

Ⅲ-③ COPD 患者の機能回復に関する調査研究

【COPD 患者における日常生活活動性の定量評価法の確立に関する調査研究】

研究代表者：一ノ瀬 正和

【第8期環境保健調査研究課題の概要・目的】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者では、身体動作に伴う息切れが日常的な活動性を低下させ、廃用を招き、これがさらなる体動時の息切れをもたらすという悪循環がみられる。これを阻止するには、息切れをコントロールしながら日常活動性を高めることが治療上重要となるが、日常活動性の評価法が確立していないため、客観的な評価が困難な現状にある。本研究では、COPD 患者の日常活動性評価法の確立と活動性改善に向けた対策の検討を行う。

まず、2 種類の 3 軸加速度計 (DynaPort Activity Monitor と Actimarker; DAM) を用い、日本人 COPD 患者の活動性評価法としての信頼性確認を行う。次に、簡易型の Actimarker を用い、代表的活動性抽出のための条件を検討し、標準的評価法の確立を行う。さらにこの方法を用い、COPD 患者の活動性低下の特徴を健常高齢者と比較して検討し、COPD 患者の活動性低下に影響を及ぼす因子の分析を行う。

また、可変圧負荷安静呼吸フロー測定装置の開発を行い、患者への負担の少ない評価法の開発も試みる。さらに、活動性改善ならびに維持のための試みも行う。活動性改善のために、リハビリテーションの効果の評価を行う。活動性維持に対しては、フライングディスク競技の呼吸器患者への導入を試み、マニュアルや実施要件を作成し、忍容性と継続活動のモチベーションになりうるかを検討する。

1 研究従事者 (○印は研究リーダー)

○ 一ノ瀬 正和	和歌山県立医科大学内科学第三講座 教授
田島 文博	和歌山県立医科大学リハビリテーション科 教授
黒澤 一	東北大学大学院医学系研究科/産業医学分野 教授
小川 浩正	東北大学環境・安全推進センター/産業医学分野 准教授
南方 良章	和歌山県立医科大学内科学第三講座 准教授

2 平成23年度の研究目的

平成21、22年度の研究結果ではActimarkerは、 ≥ 2.0 METs、 ≥ 2.5 METs、 ≥ 3.0 METの活動性評価には信頼性が確認され、 < 2.0 METsの動作は活動時間には含めないのが妥当との結論を得たが、これに追加し、1) 高強度の活動に対するActimarkerの信頼性検討を行う。この方法を用い、2) 健常高齢者と比較したCOPD患者の活動性の特徴の抽出、ならびに活動性が有意に低下する病期の確認を行う。次に、活動性に影響を及ぼす因子の検討目的で、3) COPD患者の活動性と呼吸機能検査との関係を検討し、さらに、ADL index、BODE indexがCOPDの予後をよく反映するとされていることより、4) COPD患者の活動性とADL index、BODE indexとの関係についても検討を行う。また、平成22年度に開発を行った可変圧負荷安静呼吸フロー測定装置を用い、正常換気機能群(末梢気道障害なし)、正常換気機能群(末梢気道障害あり)、閉塞性換気障害群、拘束性換気障害群の患者に対し、5) 可変圧負荷安静呼吸フロー測定による末梢気道障害評価について検討する。活動性改善のための呼運動療法の効果を評価する目的で、6) 胸部食道癌手術前運動療法の効果について検討する。

3 平成23年度の研究対象及び方法

1) 高強度の活動に対するActimarkerの信頼性検討

安定期 COPD 患者 13 名を対象に、DAM と Actimarker を同時に 8 時間装着し、前者の Locomotion 時間と後者の強度別活動時間の再現性を比較した。活動強度は、 ≥ 3.5 METs, ≥ 4.0 METs の各時間を抽出した。両測定方法の再現性の有無は回帰分析を用いて検討した。

2) 健常高齢者と比較したCOPD患者の活動性の特徴の抽出

60歳以上のCOPD患者37名と、年齢を合わせた健常高齢者21名に対し、初年度、2年度で確立した方法に順次、雨天、休日を除いた3日間のActimarkerによる活動データを解析し、個々の代表的活動時間とし比較した。さらに、年齢を60歳代、70歳以上に分け、年齢の差による活動性低下の特徴に関して検討した。また、病期別に健常者と比較し、どの病期で有意な低下が確認できるかについて検討した。

3) COPD患者の活動性と呼吸機能検査との関係

COPD患者37名に対し、Actimarkerの活動性測定最終日に精密呼吸機能検査を施行し、呼吸機能検査のどの因子がCOPD患者の日常活動性を反映しているかを検討した。

4) COPD患者の活動性とBODE index, ADO indexとの関係

COPD 患者 37 名に対し、Actimarker の活動性測定と同時に ADO index, BODE index の因子である BMI, modified Medical Research Council (MMRC)呼吸困難スコア、運動耐容能として漸増シャトルウォーキング試験(incremental shuttle walking test; ISWT)の歩行距離と肺機能検査で得られた FEV1 を測定し、両 index とそれら構成する各因子が、COPD 患者の日常活動性を反映しているかを強度別に検討した。

5) 可変圧負荷安静呼吸フロー測定による末梢気道障害評価

健常ボランティア53名（男性35名、女性18名）に対し、可変圧負荷安静呼吸フロー測定装置を用い、安静呼吸時の呼気時負荷圧を $-3\text{cmH}_2\text{O}$ から $-13\text{cmH}_2\text{O}$ まで $1\text{cmH}_2\text{O}$ ごとに変動させ、負荷圧ごとの安静呼気フローパターンを測定し、同時に、スパイロメトリーを施行した。スパイロメトリー結果より、正常換気機能群（末梢気道障害なし）、正常換気能群（末梢気道障害あり）、閉塞性換気障害群、拘束性換気障害群の4群に分類し、可変圧負荷安静呼吸フローを比較検討した。正常肺機能時の末梢気道障害は、 $V_{50}/V_{25}>3$ とし、安静呼吸時の安静呼気位レベルでの圧負荷時の呼気速度を検討に用いた。負荷圧ごとの安静呼気速度は、 $-5\text{cmH}_2\text{O}$ 負荷時の呼気速度で除した指標と、身長で除した指標とし、4群での違いを検討した。

6) 胸部食道癌手術前運動療法の効果の検討

根治食道癌切除術予定の患者23例(COPD 13例)を対象に、術前心肺機能強化トレーニングとして、予備心拍数(HRR)法を用いて50~70%HRR強度の目標心拍数で自転車エルゴメーターを施行した。呼吸器機能、下肢筋力の変化、呼気ガス分析を用いた $\dot{V}O_{2\text{max}}$ の変化と、術後呼吸器合併症の有無を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、各大学の倫理委員会に承認のもとで施行し、書面での同意を得て測定を行った。得られたデータは研究目的以外には使用せず、個人情報漏洩しないように厳密に管理された。

4 平成23年度の研究成果

1) 高強度の活動に対するActimarkerの信頼性検討

Actimarkerによる ≥ 3.5 METsの強度の活動時間は、DAMのlocomotion時間と有意な相関関係を示したが、 ≥ 4.0 METsの活動時間では相関関係を認めなかった(図1)。従って、Actimarkerによる測定では、 ≥ 3.5 METsの活動までは再現性が確保されることが確認された。

