

(2) 気管支ぜん息・COPD 患者の健康回復に関する調査研究

④客観的指標によるぜん息コントロール状態の評価

客観的指標による喘息コントロール状態の評価

研究代表者：大 田 健

【調査研究の概要・目的】

喘息の予後を改善し喘息死をなくすためには、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る。そして、その実現には、客観的指標に基づく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。喘息患者に対して「ぜん息テキスト」をもちいた保健指導を行う中で、コントロール状態に関する指標である ACT のほか、FeNO や今回の研究で新たに加えたモストグラフ、鼻炎症状に関する SACRA 質問票も検討することにより、従来よりもさらにきめ細かい指導効果の評価が本研究において可能となっている。研究班を構成する各施設で倫理委員会の審査を経て、患者指導および客観的指標を探索する研究を行っている。本研究で新たに加えたモストグラフの解析によると従来の呼吸機能検査とは異なる意味を持つと推測され、客観的指標としての位置付けをさらに検討中である。また、本研究の結果、“喘息発作(増悪)”を最も予知する患者背景因子は“前年度の喘息増悪の既往”であることが判明し、毎年喘息増悪を繰り返す患者群の存在が示唆された。成人喘息患者に対して適切な客観的指標によるコントロール評価に基づく適切な治療および効果的な保健指導の内容を確立することにより、喘息のコントロール改善および健康回復に直接つながるソフト 3 事業の推進に寄与することを目指している。

1 研究従事者 (○印は研究リーダー)

○大田健 (独立行政法人国立病院機構東京病院)

玉田勉 (東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器病態学分野)

田中明彦、横江琢也、橋本直方 (昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科)

山口正雄、長瀬洋之 (帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学)

庄司俊輔、大島信治 (独立行政法人国立病院機構東京病院)

2 平成 25 年度の研究目的

客観的指標による喘息コントロール状態の評価を検討するという本研究課題の概要に沿って、昨年度(平成 24 年度)に引き続き以下の点を実行すべく各施設での検討を進める。

- 1) 「ぜん息テキスト」の内容を JGL2012 の内容に沿って改訂する。また、最新の喘息長期管理薬を掲載する。
- 2) 2012 年および 2013 年改訂版「ぜん息テキスト」を用い、喘息患者に保健指導を実行する。
- 3) ACT、QOL、JGL2012(JGL2009 からの変更はない)および GINA2006 に沿ったコントロール評価、FeNO および新たにモストグラフによる指導効果を解析する。
- 4) 喘息の合併症であるアレルギー性鼻炎について新たに SACRA 質問票を用い調査し、喘息のコントロール状態および指導効果との関わりを解析する。
- 5) 対象患者の年齢、病型、重症度や各種検査結果、背景因子を考慮した層別解析により、

喘息コントロールの評価に適切な指標を探索する。そして、その結果を踏まえて効果的な保健指導の確立を目指す。

具体的には第 8 期までの成果や議論および新たに改訂された JGL2012 を踏まえ、「ぜん息テキスト」を改訂する。「ぜん息テキスト」を用いた保健指導を進め、層別解析によりコントロール状態の評価に適切な客観的指標を提示する。GINA2006 と JGL2012 のコントロール評価の比較も行う。喘息の状態評価の指標として近年呼気 NO 値とともにモストグラフにより呼吸抵抗やその周波数依存性が簡便に測定可能となっているので、それらの指標の位置付けに関して解析する。

分担研究施設における検討として、喘息患者の喘息発作(増悪)について 1 年間経過観察し、増悪を起こしやすい患者背景因子を調査する。また、喘息死の大多数を占める高齢者の喘息の特徴、特に難治化の機序を解析するために—難治化要因である COPD 併存例の臨床像およびその比率について詳細な検討を行う。また、新たな血清中のバイオマーカーの探索も行う。

3 平成 25 年度の研究対象及び方法

対象

本研究課題の研究従事者の所属する 4 施設に通院し、病型、年齢階層、重症度、性別など背景因子の異なる、幅広い喘息患者を対象として保健指導を実施する。

方法

本研究では、第 8 期で作成した「ぜん息テキスト」あるいは、これまでの研究成果と新たに発刊された JGL2012 の改訂内容を反映した、2013 年改訂版の「ぜん息テキスト」を用いて保健指導を実施する。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す。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 および JGL2012 と GINA2006 に基づくコントロールの基準、QOL (AHQ-33) など種々の指標を用いて評価する。さらに、新たな指標としてモストグラフによる呼吸抵抗の測定、喘息の合併症として特に合併率が高く治療において配慮を必要とするアレルギー性鼻炎に関する SACRA 質問票を加えた調査を実施する。これら種々の指標に加えて、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う。この解析結果に基づき、コントロール状態の評価に適切な客観的指標を探索し、この指標を活用した効果的な保健指導法確立を目指す。

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。

4 平成 25 年度の研究成果

患者指導用の「ぜん息テキスト」(図 1) は喘息の病態、治療、自己管理に必要な情報が網

羅されていることから高い評価を得ており、基本的構成を守りながらも、この度改訂された喘息ガイドライン JGL2012 に含まれる最新の情報を取り込み、改訂作業を行っている。研究班を構成する各施設で倫理委員会の審査を経て、計 171 例に対して指導を行った。その結果、喘息指導の 8 週間後に評価した ACT と QOL は有意に改善し、指導後の ACT の改善度と QOL の改善度の間には相関がみられた (図 2)。重症度や背景因子からみた改善度の解析では、女性の重症～最重症喘息において ACT 改善が高く認められ、その効果に対しては喘息重症度が寄与していた (図 3)。SACRA 質問票を用いたアレルギー性鼻炎の評価において、6 割以上の症例で鼻炎を示す症状が認められた。鼻炎があることで喘息の visual analogue scale (VAS) は高い数値を示し、さらに、喘息の VAS は ACT との関連を示した。さらに鼻炎の VAS は喘息の VAS と相関し鼻炎の存在が喘息のコントロールに悪影響を与えることが示唆され、鼻炎の評価は喘息のコントロール評価に有用と考えられた。第 9 期の研究班ではモストグラフ法を喘息の評価項目に加えているが、ACT を基にした喘息コントロール状態とモストグラフの指標を比較検討し、喘息コントロールは Fres、X5、ALX および R20 との相関を認めた。また、喘息コントロール状態と FeNO および FEV₁、FEV₁%, MMF との相関を認めた。血清マーカーの検索として、ストレス関連蛋白として知られる heat shock protein (HSP) 72 の血清中濃度の検討を行い、喘息の増悪時には有意な上昇を示し、喘息の増悪と関連する指標と考えられた (図 4)。

