

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 17 年度～平成 19 年度 総合研究報告書

主任研究者 一ノ瀬正和

平成 20 (2008) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書

(総括)

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 1

(各研究報告)

1. 喘息の気道炎症評価法としての呼気凝縮液分析の妥当性と有用性の検討

一ノ瀬 正和 6

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 21

3. 呼気凝縮液中サイトカイン/ケモカインの検討

大田 健 25

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 31

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 35

III. 研究成果の刊行物 39

I . 総合研究報告書

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

気道炎症は気管支喘息の最も重要な病態で主たる治療標的であり、喘息管理の向上のためには非侵襲的かつ客観的な気道炎症評価法を確立する必要がある。本研究では喘息の気道炎症評価法としての呼気凝縮液分析の妥当性と有用性を検証し、臨床応用に向け検体中の炎症物質の定量化を目的とした検討を行なった。呼気凝縮液を用いた炎症物質の測定は再現性に問題がなく、唾液混入の影響もなく妥当な方法であることが示された。呼気凝縮液において健常者に比べ喘息患者の気道で発現が亢進している 16 種の炎症物質が同定され、このうち RANTES と Eotaxin の発現レベルと気流制限の程度、TNF- α と 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。さらに喘息気道においてステロイド治療により抑制できる分子と抵抗性を示す分子が呼気凝縮液を用い弁別できることを示した。呼気凝縮液を用い IP-10、MCP-1、MIG、IL-8、RANTES、CysLTC₄/D₄/E₄、LTB₄、IGF-1、FGF、PDGF、VEGF の 11 種の分子が定量可能であり、呼気凝縮液 RANTES、PDGF、VEGF 濃度は気流制限の程度と相関を示した。また LTB₄ 濃度は軽症喘息と比べ重症喘息において高値で、喀痰中に好中球が多い症例ほど呼気 LTB₄ 濃度が高値となる傾向を示した。呼気凝縮液検査は安全かつ妥当な気道炎症評価法であり、喘息病態の評価における臨床的有用性が明らかにされた。

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

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。しかし新しい手法であり、その妥当性や臨床的有用性についての評価は十分に行なわれていない。さらに閉塞性障害や気道過敏性などの呼吸生理パラメーターとの関連性についても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患者では健常人の約 2 倍であり、呼気凝縮液中の IL-17 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)が定性的に検出可能で、IL-17、IP-10、TNF- α は喘息重症化に伴い発現の増強が認められること、さらに呼気凝縮液中のプロモチロシンやクロロチロシ

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喘息管理の向上に不可欠である。呼気凝縮液は非侵襲的で簡便に採取可能なことから、一般臨床にも応用可能

ンは気道過敏性と相関すること、などを報告した。

これらの成果を踏まえ、呼気凝縮液を用いた気道炎症評価の妥当性や有用性に関する基礎的検討を行ない、一般臨床応用に向け気道炎症を定量評価する方法として確立することを、本研究の目的とした。具体的には呼気凝縮液分析の気道炎症評価法としての安全性と妥当性について検討した。また気道炎症評価法としての有用性を確立するために、呼気凝縮液を用いて評価可能な炎症物質を検索するとともに、同定された炎症物質の発現量と閉塞性障害・気道過敏性など気管支喘息病態との関連性について検討した。さらに臨床応用に向け呼気凝縮液中の炎症物質の定量測定を確立することを目的とした。

B. 研究方法

1) 呼気凝縮液検査の妥当性の検討 (一ノ瀬班)

呼気凝縮液は健常者および気管支喘息患者で 15 分間の安静換気を行い、据え置き型のエコスクリーン(Jaeger 社)を用いて採取した。呼気凝縮液中の炎症物質の蛋白発現は Human Cytokine Array 法(Ray Biotech 社)を用いて測定した。安定期喘息患者から 1 週間の間隔で 2 回検体を採取し、40 種の炎症物質の発現について再現性を評価した。さらに同一検者から採取した呼気凝縮液および唾液の炎症物質発現の比較を行い、呼気凝縮液分析における唾液混入の影響の可能性について検討した。

2) 呼気凝縮液分析の有用性の検討(一ノ瀬班、秋山班、大田班、長瀬班)

(i) 評価分子の検索

呼気凝縮液中において評価可能な分子をサイトカイン・ケモカイン・成長因子は Human Cytokine Array 法や Bio-Plex Cytokine Assay 法(Bio-Rad 社)を用い網羅的に解析し、脂質メディエーターについてはカラム法および HPLC にて精製濃縮後に ELISA 法で測定した。さらに呼気凝縮液分析に応用可能な生化学的バイオマーカー

の検索を目的に、①CGRP ノックアウトマウス、② Adrenomedullin (AM) ノックアウトマウス、③ロイコトリエン B₄ (LTB₄) 受容体 (BLT-1) ノックアウトマウス、④CysLT2 受容体ノックアウトマウスを作成し、ovalbumin による抗原感作・吸入負荷を行い、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の炎症細胞や各種メディエーターを測定した。

(ii) 呼気凝縮液中の炎症物質と気管支喘息病態との関連性についての検討

健常人と比べ、喘息患者から採取した呼気凝縮液中において発現の亢進が認められた物質の発現レベルと、喘息患者の重症度や閉塞性障害、気道過敏性、ピークフロー変動性との関連性について検討した。また呼気凝縮液中の Cyteinyll Leukotorienes (CysLTs)の発現レベルと喘息増悪との関連について検討した。さらにステロイド治療による呼気凝縮液中の炎症物質の発現の変化を評価するとともに、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も検討を加えた。

3) 呼気凝縮液中の評価分子の定量測定 (一ノ瀬班、秋山班、大田班)

呼気凝縮液中において定量可能な炎症関連物質をサイトカイン・ケモカインは Cytometric Beads Array 法(BD Medical 社)を、成長因子は Bio-Plex Cytokine Assay 法を、CysLTs は ELISA 法を用いて検索し、評価分子の呼気凝縮液中における発現量と喘息病態との関連について検討した。また唾液混入の影響を受ける可能性が報告されている呼気凝縮液中 LTB₄濃度の測定方法については、さらなる詳細な検討をおこなった。

(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) 呼気凝縮液は 15 分間の採取で 1~2ml 回収できた。採取の前後で 1 秒量の低下は認められず、安全に施行可能であった。Human Cytokine Array 法を用い測定した 40 種すべての炎症物質の発現において、統計学的に有意な再現性があることが確認された。呼気凝縮液中の蛋白濃度は唾液中の約 500 分の 1 で、呼気凝縮液中の炎症物質の発現プロファイルは、唾液中の炎症物質発現プロファイルと全く異なっていた。また蛋白濃度により補正した炎症物質の発現レベルは、全ての測定分子において、唾液に比べ呼気凝縮液中で明らかに高値を示していた。

