

[1] ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に関する研究：

- 1) 肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症全国調査（共同）
- 2) LCHにおける長期観察例からみる喫煙習慣と肺機能の関係の評価

[2] リンパ脈管筋腫症（LAM）に関する研究，

- 1) 血清バイオマーカーに関する研究
- 2) 第10回，第12回 LAM 勉強会開催

[3] 1) 特定健診を用いた COPD 検診による COPD 患者の早期発見の試み

- 2) リスクを有する肺炎患者に対する早期呼吸リハビリテーションの効果

研究分担者 井 上 義 一

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 部長

研究協力者 安 藤 守 秀

大垣市民病院

研究要旨

[1] 1) 呼吸不全に関する調査研究班と小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査として，我が国で初めて，呼吸器科，小児科の協力の下，肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症（LCH）について，全年齢を対照に調査を行った。合計で 87 名（男性 53 名，女性 34 名）が登録された。全年齢の肺病変を中心とした LCH の現状が明らかになった。

[1] 2) 禁煙は LCH 治療の基本で有効と考えられるが，粒状影は軽快するも牽引性気管支拡張，気腫性変化嚢胞性変化は増悪する症例あり。

[2] 1) LAM 患者 109 例，健常コントロール 76 例，対象肺疾患患者 35 名の血清 VEGF-D 濃度を測定した。シロリムス治療の 39 名の LAM 患者について経時的に検討した。VEGF-D 測定は LAM の診断，シロリムス投与の経過観察に有用である。

[2] 2) 平成 25 年 10 月 13 日第 10 回 LAM 勉強会，第 12 回 LAM 勉強会を大阪にて開催し各 140 名，129 名参加。

[3] 1) 大垣市民病院および岐阜県西濃地域の各地区医師会を母体として西濃 COPD 対策委員会を組織し特定健診に COPD 検診を IPAG-COPD 質問票による一次検診とスパイロメトリー検査の組み合わせを用いて実施した。7547 人検診を受診し 6306 人 IPAG に回答，4420 年陽性であった。712 人に 2 次検診でスパイロを実施 137 名に COPD と診断した。IPAG は有効なスクリーニングツールとして機能していなかった。

[3] 2) 集中治療室における積極的な急性期呼吸リハビリは，無気肺などの呼吸器合併症の発生を完全には防止し得なかったが，重篤な呼吸器合併症の発生は抑制したと思われた。

[1] 1) 肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症全国調査 (共同)

A. 研究目的

呼吸不全に関する調査研究班と小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査として、我が国で初めて、呼吸器科、小児科の協力で、肺病変を中心とした LCH について、全年齢を対照に調査を行った。我が国での全年齢での実体が明らかになるとともに、今後の診断基準改定、LCH 対策の基礎資料となる。

B. 研究方法

医学情報大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)を用い、ウェブ入力システムを構築した。一部紙面による調査も併用した。H23年1次アンケート、その後、2次アンケートを実施した。

(倫理面への配慮)

疫学研究指針に従い後ろ向きアンケート調査を行った。患者情報は匿名化し集計し、近畿中央胸部疾患センターにて解析した。

C. 研究結果

合計で87名(男性53名、女性34名)が登録された。症状発現年齢、診断時年齢{中央値(最小-最大)}は28(0-67)歳、29(0-71)歳であった。診断時から採集観察までの期間は4(0-35)年。内訳は病型別で、単一臓器限局型(SS型)16名、単一臓器多発型(SM型)44名、多臓器多発型(MM型)27名であった。

肺病変のある患者は、ない患者に比べて男性に多く、診断時年齢、発症時年齢は有意に高く、喫煙歴をより認めた。肺病変のある患者は骨病変はより少なかった。また、発症時肺病変を認めなかったが経過中に肺病変を認めた患者ではそうでない患者に比べて、有意に年齢が若く、喫煙歴も少ない。皮膚病編、肝臓病変を発症時から認めていた。

診断時に現喫煙者38名(44%)、既喫煙者26名(30%)、非喫煙者22名(25%)、不明1名(1%)

であった。禁煙は46名禁煙後の再喫煙は14名、受動喫煙は10名であった。

急性発症23名(26%)、亜急性発症15名(17%)、慢性発症27名(31%)不明22名(25%)であった。

無症状は11名(13%)であった。乾性咳嗽31名(36%)、労作時呼吸困難18名(21%)、皮疹16名(18%)、胸痛13名(15%)、発熱12名(14%)、骨痛8名(9%)、多飲8名(9%)、全身倦怠感6名(7%)、頻呼吸5名(6%)、食欲不振5名(6%)、湿性咳嗽4名(5%)、喘鳴4名(5%)、体重減少4名(5%)、腫表在リンパ節腫脹4名(5%)、瘤触知4名(5%)、喀痰2名(2%)、耳漏1名(1%)、骨折1名(1%)、成長障害2名(2%)、嘔吐1名(1%)、下痢1名(1%)、癲癇1名(1%)、頭痛1名(1%)、跛行1名(1%)、排尿障害1名(1%)、頸部痛1名(1%)、右頬の腫張1名(1%)、悪寒1名(1%)。

SS型4例の3例(75%)にステロイド、2名(50%)に化学療法、3名(75%)は外科的切除が行われていた(重複あり)。SM型54名のうち39名(72%)で禁煙が行われ27名(50%、禁煙実施者の69%)に効果を認めた。7名(13%)にステロイド、3名(6%)に化学療法が行われていた。5名(9%)に長期酸素療法が実施された。MM型29例の9名(31%)に禁煙が実施され5名(17%、禁煙実施者の56%)に効果有り。MM型の13名にステロイド、14名に化学療法が行われた。

SS型は死亡例、増悪例はなく予後良好。SM型の2名(3.7%)が再発軽快を繰り返し、9例(17%)が増悪し、4名(7.4%)が死亡し、SM型の28%は予後不良(再発軽快繰り返す、増悪、死亡)であった。MM型では2名(6.9%)が再発軽快を繰り返し、1名(3.4%)増悪、3名(10.3%)死亡していた。MM型の21%は予後不良であった。

診断時からの10年生存は、89.9%であった。死亡例は7例、全例男性であり、非成人例3名はMM型、成人例4名はSM型で肺病変のみの患者であった。MM型も全例肺病変を認めた。非成人例MM型の1名は腫瘍増大、化学療法合併症で

死亡していた。成人 MM 型の 1 名は原発性肺癌を発症していたが、残りの 5 名の死因に呼吸不全が挙げられていた。

D. 考察と結論

今回我が国で初めて小児科領域と成人領域合同で肺病変を主体とした LCH の合同調査を行った。これまでの報告では小児例の肺病変は少ないと思われていたが、肺病変に特化した調査で有り、多くの小児例が登録された。

10 年生存率は 89% と多くの患者の予後は比較的良好である。しかしながら、25% の患者は死亡、増悪、軽快増悪を繰り返し、7 名が死亡していた。肺病変を有する例では、小児例を含め呼吸不全が死因に挙げられており、肺病変の対策は重要である。

小児例では 5 歳以降の死亡例はなかったが、成人例では連続的に死亡患者が発生していた。小児と成人の類似点と相違点を踏まえた上で診断基準、指針の作成が必要であろう。

[1] 2) LCH における長期観察例からみる喫煙習慣と肺機能の評価

A. 研究目的

LCH 長期観察例について、LCH 診断後の喫煙習慣と肺機能との関係について検討。

B. 研究方法

近畿中央胸部疾患センターにて 1972 年から 2010 年の間、組織学的に診断された LCH15 例を対象とし性別、年齢、喫煙歴、症状、分類、診断時肺機能検査について後ろ向きに検討した。

