

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

慢性閉塞性肺疾患に対する漢方治療の
有用性評価に関する研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福地 義之助

平成 19 年 (2007) 年 3 月

目 次

主任・分担研究者、研究協力者名簿

I. 総括研究報告

- 慢性閉塞性肺疾患に対する漢方治療の有用性評価に関する研究 ----- 1
福地 義之助、巽 浩一郎

II. 分担研究報告書

- (1) タバコ暴露ラットに対する補中益気湯の効果 ----- 32
杉山 幸比古、中山 雅之、坂東政司、卯木 希代子、細野 達也、
山沢 英明、大野 彰二
- (2) 喫煙曝露マウスモデルに対する補中益気湯の効果 ----- 40
永井 厚志、青柴 和徹、周 方、
- (3) 補中益気湯構成成分の抗ウイルス効果 ----- 44
中山 勝敏、山谷 睦雄、岩崎 鋼
- (4) 補中益気湯の抗炎症作用の薬理学的特性 ----- 48
磯濱 洋一郎
- (5) 補中益気湯の THP-1 細胞のサイトカイン分泌に及ぼす影響 ----- 64
瀬山 邦明、小池 建吾、秋吉 妙子、関谷 充晃、福地 義之助
- (6) 低酸素曝露ラットに対する補中益気湯投与の効果 ----- 72
巽 浩一郎、篠塚 成順、
- (7) わが国の COPD の現状と課題-在宅呼吸ケア白書サブアナリシス --- 76
植木 純

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

主任・分担研究者、研究協力者名簿

氏名 所属（職名）

主任研究者

福地 義之助 順天堂大学（客員教授）

分担研究者

相澤 久道 久留米大学医学部第一内科（教授）

一ノ瀬 正和 和歌山県立医科大学第三内科（教授）

植木 純 順天堂大学医療看護学部（教授）

杉山 幸比古 自治医科大学呼吸器内科（教授）

瀬山 邦明 順天堂大学医学部呼吸器内科（助教授）

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学（助教授）

永井 厚志 東京女子医科大学第一内科（教授）

中山 勝敏 東北大学大学院医学系研究科老年・呼吸器病態学（講師）

三嶋 理晃 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学（教授）

磯濱 洋一郎 熊本大学大学院医学薬学研究部薬物活性学分野（助教授）

研究協力施設および研究協力して頂いた先生方

和歌山県立医科大学（分担研究者：一ノ瀬 正和）

第三内科	南方 良章、平野 綱彦
河西田村病院	南方 良章
和歌山県立医科大学紀北分院	山縣 優子

東北大学（分担研究者：中山 勝敏）

石巻赤十字病院	小林 誠一
公立刈田病院	新川 光俊
県南中核病院	山田 紀広

京都大学（分担研究者：三嶋 理晃）

呼吸器内科	室 繁郎
彦根市立病院	月野 光博
豊郷病院	佐藤 公彦、高橋 憲一

久留米大学（分担研究者：相澤 久道）

第一内科	川山 智隆
長田病院	木下 正治
社保田川病院	園田 浩之

順天堂大学医療看護学部（分担研究者：植木 純）

順天堂大学浦安病院

内科	富永 滋
----	------

東京女子医科大学（分担研究者：永井 厚志）

呼吸器センター	青柴 和徹、周 方
---------	-----------

自治医科大学（分担研究者：杉山幸比古）

呼吸器内科	坂東 政司、中山 雅之
新潟大学第二内科	田島 俊児

順天堂大学医学部（分担研究者：瀬山 邦明）

呼吸器内科

小池 建吾、秋吉 妙子

熊本大学薬学研究部（分担研究者：磯濱 洋一郎）

千葉大学（分担研究者：巽 浩一郎）

呼吸器内科

篠塚 成順、山川 みどり

中村 晃、寺田 二郎

聖隷浜松病院

富田 和宏、中村 秀範

日産厚生会玉川病院

長 晃平、森田 瑞生、久次米 公誠

聖隷横浜病院

永川 博康

松戸市立病院

森谷 哲郎、玉置 正勝

宇都宮東病院

加藤 士郎

I 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

慢性閉塞性肺疾患に対する漢方治療の有用性評価に関する研究

主任研究者 福地 義之助 順天堂大学 客員教授
研究協力者 巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学

研究要旨

1. COPD における全身性炎症と補中益気湯投与の有用性評価

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、高齢者におけるQOLを最も障害する自覚症状の一つである労作時呼吸困難を主訴とする疾患である。日本呼吸器学会COPDガイドラインでは、薬物治療では気管支拡張薬の有用性を確認している。COPD患者では、栄養障害や、体重減少は予後の悪化や急性増悪と密接に関連しており、特に生理機能や免疫機能の低下している高齢者にとっては問題となる。COPDガイドラインでは、栄養療法を指示しているが、その方法は確立されておらず、また有効な治療方法のエビデンスも低いことを認めている。

一方、漢方薬には食欲不振の改善や体力増強に効果を示す「補剤」と呼ばれる薬剤があり、体力や免疫能の改善により、体重の低下抑制や感染症の罹患率を改善することが経験的に報告されている。

