

MIXEDソフトウェア⁹⁾にて、ランダム効果モデル^{1) 2)}を使用した。p < 0.05を統計学的に有意と判断した。

結 果

合計224人の安定期 COPD 患者を対象に検討を開始した。患者背景をTable 1に示した。開始時の治療状態は、113人がステップ1、99人がステップ2、12人がステップ3の薬物治療が実施され、6人に在宅酸素療法が施されていた。

検討を開始した224人のうち、147人が3年間の検討を終了し（完遂者）、77人が脱落者であった。脱落者において検討が完遂できなかった転帰については、明らかな医学上の問題によるものが32人（内訳は、死亡28人、癌治療3人、躁うつ病1人）、それ以外が45人（内訳は、検討

の継続拒否15人、理由不明の脱落30人）であった。また、完遂群と脱落群の背景について比較すると（Table 1）、年齢、喫煙者、残気率、DLco/V_A、CRQのdyspneaに有意な差が認められた。

ランダム効果モデルを使用して全体と完遂群と脱落群の3群の肺機能と健康関連QoLの経年の変化を算出しTable 2に示した。全体ではCRQのdyspnea、fatigue、emotional functionの領域が平均低下率0.08/年で、統計学的に有意であった（各p=0.001, 0.003, 0.004）が、masteryの領域においては有意な変化はなかった（p=0.53）。また、1秒量の平均低下率は吸入前後で各々46ml/年と60ml/年（各p < 0.001）であった。脱落群の検討では、CRQの4領域の平均低下率は0.12~0.22/年で、完遂群より高い傾向にあったが、統計学的有意差は検出できなかった。

Table 1 Characteristics of patients with COPD

Characteristic	Started the study	Completed the study	Dropped out	P value*
Number (Male / Female)	218 / 6	144 / 3	74 / 3	0.70
Age, years	68.3 ± 7.0	67.4 ± 6.8	70.1 ± 7.1	0.01
Current smoker, %	32.6	26.5	44.2	0.01
Prebronchodilator FEV ₁ , L	1.14 ± 0.50	1.17 ± 0.46	1.09 ± 0.56	0.25
Prebronchodilator FEV ₁ , %pred	43.0 ± 17.4	43.6 ± 16.2	41.9 ± 19.7	0.52
Postbronchodilator FEV ₁ , L	1.36 ± 0.54	1.40 ± 0.48	1.29 ± 0.65	0.14
Postbronchodilator FEV ₁ , %pred	51.7 ± 19.3	52.7 ± 17.2	49.8 ± 22.9	0.31
FVC, L	2.49 ± 0.73	2.54 ± 0.69	2.39 ± 0.81	0.15
FVC, %pred	67.4 ± 17.8	68.3 ± 16.7	65.7 ± 19.9	0.32
RV/TLC, %	47.7 ± 11.1	45.6 ± 10.1	51.7 ± 11.8	<0.001
DLco/VA, mL/min/L/mmHg	3.73 ± 1.23	3.85 ± 1.30	3.47 ± 1.03	0.04
CRQ**				
Dyspnea	5.2 ± 1.1	5.3 ± 1.2	5.0 ± 1.1	0.03
Fatigue	5.0 ± 1.2	5.1 ± 1.1	4.8 ± 1.2	0.08
Emotional function	5.5 ± 1.0	5.6 ± 1.0	5.4 ± 0.9	0.07
Mastery	5.4 ± 1.0	5.5 ± 1.0	5.2 ± 1.0	0.11

FEV₁ = forced expiratory volume in one second; FVC = forced vital capacity; TLC = total lung capacity; RV = residual volume; DLco = diffusing capacity for carbon monoxide; VA = alveolar volume; CRQ = Chronic Respiratory Disease Questionnaire.

Values are expressed as mean ± SD.

* Comparisons between the groups that completed the study and that dropped out were made.

** Score per question.

Table 2 Annual changes in pulmonary function and health-related quality of life in patients with COPD

Characteristic	Started the study	Completed the study	Dropped out	P value*
	(n = 224)	(n = 147)	(n = 77)	
Prebronchodilator FEV ₁ , ml/year	-46 ± 6 [†]	-48 ± 6 [†]	-28 ± 13 [‡]	0.52
Prebronchodilator FEV ₁ , %pred/year	-1.3 ± 0.2 [†]	-1.4 ± 0.2 [†]	-0.6 ± 0.5	0.59
Postbronchodilator FEV ₁ , ml/year	-60 ± 6 [†]	-61 ± 7 [†]	-64 ± 17 [†]	0.87
Postbronchodilator FEV ₁ , %pred/year	-1.7 ± 0.2 [†]	-1.8 ± 0.2 [†]	-1.8 ± 0.8 [‡]	0.95
RV/TLC, %/year	-0.0 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.3 ± 0.8	0.18
DLco/VA, ml/min/L/mmHg/year	-0.20 ± 0.02 [†]	-0.20 ± 0.02 [†]	-0.27 ± 0.04 [†]	0.74
CRQ**				
Dyspnea, /year	-0.08 ± 0.02 [‡]	-0.07 ± 0.03 [‡]	-0.22 ± 0.10 [‡]	0.22
Fatigue, /year	-0.08 ± 0.03 [‡]	-0.08 ± 0.03 [‡]	-0.13 ± 0.10	0.50
Emotional function, /year	-0.08 ± 0.02 [‡]	-0.07 ± 0.03 [‡]	-0.17 ± 0.09	0.23
Mastery, /year	-0.02 ± 0.03	-0.02 ± 0.03	-0.12 ± 0.11	0.44

Definition of abbreviations as in Table 1.

Values are expressed as mean ± SE.

* Comparisons between the groups that completed the study and that dropped out were made.

** Score per question.

[†] p < 0.001, [‡] p < 0.01, [‡] p < 0.05, significant changes over 3 years.

脱落群の中で2回以上評価のあった57人のうち、脱落理由が医学上の問題のもの25人と、拒否または不明による32人の2群に分けて、開始時と最終検討時における1秒量と健康関連QoLについて比較した (Table 3)。開始時には、前群の方が1秒量と健康関連QoLは低い傾向にあったが有意差はなかった。最終検討時には、両群とも1秒量の有意な低下を認めたが、前群はCRQの4領域ともに有意に低下していた一方、後群ではCRQに変化はみられなかった。

CRQの4領域の変化率と、肺機能 (1秒量、残気率、DLco/VA) の変化率との相関係数の絶対値は0.00~0.13であり、いずれも有意な相関は認められなかった。また、CRQの4領域の変化率と最終に検討された回数についても有意な相関はなかった。

考察・結論

3年間にわたるCOPD患者の縦走的研究において、気流制限だけでなく、CRQで評価された健康関連QoLは、masteryを除いた3領域において、徐々にだが統計学的に

有意に低下していることが証明された。脱落群の検討では、健康関連QoLの平均低下率は、完遂群と比して、大きい傾向にあったが、有意な差を認めなかった。しかし、脱落群を医学上の問題による群と、それ以外の群にわけて検討すると、両群とも最終検討時には気流制限の低下を認めるものの、前群においてのみ健康関連QoLの有意な低下が認められ、脱落に関係する可能性が示唆された。

包括的医療介入は健康関連QoLを改善することをひとつの目的として実施されるが、これまでCOPD患者の健康関連QoLがどのように進行するのかは明らかではなかった。本検討ではCOPD患者においてCRQのdyspnea、fatigue、emotional functionの領域で、徐々に統計学的に有意に低下することが示された。Mahlerらの報告⁶⁾では、COPD患者の2年間の縦走的検討において、Medical Outcome Study (MOS) のSF-20で評価した健康関連QoLは、6領域中の5領域において有意な変化は認められなかった。Van Schayckらの報告⁷⁾では、軽症のCOPD患者の2年間の気管支拡張薬および吸入ステロイド薬の治療で

Table 3 Changes in airflow limitation and health-related quality of life baseline to last-available visit in patients with COPD who dropped out the study (n=57)*

	Dropped out			
	Medical problems (n = 25)		Refusal or unknown reasons (n = 32)	
	Baseline	Changes**	Baseline	Changes**
Prebronchodilator FEV ₁ , L	0.88 ± 0.50	-0.10 ± 0.12 [‡]	1.21 ± 0.63	-0.06 ± 0.09 [‡]
Postbronchodilator FEV ₁ , L	1.07 ± 0.53	-0.10 ± 0.12 [‡]	1.46 ± 0.74	-0.12 ± 0.21 [§]
CRQ				
Dyspnea	4.8 ± 1.0	-0.7 ± 1.2 ^{‡¶}	5.1 ± 1.2	-0.0 ± 0.8
Fatigue	4.6 ± 1.1	-0.5 ± 1.1 [¶]	4.9 ± 1.3	0.1 ± 1.0
Emotional function	5.2 ± 1.0	-0.5 ± 0.9 [¶]	5.5 ± 1.0	0.0 ± 0.8
Mastery	5.0 ± 1.0	-0.4 ± 0.9 [§]	5.2 ± 1.0	0.0 ± 1.3

Definition of abbreviations as in Table 1.

Values are expressed as mean ± SD.

* Dropouts with at least two measurements were analyzed.

** Changes from baseline to last-available visit.

[‡] p < 0.01, [§] p < 0.05, significant changes from baseline.