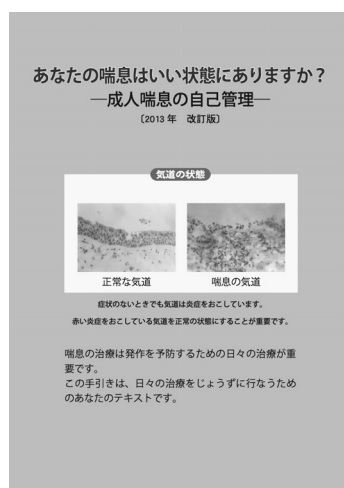


図1 患者指導用「ぜん息テキスト」2013 の表紙

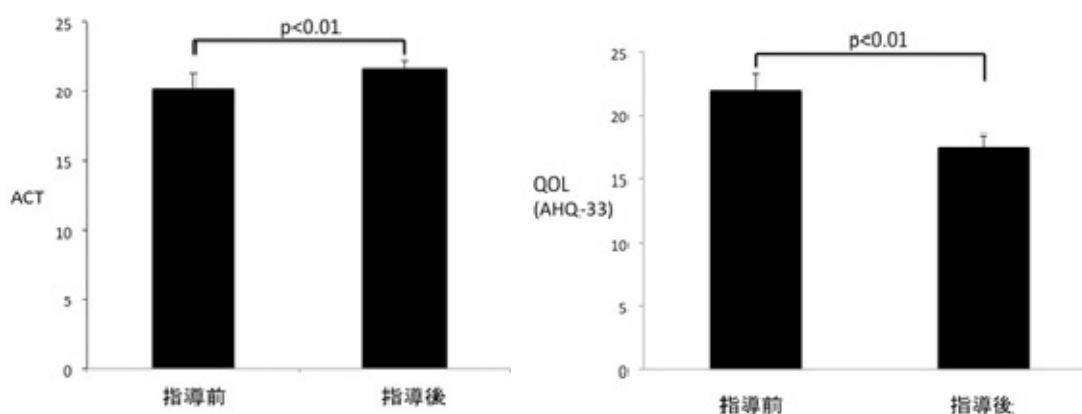
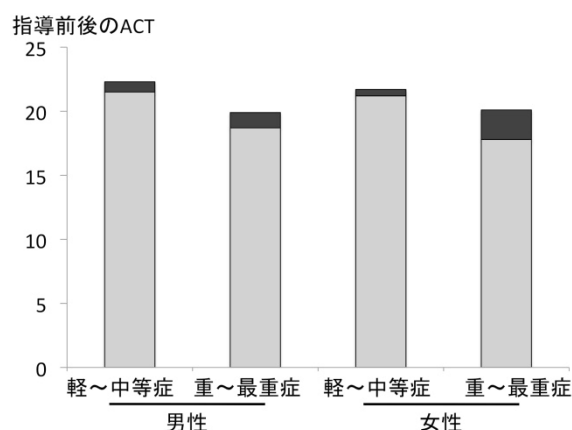


図2 「ぜん息テキスト」を用いた指導の効果：ACT (左) および QOL (右)



		指導前 ACT	指導後の ACT 改善	罹患年数(年)
男性	軽症～中等症	21.5±1.0	0.8±1.4	15.6±5.5
	重症～最重症	18.7±1.5	1.2±1.6	28.7±8.4
女性	軽症～中等症	21.2±1.6	0.5±0.9	12.0±4.3
	重症～最重症	17.8±1.7	3.4±2.6	22.5±7.6

図3 性別、重症度別の喘息指導前後の ACT 改善

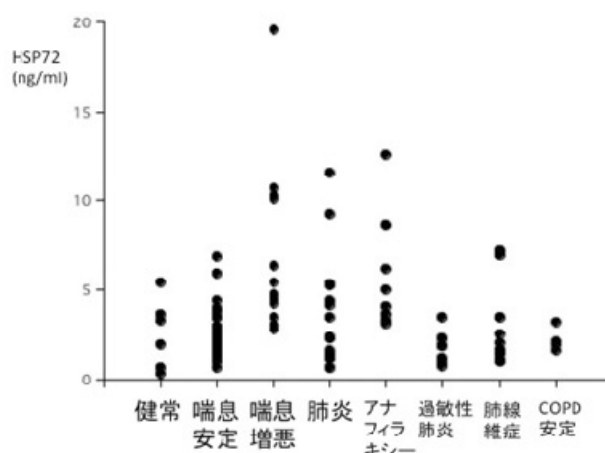


図4 喘息の安定期、増悪期及び各種呼吸器・アレルギー疾患における血清中 HSP72 濃度

喘息発作（増悪）の予知因子を特定するため、昭和大学病院呼吸器・アレルギー内科に通院加療中の20～80歳までの喘息患者から無作為に抽出された189名を対象として、患者登録時に背景因子（年齢、性、アレルギー性鼻炎の有無、花粉症の有無、喫煙歴、前年度の喘息増悪の有無）、症状のみの重症度、治療ステップ、喘息コントロールテスト（ACT）、血液検査（末梢血好酸球比率、血清総IgE値）、呼吸機能検査（%FVC、%FEV₁、FEV₁%）、呼気NO値を採取した。その後、1年間にわたって喘息増悪について経過観察を行った。なお、喘息の増悪については、喘息症状の悪化により、全身性ステロイド薬の経静脈投与、定期的に内服しているステロイド（PSL5mg未満）以外の経口ステロイドをPSL換算で10mg以上かつ3日以上連続して内服したものと定義した。

患者背景因子において喘息増悪との関連性が最も高かったのは前年度の増悪であった（表1：オッズ比27.97、P<0.001）。具体的には、本試験登録後1年間で増悪を認めた患者43名の中で23名が前年度においても増悪を認めていた。

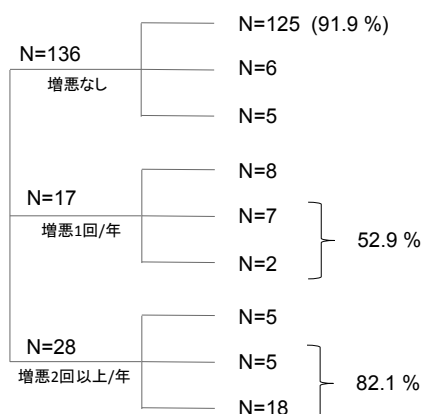
また、過去 3 年間で入院歴と喘息増悪についても有意差な関連性を認めた (オッズ比 7.297、 $P=0.002$) 一方、慢性副鼻腔炎の存在、女性、65 歳以上の高齢者、NO 高値 (40pp 以上)、BMI 高値 (>25)、ペットの飼育者、花粉症の合併、アレルギー性鼻炎 (通年性) の合併、登録時の喫煙などは増悪との有意な関連性は認められなかった。

表 1 患者背景因子と喘息発作との関連性

	オッズ比 (95% Wald CI)	P値
前年度の増悪の既往	27.97 (11.46 - 68.24)	< 0.001
過去3年間で入院歴	7.297 (1.741 - 30.57)	0.002
慢性副鼻腔炎	1.838 (0.8274 - .086)	0.131
女性	1.50 (0.743 - 3.034)	0.254
年齢 (> 65歳)	0.986 (0.490 - 1.986)	0.971
BMI (> 25)	0.926 (0.413 - 2.076)	0.853
ペットの飼育	0.889 (0.398 - 1.994)	0.780
花粉症	0.857 (0.428 - 1.712)	0.662
アレルギー性鼻炎	0.793 (0.392 - 1.604)	0.519
現喫煙者 (BI > 400)	0.599 (0.271 - 1.323)	0.202

本試験登録前年度に増悪を起こした患者 45 名のうち 17 名が 1 年間のうち 1 回で、28 名が 2 回以上の発作を認めた。1 年間に 1 回増悪を認めた 17 名の患者のうち 9 名 (52.9%)、1 年間に 2 回以上増悪を認めた 28 名の患者のうち 23 名 (82.1%) において翌年の観察期間に増悪を認めた。一方、本試験登録前年度に増悪を認めなかった 136 名の患者では翌年の観察期間に 125 名 (91.9%) で増悪を認めなかった (表 2)。

表 2 本試験登録前後 1 年間の喘息増悪の推移



喘息合併 COPD 症例の頻度、臨床像などの実態を明らかにするため、研究分担施設である東北大学病院において、5 か所の協力病院と提携して COPD 症例群からの喘息合併例の抽出を進めた (表 3)。COPD 症例 248 例 (男性 232 例、女性 16 例) を対象として解析を行い、予測

