

呼吸器疾患における病態解析と臨床診断法の進歩

— 当教室での試み —

高橋弘毅, 四十坊典晴, 田中裕士, 藤嶋卓哉, 白鳥正典,
山田 玄, 寺本 信, 伊藤峰幸, 阿部庄作

札幌医科大学医学部内科学第三講座

Progress in pathophysiologic analyses and clinical diagnoses in respiratory
diseases : novel projects in our laboratory

Hiroki Takahashi, Noriharu Shijubo, Hiroshi Tanaka, Takuya Fujishima,
Masanori Shiratori, Gen Yamada, Shin Teramoto, Takayuki Itoh, Shosaku Abe

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

ABSTRACT In the area of respiratory disorders, continuous effort for analysis of their pathophysiology and development of clinical diagnosis is essential to determine a therapeutic strategy based on proper diagnoses. Respiration is carried on by lung which makes active streams of air and blood to keep the best ventilation/blood flow ratio. Moreover, lung must remove various pathogen and corpuscles invading. When a part of these multifunctions breaks down, respiratory disorders occur. Therefore, a spectrum of respiratory disorders is very wide. We grapple with many projects concerning analyses of pathophysiologic issues and methodology of clinical diagnosis in many disorders such as malignant tumors, infectious diseases, bronchial asthma, pulmonary emphysema, interstitial pneumonia, granulomatous diseases and systemic diseases. We introduce here a major part of these projects.

(Accepted October 22, 2001)

Key words: Interstitial lung diseases, Chronic obstructive pulmonary disease, Lung cancer, Biomarker, Novel methodology

1 緒言

呼吸器疾患領域において、病態の解析と臨床診断法の開発に傾けられるためみない努力は、的確な診断に基づき施行されるべき治療法を決定する上で必要不可欠である。肺は、物理的性質を異にする空気と血液を同時に流動させ、生理的に最良の換気/血流比を保持すべく「呼吸」を営んでいる。しかも、空気と血液によって運び込まれる病原体や種々の微粒子の除去作業を呼吸しながら行わなければならない。こういった多くの機能のどこか一つにでも破綻が生じると疾病が発生する。したがって、呼吸器領域に分類される疾患は当然のことながら極めて多様である。当教室では、癌、感染症、気管支喘息、肺気腫、間質性肺疾患、肉芽腫性肺疾患、全身性疾患等様々な疾患の病態解析と臨床診断法の開発に取り組んでいる。本稿では、その一端を紹介する。

2 画像診断の進歩と高分解能 CT 画像の定量化

2・1 胸部 CT 検査の現状

最近の胸部 CT 検査の進歩は目覚ましいものがある。現

在一般に使用されている高分解能 CT (HRCT) は 1-2mm サイズの病変を鮮明に描出することが可能である。このような技術革新は、将来的に病理組織所見に近い精度の画像所見を非侵襲的に得られる可能性を抱かせるものである。しかし、検査精度が向上すればするほど、僅かな濃度の違いを視覚的に判定することの不確かさが常に付きまとう。この問題を解決するために当教室では、CT 値解析を用いた CT 画像の定量化の試みを行っている。その実例を二つ紹介する。

2・2 微小肺癌検出への試行

原発性肺癌で最も頻度の高い病理組織型は腺癌である。無症状のうちに進行し、遠隔転移をおこす。また、消化器癌に比し外科的切除後の再発率が高い。したがって、病巣ができるだけ微小なうちに発見し治療することが患者の予後を大きく向上させよう。最近の研究で、腫瘍径が 10mm 以下かつ癌病巣内部に線維化を伴わないタイプが極めて予後良好であることが明らかになった。このような微小肺癌に対して、根治を兼ねた胸腔鏡下生検が行われる。もし、炎症性病巣と癌との鑑別、癌の悪性度が術前に予測できれば、侵襲的生検の必要性の有無を含め、術

前に正確な診療方針が下せるはずである。現在、画像解析ソフトを用い、CT-DICOM 準拠画像をパーソナルコンピュータ上で解析する試みを続けている。腫瘍径 10mm 以下の炎症性病変と腺癌について、辺縁の特徴および腫瘍内部の濃度を分析したところ、腺癌では、淡い肺野濃度上昇域 (-750HU ~ -300HU) のピクセル数の増加を特徴的とし、炎症性変化ではその線維化部分を反映した高濃度吸収域 (0 ± 50 HU) の増加を特徴とすることが明らかとなった。今後さらに詳細な分析を加えることで、微小肺癌の画像診断の正診率を向上させうる画像定量システムを確立できると思われる。

