

(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 (PM_{2.5}) 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

【第10期環境保健調査研究の概要・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、わが国のぜん息死も年々減少傾向にある。しかし、その増悪(発作)は時間外受診、救急入院など多くの医療資源を必要とし、重要な問題である。そ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。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。そして個人の感受性を考慮したリスク評価が急務となってきている。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と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 (PM_{2.5}) 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)	小山 ひかり (帝京大学)	野口 智史 (東京大学)
幸山 正 (帝京大学)	金 俊行 (帝京大学)	松崎 博崇 (東京大学)
山内 康宏 (東京大学)	堀江 真史 (東京大学)	乾 俊哉 (杏林大学)
和田 裕雄 (順天堂大学)	三上 優 (東京大学)	佐田 充 (杏林大学)
渡辺 雅人 (杏林大学)	中本 啓太郎 (杏林大学)	

2 平成27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 (PM_{2.5}) 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、本研究で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。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、①抗酸化酵素群の遺伝子多型の同定、呼気凝集液(EBC)中バイオマーカー(抗酸化活性を含む)などの測定によ

る気道炎症病態の解析を行い、その増悪、コントロール不良、呼吸障害、及び大気汚染物質への感受性との関連性を検討し、②これらハイリスク群の効率的な抽出の指標を確立する。さらに、これらハイリスク群に効果的な日常管理指導法を確立することを目的とする。

3 平成27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2施設（杏林大学、帝京大学溝口病院）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。

5) 高リスク群（増悪、コントロール不良、呼吸障害、及び大気汚染物質への感受性など）の抽出と生活管理指導の効果の評価(図1)：

1. 対象：われわれの昨年度までの先行研究に基づいて、1) EBC 中酸化ストレスマーカーが高値群 (1 μ M 以上)、2) 直近 1 か月間のコントロール不良群、3) 重症度が重症持続型以上、のいずれかを満たすものを対象とする。疾患対照群として COPD, 間質性肺炎の各 10 例も対象とする。
2. 予想する人数：先行研究により、1) ~ 3) のいずれかに該当するのが約 50%であることから 120 名とする。
3. 研究デザイン：高リスク患者を 2 群に分け（ランダム化割り付けは本学・共同研究施設ともに呼吸器外科 武井秀史 准教授に電話・e-mail・Fax 等で連絡し割り付けて頂く）、ガイドラインに基づいた標準的治療/ぜん息管理指導に大気汚染に関する説明と悪化回避のための指導管理を 3 か月間行い、その効果を検証する。クロスオーバーデザインとして、各 3 か月間ののち交替とする。

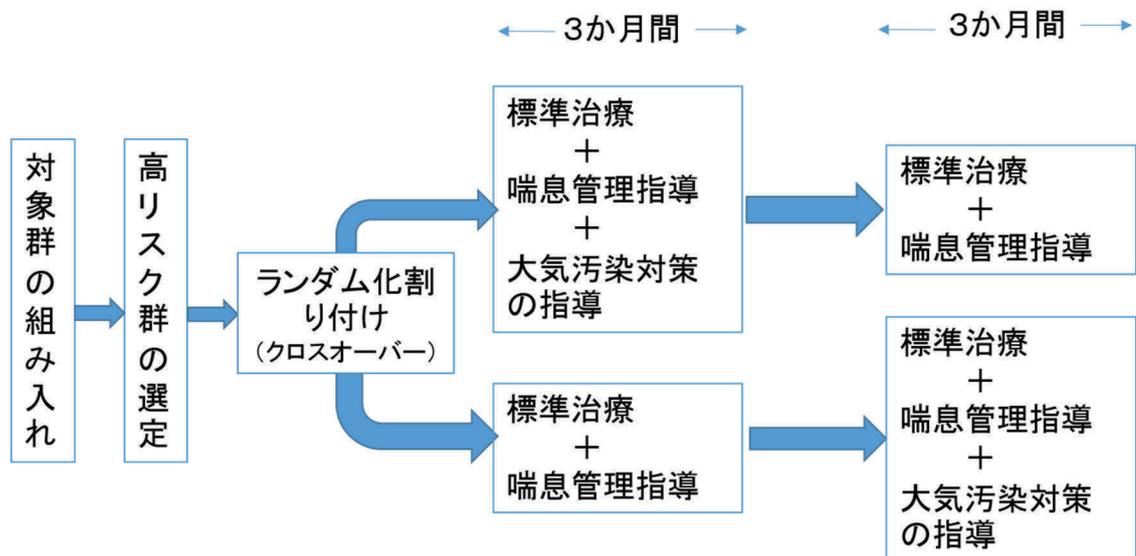


図1 研究デザイン

4 平成27年度の研究成果

(1) 全体解析：

杏林大学および帝京大学溝口病院において検討した気管支ぜん息、COPD, および両者のオーバーラップ計 257 例を対象とした。その結果、前月の大気中 NO₂ と PM_{2.5} 平均濃度は AG 群において血清 IL-8 濃度と正の有意相関を示した(図2、3)。

図2. 大気中NO₂と血清IL-8の相関
(帝京大学医学部附属溝口病院症例)