本研究では、COPD に対する漢方治療として、補中益気湯投与の効果と安全性を研究した。補中益気湯は、安全性に問題なく、COPD における全身性炎症および栄養障害の改善をもたらし、感冒の抑制、急性増悪の抑制が認められた。

今回の対象例において、%一秒量の値と、全身性炎症の指標と考えられる高感度 CRP、TNF- α 、IL-6 の値には負の相関関係が認められ、COPD が重症化するほど全身性炎症反応が強くなっていることが示唆された。また、栄養の指標としてのレプチン、プレアルブミンの値は、BMI の値と正の相関関係が認められ、これらの値は栄養障害に伴い低下することが示唆された。一方、動脈硬化指標としての Adiponectin の値は、BMI の値と負の相関関係が認められた。

補中益気湯投与群では、有意な体重の増加を認めた。気虚スコアとして評価した中では、身体のだるさ、気力、疲れやすさ、風邪のひきやすさ、食欲に関して改善を認めた。感冒回数・急性増悪回数共に、補中益気湯投与群では有意に低値であった。栄養の指標に関して、補中益気湯群ではプレアルブミンの値には有意な改善がみられた。炎症の指標に関して、補中益気湯群にて高感度 CRP と TNF- α の値には有意な低下がみられた。動脈硬化に関係する指標として、

Adiponectin の値に関して、補中益気湯群にて有意な増加がみられた。

2. COPD の病態および漢方治療の有用性に関する研究

(1) タバコ暴露ラットに対する補中益気湯の効果

補中益気湯は、補剤として食欲増進作用、栄養状態改善による体重増加作用をもたらす可能性がある。エンドトキシン刺激による急性肺損傷マウスモデルにおいては、補中益気湯はそれを抑制しうる効果がある。また、急性タバコ曝露ラットでは、補中益気湯は、タバコ曝露中止後における体重増加抑制改善効果がある。さらに、タバコ曝露後の体重減少に対する補中益気湯の効果は、タバコ曝露の程度により影響を受けることを認めた。

(2) 喫煙曝露マウスモデルに対する補中益気湯の効果

補中益気湯のCOPDに対する有用性の機序を検討するために、8週齢雄DBA/2マウスに週5日間、2週間継続して喫煙または空気のみ曝露を行なった。喫煙および空気曝露マウスを2群に分け、実験群には補中益気湯を1%混餌した飼料、コントロール群には通常飼料を投与した。2週間後に採血、気管支肺胞洗浄(BAL)および肺組織の採取を行なった。実験期間終了後の体重増加量は4群間に有意差はなかった。血清中のレプチン濃度は喫煙群で増加したが、補中益気湯飼料群ではその増加量が少なかった ($p < 0.05$)。また血清レプチン濃度と最終体重との間には負の相関関係がみられた ($r = 0.69$, $p < 0.01$)。血清中のアディポネクチン濃度については4群間に差はなかった。BAL液の細胞数については喫煙曝露により好中球数が増加したが、補中益気湯飼料群と通常飼料群との間に有意差はみられなかった。またBAL液中や肺組織ホモジェネート中のTNF- α 濃度については4群間で有意差はなかった。以上の結果からは、補中益気湯は喫煙による肺の炎症を抑制しないが、血清レプチン濃度の増加を抑制する可能性が考えられた。

(3) 補中益気湯構成成分の抗ウイルス効果

ライノウイルス感染は風邪の主因であり、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪を引き起こす。昨年我々は培養気道上皮を用いて、補中益気湯が感染受容体発現抑制や酸性エンドゾーム修飾を介して、ライノウイルス感染を有意に抑制することを示した。今回、補中益気湯の定量規格成分中のどの成分が培養気道上皮のライノウイルス感染予防に重要であるのかを検討した。3次元HPLCを用いた解析により、補中益気湯の定量規格成分中で最も多い成分は、ヘスペルジン(陳皮のポリフェノール)、グリチルリチン(甘草のサポニン)でほぼ同量であっ

た。In vitro の実験系において、ヘスペルジン、グリチルリチンおよび補中益気湯の抗ウイルス効果を比較検討した（補中益気湯は含有ヘスペルジン量にて換算）。その結果、ヘスペルジンには抗ウイルス効果は認められなかったが、グリチルリチンは補中益気湯と同様の抗ウイルス効果を示した。しかし、その効果は補中益気湯には及ばなかった。補中益気湯全体の抗ウイルス効果は、グリチルリチンと他の構成成分との相乗あるいは相加効果によりに発現すると考えられた。

