

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)
分担研究報告書

ユビキタス・インターネットを活用したアレルギー疾患の自己管理および生活環境改善支援システム、
遠隔教育システム、患者教育・長期観察システムに関する研究

研究分担者 田中 裕士 札幌医科大学医学部 内科学第三講座 准教授

研究要旨

喘息患者QOLの向上を外来診療でより客観的に検討するため、QOL 質問表である ACT™ 以外に、呼気中一酸化窒素(FeNO)および impulse oscillometry (IOS) を用いて検討した。UMIN-INDICE 登録システムに登録した 40 名を対象に、吸入ステロイドと長時間作用性β2 刺激薬をそれらの配合薬への変更を検討した。ACT および IOS の変動から、自覚症状、末梢気道狭窄・肺内不均等分布は有意に改善したが、FeNO は改善しなかった。その理由として、アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎合併症例では喘息が改善しても FeNO が十分に低下しないことが判明した。IOS と FeNO は患者の努力非依存性指標であるため信頼できる外来マーカーの一つであることが示唆された。コメディカル・患者を対象とした啓発講演会を各地域で開催し、インターネットを用いた喘息の e-ラーニングを継続し、さらに本年は NHK 教育番組「きょうの健康」に出演し、本研究の一部を紹介し、NHK テキストに URL を紹介した。

1) 患者登録システム (UMIN-INDICE) を使った
患者 QOL 向上に関する研究

A. 研究目的

患者生活改善支援を向上するための日常診療において、質問形式の QOL 調査表以外にも、より鋭敏でかつ客観的な指標が求められる。われわれはこれまで新たな biomarker として呼気中の一酸化窒素(FeNO)、impulse oscillometry (IOS) による呼吸抵抗およびリアクタンスを用いてきた。これらは外来で簡易に測定でき、患者の努力はほとんどない。昨年度の本研究で、これまでの呼吸機能と IOS との相関の結果から、末梢気道病変とその肺内不均等の検出にする指標として R5-R20、X5、Resonant frequency が有用であり、中枢気道狭窄は R5 が有用であることを提示した。本年はこれらの指標を用いて、喘息臨床でどの程度役立つかについて検証する。

B. 研究方法

平成 20 年度から本研究で継続している成人喘息の UMIN-INDICE 登録システムを用い、末梢気道病変に注目した吸入薬変更に伴う Asthma Control Test (ACT)™、ドイツ Jaeger 社製のマスタースクリーン IOS を用いた末梢、中枢気道抵抗および共振周波数 (Fres) およびスウェーデン Aerocrine 社の NIOX MINO®を用いた FeNO を

測定し、これらの指標を基にしたオーダーメイド治療の臨床研究を行う。

UMIN-INDICE に登録した成人喘息対象中、フルチカゾン (FP) とサルメテロール (SLM) を 6 月以上吸入し症状の安定している 40 名を対象とした。内訳は FP400□g/日+SLM100□g/日が 20 名および FP600□g/日+SLM100□g/日を 20 名である。すべての症例を FP と SLM の合剤 (SFC250 で 1 回 1 吸入 (SFC500□g/日=FP500□g+SLM100□g/日) に変更し 4 週間後に IOS, FeNO, および ACT を再検した。

IOS での測定項目は、5Hz での呼吸抵抗 (R5, kpasL-1)、20Hz での呼吸抵抗 (R20, kpasL-1)、R5-R20 (KpasL-1)、5Hz でのリアクタンス (X5, kpasL-1)、リアクタンス 0 での共振周波数 (Fres: resonant frequency, Hz)、リアクタンス 0 以下の面積つまり X5 と Fres とリアクタンス 0 で囲まれる面積 (AX, kpa L-1) である。統計は SPSS®Statistics 17.0 を用いた。

(倫理面への配慮) 本検討は、健康保険診療範囲内の診療結果を前向きに検討したもので、FeNO, IOS の測定については大学の IRB 委員会の承認を受け、書面によるインフォームドコンセントを得ている。また、患者のデータの管理には細心の注意を払い、名前は記号化して行った。

C. 研究結果

40例すべての症例で、副作用なく4週間の治療を完全に遂行できた。SFCに変更後の検査IOSのすべての指標(R5、R20、R5-R20、X5、Fres、AX)は改善し($p < 0.001$) (図1~3)、ACTも(22.0 ± 1.9 vs. 23.8 ± 1.1 , $p < 0.05$)改善したが、FeNOは改善しなかった(図4)。対象からアレルギー性鼻炎・副鼻腔炎合併例12例を除くとFeNOは有意な減少($p = 0.0016$)を示し効果が認められた(図5)。

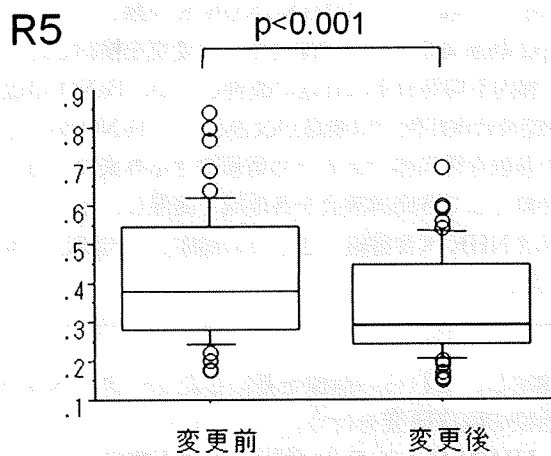


図1 SFCへの変更前後におけるR5の変化

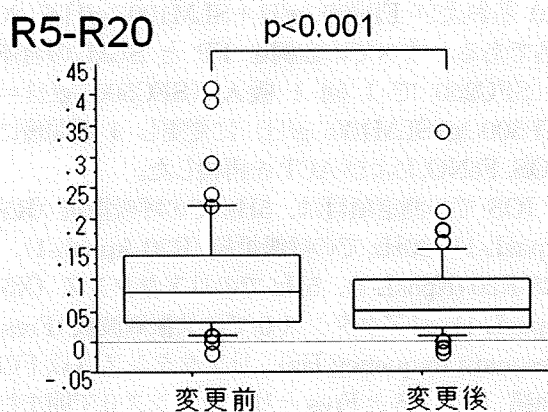


図2 SFCへの変更前後におけるR5-R20の変化

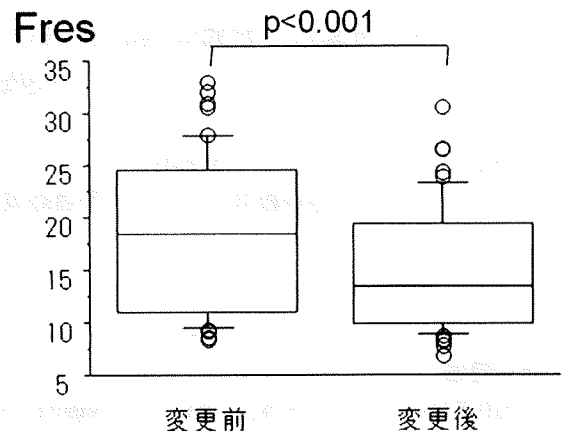


図3 SFCへの変更前後におけるFresの変化

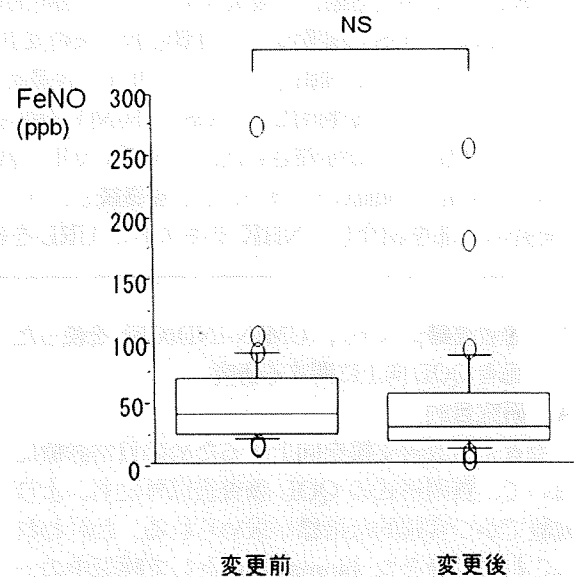


図4 SFCへの変更前後におけるFeNOの変化

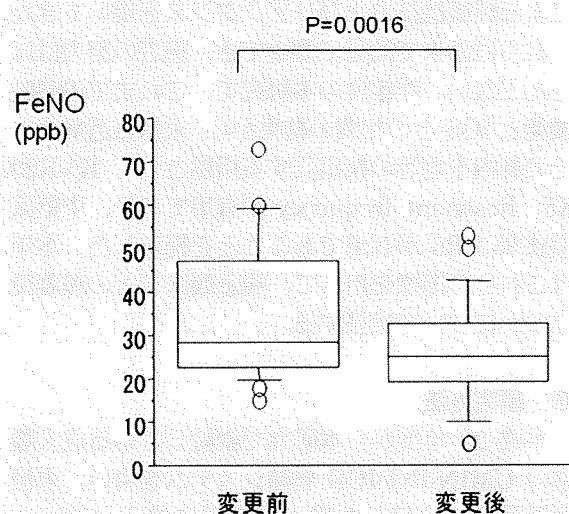


図5 アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎12例を除いた症例におけるSFCへの変更前後におけるFeNOの変化

