

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591130

研究課題名(和文) COPD、うつ病および睡眠障害併存例の疫学と全身性炎症の関与に関する研究

研究課題名(英文) Epidemiology in patients with COPD with depression and sleep disorder and systemic biomarkers in depressed COPD patients in Japan

研究代表者

川山 智隆 (Kawayama, Tomotaka)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：80289389

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者は、健常人と比較して、うつ病および睡眠障害併存率は、7.6と1.8倍であった。COPD患者の前向き観察では、うつ併存COPD患者は年間の増悪および入院回数が有意に高く、早期に増悪や入院を来しやすかった。

セロトニンの代謝物質である血中5-ハイドロキシインドール酢酸(5-HIAA)は非うつ病合併COPDと比較して、うつ病合併COPD患者で有意に高く、COPD患者では5-HIAAはうつ病の重症度と有意な相関があった。COPDにおける精神面や睡眠のケアは重要で、うつの指標として血液中の5-HIAA測定が有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The prevalence of depression and sleep disorder in patients with COPD was significantly higher than in the controls, and the relative risk of depression and sleep disorder in COPD was 7.6 and 1.8-folds, respectively. The COPD patients with depression had significantly more frequent exacerbations and hospitalizations than those without depression or sleep disorder.

The plasma 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA), metabolite of serotonin, level in depressed COPD patients was significantly higher than in non-depressed COPD patients and non-smokers, but not smokers. The plasma 5-HIAA level was significantly associated with the severity of depression in patients with COPD.

The management for depression and sleep disorder is necessary in patients with COPD, and the measurement of plasma 5-HIAA levels may be helpful to detect the depression in patients with COPD.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 喫煙 うつ病 睡眠障害 モノアミン バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

うつ病や睡眠障害は、自殺や引きこもりあるいは日常の活動性や生産性の低下を引き起こす社会問題である。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は喫煙に関連する慢性進行性の呼吸器疾患で、進行例では日常活動や生活の質の低下さらには在宅酸素あるいは補助呼吸療法を強いられる。我が国における COPD 患者のうつ状態あるいは睡眠状態に関する報告はなかった。

また、COPD 患者におけるうつ病合併に対する有用なバイオマーカーはなかった。感情を制御する物質として、神経伝達物質であるセロトニン、ドパミン、エピネフリンやノルエピネフリンなどのモノアミンが知られている。これらの代謝は極めて早く、その動態を把握することは容易ではない。しかし、それぞれの代謝産物は血中で測定可能で、うつや自殺念慮との関係が注目されていた。うつ合併 COPD 患者におけるモノアミンおよびその代謝物質との関係を示した報告はなかった。

2. 研究の目的

われわれは、研究 1 として、我が国における COPD 患者のうつ状態や睡眠障害の併存率について検討し、前向き観察試験においてうつおよび睡眠障害併存が COPD 患者予後に及ぼす影響に関する研究を行った。

また、研究 2 として、うつ合併 COPD 患者の発見のバイオマーカーとして、セロトニン、ドパミン、エピネフリンおよびノルエピネフリンの代謝産物である血漿中 5-ハイドロキシインドール酢酸 (5-HIAA)、ホモバニール酸 (HVA) および 3-メトキシ-4-ハイドロキシフェニルエチレングリコール (MHPG) 測定の有用性について検討とした。

3. 研究の方法

久留米大学倫理委員会で承認 (承認番号 0891, 2009 年 3 月 29 日) を得た後に、研究に同意した 40 歳以上の被験者を対象とした。

COPD の診断は気管支拡張薬使用後の 1 秒率 < 70%、喫煙歴 > 10pack*yr かつ CT で肺気腫を認めるとし、喘息患者は除外した。COPD の重症度は、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) に従った。うつ病および睡眠障害は Center for epidemiologic studies depression (CES-D) と Pittsburgh sleep quality index (PSQI) を用い、それぞれ 16 点以上および 5.5 点以上をカットオフ値とした。QOL と運動耐容能はそれぞれ St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) と MRC 呼吸困難スケールを使用した。