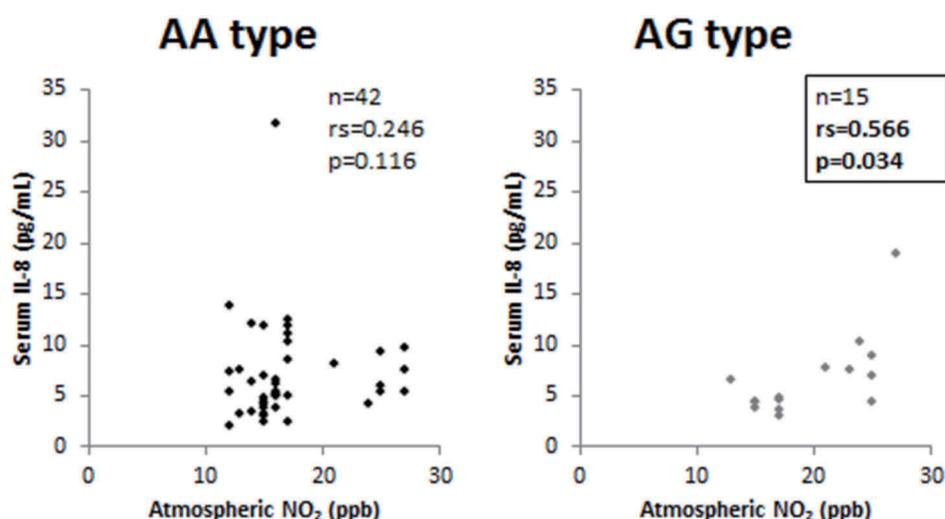
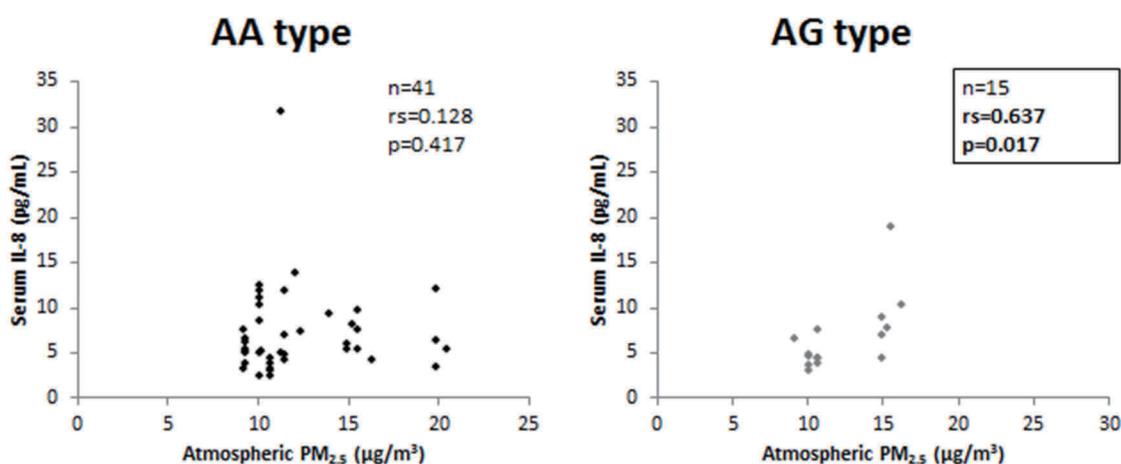


図3. 大気中PM_{2.5}と血清IL-8の相関
(帝京大学医学部附属溝口病院症例)



さらにAG typeの群にて血清IL-6濃度が、前月の大気中NO₂平均濃度(p=0.002, rs=0.323)と正の、PM_{2.5}(p=0.025, rs=-0.238)と負の有意相関を示した(図示さず)。以上のように、昨年度に引き続き、気道炎症マーカーと大気汚染濃度との間に有意な関連性を認めた。とくに、IL-8は前月のNO₂やPM_{2.5}と有意な正の相関が示されたことは興味深い。

(2) ぜん息群における高感受性群の抽出に関する検討:

1) 対象: 杏林大学に通院中のぜん息患者142例を対象とした。COPDおよび胸部CT上肺気腫を認める症例は除外した(表1)。

142例のうち男性53例、女性89例。平均年齢は54歳であった。非喫煙者が90例であったが、

現喫煙者ならびに既喫煙者は52例だった。GSTP-遺伝子多型はAAタイプが73例と最も多く、AGタイプが55例、GGタイプが2例、不明が12例だった。90%近くの患者が吸入ステロイド(ICS)を使用していた。全ぜん息患者のうち39.4%が鼻炎を、21.1%が副鼻腔炎を合併していた。

表1 杏林大学ぜん息対象症例の患者背景

Number	142
Sex (male/female)	53/89
Age (year)	54±16
Smoking status (current/ex/non)	15/37/90
Brinkman index	126±274
BMI (kg/m ²) n=141	24.2±5.0
GSTP-1 (AA/AG/GG/unknown)	73/55/2/12
Rhinitis, (%)	56(39.4)
Sinusitis, (%)	30(21.1)
Atopic dermatitis, (%)	14(9.9)
Use of ICS, (%)	125(88.0)
Use of LABA, (%)	108(76.1)
Use of LTRA, (%)	76(53.5)
Distance from major road (m)	197.0±175.3
NO ₂ pre-day (ppb) n=136	15.4±8.0
NO ₂ pre-month (ppb) n=138	16.8±5.4
NO _x pre-day (ppb) n=136	20.9±16.9
NO _x pre-month (ppb) n=138	22.9±11.4
PM _{2.5} pre-day (μg/m ³) n=123	13.6±8.5
PM _{2.5} pre-month (μg/m ³) n=124	14.9±37
Photochemical oxidant pre-week (ppb)	27.4 ± 10.2

各種バイオマーカーの意義については、血清H₂O₂は白血球、好中球、CRPならびにIL-6と正の相関を認めた。また、EBC中のH₂O₂はIL-8と正の相関を認めた。FeNOは好酸球、IgEと負の相関を認めた。また、白血球、好中球と負の相関を認めた。

これらの結果は前年度から引き続き、酸化ストレスは好中球、IL-8関連性気道炎症と関連し、一方FeNOが好酸球性炎症と関連することを改めて示唆している。

図 ぜん息における呼吸障害とバイオマーカーの相関

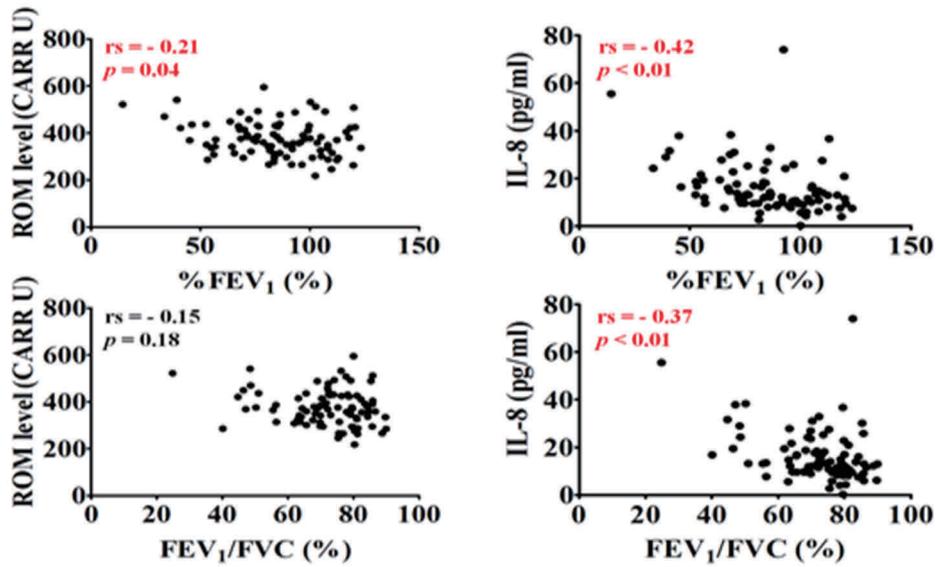


図4 ぜん息の呼吸障害と炎症バイオマーカーの相関

ぜん息における呼吸障害の程度と各種バイオマーカーとの相関を検討した結果、血清中 IL-8 や H_2O_2 が%1秒量や1秒率と有意な負の相関を示した(図4)。すなわち、これらバイオマーカーがぜん息の呼吸障害に関連することを示唆した。