2・3 びまん性肺疾患への応用

CT 画像の定量化による肺病変の客観的評価法は、肺気腫や間質性肺炎等、びまん性肺疾患へも応用されつつあ

る。これまで肺気腫の重症度の評価は、スパイロ等の呼吸機能検査を主体に解析・診断なされてきた。しかし、この従来法では、肺上葉・下葉の分布に個体差のある本疾患に対して、病変分布の違いが臨床症状や呼吸機能に如何に反映されるのかを分析するのは困難であった。新規開発された density mask program を用い気腫性病変の容積を算出し、肺気腫症例における気腫性病変の拡がりや呼吸機能検査との関係を分析した (図 1)。その結果、上葉の気腫性病変が肺拡散能/肺胞換気量 (DLco/VA) 比を反映し、下葉の気腫性病変が一秒量/努力肺活量 (FEV1/FVC) 比と残気量 (RV) を強く反映していることを明らかにした¹⁾。このように、上葉と下葉では、呼吸機能において異なった貢献の仕方をするのが、画像解析によって明らかにされ、本法は肺の分肺機能を検討する上

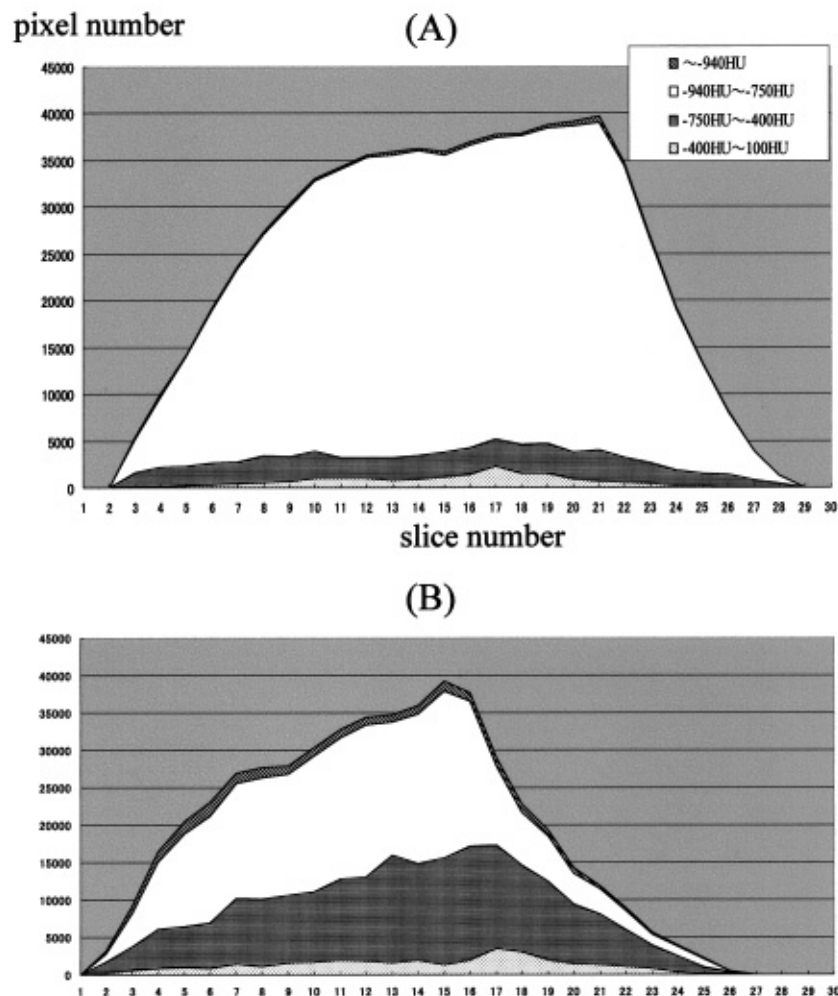


図 1 健常人と肺気腫患者の CT 値分布図の比較

10mm 間隔で撮影された右肺スライス (1mm 厚) を元に、CT 値ヒストグラムを作成し、それらを体軸方向に展開したグラフである。向かって左が肺尖部で、右が肺底部である。吸収域を 4 つに分類し、低吸収域 (~-940HU)、正常吸収域 (-940HU ~ -750HU)、淡い濃度上昇域 (-750HU ~ -400HU)、高濃度吸収域 (-400HU ~) とした。(A) は健常人のグラフでほとんどが正常吸収域であり、全肺野の約 85% を占める。(B) は特発性間質性肺炎患者のグラフで、健常人と比較すると -750HU ~ -400HU の淡い肺野濃度上昇域の増加を認め全肺野の 35% を占め、正常吸収域が 56% である。また肺底部付近のピクセル数の減少を認め、同部位の容積減少と考える。このように、CT 値分布図のパターンから、疾患の種類と病変の程度を評価することが可能である。

