

- 東京. 医学書院, 154-172, 2009
37. 玉置伸二, 木村 弘: SAS と全身性炎症. 本間 栄編. 睡眠時無呼吸症候群, 東京. 克誠堂出版, 82-87, 2009
 38. 木村 弘, 桂 秀樹, 中野恭幸, 吉川雅則: 呼吸器疾患と栄養管理. 呼吸, 28 : 20-32, 2009
 39. 木村 弘: 第77回 閉塞性肺疾患研究会ミニシンポジウム るいそう (栄養障害, 内分泌障害) 骨粗しょう症. 呼吸, 28 : 423-445, 2009
 40. 木村 弘, 梅 博久, 山谷陸雄, 三嶋理晃, 貫和敏博, 工藤翔二: わが国における呼吸器診療の現状と問題点. 日医雑誌, 138 : 984-988, 2009
 41. 木村 弘, 濱田 薫: 肺高圧症治療ガイドライン: 私の活用術. 呼吸器科, 15 : 215-222, 2009
 42. 木村 弘, 吉川雅則: 非薬物療法の重要性 (呼吸リハビリテーション・患者教育・栄養管理). *COPD Frontier*, 8 : 68-74, 2009
 43. 三嶋理晃, 長瀬隆英, 木村 弘, 藤本圭作: COPD 診療の現状と展望. 治療学, 43 : 1001-1008, 2009
 44. 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 木村 弘: 栄養障害の病態と対策. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌, 18 : 108-113, 2009
 45. 吉川雅則, 木村 弘: 第78回閉塞性肺疾患研究会ミニシンポジウム. 肺リハビリテーションガイドライン. 呼吸, 28 : 1024-1026, 2009
 46. 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 山内基雄, 福岡篤彦, 木村 弘: COPD 患者に特徴的な栄養障害. 呼吸器ケア, 7 : 812-818, 2009
 47. 吉川雅則, 木村 弘: 病因・併存症. 治療学, 43 : 933-939, 2009
 48. 吉川雅則, 木村 弘: COPD の治療—栄養療法—. 臨床と研究, 86 : 171-176, 2009
 49. 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 山本佳史, 木村 弘: 新しい栄養療法—グレリンの臨床応用—. 臨床栄養, 114 : 268-272, 2009
 50. 山内基雄, 木村 弘: 内分泌疾患と睡眠呼吸障害. *Modern Physician*, 29 : 1149-1151, 2009
 51. 山内基雄, 木村 弘: 睡眠時無呼吸の薬物療法と新薬の展開. 最新医学, 64 : 89-93, 2009
 52. 中村篤宏, 木村 弘: 肺血栓塞栓症および静脈血栓塞栓症. サークキュレーションアップ・トウ・デート, 4 : 540-545, 2009
 53. 山本佳史, 吉川雅則, 木村 弘: COPD の併存症とその対策. 呼吸器科, 16 : 112-119, 2009
 54. 福岡篤彦, 甲斐吉郎, 新井正伸, 岩井一哲, 国松幹和, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) ガイドラインにおける栄養治療の位置づけと実際. 栄養—評価と治療—, 26 : 124-127, 2009
 55. 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 呼吸器慢性炎症における食物繊維の役割. 分子呼吸器病, 14 : 64-65, 2010
 56. 吉川雅則, 木村 弘: 包括的リハビリテーション—運動・栄養療法を含めて—. 呼吸, 29 : 440-443, 2010
 57. 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 抗酸菌感染症の免疫学的診断法. 日本臨牀増刊号, 68 : 161-164, 2010
 58. 友田恒一, 木村 弘: 急性呼吸不全と慢性呼吸不全. *Medical Practice*, 27 : 584-590, 2010
 59. 福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 木村 弘: COPD の栄養管理. 呼吸器&循環器ケア, 10 : 32-36, 2010
 60. 吉川雅則, 木村 弘: 喫煙とやせ. 呼吸器内科, 17 : 570-576, 2010
 61. 木村 弘, 濱田 薫: 呼吸器領域の新しい薬物療法: 作用機序と使用の実際. 肺高血圧症薬—PDE5 阻害薬—. 日内会誌, 99 : 31-36, 2010

62. 山内基雄, 木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群の発生機序. 日本胸部臨床, 69: 584-591, 2010
 63. 山内基雄, 木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群—歴史的展開と研究の最先端—. *THE LUNG perspectives*, 18: 14-17, 2010
 64. 藤田幸男, 吉川雅則, 木村 弘: 栄養管理—慢性呼吸不全患者・人工呼吸管理中の患者に対して—. *medicina*, 47: 1453-1456, 2010
 65. 木村 弘, Hossein AG, 花岡正幸, 田邊信宏: これからの肺高血圧症治療. *Progress in Medicine*, 30: 119-124, 2010
 66. 吉川雅則, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)における栄養障害の病態と対策. 日本臨床栄養学会雑誌, 32: 3-10, 2010
 67. 木村 弘, 吉川雅則: 全身性疾患としてのCOPD. 日医雑誌, 138: 2505-2509, 2010
 68. 木村 弘: 原発性肺高血圧症. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編. 今日の治療指針, 医学書院, 東京, 263-265, 2010
 69. 木村 弘, 吉川雅則: COPDの管理と治療-栄養管理. 橋本 修編. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)のマネジメント改訂版, 医薬ジャーナル社, 東京, 115-120, 2010
 70. 山内基雄, 木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群. 泉 孝英編. 今日の診療のために ガイドライン外来診療2010, 日経メディカル開発, 東京, 415-417, 2010
 71. 木村 弘: 肺血栓塞栓症. 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編. 呼吸器疾患最新の治療, 南江堂, 東京, 375-379, 2010
 72. 吉川雅則, 木村 弘: 慢性呼吸不全患者に対する栄養指導. 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編. 呼吸器疾患最新の治療, 南江堂, 東京, 456-460, 2010
2. 学会発表
1. Kimura H: Scientific Symposium: Oxygen and the biology to hypoxia-Sleep disordered breathing and hypoxic adaptation. American thoracic society international conference, 2008
 2. Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Fukuoka A, Tamaki S, Kobayashi S, Koyama N, Kimura H: Body weight loss and distribution of bone mineral content in patients with COPD. American thoracic society international conference, 2008
 3. Tomoda K, Osaki S, Yoshikawa M, Kimura H: Determination of orientation of collagen fibers in tissue of human lung. American thoracic society international conference, 2008
 4. Tamaki S, Ohta H, Morioka T, Koyama N, Makinodan K, Fukuoka A, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H: Intermittent hypoxia activates production of inflammatory cytokines by monocytes. American thoracic society international conference, 2008
 5. Tomoda K, Kubo K, Asahagra T, Nomoto K, Kobayashi S, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H: Exposure of cigarette smoke to rats decreases organic acid levels in cecum. The 13th congress of the Asian pacific Society of Respiriology, 2008
 6. Kimura H: Pathophysiology and therapeutic strategy for nutritional depletion in COPD. The 6th International Symposium on Respiratory Disease in Shanghai, 2009
 7. Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K, Asahagra T, Nomoto K, Yamamoto Y, Kobayashi S, Kimura H: Cellulose free diet suppresses antioxidant activity and accelerates a decrease in body weight gain during exposure to cigarette smoking in mice. European Respiratory Society Annual Congress, 2009
 8. Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Strohl K, Kimura H: Should mixed apnoea be classified with obstructive apnea? European Respiratory Society Annual Congress, 2009

9. Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Dohi Y, Takasawa S, Kimura H: Intermittent hypoxia-specific express of CCL2, CXCL9, and CXCL10 genes via NFkappaB activation in pancreatic beta cells. European Association for the Study of Diabetes, 2009
10. Yamauchi M, Strohl K, Kimura H: Should mixed apnoea be classified with obstructive apnea? The 11th International Symposium on Sleep & Breathing, 2009
11. Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K, Kobayashi S, Yamamoto Y, Kimura H: Impact of cigarette smoke on plasma levels of adipocytokines. The 14th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2009
12. Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K, Kobayashi S, Yamamoto Y, Kimura H: Impact of cigarette smoke on plasma levels of ghrelin, leptin and adiponectin in rats. International Symposium on Ghrelin, 2009
13. Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Yamauchi M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Kimura H: Circulating ghrelin and adipocytokine levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society International Conference, 2010
14. Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Kimura H: CPAP acceptance and resting awake breathing irregularity in obstructive sleep apnea. American Thoracic Society International Conference, 2010
15. Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K, Yamamoto Y, Nakamura A, Yamauchi M, Hamada K, Kimura H: Discontinuous feeding with fiber-free diet accelerates elastase-induced emphysema in rats. American Thoracic Society International Conference, 2010
16. Nakamura A, Hamada K, Sakai Y, Matsumoto K, Kimura H: Oral administration of a new prostacyclin agonist with a thromboxane synthase inhibitory activity improves bleomycin-induced lung fibrosis. European Respiratory Society Annual Congress, 2010
17. Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Sakuramoto-Tsuchida S, Yamauchi A, Morioka T, Takasawa S, Kimura H: Direct effects of intermittent hypoxia on pancreatic beta cell function and proliferation. European Respiratory Society Annual Congress, 2010
18. 木村 弘: 教育講演—全身性炎症としての COPD の病態と栄養対策—. 第18回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008
19. 木村 弘: 教育講演—呼吸困難の評価法と臨床—. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008
20. 木村 弘: ランチョンセミナー—喫煙と COPD—. 第3回日本禁煙科学会学術総会, 2008
21. 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: シンポジウム—COPD の新たな診断・治療ターゲット—. 全身性炎症の評価と対策. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008
22. 山内基雄, 玉置伸二, 太田浩世, 森岡 崇, 児山紀子, 吉川雅則, 木村 弘: シンポジウム—睡眠時無呼吸とメタボリックシンドローム—: 分子病態から疫学, 治療, 対策まで—分子病態—. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008
23. Hamada K, Itoh T, Kasahara K, Minami M, Okumura M, Kimura H: Pulmonary hypertension in pulmonary asbestosis: A case study. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008
24. 友田恒一, 大崎茂芳, 吉川雅則, 木村 弘: ヒト肺冠状断面におけるコラーゲン繊維の配向性. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008

25. 山本佳史, 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 小林真也, 児山紀子, 木村 弘: COPD 患者における体重減少と骨塩量の分布. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008
26. 甲斐吉郎, 米山博之, 小山 純, 濱田 薫, 松島綱治, 木村 弘: コンドロイチナーゼ ABC はプレオマオシン誘起性肺線維症を軽減させる. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008
27. 熊本牧子, 西脇 徹, 松尾直樹, 松島綱治, 木村 弘: 短期培養骨髄間葉系幹細胞投与によるプレオマイシン肺障害病態の改善. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008
28. 小林真也, 友田恒一, 山本佳史, 吉川雅則, 木村 弘: 喫煙曝露により腸内環境は変化する. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008
29. 玉置伸二, 太田浩世, 森岡 崇, 児山紀子, 福岡篤彦, 山内基雄, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 間歇的低酸素曝露が内臓脂肪細胞からのアディポサイトカイン産生能に及ぼす影響. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008
30. 児山紀子, 山本佳史, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における交感神経活性と VWF および ADAMTS13 の検討. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008
31. 児山紀子, 松本雅則, 牧之段 潔, 福岡篤彦, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 藤村吉博, 木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における VWF および ADAMTS13 酵素活性の解析. 第105回日本内科学会講演会, 2008
32. 吉川雅則, 木村 弘: ワークショップ—COPD における栄養障害の病態と対策—. 第30回日本臨床栄養学会総会, 第29回日本臨床栄養協会総会, 第VI回大連合大会, 2008
33. 木村 弘: イブニングシンポジウム—呼吸器内科医が診る肺高血圧症—. 肺高血圧の診断, 評価, 治療. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
34. 小林真也, 友田恒一, 山本佳史, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: 喫煙曝露による体重減少とアディポサイトカインの分泌動態. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
35. 友田恒一, 吉川雅則, 久保 薫, 朝原 崇, 野本康二, 山本佳史, 小林真也, 山内基雄, 濱田 薫, 木村 弘: 喫煙曝露による栄養障害・全身性炎症に対する食物繊維の役割. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
36. 山本佳史, 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 山内基雄, 玉置伸二, 児山紀子, 小林真也, 木村 弘: COPD の栄養代謝状態の評価—代謝亢進と全身性炎症との関連—. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
37. 福岡篤彦, 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 玉置伸二, 児山紀子, 山内基雄, 小林真也, 新井正伸, 甲斐吉郎, 国松幹和, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の骨塩量と QOL との関係. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
38. 中村篤弘, 櫻井正樹, 伊藤武文, 山本佳史, 小林真也, 児山紀子, 山内基雄, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 西本優子, 木村 弘: 3次元 CT アンギオグラフィー (64列-MDCT) による膠原病関連肺高血圧症の評価. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
39. 児山紀子, 早川正樹, 櫻井正樹, 山内基雄, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘, 松本雅則, 藤村吉博: 臍帯静脈血管内皮細胞における間歇的低酸素曝露による von Willebrand factor の変化の検討. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
40. 玉置伸二, 吉川雅則, 福岡篤彦, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 太田浩世, 森岡 崇, 久保恵嗣, 木村 弘: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群/肥満低換気症候群におけるメタボリック

- クシンドローム合併症例の検討. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
41. 濱田 薫, 須崎康恵, 木村 弘: 妊娠中の室内大気汚染曝露が次世代の喘息発症に及ぼす影響. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
42. 山内基雄, Strohl K, 木村 弘: Spontaneous apnea と Post-sigh apnea に対するセロトニン 1A 受容体アゴニストの効果. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
43. 田村猛夏, 久下 隆, 米田和之, 塚口勝彦, 徳山 猛, 成田亘啓, 木村 弘: アスベスト検診とその後の経過観察について. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
44. 藤田幸男, 田村猛夏, 徳山 猛, 長 澄人, 木村 弘: 石綿曝露者検診での血清 N-ERC/Mesothelin 濃度測定 of 臨床的有用性の検討. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
45. 徳山 猛, 田村猛夏, 濱田 薫, 藤田幸男, 北田裕陸, 宮高和彦, 東口隆一, 木村 弘: 石綿肺の血清 SP-D, KL-6 の検討. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
46. 本津茂人, 小林真也, 須崎康恵, 田崎正人, 大田正秀, 濱田 薫, 木村 弘: Cisplatin + Vinorelbine を用いた化学放射線同時併用療法が奏功した肺多形癌の2例. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009
47. 山本佳史, 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 小林真也, 児山紀子, 山内基雄, 木村 弘: COPD 患者における骨塩量と栄養状態および運動耐容能, 健康関連QOLとの関連: 第106回日本内科学会講演会, 2009
48. 山本佳史, 吉川雅則, 山内基雄, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 児山紀子, 三嶋理晃, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の栄養状態および併存症の実態調査. 第19回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2009
49. 木村 弘, 山谷睦雄: 呼吸器科勤務医/専門医の現状—呼吸器診療医師の増加策をめざした取り組み—. 日本呼吸器学会将来計画委員会特別報告, 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
50. 太田浩世, 木村 弘: β 細胞機能と SAS (シンポジウム: 全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群). 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
51. 中村篤宏, 桜井正樹, 真貝隆之, 三浦幸子, 高濱潤子, 今井照彦, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: MDCT (multidetected-row CT) による肺高血圧症例の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
52. 須崎康恵, 濱田 薫, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 肺気腫形成に抑制的な機能を有する T 細胞についての検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
53. 友田恒一, 吉川雅則, 久保 薫, 山本佳史, 中村篤宏, 濱田 薫, 木村 弘: エラスターゼ誘導肺気腫は繊維除去食および欠食で促進する. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
54. 山本佳史, 吉川雅則, 山内基雄, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 児山紀子, 三嶋理晃, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の栄養状態および併存症の実態調査. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
55. 吉川雅則, 友田恒一, 山本佳史, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 福岡篤彦, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における血中グレリンとアディポサイトカインの検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
56. 山内基雄, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 大西徳信, 中野 博, 木村 弘: 混合型睡眠時無呼吸は閉塞型睡眠時無呼吸として扱ってよいか? 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
57. 玉置伸二, 友田恒一, 山本佳史, 児山紀子, 山内基雄, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘:

