

かしながら、COPDの発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。一方、近年、遺伝子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。

今日まで、COPDの病態を理解するためには呼吸生理学的アプローチが必須であり、その成果は GOLD ガイドラインの作成という形で結実している。一方、まさしく GOLD ガイドラインにあるように、COPD 発症分子機構の解明のためには、多様な学問領域を結集・統合したアプローチを必要とするであろう。

本研究の成果により、脂質性メディエーター、転写コアクチベーターTAZなどをはじめとして、炎症抑制治療の標的を明確にした場合、有効な治療法・治療薬の開発および実用化は近いことが期待される。

E. 結論

COPD患者においても健常人と同様に、低負荷の加圧トレーニングによって下肢の筋量と筋力の増加が得られる可能性が示唆された。さらに呼吸筋力、運動耐容能、QOLの改善効果もみられた。加圧トレーニングを用いた運動療法は COPD 患者の呼吸リハビリテーションに有用な可能性があり、呼吸不全を呈する難治性呼吸器系疾患に対する新しい治療となることが期待される。

また発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性肺疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供する独創的なものであり、本研

究の成果は呼吸不全を呈する肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakajima T, Jo T, Meguro K, Oonuma H, Ma J, Kubota N, Imuta H, Takano H, Iida H, Nagase T, Nagata T. Effect of dexamethasone on voltage-gated Na⁺ channel in cultured human bronchial smooth muscle cells. *Life Sci*. 82:1210-1215, 2008.

2) Kawakami M, Matsuo Y, Yoshiura K, Nagase T, Yamashita N. Sequential and quantitative analysis of a murine model of elastase-induced emphysema. *Biol Pharm Bull* 31: 1434-1438, 2008.

3) Makita R, Uchijima Y, Nishiyama K, Amano T, Chen Q, Takeuchi T, Mitani A, Nagase T, Yatomi Y, Aburatani H, Nakagawa O, Cobo-Stark P, Igarashi P, Murakami M, Tominaga J, Sato T, Asano T, Kurihara Y, Kurihara H. Multiple renal cysts with concentration defects and pulmonary emphysema in mice lacking TAZ. *Am J Physiol* 294: F542-53, 2008.

4) Kage H, Kohyama T, Kitagawa H,

Takai D, Kanda Y, Ohishi N, Nagase T. Non-Infectious Bronchiolitis as an Early Pulmonary Complication of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Internal Medicine* 47: 61-64, 2008.

5) Kohyama T, Yamauchi Y, Takizawa H, Itakura S, Kamitani S, Kato J, Nagase T. Clarithromycin inhibits fibroblast migration. *Respir Med.* 2008 ; in press

6) Kihara Y, Yanagida K, Masago K, Kita Y, Hishikawa D, Shindou H, Ishii S, Shimizu T. Platelet-activating factor production in the spinal cord of experimental allergic encephalomyelitis mice via the group IVA cytosolic PLA2-LysoPAFAT axis. *J Immunol* 181: 5008-5014, 2008.

7) Hikiji H, Takato T, Shimizu T, Ishii S. The roles of prostanoids, leukotrienes, and platelet-activating factor in bone metabolism and disease. *Prog Lipid Res* 47: 107-126, 2008.

8) Kikuchi K, Kohyama T, Yamauchi Y, Kato J, Takami K, Desaki M, Okazaki H, Nagase T, Rennard SI, Takizawa H C reactive protein modulates human lung fibroblast migration. *Experimental Lung Research.* 2008 in press

9) Nakajima T, Kubota N, Tsutsumi T, Oguri A, Imuta H, Jo T, Oonuma H, Soma M, Meguro K, Takano H, Nagase T,

Nagata T. Eicosapentaenoic acid inhibits voltage-gated sodium channels and invasiveness in prostate cancer cells. *Br J Pharmacol.* 2008 in press

2.学会発表

1). 慢性閉塞性肺疾患：第50回日本老年医学会総会（発表者：長瀬隆英、教育企画), 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（出願準備中 1件）

発明者：栗原裕基、大内尉義、長瀬隆英、山口泰弘

発明の名称：筋ジストロフィー症の病態モデル哺乳動物、及びその製造方法

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）
分担研究報告書

COPD の病態形成機序に関する研究

研究分担者 永井厚志
東京女子医科大学 第一内科学 教授

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は高齢者に好発する疾患であることから、加齢による COPD の発症促進機序を解明することは厚生労働行政および社会医学的にも重要な課題である。本研究では、COPD の病態形成機序における肺細胞の老化の役割について検討した。その結果、1) 老化した II 型肺胞上皮様（A549）細胞では、NF- κ B が恒常的に活性化し、IL-6、IL-8、TNF α の産生が増加していること；2) COPD 患者の肺組織では II 型肺胞上皮細胞の老化が促進し、老化した II 型肺胞上皮細胞では NF- κ B のリン酸化が生じていることが明らかにされた。以上の成績から、老化した肺胞細胞が COPD の中心的病態である肺の炎症を促進している可能性が示された。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は加齢とともに増加する疾患である。近年の COPD 患者の増加は、高齢者人口の増大を背景としていることから、加齢による COPD の発症促進機序を解明することは厚生労働行政ならびに社会医学的にも重要な課題である。そこで私どもは、肺の老化が COPD の発症に与える影響について検討した。これまでの私どもの研究では、COPD 患者の肺組織には老化した肺胞上皮細胞が蓄積していることが知られていたが、今年度の研究では老化肺胞上皮細胞が COPD の中心的病態である肺の炎症の原因となる可能性について調査した。

B. 研究方法

細胞実験においては、10%血清含有 DMEM 培地中で増殖させた II 型肺胞上皮様（A549）細胞を、テロメラゼ阻害薬（2,6-bis(3-(N-pipendino)propionamido)anthracence-9,10-dione, 1 μ M, Calbiochem 社）を添加して 3 週間継代培養し、細胞老化を誘導した。その後上清を保存し、ELISA 法によりサイトカイン濃度を測定した。細胞については senescence-associated β -galactosidase 染色を行うとともに、細胞核の抽出液中の NF- κ B 活性を TransAM NF- κ B p65 キット（Active Motif 社）を用いて測定した。検体を保存する 12 時間前に、一部の細胞についてはリポポリサッカライド（10 μ g/ml；LPS: *Escherichia coli* serotype 055；Sigma）により刺激した。

