

- 3 成人気管支ぜん息患者の重症度等に応じた健康管理支援、保健指導の実践及び評価手法に関する調査研究

代表者：大田 健

【研究課題全体の目的、構成】

近年、ぜん息の病態に関する研究が進み、ぜん息の治療の標的も発作という気道の狭窄とともにその原因となる気道炎症へと拡大され、炎症を抑制し発作を予防する長期管理が重視されるようになった。すなわち、ぜん息の予後を改善しぜん息死をなくするためには、ぜん息の状態にあわせた適切な長期管理を実行することが必須であると考えられている。しかし、ぜん息の長期管理の実行は必ずしも容易ではなく、電話による調査では成人ぜん息の約 18%で吸入ステロイド薬が投与されているに過ぎない。また吸入薬の服薬アドヒアランスはどちらかというと不良であり、ぜん息の状態に対する患者による自己評価も甘く、長期管理の骨子となる患者による自己管理の実行を一層困難にしている。そこで、本調査研究では、ガイドラインに沿った長期管理が実行されるようにするため保健指導を確立し、適切な長期管理の普及を目指す。さらに、ぜん息コントロールが患者自身で適切に評価される方法を確立し、自己管理が適切に実行されることを目指す。班全体で、長期管理に必要な患者背景と患者の指導効果を検証する目的で、班員施設に通院中の成人ぜん息患者を対象に第 6 期で作成した「ぜん息テキスト」を用いた患者指導の評価を行なう。また、患者の背景因子も調査する。ワーキンググループ(WG)-1 では、ガイドラインに沿った長期管理が実行されるようにするための保健指導を確立し、適切な長期管理の普及を目指す。とくに、QOL 質問表(AHQ-33, Japan)とぜん息コントロールテスト(ACT)について検証する。WG-2 では、ぜん息コントロールが患者自身で適切に評価される方法を確立し、自己管理が適切に実行されることを目指す。とくに、非侵襲的な喀痰中好酸球検査、呼気 NO 測定、呼気凝縮液分析について検証し、新たなぜん息コントロールの評価及び指導効果の指標について探索する。ぜん息患者の長期管理支援とコントロール評価のためのより良い指標の確立と保健指導手引き書の作成を通じて、ぜん息による個人および国の負担を軽減し、ぜん息の予後の改善とぜん息死の撲滅に寄与することが期待される。

【研究項目 1】

- 3 - (1) ガイドラインに沿った長期管理を実行するための保健指導の推進

1 研究従事者（○印は研究リーダー）

- 高橋 清 （国立病院機構南岡山医療センター）
- 相澤 久道（久留米大学）
- 足立 満 （昭和大学）
- 東田 有智（近畿大学）
- 福田 健 （獨協医科大学）
- 足立 哲也（帝京大学）

2 平成19年度の研究目的

気管支ぜん息(ぜん息)の主な病態である気流制限と慢性の気道炎症を標的にした長期管理支援と保健指導を確立する目的で、適切な長期管理の継続を障害する要因を把握し、効果的に解決する患者指導法を構築する。特にワーキンググループ1では、1)第6期の調査研究において作成した患者指導のための「ぜん息テキスト」を活用して、適切な自己管理のもとでガイドラインに沿った長期管理が実行出来るように患者への治療の指導を行う。2)指導の前後におけるぜん息のコントロール状態を、ぜん息症状、ピークフロー(PEF)値、ぜん息コントロールテスト(ACT)などを網羅したぜん息日誌とQOL質問表、患者の治療アドヒアランスなどの変化を、4~8週後、並びに6,12ヶ月後まで追跡して比較する。3)ACTあるいはQOLスコアの変化によってぜん息コントロール状態の良好な群と不良群に分類し、各種の患者背景因子と比較することによりぜん息管理の指導に有効な指標を検索する。4)以上の結果をもとに、ぜん息を適切な状態で長期管理する為の個別保健指導ガイドラインの試案作りに着手する。

3 平成19年度の研究の対象及び方法

1)成人ぜん息患者の適切な長期管理に必要な要因を検証する為に、患者背景因子と患者指導による臨床効果を比較検討した。

(1)対象患者とその背景因子について

患者の背景因子や環境因子については、前年度と同じ問診票を用いてアレルギーの有無(総IgEと抗原特異IgE)、喫煙歴と喫煙量、アスピリンぜん息の有無、副鼻腔炎の有無、他のアレルギー疾患の有無、COPD合併の有無、ツベルクリン反応陽転歴、ペット飼育歴、睡眠障害(SAS)や胃食道逆流(GERD)、心身症の有無などを調査した。対象としては班員施設の外来に通院中の成人ぜん息患者262例を選んだ。その内訳は、男性99例、女性143例で、50~70歳代が67.6%を占め、その内80.5%が成人発症型ぜん息であった。罹病期間は5年未満が26.6%、5~20年未満が42.3%、20年以上が31.1%で、重症度は軽症間欠型・軽症持続型17.9%、中等症持続型39.9%、重症持続型39.1%、最重症持続型3.1%であった。薬物治療の遵守状況(アドヒアランス)は、アドヒアランス良好(医師の服薬指示遵守率が80%以上)とする患者が88.1%を占めていた。

(2)患者指導法

第6期の調査研究において作成した患者指導のための「ぜん息テキスト」を用いて、ぜん息の病態、治療の基本、患者の重症度と現在の治療内容、ピークフローメーターとぜん息日誌の使い方等について、担当医師あるいは専任看護師が約15分間かけて説明した。

(3)指導効果の評価法

指導前と指導後(4~8週後、並びに6,12ヶ月後まで追跡)に、ぜん息コントロールテスト(ACT)とピークフロー測定値を記入したぜん息日誌の作成、QOL質問票(AHQ-33, Japan)による調査、呼吸機能(スパイログラム)を行い、それらの改善度で判定した。なお指導前のACTスコアが20点以上の症例をコントロール良好群、20点未満を不良群とし、またACTスコアが改善した群と不変・悪化群に群別して比較した。QOLスコアも同様に改善群と不変・悪化群について検討した。

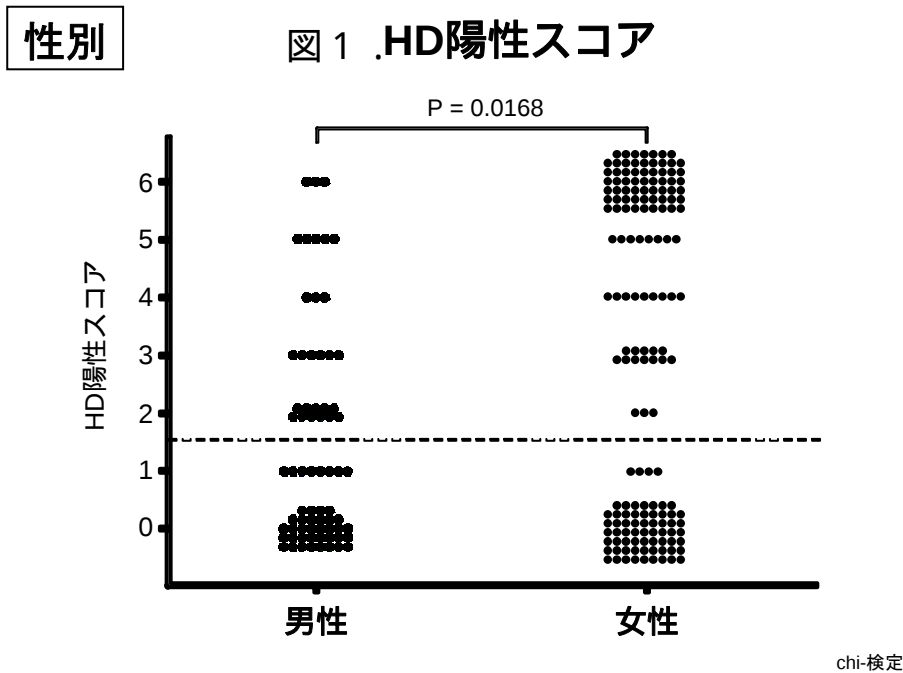
4 平成19年度の研究成果

長期管理の継続を障害する要因の把握に資することを目的として、新規登録患者の特徴的な背景因子の解析並びに指導による効果等を検討し、以下の結果を得た。

1) 背景因子の特性

(1) アレルギー学的要因について

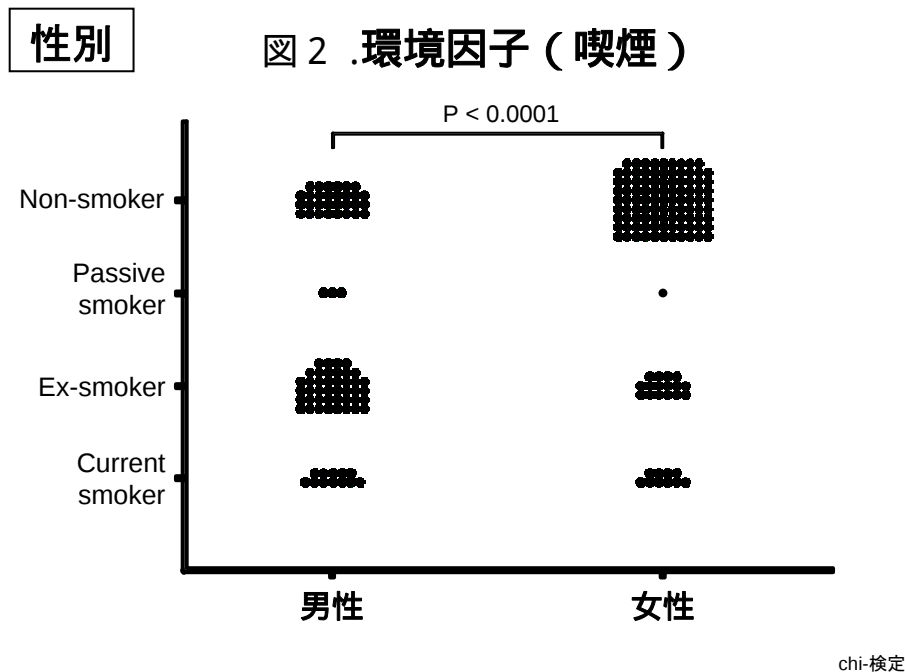
性別では、血清総IgE抗体値は男性が高値であったが、HD陽性者やアレルギー性鼻炎・花粉症、食物アレルギーは女性の方が有意に多かった〔図1〕



