

201024024B

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20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 三嶋理晃

平成23年3月

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20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 三嶋理晃

平成23年3月

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

呼吸不全に関する調査研究
平成20年度～22年度 総合研究報告書

目 次

班員名簿

I. 総合研究報告

呼吸不全に関する調査研究……………三嶋 理晃…… 1

II. 分担総合研究報告

慢性閉塞性肺疾患（COPD）に関する研究……………三嶋 理晃…… 27

COPD 症例の抗コリン薬吸入治療による気管支拡張反応部位の検討と
アドレナリン受容体遺伝子（*ADRB2*）多型の意義に関する研究 ……西村 正治…… 44

低酸素 TENT を用いた潜在的呼吸不全症例の検出に関する研究……………貫和 敏博…… 51

気腫病変と線維化病変の病態形成に関する研究……………海老名雅仁…… 55

シロリムスによるリンパ脈管筋腫症の第Ⅲ相国際共臨床試験 MILES trial ……中田 光…… 63

慢性血栓性肺高血圧症，肺動脈性肺高血圧症に関する研究……………巽 浩一郎…… 77

リンパ脈管筋腫症（LAM）と慢性閉塞性肺疾患（COPD）に関する研究 ……瀬山 邦明…… 87

睡眠時無呼吸症候群と代謝機能異常に関する研究……………赤柴 恒人…… 95

喫煙による気道炎症と肺胞上皮再生に対するスタチンの影響
可溶性 E-cadherin の COPD の病態への関与（基礎的，臨床的検討）
日本人肺動脈性肺高血圧症患者の *BMPR2* 遺伝子解析研究 ……石坂 彰敏，浅野浩一郎…… 99

呼吸不全に関する基礎研究：COPD を中心に……………長瀬 隆英……105

COPD の発症機序に関する研究……………永井 厚志……113

肺線維症合併肺気腫の臨床的特徴について
COPD 患者における血中アクロレイン濃度の検討
タバコ抽出液によるラット肺気腫におけるカルボシステインの効果
COPD 肺における Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α)-Vesicular
Endothelial Growth Factor (VEGF) シグナルの位置づけに関する検討
COPD と MPO 遺伝子多型との関連 ……久保 恵嗣……118

COPD 患者に対するチオトロピウムの効果に関する多面的検討 —運動耐容能を中心に—	
COPD における運動耐容能の予測因子に関する研究	
COPD assessment test (CAT) の寄与因子に関する研究	谷口 博之……136
“肺移植適応患者の予後と QOL の調査” に関する研究	伊達 洋至……148
肥満低換気症候群・睡眠時無呼吸に関する検討	
• 閉塞型睡眠時無呼吸, メタボリックシンドロームおよび睡眠時間との関連	
• 企業検診における高血圧と睡眠時無呼吸, 睡眠時間, 眠気の関係の検討	
• 閉塞型睡眠時無呼吸と肥満, 構造的因子, 機能的因子の関係の検討	
重症呼吸不全の治療に関する検討	
• 肺結核後遺症における長期 NPPV 症例の予後因子の検討	
• 成人生体肝移植後の呼吸器合併症に対する非侵襲的換気療法200例の検討	
• 肝肺症候群患者の周術期呼吸管理における非侵襲的陽圧換気の効果	陳 和夫……157
睡眠呼吸障害の動物モデルに関する研究	裏出 良博……169
慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対する内科的治療の現状と問題点, 今後の課題に関する研究	中西 宣文……174
リンパ脈管筋腫症に関する研究	
ランゲルハンス細胞組織球症に関する研究	
肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症全国調査 (共同) (小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査)	
慢性閉塞性肺疾患に関する研究	
呼吸リハビリテーションに対する研究	坂谷 光則, 井上 義一……180
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における栄養障害と併存症	
睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の病態と全身反応	
三次元 CT アンギオグラフィを用いた膠原病性肺高血圧症の検討	木村 弘……186
喘息死患者および薬剤性肺障害の肺病変部の検討	相澤 久道……200
慢性閉塞性肺疾患増悪をもたらす呼吸器ウイルス感染抑制の検討	山谷 睦雄……212
COPD の診断および診療に関する研究	中野 恭幸……221
特発性肺動脈性肺高血圧に関する研究	草野 研吾……228
Ⅲ. 平成20年度～22年度 (3年間) の研究成果の刊行に関する一覧表	231

呼吸不全に関する調査研究班名簿（平成20年度～22年度）

区 分	氏 名	所 属 等	職 名	
研究代表者	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教 授	
研究分担者	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	
	貫和 敏博	東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野	教 授	
	海老名雅仁	東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野	准 教 授	
	中田 光	新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター	教 授	
	巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学	教 授	
	瀬山 邦明	順天堂大学医学部呼吸器内科	前任准教授	
	赤柴 恒人	日本大学医学部内科系呼吸器内科学分野	教 授	
	石坂 彰敏	慶應義塾大学医学部呼吸器内科	教 授	
	浅野浩一郎	慶應義塾大学医学部呼吸器内科	准 教 授	
	長瀬 隆英	東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学	教 授	
	永井 厚志	東京女子医科大学第一内科学講座	教 授	
	久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教 授	
	谷口 博之	公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	部 長	
	伊達 洋至	京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学	教 授	
	陳 和夫	京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学	教 授	
	裏出 良博	(財)大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門	部 長	
	中西 宣文	国立循環器病センター心臓血管内科肺循環科	特任部長	
	坂谷 光則	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	院 長	
	井上 義一	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	部 長	
	木村 弘	奈良県立医科大学内科学第二講座	教 授	
	相澤 久道	久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門	教 授	
	研究協力者	櫻井 滋	岩手医科大学医学部臨床検査医学講座	准 教 授
		山谷 陸雄	東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座	教 授
岡田 克典		東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野	准 教 授	
杉山幸比古		自治医科大学医学部内科学講座呼吸器内科学部門	教 授	
佐藤 誠		筑波大学大学院人間総合科学研究科睡眠医学講座	教 授	
藤本 圭作		信州大学医学部保健学科検査技術科学専攻生体情報検査学講座	教 授	
神原 博樹		藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学	教 授	
中野 恭幸		滋賀医科大学呼吸器内科	病院教授	
福原 俊一		京都大学大学院医学研究科医療疫学分野	教 授	
板東 徹		京都大学大学院医学研究科臓器機能保存学講座	准 教 授	
平家 俊男		京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学分野	教 授	
山中 伸弥		京都大学再生医学研究所再生統御学研究部門再生誘導研究分野	教 授	
岩崎 吉伸		京都府立医科大学大学院呼吸器内科	教 授	
大井 元晴		互惠会大阪回生病院	副 院 長	
石原 英樹		大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター呼吸器内科	主任部長	
南 正人		大阪大学大学院医学系研究科外科学講座呼吸器外科学	准 教 授	
前倉 亮治		独立行政法人国立病院機構刀根山病院呼吸器感染症グループ	副 院 長	
草野 研吾		岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科	准 教 授	
大藤 剛宏		岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科	講 師	