- 当院における肺非結核性抗酸菌症の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
58. 田村猛夏, 田村 緑, 久下 隆, 岡村英生, 塚口勝彦, 畠山雅行, 徳山 猛, 成田亘啓, 木村 弘: アスベスト検診で発見された肺がん症例の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010
59. 太田浩世, 木村 弘: 低酸素における碎臓 β 細胞障害. (シンポジウム: SAS と糖尿病). 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 2010
60. 大西徳信, 上森栄和, 中井正之, 千崎 香, 伊藤典子, 中野 博, 木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群診断後の末端肥大症の合併発見例について. 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 2010
61. 山内基雄, 玉置伸二, 吉川雅則, 大西徳信, 中野 博, 木村 弘: CPAP acceptance 予測因子としての覚醒時呼吸不規則性の可能性. 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 2010
62. 藤田幸男, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 福岡篤彦, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の骨塩量と QOL および運動能との関連. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010
63. 福岡篤彦, 鴨川浩二, 西林季美, 中森和里, 岩井一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和, 吉川雅則, 木村 弘: 「笑いヨガ」の呼吸リハビリテーションへの応用のための基礎検討. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010
64. 鴨川浩二, 福岡篤彦, 中森和里, 西林季美, 岩井一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和, 吉川雅則, 木村 弘: 「笑いヨガ」の COPD 患者の QOL, うつおよび不安状態に及ぼす影響の臨床的検討. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010
- H. 知的所有権の出願・取得状況**
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

喘息死患者および薬剤性肺障害の肺病変部の検討

研究分担者 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

研究要旨

喘息死は吸入ステロイドの普及で減少したものの、未だ2,000人以上が喘息で死亡している。しかしながら肺病変部におけるT細胞を含む炎症細胞の解明は殆ど行われていない。そこで本研究では喘息死患者の気道リモデリングと気道の炎症細胞の解析を喘息死患者の摘出肺を用いて行った。肺切除術を施行した軽症喘息5名および非喫煙健常人10名の肺組織も併せて検討した。喘息死患者の気道は平滑筋の肥大、分泌腺過形成を伴った著明な気道リモデリング、粘液栓による気道の閉塞を認めた。一方軽症喘息および非喫煙健常人では気道のリモデリングはほとんど認めなかった。喘息死では気道への著明な炎症細胞浸潤がみられた。メイ・ギムザ染色の結果、好酸球とリンパ球は有意に増加していたが、好中球と好塩基球は有意な増加は認めなかった。また喘息死の気道では、CD4陽性T細胞は軽症喘息と同等に健常人より増加していた。一方CD8陽性T細胞は軽症喘息に比べ著明に増加しており、このCD8陽性T細胞は様々な炎症性サイトカインを産生していた。重症喘息と重症COPD患者の末梢気道における気道炎症と気道リモデリング形成には共通する機序の存在が示唆された。

最近の報告で細胞外マトリックス蛋白（Extracellular matrix protein）であるペリオスチンが薬剤性肺障害の新規バイオマーカーとなるかを検討した。ブレオマイシン（BLM）投与により薬剤性肺障害で死亡した5名の剖検例より肺組織を得た。またゲフィチニブによる薬剤性肺障害で死亡した1名の剖検例より肺組織を得た。患者の肺組織におけるペリオスチンの発現を免疫染色法で調べた。ペリオスチン蛋白は薬剤性肺障害患者の肺組織の線維化が進行している部位の線維芽細胞に強く発現していた。一方、正常な肺組織にはペリオスチン蛋白はほとんど発現していなかった。薬剤性肺障害の肺病変部で強く発現したペリオスチン蛋白が血清中で増加している可能性が示唆された。ペリオスチンが薬剤性肺障害の新規バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

A. 研究目的

喘息死は吸入ステロイドの普及で減少したものの、未だ2,000人以上が喘息で死亡している。40年ほど前の病理学的研究で喘息死においては粘液栓が大気管支（large bronchi）、小気管支（small bronchi）から終末細気管支、時には肺胞を塞ぐこ

とが報告されている。この過剰な粘液栓の分泌が無気肺を引き起こすことが示唆されていた。一方、chronic obstructive pulmonary disease（COPD）の病態の主体は末梢気道中心の慢性気道炎症であることが判明している。加えて、重症のCOPDの気道にも好酸球やCD8陽性T細胞が増加することが知られている。過去の喘息死の研究のほと

んどは60～70年代の過去の研究である。加えて症例数が少ない、喫煙者を含む、症例の大半が50歳以上の（比較的）高齢者であるという特徴を持つ。よって過去の喘息死の研究は COPD 患者を含んでいる可能性が高い。そこで本研究は COPD を除外するため非喫煙者の喘息死患者から肺組織を得て喘息死の検討を行った。

薬剤性肺障害の病変形成に炎症性サイトカインが関与していることが判明している。薬剤性肺障害は致死的な経過をたどることも少なくない。そのため新規バイオマーカーが求められている。細胞外マトリックス蛋白 (Extracellular matrix protein) であるペリオスチンは心筋梗塞の治癒期の線維化や骨髄の線維化に関与することが知られている。最近、我々は UIP や fNSIP 患者のペリオスチンの血清中の値が健常者より有意に増加していることを見出している (Okamoto: ERJ, 2011)。Th2 型サイトカイン IL-4 あるいは IL-13 の存在下でペリオスチンが線維化形成に関わることが判明している。薬剤性肺障害の病因に炎症性サイトカインが関与していることが示唆されている。そこで本研究ではペリオスチンが薬剤性肺障害の新規バイオマーカーとなるかを検討した。

B. 研究方法

1) 対象

昭和48年以降に久留米大学およびその関連病院で病理解剖を行った非喫煙の12人の喘息死患者から肺組織を得た。明らかな感染症、COPD、心不全を合併した患者は除外した。肺切除術を施行した非喫煙の軽症喘息患者5名および非喫煙健常人10名の肺組織も併せて検討した。プレオマイシン (BLM) 投与により薬剤性肺障害で死亡した5名の剖検例より肺組織を得た (AJRCMB, 2009 で報告済み)。またゲフィチニブによる薬剤性肺障害で死亡した1名の剖検例より肺組織を得た。

2) 組織学的解析

摘出肺はホルマリン固定し、パラフィンブロックを作製した。パラフィンブロックから連続切片

を作製し HE 染色, メイ・ギムザ染色, PAS 染色, EVG 染色を行った。メイ・ギムザ染色した切片は 400X 下で鏡検し好酸球, 好塩基球, 好中球, リンパ球を手動でカウントし 1 mm² あたりの細胞数を算出した。

3) 免疫染色法

抗 CD4, CD8 モノクローナル抗体 (ダコ製), 当教室で作製した抗 IL-18 モノクローナル抗体および抗ヒトペリオスチンモノクローナル抗体を用いた。LSAB2 kit/HRP (ダコ製) を用いて 2 重免疫染色を行った。発色の基質は 3-3'-diaminobenzidine-4HCl (DAB), Parmanent Red[®] (ダコ製) を用いた。蛍光顕微鏡を用いて UV 下で First Red を検出した。顕微鏡画像は CCD カメラ (DXM1200, Nikon Co) を用いてコンピュータに取り込み Nikon ACT-1 (Nikon Co) を用いて解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は久留米大学の倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

1) 喘息死患者の臨床的特徴

喘息死患者は1973～1998年に死亡し、患者の年齢は 5～79歳で平均は44.4±7.4歳であった。興味深いことに12名中5名が24時間以内に死亡していた。喘息の罹患期間は10ヶ月から50年と大きく差があったが9名が6年以上の罹患期間を持っていた。14名中8名が死亡時にステロイドの全身投与を受けていた。2名のみが吸入ステロイド beclometasone dipropionate (BDP) を使用していた。喘息死患者の肺機能は不明であった。

非喫煙の軽症喘息および非喫煙健常人の平均年齢はそれぞれ66.8±4.1, 62.5±4.9歳であった。軽症喘息の5名中3名が吸入ステロイド fluticasone propionate (FP) を服用していた。非喫煙者の軽症喘息では FEV1/FVC % が低下していた。

