

200832037A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

気道炎症モニタリングの一般臨床応用化：

新しい喘息管理目標の確立に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一ノ瀬 正和

平成 21 (2009) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

気道炎症モニタリングの一般臨床応用化：

新しい喘息管理目標の確立に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一ノ瀬正和

平成 21 (2009) 年 3 月

## 目 次

I. 研究班名簿 .....	1
II. 総括研究報告書	
気道炎症モニタリングの一般臨床応用化： 新しい喘息管理目標の確立に関する研究	
研究代表者 一ノ瀬 正和 .....	3
III. 分担研究報告書	
1. 呼気一酸化窒素濃度および呼気中サイトカイン測定の喘息管理への 臨床応用に関する検討 一ノ瀬 正和 .....	7
2. 呼気中の脂質メディエータ測定 of 喘息管理における臨床応用に関する データ集積 秋山 一男 .....	16
3. 呼気中の液性因子測定 of 喘息管理における臨床応用に関するデータ集積 大田 健 .....	20
4. 気管支喘息における誘発喀痰中の制御性T細胞および抗炎症サイトカインの バイオマーカーとしての意義に関する検討 ー吸入ステロイドの治療効果による反応ー 相澤 久道 .....	26
IV. 研究報告会（平成 21 年 1 月 27 日）発表資料 .....	33
V. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	53
VI. 研究成果の刊行物 .....	55

# I. 研究班名簿

気道炎症モニタリングの一般臨床応用化：新しい喘息管理目標の確立に関する研究

研究班名簿

	氏名	所属	役職	所属住所
研究代表者	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
研究分担者	秋山 一男	独立行政法人国立病院機構 相模原病院	副院長・ 臨床研究センター長	〒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・アレルギー内科	教授	〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1
	相澤 久道	久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門	教授	〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67
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	准教授	〒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	助教	〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1
	赤松 啓一郎	和歌山県立医科大学 内科学第三講座	助教	〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1
	小荒井 晃	和歌山県立医科大学 内科学第三講座	助教	〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1
	市川 朋宏	和歌山県立医科大学 内科学第三講座	大学院生	〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1
	柳澤 悟	和歌山県立医科大学 内科学第三講座	大学院生	〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1
	田中 里江	和歌山県立医科大学 内科学第三講座	学内助教	〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1
	神田 匡兄	和歌山県立医科大学 内科学第三講座	大学院生	〒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	研究員	〒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	特別研究員	〒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	研究員	〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1
	東 憲孝	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	研究室長	〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1
	釣木澤尚実	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	研究員	〒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	研究員	〒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	研究室長	〒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	研究室長	〒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	治験管理室長	〒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	研究員	〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1
	福富 友馬	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	研究員	〒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	研究員	〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1
龍野 清香	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	研究員	〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1
長瀬 洋之	帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー内科	講師	〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1
鈴木 真穂	帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー内科	リサーチ レジデント	〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1
原 麻恵	帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー内科	大学院生	〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1
小島康弘	帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー内科	大学院生	〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1
星野友昭	久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門	講師	〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67
川山智隆	久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門	講師	〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

## II. 総括研究報告書

気道炎症モニタリングの一般臨床応用化：新しい喘息管理目標の確立に関する研究

研究代表者：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臨床応用が可能な気道炎症評価法を確立する必要がある。本研究は、我々がこれまで免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業における研究で証明してきた非侵襲的な呼気凝縮液や呼気ガスを用いた気道炎症評価を、症状スコアや呼吸機能検査に加えた喘息管理の新しい手段として確立することを目的とした。平成20年度の研究では、気道炎症モニタリングの一般臨床応用化に向け、呼気一酸化窒素(NO)、呼気凝縮液、喀痰検査と呼吸機能、症状スコアとの関連性について検討した。呼気 NO 濃度は症状や呼吸機能（閉塞性障害・気道過敏性）と関連し、呼吸機能異常の検出において感度が高い特性を示した。さらに症状評価で過小評価した患者を呼気 NO 測定で検出し、より良好な状態に導くことが可能であることが明らかにされた。呼気凝縮液中の炎症物質に関しては、IL-4, RANTES, IP-10 がステロイド反応性・抵抗性の識別に有用な可能性が示され、CysLT<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> など喘息発作関連物質の検索にも利用できることが明らかにされた。さらに喀痰中 CTLA-4+CD4+25+T 細胞や IL-10 は喘息治療の効果判定に利用できるバイオマーカーと考えられた。今後、新しい喘息管理目標の確立に向けて、気道炎症モニタリングの治療目標を明確にするための検討が必要である。

研究分担者

相澤久道

久留米大学医学部内科学講座教授

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

副院長

大田 健

帝京大学医学部内科学講座教授

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、ピークフロー週内変動率が気道過敏性の代用指標として使用できることを検証した。さらに平成 17～19 年度の「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」班における検討で、呼気凝縮液分析の気道炎症評価における妥当性を検証し、喘息重症度や閉塞性障害と関連し定量測定が可能な炎症関連物質を同定した。

本研究はこれまでの基礎的研究を発展させ、気道炎症評価による新しい喘息管理目標を確立し、気道炎症モニタリングを用いた喘息管理の臨床応用することを目的とする。具体的には呼気凝縮液や呼気ガスを用い評価した気道炎症と、これまで有用性が明らかな閉塞性障害や気道過敏性

A. 研究目的

気道炎症と気道過敏性は喘息の重要な病態で主たる治療標的であるが、これまで簡便に臨床応用できる指標がなかった。我々は平成 16 年度の「気道過敏性の簡便な診断



などの生理学的指標との関連を明らかにする。また喘息症状を指標とする治療と比較検討することにより、喘息増悪の抑制や患者 QOL の改善に対する気道炎症モニタリングに基づいた喘息管理の優位性を検証する。