研究 1

COPD 患者 85 名と健常者 46 名 (非喫煙者 28 名、喫煙者 18 名) を対象にうつおよび睡眠障害併存率を検討した (表 1)。ただし、睡

眠時無呼吸症候群患者は除いた。

COPD はうつおよび睡眠障害併存の有無で、QOL や運動耐容能の違いや 1 年間の前向きに増悪や入院の観察を行った。

表 1 被験者背景

Parameters	COPD (n=85)	Control (n=46)	p value
Age, yr (% male)	70.0 ± 7.9 (90.6)	67.3 ± 9.6 (73.9)	NS
Body mass index, kg/m ²	22.1 ± 3.7	23.0 ± 2.6	NS
Smoking status, Non / Ex / Cu, n	0 / 61 / 24	28 / 7 / 11	
Smoke index, pack*yr	57.2 ± 31.0	16.5 ± 24.7	<0.0001
Lung function test			
Pre-bronchodilator			
FVC, L	3.3 ± 0.9	3.3 ± 0.8	NS
FEV ₁ , L	1.5 ± 0.7	2.6 ± 0.6	<0.0001
Post-bronchodilator			
FVC, L	3.3 ± 0.9	3.4 ± 0.8	NS
FEV ₁ , L	1.6 ± 0.7	2.6 ± 0.5	<0.0001
FEV ₁ /FVC, %	47.1 ± 13.9	78.0 ± 6.2	<0.0001
Arterial blood analysis			
Pao ₂ , mmHg	75.2 ± 10.3	88.6 ± 7.6	<0.0001
Paco ₂ , mmHg	41.2 ± 4.8	41.4 ± 3.2	NS
MRC dyspnea scale	1.9 ± 1.4	0.1 ± 0.5	<0.0001
SGRQ Total score, units	33.6 ± 20.0	10.5 ± 9.9	<0.0001
Symptom score, units	42.4 ± 21.5	23.0 ± 15.2	<0.0001
Activity score, units	44.5 ± 27.7	9.9 ± 13.5	<0.0001
Impact score, units	22.3 ± 19.2	6.9 ± 9.6	<0.0001

研究 2

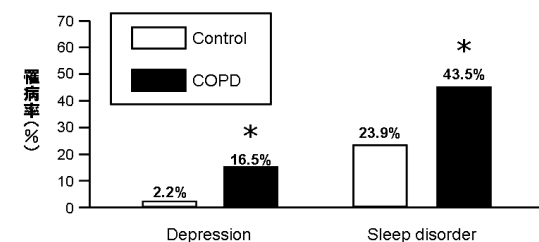
COPD 患者 70 名と健常者 36 名 (非喫煙者 23 名、喫煙者 13 名) を対象に安静時かつ安定期に血漿を採取した。血漿中セロトニン、5-HIAA、HVA および MHPG 濃度は高速液体クロマトグラフィー (SRL, Tokyo) で測定した。

4. 研究成果

研究 1

COPD は健常人と比較して、うつおよび睡眠障害併存率 (OR, 95%CI, p value) は、それぞれ 7.6 (1.0 - 56, p=0.0303) と 1.8 (1.0 - 3.2, p=0.0419) であった (図 1)。

図 1 健常人と COPD 患者におけるうつおよび睡眠障害の併存率



Parameter	COPD (n=85)	Control (n=46)	Relative ratio	95% CI	p value
CES-D ≥ 16, n	14	1	7.58	1.03 to 55.8	0.0303
Mean CES-D, pts	12.5 ± 6.8	8.7 ± 4.5	—	—	0.0002
PSQI > 5.5, n	37	11	1.82	1.03 to 3.22	0.0419
Mean PSQI, pts	5.5 ± 3.3	4.1 ± 2.6	—	—	0.0076

COPD 患者では、非うつおよび睡眠障害 (n=46) 睡眠障害併存 (n=25) およびうつ併存群 (n=14) の 3 群に分けた場合、うつ併存群は、他の 2 群と比較して、有意にやせがあり、低肺機能状態で、呼吸困難感が強く、QOL の低下が認められた (表 2)。