(倫理面への配慮)

疫学研究指針に則り研究を実施した。

C. 研究結果

男女比は、8 : 7。診断時年齢 (中央値) は、28.0 歳。全例喫煙歴あり。喫煙開始年齢 (中央値) 20

歳 (13-26 歳)。分類は単一臓器多発型が 14 例、多臓器多発型が 1 例。%DLco は 60.3 (range 19.1-94.9)。9 年以上の長期観察が 6 例あった。1 例肺癌で死亡、1 例脳血管障害で死亡。乳がん合併症例が 1 例あり。2 例が禁煙を継続し、1 例が喫煙を継続していた。3 例は禁煙を試みるも再喫煙をしていた。肺機能検査では禁煙を継続していた 2 例において、禁煙したにもかかわらず、%一秒量の低下を認めた。また、喫煙と禁煙を繰り返していた 3 例は %一秒量が低下を示した。なお、喫煙を継続している 1 例は %一秒量が増加。

診断後禁煙により胸部レントゲンで小結節が消失し、25 年間禁煙を継続した患者の剖検にて LCH 晩期病変の牽引性肺気腫が認められた症例あり。また診断後喫煙継にて HRCT にて小結節影が消失するも気腫性変化、嚢胞性変化が増加例あり。

D. 考察と結論

禁煙は LCH 治療の基本で有効と考えられるが、粒状影は軽快するも牽引性気管支拡張、気腫性変化嚢胞性変化は増悪する症例あり。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 杉本親寿, 井上義一: ランゲルハンス細胞組織球症. びまん性肺疾患の臨床 第4版 診断・管理・治療と症例-各論 17: 泉 孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一: 編集. p.312-7, 金芳堂, 京都 2012 年 7 月
2. 井上義一, 杉本親寿, 新井 徹: 肺ランゲルハンス細胞組織球症: 臨床像と予後. 呼吸と循環, 59 (2): 127-133, 2011
3. 井上義一: ランゲルハンス細胞組織球症. 今日の治療指針, 2013 年版, 55: 313, 2013

2. 学会発表

国際学会

1. Inoue Y : A case of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Clinical workshop WS4 , Cystic lung diseases: Case-based approach to diagnosis and management. ATS 2010 New Orleans International conference. May14-19, 2010, New Orleans, Louisiana, LA, USA, (ATS ワークショップ)
2. Sugimoto C, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Hirooka A, Minomo S, Hayashi S, Inoue Y : Smoking statue and long term clinical outcome in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis / P3820, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY ANNUAL CONGRESS 2013, BARCELONA, SPAIN, 2013/9/10

国内学会

1. 井上義一 : ランゲルハンス細胞組織球症の病態と最新の知見. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2013/4/19-21
2. 広瀬雅樹, 松室昭子, 新井 徹, 杉本親寿, 小橋保夫, 橘 和延, 北市正則, 審良正則, 林 清二, 岡田全司, 井上義一 : リンパ脈管筋腫症死亡症例における各種血清バイオマーカーの検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2013/4/19-21
3. 杉本親寿, 井上義一, 新井 徹, 北市正則, 審良正則, 橘 和延, 松室昭子, 広瀬雅樹, 石井靖之, 石井 寛, 今野 哲, 海老名雅仁, 大湾勤子, 小倉高志, 木下義晃, 齋藤泰晴, 佐藤利雄, 白木 晶, 園延尚子, 高木理博, 福岡順也, 福島康次, 福田 悠, 本間 栄, 三木 誠, 宮本 篤, 守本明枝, 足立晋介, 塩田曜子, 森本 哲, R Vassallo, WD Travis, 坂谷光則 : ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 39 例の予後因子の検討 (第4回大阪呼吸器シンポジウム). 第53回日本呼

吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2013/4/19-21

G. 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

[2] LAMに関する研究,

- 1) 血清バイオマーカーに関する研究

A. 研究目的

LAM患者および他の嚢胞性肺疾患患者の血清 VEGF-D 値の測定の意義を検討する。

また、最後に第12回LAM勉強会について報告。

B. 研究方法

対象はLAM患者109例。弧発性LAM患者93例, 結節性化症合LAM:16名, 健常コントロール76例, 女性51例, 対照肺疾患患者35名。血清液中のVEGF-D値はR&D社製Quantikine ELISA (Human VEGF-D) を用いて測定, 検討を行った。シロリムス治療患者に関しては経過を追って測定した。

(倫理面への配慮)

近畿中央胸部疾患センターの倫理委員会にて承認され, 全例書面による同意書をいただいた。

C. 研究結果

診断:LAM患者血清VEGF-D値は, 1789.7 (2937-10535.6)pg/mlで, 健常コントロール, 382.6 (225.0-759.5) pg/ml, 対象肺疾患患者, 390.7 (196.7-631.7) pg/mlと比べ有意に高値であることが認められた (p値は, それぞれ $p < 0.0001$)。また, 女性患者において800pg/ml以上は全てLAM患

者であった。

経過：血清 VEGF-D 値は他の腫瘍マーカーと異なり、経過と共に常に上昇しなかった。

治療反応性：シロリムスの治療前、治療 6、12 ヶ月後の血清 VEGF-D 値を評価した結果、投薬により有意に減少した ($p < 0.05$)。また、ホルモン療法 (GnRH) の治療前後における血清 VEGF-D 値の顕著な変動は今回の評価において認めなかった。

以下特記すべき個別症例について。

死亡例：

- (1) 25 歳女性、結節性硬化症 LAM。てんかん発作繰り返し死亡した。VEGF-D は経過を通じて 10000pg/ml 前後の高値を維持した。AML 破裂時に血清 VEGF-D 増加した。
- (2) 45 歳女性。孤発性 LAM。呼吸不全進行し肺移植登録。またシロリムスを開始した。呼吸不全のため死亡。VEGF-D はシロリムス投与開始後 6000 から 1000pg/ml まで低下した。
- (3) 32 歳女性。孤発性 LAM。呼吸不全のため死亡。気胸を 2 回発症。VEGF-D は 2000pg/ml 前後で持続していた。
- (4) 29 歳女性。孤発性 LAM。乳び胸と下肢リンパ浮腫著明であった。抗エストロゲン療法、食餌療法を行い軽快。腹部腫瘍の破裂で死亡。VEGF-D は 4000pg/ml 前後で安定持続するも、誘因不明の増加あり。
- (5) 42 歳女性。孤発性 LAM。肺移植登録。抗エストロゲン療法を行うも呼吸不全進行し死亡。VEGF-D は 2000 ～ 4000pg/ml 前後比較的安定。

VEGF-D 高値 (>800pg/ml) を示しながら、LAM と診断出来なかった症例：

- (1) 53 歳女性：VEGF-D 600 ～ 4300 と変動。右下肺に限局した肺嚢胞症。気胸時の病路組織で LAM 所見認めず。
- (2) 63 歳、男性。シェーグレン症候群、間質性肺炎。VEGF-D は 1185pg/ml と増加。

D. 考察と結論

非喫煙者、女性で、典型的な HRCT 所見を認め、血清中 VEGF-D >800pg/ml である場合、LAM の診断的価値がある。他疾患、非典型例では、慎重を要する。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC : National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 364 (17) : 1595 – 606, 2011 Swigris JJ, Lee HS, Cohen M, Inoue Y, Moss J, Singer L, Young LR, McCormack FX. St. George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangioleiomyomatosis. *Chest*, 143 (6) : 445 – 452, 2013
2. Young LR, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Downey GP, Swigris JJ, Taveira-Dasilva AM, Krischer JP, Trapnell BC, McCormack FX : Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response : a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respiratory Medicine.* 1

