

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

代表者：大田 健

### 【研究課題全体の目的、構成】

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

### 【研究項目1】

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

##### 1 研究従事者（○印は研究リーダー）

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

##### 2 平成18年度の研究目的

気管支ぜん息(ぜん息)の主な病態である気流制限と慢性の気道炎症を標的にした長期管理支援と保健指導を確立する目的で、適切な長期管理の継続を障害する要因を把握し、効果的に解決する患者指導法を構築する。特にワーキンググループ1では、1) 第6期の調査研究において作成した患者指導のための「ぜん息テキスト」を活用して、適切な自己管理のもとでガイドラインに沿った長期管理が実行出来るように患者指導を行う。2) 指導の前後におけるぜん息のコントロール状態を、喘息症状、

ピークフロー(PEF)値、ぜん息コントロールテスト(ACT)などを網羅したぜん息日誌、QOL 質問表、呼吸機能検査、患者の治療アドヒアランスなどの変化により評価する。また、3) 各種の患者背景因子を調査し、指導効果との関連について検証する。なお、今回用いた ACT によるぜん息症状のコントロール状態が患者自身正しく認識できているかを、医師の専門的・客観的な評価と比較して検証した。

### 3 平成18年度の研究の対象及び方法

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

#### (1) 指導前における対象患者とその背景因子について

対象として班員施設に外来通院中の64例の成人ぜん息患者を選んだ。その内訳は、男性36例、女性28例で、50~70歳代が73.4%を占め、その内85.9%が成人発症型ぜん息であった。罹病期間は5年未満が33.9%、10年以上が52.5%で、重症度は軽症間欠型・持続型22.6%、中等症持続型46.8%、重症持続型27.4%、最重症持続型3.2%であった。薬物治療の遵守(アドヒアランス)状況は、アドヒアランス良好(医師の服薬指示遵守率が80%以上)な患者が90.5%を占めた。

#### (2) 患者指導法

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

#### (3) 指導効果の評価法

長期管理の指導効果に影響を及ぼす患者背景因子や環境因子として、アレルギーの有無(総IgEと抗原特異IgE)、喫煙歴と喫煙量、アスピリンぜん息の有無、副鼻腔炎の有無、他のアレルギー疾患の有無、COPD合併の有無、ツベルクリン反応陽転歴、ペット飼育歴、睡眠障害(SAS)や胃食道逆流(GERD)、心身症の有無などを問診調査した。さらに指導前と指導後(4~8週後)に、ぜん息コントロールテスト(ACT)とピークフロー測定値を記入したぜん息日誌の作成、QOL 質問表(AHQ-33, Japan)調査、呼吸機能(スパイログラム)を行った。

### 2) ぜん息コントロールテスト(ACT)の検証

国立病院機構南岡山医療センターと岡山大学医学部第二内科の外来通院喘息患者110例を対象に、ACTを医師による問診、および帰宅後1週間以内に患者自身に記載してもらい郵送で83例を回収した。その重症度は、軽症間欠型9例、軽症持続型25例、中等症持続型30例、重症持続型44例であった。

### 4 平成18年度の研究成果

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

#### 1) 背景因子の特性

##### (1) 性別要因

喫煙歴に関しては男性患者が圧倒的に多く、Ex-smokerが79.2%を占め、Current smokerが2例いた。末梢気道の指標である%V50は男性が有意に低値を示していた。また、男性は血清総IgE抗体値が高値で、HD陽性者も女性17.4%に比して男性が42.3%と有意に多かった。

##### (2) 年齢要因

50～60 歳代にペット（犬、猫）飼育者が多く、成人発症型ぜん息患者は%FEV1.0 が低値であった。

### （3）罹病期間

罹病期間が1年未満患者では、それ以上の長期患者に比して%V50 が良好であった。

### （4）重症度要因

中枢気道の閉塞性換気障害の指標である%FEV1.0 はステップ分類による重症度間で有意に障害がみられ、特にステップ4で低下が著しかった。また患者の記載した ACT のスコアも各ステップ間に有意差があり、ステップ3で高いスコアの症例が多かった。また QOL の評価では、各ステップ間での QOL スコアに有意差が認められ、重症度に従いスコアが高値の傾向であった。

