

- SF-36<sup>18)</sup> (包括的なQoL 評価)
- St. George's Respiratory Questionnaire<sup>19)</sup> (SGRQ) (呼吸器疾患特異的なQoL 評価)
- Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire<sup>20)</sup> (SRI) (NPPV用QoL 評価)
- Mageri Respiratory Failure Questionnaire<sup>21)</sup> (MRF-26) (呼吸不全用QoL 評価)
- Medical Research Council Dyspnea Scale<sup>22)</sup> (呼吸困難の評価)
- Hospital Anxiety and Depression Scale<sup>23)</sup> (不安抑うつの評価)
- Pittsburgh Sleep Quality Index<sup>24)</sup> (睡眠の質の評価)
- Epworth Sleepiness Scale<sup>25)</sup> (眠気の評価)

転帰項目として測定するもの

予後 (期間中の生死脱落、悪化による入院回数)

#### 予定される解析方法

- (1) 登録時データを用いた指標間の横断的解析、特に健康関連QoLに関する寄与因子を求める解析を実施する。
- (2) 死亡/悪化に関する予後調査を実施するとともに、それらをアウトカムとした比例ハザードモデルによる予後因子解析を行う。
- (3) 1年毎の経時データを基に、長期的な変化を解析する縦走的解析を行う。縦走的解析には、混合効果モデル<sup>26-30)</sup>を使用する。

#### 今後の予定

京都大学に事務局を設置し、他施設間とのやりとりを行うとともに、データ整理を実施する。

京都大学医の倫理委員会承認後、実施施設でプロトコルを確認し、各施設でも倫理委員会に提出し、2009年2月以降に開始する。

#### 考察

本研究では、在宅NPPV使用患者の予後を調査すると同時に、複数の解析を実施するが、重要なアウトカムの一つが健康関連QoL評価である。QoL評価は、尺度を用いて定量的に評価するものとして認識されている。現在、呼吸器領域では、日本のみならず世界的に、SGRQの質問票が、COPD、気管支喘息をはじめ、間質性肺炎、気管支拡張症、肺結核後遺症、などにおいて、呼吸器疾患特異的なQoL評価質問票として定着している。しかし、SGRQは、慢性呼吸不全患者用に作成されてはならず、これらの患者に特に重要な項目を含んでいない可能性がある。従って、確かにSGRQはCOPDの重症患者でも使用しうるが、そのみでは不十分であるかもしれない。よって、本研究では、呼吸不全患者用のQoL質問票であるMRF-26と、NPPV使用特異的なQoL質問票であるSRIを、同時に使用評価することが特徴的である。本研究でそれらの質問票の正当性が評価されれば、今後、新しいQoL評価法として、日本の各施設でも使用可能となり、呼吸不全患者のQoL向上の一助となるであろう。特に、後者のSRIは、本研究のために、独語の原著から、前向き翻訳、後ろ向き翻訳、原著者の校正を経て、日本語版を作成した。SRIは、最近、海外でも、その有用性が広く報告されており<sup>13, 31, 32)</sup>、本研究により日本でも使用可能性が認証されることが期待される。

## 参考文献

1. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, et al. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:185.
2. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.
3. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
4. Budweiser S, Hitzl AP, Jorres RA, et al. Impact of noninvasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD - a prospective observational study. *Int J Clin Pract* 2007;61:1516-22.
5. Sivasothy P, Smith IE, Shneerson JM. Mask intermittent positive pressure ventilation in chronic hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998;11:34-40.
6. Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ, et al. Effects of noninvasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest* 1997;112:623-8.
7. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529-38.
8. Perrin C, El Far Y, Vandebos F, et al. Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. *Eur Respir J* 1997;10:2835-9.
9. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000;118:1582-90.
10. Renston JP, DiMarco AF, Supinski GS. Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest* 1994;105:1053-60.
11. Diaz O, Begin P, Andresen M, et al. Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J* 2005;26:1016-23.
12. Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary noninvasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax* 2003;58:867-71.
13. Budweiser S, Hitzl AP, Jörres RA, et al. Health-related quality of life and long-term prognosis in chronic hypercapnic respiratory failure: a prospective survival analysis.

- Respir Res 2007;8:92.
14. Budweiser S, Heidtkamp F, Jörres RA, et al. Predictive significance of the six-minute walk distance for long-term survival in chronic hypercapnic respiratory failure. *Respiration* 2008;75:418-26.
  15. 高田和外、松本修一、平松哲夫、他. 在宅NPPV療法を行った慢性II型呼吸不全患者の生存予後因子の検討 日本呼吸器学会雑誌 2008;46:614-9.
  16. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-9.
  17. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
  18. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
  19. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7.
  20. Windisch W, Freidel K, Schucher B, et al. The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire: a specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol* 2003;56:752-9.
  21. Vidotto G, Carone M, Jones PW, et al. Maugeri Respiratory Failure questionnaire reduced form: a method for improving the questionnaire using the Rasch model. *Disabil Rehabil* 2007;29:991-8.
  22. Brooks SM. Surveillance for respiratory hazards. *ATS News* 1982;12-6.
  23. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
  24. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
  25. Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, et al. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on Item Response Theory. *Sleep Med* (in press)
  26. Littell RC, Milliken GA, Stroup WW, et al. SAS System for Mixed Models. SAS Institute, Inc., Cary, N.C.; 1996
  27. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2007;101:146-53.
  28. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of longitudinal changes in the psychological status of patients with asthma. *Respir Med* 2007;101:2133-8.
  29. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al.

Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years. *Chest* 2005;128:62-9.

30. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Longitudinal changes in patient vs. physician-based outcome measures did not significantly correlate in asthma. *J Clin Epidemiol* 2005;58:532-9.
31. Quality of life in home mechanical ventilation study group. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur Respir J* 2008;32:1328-36.
32. Windisch W, Budweiser S, Heinemann F, et al. The Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire was valid for COPD patients with severe chronic respiratory failure. *J Clin Epidemiol* 2008;61:848-53.