ぜん息の気道炎症や重症度に及ぼす喫煙の影響が重要視されている。今年度の研究でも、その点を検討した。ぜん息患者を喫煙なし群(non-smoker)と喫煙あり群(ex- or non-smoker)の2群に分けて検討した。喫煙あり群では男性の割合が有意に多かった。呼吸機能においてはVC、1秒量が喫煙歴群で高値だった。また、喫煙あり群の方が治療ステップならびに重症度が有意に高かった(表示さず)。

ぜん息重症度とバイオマーカーについて検討した。まずぜん息患者を軽症～中等症群と重症群の2群で患者背景を比較すると、重症群の方が喫煙歴を有する割合やBrinkman indexは有意に高かった。ACTは重症群では有意に低かった。GSPT-1遺伝子多型においては、AA群とAG群の割合に差は認めなかった。大気汚染レベルで検討してみると、両群で有意な差は認めなかったが、前日の $PM_{2.5}$ は重症群で高い傾向があった。また、重症群の方が幹線道路からの距離が近い所に住んでいる傾向があった。バイオマーカーを比較すると、重症群の方が白血球、IL-8、EBC中 H_2O_2 も有意に高かった(表示さず)。

次に、ぜん息のコントロールレベルとバイオマーカーについて検討した。ぜん息を症状のWell controlled群とUncontrolled群に分けて検討した。その結果、Uncontrolled群の方が白血球、好中球が有意に高く、FeNOは有意に低かった。また、血清 H_2O_2 、EBC中の H_2O_2 はUncontrolled群で高い傾向が見られた(表示さず)。

さらに、増悪の有無からみた病態の比較では、各検査を行った時点から3か月後までの増悪のリスクを評価するための検討を行った。増悪の定義は予定外受診ならびに緊急入院した場合と定義した。全142例中、13例で3か月以内に増悪が見られ、増悪ありの群の方が有意に症状、

治療ステップならびに重症度が高かった。GINA の分類でも同様の傾向が見られ、ACT については増悪群の方が有意に低かった(表示さず)。

バイオマーカーや呼吸機能測定値を両群で比較すると、白血球、好中球が増悪あり群で有意に高値であった。また、増悪群で IL-6、血清 H₂O₂ で高い傾向を示し、好酸球は低い傾向が見られた。非喫煙者と喫煙者(既喫煙者+現喫煙者)と比べると、喫煙者の方が増悪の率が多い傾向にあったが、有意差は認めなかった。

大気汚染レベルについて着目すると、増悪あり群と増悪なし群では有意な差は認めなかった。居住地の幹線道路からの距離においても両群で差は見られなかった。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では、居住地から幹線道路までの距離と各指標とは、有意な相関関係は認めなかった。ぜん息の重症度が上がるに従い幹線道路からの距離が短い傾向が見られたが、各群との有意な差は認めなかった(図5)。また、昨年の結果では、ぜん息の重症群が有意に200m 以内の居住者に多かったが、今年度は傾向こそあるものの有意差は見られなかった(図示さず)。

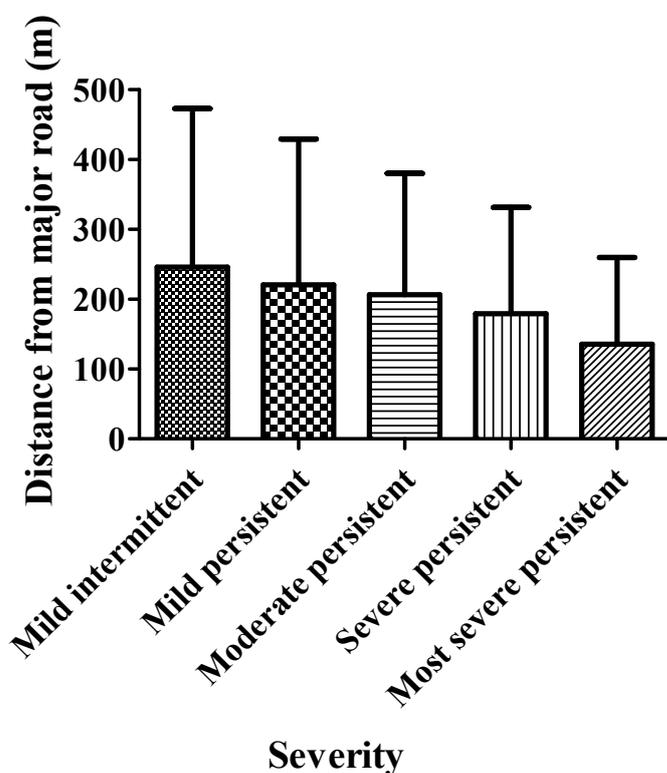


図5 ぜん息の重症度と自宅から幹線道路までの距離

大気汚染物質の濃度とぜん息の諸指標の関連性では、前日ならびに前月の NO₂、NO_xならびに PM_{2.5} の濃度を測定し、ぜん息患者の症状指標である ACT との検討を行った。

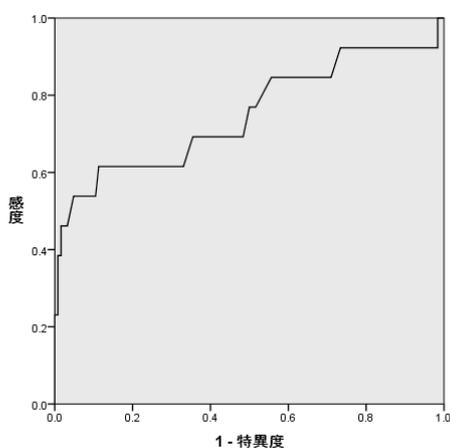
その結果、前日の NO₂濃度が高い方が、ACTが有意に低かった。また、前日の NO_xと前月の PM_{2.5}の濃度が高いほど、ACTが低い傾向にあった(表示さず)。