- (6): 445-452, 2013.
- 井上義一: リンパ脈管筋腫症. 呼吸器疾患最新の治療, 2013-2015, 334-227, 2013
 - 井上義一: リンパ脈管筋腫症 (lymphangioleiomyomatosis; LAM). びまん性肺疾患の臨床 第4版 診断・管理・治療と症例 - 各論 18: 泉 孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一 編集, p.318-24, 金芳堂, 京都 2012
 - 井上義一: リンパ脈管筋腫症. ガイドライン 外来診療, 2012, p.446-9, 日経メディカル 開発, 2012
 - 井上義一: 呼吸器内科学 リンパ脈管筋腫症 関連疾患に対する mTOR 阻害剤を用いた新たな分子標的治療. 医学のあゆみ, 242 (2): 200-1, 2012
 - 井上義一: リンパ脈管筋腫症 (LAM) の治療, LAM の病態, LAM の治療, 具体的薬物療法. Annual Review 呼吸器, 2011, P.216-222 中外医学社, 2011
2. 学会発表
国際学会
- Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Tachibana K, Kitaichi M, Akira M, Okada M, Inoue Y: PS203. Retrospective Analysis Of The Patients With Lymphangioleiomyomatosis, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology Final Program, Yokohama, Japan, 2013/11/11
 - Inoue Y, Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Matsuda Y, Takeuchi N, Hirooka A, Tachibana K, Kitaichi M, Akira M, Okada M, Hayashi S: Outcome of patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus, 16th Annual the LAM Foundation International Research Conference 2013, Cincinnati, OH, 2013/4/12
 - Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Tachibana K, Kitaichi M, Akira M, Okada M, Inoue Y: Serial evaluation of serum biomarkers in the fatal cases with lymphangioleiomyomatosis, 16th Annual the LAM Foundation International Research Conference 2013, Cincinnati, OH, 2013/4/12
 - Nakata K, Inoue Y, Seyama K, Tazawa R, Takada T, Mikami A, Yoshizawa H, Nagai K, Tamada T, Hayashida M, Hirai T, Hattori N, Watanabe N: Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS) in Japan, 16th Annual the LAM Foundation International Research Conference 2013, Cincinnati, OH, 2013/4/12
 - F. X. McCormack, Y. Inoue, J. Moss, L. G. Singer, H.-S. Lee, B. C. Trapnell: The MILES Trial: Effect Of Menopausal Status On Disease Progression And Treatment Responses In Lymphangioleiomyomatosis. ATS 2012 International Conference, San Francisco, USA, 2012/5/18-23
 - Y. Inoue, F. X. McCormack, H.-S. Lee, B. C. Trapnell, K. Nakata. The MILES Trial: The Effect Of Asian Race On Outcomes In Patients With Lymphangioleiomyomatosis. ATS 2012 International Conference, San Francisco, USA, 2012/5/18-23
 - M. Hirose, Y. Inoue: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-D in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and serum in the patients with lymphangioleiomyomatosis, The LAM Foundation 2011 International Research Conference, The Westin Downtown Cincinnati, Ohio, USA, 2011/4/8-10
 - F. X. McCormack, Y. Inoue, J. Moss, L. Singer, C. Strange, K. Nakata, A. Barker, J. Chapman, M. L. Brantly, J. M. Stocks, K. K. Brown, J. P. Lynch, H. Goldberg, L. R. Young, B. W. Kinder, E. J. Sullivan, T. V. Colby, R. McKay, M. M. Cohen, L. Korbee, A. M. Taveira-DaSilva, H.-S. Lee, J. P. Krischer, B. C. Trapnell: Multicenter

International Lymphangiomyomatosis Efficacy And Safety Of Sirolimus (MILES) Trial, ATS 2011 International Conference, Denver, USA, 2011/5/13-18

9. L. R. Young, Y. Inoue, J. Moss, L. Singer, C. Strange, K. Nakata, A. Barker, J. Chapman, M. L. Brantly, J. M. Stocks, K. K. Brown, J. P. Lynch, H. Goldberg, B. W. Kinder, G. P. Downey, E. J. Sullivan, T. V. Colby, R. McKay, M. M. Cohen, L. Korbee, A. M. Taveira-DaSilva, H.-S. Lee, J. P. Krischer, B. C. Trapnell, F. X : McCormack. Baseline Serum VEGF-D Levels Are Associated With Disease Severity And Treatment Response In Lymphangiomyomatosis, ATS 2011 International Conference, Denver, USA, 2011/5/13-18
10. M. Hirose, A. Matsumuro, T. Arai, C. Sugimoto, K. Tachibana, M. Kitaichi, M. Akira, S. Hayashi, M. Okada, Y. Inoue : Vascular endothelial growth factor-D in lymphangiomyomatosis, the 16th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR), China, Shanghai International Convention Center, 2011/11/3-6

国内学会

1. 広瀬雅樹, 松室昭子, 新井 徹, 杉本親寿, 小橋保夫, 橘 和延, 北市正則, 審良正則, 林 清二, 岡田全司, 井上義一 : リンパ脈管筋腫症死亡症例における各種血清バイオマーカーの検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2013/4/19-21
2. 井上義一 : リンパ脈管筋腫症をめぐる診断治療の新展開. 第 67 日本呼吸器学会 日本結核病学会 九州支部 秋季学術講演会, 福岡, 2011/11/18, 〈特別講演〉
3. 井上義一 : mTOR 阻害剤による薬剤性間質性肺疾患の特徴とマネジメント. Novartis Oncology Web 講演会, 東京, 2011 年 9 月 8 日, 〈WEB 講演会〉

4. 井上義一 : 難治性稀少疾患克服にむけてーリンパ脈管筋腫症, 肺胞蛋白症ー. 第 77 回 日本呼吸器学会 近畿地方会, 大阪, 2011 年 7 月 23 日, 〈教育講演〉
5. Francis X. McCormack, Y. Inoue, J. Moss, L. Singer, C. Strange, K. Nakata, A. F. Barker, J. T. Chapman, M. L. Brantly, J. M. Stocks, K. K. Brown, J. P. Lynch, 3rd, H. J. Goldberg, L. R. Young, B. W. Kinder, G. P. Downey, E. J. Sullivan, T. V. Colby, R. T. McKay, M. M. Cohen, L. Korbee, A. M. Taveira-DaSilva, H. S. Lee, J. P. Krischer, B. C. Trapnell : Efficacy and Safety of Sirolimus for Lymphangiomyomatosis. NIHR are Lung Disease Consortium. Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy and Safety of Sirolimus (MILES) Trial, 第 51 回 日本呼吸器学会学術講演会, 東京 2011 年 4 月 22-24 日, 〈シンポジウム〉
6. 井上義一 : MILES 後の LAM 治療戦略と問題点 : 日欧 LAM 指針を踏まえて. 第 51 回 日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011 年 4 月 22 日-24 日, 〈特別講演〉
7. 井上義一 : 「リンパ脈管筋腫症 (LAM) の病態にもとづく新しい診断と治療」. 第 16 回 Osaka Respiratory Disease Conference テーマ【嚢胞性肺疾患・気胸】大阪, 2011 年 1 月 22 日 (土), 〈特別講演〉