肺拡散能率（%DLco）は平均 67.3%（男性 68.1%、女性 54.8%）と低下しており、高分解能 CT（HRCT）による気腫化の評価（Goddard 分類）では平均 11.1（男性 11.2、女性 9.7）と高度の気腫化を有していた。治療薬では吸入ステロイド（ICS）が約 3 割程度の患者で使用されており、長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）および長時間作用性抗コリン薬（LAMA）が 6-7 割と多くの患者で使用されており、ガイドラインに沿った治療が行われていることが推測された。男性 COPD 患者 232 例において $\text{FeNO} \geq 28\text{ppb}$ であるのは 31.9%、 $\text{FeNO} \geq 37\text{ppb}$ であるのは約 18.5%であった（図 5）。アトピー素因の検討として、アレルギー性鼻炎の合併は男性 10.8%にのみ認められ、平均血清 IgE 値は男性 351IU/ml と比較的高値であった。血清 IgE 値が測定できた男性 COPD 患者 143 名において、健常人の血清 IgE 基準上限値 170IU/ml をカットオフとすると、この値を超える症例は 54 例（37.8%）存在した。血清 IgE が測定できた 150 例で $\text{FeNO} \geq 37\text{ppb}$ 以上で喘息の存在が強く示唆される症例は 12 例（8%）であった（図 6）。また、喘息症例群から COPD 併存例の抽出も並行して実施した。40 歳以上の喘息症例 311 例（男性 153 例、女性 158 例）を対象として解析した（表 4）。平均年齢 60.7 歳（男性 63.1 歳、女性 58.4 歳）であり、喫煙歴に関しては BI では 平均 198（男性 319、女性 78）、非喫煙者の割合は男性 42.9%、女性 81%と女性の喫煙歴は著しく低かった。呼吸機能検査では、FEV1% は男性 69%、女性 74%とごくわずかに男性で閉塞性障害が存在する傾向が多かった。COPD の存在を示唆する項目として、①BI ≥ 200 を必要条件とし、②HRCT にて気腫化を有する（Goddard 分類 ≥ 1 ）、③DLco' $< 80\%$ を挙げて検討すると、「①かつ②」の症例は男性 153 例中 33 例（21.6%）、女性 158 例中 11 例（7.0%）であり、また「①かつ③」の症例は男性 153 例中 15 例（9.8%）、女性 158 例中 12 例（7.6%）であった。気腫化を有するあるいは拡散障害を有する症例として検討すると、男性 24.2%、女性 12.0%となった（表 5）。

COPD		全症例	男性	女性
人数		248	232	16
年齢		72.5 $\pm$ 0.48	72.6 $\pm$ 0.50	71.4 $\pm$ 1.45
喫煙歴(本・年)		1255.0 $\pm$ 48.6	1292.9 $\pm$ 49.9	676.3 $\pm$ 152.2
呼吸機能	FVC	3.1 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.05	2.2 $\pm$ 0.1
	%FVC	94.2 $\pm$ 1.16	94.0 $\pm$ 1.22	97.3 $\pm$ 3.28
	FEV1	1.6 $\pm$ 0.04	1.6 $\pm$ 0.04	1.1 $\pm$ 0.08
	%FEV1	60.4 $\pm$ 1.32	60.5 $\pm$ 1.39	59.7 $\pm$ 3.83
	FEV1%	50.7 $\pm$ 0.83	50.6 $\pm$ 0.86	51.7 $\pm$ 2.75
	%DLco'	67.3 $\pm$ 1.94	68.1 $\pm$ 2.00	54.8 $\pm$ 7.81
Goddard分類		11.1 $\pm$ 0.35	11.2 $\pm$ 0.36	9.7 $\pm$ 1.64
FENO (ppb)		23.2 $\pm$ 0.95	24.0 $\pm$ 0.99	15.2 $\pm$ 1.98
アレルギー性鼻炎		10.1%	10.8%	0%
総IgE		340.4 $\pm$ 42.77	351.0 $\pm$ 44.9	62.0 $\pm$ 17.2
治療薬	ICS	37.5%	36.6%	50.0%
	LABA	66.9%	67.2%	62.5%
	LAMA	77.8%	76.3%	100.0%
	抗LT	4.4%	4.3%	6.3%
	Theo	23.4%	22.4%	37.5%
	OCS	2.4%	2.6%	0.0%
去痰薬		13.7%	13.4%	18.8%

表 3 検討対象とした COPD 症例の臨床的背景

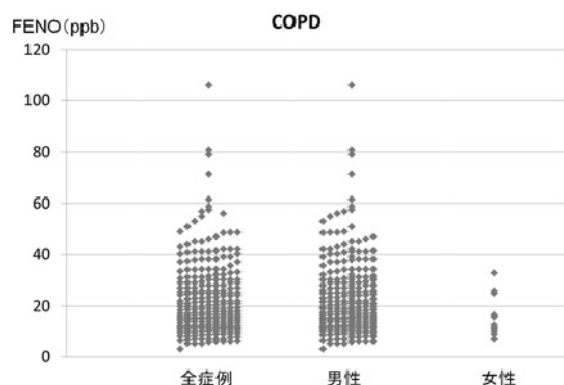


図5 COPD 症例における呼気 NO 測定値の分布

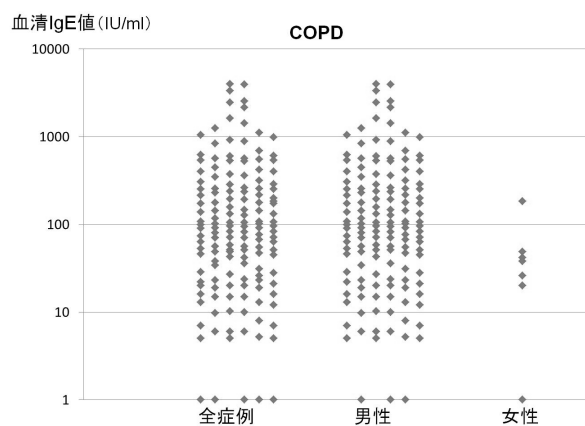


図6 COPD 症例における血清 IgE 値の分布

40歳以上のBA		全症例	男性	女性
人数		311	153	158
年齢		60.7 ± 0.68	63.1 ± 1.02	58.4 ± 0.87
喫煙歴(本・年)		197.7 ± 22.4	319.3 ± 37.7	77.7 ± 20.9
呼吸機能	FVC	3.2 ± 0.05	3.7 ± 0.06	2.7 ± 0.05
	%FVC	101.0 ± 0.85	99.3 ± 1.17	102.6 ± 1.23
	FEV1	2.3 ± 0.04	2.5 ± 0.06	2.0 ± 0.04
	%FEV1	89.1 ± 1.05	83.8 ± 1.42	94.1 ± 1.45
	FEV1%	71.5 ± 0.59	68.8 ± 0.85	74.0 ± 0.78
	%DLco'	96.0 ± 1.67	98.4 ± 2.51	92.5 ± 2.17
Goddard分類		1.4 ± 0.16	1.8 ± 0.25	0.8 ± 0.2
FENO (ppb)		34.2 ± 1.80	40.3 ± 2.73	28.3 ± 2.28
アレルギー性鼻炎		68.0%	69.4%	66.1%
総IgE		542.5 ± 58.9	628.8 ± 113.9	276.2 ± 29.1
治療薬	ICS	98.8%	98.3%	97.7%
	LABA	67.3%	70.2%	63.6%
	LAMA	7.6%	12.4%	3.0%
	抗LT	21.5%	25.6%	17.4%
	Theo	12.0%	15.7%	8.3%
	OCS	3.2%	5.0%	0.8%
	抗IgE抗体	2.0%	3.3%	0.8%

表4 検討対象とした40歳以上の喘息症例の臨床的背景

		全症例(311)		男性(153)		女性(158)	
(1)	BI>200かつHRCTで 気腫化のある症例	44	14.1%	33	21.6%	11	7.0%
(2)	BI>200かつ Dlco'<80である症例	27	8.7%	15	9.8%	12	7.6%
(3)	(1)かつ(2)	15	4.8%	11	7.2%	4	2.5%
(4)	(1)または(2)	56	18.0%	37	24.2%	19	12.0%

表5 喘息症例における気腫化および拡散障害を有する割合

5 調査研究の総括

(1) 各年度の目標 (計画)

【平成 24 年度】

客観的指標による喘息コントロール状態の評価を検討するという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ている。

