

20083205/A

別添1

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

気管支喘息の診断、治療判定のための  
簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討  
—呼気 NO 測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性—

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 粒来 崇博

平成21年(2009)年 3月

## 目次

## I. 総括研究報告

気管支喘息の診断、治療判定のための簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討 —呼気 NO 測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性— 粒来 崇博 -----	1
--	---

## II. 分担研究報告書

1. CEIS 法の検討 齋藤 純平 -----	7
2. EIA 検出における FeNO オフライン法の有用性 熱田 了 -----	11
3. 好酸球性副鼻腔炎合併症例、難治性喘息症例での検討 石塚 全 -----	14
4. SIEVERS 法の検討 粒来 崇博 -----	19
5. Alveolar NO の検討、COPD の鑑別 白井 敏博 -----	23
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	26

気管支喘息の診断、治療判定のための簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討  
—呼気 NO 測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性—

研究代表者 粒来崇博(国立病院機構相模原病院アレルギー科)

**研究要旨** 気管支喘息は慢性の好酸球性炎症が惹起する発作性可逆性の気道閉塞を呈する疾患である。診断および治療評価のために簡便かつ客観的な指標が望まれており、好酸球性気道炎症の証明法として、非侵襲的な呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定が期待されている。プライマリーケア医におけるスクリーニングや疫学的な調査への応用可能な方法論として、オフライン法が挙げられ、拠点施設に共有の分析器を置き各診療施設で回収した呼気を運搬し測定することでより安価に測定しうる。しかし、現時点ではオフライン法の報告に乏しい。そこで、本研究班では気管支喘息患者においてオフライン法による eNO 測定を検討、診療応用の可能性について模索している。

今年度の目的は、各施設での方法論の確立と普及、遠隔地測定の基礎的検討である。そのため、主なものとして以下の7点を重視した。1) オフライン法方法論の検討(粒来、齋藤) 2) 気管支喘息診断のカットオフ値(粒来、齋藤、石塚、熱田、白井) 3) 遠隔地測定の実際の条件設定および実際の測定(粒来、熱田、石塚、白井) 4) 気道過敏性ととの比較(粒来) 5) 喘息診療における Alveolar NO 測定の意義(白井) 6) COPD の診療における FeNO 測定の意義(白井) 7) アスリートの運動誘発性喘息検出における FeNO の意義(熱田) である。我々の検討により、SIEVERS 法、および CEIS 法の2法は FeNO 評価法として、安定して評価できること、遠隔地測定が可能であること、気道過敏性と相関すること、一都四県にまたがって同じ方法論を用いて同様の値を得ることが判明した。これらの結果により、かかりつけ医で応用していくための基本的条件がそろい、プライマリーケアでの応用が十分可能であると考えられた。また、研究の体制も整えることが出来た。今年度の結果を踏まえ、来年度は実際にかかりつけ医や FeNO 測定を未だ行っていない専門施設と協力し、遠隔地で実際の測定を開始する。

**研究分担者**

熱田 了 (順天堂大学医学部呼吸器内科 准教授)  
石塚 全 (群馬大学医学系研究科(呼吸器・アレルギー内科)助教)  
齋藤 純平 (福島県立医科大学医学部呼吸器内科 助教)  
白井 敏博 (静岡県立総合病院呼吸器科 医長)

**A 研究目的**

気管支喘息は慢性の好酸球性炎症が惹起する発作性可逆性の気道閉塞を呈する疾患である。診断および治療評価のために簡便かつ客観的な指標が望まれており、好酸球性気道炎症の証明法として、非侵襲的な呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定が期待されている。プライマリーケア医におけるスクリーニングや疫学的な調査への応用可能な方法論として、より汎用性を高くするため、バック内に呼気を回収し測定するオフライン法

が挙げられる。この方法では、拠点施設に共有の分析器を置き各診療施設で回収した呼気を運搬し測定することでより安価に測定しうる。しかし、現時点ではオフライン法の報告に乏しく、この方法論の普及には本邦での基礎的データの集積が不可欠である。そこで、本研究班では気管支喘息患者においてオフライン法による eNO 測定と喀痰好酸球、呼吸機能(一秒量、MMF、可逆性、気道過敏性)、Asthma Control Test などとの比較を行い、また遠隔地における測定の実際の条件について検討を行い、方法としての妥当性、診療応用の可能性について模索している。本研究は三年計画であるため、三年間で以下の課題について検討する予定としている。

第一に、方法論の妥当性について、ばらつき、標準的オンライン法との比較を検証する(齋藤、粒来)。

第二に気道過敏性検査は気管支喘息病態評価の方法として有用であるが、行える施設に限られるため、eNO である程度予測ができないか検証する(粒来)。

第三に、気管支喘息の発作を誘発する原因について、抗原による変化は2007年粒来が報告したが、運動誘発性喘息の発作については不明であるため検証する(熱田)。

第四に、臨床において気管支喘息と鑑別を要する閉塞性呼吸障害を呈する疾患は COPD であるが、COPD との鑑別における有用性を検証する(熱田、白井、齋藤)。

第五に、プライマリーケア医における喘息評価を簡便にするため Asthma Control Test (ACT) が期待されているので、ACT との比較も行い有用性の検証をする(白井、齋藤)。

第六に、気管支喘息の中で難治性喘息と呼ばれるガイドラインの治療で改善しきれない症例群が存在する。少数ながら、救急外来に頻繁に受診、入院を繰り返し気

管支喘息治療の医療費高騰の大きな要因になる。好中球性炎症の併発がこうした難治化につながると考えられる。この症例群における研究段階の治療法として、潰瘍性大腸炎や関節リウマチ治療に行われている好中球除去療法の応用が期待されている。治療適応や治療効果の判定を慎重にする必要があるが、これにおける NO の有用性を検討する(石塚)。これらについては各施設随時協力し行っていく。また、同時期にバッグ運搬時の時間、気温、振動などによる影響についていくつかの条件を比較検討し、最適な運搬条件を設定する。

今年度は初年度であるため遠隔地測定の準備として方法論の確立を行い、カットオフを設定する。搬送のための実施条件、実際の測定の試行を行い、遠隔地測定の実際上の問題点について検討を行う。また、同時に FeNO を気管支喘息の観察に応用するため、気管支喘息を取り巻く臨床上的問題点についても解析する必要があり、本年度はまず運動誘発性喘息の検出における役割、COPD の評価、Alveolar NO の測定について解析した。

