

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

呼気凝縮液を用いた気管支喘息の

気道炎症評価法の確立と臨床応用に関する研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 一ノ瀬正和

平成 19 (2007) 年 3 月

目 次

| | |
|--|----|
| I. 研究班名簿 | 1 |
| II. 総括研究報告書 | |
| 呼気凝縮液を用いた気管支喘息の気道炎症評価法の確立と臨床 応用に関する研究 主任研究者 一ノ瀬 正和 | 3 |
| III. 分担研究報告書 | |
| 1. 他の手法との比較およびステロイド反応性の評価 一ノ瀬 正和 | 11 |
| 2. 呼気凝縮液と各種臨床的パラメーターとの比較 秋山 一男 | 18 |
| 3. 呼気凝縮液中サイトカイン/ケモカインの検討 大田 健 | 22 |
| 4. 凝縮液の生化学的検討：遺伝子操作動物での基礎的検討 長瀬 隆英 | 25 |
| IV. 研究報告会（平成19年1月30日）発表資料 | 29 |
| V. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 49 |
| VI. 研究成果の刊行物 | 51 |

I . 研究班名簿

呼気凝縮液を用いた気管支喘息の気道炎症評価法の
確立と臨床応用に関する研究

研究班名簿

| | 氏名 | 所属 | 役職 | 所属住所 |
|-------|--------|-------------------------------|----------------|---------------------------------|
| 主任研究者 | 一ノ瀬 正和 | 和歌山県立医科大学 内科学第三講座 | 教授 | 〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1 |
| 分担研究者 | 秋山 一男 | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター | センター長 | 〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 |
| | 大田 健 | 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー | 教授 | 〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1 |
| | 長瀬 隆英 | 東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 | 教授 | 〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1 |
| 研究協力者 | 南方 良章 | 和歌山県立医科大学 内科学第三講座 | 助教授 | 〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1 |
| | 山縣 俊之 | 和歌山県立医科大学 内科学第三講座 | 講師 | 〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1 |
| | 松永 和人 | 和歌山県立医科大学 内科学第三講座 | 講師 | 〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1 |
| | 杉浦 久敏 | 和歌山県立医科大学 内科学第三講座 | 講師 | 〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1 |
| | 平野 綱彦 | 和歌山県立医科大学 内科学第三講座 | 助手 | 〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1 |
| | 粒来 崇博 | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター | 医員 | 〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 |
| | 三田 晴久 | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター | 分子生物学 研究室室長 | 〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 |
| | 鈴木澤尚実 | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター | 医員 | 〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 |
| | 押方智也子 | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター | 医員 | 〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 |
| | 谷口 正実 | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター | 気管支喘息 研究室室長 | 〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 |
| | 前田 裕二 | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター | 情報推進 研究室室長 | 〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 |
| | 大友 守 | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター | 治験管理室 室長 | 〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 |
| | 小野恵美子 | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター | 医員 | 〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 |
| | 関谷潔史 | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター | 医員 | 〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 |
| | 福富和馬 | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター | 医員 | 〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 |
| | 谷本英則 | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター | 医員 | 〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 |
| | 足立 哲也 | 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー | 講師 | 〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1 |
| | 長瀬 洋之 | 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー | 講師 | 〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1 |

II. 総括研究報告書

呼気凝縮液を用いた気管支喘息の気道炎症評価法の確立と臨床応用に関する研究

主任研究者：一ノ瀬正和（和歌山県立医科大学内科学第三講座 教授）

研究要旨

気管支喘息の本態は慢性気道炎症であり、その評価法の確立は気管支喘息の管理向上に不可欠である。本研究では無侵襲かつ簡便な呼気凝縮液を用いた気道炎症評価法の妥当性、有用性についての検討を行うとともに、一般臨床への応用に向けての炎症物質の定量測定に関する検討を行った。唾液との比較では、含有蛋白濃度で補正した炎症関連物質の発現レベルは、すべての測定分子で唾液に比べ呼気凝縮液中で明らかに高値を示し、呼気凝縮液解析における唾液の影響は無視しうと考えられた。遺伝子操作動物での検討で LTB₄ の喘息病態への関与が示唆されたが、呼気凝縮液中 LTB₄ と重症度や呼気 NO 濃度に関連は認められなかった。呼気凝縮液中 eotaxin 濃度は閉塞性障害との関連が示唆された。また呼気凝縮液中 IL-4、IL-8、IL-17、RANTES、MIP-1 α 、MIP1 β はステロイド反応性で、IL-4、RANTES の減少の程度は閉塞性障害や気道過敏性の改善の程度と有意な相関を認めた。一方、TNF- α 、TGF- β 、IP-10 はステロイド抵抗性であった。さらに、呼気凝縮液中 CysLTs 濃度は発作の予測因子となる可能性が示された。呼気凝縮液中のいくつかの炎症関連物質は Cytometric beads array や Multiplex Immunoassay を用いて定量測定が可能で、一般臨床への応用の可能性が示された。

分担研究者

秋山一男

独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター
センター長

大田 健

帝京大学医学部内科学講座教授

長瀬隆英

東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学教授

用可能であり、気道炎症の簡便な評価法として有用な可能性があるが、含有される成分が微量であること、従来の気道炎症評価法との比較検討といった妥当性の評価が十分になされていない、などの課題がある。さらに気道過敏性やピークフローの日内・週内変動といった従来の呼吸生理パラメーターとの関連性についても詳細に検討した報告は少ない。

我々は、平成 16 年度の「気道過敏性の簡便な診断法開発とその応用による喘息管理向上に関する研究」班における検討で、呼気凝縮液中の蛋白濃度は気管支喘息群では健常人群の約 2 倍であること、Human Cytokine Array を用いて呼気凝縮液中の IL-16 や TNF- α などのサイトカインや、CC ケモカイン (RANTES)、成長因子 (TGF- β) が定性的に

A. 研究目的

気道炎症の簡便な評価法の確立とその臨床応用は気管支喘息治療の向上に不可欠である。呼気凝縮液は無侵襲で、繰り返し採取が可能なることから、一般の日常臨床にも応

検出可能で、IL-17、IP-10、TNF- β は喘息の重症化に伴い発現の増強が認められる可能性、呼気凝縮液中のプロモチロシンやクロロチロシンはヒスタミンによる気道過敏性と相関すること、などについて報告した。さらに、「呼気凝縮液を用いた気管支喘息の気道炎症評価法の確立と臨床応用に関する研究」班における平成 17 年度の検討で、1) 気管支喘息患者では、IL-4、IL-8、IL-17、TNF- α 、RANTES、IP-10、TGF- β 、PDGF、MIP-1 α 、MIP-1 β の発現が健常人と比較して有意に亢進していること、2) このうち RANTES の発現レベルが気流制限の程度と、TNF- α や TGF- β の発現レベルが気道過敏性やピークフローの変動性の程度と関連すること、3) 呼気凝縮液中 Cysteinyl Leukotriene (CysLTs) 濃度は喘息の重症度と関連すること、4) 呼気凝縮液中の IGF-1 が検出可能で、喘息患者では健常人に比べ有意に高値であること、5) 遺伝子改変マウスによる検討で、CGRP や LTB $_4$ はいずれも気道過敏性に関与すること、などを明らかにした。