(4) 補中益気湯の抗炎症作用の薬理学的特性

COPD の治療に一定の効果を示す補中益気湯 (TJ-41) の効果には、一部、抗炎症作用が関わっていると考えられるが、これを明確に示す報告は今までになされていない。本研究では、グルココルチコイド dexamethasone (DEX) を対照薬に、in vivo および in vitro の実験系により TJ-41 および TJ-41 に含有される glycyrrhizin (GL) の抗炎症作用を薬理的に調べた。TJ-41 は、SO₂ ガス曝露により作成したラットの気管支炎に対し、DEX および GL と同様に、BALF 中の白血球数およびタンパク質量の増加を抑制し、抗炎症作用を有することが確認された。肺上皮細胞株 A549 細胞に IL-8 プロモーター導入したルシフェラーゼアッセイでも、TJ-41 および GL は DEX と同様に TNF- α による本プロモーターの活性化を著明に抑制した。すなわち、これら両薬物は DEX 同様に、転写因子 NF- κ B を抑制すると考えられた。しかし、TJ-41 および GL の作用はグルココルチコイド受容体 (GR) 阻害薬 RU-486 で阻害されず、これらの薬物の抗炎症作用が GR 非依存的な機序に基づくと推定された。さらに、PPAR の関与を想定し、PPAR- α および PPAR- γ の作用薬および阻害薬を用いて検討したが、TJ-41 および GL はこれらの受容体にも作用していないと考えられた。以上の成績より、TJ-41 およびその構成成分である GL には NF- κ B 抑制作用に基づく抗炎症作用があることが示され、またその機序は、従来知られている GR および PPAR とは異なる未知の機序が関わっていることが推定された。

(5) 補中益気湯の THP-1 細胞のサイトカイン分泌に及ぼす影響

COPD の慢性炎症には、好中球やマクロファージ等の炎症細胞が深く関係すると考えられており、本研究では特にマクロファージに注目し、補中益気湯がマクロファージに及ぼす影響を検討した。マクロファージとしては、急性単球性白血病患児末梢血より樹立され、単球としての性状を保有する事が確認されている THP-1 細胞を用いた。In vitro で補中益気湯は、THP-1 細胞の VEGE 及び MMP-9 の産生量には目立った影響は与えなかったが、濃度依存性に THP-1

細胞の細胞増殖を促進し、炎症性サイトカインの産生を抑制した。そして、Cigarette Smoke Extract (CSE) の細胞障害作用を軽減し、細胞死を抑制した可能性があると考えられる。COPD 患者では、炎症性メディエーターの産生が増加していると報告されており、補中益気湯は COPD の増悪を抑える補助薬になる可能性があると考えられる。

(6) 低酸素曝露ラットに対する補中益気湯投与の効果

COPD は低酸素血症、栄養障害、全身性炎症病態を特徴としている。また、急性増悪の際には、さらに低酸素血症の程度の悪化が見られる。そこで、急性低酸素曝露の栄養障害、全身性の炎症に及ぼす作用を検討し、補中益気湯がそれらを予防可能かどうかについて、ラット低酸素モデルにて検討した。急性増悪を念頭におき、低酸素曝露期間を 7 日間とした。補中益気湯をあらかじめ投与しておいた場合、体重の低下が抑制され、また TNF- α 産生が抑制された。補中益気湯は、急性の低酸素ストレスに対して防衛的に作用すると考えられた。

(7) わが国の COPD の現状と課題 -在宅呼吸ケア白書サブアナリシス-

世界における COPD の大きな疾病負荷が徐々に明らかになりつつあり、2020 年には世界の死因の 3 位になることが推定されている。わが国においても NICE study により COPD の高い有病率が明らかとなったが、横断的な疫学的検討は過去に行われていない。今回の研究の対象であるわが国の COPD の実態を明らかにする目的で、2005 年に発表された在宅呼吸ケア白書、患者アンケート調査における COPD844 人のサブグループ解析を行った。男性 80%、女性 20%、平均年齢は 72.8 歳、在宅酸素療法実施群が 48%、在宅酸素療法および在宅人工呼吸療法併用群が 25%を占め、非実施群は 28%である。平均 BMI は 20.5 で、18.5 以下が 32%であった。他疾患に比して、COPD は ADL 動作時の呼吸困難が在宅酸素療法などの非実施群においても強い傾向を示した。過去 1 年間の入院者数の割合が全体の 48%、急性増悪による救急外来の受診が 35%、COPD が原因となった退職者が非実施群においても 24%を占めるなど、その大きな負荷が明らかとなった。患者サイドからは、呼吸困難を軽減させる方法や急性増悪の回避に関する指導が強く要望されていた (2006 在宅呼吸ケア白書 COPD (慢性閉塞性肺疾患) 患者アンケート調査疾患別解析を参照)。COPD の重症化の予防、急性増悪の阻止を目的とした補中益気湯をはじめとする新しい intervention の開発が急務である。

分担研究者

相澤 久道 久留米大学医学部第一内科 教授
一ノ瀬 正和 和歌山県立医科大学第三内科 教授
植木 純 順天堂大学医療看護学部 教授
杉山 幸比古 自治医科大学呼吸器内科 教授
瀬山 邦明 順天堂大学医学部呼吸器内科 助教授
巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学 助教授
永井 厚志 東京女子医科大学第一内科 教授
中山 勝敏 東北大学大学院医学系研究科老年・呼吸器病態学 講師
三嶋 理晃 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 教授
磯濱 洋一郎 熊本大学大学院医学薬学研究部薬物活性学分野 助教授