## B. 方法

以下の7検討を行った。

### 1) オフライン法方法論の検討(粒来、齋藤)

SIEVERS 法、CEIS 法について方法論の再調整とばらつきについて評価した。

### 2) 気管支喘息診断のカットオフ値(粒来、齋藤、石塚、熱田、白井)

相模原病院において SIEVERS 法、福島県立医大において CEIS 法の気管支喘息検出におけるカットオフを算出した。また、他の施設でその値が妥当であるか評価した。

### 3) 遠隔地測定の実際の条件設定および実際の測定(粒来、熱田、石塚、白井)

患者より回収した呼気を室温で車搬送と室内保管を比較、24時間後まで追跡。また、4℃下でのバック内濃度変化について、48時間後まで測定し、比較した。

また、遠隔地における呼気回収から拠点での測定を実際に行い、(SIEVERS法 石塚、白井)(CEIS法 熱田)、実地上の問題点について調査した。

#### 4) 気道過敏性との比較(粒来)

相模原病院外来で治療中の192名の吸入ステロイド治療で安定した喘息患者において、FeNO、呼吸機能、気道過敏性(Ach)を評価、比較した。

5) 喘息診療における Alveolar NO 測定の意義(白井)  
52例の成人喘息患者について、Two-compartment modelに基づく Tsoukias and George の方法(呼気流速 50,100,150,200,250ml/sの FeNO 測定を行った後解析)により測定し、健常人対照と比較した。

6) COPD の診療における FeNO 測定の意義(白井)  
喘息と COPD を合併する患者はしばしば経験されることから、COPD 患者 42 例を対象に FeNO 測定の意義について検討した。

7) アスリートの運動誘発性喘息検出における FeNO の意義(熱田)

国内トップクラスの選手が多数所属している順天堂大学スポーツ健康学部部に依頼し、128人のトップアスリートについて FeNO、呼吸機能、背景因子調査、気道過敏性検査を行い、運動誘発性喘息(EIA)における検討を行った。

(FeNO、気道過敏性検査について)

FeNO はオフライン法で測定した。SIEVERS 法は、SIEVERS 社オフラインキットを用い、最大吸気から一定流量(10[cmH<sub>2</sub>O]、70[ml/sec])で呼出、死腔分を排気後ミラーバックに回収した。CEIS 法では CEIS 法用キットを用い、最大吸気から一定流量(15[cmH<sub>2</sub>O]、50[ml/sec])で呼出、死腔分を排気後ミラーバックに回

収した。回収後18時間以内に SIEVERS 社 NO analyzer (280NOA)で測定した。COPD 調査、Alveolar NO については、オンライン法で評価した。気道過敏性検査は、相模原病院ではアセチルコリン(Ach)に対する過敏性を標準法で評価し、PC<sub>20</sub>を指標とした。順天堂大学ではアストグラフ法を用いた。

## C. 結果

### 1) オフライン法方法論の検討(粒来、齋藤)

現在日本で応用されているオフライン法のうち、SIEVERS 社より販売されている Bag collection kit をもちいた方法論(SIEVERS 法)について検討した。オンライン法に比較し70%程度の濃度になるが、正の相関をし、安定して測定できること、また、低流量で回収した際にはキットにより多少のばらつきがあり、それぞれのキットでの調整が必要であることを報告した(粒来ら、2007、2008日呼会誌)。また、オンライン法と同じ条件で回収できるキットを環境情報科学センターと共同で開発し(CEIS法)、測定値はオンライン法と一致すること、測定のばらつきも許容範囲内で実用に支障ないことを証明した(齋藤ら、2007 J Asthma)。

### 2) 気管支喘息診断のカットオフ値(粒来、齋藤、石塚、熱田、白井)

1)で確立した方法論について、カットオフの設定を行った。SIEVERS 法では、30ppbが喘息検出のよいカットオフであることを証明した(押方、粒来ら 2008日呼会誌)。その傾向は他施設での検証でもほぼ同様であった。また、CEIS 法では、カットオフは38ppbとなり、他の施設での追試の結果も同様であった。

### 3) 遠隔地測定の実際の条件設定(粒来、熱田、石塚、白井)

かかりつけ医で応用するにはバックの運搬条件、測定までのバック内の安定度合いを評価する必要がある。室

温において車内、室内にかかわらず24時間は安定していること、4℃下では48時間以上安定していることを見出した。そのため、運搬はクーラーボックスなどを用いた冷却下で行うこととした(粒来)。パイロット的に遠隔測定および運搬を行った結果では、バックの破損や運送の不備等なく安定して測定できると考えられた(熱田、石塚、白井)。

#### 4) 気道過敏性ととの比較(粒来)

気管支喘息の鋭敏な指標として気道過敏性があるが、これとオフライン法(SIEVERS法、CEIS法)の関連を評価した。ICS治療中192名において、PC<sub>20</sub>はSIEVERS法、CEIS法の両方とも有意な逆相関をした(SIEVERS:  $r=-0.31$ ,  $p<0.001$ , CEIS:  $r=-0.23$ ,  $p=0.0013$ )。SIEVERS法のFeNO値を基に高値群と正常群の二群に分けて分析したところ、FeNO高値群( $n=92$ )ではeNOとPC<sub>20</sub>が逆相関し、PC<sub>20</sub>と呼吸機能は相関しない一方、eNO正常群( $n=100$ )ではPC<sub>20</sub>とFeNOは相関せず、呼吸機能の指標と逆相関した。

(Tsuburai et al Allergology International 2008)

#### 5) 喘息診療におけるAlveolar NO測定の意味(白井)

オンライン法を用いて、52例の成人喘息患者について、Two-compartment modelに基づくTsoukias and Georgeの方法(呼気流速50,100,150,200,250ml/sのFeNO測定を行った後解析)により測定し、健常人対照と比較した。alveolar NO濃度は健常人対照よりも有意な高値を示し、ピークフロー値(Min%Max)と有意な負の相関を示した。

#### 6) COPDの診療におけるFeNO測定の意味(白井)

オンライン法を用いて、COPDは高値群では好酸球炎症を合併しており、吸入ステロイド反応性を示していると考えられた。FeNO高値群(57ppb以上)12例と低値群(57ppb未満)30例に分類された。高値群は低値群と比較して、喘息既往や夜間症状の比率、末梢好酸球

