

原 著

肺結核後遺症患者における血漿心房性ナトリウム  
利尿ペプチドの臨床的役割

高木健三・渡辺久芳\*\*

名古屋大学医学部第2内科  
(\*\*現・渡辺医院)

古井秀彦・小川賢二・笹本基秀

国立療養所東名古屋病院呼吸器科  
受付 平成5年4月2日

CLINICAL EVALUATION OF PLASMA ATRIAL NATRIURETIC  
POLYPEPTIDE IN PATIENTS WITH RESPIRATORY  
FAILURE IN PULMONARY TUBERCULOSIS

Kenzo TAKAGI\*, Hisayoshi WATANABE, Hidehiko FURUI,  
Kenji OGAWA and Motohide SASAMOTO

(Received for publication April 2, 1993)

We previously reported the clinical role of plasma immunoreactive atrial natriuretic polypeptide (ANP) and cyclic GMP in patients with respiratory diseases, bronchial asthma (BA), chronic pulmonary emphysema (CPE) and pulmonary insufficiency induced by pulmonary tuberculosis (TBC). In this study, moreover, we divided patients with respiratory failure induced by tuberculosis sequelae into two groups, patients with oxygen therapy group (O<sub>2</sub> (+) group) or ordinary practical treatment group (O<sub>2</sub> (-) group), and we evaluated the difference of the roles of ANP in two groups and the correlation of ANP and c-GMP with clinical findings, blood gas analysis, electrocardiogram, chest roentogen photography and spiogram in two groups.

In conclusion, the respiratory failure in patients with tuberculosis sequelae is compensated by increased cardiac output, and that causes the rising of right atrial pressure. These results show, addition to the basic effects of ANP, the concentration of plasma ANP is released with relating the degree of respiratory failure.

**Key words :** Tuberculosis sequelae, Respiratory failure, Right atrial strain, Oxygen therapy, ANP, Cyclic GMP

**キーワードズ :** 結核後遺症, 呼吸不全, 右心負荷, 酸素療法, ANP, Cyclic GMP

\* From the Second Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466 Japan.

## I. 緒言

今回、酸素療法の有無で分類した肺結核肺機能障害患者<sup>1)~4)</sup>を対象として、血漿中の心房性利尿ホルモン (Atrial Natriuretic Polypeptide. 以下、ANP)<sup>5)</sup>、および cyclic GMP (以下、c-GMP) を同時に測定し、その結果と臨床生理学検査所見との関係を比較検討し、肺結核肺機能障害患者における ANP の役割について検討した。

## II. 対象および方法

### 1. 対象

国立療養所東名古屋病院に入院中の肺結核肺機能障害患者 (以下、TBC) 44 名、年齢の平均 (Mean±SD, 以下、同) は 63.8±10.0 歳であり、症例は、すでに、厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班 (1980 年) の診断基準分類<sup>6)</sup> により、酸素療法を実施している群 {以下、O<sub>2</sub>(+) 群} 29 名と酸素療法を受けていない群 {以下、O<sub>2</sub>(-) 群} 15 名に分類し比較検討した。なお、一部データには対照として既報告<sup>7)</sup> の気管支喘息患者 (以下、BA) 16 名、年齢の平均は 43.1±12.2 歳、慢性肺気腫患者 (同、CPE) 10 名、年齢の平均は、65.4±8.7 歳、および健常者 (以下、control) 113 名、年齢の平均は、49.3±12.0 歳の結果を用いた。

### 2. 臨床生理学検査所見項目

TBC には安定期に次の検査を施行した。

- (1) 動脈血ガス分析により pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>。
- (2) 心機能を 12 誘導心電図により第 II 誘導 P 波高 (以

下、P IIh)、および Sokolow & Lyon による右室肥大点数 (Sokolow & Lyon's point, 以下、S-L)<sup>8)</sup>。