これらの検討をふまえて、平成 18 年度では、1) 呼気凝縮液の妥当性の評価のため、呼気凝縮液および唾液中の炎症関連物質の比較検討を行うこと(一ノ瀬班)、2) 呼気凝縮液で測定可能な評価分子の探索のため、遺伝子操作動物モデルを用いた検討を行うこと(長瀬班)、3) 臨床における有用性を検討するため、呼気凝縮液中炎症物質に対するステロイドの効果と喘息病態との関連についての検討を行うこと(一ノ瀬班)、4) 呼気凝縮液中 CysLTs 濃度の経時変化と気管支喘息病態との関連についての検討を行うこと(秋山班)、5) 呼気凝縮液で測定可能な評価分子の定量測定を行うこと(一ノ瀬班、大田班)、を目的とした。

B. 研究方法

1) 呼気凝縮液および唾液中の炎症関連物質の検討(一ノ瀬班)

当院呼吸器内科外来通院中で、文書による同意を得た

気管支喘息患者10例を対象とした。呼気凝縮液は据え置き型のエコスクリーン(Jaeger 社)を用い、15 分程度の安静換気を行い、呼気を急速冷却することで検体を採取した。唾液は呼気凝縮液採取後に滅菌スピッツに採取した。呼気凝縮液および唾液中の各種サイトカイン、ケモカイン、増殖因子などの発現を、Human Cytokine Array kit (RayBiotech 社)を用いて測定した。

呼吸機能の測定として、気道過敏性はメサコリン吸入刺激に対する気道反応性で測定し、呼吸抵抗が初期抵抗の2倍になったときの累積濃度 PC $_{200}$ を指標とした。ピークフロー値の測定は Assess 社のピークフローメーターを用いて測定し、週内変動性の程度を算出した。

2) 遺伝子操作動物モデルを用いた検討(長瀬班)

Adrenomedullin ノックアウトマウス、ロイコトリエン B $_4$ (LTB $_4$)受容体 (BLT1) ノックアウトマウス、CysLT2 受容体ノックアウトマウスを独自に作成した。実験には、ホモ接合体ノックアウトマウスと、その littermate コントロールの野生型マウスを用いた。アレルギー性気管支喘息モデルとして、ovalbumin による抗原感作および吸入負荷を施行し、気道反応性試験、気管支肺胞洗浄液採取を施行した。

3) ステロイドの効果と喘息病態との関連についての検討(一ノ瀬班)

ステロイド未治療気管支喘息患者18例を対象とし、8週間の吸入ステロイド投与後に呼気凝縮液を採取した。炎症関連物質の発現を Human Cytokine Array kit を用いて測定し、ステロイド治療による炎症関連物質の発現の変化について検討するとともに、閉塞性障害や気道過敏性、ピークフロー変動性の改善の程度との関連について検討した。

4) 呼気凝縮液中 CysLTs 濃度の経時変化と気管支喘息病態との関連についての検討(秋山班)

気管支喘息患者 52 名を対象とした。呼気凝縮液中 CysLTs 濃度、気道過敏性(アセチルコリン、ヒスタミン)、呼気 NO 濃度、呼吸機能測定後、1年間経過観察した。CysLTs 濃度は、呼気凝縮液を Empore C18 カラムを用いて濃縮した後、CysLTs ELISA kit(Cayman)を用いて測定した。

5) 呼気凝縮液で測定可能な評価分子の定量測定(一ノ瀬班、大田班)

呼気凝縮液中の炎症物質を凍結乾燥し、Cytometric beads array (Becton, Dickinson 社)を用いてフローサイトメーターで定量測定した。また、呼気凝縮液を同様に凍結乾燥し、サイトカイン、ケモカインを Luminex 200 (日立ソフト)を用い、測定キットとして Bio-Plex Cytokine Assay (Bio-Rad)を用いて定量測定した。

(倫理面への配慮)

検査内容、得られる結果、予測される危険性の項目について文書で説明の上、同意を取得した患者のみ対象とした。またデータは部外者が接触できないよう厳重に管理した。加えて参加者の氏名等、本人が確認できるような形の公表は行わないよう配慮した。

C. 結果

1) 呼気凝縮液および唾液中の炎症関連物質の検討(一ノ瀬班)

呼気凝縮液、唾液の蛋白濃度の比率は約 1:500 であり、Human Cytokine Array による炎症物質の測定では、その発現プロファイルは両者でまったく異なっていた。また呼気凝縮液は気道被覆液が呼気時の乱流によりエロゾル化されて、排出されてくると考えられるが、呼気凝縮液は気道被覆が約 3000 倍に希釈されたものと推定された。含有蛋白濃度

で補正後の炎症物質の発現レベルは、測定したすべての分子で、唾液に比べ呼気凝縮液で明らかに亢進していた。

2) 遺伝子操作動物モデルを用いた検討(長瀬班)

感作された Adrenomedullin ノックアウトマウス群は、メサコリン気道反応性において、野生型群と比べて有意に肺抵抗が上昇しており、メサコリン気道過敏性が示唆された。また、感作により気管支肺胞洗浄液中の著明な好酸球増多が認められたが、野生型群との間において有意差は認めなかった。BLT-1 ノックアウトマウスでは、感作されたノックアウトマウス群は、野生型群と比べて、メサコリン気道反応性が低下していることが示唆され、さらに感作ノックアウトマウス群では、気管支肺胞洗浄液中の好酸球、Th2 サイトカイン(IL-5、IL-13)濃度や LTB₄濃度が感作野生型に比べ著明に低下していた。

3) ステロイドの効果と喘息病態との関連についての検討(一ノ瀬班)

喘息患者の呼気凝縮液において発現が亢進していた炎症物質の中で、IL-4、RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 、IL-17 は、8 週間の吸入ステロイド治療により有意に発現が抑制されたが、IL-8、TNF- α 、IP-10、TGF- β 1 はステロイド治療に対し抵抗性を示した。ステロイド治療に反応した分子の中で、IL-4、RANTES の発現レベルの変化は、1 秒量の予測値に対する割合(%FEV₁)や初期呼吸抵抗などの気流制限の程度の変化や、気道反応性の変化との間に有意な相関が認められた。