- 1) 「ぜん息テキスト」の内容を JGL2012 の内容に沿って改訂する。
- 2) 2012 年および 2013 年改訂版「ぜん息テキスト」を用い、喘息患者に保健指導を実行する。
- 3) ACT、QOL、JGL2009 および GINA2006 に沿ったコントロール評価、FeNO および新たにモストグラフによる指導効果を解析する。
- 4) 喘息の合併症であるアレルギー性鼻炎について新たに SACRA 質問票を用い調査し、喘息のコントロール状態および指導効果との関わりを解析する。
- 5) 対象患者の年齢、病型、重症度や各種検査結果、背景因子を考慮した層別解析により、喘息コントロールの評価に適切な指標を探索する。そして、その結果を踏まえて効果的な保健指導の確立を目指す。

具体的には第 8 期までの成果や議論および新たに改訂された JGL2012 を踏まえ、「ぜん息テキスト」改訂を行う。「ぜん息テキスト」を用いた保健指導を進め、層別解析によりコントロール状態の評価に適切な客観的指標を提示する。GINA2006、JGL2009 ガイドラインのコントロール評価の比較も行う。喘息の状態評価の指標として近年呼気 NO 値とともにモストグラフにより呼吸抵抗やその周波数依存性が簡便に測定可能となっているので、それらの指標の位置付けに関して解析する。

分担研究施設における検討として、喘息症状のうちでも特に喘息死につながりうる発作（増悪）の予知因子の探索を行う。また、喘息死の大多数を占める高齢者の喘息の特徴、特に難治化の機序を解析をするため、難治化要因である COPD 併存例の病態およびその比率の詳細な検討を行う。

【平成 25 年度】

平成 24 年度に引き続き、概要に沿って各分担研究施設が協力して解析を行う。客観的指標による喘息コントロール状態の評価を検討するという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ている。

- 1) 「ぜん息テキスト」の内容を JGL2012 の内容に沿って改訂する。また、最新の喘息長期管理薬を掲載する。
- 2) 2012 年および 2013 年改訂版「ぜん息テキスト」を用い、喘息患者に保健指導を実行する。
- 3) ACT、QOL、JGL2012(JGL2009 からの変更はない)および GINA2006 に沿ったコントロール評価、FeNO および新たにモストグラフによる指導効果を解析する。
- 4) 喘息の合併症であるアレルギー性鼻炎について新たに SACRA 質問票を用い調査し、喘息のコントロール状態および指導効果との関わりを解析する。
- 5) 対象患者の年齢、病型、重症度や各種検査結果、背景因子を考慮した層別解析により、喘息コントロールの評価に適切な指標を探索する。そして、その結果を踏まえて効果的な保健指導の確立を目指す。

具体的には第 8 期までの成果や議論および新たに改訂された JGL2012 を踏まえ、「ぜん息テキスト」を改訂する。「ぜん息テキスト」を用いた保健指導を進め、層別解析によりコントロール状態の評価に適切な客観的指標を提示する。GINA2006 と JGL2012 のコントロール評価の比較も行う。喘息の状態評価の指標として近年呼気 NO 値とともにモストグラフにより呼吸抵抗やその周波数依存性が簡便に測定可能となっているので、それらの指標の位置付けに関して解析する。

分担研究施設における検討として、喘息患者の喘息発作(増悪)について 1 年間経過観察し、増悪を起こしやすい患者背景因子を調査する。また、喘息死の大多数を占める高齢者の喘息の特徴、特に難治化の機序を解析するために―難治化要因である COPD 併存例の臨床像およびその比率について詳細な検討を行う。また、新たな血清中のバイオマーカーの探索も行う。

(2) 研究成果

【平成 24 年度】

患者指導用の「ぜん息テキスト」は喘息の病態、治療、自己管理に必要な情報が網羅されていることから高い評価を得ており、基本的構成を守りながらも、この度改訂された喘息ガイドライン JGL2012 に含まれる最新の情報を取り込み、改訂作業を行っている。研究班を構成する各施設で倫理委員会の審査を経て、研究を開始したところである。各施設における指導患者の合計として 200 例以上を目標に、現在患者指導を行っている。第 9 期の研究班ではモストグラフ法を喘息の評価項目に加えているが、従来行われてきた気道可逆性試験の際にも、スパイログラムとともに、モストグラフ法を実施し、症例を蓄積している。気道拡張薬すなわちベネトリン吸入前後の変化について、スパイログラム法とモストグラフ法での比較検討を行っている。ベネトリン吸入にて呼吸抵抗の著明な減弱をみる症例もあるが、全く喘息症状はないのに気道抵抗の高い症例もある。このようにモストグラフは客観的指標として独自の重要性を示すことが推測される。

また、第 8 期では各施設において患者教育用テキストを用いて患者の教育を実行して指導効果を解析し、喘息指導により ACT と QOL は有意に改善することを確認するとともに、重症度や背景因子からの解析では、女性の重症および最重症喘息において指導効果が高く認められた。アレルギー関連の合併症のうちでは、アレルギー性鼻炎が指導効果の低さとは弱いながらも関連がみられ、アレルギー性鼻炎が喘息の教育指導効果を現れにくくさせる可能性が考えられている。本研究で新たな SACRA 質問票に基づくアレルギー性鼻炎の詳細な評価を得られることでアレルギー性鼻炎などの合併症が喘息コントロールのみならず指導効果に及ぼす客観的な要因であるかが明らかになると考えられる。

喘息発作(増悪)の予知因子を特定するため、昭和大学病院呼吸器・アレルギー内科に通院加療中の 20~80 歳までの喘息患者から無作為に抽出された 160 名を対象として、患者登録時に背景因子(年齢、性、アレルギー性鼻炎の有無、花粉症の有無、喫煙歴、前年度の喘息増悪の有無)、症状のみの重症度、治療ステップ、喘息コントロールテスト(ACT)、血液検査(末梢血好酸球比率、血清総 IgE 値)、呼吸機能検査(%FVC、%FEV1、FEV1%)、呼気 NO 値を採取した。その後、1 年間にわたって喘息増悪について経過観察を行った。なお、喘息の増悪については、喘息症状の悪化により、1. 全身性ステロイド薬の経静脈投与 2. PSL 換算で 10mg 以上の経口ステロイド薬を 3 日間以上内服のいずれかの治療を受けたものと定

義した。

患者背景因子において、喘息増悪との関連性が最も高かったのは前年度の増悪であった。我が国の喘息ガイドラインの重症度が中等症および重症であること、治療ステップがステップ3および4であることは喘息の増悪と強い関連性を示した。また、喘息コントロールテスト（ACT）が20点未満であることも喘息増悪との関連性が認められた。この結果から、喘息増悪の予知因子として過去の増悪の既往歴は最も重要な客観的評価項目の一つであると考えられる。

喘息合併 COPD 症例の頻度、臨床像などの実態を明らかにするため、研究分担施設である東北大学病院において、5か所の協力病院と提携して COPD 症例群からの喘息合併例の抽出を進めている。具体的には COPD で通院中の画像上気腫化が明らかな症例および DLCO の低下した症例を対象として、年齢、性別、COPD 発症年齢、喫煙歴のほか、CT での気腫化（Goddard 分類）、呼吸機能検査、アレルギー性鼻炎の有無、安定期の FeNO、血液検査、治療内容等の多数の項目を抽出している。これらの症例のうち呼気 NO 測定の高値例を喘息合併と考えて臨床的特徴を明らかにするため、症例を蓄積中である。また、喘息症例群から COPD 併存例を解析するため、喘息で通院中の症例に喫煙歴、気管支拡張薬投与後の一秒率や DLCO および画像での気腫化などを主として COPD 関連項目を抽出し、COPD 併存例の臨床的特徴について症例を蓄積中であり、現在のところ喘息患者（COPD の併存症例を含む）合計 150 例のデータ集積を行っている。

