

- epithelial cells in COPD, [Publication Page : A3948]. International Conference of American Thoracic Society, 5, 2009, San Diego, CA
32. Maekawa K, Ito Y, Imai S, Hirai T, Mishima M : Utility of CT scoring method in evaluation of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC) disease. International Conference of American Thoracic Society, 5, 2009, San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA
33. Matsumoto H, Niimi A, Jinnai M, Nakaji H, Takeda T, Otsuka K, Oguma T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Inoue H, Ito I, Hirai T, Mishima M : Association of alveolar nitric oxide levels with peripheral airway dysfunction in asthma. 第19回国際喘息学会日本北アジア部会, 2009.7, 東京
34. Otsuka K, Matsumoto H, Niimi A, Takeda T, Muro S, Ito I, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Terada K, Oguma T, Nakaji H, Inoue H, Mishima M : Sputum YKL-40 levels in asthma and COPD. 第19回国際喘息学会日本北アジア部会, 2009.7, 東京
35. Niimi A, Ohbayashi H, Sagara H, Yamauchi K, Akiyama K, Takahashi K, Adachi M : A multicenter epidemiological survey of causes of prolonged and chronic cough in Japan. European Respiratory Society Vienna, September 12-16, 2009
36. Haruna A, Ogawa E, Tanabe N, Kudo M, Marumo S, Kinose D, Hoshino Y, Hirai T, Sakai H, Muro S, Mishima M : Decreased expression of VEGFR-2 mRNA in pulmonary vessels of COPD patients. European Respiratory Society Annual Congress, 9, 2009
37. Terada K, Muro S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, Kinose D, Ogawa E, Ito Y, Ichiyama S, Mishima M : Sputum leukocytosis on stable condition predicts chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. American Thoracic Society International Conference, 2008年5月16-21日, Toronto, Canada
38. 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. International Conference of American Thoracic Society, May, 2008, Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Ontario, Canada
39. Handa T, Nagai S : Potential role for costimulatory molecules and CD8 positive lymphocytes in sarcoidosis. 9th WASOG Meeting & 11th BAL International Conference, June, 2008, Apollon Palace Hotel, Athens, Greece
40. Kim Y, Ishii G, Goto K, Ota S, Kubota K, Ohmatsu H, Niho S, Yoh K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ochiai A : Clinical significance of ABC transporter and DNA excision repair protein expressions in small-cell lung cancer (SCLC) patients. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, June, 2008, McCormick Place Convention Center, Chicago, Illinois, USA
41. Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Mishima M : Impaired swallowing reflex predisposes to COPD exacerbations. European Respiratory Society Annual Congress, 2008年10月4-8日, Berlin, Germany
42. 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) 46th Annual Meeting, October, 2008, Washington Convention Center, Washington, DC, USA
43. 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) 46th Annual Meeting, October, 2008, Washington Convention Center, Washington, DC, USA

国内学会

1. 伊藤 穰, 飯沼由嗣 : 肺炎球菌クローン株におけるマクロライド耐性遺伝子含有トランスポゾンの解析. 第82回日本細菌学会総会, 2009.3, 名古屋国際会議場, 名古屋
2. 半田知宏, 長井苑子, 伊藤 穰, 渡辺 創, 三嶋理晃, 泉 孝英 : 間質性肺炎に伴う肺高血圧症に対するボセンタンの効果. 第106回日本内科学会講演会, 2009.4, 東京
3. 伊藤 穰, 今井誠一郎, 石田 直, 伊藤功朗, 前川晃一, 高倉俊二, 飯沼由嗣, 一山智 : 肺炎球菌クローン株におけるマクロライド耐性遺伝子含有トランスポゾンの解析. 第83回日本感染症学会総会, 2009年4月23-24日, 京王プラザホテル, 東京
4. 新実彰男 : イブニングシンポジウム2 (気管支喘息とその周辺疾患) 咳喘息と喘息. 第50回日本呼吸器学会総会, 2010年4月23-25日
5. 新実彰男 : イブニングシンポジウム10 (PRO-CON session 喘息治療の目標は満たされたか?) ICS/LABA 配合剤の立場から. 第50回日本呼吸器学会総会, 2010年4月23-25日
6. 竹田知史, 新実彰男, 猪野正志, 中井隆介, 東 高志, 井上英樹, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 中治仁志, 田尻智子, 岩田敏之, 伊藤功朗, 松本久子, 三嶋理晃 : Functional MRI による咳の中枢性機序の解析. 第50回日本呼吸器学会総会, 2010年4月23-25日
7. 清川寛文, 松本久子, 新実彰男, 伊藤功朗, 中治仁志, 竹田知史, 井上英樹, 小熊 毅, 大塚浩二郎, 三嶋理晃 : CT にて小葉中心性粒状影を認め Alveolar No が高値であった, 気管支喘息の2例. 第50回日本呼吸器学会総会, 2010年4月23-25日
8. 井上英樹, 新実彰男, 竹田知史, 松本久子, 伊藤功朗, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 中治仁志, 田尻智子, 岩田敏之, 三嶋理晃 : 高齢者喘息の病態生理学的特徴 : 非高齢者との比較. 第50回日本呼吸器学会総会, 2010年4月23-25日
9. 松本久子, 井上英樹, 新実彰男, 伊藤功朗, 山口将史, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 竹田知史, 小熊 毅, 中治仁志, 田尻智子, 岩田敏之, 三嶋理晃 : 遷延性・慢性咳嗽患者の咳嗽誘発因子と病態との関係. 第50回日本呼吸器学会総会. 2010年4月23-25日
10. 大塚浩二郎, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 小熊毅, 竹田知史, 中治仁志, 井上英樹, 岩田敏之, 田尻智子, 三嶋理晃, 青山典仁 : 遷延性・慢性咳嗽患者における血漿サブスタンスP濃度の検討. 第50回日本呼吸器学会総会, 2010年4月23-25日
11. 新実彰男 : 学会アワー重症喘息における抗IgE抗体療法の可能性—JGL2009を踏まえ—重症難治性喘息の現状からみた抗IgE抗体療法の可能性. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2010年5月8-10日
12. 新実彰男 : 学会アワー喘息治療の現状と課題 ICS/LABA 配合剤による新たな喘息治療のアプローチ. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010年5月8-10日
13. 井上英樹, 伊藤功朗, 新実彰男, 竹田知史, 松本久子, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 中治仁

- 志, 田尻智子, 岩田敏之, 三嶋理晃: 安定期喘息患者における誘発喀痰中好酸球比率の臨床的意義. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010年5月8-10日
14. 富川盛光, 松井永子, 近藤直実, 小熊 毅, 新実彰男, 海老澤元宏: 末梢気道病変を有する小児気管支喘息患児の SNPs による遺伝的背景と CT を用いた画像的評価に関する検討. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010年5月8-10日
15. 松岡弘典, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 竹田知史, 中治仁志, 三嶋理晃: 咳喘息における Inflammatory subtype と治療経過. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010年5月8-10日
16. 今井誠一郎, 鈴木茉友, 濱田 哲, 伊藤功朗, 伊藤 穰, 松本久子, 新実彰男, 三嶋理晃. 結腸全摘術後に発症した潰瘍性大腸炎に伴う気管支炎の1例. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010年5月8-10日
17. 新実彰男: 教育セミナー7 高齢者喘息の問題点と対応一特に末梢気道病変に注目して一. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
18. 新実彰男: イブニングシンポジウム8 気管支喘息の最新治療戦略 喘息病態の多様性を考慮した治療戦略. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
19. 宮武明彦, 新実彰男, 松本久子, 田尻智子, 藤田きみゑ: 気管支喘息における ACT (asthma control test) の重要性. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
20. 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, 井上英樹, 田尻智子, 岩田敏之, 三嶋理晃: 喘息における BDP-HFA (B) と FP-DPI (F) の中枢・末梢気道病変に対する有効性の比較検討. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
21. 小熊 毅, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 中治仁志, 井上英樹, 岩田敏之, 田尻智子, 長崎忠雄: MDCT を用いた喘息患者の気道壁粘膜側・漿膜側の Irregularity に関する検討. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
22. 大塚浩二郎, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 小熊 毅, 竹田知史, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃, 青山典仁, 佐々木一彦: 遷延性・慢性咳嗽患者におけるオロパタジンの鎮咳作用. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
23. 大塚浩二郎, 松本久子, 竹田知史, 新実彰男, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 小熊 毅, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃: 吸入ステロイド治療前後における血清 YKL40 と喘息病態との関係. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
24. 中治仁志, 新実彰男, 松岡弘典, 松本久子, 伊藤功朗, 井上英樹, 岩田敏之, 田尻智子, 長崎忠雄, 三嶋理晃: クエン酸暴露による咳反復惹起に伴うモルモット気道の病理学的変化. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
25. 金谷久美子, 伊藤功朗, 足立雄一, 板澤寿子, 伊藤靖典, 淵澤竜也, 山元純子, 樋口収, 村上巧啓, 新実彰男, 三嶋理晃: 黄砂飛来時の小児喘息入院リスク上昇は花粉予報時に低減: 富山での Case-crossover study. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
26. 富川盛光, 小熊 毅, 新実彰男, 海老澤元宏: HRCT による小児気管支喘息患児の末梢気道病変の評価. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日