肺組織の検討では、肺容量減量術または

肺癌切除術の際に患者の組織採取への同意が得られ（倫理面への配慮）、すでに当研究室に保存してある肺組織のパラフィン切片（COPD 患者 8 名、対照喫煙癌患者 9 名、対照非喫煙癌患者 7 名）を用いて、ヤギ抗 SP-C 抗体（SantaCruz 社）、ウサギ抗リン酸化 NF- κ B 抗体（AbcamDAKO Japan 社）、マウス抗 p16 抗体（SantaCruz 社）による蛍光免疫染色を行った。二次抗体には Alexa Fluor 350 抗ヤギ抗体、Alexa Fluor 488 抗ウサギ抗体、Alexa Fluor 594 抗マウス抗体（Invitrogen 社）を用いた。

C. 結果

テロメラーゼ阻害薬を 3 週間添加培養した A549 細胞では、細胞増殖率（population doubling）が低下し、senescence-associated β -galactosidase の高度発現がみられ、細胞老化が誘導されたことが確認された。さらに ELISA 法で培養上清中の炎症性サイトカイン濃度を測定したところ、老化細胞では非老化細胞に比べて IL-6、IL-8、TNF α の産生量が有意に増加していた。老化細胞における炎症性サイトカインの産生増加は、LPS で刺激後にも観察された。炎症性サイトカインの産生増加はテロメラーゼ阻害薬の添加早期（10 日前）にはみられないことから、本薬剤による直接の刺激作用によるものではないと考えられた。LPS の刺激前後の細胞核抽出液中の NF- κ B 活性を測定したところ、老化細胞では非老化細胞に比べて有意に増加していた。

ヒト肺組織の蛍光免疫染色では、COPD 患者では対照喫煙者と対照非喫煙者に比べ

て SP-C 陽性の II 型肺胞上皮細胞における p16 発現率、リン酸化 NF- κ B 発現率、p16 と NF- κ B の共発現率が有意に増加していた。同様に対照喫煙者では、対照非喫煙者に比べて SP-C 陽性の II 型肺胞上皮細胞における p16 発現率、リン酸化 NF- κ B 発現率、p16 とリン酸化 NF- κ B の共発現率が増加していた。II 型肺胞上皮細胞における p16 陽性率と NF- κ B 陽性率の間には正の相関関係がみられた（ $r = 0.89$ ）。さらに p16 と SP-C 共陽性の老化 II 型細胞では、p16 陰性、SP-C 陽性の非老化 II 型細胞に比べてリン酸化 NF- κ B の発現率が有意に増加していた。非老化細胞に比した老化 II 型細胞のリン酸化 NF- κ B 高発現率は、COPD 患者、対照喫煙者、対照非喫煙者のいずれの群においても観察された。

D. 考察

本研究では、1) 老化した II 型肺胞上皮細胞（A549）細胞では、NF- κ B が恒常的に活性化し、IL-6、IL-8、TNF α の産生が増加していること；2) COPD 患者の肺組織では II 型肺胞上皮細胞の老化が促進し、老化した II 型肺胞上皮細胞では NF- κ B のリン酸化が生じていることが明らかにされた。以上の成績から、COPD 患者で増加した老化肺胞細胞が肺の炎症の原因となる可能性が示された。

従来より細胞の老化は細胞周期の停止により細胞増殖能力を消失させることから、組織修復の障害要因として COPD や動脈硬化などの高齢者疾患の病態形成に関連すると考えられてきた。本年度の研究成績からは、老化肺胞上皮細胞が肺胞の修復反応を

障害するだけでなく、COPDの中心的病態である肺の慢性炎症の原因となることが示された。老化肺胞上皮細胞から産生されたTNF α などのサイトカインはオートクリン的に自己を刺激することから、老化細胞の周囲肺組織では炎症が持続・遷延するものと考えられる。老化肺胞上皮細胞における炎症性サイトカインの産生機序は不明であるが、私どもの成績からはNF- κ Bの持続的活性化が生じているためと考えられた。NF- κ Bの活性化は、対照喫煙者でも対照非喫煙者に比べて増加していたことから、喫煙刺激の重要性が指摘された。

E. 結論

COPD患者の肺組織では細胞老化が進行しているが、細胞老化が肺の慢性炎症を引き起こす原因となることが示された。私どもの研究成績は、高齢者にCOPD患者が増加するという疫学調査の結果について、その原因の一部を説明しうる可能性があると考えられた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 永井厚志、青柴和徹 慢性閉塞性肺疾患(COPD)診断と治療の進歩 病因と病態 病因論 日内会誌 97:1177-1183, 2008
- 2) 青柴和徹 肺の老化と気腫病変 呼吸 27:143-147, 2008.

2. 学会発表

- 1) 周方、青柴和徹、鬼澤重光、永井厚志 クララ細胞老化マウスにおける気道炎症の誘導 第47回日本呼吸器学会総会 2007. 5 神戸
- 2) 鬼澤重光、青柴和徹、周方、郡和宏、出雲雄大、長柄尚希、永井厚志 COPDの末梢気道におけるクララ細胞の老化 第47回日本呼吸器学会総会 2007. 5 神戸
- 3) Onizawa S, Aoshiba K, Nagai A. Clara cell senescence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International conference of American Thoracic Society May 2008, Toronto, Canada

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査 - 第2回目全国横断調査 -
2. 培養ヒト正常気道上皮における IL-13 α_2 受容体による粘液産生制御