(3) 胸部 X 線による、心胸郭比 (以下、CTR)。

(4) 肺機能検査 (spirogram) による、FVC, FEV<sub>1.0</sub>, FEV<sub>1.0</sub>/FVC である。

### 3. 血漿 ANP および血漿 c-GMP

#### (1) 試料の作製

15 分間座位にて安静の後、肘静脈より、血漿 ANP 測定用は、EDTA・2 K, トラジロール、ベンズアミン塩酸塩入り真空採血管にて 7 ml 採血、同時に血漿 c-GMP 用に、EDTA・4 Na 入り真空採血管にて 5 ml 採血後、速やかに血漿分離 (3000 rpm, 4°C, 15 min) した。採血当日測定できなかった血漿は約 -40°C のフリーザーに凍結保存した。

#### (2) 測定方法

血漿 ANP : Nakao ら<sup>9)</sup> の方法に準拠し、radioimmunoassay (RIA) 法による測定を SRL 社に依頼して行った。

血漿 c-GMP : Cailla ら<sup>10)</sup> の高感度 radioimmunoassay (RIA) 法で測定した。

### 4. 測定用試薬

c-GMP : ヤマサ製キット、その他 : 片山化学製精密分析用試薬、および試薬特級を用いた。

### 5. 測定値の統計的処理

得られた検査結果および測定値は、Mean±SD で表し、統計学的処理は、Student の paired ならびに unpaired t-test を用いた。p<0.05 で有意差ありとし、p<0.1 で傾向ありとした。

Table 1 Comparison in TBC

	O <sub>2</sub> (+) group	O <sub>2</sub> (-) group
pH	7.379±0.055 (n=29)	7.387±0.03 (n=15)
PaCO <sub>2</sub> (Torr)	59.18±10.47 ** (n=29)	49.13±6.19 (n=15)
PaO <sub>2</sub> (Torr)	66.52±10.31 (n=29)	71.29±9.02 (n=15)
CTR (%)	44.38±5.91 (n=29)	43.27±8.64 (n=15)
P IIh (mV)	0.209±0.101 (n=29)	0.163±0.067 (n=15)
S-L (point)	1.70±2.38 (n=29)	1.50±2.03 (n=15)
FVC (L)	0.992±0.396 (n=29)	1.177±0.453 (n=15)
FEV <sub>1.0</sub> (L)	0.536±0.139 (n=29)	0.619±0.228 (n=15)
FEV <sub>1.0</sub> /FVC (%)	57.82±17.51 (n=29)	53.63±9.86 (n=15)

S-L : Sokolow & Lyon's point

\*\* : p<0.01

Ⅲ. 成績

1. 臨床生理学検査所見結果

TBC患者のO<sub>2</sub>(+)群とO<sub>2</sub>(-)群別の検査結果をTable 1に示した。

1) 動脈血ガス分析: pHは両群とも正常域であり両群間に有意な差はみられなかった。Paco<sub>2</sub>は、O<sub>2</sub>(+)群がO<sub>2</sub>(-)群より有意(p<0.005)に高値を示し、PaO<sub>2</sub>は、O<sub>2</sub>(+)群がO<sub>2</sub>吸入にもかかわらず、O<sub>2</sub>(-)群に比べて低値を示す傾向があった(p<0.1)(図1)。

2) CTR: 両者とも判定基準の1/2.5前後にあり有意な差ではなかった。

3) 心機能: 心電図より得られたPIIh, S-Lに有意な差はなかった。しかしO<sub>2</sub>(+)群の方がO<sub>2</sub>(-)群よりいずれも高い値を示していた。

4) 肺機能検査: FVCおよびFEV<sub>1.0</sub>は、O<sub>2</sub>(+)群がO<sub>2</sub>(-)群に比べて低値を示す傾向(p<0.1)がみられた。O<sub>2</sub>(+)群のFEV<sub>1.0</sub>/FVCはGaenslerの83%, 笹本らの70%以下の軽度から中等度の異常の範囲であった。