D. 考察

FeNO, IOS は安静換気下で、短時間に測定でき、努力非依存性の指標のため、その測定に患者の意思が入りづらい。昨年度の本研究報告書では従来の呼吸機能との相関で、末梢気道病変を反映しているのは R5-R20、X5 および Fres であり、特に R5-R20 と Fres は air-trapping と末梢気道の不均等分布を表す ΔN_2 とよく相関しており、末梢気道の heterogeneity を表す指標の一つと考えられた。今回の検討では、比較的吸入粒子径が大きいドライパウダーの配合薬である SFC に変更したところ、これまで FP と SLM を別々に吸入していた時期と比較して、有意に末梢気道狭窄・肺内病変不均等が改善された。その理由として 1) 単剤で別々吸入すると同時に 2 薬剤が同じ上皮細胞、炎症細胞に到達する確立が低く、配合薬の合剤粒子が 1 つの細胞に付着する確立が高い、2) そのため相乗効果 (炎症改善及び拡張効果) が優れている粒子がわずかしに到達しない末梢気道でも単剤で投与するより効果が出たのではないかと考えられる。

本検討により、FeNO は単独で用いる場合にはアレルギー性鼻炎・副鼻腔炎を考慮に入れて、喘息気道炎症状態の評価を行わなければならないことが示された。喘息にアレルギー性鼻炎を伴っている率は 4～6 割であり注意が必要であることが示された。

E. 結論

外来で、喘息患者における自己管理、生活改善の結果を外来で簡易に測定できる方法として、これまでの ACTTM 以外に、FeNO, IOS の指標客観的な指標として有用であることが示唆された。

2) コメディカル・患者を対象とした啓蒙活動

喘息治療では患者、患者と直接接する薬剤師や看護師などコメディカルへの教育も重要な問題であり、喘息患者の QOL 向上に役立つ。しかし、コメディカルに対しては必ずしも有効的な勉強会、講演会が行われていない。ユビキタス・インターネットを利用した e-ラーニング教育ビデオ「気管支喘息編」を昨年本研究班で作成したので、医師との合同講演会や医学セミナーの中で、コメディカルに紹介した。各地で行った啓蒙講演会・勉強会の開催は、平成 21 年 4 月函館市でのアレルギー協会の公開講座 (看護師 8 名、保健師 1 名、一般市民 60 名)、5 月苫小牧市 (看護師 7 名、薬

剤師 5 名) 北海道利尻島 (看護師 5 名、薬剤師 2 名)、6 月北海道滝川市 (看護師 5 名、薬剤師 5 名)、7 月札幌市 (薬剤師 298 名)、8 月北海道看護協会での講演会 (看護師 68 名)、7 月 11 月札幌市委託の市民公開講座 (看護師 12 名、保健師 4 名、一般市民 150 名)、8 月北海道恵庭市 (薬剤師 35 名) 9 月 11 日北海道岩見沢市 (薬剤師 11 名、看護師 3 名)、10 月 16 日札幌市 (薬剤師 13 名、看護師 7 名)。また、本年は NHK 教育テレビの「きょうの健康」に出演し (平成 21 年 1 月 18, 19, 20, 22 日放送)、高齢者喘息死減少のための自己管理および生活環境改善について解説し、質問を受けた。また、そのテキストに本研究班が作製した Web 上の PC 喘息日記や ACT について紹介した。

コメディカル・患者向けの教育を行い気がついたことは、1) 医師の喘息説明は、単語が難しく何を言っているのか理解できていないことがあり、説明パンフレットや解説をいかにわかりやすく説明しているかが最も重要であった。そのためには、教育システム構築には患者や一般市民をグループに入れて作成する必要がある。例えば肥満細胞というのはメタボリック症候群のものと考えており、炎症細胞とは思わなかったなどである。2) 患者全員にはあてはまらないが、病気の詳しい説明と治療薬がなぜ必要かについての教育があれば、吸入薬を患者判断で中止することがなくなったとの事例があった。病態と治療薬のわかりやすい教育ビデオの制作が必要と思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田中裕士. 危険! 高齢者のぜんそく. NHK テレビテキスト きょうの健康 2010,1, 60-77.
- 2) 田中裕士, 田中宣之. 気管支喘息: 診断と治療の進歩. 喘息の亜型・特殊型 3. 職業喘息. 内科学会雑誌 2009;98(12):108-114.
- 3) 田中裕士. 高齢者喘息の治療. アレルギーの臨床 2009;29(6):507-511
- 4) 田中裕士. 喘息の末梢気道病変の診断は? 呼吸器科 2009;15(6):521-526.
- 5) 田中裕士. ステロイド薬: 吸入薬および経口薬、いつ、どのように使うか. レジデント 2009;2(6):86-91.

- 6) 田中裕士. 末梢気道炎症に対する CT 画像による評価と治療 小児科 2009;50(6):763-771.

2. 学会発表

- 1) 田中裕士、他. シンポジウム 12「重症難治喘息における最近の進歩」合併症と難治化要因 第 49 回日本呼吸器科学術講演会 2009.6.12~14 東京 (日本呼吸器学会雑誌 47(増):35, 2009)
- 2) 田中裕士. Pro Con (ディベート)吸入ステロイド薬は喘息の進行を抑えられるか「Pro の立場から」. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009.6.4~6 岐阜. (アレルギー 58(3,4):327,2009)
- 3) 田中裕士. ミートザエキスパート 3「IOS と FeNO を用いた喘息治療の実際」第 19 回国際喘息学会日本北アジア部会 2009.7.10-11 東京
- 4) 田中裕士. 教育セミナー 喘息治療に残された課題—薬剤の減量・変更・中止のタイミング— 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009.10.29~31 秋田.
- 5) Tanaka H, Kitada J, Fujii M, Takahashi H. Impulse oscillometry indices are well correlated with air-trapping and uniformity of ventilation of small airways in asthma. 19th European Respiratory Society Annual Congress Sep 12-16, 2009, Vienna (Eur Respir J 2009;34:23s)
- 6) Tanaka H, Kitada J, Fujii M, Takahashi H. Uneven alveolar ventilation of small airways improves after combination therapy of inhaled corticosteroid and long acting beta-2-agonist (SFC) in adult asthma; assessment by IOS and FeNO. The American College of Allergy, asthma & Immunology Annual Scientific Meeting Nov 5-10, 2009, Miami Beach, FL (Ann Allergy Immunol 2009, 103 suppl ,A63)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

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)
分担研究報告書

インターネットを利用した遠隔地病院における気管支喘息患者の教育及び指導に関する研究

研究分担者 山内 広平

岩手医科大学内科学講座

呼吸器・アレルギー・膠原病内科学分野・准教授

研究要旨

遠隔地病院における気管支喘息患者の治療状況を把握するために、インターネットを利用して患者の症状や肺機能及び治療薬剤の情報を把握し、気管支喘息患者の QOL の改善を図る。

A. 研究目的

遠隔地病院における気管支喘息患者の治療状況を把握するために、インターネットを利用して患者の症状や肺機能及び治療薬剤の情報を把握し、気管支喘息患者の QOL の改善を図る。

B. 研究方法

対象：秋田県鹿角市鹿角組合病院の呼吸器外来に通院する気管支喘息患者。

年齢、性、発症年月日、アトピー、非アトピー、合併症、増悪因子、血液中好酸球数、総 IgE 値、RAST スコア、肺機能データ、重症度、処方内容を基本データとする。月々の喘息状態は ACT スコアをつけて患者のサイトに継続的に記載していく。

(倫理面への配慮)