【平成 25 年度】

患者指導用の「ぜん息テキスト」は喘息の病態、治療、自己管理に必要な情報が網羅されていることから高い評価を得ており、基本的構成を守りながらも、この度改訂された喘息ガイドライン JGL2012 に含まれる最新の情報を取り込み、改訂作業を行っている。研究班を構成する各施設で倫理委員会の審査を経て、計 171 例に対して指導を行った。その結果、喘息指導の 8 週間後に評価した ACT と QOL は有意に改善し、指導後の ACT の改善度と QOL の改善度の間には相関がみられた。重症度や背景因子からみた改善度の解析では、女性の重症～最重症喘息において ACT 改善が高く認められ、その効果に対しては喘息重症度が寄与していた。SACRA 質問票を用いたアレルギー性鼻炎の評価において、6 割以上の症例で鼻炎を示す症状が認められた。鼻炎があることで喘息の visual analogue scale（VAS）は高い数値を示し、さらに、喘息の VAS は ACT との関連を示した。さらに鼻炎の VAS は喘息の VAS と相関し鼻炎の存在が喘息のコントロールに悪影響を与えることが示唆され、鼻炎の評価は喘息のコントロール評価に有用と考えられた。第 9 期の研究班ではモストグラフ法を喘息の評価項目に加えているが、ACT を基にした喘息コントロール状態とモストグラフの指標を比較検討し、喘息コントロールは Fres、X5、ALX および R20 との相関を認めた。また、喘息コントロール状態と FeNO および FEV₁、FEV₁%、MMF との相関を認めた。血清マーカの検索では、ストレス関連蛋白の heat shock protein（HSP）72 の血清中濃度が喘息の増悪時には有意な上昇を示し、喘息の増悪に関連する指標と考えられた。喘息発作（増悪）の予知因子を特定するため、昭和大学病院呼吸器・アレルギー内科に通院加療中の 20～80 歳までの喘息患者から無作為に抽出された 189 名を対象として、患者登録時に背景因子（年齢、性、アレルギー性鼻炎の有無、花粉症の有無、喫煙歴、前年度の喘息増悪の有無）、症状のみの重症度、治療ステップ、喘息コントロールテスト（ACT）、血液検査（末梢血好酸球比率、血清総 IgE 値）、呼吸機能

検査 (%FVC、%FEV₁、FEV₁%)、呼気 NO 値を採取した。その後、1 年間にわたって喘息増悪について経過観察を行った。患者背景因子において喘息増悪との関連性が最も高かったのは前年度の増悪であった (オッズ比 27.97、 $P<0.001$)。具体的には、本試験登録後 1 年間で増悪を認めた患者 43 名の中で 23 名が前年度においても増悪を認めていた。また、過去 3 年間の入院歴と喘息増悪に関しても有意差な関連性を認めた (オッズ比 7.297、 $P=0.002$)。一方、慢性副鼻腔炎の存在、女性、65 歳以上の高齢者、NO 高値 (40pp 以上)、BMI 高値 (>25)、ペットの飼育者、花粉症の合併、アレルギー性鼻炎 (通年性) の合併、登録時の喫煙などは増悪との有意な関連性は認められなかった。すなわち、喘息増悪との関連性が最も高かったのは前年度の増悪であり、喘息増悪の予知因子として過去の増悪の既往歴は最も重要な客観的評価項目の一つであると考えられた。

喘息合併 COPD 症例の頻度、臨床像などの実態を明らかにするため、研究分担施設である東北大学病院において、5 か所の協力病院と提携して COPD 症例群からの喘息合併例の抽出を進めた。男性 COPD 患者 232 例において $FeNO \geq 28$ ppb であるのは 31.9%、 $FeNO \geq 37$ ppb であるのは約 18.5%であった。アトピー素因の検討として、アレルギー性鼻炎の合併は男性 10.8%にのみ認められ、平均血清 IgE 値は男性 351IU/ml と比較的高値であった。血清 IgE 値が測定できた男性 COPD 患者 143 名において、健常人の血清 IgE 基準上限値 170IU/ml をカットオフとすると、この値を超える症例は 54 例 (37.8%) 存在した。血清 IgE が測定できた 150 例で $FeNO \geq 37$ ppb 以上で喘息の存在が強く示唆される症例は 12 例 (8%) であった。また、喘息に COPD の併存を示唆する項目として、40 歳以上の喘息症例で①BI ≥ 200 を必要条件とし、②HRCT にて気腫化を有する (Goddard 分類 ≥ 1)、③DLco' $<80\%$ を挙げて検討すると、気腫化を有するあるいは拡散障害を有する症例として検討すると、男性 24.2%、女性 12.0%となった。COPD 併存症の診断により包括的な管理強化が可能になり、高齢者喘息の予後改善が期待できる。

6 期待される活用の方向性

2 年間という限られた期間と限られた予算の関係で症例数と検討項目に制限がかかっていたことは否めない。今後の課題としては、成果の普遍化に向けてさらに症例を重ねることが必須であり、十分な症例数による解析で本研究の成果が確固たるものとなれば、保健指導の個別化の確立において、より大きなスケールで貢献することが期待できると考えられる。喘息患者を対象とする保健指導、コントロール状態の客観的な評価に資する指標の探索、性別、発症年齢、罹患年数、重症度、体格、アレルギーを含む既往歴、生活歴 (喫煙、職業、ペット飼育歴、住環境など)、鼻炎や COPD 等の合併症の有無などの患者の背景因子の集積による解析は、その時々医学の進歩を反映しながら今後とも継続することが必要である。とくに喘息の多様性に関してフェノタイプという概念が提唱され、クラスター解析による客観化が進められていることは、患者を客観的に個別化することの必要性を一層明確にしている。本研究の成果は、喘息のある意味ではフェノタイプの分類に結びつく結果を得ており、今後の発展が大きく期待できる方向性にあると考えられる。また同時に、患者指導の個別化の必要性とその実行のための基本データを提示しているものであり、個別化指導の確立という観点からも資することが大きいと考えられる。

喘息の予後を改善し喘息死をなくすためには、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、客観的なコントロール評価に基づく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。喘息患者に対して「ぜん息テキスト」をもちいた保健指導を行う中で、コントロール状態に関する指標として ACT のほか、FeNO や今回の研究で新たに加えたモストグラフ、合併症である鼻炎症状に関する SACRA 質問票も検討することにより、従来よりもさらにきめ細かい指導効果の評価が可能になっていると考えられる。喘息指導により ACT および QOL が改善し、指導の有用性が示された。さらに、SACRA 質問票を用いた鼻炎の評価は喘息コントロールの把握に有用と考えられた。モストグラフ法については、気道可逆性検査における従来からのスパイログラムとの比較とともに臨床症状や QOL、種々の背景因子との関連の中での的確な位置づけを本研究で行うことが必要である。今期の研究により、モストグラフの測定値は ACT 数値に基づく喘息コントロールと有意な関連をもつことが示され、モストグラフの有用性が示された。本研究は喘息患者の病型、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に寄与し得ると考えるとともに、これらの症例に特化した治療戦略の確立によって喘息死ゼロの達成に有用であると考えられる。すなわち、様々な指標の中から適切な客観的指標による喘息コントロール状態の評価を確定することにより、優れたテキストとの組み合わせを通じてより効率的、効果的な喘息の保健指導が可能となり、さらには喘息のより良い自己管理、健康回復、喘息死ゼロに向けて貢献するソフト 3 事業の推進に寄与することが期待される。

