

Ⅲ-② 成人を対象とした気管支ぜん息患者に対する効果的な保健指導の実践に関する調査研究

【成人を対象とした気管支喘息患者に対する効果的な保健指導の実践に関する調査研究】

研究代表者：大田 健

【第8期環境保健調査研究課題の概要・目的】

近年、喘息の病態において気道炎症の重要性が明らかとなり、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。喘息の治療において長期管理は、症状がある時だけでなく、症状が消失した状態であっても、症状のない健常人と同じ生活ができることを目標に継続しなければならない。喘息の予後を改善し喘息死をなくするためには、喘息の病態にあわせた適切な長期管理を継続することが必須であり、その実現には、喘息の病態と長期管理の必要性の理解を促す効果的な保健指導の確立が有効である。また、長期管理の骨子となる気道炎症の抑制には、吸入ステロイドが第一選択薬であるが、これまでの研究から吸入療法は、服薬遵守の最も悪い服薬方法であり、この点を十分に意識した保健指導が必要である。さらに、気道炎症の状態を評価する新しい方法として、呼気の一酸化窒素(FeNO)が評価されつつあり、新たな指標を盛り込んだ保健指導の検証も求められている。そして、喘息の多様性が明らかになることで、喘息患者の病型、年齢階層、重症度に応じた患者教育を含む保健指導の確立の必要性が一層高まっている。このような状況を踏まえて、本研究では、すでに第7期で完成した患者教育用のテキストをさらに進化充実させる。そして、患者教育用テキストを用いて、幅広い患者を対象として教育を実行し、喘息の病態と長期管理の必要性、吸入療法の利点と弱点、吸入ステロイドの安全性、喘息発作時の対応などの理解を促す。また、長期管理の効果を呼吸機能(ピークフロー、1秒量)、FeNO、我が国のガイドライン JGL2009 と国際ガイドライン GINA2006 に基づくコントロール評価、喘息コントロールテスト (ACT)、喘息死の統計結果などにより評価する。評価に際しては、喘息患者の病型、年齢階層、重症度などからの層別解析を含める。この研究により得られる成果は、成人喘息患者に対する効果的な保健指導を病型、年齢階層、重症度に応じて実践するための方法を確立し、自己管理に基づくガイドラインに沿った適切な喘息の治療の実行と喘息死ゼロの実現に大きく貢献することが期待される。

1 研究従事者(○印は研究リーダー)

○大田健(帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学)

○一ノ瀬正和、松永和人、南方良章、杉浦久敏、平野綱彦、赤松啓一郎、小荒井晃、市川朋宏(和歌山県立医科大学医学部内科学第三講座)、池田剛司、中西宏公、早田敦志(公立那賀病院呼吸器科)

○足立満、田中明彦、横江琢也、廣瀬敬(昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科)

○棟方充、佐藤俊、斎藤純平、福原敦朗、王新涛、谷野功典、植松学、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子(福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座)

○川山智隆、今岡治樹(久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科)

○永田眞(埼玉医科大学医学部呼吸器内科)、高久洋太郎(同アレルギーセンター)、柚知行、

中込一之 (同呼吸器内科)
○山口正雄 (帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学)

2 平成23年度の研究目的

研究概要で示している本研究課題の目的に従い、以下の点を実行すべく各施設での検討を進めた。

- 1) 「ぜん息テキスト」の内容を JGL2009 の内容に沿って改訂する。
- 2) 2011 年改訂版「ぜん息テキスト」を用いて喘息患者に引き続き保健指導を実行する。
- 3) FeNO による指導効果の評価を検証する。
- 4) 対象患者の背景因子を考慮した層別解析により、効率的な保健指導の確立を目指す。
- 5) 自己管理に有用な自己評価の新しい指標として、JGL2009 と GINA2006 に沿ったコントロール評価を検証する。

具体的には、前年度での議論を踏まえ、ぜん息テキストを改訂。前年度に引き続き、改訂版「ぜん息テキスト」を用いた保健指導を実行し、層別解析及び GINA・JGL ガイドラインのコントロール評価を比較した。FeNO に関しては、喘息における有用な指標としての位置づけに関して引き続き解析するとともに、遺伝的背景が測定値に及ぼす影響に関して引き続き解析を実施した。

対象患者の病型、年齢階層、重症度等による層別解析により効率的な保健指導の確立を目指すため、コントロールされた状態の予後に関して、軽症間欠型との比較の観点から解析を加えた。特に好中球性気道炎症に着目した解析、および、GERD に着目した解析を引き続き実施した。

3 平成23年度の研究の対象及び方法

対象

保健指導を、本課題研究の研究従事者の所属する 6 施設に通院し、病型、年齢階層、重症度、性別など背景因子 (図 1) の異なる、幅広い喘息患者 183 名を対象として実施した。

方法

本研究では、第 7 期で作成した「ぜん息テキスト」に対して、これまでの研究成果と JGL2009 の内容を含めて、2011 年改訂版を完成させた。新たなテキストを用いて保健指導を引き続き実施した。具体的には喘息の病態と長期管理の必要性、コントロールの指標、吸入療法の利点と弱点、吸入ステロイドの安全性、喘息発作時の対応などの理解を促した。そして保健指導の効果を、呼吸機能 (ピークフロー、1 秒量)、呼気 NO 濃度 (FeNO)、ACT (図 2) および JGL2009 と GINA2006 に基づくコントロールの基準 (図 2)、QOL (AHQ-33) など種々の指標を用いて評価した。さらに、予め調査した病型、年齢階層、重症度、性別など患者の背景因子に基づいて層別解析を行った。この解析結果に基づき、きめ細かく効果的な保健指導を探索し、効果的な保健指導法確立を目指す。個別研究の中では、症状スコア良好で呼吸機能の変動する症例での FeNO の位置付け、胃食道逆流症 (GERD, gastroesophageal reflux disease) の喘息への影響の検討に加えて、新たに、JGL2009 において新規カテゴリーとして作られた“コントロールされた状態”の意義の検証、FeNO の産生に関与する誘導型 NO 合成酵素の遺伝子多型が喘息診断時の FeNO 値に及ぼす影響、吸入ステロイドが好中球性喘息と好中球関連ケモカインに及ぼす影響の検討を進めた。

図1 成人喘息の背景因子調査票

図2 喘息コントロールテスト（左）；JGL2009・GINA2006 共通の喘息コントロール評価票（右）

倫理面の配慮

各施設で倫理委員会の審査を経る。本研究への参加は対象者の自由意思により決定され、同意しない場合に於いてもいかなる不利益を被ることもない。自由意思による同意と同意の撤回の自由、研究への参加を断っても診療上の不利益は受けないこと、プライバシーの保護、個人の解析結果は原則的に開示しないこと、倫理性の審査、研究に関わる費用、研究結果の公開、知的財産権、質問の自由、に関して説明し、十分に納得されたことを確認した後に同意を得て、本研究を実施する。また遺伝子研究は、三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って実行した。

3. 平成 23 年度の研究成果

2011 年改訂版ぜん息テキストの作成と指導効果の解析

病型・年齢階層・重症度などについて幅広い喘息患者を対象として平成 21 年度から 22 年度にかけて指導を行う中で、以下の諸点に関してテキストの改善すべき点が明らかになった。

- 1) JGL2009 の情報導入の必要性：コントロールの概念、増悪因子とその対策、PEF 測定法の図示
- 2) 新薬の掲載
- 3) 検査の説明

これらの情報を追加し、22年度から23年度にかけてぜん息テキストの改訂を行った(図3-7)。



図3 ぜん息テキスト 2011年改訂版の表紙



図4 JGL2009 からコントロールの概念を導入



図5 JGL2009 の情報の導入：増悪因子と対策



図6 ピークフローメーターの使い方



図7 新薬（吸入薬および抗ヒト IgE 抗体）の掲載

今回のぜん息テキスト改訂に関しては、未記載の新薬や、JGL2009 における最も重要な改訂であるコントロール達成目標の情報を含める必要があると研究従事者間で討論し、全面改訂を行ったものである。この改訂版テキストを平成23年度において患者指導に用いたところでは、判りや

すく役立つとの感想を頂いており、本研究を構成する施設以外の複数の病院からもこのテキストを指導に使いたいとの申し込みを頂いた。そこでテキストを増刷し要望に応じている。