27. 新実彰男：教育講演：慢性咳嗽の診断と治療
伊藤功朗，松本久子，新実彰男，三嶋理晃，
山下浩平：慢性肉芽腫症患者に発症したびまん性肺アスペルギルス症の1例。第75回日本呼吸器学会近畿地方会，2010年7月17日
28. 樽見映里，伊藤功朗，今井誠一郎，三嶋理晃，近藤響子：GEM/TS-1による胆管癌化学療法中に発症した薬剤性肺炎の1剖検例。第75回日本呼吸器学会近畿地方会，2010年7月17日
29. 今井誠一郎，伊藤功朗，濱田 哲，上田康裕，丸澤宏之，住吉真治，小谷泰一，松島晶，三嶋理晃：血球貪食症候群が先行し，診断に難渋した粟粒結核の1剖検例。感染症学会中日本地方会，2010年11月17日
30. 長崎忠雄，伊藤功朗，宮川 文，園部 誠，松村康史，石川隆之，松本久子，新実彰男，三嶋理晃：慢性リンパ性白血病で多発する嚢胞/空洞性病変を呈した Granulomatous pneumocystis pneumonia の1例。感染症学会中日本地方会，2010年11月17日
31. 田尻智子，新実彰男，松本久子，伊藤功朗，岩田敏之，井上英樹，中治仁志，大塚浩二郎，小熊 毅，竹田知史，三嶋理晃：典型的喘息および咳喘息における鼻アレルギーの合併頻度と臨床的意義。第20回国際喘息学会日本・北アジア部会，2010年7月2-3日
32. 新実彰男：モーニングセミナー：慢性咳嗽の診断と治療。第28回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会，2010年2月20日
33. 新実彰男：慢性咳嗽の診療。日本内科学会北陸支部第51回生涯教育講演会，2010年10月3日
34. 田尻智子，新実彰男，松本久子，伊藤功朗，岩田敏之，井上英樹，中治仁志，大塚浩二郎，小熊 毅，竹田知史，三嶋理晃：典型的喘息および咳喘息における鼻アレルギーの合併頻度と臨床的意義。喘息研究会第18回学術講演会，2010年10月16日
35. 新実彰男：コアセッション「医用画像：基礎と臨床」キーノートレクチャー 気道計測の応用：CT 画像による喘息病態の評価。第2回呼吸機能イメージング研究会学術集会，2010年1月30-31日
36. 小熊 毅，平井豊博，新実彰男，室 繁郎，松本久子，小川恵美子，三嶋理晃：ファントムを用いた胸部 CT 画像における気道測定法の検証に関する検討。第2回呼吸機能イメージング研究会学術集会，2010年1月30-31日
37. Oguma T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Nakaji H, Inoue H, Iwata T, Tajiri T, Nagasaki T, Mishima M: Surface irregularity of airway walls as assessed by MDCT in asthmatic patients. 第3回呼吸機能イメージング研究会学術集会，2011年1月28-30日
38. Oguma T, Hirai T, Niimi A, Muro S, Matsumoto H, Hoshino Y, Ito I, Mishima M: Airway wall remodeling in different anatomic locations assessed by computed tomography in patients with stable asthma and COPD. 第3回呼吸機能イメージング研究会学術集会，2011年1月28-30日
39. 室 繁郎：COPD の CT 診断と治療戦略。第2回呼吸機能イメージング研究会，コアセッション第2部 COPD，2010年1月
40. 室 繁郎，小川恵美子，星野勇馬，三嶋理晃：COPD の新ガイドラインをめぐる諸問題併存症・合併症の診断と管理。日本呼吸器学会総会シンポジウム5，2010年3月
41. 高橋珠紀，室 繁郎，三嶋理晃：血清歯周病抗体価と COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪との関連性。第75回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会，2010年6月25日
42. 室 繁郎：併存症の評価。京アジア COPD シンポジウム，2010年7月31日
43. 大島洋平，玉木 彰，室 繁郎：COPD 患者におけるトレッドミル上り坂歩行時の随意的な換気量の増加が呼吸困難感および歩行時間

- に及ぼす影響. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010年9月
44. 長谷川 聡, 新宮信之, 玉木 彰, 半田知宏, 室 繁郎, 森谷敏夫: COPD 患者に対する集中的入院リハビリテーションの効果と中期的経過 2種類のプログラムにおける経過の検証. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010年10月
45. 鈴木雅雄, 室 繁郎, 福井基成, 安藤友紀, 塩田哲広, 遠藤和夫, 大森 崇, 佐藤 晋, 相原顕作, 松本正孝, 鈴木進子, 糸谷 涼, 石床 学, 原良 和, 鍵岡 均, 平林正孝, 三嶋理晃: COPD 患者の呼吸困難に対する鍼治療の検討 COPD Acupuncture Trial: CAT. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010年4月23-25日
46. 丸毛 聡, 室 繁郎, 春名 茜, 佐藤篤靖, 小川恵美子, 星野勇馬, 平井豊博, 三嶋理晃, 佐藤篤彦: 検診における肺年齢伝達による禁煙促進効果. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010年4月23-25日
47. 大塚浩二郎, 松本久子, 新実彰男, 竹田知史, 室 繁郎, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 寺田邦彦, 小熊 毅, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃: 喘息・COPD における喀痰上清中 YKL-40 濃度と病態との関連. 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会, 2010年7月2-3日
48. 室 繁郎, 寺田邦彦, 三嶋理晃: 胃食道逆流症 (GERD) 症状が慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪に及ぼす影響. 第13回東北 GERD 研究会, 2010年6月17日
49. 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 西谷 弘, 中野恭幸, 室 繁郎, 小川恵美子, 三嶋理晃, 大松広伸, 土田敬明, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之: 第17回日本検診CT学会, 2010年2月12-13日, 長崎
50. 谷澤公伸, 半田知宏, 長井苑子, 伊藤 穰, 渡辺 創, 相原顕作, 泉 孝英, 三嶋理晃: 日本人サルコイドーシス症例における CD24 遺伝子多型の検討. 第7回近畿サルコイドーシス/肉芽腫性疾患研究会, 2010年5月8日, 大阪
51. 渡辺 創, 半田知宏, 谷澤公伸, 田口善夫, 野間恵之, 小橋陽一郎, 久保 武, 相原顕作, 長井苑子, 陳 和夫, 三嶋理晃: 特発性間質性肺炎に潜在する抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体症候群の疫学. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010年4月, 京都
52. 伊藤功朗, 石田 直, 橋本 徹, 有田真知子, 大澤 真, 橋 洋正, 新実彰男: HRCT を用いた細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別に関する Prospective study. 第83回日本感染症学会総会, 2009年4月23-24日, 東京
53. 新実彰男: ランチョンセミナー気管支喘息・慢性咳嗽診療の実際—薬物療法を中心に—. 第56回北海道薬学大会 (2009年5月31日, 札幌コンベンションセンター)
54. 新実彰男: シンポジウム11 喘息と耳鼻科領域—病態と優しい管理—喘息, 咳喘息における鼻アレルギー. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009年6月4-6日, 岐阜
55. 新実彰男: イブニングシンポジウム4 気道炎症とリモデリングの評価と治療. 成人喘息における気道炎症の評価と治療. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2009年6月4-6日, 岐阜
56. 新実彰男, 陣内牧子, 藤村政樹, 西村善博, 石原享介, 安場広高, 有田真知子, 郷間巖, 吉村千恵, 鈴木雄二郎, 田口善夫, 松本久子, 藤枝重治, 三嶋理晃, 東田有智: 頻回の増悪をきたす重症難治性喘息の臨床像と病態に関する多施設共同研究. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2009年6月4-6日, 岐阜
57. 伊藤功朗: シンポジウム7「呼吸器専門医の在り方と制度」 大学病院における専門医の