患者の検査値の登録の同意と匿名化

C. 研究結果

合計 91 人 (男性 39 人、女性 52 人、平均年齢 64.5 ± 1.6 : Mean \pm SE) の気管支喘息患者の登録が行われた。平均罹病期間は 8.7 年で、アトピー型 38 人、非アトピー型 53 人と非アトピー型が多かった。重症度分布は軽症間欠型 0 人、軽症持続型 25 人、中等症 57 人、重症 9 人で中等症が半数以上を占めていた。ACT のスコアは平均 20.5 ± 0.36 であったが、コントロール不良の 19 以下が 29 人、15 以下は 9 人であった。QOL 5 段階評価では平均 3.93 ± 0.098 であり、3 以下が 28 人であった。年齢別にみると 91 人中 65 才以上は 53 人おり、一秒率が有意に低く、高齢者喘息で気道閉塞が著明であった。

表 I インターネット登録された遠隔地病院の気管支喘息患者のプロフィールと ACT スコア

人数 (男/女)	91 人 (男性 39 人、女性 52 人)
重症度	II- 25 人、 III- 57 人、 IV- 9 人
病型	アトピー型 38 人、非アトピー型 53 人
年齢及び罹病期間	64.5 ± 1.6 才、 8. 7 年
ACT スコア	20.5 ± 0.36

表 II インターネット登録された遠隔地病院の気管支喘息患者の年齢別 ACT スコアと肺機能

年齢	65 才以下	65 才以上
人数	53 人	38 人
ACT スコア	20.7 ± 0.56	20.4 ± 0.45
一秒率 (%)	76.7 ± 1.99	66.2 ± 1.94

* $p < 0.0001$, mean \pm SEM

D. 考察

ACT スコアは平均 20 を超えているが、19 以下が 29 人、15 以下は 9 人と十分な QOL が得られてない患者も少なくなく、治療法の検討や吸入ステロイド剤の吸入指導など行なっていく必要がある。また 65 才以下と 65 以上の高齢者との比較では、ACT スコアに変化はなかったが、65 以上の高齢者の一秒率が有意に低く、閉塞性障害が有意に強いことがわかった。これは気管支喘息の罹病期間の長さや COPD の合併などが示唆された。

E. 結論

登録気管支喘息患者の平均 ACT 値は 20 を超え

ていたが、約3割が19以下であり、喘息コントロール不良例が多い。特に高齢者喘息患者で気道閉塞が高度であることより治療法の再検討と患者教育が引き続き必要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamauchi K, Piao HM, Nakadate T, Shikanai T, et al. Enhanced Goblet Cell Hyperplasia in HDC Knockout Mice with Allergic Airway Inflammation. *Allergol Int.* 2009;58:125-34.
2. Yamauchi K, Tamura G, Akasaka T, et al. Analysis of the comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis by questionnaire in 10,000 patients. *Allergol Int.* 2009;58:55-61.
3. Yamashita M, Iwama N, Date F, Chiba R, Ebina M, Miki H, Yamauchi K, Sawai T, Nose M, Sato S, Takahashi T, Ono M. Characterization of lymphangiogenesis in various stages of idiopathic diffuse alveolar damage. *Hum Pathol.* 2009; 40:542-51.
4. Yamashita M, Yamauchi K, Chiba R et al. The definition of fibrogenic processes in fibroblastic foci of idiopathic pulmonary fibrosis based on morphometric quantification of extracellular matrices. *Hum Pathol.* 40:1278-1287, 2009.
5. Yamashita M, Iwama N, Date F, Shibata N, Miki H, Yamauchi K, et al Macrophages participate in lymphangiogenesis in idiopathic diffuse alveolar damage through CCL19-CCR7 signal. *Hum Pathol.* 2009; 40:1553-63.
6. Kizawa T, Nakamura Y, Takahashi S, Sakurai S, Yamauchi K, Inoue H. Pathogenic role of angiotensin II and oxidized LDL in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2009; 34:1390-8.
7. Yamauchi K, Sasaki N, Niisato M, Kamataki A, Shikanai T, Nakamura Y, Kobayashi H, Suwabe A, Kanno H, Sawai T, Inoue H. Analysis of pulmonary allergic vasculitis with eosinophil infiltration in asthma model of mice. *Exp Lung Res* 2010 (in press).

2. 学会発表

1. 山内広平, 小林仁, 中村豊, 井上洋西. シンポジウム「アレルギー疾患の Natural history を変えることは可能か?」成人喘息の Natural history と早期介入. 第49回日本呼吸器学会学術講演会;2009; 東京 (日本呼吸器学会雑誌, 47 巻増刊, Page45,

2009)

2. 山内広平. 喫煙が喘息に与える影響 (教育セミナー). 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会;2009;岐阜 (アレルギー, 58 巻3-4 Page330, 2009)
3. 山内広平, 小林仁, 中村豊, 井上洋西. シンポジウム「喘息の薬物療法における今後の課題」喘息薬物療法のステップダウンをどう行うか. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会;2009;岐阜 (アレルギー, 58 巻3-4, Page355, 2009.)
4. 山内広平. 教育セミナー: 高齢者喘息の治療-臨床病態と治療上の問題点- (教育セミナー第59回日本アレルギー学会秋季学術大会;2009;秋田 (アレルギー, 58 巻8-9, Page1174, 2009.)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

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)
分担研究報告書

ユビキタス・インターネットを活用したアレルギー疾患の自己管理および生活環境改善支援システム、
遠隔教育システム、患者登録・長期観察システムに関する研究

研究分担者 長谷川 真紀 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
副臨床研究センター長

研究要旨

患者自身による気管支喘息のコントロールをみる喘息コントロールテスト (Asthma Control Test-ACT) と医師によるその患者のコントロール状態を比較したところ、40名のうち一致しない例が13名にみられた。医師の評価よりACTによる点数が低かった例が9名、医師の評価よりACTによる点数が高かったのが4名であった。この結果は、医師の判断のみでは undertreatment になっている患者がかなりの割合で存在する可能性を示唆している。

A. 研究目的

喘息コントロールテスト (Asthma Control Test-ACT) は患者自身に直近4週間の喘息コントロールの状態を5項目(仕事に対する影響、息切れ、睡眠、SABAの使用、コントロール全般の自己評価)にわたり、5点評価で点数を付けてもらい、25点満点で喘息のコントロール状態を評価するものである。25点満点であれば total control と評価し、20~24点を well control、19点以下を poor control とする。GINAにおいては、日中の症状、活動の制限、夜間早朝の症状、発作治療薬の使用、呼吸機能、喘息増悪の6項目の評価から controlled、partly controlled、uncontrolled に分けている。well control が controlled に、partly controlled が well control に、uncontrolled が poor control にほぼ当たるものと考えられる。

B. 研究方法

CTによるコントロール評価と、主治医がカルテ記載、喘息日誌の記

載事項、ピークフローの推移から評価したコントロール評価を比較した。対象患者は40名(男性13名、40~75歳、女性27名、30~87歳)で、すべて吸入ステロイド薬を使用している患者である。倫理面への配慮 患者に関する個人情報は性、年齢のみとし、データ化するときには個人が特定できる情報は全て排除した。

C. 研究結果・考察

表に見られるように40名のうちに、ACTによ

る評価と医師の評価が一致しない例が13名見られた。13名のうち医師の評価よりACTによる評価が低かったのが9名、ACTによる評価の方が高かったのが4名であった。特に注意すべきと思われるのは医師が partly controlled と評価しているのに、ACTでは poor control になる患者が相当数存在する可能性があることを示唆していることである。そういう患者は undertreatment になっている可能性があることから、ACTの評価を加えて治療を進めていく必要があると考えられる。

E. 結論

喘息患者のコントロール状態を評価するときには、医師の判断のみではなくACTのような自己評価を加えることにより、より正確な評価をすることができる。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

		医師の評価		
		controlled	partly controlled	uncontrolled
ACTによる評価	total control	12	4	
	well control	5	13	
	poor control		4	2

表 ACTによる評価と医師の評価の比較

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)
分担研究報告書

アレルギー患者登録・長期経過観察システムの構築と QOL の調査
—小児用 ACT とコントロールの程度—

研究分担者	森川 昭廣	社会福祉法人希望の家附属 北関東アレルギー研究所所長
研究協力者	荒川 浩一	群馬大学大学院医学系研究科小児科学教授
	前田 昇三	伊勢崎市民病院小児科部長
	重田 誠	重田こども・アレルギークリニック院長
	戸所 誠	小児科・アレルギー科 戸所小児科院長
	田端 雅彦	医療法人恵洋愛会 どんぐりこども診療所院長
	西村 秀子	利根中央病院小児科部長
	萩原 里実	独立行政法人国立病院機構 高崎総合医療センター小児科

