル化グレリンの減少は有意でなかった。OSAS患者において顕著な体重増加にアシル化グレリンの関与を考慮する必要がある。
- 高炭酸ガス血症はOSAS患者の168/1227(13.7%)にみられた。高炭酸ガス血症を呈する群ではBMIとAHIが高値でPaO₂が低い。Logistic解析ではPaO₂とAHIが有意な独立した予測因子であった。高炭酸ガス血症を呈したOSAS症例の一部のみ、CPAP療法後に高炭酸ガス血症の改善を認め、反応良好群のBMIは反応不良群よりも低値であった。
- 血清レプチンはeucapnicおよびhypercapnic OSAS患者の両群において健常者よりも高値を示し、可溶性レ

プチン受容体は低値を示した。HVR、HCVRともに eucapnic患者では hypercapnic患者、健常者よりも亢進しており、hypercapnic OSAS患者ではレプチンの呼吸調節系への作用が低下していると考えられた。

- OSAS患者では脂質代謝に関与するLipoprotein Lipase (LPL) 活性は低下しており、血管性炎症性反応の上昇と関連していた。CPAP療法は炎症性反応を改善し、LPL濃度を増加させ、脂質代謝を改善させる事が示唆された。
- CPAP導入前のESS、導入後のESSの変化の程度にかかわらず、3ヶ月以上CPAP使用例では血圧は低下する。

4. 原発性肺高血圧症 (PPH)、慢性肺血栓塞栓症 (CTEPH) に関する共同研究

【肺動脈性肺高血圧症に対する内科的治療】

- 肺動脈性高肺血圧症に対するエポプロステノールの治療効果について検討した。PGI₂治療症例の内、1年以内に死亡した症例では心係数が低下していた。血行動態の改善が心拍出量の改善に先行し、心拍出量の改善後に肺動脈圧が低下するという現象は認められなかった。PGI₂増量を停止した群では全肺血管抵抗の低下が大であり、血管拡張の肺血管選択性も大であった。増量中止後も血行動態の悪化は認められなかった。
- 1999年4月にepoprostenolが、2005年6月に bosentan が保険適応。sildenafil に関しては未だ認可されていない。epoprostenol治療：147例、bosentan治療：89例、sildenafil治療例：11例。コンビネーション治療は、相互に異った作用機序の薬剤を組み合わせることにより、薬効の相乗・相加効果や、各治療薬の投与量の減量と副作用軽減の可能性を期待するものである。本研究の目的は、まず当院における個々の薬剤の治療効果を再度検討し、単一施設におけるPAH治療薬の個々の治療効果を明確にすることとし、加えてどのような薬剤のコンビネーション治療が行われているかを集計し、今後我が国の治療ガイドラインを検討する際の、参考となる基礎資料を作成することを目的とした。

【慢性肺血栓塞栓症に関して】

- 平成11年度作成の特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）のガイドラインを見直し、改訂ガイドラインを作成すること。以前の報告では、肺血管抵抗1100dyn.s.cm⁻⁵以上の成績は不良（41-75%）であったが、2002年以後の自験例では14.3%と改善がみられた。また

中枢側血栓の指標であるcentral disease scoreが、大きいほど、術後の肺血管抵抗が低値であった。区域に限局する例でも肺血管抵抗が低い症例では手術成績は不良ではなかった。新規肺動脈性肺高血圧症治療薬の本症に対する有効性の報告がみられるため、ガイドラインに含めた。

- 慢性肺血栓塞栓症患者では、健常人と比べて、有意に血管内皮前駆細胞(EPC)数が減少していることが認められた。疾患群において血管内皮前駆細胞(EPC)数は心係数と正の相関関係を認め、罹患期間と負の相関関係を認めた。肺血栓内膜摘除術前後における血管内皮前駆細胞(EPC)数は明らかな変化を示さなかった

D. 考 案

1. 若年性肺気腫を含むCOPDに関する共同研究

【病型と臨床的特徴】

- 体重減少およびQOLの低下が気腫性病変と関連し、肺気腫が単に呼吸器に限局した疾患ではなく、全身疾患であることを示唆している。
- COPDはある程度可逆性を示す場合があるが、この気流制限の可逆性規定因子として現在喫煙の有無、気管支拡張薬吸入前の気流制限の程度、およびβ₂ADR遺伝子多型（アミノ酸16、Gly/Gly）の影響を受けることが示唆された。
- 特殊なphenotypeとして肺線維症合併肺気腫症例が散見されるが、その臨床的特徴として上肺に気腫性病変が強く、両側下肺野に間質性陰影がみられ、肺癌の合併が48%と極めて高いことである。しかも呼吸機能が悪い場合手術的治療が困難なばかりか、線維症合併のため放射線治療や抗がん剤による治療も困難である。また呼吸機能では気流閉塞、過膨張は軽症にもかかわらず、肺拡散能力の低下と労作時のdesaturationが顕著であるといった線維化を伴わない肺気腫COPD患者とは異なった臨床的特徴を有する。今後、どのような背景で両者が混在して生じえるのか、遺伝的要因も含めて検討したい。

【病態および発症機序に関する研究】

- COPDの発症機序の1つとして細胞老化は重要である。細胞老化は肺胞細胞の再生を阻害し、炎症反応を誘導することにより肺気腫病変の発生を促進するものと考えられた。

