

(2) COPDに関する調査研究

① COPD患者の自己管理と重症化予防

COPD身体活動性関与因子の詳細分析と目標値設定に基づく自己管理法の構築

研究代表者：南方 良章（国立病院機構和歌山病院）

【第12期環境保健調査研究の概要・目的】

安定期慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者の身体活動性維持・亢進のための日常の自己管理として、患者個々の状態に応じた活動目標値設定のための予測式を作成し、日々のフィードバックと目標到達を認識しうるプログラムを構築する。まずは、歩数に関する関連因子を後方視的に抽出し、重回帰式を用いて歩数予測式を作成する。計算された標準値に基づき、患者個々の目標値設定を可能とする。また、この標準値および目標値自動計算のための無料アプリを作成し、個人のスマートフォンで使用可能とする。次に、身体活動性4指標（①活動強度別活動時間、②平均活動強度、③総歩数、④sedentary 時間）と多数の関連因子を前方視的に検討し、より精度の高い予測式を作成し、同様に標準値および目標値の自動計算無料アプリを作成し、自己管理プログラムを構築する。

また、COPD患者の身体活動性4指標と、呼吸機能、運動耐容能、呼吸困難感、精神的因子、併存症、生活環境などとの関連を調査することで各指標の特徴を抽出するとともに、関連因子の中から医療介入に反応しうる因子を抽出することで治療ターゲットの明確化を目指す。

さらに、マイオカインとして、老化抑制作用を持つGrowth differentiation factor 11 (GDF11)と筋収縮因子であるアイリシン、骨格筋の中でも脊柱筋力、患者の主観などと身体活動性との関係を明らかにし、身体活動性低下の病態を詳細に検討する。

1 研究従事者（○印は研究代表者）

- 南方 良章（国立病院機構和歌山病院）
- 杉浦 久敏（東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野）
- 田中 里江（東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野）
- 浅井 一久（大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器内科学）
- 田島 文博（和歌山県立医科大学リハビリテーション医学講座）
- 中西 正典（和歌山県立医科大学内科学第三講座）
- 松永 和人（山口大学大学院医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座）
- 平野 綱彦（山口大学大学院医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座）
- 佐々木誠吾（国立病院機構和歌山病院）

2 令和元年度の研究目的

- (1) 歩数、年齢、BMI、呼吸機能、呼吸困難度を計測している安定期 COPD 患者データを後方視的に収集し、COPD 患者の歩数予測式を作成する。
- (2) 非装着データを除去するための処理アルゴリズムを検討し、非装着時間抽出プログラムを作成する。
- (3) 老化抑制作用を有するマイオカインである GDF11 と身体活動性との関連を前方視的に検討する。

- (4) 筋収縮を反映するマイオカインであるアイリシンと身体活動性との関係を in vivo で解明する。
- (5) 脊柱起立筋群の筋疲労特性と身体活動性の関係を検討するための体制を構築する。
- (6) 患者の主観に基づく患者報告アウトカム尺度 (patient reported outcome measures: PROMs) との関連を調査する。

3 令和元年度の研究対象及び方法

- (1) 代表及び分担研究施設と研究協力施設において、年齢、BMI、呼吸機能、呼吸困難度の情報に加え、3軸加速度計による歩数計測歴のある安定期 COPD 患者のデータを、後方視的に収集する。加速度計の計測データは、装着開始日、終了日、雨天、休日、装着時間 8 時間未満の日のデータを除き、少なくとも 3 日以上データが使用できる患者のみのデータを対象とし、有効日のデータの平均値を患者の歩数とする。まず歩数と各因子との関係を重回帰分析で検討し、関連因子の抽出を行う。次に、実測歩数分布の正規性を確認し、非正規分布の場合は Box-Cox 変換を用いて正規分布化させる。変換後の歩数と各因子の間で、Stepwise 法にて関与因子の抽出を行い、これらをもとに重回帰式を作成する。その後、変換後歩数を Box-Cox で逆変換させ歩数の予測式を作成する。
- (2) 加速度計を患者に提供しても、装着していない場合得られたデータは全く動いていないものとして判定されてしまう。また、加速度計では、安静座位の活動強度である 1.0 Metabolic Equivalent (METs) 未満の強度は 0 METs と扱われ、安静臥位やリクライニング状態などは 0 METs であり、数値のみでは非装着かどうかは判定が難しい。すなわち、非装着時間を判定することは極めて重要となる。加速度計から計測された生データから、非装着時間の条件を規定しアルゴリズムを作成し、非装着時間の除去を可能とするプログラムを作成する。
- (3) 安定期 COPD 患者に対し、マイオカイン特に GDF11 との関連を前方視的に検討するために、エントリー時、12 か月後に、3 軸加速度計を用いた身体活動性を評価し、呼吸機能検査、大腿四頭筋筋力検査による下肢筋力を評価した。また、各来院時に血液採取を行い血漿中の GDF11 を評価した。
- (4) アイリシンは COPD 患者では低下し、身体活動性の程度と相関するとの分担研究者らの既報告結果に基づき、そのメカニズムの解明を in vivo 実験で行う。身体活動による COPD 進展抑制効果と、その機序としてのアイリシンと Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) の関与についてマウスモデルで検証した。
- (5) 身体活動性と骨格筋力の関係を詳細に検討する目的で、評価項目を①脊柱起立筋群(脊柱起立筋、多裂筋)表面筋電図信号 MF 減衰率、②体幹伸展筋力、③上下肢屈曲/伸展筋力、④身体活動量とし、背景因子を性別、年齢、喫煙歴、自覚症状、合併症、スクリーニング時の検査データなどとして比較検討を行う。現在、本研究のプロトコールは和歌山県立医科大学倫理審査委員会にて審査中である。
- (6) 40 歳以上の外来の閉塞性呼吸器疾患患者を対象に、3 軸加速度計を用いて身体活動量を測定し、厚生労働省作成の基本チェックリスト、Behavioural Regulation In Exercise Questionnaire-2: BREQ-2、日常活動における息切れ問診票を用いて 3 種類の PROMS 測定し、その関係を検討した。