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、労作時呼吸困難を主訴とし、QOLが著しく障害される疾患である。経過中に体重減少を認める患者は生命予後が悪く、体重減少は呼吸機能の一指標としての気流制限の程度とは独立した予後因子とされている（Wilson DO, et al. *Am Rev Respir Dis* 139: 1435-1438, 1989., Gray-Donald K, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 961-966., Landbo C, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1856-1861.）。体重減少に対する治療法として、食事指導や栄養補助療法が用いられているが、必ずしも十分な効果は得られていない。さらに、栄養障害は易感染性を招き、COPDの急性増悪発症に関与する可能性も考えられる。COPD患者では急性増悪の度に呼吸機能が低下していくことが想定され、急性増悪の頻度を減らすことが呼吸機能の維持に貢献するものと考えられる。

またCOPDは、全身性炎症性疾患であるという認識が高まってきており（Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, et al. *Thorax* 2006; 61: 23-28., de Torres JP, et al. *Eur Respir J* 2006; 27: 902-7.）、それに対する治療も必要と考えられる。

漢方方剤である補中益気湯には、食欲改善や免疫機能改善作用があり（Sato N, et al. *Phytomedicine*. 2005; 12: 549-54.）、COPDの栄養障害や易感染性の改善、急性増悪の抑制により、QOLの改善、重症化移行の遅延化、呼吸機能の維持をもたらすことが予測される。そこで本研究では、補中益気湯による臨床症状の改善効果、栄養・炎症指標の改善効果に関する臨床的・基礎的検討を行った。

B. 研究方法

日本呼吸器学会 COPD ガイドラインの診断基準を満たす安定期 COPD患者で同意書が取得でき、かつ補中

益気湯の経口摂取が可能な患者を対象とした。

(倫理面への配慮)

(1) ヘルシンキ宣言の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言（2000年 英国 エジンバラ改訂版）に基づく倫理的原則、本試験実施計画書を遵守して実施した。

(2) 臨床試験審査委員会による審査・承認

本試験は、あらかじめ医療機関の臨床試験審査委員会において本試験実施計画書等の内容、試験責任医師

および試験分担医師の適格性等について審査を受けている。実施時は、同意説明文書を提示説明して十分なインフォームド・コンセントを文書で得た患者に対して研究を実施した。

【試験方法】封筒法による無作為化試験とし、補中益気湯投与の有無により下記の2群に分類した（図1）。COPDのPhenotype（気腫優位型、気道病変優位型）は考慮せず、また、漢方治療の際の「証」は考慮せずに分類した。

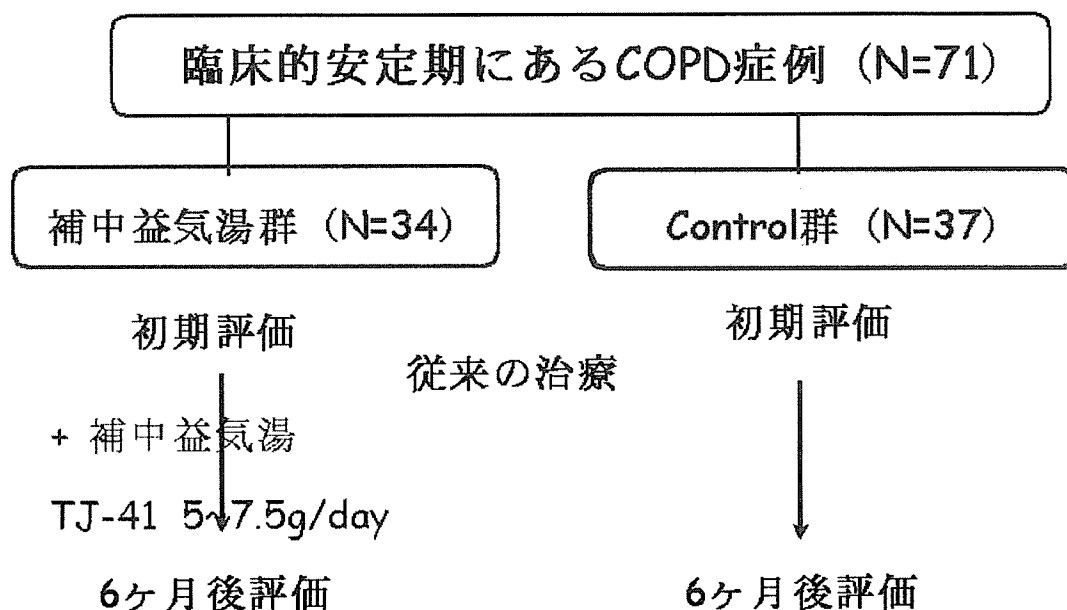


図1. 対象と方法

1. 補中益気湯群；従来の治療（通常治療は特に制限しない）に補中益気湯を併用投与した（エキス製剤 5～7.5g/日を分2ないし分3）

2. Control 群；従来の治療を継続した群（補中益気湯は投与せず）

試験開始前および治療開始後6ヶ月後（24週間）までの期間において

下記項目を評価した。対象症例は補中益気湯投与群 34 例、通常治療群 37 例の計 71 例であった。補中益気湯投与群と Control 群において、性別、年齢、BMI、呼吸機能、動脈血液ガス