- TGF- β_1 は、組織の修復、細胞外基質の産生に関与するサイトカインで、TGF- β_1 の活性化の機能的変化が気腫化に関与する可能性が示唆された。
- アディポネクチン(APN)は、脂肪細胞から産生され、抗炎症作用、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用を有する蛋白として知られるが、COPD患者で肺過膨張および栄養障害と関連して上昇し、抗炎症作用に働いている可能性が示唆される。他にも様々なバイオマーカーが障害、防御、修復に関与していると考えられ、気道被覆液(ELF)、血漿中蛋白のプロテオーム解析がその一助となる。またバイオマーカーだけでなく、リンパ球も防衛的に作用し、CD4+/CD8+T細胞中の肺気腫形成に抑制的な役割をはたすサブセットが存在する。これらのサブセットは、マクロファージの機能(活性化や各種炎症メディエーターの産生等)を調節することで、肺気腫形成に抑制的に働くことと推定され、今後制御性T細胞の役割を検討する。
- COPDの発症に受動喫煙は重要な問題である。今回受動喫煙者においてCT画像上あるいは肺機能上の有意な変化を捉えることは出来ず、家庭内での喫煙様式や実際の受動喫煙量に影響するため有意な差が得られなかったかもしれない。今後さらに検討したい。
- Klotho遺伝子欠損マウスは肺気腫を自然発症するマウスで、肺気腫のモデルとされる。今回このマウスにビタミンD欠損食を摂取させることにより、形態だけでなく機能的にも気腫病変が救済されることが示され、今後メカニズムの解明をおこなう。

【評価法および治療に関して】

- COPD患者の運動能力の評価法としてシャトルウォーキングテスト(SWT)の臨床的に意味のある変動値(MCID)を確立した。今後6分間歩行試験だけでなく、SWTを用いて評価すべきと考える。
- 補中益気湯は食欲増進・Pre-albuminの改善、感冒罹患回数の減少、急性増悪回数の減少、全身性炎症の改善をもたらす、栄養障害の改善、QOL・呼吸機能維持、臨床症状の改善、重症化移行遷延化をもたらすことが示唆され、COPDに対する全身治療薬の1つに加える根拠が得られた。
- 急性増悪はCOPDの予後を規定する因子であり、ウイルスによる気道感染が重要な原因である。長時間作用型吸入抗コリン薬は急性増悪を減少させることが報告されており、今回ライノウイルス感染に対するコリン作動薬の効果を検討したが、ライノウイルス感染に影

響せず、別の機序で増悪抑制に働いていると考えられる。またインフルエンザ細胞内進入経路である酸性エンドゾームを阻害する喀痰調整薬、プロトンポンプ阻害薬、マクロライドは培養ヒト気管上皮細胞からのA香港型インフルエンザ培養液放出量を減少させ、ライノウイルス感染時と同様にインフルエンザ感染抑制効果と気道炎症抑制効果が示唆された。この酸性エンドゾームを阻害する薬剤の中で、喀痰調整薬であるカルボシステインの臨床効果についておこなった多施設共同研究では、感冒罹患頻度の減少および急性増悪の抑制、QOLの改善をもたらすことが示され、実際に人で証明された。

- NPPV療法はCOPDに対しては急性増悪時の呼吸管理法としての有用性は認められているが慢性安定期患者のNPPV療法による予後に対する効果は不明とされていた。今回の検討では、急性期NPPV療法が挿管回避および救命に有効であるだけでなく、慢性期NPPVは有意な生存率の改善をもたらす、予後改善に有効と考えられ、急性期および慢性期NPPV療法の充実がCOPDの長期予後を改善する可能性が示された。一方、長期NPPV症例の終末期医療に関しては、患者および家族の意向と医療内容が必ずしも一致しておらず、急性増悪時および慢性衰弱時における呼吸管理に対する、文書化されたAdvanced Directiveを、患者本人および家族から繰り返し聴取する必要があると思われた。
- 加圧トレーニングは低負荷のトレーニングで筋力増強をもたらすことは証明されているが、今回重症COPD患者に対して検討した結果、健常人と同様に効果がみられ、加圧トレーニングを用いた運動療法は、COPD患者の呼吸リハビリに有用な可能性が示唆され、今後適応などを充実させたい。

2. LAMに関する共同研究

【重症度の評価および病態に関する研究】

- volumetric CT(深吸気時)による気腫性病変の定量化は病状把握や比較に有用であり、予後の判定に応用したい。
- 重症LAM患者では、気管支にLAM細胞のみならず新生リンパ管の増殖が気管支の組織構造の破壊をきたすことにより気管支壁の脆弱化を引き起こす。この気道脆弱化はさらに気道上皮の慢性炎症性変化を引き起こし、特にマスト細胞は線維化、血管新生、気道過敏性の亢進を惹起することが知られており、マスト細胞の高度の浸潤はこれらの作用により気道抵抗をさらに増

加させる可能性がある。LAM細胞による中枢気道病変はLAM重症化の一因となると考えられた。

- 細胞外基質を分解する matrix metalloproteinases (MMPs) の中で、MMP-2やMMP-9はLAM細胞に発現し、嚢胞形成に関与する。一方EMMPRINは、癌細胞及び間葉系細胞において、PI3K-Akt signal pathwayを介してMMPやVEGF発現を誘導する。LAM患者におけるLAM結節のEMMPRIN発現程度には個人差があり、またLAM結節を構成する各LAM細胞間においても不均一である。特にEMMPRINを高発現しているLAM細胞にMMPsが誘導され、嚢胞形成を引き起こす可能性が示唆された。今後、LAM結節を構成する細胞群の中で、EMMPRIN発現の程度が不均一であることに注目し、その細胞の細胞学的特徴、MMP、VEGF発現の有無について検討する。LAM細胞におけるEMMPRIN高発現と病勢との関係、血中、尿中におけるEMMPRIN測定の臨床的意義を検討する。

【治療に関する研究】

- リンパ脈管筋腫症 (LAM) の治療に関しては、稀少疾患であるがゆえに比較対照臨床治験を組むことは困難であり、学問的評価に耐えうる確立された治療法はないのが現状である。LAMの臨床像や経過が症例毎に多様であることも、治療効果を正しく評価する上で問題点である。今後、作成したLAMの治療と管理の手引きを周知させ、治療成績を集積させると共に新たな治療法の開発に努めたい。
- 乳糜腹水の管理には脂肪制限食などの生活指導以外には有効な管理方法がないのが現状である。乳糜胸腹水合併LAM症例に低用量GnRH療法をおこなった5症例の検討で、臨床効果に加えて2例ではLAM細胞のアポトーシスとLCCの変化が確認されたことから、LAM病態における女性ホルモンの関与が示唆された。