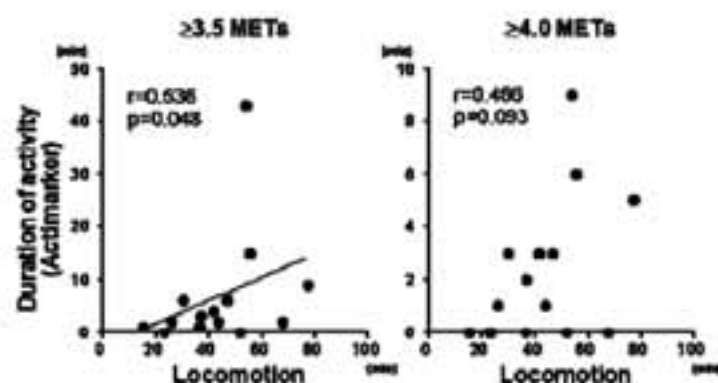


図1. 高強度の活動時間の再現性

2) 健常高齢者と比較したCOPD患者の活動性の特徴の抽出

健常高齢者21名とCOPD患者36名の背景因子を表1に示す。

表1. 対象者背景因子

	HS	COPD	p-value
Gender [male/female]	18/3	35/1	0.101
Age	71.9 ± 7.1	72.4 ± 7.2	0.784
BMI (kg/m ²)	23.1 ± 3.4	20.5 ± 3.4	0.008
Smoking [non/ex/curr]	5/ 14/ 2	0/ 29/ 7	0.008
[pack-years]	44.2 ± 26.3	70.7 ± 36.2	0.005
COPD Stage (I / II / III / IV)	-	4/19/9/4	NA
Pulmonary function tests			
FVC (L)	3.35 ± 0.75	3.34 ± 0.57	0.920
FEV _{1.0} (L)	2.56 ± 0.51	1.53 ± 0.51	<0.0001
FEV _{1.0} /FVC (%)	77.0 ± 6.1	45.1 ± 12.3	<0.0001
FEV _{1.0} % pred (%)	100.6 ± 14.8	56.2 ± 18.4	<0.0001
FRC (L)	NA	4.22 ± 1.25	NA
RV (L)	NA	2.79 ± 0.96	NA
TLC (L)	NA	6.31 ± 1.68	NA
IC/TLC	NA	32.2 ± 9.5	NA
DLCO (mL/min/mmHg)	NA	12.3 ± 6.0	NA
DLCO/VA (mL/min/mmHg/L)	NA	2.71 ± 1.34	NA

HS = healthy subjects; BMI = Body mass index; non = non smoker; ex = ex smoker; curr = current smoker; FVC, Force vital capacity; FEV_{1.0}, forced expiratory volume in one second; % pred, % of predicted; FRC, functional residual capacity; RV, residual capacity; TLC, total lung capacity; DLCO, pulmonary carbon monoxide diffusing capacity; VA, alveolar volume; NA, not available

COPD患者では健常者に比べ、 ≥ 2.0 METs, ≥ 2.5 METs, ≥ 3.0 METs, ≥ 3.5 METsのいずれの強度においても活動時間の有意な低下を認めたが、特に ≥ 3.0 METs, ≥ 3.5 METsの高強度の活動での低下が顕著であった(図2)。さらに、年齢を分割して比較すると、70歳以上のCOPD患者ではいずれの強度でも同年代の健常者に比較し有意な活動性の低下が認められたが(図

3)、60歳代のCOPD患者では ≥ 3.5 METsの高強度の活動においてのみ有意な低下が確認された(図4)。

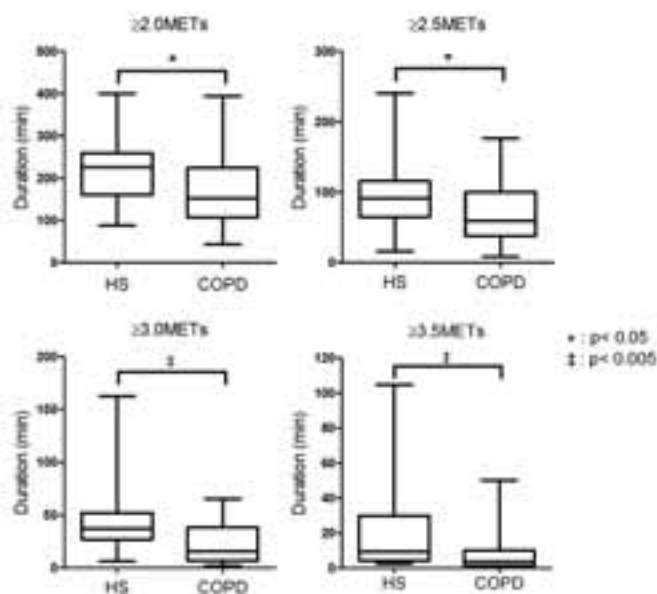


図2. 健常者とCOPDの活動時間の強度別比較

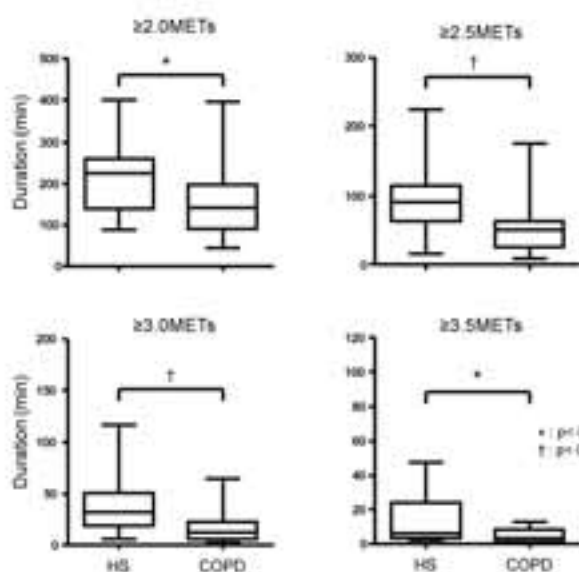


図3. 健常者とCOPDの活動性 (70歳以上)

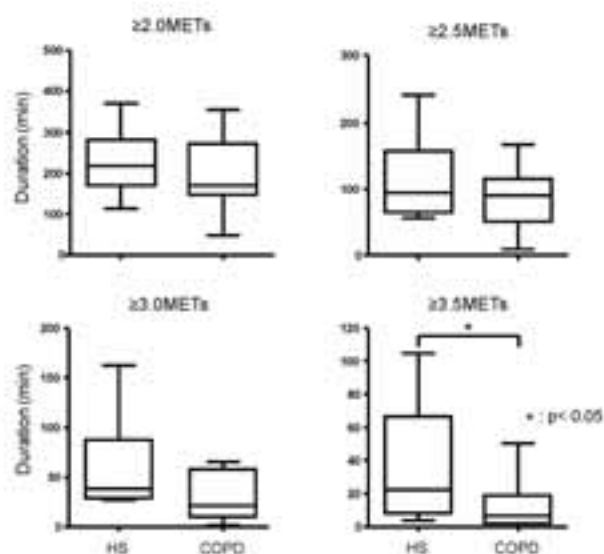


図4. 健常者とCOPDの活動性 (60歳代)

病期別に分類では、いずれの強度も病期が進行するほど活動時間が低下することがANOVAにより確認でき(≥ 2.0 METs $p=0.011$, ≥ 2.5 METs $p=0.004$, ≥ 3.0 METs $p=0.001$, ≥ 3.5 METs $p=0.003$)、post-hoc検定(Dunnnett)においてⅢ期において健常者と有意な差が確認できた(図5)

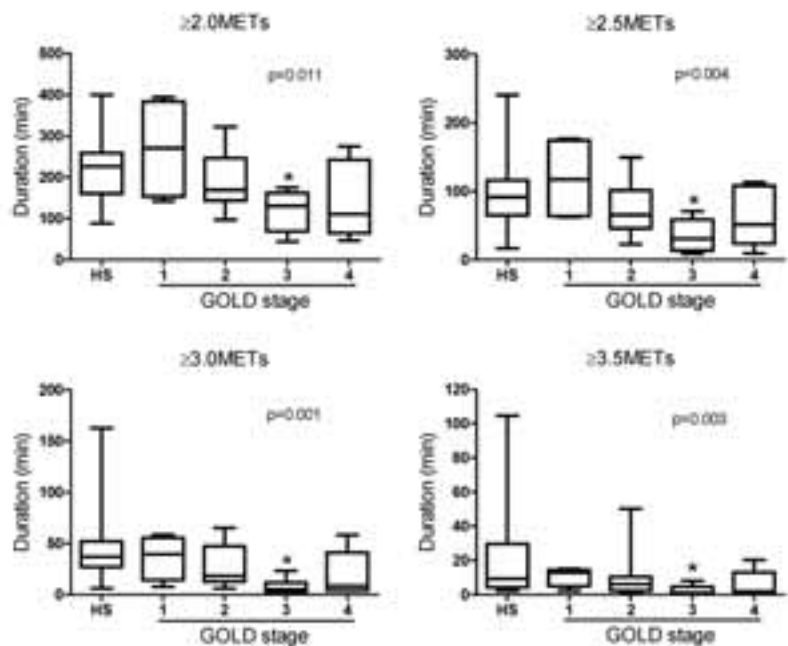


図5. 病期別活動性

* : $p < 0.05$ vs HS

3) COPD患者の活動性と呼吸機能検査との関係

FEV₁はいずれの強度で、DLCO/VAは ≥ 2.5 METs, ≥ 3.0 METs, ≥ 3.5 METsで活動性と相関し、いずれも ≥ 3.0 METs, ≥ 3.5 METsにおいて相関関係は強かった。肺容量系因子であるFRC, RV, TLC, IC/TLCなどは活動性と相関を認めなかった(表2、図6, 7)。

