

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

—喘息管理における呼気凝縮液中液性因子の役割および、

喘息診断における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 呼吸器アレルギー内科教授

研究協力者：長瀬洋之（同准教授）、戸田貴子（同元大学院生）、原麻恵（同助手）、

小島康弘（同元助手）、足立哲也（同元講師）、山口正雄（同教授）

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である。手法として呼気凝縮液 (EBC)、呼気 NO 濃度 (FeNO)が期待されているが、臨床応用には至っていない。本分担研究では、EBC 中液性因子濃度と喘息コントロール状態との関連を検討し、喘息管理指標を抽出することを目的とした。また、FeNO 上昇は喘息に特異的とされているが、COPD や気管支拡張症 (BE)での上昇も報告されている。既報の測定法は様々であり、喘息診断に支障をきたすかどうかは十分検討されていないため、同一の方法で種々の呼吸器疾患における FeNO を測定した。高値を示す疾患における気道炎症プロファイルも検討した。

B 方法 気管支喘息患者 64 例から EBC を採取し、27 種の液性因子濃度を Luminex システムで測定し、コントロール状態との関連を検討した。また、気管支喘息、COPD、BE、睡眠時無呼吸症候群 (SAS)、間質性肺炎 (IP)の計 141 例の FeNO を、NIOX MINO を用いて測定した。

C、D 結果・考察 EBC 中の IP10 濃度はコントロール良好群で有意に高値で、ACT スコアと正相関を示した。IP10 は Th1 系ケモカインであり、IP10 上昇は、Th1/Th2 バランスにおける Th1 への偏倚傾向を示唆し、コントロール良好状態を反映している可能性が考えられた。IL-1 β 、IL-1ra は、不良群で高値傾向であった。IL-1 β は線維芽細胞の活性化等を介して、リモデリングへの関与が想定される分子であり、コントロール不良状態との関連が示唆された。

FeNO (平均 ppb)は、COPD (23.2)、SAS (22.9)、IP (21.2)では、未治療喘息 (utBA、72.3)に比して有意に低値であった。特に COPD や BE は、喘息同様に閉塞性障害を来とし、喘鳴も聴取しうるが、utBA とは閾値 45 ppb で良好に鑑別された。また、非喘息 53 例中、COPD 1 例、BE 2 例のみで FeNO が高値を呈したが、全例喀痰好酸球陽性であった。FeNO は、喀痰好酸球の代替マーカーとなることが示唆され、気道可逆性検査、ICS 導入を行う症例の選択に有用と考えられた。

E 結論 EBC 中 IP10 は喘息コントロール良好マーカー、IL-1 β は不良マーカーと考えられた。異なる喘息フェノタイプが存在する事が示唆され、個別化治療のマーカーたりうる可能性が想定された。また、診断面では、喘息における FeNO 上昇の特異性が検証された。特に閉塞性疾患である、COPD や BE との鑑別に有用と考えられ、実臨床での有用性が示唆された。

A. 研究目的

本邦における喘息管理は吸入ステロイドの普及により大きく進歩しているが、未だに喘息死は2778名を数えており、さらなる管理向上が望まれている。現状の喘息コントロールは、喘息コントロールテスト (Asthma Control Test: ACT)などの自覚症状に基づいた問診票やピークフローモニタリングを用いて行われている。しかしながら、より病態に本質的に関与する可能性がある気道炎症を定量的に評価することはいまだに困難であり、実際の臨床現場では実現していない。研究レベルでは、気道炎症を指標とした治療を行う有用性も報告されはじめており、気道炎症を評価する臨床的指標を確立する必要がある。

本研究班では、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、平成20年度にEBC、平成21～22年度にFeNOについて臨床応用を目指す観点から検討した。

EBCについては、気道炎症マーカーの中でもサイトカイン・ケモカイン濃度と喘息コントロール状態との関連を明らかにし、難治性喘息の気道炎症の特徴や、治療管理の指標を抽出することを目的とした。

また、FeNO上昇は喘息に特異的とされているが、慢性閉塞性呼吸器疾患 (COPD)、気管支拡張症 (BE)等でも高値を示しうる事が報告されている。また、既報で採用されている測定法は様々であり、実臨床で喘息診断に支障をきたすかどうかは十分検討されていないため、喘息と他疾患のFeNOを同一の方法で測定し、比較した。FeNO高値を示す他疾患における気道炎症プロファイル、気道可逆性も検討した。以下EBCとFeNOに分けて、結果を示す。

1. EBC 中サイトカイン・ケモカイン濃度と 喘息コントロール状態との関連

B. 研究方法

当院外来通院中で、吸入ステロイド薬を使用中の気管支喘息患者64例を対象とした。EBC採取、FeNO測定を行い、同時に喘息コントロール状態を喘息コントロールテスト (ACT)で評価した。EBCはエコスクリーン (Jaeger社)を用い、15分程度の安静換気を行い、呼気を急速冷却することにより検体を採取した。凍結保存後に10倍濃縮し、サイトカイン・ケモカイン27種の濃度をLuminexシステムで測定した。ACT25点 (H群、n=13)、20-24点 (M群、n=29)、20点未満 (L群、n=22)の3群に分類した。EBC中液性因子濃度及びFeNOとACTスコアとの関連を検討した。

C. 結果

L群では、有意に罹病期間が長く (図1: H:M:L=15.9:15.7:26.2年)、H群では、治療下での重症度Stepが低かった (図2: H:M:L=2.84:3.48:3.77)。各群間には、年齢、性別、喫煙における有意差はなかった。FeNOは、M、L群で高い傾向を認めたが、有意差には至らなかった (図3: H:M:L=28.8:42.3:44.3ppb)。

測定可能であった分子は、IP10、VEGF、IL-1 β 、IL-1raであった。IP10はH群で有意に高値で (図4: H:M:L=0.91:0.58:0.13pg/ml)、ACTスコアとも有意な正相関を示した (図5)。IP10が0.7pg/ml以上の16症例のうち、15症例 (93.8%)がACT20点以上であった (図5)。