2) (i) 健常人と比較して、喘息患者より採取した呼気凝縮液では IL-4、IL-8、IL-17、TNF- α 、RANTES、IP-10、TGF- β 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、Eotaxin、CysLTC₄/D₄/E₄、LTB₄、IGF-1、FGF、PDGF-BB、VEGF の 16 種の分子の発現が亢進しており、呼気凝縮液を用いて評価可能であることが明らかにされた。遺伝子改変マウスを用いた検討により、野生型と比べ CGRP、LTB₄ ノックアウトマウスの気道反応性は低下しており、逆に AM ノックアウトマウスでは気道反応性が亢進していた。さらに AM ノックアウトマウスでは有意に気管支平滑筋層が増大していることが認められた。CysLT2 ノックアウトマウスは胎生致死が認められず、ホモ接合体の生存個体が得られた。

(ii) 喘息患者の呼気凝縮液中における TNF- α とおよび TGF- β の発現レベルは、メサコリンによる気道過敏性およびピークフローの週内変動性の程度との間に有意な相関を認めた。また呼気凝縮液中の RANTES および Eotaxin の発現レベルは、閉塞性障害の指標である 1 秒量や初期呼吸抵抗との間に有意な相関を認めた。

呼気凝縮液中の CysLTs 濃度は、気道過敏性の程度とは相関を認めなかったが喘息重症度が高い症例でより

高値となる傾向を認めた。さらに 1 年間の経過観察において喘息増悪が認められた症例と認められなかった症例を比較したところ、増悪症例では呼気凝縮液中の CysLTs 濃度や気道過敏性の程度が有意に高かった。

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-8 および IL-17 はステロイド治療により有意に発現が抑制されたが、TNF- α 、IP-10 および TGF- β は治療に対し抵抗性を示した。治療に反応した分子の中で、ステロイドによる IL-4、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有意な相関が認められた。

3) 喘息患者から採取した呼気凝縮液において、IP-10、MCP-1、MIG、IL-8、RANTES、CysLTC₄/D₄/E₄、LTB₄、IGF-1、FGF、PDGF-BB、VEGF の 11 種の分子が定量測定可能であった。さらに呼気凝縮液中の RANTES、PDGF-BB、VEGF 濃度と 1 秒量との間に有意な負の相関が認められた。また呼気凝縮液中 LTB₄ の測定法として、HPLC による精製を行うものを行わないもので比較したところ、HPLC 精製により約 1/20 の濃度になり、呼気凝縮液における LTB₄ 様物質の混入が示唆された。呼気凝縮液中の LTB₄ 濃度は軽症喘息と比べ重症喘息において有意に高値であった。また喀痰中の細胞成分において、好中球が多い症例ほど呼気中 LTB₄ 濃度が高値になる傾向があった。

D. 考察

呼気凝縮液は、呼吸機能に影響を与えず安全に採取することが可能であり、炎症物質の測定における再現性についても問題がないことが明らかとなった。さらに唾液混入の可能性については、呼気凝縮液中の炎症物質のプロファイルは唾液と全く異なっており、蛋白量で補正したときの発現レベルは呼気凝縮液で明らかに高値であり、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少ないことが明らかにされた。すなわち、呼気凝縮液に含

まれる炎症物質は主に下気道由来であり、呼気凝縮液分析は気道炎症評価法として安全かつ妥当な方法であることが示された。

呼気凝縮液中の種々の炎症物質の発現を網羅的に測定可能であることが示され、健常人と比較して気管支喘息患者で発現が亢進している数種の炎症性メディエーターが同定された。これらの炎症性メディエーターの発現亢進は気管支肺胞洗浄液などによる従来の報告とも合致しており、呼気凝縮液は気道被覆液における炎症性メディエーターの発現を反映する可能性が示された。またこれらの炎症物質の中で、TNF- α と TGF- β は気道過敏性などで示される気道不安定性と、また RANTES や Eotaxin は閉塞性障害の程度とそれぞれ相関が認められ、気管支喘息の病態を反映している可能性が示された。脂質メディエーターとしては、CysLTC₄/D₄/E₄、LTB₄ 濃度が測定可能で、気道過敏性との相関は認められなかったものの喘息の重症度と関連している可能性が示唆された。また1年にわたる経過観察で、呼気凝縮液中 CysLTs 濃度は喘息増悪の予測因子となりうることが示され、増悪予測の cut off 値として 1.75 pg/ml が妥当であると考えられた。また成長因子である IGF-1 は、健常人と比べ安定期や発作期の気管支喘息患者で増加が認められた。IGF-1 は気管支喘息におけるリモデリングに関与すると考えられており、呼気凝縮液中の IGF-1 は喘息病態の指標の一つとなりうる可能性が示唆された。

さらに、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により、ステロイド治療に反応する分子と抵抗を示す分子は呼気凝縮液を用いて弁別することが可能であることが明らかとなった。ステロイド治療に反応する分子の中で、治療による発現レベルの変化と呼吸生理パラメーターの変化との間に関連が認められた IL-4 および RANTES は喘息の閉塞性障害および気道過敏性亢進に重要な役割を果たす分子と考えられ、今

後、喘息モニタリングに応用できる可能性が示された。一方、治療に抵抗性を示した、TNF- α 、IP-10 および TGF- β についてはステロイド抵抗性喘息の病態に関与している可能性が示唆された。

遺伝子改変マウスを用いた、呼気凝縮液に応用可能な新たな生化学的バイオマーカーの検討において、CRGP、AM、LTB₄ はいずれも気道反応性に関与することが示された。AM は気管支平滑筋形態に関与することが示され、特に内因性 AM の減少が、気道過敏性亢進および気管支平滑筋肥厚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、AM では影響を与えないことが示唆された。また CysLT2 受容体は、気道に多量に存在することが示唆されているが、その機能は十分解明されていない。ホモ接合体の生存個体が得られたことにより、気道過敏性・気道炎症への関与を検証することが可能となった。