表2. 呼吸機能と活動時間の相関係数

	≥ 2.0 METs	≥ 2.5 METs	≥ 3.0 METs	≥ 3.5 METs
FVC % pred	0.248	0.284	0.195	0.101
FEV _{1.0} % pred	0.544 ‡	0.503 ‡	0.439 †	0.372 *
DLCO % pred	0.186	0.211	0.213	0.133
DLCO/VA % pred	0.288	0.339 ‡	0.483 ‡	0.484 ‡
FRC % pred	0.048	0.051	-0.017	-0.108
RV % pred	-0.148	-0.137	-0.186	-0.271
TLC % pred	-0.158	-0.105	-0.136	-0.197
IC/TLC	0.023	0.080	0.103	0.118

METs = metabolic equivalents; FVC = forced vital capacity; FEV_{1.0} = forced expiratory volume in one second; DLCO = carbon monoxide diffusing capacity; VA = alveolar volume; FRC = functional residual capacity; RV = residual volume; TLC = total lung capacity; IC = inspiratory capacity; % pred = % of predicted value. Data recorded are Spearman's rank correlation coefficients. * $p < 0.05$, † $p < 0.01$, ‡ $p < 0.005$.

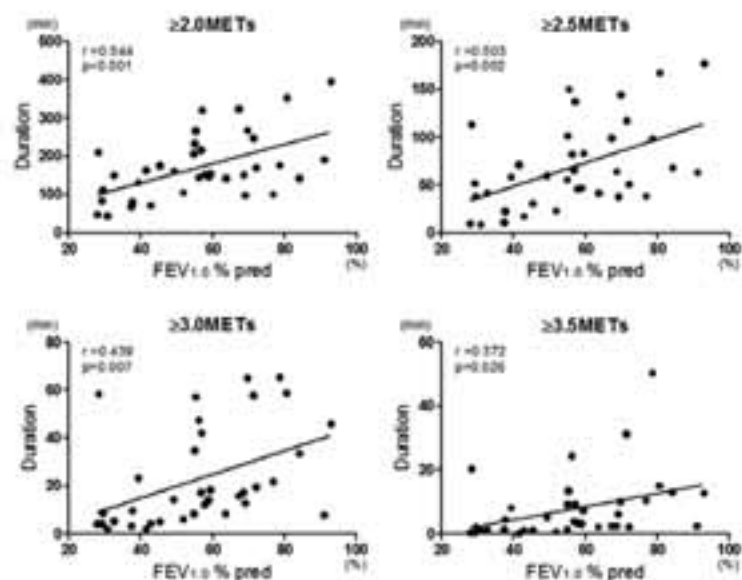


図6. FEV1と活動性

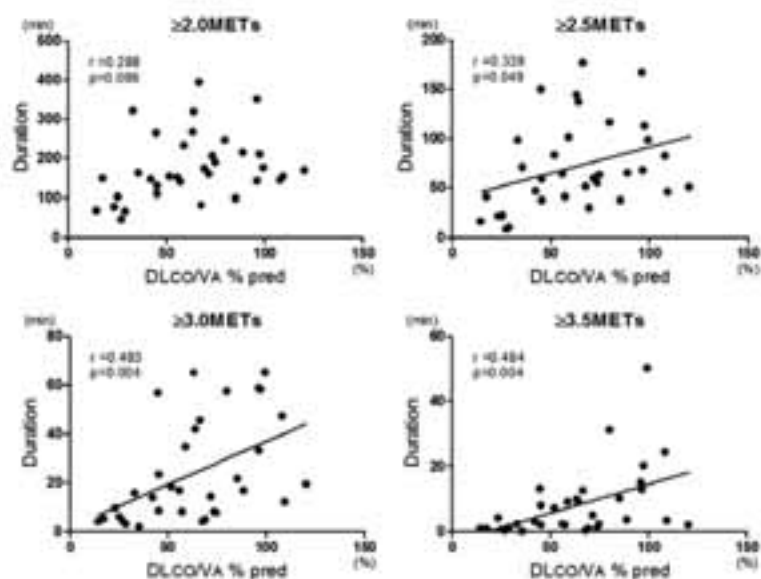


図7. DLCO/VAと活動性

4) COPD患者の活動性とADO index, BODE indexとの関係

ADO indexおよび BODE indexの各構成因子と活動性の関係では、年齢、BMIで一部の強度で相関がみられ、MMRC, ISWTでは全ての強度で活動性と中等度の相関関係が認められた。複合因子であるADO indexおよび BODE indexは、いずれの強度においても単独因子に比べ活動性とより良い相関関係が示された（表3、図8, 9）。

表3. ADO index, BODE index と活動性の相関係数

	≥2.0METs	≥2.5METs	≥3.0METs	≥3.5METs
Age	-0.209	-0.325	-0.365 *	-0.401 *
BMI	0.177	0.200	0.321	0.349 *
MMRC	-0.457 †	-0.574 ‡	-0.517 ‡	-0.511 ‡
ISWT	0.610 ‡	0.677 ‡	0.538 ‡	0.483 ‡
ADO index	-0.558 ‡	-0.616 ‡	-0.548 ‡	-0.486 ‡
mBODE index	-0.694 ‡	-0.668 ‡	-0.582 ‡	-0.471 ‡

METs = metabolic equivalents; BMI = Body mass index; MMRC = Modified medical Research Council; ISWT = Incremental shuttle walk test; ADO index = age, dyspnea, airflow obstruction; mBODE index = body mass index, air flow obstruction, dyspnea, exercise capacity (ISWT). Data of Age, BMI and ISWT are Pearson's correlation coefficients, and data of MMRC, ADO index and mBODE index are Spearman's rank correlation coefficients. *p<0.05, †p<0.01, ‡p<0.005