[¶] p < 0.05, significant differences from the dropouts due to refusal or unknown reasons.

は、Nottingham Health Profile (NHP) で評価した健康関連 QoL に変化は認められなかった。これらの検討においては、COPD 患者は、気流制限が進行しても、気管支拡張薬を追加して吸入することなどによって、健康関連 QoL を維持するよう調節しているのではないかと推察されてきた。しかし、本検討においては、反応性の優れた疾患特異的な尺度を使用し、検討期間を3年と延ばすことにより、健康関連QoLの緩徐だが有意な低下を確認できた。

本検討では、脱落群は健康関連QoLの平均低下率は、完遂群より大きい傾向にあったが、統計学的な有意差を得るには至らなかった。しかし、脱落群を、医学的な理由による群と、それと以外の理由による群とに分けてみると、前群と後群とも同等の1秒量の有意な悪化を認めた。注目すべきは、前群では、CRQの各領域で有意な低下を認めた一方、後群ではそれが見られなかった点である。つまり、医学的な理由で脱落した患者においては、気流制限だけでなく、健康関連QoLの悪化が関与して

ことが示唆された。Curranら⁹⁾は、癌の臨床研究において健康関連QoLの低下のある患者が脱落しやすい可能性の例を提示している。疾患の違いはあるが、COPDにおいても疾患の悪化だけでなく、健康関連QoLの低下と脱落の関係が示唆される結果であった。

縦断的研究においては脱落者を含めて統計学的解析を行うことが必要であるが、現在その標準的な手法はない。疾患によって脱落のメカニズムは複雑であり、あるひとつのモデルが全ての縦断的研究に理想的であることは考えにくい。本検討では、欠損値を扱うのに、ランダム効果モデルを用いて、各指標の低下率を推定した。Park¹⁰⁾は、欠損値が多い場合、ランダム効果モデルはバイアスを小さくして指標の変化の推定をするのに適していると報告している。実際、最近のCOPD患者を対象とした大規模臨床試験、例えば、COPD患者における吸入ステロイド薬の1秒量の経年的変化に与える影響についての研究などにおいては、ランダム効果モデルを使用して

解析が行われている^{11) 12) 13)}。

本検討では健康関連QoLの変化と肺機能の変化に有意な相関は認められなかった。COPDにおいて健康関連QoLと生理学的指標の間には弱い相関が認められるのみか、またはその相関は統計学的に有意ではないと考えられている。その知見は横断的な検討や短期間の変化を観察した研究の結果に基づいている。長期の検討においても、それを支持する結果を確認することができた。

結論として、ランダム効果モデルを用いたCOPD患者の3年間の縦走的検討では、包括的な医療介入にもかかわらず、気流制限だけでなく、健康関連QoLも徐々に低下していることが示された。また、縦走的検討で問題になる脱落者においては、医学的な問題が理由の脱落例では、気流制限の低下に加えて、健康関連QoLの低下が見られることが示された。また、長期検討でも、健康関連QoLの変化は、肺機能の変化と有意な相関はなく、別々に評価していく必要があると考えられた。

参考文献

- 1) Laird NM, Ware JH : Random effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982 ; 38 : 963-974.
- 2) American Thoracic Society-European Respiratory Society Longitudinal Data Analysis Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : S207-S284.
- 3) Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, et al : A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987 ; 42 : 773-778.
- 4) Celli BR, Snider GL, Heffner J, et al : Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : S77-S120.
- 5) Littell RC, Milliken GA, Stroup WW, et al : SAS System for Mixed Models. SAS Institute, Inc., Cary, N.C., 1996.
- 6) Mahler DA, Tomlinson D, Olmstead EM, et al : Changes in dyspnea, health status, and lung function in chronic airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 61-65.
- 7) Van Schayck CP, Rutten-van Molken MPMH, Van Doorslaer EKA, et al : Two-year bronchodilator treatment in patients with mild airflow obstruction: contradictory effects on lung function and quality of life. *Chest* 1992 ; 102 : 1384-1391.
- 8) Van Schayck CP, Dompeling E, Rutten MPMH, et al : The influence of an inhaled steroid on quality of life in patients with asthma and COPD. *Chest* 1995 ; 107 : 1199-1205.
- 9) Curran D, Bacchi M, Hsu Schmitz SF, et al : Identifying the types of missingness in quality of life data in clinical trials. *Statist Med* 1998 ; 17 : 739-756.
- 10) Park T : A comparison of the generalized estimating equation approach with the maximum likelihood approach for repeated measurements. *Statist Med* 1993 ; 12 : 1723-1732.
- 11) Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al : Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br Med J* 2000 ; 320 : 1297-1303.
- 12) Pauwels RA, Lofdahl C-G, Laitinen LA, et al : Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1948-1953.
- 13) Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al : Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 1819-1823.

COPDの健康関連QoL評価におけるSF-36の反応性の検討 —SF-36により描出可能な健康関連QoLの改善について—

西村 浩一* 佐藤 晋 月野 光博 小賀 徹

はじめに

健康関連Quality of Life (QoL) には疾患特異的尺度と一般的尺度があり、目的によってそれぞれを使い分けることが求められている。特定の疾患について検討する場合には一般的尺度ではceiling effectやfloor effectが避けられない^{1)~4)}。慢性疾患であるChronic obstructive pulmonary disease (COPD) では健康関連QoLについて多くの検討がなされており、疾患特異的な尺度として St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) と Chronic Respiratory Disease Questionnaires (CRQ) などがある。

一般的尺度としてはMOS (Medical Outcomes Study) のSF-36 (Short Form-36) や Nottingham Health Profile (NHP)、Sickness Impact Profile (SIP) などが知られているが^{5)~6)}、COPD患者を対象として文献的にはSF-36が最もよく用いられておりその反応性に関してもSF-36は疾患特異的尺度のSGRQと同様の変化を示したとの報告もある⁷⁾。しかし他の一般的尺度であるNHPやSF-20などはCOPDの2年間の経過での変化を反映するには十分ではなかったと報告されているなど、一般的尺度は疾患特異的尺度に比べ反応性が低いと指摘されている^{8)~10)}。だが、疫学的なアプローチが可能である点や、異なる疾患における検討や医療政策学的または医療経済的な視点からの評価に不可欠である点など一般的尺度は重要な役割を占めている。

こうした背景をふまえ、今回我々は、新たに外来治療を開始したCOPD患者を対象に、一般的尺度であるSF-36質問票を用いて縦走的に調査を行い、欧米のガイドラインに示された包括的な外来管理を行って、そのスコアの改善を最大の反応性と考えて検討を行った。

対象と方法

京都大学医学部附属病院呼吸器内科を新たに受診したCOPD患者を対象とした。COPDの診断基準は米国胸部学会の定義に基づいた¹¹⁾。対象患者は初診時、および3、6、12か月後の定期受診の際に肺機能検査、治療状況の確認、そしてSF-36による健康関連QoL調査を行った。

治療として吸入薬を中心とした段階的な治療を行った。第1段階として β_2 刺激薬(サルブタモール)を1回200~400 μ gを1日4回以上と抗コリン薬(臭化イプラトロピウム)を1回40~80 μ gを1日4回以上吸入、第2段階として第1段階に加えて吸入ステロイド薬(プロピオン酸ベクロメタゾン)を1日1600 μ g吸入、第3段階として第2段階に加えて経口ステロイド薬をプレドニンとして1日5~15mgの治療を行った。吸入薬はmetered-dose inhaler (MDI) とスパーサーを用いて投与した。また受診毎に禁煙とリハビリテーションのアドバイスを行い、 PaO_2 が55torr以下の低酸素血症を認める患者に対しては在宅酸素療法を導入した。

各検査は6週間以上悪化がなく4週間以上投薬に変更のない安定期に行った。肺機能検査は、その時期に使用している気管支拡張薬の吸入15分後に行い、米国胸部学会の推奨する方法に従って1秒量(FEV₁)と努力肺活量(FVC)を記録した¹²⁾。FEV₁とFVCの予測式は日本胸部疾患学会(現日本呼吸器学会)の予測式を用いて算出し、測定値と予測値に対する%を統計処理に用いた¹³⁾。

健康関連QoLの評価はSF-36質問票の日本語版を用いた¹⁴⁾。SF-36は36の質問項目から成り、8つの下位尺度に分けられる。スコアは100点満点で示され、0点が最もQoLが障害された状態で100点が全く障害されていない状態を表している⁶⁾。

統計学的検討に関してSF-36スコアと肺機能の変化はFisherのPLSD法を用いて検討した。SF-36スコアと臨床的パラメーターとの相関はSpearmanの順位相関を用いて評価した。統計的検討はすべて $p < 0.05$ を有意であるとした。

京都大学大学院医学研究科 呼吸器病態学

*「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

結果

1997年4月から1999年3月までに新たに受診した COPD 患者は155人で、そのうち定期的な受診を続け12か月間経過を観察できたのは100人であった。初診時の平均年齢は69.5歳、男女比は94:6、一秒量は平均1.21L (46.0% predicted) であった (Table 1)。