研究分担者 久保 恵 嗣
信州大学医学部内科学第一講座 教授

研究要旨

1. 2003年度開始の第1回肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査170例（うち第2回調査対象となった生存症例は139例）のうち81例（72%）につき継続調査を行い、新規症例として109例を登録した。継続症例81例中7例（8.6%）が死亡（死因はいずれも呼吸不全）、新規症例109例中の生存例は103例、死亡例は6例（呼吸不全3例、肺移植後多臓器不全1例、腎不全1例、腎血管筋脂肪腫からの出血1例）であった。これまで登録に上がったのべ症例数は279例となり、男性2例（0.7%）（いずれも結節性硬化症合併）、TSC-LAM49例（18%）であった。
2. 培養ヒト正常気道上皮において IL-13 による粘液過剰産生に、IL-13 α_2 受容体がどのような様に関わるか検討した。IL-13 刺激により PAS 陽性細胞、杯細胞、MUC5AC 陽性細胞数は増加し、上清中の可溶性 IL-13 α_2 受容体蛋白も有意に増加した。抗 IL-13 α_1 受容体抗体および IL-13 α_2 受容体添加は、IL-13 による PAS 陽性細胞、杯細胞、MUC5AC 陽性細胞数増加および MUC5AC mRNA 発現を抑制し、上清中 MUC5AC 蛋白濃度を低下させ、IL-13 による細胞内 STAT6 リン酸化を抑制した。一方、IL-13 α_2 受容体添加は、IL-4 による粘液産生・分泌、STAT6 のリン酸化を抑制しなかった。本研究から、培養ヒト正常気道上皮において可溶性 IL-13 α_2 受容体は、IL-13 α_1 受容体を介する IL-13 による粘液過剰産生を制御する可能性が示唆された。

A 研究目的

1. 肺リンパ脈管筋腫症（pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM）は妊娠可能年齢の女性に好発する稀な疾患であり、平滑筋様細胞（LAM細胞）が肺やリンパ管等で増殖する。肺では多発性のう胞を発生させ、進行すると呼吸不全に陥る。本邦において平成15年度から厚生労働省、特定疾患対策研究事業、難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定され、呼吸不全に関する調査研究斑において平成15年5月よりLAMの第1回全国横断調査を行った。その後3年を経た平成18年11月より追跡調査および第2回目全国横断調査を行ったので、その結果を報告する。
2. 粘液過剰産生および杯細胞過形成は、気管支喘息およびCOPD患者の気道に認められる。我々は、ヒト気道上皮細胞においてIL-13がMUC5AC遺伝子を過剰

発現させ、IL-13 α_1 受容体を介した IL-13 シグナルが杯細胞過形成を誘導することを報告した。本研究では、ヒト気道上皮細胞において IL-13 に誘導される杯細胞過形成および粘液過剰産生における IL-13 α_2 受容体の役割について検討した。

B 研究方法

1. 第 1 回目調査で「生存」とされた 139 例を対象とし追跡調査を行い、その後（平成 15 年 5 月以降）の経過を尋ねた（信州大学医学部倫理委員会承認、受付番号 416）。第 2 回目全国横断調査は、平成 18 年 11 月より平成 19 年 4 月まで、全国 200 床以上の精神病院を除く 1822 病院を対象に、LAM 診察歴を問う一次アンケート調査を行った。LAM 患者の診察歴があり個人調査票への協力が可能と返答のあった 113 施設を対象に、平成 19 年 3 月より二次調査を開始した（信州大学医学部倫理委員会承認、受付番号 416）。第 1 回目および第 2 回目調査で回収されたすべての個人調査票において、生年月日および併診先情報などから同一症例と思われる調査票の抽出とデータの統合を行った。平成 17 年度に作成された『LAM 診断基準』の項目を満たさない調査票を除外し、診断基準項目に合致すると考えられる症例を対象に集計を行った。
2. 肺癌および良性肺腫瘍により肺葉切除術を施行された患者より気管支を採取し、ヒト気道上皮細胞の分離、培養を行った（信州大学医学部倫理委員会承認）。細胞は 2 継代まで液相培養にて増殖させた後、Costar Transwell®内の insert に撒いて 7 日間で confluence とし

air-inter-face 法にて気相培養し、以下の検討を行った。

- ① IL-13 刺激培養
- ② IL-4 刺激培養
- ③ IL-13 に誘導される杯細胞過形成および MUC5AC 発現に対する、IL-13 α_1 受容体、IL-13 α_2 受容体中和抗体のブロッキング効果
- ④ IL-13 に誘導される杯細胞過形成および MUC5AC 発現に対する、可溶性 IL-13 α_2 受容体の抑制効果
- ⑤ MUC5AC および IL-13 α_2 受容体の mRNA 発現（リアルタイム定量 PCR）
- ⑥ PAS 陽性細胞、杯細胞および MUC5AC 陽性細胞の細胞カウント
- ⑦ MUC5AC 蛋白および IL-13 α_2 受容体に対する免疫染色
- ⑧ 分泌 MUC5AC 蛋白の解析 (ELISA)
- ⑨ STAT6、リン酸化 STAT6(p-STAT6) に関する Western blot 解析

C 研究結果

1. 追跡調査では、81 症例（72%）の個人調査票が回収された。第 2 回目横断調査では、新規 109 症例の個人調査票が回収された。1 回目調査を含めた全調査票から同一症例と思われる調査票の統合を行い、のべ症例数は 279 例となった。表 1~4 に、患者背景、病理診断、症状・合併症経過および治療歴を示す。
2. 培養ヒト正常気道上皮において、14 日間の IL-13 刺激により PAS 陽性細胞、杯細胞、MUC5AC 陽性細胞数は増加した。細胞上清中の MUC5AC 蛋白、mRNA 発現は IL-13 刺激 7 日目で増加を認めたが、刺激を継続した 21 日目には control level に低下した。一方

表 1. 患者背景

	No.	%
患者数	n=264	
女性	262	99
TSC-LAM	43	16
初発年齢 (n=248)	32.5±9.0*	(15-71)*
診断時年齢 (n=254)	35.4±9.7*	(16-75)*
最終年齢 (n=262)	40.4±9.8*	(17-79)*
平均観察期間** (年)		
全症例 (n=257)	7.5±6.5*	(0-42)*
生存例 (n=218)	7.2±6.5*	(0-42)*
死亡例 (n=39)	9.2±6.2*	(1-25)*
喫煙歴		
なし	192	73
過去にあり	56	21
あり	7	3
妊娠歴	95	36
平均妊娠回数	1.9±1.0*	(1-6)*
初回妊娠年齢	28.1±4.3*	(20-40)*
出産歴	94	36
平均出産回数	1.8±0.8*	(1-4)*
既往歴		
てんかん・痙攣	32	12
精神発達遅滞	11	4
悪性腫瘍***	7	3
子宮筋腫	38	14
子宮内膜症	10	4
卵巣嚢腫	15	6
不妊症・無月経・卵巣機能不全	6	2
気管支喘息	17	6
アレルギー疾患****	29	11