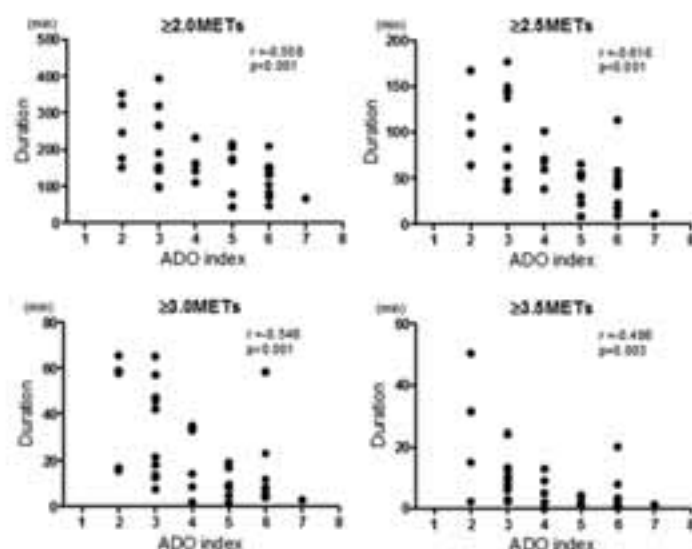


図8. ADO index と活動性

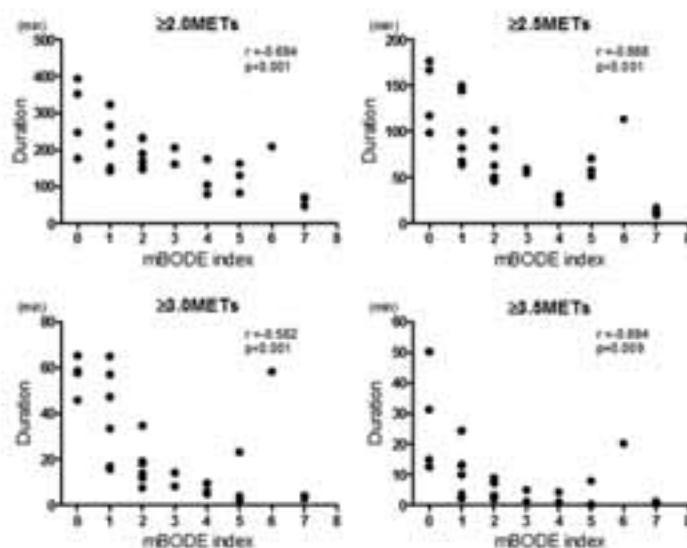


図9. mBODE index と活動性

5) 可変圧負荷安静呼吸フロー測定による末梢気道障害評価

負荷陰圧をあげていくにしたがって、各群共、呼気指標であるFlow比・Flow/Htが増加したが、各群の負荷陰圧増加に伴う各呼気指標値の増加には違いがみられた。Flow比では、正常換気機能・非末梢気道障害群にくらべ、正常換気機能・末梢気道障害群・閉塞性換気障害群では、-7cmH₂Oあたりから増加が鈍化した。非末梢気道障害群・末梢気道障害群・閉塞性換気障害群増加には有意な違いがみられた(2way-ANOVA $p<0.05$)。Flow/Ht値も、Flow比同様で、負荷陰圧増加につれて増加しており、増加度は正常換気機能・非末梢気道障害群が大きく、正常換気機能・末梢気道障害群では、-6cmH₂Oあたりから増加が鈍化した。閉塞性換気障害群ではすべての負荷陰圧で正常換気機能群よりも低い値をとった。拘束性換気障害群ではさらに低いFlow/Ht値をとった(図10)。

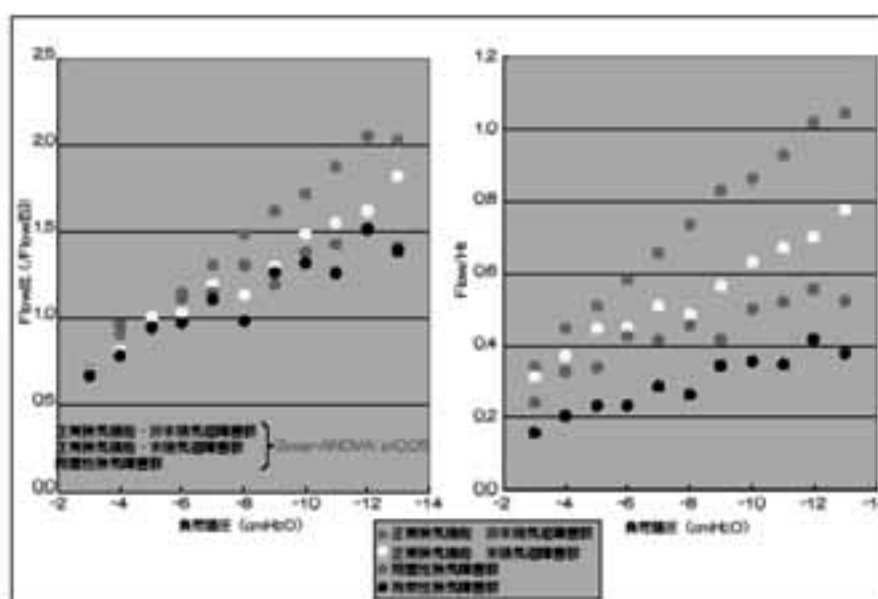


図10. 各種疾患における陰圧負荷時のflow比ならびにflow/Ht

6) 胸部食道癌手術前運動療法の効果の検討

トレーニング開始時と比較し、COPD患者では術直前において $\dot{V}O_{2max}$ 、呼吸器機能では有意な改善は認めなかった。下肢筋力では、右膝関節屈曲筋力が術直前において有意に増強していた($p<0.05$)。一方、COPDに罹患していない食道癌患者では $\dot{V}O_{2max}$ は有意に増加し($p<0.05$)、下肢筋力では、右膝関節伸展筋力が術直前において増強傾向を示していた($p=0.061$)。また、術後合併症は、コントロール群では10例中発症はなく、COPD群では13例中1例に肺炎を認めたのみであった。

5 第8期環境保健調査研究の総括

(1) 第8期環境保健調査研究における各年度の目標(計画)

【平成21年度】

1) 日本人に対する DynaPort Activity Monitor (DAM) の信頼性検討

COPD の活動性の評価にはアンケートを用いた報告などが見られるが、主観的因子が多く客観性にやや欠ける測定法である。近年、より客観的な方法として、三軸加速度計である DynaPort Activity Monitor (DAM; McRoberts BV, The Hague, The Netherlands) を用いた報告が海外で行われ、その信頼性も確認されている。しかし、この DAM を日本人 COPD 患者に適用した場合、その信頼性が保持されるかどうかに関しては不明であり、まず、日本人に対する DAM の信頼性について検討した。

2) Actimarker の COPD 患者に対する信頼性検討

DAM は、三軸加速度計を腰部と大腿部の2か所に装着し、活動の種類や時間を評価することが可能であるが、操作が煩雑であり測定時間が約8時間に限定されるという欠点を有する。これに対し、本邦で開発された Actimarker (Panasonic, 大阪) は、小型の三軸加速度計を腰部1か所に装着するのみで、活動強度とその時間を1カ月以上連続して測定することが可能である。これにより、特定の日のデータではなく、より実態を反映した活動性の評価が可能となる。ただし、Actimarker を COPD 患者に対して用いた場合、その信頼性は未だ確認されておらず、今回信頼性を確認した。

3) Actimarker を用いた COPD 患者活動性の実態調査

日常活動性は日によるばらつきが存在すると考えられる。COPD 患者の活動性評価法を確立するには、まず Actimarker を用いて COPD 患者の日常活動性を連続測定し、実態把握と現状での問題点の抽出が重要となる。そこで、COPD 患者に対し Actimarker を長期間装着し、活動性の実態調査を行った。

4) COPD の日常活動性維持のためのアプローチに関する研究

COPD 患者では身体活動度が低下しやすく、積極的な内科治療と呼吸リハビリテーションの実施が重要であり不可欠である。しかし、運動療法によりいったん QOL が向上しても、継続がなければ QOL が維持できず、習慣化するための行動変容が必要である。それには、強い動機付けと強化となるようなアプローチを考慮しなくてはならない。

今回の研究は、COPD などの呼吸器疾患患者にスポーツ競技の導入を試みたものである。呼吸器患者は体動時の息切れと低酸素血症を特徴とするため、タイムを競う競技や集団競技、走る要素がある競技は適用が難しく、動作時間の短いものを断続的に行う競技であって、インターバルが競技者の呼吸が整うまで待てるものが望ましい。この条件を満たすものは、一般競技では、陸上競技の投擲競技、アーチェリー、ボーリングなどが候補であり、障害者スポーツ大会の競技まで考えると、フライングディスク競技のアキュラシー種目である。競技の手軽さ、用いる用具のコストなどで後者が有利であり、障害者のためのフライングディスク協会は全国組織であるため、国内で広くサポートが得られやすい点が有利である。本研究では、フライングディスク競技のアキュラシーを呼吸器患者のために導入し、その適性と妥当性をみることを目的とした。

【平成22年度】

1) Actimarker による低強度の活動性評価に対する有効性検討

METs 値に基づく活動強度と、具体的な活動内容について、運動基準・運動指針によると、座位での手作業が 1.5 METs、立位での手作業が 1.8 METs に相当し、歩行は 2.0 METs 以上の強度に相当するとされている。初年度の検討では、DynaPort の locomotion (歩行+サイクリング) の時間と Actimarker の強度別活動性との再現性は、 ≥ 2.0 METs, ≥ 2.5 METs, ≥ 3.0 METs では確認されたが、 ≥ 1.5 METs では得られなかった。これは、1.5~2.0 METs の強度の活動には歩行が含まれず、立位や座位の活動を反映している可能性が考えられる。そこで、今回 1.5-2.0 METs の低強度の活動がどのような活動を抽出しているのかを確認する目的で、DynaPort の立位や座位の時間と、Actimarker の 1.5~2.0 METs の強度の活動時間の再現性を検討した。

