

2009 340 24A

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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一ノ瀬 正和

平成 22 (2010) 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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一ノ瀬正和

平成 22 (2010) 年 3 月



# 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	院長	〒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
	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
	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	研究室長	〒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	准教授	〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1
	山口 正雄	帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー内科	准教授	〒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
	戸田 貴子	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
	松永 和子	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	助教	〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67
	戸田 玲子	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	助教	〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67
	田尻 守弘	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	助教	〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67
	坂崎 優樹	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	大学院生	〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67
	澤田 昌典	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	大学院生	〒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

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21年度の研究では、呼気NO濃度を化学発光式測定装置と電子化学式測定装置で測定し、測定機器の妥当性を検証した。また成人健常者における呼気一酸化窒素(NO)濃度の正常値と喘息診断における呼気NO濃度のカットオフ値が算出され、一般臨床における喘息管理への応用に向けて、呼気NO濃度の管理目標値が明らかにされた。喘息は他の閉塞性肺疾患と比べて有意に呼気NO濃度が高値であった。Tyrosineは呼気凝縮液の希釈補正のマーカーとして優れていることが示された。呼気凝縮液中の15-HETE濃度は喘息患者で増加しており、気道過敏性の程度と相関した。ステロイドによる誘発喀痰中好酸球の減少程度は閉塞性障害の改善程度と相関を示し、誘発喀痰中の好酸球数は、ステロイド反応性を予測するバイオマーカーとして有用と考えられた。今後、気道炎症評価を治療効果の評価に応用し、喘息管理効率の向上に結び付くか明らかにしていく必要がある。

分担研究者

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

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 21 年度は、研究班の全体研究として①日本人の成人健常者における呼気 NO 濃度 (FE<sub>NO</sub>) の正常値算出試験を実施した。さらに個別研究として②化学発光式 FE<sub>NO</sub> 測定装置と電子化学式ポータブル FE<sub>NO</sub> 測定装置の比較検討(一ノ瀬班)、③喘息診断における FE<sub>NO</sub> のカットオフ値算出試験(一ノ瀬班)、④FE<sub>NO</sub> 測定の疾患特異性の検討(大田班)、⑥脂質メディエーター測定における希釈補正マーカーの検索(秋山班)、⑦呼気凝縮液 15-HETE の気道炎症マーカーとしての可能性の検討(秋山班)、⑧喘息治療における気道バイオマーカーとしての喀痰好酸球および好中球の意義の検討(相澤班)、を行なった。

## 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) 日本人の成人健常者における FE<sub>NO</sub> の正常値

アトピー疾患の既往がなく、喫煙中でない成人健常者 240 名を対象に FE<sub>NO</sub> 測定および人口統計学的データ(年齢、性別、身長、体重、喫煙歴)を調査し、健常者における FE<sub>NO</sub> 参照範囲を設定した。さらに参照範囲の変動要因として人口統計学データとの関連性を検討した。

### 2) 化学発光式 FE<sub>NO</sub> 測定装置と電子化学式ポータブル FE<sub>NO</sub> 測定装置の比較検討(一ノ瀬班)

20 名の健常者および喘息患者を対象に、同一患者の FE<sub>NO</sub> を化学発光式測定装置と電子化学式ポータブル測定装置で測定し、測定値の妥当性と信頼性を比較検討した。

### 3) 喘息診断における FE<sub>NO</sub> のカットオフ値(一ノ瀬班)

164 名の成人健常者と 71 名の喘息患者を対象にスパイロメトリーおよび FE<sub>NO</sub> 測定を行ない、喘息の診断において妥当な FE<sub>NO</sub> のカットオフ値を ROC 曲線にて算出した。

### 4) FE<sub>NO</sub> 測定の疾患特異性の検証(大田班)

外来通院中の気管支喘息、COPD、非結核性抗酸菌症、睡眠時無呼吸症候群、間質性肺炎、気管支拡張症、慢性咳嗽患者、計 135 例を対象に FE<sub>NO</sub> を測定し、疾患特異性について検討した。

### 5) 脂質メディエーター測定における希釈補正マーカーの検索(秋山班)

特発性肺線維症患者を対象に診断目的で回収された BALF をサンプルとして用いた。BALF 回収前に、FE<sub>NO</sub>、スパイログラム、気道過敏性検査を行い、EBC を採取した。EBC は回収と同時に、C18 カラムを用いて濃縮、EIA 法で CysLTs および Tyrosine 濃度を測定した。

### 6) EBC 中 15-HETE の気道炎症マーカーとしての可能性の検討(秋山班)

安定期の気管支喘息患者 (n=20) を対象とした。FE<sub>NO</sub>、スパイログラム、気道過敏性検査を行い、EBC を採取した。15-HETE 濃度は、GC-M-NCI にて定量した。

### 7) 喘息治療における気道バイオマーカーとしての喀痰好酸球および好中球の意義の検討(相澤班)

安定期喘息患者 10 名を対象に高用量吸入ステロイド(14 日間投与)を使用して、治療前後の肺機能、気道抵抗測定(インパルス・オッシロメトリー:IOS) および誘発喀痰採取を行なった。