以上の検討から、ぜん息増悪に関連する諸因子として、ぜん息重症度、喫煙、バイオマーカーとして末梢血白血球数、IL-8、 H_2O_2 などが、さらに大気汚染では前日の NO_2 濃度、前日の NO_x と前月の $PM_{2.5}$ の濃度が候補となった。そこで、ぜん息増悪のリスク因子を同定するために、ROC解析を行った。

3 か月以内の増悪の有無について、因子ごとに検討した(図6)。バイオマーカーでは白血球、好中球はそれぞれ $AUC=0.749$ 、 $AUC=0.762$ であり、 $P<0.05$ であった。有意差を認めなかったが、血清 H_2O_2 が $AUC=0.655$ 、IL-6が $AUC=0.658$ 、好酸球が $AUC=0.352$ であった。

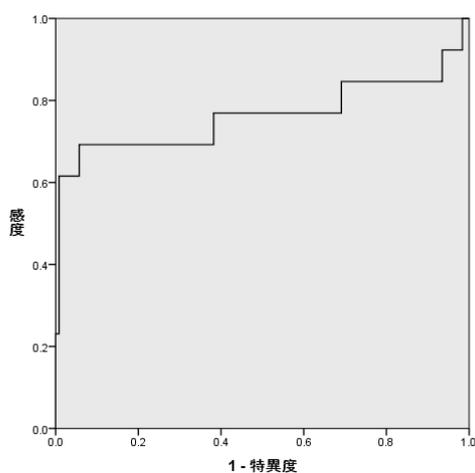
一方、ぜん息の症状、治療ステップ、重症度、GINAの症状、GINAの治療ステップのACTはそれぞれ AUC が 0.765 、 0.736 、 0.777 、 0.724 、 0.158 であり、いずれも $P<0.05$ であった。

白血球



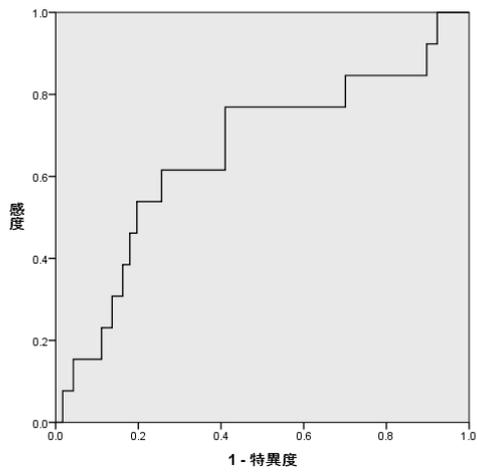
$AUC: 0.749$
 $95\% CI: 0.573-0.926$
 $P value: 0.003$

好中球



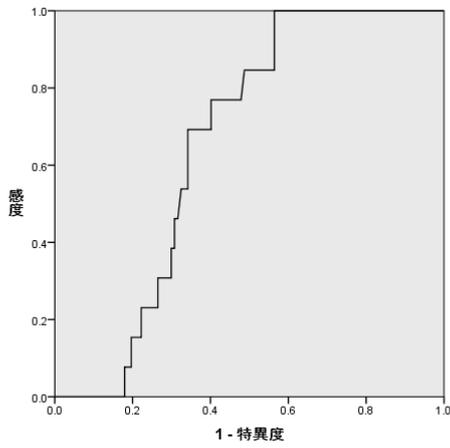
$AUC: 0.762$
 $95\% CI: 0.563-0.962$
 $P value: 0.002$

IL-6



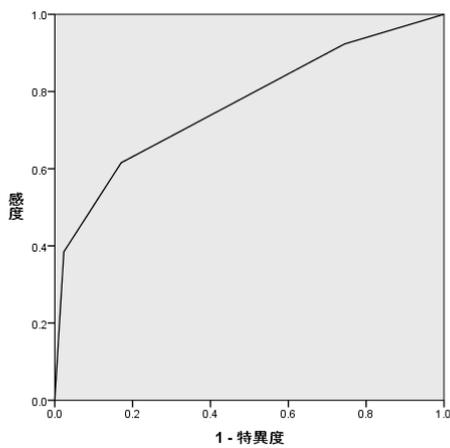
AUC: 0.658
95% CI: 0.489-0.828
P value: 0.062

血清 H₂O₂



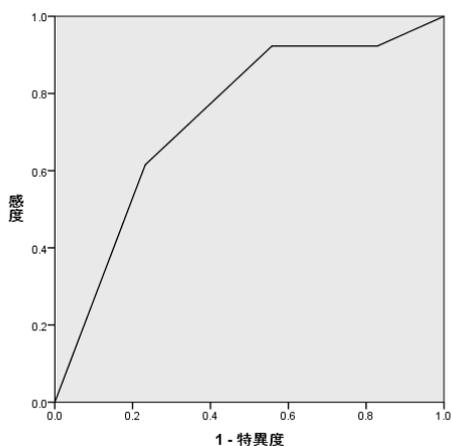
AUC: 0.655
95% CI: 0.556-0.753
P value: 0.068

症状



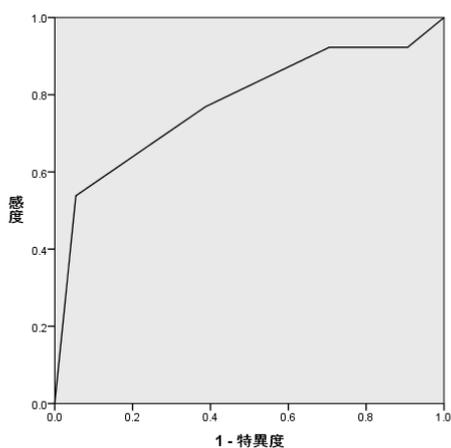
AUC: 0.765
95% CI: 0.607-0.922
P value: 0.002

治療ステップ



AUC: 0.736
95% CI: 0.598-0.875
P value: 0.001

重症度



AUC: 0.777
95% CI: 0.618-0.936
P value: 0.001

図6 ぜん息増悪のリスク因子：ROC解析

上記の結果から、白血球、好中球、IL-6、血清H₂O₂、症状、治療ステップ、重症度、GINAの症状、GINAの治療ステップは高値なほど、好酸球、%VC、ACTは低値なほど増悪のリスクがあることが予想された。

続いて、Youden Index (感度+特異度-1) もしくは $(1-\text{感度})^2 + (1-\text{特異度})^2$ の最小値からカットオフ値を検討した。