SF-36のスコアは初診後3か月目において全ての下位尺度において平均値は改善傾向を認めたが Physical functioning, Role physical, Vitality, Social functioning, Mental healthの5つの下位尺度で統計学的に有意差を認めた ($p < 0.05$)。平均値の差は2.3 (Bodily pain)から9.0 (Mental health)であった。初診から6か月後でさらに2つの下位尺度 (General health, Role emotional)に統計学的に有意な改善を認めた。これら7つの下位尺度の改善は12か月後まで持続したが、Bodily painのみ12か月間を通じて有意な変化を認めなかった (Table 2, Figure 1)。Social functioningは3か月後から6か月後にも有意な改善を示し徐々に改善した。General healthは3か月後から6か月後に有意な改善を示した。

肺機能はFEV₁とFVC共に初診時から3か月後に有意な改善を示し、その後安定し3、6、12か月の間には統計学的に有意な差は認めなかった (Figure 2)。治療内容に関しては、初診時に38人の患者が何らかの治療を受けており、27人が吸入薬を処方されていた。初診後ほぼ全例 (98%) がMDIによる気管支拡張薬を投与され、12か月後の時点で38人の患者がステロイド反応性を確認の上で高用量吸入ステロイド薬を開始されていた。

SF-36の各スコアの改善と肺機能の改善の間の相関について8つの下位尺度の全てに関して初診から3か月、初診

から6か月、初診から12か月のそれぞれにおいて相関係数 (Rs) を求めたが、初診から12か月後でPhysical functioningとSocial functioningの2つにRs=0.276と0.233程度の弱い相関を認めた以外は有意な相関を示さなかった (Table 3)。また、吸入ステロイド薬投与群と非投与群とではFEV₁、FVC、SF-36の各スコアの改善については統計学的に有意な差を認めなかった。

考案・結論

JonesらはCOPD患者においてサルメテロールによる治療前後の健康関連QoLスコアの変化を無作為割付臨床試験によって検討し、疾患特異的尺度であるSGRQとSF-36

Table 1 Baseline characteristics of 100 patients

	mean ± SD	(range)
Age, yr	69.5 ± 6.8	(49 - 84)
Gender, M / F	94 / 6	
FEV ₁ , L	1.21 ± 0.53	(0.38 - 3.09)
FEV ₁ % predicted	46.2 ± 17.9	(13.6 - 102.4)
FVC, L	2.47 ± 0.74	(0.91 - 4.53)
FVC % predicted	68.4 ± 17.8	(25.6 - 113.6)
SF-36 score		
Physical functioning	70.0 ± 19.8	(20 - 100)
Role physical	46.5 ± 42.9	(0 - 100)
Bodily pain	73.8 ± 25.3	(10 - 100)
General health	49.7 ± 18.5	(0 - 97)
Vitality	63.5 ± 23.4	(0 - 100)
Social functioning	75.5 ± 25.5	(0 - 100)
Role emotional	53.7 ± 46.9	(0 - 100)
Mental health	70.2 ± 22.2	(4 - 100)

Table 2 SF-36 スコアの変化とEffect size

	初診時との平均値の差			Effect size		
	3か月後	6か月後	12か月後	3か月後	6か月後	12か月後
SF-36						
Physical functioning	5.9	7.5	5.9	0.295	0.378	0.295
Role physical	8.3	13.5	14.5	0.192	0.314	0.338
Bodily pain	2.3	7.1	3.3	0.091	0.280	0.130
General health	2.9	6.4	4.8	0.156	0.346	0.260
Vitality	7.5	8.1	7.0	0.321	0.347	0.300
Social functioning	5.6	10.8	7.5	0.220	0.424	0.294
Role emotional	9.0	12.0	15.0	0.192	0.256	0.320
Mental health	9.0	11.4	10.5	0.408	0.516	0.474

□: 最大の差 □: 最小の差

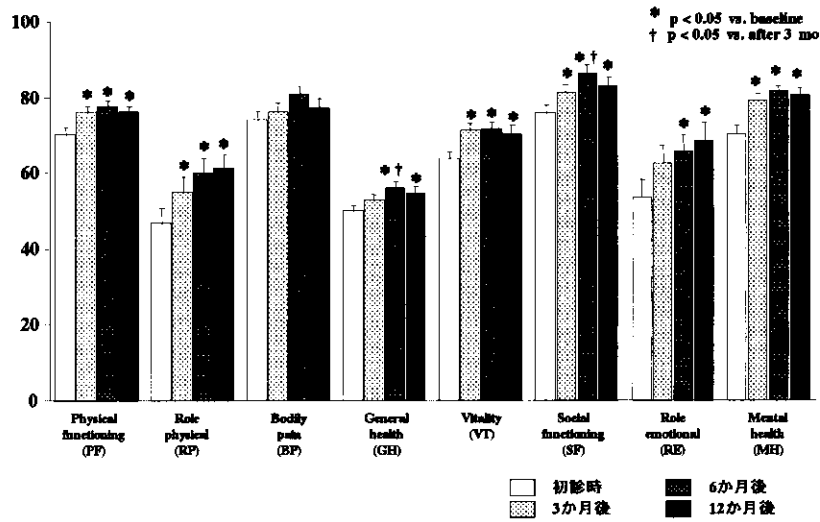


Figure 1 SF-36の12か月間の経過

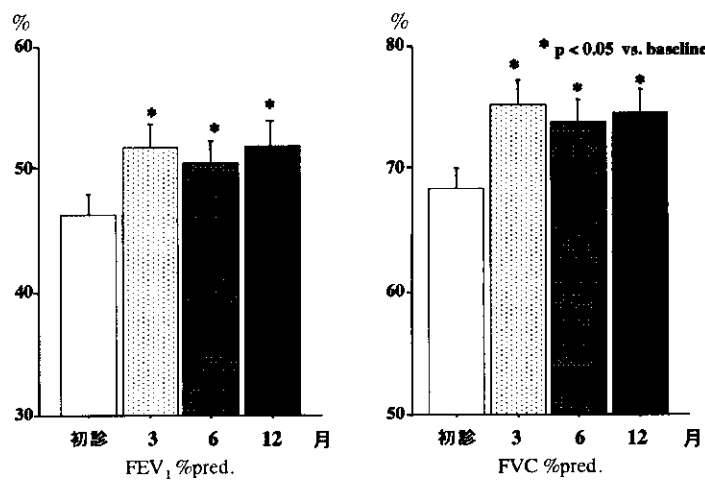


Figure 2 FEV₁とFVCの経過（予測値に対する%）

Table 3 SF-36スコアの変化とFEV₁・FVCの変化の相関

	FEV ₁			FEV ₁ %pred			FVC			FVC%pred		
	3か月	6か月	12か月	3か月	6か月	12か月	3か月	6か月	12か月	3か月	6か月	12か月
Physical functioning	-	-	0.25	-	-	0.28	-	-	-	-	-	-
Role physical	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bodily pain	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
General health	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vitality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Social functioning	-	-	0.22	-	-	0.23	-	-	-	-	-	-
Role emotional	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mental health	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Spearman の順位相関係数 (Rs)

P<0.05のみ表示

Table 4 Changes of SF-36 score from the literature

Author	n	FEV ₁ % pred.		Physical functioning (PF)	Role physical (RP)	Bodily pain (BP)	General health (GH)	Vitality (VT)	Social functioning (SF)	Role emotional (RE)	Mental health (MH)
Benzo ら	22	46	pre	40	40	72	45	49	64	54	69
			mean Δ	9.2	7.6	2.1	10.0	4.1	14.8	22.5	9.9
			effect size	0.33	0.23	0.07	0.33	0.55	0.61	0.68	0.61
Jones ら*	94	45	pre	48	40	72	40	48	71	62	67
			mean Δ	5.3	10.4	1.3	3.0	4.0	0.7	2.9	1.8
			effect size	0.24	0.25	0.05	0.14	0.21	0.03	0.07	0.09
Griffiths ら*	99	40	pre	22	12	65	33	37	50	34	65
			mean Δ	11.1	23.4	3.3	2.2	12.8	15.2	25.9	9.7
			effect size	0.60	1.27	0.11	0.14	0.63	0.61	0.64	0.44
Present study	100	46	pre	70	47	74	50	64	76	54	70
			mean Δ	5.9	8.3	2.3	2.9	7.5	5.6	9.0	9.0
			effect size	0.30	0.19	0.09	0.16	0.32	0.22	0.19	0.41

* randomized controlled trial

は同様の反応性を有すると報告した⁷⁾。SF-36のスコアの改善は4か月で0.7から10.4であった。また、Benzoらは呼吸リハビリテーションのQoL改善効果の評価にSF-36を用い、6週間のリハビリプログラムの後で6つの下位尺度において改善を認め、スコアの改善の大きさは2.1から22.5であったと報告した¹⁵⁾。最近のGriffithsらの報告では5週間のリハビリテーションの効果を無作為割付臨床試験によって検討し、リハビリ群のスコアの変化は2.2から25.9であった¹⁶⁾ (Table 4)。これらの検討と比較すると今回の我々の検討は変化量としては少ない印象があった。

また、今回の検討ではEffect sizeは3か月後で0.091から0.408、12か月後で0.130から0.474とCohenが示した小から中等度の効果しかスコアの変化は認められなかった¹⁷⁾。他の検討においては領域によって0.5から0.6程度の改善を認めている。