分析結果に有意差は認められなかった (表 1)。また、COPD に対する基礎治療薬の使用頻度に関しても、補中益気湯投与群と Control 群において、有意差は認められなかった (表 2)。

表 1. 対象症例の呼吸機能等の臨床的特徴

	補中益気湯群	Control群	P value
Number of subjects	34	37	
Gender (M/F)	30 / 4	32 / 5	NS
Age (yr)	72.8 ± 1.1	73.7 ± 0.8	NS
BMI (kg /m ²)	19.5 ± 0.5	20.4 ± 0.6	NS
%FVC (%)	83.4 ± 3.6	78.1 ± 3.0	NS
FEV ₁ /FVC (%)	42.8 ± 2.0	46.0 ± 1.1	NS
FEV ₁ (L)	1.03 ± 0.09	1.03 ± 0.05	NS
%FEV ₁ predicted (%)	42.6 ± 3.3	44.5 ± 2.1	NS
pH	7.41 ± 0.01	7.40 ± 0.01	NS
PaO ₂ (Torr)	72.2 ± 1.6	69.7 ± 1.8	NS
PaCO ₂ (Torr)	43.5 ± 0.7	44.3 ± 0.5	NS

表 2. 対象症例の基礎治療薬

	補中益気湯群	Control群	P value
長時間作用型抗コリン薬	30 (88%)	31 (84%)	NS
長時間作用型 β 2-刺激薬	17 (50%)	18 (49%)	NS
吸入ステロイド薬	14 (41%)	14 (38%)	NS
キサンチン製剤	21 (62%)	21 (57%)	NS

【評価項目】

自覚症状項目：SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) アンケート、気虚 VAS スコア [体調に関するアンケート (身体のだるさ、気力、疲れやすさ、食欲)]、感冒罹患調査 (患者日誌を基に評価)、急性増悪回数 (Anthonisen の基準を使用)

補中益気湯は、漢方医学的には「気虚」を改善しうるとされているため、気虚に関係すると考えられる項目 (身体のだるさ、気力、疲れやすさ、食欲) に関して、VAS スケールで患者の病態を判定した (図 2~5)。感冒 event は、感冒の自覚症状があり、何らかの内服薬治療を施行した場合とした。急性増悪 event は、Anthonisen による急性増悪の定義の症状があり、ステロイド薬の全身投与を施行した場合とした。

本研究にて作成した「気虚」VAS スコアと、COPD における呼吸機能

の重症度の指標の一つである%1 秒量 (%FEV₁)、および栄養指標の一つである BMI の関係を、補中益気湯投与群と Control 群の全症例において、試験開始前に検討した。今回作成した「気虚」VAS スコアの、COPD の病態評価における妥当性を確かめる目的で相関関係をみた。その結果、「気虚」VAS スコアの一部は、栄養指標である BMI よりも、%FEV₁との間でより強い相関関係を認め、これらは COPD の病態評価として使用しうると考えられた (図 6~11)。

客観的測定項目：BMI、体重変化、呼吸機能 [1 秒率 (FEV₁/FVC)、%1 秒量(%FEV₁)、血液ガス分析 (PaO₂、PaCO₂、pH)]、栄養・炎症指標 [プレアルブミン、レプチン、高感度 C-reactive protein (High-sensitivity CRP ; H-CRP)、tumor necrosis factor (TNF) - α 、interleukin (IL) -6、アディポネクチン]

