

今後も分担研究の充実とともに、対象疾患毎の研究だけでなく、呼吸不全という病態に対する横断的な診断・治療に関する研究や多施設共同の班全体研究をより推進して難病対策に貢献していくことが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

巻末「平成 23-25 年度研究成果の刊行に関する一覧表」に記載

2. 学会発表

各分担研究報告「学会発表」に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

慢性閉塞性肺疾患の予防または治療用組成物
(2013 年 3 月 31 日特許実用出願中)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

班 全 体 研 究 報 告

在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査

陳 和夫, 小賀 徹

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座

研究協力施設名：公立陶生病院, 高槻赤十字病院, 京都大学医学部附属病院, 国立病院機構南京都病院, 小牧市民病院, 神戸市立医療センター中央市民病院, 大垣市民病院, 国立病院機構刀根山病院, 神戸市立医療センター西市民病院, 大津赤十字病院, 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター, 天理よろづ相談所病院, 国立病院機構姫路医療センターの合計 13 施設 (順不同)

慢性呼吸不全患者における在宅NPPV(noninvasive positive pressure ventilation 非侵襲的陽圧換気)治療の目的は, 生死だけでなく, 患者の症状や QoL (quality of life 生活の質) を改善することである。しかし, そのような患者における症状や QoL の評価意義は明らかになっていない。本研究を遂行することにより, 呼吸不全患者における症状や QoL を評価し, 改善する具体的な手法を提示して, 日本における新しい呼吸不全医療を構築することを目指す。また, 特に本研究は, 日本で初めての慢性呼吸不全患者における予後因子に関する前向き多施設共同研究であり, 予後因子の解明により, 呼吸不全患者におけるアウトカムの重要性や, 今後の医療介入の標的を明らかにできるであろう。

そこで本研究では, 在宅 NPPV 療法中の慢性 2 型呼吸不全患者 (原疾患は COPD または肺結核後遺症) の生理学的指標と, QoL を含めた患者報告型指標を評価し, (1) 横断的に, 生理学的指標と患者報告型指標の間の関係を調査し, 特に QoL の寄与因子を解明し, さらに, (2) 長期的に, それらと生命予後との関係を評価し, (3) さらに, 縦走的にそれらの変化を調査することにより, NPPV 療法患者の長期経過を明らかにすることを目的とした。特に本研究では, まだ日本では呼吸不全患者における QoL 評価法自体が確立していないため, 標準的に海外で使用されている Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI) と, Mageri Respiratory Failure Questionnaire 26 (MRF-

26) という呼吸不全特異的質問票の日本語版を原著者の許諾を得て作成した。なお, 本研究は, 京都大学医の倫理委員会にて承認後, 各実施施設でも医の倫理委員会の承認を得て, かつ, 国際的な臨床試験登録サイトに登録後に (ClinicalTrials.gov), 症例登録を開始した。

平成 21 年~ 23 年に合計 59 症例が 11 施設より登録された。各症例を分析し, 包含基準外の原疾患であった 4 例を対象外とし, 55 症例 (男性 33 症例) を最終的な解析対象とした (COPD 23 症例, 肺結核後遺症 30 例, その合併 2 例)。

まず, 患者背景から特徴的なこととして, 平均年齢が 73 ± 8 と高齢で, 呼吸機能では FEV₁ は 0.61 ± 0.24 L (対予測値 $29.7 \pm 10.7\%$), FVC は 1.26 ± 0.69 L (対予測値 $45.8 \pm 18.9\%$) と著しい障害を認めた。NPPV の設定では IPAP 13.0 ± 3.8 cmH₂O, EPAP 4.4 ± 0.9 cmH₂O で, 動脈血液ガス上 PaCO₂ は 57.6 ± 10.9 mmHg であり, 本邦では, 必ずしも高圧すぎず, 若干の高二酸化炭素血症を許容する傾向が見られた。

QoL 評価に関しては, 前記の SRI と MRF-26 に加え St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) を呼吸器疾患特異的質問票として使用したが, これら 3 質問票の総スコアは, 正規分布を示して QoL の良悪を識別でき, 質問票間の相関も $0.69 \sim 0.80$ と強く, 類似した QoL の側面を評価できていると考えられた。また, 他の因子との単相関では, BMI, 呼吸機能, PaCO₂ や患者報告型指標と有意な相関を認めたが, 多変量解析を実施し,

その寄与因子を解析すると、呼吸困難と精神状態（不安・抑うつ）で累積決定係数 0.61～0.68 と高値で、生理的因子では、FVC（%予測値）が 0.08 と有意ではあるが弱く MRF-26 に寄与している程度で、他の因子は有意ではなかった。

なお、本研究は、1年おきに3年の経過で長期追跡しており、まだ3年の経過が終了していない症例（8症例）、転院（1症例）、データ登録がまだされていない症例（18症例）があり、3年後の追跡とデータ登録までされた28症例に関して、中間分析を行った。このうち、生存17症例、死亡11症例を確認した。死因に関しては、呼吸器系7例（呼吸不全増悪4例、肺炎3例）、循環器系2例（心停止1例、僧帽弁閉鎖不全症1例）、悪性腫瘍（乳癌）1例、不明1例であり、呼吸器系が最も死因に関係していた。

また、生存症例と死亡症例との間で、背景データを比較すると、死亡者では、有意にBMIが低く（ $p=0.0017$ ）、また、SGRQ、MRF-26、SRIとも有意に悪く（各々 $p=0.010$, 0.030 , 0.018 ）、呼吸困難も強い傾向にあった（ $p=0.060$ ）。逆に興味深いことに、FEV₁やFVCで評価した呼吸機能や、血液ガス所見には有意差を認めなかった。つまり、このような著しく呼吸機能障害を起し、

2型呼吸不全によりNPPV装着の必要な患者においては、むしろ、QoLや息切れ、BMIといった因子が予後に関係している可能性があり、特にQoLはその性質から、包括的な重症度を評価している可能性がある。

このように、本研究班の検討から、現状下記のことことが明らかとなった。

- (1) 呼吸不全特異的質問票であるSRIとMRF-26の日本語版は、日本におけるNPPV療法中の呼吸不全患者のQoLを測定できる。
- (2) そのような患者のQoLは、生理的指標よりむしろ、呼吸困難や心理状態（不安・抑うつ）と強い関係をもつ。
- (3) QoL評価は、呼吸機能や血液ガス所見よりむしろ、NPPV療法中の呼吸不全患者の生命予後と関係している可能性があり、重症度を評価している。

現在（平成25年12月）、データ回収の励行をすすめながら、平成26年夏頃に最終的に全症例において3年間の追跡を終了する予定であり、その時点で、生死に関する予後評価と、長期的な経年経過を解析し、QoLの予測性と反応性の機能を明らかにしていきたい。

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) に関する疫学調査について

陳 和夫¹, 原田 有香²

京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座¹, 呼吸器内科学²

研究者名 (研究協力施設名): 櫻井 滋 (岩手医科大学), 木澤哲也 (八戸赤十字病院)

櫻井伴子 (もりおか静眠堂医院), 佐藤 誠 (筑波大学), 巽 浩一郎 (千葉大学)

赤柴 恒人 (日本大学), 久保恵嗣 (信州大学), 榊原博樹 (藤田保健衛生大学)