での新しい診断技術になりうる。また、肺気腫、気管支喘息などの閉塞性肺疾患の末梢気道が、0.5mm厚のマルチCTにより詳細な3次元構造が得られ、これまで剖検肺や手術肺でしか確認出来なかった気道のリモデリングおよび肺血管陰影を、リアルタイムに評価可能となり、呼吸機能と共に新しい非侵襲的な治療効果判定法として応用が期待される。

3 拡大型気管支内視鏡の開発

3・1 開発の経緯と構造

気管支内視鏡は、肺癌の診断と局所治療の可能性を飛躍的に高めてきた。今、この内視鏡の分野においても、画像と同様に微小・微細な病変の観察が求められている。従来の気管支鏡は直視型であるため、気管・気管支壁の粘膜面に生じた変化を正面視で捉えることは困難であった。当教室がオリンパス社との共同で考案した拡大気管支ビデオスコープBF200HM3は、気管・気管支壁の粘膜面の正面視に適した側視型であり、高解像度の拡大観察が可能である。開発にあたっては、消化器拡大内視鏡よりも細径化することが必須条件であった。本機種の構造について簡単に述べる。軟性部の直径は6.3mm、挿入部の先端前方に対物レンズを埋込み、反射光をプリズムを利用して固体撮像素子（CCD；charge coupled device）に導くことで気管支粘膜面を正面視できるように工夫されている。通常電子内視鏡と同様に生体内の反射光をCCDによって電気信号に変換し、ビデオ信号処理回路を経てTVモニター上に画像を構成する。拡大能は14インチTVモニター上で約100倍である。拡大方法は対物レンズ径の変更による光学的拡大であるために観察精度は低下しない。

3・2 気道内腔の観察と応用

実際に生体気道内を観察すると、粘膜の色調は淡黄色から淡橙色に描出され、上皮層に樹枝状に分布する気管支静脈系の血管が明瞭に観察される。血管の走行と分布は、軟骨輪側では、長軸方向に走行する血管と軟骨輪間溝を横走する血管を認め、血管分布は軟骨輪間溝に比較的多い（図2）。また、膜様部では上皮層に網目状に分布する細血管と縦走襞が観察される。このように本内視鏡は、TVモニター上に構成された高解像度画像は上皮層の血管の描出に優れているため、呼吸器疾患に伴う血管所見を中心とした微細な変化や微小循環の研究への応用が特に期待される。たとえば、気管支喘息の気道リモデリングの1つである気道粘膜面の血管新生をリアルタイムに評価可能である。これまでの検討で、気道粘膜面の血管新生が、気管支喘息患者において発症初期にほぼ完成していること、吸入ステロイドの治療により減少することが明らかになった。この検討結果は、血管新生が喘息の発作そのものに関与し、かつ、吸入ステロイドが血管内皮（恐らくはアポトーシスを介して）に作用して治療効

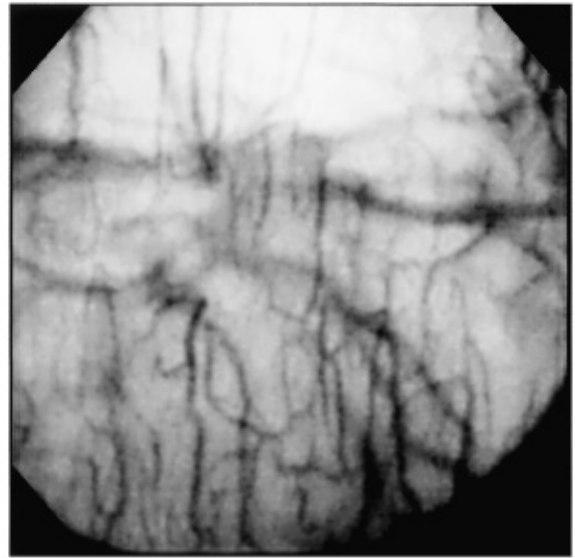


図2 拡大気管支内視鏡所見
正常の気管支粘膜を観察したものである。径約20 μ mの血管の走行が鮮明に描出されている。詳細は本文中に記載

果を発揮することを示唆する貴重な成果であると考えている。今後さらに改良を加えることにより、拡大観察下での組織生検や細胞採取が可能になれば、分子生物学的手法による病態解析に大きく貢献するものと思われる。