2) 喘息死患者の病理学的特徴

本研究では喘息死患者の全員からは中枢気道(気管支)の病変を得ることができなかった。そこで我々は喘息死患者の20 mm以下の細気管支を検討した。喘息死では気道(細気管支)への著明な炎症細胞浸潤がみられた。喘息死患者の気道は平滑筋の肥大, 分泌腺過形成を伴った著明な気道リモデリング, 粘液栓による気道の閉塞を認めた。検討した12名のすべての症例で著明な気道リモデリングと炎症細胞浸潤が認められた。また明らかな感染症は認められなかった。一方軽症喘息および非喫煙健常人では気道のリモデリングはほとんど認めなかった。

メイ・ギムザ染色により喘息死患者の気道に好酸球とリンパ球が増加していたことが判明した。炎症細胞を計測したところ喘息死患者の気道では好酸球とリンパ球は軽症喘息および非喫煙健常人に比べ有意に増加していたが好塩基球は有意な増加は認めなかった。好中球は喘息死患者の気道では非喫煙健常人に比べ有意に増加していた。

3) 喘息死患者の肺病変部では CD8 陽性 T 細胞は軽症喘息に比べ著明に増加

喘息死の気道では, CD4 陽性 T 細胞は軽症喘息と同等に健常人より増加していた。一方 CD8 陽性 T 細胞は軽症喘息に比べ著明に増加しており, CD4/CD8 比0.4と著明な低下を認めた。この CD8 陽性 T 細胞は炎症性サイトカイン IL-18 をほぼ100%産生していた。

4) ペリオスチン蛋白は薬剤性肺障害患者の肺組織の線維化が進行している部位の線維芽細胞に強く発現していた。一方, 正常な肺組織にはペリオスチン蛋白はほとんど発現していなかった。

D. 考察

この研究の興味深い発見は全喘息死患者で著明な気道リモデリングと炎症細胞浸潤が認められたことと思われる。我々が検討した12名の喘息死患者はすべて1998年以前の症例であったため, そのほとんどが日本における吸入ステロイドの普及以前の症例であった。死亡時には12名中7名がステ

ロイドの全身投与を受けており, 2名のみ吸入ステロイド beclometasone dipropionate (BDP) を使用していた。一方, 軽症喘息および非喫煙健常人では気道のリモデリングはほとんど認めなかった。軽症喘息の5名はすべてコントロールが良好で, 3名が吸入ステロイド fluticasone propionate (FP) を服用していた。

これらの結果は, 1) 喘息死の病因に気道のリモデリングが関与し, 2) 吸入ステロイドは気道のリモデリングを抑制することが示唆された。

12名中5名が24時間以内に死亡していた。この結果は IgE, 肥満細胞や好塩基球を介した I 型アレルギー, 即時型アレルギーの関与を示唆する。肥満細胞や好塩基球から放出された生理活性物質が急激な気道攣縮を起し致死的な気道閉塞を来した可能性がある。現在この点について検討中である。

喘息の罹患期間は10ヶ月~50年と大きく差があったが9名が6年以上の罹患期間を持っていた。これらの結果は気道リモデリングの樹立には比較的長い罹病期間が必要と考えられる。しかしながら症例4の5歳児は2年の罹病期間しかないが肺病変部には著明な気道リモデリングが認められた。小児の場合は比較的短い時間で気道リモデリングが樹立する可能性がある。さらなる検討が必要である。

本研究では, 中枢気道を得ることが困難であり, 比較的末梢の20 mm以下の細気管支について検討した。過去の報告で, 喘息は一般的に中枢気道の炎症, リモデリングが特徴とされているが, 今回の検討で, 喘息死では比較的末梢の気道においても著明な気道炎症, リモデリングがみられることが示唆された。

喘息死の気道では CD4 陽性 T 細胞が健常人より増加していた。しかしながら CD4 陽性 T 細胞の増加は軽症喘息と同等の増加であった。しかしながらこれまでの研究報告と違い喘息死の気道では CD8 陽性 T 細胞は著明に増加しており, CD4/CD8 比0.4と著明な低下を認めた。この CD8 陽

性T細胞は炎症性サイトカイン IL-18 を産生していた。これまでの研究で重症の COPD の末梢気道は気道リモデリングが著明で、好酸球や CD8 陽性T細胞が増加することが知られている。我々の最近の研究で重症 COPD の末梢気道の CD8 陽性T細胞は炎症性サイトカイン IL-18 を産生することが判明した。難治性喘息と重症 COPD ではステロイドの治療に抵抗するといった共通点がある。また以上の結果は喘息死の気道に増えている CD8 陽性T細胞は気道リモデリング形成に関与していることが示唆される。

本研究の結果から薬剤性肺障害の肺病変部で強く発現したペリオスチン蛋白が血清中で増加している可能性が示唆された。

E. 結論

好酸球, CD8 陽性T細胞および IL-18 を含む炎症性サイトカインは重症喘息の気道リモデリング形成に関与している可能性がある。重症喘息と重症 COPD 患者の末梢気道における気道炎症と気道リモデリング形成には共通する機序の存在が示唆された。

ペリオスチンは薬剤性肺障害患者の血清中で増加している可能性が示唆された。現在、血清のペリオスチン値が薬剤性肺障害における新規バイオマーカーと薬剤性肺障害患者の予後予測に有用であるか検討中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

- Iwata Y, Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Tajiri M, Matsunaga K, Azuma K, Kawayama T, Kinoshita T, Imaoka H, Fujimoto K, Kato S, Yano H, Aizawa H: Elevated levels of thioredoxin 1 in the lungs and sera of idiopathic pulmonary fibrosis, non-specific interstitial pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. *Intern Med*, 49: 2393-2400, 2010
- Matsunaga K, Hirano T, Kawayama T, Tsuburai T, Nagase H, Aizawa H, Akiyama K, Ohta K, Ichinose M: Reference Ranges for Exhaled Nitric Oxide Fraction in Healthy Japanese Adult Population. *Allergol Int*, 59(4): 363-367, 2010
- Kurata S, Ishibashi M, Azuma K, Kaida H, Takamori S, Fujimoto K, Kobayashi M, Hirose Y, Aizawa H, Hayabuchi N: Preliminary study of positron emission tomography/computed tomography and plasma osteopontin levels in patients with asbestos-related pleural disease. *Jpn J Radiol*, 28: 446-452, 2010
- Imamura Y, Azuma K, Kurata S, Hattori S, Sasada T, Kinoshita T, Okamoto M, Kawayama T, Kaida H, Ishibashi M, Aizawa H: Prognostic value of SUVmax measurements obtained by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Lung Cancer*, Apr 27, 2010 [Epub ahead of print]
- Kawahara A, Yamamoto C, Nakashima K, Azuma K, Hattori S, Kashihara M, Aizawa H, Basaki Y, Kuwano M, Kage M, Mitsudomi T, Ono M: Molecular diagnosis of activating EGFR mutations in non-small cell lung cancer using mutation-specific antibodies for immunohistochemical analysis. *Clin Cancer Res*, 16: 3163-3170, 2010
- Kawahara A, Azuma K, Hattori S, Nakashima K, Basaki Y, Akiba J, Takamori S, Aizawa H, Yanagawa T, Izumi H, Kohno K, Kono S, Kage M, Kuwano M, Ono M: The close correlation between 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and epidermal growth factor receptor activating mutation in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol*, 41: 951-959, 2010
- Izuhara K, Ohta S, Shiraishi H, Suzuki S,