- あり方（理想像）. 第49回日本呼吸器学会総会, 2009年6月12-14日, 東京
58. 伊藤功朗, 長井苑子, 半田知宏, 室 繁郎, 平井豊博, 月野光博, 三嶋理晃: MMP-9 プロモータ遺伝子多型は上肺野優位の肺気腫病変と関連する. 第49回日本呼吸器学会総会, 2009年6月12-14日, 東京
59. 伊藤功朗, 石田 直, 橋本 徹, 有田真知子, 大澤 真, 橋 洋正, 新実彰男, 三嶋理晃: HRCT を用いた細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別に関する Prospective study. 第49回日本呼吸器学会総会, 2009年6月12-14日, 東京
60. 大塚浩二郎, 松本久子, 新実彰男, 竹田知史, 室 繁郎, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 寺田邦彦, 小熊 毅, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃: 喘息・COPD における YKL-40 の関与: 誘発喀痰による検討. 第49回日本呼吸器学会総会, 2009年6月12-14日, 東京
61. 山口将史, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 竹田知史, 中治仁志, 井上英樹, 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49回日本呼吸器学会総会, 2009年6月12-14日, 東京
62. 松本久子, 平田 豊, 大塚浩二郎, 伊藤功朗, 小川恵美子, 室 繁郎, 阪井宏彰, 新実彰男, 越久仁敬, 三嶋理晃: IL-13 によるヒト気道平滑筋細胞における LTD4 誘発性 Ca oscillation への影響. 第49回日本呼吸器学会総会, 2009年6月12-14日, 東京
63. 竹田知史, 新実彰男, 小賀 徹, 松本久子, 伊藤功朗, 山口将史, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃: 咳喘息患者の Impulse oscillometry (IOS) 所見と健康関連 QOL: 軽症喘息患者との比較検討. 第49回日本呼吸器学会総会, 2009年6月12-14日, 東京
64. 新実彰男: イブニングシンポジウム2「高齢者喘息の病態と治療戦略」 高齢者喘息と末梢気道病変. 第49回日本呼吸器学会総会, 2009年6月12-14日, 東京
65. 新実彰男, 陣内牧子, 松本久子, 藤村政樹, 西村善博, 有田真知子, 石原享介, 安場広高, 郷間 巖, 吉村千恵, 鈴木雄二郎, 田口善夫, 三嶋理晃, 東田有智: 頻回の増悪をきたす重症難治性喘息の臨床像と病態. 第49回日本呼吸器学会総会, 2009年6月12-14日, 東京
66. Niimi A: International Sympoijum 4 “Spectrum of the interrelationships among inflammation, remodeling and function”. Radiological assessment of airway remodeling and its functional consequences in patients with asthma. The 49th Japanese Respiratory Society meeting, 2009.6
67. 半田知宏, 長井苑子, 上田清源, 伊藤 穰, 渡辺 創, 谷澤公伸, 三嶋理晃, 泉 孝英: サルコイドーシスの心病変および肺高血圧症の評価における血清 NT-proBNP の有用性. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.6, 東京,
68. 谷澤公伸, 半田知宏, 長井苑子, 平井豊博, 陳 和夫, 坪井知正, 小賀 徹, 伊藤 穰, 伊藤功朗, 渡辺 創, 泉 孝英, 三嶋理晃: 間質性肺炎における胸部 CT densitometry: 特発性間質性肺炎と膠原病性間質性肺炎の比較. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.6, 東京
69. 小川恵美子: 培養細胞実験から臨床へ; COPD における免疫機構. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009.6, 東京
70. 室 繁郎: SABA と LABA の位置づけ. 第49回日本呼吸器学会イブニングシンポジウム, 2009年6月13日
71. 前川晃一, 伊藤 穰, 今井誠一郎, 平井豊博, 三嶋理晃: 肺 MAC 症の胸部 CT 評価に

- における CT スコアリング法の有用性の検討.
第49回日本呼吸器学会総会, 2009.6, 東京国際フォーラム, 東京都
72. 野島崇樹, 武田菜穂, 片山昌紀, 湯川尚一郎, 藤井隆夫, 今井誠一郎, 伊藤 穰, 飯沼由嗣, 一山 智: 膠原病および不明熱患者におけるクオンティフェロン_γ-TB を用いた結核症診断に関する研究. 第84回日本結核病学会総会, 2009.7, 札幌コンベンションセンター, 札幌
73. 片山昌紀, 湯川尚一郎, 藤井隆夫, 武田菜穂, 野島崇樹, 伊藤 穰, 飯沼由嗣: 活動性 SLE に脊髄病変を伴う播種性結核を発症した1例. 第84回日本結核病学会総会, 2009.7, 札幌コンベンションセンター, 札幌
74. 濱本裕美, 伊藤功朗, 伊藤 穰, 新実彰男, 松本久子, 山下浩平, 三嶋理晃: 発症から約1年後に TBLB にて診断された血管内リンパ腫の1例. 第73回日本呼吸器学会近畿地方会, 2009年7月18日, 奈良
75. 三橋佳奈, 伊藤功朗, 後藤慎平, 新実彰男, 松本久子, 半田知宏, 川端大介, 三森経世, 三嶋理晃: 器質化肺炎の病理像を呈した PR3-ANCA 陽性肺疾患の1例. 第73回日本呼吸器学会近畿地方会, 2009年7月18日, 奈良
76. 鈴木貴久, 谷澤公伸, 伊藤功朗, 相原顕作, 渡邊 創, 三嶋理晃, 半田知宏, 陳 和夫, 真鍋俊明: 典型的な喘息症状を伴わなかったアレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) の1例. 第73回日本呼吸器学会近畿地方会, 2009年7月18日, 奈良
77. 新実彰男: ランチョンセミナー「慢性咳嗽の診断と治療」. 第44回日本呼吸器学会中国・四国地方会・第48回日本肺癌学会中国・四国支部会, 2009年7月18日, 松江市
78. 新実彰男: 気管支喘息の治療. 社団法人日本呼吸器学会 第30回生涯教育講演会 (呼吸器セミナー), 2009年7月25日, 名古屋市および11月28日, 仙台市
79. 室 繁郎: 体質と COPD. 第59回日本体質医学会総会シンポジウム, 2009年7月25日
80. 半田知宏: シンポジウム 間質性肺炎の周術期管理「間質性肺炎の病態と周術期増悪のメカニズム」. 日本麻酔科学会第56回学術集会, 2009.8.17, 神戸ポートピアホテル, 神戸
81. 室 繁郎: COPD の病態と治療: 喘息との差異. 日本薬剤師会学術会ランチョンセミナー, 2009年10月11日
82. 新実彰男: シンポジウム5「肺診断技術の進歩」. CT 画像で評価した気道リモデリングの機能的意義. 第46回日本臨床生理学会総会, 2009年10月22-23日, 盛岡市
83. 半田知宏, 長井苑子: シンポジウム 肉芽腫性肺疾患の基礎と臨床 Update「サルコイドーシスの病勢評価と鑑別診断のための血液マーカーの検討」. 第29回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会, 2009.10.23, 栃木県総合文化センター, 宇都宮
84. Niimi A: International symposium “eosinophils, other inflammatory cells and molecules in asthma”. Eosinophilic airway disorders associated with asthma. 59th Annual Conference of Japanese Society of Allergology, International Symposium, 2009.10, Akita, Japan
85. 新実彰男, 三嶋理晃: ワークショップ3 COPD と気管支喘息—その病態と治療の類似と相違—. CT 画像からみた病態の類似性と相違. 第59回日本アレルギー学会秋季臨床大会, 2009年10月29-31日, 秋田
86. 新実彰男: 教育セミナー20 慢性咳嗽に潜むアレルギー疾患—咳喘息・喘息. 第59回日本アレルギー学会秋季臨床大会, 2009年10月29-31日, 秋田
87. 新実彰男: イブニングシンポジウム5 喘息薬物治療—吸入ステロイド単独でどこまでコントロールは可能か?— 炎症部位からみた喘息コントロール. 第59回日本アレルギー学