4 血液・尿・痰を用いた診断法の開発と病態解析

4・1 間質性肺炎と肺サーファクタント蛋白質（SP-A, SP-D）（図3）

間質性肺炎／肺線維症は、病変が広範囲に広がりやすいため、しばしば、高度の低酸素血症を伴い呼吸不全を引き起こす。ウイルス感染、膠原病、放射線照射等、多くの原因により惹起される。通常、抗生物質は無効であり、ときにステロイドや免疫抑制剤の投与が必要である。したがって、細菌性肺炎と間質性肺炎との鑑別は臨床上重要である。これらの鑑別にHRCT画像診断と特異的血清マーカーが極めて有用である。

つい最近まで間質性肺炎の特異的血清マーカーは皆無であった。筆者らは、間質性肺炎患者の末梢血中に肺サーファクタント蛋白質（SP）-AとSP-Dが共に増加する現象を見だし、臨床検査へ応用した。増加の機序は、生理的環境下で肺胞腔に存在するこれらの蛋白質が、肺胞間質の傷害に伴い循環血液中へ移行することによる²⁾。SP-A、SP-Dは、厚生労働省指定の難病特定疾患のひとつ、特発性間質性肺炎（IIP）の新規診断基準（案）に織り込まれた。さらに、胸部CTで初めて診断が可能な微小病変の検出、疾患活動性と治療効果の判定、臨床経過のモニタリング、呼吸機能障害の進行速度と予後の予測に有用であることが示されている^{3, 4)}。また、SP-AとSP-D

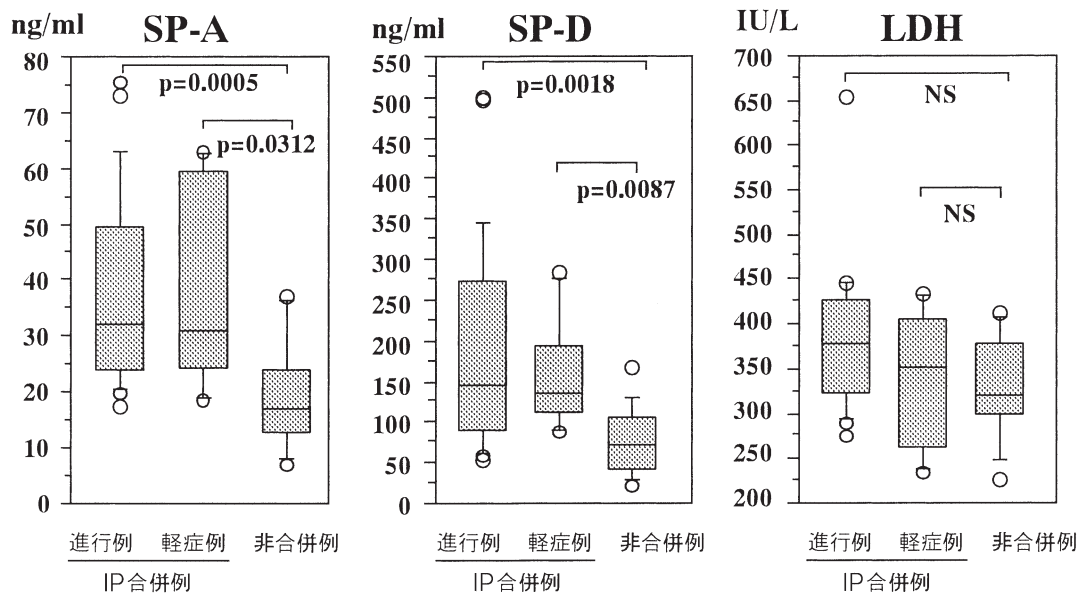


図3 強皮症患者血清中のSP-A, SP-D濃度

強皮症患者42名の間質性肺炎(IP)マーカーを測定した。胸部X線所見で間質性病変が指摘可能な患者を「進行例」(n=24),胸部X線所見陰性だが胸部CT所見でのみ間質性病変を指摘可能な患者を「軽症例」(n=6)と分類した。SP-AとSP-Dは,進行例では勿論のこと軽症例においても,間質性肺炎の合併のない「非合併例」(n=12)に比し有意に上昇していた。それに対して,古典的マーカーであるLDH活性には,3群間に有意な差を認めなかった。以上の結果は,IPを合併した際のSP-A,SP-Dの高い鋭敏性を示すものである。