呼気凝縮液中の評価分子の中で、数種のケモカイン、成長因子、脂質メディエーターが定量測定可能なことが明らかにされた。前述したように定性法による検討で、呼気凝縮液中の RANTES は喘息患者の閉塞性障害の程度と相関し、ステロイド治療による発現量の変化は閉塞性障害および気道過敏性の改善程度と関連性を認めたが、定量化された呼気凝縮液中の RANTES 濃度も閉塞性障害と関連が認められた。また喘息における気道炎症や気道リモデリングに関与する PDGF-BB や VEGF の呼気凝縮液中の発現量も喘息患者の閉塞性障害の程度との間に有意な負の相関を認めた。さらに、呼気凝縮液中の LTB₄ 濃度は喘息重症度と相関し、喀痰細胞との比較検討では好中球が多い症例ほど高くなる傾向を示した。LTB₄ は重症喘息への関与が示されている好中球性炎症と関連する可能性が示された。これらの呼気凝縮液を用いて定量測定が可能で、喘息病態との関連が認められた分子は、今後の臨床応用に向けて気管支喘息のモニタリ

ングや病態解明におけるマーカーとして有望な候補になると考えられた。

E. 結論

呼気凝縮液分析は安全でかつ妥当な気道炎症評価法である。呼気凝縮液中の種々のサイトカイン・ケモカイン・増殖因子・脂質メディエーターが測定可能で、喘息病態の評価における有用性が明らかにされた。定量測定が可能な評価分子が同定されたことから、喘息の一般臨床への応用に向けて呼気凝縮液を用いた炎症モニタリングシステムを確立し、喘息治療における気道炎症の管理目標を明確化していく必要がある。

F.健康危険情報

なし

G. 研究発表

各研究報告書に個々に記載

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。

**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
—喘息の気道炎症評価法としての呼気凝縮液分析の妥当性と有用性の検討—**

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（准教授） 松永和人（講師） 杉浦久敏（講師） 平野綱彦（助教）

小荒井晃（助教） 市川朋宏（大学院生）

（和歌山県立医科大学内科学第三講座）

研究要旨

非侵襲的に採取が可能な呼気凝縮液を用いた炎症物質の分析は新しい手法であり、その妥当性や有用性について明らかにされていない。本研究では喘息の気道炎症評価法としての呼気凝縮液分析の妥当性と有用性を検証し、臨床応用に向け検体中の炎症物質の定量化を目的とし検討を行なった。呼気凝縮液は呼吸機能に影響を与えず安全に採取することが可能であった。呼気凝縮液の炎症物質の測定は再現性に問題がなく、唾液混入は測定に影響を与えないことが示された。呼気凝縮液中において健常者に比べ喘息患者の気道で発現が亢進している 9 種の炎症物質が同定され、このうち RANTES 発現レベルと気流制限の程度、TNF- α 、TGF- β 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。さらにステロイド治療による炎症物質発現の変化と生理パラメーターの変化との関連についての検討を行ない、喘息気道においてステロイド治療により抑制できる分子と抵抗性を示す分子が呼気凝縮液を用い弁別できることを示した。ステロイドで抑制できる分子のうち、IL-4 と 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、治療効果の判定に有望な指標と考えられた。また呼気凝縮液を用いて IP-10、MCP-1、MIG、RANTES、IL-8 が定量測定可能であり、呼気凝縮液 RANTES 濃度は気流制限の程度と負の相関を示した。これらの定量可能な分子は、臨床応用に向け喘息のモニタリングや病態解明のマーカーとして有望と考えられた。

A. 研究目的

気道炎症は気管支喘息の重要な病態で、主たる治療標的である。従って、気道炎症を客観的に評価する手法を確立することは気管支喘息の管理向上に結び付くことが期待される。これまで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、いずれも侵襲性が高く、反復して実施することは困難であった。また、誘発

喀痰を用いた評価も広く行われているが、まったくの非侵襲とは云えず検体の処理も煩雑であるため、一般臨床にて繰り返し行なうことは難しい。一方で最近、注目されつつある呼気凝縮液は、完全に非侵襲的に検体採取が可能で一般臨床においても応用可能であり、気道炎症を評価する新しい方法として有用である可能性がある。

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患者では健常人の約 2 倍であり、呼気凝縮液中の IL-17 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)が定性的に検出可能で、IL-17、IP-10、TNF- γ は喘息重症化に伴い発現の増強が認められること、さらに呼気凝縮液中のプロモチロシンやクロロチロシンは気道過敏性と相関すること、などを報告した。

これらの成果を踏まえ、呼気凝縮液を用いた気道炎症評価の妥当性や有用性に関する基礎的検討を行ない、一般臨床応用に向け気道炎症を定量評価する方法として確立することを、本研究の目的とした。具体的には呼気凝縮液分析の気道炎症評価法としての妥当性について検討した。また気道炎症評価法としての有用性を確立するために、呼気凝縮液を用いて評価可能な炎症物質を検索するとともに、同定された炎症物質の発現量と閉塞性障害・気道過敏性など喘息病態との関連性について検討した。さらに臨床応用に向け呼気凝縮液を用いた炎症関連物質の定量測定を確立することを目的とした。

B. 研究方法

1) 呼気凝縮液検査の妥当性の検証

全ての研究において、文書による同意が得られた気管支喘息患者および健常者を対象とした。

呼気凝縮液は健常者および気管支喘息患者で 15 分間の安静換気を行い、据え置き型のエコスクリーン(Jaeger 社)を用いて採取した。呼気凝縮液中の炎症物質の蛋白発現は Human Cytokine Array 法(Ray Biotech 社)を用いて測定した。安定期喘息患者から 1 週間の間隔で 2 回検体を採取し、40 種の炎症物質の発現について再現性を評価した。また同一検者から呼気凝縮液および唾液を採取し、検体中の炎症物質発現の比較を行い、呼気凝縮液分

析における唾液混入の影響の可能性について検討した。

3) 呼気凝縮液分析の有用性の検討

健常人と比べ、喘息患者から採取した呼気凝縮液中において発現の亢進が認められた炎症物質の発現レベルと、喘息患者の重症度や閉塞性障害、気道過敏性、ピークフロー変動性との関連性について検討した。さらにステロイド治療による呼気凝縮液中の炎症物質の発現の変化を評価し、ステロイド治療により抑制できる分子と抵抗性を示す分子を弁別するとともに、炎症物質発現の変化と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性についても検討を加えた。

4) 呼気凝縮液中の評価分子の定量測定

呼気凝縮液中において定量可能なサイトカインやケモカインを Cytometric Beads Array 法(BD Medical 社)を用い検索した。定量測定が可能な評価分子の呼気凝縮液中における発現量と喘息病態との関連についても検討を加えた。