### (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) 成人健常者の  $FE_{NO}$  参照範囲は国際標準法にもとづき、

①データ分布の左右両裾の 2.5%を除いた範囲(95% prediction interval)と②データを正規分布に変換して Mean  $\pm$  2SD を算出して逆変換する、二つの方法で設定した。 $FE_{NO}$  の算術平均値は 16.9ppb で 95% prediction interval は 6.5, 35.0ppb であった。また対数変換することで正規性が確認された  $FE_{NO}$  の幾何平均値は 15.4ppb で Mean  $\pm$  2SD は 6.5, 36.8ppb であった。対数変換した  $FE_{NO}$  値を応答変数、人口統計学データを説明変数とした回帰樹木モデルにおいて  $FE_{NO}$  値に影響を与える因子は同定されなかった。

2) 化学発光式測定装置で測定した  $FE_{NO}$  値はポータブル測定装置の測定値と有意な正の相関を認めた( $r=0.925$ ,  $p<0.0001$ )。化学発光式測定装置の  $FE_{NO}$  値に対するポータブル測定装置の  $FE_{NO}$  値の回帰係数は 1.38 で、 $FE_{NO}$  値が高くなるにつれてポータブル測定装置の測定値が化学発光式測定装置の測定値より高くなる傾向であった。

3) 喘息診断における  $FE_{NO}$  のカットオフ値としては 24.0ppb が妥当と算出された(AUC 0.94)。健常者と喘息患者の鑑別における感度は 90%、特異度は 83%であった。

4)  $FE_{NO}$  値は、吸入ステロイド (ICS)使用中の安定喘息 ( $n=58$ ,  $49.9 \pm 5.3$ )、ICS 使用中の不安定喘息 ( $n=15$ ,  $74.1 \pm 10.4$ )、ICS 未使用の喘息 ( $n=5$ ,  $83.0 \pm 18.0$ )、COPD ( $n=17$ ,  $21.9 \pm 9.8$ )、非結核性抗酸菌症 ( $n=6$ ,  $14.8 \pm 16.4$ )、睡眠時無呼吸症候群 ( $n=5$ ,  $18.2 \pm 18.0$ )、間質性肺炎 ( $n=10$ ,  $20.6 \pm 12.7$ )、気管支拡張症/びまん性汎細気管支炎 ( $n=11$ ,  $23.6 \pm 12.1$ )、胸部 X 線写真および 1 秒率が正常で、喘鳴を聴取しない慢性咳嗽 ( $n=8$ ,  $13.1 \pm 13.8$ )であった。COPD、間質性肺炎、気管支拡張症/びまん性汎細気管支

炎、慢性咳嗽における  $FE_{NO}$  値は、不安定喘息に比して有意に低値であった。

5) BALF 中と EBC 中の CysLTs 濃度には相関はなかった。BALF の補正としてよく用いられている urea, total protein については EBC では測定できなかったが生体に多く存在する tyrosine は EBC においても測定可能であった。tyrosine 補正後も BALF 中の CysLTs 濃度は有意に高値で (CysLTs/tyrosine 比;  $0.23$  vs  $0.17$ ,  $p=0.007$ )、かつ、EBC との有意な正の相関を認めた( $r=0.547$ ,  $p=0.043$ )。

6) ステロイド治療中にも関わらず、EBC 中の 15-HETE は LT(pg/ml)と比較し、高濃度 (ng/ml) に存在した。健常群と比較して軽症喘息群で有意に高値であったが( $p<0.05$ )、重症喘息群では健常群と同等であった。EBC 中 15-HETE 濃度と気道過敏性は有意な逆相関を示した( $r=-0.643$ ,  $p<0.05$ )。

7) 高用量吸入ステロイドで、1 秒量 (FEV1) および努力性肺活量 25%の流速 (V25) は有意に改善した。しかし、IOS による気道抵抗は改善しなかった。また遅延相の喀痰中好酸球は吸入ステロイド治療後に減少し、その減少率は FEV1 ( $r=-0.51$ ,  $p=0.03$ ) および V25 変化 ( $r=-0.39$ ,  $p=0.0954$ ) 率と負の相関を認めた。喀痰中好中球数は治療によって変化無く、肺機能および気道抵抗とも相関が無かった。

## D. 考察

今年度の研究で、健常者の正常値、喘息診断のカットオフ値が明らかとなり、呼気一酸化窒素濃度測定的一般臨床応用に向けて大きく前進した。日本人の成人健常者の  $FE_{NO}$  値は平均値で約 16ppb、正常上限値は約 36ppb と算出された。この  $FE_{NO}$  値は従来報告されてきた白人成人健常者の値とほぼ同水準であり、 $FE_{NO}$  測定において人種差の

影響は無視し得ると考えられた。さらに性別、身長、体重、喫煙歴も参照範囲に及ぼす影響は少ない。

気道炎症評価の臨床応用に向けては簡便な炎症モニタリングシステムを確立することが重要である。今回の検討で化学発光式測定装置により測定した  $FE_{NO}$  値は、FDA 認可済みの電子化学式ポータブル測定装置の測定値と良好に相関し、両機種とも臨床応用に耐え得ると考えられた。ただし電子化学式ポータブル測定装置では化学発光式測定装置により正確に測定された  $FE_{NO}$  値よりやや高めに値が出る傾向があり注意が必要である。