平成 20 年度は、1) 呼気一酸化窒素(NO)濃度と症状スコア、呼吸機能との関連(一ノ瀬班)、2) 喘息治療における呼気 NO 濃度測定の有用性の検討(一ノ瀬班)、3) 喘息治療の効果予測に有用な呼気凝縮液中炎症物質の検索(一ノ瀬班)、4) 呼気中の脂質メディエーターと喀痰中好酸球・好中球数および抗原誘発による気道収縮反応との関連(秋山班)、5) 喘息コントロール状態を反映する呼気中液性因子の検討(大田班)、6) 誘発喀痰中の制御性T細胞や抗炎症性サイトカインの喘息治療におけるバイオマーカーとしての有用性の検討(相澤班)、を研究目的とした。

## B. 研究方法

研究方法、予測される結果や危険性について文書で説明し、同意を得られた喘息患者を対象にした。

1) 呼気一酸化窒素(NO)濃度と症状スコア、呼吸機能との関連性の検討(一ノ瀬班)

喘息症状の評価指標である Asthma control test (ACT)、スパイロメトリー、ピークフロー測定、呼気 NO 測定を行い、症状スコアおよび呼吸機能と呼気 NO 濃度の関連性について検討した。閉塞性障害と気道過敏性を検出する呼気 NO 濃度のカットオフ値を ROC 解析にて求めた。

2) 喘息治療における呼気 NO 濃度測定の有用性に関する検討(一ノ瀬班)

ACT では喘息コントロール良好と判定されても呼気 NO がカットオフ値以上で気道炎症が残存すると判断される症例に治療ステップアップを行い、閉塞性障害や気道過敏性の改善に結び付くかを検討した。

3) 喘息治療の効果予測に有用な呼気凝縮液(EBC)中の炎症関連物質の検索(一ノ瀬班)

吸入ステロイド療法の導入前後で、スパイロメトリー、気道過敏性測定、呼気凝縮液採取を行い、ステロイド治療による閉塞性障害および気道過敏性の改善を予測するのに有用な呼気凝縮液中のサイトカイン/ケモカイン/成長因子を Cytokine protein array 法を用いて同定した。

4) 呼気中の脂質メディエーターと喀痰中好酸球・好中球数および抗原誘発による気道収縮反応との関連(秋山班)

喘息患者に呼気凝縮液および誘発喀痰採取、スパイログラム、気道過敏性検査を行い、呼気凝縮液はカラムにて濃縮、HPLC 精製後に ELISA 法で LTB<sub>4</sub> を測定した。同時に LTB<sub>4</sub> の代謝産物である尿中 LTBG を測定した。さらに、アトピー型気管支喘息においてダニ抗原吸入負荷試験を行い、前後で呼気凝縮液及び尿の回収を行い、Cysteinyl Leukotriene (cysLTs), histamine, PGD<sub>2</sub> を測定し比較した。

5) 喘息コントロール状態を反映する呼気中液性因子の検討(大田班)

喘息患者の呼気 NO 測定、呼気凝縮液採取を行い、同時に喘息コントロール状態を ACT で評価した。呼気凝縮液は 10 倍濃縮し、サイトカイン・ケモカイン 27 種の濃度を Luminex システムで測定した。ACT 25 点 (H 群, n=13)、20-24 点 (M 群, n=29)、20 点未満 (L 群, n=22) の 3 群に分類して、呼気凝縮液中液性因子濃度及び呼気 NO 濃度と ACT スコアとの関連を検討した。

6) 喀痰中の制御性 T 細胞やサイトカインの喘息治療指標としての有用性の検討(相澤班)

軽症気管支喘息患者を対象に、14 日間の吸入ステロイド療法の前後において、誘発喀痰採取およびメサコリンによる気道過敏性試験(PC20)を行なった二重盲検・クロスオーバー試験で、プラセボとの比較を行なった。喀痰中 CTLA-4 陽性 CD25+CD4+細胞、好酸球分画および抗炎症サイトカインおよびケモカイン(IL-10、IL-13 および TGF-beta1)を測定し、これらの炎症マーカーと気道過敏性の変化率との相関を検討した。

(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) 喘息患者102症例を対象に、呼気 NO 濃度と症状スコアおよび呼吸機能との関連について検討した。

呼気 NO は閉塞性障害の指標である一秒量および気道過敏性の指標である Min%Max PEF と有意な相関を示した。閉塞性障害を検出する呼気 NO は 40.5ppb (AUC=0.72, 感度=87%, 特異度=56%)、気道過敏性を検出する呼気 NO は 40.7ppb (AUC=0.73, 感度=97%, 特異度=59%) がカットオフ値として妥当と算出された。ACT スコアは 20 以上で喘息コントロールが良好と判定されるが、ACT スコアの閉塞性障害に対する感度は 28%, 特異度は 92% で、気道過敏性に対する感度は 26%, 特異度は 90% であった。ACT による症状スコアと呼気 NO 濃度も有意な相関を示した。対象 102 例中、88 例は症状評価ではコントロール良好と判定されたが、その内 50 例では FeNO が 40ppb 以上を呈していた。

2) ACT スコアによる症状評価が良好で呼気 NO が 40ppb 以下である場合、約 90% の症例で呼吸機能は正常であった。一方、ACT による症状評価が良好で呼気 NO が 40ppb 以上の症例では、約半数の症例で呼吸機能障害(閉塞性障害・気道過敏性)が認められた。ACT スコアは良好でも呼気 NO が高値で呼吸機能障害がある症例に対する治療の強化により、21 例中 13 例で呼吸機能の正常化が認められた。治療強化による呼気 NO の減少と閉塞性障害・気道過敏性の改善程度との間には有意な相関が認められた。

3) 喘息患者の呼気凝縮液において発現の亢進が認められた炎症性メディエーターの中で、IL-4, RANTES, MIP-1 $\alpha$ ,

MIP-1 $\beta$ , 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- $\alpha$ , IP-10 および TGF- $\beta$  は治療に対し抵抗性を示した。ステロイド治療による閉塞性障害の改善程度は、ステロイド治療前の IL-4, RANTES 発現レベルと正の相関を、IP-10 発現レベルと負の相関を示した。さらに IL-4, RANTES と IP-10 の発現レベル比は閉塞性障害の改善とより良好に相関した。