ただし、うつ併存の 14 例のうち 12 例は睡眠障害を有していた。

表 2 非うつおよび睡眠障害、睡眠障害併存

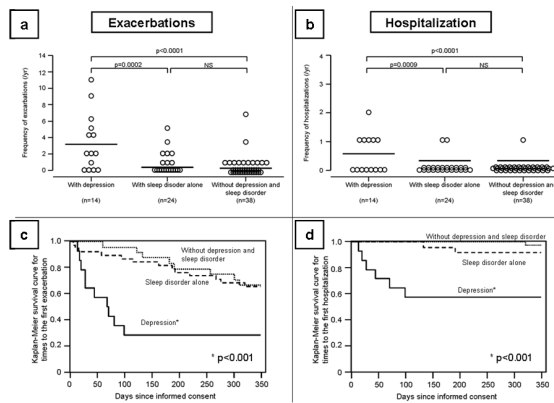
およびうつ併存群の3群の患者背景

Parameters	COPD without depression and sleep disorder (n=46)	COPD with sleep disorder alone (n=25)	COPD with depression (n=14)
Age, yr (% male)	67.8 ± 8.4 (91.3)	73.8 ± 6.3 (96.0)	70.4 ± 6.5 (78.6)
Body mass index, kg/m ²	22.8 ± 3.7	22.1 ± 2.9	19.7 ± 4.1*
Smoking status, Ex/Cu, n	33/13	17/8	10/4
Smoke index, pack*yr	63.6 ± 33.1	47.9 ± 26.1	52.7 ± 28.7
Lung function test			
Pre-bronchodilator			
FVC, L	3.5 ± 0.8	3.3 ± 0.8	2.6 ± 1.1**
FEV ₁ , L	1.7 ± 0.7	1.5 ± 0.6	1.2 ± 0.8*
Post-bronchodilator			
FVC, L	3.5 ± 0.8	3.3 ± 0.8	2.6 ± 1.2**
FEV ₁ , L	1.7 ± 0.7	1.6 ± 0.6	1.2 ± 0.8*
FEV ₁ /FVC, %	48.8 ± 13.5	46.6 ± 13.6	42.2 ± 15.3
Artery blood analysis			
PaO ₂ , mmHg	78.1 ± 8.2	73.0 ± 10.1	69.9 ± 13.6*
PaCO ₂ , mmHg	39.7 ± 4.1	40.7 ± 3.7	46.3 ± 9.8**
MRC dyspnea scale	1.6 ± 1.2	1.9 ± 1.3	3.0 ± 1.7**
SGRQ Total score, units	29.4 ± 16.4	28.7 ± 15.9	56.1 ± 23.0***
Symptom score, units	38.7 ± 20.7	39.5 ± 21.5	59.5 ± 16.5**
Activity score, units	39.7 ± 23.9	40.8 ± 24.5	67.3 ± 34.0***
Impact score, units	20.7 ± 14.4	18.4 ± 13.3	48.6 ± 24.2***

COPD 患者の前向き観察では、うつ併存 COPD 患者は早期に増悪や入院を経験し ($p < 0.01$) うつや睡眠障害併存 COPD 患者は年間の増悪 (図 2a) および入院回数 (図 2b) が有意に高かった (両、 $p < 0.01$)。また、うつ併存群は、他の2群に比較して、早期に増悪 (図 2c) および入院 (図 2d) を来たことが示された (両、 $p < 0.01$)。