【学会発表・論文】

①論文発表・書籍

1. Nakase Y, Yamaguchi M, Sugimoto N, Nagase H, Ohta K. Modulation of human basophil degranulation by geranylgeranyl compounds. *Allergol Int.* in press
2. 山口正雄. アレルギー疾患に対する生物学席製剤. アレルギーの臨床. 2014; 34(1): 47-51
3. 玉田勉. これでわかる最新のバイオマーカー『呼気中一酸化窒素 (FeNO)』. *Respiratory Medical Research.* 2014; 2(1): 49-52
4. 大田健. 治療法—現況と最近の進歩 2 気管支喘息治療薬の最新の進歩. 別冊・医学のあゆみ 呼吸器疾患—state of arts. 2013; 6: 103-106
5. 大田健. 喘息病態の修飾因子・難治化因子 総説. 呼吸と循環. 2013;61(6): 509-515
6. 大田健. 特集気管支喘息: 診断と治療の進歩 I. 概念 2. 日本と世界のガイドライン. 日本内科学会雑誌. 2013; 102(6): 1333-1342
7. 大田健. 特集 II 重症喘息の背景因子と治療戦略 抗ヒト IgE 抗体療法の臨床評価. 臨床免疫・アレルギー科. 2013; 59(3): 354-360
8. 大田健. アレルギー疾患の薬物療法. 内科学 第 10 版. 2013; 1344-1345. 朝倉書店. 東京
9. 大田健. COPD 研究の Milestone 喘息と COPD の関連 呼吸 2013; 132(7): 21-22
10. 大田健、秋山一男、足立満、他. 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013. 2013. 作成委員: 大田健、秋山一男、足立満、他. 協和企画. 東京
11. 大田健. アレルギー性疾患、免疫不全症. 内科学書 改訂版第 8 版. 2013; 252-285. 小川聡 他 編. 中山書店. 東京
12. 大田健. 好酸球性肺炎. 気管支肺胞洗浄[BAL]法の手引き第 1 版(3 刷). 2013; 78-81. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会、厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班 編. 克誠堂出版. 東京
13. 大田健. 気管支喘息. 今日の処方改訂版第 5 版. 2013; 194-204. 浦部晶夫、大田健、川合

- 眞一、島田和幸、菅野健太郎 編. 南江堂. 東京
14. 大田健. 好酸球性肺炎. 今日の処方改訂第 5 版. 2013; 228-231. 浦部晶夫、大田健、川合眞一、島田和幸、菅野健太郎 編. 南江堂. 東京
 15. 大田健. 血清病. 今日の処方改訂第 5 版. 2013; 651-652. 浦部晶夫、大田健、川合眞一、島田和幸、菅野健太郎 編. 南江堂. 東京
 16. 大田健. 最新の成人喘息ガイドライン JGL2012. アレルギア. 2013; 42: 5-10
 17. 喘息予防・管理ハンドブック[成人編]2013. 2013. 大田健、秋山一男、西間三馨 監修. 協和企画. 東京
 18. 玉田勉、一ノ瀬正和. COPD 薬物療法の新展開. 呼吸. 2013; 32(12): 1103-1121
 19. 玉田勉、一ノ瀬正和. 呼吸器疾患の新治療「シーブリ」. 呼吸. 2013; 32(11): 1053-1059
 20. 玉田勉. COPD 治療の新時代—21 世紀の「社会的」生活習慣病 『新規治療薬の開発と展望』. 内科. 2013; 113(2): 227-234
 21. 玉田勉. ガイドラインをふまえ、気管支喘息の病態研究・治療の最前線に迫る 『COPD 合併喘息の病態の最新知見と診断・治療の実際を語る』. Respiratory Medical Research. 2013; 1(10): 19-24
 22. 玉田勉、一ノ瀬正和. III. 治療 気管支拡張薬. Mebio; 30(5): 43-57
 23. 玉田勉、一ノ瀬正和. 2. 気管支喘息治療のポイント 気管支喘息 プライマリケア医のための診療のポイント. 監修 福地芳之助. レスピレーションリサーチファンデーション. 2013; 15-45
 24. 玉田勉. サルコイドーシスの骨・関節・筋肉病変（総説）. 日本サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会雑誌. 2013; 33(1): 35-42
 25. 村上康司、玉田勉、奈良正之、光石陽一郎、村松聡士、海老名雅仁、一ノ瀬正和. 診断基準改訂前後のサルコイドーシスの臨床的特徴と予後予測因子としての sIL-2R 変化率の検討. 日本サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会雑誌. 2013; 33(1): 83-89
 26. INara M, Ueda S, Aoki M, Tamada T, Yamaguchi T, Hongo M. The Clinical Utility of Makeshift Beds in Disaster Shelters. Disaster Med Public Health Prep. 2013; 7: 573-577
 27. Muramatsu S, Tamada T, Nara M, Murakami K, Kikuchi T, Kanehira M, Maruyama Y, Ebina M, Nukiwa T, Ichinose M. Flagellin/TLR5 signaling potentiates airway serous secretion from swine tracheal submucosal glands. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2013; 305: L819-L830
 28. Kikuchi T, Kobashi Y, Hirano T, Tode N, Santoso A, Tamada T, Fujimura S, Mitsuhashi Y, Honda Y, Nukiwa T, Kaku M, Watanabe A, Ichinose M. Mycobacterium avium genotype is associated with the therapeutic response to lung infection. Clin Microbiol Infect. 2013; 10.1111/1469-0691.12285. [Epub ahead of print]
 29. 田中明彦. 抗 IgE 抗体療法の現状と新たな展開. 臨床免疫・アレルギー科. 2013; 59: 64-70
 30. 田中明彦、横江琢也、橋本直方、山本真弓、渡部良雄、大田進、山口宗大、水間紘子、大脇理子、足立満. ガイドラインに基づく軽症喘息患者の治療目標の設定. 呼吸. 2012; 31: 1148-1155
 31. 田中明彦、足立満. 気管支喘息：診断と治療の進歩（治療の変遷）. 日本内科学会誌. 2013; 102(6): 1327-32

32. 田中明彦. 気管支喘息の研究 アップデート 吸入療法の現状と動向. アレルギー・免疫 . 2013; 20: 1012-1019
33. Koketsu R, Ymaguchi M, Suzukawa M, Tanaka Y, Tashimo H, Arai H, Nagase H, Matsumoto K, Saito H, Ra C, Yamamoto K, Ohta K. Pretreatment with low levels of FcεRI-crosslinking stimulation enhances basophil mediator release. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 30(2): 23-31
34. Shirao K, Inoue M, Tokuda R, Nagao M, Yamaguchi M, Okahata H, Fujisawa T. “bitter Sweet”: A child case of erythritol-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 2013; 62(2): 269-271
35. Nakase Y, Yamaguchi M, Sugimoto N, Nagase H, Ohta K. Suppression of human basophil desensitization by acetylsalicylic acid. *Allergol Int*. 2013; [Epub ahead of print]
36. 山口正雄. 成人の肥満と喘息～高齢者の特徴、現状～. アレルギー・免疫. 2013;20(11):56-61
37. 山口正雄. 生物製剤・分子標的療法の将来展望. アレルギーの臨床. 2013; 33(13): 47-51
38. 山口正雄. アレルギーに関与する細胞・分子. 内科学. 2013; 1336-1339. 矢崎義雄 編. 朝倉書店. 東京
39. 「喘息予防・管理ガイドライン 2012」作成委員：大田健、秋山一男、西間三馨 他. 喘息予防・管理ガイドライン 2012. 2012：一般社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会：大田健、足立満、一ノ瀬正和、他. 編. 協和企画. 東京
40. Bousquet J, Schünemann H J, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani C E, Bachert C, Bonini S, Boulet L P, Bousquet P J, Brozek J L, Canonica G W, Casale T B, Cruz A A, Fokkens W J, Fonseca J A, van Wijk R G, Grouse L, Haahtela T, Khailaev N, Kuna P, Lockey R F, Lodrup Carlsen K C, Mullol J, Naclerio R, O’Hehir R E, Ohta K, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J of Allergy and Clin Immunol*. 2012; 130(5): 1049-1062
41. Suzukawa M, Morita H, Nambu A, Arae K, Shimura E, Shibui A, Yamaguchi S, Suzukawa K, Nakanishi W, Obok Ki, Kajiwarra N, Ohno T, Ishii A, Köner H, Cua D J, Suto H, Yoshimoto T, Iwakura Y, Yamasoba T, Ohta K, Sudo K, Saito H, Okumura K, Broide D H, Matsumoto K, Nakae S. Epithelial cell-derived IL-25, but not Th17 cell-derived IL-17 or IL-17F, is crucial for murine asthma. *The Journal of Immunology*. 2012; 189(7): 3641-3652
42. 大田健, 長瀬洋之. III. 副作用各論-重大な副作用- 呼吸器 間質性肺炎. 日本臨床. 2012; 70(6): 517-520
43. 大田健. 成人喘息のガイドライン. 日本臨床麻酔学会誌. 2013; 33(1): 1-9
44. 大田健. 『喘息予防・管理ガイドライン 2012』改訂のポイント. *International Review of Asthma & COPD*. 2013; 15(1): 34-38
45. 大田健、長瀬洋之. III. 副作用各論-重大な副作用-呼吸器 間質性肺炎. 日本臨床. 2012; 70(6): 517-520
46. 田中明彦、横江琢也、橋本直方、山本真弓、渡部良雄、大田進、山口宗大、水間紘子、大脇理子、足立満. ガイドラインに基づく軽症喘息患者の治療目標の設定. 呼吸 2012; 31: 1148-1155