スコアの最大の変化量やEffect sizeの相違について、介入方法自体の違いがあるので単純に比較は困難である。しかしBenzoらの検討では治療前のスコアの平均が54.0であったが今回の検討では62.8であり、治療後においてもBenzoらの検討では64.0、今回の検討では69.2と高値であった。Griffithsらの検討でも前値の平均は39.5と低値であった。従って、SF-36スコアの最大変化量の違いには、評価群自体の障害の程度の違いとそのスコア前値の違いからくるceiling effectが影響したと考えられる。

今回の検討は対照群の設定のない検討であり、加齢などによるQoLの低下も考慮して比較すればより大きな差を示すことが出来た可能性がある。またSF-36スコアの改善と肺機能の改善との間には初診時から12か月目に一部の領域で弱い相関が認められた以外には、ほとんど相関

を認めなかった点については今後の検討が必要である。

この検討の結論として、SF-36は3か月で改善を示し、COPDに対する医療介入の効果が同定可能であった。一般的尺度であるSF-36はCOPD患者において有用な反応性を備えることが示されたが、評価群のスコア前値の高低からくるceiling effectやfloor effectに起因すると考えられる問題があり、また下位尺度によってその反応性はかなり異なり、この目的では意義が乏しい下位尺度が存在すると考えられた。

参考文献

- 1) 西村浩一, 月野光博, 羽白高: 呼吸器疾患における健康関連quality of lifeとその評価. 呼吸と循環 2000; 48: 1025-1033.
- 2) 西村浩一: COPDにおけるhealth-related quality of lifeとその評価方法について. THE LUNG perspectives 1996; 4: 405-408.
- 3) 西村浩一, 月野光博, 羽白高: Quality of lifeの評価と医療介入の効果. Medical Practice 1997; 14: 263-266.
- 4) Nishimura K, Tsukino M, Hajiro T: Health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Current Opinion in Pulmonary Medicine 1998; 4: 107-115.
- 5) Coons SJ, Rao S, Keininger DL, et al: A comparative review of generic quality-of-life instruments. Pharmacoeconomics 2000; 17: 13-35.
- 6) Ware JJ, Sherbourne, CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30: 473-483.

- 7) Jones PW, Bosh TK, in association with an international study group : Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283-1289.
- 8) Van Schayck CP, Rutten-van Molken MP, van Doorslaer EK, et al: Two-year bronchodilator treatment in patients with mild airflow obstruction. contradictory effects on lung function and quality of life. *Chest* 1992; 102: 1384-1391.
- 9) Van Schayck CP, Dompeling E, Rutten-van Molken MP, et al: The influence of an inhaled steroid on quality of life in patients with asthma or COPD. *Chest* 1995; 107: 1199-1205.
- 10) Guyatt GH, King DR, Feeny DH, et al : Generic and specific measurement of health-related quality of life in a clinical trial of respiratory rehabilitation. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:187-192.
- 11) American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-S120.
- 12) Medical Section of the American Lung Association : Standardization of spirometry. 1994 update. *Am Rev Respir Dis* 1994; 152:1107-1136.
- 13) Japan Society of Chest Diseases. The predicted values of pulmonary function testing in Japanese [in Japanese]. *Jpn J Thorac Dis* 1993; 31 Appendix.
- 14) Fukuhara S, Bito S, Green J, et al. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1037-44.
- 15) Benzo R, Flume PA, Turner D, et al : Effect of pulmonary rehabilitation on quality of life in patients with COPD: the use of SF-36 summary scores as outcome measures. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20: 231-234.
- 16) Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al : Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:362-8.
- 17) Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York: Academic Press; 1977:8.

6分間歩行試験による肺気腫患者の運動能の評価

—規定因子およびHRQoLとの関連—

竹中 英昭 米田 尚弘* 吉川 雅則 福岡 篤彦
岡村 英生 岡本 行功 塚口 勝彦 成田 亘啓

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) の運動能を安静時の呼吸機能から予測するのは困難であるとされてきた^{1) 2)}。歩行試験は特別な測定機器を必要としない運動負荷試験として呼吸器疾患患者で広く行われ、測定された歩行距離は自転車エルゴメーターやトレッドミルによる漸増運動負荷試験で測定した運動能の指標とよく相関することが報告されている³⁾。しかし、運動負荷強度を患者努力に依存する歩行試験で評価される運動能は、呼吸機能以外の様々な要因の影響を受けることが予測される。さらに、歩行試験では運動負荷の手段として日常生活内の行動を用いるため、これによって評価された運動能は日常生活の質とも関連していると考えられる。

今回我々は、肺気腫患者の運動能を6分間歩行試験で評価し、呼吸機能、体成分、栄養状態、呼吸困難との関連を検討した。さらに、多変量解析を用いて運動能の規定因子を検討した。また、肺気腫患者の健康関連 QoL (health related quality of life; HRQoL) を St. George's respiratory questionnaire (SGRQ)⁴⁾ で評価し、各ドメインのスコアと運動能との関連を検討した。

対象及び方法

外来通院中の安定した男性肺気腫患者群36例 (平均年齢 70.8 ± 6.4 歳) を対象とした。呼吸機能検査はFUDAC-70 (フクダ電子社製) を用いて標準的方法により測定した。栄養状態の指標として、松木の標準体重表⁵⁾ から実測体重の標準体重 (ideal body weight ; IBW) に対する比である % 標準体重 (% ideal body weight ; %IBW) を求めた。体成分分析はBIA-106 (RJL社製) を用いてbioelectrical impedance analysis (BIA) 法で、除脂

肪量 (fat free mass ; FFM) と脂肪量 (fat mass ; FAT) を測定した⁶⁾。体成分は体格の影響を考慮し、FFM、FATのIBWに対する比、FFM/IBWとFAT/IBWで評価した。内臓蛋白の指標として血清アルブミン値を測定した。歩行試験は室内の平地を最大限の努力で6分間歩行させて、その間の歩行距離 (6minutes walking distance ; 6MWD) を測定した。歩行試験前の安静時と歩行試験終了時の呼吸困難をBorgスケールで評価した。

HRQoLは日本語版SGRQ質問票⁷⁾ を用いて評価した。

測定値は平均値±標準偏差で表した。統計学的処理は、6MWDと栄養状態、肺機能、動脈血液ガス、HRQoLとの関連はPearsonの相関係数を、6MWDと呼吸困難との関連はSpearmanの順位相関係数を用いて行った。多変量解析は変数選択—重回帰分析 (Stepwise regression) で行った。すべての検討は $p < 0.05$ をもって有意とした。

結果

対象患者群の呼吸機能を表1に示した。一秒率(FEV_1/FVC)は全例とも70%未満で平均は $46.6 \pm 12.5\%$ であった。一秒量の対予測値比 (% FEV_1) の平均は $57.4 \pm 27.5\%$ で軽症～中等症の患者が大部分であった。対象患者群の% IBWは $91.4 \pm 13.4\%$ 、血清アルブミンは正常範囲であった。歩行前安静時のBorgスコアは 0.6 ± 0.9 であったが、歩行試験終了時は 2.6 ± 1.8 に増加していた (表2)。

(1) 6MWDと栄養状態との関連

肺気腫患者の6MWDは%IBW ($r=0.497$, $p < 0.005$)、FFM/IBW ($r=0.499$, $p < 0.01$) と有意な正の相関を示したが、FAT/IBW、血清アルブミンとは関連しなかった (図1)。

表1 対象患者群の呼吸機能、動脈血液ガス

VC(L)	2.89 ± 0.76
%VC(%)	89.2 ± 21.0
FEV _{1.0} (L)	1.32 ± 0.64
%FEV _{1.0} (%)	57.4 ± 23.5
FEV _{1.0} /FVC(%)	46.6 ± 12.5
RV(L)	3.39 ± 0.60
TLC(L)	6.40 ± 0.83
RV/TLC(%)	53.1 ± 8.23
Dlco(mL/min/mmHg)	12.1 ± 5.12
%Dlco(%)	51.1 ± 21.1
Dlco/V _A (mL/min/mmHg/L)	1.97 ± 0.79
%Dlco/V _A (%)	45.3 ± 18.3
MVV(L/min)	44.8 ± 19.5
%MVV(%)	56.8 ± 23.1
PaO ₂ (mmHg)	72.2 ± 11.0
PaCO ₂ (mmHg)	42.4 ± 5.8

表2 対象患者群の栄養状態、運動能、呼吸困難

height (cm)	162.2 ± 5.8
weight (kg)	53.4 ± 8.8
%IBW (%)	91.4 ± 13.4
FFM (kg)	45.4 ± 6.5
FFM/IBW (%)	77.7 ± 9.3
FAT (kg)	7.4 ± 4.3
FAT/IBW (%)	12.7 ± 7.3
Alb (g/dl)	4.4 ± 0.4
6MWD (m)	396.8 ± 137.3
Borg scale before exercise	0.6 ± 0.9
Borg scale after exercise	2.6 ± 1.8