数などが有意に高値であった。また、高値群の5例(42%)で吸入ステロイド投与後のFeNOの低下と症状の改善が確認された。

#### 7) アスリートの運動誘発性喘息検出におけるFeNOの意義(熱田)

国内有数の陸上部である順天堂大学スポーツ健康学部陸上選手におけるEIA罹患率は30.5%であり、本邦における気管支喘息の罹患率に比し高値であった。自覚症状および呼吸機能検査のみでEIAと診断された症例は20.3%であった。一方、FeNO高値の自覚症状を有する呼吸機能・聴診所見正常な15例中の13例(86.7%)は気道過敏性を有し、潜在性EIA(10.2%)と考えられた。EIAでのFeNOは36.3ppbと非EIA群(25.0ppb)に比し有意に高く、オフライン法でのFeNO測定は運動誘発性喘息のスクリーニングに有用と考えられた。

## D. 考察

(1)については、FeNO測定法として、SIEVERS法は臨床応用可能な安定性を示しているが、そもそも高流量(375ml/s)を想定し設計されているため、低流量使用時はばらつき可能性があるが、今回の検討によりばらつきを極力排するためキットごとに流量の調査が必要であることが判明した。CEIS法については安定して測定できると考えられた。

また、(2)SIEVERS法およびCEIS法を用いたカットオフの設定では、30ppb、38ppbが最もよく、また感度、特異度とも既報告と同等レベルの精度を示し、臨床応用の可能性を示した。また、同検討により喫煙者では精度が下がること、それでもFeNO高値の症例は喘息である可能性が高いことが示されたが、これはオンライン法における既報告と一致する。

(3)搬送条件については、4℃下で48時間以内を

推奨とした。室温であれば24時間以内となるため、搬送距離が限られるが、48時間であれば、クール宅配便などを利用することでかなりの広範囲で対応でき、その分析器の設置が少なく済み、将来的にコストダウンが可能になると考えられた。また、院内測定時も4°Cで保管することを推奨し、時間外測定などにも対応できる可能性を示した。また、SIEVERS法、CEIS法とも実際の遠隔地の測定を行ったが、バッグの破損や搬送の不備、データのばらつきについては問題なく測定可能であり、遠隔地測定の実施は十分可能であると結論した。

(4) 気道過敏性ととの比較では、有意な逆相関を示した。もともとのオンライン法の既報告で気道過敏性ととの相関は報告されており、未治療の場合相関がよく、ICS治療によりそれのはっきりしなくなる、というのがコンセンサスであったが、本研究により治療で安定した喘息の中には、完全に安定し気道炎症、閉塞性障害、気道過敏性いずれも寛解になっている症例群のほか、見かけ上安定し気道炎症が残存、気道過敏性が亢進している群、見かけ上閉塞性障害があるが主としてリモデリングであり気道炎症のコントロールは出来ている群、が含まれており、既存の検査に加えてFeNOを追加したときにそうした治療不足の症例を検出する可能性を示した。気道過敏性は専門施設でしか行えないが精度の高い検査であり、それを侵襲のないFeNOと呼吸機能で予測することは臨床で大きな有用性を秘めている。また、気道過敏性とFeNOの比較の論文の中で本研究の参加人数は最大規模であり、オフライン法の妥当性を強く示唆するものである。

(5) については、呼気中NO濃度がほぼ正常でもalveolar NOが高値を示す症例、bronchial NOの高値が優位な症例などが示され、喘息のphenotypeの推定に有用な可能性が示唆された。ピークフロー値と負の相関を示したことは、日常の診療における喘息の活動性

を表していると考えられた。なお、測定不可能な症例の要因については今後の検討が必要である。

(6) では呼気NO測定によりCOPD症例における喘息因子の検出が可能であり、高値症例では吸入ステロイド反応が良好な症例が少なからず存在するが、ステロイド治療反応性の完全な予測は困難であることが示唆された。本項目は現在進行中であり、さらに症例を追加し詳細な解析を行い報告していく予定である。

(7) では、順天堂大学スポーツ健康科学部は国内有数の選手を輩出しており、わが国のトップアスリート集団といえる。そのため、運動能力が極めて高く、またトレーニングも常人に比べ厳しい条件で行われていると考えられる。そうした集団において、EIAの症例が多く存在した。トップアスリートにおける気道過敏性の亢進は特に冬季スポーツで顕著であるが既報告でも同様の現象が報告されており、厳しい運動による過換気などが原因と考えられている。また、そうしたアスリートは心肺能力が高いため、自覚症状が乏しいと考えられる。本研究の中で潜在的EIAが少なからず存在したのはそのためと考えられる。潜在的EIAに対して適切な治療を行うことは発作の予防のみならず本来持っている運動能力を十分発揮することにつながるため、適切な治療の必要性がある。しかしながら、そうした症例に気道過敏性を行うことは現実的でなく、今回用いたFeNOによってスクリーニング的に気道炎症を検出することは臨床上有意義な結果であると考えられる。

## E. 結論

我々の検討により、SIEVERS法、およびCEIS法の2法はFeNO評価法として、安定して評価できること、遠隔地測定が可能であること、気道過敏性と相関すること、一都四県にまたがって同じ方法論を用いて同様の値を得ることが判明した。これらの結果により、かかりつけ医で応用していくための基本的条件がそろい、プライマリーケアでの応用が十分可能であると考えられた。また、

研究の体制も整えることが出来た。今年度の結果を踏まえ、来年度は実際にかかりつけ医や FeNO 測定を未だ行っていない専門施設と協力し、遠隔地で実際の測定を開始する。SIEVERS 法、CEIS 法はそれぞれ有用と考えられるが、SIEVERS 法は US 製であるが、CEIS 法は国産でより安価にそろえることができることから、今後は遠隔地での測定は CEIS 法を中心にする予定である。

また、COPD との鑑別および AlveolarNO の測定について、オンライン法を用いた結果ではあるが臨床応用の可能性が示された。また、EIA は国内トップクラスの選手においても少なからず存在し、平均以上の運動能力が症状をマスクしている可能性が示され、適切な診断治療が必要であり、FeNO はスクリーニングとして有用な可能性があると考えられた。FeNO の臨床応用上の有用性と判定精度を高めるため、Asthma Control Test との相関、好中球除去療法を応用した重症喘息治療の評価、運動誘発喘息との関連についても現在症例を集積中であり、随時解析を行っていく予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

分担研究報告書にそれぞれ記載



厚生労働研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業  
分担研究報告書

気管支喘息の診断、治療判定のための簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討  
—呼気 NO 測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性—

CEIS 法の検討

研究分担者 斎藤純平(福島県立医科大学医学部呼吸器内科)

研究協力者 佐藤俊、福原敦朗(福島県立医科大学医学部呼吸器内科)