4) 呼気凝縮液中 CysLTs 濃度の経時変化と気管支喘息病態との関連についての検討(秋山班)

呼気凝縮液中 CysLTs 濃度を測定した気管支喘息患者 52 例をその後一年経過観察したところ、33 例で治療の増量もしくは発作治療を必要とした。増悪例 33 例と非増悪例 19

例を比較したところ、呼気凝縮液中 CysLTs 濃度($p=0.036$)、 $\log\text{AchPC}_{20}$ ($p=0.007$)、 $\log\text{HistPC}_{20}$ ($p=0.044$)で有意な差を認めた。呼気凝縮液中 CysLTs について、増悪予測の cut off を検討したところ、 1.75pg/ml が最も妥当と考えられ、感度 77.7% 、特異度 73.3% であった。喘息が増悪した割合は、CysLTs $> 1.75\text{pg/ml}$ の症例で 78% 、CysLTs $< 1.75\text{pg/ml}$ の症例で 27% であった。

5) 呼気凝縮液で測定可能な評価分子の定量測定(一ノ瀬班、大田班)

Cytometric Beads Array を用いて呼気凝縮液中の炎症物質を定量測定した結果、IP-10、MCP-1、MIG、RANTES、IL-8 が測定可能であった。Bio-Plex Cytokine Assay (Bio-Rad)を用いた定量測定では、呼気凝縮液中 Eotaxin の濃度は、健常人では $0.27 \pm 0.68 \text{ pg/ml}$ であったのに対し、喘息患者で $0.83 \pm 1.61 \text{ pg/ml}$ と高い傾向を認めたものの、検出限界以下の例が多く有意ではなかった。呼気凝縮液中 GM-CSF の濃度に関しても検出限界以下の例が多く、喘息患者で $1.47 \pm 2.67 \text{ pg/ml}$ 、健常人で $1.71 \pm 3.05 \text{ pg/ml}$ と、有意差を認めなかった。呼気凝縮液中 Eotaxin 濃度と $\%FEV_1$ は有意な相関を認めた(相関係数: -0.477 、 $p = 0.001$)。

D. 考察

今回の検討で、呼気凝縮液および唾液中に含まれる炎症関連物質の発現プロファイルはまったく異なることが示され、さらに含有蛋白濃度で補正したところ、すべての測定物質の発現が唾液中に比べ、呼気凝縮液中で増加していた。以上の検討から、唾液由来の成分が呼気凝縮液分析に及ぼす影響は極めて小さいことが明らかとなり、呼気凝縮液を用いた炎症関連物質測定による気道炎症評価の妥当性が示された。

気管支喘息は、気道炎症を病態の特徴としており、その発症には多数の生理活性物質の関与が想定される。気管

支喘息に関わる候補物質・遺伝子を評価する手段として、遺伝子操作動物モデルを用いた検討を行ったが、今回の研究結果により、Adrenomedullin や LTB_4 はいずれも気道反応性に関与することが示された。とくに、内因性 AM の減少が、気道過敏性の亢進に関与することが明らかにされ、AM の気道防御的な生理機能が示唆された。一方、好酸球浸潤については、 LTB_4 は強く関与するものの、Adrenomedullin では影響を与えないことが示唆された。

吸入ステロイド治療による喘息気道の炎症物質発現の変化は、呼気凝縮液の分析により評価することが可能であり、ステロイド治療に反応する分子と抵抗性を示す分子が同定された。ステロイドに反応する分子の中で、IL-4、RANTES の発現レベルの変化は気流制限および気道反応性の変化といった呼吸生理パラメーターの変化との間に関連が認められ、これらの分子が喘息の気流制限および気道過敏性の亢進に重要な役割を果たしていると考えられた。一方、ステロイドに抵抗性を示した、IL-8、 $\text{TNF-}\alpha$ 、IP-10、 $\text{TGF-}\beta 1$ については、高用量の吸入ステロイドや経口ステロイドを投与してもコントロールが不良な、難治性喘息の病態に関与している可能性が示唆された。

呼気凝縮液中 CysLTs 濃度、気道過敏性の程度は、気管支喘息の増悪群、安定群で有意な差を認めた。従来気道過敏性亢進状態は気管支喘息発作のリスクとなると考えられており、今回の結果はこれと一致する。一方、呼気凝縮液中 CysLTs 濃度については、前年度の検討結果から気管支喘息の重症度と関連している可能性を報告したが、今回呼気凝縮液中 CysLTs 高値の症例では増悪をきたす可能性が高く、増悪予測因子となりうることが示唆された。

さらに、呼気凝縮液中のいくつかの炎症物質については、Cytometric Beads Array や Bio-Plex Cytokine Assay を用いて定量測定が可能であり、今後のこれらの物質の経時的な測定を行うことで、病態の把握、治療効果の評価など、日常臨床における簡便なモニタリング法として応用できる可能

性が示された。

E. 結論

呼気凝縮液を用いた解析は唾液の影響を受けることなく気道の炎症病態を評価することが可能であり、診断やステロイド治療の指標として有用であると考えられた。また、いくつかの物質は定量的な測定が可能であり、一般臨床への応用に向けての可能性が示された。さらに、呼気凝縮液中 CysLTs 濃度は気管支喘息の増悪の予測因子となりうることが示唆された。今後の課題として、臨床応用へ向けた定量化や臨床的意義のさらなる検討、症例の集積による治療の予測因子としての有用性の確立、すなわち吸入ステロイド治療のガイド、難治性(ステロイド抵抗性)喘息群の選別、テーラーメイド治療への可能性を検討することが必要である。

F.健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

- 1) Hirano T, Ichikawa M, et al: Inhibition of reactive nitrogen species production in COPD airways: comparison of inhaled corticosteroid and oral theophylline. Thorax 61: 761-766, 2006
- 2) Yamagata T, Ichinose M: Agents against cytokine synthesis or receptors. Eur J Pharmacol 533: 289-301, 2006
- 3) Matsunaga K, Ichinose M, et al: Airway cytokine expression measured by means protein array in exhaled breath condensate: Correlation with physiologic properties in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol 118: 84-90, 2006
- 4) Matsunaga K, Ichinose M, et al: Two Cases of Asthma in Handicapped Elderly Persons in Which Assisted Inhalation Therapy Was Effective. Allergology International 55: 347-351, 2006
- 5) Matsunaga K, Ichinose M, et al: Importance of assistance by caregivers for inhaled corticosteroid therapy in elderly patients with asthma. J Am Geriatric Soc 54: 1626-1627, 2006
- 6) Akamatsu K, Ichinose M, et al: Improvement of pulmonary function and dyspnea by tiotropium in COPD patients using a transdermal β_2 -agonist. Pulm Pharmacol Ther. 2006 Sep 14; [Epub ahead of print]
- 7) Nara M, Ichinose M, et al: Serum Antibody Against Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor and KL-6 in Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis. Tohoku J. Exp. Med. 208: 349-354, 2006