G. 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

[2] LAMに関する研究,

2) LAM 勉強会

第10回 LAM 勉強会

日時：平成23年9月18日(日) 13:00~17:00

場所：大阪, 第2吉本ビル。

参加：LAM患者, 家族, 医療関係者140名参加。
海外ゲストとしてFrank McCormack教授(シンシナティー大学)を招聘MILES試験の結果報告。
他国内講師により講演を行った。

第12回 LAM 勉強会

日時：平成25年10月13日(日) 13:00~17:00

場所：大阪, 第2吉本ビル。

参加：LAM患者, 家族, 医療関係者129名参加。

[3] 1) 特定健診を用いたCOPD検診によるCOPD患者の早期発見の試み

A. 研究目的

大垣市民病院および岐阜県西濃地域の各地区医師会を母体として西濃COPD対策委員会を組織し特定健診にCOPD検診をIPAG-COPD質問票による一次検診とスパイロメトリー検査の組み合わせを用いて実施した。COPD検診事業の成果を検証するとともに, この検診方法の問題点についても検討する。

B. 研究方法

1. 平成24年度大垣市特定健診事業について

大垣市特定健診は大垣市が運営主体となり, 大垣市在住の平成24年4月1日現在の国保加入者で, 40才から74才までの人29435人を対象とし実施。平成24年度からはIPAG質問票を用いたCOPDのスクリーニング検査を実施。

2. COPD検診について

IPAG質問票は受診案内票に同封して健診対象者に送付された。集計結果は一覧表の形で健診医療施設に報告され, 施設医によって判定(17点以上は要精査)が行われた。IPAGで要精査とされた者は他の要精査項目と同様に原則健診実施施

設で医療保険を用いての二次検査を受けることとした。

3. スパイロメトリー実施施設の確保

平成24年5月19日に指定医療機関を対象としてスパイロメトリー講習会を実施した。37施設で実施。

4. 特定健診受診状況

受診率は25.6%と例年(30前後%)と比較してやや低調であった。

5. 検討項目

健診委託業者のもとに集約された一次検診のIPAG調査表の集計結果と各地区保健センターに集められた二次検査のスパイロメトリー結果をretrospectiveに調査し, 一次検診受診者数, 受診率, 一次検診陽性者数, 二次検査受診者数とその判定結果, COPD患者の発見数と事後指導内容について検討を行った。

(倫理面への配慮)

岐阜県医師会治験審査(倫理)委員会および大垣市民病院治験審査委員会の承認を得て実施。研究参加については文書による同意を得た。

C. 研究結果

一次検診の結果

特定健診受診者中のIPAG回答者数は6306人(男性2516人, 女性3790人)で, 健診受診者の83.6%にCOPD検診への参加が得られた。このうちIPAGの得点が17点以上の陽性者は4420人で, IAPG回答者の70.1%であった。

二次検査の実施状況

スパイロメトリー検査層実施数は712件で, IPAG陽性者の16.1%に対して実施。検査は大垣市内特録施設37施設中34施設と市外3施設で行われていた。気管支拡張剤吸入は461例(64.7%)で実施されていた。

COPDの発見状況

スパイロメトリー検査によってCOPDと判定されたものは137名で, 軽度の気道閉塞が66名, 中等度が55名, 高度以上が16名であった。これ

を先に示した期待発見数 (stage I 460 人, stage II 290 人, stage III 以上 35 人の計約 790 人) と比較すると, 発見率は stage I で 14.4%, stage II で 18.8%, stage III 以上で 45.7%, 全体では 17.3%であった。

事後指導の状況

二次検診で異常とされた者の事後指導の内容を見ると, 軽度の気道閉塞ではほぼ方針が遵守されていたが, 中等度の気道閉塞では 18 例 (33%), 高度の気道閉塞では 8 例 (50%) で対処不十分であると思われた。

IPAG 陽性者は 40-49 才, 50-59 才では明らかに喫煙者が多いが, 60-69 才ではその差は小さくなり, 非喫煙者でも高率に陽性となった。70-74 才では喫煙, 非喫煙で IPAG 陽性率に差がなく, いずれも 95%を超える症例で IPAG が陽性。

D. 考 察

COPD 早期発見のための COPD 検診システムとしては 2008 年に呼吸器学会から特定健診において IPAG-COPD 質問票によるスクリーニングを行い, 二次検査で肺機能検査を実施する方法が提言されている。しかしこの提言は実際の検証を欠いており, このシステムによる COPD 検診が可能であるのか, そしてどの程度有効であるのかはまだ確かめられていない。そこで今回私たちは日本呼吸器学会の提言に従って総人口 16 万人の地方都市で特定健診と結びつけての COPD 検診の実施を試みた。

今回の検診では, IPAG は特に 60 才以上の年齢層では喫煙の有無と関係なく殆どで陽性であり, 一次スクリーニングツールとして十分機能していなかった。IPAG 質問票によるスクリーニングの高年齢層での特異度の低さ (偽陽性率の高さ) については川山らが既に指摘をしており, これは IPAG の配点において年齢点が 60-69 才で 8 点, 70 才以上で 10 点と高く, さらに我が国の高齢者のほとんどが BMI < 25.4 (点数 5) であることが大きく影響していると思われた。この問題

は IPAG の日本人における ROC の AUC が 0.7 台と小さいことに起因していると思われる。もともと IPAG は欧米人の平均年齢 50 才台, BMI の平均も 25 以上の群を対象として作成され, 信頼性, 妥当性が検証されており, 我が国の COPD の年齢層, 体格には適合していない。従ってカットオフ値の操作のみではこの感度, 特異度の問題は解決され得ないものと思われる。このように IPAG のスクリーニングツールとしての診断上の特異度が低かったために, 今回の検診では陽性判定に対する現場医師の信頼性の低下が広く認められた。このことが医師による二次検査対象者の恣意的な選別 (多くの医師が改めて症状を聴取してそれをスパイロ実施の参考にしたと証言している) につながり, 結果的に 16.1%という低い二次検査受診率と軽症者の発見率の低下に繋がったと思われる。本来検診は軽症者の早期発見を主旨とするものであり, 軽症者をも十分な信頼性をもって選別できなければスクリーニングツールは意味を成さない。そうした意味で, 特に高齢女性が受診者の多くを占める特定健診の場では IPAG の使用は適切でないと考えられた。今回の検診は重症者と比べて軽症, 中等症の COPD 患者の発見率が低く, COPD の早期発見については不十分な結果であった。このことは既に述べたように IPAG のスクリーニング機能の問題もあると思われるが, 検診担当医の間で無症状, あるいは症状の軽度の COPD に対する意識がまだ十分でなかったことも原因のひとつであったと思われた。特定健診受診者はそのほとんどがかかりつけ医のもとで検診を受けており, 実際に IPAG が高得点であってもかかりつけ医の判断で (恐らく自覚症状症状が軽いために) スパイロメトリー検査が見送られたケースも見受けられた。COPD に対する現場医師の認識の問題は同様に事後指導においても認められ, 中等度あるいは高度以上の気道閉塞を認めたケースでも積極的な加療が見送られたケースが一定の割合で認められた。軽症から中等症レベルの COPD 患者の多くは症状に乏しい, という認識は重要であり,

呼吸器学会の COPD ガイドライン第 4 版でも新たに COPD の定義に「症状に乏しいこともある」という一節が付け加えられている¹⁶⁾。ただし大垣市内には呼吸器を専門とする実地医家は現状では一軒もなく、この問題は今後時間をかけて克服せねばならないと思われた。

今回の試みは一般健診と組み合わせた COPD 検診が研究レベルではなく実地医療においても十分実施可能なものであることを示すものであり、これを受けて実際に近隣市町村でも同じ形の COPD 検診を取り入れる動きが既に始まっている。