健常者にはうつ病は無かったが、70名の COPD 患者のうち20名がうつ病と診断された。

図2 非うつおよび睡眠障害、睡眠障害併存およびうつ併存群における1年間の前向き観察研究



多変量解析結果からうつは、睡眠障害と異なり、COPD 患者における入院の独立した危険因子であることがわかった (表 3)。

表3 COPD 患者におけるうつや睡眠障害が増悪や入院に及ぼす影響

Univariate	Exacerbation		Hospitalization	
	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value
Depression	4.88 (1.37 to 17.4)	0.0098	14.8 (3.07 to 70.9)	<0.0001
Sleep disorder	1.66 (0.66 to 4.18)	NS	4.59 (0.88 to 23.7)	0.0517
Body mass index, <20 kg/m ²	3.43 (1.16 to 10.1)	0.0220	4.73 (1.12 to 20.0)	0.0242
GOLD stage, III and IV	5.00 (1.86 to 13.4)	0.0023	14.3 (1.89 to 121)	0.0025
PaO ₂ <70 mmHg	1.78 (0.99 to 3.16)	0.0918	5.66 (1.20 to 26.6)	0.0238
PaCO ₂ ≥45 mmHg	1.69 (0.89 to 3.20)	NS	9.00 (2.45 to 33.0)	0.0037
Requirement for LTOL or NPPV, n	15.3 (1.80 to 130)	0.0018	19.7 (3.75 to 103)	0.0002
Regular use of ICS, n	4.86 (1.75 to 13.4)	0.0026	4.70 (1.07 to 20.7)	0.0288
Multivariate	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value
Depression	1.85 (0.40 to 8.21)	NS	34.8 (3.66 to 1009)	0.0076
GOLD stage, III and IV	3.36 (0.94 to 12.2)	0.0622	2.86 (0.28 to 38.9)	NS
PaO ₂ <70 mmHg	NA	—	1.08 (0.08 to 14.2)	NS
PaCO ₂ ≥45 mmHg	NA	—	25.6 (1.90 to 875)	0.0260

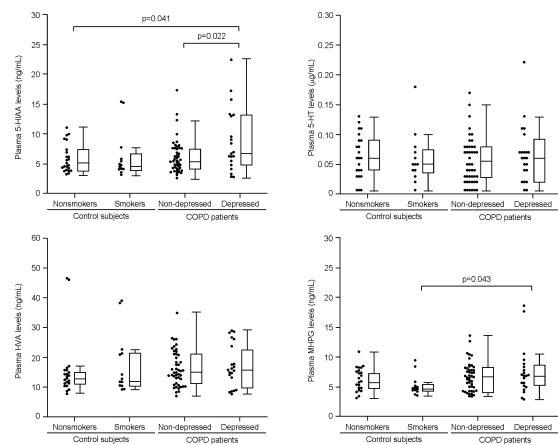
研究1の結論と考察

COPD はうつや睡眠障害の危険因子で、うつや睡眠障害は、COPD 患者の QOL 低下や予後不良因子として重要である。COPD 患者の管理においてうつや睡眠障害などの精神衛生面の管理は重要になると思われる。

研究2

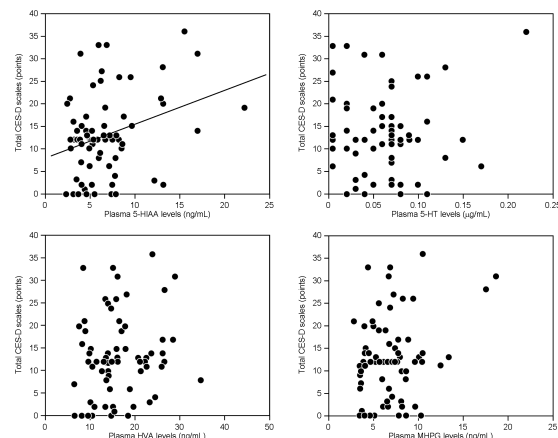
うつ合併 COPD 患者の血漿中 5-HIAA は、非喫煙健常者 ($p = 0.041$) および非うつ合併 COPD 患者 ($p = 0.022$) に比較して、有意に高値であった (図 1)。また、うつ合併 COPD 患者の血漿中 MHPG は喫煙健常者に比較して有意に高値であった ($p = 0.043$) (図 1)。

