

プロトンポンプ阻害薬 (PPI) であるランソプラゾール (30 mg) を内服する群に分けた。6 名が脱落したため、ランソプラゾール内服群50名 (平均年齢75歳, 男性47名, 女性3名) と非内服群50名 (コントロール群; 平均年齢75歳, 男性48名, 女性2名) で結果を集積した。風邪罹患回数および増悪回数を1年間調査した。風邪罹患は Jacksonらの基準, 増悪は Anthonisen の基準に従って判定した。

3. ヒト気管上皮細胞を6-ウエルプレートに培養し, 7~10日目に実験に使用した。さらに, 培養液に L-カルボシステイン (10 μ M) を添加して細胞を3日間培養した。細胞から RNA を抽出して, transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) および transmembrane protease, serine 11 (TMPRSS11 = HAT, human airway trypsin-like protease) の mRNA 発現を測定した。

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るため, ヒト気管上皮細胞を24-ウエルプレートに培養し, 7~10日目に実験に使用した。細胞増殖を確認後, 新型インフルエンザウイルス (A/H1N1 pdm) および季節性インフルエンザウイルス (A 香港型, A/H3N2) を感染させた。

培養上清を経時的に回収し, ウイルス放出量を測定した。また, 感染5日後の IL-6 放出量を計算した。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。

トラネキサム酸 (トランサミン[®], 1 μ g/ml), シベレスタット (エラスポール[®], 10 μ g/ml), ガベキサート (エフオーワイ[®], FOY, 10 μ g/ml) およびカモスタット (フォイパン[®], 0.01 μ g/ml) を細胞に3日前から作用し, インフルエンザウイルスを感染させた。

4. ヒト気管上皮細胞を6-ウエルプレートに培養し, 7~10日目に実験に使用した。さらに, 培養液に L-カルボシステイン (10 μ M) を添加し

て細胞を3日間培養した。その後, 細胞剥離液を用いて細胞を単離した。細胞を一次抗体 (Monoclonal anti-heparan sulfate) と二次抗体 (goat anti-mouse IgM-FITC) で処理し, フロー・サイトメトリーを用いて細胞表面のヘパラン硫酸発現量を測定した。

5. ヒト気管上皮細胞を試験管に培養し, ウイルス感染3日前からチオトロピウム (10 μ M) をヒト気管上皮細胞に作用させた。その後, ライノウイルスを 10⁵ TCID₅₀ units/ml (TCID₅₀; tissue culture infective dose 50) の濃度で準備し, 1時間感染させた。ライノ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で回転培養した。ウイルス感染前, 感染後24, 72時間の時点で培養液を回収し, ウイルス量を評価した。ライノウイルス量の測定は, 10倍希釈した培養液をヒト胎児線維芽細胞に感染させ, 50%細胞変性効果を示す希釈倍率 (TCID₅₀ units/ml) で求めた。

ヒト気管上皮細胞を試験管に培養し, チオトロピウム (10 μ M) をヒト気管上皮細胞に3日間作用させた。細胞核蛋白および細胞質蛋白を抽出し, 転写因子 NF-kappa B (NF- κ B) を測定した。核蛋白は ELISA 法で p50, p65 および c-Rel 量を測定した。細胞質蛋白はリン酸化 I- κ B- α (p-I- κ B- α) および I- κ B- α 総量を Western blot 法で測定した。

6. ヒト気管上皮細胞を24-ウエルプレートに培養し, 7~10日目に実験に使用した。細胞増殖を確認後, 新型インフルエンザウイルス (A/H1N1 pdm) および季節性インフルエンザウイルス (A 香港型, A/H3N2) を感染させた。

培養上清を経時的に回収し, ウイルス放出量を測定した。また, 感染5日後の IL-6 放出量および感染7日後の浮遊細胞数を計算した。

(倫理面への配慮)

ヒト気管上皮細胞培養およびプロトンポンプ阻害薬の COPD における風邪罹患および呼吸不全に対する抑制効果調査は東北大学医学部倫理委員

会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1. A香港型インフルエンザウイルスの感染受容体である SAα2, 6Gal の発現をヒト気管上皮粘膜側に認めた。L-カルボシステイン (10 μM) 添加による気管上皮培養 (24時間) により、受容体の発現は抑制された。

さらに、L-カルボシステイン (10 μM) を培養ヒト気管上皮細胞に作用させた場合、インフルエンザ感染が成立する感染インフルエンザ量は作用させなかった場合に比較して増加した。

また、インフルエンザウイルス 10^4 TCID₅₀ units/ml を感染させた後、ヒト気管上皮細胞の培養液中のインフルエンザ放出量は時間とともに増加した (2.9 ± 0.1 log TCID₅₀ U/ml/24h, day 1; 4.5 ± 0.3 log TCID₅₀ U/ml/24h, day 3; 5.5 ± 0.4 log TCID₅₀ U/ml/24h, day 5)。ヒト気管上皮細胞を L-カルボシステイン (10 μM) で作用させた場合、培養液インフルエンザウイルス放出量は減少した。さらに、L-カルボシステインは、ヒト気管上皮細胞において、培養液インフルエンザウイルス培養液放出量を濃度依存性に減少した。

ウイルスを感染させる前において、L-カルボシステイン (10 μM) はヒト気管上皮細胞の培養液 IL-1β および IL-8 放出を減少させた。インフルエンザウイルス感染後 IL-1β および IL-8 は増加した。さらに、L-カルボシステインを処理した気道上皮細胞においてインフルエンザウイルス感染後の培養液 IL-1β および IL-8 増加は抑制された。

2. プロトンポンプ阻害薬 (PPI) 内服群と非内服群において、喫煙歴、インフルエンザワクチン接種率、肺機能、病期に差を認めなかった。患者は抗コリン薬、β₂ 刺激薬、メチルキサンチンの治療を受けた。治療内容は両群で差を認めなかった。

風邪罹患回数は PPI 内服群 (1.22 ± 0.29回/年) では非内服群 (2.04 ± 0.43回/年) に比べて減少

傾向にあった。しかし、統計学的優位さ (Student t-test) を認めなかった (P=0.12)。年間に3回以上の風邪に罹患した患者数 (12%対26%) も同様の結果であった。

これに対して、増悪回数は PPI 内服群 (0.34 ± 0.10回/年) では非内服群 (1.18 ± 0.20回/年) に比べて減少した (P=0.0003)。年間に1回以上の増悪を生じた患者数 (24%対52%) も同様の結果であった。

また、多変量解析において、PPI は風邪罹患回数および増悪回数を減少させる影響因子となった。逆に、病期の進行は風邪罹患回数および増悪回数を増加させる要因であった。

3. L-カルボシステイン (10 μM) 添加による気管上皮細胞培養により、A香港型インフルエンザウイルスの培養液放出量および細胞内インフルエンザウイルス RNA の複製は抑制された。また、感染受容体発現の減少およびウイルス RNA の細胞内進入部位である酸性エンドゾームの減少を認めた。これに対して、TMPRSS2 および TMPRSS11 のいずれも、L-カルボシステイン (10 μM) 添加による気管上皮細胞培養 (24時間) により、mRNA 合成量は変化しなかった。

トラネキサム酸 (1 μg/ml) およびカモスタット (0.01 μg/ml) は、ヒト気管上皮細胞から培養液に放出される季節性A香港型インフルエンザウイルス量を減少した。また、上皮細胞内で複製されるウイルス量を減少した。

一方で、シベレスタット (10 μg/ml) およびガベキサート (10 μg/ml) は、新型インフルエンザウイルス放出量を減少させた。

4. L-カルボシステイン (10 μM) 添加による気管上皮細胞培養により、RS ウイルスの培養液放出量および細胞内 RNA ウイルス RNA の複製は抑制された。これまで、報告されている受容体のうち、細胞接着分子 (ICAM-1) の発現の減少を報告してきた。これに対して、ヘパラン硫酸の細胞表面における発現量は L-カルボシステイン (10 μM) 添加では変化しなかった。