## 2) 患者指導による効果の評価

### （1）ぜん息コントロールテスト (ACT)

症例登録後に実施した患者指導前後での ACT のスコアは、指導後有意に高値となりコントロールの改善効果が示された（図1）。

### （2）QOL 質問表 (AHQ-33, Japan)

患者自身が総合的に感じるぜん息の関連症状や生活の質の改善度を示す QOL スコアは、指導後有意に低値となり QOL の改善効果が明瞭に示された（図2）。

## 3) ぜん息コントロールテスト (ACT) の検証

患者自身が申告した ACT スコアと、医師の問診によるスコア間には高い相関がみられた（図3）。また、医師の評価した重症度ステップ分類別のスコアは、ステップ1の症例ではスコアが23.6点、ステップ2が19.5点、ステップ3が13.6点であった。

同時に行ったぜん息重症度に関する患者の認識と担当医の評価については、一致例が82例中31例37.8%であり、患者の58.5%が医師の評価よりも軽症に認識していることが判明した（図4）。また、110例のぜん息治療の実態調査から、75.5%の症例ではぜん息重症度とガイドラインに示されている治療ステップ内容が一致していたが、21.8%の症例は一段階下、3例は二段階下の治療を行っている実態も判明した（図5）。

## 5 考察

慢性疾患であるぜん息の治療は、無症状期を含めて長期にわたり継続させることが求められる。即ち、適切な治療薬の指示とそれを遵守する指導が必須となる。それを達成するためには、ぜん息病態の理解と患者・医療側の相互信頼が必要である。しかし、多忙な日常診療の中では困難な問題が山積しており、その隘路を解決する為によりの確な指導マニュアルの確立が求められる。

本研究では、まず「ぜん息テキスト」（第6期の成果）等を用いた患者指導で長期管理し、その効果を評価する指標の検証と患者が抱える背景因子や環境因子から阻害要因と促進因子を抽出することを試みた。その結果、患者から理解度等で高い評価を得ている「ぜん息テキスト」を用いて患者の弱点を重点的に指導したこともあり、ぜん息症状と PEF 値及び ACT を記載するぜん息日誌の導入や QOL 質問票等のアンケートが自らの健康（ぜん息コントロール）に対する関心を誘起させ、ACT と QOL のスコア評価が有意に改善して期待以上の成果が得られた。また簡便で臨床に応用可能な ACT スコアと QOL スコア等の有用性が明らかに出来たことから、症状を中心とするこれらのスコアが長期管理評価指標として今後の調査に活かそう。またぜん息患者の症状表現をスコア化したぜん息コントロールテス

ト (ACT) の精度を検証し、ACT が医師の判定と良く一致していたことから、今後ぜん息のコントロールを正確に評価する一方法として問題ないものと考えられた。なおぜん息治療の実態は、ガイドラインで示されるよりも不足の治療を行っている症例がかなりあり、患者のアドヒアランス不良のみならず医師側の認識も新たにしなければならない場合も想定される。

今年度の研究では、調査期間の関係で対象患者が成人発症型ぜん息で治療に対するアドヒアランスの良好な症例に偏っており、また症例数並びに評価期間が十分とはいえなかった。その為背景因子や環境因子から阻害要因と促進因子を解析することができず、次年度への課題としたい。

## 6 次年度以降の計画

今年度登録した症例をさらに長期（6～12ヶ月）にわたって経過観察すると共に、ぜん息のコントロールやアドヒアランスが不良な症例も含めて追加登録して、コントロールの障害因子と促進因子を検索する。また、ぜん息症状、PEF 値、ACTなどを網羅した新ぜん息日誌の作成により、ぜん息のコントロールの状態が把握できるようにする。さらにワーキンググループ2の成果を組み込んで、ぜん息患者の長期管理支援とコントロールの評価のためのより良い指標の検索、および患者背景因子や環境因子の影響を解明できる保健指導マニュアルの作成にとりかかる。