図1 非喫煙と喫煙健常者および非うつ合併とうつ合併 COPD 患者における血漿中モノアミンとその代謝物質濃度



COPD 患者において、血漿中 5-HIAA 濃度は CES-D と有意な相関を得た ($r = -0.24$, $p = 0.049$) (図 2)。

図2 COPD 患者における血漿中モノアミンとその代謝物質とうつ状態との関連



研究2の結論と考察

血漿中モノアミン代謝物質である 5-HIAA 測定は COPD のうつ状態を把握するためのバイオマーカーとして有用性が高いと考えられた。これらの物質測定は、COPD 患者に

おけるうつ状態の早期発見に寄与すると思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 24 件)

1. Kinoshita T, Baatjes A, Smith SG, Dua B, Watson R, Kawayama T, Larche M, Gauvreau GM, O'Byrne PM. Natural regulatory T cells in isolated early responders compared with dual responders with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.*、査読有、133、2014、696-703
2. Imaoka H, Takenaka S, Kawayama T, Oda H, Kaku Y, Matsuoka M, Sakazaki Y, O'Byrne PM, Hoshino T. Increased serum levels of soluble IL-18 receptor complex in patients with allergic asthma. *Allergol Int.*、査読有、62、2013、513-515.
3. Yamashita F, Azuma K, Yoshida T, Yamada K, Kawahara A, Hattori S, Takeoka H, Zaizen Y, Kawayama T, Kage M, Hoshino T. Prognostic value of EGFR mutation and ERCC1 in patients with non-small cell lung cancer undergoing platinum-based chemotherapy. *PLoS One.*、査読有、8、2013、e71356
4. Sekiduka-Kumano T, Kawayama T, Ito K, Shoji Y, Matsunaga K, Okamoto M, Edakuni N, Imaoka H, Uchimura N, Hoshino T. Positive association between the plasma levels of 5-hydroxyindoleacetic acid and the severity of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Psychiatry.*、査読有、13、2013、159
5. Kawayama T, Matsunaga K, Kaku Y, Yamaguchi K, Kinoshita T, O'Byrne PM, Hoshino T. Decreased CTLA4(+) and Foxp3(+) CD25(high)CD4(+) cells in induced sputum from patients with mild atopic asthma. *Allergol Int.*、査読有、62、2013、203-213
6. Okamoto M, Fujimoto K, Nakamura M, Yoshida T, Idemoto A, Kitasato Y, Kawayama T, Fukuoka J, Ichiki M, Hoshino T. Successful treatment with tacrolimus in a case of lung-dominant connective tissue disease. *Intern Med.*、査読有、52、2013、605-609
7. Sawada M, Kawayama T, Imaoka H, Sakazaki Y, Oda H, Takenaka S, Kaku Y, Azuma K, Tajiri M, Edakuni N, Okamoto M, Kato S, Hoshino T. IL-18 induces airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation via CD4+ T cell and IL-13. *PLoS One.*、査読有、8、2013、e54623
8. 川山智隆、田尻守拓、木下隆. シンポジウム II COPD assessment test (CAT)を用いた COPD 管理. *日呼吸ケアリハ学誌*、査読無、23、2013、127-132
9. 川山智隆、木下隆、一木裕子、松永和子、星野友昭. 特集ガイドラインをふまえ、気管支喘息の病態研究・治療の最前線に迫る「心不全合併喘息の臨床対応はどのようにおこなうか」. *Respiratory Medical Research.*、査読無、1、2013、43-49
10. 川山智隆、伊藤光佑、嶋田知生、内田奈菜、松永和子、星野友昭. 特集「COPDの併存症とその治療」うつ・睡眠障害. *呼吸器内科*、査読無、23、2013、577-584
11. 川山智隆、木下隆、嶋田知生、川野(内田)奈菜、松永和子、星野友昭. 特集/喘息と COPD の合併 合併病態の治療と予後. *アレルギーの臨床*、査読無、33、2013、43-48
12. Kawayama T, Okamoto M, Imaoka H, Kato S, Young HA, Hoshino T. Interleukin-18 in pulmonary inflammatory diseases. *J Interferon Cytokine Res.*、査読有、32、2012、443-449.
13. Ito K, Kawayama T, Shoji Y, Fukushima N, Matsunaga K, Edakuni N, Uchimura N, Hoshino T. Depression but not sleep disorder is an independent factor affecting exacerbations and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.*、査読有、17、2012、940-949
14. 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.*、査読有、42、2012、775-781
15. Tsuda T, Suematsu R, Kamohara K, Kurose M, Arakawa I, Tomioka R, Kawayama T, Hoshino T, Aizawa H.