2. 血漿 ANP

TBC患者のO<sub>2</sub>(+)群、O<sub>2</sub>(-)群および対照群の血漿ANPを図2に棒グラフで示した。TBCのO<sub>2</sub>(+)群は693.4±813.6 pg/ml (n=28)でありO<sub>2</sub>(-)群の235.0±272.3 pg/ml (n=14)に比べて有意に(p<0.05)高値を示した。既報告<sup>7)</sup>の対照群の血漿ANPは、BA; 129.0±55.0 pg/ml (n=11), control; 106.0±59.0 pg/ml (n=113), CPE; 266.5±222.2 pg/ml (n=9)であり、TBCのO<sub>2</sub>(+)群はcontrolに比べて有意(p<0.01)に高値を示し、O<sub>2</sub>(-)群に比べても有意(p<0.05)に高値を示していた。

3. 血漿 c-GMP

TBC患者のO<sub>2</sub>(+)群、O<sub>2</sub>(-)群および対照群の血漿c-GMPを図3に棒グラフで示した。TBCのO<sub>2</sub>(+)群は5.16±2.18 pmol/mlであり、O<sub>2</sub>(-)群の3.66±1.84 pmol/mlに比べて有意に(p<0.05)高値を示した。既報告<sup>7)</sup>の対照群の血漿c-GMPは、BA; 2.37±0.65 pmol/ml (n=11), control; 4.43±1.75 pmol/ml (n=113), CPE; 3.60±2.57 pmol/ml (n=9)であり、TBCのO<sub>2</sub>(+)群はBAに比べて有意(p<0.05)に高値を示していた。

4. 血漿 ANP と血漿 c-GMP の相関

O<sub>2</sub>(+)群、O<sub>2</sub>(-)群の血漿ANPと血漿c-GMPの相関を検討したところO<sub>2</sub>(+)群は、r=0.711 (n=28, p<0.001)の強い正の相関を示した。一方、O<sub>2</sub>(-)群はr=0.454 (n=15, p<0.1)で正相関の傾向を示した。既報告では全対象 {72症例, BA (remission, n=10), BA (attack, n=9), CPE (n=9), TBC (n=44)

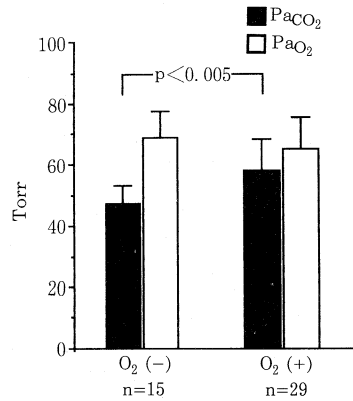


図1 動脈血ガス分析  
Mean ± S.D.

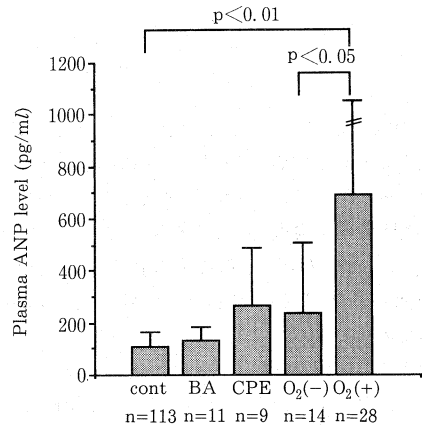


図2 血漿 ANP 濃度  
Mean ± S.D.

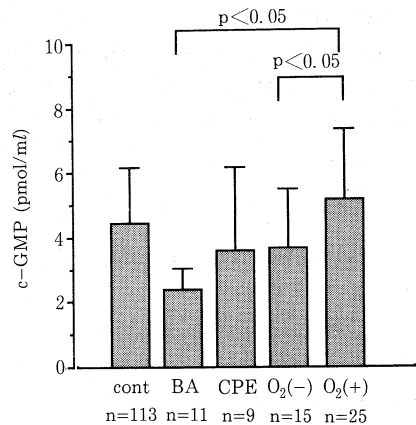


図3 血漿 c-GMP 濃度  
Mean ± S.D.