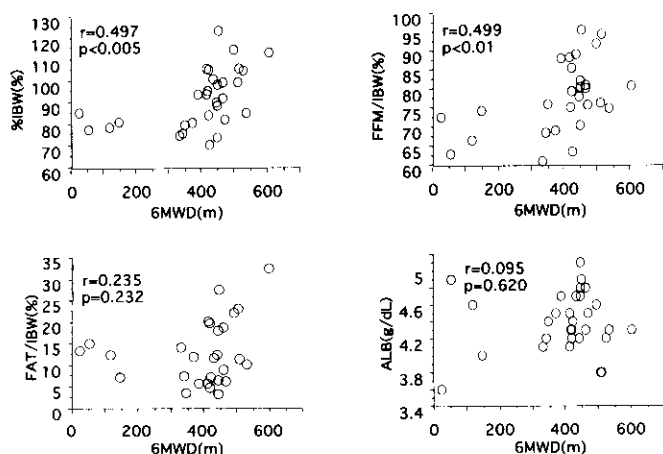


図1 6MWDと栄養状態との関連

(2) 6MWDと肺機能との関連

肺気腫患者の6MWDはVC ($r = 0.637, p < 0.001$)、FEV₁ ($r = 0.604, p < 0.001$)、MVV ($r = 0.633, p < 0.001$)と有意な正の相関を示したが、RV/TLC、DLcoとは関連しなかった。6MWDはPaco₂と有意な負の相関 ($r = 0.405, p < 0.05$)を示したが、PaO₂とは関連しなかった(表3)。

表3 6MWDと呼吸機能、動脈血液ガスとの関連

	r	p
VC	0.637	<0.001
FEV _{1.0}	0.604	<0.001
RV/TLC	0.633	<0.001
Dlco	0.351	0.093
MVV	0.394	0.057
PaO ₂	0.215	0.285
PaCO ₂	0.285	<0.05

(3) 6MWDと呼吸困難との関連

肺気腫患者の6MWDは歩行試験終了時のBorgスコアと有意な負の相関 ($r = 0.600, p < 0.001$)を示したが、歩行前のBorgスコアとは関連しなかった(図2)。

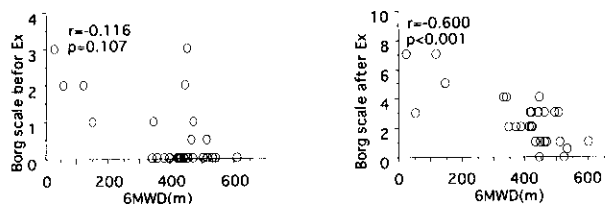


図2 6MWDと動脈血ガス分圧、呼吸困難の関連

(4) 多変量解析による6MWDの規定因子の検討

6MWDと有意な相関を認めた、%IBW、FFM/IBW、VC、FEV₁、MVV、Paco₂、歩行終了時Borgスコアを独立変数とした多変量解析を行った。解析の結果FFM/IBW、VC、歩行終了時Borgスコアが6MWDの独立した規定因子に採択され、回帰式 $6MWD = 3.63 \times FFM/IBW + 0.49 \times VC - 22.65 \times \text{歩行終了時 Borg スコア}$ ($R^2 = 0.812, p < 0.01$)が導かれた。

(5) 6MWDとHRQoLとの関連

対象患者群のSGRQスコアを表4に示した。6MWDはactivity ($r = -0.551, p < 0.001$)、impacts ($r = -0.708,$

p<0.001) の各ドメイン及び合計スコア (r=0.631、p<0.001) とそれぞれ有意な負の相関を示したがsymptomsとは関連しなかった (図3)。

表4 対象患者群のHRQOL(SGRQ)スコア

symptoms ; 症状 (0-100)	52.4±21.1
activity ; 活動性 (0-100)	56.0±25.3
impacts ; 影響 (0-100)	31.4±20.9
total ; 合計 (0-100)	42.4±20.1

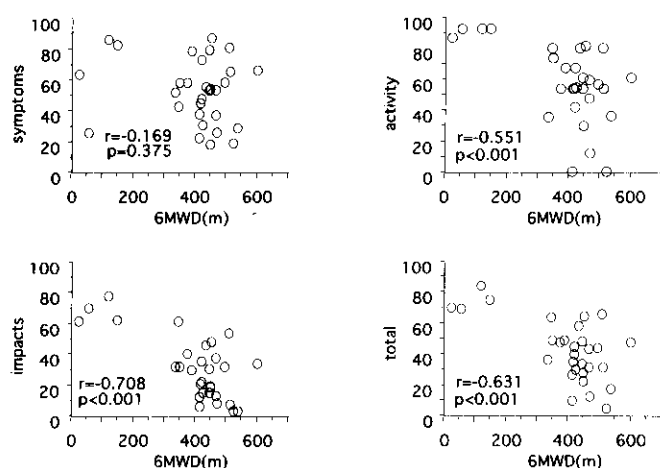


図3 6MWDとHRQOLの関連

考案

COPD 患者の運動能は多くの因子に影響され、呼吸機能の指標のみでの予測は困難とされてきた。今回我々は、肺気腫患者の6MWDが呼吸機能以外にFFM、運動終了時呼吸困難で規定されることを報告した。これまでも多変量解析を用いて COPD 患者の運動能の規定因子を検討した報告があるが、その結果は必ずしも一致しない。これは運動負荷の方法 (歩行試験か漸増負荷試験か)、対象患者の重症度、検討項目などが異なるためと考えられる。

近年では、COPD患者の呼吸筋力^{8, 9, 10)} や下肢筋力¹⁰⁾、筋蛋白質量の指標であるFFM^{8) 11)} やlean body mass¹²⁾ と運動能との関連を検討した報告が目立つ。我々は以前FFMが減少している肺気腫患者では減少のない患者に比べて呼吸筋力、骨格筋力が低下していることを報告した¹³⁾。今回の検討では、多変量解析によって FFM が独立した6MWDの規定因子であることが明らかになった。これらの結果は、筋蛋白質量の減少や、筋力低下が COPD 患者にとって深刻な問題であり、筋力や筋蛋白質量の評価が重要

であることを示唆している。

今回の検討では歩行試験終了時の呼吸困難は6MWDの規定因子であったが、最近の漸増運動負荷試験の検討¹⁴⁾ では運動時の呼吸困難は最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_2\max$) とは関連しないことが報告されている。歩行距離と $\dot{V}O_2\max$ とは有意に相関することが知られているが、漸増運動負荷試験がmaximal exerciseであるのに対し、歩行試験は負荷強度を患者努力に依存するsubmaximal exerciseであり、呼吸困難がより強く反映される可能性が考えられる。

また、6MWDはHRQoLとも関連していた。6MWDと有意な関連が認められたSGRQのactivityは疾患による活動性の障害を、impactsは疾患による社会生活や精神面への影響を評価するもので、Hajiro⁷⁾ の $\dot{V}O_2\max$ を用いた検討と同様の結果であった。

今回の検討から、COPD 患者では運動能の改善がHRQoLの向上に結びつくことが示唆され、そのためには呼吸機能の改善、除脂肪量の増加、労作時呼吸困難の軽減を指標とした治療計画の立案が重要と考えられた。

参考文献

- 1) Mahler DA, Harver A : Prediction of peak oxygen consumption in obstructive airway disease. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 20: 574-578
- 2) Pieneda H, Hass F, Axen K, et al: Accuracy of pulmonary function tests in predicting exercise tolerance in chronic pulmonary disease. *Chest* 1984; 86: 564-567
- 3) McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJR : Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *BMJ* 1976; 1:822-823
- 4) Jones PW, Quirk FH, Baveystokv CM : A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation : The St Georges's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-27
- 5) 松木 駿 : 肥満の判定基準。 *日本医師会雑誌* 1972; 68: 916-919
- 6) Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, et al : Assessment of fat free mass using bioelectrical impedance measurements of human body. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 810-817
- 7) Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, et al: Comparison of discriminative properties among disease-specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 785-790
- 8) Schols AMWJ, Mostert R, Soeters PB, et al : Body

- composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1991; 46: 695-699
- 9) Wijkstra PJ, Te Vergert EM, Van der Mark TW, et al: Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and quality of life with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49: 468-472
- 10) Gosslink R, Troosters T, Decramer M: Peripheral muscle weakness contribute to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 976-980
- 11) Kobayashi A, Yoneda T, Yoshikawa M, et al: The relation of fat-free mass to maximum exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2000; 178: 119-127
- 12) Yoshikawa M, Yoneda T, Kobayashi A, et al: Body composition analysis by dual energy X-ray absorptiometry and exercise performance in underweight patients with COPD. *Chest* 1999; 115: 371-375
- 13) 竹中英昭、米田尚弘、吉川雅則、他：肺気腫患者の除脂肪組織量と栄養指標、生理学的指標との関連の検討。栄養-評価と治療 1998; 15: 379-384
- 14) Marin JM, De Oca MM, Rassulo J, et al: Ventilatory drive at rest and perception of exertional dyspnea in severe COPD. *Chest* 1999; 115: 1293-1300

平成12年度「呼吸不全班」研究成果の刊行

平成12年度「呼吸不全班」研究成果の刊行

主任研究者

(栗山喬之、千葉大学呼吸器内科)