4 令和元年度の研究成果

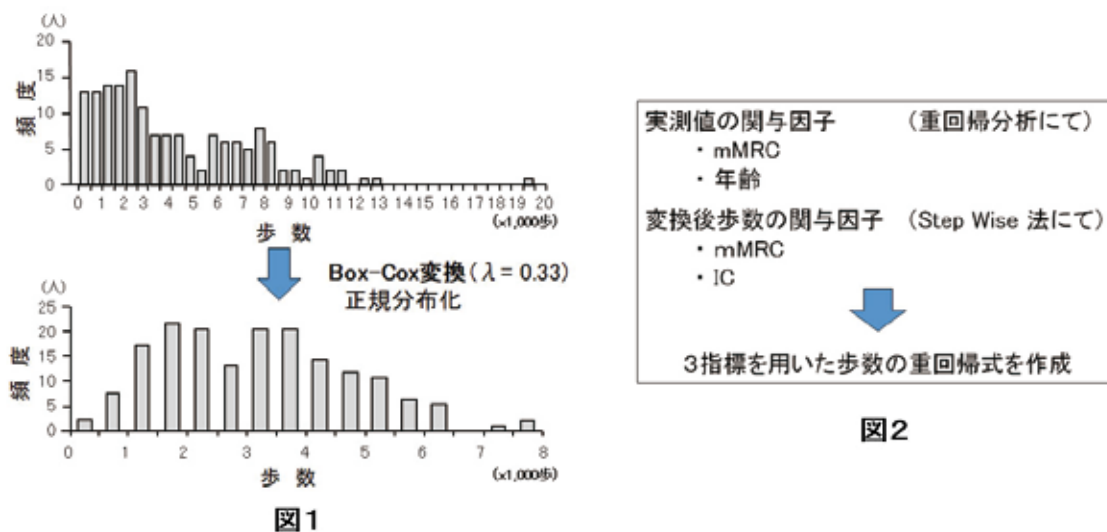
(1) 本研究の研究施設並びに研究協力施設を含む計5施設にて、後方視的に162例（男性150例、女性12例、平均年齢72.3歳）のデータの集積が行えた。実測歩数の関連因子を重回帰分析で検討すると、年齢、mMRC呼吸困難スケールが有意な関連因子として抽出され、最大吸気量(IC)、対標準一秒量が有意ではないが関連の傾向を示した（表1）。

変数	単回帰		重回帰	
	r	p値	β	p値
年齢(歳)	-0.280	<0.001	-0.209	0.008
性別	0.085	0.280	0.023	0.769
BMI(kg/m ²)	0.163	0.038	0.034	0.647
mMRCスコア	-0.422	<0.001	-0.271	0.001
IC(L)	0.342	<0.001	0.111	0.257
FVC % predicted (%)	0.262	<0.001	0.003	0.974
FEV1 % predicted (%)	0.328	<0.001	0.134	0.248

表1

実測歩数の分布は正規分布を示さなかったため、歩数の重回帰式を作成するために、 $\lambda = 0.33$ としてBox-Cox変換し、正規分布変換を行った（図1）。

変換後歩数の関連因子をStepwise法にてICとmMRCスケールが抽出されたため、年齢、mMRC、ICを用いた重回帰式を作成し（図2）、Box-Cox逆変換することで歩数予測式を作成した。



その結果、

$$\text{標準歩数} = (-0.079 \times [\text{年齢}] - 1.595 \times [\text{mMRC}] + 2.078 \times [\text{IC}] + 18.149)^3$$

(年齢：歳、mMRC：点数、IC：L)

の式を作成することができた。

厚生労働省が健康増進のため65歳以上の一般住民に推奨している歩数目標値の男女の平均値が6,500歩であることより、実測歩数が6,500歩未満の患者を対象にすると、実測歩数と算出された標準値との間でBlant-Altman Plotにて系統誤差は認めず、再現性が確認された（図3）。

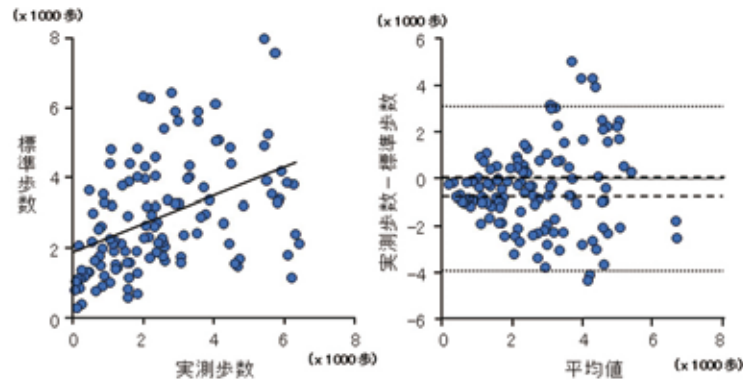


図3

(2) 加速度計では、1分ごとの活動強度が24時間分得られ、その集計が1日のデータとして計測・表記される。この中から、90分連続して記録が0 METsである場合を非装着と判定し、しかも前後30分間が常に0 METsでかつ2分間以内の短時間の活動記録がみられる場合はアーチファクト(偽りの活動値)と考え継続的に0 METsと判断する定義を構築した(表2)。

時刻	活動強度	運動種別	時刻	活動強度	運動種別
18:35:00	1.4	生活活動	21:08:00	0	計測なし
18:36:00	1.4	生活活動	21:09:00	0	計測なし
18:37:00	1.8	生活活動	21:10:00	0	計測なし
18:38:00	1.7	生活活動	21:11:00	0	計測なし
18:39:00	0	計測なし	⋮	⋮	⋮
18:40:00	0	計測なし	21:39:00	0	計測なし
18:41:00	0	計測なし	21:40:00	0	計測なし
⋮	⋮	⋮	21:41:00	2.4	生活活動
20:07:00	0	計測なし	21:42:00	0	計測なし
20:08:00	0	計測なし	21:43:00	0	計測なし
20:09:00	0	計測なし	⋮	⋮	⋮
20:10:00	0	計測なし	22:10:00	0	計測なし
20:11:00	0	計測なし	22:11:00	0	計測なし
20:12:00	0	計測なし	22:12:00	0	計測なし

表2

さらに、膨大なCSVデータから装着時間を自動計算するプログラムを外部委託し作成した。このアルゴリズムは、健常者における活動性を加速度計で評価した場合に、非装着時間を検出するのに最も精度が高いとの報告に基づいて作成した。

(3) 昨年までに自主研究として検討は開始されており、今年度中に12か月目の測定が行えた患者の結果を提示する。対象者は外来通院中の安定期COPD患者25名。病期はI期:1名、II期:13名、III期:8名、IV期:3名である。対象者の1日平均歩数中央値は2,905歩と低下を認めた。全症例で気管支拡張薬吸入による治療が継続されており、研究期間中COPDに対する治療薬の変更はなかった。血漿中GDF11の変化率と1日平均歩数の変化率との間にSpearman検定にて有意な正の相関関係を認めた。各運動強度別活動時間とGDF11変化との関連においては、血漿中GDF11の変化率と2.5METs以上の活動時間変化率との間に有意な正の相関関係を認めた。3.0METs以上活動時間変化とGDF11変化との間には有意な関連は認めなかった(図4)。