(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) 呼気凝縮液は 15 分間の採取で 1~2ml 回収できた。Human Cytokine Array 法を用い測定した 40 種すべての炎症物質の発現において、統計学的に有意な再現性があることが確認された。呼気凝縮液中の蛋白濃度は唾液中の約 500 分の 1 で、呼気凝縮液中の炎症物質の発現プロファイルは、唾液中の炎症物質発現プロファイルと全く異なっていた。また蛋白濃度により補正した炎症物質

の発現レベルは、全ての測定分子において唾液に比べて呼気凝縮液中で明らかに高値を示していた。

2) 健常人と比較して、喘息患者より採取した呼気凝縮液では IL-4、IL-8、IL-17、TNF- α 、RANTES、IP-10、TGF- β 、MIP-1 α 、MIP-1 β の9種の分子の発現が亢進しており、呼気凝縮液を用いて測定可能であることが明らかにされた。喘息患者の呼気凝縮液中における TNF- α および TGF- β の発現レベルは、メサコリンによる気道過敏性およびピークフローの週内変動性の程度との間に有意な相関を認めた。また呼気凝縮液中の RANTES 発現レベルは、閉塞性障害の指標である1秒量や初期呼吸抵抗との間に有意な相関を認めた (図1)。

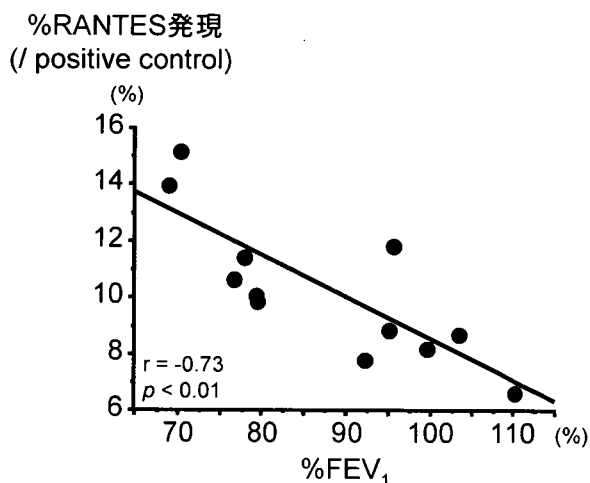


図1. 呼気凝縮液中 RANTES 発現と閉塞性障害

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-8 および IL-17 はステロイド治療により有意に発現が抑制されたが、TNF- α 、IP-10 および TGF- β は治療に対し抵抗性を示した (図2)。治療に反応した分子の中で、ステロイドによる IL-4、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相関が認められた。

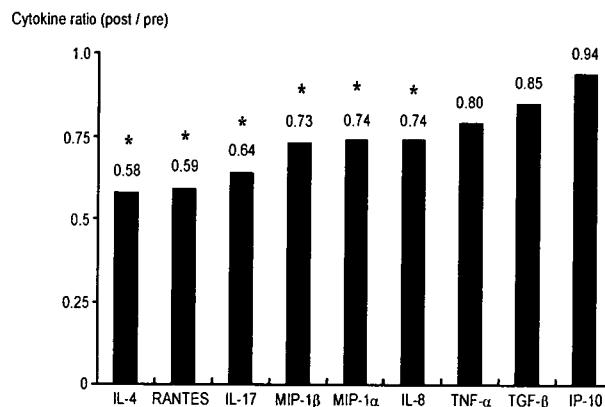


図2. ステロイドによる炎症物質発現の変化

3) 呼気凝縮液中の評価分子の定量測定

Cytometric beads array 法を用いて、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、IP-10、MCP-1、MIG、IL-8、RANTES の11種のサイトカイン・ケモカインの定量を行ない、IP-10、MCP-1、MIG、RANTES、IL-8 の5つの分子が定量測定可能であった。これらの分子のうち、呼気凝縮液中の RANTES 濃度は閉塞性障害の程度と有意に相関した。

D. 考察

本研究で、呼気凝縮液を用いた炎症物質測定の再現性には問題がなく、呼気凝縮液に含まれる炎症物質は主に下気道由来であり、呼気凝縮液分析は気道炎症評価法として安全かつ妥当な方法であることが示された。

呼気凝縮液を用い種々の炎症物質の発現が網羅的に測定可能であり、健常人と比べ気管支喘息患者で発現が亢進している数種の炎症性メディエーターが同定された。またこれらの分子の中で RANTES、TNF- α 、TGF- β の発現レベルは閉塞性障害や気道反応性の程度と相関を示し、気管支喘息の病態を反映していることが明らかにされた。さらにステロイド治療による喘息気道の炎症性メディエーター発現の変化は呼気凝縮液分析により評価することが可能で、ステロイド治療に反応する分子と抵抗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 発現の変化は気流制限および気道反応性の変化と関連が認められ、喘息モニタリングの指標として応用できる可能性がある。一方、ステロイドに抵抗性を示した TNF- α 、IP-10、TGF- β については、ステロイド抵抗性喘息の病態に関与している可能性が示唆された。

呼気凝縮液中の炎症物質でいくつかの分子は定量測定可能であり、特に RANTES の発現レベルは閉塞性障害の程度と相関し、半定量法で得られた結果とも合致していた。今後、呼気凝縮液中のこれらの炎症関連物質の発現と喘息病態との関連についての解明を進め、喘息状態の評価や治療効果判定などにおける呼気凝縮液分析の有用性について検討を行う必要がある。評価分子の中には安定した定量化に至っていない分子があり、今後の臨床応用に向けては定量測定法のさらなる改良も重要な課題である。

E. 結論

呼気凝縮液分析は安全でかつ妥当な気道炎症評価法である。呼気凝縮液中の種々のサイトカイン・ケモカイン・増殖因子が測定可能で、喘息病態の評価における有用性が明らかにされた。定量測定が可能な評価分子が同定されたことから、喘息の一般臨床への応用に向けて呼気凝縮液を用いた炎症モニタリングシステムを確立し、喘息治療における気道炎症の管理目標を明確化していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

1) Ichikawa T, Ichinose M, et al: Possible impact of salivary contamination on cytokine analysis in exhaled

breath condensate. Analytical Chemistry Insights 2: 85-92, 2007

2) Ichinose M: Advances in Pharmacotherapy for COPD. Intern Med 46: 81-84, 2007

3) Yamagata T, Ichinose M, et al: Overexpression of CD-11b and CXCR1 on Circulating Neutrophils: Its Possible Role in COPD. Chest 132: 890-899, 2007

4) Tomaki M, Ichinose M, et al: Decreased expression of antioxidant enzymes and increased expression of chemokines in COPD lung. Pulm Pharm Ther 20: 596-605, 2007