2) 解析対象日の条件に関する検討

日常活動性は日によるばらつきが存在するが、ばらつきをもたらす因子の分析のために、休日の影響ならびに天候の影響を統計学的に検討した。

3) 必要測定日数検討

患者の代表的な日常活動性を抽出するために、何日間の測定データを用いることで反復性を有する活動性のデータが得られるかを検討した。

4) COPD 患者の活動性の特徴のスクリーニング

COPD 患者では日常活動性低下が予想されるが、どの強度において活動性低下がみられるかは不明である。COPD 患者の強度別活動性をスクリーニングする目的で、気流制限を認めない喘息患者と COPD 患者とで日常活動性を測定しその差を比較した。

5) COPD 患者の活動性と運動耐容能との関係

日常活動性と運動耐容は似てはいるが、前者が「どれだけ動いているか」を示すのに対し、後者は「どれだけ動くことができるか」を示す因子であり、COPD 患者の管理上は異なる指標として扱う必要がある。ここでは、これら 2 者の関係について検討した。

6) 安静呼気流速制限評価法の開発

安静呼気流速制限の評価である呼気陰圧負荷 (Negative expiratory pressure: NEP) 法は、呼気時に固定陰圧値をかけることで呼気流速制限の有無を評価するものである。今回、呼気時にかける陰圧を変化させることができる可変型圧負荷装置を開発し、評価方法の確立を試みた。

7) COPD の日常活動性維持のためのアプローチに関する研究

初年度に試みたフライングディスク競技は呼吸器患者への応用が十分可能と思われたが、エントリー基準などが全くないことが難点として浮上した。そこで、本年度の研究ではその基準の作成を目的とした。

【平成 23 年度】

1) 高強度の活動に対する Actimarker の信頼性検討

平成 21、22 年度の研究結果で、Actimarker は ≥ 2.0 METs, ≥ 2.5 METs, ≥ 3.0 MET の活動性評価には信頼性が確認され、 < 2.0 METs の動作は活動時間には含めないのが妥当との結論を得たが、高強度の活動に対してはどの強度まで信頼性が確認できるかを検討する。

2) 健常高齢者と比較した COPD 患者の活動性の特徴の抽出

年齢を調整した健常高齢者と COPD 患者を活動強度別に比較することで、COPD 患者の活動性の特徴を抽出する。さらに、どの病期まで進行すると活動性の有意な低下が認められるかを検討する。

3) COPD 患者の活動性と呼吸機能検査との関係

COPD 患者の活動性に関与する因子を分析する目的で、活動時間と呼吸機能検査との関係を検討する。

4) COPD 患者の活動性と ADO index, BODE index との関係

ADO index, BODE index は、FEV1 よりも COPD の予後をより良く反映するとされているが、両 index が活動性をどれだけ反映するかについて検討を行う。

5) 可変圧負荷安静呼吸フロー測定による末梢気道障害評価

正常換気機能群（末梢気道障害なし）、正常換気能群（末梢気道障害あり）、閉塞性換気障害群、拘束性換気障害群の患者に対し、平成 22 年度に開発した可変圧負荷安静呼吸フロー測定装置を用いフローを測定し、病態鑑別が可能かどうかを検討する。

6) 胸部食道癌手術前運動療法の効果の検討

活動性改善のための運動療法の効果を評価する目的で、胸部食道癌手術前に運動療法を施行し、その効果について検討する。

(2) 第 8 期環境保健調査研究における研究成果

【平成 21 年度】

1) 日本人に対する DAM の信頼性検討

- i) 再現性の検討：DAM での測定と各自の記録との間には、歩行、立位、座位いずれも有意な相関関係を認め、再現性が確認された。
- ii) 反復性の検討：抽出された 2 日間の歩行時間は、Bland-Altman Plots および級内相関係数 (ICC) から統計学的に反復性の存在が確認された。

2) Actimarker の COPD 患者に対する信頼性検討

Actimarker による活動時間は、DynaPort による歩行時間と比較し、1.5METs 以上、2.0METs 以上、2.5METs 以上、3.0METs 以上の活動性において再現性を有することが確認された。

4) Actimarker を用いた COPD 患者活動性の実態調査

Actimarker により同一 COPD 患者の活動性を連続測定すると、日によるばらつきの存在が確認され、この傾向はほぼすべての患者にみられた。雨天の日と雨天でない日では、雨天で活動時間の減少傾向がみられ、平日と休日では、休日で活動時間の減少傾向がみられ、このばらつきに影響を及ぼしうる因子として天候や休日の関与が示唆された。また、各強度の平均値を用いて評価した場合と、活動時間が最長の日の値を用いて評価した場合では異なる傾向がみられた。

4) COPD の日常活動性維持のためのアプローチに関する研究

フライングディスク競技は、特に大きなトラブルなく終えることができた。呼吸困難や SpO₂ の変化に個人差があるものの、どの参加者もディスクを投げることは可能であった。試技 10 投の前後の修正 Borg スケール、SpO₂、脈拍数の変化はそれぞれ 0.6 ± 1.2 から 1.6 ± 1.3 、 $96.0\% \pm 2.0$ から $93.6\% \pm 3.6$ 、 77 ± 16 から 90 ± 18 (／分) で、すべて統計的に有意差を有していた ($p < 0.05$)。呼吸困難は Borg スケールで最高 4 までで、5 以上を申告した参加者はい

なかった。SpO₂は94%から84%に低下した患者が1名（酸素吸入患者）いた。競技自体の成績は平均で10投中、 3.6 ± 2.1 回の成功で、最高7投が命中した優秀者がいた一方、最低はゼロであった（車椅子参加者）。

競技後の感想は自由記載のアンケートによって得られた。楽しかったという意味の感想が多数をしめ、そのほかには、今後への練習の意欲を記入したもの、投げるさいの技術的なことや精神面でのテクニックについて考察したもの、投げるさいの呼吸について考察したものなど、肯定的で建設的なもので占められ、否定的なものは全くなかった。

【平成22年度】

1) Actimarker による低強度の活動性評価に対する有効性検討

DAMによる立位および座位時間とActimarkerによる1.5～2.0 METsの活動時間は有意な相関関係を認めた。すなわち、1.5～2.0 METsの活動は体幹移動のない立位あるいは座位の活動を反映していることが判明し、COPD活動時間から除外することが望ましいと考えられた。

2) 解析対象日の条件に関する検討

i) 休日と平日の日常活動性の差

≥2.0 METs, ≥2.5 METs, ≥3.0 METsの活動性は、休日と平日にて有意な差は認めなかった。しかし、職業を有する人のみを対象とすると、≥3.0 METsの強度では休日では有意に活動性が低下し($p=0.031$)、≥2.5 METsの強度では休日では活動性の低下する傾向がみられた($p=0.063$)。すなわち、職業を有する人においては、休日で活動性が低下していることが判明した。

ii) 雨天と雨天でない日の日常活動性の差

≥2.0 METs, ≥2.5 METs, ≥3.0 METsの活動性は、いずれも雨天でない日に比べ雨天の日で有意に低値であり、雨天の日は明らかに活動性が低下していることが判明した。

3) 必要測定日数検討

i) 2日、3日、4日、5日間の各データの反復性検討

ICCを用いて強度別に反復性を検討したところ、≥3.0 METsにおいて、2日間のデータではICC < 0.8となり反復性は得られなかったが、3日間以上のデータではいずれもICC > 0.8で、反復性は確認された。また、≥2.0 METsおよび≥2.5 METsにおいては、2日間以上のデータでいずれもICC > 0.8となり反復性は確認された。

ii) 5日間の平均値に対する2日、3日、4日間の平均値の反復性検討

Bland-Altman Plots法を用い検討すると、2日、3日、4日の平均値はいずれも5日の平均値との間で反復性が確認された。ICC, Bland-Altman Plotsを総合すると、最低3日のデータを使用することで反復性が確認できることが判明した。

4) COPD患者の活動性の特徴のスクリーニング

管理良好で気流制限を認めない気管支喘息患者4名をコントロールとして活動性を測定した。年齢により活動性低下が考えられたため、60歳代、70歳代に分けてコントロールとCOPD患者を比較すると、いずれもCOPD患者で活動性が低下している傾向が認められた。さらに、≥2.0 METsの全活動時間に対する各強度の活動時間の割合をみると、コントロールに比べCOPD患者では≥3.0 METsの中等度の強度の活動の割合が低下していることが認めら