*平均値±SD (range)

**初発症状から最終診察まで

***脳腫瘍、甲状腺癌、乳がん、肺癌、大腸癌、悪性リンパ腫、皮膚癌

****アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎

IL-13 α_2 受容体の mRNA 発現増加は、IL-13 刺激 7 日目より 21 日目まで認められた。上清中の可溶性 IL-13 α_2 受容体蛋白も 21 日目まで有意に増加した。抗 IL-13 α_1 受容体抗体および recombinant IL-13 α_2 受容体添加は、IL-13 による PAS 陽性細胞、杯細胞、MUC5AC 陽性細胞数増加および MUC5AC mRNA 発現を抑制した。一方、抗 IL-13 α_2 受容体抗体添加は、これらの細胞数を増加し mRNA 発現を増強した。抗 IL-13 α_1 受容体抗体および IL-13 α_2 受

容体添加は、上清中 MUC5AC 蛋白濃度を低下させ、IL-13 による細胞内 STAT6 リン酸化を抑制した。対照的に IL-13 α_2 受容体添加は、IL-4 による粘液産生・分泌、STAT6 のリン酸化を抑制しなかった。

D 考察

1. 全般の集計結果としては過去になされた疫学的報告とほぼ矛盾しない結果であると考えられ、腹部症状の頻度においては腹部検索が明らかになされた症例

表 2. 病理診断

	No.	%
	n=264	
病理診断	219	83
肺	206	78
開胸肺生検	40	15
VATS	133	50
経気管支肺生検	33	13
剖検*	5	2
その他**	2	1
リンパ節	18	7
(胸・腹水からのLCC***)	(7)	(3)
免疫組織化学的所見		
MNPH	23 (n=147)****	16
抗 HMB-45 抗体	90 (n=113)	80
抗 estrogen receptor 抗体	52 (n=98)	53
抗 progesterone receptor 抗体	63 (n=93)	68
抗 α -SMA 抗体	52 (n=53)	98

注) 病理診断は 2 方法以上行われた症例を含む

*剖検のみでの診断された症例

**肺癌切除標本、後腹膜血管筋脂肪腫

***LAM cell cluster

****カッコ内は検査の実施された症例数

表 3. 症状および合併症経過

	診断時		全経過中	
	No.	%	No.	%
	n=176		n=176	
気胸歴	89	51	98	56
労作性呼吸困難	85	48	99	56
咳	47	27	62	35
血痰	18	10	24	14
胸水	14	8	21	12
腹部症状	n=93*		n=118*	
血管筋脂肪腫 (腎)	38	41	52	44
血管筋脂肪腫 (腎外)	8	9	16	14
腹部リンパ節腫大	24	26	34	29
腹水	7	8	16	14

*腹部画像検査を施行された症例

における頻度であり信頼性が高いものと思われた。症状経過からは LAM の臨床像には個人差がみられ、診断時点ですでにある程度臨床症状が固定している印象であった。気胸の合併においても、繰り返しみられる

症例と相当期間経過しても気胸のみられない症例が存在し、比較的早期に気胸を合併しながら、呼吸不全の進行は緩除となる要因についてはさらなる検討を要する。今回の集計結果では 3% の症例において LAM

表 4. 治療歴

	No.	%
n=264		
ホルモン療法	130	49
プロゲステロン	71	27
抗 Gn-RH	68	26
卵巣摘出	17	6
気管支拡張療法	101	38
吸入β刺激薬	61	23
吸入抗コリン薬	61	23
アミノフィン製剤	46	17
貼布β刺激薬	20	8
経口β刺激薬	13	5
気胸治療	182	69
平均回数	3.7±3.3*	(1-20)*
在宅酸素療法	96	36
在宅人口呼吸療法	8	3
NPPV	3	1
TPPV	1	0.4
不明	4	2
肺移植	12	5
脳死肺移植	7	3
生体肺移植	5	2

*平均値±SD (range)

cell cluster (LCC)による診断が実施されていたが、胸水または腹水の合併率は18%であったことから、比較的低侵襲な検査方法として今後さらに増加することも期待される。集計結果にあがる治療内容はホルモン療法を除いては対症療法であり、ホルモン療法の有効性についてはこれまで一定の見解を得ていない。しかし、少数ながらホルモン療法の有効性を示唆する回答がみられ、エストロゲンがLAMの病態に関与するとの報告もみられることから、ホルモン療法に関する今後の検討が待たれる。

気道上皮細胞において、IL-4やIL-13を含む様々な刺激が、膜型IL-13α₂受容体を誘導することが報告されている。本研究においても、IL-13によりIL-13α₂受容体が誘導されることを確認した。しかしながら、いずれの型のIL-13α₂受容体がデコイ受容体として機能しているかは明らかではない。我々は、IL-13で刺激し気相培養した14日目の正常ヒト気道上皮細胞の細胞質に、

IL-13α₂受容体蛋白が発現することを免疫染色によって示した。さらに、細胞上清中の可溶性IL-13α₂受容体の濃度はIL-13で刺激した7日目に上昇した。ところが、膜型IL-13α₂受容体の発現に関連があるとされる細胞溶解液中のIL-13α₂受容体蛋白量は、IL-13刺激の前後で変化がなかった。IL-13α₁容体中和抗体およびrecombinant可溶性IL-13α₂受容体は、IL-13刺激によって誘導されるPAS陽性細胞の数、杯細胞数、MUC5AC陽性細胞数、MUC5AC蛋白分泌およびMUC5ACmRNA発現を減少させた。これらのIL-13受容体の細胞機能上の抑制効果は、気道上皮細胞および肝の線維化におけるIL-13シグナルに関する報告に一致していた。以上より、可溶性IL-13α₂受容体蛋白が杯細胞過形成、MUC5AC蛋白の発現および分泌のdown regulationに関わっている可能性がある。

E 結論

1. 第1、2回LAM全国調査よりLAM診断基準に相当すると判断された264例における集計結果を提示した。より正確な予後評価のためには、長期における追跡と死亡症例を把握していく調査方法が今後の課題と考えられた。
2. IL-13α₂受容体は正常ヒト気道上皮細胞において発現し、可溶性IL-13α₂受容体は、IL-13による杯細胞過形成および粘液過剰産生の制御に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。よって、IL-13α₂受容体は気管支喘息やCOPDにおいて、気道粘液過剰分泌治療標的分子となる可能性がある。