5) Akamatsu K, Ichinose M, et al: Improvement of pulmonary function and dyspnea by tiotropium in COPD patients using a transdermal β_2 -agonist. Pulm Pharm Ther 20: 701-707, 2007

6) Ueshima K, Ichinose M, et al: The Influence of Free 3-Nitrotyrosine and Saliva on the Quantitative Analysis of Protein-Bound 3-Nitrotyrosine in Sputum. Analytical Chemistry Insights 1: 1-7, 2007

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

8) Yamagata T, Ichinose M: Agents against cytokine synthesis or receptors. Eur J Pharmacol 533: 289-301, 2006

9) 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

10) Matsunaga K, Ichinose M, et al: Two Cases of Asthma in Handicapped Elderly Persons in Which Assisted

- Inhalation Therapy Was Effective. *Allergol Int* 55: 347-351, 2006
- 11) 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
 - 12) 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
 - 13) Minakata Y, Ichinose M, et al: Microvascular hyperpermeability in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Thorax* 60: 882, 2005
 - 14) Komaki Y, Ichinose M, et al: Cytokine-mediated xanthine oxidase upregulation in chronic obstructive pulmonary disease's airways. *Pulm Pharm Ther* 18: 297-302, 2005
 - 15) Yamagata T, Ichinose M, et al: Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia accompanied by pleural effusion. *Respirology* 10: 124-127, 2005
 - 16) Fukuchi Y, Ichinose M, Aizawa H, the BAREC Research Group, et al: Clinical Efficacy and Safety of Transdermal Tulobuterol in the Treatment of Stable COPD: An Open-Label Comparison with Inhaled Salmeterol. *Resp Med* 4: 447-455, 2005
- 和文論文
- 1) 一ノ瀬正和, Martin Crane, 他: 日本における慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の大規模電話実態調査 -Confronting COPD Japan Survey-. *日呼吸会誌* 45: 927-935, 2007
 - 2) 福地義之助, 一ノ瀬正和, 西村正治, 他: COPD の増悪に対するカルボシステインの臨床効果 (PEACE Study), *呼吸* 26: 955-963, 2007
 - 3) 大林浩幸, 一ノ瀬正和, 安場広高, 他: Hydrofluoroalukan-Beclomethasone Dipropionate と Fluticasone Propionate の喘息気道炎症と健康関連 QOL 改善に対する多施設無作為比較試験結果. *アレルギー* 56: 577-586, 2007
 - 4) 松永和人, 一ノ瀬正和, 他: 気管支喘息における呼気凝縮液中の炎症関連物質発現と呼吸生理パラメーターとの関連. *呼吸* 26: 2-4, 2007
 - 5) 南方良章, 一ノ瀬正和: COPD の病態. 工藤翔二, 土屋了介, 金沢 実, 大田 健編集, *Annual Review 呼吸器*. 中外医学社, p87-p97, 2007
 - 6) 一ノ瀬正和: COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン (第 2 版) の概略. 日野原重明, 高久史麿, 黒川 清編集, *PTM 治療マニュアル ガイドラインダイジェスト*. NIHON MEDIS, 2007
 - 7) 大田 健, 一ノ瀬正和: 呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて. 文光堂, p1-p394, 2007
 - 8) 一ノ瀬正和: 今日における喘息の定義. 工藤翔二監修, 大田 健, 一ノ瀬正和編集, *呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて*. 文光堂, p16-p19, 2007
 - 9) 一ノ瀬正和: 呼吸機能からみた特徴. 工藤翔二監修, 大田 健, 一ノ瀬正和編集, *呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて*. 文光堂, p20-p23, 2007
 - 10) 一ノ瀬正和: 気道内径の調節機構. 工藤翔二監修, 大田 健, 一ノ瀬正和編集, *呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて*. 文光堂, p24-p25, 2007
 - 11) 一ノ瀬正和: 喫煙と薬物反応. 工藤翔二監修, 大田 健, 一ノ瀬正和編集, *呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて*. 文光堂, p60-p61, 2007

- 12) 一ノ瀬正和: NO の病態での位置づけ. 工藤翔二監修, 大田 健, 一ノ瀬正和編集, 呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて. 文光堂, p152-p153, 2007
- 13) 一ノ瀬正和: 抗コリン薬の使用意義. 工藤翔二監修, 大田 健, 一ノ瀬正和編集, 呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて. 文光堂, p274-p275, 2007
- 14) 一ノ瀬正和: 長時間作用型 β_2 刺激薬(LABA)とステロイド薬の合剤. 工藤翔二監修, 大田 健, 一ノ瀬正和編集, 呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて. 文光堂, p308-p311, 2007
- 15) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: II. 喘息の診断の進め方, [B]診断につながる臨床検査所見, 3. 気道炎症の非侵襲的評価法をめぐる最近の動向. 工藤翔二監修, 大田 健, 一ノ瀬正和編集, 呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて. 文光堂, p148-p151, 2007
- 16) 松永和人, 一ノ瀬正和: 喘息治療の考え方 どんな薬物で治療するか? 2. 発作治療薬(リリーバー). 工藤翔二監修, 大田 健, 一ノ瀬正和編集, 呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて. 文光堂, p268-p273, 2007
- 17) 松永和人, 一ノ瀬正和: 喘息治療の考え方 発作時(急性増悪時)の治療指針 1. 発作強度と薬物療法の実際 成人の場合. 工藤翔二監修, 大田 健, 一ノ瀬正和編集, 呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて. 文光堂, p287-p291, 2007
- 18) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 1 章 呼吸器疾患, 気管支拡張薬. 大田 健, 奈良信雄編, 今日の診断基準. 南光堂, p19, 2007
- 19) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 1 章 呼吸器疾患, 嚢胞性線維症. 大田 健, 奈良信雄編, 今日の診断基準. 南光堂, p20, 2007
- 20) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 1 章 呼吸器疾患, Kartagener 症候群. 大田 健, 奈良信雄編, 今日の診断基準. 南光堂, p115, 2007
- 21) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 1 章 呼吸器疾患, immotile-cilia 症候群. 大田 健, 奈良信雄編, 今日の診断基準. 南光堂, p119, 2007
- 22) 上嶋千史, 南方良章, 一ノ瀬正和: 第 3 章 呼吸リハビリテーションに必要なアセスメント, 換気機能. 塩谷隆信編, 包括的呼吸リハビリテーション. 新興医学出版社, p153-p158, 2007
- 23) 市川朋宏, 一ノ瀬正和: 気管支拡張薬の最近の進歩. 工藤翔二, 中田紘一郎, 貫和敏博編, 呼吸器疾患最新の治療 2007-2009. 南江堂, p12-p17, 2007
- 24) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患. 永井厚志, 吉澤靖之, 大田 健, 江口研二編, EBM 呼吸器疾患の治療 2008-2009. 中外医学社, p285-p291, 2007
- 25) 松永和人, 一ノ瀬正和: 高齢者における気管支喘息と COPD の臨床上的問題点・留意点. 相澤久道監修, 気管支喘息と COPD の類似点・相違点. メディカルレビュー社, p98-p108, 2007
- 26) 一ノ瀬正和: 放射線肺臓炎・放射線肺線維症. 杉本恒明, 矢崎義雄総編集, 内科学. 朝倉書店, p717-p718, 2007
- 27) 一ノ瀬正和: 薬物性肺臓炎. 杉本恒明, 矢崎義雄総編集, 内科学. 朝倉書店, p718-p720, 2007
- 28) 一ノ瀬正和: ガス・粉じんによる肺疾患. 杉本恒明, 矢崎義雄総編集, 内科学. 朝倉書店, p720-p723, 2007
- 29) 南方良章, 一ノ瀬正和: COPD. 呼吸 26: 48-53, 2007
- 30) 市川朋宏, 一ノ瀬正和: 呼気による気道炎症評価法. 呼吸器疾患 Ver.5: 134-136, 2007
- 31) 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患の薬物療法. 日本内