木村 弘 (奈良県立医科大学), 大井元晴 (大阪回生病院), 名嘉村 博 (名嘉村クリニック)

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) は肥満と日中の肺胞低換気を主徴とする疾患群で, 2005 年の睡眠障害国際分類第 2 版 (ICSD-2) では, 睡眠関連呼吸障害の神経筋および胸壁疾患による睡眠関連低換気/低酸素血症の範疇に含まれ, 高度肥満に高二酸化炭素血症と睡眠時低酸素血症を伴うものとされ, 睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing: SDB) の有無は問われていない。一方, 日本における OHS の診断基準では, 1. 高度肥満 ($BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$), 2. 日中の高度傾眠, 3. 慢性高二酸化炭素血症 ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{mmHg}$), 4. 睡眠呼吸障害が重症以上, の全てを満たすものとされ, 閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) のうち, 高度肥満, 慢性肺胞低換気を伴った最重症型とされている。OHS の有病率は, 2006 年 Akashiba らが $AHI \geq 20/\text{h}$ の OSA 中 9% と報告している。一方, 最近の診断基準の流れとして, 1. $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$, 2. 日中の高二酸化炭素血症・低酸素血症を伴う慢性肺胞低換気, 3. SDB が提唱されている。

我々は, 1) $AHI \geq 20/\text{h}$ 中の OHS の頻度を求め, 新規に持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP) 療法導入となる OHS 数を推計し, さらに OHS の病態を考える際の低酸素血症の妥当性を検討すること, 2) $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$ のポリソムノグラフィー (polysomnography: PSG) 受検者のうち, OHS の頻度と病態を明らかにすること,

3) PaCO_2 規定因子を解明すること, 4) CPAP 導入後の臨床経過を明らかにすること, を目的として本研究を行っている。前向き試験として UMIN に登録し, 研究協力施設においても倫理委員会の承認が得られ, UMIN 症例登録が可能となっている。

京都大学医学部附属病院では, 平成 20 年 10 月～平成 24 年 9 月の 4 年間に PSG を受けた SDB 治療歴のない症例を調査し, 研究協力施設では, 平成 23 年 9 月～平成 23 年 10 月の 2 ヶ月に CPAP が導入された症例, $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$ の症例の調査を依頼した。さらに今年度から研究協力施設に加わった名嘉村クリニックには平成 20 年 1 月～平成 23 年 12 月の 4 年間に PSG を受けた $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$ の症例の調査を依頼した。

結果, 京大病院では, PSG 受検者: 1016 例のうち動脈血液ガスデータのあるもの: 983 例であり, この 983 例中, $AHI \geq 20/\text{h}$: 665 例, CPAP 導入: 628 例であった。また, $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$ かつ $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{mmHg}$ の者は 21 例であり, $AHI \geq 20/\text{h}$ の OHS 20 例 (CPAP 導入症例は 18 例), non-OA 1 例であった。従って, CPAP 導入症例 628 例中, OHS 症例が 18 例 (2.9%) 存在した。協力施設のうち 3 施設から計 7 例について回答があり, CPAP 導入症例: 6 例, OHS 症例なしであった。また, 名嘉村クリニックでは, $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$ の 524 例中, $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{mmHg}$ は 69 例であった。

SAS小委員会によると、平成24年3月末でのCPAP使用者は約238,000人で、この4年間で約101,000人増加した。今回の資料から類推すると、この約740人/年がBMI \geq 30kg/m²かつPaCO₂ \geq 45mmHgでCPAPを導入されたことになる。

また、京大病院と名嘉村クリニックのデータから、BMI \geq 30kg/m²のOHS:13.0%、低酸素血症(PaO₂<70mmHg)を伴うOHS:5.6%、BMI \geq 35kg/m²のOHS:23.3%、低酸素血症を伴うOHS:12.5%であった。

また、最近のOHSの定義の中にはPaCO₂45mmHg以上以外にPaO₂<70mmHgが加えられていることが多い。我々はBMI \geq 30kg/m²の患者群162名においてPaCO₂を規定する因子を調べた所、Waist circumference, PaO₂, 4%ODI, %DLco/VAが独立した規定因子となっていた。PaO₂, 4%ODI, %DLco/VAは血液ガスに影響を与えるパラメータなので、OHSの定義の中にPaO₂<70mmHgを入れる妥当性が得られた。

本研究班の資料収集の結果と国際的な環境からOHSの診断基準は下記のように決定した。

1. 高度の肥満 (BMI \geq 30 kg/m²)
 2. 慢性の高二酸化炭素血症 (PaCO₂ \geq 45mmHg) (但し、血液ガス採血は原則臥位にて行う。)
- 又は
3. 慢性の高二酸化炭素血症と低酸素血症 (PaCO₂ \geq 45mmHg 且つ PaO₂<70mmHg) (但し、血液ガス採血は原則臥位にて行う。)
- 上記の1+2をOHS, 1+3をOHS低酸素血症ありと診断する。

本研究からBMI \geq 30kg/m²の受診患者におけるPaCO₂ \geq 45mmHgの者13.0%あり、本研究班と厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室平成23年国民健康・栄養調査結果の概要の資料に基づくと15歳以上の日本人:1億1028万人中、BMI \geq 30kg/m²:3.9%(約430万人)となるので、OHSは56万人、OHS低酸素血症ありは24万人と考えられた。BMI \geq 35kg/m²:0.5%(約55万人)であり、OHSは22.9%であり、12.6万人と考えられた。

なお、BMI30kg/m²以上では94.5%がOSAであり、58.7%が重症OSAであった。

分 担 研 究 報 告

COPD 増悪が疾患経過に与える影響を検討する前向き観察研究

代表研究者 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] 増悪関連の研究として、COPD 患者において、末梢血 IFN 産生能と増悪との関連を、前向き観察研究で検討したが、IFN α 産生能と COPD 急性増悪との関連は認められなかった。
- [2] 増悪により、画像で評価した気腫性病変が悪化し、肺泡破壊が進行することを報告した。また、骨密度も増悪群で有意に低下していた。同時に、COPD 患者の肺動脈径/大動脈径比は経時的に増大し、その増加は COPD 増悪により加速することを示した。マウスモデルにおいて、増悪が骨に与える影響を検討した。増悪による全身炎症の増強が、破骨細胞を活性化することが示唆された。
- [3] COPD において、1 秒量低下に寄与する因子として、観察開始時の 1 秒量高値、継続喫煙、全肺の気腫化が強いといった因子が知られている。気腫の頭尾方向の分布を検討することにより、より均一に分布する気腫性病変の存在が 1 秒量低下に寄与することがしめされた。
- [4] COPD の初期病変として、VEGFR-2 発現の減少が気腫の進行と関連している可能性があることが示された。

A. 研究目的

COPD 患者は多様な経過をたどるが、増悪という事象は、疾患の進行、死亡率の上昇、QoL の低下、医療コストの上昇など COPD の多くの側面に負の影響を与える。京都大学医学研究科呼吸器内科学では、症状観察日誌を用いた前向き観察研究を継続し、COPD 増悪に関連する因子、および増悪が病態与える影響を継続的に評価している。このことにより、COPD 増悪の病態が明らかとなり、増悪の新規予防法および、増悪時のよりよい対応を構築することを目的としている。