健常者と喘息患者の鑑別における  $FE_{NO}$  カットオフ値としては 24ppb が妥当と算出された。両群の鑑別における感度は 90%、特異度は 83%で、 $FE_{NO}$  測定の喘息診断における有用性が示された。種々の呼吸器疾患における  $FE_{NO}$  値は、不安定期喘息患者に比較して有意に低値であり、鑑別診断における有用性が示された。また、COPD や気管支拡張症においては、気管支喘息と同様に閉塞性障害を来したし喘鳴も聴取しうるため、鑑別が困難な症例も認められるが、COPD の 15/17 例、気管支拡張症の 10/11 例で  $FE_{NO}$  は 40ppb 未満であり、鑑別の一助となることが示唆された。逆に COPD や気管支拡張症として管理されていた症例において、 $FE_{NO}$  が 40ppb を超えた症例を詳細に検討することで、喘息の要素 (asthmatic component) を抽出し、吸入ステロイドを導入する契機となる可能性が示唆された。

EBC や BALF は水による希釈が大きいサンプルであるが、生体に多く存在する tyrosine は EBC においても測定可能で、希釈補正のマーカーに優れていると考えられた。tyrosine による希釈補正後には BALF と EBC 中の CysLTs 濃度との間に有意な相関を認めた。さらに EBC 中の 15-HETE 濃度が喘息患者で増加しており、気道過敏性の程度と相関したことから、15LO/15-HETE pathway が気道過敏性の治療標的となる可能性が考えられた。気道上皮および好酸球が中心的役割を担っていることが予想された。

高用量の吸入ステロイド療法による誘発喀痰中の好酸球数の減少程度は閉塞性障害の改善程度と有意な相関を示したことから、誘発喀痰中好酸球数は、吸入ステロイドの反応性を予測する気道のバイオマーカーとして有用と考えられた。逆に治療への抵抗性については喀痰中好中球が関与することが予測されたが、今回の検討では肺機能や気道抵抗の変化とは関連が認められなかった。

## E. 結論

呼気 NO 濃度の測定法として化学発光式測定装置と電子化学反応式ポータブル測定装置は、両機種とも臨床応用に耐え得ることが示された。また日本人の成人健常者における呼気 NO 濃度の正常値と喘息診断における呼気 NO 濃度のカットオフ値が算出され、一般臨床における喘息管理への応用・展開に向けて、呼気 NO 濃度の具体的な管理目標値が明らかにされた。今後、呼気 NO 濃度、呼気凝縮液、喀痰好酸球を用いた気道炎症評価を薬剤効果の個人レベルでの評価に応用し、喘息管理効率向上に結び付くか、明らかに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測定の一一般臨床応用化に向けての検討 —

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）

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、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 21 年度の研究では、呼気一酸化窒素(NO)濃度測定の一一般臨床応用化に向けての検討を行なった。呼気 NO 濃度を化学発光式測定装置と電子化学式測定装置で測定し、測定機器の妥当性を検証した。さらに日本人の成人健常者における呼気 NO 濃度の正常値および喘息診断における呼気 NO 濃度のカットオフ値を算出し、呼気 NO 濃度の具体的な管理目標の明確化を試みた。

化学発光式測定装置で測定した呼気 NO 濃度は電子化学式ポータブル装置の測定値と良好に相関し、両機種とも臨床応用に耐え得ると考えられた。日本人の成人健常者における呼気 NO 濃度の正常値は、 $15.4 \pm 1.5$ ppb (Mean  $\pm$  SD)で、参照範囲は 6.5-35.5ppb (95% prediction interval)と算出された。年齢、性別、身長、過去の喫煙歴は呼気 NO 濃度の参照範囲に影響しなかった。健常者と喘息患者の鑑別における呼気 NO 濃度のカットオフ値は 24ppb と算出された (感度 90%, 特異度 83%)。一般臨床における喘息管理への応用・展開に向けて、呼気 NO 濃度の具体的な管理目標値が明らかにされた。

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 21 年度の研究では、呼気一酸化窒素(NO)濃度測定の一一般臨床への応用化を目指し測定機器の妥当性を検証した。さらに、日本人の成人健常者における呼気 NO 濃度の正常値および喘息診断における呼気 NO 濃度のカットオフ値を算出し、一般臨床での喘息管理における呼気 NO 濃度の具体的な管理目標の明確化を試みた。

## B. 研究方法

健常者および外来通院中の喘息患者に十分な説明を行い文書にて同意を得て対象とした。

呼気 NO 濃度測定は国際的な推奨法に基づいて施行した。20名の同一患者の呼気 NO 濃度を化学発光式測定装置と電子化学反応式ポータブル測定装置で測定し、両測定値を比較検討した。

次にアトピー疾患の既往がなく、現在喫煙中でない成人健常者 240名を対象に呼気 NO 濃度測定および人口統計学的データ(年齢、性別、身長、体重、BMI、過去の喫煙歴)を調査した。国際標準法にもとづいて成人健常者の呼気 NO 濃度の平均値および参照範囲を算出した。呼気 NO 濃度と人口統計学的データとの関連を検討し、呼気 NO 濃度に対して影響を及ぼす因子を探索した。