今後も大垣市における COPD 検診は継続されるが、IPAG より精度の高いスクリーニングツールを用いる事、またスパイロ実施施設をさらに増やすこと、発見された COPD 患者を地域として見守るための病診連携体制を確立すること、医師および一般の COPD 認識率をより高める努力を行うことがこれからの課題であると思われた。

E. 結論

比較的高齢で女性の多い受診者層において、IPAG は有効なスクリーニングツールとして機能しておらず多数の擬陽性者を出したが、700 名を超える対象者に二次検査が行われ、137 名の COPD 患者が新たに発見された。COPD 検診は低いコストでかつ十分な精度で実施可能であると考えられた。

[3] 2) 集中治療室における呼吸管理の合併症の検討

A. 研究目的

平成 19 年 4 月より大垣市民病院において集中治療室に理学療法士を常駐させ、積極的な急性期呼吸リハビリを実施し、それが VAP の発生を有意に抑制する事をこれまでに報告している。今回はこれら呼吸管理に関連したトラブルの現状を把握し、さらなる対策を検討することとした。

B. 研究方法

平成 22 年 4 月より平成 23 年 3 月までに大垣市民病院集中治療室 (27 床、オープンベッド形式) に入室し、何らかの呼吸管理を実施し、呼吸リハビリテーションを必要とした症例を対象とした。この期間における呼吸リハビリテーション実施中の呼吸器合併症の発生の有無、その内容及び転帰を、病歴を元に検討した。

(倫理面への配慮)

疫学倫理指針に基づき研究を実施した。

C. 研究結果

対象例数は 1091 例、平均年齢は 67 才で、診療科は外科系が 80.6% と大半を占めていた。呼吸器系の基礎疾患を有する者は 91 例あり、COPD がそのうち 51 例を占めていた。挿管人工呼吸管理症例は 371 例で、そのうち半数の 187 例は 48 時間以上の長期人工呼吸管理症例であった。また NPPV 管理を行った者は 34 例あった。呼吸リハの平均実施期間は 4.7 日で、最短 1 日、最長 68 日であった。

期間中に呼吸器合併症は 96 例、8.8% に生じたが、挿管人工呼吸症例 371 例中では 72 例、19.4%、長期人工呼吸管理症例では 187 例中 58 例、31.0% であり、挿管人工呼吸症例、なかでも長期人工呼吸管理症例が呼吸器合併症のハイリスク群であることが示された。生じた合併症の内訳では単純な無気肺が 84 例と大半を占め、荷重側肺障害 7 例、肺炎 7 例がそれに次いだ。VAP はこの期間には 1 例のみであった。その他の呼吸管理上のトラブルでは再挿管が 21 例と多数を占めた。再挿管の理由では抜管時期の判断の誤りと考えられた症例が 7 例、喉頭浮腫が 6 例と多くを占めていた。

対象症例の転帰では全体で 43 例、3.9% の死亡が見られた。呼吸器合併症を有した症例 96 例中では 9 例とやや高率であった。しかし挿管人工呼吸症例 371 例中では死亡は 29 例、7.8%、そのう

ち呼吸器合併症を有した症例の死亡は 6 例, 8.3% で死亡率に合併症の有無で大差がなく, また長期人工呼吸症例でも同様に死亡例は 28 例, 15.0% で, そのうち呼吸器合併症を有した症例の死亡は 6 例, 10.3% でやはり呼吸器合併症によって死亡率は増加していなかった。

D. 考 察

今回の私たちの検討では VAP は 48 時間以上の長期挿管人工呼吸管理例 187 例中 1 例, 0.5% にみられたのみであり, 従来の報告と比較して著しく少ない発生率であった。しかし何らかの呼吸器合併症は全体で 96 例 (8.8%), 48 時間以上の長期挿管人工呼吸管理例中では 58 例 (31.0%) に見られ, 合併症全体を根絶することは出来ていなかった。ただし, 生じた合併症の大半は単純な無気肺であり, 人工呼吸症例, 長期人工呼吸症例の予後への影響は見られなかった。

周術期の肺理学療法は呼吸器合併症を減らすことがないことがこれまで複数のメタアナリシスで示されている。実際, 私たちの経験症例でも無気肺の多くは短時間で完成しており, 断続的な理学的介入のみで無気肺を完全に防止することは不可能であると思われた。しかし重要なことは無気肺を完全に防ぐ事より, むしろ無気肺がさらに重篤な合併症を引き起こすことを防止することにあると思われる。無気肺の解除が細菌の繁殖を抑制する事がこれまで実験的に示されており, 逆に私たちの過去の経験では VAP の多くが無気肺を発生母地としていた。私たちのアプローチも無気肺を防止することは出来なかったが, 無気肺が VAP に進展することは防止できており, 予後への影響を防いだことに繋がったと思われる。

周術期や慢性呼吸器疾患急性増悪時における急性期の呼吸リハビリテーションは長い歴史を持ち, 経験論的にはその効果が支持されながらも, その効果についての科学的根拠は乏しいとこれまで見なされていた。そのような状況の背景には, 急性期の呼吸生理学的な病態理解の不足とそのた

めのアウトカム設定の不備があったと思われる。もし的確にハイリスクの患者を選び出し, 生命予後に影響を及ぼす重篤な呼吸器合併症の防止に目標を絞るなら, 集中治療室における急性期呼吸リハビリテーションは有効であり, この領域は呼吸リハビリテーションの新しい局面として意義を持ち得るとと思われる。

なお, その他の呼吸管理上のトラブルとして, 抜管後の再挿管例が挿管人工呼吸管理症例 371 例中 21 例に見られた。当院の集中治療室はオープンベッド形式で人工呼吸器からの離脱は各主治医の判断に委ねられているが, 再挿管の理由では抜管時期の判断の誤りと喉頭浮腫で 2/3 を占め, 対策が必要であると思われた。このため当院の呼吸リハチームは現在, 長期人工呼吸症例についてカフリークテストを含む抜管前アセスメントを実施し, 主治医に抜管の時期および抜管前の処置についてアドバイスを実施している。こうした取り組みが実際に抜管時のトラブルを減少させるかどうかはこれからの検討課題であると思われる。

E. 結 論

集中治療室における積極的な急性期呼吸リハビリは, 無気肺などの呼吸器合併症の発生を完全に防止し得なかったが, 重篤な呼吸器合併症の発生は抑制したと思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 安藤守秀, 神津 玲:急性期呼吸リハビリテーション. 工藤翔二, 土屋了介, 金沢 実, 太田 健, 編. Annual Review 呼吸器, 中外医学社, 東京, 2010, 206-218
2. 安藤守秀, 片岡竹弘, 平山晃介, 他:急性期呼吸リハビリテーションの無気肺の予防・解除に対する効果. 日呼ケアリハ学誌, 2010;

20 : 249 - 254

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 に関する研究

研究分担者 中野 恭 幸

滋賀医科大学呼吸器内科学 病院教授

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は今後わが国にとって非常に大きな問題になると考えられる。しかし、呼吸器専門医の数は不足している。解決法として、COPD の地域連携パスが有用と考えられるが、その運用にあたっては必要最小限で、できる限りシンプルなものが見られる。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者は日本全国に500万人以上存在すると推定されており、COPDによる死亡者数も増加の一途をたどっている。そのため、今後わが国にとって非常に大きな問題になると考えられる。しかし、わが国には十分な数の呼吸器専門医はおらず、COPD患者すべてを管理することは出来ない。