※ 3 年以内での研究交替者を含む（職名は交替時）

總 合 研 究 報 告

呼吸不全に関する調査研究

研究代表者 三 嶋 理 晃

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

研究分担者：西村 正治（北大教授）・中田 光（新潟大教授）・海老名雅仁（東北大准教授）・巽浩一郎（千葉大教授）・瀬山 邦明（順天堂大准教授）・赤柴 恒人（日本大教授）・浅野浩一郎（慶応大准教授）・長瀬 隆英（東京大教授）・永井 厚志（東京女子医大教授）・久保 恵嗣（信州大教授）・谷口 博之（公立陶生病院部長）・伊達 洋至（京大教授）・陳 和夫（京大教授）・中西 宣文（国立循環器病センター医長）・井上 義一（近畿中央胸部疾患センター部長）・裏出 良博（大阪バイオサイエンス研究所部長）・木村 弘（奈良医大教授）・相澤 久道（久留米大教授）

研究協力者：櫻井 滋（岩手医大准教授）・山谷 陸雄（東北大教授）・岡田 克典（東北大准教授）・佐藤 誠（筑波大教授）・藤本 圭作（信州大教授）・榊原 博樹（藤田保健衛生大教授）・中野 恭幸（滋賀医科大講師）・福原 俊一（京大教授）・板東 徹（京大准教授）・平家 俊男（京大教授）・山中 伸弥（京大教授）・岩崎 吉伸（京都府立医大教授）・大井 元晴（互惠会大阪回生病院部長）・石原 英樹（大阪府立大主任部長）・南 正人（大阪大学准教授）・前倉 亮治（刀根山病院副院長）・大藤 剛宏（岡山大学講師）・杉山幸比古（自治医科大教授）・草野 研吾（岡山大准教授）

研究要旨

呼吸不全関連疾患（若年発症肺気腫（若年発症 COPD）、リンパ脈管筋腫症（LAM）、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、肥満低換気症候群（OHS）、肺胞低換気症候群（PAHS）、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）を対象として、病因、病態の解明および治療法の確立を目的に、疫学、生理学、病理学、分子生物学、遺伝子学的な多面的アプローチから、臨床および基礎研究を実施した。この3年間において、LAM が特定疾患事業として新規に認定され、また、従来特定疾患であった原発性肺高血圧症（PPH）、慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）（CTEPH）は、それぞれ肺動脈性肺高血圧症（PAH）および慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）として病名変更、認定基準の改訂が行われ、当研究班としてこれら疾患の認定基準および調査個人票の新規作成や変更作業に従事した。対象となる全疾患の診断基準を明確にし、研究班のホームページを開設して情報を発信すると共に、継続的な疫学研究を可能にするためのインターネットを用いた疫学調査システムの構築を行い、研究の基盤を整えた。対象疾患毎の研究や呼吸不全という共通した病態に対する診断・治療に関する研究を実施し、分担研究の充実とともに、多施設共同の班全体研究をより推進して多面的な研究を行った。

A. 研究目的

本研究は、呼吸不全を来たす難治性呼吸器疾患である7つの疾患群（若年発症肺気腫（若年発症COPD）、リンパ脈管筋腫症（LAM）、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、肥満低換気症候群（OHS）、肺泡低換気症候群（PAHS）、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH））を対象とするが、本疾患群を横軸とし、疫学・病態解析・診断・原疾患治療を縦軸とする2次元発想で、呼吸不全の予防と治療の標準化を目指すものである。対象疾患はいずれも呼吸不全に移行する可能性があるが、系統的な疫学調査に基づいた各々の疾患に対する理解、病因、治療には、呼吸不全関連疾患という比較的共通な部分があり、これらの疾患をまとめて扱うことによって、能率化の向上と新たな発想の転換が期待できる。さらに、呼吸不全にすでに陥った患者に対して、非侵襲的換気や肺移植などの先進医療の標準化を行うことも重要であり、新規薬剤の開発、前向き臨床試験の充実、ガイドラインの作成などをとおして我が国の厚生労働行政の施策へ貢献することも重要な目的の一つとしている。

B. 研究方法

呼吸不全を来たす難治性呼吸器疾患に対して、発症機序、病態の解明や治療法の確立につなげるべく、疫学、生理学、病理学、分子生物学、遺伝子学的な多面的アプローチから臨床研究および基礎研究を実施した。（倫理面への配慮）疫学調査においては、文部科学省・厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）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た。収集した臨床データは、患者個人を特定できる情報を含まず、個人情報保護の観点から配慮して研究を進めている。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16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守した。実験動物に対しても、倫理規定を遵守して、麻酔導入、実験条件、最終処理などのすべての段階において、苦痛を与えないように厳重な配慮を行った。臨床研究、動物実験共に、それぞれの研究の実施前に、各施設に設置されてい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. 疫学調査研究

当研究班の対象7疾患（図1）に関する全国疫学調査を行うに際し、まず疫学調査の基礎となる診断基準集の作成を行った。若年発症COPDについては、若年発症重症COPDとして新たに診断基準を作成した。また、平成21年度には、LAMが特定疾患に新たに認定され、PAHとCTEPHについては、病名変更とともに認定内容の変更がなされた。当研究班では、これら疫学調査の基盤となる認定基準、臨床調査個人票の作成に寄与した。

次に、包括的疫学調査を横断的な調査のみならず、経時的な追跡調査も可能とするために、大学病院医療情報ネットワーク（UMINインターネットデータセンター）を用いて、インターネットを経由した疫学調査システムを構築した。さらに、疫学調査研究に関する情報を公開し、調査の周知・促進、当班の対象疾患に対する情報発信などを目的に、先に作成した診断基準集のダウンロードも可能な、当研究班のホームページ（<http://kokyufuzen.umin.jp/>）を立ち上げた。平成21年には全国の200床以上の医療機関（精神病院を除く）1,816施設に1次調査として、郵送法にて各疾患の通院中および入院中の患者数を調査し、816施設からの有効回答を得ることができたとともに、2次調査システムの周知や協力依頼も実施した。また、日本呼吸器疾患患者団体連合の協力を得て、日本呼吸器学会と共に呼吸不全患者における呼吸ケアの実情調査を患者および医療担当者に対