5. 長時間作用性抗コリン薬チオトロピウム (10 μ M) 添加による気管上皮細胞培養により、ライノウイルスの培養液放出量は減少した。チオトロピウムによるライノウイルス感染抑制効果を検討するため、ライノウイルス感染受容体 ICAM-1 発現に及ぼす影響を調べた。その結果、ICAM-1 mRNA 細胞内合成量および可溶性 ICAM-1 (sICAM-1) 培養液濃度ともにチオトロピウム (10 μ M) 添加で減少した。ライノウイルスが受容体に結合した後、ライノウイルス RNA は酸性エンドゾームから細胞質に放出される。酸性エンドゾームは蛍光色素によって緑色顆粒状に染色される。チオトロピウムの3日間の添加により、細胞内の酸性エンドゾーム数は減少した。さらに、酸性エンドゾームから放出される蛍光強度を測定すると、チオトロピウムの3日間の添加により、蛍光強度は明らかに減少した。ライノウイルス感染により、培養液中の IL-1 β および IL-6 など、炎症性サイトカインは増加した。チオトロピウムの添加によって、これらのサイトカインが減少した。

ICAM-1 および炎症性サイトカインの発現・合成は転写因子 NF- κ B が関与するため、チオトロピウムの作用を検討した。その結果、チオトロピウムは核抽出蛋白 p50, p65 および c-Rel 量を減少した。また、チオトロピウムは細胞質蛋白のリン酸化 I- κ B- α (p-I- κ B- α) を減少し、逆に I- κ B- α 量を増加した。

6. ヒト気管上皮細胞からの新型インフルエンザウイルス放出量は時間経過で増加し、感染5日後前後で最大量を観察した。また、季節性インフルエンザウイルス感染に比較して、放出量の増加を認めた。ただし、感染直後1日目は季節性インフルエンザウイルス放出量が多い現象を認めた。

インフルエンザウイルス感染後、ヒト気管上皮細胞培養液中には剥離した細胞が遊離して浮遊する。この浮遊細胞数はA香港型インフルエンザウイルス感染後に比べて新型インフルエンザウイルス感染後は、さらに増加した。

インフルエンザウイルス感染後、ヒト気管上皮細胞培養液中には IL-6 が増加した。IL-6 放出量はA香港型インフルエンザウイルス感染後に比べて新型インフルエンザウイルス感染後は、さらに増加した。

D. 考察

1. 本研究班において、喀痰調整薬 (去痰薬) であるL-カルボシステインが風邪の主因であり、COPD 増悪を引き起こすライノウイルス感染を抑制する効果があることをこれまで報告してきた。L-カルボシステインはライノウイルス感染受容体の発現を抑制し、ライノウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾーム機能を抑制して、気道上皮細胞におけるライノウイルス感染を抑制する効果を有する。

また、L-カルボシステインが COPD 患者の風邪罹患および増悪回数を減少する効果を有することを、私たちの施設および当研究班の多施設研究で報告した。COPD 増悪を引き起こすウイルスはライノウイルスはじめ、インフルエンザウイルス、RS ウイルスなど多種が報告されている。私たちはこれまで季節性インフルエンザウイルスに対するL-カルボシステインの感染抑制効果の報告してきた。今回は感染抑制の機序を検討した。

ヒト型インフルエンザウイルスは気道上皮細胞膜上の受容体 SA α 2, 6Gal に結合した後、細胞質の酸性エンドゾームを経由してインフルエンザウイルス RNA を細胞質内に放出し、ウイルスの複製が始まる。私たちはL-カルボシステインのライノウイルス感染抑制に関する研究において、ライノウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾーム機能の抑制を見出している。したがって、本研究におけるL-カルボシステインのライノウイルス感染抑制効果の機序の一つとして、インフルエンザウイルス RNA 進入抑制効果が考えられる。

さらに、今回の研究において、ヒト型インフルエンザ感染受容体である SA α 2, 6 Gal の発現を

検討した。感染受容体はヒト気管上皮粘膜側に認められた。L-カルボシステイン (10 μ M) 添加による気管上皮培養 (24時間) により、受容体の発現は抑制された。したがって、酸性エンドゾーム減少に加えて、受容体発現抑制も L-カルボシステインによるインフルエンザ感染抑制作用に関与している可能性が示唆された。

2. 臨床研究において、調査の対象となった COPD 患者における風邪罹患回数はプロトンポンプ阻害薬 (PPI) 内服群では非内服群に比べて減少傾向にあった。しかし、統計学的有意差 (Student t-test) を認めなかった。これに対して、増悪回数は PPI 内服群では非内服群に比べて減少した。年間に 1 回以上の増悪を生じた患者数 (24% 対 52%) も同様の結果であった。他方、多変量解析において、PPI は風邪罹患回数および増悪回数を減少させた。

このように、PPI の抑制効果は増悪回数減少に対して強い結果となった。風邪回数も多変量解析で有意に減少したが、抑制効果は増悪に比べて弱い結果となった。違いの理由は現時点において明確でない。本研究における対象者は明らかな胃食道逆流症状を認めない COPD 患者であった。しかし、胃食道逆流現象が気管支収縮や気道分泌、誤嚥による気道炎症に関与し、症状のある COPD 患者では増悪頻度が多いとの報告がされている。PPI による風邪抑制に加えて胃食道逆流抑制の関与も COPD 増悪抑制の機序の一つとして考えられる。

PPI は気道上皮細胞におけるライノウイルス感染受容体 ICAM-1 (細胞接着分子) の発現抑制と、ライノウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾームの減少を介してライノウイルス感染を抑制する。さらに、ライノウイルス感染による炎症性サイトカインの放出を抑制する。このように、PPI はライノウイルス感染抑制作用に加えて気道炎症抑制作用を有している。したがって、胃食道逆流による誤嚥あるいは神経反射による気道炎症を抑制し、COPD 増悪抑制に関与している可

能性がある。今後、明らかな胃食道逆流症状を有する患者を対象とした調査も必要と考えられる。

3. これまで、インフルエンザ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ついて報告してきた。ヒト型インフルエンザウイルスは気道上皮細胞膜上の受容体 SA α 2, 6Gal に結合した後、細胞質の酸性エンドゾームを經由してインフルエンザウイルス RNA を細胞質内に放出し、ウイルスの複製が始まる。私たちは L-カルボシステインのライノウイルス感染抑制研究において、ライノウイルス RNA 進入経路である酸性エンドゾーム機能の抑制を見出している。したがって、本研究に置ける L-カルボシステインのライノウイルス感染抑制効果の機序の一つとして、インフルエンザウイルス RNA 進入抑制効果が考えられる。

また、ヒト型インフルエンザ感染受容体である SA α 2, 6Gal の発現を検討した。感染受容体はヒト気管上皮粘膜側に認められた。L-カルボシステイン (10 μ M) 添加による気管上皮培養 (24時間) により、受容体の発現は抑制された。したがって、酸性エンドゾーム減少に加えて、受容体発現抑制も L-カルボシステインによるインフルエンザ感染抑制作用に関与している可能性が示唆された。

インフルエンザウイルス感染において、セリン・プロテアーゼはヘマグルチニン構造を開離し、細胞内へのインフルエンザウイルス RNA 流入を促す。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。その結果、セリン・プロテアーゼの細胞内 mRNA 合成に関して、L-カルボシステインは影響を及ぼさないことが明らかとなった。