- Development of the Japanese version of the copd assessment test. *Respir Investig*, 査読有、50、2012、34-39
16. 川山智隆、中川原寛子、井上譲、松永和子、星野友昭. 研修医・一般医に知ってほしい呼吸器疾患診断・治療法. 胸部単純X線写真. *呼吸*, 査読無、31、2012、166-173
 17. 川山智隆、中川原寛子、外山貴之、松永和子、星野友昭. 特集/嚥下性肺疾患と胃食道逆流症(GERD). 「GERDと喘息、COPD」. *呼吸器内科*, 査読無、21、2012、412-419
 18. 川山智隆、三木康行、古賀智絵、星野友昭. 重症、難治性喘息における薬物治療のコツ. *呼吸器内科*, 査読無、21、2012、89-94
 19. 川山智隆、佐々木潤、中川原寛子、外山貴之、松永和子、星野友昭. 特集: COPD(慢性閉塞性肺疾患)の最新治療. 「JRS: COPDガイドライン2009の治療戦略」. *医薬ジャーナル*, 査読無、48、2012、1689-1696
 20. 川山智隆、三木康行、古賀智絵、松永和子、星野友昭. COPD薬物療法の新展開. 疾患進行に対する薬物療法. *Medinal*, 査読無、2、2012、34-42
 21. Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, Ohshima K, Shiraiishi H, Uchida M, Ono J, Ohta S, Kato S, Izuhara K, Aizawa H. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J*, 査読有、37、2011、1119-1127
 22. Sakazaki Y, Hoshino T, Takei S, Sawada M, Oda H, Takenaka S, Imaoka H, Matsunaga K, Ota T, Abe Y, Miki I, Fujimoto K, Kawayama T, Kato S, Aizawa H. Overexpression of chitinase 3-like 1/ycl-40 in lung-specific il-18-transgenic mice, smokers and COPD. *PLoS One*, 査読有、6、2011、e24177
 23. 川山智隆、三木康行、星野友昭. 成人喘息に対する早期介入. *アレルギーの臨床*、査読無、31、2011、32-36
 24. 川山智隆、竹中慎一、相澤久道. COPDの新しいQOLの評価法—CAT—. *Medical Practice*, 査読無、28、2011、483-487
- [学会発表](計19件)
1. Tajiri M, Kawayama T, Kinoshita T, Okamoto M, Hoshino T. Chronic obstructive pulmonary disease as the risk factors of post-operative lung complications in the patients with unreputed aortic aneurisms. 18th Congress of the Asian pacific society of respirology, Nov. 12th 2013 Yokohama, Japan
 2. 川山智隆. ワークショップ1 吸入療法の実際と理論 気管支喘息およびCOPDの吸入療法. 第23回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、2013年10月10日 東京
 3. Matsuoka M, Imaoka H, Takenaka S, Kawayama T, Oda H, Kaku Y, Sakazaki Y, Hoshino T. Increased serum levels of soluble IL-18 receptor complex in patients with allergic asthma. American Thoracic Society international conference, May 19th 2013 Philadelphia, PA, USA
 4. Kinoshita T, Kawayama T, Sakazaki Y, Imamura Y, Ikedow Y, Hirai R, Matsunaga K, Shimada T, Hoshino T. Validation of deep inspiratory and expiratory plane chest radiography technique for detection of chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society international conference, May 19th 2013 Philadelphia, PA, USA
 5. Kaku Y, Imaoka H, Morimatsu Y, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Takenaka S, Matsuoka M, Kawayama T, Hoshino T. M2 macrophage marker CD163 and CD204 expression on alveolar macrophages in the lungs of patients with COPD. American Thoracic Society international conference, May 19th 2013 Philadelphia, PA, USA
 6. Suetomo M, Kawayama T, Matsunaga K, Shimada T, Hoshino T. COPD assessment tests can predict exacerbations in patients with mild to severe chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society international conference, May 19th 2013 Philadelphia, PA, USA
 7. Matsunaga K, Kawayama T, Kinoshita T, Shimada T, Imaoka H, Hoshino T. Perception of dyspnea after methacholine-induced bronchoconstriction in asthmatics as evaluated by spirometry and impulse