年齢別では、アレルギー性鼻炎・花粉症、食物アレルギーが50～60歳代に多かった。アレルギー特異的IgE抗体については、HD陽性者は小児発症型ぜん息が有意に多く、スギとネコの陽性は50歳代までの若年層、並びに小児発症型ぜん息患者が有意に多かった。

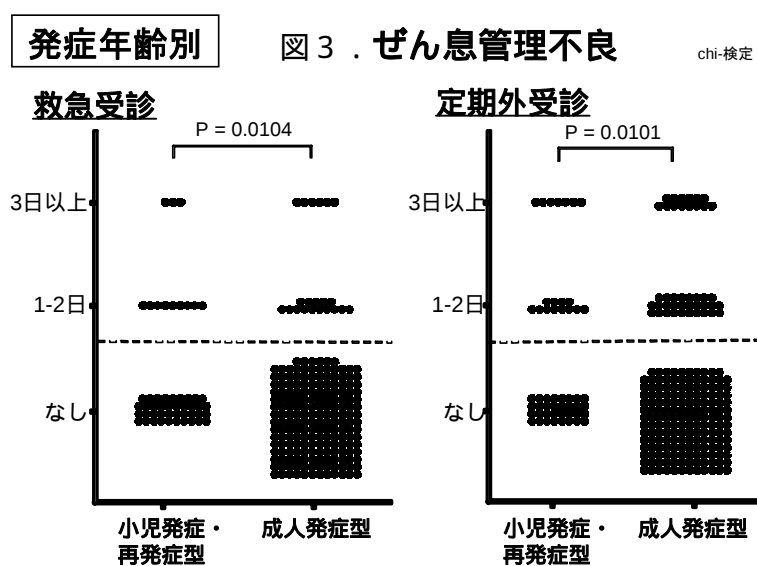
(2) 喫煙について

有喫煙歴者は 39.5% で男性患者が有意に多かった。喫煙歴者のうち current smoker が 27.5% を占め、男女が半々であった [図 2]



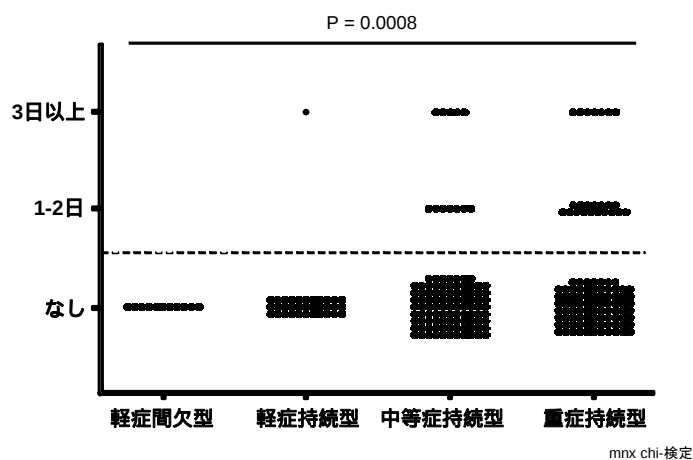
(3) 救急並びに定期外受診について

救急受診や定期外受診を必要とする患者は、小児発症型ぜん息が有意に多く [図 3] また中等症持続型・重症持続型ぜん息患者に多かった [図 4 , 5]



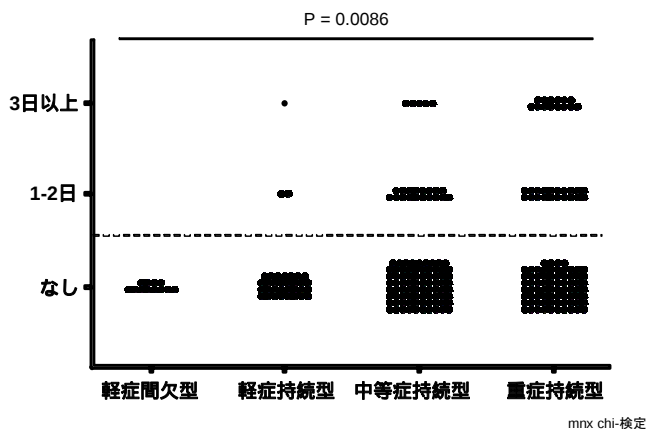
重症度別

図4 . ぜん息管理不良～救急受診



重症度別

図5 . ぜん息管理不良～定期外受診



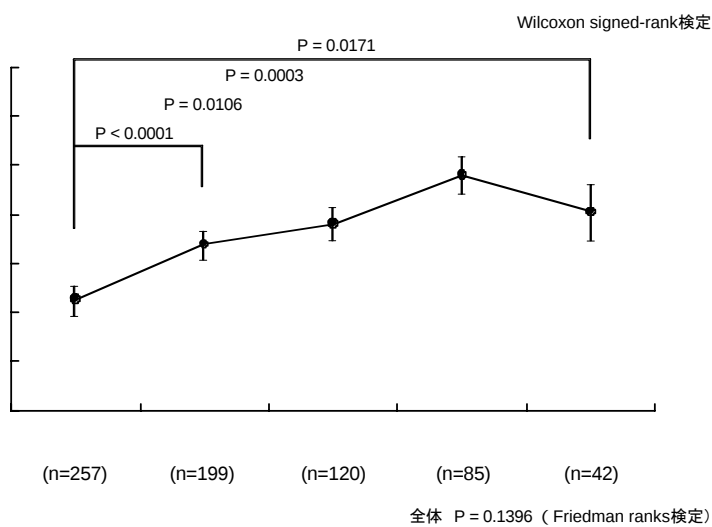
2) 治療指導による臨床効果の評価

(1) ACT による臨床効果の判定

治療指導後の ACT スコアは 4～8 週から 6～12 ヶ月後まで有意に改善が維持されていた [図 6]。罹病期間別にみると、どの罹病期間群でも改善が見られ、特に発症後 1 年未満群の改善が顕著であった [図 7]。重症度別では、4～8 週後に軽症間欠型並びに重症持続型の改善が良く、6～12 ヶ月の長期にわたり全群共に改善を示した [図 8]。アドヒアランスの良悪別では、80% 未満群は変動が大きいものの長期的には改善が見られた。なお 80% 以上群は指導前のスコアが良い為、改善率は大きくはないが安定した改善を示していた [図 9]。

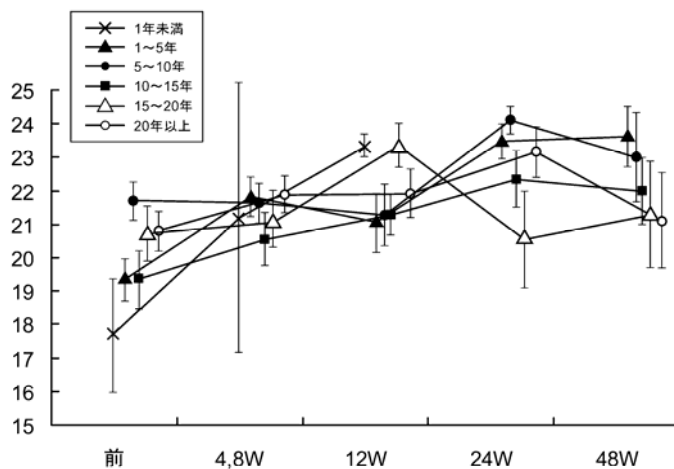
ACT

図 6 . 保護指導前後における ACT スコア



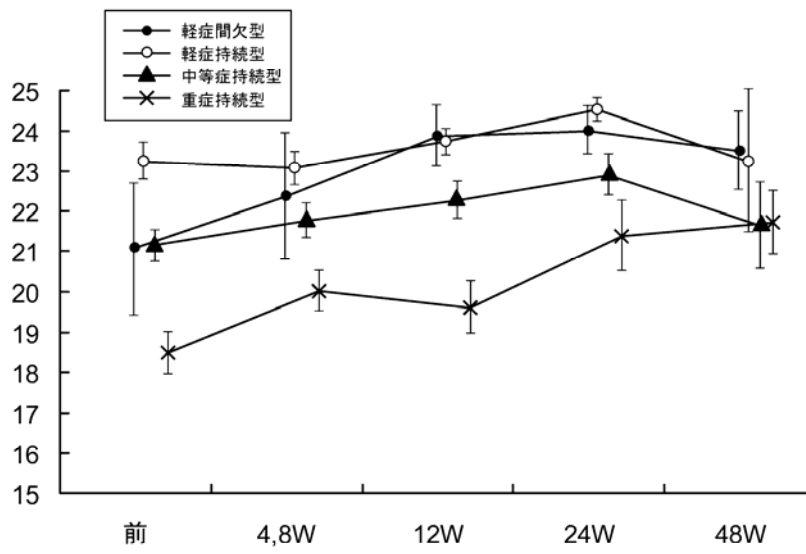
ACT

図 7 . 罹病期間



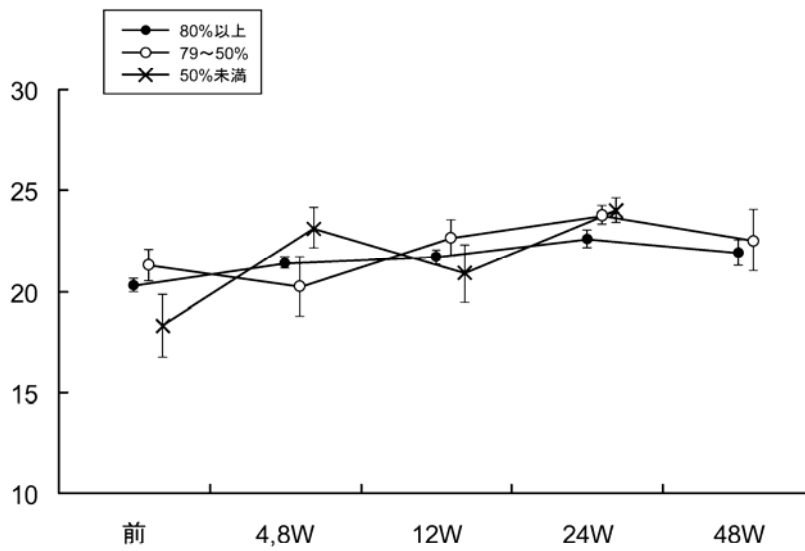
ACT

図8. 重症度別



ACT

図9. アドヒアランス別

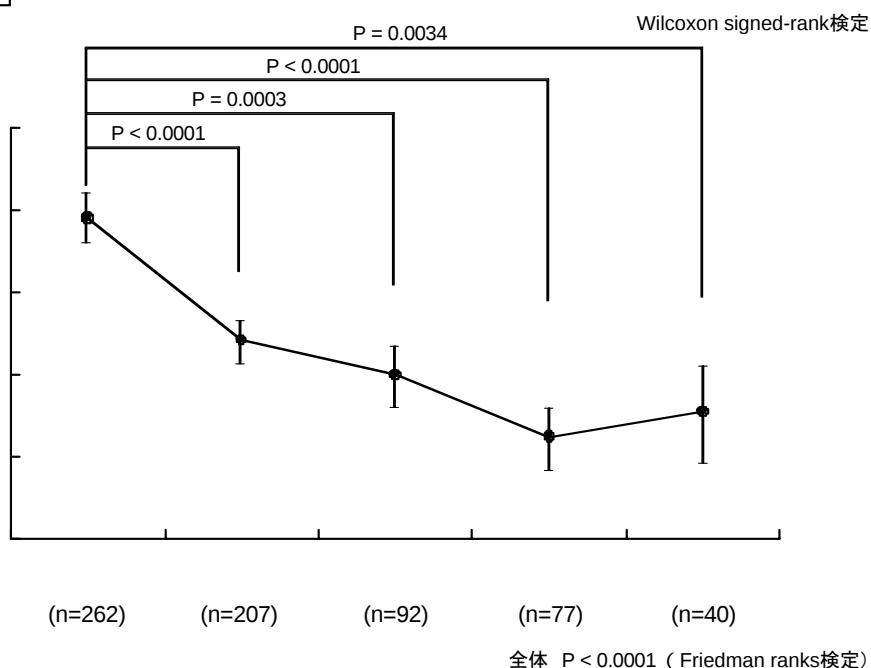


(2) QOL(AHQ 33,Japan)による臨床効果の判定

治療指導後の QOL スコアの変化は、4～8 週から 6～12 ヶ月後まで有意に改善が維持されていた[図 10]。罹病期間別にみると、どの罹病期間群も有意な改善が見られ、その後も 6～12 ヶ月後まで維持されていた [図 11]。重症度別では、指導前は重症持続型が有意に QOL が低下していたが [図 12] 指導により各群共に 4～8 週後以降長期にわたり徐々に改善がみられた [図 13]。アドヒアランスの良好と不良別では、4～8 週後には長期的に各群とも経時的に改善が認められた [図 14]。

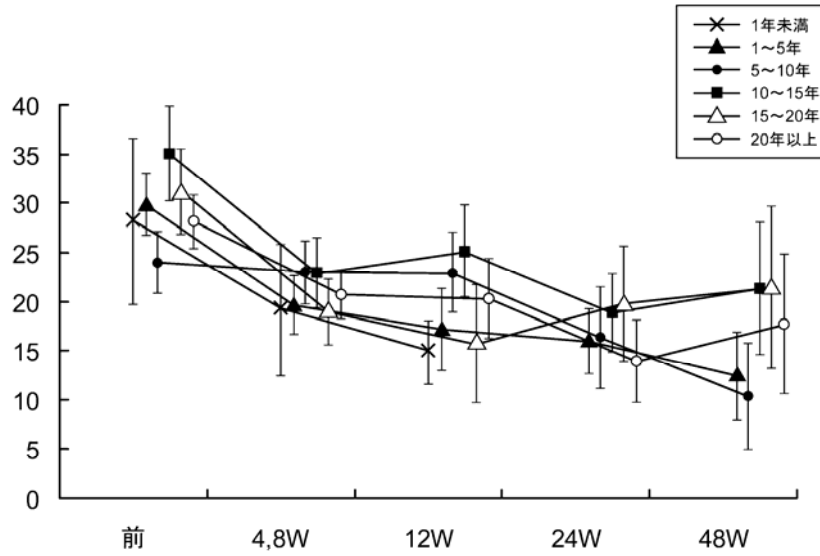
QOL

図10 .保護指導前後におけるQOLスコア



QOL

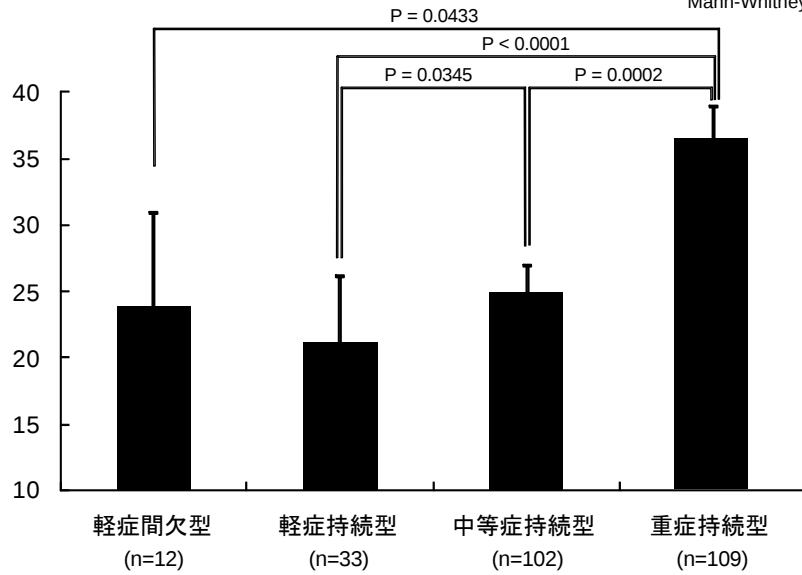
図11. 罹病期間



QOL

図12. 重症度別のQOLスコア(指導前)

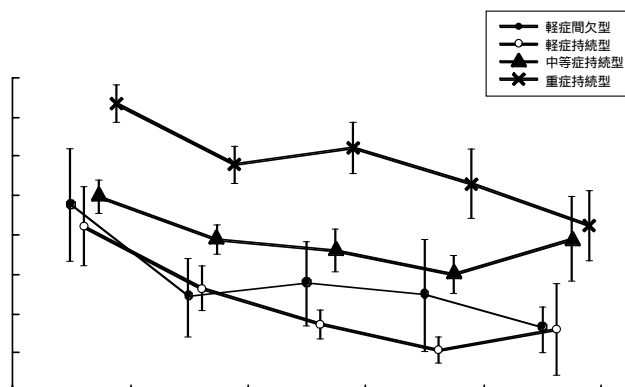
Mann-WhitneyのU検定



全体 P < 0.0001 (Kruskal-Wallis検定)

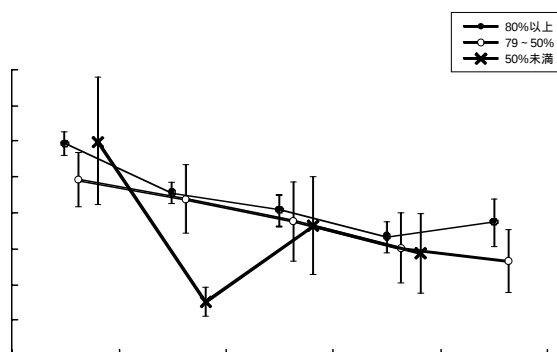
QOL

図13 . 重症度別



QOL

図14 . アドヒアランス別



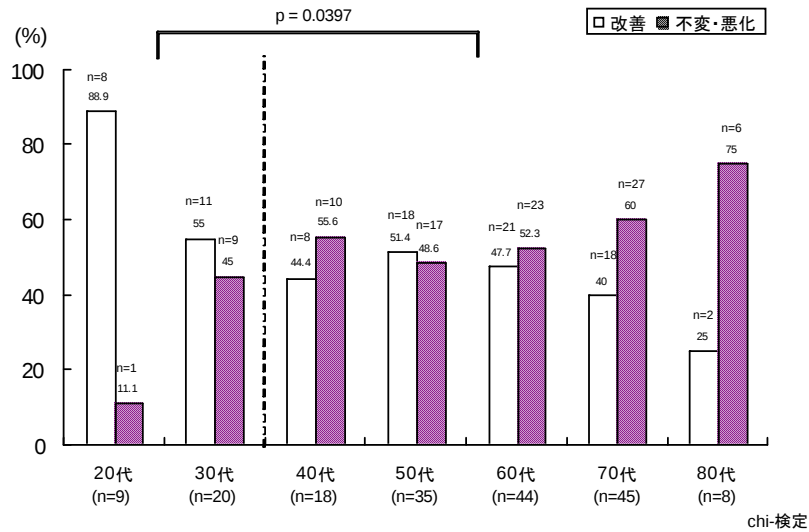
3) 治療指導による臨床効果からみた背景要因の特徴

(1) ACT による評価と背景因子

治療指導後に ACT スコアが改善した群に比べ不変・悪化した群の患者背景因子の特徴は以下の如くである。まず指導前の ACT スコアの合計点が 20 点以上の喘息コントロールが良好な群と 20 点未満の不良群別で比較すると、全般に症状改善率は不良群の方が高かった。また年齢層別では、若年成人患者で有意に改善がみられ、特に 70 歳以降の高齢者で改善が悪かった [図 15]。罹病期間が 5 年未満の群では指導効果が得やすく、長引くほど効果が有意に得難かった [図 16]。重症度別では、重症よりも軽症型が改善し難い傾向であった [図 17]。特に ACT スコアが 20 点未満のコントロール不良群では軽症間欠型に比べて軽症・中等症・重症の持続型がより指導効果が得易かった。

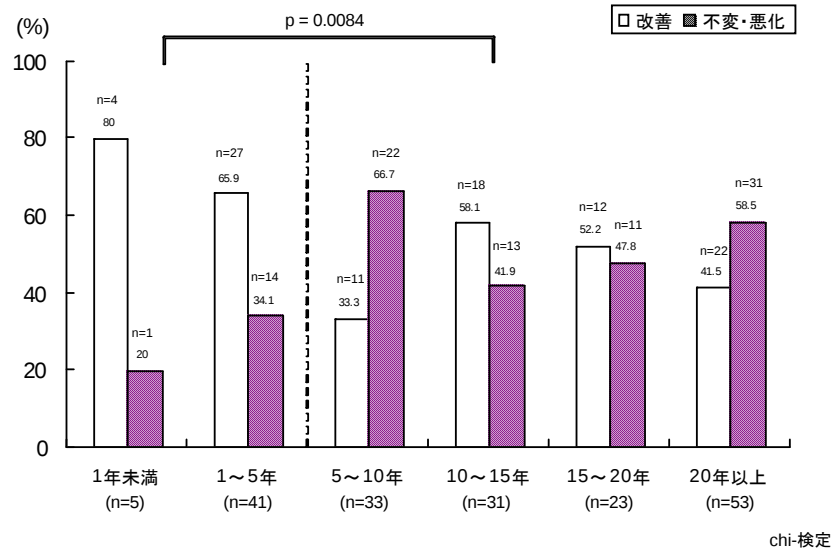
年齢層別

図15 .ACTの改善(全体)



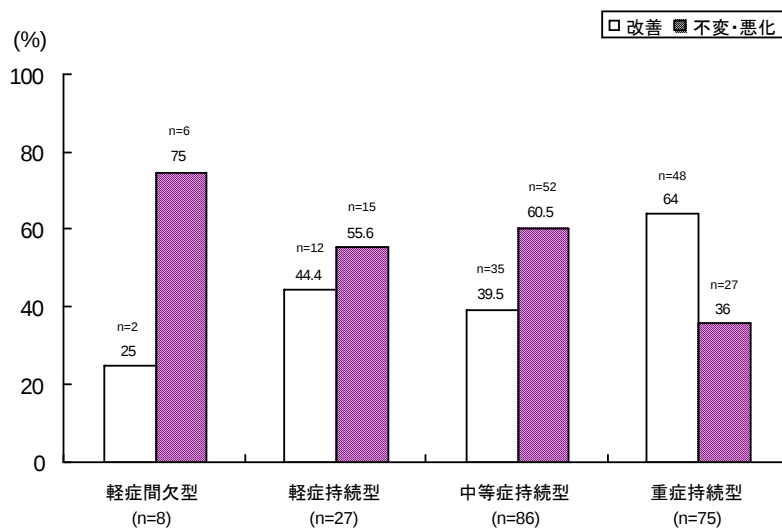
罹病期間

図16 .ACTの改善(全体)



重症度

図17 . ACTの改善(全体)

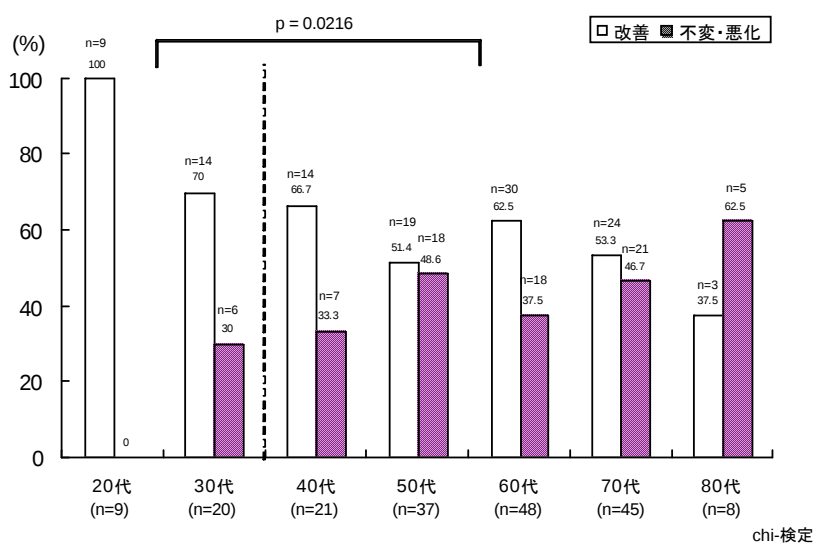


(2) QOL による評価と背景因子

治療指導後に QOL スコアが不変・悪化した群の特徴は、男性に多い傾向で、若年成人より中高年齢者であり [図 18] また罹病期間が長い患者程有意に改善改善が困難であった [図 19]

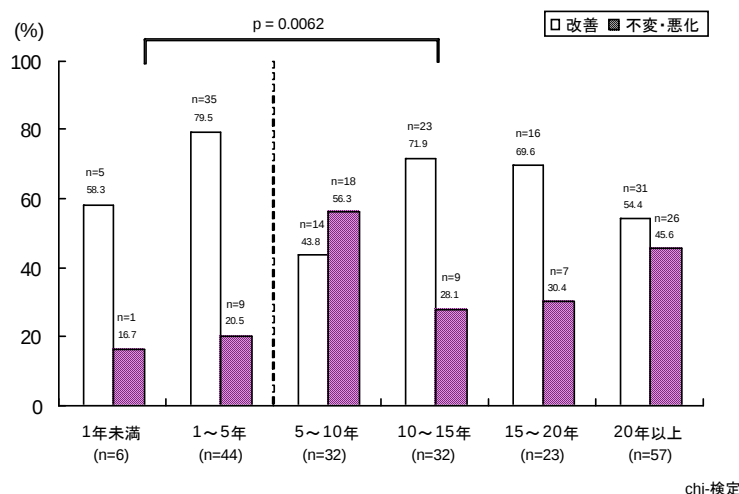
年齢層別

図18 . QOLの改善



罹病期間

図19 . QOLの改善



5 考察

ぜん息の治療は、慢性疾患であるが故に無症状期を含め長期にわたって継続させる必要がある。その為には、治療薬を遵守する必要性とその使用法の指導を行わなければならない。それらを達成するためには、ぜん息病態の理解と患者・医療側双方の信頼関係が必要であるが、多忙な日常診療の中には多くの壁が立ちはだかっている。それらを解決する為に、まず問題点を明確にしてそれを乗り越える為の的確な指導ガイドラインを確立することが求められる。

本研究では、まず「ぜん息テキスト」(第6期の成果)等を用いた患者指導で12ヶ月にわたる長期管理をしてその臨床効果を評価判定し、その結果に基づいて患者が抱える背景因子や環境因子から阻害要因と促進因子を抽出することを試みた。そこで、前年度に加えて登録症例を242例に増やして患者背景を検討すると、成人ぜん息患者ではアレルギー性鼻炎・花粉症、食物アレルギーが50～60歳代に、また女性に多かった。アレルギー特異的IgE抗体については、H D陽性者は小児発症型ぜん息かつ女性に多く、スギとネコの陽性は50歳代までの若年層、並びに小児発症型ぜん息患者が有意に多い事が判明した。喫煙に関しては、男性患者で有喫煙歴者が多かったが、current smokerが女性にも多く重要な指導点と考えられた。また、小児発症型で中等症持続型・重症持続型ぜん息患者に、救急外来や定期外受診をするぜん息管理の不良な患者が多いことも指導のポイントとなろう。

次いで、ACTとQOLスコアを指標にして治療指導による臨床効果を評価したところ、罹病期間、重症度、服薬アドヒアランスの別に程度の差はあれいずれも4～8週後に改善が見られ、かつ6～12ヵ月後までの長期観察でも改善効果が維持、向上していた。即ち、今回実施した治療指導法により一定の臨床効果を上げ得ることは判明したが、日々の忙しい臨床の中で特に重点的に指導すべきポイントについて解析した。

即ち、今回の指導法では喘息症状(ACTスコア)やQOLは多くの症例が改善したが、少数ではあったが不変・悪化症例の特徴を解析すると、中高年者(特に70歳以上)で罹病期間が長期にわたり(15年以上)軽症(間欠)型患者で女性よりも男性の方が指導が難しいという予測とは一致しない結果もあり、今後の治療指導法に更なる工夫が必要と考えられた。患者の特性には個別性があるため一律には扱えないが、かかる特徴を基にして「ぜん息テキスト」と簡便なACTやQOLスコア等を活用して指導効果を得られるガイドラインを策定したい。

6 次年度以降の計画

ぜん息のコントロールやアドヒアランスが不良な症例から今年度の結果を更に解析して、患者背景因子や環境因子の影響を解明する。またワーキンググループ2のコントロールの評価のためのより良い指標の検索等の成果も組み込んで、ぜん息症状、PEF 値、ACTなどを網羅した新ぜん息日誌を作成し、コントロールの障害因子と促進因子を織り込んだ「ぜん息患者の長期管理が困難な保健指導ガイドライン」を作成する。

7 社会的貢献

ぜん息予防・管理ガイドラインに準じて行う治療が普及した結果、患者・家族のQOLが改善し喘息死が減少した。しかしなお多くの患者は、繰り返すぜん息発作の恐怖と苦痛、社会活動への負の貢献を強いられている。この現状をさらに改善させる為には、長期にわたる根気よい治療の継続である。本研究で長期にわたる臨床評価から判明した個別の管理指導の問題点を活用して適切な保健指導ガイドラインで医療側にとって効率的で重点的な保健指導ができる。その結果、アドヒアランスが不良な患者を救い継続の維持が困難な時期を乗り切ることとも可能となり、社会への貢献を果たすことができると考えられる。

【学会発表】

大田 健：GINA 世界喘息デー2007/日本 最新の喘息ガイドライン-GINA2006 のすべて 4. 喘息の評価と治療そして監視. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京 2007 年 5 月

大田 健：教育講演 9 新しい喘息ガイドライン-JGL2006 と GINA2006-. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京 2007 年 5 月

大田 健：イブニングシンポジウム 11 気管支喘息治療の新たな発展を目指して 2. GINA および JGL の到達点. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京 2007 年 5 月

吉原久直、長瀬洋之、山名研司郎、長崎のりこ、小島康弘、原 麻恵、山村浩一、矢野智湖、植木重治、石田博文、倉持美知雄、大林王司、中島幹夫、足立哲也、大田 健：PP264 シリカ肺障害モデルマウスに対する KGF 発現プラスミド投与の効果. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京 2007 年 5 月

大林王司、小島康弘、原 麻恵、長崎のりこ、中島幹夫、長瀬洋之、足立哲也、中野純一、滝澤 始、大田 健：PP378 当院における Churg-Strauss 症候群の臨床的検討. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京 2007 年 5 月

大田 健：シンポジウム 2 喘息治療の現状と評価 内科の立場から. 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京 2007 年 6 月

大田 健：ミニシンポジウム 6 成人気管支喘息-評価法、治療、及び長期管理 気管支喘息に対する抗 IgE 抗体(omalizumab)の臨床成績. 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京 2007 年 6 月

長瀬洋之、大田 健：シンポジウム 7 アレルギー治療戦略の基礎的検証 Toll-like 受容体を標的としたアレルギー治療戦略. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月

Ymashita N, Ohta K: シンポジウム 8(English session) アトピー疾患と気管支喘息における環境汚染の影響 Effects of environmental pollution on bronchial asthma and atopic disease. Bronchial asthma and diesel exhaust particulates (DEP). 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月

大田 健：イブニングシンポジウム 6 各世代における喘息治療の問題点と対策 成人. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月

田村 弦、大田 健：ミニシンポジウム 5 気管支喘息-長期管理 喘息患者と COPD 患者の治療薬に対するアドヒアランス-貼付薬と吸入薬の比較-.第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月
植木重治、木原順子、田名邊雅子、竹田正秀、山口一考、千葉夕貴人、伊藤 亘、萱場広之、荏原順一、増田倫子、足立哲也、大田 健：一般演題（デジタルポスター）好酸球 3 299 PPAR α アゴニストは好酸球の生存を抑制する. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月

川上綾子、山口正雄、瀧澤力也、鈴川真穂、小宮明子、荏原雄一、長尾みづほ、野間雪子、徳田玲子、藤澤隆夫、長瀬洋之、大田 健、山本一彦：一般演題（デジタルポスター）免疫療法、減感作療法 266 スギ減感作療法における血清中 blocking antibody に関する機能解析. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月

山村浩一、足立哲也、増田倫子、長瀬洋之、大田 健：一般演題（デジタルポスター）免疫療法、減感作療法 266 Luminex system を用いた好酸球細胞内タンパクリン酸化の網羅的検討. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月

鈴川真穂、瀧澤力也、飯倉元保、中江 進、松本健治、松島綱治、斎藤博久、山口正雄、山本一彦：一般演題（デジタルポスター）好酸球 4 302 IL-33 による好酸球活性化. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月

足立哲也、花香里子、増田倫子、吉原久直、長瀬洋之、大田 健：一般演題（デジタルポスター）動物モデル 7 176 喘息モデルマウスにおける TAT-PTSN の気道炎症抑制効果. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月

長瀬洋之、山口正雄、矢野智湖、吉原久直、山村浩一、鈴川真穂、倉持美知雄、石田博文、足立哲也、大田 健：一般演題（デジタルポスター）肥満細胞、好塩基球 4 348 ウイルス性気道炎症におけるマスト細胞の生体防御的役割の検討. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月

大林王司、滝澤 始、中野純一、大田 健：一般演題（デジタルポスター）膠原病と類縁疾患 1 445 2006 年度に当院にて経験した Churg-Strauss 症候群の臨床的検討. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月

矢野智湖、長瀬洋之、山村浩一、鈴川真穂、倉持美知雄、石田博文、足立哲也、大田 健：一般演題（デジタルポスター）低 pH が気道上皮細胞からサイトカイン・ケモカイン分泌に及ぼす影響. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月

重症喘息の現状－重症喘息の現状と将来へのアプローチ－. 谷本 安、高橋 清、平野 淳、岡田千春、宗田 良、谷本光音. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会シンポジウム, 横浜, 2007.11.

高齢者喘息－喘息治療薬の選び方と使い方－. 岡田千春、平野 淳、木村五郎、宗田 良、高橋 清. 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム, 横浜, 2007.6.

気管支喘息患者における呼気凝縮液(EBC)中炎症性パラメーターと重症度, 肺機能.

平野 淳, 片岡幹男, 高橋 清, 谷本光音他. 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜, 2007.6.

成人発症喘息における危険因子と発症予防の探索－第 2 報－. 谷本 安, 高橋 清, 谷本光音他. 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜, 2007.6.

The characteristics and problem of elderly asthmatic patients in Japan.

Takahashi K, Okada C, Tanimoto M, et al. 16th European Respiratory Society Annual Congress, Munich, 2006.9.

重症難治性喘息治療の再検討－成人－. 高橋 清. 第 26 回六甲カンファレンス, 京都, 2006.8.

難治性喘息の成因と治療－難治性喘息の定義・診断基準と臨床分類－. 高橋 清.

第 46 回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム，東京，2006.6.

Equal or superior efficacy of Ciclesonide 320 μ g or 640 μ g as compared with CFC-Beclomethasone dipropionate 800 μ g in the treatment of patients with moderate to severe asthma. Adachi M, Ishihara K, Inoue H, Kudo K, Takahashi K, Miyamoto T, et al. American Thoracic Society 2006 International Conference, San Diego, 2006.5.

ガイドラインの到達点と今後の展望 ―ガイドラインに求められるもの―. 高橋 清. 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム，東京，2006.5.

【座長・司会】

大田 健: シンポジウム 8(English session) アトピー疾患と気管支喘息における環境汚染の影響 Effects of environmental pollution on bronchial asthma and atopic disease. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月

足立哲也: 一般演題(デジタルポスター)好酸球 5. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月

長崎のりこ、植木重治、中島幹夫、石田博文、兒島憲一郎、長瀬洋之、足立哲也、内田俊也、大田健、寺本民生: 間質性肺炎に対するエンドトキシン吸着(PMX-DHP)療法の使用経験と文総説. 第 543 回日本内科学会関東地方会 2007.03

【和文原著】

大林王司、中島幹夫、長瀬洋之、足立哲也、大田健: 長期の臨床経過をもつ原発性肺高血圧症の一例. 帝京医学雑誌(0387-5547)30 巻 3 号 Page175-179(2007.05)

大林浩幸、足立 満、一ノ瀬正和、大田 健、國分二三男、佐野靖之、田村 弦、東田有智、平田一人、安場広高: Hydrofluoroalkane-Beclomethasone Dipropionate と Fluticasone Propionate の喘息気道炎症と健康関連 QOL 改善に対する多施設無作為比較試験結果. アレルギー 56 巻 6 号 Page577-586. 2007.06

小島康弘、足立哲也、植木重治、石田博文、中島幹夫、長瀬洋之、大田 健: 野鳥の飼育により発症した鳥飼病の 1 例. アレルギーの臨床 27 巻 9 号 Page717-721. 2007.08

石原享介、西牟田敏之、足立満、大田健、森川昭廣、鈴木栄一、長谷川隆志、亀井雅、西川清: イージー・アズマ・プログラム(EAP)のパイロット試験結果 成人・小児気管支喘息において. Pharma Medica(0289-5803)25 巻 5 号 Page89-95(2007.05)

大田 健、石原享介、足立 満: 成人気管支喘息におけるサルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤(SFC)の長期投与 患者の状態に応じた用量調節による実地医療に準じた治療の検討. アレルギー・免疫(1344-6932)14 巻 5 号 Page635-647(2007.04)

長瀬洋之、野田幸一、吉原久直、山村浩一、矢野智湖、植木重治、石田博文、大林王司、中島幹夫、足立哲也、山口正雄、大田健: ウイルス性気道感染におけるマスト細胞の生体防御的役割の検討. 呼吸 26 巻 2Suppl. PageS13-S15, 2007.02

【和文総説】

長瀬洋之、大田 健: 呼吸器系の生物学 IGF-I と呼吸器疾患. Annual Review 呼吸器 2008 巻 Page40-43. 2008.01

大田 健: COPD と気管支喘息 接点の問題 テオフィリン薬の効果 COPD と気管支喘息の相違点. THE LUNG-perspectives(0919-5742)15 巻 3 号 Page309-312(2007.07)

鈴木直仁、大田 健: 薬剤師のための臨床講座 喘息Up-To-Date. Pharmavision12巻1号 Page2-8. 2008.01

田代晴子、白崎良輔、野口満帆、大田 健、白藤尚毅：喘息の治療薬とその分子機構 喘息治療におけるテオフィリン薬の作用機序とその位置づけ. 分子呼吸器病 12 巻 1 号 Page15-19. 2008.01

大田 健：気管支喘息診療のエビデンス 治療法に関するエビデンス 生物製剤開発の現況と将来の方向性. EBM ジャーナル 9 巻 1 号 Page58-62. 2007.12

大田 健：気管支喘息 最新の臨床と研究 臨床の話題 ガイドライン 改訂 JGL, GINA の要点. 日本胸部臨床 66 巻増刊 PageS7-S14. 2007.11

鈴川真穂、大田 健：吸入ステロイド薬による喘息治療の考え方. 日本医事新報 4361 号 Page85. 2007.11

大田 健：治療ガイドラインの使用実態と問題点 喘息治療のガイドラインの現状と今後の展望臨床薬理 38 巻 Suppl. PageS116. 2007.11

大林王司、中野純一、滝沢始、大田 健：症候と疾病 肺循環をめぐる話題 終夜睡眠ポリグラフィによる気管支喘息の夜間呼吸障害についての検討. 日本臨床生理学会雑誌 37 巻 5 号 Page55. 2007.10

大田 健、大林王司、長瀬洋之：医薬品副作用学 薬剤の安全使用アップデート 副作用各論 重大な副作用 呼吸器 間質性肺炎. 日本臨床 65 巻増刊 8 医薬品副作用学 Page401-404. 2007.10

大林王司、大田 健：医薬品副作用学 薬剤の安全使用アップデート 副作用概論 薬効群別副作用 抗喘息薬 トロンボキササン A2 阻害薬. 日本臨床 65 巻増刊 8 医薬品副作用学 Page277-280. 2007.10

大田 健：よく使う日常治療薬の正しい使い方 喘息治療薬の使い方. レジデントノート9巻8号 Page1191-1195. 2007.11

大林王司、滝沢始、中野純一、大田 健：2006年度に当院にて経験したChurg-Strauss症候群の臨床的検討. アレルギー56巻8-9 Page1188. 2007.09

大田 健：気管支喘息診療の up to date 気管支喘息診療 最新喘息ガイドライン 成人喘息 Mebio24 巻 10 号 Page12-18. 2007.10

中野純一、犬飼真生、川口義明、大田 健、山下直美：気管支喘息の経年的変化(都市部、郊外の検討). 日本農村医学会雑誌 56 巻 3 号 Page526. 2007.09

大田 健、田中裕土、永田真、平田一人：座談会 気管支喘息のコントロール ガイドラインはどこまで有用か? 呼吸 26 巻 9 号 Page801-813. 2007.09

大田 健：「喘息予防・管理ガイドライン(JGL)2006」についての話題 急性発作 Ilergia Trends9 巻 2 号 Page10-13. 2007.08

大林王司、中島幹夫、長瀬洋之、足立哲也、大田 健：長期の臨床経過をもつ原発性肺高血圧症の一例. 帝京医学雑誌30巻3号 Page175-179. 2007.05

矢野智湖、長瀬洋之、中野純一、吉原久直、山村浩一、足立哲也、大田 健：QUEST 問診票陽性喘息患者へのプロトンポンプ阻害薬(PPI)投与の効果. アレルギーの臨床 27 巻 10 号 Page828-829. 2007.09

鈴川真穂、大田 健：高齢者喘息 高齢者喘息への研究アプローチ 免疫を中心に. アレルギーの臨床27巻 10号 Page771-776. 2007.09

大田 健：テオフィリン薬の再評価 テオフィリン薬の有用性と問題点. 臨床免疫・アレルギー科 48 巻 1 号 Page52-54. 2007.07

大田 健：DATA で読み解く内科疾患 呼吸器 特発性間質性肺炎. 総合臨床 56 巻増刊 Page1000-1005. 2007.04

大田 健：喘息・最近の話題 最新のGINAガイドライン(GINA2006) 長期管理の主な改訂点. International Review of Asthma9巻3号 Page90-96. 2007.08

大田 健：COPD と気管支喘息 接点の問題 テオフィリン薬の効果 COPD と気管支喘息の相違点.

THE LUNG-perspectives15 巻 3 号 Page309-312. 2007.07

大田 健：アレルギーのすべて アレルギーにはどんなものがあるのか 成人のぜんそく. からだの科学 252 号 Page36-39. 2007.02

長瀬洋之、大田健：2006GINA ガイドラインと JGL の比較に学ぶ 発作治療 成人アレルギーの臨床 27 巻 6 号 Page452-457. 2007.06

大田 健：2006GINA ガイドラインと JGL の比較に学ぶ 長期管理 成人. アレルギーの臨床 27 巻 6 号 Page440-445. 2007.06

大林王司、大田健：薬剤性肺障害のすべて抗生物質による薬剤性肺炎. 成人病と生活習慣病 37 巻 3 号 337-340, 2007.03

大田健：特発性肺線維症の診断と治療. 日本内科学会雑誌 96 巻 3 号, 2007.03

大林王司、中野純一、植木重治、長瀬洋之、中島幹夫、足立哲也、大田健：経口プロカテロールの長期管理薬としての有用性の検討 吸入ステロイド薬への上乗せ効果. 日本内科学会雑誌 96 巻 Suppl.222, 2007.02

長瀬洋之、大田 健：喘息予防・管理ガイドライン改訂のポイント. 呼吸 26 巻 2 号 146-152, 2007.02

大田 健：新薬展望2007 治療における最近の新薬の位置付け<薬効別> 新薬の広場 喘息治療薬 最新のガイドラインに沿った喘息の長期管理. 医薬ジャーナル43巻増刊 456-461, 2007.01

大田 健：アレルギーのすべて アレルギーにはどんなものがあるのか 成人のぜんそく. からだの科学 252号36-39, 2007.02

長瀬洋之、大田健：疾患の病因と病態 放射線肺障害の分子病態. Annual Review呼吸器2007巻106-111, 2007.01

植木重治、足立哲也、大田健：呼吸器系の生物学 好酸球の活性化機構. Annual Review 呼吸器 2007 巻 Page24-31, 2007.01

植木重治、小林良樹、千葉貴人、伊藤亘、長瀬洋之、足立哲也、大田健、萱場広之、茆原順一：核内受容体 Peroxisome Proliferator-Activated Receptors(PPARs)による好酸球機能制御. 呼吸 26 巻 2Suppl. PageS24-S25, 2007.02

大田 健：データで読み解く内科疾患 22. 特発性間質性肺炎. 総合臨床第 56 巻増刊号 166-171, 2007.4

大田 健：成人気管支喘息-評価法、治療、及び長期管理 気管支喘息に対する抗 IgE 抗体(omalizumab)の臨床成績. アレルギー56 巻 3-4 Page320. 2007.04

大田 健：DATA で読み解く内科疾患 呼吸器 特発性間質性肺炎. 総合臨床 56 巻増刊 Page1000-1005, 2007.04

薬剤による喘息とその臨床. 平野 淳, 高橋 清. Medical Practice 23:254-256, 2006

成人喘息診療の pitfalls. 高橋 清. アレルギーの臨床 26:501, 2006

アレルギー科診療のあり方. 高橋 清. アレルギー科 21:81-87, 2006

喫煙と喘息. 平野 淳, 高橋 清. 臨床と研究 83:1679-1682, 2006

プライマリケアにおける高齢者の咳, 痰, 喘鳴の診かた. 足立 満, 玉置 淳, 高橋 清,

新実彰男. 日経メディカル 2006.11 月号:219-222, 2006

【英文原著】

Suzukawa M, Komiya A, Yoshimura-Uchiyama C, Kawakami A, Koketsu R, Nagase H, Iikura M, Yamada H, Ra C, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. IgE- and FcεpsilonRI-mediated enhancement of surface CD69 expression in basophils: role of low-level stimulation. Int Arch Allergy Immunol. 2007;143 Suppl 1:56-9. Epub 2007 May 1.

Ueki S, Kato H, Kobayashi Y, Ito W, Adachi T, Nagase H, Ohta K, Kayaba H, Chihara J. Anti- and proinflammatory effects of 15-deoxy-delta-prostaglandin J2(15d-PGJ2) on human eosinophil functions. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143 Suppl 1:15-22. Epub 2007 May 1.

Ohbayashi H, Adachi M, Ichinose M, Ohta K, Kokubu F, Sano Y, Tamura G, Tohda Y, Hirata K, Yasuba H. [A multicenter, open-label, randomized comparison of suppressive effects on asthmatic inflammation of lower airways and improved effects on health-related QOL between HFA-BDP and fluticasone propionate] *Arerugi*. 2007 Jun;56(6):577-86. Japanese.

Tamura G, Ohta K. Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: Comparison between inhaled drugs and transdermal patch. *Respir Med*. 2007 Sep;101(9):1895-902. Epub 2007 Jun 22.

Tashimo H, Yamashita N, Ishida H, Nagase H, Adachi T, Nakano J, Yamamura K, Yano T, Yoshihara H, Ohta K. Effect of Procaterol, a beta(2) Selective Adrenergic Receptor Agonist, on Airway Inflammation and Hyperresponsiveness. *Allergol Int*. 2007 Sep;56(3):241-7. Epub 2007 Jul 1.

Efficacy and safety of inhaled ciclesonide compared with chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate in adults with moderate to severe persistent asthma.

Adachi M, Ishihara K, Inoue H, Kudo K, Takahashi K, Morita Y, Masuda K, Sakai T, Kato R, Miyamoto T. *Respirology* 12:573-580, 2007

【研究項目 2】

- 3 - (2) ぜん息コントロールの評価方法の確立と自己管理の推進

1 研究従事者 (○印は研究リーダー)

- 一ノ瀬正和 (和歌山県立医科大学)
- 荻原順一 (秋田大学)
- 永田真 (埼玉医科大学)
- 棟方充 (福島県立医科大学)
- 長瀬洋之 (帝京大学)

2 平成 19 年度の研究目的

喘息の自己管理が適切に実行されることを目指し、ガイドラインに沿った長期管理が実行されるための保健指導を確立する。さらに喘息コントロールが客観的に評価される方法を確立する。ワーキンググループ 2 では、「ぜん息テキスト」を用いた患者指導の前後で、喘息コントロールテスト、QOL スコア、ピークフローを含む呼吸機能などを指標として喘息の状態を評価する。同時に、喀痰中好酸球検査、呼気一酸化窒素 (NO) 濃度測定、呼気凝縮液検査で得られたデータの変化と前記した喘息状態との関連性を検討し、特異性の高い項目を選定し気道炎症を指標としたコントロール評価の喘息管理における有用性について検討する。

3 平成 19 年度の研究の対象及び方法

1) 呼気 NO 濃度測定の喘息コントロール評価における有用性

外来通院中の喘息患者に対して、喘息コントロールテスト (ACT)、呼吸機能、呼気 NO 濃度 (FeNO) 測定を行った。同時に日本アレルギー学会の喘息予防・管理ガイドライン 2006 に即した重症度判定と第 6 期に作成した「ぜん息テキスト」を用いた患者指導を行い、指導の前後で同様の検査を施行した。FeNO と喘息重症度、ACT スコア、1 秒量 (FEV1) との関連、患者指導前後における各指標の変化量 (ACT、FeNO、FEV1) の関連、について検討し、喘息コントロールの評価方法としての呼気 NO 濃度測定の有用性を検討した。

2) 患者指導による誘発喀痰中好酸球と喘息症状、QOL の変化との関連性

「ぜん息テキスト」を用いた患者指導を行い、その前後で誘発喀痰検査、喘息コントロールテスト、QOL 調査を施行した。誘発喀痰中の好酸球が 10% 以上存在する症例を対象に、患者指導前後での好酸球比率と喘息症状、QOL の変化との関連性について検討した。

3) 呼気凝縮液検査の喘息コントロール評価における有用性

外来通院中の喘息患者を対象に「ぜん息テキスト」を用いた患者指導を行い、その前後で肺機能検査、喘息コントロールテスト、QOL 調査、呼気 NO 濃度測定、呼気凝縮液検査を施行した。呼気凝縮液は EcoScreen (Jaeger 社) を用いて採取し、検体中のサイトカイン、ケモカイン、成長因子を Luminx 200 (Luminex 社) または Cytometric beads array (BD bioscience 社) を用い網羅的に定量測定した。患者指導の前後における呼気凝縮液中の炎症物質発現の変化を評価するとともに、炎症物質の発現レベルと呼気 NO 濃度との関連について検討した。

4) 気道炎症評価の喘息管理における有用性

外来通院中の喘息患者を対象に呼気 NO 濃度測定と喘息コントロールテストを行い、呼気 NO 濃度の水準と喘息症状との関連性について検討した。さらに気道炎症モニタリングを指標とした喘息管理の有用性を検証するために、喘息コントロールテストでは“コントロール良好”と判定されても呼気 NO 濃度が高い水準にある喘息患者を対象に、喘息ガイドラインに準じた喘息治療のステップアップを行った。気道炎症を指標とした喘息治療の強化が気道炎症と喘息症状の改善に結び付くかについて検討した。

4 平成 19 年度の研究成果

1) 呼気 NO 濃度測定の喘息コントロール評価における有用性

呼気 NO 濃度 (FeNO) は、喘息重症度と有意な正相関 ($r=0.65$, $p<0.001$) を、ACT スコアとは有意な負相関 ($r=0.52$, $p<0.001$) を認めた。しかし閉塞性障害の指標である 1 秒率と FeNO との間には有意な相関が認められなかった。「ぜん息テキスト」を用いた患者指導前後における FeNO の変化量 (Δ FeNO) は、ACT スコアの変化量 (Δ ACT) の間に有意な負の相関 ($r=-0.66$, $p<0.001$) が認められ [図 1]、1 秒量 (FEV1) の変化量との間とも有意な負の相関 ($r=-0.43$, $p<0.005$) が認められた [図 2]。

図 1 . 患者指導の前後における呼気 NO 濃度と喘息症状の変化との関連：ぜん息テキストを用いた患者指導の前後での、呼気 NO 濃度の変化量 (Δ FeNO) と症状スコアの変化量 (Δ ACT) は有意な相関を示した。

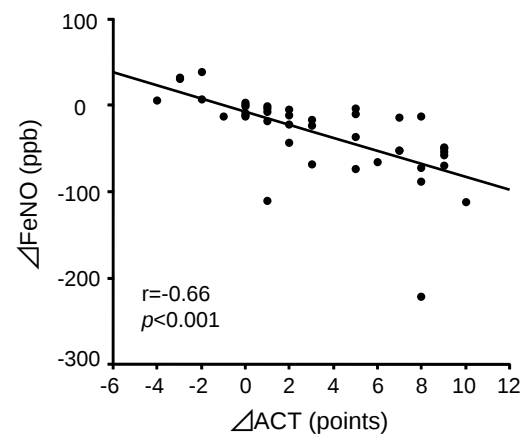
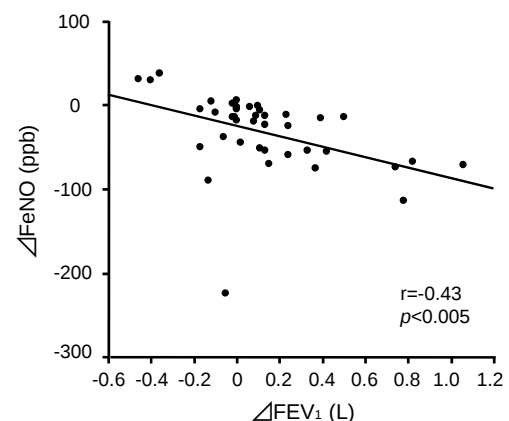


図 2 . 患者指導前後における呼気 NO 濃度と閉塞性障害の変化との関連：指導による呼気 NO 濃度の変化量 (Δ FeNO) と閉塞性障害の指標である 1 秒量の変化量 (Δ FEV1) は有意な負の相関を示した。

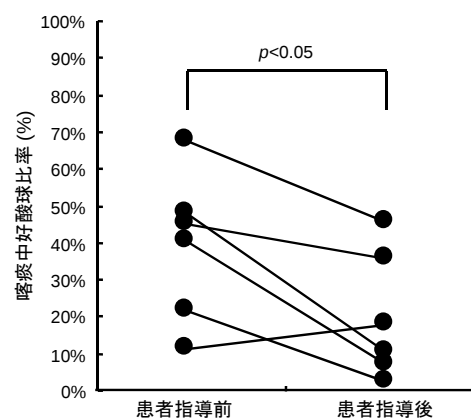


2) 患者指導による誘発喀痰中好酸球と喘息症状と QOL の変化との関連性

対象患者 22 例中、誘発喀痰で扁平上皮比率が 50%未満の良質なサンプルを回収でき、指導前の好酸球

比率が 10%以上であったのは 6 例であった。患者指導により全ての症例で好酸球比率は減少し、有意な改善を認めた ($p<0.05$)。喘息コントロールテストならびに QOL スコアの指導前後における変化と喀痰中好酸球比率の変化との間には有意な相関が認められなかった [図 3]

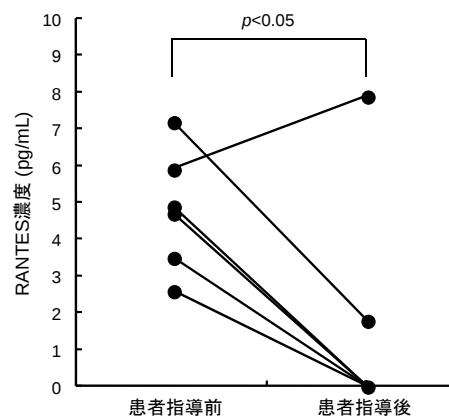
図 3 . 患者指導の前後における誘発喀痰中好酸球比率の変化：喀痰中の好酸球比率が 10%以上の症例では患者指導により好酸球比率の有意な減少を認めた。



3) 呼気凝縮液検査の喘息コントロール評価における有用性

喘息患者より採取した呼気凝縮液において、Eotaxin, GM-CSF, IP-10, IL-1ra, PDGF-BB, VEGF, RANTES, IL-8, MIG, MCP-1 の 10 種の炎症物質の定量測定が可能であった。患者指導の前後で呼気凝縮液中の RANTES 濃度は有意に減少したが [図 4] 喘息コントロールテストならびに QOL スコアの変化と呼気凝縮液中 RANTES 濃度の変化との間には相関が認められなかった。さらに呼気 NO 濃度と呼気凝縮液中 IL-1ra 濃度との間には有意な正の相関が認められた。

図 4 . 患者指導前後における呼気凝縮液中 RANTES 濃度の変化：患者指導前の呼気凝縮液 RANTES 濃度が測定できた症例において、患者指導による有意な呼気凝縮液中 RANTES 濃度の減少が認められた。



4) 気道炎症評価の喘息管理における有用性

喘息症状の評価指標である喘息コントロールテストで 20~24 点の “ コントロール良好 ” と判定される患者と 19 点以下の “ コントロール不良 ” と判定される患者では、呼気 NO 濃度の水準に有意差を認めなかった [図 5] 喘息コントロールテストでは “ コントロール良好 ” と判定されていても呼気 NO 濃度が高い水準にある患者に、ガイドラインに準じた喘息治療のステップアップを行うことにより、呼気 NO 濃度と喘息症状の有意な改善が認められた [図 6] 対象 15 例中 8 例は喘息コントロールテストで 25 点の “ 完全なコントロール ” に到達した。

図5．喘息コントロールテストにて判定

された喘息コントロールレベル別の呼気 NO 濃度の比較：“コントロール良好”と判定された患者と“コントロール不良”と判定された患者では呼気 NO 濃度の水準に有意な差を認めなかった。

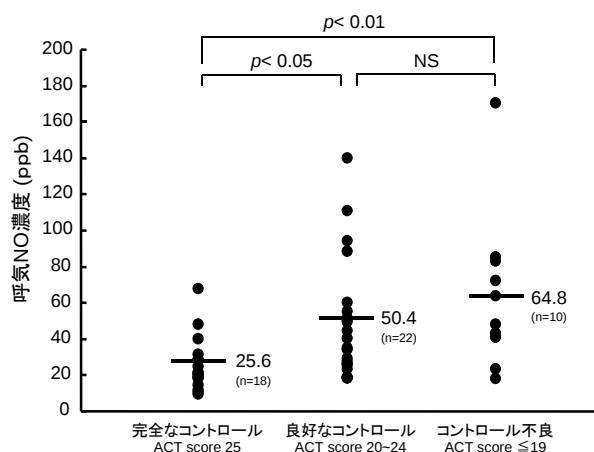
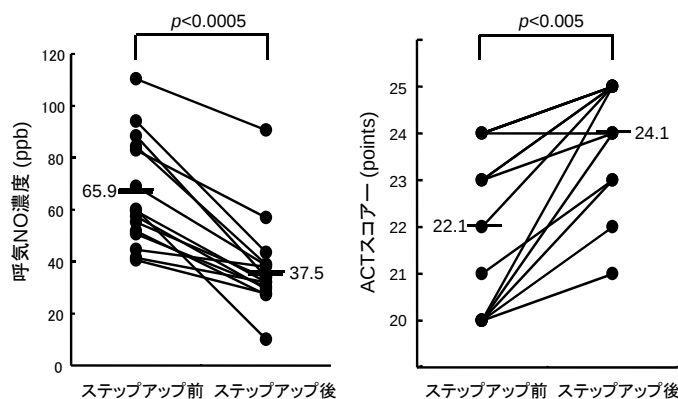


図6．喘息コントロールテストでコントロール良好と判定されるが気道炎症が残存する症例に対する治療強化の効果：喘息治療の強化により気道炎症の改善に伴い、症状の有意な改善が認められた。



5 考察

従来、喘息のコントロール評価および治療は症状や肺機能を指標に行なわれてきたが、その管理状況は未だ十分ではない。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、臨床応用が可能な指標がなかった。本研究において、非侵襲的な気道炎症評価法である喀痰中好酸球検査、呼気 NO 濃度測定、呼気凝縮液分析は喘息症状、肺機能、喘息重症度と関連し、喘息コントロールの評価法として妥当性があることを明らかにした。さらに「ぜん息テキスト」を用いた患者指導の前後での喀痰中好酸球、呼気 NO 濃度、呼気凝縮液中の炎症物質発現の変化と、喘息状態との関連性を検討することにより、喘息コントロールの評価において呼気 NO 測定は最も特異性の高い方法と考えられた。喀痰中好酸球数、呼気凝縮液 RANTES 濃度も指導により改善する傾向を認めたが、対象症例数も少なく症状や QOL の変化との関連は認められなかった。しかし呼気 NO 濃度と呼気凝縮液 IL-1ra 濃度の相関が認められるなど炎症指標としての有用性を示す成果も得られおり、評価方法として検討を進める価値はあると考えられた。さらに喘息コントロールテストによる症状の評価ではコントロール良好と判定される症例においても気道炎症が残存する症例が少なからず存在することが示された。呼気 NO 濃度を指標にした喘息治療のステップアップにより気道炎症の改善に伴い喘息症が改善することが示されたことは、喘息管理における気道炎症評価の有用

性を示唆する結果と考えられた。

6 次年度以降の計画

18年度からの患者指導を継続し十分な症例数を対象に検討することを目指す。指導前後での喘息コントロールテスト、QOLスコア、喘息日誌における症状点数、ピークフローを含む呼吸機能などの改善度に加え、呼気NO測定、喀痰中好酸球検査、呼気凝縮液分析で得られたデータの変化に関するデータの集積を増やし、喘息コントロールの評価方法としての特異性に加え、有用性の確立に向けての検討を推進する。喘息患者の長期管理支援において実効性の高い手引書の完成に向けて、臨床応用が可能な喘息コントロール評価方法の確立を目指す。

7 社会的貢献

患者管理のための「ぜん息テキスト」がより多くの症例で活用されることで、ガイドラインに沿った長期管理が適切な自己管理のもとに実行されることが期待される。特に長期管理の成否の鍵を握ることとして、コントロールの状態を客観的に評価する方法を確立することは重要である。ピークフローメーターの普及率が必ずしも高くないことから、ワーキンググループ2では、喘息コントロールテストの自己管理の指標としての有用性を検証する。さらに気道炎症の状態を評価する方法が未だ確立されていないことから、その新しい方法として呼気凝縮液、呼気NO濃度、喀痰中好酸球などを検討する。これらの新たな喘息管理の指標が確立されれば、患者も担当医も喘息のコントロール状態を客観的に評価することが可能となり、喘息への理解の深まり、吸入ステロイド薬などの服薬アドヒアランスの改善、喘息増悪の早期検出と早期対応、などに結び付くことが期待される。その結果、喘息患者のQOL向上に寄与するだけでなく、喘息死の減少や効果的な喘息治療の推進による社会的損失の防止に貢献できるものと考えられる。

【発表学会・論文】

ワーキンググループ2

- 3 - (2) ぜん息コントロールの評価方法の確立と自己管理の推進

1. Yamagata T, Hirano T, Sugiura H, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. Comparison of bronchodilatory properties of transdermal and inhaled long-acting β_2 -agonists. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008; 21: 160-165
2. 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.* 2008; 57: 1-20
3. Minakata Y, Sugiura H, Yamagata T, Yanagisawa S, Ichikawa T, Koarai A, Akamatsu K, Hirano T, Matsunaga K, Ichinose M. Prevalence of COPD in Primary Care Clinics: Correlation with Non-Respiratory Diseases. *Intern Med.* 2008; 47: 77-82
4. Wang X, Saito J, Tanino Y, Ishida T, Fujita T, Munakata M. Mannose binding lectin gene polymorphisms and asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 1334-1339
5. 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.* 2007; 44: 805-810
6. Ueshima K, Minakata Y, Sugiura H, Yanagisawa S, Ichikawa T, Akamatsu K, Hirano T,

Nakanishi M, Matsunaga K, Yamagata T, Ichinose M. The Influence of Free 3-Nitrotyrosine and Saliva on the Quantitative Analysis of Protein-Bound 3-Nitrotyrosine in Sputum. *Analytical Chemistry Insights*. 2007; 1: 1-7

7. Ichikawa T, Matsunaga K, Minakata Y, Yanagisawa S, Ueshima K, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Sugiura H, Yamagata T, Ichinose M. Possible impact of salivary contamination on cytokine analysis in exhaled breath condensate. *Analytical Chemistry Insights*. 2007; 2: 85-92,
8. Kobayashi T, Takaku Y, Kikuchi I, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Eosinophils Do Not Enhance the Trans-Basement Membrane Migration of Neutrophils. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143: 38-43
9. Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, Takaku Y, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Theophylline Attenuates the Neutrophil-Dependent Augmentation of Eosinophil Trans-Basement Membrane Migration. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 143:44-49
10. Ichinose M. Advances in Pharmacotherapy for COPD. *Intern Med*. 2007; 46: 81-84
11. Yamagata T, Sugiura H, Yokoyama T, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Yamagata Y, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. Overexpression of CD-11b and CXCR1 on Circulating Neutrophils: Its Possible Role in COPD. *Chest*. 2007; 132: 890-899
12. Tomaki M, Sugiura H, Koarai A, Komaki Y, Akita T, Matsumoto T, Nakanishi A, Ogawa H, Hattori T, Ichinose M. Decreased expression of antioxidant enzymes and increased expression of chemokines in COPD lung. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007; 20: 596-605
13. Akamatsu K, Yamagata T, Takahashi T, Miura K, Maeda S, Yamagata Y, Ichikawa T, Yanagisawa S, Ueshima K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. Improvement of pulmonary function and dyspnea by tiotropium in COPD patients using a transdermal β_2 -agonist. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007; 20: 701-707
14. Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Yamagata T, Minakata Y, Ichinose M. Airway cytokine expression measured by means protein array in exhaled breath condensate: Correlation with physiologic properties in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 84-90
15. Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Yamagata T, Minakata Y, Ichinose M. Two Cases of Asthma in Handicapped Elderly Persons in Which Assisted Inhalation Therapy Was Effective. *Allergol Int*. 2006; 55: 347-351
16. Matsunaga K, Yamagata T, Minakata Y, Ichinose M. Importance of assistance by caregivers for inhaled corticosteroid therapy in elderly patients with asthma. *J Am Geriatric Soc*. 2006; 54: 1626-1627
17. Munakata M, Harada Y, Nagabuchi A, Matsushita H, Koga N, Ohsaki M, Imagawa K, Shiratsuchi T. Molecular-based haplotype analysis of the b2-adrenergic receptor gene (ADRB2) in Japanese asthmatic and non-asthmatic subjects. *Allergol Int*. 2006; 55: 191-198
18. Munakata M. Airway remodeling and airway smooth muscle in asthma. *Allergol Int*. 2006; 55: 235-243
19. Wang X, Saito J, Ishida T, Munakata M. Polymorphism of egfr Intron1 is associated with susceptibility and severity of asthma. *J Asthma*. 2006; 43: 711-715

20. Yamagata T, Ichinose M. Agents against cytokine synthesis or receptors. *Eur J Pharmacol.* 2006; 533: 289-301
21. Hirano T, Yamagata T, Gohda M, Yamagata Y, Ichikawa T, Yanagisawa S, Ueshima K, Akamatsu K, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichikawa M. Inhibition of reactive nitrogen species production in COPD airways: comparison of inhaled corticosteroid and oral theophylline. *Thorax.* 2006; 61: 761-766
22. Nara M, Sano K, Ogawa H, Tamada T, Nagaoka M, Okada K, Watanabe M, Moriya T, Miki H, Nakata K, Ichinose M, Hattori T. Serum Antibody Against Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor and KL-6 in Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006; 208: 349-354
23. Otsuka Y, Wang X, Saito J, Ishida T, Munakata M. Genetic linkage analysis of pulmonary fibrotic response to silica in mice. *Eur Respir J.* 2006; 28: 1013-1019
24. Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, Hagiwara K, Sakamoto Y, Kanazawa M, Nagata M. Eosinophil Trans-Basement Membrane Migration Induced by Interleukin-8 and Neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006; 34: 760-765