## 肺移植適応患者の予後とQOLの調査

研究分担者 伊達 洋至

京都大学大学院医学研究科気管外科学講座 呼吸器外科 教授

研究協力者：大阪大学医学部附属病院手術部 准教授 南 正人

京都大学大学院医学研究科 臓器機能保存学講座 准教授 板東 徹

東北大学加齢医学研究所 臓器病態研究部門 呼吸器再建研究分野

講師 岡田 克典

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍・胸部外科

助教 大藤 剛宏

### はじめに

重症呼吸器疾患のために、薬物治療のみでは疾患管理が困難である患者に対し、近年肺移植による治療が患者の生存率の延長に貢献することが証明され、日本でも定着しつつある。しかし、そのような患者数に対し、移植臓器数は絶対的に不足しており、移植ネットに登録してから実際に移植をうけられる患者は限定されるだけでなく、その間に疾患が進行して、亡くられる患者も多い。

このような肺移植適応患者において、原疾患は極めて重症であり、呼吸困難が著明で、QoL（生活の質）が極めて障害されていることが予想される。また、移植という特殊な医療の意味もあり、心理的な不安傾向、などが指摘されている。このような、患者の主観的な状態は、質問票やインタビューなどによって、患者自身によって評価され、患者報告型アウトカムと呼ばれており、従来の医師が客観的に患者の状態を測定する生理学的な指標などと対比される。このような患者報告型アウトカムは、単に人生の長さだけでなく、いかに充実した人生を送るか、を追究する時代背景もあり、重要なアウトカムとして定着した。

その中で、肺移植適応患者において、患

者報告型指標の評価意義や、移植による影響は、呼吸機能などの生理学的指標と比較して、十分に検討されていない。例えば、肺移植適応患者のQoLの低下には、呼吸機能の低下が寄与していることが予想されるがそれはどの程度なのか、また、QoLの低下に、呼吸困難や、不安、睡眠障害が寄与することも予想されるが、それらは、どの程度であるのかは明らかでない。逆にこれらが明らかになれば、QoL 向上のために、どのような医療介入を行えばよいかもみえてくると思われる。

また、呼吸機能の低下は、移植待機中の死亡の予測因子となりうるし、またその重症性から移植を受ける順番の指標にもなっている。しかし、例えば、肺移植対象疾患でもあるCOPD（慢性閉塞性肺疾患）においては、患者の主観的な指標である呼吸困難<sup>1)</sup>、QoL<sup>2)</sup>、抑うつ状態<sup>3)</sup>などが、呼吸機能と独立した新たな予後予測因子であることが証明されて、注目されている。予後との関係が強ければ、呼吸機能とともに指標として評価する意義が出てくる。

肺移植適応患者は、長期的に、呼吸機能は低下していくが、主観的な指標は長期的にどのような経過をとっていくのか、明らかではない。移植待機中の患者に接してい

く上で、患者がどのように変化するかを多面的に評価することは重要であると思われる。また、肺移植により、呼吸機能の長期経過は改善するが、患者の呼吸困難、QoL、不安等には、どのように影響を与えるかは、まだ、十分に検討されたとはいえない。

#### A. 研究目的

肺移植適応患者の予後や、生理学的指標、患者報告型指標の長期経過を前向きに調査し、それらの評価意義や、肺移植による効果を検討する。具体的には、大別して次の3点に要約される。

(1) 肺移植適応患者はQoLが障害されていると考えられる。登録時データに基づいた横断的解析により、QoLの障害に寄与している因子を解析する。この解析により、患者のQoL向上に向けた対策を明らかにすることが可能になる。

(2) 登録時データと、その予後（生存／死亡、移植の実施有無）との関係を検討する。従来は、呼吸機能が、患者の死亡を予測する重要な因子であった。そのような生理学的指標とは別に、患者の呼吸困難やQoL、不安感といった患者報告型指標は患者の予後を予測しうるのかを検討する。この検討により、患者報告型指標の予後予測因子としての評価意義が明確になる。

(3) 肺移植適応患者の長期経過を縦走的に検討する。これらの患者の呼吸機能は経時的に低下していくことが予想されるが、呼吸困難、QoL、不安感、睡眠状態などの患者報告型指標はどのように変化していくのか？呼吸機能の低下と相関するのか？を解析することにより、患者の客観的側面だけではなく、主体的側面も含めた多面的な経過を明らかにする。また、移植を受けられた患者では、受けられなかった患者と比較

して長期経過が異なるのか、を調査することにより、肺移植による効果を検討する。

これら(1)～(3)を通して、日本における肺移植適応患者の現状を明らかにし、重症度をいかに評価するかの礎とし、患者の生存期間やQoLを含めた予後の改善に直結できることを目的とした。

#### B. 研究方法

##### <研究のデザインの種類>

前向きコホート研究

##### <研究期間>

対象者登録期間 承認日より3年間

対象者追跡期間 登録から5年間

##### <対象者の選択>

###### 1) 選択の場合

京都大学が中心となり、国内肺移植実施施設である大阪大学、岡山大学、東北大学(50音順)の各附属病院において、新規に肺移植適応と判定された患者。

なお、本試験は、各実施施設で倫理委員会の承認を得てから実施するものとする。

###### 2) -1 包含基準

- 新規の脳死および生体成人肺移植適応患者(16歳以上)。

###### 2) -2 除外基準

- 心肺移植の適応患者
- コントロールできない重大な合併症がある患者
- 同意が得られない患者

3) 対象者の人数およびその算定根拠、また、研究期間に関して

現在、年間に新規肺移植適応患者数は約30

名であり、今後も同じ割合で増加すると考えると、3年間の登録期間で約100名の登録を目標とする。

また、現在移植をうけられる患者の平均的な移植までの待機時間を鑑みると、5年の研究期間が適切と考えられた。

4) 上記対象者を選択する合理的理由  
患者の予後を評価するのに、約100名の登録者が妥当と考えられた。

#### <介入や追跡の方法>

登録時とそれから1年毎に、5年後まで縦走的に安定期に調査を実施する(計6回)。ただし、調査前の1か月以内に、治療内容の変更、悪化がなく、調査前の3か月以内に、移植が行われていないこととする。