さらに、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。その結果、セリン・プロテアーゼ阻害作用を有するトラネキサム酸およびカモスタットがヒト気管上皮細胞から培養液に放出される季節性 A 香港型インフルエンザウイルス量を減少し

た。また、上皮細胞内で複製されるウイルス量を減少した。さらに、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放出量を減少させた。セリン・プロテアーゼによるウイルス構造の変化は高病原性鳥インフルエンザウイルスの進入経路でも共通するため、抗酵素薬によるウイルス感染抑制は治療薬として将来的に有用と考える。

これまで、私たちは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を報告してきた。すなわち、ヒト気管上皮細胞の培養液中のRSウイルス放出量はL-カルボシステインで処理された細胞において減少した。この感染抑制の機序を検討した。主なRSウイルス感染受容体として、ヘパラン硫酸および活性化RhoAが存在する。今回、フロー・サイトメトリーを用いて細胞表面のヘパラン硫酸の発現を測定した。その結果、L-カルボシステインはヘパラン硫酸の発現に影響を及ぼさなかった。現在のところ、L-カルボシステインはライノウイルス感染受容体としても作用する細胞接着分子ICAM-1の発現を抑制すると報告してきたが、このICAM-1発現抑制がRSウイルス感染抑制にも関与する可能性がある。他方で、これまで、私たちはマクロライドのRSウイルス感染抑制作用の機序として活性化RhoAに対する抑制作用を報告してきた。L-カルボシステインのRhoAに対する作用に関しては今後検討の予定としている。

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。これまで、ライノウイルス感染やウイルス感染誘発の気道炎症に対する長時間作用性抗コリン薬の作用は調べられていなかった。このため、長時間作用

性抗コリン薬チオトロピウムのライノウイルス感染抑制効果を検討した。

本研究において、チオトロピウムは気管上皮細胞から培養液に放出されるライノウイルス量を減少させた。このことから、チオトロピウムのライノウイルス感染抑制効果が示唆される。感染抑制機序として、感染受容体発現とウイルスRNA浸入部位である酸性エンドゾームに対するチオトロピウムの効果を測定した。その結果、チオトロピウムによるライノウイルス感染受容体ICAM-1発現抑制作用を認めた。さらに、チオトロピウムによる酸性エンドゾーム減少効果を認めた。これらの結果より、感染受容体発現抑制およびRNA浸入抑制を介したチオトロピウムのライノウイルス感染抑制作用が示唆された。

さらに、ライノウイルス感染により、培養液中に炎症性サイトカイン(IL-1 β およびIL-6)が増加し、チオトロピウムの添加によって減少した。したがって、チオトロピウムがライノウイルス感染による気道炎症を抑制する作用を有している可能性も示唆された。

また、細胞核蛋白および細胞質蛋白を抽出し、転写因子NF-kappa B (NF- κ B)を測定した。核蛋白はELISA法でp50, p65およびc-Rel量を測定した。細胞質蛋白はリン酸化I-B- α (p-I- κ B- α)およびI- κ B- α 総量をWestern blot法で測定した。その結果、p50, p65およびc-Rel量の減少、p-I- κ B- α 減少およびI- κ B- α 増加を認めた。これらの結果はチオトロピウムのNF-kappa B抑制作用を示唆している。ICAM-1発現抑制やインターロイキン放出低下にNF-kappa B抑制作用が関与すると考えられた。

6. 2009年に世界的に流行した新型インフルエンザ感染(A/H1N1 pdm)はメキシコなどの海外における重症例、死亡例が多く報告された。その一方で、わが国では死亡者数が例年の季節性インフルエンザ感染による死亡者数と同じレベルに留まっている。そこで、新型インフルエンザウイルス感染の病原性を評価するため、ヒト気管上皮細

胞に対する傷害性を検討した。その結果、新型インフルエンザ感染による培養液中に剥離した上皮細胞数が季節性A香港型インフルエンザウイルス感染に比較して増加した。また、培養液ウイルス放出量や気道炎症惹起物質の一つである IL-6 の放出量が増加した。これらの結果より、新型インフルエンザウイルスの感染は季節性インフルエンザに比べて細胞傷害性や炎症惹起能力が高いのではないかと思われた。

他方で、感染1日目のウイルス放出量は季節性インフルエンザが多かった。今回の実験では33°Cで、ウイルス感染後に細胞を培養した。この低温に対するウイルス増殖性の違いが、新型と季節性インフルエンザであるのではないかと示唆された。豚由来のウイルス遺伝子を受け継いでいる新型インフルエンザの特性に関して、今後の検討を予定している。

E. 結論

1. 喀痰調整薬 L-カルボシステインはヒト培養気管上皮細胞において、感染受容体発現抑制とウイルス RNA 進入抑制を介したインフルエンザウイルス感染抑制効果を有すると示唆された。

2. 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. 喀痰調整薬 L-カルボシステインはヒト培養気管上皮細胞において、感染受容体発現抑制とウイルス RNA 進入抑制を介したインフルエンザウイルス感染抑制効果を有するが、ヘマグルチニンを活性化するセリン・プロテアーゼ活性には影響しないと示唆された。他方で、セリン・プロテアーゼ活性を阻害する抗酵素薬は季節性および新型インフルエンザの感染を抑制すると示唆された。

4. L-カルボシステインの RS ウイルス感染抑制効果には感染受容体であるヘパラン硫酸の発現制御は関与しないと示唆された。

5. 長時間作用性抗コリン薬チオトロピウムは感染受容体発現抑制とウイルス RNA 進入抑制を介したライノウイルス感染抑制効果を有すると示唆された。また、長時間作用性抗コリン薬チオトロピウムは転写因子 NF- κ B の抑制を介して、受容体である ICAM-1 の発現と炎症性サイトカインの合成、放出を抑制すると示唆された。

6. 新型インフルエンザは季節性インフルエンザに比べて、気道上皮傷害作用および気道炎症作用が強いと示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaya M, Azuma A, Tanaka H, Takizawa H, Chida K, Taguchi Y, Mikasa K, Kadota J, Kudoh S: Inhibitory effects of macrolide antibiotics on exacerbations and hospitalization in COPD in Japan: a retrospective multicenter analysis. *J Am Geriatr Soc* 56: 1358-1360, 2008
2. 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, Nakajima A, Inoue M, Suzuki K, Aizawa H, Okinami S, Nagai H, Hasegawa M, Fukuda T, Green ED, Izuhara K: Identification of pendrin as a common mediator for mucus production in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*, 180: 6262-6269, 2008
3. Inoue D, Kubo H, Sasaki T, Yasuda H, Numasaki M, Sasaki H, Yamaya M: Erythromycin attenuates MUC5AC synthesis and secretion in cultured human tracheal cells with RV14 infection. *Respirology*, 13: 215-220, 2008
4. Inoue D, Kubo H, Watanabe M, Sasaki T, Yasuda

- H, Numasaki M, Sasaki H, Yamaya M: Submucosal gland cells in human lower airways produce MUC5AC protein. *Respirology*, 13: 285-287, 2008
5. Asada M, Yoshida M, Suzuki T, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, Nakayama K, Nagatomi R, Kubo H, Yamaya M: Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *Antiviral Res*, 83: 191-200, 2009
6. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohru T, Arai H, Araya J, Kuwano K, Yamaya M: A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc*, 57: 1453-1457, 2009
7. Yoshida M, Nakayama K, Yasuda H, Kubo H, Kuwano K, Arai H, Yamaya M: Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. *Respirology*, 14: 1027-1034, 2009
8. Yamaya M, Fujino N, Kubo H, Arai H: Effects of pneumococcal vaccination on hospitalization and exacerbations in elderly Japanese COPD patients. *Geriatr Gerontol Int*, 9: 206-209, 2009
9. Yasuo M, Fujimoto K, Imamura H, Ushiki A, Kanda S, Tsushima K, Kubo H, Yamaya M, Kubo K: L-carbocysteine reduces neutrophil elastase-induced mucin production. *Respir Physiol Neurobiol*, 167: 214-216, 2009
10. Yamaya M, Nishimura H, Shinya K, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, Yoshida M, Asada M, Fujino N, Suzuki T, Deng X, Kubo H, Nagatomi R: Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *Am J Physiol*, 299: L160-168, 2010
11. Yamaya M, Shinya K, Hatachi Y, Kubo H, Asada M, Yasuda H, Nishimura H, Nagatomi R: Clarithromycin inhibits type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 333: 81-90, 2010