和文論文

- 1) 松永和人, 一ノ瀬正和, 他: 気道過敏性の簡便な臨床指標の検討. 呼吸25: 41-42, 2006
- 2) 南方良章, 一ノ瀬正和, 他: COPD気道における微小血管透過性亢進. 呼吸25: 45-46, 2006
- 3) 郷田三賀子, 一ノ瀬正和, 他: COPD患者に対する新しいテオフィリンの効果の検討: 抗炎症作用とその機序. 和歌山医学57: 8-13, 2006
- 4) 川山智隆, 一ノ瀬正和, 他: 日本人を対象としたCOPD質問表の有用性についての検討. 呼吸25巻11号: 1083-1086, 2006
- 5) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 安定期のCOPD 薬物療法 30. 選択基準、薬剤の変更パターン. 高齢者診療のツボ COPD. 福地義之助編, 日本医事新報社, p106-108, 2006
- 6) 一ノ瀬正和, 山縣俊之: 臨床研究への応用4. 気道炎

- 症評価法-呼気ガス、呼気凝縮液、喀痰。呼吸器疾患の展望 基礎から臨床まで。相澤道久、一ノ瀬正和編、医学書院、p202-213, 2006
- 7) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 気管支喘息。図解 呼吸器内科学テキスト。長瀬隆英、永田泰自編, 中外医学社, p149-152, 2006
- 8) 一ノ瀬正和: 気管支喘息、COPDの薬物療法。日本醫事新報4265: 24-28, 2006
- 9) 松永和人, 一ノ瀬正和: 鼻炎合併喘息の治療とロイコトリエン受容体拮抗薬。喘息19: 2-6, 2006
- 10) 一ノ瀬正和, Steven D. Shapiro: 気管支喘息の病態研究の最前線。喘息19: 58-63, 2006
- 11) 南方良章, 一ノ瀬正和: 気道炎症の評価。内科97: 249-254, 2006
- 12) 永井厚志, 三嶋理晃, 一ノ瀬正和: COPDの炎症と長期管理-長時間作用型吸入 β 2刺激薬(LABA)を中心に-(座談会)。日経メディカル: 62-65, 2006
- 13) 市川朋宏, 一ノ瀬正和: 喘息の発症機序に関わる因子-候補遺伝子も含めて-。Medical Practice 23: 267-269, 2006
- 14) 一ノ瀬正和: COPDの薬物療法: 現状と将来。呼吸25: 209-224, 2006
- 15) 永井厚志, 一ノ瀬正和, 西村正治, 福地義之助: COPD診療のニューパラダイム。HUMAN SCIENCE 17: 4-12, 2006
- 16) 一ノ瀬正和: 気道の炎症とは? Q&Aでわかるアレルギー疾患2: 145-147, 2006
- 17) 一ノ瀬正和: COPD~安定期と増悪期の薬物療法~。MEDICAMENT NEWS 第1868号: 13-15, 2006
- 18) 一ノ瀬正和: 成人気管支喘息・COPD治療におけるテオフィリン薬の位置づけ。Medical Postgraduates 44: 1-6, 2006
- 19) 中西正典, 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 長時間作用型 β 2刺激薬。日胸65: 328-333, 2006
- 20) 一ノ瀬正和: 慢性期の薬物療法。日病薬誌42: 611-613, 2006
- 21) 一ノ瀬正和: 薬物療法の実際。Nikkei Medical 第462号: 142-144, 2006
- 22) 一ノ瀬正和: 喘息治療の進歩と新しい管理目標。日本呼吸管理学会誌15: 357-363, 2006
- 23) 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)。Medical Practice 23: 913, 2006
- 24) 南方良章, 一ノ瀬正和: COPDバイオマーカー開発の現状。Medical Practice 23: 1005-1006, 2006
- 25) 一ノ瀬正和: エアートラッピングのメカニズム。Prog.Med.26: 1072-1076, 2006
- 26) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 呼吸器疾患のバイオマーカー-呼気ガス分析。呼吸と循環54: 591-598, 2006
- 27) 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)。CLINIC magazine 9月号: 30-34, 2006
- 28) 赤松啓一郎, 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の気管支喘息合併症例を見逃さないように。Medical Practice 23: 1078-1083, 2006
- 29) 一ノ瀬正和: 肺胞による細気管支牽引の機序。日本医事新報4299: 92-93, 2006
- 30) 一ノ瀬正和: COPD-現状と将来。総合臨牀55: 2403-2406, 2006
- 31) 一ノ瀬正和: COPDと気管支喘息。呼吸25: 827-835, 2006
- 32) 赤松啓一郎, 南方良章, 一ノ瀬正和: 急性増悪への対応。総合臨牀55: 2495-2498, 2006
- 33) 一ノ瀬正和, Peter J. Barnes: COPD治療の最新トピックスと長時間作用型抗コリン薬チオトロピウムへの新たな期待(対談)。クリニカルプラクティス25: 127-130, 2006
- 34) 松永和人, 一ノ瀬正和: 気道リモデリングの評価。ア

レルギーの臨床25: 67-71, 2006

- 35) 一ノ瀬正和, Bruce K. Rubin, 森川昭廣, 田村 弦:
気管支喘息における気道炎症と分泌の管理 (座談
会). Excerpta Medica: 2-7, 2006
- 36) 中西正典, 一ノ瀬正和: 誤嚥性肺炎の治療. 呼吸器
科10: 186-190, 2006
- 37) 一ノ瀬正和: COPD. Medical Practice 23: 1557-1561,
2006
- 38) 相澤久道, 池田賢次, 一ノ瀬正和, 大田 健, 丸田勝
弘: スパイロメトリーは呼吸器診療に不可欠です! (座
談会). 呼吸25: 1104-1115, 2006
- 39) 一ノ瀬正和, 南方良章, 山縣俊之, 松永和人: 呼吸
器疾患. 内科98: 1052-1057, 2006
- 40) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: COPDにおける呼吸困難の機
序と重要性. 日胸65: 1080-1089, 2006

2. 学会発表

国際学会

- 1) Hirano T, Ichinose M, et al: Theophylline Reduces
Nitrosative Stress in COPD Airways. ATS 2005
International Conference, 2005.05.22, San Diego, USA
- 2) Hirano T, Ichinose M, et al: Inhibition of reactive
nitrogen species production in COPD airways:
comparison between steroid and theophylline. European
Respiratory Society 15th Annual Congress, 2005.09.19
Copenhagen, Denmark
- 3) Minakata Y, Ichinose M, et al: Plasma leakage is
elevated in COPD airways. European Respiratory