身体のだるさの評価

身体が非常にだるい状態を100、だるさが全く気にならない状態を0として、現在の身体のだるさの状態を下線部に×印をつけて下さい。

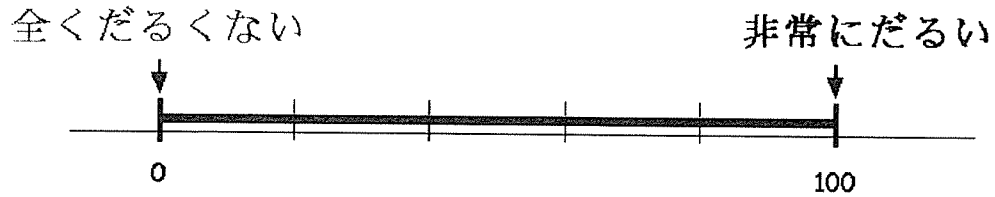


図2. 気虚スコア「身体のだるさ」の評価

気力の評価

気力が全くない状態を100、気力があふれている状態を0として、気力の程度に関して下線部に×印をつけて下さい。

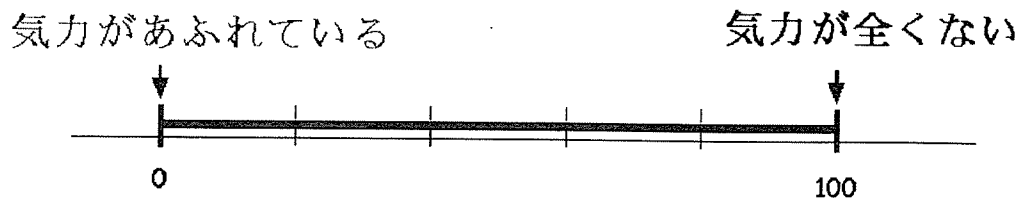


図3. 気虚スコア「気力」の評価

疲れやすさの評価

身体が大変疲れやすい状態を100、疲れを全く感じない状態を0として、身体の疲れやすさに関して下線部に×印をつけて下さい。

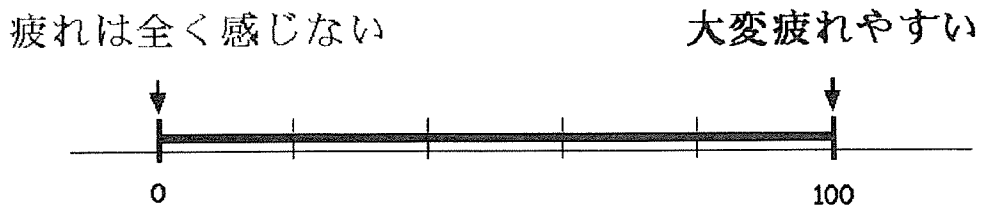


図 4. 気虚スコア「疲れやすさ」の評価

食欲の評価

食欲が全くない状態を100、食欲がいつもある状態を0として、食欲の程度に関して、下線部に×印をつけて下さい。

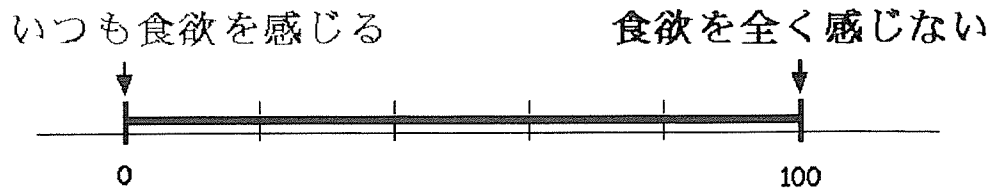


図 5. 気虚スコア「食欲」の評価

呼吸機能 vs. 気力の程度