#### <測定項目、測定時期、測定方法>

患者の1年毎に外来受診時に下記を評価する。

##### 患者背景要因として測定するもの

年齢、性別、喫煙歴、既往歴、合併症、治療内容

##### 主たる要因として測定するもの

呼吸機能、動脈血液ガス、質問票による呼吸困難、QoL、不安、睡眠の質の評価  
質問票の種類は下記を予定している(すべて日本語版)。これらはすべて、海外で開発され、その正当性につき十分に評価されているのみならず、日本語版についても、普及し入手可能である。

- Medical Research Council Dyspnea Scale<sup>4)</sup> (呼吸困難の評価)
- SF-36<sup>5)</sup> (包括的なQoLの評価)
- St. George's Respiratory Questionnaire<sup>6)</sup> (呼吸器疾患特異的な

QoLの評価)

- Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire<sup>7)</sup> (呼吸不全用QoL評価)
- Mageri Respiratory Failure Questionnaire<sup>8)</sup> (呼吸不全用QoL評価)
- Hospital Anxiety and Depression Scale<sup>9)</sup> (不安抑うつの評価)
- Pittsburgh Sleep Quality Index<sup>10)</sup> (睡眠の質の評価)

##### 転帰項目として測定するもの

予後(期間中の生死脱落、移植実施の有無、悪化による入院回数)

#### <研究によりあらたに加わる侵襲と予測される有害事象>

研究によりあらたに加わるのは、アンケート(質問票)を用いた評価であり、特に患者に与える多大な侵襲はない。

#### <予定される解析方法>

(1) 登録時データを用いた指標間の横断的解析を実施する。特に、QoLと他の指標との相関を求め、また、多変量解析を実施することにより、QoLの寄与因子を求める。

(2) 死亡をアウトカムとした比例ハザードモデルによる予後因子解析を実施する。因子としては、登録時のデータ(年齢、合併症、呼吸機能、血液ガス、採血データ、呼吸困難、QoL、精神状態など)を使用する。

(3) 呼吸機能、動脈血液ガス、質問票による呼吸困難、QoL、不安、睡眠の質に関して、1年毎の経時データを基に長期的な変化を解析する縦走的解析、を行う。縦走的解析には、混合効果モデル<sup>11-15)</sup>を使用する。

### <倫理的事項および個人情報の保護>

当研究は京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会に実施の申請を行い、承認を得、また実施各大学においても倫理委員会の申請を行い、承認を得た後、施行する。また、個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第57号)の規定により、個人データの安全管理のための必要かつ適切な措置、個人情報の取扱いに関する苦情の処理その他の個人情報の適正な取扱いを確保するために必要な措置を講じ、かつ、当該措置の内容を公表するよう努める。

(1) データの匿名化および連結可能性の有無各患者番号を新たに付し、患者名やカルテ番号など患者個人が特定できるものは記載しない。患者番号と対象患者情報を連結した対応表を作成し、事務局(京都大学)で別途管理する。

2) 個人情報および個人データの取扱者の範囲事務局(京都大学に設置)が行う。実施各大学からは、データシートを郵送にて事務局へ返送するが、この時点ですでに匿名化されているシートとする。

3) 個人情報および個人データの保管および処理方法ネットと切り離れたコンピューター上で行い、指紋認識を必要とするUSBメモリー内に管理する。USBメモリーは鍵のかかるロッカーで保管し、外部へ持ち出さないことで、個人情報の保護に十分な注意を払う。

### C. 参考文献

1. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway

obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434-40.

2. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544-9.
3. Ng TP, Niti M, Tan WC, et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007; 167: 60-7.
4. Brooks SM. Surveillance for respiratory hazards. *ATS News* 1982; 12-16.
5. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
6. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-7.
7. Windisch W, Freidel K, Schucher B, et al. The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire: a specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 752-9.



8. Vidotto G, Carone M, Jones PW, et al. Mageri Respiratory Failure questionnaire reduced form: a method for improving the questionnaire using the Rasch model. *Disabil Rehabil* 2007; 29: 991-8.
9. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
10. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213.
11. Littell RC, Milliken GA, Stroup WW, et al. SAS System for Mixed Models. SAS Institute, Inc., Cary, N.C.; 1996
12. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2007; 101: 146-53.
13. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of longitudinal changes in the psychological status of patients with asthma. *Respir Med* 2007; 101: 2133-8.
14. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years. *Chest* 2005; 128: 62-9.
15. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Longitudinal changes in patient vs. physician-based outcome measures did not significantly correlate in asthma. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 532-9.

分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

1. p38MAPK を介した喫煙による肺炎症・障害の病態解析
2. 嚥下反射の低下が COPD 患者の QOL に与える影響の横断的研究、および増悪に与える影響についての前向き研究
3. COPD 患者における Impulse oscillometry (IOS) による呼吸抵抗と患者報告型アウトカムとの関連
4. 胸壁の脂肪量と胸部 CT 患者における低吸収領域との関連

研究代表者 三嶋 理晃  
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 教授

#### 研究要旨

1. COPD における肺の慢性炎症は、吸入ステロイドなどの抗炎症薬に対して抵抗性であり、有効な抗炎症治療の開発が望まれる。MAP キナーゼカスケードは様々な外界刺激を伝達する重要なシグナル伝達経路の一つであり主に炎症性サイトカインの産生に関わっており、抗炎症治療のターゲットの有力候補と考えられる。そこで、慢性喫煙曝露による肺気腫形成に感受性 (C57BL/6) と抵抗性 (NZW) の2つの系のマウスにて急性喫煙曝露試験を行い、MAP キナーゼカスケードの活性化の差異を検討した。次に、肺気腫感受性のマウスに、選択的 p38 MAPK 阻害剤を投与して急性喫煙曝露による肺の炎症・損傷を改善するかどうかを検討した。その結果、肺の炎症・障害は NZW においては C57BL/6 と比較して有意に軽度であり、38 MAPK の活性化に関しても NZW においては C57BL/6 と比較して有意に軽度であった。また、選択的な p38 MAPK 阻害剤により急性喫煙曝露による肺の炎症・障害は有意に軽減された。以上のことから MAP キナーゼカスケードは慢性炎症に基づく COPD の新規治療戦略の分子的標的となりえることが示唆された。今後は、慢性喫煙曝露モデルによる検討が必要である。