- oscillometry system. American Thoracic Society international conference, May 19th 2013 Philadelphia, PA, USA
8. 川山智隆. シンポジウム 2 初期から終末までの COPD 管理 - 医療連携に基づいて - 「COPD assessment test (CAT) を用いた COPD 管理. 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 年 11 月 23 日 福井市
 9. Sekiya M, Kawayama T, Fukuchi Y, Takahashi T, Kaiso T, Ikeda K, Overend T, Banerji D. Safety and efficacy of NVA237 once daily in Japanese patients: the GLOW4 trial. European Respiratory Society annual congress, September 3rd 2012 Vienna, Austria
 10. 川山智隆. COPD の気道炎症とその制御. 第 47 回日本呼吸器学会中国・四国地方会、2012 年 7 月 21 日 下関市
 11. Imaoka H, Kawayama T, Hoshino T. Sputum inflammatory cells and allergen-induced airway responses in allergic asthmatic subjects. 22nd Congress of interasthma Japan/North Asia, June 6th 2012 Fukuoka, Japan
 12. Kaku Y, Sakazaki Y, Imakoka H, Takei S, Sawada S, Oda H, Takenaka S, Matsunaga K, Kawayama T, Hoshino T. Overexpression of chitinase-3-like 1/YKL-40 in lung-specific IL-18 transgenic mice, smokers and COPD. American Thoracic Society international conference, May 19th 2012 San Francisco, CA, USA
 13. Matsunaga K, Kawayama T, Miki Y, Hoshino T. Biomarkers in the patients with depressive COPD. American Thoracic Society international conference, May 19th 2012 San Francisco, CA, USA
 14. Takenaka S, Hoshino T, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Imaoka H, Takei S, Kinoshita T, Kawayama T, Aizawa H. Expression of IL-18 receptor in the lungs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). American Thoracic Society international conference, May 16th 2011, Denver, CO, USA
 15. Imaoka H, Hoshino T, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Takenaka S, Kawayama T, Gauvreau G, O'Byrne PM, Aizawa H. IL-18 and IL-18 receptor alpha expression in allergic asthma. American Thoracic Society international conference, May 16th 2011, Denver, CO, USA
 16. Ito K, Kawayama T, Toda R, Fukushima N, Matsunaga K, Hoshino T, Aizawa H. Prevalence of depression and sleep disorder in COPD in Japan. American Thoracic Society international conference, May 16th 2011, Denver, CO, USA
 17. Kawayama T, Sekizuka T, Matsunaga K, Hoshino T, Aizawa H. Insulin resistance associated with systemic inflammation in COPD. American Thoracic Society international conference, May 16th 2011, Denver, CO, USA
 18. Matsunaga K, Kawayama T, Hoshino T, Aizawa H. The profiles of sputum regulatory T cells in mild asthma. American Thoracic Society international conference, May 13th 2011, Denver, CO, USA
 19. 川山智隆. 呼吸器疾患と GERD 「GERD と喘息、慢性咳嗽」. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、2011 年 4 月 22 日 東京
- 〔図書〕(計 1 件)
1. 川山智隆 (共著). 日本アレルギー学会 編纂. 喘息予防・管理ガイドライン 2012. 協和企画. 東京
- 〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)
- 〔その他〕
ホームページ等
<http://www.kurume-ichinaika.com/>
- 6 . 研究組織**
- (1) 研究代表者
川山智隆 (Kawayama, Tomotaka)
久留米大学・医学部・准教授
研究者番号 : 80289389
 - (2) 研究分担者
なし
 - (3) 連携研究者
なし