4) EBC 中 LTB<sub>4</sub> は比較的軽症 (Step1 または 2) と比較的重症 (Step3 または 4) では、有意に重症群で高値であった (1.22vs2.70, p=0.002)。また喀痰好酸球、好中球との関連では、好酸球ではなく好中球が多いほど高値になる傾向があった。尿中 LTBG との比較では相関を認めなかった。抗原吸入において即時反応陽性の群では EBC 中 cysLTs, EBC 中 PGD<sub>2</sub> は有意に増加し、尿中でもそれらのメディエーターの代謝産物が増加していたのに対し、陰性群では増加しなかった。Histamine は測定感度以下であった。抗原吸入による一秒量の低下率と EBC 中 cysLTs 増加量は有意な正の相関を示したが、尿の代謝産物とは相関しなかった。

5) EBC で測定可能であった呼気液性因子は、IP10, VEGF, IL-1b, IL-1ra であった。IP10 は H 群にて有意に高値で (H:M:L= 0.91: 0.58: 0.13 pg/ml)、ACT スコアとも有意な正相関を示した。IP10 が 0.7 pg/ml 以上の 16 症例のうち、15 症例 (93.8%) が ACT 20 点以上であった。IL-1b (H:M:L= 0.05: 0.10: 0.14 pg/ml)、IL-1ra (0.26: 0.81: 1.06 pg/ml) は有意差に達しなかったが、L 群で高値をとった。IL-1ra が 1 pg/ml 以上の 10 症例のうち 5 症例 (50%) が、IL-1b が 0.08 pg/ml 以上の 16 症例のうち 9 症例 (56.3%) が ACT20 点未満であった。L 群で高値傾向をとった、NO, IL-1b, IL-1ra 間には有意な正相関を認めた。

6) 吸入ステロイドは、プラセボに比較して、誘発喀痰中の好酸球分画を有意に低下させ、気道過敏性も有意に改善させた。さらに、吸入ステロイドは、誘発喀痰中のリンパ球分画や CD25+CD4+細胞分画には影響を及ぼさなかったが、

制御性 T 細胞のひとつである CTLA-4 陽性 CD25+CD4+ 細胞分画を有意に増加させた。また、誘発喀痰上清中の抗炎症サイトカインおよびケモカインのうち、IL-10 は吸入ステロイドによって増加した。しかし、IL-13 や TGF-beta1 は変化がなかった。さらに、気道過敏性の改善率と誘発喀痰中の好酸球分画の低下率とは有意な負の相関を認めたが、CTLA-4 陽性 CD25+CD4+ 細胞分画との相関はなかった。

#### D. 考察

今回の検討で、呼気 NO 濃度は喘息患者の閉塞性障害や気道過敏性と関連し、呼吸機能障害の検出において特異度が高くスクリーニングに適した指標であることが示された。喘息症状が呼吸機能障害や気道炎症の程度と解離することは以前より知られているが、今回の検討でも自覚症状では喘息コントロール良好と判定される症例の約半数において呼気 NO が高い水準を示すことが明らかとなった。これらの炎症が残存する症例に治療の強化を行なうことにより呼吸機能の正常化が得られる症例が少なからず存在した。症状評価で過小評価した患者を呼気 NO 測定で検出し、より良好な状態に導くことが可能であることが明らかにされた。

またステロイドへの反応性の予測は難治化する可能性がある症例を早期に発見し、治療介入を行なうために重要である。今回の検討で呼気凝縮液 IL-4, RANTES, IP-10 発現レベルはステロイドによる閉塞性障害の改善程度と関連し、ステロイド反応性・抵抗性の検知に有用な可能性がある炎症マーカーであることが示された。

EBC 中 LTB<sub>4</sub> は重症例で高い傾向があり、好中球性気道炎症と関連した。また抗原吸入試験はアレルゲンによる喘息発作を端的に評価する方法であるが、その際にマスト細胞、好酸球によるメディエーターの産生が重要となる。抗原吸入試験前後では EBC 中 cysLTs がアレルゲンによる気道収縮と関連して増加し、喘息発作への関与が示された。

喘息コントロール状態を反映する呼気中液性因子としては IP-10 と IL-1b が指標となる可能性が示された。IL-1b は

アレルギー性疾患に特異的分子ではないが、線維芽細胞の活性化作用などリモデリングに関与する分子であり、EBC 中 IL-1b は喘息コントロール不良と関連する可能性がある。

気管支喘息の病態に、制御性 T 細胞のひとつである気道内の CTLA-4 陽性 CD25+CD4+ 細胞の低下が関与し、軽症の気管支喘息患者においては、吸入ステロイドにより、同細胞の増加が期待できることが示された。吸入ステロイドは、直接的に CTLA-4 陽性 CD25+CD4+ 細胞に作用して、IL-10 などの抗炎症サイトカインを放出することによって、好酸球をアポトーシスに導く経路が存在すると考えられる。

#### E. 結論

喘息患者の呼気 NO 濃度は症状や呼吸機能と関連し、呼吸機能異常の検出に感度の高い指標であることが明らかとなった。症状スコアのみの評価では呼吸機能の異常を看過する可能性があるが、呼気 NO 測定を併用し治療を強化することで改善できる。呼気 NO 検査の一般臨床応用に向けて、正常値、治療強化の基準値を明確にする必要がある。また呼気凝縮液検査や誘発喀痰検査が喘息治療への反応性の予測、喘息発作関連物質の検索、治療効果の判定に応用できる可能性が示された。各気道炎症モニタリングの特性を生かし、種々の喘息病態(難治性、増悪期)解明、及び個別治療(テーラーメイド治療)への可能性を探る。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