2. COPD 増悪の主な原因は気道感染である。下気道における細菌感染の主な感染経路は口腔・上気道からの不顕性誤嚥であると考えられており、高齢者に頻度の高い嚥下反射の低下が不顕性誤嚥・肺炎の危険因子であることが報告されている。COPD 症例では嚥下反射低下が健常人に比して高率であることから、COPD 症例の病状安定期における嚥下反射低下が COPD 増悪頻度と関連すると考え、前向き検討を行った。当院定期通院中の COPD 患者を対象に、East London cohort group の基準を用い、日誌を用いて症状から安定期および増悪期を判定した。嚥下反射は簡易二段階嚥下誘発試験で評価した。嚥下反射評価後 12 ヶ月間の増悪頻度については、正常例と比して嚥下反射低下群で有意に多かった。カプサイシン吸入などにより血中サブスタンス P の上昇を介して嚥下反射が改善することが示されており、これらの治療介入により COPD 増悪を抑制できる可能性が示唆された。また、横断的に評価し

た SGRQ については、嚥下反射低下例で正常群と比して総 SGRQ score が有意に高く、嚥下反射低下例で QOL が有意に障害されていることが明らかとなった。

3. 健康状態や症状の改善は、Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) において重要な治療目標とされている。また、患者報告型アウトカムは 1 秒量と独立した予後関連因子である。これまでの報告では、1 秒量と患者報告型アウトカムには弱い相関関係しかないと報告されており、呼吸機能障害と患者報告型アウトカムの関係に関する更なる詳細な検討が必要である。Impulse oscillometry (IOS) は気道抵抗やリアクタンスを中枢成分・末梢成分に分けて測定することが可能で、近年 COPD や成人の気管支喘息において末梢気道病変を評価するために頻用されつつある。今回、患者報告型アウトカムと IOS で評価した末梢気道病変に有意な関係があるとの仮説を検証した。当院通院中の安定期 COPD 患者 65 人を対象に、呼吸機能、IOS (Erich Jaeger Germany)、を実施し、同時に健康関連 QOL (SGRQ)、呼吸困難 (MRC)、心理状態 (HADS) を評価し、HRCT により、気腫指標 low attenuation area % (LAA%) と気道肥厚指標 airway wall area % (WA%) を既報の方法により測定した。その結果、IOS の末梢性気道抵抗 (R5-R20) と末梢性リアクタンス (X5) は、SGRQ、MRC と有意に相関した。この相関係数は、他の呼吸機能の指標 (FEV<sub>1</sub>, RV/TLC, DLCO/VA) や IOS の中枢性気道抵抗 (R20)、CT の指標 (LAA%, WA%) よりも大きかった。HADS はどの指標とも有意な相関はなかった。多変量解析において R5-R20 または X5 が最も有意に SGRQ、MRC に寄与していた。CT で検討した LAA% と SGRQ や MRC には相関は見られなかった。以上の結果から、末梢気道病変は COPD 患者の健康状態、呼吸困難と有意な関係があると考えられ、COPD の治療ターゲットを考える上でも末梢気道病変が重要であると思われた。また、COPD 患者は不安やうつ程度が高いと報告されているが、これまで FEV<sub>1</sub>、動脈血酸素分圧、運動能力などの客観的指標と相関は見られず、それは今回の末梢気道の指標をいれても同様であり、通常の指標とは別に評価すべきものと考えられた。

4. 古典的に “pink-puffer” と称される気腫病変が優位な COPD 患者では痩せの傾向が強いことが知られている。私達は、昨年度、CT 指標を用いて、気腫病変と BMI には負の相関があることを明らかにした。今回は、体重減少に関与するものとして皮下脂肪量と血清マーカーに注目し、気腫性病変との関係を検討した。COPD 患者 201 名中胸壁の皮下脂肪面積が測定できた 137 名について検討を行ったところ、胸壁の皮下脂肪面積は BMI と正の相関関係を認めた ( $r = 0.736$ ,  $p < 0.0001$ )。また胸壁の皮下脂肪面積は LAA% と負の相関関係を認めた ( $r = -0.307$ ,  $p < 0.0001$ )。一方、血清中の総タンパク量、アルブミン、コリンエステラーゼ、総コレステロール値、中性脂肪と BMI 及び LAA% は相関を認めなかった。近年 COPD は全身性疾患であるとの概念が定着し、更には、痩せが死亡率に関連する独立した因子であることから、栄養と病態との関連が注目されている。今回私共は皮下脂肪量と気腫性病変の関係を明らかにしたが、このことは、これらが栄養指導を始めとする介入研究を行ううえで、有望な指標の一つとなる可能性が示唆された。

## A. 研究目的

1. 喫煙により MAP キナーゼカスケードを介して肺の炎症・酸化ストレス・プロテアーゼ産生が引き起こされ、COPD の病態形成へと繋がることの仮説のもと、短期間の喫煙曝露マウスモデルでの肺の炎症・障害と p38 MAPK の活性化の関係を調べた。

2. COPD 症例の病状安定期における嚔下反射低下と COPD 増悪頻度との関連性についての前向き研究、QOL 低下との関連性についての横断的研究を施行する。

3. 末梢気道病変は、COPD において気腫病変とともに重要な病態であるが、患者健康状態、呼吸困難、心理状態との関係は明らかではない。我々は、患者報告型アウトカムと IOS で評価した末梢気道病変に有意な関係があると仮定し、この仮説を証明するため、IOS を用いて中枢/末梢気道を評価し、それらの患者報告型アウトカムとの関係を評価することとした。

4. 気腫病変が優位な COPD 患者では痩せの傾向が強いことが知られており、今回は、体重減少に関与するものとして皮下脂肪量と血清マーカーに注目し、気腫性病変との関係を検討した。

## B. 研究方法

### 1. 【実験 1】

慢性喫煙曝露による肺気腫形成に感受性 (C57BL/6) と抵抗性 (NZW) の 2 つの系のマウスにて 1 日 20 本・3 日間の急性喫煙曝露試験を行った。肺の炎症・障害に関しては、BALF 細胞分画、realtime PCR 法にて TNF- $\alpha$ ・MMP-12 の mRNA、ELISA 法にて 8-OHdG および免疫組織染色にて ss-DNA・caspase-3