F 健康危惧情報

なし

G 研究発表

論文発表

1. Chen Y, Chen P, Hanaoka M, Droma Y, Kubo K: Enhanced levels of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-2 correlate with the severity of airflow limitation in stable COPD. *Respirology* 13: 1014-21, 2008
2. Chen Y, Chen P, Hanaoka M, Huang X, Droma Y, Kubo K: Mechanical ventilation in patients with hypoxemia due to refractory heart failure. *Intern Med* 47: 367-73, 2008
3. Hanaoka M, Ideura G, Ito M, Urushihata K, Koizumi T, Fujimoto K, Kubo K: Pulmonary haemodynamic changes in patients with severe COPD. *Respirology* 13: 919-22, 2008
4. Hanaoka M, Yu X, Urushihata K, Ota M, Fujimoto K, Kubo K: Leptin and leptin receptor gene polymorphisms in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 133: 79-85, 2008
5. Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Hatayama O, Sato E, Katsuyama Y, Fujimoto K, Ota M: The association of transforming growth factor beta 1 gene polymorphisms with the emphysema phenotype of COPD in Japanese. *Intern Med* 47: 1387-94, 2008
6. Tanabe T, Fujimoto K, Yasuo M, Tsushima K, Yoshida K, Ise H, Yamaya M: Modulation of mucus production by interleukin-13 receptor alpha2 in the human airway epithelium. *Clin Exp Allergy* 38: 122-34, 2008
7. 久保恵嗣: 【2 ページで解説! 診療ガイドダイジェスト】 呼吸器 呼吸不全. 治療 90: 28-29, 2008
8. 久保恵嗣: 【呼吸器疾患診療マニュアル】 呼吸器疾患の治療 原発性肺高血圧症. *日本医師会雑誌* 137: S269-S271, 2008
9. 藤本圭作: COPD と診断され、在宅酸素療法が施行された気管支喘息と考えられた 1 例. *呼吸* 27: 739-743, 2008
10. 藤本圭作: COPD の予後を変えることができるか? 増悪の現状と予防への戦略. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 18: 34-39, 2008
11. 藤本圭作: 【呼吸器疾患の病態を機能検査から考える】 COPD の呼吸機能と病態. *呼吸* 27: 973-976, 2008
12. 林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 熊坂利夫, 井上義一, 北市正則, 審良正則, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班: リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis(LAM) 診断基準. *日本呼吸器学会雑誌* 46: 425-427, 2008
13. 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 井上義一, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班: リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis(LAM) の治療と管理の手引き. *日本呼吸器学会雑誌* 46: 428-431, 2008
14. 伊東理子, 久保恵嗣: Nursing Process 慢性閉塞性肺疾患の理解. *クリニカルスタディ* 29: 51-57, 2008
15. 田名部毅, 藤本圭作: 【呼吸器疾患診療マニュアル】 呼吸器疾患の患者指導・

支援 在宅酸素療法. 日本医師会雑誌 137: S313-S316, 2008

16. 松澤幸範, 藤本圭作, 久保恵嗣: 禁煙外来受診者の禁煙導入に影響する因子について. 長野県医学会雑誌 38: 32-34, 2008
17. 井上博雅, 相澤久道, 石坂彰敏, 一ノ瀬正和, 植木純, 大田健, 大森久光, 小川浩正, 金澤實, 川山智隆, 黒澤一, 小林弘祐, 榊原博樹, 玉置淳, 陳和夫, 梶博久, 南須原康行, 飛田渉, 藤本圭作, 南方良章: 生活習慣病対策における COPD の重要性 「特定健康診査・特定保健指導」への提言. 日本呼吸器学会雑誌 46: 583-591, 2008

学会発表

1. M Yasuo, K Fujimoto, T Tanabe, K Yoshida, K Kubo : Effect of S-Carboxymethylcysteine on Interleukin-13 Induced MUC5AC Expression and Goblet Cell Hyperplasia in Airway Epithelial Cells. Am J Respir Crit Car Med A200, 2008
2. M Ito, M Hanaoka, Y Droma, M Yasuo, T Tanabe, Y Komatsu, Y Katsuyama, M Ota, K Fujimoto, K Kubo : Toll like Receptor 4 Gene Polymorphisms and COPD in Japanese Population. Am J Respir Crit Car Med A660, 2008
3. T Tanabe, Y Yamazaki, M Yasuo, K Yoshida, K Kubo : The Invasion of Mycobacterium avium Complex (MAC) Altered by Ciliated Cells and Mucus Cells in Human Airway Epithelium. Am J Respir Crit Car Med A690, 2008
4. 藤本圭作, 小松佳道, 池川香代子, 牛木淳人, 横山俊樹, 吾妻俊彦, 漆畑一寿, 花岡正幸, 久保恵嗣: Impulse oscillation system(IOS)による安静呼吸下での呼気気流制限の検出と気管支拡張薬の効果. 日本呼吸器学会雑誌 46: 197, 2008
5. 藤本圭作: COPD の新たな診断・治療ターゲット Dynamic hyperinflation の評価と対策. 日本呼吸器学会雑誌 46: 28, 2008
6. 藤本圭作: COPD 患者における動的肺過膨張の病態と治療. 日本呼吸器学会雑誌 46: 75, 2008
7. 藤本圭作, 小松佳道, 横山俊樹, 牛木淳人, 吾妻俊彦, 池川香代子, 吉川純子, 久保恵嗣: 短時間作用型吸入 B2 刺激薬の COPD 患者における運動耐容能および動的肺過膨張の改善効果. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 18: 203s, 2008
8. 花岡正幸, 北口良晃, 藤本圭作, 久保恵嗣, VoelkelNorbert: 自己免疫性肺気腫モデルにおける耐性誘導. 日本呼吸器学会雑誌 46: 122, 2008
9. 花岡正幸: 肺高血圧症に関する最近の知見. 日本呼吸器学会雑誌 46: 76, 2008
10. 高見澤明美, 堀内俊道, 小林信光, 甘利俊哉, 久保恵嗣: 包括的呼吸リハビリテーション実践における病診連携をめざして. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 18: 213s, 2008
11. 高見澤明美, 牛木淳人, 吾妻俊彦, 久保恵嗣: 幼児閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者に対する経鼻的持続陽圧呼吸療法(CPAP)の使用経験. 日本呼吸器学会雑誌 46: 162, 2008