れた。

5) COPD 患者の活動性と運動耐容能との関係

活動性は ≥ 2.0 METs, ≥ 2.5 METs, ≥ 3.0 METs のいずれの強度においても、ISWT で測定した運動耐容能と相関を示したが、活動強度が高いほど相関関係はより強くなった。しかし、運動耐容能が高い（例えば ISWT >400 m）にもかかわらず活動性の低い患者が存在することも判明した。

6) 安静呼吸流速制限評価法の開発

装置開発中であり、本研究開始時におこなった基礎データでは、末梢気道病変を呼吸時の圧を変化させることで評価できる可能性が示唆されている。

7) COPD の日常活動性維持のためのアプローチに関する研究

前提基準と除外基準を作成し、これらの基準を、平成22年度仙台市呼吸健康教室でフライングディスク練習会を実施する際にあてはめて検討してみたが、エントリーとして妥当なレベルが基準となっており、問題となる項目はなかった。

【平成23年度】

1) 高強度の活動に対するActimarkerの信頼性検討

Actimarkerによる ≥ 3.5 METsの強度の活動時間は、DAMのlocomotion時間と有意な相関関係を示したが、 ≥ 4.0 METsの活動時間では相関関係を認めなかった。従って、Actimarkerによる測定では、 ≥ 3.5 METsの活動までは再現性が確保されることが確認された。

2) 健常高齢者と比較したCOPD患者の活動性の特徴の抽出

COPD患者では健常者に比べ、 ≥ 2.0 METs, ≥ 2.5 METs, ≥ 3.0 METs, ≥ 3.5 METsのいずれの強度においても活動時間の有意な低下を認めたが、特に ≥ 3.0 METs, ≥ 3.5 METsの高強度の活動での低下が顕著であった。さらに、年齢を分割して比較すると、70歳以上のCOPD患者ではいずれの強度でも同年代の健常者に比較し有意な活動性の低下が認められたが、60歳代のCOPD患者では ≥ 3.5 METsの高強度の活動においてのみ有意な低下が確認された。

病期別に分類では、いずれの強度も病期が進行するほど活動時間が低下することがANOVAにより確認でき、post-hoc検定(Dunnett)においてⅢ期において健常者と有意な差が確認できた。

3) COPD患者の活動性と呼吸機能検査との関係

FEV1はすべての強度で、DLCO/VAは ≥ 2.5 METs, ≥ 3.0 METs, ≥ 3.5 METsで活動性と相関し、いずれも ≥ 3.0 METs, ≥ 3.5 METsにおいて相関関係は強かった。肺容量系因子であるFRC, RV, TLC, IC/TLCなどは活動性と相関を認めなかった。

4) COPD患者の活動性とADO index, BODE indexとの関係

ADO indexおよび BODE indexの各構成因子と活動性の関係では、年齢、BMIで一部の強度で相関がみられ、MMRC, ISWTでは全ての強度で活動性と中等度の相関関係が認められた。複合因子であるADO indexおよび BODE indexは、いずれの強度においても単独因子に比べ活動性とより良い相関関係が示された。

5) 可変圧負荷安静呼吸フロー測定による末梢気道障害評価

負荷陰圧をあげていくにしたがって、各群共、呼吸指標であるFlow比・Flow/Htが増加したが、各群の負荷陰圧増加に伴う各呼吸指標値の増加には違いがみられた。Flow比では、正

常換気機能・非末梢気道障害群にくらべ、正常換気機能・末梢気道障害群・閉塞性換気障害群では、 $-7\text{cmH}_2\text{O}$ あたりから増加が鈍化した。非末梢気道障害群・末梢気道障害群・閉塞性換気障害群増加には有意な違いがみられた (2way-ANOVA $p<0.05$)。Flow/Ht値も、Flow比同様で、負荷陰圧増加につれて増加しており、増加度は正常換気機能・非末梢気道障害群が大きく、正常換気機能・末梢気道障害群では、 $-6\text{cmH}_2\text{O}$ あたりから増加が鈍化した。閉塞性換気障害群ではすべての負荷陰圧で正常換気機能群よりも低い値をとった。拘束性換気障害群ではさらに低いFlow/Ht値をとった。

6) 胸部食道癌手術前運動療法の効果の検討

トレーニング開始時と比較し、COPD患者では術直前において $\text{VO}_{2\text{max}}$ 、呼吸器機能では有意な改善は認めず、下肢筋力では右膝関節屈曲筋力が術直前において有意に増強していた ($p<0.05$)。一方、COPDに罹患していない食道癌患者では $\text{VO}_{2\text{max}}$ は有意に増加していた ($p<0.05$)。下肢筋力では、右膝関節伸展筋力が術直前において増強傾向を示していた ($p=0.061$)。また、術後合併症は、コントロール群では10例中発症はなく、COPD群では13例中1例に肺炎を認めたのみであった。

6 期待される活用の方向性

今回の研究で、より実用的で臨床的に有用と考えられる Actimarker の機器の信頼性が確認され、雨天でない平日3日間のデータを解析することで反復性の得られることが確認され、Actimarker を用いたCOPD患者の活動性評価法を確立し標準化することに成功した。

Actimarker は活動時間の評価のみではなく、強度別に活動性を評価することが可能で、COPD患者の活動性を詳細に分析することが可能である。実際、 $\geq 2.0\text{ METs}$, $\geq 2.5\text{ METs}$, $\geq 3.0\text{ METs}$, $\geq 3.5\text{ METs}$ のいずれの強度においても COPD 患者では有意に活動性が低下していたが、活動低下は $\geq 3.0\text{ METs}$, $\geq 3.5\text{ METs}$ において顕著に認められた。この傾向は、70歳以上のCOPD患者においても同様の傾向がみられたが、60歳代では $\geq 3.5\text{ METs}$ の強度の活動においてのみ有意な低下が確認され、他の強度での有意差は認めなかった。これは60歳代のCOPDでは、比較的若いことで比較的弱い活動は健常者に近い程度まで行えているものの、高強度の活動から低下してきていることを示している。また、COPDの病期別分析では、いずれの強度においても病期が進行するほど有意に活動性の低下が確認され、特にⅢ期で健常者に比べ有意な低下が確認された。病期が進行するほど活動性が低下する結果は、他の加速度計での検討でも報告されており、Ⅲ期で有意に低下する結果は、Watzらの従来の報告と合致する。

呼吸機能検査と活動性の関係では、FEV1とDLCO/VAが活動時間と弱い相関を示したが、肺容量系の因子とは相関を示さなかった。この結果は、García-RíoらやPittaらの報告と合致する。活動性は、IC等の肺容量の関与が強い運動耐容能とは異なる傾向を示した。さらに、ADO indexやBODE indexは活動性と良い相関関係が得られ、これらのindexは、予後のみではなく活動性もよく反映していることが判明した。

このように、今回開発したCOPD活動性の客観的評価法を用い、COPDの活動性の特徴を抽出できた。今後は、現在のCOPD管理の中心である薬物療法や呼吸リハビリテーション、あるいは下肢のトレーニングなどの医療介入が、COPD患者の低下した活動性を改善させう

るかどうかを客観的に評価し、どの医療介入が活動性改善に対しより効果的かを検討する必要がある。特に運動療法に関しては、どの強度の運動が現実的に施行可能か、あるいはどの強度の活動性の改善をターゲットとした医療介入がより有効かという点に関しても今後の検討課題である。

安静呼吸流速制限評価法を用いると、スパイロメトリーより低負荷で末梢気道障害の検出が可能であることを確認できた。この方法を組み込んだ COPD 患者の病態評価ならびに活動性の評価も今後の目指す方向である。

活動性維持を目指したフライングディスクのアク્યラシー競技は、高齢の呼吸器患者でも十分に行えることが提示できた。呼吸器疾患患者が将来的に障害者スポーツ大会の選手団に加わることができる可能性が高くなったとともに、身体活動性を維持する大きな動機付けになりうると考えられた。今回開発した活動性評価法を用い、活動性維持効果を客観的に評価していくことも今後の方向性である。