H. 知的所有権の取得状況

特許取得

特許証番号：第4593953号

特許確定年月日：平成22年9月24日

発明の名称：ライノウイルス感染予防薬

出願者：山谷睦雄, 安田浩康, 佐々木英忠

出願番号：特願2004-98995号

出願年月日：平成16年3月30日

COPD の診断および診療に関する研究

研究協力者 中野 恭幸

滋賀医科大学呼吸器内科病院教授

研究要旨

我が国には多くの COPD 患者が存在し、さらなる診療の充実が望まれる。

A. 研究目的

日本の COPD 患者は約540万人と推計されるが、実際に治療を受けている患者はその一部に過ぎず、わが国における COPD 診療は決して充分とはいえない。そこで、COPD の診断および診療に関する研究を行った。

B. 研究方法

平成20年度には循環器内科通院中の患者770名における気流制限の割合につき検討を行った。21年度には CT データを用いて喫煙者の1秒量経年低下率を予測する因子に関する研究を行った。22年度には地域における COPD 診療を充実させるための方法に関して、滋賀県全域のアンケート調査にて検討した。

(倫理面への配慮)

倫理委員会での承認や対象者よりのインフォームドコンセントの取得を行った。

C. 研究結果

平成20年度の研究では、循環器内科通院中の患者における気流閉塞の割合は11%であり、一般的な頻度よりも高い傾向を認めた。21年度の研究によって、CT 解析による過膨張の評価で1秒量経年低下率が予測できる可能性があることが判明した。このことは、今後 COPD を発症する喫煙者

を発見する方法の開発につながると思われる。22年度の研究では、現在まで行われてきた講演会などの介入方法による COPD 診療の充実には限界があり、今後は別の介入方法が望まれる事が分かった。

D. 考察

我が国には未だ多くの未診断 COPD 患者がおり、さらなる簡便な診断方法の開発が望まれる。また、地域において COPD 患者を診ていくことが大切で、そのためには、COPD 診療の均霑化が必要である。

E. 結論

我が国には多くの COPD 患者が存在し、さらなる診療の充実が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Patel BD, Nakano Y, et al: Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 178(5): 500-505, 2008

2. Yamada H, Nakano Y, Ogawa Y, et al: In vivo and In vitro inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and endothelial adhesion molecules by eicosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(12): 2173-2179, 2008
3. Ohara T, Nakano Y, Mishima M, et al: Longitudinal study of airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease using computed tomography. *Respirology*, 13 (3): 372-378, 2008
4. Wong JC, Nakano Y, et al: The influence of reconstruction algorithm on the measurement of airway dimensions using computed tomography. *Proc SPIE Medical Imaging*, Vol. 6916, 2008
5. Saita S, Nakano Y, Mishima M, et al: Algorithm of pulmonary emphysema extraction using thoracic 3-D CT images. *Proc SPIE Medical Imaging*, Vol. 6915, 2008
6. 中野恭幸, 財田伸介, 仁木 登: CAD による肺がん以外の胸郭病変の診断支援. 呼吸と循環, 56(5): 485-490, 2008
7. Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, Muro S, Hirai T, Sato S, Sakai H, Tsukino M, Kinose D, Nishioka M, Niimi A, Chin K, Pare PD, Mishima M: Body mass index in male patients with chronic obstructive pulmonary disease; correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax*, 64(1): 20-25, 2009
8. Akashi K, Saita S, Kubo M, Kawata Y, Niki N, Nakano Y, Nishitani H, Ohmatsu H, Eguchi K, Kaneko M, Moriyama N: Bronchial wall regions extraction algorithm using multi slice CT images. *Proceedings of SPIE*, Volume: 7258, 2009
9. Nakano Y, Van Tho N, Yamada H, Osawa M, Nagao T: Radiological approach to asthma and COPD-the role of computed tomography. *Allergol Int*, 58(3): 323-331, 2009
10. Yuan R, Hogg JC, Pare PD, Sin DD, Wong JC, Nakano Y, McWilliams AM, Lam S, Coxson HO: Prediction of the rate of decline in FEV (1) in smokers using quantitative Computed Tomography. *Thorax*, 64(11): 944-949, 2009
11. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Niimi A, Nishimura K, Chin K, Mishima M: CT emphysema predicts mortality in COPD. *Chest*, 138(3): 635-640, 2010
12. Sakai H, Nakano Y, Muro S, Hirai T, Takubo Y, Oku Y, Hamakawa H, Takahashi A, Sato T, Chen F, Sahara H, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Miyahara R, Okubo K, Bando T, Hirata T, Date H, Mishima M: Age-related changes in the trachea in healthy adults. *Adv Exp Med Biol*, 662: 115-120, 2010
13. Wada H, Nakano Y, Nagao T, Osawa M, Yamada H, Sakaguchi C, Matsumoto T, Tsutamoto T, Ito M, Horie M: Detection and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a cardiovascular clinic: evaluation using a hand held FEV/FEV meter and questionnaire. *Respirology*, 15 (8): 1252-1258, 2010
14. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T: Pirfenidone clinical study group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: A phase III clinical trial in Japan. *Eur Respir J*, 35(4): 821-829, 2010
15. Wada H, Nakano Y, Yamada H, Saiga T, Yamanaka A, Sakai N: Intravesical Mitomycin C-induced interstitial pneumonia. *Respiration*, 80: 256-259, 2010
16. Yamada H, Shigemori W, Ryujin Y, Wada H, Oguma T, Osawa M, Nagao T, Nakano Y: Tracheal fistula associated with bevacizumab 20 months after mediastinal radiation. *BMJ Case Reports*, Published online, 29 November 2010.
17. 山田英人, 田中 都, 菅波孝祥, 中野恭幸,