- 科学会雑誌 96: 51-57, 2007
- 32) 一ノ瀬正和, 田村 弦: あらたな喘息診断法の可能性. 医学のあゆみ 220: 958-961, 2007
- 33) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: COPD の急性増悪の定義・病態・診断. 呼吸と循環 55: 381-386, 2007
- 34) 一ノ瀬正和: COPD と喘息の鑑別診断. クリニカル プラクティス 26: 495-498, 2007
- 35) 市川朋宏, 一ノ瀬正和: 誘発喀痰. 総合臨床 56: 1876-1881, 2007
- 36) 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD). 総合臨床 56: 161-165, 2007
- 37) 一ノ瀬正和: 分子生物学時代のオランダ仮説. THE LUNG perspectives 15: 25-30, 2007
- 38) 一ノ瀬正和: ATS2007. 呼吸 26: 788-789, 2007
- 39) 足立 満, 一ノ瀬正和, 下田照文, 鈴木直仁, 永倉俊和: 喘息治療における吸入ステロイド薬の使い分け. 呼吸 26: 707-717, 2007
- 40) 松永和人, 一ノ瀬正和: 喘息コントロールのモニタリングとは? Q&A でわかるアレルギー疾患 3: 410-412, 2007
- 41) 一ノ瀬正和: 配合剤アドエア(長時間作用性 β_2 刺激薬/フルチカゾン)の可能性-喘息治療の新展開-. International Review of Asthma 9: 26-35, 2007
- 42) 一ノ瀬正和: COPD の病態. medicina 44: 1836-1839, 2007
- 43) 松永和人, 一ノ瀬正和: 気管支喘息とコリン作動性神経. アレルギー・免疫 14: 30-34, 2007
- 44) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: ガイドラインに基づく COPD 治療. 成人病と生活習慣病 37: 1011-1016, 2007
- 45) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: COPD と喘息との比較 COPD と喘息はどう違うのか? Modern Physician 27: 1463-1468, 2007
- 46) 一ノ瀬正和: IgE の発見から 40 年を振り返って. IgE practice in Asthma: 20-21, 2007
- 47) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: 気道炎症と気道リモデリング. 喘息 20: 27-32, 2007
- 48) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: COPD-炎症性メディエーターの測定と気道炎症の評価-. 日胸 66: 917-923, 2007
- 49) 一ノ瀬正和: ERS2007. 呼吸 26: 1074-1076, 2007
- 50) 市川朋宏, 一ノ瀬正和: 気管支喘息と COPD-病態の類似点と相違点-. 日胸 66: S113-S120, 2007
- 51) 一ノ瀬正和: 増悪の管理. COPD FRONTIER 6: 74-78, 2007
- 52) 一ノ瀬正和: 薬物療法の新展開-生理的意義と新しい可能性-. 日本臨床 65: 689-695, 2007
- 53) 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
- 54) 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
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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. 福地義之助編, 高齢者診療のツボ COPD. 日本医事新報社, p106-108, 2006
- 58) 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. 相澤道久, 一ノ瀬正和編, 呼吸器疾患の展望 基礎から臨床まで. 医学書院, p202-213, 2006
- 59) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 気管支喘息. 長瀬隆英, 永田泰自編, 図解 呼吸器内科学テキスト. 中外医学社,