その結果、カットオフ値をそれぞれ、

- 白血球 8500/ μ L以上
- 好中球 6073/ μ L以上
- 好酸球 93/ μ L以下

IL-6 1.19pg/mL以上

血清H₂O₂ 369.5 U. CARR以上

%VC 102.0%以下

症状 中等症持続型

治療ステップ 4以上

重症度 重症持続型 以上

GINAの症状 Uncontrolled以上

GINAの治療ステップ 4以上

ACT 17以下

に設定すると、白血球、好中球、IL-6、血清H₂O₂、症状、治療ステップ、重症度、GINAの症状、GINAの治療ステップはカットオフ値以上で、好酸球、%VC、ACTはカットオフ値以下で有意に増悪していることが分かった。

(3) COPDにおける解析結果：

次にCOPD患者における臨床検査値や重症度と大気汚染物質との関係性を検討した。杏林大学医学部附属病院を受診したCOPD 50例を対象とした(表示せず)。

COPDの重症度と酸化ストレスのマーカーの関係性を検討した。EBC中のH₂O₂は血清IL-8と有意な相関を認めた(図7右)。また、同様にCAT scoreとも有意な負の相関を示した(図7左)。

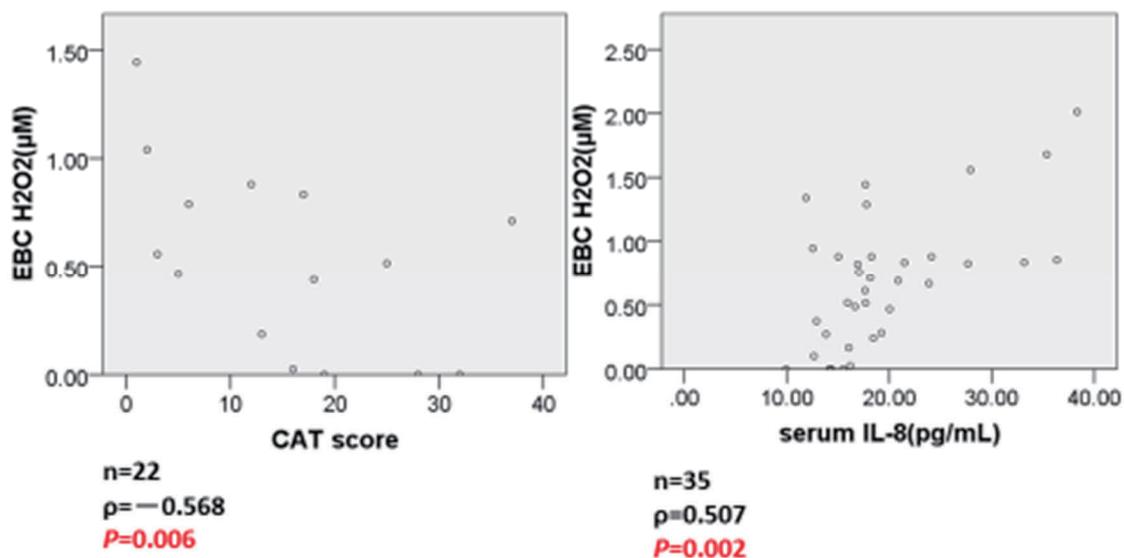


図7 EBC中H₂O₂濃度と臨床指標との相関

大気汚染状況と各臨床指標との相関についての検討を行った。幹線道路との距離はバイオマーカーとして有用と考えられた血清IL-8濃度やEBC中のH₂O₂濃度、血清中のH₂O₂濃度とは有意な相関を示さなかった。

次に大気汚染状況と各臨床指標との相関をGST P1遺伝子多型毎で比較した。

前日のPM_{2.5}濃度での検討ではAA群において血清IL-6濃度(ρ=0.457、P=0.017)及び血清H₂O₂

濃度 ($\rho=0.392$ 、 $P=0.043$)の2項目で有意な相関を認めた。しかし、AG群においては血清 H_2O_2 濃度 ($\rho=0.628$ 、 $P=0.012$)のみであった(図示さず)。前年度に引き続き、COPDの気道炎症病態に大気汚染に関連する酸化ストレスが関与する可能性が示唆された。

(4) 指導管理プロトコールについて：

当施設の倫理委員会の承認が11月になったこともあり、現在気管支ぜん息22例に対しランダム化割り付けを行い、そのうちの12例が3か月間の経過を確認できた。12例のうち、標準治療+ぜん息管理治療群が8例、標準治療+ぜん息管理治療+大気汚染対策の指導群が4例であった。そのうち、現時点で解析可能なACQ5、ACT、EBC中のH2O2について解析を行った。1次評価項目であるACQ5スコアは、標準治療+ぜん息管理治療群において 0.9 ± 0.7 点から 0.7 ± 0.6 点に、標準治療+ぜん息管理治療+大気汚染対策の指導群においてACQ5スコアは 1.3 ± 1.5 点から 1.4 ± 1.4 点になった。ACQ5スコアの変化量は、両群間で差を認めなかった($P=0.1001$)。そのほかの指標についても有意な変動は認めなかった。

5 第10期環境保健調査研究の総括

(1) 第10期環境保健調査研究における各年度の目標(計画)

【平成26年度】

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2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 H_2O_2 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関連を検討した。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関連を検討した。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。

【平成27年度】

1) 目的

本研究は、① ぜん息群において抗酸化酵素群(HO-1、Nrf-2、GST など)の遺伝子多型の同定、呼気凝縮液(EBC)中バイオマーカー(抗酸化活性を含む)などの測定による気道炎症病態の解析を行い、その増悪、コントロール不良、呼吸障害、及び大気汚染物質への感受性との関連性を検討し、これらハイリスク群の効率的な抽出の指標を確立する。さらに、② これらハイリスク群に効果的な日常管理指導法を確立することを目的とする。気道炎症のバイオマーカーを探索する際の比較対照のために、抗酸化酵素群の遺伝子多型の同定以外の諸指標の検討は健常者、そのほかの呼吸器疾患の患者(慢性閉塞性肺疾患(COPD)、各種びまん性肺疾患、肺がん患者)においても実施する。

2) 対象

健常人(30例)、あるいは、気管支ぜん息が疑われる患者、気管支ぜん息(3か月以内の喫煙患者、COPD合併患者は除く)の診断がついた患者(240例)、そのほかの呼吸器疾患の患者(COPD 10例、各種びまん性肺疾患 10例、肺がん患者 10例)。気管支ぜん息患者 240例のうち、高リスク患者は120名となる見込み。(症例数の設定根拠は後述)