- Taniguchi K, Toda S, Tanabe T, Yasuo M, Kubo K, Hoshino T, Aizawa H: The mechanism of mucus production in bronchial asthma. *Curr Med Chem*, 16: 2867-2875, 2009
8. Kitasato Y, Tao Y, Hoshino T, Tachibana K, Inoshima N, Yoshida M, Takata S, Okabayashi K, Kawasaki M, Iwanaga T, Aizawa H: Comparison of Aspergillus galactomannan antigen testing with a new cut-off index and Aspergillus precipitating antibody testing for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respirology*, 14: 701-708, 2009
 9. Yokoyama T, Toda R, Kimura Y, Mikagi M, Aizawa H: Addison's disease induced by miliary tuberculosis and the administration of rifampicin. *Intern Med*, 48: 1297-1300, 2009
 10. Kashiwara M, Azuma K, Kawahara A, Basaki Y, Hattori S, Yanagawa T, Terazaki Y, Takamori S, Shirouzu K, Aizawa H, Nakano K, Kage M, Kuwano M, Ono M: Nuclear Y-box binding protein-1, a predictive marker of prognosis, is correlated with expression of HER2/ErbB2 and HER3/ErbB3 in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 4: 1066-1074, 2009
 11. Hoshino T, Toda R, Aizawa H: Pharmacological treatment in asthma and COPD. *Allergol Int*, 58: 341-346, 2009
 12. Imaoka H, Hoshino T, Okamoto M, Sakazaki Y, Sawada M, Takei S, Kinoshita T, Kawayama T, Kato S, Aizawa H: Endogenous and exogenous thioredoxin 1 prevents goblet cell hyperplasia in a chronic antigen exposure asthma model. *Allergol Int*, 58: 403-410, 2009
 13. Okamoto M, Azuma K, Hoshino T, Imaoka H, Ikeda J, Kinoshita T, Takamori S, Ohshima K, Edakuni N, Kato S, Iwanaga T, Aizawa H: Correlation of decreased survival and IL-18 in bone metastasis. *Intern Med*, 48: 763-773, 2009
 14. Toda R, Hoshino T, Kawayama T, Imaoka H, Sakazaki Y, Tsuda T, Takada S, Kinoshita M, Iwanaga T, Aizawa H: Validation of "lung age" measured by spirometry and handy electronic FEV1/FEV6 meter in pulmonary diseases. *Intern Med*, 48: 513-521, 2009
 15. Inoue Y, Kawayama T, Iwanaga T, Aizawa H: High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. *Intern Med*, 48: 503-512, 2009
 16. Fukuyama S, Nakano T, Matsumoto T, Oliver BG, Burgess JK, Moriwaki A, Tanaka K, Kubo M, Hoshino T, Tanaka H, McKenzie AN, Matsumoto K, Aizawa H, Nakanishi Y, Yoshimura A, Black JL, Inoue H: Pulmonary suppressor of cytokine signaling-1 induced by IL-13 regulates allergic asthma phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*, 179: 992-998, 2009
 17. Hoshino T, Okamoto M, Sakazaki Y, Kato S, Young HA, Aizawa H: Role of Proinflammatory Cytokine IL-18 and IL-1 {beta} in Bleomycin-induced Lung Injury in Humans and Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 41: 6611-6670, 2009
 18. Azuma K, Sasada T, Kawahara A, Hattori S, Kinoshita T, Takamori S, Ichiki M, Imamura Y, Ikeda J, Kage M, Kuwano M, Aizawa H: Expression of ERCC1 and class III beta-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated with a combination of cisplatin/docetaxel and concurrent thoracic irradiation. *Cancer Chemother Pharmacol*, 64: 565-573, 2009
 19. Hoshino T, Okamoto M, Takei S, Sakazaki Y, Iwanaga T, Aizawa H: Redox-Regulated Mechanisms in Asthma. *ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING*, 10(4): 769-783, 2008
 20. Imaoka H, Hoshino T, Takei S, Kinoshita T, Okamoto M, Kawayama T, Kato S, Iwasaki H, Watanabe K, Aizawa H: Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD. *Euro-*

- pean Respiratory Journal*, 31(2): 287-297, 2008
21. Inoue H, Hiraoka K, Hoshino T, Okamoto M, Iwanaga T, Zenmyo M, Shoda T, Aizawa H, Nagata K: High levels of serum IL-18 promote cartilage loss through suppression of aggrecan synthesis. *Bone*, 42(6): 1102-1110, 2008
 22. Adachi M, Aizawa H, Ishihara K, Ohta K, Sano Y, Taniguchi H, Nakashima M: Comparison of salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination with FP + sustained release theophylline in moderate asthma patients. *Respiratory Medicine*, 102(7): 1055-1064, 2008
 23. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, Iwanaga T, Aizawa H, Nagatake T, Oishi K: Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine*, 26: 4284-4289, 2008
 24. Kawayama T, Hoshino T, Ichiki M, Tsuda T, Kinoshita M, Takata S, Koga T, Iwanaga T, Aizawa H, Kurume COPD Study Group: Effect of add-on therapy of tiotropium in COPD treated with theophylline. *International Journal of COPD*, 3(1): 137-147, 2008
 25. Kawayama T, Minakata Y, Matsunaga K, Yamagata T, Tsuda T, Kinoshita M, Iwanaga T, Ichinose M, Aizawa H: Validation of symptom-based COPD questionnaires in Japanese subjects. *Respirology*, 13(3): 420-426, 2008
 26. Minakata Y, Iijima H, Takahashi T, Miura M, Ogawa H, Kimura K, Koga T, Kinoshita M, Tsuda T, Aizawa H, Ichinose M: Efficacy and Safety of Formoterol in Japanese Patients with COPD. *Intern Med*, 47(4): 217-223, 2008
 27. Minami S, Kawayama T, Ichiki M, Nishimura M, Sueyasu Y, Gohara R, Kinoshita M, Koga H, Iwanaga T, Aizawa H: Clinical efficacy of the transdermal tulobuterol patch in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison with slow-release theophylline. *Intern Med*, 47(6): 503-509, 2008
 28. Takeoka H, Koga T, Yano H, Ikeda J, Nishimura M, Kamimura T, Aizawa H: A Hybrid Lesion of Lung Cancer and Aspergillosis. *Clinical Medicine: Oncology*, 2: 115-118, 2008
 29. Nakao I, Kanaji S, Ohta S, Matsushita H, Arima K, Yuyama N, Yamaya M, Nakayama K, Kubo H, Watanabe M, Sagara H, Sugiyama K, Tanaka H, Toda S, Hayashi H, Inoue H, Hoshino T, Shiraki A, Inoue M, Suzuki K, Aizawa H, Okinami S, Nagai H, Hasegawa M, Fukuda T, Eric DG, Izuhara K: Identification of Pendrin as a Common Mediator for Mucus Production in Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Journal of Immunology*, 180: 6262-6269, 2008
 30. Takata S, Washio M, Moriwaki A, Tsuda T, Nakayama H, Iwanaga T, Aizawa H, Arai Y, Nakanishi Y, Inoue H. Burden among Caregivers of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Long-Term Oxygen Therapy. *International Medical Journal*, 15(1): 53-57, 2008
- 和文論文
1. 相澤久道: 気管支喘息の外来診療. 呼吸器内科, 18: 101-106, 2010
 2. 相澤久道: 注目の新薬 シムビコート (ブデソニド・ホルモテロール配合剤). 診断と治療, 98(9): 1533-1537, 2010
 3. 相澤久道, 澤田昌典, 園部伸恵: 日常診療における COPD 患者の状態評価—COPD アセスメントテスト (CAT) 日本語版の利用—. *International Review of Asthma & COPD*, 12: 39-46, 2010
 4. 相澤久道: COPD 急性増悪と喘息急性増悪との違い. アレルギーの臨床, 30: 44-49, 2010
 5. 相澤久道, 澤田昌典, 園部伸恵: COPD アセ