- p149-152, 2006
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 南方良章, 一ノ瀬正和: 気道炎症の評価. 内科97:
249-254, 2006
- 64) 永井厚志, 三嶋理晃, 一ノ瀬正和: COPDの炎症と長
期管理ー長時間作用型吸入 β_2 刺激薬(LABA)を中
心にー(座談会). 日経メディカル: 62-65, 2006
- 65) 市川朋宏, 一ノ瀬正和: 喘息の発症機序に関わる因
子ー候補遺伝子も含めてー. Medical Practice 23:
267-269, 2006
- 66) 一ノ瀬正和: COPDの薬物療法: 現状と将来. 呼吸
25: 209-224, 2006
- 67) 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
- 68) 一ノ瀬正和: 気道の炎症とは? Q&Aでわかるアレルギー
ー疾患2: 145-147, 2006
- 69) 一ノ瀬正和: COPDー安定期と増悪期の薬物療法ー.
MEDICAMENT NEWS 第1868号: 13-15, 2006
- 70) 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
- 71) 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
- 72) 一ノ瀬正和: 慢性期の薬物療法. 日病薬誌42:
611-613, 2006
- 73) 一ノ瀬正和: 薬物療法の実際. Nikkei Medical 第462
号: 142-144, 2006
- 74) 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
- 75) 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患(COPD). Medical
Practice 23: 913, 2006
- 76) 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
- 77) 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
- 78) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 呼吸器疾患のバイオマーカー
ー呼気ガス分析. 呼吸と循環54: 591-598, 2006
- 79) 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患(COPD). CLINIC
magazine 9月号: 30-34, 2006
- 80) 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
- 81) 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
- 82) 一ノ瀬正和: COPDー現状と将来. 総合臨牀55:
2403-2406, 2006
- 83) 一ノ瀬正和: COPDと気管支喘息. 呼吸25: 827-835,
2006
- 84) 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
- 85) 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
- 86) 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
- 87) 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
- 88) 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
- 89) 一ノ瀬正和: COPD. Medical Practice 23: 1557-1561, 2006
- 90) 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
- 91) 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
- 92) 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
- 93) 山縣俊之, 一ノ瀬正和, 他: テオフィリンの COPD 気道炎症に対する抗炎症効果. 呼吸 24: 35-36, 2005
- 94) 平野綱彦, 一ノ瀬正和, 他: 安定期 COPD 患者の肺機能に及ぼすサルメテロールとツロブテロール(貼付)の効果の比較検討. 呼吸 24: 36-37, 2005
- 95) 一ノ瀬正和編: COPD診療マニュアルー病態理解から薬物療法・管理までー. 南江堂, 2005
- 96) 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患(肺気腫症/慢性気管支炎). 今日の治療指針2005. 医学書院, p206-p207, 2005
- 97) 一ノ瀬正和: COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン. 今日の治療指針2005. 医学書院, p1513-p1517, 2005
- 98) 平野綱彦, 山縣俊之, 一ノ瀬正和: β_2 刺激薬の使用法. 気管支喘息診療ハンドブック. 永井厚志編, 中外医学社, p117-126, 2005
- 99) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: テオフィリンの臨床効果(COPD). 喘息治療におけるテオフィリン薬, p263-277, 2005
- 100) 平野綱彦, 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 長時間作用型抗コリン薬 (Long-acting anticholinergic agent). 呼吸と循環 52: 1247-1255, 2004
- 101) 一ノ瀬正和: COPD の薬物療法. Medical Academy News 925: 4, 2005
- 102) 一ノ瀬正和: 難治性喘息. 喘息 18: 76-80, 2005
- 103) 一ノ瀬正和: <COPD 治療薬>臭化チオトロピウム「スプリーバ」. 医学ジャーナル 41: 137-141, 2005
- 104) 一ノ瀬正和: 新規薬剤による治療の趨勢. 臨床医 31: 10-14, 2005
- 105) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 呼気と気道炎症のパラメーター. アレルギーの臨床 25: 79-82, 2005
- 106) 一ノ瀬正和: 呼吸器疾患管理におけるモニタリング. Leading article. 呼吸 24: 130, 2005
- 107) 一ノ瀬正和: COPD の薬物療法ーJRS2004 年ガイドラインを中心に. クリニカル プラクティス 24: 287-289, 2005
- 108) 南方良章, 一ノ瀬正和: II. 病態 2) 気道組織と肺機能の特徴. アレルギー・免疫 12: 22-27, 2005
- 109) 一ノ瀬正和: 気管支喘息の病態理解と治療の実際. 今月の治療 13: 29-35, 2005
- 110) 一ノ瀬正和: 巻頭言: Real World. 呼吸と循環 53: 345, 2005
- 111) 平野綱彦, 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 4. 呼気凝縮液による病態解明. Annual Review 呼吸器 2005: 85-91, 2005
- 112) 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患: 外来でどのような管理を進めるか. 和歌山県医師会医学雑誌 34: 1-4, 2005
- 113) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: PDE4 阻害薬. THE LUNG perspectives 13: 74-78, 2005
- 114) 南方良章, 一ノ瀬正和: COPD の治療: 気管支拡張薬. 化学療法の領域 21: 117-124, 2005
- 115) 南方良章, 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患の理解. Clinical Study 26: 45-50, 2005
- 116) 一ノ瀬正和: COPD の発症メカニズムと診断. Therapeutic Research 26: 811-812, 2005

- 117) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 長時間作用性 β -刺激薬とは? 長時間作用性 β -刺激薬と短時間作用性 β -刺激薬ではどう違うのですか? Q&A でわかるアレルギー疾患 1: 58-60, 2005
- 118) 一ノ瀬正和: 長時間作用型抗コリン薬に関する新たな知見. COPD FRONTIER 4: 63-66, 2005
- 119) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 咳喘息とその周辺疾患の治療. 呼吸と循環 53: 595-602, 2005
- 120) 南方良章, 一ノ瀬正和: 簡易型スパイロメーター. 呼吸 24: 515-521, 2005
- 121) 一ノ瀬正和: 喘息治療における末梢気道炎症の重要性. アレルギーの臨床 25: 16, 2005
- 122) 松永和人, 一ノ瀬正和: 末梢気道炎症の治療吸入ステロイドデバイス. アレルギーの臨床 25: 38-43, 2005
- 123) 一ノ瀬正和: COPD の見つけ方. Medical Practice 22: 1261, 2005
- 124) 松永和人, 一ノ瀬正和: 高齢者における気管支喘息, COPD の臨床上的の問題点, 留意点. アレルギー科 20: 1-9, 2005
- 125) 南方良章, 一ノ瀬正和: 急性増悪時における気管支拡張薬とステロイドの使い方. COPD FRONTIER 4: 27-32, 2005
- 126) 南方良章, 一ノ瀬正和: 呼気ガス・呼気凝縮液による閉塞性肺疾患 (COPD・喘息) の評価. Pharma Medica 23: 23-27, 2005
- 127) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 炎症性気道・肺疾患における呼気ガス分析. 呼吸 24: 694-699, 2005
- 128) 一ノ瀬正和: COPD 薬物療法の新展開. 日本内科学会雑誌 94: 1794-1798, 2005
- 129) 松永和人, 一ノ瀬正和: 気管支喘息. 呼吸と循環 53: 907-914, 2005
- 130) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 誘発喀痰を用いた気道・肺の炎症の評価. 呼吸 24: 774-779, 2005
- 131) 平野綱彦, 一ノ瀬正和: 薬物治療. 医学と医薬 54: 441-448, 2005
- 132) 松永和人, 一ノ瀬正和: 吸入ステロイド薬使用困難例における介助吸入療法. アレルギー・免疫 12: 478-483, 2005
- 133) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: シクレソナイド. 呼吸 24: 932-937, 2005
- 134) 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 呼気温度測定 of 原理. 呼吸 24: 938-942, 2005
2. 学会発表
- 国際学会
- 1) Matsunaga K, Ichikawa T, Ichinose M: Airway cytokine expression in exhaled breath condensate ~Correlation with physiological properties in asthmatic patients~. AstraZeneca Emerging Leader Meeting in Respiratory Medicine 2007, 2007. 04.23, Lund, Sweden
- 2) Matsunaga K, Ichinose M, et al: Steroid responsiveness of inflammatory molecules in exhaled breath condensate: correlation with physiological properties in asthmatic patients. ATS 2007 International Conference, 2007.05.20, San Francisco, USA
- 3) Sugiura H, Ichinose M, et al: Inflammatory properties of refractory asthma: Neutrophilic inflammation and oxidative / nitrate stress. ATS 2007 International Conference, 2007.05.23, San Francisco, USA
- 4) Yamagata T, Ichinose M: New Perspectives for the Treatment of Airway Inflammation, Reactive Oxygen/Nitrogen Species in Airways Inflammation. The 15th World Congress of Pharmacology, 2006.07.06 Beijing, China