各研究報告書に個々に掲載

#### 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

### Ⅲ. 分担研究報告書

気道炎症モニタリングの一般臨床応用化：新しい喘息管理目標の確立に関する研究  
—呼気一酸化窒素濃度および呼気中サイトカイン測定による喘息管理への臨床応用に関する検討—

研究分担者：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）

赤松啓一郎（助教） 小荒井 晃（助教） 市川 朋宏（大学院生） 柳澤 悟（大学院生）

田中里江（学内助教） 神田匡兄（大学院生）

和歌山県立医科大学内科学第三講座

研究要旨

気道炎症の簡便な評価法を一般臨床に応用することは、喘息管理の向上に不可欠である。本研究は、我々がこれまで免疫アレルギー疾患子防・治療研究事業における研究で証明してきた非侵襲的な呼気凝縮液や呼気ガスを用いた気道炎症評価を、現在行なわれている症状アンケートや呼吸機能検査に加えた喘息管理の新しい手段として確立することを目的とした。平成20年度の研究では、喘息患者の生理的徴候である閉塞性障害や気道過敏性と呼気一酸化窒素(NO)濃度の関連を明らかにし、呼気 NO 濃度を指標にした喘息治療の有用性について検討した。さらに昨年までの研究成果を発展し、喘息患者の治療効果の予測に応用可能な呼気凝縮液中の炎症物質の検索を試みた。

喘息患者の呼気 NO 濃度は症状スコアや呼吸機能（閉塞性障害・気道過敏性）と関連した。呼吸機能異常の検知において、呼気 NO 測定は感度が高く、症状スコアは特異度が高い特性を示し、呼吸機能異常を検知する呼気 NO 濃度は約 40ppb が妥当と算出された。症状評価では喘息コントロールが良好と判定されても呼気 NO 濃度が高い水準にある症例に喘息治療の強化を行なうことにより、呼吸機能が正常化する症例が少なからず存在した。さらに治療前の呼気凝縮液中に IL-4, RANTES, IP-10 発現がステロイド治療による閉塞性障害の改善程度と相関し、ステロイド反応性・抵抗性の検知に有用な可能性のあるバイオマーカーであることが示された。

A. 研究目的

気道炎症は喘息の最も重要な病態で主たる治療標的であるが、これまで臨床上有用な指標が無かった。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、ピークフロー週内変動率が気道過敏性の代用指標として使用できることを検証した。さらに平成 17～19 年度の「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」班における検討で、呼気凝縮液分析の

気道炎症評価における妥当性と定量可能な炎症物質を同定した。気道炎症評価の喘息管理における臨床応用に向けては具体的な管理目標を確立することが重要である。

平成20年度の研究では喘息患者の生理学的徴候である閉塞性障害と気道過敏性と呼気一酸化窒素(NO)濃度の関連を明らかにし、呼気 NO 濃度を指標にした喘息治療の有用性について検討した。さらに昨年までの研究成果を発展し、喘息患者の治療効果の予測に応用可能な呼気凝縮液中の炎症物質の検索を試みた。

## B. 研究方法

当科外来通院中の喘息患者に十分な説明を行い文書による同意を得られた患者を対象にした。

喘息症状の評価指標である Asthma control test (ACT)、スパイロメリー、ピークフロー測定、呼気 NO 測定を行い、症状スコアおよび呼吸機能と呼気 NO 濃度の関連性について検討した。閉塞性障害と気道過敏性を検出する呼気 NO 濃度のカットオフ値を ROC 解析にて求めた。また ACT では喘息コントロール良好と判定されても呼気 NO がカットオフ値以上で気道炎症が残存すると判断される症例に治療ステップアップを行い、閉塞性障害や気道過敏性の改善に結び付くかを検討した。

さらに吸入ステロイド療法の導入前後で、スパイロメリー、気道過敏性測定、呼気凝縮液採取を行い、ステロイド治療による閉塞性障害および気道過敏性の改善を予測するのに有用な呼気凝縮液中のサイトカイン/ケモカイン/成長因子を Cytokine protein array 法を用いて同定した。

(倫理面への配慮)

研究方法、予測される結果や危険性は文書で説明し、自由意志の下で同意が得られた方のみ対象とした。研究への不参加や棄権があっても、医療を受ける上で不利益を被ることはなく、個人情報確認される形の公表は行なわない。

## C. 結果

### 1) 呼気 NO 濃度と症状スコア、呼吸機能との関連

喘息患者102症例を対象に、呼気 NO 濃度と症状スコアおよび呼吸機能との関連について検討した。

呼気 NO は閉塞性障害の指標である一秒量および気道過敏性の指標である Min%Max PEF と有意な相関を示した。閉塞性障害を検出する呼気 NO は 40.5ppb (AUC=0.72, 感度=87%, 特異度=56%), 気道過敏性を検出する呼気 NO は 40.7ppb (AUC=0.73, 感度=97%, 特異度=59%) がカットオフ値として妥当と算出された。ACT スコアは20以上で喘息コ

ントロールが良好と判定されるが、ACTスコアの閉塞性障害に対する感度は28%, 特異度は92%で、気道過敏性に対する感度は26%, 特異度は90%であった。ACTによる症状スコアと呼気 NO 濃度も有意な相関を示した。対象102例中、88例は症状評価ではコントロール良好と判定されたが、その内50例では FeNO が 40ppb 以上を呈していた。

### 2) 喘息治療における呼気 NO 濃度測定の有用性

ACTスコアによる症状評価が良好で呼気 NO が 40ppb 以下である場合、約90%の症例で呼吸機能は正常であった。一方、ACTによる症状評価が良好で呼気 NO が 40ppb 以上の症例では、約半数の症例で呼吸機能障害(閉塞性障害・気道過敏性)が認められた。ACTスコアは良好でも呼気 NO が高値で呼吸機能障害がある症例に対する治療の強化により、21例中13例で呼吸機能の正常化が認められた。治療強化による呼気 NO の減少と閉塞性障害・気道過敏性の改善程度との間には有意な相関が認められた。