12. 牛木淳人, 藤本圭作, 安尾将法, 漆畑一寿, 山本洋, 花岡正幸, 小泉知展, 久保惠嗣: COPD 患者における 6 分間歩行試験・シャトル歩行試験と、QOL 及び呼吸機能検査の相関に関する検討. 日本呼吸器学会雑誌 46: 197, 2008
13. 工 穰, 茂木英明, 窪田茂男, 伯耆原祥, 漆畑一寿, 藤本圭作, 宇佐美真一: 多点感圧センサーシート(スリープレコーダ SD-101)による小児睡眠時無呼吸症候群の簡易検査について. 小児耳鼻咽喉科 29: 107, 2008
14. 漆畑一寿, 藤本圭作, 小松佳道, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸, 小泉知展, 久保惠嗣: 多点感圧センサーシートによる非侵襲的な睡眠時無呼吸症候群のモニタリングの試み. 長野県医学会雑誌 38: 65-66, 2008
15. 野見山哲生, 塚原照臣, 漆畑一寿, 藤本圭作: 職域における睡眠時無呼吸症候群に関する疫学調査研究 睡眠時無呼吸症候群と自動車交通事故の関連. 産業衛生学雑誌 50: P3043, 2008
16. 伊東理子, 花岡正幸, 安尾将法, 田名部毅, 吉川純子, 小松佳道, 藤本圭作, 久保惠嗣: COPD と Toll-like receptor 4 遺伝子多型との関連. 日本呼吸器学会雑誌 46: 284, 2008
17. 江田清一郎, 藤本圭作, 久保惠嗣: 長野県における在宅酸素療法・在宅人工呼吸療法の推移と現状. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 18: 193s, 2008
18. 松澤幸範, 藤本圭作, 久保惠嗣: 職場の喫煙率に及ぼす受動喫煙対策と個別禁煙指導の効果. 産業衛生学雑誌 50: 30, 2008
19. 松澤幸範, 藤本圭作, 花岡正幸, 小松佳道, 漆畑一寿, 久保惠嗣: 禁煙外来における禁煙の成否に影響する社会環境因子の検討. 日本呼吸器学会雑誌 46: 169, 2008
20. 安尾将法, 田名部毅, 藤本圭作, 久保惠嗣: 好中球エラスターゼ刺激により惹起される気道粘液過剰産生に対するカルボシステインの効果. 日本呼吸器学会雑誌 46: 166, 2008
21. 小松佳道, 藤本圭作, 池川香代子, 牛木淳人, 横山俊樹, 吾妻俊彦, 伊東理子, 吉川純子, 安尾将法, 漆畑一寿, 花岡正幸, 久保惠嗣, 福地義之助: IOS 法、NEP 法による COPD 重症度の評価. 日本呼吸器学会雑誌 46: 197, 2008
22. 池川香代子, 藤本圭作, 小松佳道, 神田慎太郎, 久保惠嗣: IOS 法、NEP 法による OSAS 患者における上気道閉塞の評価. 日本呼吸器学会雑誌 46: 183, 2008
23. 堀内俊道, 高見澤明美, 久保惠嗣: 在宅での非侵襲的陽圧換気療法 (noninvasive positive pressure ventilation;NPPV)の機器の使用感に関する検討. 日本呼吸器学会雑誌 46: 342, 2008
24. 塩入とも子, 中野和美, 塩原まゆみ, 横山俊樹, 漆畑一寿, 藤本圭作, 久保惠嗣: 陽・陰圧式体外式人工呼吸器(RTX)が排痰困難に有効であった特発性肺線維症の一例. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌(1881-7319) 18: 139s, 2008
25. 野見山哲生, 塚原照臣, 漆畑一寿, 藤本圭作: 職域における睡眠時無呼吸症候群に関する疫学調査研究 睡眠時無呼吸症候群と自動車交通事故の関連. 産業衛生学雑誌(1341-0725) 50: P3043, 2008
26. 笠原靖紀, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 多田裕司, 黒須克志, 滝口裕一, 巽浩一郎,

久保惠嗣, 栗山喬之: 臨床調査個人票を用いた原発性肺高血圧症の解析. 日本呼吸器学会雑誌 46: 255, 2008

27. 田邊信宏, 笠原靖紀, 巽浩一郎, 栗山喬之, 久保惠嗣: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症臨床調査個人票による解析. 日本呼吸器学会雑誌 46: 255, 2008

H 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)
なし

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

COPD 患者に対するチオトロピウムの効果に関する多面的検討—運動耐容能を中心に—

研究分担者 谷 口 博 之
公立陶生病院 参事 兼 呼吸器・アレルギー内科 部長

研究要旨

COPD 患者に対するチオトロピウムの効果を多面的に評価し、特に運動耐容能の評価指標による反応性に着目し検討した。対象はチオトロピウム投与 2 ヶ月の前後で評価をした COPD 患者 43 例（平均年齢：68.4 歳、 FEV_1 ：1.19L、 $\%FEV_1$ ：52.5%）。測定項目は肺機能、運動耐容能（6 分間歩行試験：6MWT、シャトルウォーキングテスト：SWT、漸増運動負荷試験（最大酸素摂取量： VO_{2peak} ）、定常運動負荷試験（ET）、呼吸困難（BDI）、健康関連 QOL（SGRQ）である。各指標の効果判定は Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。また、運動耐容能の評価指標の違いによる反応性の違いは一元配置分散分析を用いた。さらに運動耐容能の改善と肺機能の改善の相関を検討した。結果として、チオトロピウム投与前後において、肺機能では FVC、 FEV_1 、RV、FRC、IC、IC/TLC で有意に改善した。運動耐容能では 6MWT(m) は 524→540 ($p=0.0138$)、SWT(m) は 448→474 ($p=0.0140$)、 VO_{2peak} (ml/kg/min) は 839→873 ($p=0.0321$)、ET(秒) は 532→612 ($p=0.0086$) と有意に改善した。また BDI、SGRQ も有意に改善した。運動耐容能の各指標における変化率は 6MWT：3.2%、SWT：8.8%、 VO_{2peak} ：6.2%、ET：43.0% であり、定常運動負荷試験の改善率は 6MWT・SWT・ VO_{2peak} と比較し有意に高値であった。定常運動負荷試験の改善と肺機能の改善との関連では、IC・IC/TLC と有意に相関した（各 $R=0.395$ ・ $p=0.0082$ 、 $R=0.415$ 、 $p=0.0065$ ）。チオトロピウム投与前後において、肺機能、運動耐容能、呼吸困難、健康関連 QOL が改善した。運動耐容能評価においては定常運動負荷試験が最も改善率が高く、反応性が優れていた。定常運動負荷試験の改善には、安静時に測定した IC の改善が相関していた。