- 会秋季臨床大会, 2009年10月29-31日, 秋田
88. 新実彰男, 大林浩幸, 相良博典, 山内広平, 秋山一男, 高橋 清, 足立 満: 遷延性・慢性咳嗽の原因疾患に関する多施設調査. 第59回日本アレルギー学会秋季臨床大会, 2009年10月29-31日, 秋田
89. 大塚浩二郎, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 小熊毅, 竹田知史, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃, 青山典仁, 佐々木一彦: 遷延性・慢性咳嗽患者における血漿サブスタンス (SP) 濃度の検討. 第59回日本アレルギー学会秋季臨床大会, 2009年10月29-31日, 秋田
90. 松本久子, 井上英樹, 新実彰男, 伊藤功朗, 山口将史, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 竹田知史, 小熊毅, 中治仁志, 田尻智子, 岩田敏之, 三嶋理晃. 遷延性・慢性咳嗽患者の咳嗽誘発因子と病態との関係. 第59回日本アレルギー学会秋季臨床大会, 秋田2009年10月29-31日, 秋田
91. 松本久子, 平田 豊, 大塚浩二郎, 新実彰男, 伊藤功朗, 小川恵美子, 室 繁郎, 阪井宏彰, 越久仁敬, 三嶋理晃: IL-13によるヒト気道平滑筋細胞における LTD4 誘発性 Ca oscillation への影響. 第59回日本アレルギー学会秋季臨床大会, 2009年10月29-31日, 秋田
92. 井上英樹, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 大塚浩二郎, 小熊毅, 竹田知史, 中治仁志, 田尻智子, 岩田敏之, 三嶋理晃. 高齢者喘息の病態生理学的特徴: 非高齢者との比較. 第59回日本アレルギー学会秋季臨床大会, 2009年10月29-31日, 秋田
93. 山口将史, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 大塚浩二郎, 小熊毅, 竹田知史, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃: 低用量・高用量吸入ステロイド薬 (ICS) とロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) による咳喘息の短期治療効果. 第59回日本アレルギー学会秋季臨床大会, 2009年10月29-31日, 秋田
94. 清川寛文, 松本久子, 新実彰男, 伊藤功朗, 中治仁志, 竹田知史, 井上英樹, 小熊毅, 大塚浩二郎, 三嶋理晃: CTにて小葉中心性粒状影を認めAlveolar NOが高値であった, 気管支喘息の2例. 第59回日本アレルギー学会秋季臨床大会, 2009年10月29-31日, 秋田
95. 竹田知史, 新実彰男, 井上英樹, 松本久子, 伊藤功朗, 三嶋理晃: Functional MRIによる咳の中枢性機序解明の試み. 第59回日本アレルギー学会秋季臨床大会, 2009年10月29-31日, 秋田
96. 田尻智子, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 岩田敏之, 井上英樹, 中治仁志, 大塚浩二郎, 小熊毅, 竹田知史, 三嶋理晃: 典型的喘息および咳喘息における鼻アレルギーの合併頻度と臨床的意義. 第59回日本アレルギー学会秋季臨床大会, 2009年10月29-31日, 秋田
97. 陣内牧子, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 大塚浩二郎, 小熊毅, 竹田知史, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃: 頻回の増悪をきたす重症難治性喘息における喀痰中炎症性メディエーターの検討. 第59回日本アレルギー学会秋季臨床大会, 2009年10月29-31日, 秋田
98. Matsumoto H: International symposium "eosinophils, other inflammatory cells and molecules in asthma". Altered properties of airway smooth muscle in asthma. 59th Annual Conference of Japanese Society of Allergology, 2009.10, Akita, Japan
99. 松本久子: ワークショップ8「吸入ステロイド療法の最近の知見と普及に向けて」咳喘息と吸入ステロイド治療. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2009.10, 秋田
100. 室 繁郎, 寺田邦彦, 三嶋理晃: 胃食道逆流症 (GERD) 症状が慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪に及ぼす影響. 第14回学術集会

- GERD 研究会, 2009年11月21日
101. 伊藤功朗: ワークショップ4「肺炎における非定型病原体を考える—診療上, 何が問題で, 今後何を解決すべきか—」細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別—臨床像からどこまで診断に迫れるか?—, 第57回日本化学療法学会西日本支部総会, 2009年11月27-28日, 名古屋
 102. 新実彰男: 気管支喘息の治療, 社団法人日本呼吸器学会, 第30回生涯教育講演会(呼吸器セミナー), 2009年7月25日, 名古屋市および11月28日, 仙台市
 103. 藤村貴則, 半田知宏, 清川寛文, 渡辺 創, 谷澤公伸, 相原顕作, 陳 和夫, 三嶋理晃: 空洞形成を伴う肺病変と中枢神経病変を呈したサルコイドーシスの1例, 第104回日本結核病学会近畿地方会/第74回日本呼吸器学会近畿地方会, 2009.12, 大阪
 104. 鈴木茉友, 今井誠一郎, 濱田 哲, 伊藤 穰, 新実彰男, 三嶋理晃: 潰瘍性大腸炎術後に合併した気管支炎の1例, 第74回日本呼吸器学会近畿地方会, 第104回日本結核病学会近畿地方会, 大阪国際会議場, 2009.12, 大阪
 105. 室 繁郎: COPD の CT 診断と治療戦略, 第2回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2010年1月30日, 沖縄コンベンションセンター
 106. 春名 茜, 小川恵美子, 佐々田紘久, 阪井彰宏, 室 繁郎, 中野恭幸, 平井豊博, 仁木登, 三嶋理晃: 喫煙者におけるレプチン受容体の発現と気腫病変の関係, 第2回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2010年1月, 沖縄コンベンションセンター
 107. 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
 108. 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ブロンコレアの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
 109. 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
 110. 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
 111. 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
 112. 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, 2008.7, 神戸
 113. 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: 慢性ペリリウム肺の長期経過と予後, 第28回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会, 2008.11, 仙台
 114. 金 永学, 久保田 馨, 葉 清隆, 仁保誠治, 後藤功一, 大松広伸, 西條長宏, 西脇 裕: PS2 非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ゲムシタビン併用療法の第I相試験, 日本肺癌学会総会, 2008年11月, 北九州国際会議場, 小倉

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

COPD 症例の抗コリン薬吸入治療による気管支拡張反応部位の検討と アドレナリン受容体遺伝子 (*ADRB2*) 多型の意義に関する研究

研究分担者 西村 正治

北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野教授

研究要旨

1. 抗コリン薬吸入による画像解析上 CT 気道拡大率と、肺機能検査による 1 秒量の改善率はよい相関関係を示した。末梢側の気道ほど両者の相関の回帰直線の傾きは急なものになり、末梢気道の機能面における重要性を明らかにした。
2. *ADRB2* 遺伝子多型は、 β_2 刺激薬と抗コリン薬に対する反応の優位性を規定する因子の一つであると考えられた。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease: COPD) は、呼吸器領域における common disease であり、約 500 万人以上の潜在 delete 患者の存在が推定されている。さらに高齢化社会において COPD 患者数の増加が予想され、高齢者の QOL の観点ばかりではなく、医療経済の観点からも重大な社会的脅威となっている^{1,2)}。