**研究要旨** 気管支喘息の簡便かつ鋭敏で非侵襲的な検査法として呼気一酸化窒素 (FeNO) 測定法が開発され、日常診療に用いられつつある。FeNO 測定には Offline 法と Online 法がある。病診連携を絡めたプライマリーケア医による喘息診断・スクリーニングや疫学調査などに利用するには、FeNO 測定器に直接呼気して測定する Online 法よりは、専用のバック内に呼気をためて回収し、後でまとめて測定する Offline 法の方が、汎用性が高く、安価に測定できるため有用ではないかと考えられる。しかし、Offline 法に関する基礎データは不足している。また、これまで報告されている Offline 法の FeNO 値は Online 法の FeNO 値と比べて整合性に乏しい。その理由の一つとして、Online 法と Offline 法の測定条件が異なる点が挙げられる。そこで、当施設では、新たに開発した Offline 法測定キット (CEIS 法) を用いて FeNO 値を測定し、①Online 法と Offline (CEIS) 法における FeNO 値の整合性、②Offline (CEIS) 法を用いた気管支喘息などのアレルギー性気道炎症スクリーニングのための FeNO cutoff 値について検討した。①整合性に関しては、Online 法と Offline (CEIS) 法では同等の FeNO 値が得られることがわかった。②アレルギー性気道炎症スクリーニングのための cutoff 値は非喫煙群: 38 ppb (感度: 81.8%、特異度: 85.7%)、喫煙群: 32.9 ppb (感度: 66.7%、特異度: 80.3%) で、非喫煙群では既報告と同程度であった。喫煙群では非喫煙群と比べて若干精度は劣るが、十分臨床応用が可能な結果と考えられた。

以上より、Offline (CEIS) 法で測定した FeNO 値は Online 法の FeNO 値と同等であり、新たな FeNO 測定法として臨床応用可能と考えられた。また、Offline (CEIS) 法を用いた FeNO 測定は気管支喘息などのアレルギー性気道炎症のスクリーニング法としても有用である可能性が示唆された。

A 研究目的

近年、気管支喘息の簡便かつ鋭敏で非侵襲的な検査法として呼気一酸化窒素 (FeNO) 測定法が開発され、日常診療に用いられつつある。FeNO 測定には Offline 法と Online 法がある。病診連携を絡めたプライマリーケア医による喘息診断・スクリーニングや疫学調査などに利用するには、FeNO 測定器に直接

呼気して測定する Online 法よりは、専用のバック内に呼気をためて回収し、後でまとめて測定する Offline 法の方が、汎用性が高く、安価に測定できるため有用ではないかと考えられる。しかし、Offline 法に関する基礎データは不足している。また、これまで報告されている Offline 法の FeNO 値は Online 法の FeNO 値と比べて整合性に乏しい。その

理由の一つとして、Online 法と Offline 法の測定条件が異なる点が挙げられる。そこで、当施設では、新たに開発した Offline 法測定キットを用いて FeNO 値を測定する方法 (CEIS 法\*) にて、①Online 法と Offline (CEIS) 法における FeNO 値の整合性、②Offline (CEIS) 法を用いた気管支喘息などのアレルギー性気道炎症スクリーニングのための FeNO cutoff 値の検討を行った。

\*CEIS 法：新たに開発した専用キットを用いて、Online 法と同じ口腔内圧：16cmH<sub>2</sub>O、呼出流速：50ml/s で呼気を出し、最初の 10 秒間の呼気 (死腔量：500ml) は捨て、残りの 10~20 秒間の呼気をバック内に回収し 1 時間以内に FeNO 測定器にて測定した。

## B. 方法

以下の 2 つの検討を行った。

1) Online 法と Offline 法 (CEIS 法) との整合性  
20 人のボランティアを対象に 1 分間のインターバルをあげながら Online 法にて 5 回測定を行った。続いて 5 分間のインターバルの後、Offline (CEIS) 法にて 5 回測定した。

2) アレルギー性気道炎症スクリーニングのための FeNO 値  
274 人を対象に ATS-DLD 質問表によるアンケート調査と採血 (IgE (RAST/RIST))、Offline (CEIS) 法による FeNO 測定を行った。そして、FeNO に影響を及ぼす因子である喫煙の有無により 2 群に分類した後、質問表と採血結果から反復喘鳴群、非喘鳴アトピー群、非喘鳴非アトピー群の 3 群に分類し、各群の FeNO 値を検討した。最後に反復喘鳴を判別するための FeNO cutoff 値について検討した。

## C. 結果

1) Online 法と Offline 法 (CEIS 法) との整合性  
FeNO 平均値は Online 法：67.5±3.86 ppb、Offline (CEIS) 法：68.1±3.18 ppb であり、両測定値間に有意差はなく (p>0.5)、両測定法間には非常に強い相関を認めた (r=0.999)。測定値の変動係数の平均は、Online 法：7.24%、Offline (CEIS) 法：5.35% であり、Offline (CEIS) 法における変動幅が有意に小さかった (p<0.05)

2) アレルギー性気道炎症スクリーニングのための FeNO 値  
非喫煙群 (200 人)、喫煙群 (74 人) における 3 群間の検討では、反復喘鳴群が他 2 群に比べ有意に FeNO が高値であった (p<0.01)。また、多変量ロジスティック回帰分析の結果、FeNO は喫煙やアトピーとは無関係に、反復喘鳴を判別する最もよい指標であることがわかった。最後に、反復喘鳴をスクリーニングするための FeNO cutoff 値は、非喫煙群：38 ppb (感度：81.8%、特異度：85.7%)、喫煙群：32.9 ppb (感度：66.7%、特異度：80.3%) であった。

## D. 考察

これまで Offline 法による FeNO 測定は、既存の SIEVERS 社製キットを用いてきた。本キットは、国際ガイドラインで記載されている高い呼出流速 (375ml/s) を想定し設計されているため、低流速時にはばらつく可能性がある。実際、SEIVERS キットで Online 法と同程度の条件に設定しようとしても、口腔内圧：10cmH<sub>2</sub>O、呼出流量：70ml/s となり、Online 法で推奨されている呼出流速 (50ml/s) と同じ条件にはできない。よって、呼出流速の影響をうける FeNO 値は、Online 法と Offline 法の間で整合性がとれていなかった。更に、これまでの報告をみると、Online 法では死腔 NO を除去しているが、Offline 法の報告の多くは死腔 NO を一緒にバック内に回収