1. Izumizaki, M., Iwase, M.*, Kimura, H., **Kuriyama, T.**, Homma, I.* (2000) Central histamine contributed to temperature-induced polypnea in mice. *J Appl Physiol* 89: 770-776
2. Nakamura, A., Kasamatsu, N., Hashizume, I., Shirai, T., Hanzawa, S.*, Momiki, S.*, Sasaki, K.*, Kinoshita, M.*, Okada, O., Tatsumi, K., **Kuriyama, T.** (2000) Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration* 67: 502- 506.
3. Kato, T., Hayashi, F.*, Tatsumi, K., **Kuriyama, T.**, Fukuda, Y.* (2000) Inhibitory mechanisms in hypoxic respiratory depression studied in an in vitro preparation. *Neuroscience research* 38: 281-288
4. 大井元晴*, 久野健志*, NIPPV研究会 (木村弘、栗山喬之) (2000) 在宅非侵襲的陽圧人工呼吸の血液ガス、日常活動性にたいする効果. *日本呼吸器学会雑誌* 38: 166-173
5. 栗山喬之 (2000) 原発性肺高血圧. 今日の治療指針 (多賀須幸男、尾形悦郎 編) 東京; 医学書院 330- 331
6. 栗山喬之 (2000) 血栓症の臨床・疫学の病態 肺塞栓—その要因は? *Medicina* 37: 721- 723
7. 栗山喬之 (2000) 睡眠時無呼吸症候群の予後. *THE LUNG perspectives* 8: 206-211
8. 栗山喬之 (2000) 肺塞栓症: わが国における診断・治療の現状. *CARDIAC PRACTICE* 11: 69- 76
9. 栗山喬之 (2000) 睡眠時呼吸障害. *肥満研究* 6: 135-140
10. 栗山喬之 (2000) 原発性肺高血圧症の診断基準・重症度基準. *内科* 85: 1069- 1074
11. 栗山喬之、岡田修 (2000) 肺血栓塞栓症をめぐる. *MEDICO* 31: 317- 329
12. 木村弘、栗山喬之 (2000) 肥満低換気症候群. 難病の最新情報 疫学から臨床・ケアまで 南山堂 269-270.
13. 木村弘、栗山喬之 (2000) 原発性肺胞低換気症候群. 難病の最新情報 疫学から臨床・ケアまで 南山堂 271- 272.
14. 木村弘、栗山喬之 (2000) 原発性肺高血圧症. *分子呼吸器病* 4: 130- 139
15. 岡田修、栗山喬之 (2000) 主な呼吸器疾患の診断・管理・治療: 肺の血管性疾患. *標準呼吸器病学* (泉孝英 編) 東京; 医学書院 373- 394
16. 岡田修、栗山喬之 (2000) 原発性肺高血圧症. 難病の最新情報 疫学から臨床・ケアまで 南山堂 273-276.
17. 巽浩一郎、栗山喬之 (2000) 若年性肺気腫. 難病の最新情報 疫学から臨床・ケアまで 南山堂 267.
18. 巽浩一郎、栗山喬之 (2000) ヒストオサイトーシスX. 難病の最新情報 疫学から臨床・ケアまで 南山堂 268.
19. 田辺信宏、岡田修、栗山喬之 (2000) 慢性肺血栓塞栓症. 難病の最新情報 疫学から臨床・ケアまで 南山堂 277.
20. 田辺信宏、栗山喬之 (2000) 原発性肺高血圧症の診断と治療. 呼吸器疾患; 専門医にきく最新の臨床 (工藤翔二、永井厚志編集) 東京; 中外医学社 220- 223
21. 田辺信宏、栗山喬之 (2000) 肺血栓塞栓症の診断と治療. 呼吸器疾患; 専門医にきく最新の臨床 (工藤翔二、永井厚志編集) 東京; 中外医学社 218- 219

分担研究者

(西村正治、北海道大学医学部第一内科)

1. Betsuyaku, T., **Nishimura, M.**, Takeyabu, K., Tanino, M., Miyamoto, K., Kawakami, Y. (2000) Decline of FEV1 in community-based older volunteers with higher levels of neutrophil elastase in BAL fluid. *Respiration* 67: 261-267.
2. Takeyabu, K., Yamaguchi, E., Suzuki, I., **Nishimura, M.**, Hizawa, N., and Kawakami, Y. (2000) Gene polymorphism for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema in Japanese. *Eur Respir J* 15: 891- 894.
3. Tsujino, I., **Nishimura, M.**, Kamachi, A., Makita, H., Munakata, M., Miyamoto, K., and Kawakami, Y. (2000) Exhaled nitric oxide - Is it really a good marker of airway inflammation in bronchial asthma? *Respiration* (in press)

4. Kamachi, A., Munakata, M., Nasuhara Y., **Nishimura, M.**, Ohtsuka, Y., Takahashi, T., Homma, Y., and Kawakami, Y.(2000) Enhancement of goblet cell hyperplasia and airway hyperresponsiveness by salbutamol in a rat model of atopic asthma. *Thorax* (in press)

(白土邦男、東北大学内科病態学講座)

1. Wang, Y., Kanatsuka, H., Akai, K., Sugimura, A., Kumagai, T., Komaru, T., Sato, K., **Shirato, K.**(1999) Effects of low doses of endothelin-1 on basal vascular tone and autoregulatory vasodilation in canine coronary microcirculation in vivo. *Jpn Circ J* 63: 617- 623.
2. Nakayama, M., Takahashi, K., Murakami, O., Murakami, H., Sasano, H., **Shirato, K.**, Shibahara, S.(1999) Adrenomedullin in monocytes and macrophages:possible involvement of macrophage-derived adrenomedullin in atherogenesis. *Clinical Science* 97: 247- 251.
3. Kumasaka, N., Sakuma, M., **Sirato, K.**(1999) Incidence of pulmonary thromboembolism in Japan. *Jpn Circ J* 63: 439- 441.
4. Seki, T., Okayama, H., Kumagai, T., Kumasaka, N., Sakuma, M., Isoyama, S., **Shirato, K.**, Odaka, H.(1998) Arg506Gln mutation of the coagulation factor V gene not detected in Japanese pulmonary thromboembolism. *Heart & Vessels* 13: 195- 198.
5. Honda, H., Nakaya, S., Kamada, H., Hasegawa, H., Demachi, J., Chikama, H., Sugimura, K., Yamamoto, Y., Kumasaka, N., Takita, T., Ikeda, J., Kanai, H., Koiwa, Y., **Shirato, K.**(1998) Non invasive estimation of human left ventricular end-diastolic pressure. *Medical Engineering & Physics* 20: 485- 488.
6. 白土邦男、佐久間聖二、熊坂祝久 (1998) 肺血栓塞栓症の診断と治療 日内会誌 87: 1892- 1896.

(飛田渉、東北大学医学部第一内科)

1. **Hida, W.**(1999) Role of ventilatory drive in asthma and COPD. *Curr Opin Pulm Med* 5: 339- 343.
2. Tun, Y., Okabe, S., **Hida, W.**, Kurosawa, H., Tabata, M., Kikuchi, Y., and Shirato, K.(1999) Nocturnal blood pressure during apnoeic and ventilatory periods in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 14: 1271- 1277.
3. Nie, X., **Hida, W.**, Kikuchi, Y., Kurosawa, H., Tabata, M., Kitamuro, T., Adachi, T., Ohno, I., Shirato, K.(2000) Expression of Glut-4 and Glut-1 transporters in rat

diaphragm muscle. *Tissue & Cell* 32:107- 115.

4. Tun, Y., **Hida, W.**, Okabe, S., Kikuchi, Y., Kurosawa, H., Tabata, M., Shirato, K.(2000) Effects of nasal continous positive airway pressure on awake ventilatory response to chemical stimuli in patients with obstructive sleep apnea. *Tohoku J Exp Med* 190:157- 168.

(福地義之助、順天堂大学医学部呼吸器内科)

1. Ishii, T., Matsuse, T., Teramoto, S., Matsui, H., Hosoi, T., **Fukuchi, Y.**, Ouchi, Y.(2000) Association between alpha-1-antichymotrypsin polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *European J Clinical Investigation* 30: 543- 548.
2. Teramoto, S., **Fukuchi, Y.**(2000) Detection of Aspiration and Swallowing Disorder in Older Stroke Patients: Simple Swallowing Provocation Test Versus Water Swallowing Test. *Arch Phys Med Rehabil* 81: 1517- 1519.
3. Ishii, T., Matsuse, T., Teramoto, S., Matsui, H., Miyao, M., Hosoi, T., Takahashi, H., **Fukuchi, Y.**, Ouchi, Y.(2000) Neither IL-1 β ,IL-1 receptor antagonist, nor TNF- α polymorphisms are associated with susceptibility to COPD. *Respiratory Medicine* 94: 847- 851.

(山口佳寿博、慶應義塾大学医学部呼吸循環内科)

1. Soejima, K., **Yamaguchi, K.**, Kohda, E., Matsubara, H., Oguma, T., Inoue, T., Nishio, K., Takeshita, K., Ito, Y., Okubo, Y., Tateno, H., Shiomi, T.(2000) Longitudinal follow-up study of smoking-induced lung-density changes by high-resolution computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 161(4): 1264- 1273.