Table 2 Correlation in TBC

	O <sub>2</sub> (+) group		O <sub>2</sub> (-) group	
	ANP	c-GMP	ANP	c-GMP
pH	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Paco <sub>2</sub>	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
PaO <sub>2</sub>	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
CTR	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
P IIh	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
S-L	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
FVC	r=+0.791 *	r=+0.754 *	N.S.	N.S.
FEV <sub>1.0</sub>	r=+0.525 *	N.S.	N.S.	r=+0.54
FEV <sub>1.0</sub> /FVC	N.S.	r=-0.738 *	N.S.	N.S.

\*: p&lt;0.05

で、 $y=4.10x-6.11$  ( $y$ : c-GMP,  $x$ : log ANP) でも、 $r=0.714$  ( $p<0.05$ ) の良好な相関を得ている。

5. O<sub>2</sub> (+) 群, O<sub>2</sub> (-) 群別血漿 ANP と血漿 c-GMP の臨床生理学検査所見との相関 (Table 2)

1) O<sub>2</sub> (+) 群, O<sub>2</sub> (-) 群とも動脈血ガス分析, 心機能検査と, 血漿 ANP, 血漿 c-GMP との間に有意な相関は認められなかった。

2) 肺機能と血漿 ANP との相関

O<sub>2</sub> (+) 群の血漿 ANP と FVC が  $r=0.791$  ( $n=9$ ,  $p<0.05$ ) で強い正の相関を, FEV<sub>1.0</sub> も  $r=0.525$  ( $n=9$ ,  $p<0.05$ ) と正の相関があることを示した。

O<sub>2</sub> (-) 群の血漿 ANP は肺機能と相関を示さなかった。

3) 肺機能と血漿 c-GMP

O<sub>2</sub> (+) 群の c-GMP が FVC と  $r=0.754$  ( $n=9$ ,  $p<0.05$ ), FEV<sub>1.0</sub>/FVC は  $r=-0.738$  ( $n=9$ ,  $p<0.05$ ) で, それぞれ強い相関を示した。O<sub>2</sub> (-) 群の, c-GMP 濃度と FEV<sub>1.0</sub> は  $r=0.54$  ( $n=7$ ,  $p<0.5$ ) で正の相関が推定された。

#### IV. 考 案

ANP は, 心房で合成, 貯蔵され, 冠静脈中に分泌され, 肺循環を経て全身を循環するホルモンであり, 主な生理作用として腎を介して利尿, Na 排泄作用, 血管平滑筋弛緩作用, 交感神経系レニン, アルドステロン分泌抑制作用を有し, 生体の体液量および電解質濃度, 血圧の調節に重要な役割を担っている<sup>11)</sup>。

ANP が血管平滑筋において guanylate cyclase を活性化させて弛緩作用を示すとの報告<sup>12)</sup> を受け, われ

われは呼吸器領域における ANP の役割に注目し検討してきた。

ANP (ヒト ANP) は 28 個のアミノ酸からなる一本鎖のペプチドで, 分子内に 1 個の S-S 結合を有しており, モルモット気管平滑筋における ANP による弛緩の機序は, この S-S 結合にはさまれた 7 番目から 23 番目までの環状構造部分が受容体との結合, すなわち活性発現に重要であるらしいと報告した<sup>13)</sup>。

ANP の作用メカニズムは, 右心負荷の結果 first messenger としてホルモン・ANP が分泌され, 生物学的活性に直結する細胞膜に存在する特異的な受容体 (biological receptor) に結合する。この細胞内の主要成分が guanylate cyclase であり, ANP が受容体の細胞外部分に結合することによって活性化し guanosine 5'-triphosphate (GTP) を c-GMP に転換させる。したがって, c-GMP は右心負荷の second messenger として標的細胞に働きかける。

c-GMP は, 1975 年に Goldberg, N.D. らが, 発表した陰陽説以来, 気道の平滑筋を収縮させるとされてきた。しかし, われわれはすでに, 8-bromo-cyclic-GMP やニトロ化合物がモルモット気道平滑筋も弛緩させることを報告し, さらにその弛緩が c-GMP の増加によると推定される成績も報告している<sup>14)</sup>。