してしまうため、両測定法における FeNO 値の解離に影響を及ぼす一因となっている可能性が考えられた。そこで、我々は、新たに開発した Offline 測定キット (CEIS 法) を用いて、Online 法と同じ測定条件 (口腔内圧: 16cmH<sub>2</sub>O、呼出流速: 50ml/s) で、最初の 10 秒間の呼気 (死腔量: 500ml) を除去した後に、呼気をバックに回収して FeNO を測定したところ、Online 法とほぼ同等の FeNO 値が得られることがわかった。よって、市中病院や開業医など、高価な据え置き型 FeNO 測定器が置けない施設でも、比較測定が十分可能であると考えられた。

そこで、成人の健康診断受診者 274 名を対象に、本キットを用いて FeNO を測定したところ、FeNO 値は気管支喘息の基準として疫学的に用いられる反復喘鳴群で有意に高値を示した。更に、多変量解析の結果、FeNO は喫煙やアトピーの影響を受けずに反復喘鳴 (気管支喘息の疫学指標) を判別する最もよい指標であることがわかった。最後に、スクリーニングのための FeNO cutoff 値は非喫煙群: 38 ppb (感度: 81.8%、特異度: 85.7%)、喫煙群: 32.9 ppb (感度: 66.7%、特異度: 80.3%) であることがわかった。この結果から、喫煙群では非喫煙群と比べて若干精度は劣るが、Offline (CEIS) 法により測定した FeNO は気管支喘息スクリーニング指標として臨床応用が可能であると考えられた。

## E. 結論

以上より、Offline (CEIS) 法で測定した FeNO 値は Online 法の FeNO 値と同等であり、新たな FeNO 測定法として臨床応用可能と考えられた。また、Offline (CEIS) 法を用いた FeNO 測定は気管支喘息などのアレルギー性気道炎症のスクリーニング法としても有用である可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Saito J, Sato S, Hasunuma H, Ishimaru Y, Kanegae H, Kudo S, Munakata M. Off-line fractional exhaled nitric oxide measurement is useful to screen allergic airway inflammation in an adult population. *J Asthma*. 44: 805-810, 2007.
2. Wang X, Saito J, Tanino Y, Ishida T, Fujita T, Munakata M. Mannose binding lectin gene polymorphisms and asthma. *Clin Exp Allergy*. 37: 1334-1339, 2007.
3. 斎藤純平、棟方充: 気管支喘息診断と管理における呼気一酸化窒素測定の意義. *呼吸器科*, 11 (5): 575-586, 2007.
4. Inoue K, Wang X, Saito J, Tanino Y, Ishida T, Iwaki D, Fujita T, Kimura S, Munakata M. Plasma UGRP1 levels associate with promoter G-112A polymorphism and the severity of asthma. *Allergol Int*. 57: 1-20, 2008.
5. Sato S, Saito J, Sato Y, Ishii T, Wang X, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 102: 1452-1459, 2008.
6. 斎藤純平、棟方充: COPD (慢性閉塞性肺疾患) の病態と治療. 呼気凝集液のバイオマーカー. *カレントセラピー* 26(3): 74, 2008.
7. 斎藤純平、棟方充: 呼気凝縮液. *呼吸器科* 13:

354-361, 2008.

8. 斎藤純平、棟方充：気道アレルギー炎症のモニタリング法としての呼気NOの有用性. アレルギーの臨床 29: 53-60, 2008.
9. 斎藤純平、棟方充：呼気NOと喘息. (工藤翔二ほか監修) Annual Review 呼吸器, 中外医薬社, 東京, 2009, pp156-167.

fractional exhaled nitric oxide as a marker of asthma control. European Respiratory Congress. Berlin, Germany, 2008.

#### 学会発表

1. 佐藤俊、斎藤純平、佐藤康子、石井妙子、室井美穂、王新濤、谷野功典、石田卓、棟方充. 福島県立医科大学医学部呼吸器科. :呼気NOで咳喘息、非喘息性好酸球性気管支炎の鑑別が可能か? 第47回日本呼吸器学会総会. 東京、2007.
2. 斎藤純平、棟方充. :呼気NO (FeNO) によるアレルギー性気道炎症のモニタリング. (ワークショップ). 第47回日本呼吸器学会総会. 東京、2007.
3. Sato S, Saito J, Sato Y, Ishii T, Muroi M, Wang X, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. FeNO may be a useful marker to distinguish cough variant asthma from eosinophilic bronchitis without asthma. World Asthma Meeting. Istanbul, Turkey, 2007.
4. 斎藤純平、猪腰弥生、斎藤香恵、仲川奈緒子、福原敦朗、石井妙子、佐藤俊、王新濤、谷野功典、石田卓、棟方充. 福島県立医科大学呼吸器内科. :気管支喘息コントロールにおける呼気NO (FeNO) の有用性. 第48回日本呼吸器学会総会. 神戸、2008.
5. Saito J, Sato Y, Inokoshi Y, Saito K, Nakagawa N, Fukuhara A, Ishii T, Sato S, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Clinical usefulness of

気管支喘息の診断、治療判定のための簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討

—呼気NO測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性—

### EIA 検出における FeNO オフライン法の有用性

研究分担者 熱田了（順天堂大学呼吸器内科）

**研究要旨** 気管支喘息は慢性の好酸球性炎症が惹起する発作性可逆性の気道閉塞を呈する疾患である。診断および治療評価のために簡便かつ客観的な指標が望まれており、好酸球性気道炎症の証明法として、非侵襲的な呼気一酸化窒素濃度（FeNO）測定が期待されている。プライマリーケア医におけるスクリーニングや疫学的な調査への応用可能な方法論として、オフライン法が挙げられ、拠点施設に共有の分析器を置き各診療施設で回収した呼気を運搬し測定することでより安価に測定しうる。しかし、現時点ではオフライン法の報告に乏しい。そこで、本研究班では気管支喘息患者においてオフライン法による eNO 測定を検討、診療応用の可能性について模索している。

当施設では、運動選手の EIA と FeNO の関連に注目している。運動選手の EIA の有病率は一般人に比し高いと報告されているが、本邦においてその検討は充分でない。EIA においても好酸球性慢性気道炎症が認められ、重症度と相関している。近年、好酸球性気道炎症の評価に呼気中一酸化窒素濃度（FeNO）測定の有用性が認められてきている。そのため本邦における EIA の疫学的・病態学的検討を行った。通常練習（運動負荷）前に運動誘発性喘息に関する問診票によるアンケート調査、運動負荷前後に聴診、呼吸機能検査・FeNO 濃度を測定し、EIA を疑われる症例に関しては気道過敏性検査を行った。全 128 例のうち EIA は 30.5% と非常に高値であった。そのうち呼吸機能低下を認めないが、EIA を示唆する自覚症状と FeNO 高値・気道過敏性陽性の潜在性 EIA が 10.2% 含まれ、EIA の確実な診断と治療が必要であると考えられた。FeNO は非 EIA 群に比べ EIA 群で有意に高く（25.0 ppb vs 36.3 ppb）EIA 診断に有用と考えられた。