- 小川佳宏：[肥満と呼吸器疾患] 基礎医学とのダイアログ 肥満遺伝子産物レプチンの炎症誘起作用. *THE LUNG-perspectives*, 17(1) : 67-71, 2009
18. 和田 広, 中野恭幸, 河田佳樹, 仁木 登：[呼吸器疾患診断の進歩－形態と機能の系統的評価] 胸部 CT 画像診断. *呼吸と循環*, 57(4) : 339-347, 2009
 19. 西尾智尋, 羽白 高, 長尾大志, 伊藤まさみ, 坂口 才, 中野恭幸：研修医が呼吸器内科を専門分野に選択するプロセスの質的研究. *日本呼吸器学会雑誌*, 47(6) : 462-465, 2009
 20. 中野恭幸, 長尾大志, 大澤 真, 手塚則明, 永谷幸裕, 新田哲久, 高橋雅士, 村田喜代史：左下肺動脈大動脈起始症の1例. *THE LUNG-perspectives*, 17(3) : 223, 2009
 21. 和田 広, 中野恭幸：[COPD] 診断 2 画像診断. *治療学*, 43(9) : 943-946, 2009
 22. 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 高橋雅士, 西谷 弘, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之：マルチスライス CT 画像の肺葉・肺区域分割法. *Medical Imaging Technology*, 27 : 1-4, 2009
 23. 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 高橋雅士, 西谷 弘, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之：マルチスライス CT 画像の肺葉・肺区域分割法. *電子情報通信学会技術研究報告*, 109(123) : 13-15, 2009
 24. 中野恭幸：体型と呼吸機能 栄養障害と肺気腫. *日呼吸会誌*, 47 : 29, 2009
 25. 栗原美香, 長尾大志, 仲川満弓, 丈達知子, 中西直子, 岩川裕美, 和田 広, 坂口 才, 大澤 真, 中野恭幸, 小松龍史, 佐々木雅也, 田中俊宏：COPD 患者における食後代謝の検討. *静脈経腸栄養*, 24(1) : 142, 2009
 26. 松廣幹雄, 財田伸介, 久保 満, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 高橋雅士, 西谷 弘, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之：マルチスライス CT 画像の肺葉・肺区域分割法. *CT 検診*, 16(1) : 55, 2009
 27. 中野恭幸：アレルギー性肺疾患 喘息, 気道疾患 Churg-Strauss 症候群. *日本臨床 [呼吸器症候群 (第2版)]*, 9-13, 2009
 28. 中野恭幸, 小川恵美子：栄養障害と肺気腫. *呼吸器内科*, 17(6) : 499-503, 2010
 29. 中野恭幸：COPD 治療に関する大規模臨床試験. *吸入療法*, 2(2) : 24-36, 2010
 30. 小川恵美子：COPD における免疫と喫煙. *呼吸器内科*, 17(5) : 477-481, 2010
 31. 鈴木秀宣, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 大松広伸, 土田敬明, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之, 中野恭幸, 三嶋理晃：肺がん CT 検診の比較読影のためのスライス対応付け法. *電子情報通信学会技術報告*, 医用画像, 109(407) : 385-388, 2010
- ## 2. 学会発表
1. Wong J, Nakano Y, et al : The influence of reconstruction algorithm on the measurement of airway dimensions using computed tomography. *SPIE Medical Imaging*, 2008.2.16-21, San Diego
 2. Nakano Y, Saita S, Kubo M, Kawata Y, Niki N, et al : New algorithm to quantify emphysematous lesions using chest CT. *The Future of Quantitative and Functional Lung Imaging*, 2008.10.2-4, IOWA.
 3. Wada H, Nakano Y, et al : The use of Piko-6 and symptom based questionnaires for the detection of airflow limitation in cardiovascular outpatient clinic. *12th Congress of The Asian Pacific Society of Respiriology*, 2008.11.19-22, Bangkok
 4. Akashi K, Saita S, Kubo M, Kawata Y, Niki N, Nakano Y, Takiguchi Y, Kawata N, Tanabe N, Ohmatsu H, Eguchi K, Kaneko M, Moriyama N : Bronchial wall regions extraction algorithm using multi slice CT images. *International Forum on Medical Imaging in Asia 2009*, 2009.01.19-21,

Taipei

5. Matsuhiro M, Saita S, Kubo M, Kawata Y, Niki N, Nakano Y, Takahashi M, Nishitani H, Ohmatsu H, Eguchi K, Kaneko M, Moriyama N: Classification method of pulmonary vein and artery based on multi-slice CT images. International Forum on Medical Imaging in Asia 2009, 2009.1.19-21, Taipei
6. Nakai J, Saita S, Kubo M, Kawata Y, Niki N, Nakano Y, Ohmatsu H, Tominaga K, Eguchi K, Moriyama NA: Computer-aided Diagnosis System for Pulmonary Emphysema. International Forum on Medical Imaging in Asia 2009, 2009.1.19-21, Taipei
7. Sasada H, Matsuhiro M, Saita S, Kubo M, Kawata Y, Niki N, Nakano Y, Oguma T, Matsumoto H, Niimi A, Nishitani H, Ohmatsu H, Eguchi K, Kaneko M, Moriyama N: Classification algorithm lobe for multi-slice CT images. International Forum on Medical Imaging in Asia 2009, 2009.1.19-21, Taipei
8. Akashi K, Saita S, Kubo M, Kawata Y, Niki N, Nakano Y, Nishitani H, Ohmatsu H, Eguchi K, Kaneko M, Moriyama N: Bronchial wall regions extraction algorithm using multi slice CT images. SPIE Medical Imaging, 2009.2.8-12, Florida
9. Nakano Y: Quantitative CT analysis of lung diseases. Invited Lecture—University of Medicine and Pharmacy of Hochiminh City' Conference—, 2009.8.1, Ho chi minh (Vietnam)
10. Seto R, Wada H, Sakashita T, Masuda G, Kanda R, Sakaguchi C, Yamada H, Osawa M, Nagao T, Nakano Y: Williams-Campbell syndrome treated by the combination of a long term home oxygen therapy and a noninvasive positive pressure ventilation. 14th Congress of The Asian Pacific Society of Respiriology, 2009.11.14-18, Seoul
11. Wada H, Seto R, Masuda G, Sakaguchi C, Yamada H, Osawa M, Nagao T, Kawata N, Niki N, Nakano Y: The changes of airway dimensions during respiration assessed by CT. European Respiratory Society Annual Meeting, 2010.9.19, Barcelona, Spain
12. Ryujin Y, Izumiya S, Shigemori W, Masuda G, Wada H, Yamada H, Oguma T, Osawa M, Nagao T, Nakano Y: Bronchiolitis with Streptococcus pneumoniae: a case report. 15th Congress of The Asian Pacific Society of Respiriology, 2010.11.22-24, Manila
13. 中野恭幸, 堀江 稔, 他: 循環器内科外来に通院中の患者における気流制限の割合. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008.06.15-17, 神戸
14. 中野恭幸: キーノートレクチャー: CT による COPD の定性および定量診断. 第1回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2009.1.30-31, 京都
15. 松廣幹雄, 財田伸介, 久保 満, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 高橋雅士, 西谷 弘, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之: マルチスライス CT 画像の肺葉・肺区域分割法. 第1回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2009.1.30-31, 京都
16. 明石健吾, 尾崎 勇, 財田伸介, 久保 満, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 富永慶晤, 大松広伸, 江口研二, 森山紀之: マルチスライス CT 画像を用いた気管支壁の定量的解析法—気管支壁と呼吸器疾患との関連の定量的評価. 第1回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2009.1.30-31, 京都
17. 中井 潤, 財田伸介, 久保 満, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 大松広伸, 富永慶晤, 江口研二, 森山紀之: マルチスライス CT 画像を用いた肺葉別気腫性病変の定量化と肺機能検査の比較評価. 第1回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2009.1.30-31, 京都
18. 松廣幹雄, 財田伸介, 久保 満, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 高橋雅士, 西谷 弘,