今日、疾患の多様性の観点から適切な病型分類に基づいたより個別化された治療へと関心が向かっている。COPD においては、肺気腫病変と末梢気道病変の相対的関与や気流制限可逆性の大きさによる病型分類に世界的な関心が集まっており、気道病変優位型 COPD と肺気腫病変優位型 COPD は、薬物治療に対する反応性、QOL、自然経過（増悪の頻度、1 秒量の経年変化、生命予後、合併症など）の臨床的特徴が異なる可能性がある^{3,4)}。

はじめに、我々は、肺 CT 画像を用いた 3 次元気道解析ソフトを開発し、様々な方向に走る肺内

の気管支すべてについて 3 次分岐（区域気管支）から 6 次分岐までの気道内径面積 (airway luminal area: A_i)、気道壁面積比 (wall area % : $WA\%$) などの気道指標を得ることを可能とした⁵⁾。この解析ソフトは COPD 対象患者の病型分類や長期追跡、また、気管支拡張薬の効果発現部位の特定にも応用可能である。

最初に、気道病変の指標である、 $WA\%$ と肺気腫の指標である肺低吸収域容積比 (low attenuation volume % : $LAV\%$) を、上肺と下肺に分け局所ごとに測定し、気流制限に及ぼす相対的関与について検討した。

次に、気管支拡張薬の効果発現部位の特定にも応用可能であることを利用して、COPD の治療において、重要な長時間作用型抗コリン薬（チオトロピウム）吸入前後において、気道解析を施行した。気道内腔面先の指標である A_i を用いて、チオトロピウムによる気管支拡張効果を視覚的に捉えること、どのレベル気道で気管支拡張が起こるか、気管支拡張薬による気道面積の拡張程度と呼吸機能の改善がどのような関係があるか検討し

た。

研究3として、COPD治療に用いられる代表的な気管支拡張薬である、 β_2 刺激薬と抗コリン薬の気管支拡張反応の優位性と、遺伝子多型の関連を調べた。以前我々は、COPD患者において、*ADRB2* 遺伝子多型 (Arg16Gly) と salbutamol に対する反応について検討し、Gly は salbutamol による強い反応性を呈することを報告した⁶⁾。近年、同遺伝子多型が、抗コリン薬に対する反応をも規定する結果が報告されており、Arg と抗コリン薬による反応性との関連が示されている^{7,8)}。以上の背景により、*ADRB2* 遺伝子多型が両薬剤に対する反応の優位性を規定する可能性について検討した。

B. 研究方法

対象は、北海道 COPD コホート研究に登録し⁴⁾、肺 CT 検査を施行した男性80名内、COPD 症例70名 (ステージ1 18名、ステージ2 31名、ステージ3～4 21名) を含む。抗コリン薬吸入前後の気道解析には、中等症から重症の COPD 患者15人 (男性13人、女性2人)、平均年齢69.4歳 (53～83歳)、すべて喫煙者で喫煙歴 (61.8 ± 31.8 pack-years) を選択した。

COPD の診断は日本呼吸器学会のガイドラインに基づき、臨床的診断された気管支喘息、肺癌、肺線維症、気管枝拡張症などを除外した。全例喫煙歴を有し、 α_1 アンチトリプシン欠損症例は認めなかった。

CT は SOMATOME plus Volume Zoom (Siemens) と Aquilion Multi TSX-101A/HA (Toshiba) を使用し、以下の撮像条件で施行した。深吸気位、(Siemens) : 140 kVp, 150 mA, 4 detector × 1 mm collimation, ヘリカルピッチ7 ; (Toshiba) : 120 kVp, 300 mA, 0.5 sec/rotation, 64 detectors × 0.5 mm collimation, ヘリカルピッチ41, スライス厚 0.5 mm。

約 0.625 mm の等方向性 voxel に再構築した DICOM データを、ワークステーション (AZE)

上で3次元的に構築し、3次分岐 (区域気管支) から6次分岐までの気道壁面積を測定し、WA% で気道病変を評価した⁵⁾。肺気腫の定量法は、全肺野を抽出し、上、下肺野に分け、その肺野を占める肺低吸収域容積 (LAV%) を測定した。右上・下肺で区域気管支 (3次分岐) と6次分岐の気道壁面積比と肺低吸収容積 (< -950HU) の割合を測定し、これらの指標の4次交互作用まで含めたモデルによって、気流制限のモデル化を行った後、気道壁面積の程度別に、肺気腫病変と対予測1秒量の相関関係を検討した。2変量の相関は Pearson で解析した。

抗コリン薬吸入前後の気道解析にエントリーした、すべての対象者は気管支拡張薬を含むあらゆる呼吸器薬を1週間中止し、CT、呼吸機能検査を施行。チオトロピウムを1週間1日1回吸入した後、同様にCTおよび呼吸機能検査を施行した。

右上葉3本 (B1, B2, B3)、右中葉2本 (B4, B5)、右下葉3本 (B8, B9, B10) を選択し、3次分岐 (区域気管支) から6次分岐までの Ai (よって1被験者について1回のCT検査で右肺の気道径32ヶ所) を測定した^{5,9)}。

CTでの測定評価項目は気管支拡張薬吸入前後での気道内腔面積の拡大率とした。

スパイロメトリーは、ローリングシール型の測定機器 CHESTAC-33 (CHEST 社) を使用し、肺拡散能力は、1回呼吸法で測定し、血中ヘモグロビン値で補正した後、DLco/VA を対予測値で表した。呼吸機能検査はすべて日本呼吸器学会のガイドラインに沿って施行した¹²⁾。

統計解析：結果は平均値 ± 標準誤差で示した。気管支拡張薬吸入前後での呼吸機能の改善および気道内腔面積の変化については対応のある t 検定を行い、各グループ間では対応のない t 検定を施行した。気道内腔面積拡大率についての分枝ごとの検討ではトレンドテスト (Jonckheere-Terpstra test) を用い、各分岐間の検討には Kruskal-Wallis 検定と2群間の統計には Mann-Whitney U 検定を用いた。2変量の相関には Spearman の順位相関

を施行した (SPSS for Windows version 12.0 software (SPSS Japan)。 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。

研究3の対象は北海道 COPD コホート研究⁴⁾, 274人。患者のエントリー後, 半年ごとの visit において BDR を測定した。また, visit5 以降では, salbutamol (SA) と oxytropium (OX) による BDR を交互に測定した。

患者個々の気管支拡張反応 (Bronchodilator response: BDR) は, 測定間のばらつきを考慮した検討が重要であるため¹¹⁾, 本研究では, SA に対する BDR として visit 5, 7 の平均値, OX に対する BDR として visit 6, 8 の平均値を用い, 計 188人における, BDR と *ADRB2* 遺伝子多型との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

北海道大学「医の倫理委員会」に「慢性閉塞性肺疾患の新たな病型分類の特徴と自然経過の解明に関する研究」として審査を申請し, すでに平成14年12月付けで承認されている。また, すべての患者において, 調査開始時に同意説明文章を用いてコホート調査と遺伝子検査の内容を説明し, それぞれ書面で同意を取得した。

抗コリン薬吸入前後の気道解析では, 北海道大学医学部医の倫理委員会の承認を得た後, 全対象者に研究内容を文書で説明し同意を取得した。

C. 研究結果

肺気腫病変と気道壁面積比との関係を上・下肺にわけて検討すると, 下肺では, 肺気腫病変の程度の指標である LAV% と, 気道病変の指標である WA% に有意な相関関係があった ($r = 0.407$, $p < 0.001$, $n = 80$)。一方, 上肺では両病変の間に相関関係はなく, 上肺では肺気腫病変は気道病変の進行とは独立に進行していた。この結果より, 肺気腫病変と気道病変の進行程度は, 部位により異なり, 下肺では, 気道病変と肺気腫病変が並行に進む可能性が考えられた。次に, 肺気腫病変と対予測1秒量との関係を気道壁面積比別に検討す