研究要旨

小児気管支喘息の病態が気道の慢性炎症とされ、その薬物治療は十分なコントロールを目指す事が重要とされている。

そのコントロールを把握するツールとして Asthma Control Test (ACT) の小児用 (C-ACT) が広く用いられている。コントロールの分類は 20 点以下をコントロール不十分、20 点以上をコントロール良好としている。しかし、20~25 点の間ではコントロール目標を必ずしも達成しているとは言い難い。そこで、各設間に対してコントロール十分と不十分の群でどこに差があり、またコントロールの程度にさらなる分類が必要か否かを検討した。その結果、20~25 点の群は咳や運動誘発発作があり、この群についてはコントロールやや良好群と考えられ、更なる治療の必要性があると考えられた。

A. 研究目的

小児気管支喘息の病態が気道の慢性炎症とされ、その薬物治療は十分なコントロールを目指すことが重要とされている。そのコントロールを把握するツールとして Asthma Control Test (ACT) の小児用 (C-ACT) が広く用いられている。

コントロールの分類は 20 点以下をコントロール不十分、20 点以上をコントロール不十分としている。しかし、20~25 点の間ではコントロール目標を必ずしも達成しているとは言い難い。そこで、各設間に対してコントロール十分と不十分群でどこに差があり、またコントロールの程度にさらなる分類が必要か否かを検討した。

B. 研究方法

群馬県内の 57 施設に通院している 1~15 歳の喘息患児 609 例 (男 374 名、女 235 名) について C-ACT の調査を行った。これらの患児ならびに保護者に ACT の記載依頼を行った。

(倫理面への配慮)

被験者の保護者には事前に調査の内容、意義等

について説明し、自由参加であることを述べ、承諾を得た。

C. 研究結果

年齢は 7.2 ± 3.4 歳であった。また、重症度は間欠型 169 (27.8%)、軽症持続型 218 (35.8%)、中等症持続型 168 (27.6%)、重症持続型 33 (5.4%)、不明 24 (3.4%) であった。服薬状況は ICS が 61.2% で軽症持続型から重症持続型までの 64.2% の殆どに使用されており、また抗ロイコトリエン薬もその殆どに使用された。

図 1 に示すように、C-ACT は 4 歳以上では 83.9% が 20 点以上でコントロールされていたが、3 歳以下では 20 点以上が 55.4% とコントロール率が低下していた。また、19 点以下のコントロール不十分は 3 歳以下で 33.9% であるのに対し、4 歳以上では 11.4% であった。すなわち 3 歳以下ではコントロール不十分であることが判明した。さらに、全体では図 2 のように 20 点をコントロール良好とすると約 15% がコントロール不良であった。そこで、1~4 の設間に対する点数 (0~3

点)、5~7 の設問に対する点数 (0~5 点) を 20 点を境界としてコントロール良好群、不十分群について検討した。

その各々について、図 3~9 に示した。1~4 の設問では運動時の喘息発作で少し困る例が半数近くに認められた。また設問 3 ではコントロール十分群でも半数以上が咳が出ると回答した。さらに喘息症状が出た日についてはコントロール良好群の半数近くが 1~3 日または 4~10 日あったと回答している。これらは図 8 のゼーゼーした日数からも確認された。すなわち、C-ACT20 点以上でも、図 10 に示したコントロール目標を達成していない患児が多数いることが確認された。

D. 考察

GL に沿った十分な薬物治療によっても、乳幼児の喘息では発作の回数がかなりあり、その主要症状が咳や運動誘発発作であった。すなわち、C-ACT でコントロール良好とされる群の中にも、コントロール目標 (表 1) を考慮すると、コントロール良好と不十分の間に属する群があることが判明した。特に、コントロール目標の喘息症状 (咳) や運動時の発作なしが達成されておらず、コントロール不十分 (19 点以下)、コントロールやや良好 (20~24 点)、コントロール良好 (25 点以上) に分類することが望ましいと考えられる。

E. 結論

- 1) GL に沿った治療でも、乳幼児の発作のコントロールが不十分であった。
- 2) コントロール良好とされる C-ACT20 点以上の群でもまだ十分なコントロールが得られていない群が存在する (20~24 点)。
- 3) この群においてコントロールされていない項目は、咳と運動誘発発作である。

今後これらの項目にも着目し、C-ACT25 点以下の群についてのコントロールを考えてゆく必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tadaki H, Arakawa H, Mizuno T, Suzuki T, Takeyama K, Mochizuki H, Tokuyama K, Yokota S, Morikawa A. Double-Stranded RNA and TGF- α Promote MUC5AC Induction in Respiratory Cells. *The Journal of Immunology*, 2009 182:293-300.

Wang J, Mochizuki H, Todoroki M, Arakawa H, Morikawa A. Does Leukotriene Affect Intracellular Glutathione Redox State in Cultured Human Airway Epithelial Cells? *Antioxid Redox*

Signal. 2008 Apr;10(4):821-8

Mayuzumi H, Ohki Y, Tokuyama K, Sato A, Mizuno T, Arakawa H, Mochizuki H, Morikawa A. Age-Related Difference in the Persistency of Allergic Airway Inflammation and Bronchial Hyperresponsiveness in a Murine Model of Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143(4):255-62.

Suzuki T, Arakawa H, Mizuno T, Muramatsu K, Tadaki H, Takizawa T, Mochizuki H, Tokuyama K, Matsukura S, Morikawa A. Differential Regulation of Eotaxin Expression by Dexamethasone in Normal Human Lung Fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008 Jun;38(6):707-14

2. 学会発表

萩原里実、只木弘美、望月博之、村松礼子、荒川浩一、森川昭廣. 小児の呼吸器疾患における呼気中 NO 濃度の測定. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2007

小山晴美、望月博之、村松礼子、只木弘美、萩原里実、高見暁、水野隆久、荒川浩一、森川昭廣. 学童における肺機能検査と呼吸抵抗測定の意義. 第 25 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会, 2008

Tadaki H, Mochizuki H, Muramatsu R, Hagiwara S, Takami S, Mizuno T, Arakawa H, Yokota S, Morikawa A. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy 6 to 12 year olds. The 4th Congress of Asian Society for Pediatric Research, 2008

望月博之. 小児における呼気中一酸化窒素 (eNO) の測定と気道炎症の評価. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008

只木弘美、望月博之、高見暁、村松礼子、萩原里実、水野隆久、荒川浩一、森川昭廣. 小児における呼気 NO 値と肺機能・呼吸抵抗との関連. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008

小山晴美、望月博之、只木弘美、高見暁、萩原里実、村松礼子、水野隆久、荒川浩一. 学童における肺機能検査と呼吸抵抗測定の意義. 第 41 回日本小児呼吸器疾患学会, 2008

村松礼子. シンポジウム 2 「喘息治療・管理ガイドラインにおける治療目標を達成するために」 「気道炎症の評価を中心に」. 第 45 回日本小児アレルギー学会, 2008

森川 昭廣. ミニシンポジウム 2 「乳幼児気管支喘息における ACT と JPAC の検討」. 第 46 回日本小児アレルギー学会, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