さらに健常者 164名と未治療喘息患者 71名を対象に、健常者と喘息患者を弁別する呼気 NO 濃度のカットオフ値を ROC 曲線にて求め、その感度・特異度を算出し、呼気 NO 濃度測定の喘息診断における有用性を検討した。

(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) 測定機器の妥当性

化学発光式測定装置で測定した呼気 NO 濃度はポータブル測定装置の測定値と有意な相関を認めた ( $r = 0.925$ ,  $p < 0.0001$ )。化学発光式装置の呼気 NO 濃度に対するポータブル装置の呼気 NO 濃度の回帰係数は 1.38 で、呼気 NO 濃度が高くなるにつれてポータブル装置の測定値が化学発光式装置の測定値より高くなる傾向であった(図1)。

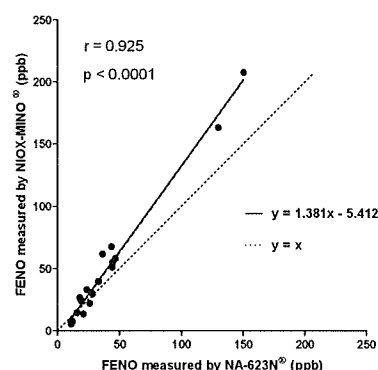


図1. 化学発光法 (NA-623N)とポータブル測定装置 (NIOX MINO)で測定した呼気 NO 濃度

### 2) 成人健常者の呼気 NO 濃度の正常値

日本人の成人健常者の呼気 NO 濃度の参照範囲は国際標準法に基づき、①データ分布の左右両裾の 2.5%を除いた範囲(95% prediction interval)と②データを正規分布に変換して Mean  $\pm$  2SD を算出して逆変換する、二つの方法で設定した。健常者の呼気 NO 濃度の算術平均値は 16.9ppb で 95% prediction interval は 6.5-35.0ppb であった。また対数変換することで正規性が確認された呼気 NO 濃度の幾何平均値は 15.4ppb で Mean  $\pm$  2SD は 6.5-36.8ppb であった。対数変換した呼気 NO 濃度を応答変数、人口統計学データを説明変数とした回帰樹木モデルにおいて呼気 NO 濃度に影響を与える因子は同定されなかった(図2)。

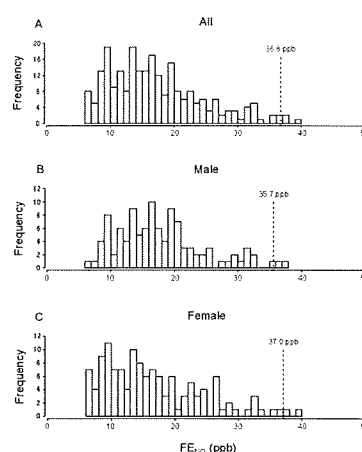


図2. 呼気 NO 濃度のヒストグラムと正常上限値



### 3) 喘息診断の呼気 NO 濃度カットオフ値

ROC 曲線による解析にて、健常者と未治療喘息患者の弁別における呼気 NO 濃度のカットオフ値は 24ppb と算出された。喘息の診断における感度は 90%、特異度は 83%であり、呼気 NO 濃度測定による喘息診断における有用性が示された (図3)。

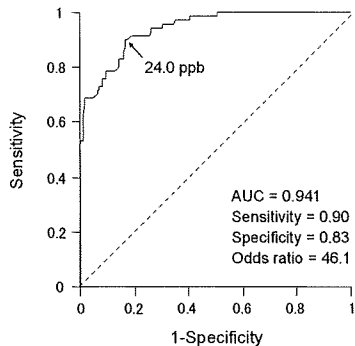


図3. 喘息診断における呼気 NO 濃度の ROC 曲線

### D. 考察

今回の検討で、化学発光式測定装置で測定した呼気 NO 濃度は、既に FDA で認可済みの電子化学反応式ポータブル測定装置の測定値と良好に相関し、両機種とも臨床応用に耐え得ると考えられた。

日本人の成人健常者における呼気 NO 濃度の正常値は  $15.4 \pm 1.5$ ppb (Mean  $\pm$  SD) で、参照範囲は 6.5–35.5ppb (95% prediction interval) と算出された。この呼気 NO 濃度はこれまで白人の成人健常者で報告された値とほぼ同水準であり、呼気 NO 濃度測定において人種差の影響はほとんどないと考えられた。さらに回帰樹木法を用いた因子解析により、年齢、性別、身長、過去の喫煙歴は呼気 NO 濃度の参照範囲に影響しないことが明らかにされた。

また ROC 曲線を用いた解析により健常者と未治療喘息患者の弁別における呼気 NO 濃度のカットオフ値は 24ppb と算出された。喘息の診断における感度は 90%、特異度は 83%であった。さらに先述した成人健常者の正常上限値である 36ppb の喘息診断における感度は 56%、特異度は 99%

であった。喘息の診断における呼気 NO 濃度のカットオフ値として、24ppb 以上であれば喘息が疑われ、36ppb 以上であれば、ほぼ確実に喘息と診断できることが明らかにされた。一般臨床における喘息管理への応用・展開に向けて、呼気 NO 濃度の具体的な管理目標値が明らかにされた。