B. 研究方法

京都大学医学部附属病院呼吸器内科を受診した 40 歳以上の安定期 COPD 患者で、本研究への参加に同意を得られた患者を継続的にエントリーし

た。初夏意表家事には、精密肺機能検査、胸部 CT 画像撮像、患者報告方アウトカム、採決検査結果、研究用採血を施行し、横断の評価を行った。その後、1-3 ヶ月毎に外来通院を継続し、症状にしに基づいて増悪を評価した。6 ヶ月-1 年毎に患者状態を再評価し、病状の評価をおこなった。肺野を頭尾方向に等体積の 10 区域に分けて各部分の低吸収領域 (LAV%) を算出し、その標準偏差 (SD-LAV) を頭尾方向の気腫病変分布の不均一性の指標として算出した。一秒量の経年変化を random coefficient model で評価し、CT 指標、肺機能、患者背景が及ぼす影響を評価した。喫煙マウスモデル (C57Bl/6, 10 週齢, オスマウス) に対して 3 日間の全身性喫煙暴露 (40 本/日) を行った。その後 3 日目の喫煙暴露終了後に経気道的に PIC 投与 (1mg/kg) を行った (増悪モデルマウス)。PIC 投与 3 時間後に血中サイトカイン、PIC 投与

24時間後骨における破骨細胞関連因子、破骨前駆細胞の分化能の検討を行った。

京都大学医学部附属病院にて肺切除術を受けた非喫煙者26名、非COPD喫煙者29名、軽症COPD30名に対してVEGF、VEGFR1/2、eNOSのmRNA発現、CT画像を用いた気腫病変の定量(%LAV)、肺機能(VC、FVC、DLco)を測定し、検討した。

(倫理面への配慮)

すべての研究は、施設の医の倫理委員会・動物実験施設の承認を得て行った。

C. 研究結果

COPD患者の樹状細胞ではインターフェロン(IFN)の産生能力が低下しており、BAL細胞においてもウイルス感染時にCOPD患者でのIFN産生が低下していると報告されている。そこで、COPD患者において、末梢血IFN産生能と増悪との関連を、前向き観察研究で検討したが、IFN α 産生能とCOPD急性増悪との関連は認められなかった。

前向き観察の2年間で1回以上のCOPD増悪を起こしたのは26例、非増悪群は34例を対象に画像の変化を評価した。観察開始時の患者背景と、1秒量と拡散能の低下は増悪群、非増悪群間で有意差は認めなかった。一方CT指標を肺全体で評価したところ、増悪群でのみ有意なLAA%(低吸収領域)増加とD(フラクタル次元)の低下を認めた。LAA%とDの変化量は非増悪群に比べ有意に大きかった。ステップワイズ重回帰分析では、増悪はCT肺容量の変化やベースラインのCT指標とは独立して、LAA%増加とD低下に関与していた。CT肺容量の変化量はLAA%の変化に関与していたが、Dの変化とは関連していなかった。一秒量の経年低下に影響する因子をMultivariate random coefficient modelで評価したところ、エントリー時の一秒量が良好なこと、LAV%が大きいこと、喫煙継続、SD-LAV低値が独立した因子として検出された。また、増悪群では胸椎BMDが統計学的有意差をもって低下して

いたが非増悪群では有意な変化はみられず、変化量を群間で比較すると増悪群で有意に低下していた(増悪群 Δ BMDmg/ml \cdot year: -3.78, 非増悪群-0.30, $p=0.01$)。増悪頻度($p=0.016$)、観察開始時のFEV₁($p=0.04$) PaO₂($p=0.07$)がBMD変化量と有意な相関を認めた。喫煙暴露したマウスにpoly:ICを気管内投与した増悪モデルマウスで、血中のIL-6 \cdot MCP-1が有意に増加し、破骨細胞関連因子であるRANKL/OPG、TRAPがともに有意に増強していた。破骨前駆細胞の分化能も増悪モデルマウスにおいては有意に亢進していた。

また、肺動脈径/大動脈径比(PA/A比)は観察開始時は増悪群が0.74、非増悪群が0.70で統計学的有意差はなかったが、PA/A比の増加率は、増悪群において1.31%/年と非増悪群の1.11%/年に比べ有意に高かった。PA/A比の変化に寄与する因子を多変量解析により検討し、増悪の有無と対標準1秒量の低下が寄与する因子として同定された。

非喫煙者、非COPD喫煙者、軽症COPDの3群で、VEGF、VEGFR-1、eNOSのmRNA発現は差がなかったが、VEGFR-2発現はCOPD患者において他の2群より低い傾向を認めた($p=0.066$)。喫煙者のみではVEGFR-2はDLco/VAと正の相関を示し($r=0.343$, $p=0.010$)、%LAVと負の相関を示す傾向が見られた($r=-0.278$, $p=0.051$)。肺機能とは有意な関連を認めなかった。

D. 考察

COPD増悪が病態に多面的に影響を与えることが指摘されているが、本前向き観察研究で、より詳細に検討することが可能であった。近年の薬物治療の開発を中心とする安定期管理の進捗により、増悪頻度は年々低下してきている。しかしながら、頻度は少なくとも増悪を経験すると、気腫が進行し、肺循環あるいは大循環に影響を及ぼしうる可能性があり、また肺外病変(骨粗鬆症)にも影響を与えることが判明した。薬物治療の開

発は活発ではあるが、気管支拡張薬を中心とした、増悪抑制治療のみならず、増悪時の抗炎症治療・抗タンパク分解酵素治療・抗アポトーシス治療の開発が必要であることを示唆する研究結果であった。一方で、末梢血を用いた免疫力評価では、増悪を予測する因子確定にいたらず、循環血液中有核細胞から産生されるサイトカインのなかで、どれをターゲットにするか、また刺激の種類・強度をどのように設定するかが課題として残された。また、病理組織を用いた検討では、気腫の初期には血管病変が重要であることが示唆された。

E. 結論

COPD 増悪は病態に多面的な影響を与えることが判明した。現状の治療に加えて、増悪時の治療の開発が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanabe N1, Hoshino Y, Marumo S, Kiyokawa H, Sato S, Kinose D, Uno K, Muro S, Hirai T, Yodoi J, Mishima M : Thioredoxin-1 protects against neutrophilic inflammation and emphysema progression in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. PLoS One. 2013 Nov 11 ; 8 (11) : e79016
2. Terao C1, Bayoumi N, McKenzie CA, Zelenika D, Muro S, Mishima M ; The Nagahama Cohort Research Group, Connell JM, Vickers MA, Lathrop GM, Farrall M, Matsuda F, Keavney BD : Quantitative Variation in Plasma Angiotensin-I Converting Enzyme Activity Shows Allelic Heterogeneity in the ABO Blood Group Locus. Ann Hum Genet. 2013 Aug 13
3. Oguma T1, Hirai T, Niimi A, Matsumoto H, Muro S, Shigematsu M, Nishimura T, Kubo Y,

Mishima M : Limitations of airway dimension measurement on images obtained using multi-detector row computed tomography. PLoS One. 2013 Oct 8 ; 8 (10) : e76381