COPD患者の予後を規定する活動性の評価法を用い、リハビリテーション効果、フライングディスク競技による活動性維持効果などを評価し、有効な医療介入法を絞り込むことで、活動性に基づく新たな治療戦略の構築に結びつくと考えられる。さらに、活動性評価法を一般に普及させ、活動性管理の意識を普及させることで、COPD患者のQOLのみではなく予後の改善をもたらし、ひいては医療費の軽減にも貢献しうると考えられる。

【学会発表・論文】

1. Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Sugiura H, Minakata Y, Ichinose M: Molecular Mechanism of the Additive Effects of Leukotriene Modifier in Asthmatic Patients Receiving Steroid Therapy. *Allergol Int* 58: 89-96, 2009
2. Yanagisawa S, Sugiura H, Yokoyama T, Yamagata T, Ichikawa T, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M: The possible role of hematopoietic cell kinase in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 135: 94-101, 2009
3. Tanaka H, Ueda H, Fukuchi H, Ichinose M: Antifibrotic effect of edaravone in rat liver cirrhosis induced by dimethylnitrosamine. *Clin Exp Med* 9(3): 229-33, 2009
4. Nagaoka M, Nara M, Tamada T, Kume H, Oguma T, Kikuchi T, Zaini J, Moriya T, Ichinose M, Tamura G, Hattori T: Regulation of adenosine 5'-triphosphate (ATP)-gated P2X₄ receptors on tracheal smooth muscle cells. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 166: 61-67, 2009.
5. Sugiura H, Ichikawa T, Koarai A, Yanagisawa S, Minakata Y, Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Ichinose M. Activation of Toll-Like Receptor 3 Augments Myofibroblast Differentiation. *Respiratory Cell and Molecular Biology* 2009; 40: 654-662
6. Ichinose M. Differences of Inflammatory Mechanisms in Asthma and COPD. *Allergology International* 58: 307-313, 2009

7. Yanagisawa S, Koarai A, Sugiura H, Ichikawa T, Kanda M, Tanaka R, Akamatsu K, Hirano T, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. Oxidative stress augments toll-like receptor 8 mediated neutrophilic responses in healthy subjects. *Respiratory Research* 10: 50, 2009
8. Sugiura H, Ichikawa T, Koarai A, Yanagisawa S, Minakata Y, Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Ichinose M. Activation of toll-like receptor 3 augments myofibroblasts differentiation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 40: 654-662, 2009
9. Togo S, Liu X, Wang X, Sugiura H, Kamio K, Kawasaki S, Kobayashi T, Ertl RF, Ahn Y, Holz O, Magnussen H, Fredriksson K, Skold CM, Rennard SI. The PDF4 inhibitors roflumilast and rolipram augment PgE2 inhibition of TGF- β 1 stimulated fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 296: L959-69, 2009
10. Sugiura H, Liu X, Ichikawa T, Ichinose M, Rennard SI. 3-Nitrotyrosine inhibits fibroblast-mediated collagen gel contraction and chemotaxis. *Eur Respir J.* 34: 1452-1460, 2009
11. Furukawa K, Maeshima E, Maeshima S, Ichinose M. Multiple symptoms of higher brain dysfunction caused by Marchiafava-Bignamidisease in a patient with dermatomyositis. *Rheumatol Int* 31: 109-12, 2009
12. Matsunaga K, Ichikawa T, Yanagisawa S, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Sugiura H, Minakata Y, Ichinose M. Clinical Application of Exhaled Breath Condensate Analysis in Asthma: Prediction of FEV₁ Improvement by Steroid Therapy. *Respiration* 78: 393-398, 2009
13. Sugiura H, Ichikawa T, Liu X, Kobayashi T, Kawasaki S, Togo S, Kamio K, Mao L, Ann Y, Ichinose M, Rennard SI. N-acetyl-L-cysteine inhibits TGF- β 1-induced profibrotic responses in fibroblasts. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 22: 487-491, 2009
14. Furusawa K, Sugiyama H, Tokuhiko A, Takahashi M, Tajima F. Topical anesthesia blunts the pressor response induced by bowel manipulation in subjects with cervical spinal cord injury. *Spinal Cord* 47: 144-148, 2009
15. Kanno K, Nakamura T, Yamanaka M, Kouda K, Nakamura T, Tajima F. Low-echoic lesions underneath the skin in subjects with spinal-cord injury. *Spinal Cord* 47: 225-229, 2009
16. Ichinose M, Seyama K, Nishimura M, Fukuchi Y, Nagai A, Mishima M, Kubo K, for the Beta-2 Agonist Research and Evaluation Committee in COPD study Group. Additive effects of transdermal tulobuterol to inhaled tiotropium in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 104: 267-74, 2010
17. Koarai A, Sugiura H, Yanagisawa S, Ichikawa T, Minakata Y, Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Ichinose M. Oxidative Stress Enhances Toll-like Receptor 3 Response to Double-stranded RNA in Airway Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 42: 651-660, 2010
18. Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5 μ g via Respimat and 18 μ g via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir Med* 104: 228-236,

2010

19. Ichinose M, Seyama K, Nishimura M, Fukuchi Y, Nagai A, Mishima M, Kubo K, for the Beta-2 Agonist Research and Evaluation Committee in COPD (BAREC) Study Group. Additive effects of transdermal tulobuterol to inhaled tiotropium in patients with COPD. *Respir Med* 104: 267-274, 2010
20. Sugihara N, Kanada S, Haida M, Ichinose M, Adachi M, Hosoe M, Emery C, Higgins M, Kramer B: 24-h bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with asthma: A comparison with placebo and salmeterol. *Respir Med* 104: 1629-1637, 2010
21. Minakata Y, Ueda H, Akamatsu K, Kanda M, Yanagisawa S, Ichikawa T, Koarai A, Hirano T, Sugiura H, Matsunaga K, Ichinose M: High COPD prevalence in the patients with liver diseases. *Intern Med* 49: 2687-2691, 2010
22. Kamio K, Liu XD, Sugiura H, Togo S, Kawasaki S, Wang X, Ahn Y, Hogaboam C, Rennard SI: Statins inhibit MMP release from human lung fibroblasts. *Eur Respir J* 35: 637-646, 2010
23. Togo S, Sugiura H, Nelson A, Kobayashi T, Wang X, Kamio K, Kawasaki S, Bitterman P, Rennard SI, Liu X. Hepatic growth factor (HGF) inhibits cigarette smoke extract induced apoptosis in human bronchial epithelial cells. *Exp Cell Res* 316: 3501-11, 2010
24. Matsunaga K, Hirano T, Kawayama T, Tsuburai T, Nagase H, Aizawa H, Akiyama K, Ohta K and Ichinose M: Reference ranges for exhaled nitric oxide fraction in healthy Japanese adult population. *Allergol Int* 59: 363-367, 2010
25. Yamanaka M, Furusawa K, Sugiyama H, Goto M, Kinoshita T, Kanno N, Takaoka K, Tajima F. Impaired immune response to voluntary arm crank ergometer exercise in patients with cervical spinal cord injury. *Spinal Cord* 48: 734-739, 2010
26. Shiba S, Okawa H, Uenishi H, Koike Y, Yamauchi K, Asayama K, Nakamura T, Tajima F. Longitudinal changes in physical capacity over 20 years in athletes with spinal cord injury. *Arch Physical Med Rehab* 91: 1262-1266, 2010
27. Tojo H, Kanno N, Nakamura T, Mizumoto Y, Yamanaka M, Tajima F. Standing position improves arm and hand performance an un-affected side in hemiplegic patients. *NeuroRehabilitation* 27: 359-365, 2010
28. Furukawa K, Maeshima E, Maeshima S, Ichinose M: Multiple symptoms of higher brain dysfunction caused by Marchiafava-Bignami disease in a patient with dermatomyositis. *Rheumatol Int* 31: 109-112, 2011
29. Li YJ, Wang XQ, Sato T, Kanaji N, Nakanishi M, Kim M, Michalski J, Nelson AJ, Sun JH, Farid M, Basma H, Patil A, Toews ML, Liu X, Rennard SI: Prostaglandin E2 inhibits human lung fibroblast chemotaxis through disparate actions on different E-prostanoid receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 44(1): 99-107, 2011
30. Togo S, Sato T, Sugiura H, Wang X, Basma H, Nelson A, Liu X, Bargar TW, Sharp JG, Rennard SI: Differentiation of embryonic stem cells into fibroblast-like cells in