そこで、COPDの診断・管理を行うに当たってスパイロメーターの使用による診断や、標準的治療法の普及をめざし、病診連携によるCOPD地域連携パスを用いた実証的研究を行った。

B. 研究方法

滋賀県大津市にてCOPDの病診連携を行った。この連携は、滋賀県大津市医師会の地域連携パスとして認定され、すべての大津市医師会員に対して講演会や会報を通して周知がなされた。

（倫理面への配慮）

本研究は滋賀医科大学の倫理委員会の承認を得ている。データは匿名化して使用され、参加者からはインフォームドコンセントを取得している。

C. 研究結果

当初は、多くの情報を地域連携パスに入れようとした結果、実務が煩雑となり、結果的に導入が進まなかった。そのため、地域連携パスにおける情報量を必要最小限なものとし、できるだけシンプルなものとした結果、導入が進んでいった。

この新バージョンでは、開業医がCOPDを疑う患者を地域連携パスにて病院に紹介。病院では、紹介された患者に対して、気管支拡張剤吸入後にスパイロメーターを用いた肺機能検査、胸部XP検査、胸部CT検査などを行い、COPDの診断を確定する。その後、ガイドラインに沿った標準的な治療法を提示し、患者を開業医に逆紹介。開業医では病院の専門医によって提示された治療法に沿って患者のフォローを行う。その後、半年おきに患者は病院にて定期的な検査を受け、治療法の修正を行う。また、急性増悪などが起これば、開業医は病院に患者を紹介し、治療を依頼する。

現在では、この地域連携パスによりスムーズに病診連携がすすんでいる。また、この地域連携パスよりCOPD患者の特徴を明らかにすることができる。たとえば、COPD assessment test (CAT) と地域連携パスの項目に関する検討では、CATを構成する質問のうち、「息切れ」はFEV₁や

FEV₁/FVC と有意な相関（それぞれ $p < 0.0001$, $p < 0.05$ ）を認めた。しかし、総合点はMRCとは有意な相関を認めるものの（ $p < 0.0001$ ）、呼吸機能検査との相関は乏しかった。また定量的CT解析から得られたPi10及び%LAVはいずれもCATの総合点と有意な関係は認めず、CATは呼吸機能検査と比較してより包括的な評価ツールである可能性が示唆されている。

D. 考察

地域連携パスを用いたCOPD患者の診断、管理においては、すべてを網羅した複雑なものよりも、必要最小限で、できる限りシンプルなものの方が成功する可能性が高いと考えられる。このようなアプローチをとることにより、今後ますます増加するCOPD患者に対して対応することが可能である。

E. 結論

COPDの地域連携パスにおいては、必要最小限で、できる限りシンプルなもの望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsumoto M, Nakano Y, et al : Extraction method of interlobar fissure based on multi-slice CT images. *Proc SPIE 8670, Medical Imaging 2013 : Computer-Aided Diagnosis*
2. Kawata Y, Nakano Y, et al : Stochastic tracking of small pulmonary vessels in human lung alveolar walls using synchrotron radiation micro CT images. *Proc SPIE 8672, Medical Imaging 2013 : Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging*
3. Kanemitsu Y, Nakano Y, et al : Increased periostin associates with greater airflow limitation in

patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol. 132 (2) ; 305-312. e3, 2013*

4. 中野恭幸, 河田佳樹, 仁木 登 : CT画像を用いた肺微細構造解析. *呼吸, 32 (1) : 74-81, 2013*
5. 中野恭幸 : 大津市医師会 COPD 地域連携パス～バージョンアップの詳細とその運用について～. *大津市医師会, 36 (1) : 33-36, 2013*
6. 中野恭幸, 神田理恵 : CT画像と機能の関係. *医学のあゆみ, 244 (11) : 973-976, 2013*
7. 野口哲男, 小熊哲也, 山口将史, 中野恭幸 : 吸入指導における薬剤師会と連携した全県レベルでのシステム作り. *滋賀医学, 35 : 28-32, 2013*
8. 高橋英治, 中野恭幸, 他 : 胸部マルチスライスCT画像を用いた骨粗鬆症診断支援システム. *電子情報通信学会論文誌 D, J96-D (4) : 892-900, 2013*
9. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他 : 胸部マルチスライスCT画像における葉間裂抽出法. *電子情報通信学会論文誌 D, J96-D (4) : 834-843, 2013*
10. 中野恭幸, 神田理恵 : 画像所見からみたCOPD. *医学のあゆみ, 245 (2) : 159-163, 2013*
11. 後藤健一, 中野恭幸 : COPDの画像. *最新医学, 68 (6) : 50-55, 2013*
12. 中野恭幸 : 呼吸器疾患の在宅医療について<<HOT・NPPV・呼吸リハビリ>>. *大津市医師会誌, 36 (6) : 11-12, 2013*
13. 中野恭幸, 三嶋理晃, 永井厚志, 吉本大輔, 吉川日出雄, Gerry W Hagan : プライマリケア施設における喫煙歴があり気道感染症を繰り返し経験した40歳以上のCOPD未診断の日本人を対象としたCOPD実態調査. *日本医師会雑誌, 142 (5) : 1093-1098, 2013*
14. 小川恵美子, 中野恭幸 : COPDのCT所見.

- Modern Physician, 33 (11) : 1387-90, 2013
15. Ito M, et al : Risk factors associated with fatal pulmonary hemorrhage in locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *BMC Cancer*. 12 (27), 2012
 16. Ito M, Nakano Y, et al : Prognostic impact of cancer-associated stromal cells in stage I lung adenocarcinoma patients. *Chest*. 42(1): 151-158, 2012
 17. Matsumoto H, et al : Cough triggers and their pathophysiology in patients with prolonged or chronic cough. *Allergol Int*. 61 (1) : 123-132, 2012
 18. Maeda R, et al: Number of circulating endothelial progenitor cells and intratumoral microvessel density in non-small cell lung cancer patients: differences in angiogenic status between adenocarcinoma histologic subtypes. *J Thorac Oncol*. 7 (3) : 503-511, 2012
 19. Takemura M, et al: Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma. *Respiration*. 83 (4) : 308-315, 2012
 20. Tanabe N, et al : Emphysema distribution and annual changes in pulmonary function in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 13 (31), 2012
 21. Tanabe N, et al : Computed tomography assessment of pharmacological lung volume reduction induced by bronchodilators in COPD. *COPD*. 9 (4) : 401-408, 2012
 22. Otsuka K, et al : Sputum YKL-40 levels and pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 83 : 507-519, 2012
 23. Tho NV, Wada H, Ogawa E, Nakano Y : Recent findings in chronic obstructive pulmonary disease by using quantitative computed tomography. *Respir Investig*. 50 (3) : 78-87, 2012
 24. Teramoto K, Nakano Y, et al : A phase II study of docetaxel plus nedaplatin in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 70 (4) : 531-537, 2012
 25. 龍神 慶, 神田理恵, 中野恭幸 : COPD の画像診断. *呼吸器内科*, 21 (3) : 216-223, 2012
 26. Wada H, Nakano Y, et al : Respiratory failure of Williams-Campbell syndrome is effectively treated by noninvasive positive pressure ventilation. *Intern Med*. 50 (16): 1729-1732, 2011
 27. Seto R, Nakano Y, et al : Diffuse alveolar haemorrhage may be associated with intravitreal injection of bevacizumab in a patient with systemic risk factors. *BMJ Case Rep*. bcr. 0820103224, 2011
 28. 龍神 慶, 中野恭幸 : 画像 : 胸部単純写真と CT. *総合臨床*, 60 (4) : 556-560, 2011
 29. 龍神 慶, 中野恭幸 : 呼吸器の病気のすべて : 呼吸器の検査 : CT 検査. *からだの科学*, 268 : 27-32, 2011
 30. 中野恭幸 : 循環器外来における COPD の簡便なスクリーニング法の検証 : 電子式携帯型 FEV1/FEV6 メータ (PiKo-6) と COPD 質問票の併用の有用性. *Essential for Physicians*. 2, 2011
 31. 中野恭幸 : 大津市医師会 COPD 連携パス : 運用の実際と目指すところ. *大津市医師会誌*, 34 (6) : 26-28, 2011
 32. 中野恭幸 : CT 検査. *からだの科学*, 冬号 ; 2, 2011.
 33. 中野恭幸 : COPD 新ガイドラインにおける薬物療法. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌*, 20 (2) : 134-137, 2011.
- ## 2. 学会発表
- ### 国際学会
1. Ryujin Y, et al : Relationship Between COPD Assessment Test Score And Pulmonary Function Tests In Japanese COPD Patients. *American*