とでは反映する病変のタイプが異なっており,両マーカーを組み合わせ測定することで病態を知る手がかりが得られる。当大学生化学第一講座と共同で開発した測定キット^{5,6)}は,史上初の間質性肺炎特異マーカーとして国内外から注目されており,健康保険の適用検査薬としての認可を受けてベットサイド検査に広く利用されるに至った。本検査法は,膠原病肺^{7,8)},放射線肺炎^{2,9)}にも応用でき,良好な結果が得られている。また,SP-AとSP-Dとの相違点はどこにあるのか,個々の特性に関しても検討が加えられた。IIP症例のHRCT画像における「淡い肺野濃度吸収域の広がり」がSP-Aと良好な相関関係を認め,「高濃度吸収域の存在」がSP-Dと関係することがわかった。今後,種々のタイプの間質性肺炎を対象とした画像所見,呼吸機能所見との対比によって,本マーカーの有効な利用法がさらに見いだせるものと思われる。

4・2 細気管支上皮の特異マーカーの開発と応用

Clara cell 10-kDa蛋白質(以下CC10)は細気管支領域の無線毛上皮細胞(クララ細胞)より主に産生分泌される蛋白質である。著者らが作製した単クローン抗体が中和活性を示すことやELISA測定に適することが明らかとなった^{10,11)}。血中CC10値は喘息で有意に低下し,血中CC10値は罹病期間が10年以上の群の低下が著しい¹²⁾。免疫組織学的検討ではsmall airwayにおけるCC10陽性細胞が喘息群で有意に減少し,CC10陽性細胞比率はT細胞浸潤と肥満細胞浸潤の程度と逆相関していた¹³⁾。喘息では肺病変局所においてCC10産生細胞が低下し,その低下によりT細胞や肥満細胞の浸潤集積を抑制機構の

1つが障害させる可能性が示唆され,CC10低下による局所における炎症の増悪への関与が推定される。一方,サルコイドーシスにおいて予後良好群において,血中および気管支肺胞洗浄液中で高値であり,CC10はサルコイドーシス患者の気管支肺胞洗浄液細胞からのIFN- γ 産生を有意に抑制するので,抗炎症蛋白CC10と自然消滅との関連が注目される¹¹⁾。

4・3 気道上皮由来メディエーターの解析

強力な気管支収縮作用を持つ脂質メディエーターleukotriene(LT)は,CysLT₁receptorを介して気管支喘息の病態形成に関与している。発作期に末梢血中好酸球CysLT₁receptorの発現が亢進し,尿中LTE4が上昇することを明らかにした。1年間の経過で症状が安定すると尿中のLTE4レベルが健常人まで低下し,喘息経過観察の良いマーカーと考えられた。また,夜間に気管支喘息の症状が悪化する機序の1つとしてLTのサーカディアンリズム(早朝に高い)が関与する¹⁴⁾。吸入ステロイド薬による症状の改善効果は,このサーカディアンリズムの消失効果とも関係する。しかし同じ気管支収縮物質であるthromboxaneおよび気管支拡張作用のあるprostaglandin I₂は,発作および夜間喘息にはあまり関与していない。したがって,治療薬としてCysLT₁receptor拮抗薬が重要であり,その臨床効果は尿中のLTE4/PGF1aの比が小さいほど良好である。

発作期にmatrix metalloproteinase-9(MMP-9),tissue inhibitor of MMP-1が気道上皮,好酸球,好中球から放出され,気道壁肥厚と好酸球の血管内皮から気道粘

膜面への遊走に寄与しており、それらは喀痰中の濃度に反映される¹⁵⁾。また、MMP-9は、IL-18、IL-8と同じく気道粘膜下組織の血管新生にも関与していると考えられ、喘息患者での血管新生を病理学的に証明した。また、発作期には血中IL-18が上昇し、IL-12、IFN γ 低値の環境（喘息）ではTh2反応の促進が、IL-12、IFN γ 高値の環境（サルコイドーシス）ではTh1反応が促進され、IL-18の役割の二面性が示された¹⁶⁾。

5 遺伝子工学的・分子生物学的アプローチ

5・1 腫瘍増殖と転移

悪性固形腫瘍において、血管新生は腫瘍増殖と転移に密接に関連する¹⁷⁾。我々は非小細胞肺癌においても、病期I期の腺癌で微小血管数により評価される血管新生が扁平上皮癌に比し有意に増加し、腺癌のみで微小血管数が術後再発率や転帰と密接に関連することを明らかにした¹⁸⁻²⁰⁾。さらに、腺癌においてのみ腫瘍の血管内皮増殖因子(VEGF)発現を認める群で血管新生が亢進する^{18, 20)}。また、腺癌において、オステオポンチンがVEGFと協同的に作用して、血管新生を促進され、予後と関連する^{17, 18)}。癌間質におけるThymidine phosphorylase (TP)発現が血管新生と腺癌で相関し²⁰⁾、癌間質への肥満細胞集積の程度が腺癌において血管新生と関連し、予後因子となることを明らかにした¹⁹⁾。