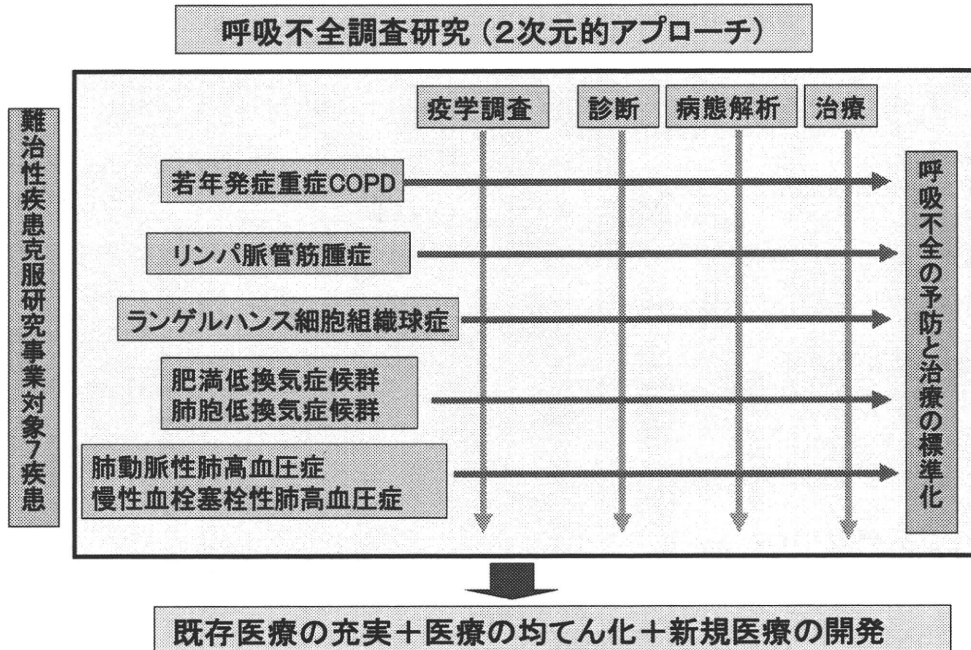


図 1

して行い、「在宅呼吸ケア白書」として上梓した。これは、平成17年に実施した調査の5年後の継続調査でもあり、我が国における呼吸不全患者の実態を明らかにした。

2. 若年発症肺気腫（若年発症 COPD）に関する研究

疫学的研究としては、若年発症重症 COPD として診断基準を作成し、平成21年度の全国疫学調査では、患者数559人と推定された。平成22年度には、若年発症重症 COPD 症例検討会を実施し、多彩な症例の報告がなされ今後の研究課題を討議した。非呼吸器専門医（循環器内科）での COPD 潜在状況の調査、栄養状態および併存症の実態調査や、スタチン内服が気流閉塞に与える影響、また、地域における COPD 啓発活動など、多様な報告がなされた。また病態解明のために本疾患を含む COPD について多岐にわたる基礎的、臨床的研究を行った。基礎的検討では、病理組織・培養細胞・動物実験の結果から、HIF-1 α 、VEGF、IL-32 といった COPD 発症にかかわるサイトカインのシグナル伝達にかかわる詳細な報告がなされた。また組織老化、細胞老化といった新しい発症機序が提唱され、喫煙や老化、酸化ストレス、ア

ポトーシス、DNA 障害、慢性炎症など、COPD の病態が詳細に検討された。またカルボシステイン、スタチンなどの薬剤の効果に対する基礎的検討が報告された。臨床的検討では、早期診断法としての低酸素負荷が提唱され、CT 画像診断と病態評価・QOL や予後に関する検討、肺機能や運動耐容能との関係、喘息・肺線維症など他疾患との関連が報告された。増悪に関しては、嚥下反射低下、咳感受性の亢進、免疫能が与える影響など、増悪関連因子が報告され、プロトンポンプ阻害薬が増悪を抑制することが報告された。遺伝子解析では、myeloperoxidase やアドレナリン遺伝子多型と病態・治療反応性との関連が報告された。全身性疾患としての骨そしょう症、代謝や栄養との関連が検討され、全身炎症やアディポサイトカインとの関連が明らかになった。

3. リンパ脈管筋腫症（LAM）に関する研究

疫学調査研究に関しては、平成21年度に特定疾患治療研究事業として新たに認定された。研究班としては、平成17年度に当研究班で作成した診断基準を基に、認定基準および臨床調査個人票の作成に従事し、承認された。以前の LAM 診断基準から認定基準として改訂された主な要点は、1)

LAM に一致する胸部 CT 所見があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外できるという必須項目を設けたこと、2) 診断の種類を診断根拠により、診断確実例、診断ほぼ確実例（組織診断例、細胞診断例）、臨床診断例に分類して明確にしたことがあげられる。なお、LAM は全身性疾患であるという認識が不可欠であることから、病名も「肺LAM」から「LAM」と変更した。この新たな認定基準を基にした、患者数に関する全国疫学調査では、LAM 患者は、1,053人と推定された。

患者支援としては、毎年1回大阪ないしは東京にて、LAM 患者会（J-LAM の会）と共に LAM 勉強会を開催した。患者および家族、医療従事者を対象に、LAM に関する基本的な知識の解説から、シロリムスも含めた内科的治療、外科治療としての肺移植、患者支援制度など多岐にわたる講演と、参加者との質疑応答を通して、患者および家族との理解や交流を深めた。本勉強会の内容は、毎回 LAM 勉強会記録集として冊子にまとめ関係者に配布を行った。

病態に関する研究としては、認定基準でも重視されている胸部 CT 画像による他の嚢胞性肺疾患との鑑別に関する検討で、肺嚢胞の数、形状、大きさ、分布を定量評価することで LAM の鑑別診断に有用であることが示された。次に、血清診断については、血清 VEGF-D が 800 pg/ml 以上を示す場合、LAM である可能性が高いこと、治療経過では特にシロリムス投与により著明な低下を示すことが明らかとなり、有用な血清中バイオマーカーの候補になると思われた。妊娠・出産が LAM の病状に与える影響に関する検討では、LAM の進行度や病状に拘わらず常に妊娠・出産が LAM 増悪のリスクになりうるわけではなく、妊娠志向時点での肺機能障害や、CT での嚢胞性変化の重症度が影響している可能性があることが明らかとなった。LAM の肺外病変に関する研究では、女性生殖器（子宮・卵巣）にも LAM 病変が高頻度に認められることや、腎血管筋脂肪腫は、sporadic-LAM では片側性、小型で単発であ

ることが多く、一方 TSC-LAM では両側性でより大型で、肝臓や脾臓など他臓器も含めて多発し、出血しやすい傾向があること、また、下肢リンパ浮腫については、頻度は3.5%と稀ではあるが、初発症状として出現している症例があり、早期からリンパマッサージを主軸とした治療を行うことで改善が得られることなどが明らかとなった。

治療に関する研究では、免疫抑制剤シロリムスの第Ⅲ相国際共同臨床治験（MILES trial）が実施され、当班からは、新潟大学医歯学総合病院、近畿中央胸部疾患センターが参加し、本邦からは26名が登録された。本治験により、1年間のシロリムス内服治療は、対照群と比し、肺機能が有意に良好であり、有害事象については、皮疹、口内炎など軽度のものは実薬群で有意に多かったものの、重症の有害事象は両群では差がなく、LAM に対するシロリムス治療の有効性と安全性が示された。

4. ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に関する研究

難治性疾患克服研究事業では、これまで好酸球性肉芽腫症（eosinophilic granuloma: EG）、Hand-Schüller-Christian 病（HSC）、Letterer-Siwe（LS）病の3疾患をまとめた呼称として「ヒストオサイトーシスX」と呼んでいたが、その後、国際組織球学会では、個々の疾患に連続性があり、増加している細胞は抗原呈示細胞である Langerhans 細胞と起源が同じとの考えから、ランゲルハンス細胞組織球症（Langerhans cell histiocytosis: LCH）と呼ぶことが提唱され、本事業においても世界標準に従い「LCH」に病名を変更した。平成21年度の患者数に関する全国疫学調査（1次調査）では、303人と推定された。しかし、本疾患の病態を深く理解するには、成人領域と小児科領域を通じた全領域の疫学調査が必要であり、本調査研究班と小児血液学会 HLH/LCH 委員会との合同調査として、成人領域と小児科領域を通じた全領域の LCH の全国調査を行うために、調査票の作成を行った。インターネットを用いた疫学調査システ

ムを構築して、症例を蓄積中である。LCH 39例の検討では、症例により予後は異なること、多臓器型は単臓器型に比べ年齢が若く、予後不良例の多いことが明らかとなった。