(本間生夫、昭和大学医学部第二生理学)

1. **Homma, I.**, Hagbarth, KE.(2000) Thixotropy of rib cage respiratory muscles in normal subjects. *J Appl Physiol* 89: 1753- 1758.
2. Izumizaki, M., Iwase, M., Kimura, H., Kuriyama, T., **Homma, I.**(2000) Central histamine contributed to temperature-induced polypnea in mice. *J Appl Physiol* 89: 770- 776.
3. Izumizaki, M., Iwase, M., Kimura, H., Yanai, K., Watanabe, T., Watanabe, T., **Homma, I.**(2000) Lack of temperature-induced polypnea in histamine H1 receptor-deficient mice. *Neurosci Lett* 284: 139- 142.
4. Masaoka, Y., **Homma, I.**(2000) The source generator of respiratory-related anxiety potential in the human brain.

(永井厚志、東京女子医科大学第一内科学)

1. Aoshiha, K., Yasui, S., Hayashi, M., Tamaoki, J., **Nagai, A.**(1999) Role of p38-mitogen-activated protein kinase in spontaneous apoptosis of human neutrophils. *J Immunol* 162: 1692- 1700.
2. Aoshiha, K., Nakajima, Y., Yasui, S., Tamaoki, J., **Nagai, A.**(1999) Red blood cells inhibit apoptosis of human neutrophils. *Blood* 93: 4006- 4010.
3. Aoshiha, K., Yasui, S., Nishimura, K., **Nagai, A.**(1999) Thiol depletion induces apoptosis in cultured lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 21: 54- 64.
4. 青柴和徹、永井厚志 (1999) 慢性閉塞性肺疾患: 発症進展にかかわるアポトーシスの役割. *日本臨床* 57: 42- 45.

(佐地勉、東邦大学第一小児科)

1. 佐地勉、太田八千雄、木藤信之 (1998) 原発性肺高血圧症の新しい治療方針 *Current Opinion in Cardiology* 19: 26- 34.
2. 太田八千雄、佐地勉、木藤信之、三浦正次、浜田勇、俣野順 (1998) 生体肺葉移植を受けた原発性肺高血圧症の本邦3小児例. *日本小児循環器学会誌* 14: 42- 46.
3. 佐地勉、松裏裕行、小澤安文、中山智孝、星田宏、石北隆、平山佳代子、田村恵子 (1998) 原発性肺高血圧症の新しい治療法. *Tokyo Heart J* 18: 70-76.
4. 佐地勉 (1998) 小児期の原発性肺高血圧症の概念. *日本小児循環器学会誌* 14: 8- 10.
5. 佐地勉 (1997) 原発性肺高血圧に対するPGI₂持続静注療法と生体肺葉移植. *循環器専門医* 5: 379- 384.
6. 佐地勉、太田八千雄、他 (1997) 本邦小児の生体肺葉移植症例. *小児科臨床*50: 181- 189.
7. **Saji, T.**, Ozawa, Y., et al.(1996) Short-term hemodynamic effect of a new oral PGI₂ analogue, Beraprost, in primary and secondary pulmonary hypertension. *Am J Cardiology* 78: 244- 247.

(久保恵嗣、信州大学医学部第一内科)

1. **Kubo, K.**, Ge, R.L., Koizumi, T., Fujimoto, K., Yamanda, T., Haniuda, M., Honda, T.(2000) Pulmonary artery remodeling modifies pulmonary hypertension during exercise in severe emphysema. *Respir Physiol* 12: 71- 79.

2. Haniuda, M., **Kubo, K.**, Fujimoto, K., Aoki, T., Yamanda, T., Amano, J.(2000) Different effects of lung volume reduction surgery and lobectomy on pulmonary circulation. *Ann Surg* 231: 119- 125.
3. Imamura, H., Momose, T., Kitabayashi, H., Takahashi, W., Yazaki, Y., Takenaka, H., Isobe, M., Sekiguchi, M., **Kubo, K.**(2000) Pulmonary hypertension as a result of a symptomatic portosystemic shunt. *Jpn Circ J* 64: 471- 473.
4. 松沢幸範、藤本圭作、山口伸二、小泉知展、久保恵嗣、本田孝行、浅和照子 (2000) 肺気腫患者における最大換気量の測定法. *臨床呼吸生理* 32:7- 9.
5. 松沢幸範、藤本圭作、久保恵嗣、山口伸二、小泉知展、小林俊夫 (2000) 適応基準外症例における在宅酸素療法をどう考えるか. *日胸* 59: 741- 749.
6. 松沢幸範、久保恵嗣、藤本圭作、江田清一郎、山口伸二、小泉知展、小林俊夫 (2000) 運動時低酸素血症が軽度の肺気腫患者における運動時酸素吸入の効果. *日呼吸会誌* 38: 831- 835.
7. 小泉知展、山本洋、久保恵嗣 (2001) 肺移植後の内科管理—移植後QOL/社会復帰を含む—. *THE LUNG perspectives* 19: 49- 52.
8. 久保恵嗣 (2000) 医学と医療の最前線. 肺血栓塞栓症と分子病態. *日本内科学会雑誌* 89: 1657- 1661.

(米田尚弘、奈良県立医科大学第二内科)

1. Kobayashi, A., **Yoneda, T.**, Yoshikawa, M., Ikuno, M., Takenaka, H., Fukuoka, A., Narita, N., Nezu, K.(2000) The relation of fat-free mass to maximum exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 178: 119-127.
2. Yoshikawa, M., **Yoneda, T.**, Takenaka, H., Fukuoka, A., Okamoto, Y., Narita, N., Nezu, K. Distribution of muscle mass and maximal exercise performance in patients with COPD. *Chest* (in press)
3. **Yoneda, T.**, Yoshikawa, M., Fu, A., Tsukaguchi, K., Okamoto, Y., Takenaka, H., Narita, N. Plasma levels of amino acids and hypermetabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* (in press)
4. Nezu, K., Yoshikawa, M., **Yoneda, Y.**, Kushibe, K., Kobayashi, A., Kawaguchi, T., Yasukawa, M., Narita, N., Taniguchi, S. The change in body composition after bilateral lung volume reduction surgery for underweight patients with severe emphysema. *Lung* (in press)

5. 米田尚弘 (2000) 在宅酸素療法の充実のために. 6. 栄養. HOME CARE TODAY 4: 21- 23
 6. 吉川雅則、米田尚弘、竹中英昭、福岡篤彦、成田亘啓 (2000) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の病態、診断、治療をめぐる最近の進歩—21世紀への展望—. 治療と管理. 4.COPD 患者の栄養管理. Progress in Medicine 20: 68- 73.
 7. 米田尚弘 (2000) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) Q&A. COPDの管理・治療 (D) COPD患者のQoL. (泉孝英編) 改訂版. 147- 149 医薬ジャーナル社; 東京
 8. 吉川雅則、米田尚弘、竹中英昭、福岡篤彦、成田亘啓 (2000) 肺気腫の診断基準・病型分類・重症度. 内科 85: 1033- 1039.
 9. 米田尚弘、吉川雅則、福岡篤彦、斧原康人、竹中英昭、塚口勝彦、成田亘啓 (2000) 慢性呼吸器疾患のQoL—生命予後の延長からQoLの向上へ—. 肺気腫のQoL (Lung volume reduction surgeryを含む). THE LUNG perspectives 8: 31- 34.
 10. 吉川雅則、米田尚弘、竹中英昭、福岡篤彦、成田亘啓、森山彰啓 (2000) 呼吸器疾患における身体計測・血清アルブミンによる栄養評価—有用性と限界—. 栄養—評価と治療. 17: 45- 50.
- (国枝武義、慶應義塾大学伊勢慶應病院内科)
1. **Kunieda, T.**, Nakanishi, N., Satoh, T., Kyotani, S., Okano, Y., Nagaya, N.(1999) Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. Intern. Med. 38: 543- 546.
 2. Okano, Y., Satoh, T., Tatewaki, T., **Kunieda, T.**, Fukuyama, S., Miyazaki, N., Beppu, Y.(1999) Pulmonary artery sarcoma diagnosed using intravascular ultrasound images. Thorax. 54: 748- 749.
 3. Kakishita, M., Nishikimi, T., Okano, Y., Satoh, T., Kyotani, S., Nagaya, N., Fukushima, K., Nakanishi, N., Takishita, S., Miyata, A., Kangawa, K., Matsuo, H., **Kunieda, T.**(1999) Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. Clinical Science. 96: 33- 39.
 4. Okano, Y., **Kunieda, T.**, et al.(1997) Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension. Lancet. 349: 1356- 1357.
 5. Okano, Y., Senji, S., Tsutsui, Y., Kyotani, S., Ishibashi, M., Yoshida, M., **Kunieda, T.**(1997) Long-term continuous intravenous infusion of prostacyclin for severe primary pulmonary hypertension. Intern Med 36: 794- 798.
 6. 里見和浩、佐藤徹、京谷晋吾、福島聖二、岡谷嘉明、中西宣文、**国枝武義** (1999) 肺高血圧症におけるPGE1長期投与の有用性. 日呼吸会誌 36: 421- 427.
 7. **国枝武義**、河合忠一、白土邦男、上松瀬勝男、山井芳樹 (1998) 原発性肺高血圧症に対するエポプロステノールナトリウムの臨床評価. 臨床医薬 14: 1091- 1119.
 8. **国枝武義** (1998) 特発性肺高血圧症の治療はどこまでできたか. 日本胸部臨床57: 105- 115.
 9. **国枝武義**、粕川禮司、西間木友衛、吉良枝郎 (1997) TRK-100の原発性肺高血圧症、膠原病に合併する肺高血圧症に対する臨床試験. 臨床と研究 74: 2611- 2629.
- (中西宣文、国立循環器病センター心臓内科)
1. Nagaya, N., Uematsu, M., Satoh, T., Kyotani, S., Sakamaki, F., **Nakanishi, N.**, Yamagishi, M., Kunieda, T., Miyatake, K.(1999) Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 160: 487- 492.
 2. Ando, M., Takamoto, S., Okita, Y., Matsukawa, R., **Nakanishi, N.**, Kyotani, S., Satoh, T.(1999) Operation for chronic pulmonary thromboembolism accompanied by thrombophilia in 8 patients. Ann. Thorac Surg 66: 1919- 1924.
 3. Nagaya, N., Nishikimi, T., Uematsu, M., Kyotani, S., Satoh, T., **Nakanishi, N.**, Matsuo, H., Kangawa, K.(1998) Secretion patterns of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with or without pulmonary hypertension complicating atrial septal defect. Am Heart J 136: 297- 301.
 4. Nakayama, Y., Sugimachi, M., **Nakanishi, N.**, Takaki, H., Okano, Y., Satoh, T., Miyatake, K., Sunagawa, K.(1998) Noninvasive differential diagnosis between chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension by means of Doppler ultrasound measurement. J Am Coll Cardiol 31: 1367- 1371.
 5. Nagaya, N., **Nakanishi, N.**, et al.(1998) Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels Increase in Proportion to Extent of Right Ventricular Dysfunction in Patients with Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 31: 202- 208.
 6. Nakayama, Y., **Nakanishi, N.**, et al.(1997) Characteristics of Pulmonary Artery Pressure Waveform for Differential Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism and