3. 肥満低換気症候群 (OHS) を含む睡眠時無呼吸症候群 (SAS) に関する共同研究

【疫学的研究】

- 現時点での肥満低換気症候群 (OHS) 患者数を推計するとともに、診断基準の見直しを検討すること、メタボリック症候群 (MS) との合併頻度を明確にし、合併症としてのMSを考慮したOHSの治療指針を作成することを目的として調査をおこなっている。今回は中間報告であるが、OHS診断症例数はSAS診断症例数

の2.1%と頻度は高く、決して稀ではないと考えられる。また閉塞型SAS (OSAS) とMSとの関係はコントロールのMS合併率が22.2%であるのに対して、OSASの軽症で32.2%、中等症で35.1%、重症で52.8%であり、重症例ほどMSの合併は高率であった。また肥満および内臓肥満の因子を除いても、OSASは肥満とは独立したMSの危険因子であることが明らかとなった。本邦はOSAS患者に占める非肥満者の比率が高く、脳血管障害による死亡率も高い。非肥満OSAS患者においても、心・脳血管疾患の発症や他の代謝性危険因子の合併、予後についての検討が望まれる。

【病態に関して】

- OSAS患者において顕著な体重増加にアシル化グレリンの関与を考慮する必要がある。
- 高炭酸ガス血症はOSAS患者の168/1227(13.7%)にみられたが、CPAP治療にて改善を示す者は1部であり、OSASの病態とは無関係な症例が存在する。呼吸調節系やレプチンの呼吸中枢系への反応性低下を含めた呼吸調節系の異常を考える必要がある。
- LPL活性の低下がOSAS患者において炎症性反応に関連しうることを明らかにした。OSAS患者においては、LPL活性の低下によりTG高含有リポ蛋白が増加することで動脈壁への脂質集積をもたらし、炎症性反応を惹起し、心血管性疾患の発症を引き起こす可能性が考えられる。3ヶ月間のCPAP療法は炎症反応を減少させるのに効果的であると思われた。
- CPAP導入前のESS、導入後のESSの変化の程度にかかわらず、CPAPは血圧を低下させる。今後はAHI、BMI、年齢、使用時間、睡眠時間などの比較が必要と考えられた。

4. 発性肺高血圧症 (PPH)、慢性肺血栓塞栓症 (CTEPH) に関する共同研究

- 1999年4月にepoprostenolが、2005年6月にbosentanが保険適応された。sildenafilに関しては未だ認可されていないが、これらのコンビネーション治療は、相互に異った作用機序の薬剤を組み合わせることにより、薬効の相乗・相加効果や、各治療薬の投与量の減量と副作用軽減の可能性を期待するものであり、今後は症例を集積しどのような薬剤のコンビネーション治療が行われているかを集計し、我が国の治療ガイドラインを検討する際の、参考となる基礎資料を作成することを目的としたい。

- PGI2治療による1年以内死亡例では心係数が低下していた。血行動態の改善に、まず心拍出量の改善がおこりそれに引き続いて肺動脈圧が低下するという経過は否定的であった。PGI2増量中止した群では平均肺動脈圧が低下し、心係数が増加し、全肺血管抵抗の低下が大であり、肺血管選択血管拡張も大きかった。この様な患者を選択した場合、PGI2増量中断後も血行動態が悪化することはなかった。
- 慢性肺血栓塞栓症における肺血栓内膜摘出術の予後およびQOLにおよぼす有用性は明らかであるが、手術関連死亡の高さが問題とされ、平成11年度のガイドラインでは、肺血管抵抗 $> 1100 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ の症例は手術が危険であることを示した。しかし、中枢血栓例においては、肺血管抵抗 $> 1100 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ でも、必ずしも手術成績は不良とはいえず、またその内科治療における予後不良は明らかであることから、肺血管抵抗 $1100 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ の基準を削除し、血栓部位で分類したガイドラインに改訂した。また、葉動脈～主肺動脈に血栓が存在する症例を良好な成績が得られる可能性が高い手術適応とした。下大静脈フィルターについては、わが国では深部静脈血栓症と関連が少ない本症が存在することが報告されているため、手術例、深部静脈血栓を有する例、反復する例に限ってフィルターを挿入することとした。
- 慢性肺血栓塞栓症では、末梢血中の血管内皮前駆細胞が減少しており、そのため、血管内皮の修復に障害をきたし、肺血管内皮障害をきたしていることが推測された。また、罹患期間と相関が認められることより、慢性化との関連がある可能性が示唆された。手術前後における血管内皮前駆細胞数にて有意な差は認められなかったが、今後さらに症例数を増やして解析することが必要と思われる。

E. 結 論

1. 若年性肺気腫を含むCOPDに関する共同研究

【病態に関して】

- 細胞老化によって惹起された炎症と肺胞細胞の増殖停止が肺胞の再生を妨げ、肺気腫病変の形成を促進させるものと考えられた。肺気腫の形成は肺の局所だけではなく全身に影響を与え栄養障害、骨格筋の機能異常、体重減少をもたらすと考えられた。この肺気腫に対する疾患感受性遺伝子の1つとして、TGF β 1遺伝子多型の関与の可能性が示唆された。一方、気腫の形成に

対して、アディポネクチンやCD4+/CD8+の両T細胞のサブセットが抑制的に作用していると考えられた。今後、気道被覆液や血漿中のバイオマーカーをプロテインチップ解析を含め解析したい。

- COPDのphenotypeとして肺線維症合併肺気腫の存在が取り上げられ、肺癌の合併率が高いなどの臨床的特徴が明らかとなった。
- SWTのMCIDは、現状では30-120m、実用的には60m前後で考えるとよいと思われた。