- スメントテスト (CAT) 日本語版. 吸入療法, 2: 18-23, 2010
6. 相澤久道, 澤田昌典, 園部伸恵: COPD の重症度と新しくなった薬物療法. 治療, 92: 1811-1816, 2010
 7. 相澤久道, 園部伸恵: 喫煙と肺年齢. 呼吸器内科, 17: 482-486, 2010
 8. 相澤久道, 関塚友美, 石井秀宣: 治療 主要疾患の予防・治療・管理 喘息. 日本臨床, 67(11): 2115-2119, 2009
 9. 相澤久道: ミニシンポジウム「最新のガイドラインをめぐる」1. ACP (American College of Physicians) ガイドライン. 呼吸, 28(10): 1022-1023, 2009
 10. 大森久光, 岩崎 榮, 福地義之助, 工藤翔二, 山門 實, 相澤久道: 日本人間ドック学会会員施設における呼吸機能検査に関する実態調査. 人間ドック, 23(5): 44-49, 2009
 11. 相澤久道: 最新の COPD 治療-大規模臨床試験の結果から サルメテロール/フルチカゾン配合剤の大規模臨床試験—TORCH 試験などの結果—. 医学のあゆみ, 231(4): 277-281, 2009
 12. 相澤久道, 御鍵麻記子, 時任高章: COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第2版. 成人病と生活習慣病, 39(6): 667-670, 2009
 13. 相澤久道, 名取宏記, 御鍵麻記子: 呼吸機能検査ガイドライン 活用法. 呼吸器科, 15(3): 255-260, 2009
 14. 相澤久道: Q & A 高齢者喘息の鑑別のポイント. 日本医事新報, 4429: 94-95, 2009
 15. 相澤久道, 末友仁, 武岡宏明, 松岡昌信: 吸入ステロイド/ β_2 刺激薬合剤の意義と使いかた. *Medical Practice*, 26(3): 461-463, 2009
 16. 相澤久道: 呼吸の生理 ⑩臨床的な肺機能検査の応用. 呼吸, 28(2): 144-150, 2009
 17. 相澤久道: COPD の免学と病態. 臨床画像, 25(2): 6-12, 2009
 18. 相澤久道: 安定期の喘息と COPD の類似点と相違点. 呼吸と循環, 57(2): 135-140, 2009
 19. 相澤久道: ガス交換の仕組みから見た呼吸の機能. 呼吸器疾患診察マニュアル, 137(2): 30-31, 2009
 20. 相澤久道: 呼吸機能の年齢変化と疾患による異常. 呼吸器疾患診察マニュアル, 137(2): 34-35, 2009
 21. 相澤久道: 呼吸器系への喫煙の影響. 呼吸器疾患診察マニュアル, 137(2): 36-37, 2009
 22. 相澤久道: 「肺年齢」スクリーニングの役割. 呼吸器疾患診察マニュアル, 137(2): 134, 2009
 23. 相澤久道: COPD (肺気腫, 慢性気管支炎). 呼吸器疾患診察マニュアル, 137(2): 218-222, 2009
 24. 川山智隆, 木下正治, 岩永知秋, 相澤久道, 工藤翔二: COPD 患者の「肺年齢」とチオトロピウムの効果. 呼吸, 27(2): 185-189, 2008
 25. 岩永知秋, 川山智隆, 澤田昌典, 相澤久道, 福岡 COPD 研究会: COPD 疫学調査後のプライマリケア医診療の追跡調査と診療上の問題点. 呼吸, 27(1): 71-77, 2008
 26. 梶山智子, 北里裕彦, 池田二郎, 安部一朗, 末友 仁, 佐藤留美, 松永和子, 合原るみ, 大久保 洋, 末安禎子, 星野友昭, 高田昇平, 岡林 寛, 川崎雅之, 岩永知秋, 相澤久道: 80歳以上の高齢者非小細胞肺癌へのゲフィチニブ (イレッサ®) 投与に関する臨床的検討. 呼吸と循環, 56(5): 527-532, 2008
 27. 柏木宏子, 森松嘉孝, 興梠博次, 田尻守祐, 相澤久道: 過換気症候群にて救急外来頻回受診中に, 気管支喘息の合併を診断しえた2症例. 日本呼吸器学会雑誌, 46(5): 374-375, 2008
 28. 岩永知秋, 高城 暁, 相澤久道: 誤嚥性肺炎. 医学と薬学, 59(5): 731-734, 2008

29. 相澤久道：呼吸機能を考える 実地医家と専門医のための呼吸機能. 呼吸と循環, 56(3) : 237-238, 2008
30. 相澤久道：COPD の地域連携—福岡県モデル—. 治療 地域医療連携実践ガイドブック, 90(増刊号) : 1226-1232, 2008
31. 相澤久道：Q & A 喘息. 吸入ステロイドを使うと肺炎になりやすい? Q & A でわかるアレルギー疾患, 4(3) : 296-300, 2008
32. 相澤久道：特集 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) : 診断と治療の進歩 III. 治療の進歩 1. ガイドラインに基づく治療. 日本内科学会雑誌, 97(6) : 57-61, 2008
33. 相澤久道：「肺年齢」新しい指標による呼吸機能検査の普及推進. 呼吸と循環, 56(5) : 609-616, 2008
34. 横山俊伸, 廣川雅士, 相澤久道：HIV 感染合併呼吸器感染症. 呼吸と循環, 56(3) : 299-304, 2008
35. 相澤久道, 中尾栄男, 高城 暁：禁煙以外の外的因子と COPD. COPD のすべて, 30-33, 2008
36. 相澤久道：オランダ仮説と COPD, COPD のすべて, 38-39, 2008
37. 相澤久道：COPD 質問票. COPD のすべて, 116-117, 2008
38. 相澤久道：検診におけるスパイロメトリーの異常値の取り扱い. COPD のすべて, 154-155, 2008
39. 相澤久道, 中尾栄男, 富永芳和：喀痰調整薬の意義. COPD のすべて, 212-213, 2008
40. 相澤久道, 高城 暁：COPD をいかに診断するか：見逃さないために. 診断と治療, 96(6) : 1041-1045, 2008
41. 相澤久道：抗コリン薬 (スピリーバと短時間作用性). 21世紀の吸入療法 高橋敬治監修, 191-197, 2008
42. 相澤久道：気管支喘息とは. 気管支喘息の診療ポイントガイド 実地医家のための日常診療の手びき, 相澤久道編著, 1-3, 2008
43. 相澤久道：気管支喘息の診断 診断の手順—フローチャートによる診断—. 気管支喘息の診療ポイントガイド, 実地医家のための日常診療の手びき, 相澤久道編著, 5-11, 2008
44. 相澤久道：気管支喘息の診断 呼吸機能検査. 気管支喘息の診療ポイントガイド, 実地医家のための日常診療の手びき, 相澤久道編著, 22-26, 2008
45. 相澤久道：日常診療における薬物療法 吸入ステロイド薬. 気管支喘息の診療ポイントガイド, 実地医家のための日常診療の手びき, 相澤久道編著, 46-56, 2008
46. 相澤久道：発作時の治療法 発作重症度の判断. 気管支喘息の診療ポイントガイド, 実地医家のための日常診療の手びき, 相澤久道編著, 89-96, 2008
47. 相澤久道：医療連携のポイント. 気管支喘息の診療ポイントガイド, 実地医家のための日常診療の手びき, 相澤久道編著, 133-144, 2008
48. 相澤久道：付録 気管支喘息に使用されるおもな薬剤一覧. 気管支喘息の診療ポイントガイド, 実地医家のための日常診療の手びき, 相澤久道編著, 145-148, 2008
49. 相澤久道：[管理 1] 慢性安定期の治療. COPD ハンドブック, 桑平一郎編, 41-48, 2008

2. 学会発表

国際学会

1. Matsunaga K, Kawayama T, Yamaguchi K, Hoshino T, Aizawa H: Different profiles of lung and systemic regulatory T cells in mild asthmatics. European Respiratory Society annual congress, Barcelona, Spain, September 18, 2010
2. Sakazaki Y, Hoshino T, Kawayama T, Imaoka H, Kinoshita T, Sawada M, Oda H, Takenaka S, Kitasato Y, Iwanaga T, Aizawa H: Enhanced expression of IL-18 and increased CD8+ T cells