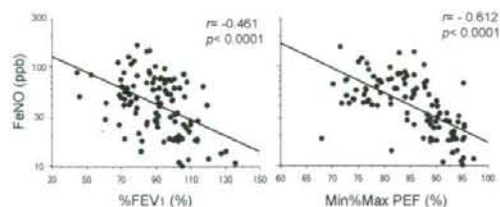


図1. 閉塞性障害・気道過敏性と呼気 NO 濃度との関連

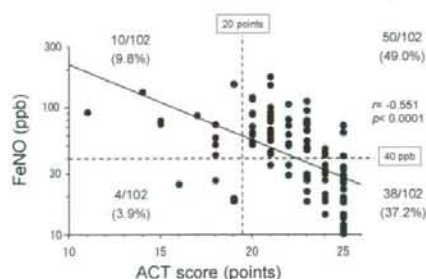


図2. ACTスコアと呼気 NO 濃度との関連

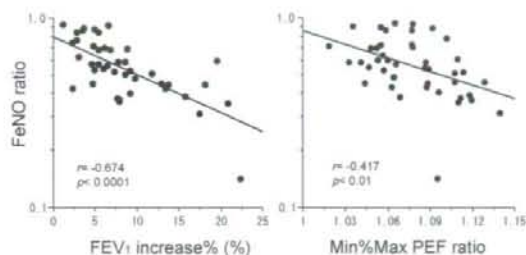


図3. 治療強化による呼気 NO 濃度と呼吸機能改善の関連

### 3) 呼気凝縮液分析によるステロイド反応性の予測

喘息患者の呼気凝縮液において発現の亢進が認められた炎症性メディエーターの中で、IL-4, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , 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- $\alpha$ , IP-10 および TGF- $\beta$  は治療に対し抵抗性を示した。ステロイド治療による閉塞性障害の改善程度は、ステロイド治療前の IL-4, RANTES 発現レベルと正の相関を、IP-10 発現レベルと負の相関を示した。さらに IL-4, RANTES と IP-10 の発現レベル比は閉塞性障害の改善とより良好に相関した。

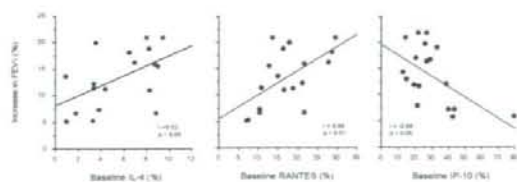


図4. ステロイド治療前の呼気凝縮液中 IL-4, RANTES, IP-10 発現と治療による FEV1 の改善程度との関連

## D. 考察

今回の検討で、呼気 NO 濃度は喘息患者の閉塞性障害や気道過敏性と関連し、呼吸機能障害の検出において特異度が高くスクリーニングに適した指標であることが示された。喘息症状が呼吸機能障害や気道炎症の程度と解離することは以前より知られているが、今回の検討でも自覚症状では喘息コントロール良好と判定される症例の約半数において呼気 NO が高い水準を示すことが明らかとなった。これらの炎症が残存する症例に治療の強化を行なうことにより呼吸機能の正常化が得られる症例が少なからず存在した。症状評価で過小評価した患者を呼気 NO 測定で検出し、より良好な状態に導くことが可能である。今後、症例を集積し呼気 NO 濃度の正常値および喘息治療強化の基準値を明確にする必要がある。

また吸入ステロイド療法の治療効果は症例により様ではなく、ステロイドへの反応性の予測は難消化する可能性がある症例を早期に発見し、治療介入を行なうために重要である。今回の検討で呼気凝縮液 IL-4, RANTES, IP-10 発現レベルはステロイドによる閉塞性障害の改善程度と相関し、ステロイド反応性・抵抗性の検知に有用な可能性があるバイオマーカーであることが示された。臨床応用に向けては測定感度のさらなる向上や、他の炎症マーカーとの組み合わせによる有用性の検討などを進める必要がある。

## E. 結論

喘息患者の呼気 NO 濃度は症状や呼吸機能と相関し、呼吸機能異常の検出に感度の高い指標であることが明らかとなった。症状スコアのみでの評価では呼吸機能の異常を看過する場合があるが、呼気 NO 測定を併用し治療を強化することで改善できる。呼気 NO 検査の一般臨床応用に向けて、正常値、治療強化の基準値を明確にするための検討を進めていく必要がある。

## F.健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文論文

- 1) Matsunaga K, Ichinose M, et al: Peak Expiratory Flow Variability Adjusted by Forced Expiratory Volume in One Second is a Good Index for Airway Responsiveness in Asthmatics. Intern Med 47: 1107-1112, 2008
- 2) Sugiura H, Ichinose M: Oxidative and nitrative stress in bronchial asthma. Antioxid Redox Signal 10: 785-798, 2008
- 3) Sugiura H, Ichinose M, et al: Nitrative stress in refractory asthma. J Allergy Clin Immunol 121: 355-360, 2008
- 4) Minakata Y, Ichinose M, et al: Prevalence of COPD in Primary Care Clinics: Correlation with Non-Respiratory Diseases. Intern Med 47: 77-82, 2008
- 5) Minakata Y, Ichinose M, et al: Efficacy and Safety Formoterol in Japanese Patients with COPD. Intern Med 47: 217-223, 2008
- 6) Kawayama T, Ichinose M, Aizawa H, et al: Validation of symptom-based COPD questionnaires in Japanese subjects. Respirology 13: 420-426, 2008
- 7) Yamagata T, Ichinose M, et al: Comparison of bronchodilatory properties of transdermal and inhaled long-acting  $\beta_2$ -agonists. Pulm Pharmacol Ther 21: 160-165, 2008
- 8) Akamatsu K, Ichinose M, et al: Poor Sensitivity of Symptoms in Early Detection of COPD. Journal of