- Thoracic Society (ATS) 2013. (2013. 5. 17-22 Philadelphia, USA)*
2. Shimizu K, et al : Longitudinal Progression Of Emphysema Assessed By Computed Tomography In COPD Patients Who Displayed Variable Annual Changes In Fev1 Over 5 Years. *American Thoracic Society (ATS) 2013. (2013.05.17-22 Philadelphia, USA)*
 3. Takahashi T, et al : 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. (2013. 5.17-22 Philadelphia, USA)*
 4. N. V. Tho, et al : Airway Wall Area Derived From Upper Lobe Represents For Whole Lung In Smokers. *American Thoracic Society (ATS) 2013. (2013. 05.17-22 Philadelphia, USA)*
 5. Ryuji Y, et al : Relationship between COPD Assessment Test score and pulmonary function tests or quantitative CT analysis in Japanese COPD patients. *European Respiratory Society Annual Congress2013. (2013.09.07-11 Barcelona, Spain)*
 6. Nguyen V. T, et al : Relative Contribution of CT-based Emphysema And Airway Wall Area In Predicting Airflow Limitation In COPD. *18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. (2013.11.11-14 Yokohama, Japan)*
 7. Ryuji Y, et al. Repeated Educational Campaigns About Chronic Obstructive Pulmonary Disease For General Practitioners And Their Effectiveness. *18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. (2013.11.11-14 Yokohama, Japan)*
 8. Yoshimoto D, et al : The Relationship Between COPD Assessment Test (CAT) Score and Airflow Limitation In Japanese Patients Aged Over 40 With Smoking History. *18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. (2013.11.11-14 Yokohama, Japan)*
 9. Nakano Y, Mishima M : Fractal analysis of alveolar destruction in COPD. *6th International Workshop for pulmonary Functional. (2013.07.18-20 Wisconsin, USA)*
 10. Suzuki H, et al : Quantitative respiratory motion analysis of thoracic organs using four-dimensional CT images. *The 2012 International Workshop on Advanced Image Technology. (2012. 01. 09-10 Hochiminh, Vietnam)*
 11. Takahashi E, et al : Computer aided diagnosis for osteoporosis based on spinal column structure analysis. *Proc. SPIE Medical Imaging,. (2012. 02. 09-14 florida, USA)*
 12. Niki N, et al : Computer-aided diagnosis based on computational anatomical models: progress overview FY2011. *The 3rd International Symposium on the Project "Computational Anatomy". (2012. 03. 03-04 Fukuoka, Japan)*
 13. Kinose D, et al : Increased TLR3 Gene Expression In Epithelial Cell Of COPD Patients. *American Thoracic Society (ATS) 2012. (2012. 05. 18-23 San Francisco, USA)*
 14. Nguyen V. T, et al : Airway Wall Area Differs Between Lobes In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Thoracic Society (ATS) 2012. (2012. 05. 18-23 San Francisco, USA)*
 15. Takahashi T, et al : Correlation Of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor2 With Pulmonary Function And Emphysematous Change In Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Thoracic Society (ATS) 2012. (2012. 05. 18-23 San Francisco, USA)*
 16. Wada H, et al : Evaluation of airway dimensions during respiration. *Joint Meeting combining, The 3rd meeting of the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging and 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging (2011.01.28-30 Hyogo, Japan)*

17. Yamaguchi M, et al : Dynamic property of central airway walls as assessed by computed tomography (CT): Correlation with asthma pathophysiology. *Joint Meeting combining, The 3rd meeting of the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging and 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging (2011.01.28-30 Hyogo, Japan)*
 18. Tani S, et al : Analysis of respiratory movement using 4-dimensional chest CT image. *Joint Meeting combining, The 3rd meeting of the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging and 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging (2011.01.28-30 Hyogo, Japan)*
 19. Matsuhira M, et al : Segmentation of thoracic organs from multi-slice CT images. *Joint Meeting combining, The 3rd meeting of the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging and 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging (2011.01.28-30 Hyogo, Japan)*
 20. Saita S, et al : Clinical chest CAD system for Lung Cancer, COPD, and Osteoporosis based on MDCT images. *Joint Meeting combining, The 3rd meeting of the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging and 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging (2011.01.28-30 Hyogo, Japan)*
 21. Kawata Y, et al : Human pulmonary acinar airspace segmentation from three-dimensional synchrotron radiation micro CT images of the secondary pulmonary lobule. *SPIE Medical Imaging (2011.02.12-17 Florida, USA)*
 22. Matsuhira M, et al : Classification algorithm of lung lobe for lung disease cases based on multi-slice CT images. *SPIE Medical Imaging (2011.02.12-17 Florida, USA)*
 23. Niki N, et al : Computer-aided diagnosis based on computational anatomical models : progress overview FY2010. *The 2nd International Symposium on the Project "Computational Anatomy". (2011.03.06-07 Nagoya, Japan)*
 24. Takemura M, et al : Risk factors for the colonization of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit. *Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. (2011.06.27-29 Baltimore, USA)*
 25. Wada H, et al : The relationship between inspiratory capacity and emphysematous changes assessed by CT in Vietnamese COPD patients. *European Respiratory Society 2011. (2011.9.24-28 Amsterdam, Nederland)*
- 国内学会
1. 中尾俊也, et al : 4次元CT画像を用いた呼吸動態の解析. 第5回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2013.1.12-13 徳島)
 2. 栗田康博, et al : 呼気・吸気CT画像を用いた気道病変の定量的解析. 第5回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2013.1.12-13 徳島)
 3. 高橋珠紀, et al : 早期COPDにおけるVEGFR-2と肺機能, 気腫性変化についての検討. 第5回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2013.1.12-13 徳島)
 4. 龍神 慶, et al : COPD assessment test (CAT)と各種呼吸機能検査値との経時変化の関連. 第5回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2013.1.12-13 徳島)
 5. 樋口真志, et al : 放射光CT画像を用いた造影肺標本のミクロ構造の解析. 第5回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2013.1.12-13 徳島)
 6. 松廣幹雄, et al : 3次元マルチスライスCT画像における胸部構造解析法. 第5回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2013.1.12-13 徳島)