A. 研究目的

COPD は、閉塞性の呼吸機能障害を示す進行性の疾患であり、現在診断や重症度は一秒量（forced expiratory volume in one second： FEV_1 ）で規定されている。 FEV_1 はまた、予測値に対する割合で重症度を規定しており、予後の予測因子のひとつとして報告され、運動能力にも影響を与える。一方、最近では COPD による運動障害を引き起こす原因として肺の過膨張が注目されており、

特に運動時の最大吸気量（inspiratory capacity：IC）の影響が大きいと考えられてきている。また IC を全肺気量（total lung capacity：TLC）で除した IC/TLC がより良い予後予測因子として報告もされている。

一方予後因子としては呼吸筋力や下肢筋力、運動耐容能、呼吸困難感や健康関連 QOL も、独立した因子として報告されている。最近本邦で上市された長時間作用型抗コリン吸入薬であるチオトロピウムについても、

これらの指標に関する個々の改善効果が評価されてきたが、同時に多面的に検討された報告は少ない。

今回、COPD 患者に対し新規にチオトロピウムを投与した前後で、肺機能検査・呼吸筋力と下肢筋力・運動耐容能・呼吸困難・健康関連 QOL を同時に多面的に評価した。また運動耐容能に及ぼす効果を、6 分間歩行試験(6 minutes walk test : 6MWT)、漸増シャトルウォーキングテスト (Shuttle walking test : SWT)、漸増運動負荷試験による呼気ガス分析、定常運動負荷試験という運動耐容能の評価指標に着目し、反応性について検討した。また 反応性が最も良好であった指標に関しては、肺機能検査での改善との相関を検討した。

B. 研究方法

対象は、公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科に通院中で、チオトロピウムを未使用で三ヶ月以上安定している COPD 患者 43 例。男性が 42 例で、平均年齢 68.4 歳、FEV₁ 1.19L、%FEV₁ 52.5%であった。短時間作動型抗コリン薬、長時間作動型 β₂ 刺激薬、吸入ステロイド薬、徐放性テオフィリン薬の 4 剤を使用していたのは 1 例 (2.3%)、3 剤併用は 5 例 (11.6%)、2 剤併用は 8 例 (18.6%)、1 剤は 10 例 (23.3%)、無治療は 19 例 (44.2%) であった。

新規にチオトロピウムを 2 ヶ月間投与、その前後で肺機能検査・呼吸困難感・健康関連 QOL・筋力・運動耐容能などを評価し、治療効果を検討した。運動耐容能の評価は 6MWT、SWT、漸増運動負荷試験、定常運動負荷試験を用いた。6MWT、SWT は歩行距離を、漸増運動負荷試験では最高酸素摂取量 (VO_{2peak}) を、定常運動負荷試験では運動持続時間 (endurance time : ET) を評価項

目とした。

チオトロピウム投与前後の各評価項目の変化は Wilcoxon 検定を用いた。運動耐容能の変化の比較の検定は analysis of variance を用い、各群間の有意差の検定には Fisher の PLSD を用いた。運動耐容能と肺機能の変化の関係の解析には相関分析を用いて相関係数を求め、有意差の検定には Fisher の z 変換を用いた。

C. 研究結果

チオトロピウムを 2 ヶ月間投与した前後で、肺機能検査では FVC が 0.18 L、IC が 0.11 L、FEV₁ が 0.06 L 有意に増加し、FRC が 0.12 L、RV が 0.22 L 有意に減少した。また RV/TLC が有意に減少、IC/TLC が有意に増加した。TLC や DLco/VA は有意な変化を認めなかった。

筋力に関しては、握力、大腿四頭筋力、吸気筋力、呼気筋力の全てで有意な変化は見られなかった。

運動耐容能では、6MWT が 16m、SWT が 26m、VO_{2peak} が 34ml/kg/min、運動持続時間 (ET) が 90 秒、全て有意に改善した。各運動耐容能の指標の変化率では、運動持続時間が平均で 41.1%改善し、他の 3 つの指標よりも有意な変化であった。運動持続時間の変化と肺機能の変化との相関を検討すると、IC の変化率と $R=0.395$ 、 $p=0.0082$ 、IC/TLC の変化率とは $R=0.415$ 、 $p=0.0065$ と有意な相関関係を認めた。

呼吸困難感は、MRC では有意な変化を認めなかったが、BDI は 0.4 だが有意に改善した。健康関連 QOL の SGRQ では Symptom が 9.4、Activity が 4.3、Impacts が 4.6 と各ドメインで有意に改善した。また Total も 5.7 有意に改善し、臨床的に有意な変化とされる MCID (minimum clinically important differences) 4 以上の改善は 24 例 (55.8%)

でみられた。

D. 考察

チオトロピウムを二ヶ月間投与した今回の我々の検討で、肺機能検査では FEV_1 の他 $FVC \cdot RV \cdot FRC \cdot IC \cdot RV/TLC \cdot IC/TLC$ が有意に改善した。チオトロピウムの COPD に対する効果の報告では、 FEV_1 の改善は 0.09~0.11L と報告されているが、今回の検討では平均 0.06L であった。また FVC は 0.19~0.34L の改善と報告されているが今回の検討では平均 0.18L であった。一方 $RV \cdot FRC \cdot RV/TLC$ が有意に改善しているのは、チオトロピウムにより肺の過膨張が改善していることを反映していると思われる、それに伴い $IC \cdot IC/TLC$ も有意に改善したと思われる。