Society 15th Annual Congress, 2005.09.19 Copenhagen,
Denmark

国内学会

- 1) 一ノ瀬正和: COPD 薬物治療の新展開. 第 102 回日本
内科学会講演会、大阪、2005.04.07
- 2) 南方良章, 一ノ瀬正和: 炎症性肺・気道疾患における
呼気ガス・凝縮液の有用性. 第 45 回日本呼吸器学会
学術講演会、千葉、2005.04.14
- 3) 一ノ瀬正和: 気道炎症モニタリングの進歩. 第 45 回日
本呼吸器学会学術講演会、千葉、2005.04.16
- 4) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 気道過敏性に対する気道平
滑筋と自律神経系の役割の重要性. 第 17 回日本アレ
ルギー学会春季臨床大会、岡山、2005.06.02
- 5) 松永和人, 一ノ瀬正和: 気管支喘息治療による気道炎
症と過敏性の改善. 第 17 回日本アレルギー学会春季
臨床大会、岡山、2005.06.03
- 6) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 呼気ガスの測定と呼吸器疾患.
第 28 回日本呼吸器内視鏡学会総会、東京、
2005.06.09
- 7) 一ノ瀬正和: COPD の薬物療法. 第 28 回日本呼吸器
内視鏡学会総会、東京、2005.06.09
- 8) 一ノ瀬正和: 呼吸器疾患管理における気管支拡張薬
の現状. 第 47 回日本平滑筋学会総会、仙台、
2005.07.08
- 9) 平野綱彦, 一ノ瀬正和: テオフィリンと抗炎症作用. 第
47 回日本平滑筋学会総会、仙台、2005.07.08
- 10) 平野綱彦, 一ノ瀬正和, 他: ミニシンポジウム: テオフィ
リンと PDE4 阻害薬. 第 71 回閉塞性肺疾患研究会、東
京、2005.07.16
- 11) 一ノ瀬正和: COPD バイオマーカー開発の現状. 東京
COPD シンポジウム 2005、東京、2005.07.23
- 12) 一ノ瀬正和: COPD 治療の現状と展望. 第 3 回呼吸器
Up to date OSAKA、大阪、2005.07.23

- 13) 山縣俊之、一ノ瀬正和: 炎症性肺疾患における呼気凝縮液、呼気ガス検査. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会、盛岡、2005.10.20
- 14) 一ノ瀬正和: イントロダクション; 喘息・COPD の病態理解. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会、盛岡、2005.10.21
- 15) 平野綱彦、一ノ瀬正和、他: COPD 患者気道に対するテオフィリンの窒素化ストレスの抑制作用. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会、千葉、2005.04.14
- 16) 山縣俊之、一ノ瀬正和、他: 慢性閉塞性肺疾患における喀痰上清中の 3-ニトロチロシン定量測定法の確立. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会、千葉、2005.04.15
- 17) 松永和人、一ノ瀬正和、他: 超高齢者気管支喘息における介助吸入ステロイド療法の有用性. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会、岡山、2005.06.02
- 18) 東田有智、一ノ瀬正和、他: 関西・北陸地区における喘息患者 QOL 調査結果. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会、岡山、2005.06.03
- 19) 松永和人、一ノ瀬正和、他: 気道過敏性の簡便な臨床指標の検索. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会、盛岡、2005.10.22
- 20) 松永和人、一ノ瀬正和、他: 高齢者喘息における吸入介助の臨床的意義. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会、盛岡、2005.10.22
- 21) 南方良章、一ノ瀬正和、他: 気道上皮被覆液を用いた COPD の炎症機序の解明に関する検討. 第 70 回閉塞性肺疾患研究会、東京、2005.01.22
- 22) 上嶋千史、一ノ瀬正和、他: 気道窒素化ストレスの定量評価の試み. 第 17 回気道病態シンポジウム、東京、2005.02.05
- 23) 山縣俊之、一ノ瀬正和: 炎症性肺疾患におけるバイオマーカーの up date. 第 1 回呼吸器バイオマーカー研究会学術講演会、東京、2005.03.19
- 24) 松永和人、一ノ瀬正和、他: 高齢者気管支喘息における介助吸入ステロイド療法の有用性. 第 21 回薬物吸入療法研究会、東京、2005.07.09
- 25) 駒木祐一、一ノ瀬正和、他: COPD 気道でのキサンチンオキシデース活性上昇とサイトカインの関与. 第 2 回 Bronchoscopic Micro Sampling 研究会、東京、2005.07.15
- 26) 松永和人、一ノ瀬正和、他: 気道過敏性の簡便な臨床指標の検討. 第 14 回 Airway Club in Sendai、仙台、2005.09.10
- 27) 南方良章、一ノ瀬正和、他: COPD 気道における微小血管透過性亢進. 14 回 Airway Club in Sendai、仙台、2005.09.10
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
特許取得、実用新案登録、その他ともなし。

Ⅲ. 分担研究報告書

呼気凝縮液を用いた気管支喘息の気道炎症評価法の確立と臨床応用に関する研究
—他の手法との比較およびステロイド反応性の評価—

分担研究者:一ノ瀬正和（和歌山県立医科大学内科学第三講座 教授）

研究協力者:南方良章（助教授） 山縣俊之（講師） 松永和人（講師）

杉浦久敏（講師） 平野綱彦（助手）

（和歌山県立医科大学内科学第三講座）

研究要旨

気管支喘息の気道炎症に関与するメディエーターの簡便なモニタリングシステムの確立は、気管支喘息治療の向上に不可欠である。昨年度の検討で、呼気凝縮液を用いて、健常者に比べ気管支喘息患者の気道で発現が亢進している9種の炎症性メディエーターを同定し、このうち RANTES の発現レベルと気流制限の程度、TNF- α 、TGF- β の発現レベルと気道反応性の程度が相関することを明らかにした。平成 18 年度の研究では、呼気凝縮液を用いた気道炎症評価法の臨床応用に向けて、1) 唾液が呼気凝縮液解析に及ぼす影響、2) ステロイド治療による炎症関連物質の反応性を評価と、呼吸生理パラメーターの変化との関連、3) 呼気凝縮液中の炎症関連物質の定量測定、について検討を行った。呼気凝縮液、唾液中の炎症物質の発現プロファイルはまったく異なっており、蛋白補正後では測定したすべての分子の発現が呼気凝縮液において亢進していた。ステロイド治療により、呼気凝縮液中の IL-4、RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 、IL-17 は有意に発現が抑制され、とくに IL-4、IL-17、RANTES の発現レベルの変化と気流制限および気道反応性の変化との間には有意な相関が認められた。一方、IL-8、TNF- α 、IP-10、TGF- β はステロイド治療に対し抵抗性を示した。また、Cytometric beads array を用いて、IP-10、MCP-1、MIG、RANTES、IL-8 が測定可能であり、呼気凝縮液を用いた炎症関連物質の測定が、気管支喘息の病態を評価やモニタリングの簡便な方法として、有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