【治療に関して】

- β 2刺激薬に対する気流制限の可逆性は、1秒量の低下、禁煙、 β 2受容体遺伝子多型（アミノ酸16、Gly/Gly）によって、少なくとも一部は有意に影響を受けることが明らかとなった。
- 補中益気湯は栄養状態・炎症病態の改善に有効であることが示唆された。
- COPD急性増悪に対して、酸性エンドゾームpH上昇作用を有する薬品がインフルエンザウイルス感染抑制効果と気道炎症抑制効果を示すことが明らかとなり、これらウイルスの気道感染による急性増悪を予防することが示唆され、実際カルボシステインが臨床の場で急性増悪の抑制、QOLの改善をもたらすことが証明された。
- COPD急性増悪における急性期NPPV療法は、挿管回避および救命に有効であり、急性期および慢性期NPV療法の充実がCOPDの長期予後を改善する。
- 終末期のケアの方針は、医療関係者・患者・家族の密接なコミュニケーションの結果として生みだされるものと考えられる。
- 加圧トレーニングを用いた運動療法は、COPD患者の呼吸リハビリテーションに有用。

2. LAMに関する共同研究

- LAMの治療と管理の手引きを作成した。
- volumetric CTにより気腫性病変の定量は、LAMの重症度を含め病状評価に応用可能である。
- 重症LAM患者の中枢気道には、気管支の脆弱化と慢性気道炎症による器質的閉塞性障害をきたす。
- LAM細胞に発現したEMMPRNがMMPsの誘導を介して、嚢胞形成を引き起こす可能性が示唆された。
- GnRH療法は乳糜漏の減少と安定化をもたらす可能性が考えられた。

3. 肥満低換気症候群 (OHS) 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) に関する共同研究

- OHS診断症例数はSAS診断症例数の2.1%と頻度は高いと考えられた。
- OSASにおいては、コントロール群よりも高率にメタボリック症候群 (MS) の合併を認め、重症例ほどMSの合併は高率であった。肥満、特に内臓肥満とOSASとはそれぞれ独立したMSの危険因子である。
- OSAS患者の体重増加にアシル化グレリンを介した機序が考えられ、OSASそのものの病態が関連している。
- OSAS症例の一部においては、病態と高炭酸ガス血症は直接に関係する可能性があるが、病態とは関係しない部分が考えられ、レプチンの呼吸刺激作用が減弱している可能性が示唆された。
- LPL活性の低下が炎症性反応を惹起し、心血管性疾患の発症を引き起こす可能性が考えられ、CPAP療法はLPL活性上昇、炎症性反応低下、脂質代謝改善をもたらす、動脈硬化を予防する可能性が示唆された。
- 眠気スコア (ESS) が低い場合でも、nCPAP療法により拡張期血圧は低下しており、ある程度の効果は期待される。

4. 原発性肺高血圧症 (PPH)、慢性肺血栓塞栓症 (CTEPH) に関する共同研究

- 肺動脈性肺高血圧症に対する多剤併用療法は、薬効の相乗・相加効果や、各治療薬の投与量の減量と副作用軽減の可能性が期待され、今後症例を集積し、我が国の治療ガイドラインの参考資料としたい。
- 日本における特発性慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) の改訂ガイドラインを作成した。
- 慢性肺血栓塞栓症では、末梢血中の血管内皮前駆細胞が減少しており、そのため、血管内皮の修復に障害をきたし、肺血管内皮障害をきたしていることが推測された。また、罹患期間と相関が認められることより、慢性化との関連がある可能性が示唆された。
- PGI₂治療による1年以内死亡例では心係数が低下していた。血行動態の改善に、まず心拍出量の改善がおりそれに引き続いて肺動脈圧が低下するという経過は否定的であった。PGI₂増量中止した群では平均肺動脈圧が低下し、心係数が増加し、全肺血管抵抗の低下が大であり、肺血管選択血管拡張も大きかった。この様な患者を選択した場合、PGI₂増量中断後も血行動態が悪化することはなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

(信州大学医学部内科学第一講座久保恵嗣)

1. 久保恵嗣, 井上義一: 【肺リンパ脈管筋腫症 (LAM) をめぐって】本邦におけるLAMの治療, 予後の現状と問題点. 日本胸部臨床 65:150-155, 2006.
2. 久保恵嗣: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) ・治療 呼吸不全への対処法 安定期と増悪期. Medical Practice 23:1049-1055, 2006.
3. 久保恵嗣: わが国におけるリンパ脈管筋腫症の現状. 医療60:545-549, 2006.
4. 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎, 栗山喬之, 久保恵嗣: 臨床調査個人票を用いた原発性肺高血圧症の解析. Progress in Medicine 26:314-318, 2006.
5. 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 井上義一: 【肺リンパ脈管筋腫症 (LAM) をめぐって】わが国におけるLAMの疫学. 日本胸部臨床 65:113-119, 2006.
6. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T: Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. Respirology 11:731-40, 2006.
7. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T: Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. Respir Med 100:1742-52, 2006.
8. Okada M, Takamizawa A, Tsushima K, Urushihata K, Fujimoto K, Kubo K: Relationship between sleep-disordered breathing and lifestyle-related illnesses in subjects who have undergone health-screening. Intern Med 45:891-6, 2006.
9. Tsushima K, Sone S, Yoshikawa S, Furuya S, Yasuo M, Suzuki T, Yamazaki Y, Koizumi T, Fujimoto K, Kubo K: Clinical differences in the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Stage 0. Respir Med 100:1360-7, 2006.
(北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野西村正治)
1. Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Itoh T, Fukuda Y, Senior RM, Nishimura M: Extracellular matrix metalloproteinase inducer in interstitial pneumonias. Hum Pathol 37:1058-65, 2006.

2. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, Makita H, Nagai K, Fuke S, Ito Y, Betsuyaku T, Nishimura M : Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*173:1309–15, 2006.
 3. Nagai K, Betsuyaku T, Kondo T, Nasuhara Y, Nishimura M : Long term smoking with age builds up excessive oxidative stress in bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax*61: 496–502, 2006.
- (千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学栗山喬之)
1. Tatsumi K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T : Vascular endothelial growth factor in obstructive sleep apnea syndrome. *Jpn J Clin Physiol*36:89–94, 2006.
 2. Tanabe N, Amano S, Tatsumi K, Kominami S, Igarashi N, Shimura R, Matsubara H, Kasahara Y, Takiguchi Y, Kuriyama T : Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and prognosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*70: 1174–9, 2006.
- (日本大学医学部呼吸器内科赤柴恒人)
1. 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群の診断と治療。THE LUNG perspective 14: 150–155, 2006.
 2. 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群 : 診断と治療のためのガイドライン。呼吸器科9 : 218–224, 2006.
 3. 川原誠司, 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群。内科97: 962–963, 2006.
 4. 桂一仁, 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群と社会問題交通事故との関連。治療学 40 : 613–615, 2006.
 5. 赤柴恒人 : SASとはいかなる疾患か。Progress in Medicine 26: 2609–2613, 2006.
 6. 赤柴恒人 : CPAP・bi-level PAP(BiPAP)のtitraion およびそのfollow-up。内科97: 214–216, 2006.
 7. 赤柴恒人 : 睡眠時無呼吸症候群。(長瀬隆英, 永田泰自編著)呼吸器内科学テキスト中外医学社東京pp 97–101, 2006.
- (京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学三嶋理晃)
1. Sato A, Hirai T, Imura A, Kita N, Iwano A, Muro S, Nabeshima Y, Saki B, Mishima M : Morphological mechanism of the development of pulmonary emphysema in klotho mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 2361–5, 2007.
 2. Sato A, Hara T, Nakamura H, Kato N, Hoshino Y, Kondo N, Mishima M, Yodoi J : Thioredoxin-1 suppresses systemic inflammatory responses against cigarette smoking. *Antioxid Redox Signal*8(9–10): 1891–6, 2006.
 3. Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Matsumoto H, Niimi A, Fukuhara S, Mishima M, Nakamura T : Falls in blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea after long-term nasal continuous positive airway pressure treatment. *J Hypertens* 2091–9, 2006.
 4. Ohara T, Hirai T, Sato S, Sato A, Nishioka M, Muro S, Mishima M : Comparison of airway dimensions in different anatomic locations on chest CT in patients with COPD. *Respirology*11(5): 579–85, 2006.
 5. Sumi K, Chin K, Takahashi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A, Mishima M : Effect of nCPAP therapy on heart rate in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *QJM*99(8): 545–53, 2006.
 6. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M : Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med*101: 146–153, 2006.
 7. Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, Izumi T : Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest*129(5): 1246–52, 2006.
- (順天堂大学医学部呼吸器内科瀬山邦明)
1. Sato T, Seyama K, Sato Y, Mori H, Souma S, Akiyoshi T, Kodama Y, Mori T, Goto S, Takahashi K, Fukuchi Y, Maruyama N, Ishigami A : Senescence marker protein-30 protects mice lungs from oxidative stress, aging, and smoking. *Am J Respir Crit Care Med*174(5): 530–7, 2006.
 2. 熊坂利夫, 瀬山邦明, 三谷恵子, 郡司陽子, 相馬早苗, 林大久生, 佐藤輝彦, 柏木聡子, 城宝翠 : 肺リンパ脈管筋腫症の病理と病態。病理と臨床24 : 939–948, 2006.
 3. 瀬山邦明, 熊坂利夫 : リンパ脈管筋腫症 — TSC遺伝子解析からLAMの進展機序への展開 — 日本内科学会雑誌 95: 1048–1057, 2006.
 4. 佐藤輝彦, 郡司陽子, 三谷恵子, 熊坂利夫, 瀬山邦明 : LAMと遺伝子多型。呼吸と循環54 : 827–832, 2006.

(慶應義塾大学医学部呼吸器内科石坂彰敏)

1. 辻村周子, 仲村秀俊, 佐藤 勲, 高橋左枝子, 中島隆裕, 中島真人, 石坂彰敏: COPD患者呼吸機能評価法としてのFiber Grating (FG) 視覚センサーの可能性. 呼吸25: S44-45, 2006.

(東京女子医科大学第一内科学講座永井厚志)

1. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A: Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*174: 886-893, 2006.
2. 青柴和徹: 肺の加齢と喫煙. *日老医誌*43: 582-584, 2006.
3. Yagi O, Aoshiba K, Nagai A: Activation of nuclear factor- κ B in airway epithelial cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 73: 610-616, 2006.

(国立循環器病センター友池仁暢)

1. Sugiyama S, Hirota H, Kimura R, Kokubo Y, Kawasaki T, Suehisa E, Okayama A, Tomoike H, Hayashi T, Nishigami K, Kawase I, Miyata T: Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin level and deep vein thrombosis in the Japanese population. *Thromb Res.* 2006.
2. Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T: Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood*15: 107(4): 1737-8, 2006.

(奈良県立医科大学内科学第二講座木村 弘)

1. Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Suzuki T, Kimura H: Evidence for activation of nuclear factor κ B in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*10: 189-93, 2006.
2. Murakami S, Kimura H, Kangawa K, Nagaya N: Physiological significance and therapeutic potential of adrenomedullin in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*6: 125-32, 2006.
3. Itoh T, Nagaya N, Ishibashi-Ueda H, Kyotani S, Oya H, Sakamaki F, Kimura H, Nakanishi N: Increased Plasma monocyte Chemoattractant protein -1 level in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respirology*11: 158-63, 2006.

4. 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村 弘: 睡眠時の呼吸器障害—呼吸中枢と睡眠呼吸障害. *THE LUNG Perspectives* 14: 54-58, 2006.