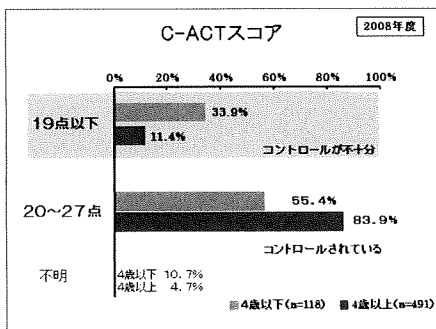


図 1

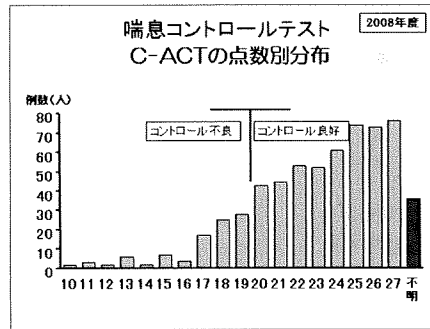


図 2

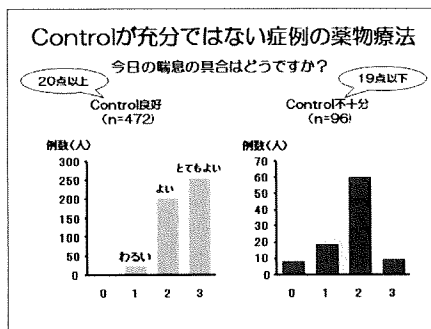


図 3

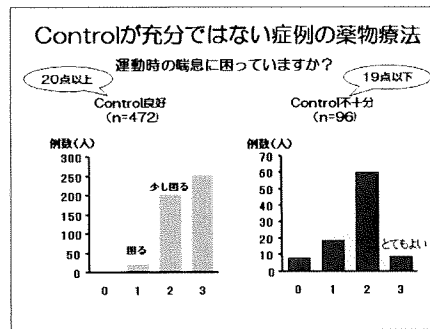


図 4

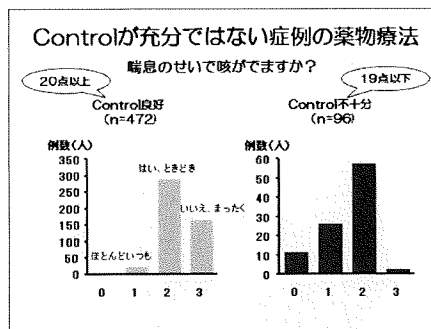


図 5

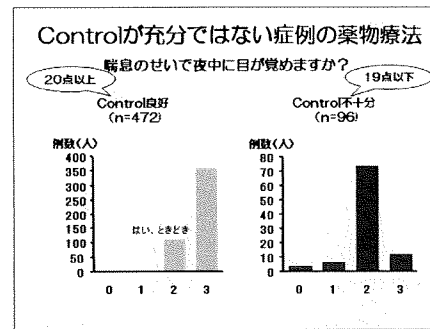


図 6

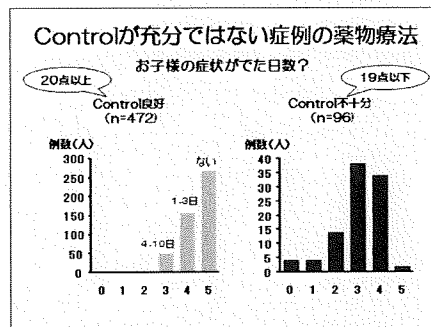


図 7

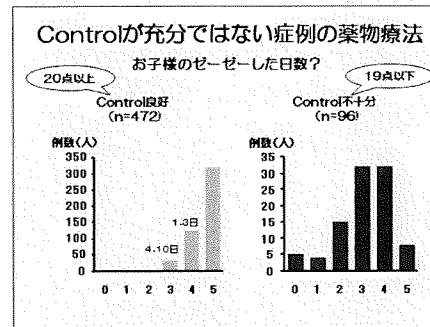


図 8

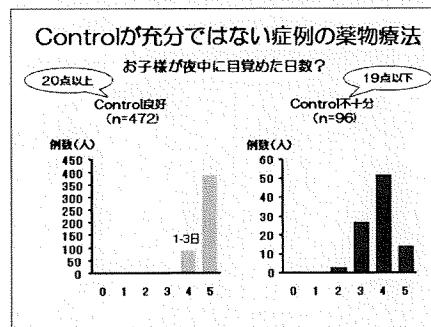


図 9

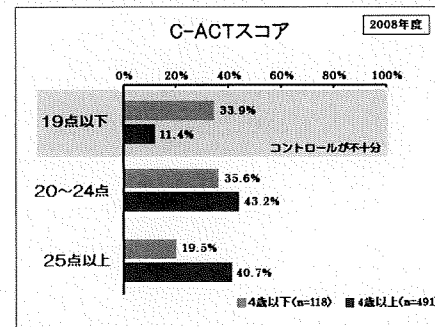


図 10

コントロールの目標

- 喘息症状(日中および夜間) なし
- 発作治療薬の使用 なし
- 運動を含む活動制限 なし
- 呼吸機能
(FEV1およびPEF) 正常範囲内
- PEFの日(週)内変動 20%未満
- 増悪 なし

表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)
分担研究報告書

精度の高いインターネット調査方法による成人喘息患者の重症度とQOLに関する研究

研究分担者 谷口 正実 国立病院機構相模原病院 外来部長
研究協力者 福富友馬 国立病院機構相模原病院 研究員
赤澤 晃 国立成育医療センター アレルギー科医長

研究要旨

今まで病院通院患者や喘息患者を募った調査は過去に行われているが、全国広範囲にかつ、無作為に抽出した成人喘息患者に対する実態調査、QOL 調査はない。我々は、正確かつ回収率の高いインターネット調査方法を確立しその方法を用いて、45208名の一般成人(20-44歳)から抽出された成人喘息に対し、2次調査として、喘息重症度とQOL調査を行った。軽症間欠型は予想通り約6割を占めたが、重症も2割存在し、重症度に応じて欠勤や予定外受診が多くなり、QOLの低下も確認できた。今後は、地域差、重症度さらにQOL低下などに与える各種因子の解析を進めたい。

A. 研究目的

- ・ 国内での成人喘息の大規模広範囲な生の実態調査はほとんど無い。
- ・ 病院通院患者や喘息患者を募った調査は過去に行われているが、全国広範囲にかつ、無作為に抽出した成人喘息患者に対する実態調査、QOL 調査はない。
- ・ 我々は、前年度の厚生科学疫学研究(赤澤班)において、回収率が非常に高く、正確なインターネット調査方法を確立した(詳細は省く)。
- ・ 平成21年度の赤澤班研究(全国疫学調査)で行った45208名の一般成人(20-44歳)から抽出された成人喘息に対し、2次調査として、喘息重症度とQOL調査を行った。

B. 研究方法

- ・ すでに厚生科学疫学研究(赤澤班)において、回収率が非常に高く、正確な解答が得られるインターネット調査方法を確立した(福富友馬ら2010、投稿準備中)。
- ・ 赤澤班研究(全国疫学調査)で行った全国都道府県庁所在地在住のヤフーインターネット調査会員から無作為に各地区1000名単位で抽出された45208名(20-44歳)(=1次調査)から日本版ECRHS調査方法で抽出された成人喘息患者全例に対し、2次調査として、喘息重症度とQOL調査を行った(この2次調査は赤澤班研究とは独立して行った)。

(倫理面への配慮)

国立病院機構相模原病院倫理委員会の承認済みであり、個人情報完全に保護される。また回答は各個人の了解の下、行われた。

C. 研究結果

- 図1:軽症間欠型が58%、重症が20%を占めた。
- 図2:最近1年での欠勤が重症で30%強に認めた。
- 図3:ERや予定外受診が非常に多かった。
- 図4:重症度に応じてQOL(フェイススケール)の低下を認めた。

・喘息患者個々の要望として、多かったコメント(以下頻度の高かった順1から6位)

- ① 原因の究明・根治療法の開発・研究。アレルギーを完治できるような薬が欲しい。(圧倒的多数)
- ② 薬代・検査代を安くしてほしい。難病指定にしてほしい。喘息の医療費を無料にすべき、など。
- ③ アレルギー・喘息に対して、理解がない医師が多い。専門医をもっと増やしてほしい。
- ④ 病院へ通うのが大変。病院アクセスの改善。
- ⑤ 喘息の薬を市販してほしい。
- ⑥ 喘息やアレルギーをまわりに理解してもらえない。喘息やアレルギーに関する知識や情報をもっと一般に広めてほしい。

D. 考察

今回、全国都道府県庁所在地の一般住民から抽出された成人喘息(20-44歳)における重症度、患者要望、QOLをはじめて明らかにした。軽症

間欠型は予想通り約6割を占めたが、重症も2割存在し、重症度に応じて欠勤や予定外受診が多くなり、QOLの低下も確認できた。過去の研究では、通院患者や募集した喘息集団への調査、また限られた地区での調査が、特に国内ではほとんどであったが、本調査ではこのような欠点を排除し、かつインターネット調査の欠点もかなり取り除けたことによる成果は大きいと考える。今後は地域差、重症度さらにQOL低下などに与える各種因子の解析を進めたい。

E. 結論

今回、全国都道府県県庁所在地の一般住民から抽出された成人喘息(20-44歳)における重症度、患者要望、QOLを新規に開発したインターネット調査方法により、はじめて明らかにした。軽症間欠型は予想通り約6割を占めたが、重症も2割存在し、重症度に応じて欠勤や予定外受診が多くなり、QOLの低下が確認できた。