気管支喘息の本態は慢性の気道炎症であり、管理（治療）の目標は気道炎症の制御にある。従って、気道炎症の評価法の確立は気管支喘息の管理向上に不可欠である。従来、気道炎症の評価法としては気道生検、気管支肺胞洗浄液などが行われてきたが、いずれも侵襲製が高く、経時的な評価は困難であった。また、誘発喀痰を用いた評価も広く行われているが、まったくの無侵襲ではなく、また処理が煩雑なため、一般臨床において反復施行することは難

しい。一方、最近開発された呼気凝縮液は、無侵襲で、一般臨床でも応用可能であり、気道炎症を評価する新しい方法として有用な可能性がある。

平成16年度に行った「気道過敏性の簡便な診断法開発とその応用による喘息管理向上に関する研究」班における検討で、呼気凝縮液中のいくつかの炎症関連物質が測定可能であることを報告した。また、本研究における平成17年度の検討で、健常者に比べ喘息患者の気道で発現が亢進している、呼気凝縮液中の9種の炎症性メディエーター

(IL-4、IL-8、IL-17、TNF- α 、RANTES、IP-10、TGF- β 1、MIP-1 α 、MIP-1 β)を同定し、このうち、RANTESの発現レベルと気流制限の程度が、TNF- α 、TGF- β の発現レベルと気道反応性の程度が相関することを明らかにした。

平成18年度の研究では、呼気凝縮液を用いた気道炎症評価法の臨床応用に向けて、以下の点についての検討を行った。すなわち、1)呼気凝縮液を用いた炎症関連物質解析の妥当性の評価のため、唾液が呼気凝縮液解析に及ぼす影響を検討、2)呼気凝縮液を用いた解析の有用性を評価するため、吸入ステロイド治療による炎症関連物質の反応性を評価し、呼吸生理パラメーターの変化との関連を検討、3)臨床応用に向けて、呼気凝縮液中の炎症関連物質の定量測定、を行った。

B. 研究方法

1) 対象

当院呼吸器内科外来通院中で、文書による同意を得た気管支喘息を対象とした。呼気凝縮液と唾液との比較検討では気管支喘息患者10例を対象とした。ステロイド治療の効果の検討では、未治療気管支喘息患者18例を対象とし、8週間の吸入ステロイド投与後に呼気凝縮液を採取し、ステロイド治療による呼気凝縮液中の炎症関連物質の発現の変化について検討するとともに、閉塞性障害や気道過敏性、ピークフロー変動性の改善の程度との関連について検討した。

2) 呼気凝縮液、唾液の採取

呼気凝縮液は据え置き型のエコスクリーン (Jaeger 社)を用い、15分程度の安静換気を行い、呼気を急速冷却することで検体を採取した。唾液は呼気凝縮液採取後に滅菌スピッツに採取した。

3) 呼気凝縮液および唾液中の炎症関連物質の測定

呼気凝縮液および唾液中の各種サイトカイン、ケモカイン、増殖因子などの発現を、Human Cytokine Array kit (RayBiotech 社)を用いて測定した。また、呼気凝縮液中の炎症物質を、Cytometric beads array (Becton, Dickinson 社)を用いてフローサイトメーターで定量測定した。

4) 呼吸機能の測定

閉塞性障害の程度はスパイロメーター (Vitalograph Pneumotrac 6800TM、Vitarograph 社)を用いて測定した。

気道過敏性はメサコリン吸入刺激に対する気道反応性で測定し、呼吸抵抗が初期抵抗の2倍になったときの累積濃度 PC₂₀₀を指標とした。

ピークフロー値の測定は Assess 社のピークフローメーターを用いて測定し、週内変動性の程度を算出した。

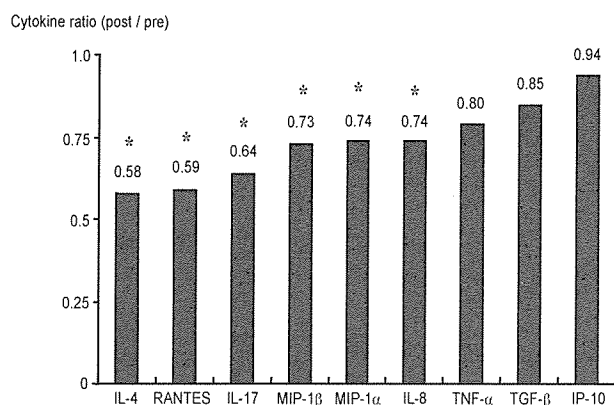
C. 結果

1) 呼気凝縮液および唾液中の炎症関連物質発現の比較

呼気凝縮液、唾液の蛋白濃度の比率は約1:500であり、Human Cytokine Arrayによる炎症物質の測定では、その発現プロファイルは両者でまったく異なっていた。また呼気凝縮液は気道被覆液が呼気時の乱流によりエロゾル化されて、排出されてくると考えられるが、呼気凝縮液は気道被覆が約3000倍に希釈されたものと推定された。含有蛋白濃度で補正後の炎症物質の発現レベルは、測定したすべての分子で、唾液に比べ呼気凝縮液で明らかに亢進していた。

2) 吸入ステロイド治療による炎症関連物質の反応性を評価

喘息患者の呼気凝縮液において発現が亢進していた炎症物質の中で、IL-4、RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 、IL-17は、8週間の吸入ステロイド治療により有意に発現が抑制されたが、IL-8、TNF- α 、IP-10、TGF- β 1はステロイド治療に対し抵抗性を示した。



ステロイド治療に反応した分子の中で、IL-4、RANTES の発現レベルの変化は、1 秒量の予測値に対する割合 (%FEV₁) や初期呼吸抵抗などの気流制限の程度の変化や、気道反応性の変化との間に有意な相関が認められた。

3) 呼気凝縮液中の炎症関連物質の定量測定

Cytometric Beads Array を用いて呼気凝縮液中の炎症物質を定量測定した結果、IP-10、MCP-1、MIG、RANTES、IL-8 が測定可能であった。

D. 考察

今回の検討で、呼気凝縮液および唾液中に含まれる炎症関連物質の発現プロファイルはまったく異なることが示され、さらに含有蛋白濃度で補正したところ、すべての測定物質の発現が唾液中に比べ、呼気凝縮液中で増加していた。以上の検討から、唾液由来の成分が呼気凝縮液分析に及ぼす影響は極めて小さいことが明らかとなり、呼気凝縮液を用いた炎症関連物質測定による気道炎症評価の妥当性が示された。