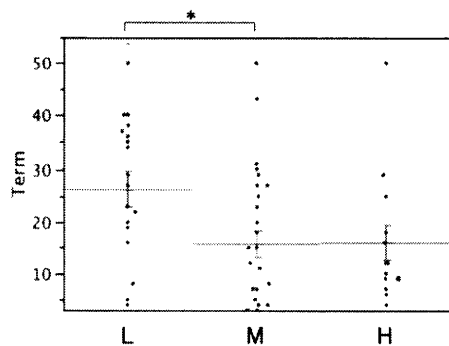


図 1: 重症度別の罹病期間

L 群: ACT20 点未満、 M 群: 20-24 点、 H 群: 25 点

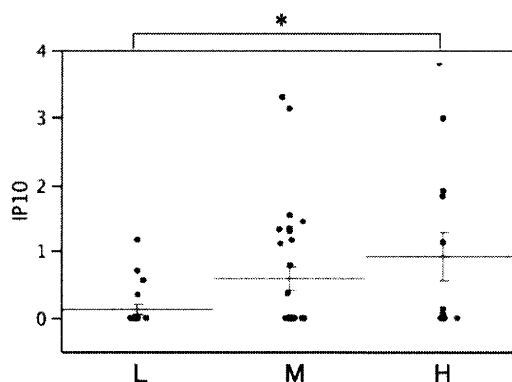


図 4: EBC 中 IP10 濃度

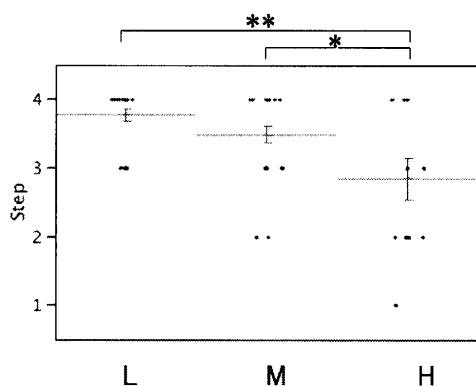


図 2: 治療下における重症度 Step

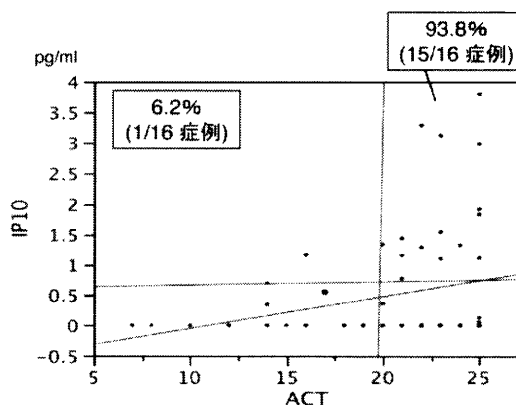


図 5: IP10 濃度と ACT スコアとの相関

$$IP10 = -0.58 + 0.053 \times ACT, R^2=0.073, p=0.0312$$

IL-1 β (H:M:L= 0.05: 0.10: 0.14 pg/ml)、IL-1ra (0.26: 0.81: 1.06 pg/ml)は有意差に達しなかったが、L 群で高値傾向をとった (図 6)。IL-1ra が 1 pg/ml 以上の 10 症例のうち 5 症例 (50%)が、IL-1 β が 0.08 pg/ml 以上の 16 症例のうち 9 症例 (56.3%)が ACT20 点未満であった (図 7)。L 群で高値傾向をとった、FeNO、IL-1 β 、IL-1ra 間には有意な正相関を認めた (図 8)。

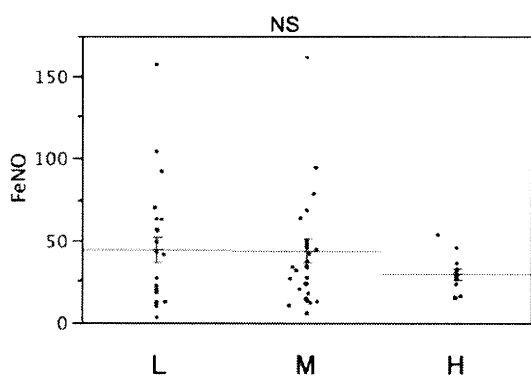


図 3: FeNO (ppb)

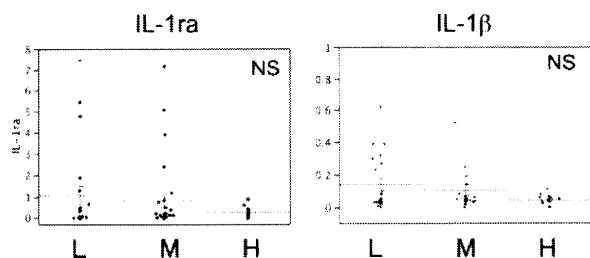


図 6: EBC 中 IL-1ra および IL-1β 濃度

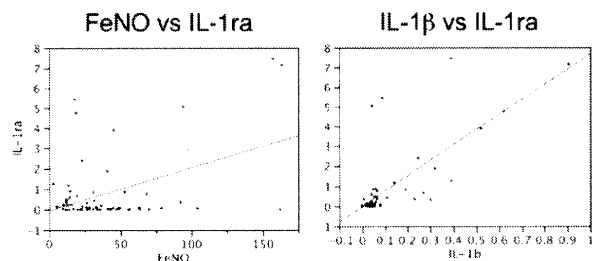


図 8: IL-1ra、IL-1β、FeNO 間の相関

$$\text{IL-1ra} = -0.06 + 0.02 \times \text{FeNO}, \quad R^2=0.19, \quad p=0.0003$$

$$\text{IL-1ra} = -0.020 + 7.70 \times \text{IL-1b}, \quad R^2=0.54, \quad p<0.0001$$

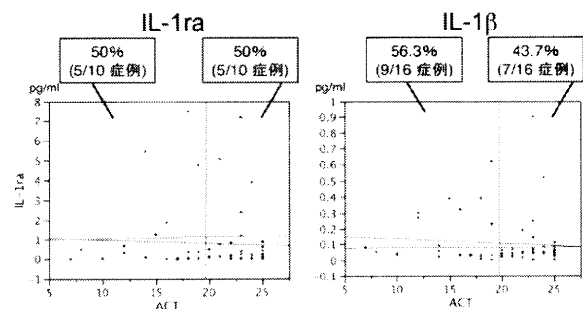


図 7: IL-1ra, IL-1β 濃度と ACT スコアとの相関

$$\text{IL-1ra} = 1.11 - 0.016 \times \text{ACT}, \quad R^2=0.0020, \quad p=0.72$$

$$\text{IL-1}\beta = 0.16 - 0.0028 \times \text{ACT}, \quad R^2=0.066, \quad p=0.52$$

D. 考察

IP10 は Th1 に特異的に発現している CXCR3 のリガンドであり、Th1 の選択的集積に関与するケモカインとされている。さらに *In vitro* では、IP10 は好酸球に発現している CCR3 に拮抗作用を持ち、好酸球集積を抑制する事が報告されており、アレルギー性炎症を抑制する分子である可能性が想定されてきた。一方、喘息患者気道で IP10 発現が上昇していること、マウスにおける IP10 の強制発現では喘息病態が悪化する事も報告されており、その位置づけは明確には定まっていない。喘息における EBC 中 IP10 濃度の検討は少ないが、健康者との比較では、未治療喘息患者において上昇していることが報告されている。

今回の検討では、コントロール良好群で有意に IP10 濃度が高く、コントロール良好マーカーである事が示唆された。この背景として、IP10 は Th1 指向性ケモカインとして、局所の Th2 バランスを緩和し、結果的に喘息のコントロールが良好となった可能性が想定された。さらに、喘息患者の気道粘膜生検において、経口ステロイド薬の使用で IP10 発現が上昇することが報

告されており、今回の結果からはステロイド薬の効果のバイオマーカーとなっている可能性も示唆された。

今回の我々の検討では、IL-1 β 、IL-1ra はコントロール不良群で低値傾向であり、喘息コントロール不良マーカーである事が示唆された。IL-1 β は、喘息気道上皮での発現亢進が報告されており、線維芽細胞活性化作用を持つことから、気道リモデリングとの関連も示唆されている。EBC での報告は 1 報にみられるのみであり、プロテインアレイを用いて検討されているが、健常人との有意差は見出されていない。IL-1ra は IL-1 β のナチュラルアンタゴニストであるが、IL-1 β と並行して上昇することが知られている。今回の検討でも IL-1 β 濃度と高い相関を示し、生体内でのフィードバック機構が働いていることが示唆された。また、これらのサイトカインと FeNO は有意な正相関を示したことより、簡便な指標としての FeNO の有用性も示唆された。

E. 結論

気管支喘息管理において、喘息コントロール状態に加えて、病態の根幹にある気道炎症をモニタリングする有用性が示唆されている。非侵襲的な気道炎症モニタリングの手法として、EBC 中の液性因子濃度を網羅的に検討し、コントロール不良マーカーとして IL-1 β 、IL-1ra を抽出した。また、コントロール良好マーカーとして IP10 を抽出した。気管支喘息の気道炎症モニタリングにおいて、EBC の解析が可能であり、コントロール状態との関連があることから、一定の臨床的有用性が示された。また、異なる喘息フェノタイプが存在する事も示唆され、個別化治療のマーカーたりうる可能性が想定された。これらの指標が気道閉塞の指標といかに相関しているか、またこれらを指標とした管理が臨床的に有用かどうかについては、今後の検討課題と考える。

2. 喘息診断における FeNO の疾患特異性の検証

B. 研究方法

当院外来通院中の気管支喘息、COPD、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 (BE) の計 141 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 の診断はわが国の診療ガイドラインに準拠して行ったが、対象は胸部 CT にて気腫化を認める症例とした。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。

喀痰細胞診は、自発喀痰を定性的に検討した。気道可逆性試験は、ベネトリン[®]吸入液を用いて、喘息予防・管理ガイドラインに則って施行し、1 秒量が 200 ml かつ 12% 増加した場合に、有意な増加とした。

C. 結果 (図 1、表 1)

表 1、図 1 に示す通り、FeNO は未治療喘息 (utBA) と不安定喘息 (usBA) で、コントロール群と比較して有意に高値であった。統計学的有意差には達しなかったが、安定喘息 (sBA) 群では、FeNO の平均値は utBA 群や usBA 群に比して低値であった。また、utBA 群では、COPD、IP、SAS 等の他の呼吸器疾患よりも有意に高値であった。非喘息疾患 53 例で 50 ppb を超えたのは COPD の 1 例、BE の 2 例のみであった。そこで、FeNO が上昇している症例の臨床的特徴を検討した。

表 2 に COPD と BE における、喀痰細胞診と気道可

逆性試験の結果を示す。今回検討した、気腫化を伴う COPD 患者では、有意な気道可逆性を示した症例はなかったが、FeNO が 88 ppb と高値をとった症例 11 では、喀痰好酸球が陽性であった。一方、他の 10 症例では、喀痰好酸球陽性は 1 例のみであった。BE では、FeNO が 50 ppb を超えた 2 例 (症例 8、9) では喀痰好酸球が陽性であり、うち 1 例では、気道可逆性も陽性であり、吸入ステロイド薬 (ICS) で 1 秒量も改善した。一方、他の 7 症例では、喀痰好酸球陽性は 1 例のみであった。

未治療喘息と COPD/BE を鑑別する閾値を ROC 曲線による解析で求めたところ、45 ppb であった (図 2、感度 73.3%、特異度 92.9%)。

表 1. 患者背景と FeNO 値 (平均値 ± 標準誤差)

診断	n	M/F	年齢	FeNO (ppb)
Control	7	3/4	33.6±5.6	13.2±2.5
sBA	57	30/27	56.4±2.0	48.0±5.7
usBA	15	4/11	47.9±3.8	73.7±17.8
utBA	15	11/4	50.4±3.8	72.3±13.0
COPD	18	16/2	71.7±3.5	23.2±4.2
BE	11	1/10	65.6±4.5	32.7±9.4
IP	10	7/3	71.3±4.7	21.2±2.9
SAS	15	12/3	59.9±3.8	22.9±2.1

sBA = 吸入ステロイド薬 (ICS) 使用中の喘息患者 (stable BA);

usBA = ICS 使用中の不安定喘息患者 (unstable BA);

utBA = 未治療喘息患者 (untreated BA);

COPD = chronic obstructive pulmonary diseases;

BE = 気管支拡張症 (bronchiectasis);

IP = 間質性肺炎 (interstitial pneumonia);

SAS = 睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome).

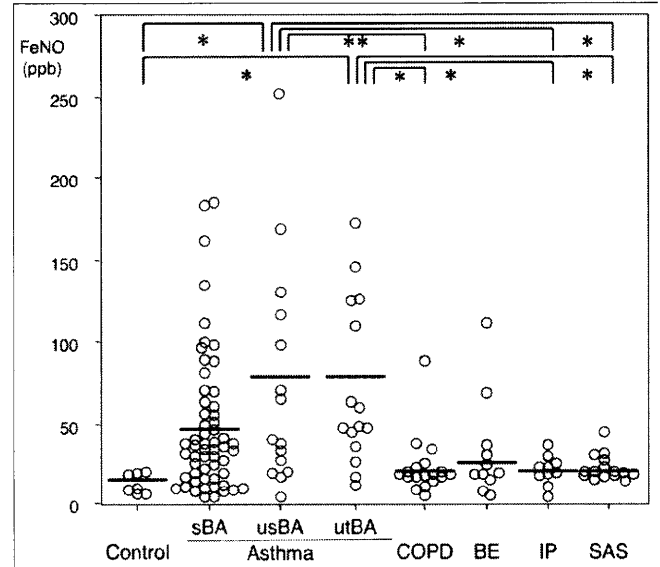


図 1. 種々の呼吸器疾患における FeNO (ppb)

バーは平均線を示す。** $p < 0.01$ 、* $p < 0.05$ 。

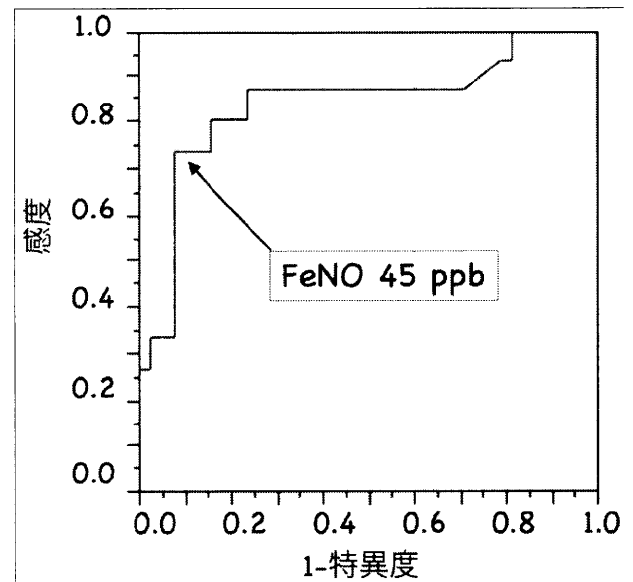


図 2: 閉塞性呼吸器疾患を鑑別するための ROC 曲線
未治療喘息と COPD/BE を鑑別するための ROC 曲線。

感度 73.3%、特異度 92.9%、陽性的中率 84.6%
陰性的中率 86.7%、AUC = 0.846.

表 2. FeNO と喀痰好酸球との関連

症例	FeNO (ppb)	年齢 (y)	性	気道可逆性		Post-BD % FEV1	血清 IgE (IU/mL)	喀痰細胞診		
				ΔFEV1 (mL)	%			Neu	Eos	
COPD	1	9	60	M	-60	-3.0%	67.9	58	1+	-
	2	11	59	M	140	+6.9%	82.2	233	1+	-
	3	14	73	M	30	+1.2%	119.7	476	2+	1+
	4	17	65	M	220	+11.2%	69.1	11	2+	-
	5	17	63	M	-70	-3.1%	71.5	15	1+	-
	6	18	66	F	40	+10.3%	46.0	297	1+	±
	7	19	69	M	-100	-11.1%	38.2	32	1+	±
	8	21	77	M	120	+17.1%	54.7	992	2+	-
	9	21	71	M	20	+1.8%	83.7	15	1+	-
	10	26	80	M	10	+0.4%	109.3	ND	2+	±
	11	88	86	M	130	+9.3%	95.0	21	1+	1+
BE	1	6	49	M	ND			70	1+	1+
	2	8	75	F	ND			235	2+	-
	3	15	67	F	ND			145	1+	-
	4	19	73	F	ND			7	1+	-
	5	19	60	F	ND			27	2+	-
	6	20	60	F	ND			148	1+	-
	7	25	58	F	ND			8	2+	-
	8	69	65	F	80	+4.3%	101.6	2380	2+	1+
	9	111	58	F	270	+14.8%	94.6	205	2+	2+

post-BD %FEV1 = 気管支拡張薬吸入後の%FEV1 (FEV1/FEV1 予測値); ND = 測定せず;

Neu = 好中球; Eos = 好酸球.

D. 考察

非喘息呼吸器疾患における FeNO は、未治療喘息に比して有意に低値であり、鑑別における有用性が示された。

非喘息呼吸器疾患での FeNO に関する報告をまとめると、COPD では、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。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、BE 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。

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、喘息と直接比較はされていない。さらに測定時の呼気流速や測定機器が様々であり、疾患間で直接比較した報告は少ない。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、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 があげられる。今回の検討では、喘息とこれらの疾患を鑑別する閾値は 45 ppb であり、感度、特異度とも優れていた。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、今回の検討では、これらの報告より高値であったが、比較対象が健常人ではなく、COPD/BE 患者であったためと考えられる。

さらに、今回の検討では、FeNO 高値を呈した COPD 症例では、喀痰好酸球が陽性であったが、FeNO 低値の 10 症例で喀痰好酸球陽性であったのは 1 例のみであった。喀痰好酸球陽性の COPD ではステロイド反応性が良好であることが報告されており、FeNO と喀痰好酸球数には相関がみられることも報告されている。喀痰好酸

球の結果は即時には得られないが、FeNO は 100 秒で測定できることから、COPD 患者における ICS の適応を考慮するための検査として有用な可能性がある。

FeNO 高値を呈する BE 症例の臨床的特徴には不明な点が多いが、今回の検討では、FeNO 高値を呈した 2 例で、やはり喀痰好酸球陽性であり、FeNO と喀痰好酸球の間に関連が有ることが示唆された。BE における ICS 反応性と FeNO との関連は今後の検討課題である。

また、BE において喀痰好酸球陽性であれば、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) が疑われる。BE における FeNO 測定は ABPA のスクリーニングとして有用な可能性を想定し、アスペルギルス抗体を検討した。今回 FeNO 高値を呈した BE の 2 例では、アスペルギルス沈降抗体は陰性であり、ABPA の診断基準は満たさなかったものの、アスペルギルス特異的 IgE 抗体は双方で陽性であった。しかしながら、既報では、嚢胞性線維症においては、ABPA を合併すると FeNO は低値をとると報告されており、今後の検討が必要である。

E. 結論

FeNO は、気管支喘息を BE、COPD 等の閉塞性呼吸器疾患から鑑別するにあたり、有用であると考えられた。また、FeNO は COPD、BE において、即時に結果の得られる喀痰好酸球の代替マーカーとなることが示唆され、これらの疾患においても、気道可逆性検査、ICS の積極的導入を行うべき症例の選択に有用であると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

- 1) An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor.
Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. **J Immunol** 181(9):5981-9, 2008.
- 2) Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, Saito H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. **Lab Invest** 88(11):1245-53, 2008.
- 3) 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.
- 4) Toda T, Yamaguchi M, Nakase Y, Sugimoto N, Suzukawa M, Nagase H, Ohta K. A case of anaphylactic reaction following matsutake mushroom ingestion: demonstration of histamine release reaction of basophils. **Allergol Int.** 2010;59:417-9.
- 5) Suzukawa M, Nagase H, Ogahara I, Han K, Tashimo H, Shibui A, Koketsu R, Nakae S, Yamaguchi M, Ohta K. Leptin Enhances Survival and Induces Migration, Degranulation, and Cytokine Synthesis of Human Basophils. **J Immunol.** 2011;186:5254-5260.

和文論文

- 1) 竹澤智湖：気管支喘息と胃食道逆流との関連についての臨床的・実験的検討 QUEST問診票に基づく胃食道逆流診断と治療的介入の効果

帝京医学雑誌 31(2): 75-86, 2008.

- 2) 長瀬洋之：アスリートの喘息にかかわる諸問題,喘息と運動能力 臨床スポーツ医学 26(1): 75-7, 2009.
- 3) 長瀬洋之,大田 健：IGF-1 と呼吸器疾患 Annual Review 呼吸器 2008 ,中外医学社,東京,40-43,2008.
- 4) 長瀬洋之, 大田 健：気管支喘息のモニタリングをめぐる呼気ガス 臨床免疫・アレルギー科 52(2): 194-8, 2009
- 5) 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.

2. 学会発表

国際学会

- 1) Nagase H, Yoshihara H, Yamana K, Kojima Y, Suzukawa M, Ishida H, Adachi T, Nakano J, Ohta K The Effect of KGF-expressing Plasmid Vector on Silica-induced Lung Injury **American Thoracic Society Annual Meeting**, Toronto, Canada, May, 2008
- 2) Kojima Y, Nagase H, Yoshihara H, Suzukawa M, Ishida H, Adachi T, Nakano J, Ohta K. Suppression of Lung Inflammation Induced with Silica in Apolipoprotein E-deficient Mice **American Thoracic Society Annual Meeting**, Toronto, Canada, May, 2008
- 3) 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.
- 4) 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.

- 5) H Nagase, T Toda, A Kamiyama, Y Nakase, N Sugimoto, H Yoshihara, M Kuramochi, H Tashimo, H Arai, M Yamaguchi, N Suzuki, K Ohta

Usefulness of measuring the level of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in various respiratory diseases.

2011 American Academy of Allergy Asthma & Immunol Annual Meeting (AAAAI), San Francisco, USA, March, 2011.

国内学会

- 1) 小島康弘, 長瀬洋之, 原 麻恵, 矢野智湖, 鈴木真穂, 石田博文, 中野純一, 足立哲也, 鈴木直仁, 大田 健 : ミニシンポジウム 10 喘息患者におけるピーズアレイシステムを用いた呼気凝縮液の検討.

第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会

東京 2008 年 6 月

- 2) 原 麻恵, 長瀬洋之, 小島康弘, 鈴木真穂, 石田博文, 中野純一, 足立哲也, 鈴木直仁, 大田 健 : ポスターセッション 40 重症持続型喘息における胃食道逆流, 睡眠時無呼吸症候群, 心身症合併と QOL との相関.

第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会

東京 2008 年 6 月

- 3) 長瀬洋之, 大田 健 : シンポジウム 9 アレルギー疾患の発症, 悪化, 自然経過に関する遺伝子多型の検討.

第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会.

東京 2008 年 6 月

- 4) 長瀬洋之 : イブニングシンポジウム 10-3, 喘息急性増悪の治療体系とそのエビデンス-JGL と GINA の比較-.

第 48 回日本呼吸器学会学術講演会. 神戸 2008 年 6 月

- 5) 小林信之, 工藤宏一郎, 飯倉元保, 大田 健, 長瀬洋之, 永

田 眞, 上村光弘 : ミニシンポジウム 8

成人喘息患者における吸入ステロイドの中止基準に関する検討

第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会

東京 2008 年 11 月

- 6) 原 麻恵, 長瀬洋之, 小島康弘, 倉持美知雄, 石田博文, 足立哲也, 鈴木直仁, 大田 健 : ミニシンポジウム 8 気管支喘息-診断と管理 喘息コントロール状態と気道炎症マーカーとの関連

第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会

東京 2008 年 11 月

- 7) 長瀬洋之, 高野裕久, 井上健一郎, 原 麻恵, 小島康弘, 倉持美知雄, 石田博文, 足立哲也, 鈴木直仁, 大田 健 : ミニシンポジウム 14 菌体成分による気道上皮細胞からのサイトカイン産生に及ぼすディーゼル排気微粒子 (DEP) の効果

第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会

東京 2008 年 11 月

- 8) 長瀬洋之, 大田 健 : ランチョンセミナー6 : アスリートと喘息

第 19 回日本臨床スポーツ医学会学術集会

千葉 2008 年 11 月

- 9) 長瀬洋之, 大田 健 : ワークショップ 81 呼気ガス

第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会

東京 2008 年 11 月

- 10) 長瀬洋之, 大田 健 : シンポジウム 1-4 遺伝子型研究とリモデリングから

第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会

東京 2008 年 11 月

- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 長瀬洋之, 小島康弘, 戸田貴子, 原麻恵, 倉持美知雄,
田下浩之, 新井秀宜, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田 健
帝京大学内科における非小細胞肺癌症例の治療成績
第 107 回日本内科学会総会 東京 2010 年 4 月
- 18) 戸田貴子, 長瀬洋之, 原麻恵, 小河原郁子, 鈴木真穂,
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, 大田 健
呼気一酸化窒素濃度(FeNO)の疾患特異性の検証
- 第50回日本呼吸器学会学術講演会 京都 2010年4月
- 19) 原 麻恵, 長瀬洋之, 鈴木真穂, 小河原郁子, 戸田貴子,
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, 大田 健
シリカによる慢性肺線維化モデル確立のための長期検討
- 第50回日本呼吸器学会学術講演会 京都 2010年4月
- 20) 長瀬洋之, 倉持美知雄, 保科孝行
バレニクリンによる禁煙成功予測因子の検討
- 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会 京都 2010 年 4 月
- 21) 内山千登世, 長瀬洋之, 鈴木真穂, 大田 健, 斉藤恵美子,
岩田 力, 渋谷紀子
アトピー性皮膚炎乳児に対する乳酸菌製剤の有効性と
免疫学的パラメーターの変化についての検討
- 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会
京都 2010 年 5 月
- 22) 戸田貴子, 長瀬洋之, 原 麻恵, 鈴木真穂, 倉持美知雄,
田下浩之, 新井秀宜, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田 健
呼気一酸化窒素濃度 (FeNO)の疾患特異性の検証
- 第 20 回 Interasma Japan 東京 2010 年 7 月
- 23) 長瀬洋之, 戸田貴子, 杉本直也, 中瀬裕子, 神山麻恵,
吉原久直, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 山口正雄,
鈴木直仁, 大田 健
喘息管理・コントロール状態の評価 JGL2009,GINA,EPR3,
喘息コントロールテスト(ACT)における喘息コントロー
ル評価の比較
- 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会

東京 2010 年 10 月

- 24) 戸田貴子, 長瀬洋之, 神山麻恵, 中瀬裕子, 杉本直也,
鈴川真穂, 吉原久直, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜,
中野純一, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田 健
非喘息性呼吸器疾患における呼気一酸化窒素濃度
(FeNO)測定の意義

第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会

東京 2010 年 10 月

- 25) 長瀬洋之, 古賀一郎, 太田康男, 大田健
新型インフルエンザと喘息について多面的に考える
成人領域における新型インフルエンザの臨床
第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会

東京 2010 年 10 月

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし。

**誘発喀痰を用いた制御性T細胞の評価とその治療反応性についての検討
—喘息の気道炎症評価法として誘発喀痰の有用性の検討—**

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

気管支喘息の病態には持続する慢性気道炎症が重要な鍵を担っている。生体では炎症と炎症抑制あるいは炎症の鎮静とのバランスが保たれている。おそらく、喘息患者の気道では、炎症抑制機序が健常人と比較して、低下していると考えられる。気道の炎症制御の中心的役割を演じている制御性T細胞の機能が低下もしくは細胞数の減少が慢性気道炎症の持続を惹起しているとの仮説を立てて検証を行った。

方法として、健常人と喘息患者の誘発喀痰を用いて、制御性T細胞数を確認した。誘発喀痰採取は簡便で非侵襲的で反復して検査が行え、再現性にも問題がないことが示された。炎症の指標である誘発喀痰中好酸球数(%)は健常者に比較して、喘息患者で有意に高く、逆に、炎症抑制の指標である制御性T細胞(CD4⁺CD25^{high}CTLA-4およびFoxp-3陽性細胞)は喘息患者で有意に低いことが示された。さらに、喘息治療の中心的役割をなす吸入ステロイド投与下で、誘発喀痰中好酸球は有意に低下し、制御性T細胞は増加することも示された。ただし、制御性T細胞は、喘息の主病態のひとつである気道過敏性や肺機能低下には、直接的関与はしていないことも示された。喘息における誘発喀痰中制御性T細胞は、臨床応用において、喘息コントロールレベル、治療の反応性あるいは重症度の評価に有用と考えられる。

A. 研究目的

気道炎症は気管支喘息の重要な病態のひとつである。気道炎症の状態が、重症化や治療反応性に深く関与している可能性が高い。気道の免疫は炎症惹起と炎症抑制によってバランスがなされていることが示唆されている。炎症の指標として、喀痰中好酸球、リンパ球、好塩基球や好中球の活性や各種サイトカインおよび呼気ガス一酸化窒素(NO)が使用されるに至っている。しかし、炎

症抑制についての検討はあまりなされていない。したがって、気道炎症抑制の活性を客観的に評価する手法を確立することは、喘息治療戦略の向上に期待が持たれる。これまで、気道炎症抑制の評価として、制御性Tリンパ球が注目されている。制御性Tリンパ球は、CD4⁺CD25^{high}の性質を有し、CTLA-4(CD152)やFoxp-3陽性であり、炎症抑制性サイトカインであるIL-10やTGF-betaの産生能を有する特徴がある。誘発喀痰中の制御性Tリ

ンパ球の解析は、今まで行われてきた気道生検や気管支肺胞洗浄液法と比較して、侵襲性が低く、反復して実施することも可能で、臨床応用に期待される。

我々は、平成 20 年度の「気管支喘息における誘発喀痰中の制御性 T 細胞および抗炎症サイトカインの

バイオマーカーとしての意義に関する検討」における検討で、誘発喀痰を DTT で処理することにより、細胞成分と液性成分に分離することができ、細胞成分を Flowcytometry を用いた 5-color intracellular cytokine technique を利用して、surface CTLA-4 陽性 CD4⁺CD25^{high}T 細胞および intracellular Foxp-3 陽性 CD4⁺CD25^{high}T 細胞を検出することに成功した。また、誘発喀痰上清（液性成分）内のサイトカインおよびケモカイン蛋白量を定量化出来ることも証明した（図 1）。

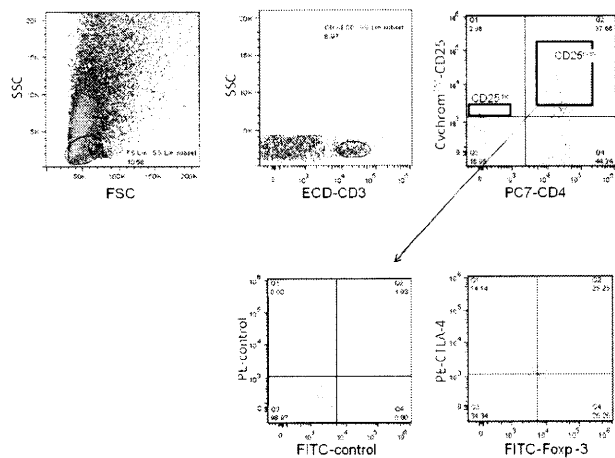


図1 Flowcytometry による誘発喀痰中制御性 T 細胞の検出

これらの成果を踏まえ、誘発喀痰中の好酸球数あるいは分画(%)を気道炎症の指標、肺機能検査における1秒量を気流制限の指標、メサコリン吸入負荷試験におけるPC20を気道過敏性の指標、CTLA-4 陽性 CD4⁺CD25^{high}

T 細胞および intracellular Foxp-3 陽性 CD4⁺CD25^{high}T 細胞分画(%)を制御性T細胞とし、炎症抑制の指標とし、閉塞性障害、気道過敏性および吸入ステロイド治療前後の変化など喘息病態との関連性について検討した。

B. 研究方法

1) 誘発喀痰中制御性 T 細胞の妥当性の検証

全ての研究において、文書による同意が得られた気管支喘息患者および健常者を対象とした。

気管支喘息患者は全例が軽症で、安定期で、吸入ステロイドを使用していない非喫煙者を選択した。

末梢血はヘパリン採血で、Lymphoprep™を用いた比重遠心分離法で、末梢血単核球（PBMC）とし、誘発喀痰は3, 4および5%高調食塩水を吸入した後に採取し、DTT で処理後、上清と細胞成分に分けた。

PBMC および喀痰細胞はPMA および Ionomycin 刺激の有無の状態、CD4⁺CD25^{high}T 細胞、CTLA-4 陽性 CD4⁺CD25^{high}T 細胞および Foxp-3 陽性 CD4⁺CD25^{high}T 細胞を Flowcytometry で検出した。また、誘発喀痰中好酸球数および分画も算出し、喘息患者と健常者で比較した。

2) スパイロメトリーおよび気道過敏性の検討

スパイロメトリーで1秒量を測定し、日本呼吸器学会の基準値を用いて、%1秒量を算出した。気道過敏性は、メサコリン0.03、0.06、0.125、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0および16.0mg/mL濃度を段階的に吸入させ、baselineの1秒量から20%低下した際のメサコリン濃度をPC₂₀として算出した。

3) 制御性 T 細胞と肺機能および気道過敏性との関連

喘息患者において、誘発喀痰中制御性 T 細胞と%1秒量、PC₂₀および誘発喀痰中好酸球分画の相関につい

て、Spearman correlation test を用いて検討した。

4) 吸入ステロイドを用いた誘発喀痰中制御性 T 細胞と炎症抑制サイトカインおよびケモカインの変化

喘息患者にフルチカゾン 800 μ g/day, 14 日間吸入させ、プラセボを用いてクロスオーバー 2 重盲検試験を行い、誘発喀痰中の制御性 T 細胞分画、誘発喀痰上清中の IL-10 および TGF-beta を測定した(図 2)。

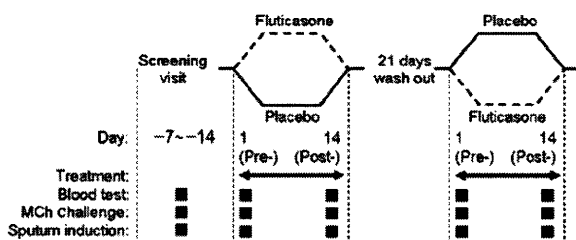


図 2 吸入ステロイド吸入前後の研究デザイン

(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) 誘発喀痰および末梢血中制御性 T 細胞分画と PMA および Ionomycin (IOM) が及ぼす影響

誘発喀痰および末梢血における CD4⁺CD25^{high}T 細胞に対する CTLA-4 陽性あるいは Foxp-3 陽性細胞分画を PMA および IOM 非刺激下あるいは刺激下で検討した。非刺激下では、喘息群における誘発喀痰中の CTLA-4 および Foxp-3 陽性制御性 T 細胞分画は、いずれ

も健常人群に比較して有意に低かった(*p<0.05)。しかし、末梢血においては、CTLA-4 および Foxp-3 陽性制御性 T 細胞分画は、いずれも両群間に差は認められなかった。

喘息群および健常人群ともに、誘発喀痰と末梢血の制御性 T 細胞分画が有意に異なっていた(#p<0.05)。

CTLA-4 陽性制御性 T 細胞は、PMA および IOM 刺激下で喘息群および健常人群の誘発喀痰および末梢血において、有意に増加した。また、増加率は、喘息群および健常人群において有意差はなかった(結果は示さず)。しかし、Foxp-3 陽性細胞分画は喘息の末梢血のみにおいて有意に増加した(†p<0.05)(図 3)。

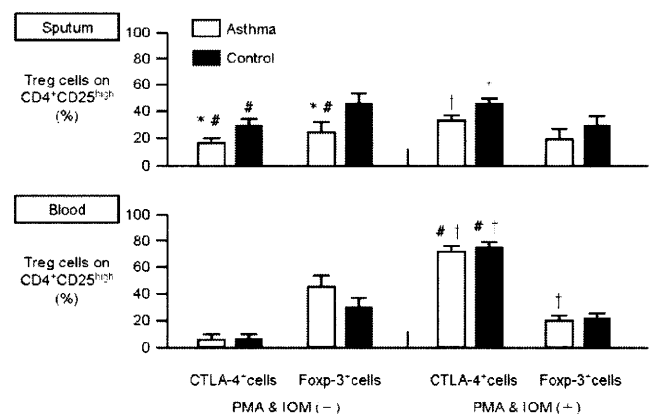


図 3. 喘息および正常健常人における誘発喀痰および末梢血制御性 T 細胞分画の違い

2) 誘発喀痰中制御性 T 細胞分画とその他の喘息パラメーターとの関連についての検討

制御性 T 細胞には、CTLA-4 あるいは Foxp-3 陽性細胞の phenotype が存在するが、健常人群では両細胞は正の相関が認められたが(r=0.58, p=0.0069)、喘息群では相関は認められなかった(r=0.18, p>0.05)。

誘発喀痰中の制御性 T 細胞分画と気道過敏性、肺機能(%1 秒量)および喀痰中好酸球数(Log 表記)との相関

は、いずれも認められなかった。ただし、誘発喀痰中 Log 好酸球数は気道過敏性 (PC₂₀) と有意な相関を認めた (r=0.73, p<0.01) (表1)。

	PC ₂₀	FEV ₁ pred	Log numbers of eosinophils	%CTLA-4 ⁺ Treg cells	%Foxp-3 ⁺ Treg cells
%Foxp-3 ⁺ CTLA-4 ⁺ Treg cells	r=-0.17 NS	r=0.11 NS	r=-0.04 NS	r=0.39 NS	r=0.90 p<0.0001
%Foxp-3 ⁺ Treg cells	r=0.05 NS	r=0.08 NS	r=-0.25 NS	r=0.18 NS	
%CTLA-4 ⁺ Treg cells	r=0.08 NS	r=0.48 NS	r=-0.16 NS		
Log number of eosinophils	r=-0.73 p<0.01	r=-0.28 NS			
FEV ₁ pred.	r=0.37 NS				

表1. 喀痰中炎症細胞および制御性T細胞分画と各種喘息パラメーターとの相関

4) 吸入ステロイドによる喀痰中炎症細胞成分の変化

吸入ステロイドは、誘発喀痰中の好酸球分画を 12.2% から 7.4% へ有意に低下させた (p<0.05) が、プラセボ群では変化が無かった。喀痰中 CD3 (T 細胞)、CD19 (B 細胞)、CD4 (ヘルパー T 細胞)、CD8 (サブプレッサー T 細胞) および CD25 陽性 CD4 (活性化 T 細胞) のリンパ球サブセット分画は、吸入ステロイドおよびプラセボ群ともに変化が無かったが、吸入ステロイドは有意に喀痰中 CTLA-4 陽性 CD25+CD4+ 細胞を増加させた (p<0.05) (図4)。

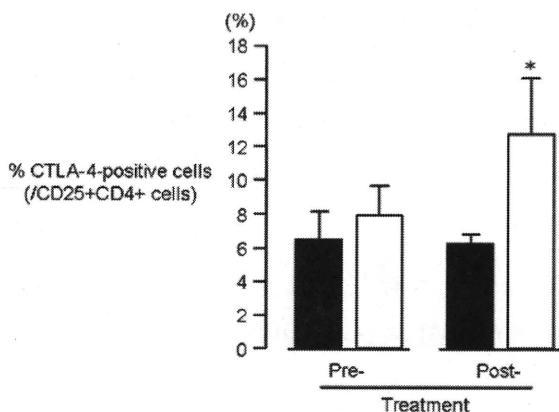


図4 吸入ステロイドが誘発喀痰中制御性 T 細胞へ与える影響

5) 吸入ステロイドによる喀痰上清中サイトカインおよびケモカインの変化

吸入ステロイドによって誘発喀痰中の IL-10 の発現レベルが有意に増加したが (p=0.037)、IL-13 (p>0.05) や TGF-β (p=0.087) の発現は変化しなかった (図5)。

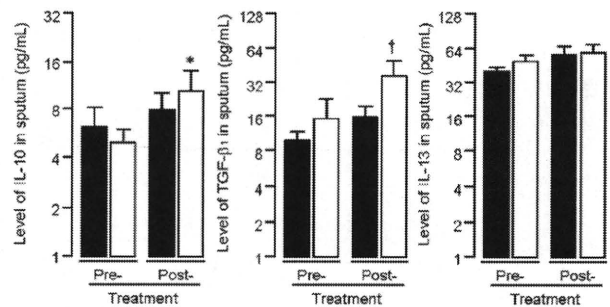


図5 吸入ステロイドが誘発喀痰中サイトカインおよびケモカインに与える影響

D. 考察

本研究で、誘発喀痰中の細胞成分および液性成分で喘息の評価が出来ることが証明された。細胞成分では、気道炎症を反映する好酸球の定量化および炎症抑制成分である制御性T細胞分画を検出できることも証明した。液性成分では、IL-10、IL-13 および TGF-beta などのバイオマーカーの検出ができ、IL-10 が治療効果判定に使用して来る可能性が示唆された。さらに、安全に反復して検査が可能で、再現性も高く、治療前後における効果判定にも使用できることが示された。

喘息患者では明らかに気道炎症は持続しており、気道炎症抑制に関与する制御性T細胞は低下していることが示された。また、吸入ステロイドを用いて治療を行った場合、肺機能および気道過敏性の改善とともに好酸球数の低下および制御性T細胞分画の改善が得られた。しかし、肺機能や気道過敏性の改善率と好酸球の低下率には有意な相関が得られたのに対して、制御性T細胞の増加率とは相関関係は認

められなかった。おそらく、制御性T細胞には、いくつかの phenotype の存在が知られており、どの phenotype 分子が最も気管支喘息の病態に関与しているか検討する必要がある。

今回の検討において、吸入ステロイド治療に IL-13 や TGF-beta の反応性が乏しいことが示され、治療抵抗性との関与が疑われた。今後の臨床応用に向けては定量測定法のさらなる改良も重要な課題である。

E. 結論

誘発喀痰採取法は安全でかつ妥当な気道炎症評価法である。誘発喀痰中の炎症細胞および炎症抑制細胞、さらに各種サイトカインやケモカインの測定が可能で、喘息病態の評価および治療の効果判定における有用性が明らかにされた。定量測定が可能な評価分子が同定されたことから、喘息の一般臨床への応用に向けて誘発喀痰を用いた炎症モニタリングシステムを確立し、喘息治療における気道炎症の管理目標を明確化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) Matsunaga K, [Aizawa H](#), et al. Reference Ranges for Exhaled Nitric Oxide Fraction in Healthy Japanese Adult Population. *Allergol Int.* 2010 Aug 25;59. [Epub ahead of print].
- 2) Miura S, [Aizawa H](#), et al. Partial SPAST and DPY30 deletions in a Japanese spastic paraplegia type 4 family. *Neurogenetics.* 2010 Sep 22. [Epub

ahead of print].

- 3) Kurata S, [Aizawa H](#), et al. Preliminary study of positron emission tomography/computed tomography and plasma osteopontin levels in patients with asbestos-related pleural disease. *Jpn J Radiol.* 2010;28:446-52.
- 4) Miura S, [Aizawa H](#), et al. Combined treatment with prednisolone and tacrolimus for myasthenia gravis with invasive thymoma. *Acta Neurol Belg.* 2010;110:107-9.
- 5) Imamura Y, [Aizawa H](#) et al. Prognostic value of SUVmax measurements obtained by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Lung Cancer.* 2010 Apr 27. [Epub ahead of print].
- 6) Kawahara A, [Aizawa H](#), et al. Molecular diagnosis of activating EGFR mutations in non-small cell lung cancer using mutation-specific antibodies for immunohistochemical analysis. *Clin Cancer Res.* 2010;16:3163-70.
- 7) Kawahara A, [Aizawa H](#), et al. The close correlation between 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and epidermal growth factor receptor activating mutation in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol.* 2010;41:951-9.
- 8) Izuhara K, [Aizawa H](#) et al. The mechanism of mucus production in bronchial asthma. *Curr Med Chem.* 2009;16:2867-75.
- 9) Kitasato Y, [Aizawa H](#) et al. 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.
- 10) Yokoyama T, [Aizawa H](#) et al. Addison's disease induced by miliary tuberculosis and the administration of rifampicin. *Intern Med.* 2009;48:1297-300.
 - 11) Kashihara M, [Aizawa H](#), et al. 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.
 - 12) Hoshino T, [Aizawa H](#) et al. Pharmacological treatment in asthma and COPD. *Allergol Int.* 2009;58:341-6.
 - 13) Imaoka H, [Aizawa H](#) et al. Endogenous and exogenous thioredoxin 1 prevents goblet cell hyperplasia in a chronic antigen exposure asthma model. *Allergol Int.* 2009;58:403-10.
 - 14) Okamoto M, [Aizawa H](#) et al. Correlation of decreased survival and IL-18 in bone metastasis. *Intern Med.* 2009;48:763-73.
 - 15) Toda R, [Aizawa H](#) et al. Validation of "lung age" measured by spirometry and handy electronic FEV1/FEV6 meter in pulmonary diseases. *Intern Med.* 2009;48:513-21.
 - 16) Inoue Y, [Aizawa H](#) et al. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. *Intern Med.* 2009;48:503-12.
 - 17) Fukuyama S, [Aizawa H](#), et al. Pulmonary suppressor of cytokine signaling-1 induced by IL-13 regulates allergic asthma phenotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:992-8.
 - 18) Hoshino T, [Aizawa H](#) et al. 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.
 - 19) Azuma K, [Aizawa H](#) et al. 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.
 - 20) Yokoyama T, [Aizawa H](#), et al: Multiple myeloma presenting initially with pleural effusion and a unique paraspinal tumor in the thorax. *Intern Med* 47: 1917-1920, 2008
 - 21) Kawayama T, [Aizawa H](#), et al: Effects of inhaled fluticasone propionate on CTLA-4-positive CD4+CD25+ cells in induced sputum in mild asthmatics. *Respirology* 13: 1000-1007, 2008
 - 22) Hoshino T, [Aizawa H](#), et al: Redox-regulated mechanisms in asthma. *Antioxid Redox Signal* 10: 769-783, 2008
 - 23) Imaoka H, [Aizawa H](#), et al: Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD. *Eur Respir J* 31: 287-297, 2008
 - 24) Inoue H, [Aizawa H](#), et al: High levels of serum IL-18 promote cartilage loss through suppression of aggrecan synthesis. *Bone* 42: 1102-1110, 2008
 - 25) Adachi M, [Aizawa H](#), et al: Comparison of salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination with FP+sustained release theophylline in moderate asthma patients. *Resp Med* 102: 1055-1064, 2008
 - 26) Furumoto A, [Aizawa H](#), et al: Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on

- acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 26: 4284-4289, 2008
- 27) Kawayama T, **Aizawa H**, et al: Effect of add-on therapy of tiotropium in COPD treated with theophylline. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 3: 137-147, 2008
- 28) Kawayama T, **Aizawa H**, et al: Validation of symptom-based COPD questionnaires in Japanese subjects. *Respirology* 13: 420-426, 2008
- 29) Minakata Y, **Aizawa H**, et al: Efficacy and Safety of Formoterol in Japanese Patients with COPD. *Intern Med* 47: 217-223, 2008
- 30) Minami S, **Aizawa H**, et al: Clinical efficacy of the transdermal tulobuterol patch in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison with slow-release theophylline. *Intern Med* 47: 503-509, 2008
- 31) Takeoka H, **Aizawa H**, et al: A hybrid lesion of lung cancer and aspergillosis. *Clinical Medicine:Oncology* 2: 115-118, 2008
- 32) Nakao I, **Aizawa H**, et al: Identification of pendrin as a common mediator for mucus production in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 180: 6262-6269, 2008
- 33) Takata S, **Aizawa H**, et al: Burden among caregivers of patients with chronic obstructive pulmonary disease with long-term oxygen therapy. *IMJ* 15: 53-57, 2008.
- 2) **相澤久道**: 注目の新薬 シムビコート(ブデソニド・ホルモテロール配合剤). *診断と治療* 2010;98(9):1533-1537.
- 3) **相澤久道**, 澤田昌典, 他: 日常診療におけるCOPD患者の状態評価-COPDアセスメントテスト(CAT)日本語版の利用-. *International Review of Asthma & COPD* 2010;12:39-46.
- 4) **相澤久道**: COPD急性増悪と喘息急性増悪との違い. *アレルギーの臨床* 2010;30:44-49.
- 5) **相澤久道**, 澤田昌典, 他: COPDアセスメントテスト(CAT)日本語版. *吸入療法* 2010;2:18-23.
- 6) **相澤久道**, 澤田昌典, 他: COPDの重症度と新しくなった薬物療法. *治療* 2010;92:1811-1816.
- 7) **相澤久道**, 園部伸恵: 喫煙と肺年齢. *呼吸器内科* 2010;17:482-486
- 8) **相澤久道**, 関塚友美, 他: 治療 主要疾患の予防・治療・管理 喘息. *日本臨牀*. 2009;67(11):2115-2119.
- 9) **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.
- 10) 大森久光, **相澤久道**, 他: 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.
- 11) **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.
- 12) **相澤久道**, 御鍵麻記子, 他: 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.
- 13) **相澤久道**, 名取宏記, 他: 呼吸機能検査ガイドライ

和文論文

- 1) **相澤久道**: 気管支喘息の外来診療. *呼吸器内科* 2010;18:101-106.

- ン 活用法. 呼吸器科 2009;15(3):255-260.
- 14) **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.
 - 15) **相澤久道**, 末友仁, 他: 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.
 - 16) **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.
 - 17) **相澤久道**: COPDの免学と病態. 臨床画像 2009;25(2):6-12.
 - 18) **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.
 - 19) **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.
 - 20) **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.
 - 21) **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.
 - 22) **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.
 - 23) **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.
 - 24) 川山智隆, **相澤久道**, 他: COPD患者の「肺年齢」とチオトロピウムの効果. 呼吸 27: 185-189, 2008
 - 25) 岩永知秋, **相澤久道**, 他: COPD疫学調査後のプライマリケア医診療の追跡調査と診療上の問題点. 呼吸 27: 71-77, 2008
 - 26) 梶山智子, **相澤久道**, 他: 80歳以上の高齢者非小細胞肺癌へのゲフィチニブ(イレッサR)投与に関する臨床的検討. 呼吸と循環 56: 527-532, 2008
 - 27) 柏木宏子, **相澤久道**, 他: 過換気症候群にて救急外来頻回受診中に、気管支喘息の合併を診断しえた2症例. 日本呼吸器学会雑誌 46: 374-375, 2008
 - 28) 岩永知秋, **相澤久道**, 他: 誤嚥性肺炎. 医学と薬学 59: 731-734, 2008
 - 29) **相澤久道**: 呼吸機能を考える 実地医家と専門医のための呼吸機能. 呼吸と循環 56: 237-238, 2008
 - 30) **相澤久道**: COPDの地域連携—福岡県モデル—. 治療 地域医療連携実践ガイドブック. 90:1226-1232, 2008
 - 31) **相澤久道**: Q&A 喘息 吸入ステロイドを使うと肺炎になりやすい?. Q&Aでわかるアレルギー疾患 4: 296-300, 2008
 - 32) **相澤久道**: 特集 慢性閉塞性肺疾患(COPD): 診断と治療の進歩 III. 治療の進歩 1. ガイドラインに基づく治療. 日本内科学会雑誌 97:57-61, 2008
 - 33) **相澤久道**: 「肺年齢」新しい指標による呼吸機能検査の普及推進. 呼吸と循環 56: 609-616, 2008
 - 34) 横山俊伸, **相澤久道**, 他: HIV感染合併呼吸器感染症. 呼吸と循環 56: 299-304, 2008
 - 35) **相澤久道**, 中尾栄男, 他: 禁煙以外の外的因子とCOPD. COPDのすべて 30-33, 2008
 - 36) **相澤久道**: オランダ仮説とCOPD. COPDのすべて 38-39, 2008
 - 37) **相澤久道**: COPD質問票. COPDのすべて 116-117, 2008
 - 38) **相澤久道**: 検診におけるスパイロメトリーの異常値の取り扱い. COPDのすべて 154-155, 2008
 - 39) **相澤久道**, 中尾栄男, 他: 喀痰調整薬の意義. COPDのすべて 212-213, 2008
 - 40) **相澤久道**, 高城 暁: COPDをいかに診断するか: 見逃さないために. 診断と治療 96: 1041-1045, 2008
 - 41) **相澤久道**: 抗コリン薬(スピリーバと短時間作用性).