の陽性細胞を比較した。また、ウェスタンブロット法にて p38 MAPK の活性化を比較した。

### 1. 【実験 2】

肺気腫感受性のマウスに、選択的 p38 MAPK 阻害剤 (SB203580 50mg/kg) を投与して急性喫煙曝露による肺の炎症・損傷を改善するかどうかを実験 1 と同じ評価項目で検討した。

2. 対象は当科定期通院中の COPD で、他の呼吸器疾患・悪性疾患の合併、全身ステロイド・在宅酸素療法の使用、COPD に関連・嚔下反射に影響する治療内容の変更の何れにも該当しない症例とした。East London cohort group の基準を用いて、日誌を用いて症状から安定期および増悪期を判定した。頻回増悪は 3 回/年以上と規定した。まず日誌を導入し安定期を確認後、横断的に肺機能検査、および QOL、嚔下反射の評価を行った。肺機能検査は、気管支拡張剤吸入後 1 秒量 (forced expiratory volume in 1 s (FEV1)), 努力性肺活量 (forced vital capacity (FVC)), 肺気量分画および血液ガスを測定した。FEV1 予測値は日本呼吸器学会の基準に従って、算出した。嚔下反射は簡易二段階嚔下誘発試験を用いた。すなわち、被験者を臥位にした上で 0.4 ml (第 1 段階)、2.0 ml (第 2 段階) の蒸留水を内径 0.5 mm の経鼻カテーテルを用いて上咽頭にゆっくりと注入 (約 1 秒間) し嚔下運動が生じるまでの時間を肉眼で計測した。注入後 3 秒以内に嚔下運動が認められた場合正常と判定した。QOL は St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) を用いて安定期に横断的に検討した。その後、日誌を用いて前向きに 12 ヶ月間増悪を検出した。

3. 京都大学呼吸器内科通院中の安定期 COPD 患者 65 人を対象に、呼吸機能、IOS、HRCT を実施し、同時に健康関連 QOL (SGRQ)、呼吸困難 (MRC)、心理状態 (HADS) を評価し、それらの関係を検討した。IOS (Erich Jaeger Germany) を用いて、安静呼吸 30 秒間で、5 から 35Hz までのレジスタンス (R) とリアクタンス (X) を測定し、5Hz、20Hz それぞれでの呼吸抵抗 (R5、R20) と 5Hz でのリアクタンス (X5) を用いた。R5 は気道全体の抵抗、R20 は中枢での抵抗を反映するため、R5-R20 は末梢気道抵抗を反映するとされており、その考えを導入した。CT により、low attenuation area % (LAA%) と airway wall area % (WA%) を当科で開発した既報の方法により測定した。

4. 当科外来を受診し、GOLD の診断基準に基づいて COPD と診断された 201 名の男性 COPD 患者を対象とした。BMI は体重 (kg) / 身長 (m)<sup>2</sup> の式を用いて計算した。

肺機能検査は Chestac-65V (チェスト社) を用い施行した。努力肺活量 (FVC)、1 秒量 (FEV1)、ヘリウム希釈法による残気量 (RV)、全肺気量 (TLC)、1 回呼吸法による肺拡散能検査 (DLCO/VA) を測定した。FEV1 の予測値 (FEV1 (%predicted)) は日本呼吸器学会の推奨する方法にて算出した。DLCO/VA は実測値を用いてその比を算出した。総ての CT 画像は仰臥位深吸気位にて、東芝 X-Vigor を用いて撮像した。これらの CT 画像データはパーソナルコンピュータに移行され、既報のソフトウェアを用いて解析を行った。

気腫性病変の測定: LAA は当施設の既報に基づき、既報のソフトウェアを用いて HRCT データの上中下肺野 3 スライスずつを解析した。気腫性病変は CT 画像上の肺野全体に

占める低吸収領域の割合 (LAA%、閾値 -960HU) で示した。

皮下脂肪面積の測定: 京都大学呼吸器外科手術症例の 25 症例を対象に臍部 (Um) の皮下脂肪面積と胸部 LAA% を測定した上中下肺野 3 スライス (上: substernal level (Ss)、中: L1: L1 levels (L1)、下: the lowest level used for the measurement of LAA% (Lm)) おける皮下脂肪面積を測定した。測定は Image J ソフトウェアを用いて、脂肪の閾値を -190 から -30 HU にて行った。COPD 群より測定可能であった 137 症例について胸部で皮下脂肪面積の測定を行った。

統計解析: 群間比較解析は、Mann-Whitney U test を用いた。相関関係は Spearman の順位相関係数を用いて解析を行った

(倫理面への配慮)

すべての研究は、施設の医の倫理委員会あるいは動物実験施設倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1. 【実験 1】

急性喫煙曝露による肺の炎症・障害は NZW においては C57BL/6 と比較して有意に軽度であった。急性喫煙曝露による p38 MAPK の活性化に関しても NZW においては C57BL/6 と比較して有意に軽度であった。

### 1. 【実験 2】

選択的な p38 MAPK 阻害剤により急性喫煙曝露による肺の炎症・障害は有意に軽減された。

2. 対象は、COPD67 症例 (男性 64 例、平均年齢 73.5 (71.8-75.3) 歳、平均 1 秒量 55.9 (51.6-60.7)%(対予測値)であった。嚥下反射低下例と正常例で年齢、性別、喫煙歴、

Body mass index (BMI), FEV1, 肺気量分画, 動脈血液ガス所見に差を認めなかった。

嚔下反射の評価と同時に問診した SGRQ については, 嚔下反射低下例で正常群と比して総 SGRQ score が有意に高く, 嚔下反射低下例で QOL が有意に障害されていることが明らかとなった (36.4 (30.3-42.5) 対 26.7 (22.4-31.0),  $p = 0.01$ )。SGRQ の各 domain との関連性では, 嚔下反射低下例で impact score が有意に高く (27.8 (22.3-33.4) 対 16.9 (13.0-20.8),  $p = 0.002$ ), symptom score が高い傾向を示したが (41.7 (33.6-49.8) 対 32.8 (27.1-38.4),  $p = 0.08$ ), activity score とは関連性がなかった (48.6 (39.5-57.8) 対 40.5 (34.1-46.9),  $p = 0.15$ )。