- 5) Matsunaga K, Ichinose M, et al: Cytokine Expression in Asthmatic Airways: A possible Role in Airway Obstruction and Hyperresponsiveness. ATS 2006 International Conference, 2006.05.22, San Diego, USA
- 6) Yamagata T, Ichinose M, et al: The Enhanced Adherent Function of Peripheral Blood Neutrophils in COPD Is Associated with the Increased Expression of CXCR1. ATS 2006 International Conference, 2006.05.23, San Diego, USA
- 7) Matsunaga K, Ichinose M, et al: Airway cytokine expression measured by protein array in exhaled breath condensate: correlation with physiological properties in asthmatic patients. European Respiratory Society 16th Annual Congress, 2006.09.04, Munich, Germany
- 8) Yamagata T, Ichinose M, et al: The upregulation of CD-11B expression on circulating neutrophils by CXCL8 and the involvement of CXCR1 in COPD. European Respiratory Society 16th Annual Congress, 2006.09.05, Munich, Germany
- 9) Ichinose M, Crane M, et al: Large-scale Telephone Survey on Burden of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Japan; Confronting COPD. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.11.20, Kyoto, Japan
- 10) Minakata Y, Ichinose M, et al: Elevated albumin concentration in epithelial lining fluid of COPD airways. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.11.20, Kyoto, Japan
- 11) Yamagata T, Ichinose M, et al: Upregulation of Peripheral Blood Neutrophil Function in COPD. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.11.20, Kyoto, Japan
- 12) Akamatsu K, Ichinose M, et al: Usefulness of Aggressive Lung Function Testing in Outpatients of General Practice. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.11.20, Kyoto, Japan
- 13) Akamatsu K, Ichinose M, et al: Additive Effects of Tiotropium on Lung Function and Dyspnea in COPD Patients Treated with Transdermal β_2 -agonist. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.11.20, Kyoto, Japan
- 14) Ueshima K, Ichinose M, et al: The Influence of Saliva on the Quantitative Analysis of Protein-bound 3-Nitrotyrosine in Sputum. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.11.20, Kyoto, Japan
- 15) Ichikawa T, Ichinose M, et al: Reliability of Analysis of Exhaled Breath Condensate: Influence of Saliva Contamination. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.11.20, Kyoto, Japan
- 16) Matsunaga K, Ichinose M, et al: Importance of Assistance by Caregivers in Inhaled Corticosteroid Therapy for Elderly Patients with Asthma. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.11.21, Kyoto, Japan
- 17) Matsunaga K, Ichinose M, et al: Cytokine Expression in Exhaled Breath Condensate Measured by Protein Array: Correlation with Physiological Properties in Asthmatic Patients. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.11.21, Kyoto, Japan
- 18) Hirano T, Ichinose M, et al: Comparison of Bronchodilator Property between Inhaled and Transdermal β_2 -Stimulants. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2006.11.21, Kyoto, Japan

- 19) Hirano T, Ichinose M, et al: Theophylline Reduces Nitrosative Stress in COPD Airways. ATS 2005 International Conference, 2005.05.22, San Diego, USA
- 20) 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
- 21) 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) 山縣俊之、一ノ瀬正和: COPDの診断. 第74回閉塞性肺疾患研究会, 東京, 2007.01.13
- 2) 一ノ瀬正和: COPDと喘息の鑑別診断. 第24回薬物吸入療法研究会, 東京, 2007.02.10
- 3) 一ノ瀬正和: テオフィリンのCOPD・喘息治療における新しい知見. 慢性閉塞性肺疾患学術講演会, 仙台市, 2007.02.17
- 4) 一ノ瀬正和: 気管支喘息の病態と治療. 平成19年度第1回日本内科学会生涯教育講演会Bセッション, 大阪, 2007.03.04
- 5) 松永和人、一ノ瀬正和: 呼気凝縮液による気道炎症モニタリング. 第47回日本呼吸器学会, 東京, 2007.05.10
- 6) 杉浦久敏、一ノ瀬正和: COPD急性増悪の病態生理. 第47回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2007.05.10
- 7) 松永和人、一ノ瀬正和: Airway cytokine expression in exhaled breath condensate ~Correlation with physiological properties in asthmatic patients~. The 6th Asthma Forum Expert Meeting in Osaka 2007, Osaka, 2007.06.09
- 8) 一ノ瀬正和: 気管支喘息の病態と治療. 平成19年度第2回日本内科学会生涯教育講演会Bセッション, 横浜, 2007.06.24
- 9) 南方良章、一ノ瀬正和、他: 一般開業医におけるスパイロメリー施行の有用性の検討. 第47回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2007.05.10
- 10) 山縣俊之、一ノ瀬正和、他: COPD末梢血好中球のインテグリン、ケモカイン受容体発現亢進と閉塞性障害との関連. 第47回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2007.05.10
- 11) Matsunaga K, Ichinose M, et al: English Mini-Symposium Bronchial Asthma 1. Steroid responsiveness of inflammatory molecules in exhaled breath condensate: correlation with physiological properties in asthmatic patients. The 47th Annual Meeting of The Japanese Respiratory Society, Tokyo, 2007.05.10
- 12) 南方良章、一ノ瀬正和、他: 一般開業医におけるスパイロメリー施行の有用性の検討. 第47回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2007.05.11
- 13) 市川朋宏、一ノ瀬正和、他: 唾液の呼気凝縮液に与える影響についての検討~サイトカインプロファイルによる比較~. 第47回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2007.05.11
- 14) Yamagata T, Ichinose M, et al: Usefulness of aggressive spirometry in outpatients of general practice for COPD detection. The 47th Annual Meeting of The Japanese Respiratory Society, Tokyo, 2007.05.12
- 15) 杉浦久敏、一ノ瀬正和、他: 難治性喘息における気道炎症の検討-酸化・窒素化ストレスに着目して. 第47回