5. 肥満低換気症候群 (OHS)、肺泡低換気症候群 (PAHS) に関する研究

疫学調査研究では、PAHS 患者は、122人、OHS 患者は、935人と推定された。インターネットを介した調査方法が導入されて、詳細な調査項目に関する疫学調査の症例を蓄積中である。特に、OHS については、前向き試験として新規に持続気道陽圧 (CPAP) 療法を導入する患者を登録して、継続調査を行っているが、今回332名を検討した結果では、BMI 30 kg/m² 以上、PaCO₂ 45 Torr 以上の症例は13名 (3.9%) であり、また6ヶ月以上の CPAP 治療を行っても改善が得られない症例があることが明らかとなった。

病態研究としては、高血圧や内臓脂肪、代謝機能異常などメタボリックシンドロームとの関連に関する研究がなされ、夜間の睡眠時間の重要性、非肥満 OSAS においても代謝機能異常をすでに併せ持つこと、夜間低酸素ストレスによる VWF 依存性血小板凝集の亢進が心血管イベント発生に関与していること、OSA と高血圧の合併頻度は欧米と同等に高く、高血圧患者における睡眠時間の短縮と日中の眠気の増強は、心血管系疾患のリスク患者の予測に有用であることなどが明らかとなった。さらに、膵β細胞を用いた間歇的低酸素曝露の基礎的研究から、低酸素曝露によって、インスリン分泌の低下をきたす機序がわかり、睡眠時無呼吸症患者における糖尿病の合併機序の一端が明らかとなった。また、動物実験により睡眠呼吸障害におけるオレキシンの舌筋と舌下神経核の活動に対する重要な役割が示唆された。このような基礎研究を行う際に、疾患モデルの作成は重要であるが、本研究では睡眠時無呼吸症候群モデル動物を開発し、睡眠呼吸障害におけるバイオマーカーの検討などを行った。

6. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、慢性血栓塞栓

性肺高血圧症 (CTEPH) に関する研究

平成21年度に両疾患は、それぞれ原発性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) から疾患名を変更し、疾患の認定基準および臨床調査個人票の内容の改訂を行った。新しい基準では、右心カテーテル検査による診断を明確にし、世界的な肺高血圧症の分類に即したものとすることで、我が国の疫学調査をはじめとする研究成果を世界へ発信する基盤を整えることができた。本改訂の内容については、日本呼吸器学会誌にも掲載して解説するなど広く呼吸器科医への周知も行った。

病態研究としては、新たな診断・病態評価法として、近年の CT 機器の進歩を背景とした、MDCT による CT アンギオグラフィおよび造影画像による肺血管病変の評価、320列 CT による肺高血圧症の血行動態の評価や、肺動脈造影画像の胸膜下領域毛細血管相の血流の程度による評価法の有用性が報告された。病態解析としては、CTEPH における臨床的特徴には性差がみられること、予後の検討では、肺高血圧治療薬が使用可能となってからも我が国の PAH 死亡例は減少していないことが明らかとなった。また、PAH における原因遺伝子 BMPR2 遺伝子解析では、欧米と同様な遺伝子再構成がみられること、また動物実験によって Rho キナーゼ阻害薬の有効性が示された。治療については、PAH に対する内科的治療の臨床的、基礎的検討や、CTEPH に対する内科的治療手順に関する検討、末梢型 CTEPH に対するカテーテル治療に関する研究などを行った。さらに、病態のメカニズムを検討する基礎研究では、肺動脈平滑筋細胞を用いた研究や、肺毛細血管の3次元微細構造の相違などが検討された。

7. 呼吸不全の診断・治療に関する研究

呼吸不全の診断に関する研究としては、潜在的な呼吸不全の検出方法として、低酸素負荷による検査法を開発した。本法は、肺機能検査では検出できない程度の異常を早期に検出でき、かつ努力非依存性の検査として特徴があり、潜在的な呼吸不全患者の検出や、肺病変の新たな評価法として

呼吸不全に陥らないための治療介入の可能性など呼吸不全の診断、病態解明、予防につながる事が期待される。

治療に関する研究としては、呼吸不全の最終治療手段としての肺移植に関して肺移植適応患者の予後と QOL の調査を立ち上げ、症例を新規登録するだけでなく、経年的に長期に経過を追跡して予後との関係なども解析していくシステムが構築された。また、呼吸不全の治療法の一つである、非侵襲的換気療法に関しては、在宅非侵襲的換気療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査、成人肝移植後の呼吸器合併症や肝肺症候群患者に対する非侵襲的換気療法の検討を行った。さらに、集中治療室における急性期肺理学療法は、呼吸不全に陥った挿管人工呼吸管理患者では、急性期に積極的に呼吸リハビリテーションを行うことで、新たな無気肺の発生の防止や、無気肺の解除に寄与し、人工呼吸器関連肺炎 (VAP) の防止にもつながる可能性があることが明らかとなった。

D. 考察

1. 疫学調査研究

本研究班の対象疾患に対する平成21年度の全国調査は、平成18年度に続くものであるが、インターネット経由の疫学調査システムを構築したことで、これまでとは異なり、横断的な調査だけでなく、縦断的な継続調査が可能となり、今後は本システムを用いて、各疾患に対する詳細な疫学調査を継続して行っていくことが可能となった。平成22年度に上梓した、「在宅呼吸ケア白書」は、我が国の呼吸不全患者に対する、患者、医療者双方からみ呼吸ケアに関する実態が明らかとなり、今後の実地医療だけでなく呼吸不全に対する厚生労働施策にも貢献するものと思われる。

2. 若年発症肺気腫 (若年発症 COPD) に関する研究

若年発症重症 COPD として診断基準を新たに作成し、平成22年度には症例検討会を開催して個々の症例を検討した。また、各参加施設から各

種の臨床調査が報告され、本疾患の多彩な病態がより明らかとなり、画像所見からの病型分類、合併症・併存症との関連、治療法や長期予後の関連など今後の研究をさらに進め解明されていくことが期待された。遺伝子解析で報告されたアドレナリン遺伝子多型や、全身炎症やアディポサイトカインとの関連は、個別化医療にむけて、今後の治療戦略へのフィードバックが期待される。基礎検討から明らかになった病態関連分子は、今後の治療ターゲットとして一層の解析が期待される。

3. リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する研究

平成21年度に、特定疾患に新たに認定された。認定基準は、平成17年度に当研究班で作成した診断基準を基にしているが、画像診断などその後の研究成果が反映されたものであり、また、我が国の LAM の実態が不詳な現状では、重症度によらずより広く症例を集積することが病態解明につながると考えられることも考慮されたものとなった。当班で作成したインターネット経由の疫学調査システムとともに、臨床調査個人票を基にした疫学解析が今後行われる予定であり、本疾患の実態がより明らかとなり、研究や厚生労働行政の方向性に指針を与えるものと期待される。また、患者および家族を含めた勉強会を通して情報交換を進めていくことは研究推進に重要であり、難病対策事業としても有用であると考え。特に昨年度本疾患が特定疾患に新規認定されたことや、新規治療薬の治験結果がわかりはじめてきている状況から、患者や家族の情報提供に関するニーズも高まってきている。今後も患者参加型の勉強会を継続して企画・開催していくことが望まれる。

病態研究では、認定基準でも重視されている画像診断の有用性が他の嚢胞性肺疾患と比較することによって明確となり、また、診断・治療経過を評価する際に血清バイオマーカーとして VEGF-D が有力であることがわかった。患者の関心が高い妊娠・出産に関する研究では、妊娠志向時点での肺機能や胸部 CT 画像を評価することにより、妊娠直前の肺機能が良好で HRCT での嚢胞