5・2 肺癌の特異的遺伝子発現の臨床応用

癌性胸水の原因が肺癌によるものか他臓器由来かの判定に苦慮する症例がある。筆者らは、肺サーファクタント蛋白質SP-AとSP-Cが肺腺癌細胞に発現²¹⁾し、これが臓器特異的であることを応用して、新たな胸水診断法の開発を試みた。その結果、SP-AとSP-Cが、原発性肺腺癌に伴う癌性胸水例の50%と20%に各々発現していることを明らかにした。さらに、SP-Aについては、mRNAの発現が80%の症例に認められた²²⁾。小細胞癌、他臓器腺癌、結核性胸膜炎では一例も発現しておらず、本法は臓器および疾患特異性の極めて高い検出法である。

原発性肺癌は、たとえ臨床病期分類がI期であっても、その20%が再発する。その多くは、他臓器遠隔転移による。このことは、手術時に既にsubclinicalな転移を起こしていることを意味する。また、他臓器遠隔転移には癌細胞が流血化することが必要である。したがって、「流血化した癌細胞」を検出することが、予後判定の指標になりうる。肺癌患者と非癌患者の末梢血5ml中の有核細胞からtotal RNAを抽出、特異的プライマーを用いたnested PCR法により、SP-AmRNA発現を検討した。原発性肺癌（とくに腺癌と扁平上皮癌）において、病期分類I期例の実に20%にmRNA発現が認められ、かつこの発現は原発性肺癌にほぼ特異的であった。「癌細胞の流血化」がそのまま「他臓器転移」を意味するとは限らない

が、手術再発例を検討するうえでの1指標になりうると考えている。

5・3 ACE遺伝子多型と慢性咳嗽

慢性咳嗽の1つの原因としてangiotensin converting enzyme (ACE)阻害薬があり、その頻度は0.2-33%と報告されている。これはACE遺伝子多型により規定され、特に日本で多いACE活性の低いII型でという報告がある。ACEのreceptorであるAT1受容体拮抗薬をACE遺伝子多型を検討した喘息患者に6カ月投与し、その前後で咳のVASスコア、気道過敏性などを測定し、対象のCa拮抗薬と同程度に有効性と安全性が確認された²³⁾。

5・4 呼吸器疾患とTh1-Th2 imbalance

ヘルパーTリンパ球は、産生するサイトカイン群の違いによって、Th1とTh2の二つのタイプに分けられる。両タイプのバランスがどちらへ傾いたかによって、病態の増悪と遷延化が規定される疾患が数多くみられる。

結核症とサルコイドーシスはTh1サイトカインが優位な疾患である。両疾患患者を対象に、Th1サイトカインの一つ、IFN- γ を誘導するサイトカインとして最近同定されたIL-18について検討した。両疾患ともに血中IL-18が増加し、血中INF- γ と相関した^{24, 25)}。サルコイドーシスのBAL中のIL-18とIL-12p40が増加し、免疫組織学的にサルコイド肉芽腫でIL-12p70とIL-18の発現が認められた²⁶⁾。IFN- γ とIL-12 mRNAはLPS刺激後のみ発現が認められるが、IL-18 mRNAはサルコイドーシスばかりではなく、健常人においても無刺激でも発現が認められ、constitutiveに肺マクロファージに発現している。肺病変局所におけるIL-18分泌亢進に関してはproIL-18を活性化型IL-18に転換するcaspase-1などの酵素誘導がサルコイドーシスにおいては亢進している可能性が推定される。また、サルコイドーシス患者のBAL細胞をLPS刺激した場合のIFN- γ 産生はIL-12中和抗体とIL-18中和抗体でそれぞれ30%程度抑制される²⁶⁾。サルコイドーシスの肺病変局所ではIL-12とIL-18の分泌亢進があり、分泌されたIL-12とIL-18は生物学的活性を有し、これらの両サイトカインにより、協同的にIFN- γ 産生を促進することが明らかとなった。

マイコプラズマ肺炎のCT像の解析で、ツベルクリン反応が陰性化する症例では浸潤影、陰性化しない例では粒状陰影を呈し、宿主の細胞性免疫のレベルの差により画像所見のパターンが異なる²⁷⁾。一方で、T-ヘルパー1(Th1)サイトカインの関与や、環境によりTh1とTh2のどちらの反応系も促進するIL-18の関与が示された²⁸⁾。