## 7 社会的貢献

ぜん息予防・管理ガイドラインに準じて行う治療が普及した結果、患者・家族のQOLが改善し喘息死が減少した。しかしなお多くの患者は、繰り返すぜん息発作の恐怖と苦痛、社会活動への負の貢献を強いられている。この現状をさらに改善させる為になすべきことは、長期にわたる根気よい治療の継続である。本研究で得られる適切な保健指導のマニュアルと実施体制が揃えば、アドヒアランスが不良な患者を救い継続の維持が困難な時期を乗り切ることも可能となり、社会への貢献を果たすことができると考えられる。

図1. ACTスコア(指導前 vs 指導後)

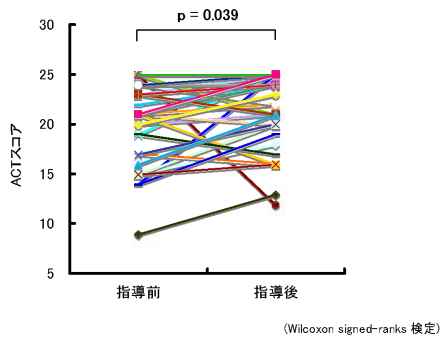


図2. QOLスコア(指導前 vs 指導後)

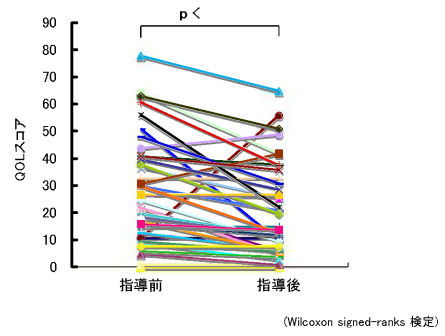


図3. 医師の問診と患者ACT点数の相関性

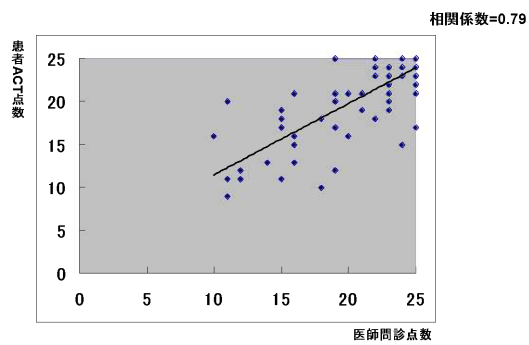


図4. 重症度に応じた治療をしているか？

喘息重症度	現在の治療			
	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
軽症間欠型	9	0	0	0
軽症持続型	4	21	0	0
中等症持続型	2	6	22	0
重症持続型	0	1	14	31

図5. 患者が考える重症度と医師の診断した重症度

現在の治療を考慮した喘息重症度	患者アンケート		
	軽症	中等症	重症
軽症間欠型	7	0	0
軽症持続型	16	3	0
中等症持続型	17	6	0
重症持続型	15	16	2

## 【研究項目 2】

### II-3-(2) ぜん息コントロールの評価方法の確立と自己管理の推進

#### 1 研究従事者（○印は研究リーダー）

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

#### 2 平成18年度の研究目的

患者指導のための「ぜん息テキスト」を用いた患者指導の評価を行なう。指導前と指導8週後の呼吸機能、QOL 質問表、ぜん息コントロールテスト、喀痰中好酸球検査、呼気NO測定、呼気凝縮液採取を施行する。特にワーキンググループ2では、1）長期管理によるぜん息コントロールの評価方法の確立を目標に、喀痰中好酸球検査、呼気NO測定、呼気凝縮液分析をコントロールの指標として用いていくことの妥当性について検証する。具体的には、ぜん息のコントロール状態を反映するぜん息重症度や肺機能（閉塞性障害、気道過敏性）と、喀痰中好酸球検査、呼気NO測定、呼気凝縮液分析との関連についての検討を行う。さらに、2）自己管理の推進に向けて、患者自身だけではなく担当医もぜん息コントロールの状態がより正確に把握できるぜん息日誌の作成を目指す。

#### 3 平成18年度の研究の対象及び方法

##### 1) 喀痰中好酸球検査によるぜん息重症度別の気道炎症の評価

健常者およびぜん息患者（軽症持続型、重症持続型）を対象に高張食塩水吸入後に誘発喀痰を採取し、喀痰中の好酸球比率、好中球比率およびTNF- $\alpha$ 濃度を測定した。ぜん息患者についてはぜん息重症度と喀痰中好酸球比率、好中球比率との関連を検討し、また喀痰中好中球比率とTNF- $\alpha$ 濃度との相関についても検討した。