この結果を得て, ANP の BA における臨床的役割として, 慢性呼吸器疾患患者が, 肺高血圧を来し右心不全から慢性肺性心にいたり, 右心負荷の結果, その程度に応じて分泌される ANP が本来の ANP 効果とともに, 肺循環における病態への直接的な役割として, c-GMP

を second messenger とし、標的細胞に働きかけ、細胞固有の細胞機能を発現させ、生体の恒常化を図る ANP 効果発現を報告した<sup>7)</sup>。

他方、今日、気管支喘息の治療に  $\beta$  刺激薬、キサンチン薬が汎用されているのは、これらが c-AMP を増加させることで平滑筋を弛緩させるためとされている。しかし、ANP は、adenylate cyclase 活性を抑制して c-AMP 産生を低下させることから<sup>15)</sup>、ANP の分泌亢進により、増加する c-GMP が、減弱した c-AMP 作用にかわって、生体維持調節に多様な生理活性を発揮しているらしいことが報告されている。われわれの実験<sup>13)</sup>においても ANP は濃度依存性に c-GMP を有意に上昇させることにより、気管平滑筋に弛緩効果を示したが、c-AMP には誤差範囲の変動しか影響を与えなかったことを認め、ANP が  $\beta$ -受容体を介さないで気管平滑筋を弛緩させることを明示したことにより、 $\beta$ -受容体不完全遮断状態にある喘息患者への臨床効果が期待できることも示唆した。

今回、対象を肺結核後遺症肺機能障害患者に特定し、症例は既に、肺機能障害が単に換気面だけでなく、動脈血酸素分圧の低下と炭酸ガス分圧の上昇を伴っており、肺高血圧を生じて右心不全に進行して肺性心を完成させ、慢性的な右心負荷状態が予想される患者群である<sup>16)17)</sup>。対象症例の臨床生理学検査はいずれも病態が安定した時点で、室内気吸入下、安静時のデータを採取して病態を把握し、血漿 ANP および血漿 ANP がもたらす血漿 c-GMP の増加が、所見といかに相関し、疾患に対して特異な役割を担っているかについて以下のごとく考察した。

### 1. 動脈血ガス分析 (Table 1)

肺結核による肺実質の破壊が広範な場合、さらには、今回のように高齢者肺結核では、もともと肺に加齢変化があり、肺機能障害に修飾が加わる<sup>18)~20)</sup>。肺結核による低酸素血症は、急性呼吸不全より、慢性呼吸不全でより高度であると報告されており<sup>21)</sup>、pH の異常は病態のマーカーの一つであるが、今回の結果では、pH には両群間に有意な差はみられなかった。 $O_2$  (+) 群は、 $O_2$  (-) 群に比べ  $Paco_2$  が極めて有意に高値を示し、 $PaO_2$  は低値を示す傾向があり、酸素療法を施行しても  $O_2$  (+) 群の所見は悪かった。

### 2. 循環障害 (Table 1)

肺結核による呼吸不全例の心電図所見は肺性 P や不整脈等に加えて、高齢化による高血圧や冠動脈疾患の合併が含まれていると左心負荷所見もよくみられるといわれ<sup>1)</sup>、肺の破壊が広範になり、慢性肺性心を来すと右心負荷、心筋障害をも呈するようになる<sup>22)</sup>。