primary pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 29: 1311- 1316.

7. 京谷晋吾、中西宣文 (1999) 原発性肺高血圧症の新しい治療 (Prostacyclin 持続点滴療法) 治療 82: 81- 85.

(白日高歩、福岡大学医学部第二外科)

1. 白日高歩 (2000) 肺気腫の外科治療. 日本外科学会誌 494- 498.

(別役智子、北海道大学医学部第一内科)

1. **Betsuyaku, T.,** Fukuda, Y., Parks, WC., Shipley, JM., Senior, RM.(2000) Gelatinase B is required for alveolar bronchiolization after intratracheal bleomycin. Am J Pathol. 157(2): 525- 535.
2. Andrews, KL., **Betsuyaku, T.,** Rogers, S., Shipley, JM., Senior, RM., Miner, JH.(2000) Gelatinase B (MMP-9) is not essential in the normal kidney and does not influence progression of renal disease in a mouse model of Alport syndrome. Am J Pathol. 157(1): 303- 311.
3. **Betsuyaku, T.,** Nishimura, M., Takeyabu, K., Tanino, M., Miyamoto, K., Kawakami, Y.(2000) Decline in FEV(1) in community-based older volunteers with higher levels of neutrophil elastase in bronchoalveolar lavage fluid. Respiration. 67(3): 261- 267.
4. 谷野美智枝、西村正治、別役智子、竹藪公洋、谷野功典、宮本顕二、川上義和 (2000) 中高年肺癌CT検診における気腫病変の発見頻度. 日本呼吸器学会雑誌 38(5): 368- 72.
5. 別役智子、西村正治 (2000) 疾患の病因と病態 「喫煙による肺障害」 Annual Review 呼吸器 104-111
6. 別役智子、西村正治 (2000) 慢性閉塞性肺疾患「慢性閉塞性肺疾患の病因解明への挑戦」 臨床検査 44: 713- 719.

(堀江孝至、日本大学医学部第一内科)

1. Akashiba, T., Minemura, H., Yamamoto, H., Kosaka, N., Saito, O., **Horie, T.**(1999) Nasal Continuous Positive Airway Pressure Changes Blood Pressure "Non-dippers" to "Dippers" in Patients With Obstructive Sleep Apnea. SLEEP 22: 849- 853.
2. Akashiba, T., Minemura, H., Yamamoto, H., Itoh, D., Kosaka, N., Saito, O., **Horie, T.**(1999) Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary

haemodynamics and tissue oxygenation in patients with obstructive sleep apnea. Respirology 4: 83- 87.

(宮川哲夫、昭和大学医療短期大学理学療法科)

1. **Miyagawa, T.**(2000) Chest physical therapy for acute respiratory failure, Seoul, June, 2000, The 9th Congress of Asia Pacific Association for Respiratory Care Textbook 21- 24.
2. 宮川哲夫 (2000) 気道クリアランスの諸法. 日本呼吸管理学会誌 9: 466- 471.
3. 宮川哲夫 (2000) 呼吸リハビリテーションの効果と今後の課題. 日本呼吸管理学会誌 9: 472- 479.
4. 宮川哲夫 (2000) 呼吸リハビリテーションの運動対策 (第10回, 日本呼吸管理学会シンポジウム) 呼吸不全の運動対策. 日本呼吸管理学会誌 10: 42.
5. 宮川哲夫 (2000) 呼吸リハビリテーションの運動対策. 日本呼吸管理学会誌10 (印刷中)

(西村浩一、京都大学大学院医学研究科呼吸器病態学)

1. **Nishimura, K.,** and Tsukino, M.(2000) Clinical course and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin in Pulmonary Med 6: 127- 132.
2. Oga, T., **Nishimura, K.,** Tsukino, M., Hajiro, T., Ikeda, A., Izumi, T.(2000) The effects of oxitropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of three different exercise tests. Am J Respir Crit Care Med 161: 1897- 1901.
3. Hoshino, Y., Nagai, S., Koyama, H., Okuda, K., **Nishimura, K.,** Miki, H., Hamada, K., Izumi, T.(2000) Airflow limitation in Japanese smokers: significance of serum neutrophil elastase/ α 1-proteinase inhibitor ratio and FEV1.0(%pred) adjusted by pack-years. Respiration 67: 372- 377.
4. **Nishimura, K.,** Ikeda, A., Koyama, H., Zhang, M., Tsukino, M., Hajiro, T., Izumi, T.(2000) Additive effects of prednisolone and beclomethasone dipropionate in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther 13: 225-230.
5. Hajiro, T., **Nishimura, K.,** Tsukino, M., Ikeda, A., Oga, T. (2000) Stages of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 94: 841- 846.
6. Nishiyama, O., Taniguchi, H., Kondoh, Y., **Nishimura,**

K., Suzuki, R., Takagi, K., Yamaki, K.(2000) The effectiveness of the Visual Analogue Scale 8 in measuring health-related quality of life for COPD patients. *Respir Med* 94: 1192- 1199.

7. 西村浩一 (2000) 呼吸器疾患の診療. 喘息・COPD とその関連領域の治療におけるエビデンスをめぐって. *EBMジャーナル* 1: 295- 299.
8. 西村浩一、羽白高、月野光博 (2000) 慢性閉塞性肺疾患患者における健康関連QoL評価法の進歩. *臨床検査* 44: 762- 764.
9. 西村浩一、月野光博、羽白高 (2000) 呼吸器疾患における Quality of Life とその評価. *呼吸と循環* 48: 1025- 1033.
10. 西村浩一、月野光博、羽白高 (2000) 呼吸器診療における医療サービスのアウトカムの評価方法をめぐって－生命予後およびQuality of Lifeをどのように評価するか？－ THE LUNG perspectives 8: 437- 440.

(三嶋理晃、京都大学医学部附属病院理学療法部)

1. Niimi, A., Mitsumoto, H., Amitani, R., Nakano, Y., **Mishima, M.**, Nishimura, K., Itoh, H., Izumi, T.(2000) Relationship between wall thickness and clinical indices in asthma: assessment using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 102: 1518- 1523.
2. Nakano, Y., Sakai, H., Muro, S., Hirai, T., Itoh, H., Nishimura, K., Chin, K., Nakamura, T., **Mishima, M.**

(2000) Area and wall thickness of the airway in patients with COPD and control groups assessed by helical CT scan. *Am J Respir Crit Care Med* 102: 1052- 1057.

3. Chin, K., Nakamura, T., Shimizu, K., **Mishima, M.**, Nakamura, T., Miyasaka, M., Ohi, M.(2000) Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 109: 562- 567.
4. Muro, S., Nakano, Y., Sakai, H., Hirai, T., Takubo, Y., Oku, Y., Chin, K., Kawakami, K., Nishimura, K., Nakamura, T., **Mishima, M.**(2000) Distorted trachea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 67: 638- 644.
5. Chin, K., Ohi, M., Shimizu, K., Nakamura, T., Miyaoka, F., **Mishima, M.**, Nakamura, T. Increase in bilirubin levels of patients with obstructive sleep apnea in the morning-a possible explanation of induced heme oxygenase-1. *Sleep* (in press).

(木村謙太郎、大阪府立羽曳野病院呼吸器科)

1. 石原英樹、木村謙太郎、渡辺敏、阪井裕一、大村昭人 (1999) 在宅人工呼吸療法における気管切開群とマスクによる陽圧換気群の比較検討－1997年全国アンケート実態調査から－. *日本呼吸管理学会誌* 9: 179- 183.