るために, WA% を60以下の低値群と WA% が70%以上の高値群に分け検討した。WA% が低値で気道病変の関与が少ない症例では, 上肺, 下肺ともに LAV% と対予測1秒量の間に関係はなく, 気流制限の進行に及ばず, 肺気腫病変の関与は少ないと考えられた。一方, WA% が高値で, 気道病変の進行が想定された症例において, 上肺では, WA% が低値の場合と同様に LAV% と対予測1秒量の間に関係は認めなかったが, 下肺では LAV% と対予測1秒量の間に関係を認めた ($r = -0.623$, $n = 31$, $p < 0.001$)。

これらの結果から, 気道病変がない場合, 上肺の肺気腫病変の関与は少なく, 気道病変がある場合, 下肺の肺気腫病変による気流制限への相加的な影響が認められると考えられた。

次に, 抗コリン薬の吸入治療による気管支拡張反応部位を検討した。チオトロピウム吸入前後に32ヶ所でみた全体での気道面積拡大率は $39.3 \pm 7.2\%$ であった。また, 上葉, 中葉, 下葉の気管支についてそれぞれ平均した気道内腔面積拡大率に有意差は認めなかった。

呼吸機能指標 VC, IC, FVC, FEV1, RV, RV/TLC の改善率と, 気道内腔面積拡大率の関係は, それぞれ有意な相関を認めたが, 1秒量の改善率は, 気道内腔面積拡大率と最も良い相関を示した ($r = 0.843$, $p < 0.001$)。

分枝ごとに1秒量改善率と内腔面積拡大率の関係をみると, 3次分枝では両者の関係に有意な相関は認めないが, 4次から6次分枝にかけてはそれぞれ有意な相関が見られた (4次 $r = 0.839$, $p < 0.001$, 5次 $r = 0.789$, $p < 0.001$, 6次 $r = 0.829$, $p < 0.001$)。その相関関係の回帰直線の傾きは4次から6次にかけて徐々に急なものになった (4次 slope = 1.48, 5次 slope = 2.48, 6次 slope = 3.08)。

1秒量改善率の平均値を参考にして good responders と poor responders に分けて検討すると, poor responders では3次からより末梢にかけ

て気道内腔面積拡大率が大きくなるのに対して、good responders では末梢気管支ほど内腔面積拡大率が大きくなった。また、3次分枝ではpoor responders と good responders 間に拡大率の差は認めないが、4次分枝以降では両者の差が有意になり、末梢に行くほど顕著になった ($p < 0.05$)。

研究2の結果は、 β_2 刺激薬と抗コリン薬、両薬剤に対する BDR は統計学的に有意に正の相関を認めるものの ($r=0.36$, $P<0.001$)、一方の薬剤に優位な反応を示す個体が存在する可能性が示された。

Arg16Gly 多型と両薬剤の優位性 [Δ FEV1(OX)- Δ FEV1(SA)] との関連を検討したところ、Arg は OX に、Gly は SA に優位性を示した ($0.001 < P < 0.05$)。

D. 考察

COPD は、気道病変と肺気腫病変が様々な割合で混在して生じる気流制限を特徴とする疾患であるが、これら両病変の相対的寄与度は症例により異なる¹⁾。

我々は3次元 CT 画像解析を用い、すべての気道長軸に対して垂直な気道断面を表示することにより、内径 2 mm 以上の正確な気道の短軸像の解析が可能であること、また、3次元 CT 画像解析による肺低吸収用量測定が肺気腫病変の視覚的評価と、良い相関を示すことを報告しており、COPD の気道病変と肺気腫病変の両者を定量的に評価し報告した^{4,5)}。

また、北海道 COPD コホート調査では、気流制限の程度が同程度、COPD 病期が同じ症例どうしでさえ、肺気腫病変が重症なタイプの COPD は BMI が低値であり、QOL が悪化していることを報告した⁴⁾。このように気流制限のみならず、気道病変の進行程度や、肺気腫病変の程度による病型分類の有用性が示されており、肺気腫病変と BMI が有意に逆相関すること¹²⁾、気道病変や気腫病変の進行する病態が異なること¹³⁾、家族性

に集積することなどの知見が報告されている¹⁴⁾。しかし、各々の病変が気流制限に及ぼす相対的寄与度を、肺の各部位に分け検討した報告はない。

そこで我々は、気道解析、肺気腫測定を上肺・下肺別に施行し、対予測 1 秒量に及ぼす気道壁面積比と肺気腫容積の寄与度を、部位別に検討した。モデル化解析の結果を考慮し、WA% の程度により気道病変の少ない症例 (WA% $\leq 60\%$) と、気道病変の進行症例 (WA% $> 70\%$) の 2 群に分け、それぞれ上肺・下肺で肺気腫病変と気流制限にどのような相関関係を検討した結果、気道病変が軽微な症例では、肺気腫病変の関与は弱く、気道病変が進行した際、気流制限に及ぼす下肺の肺気腫病変の影響が強まることを明らかにした。

次に、COPD における治療の中心である気管支拡張薬であるチオトロピウムに注目し、気管支拡張効果を 3 次元 CT 解析にて視覚的に捉え、気管支拡張薬による気道内腔の反応部位と呼吸機能改善との関連について調べた。

静的状態であるチオトロピウム吸入後の気道内腔面積の拡大率と動的状态をも反映する 1 秒量の改善率が最も良い相関が示したという事実は驚くべきことかもしれない。しかし、1 秒量は最大吸気位から最初の 1 秒間で吐き出す空気の量であることを考えれば、吐き始めの時点での気道内腔面積拡大率との相関が良かったのは理にかなっている。

コリン作動性筋緊張が同じように気管支作用すると細い気管支の方がより面積拡大率が大きくなるのは当然のように思えるかもしれない¹⁵⁾。しかしながら、気管支は分岐するごとに 1 本あたりの気管支は小さくなるが、分岐すると逆に各分枝レベルの総面積は大きくなることが知られている¹⁶⁾。よって拡大率が大きいことを加味すれば、必然的により末梢の気管支の方が拡大率だけではなく拡大面積も広がっていることが予想されるだろう。これらの事実は、気管支拡張薬の効果の決定部位は中枢ではなくより末梢にあることを示

唆する。

さらに, good responders と poor responders に分けて検討を行ったところ, 両者の差はより末梢気管支の反応差であることが明らかになった。別の言い方をするなら, poor responders でも3次レベルの中枢気管支は気管支拡張薬吸入によって good responders と同じ程度に反応しているとも言える。これは, 臨床的に非常に重要である。吸入気管支拡張薬の効果をより大きく得ようとすればより末梢の気管支を拡張させることが重要となるからである。そのためには吸入薬の到達に注意を払うべきであり, 吸入方法や吸入薬の量や粒子を改良することによりさらなる呼吸機能の改善が期待できることを示唆する。

最後に, 我々は COPD 治療に用いられる代表的な気管支拡張薬である, β_2 刺激薬と抗コリン薬の, 気管支拡張反応の優位性と遺伝子多型の関連を調べた。結果は, 両薬剤に対する気管支拡張反応は, 統計学的に有意に正の相関を認めるものの, 一方の薬剤に優位な反応を示す個体が存在することが明らかとなり, Arg16Gly 多型と両薬剤の優位性を検討したところ, Arg は抗コリン薬に, Gly は β_2 刺激薬に優位性を示した。これらの結果は, COPD の治療において, 遺伝学的背景の観点からも, 両薬剤の併用効果の意義を示唆する結果と考えられた。

E. 結論

COPD の気流制限に及ぼす気道病変と肺気腫病変の関与は, 肺の部位により異なり, 特に気道病変の進行により肺気腫病変の気流制限への相対的関与が強まる。また, COPD における治療の中心である気管支拡張薬, チオトロピウムによる気管支拡張効果を CT 解析にて視覚的に捉えると, 気管支拡張薬の効果の決定部位は, 近位ではなくより遠位の気管支にある。