嚔下反射評価後 12 ヶ月間の増悪頻度については, 正常例と比して嚔下反射低下群で有意に多かった (2.82 (1.92-3.72) 対 1.56 (0.92-2.19)/年,  $p < 0.01$ ) (図 1)。また, 嚔下反射低下例では頻回増悪を起こした症例の比率も有意に多く (相対危険度 = 2.23 (1.18-4.23),  $p = 0.01$ ), さらに多変量ロジスティック回帰分析にて嚔下反射低下が頻回増悪の関連因子であることが確認された (オッズ比 = 4.86 (1.45-18.43),  $p = 0.01$ )

3. 対象は, COPD 男性患者 65 症例、平均年齢  $71 \pm 9$  歳, 平均 1 秒量  $58.8 \pm 19.7$  % (対予測値) であった。R20 と R5-R20 は弱い相関があり ( $r=0.29$ )、X5 とは関連がなかった。反対に、R5-R20 と X5 には強い相関関係があり、これらの二つの指標は同じものを反映していると考えられた。IOS の末梢性気道抵抗 (R5-R20) と末梢性リアクタンス (X5) は、SGRQ、MRC と有意に相関した。この相関係数は、他の呼吸機能の指標 (FEV1, RV/TLC, DLCO/VA) や IOS の中枢性気道抵抗 (R20)、

CT の指標よりも大きかった。HADS はどの指標とも有意な相関はなかった。多変量解析において R5-R20 または X5 が最も有意に SGRQ、MRC に寄与していた。

4. 肺切除術予定にて胸腹部 CT を施行された 25 名の腹壁臍部における皮下脂肪面積と胸壁の皮下脂肪面積を 3 箇所測定し、比較検討した結果、腹壁と胸壁の皮下脂肪量は有意な相関があることが明らかとなった ( $r = 0.571 \sim 0.942$ )。また皮下脂肪量はそれぞれ BMI と有意な相関を認めた。

次に COPD 患者 201 名中胸壁の皮下脂肪面積が測定できた 137 名について検討を行った。胸壁の皮下脂肪面積は BMI と正の相関関係を認めた ( $r = 0.736$ ,  $p < 0.0001$ )。また胸壁の皮下脂肪面積は LAA% と負の相関関係を認めた ( $r = -0.307$ ,  $p < 0.0001$ )。

一方、血清中の総タンパク量、アルブミン、コリンエステラーゼ、総コレステロール値、中性脂肪と BMI 及び LAA% は相関を認めなかった。

#### D. 考察

1. p38 MAPK は、様々な外的刺激に対する炎症性サイトカインの産生・細胞増殖・アポトーシスに関わる系であり、その過剰な活性化が関節リウマチやクローン病などの慢性炎症性疾患の発症と関連することも知られており、p38 MAPK 阻害薬はこれらの慢性炎症性疾患の治療薬として現在開発が進められている。手術による摘出標本肺組織を用いた免疫組織染色による検討で p38 MAPK カスケードの活性化と COPD の関連性が示唆され、p38 MAPK 阻害薬による喫煙曝露による炎症抑制効果が既に報告されている。今回の検討では、喫煙により惹起される炎症に引き続く酸化ストレス、プロテアーゼ・

アンチプロテアーゼの不均衡、アポトーシスに関する p38 MAPK 阻害薬の抑制効果を証明した。

本研究は急性喫煙曝露モデルでの検討であり、慢性喫煙モデルにおいて肺気腫形成を抑制するかどうかは不明である。しかし、ヒトにおいて COPD の原因の多くは長期間にわたる喫煙が原因であることを考えれば、我々の結果からは p38 MAPK 阻害薬がマウスにおいて喫煙による肺気腫形成抑制をもたらす可能性は十分示唆される。これに関しては慢性喫煙曝露モデルによる検討を待ちたい。

2. 本研究において、日誌を用いて嚥下反射評価時の安定期、前向きに増悪を判定したこと、QOL 評価も行ったことで病状安定期においても嚥下反射の低下による不顕性誤嚥が COPD 症例の QOL 悪化と、増悪頻度の上昇に関与することが示唆された。

嚥下は下気道を消化管から分離するものとも重要な肺の生理学的防御機構であり、呼吸との正確な協調運動が嚥下障害、誤嚥の予防に必要であり、嚥下障害は QOL の低下、肺炎発症の危険性を上昇させる。健常人では、呼吸中に約 1 秒間無呼吸とすることにより嚥下運動が生じるが、頻回に増悪を繰り返す COPD 例では、吸気時を遮る形で嚥下運動が生じ、気流制限を有することにより嚥下障害、誤嚥の危険性が高まることが想定されている。実際、寺本らは COPD 例で健常例に比して嚥下反射の低下が高率に認められることを示し、また別の報告でも頻回増悪を認める重症 COPD 症例では嚥下のうち輪状咽頭運動が低下していることが示されている。同様に本研究でも嚥下反射障害の比率は既報にある健常者と比して高率であったが、嚥下反射の低下した症例の比

率と COPD 重症度および FEV<sub>1</sub> とには関連性がなく、気流制限のみにより COPD の嚥下障害を説明するのは困難であると考えられる。

近年 COPD を慢性全身性炎症症候群の肺病変であるとする疾患概念が提唱されている。実際、喫煙など他の因子とは独立して脳卒中の発症率と FEV<sub>1</sub> 低下とは有意な関連性がある。更に、脳血管障害（特に大脳基底核領域）の症例では嚥下障害を高率に合併し、肺炎の危険性が高まることが知られており、サブスタンス P やドーパミンなどの神経伝達物質の分泌低下が病態に関与していることが示唆される。これらの知見をふまえると、COPD 症例における嚥下障害は肺の過膨張による気流制限の他に、慢性全身性炎症症候群による脳血管障害の結果として神経伝達物質の分泌低下を介して生じている可能性がある。カプサイシンの吸入などにより血中サブスタンス P の上昇を介して嚥下反射が改善することが示されている。これらの治療介入により COPD 増悪を抑制できる可能性が示唆される結果であった。