Chronic Obstructive Pulmonary Disease 5: 269-283, 2008

- 9) Ichikawa T, Ichinose M, et al: Peroxynitrite augments fibroblast-mediated tissue remodeling via myofibroblast differentiation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 295: 800-808, 2008

#### 和文論文

- 1) 一ノ瀬正和: 本邦における喘息コントロールおよび治療の現況`喘息患者を対象としたインターネット調査`. 医薬ジャーナル 44: 119-129, 2008
- 2) 一ノ瀬正和: 気道の反応性との関係. 宮本昭正, 小林節雄, 中島重徳 編集, 喘息の増悪化とその対応. ライフサイエンス出版, p45-p52, 2008 井上博雅, 一ノ瀬正和, 工藤翔二 他: 生活習慣病対策における COPD の重要性-「特定健康診査・特定保健指導」への提言-. 日呼吸会誌 46: 583-591, 2008
- 3) 一ノ瀬正和 他: COPD 患者におけるサルメテロールからサルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤(SFC)への切り替えによる有効性と安全性の臨床的検討. 呼吸 27: 1091-1099, 2008
- 4) 三嶋理晃, 一ノ瀬正和 他: COPD 患者におけるサルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤(SFC)の長期投与試験. 呼吸 27: 1179-1191, 2008
- 5) 一ノ瀬正和: 薬物療法. 江藤文夫, 上月正博, 植木純, 牧田 茂 編集, 呼吸・循環障害のリハビリテーション. 医歯薬出版, p76-p79, 2008
- 6) 平野綱彦, 一ノ瀬正和: COPD の病因と病態. 桑平一郎 編著, COPD ハンドブック. 中外医学社, p8-p15, 2008
- 7) 工藤翔二, 永井厚志, 一ノ瀬正和 編集: 呼吸器 common disease の診療 COPD のすべて. 文光堂, p1-p335, 2008



- 8) 一ノ瀬正和: 今日の COPD の定義. 工藤翔二 監修, 永井厚志, 一ノ瀬正和 編集, 呼吸器 common disease の診療 COPD のすべて. 文光堂, p6-p8, 2008
- 9) 一ノ瀬正和: COPD 発症と炎症. 工藤翔二 監修, 永井厚志, 一ノ瀬正和 編集, 呼吸器 common disease の診療 COPD のすべて. 文光堂, p40-p43, 2008
- 10) 一ノ瀬正和: COPD と喘息の合併. 工藤翔二 監修, 永井厚志, 一ノ瀬正和 編集, 呼吸器 common disease の診療 COPD のすべて. 文光堂, p92-p93, 2008
- 11) 一ノ瀬正和: 増悪の減少. 工藤翔二 監修, 永井厚志, 一ノ瀬正和 編集, 呼吸器 common disease の診療 COPD のすべて. 文光堂, p173-p174, 2008
- 12) 柳澤 悟, 一ノ瀬正和: COPD 患者の死亡を取り巻く状況. 工藤翔二 監修, 永井厚志, 一ノ瀬正和 編集, 呼吸器 common disease の診療 COPD のすべて. 文光堂, p175-p177, 2008
- 13) 一ノ瀬正和: 安定期 COPD の薬物療法の原則. 工藤翔二 監修, 永井厚志, 一ノ瀬正和 編集, 呼吸器 common disease の診療 COPD のすべて. 文光堂, p185-p187, 2008
- 14) 小荒井晃, 一ノ瀬正和: 長時間作用型抗コリン薬. 工藤翔二 監修, 永井厚志, 一ノ瀬正和 編集, 呼吸器 common disease の診療 COPD のすべて. 文光堂, p195-p199, 2008
- 15) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: テオフィリン薬. 工藤翔二 監修, 永井厚志, 一ノ瀬正和 編集, 呼吸器 common disease の診療 COPD のすべて. 文光堂, p204-p205, 2008
- 16) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: テオフィリン薬の抗炎症作用. 工藤翔二 監修, 永井厚志, 一ノ瀬正和 編集, 呼吸器 common disease の診療 COPD のすべて. 文光堂, p208, 2008
- 17) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: COPD の新しい治療薬の展望. 工藤翔二 監修, 永井厚志, 一ノ瀬正和 編集, 呼吸器 common disease の診療 COPD のすべて. 文光堂, p209-p211, 2008
- 18) 市川朋宏, 一ノ瀬正和: 吸入ステロイド. 工藤翔二 監修, 永井厚志, 一ノ瀬正和 編集, 呼吸器 common disease の診療 COPD のすべて. 文光堂, p214-p217, 2008
- 19) 市川朋宏, 一ノ瀬正和: LABA との配合剤. 工藤翔二 監修, 永井厚志, 一ノ瀬正和 編集, 呼吸器 common disease の診療 COPD のすべて. 文光堂, p218-p219, 2008
- 20) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: 活性酸素と炎症性呼吸器疾患. 工藤翔二, 土屋了介, 金澤 実, 大田 健 編集, Annual Review 呼吸器. 中外医学社, p17-p25, 2008
- 21) 小川浩正, 一ノ瀬正和: COPD の呼吸困難感とエアートラッピング. 工藤翔二, 土屋了介, 金澤 実, 大田 健 編集, Annual Review 呼吸器. 中外医学社, p70-p82, 2008
- 22) 一ノ瀬正和: 気道過敏性検査. 工藤翔二 監修, 相澤久道, 大田 健, 川崎一輝, 弦間昭彦, 酒井文和, 中田絃一郎, 永武 毅, 貫和敏博 編集, 呼吸器疾患診療マニュアル. 日本医師会, p138-p139, 2008
- 23) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: 最近話題の特殊検査. 工藤翔二 監修, 相澤久道, 大田 健, 川崎一輝, 弦間昭彦, 酒井文和, 中田絃一郎, 永武 毅, 貫和敏博 編集, 呼吸器疾患診療マニュアル. 日本医師会, p160-p161, 2008
- 24) 市川朋宏, 一ノ瀬正和: COPD. 高橋敬治監修, 薬物吸入療法研究会編集, 21 世紀の吸入療法. 仙台気道研究所, p163-p175, 2008
- 25) 松永和人, 市川朋宏, 一ノ瀬正和: 気道炎症を評価する-呼気凝縮液を用いた検討-. THE LUNG perspectives16: 80-85, 2008