47. 足立満、田中明彦. 気管支喘息治療最近の話題 ―抗 IgE 抗体治療を中心として―. 日本内科学会雑誌. 2012; 101: 689-93
48. Tanaka A, Minoguchi K, Pawankar R, Adachi M. Asthma in Patients With Japanese Cedar Pollinosis. World Allergy Organization Journal. 2012; 5(S3): S218-S222
49. 田中明彦. 喘息難治化の要因と治療 -IgE の位置付け-. アレルギーの臨床. 2012; 32: 1310-1314
50. 田中明彦、足立満. 治験プロトコールと評価項目の設定 (気管支喘息). アレルギー・免疫. 2012; 19: 1520-1524
51. 田中明彦、足立 満. Omalizumab の臨床的意義と今後の展望. アレルギー・免疫. 2012; 19: 264-269
52. 山口正雄. 最近 10 年で最も進歩した研究分野を検証する: 喘息. 呼吸. 2012; 31(10): 939-941
53. 長瀬隆英, 山口正雄, 福永興彦, 石井健男. 呼吸器学における研究展望. 呼吸. 2012; 31(6): 508-516
54. 山口正雄. 上気道合併症. 喘息. 2012; 25(1): 10-14
55. 山口正雄. 好塩基球とアレルギー. 呼吸. 2012; 31(4): 321-322
56. 山口正雄. 薬剤アレルギー. アレルギー. 2012; 61(6): 753-759
57. 山口正雄. 抗 IgE 抗体の現状. 最新医学. 2012; 67(6): 62-66
58. 山口正雄. 新しい生物学的製剤の状況. Respiratory Trends. 2012; 2(1): 18-21
59. 山口正雄、川畑仁人. 発熱に伴う四肢体感の紅斑を生じ、フェリチンが異常高値を示した 25 歳の女性. 検査と技術. 2012; 40(10): 1065-1070
60. 山口正雄. 特集: 最近 10 年で最も進歩した研究分野を検証する「気管支喘息」. 呼吸. 2012; 31(10): 939-941
61. 山口正雄. 喘息難治化にどう対処するか―特集に寄せて―. アレルギーの臨床. 2012; 32(14): 16
- ② 学会発表
 1. 大田健. 最新のガイドライン LGL2012 に沿った喘息治療戦略. 第 53 回日本呼吸器学会. 2013. 東京
 2. 大田健. 重症喘息の病態と治療戦略: 抗 IgE 抗体療法 Update. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013. 神奈川
 3. 大田健. GINA2012 ―改訂のエッセンス. GINA 世界喘息デー/日本 2013. 石川
 4. 赤司俊介、松井弘稔、奥田謙一、石田雅嗣、吉田和史、赤川志のぶ、大田健. Efficacy And Safety Of Dexmedetomidine For Sedating Patients With Acute Exacerbation Of Chronic Respiratory Failure During And After Non-Invasive Ventilation. American Thoracic Society 2013 International Conference. 2013. Philadelphia, USA
 5. 大田健. 最新の喘息予防・管理ガイドライン JGL2012 に沿った喘息の治療戦略. 第 121 回日本結核病学会東海地方会、第 103 回日本呼吸器学会東海地方会(合同). 2013. 名古屋
 6. 大田健. 気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究. 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究」班第 1 回班会議. 2013. 東京

7. 大田 健. Interim analysis of post-marketing surveillance of omalizumab in Japan. European respiratory society annual congress 2013. 2013. Barcelona, Spain
8. 大田 健. ガイドラインに沿った重症喘息の治療. 重症喘息フォーラム 2013. 2013. 高知
9. 大田 健. Total allergist としての成人喘息治療. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 東京
10. 大田 健. アレルギー疾患ガイドライン. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 東京
11. 大田 健. 喘息治療のベストアンサーを考える. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 東京
12. 玉田 勉、奈良正之、木村 修、久田 修、村上康司、村松聡士、一ノ瀬正和. 食道静脈瘤破裂を来した肝サルコイドーシスの一例. 第 8 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会東北支部会. 2013. 福島
13. 沼倉忠久、玉田 勉、奈良正之、菊地利明、岡崎達馬、小林誠、室井美穂、高木承、江石義信、一ノ瀬正和. クロウン病に対する長期抗 TNF 抗体療法中に発症したサルコイドーシスの 1 例 第 8 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会東北支部会. 2013. 福島
14. 沼倉忠久、玉田 勉、奈良正之、菊地利明、岡崎達馬、小林誠、室井美穂、高木承、江石義信、一ノ瀬正和. クロウン病に対する長期抗 TNF 抗体療法中に発症したサルコイドーシスの 1 例 第 33 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会. 2013. 東京
15. 村上康司、久田 修、玉田 勉、小荒井晃、光石陽一郎、柴原泰三、大河内眞也、菊地利明、一ノ瀬正和、佐渡哲、岡田克典、近藤丘. 家族歴を有する若年発症間質性肺炎に対して両肺移植を行った一例 第 97 回日本呼吸器学会東北地方会. 2013. 青森
16. 沼倉忠久、玉田 勉、菊地利明、奈良正之、岡崎達馬、小林誠、室井美穂、高木承、一ノ瀬正和. クロウン病に対して抗 TNF α 抗体を長期使用中にサルコイドーシスを発症した 1 例. 第 200 回日本内科学会東北地方会. 2013. 青森
17. 玉田 勉. シンポジウム「感染症による呼吸器疾患の急性増悪の病態と治療」 慢性気道感染症における気道構成細胞の過剰反応とその制御. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会. 2013. 東京
18. 村松聡士、玉田 勉、奈良正之、村上康司、菊地利明、兼平雅彦、海老名雅仁、一ノ瀬正和. Flagellin/TLR5 シグナルの気道分泌に対する影響. 第 53 回日本呼吸器学会総会. 2013. 東京
19. 村上康司、玉田 勉、奈良正之、村松聡士、菊地利明、海老名雅仁、一ノ瀬正和. 気道粘膜下腺細胞からの Cl⁻および HCO₃⁻分泌調節におけるインダカテロールの関与. 第 53 回日本呼吸器学会総会. 2013. 東京
20. 小林誠、村上康司、千葉茂樹、久田 修、岡崎達馬、玉田 勉、大河内眞也、杉浦久敏、菊地利明、海老名雅仁、一ノ瀬正和. 労作時息切れを契機に潰瘍性大腸炎が発見された一例 第 96 回日本呼吸器学会東北地方会. 2013. 秋田
21. 玉田 勉、鳴海創大、阿部恭子、久田 修、一ノ瀬正和. 気管粘膜下気腫の発見に CT が有用であった喘息合併縦隔気腫の 1 症例. 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会 2013. 徳島
22. 菊地利明、榊原智博、小橋吉博、柳澤悟、玉田 勉、貫和敏博、渡辺彰、一ノ瀬正和. 多型縦