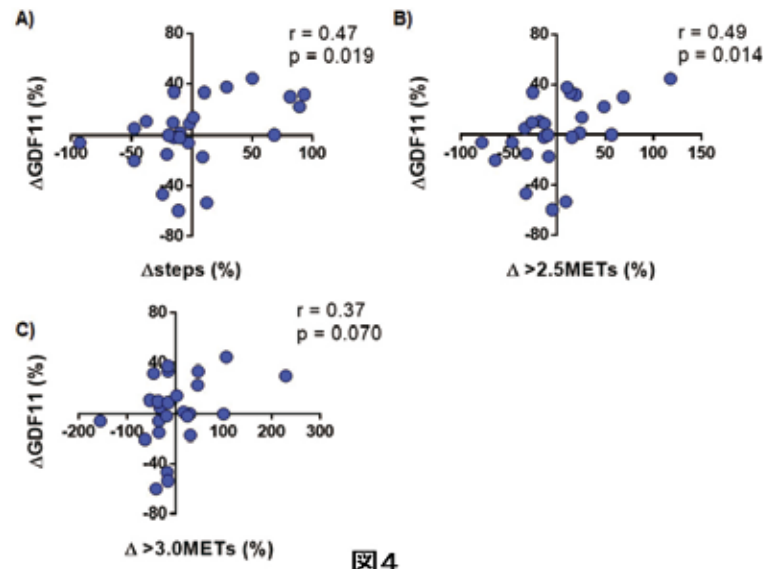


図4

(4) 運動+喫煙群マウスでは、気管支肺胞洗浄液中の好中球比率低下(図5)、肺胞平均径(mean linear intercepts: MLI) 低値(図6)を認め、COPDが抑制されていることが確認できた。

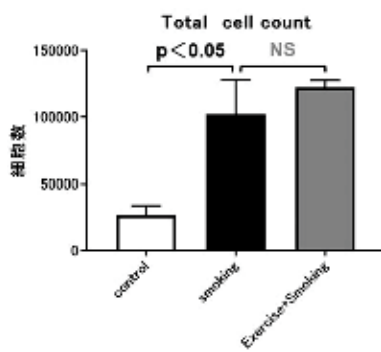


図5

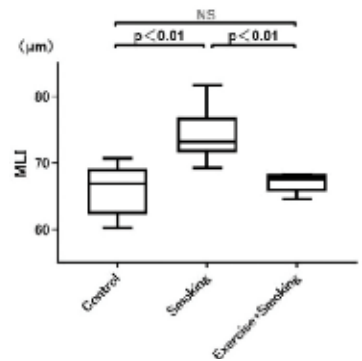
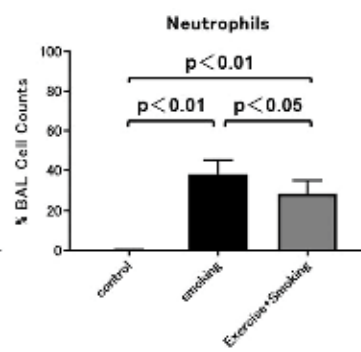


図6

しかも、運動+喫煙群では、血清アイリシン濃度の高値(図7)と、肺組織のNrf2の発現の増加(図8)が確認された。

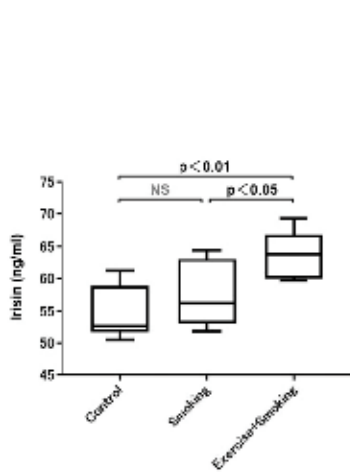


図7

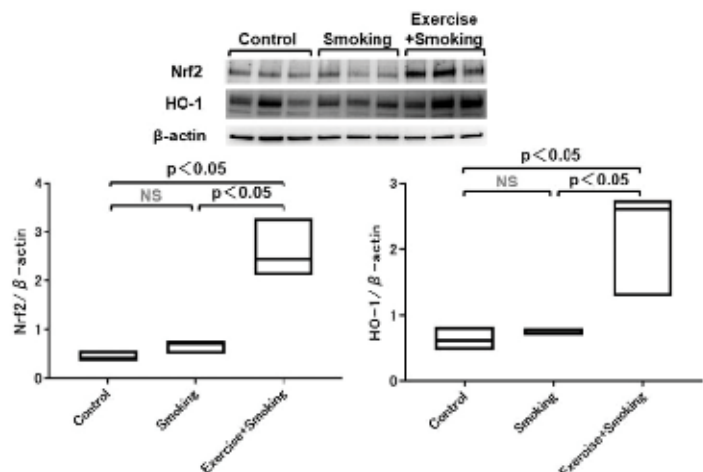


図8

(5) 脊柱起立筋群の測定方法を示す。最大随意収縮筋力(MVC)測定は、被験者はベッド上腹臥位で、骨盤、下肢を固定し、体幹を最大に伸展させる。測定は等尺性筋力測定装置を用いて行い、センサーアタッチメントは両側の肩甲骨下角を結ぶ中点に合わせる。十分な休憩を挟み、3回測定を行い、その最大値をMVCとする(図9)。Trunk holding testは、MVC測定後30分間の安静をとったのち、脊柱起立筋(L1レベル)と多裂筋(L5レベル)に表面筋電図測定のための電極を装着する。被験者にはMVCと同様に骨盤と下肢を固定し、体幹を可能な限り保持させる。胸郭中央の位置が2秒間2cm以上下垂した時点で測定を終了する。測定開始から終了までの時間を持続時間とする(図10)。測定方法としては、バンドパスフィルターを20~500Hzに設定し、導出記録した筋電図活動はサンプリング周波数1000Hzでアナログ/デジタル変換し専用のコ

最大随意収縮筋力(MVC)測定



図9

Trunk holding test



図10

ンピューターに取り込む。次いで、高速フーリエ変換による周波数パワースペクトル解析を行い、1秒単位で中間周波数(MF)を算出、その減衰率を求める。予定している筋力測定の忍容性確認のため行った軽症COPD例での測定結果を示す(図11)。

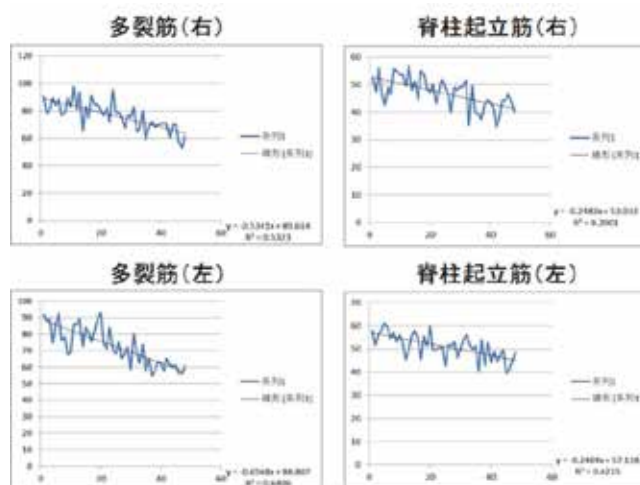


図11

(6) 登録40症例(COPD/喘息合併COPD/喘息: 12/12/16)のうち非活動群は8例(20%)で、活動群に比しFEV1、ICが不良、2~4METsの広範な活動性の低下、sedentaryの比率の上昇を認め、日常生活において座りがちであることが判明した(表3)。また非活動群のPROMSに関する特徴として、基本チェックリストにて生活機能レベルの低下(表4)、BREQ-2にて運動に対するモチベーション低下(表5)、日常活動各々における有意な息切れ感が増加していることが明らかとなった。