### E. 結論

呼気 NO 濃度の測定法として化学発光式測定装置と電子化学反応式ポータブル測定装置は、両機種とも臨床応用に耐え得ることが示された。また日本人の成人健常者における呼気 NO 濃度の正常値と喘息診断における呼気 NO 濃度のカットオフ値が算出され、一般臨床における喘息管理への応用・展開に向けて、呼気 NO 濃度の具体的な管理目標値が明らかにされた。今後、呼気 NO 濃度測定を薬剤効果の個人レベルでの評価に応用し、喘息管理効率向上に結び付くか、明らかに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) Yanagisawa S, Sugiura H, Yokoyama T, Yamagata T, Ichikawa T, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, **Ichinose M**: The possible role of hematopoietic cell kinase in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. Chest 135: 94–101, 2009
- 2) Yamagata T, Yamagata Y, Nishimoto T, Hirano T, Nakanishi M, Minakata Y, **Ichinose M**, Dagenais A, Berthiaume Y: The regulation of amiloride-sensitive epithelial sodium channels by tumor necrosis

- factor- $\alpha$  in injured lungs and alveolar type II cells. *Respir Physiol Neurobiol* 166: 16-23, 2009
- 3) Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Sugiura H, Minakata Y, **Ichinose M**: Molecular Mechanism of the Additive Effects of Leukotriene Modifier in Asthmatic Patients Receiving Steroid Therapy. *Allergol Int* 58: 89-96, 2009
- 4) Tanaka H, Ueda H, Fukuchi H, **Ichinose M**: Antifibrotic effect of edaravone in rat liver cirrhosis induced by dimethylnitrosamine. *Clin Exp Med* 9: 229-233, 2009
- 5) Nagaoka M, Nara M, Tamada T, Kume H, Oguma T, Kikuchi T, Zaini J, Moriya T, **Ichinose M**, Tamura G, Hattori T: Regulation of adenosine 5'-triphosphate (ATP)-gated P2X<sub>4</sub> receptors on tracheal smooth muscle cells. *Respir Physiol Neurobiol* 166: 61-67, 2009
- 6) Sugiura H, Ichikawa T, Koarai A, Yanagisawa S, Minakata Y, Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, **Ichinose M**: Activation of Toll-Like Receptor 3 Augments Myofibroblast Differentiation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 40: 654-662, 2009
- 7) **Ichinose M**: Differences of inflammatory Mechanisms in Asthma and COPD. *Allergol Int* 58: 307-313, 2009
- 8) Yanagisawa S, Koarai A, Sugiura H, Ichikawa T, Kanda M, Tanaka R, Akamatsu K, Hirano T, Matsunaga K, Minakata Y, **Ichinose M**: Oxidative stress augments toll-like receptor 8 mediated neutrophilic responses in healthy subjects. *Respir Res* 10: 50, 2009
- 9) Furukawa K, Maeshima E, Maeshima S, **Ichinose M**: Multiple symptoms of higher brain dysfunction caused by Marchiafava-Bignami disease in a patient with dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2009 Oct 22. Epub ahead of print
- 10) Matsunaga K, Ichikawa T, Yanagisawa S, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Sugiura H, Minakata Y, **Ichinose M**: Clinical Application of Exhaled Breath Condensate Analysis in Asthma: Prediction of FEV<sub>1</sub> Improvement by Steroid Therapy. *Respiration* 78: 393-398, 2009
- 11) Sugiura H, Ichikawa T, Liu X, Kobayashi T, Wang XQ, Kawasaki S, Togo S, Kamio K, Mao L, Ann Y, **Ichinose M**, Rennard SI: N-acetyl-L-cysteine inhibits TGF- $\beta$ 1-induced profibrotic responses in fibroblasts. *Pulm Pharma Ther* 22: 487-491, 2009
- 12) Sugiura H, Liu X, Ichikawa T, **Ichinose M**, Rennard SI: 3-Nitrotyrosine inhibits fibroblast-mediated collagen gel contraction and chemotaxis. *Eur Respir J* 34: 1452-1460, 2009
- 13) Koarai A, Sugiura H, Yanagisawa S, Ichikawa T, Minakata Y, Hirano T, Akamatsu K, **Ichinose M**: Oxidative Stress Enhances Toll-like Receptor 3 Response to Double-stranded RNA in Airway Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009 Jul 13. [Epub ahead of print]
- 和文論文
- 1) 田中里江, 平野綱彦, **一ノ瀬正和**: 気管支喘息における気道炎症マーカー. *医療ジャーナル* 45: 77-81, 2009
- 2) 藤野文崇, 南方良章, 小荒井晃, 赤松啓一郎, **一ノ瀬正和**: COPD 患者における運動耐容能と薬剤による改善効果の規定因子に関する検討. *呼吸* 28(6): 653-661, 2009
- 3) 平野綱彦, 功力亜美, **一ノ瀬正和**: 新高速応答呼気一酸化窒素測定機器 NA-623N と NIOX-MINO との比較. *呼吸* 28(7): 753-758, 2009
- 4) **一ノ瀬正和**: バイオマーカー. 森川昭廣, 足立 満, 秋山一男, 大田 健, 東田有智 編集, 難治性喘息を

- めぐって. ライフサイエンス出版 p44-p49, 2009
- 5) 松永和人, 一ノ瀬正和: 喘息治療管理のモニタリング法の今後の見通しは? EBM アレルギー疾患の治療 2010-2011. 中外医学社 p69-p73, 2009
  - 6) 足立 満, 松永和人, 一ノ瀬正和: 本邦における高齢者喘息の現況と課題. アレルギー・免疫 16: 110-121, 2009
  - 7) 松永和人, 一ノ瀬正和: 吸入療法の指導方法. 呼と循 57: 71-77, 2009
  - 8) 一ノ瀬正和: 気道炎症とリモデリング. Prog.Med 29: 45-49, 2009
  - 9) 一ノ瀬正和: 新規作用機序の喘息治療薬登場にあたって. IgE practice in asthma 2: 1, 2009
  - 10) 一ノ瀬正和: 重症喘息の臨床的な多様性. IgE practice in asthma 2: 17-20, 2009
  - 11) 一ノ瀬正和: 重症喘息のメカニズムとその影響. IgE practice in asthma 2: 21-24, 2009
  - 12) 一ノ瀬正和: COPD の治療-安定期. 臨床と研究 86: 14-18, 2009
  - 13) 一ノ瀬正和: COPD の大規模試験の動向-高齢者における COPD-. Geriat. Med 47(2): 209-212, 2009
  - 14) 一ノ瀬正和: COPD の国際ガイドライン『GOLD』について. 臨床画像別刷 25(2): 122-127, 2009
  - 15) 松永和人, 一ノ瀬正和: 気道アレルギー疾患に対する抗炎症治療のトピックス. アレルギーの臨床 29: 30-36, 2009
  - 16) 西村正治, 一ノ瀬正和, 長瀬隆英: COPD 治療の概念はどう変わるのか-UPLIFT の結果を読み込む-. COPD FRONTIER 8(1): 4-12, 2009
  - 17) 福地義之助, 相澤久道, 一ノ瀬正和: UPLIFT study をいかに解釈すべきか. Pharma Medica 27: 77-86, 2009
  - 18) 一ノ瀬正和: 重要な病態の評価法と対策 気道炎症の評価. Medical Practice 26: 410-414, 2009
  - 19) 一ノ瀬正和: COPD に対する国際ガイドライン(GOLD)の新旧比較. 呼吸器科 15: 236-240, 2009
  - 20) 一ノ瀬正和: 重症アレルギー性喘息による負担と抗IgE 抗体. IgE practice in asthma 5: 26-37, 2009
  - 21) 一ノ瀬正和: COPD 治療の生命予後改善のエビデンス-TORCH 研究と UPLIFT 研究. 日本医師会雑誌 138: 564-566, 2009
  - 22) 松永和人, 一ノ瀬正和: 高齢者における喘息管理の問題点と留意点. International Review of Asthma 11(2): 34-41, 2009 (K. Matsunaga, M. Ichinose: Issues and cautions of asthma management in elderly patients. International Review of Asthma 11: 34-41, 2009)
  - 23) 一ノ瀬正和: 難治性喘息の現況と展望. 呼吸 28: 609-614, 2009
  - 24) 須甲松伸, 一ノ瀬正和, 大矢幸弘, 永田真: 呼吸器疾患のセルフマネジメント(座談会). 呼吸 28(7): 689-699, 2009
  - 25) 一ノ瀬正和: プロカテロールの COPD へのアシストユース-呼吸機能の改善と患者活動性の向上. 呼吸 28(7): 733-737, 2009
  - 26) 赤松啓一郎, 一ノ瀬正和: 気管支喘息合併COPD の 1 患者. 治療学 43: 1014-1017, 2009
  - 27) 平野綱彦, 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患の気道炎症における窒素化ストレスの役割-治療ターゲットとしての可能性-. 和歌山医学 60: 94-98, 2009
  - 28) 一ノ瀬正和: IgE と気道過敏性. IgE practice in asthma 3: 22-27, 2009
  - 29) 一ノ瀬正和: 安定期の管理指針(薬物療法を中心に). COPD Frontier 8: 62-67, 2009
  - 30) 一ノ瀬正和: COPD の薬物療法 (安定期). 呼吸器科 16: 85-91, 2009

- 31) 一ノ瀬正和: COPD 臨床試験解釈の注意点. 医学のあゆみ 231(4): 298-303, 2009
- 32) 一ノ瀬正和: 大規模試験からみた COPD 薬物治療の有用性. 呼吸と循環 57(11): 1183-1189, 2009
- 33) 柳澤 悟, 一ノ瀬正和: ガイドラインに基づく COPD の診断 呼吸機能検査・動脈血液ガス検査のポイント. レジデント 2(6): 36-41, 2009
- 34) 大田 健, 一ノ瀬正和, Dr. Paul M. O' Byrne: 軽症喘息患者における ICS / LABA 配合剤の位置付け座談会. 新薬と臨床 58(12): 122-124, 2009
- 35) 一ノ瀬正和: バイオマーカー測定の意義と限界. 日本内科学会雑誌 98(12): 3026-3032, 2009
- 36) 一ノ瀬正和: 気道炎症モニタリング: 気管支喘息の新しい管理目標. 感染 炎症 免疫 39(4): 98-100, 2009
- 37) 松永和人, 一ノ瀬正和: 喘息の最新治療、抗コリン薬の位置付け. アレルギーの臨床 29: 1257-1262, 2009
- 38) 松永和人, 一ノ瀬正和: 認知症と高齢者喘息. Prog Med 29: 3033-3038, 2009
- その他の出版物
- 39) 一ノ瀬正和: ガイドラインに基づく最新の COPD 治療-大規模トライアル UPLIFT を踏まえて-. 岡崎医報 53 (6)9-10, 2009
- 学会発表
- 国際学会
- 1) K. Matsunaga, S. Yanagisawa, T. Ichikawa, H. Sugiura, Y. Minakata, M. Ichinose. Exhaled breath condensate analysis: a predictor of steroid response in asthma. 2009. 05.15-20. 2009 ATS International Conference in San Diego, California
- 2) A. Koarai, H. Sugiura, S. Yanagisawa, T. Ichikawa, Y. Minakata, K. Matsunaga, T. Hirano, K. Akamatsu and M. Ichinose. Oxidative stress enhances TLR3 response to double-strand RNA in airway epithelial cells. 2009.05.15-20. 2009 ATS International Conference in San Diego, California,
- 3) H. Sugiura, A. Koarai, M. Ichinose, et al. Activation of TLR3 augments myofibroblasts differentiation and extracellular matrix production. 2009.09.16. ERS in Vienna.
- 国内学会
- 1) 一ノ瀬正和: 呼吸機能からみた COPD の診断と治療効果判定. 第412回和歌山市医師会内科部会例会 (特別講演), 和歌山, 2009.02.05
- 2) 一ノ瀬正和: COPD 治療の進展. 第44回生涯教育講演会, 津, 2009.02.14
- 3) 一ノ瀬正和: COPD に関する最新の話. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 (教育セミナー), 岐阜, 2009.06.04
- 4) 一ノ瀬正和: 喘息と COPD の合併に対する治療戦略. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 (イブニングシンポジウム), 岐阜, 2009.06.05
- 5) 一ノ瀬正和: 気管支喘息と関連疾患. 第35回専門医教育セミナー, 2009.06
- 6) 一ノ瀬正和: COPD 治療の新時代の幕開け. 第49回日本呼吸器学会学術講演会 (ランチョンセミナー), 東京, 2009.06.13
- 7) 一ノ瀬正和: 呼吸機能検査の普及を阻むもの. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.06.13
- 8) 一ノ瀬正和: 喘息・COPD の合併の実態とその鑑別 - バイオマーカーを中心として. 第29回六甲カンファレンス (特別講演), 京都, 2009.08.02
- 9) 一ノ瀬正和: 最新の治療から: 治療の進展. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 (ワークショップ), 秋田, 2009.10.29
- 10) 一ノ瀬正和: 自律神経機能異常の関与. 第46回日本

- 小児アレルギー学会 (シンポジウム), 福岡, 2009.12.06
- 11) 杉浦久敏, 市川朋宏, 小荒井晃, 柳澤 悟, 南方良章, 松永和人, 平野綱彦, 赤松啓一郎, 田中里江, 神田匡兄, 一ノ瀬正和: Toll like receptor3 (TLR3) 刺激によるヒト肺線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化に対する検討. 第 21 回気道病態シンポジウム, 東京, 2009.02.07
  - 12) 上田弘樹, 田中寛人, 一ノ瀬正和: ペグインターフェロン投与終了直後より急激な血小板減少をきたした C 型慢性肝炎の 1 例. 第 90 回日本消化器病学会近畿支部例会, 大阪, 2009.02.14
  - 13) 田中寛人, 上田弘樹, 一ノ瀬正和: 黄疸が遷延化した急性 B 型肝炎後の 1 例. 第 90 回日本消化器病学会近畿支部例会, 大阪, 2009.02.14
  - 14) 山本暢子, 田中寛人, 早田敦志, 古川加奈子, 赤松啓一郎, 上田弘樹, 南方良章, 一ノ瀬正和: 門脈圧亢進症を呈したサルコイドーシスの 1 例. 第 90 回日本消化器病学会近畿支部例会, 大阪, 2009.02.14
  - 15) 中谷佳裕, 田中寛人, 上田弘樹, 一ノ瀬正和: 塩酸ミノサイクリン注入療法が著効を示した高齢者肝のう胞の 1 例. 第 90 回日本消化器病学会近畿支部例会, 大阪, 2009.02.14
  - 16) 松永和人, 市川朋宏, 柳澤 悟, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: 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 5 回バイオマーカー研究会, 東京, 2009.03.07
  - 17) 上田弘樹, 田中寛人, 福地寛子, 一ノ瀬正和: 自己免疫性肝疾患における肝細胞癌発症の危険因子の検討. 第 7 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 名古屋市, 2009.03.20
  - 18) 藤野文崇, 南方良章, 赤松啓一郎, 小荒井晃, 神田匡兄, 田中里江, 功力亜美, 一ノ瀬正和: COPD 患者の運動耐容能と呼吸機能の関係. 第 44 回日本理学療法学会学術大会, 東京, 2009.05.29
  - 19) 上田弘樹, 福地寛子, 田中寛人, 一ノ瀬正和: 自己免疫性肺炎における肺細胞癌発症危険因子の検討. 第 45 回日本肝臓学会総会, 神戸, 2009.06.04
  - 20) 松永和人, 神田匡兄, 田中里江, 柳澤 悟, 市川朋宏, 小荒井晃, 赤松啓一郎, 平野綱彦, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: 薬剤抵抗性の副鼻腔炎に対する外科療法が有効であった重症喘息症例. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 岐阜, 2009.06.05
  - 21) 杉浦久敏, 一ノ瀬正和: 慢性抗原曝露モデルにおける繊維芽細胞の表現型に関する検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.06.12
  - 22) 田中里江, 功力亜美, 南方良章, 神田匡兄, 赤松啓一郎, 一ノ瀬正和: 3 軸加速度計の活動性評価の妥当性に関する検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.06.12
  - 23) 南方良章, 赤松啓一郎, 功力亜美, 神田匡兄, 田中里江, 一ノ瀬正和: COPD 患者に対する短時間作用型  $\beta 2$  刺激薬による運動耐容能改善の規定因子の検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.06.13
  - 24) K. Matsunaga, T. Ichikawa, S. Yanagisawa, Y. Minakata, M. Ichinose : Clinical Application of Exhaled Breath Condensate Analysis in Bronchial Asthma. A predictor of Steroid Response. 49<sup>th</sup> Japan Respiratory Society Annual Meeting , Tokyo, 2009.06.13
  - 25) 柳澤 悟, 小荒井晃, 杉浦久敏, 市川朋宏, 神田匡兄, 田中里江, 赤松啓一郎, 平野綱彦, 松永和人, 南方良章, 一ノ瀬正和: 酸化ストレスは好中球 Toll-Like Receptor-8 刺激応答を賦活化する. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.06.13
  - 26) 小荒井晃, 杉浦久敏, 柳澤 悟, 市川朋宏, 平野綱

- 彦, 赤松啓一郎, 松永和人, 南方良章, 一ノ瀬正和: 酸化ストレスの気道上皮における dsRNA ウイルス刺激応答に対する影響の検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.06.13
- 27) 杉浦久敏, 市川朋宏, 小荒井晃, 柳澤 悟, 一ノ瀬正和: Toll-like receptor 3 (TLR) の線維芽細胞の分化に及ぼす効果. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.06.13
- 28) 神田匡兄, 南方良章, 功力亜美, 赤松啓一郎, 一ノ瀬正和: COPD 患者における運動耐容能と気管支拡張薬による改善効果の規定因子に関する検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.06.14
- 29) 福地寛子, 田中寛人, 上田弘樹, 一ノ瀬正和: 非アルコール性脂肪肝炎の非硬変肝から発症した肝細胞癌の 1 例. 第 91 回消化器病学会近畿支部例会, 京都, 2009.09.12
- 30) 福地寛子, 田中寛人, 上田弘樹, 一ノ瀬正和: NASH 非硬変肝から発生した肝細胞癌の 1 例. 第 91 回日本消化器病学会近畿支部例会, 京都, 2009.09.12
- 31) 上田弘樹, 福地寛子, 一ノ瀬正和: 眼球原発悪性黒色腫肝転移に対する CDDP 併用 DAV 療法. 第 47 回日本癌治療学会総会, 横浜, 2009.10.23
- 32) 杉浦久敏, 市川朋宏, 小荒井晃, 柳澤 悟, 南方良章, 松永和人, 平野綱彦, 赤松啓一郎, 神田匡兄, 一ノ瀬正和: Toll-like receptor 3 (TLR3) の筋線維芽細胞の分化に及ぼす効果. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (ミニシンポジウム), 秋田, 2009.10.29
- 33) 平野綱彦, 松永和人, 神田匡兄, 柳澤 悟, 市川朋宏, 小荒井晃, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: 呼気 NO 測定の現状と展望. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (特別企画ワークショップ), 秋田, 2009.10.30
- 34) 平野綱彦, 松永和人, 神田匡兄, 柳澤 悟, 市川朋宏, 赤松啓一郎, 小荒井晃, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: multiple flow rate model を用いた気管支喘息における末梢性 NO の検討. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (ミニシンポジウム), 秋田, 2009.10.31
- 35) 松永和人, 神田匡兄, 柳澤 悟, 市川朋宏, 小荒井晃, 赤松啓一郎, 平野綱彦, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: 喫煙喘息患者における気道炎症と肺機能. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (ミニシンポジウム), 秋田, 2009.10.31
- 36) 中谷佳裕, 小荒井晃, 神田匡兄, 柳澤 悟, 市川朋宏, 赤松啓一郎, 平野綱彦, 杉浦久敏, 松永和人, 南方良章, 一ノ瀬正和: 化学療法が奏効した肺大細胞癌 (LCNEC) の 1 例. 第 37 回和歌山悪性腫瘍研究会, 和歌山, 2009.12.05
- 37) 辻本修平, 赤松啓一郎, 平野綱彦, 神田匡兄, 柳澤 悟, 古川加奈子, 市川朋宏, 小荒井晃, 杉浦久敏, 松永和人, 南方良章, 一ノ瀬正和: 診断に苦慮した気管・気管支軟化症の一例. 第 74 回日本呼吸器学会近畿地方会, 大阪, 2009.12.12

#### 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。