COPD 治療に用いられる代表的な気管支拡張薬である, β_2 刺激薬と抗コリン薬の気管支拡張反応の優位性と, 遺伝子多型の関連を調べると,

ADRB2 遺伝子多型は, β_2 刺激薬と抗コリン薬に対する反応の優位性を規定する因子の一つである。

謝辞

北海道 COPD コホート研究会: 足利秀香, 近藤絢子, 高木優子

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Moriyama C, Betsuyaku T, Ito Y, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Nasuhara Y, Nishimura M.: "Aging Enhances Susceptibility to Cigarette Smoke-Induced Inflammation through Bronchiolar Chemokines". *Am J Respir Cell Mol Biol*, 42(3): 304-311, 2010
2. Shimizu K, Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, Konno S, Nishimura M.: "Airflow limitation and airway dimensions assessed per bronchial generation in older asthmatics". *Respir Med*, 104: 1809-1816, 2010

2. 学会発表

1. Shimizu K, Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, Konno S, Nishimura M.: Comparison of Airway Remodeling Assessed by Three-dimensional Computed Tomography between Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The 106th American Thoracic Society International Conference, 2010 May New Orleans.
2. Kambara T, Makita H, Shimizu K, Hasegawa M, Konno S, Nasuhara Y, Nishimura M.: Effect of lung volume on airway luminal area assessed by three-dimensional computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The 106th American Thoracic Society Inter-

national Conference, 2010 May New Orleans.

3. Makita H, Nagai K, Nasuhara Y, Hasegawa M, Moriyama C, Betsuyaku T, Nishimura M: Annual decline of forced expiratory volume in 1s (FEV1) over 4 years in COPD based on clinical phenotypes. The 106th American Thoracic Society International Conference, 2010 May New Orleans.
4. Konno S, Makita H, Hasegawa M, Shimizu K, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Nishimura M: Association of β_2 -adrenoreceptor genotype with bronchodilator responses (BDR) in COPD. 第50回日本呼吸器学会学術講演会. English Mini-Symposium, 2010年4月, 東京
5. 清水薫子, 長谷川 大, 牧田比呂仁, 南須原康行, 今野 哲, 西村正治: 臨床安定期の中・高年気管支喘息患者における肺 CT 3次元気道解析でみた気道指標と気流制限との関係. 第50回日本呼吸器学会学術講演会. 2010年4月, 東京
6. 山本雅史, 今野 哲, 南須原康行, 牧田比呂仁, 西村正治: COPD 患者における1秒量の再現性とその影響因子. 第50回日本呼吸器学会学術講演会 2010年4月, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版作成委員会 (編): COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第3版. メディカルレビュー社, 東京, 2009
2. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al: COPD in Japan: the Nippon Epidemiology study. *Respiration*, 9: 458-465, 2004
3. Nakano Y, Muro S, Sakai H, et al: Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med*, 162: 1102-1108, 2000
4. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, et al: Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 62: 932-937, 2007
5. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, et al: Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 173: 1309-1315, 2006
6. Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y et al: β_2 -adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest*, 132: 1485-1492, 2007
7. Park HW, Yang MS, Park CS et al: Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in *ADRB2* as a potential marker to predict response. *Allergy*, 64: 778-783, 2009
8. Umeda N, Yoshikawa T, Kanazawa H, Hirata K, Fujimoto S: Association of β_2 -adrenoreceptor genotypes with bronchodilatory effect of tiotropium in COPD. *Respirology*, 13: 346-352, 2008
9. Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, et al: Relationship between improved airflow limitation and changes in airway calibre induced by inhaled anticholinergic agents in COPD. *Thorax*, 64: 332-338, 2009
10. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会: 呼吸機能検査ガイドライン—スパイロメトリー, フローボリューム曲線, 肺拡散能力— メディカルレビュー社, 東京, 2004
11. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW, for the ISOLDE study investigators: Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 58: 659-664, 2003
12. Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, et al: Body Mass Index in Male Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Correlation with Low Attenuation Areas on CT. *Thorax*, 2008 Oct 13. [Epub ahead of print]
13. Hogg JC. Lung structure and function in COPD. *Int J Tuberc Lung Dis*, 12: 467-479, 2008
14. Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, et al: Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 178: 500-505, 2008
15. Barnes PJ: Theoretical aspects of anticholinergic treatment. In: Gross NJ, ed. Anticholinergic therapy in obstructive airway disease. London, UK: Franklin Scientific Publications, 88-104, 1993

16. David V, Bates, Peter T, Macklem, Ronald V, Christie :
The Anatomy of THE LUNG In : David V. Bates, Peter
T, Macklem, Ronald V : Christie. Respiratory Function
in Disease. Philadelphia WB, Saunders Company, 1-9,
1971

低酸素テントを用いた潜在的呼吸不全症例の検出に関する研究

研究分担者 貫 和 敏 博（平成20～21年度）

東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野

研究要旨

実験的な低酸素環境下において従来の検査法では検出が困難と思われる潜在的な呼吸不全患者を検出することが可能かどうか、またその臨床的特徴を明らかにすることを目的とし、最終的には禁煙の動機づけや早期治療介入に応用する。事前に肺機能検査・心電図等で異常ないことを確認した被検者（非喫煙健常者11名および喫煙健常者16名）に低酸素テント内（ $FiO_2=0.15$ 。これは航空機内および標高 2,500 m の酸素濃度と同等である。）に15分間入ってもらい、経皮的動脈血酸素飽和度（ SpO_2 ）、脈拍数、呼気終末炭酸ガス濃度（ $ET-CO_2$ ）、呼吸数を連続的に測定した。PR と RR は両群で有意な変動は認めなかったが、 SpO_2 は両群において、また $ET-CO_2$ は喫煙群においてのみ有意な低下を示した。 $ET-CO_2$ の低下による影響を考慮し、換気量が正常の場合（ $PaCO_2=40$ torr）と仮定して換算すると、より高度の低酸素血症を来すことが明らかとなった。喫煙指数の多い症例にこの傾向が顕著であった。本研究での低酸素負荷による有害事象は認めていない。長期間の喫煙歴によって肺機能検査で異常が検出できない程度の健常喫煙者においても、低酸素負荷をかけると潜在的な低酸素血症が顕在化してくることが明らかとなった。

A. 研究目的

我々は、実験的に低酸素負荷をかけることにより潜在的な呼吸不全患者を早期に発見することができれば、禁煙の動機づけや早期治療介入に役立つのではないかと考えている。平地では呼吸不全をきたさない程度の COPD 患者が標高 2,500 m 前後の高地において健常者以上に高度の呼吸不全をきたすという報告¹⁾や COPD 患者の航空機利用中の動脈血酸素飽和度（ SpO_2 ）の事前評価のための Hypoxic inhalation test として $Fi_2=0.15$ で検討した報告²⁾などを参考にしつつ、今回の我々の研究ではその第一歩として、肺機能検査で正常を示す喫煙者が、非喫煙者に比べて潜在的に低酸素血症を呈しやすいかどうかを明らかにすべく下記の以下に述べる研究を行った。

B. 研究方法

事前に肺機能検査・心電図等で異常ないことを確認した被検者（非喫煙健常者11名および喫煙健常者16名）。いずれも過去に航空機での移動時に体調変化がなく、本研究に書面で同意した成人を対象とした。

被検者に低酸素テント内（ $FiO_2=0.15$ ）に15分間入ってもらいつつ、経皮的動脈血酸素飽和度（ SpO_2 ）、脈拍数（PR）、呼気終末炭酸ガス濃度（ $ET-CO_2$ ）、呼吸数（RR）などを連続的に測定する。群間比較は t 検定、相関関係は Spearman の順位相関を用い、 $p<0.05$ と有意とした。