	活動性維持群	低活動群	P値
Total-Ex (METs・時Ex)	4.0±2.4	1.0±0.4	<0.0001
1METs以上(分)	671.6±153.0	564.1±243.3	0.0539
2METs以上(分)	229.1±85.0	199.1±298.2	0.0123
3METs以上(分)	65.2±36.3	17.7±6.6	<0.0001
4METs以上(分)	15.2±16.6	2.92±1.4	0.0006
1METs以上2METs未満(分)	442.5±117.1	466.7±217.7	0.932
1METs以上2METs未満(分) / 1METs以上(分)	0.66±0.1	0.82±0.1	0.0003
歩数(歩)	5282.8±2726.9	2303.3±1949.4	0.0076
歩行時間(分)	81.5±48.1	43.3±39.1	0.0059
歩数/歩行時間(歩/分)	65.5±16.0	51.7±15.5	0.0392

表3

	活動性維持群	低活動群	P値
暮らしぶりその1	1.2±1.6	1.8±1.7	0.2442
運動器関係(2点以下正常)	1.3±1.0	2.0±1.3	0.1017
栄養関係(1点以下正常)	0.4±0.6	0.3±0.7	0.2564
口腔機能関係(1点以下正常)	0.9±1.0	1.8±1.3	0.0615
暮らしぶりその2(0点以下正常)	0.6±0.8	1.1±0.8	0.0574
上記5項目の総合(9点以下正常)	4.5±2.7	7.0±2.9	0.0255
こころ(1点以下正常)	1.6±1.8	2.0±1.8	0.2013

表4

	活動性維持群	低活動群	P値
内発調整	2.3±1.1	2.1±1.3	0.9028
同一視的調整	2.5±0.9	2.7±1.0	0.7019
取り入れ的調整	1.0±0.7	2.0±1.3	0.0439
外的調整	1.0±0.8	1.8±0.9	0.0317
非動機的調整	0.8±0.8	1.5±0.9	0.0788

表5



5 考察

初年度には、後方視的検討ではあるものの、日常診療で得られやすい指標を用い、歩数予測式を作成できたことは大きな収穫であった。この予測式を有効活用するためには、予測式に基づき算出される COPD 患者の歩数標準値を用い、実測歩数に対しどの程度の歩数を目標値として患者にフィードバックするかが極めて重要となる。

歩数は身体活動性の一部の指標に過ぎず、活動強度の因子は含まれていない。強度を含む指標としては、従来主として用いられていた身体活動レベルや中等度以上の活動時間に加え、近年では 1.5 METs 以下の活動時間 (Sedentary 時間) が重要視されている。Sedentary 時間の評価には、特に非装着時間の除外が重要となるため、今後、身体活動性の各指標 (3.0 METs 以上の活動時間、身体活動レベル、Sedentary 時間、歩数) の関連因子を評価していく上で、今回作成した非装着時間抽出プログラムは、今後のデータ分析には極めて助けになると考えられる。

マイオカインのひとつである GDF11 の 1 年後の変化率は、歩数の変化率、2.5 METs 以上の活動時間の変化率と正の相関関係を示したが、3.0 METs 以上の活動時間の変化率とは相関を示さなかった。現時点ではまだ症例数が少なく、今後症例集積を進めることで詳細な結論を提示できると考えている。マイオカインのひとつであるアイリシンは、COPD の身体活動性と有意な相関があり、今回の in vivo の検討で、身体活動自身が COPD の進行を抑制し、しかもその機序としてアイリシン並びに Nrf2 の関与が示唆された (図 1 2)。また、患者の主観に基づく PROMs は、身体活動性障害との関連が明らかとなり、身体活動性障害の効率的かつ有効な治療標的となりうることを示唆された (図 1 3)。



図12



図13

6 次年度に向けた課題

今回作成できた予測式を有効活用するために、予測式から導かれた標準値をもとに、まず安定期 COPD 患者個々の歩数の目標値を設定方法の構築が必要である。目標値設定法が構築できれば、次に、設定した目標値を患者に提供することにより、目標値の妥当性の検証と、実際歩数増加につながるかどうかの検討が必要となる。

これらが確認できれば、作成した予測式並びに目標値を有効に活用して患者の自己管理を可能とするために、担当医あるいは患者自身が目標歩数に簡易にアクセスできるシステムの構築が求められる。具体的には、スマートフォン対応の標準歩数並びに目標歩数の自動計算アプリを作成し、無料でダウンロードして用いられるシステムの構築を目指す。

研究代表者が代表者を務め、多項目の関与因子と身体活動性を測定する進行中の前向き研究（国立病院機構平成 27 年度 EBM 推進のための大規模臨床研究）が、2020 年 2 月で登録を終了し結果分析に入る。そのデータを二次利用し、身体活動性の 4 指標（3.0 METs 以上の活動時間、身体活動レベル、Sedentary 時間、歩数）に関連する因子を抽出し、各指標の関連因子の差を比較することで、各指標の臨床的意味付けを明らかにする。

脊柱起立筋群に関する研究は、次年度より本格的に症例集積並びに検討を始め、アイリシンに関しては、加速度計を用いた身体活動性と末梢血アイリシン濃度の関係や、身体活動量のバイオマーカーとしての末梢血アイリシン濃度決定に向けた検討を予定する。GDF11、患者主観に関する研究は、研究期間を通して症例を集積し検討を深める予定である。

7 期待される成果及び活用の方向性

COPD における身体活動性は、死亡の最大の予測因子であり、重症化予防・予後改善のためには、身体活動性を向上させることが極めて重要である。身体活動性向上には、薬物治療やリハビリテーション等の受動的介入の効果は期待されるが、行動変容など本人自身に能動的自己管理が極めて重要と考えられる。そのためにはカウンセリングは有効な手段の一つである。カウンセリングにとって重要な因子には、目標設定、フィードバック、目標達成経験、モチベーション向上などが含まれる。