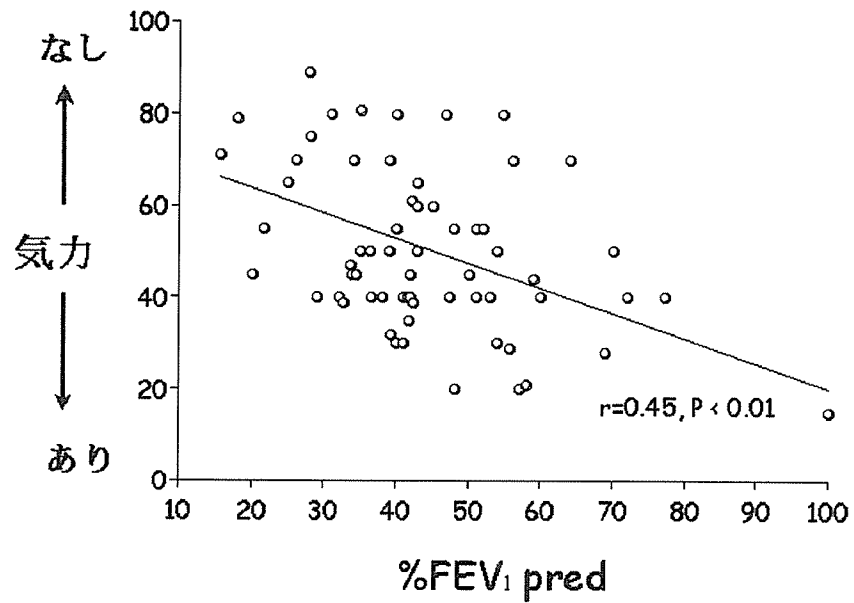


図 6. COPD の重症度 (%FEV₁) と気力の程度の関係

BMI vs. 気力の程度

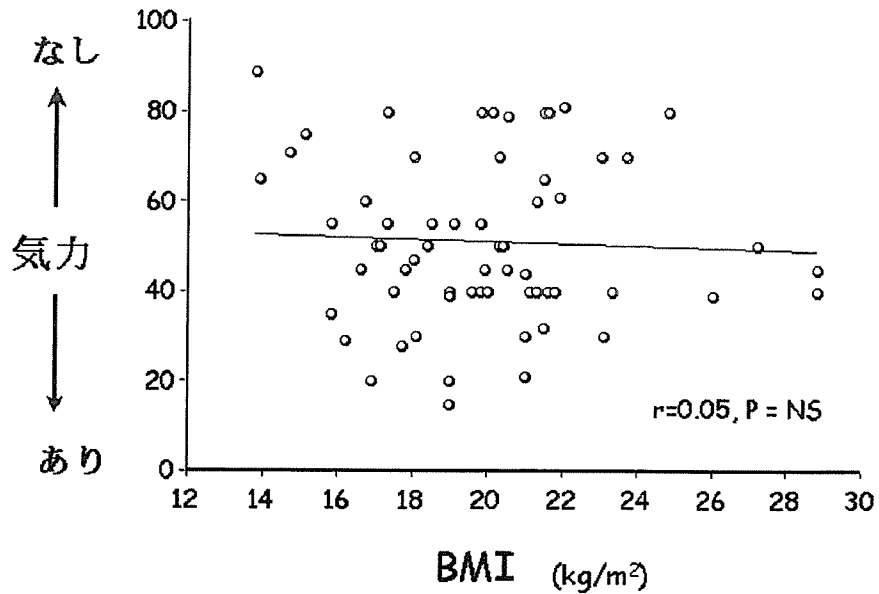


図 7. 栄養指標である BMI と気力の程度の関係

呼吸機能 vs. 食欲の程度

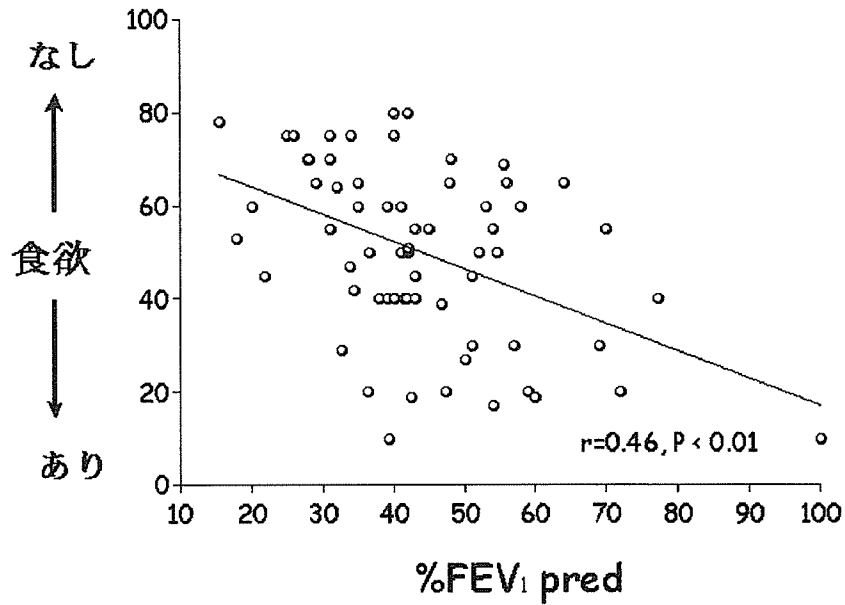


図 8. COPD の重症度 (%FEV₁) と食欲の程度の関係

BMI vs. 食欲の程度

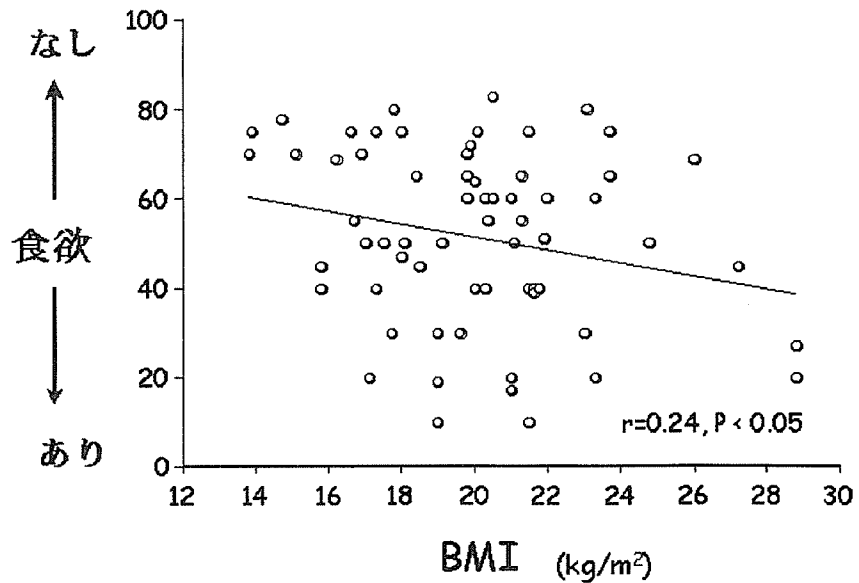


図 9. 栄養指標である BMI と食欲の程度の関係

呼吸機能 vs. 身体のだるさ

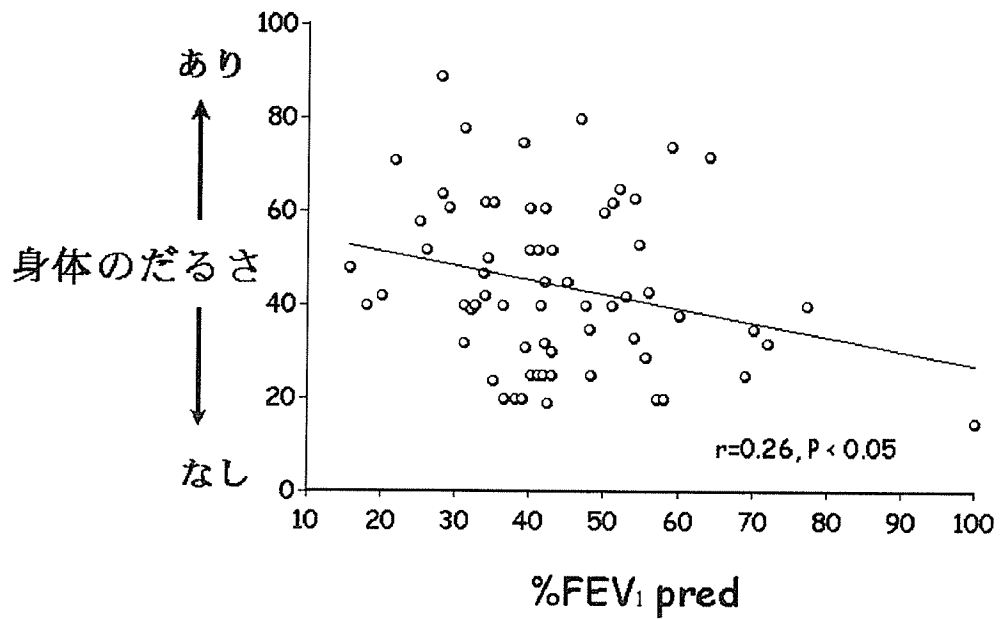


図 10. COPD の重症度 (%FEV₁) と身体のだるさの程度の関係

BMI vs. 身体のだるさ

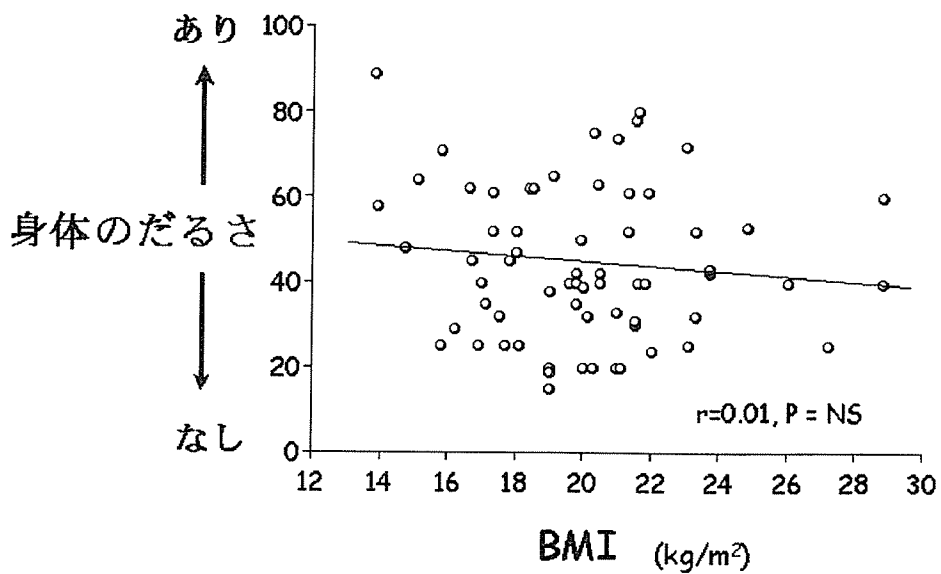


図 11. 栄養指標である BMI と身体のだるさの程度の関係

なお、本臨床研究に協力して頂いた御施設/先生方のお名前をここに列挙させて頂き、深謝の意を表します。