（倫理面への配慮）

本研究は努力非依存性であることが特徴であり、東北大学医学部医学系研究科倫理委員会の承

認を得ている (2008-494号)。

C. 研究結果

非喫煙者11名 (全例男性, 平均年齢28.2 (23~39) 歳), 喫煙者16名 (全例男性, 平均年齢40.3 (28~55) 歳 (23~39)) が参加した。事前の肺機能検査では, 一秒率 (FEV 1.0%) が非喫煙者が 87.0 ± 1.9 と喫煙者の 82.8 ± 1.0 に対して有意に高値であったが, その差は軽微でありその他のデータには有意差は認めなかった。被検者における年齢, 喫煙などの背景と肺機能検査の相関を見てみると, 従来言われているように, 一秒量 (FEV 1.0), 一秒率 (FEV 1.0%), 予測最大中間呼気量 (%MMF) などは年齢および一日当り喫煙本数, 喫煙期間および喫煙指数とそれぞれ有意な相関関係を示していた。以上のような集団において低酸素テント環境下での経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2), 脈拍数 (PR), 呼気終末炭酸ガス濃度 (ET- CO_2), 呼吸数 (RR) では, PR と RR は両群で有意な変動は認めなかったが, SpO_2 は両群において, また ET- CO_2 は喫煙群においてのみ有意な変動を示した。ET- C_2 は動脈血 C_2 濃度 ($PaCO_2$) とほぼ等しいとみなすことができる。 SpO_2 は分時換気量が一定であればガス交換能を反映するが, 喫煙者において ET- CO_2 が変動していたことから SpO_2 に影響するものと考えられた。このため SpO_2 そのものの比較検討では換気量の変動のため判断が困難となる。我々は, 測定された SpO_2 をまず酸素ヘモグロビン解離曲線を用いて PaO_2 に変換し (近似 PaO_2), さらに呼吸商0.8でかつ $PaCO_2$ が 40 torr と仮定した場合に変化すると思われる PaO_2 の変動分 (近似 $PaO_2 - 40$)/0.8 を加えた補正近似 PaO_2 (以下 $cPaO_2$ (c は converted) と略す) を計算して比較検討した。被験者が低酸素テントに入ると比較的急激に低下し, そのあとほぼプラトーに達するが, 徐々に低下して最低値 (nadir) を更新する場合もある。そのため, 潜在的低酸素血症の目安として, 入室直後1分当りあたりの SpO_2 または $cPaO_2$ の低下率

(ΔSpO_2 または $\Delta cPaO_2$) および nadir SpO_2 または nadir $cPaO_2$ を用いて非喫煙者と喫煙者での比較で評価した (図4)。喫煙者では非喫煙者と比較して nadir $cPaO_2$ が有意に低下していた。

次に nadir SpO_2 や nadir $cPaO_2$ およびそれぞれの Δ 値が年齢, 喫煙, 肺機能パラメーターのどの要素と相関しているかを検討した。nadir $cPaO_2$ は一日当り喫煙本数, 喫煙期間および喫煙指数とそれぞれ有意な相関関係を示していた。

喫煙指数に対して nadir SpO_2 の相関は有意差なしであったが, nadir $cPaO_2$ の相関は有意であった。

D. 考察

肺機能検査で異常が検出できない程度の健常喫煙者においても, 低酸素負荷をかけると潜在的低酸素血症が顕在化してくることが明らかとなった。喫煙者においては低酸素負荷下では容易に ET- CO_2 が低下する傾向にあり, これは喫煙者では容易に換気量が増大しやすいとも理解できる。このため, 単に測定された Sp_2 だけでは検出が困難であり, 換気量を一定に揃えたと仮定した補正值 (cPa_2) にて評価する必要がある。喫煙者は煙草に含まれる一酸化炭素により末梢組織は低酸素状態にさらされており, 低酸素に対する換気応答が更新しているのかもしれない。また妊婦が喫煙するとそのニコチンの作用により胎児の低酸素換気応答が一過性に亢進した後に減弱するという反応も報告されている⁵⁾。本試験の喫煙被検者は, 直前まで喫煙していたため, ニコチンによる低酸素換気応答の一過性亢進が生じた可能性も否定できない。

一見健常に見える喫煙者でガス交換能が低下する理由の一つとして肺換気血流比不均等分布の顕在化が考えられる。喫煙者において通常の大気下 ($Fi_2 = 0.21$) では軽度の肺換気血流比不均等分布が存在したとしても自覚症状はもちろん従来の検査ではほとんど検出できない程度のガス交換障害である可能性があり, 今回の低酸素テント ($Fi_2 =$

0.15) 下で酸素摂取に不利な条件として初めてガス交換障害が顕在化してくるのかもしれない。なお本研究での低酸素負荷による有害事象は認めていない。

今回は健常喫煙者を対象として研究デザインを組んでいるが、今後は自覚症状の乏しい未治療の軽症 COPD などにも安全性を確認しつつ慎重に広げていきたい。また他の疾患に対しても応用が可能かもしれないと考えている。かつては難治性の呼吸不全を呈していたびまん性汎細気管支炎 (DPB) はマクロライド少量長期療法の登場により著しい臨床所見の改善が認められ現在では患者数も激減している。しかしながら、マクロライドによって治療された患者がその後どのような経過をたどったかに関しては不明な点が多い。非常に興味深い症例報告がある⁴⁾。すなわち、DPB 診断後マクロライド療法によって多くの臨床所見は改善したが、唯一肺機能検査での一秒率 (FEV_{1.0}) は約65%のままで不変であったという。この症例に他疾患のため開胸肺生検が施行され、肺組織を詳細に検討したところ、37ヶ所の細気管支領域のうち全ヶ所でリンパ濾胞は消失していたものの、13ヶ所で線維化を認めていたというものである。この症例からは、マクロライドで治療した DPB 患者の多くは細気管支領域に線維化を残し、肺機能検査でも閉塞性換気障害が残存するということが明らかとなった。このような症例が将来的に呼吸不全状態に陥り予後が短縮しているようなことがあってはならない。我々はこのような症例に対し、今回の低酸素負荷試験を応用することで残存病変の程度を推測し、その結果積極的な治療介入が行われるようになる可能性もあり得ると考えている。

E. 結論

長期間の喫煙歴は潜在的低酸素血症の原因となっている可能性が高いと考えられた。これらの群が将来的に COPD になりやすいのか、疫学的追跡調査が必要である。また、本検査によって潜

在的低酸素血症が明らかとなった症例に対して禁煙の動機づけになりうるかについても検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murakami K, Tamada T, Abe K, Nara M, Hisata S, Mitsuishi Y, Muramatsu S, Gomi K, Ebina M, Nukiwa T: Rapid improvement of osseous sarcoidosis after the treatment of pulmonary aspergillosis by Itraconazole. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, In press, 2010
2. Tamada T, Nara M, Murakami K, Muramatsu S, Ebina M and Nukiwa T: Acute eosinophilic pneumonia associated with the inhalation of phosgene gas under the presence of cigarette smoking. *Respir Med CME*, in press, 2010
3. Nagaoka M, Nara M, Tamada T, Kume H, Oguma T, Kikuchi Zaini T.J, Moriya T, Ichinose M, Tamura G and Hattori T: Regulation of adenosine 5'-triphosphate (ATP)-gated P2X₄ receptors on tracheal smooth muscle cells. *Respir Physiol Neurobiol.* 166(1): 61-67, 2009
4. 阿部恭子, 玉田 勉, 奈良正之, 久田 修, 光石陽一郎, 村上康司, 村松聡士, 五味和紀, 小倉 健, 海老名雅仁, 貫和敏博. 治療を要した骨サルコイドーシス 4 例の臨床的検討. *日本サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会雑誌*, (日サ会誌) 30(1): 51-58, 2010
5. 玉田 勉, 海老名雅仁, 貫和敏博. 呼吸器 X 線画像の読み方・診かた. *慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の画像所見*. 永井書店. 総合臨床, 58(6): 1449-1557, 2009
6. 光石陽一郎, 玉田 勉, 海老名雅仁, 貫和敏博. 呼吸器 X 線画像の読み方・診かた. *サルコイドーシスの画像所見—非乾酪性肉芽腫が*