7. 櫻井宏介, et al: 肺がん CT 検診における肺気腫の経年解析. 第 20 回日本 CT 検診学会学術集会 (2013.02.15-16 東京)
8. 松廣幹雄, et al: 3 次元マルチスライス CT 画像における胸部構造解析法. 第 20 回日本 CT 検診学会学術集会 (2013.02.15-16 東京)
9. 高橋英治, et al: 胸部マルチスライス CT 画像を用いた骨粗鬆症のコンピュータ支援診断. 第 20 回日本 CT 検診学会学術集会 (2013.02.15-16 東京)
10. 野口哲男, et al: 薬剤師会と連携した全県レベルでの吸入指導連携の取り組み. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 (2013.04.19-21 東京)
11. 小熊哲也, et al: 滋賀県全域での吸入療法を中心とした医療連携について. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2013.05.11-12 横浜)
12. 水口竜治, et al: 肺がん CT 検診における肺気腫の経年解析. 電子情報通信学会 医用画像研究会 (2013.7.18-19 仙台)
13. 細川拓也, et al: 放射光 CT 画像による肺 2 次小葉の構造解析. 医用画像研究会 (2012.1.19-20 沖縄)
14. 松廣幹雄, et al: マルチスライス CT 画像の胸部構造解析. 医用画像研究会 (2012.1.19-20 沖縄)
15. 和田 広: NPPV が奏効した Williams-Campbell 症候群の 1 例. 滋賀 NIP スモールミーティング (2012.01.21 大津)
16. 山口将史, et al: 気胸を契機に診断された Erdheim-Chester 病の 1 例. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2012.02.10-11 大津)
17. Nguyen V. T, et al: Relationship of airway dimensions derived from 3-dimensional computed tomography analysis between lobes within the lungs in COPD patients. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2012.02.10-11 大津)
18. 龍神 慶, et al: 肺血流シンチグラムが診断に有用であった肝肺症候群の 1 例. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2012.02.10-11 大津)
19. 和田 広, et al: FDG-PET/CT にて集積を認めた肺コレステリン肉芽腫の 1 例. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2012.02.10-11 大津)
20. 中野恭幸: 呼吸機能イメージングと CT. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2012.02.10-11 大津)
21. 中尾俊哉, et al: 4 次元 CT 画像を用いた呼吸動態解析. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2012.02.10-11 大津)
22. 立花貴之, et al: マルチスライス CT を用いた COPD の定量的評価. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2012.02.10-11 大津)
23. 田辺直也, et al: COPD 患者における増悪感受性, 継続喫煙の肺気腫病変進行に与える影響. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2012.02.10-11 大津)
24. 松廣幹雄, et al: マルチスライス CT 画像の胸部構造解析. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2012.02.10-11 大津)
25. 鈴木秀宣, et al: 肺がん CT 検診のコンピュータ支援診断システム. 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2012.02.10-11 大津)
26. 櫻井宏介, et al: マルチスライス CT 画像を用いた気腫性病変の定量的解析. 第 19 回日本 CT 検診学会学術集会 (2012.2.17-18 長野)
27. 高橋英治, et al: 胸部マルチスライス CT 画像を用いた骨粗鬆症診断支援アルゴリズム. 第 19 回日本 CT 検診学会学術集会 (2012.2.17-18 長野)
28. 和田 広, et al: FDG の集積亢進が見られた肺コレステリン肉芽腫の 1 例. 第 35 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 (2012.05.31 東京)
29. 中野恭幸, et al: Mycobacterium abscessus 肺感染症の一例. 第 109 回日本結核病学会・第 79

- 回日本呼吸器学会/近畿地方会 (2012.06.30 京都)
30. 吉橋彩子, et al: 両側胸水と著名な全身浮腫で発症した全身性エリテマトーデスの一例. 第 109 回日本結核病学会・第 79 回日本呼吸器学会/近畿地方会 (2012.06.30 京都)
 31. 高槻信夫, et al: EWS およびフィブリン糊の併用により気管支鏡下に治癒した癌性胸膜炎合併難治性気胸の一例. 第 91 回日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会・第 7 回気管支鏡セミナー (2012.07.21 大阪)
 32. 岩井宏治, et al: 30 秒椅子立ち上がりテストは慢性呼吸器疾患患者の在宅での身体活動量を反映するか. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 (2012.11.23-24 福井)
 33. 細川拓也, et al: 放射光 CT 画像による肺二次小葉の構造解析. 電子情報通信学会 医用画像研究会 (2011.01.19-20 那覇市)
 34. 小熊哲也: 気管吸引に必要な呼吸生理と解剖. 平成 22 年度滋賀県理学療法士会特別研修会 (2011.02.13 大津)
 35. 高橋英治, et al: 胸部マルチスライス CT 画像を用いた骨粗鬆症診断支援システム. 第 18 回日本 CT 検診学会学術集会 (2011.02.18-19 岡山)
 36. 松廣幹雄, et al: マルチスライス CT 画像の胸部構造解析. 第 18 回日本 CT 検診学会学術集会 (2011.02.18-19 岡山)
 37. 鈴木秀宣, et al: マルチスライス CT 画像を用いた COPD の解析. 第 18 回日本 CT 検診学会学術集会 (2011.02.18-19 岡山)
 38. 榊田 元, et al: 当科における Bevacizumab が奏功した 1 例. 第 21 回滋賀癌化学療法研究会 (2011.02.26 草津)
 39. 中野恭幸: 生物学的製剤投与時の安全管理について. 滋賀乾癆治療セミナー (2011.03.11 草津)
 40. 龍神 慶: 第 3 回 COPD アンケート調査結果: 禁煙と COPD への 5 年間にわたる取り組みとその結果. 第 6 回滋賀 COPD 研究会 (2011.03.12 草津)
 41. 鈴木秀宣, et al: 4 次元 CT 画像を用いた呼吸動態解析. 第 6 回京滋呼吸器リサーチフォーラム (2011.04.09 京都)
 42. 河田佳樹, et al: 放射線 CT 画像を用いた肺 2 次小葉のミクロ構造解析. 第 6 回京滋呼吸器リサーチフォーラム (2011.04.09 京都)
 43. 春名 茜, et al: COPD の予後についての検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2011.4.22-23 東京)
 44. 長尾大志, et al: 臨床研修医が呼吸器内科を専門分野に選択するには. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (2011.4.22-23 東京)
 45. 中野恭幸: COPD の診断と治療. 平成 23 年度滋賀県薬剤師会認定禁煙支援薬剤師研修会 (2011.07.3 大津)
 46. 中川雅登, et al: 左心房内に腫瘤が浸潤した肺小細胞癌の一例. 第 107 回日本結核病学会・第 77 回日本呼吸器学会 (2011.7.23 大阪)
 47. 河島 暁, et al: Lambert-Eaton 筋無力症候群合併小細胞肺癌の一例. 第 77 回日本呼吸器学会近畿地方会 (2011.7.23 大阪)
 48. 柏木裕美子, et al: 非免疫不全患者に発症した播種性非結核性抗酸菌感染症の一例. 第 107 回日本結核病学会近畿地方会 (2011.7.23 大阪)
 49. 小熊哲也: 肺胞たんぱく症に気管支喘息を合併した 1 例. 第 10 回京滋呼吸器疾患勉強会 (2011.10.15 京都)
 50. 中野恭幸: CT による動態解析と微細構造解析. 第 20 回 Pneumo Forum (2011.11.26 東京)
 51. 重森 度, et al: 進行肺癌に伴う上大静脈症候群に対して血管内ステント治療が著効した一例. 第 78 回日本呼吸器学会近畿地方会 (2011.12.3 大阪)
 52. 児玉浩志, et al: 肺血流シンチグラムにより診断に至った肝肺症候群の一例. 第 78 回日

本呼吸器学会近畿地方会（2011.12.3 大阪）

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