- 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之: マルチスライス CT 画像の肺葉・肺区域分割法. 第16回日本 CT 検診学会学術集会, 2009.2.13-14, 横浜
19. 永谷幸裕, 新田哲久, 大谷秀司, 村上陽子, 高橋雅士, 村田喜代史, 手塚則明, 中野恭幸: 多発性筋炎の経過中に発生した多発空洞性陰影の1例. 第49回胸部画像検討会, 2009.02.21, 大阪
20. 財田伸介, 高橋英治, 河田佳樹, 仁木 登, 大松広伸, 富永慶晤, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之, 中野恭幸, 三嶋理晃: 肺癌・肺気腫検出システム. 第4回京滋呼吸器リサーチフォーラム, 2009.4.11, 京都
21. 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸, 土井健司: 結核の疾患活動性に影響を与える因子の検討. 第48回日本公衆衛生学会近畿地方会, 2009.5.19, 堺
22. 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 高橋雅士, 西谷 弘, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之: 肺がん CT 検診のための画像選別法. 電子情報通信学会, 2009.5.28, 岐阜
23. 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 高橋雅士, 西谷 弘, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之: マルチスライス CT 画像の肺葉・肺区域分割法. 電子情報通信学会, 2009.7.10, 徳島
24. 中野恭幸: 進化する COPD 診療. 日本呼吸器学会中国四国支部, 2009.7.18, 松江
25. 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 高橋雅士, 西谷 弘, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之: マルチスライス CT 画像の肺葉・肺区域分割法. 日本医用画像工学会大会, 2009.8.4-5, 名古屋
26. 財田伸介, 高橋英治, 河田佳樹, 仁木 登, 大松広伸, 江口研二, 土田敬明, 金子昌弘, 森山紀之, 中野恭幸, 三嶋理晃: 肺がん CT 検診のコンピュータ診断支援システム. 第9回日本VR医学会学術大会, 2009.8.29, 東京
27. 中野恭幸: 肺の解剖生理, 機能. 第5回滋賀 COPD 管理講習会, 2009.10.25, 大津
28. 中野恭幸: COPD 新ガイドラインにおける薬物療法. 第19回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 [ランチョンセミナー], 2009.10.31, 東京
29. 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 高橋雅士, 西谷 弘, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之: マルチスライス CT 画像の葉間裂抽出法. 電子情報通信学会, 2009.11.11, 大阪
30. 梶田 元, 瀬戸瑠里子, 神田理恵, 和田 広, 坂口 才, 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸: 多発性骨髄腫に合併した AL アミロイドーシスの1例. 第74回日本呼吸器学会近畿地方会, 2009.12.12, 大阪
21. 瀬戸瑠里子, 梶田 元, 神田理恵, 和田 広, 坂口 才, 山田英人, 長尾大志, 中野恭幸: Bevacizumab 硝子体内注射に伴い肺胞出血を来した1例. 第74回日本呼吸器学会近畿地方会, 2009.12.12, 大阪
32. 和田 広, 瀬戸瑠里子, 梶田 元, 神田理恵, 坂口 才, 山田英人, 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸: 吸気呼気 CT での画像解析を試みた Williams-Campbell syndrome の1例. 第2回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2010.1.30-31, 沖縄県宜野湾市
33. 梶田 元, 長尾大志, 瀬戸瑠里子, 神田理恵, 和田 広, 坂口 才, 山田英人, 大澤 真, 中野恭幸: 肺結核における画像と肺機能の比較. 第2回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2010.1.30-31, 沖縄県宜野湾市
34. 財田伸介, 高橋英治, 河田佳樹, 仁木 登, 大松広伸, 江口研二, 土田敬明, 金子昌弘, 森山紀之, 中野恭幸, 三嶋理晃: 肺がん・COPDCT 検診のコンピュータ診断支援システム. 第2回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2010.1.30-31, 沖縄県宜野湾市

35. 中郷晴規, 高橋英治, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 小川恵美子, 室 繁郎, 三嶋理晃: マルチスライス CT 画像を用いた気管支壁の定量的解析. 第2回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2010.1.30-31, 沖縄県宜野湾市
36. 佐々田紘久, 松廣幹雄, 高橋英治, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 小川恵美子, 繁郎 室, 三嶋理晃: マルチスライス CT 画像を用いた肺葉別気腫性病変の解析. 第2回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2010.1.30-31, 沖縄県宜野湾市
37. 春名 茜, 小川恵美子, 繁郎 室, 平井豊博, 三嶋理晃, 佐々田紘久, 仁木 登, 阪井宏彰, 中野恭幸: 喫煙者におけるレプチン受容体の発現と気腫病変の関係. 第2回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2010.1.30-31, 沖縄県宜野湾市
38. 鈴木秀宣, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 大松広伸, 土田敬明, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之, 中野恭幸, 三嶋理晃: 肺がん CT 検診の比較読影支援システム. 第17回日本CT 検診学会学術集会, 2010.2.12-13, 長崎
39. 瀬戸瑠里子, 坂口 才, 榊田 元, 神田理恵, 和田 広, 山田英人, 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸, 北村将司, 手塚則明: 本院で経験した早期小細胞肺癌症例について. 第20回滋賀癌化学療法研究会, 2010.02.20, 草津
40. 中野恭幸: 胸部 CT による COPD の評価. 第5回東京肺フォーラム, 2010.3.2, 東京
41. 中野恭幸: COPD と心血管病変. CHEST Forum 2010, 2010.3.10, 東京
42. 伊藤功朗, 石田 直, 橋本 徹, 有田真知子, 大澤 真, 橋 洋正, 新実彰男, 三嶋理晃: 非定型肺炎と細菌性肺炎の鑑別における画像診断の位置づけ. 第33回呼吸器感染症京都セミナー, 2010.3.27, 京都
43. 鈴木秀宣, 田仁誠二, 野間和夫, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 宮崎正義, 中野恭幸: 4D-CT を用いた呼吸動態の解析. 第5回京滋呼吸器リサーチフォーラム, 2010.4.3, 京都
44. 和田 広, 瀬戸瑠里子, 榊田 元, 神田理恵, 坂口 才, 山田英人, 大澤真, 長尾大志, 中野恭幸, 中郷晴規, 鈴木秀宣, 河田佳樹, 仁木 登: 呼吸による気道の変化についての検討. 第5回京滋呼吸器リサーチフォーラム, 2010.4.3, 京都
45. 鈴木秀宣, 田仁誠二, 野間和夫, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 宮崎正義, 中野恭幸: 4次元胸部 CT 画像を用いた呼吸動態の解析. 医用画像研究会, 2010.5.13, 愛知県春日井市
46. 高橋英治, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 西谷弘, 森山紀之: 胸部 CT 画像を用いた骨粗鬆症診断支援アルゴリズム. 医用画像研究会, 2010.5.13, 愛知県春日井市
47. 児玉浩志, 重森度, 山田英人, 坂口 才, 川口剛史, 坂下拓人, 榊田 元, 神田理恵, 龍神 慶, 和田 広, 小熊哲也, 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸: 栗粒結核にて ARDS を発症した1例. 第8回滋賀呼吸循環器フォーラム, 2010.7.10, 大津
48. 重森 度, 坂下拓人, 榊田 元, 神田理恵, 龍神慶, 和田広, 小熊哲也, 山田英人, 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸: Bevacizumab を投与後, 気管瘻を呈した1例. 第8回滋賀呼吸循環器フォーラム, 2010.7.10, 大津
49. 榊田 元, 長尾大志, 坂下拓人, 重森 度, 龍神慶, 和田 広, 山田英人, 小熊哲也, 大澤 真, 中野恭幸: 肺胞上皮癌に対して Bevacizumab を投与した1例. 第8回滋賀呼吸循環器フォーラム, 2010.7.10, 大津
50. 榊田 元, 長尾大志, 坂下拓人, 重森度, 龍神慶, 神田理恵, 和田 広, 山田英人, 小熊哲也, 大澤 真, 中野恭幸: 肺胞上皮癌 (BAC) に対して Bevacizumab (BV) を投与した1例. 第75回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010.7.17, 大阪