呼吸不全は組織低酸素症をもたらすため、心拍出量の増大という代償機転により、恒常性が維持される<sup>23)</sup>。し

たがって、慢性呼吸不全の発症、増悪原因は心不全が多い<sup>17)</sup>と報告される由縁である。今回の検査項目では、CTR が両群とも 1/2.5 前後で有意な差はみられなかったが高値を示し、PIIh は  $O_2$  (+) 群が  $O_2$  (-) 群に比べて、高値を示し重症を推定させる。一方、S-L<sup>B)</sup> は R と S 波の 8 項目による心疾患評価の指標であるが、両群間には有意な差はなかった。

以上より、今回の血液ガス、循環器機能所見とも血漿 ANP、血漿 c-GMP に有意な相関を反映せず、これらが ANP の特異な役割の強力な指標にならないことを認めた。

### 3. 肺機能

#### 1) 両群間の検討 (Table 1)

不可逆的な肺機能障害を起こしていると推定される残存肺の機能により FVC、 $FEV_{1.0}$  は両群とも極めて低値を示し、 $FEV_{1.0}$  は安藤の在宅酸素療法の報告<sup>24)</sup>よりも低値であった。しかし、 $FEV_{1.0}/FVC$  は安藤の報告より高値であり、かつ、 $O_2$  (+) 群が  $O_2$  (-) 群より高値を示した。これにより、肺実質の破壊、治癒後の繊維化による拘束性に加えて閉塞性障害が現れ、換気機能障害が認められるなかで、低下した肺機能が最大限活動している様子が推定される<sup>18)</sup>。

#### 2) 血漿 ANP との相関 (Table 2)

重症の  $O_2$  (+) 群は、前項 (循環機能) の呼吸不全による換気障害を心拍出量の増大で代償<sup>23)</sup>されており、右心負荷も増大する。したがって、右心負荷による ANP の分泌は血漿 ANP に反映し、肺機能と有意な相関をして ANP 効果を示していた。 $O_2$  (-) 群では有意に相関していないことから、血漿 ANP の値は、重症度の判定の基準になり、肺結核肺機能障害患者に  $O_2$  療法を導入するか否かのボーダーラインになり得ることを認めた。

#### 3) 血漿 c-GMP との相関 (Table 2)

$O_2$  (+) 群の FVC と  $FEV_{1.0}/FVC$ 、 $O_2$  (-) 群の  $FEV_{1.0}$  が血漿 c-GMP とよく相関している。 $O_2$  (+) 群の血漿 ANP 濃度が  $O_2$  (-) 群に比べて 2 倍以上を示すのに対し (図 2)、 $O_2$  (+) 群の血漿 c-GMP 濃度は血漿 ANP に比例して上昇していない。これは、guanylate cyclase の down regulation<sup>12)</sup> の存在が推定されており、ANP が右心負荷の程度に応じて分泌されるにも関わらず、ANP 当量の c-GMP の産生をもたらさず、病態の是正に十分寄与しない。したがって、重症患者に対する ANP の効果が guanylate cyclase の down regulation により制限されていることは、他方で生体のある種の恒常性の維持に役立っていることも考えられる。一方、 $O_2$  (-) 群の肺機能は血漿 c-GMP を介した ANP 作用に強く依存していないことも明らかになった。

## ま と め

肺結核後遺症肺機能障害患者、特に酸素療法を必要とする症例においては、肺機能換気障害が心拍数の増大という代償機転で恒常化が図られているが、心機能の荷重は、ついには右心負荷に至らしめ、first messengerとしてホルモン・ANPが肺機能の障害の程度に正の相関をして分泌され、本来のANP作用に加えて、活性化された受容体より second messengerとして c-GMPが産生され、ANPの活性化により減弱された c-AMP作用の代替として気管支平滑筋を弛緩させ、呼吸機能を改善し、病態の是正に働くことが示唆された。