吸入ステロイド治療による喘息気道の炎症物質発現の変化は、呼気凝縮液の分析により評価することが可能であり、ステロイド治療に反応する分子と抵抗性を示す分子が同定された。ステロイドに反応する分子の中で、IL-4、RANTES の発現レベルの変化は気流制限および気道反応性の変化といった呼吸生理パラメーターの変化との間に関連が認め

られ、これらの分子が喘息の気流制限および気道過敏性の亢進に重要な役割を果たしていると考えられた。一方、ステロイドに抵抗性を示した、IL-8、TNF- α 、IP-10、TGF- β 1 については、高用量の吸入ステロイドや経ロステロイドを投与してもコントロールが不良な、難治性喘息の病態に関与している可能性が示唆された。

また、Cytometric Beads Array を用いて、呼気凝縮液中のいくつかの炎症物質の定量測定が可能であり、今後の臨床応用の可能性が示された。

E. 結論

呼気凝縮液を用いた解析は唾液の影響を受けることなく気道の炎症病態を評価することが可能であり、診断やステロイド治療の指標として有用であると考えられた。また、いくつかの物質は定量的な測定が可能であり、一般臨床への応用に向けての可能性が示された。今後の課題として、臨床応用へ向けた定量化や臨床的意義のさらなる検討、症例の集積による治療の予測因子としての有用性の確立、すなわち吸入ステロイド治療のガイド、難治性(ステロイド抵抗性)喘息群の選別、テーラーメイド治療への可能性を検討することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

- Hirano T, Ichikawa M, et al: Inhibition of reactive nitrogen species production in COPD airways: comparison of inhaled corticosteroid and oral theophylline. Thorax 61: 761-766, 2006
- Yamagata T, Ichinose M: Agents against cytokine

synthesis or receptors. Eur J Pharmacol 533: 289-301, 2006

- 3) Matsunaga K, Ichinose M, et al: Airway cytokine expression measured by means protein array in exhaled breath condensate: Correlation with physiologic properties in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol 118: 84-90, 2006
- 4) Matsunaga K, Ichinose M, et al: Two Cases of Asthma in Handicapped Elderly Persons in Which Assisted Inhalation Therapy Was Effective. Allergology International 55: 347-351, 2006
- 5) Matsunaga K, Ichinose M, et al: Importance of assistance by caregivers for inhaled corticosteroid therapy in elderly patients with asthma. J Am Geriatric Soc 54: 1626-1627, 2006
- 6) Akamatsu K, Ichinose M, et al: Improvement of pulmonary function and dyspnea by tiotropium in COPD patients using a transdermal β_2 -agonist. Pulm Pharmacol Ther. 2006 Sep 14; [Epub ahead of print]
- 7) Nara M, Ichinose M, et al: Serum Antibody Against Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor and KL-6 in Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis. Tohoku J. Exp. Med. 208: 349-354, 2006

和文論文

- 1) 松永和人, 一ノ瀬正和, 他: 気道過敏性の簡便な臨床指標の検討. 呼吸25: 41-42, 2006
- 2) 南方良章, 一ノ瀬正和, 他: COPD気道における微小血管透過性亢進. 呼吸25: 45-46, 2006
- 3) 郷田三賀子, 一ノ瀬正和, 他: COPD患者に対する新しいテオフィリンの効果の検討: 抗炎症作用とその機序. 和歌山医学57: 8-13, 2006
- 4) 川山智隆, 一ノ瀬正和, 他: 日本人を対象とした

COPD質問表の有用性についての検討. 呼吸25巻11号: 1083-1086, 2006

- 5) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 安定期のCOPD 薬物療法 30. 選択基準、薬剤の変更パターン. 高齢者診療のツボ COPD. 福地義之助編, 日本医事新報社, p106-108, 2006
- 6) 一ノ瀬正和, 山縣俊之: 臨床研究への応用4. 気道炎症評価法-呼気ガス、呼気凝縮液、喀痰. 呼吸器疾患の展望 基礎から臨床まで. 相澤道久、一ノ瀬正和編, 医学書院, p202-213, 2006
- 7) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 気管支喘息. 図解 呼吸器内科学テキスト. 長瀬隆英、永田泰自編, 中外医学社, p149-152, 2006
- 8) 一ノ瀬正和: 気管支喘息、COPDの薬物療法. 日本醫事新報4265: 24-28, 2006
- 9) 松永和人, 一ノ瀬正和: 鼻炎合併喘息の治療とロイコトリエン受容体拮抗薬. 喘息19: 2-6, 2006
- 10) 一ノ瀬正和, Steven D. Shapiro: 気管支喘息の病態研究の最前線. 喘息19: 58-63, 2006
- 11) 南方良章, 一ノ瀬正和: 気道炎症の評価. 内科97: 249-254, 2006
- 12) 永井厚志, 三嶋理晃, 一ノ瀬正和: COPDの炎症と長期管理-長時間作用型吸入 β_2 刺激薬(LABA)を中心に-(座談会). 日経メディカル: 62-65, 2006
- 13) 市川朋宏, 一ノ瀬正和: 喘息の発症機序に関わる因子-候補遺伝子も含めて-. Medical Practice 23: 267-269, 2006
- 14) 一ノ瀬正和: COPDの薬物療法: 現状と将来. 呼吸25: 209-224, 2006
- 15) 永井厚志, 一ノ瀬正和, 西村正治, 福地義之助: COPD診療のニューパラダイム. HUMAN SCIENCE 17: 4-12, 2006
- 16) 一ノ瀬正和: 気道の炎症とは? Q&Aでわかるアレルギー