G. 研究発表

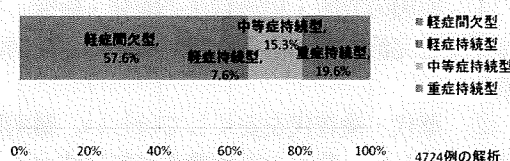
1. 論文発表

予定(2010年、福富友馬ら)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

図1: 若年成人喘息の重症度の分布



一般若年成人集団(20-44歳)よりインターネット調査により無作為に抽出された一般成人喘息患者1931例の解析

図2: 最近12か月の欠勤・欠席

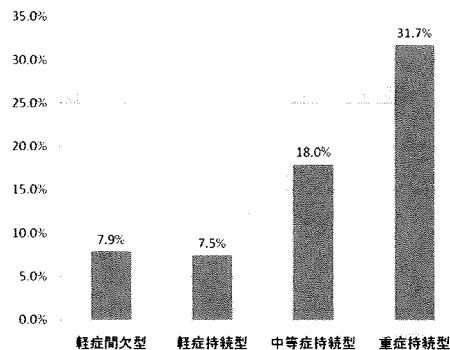


図3: 最近12か月の発作救急室受診

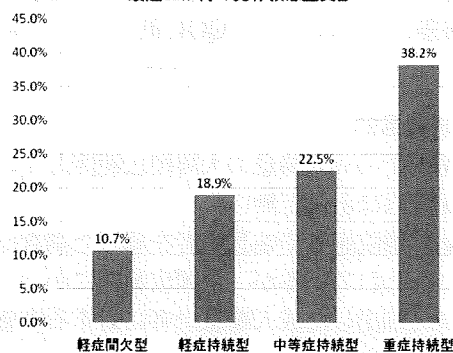
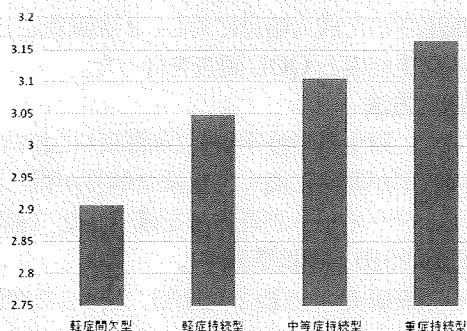


図4: 全体的なQOL障害 (フェイススケール)



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)
分担研究報告書

2009年スギ花粉症での第2世代抗ヒスタミン薬初期療法のQOLに対する有用性

研究分担者 大久保 公裕 日本医科大学耳鼻咽喉科助教授
研究協力者 岡野光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
耳鼻咽喉・頭頸部外科学

研究要旨

アレルギー疾患のうちでも最も罹患率の高いアレルギー性鼻炎・花粉症においてはマスク、メガネなどの抗原曝露予防や症状や適切な治療を積極的に受けてQOLを悪化させない自己管理が重要である。今回の研究は鼻アレルギー診療ガイドラインでも推奨されている初期治療がQOLに与える影響について検討を行った。現在最も頻用されている初期治療薬である第2世代抗ヒスタミン薬を選択し、QOL調査を東京と岡山で行った。この結果、各種症状とその合計スコアは、発症後治療群よりも初期治療群が有意に低かった。しかしQOLにおいては花粉飛散期初期のみいくつかの項目で初期治療群が良かったが、最盛期、後期では有意な差が認められなかった。しかし低く推移するQOL悪化をみるとQOLの面においても初期治療は優れた治療法であることが確認された。自己管理として症状が重いと考えられる患者は自己管理として初期治療を考慮する必要があると考えられた。

A. 研究目的

スギ花粉症は、本邦の季節性アレルギー性鼻炎の代表的な疾患であり、くしゃみ、鼻漏、鼻閉、流涙などの症状により、患者のQuality of Life(QOL)は著しく阻害され、日常生活に支障をきたす。治療に関しては、鼻アレルギー診療ガイドラインに花粉の本格飛散期における症状軽減を目的とした治療法のひとつに、花粉飛散予測日または症状が少しでも現れた時点で第2世代抗ヒスタミン薬の投与を行う初期療法が推奨されている。この初期療法の検討をQOLの観点から検証する。

B. 研究方法

2009年1～5月に、岡山と東京の10試験協力施設を受診した15歳以上のスギ花粉症患者を対象とした。スギ花粉飛散前から受診し、試験薬投与を開始した被験者を初期治療群、飛散後に本格的な症状が出てから試験薬投与を開始した被験者を発症後治療群とした。4週間毎にJRQLQ No.1を記入した。試験薬であるエピナスチン塩酸塩20mg1日1回の服用を開始した。

C. 研究結果

水っばな、鼻づまり、鼻のかゆみ、および症状(6項目合計)の平均スコアは、発症後治療群よりも初期治療群が有意に低かった。花粉飛散最盛期(3/1～3/31)の調査においても初期治療群で有意に

低かった。花粉飛散開始時では社会生活、睡眠、身体、精神生活の4領域のQOLスコアおよびQOL(6領域合計)の平均スコアは初期治療群のほうが有意に低かった。花粉飛散最盛期および花粉飛散後期では両群に有意差は認められなかった。

D. 考察

自覚症状では飛散前に試験薬の投与を始めることで、症状発現が抑制されていることが示された。スギ花粉飛散後では、初期治療群・発症後治療群ともに症状スコアの差は徐々に小さくなったが、初期療法群では全経過を通じて全ての症状スコアが1.0前後で推移している。ガイドラインの推奨する初期療法が、症状の軽減に寄与している。

QOLに関しては、花粉飛散開始時において初期治療投与群のいくつかの項目で有意に低く、抗ヒスタミン薬による初期療法のQOL維持効果が確認できた。合計QOLスコアでも初期治療群のほうが低値で推移しており、抗ヒスタミン薬による初期療法は花粉飛散期全般を通して、QOLの維持のために有効であると考えることができた。

E. 結論

スギ花粉症患者に対する初期療法は、花粉の本格飛散期における症状軽減と、QOLの維持効果をもたらすことが示され、ガイドライン推奨の第2世代抗ヒスタミン薬服用による初期療法の有用

性が裏付けられた。またこのような花粉症治療に関する情報を遠隔教育用ビデオに出演し、講演を行っている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okubo K, Nakashima M, Miyake N, Komatsubara M, Okuda M. (2009) Comparison of fluticasone furoate and fluticasone propionate for the treatment of Japanese cedar pollinosis. *Allergy Asthma Proc.* 30:84-94.
2. Ogino S, Nagakura T, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. (2009) Re-treatment with omalizumab at one year interval for Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis is effective and well tolerated. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149:239-245.
3. Sasaki K, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Horiguchi S, Chazono H, Hisamitsu, Sakurai D, Hanazawa T, Okubo K. (2009) Cedar and cypress pollinosis and allergic rhinitis: Quality of life effects of early intervention with leukotriene receptor antagonists. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149: 350-358.
4. Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Suematsu K, Tsubaki S, Nagakura H, Kitajima S, Gotoh M, Okubo K (2009) Validation study of the OHIO chamber in patients with Japanese Cedar pollinosis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149:141-149.
5. Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Suematsu K, Gotoh M, Okubo K. (2009) Bepotastine besilate OD tablets suppress nasal symptoms caused by Japanese cedar pollen exposure in an artificial exposure chamber (OHIO Chamber). *Expert Opin. Pharmacother.* 10: 523-9.
6. Gotoh M, Sashihara T, Ikegami S, Yamaji T, Kino K, Orii N, Taketomo N, Okubo K. (2009) Efficacy of Oral Administration of a Heat-Killed *Lactobacillus gasseri* OLL2809 on Patients of Japanese Cedar Pollinosis with High Japanese-Cedar Pollen-Specific IgE. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 73: 90144-1-7.
7. Yonekura S, Okamoto Y, Okubo K, Okawa T, Gotoh M, Suzuki H, Kakuma T, Horiguchi S, Hanazawa T, Konno A, Okuda M. (2009) Beneficial effects of leukotriene receptor antagonists in the prevention of cedar pollinosis in a community setting. *J Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 19:195-200.
8. Yamanaka KI, Yuta A, Kakeda M, Sasaki R, Kitagawa H, Gabazza EC, Okubo K, Kurokawa I, Mizutani H. (2009) Induction of IL-10-producing regulatory T cells with TCR diversity by epitope-specific immunotherapy in pollinosis. *J Allergy Clin. Immunol.* 124:842-845.
9. 湯田厚司, 宮本由起子, 萩原仁美, 服部玲子, 大久保公裕 (2009) 小児スギ花粉症に対する抗原特異的舌下免疫療法アレルギー. 58: 124-132.
10. 菅原一真, 御厨剛史, 橋本誠, 大久保公裕, 山下裕司 (2009) プランルカスト水和物追加投与の花粉尘に対する短期 QOL 改善効果. *アレルギー・免疫* 16: 92-98.
11. 村山貢司, 馬場廣太郎, 大久保公裕(2010)スギ花粉症有病率の地域差について. *アレルギー* 59(1):47-54

