

「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」

—呼気中の脂質メディエータ測定の喘息管理における臨床応用に関するデータ集積—

分担研究者 秋山一男 独立行政法人国立病院機構相模原病院 院長

研究協力者 粒来崇博 三田晴久 東 憲孝 鈴木澤尚実 押方智也子 谷口正実

前田裕二 大友守 関谷潔史 福富友馬 谷本英則 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

研究要旨 気管支喘息は好酸球性気道炎症を原因とし気道の過敏性が亢進、様々な刺激により可逆性の気道閉塞を来す疾患である。そのため、気道炎症を評価する方法論が求められている。一方で、今まで気管支肺胞洗浄でしか得ることができなかった気道上皮被覆液を非侵襲的に回収反映できる方法として、呼気を冷却し凝縮液を回収する方法が考案された(呼気凝縮液(exhaled breath condensate: EBC))。平成16年度に「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」班において気道過敏性を評価する簡便な方法としてのEBCの可能性、平成17-19年度には「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」班において、EBC回収時の方法論、EBC中Cysteinyl Leukotriene(cysLTs)の喘息重症度との関連、EBC中cysLTs濃度の予後予測における有用性、EBC中Leukotriene B₄(LTB₄)濃度が重症例で高値になることについて報告した。平成20年度より、呼気中の脂質メディエータ測定の喘息管理における臨床応用に関するデータ集積を目的としている。平成20年度では、EBC中LTB₄は有意に重症群で高値、喀痰好中球が多いほど高値になる傾向があったこと、抗原吸入において即時反応陽性の群ではEBC中cysLTs、EBC中PGD₂は有意に増加し、FEV₁低下率とEBC中cysLTs増加量は有意な正の相関を示すことを報告した。本年度は、EBCの希釈の補正マーカーの検索を行い、BALFとの直接比較により、EBCのサンプルとしての特徴をとらえること(研究1)、気道上皮の主たるmediatorである15-HETEに絞って、炎症マーカーとしての可能性を検討した(研究2)。IPF対象ではあるが、BALFとの比較でTyrosineが補正マーカーとして有望であること、気管支喘息症例においてヒスタミンを用いた気道過敏性と15-HETE様物質が相関することを示した。位置づけについては更なる検討を要する。

A 研究目的

気管支喘息は好酸球性気道炎症を原因とし気道の過敏性が亢進、様々な刺激により可逆性の気道閉塞を来す疾患である。現在気道で起きている炎症を評価するには気道上皮の情報が必要であるが、確立された簡便な方法はない。現在診療上行えるものとしては、気管支鏡を用いて直接気道上皮組織を採取し、また気管支肺胞洗浄で気道上皮被覆液を回収するのが最も精度が高いといえるが、侵襲が大きく、実際の日常診療における検査には適当ではない。一方で、今まで気管支肺胞洗浄でしか得ることができなかった

気道上皮被覆液を非侵襲的に回収反映できる方法として、呼気を冷却し凝縮液(呼気凝縮液: exhaled breath condensate: EBC)を回収する方法が考案された。EBC中に、Leukotriene(LT)をはじめとした気管支喘息に直接関わるメディエーターが増加しており、重症度との関連や、cytokineの変化がみられる等の報告が多数なされている。平成16年度に「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」班において気道過敏性を評価する簡便な方法としてのEBCの可能性について報告した。また、平成17-19年度には「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」班において、EBC 回収時の方法論、EBC 中 Cysteinyll leukotriene(cysLTs)の喘息重症度との関連、EBC 中 cysLTs 濃度の予後予測における有用性、EBC 中 Leukotriene B₄ (LTB₄)濃度が重症例で高値になることについて報告した。しかしながら本邦での研究報告は未だ不足しており、今後臨床応用可能かどうかについては十分な検討を要する。そこで、本研究班においては特に脂質メディエータに注目し、平成 20 年度では、EBC 中 LTB₄は有意に重症群で高値、喀痰好中球が多いほど高値になる傾向があったこと、抗原吸入において即時反応陽性の群では EBC 中 cysLTs, EBC 中 PGD₂は有意に増加し、FEV₁低下率と EBC 中 cysLTs 増加量は有意な正の相関を示すことを報告した。本年度ではさらに、Leukotriene などアラキドン酸関連のメディエータを EBC で測定し、様々な病態における意味づけを行うため以下のような検討を行った。

B. 方法

(1)対象

当院アレルギー科に受診中の患者のうち、十分な説明の後文書での同意を得た方を対象とした。

研究1)特発性肺線維症(IPF)患者(n=14)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、呼気一酸化窒素濃度(FeNO)、スパイログラム、気道過敏性検査を行い、EBCを採取した。

研究2)当院アレルギー科外来受診中の気管支喘息患者のうち、同意を得られたた安定期の気管支喘息患者(n=20)を対象とした。

(2)気管支喘息重症度分類

重症度分類はJGL2006ガイドラインに準じStep1-4に分類した。

(3)EBC採取の実際

EBCの採取には、汎用されているJaeger社EcoScreenを用いた。ノーズクリップを着用し15分の安静呼気を行い、呼

気を連続的に機器内で-20℃に冷却、EBCを採取した。

(4)EBC中のcysLTs濃度の定量

cysLTs濃度は微量のため、Empore C18カラムを用いて精製・濃縮後、EIA Kit (Cayman)で測定した。

(5)FeNO、気道過敏性検査

呼気NO濃度はオフライン法で測定した。SIEVERS社オフラインキットを用い、最大吸気から一定流量(10[cmH₂O]、70[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。気道過敏性検査は、ヒスタミン(His)に対する過敏性を標準法で評価し、PC₂₀を指標とした。

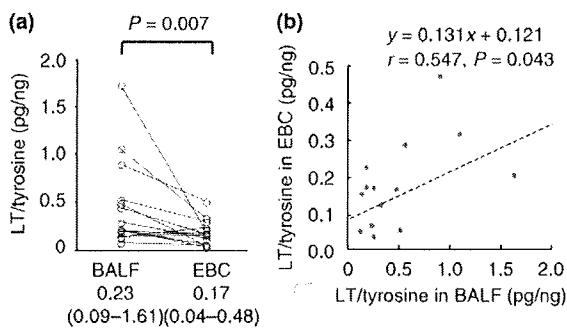
(6)Urea, Total protein, Tyrosineの評価

EBCおよびBALF中のurea, total protein測定にはELISAキットを用いた。Tyrosine濃度については、GC-MSを用いて評価した。

C. 結果

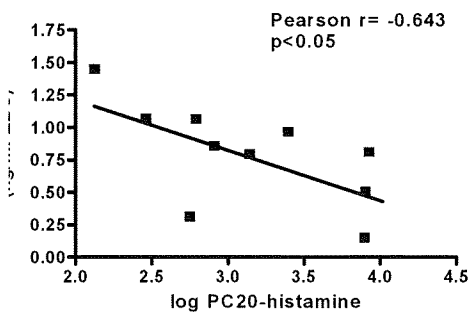
1)BALFとの比較

BALF中のCysLTs濃度はEBCと比較して有意に高値(15.9vs5.5, p=0.001)であるが、両サンプルとも水による希釈が大きい。そのため、BALF中のCysLTs濃度とEBC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。一方、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。希釈補正後もBALF中のCysLTs濃度は有意に高値で(CysLTs/tyrosine比; 0.23vs0.17, p=0.007)、かつ、EBCとの優位な相関を認めた(r=0.547, p=0.043)。詳細はOno, et al. Clin Exp Allergy 38, 1866-74に報告した。



2) 気管支喘息患者における EBC 中 15-HETE 濃度
ICS 治療中にも関わらず、EBC 中の 15-HETE 様物質(現在、他の分析方法で、15-HETE か否か確認中)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 様物質の濃度と気道過敏性(logPC₂₀histamine)は有意な逆相関を示した(r=-0.643, p<0.05)。

15-HETE-like compound
(ng/ml EBC)



D. 考察

EBC は BALF 同様、水による希釈が大きく、今回のような希釈補正の試みは、サンプル間のばらつきを最小限にすることができる。研究1の結果より、tyrosine はその補正に用いる物質となりうることを示唆された。また、研究1の対象者 BALF を临床上採取する必要のある症例から抽出したため、IPF を対象とした。そのため末梢気道から肺胞の病変が中心となっているため、気管支喘息のような中枢側の病変でどうなるかは今後検討する必要がある。しかしながら、明確

に下気道由来である BALF と相関するという事は、EBC が下気道の要素を十分含んでいることの傍証であるし、以前問題になった唾液のコンタミネーションは、アミラーゼの結果(今回も検出できなかった)と今回の結果を合わせ考えると、主たるロイコトリエンの源が唾液とは考えにくい。

研究2より、気道上皮の主たるメディエータである 15-HETE が EBC 中に存在するのではないかと仮説のもと測定を試みた。近年、15-HETE 産生の pathway は重症喘息との関連で注目を集めている。今回、15-HETE 様物質が EBC 中に存在し、ヒスタミン気道過敏性と相関することが明らかとなった。15-HETE 自体、炎症性と抗炎症性の両方の側面を併せ持つため、喘息における病態生理学的役割は未だ完全には解明されていないが、少なくとも気道過敏性とリンクしていると考えられる。喘息における主要な 15-LO 陽性細胞は気道上皮および好酸球であることも考え合わせると、15LO/15-HETE pathway が喘息の治療ターゲットと考えられる。現在当院としてもさらに継続して知見を積み重ね位置づけを研究中である。

E. 結論

以上より EBC の位置づけについてはさらに詳細な検討が必要であるが、患者に負担を強いることなく喘息の病態を判定できる検査になりうる。今後さらに検討を加え、脂質メディエータ測定の喘息評価における可能性を調査していく予定である。

F.健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ono E, Mita H, Taniguchi M, Higashi N, Tsuburai T,
Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K.

**Comparison of cysteinyl leukotriene concentrations
between exhaled breath condensate and
bronchoalveolar lavage fluid.**

Clin Exp Allergy. 2008 Dec;38(12):1866-74.

2. 学会発表

粒来崇博、秋山一男ほか

気管支喘息患者における EBC 中の LTB₄ 濃度

第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会 ミニシンポジウ
ム (平成 21 年 6 月、岐阜)

小野恵美子、秋山一男ほか

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 ミニシンポジウ
ム (平成 21 年 6 月、岐阜)

粒来崇博、東憲孝、秋山一男他

気管支喘息患者における 15-HETE 測定の意義

第 5 回バイオマーカー研究会 2009 東京

3. 総説、学術講演など

粒来崇博 小野恵美子

呼気凝縮液

臨床免疫・アレルギー科 52(2) 199-205 2009

粒来崇博

気道アレルギー性炎症のモニタリングとしての呼気凝縮液
の有用性

アレルギーの臨床 29(1) 61-67 2009

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 (FeNO) の疾患特異性の検証 -

分担研究者：大田 健 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器アレルギー学教授

研究協力者：長瀬洋之（同准教授）、原麻恵（同大学院生）、戸田貴子（同大学院生）、山口正雄（同准教授）

研究要旨

A 研究目的 本研究班の研究目的は、気道炎症モニタリングに基づいた喘息管理を一般臨床応用することを目的としている。本分担研究では、気管支喘息における呼気 NO 濃度 (FeNO) の疾患特異性を検証するために、種々の呼吸器疾患で FeNO を測定した。

B 方法 当院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、種々の原因による間質性肺炎、気管支拡張症、慢性咳嗽患者、計 135 例を対象とした。FeNO 測定は、NIOX MINO を用いて行った。

C 結果 FeNO (ppb) は、吸入ステロイド (ICS) 使用中の安定喘息 (sBA, n=58, 49.9 ± 5.3 (5-185)), ICS 使用中の不安定喘息 (usBA, n=15, 74.1 ± 10.4 (10-253)), ICS 未使用の喘息 (nBA, n=5, 83.0 ± 18.0 (48-146)), COPD (n=17, 21.9 ± 9.8 (6-88)), 非結核性抗酸菌症 (NTM, n=6, 14.8 ± 16.4 (5-23)), 睡眠時無呼吸症候群 (SAS, n=5, 18.2 ± 18.0 (8-28)), 間質性肺炎 (IP, n=10, 20.6 ± 12.7 (5-37)), 気管支拡張症/びまん性汎細気管支炎 (BE/DPB, n=11, 23.6 ± 12.1 (6-69)), 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 (CC, n=8, 13.1 ± 13.8 (6-23)) となっていた。COPD, IP, BE/DPB, CC における FeNO は、usBA に比して有意に低値であった。非喘息疾患 57 例で 40 ppb を超えたのは COPD の 2 例、BE の 1 例のみであった。いずれも画像的に COPD, BE は満たすが、小児喘息既往、喀痰好酸球陽性、IgE 高値等の背景がみられた。

D 考察 種々の呼吸器疾患における FeNO は、不安定喘息患者に比較して有意に低値であり、鑑別における有用性が示唆された。また、COPD や BE においては、気管支喘息と同様に閉塞性障害を来した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、BE/DPB の 10/11 例で 40 ppb 未満であり、鑑別の一助となりうることを示唆された。また逆に COPD や BE として管理されていた症例において、FeNO が 40 ppb 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、ICS を導入する契機となる可能性が示唆された。

E 結論 94.7% の非喘息呼吸器疾患で、FeNO は 40 ppb 未満であった。非喘息疾患における asthmatic component を抽出できる可能性も示唆された。これらの結果は、気管支喘息における FeNO の疾患特異性を示しており、気道炎症モニタリングに基づいた喘息管理を一般臨床応用する際に、必要な知見と考えられた。

A. 研究目的

本研究班の研究目的は、気道炎症モニタリングに基づいた気管支喘息管理を一般臨床応用するための知見を得ることである。気道炎症モニタリングの中でも、呼気 NO 濃度 (FeNO) の気管支喘息診療における有用性が、診断、管理の両面で期待されている。気管支喘息診断以外の種々の呼吸器疾患でも、FeNO が広く検討されてきているが、その多くは健常人との比較がなされており、気管支喘息患者と直接比較した報告は少ない。本分担研究では、気管支喘息診断における FeNO の疾患特異性を検証するために、種々の呼吸器疾患で FeNO を測定し、気管支喘息患者と比較した。

B. 研究方法

当院外来通院中の気管支喘息、COPD、非結核性抗酸菌症 (NTM)、睡眠時無呼吸症候群 (SAS)、種々の原因による間質性肺炎 (IP)、気管支拡張症/びまん性汎細気管支炎 (BE/DPB)、慢性咳嗽 (CC)、計 135 例を対象とした。FeNO 測定は、NIOX MINO[®]を用いて行った。気管支喘息、COPD、NTM の診断は各々の診療ガイドラインに準拠して行った。気管支喘息症状については、FeNO 測定日に、処方の変更や追加が行われた症例を不安定喘息患者、処方変更が行われなかった症例を安定喘息患者とした。SAS は、無呼吸低呼吸指数 (AHI) が 40 回/h を超え、持続陽圧呼吸療法 (CPAP) を施行している患者を対象とした。間質性肺炎は、血清 KL-6 値が 500 U/ml を超え、かつ胸部 CT 上間質性肺炎に合致する所見を認める患者を対象とした。また、慢性咳嗽の定義は、咳嗽が 8 週間以上持続し、胸部単純 X 線撮影で異常所見が無く、スパイロメトリーで %VC > 80% かつ 1 秒率 (FEV_{1.0}/FVC × 100) > 70% を満たし、喘鳴を聴取しない症例とした。

C. 結果 (図 1, 表 1)

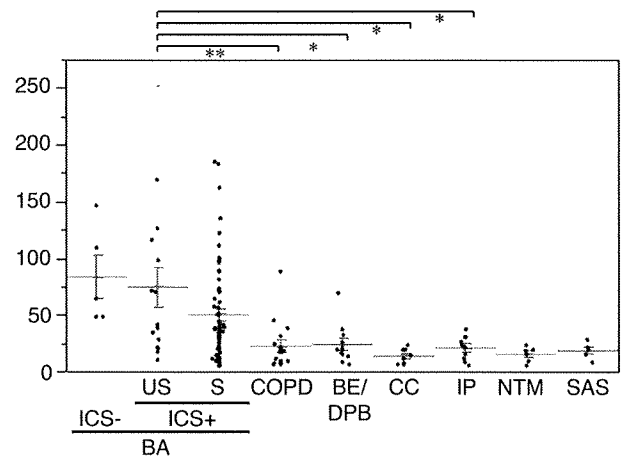
まず、気管支喘息患者における FeNO について、吸入ステロイド薬 (ICS) と喘息症状で分類して示す。ICS 未使用の

喘息では (nBA)、83.0 ± 18.0 ppb と ICS 使用中の喘息患者に比較して高値傾向を示した。ICS 使用中の喘息患者の中でも、安定喘息患者では (sBA) 49.9 ± 5.3 ppb、不安定喘息 (usBA) 74.1 ± 10.4 ppb と、症状が不安定な喘息患者では高値傾向を示した。

一方、COPD、NTM、SAS、IP、BE/DPB、慢性咳嗽患者群では、いずれも FeNO は平均 25 ppb 未満であり、COPD、IP、BE/DPB、慢性咳嗽における FeNO は、不安定喘息患者群 (us BA) に比して有意に低値であった。

非喘息疾患 57 例で FeNO が 40 ppb を超えたのは COPD の 2 例、BE の 1 例のみであった。COPD の 2 例は、胸部 CT 上気腫化を認め、肺拡散能低下を示したが、双方で喀痰好酸球陽性であった。また、BE の 1 例は、IgE 2909 IU/ml と高値、アスペルギルスに対する IgE RAST 陽性であった。

(図 1) 種々の呼吸器疾患における FeNO (ppb)



ICS: 吸入ステロイド薬, US: 不安定喘息患者 (unstable), S: 安定喘息患者 (Stable), BE: 気管支拡張症 (bronchiectasis), DPB: びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis), CC: 慢性咳嗽 (Chronic Cough), IP: 間質性肺炎 (Interstitial Pneumonia), SAS: 睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome)

(表 1) 種々の呼吸器疾患における FeNO (ppb)

	FeNO	range	n
ICS (+), 安定喘息 (sBA)	49.9 ± 5.3	5-185	58
ICS (+), 不安定喘息 (usBA)	74.1 ± 10.4	10-253	15
ICS (-), 喘息 (nBA)	83.0 ± 18.0	48-146	5
COPD	21.9 ± 9.8**	6-88	17
NTM	14.8 ± 16.4	5-23	6
SAS	18.2 ± 18.0	8-28	5
IP	20.6 ± 12.7*	5-37	10
BE/DPB	23.6 ± 12.1*	6-69	11
慢性咳嗽 (CC)	13.1 ± 13.8*	6-23	8

usBA (ICS 使用中の不安定喘息患者)群に対して、
** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ 。

D. 考察

種々の呼吸器疾患におけるFeNOは、不安定喘息患者に比較して有意に低値であり、気管支喘息の鑑別における有用性が示唆された。

FeNO 測定は非侵襲的であり、NIOX MINO[®]を用いた場合、結果は測定後 100 秒で得られることから、日常臨床への応用が最も期待されている。NO は、L-アルギニンからNO合成酵素 (nitric oxide synthase: NOS)の作用によって産生される。FeNO は、未治療の喘息患者において健常者よりも有意に高く、喘息診断のためのカットオフ値は 20-40 ppb と報告されており、今回の検討でも既報に合致する所見が得られた。また、ICS 治療により FeNO は減少することや、FeNO を指標として ICS の用量を決定した場合、従来の喘息コントロール状態を指標とする場合と比べて、より少ない用量で同等以上のコントロールが得られることが報告されている。

FeNO が気管支喘息の気道炎症のモニターに有用とされる病態生理学的背景として、喘息気道では、誘導型 NOS (inducible isotype of NOS: iNOS)の発現が、健常気道に比較して有意に亢進しているために、FeNO 上昇をきたすこと

が示唆されている。細胞レベルでは、iNOS はマクロファージ、気道上皮細胞の他に、好酸球も発現しうることが報告されている一方、好中球での発現は認めないとする報告がある。実際、FeNO は気道の好酸球性炎症の程度と相関を認めることが、誘発喀痰、粘膜生検、気管支肺胞洗浄液等の検体で報告されている。

COPD に関しては、呼気流速を変えて測定する末梢気道由来の NO 値の上昇が研究レベルでは報告されている。しかしながら、NIOX MINO[®]等で簡便に測定しうる FeNO は、増悪期には増加するとする報告があるものの、安定期では正常か、わずかな上昇に留まるとする報告が多い。実際、今回の検討でも COPD の 15/17 例で、FeNO は 40 ppb 未満であった。

その他の呼吸器疾患での FeNO に関する報告をまとめると、SAS では正常か微増、間質性肺疾患についての報告は少ないが、肺線維症や強皮症に伴う肺線維症では増加、気管支拡張症では慢性気道感染の有無、線毛運動不全の有無により結果が分かれるが、低下するとする報告が多い。肺結核では上昇するとする報告があるが、非結核性抗酸菌についての報告は検索した範囲内では認められなかった。これらの報告では、主として健常人との比較がなされており、気管支喘息患者と直接の比較はなされていない。今回、気管支喘息と直接比較すると、種々の呼吸器疾患における FeNO は有意に低値であることが示され、気管支喘息において最も著明にかつ特異的に上昇していることが示された。

日常診療で、気管支喘息との鑑別に苦慮する可能性がある疾患として、胸部単純 X 線写真で粗大な病変を認めず、かつ閉塞性障害を来し、喘鳴を聴取しうる、COPD や BE、DPB などがあげられる。今回、非喘息疾患 57 例で FeNO が 40 ppb を超えたのは COPD の 2 例、BE の 1 例のみであった。COPD の 2 例は、胸部 CT 上気腫化を認め、肺拡散能低下を示したが、双方で喀痰好酸球陽性であり、気管支喘

息の要素の合併が示唆されたため、ICS を併用して経過観察を行っている。また、BE の 1 例は、小児喘息の既往を有するが、成人後は喘息に対しては無治療であった。しかしながら、IgE 2909 IU/ml と高値、アスペルギルスに対する IgE RAST 陽性であった。アスペルギルスに対する沈降抗体は陰性であったが、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の合併は否定できず、ICS を導入して経過観察中である。このように、COPD や BE として管理されていた症例において、FeNO が高値を示し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、ICS を導入する契機となる可能性も示唆された。

E. 結論

94.7% の非喘息呼吸器疾患で、FeNO は 40 ppb 未満であった。この結果は、気管支喘息における FeNO の疾患特異性を示しており、気道炎症モニタリングに基づいた喘息管理を一般臨床応用する際に、必要な知見と考えられた。非喘息疾患における asthmatic component を抽出できる可能性も示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamura K, Adachi T, Masuda T, Kojima Y, Hara A, Toda T, Nagase H, Ohta K. Intracellular protein phosphorylation in eosinophils and the functional relevance in cytokine production. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149 S1:45-50.
- 2) 原 麻恵: 喘息コントロール状態と非侵襲的気道炎症マーカーとの関連 *帝京医学雑誌*, 2010;33 (1):39-46.
- 3) 長瀬洋之、大田 健: 気管支喘息のモニタリングをめぐって *呼吸ガス臨床免疫・アレルギー科* 52(2): 194-8, 2009

2. 学会発表

- 1) 長瀬洋之、釣木澤尚実、原 麻恵、小島康弘、倉持美知雄、新井秀宜、田下浩之、近藤直実、秋山一男、大田 健: ミニシンポジウム 4 気管支喘息の治療 1: 吸入ステロイド (ICS) 反応性予測因子の検討
第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会
岐阜 2009 年 6 月
- 2) 原 麻恵、長瀬洋之、小島康弘、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、鈴木直仁、工藤宏一郎、小林信之、大田 健: ミニシンポジウム 4-#4 気管支喘息-診断と管理 1: 喘息治療ステップダウン成功因子としての呼気凝縮液/FeNO の検討
第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会
秋田 2009 年 10 月
- 3) 長瀬洋之、釣木澤尚実、原 麻恵、松井永子、近藤直実、秋山一男、大田 健: ミニシンポジウム 12-#3 気管支喘息-治療 1: 遺伝子多型と吸入ステロイド (ICS) 反応性との関連
第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会
秋田 2009 年 10 月
- 4) 戸田貴子、長瀬洋之、鈴木真穂、原 麻恵、小島 康弘、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、大田 健: ミニシンポジウム 29-#2 好酸球と臨床・アレルギー病態 4: Th17 系サイトカインが好酸球からのサイトカイン放出に及ぼす影響
第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会
秋田 2009 年 10 月
- 5) 長瀬洋之、大田 健: シンポジウム 4 Innate Immunity とアレルギー 5 ウイルス・細菌真菌とアレルギー
第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会
秋田 2009 年 10 月
- 6) H. Nagase, K. Hirai, M. Yamaguchi, K. Ohta: International Symposium Session 3 Activation and signaling in inflammatory cells: Expression and Function of Toll-like Receptors in Allergic Inflammatory Cells
第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会

秋田 2009年10月

7) **Nagase H**, Takano H, Inoue K, **Hara A**, **Kojima Y**, Suzukawa M, Kuramochi M, Ishida H, Adachi T, Suzuki N, **Ohta K**. The Effect of Diesel Exhaust Particles on Pathogen-associated Molecular Patterns- induced Cytokine Generation from Bronchial Epithelial Cells.

2009 American Academy of Allergy Asthma & Immunol Annual Meeting (AAAAI), oral session, Washington DC, USA, 2009.

8) **Hara A**, **Nagase H**, **Kojima Y**, Suzukawa M, Kuramochi M, Ishida H, Adachi T, Suzuki N, **Ohta K**. The relationships between the levels of cytokines and chemokines in exhaled breath condensate and the control status of asthma.

2009 AAAAI, poster session, Washington DC, USA, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし。

気管支喘息の末梢気道病変をターゲットとした治療効果判定に有用な
臨床バイオマーカーおよび呼吸生理パラメーターの検討

分担研究者：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）
研究協力者：川山智隆（講師） 星野友昭（講師） 松永和子（助教） 戸田玲子（助教）
田尻守拓（助教） 坂崎優樹（大学院生） 澤田昌典（大学院生）
（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）

研究要旨

喘息は慢性気道炎症を主体とした疾患で、気道炎症の病態を把握することは、喘息治療に重要なことである。また、喘息の気道炎症が末梢気道に強い場合、患者の臨床症状も悪く、治療抵抗性を示すことが報告されてきた。われわれは、これまでの研究で、誘発喀痰採取による気道炎症細胞および喀痰上清中ケミカルメディエーター測定は、喘息の病態を把握する上で簡便かつ安全で、有用な検査法であることを報告してきた。末梢気道病変と誘発喀痰中の炎症細胞がいかに関係しているかを検討した。平成21年度の研究では、誘発喀痰を用いた気道炎症評価法の臨床応用に向けて、1) 吸入ステロイド治療による誘発喀痰中炎症細胞と末梢性呼吸生理パラメーターの変化との関連、2) 吸入ステロイドの粒子径が誘発喀痰中炎症細胞と末梢性呼吸生理パラメーターに与える影響、3) 全身性炎症に与える影響について検討を行った。ステロイド治療により、末梢性好酸球数の減少は確認され、肺機能検査の改善も認められた。しかし、末梢呼吸生理パラメーターでは、V25の改善に留まり、他のパラメーターの改善を確認できなかった。また、炎症性マーカーである好酸球の変化率と各種末梢呼吸生理パラメーターの変化率との相関も得られなかった。今後は、他の炎症性マーカーとの組み合わせにより、より臨床に反映されるバイオマーカーを検討する。

A. 研究目的

気管支喘息(以下、喘息)の病態の主体は慢性気道炎症である。気道炎症には、好酸球、肥満細胞、リンパ球や抗原提示細胞などの多くの炎症細胞が関与している。さらに、これらの炎症細胞から産生されるサイトカインやケモカインが複雑なネットワークを形成している。従来、気道炎症の把握として、気管支内視鏡を用いた気管支生検組織や気管支肺胞洗浄液あるいは手術や解剖にお

ける摘出標本などを用いた病理学的が行われてきたが、侵襲性が高く、経時的な評価は困難であった。

一方、誘発喀痰は、高調食塩水を吸入した後に喀痰を採取する方法で、喘息患者のみならず健常人からの検体採取も可能である。また、同一被験者から反復して採取でき、経時的な評価も可能である。しかも、適切に処理すれば、炎症細胞および喀痰中のサイトカインやケ

モカインなどのケミカルメディエーターの測定できる利点がある。

平成 20 年度までに、誘発喀痰中の制御性 T 細胞のひとつである CTLA-4 陽性 CD25+CD4+T 細胞が、アトピー型喘息患者において、正常健常人に比較して低値であり、アレルゲン吸入負荷試験において、CTLA-4 陽性 CD25+CD4+T 細胞が低下することを明らかにした。また、吸入ステロイドによって誘発喀痰中の好酸球は低下し、CTLA-4 陽性 CD25+CD4+T 細胞が回復することを証明した。さらに、吸入ステロイドの抗炎症効果には、抗炎症性サイトカインの IL-10 が関与していることも報告した。

平成 21 年度の研究では、気管支喘息の末梢気道病変に着目し、1) 吸入ステロイド治療による誘発喀痰中炎症細胞と末梢性呼吸生理パラメーターの変化との関連、2)吸入ステロイドの粒子径が誘発喀痰中炎症細胞と末梢性呼吸生理パラメーターに与える影響、3)全身性炎症に与える影響について検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象

非喫煙軽症喘息患者 13 名[メサコリンに対する気道過敏性試験 (PC₂₀) <8mg/mL]から文書による同意を得た後に、14 日間の 2 種類の吸入ステロイド (FP; 自己吸入型プロピオン酸フルチカゾン 800μg/day; 平均粒子径 5μm および CIC; 定量噴霧型シクレソニド 800μg/day; 平均粒子径 1μm) 療法の前後において、誘発喀採取、スパイロメリー、気道抵抗測定 (IOS, インパルスオシロメトリー)、窒素洗い出し法によるクロージングボリウム (CV および dN₂) および血液中好酸球と総 IgE 値を測定した。21 日の薬物洗い出し期間を設けた二重盲検・クロスオーバー試験で、無治療 14 日前後との比較を行なった。末梢気道病変のパラメーターとして、スパイロメリーの V₂₅、IOS の 5Hz の気道抵抗 (Rrs₅) - 20Hz の気道抵抗

(Rrs₂₀) および CV および dN₂ で評価した。また、末梢性炎症の評価として、遅延相の喀痰中炎症細胞を用いた。

2) 誘発喀痰の採取

短時間作用型β₂ 刺激薬吸入 15 分後に、ネブライザーを用いて 3%、4%および 5%の高調食塩水をそれぞれ 7 分間吸入し、自己喀出痰を採取した。喀痰採取中の喘息発作の確認のため、各高調食塩水吸入後に 1 秒量を測定した。

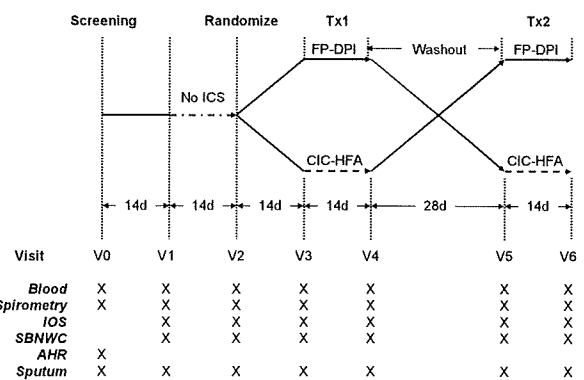
遅延相の喀痰を採取するため、吸入早期 (7 分以内) に採取された喀痰は廃棄し、その後採取された喀痰のみを使用した。

4) 呼吸機能の測定

スパイロメリーおよび IOS は気管支拡張薬 (サルブタモール 4puff, 400mg) 吸入前と吸入 15 分、30 分および 45 分後に、それぞれ 3 回測定し、最も良い値を採用した。

CV および dN₂ は、気管支拡張薬吸入前および吸入 60 分後に 1 回測定した。

研究デザイン

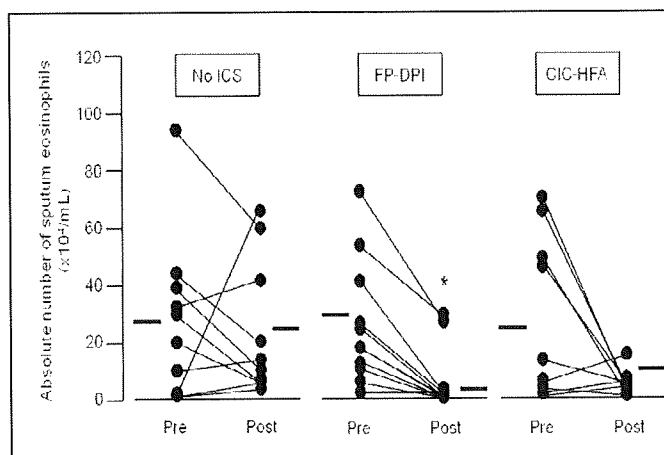


No subjects used inhaled corticosteroids (ICS) between V0 and V3. Spirometry, IOS and SBNWC were performed pre- and post-bronchodilator from V1 to V6. FP-DPI=fluticasone dry powder inhaler, CIC-HFA=ciclesonide-hydrofluoroalkane-134a, IOS=impulse oscillometry system, SBNWC=breath nitrogen washout curve.

C. 結果

1) 吸入ステロイド治療による誘発喀痰中炎症細胞と末梢呼吸生理パラメーターの変化との関連

吸入ステロイド治療群では、FP 群で、誘発喀痰中の好酸球数を $30.2 \pm 8.9 \times 10^4$ cells/mL から $4.7 \pm 1.4 \times 10^4$ cells/mL へ有意に低下させたが ($p < 0.05$)、CIC 群では $18.3 \pm 3.9 \times 10^4$ cells/mL から $7.3 \pm 3.7 \times 10^4$ cells/mL へ低下傾向を示したが、統計学的有意差は無かった ($p = 0.1918$)。誘発喀痰中総細胞数およびその他の炎症細胞数には変化を与えなかった。



肺機能検査においては、FP 群および CIC 群ともに治療後の気管支拡張薬吸入前の 1 秒量の有意な増加を認めた ($p = 0.0067$ および $p = 0.0096$)。ただし、気管支拡張薬吸入後の 1 秒量には影響を及ぼさなかった。

末梢呼吸器パラメーターについては、V25 は、FP 群および CIC 群ともに治療後の気管支拡張薬吸入前の値で有意な改善を認めたが ($p = 0.0003$ および $p = 0.0221$)、IOS における $Rrs_5 - Rrs_{20}$ 値、CV および dN_2 値については、両群ともに、気管支拡張薬使用前後においても有意な変化は認められなかった。

2) 吸入ステロイドの粒子径が誘発喀痰中炎症細胞と末梢呼吸生理パラメーターに与える影響

吸入ステロイドの治療前後に伴う誘発喀痰中炎症細胞と末梢呼吸生理パラメーターとの変化についての相関関係は得られなかった。

3) 全身性炎症に与える影響について検討

吸入ステロイド治療前後において、末梢血好酸球数は、FP 群および CIC 群ともに有意に減少した ($p = 0.0040$ および $p = 0.0390$)。ただし、血清総 IgE 値は変化しなかった。

	Time after inhaled BD	FP		CIC	
		pre-Tx	post-Tx	pre-Tx	post-Tx
FEV ₁ (L)	Baseline	3.36 ± 0.22	$3.50 \pm 0.22^*$	3.27 ± 0.24	$3.41 \pm 0.22^*$
	15min	3.69 ± 0.23	3.78 ± 0.22	3.68 ± 0.23	3.72 ± 0.22
	30min	3.74 ± 0.24	3.82 ± 0.21	3.72 ± 0.23	3.76 ± 0.22
	45min	3.50 ± 0.26	3.65 ± 0.24	3.50 ± 0.27	3.59 ± 0.25
V25 (L/sec)	Baseline	1.54 ± 0.17	$1.71 \pm 0.16^\#$	1.44 ± 0.17	$1.58 \pm 0.20^*$
	15min	1.97 ± 0.21	2.09 ± 0.19	1.81 ± 0.18	$1.98 \pm 0.20^*$
	30min	2.05 ± 0.20	$2.28 \pm 0.22^*$	1.94 ± 0.18	2.05 ± 0.20
	45min	1.99 ± 0.22	2.10 ± 0.18	1.88 ± 0.21	1.96 ± 0.20

Data was expressed as mean SEM. BD=bronchodilator, FP=fluticasone propionate, CIC=ciclesonide, Tx=treatment, FEV₁=force expiratory volume in one second, V25=flow at 25% force vital capacity.

* $p < 0.05$ vs pre-treatment.

$p < 0.005$ vs pre-treatment

今回の研究において、気管支喘息の末梢気道病変に対するアプローチを行った。末梢気道の炎症や機能の評価を正確に判定する方法は未だ開発途上である。現時点では、気管支内視鏡や胸腔鏡を用いた浸襲性の高い検査に頼らざるを得ないし、これらの検査においても、末梢気道の機能評価までは困難とされる。

吸入ステロイドを用いた研究モデルでは、末梢気道のひとつの指標である遅延相に採取される誘発喀痰を用いて検討を行ったが、治療の効果判定には有用であるものの、呼吸生理パラメーターとの相関は得られなかった。この傾向は、末梢気道に有用とされる粒子径の小さい吸入ステロイドを用いても明らかにできなかった。

今後、好酸球以外の炎症細胞やサイトカインあるいはケモカインとの組み合わせでより良い臨床利用可能なバイオマーカーを検討していく必要があると思われる。

E. 結論

誘発喀痰法は、喘息の病態解明および治療効果判定に使用できる簡便かつ有用な検査法である。しかし、気道の組織内の炎症細胞分画との相違も指摘されている。今後は、より有用な臨床応用に向けて、誘発喀痰のケミカルメディエーターとその他の呼気ガスや肺組織における炎症性バイオマーカーとの相違および相同性を確認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) Izuhara K, Ohta S, Shiraishi H, Suzuki S, Taniguchi K, Toda S, Tanabe T, Yasuo M, Kubo K, Hoshino T, [Aizawa H](#). The

mechanism of mucus production in bronchial asthma. *Curr Med Chem*. 2009;16:2867-75.

- 2) Kitasato Y, Tao Y, Hoshino T, Tachibana K, Inoshima N, Yoshida M, Takata S, Okabayashi K, Kawasaki M, Iwanaga T, [Aizawa H](#). Comparison of Aspergillus galactomannan antigen testing with a new cut-off index and Aspergillus precipitating antibody testing for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respirology*. 2009;14:701-8.
- 3) Yokoyama T, Toda R, Kimura Y, Mikagi M, [Aizawa H](#). Addison's disease induced by miliary tuberculosis and the administration of rifampicin. *Intern Med*. 2009;48:1297-300.
- 4) Kashihara M, Azuma K, Kawahara A, Basaki Y, Hattori S, Yanagawa T, Terazaki Y, Takamori S, Shirouzu K, [Aizawa H](#), Nakano K, Kage M, Kuwano M, Ono M. Nuclear Y-box binding protein-1, a predictive marker of prognosis, is correlated with expression of HER2/ErbB2 and HER3/ErbB3 in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1066-74.
- 5) Hoshino T, Toda R, [Aizawa H](#). Pharmacological treatment in asthma and COPD. *Allergol Int*. 2009;58:341-6.
- 6) Imaoka H, Hoshino T, Okamoto M, Sakazaki Y, Sawada M, Takei S, Kinoshita T, Kawayama T, Kato S, [Aizawa H](#). Endogenous and exogenous thioredoxin 1 prevents goblet cell hyperplasia in a chronic antigen exposure asthma model. *Allergol Int*. 2009;58:403-10.

- 7) Okamoto M, Azuma K, Hoshino T, Imaoka H, Ikeda J, Kinoshita T, Takamori S, Ohshima K, Edakuni N, Kato S, Iwanaga T, Aizawa H. Correlation of decreased survival and IL-18 in bone metastasis. Intern Med. 2009;48:763-73.
- 8) Toda R, Hoshino T, Kawayama T, Imaoka H, Sakazaki Y, Tsuda T, Takada S, Kinoshita M, Iwanaga T, Aizawa H. Validation of "lung age" measured by spirometry and handy electronic FEV1/FEV6 meter in pulmonary diseases. Intern Med. 2009;48:513-21.
- 9) Inoue Y, Kawayama T, Iwanaga T, Aizawa H. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. Intern Med. 2009;48:503-12.
- 10) Fukuyama S, Nakano T, Matsumoto T, Oliver BG, Burgess JK, Moriwaki A, Tanaka K, Kubo M, Hoshino T, Tanaka H, McKenzie AN, Matsumoto K, Aizawa H, Nakanishi Y, Yoshimura A, Black JL, Inoue H. Pulmonary suppressor of cytokine signaling-1 induced by IL-13 regulates allergic asthma phenotype. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:992-8.
- 11) Hoshino T, Okamoto M, Sakazaki Y, Kato S, Young HA, Aizawa H. Role of Proinflammatory Cytokine IL-18 and IL-1{beta} in Bleomycin-induced Lung Injury in Humans and Mice. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009; 41, 6611-70.
- 12) Azuma K, Sasada T, Kawahara A, Hattori S, Kinoshita T, Takamori S, Ichiki M, Imamura Y, Ikeda J, Kage M, Kuwano M, Aizawa H. Expression of ERCC1 and class III beta-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated with a combination of cisplatin/docetaxel and concurrent thoracic irradiation. Cancer Chemother Pharmacol. 2009 ;64:565-73.
- 和文論文
- 1) 相澤久道, 関塚友美, 石井秀宣: 治療 主要疾患の予防・治療・管理 喘息. 日本臨牀. 2009;67(11):2115-2119.
- 2) 相澤久道: ミニシンポジウム「最新のガイドラインをめぐって」1.ACP(American College of Physicians)ガイドライン. 呼吸. 2009;28(10):1022-1023.
- 3) 大森久光, 岩崎 榮, 福地義之助, 工藤翔二, 山門 實, 相澤久道: 日本人間ドック学会会員施設における呼吸機能検査に関する実態調査. 人間ドック 2009;23(5):44-49.
- 4) 相澤久道: 最新のCOPD治療-大規模臨床試験の結果から サルメテロール/フルチカゾン配合剤の大規模臨床試験-TORCH試験などの結果. 医学のあゆみ 2009;231(4):277-281.
- 5) 相澤久道, 御鍵麻記子, 時任高章: 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. 成人病と生活習慣病 2009;39(6):667-670.
- 6) 相澤久道, 名取宏記, 御鍵麻記子: 呼吸機能検査ガイドライン 活用法. 呼吸器科 2009;15(3):255-260.
- 7) 相澤久道: Q&A 高齢者喘息の鑑別のポイント. 日本医事新報 2009;4429:94-95.
- 8) 相澤久道, 末友仁, 武岡宏明, 松岡昌信: 吸入ステロイド/ β_2 刺激薬合剤の意義と使いかた. Medical

Practice 2009;26(3):461-463.

- 9) 相澤久道:呼吸の生理 ⑩臨床的な肺機能検査の応用.呼吸 2009;28(2):144-150.
- 10) 相澤久道:COPDの免学と病態.臨床画像 2009;25(2):6-12.
- 11) 相澤久道:安定期の喘息とCOPDの類似点と相違点.呼吸と循環2009;57(2):135-140.
- 12) 相澤久道:ガス交換の仕組みから見た呼吸の機能.呼吸器疾患診察マニュアル2009;137(2):30-31.
- 13) 相澤久道:呼吸機能の年齢変化と疾患による異常.呼吸器疾患診察マニュアル2009;137(2):34-35.
- 14) 相澤久道:呼吸器系への喫煙の影響.呼吸器疾患診察マニュアル2009;137(2):36-37.
- 15) 相澤久道:「肺年齢」スクリーニングの役割.呼吸器疾患診察マニュアル 2009;137(2):134.
- 16) 相澤久道:COPD(肺気腫、慢性気管支炎).呼吸器疾患診察マニュアル2009;137(2):218-222.

2. 学会発表

国際学会

- 1) K. Matsunaga, T. Kawayama, R. Toda, Y. Imamura, T. Hoshino, H. Aizawa. Effects of fluticasone and ciclesonide on pulmonary function and airway inflammation in stable mild asthmatics. European Respiratory Society Annual Congress 2009, Vienna, Austria, September 12-16, 2009.
- 2) M. Sawada, R. Toda, Y. Sakazaki, T. Kawayama, T. Hoshino, H. Aizawa. Detection and evaluation severity of COPD by ipag questionnaires: evaluation of ipag questionnaires in COPD in Japan. European Respiratory Society Annual

Congress 2009, Vienna, Austria, September 12-16, 2009

- 3) T. Hoshino, M. Okamoto, Y. Sakazaki, M. Sawada, H. Imaoka, T. Kinoshita, R. Toda, T. Kawayama, H. Aizawa. Role of proinflammatory cytokines IL-18 and IL-18 in bleomycin-induced lung injury in humans and mice. European Respiratory Society Annual Congress 2009, Vienna, Austria, September 12-16, 2009
- 4) Y. Sakazaki, T. Hoshino, M. Sawada, T. Kawayama, Y. Kitasato, S. Takata, M. Yoshida, S. Kato, H. Aizawa. Characteristics of fatal asthma: CD8 positive T cells producing IFN- γ and IL-18 were recruited into small airways in fatal asthma. European Respiratory Society Annual Congress 2009, Vienna, Austria, September 12-16, 2009

国内学会

- 1) 相澤久道:What's 肺年齢? -呼吸状態の理解に役立つ新しいキーワード-. 第22回日本臨床内科学会学会学術集会, 長崎市, 2009.9.15
- 2) 木下 隆、東 公一、岡元昌樹、今村陽平、池田二郎、藤本公則、相澤久道:当院における間質性肺炎合併肺癌の予後と治療検討. 第49回日本肺癌学会総会, 北九州市, 2009.11.13-14
- 3) 相澤久道:成人喘息の立場から-難治病態の解析-. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2009.11.27
- 4) 相澤久道:高齢者喘息の病態および合併症-COPDをふまえて-. 第58回日本アレルギー学会

- | | | |
|-----|--|-----------------|
| | 秋季学術大会, 東京, 2008.11.28 | (予定を含む。) |
| 5) | 太田昭一郎、岡元昌樹、内田 賢、星野友昭、白石裕士、大島孝一、 <u>相澤久道</u> 、出原賢治:特発性間質性肺炎における細胞外マトリクス分子periostin発現解析の意義. 第55回日本臨床検査医学会学術集会, 名古屋市, 2008.11.27-30 | 1. 特許取得
なし |
| 6) | 中尾栄男、東 公一、枝國信貴、池田二郎、川山智隆、 <u>相澤久道</u> :ゲフィチニブ投与歴のある非小細胞肺癌に対するエルロチニブ投与に関する第Ⅱ相試験. 第49回日本呼吸器学会総会学術講演会, 2009.6.12 | 2. 実用新案登録
なし |
| 7) | 木下 隆、川山智隆、池堂ゆかり、坂崎優樹、今村陽平、星野友昭、 <u>相澤久道</u> :COPD診断における呼気吸気胸部単純X線の有用性. 第49回日本呼吸器学会総会学術講演会, 2009.6.12-14 | 3.その他
特記なし |
| 8) | 戸田玲子、富岡竜介、向野達也、木下 隆、坂崎優樹、澤田昌典、川山智隆、星野友昭、 <u>相澤久道</u> :一般市民を対象とした肺年齢とIPAG質問票の有用性の検証. 第49回日本呼吸器学会総会学術講演会, 2009.6.12-14 | |
| 9) | 枝國信貴、戸田玲子、関塚友美、中村雅之、平原奈奈、藤本公則、 <u>相澤久道</u> :CTガイド下気管支鏡検査による肺病変の診断:CTガイド下肺生検法、テレビ透視下気管支鏡との比較. 第49回日本呼吸器学会総会学術講演会, 2009.6.12-14 | |
| 10) | <u>相澤久道</u> :COPDの最新治療戦略—大規模臨床試験のエビデンス—. 第50回日本人間ドック学会学術大会, 東京, 2009.9.3 | |
| 11) | <u>相澤久道</u> :概念・ガイドラインから『ガイドラインに基づく喘息とCOPDの診療』. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009.10.29 | |

H. 知的財産権の出願・登録状況

IV. 研究報告会（平成 22 年 1 月 26 日）
発表資料

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

和歌山県立医科大学医学部

内科学第三講座

一ノ瀬正和

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

秋山 一男

帝京大学医学部内科学講座

大田 健

久留米大学内科学講座

呼吸器・神経・膠原病内科部門

相澤 久道

研究の流れ図

当該研究事業

前々回(平成16年度)の研究

負荷試験に代用可能な気道過敏性の指標としてピークフロー変動率の有用性の証明

呼気凝縮液による気道炎症評価物質の妥当性の検証と定量評価可能な分子の同定

前回(平成17~19年度)の研究

炎症モニタリングと症状・呼吸生理の関連性の検討

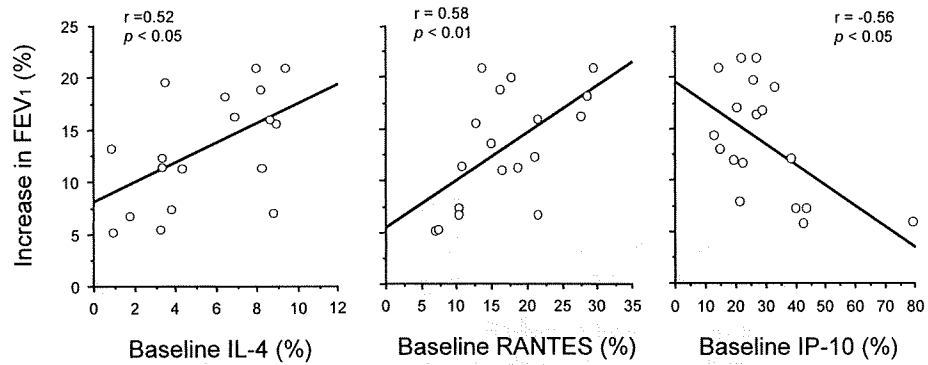
炎症モニタリングに基づいた喘息管理の優位性の検証

基礎的検討

一般臨床応用・展開に向けた検討

呼気凝縮液検査

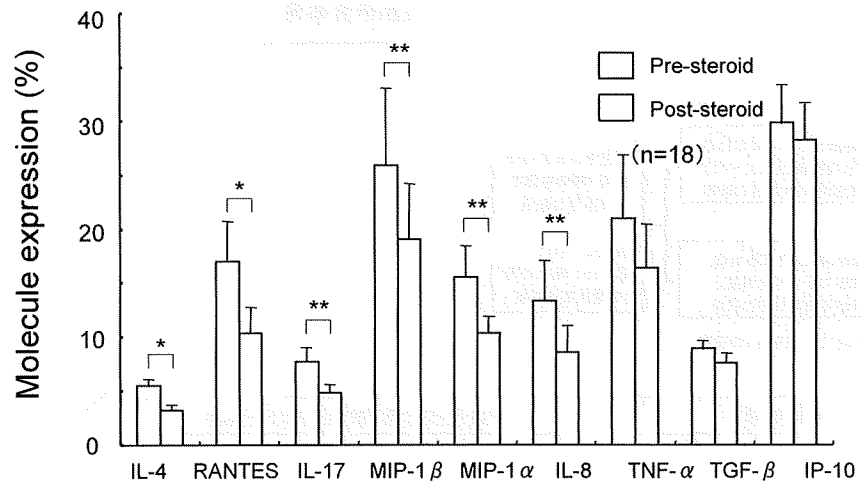
炎症関連物質のベースラインの増加程度と
吸入ステロイドによる閉塞性障害の改善効果との相関性



Matsunaga K, et al. Respiration 2009; 78: 393-8

呼気凝縮液検査

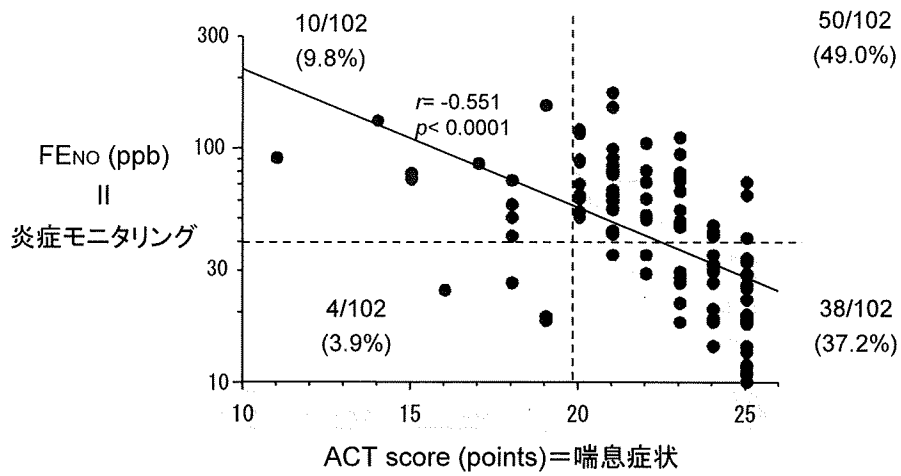
喘息気道での炎症関連物質の発現↑
ステロイド反応性分子と抵抗性分子の存在



Matsunaga K, et al. Respiration 2009; 78: 393-8

呼気ガス (NO) 検査

喘息症状を指標とした過少治療を改善できる



呼気NO濃度の改善程度と

閉塞性障害・気道過敏性の改善程度との相関性