5. 木村 弘, 吉川雅則: 慢性閉塞性肺疾患Chronic obstructive Pulmonary disease. *日本医事新報*4287: 87-9, 2006.
6. 吉川雅則, 木村 弘: 肺高血圧症を診る—肺高血圧症の臨床分類各論 c.呼吸器疾患と肺高血圧症. *Heart View*10: 23-9, 2006.
7. 吉川雅則, 木村 弘: 臨床栄養のあらたな潮流を求めて: 臨床栄養の観点からみた診療ガイドライン—全身性疾患としてのCOPDにおける栄養管理. *医学のあゆみ*218: 442-8, 2006.
8. 吉川雅則, 福岡篤彦, 友田恒一, 小林厚, 玉置伸二, 木村 弘: COPDの身体所見—頭からつま先まで四肢・骨格の評価. *COPD Frontier*5: 281-6, 2006.
9. 福岡篤彦, 寺西 融, 玉置伸二, 小林 厚, 友田恒一, 吉川雅則, 東条 尚, 榎部圭司, 高濱 誠, 谷口繁樹, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)におけるLung volume reduction surgery (LVRS)術後5年の長期効果の検討. *Quality of Life Journal*7: 57-67, 2006.
10. 奥田晴子, 下出好夫, 尾崎由美, 仲井人土, 福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 木村 弘: QOL向上を主目的においた包括的呼吸リハビリテーション集団指導の取り組み. *Quality of Life Journal*7: 51-5, 2006.
11. 鈴木崇浩, 木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群—睡眠医療の確立に向けて睡眠時無呼吸症候群の発生機序. *治療学*40: 617-20, 2006.
12. 村上伸介, 木村 弘: 肺高血圧症治療のup-to-date. *呼吸と循環*54: 1213-20, 2006.
13. 熊本牧子, 濱田 薫, 木村 弘: 肺循環の異常 3. 肺血栓塞栓症. *呼吸器内科学テキスト*. 長瀬隆英, 永田泰自編 中外医学社, 東京pp227-230, 2006.

(互恵会大阪回生病院大井元晴)

1. 坪井知正, 陳 和夫, 町田和子, 大井元晴: 肺結核後遺症における急性期NPPVの治療成績. *日呼吸会誌* 44: 160-167, 2006.
2. 大井元晴: メタボリックシンドロームに合併する疾患 閉塞性睡眠時無呼吸症候群. *最新医学*61: 1382-1392, 2006.
3. 大井元晴: 閉塞性睡眠時無呼吸・低呼吸症候群 治療選択の方法論. 立花直子編. *睡眠医学を学ぶために*. 永井書店pp225-235. 2006.

(京都大学医学部附属病院呼吸器内科 陳 和夫)

1. Chin K, Nakamura T, Fukuhara S, Takahashi K, Sumi K, Matsumoto H, Niimi A, Mishima M, Nakamura T: Falls in blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea after long-term nasal continuous positive airway pressure treatment. *Journal of Hypertension* 24: 2091–2099, 2006.
2. Sumi K, Chin K, Takahashi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A, Mishima M: Effect of nCPAP therapy heart rate in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Quarterly Journal of Medicine* 99:545–553, 2006.
3. 陳 和夫: 睡眠時無呼吸-低呼吸症候群とメタボリックシンドローム。睡眠呼吸障害治療による心血管疾患の改善。循環制御27:110–114, 2006.
4. 陳 和夫: 閉塞性睡眠時無呼吸・低呼吸症候群の観点から取り組むか「睡眠医学を学ぶために 専門医の伝える実践睡眠医学」(立花直子、NPO法人大阪スリープヘルスネットワーク編) 永井書店215–224: 2006.
5. 陳 和夫: 睡眠時無呼吸症候群に対するCPAP療法、別冊医学のあゆみ「睡眠時無呼吸症候群」(石井芳樹編) 医歯薬出版81–86, 2006.
6. 陳 和夫: 睡眠時無呼吸症候群「呼吸の事典」(有田秀穂編) 朝倉書店292–312, 2006.
7. 陳 和夫: 今日の治療指針2006「睡眠時無呼吸症候群」医学書院232–233, 2006.
8. 陳 和夫: OSAHSの代謝・内分泌・免疫機能への影響、睡眠時呼吸障害 Update 2006. 山城義広、井上雄一編集 日本評論社125–132, 2006.
9. 陳 和夫: 各論A. 急性呼吸不全、8. 免疫不全に伴う急性呼吸不全、NPPV(非侵襲的陽圧換気療法)ガイドライン(日本呼吸器学会NPPVガイドライン作成委員会編) 59–61 南江堂(2006)
10. 陳 和夫, 南須原康行: III章慢性呼吸不全への対応方法、酸素療法ガイドライン(日本呼吸器学会肺生理専門委員会、日本呼吸管理学会酸素療法ガイドライン委員会編) メディカルレビュー17–21, 2006.
(東北大学病院老年科山谷陸雄)
1. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, Inoue D, Nakayama K, Tomita N, Yoshida M, Sasaki H. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in COPD patients. *J Am Geriatr Soc* 54:378–380, 2006.
2. Yamaya M, Suzuki T, Ishizawa K, Sasaki T, Yasuda H, Inoue D, Kubo H, Nakayama K, Nishimura N, Sekizawa K: COPD and macrolide. *JMAJ* 49:158–166, 2006.
3. Inoue D, Yamaya M, Sasaki T, Hosoda M, Kubo H, Numazaki M, Tomioka Y, Yasuda H, Sekizawa K, Nishimura H, Sasaki H: Mechanisms of mucin production by rhinovirus infection in cultured human tracheal surface epithelium and submucosal glands. *Respir Physiol Neurobiol* 154:484–499, 2006.
4. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, Inoue D, Nakayama K, Yamada M, Suzuki T, Sasaki H. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 28:51–58, 2006.
5. Nakayama K, Kikuchi A, Yasuda H, Ebihara S, Sasaki T, Ebihara T, Yamaya M: Heme oxygenase-1 gene promoter polymorphism and the decline in lung function in Japanese men. *Thorax* 61:921, 2006.
(公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科谷口博之)
1. 谷口博之監修, 近藤康博編著: ナースが取り組むCOPD チームケアガイド メディカ出版 大阪 2006.
2. 西山理, 谷口博之: QOLの改善 福地義之助 編 高齢者診療のツボ COPD 克誠堂出版 東京 134–137, 2006.
3. 大井元晴, 赤柴恒人, 石川悠加, 石原英樹, 落合亮一, 小山田吉孝, 金子泰之, 木村謙太郎, 近藤康博, 神野進, 鈴木正之, 高崎雄司, 竹田晋浩, 谷口博之, 陳和夫, 坪井知正, 成井浩司, 長谷川伸之, 町田和子(日本呼吸器学会NPPVガイドライン作成委員会): 日本呼吸器学会NPPVガイドライン作成委員会 編NPPV(非侵襲的陽圧換気療法)ガイドライン 南江堂 東京 2006
4. 宮本顕二, 一和多俊男, 桂秀樹, 神津玲, 塩谷隆信, 谷口博之, 松尾ミヨ子(日本呼吸管理学会酸素療法ガイドライン作成委員会): 日本呼吸器学会肺生理専門委員会、日本呼吸管理学会酸素療法ガイドライン作成委員会 編 酸素療法ガイドライン メディカルレビュー社 東京 2006.
5. 有蘭真一, 小川智也, 渡辺文子, 寶門玲美, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介, 谷口博之: 慢性閉塞性肺疾患患者の運動耐容能に対する高強度の運動療法の長期効果. *理学療法学* 33: 69–75, 2006.
6. 長谷川隆一, 谷口博之: 人工呼吸療法の適応. *呼吸器科* 9: 432–440, 2006.