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)
分担研究報告書

ユビキタス・インターネットを活用したアレルギー疾患の自己管理および生活環境改善支援システム、
遠隔教育システム、患者登録・長期観察システムに関する研究

研究分担者	森 晶夫	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 先端技術開発研究部長
研究協力者	山口 美也子	同センター研究員
	北村 紀子	同センター研究員
	大友 隆之	同センター特別研究員 東京薬科大学薬学部総合医療薬学講座助教

研究要旨

アレルギー疾患ガイドラインの認知度、利用度に関する実態調査と現行ガイドラインの普及を図るための課題を明らかにする目的に、成人喘息、小児喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、食物アレルギーの各ガイドラインにつき、認知率、利用率、評価を、医師の年齢層、勤務形態ごとに集計し、解析した。UMINの臨床研究登録システムを利用した、患者QOLの長期観察プログラムへのエントリーを行った。

A. 研究目的

アレルギー専門拠点施設に対して行った「アレルギー診療連携事例集」の実態調査によると、院内の紙カルテの使用が多く、患者情報のデータベース化や電子カルテの地域共有化が進んでいないため、長期の経過観察は困難な状況にあることが明らかになった。そこで、国立大学病院医学情報ネットワーク(UMIN:東京大学)の臨床研究登録システムを利用して、①地域におけるアレルギー患者の登録とその長期観察が共有できる仕組みを構築すること、②患者のQOL等の長期観察を基にアレルギー診療ガイドラインに準拠した治療の有用性に関する前方視的検証を実施し、そこから得た結果を現行ガイドラインの改良にフィードバックすることをめざす。

B. 研究方法

1. UMIN-INDICE 登録調査

研究対象患者:成人喘息と診断され、インターネットを利用したUMINの臨床試験登録システムへの登録とQOL等の評価項目の長期観察に関する同意が得られた患者を対象とする。

試験方法と評価項目:UMIN-INDICEに登録し、各疾患の関連学会が作成した診療ガイドラインに準ずる標準的治療を①新規に施す患者、②あるい

は既に治療中の患者について、長期にわたり定期的に各疾患のQOL等の評価項目に関する調査を行う。登録、調査に際しては、個人情報保護に細心の注意を払う。評価項目としては、成人喘息の場合、①患者背景:登録時、施設の所在地区、施設番号、患者番号、患者イニシャル、性別、年齢、主訴、発症年齢、好発時期、合併症、既往症、家族歴、アレルゲン、増悪因子、生活習慣、ピークフロー基準値/目標値、②調査項目:定期チェック、調査日、成人/小児ACT評価項目、VAS、ピークフロー値、重症度、治療内容、有害事象(副作用・入院・死亡など)、呼吸機能検査結果等とする。

研究調査期間:平成20年12月~平成22年12月の3年間とするが、それ以降も可能な限り、調査を継続する。

実施施設の承認、倫理面への配慮:厚生労働省の定める疫学調査に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針および個人情報保護法などに則り、研究分担者の所属する国立病院機構相模原病院の倫理委員会にて承認されている。被験者(登録患者)には、研究班の定める説明書、同意書によるインフォームドコンセントを取得し、個人情報の保護を徹底する。

2. 「アレルギー研修会」および「各ガイドライン」に関するアンケート集計

研究代表者の須甲松信先生及び研究分担者各先生によって2009年度に実施された「各アレルギー疾患ガイドラインに関する認知度、利用度、問題点に関するアンケート調査」を入力、集計、解析した。対象は、全国3地区（熊本、宇都宮、神戸）で主催した計4回のアレルギー研修会に参加した医師124名である。

C. 研究結果・考察

UMIN-INDICE登録調査は、今年度分として、11月時点で82例のエントリーを行った。

今年度分124枚のアンケート調査票につき、質問項目毎に結果を入力、集計、解析した。開業医69%、勤務医28%で、内科60%、次いで小児科22%、耳鼻科9%の構成であった。アレルギー専門医資格は18%が取得していた。ガイドラインの認知度は、成人喘息、小児喘息、アレルギー性鼻炎が概ね50-75%と高かった。アトピー性皮膚炎は、44%であった。認知する契機として、ガイドライン教本、医師会生涯教育、学会、学術講演会、学会機関誌、MRからの割合が高かった。利用率では、成人喘息で約75%、小児喘息、アレルギー性鼻炎が50%強、皮膚炎で44%であった。

調査対象医師の平均年齢は、59.5歳、年齢分布は図1に示すように、60歳以上が最も多い。性別では男性が89%（図2）、勤務形態では開業69%、勤務医28%であった（図3）。専門分野別では、内科、小児科が多い（図4）。日本アレルギー学会専門医18%と非専門医が大部分を占めている（図5）。半数以上の医師がアレルギー患者を診療すると答えていた（図6）。専門医に紹介すると答えた方が大半で、そのタイミングとしては、暫くは治療して、改善しなければ専門医に紹介する（図7）。ガイドライン認知率については、喘息ガイドライン（成人、小児）、アレルギー性鼻炎ガイドラインについてはよく知っている20%、おおよそ知っている40%であったが（図8）、実際の診療に利用している利用率は成人喘息では薬60%、小児喘息、アレルギー性鼻炎では約40%であった（図10）。アトピー性皮膚炎ガイドラインは認知率50%、利用率30%、蕁麻疹ガイドラインは30%、7%、食物アレルギーガイドラインは30%、20%と低かった。知る契機としてはガイドライン教本、医師会生涯教育、学会、学術講演会に加えて、メーカーMRが多かった（図9）。また、認知率、利用率ともに医師の年

齢別の変化を認めた。ガイドラインを知らなかった医師を対象とすると、研修会でガイドラインの理解ができたとの答えが22%、利用するとの答えが34%であった（図11, 12）。ガイドラインを知っていた医師対象では、ガイドラインにより治療方針が立てやすくなったが63%、ガイドラインに沿った治療により症状・QOLが改善したが57%と評価されていた（図13, 17）。

E. 結論

ガイドラインの策定のみならず普及に取り組む重要性が確認された。ここ数年の間でも、地域差はあるものの、各ガイドラインの認知率、利用率ともに向上している。医師会の生涯教育講座の割合が増している。専門医とかかりつけ医、医師の年齢層、地域性等を考慮し、いっそうの普及を図ることが求められる。

インターネットを介した電子カルテシステムを運用することで、喘息患者の症状、所見、検査所見、QOLの各データの蓄積ができ、多数例、長期的な解析が可能になると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshioka, M., Sagara, H., Takahashi, F., Harada, N., Nishio, K., Mori, A., Ushio, H., Shimizu, K., Okada, T., Ota, M., Ito, Y., Nagashima, O., Atsuta, R., Suzuki, T., Fukuda, T., Fukuchi, Y., Takahashi, K. 2009. Role of multidrug resistance-associated protein 1 in the pathogenesis of allergic airway inflammation. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 296:L30-L36.
2. Kitamura, N., Motoi, Y., Mori, A., Tatsumi, H., Nemoto, S., Miyoshi, H., Kitamura, F., Miyatake, S., and Kaminuma, O. 2009. Suppressive role of C-terminal binding protein 1 in IL-4 synthesis in human T cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 382:326-330.
3. Kaminuma, O., Kitamura, F., Miyatake, S., Yamaoka, K., Miyoshi, H., Inokuma, S., Tatsumi, H., Nemoto, S., Kitamura, N., Mori, A., and Hiroi, H. 2009. T-bet is responsible for distorted Th2 differentiation in human peripheral CD4⁺ T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 123:813-820.
4. Suzuki, K., Kaminuma, O., Yang, L., Motoi, Y., Takai, T., Ichikawa, S., Okumura, K., Ogawa, H., Mori, A., Takaiwa, F., and Hiroi, T. 2009. Development of transgenic rice expressing mite allergen for a new concept of immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149 (Suppl 1):21-24.