形成が軽度であれば、出産後も良好な経過を期待できる可能性があることが示唆された。その他、腎血管筋脂肪腫、リンパ浮腫、女性生殖器など LAM の肺外病変の病態も明らかにされた。

一方、治療に関しては、免疫抑制剤シロリムスの第Ⅲ相国際共同臨床治験 (MILES trial) により、シロリムス 1 年間で内服群が対照群に比し肺機能 (1 秒量) が有意に良好であり、有害事象も軽度であることから、本薬剤の有効性と安全性が確認された。難治性の本疾患の診療にとって一つの重要な光明が示されたが、本治験は客観性を重視した観点から除外基準を設けて対象に偏りが生じた可能性があり、本薬剤の適応や投与方法などの詳細については、今後さらに明らかにしていく必要があると思われる。

4. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に関する研究

前回平成18年度の全国疫学調査時では、「ヒストサイトーシス X」として調査されてきたが、その後の研究成果を踏まえて世界的な標準にのっとった「LCH」として変更された。LCH 39 例の検討では、単一臓器型と多臓器型は、重複する部分があるものの、臨床像、肺病変自体も異なる可能性が示唆され、症例により予後は異なることが明らかとなった。本疾患の病態を深く理解するには、成人領域と小児科領域を通じた全領域の疫学調査が必要であり、新たな調査項目を作成して、本調査研究班と小児血液学会 HLH/LCH 委員会との合同調査として、症例登録の蓄積中である。今後、小児から成人までの全年齢の LCH 症例を対象に肺病変に焦点をあてて調査を実施していくことで我が国における実態や病態の解明につなげていくことが重要である。

5. 肥満低換気症候群 (OHS)、肺泡低換気症候群 (PAHS) に関する研究

平成20年度より班全体研究として、CPAP 導入 OHS 症例の縦断的疫学調査研究を立ち上げ、新規症例登録とともに追跡調査を継続している。今回、332名の解析では、CPAP 使用中の BMI 30

kg/m² 以上、PaCO₂ 45 Torr 以上の患者は CPAP 導入患者の3.9%と旧来の報告に比較して減少していたことや、6ヶ月以上の CPAP 治療でも低換気が改善しない症例があることがわかってきた。今後も継続して症例を蓄積し、長期経過や予後の解析結果を検討していくことが必要であると考えられた。

病態研究としては、高血圧やメタボリックシンドロームとの関連、内臓脂肪と代謝機能異常との関連に関する研究、構造・機能的因子との関連、薬物治療に関する基礎研究、動物モデルに関する基礎研究など基礎的、臨床的に検討を行った。これらの研究成果から、特に OHS は、いわゆる通常みられる睡眠時無呼吸症候群の単なる重症例とは異なる病態であることが判明してきており、病態や予後との関連などをより明らかにして、新たな診断基準の作成や、治療ガイドライン作成に向けての検討が必要と考えられる。

6. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に関する研究

平成21年度に病名変更して特定疾患の改訂が行われた。これは、世界的な肺高血圧症の分類が、研究成果を踏まえて2008年ダナポイント分類としてまとめられ、本疾患が特定疾患として認定された1998年当時とは異なり用語や分類が変更されたために、疫学調査をしても海外への発信や比較が困難になり整合性をもった病名や分類に変更する必要性が生じたこと、肺高血圧治療薬の適応病名も PAH であることが主な理由である。臨床調査個人票の調査項目も改訂されて、海外との比較も可能となり、本疾患に対する我が国の難病対策に大きく寄与すると思われる。病態に対する研究としては、CT や肺動脈造影画像を用いた新しい診断・評価法の開発や、性差、予後、原因遺伝子に関する検討、治療に対しては、内科的治療手順の検討や、カテーテル治療の試みなどが示され、摘出肺の病理組織やモデル動物を用いた基礎研究とともに多面的な検討を行った。今後、これらの研究に加えて、先に述べた新しい臨床調査個人票の

結果をあわせて解析することで、診断や治療に関するガイドライン作成などを目指すことが期待される。

7. 呼吸不全の診断・治療に関する研究

呼吸不全の治療は基礎疾患によらず困難な側面があり、呼吸不全に陥る前に早期に診断して介入することが重要であると考えられる。潜在的呼吸不全の検出方法の開発は、今後さらに検討を重ねて臨床へと応用していくことで、呼吸不全患者の早期検出や、呼吸不全に陥らないための治療介入を導く可能性など呼吸不全の診断、治療、予防や病態解明につながる事が期待される。

肺移植は、内科的管理が困難な重症呼吸不全をきたす疾患に対する重要な治療の一つであるが、呼吸困難や QOL の低下、心理的な不安傾向などといった患者の視点にたったアウトカム（患者報告型アウトカム）の評価や移植による影響は、呼吸機能などの生理学的指標と比較して、これまで十分に検討されておらず、肺移植適応患者の予後と QOL の調査研究の果たす役割は大きいと考えられる。本研究班では、この3年間で追跡調査可能な多施設共同研究を構築することができており、今後も継続して追跡調査を行い、予後も含めた検討が待たれる。呼吸不全に対するその他の治療法として、非侵襲的補助換気療法や急性期の呼吸理学療法は、在宅での医療も含めてその有用性が示された。これら呼吸不全全般に共通する治療法として、今後も研究を進めていくことが望まれる。

E. 結論

7つの呼吸不全関連疾患（若年発症肺気腫（若年発症 COPD）、リンパ脈管筋腫症（LAM）、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、肥満低換気症候群（OHS）、肺泡低換気症候群（PAHS）、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH））を対象として、病因、病態の解明および治療法の確立を目的に、疫学、生理学、病理学、分子生物学、遺伝子学的な多面的アプ

ローチから、臨床および基礎研究を実施した。本研究は、呼吸不全の予防と治療の均てん化を目指すものであり、医療経済学的な利点もあり、我が国の医療施策にも寄与するものと考えられる。この3年間において、まず、「ヒスチオサイトーシス X」が、その後の研究成果を踏まえて世界的な標準に則った「LCH」として病名変更された。次に、LAM が特定疾患事業として新規に認定され、また原発性肺高血圧症（PPH）、慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）は、それぞれ肺動脈性肺高血圧症（PAH）および慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）として病名変更、認定基準の改訂が行われ、当研究班としてこれら疾患の認定基準および調査個人票の新規作成や変更作業に従事した。上記特定疾患3疾患については新しい臨床調査個人票を今後解析して海外との比較も含めた病態解明につなげていくことが重要である。また、若年発症肺気腫については、「若年発症重症 COPD」として診断基準を作成し、今後の客観的統一的評価・議論を可能なものにした。以上のように対象全疾患の診断基準を明確にして、さらに研究班のホームページを開設し情報を発信すると共に、継続的な疫学研究を可能にするためのインターネットを用いた疫学調査システムの構築を行い、研究の基盤を整えた。また、OHS では、これまでの基礎的、臨床的な病態研究を通して、いわゆる睡眠時無呼吸症候群の単なる重症例とは異なる病態であることが判明してきており、これらを踏まえた新たな診断基準の改訂や、治療ガイドライン作成に向けての検討が次の課題と考えられた。

今後も分担研究の充実とともに、対象疾患毎の研究だけでなく、呼吸不全という病態に対する横断的な診断・治療に関する研究や多施設共同の班全体研究をより推進して難病対策に貢献していくことが期待される。