これまで、COPD 患者に対する身体活動性の目標値は存在しなかったが、今回、COPD 患者の歩数予測式を作成したことで、それに基づいて目標設定が行える可能性がある。次年度に目標歩数設定法の構築を試みる。さらに、その目標設定方法の妥当性の検証を行うとともに、目標値を患者に提供し、同時に歩数計を提供することで毎日の歩数を自己フィードバックできる環境を構築することで、実際歩数が増加するかどうかを検証する。

目標値設定と自己フィードバックは個々のモチベーションの向上につながると考えられる。しかも目標値が実測歩数からかけ離れていない決して不可能ではない目標設定であれば、目標達成の経験を味わうことが可能となる。これにより、カウンセリング効果を高められ、能動的自己管理が進み、身体活動性向上につながる可能性が考えられ、重症化予防ひいては予後の改善につながることを期待される。

これらの情報を国内の COPD 患者に幅広く提供するためには、標準値や目標値に容易にアクセスできる体制の構築が極めて重要となる。そこで、次年度には、スマートフォンで無料ダウンロード可能な標準値と目標値の自動計算ソフトを作成し、国内の診療者並びに患者が個々の目標値を自由に確認することが可能な体制を構築する。

歩数は身体活動性一つの指標ではあるが、活動強度や時間の因子が含まれていない指標であり、例えば同じ歩数でも、速足の場合と遅歩の場合とでは強度別活動時間や身体活動レベルには大きな差が生じる。したがって、他の身体活動性の因子もあわせて検討していく必要がある。そこで、2020年2月で登録終了を予定している研究で、併存症や精神状態のマーカーなど24項目と加速度計での身体活動性を調査した前向き研究の結果を二次利用し、身体活動性の4指標とそれに関連する因子の差を検討し、患者個々でどの指標が特に低下しているかの把握を試みる。これにより、特に患者個々に重点的に強化すべき箇所が明確になり、具体的な指導および自己管理の効率を高められると考える。

さらに、COPD患者において、なぜ身体活動性が予後に最も影響を及ぼすのかは全く解明されていない。これに対し、分担研究者を中心に、最も関与が推定される骨格筋やマイオカイン、患者主観に着目し、身体活動のCOPD病態に対する改善効果に対する機序解明を目指している。これらが明らかになることで、身体活動性向上の重要性がより明確となり、患者自身がその重要性を納得できモチベーション向上にもつながり、自己管理がより行いやすくなることが期待できる。

以上より、本研究の結果、COPD患者の予後に最も重要な身体活動性向上に向けた自己管理の質が向上し、重症化予防や予後改善につながることを期待される。

【学会発表・論文】

1. **Minakata Y**, Motegi T, Ueki J, Gon Y, Nakamura S, Anzai T, Hirata K, Ichinose M: Effect of tiotropium/olodaterol on sedentary and active time in patients with COPD: pos, t hoc analysis of the VESUTO study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 14: 1789-1801, 2019.
2. Kamei T, Nakamura H, Nanki N, **Minakata Y**, **Matsunaga K**, Mori Y: Clinical benefit of twice-daily acclidinium bromide compared with once-daily tiotolopium bromide hydrate in COPD; a multicenter, open-label, randomized study. *BMJ Open* 9: e024114, 2019.
3. Imashiro K, **Minakata Y**, Hayata A, **Nakanishi M**, Kamiyo Y, Ogawa T, Koike Y, Yamamoto N9: Effect of pursed lips breathing on exercise-induced desaturation in patients with oxygen therapy9. *Medicine and Clinical Science* 1(1): 19, 2019.
4. **Nakanishi M**, **Minakata Y**, **Tanaka R**, **Sugiura H**, Kuroda H, Yoshida M, Yamamoto N: Simple standard equation for daily step count in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease9. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 14: 1967-1977, 2019
5. Fujino N, Brand OJ, Morgan DJ, Fujimori T, Grabiec AM, Jagger CP, Maciewicz RA, Yamada M, Itakura K, **Sugiura H**, Ichinose M, Hussell T. Sensing of apoptotic cells through Axl causes lung basal cell proliferation in inflammatory diseases. *J Exp Med.* 2019; 216(9): 2184-2201.
6. Kyogoku Y, **Sugiura H**, Ichikawa T, Numakura T, Koarai A, Yamada M, Fujino N, Tojo Y, Onodera K, **Tanaka R**, Sato K, Sano H, Yamanaka S, Itakura K, Mitsune A, Tamada T, Akaike T, Ichinose M. Nitrosative stress in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144(4): 972-983. e14.
7. Tanno A, Fujino N, Yamada M, **Sugiura H**, Hirano T, **Tanaka R**, Sano H, Suzuki S, Okada Y, Ichinose M. Decreased expression of a phagocytic receptor Siglec-1 on alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 21: 30, 2020.

8. Kawamoto T, **Asai K**, Yamada K, Yoshida S, Okamoto A, Sato K, Ijiri N, Watanabe T, Kawaguchi T: Decreased Level of Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome 10 (PTEN), a Negative regulator of phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/serine-threonine protein kinase (Akt) pathway is related to chronic obstructive pulmonary disease. *Osaka City Medical Journal* 65(1): 9-17, 2019.
9. Yoshida S, **Asai K**, Ijiri N, Kyomoto Y, Kawamoto T, Okamoto A, Yamada K, Watanabe T, Tochino Y, Kawaguchi T: Serum Myostatin Level in COPD Patients with and without Sarcopenia: Application for Biomarker of Sarcopenia Diagnosis. *Osaka City Medical Journal* 65(1): 1-8, 2019.
10. Kyomoto Y, **Asai K**, Yamada K, Okamoto A, Watanabe T, Hirata K, Kawaguchi T: Handgrip strength measurement in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Possible predictor of exercise capacity. *Respir Invest* 57(5): 499~505, 2019
11. Kojima K, **Asai K**, Kubo H, Sugitani A, Kyomoto Y, Okamoto A, Yamada K, Ijiri N, Watanabe T, Hirata K, Kawaguchi T: Isoflavone Aglycones Attenuate Cigarette Smoke-Induced Emphysema via Suppression of Neutrophilic Inflammation in a COPD Murine Model. *Nutrients* 11(9): pii E2023, 2019.
12. Sugitani A, **Asai K**, Watanabe T, Suzumura T, Kojima K, Kubo H, Sato K, Ijiri N, Yamada K, Kimura T, Fukumoto S, Hirata K, Kawaguchi T: A Polymorphism rs6726395 in Nrf2 contributes to the development of emphysema-associated age in smokers without COPD. *Lung* 197(5): 559~564, 2019.
13. Kubo H, **Asai K**, Kojima K, Sugitani A, Kyomoto Y, Okamoto A, Yamada K, Ijiri N, Watanabe T, Hirata K, Kawaguchi T: Exercise ameliorates emphysema of cigarette smoke-induced COPD in mice through the exercise-irisin-Nrf2 axis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 14: 2507-2516, 2019.
14. Kubo H, **Asai K**, Kojima K, Sugitani A, Kyomoto Y, Okamoto A, Yamada K, Ijiri N, Watanabe T, Hirata K, Kawaguchi T: Astaxanthin suppresses cigarette smoke-induced emphysema through Nrf2 activation in mice. *Marine Drugs* 17(12): 673, 2019.
15. **Matsunaga K**, Hamada K, Oishi K, Yano M, Yamaji Y, **Hirano T**: Factors Associated with Physician-Patient Discordance in the Perception of Asthma Control. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7(8): 2634-2641, 2019
16. Rhee CK, Chau NQ, Yunus F, **Matsunaga K**, Perng DW: on behalf the COPD Assembly of the APSR: Management of COPD in Asia: A position statement of the Asian Pacific Society of Respiriology. *Respirology*, 24(10): 1018-1025, 2019.
17. **Hirano T**, **Matsunaga K**, Hamada K, Uehara S, Suetake R, Yamaji Y, Oishi K, Asami M, Edakuni N, Ogawa H, Ichinose M: Combination of assist use of short-acting beta-2 agonists inhalation and guidance based on patient-specific restrictions in daily behavior: Impact on physical activity of Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory investigation*, 57(2): 133-139, 2019.
18. **Matsunaga K**, Oishi K, Miravittles M, Anzueto A: Time to revise COPD treatment algorithm. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 14: 2229-2234, 2019.