3) 方法 前向き介入試験

本研究は、2段階に分かれている。①ハイリスク患者を抽出する方法を確立し、②ハイリスク患者に、ぜん息の増悪を回避するための生活指導を行う。

①問診、血液・EBC中のバイオマーカー測定、抗酸化酵素の遺伝子多型、呼吸機能検査、現在の気管支ぜん息の治療状況(本邦の気管支ぜん息ガイドラインでの気管支ぜん息の重症度と治療ステップ)からハイリスク群を予測する方法を確立する。血液およびEBC中のバイオマーカーは、疾患コントロールおよび健常人でも測定し、病勢評価の比較対象とする。

②ハイリスク群を2群(A群、B群)に割り付ける(モニタリング・ランダム化割り付けは呼吸器外科 武井秀史 准教授)。A群は、標準的薬物療法/ぜん息管理指導(3か月)の後に標準的薬物療法/ぜん息管理指導+大気汚染指導(3か月)を行い、B群は、標準的薬物療法/ぜん息管理指導+大気汚染指導(3か月)の後に標準的薬物療法/ぜん息管理指導のみ(3か月)を行う(クロスオーバー割り付け)。大気汚染指導の内容は、公開されている地域別大気汚染データをもとに、大気汚染物質から回避するように指導する。

(2) 第10期環境保健調査研究における研究成果

【平成26年度】

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：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、以上からぜん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) 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。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。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。

【平成27年度】

今年度は、より多数の症例数で検討を進めることができた。主に3つの検討を行った。

1) 全体解析：杏林大学および帝京大学溝口病院において検討しえた気管支ぜん息、COPD、および両者のオーバーラップ計257例について解析した。その結果、気道炎症マーカーと大気汚染物質の濃度との相関において、AA type ($p<0.001$, $rs=0.320$)、AG type ($p=0.003$, $rs=0.317$) の

群共に、前月の大気中 PM_{2.5} 平均濃度は血清 IL-8 濃度と正の有意相関を示した。さらに、AG type の群にて血清 IL-6 濃度が、前月の大気中 NO₂ 平均濃度 (p=0.002, rs=0.323) と正の、PM_{2.5} (p=0.025, rs=-0.238) と負の有意相関を示した。昨年度に引き続き、気道炎症マーカーと大気汚染濃度との間に有意な関連性を認めた。とくに、IL-8 は前月の NO₂ や PM_{2.5} と有意な正の相関が示されたことは興味深い。本結果からは、ぜん息および COPD において、抗酸化酵素の GST P1 遺伝子多型により、酸化ストレス感受性の個体差を反映した様々な病態機序が関与していると思われた。

2) ぜん息群における高感受性群の抽出に関する検討：杏林大学に通院中のぜん息患者 142 例を対象とした。前年度同様、酸化ストレス H₂O₂ は好中球、IL-8 関連性気道炎症と関連し、一方 FeNO が好酸球性炎症と関連することを示唆した。さらに、ぜん息における呼吸障害の程度との相関では、血清中 IL-8 や H₂O₂ が 1 秒量や 1 秒率と有意な負の相関を示した。喫煙あり群では男性が有意に多く、治療ステップならびに重症度が有意に高かった。GSTP-1 遺伝子多型 AA 群では ESR、CRP が有意に高値であった。

ぜん息重症度とバイオマーカーに関する検討では、重症群の方が喫煙歴を有する割合が有意に多く、Brinkman index は有意に高かった。コントロールレベル ACT は重症群では有意に低かった。GSPT-1 遺伝子多型においては、AA 群と AG 群の割合に差は認めなかった。バイオマーカーを比較すると、重症群の方が白血球、IL-8、EBC 中 H₂O₂ が有意に高かった。さらに、最近 3 か月以内の増悪の有り無しからみた病態の比較では、増悪ありの群の方が有意に症状、治療ステップならびに重症度が高かった。GINA の分類でも同様の傾向が見られ、ACT については増悪群の方が有意に低かった。バイオマーカーからみると白血球、好中球が増悪あり群で有意に高値であった。また、増悪群で IL-6、血清 H₂O₂ で高い傾向を示し、好酸球は低い傾向が見られた。

大気汚染レベルについて着目すると、重症度では両群で有意な差は認めなかったが、前日の PM_{2.5} は重症群で高い傾向があった。また、重症群の方が幹線道路からの距離が近い所に住んでいる傾向があった。増悪あり群と増悪なし群では大気汚染レベルや居住地の幹線道路からの距離においても両群で差は見られなかった。症状指標である ACT との検討を行うと、前日の NO₂ 濃度が高い方が、ACT が有意に低かった。また、前日の NO_x と前月の PM_{2.5} の濃度が高いほど、ACT が低い傾向にあった。オゾンを含めそれ以外で有意な相関は認めなかった。

以上の検討をふまえ、ぜん息増悪のリスク因子を同定するために、ROC 解析を行った。3 か月以内の増悪の有無について、因子ごとに検討した。バイオマーカーでは白血球、好中球はそれぞれ AUC=0.749、AUC=0.762 であり、P<0.05 であった。ぜん息の症状、治療ステップ、重症度、GINA の症状、GINA の治療ステップの ACT はそれぞれ AUC が 0.765、0.736、0.777、0.724、0.158 であり、いずれも P<0.05 であった。

以上から、ぜん息の増悪のリスク因子としては、白血球、好中球、IL-6、血清 H₂O₂、症状、治療ステップ、重症度、GINA の症状、GINA の治療ステップなどが有用であることが示された。なお、多因子化解析は増悪した症例が少なく、今回は解析できなかった。

今年度のぜん息の管理指導の対象例は、当初からの研究計画通り、われわれの昨年度までの先行研究に基づいて、1) EBC 中酸化ストレスマーカーが高値群 (1 μ M 以上)、2) 直近 1 か月間のコントロール不良群、3) 重症度が重症持続型以上、のいずれかを満たすものを対象とした。現在までに気管支ぜん息 22 例に対しランダム化割り付けを行い、そのうちの 12 例が 3 か月間の経過を確認できた。12 例のうち、標準治療+ぜん息管理治療群が 8 例、標準治療+ぜん息管理治療+大気汚染対策の指導群が 4 例であった。そのうち、現時点で解析可能な ACQ5、ACT、EBC 中の

H202について解析を行った。1次評価項目であるACQ5スコアは、標準治療+ぜん息管理治療群において 0.9 ± 0.7 点から 0.7 ± 0.6 点に、標準治療+ぜん息管理治療+大気汚染対策の指導群においてACQ5スコアは 1.3 ± 1.5 点から 1.4 ± 1.4 点になった。ACQ5スコアの変化量は、両群間で差を認めなかった($P = 0.1001$)。そのほかの指標についても有意な変動は認めなかった。