- 26) 柳澤 悟, 一ノ瀬正和: 喘息治療効果のモニタリング法. EBM ジャーナル 9: 76-81, 2008
- 27) 小荒井晃, 一ノ瀬正和: 喘息治療における抗コリン薬の作用機序とその位置づけ. 分子呼吸器病 12: 25-30, 2008
- 28) 一ノ瀬正和: COPD の病態に応じた薬物療法. Current Therapy 26: 14-18, 2008
- 29) 一ノ瀬正和: シクレソニド. 呼吸 27: 164-168, 2008
- 30) 一ノ瀬正和: Pulmonary biomarkers in COPD を聴いて. COPD Frontier 7: 38-42, 2008
- 31) 一ノ瀬正和: COPD 治療の新展開-症状改善から疾患修飾へ-. 内科 101: 202-207, 2008
- 32) 一ノ瀬正和: 気管支喘息の病態と治療. 日本内科学会雑誌 97: 103-108, 2008
- 33) 一ノ瀬正和: 気管支喘息と COPD の鑑別診断と治療. 内科医誌(福岡市内科医会) 132: 2-3, 2008
- 34) 一ノ瀬正和, 一和多俊男, 桑平一郎, 三浦元彦: COPD の併存症とその対策 (座談会). 呼吸 27: 446-453, 2008
- 35) 一ノ瀬正和: 抗コリン薬. 薬局 59: 24-27, 2008
- 36) 一ノ瀬正和: 重症喘息は気道平滑筋の疾患か?. IgE practice in asthma 2: 18-19, 2008
- 37) 一ノ瀬正和: 重症喘息の表現型解析の改善に向けて. IgE practice in asthma 2: 20-21, 2008
- 38) 一ノ瀬正和: コントロール困難な喘息の評価と管理. IgE practice in asthma 2: 22-24, 2008
- 39) 平野綱彦, 一ノ瀬正和: 血液検査, 喀痰検査, 呼気ガス検査. 診断と治療 96: 1067-1072, 2008
- 40) 福地義之助, 相澤久道, 一ノ瀬正和: COPD の治療概念を変える可能性のある UPLIFT study への期待-UPLIFT と従来のトライアルの違い-(座談会). Pharma Medica 26: 81-88, 2008
- 41) 一ノ瀬正和: 呼吸機能検査. 日本内科学会雑誌 97: 1206-1213, 2008
- 42) 一ノ瀬正和: 難治性喘息と気道炎症マーカー. 呼吸器科 13: 557-561, 2008
- 43) 一ノ瀬正和: ATS2008. 呼吸 27: 843-844, 2008
- 44) 南方良章, 一ノ瀬正和: 治療による“肺年齢”の取り戻し-COPD における 1 秒量の改善-. 日胸 67: 849-859, 2008
- 45) 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(2004). 診断と治療 196: 165-170, 2008
- 46) 松永和人, 一ノ瀬正和: 呼気 NO 濃度測定の基本と臨床. 検査と技術 36: 1073-1079, 2008
- 47) 一ノ瀬正和: 気管支喘息. 呼吸 27: 965-972, 2008
- 48) 一ノ瀬正和: 気道病態の評価. 喘息 21: 46-51, 2008
- 49) 足立 満, William W. Busse, 一ノ瀬正和: 米国重症喘息研究プログラム(SARP)に学ぶ教訓と今後の課題(座談会). IgE practice in asthma 2: 2-15, 2008
- 50) 一ノ瀬正和: 重症喘息研究プログラム:重症喘息とは?. IgE practice in asthma 2: 21-23, 2008
- 51) 一ノ瀬正和: 重症喘息における重要な問題点. IgE practice in asthma 2: 24-25, 2008
- 52) 市川朋宏, 一ノ瀬正和: Mendelson 症候群(acid aspiration pneumonia). 呼吸器症候群(第 2 版) I: 282-284, 2008
- 53) 一ノ瀬正和: 呼気 NO・呼気凝縮液分析. 日胸 67: 104-108, 2008
- 54) 一ノ瀬正和: 気管支喘息と COPD の異同:病態・治療の面から. アレルギー-57: 1124-1133, 2008
- 55) 一ノ瀬正和: COPD 治療薬のすべて. Medical Practice 25: 2049-2053, 2008
- 56) 一ノ瀬正和: COPD 安定期の治療. Pharma Medica 26: 41-45, 2008

## 2. 学会発表

### 国際学会

- 1) Ichikawa T, Ichinose M, et al: peroxynitrite augments fibroblast-mediated tissue remodeling via myofibroblast differentiation. ATS2008 International Conference, 2008.05.19, Toronto, Canada
- 2) Sugiura H, Ichinose M, et al: Peroxynitrite augments matrix metalloproteinases activity through NF- $\kappa$ B activation. ATS2008 International Conference, 2008.05.20, Toronto, Canada
- 3) Minakata Y, Ichinose M, et al: Prevalence of COPD in Primary Care Clinics: Correlation with Non-Respiratory Diseases. ATS2008 International Conference, 2008.05.21, Toronto, Canada
- 4) Yanagisawa S, Ichinose M, et al: Oxidative stress augments Toll-Like receptor 8 mediated neutrophil responses. European Respiratory Society Annual Congress 2008, 2008.10.06, Berlin, Germany