#### A. 研究目的

運動選手の EIA の有病率は一般人に比し高いと報告されているが、本邦においてその検討は充分

でない。EIA の病態の首座は通常の気管支喘息同様、気道の慢性好酸球性気道炎症であるが、その重症度は気道過敏性や好酸球性気道炎症と相関

する。近年、好酸球性炎症の評価に呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定の有用性が認められてきている。しかしながら遠隔地でかつ屋外のグラウンドに於いて FeNO を EIA スクリーニング目的で測定するためには、オンライン法では測定機器自体の問題やコストの問題から FeNO の測定は困難である。そこで拠点施設に分析器を置き各施設で回収した呼気を運搬し測定するオフライン法を用いて、本学スポーツ健康科学部の陸上競技部の所属選手における EIA を、オフライン法を用いた FeNO の観点から検討する。

## B. 研究方法

順天堂大学スポーツ健康科陸上部所属の 128 名のアスリートに対し、運動負荷前に運動誘発性喘息に関する問診票によるアンケート調査、運動負荷前後に聴診、呼吸機能検査・FeNO を測定した。EIA を疑われる症例に関しては気道過敏性検査を行った。また、遠隔地であるグラウンドにおけるオフライン法での FeNO 測定値と拠点施設でのオンライン法による FeNO 測定値を比較し、そのばらつきを検討した。

## C. 結果

陸上部所属全 128 例のうち EIA は 30.5% (39 例/128 例) と非常に高値であったが治療例は 4.7% であった。そのうち運動負荷による呼吸機能低下を認めないが、EIA を示唆する自覚症状と FeNO 高値・気道過敏性陽性の潜在性 EIA を 10.2% (13 例/128 例) 認め、確実な診断と治療が必要であると考えられた。また FeNO は非 EIA 群に比べ EIA 群で有意に高く (25.0 ppb vs 36.3 ppb;  $p=0.008$ )、EIA 診断に有用と考えられた。またグ

ラウンドでのオフライン法による FeNO 値と拠点施設でのオンライン法による FeNO 値の間には有意な差がなかった。

## D. 考察

順天堂大学スポーツ健康科陸上部は国内有数の選手を輩出しており、わが国のトップアスリート集団といえる。そのため、運動能力が極めて高く、またトレーニングも常人にくらべ厳しい条件で行われていると考えられる。そうした集団において、EIA の症例が多く存在した。トップアスリートにおける気道過敏性の亢進は特に冬季スポーツで顕著であるが既報告でも同様の現象が報告されており、厳しい運動による過換気などが原因と考えられている。また、そうしたアスリートは心肺能力が高いため、自覚症状に乏しいと考えられる。本研究の中で潜在的 EIA が少なからず存在したのはそのためと考えられる。潜在的な EIA に対して適切な治療を行うことは発作の予防のみならず本来持っている運動能力を十分発揮することにつながるため、適切に治療する必要性がある。しかしながら、そうした症例に気道過敏性を行うことは現実的でなく、今回用いた FeNO によってスクリーニング的に気道炎症を検出することは臨床上有意義な結果であると考えられる。

また、こうした症例に関して FeNO を測定することは気道炎症の惹起を検出するの有用と予測されていたが、機械を移動する、もしくは運動負荷を病院環境の中でかける、という条件上の制約があり、研究事態が困難であった。今回、オフライン法を応用することでこうした制約なく、通常の練習量の中での気道炎症をモニタリングできたことは大変有意義であったと考えられる。

また、今回のように遠隔地で測定する試み自体が今まで報告されておらず、我々が今回行った約300例の測定実績は、本研究班全体で今後行うオフライン法を用いた FeNO 測定のかかりつけ医への普及の可能性を開いたものである。千葉県から東京都への搬送によっても測定が可能であったことは、拠点施設を中心として広範囲で測定が可能であることを強く示唆する。

## E. 結論

運動誘発性喘息の診断に FeNO 測定は有用であった。また、遠隔地の屋外におけるオフライン法での FeNO 測定は可能であると考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Yoshioka M, Sagara H, Takahashi F, Harada N, Nishio K, Mori A, Ushio H, Shimizu K, Okada T, Ota M, Ito YM, Nagashima O, Atsuta R, Suzuki T, Fukuda T, Fukuchi Y, Takahashi K.

Role of multidrug resistance-associated protein 1 in the pathogenesis of allergic airway inflammation.

Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008 Oct 17

熱田了 ステロイドによる気道上皮細胞アポトーシスと MMP 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)46 巻 1 号 Page66, 2008

熱田了 MMP-7 による気道上皮細胞アポトーシスの制御 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)46 巻 1 号 Page65, 2008

宿谷威仁(順天堂大学 医学部呼吸器内科), 熱田了, 守尾嘉晃, 佐藤弘一, 鈴木勉, 瀬山邦明, 高橋和久 多発性肝動脈門脈シャントを伴った単発性肺動静脈瘻の1例