平成21年度からの累積により、喘息患者183例（男71名、女112名、平均52.6歳）を対象にぜん息指導を行った。JGL2009とGINA2006の両方に対応する評価票（図2）を用いることにより、2種類の評価方法で判定されるコントロール状態が異なり、より厳格なJGL2009でコントロール不良に分類される患者が多いことが確認された。すなわち、指導時のコントロール状態（良好、不十分、不良）はJGL2009で各32%、47%、21%、GINA2006で37%、52%、11%であった。治療薬が著しく進歩している現状において、世界的に受け入れられつつあるGINA2006基準では殆どの患者で良好または不十分に属したが、厳格なJGL2009基準の方が良好、不十分、不良の3つに分かれる結果であり、後者がより指導効果の解析に合っていると考えられる。そして、このことは今回のぜん息テキスト改訂においてJGL2009基準を掲載する根拠となっている。

ぜん息指導後8週間時点でコントロール再評価を行い、指導前後で比較したところ、JGL2009評価法、GINA2006評価法のいずれでも、良好と不十分、不十分と不良との間でお互いへの移行がみられながらも、コントロール不十分から良好へ、不良から不十分への改善が見られた。

指導前後のコントロール状態の変化

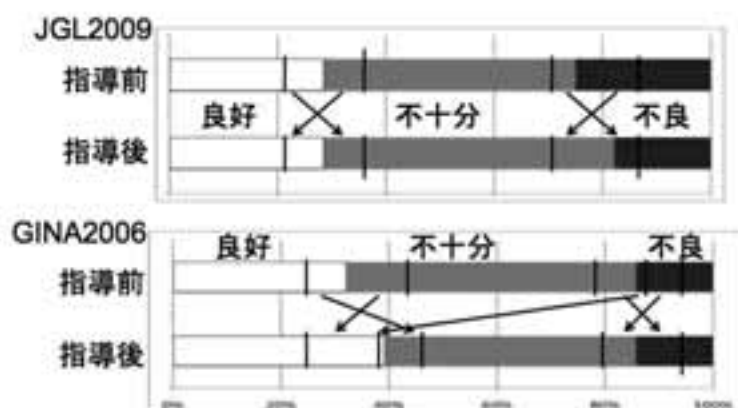
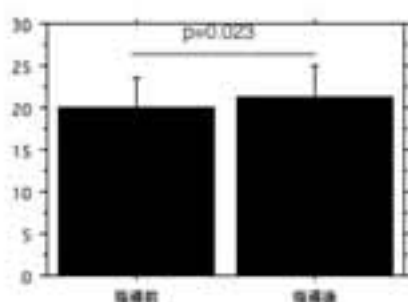


図8 JGL2009・GINA2006 共通評価票に基づくコントロール状態の指導後の変化

ACT における指導効果



QOL調査票(AHQ-33)における指導効果

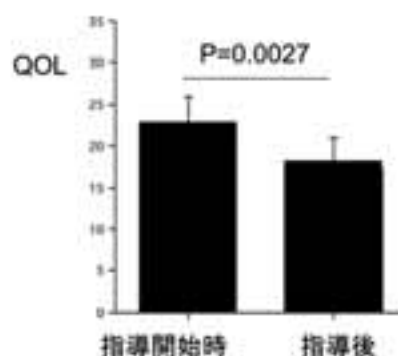


図9 ぜん息テキストを用いた指導の効果：ACT（左）およびQOL（右）

また、指導後の ACT および QOL 調査 (AHQ-33) 結果では、指導前に比べて有意に改善がみられ、指導効果が確認された (図 9)。ACT 改善値で示される指導効果は、男性で低く、女性で高い傾向にあり (男性 0.40 ± 0.32 、女性 1.23 ± 0.41 、 $p=0.08$)、第 7 期での解析結果と一致していた。ぜん息重症度などの各種因子との比較を行ったところでは、女性で重症或いは最重症持続型において、男性或いは軽症-中等症と比較して高い ACT 改善が認められ、ロジスティック解析ではぜん息重症度の寄与が特に大きいと推測された。さらに、合併するアレルギー疾患のうちでも特に、アレルギー性鼻炎を有すると指導後の ACT 改善が起こりにくい傾向が見られ、鼻炎はぜん息重症度とはおそらく別個に関与する要因と考えられた。

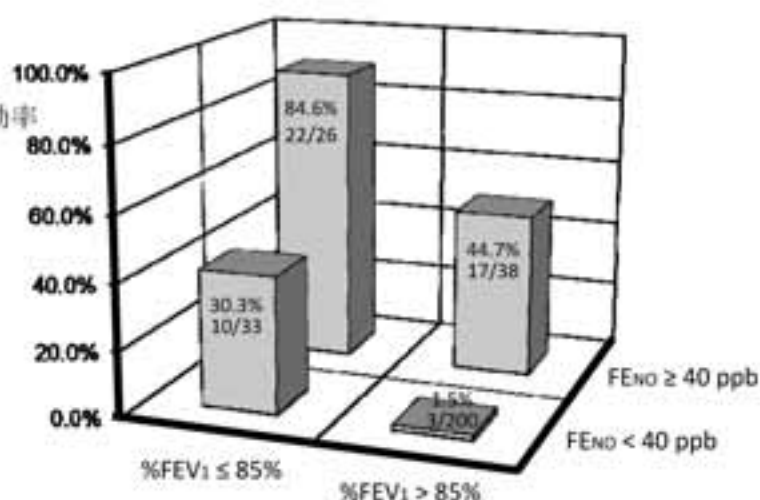
呼気 NO 濃度 (FeNO) に関する解析

安定期の非喫煙ぜんそく患者において、臨床指標 (背景因子、治療、症状スコア、呼吸機能検査、FeNO) と PEF 週内変動率との関連性を網羅的に検討し、PEF 変動率増大の予測に有用な臨床的指標を同定するため、和歌山県立医科大学呼吸器内科または公立那賀病院呼吸器科を外来通院中で、標準治療により 8 週間以上安定期の非喫煙ぜんそく患者 297 名を対象として、吸入手技および PEF 測定法を再指導した 4 週後の外来受診時に臨床指標 (背景因子、症状スコア、ACQ、呼吸機能検査、FeNO) を測定した。その後、自宅で PEF 測定を継続し、受診後 1 週間の PEF 週内変動率と臨床指標との関連性を検討し、PEF 変動率増大の予測に有用な臨床的指標を同定した。週内の PEF 最低値を最高値で除した割合である Min%Max を週内変動率の指標とし、Min%Max80%未満を PEF 変動率の増大と定義した。

297 例のうち、52 例 (17.5%) で PEF 週内変動率の増大を認めた。PEF 変動率が増大している症例では、有意に既喫煙者が多く、より強力な治療を受けているにも関わらず喘息症状や閉塞性障害が重篤で気道炎症も増強していた。多変量ロジスティック解析により、PEF 変動率増大と関連する指標の中で ACQ、対標準 1 秒量、FeNO が独立した予測因子として同定された。PEF 変動率増大の予測において ACQ は感度が高く、対標準 1 秒量と FeNO は特異度が高いという特性があった。対標準 1 秒量 85%以下かつ FeNO40ppb 以上を組み合わせた指標は PEF 変動率増大の予測において、最も高い特異度を示した (図 10)。

図 10

対標準 1 秒量と呼気 NO 濃度 (FeNO) により層別化した PEF 変動率が増大している症例の分布

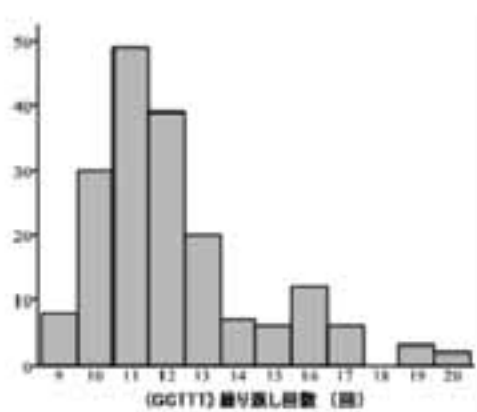


平成 22 年度の研究において誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) の遺伝子多型に着目し iNOS 遺伝子のプ

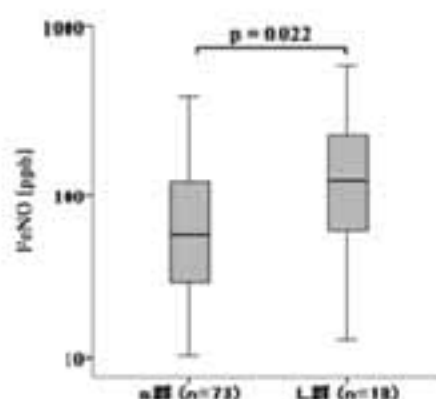
ロモーター領域 (CCTTT) 繰り返し配列の解析を行ったが、平成 23 年度はさらに解析症例数を増やして、福島県立医科大学を受診し遺伝子検索の同意が得られた喘息患者 91 名 (男性 36 名・女性 55 名) を対象とし、CCTTT 繰り返し配列、SNPs、治療後の FeNO と iNOS 遺伝子多型との関連を検討した。

CCTTT 繰り返し配列に関しては、91 名の全 182 allele における繰り返し配列数は 9 から 20 回で平均 12.2 回であった。繰り返し回数の分布は平成 22 年度の検討と同様に 2 峰性の分布となり (図 1)、11 回と 16 回にピークを認めた。これより各対象を最低一方の allele に 16 回以上の繰り返し配列を認める群 (L 群 $n=18$) といずれの allele も 16 回未満の配列である群 (s 群 $n=73$) に分けて解析したところ、両群間の各パラメーター (性別、年齢、身長、体重、喫煙歴、喘息重症度、総 IgE、抗原特異的 IgE) の比較では有意差を認めず。両群間で未治療時 (受診時) の FeNO を比較したところ、L 群は s 群と比較して有意に未治療時の FeNO が高値であった (図)。

(図 1) (CCTTT)繰り返し回数の分布
(91 subject, 182 alleles)



(図 2) 未治療時 FeNO の比較



iNOS 遺伝子の 7 種類の SNP を検索したところ -1659C/T、-1173C/T、-954G/C、-718A/C については変異型の検出を認めなかった。一方 -2441C/G、-1026G/T、-277A/G についてはそれぞれ、4.9%、2.2%、8.8% の割合で変異を認めた。それぞれの SNP において変異型と野生型の間における未治療時の FeNO には有意差を認めなかった (-2441C/G 野生型 (82 名) 112 ± 11 ppb、変異型 (9 名) 81 ± 25 ppb; $p=0.465$ 、-1026G/T 野生型 (87 名) 111 ± 11 ppb、変異型 (4 名) 67 ± 33 ppb; $p=0.342$ 、-277A/G 野生型 (77 名) 109 ± 12 ppb、変異型 (14 名) 109 ± 23 ppb; $p=0.886$ 、Mann-Whitney U 検定)。さらに、今回解析した SNP をもとにハプロタイプを推定したところ、野生型をふくめて 5 種類のハプロタイプが推定された。しかし野生型が全体の 90.7% を占めており、野生型のハプロタイプのホモ (76 名, 83.5%) に対する野生型と変異型のヘテロ (13 名, 14.3%) と変異型のホモ (2 名, 2.2%) で喘息未治療時の FeNO 値を比較したところ両群間で有意差を認めなかった (野生型 (76 名) 109.7 ± 12.0 ppb、変異型 (15 名) 104.5 ± 21.6 ppb, $p=0.991$, Mann-Whitney U 検定)。

iNOS 遺伝子多型と気管支喘息治療後の FeNO との関連について検討するため、CCTTT 繰り返し配列の L 群と s 群で治療後の FeNO 値を比較したところ、両群間に有意差を認めなかった (Mean $\pm$ SD; s 群 32.3 ± 2.9 ppb, L 群 38.3 ± 7.1 ppb, $p=0.588$, Mann-Whitney U 検定)。

喘息が“コントロールされた状態”の意義の検証

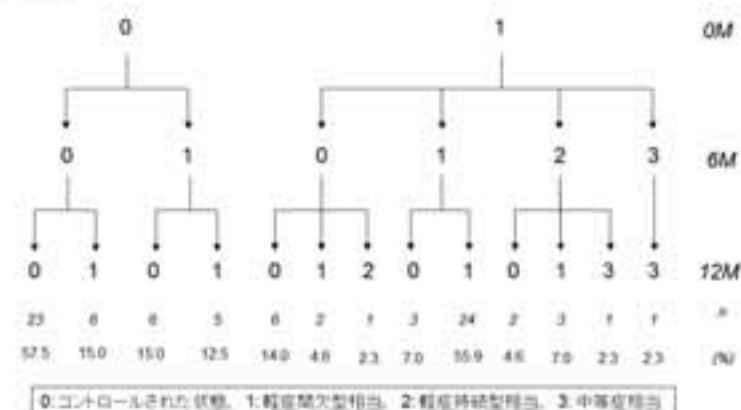
2009年に改定された我が国の喘息ガイドライン（喘息予防・管理ガイドライン 2009, 以下 JGL2009）では、治療を考慮した喘息重症度分類（成人）において、従来の“軽症間欠型相当”から新たなカテゴリーとして独立した“コントロールされた状態”の意義について検証した。昭和大学呼吸器・アレルギー内科外来に通院中の喘息患者で、(1) 喘息症状の頻度が週1回未満、(2) 症状は軽度、(3) 夜間の喘息症状が月に2回未満のすべてを満たす83名の患者を対象とした（治療前の喘息重症度分類で軽症間欠型に相当）。対象患者を“コントロールされた状態=症状ゼロ”の患者群40名と“軽症間欠型相当=症状がわずかに残存”の患者群43名に分け、その6ヵ月及び12ヵ月に渡って経過を追った。

年齢、性別、発症年齢、アレルギー性鼻炎の罹患率、喫煙歴などに関しては2群間に差を認めなかった。一方、呼吸機能に関しては、%FVC、%FEV₁、ACTにおいて“コントロールされた状態”患者群は“軽症間欠型相当”患者群よりも有意に高値であった。

使用されていた薬剤に関しては、“コントロールされた状態”の患者群のうち37名（92.5%）がステップ1およびステップ2で管理されていたが、“軽症間欠型相当”患者群ではステップ1およびステップ2で管理されていた患者が31名（72.1%）で、ステップ3以上の管理薬が使用されていた患者が12名（27.9%）存在した。

登録より6ヵ月後の喘息状態は、“コントロールされた状態”患者群では全員が軽症間欠型相当以下であったのに対して（コントロールされた状態が29名、軽症間欠型相当が11名）、“軽症間欠型相当”患者群では6ヵ月後に軽症持続型相当であった患者が6名、中等症持続型相当であった患者が1名存在した（図12）。また、登録より12ヵ月後の喘息状態は、“コントロールされた状態”患者群では6ヵ月後と同様に全員が軽症間欠型相当以下であった（コントロールされた状態が29名、軽症間欠型相当が11名）（図12）。一方、“軽症間欠型相当”患者群では軽症持続型相当であった患者が1名、中等症持続型相当であった患者が2名存在した（図1）。6ヵ月後および12ヵ月後におけるACTに関しては、“コントロールされた状態”患者群は“軽症間欠型相当”患者群よりも有意に高値であった（6ヵ月後および12ヵ月後ともに $p < 0.001$ ）。

図 12



好中球性喘息の観点からの解析

22年度までの解析で、重症喘息患者を対象にした患者教育指導が、好酸球性気道炎症を改善

させるが、その一方で好中球性炎症を改善させないことを見出した。このことは患者教育指導に伴う、吸入ステロイドなどのコンプライアンスや手技の向上が、好中球性炎症については影響をおよぼさない可能性を示唆している。そこで、喘息で吸入ステロイド薬を中止した場合の好中球性炎症の推移について検証した。成人気管支喘息患者で、吸入ステロイド低用量による単独治療のみで2年以上の臨床的寛解状態にある患者を対象とし、これらの患者で同意がえられたケースについて吸入ステロイド治療を中止した。その中止前ならびに3か月後において、喀痰中好酸球・好中球比率、喀痰中のサイトカイン濃度測定を行い比較検討した。吸入ステロイドの中止に伴い、喀痰中のTh2サイトカインであるIL-4濃度の上昇が認められ、好酸球比率の上昇が認められた。すなわち好酸球性気道炎症の悪化が生じることが確認されたが、一方で、好中球比率は変化が認められなかった。さらに、好中球性炎症と関連する可能性のあるサイトカイン、ケモカインについて、IL-8濃度とIFN- γ 濃度などは吸入ステロイドの中止前後では変化しないことが判明した。

GERDがぜん息コントロールに与える影響：治療介入の効果

慢性呼吸器疾患である喘息においてGERDが増悪因子になっているのであれば、喘息指導において、食事療法、日常生活指導や抗酸薬における治療介入が重要な役割を演じると考えられる。ぜん息患者における、FSSGスコア（frequency scale for the symptoms of GERD questionnaire）、ぜん息コントロールテスト（ACT）、気道過敏性を含めた肺機能、FeNO、呼気凝縮液中pH（以下EBC pH）および喀痰細胞を解析すると共に、FSSGスコアが高値のぜん息患者には、GERDに対する治療である抗酸剤による治療介入によってぜん息のコントロール状態が改善するかを検討した。16名のぜん息患者が参加し、転居などによって2名脱落し、計14名であった。Visit 2において、FSSGスケールとEBC pHおよびACTは、有意な負の相関を認めた（ $p<0.01$, $R=0.6823$; $p<0.05$, $R=0.5387$ 、Visit 2におけるFSSGスケールとEBC pHおよびACTとの相関）。Visit 1からVisit 3までのFSSGスケール、FeNO、EBC pH、ACT、 PC_{20} および喀痰細胞の有意な経時的変化は認めなかった。Visit 2において、FSSGスコアが8点以上であった3名をGERD保有者とし、PPIを開始した。PPI投与後、FSSGスケールの改善を認めたがその他の検査項目に関しては、明らかな変化を認めなかった。

5 第8期環境保健調査研究の総括

（1）第8期環境保健調査研究における各年度の目標（計画）

【平成21年度】

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継続することが必須であり、その実現には、ぜん息の病態と長期管理の必要性の理解を促す効果的な保健指導の確立が有効である。また、長期管理の骨子となる気道炎症の抑制には、吸入ステロイドが第一選択薬であるが、これまでの研究から吸入療法は、服薬遵守の最も悪い服薬方法であり、この点を十分に意識した保健指導が必要である。さらに、気道炎症の状態を評価する新しい方法として、呼気の一酸化窒素（FeNO）が評価されつつあり、新たな指標を盛り込んだ保健指導の検証も求められている。そして、ぜん息の多様性が明らかになることで、ぜん息患者の病型、年齢階層、重症度に応じた患者教育を含む保健指導の確立の必要性が一層高まっている。このような状況を踏まえて、本研究では、すでに昨年度までの第7期で完成した患者教育用のテキストを用いて、患者の教育を実行し、ぜん息の病態と長期管理の必要性、吸入療法の利点と弱点、吸入ステロイドの安全性、ぜん息発作時の対応などの理解を促す。また、長期管理の効果を呼吸機

能(ピークフロー、1秒量)、FeNO、GINAのコントロール評価、ぜん息コントロールテスト(ACT)などにより評価し、ぜん息患者の病型、年齢階層、重症度などからの層別解析を行う。以上の研究成果は、成人ぜん息患者に対する効果的な保健指導を病型、年齢階層、重症度に応じて実践するための方法を確立し、自己管理に基づくガイドラインに沿った適切なぜん息の治療の実行とぜん息死ゼロの実現に大きく貢献することが期待される。

調査研究の概要は、以下のようにまとめられ、これに向けて各施設で検討を開始した。

- 1) 「ぜん息テキスト」を用いて保健指導を実行する。
- 2) 指導効果をFeNOという新たな指標も取り入れ評価する。
- 3) 対象患者の病型、年齢階層、重症度等による層別解析により効率的な保健指導の確立を目指す。
- 4) 自己管理に有用な自己評価の新しい指標としてGINAガイドラインに沿ったコントロールの評価を検証する。
- 5) 効率的な保健指導法の確立は、ぜん息死ゼロの実現に大きく貢献することが期待される。

【平成22年度】

本研究の概要で示された項目、すなわち、「ぜん息テキスト」を用いた保健指導の実行(目標症例数300)、FeNOという新たな指標の評価、対象患者の病型、年齢階層、重症度等による層別解析により効率的な保健指導の確立を目指す、自己管理に有用な自己評価の新しい指標としてGINAガイドラインに沿ったコントロールの評価を検証する、そして最終的に効率的な保健指導法の確立を通じてぜん息死ゼロの実現に大きく貢献する、という目標に向けて各施設での検討を引き続き進めた。

本研究班を構成している各施設で喘息の保健指導を実施し、背景因子や指導前後のコントロール評価などの指標の集積を図り、帝京大学(大田、山口)に於いてデータ解析を行った。

FeNOに関しては、喘息における有用な指標としての位置づけの探究(和歌山県立医科大学 一ノ瀬)、各種測定機器での測定値の信頼性の確保や遺伝的背景が測定値に及ぼす影響(福島県立医科大学 棟方)に関して解析を進めた。

対象患者の病型、年齢階層、重症度等による層別解析により効率的な保健指導の確立を目指すため、昭和大学(足立)において種々の因子が喘息症状やコントロール状態に及ぼす影響を解析した。特に好中球性気道炎症に着目した解析は埼玉医科大学(永田)が行った。また、GERDに着目した解析を久留米医科大学(川山)が行った。

さらに、研究従事者が集まって「ぜん息テキスト」の改訂に関して検討を行った。

【平成23年度】

前年度での議論を踏まえ、ぜん息テキストを改訂し、2011年改訂版テキストを完成させる。

前年度に引き続き、「ぜん息テキスト」を用いた保健指導の実行、FeNOという新たな指標の評価、対象患者の病型、年齢階層、重症度等による層別解析により効率的な保健指導の確立を目指す、自己管理に有用な自己評価の新しい指標としてGINAガイドラインに沿ったコントロールの評価を検証する、そして最終的に効率的な保健指導法の確立を通じてぜん息死ゼロの実現に大きく貢献する、という目標に向けて各施設での検討を進行させ、成果をまとめることとした。

本研究班を構成している各施設で喘息の保健指導を実施し、背景因子や指導前後のコントロール評価などの指標の集積を図り、帝京大学(大田、山口)に於いてデータ解析を行うこととした。

FeNOに関しては、喘息における有用な指標としての位置づけに関して引き続き和歌山県立医科大学（一ノ瀬）にて進めるとともに、遺伝的背景が測定値に及ぼす影響に関して福島県立医科大学（棟方）において引き続き解析を進めることとした。

対象患者の病型、年齢階層、重症度等による層別解析により効率的な保健指導の確立を目指すため、昭和大学（足立）においてコントロールされた状態の予後に関して、軽症間欠型との比較の観点から解析を進めた。特に好中球性気道炎症に着目した解析は埼玉医科大学（永田）が引き続き行った。また、GERDに着目した解析を久留米医科大学（川山）が引き続き行った。

（２）第８期環境保健調査研究における研究成果

【平成２１年度】

すでに第７期で完成した患者教育用のテキストを用いて、患者の保健指導を開始した。指導効果を呼吸機能（ピークフロー、１秒量）、FeNO、JGL2009 およびGINA2006 のコントロール評価、ぜん息コントロールテスト（ACT）、QOL 質問票などにより評価し、ぜん息患者の病型、年齢階層、重症度などからの層別解析を行うためのデータ蓄積を開始した。

さらに、本研究班を構成している各施設で検討により、喘息の保健指導を行う上で重要な知見が集積された。

具体的には、ぜん息コントロールテスト（Asthma control test, ACT）でコントロール良好と判定された症例のうち、約 60%の症例で閉塞性障害ないし気道炎症を認める。ぜん息治療において中心的役割を担う吸入ステロイドの使用に関して、患者年齢やデバイスの性状など種々の因子がコンプライアンスに影響を与えるが、吸入デバイスに明確な残量を示すカウンターが付いていることは好影響を与える要因となる。

FeNO 測定機器には各種存在し、その間には測定値に差が認められるが、各測定値間には有意な相関があるので、測定数値の変換式を設定した。これにより、ぜん息診断やコントロールの目安となる FeNO 値を、異なる FeNO 測定機器を用いる施設でも応用可能となる。

ぜん息患者でしばしば合併が見られる胃食道逆流現象（GERD）については、症状の増悪時にぜん息・GERD いずれの症状に伴う症状悪化か鑑別が困難なことがある。GERD の簡便な検査及び喘息患者の QOL への影響、治療介入の必要性などに関して今後解析が必要と考えられた。

新たな非侵襲的検査手法である呼気凝縮液が含有するメディエーターは、喘息気道炎症の指標として測定可能であり、その解析を通じてぜんそくテキストや保健指導の有用性の判断に有用である可能性が示唆された。

【平成２２年度】

従来のテキストの指導効果および、喘息患者指導を行った 90 例の結果解析から、コントロール各指標において有意な結果を示しており、患者教育における「ぜん息テキスト」の有用性が確認された。さらに、季節性変化が、若い年齢層で重症度の高い患者に対して喘息コントロールに影響を及ぼす要因であることが示され、最も影響が大きいのが秋の冷え込みであることが示唆された。好中球性喘息に対しては指導効果が上がらず、通常の好酸球性喘息で指導効果が見られることと対照的であることが判明した。

喘息症状が良好でも呼吸機能障害を認める症例に対して、FeNO に基づいて治療強化を行うことで呼吸機能と気道炎症の改善が認められ、喘息症状だけでは見落としがちな呼吸機能障害を示す

症例への保健指導に FeNO が有用な可能性が示唆された。さらに、FeNO の基本値に対して遺伝的背景（誘導型 NO 産生酵素の遺伝子プロモーター領域の CCTTT 繰り返し配列数）が関与する。ぜん息患者は安定期においても GERD 保有者は喘息コントロール状態が明らかに悪いと感じており、特に女性のぜん息患者は有意に GERD の併存率が高いことが示された。

また、本研究調査では、独自に JGL2009・GINA2006 共通評価票を作成して、喘息のコントロールの評価を検証した。JGL2009 の基準は GINA2006 に比べて厳しい内容であるが、喘息の 90%前後は中等症持続型までに相当するという現実と我が国の医療事情を考慮すると、より厳格な JGL2009 の基準による治療の実行が、喘息の予後を改善すると考えられた。

患者の教育効果をあげるために重要な役割を演じる「ぜん息テキスト」の内容の改訂に関しては、最新の我が国のガイドライン JGL2009 が大幅な改訂をしていること、および本研究班の研究成果を考慮すると必須であると考えられた。今回の改訂では、JGL2009 の内容で、患者と医師とが共有すべき内容をそのま含まれることにした。その結果として、EBM に基づいて推奨されている治療内容が良好なアドヒアランスで実行されること、そして、成人喘息患者に対する効果的な保健指導を病型、年齢階層、重症度などに応じてきめ細かく実践するための方法確立し、自己管理に基づくガイドラインに沿った適切な喘息治療の実行を実現することが期待される。

【平成 23 年度】

各施設において喘息患者に対する指導を継続し、平成 23 年度は改訂版の患者教育用テキストを用いた。指導効果に関する 3 年間の累積データでは、ACT および QOL 質問票において改善が確認され、指導効果が裏付けられた。背景因子解析では、女性の重症・最重症ぜん息において指導効果が高いこと、併存するアレルギー疾患（アレルギー性鼻炎）が指導効果を妨げる可能性が示唆された。

症状スコアのみの評価ではぜんそく患者の肺機能異常や気道炎症を看過するという前年度までの結果を受けて、安定期ぜんそく患者において肺機能の変動（PEF 週内変動率）が増大している症例を予測する臨床指標を網羅的に検索し、対標準 1 秒量と FeNO を組み合わせた指標は、最も高い感度と特異度のバランスを示すことが判明した。安定期ぜんそくの患者において、肺機能の変動増大のリスクが対標準 1 秒量、FeNO を用いて層別化できることは、ぜんそく患者に対する効果的な保健指導のために有用な知見と考えられる。

我が国の喘息ガイドラインが 2009 年に改定される際、治療を考慮した喘息重症度分類（成人）において、“軽症間欠型相当”から新たなカテゴリーとして“コントロールされた状態”が独立したが、この“コントロールされた状態”の意義を検証したところ、ACT および FVC において“コントロールされた状態”患者群は“軽症間欠型相当”患者群よりも有意に高値であった。また、6 か月後および 12 か月後に、“コントロールされた状態”患者群では全員が軽症間欠型相当以下であったのに対して、“軽症間欠型相当”患者群の 18.6%は軽症持続型相当以上の重症度分類に至り、また、“コントロールされた状態”患者群の ACT は 6 か月後および 12 か月後において“軽症間欠型相当”患者群よりも有意に高値であった。従って、“コントロールされた状態”患者群は“軽症間欠型相当”患者群よりも将来の喘息増悪の可能性が低いことが示唆され、患者指導において、両患者群の違いについても配慮することが望ましいと考えられる。

FeNO の産生に関与する誘導型 NO 合成酵素の遺伝子多型についての検討では、症例を増やした検討により、一部の多型と気管支喘息未治療時の FeNO 値の関連を確認した。特に喘息診断時にお

ける FeNO の解釈については時にこの遺伝子多型の関与を考慮することが必要と考えられた。一方、治療後の気道炎症の評価のための FeNO については、今回検討した遺伝子多型の影響は少ないと考えられ、治療後も依然 FeNO が高値な症例の病態とは結びつかないと考えられた。

喘息で吸入ステロイド薬を中止した場合の好中球性炎症の推移を検証したところでは、好酸球性気道炎症の悪化が生じたが、好中球性炎症と喀痰中の関連分子濃度 (IL-8 など) は変化せず、好中球性気道炎症と好酸球性炎症との違いを補強する結果であった。このことは、両者の炎症を主体とする喘息患者の保健指導効果の違いと結びつく知見と考えられる。

呼気凝縮液 pH は GERD 診断の基準である FSSG スケールと有意な負の相関を持つことが示され、今後の GERD の非侵襲的な指標として期待される。

6 期待される活用の方向性

本研究では、患者教育用テキストを用いて患者教育を行い、ぜん息の病態と長期管理の必要性、吸入療法の利点と弱点、吸入ステロイドの安全性、ぜん息発作時の対応などの理解を促すことを中心的な目標の一つと位置づけている。平成 22 年度から 23 年度にかけて、JGL2009 の内容を盛り込んでテキストの内容を改訂し、2011 年改訂版ぜん息テキストを完成させた。また、長期管理の効果を呼吸機能 (ピークフロー、1 秒量)、FeNO、GINA2006 および JGL2009 のコントロール評価、ぜん息コントロールテスト (ACT)、QOL 質問票などにより評価し、ぜん息患者の病型、年齢階層、重症度などからの層別解析を行うことも目標としている。各施設において患者教育を実施し、コントロール状態の有意な改善を確認するとともに、重症度や背景因子の解析では、女性の重症および最重症ぜん息において指導効果が高いことが見出された。アレルギー関連の合併症のうち、アレルギー性鼻炎が指導効果の低さと関連を示した。ぜん息重症度が高くて重症や最重症持続型に含まれる患者に対しての積極的な教育の重要性が裏付けられるとともに、性差への配慮、およびアレルギー関連合併症を有する患者に対しては特に入念に指導を行う必要性が示唆された。女性および重症患者で指導効果が高いことは従来のぜん息テキストにも記載されており、改訂を重ねて指導を継続する中で一貫してみられる傾向といえる。今回、アレルギー性鼻炎を合併しないことで指導効果の高まる傾向がみられたが、今後の検討で確かめられてテキストに追加されれば、保健指導を担当するものに対してアレルギー関連合併症への配慮を促す契機になるものと期待される。

さらに、本研究班を構成する各研究者が、ぜん息を如何にして正確に、そしてきめ細かく評価し治療に反映していくのかという問題に対して様々な視点から検討を加え、多くの新しい知見を得ている。ぜん息の保健指導を最も有効に実践する方法を確立していくために、各施設で得た新しい知見は重要なものと考えられる。

症状スコアのみの評価ではぜんそく患者の肺機能異常や気道炎症を看過し、過小評価する場合があることが確認されるとともに、気道炎症マーカーである FeNO が高値で遷延する症例に対して抗炎症治療を強化すれば、PEF 週内変動率が改善することが見出された。さらに、安定期ぜんそく患者において肺機能の変動 (PEF 週内変動率) が増大している症例を予測する臨床指標を網羅的に検索し、対標準 1 秒量 85%以下かつ/または FeNO 40ppb 以上を組み合わせた指標は、最も高い感度と特異度のバランスを示すことが判明した。安定期ぜんそくの患者であっても、肺機能の変動増大のリスクが ACQ、対標準 1 秒量、FeNO を用いて層別化できることは、ぜんそく患者に対して精度のよい経過予測を可能とさせる点で高い有用性を持っており、効果的な保健指導に応用

可能と考えられる。FeNO の測定は現時点では保険未収載であるが、今後収載される際には、測定の有用性、数値の意味合いを一早くテキストに具体的に記述することで、保健指導者および患者双方に有益な情報になると期待される。

吸入療法の手技が不良である患者は、喘息症状の残存する高齢者において多く認められ、高齢者の指導の際には吸入手技を実地に確認するといった配慮が必要と考えられる。また、四季の明確な本邦において、季節性変化は喘息コントロールに影響を及ぼす要因であることが実証され、最も影響が大きいのが秋の冷え込みである可能性が示唆された。季節に伴う天候の変化は喘息状態悪化の危険因子であり、その変化を考慮に入れ保健指導を行うことは有意義であると考えられる。ぜん息テキストの 2012 年版において、喘息悪化因子の一覧表を新たに記載し、気象の重要性を喚起することとした。さらに、我が国の喘息ガイドラインが 2009 年に改定された際、治療を考慮した喘息重症度分類（成人）において、“軽症間欠型相当”から新たなカテゴリーとして“コントロールされた状態”が独立したが、今回“コントロールされた状態”と“軽症間欠型相当”を比較検討することにより、新たに独立した“コントロールされた状態”の意義を検証した。ACT および%FVC において“コントロールされた状態”患者群は“軽症間欠型相当”患者群よりも有意に高値であった。また、6 か月後および 12 か月後に、“コントロールされた状態”患者群では全員が軽症間欠型相当以下であったのに対して、“軽症間欠型相当”患者群の 18.6%は軽症持続型相当以上の重症度分類に至り、また、“コントロールされた状態”患者群の ACT は 6 か月後および 12 か月後において“軽症間欠型相当”患者群よりも有意に高値であった。従って、“コントロールされた状態”患者群は“軽症間欠型相当”患者群よりも将来の喘息増悪の可能性が低いことが示唆され、患者指導において、両患者群の違いについても配慮することが望ましいと考えられる。今回の知見を背景として、ぜん息テキストの 2012 年改訂版において、ぜん息テキストのコントロール良好がどのように定義されるかの説明を含めることとした。

喘息における気道炎症のモニタリングは適切な保健指導の実践のために不可欠であり、FeNO は、現時点では唯一、非侵襲的にアレルギー性気道炎症をモニタリング可能な指標である。まず、FeNO 測定機器について、今後本邦で繁用されるであろう 3 機種について検討したところ、測定原理などが異なっているが、いずれの機器においても測定値は他機器と非常に強い相関関係を示しており、日常診療での利用には問題ないと考えられた。しかしながら、一部の機器において測定値に有意差を認めており、異なる機種で測定された FeNO 値を比較する際は今回の検討で算出した換算式による補正が必要と考えられた。現在報告されている気管支喘息診断における FeNO のカットオフ値についても測定機器を考慮した補正が必要と考えられる。今後、FeNO の測定が保険収載される際には、異なる機種を用いても指導に困らないよう、テキスト内容改訂に慎重を期したい。

また FeNO の産生に関与する誘導型 NO 合成酵素の遺伝子多型についての検討では、一部の多型と気管支喘息未治療時の FeNO 値の関連を認めており、特に喘息診断時における FeNO 値の解釈については時にこの遺伝子多型の関与を考慮することが必要と考えられた。一方、治療後の気道炎症の評価のための FeNO については、今回検討した遺伝子多型の影響は少ないと考えられ、治療後も依然 FeNO が高値な症例の病態とは結びつかないと考えられた。今後喘息診療における FeNO 測定の需要はさらに増えることが予想されるが、今回の結果は測定値の適切な解釈を通じて、気管支喘息に対する効果的な保健指導の一助となると思われる。

ぜん息テキストの効果は、気道炎症マーカーによっても検討がなされた。重症喘息患者を対象

に、ぜん息テキストを用いた患者教育指導ならびに治療再検討プログラムを用いた指導の前後で、好酸球性炎症が改善してこれは QOL スコア改善と連動した。一方で、一部の患者で見られる好中球性炎症は指導では改善しなかった。その機序として、好中球性炎症の誘導性ケモカインの気道中濃度は変動しなかったことから、これらの炎症分子はステロイド抵抗性である可能性が推定された。さらに、喘息で吸入ステロイド薬を中止した場合の好中球性炎症の推移を検証したところでも、好酸球性気道炎症の悪化が生じたが、好中球性炎症と喀痰中の関連分子濃度 (IL-8 など) は変化しなかった。この成績は、現在のテキストを用いた適切な喘息患者指導が、気管支喘息の代表的治療薬である吸入ステロイドが有効である機序として、典型的なアレルギー性炎症である好酸球性炎症に対して抑制効果であることの理解を通じて実現されるためと理解される。しかしながらその一方で、好中球性気道炎症に対しては指導効果が及び難いものと考えられる。喘息における好中球性炎症を効果的に制御するような治療薬および患者指導法が今後開発される余地があるものと考えられる。好中球性炎症を有する患者を識別する簡便な方法を見出すことが当面の課題である。今後そのような検査法が明らかとなれば、ぜん息テキストにおけるぜん息病態の説明に追記するとともに、指導効果を得るために特に配慮すべき群として説明を加え、保健指導がさらに効果を上げるようテキスト内容に反映させたい。

ぜん息患者でしばしば合併が見られる胃食道逆流現象 (以下 GERD とする) については、咽頭異常感症や慢性咳嗽の原因として挙げられおり、ぜん息症状悪化の原因のひとつとして注目されている。ぜん息患者は安定期においても、質問票で判定される GERD 保有者は喘息コントロール状態が明らかに悪いと感じていた。さらに、男性よりも女性のぜん息患者において有意に GERD の併存率が高かった。合併する GERD は薬剤 (PPI) の効果が期待されうる病態であり、GERD 合併の有無は、適切な患者指導を行う上で配慮が望ましく、さらに日常生活での適切な食事や睡眠の体位などの指導を追加することの有効性が示唆された。また GERD 合併ぜん息患者は、呼吸凝縮中の pH 低下を認めており、今後の新たな診断方法に結びつくことが期待される。

本研究班を構成する各研究者により得られたこれらの新知見には、ぜん息指導に直ちに適用できるもの、更に検討を重ねて近い将来ぜん息指導への適用が期待されるものが数多く含まれている。本研究および今後の検討を通じて、これらの知見が適応となる患者を適切な方法で見出すとともに、対象となる患者に対して適切なテキスト指導或いは補足説明を加えていくことは、ぜん息患者の保健指導を更に効果的にすることに有用な方向性と考えられる。長期にわたって拠り所となる提言に結びつけることを通じて、高い有用性をもつ保健指導内容が確立することが望まれる。そして、本研究が達成目標としている、きめ細かい保健指導の内容が国内の隅々まで浸透していくことは、ソフト 3 事業の推進に大きく寄与すると考えられ、さらにはぜん息死ゼロの実現に大きく貢献していくことが期待される。

【学会発表・論文】

学会発表

1. 大田健, GINA 世界喘息デー2011/日本 ガイドライン実行のための治療戦略: 国際喘息ガイドライン (GINA2009), 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 2011.4; 東京
2. 大田健, One Airway, One Disease~最新のエビデンスを踏まえて~: 背景について, 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 2011.4; 東京
3. 大田健, 美濃口健治, 水野仁美, プライマリケア医における喘息コントロールの現状, 第 23

- 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011. 4; 千葉
4. 大田健. 成人喘息の長期管理の最適化 喘息の長期管理の最適化. 第 21 回国際喘息学会日本・北アジア部会 2011. 7; 岐阜
 5. Ohta K. New treatments for airway disease. ERS 2011 Annual Congress 2011. 09; Amsterdam, the Netherlands.
 6. 大田健. 喘息治療ガイドライン. 日本臨床麻酔学会第 31 回大会 2011. 11; 沖縄
 7. 長瀬洋之, 大田健. 吸入ステロイド薬 (ICS) 以外の薬剤のポジショニング. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011. 11; 東京
 8. 大田健. 喘息死ゼロに向けた新たなアプローチ. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011. 11; 東京
 9. 大田健. 抗ヒト IgE 抗体療法の臨床的貢献: 全例調査の中間報告を含めて. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011. 11; 東京
 10. 大田健. 成人喘息治療におけるネブライザー治療の位置づけ. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011. 11; 東京
 11. 大田健, 青木裕雄, 吉末元, 色川卓郎, 石垣雅英, 足立満, 宮本昭正. 抗ヒト IgE 抗体オズマリブの特定使用成績調査: 中間解析結果第一報. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011. 11; 東京
 12. 長瀬洋之, 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, 鈴木直仁, 山口正雄, 大田健. 気道可逆性試験陰性例における Impulse Oscillometry 所見. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011. 11; 東京
 13. 長瀬洋之, 古賀一郎, 太田康夫, 大田健. 気管支喘息患者の病態に H1N1 インフルエンザ罹患が及ぼす影響. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011. 11; 東京
 14. 大田健. 難治性喘息の病態とその治療. 第 78 回日本呼吸器学会近畿地方会 2011. 12; 大阪
 15. 大田健. 最新のガイドラインに沿った成人喘息の治療. 第 195 回日本内科学会東北地方会 2012. 02; 宮城
 16. Hirano T, Matsunaga K, Minakata Y, Sugiura H, Nakanishi M, Koarai A, Akamatsu K, Ichikawa T, Yanagisawa S, Furusawa M, Kanda M, Kikuchi T, Kawabata H, Ichinose M. Relationship Between Inflammatory Markers In Exhaled Air And Small Airway Function In Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2011 ATS International Conference 2011. 05; Denver, USA
 17. Matsunaga K, Hirano T, Koarai A, Akamatsu K, Sugiura H, Minakata Y, Ichinose M. Differences In Cutoff Values Of Exhaled Nitric Oxide For Asthma Diagnosis According To Rhinitis And Smoking Status. 2011 ATS International Conference 2011. 05; Denver, USA
 18. Furukawa K, Sugiura H, Matsunaga K, Ichikawa T, Koarai A, Hirano T, Kanda M, Akamatsu K, Minakata Y, Nishigai M, Ichinose M. Thematic Poster Session: Increase of nitrosative stress in patients with eosinophilic pneumonia. 2011 ERS Annual Congress 2011. 09; Amsterdam, Netherlands
 19. 一ノ瀬正和. 呼気一酸化窒素 (NO) 濃度測定の臨床現状. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 (ランチョンセミナー) 2011. 04; 東京
 20. 平野綱彦, 松永和人, 南方良章, 杉浦久敏, 小荒井晃, 赤松啓一郎, 市川朋宏, 柳澤 悟,

- 古川加奈子, 神田匡兄, 一ノ瀬正和, 気道炎症が遷延している喘息患者へのステロイドによる治療強化の意義. 第51回日本呼吸器学会 2011.4; 東京
21. 古川加奈子, 杉浦久敏, 市川朋宏, 川端宏樹, 菊池崇史, 神田匡兄, 赤松啓一郎, 小荒井晃, 平野綱彦, 中西正典, 松永和人, 南方良章, 一ノ瀬正和, 好酸球性肺炎における窒素化ストレスの関与について. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11; 東京
 22. 松永和人, 早田敦司, 平野綱彦, 一ノ瀬正和, 安定期喘息におけるPEF変動率増大を予測する段階的アプローチの提唱. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11; 東京
 23. 山口正雄, 鈴川真穂, 中瀬裕子, 杉本直也, 戸田貴子, 神山麻恵, 吉原久直, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 瀧藤力也, 川上綾子, 小宮明子, 飯倉元保, 長瀬洋之, 鈴木直仁, 山本一彦, 大田健, 薬物によるアナフィラキシー症例に対する, omalizumabを用いたIgE関与証明の試み. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011.05; 千葉
 24. 山口正雄, 長瀬洋之, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 一ノ瀬正和, 足立満, 相澤久道, 棟方充, 永田眞, 大田健, 気管支喘息患者に対する効果的指導に影響する因子の解析およびコントロール評価法の検討. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011.05; 千葉
 25. 長瀬洋之, 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, 鈴木直仁, 山口正雄, 大田健, 気道可逆性試験陰性症例におけるImulise Oscillometry (IOS) 所見. 第21回国際喘息学会日本・北アジア部会 2011.7; 岐阜
 26. 田尻守祐, 川山智隆, 今岡治樹, 御健麻記子, 今井伸恵, 中村信也, 松山真理, 西村繁典, 豊福美菜子, 星野友昭, 非喫煙における閉塞性換気障害の2例の検討. 第21回呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 2011.11; 長野
 27. 小田華子, 星野友昭, 岡元昌樹, 北里裕彦, 坂崎優樹, 川山智隆, 出原賢治, 相澤久道, 細胞外マトリックス蛋白ペリオスチンは特発性間質性肺炎の新規バイオマーカー. 第108回日本内科学会総会・講演会 2011.4; 東京
 28. 川山智隆: GERDと喘息・慢性咳嗽. 第51回日本呼吸器学会学術講演会 2011.4; 東京
 29. 松永和人, 川山智隆, 星野友昭, 相澤久道, 肺癌・肺疾患の最新のトピックス 軽症喘息患者における気道および全身性制御性T細胞についての検討. 第51回日本呼吸器学会学術講演会 2011.4; 東京
 30. TakenakaShin-ichi, Hoshino T, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Imaoka H, Takei S, Kinoshita T, Kawayama T, Aizawa H. COPD Enhanced Expression of IL-18 Receptor in The Lungs of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 第51回日本呼吸器学会学術講演会 2011.4; 東京
 31. Sawada M, Hoshino T, Imaoka H, Sakazaki Y, Oda H, TakenakaShin-ichi, Kinoshita T, Kawayama T, Aizawa H. Asthma Overproduction of IL-18 in the lungs of Balb/c mice induces IL-13 and increases airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation. 第51回日本呼吸器学会学術講演会 2011.4; 東京
 32. Sakazaki Y, Hoshino T, Imaoka H, Sawada M, Oda H, TakenakaShin-ichi, Kawayama T, Kitasato Y, Kato S, Aizawa H. Asthma Enhanced expression of IL-18 and increased CD8+ T cells and eosinophils in the airways of asthma death. 第51回日本呼吸器学会学術講演会 2011.4; 東京
 33. Okamoto M, Hoshino T, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, Uchida M, Hayashi S, Izuhara

- K, Aizawa H. Interstitial Lung Disease Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. 第51回日本呼吸器学会学術講演会 2011.4; 東京
34. Oda H, Hoshino T, Imaoka H, Sakazaki Y, Sawada M, Takenaka Shin-ichi, Kawayama T, Aizawa H. COPD Emphysema, weight loss, atrophy of gastrocnemius and cor pulmonale in COPD mouse model: roles of IL-18, IL-13, IFN- γ . 第51回日本呼吸器学会学術講演会 2011.4; 東京
35. Imaoka H, Hoshino T, Sakazaki Y, Kawayama T, M. OB, Aizawa H. Asthma IL-18 and IL-18 receptor α (IL-18R α) Expression in Allergic Asthma. 第51回日本呼吸器学会学術講演会 2011.4; 東京
36. 棟方充. 喘息診療における呼気NOの有用性. Asthma Symposium in 神戸 2011.02; 兵庫
37. 棟方充. 気管支喘息: 診断と治療の近未来像. 第536回八戸胸部疾患談話会 2011.05; 青森
38. 棟方充. 気管支喘息診療における呼気NOの有用性. 第17回湘南呼吸器研究会 2011.06; 神奈川
39. 棟方充. 複合災害(地震+津波+原発事故)と気管支喘息. 第21回国際喘息学会日本・東アジア部会: 緊急企画 2011.07; 岐阜
40. 棟方充. 気管支喘息: 診断と治療の近未来像. 郡山呼吸器疾患勉強会. 2011.07; 福島
41. 棟方充. 喘息における末梢気道の位置付け. 第19回東京喘息フォーラム 2011.09; 東京
42. 佐藤俊, 棟方充. 気管支喘息の管理. 福島呼吸器マネジメントフォーラム 2011.09; 福島
43. 棟方充. 成人喘息: 診断と治療の進歩. 第14回長崎ロイコトリエン研究会. 2011.09; 長崎

論文

- Ohta K, Bousquet P J, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L and Bousquet J. Prevalence and impact of rhinitis in asthma, SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. Allergy 2011; 66(10): 1287-1295
- Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Takahashi K, Nishimura T, Morikawa A and Nishima S. Japanese Guideline for Adult Asthma. Allergology International 2011; 60(2): 115-145
- Fukutomi Y, Taniguchi M, Watanabe J, Nakamura H, Komase Y, Ohta K, Akasawa A, Nakagawa T, Miyamoto T, Akiyama K, Fukutomi Y. Time trend in the prevalence of adult asthma in Japan: Findings from population-based surveys in Fujieda City in 1985, 1999, and 2006. Allergology International 2011; 60(4): 433-438
- 大田健. 気管支喘息のガイドライン. 呼吸と循環 2011; 59(1): 345-350
- 大田健. 気管支喘息. 日本胸部臨床 2011; 70(4): 373-384
- 大田健. 成人喘息のガイドライン. 救急医学 2011; 35(5): 500-506
- 大田健. 難治性喘息-その診断と最新の治療. 東京都医師会雑誌 2011; 64(6): 21-25
- 大田健. 気管支喘息と抗IgE抗体. 成人病と生活習慣病 2011; 41(7): 781-785
- 大田健. 喘息を合併したCOPDの治療法. 日本胸部臨床 2011; 70(8): 128-133
- 大田健. 喘息と生物製剤-現状と展望. 呼吸 2011; 30(11): 937-942. 大田健. 病態・分類からみた検査. Medical Technology 2011; 39(12): 1257-1262

11. 吉原久直, 杉本直也, 中瀬裕子, 戸田貴子, 神山麻恵, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 長瀬洋之, 鈴木直仁, 山口正雄, 大田健. 喫煙本数の増加が誘因となったと考えられる急性好酸球性肺炎の1例. 東京内科医会会誌 2011; 27(2) : 112-116
12. 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】 成人領域における新型インフルエンザの臨床. 臨床免疫・アレルギー科 2011; 56(4): 408-413
13. 長瀬洋之, 大田健. 漢方薬による薬剤性肺障害. 呼吸器内科 2011; 20(2): 131-136
14. 大田健. 重症成人気管支喘息に対する抗IgE抗体療法の効果と限界. アレルギー・免疫 2011; 18(8): 1102-1109
15. 杉本直也, 川嶋真, 弥田武, 中瀬裕子, 戸田貴子, 神山麻恵, 吉原久直, 鈴木真穂, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 長瀬洋之, 鈴木直仁, 山口正雄, 大田健, 加藤愛香. 豆腐を原因とするアナフィラキシーを主訴に受診した、大豆アレルギーの1例. アレルギーの臨床 2011; 31(10): 927-928
16. 大田健. 成人喘息の治療ガイドライン. 日本医師会雑誌 2011; 140(3): 521-524
17. Furukawa K, Sugiura H, Matsunaga K, Ichikawa T, Koarai A, Hirano T, Yanagisawa S, Minakata Y, Akamatsu K, Kanda M, Nishigai M and Ichinose M. Increase of nitrosative stress in patients with eosinophilic pneumonia. Respir Res 2011; 12 : 81
18. Sugiura H, Ichinose M. Nitritative stress in inflammatory lung diseases. Nitric Oxide 2011; 25 : 138-144
19. Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Koarai A, Sugiura H, Minakata Y, Ichinose M. Exhaled nitric oxide cutoff values for asthma diagnosis according to rhinitis and smoking status in Japanese subjects. Allergol Int 2011; 60: 31-337
20. Akamatsu K, Matsunaga K, Sugiura H, Koarai A, Hirano T, Minakata Y and Ichinose M. Improvement of airflow limitation by fluticasone propionate/salmeterol in chronic obstructive pulmonary disease: what is the specific marker ? Front Pharmacol 2011; 2: 36
21. 一ノ瀬正和. 日常診療における呼気NO測定の意義. 呼吸と循環 2011; 59: 409-415
22. 一ノ瀬正和. COPDと気管支喘息. 呼吸 2011; 30: 8-18
23. 一ノ瀬正和. 気管支喘息. 医療ジャーナル 2011; 47: 311-317
24. 松永和人, 一ノ瀬正和. 成人喘息の早期診断における課題と展望. アレルギーの臨床 2011; 31(11): 27-31
25. 松永和人, 一ノ瀬正和. 呼気NO濃度測定: 喘息補助診断の新しいツール. アレルギーの臨床 2011; 31(4): 342-346
26. 一ノ瀬正和. アレルギー疾患の病態理解と管理の進展. アレルギーの臨床 2011; 31(11): 16
27. Kurokawa M, Matsukura S, Kawaguchi M, Ieki K, Suzuki S, Odaka M, Watanabe S, Homma T, Sato M, Yamaguchi M, Takeuchi H, Adachi M. Expression and effects of IL-33 and ST2 in allergic bronchial asthma: IL-33 induces eotaxin production in lung fibroblasts. Int Arch Allergy Immunol 2011; 155 Suppl 1: 12-20
28. Ohbayashi H, Adachi M. Pretreatment with inhaled procaterol improves symptoms of dyspnea and quality of life in patients with severe COPD. International Journal of General Medicine 2011; 1-8

29. 足立満, 喘息患者における治療と疾患認識に関するインターネット調査, アレルギー・免疫 2011; 18(7): 1034-1045
30. 大林浩幸, 足立満, 喘息治療ガイドライン GINA2009 の Controlled(コントロール良好状態)の基準は、完全な炎症制御状態といえるのか(JAL2009 との比較) アレルギー・免疫 2011; 18(4): 92-100
31. 楠本壮二郎, 田中明彦, 大田進, 杉山智英, 白井崇生, 山岡利光, 奥田健太郎, 廣瀬敬, 大西司, 足立満, アレルギー性気管支肺アスペルギルス症を合併した肺アスペルギローマの1例, 日本呼吸器学会雑誌 2011; 49(5): 377-382
32. 田中明彦, 黒川 正嗣, 足立満, 気管支喘息のパラダイムシフト, 内科 2011; 108(3): 377-383
33. 田中明彦, 足立満, 高齢者や障害者における吸入ステロイド療法, アレルギー・免疫 2011; 18(5): 80-87
34. 廣瀬敬, 足立満, 喘息患者の現状, 吸入療法 2011; 3(2): 16-22
35. 横江琢也, 足立満, 吸入療法の新展開(6)チオトロピウムの有用性〜COPDから気管支喘息へ, 吸入療法 2011; 3(2): 48-56
36. 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(9): 5254-5260
37. Han K, Suzukawa M, Yamaguchi M, Sugimoto N, Nakase Y, Toda T, Nagase H, Ohta K: The in vitro effects of advanced glycation end products on basophil functions. Int Arch Allergy Immunol 2011; 155(s1): 64-70
38. Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Takahashi K, Nishimata T, Morikawa A, Nishima S. Japanese guideline for adult asthma. Allergol Int 2011; 60(2): 115-145
39. Sakazaki Y, Hoshino T, Takei S, Sawada M, Oda H, Takenaka S, Imaoka H, Matsunaga K, Ota T, Abe Y, Miki I, Fujimoto K, Kawayama T, Kato S, Aizawa H. Overexpression of chitinase 3-like 1/YKL-40 in lung-specific IL-18-transgenic mice, smokers and COPD. PLoS One 2011; 6(9): e24177
40. Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, Ohshima K, Shiraishi H, Uchida M, Ono J, Ohta S, Kato S, Izuhara K, Aizawa H. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 2011; 37(5): 1119-1127
41. 川山智隆, 竹中慎一, 相澤久道, 【COPDの实地診療 早期診断と地域連携のシステム作り】トピックス COPDの新しいQOL評価法 CAT, Medical Practice 2011; 28(3): 483-487
42. 川山智隆, 三木康行, 星野友昭, 【気道アレルギー疾患の早期診断と早期介入】成人喘息に対する早期介入, アレルギーの臨床 2011; 31(11): 966-970
43. 今岡治樹, 川山智隆, 相澤久道, 【COPDの薬物療法の新展開】わが国で治験実施中のCOPD治療薬, THE LUNG-perspectives 2011; 19(2): 133-136
44. 岡元昌樹, 星野友昭, 中村雅之, 今村陽平, 藤本公則, 大島孝一, 川山智隆, 相澤久道, 巨大腫瘍病変を呈した肺多中心性キャスルマン病の1例, 日本呼吸器学会雑誌 2011;

45. Fukuhara A, Saito J, Sato S, Sato Y, Nikaido T, Saito K, Fukuhara-Nakagawa N, Inokoshi Y, Ishii T, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Validation study of asthma screening criteria based on subjective symptoms and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107(6): 480-486
46. 佐藤俊, 福原敦朗, 斎藤純平, 棟方充. 重症喘息の診断・管理におけるバイオマーカー ― 呼気一酸化窒素・impulse oscillation system (IOS)を中心に―. *臨床免疫・アレルギー科* 2011; 55(2): 173-180
47. 佐藤俊, 棟方充. 気管支喘息の診断, 病態評価のための検査 呼吸機能検査, 呼気一酸化窒素検査. *内科* 2011; 108(3): 400-404
48. 高久 洋太郎, 中込 一之, 西原 冬実, 小林 威仁, 柚 知行, 萩原 弘一, 金澤 實, 大田 健, 永田 真. 重症気管支喘息患者への教育・指導が気道炎症にもたらす効果の検討. *アレルギー* 2012;61:194 - 203