- three-dimensional type I collagen gel cultures. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 47: 114-124, 2011
31. Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Takahashi K, Nishimura T, Morikawa A and Nishima S: Japanese Guideline for Adult Asthma. *Allergol Int* 60: 115-145, 2011
 32. Sato T, Liu X, Basma H, Togo S, Sugiura H, Nelson A, Nakanishi M, Kanaji N, Wang X, Kim M, Li Y, Michalski J, Farid M, Sharp JG, Rennard SI: IL-4 induces differentiation of human embryonic stem cells into fibrogenic fibroblast-like cells. *J Allergy Clin Immunol* 127: 1595-1603, 2011
 33. Furukawa K, Sugiura H, Matsunaga K, Ichikawa T, Koarai A, Hirano T, Yanagisawa S, Minakata Y, Akamatsu K, Kanda M, Nishigai M and Ichinose M: Increase of nitrosative stress in patients with eosinophilic pneumonia. *Respir Res* 12: 81, 2011
 34. Sugiura H, Ichinose M: Nitrate stress in inflammatory lung diseases. *Nitric Oxide* 25: 138-144, 2011
 35. Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Koarai A, Sugiura H, Minakata Y, Ichinose M: Exhaled nitric oxide cutoff values for asthma diagnosis according to rhinitis and smoking status in Japanese subjects. *Allergol Int* 60: 331-337, 2011
 36. Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L & Bousquet J: Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy* 66(10): 1287-1295, 2011
 37. Akamatsu K, Matsunaga K, Sugiura H, Koarai A, Hirano T, Minakata Y and Ichinose M: Improvement of airflow limitation by fluticasone propionate/salmeterol in chronic obstructive pulmonary disease: what is the specific marker? . *Front Pharmacol* 2:36, 2011
 38. Kinoshita M, Lee SH, Hang LW, Ichinose M, Hosoe M, Okino N, Prasad N, Kramer B, Fukuchi Y: for the Indacaterol Asian COPD study investigators: Efficacy and safety of indacaterol 150 and 300 μ g in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients from six Asian areas including Japan: A 12-week, placebo controlled study. *Respirology* 2011 Nov 28. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02107.x.
 39. Bogdan MA, Aizawa H, Fukuchi Y, Mishima M, Nishimura M, Ichinose M: Efficacy and safety of inhaled formoterol 4.5 and 9 microg twice daily in Japanese and European COPD patients: Phase III study results. *BMC Pulm Med* 11: 51, 2011
 40. Ohishi J, Kurosawa H, Ogawa H, Irokawa T, Hida W, Kohzuki M. Application of impulse oscillometry for within-breath analysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: pilot study. *BMJ Open*. 2011 Jan 1;1(2):e000184.
 41. Ohisa N, Ogawa H, Murayama N, Yoshida K. A novel EEG index for evaluating the sleep quality in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 223(4):285-9, 2011.
 42. Nishimura Y, Mizushima T, Tajima F, Irisawa H, Yamauchi K, Kajihara F, Nagano A.

- Cardiovascular responses to static muscle contraction in patients with brachial plexus injury treated with intercostal nerve transfer. *J Neurotrauma* 28: 1289-1294, 2011
43. Furusawa K, Tokuhiko A, Sugiyama H, Ikeda A, Tajima F, Genda E, Uchida R, Tominaga T, Tanaka H, Magara A, Sumida M. Incidence of symptomatic autonomic dysreflexia varies according to the bowel and bladder management techniques in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 49: 49-54, 2011
 44. Takahashi N, Nakamura T, Kanno N, Kimura K, Toge Y, Lee KH, Tajima F. Local heat application to the leg reduces muscle sympathetic nerve activity in human. *Eur J Appl Physiol* 111: 2203-2211, 2011
 45. Umemoto Y, Furusawa K, Kouda K, Sasaki Y, Kanno N, Kojima D, Tajima F. Plasma IL-6 levels during arm exercise in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 49(12): 1182-1187, 2011
 46. Sugino A, Minakata Y, Kanda M, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Sugiura H, Matsunaga K, Ichinose M: Validation of a Compact Motion Sensor for the Measurement of Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 83: 300-307, 2012
 47. Kanda M, Minakata Y, Matsunaga K, Sugiura H, Hirano T, Koarai A, Akamatsu K, Ichikawa T, Ichinose M. Validation of the Triaxial Accelerometer for the Evaluation of Physical Activity in Japanese Patients with COPD. *Intern Med* 51: 369-375, 2012.
 48. Sugiura H, Koarai A, Ichikawa T, Minakata Y, Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Yanagisawa S, Furusawa M, Uno Y, Yamasaki M, Satomi Y, Ichinose M: Increased 25-hydroxycholesterol concentrations in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 17: 533-540, 2012
 49. Matsunaga K, Yanagisawa S, Hirano T, Ichikawa T, Koarai A, Akamatsu K, Sugiura H, Minakata Y, Matsunaga K, Kawayama T, Ichinose M: Associated demographics of persistent exhaled nitric oxide elevation in treated asthmatics. *Clin Exp Allergy* 42: 775-781, 2012
 50. Sugiura H, Kawabata H, Ichikawa T, Koarai A, Yanagisawa S, Kikuchi T, Minakata Y, Matsunaga K, Nakanishi M, Hirano T, Akamatsu K, Furukawa K, Ichinose M: Inhibitory effects of theophylline on the peroxynitrite-augmented release of matrix metalloproteinases by lung fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* April 302: L764-L774, 2012
 51. Kikuchi T, Sugiura H, Koarai A, Ichikawa T, Minakata Y, Matsunaga K, Nakanishi M, Hirano T, Akamatsu K, Yanagisawa S, Furukawa K, Kawabata H, Ichinose M: Increase of 27-hydroxycholesterol in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease: possible role of 27-hydroxycholesterol in tissue fibrosis. *Chest* 142: 329-337, 2012
 52. Koarai A, Yanagisawa S, Sugiura H, Ichikawa T, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M: Cigarette smoke augments the expression and

- responses of toll-like receptor 3 in human macrophages. *Respirology* 17(6): 1018-25, 2012
53. Koarai A, Yanagisawa S, Sugiura H, Ichikawa T, Kikuchi T, Furukawa K, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M: 25-hydroxycholesterol enhances cytokine release and toll-like receptor 3 response in airway epithelial cells. *Respir Res* 13(1): 63, 2012
 54. Minakata Y, Honda Y, Sugino A, Kanda M, Ichikawa T, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Nakanishi M, Sugiura H, Matsunaga K, Ichinose M: Reduced level of physical activity in terms of the intensity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2012 (in submission)
 55. Mitsui T, Nakamura T, Ito T, Umemoto Y, Sakamoto K, Kinoshita T, Nakagawa M, Tajima F. Exercise significantly increases plasma adrenaline and oxidized low-density lipoprotein in normal healthy subjects but not in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 93(4):725-727, 2012
 56. Banno M, Nakamura T, Furusawa K, Ogawa T, Sasaki Y, Kouda K, Kawasaki T, Tajima F. Wheelchair half-marathon race increases natural killer cell activity in persons with cervical spinal cord injury. *Spinal Cord* 50(7): 533-537, 2012
 57. Kawasaki T, Nakamura T, Sasaki Y, Sakamoto K, Ito T, Goto M, Shimomatsu T, Tajima F. Renal function and endocrine responses to arm exercise in euhydrated individuals with spinal cord injury. *Eur J Appl Physiol* 112(4): 1537-1547, 2012
 58. Kouda K, Furusawa K, Sugiyama H, Sumiya T, Ito T, Tajima F, Shimizu K. Does 20-min arm crank ergometer exercise increase plasma interleukin-6 in individuals with cervical spinal cord injury?. *Eur J Appl Physiol* 112: 597-604, 2012
 59. Sakamoto K, Nakamura T, Umemoto Y, Koike Y, Sasaki Y, Tajima F. Cardiovascular responses to arm static exercise in men with thoracic spinal cord lesions. *Eur J Appl Physiol* 112: 661-666, 2012
 60. Murata KY, Kouda K, Tajima F, Kondo T. A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM). *Neurol Sci*. 2011 Oct 13. *Neurol Sci*. 33(4): 765-770, 2012