今回運動耐容能の評価に、4 種類の方法を用いた。6 分間歩行試験 (6MWT) は患者が最大限の努力で 6 分間平地を歩行し、歩行距離などを測定するもので、特別な機器を必要とせず簡便に検査が可能である一方、患者のモチベーションに左右されやすい。シャトルウォーキング テスト (SWT) は一定間隔の発信音に合わせて 9m 間隔の標識の間を往復歩行する。1 分毎に歩行速度が増加する漸増運動負荷テストで、簡単な機材で測定でき、 $VO_2\text{peak}$ とよく相関することが示されている。漸増運動負荷試験はトレッドミルや自転車エルゴメータを用いて徐々に負荷を増加させ、最大の運動能力を測定する。特殊な機器(呼気ガス分析装置)を用いて、 $VO_2\text{peak}$ など詳細な運動制限因子を特定することが可能であり、また $VO_2\text{peak}$ に基づく運動処方が設定可能である。一方運動持続時間 (ET) は、漸増運動負荷試験より得られた最大負荷量の 70~80% の一定レベルの負荷強度にて、症候限界まで検査を行い、運動の耐久性を評価する。漸増運動負荷試

験より患者の努力依存性の部分があるとされる。今回これらの運動耐容能はチオトロピウムの投与によって全て有意に改善した。

今回検討した運動耐容能の各指標の中では、チオトロピウムの効果を見るのに ET が最も反応性が優れていた。他の指標も有意に改善していたが、その変化率は 3.6~8.8% と ET の 41.1% に比し有意に小さいものであった。この結果は、Oga らがオキシトロピウムの効果を運動耐容能で評価した報告と同様であった。6MWT や SWT・ $VO_{2\text{peak}}$ などの運動耐容能は予後の指標として知られているが、それらは主として最大の運動能力を調べているものである。一方日常生活においては、最大の運動能力よりも運動持続時間の改善がより重要であると考えられ、治療の効果判定に用いる運動耐容能の指標としても ET が優れていると思われる。

O'Donnell らは、チオトロピウム投与により ET が改善し、ET の改善と労作時呼吸困難感の改善と IC の増加が互いに相関することを報告した。今回の我々の検討でも、安静時の肺機能検査で IC の改善と ET の改善は相関した。また Casanova らが COPD の予後の重要な指標として報告した IC/TLC についても ET と相関した。運動耐容能の説明因子として肺機能や呼吸筋力、下肢筋力が関与するとされている。運動耐容能の改善は呼吸リハビリテーションにても得られるが、その場合の改善効果は主として下肢筋力や呼吸筋力の増加によりもたらされると考えられる。今回チオトロピウムの投与により下肢筋力や呼吸筋力には変化がなく、運動耐容能の改善は肺機能の改善、特に過膨張の改善によるものと考えられた。

健康関連 QOL (SGRQ) や呼吸困難感 (Transitional Dyspnea Index : TDI) に関してもチオトロピウム投与によりプラセボ

やイプラトロピウムよりも改善すると報告されている。今回の検討でも、呼吸困難感 (BDI) や健康関連 QOL (SGRQ) の各ドメインと Total score の全てで有意に改善した。また MCID の 4 以上の改善は 55.8% で Casaburi らの報告の 49% と同程度であった。特に健康関連 QOL 改善の要因に関しては更に検討が必要と思われる。

E. 結論

チオトロピウム投与により、肺機能検査では、VC・FEV₁・RV・FRC・IC・IC/TLC が有意に改善し、呼吸困難感・健康関連 QOL も有意に改善した。運動耐容能では、6MWT・SWT・VO₂max・ET が有意に改善し、ET が最も反応性に優れていた。ET の改善は、IC・IC/TLC の改善と相関しており、チオトロピウム投与による症状や運動耐容能の改善は過膨張の改善に伴うものである可能性が考えられる

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

著書

1. 谷口博之, 渡邊文子: II 呼吸リハビリテーションに必要な各種療法一定義とエビデンス 6. NPPV, CPAP (急性期・慢性期). 呼吸・循環障害のリハビリテーション (Clinical Rehabilitation 別冊) (江藤文夫, 上月正博, 植木純, ほか/編) 医歯薬出版, 東京, 2008; 83-87.

論文

1. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Taniguchi

H, Nishimura K, Kato K.: Urinary incontinence in men with chronic obstructive pulmonary disease. International journal of urology 2008; 15: 751-753.

2. 谷口博之, 渡邊文子: COPD の支持療法 呼吸リハビリテーション. 診断と治療 2008; 96: 1131-1139
3. 谷口博之: 増悪期 COPD の酸素療法と人工呼吸管理. Medical Practice 2008; 25: 2071-2075

2. 学会発表

1. 木村智樹, 谷口博之, 近藤康博, 西山理, 加藤景介, 片岡健介, 麻生裕紀, 阪本考司, 木村元宏, 龍華美咲: 固定した閉塞性障害のある気管支喘息症例の臨床的検討. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008 年 6 月, 東京
2. 長谷川隆一, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介: 通常型人工呼吸器「Servo s」による非侵襲的人工換気療法 (NIV). 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008 年 6 月, 神戸
3. 木村智樹, 渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 片岡健介, 加藤景介, 西山理, 近藤康博, 谷口博之: COPD 患者の多面的な予後因子の検討. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 2008 年 6 月, 神戸
4. 松田俊明, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介, 片岡健介, 小川智也, 渡邊文子, 有菌信一: COPD 患者における骨密度の検討. 第 18 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008 年 10 月, 松山
5. 渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 寶門玲美, 平澤純, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹: COPD 患者に対するチオトロピウム

の効果に関する多面的検討. 第 18 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008 年 10 月, 松山

6. 渡邊文子, 小川智也, 有菌信一, 寶門玲美, 平澤純, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹: 特発性肺線維症 (IPF) と COPD における呼吸リハビリテーションの効果の比較. 第 18 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008 年 10 月, 松山
7. 有菌信一, 小川智也, 渡邊文子, 寶門玲美, 平澤純, 谷口博之: COPD 患者の 6 分間歩行テストと漸増シャトルウォーキングテスト. 第 18 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2008 年 10 月, 松山

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし