

(1) 気管支ぜん息の発症、増悪予防に関する調査研究

③環境因子による増悪予防のための健康管理手法

微小粒子状物質 (PM2.5) をはじめとする大気汚染物質に高感受性を示すぜん息群の抽出とその増悪予防のための効率的な健康管理手法の確立に関する調査研究

研究代表者：滝澤 始

【研究課題の概要・目的】

気管支ぜん息は吸入ステロイドを基本とする抗炎症療法により多くはコントロールされるようになり、わが国の喘息死も年々減少傾向にある。しかし全体の 5～10%の患者は、治療アドヒアランスや不適切な吸入法などの要因を除外してもなおコントロール不良であり、時間外受診を繰り返すなど多くの医療資源を必要としかつ喘息死の危険群である。その増悪の大きな要因としてクローズアップされているのが PM2.5 をはじめとする大気汚染物質である。DEP をはじめとする大気汚染物質の健康影響が直接的・間接的な酸化ストレスによることが明らかにされ、その生体側の防御因子である抗酸化酵素の役割が注目されるようになった。つまり、従来の均一なマスとしての集団への健康影響の評価と対策ではなく、個人の感受性を考慮したリスク評価が急務となってきた。このような観点から、感受性決定因子として抗酸化酵素群の遺伝子多型を考慮した増悪への予測因子の解明が強く望まれる。そして、確立された個人のバイオマーカーを測定することにより、ぜん息患者の中の大気汚染物質への高感受性群を抽出して、より効果的な生活指導や予防方法の開発につなげることが重要である。微小粒子状物質 (PM2.5) をはじめとする大気汚染物質に高感受性を示すぜん息群の抽出とその増悪予防のための効率的な健康管理手法の確立をめざして、今年度は各種臨床指標の検討を行い、ぜん息の増悪リスクの評価を実施し、高リスク群の抽出基準の設定とその妥当性の評価を行う。

1 研究従事者 (○印は研究リーダー)

○滝澤 始 (杏林大学)	幸山 正 (帝京大学)	山内 康宏 (東京大学)
和田 裕雄 (順天堂大学)	小山ひかり (帝京大学)	金 俊行 (帝京大学)
堀江 真史 (東京大学)	三上 優 (東京大学)	中村 益夫 (杏林大学)
中本啓太郎 (杏林大学)	野口 智史 (東京大学)	松崎 博崇 (東京大学)
乾 俊哉 (杏林大学)	佐田 充 (杏林大学)	

2 平成26年度の研究目的

ぜん息患者の増悪の予測のための気道バイオマーカーの確立とその微小粒子状物質 (PM2.5) をはじめとする大気汚染物質の影響評価への応用を目指して、今年度は各種臨床指標の検討を行い、ぜん息の増悪リスクの評価を実施し、高リスク群の抽出基準の設定とその妥当性の評価を行う。具体的には、問診、臨床検査、呼気一酸化窒素濃度測定に加え、呼気凝縮液(exhaled breath condensates, EBC)を採取し酸化ストレスマーカーの測定を行う。抗酸化酵素群(グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST)P1 の遺伝子多型の同定を行う。臨床的所見や各種バイオマーカーを測定し、それぞれの種々の内外的要因との関連に加え、公開されている地域別大気汚染データや幹線道路からの距離と各マーカーの関連を統計学的に解析する。その後の増悪群、コントロール

不良群などを分析し、これらの群のリスク因子を解析する。以上の検討を通じて、増悪の高リスク群を予測するバイオマーカー、さらに PM_{2.5} などの大気汚染に高感受性を示す群抽出の基準を設定する。

3 平成26年度の研究対象及び方法

- 1) 研究体制：患者の選定、説明と同意、サンプル採取と臨床的情報の記録は3施設で行う。主要なサンプル測定は東大で独立して実施する。データの総括と解析は主として杏林大学で行う。
- 2) 研究の対象：各施設の倫理委員会の承認を得た上でインフォームドコンセントの得られたぜん息患者、COPD患者および健常人を登録する。各群の診断は、ぜん息やCOPDのスクリーニングのために国際的評価が定まっている IPAG 診断・治療ハンドブック日本語版（慢性気道疾患プライマリケア医用ガイド 2005 International Primary Care Airways Group (IPAG)：日本呼吸器学会編）IPAG の問診表に基づいて行い、専門医がガイドラインに基づき行った。
- 3) 研究方法：調査項目：各群の診断は公表されたガイドラインに基づく診断基準で行う。
 - ・必要な問診、臨床検査、呼気一酸化窒素濃度測定に加え、抗酸化酵素群(グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST)P1 の遺伝子多型の同定と呼気凝縮液 (exhaled breath condensates, EBC)を採取する。EBC は R-tube により安静自発呼吸下 5~10 分間で採取し、抗酸化活性を含む EBC 中の分子マーカーを経時的に測定する。
 - ・抗酸化活性を含む EBC 中の分子マーカーの測定：
フリーラジカル解析装置 FREE（医療機器届出番号：13B2X10066W00004 一般的名称：パック式臨床化学分析装置 [イタリア製]）は、光度計と遠心分離機を備え、抗酸化力や活性酸素・フリーラジカルレベルを in vivo、in vitro の両面で総合的に分析する事が可能なラボ用分析システムである。サンプルの前処理から測定結果までこの装置 1 台で完結するシステムである。今年度は EBC 中および血清中 H₂O₂ を測定した。
 - ・大気汚染データは公開されている地域別大気汚染データから収集し、自宅から幹線道路までの距離を測定した。
 - ・各人の抗酸化酵素遺伝子多型の同定：採血により得られた genomic DNA を既報の論文に準じて (Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease：T Ishii, S Teramoto, H. Matsui, et al: Thorax 1999; 54: 693-696)、PCR primer と、Alw26I の制限酵素を用いて、検討を行った。
- 4) 解析：各群における分子マーカーの比較、それぞれの種々の内的外的要因との関連に加え、公開されている地域別大気汚染データや幹線道路からの距離と各マーカーの関連を統計学的に解析する。川崎市公害監視センターから公開されている市内の一般局（8 箇所）および自排局（10 箇所）の大気汚染物質の濃度データと呼気凝縮液中の気道炎症マーカーの相関を検討した。各人の自宅または勤務地住所からもっとも近傍の測定局のデータを用いた。三鷹市地域の大気汚染データと呼気凝縮液中炎症マーカーの関連は、東京都環境局のホームページ

(http://www.kankyo.metro.tokyo.jp/air/air_pollution/result_measurement.html)、および大気汚染状況速報（そらまめ君）(<http://soramame.taiki.go.jp/>) から公開されてい

る市内の大気汚染物質の濃度データと呼気凝縮液中の気道炎症マーカーの相関を検討した。各人の自宅または勤務地住所からもっとも近傍の測定局のデータを用いた。

4 平成26年度の研究成果

(1) ぜん息患者における臨床バイオマーカーに関する検討

杏林大学に通院した106名の気管支喘息患者を対象とした(表1)。COPD、肺気腫合併例は検討から除外した。

表1 ぜん息患者の検討対象(三鷹地区)

Number	106
Sex (male / female)	39 / 67
Age (year)	52.3 ± 16.5
Smoking status (current/ex/non)	12 / 24 / 70
BMI (kg/m ²)	24.1 ± 4.8
Distance from major road (m)	186.1 ± 177.9
NO ₂ -pre-day (ppb)	16.58 ± 7.98
NO ₂ -pre-month (ppb)	17.04 ± 5.63
NO _x -pre-day (ppb)	23.07 ± 17.87
NO _x -pre-month (ppb)	24.06 ± 12.28
PM2.5-pre-day (μg/m ³)	14.90 ± 9.45
PM2.5-pre-month (μg/m ³)	14.66 ± 3.68
Serum H ₂ O ₂ (U.CARR)	374.7 ± 75.0
H ₂ O ₂ in EBC (μM)	0.89 ± 0.82
VC (L)	3.12 ± 0.97
%VC (%)	103.1 ± 17.11
FEV1 (L)	2.22 ± 0.86
%FEV1 (%)	85.30 ± 22.05
FEV1/FVC (%)	72.03 ± 11.82
GSTP-1 (AA / AG / GG/ unknown)	44/ 37 / 1 / 24

a) ぜん息のバイオマーカーとそのほかの諸指標との関連

気道炎症のバイオマーカーとして、FeNO, EBC H2O2 および血清 H2O2 とそのほかの諸指標との相関を検討した。FeNO は好酸球数と IgE と正の相関を示す一方、白血球や好中球数と負の相関を示した。一方、EBC H2O2 は IgE とは有意な正の相関を示し、IL-8 とは相関傾向を示した。さらに血清 H2O2 とは WBC、好中球、CRP IL-8 とが正の相関を示した。以上から、FeNO は好酸球性炎症の、H2O2 は好中球性気道炎症の指標となりうると考えられた。

b) 呼吸機能障害と各種バイオマーカーとの関連：

ぜん息の呼吸機能の指標としては%FEV₁（1秒量）を用い、各種バイオマーカーとの相関関係を検討した。その結果、血清中 IL-8 は%FEV₁ と有意な負の相関を認めた（図1）。

%FEV₁と血清IL-8との関係

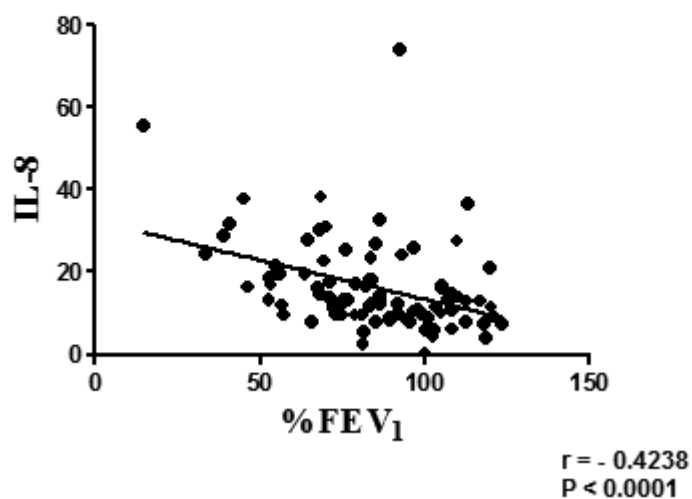


図1 %FEV₁ と血清 IL-8 との関係

また、血清中 H₂O₂ も有意な相関を認めた（図2）。

%FEV₁と血清H₂O₂との関係

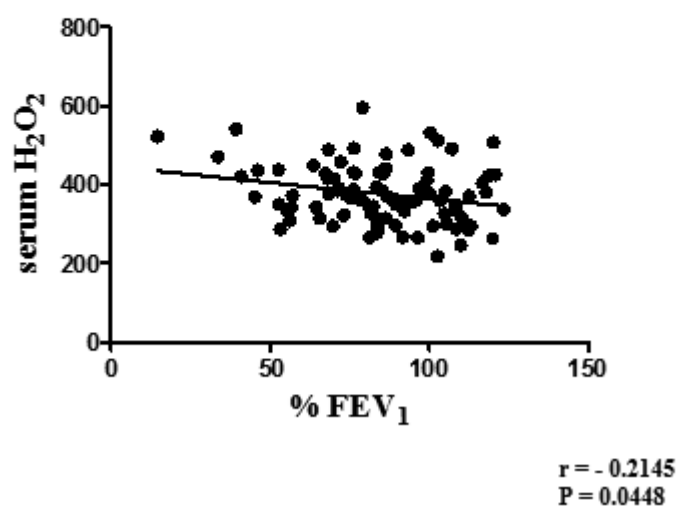


図2 %FEV₁ と血清 H₂O₂ との関係

一方、血清 IL-6 や呼気 H2O2, FeNO などと%FEV1 は有意な相関を認めなかった(図示さず)。また、末梢血白血球数、好中球数、好酸球数も%FEV1 と有意な相関を示さなかった(図示さず)。次に 1 秒率(FEV1/FVC)と各種マーカーとの関連を検討した。1 秒量と同様、血清 IL-8 は負の相関を示したが(図 3)、IL-6, FeNO、血清 H2O2, EBC H2O2 とは相関はなかった。

FEV₁/FVC と血清 IL-8 との関係

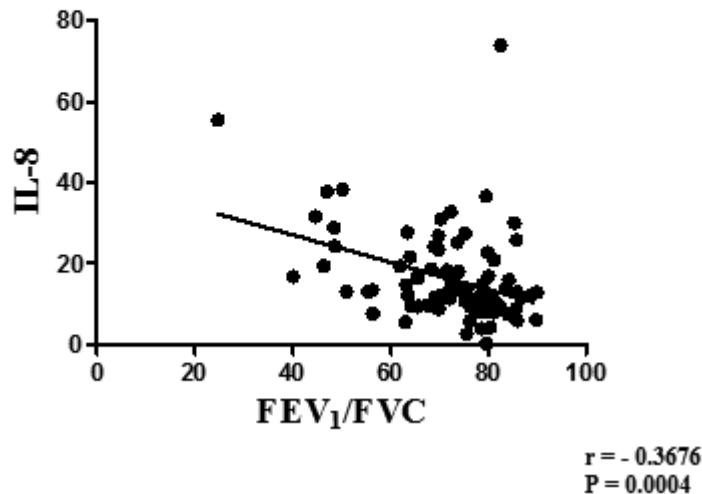
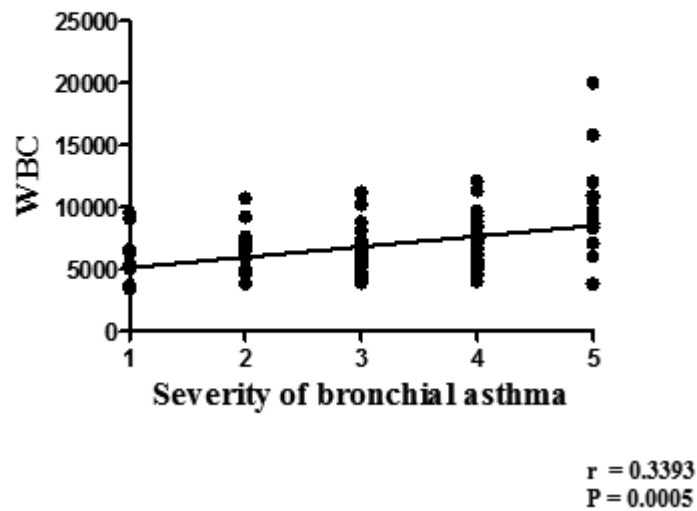


図 3 1 秒率と IL-8 との関連

c) ぜん息重症度とバイオマーカー

重症度は日本のガイドラインにより現在の治療を考慮した喘息重症度とした。図 4 のように、白血球数、好中球数は重症度が上がるにつれて増加を示した。

重症度とWBCとの関係



重症度とneutrophilとの関係

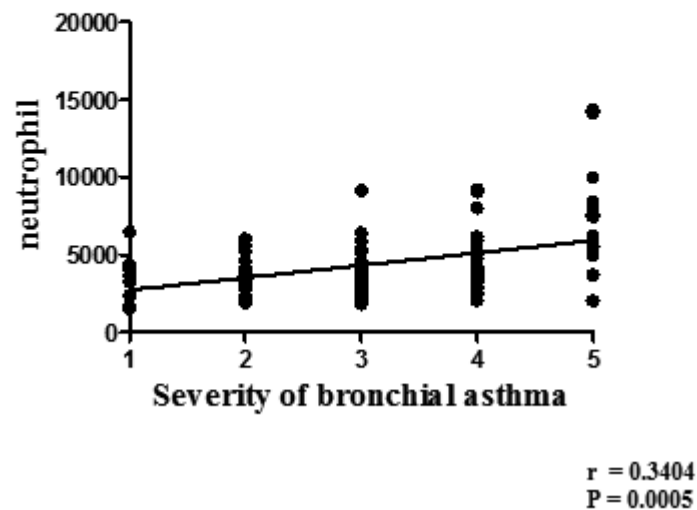


図4 ぜん息重症度と白血球数（上段）、好中球（下段）との相関

これに関連して、重症度と IL-8 とが有意な相関を示した（図5）。

重症度とIL-8との関係

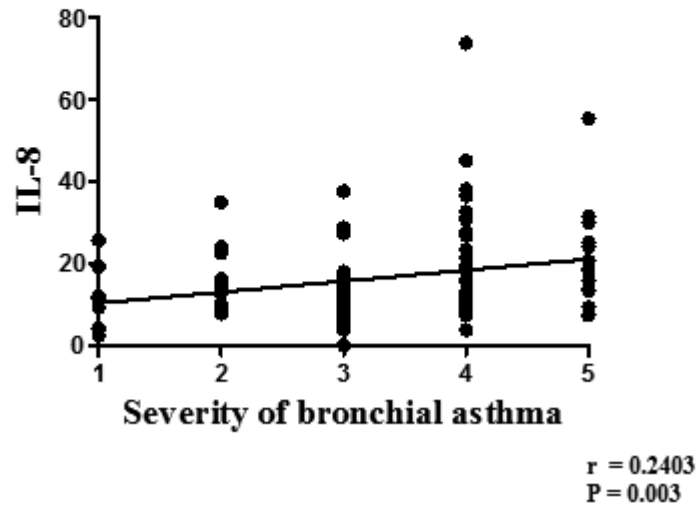


図5 ぜん息の重症度と IL-8 の相関

しかし、重症度と好酸球数や TARC とは関連はなかった。

(2) ぜん息の増悪のリスク因子に関する検討：

各種検査を行った3か月後までの増悪のリスクを評価するために検討を行った。増悪は治療ステップアップもしくは予定外受診、緊急入院した場合と定義した。まず、現在のコントロールレベルから3か月間の増悪の割合%を比べると、uncontrolled群で悪化が有意に多かった(図6)。

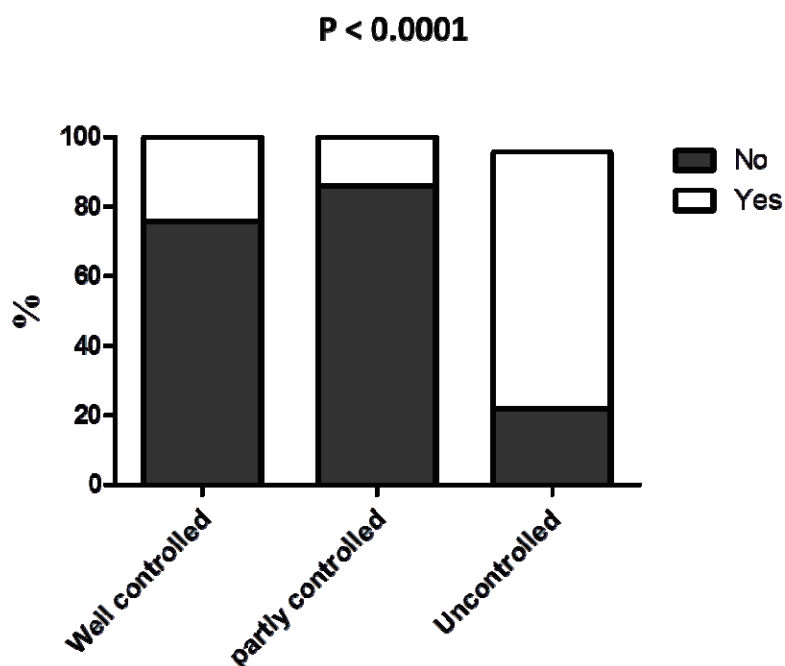


図6 現在のコントロールレベルと3か月後までの増悪のリスク

その他の諸臨床指標をその後3か月以内の増悪の有無で比較した（表2）。

表2 3か月以内の増悪の有無から見た各臨床指標の比較

	3か月以内に 悪化なし	3か月以内に 悪化あり	P
BMI (kg/m ²)	24.28 ± 5.094	23.97 ± 741 4.017	0.9534
Distance from main road (m)	188.3 ± 180.5	181.2 ± 174.4	0.7670
WBC (/μl)	6325 ± 1575	8419 ± 3563	0.0038
Neutrophil (/μl)	3898 ± 1307	5732 ± 3260	0.0119
Eosinophil (/μl)	360 ± 438	327 ± 497	0.3693
CRP (mg/dl)	0.38 ± 0.93	0.33 ± 0.57	0.8547
IgE (IU/l)	741 ± 1667	615 ± 835	0.8883
TARC (pg/ml)	347.2 ± 304.6	425.6 ± 897.3	0.7451
IL-8 (pg/ml)	16.52 ± 12.81	16.65 ± 2.445	0.4721
IL-6 (pg/ml)	2.59 ± 4.51	2.17 ± 2.45	0.9771
H ₂ O ₂ (U.CARR)	380.2 ± 79.0	363.3 ± 65.4	0.5960
H ₂ O ₂ in EBC (μM)	0.9605 ± 1.205	1.114 ± 1.783	0.7391
%FEV ₁ (%)	85.6 ± 21.1	84.6 ± 24.5	0.5929
FEV ₁ /FVC (%)	71.6 ± 12.0	73.1 ± 11.5	0.6536
V50/25	3.62 ± 1.05	4.06 ± 1.46	0.2234
FeNO (ppb)	39.8 ± 29.7	36.3 ± 34.9	0.1092

その結果、3ヶ月以内の悪化群は、白血球数と好中球が有意に高値であることが認められた。

さらにコントロール不良のリスク因子を検討したところ、コントロール不良群では有意に白血球数、好中球が多く、好酸球が有意に少なかった。またこれに一致して IL-8 がコントロール不良群で有意に高値を示した（表 3）。

表 3 コントロールレベルでみた各種臨床指標の比較

	well controlled	uncontrolled	<i>P</i>
BMI (kg/m ²)	24.14 ± 4.21	23.87 ± 4.49	0.7768
Distance from main road (m)	173.5 ± 171.1	111.6 ± 125.8	0.2383
WBC (/μl)	6671 ± 2035	9509 ± 3494	0.0010
Neutrophil (/μl)	4020 ± 1635	9509 ± 3494	0.0005
Eosinophil (/μl)	543 ± 712	222 ± 225	0.0244
CRP (mg/dl)	0.41 ± 1.29	0.38 ± 0.62	0.4591
IgE (IU/l)	796 ± 1269	586 ± 899	0.6006
TARC (pg/ml)	330.1 ± 253.6	582.0 ± 1121.0	0.4965
IL-8 (pg/ml)	14.6 ± 10.0	22.5 ± 16.5	0.0338
IL-6 (pg/ml)	2.51 ± 2.79	2.64 ± 2.98	0.9250
H ₂ O ₂ (U.CARR)	348.4 ± 78.6	388.1 ± 70.1	0.0738
H ₂ O ₂ in EBC (μM)	0.80 ± 0.77	0.80 ± 0.65	0.7160
%FEV ₁ (%)	90.1 ± 19.6	75.3 ± 28.6	0.0476
FEV ₁ /FVC (%)	72.0 ± 12.5	69.7 ± 15.7	0.7961
V50/25	3.64 ± 1.15	4.03 ± 1.73	0.5214
FeNO (ppb)	42.5 ± 35.3	35.0 ± 39.1	0.0911

以上から喘息群での悪化予測因子としては、白血球数、好中球、IL-8、%1 秒量が候補として考えられた。今後、これらのバイオマーカーについて ROC 解析と、多因子解析を進める予定である。

(3) 大気汚染環境とぜん息の臨床病態との関連

a) 住居から幹線道路までの距離とぜん息の臨床像との関連性

ぜん息の重症度が軽症から中等症の群に比べ重症群では、道路までの距離が 200m 未満の方が有意に多かった(図 7)。また、現在のコントロールレベルで見ても、コントロール不十分な群で有意に 200m 以内の居住者が多かった。

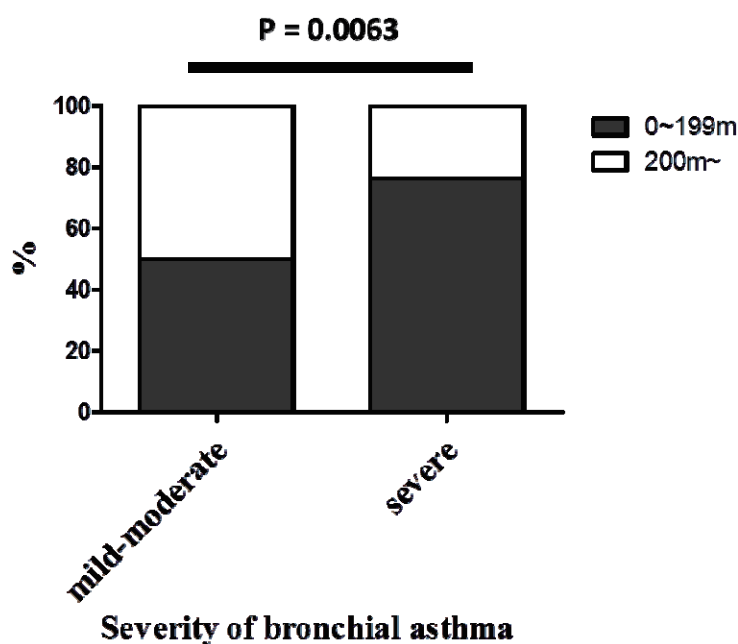


図7 ぜん息の重症度と自宅から幹線道路までの距離

b) 大気汚染物質の濃度とぜん息の諸指標の関連性：GSTP1 遺伝子多型による検討：

AA 群と AG 群とで、症状（コントロールレベル）、重症度、悪化の有無に有意な差はなかった。AA 群において前月の NO₂ 濃度は FeNO と有意に相関した ($r=0.334$, $p=0.037$)。PM_{2.5} と直近の臨床指標で有意な相関を示したものはなかった。

c) 大気汚染への高感受性群の抽出に関する検討：

PM_{2.5} をはじめとする大気汚染物質の濃度によりぜん息患者の時間外・救急受診や入院が増加することはよく知られている。今回の三鷹地区でのデータでもこのような事象が認められるかを検討した。すなわち、検査日時を起点として3か月後までの増悪の有り無しにて2群に分けて、各種大気汚染濃度を比較した。その結果、2群間で有意な大気汚染の差は認めなかったが、重症度で見ると重症以上で有意に前月の PM_{2.5} の平均値が高く、そのほかの大気汚染濃度も高い傾向があった（表4）。

表4 ぜん息の重症度からみた大気汚染レベルの比較

	mild - moderate	severe	<i>p</i>
NO ₂ PD (ppb)	16.19 ± 7.75	17.12 ± 8.33	0.5066
NO ₂ PM (ppb)	17.02 ± 5.95	17.06 ± 5.22	0.7459
NO _x PD (ppb)	22.37 ± 16.57	24.00 ± 19.63	0.6914
NO _x PM (ppb)	24.15 ± 12.83	23.98 ± 11.64	0.6249
PM _{2.5} PD (μg/m ³)	13.94 ± 9.75	16.15 ± 9.00	0.1231
PM_{2.5} PM (μg/m³)	13.97 ± 3.66	15.60 ± 3.55	0.0314

さらに、コントロールレベルで2群に分け比較すると、コントロール不良群では有意に前月のPM2.5平均値が高かった。全体としても、あるいはGSTP1遺伝子多型別にみても、今年度のデータ解析結果では、各種大気汚染濃度とEBC H2O2あるいは血清H2O2とは有意な相関を認めていないが、上記の結果は前月のPM2.5濃度がぜん息のコントロールや重症化に何らかの役割を有することを示唆している。今後、PM2.5濃度があるレベル（たとえば環境基準値の15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）以下の環境で、個人の酸化ストレスマーカーが一定レベル以上の値を示す群を、大気汚染への高感受性群と暫定的に定めて、その妥当性を検討してゆきたい。

(4) COPD患者における臨床バイオマーカーと大気汚染に関する検討

COPD患者35例（男性33例 女性2例）を対象にバイオマーカーと大気汚染との関連について検討した（平均年齢74.51歳）。臨床病期は1期：8名、2期：9名、3期：10名、4期：5名であった。まず、自宅から幹線道路までの距離については、%FEV1, %FVC, V50/V25, CRPと有意な相関を認めた。前日のPM2.5濃度はCOPDのCAT scoreとは有意な相関を示し、PM2.5濃度が高いほど症状が強かった（図8）。

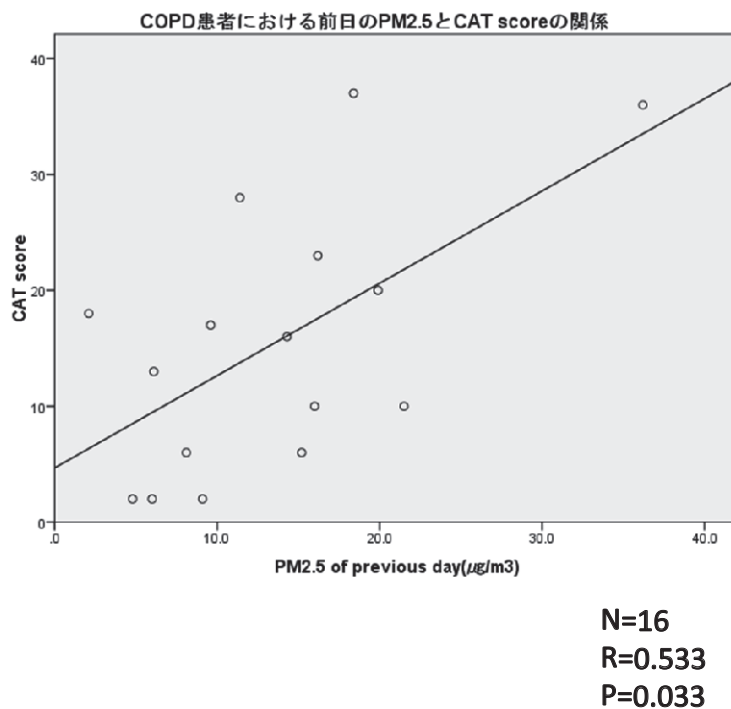


図8 COPD患者におけるPM2.5濃度と症状評価テストCAT scoreとの相関

5 考察

- (1) ぜん息の各種臨床検査指標の検討：気道炎症のバイオマーカーとして、FeNO, EBC H2O2および血清H2O2とそのほかの諸指標との相関を検討した。FeNOは好酸球数とIgEと正の相関を示す一方、白血球や好中球数と負の相関を示した。一方、EBC H2O2はIgEとは有意な正の相関を示し、IL-8とは相関傾向を示した。さらに血清H2O2とはWBC、好中球、CRP IL-8とが正の相関を示した。以上から、FeNOは好酸球性炎症の、H2O2は好中球性気道炎症の指標となりうると考えられた。

- (2) 呼吸機能障害、重症度、コントロールレベルと各種指標との関連性:今年度研究において、1 秒量や 1 秒率と相関するバイオマーカーを調べると、IL-8 と H2O2 が有意な負の相関関係を示した。重症度を目安とすると、白血球、好中球、および IL-8 が有意な相関があり、これらが高値であるほど重症であった。次に、3 か月以内の増悪（治療ステップアップもしくは予定外受診、緊急入院したか場合）の有無との関連因子を検討したところ、重症以上の群で中等症までの群に比べ有意に増悪が多かった。GINA のコントロール状態では poor control 群が、有意に 3 か月以内に悪化していた。さらに、増悪ありとなし群間で比較すると、白血球数、好中球が増悪あり群で有意に高値であり、以上から喘息群での悪化予測因子としては、白血球数、好中球、IL-8、%1 秒量が候補として考えられた。今後、これらのバイオマーカーについて ROC 解析と、多因子解析を進める予定である。
- (3) またぜん息の重症度と幹線道路からの距離との関連を見たところ、重症群は有意に 200m 未満に住んでいる人が多かった。
- (4) 気管支ぜん息患者における臨床病態と大気汚染との関連性に関する検討結果: GSTP1 遺伝子多型をもとに検討した。AA 群と AG 群とで、症状（コントロールレベル）、重症度、悪化の有無に有意な差はなかった。AA 群において前月の NO₂ 濃度は FeNO と有意に相関した ($r = 0.334$, $p = 0.037$)。PM_{2.5} と直近の臨床指標で有意な相関を示したものはなかった。検査日時を起点として 3 か月後までの増悪の有無で 2 群に分け、各種大気汚染濃度を比較した。その結果、2 群間で有意な大気汚染の差は認めなかったが、重症度別で見ると重症以上で有意に前月の PM_{2.5} の平均値が高く、そのほかの大気汚染濃度も高い傾向があった（表 4）。さらに、コントロールレベルで 2 群に分け比較すると、コントロール不良群では有意に前月の PM_{2.5} 平均値が高かった。以上から、前月の PM_{2.5} 濃度がぜん息のコントロールや重症化に何らかの役割を有することが示唆された。今後、PM_{2.5} 濃度があるレベル（たとえば環境基準値の 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）以下の環境下で、個人の酸化ストレスマーカーが一定レベル以上の値を示す群を、大気汚染への高感受性群と暫定的に定めて、その妥当性を検討してゆきたい。
- (5) COPD 患者における臨床バイオマーカーと大気汚染に関する検討:
- ぜん息群との比較として、COPD 患者を対象にバイオマーカーと大気汚染との関連について検討した。自宅から幹線道路までの距離については、%FEV₁, %FVC, V₅₀/V₂₅, CRP と有意な相関を認めた。前日の PM_{2.5} 濃度は COPD の CAT score とは有意な相関を示し、PM_{2.5} 濃度が高いほど症状が強かった（図 8）。COPD は大気汚染の影響を受け、またぜん息とのオーバーラップ群も多いことから今後検討する必要がある。

6 次年度に向けた課題

EBC 中酸化ストレスマーカーを評価し、その個人差の決定要因である抗酸化酵素の GSTP1 遺伝子多型も検討して、EBC 中バイオマーカーと高感受性の関連性をより明確にすることを目指した。AA 群と AG 群とで、症状（コントロールレベル）、重症度、悪化の有無に有意な差はなかった。また、気道炎症マーカーについて比較すると、血清 H₂O₂ は AA 群で有意に高かった。一方、EBC H₂O₂ や FeNO は AA 群と AG 群で差は認めなかった。また、血清 CRP も AA 群で有意に高かった。血清 H₂O₂ が白血球数、好中球、CRP, IL-6 と有意な相関を示したことを考慮すると、H₂O₂ は酸化ストレスを反映して好中球性気道炎症と関連すると推測された。喘息群での悪化予測因子としては、白血

球数、好中球、IL-8、%1 秒量が候補として考えられた。今後、これらのバイオマーカーについて ROC 解析と、多因子解析を進める予定である。さらに、大気汚染との関連性に関する検討では、AA 群において前月の NO₂ 濃度は FeNO と有意に相関した ($r=0.334$, $p=0.037$)。PM_{2.5} と直近の臨床指標で有意な相関を示したものはなかった。検査日時を起点として 3 か月後までの増悪の有無で比較したが、2 群間で有意な大気汚染の差は認めなかった。一方、重症度別で見ると重症以上で有意に前月の PM_{2.5} の平均値が高く、そのほかの大気汚染濃度も高い傾向があった(表 4)。さらに、コントロールレベルで 2 群に分け比較すると、コントロール不良群では有意に前月の PM_{2.5} 平均値が高かった。以上から、前月の PM_{2.5} 濃度がぜん息のコントロールや重症化に何らかの役割を有することが示唆された。今後、PM_{2.5} 濃度があるレベル (たとえば環境基準値の 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 以下の環境下で、個人の酸化ストレスマーカーが一定レベル以上の値を示す群を、大気汚染への高感受性群と暫定的に定めて、その妥当性を検討してゆきたい。気道の酸化ストレスマーカーとぜん息の臨床経過との関連性がより明確になれば、増悪や発症のハイリスク群の抽出とその効率的な対策の実施に寄与できると期待される。以上の大気汚染へのハイリスク群に大気汚染対策に資するような生活指導管理を行い、その有用性を評価する予定である。

次年度の研究展開の注意点として、全体の症例数を増やすことをはじめとして、喫煙や気道感染などの増悪因子、大気汚染物質ではオゾンも含めた検討、さらにぜん息・COPD オーバーラップ症候群 (ACOS) における検討も行ってゆく。

7 期待される成果及び活用の方向性

気管支ぜん息の増悪は時間外受診、救急医療、入院、さらに喘息死の危険因子である。その増悪の大きな要因としてクローズアップされているのが PM_{2.5} をはじめとする大気汚染物質である。大気汚染物質の健康影響が直接的・間接的な酸化ストレスによることが明らかにされ、その生体側の防御因子である抗酸化酵素の役割が注目されるようになった。従来の均一なマスとしての集団への健康影響の評価と対策ではなく、個人の感受性を考慮したリスク評価が急務となってきた。このような観点から、感受性決定因子として抗酸化酵素群の遺伝子多型を考慮した増悪への予測因子の解明が強く望まれる。そして、確立された個人のバイオマーカーを測定することにより、ぜん息患者の大気汚染物質へ高感受性群を抽出して、より効果的な生活指導や予防方法の開発につなげることが重要である。

【学会発表・論文】

平成 26 年度業績

【発表】

1. 中本 啓太郎, 和田 裕雄, 佐田 充, 乾 俊哉, 小川 ゆかり, 中村 益夫, 本多 紘二郎, 中島 明, 蘇原 慧伶, 山田 敦子, 長友 禎子, 田中 康隆, 高田 佐織, 渡辺 雅人, 横山 琢磨, 皿谷 健, 倉井 大輔, 石井 晴之, 滝澤 始, 後藤 元: 当院における重症喘息の臨床的検討 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会、大阪、2014. 4. 26
2. Keitaro Nakamoto, Hiroo Wada, Shingo Tsuji, Mitsuru Sada, Toshiya Inui, Masuo Nakamura, Kojiro Honda, Yasutaka Tanaka, Takashi Koide, Saori Takata, Takuma Yokoyama, Takeshi Saraya, Daisuke Kurai, Haruyuki Ishii, Hajime Takizawa: Clinical features and association with air pollution in patients with severe asthma. The 19th Congress of Asian Pacific Society of Respiriology, Bali, 2014. 11. 15
3. 皿谷 健 (杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科), 倉井 大輔, 石井 晴之, 木村 博一, 塚越 博之, 滝澤 始, 後藤 元, 佐々木 佳子, 小澤 邦寿: Mycoplasma pneumoniae 及び Chlamydia

pneumoniae の成人呼吸器疾患における持続感染の前視方的調査研究

Author : Source : 感染症学雑誌 (0387-5911) 88 巻 5 号 Page756-757 (2014. 09)

4. 大熊 康介(杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科), 皿谷 健, 佐田 充, 辻本 直貴, 小川 ゆかり, 中島 明, 高田 佐織, 倉井 大輔, 和田 裕雄, 石井 晴之, 滝澤 始, 後藤 元: 当院における成人マイコプラズマ肺炎の臨床及び画像的検討 感染症学雑誌 (0387-5911) 88 巻 5 号 Page755-756 (2014. 09)

5. 和田 裕雄(杏林大学 医学部呼吸器内科), 竹田 紘崇, 秋山 陽子, 西之野 梨奈, 柳下 由弥, 中村 益夫, 乾 俊哉, 滝澤 始: 当院在宅酸素療法(HOT)外来における患者の予後調査. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 (1881-7319) 24 巻 Suppl. Page170s (2014. 09)

6. 柳下 由弥(杏林大学医学部附属病院), 西之野 梨奈, 秋山 陽子, 青鹿 由紀, 竹田 紘崇, 和田 裕雄, 滝澤 始: HOT 外来患者の満足度調査からみた看護の課題. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 (1881-7319) 24 巻 Suppl. Page134s (2014. 09)

7. 倉井 大輔(杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科), 皿谷 健, 石井 晴之, 塚越 博之, 木村 博一, 滝澤 始: 入院を必要とした呼吸器疾患での呼吸器ウイルスの検出と臨床的特徴について 1 年間の前向き観察研究. 日本化学療法学会雑誌 (1340-7007) 62 巻 Suppl. A Page344 (2014. 05)

8. 皿谷 健(杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科), 倉井 大輔, 石井 晴之, 木村 博一, 塚越 博之, 佐々木 佳子, 小澤 邦寿, 滝澤 始, 後藤 元:

Mycoplasma pneumoniae 及び *Chlamydia pneumoniae* の成人呼吸器疾患における持続感染の前視方的調査研究. 日本化学療法学会雑誌 (1340-7007) 62 巻 Suppl. A Page255 (2014. 05)

9. 大熊 康介(杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科), 皿谷 健, 塚原 弥生, 佐田 充, 辻本 直貴, 小川 ゆかり, 中島 明, 蘇原 慧伶, 田中 康隆, 高田 佐織, 横山 琢磨, 倉井 大輔, 和田 裕雄, 石井 晴之, 滝澤 始, 後藤 元: 当院における成人マイコプラズマ肺炎の臨床及び画像的検討. 日本化学療法学会雑誌 (1340-7007) 62 巻 Suppl. A Page254 (2014. 05)

10. 和田 裕雄(杏林大学 医学部呼吸器内科), 萩原 真一, 山本 順寛, 滝澤 始: 健常人における呼吸生理機能と血中遊離脂肪酸 palmitoleic acid(16:1) の関連. 産業衛生学雑誌 (1341-0725) 56 巻臨増 Page471 (2014. 05)

11. 李 英姫(日本医科大学 衛生学公衆衛生学), 清水 孝子, 平田 幸代, 稲垣 弘文, 新海 雄介, 武田 健, 吾妻 安良太, 滝澤 始, 山本 雅之, 川田 智之: Nrf2 欠損マウスを用いたディーゼル排気粒子のブレオマイシン気道炎症病態への影響. 日本衛生学雑誌 (0021-5082) 68 巻 Suppl. PageS214 (2013. 03)

12. 乾 俊哉(杏林大学 呼吸器内科), 和田 裕雄, 佐田 充, 中本 啓太郎, 中村 益夫, 本多 紘二郎, 田中 康隆, 高田 佐織, 渡辺 雅人, 横山 琢磨, 皿谷 健, 倉井 大輔, 石井 晴之, 滝澤 始, 後藤 元: 気管支喘息、肺気腫症、オーバーラップ症候群の表現型検討と比較. 日本呼吸器学会誌 (2186-5876) 3 巻増刊 Page330 (2014. 03)

13. 倉井 大輔(杏林大学 呼吸器内科), 横山 恵美, 皿谷 健, 塚越 博之, 木村 博一, 石井 晴之, 滝澤 始, 後藤 元: 成人喘息発作における呼吸器ウイルスの関与についての検討. 日本呼吸器学会誌 (2186-5876) 3 巻増刊 Page314 (2014. 03)

14. 中本 啓太郎(杏林大学 呼吸器内科), 和田 裕雄, 佐田 充, 乾 俊哉, 小川 ゆかり, 中村 益夫, 本多 紘二郎, 中島 明, 蘇原 慧伶, 山田 敦子, 長友 禎子, 田中 康隆, 高田 佐織, 渡辺 雅人, 横山 琢磨, 皿谷 健, 倉井 大輔, 石井 晴之, 滝澤 始, 後藤 元: 当院における重症喘息の臨床的検討. 日本呼吸器学会誌 (2186-5876) 3 巻増刊 Page294 (2014. 03)

15. 李 英姫(日本医科大学 衛生学公衆衛生学), 清水 孝子, 平田 幸代, 稲垣 弘文, 川田 智之, 吾妻 安良太, 滝澤 始, 工藤 翔二: ヒト気管支上皮細胞においてディーゼル排気粒子は酸化ストレスにより上皮間葉転換を誘発する. 日本呼吸器学会誌 (2186-5876) 3 巻増刊 Page263 (2014. 03)

16. 加藤 冠(東京健生病院 内科), 久保田 雅子, 高野 智子, 成田 治, 佐藤 絵梨, 木村 文平, 滝澤 始: スパイロ施行時に行う CAT の臨床的意義の検討. 日本呼吸器学会誌 (2186-5876) 3 巻増刊 Page176 (2014. 03)

17. 中本 啓太郎(杏林大学 呼吸器内科), 和田 裕雄, 佐田 充, 乾 俊哉, 中村 益夫, 本多 紘二郎, 田中 康隆, 高田 佐織, 渡辺 雅人, 横山 琢磨, 皿谷 健, 倉井 大輔, 石井 晴之, 滝澤 始, 後藤 元: Flagellin によるヒト肺胞上皮細胞への影響. 日本呼吸器学会誌 (2186-5876) 3 巻増

刊 Page147(2014. 03)

18. 皿谷 健(杏林大学 呼吸器内科), 倉井 大輔, 石井 晴之, 木村 博一, 佐々木 佳子, 塚越 博之, 滝澤 始, 後藤 元: Mycoplasma pneumoniae 及び Chlamydia pneumoniae の成人呼吸器疾患における持続感染の前視的調査研究. 日本呼吸器学会誌 (2186-5876)3 巻増刊 Page125(2014. 03)

19. 滝澤 始: 呼吸器感染症における炎症病態とその治療戦略. 日本呼吸器学会誌 (2186-5876)3 巻増刊 Page106(2014. 03)

20. Masuo Nakamura, Hiroo Wada, Shin-ichi Inoue, Toshiya Inui, Kojiro Honda, Keitaro Nakamoto, Manabu Higaki, Mitsuru Sata, Saori Takata, Takuma Yokoyama, Akihiko Kudo, Tomoko Hanawa, Fumie Kobayashi, Hiroshi Kanma, Hajime Goto and Hajime Takizawa: Interleukin-17A/F regulates MMP-9 expression in the lung of mice after inhalation of cigarette smoke. ERJ September 1, 2014 vol. 44 no. Suppl 58 P3952

21. Hiroo Wada, Shin-ichi Hagiwara, Yorihiro Yamamoto, Hajime Goto, Ian Adcock and Hajime Takizawa: The lipokine, or palmitoleic acid (16:1), is a biomarker of lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ERJ September 1, 2014 vol. 44 no. Suppl 58 P3990.

22. Toshiya Inui, Hiroo Wada, Keitaro Nakamoto, Mitsuru Sada, Shingo Tsuji, Masuo Nakamura, Kojiro Honda, Yasutaka Tanaka, Takashi Koide, Saori Takata, Takuma Yokoyama, Daisuke Kurai, Takeshi Saraya, Haruyuki Ishii, Hikari Koyama, Toshiyuki Kogane, Masafumi Horie, Yu Mikami, Satoshi Noguchi, Hirotaka Matsuzaki, Yasuhiro Yamauchi, Tadashi Kohyama, Hajime Goto, and Hajime Takizawa : Influence of gene polymorphism on air pollutants- induced airway oxidative stress among asthmatic patients : APSR 2014, Bali 2014. 11.

【論文、著書】

1. 佐田 充(杏林大学 医学部呼吸器内科), 滝澤 始: 【最近の大気汚染とアレルギー疾患】 環境汚染とアレルギー 過去の大気汚染と喘息・呼吸器疾患

アレルギー・免疫(1344-6932)21 巻 10 号 Page1484-1491(2014. 09)

2. 辻 晋吾(杏林大学 医学部呼吸器内科), 滝澤 始: 【環境因子と呼吸器疾患】 大気汚染と呼吸器疾患 PM2.5 を中心に- 呼吸と循環(0452-3458)62 巻 10 号 Page921-932(2014. 10)

3. 中本 啓太郎, 辻 晋吾, 佐田 充, 乾 俊哉, 和田 裕雄, 滝澤 始: 大気汚染と呼吸器疾患 呼吸 33 巻 10 号 Page953-960(2014. 10)

4. 乾 俊哉(杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科), 中本 啓太郎, 和田 裕雄, 滝澤 始:

【大気汚染と呼吸器疾患】 大気汚染と喘息 呼吸器内科 (1884-2887)25 巻 6 号 Page489-496(2014. 06)

5. Wada H, Akiyama Y, Takeda H, Nakamura M, Takizawa H.

Social isolation in individuals with chronic respiratory failure undergoing long-term oxygen therapy. J Am Geriatr Soc. 2014 Sep;62(9):1807-8. doi: 10.1111/jgs.13010. No abstract available.

6. Saraya T, Kurai D, Ishii H, Ito A, Sasaki Y, Niwa S, Kiyota N, Tsukagoshi H, Kozawa K, Goto H, Takizawa H. Epidemiology of virus-induced asthma exacerbations: with special reference to the role of human rhinovirus. Front Microbiol. 2014 May 26;5:226. doi: 10.3389/fmicb.2014.00226. eCollection 2014. Review.

7. Noguchi S, Yamauchi Y, Takizawa H. Novel therapeutic strategies for fibrotic lung disease: a review with a focus on epithelial-mesenchymal transition.

Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2014 Jan;8(1):9-18. Review.