3. IOS によって測定した末梢気道の指標である R5-R20、X5 が健康状態や呼吸困難とよい相関を示したが、精神的状態とは相関がみられなかった。近年 COPD における末梢気道病変の重要性が強調されている。1 秒量は COPD における気流閉塞を測定する確立された方法であるが、今回の研究では SGRQ や MRC とは弱い相関関係しかなかった。この理由としては、COPD は全身の炎症性疾患であり、1 秒量ではそのごく一部しか反映することができないからと考えられる。IOS により測定した末梢気道病変指標は 1 秒量よりも、SGRQ や MRC とよい相関を示しており、臨床的な有用な指標であると考えられる。気道病変に加えて気腫病変も COPD の重要な病態



であり、COPD の重症度と気腫に関連した様々な報告があるが、気腫病変と健康状態や呼吸困難の関連はまだはっきりと評価されていない。今回のわれわれの検討では、CT で検討した LAA% と SGRQ や MRC には相関は見られなかった。COPD 患者は不安やうつ の程度が高いと報告されているが、これまで FEV<sub>1</sub>、動脈血酸素分圧、運動能力などの客観的指標と相関は見られず、それは今回の末梢気道の指標をいれても同様であり、通常の指標とは別に評価すべきものと考えられた。

4. 本研究では、低体重の一因として皮下脂肪量が低下していることが明らかとなり、体型の差異が COPD の病態の一側面を反映している可能性が示唆された。近年 COPD は全身性疾患であるとの概念が定着し、更には、痩せが死亡率に関連する独立した因子であることから、栄養と病態との関連が注目されている。体重減少に関しては、重症 COPD 患者における基礎代謝量の増加や、エネルギーの消費の増加と摂取の低下がその原因として報告されている。

皮下脂肪量の定量測定に関しては、キャリパーを用いた肩甲骨下部や上腕背部などでの測定方法があるが、CT を用いた方法としては内臓脂肪量との比較として臍部が用いられることが多い。そのため本研究において、まず腹部と胸部の CT 検査を施行された患者を対象に腹部と胸部の皮下脂肪量を比較検討した。その結果、腹部の皮下脂肪量は胸部の皮下脂肪量と相関していることが明らかとなった。本邦では、COPD 患者に対して胸部 CT 検査を施行することが多いが、腹部の CT 検査を施行する機会は稀であり、胸部 CT を用いて簡単に皮下脂肪量を評価できることは、COPD 患者の栄養状態を把握す

るのに大変簡便で、今後臨床指標の一つとして有用となる可能性がある。

## E. 結論

急性喫煙曝露動物実験により、p38 MAPK は喫煙による肺気腫形成に重要な役割を果たしている可能性があり、COPD 新規治療戦略の分子的標的となる可能性が示唆された。

また、嚥下反射の低下が QOL の低下と関連すること、さらに増悪頻度の増加と関連することを前向きに示した。このことから、嚥下反射の改善を目標とする治療介入により、COPD の増悪頻度を抑制できる可能性がある。

IOS による呼吸抵抗と患者報告型アウトカムとの関連研究結果からは、末梢気道病変は COPD 患者の健康状態、呼吸困難と有意な関係があると考えられた。COPD の治療ターゲットを考える上でも末梢気道病変が重要であると思われる。

胸部 CT から胸壁の脂肪量を測定することが画像上の気腫病変の程度と関連を持ったことは、患者の栄養状態の把握のみならず、COPD における体重減少の機序と何らかの関連があることを示唆し、今後の病態解明に興味をもたれる。

## F. 健康危険情報なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Handa T, Nagai S, Hirai T, Chin K, Kubo T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito Y, Takahashi K, Watanabe K, Izumi T, Mishima M. Computed Tomography Analysis of Airway Dimensions and Lung Density in Patients with

Sarcoidosis. *Respiration*. 2008; in press.

Ohara T, Hirai T, Muro S, Haruna A, Terada K, Kinose D, Marumo S, Ogawa E, Hoshino Y, Niimi A, Chin K, Mishima M. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest*. 2008; 134 (6):1244-9.

Jinnai M, Niimi A, Takemura M, Matsumoto H, Konda Y, Mishima M. Gastroesophageal reflux-associated chronic cough in an adolescent and the diagnostic implications: a case report. *Cough*. 2008 Jul;15:4-5 .

Isozumi R, Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Maniwa K, Hayashi M, Kagioka H, Hirabayashi M, Onaru K, Tomioka H, Tomii K, Gohma I, Osawa M, Imai S, Takakura S, Inuma Y, Chin K, Ichiyama S, Mishima M; Kansai Community Acquired Pneumococcal Pneumonia Study Group. Molecular characteristics of serotype 3 *Streptococcus pneumoniae* isolates among community-acquired pneumonia patients in Japan. *J Infect Chemother*. 2008; 4(3): 258-61.

Yamaguchi M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito I, Chin K, Mishima M. Sputum levels of transforming growth factor-beta1 in asthma: relation to clinical and computed tomography findings. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18(3): 202-6.

Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, Kinose D, Ogawa E, Hoshino Y, Niimi A, Terada T, Mishima M. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on

chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Thorax*. 2008 Nov; 63(11):951-5.

Ohara T, Hirai T, Sato S, Terada K, Kinose D, Haruna A, Marumo S, Nishioka M, Ogawa E, Nakano Y, Hoshino Y, Ito Y, Matsumoto H, Niimi A, Mio T, Chin K, Muro S, Mishima M. Longitudinal study of airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease using computed tomography. *Respirology*. 2008; 13(3): 372-8.

Ishida T, Maniwa K, Kagioka H, Hirabayashi M, Onaru K, Tomioka H, Hayashi M, Tomii K, Gohma I, Ito Y, Hirai T, Ito I, Mishima M. Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult patients with community-acquired pneumonia in Japan. *Respirology*. 2008; 13(2): 240-6.

Sato A, Hoshino Y, Hara T, Muro S, Nakamura H, Mishima M, Yodoi J. Thioredoxin-1 ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation and emphysema in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 325(2): 380-8.

Takahashi K, Chin K, Nakamura H, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Fukuhara S, Yodoi J, Mishima M. Plasma thioredoxin, a novel oxidative stress marker, in patients with obstructive sleep apnea before and after nasal continuous positive airway pressure. *Antioxid Redox Signal*. 2008; 10(4): 715-26.