5. Yamaoka, K., Okayama, Y., Kaminuma, O., Katayama, K., Mori, A., Tatsumi, H., Nemoto, S., and Hiroi, T. 2009. Proteomic approach to FcεRI aggregation-initiated signal transduction cascade in human mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149 (Suppl 1):73-76.
 6. Kitamura, N., Kaminuma, O., Otomo, T., Kiyokawa, N., Kobayashi, N., Suko, M., and Mori, A. 2009. Evaluation of cysteinyl leukotriene-induced contraction of human cultured bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149 (Suppl 1):83-86.
 7. Otomo, T., Kaminuma, O., Kitamura, N., Suko, M., Kobayashi, N., and Mori, A. 2009. Murine Th clones confer late asthmatic response upon antigen challenge. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149 (Suppl 1):2-6.
 8. Kitamura, N., Katagiri, Y., Itagaki, M., Miyagawa, Y., Onda, K., Okita, H., Mori, A., Fujimoto, J., and Kiyokawa, N. 2009. The expression of granulysin in systemic anaplastic large cell lymphoma in childhood. *Leuk. Res.* 33:908-912.
 9. Ebisawa, T., Numazawa, K., Shimada, H., Izutsu, H., Sasaki, T., Kato, N., Tokunaga, K., Mori, A., Honma, K., Honma, S., and Shibata, S. 2010. Self-sustained circadian rhythm in cultured human mononuclear cells isolated from peripheral blood. *Neurosci. Res.* 66:223-227.
 10. Otomo, T., Kaminuma, O., Kitamura, N., Suko, M., Kobayashi, N., and Mori, A. 2010. Induction of bronchial hyperresponsiveness is dependent on eosinophils in Th-transfer model of Balb/c background. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (in press)
 11. Kitamura, F., Kitamura, N., Mori, A., Tatsumi, H., Nemoto, S., Miyoshi, H., Miyatake, S., Hiroi, T., and Kaminuma, O. 2010. Selective down-regulation of Th2 cytokines by C-terminal binding protein 2 in human T cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (in press)
 12. Kaminuma, O., Suzuki, K., and Mori, A. 2010. The effect of sublingual immunotherapy on antigen-induced bronchial and nasal inflammation in mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (in press)
 13. 森 晶夫:喘息とCD8⁺細胞 (CTL)、Annual Review 呼吸器 2009 (工藤翔二、土屋了介、金沢実、大田健編)、中外医学社、東京 p. 84-90, 2009
 14. 森 晶夫:現在の喘息治療状況の中での難治性喘息の疫学、病態と診断、治療法は?、EBM アレルギー疾患の治療 2010-2011 (秋山一男、池澤善郎、岩田力、岡本美孝編)、中外医学社、東京 p. 10-17, 2009
 15. 森 晶夫:喘息の病態の分子学的研究 update、Progress in Medicine;29 (1) :41-44, 2009
 16. 森 晶夫:最近の喘息研究の動向ー非アトピー機序へのフォーカス、アレルギー・免疫;16 (2) :7-8, 2009
- ## 2. 学会発表
1. Mori, A., Kitamura, N., Otomo, M., Akiyama, K. and Kaminuma, O. 2009. T cell response to *Candida albicans* acid protease is associated with the isolated late asthmatic response. The 17th Congress of The International Society for Human and Animal Mycology. Symposium CL-01 Allergic fungal infections. Abstract book p. 209. (Tokyo) 2009/5/25-29
 2. Mori, A., Otomo T, Kitamura N, Kaminuma O. 2009. Cloned Th cells confer airway obstruction upon antigen challenge in the absence of IgE antibody - a model for nonatopic bronchoconstriction. European Respiratory Society 2009. Final program p.375 (Vienna) 2009/09/12-16
 3. Mori, A., Kitamura N, Otomo T, Kaminuma O. 2009. Detection of T cell-dependent bronchoconstriction using human cultured bronchial smooth muscle cells. XXI World Allergy Congress. Final program p.124 (Buenos Aires) 2009/12/6-10
 4. Kaminuma, O., Kitamura, N., Mori, A., nemoto, S., Tatsumi, H., Miyoshi, H., Miyatake, S., Kitamura, F., Yamaoka, K., and Hiroi, T. 2010. Human Th2 cells produce IFN-gamma due to hyper-expression of T-bet. 2010 American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology Annual Meeting. *J. Allergy Clin. Immunol.* :S (New Orleans) 2010/2/26-3/2
 5. Kaminuma O, Yang L, Takagi S, Ichikawa S, Hirose S, Mori, A., Umezu-Goto M, Ohtomo T, Ohmachi Y, Noda Y, Okumura K, Ogawa H, Kitamura F, Hiroi T. 2010. Successful recovery from allergic airway inflammation by oral immunotherapy with allergen-expressing transgenic rice seed. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology Annual meeting. (New Orleans) 2010/2/26-3/2
 6. 森 晶夫, 北村紀子, 大友隆之, 谷本秀則, 福

- 富友馬、押方智也子、小野恵美子、関谷潔史、前田裕二、谷口正実、大友 守、長谷川眞紀、秋山一男、神沼修：リンパ球、第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会ワークショップ 3「基礎：炎症細胞の分離と機能解析」、アレルギー 58：1326, 2008. 11. 27 (東京)
7. 森 晶夫、山口美也子、北村紀子、大友隆之、大村武雄、須甲松信：成人喘息の QOL-厚生労働科学研究須甲班調査から、第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 3「アレルギー患者の QOL の評価と活用と展望」、アレルギー 58：301, 2009. 6. 4 (岐阜)
 8. 森 晶夫、北村紀子、大友隆之、前田裕二、谷口正実、大友 守、福富友馬、長谷川眞紀、秋山一男、神沼 修：重症喘息の機序とその対策、第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 8「重症喘息の病態と患者に優しい治療とその開発」、アレルギー 58：313, 2009. 6. 5 (岐阜)
 9. 小野恵美子、谷口正実、東 憲考、三田晴久、梶原景一、山口裕礼、龍野清香、谷本英則、福富友馬、関谷潔史、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：喘息病態における好塩基球活性化マーカー CD203c の発現変化、第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 58：371, 2009. 6. 5 (岐阜)
 7. 小野恵美子、谷口正実、東 憲考、三田晴久、山口裕礼、東 愛、梶原景一、伊藤伊津子、龍野清香、谷本英則、福富友馬、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：炎症性メディエーターと各種アレルギー・炎症疾患、第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 58：386, 2009. 6. 5 (岐阜)
 8. 押方智也子、釣木澤尚美、齋藤明美、三富弘之、齋藤博士、粒来崇博、龍野清香、谷本英則、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、谷口正実、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男：約 12 年の気管支喘息の経過で発症した *Aspergillus niger* によるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の一例、第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 58：393, 2009. 6. 4 (岐阜)
 9. 関谷潔史、谷口正実、福富友馬、龍野清香、谷本英則、押方智也子、小野恵美子、粒来崇博、東 憲考、中澤卓也、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：若年成人の間欠型喘息における肺機能からみた重症度評価の検討、第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 58：398, 2009. 6. 4 (岐阜)
 10. 谷本英則、谷口正実、関谷潔史、龍野清香、福富友馬、小野恵美子、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：高用量 ICS や β 刺激薬でも低肺機能が持続する重症喘息-臨床的に真のリモデリングと言えるのか、第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 58：417, 2009. 6. 5 (岐阜)
 11. 龍野清香、谷口正実、福富友馬、谷本英則、小野恵美子、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、中澤卓也、安枝 浩、石井豊太、秋山一男：イネ科花粉アレルギーの臨床症状-カモガヤ特異的 IgE 単独陽性例の検討、第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 58：423, 2009. 6. 5 (岐阜)
 12. 谷本英則、谷口正実、竹内保雄、齋藤明美、龍野清香、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、中澤卓也、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、安枝 浩、秋山一男：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) 30 例の臨床的検討、第 49 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 47：246, 2009. 6. 13 (東京)
 13. 押方智也子、釣木澤尚美、三富弘之、齋藤博士、粒来崇博、龍野清香、谷本英則、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、谷口正実、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：アレルギー性気管支肺真菌症における気道過敏性、気道リモデリングの検討、第 49 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 47：246, 2009. 6. 13 (東京)
 14. 関谷潔史、谷口正実、福富友馬、龍野清香、谷本英則、小野恵美子、押方智也子、粒来崇博、東 憲考、中澤卓也、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：若年成人の自覚症状が軽症間欠型である喘息における肺機能・気道過敏性・気道炎症からみた重症度評価と持続的気流閉塞の検討、第 49 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 47：277, 2009. 6. 14 (東京)
 15. 福富友馬、谷口正実、関谷潔史、龍野清香、谷