- and eosinophils in the airways of asthma death. European Respiratory Society annual congress, Barcelona, Spain, September 18, 2010
3. Oda H, Hoshino T, Takenaka S, Sawada M, Sakazaki Y, Kinoshita T, Aizawa H: Emphysematous change, weight loss, atrophy of the gastrocnemius and cor pulmonale in aging IL-18 transgenic mice: roles of IL-13 in mouse COPD model. European Respiratory Society annual congress, Barcelona, Spain, September 18, 2010
 4. Sawada M, Hoshino T, Sakazaki Y, Oda H, Takenaka S, Kawayama T, Aizawa H: Overproduction of IL-18 induces IL-13 producing CD4+ T cells in the lungs, and results in airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation in Balb/c mice. European Respiratory Society annual congress, Barcelona, Spain, September 18, 2010
 5. Aizawa H: Various Effects of Nitric Oxide (NO) on Airway Functions. 国際 NO 学会学術集会, Kyoto, Japan, June 14-18, 2010
 6. Sakazaki Y, Hoshino T, Kawayama T, Imaoka H, Kinoshita T, Sawada M, Oda H, Kitasato Y, Iwanaga T, Aizawa H: Severe airway remodeling and increased CD8+ T cells and eosinophils in airways of asthma death. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 16, 2010
 7. Kinoshita T, Hoshino T, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Kawayama T, Aizawa H: Elastase-induced emphysematous change and pulmonary inflammation are attenuated in caspase-1 deficient mice. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 14-19, 2010
 8. Sawada M, Hoshino T, Sakazaki Y, Oda H, Kawayama T, Aizawa H: Overproduction of IL-18 in the lungs, and results in airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 14-19, 2010
 9. Sekizuka T, Kawayama T, Ishii H, Ito K, Matsunaga K, Hoshino T, Aizawa H: Impairment of glucose tolerance in subjects with COPD in Japan. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 19, 2010
 10. Matsunaga K, Toda R, Kawayama T, Tajiri M, Hoshino T, Aizawa H: High prevalence of gastroesophageal reflux in patients with asthma. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 19, 2010
 11. Kawayama T, Matsunaga K, Toda R, Hoshino T, Aizawa H: Heterogeneity of plasma brain natriuretic peptide levels and systemic inflammation in COPD with normal cardiac function. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 19, 2010
 12. Matsunaga K, Kawayama T, Toda R, Imamura Y, Hoshino T, Aizawa H: Effects of fluticasone and ciclesonide on pulmonary function and airway inflammation in stable mild asthmatics. European Respiratory Society Annual Congress 2009, Vienna, Austria, September 12-16, 2009
 13. Sawada M, Toda R, Sakazaki Y, Kawayama T, Hoshino T, Aizawa H: Detection and evaluation severity of COPD by ipag questionnaires: evaluation of ipag questionnaires in COPD in Japan. European Respiratory Society Annual Congress 2009, Vienna, Austria, September 12-16, 2009
 14. Hoshino T, Okamoto M, Sakazaki Y, Sawada M, Imaoka H, Kinoshita T, Toda R, Kawayama T, Aizawa H: Role of proinflammatory cytokines IL-18 and IL-1 β in bleomycin-induced lung injury in humans and mice. European Respiratory Society Annual Congress 2009, Vienna, Austria, September 12-16, 2009
 15. Sakazaki Y, Hoshino T, Sawada M, Kawayama T,

- Kitasato Y, Takata S, Yoshida M, Kato S, Aizawa H: Characteristics of fatal asthma: CD8 positive T cells producing IFN- γ and IL-18 were recruited into small airways in fatal asthma. European Respiratory Society Annual Congress 2009, Vienna, Austria, September 12-16, 2009
16. 相澤久道: 喘息における末梢気道の病態. 第18回国際喘息学会日本北アジア部会, 2008. 07.22, 大阪
 17. Kawayama T, Iwanaga T, Aizawa H: Effects of Inhaled Fluticasone Propionate on CTLA-4 positive CD4+CD25+ Cells in Induced Sputum in Mild Asthmatics. The 18th Congress on Interasthma Japan/North Asia, 2008. 07. 11, Osaka, Japan
 18. Kawayama T, Sakazaki Y, Imaoka H, Kinoshita T, Iwanaga T, Aizawa H: Comparison of the reliever effects of a full-and partial-short acting beta-2 agonist on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. ATS 2008 International Conference, 2008.05.22, Toront, Canada
 19. Imaoka H, Hoshino T, Takei S, Sakazaki Y, Kinoshita T, Okamoto M, Kawayama T, Iwanaga T, Kato S, Aizawa H: IL-18 Production and Pulmonary Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: IL-18 Producing CD8 + T Cells Are Increased in Lungs of COPD. ATS 2008 International Conference, 2008. 05. 21, Toront, Canada
- 国内学会
1. 相澤久道: 高齢者喘息: 病態の特徴と診断. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2010.5.8-9
 2. 木下 隆, 星野友昭, 坂崎優樹, 澤田昌典, 小田華子, 川山智隆, 相澤久道: Elastase 誘導性気腫における Caspase-1 の役割. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.4.23-25
 3. 田尻守祐, 岡元昌樹, 川山智隆, 星野友昭, 相澤久道: 当院における皮膚筋炎合併間質性肺疾患, 特発性肺線維症の急性増悪の臨床的検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.4.23-25
 4. Sawada M, Toda R, Sakazaki Y, Kawayama T, Hoshino T, Aizawa H: Detection and Evaluation of Severity of COPD using IPAG Questionnaires: Evaluation of IPAG Questionnaires for COPD in Japan. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.4.23-25
 5. Sakazaki Y, Hoshino T, Sawada M, Oda H, Takei S, Kitasato Y, Yoshida M, Iwanaga T, Kawayama T, Aizawa H: Characteristics of fatal asthma: CD8 + T cells and eosinophils were recruited into airways in fatal asthma. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.4.24
 6. 相澤久道: COPD Assessment Test (CAT) 日本語版の作成. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.4.23-25
 7. 相澤久道: COPD と喘息. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.4.23-25
 8. 坂崎優樹, 星野友昭, 川山智隆, 木下 隆, 武井仁子, 澤田昌典, 小田華子, 北里裕彦, 岩永知秋, 相澤久道: 非喫煙喘息死患者の気道リモデリングと炎症細胞の解析. 日本内科学会, 東京, 2010.4.10
 9. 相澤久道: 日本語版 CAT プロジェクトの取り組みについて. 日本喘息・COPD フォーラム第7回総会, 東京, 2010.3.6
 10. 相澤久道: 概念・ガイドラインから—『ガイドラインに基づく喘息と COPD の診療』—. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009.10.29
 11. 相澤久道: COPD の最新治療戦略—大規模臨床試験のエビデンス—. 第50回日本人間ドック学会学術大会, 東京, 2009.9.3
 12. 枝國信貴, 戸田玲子, 関塚友美, 中村雅之, 平原奈奈, 藤本公則, 相澤久道: CT ガイド下気管支鏡検査による肺病変の診断: CT ガ

- イド下肺生検法，テレビ透視下気管支鏡との比較。第49回日本呼吸器学会総会学術講演会，2009.6.12-14
13. 木下 隆，川山智隆，池堂ゆかり，坂崎優樹，今村陽平，星野友昭，相澤久道：COPD 診断における呼気吸気胸部単純X線の有用性。第49回日本呼吸器学会総会学術講演会，2009.6.12-14
14. 木下 隆，川山智隆，中村雅之，岩永知秋，相澤久道：吸入ステロイドが喘息患者の喀痰中 CTLA-4 陽性 CD25+CD4+ 細胞に与える影響。第20回日本アレルギー学会春季臨床大会，東京，2008.06.12
15. 戸田玲子，富岡竜介，向野達也，木下 隆，坂崎優樹，澤田昌典，川山智隆，星野友昭，相澤久道：一般市民を対象とした肺年齢と IPAG 質問票の有用性の検証。第49回日本呼吸器学会総会学術講演会，2009.6.12-14
16. 中尾栄男，東 公一，枝國信貴，池田二郎，川山智隆，相澤久道：ゲフィチニブ投与歴のある非小細胞肺癌に対するエルロチニブ投与に関する第Ⅱ相試験。第49回日本呼吸器学会総会学術講演会，2009.6.12
17. 相澤久道：成人喘息の立場から一難治病態の解析一。第58回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京，2008.11.27
18. 相澤久道：高齢者喘息の病態および合併症—COPD をふまえて—。第58回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京，2008.11.28
19. 太田昭一郎，岡元昌樹，内田 賢，星野友昭，白石裕士，大島孝一，相澤久道，出原賢治：特発性間質性肺炎における細胞外マトリクス分子 periostin 発現解析の意義。第55回日本臨床検査医学会学術集会，名古屋市，2008.11.27-30
20. 木下 隆，東 公一，岡元昌樹，今村陽平，池田二郎，藤本公則，相澤久道：当院における間質性肺炎合併肺癌の予後と治療検討。第49回日本肺癌学会総会，北九州市，2008.11.13-14
21. 相澤久道：What's 肺年齢？—呼吸状態の理解に役立つ新しいキーワード—。第22回日本臨床内科医学会学術集会，長崎市，2008.9.15
22. 井上 譲，川山智隆，岩永知秋，相澤久道：COPD 患者における血中バイオマーカーの検討。第48回日本呼吸器学会学術講演会，神戸市，2008.06.17
23. 岩田安弘，岡元昌樹，北里裕彦，藤本公則，加藤誠也，星野友昭，岩永知秋，相澤久道：特発性間質性肺炎 (IPF, NSIP, COP) におけるレドックス活性蛋白 thioredoxin 1 の発現の検討。第48回日本呼吸器学会学術講演会，神戸市，2008.06.17
24. 岡元昌樹，東 公一，今岡治樹，池田二郎，戸田玲子，木下 隆，川山智隆，星野友昭，岩永知秋，相澤久道：血清 IL-18 値の増加は進行性非小細胞肺癌における予後と骨転移の予測因子となりうる。第48回日本呼吸器学会学術講演会，神戸市，2008.06.17
25. 木下 隆，東 公一，岡元昌樹，池田二郎，星野友昭，岩永知秋，相澤久道：当院における間質性肺炎合併肺癌の予後と治療についての検討。第48回日本呼吸器学会学術講演会，神戸市，2008.06.16
26. 相澤久道：非薬物療法。第48回日本呼吸器学会学術講演会，神戸市，2008.06.15
27. 今岡治樹，星野友昭，武井仁子，坂崎優樹，澤田昌典，岡元昌樹，相澤久道：肺での IL-18 強発現は，卵白アルブミン感作による好酸球浸潤を促進する。第20回日本アレルギー学会春季臨床大会，東京，2008.06.14
28. 今岡治樹，星野友昭，武井仁子，坂崎優樹，相澤久道：COPD の進行と持続する炎症機関に関する検討。第105回日本内科学会総会・講演会，東京，2008.04.11