Hoshino Y, Mishima M. Redox-based therapeutics for lung diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2008; 10(4): 701-4.

Ueda T, Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Chin K, Minakuchi M, Cheng L, Shirakawa T, Mishima M. TGFB1 promoter polymorphism C-509T and pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(3): 659-64.

## 2. 学会発表

Kunihiko Terada, Shigeo Muro, Tadashi Ohara, Akane Haruna, Satoshi Marumo, Daisuke Kinose, Emiko Ogawa, Yutaka Ito, Satoshi Ichiyama, Michiaki Mishima. Sputum leukocytosis on stable condition predicts chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. American Thoracic Society International Conference, 2008年5月16日～21日, Toronto, Canada.

Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Maniwa K, Kagioka H, Hirabayashi M, Onaru K, Tomioka H, Hayashi M, Tomii K, Gohma I, Mishima M. Contributing factors for C-reactive protein level in pneumococcal community-acquired pneumonia. 2008 International Conference of American Thoracic Society (May 2008) Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Ontario, Canada

寺田邦彦, 室繁郎, 小川恵美子, 星野勇馬, 大原直, 黄瀬大輔, 春名茜, 丸毛聡, 工藤恵, 新実彰男, 三嶋理晃: 嚥下・咳嗽反射異常と COPD 増悪との関連性. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008年6月15日～17日, 神戸

前川晃一, 伊藤穰, 今井誠一郎, 平井豊博, 三嶋理晃: 肺非結核性抗酸菌症患者の画像所見悪化を予測する因子についての解析.

第 48 回日本呼吸器学会総会、2008年6月、神戸国際会議場、神戸

金永学、石井源一郎、後藤功一、太田修二、村田行則、久保田馨、大松広伸、仁保誠二、葉清隆、西條長宏、西脇裕、落合淳志: 小細胞肺癌における ABC トランスポーターおよび DNA 修復蛋白発現に関する検討. 2008 日本呼吸器学会総会 (平成 20 年 6 月) 神戸ポートピアホテル、神戸

半田知宏、長井苑子. Goal oriented therapy for pulmonary hypertension associated with interstitial pneumonia. 5<sup>th</sup> Scientific Symposium (Acterion), 東京, 2008.6.

Handa T, Nagai S. Potential role for co-stimulatory molecules and CD8 positive lymphocytes in sarcoidosis. 9<sup>th</sup> WASOG Meeting & 11<sup>th</sup> BAL International Conference (June 2008), Apollon Palace Hotel, Athens, Greece

Y. Kim, G. Ishii, K. Goto, S. Ota, K. Kubota, H. Ohmatsu, S. Niho, K. Yoh, N. Saijo, Y. Nishiwaki, A. Ochiai. Clinical significance of ABC transporter and DNA excision repair protein expressions in small-cell lung cancer (SCLC) patients. 2008 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (June 2008) McCormick Place Convention Center, Chicago, Illinois, USA

新実彰男. 末梢気道の評価. (イブニングシンポジウム) 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008年6月, 東京.

竹田知史, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗,

山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 中治仁志, 三嶋理晃. 成人遷延性・慢性咳嗽患者および喘息患者における百日咳抗体価の検討. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008 年 6 月, 東京.

佐々木欧, 星 作男, 新実彰男. フロセミド吸入が病態コントロールに有用であった難治性bronchocoleraの1症例. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008 年 6 月, 東京.

山口将史, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 松岡弘典, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 竹田知史, 中治仁志, 三嶋理晃. 喘息患者におけるアゴニスト誘発気道平滑筋収縮・弛緩反応への内因性サイトカインの関与. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008 年 6 月, 東京.

大塚浩二郎, 松本久子, 新実彰男, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 小熊毅, 竹田知史, 中治仁志, 伊藤功朗, 三嶋理晃. 喘息患者における誘発喀痰上清中 YKL-40 濃度と肺機能との関連. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008 年 6 月, 東京.

寺田邦彦, 室 繁郎, 大原 直, 黄瀬大輔, 春名 茜, 丸毛 聡, 工藤 恵, 小川恵美子, 星野 勇馬, 平井豊博, 新実彰男, 寺田忠之, 三嶋 理晃: 胃食道逆流症 (GERD) と COPD 増悪との関連. 第 77 回閉塞性肺疾患研究会, 2008 年 7 月 19 日, 東京

奥田千幸, 半田知宏, 松本久子, 渡辺創, 陳和夫, 三嶋理晃: 珪酸塩暴露歴を有する

特発性肺胞蛋白症の 1 例, 第 71 回日本呼吸器学会近畿地方会, 神戸, 2008.7.

Kunihiko Terada, Shigeo Muro, Tadashi Ohara, Megumi Kudo, Emiko Ogawa, Yuma Hoshino, Toyohiro Hirai, Akio Niimi, Michiaki Mishima. Impaired swallowing reflex predisposes to COPD exacerbations. European Respiratory Society Annual Congress, 2008 年 10 月 4 日～8 日, Berlin, Germany.

Ito Y, Imai S, Ishida T, Hirai T, Ito I, Maekawa K, Takakura S, Iinuma Y, Ichiyama S, Mishima M. Genetic elements carrying *ermB* of *Streptococcus pneumoniae* clones in Japan. 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy / Infectious disease society of America (IDSA) 46<sup>th</sup> annual meeting (October 2008), Washington Convention Center, Washington, DC, USA

Imai S, Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Maekawa K, Takakura S, Iinuma Y, Ichiyama S, Mishima M. High prevalence of the multidrug resistant Pneumococcal Molecular Epidemiology Network (PMEN) clones from adult patients with pneumococcal community-acquired pneumonia (CAP) in Japan. 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy / Infectious disease society of America (IDSA) 46<sup>th</sup> annual meeting (October 2008), Washington Convention Center, Washington, DC, USA

渡辺創, 半田知宏, 長井苑子, 北市正則, 陳和夫, 伊藤穰, 小賀徹, 高橋憲一, 三嶋理晃, 泉孝英. 慢性ベリリウム肺の長期経過