3) COPDにおける解析結果：次にCOPD患者における臨床検査値や重症度と大気汚染物質との関係性を検討した。杏林大学医学部付属病院を受診したCOPD 50例を対象とした。血清IL-8濃度とCAT scoreで有意な負の相関がみられた。EBC中の H_2O_2 は血清IL-8およびCAT scoreと有意な相関を示した。血清中の H_2O_2 はBMI、%FEV1、1秒率と有意な相関を認めた。前日の $PM_{2.5}$ 濃度での検討ではAA群において血清IL-6濃度及び血清 H_2O_2 濃度の2項目で有意な相関を認めた。しかし、AG群においては血清 H_2O_2 濃度のみであった。このように項目に変化はあるものの前年度同様AA群の方がAG群と異なり複数項目で相関があり、AA群はAG群よりも大気汚染の影響を受けやすいと考えられた。COPDの気道炎症病態にも大気汚染関連の酸化ストレスの役割が示唆された。

6 期待される活用の方向性

わが国を含む先進国では、大気中の汚染物質の環境基準を設けて、その規制を行ってきた。これらは、これまでの疫学データから、さらに高感受性の個体、たとえばぜん息罹患者などを考慮した安全係数をかけて、算定した数値を基にしており、政策的にも産業界などの協力を得ながら進展されてきたものである。気管支ぜん息の増悪は時間外受診、救急医療、入院、さらにぜん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り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。平成26, 27年度の以上の成果をもとに、ぜん息増悪のリスク群を抽出して、より密な管理指導をおこなうことで、より効率的な治療管理が可能となると思われる。H27年度は、ぜん息増悪のリスク因子を同定するために、ROC解析を行った。バイオマーカーでは白血球、好中球、血清 H_2O_2 、ぜん息の症状、治療ステップ、重症度、GINAの症状、GINAの治療ステップが有望と思われた。なお、多因子化解析は増悪した症例が少なく、今回は解析できなかった。

今回のデータからは大気汚染への高感受性群の抽出を直接的に行うことはできなかったが、さらなる検討により高リスク群を抽出可能となれば、より濃厚な管理指導により健康被害を軽減化できる可能性があり、今回進行中の研究がその先駆けとなると期待される。

また、全体解析及びCOPD群の解析結果からは、COPD群が明らかに大気汚染物質により悪化の影響を受けていることが示唆されており、その高感受性群の抽出や効果的な管理指導法も今後の課題と思われた。

以上により、ソフト3事業のより効率的な遂行が可能になると期待される。ぜん息増悪の高リスク群および大気汚染に対する高感受性群を抽出して、より綿密な発作予防のために生活指導が

確立すると期待している。

【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 Chlamydomphila 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 Chlamydomphila 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: 健康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. 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)
15. 加藤 冠(東京健生病院 内科), 久保田 雅子, 高野 智子, 成本 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)
16. 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方的調査研究. 日本呼吸器学会誌 (2186-5876)3 巻増刊 Page125(2014. 03)
17. 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
18. Hiroo Wada, Shin-ichi Hagiwara², Yorihiro Yamamoto³, Hajime Goto¹, Ian Adcock⁴ 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.
19. 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. Mikami Y, Matsuzaki H, Horie M, Noguchi S, Jo T, Narumoto O, Kohyama T, Takizawa H, Nagase T, Yamauchi Y. Lymphotoxin β Receptor Signaling Induces IL-8 Production in Human Bronchial Epithelial Cells. PLoS One. 2014 Dec 11;9(12):e114791. doi: 10.1371/journal.pone.0114791. eCollection 2014.
6. 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.
7. Saraya T, Kurai D, Nakagaki K, Sasaki Y, Niwa S, Tsukagoshi H, Nunokawa H, Ohkuma K, Tsujimoto N, Hirao S, Wada H, Ishii H, Nakata K, Kimura H, Kozawa K, Takizawa H, Goto H.

Novel aspects on the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and therapeutic implications. *Front Microbiol.* 2014 Aug 11;5:410. doi: 10.3389/fmicb.2014.00410. eCollection 2014.

8. 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.

9. Horie M, Saito A, Yamauchi Y, Mikami Y, Sakamoto M, Jo T, Nakajima J, Takizawa H, Nagase T, Kohyama T. Histamine induces human lung fibroblast-mediated collagen gel contraction via histamine H1 receptor. *Exp Lung Res.* 2014 Jun;40(5):222-36. doi: 10.3109/01902148.2014.900155.

10. Tamura M, Watanabe M, Nakajima A, Kurai D, Ishii H, Takata S, Nakamoto K, Sohara E, Honda K, Nakamura M, Inui T, Wada H, Takizawa H, Goto H. Serial quantification of procalcitonin (PCT) predicts clinical outcome and prognosis in patients with community-acquired pneumonia (CAP). *J Infect Chemother.* 2014 Feb;20(2):97-103. doi: 10.1016/j.jiac.2013.09.005. Epub 2013 Dec 11.

11. 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.