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記なし

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

研究協力者 山 谷 睦 雄

東北大学先進感染症予防学寄附講座教授

研究要旨

1. L-カルボシステインを培養ヒト気管上皮細胞に作用させると、培養液インフルエンザウイルス量および気管上皮細胞における感染受容体 SAa2, 6Gal の発現が減少した。炎症性サイトカインであるインターロイキン (IL)-1 β や IL-8 がウイルス感染後に増加し、L-カルボシステインで減少した。L-カルボシステインの感染受容体発現抑制を介したインフルエンザウイルス感染抑制効果が示唆された。
2. プロトンポンプ阻害薬の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における風邪罹患および呼吸不全に対する抑制効果を調査した。プロトンポンプ阻害薬は COPD における風邪罹患回数および増悪回数を減少させた。COPD 増悪の長期管理におけるプロトンポンプ阻害薬の有用性が示唆された。
3. 培養ヒト気管上皮細胞における季節性インフルエンザウイルス感染に対する喀痰調整薬 L-カルボシステインの抑制効果に関する機序のうち、ウイルス進入・ウイルス構造変化にし、ヘマグルチニンを活性化するセリン・プロテアーゼに対する作用を調べた。L-カルボシステインはセリン・プロテアーゼ合成を変化させなかった。さらに、セリン・プロテアーゼ阻害薬のインフルエンザ感染抑制作用を調べた。トラネキサム酸およびカモスタットが季節性 A 香港型インフルエンザウイルス感染を、シベレスタットおよびガベキサートは、新型インフルエンザウイルス感染を抑制した。
4. 培養ヒト気管上皮細胞における RS ウイルス感染に対する L-カルボシステインの抑制効果に関する機序を調べた。感染受容体の一つ、ヘパラン硫酸の発現減少は関与しなかった。
5. 長時間作用性抗コリン薬チオトロピウムは培養液ライノウイルスおよび炎症性サイトカイン放出量の減少、ライノウイルス感染受容体 ICAM-1 発現抑制、RNA 進入部位である細胞内酸性エンドゾームの減少、NF-kappa B 活性化抑制をもたらした。チオトロピウムの感染受容体発現抑制および NA 進入抑制を介したライノウイルス感染抑制効果が示唆された。
6. 新型インフルエンザウイルス感染は季節性 A 香港型インフルエンザウイルス感染に比べて、培養液中の剥離細胞数および L-6 が増加した。新型インフルエンザウイルス感染の培養ヒト気管上皮細胞傷害性および気道炎症惹起物質放出作用が季節性インフルエンザウイルス感染に比べて強いことが示唆された。

A. 研究目的

1. インフルエンザウイルス感染はライノウイルスと同様に、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪を惹起することが報告されてきた。インフルエンザウイルスは気道上皮細胞に感染して細胞傷害や

細胞刺激を生じ、気道炎症を引き起こす。私たちはこれまで、本研究班において、喀痰調整薬である L-カルボシステインがライノウイルス感染を抑制するとともに、インフルエンザウイルス感染も抑制することを報告してきた。そのため、インフルエンザウイルス感染抑制機序として、感染受容体発現抑制作用に関して検討を加えた。

2. 私たちは、本研究班において、これまでプロトンポンプ阻害薬（以下 PPI）のライノウイルス感染抑制効果および気道炎症効果を報告してきた。この気道上皮細胞における効果は、COPD 患者の風邪罹患および呼吸不全抑制効果を有する L-カルボシステインやマクロライドと同様の作用である。そこで、COPD 患者の風邪罹患および呼吸不全に対する PPI の抑制効果を調査した。

3. 本研究班において、喀痰調整薬である L-カルボシステインがライノウイルス感染に加えて季節性インフルエンザウイルス感染を抑制することを報告してきた。セリン・プロテアーゼはヘマグルチニンを開離し、細胞内へのウイルス RNA 進入に関与すると報告されている。このため、L-カルボシステインのセリン・プロテアーゼ発現抑制作用に関して検討を加えた。また、種々のセリン・プロテアーゼ阻害薬を用いて、インフルエンザウイルス感染抑制作用を検討した。

4. 本研究班において、喀痰調整薬である L-カルボシステインが RS ウイルス感染を抑制することも報告してきた。RS ウイルスの感染受容体としてヘパラン硫酸が報告されている。このため、L-カルボシステインのヒト気管上皮細胞におけるヘパラン硫酸発現抑制作用についても検討を加えた。

5. 長時間作用性抗コリン薬は COPD 安定期治療薬の第一選択である。長時間作用性抗コリン薬は気管支拡張作用を介して 1 秒量の増加や咳・痰、息切れの改善、QOL の改善をもたらす。さらに、長時間作用性抗コリン薬は増悪回数を減少して生存率を向上する作用を有する。COPD の増悪にはライノウイルス感染などの呼吸器ウイルス

感染に伴う気道炎症や喀痰増加が関連する。このため、長時間作用性抗コリン薬のライノウイルス感染抑制効果と機序を検討した。

6. 季節性インフルエンザウイルス感染はライノウイルス等と同様に、COPD 増悪を惹起することが報告されてきた。インフルエンザウイルスは気道上皮細胞に感染して細胞傷害や細胞刺激を生じ、気道炎症を引き起こす。2009年に流行した新型インフルエンザウイルス（A/H1N1 pdm）感染は小児の気管支喘息および成年・老年の COPD 患者で重症化を引き起こした。このため、新型インフルエンザウイルスの細胞傷害性に関して、季節性インフルエンザウイルスと比較した。

B. 研究方法

1. ヒト剖検気管を約 1×1 cm の大きさに揃え、6-ウエルプレートで培養した。L-カルボシステイン（10 μM）を加え、24時間培養したのち固定、染色した。ヒト型インフルエンザ感染受容体 SAa2, 6Gal は FITC をラベルした *Sambucus nigra* lectin 方法で染色した。さらに、L-カルボシステインのインフルエンザ感染に対する感受性を調べた。ヒト気管上皮細胞を試験管に培養し、ウイルス感染 3 日前から L-カルボシステイン（10 μM）をヒト気管上皮細胞に作用させた。その後、A 香港型インフルエンザウイルスを 10¹~10⁴ TCID₅₀ units/ml（TCID₅₀; tissue culture infective dose 50）の濃度で準備し、1時間感染させた。インフルエンザウイルスを感染した気道上皮細胞は、ウイルスを除去、洗浄し、培養液で置換した。ウイルス感染後 33C で 5% CO₂-95% room air インキュベータで静置した。ウイルス感染前、感染後24時間、72時間の時点で培養液を回収し、培養液インフルエンザウイルスが検出できる感染ウイルス量を評価した。インフルエンザウイルス量の測定は、10倍希釈した培養液を MDCK 細胞に感染させ、50%細胞変性効果を示す希釈倍率（TCID₅₀ units/ml）で求めた。

2. COPD 患者106名をランダムに 2 群に分け、