F. 研究発表

三嶋 理晃

○Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y,

- Ogawa E, Hirai T, Niimi A, Nishimura K, Chin K, Mishima M: CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest*, 138(3): 635-640, 2010
- Haruna A, Oga T, Muro S, Ohara T, Sato S, Marumo S, Kinose D, Terada K, Nishioka M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Chin K, Mishima M: Relationship between peripheral airway function and patient-reported outcomes in COPD: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*, 10: 10, 2010
- Ichinose M, Seyama K, Nishimura M, Fukuchi Y, Nagai A, Mishima M, Kubo K: Additive effects of transdermal tulobuterol to inhaled tiotropium in patients with COPD. *Respir Med*, 104(2): 267-274, 2010
- Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Chin K, Mishima M: Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *Chest*, 137(2): 326-332, 2010
- Tomii K, Tachikawa R, Chin K, Murase K, Handa T, Mishima M, Ishihara K: Role of non-invasive ventilation in managing life-threatening acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Intern Med*, 49(14): 1341-1347, 2010
- Oga T, Matsuoka T, Yao C, Nonomura K, Kitaoka S, Sakata D, Kita Y, Tanizawa K, Taguchi Y, Chin K, Mishima M, Shimizu T, Narumiya S: Prostaglandin F(2alpha)receptor signaling facilitates bleomycin-induced pulmonary fibrosis independently of transforming growth factor-beta. *Nat Med*, 15(12): 1426-1430, 2009
- Osawa M, Ito Y, Ishida T, Imai S, Ichiyama S, Mishima M: Kansai community acquired pneumococcal pneumonia study group. Molecular characterization of quinolone resistance-determining regions and their correlation with serotypes and genotypes among *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, Epub ahead of print, 2009
- Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Chin K, Mishima M: Abnormal swallowing reflex and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Chest*, Epub ahead of print, 2009
- Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Nakaji H, Chin K, Mishima M: Relationship between small airway function and health Status, dyspnea and disease control in asthma. *respiration*, Epub ahead of print, 2009.
- Terada K, Muro S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Mishima M: Cough-reflex sensitivity to inhaled capsaicin in COPD associated with increased exacerbation frequency. *Respirology*, 14 (8): 1151-1155, 2009
- Tsuboi T, Oga T, Machida K, Chihara Y, Matsumoto H, Niimi A, Sumi K, Ohi M, Mishima M, Chin K: Importance of ventilator mode in long-term noninvasive positive pressure ventilation. *Respir Med*, 103(12):1854-1861, 2009
- Mishima M: Physiological differences and similarities in asthma and COPD-based on respiratory function testing. *Allergol*, 58(3): 333-340, 2009
- Ohara T, Hirai T, Muro S, Haruna A, Terada K, Kinose D, Marumo S, Ogawa E, Hoshino Y, Niimi A, Chin K, Mishima M: Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest*, 134 (6): 1244-1249, 2008 Dec
- Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, Kinose D, Ogawa E, Hoshino Y, Niimi A, Terada T, Mishima M: Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Thorax*, 63(11): 951-955, 2008 Nov
- Ohara T, Hirai T, Sato S, Terada K, Kinose D,

- Haruna A, Marumo S, Nishioka M, Ogawa E, Nakano Y, Hoshino Y, Ito Y, Matsumoto H, Niimi A, Mio T, Chin K, Muro S, Mishima M: Longitudinal study of airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease using computed tomography. *Respirology*, 13(3): 372-378, 2008
- Sato A, Hoshino Y, Hara T, Muro S, Nakamura H, Mishima M, Yodoi J: Thioredoxin-1 ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation and emphysema in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 325(2): 380-388, 2008
- Takahashi K, Chin K, Nakamura H, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Fukuhara S, Yodoi J, Mishima M: Plasma thioredoxin, a novel oxidative stress marker, in patients with obstructive sleep apnea before and after nasal continuous positive airway pressure. *Antioxid Redox Signal*, 10(4): 715-726, 2008
- Hoshino Y, Mishima M: Redox-based therapeutics for lung diseases. *Antioxid Redox Signal*, 10(4): 701-704, 2008
- 西村 正治
- Ichinose M, Seyama K, Nishimura M, Fukuchi Y, Nagai A, Mishima M, Kubo K: The Beta-2 Agonist Research and Evaluation Committee in COPD (BAREC) Study Group. "Additive effects of transdermal tulobuterol to inhaled tiotropium in patients with COPD". *Respir Med*, 104(2): 267-274, 2010
- Moriyama C, Betsuyaku T, Ito Y, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Nasuhara Y, Nishimura M: "Aging enhances susceptibility to cigarette smoke-induced inflammation through bronchiolar chemokines". *Am J Respir Cell Mol Biol*, 42(3): 304-311, 2010
- Odajima N, Betsuyaku T, Yoshida T, Hosokawa T, Nishimura M: "High levels of extracellular matrix metalloproteinase inducer are expressed in lymphangioliomyomatosis". *Human Pathology*, 41(7): 935-943, 2010
- Shimizu K, Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, Konno S, Nishimura M: "Airflow limitation and airway dimensions assessed per bronchial generation in older asthmatics". *Respir Med*, 104: 1809-1816, 2010
- Moriyama C, Betsuyaku T, Ito Y, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Nasuhara Y, Nishimura M: Aging enhances susceptibility to cigarette smoke-induced inflammation through bronchiolar chemokines. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009 Jun 2 [Epub ahead of print]
- Suzuki M, Betsuyaku T, Ito Y, Nagai K, Odajima N, Moriyama C, Nasuhara Y, Nishimura M: Curcumin attenuates elastase- and cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 296(4): L614-623, 2009 Apr
- Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, Odajima N, Nagai K, Ito Y, Betsuyaku T, Nishimura M: Relationship between improved airflow limitation and changes in airway calibre induced by inhaled anticholinergic agents in COPD. *Thorax*, 64(4): 332-338, 2009 Apr
- Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Inoue H, Seyama K, Nishimura M: Matrix metalloproteinases in blood from patients with LAM. *Respir Med*, 103(1): 124-129, 2009 Jan, Epub 2008 Aug 29, PubMed PMID: 18760908.
- Ito Y, Betsuyaku T, Moriyama C, Nasuhara Y, Nishimura M: Aging affects lipopolysaccharide-induced upregulation of heme oxygenase-1 in the lungs and alveolar macrophages. *Biogerontology*, 10(2): 173-180, 2009 Apr, Epub 2008 Aug 9
- Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, Ito Y, Odajima N, Betsuyaku T, Nishimura M: Relationship between improved airflow limitation and changes in airway caliber induced by inhaled anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2008 Dec 15 [Epub ahead of