- 列反復配列 (VNTR) を用いた菌ゲノム解析による非結核性抗酸菌症の治療反応性予測. 第 110 回日本内科学会総会. 2013. 東京
23. Murakami, K, Tamada T, Nara M, Muramatsu S, Kikuchi T, Ebina M, Ichinose M. A switching effect of indacaterol on anion secretions from Cl^- to HCO_3^- in airway submucosal gland cells. ATS 2013 International Conference. 2013. Philadelphia, PA
 24. 田中明彦、神野恵美、平井邦明、宮田祐人、水間紘子、山口宗大、大田進、山本真弓、渡部良雄、鈴木慎太郎、横江琢也、相良博典. 喘息患者の長期管理における増悪予知因子に関する検討. 第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 東京
 25. 神野恵美、田中明彦、平井邦明、宮田祐人、水間紘子、山口宗大、大田進、山本真弓、渡部良雄、鈴木慎太郎、横江琢也、相良博典. 喘息重症度と IgE の経年的変化に関する前向き研究. 第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 東京
 26. 宮田祐人、田中明彦、神野恵美、平井邦明、水間紘子、山口宗大、大田進、山本真弓、渡部良雄、鈴木慎太郎、横江琢也、相良博典. 喘息患者の血清中サイトカイン濃度と重症度との関連性. 第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 東京
 27. Tanaka A. Advances in the management of asthma. 18th Asia-Pacific Society Respiriology (18 回アジア太平洋呼吸器学会学術集会) 2013. YOKOHAMA
 28. 中瀬裕子、杉本直也、小泉佑太、田中祐輔、戸田貴子、田宮浩之、故島康弘、吉原久直、鈴川真穂、倉持美知雄、新井秀宜、長瀬洋之、山口正雄、大田健. 疾患における好塩基球の抗原藩王性を制御する種々の因子の検討. 第 17 回東京呼吸病態研究会. 2013. 東京
 29. 杉本直也、長瀬洋之、小泉佑太、中瀬裕子、田中祐輔、田宮浩之、小島康弘、吉原久直、倉持美知雄、新井秀宜、山口正雄、大田健、三宅浩司、立澤直子、佐川俊世. ER 受診喘息患者における発作治療ステップの実情と背景因子の解析. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 東京
 30. 杉本直也、長瀬洋之、小泉佑太、中瀬裕子、田中祐輔、田宮浩之、小島康弘、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、大田健. 鼻炎関連症状の症状数・種類と喘息症状との関連. 第 23 回国際喘息学会日本・北アジア部会. 2013. 東京
 31. 長瀬洋之、杉本直也、中瀬裕子、田中祐輔、田宮浩之、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、大田健. 喘息・COPD 合併疑い症例における肺拡散機能の解析. 第 23 回国際喘息学会日本・北アジア部会. 2013. 東京
 32. 山口正雄. 喘息予後の修飾因子. 第 23 回国際喘息学会日本・北アジア部会. 2013. 東京
 33. Yoshihara H, Nagase H, Makimura K, Tanaka Y, Sugimoto N, Nakase Y, Kojima Y, Kuramochi M, Tashimo H, Arai H, Ishigaki S, Hatanaka Y, Yamaguchi M, Ohta K. Bronchiolitis and concomitant sinusitis caused by pseudallescheria boydii in thymoma patient. American Thoracic Society International Conference. 2013. Philadelphia, USA
 34. 小島康弘、長瀬洋之、新井秀宜、倉持美知雄、吉原久直、田中祐輔、杉本直也、中瀬裕子、田下浩之、山口正雄、大田健. CAT スコア、GOLD ドキュメント分類と 1 秒率の経年低下との関連. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会. 2013. 東京
 35. 山口正雄. 喘息治療における分子標的薬. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会. 2013. 東京
 36. 杉本直也、長瀬洋之、小泉佑太、中瀬裕子、田中祐輔、小島康弘、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、大田健. 鼻炎関連症状の症状数・種類と喘息症状との関連.

- 第 25 回日本アレルギー学会春期臨床大会. 2013. 神奈川
37. 山口正雄、長瀬洋之、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、一ノ瀬正和、足立満、川山智隆、棟方充、永田眞、大田健. ぜん息テキストを用いた成人気管支喘息に対する指導効果に影響する因子の解析. 第 62 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 11. 大阪
38. Hiroyuki N, Tsurikisawa N, Kamiyama A, Matsui E, Kondo N, Akiyama K, Ohta K. The clinical and genetic factors for predicting the response to inhaled corticosteroids. International Severe Asthma Forum 2012. 2012. 10. Gothenburg, Sweden
39. 大田健. ガイドライン企画 最新の喘息予防・管理ガイドライン (JGL2012) -改訂のポイント. 第 62 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 大阪
40. 中瀬裕子、長瀬洋之、杉本直也、田中祐輔、小島康弘、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、大田健. 病院と薬局の双方向からの吸入手技・指導の実態調査 (1) 薬局側. 第 62 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 大阪
41. 長瀬洋之、中瀬裕子、杉本直也、田中祐輔、小島康弘、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、大田健. 病院と薬局の双方向からの吸入手技・指導の実態調査 (2) 病院側. 第 62 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 大阪
42. 田中祐輔、中瀬裕子、杉本直也、戸田貴子、小島康弘、神山麻恵、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、川上綾子、穠山浩、長瀬洋之、山口正雄、大田健. 市販の飲料を原因としてアナフィラキシーを発症し好塩基球活性化試験 (BAT) が原因特定に有効であった 1 例. 第 62 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 大阪
43. 杉本直也、長瀬洋之、中瀬裕子、田中祐輔、小島康弘、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、大田健. 喘息・COPD 合併疑い例における肺拡散能の解析. 第 62 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 大阪
44. 大林浩幸、足立満、福田健、大田健、東田有智、庄司俊輔、宮本昭正. 喘息患者におけるカルボシステインの増悪抑制効果 (GAIA Study). 第 62 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 大阪
45. 田中明彦、横江琢也、橋本直方、山本真弓、渡部良雄、大田進、山口宗大、田崎俊之、足立満. 軽症喘息患者の治療目標に関する検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会. 2012. 兵庫
46. 田中明彦. アレルギー性炎症病態からみる抗 IgE 抗体療法の最新の知見. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨牀大会. 2012. 大阪
47. 田中明彦、足立満. 重症気管支喘息に対するオマリズマブの有効性. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨牀大会. 2012. 大阪
48. 水間紘子、田中明彦、山口宗大、大田進、本間哲也、山本真弓、渡部良雄、橋本直方、横江琢也、松倉聡、足立満. 喘息患者における IgE の経時的変化と重症化に関する検討. 第 43 回 日本職業・環境アレルギー学会. 2012. 東京
49. 田中明彦. 抗 IgE 抗体療法の現状と今後の課題. 第 62 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 大阪
50. 田中明彦、水間紘子、山口宗大、大田進、本間哲也、山本真弓、渡部良雄、橋本直方、横江琢也、松倉聡、足立満. 喘息コントロールに影響を与える季候についての検討 (第二報). 第 62 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 大阪

51. 山口宗大、田中明彦、横江琢也、橋本直方、山本真弓、渡部良雄、大田進、本間哲也、水間紘子、松倉聡、黒川正嗣、足立満. クロレラ抽出物のマウス喘息モデルにおける気道炎症に与える影響. 第 62 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 大阪
52. 水間紘子、田中明彦、山口宗大、大田進、本間哲也、山本真弓、渡部良雄、橋本直方、横江琢也、松倉聡、足立満. 喘息患者における IgE の経時的変化と重症化に関する検討. 第 62 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 大阪
53. 中原輝、河本正次、渡壁徳治、岸川由季、秋庸裕、麻奥良子、林鷹治、田中明彦、小埜和久. ダニアレルギーの component-resolved diagnosis 実現に向けた基盤技術の開発 (第 2 報). 第 62 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 大阪
54. 熱田了、田中明彦、大田進、伊藤潤、原田紀宏、松倉聡、高橋和久、足立満. 喘息患者に対する臭化チオトロピウム追加投与群の臨床効果と有効群の背景因子の検討. 第 62 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012.