COPD の病態評価、補中益気湯の作用機序に関する基礎研究を、上記の臨床研究とは別に試行した。

研究協力施設および研究協力して頂いた先生方は下記のとおりである。

和歌山県立医科大学

(分担研究者：一ノ瀬 正和)

第三内科

南方 良章、平野 綱彦

河西田村病院

南方 良章

和歌山県立医科大学紀北分院

山縣 優子

東北大学 (分担研究者：中山 勝敏)

石巻赤十字病院

小林 誠一

公立刈田病院

新川 光俊

県南中核病院

山田 紀広

京都大学 (分担研究者：三嶋 理晃)

呼吸器内科

室 繁郎

彦根市立病院

月野 光博

豊郷病院

佐藤 公彦、高橋 憲一

久留米大学 (分担研究者：相澤 久道)

第一内科

川山 智隆

長田病院

木下 正治

社保田川病院

園田 浩之

順天堂大学医療看護学部

(分担研究者：植木 純)

順天堂大学浦安病院

内科

富永 滋

東京女子医科大学

(分担研究者：永井 厚志)

呼吸器センター

青柴 和徹、周 方

自治医科大学

(分担研究者：杉山幸比古)

呼吸器内科

坂東 政司、中山 雅之

新潟大学第二内科

田島 俊児

順天堂大学医学部

(分担研究者：瀬山 邦明)

呼吸器内科

小池 建吾、秋吉 妙子