日本呼吸器学会雑誌(1343-3490)45 巻 9 号  
Page715-719, 2007.09

## 2. 学会報告

熱田了ら 運動選手における運動誘発性喘息の検討 第58回日本アレルギー学会秋季臨床大会

気管支喘息の診断、治療判定のための簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討

—呼気 NO 測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性—

### 好酸球性副鼻腔炎合併症例、難治性喘息症例での検討

研究分担者 石塚 全（群馬大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学 助教）

研究協力者 久田剛志（群馬大学医学部附属病院 呼吸器・アレルギー内科 助教）

**研究要旨** 気管支喘息の基本病態である慢性気道炎症を評価する方法として、患者への侵襲が少なく簡便な呼気 NO 濃度 (FeNO) 測定は非常に有用である。FeNO 測定の標準法としてオンライン法が推奨されているが、多数の患者の呼気ガス検体を集め、まとめて測定できるオフライン法は実地診療においてオンライン法よりも遥かに有用な FeNO 測定法である。吸入ステロイド薬を主体とした薬物療法により気管支喘息患者の多くは症状がコントロールされるが、症状のコントロールと気道炎症のコントロールが必ずしも相関するわけではない。特に、嗅覚障害を自覚している患者では治療中にもかかわらず FeNO が高値で気道炎症が強く持続していると思われる患者が多い。そこで、長期管理薬にて治療中の喘息患者の FeNO をオフライン法（主任研究者の粒来により報告されている SIEVERS 法）とオンライン法を用いて測定し、嗅覚障害、鼻ポリープ、篩骨洞病変のいずれかが存在し、臨床的に好酸球性副鼻腔炎の合併が疑われる患者群（合併群）とその他の患者（コントロール群）で比較した結果、オフライン法（SIEVERS 法）ではコントロール群  $32.2 \pm 18.8$  ppb（平均値  $\pm$  標準偏差、 $n=147$ ）、合併群  $59.0 \pm 29.2$  ppb ( $n=31$ ) で有意差を認めた。オンライン法でもコントロール群  $33.6 \pm 17.9$  ppb ( $n=50$ )、合併群  $100.9 \pm 39.1$  ppb ( $n=19$ ) で、有意に合併群で FeNO が高値であった。以上の結果より、好酸球性副鼻腔炎の合併患者では副鼻腔と同様に気管支における炎症も治療抵抗性であることが示唆された。また、関節リウマチや潰瘍性大腸炎の治療法として有効性が示されている白血球除去療法(LCAP)を経口ステロイド薬の連用が避けられない難治性喘息患者を対象として臨床試験を行う予定である。ステロイド抵抗性の炎症性疾患での有効性が期待される治療法であるので、ステロイド抵抗性の気管支喘息患者への安全性、有効性を評価するとともに、抗炎症効果の客観的な評価をするために治療前後での FeNO を測定する予定である。

#### A 研究目的

気管支喘息の気道炎症のマーカーとして呼気 NO 濃度(FeNO)測定が推奨されている。私たちの施設では FeNO 測定法として呼気流速 50ml/s でのオンライン法と粒来らが報告したオフライン法(SIEVERS 法、口腔内圧 10cmH<sub>2</sub>O、推定呼気流速 約 70ml/s)を用いてきた。特に

オフライン法は NO 測定装置が設置されていない病院で診療する患者の FeNO 測定に有用であり、大学病院においても、診療をしながら呼気サンプルを収集し、一度に多くの患者の FeNO 測定ができるという点においてオンライン法よりも遙かに実用的である。

今回、標準的な薬物療法にて治療中の気管支



喘息患者の FeNO をオフライン法（主に SIEVERS 法）およびオンライン法によって測定し、臨床的に好酸球性副鼻腔炎の合併が疑われる気管支喘息患者と合併のない気管支喘息患者の 2 群で FeNO の比較をした。

また、私たちは通常の治療を行っても症状がコントロールされず、経口ステロイド薬の連用が避けられない難治性喘息患者に対する新規治療法の開発を進めてきた。すでに、難治性喘息患者 9 名を対象として、潰瘍性大腸炎での有効性が確認されている顆粒球・単球吸着除去療法 (GCAP) を行い、GCAP 施行前後でピークフロー値の有意な増加を確認した。この効果は抗炎症作用に基づくと思われたが、証明することができなかった。そこで、難治性喘息患者を対象として高用量白血球除去用カラムを用いた白血球除去療法 (LCAP) による臨床試験を計画し、その有効性を Asthma control test (ACT)、PEF、呼吸機能などに加えて、FeNO を指標として再評価することとした。

## B. 方法

### 1. FeNO 測定の実際

群馬大学病院、桐生厚生総合病院（群馬大学からの距離約 30km）と済生会前橋病院（約 5km）の 3 か所の病院において、気管支喘息患者を対象としてオフライン法で FeNO を測定した。群馬大学病院では併せてオンライン法による測定を行った。SIEVERS 法は、SIEVERS 社オフラインキットを用い、最大吸気から一定流量 (10 [cmH<sub>2</sub>O]、70 [ml/sec]) で呼出、死腔分を排気後ミラーバックに回収した。CEIS 法では CEIS 法用キットを用い、最大吸気から一定流量 (15 [cmH<sub>2</sub>O]、50 [ml/sec]) で呼出、死腔分を排気後ミラーバックに回収した。

回収後 8 時間以内に SIEVERS 社 NO analyzer (280NOA) で測定した。

### 2. 好酸球性副鼻腔炎の合併の有無の判定

以下の 3 項目のいずれか 1 つを確認した患者を好酸球性副鼻腔炎合併疑いの患者とした。1. 嗅覚障害を自覚。2. 耳鼻咽喉科医の診察による鼻ポリープの確認。3. 副鼻腔 CT により篩骨洞に病変が存在。

### 3. 臨床試験の計画

白血球除去効率および 1 回の血液処理能力の大きい、高用量の白血球除去用カラム (セルソーパー®CS-180S、旭化成クラレメディカル社製) を用い、難治性喘息患者を対象として 1 週間隔で計 2 回の白血球除去療法を施行し、有効性を評価する臨床試験を計画した。

## C. 結果

臨床的に好酸球性副鼻腔炎の合併が疑われた患者 (合併群) と合併がない患者 (コントロール群) で治療下での FeNO を比較した結果、オフライン法 (SIEVERS 法) ではコントロール群では  $32.2 \pm 18.8$  ppb ( $n=147$ 、男性 61 名、女性 86 名) であったのに対して合併群では  $59.0 \pm 29.2$  ppb ( $n=31$ 、男性 11 名、女性 20 名) で有意に ( $p < 0.01$ ) に高値であった。オンライン法でもコントロール群  $33.6 \pm 17.9$  ppb ( $n=50$ ) に対して合併群  $100.9 \pm 39.1$  ppb ( $n=19$ ) で、有意に ( $p < 0.01$ ) に高値であった。

また、臨床研究「難治性喘息におけるセルソーパー®CS-180S を用いた高用量白血球除去療法の有効性の検討」が 2008 年 10 月 22 日に群馬大学医学部附属病院の臨床試験審査委員会で協議、承認され、2008 年 11 月 1 日より実施可能となった。