6 環境医学への取り組み

低濃度酸性エアロゾル長期吸入における気道傷害を検討する目的で、釧路市での実態調査を行なった。多変量

解析の結果, 患者の10-30%に酸性霧の影響があり, 非アトピー型の喘息に多かった. これらの患者の呼吸機能, 誘発喀痰を検査したところ, 酸性霧自体の低浸透圧や, 肥満細胞の活性化によるものではなく, 好酸球由来の気道炎症であることが判明した²⁹⁾. またモルモット酸性エアロゾル (H₂SO₄) 長期吸入実験では, 神経ペプチドの関与が明らかとなり, これらの受容体 (NK1, NK2) 拮抗薬が有効であることが示唆されている³⁰⁾.

職業性環境アレルギーとして, きのこ工場における胞子吸入による慢性咳嗽, 喘息, 過敏性肺炎が起こりうる職場であることが示され, 血中 SP-D が健康診断における過敏性肺炎のスクリーニングに有用であった³¹⁾. 入社3か月以内に6割の従業員が慢性咳嗽を訴え, 2年で93%に血中のきのこ胞子に対する沈降抗体が認められた³²⁾. 入社後経過を追って調査した結果, 末梢血の単球上のCD14, CD1b, およびNK, NKT細胞が増加し, さらにツベルクリン反応が陰性化し, 血中のIL-13は上昇し, IFN γ は低下を認めTh2反応へシフトしてきた. CD1bおよびNK receptorを介したきのこ抗原認識が関与と, Th2反応へのシフトにはNKT細胞を軸としたinnate immunityの関与が推測される.

参考文献

- Saitoh T, Koba H, Shijubo N, Tanaka H, Sugaya F. Lobar distribution of emphysema in computed tomographic densitometric analysis. *Invest Radiol* 2000, 35:235-43.
- 今井良成, 高橋弘毅. 放射線肺炎発症過程に伴うサーファクタント蛋白質A代謝の変調とその診断的意義. *札幌医学雑誌* 1999, 68 : 97-108.
- Abe S and Takahashi H. Diffuse infiltrative lung disease : New clinical biomarker in diffuse interstitial pneumonia. *Int Med* 2001, 40:159-162.
- Takahashi H, Fujishima T, Koba H, Murakami S, Kurokawa K, Shibuya Y, Shiratori M, Kuroki Y, Abe S. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162:1109-14.
- Kuroki Y, Fukada Y, Takahashi H, Akino T. Monoclonal antibodies against human pulmonary surfactant apoproteins: specificity and application in immunoassay. *Biochim Biophys Acta* 1985, 836:201-209.
- Nagae H, Takahashi H, Kuroki Y, Honda Y, Nagata A, Ogasawara Y, Abe S, Akino T. Enzyme-linked immunosorbent assay using F(ab')₂ fragment for the detection of human pulmonary surfactant D in sera. *Clin Chim Acta* 1997, 266:157-171.
- Takahashi H, Honda Y, Kuroki Y, Imai K, Abe S. Pulmonary surfactant protein A: a serum marker of pulmonary fibrosis in patients with collagen vascular diseases. *Clin Chim Acta* 1995, 239:213-215.
- Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, Saito T, Kurokawa K, Chiba H, Sagawa A, Nagae H, and Abe S. Serum levels of Surfactant Proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:258-263.
- Takahashi H, Imai Y, Fujishima T, Shiratori M, Murakami S, Chiba H, Kon H, Kuroki Y, and Abe S. Diagnostic significance of surfactant protein A and D in sera from patients with radiation pneumonitis. *Eur Respir J* 2001, 17:481-487.
- Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Abe S. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for Clara cell 10-kDa protein: in pursuit of clinical significance of sera in patients with asthma and sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 2000, 923:268-79.
- Shijubo N, Itoh Y, Shigehara K, Yamaguchi T, Itoh K, Shibuya Y, Takahashi R, Ohchi T, Ohmichi M, Hiraga Y, Abe S. Association of Clara cell 10-kDa protein, spontaneous regression and sarcoidosis. *Eur Respir J* 2000, 16:414-9.
- Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Sugaya F, Hirasawa M, Yamada T, Kawai T, Abe S. Serum levels of Clara cell 10-kDa protein are decreased in patients with asthma. *Lung* 1999, 177:45-52.
- Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Imada A, Hirasawa M, Yamada T, Kawai T, Abe S. Clara cell protein-positive epithelial cells are reduced in small airways of asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160:930-3.
- Kurokawa K, Tanaka H, Tanaka S, Abe S. Circadian characteristics of urinary leukotriene E₄ in healthy subjects and nocturnal asthmatic patients. *Chest* 2001, 120:1822-1828.
- Tanaka H, Miyazaki N, Ohashi K, Tanaka S, Hashimoto M, Ohmichi M, Abe S. Sputum MMP-9/TIMP-1 ratio elevates in acute asthma, decreases during treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105:900-905.
- Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Teramoto S, Shiratori M, Hashimoto M, Ohmichi M, Abe S. Interleukin-18 might reflect disease activity in mild and moderate asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107:331-336.
- Shijubo N, Uede T, Kon S, Nagata M, Abe S. Vascular endothelial growth factor and osteopontin in tumor biology. *Crit Rev Oncog* 2000, 11:135-46.
- Shijubo N, Uede T, Kon S, Maeda M, Segawa T, Imada A, Hirasawa M, Abe. Vascular endothelial growth factor and osteopontin in stage I lung adenocarcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160:1269-73.
- Imada A, Shijubo N, Kojima H, Abe S. Mast cells correlate with angiogenesis and poor outcome in stage I lung adenocarcinoma. *Eur Respir J* 2000, 15:1087-93.
- Kojima H, Shijubo N, Abe S. Thymidine phosphorylase and vascular endothelial growth factor in stage I lung adenocarcinoma. *Cancer* (in press).
- Takahashi H, Kuroki Y, Honda Y, Shijubo N, Hirasawa M, Fujishima T, Akino T, Abe S. Lipid analysis and surfactant-associated protein expression in lung adenocarcinoma cells from pleural effusion. *Respiration* 1996, 63:390-396.