19. Nagase H, Adachi M, **Matsunaga K**, Yoshida A, Okoba T, Hayashi N, Emoto K, Tohda Y: Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan. *Allergol Int* 69: 53-60, 2020.
20. Yamaji Y, Oishi K, Hamada K, Ohteru Y, Chikumoto A, Murakawa K, Matsuda K, Suetake R, Murata Y, Ito K, Asami-Noyama M, Edakuni N, **Hirano T**, **Matsunaga K**. Detection of Type2 biomarkers for response in COPD. *J Breath Res* 14: 026007, 2020.
21. Jiang F, **Hirano T**, Ohgi J, Chen X. A voxel image-based pulmonary airflow simulation method with an automatic detection algorithm for airway outlets. *International journal for numerical methods in biomedical engineering* 2020 Jan 8: e3305. [Epub ahead of print]
22. **Matsunaga K**, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, Oishi K. Dupilumab. Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int* 2020 Jan 29. pii: S1323-8930(20)30008-3. [Epub ahead of print]
23. Hamada K Oishi K, Chikumoto A, Murakawa K, Ohteru Y, Matsuda, K, Uehara S, Suetake R, Ohata S, Murata Y, Yamaji Y, Asami-Noyama M, Ito K, Edakuni N, **Hirano T**, **Matsunaga K**. Impact of sinus surgery on type 2 airway and systemic inflammation in asthma. *Journal of Asthma* 2020 Feb 19: 1-9. [Epub ahead of print]
24. **南方良章**: COPD 患者の身体活動性の評価と向上を目指した 取り組み. *アレルギーの臨床* 39 (6): (515-518) 71-74, 2019.
25. **南方良章**: COPD 身体活動性評価のキーポイント. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会* 28(2): 217-222, 2019.
26. **南方良章**: 医学と医療の最前線 慢性閉塞性肺疾患患者に対する身体活動性研究の進歩. *日本内科学会雑誌*. 108(12): 2554-2560, 2019
27. 沼倉忠久、**杉浦久敏**. 喘息と COPD のオーバーラップ (Asthma and COPD overlap;ACO). *呼吸器ジャーナル* 2019; 67(2): 118-196.
28. 沼倉忠久、市川朋宏、**杉浦久敏**. 【喘息の診断と治療. 最新ガイドラインをふまえて】喘息と COPD の併存例 (ACO) の診断と治療 (解説/特集). *呼吸器内科* 2019; 35(3): 237-43.
29. **杉浦久敏**. 気管支喘息における FeNO 測定の意義. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 2019; 28(1): 66-71.
30. **浅井一久**, 渡辺徹也: 包括的リハビリテーション医療の構成要素としての栄養療法 リハビリテーション科医が知っておくべき基本知識. *COPD と栄養療法. Journal of Clinical Rehabilitation* 28(9): 915-920, 2019.
31. **南方良章**: 5章 安定期の管理 非薬物治療. Mini Lecture 身体活動性向上・維持の重要性のエビデンス. *呼吸器疾患診断治療アプローチ 5 COPD 慢性閉塞性肺疾患*. 総編集 三嶋理晃、専門編集 金子猛, 中山書店. pp 266-268, 2019.
32. **杉浦久敏**: 5章 安定期の管理 薬物治療. テオフィリン. *呼吸器疾患診断治療アプローチ 5 COPD 慢性閉塞性肺疾患*. 総編集 三嶋理晃、専門編集 金子猛, 中山書店. pp 195-199, 2019.
33. **浅井一久**: 5章 安定期の管理 非薬物治療. 患者の QOL 評価. *呼吸器疾患診断治療アプローチ 5 COPD 慢性閉塞性肺疾患*. 総編集 三嶋理晃、専門編集 金子猛, 中山書店. pp 298-303, 2019.