### 国内学会

- 1) 一ノ瀬正和: 気道可逆性と過敏性. 第2回相模原臨床アレルギーセミナー, 横浜, 2008.08.09
- 2) 一ノ瀬正和: 呼気NO及びバイオマーカー. 第2回相模原アレルギーセミナー, 横浜, 2008.08.09
- 3) 一ノ瀬正和: 喘息とCOPDの鑑別診断. 第4回中国・四国喘息研究フォーラム, 岡山, 2008.08.29
- 4) 一ノ瀬正和: 喘息治療の現状と今後の展望. 第4回九州喘息セミナー, 福岡, 2008.08.30
- 5) 一ノ瀬正和: 喘息治療の最新の話. 第4回広島喘息・COPDフォーラム学術講演会(特別講演), 広島, 2008.09.11
- 6) 一ノ瀬正和: 気管支喘息の病態モニタリングの現状. 第15回東京城南喘息・アレルギー研究会(特別講演),

東京, 2008.09.18

- 7) 一ノ瀬正和: 気管支喘息の病態・治療に関する最新の知見. 第1回愛宕喘息フォーラム(AAフォーラム)(特別講演), 東京, 2008.04.05
- 8) 一ノ瀬正和: 気管支喘息とCOPDの異同・病態・治療の面から. 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会(教育講演), 東京, 2008.06.13
- 9) 一ノ瀬正和: COPDにおける気道炎症とSFC. 第26回薬物吸入療法研究会, 東京, 2008.02.16
- 10) 一ノ瀬正和: 喘息・COPD診療の現状と問題点`最近の大規模調査の結果から`. 第6回和歌山喘息・COPDフォーラム(特別講演), 和歌山, 2008.03.08
- 11) 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の息切れ: その機序と改善対策. リハビリテーション医学会近畿地方会 第24回教育講演会, 和歌山, 2008.03.22
- 12) 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の病態・治療に関する最新の話. 医学の進歩シリーズ(平成19年度第5回・日医生涯教育講座), 大阪, 2008.03.27
- 13) 一ノ瀬正和: 肺の生活習慣病「COPD」. 開放型病院九周年記念講演会, 日高郡, 2008.03.29
- 14) 一ノ瀬正和: 安定期 COPD 治療の第一選択薬としてのTiotropiumの有用性. COPDフォーラム2008, 東京, 2008.04.19
- 15) 相澤久道, 一ノ瀬正和, 永井厚志: COPD治療の主要目的とは? COPD病態進行への影響についての考察. COPDフォーラム2008(Interactive session), 東京, 2008.04.19
- 16) 一ノ瀬正和: COPDの薬物治療戦略. 第48回日本呼吸器学会学術講演会(ランチョンセミナー), 神戸, 2008.06.15
- 17) 一ノ瀬正和: 全身性疾患としてのCOPD. 第48回日本呼吸器学会学術講演会(診療ガイドラインセッション), 神戸, 2008.06.15

- 18) 一ノ瀬正和: SFC は COPD 治療をどのように変えるか. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会 (イブニングシンポジウム), 神戸, 2008.06.16
- 19) 一ノ瀬正和: 呼吸生理の過去・現在・未来; 内科領域現在. 第 100 回臨床呼吸生理研究会記念大会, 東京, 2008.06.21
- 20) 一ノ瀬正和: COPD 診断・治療の最新の話. 第 19 回神奈川在宅呼吸管理研究会 (特別講演), 横浜, 2008.09.27
- 21) 一ノ瀬正和: 気道炎症モニタリングの喘息管理への対応. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (教育講演), 東京, 2008.11.28
- 22) 市川朋宏, 一ノ瀬正和 他: 気道リモデリングにおける窒素化ストレスの影響に関する検討. 第 8 回日本 NO 学会学術集会, 宮城, 2008.05.10
- 23) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: 活性窒素種(reactive nitrogen species: RNS)による組織リモデリングへの効果. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会 (ポスター・ミニシンポジウム), 神戸, 2008.06.15
- 24) 市川朋宏, 一ノ瀬正和 他: 気道リモデリングにおける酸化・窒素化ストレスの影響. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会 (ポスター・ミニシンポジウム), 神戸, 2008.06.15
- 25) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和 他: 活性窒素種(reactive nitrogen species: RNS)による MMP の活性化について. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会 (ポスター・ミニシンポジウム), 神戸, 2008.06.17
- 26) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: Prostaglandin(PG)E2 は cigarette smoke extract(CSE)による肺線維芽細胞のアポトーシスを抑制する. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会 (ポスター・ミニシンポジウム), 神戸, 2008.06.17
- 27) 松永和人, 一ノ瀬正和 他: 呼気 NO 濃度を指標にした喘息治療ステップアップによる気道炎症と肺機能の変化. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008.11.27
- 28) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和 他: 活性窒素種(reactive nitrogen species: RNS)による MMP の活性化について. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008.11.27
- 29) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: 活性窒素種(reactive nitrogen species: RNS)による組織リモデリングへの効果. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008.11.27
- 30) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: 慢性抗原曝露モデルにおける肺腺芽細胞の phenotype に関する検討. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008.11.27
- 31) 松永和人, 一ノ瀬正和 他: ステロイド療法中の喘息患者における LTRA 追加療法の有効性とその分子学的機序. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008.11.28
- 32) 松永和人, 一ノ瀬正和 他: 呼気凝縮液分析による喘息患者のステロイド反応性の予測. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008.11.29
- 33) 柳澤 悟, 一ノ瀬正和 他: 酸化ストレスの ssRNA ウイルス刺激応答に与える影響の検討. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008.11.29
- 34) 小荒井晃, 一ノ瀬正和 他: 酸化ストレスは気道上皮細胞における dsRNA ウイルス抗原刺激応答を増強する. 第 20 回気道病態シンポジウム, 東京, 2008.02.09
- 35) 市川朋宏, 一ノ瀬正和 他: 気道リモデリングにおける窒素化ストレスの影響. 第 20 回気道病態シンポジウム, 東京, 2008.02.09
- 36) 杉浦久敏, 小荒井晃, 一ノ瀬正和: 難治性喘息における酸化・窒素化ストレスについて. 第 26 回薬物吸入療法研究会, 東京, 2008.02.16