#### D. 考察

アレルギー性鼻炎と気管支喘息の合併に関しては、One airway one disease という考えに基づき、上気道と下気道の両方の炎症の関連、治療の重要性が強調されている。しかしながら、成人喘息における上気道病変の治療上の問題点はアレルギー性鼻炎の合併ではなく、アスピリン喘息患者、Churg-Strauss 症候群などの患者に代表される好酸球性副鼻腔炎の合併である。吸入ステロイド薬を基本に、長時間作用性吸入 $\beta_2$  刺激薬、ロイコトリエン拮抗薬、徐放性テオフィリンを組み合わせた標準的な治療により、喘息発作や夜間症状、昼間の息切れなどの自覚症状はコントロールされるが、嗅覚消失が改善しない気管支喘息患者は多い。このような患者では好酸球性副鼻腔炎を合併していることが多い。今回の検討により、臨床的に好酸球性副鼻腔炎の合併が疑われる気管支喘息患者では、喘息の症状に基づいた治療を行っても、その他の気管支喘息患者に比べて、FeNO に反映される気道炎症の制御が不十分なことが予想された。しかしながら、このような患者において、副鼻腔炎の治療も兼ねて、経口ステロイド薬を追加投与すべきかどうか今後の検討を要する。

また、難治性喘息患者には様々なサブタイプが存在すると思われるが、標準的な治療に経口ステロイド薬を追加するか、今後、アトピー型喘息では Omalizumab の投与が考慮されるようになると思われる。しかしながら、難治性喘息では IgE の病態への関与の不明な場合が多く、Omalizumab の適応となる患者は限られる。難治性喘息患者では気道炎症がステロイド抵抗性で、高用量の吸入ステロイド薬と経口ステロイド薬を使用しても FeNO が異常高値を示すサブタイプが存在する。前述の好酸球性副鼻

腔炎を合併した喘息やアスピリン喘息の重症例はこのサブタイプに属すると思われる、非アトピー型喘息であることが多い。白血球除去療法はステロイド抵抗性の潰瘍性大腸炎や関節リウマチに有効性が証明されていることより、ステロイド抵抗性の気道炎症が病態に関与する難治性喘息には効果が期待できる可能性があると思われる。

#### E. 結論

嗅覚障害や鼻ポリープ、篩骨洞優位の炎症を特徴とする好酸球性副鼻腔炎を合併する気管支喘息患者では FeNO に反映される気道炎症が強く、吸入ステロイド薬を主体とした治療を行っても気道炎症の制御が不十分なケースが多いと思われた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, et al. Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun.* 367 509-515 2008

Utsugi M, Ishizuka T, Hisada T, et al. Hypoxemia with high alveolar-arterial oxygen gradient but no lung involvement in a patient with Churg-Strauss syndrome: case report.

*Int J Immunopathol Pharmacol* 21 251-253 2008

Zhao JJ, Shimizu Y, Dobashi K, Kawata T, Ono

A, Yanagitani N, Kaira K, Utsugi M, Hisada T,

Ishizuka T, Mori M      The relationship between  
oxidative stress and acid stress in adult patients  
with mild asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol*  
18 41-45 2008

Ishizuka T, Hisada T, Aoki H, Mori M. Resolvin E1:  
a novel lipid mediator in the resolution of allergic  
airway inflammation *Expert Rev Clin Immunol* 4  
669-672 2008

Ono A, Utsugi M, Masubuchi K, Ishizuka T, et al  
Glutathione redox regulates TGF- $\beta$ -induced  
fibrogenic effects through Smad3 activation *FEBS  
Lett* 583 357-362 2009

## 2. 学会報告

石塚 全ほか チオトロピウムが有効であった重症気  
管支喘息の一例 第20回日本アレルギー学会春季  
臨床大会 ホテル日航東京

土橋邦生、久田剛志、石塚 全ほか 総合アレルギー  
対策住宅の気道炎症改善効果 第48回日本呼  
吸器学会学術講演会 神戸コンベンションセンター

小野昭浩、宇津木光克、石塚 全ほか グルタチオ  
ンレドックスは TGF- $\beta$  で誘導される気道リモデリング  
形成を抑制する 第48回日本呼吸器学会学術講  
演会 神戸コンベンションセンター

松崎晋一、石塚 全ほか ヒト気道上皮細胞におけ  
る LPA 受容体を介した RANTES 産生抑制効果

第48回日本呼吸器学会学術講演会 神戸コンベン  
ションセンター

Aoki H, Hisada T, Ishizuka T et al. Resolvin E1  
dampens airway inflammation and  
hyperresponsiveness in a murine model of asthma.  
第48回日本呼吸器学会学術講演会 神戸コンベン  
ションセンター

Ichimonji I, Ishizuka T et al. Extracellular acidic pH  
increased intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration and  
interleukin-6 production through OGR1 in human  
bronchial smooth muscle cells. 第48回日本呼吸器  
学会学術講演会 神戸コンベンションセンター

関 香織、石塚 全ほか 細胞内グルタチオンによる  
マウス肥満細胞からのロイコトリエン C4 産生調節  
第48回日本呼吸器学会学術講演会 神戸コンベン  
ションセンター

宇津木光克、土橋邦生、石塚 全ほか ヒトマクロフ  
ージ・樹状細胞における LPS 惹起 IL-23 発現シグ  
ナル伝達機構 第48回日本呼吸器学会学術講演  
会 神戸コンベンションセンター

青木 悠、久田剛志、石塚 全ほか 新規抗炎症メ  
ディエーター-Resolvin E1 の Th2 系疾患モデルへの  
作用 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会  
東京国際フォーラム

石塚 全ほか ヒト好塩基球の IgE を介する IL-8 産  
生 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 東  
京国際フォーラム

宇津木光克、土橋邦生、石塚 全ほか ヒトマクロファージ・樹状細胞からの IL-12 産生は PI3K p110b による正の制御を受ける 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京国際フォーラム

関 香織、石塚 全ほか プロスタノイドによるマウス肥満細胞からの LTC4 産生抑制作用 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京国際フォーラム

古賀康彦、土橋邦生、石塚 全ほか RhoA の不活化を介した p116Rip のミオシンリン酸化に対する抑制的影響 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京国際フォーラム

小野昭浩、宇津木光克、石塚 全ほか ヒト気道細胞株における VEGF の産生とレドックス制御 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京国際フォーラム

一文字功、石塚 全ほか 細胞外 pH 低下は OGR1 を介してヒト気管支平滑筋細胞から IL-6 を産生させる。 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京国際フォーラム

久田剛志、石塚 全ほか 成人喘息患者の QOL における吸入ステロイド薬シクレソニドの有用性 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京国際フォーラム

松崎晋一、石塚 全ほか LPA 受容体を介したヒト気道上皮細胞における RANTES 産生抑制機序 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京国際フォーラム