- 一疾患2: 145-147, 2006
- 17) 一ノ瀬正和: COPD～安定期と増悪期の薬物療法～. MEDICAMENT NEWS 第1868号: 13-15, 2006
- 18) 一ノ瀬正和: 成人気管支喘息・COPD治療におけるテオフィリン薬の位置づけ. Medical Postgraduates 44: 1-6, 2006
- 19) 中西正典, 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 長時間作用型 β 2刺激薬. 日胸65: 328-333, 2006
- 20) 一ノ瀬正和: 慢性期の薬物療法. 日病薬誌42: 611-613, 2006
- 21) 一ノ瀬正和: 薬物療法の実際. Nikkei Medical 第462号: 142-144, 2006
- 22) 一ノ瀬正和: 喘息治療の進歩と新しい管理目標. 日本呼吸管理学会誌15: 357-363, 2006
- 23) 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患(COPD). Medical Practice 23: 913, 2006
- 24) 南方良章, 一ノ瀬正和: COPDバイオマーカー開発の現状. Medical Practice 23: 1005-1006, 2006
- 25) 一ノ瀬正和: エアトラッピングのメカニズム. Prog.Med.26: 1072-1076, 2006
- 26) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 呼吸器疾患のバイオマーカー—呼気ガス分析. 呼吸と循環54: 591-598, 2006
- 27) 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患(COPD). CLINIC magazine 9月号: 30-34, 2006
- 28) 赤松啓一郎, 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の気管支喘息合併症例を見逃さないように. Medical Practice 23: 1078-1083, 2006
- 29) 一ノ瀬正和: 肺胞による細気管支牽引の機序. 日本医事新報4299: 92-93, 2006
- 30) 一ノ瀬正和: COPD—現状と将来. 総合臨牀55: 2403-2406, 2006
- 31) 一ノ瀬正和: COPDと気管支喘息. 呼吸25: 827-835, 2006
- 32) 赤松啓一郎, 南方良章, 一ノ瀬正和: 急性増悪への対応. 総合臨牀55: 2495-2498, 2006
- 33) 一ノ瀬正和, Peter J. Barnes: COPD治療の最新トピックスと長時間作用型抗コリン薬チオトロピウムへの新たな期待(対談). クリニカルプラクティス25: 127-130, 2006
- 34) 松永和人, 一ノ瀬正和: 気道リモデリングの評価. アレルギーの臨床25: 67-71, 2006
- 35) 一ノ瀬正和, Bruce K. Rubin, 森川昭廣, 田村 弦: 気管支喘息における気道炎症と分泌の管理(座談会). Excerpta Medica: 2-7, 2006
- 36) 中西正典, 一ノ瀬正和: 誤嚥性肺炎の治療. 呼吸器科10: 186-190, 2006
- 37) 一ノ瀬正和: COPD. Medical Practice 23: 1557-1561, 2006
- 38) 相澤久道, 池田賢次, 一ノ瀬正和, 大田 健, 丸田勝弘: スパイロメトリーは呼吸器診療に不可欠です!(座談会). 呼吸25: 1104-1115, 2006
- 39) 一ノ瀬正和, 南方良章, 山縣俊之, 松永和人: 呼吸器疾患. 内科98: 1052-1057, 2006
- 40) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: COPDにおける呼吸困難の機序と重要性. 日胸65: 1080-1089, 2006
2. 学会発表
国際学会
- 1) Hirano T, Ichinose M, et al: Theophylline Reduces Nitrosative Stress in COPD Airways. ATS 2005 International Conference, 2005.05.22, San Diego, USA
- 2) Hirano T, Ichinose M, et al: Inhibition of reactive nitrogen species production in COPD airways: comparison between steroid and theophylline. European Respiratory Society 15th Annual Congress, 2005.09.19 Copenhagen, Denmark

- 3) Minakata Y, Ichinose M, et al: Plasma leakage is elevated in COPD airways. European Respiratory Society 15th Annual Congress, 2005.09.19 Copenhagen, Denmark
- 国内学会
- 1) 一ノ瀬正和: COPD 薬物治療の新展開. 第 102 回日本内科学会講演会、大阪、2005.04.07
 - 2) 南方良章、一ノ瀬正和: 炎症性肺・気道疾患における呼気ガス・凝縮液の有用性. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会、千葉、2005.04.14
 - 3) 一ノ瀬正和: 気道炎症モニタリングの進歩. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会、千葉、2005.04.16
 - 4) 山縣俊之、一ノ瀬正和: 気道過敏性に対する気道平滑筋と自律神経系の役割の重要性. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会、岡山、2005.06.02
 - 5) 松永和人、一ノ瀬正和: 気管支喘息治療による気道炎症と過敏性の改善. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会、岡山、2005.06.03
 - 6) 山縣俊之、一ノ瀬正和: 呼気ガスの測定と呼吸器疾患. 第 28 回日本呼吸器内視鏡学会総会、東京、2005.06.09
 - 7) 一ノ瀬正和: COPD の薬物療法. 第 28 回日本呼吸器内視鏡学会総会、東京、2005.06.09
 - 8) 一ノ瀬正和: 呼吸器疾患管理における気管支拡張薬の現状. 第 47 回日本平滑筋学会総会、仙台、2005.07.08
 - 9) 平野綱彦、一ノ瀬正和: テオフィリンと抗炎症作用. 第 47 回日本平滑筋学会総会、仙台、2005.07.08
 - 10) 平野綱彦、一ノ瀬正和、他: ミニシンボジウム: テオフィリンと PDE4 阻害薬. 第 71 回閉塞性肺疾患研究会、東京、2005.07.16
 - 11) 一ノ瀬正和: COPD バイオマーカー開発の現状. 東京 COPD シンポジウム 2005、東京、2005.07.23
 - 12) 一ノ瀬正和: COPD 治療の現状と展望. 第 3 回呼吸器 Up to date OSAKA、大阪、2005.07.23
 - 13) 山縣俊之、一ノ瀬正和: 炎症性肺疾患における呼気凝縮液、呼気ガス検査. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会、盛岡、2005.10.20
 - 14) 一ノ瀬正和: イントロダクション; 喘息・COPD の病態理解. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会、盛岡、2005.10.21
 - 15) 平野綱彦、一ノ瀬正和、他: COPD 患者気道に対するテオフィリンの窒素化ストレスの抑制作用. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会、千葉、2005.04.14
 - 16) 山縣俊之、一ノ瀬正和、他: 慢性閉塞性肺疾患における喀痰上清中の 3-ニトロチロシン定量測定法の確立. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会、千葉、2005.04.15
 - 17) 松永和人、一ノ瀬正和、他: 超高齢者気管支喘息における介助吸入ステロイド療法の有用性. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会、岡山、2005.06.02
 - 18) 東田有智、一ノ瀬正和、他: 関西・北陸地区における喘息患者 QOL 調査結果. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会、岡山、2005.06.03
 - 19) 松永和人、一ノ瀬正和、他: 気道過敏性の簡便な臨床指標の検索. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会、盛岡、2005.10.22
 - 20) 松永和人、一ノ瀬正和、他: 高齢者喘息における吸入介助の臨床的意義. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会、盛岡、2005.10.22
 - 21) 南方良章、一ノ瀬正和、他: 気道上皮被覆液を用いた COPD の炎症機序の解明に関する検討. 第 70 回閉塞性肺疾患研究会、東京、2005.01.22
 - 22) 上嶋千史、一ノ瀬正和、他: 気道窒素化ストレスの定量評価の試み. 第 17 回気道病態シンポジウム、東京、2005.02.05