- print]
- Nishimura M. Application of three-dimensional airway algorithms in a clinical study. *Proc Am Thorac Soc*, 5(9): 910-914, 2008 Dec
 - Nagai K, Betsuyaku T, Konno S, Ito Y, Nasuhara Y, Hizawa N, Kondo T, Nishimura M. Diversity of protein carbonylation in allergic airway inflammation. *Free Radic Res*, 42(11): 921-929, 2008 Nov
 - Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Inoue H, Seyama K, Nishimura M: Matrix metalloproteinases in blood from patients with LAM. *Respir Med*, 2008 Aug 28 [Epub ahead of print]
 - Ito Y, Betsuyaku T, Moriyama C, Nasuhara Y, Nishimura M: Aging affects lipopolysaccharide-induced upregulation of heme oxygenase-1 in the lungs and alveolar macrophages. *Biogerontology*, 2008 Aug 9 [Epub ahead of print]
 - Suzuki M, Betsuyaku T, Ito Y, Nagai K, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Nishimura M: Down-regulated NF-E2-related factor 2 in pulmonary macrophages of aged smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 39(6): 673-682 2008 Dec [Epub 2008 Jun 19]
 - Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Hasegawa M, Nagai K, Ito Y, Betsuyaku T, Konno S, Nishimura M: Hokkaido COPD Cohort Study Group. Functional single nucleotide polymorphisms of the CCL5 gene and nonemphysematous phenotype in COPD patients. *Eur Respir J*, 32(2): 372-378, 2008 Aug [Epub 2008 Apr 2]
 - Suzuki M, Betsuyaku T, Nagai K, Fuke S, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Nishimura M: Decreased airway expression of vascular endothelial growth factor in cigarette smoke-induced emphysema in mice and COPD patients. *Inhal Toxicol*, 20(3): 349-359, 2008 Feb
 - Hosokawa T, Betsuyaku T, Odajima N, Suzuki M, Mochitate K, Nasuhara Y, Nishimura M: Role of basement membrane in EMMPRIN/CD147 induction in rat tracheal epithelial Cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 368(2): 426-432, 2008 Apr 4 [Epub 2008 Feb 1]
 - Betsuyaku T, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Mitsuhashi H, Adair-Kirk TL, Senior RM, Nishimura M: Bronchiolar chemokine expression is different after single versus repeated cigarette smoke exposure. *Respir Res*, 9: 7, 2008 Jan 21
 - Nagai K, Betsuyaku T, Suzuki M, Nasuhara Y, Kaga K, Kondo S, Nishimura M: Dual oxidase 1 and 2 expression in airway epithelium of smokers and patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Antioxid Redox Signal*, 10(4): 705-714, 2008 Apr
- 海老名雅仁
- Ebina M: Remodeling of airway walls in fatal asthmatics decreases lymphatic distribution; beyond thickening of airway smooth muscle layers. *Allergol Int*, 57: 165-174, 2008
 - Yamashita M, Iwama N, Date F, Chiba R, Ebina M, Miki H, Yamauchi K, Sawai T, Nose M, Sato S, Takahashi T, Ono M: Characterization of lymphangiogenesis in various stages of idiopathic diffuse alveolar damage. *Hum Pathol*, 40(4): 542-551, 2009
 - Tamada T, Nara M, Murakami K, Muramatsu S, Ebina M, Nukiwa T: Acute Eosinophilic pneumonia associated with the inhalation of phosgene gas under the presence of cigarette smoking. *Respir Med*, 2010 (in press)
 - Yamashita M, Iwama N, Date F, Chiba R, Ebina M, Miki H, Yamauchi K, Sawai T, Nose M, Sato S, Takahashi T, Ono M: Characterization of lymphangiogenesis in various stages of idiopathic diffuse alveolar damage. *Hum Pathol*, 40: 542-551, 2009
 - 玉田 勉, 海老名雅仁, 貫和敏博: 呼吸器X線

- 画像の読み方・診かた 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の画像所見. 総合臨床, 58 : 1449-1457, 2009.6
- 海老名雅仁 : [呼吸器症候群 (第2版) その他の呼吸器疾患を含めて] 閉塞性肺疾患, 気管支の異常閉塞性肺疾患 狭窄細気管支炎. 日本臨床, 別冊 : 626-630, 2008
- 中田 光
- 中田 光 : リンパ脈管筋腫症 (LAM) の新展開 大規模臨床試験の現状と展望. 呼吸と循環 Vol 58, No 12, P 1233-1240, 2010
- 中田 光, 田澤立之 : 稀少疾患をどう克服するか?—国際コンソーシアムの試み—. *The Lung Perspectives*, 別冊 Vol 18, No 2 : P 129-132, 2010
- Chen Z, Nakajima T, Tanabe N, Hinohara K, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K, Inoue Y, Kimura A : Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. *Human Genetics*, 128(4) : 443-452, 2010
- Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I : Efficacy of perioperative administration of long-acting bronchodilator on postoperative pulmonary function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. Preliminary results of a randomized control study. *Surg Today*, 40 (10) : 923-930, 2010
- Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K : The estrogen paraox in pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 299(4) : L435-438, 2010
- Amano H, Tanabe N, Sakao S, Umekita H, Sugiura T, Kitazono S, Kitazono M, Kuroda F, Kasahara Y, Tatsumi K : A case of the isolated peripheral pulmonary artery branch stenosis associated with multiple pulmonary artery aneurysms. *Internal Medicine*, 49 : 1895-1899, 2010
- 巽 浩一郎 : COPD の疫学. In : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のマネジメント 改訂版 (編 : 橋本 修), 16-20, 2010, 医薬ジャーナル, 東京
- 巽 浩一郎 : 序文—COPD ガイドラインを読み解く. In : ガイドライン/ガイダンス COPD (編集 : 巽 浩一郎). 2010, 日本医事新報, 東京
- 巽 浩一郎 : 治療と管理 1. 管理目標について. In : ガイドライン/ガイダンス COPD (編集 : 巽 浩一郎), 49-53, 2010, 日本医事新報, 東京
- 巽 浩一郎 : COPD の診療 update. 新ガイドラインからみた COPD の薬剤選択. 日医雑誌, 138(12) : 2501-2504, 2010
- 巽 浩一郎 : 医学と医療の最前線. COPD に対する総合的な対策. 日本内科学会雑誌, 99 : 1342-1348, 2010
- 巽 浩一郎 : COPD (慢性閉塞性肺疾患) の治療—ガイドラインを踏まえて—. *Physicians' Therapy Manual*, 2(1) : June, 2010
- 巽 浩一郎 : テーラーメイド治療のための治療薬の選択と使用法ガイドライン 実地医家に必須の56疾患. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD). *Medical Practice*, 27 (臨時増刊号) : 242-247, 2010
- 巽 浩一郎, 中西宣文, 田邊信宏, 笠原靖紀, 久保恵嗣, 平井豊博, 三嶋理晃 : 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) および慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH). 日本呼吸器学会雑誌, 48 (8) : 551-564, 2010
- 巽 浩一郎 : COPD 患者は動くことが重要. 日本医事新報, 4513 : 46-50, 2010
- 田邊信宏 : 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するエポプロステノールの使用経験. *Prog Med*, 30 : 579-584, 2010
- 田邊信宏 : 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態解明と治療の進歩. 医学のあゆみ, 233 (7) : 522-526, 2010
- 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽 浩一郎 : 肺高血圧症