平成 27 年度業績

【発表】

1. 中本 啓太郎, 和田 裕雄, 辻 晋吾, 佐田 充, 乾 俊哉, 中村 益夫, 本多 紘二郎, 高田 佐織, 横山 琢磨, 倉井 大輔, 皿谷 健, 石井 晴之, 滝澤 始: 気管支喘息患者におけるバイオマーカーの検討. 第 64 回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2015 年 5 月 26 日
2. Keitaro Nakamoto, Keitaro Nakamoto, Hiroo Wada, Shingo Tsuji, Mitsuru Sada, Toshiya Inui, Masuo Nakamura, Kojiro Honda, Yasutaka Tanaka, Takashi Koide, Saori Takata, Masato Watanabe, Takuma Yokoyama, Takeshi Saraya, Daisuke Kurai, Haruyuki Ishii, Hajime Takizawa: Oxidative stress and biomarkers in patients with bronchial asthma. ERS International Congress, Amsterdam, 2015. 9. 29
3. 乾 俊哉, 中本 啓太郎, 佐田 充, 辻 晋吾, 中村 益夫, 田中 康隆, 小出 卓, 高田 佐織, 横山 琢磨, 倉井 大輔, 皿谷 健, 石井 晴之, 和田 裕雄, 滝澤 始. 成人喘息管理 気管支喘息、COPD、ACOS の表現型の比較検討(会議録). アレルギー (0021-4884) 64 巻 3-4 号 Page485(2015. 04). 第 64 回日本アレルギー学会学術大会 (5 月)
4. 乾 俊哉, 中本 啓太郎, 佐田 充, 辻 晋吾, 中村 益夫, 渡辺 雅人, 小川 ゆかり, 小出 卓, 高田 佐織, 横山 琢磨, 皿谷 健, 倉井 大輔, 石井 晴之, 松崎 博崇, 野口 智史, 三上 優, 堀江 真史, 金 俊行, 小山 ひかり, 和田 裕雄, 山内 康宏, 幸山 正, 滝澤 始. 喘息、COPD 及びオーバーラップにおけるバイオマーカーと大気汚染物質 GSTP1 遺伝子多型の影響(会議録). 日本職業・環境アレルギー学会雑誌 (1349-5461) 23 巻 1 号 Page57(2015. 06) 第 46 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 (7 月)
5. Toshiya Inui, Keitaro Nakamoto, Mitsuru Sada, Shingo Tsuji, Masuo Nakamura, Yasutaka Tanaka, Takashi Koide, Saori Takata, Takuma Yokoyama, Takeshi Saraya, Daisuke Kurai, Haruyuki Ishii, Hiroo Wada, and Hajime Takizawa. Phenotypic characterization of asthma-COPD overlap syndrome: comparison with asthma and COPD. EUROPEAN RESPIRATORY journal. Vol 46, Issue suppl 59, Published 1 September 2015. ERS INTERNATIONALCONGRESS 2015 (9 月)
6. Toshiya Inui, Keitaro Nakamoto, Mitsuru Sada, Shingo Tsuji, Masuo Nakamura, Masato Watanabe, Yukari Ogawa, Takashi Koide, Saori Takata, Takuma Yokoyama, Daisuke Kurai, Takeshi Saraya, Haruyuki Ishii, Toshiyuki Kogane, Hikari Koyama, Hirotaka Matsuzaki, Satoshi Noguchi, Yu Mikami, Masafumi Horie, Yasuhiro Yamauchi, Hiroo Wada, Tadashi Kohyama, and Hajime Takizawa. Influence of gene polymorphism on biological markers in patients with

asthma and COPD associated with air pollutants. *Respirology*. Volume 20, Issue Supplement S3, pages 76-80, December 2015. The 20th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (12月)

7. 佐田 充(杏林大学 呼吸器内科), 和田 裕雄, 乾 俊哉, 中本 啓太郎, 中村 益夫, 本多 紘二郎, 堀江 真史, 三上 優, 野口 智史, 山内 康弘, 滝澤 始: 気管支喘息患者における GSTP1 遺伝子多型と大気汚染の影響. *日本呼吸器学会誌* (2186-5876)4 巻増刊 Page276(2015.03)

8. 佐田 充, 乾 俊哉, 中本啓太郎, 和田 裕雄, 中村 益夫, 小山ひかり, 金 俊行, 幸山 正, 堀江 真史, 三上 優, 野口 智史, 松崎 博崇, 山内 康宏, 滝澤 始: 気管支喘息および COPD における血清バイオマーカー、呼気一酸化窒素、呼気凝縮液に関する検討 第34回気道分泌研究会、札幌、2015.7.11.

9. Mitsuru Sada, Hiroo Wada, Keitaro Nakamoto, Toshiya Inui, Shingo Tsuji, Masuo Nakamura, Kojiro Honda, Yasutaka Tanaka, Takashi Koide, Saori Takata, Takuma Yokoyama, Daisuke Kurai, Takeshi Saraya, Haruyuki Ishii, Masafumi Horie, Yu Mikami, Satoshi Noguchi, Yasuhiro Yamauchi, Tadashi Kohyama, and Hajime Takizawa : Influence of air pollutants and Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism in patients with bronchial asthma. *ATS 2015, Denver, MAY 17, 2015*

【論文、著書】

1. Takizawa H : Editors : Li YJ, Umezawa M, Takizawa H, Takeda K, and Kawada T. *PM2.5: Role of Oxidative Stress in Health Effects and Prevention Strategy*. pp1-257. (2015)

出版社 : Nova Science Publishers, Inc. Hauppauge, NY.

2. Higaki M, Wada H, Mikura S, Yasutake T, Nakamura M, Niikura M, Kobayashi F, Kamma H, Kamiya S, Ito K, Barnes PJ, Goto H, Takizawa H. Interleukin-10 modulates pulmonary neutrophilic inflammation induced by cigarette smoke exposure. *Exp Lung Res*. 2015 Dec;41(10):525-34.

3. Matsuzaki H, Mikami Y, Makita K, Takeshima H, Horie M, Noguchi S, Jo T, Narumoto O, Kohyama T, Takizawa H, Nagase T, Yamauchi Y. Interleukin-17A and Toll-Like Receptor 3 Ligand Poly(I:C) Synergistically Induced Neutrophil Chemoattractant Production by Bronchial Epithelial Cells. *PLoS One*. 2015 Oct 27;10(10):e0141746.

4. Nakamura M, Wada H, Honda K, Nakamoto K, Inui T, Sada M, Watanabe M, Takata S, Yokoyama T, Saraya T, Kurai D, Ishii H, Goto H, Kamma H, Takizawa H. Clarithromycin ameliorates pulmonary inflammation induced by short term cigarette smoke exposure in mice. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015 Dec;35:60-6.

5. Takizawa H. Impacts of Particulate Air Pollution on Asthma: Current Understanding and Future Perspectives. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2015 Jun 23. [Epub ahead of print] PMID: 26100558

6. 金 俊行, 滝澤 始 : ディーゼル排気微粒子「災害・大気汚染と呼吸器障害」最新医学 70:1240-1243, 2015.

7. 矢内 勝, 石原 享介, 滝澤 始, 棟方 充 : [座談会] 災害・大気汚染と呼吸器障害最新医学 70:1165, 2015.

8. 小出 卓 : PM_{2.5} の健康被害影響。THE LUNG-perspectives (0919-5742)23 巻 4 号 Page344-347(2015.11)

9. 肥留川 一郎 : 治療薬の選択 喘息から考える(解説/特集) 呼吸器内科 (1884-2887)28 巻 4 号 Page297-302(2015.10)

10. Li YJ, Takizawa H, Azuma A, Kawada T. Antioxidant Interventions as Potential Protective Strategies for Populations Susceptible to Diesel Exhaust Particles (Chapter 16). In: *PM2.5: Role of Oxidative Stress in Health Effects and Prevention Strategy* (Editors: Li YJ, et al) ; 211-225. (2015) 出版社 : Nova Science Publishers, Inc. Hauppauge, NY.