51. 坂下拓人, 重森 度, 榊田 元, 神田理恵, 龍 神慶, 和田 広, 小熊哲也, 山田英人, 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸: 肺コレステリン肉芽腫の1例. 第75回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010.7.17, 大阪
52. 上田桂子, 坂下拓人, 重森度, 榊田 元, 神田理恵, 龍神 慶, 和田 広, 山田英人, 小熊哲也, 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸: FDG-PET で強い集積を認めた *Mycobacterium avium* 症の1例. 第75回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010.7.17, 大阪
53. 重森 度, 山田英人, 坂口 才, 川口剛史, 坂下拓人, 榊田 元, 神田理恵, 龍 神慶, 和田 広, 小熊哲也, 大澤 真, 長尾大志, 中野恭幸: 肺腺癌に対し放射線治療後, Bevacizumab 使用中に発症した気管瘻孔を呈した1例. 第75回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010.7.17, 大阪
54. 櫻井宏介, 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 西谷 弘, 中野恭幸, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之, 三嶋理晃: マルチスライス CT 画像の肺葉分割法の評価. 第29回日本医用画像工学会大会, 2010.7.30, 神奈川県伊勢原市
55. 立花貴之, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之, 富永慶悟: マルチスライス CT 画像を用いた気管支壁の定量的解析. 第29回日本医用画像工学会大会, 2010.7.30, 神奈川県伊勢原市
56. 田仁誠二, 野間和夫, 鈴木秀宣, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 宮崎正義, 中野恭幸: 4D-CT を用いた呼吸動態の解析. 第29回日本医用画像工学会大会, 2010.7.30, 神奈川県伊勢原市
57. 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 中野恭幸, 大松広伸, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之: マルチスライス CT 画像の胸部構造解析. 医用画像研究会, 2010.9.3, 埼玉県和光市
58. 田仁誠二, 野間和夫, 鈴木秀宣, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 宮崎正義, 中野恭幸: 4D-CT を用いた呼吸動態の解析. 生体医工学シンポジウム2010, 2010.9.10-11, 札幌
59. 中野恭幸: 肺の解剖生理, 機能. 第6回滋賀 COPD 管理講習会, 2010.11.7, 彦根
60. 田仁誠二, 野間和夫, 鈴木秀宣, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 宮崎正義, 中野恭幸: 4次元胸部 CT 画像を用いた呼吸動態の解析. 医用画像研究会, 2010.11.15, 京都
61. 中野恭幸: 滋賀県における呼吸器疾患・呼吸器疾患診療の現状. 第42回滋賀呼吸不全研究会看護部会, 2010.12.4, 守山
62. 坂下拓人, 和田 広, 重森 度, 榊田 元, 神田理恵, 龍 神慶, 小熊哲也, 山田英人, 山口将史, 長尾大志, 中野恭幸: Cisplatin, Pemetrexed 投与後旧姓腎不全を来した肺腺癌の1例. 第76回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010.12.11, 大阪
63. 榊田 元, 重森 度, 山田英人, 坂下拓人, 神田理恵, 龍 神慶, 和田 広, 山口将史, 小熊哲也, 長尾大志, 中野恭幸: Leuprorelin にて薬剤性胸膜炎を認めた1例. 第76回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010.12.11, 大阪
64. 重森 度, 長尾大志, 坂下拓人, 榊田 元, 神田理恵, 龍 神慶, 和田 広, 山口将史, 山田英人, 小熊哲也, 中野恭幸: 両側びまん性粒状影を呈した, 肺炎球菌性細気管支炎の1例. 第76回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010.12.11, 大阪
- 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
なし

特発性肺動脈性肺高血圧に関する研究

研究協力者 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

研究要旨

スタチン、高容量エポプロステノールの肺動脈平滑筋に対する作用を検討し、また肺毛細血管の微細構造について検討した。

A. 研究目的

近年、様々な血管拡張薬やその他の薬剤が肺動脈性肺高血圧（IPAH）に臨床的に有効であることが報告されたが、その詳細なメカニズムを患者組織からの primary culture で得られた肺動脈平滑筋細胞（PTSMA）で行う。さらに、薬剤が効きにくい肺高血圧症例の肺毛細血管微細構造について独自の鑄型を用いた方法で3次元的に検討する。

B. 研究方法

PDGF 刺激による PTSMA の異常反応に対するシンバスタチンの効果を遊走能と増殖能の点から検討。高容量エポプロステノールによるアポトーシス誘導作用を vivo ならびに vitro で検討。さらに PVOD, PCH 症例の肺組織に樹脂（Mercox）を注入し得られた肺動脈血管の鑄型を作成し走査型電子顕微鏡で観察し IPAH との違いについて検討した。

（倫理面への配慮）

当大学の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

シンバスタチンは PDGF による PTSMA の異常な増殖能、遊走能を抑制し、PDGF シグナルの抑

制が IPAH の治療に有効である可能性を報告。高容量エポプロステノールは PTSMA のアポトーシスを誘導し、血管の negative remodeling を引き起こし、臨床的な肺動脈圧低下作用に結び付けていることを報告。さらに血管鑄型を用いた研究では、薬剤が効きにくいとされる PVOD, PCH では肺毛細血管のネットワークが欠如し、静脈系の障害による毛細血管の著明なうっ血像や毛細血管の複層化が認められ、血管拡張薬が効きにくい原因と考えられた。

D. 考察

こうした結果から、IPAH では PDGF 抑制が治療ターゲットになることが考えられ、またエポプロステノールには血管拡張以外に血管修復の機転があることが考えられる。

E. 結論

IPAH に対する治療ターゲットは血管拡張作用以外のものも多く存在するが、肺毛細血管ネットワークが維持されているかが重要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikeda T, Nakamura K, Akagi S, Kusano KF, Matsubara H, Fujio H, Ogawa A, Miura A, Miura D, Oto T, Yamanaka R, Otsuka F, Date H, Ohe T, Ito H: Inhibitory effects of simvastatin on platelet-derived growth factor signaling in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 55(1): 39-48, 2010
2. Akagi S, Nakamura K, Miyaji K, Ogawa A, Kusano KF, Ito H, Matsubara H: Marked hemodynamic improvements by high-dose epoprostenol therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ J*, 74 (10): 2200-2205, 2010
3. Miura A, Nakamura K, Kusano KF, Matsubara H, Ogawa A, Akagi S, Oto T, Murakami T, Ohtsuka A, Yutani C, Ohe T, Ito H: Three-dimensional structure of pulmonary capillary vessels in

patients with pulmonary hypertension. *Circulation*. 121(19): 2151-2153, 2010

2. 学会発表

1. American Heart Association Scientific Session 2008, New Orleans, US (Circulation 118 ; suppl 2 : S1074, 2008)
2. American Heart Association Scientific Session 2008, New Orleans, US (Circulation 118 ; suppl 2 : S362, 2008)
3. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Osaka, 2009 (Circulation J 73 ; suppl 1 : 202, 2009)

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
特記事項なし

平成20～22年度研究成果の刊行に関する一覧表

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
垣下 榮三 (34人略), 中田 光 (72人略)	T 肺胞タンパク症	松田 暉, 萩原 俊男, 難波 光義, 鈴木 久美, 林 直子	疾病と治療 I	南江堂	東京	96	2010
Trapnell BC, Nakata K, Kavuru M	Pulmonary Alveolar Proteinosis	Robert J Mason, V. Countney Broaddus, Thomas R Martin	Textbook of Respiratory Medicine	Elsevier	米国	1516-1536	2010
安保 徹 (18人略), 中田 光 (5人略), 渡辺 雅人	8. 肺疾患	関 修司, 安保 徹	病態のしくみがわかる 免疫学	医学書院	東京	176-178	2010
藤田 次郎, 久保 恵嗣 (69人略), 中田 光 (3人略)	IV. 間質性肺疾患の病 態と治療マニュアル E. 肉芽腫形成性疾 患・その他の間質性肺 疾 6. 肺胞蛋白症	藤田 次郎, 久保 恵嗣	間質性肺疾患 診療 マニュアル	南江堂	東京	309-311	2010
巽 浩一郎	COPD の疫学	橋本 修	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	16-20	2010
巽 浩一郎	序文—COPD ガイドラ インを読み解く	巽 浩一郎	ガイドライン/ガイ ダンス COPD	日本医事新報	東京		2010
巽 浩一郎	治療と管理①管理目標 について	巽 浩一郎	ガイドライン/ガイ ダンス COPD	日本医事新報	東京		2010
田邊 信宏	肺循環（肺血栓栓 症, 肺高血圧症）	上原譽志夫, 大林 完二, 隅谷 謙人, 益子 邦洋, 松岡 博昭	総合診療マニュアル	金芳堂	京都	500-504	2010
重田 文子, 坂尾誠一郎, 巽 浩一郎	肺高血圧症		ガイドライン外来診 療	日経メディカル 開発	東京	410-414	2010
赤柴 恒人	治療の進歩 睡眠時無 呼吸症候群 ASV	工藤 翔二, 土屋 了介, 金沢 実, 太田 健	Annual Review 呼吸 器	中外医学社	東京	193-198	2010
峰松 直人, 浅野浩一郎	喫煙と環境因子	橋本 修	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	30-32	2010
仲村 秀俊, 浅野浩一郎	発生機序	橋本 修	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	33-39	2010
浅野浩一郎	COPD と鑑別を要する 疾患	橋本 修	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	63-66	2010
仲村 秀俊, 浅野浩一郎	治療と管理 安定期の 管理	巽 浩一郎	ガイドライン/ガイ ダンス COPD こう 診る・こう考える	日本医事新報社	東京	59-76	2010
Date H	Living donor lobar lung transplantation	Hakim N, Canelo R, Papalois V, eds.	Living related trans- plantation	Imperial College Press	London	143-161	2010