7. 長谷川隆一,近藤康博,谷口博之: COPDの人工呼吸療法. *Clinical Engineering*17: 378-382, 2006.
8. 近藤康博,谷口博之: COPDとは. *呼吸器&循環器ケア*6: 22-30, 2006.
9. 渡邊文子,小川智也,有蘭信一,近藤康博,谷口博之: ベッドサイドで行う呼吸理学療法. *呼吸器&循環器ケア*6: 41-49, 2006.
10. 長谷川隆一,近藤博之,谷口博之: NPPV導入時のポイント. *呼吸器ケア*4: 1162- 1173, 2006.
11. 近藤康博,谷口博之: 慢性呼吸不全の急性増悪. *成人病と生活習慣病*36: 1027-1030, 2006.
12. 近藤康博,岩木舞,加藤景介,西山理,木村智樹,谷口博之: HOT適応基準. *日本呼吸管理学会誌*15: 514-519, 2006.

2. 学会発表

田邊信宏,安井山広,清水秀文,藤川文子,寺田二郎,笠原靖紀,栗山喬之 画像と機能 Multidetector CTを用いた肺循環障害の形態機能解析と治療戦略 第46回日本呼吸器学会学術講演会,2006年6月,東京

Akihito Uematsu, Toshiki Akahoshi, Naoki Okamoto, Kengo Hayashi,

Kenjii Nagaoka, Natsuko Nomura, Seiji Kawahara, Kazuhito Katsura,

Tsuneto Akashiba.

Prevalence of metabolic syndrome in severe patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in Japan Asia-Pacific Society of Respiriology. 2006年11月,京都

Chin K.

New and unconventional application of NPPV (e.g. weaning, immunocompromised patients, post-surgical respiratory distress): potential benefits and risks.

Workshop 1. Noninvasive positive pressure ventilation: principles and practice.

Handa T, Nagai S, Kawabata D, Miki S, Ueda S, Yasutaka Fushimi Y, Yutaka Ito Kosuke Ohta Michiaki Mishima Akira Sakai Takateru Izumi.

Incidence Of Pulmonary Hypertension And Its Clinical Relevance In Patients With Idiopathic And Collagen Vascular Disease Associated Interstitial Pneumonias

Ito Y, Sato S, Muro S, Hirai T, Ogawa E, Osawa M, Isozumi R, Imai S, Mishima M.

Glucocorticoid treatment for community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease

Osawa M, Ito Y, Ishida T, Isozumi R, Hirai T, Ito I, Imai S, Takakura S, Inuma Y, Ichiyama S, Mishima M.

Body Mass Index in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Correlation with Low Attenuation Areas on Computed Tomography

Multi-drug resistance in *Streptococcus pneumoniae* with quinolone resistance mutations

Susumu Sato

Variability of Bronchodilator Reversibility in Patient with COPD

Tadashi Ohara

Serial Changes in Airway Dimensions Assessed by Computed Tomography in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Atsuyasu Sato

Thioredoxin Ameliorates Cigarette Smoke-induced Lung Emphysema in Mice

Niimi A, Leung S-Y, Lam A, Kapoun AM, Williams A, Nath P, Luedtke GR, Chakravarty S, Dugar S, Protter AA, Higgins LP, Chung KF.

Reversal of IL-1beta-induced impairment of beta-adrenoceptor-mediated bronchodilation by a p38 MAP-kinase inhibitor, SD-282.

Takahashi K, Chin K, Akamizu T, Sumi K, Nakamura T, Kangawa K, Mishima M. Elevated acylated ghrelin may accelerate body weight gain in patient with obstructive sleep before treatment.

Ogawa E, Nakano Y, Muro S, Sakai A, Hirai T, Mishima M.

Body Mass Index in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Correlation with Low Attenuation Areas on Computed Tomography

Sato, MD, Y. Hoshino, MD, PhD, H. Nakamura, MD, PhD, M. Narita, PhD, S. Muro, MD, PhD, M. Mishima, MD, PhD, J. Yodoi, MD, PhD

Thioredoxin Prevents Cigarette Smoke Induced Oxidative Stress and Apoptosis

Ohara T, Hirai T, ato S, Ogawa E, Sato A, Nishioka M, Terada K, Kinose D, Muro S, Mishima M.