22. Takezawa C, Takahashi H, Aisaka H, Chiba H, Kon H, Imai Y, Morita Y, Shiratori M, Fujishima T, Sano H, Kuroki Y, Abe S. Surfactant protein A gene and protein expression in cancer cell from pleural effusions of patients with lung adenocarcinomas. *Proc Airway Secretion Res* 1999, 1:61-67.
23. Tanaka H, Teramoto S, Oashi K, Saikai T, Tanaka S, Suzuki K, Hashimoto M, Abe S. Effects of candesartan on cough and bronchial hyperresponsiveness in mildly to moderately hypertensive patients with symptomatic asthma. *Circulation* 2001, 104:281-285.
24. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, Yamada G, Takahashi R, Okamura H, Kurimoto M, Hiraga Y, Tatsuno T, Abe S, Sato N. Increased levels of interleukin-18 in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162:1979-82.
25. Yamada G, Shijubo N, Shigehara K, Okamura H, Kurimoto M, Abe S. Increased levels of circulating interleukin-18 in patients with advanced tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161:1786-9.
26. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, Takahashi R, Kon Si, Okamura H, Kurimoto M, Hiraga Y, Tatsuno T, Abe S, Sato N. IL-12 and IL-18 are increased and stimulate IFN- γ production in sarcoid lungs. *J Immunol* 2001, 166:642-9.
27. Tanaka H, Koba H, Sugaya F, Abe S. Relationship between radiological pattern and cell-mediated immune response in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Eur Resp J* 1996, 9:669-672.
28. Tanaka H, Narita M, Teramoto S, Saikai T, Oash K, Igarashi T, Abe S. Role of interleukin-18 and T helper type 1 cytokines in the development of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Chest* (in press).
29. Honma S, Tanaka H, Teramoto S, Igarashi T, Abe S. Effects of naturally-occurring acid fog on inflammatory mediators in airway and pulmonary functions in asthmatic patients. *Respir Med* 2000, 94(10):935-942.
30. Teramoto S, Tanaka H, Kaneko S, Abe S. Short-time inhalation of sulfuric acid aerosol enhanced airway hyperresponsiveness to methacholine in sensitized guinea pigs; effects of neurokinin-1 and 2 receptor antagonist. *Int Arch Allergy Immunol* 2000, 121:53-56
31. Tanaka H, Sugawara H, Saikai T, Tsunematsu K, Takahashi H, Abe S. mushroom worker's lung by spores of *Hypsizigus Marmoreus* (Bunashimeji); elevated serum surfactant protein D. *Chest* 2000, 118:1506-1509.
32. Tanaka H, Saikai T, Sugawara H, Tsunematsu K, Takeya I, Koba H, Matsuura A, Imai K, Abe S. Three-year follow-up study of allergy in workers in a mushroom factory. *Respir Med* (in press).

別刷請求先：

〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目
札幌医科大学医学部生化学第三講座 高橋弘毅