4. Aihara K1, Handa T, Nagai S, Tanizawa K, Ikezoe K, Watanabe K, Chihara Y, Harada Y, Yoshimura C, Oga T, Ozasa N, Uno K, Chin K, Mishima M : Impaired endothelium-dependent vasodilator response in patients with pulmonary fibrosis. Respir Med. 2013 Feb ; 107 (2) : 269-75
5. Tanabe N1, Muro S, Sato S, Tanaka S, Oguma T, Kiyokawa H, Takahashi T, Kinose D, Hoshino Y, Kubo T, Hirai T, Mishima M : Longitudinal study of spatially heterogeneous emphysema progression in current smokers with chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2012 ; 7 (9) : e44993
6. Tanabe N1, Muro S, Fuseya Y, Sato S, Oguma T, Kiyokawa H, Takahashi T, Kinose D, Hoshino Y, Kubo T, Hirai T, Mishima M : Peri-diaphragmatic lung volume assessed by computed tomography correlates with quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respirology. 2012 Oct ; 17 (7) : 1137-43
7. Takemura M1, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, Jinnai M, Chin K, Mishima M : Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma. Respiration. 2012 ; 83 (4) : 308-15
8. Matsumoto H1, Hirata Y, Otsuka K, Iwata T, Inazumi A, Niimi A, Ito I, Ogawa E, Muro S, Sakai H, Chin K, Oku Y, Mishima M : Interleukin-13 enhanced Ca²⁺ oscillations in airway smooth muscle cells. Cytokine. 2012 Jan ; 57 (1) : 19-24

2. 学会発表

国際学会

1. Influence of Cranial-Caudal Heterogeneity

- Of Emphysema Distribution Quantified By Computed Tomography On Pulmonary Function In Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Thoracic Society (ATS) 2013. (2013. 5.17-22 Philadelphia, USA)
2. The Effects Of Poly I:C Administration On Bone Metabolism And Systemic Inflammation In CS Exposed Mice. American Thoracic Society (ATS) 2013
 3. The Expression Of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 In Peripheral Airway Epithelial Cells And Vessels In Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Thoracic Society (ATS) 2013
 4. The Relationship Between Emphysema Quantified By Computed Tomography And COPD Assessment Test Score. American Thoracic Society (ATS) 2013
 5. C/EBP α Suppresses Lung Tumor Development In Mice Through The p38 α MAP Kinase Pathway. American Thoracic Society (ATS) 2013
 6. Loss of Pulmonary Cytoprotection In Aged Mice Is Associated With Increased Formation Of C/EBP α -Brm Complex. American Thoracic Society (ATS) 2013
 7. Association of pulmonary dysfunction with physical inactivity and loss of muscle mass in elderly COPD patients. ERS Annual Congress 2013, Barcelona
 8. Impact of exacerbations on pulmonary arterial enlargement in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. ERS Annual Congress 2013, Barcelona
 9. H. Kiyokawa: Impact Of COPD Exacerbations On Osteoporosis Assessed By Chest CT Scan, 2012 ATS International Conference. San Francisco. May 18-23 2012
 10. H. Kiyokawa, T. Takahashi, S. Muro, S. Sato, Y. Fuseya, N. Tanabe, Y. Hoshino, E. Ogawa, M. Mishima: Multiple dimensional analysis of arterial blood gas and pulmonary function in patients with COPD. European Respiratory Society Annual Congress Vienna. September 2012
- 国内学会
1. 室 繁郎: 閉塞性肺疾患の多様性とフェノタイプ「増悪による画像変化」. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2013年4月19日
 2. 室 繁郎: 「第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 教育セミナー13」 「COPDと喘息治療のポイント」. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会, パシフィコ横浜, 2013年5月12日
 3. 佐藤 晋: COPD患者の日常活動性 (daily activity) の検討. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 東京ドームホテル, 2013年10月10日
 4. 佐藤 晋: COPD患者における肺動脈径/大動脈径比の経時的な変化について. 日本肺高血圧学会, 慶應義塾大学, 2013年10月14日
 5. 室 繁郎: Role of CT in COPD Phenotyping. APSR, パシフィコ横浜, 2013年11月12日
 6. 平井豊博: Early-onset COPD in Japan. APSR, パシフィコ横浜, 2013年11月13日
 7. 室 繁郎: COPD治療におけるICS/LABAの位置づけ. アレルギー学会, ホテルニューオータニ, 2013年11月28日, 第7回京滋呼吸器リサーチフォーラム (2012.3.31 京都)
 8. 清川寛文: COPD急性増悪がCOPD併存症である骨粗鬆症に与える影響. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 (2012.4.20-22 神戸)
 9. 清川寛文: COPD急性増悪がCOPD併存症である骨粗鬆症に与える影響
 10. 第21回 Pneumo Forum (2012.11.17 東京), 清川寛文: COPD急性増悪が骨密度低下に与える影響について
 11. 第51回呼吸器学会総会, シンポジウム, 病

型分類の臨床的意義

12. 第 82 回閉塞性肺疾患研究会, COPD の予後と病型分類
13. 第 83 回閉塞性肺疾患研究会, COPD 増悪と肺
14. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 喘息病態の修飾因子・難治化因子 COPD 気腫病変の進行

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

肺機能，QoL からみた COPD 自然歴と血漿バイオマーカー －北海道 COPD コホート研究から－

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] COPD における 1 秒量の経年変化は，症例により様々で全体として正規分布をとる。初回，登録時の肺拡散能力が低く，肺気腫が強い COPD 症例では，1 秒量の経年低下が早い。
- [2] 急速に 1 秒量が低下する COPD 症例では，QoL の経年変化を観察すると，活動性の低下が主体であるが，一方，1 秒量が維持される COPD では，症状を主体に QoL はむしろ有意に改善する。
- [3] COPD における 1 秒量経年変化と関連する血漿バイオマーカーを探索すると，血漿レプチン/アディポネクチン比の低値は，COPD 患者の 1 秒量経年低下に関連する。

A. 研究目的

COPD は死因として重要なばかりではなく，高齢者の QoL を損なう面でも，重要な疾患といえる。現在，日本では 15 万人以上の方が在宅酸素療法を受けており，日本呼吸器学会認定施設・関連施設で行われた在宅酸素患者約 20,000 人の統計データをみると，全体の約 45% と基礎疾患としてもっとも多い原因疾患が COPD である¹⁾。

本邦における現在の COPD の予後，肺機能，QoL の経年推移に関する知見は決して多くはなく，観察研究により COPD の現況，経過を明らかにすることで，問題点や介入点が顕在化すると考えられる。

北海道 COPD コホート研究²⁾ は，全症例で肺 CT 検査にて肺気腫病変を測定・評価し，2003 年より追跡調査を開始している。我々はこれまで，本研究に登録された COPD 症例の特徴を，横断的に解析し，COPD の気流閉塞の程度と，肺気腫病変の重症度が必ずしも一致せず，気流閉塞が同じ COPD 症例でも，肺気腫病変は様々であるこ

とを報告した³⁾。

本分担研究では，この北海道 COPD コホート研究の追跡調査結果より，① 1 秒量の経年変化とその寄与因子について，② QoL の経年変化について，③ 1 秒量の経年変化に関連する血漿バイオマーカーについて明らかにすることを目的とする。

COPD における 1 秒量の経年変化については，特に，非肺気腫型（気道病変優位）型 COPD，肺気腫病変優位型 COPD などの病型分類に基づいた自然歴，臨床的特徴を検討した。特に急速に気流閉塞が進行する症例（急速低下群），気流閉塞が長期にわたり変化しない COPD 症例（維持群）の特徴について解析した。

COPD における QoL を経時的変化に評価した研究は少ない。本研究ではさらに，QoL を呼吸器症状や活動性といった各ドメインに分け，その変化について解析した。

また，COPD における 1 秒量経年変化を予測し得る，末梢血バイオマーカーについては，いまだ十分な知見が得られていない。今回得られたバイ

オマーカー候補を、別人種のコホートでも検証した。

B. 研究方法

対象は登録時に適格性を評価し、日本呼吸器学会のガイドライン診断基準⁴⁾に従い診断した、適格患者 279 名。北海道 COPD コホート研究の追跡期間は 5 年間（中央値：4.98 年）。

各 visit で病歴、喫煙歴、慢性気管支炎症状の有無、息切れ症状の程度、服薬状況などを確認した。肺機能検査は、半年ごとに呼吸器薬を休止し気管支拡張薬吸入前後で肺機能検査を施行した。肺拡散能力 (Kco)，高分解能 CT 検査，血液生化学検査，St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) による QoL 調査は、1 年ごとに施行した。

COPD 増悪の有無は、毎月往復はがきにより聴取した後、増悪症状や治療状況を電話で確認し、各医療機関の病歴より処方内容や治療内容、入院の有無を確認した。

肺気腫病変と 1 秒量の経年変化の測定法：

肺気腫の程度（重症度）は、肺野の画像，左右，上・中・下の 6 つの肺野における気腫病変所見を視覚的に 5 段階のスコアで評価し，その平均値を肺気腫スコアとして表した。1 秒量の経年変化は，少なくとも 3 回以上，肺機能検査を測定した 261 名で，Mixed effects model を用いて解析し，各々の経年変化を（ml/年）で表した。

QoL の経年変化の評価：

QoL の経年変化の解析には，SGRQ 各ドメインのスコアおよび総スコアを解析に用いた。少なくとも 2 回以上，SGRQ を実施した症例で，Mixed effects model を用いて解析し，各々の QoL の経年変化を（点/年）で表した。総スコア 4 ポイント以上の変化を MICD（臨床的意義のある変化）とした。

血漿バイオマーカーの測定法と統計解析：

血漿バイオマーカー測定は，血漿は Myriad RBM 社の Human Cardiovascular MAP[®]を用いて炎症・代謝・組織リモデリングに関わる 50 種類

の蛋白濃度を測定した。そのうち，40%以上の検体が測定感度以下であった 5 種類の蛋白は以降の解析から除外した。北海道 COPD コホート研究の検体を用いて，血漿アディポネクチン濃度と血漿レプチン濃度は Human Total Adiponectin/Acrp30 Quantikine ELISA Kit ならびに Human Leptin Quantikine ELISA Kit (R&D Systems) を用いて検証した。

また，デンマークで実施されている COPD quantification by Computed Tomography, Biomarkers and Quality of life (CBQ) study を検討コホートとして用いた。CBQ study に参加した 1812 名のうち，血漿を得られ（登録 3 年目で採取），かつ気管支拡張薬投与前の 1 秒率が 70%未満で 1 秒量の経年変化量が得られた 226 名を検証コホートの対象とした。

統計解析

各血漿蛋白濃度は対数 (log₂) 変換の上，1 秒量経年変化量との相関については性別・年齢・身長・BMI で補正した線形回帰分析を用いて解析し，多重比較の補正を false discovery rate (FDR) 法にて行った。その上で重回帰分析を用いて多変量解析を行った。Rapid decliners への寄与因子解析はロジスティック回帰モデルを用い算出し，生命予後に対する解析は Cox 比例ハザードモデルならびに Kaplan-Meier 曲線 (log-rank test) を用いて行った。

(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，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。

C. 研究結果

COPD 症例 279 名の追跡調査期間の中央値は 1813 日であった。調査期間中に 84 名 (30%) が

脱落し、34 名が死亡した⁵⁾。

気管支拡張薬吸入後における 1 秒量の経年変化の平均は -32 ± 24 (SD) で、全体として正規分布をとった (図 1)。肺機能の経年変化を、四分位を用いて 3 群に分類すると、25%位未満の 1 秒量急速低下群は -63 ± 2 (平均 \pm SE) ml/年、75%位以上の 1 秒量維持群は -2 ± 1 ml/年、25%位～75%位の 1 秒量低下群は -31 ± 1 ml/年となり、COPD は症例により肺機能推移の経過が異なること、急速低下例もあれば維持する症例も存在することが明らかとなった (図 2)。

この肺機能経年変化の違いで分類した 3 群の臨床上的特徴を検討すると、BMI は、1 秒量の維持群に比較し急速低下群で低値であったが、年齢、性別、喫煙歴、薬物使用状況、登録時の 1 秒量、1 秒量の可逆性、QoL スコア、増悪の頻度に、3 群間で有意差を認めなかった。

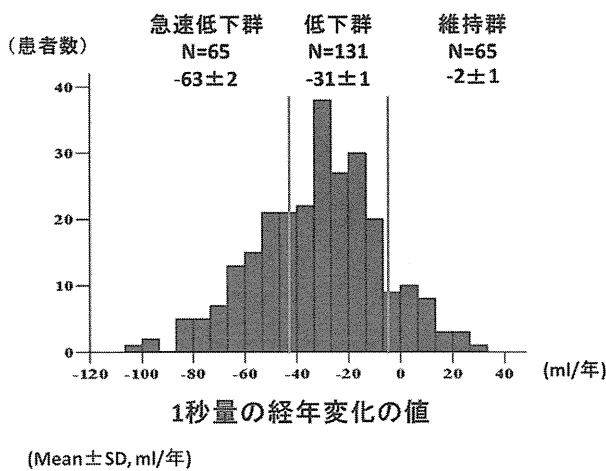


図 1. COPD, 症例ごとにみた 1 秒量の経年変化

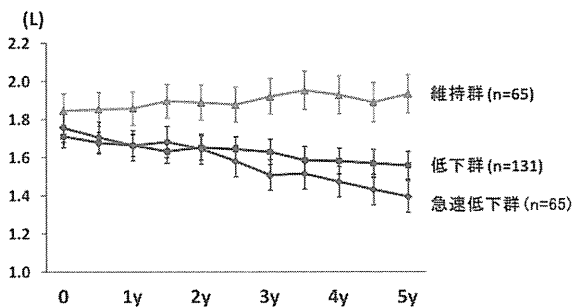


図 2. 1 秒量の経年変化による病型分類

一方、1 秒量急速低下群において、登録時の肺気腫スコアは 1 秒量維持群に比較して有意に高値 (重症) であり、肺拡散能力は有意に低値であった (図 3, A, B)。

次に、この肺機能の経過の異なる 3 群で、QoL の経年変化を検討すると、登録時には、3 群間で SGRQ 総スコアおよび各ドメインのスコアの差は認めないにもかかわらず、SGRQ 総スコアは急速低下群では、4 年目、5 年目ともに臨床的意義のある悪化を示し、維持群では 5 年目において総スコアで臨床的意義のある改善を示した (図 4)。(5 年間の変化；急速低下群 Δ SGRQ 6 ± 2 SE, 低下群 1 ± 1 , 維持群 -4 ± 2 ; $p < 0.001$)。

これらの 3 群間で、QoL を呼吸器症状、活動性のドメイン別にその推移、経年変化をみると、5 年間追跡調査中の SGRQ 症状スコアの変化は、全ての群で改善を示した (図 5)。特に 1 秒量の

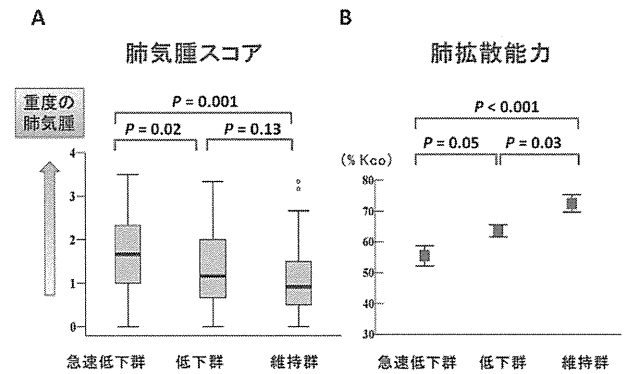


図 3A, B. 肺気腫スコアと肺拡散能力

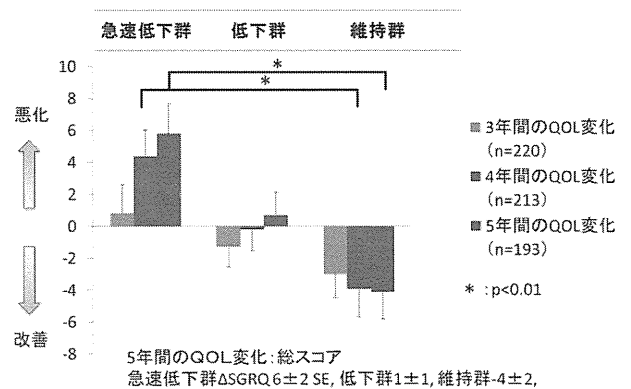


図 4. 1 秒量急速低下群, 低下群, 維持群における SGRQ 総スコアの変化

維持群での改善が顕著であった。また、急速低下群と比較し、維持群でのSGRQ症状スコアは統計学的有意に低下した（5年間の変化；急速低下群 Δ SGRQ -4 ± 3 SE, 低下群 -9 ± 3 , 維持群 -16 ± 3 ; $p = 0.031$ ）。

一方、活動性スコアでは、症状スコアの結果と全く異なり、全ての群で悪化を示した。特に急速低下群の悪化が顕著であり、他の2群と比較してスコアの悪化が有意であった（図6）（5年間の変化；急速低下群 Δ SGRQ 14 ± 3 SE, 低下群 5 ± 2 , 維持群 2 ± 2 ; $p < 0.001$ ）。

次に、このような肺機能の経過の違いを説明できる末梢血バイオマーカーについて検討を加えた。北海道 COPD コホート研究での検討では、測定した血漿蛋白のうち、アディポネクチン高値、シスタチンC低値、E-セレクトイン低値、2

型 TNF 受容体低値が有意に1秒量経年低下量と関連した ($p < 0.05$) (表1A)。

これら4種類の血漿蛋白と性別、年齢、身長、BMI、CT肺気腫スコア、末梢血好中球数・好酸球数を用いた重回帰分析では、4種類の血漿蛋白のうちアディポネクチン高値のみが他因子と独立して1秒量経年低下量と有意に関連していた ($p = 0.01$) (表1B)。また、血漿レプチン/アディポネクチン比の低値も性別、年齢、身長、BMIと独立して1秒量経年低下量と有意に関連していた ($p = 0.004$) (表2)。

実際に Rapid decliners (1秒量の急速低下群)では他群と比して血漿アディポネクチンが高値および血漿レプチン/アディポネクチン比が低値であった(図7A, B)。ロジスティック回帰モデルでは血漿アディポネクチン高値および血漿レプチン/アディポネクチン比の低値は年齢、身長、BMIと独立して1秒量急速低下群に寄与しており(各々のオッズ比1.86, 0.75), またCox比例ハザードモデルでは両者は追跡期間中の総死亡にも有意に関連しており(各々のハザード比1.68, 0.75), 早期の死亡と関連していた(図8A, B)。

検証コホートに用いたCBQ studyの対象は北海道COPDコホート研究の対象よりも若年で女性の割合が高く、現喫煙者も多く、1秒量経年低下のスピードも速いなど、大きくその背景を異にしていた。CBQ studyでは、血漿アディポネクチン高値は性別、年齢、身長、BMIと独立して1秒量経年低下量と関連する傾向にあり ($p = 0.05$), 血漿レプチン/アディポネクチン比の低値は1秒量経年低下量と有意に関連した ($p = 0.01$) (表2)。

最後に Human CardiovascularMAP[®]で測定した血漿アディポネクチン値とレプチン値をELISA法にて検証したが、両方法で測定した値は非常に良好に相関していた ($r > 0.90$)。

D. 考察

第一の研究により、重要な2つの知見が得られている。COPD症例における1秒量の経年変化が、

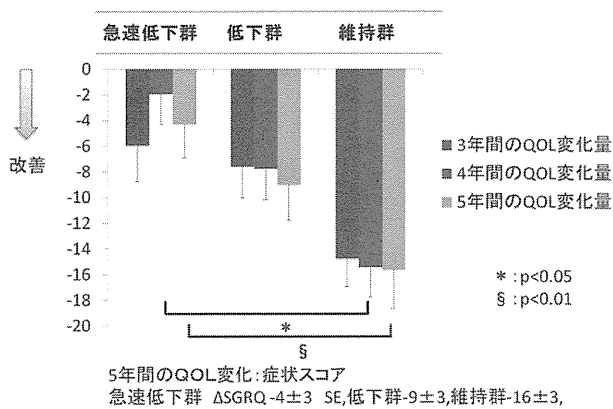


図5. 1秒量急速低下群, 低下群, 維持群におけるSGRQ症状スコアの変化

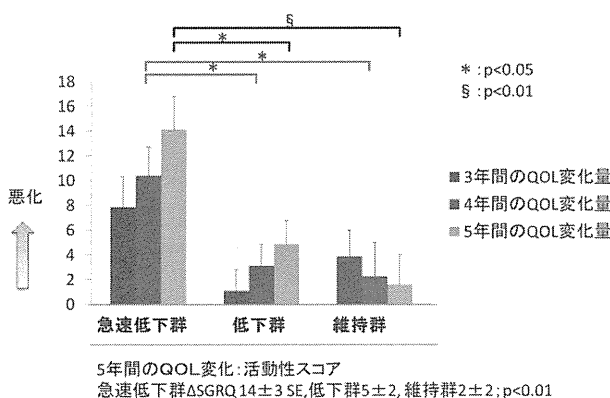


図6. 1秒量急速低下群, 低下群, 維持群におけるSGRQ活動性スコアの変化

表 1. 北海道 COPD コホート研究における 1 秒量経年変化量と関連する血漿バイオマーカー

(A) 線形回帰分析にて有意であった血漿蛋白

血漿蛋白	β	p value	FDR q value
Adiponectin	-0.22	0.003	0.08
Tumor necrosis factor 2	0.20	0.004	0.08
E-selectin	0.17	0.007	0.11
Cystatin-C	0.17	0.01	0.15

β = 標準化偏回帰係数 (正の係数は蛋白の低下が 1 秒量経年低下と関連することを意味する)。FDR = false discovery rate。解析は性別, 年齢, 身長, BMI を補正して行われ, 各血漿蛋白濃度は log2 変換後に解析。

(B) 重回帰分析

変数	β	p value
年齢	-0.002	0.98
性別	-0.07	0.34
身長	0.09	0.95
BMI	-0.005	0.18
CT 肺気腫スコア	-0.13	0.049
末梢血好中球数*	-0.08	0.20
末梢血好酸球数*	0.16	0.01
Adiponectin*	-0.19	0.01
Tumor necrosis factor 2*	0.13	0.22
E-selectin*	0.09	0.19
Cystatin-C*	0.07	0.52

β = 標準化偏回帰係数 (正の係数は蛋白の低下が 1 秒量経年低下と関連することを意味する)。*log2 変換後に解析。

表 2. 北海道 COPD コホート研究および CBQ study における血漿アディポネクチン・レプチン濃度と 1 秒量経年変化量との関連

変数	北海道 COPD コホート		CBQ study	
	β	p value	β	p value
Adiponectin	-0.22	0.003	-0.13	0.05
Leptin	0.14	0.13	0.13	0.06
Leptin/adiponectin ratio	0.26	0.004	0.16	0.01

β = 標準化偏回帰係数 (正の係数は蛋白の低下が 1 秒量経年低下と関連することを意味する)。FDR = false discovery rate。解析は性別, 年齢, 身長, BMI を補正して行われ, 各血漿蛋白濃度と比は log2 変換後に解析。

一様に低下するのではなく、症例により、様々であり、一部の症例で、急速低下例が存在する一方、5 年間の追跡調査中、ほとんど 1 秒量が変化しない、維持群も存在することである。この事実は、適切な治療下において、すべての COPD が Fleture & Peto のダイアグラムに示されるような経年低下をするわけではなく、一部の COPD 症例では、充分治療効果が期待でき、肺機能を保た

せられることを示している^{5,6)}。

もう一つの重要な知見は、この 1 秒量の経年変化の寄与因子を解析すると、COPD の病期を表す気流閉塞の程度ではなく、肺気腫病変の重症度が、1 秒量の急速低下に関連することを明らかにしたことである^{5,6)}。COPD の、1 秒量の経年低下に関与する独立した因子として、喫煙、頻回な増悪、薬物治療が報告されている⁷⁻¹¹⁾。従って、気腫病

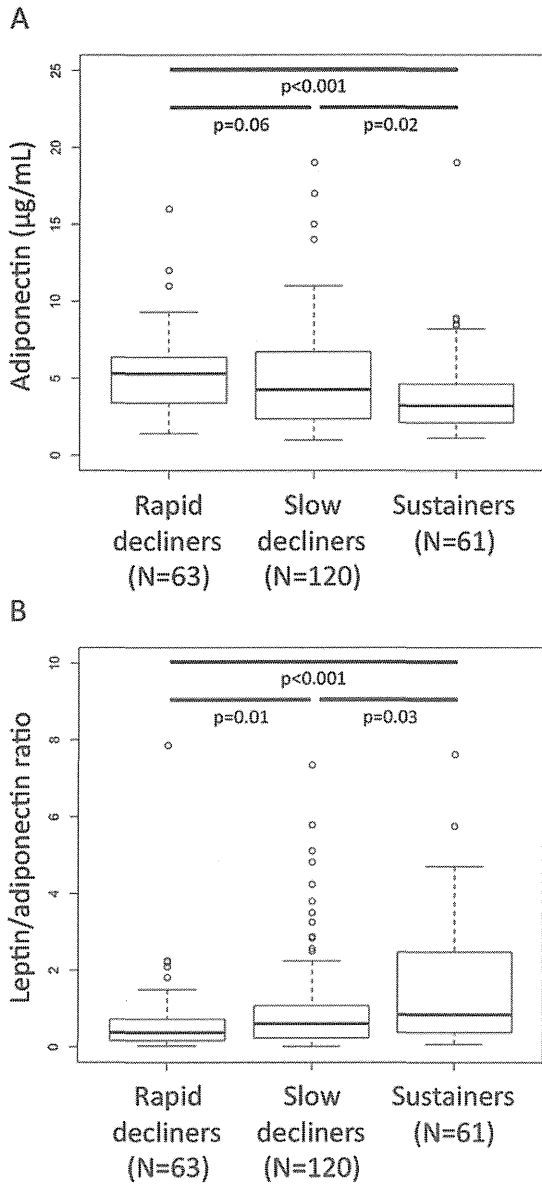


図 7A. B. 1 秒量経年変化群毎の血漿アディポネクチン値 (A) と血漿レプチン/アディポネクチン比 (B)

変の 1 秒量の経年変化への影響は、年齢、疾患進行度、増悪頻度や現喫煙者の割合、また、治療や管理の有無など、観察対象の違いにより異なるかもしれない。しかし、本研究では、群間において、喫煙、増悪、気管支拡張薬治療の程度に、有意差を認めていない。さらに、1 秒量の経年変化に影響する因子について、交絡因子を含めて多変量解析を行った結果でも、肺気腫病変の進行、肺拡散能力の低値は、1 秒量の急速低下と関連が示され

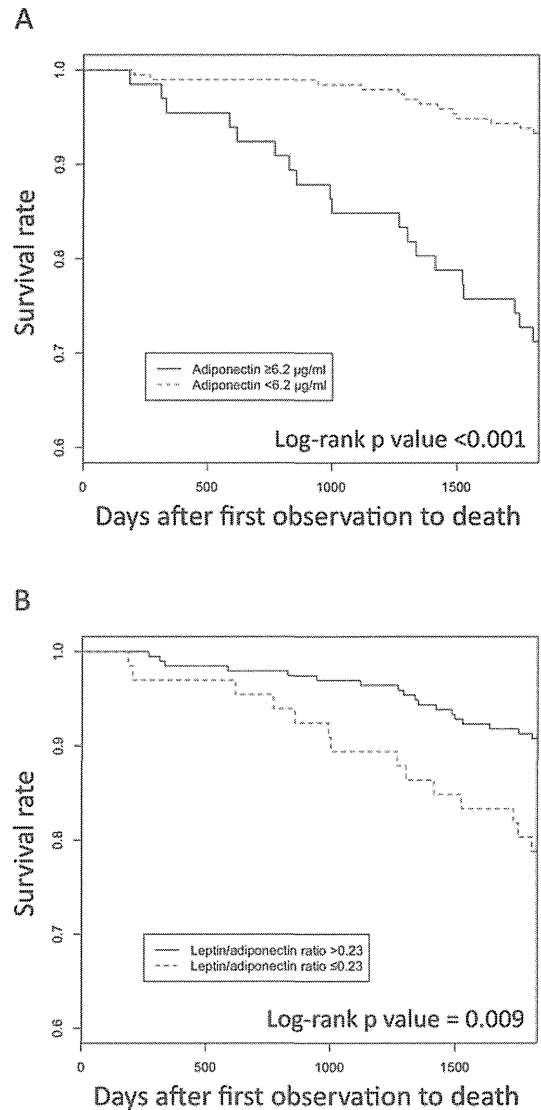


図 8A. B. 血漿アディポネクチン値 (A) と血漿レプチン/アディポネクチン比 (B) と生存期間

た⁵⁾。

今後、遺伝的要因も含め、急速進行する病型とその機序を解明することは、臨床的に重要と考えられる。

第二の研究では、肺機能の推移、1 秒量の経年変化の異なる COPD 症例、急速低下群、低下群、維持群、の 3 群間において、QoL の推移に着目し検討した。COPD を経過により、このように分類した場合、1 秒量が急速低下する群では、その他の群と比較し QoL が有意に悪化することを示した。