Annual Changes in Computed Tomography Measurements and Pulmonary Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

辻村周子、仲村秀俊、佐藤 勲、中村美穂、高橋左枝子、中島隆裕、中島真人、石坂彰敏：FG視覚センサーのCOPDにおける呼吸機能解析への応用。（日本呼吸器学会総会、東京、2006、6月）。

中村美穂、仲村秀俊、峰松直人、中島隆裕、辻村周子、高橋左枝子、石坂彰敏：日本人COPD患者におけるTGF- α 1遺伝子多型。（日本呼吸器学会総会、東京、2006、6月）。

高橋左枝子、仲村秀俊、関 誠、中島隆裕、峰松直人、辻村周子、中村美穂、石坂彰敏：気腫化肺病変に対するHGFの相反的な効果。（日本呼吸器学会総会、東京、2006、6月）。

中島隆裕、仲村秀俊、山本美由紀、高橋左枝子、辻村周子、中村美穂、峰松直人、石坂彰敏：ドパミンD2受容体A1/2遺伝子多型の喫煙習慣、肺機能への影響。（日本呼吸器学会総会、東京、2006、6月）。

渡辺真純、石坂彰敏、神谷一徳、神山育男、仲村秀俊、長谷川直樹、小林紘一：呼吸器内視鏡による新診療法中樞から末梢まで 肺末梢病変に対するマイクロサンプリング法の応用 肺癌における各種マーカーの解析。（日本呼吸器学会総会、東京、2006、6月）。

仲村秀俊、辻村周子、佐藤 勲、中村美穂、石坂彰敏：呼吸管理における非侵襲的モニタリング（FG視覚センサー）。（日本呼吸器学会総会、札幌、2006、7月）。

渡辺真純、神谷一徳、神山育男、佐和貞治、仲村秀俊、石坂彰敏、小林紘一：気道病変に対する分子生物学的ア

プローチ 肺上皮被覆液のプロテオーム解析 気管支鏡下マイクロサンプリング検体での検討。（日本呼吸器内視鏡学会総会、つくば、2006、6月）。

炎症性呼吸器疾患とアラキドン酸カスケード：第46回日本呼吸器学会総会（発表者：長瀬隆英、教育講演）、2006。

脂質性メディエーター関連分子：第46回日本呼吸器学会総会（発表者：長瀬隆英、ワークショップ）、2006。

COPDガイドラインを高年齢者診療にどう生かすか：第48回日本老年医学会総会（発表者：長瀬隆英、ミニレビュー）、2006。

末梢気道炎症の評価法：第56回日本アレルギー学会総会（発表者：長瀬隆英、教育セミナー）、2006。

Aoshiha K. Alveolar cell death and senescence in the pathogenesis of COPD. The 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. 2006. 11. 21. Kyoto

Y. Inoue, A. Ohya, A. Tokoro, Y. Maeda, K. Hirai, T. Arai, N. Kodo, Y. Koreeda, S. Hayashi, M. Okada, M. Sakatani, Psychosocial conditions in pulmonary Lymphangioleiomyomatosis, Abstracts ATS International Conference, California, 5/19~24, 2006 (mini-symposium)

Tamaki S, Fukuoka A, Yamauchi M, Makinodan K, Koyama N, Komeda K, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H: Serum Levels of High Molecular Weight Form of Adiponectin in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.

Koyama N, Makinodan K, Tamaki S, Fukuoka A, Tomoda K, Yoshikawa M, Hamada K, Matsumoto M, Fujimura Y, Kimura H: Plasma von Willebrand Factor and ADAMTS13 Activity in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.

Komeda K, Yoshikawa M, Itoh T, Murakami S, Fukuoka A, Tomoda K, Teranishi T, Tamaki S, Koyama N, Makinodan K, Kimura H: Elevated Plasma Ghrelin

Levels and Catabolic/Anabolic Imbalance in Patients with COPD. The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.

Kobayashi A, Yoshikawa M, Tomoda K, Komeda K, Tamaki S, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Teranishi T, Kimura H : Evaluation of Plasma Glutamine Level in Patients with COPD.

The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.

Makinodan K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Yamauchi M, Tomoda K, Kimura H : The Impairment of Stimulatory Action of Leptin on Central Respiratory Control Systems in Hypercapnic Patients with OSAS. The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.

Tomoda K, Yoshikawa M, Ito T, Fukuoka A, Tamaki S, Makinodan K, Koyama N, Komeda K, Kobayashi A, Kimura H : Circulating Adiponectin in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.

Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Hamada K, Kangawa K, Kimura H : Adrenomedullin Attenuates Elastase-induced Pulmonary Emphysema in Mice. The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.

Suzaki Y, Hamada K, Ito T, Kimura H : A Potent Antiangiogenic Factor, Endostatin Prevents the Development of Asthma in a Murine Model. The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.

Suzaki Y, Hamada K, Ito T, Kimura H : A Novel Small-molecule Compound Targeting CCR5 Prevents the Development of Asthma in a Murine Model. The 11th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.

Makinodan K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Suzuki T, Yamauchi M, Tomoda K, Kimura

H : The Impact of Serum Leptin and Soluble Leptin Receptor (sOB-R) Levels on Respiratory Chemosensitivities in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). European Respiratory Society Annual Congress, 2006.

Koyama N, Suzuki T, Yamauchi M, Makinodan K, Tamaki S, Fukuoka A, Tomoda K, Yoshikawa M, Ishizashi H, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Kimura H : Unusually Large von Willebrand Factor Multimers Might Be Involved in Cardiovascular Events in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. European Respiratory Society Annual Congress, 2006.

Tomoda K, Kimura H, Niitsuma K, Osaki S : Determination of Collagen-fiber Orientation in Human Lung. The International Conference of Polymer Characterization, 2006.

木村 弘 : 呼吸リハビリテーションと栄養療法の効果. 第131回日本医学会シンポジウム『慢性呼吸器疾患—喘息とCOPD—』, 2006.

木村 弘 : 睡眠時無呼吸症候群とメタボリック症候群. 第98回ACCP日本部会定期教育講演会, 2006.

木村 弘 : わが国の呼吸器内科医師の現状—日本呼吸器学会でのアンケート結果に基づいて—. 第46回日本呼吸器学会総会シンポジウム, 2006.

木村 弘 : イントロダクション : なぜCOPDを全身性疾患ととらえるべきか? 第46回日本呼吸器学会総会シンポジウム, 2006.

吉川雅則、木村 弘 : 摂食調節からみた栄養障害の病態と対策. 第46回日本呼吸器学会総会シンポジウム, 2006.

Suzaki Y, Hamada K, Ito T, Miyamoto K, Kimura H : A potent anti-angiogenic factor endostatin prevents the development of asthma in a murine model. English Oral Session, 第46回日本呼吸器学会総会, 2006.

Ito T, Hamada K, Suzaki Y, Matsui N, Kita E, Kimura H : Subcutaneous Vaccination of Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG)