

平成22年度 厚生労働科学研究
免疫アレルギー疾患予防治療研究事業研究報告会

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

—呼気NO測定オフライン法の かかりつけ医での応用の可能性—

主任研究者: 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
粒来 崇博

一般内科疾患の診療における指標

～全てのガイドラインに精通するのは困難、大まかな目安で治療

気管支喘息 喘鳴? 咳嗽? → 客観性に乏しい
一秒量? ピークフロー? → わかりにくい?

呼気NO濃度(FeNO)は喘息の“CRP”になりうるか?

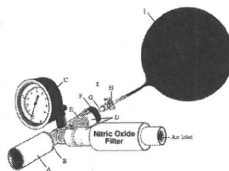
→可能、但し。。。

しかしながら、開発(1994)から14年たつのに普及しない
機械が高価(一台600万円)、機械に直接呼気する必要がある 移動できない

→ より簡便で安価に出来ないか?

より安価に簡便にできないか？ → オフライン法(バッグ法)

呼気を専用袋に回収
 まとめて測定
 データが少ない
 当院での単価
 (5年間、7000件)
 約990円



測定法は妥当か？

診断、治療評価において有用か？

実際に遠隔地(かかりつけ医)で測定可能か？

本研究班の行程表

平成20年度

平成21年度

平成22年度

方法論の妥当性(斉藤、粒来)

気管支喘息診断におけるカットオフ値の設定
 気管支喘息治療、経過観察における有用性の検討
 他の気管支喘息指標との比較
 (気道可逆性、気道過敏性)
 遠隔地での測定のための搬送条件設定
 (熱田、石塚、斉藤、白井、粒来)

遠隔地での測定の実際
 福島県、群馬県、東京都、
 神奈川県、静岡県の
 関連する病院、
 プライマリーケア医
 での測定と搬送の実際

気道過敏性との比較、結果予測 (粒来、斉藤、石塚)
 運動誘発性喘息における有用性 (熱田)
 COPDとの鑑別 (熱田、白井)
 Asthma Control Testとの比較 (白井、斉藤)
 難治性喘息における特徴、好中球除去療法の可能性と効果判定、適応判定の抽出における有用性
 (石塚)
 などの解析を平行して行う

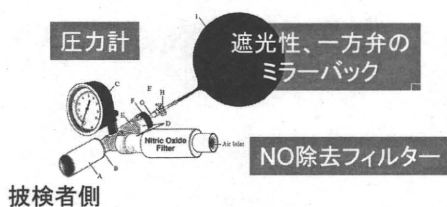
測定法は妥当か？

診断、治療評価において有用か？

実際に遠隔地で測定可能か？

SIEVERS法 (相模原)

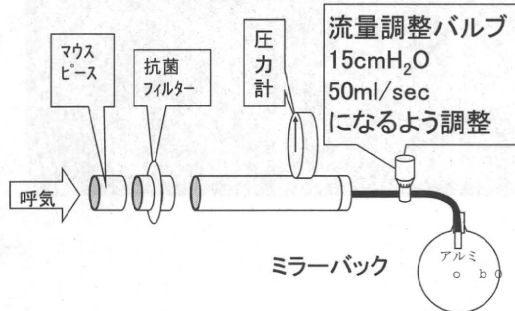
1. NO除去フィルターを通した空気をTLCまで吸気する。
2. 10 cmH₂Oで呼気開始。
(ほぼ70ml/secに相当)
3. 呼気開始後5秒後、ミラーバックに呼気を回収。
4. 測定
(18時間以内 SieversNOA280i 使用)



(粒来ら 日呼会誌 2007、2008)

CEIS法 (福島県立医大)

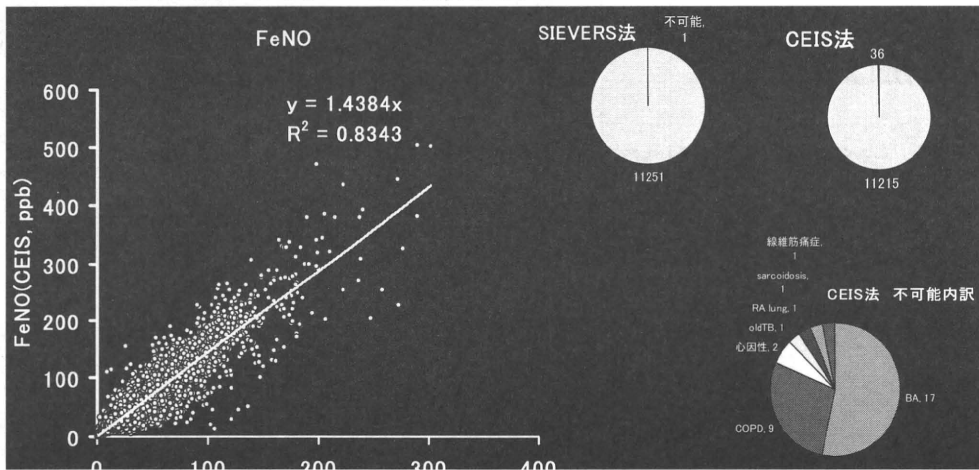
1. TLCまで吸気する。
2. 15cmH₂O、50ml/secで呼気開始。
(on line法と同一条件)
3. 呼気開始後10秒後、ミラーバックに呼気を回収。
4. 測定
(18時間以内 SieversNOA280i 使用)



(Saito, et al J asthma 2007)

NOの回収効率、安全性(相模原)

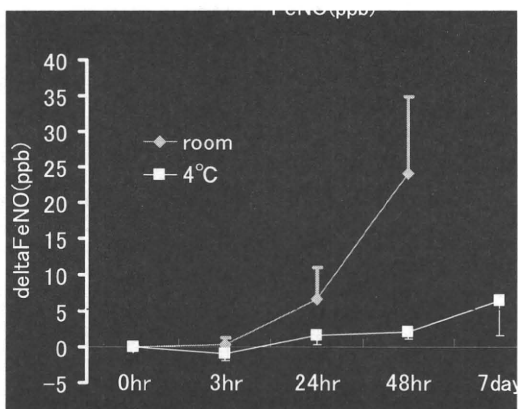
1例=心因性



99%以上で回収可能。症状誘発は皆無。
 CEISキットは二台で回収(5000例使用でも特に故障なし)
 回収できなかったのは、FEV1=1L前後もしくは心因性が多い

搬送条件 Mylar Bag内NOの安定度

国立病院機構相模原病院 臨床研究センター



室温で24時間まではほぼ安定
 冷蔵では7日後も値に変化はない。
 (川崎医大でも同様の結果(論文作成中))

→冷蔵庫とクール宅配便の利用で
 一週間以内に配送できれば
 遠隔地測定は可能

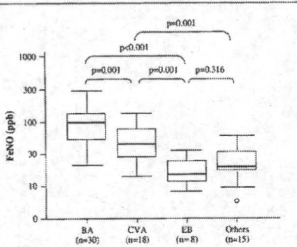
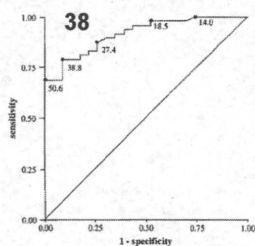
測定法は妥当か？

診断、治療評価において有用か？

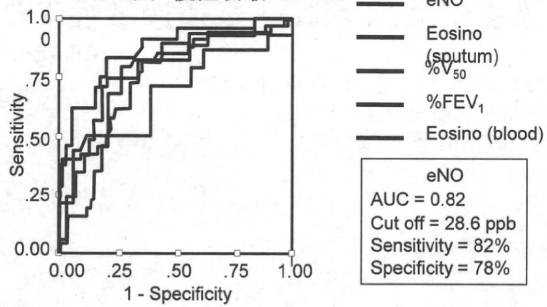
実際に遠隔地で測定可能か？

喘息検出のカットオフ (慢性咳嗽対象)

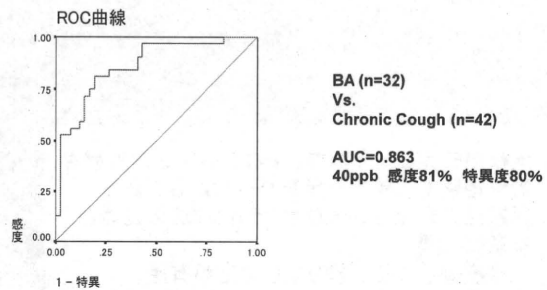
福島県立医大
(Sato, et al Respiratory Medicine 2008
102;1452-1459)



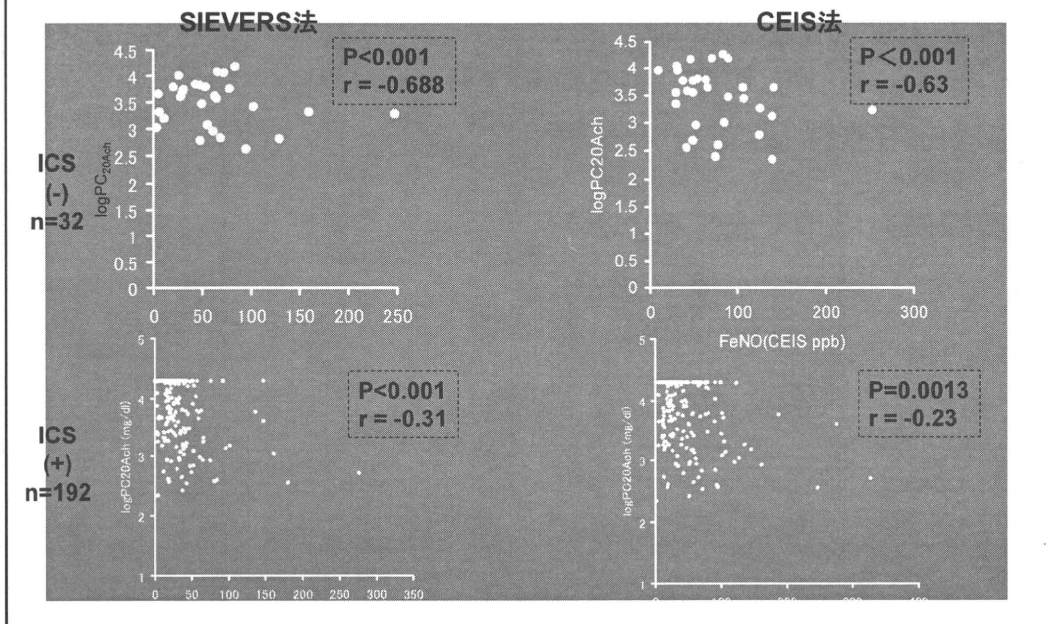
SIEVERS法 慢性咳嗽 n=500



CEIS法 慢性咳嗽 (n=74)



オフライン法を用いたFeNOと気道過敏性(PC₂₀Ach)(相模原)

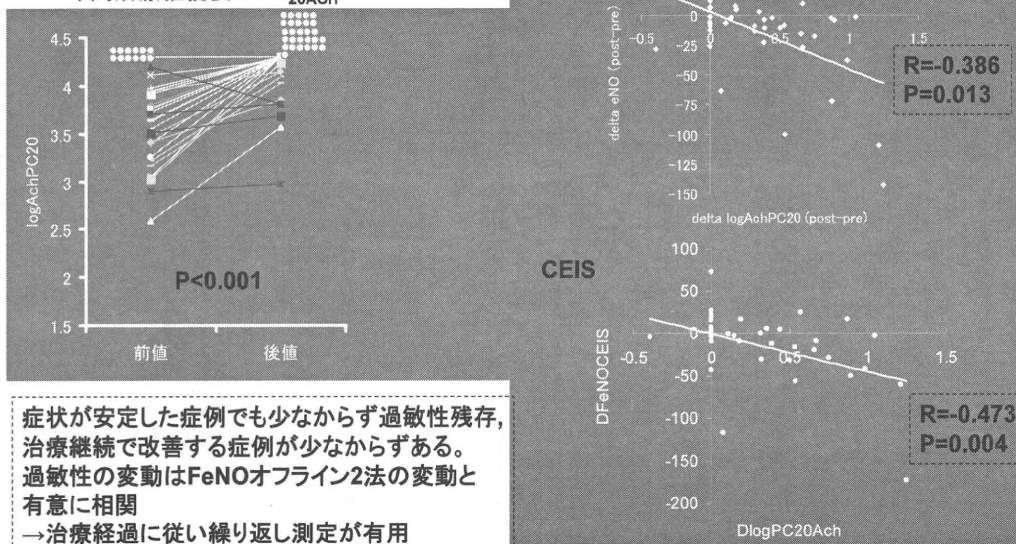


治療によるFeNOと気道過敏性(PC₂₀Ach)の変化 (相模原)

(Allergology International 58(4) 2009)

ICSで症状が安定した症例 (n=39)

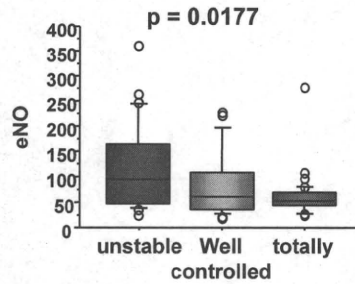
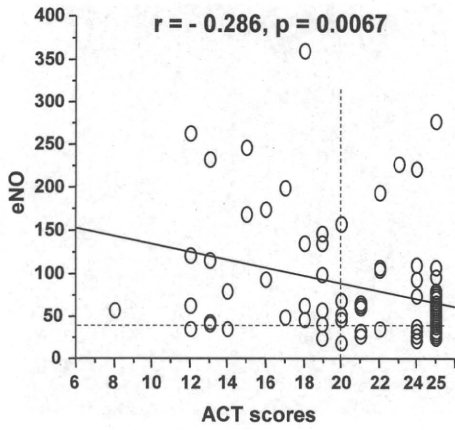
一年間治療継続後のPC₂₀Ach



症状が安定した症例でも少なからず過敏性残存、治療継続で改善する症例が少なからずある。過敏性の変動はFeNOオフライン2法の変動と有意に相関
→治療経過に従い繰り返し測定が有用

汎用されるAsthma Control Testとの比較

静岡県立総合病院 (Annals of Allergy, asthma & immunology 2008 vol101 p608)



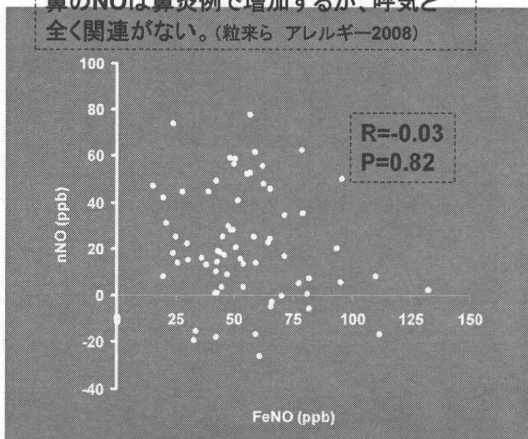
ACTスコア(自覚症状)はピークフロー、FeNOと有意な相関はするが、関係は弱い。

→症状と客観的指標を組み合わせた方が正確

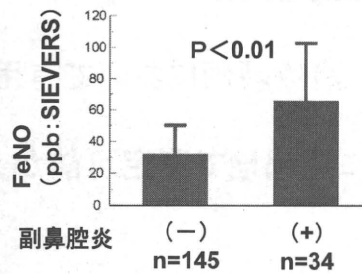
FeNOに影響を与える因子 鼻疾患

N = 69

鼻と呼気のNOを測定した治療中喘息症例
鼻のNOは鼻炎例で増加するが、呼気と
全く関連がない。(粒来ら アレルギー-2008)



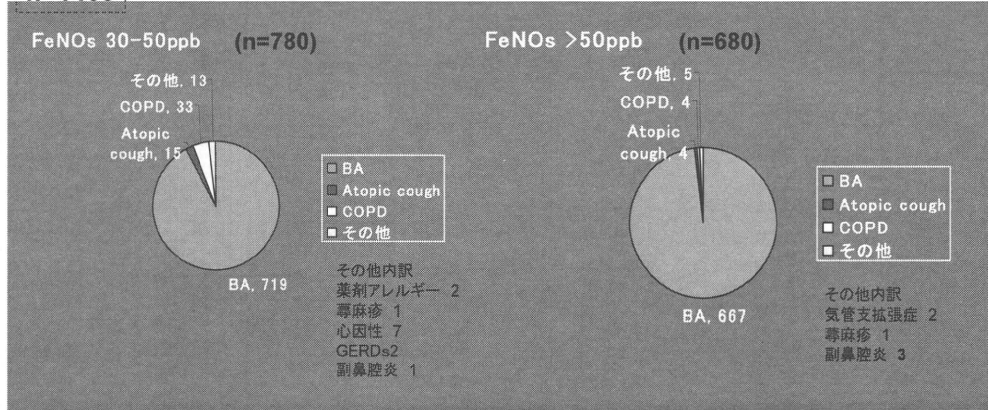
一方で、好酸球性副鼻腔炎合併症例は
喘息の程度によらずFeNO高値(群馬大)



鼻の影響は直接のたれ込みではなく、
One-airway, one-disease説による
間接的影響だろう。

気管支喘息症状を呈し、気道過敏性を施行した症例のうち、
FeNO高値症例の診断内訳(相模原)

n=1460



もともと喘息疑いを測定しており、専門医のスクリーニングがある。
ただし、アトピー咳嗽でも、COPDでもICSは主要な治療薬剤。
副鼻腔炎に注意すれば、FeNO高値でICS導入することは妥当性が高い。

測定法は妥当か？

診断、治療評価において有用か？

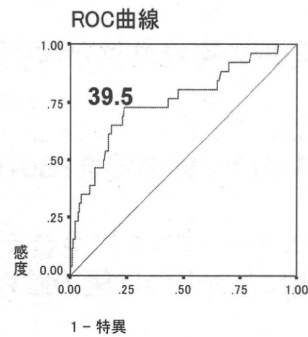
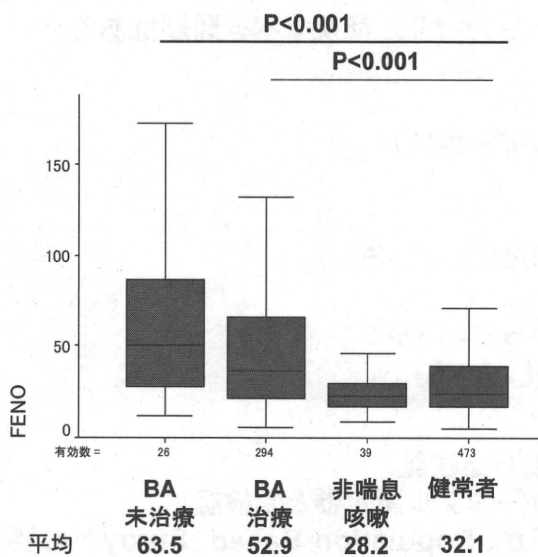
実際に遠隔地で測定可能か？

順天堂大学スポーツ健康科学部 陸上競技部所属 128例
 運動誘発性喘息(EIA)を調査
 CEIS法で測定、のべ300回分搬送測定で問題なし

FeNO(CEIS)
 EIA vs non EIA 36.3ppb vs 25.1ppb
 P=0.008



遠隔地の実際 (n=832)
 (福島、群馬、順天堂大、静岡、相模原)



12協力機関によるパイロット研究
 n = 832

遠隔測定でも院内で測定した結果と同様の傾向

測定法は妥当か？

オンラインと同様に測定可能
冷蔵庫の応用で1週間に一度の回収でOK
1万例以上で安定して測定可能

診断、治療評価において有用か？

慢性咳嗽診断に有用
気道過敏性と相関、気道過敏性の変動と相関
ACTと相関
副鼻腔炎に注意
FeNO高値は大多数が吸入ステロイド治療が妥当な疾患

実際に遠隔地で測定可能か？

運動選手(屋内で測定不可能)でEIA検出に有用
かかりつけ医での測定は可能、適切な数値を検出

ではすぐに臨床応用していい？

→臨床応用の可能性はかなり高まった。ただし、解決すべき問題はある。

コストはいくら？

(試算では今回の場合500-1000円/一検体)

コストパフォーマンスに見合う？

(本当にかかりつけ医の診療を簡単にしている？)

FeNOが高値なら喘息としてあつかってよいか？

(疫学的データが日本には不足している)

かかりつけ医の中でも非専門医における検証

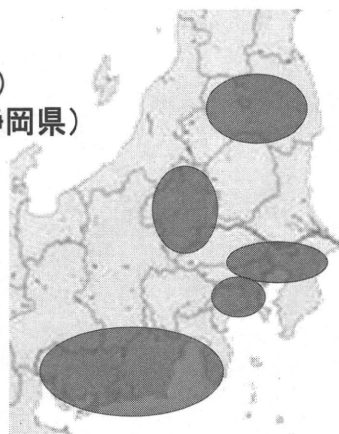
もっと安く簡便な方法がないか？(ポータブル測定器との検証)

喘息患者を効率よく抽出可能かどうか、Population-Based Studyが必要

研究協力者

主任研究者 粒来崇博（相模原病院 神奈川県）
分担研究者 熱田 了（順天堂大学 東京都）
石塚 全（群馬大学 群馬県）
佐藤 俊（福島県立医大 福島県）
白井敏博（静岡県立総合病院 静岡県）

研究協力施設 藤沢市民病院（神奈川県）
池原内科クリニック（神奈川県）
あすかいクリニック（神奈川県）
富士宮市立病院（静岡県）
順天堂大学スポーツ健康科学部
（千葉県）
桐生厚生総合病院（群馬県）
済生会前橋病院（群馬県）
さくま内科クリニック（福島県）



V. 研究成果の刊行に関する一覧

【粒来崇博】

Matsunaga K, Hirano T, Kawayama T, Tsuburai T, Nagase H, Aizawa H, Akiyama K, Ohta K, Ichinose M. Reference Ranges for Exhaled Nitric Oxide Fraction in Healthy Japanese Adult Population. *Allergol Int.* 2010 Aug 25;59(4) (in press).

押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 谷口正実, 秋山一男 呼気一酸化窒素濃度の気管支喘息診断カットオフ値への喫煙およびアトピー素因の影響 日本呼吸器学会雑誌 48巻7号 539-540, 2010.

粒来崇博, 釣木澤尚実, 東 憲孝, 龍野清香, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 押方智也子, 大友守, 前田裕二, 谷口正実, 池原邦彦, 秋山一男 成人気管支喘息患者に置ける簡便な呼気中一酸化窒素濃度測定法—オフライン法2法とNIOXminoの比較— アレルギー59(8):956-64, 2010.

Tsuburai T, Tsurikisawa N, Tatsuno S, Fukutomi Y, Tanimoto H, Ono E, et al. Changes in exhaled nitric oxide measured by two offline methods predict improvements in bronchial hyperresponsiveness after inhaled steroid therapy in Japanese adults with asthma. *Allergol Int* 2009;58(4):537-42.

Tsuburai T, Tsurikisawa N, Morita S, Hasunuma H, Kanegae H, Ishimaru Y, et al. Relationship between exhaled nitric oxide measured by two offline methods and bronchial hyperresponsiveness in Japanese adults with asthma. *Allergol Int* 2008;57(3):223-9.

粒来崇博, 釣木澤尚実, 石井豊太, 東憲孝, 東愛, 森田園子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 押方智也子, 小野恵美子, 大友守, 前田裕二, 池原邦彦, 谷口正実, 秋山一男 成人気管支喘息患者における鼻腔気及び呼気一酸化窒素濃度(Nasal Nitric Oxide, Exhaled Nitric Oxide)測定の実際 アレルギー2008;57(8):1012-21.

粒来崇博, 釣木澤尚実, 東憲孝, 東愛, 森田園子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 押方智也子, 小野恵美子, 大友守, 前田裕二, 谷口正実, 池原邦彦, 秋山一男 成人気管支喘息患者における治療効果と呼気中一酸化窒素濃度(FeNO:The Fraction of Exhaled Nitric Oxide)の変化 アレルギー2008;57(12):1293-301.

押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 小野恵美子, 東愛, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 大友守, 前田裕二, 谷口正実, 池原邦彦, 秋山一男 呼気一酸化窒素濃度測定(オフライン法)の気管支喘息のカットオフ値と喫煙の影響 日本呼吸器学会雑誌 2008;46(5):356-62.

粒来崇博 オフライン法(SIEVERS法)を用いた呼気一酸化窒素濃度測定(FeNO)に関する注意 日本呼吸器学会雑誌 2008;46(8): 684-685

粒来崇博, 三田晴久, 釣木澤尚実, 押方智也子, 小野恵美子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 大友守, 前田裕二, 谷口正実, 池原邦彦, 秋山一男 気管支喘息患者の呼気凝縮液中 Cysteinyl Leukotriene濃度測定と重症度 アレルギー, 57 (2): 121-129, 2008

Ono E, Mita H, Taniguchi M, Higashi N, Tsuburai T, Miyazaki E, et al. Comparison of cysteinyl leukotriene concentrations between exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage fluid. *Clin Exp Allergy* 2008;38(12):1866-74.

Ono E, Mita H, Taniguchi M, Higashi N, Tsuburai T, Hasegawa M, et al. Increase in inflammatory mediator concentrations in exhaled breath condensate after allergen inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(4):768-773 e1.

Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Kajiwara K, Yamaguchi H, et al. CD 203c expression on human basophils is associated with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol*;125(2):483-489 e3.

Tsurikisawa N, Oshikata C, Tsuburai T, Saito H, Sekiya K, Tanimoto H, et al. Bronchial hyperresponsiveness to histamine correlates with airway remodelling in adults with asthma. *Respir Med*;104(9):1271-7.2010

Tsurikisawa N, Oshikata C, Tsuburai T, Saito H, Sekiya K, Tanimoto H, et al. Bronchial reactivity to histamine is correlated with airway remodeling in adults with moderate to severe asthma. *J Asthma*;47(8):841-8. 2010

Saito H, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Oshikata C, Akiyama K. Cytokine production profile of CD4+ T cells from patients with active Churg-Strauss syndrome trends toward Th17. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149 Suppl 1:61-5.

Tsurikisawa N, Tsuburai T, Oshikata C, Ono E, Saito H, Mitomi H, et al. Prognosis of adult asthma after normalization of bronchial hyperresponsiveness by inhaled corticosteroid therapy. *J Asthma* 2008;45(6):445-51.

Tsurikisawa N, Saito H, Tsuburai T, Oshikata C, Ono E, Mitomi H, et al. Differences in regulatory T cells between Churg-Strauss syndrome and chronic eosinophilic pneumonia with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):610-6.

福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博, 岡田千春, 下田照文, 尾仲章男, 坂英雄, 定金敦子, 中村好一, 秋山一男 本邦における病院通院成人喘息患者の実態調査 国立病院機構ネットワーク共同研究 *アレルギー*59(1):37-46, 2010.

Tsuburai T, Suzuki M, Tsurikisawa N, Ono E, Oshikata C, Taniguchi M, et al. Use of inhaled fluticasone propionate to control respiratory manifestations of relapsing polychondritis. *Respirology* 2009;14(2):299-301.

Saito H, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Akiyama K. Involvement of regulatory T cells in the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146 Suppl 1:73-6.

Ono E, Taniguchi M, Mita H, Higashi N, Fukutomi Y, Tanimoto H, et al. Increased urinary leukotriene E4 concentration in patients with eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 2008;32(2):437-42.

【熱田了】

Wadsworth SJ, Atsuta R, McIntyre JO, Hackett TL, Singhera GK, Dorscheid D R. IL-13 and Th2 cytokine exposure triggers matrix metalloproteinase 7-mediated Fas ligand cleavage from bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*. 126(2):366-374, 2010

長島修, 熱田了, 原田紀宏, 牧野文彦, 伊藤潤, 梶山雄一郎, 十合晋作, 高橋和久, 福地義之助. 高齢者気管支喘息患者における追加治療法の選択-ロイコトリエン受容体拮抗薬(ザフィルルカスト)と吸入ステロイド薬(フルチカゾンプロピオネート)との比較検討-. *順天堂医学* 順天堂医学55巻3号; 303-308, 2009

石森絢子, 熱田了. NSAIDs 負荷試験がなされたアスピリン喘息疑いの2症例 *東京内科医会雑誌* 25(1); 40-44, 2009

Yoshioka M, Sagara H, Takahashi F, Harada N, Nishio K, Mori A, Ushio H, Shimizu K, Okada T, Ota M, Ito YM, Nagashima O, Atsuta R, Suzuki T, Fukuda T, Fukuchi Y, Takahashi K.: Role of multidrug resistance-associated protein 1 in the pathogenesis of allergic airway inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Oct 17.

美濃口健治, 横江琢也, 田中明彦, 大田進, 熱田了, 高橋和久, 橋本修, 大田健, 足立満. 患者調査から浮かび上がる喘息治療の現状と課題 成人喘息患者を対象としたインター

ネット調査より. アレルギー・免疫 16(1); 72-81, 2008

原田紀宏, Allahverdian S, Singhera GK, 熱田了, 高橋和久, Knight DA, Dorscheid DR: 気道上皮創傷治癒におけるHB-EGFを介したIL-13の役割 順天堂医学54(3); Page399, 2008

【石塚 全】

Kaira K, Sunaga N, Tomizawa Y, Yanagitani N, Shimizu K, Imai H, Utsugi M, Iwasaki Y, Iijima H, Tsurumaki H, Yoshii A, Fueki N, Hisada T, Ishizuka T, Saito R, Mori M: A phase II study of amrubicin, a synthetic 9-aminoanthracycline, in patients with previously treated lung cancer. *Lung Cancer* 69: 99-104, 2010.

Kuribayashi S, Kusano M, Kawamura O, Shimoyama Y, Maeda M, Hisada T, Ishizuka T, Dobashi K, Mori M: Mechanism of gastroesophageal reflux with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 22: 611-e172, 2010.

Mori M, Murata Y, Kotani T, Kusakari S, Ohnishi H, Saito Y, Okazawa H, Ishizuka T, Mori M, Matozaki T: Promotion of cell spreading and migration by vascular endothelial-protein tyrosine phosphatase (VE-PTP) in cooperation with integrins. *J Cell Physiol* 224: 195-204, 2010.

Matsuzaki S, Shimizu Y, Dobashi K, Nagamine T, Satoh T, Ohkubo T, Yokoyama A, Ishii Y, Kamiya T, Arakawa K, Makino S, Utsugi M, Ishizuka T, Tanaka S, Shimizu K, Mori M: Analysis on the co-localization of asbestos bodies and Fas or CD163 expression in asbestos lung tissue by in-air micro-pixe. *Int J Immunopathol Pharmacol* 23: 1-11, 2010.

Imai H, Sunaga S, Shimizu Y, Kakegawa S, Shimizu K, Sano T, Ishizuka T, Oyama T, Saito R, Minna JD, Mori M: Clinicopathological and therapeutic significance of CXCL12 expression in lung cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol* 23: 153-164, 2010.

Utsugi M, Dobashi K, Ono A, Ishizuka T, Hisada T, Koga Y, Shimizu Y, Kawata T, Matsuzaki S, Aoki H, Kamide Y, Mori M: JNK1 and JNK2 differently regulate IL-12 production in THP-1 macrophage cells. *Cytokine* 51: 127-131, 2010.

Shimizu Y, Dobashi K, Endou K, Ono A, Yanagitani N, Utsugi M, Sano T, Ishizuka T, Shimizu K, Tanaka S, Mori M: Decreased interstitial FOXP3(+) lymphocytes in usual interstitial pneumonia with discrepancy of CXCL12/CXCR4 axis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 23: 449-461, 2010.

Ichimonji I, Tomura H, Mogi C, Sato K, Aoki H, Hisada T, Dobashi K, Ishizuka T, Mori M, Okajima F: Extracellular acidification stimulates IL-6 production and Ca²⁺ mobilization through proton-sensing OGR1 receptors in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 299: L567-577, 2010.

Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Kawashima O, Kamide Y, Ishizuka T, Kanai Y, Nakajima T, Mori M: Prognostic significance of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) and 4F2 heavy chain (CD98) expression in surgically resectable stage III non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med* 1: 799-808, 2010.

Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, Utsugi M, Ono A, Koga Y, Sunaga N, Nakakura T, Okajima F, Dobashi K, Mori M: Protective effect of resolvin E1 on the development of asthmatic airway inflammation. *Biochem Biophys Res Commun* 400: 128-133, 2010.

Matsuzaki S, Ishizuka T, Hisada T, Aoki H, Komachi M, Ichimonji I, Utsugi M, Ono A, Koga Y, Dobashi K, Kurose H, Tomura H, Mori M, Okajima F: Lysophosphatidic acid inhibits CC chemokine ligand 5/RANTES production by blocking IRF-1-mediated gene transcription in human bronchial epithelial cells. *J Immunol* 185: 4863-4872, 2010.

Kaira K, Oriuchi N, Yanagitani N, Sunaga N, Ishizuka T, Mori M, Endo K: Assessment of therapy response in lung cancer with ^{18}F -methy tyrosine PET. *AJR Am J Roentgenol* 195: 1204-1211, 2010.

Kaira K, Oriuchi N, Shimizu K, Imai H, Tominaga H, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Ishizuka T, Kanai Y, Oyama T, Mori M, Endo K: Comparison of L-type amino acid transporter 1 expression and ^{18}F -methyl tyrosine uptake in outcome of non-small cell lung cancer. *Nucl Med Biol* 37: 911-916, 2010.

Imai H, Kaira K, Oriuchi N, Shimizu K, Tominaga H, Yanagitani N, Sunaga N, Ishizuka T, Nagamori S, Promchan K, Nakajima T, Yamamoto N, Mori M, Kanai K: Inhibition of L-type amino acid transporter 1 has antitumor activity in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* in press.

Kaira K, Oriuchi N, Shimizu K, Ishikita T, Higuchi T, Imai H, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Ishizuka T, Kanai Y, Endou H, Nakajima T, Endo K, Mori M:

Evaluation of thoracic tumors with ^{18}F -FMT and ^{18}F -FDG PET-CT: a clinicopathological study. *Int J Cancer* 124: 1152-1160, 2009.

Ono A, Utsugi M, Masubuchi K, Ishizuka T, Kawata T, Shimizu Y, Hisada T, Hamuro J, Mori M, Dobashi K: Glutathione redox regulates TGF- β -induced fibrogenic effects through Smad3 activation. *FEBS Lett* 583: 357-362, 2009

Mogi C, Tobo M, Tomura H, Murata N, He XD, Sato K, Kimura T, Ishizuka T, Sasaki T, Sato T, Kihara Y, Ishii S, Harada A, Okajima F: Involvement of proton-sensing TDAG8 in extracellular acidification-induced inhibition of proinflammatory cytokine production in peritoneal macrophages. *J Immunol* 182: 3243-3251, 2009.

Imai H, Sunaga N, Kaira K, Kawashima O, Yanagitani N, Sato K, Tomizawa Y, Hisada T, Ishizuka T, Hirato J, Saito R, Nakajima T, Mori M: Clinicopathological features of patients with bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. *Intern Med* 48: 301-306, 2009.

Shimizu Y, Dobashi K, Imai H, Sunaga N, Ono A, Sano T, Hikino T, Shimizu K, Tanaka S, Ishizuka T, Utsugi M, Mori M: CXCR4+FOXP3+CD25+ lymphocytes accumulate in CXCL12-expressing malignant pleural mesothelioma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 22: 43-51, 2009.

Kaira K, Sunaga N, Yanagitani N, Kawata T, Utsugi M, Shimizu K, Ebara T, Kawamura H, Nonaka T, Ishikawa H, Sakurai H, Suga T, Hara K, Hisada T, Ishizuka T, Nakano T, Mori M: Phase I study of oral S-1 plus cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75: 109-114, 2009.

Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Ishizuka T, Kanai Y, Endou H, Nakajima T, Mori M: Prognostic significance of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) and 4F2 heavy chain (CD98) expression in early stage squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer Sci* 100: 249-254, 2009.

Kaira K, Oriuchi N, Shimizu K, Ishikita T, Higuchi T, Imai H, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Ishizuka T, Kanai Y, Endou H, Nakajima T, Endo K, Mori M:

Correlation of angiogenesis with ^{18}F -FMT and ^{18}F -FDG uptake in non-small cell

lung cancer. *Cancer Sci* 100: 753-758, 2009.

Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Ishizuka T, Kanai Y, Nakajima T, Mori M: Prognostic significance of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) and 4F2 heavy chain (CD98) expression in stage I pulmonary adenocarcinoma. *Lung Cancer* 66: 120-126, 2009.

Shimizu Y, Dobashi K, Imai H, Sunaga N, Ono A, Sano T, Hikino T, Shimizu K, Tanaka S, Ishizuka T, Utsugi M, Mori M: CXCR4+FOXP3+ CD25+ lymphocytes accumulate in CXCL12-expressing malignant pleural mesothelioma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 22: 43-51, 2009.

Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Ishizuka T, Kanai Y, Endou H, Nakajima T, Mori M: L-type amino acid transporter 1 (LAT1) is frequently expressed in thymic carcinoma but is absent in thymomas. *J Surg Oncol* 99: 433-438, 2009.

Utsugi M, Dobashi K, Ono A, Ishizuka T, Matsuzaki S, Hisada T, Shimizu Y, Kawata T, Aoki H, Kamide Y, Mori M: PI3K p110beta positively regulates lipopolysaccharide-induced IL-12 production in human macrophages and dendritic cells and JNK1 plays a novel role. *J Immunol* 182: 5225-5231, 2009.

Kaira K, Sunaga N, Yanagitani N, Imai H, Utsugi M, Iwasaki Y, Shimizu K, Iijima H, Tsurumaki H, Tomizawa Y, Hisada T, Ishizuka T, Saito R, Mori M: Phase 2 study of S-1 plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 68: 253-257, 2009.

Imai H, Kaira K, Oriuchi N, Yanagitani N, Sunaga N, Ishizuka T, Kanai Y, Endou H, Nakajima T, Mori M: L-type amino acid transporter 1 expression is a prognostic marker in patients with surgically resected stage I non-small cell lung cancer. *Histopathology* 54: 804-813, 2009.

Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Kawashima O, Kamide Y, Ishizuka T, Kanai Y, Nakajima T, Mori M: CD98 expression is associated with poor prognosis in resected non-small-cell lung cancer with lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 16: 3473-3481, 2009.

Kaira K, Oriuchi N, Shimizu K, Tominaga H, Yanagitani N, Sunaga N, Ishizuka T, Kanai Y, Mori M, Endo K: 18F-FMT uptake seen within primary cancer on PET helps predict outcome of non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 50: 1770-1776, 2009.

Sunaga N, Oriuchi N, Kaira K, Yanagitani N, Tomizawa Y, Hisada T, Ishizuka T, Endo K, Mori M: Usefulness of FDG-PET for early prediction of the response to gefitinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 59: 203-210, 2008.

Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, Utsugi M, Kawata T, Shimizu Y, Okajima F, Dobashi K, Mori M: Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 367: 509-515, 2008.

Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Tanaka S, Ishizuka T, Kanai Y, Endou H, Nakajima T, Mori M: Prognostic significance of L-type amino acid transporter 1 expression in resectable stage I-III nonsmall cell lung cancer. *Br J Cancer* 98: 742-748, 2008.

Zhao JJ, Shimizu Y, Dobashi K, Kawata T, Ono A, Yanagitani N, Kaira K, Utsugi M, Hisada T, Ishizuka T, Mori M: The relationship between oxidative stress and acid stress in adult patients with mild asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 18: 41-45, 2008.

Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Kawashima O, Iijima H, Ishizuka T, Kanai Y, Endou H, Nakajima T, Mori M: Expression of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) in neuroendocrine tumors of the lung. *Pathol Res Pract* 204: 553-561, 2008.

Kaira K, Sunaga N, Yanagitani N, Aoki H, Kawata T, Utsugi M, Shimizu Y, Shimizu K, Hisada T, Ishizuka T, Mori M: Phase I trial of oral S-1 plus gemcitabine in elderly patients with nonsmall cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 19: 289-294, 2008.

Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Tanaka S, Ishizuka T, Kanai Y, Endou H, Nakajima T, Mori M: L-type amino acid transporter 1 and CD98 expression in primary and metastatic sites of human neoplasms. *Cancer Sci* 99: 2380-2386, 2008.

【齋藤純平】

Saito J, Sato S, Hasunuma H, Ishimaru Y, Kanegae H, Kudo S, Munakata M. Off-line fractional exhaled nitric oxide measurement is useful to screen allergic airway inflammation in an adult population. *J Asthma*. 44: 805-810, 2007.

Wang X, Saito J, Tanino Y, Ishida T, Fujita T, Munakata M. Mannose binding lectin gene polymorphisms and asthma. *Clin Exp Allergy*. 37: 1334-1339, 2007.

齋藤純平、棟方充: 気管支喘息診断と管理における呼気一酸化窒素測定の意義. *呼吸器科*, 11(5): 575-586, 2007.

Inoue K, Wang X, Saito J, Tanino Y, Ishida T, Iwaki D, Fujita T, Kimura S, Munakata M. Plasma UGRP1 levels associate with promoter G-112A polymorphism and the severity of asthma. *Allergol Int*. 57: 1-20, 2008.

Sato S, Saito J, Sato Y, Ishii T, Wang X, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 102: 1452-1459, 2008.

齋藤純平、棟方充: COPD(慢性閉塞性肺疾患)の病態と治療. 呼気凝集液のバイオマーカー. *カレントセラピー* 26(3): 74, 2008.

齋藤純平、棟方充: 呼気凝縮液. *呼吸器科* 13: 354-361, 2008.

齋藤純平、棟方充: 気道アレルギー炎症のモニタリング法としての呼気 NO の有用性. *アレルギーの臨床* 29: 53-60, 2008.

齋藤純平、棟方充: 呼気 NO と喘息. (工藤翔二ほか監修) *Annual Review 呼吸器*, 中外医薬社, 東京, 2009, pp156-167.

【佐藤 俊】

齋藤純平 佐藤 俊 他. 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定値には機種差がある. *日本呼吸器学会雑誌*, 48(1): 17-22, 2010

佐藤俊, 棟方充. 特集/呼吸器疾患 診断技術の進歩 12. NO. *呼吸器内科*. 2010 ; 18(5) : in press.

佐藤俊, 齋藤純平, 棟方充. 新しい臨床検査 呼吸器・アレルギー 呼気一酸化窒素(NO) 測定-気管支喘息の炎症マーカー. *診断と治療*. 97(9): 1767-1772, 2009.

Sato S, Saito J, Sato Y, Ishii T, Wang X, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 102:1452-1459, 2008.

杉山公美弥, 相良博典, 足立満, 濃口健治, 田中明彦, 井上洋西, 山内広平, 小林仁, 秋山一男, 釣木澤尚実, 谷口正実, 棟方充, 齋藤純平, 佐藤俊, 福田健 ほか, 厚生労働省免疫アレルギー疾患予防, 治療研究事業, 気管支喘息の慢性化, 難治化の予防を目指す早期介入療法のための早期診断法の確立に関する研究班. 気管支喘息の早期診断基準

の提言. アレルギー 57 1275-1283, 2008.

【白井敏博】

Shirai T, et al. Relationship of the Asthma Control Test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2008 Dec;101(6):608-13.

Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, Shirai M, Gemma H, Shirai T, Toyoshima M, Imokawa S, Yasuda K, Ida M, Nakano Y, Inui N, Sato J, Hayakawa H, Chida K. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2008 May; 133(5):1174-80.

白井敏博, 池田政輝, 穂積宏尚, 朝田和博, 鈴木研一郎, 須田隆文, 千田金吾 重症持続型喘息におけるサルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤(SFC)の有用性-単一デバイスによる相乗作用 アレルギー・免疫(1344-6932)15 巻 10 号 Page1424-1429 (2008.9.15)

古橋一樹, 池田政輝, 穂積宏尚, 鈴木研一郎, 白井敏博, 須田隆文, 千田金吾 肺アスペルギルス症におけるI型アレルギーの意義 アレルギーの臨床(0285-6379)No.377 2008年 28 巻 9 号 Page784-789

Ozawa Y, Inui N, Naitoh T, Yasuda K, Nagayama M, Shirai T, Suganuma H, Fujii M, Nakamura H, Suda T, Chida K. Phase II study of combination chemotherapy with S-1 and weekly cisplatin in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009 Jan; 63(1):68-71.

Shirai T, et al. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders with asthma. *Intern Med* 2009 Aug; 48(15):1315-21.

Shirai T, et al. Correlation between peripheral blood T-cell profiles and clinical and inflammatory parameters in stable COPD. *Allergol Int* 2010 Mar; 59(1):75-82.

Shirai T, et al. Elevated alveolar nitric oxide concentration after environmental challenge in hypersensitivity pneumonitis. *Respirology* 2010 May; 15(4) : 721-2.

Suda T, Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Kaida Y, Fujisawa T, Imokawa S, Yasuda K, Hashizume H, Yokomura K, Toyoshima M, Koshimizu N, Suganuma H, Shirai T, Hashimoto D, Inui N, Colby TV, Chida K. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Respir Med* 2010 Oct; 104(10):1527-34.

白井敏博, 美甘真史, 森和貴, 池田政輝, 宍戸雄一郎, 秋田剛史, 森田悟, 朝田和博 (呼吸器内科), 須田隆文, 千田金吾 (浜松医科大学呼吸器内科) 「軽, 中等症持続型喘息におけるサルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤(SFC)の有用性-単一デバイスによる相乗効果(第2報)-」 アレルギー, 免疫 17(4) : 648-652, 2010.

白井敏博 (呼吸器内科) 「サルメテロール/フルチカゾン配合剤からブデソニド/ホルモテロール配合剤への変更により著明な改善を示した難治性気管支喘息の1例」 *Pharma Medica* 28(4) : 151-154, 2010.

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

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

平成 20～22 年度 総合研究報告書

発行 平成 23 年 3 月 28 日
発行者 研究代表者 粒来 崇博
印刷 株式会社 横浜富士印刷