1. **Sugiura H**: Roles of CARS2/CPERS in the elastase-induced pulmonary emphysema and the pathophysiology of COPD. 1st International conference on Persulfide and Sulfur Metabolism in Biology and Medicine, Sendai, 2019.9.11
2. **Sugiura H**: Role of anti-aging factor and reactive sulfur species in the pathogenesis of COPD. The 128th Congress of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases, Korea, 2019.11.8
3. **Hirano T**: Asthma COPD overlap-case definition and management in light of JRS guidelines. PULMOCON 2019, Dhaka-Bangladesh (BICC), 2019.11.6
4. **Matsunaga K**: Individualized COPD treatment. The 24th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology, Hanoi (Vietnam), 2019.11.15
5. Itakura K, Fujino N, Yamada M, Saito I, **Sugiura H**, Taniguchi M, Ichinose M: Axl receptor tyrosine kinase is decreased in severe asthma and suppresses eosinophilic airway inflammation in an allergen-induced asthma model. ATS International Conference 2019, Dallas (USA), 2019.5.19
6. Yamanaka S, Ichikawa T, **Sugiura H**, Numakura T, Sano H, Yamada M, Fujino N, **Tanaka R**, Kyogoku Y, Akaike T, Ichinose M: Role of reactive persulfides/polysulfides in cellular senescence of COPD. ATS International Conference 2019, Dallas (USA), 2019.5.20
7. Saito T, Ichikawa T, Numakura T, Sasaki Y, Itakura K, Yamada M, **Sugiura H**, Ichinose M: The decrease of mitochondrial biogenesis contributes airway epithelial barrier dysfunction in asthma. ATS International Conference 2019, Dallas (USA), 2019.5.20
8. Sano H, **Sugiura H**, Numakura T, Yamanaka S, Yamada M, Fujino N, Ichikawa T, **Tanaka R**, Kyogoku Y, Akaike T, Ichinose M: Roles of reactive persulfide species in the lung of elastase-induced emphysema model. ATS International Conference 2019, Dallas (USA), 2019.5.20
9. Mitune A, Yamada M, Fujino N, Yoshiya M, Itakura K, **Sugiura H**, Endo S, Takai T, Ichinose M: Upregulation of leukocyte immunoglobulin-like receptor B4 on interstitial macrophages in COPD. ATS International Conference 2019, Dallas (USA), 2019.5.20
10. Aritake H, Tamada T, Murakami K, Gamo S, Nara M, **Sugiura H**, Ichinose M: Effects of long-acting bronchodilators on airway mucus quantity and quality. ATS International Conference 2019, Dallas (USA), 2019.5.20
11. Yamanaka S, Ichikawa T, **Sugiura H**, Numakura T, Sano H, Yamada M, Fujino N, **Tanaka R**, Kyogoku Y, Akaike T, Ichinose M. Reactive sulfur species are involved in cigarette smoke-induced cellular senescence. ERS international congress 2019, Madrid (Spain), 2019.10.1
12. Sugitani A, **Asai K**, Miyamoto A, Kojima K, Kubo H, Kyoumoto Y, Kawamoto T, Yoshida S, Okamoto A, Satou K, Yamada K, Ijiri N, Watanabe T, Tochino Y, Kanazawa H, Kimura T, Fukumoto S, Hirata K, Kawaguchi T: Nrf2 polymorphisms contribute to emphysema in healthy smokers. ATS International Conference 2019, Dallas (USA), 2019.5.
13. Kubo H, **Asai K**, Miyamoto A, Kadotani H, Maruyama N, Kojima K, Sugitani A, Kyoumoto Y, Okamoto A, Yamada K, Watanabe T, Kawaguchi T, Hirata K: Irisin secreted from muscle

- by exercise ameliorates emphysema of cigarette smoke-induced COPD in mice. ERS International Congress 2019, Madrid (Spain), 2019.9.
14. **Hirano T**, Matsuda K, Uehara S, Hamada K, Suetake R, Oishi K, Yamaji Y, Asami M, Edakuni N, **Matsunaga K**: Relationship between alveolar nitric oxide and aerobic capacity or physical activity in asthma. ATS International Conference 2019, Dallas (USA), 2019. 5
 15. Oishi K, **Hirano T**, Hamada K, Uehara S, Suetake S, Yamaji Y, Ito K, Asami-Noyama M, Edakuni N, Yano M, **Matsunaga K**: Characteristics of GOLD 2017 COPD group A: A multicenter cross-sectional CAP study in Japan. ATS International Conference 2019, Dallas (USA), 2019. 5
 16. Suetake R, Asami M, **Hirano T**, Uehara S, Hamada K, Oishi K, Yamaji Y, Edakuni N, **Matsunaga K**: Exhaled nitric oxide (FeNO) measurement in the auxiliary diagnosis of late-onset asthma. ATS International Conference 2019, Dallas (USA), 2019. 5
 17. Hamada K, Oishi K, **Matsuda K**, Uehara S, Suetake R, Yamaji Y, Asami M, Edakuni N, **Hirano T**, **Matsunaga K**: Impact of sinus surgery on airway and systemic type 2 inflammation in asthma. ATS International Conference 2019, Dallas (USA), 2019. 5
 18. **Hirano T**, Shiinoki T, Harada Y, Matsuda K, Uehara S, Hamada K, Suetake R, Oishi K, Yamaji Y, Asami M, Edakuni N, **Matsunaga K**: Relationship between physical activity and quantitative inspiratory-to-expiratory CT imaging. ERS international congress 2019, Madrid (Spain), 2019. 9.
 19. Oishi K, **Hirano T**, Matsuda K, Hamada K, Uehara S, Suetake S, Yamaji Y, Asami M, Edakuni N, **Matsunaga K**: The prevalence and clinical characteristics of T2-high and T2-low endotype of severe uncontrolled asthma distinguished by combining popular type-2 biomarkers. ERS international congress 2019, Madrid (Spain), 2019. 9
 20. **Hirano T**, Takahashi S, Donishi T, Yasuda K, Doi K, Suga K, Mimura Y, Oishi K, Edakuni N, **Matsunaga K**: Relationship between physical inactivity and white matter microstructure disorder in COPD. The 24th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Hanoi (Vietnam), 2019.11.15
 21. Hamada K, Oishi K, Matsuda K, Kunihiro Y, Shiinoki T, Asami M, Edakuni N, Okada M, **Hirano T**, **Matsunaga K**: The relevance between small airway disease and lung blood perfusion in COPD: A preliminary study. The 24th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Hanoi (Vietnam), 2019.11.15
 22. Matsuda K, Oishi K, Hamada K, Suetake R, Yamaji Y, Murata Y, Asami M, Edakuni N, **Hirano T**, **Matsunaga K**: Fractional exhaled nitric oxide in allergic bronchopulmonary mycosis. The 24th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Hanoi (Vietnam), 2019.11.16
 23. Oishi K, **Hirano T**, Shiinoki T, Hamada K, Matsuda K, Murata Y, Yamaji Y, Asami-Noyama M, Edakuni N, **Matsunaga K**: Functional small airways disease derived from parametric response mapping in asthma. The 24th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Hanoi (Vietnam), 2019.11.16
 24. Nakagawa M, **Hirano T**, Takagi M, Suetake R, Murata Y, Oishi K, Yamaji Y, Asami M, Edakuni