伊達 洋至	肺高血圧症と肺移植	山口 徹, 高本 眞一, 小室 一成, 佐地 勉	Annual Review 循環器	中外医学社	日本	245-248	2010
伊達 洋至	縦隔および横隔膜	北島 政樹 (監), 加藤 山 治文, 島山 北 勝義, 野 正 剛(編)	標準外科学第12版	医学書院	日本	34-42	2010
陳 和夫	生活習慣病, 各種疾患 と睡眠障害	古池 保雄, 野田 明子, 中田 誠一, 尾崎 紀夫	基礎からの睡眠医学	名古屋大学出版 会	名古屋	365-372	2010
陳 和夫	SDB によって出現す る病態生理	佐藤 誠	1. 疾患概念—SDB とは, 睡眠呼吸障害 (SDB) を見逃さない ために	診断と治療社	東京	21-26	2010
中西 宣文	肺高血圧症	金澤 一郎, 永井 良三	今日の診断指針	医学書院	東京	904-906	2010
中西 宣文	慢性肺塞栓症の治療戦 略	小室 一成	新・心臓病診療プラ クティス	文光堂	東京	318-332	2010
井上 義一	リンパ脈管筋腫症		看護学テキスト 疾 病と治療 I	南江堂		3	2010年12 月1日
井上 義一	IPF と肺癌合併 (VII, IPF の臨床と診断-5)	杉山幸比古	特発性肺線維症 (IPF)	医学ジャーナル 社		118-123	
佐々木由美 子, 井上 義一	慢性好酸球性肺炎 (CEP) IV-E, 肉芽腫 形成性疾患・その他 の間質性肺疾患	久保 惠嗣, 藤田 次郎	間質性肺疾患診療マ ニュアル	南江堂		302-304	2010年10 月10日
井上 義一	特発性間質性肺炎の診 断と治療		大阪府薬剤師雑誌, Vol 61, No 10	大阪府薬剤師会		61-66	2010年10 月1日
井上 義一	びまん性肺疾患の研 究, 診療などの過去, 現在そして未来への展 望		日本呼吸器学会50周 年記念誌	日本呼吸器学会 「50周年記念誌」 作成ワーキング グループ		107-114	2010年 9 月30日
井上 義一	特発性肺線維症の新た な治療薬の開発		日本呼吸器学会50周 年記念誌	日本呼吸器学会 「50周年記念誌」 作成ワーキング グループ		115	9月30日
木村 弘	原発性肺高血圧症	山口 徹, 北原 光夫, 福井 次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	263-265	2010
木村 弘, 吉川 雅則	COPD の管理と治療- 栄養管理	橋本 修	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
山内 基雄, 木村 弘	睡眠時無呼吸症候群	泉 孝英	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
木村 弘	肺血栓塞栓症	貫和 敏博, 杉山幸比古, 門田 淳一	呼吸器疾患最新の治 療	南江堂	東京	375-379	2010
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	呼吸器疾患最新の治 療		東京	456-460	2010
中野 恭幸	1. 呼吸器系の症状・ 徴候-吃逆	松田 暉	疾病と治療 I	南江堂	東京	45-47	2010
中田 光	肺胞蛋白症	高久 史麿, 尾形 悦郎, 黒川 清, 矢崎 義雄	新臨床内科学 第9 版	医学書院	東京	55-58	2009

中田 光 田澤 立之	抗酸菌感染症 結核	小川 聡, 後藤 元, 藤森 經世, 三森 健, 太田 理晃, 三嶋	内科学書 改訂第7版	中山書店	東京	68-69	2009
中田 光	肺胞蛋白症	高久 史麿, 尾形 悦郎, 黒川 清, 矢崎 義雄	新臨床内科学 第9版	医学書院	東京	55-58	2009
中田 光 田澤 立之	抗酸菌感染症 結核	小川 聡, 後藤 元, 藤森 經世, 三森 健, 太田 理晃, 三嶋	内科学書 改訂第7版	中山書店	東京	68-69	2009
大橋 和政 中田 光	肺胞蛋白症	工藤 翔二, 中田 絃一郎, 貫和 敏博	呼吸器疾患 最新の治療 2007-2009	南江堂	東京	315-317	2009
大橋 和政 中田 光	肺胞蛋白症	工藤 翔二, 中田 絃一郎, 貫和 敏博	呼吸器疾患 最新の治療 2007-2009	南江堂	東京	315-317	2009
巽 浩一郎	肺胞低換気症候群		呼吸器症候群 (第2版) (II) - その他の呼吸器疾患を含めて -	株式会社日本臨床社	大阪	567-571	2009
巽 浩一郎	睡眠時無呼吸症候群		呼吸器症候群 (第2版) (II) - その他の呼吸器疾患を含めて -	株式会社日本臨床社	大阪	493-497	2009
巽 浩一郎	慢性閉塞性肺疾患 (肺気腫)	齊藤 康	わかりやすい疾患と処方薬の解説 2009年大改訂版	アークメディア	東京	137-140	2009
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 QOL の改善を		日経 DI クイズ11	日経ドラッグインフォメーション	東京	20-24	2009
田邊 信宏	慢性血栓塞栓性肺高血圧症		呼吸器症候群 (第2版) (II) - その他の呼吸器疾患を含めて -	株式会社日本臨床社	大阪	336-341	2009
田邊 信宏	肺動脈分岐狭窄症		呼吸器症候群 (第2版) (II) - その他の呼吸器疾患を含めて -	株式会社日本臨床社	大阪	288-292	2009
田邊 信宏, 栗山 喬之	肺血栓塞栓症	高久 史麿, 尾形 悦郎, 黒川 清, 矢崎 義雄	新臨床内科学 (第9版)	株式会社医学書院	東京	109-112	2009
田邊 信宏, 栗山 喬之	原発性肺高血圧症	高久 史麿, 尾形 悦郎, 黒川 清, 矢崎 義雄	新臨床内科学 (第9版)	株式会社医学書院	東京	112-114	2009
田邊 信宏	気管支喘息	齊藤 康	わかりやすい疾患と処方薬の解説 2009年大改訂版	アークメディア	東京	131-136	2009
田邊 信宏	肺循環系疾患	小川 聡	改訂版7版 内科学書 Vol2	株式会社中山書店	東京	394-401	2009
田邊 信宏	肺性心	小川 聡	改訂版7版 内科学書 Vol3	株式会社中山書店	東京	293-295	2009