## 文 献

- 1) 鶴谷秀人, 長野 準: 肺結核による呼吸不全。「内科MOOK 36 結核」, 蝶良英郎, 他編集, 金原出版, 東京, 1987, 153-164.
- 2) 矢野清隆, 福地義之助, 原沢道美: 呼吸不全の病態及び予後に関する研究—2年間(1980~81年)における全国調査のマトメー, 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 昭和58年度研究業績, 1984; 289-299.
- 3) 矢野清隆, 福地義之助, 原沢道美: 主要肺疾患別の呼吸不全の予後に関する研究—1980~81年における全国調査のマトメー, 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 昭和58年度研究業績, 1984; 300-308.
- 4) Agarwal MK, Muthuswamy PP, Banner AS, et al.: Respiratory failure in pulmonary tuberculosis, *Chest*. 1977; 72: 605-609.
- 5) Kangawa K, Fukuda A, Matsuo H: Structural identification of  $\beta$ - and  $\gamma$ -human atrial natriuretic polypeptides, *Nature*. 1985; 313: 397-400.
- 6) 横山哲郎: 総括研究報告, 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 昭和55年度研究業績, 1981; 1-5.
- 7) 高木健三, 渡辺久芳, 小川賢二, 他: 気管支喘息患者における血漿心房性ナトリウム利尿ペプチドの臨床的役割, *日気食会報*. 1992; 43(5): 432-438.
- 8) Sokolow M, Lyon TP.: The ventricular complex in right ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am J Heart*. 1949; 38: 273-294.
- 9) Nakao K, Sugawara A, Morii N, et al.: Radioimmunoassay for  $\alpha$ -human and rat atrial natriuretic polypeptide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984; 124: 815-821.
- 10) Cailla HL, Racine-Weisbuch MS, Delaage MA: Adenosine 3', 5' cyclic monophosphate assay at  $10^{-15}$  mole level. *Anal Biochem*. 1973; 56: 394-407.
- 11) Raine AEG, Phil D, Erne P, et al.: Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Eng J Med*. 1986; 315: 533-537.
- 12) 平田恭信: 血圧調節における心房性ナトリウム利尿ペプチドの役割, *最新医学*. 1991; 46: 21-30.
- 13) Watanabe H, Takagi K, Satake T: Relaxant effects of atrial natriuretic polypeptide on guinea pig tracheal smooth muscle, *Progress in Biochem Pharmacol*. 1988; 23: 136-141.
- 14) Suzuki K, Takagi K, Satake T, et al.: The relationship between tissue levels of cyclic GMP and tracheal smooth muscle relaxation in guinea pig. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1986; 13: 39-46.
- 15) Anand-Srivastava MB, Frank DJ, Cantin M, et al.: Atrial natriuretic factor inhibits adenylate cyclase activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984; 121: 855-862.
- 16) Ude AC, Howard P: Controlled oxygen therapy and pulmonary heart failure, *Thorax*. 1971; 26: 572-578.
- 17) Timms RM, Khaja FU, Williams GW, et al.: Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *An Int Med*. 1985; 102: 29-36.
- 18) Bryg RJ, Williams GA, Labovitz AJ: Effect of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 971-974.
- 19) 芳賀敏彦: 結核症における呼吸機能障害の発生と対策, *結核*. 1989; 64: 105-119.
- 20) 鶴谷秀人, 岸川禮子, 広瀬隆士, 他: 肺結核による呼吸不全の実態, 「厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 昭和61年度研究報告」, 1987; 184-187.
- 21) 鶴谷秀人: 肺結核による呼吸不全と処置。「結核」, 第2版, 久世文幸, 他編, 医学書院. 東京, 1992, 178-185.
- 22) 川城丈夫: 呼吸不全の多臓器障害—肝・腎系—, *日胸疾会誌*. 1987; 25: 180-186.
- 23) 石原照夫, 三重野龍彦, 青木茂行, 他: 在宅酸素療法. 一適応基準, 予後, 社会復帰—, *日胸疾会誌*. 1987; 25(40): 387-391.
- 24) 安藤守秀, 高木健三, 原 通廣, 他: 在宅率による在宅酸素療法の評価の試み, *日胸疾会誌*. 1992; 30(4): 619-626.