- N, **Matsunaga K**: Investigation of factors that related to the variability of fractional exhaled nitric oxide. The 24th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Hanoi (Vietnam), 2019. 11. 16
25. **Hirano T**, Mori H, Hamada K, Suetake R, Murata Y, Yamaji Y, Asami M, Edakuni N, **Matsunaga K**: Association between patient report outcome measures and physical activity in obstructive respiratory disease. The 24th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Hanoi (Vietnam), 2019. 11. 16
 26. **南方良章**: COPD short lecture: COPD 身体活動性向上への突破口. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 2019. 4. 12
 27. **南方良章**: 成人喘息と COPD 気流制限と呼気一酸化窒素濃度の視点から. 第 13 回小児アレルギーエデュケータースキルアップセミナー. 和歌山, 2019. 7. 26
 28. **南方良章**: ランチョンセミナー: COPD 身体活動性のターニングポイント ~新たな視点とアプローチ~. 第 29 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術講演会. 名古屋, 2019. 11. 11
 29. **南方良章**: COPD short lecture: COPD 身体活動性向上への新たなアプローチ. 第 29 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術講演会. 名古屋, 2019. 11. 11
 30. **南方良章**: ランチョンセミナー: COPD 身体活動性向上に向けた新たな介入戦略. 第 94 回日本呼吸器学会近畿地方会・第 124 回日本結核病学会近畿地方会. 大阪, 2019. 11. 23
 31. 板倉康司、藤野直也、山田充啓、上出庸介、齋藤生朗、**杉浦久敏**、谷口正実、一ノ瀬正和: ミニシンポジウム: Ax1 受容体チロシキナーゼによる重症喘息の好酸球性気道炎症制御機構. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 2019. 4. 12
 32. 平野泰三、小荒井晃、菊地利明、宍倉 裕、相澤洋之、**杉浦久敏**、一ノ瀬正和: ミニシンポジウム: IL-33 を介した alternaria 誘導性気道炎症における Secretory Leukocyte protease inhibitor の関与の検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 2019. 4. 12
 33. **Hisatoshi Sugiura**: International Symposium: Update on pathogenesis in COPD. Role of Cellular senescence on the pathogenesis of COPD. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 2019. 4. 13
 34. 山中駿、市川朋宏、**杉浦久敏**、沼倉忠久、山田充啓、藤野直也、京極自彦、光根歩、板倉康司、佐野寛仁、一ノ瀬正和: ミニシンポジウム: COPD 病態における活性イオウ分子種の役割の検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 2019. 4. 14
 35. **杉浦久敏**: 教育セミナー: 呼気一酸化窒素測定の最新知見. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 2019. 6. 14
 36. **浅井一久**: 先進医学研究シンポジウム: 次世代に繋ぐ COPD の研究成果 COPD におけるマイオカイン. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京. 2019. 4. 12
 37. **松永和人**: イブニングシンポジウム: 喘息治療を考える ~ この 5 年で治療はどう変わったか?~. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 2019. 6. 14
 38. **平野綱彦**, 松田和樹, 上原翔, 濱田和希, 末竹諒, 大石景士, 山路義和, 浅見麻紀, 枝國信貴, **松永和人**: ミニシンポジウム: 喘息における身体活動性と関連する因子の検討. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 2019. 6. 14
 39. **松永和人**: 日本人 COPD 患者の治療戦略. 第 94 回日本結核病学会総会. 大分, 2019. 06. 08
 40. **松永和人**: コーヒーブレイクセミナー: 患者に応じた選択のために: COPD 治療の最前線. 第

- 29 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会. 名古屋, 2019. 11. 11
41. 今城恭祐、**南方良章**、**中西正典**、早田敦志、上條義一郎、小池有美、田島文博：軽症・中等症 COPD 患者に対するフライングディスク競技時の口すぼめ呼吸指導効果. 日本ケア・リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 2019. 6. 10
 42. **南方良章**、駿田直俊、東祐一郎：日本人 COPD 患者の身体活動性測定法の共有化と標準式作成 (SPACE 試験) 登録状況. 第 73 回国立病院総合医学会. 名古屋, 2019. 11. 08
 43. 蒲生俊一、玉田 勉、村上康司、有竹秀美、村松聡士、奈良正之、**杉浦久敏**、一ノ瀬正和：ヒト COPD 気道における Toll 様受容体 (TLR) 7 の発現低下と気道分泌に与える影響の検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 2019. 4. 12
 44. 光根 歩、山田充啓、藤野直也、三橋善哉、板倉康司、**杉浦久敏**、一ノ瀬正和：COPD 患者肺間質マクロファージにおける抑制性受容体 LILRB4 の発現上昇. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 2019. 4. 12
 45. 佐野寛仁、**杉浦久敏**、山田充啓、藤野直也、沼倉忠久、赤池孝章、一ノ瀬正和：COPD における新規活性イオウ分子種産生酵素の役割に関する新知見. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 2019. 4. 12
 46. 齋藤 勉、市川朋宏、藤野直也、沼倉忠久、佐々木優作、板倉康司、山田充啓、**杉浦久敏**、一ノ瀬正和：気管支喘息における気道上皮細胞の機能障害とミトコンドリア新生の役割に関する検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 2019. 4. 12
 47. 有竹秀美、玉田 勉、村上康司、蒲生俊一、奈良正之、**杉浦久敏**、一ノ瀬正和：長時間作用型気管支拡張薬が新鮮気道分泌液の特性に与える影響の検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 2019. 4. 12
 48. Ichikawa T, Saito T, **Sugiura H**, Numakura T, Sasaki Y, Fujino N, Yamada M, Koarai A, Ichinose M: The decrease of mitochondrial biogenesis contributes to airway epithelial barrier dysfunction in asthma. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会 English Session-Oral. 東京, 2019. 6. 14
 49. Itakura K, Fujino N, Yamada M, Kamide Y, Saito I, **Sugiura H**, Taniguchi M, Ichinose M: Negative regulation of eosinophilic inflammation by Axl receptor tyrosine kinase in a house-dust mite-induced asthma model. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会 English Session-Oral. 東京, 2019. 6. 14
 50. 杉谷新, 久保寛明, 小島和也, 川本珠貴, **浅井一久**, 京本陽行, 岡本敦子, 佐藤佳奈子, 山田一宏, 井尻尚樹, 渡辺徹也, 金澤博, 平田一人, 木村達郎, 福本真也, 川口知哉 : Nrf2 遺伝子多型と喫煙による気腫性病変の検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 2019. 4.
 51. 久保寛明, 小島和也, 杉谷新, **浅井一久**, 京本陽行, 川本珠貴, 吉田真也, 岡本敦子, 中井俊之, 佐藤佳奈子, 山本典雄, 山田一宏, 井尻尚樹, 渡辺徹也, 金澤博, 川口知哉, 平田一人 : 喫煙曝露 COPD マウスにおける irisin を介した運動の COPD 抑制効果の検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 2019. 4.
 52. **平野綱彦**, 松田和樹, 上原翔, 濱田和希, 末竹諒, 大石景士, 山路義和, 浅見麻紀, 枝國信貴, 松永和人: 喘息における身体活動性と関連する因子の検討. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 2019. 6. 14
 53. **平野綱彦**: 閉塞性呼吸器疾患における患者報告アウトカム尺度 (Patient Reported Outcome

Measures; PROMs)と身体活動性障害の関連. 第 29 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会
学術集会. 名古屋, 2019. 11. 12

54. 大石景士, 平野綱彦, 矢野 雅文, 松永和人: GOLD2017 の COPD 重症度判定からみた日本人
COPD 患者グループ A の臨床像. 第 116 回日本内科学会総会. 名古屋, 2019. 4
55. 菅一能, 木下貴治, 平野靖, 平野綱彦: 肺重量補正 FDG PET 像による肺気腫の FDG 集積の検
討. 第 132 回日本医学放射線学会中国・四国地方会 第 54 回日本核医学会中国・四国地方会.
米子, 2019. 6. 15