- の疫学. 最新医学, 65(8) : 1712-1717, 2010
- 川田奈緒子, 巽 浩一郎 : COPD の病歴と身体所見のとりかた. 呼吸器内科, 18(1) : 1-6, 2010
 - 重田文子, 坂尾誠一郎, 巽 浩一郎 : 呼吸器疾患の病棟と診断・治療. 肺高血圧症. 医学と薬学, 64(3) : 341-349, 2010
 - 杉浦寿彦, 田邊信宏, 齊藤美弥子, 重城喬行, 芳賀高浩, 北園 聡, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽 浩一郎 : 慢性肺血栓塞栓症患者の基礎疾患および予後に与える影響について—自験例での検討 (第16回肺塞栓症研究会・学術集会シンポジウム). 心臓, 42(7) : 1012, 2010
 - Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, Ohe T, Okano Y, Kondo H, Nishimura M, Shirato K, Tanabe N, Homma S, Yoshida S, Inokuma S, Kodama M, Koike T, Hishida, H : Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J*, 50(4) : 513-529, 2009
 - Mizuno S, Takiguchi Y, Fujikawa A, Motoori K, Tada Y, Kurosu K, Sekine Y, Yanagawa N, Hiroshima K, Muraoka K, Mitsushima T, Niki N, Tanabe N, Tatsumi K, Kuriyama T : Chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung disease in patients with lung cancer. *Respirology*, 14(3) : 377-383, 2009
 - Shiina Y, Funabashi N, Lee K, Daimon M, Sekine T, Kawakubo M, Sekine Y, Takahashi M, Yajima R, Wakatsuki Y, Tanabe N, Kuriyama T, Komuro I : Doppler imaging predicts cardiac events in chronic pulmonary thromboembolism. *Int J Cardiol*, 133(2) : 167-172, 2009
 - Tatsumi K, Shinozuka N, Nakayama K, Sekiya N, Kuriyama T, Fukuchi Y : Hochuekkito improves systemic inflammation and nutritional status in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc*, 57(1) : 169-170, 2009
 - Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF : Endothelial cells and pulmonary arterial hypertension: apoptosis, proliferation, interaction and transdifferentiation. *Respir Res*, 10 : 95, 2009
 - Shiina Y, Funabashi N, Lee K, Daimon M, Sekine T, Kawakubo M, Takahashi M, Yajima R, Tanabe N, Kuriyama T, Komuro I : Right atrium contractility and right ventricular diastolic function assessed by pulsed tissue doppler imaging can predict brain natriuretic peptide in adults with acquired pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*, 135 : 53-59, 2009
 - Kominami S, Tanabe N (equally contributed to the first author), Ota M, Naruse TK, Katsuyama Y, Nakanishi N, Tomoike H, Sakuma M, Shirato K, Takahashi M, Shibata H, Yasunami M, Chen Z, Kasahara Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Kimura A : HLA-DPB1 and NFKBIL1 may confer the susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the absence of deep vein thrombosis. *J Hum Genet*, 54 : 108-114, 2009
 - 寒竹政司, 田邊信宏, 伊狩 潤, 齊藤美弥子, 杉浦寿彦, 北園 聡, 重田文子, 小西建治, 外山真一, 山内圭太, 矢野利章, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 滝口裕一, 巽 浩一郎 : 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における深部静脈血栓症の部位と肺血栓の関連について. *Therapeutic Research*, 30(5) : 589-590, 2009
 - 巽 浩一郎 : 睡眠時無呼吸症候群. In : 呼吸器症候群 (第2版) (Ⅱ)—その他の呼吸器疾患を含めて—. 日本臨床社, 493-497, 2009, 大阪
 - 巽 浩一郎 : 慢性閉塞性肺疾患 (肺気腫). In : わかりやすい疾患と処方薬の解説 2009年大改訂版 (編集 : 齊藤 康). アークメディア, 137-140, 2009, 東京
 - 巽 浩一郎 : 医師が処方を決めるまで. 4. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 気管支拡張剤と吸入ステロイド剤を組み合わせるまで. In : 日経 DI クイズ11. 日経ドラッグインフォメーション, 20-24, 2009, 東京

- 田邊信宏：慢性血栓塞栓性肺高血圧症。In：呼吸器症候群（第2版）（Ⅱ）—その他の呼吸器疾患を含めて—。日本臨床社，336-341，2009，大阪
 - 田邊信宏，栗山喬之：肺血栓塞栓症。In：新臨床内科学（第9版）（編集：高久史磨，形悦郎，黒川清，矢崎義雄）。医学書院，109-112，2009，東京
 - 田邊信宏，栗山喬之：原発性肺高血圧症。In：新臨床内科学（第9版）（編集：高久史磨，尾形悦郎，黒川清，矢崎義雄）。医学書院，112-114，2009，東京
 - 田邊信宏：肺循環系疾患。In：改訂版7版 内科学書，Vol2（編集：小川聡）。株式会社中山書店，394-401，2009，東京
 - 田邊信宏：肺性心。In：改訂版7版 内科学書，Vol3（編集：小川聡）。株式会社中山書店，293-295，2009，東京
 - 多田裕司：薬剤誘発性肺高血圧症。In：呼吸器症候群（第2版）（Ⅱ）—その他の呼吸器疾患を含めて—。日本臨床社，305-307，2009，大阪
 - 坂尾誠一郎：特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）。In：呼吸器症候群（第2版）（Ⅱ）—その他の呼吸器疾患を含めて—。日本臨床社，278-282，2009，大阪。猪狩英俊。かぜ症候群。In：わかりやすい疾患と処方薬の解説，2009年大改訂版（編集：斉藤康）。アークメディア，149-151，2009，東京
 - 巽浩一郎：第1回 COPD患者の症状。Air Stream-COPD診療のために，1-6，2009
 - 巽浩一郎：第2回 COPDと喘息。Air Stream-COPD診療のために，1-6，2009
 - 巽浩一郎：第3回 COPDと喘息。Air Stream-COPD診療のために，1-6，2009
 - 巽浩一郎：第4回 COPDの薬物治療。Air Stream-COPD診療のために，1-6，2009
 - 巽浩一郎：質疑応答。女性の睡眠時無呼吸症候群。日本医事新報，4433：79-80，2009
 - 巽浩一郎：医師が処方を決めるまで。COPD（慢性閉塞性肺疾患）。日経ドラッグインフォメーション，139：PE8-11，2009
 - 巽浩一郎：治療の歴史 COPD。治療学，43：1023-1026，2009
 - 巽浩一郎：症例 COPDの漢方治療例。治療学，43：1018-1022，2009
 - 巽浩一郎：巻頭言 睡眠時無呼吸症候群の臨床 up-to-date 2009。睡眠時無呼吸症候群のトータルマネージメント。Modern Physician，29：1095-1096，2009
 - 巽浩一郎：COPD大規模臨床研究から分かるもの 喀痰調節薬・マクロライド。呼吸と循環，57：791-798，2009
 - 巽浩一郎：睡眠時無呼吸症候群。Year Note，2010別冊：Selected Article 1561-1569，2009
 - 巽浩一郎：研究の周辺から。臨床家の目指す研究とは。呼吸，28：859-860，2009
 - 巽浩一郎：JRS COPDガイドライン改訂のポイント。全身併存症と呼吸器合併症の管理。COPD Frontier，8(2)：177-185，2009
- 瀬山 邦明
- Mitani K, Kumasaka T, Takemura H, Hayashi T, Gunji Y, Kunogi M, Akiyoshi T, Takahashi K, Suda K, Seyama K：Cytologic, immunocytochemical and ultrastructural characterization of lymphangioliomyomatosis cell clusters in chylous effusions of patients with lymphangioliomyomatosis. Acta Cytol, 53(4)：402-440，2009 Jul-Aug
 - Seyama K et al：Effect of Tomato Juice on Prevention and Management of Lung Diseases：Cigarette Smoke-induced Emphysema in the Senescence-accelerated Mouse and Bronchial Asthma in Human Victor R, Preedy and Ronald R, Watson Tomatoes and Tomato Products. Nutritional, Medical and Therapeutic Properties Science Publishers, USA, 475-498，2008
 - Odajima N et al：Matrix metalloproteinases in blood from patients with LAM. Respir Med 2008
 - Sugimoto R et al：Sirolimus amelioration of clinical