COPD における肺機能と QoL の推移との関連については、過去にもいくつか報告がある。例えば、Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) study で、ベースラインでより重度の気流閉塞を示した群では、中等度の気流閉塞を示した群よりも 3 年間での QoL の悪化が顕著であったと報告している¹²⁾。また、The Understanding the Potential Long-term Impact of Tiotropium (UPLIFT) 研究では 4 年間の経過観察期間で、1 秒量の低下を 4 群に分けたとき、低下速度が最も早い群で SGRQ 総スコアの悪化が他の群より有意に大きかったと報告している^{13, 14)}。

しかし、QoL の経年変化を、呼吸器症状、活動性といったドメイン別に検討した報告ではない。

SGRQ の症状スコアは咳嗽や喘鳴と強い相関があり、6 分間歩行と MRC dyspnea scale は活動スコアと主に相関するといわれている¹⁵⁾。今回の検討では、症状スコアは全群で改善している一方で、活動スコアは全群で悪化するという特徴的な変化を示した。特に、肺機能の急速低下群での活動スコアの悪化は顕著であることから、活動スコアの結果を重視する必要があるかもしれない。

QoL に影響を与える因子として我々は、喫煙状況、薬物使用状況、増悪頻度に関して検討したが、肺機能の経過の違いによる 3 群間で有意差を認めなかった。

SGRQ に影響を与える因子として併存症も重要であるが、今回は解析に含まれておらず、今後の検討課題と考える。

第三の研究では、COPD の肺機能低下に関連する血漿バイオマーカーについて明らかにすることを目的とした。

アディポネクチンは主に脂肪細胞から産生され血中に豊富に存在する蛋白であり、肥満関連のメタボリックシンドロームにおいて保護的な役割を担うとされている一方で、COPD を含めて慢性炎症性疾患でその血中濃度が上昇していることが報告されている¹⁶⁾。しかしながらそのメカニズムは

不明である。興味深いことにアディポネクチンとその受容体 (AdipoR1) が気道上皮細胞に発現し、COPD 患者でその発現が増加していることが報告されており、さらにアディポネクチンが気道上皮細胞において炎症を惹起する働きがあることも示唆されている¹⁷⁾。よって、高い血中アディポネクチン濃度は肺局所の炎症と関連し、速い呼吸機能の低下と関わっている可能性が考えられる。

本検討の強みは他人種のコホートを用いて結果を検証したことである。デンマークで行われた CBQ study¹⁸⁾ は北海道 COPD コホート研究と対象の背景を全く異にしているが、血漿レプチン/アディポネクチン比の低値は両コホートで共通して有意に 1 秒量経年低下を関連していた。一般的にアディポネクチンとレプチンは性別や BMI の影響を強く受け、しかも脂肪量に対する関係は逆向きのため、その比をとることでより普遍的で安定したバイオマーカーとなり得る可能性が考えられる。

E. 結 論

- 適切な治療下で追跡調査された COPD 症例において、1 秒量の経年低下は、さまざまであり、一部、ほとんど変化を認めない症例も存在する。
- COPD には 1 秒量の経年低下が大きい、急速低下群が存在し、肺気腫病変が強い、あるいは肺拡散能力が低いことは、独立した寄与因子である。
- COPD において、1 秒量急速低下群では QoL、特に活動性の指標が有意に低下する。一方、1 秒量の維持群では、特に呼吸器症状の指標が良かったため QoL はむしろ有意に改善する。
- 血漿レプチン/アディポネクチン比の低値は、背景の異なる二つのコホートにおいて COPD 患者の 1 秒量経年低下に関連した。

謝 辞

呼吸器疾患コホート研究所: 足利秀香, 近藤絢子, 高木優子

Gentofte Hospital, University of Copenhagen : Prof.
Asger Dirksen, Dr. Laura H. Thomsen

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki M, Makita H, Ito YM, et al : Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. Eur Respir J. 2013 ; in press
2. Sato T, Tsujino I, Ohira H, et al : Paradoxical interventricular septal motion as a major determinant of late gadolinium enhancement in ventricular insertion points in pulmonary hypertension. PLoS One. 2013 ; Jun 24 ; 8 (6)
3. Sato T, Tsujino I, Oyama-Manabe N, et al : Right atrial volume and phasic function in pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2013 Sep 20 ; 168 (1) : 420-6
4. Sato T, Tsujino I, Ohira H, et al : Right atrial late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension. Circ J. 2012 ; 76 (1) : 238-9
5. Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al : Annual Change in Pulmonary Function and Clinical Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012 ; 185 : 44-52
6. Konno S, Makita H, Hasegawa M, et al : Beta2-adrenergic receptor polymorphisms as a determinant of preferential bronchodilator responses to β 2-agonist and anticholinergic agents in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacogenet Genomics. 2011 ; 21 : 687-93

2. 学会発表

国際学会

1. Suzuki M, Makita H, Östling J, et al : Elevated plasma adiponectin associated with lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society, 2013 May, Philadelphia
2. Nagai K, Makita H, Shimizu K, et al : Among subjects' variation in longitudinal changes in total and three domain scores of St George's Respiratory Questionnaire in chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society, 2013 May, Philadelphia
3. Makita H, Suzuki M, Nagai K, et al : Relationship of baseline or annual change of clinical parameters on mortality in patients with COPD. The 23rd European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sep, Barcelona
4. Sato T, Tsujino I, Oyama-Manabe N, et al : Simple prediction of right ventricular ejection fraction using tricuspid annular plane systolic excursion in pulmonary hypertension. Asian Pacific Society of Respirology, 2013 Oct, Yokohama
5. Sato T, Tsujino I, Manabe N, et al : Right atrial volume and reservoir function are novel independent predictors of clinical worsening in pulmonary hypertension. American Heart Association Scientific meeting, 2013 Nov, Dallas
6. Suzuki M, Makita H, Konno S, et al : Clinical characteristics and determinants of exacerbation in Japanese patients with COPD : Hokkaido COPD Cohort Study results, The 22nd European Respiratory Society Annual Congress, 2012 Sep, Wien, Austria
7. Shimizu K, Hasegawa H, Makita H, et al : Changes in airway caliber with inhaled long-acting β 2 agonist/corticosteroids assessed by computed tomography (CT) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). American Thoracic