##### 2) ぜん息の診断および治療反応性の評価における呼気NO濃度測定の有用性

健常者、ぜん息患者およびCOPD患者を対象に呼気NO濃度（Sievers社）を測定し、ぜん息患者とCOPD患者では気流制限についても評価した。疾患による呼気NO濃度の差異を評価し、呼気NO濃度と気流制限の程度との関連について検討した。また、3週間以上咳嗽や喘鳴が持続する症例を対象に呼気NO濃度を測定し、ぜん息の診断における呼気NO濃度測定の有用性に関する検討を行った。さらに、8週間の吸入ステロイド療法をぜん息患者に施行し、その前後における呼気NO濃度の変化と気流制限および気道過敏性の変化との関連について検討した。

##### 3) ぜん息患者の呼気凝縮液中における炎症関連物質発現と肺機能との関連

ぜん息患者および健常者からEcoScreen（Jaeger社）を用いて呼気凝縮液を採取し、ぜん息患者では気流制限、気道過敏性、ピークフロー変動性についても評価した。呼気凝縮液中のサイトカイン、ケモカイン、増殖因子の発現をProtein array法（Ray Biotech社）を用い網羅的に測定し、健常者と比較してぜん息患者の気道において発現が亢進している炎症関連物質を同定した。また炎症関連物質の発現レベルと生理学的パラメーターとの関連性について検討した。さらに呼気凝縮液中の炎症関連物質の定量を目的として、Luminex200（日立ソフト社）を用い20種の炎症関連物質を網羅的に測定した。

#### 4) ぜん息日誌の作成

患者自身がぜん息の状態を評価するだけでなく、担当医が患者の状態を容易に把握することができるぜん息日誌は、ぜん息コントロールの評価方法の確立と自己管理の推進に有用である。従来からぜん息日誌に用いられてきたぜん息症状に加え、すでに海外で作成され科学的評価がなされている Asthma Control Test™ の日本語版（ぜん息コントロールテスト）の評価項目やピークフロー値を網羅したぜん息日誌の作成を試みた。

#### 4 平成18年度の研究成果

1) 健常人と比較して、ぜん息患者の誘発喀痰では好酸球比率が上昇していることが観察された（図6）。重症持続型ぜん息と軽症持続型ぜん息では好酸球比率の有意な差はなかった。一方で、喀痰中の好中球は、健常人と喘息患者での差が認められなかったが、重症持続型ぜん息では有意に誘発喀痰中好中球比率が上昇し（図7）、好酸球比率と相関することが観察された。なおこれと関連して試験管内ではあるが、IL-8 活性化好中球が、好酸球刺激因子の存在がなくとも、好酸球の基底膜通過遊走を誘導することを見出した。重症ぜん息における好中球の集積の程度は、喀痰中の TNF- $\alpha$  濃度と相関を示した（図7）。

図6. ぜん息患者における喀痰中の好酸球比率と好中球比率

健常人と比較してぜん息患者の誘発喀痰では好酸球比率が上昇していた。一方、好中球比率には差を認めなかった。

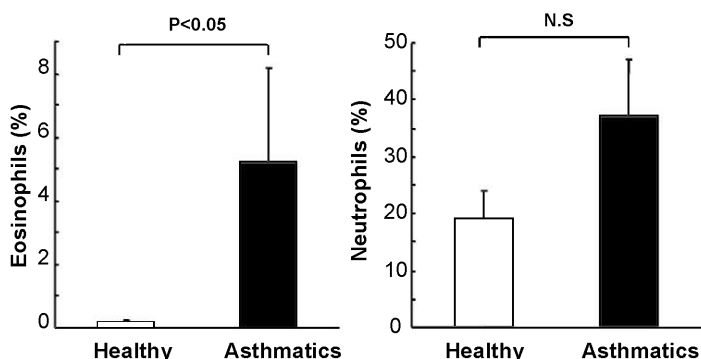
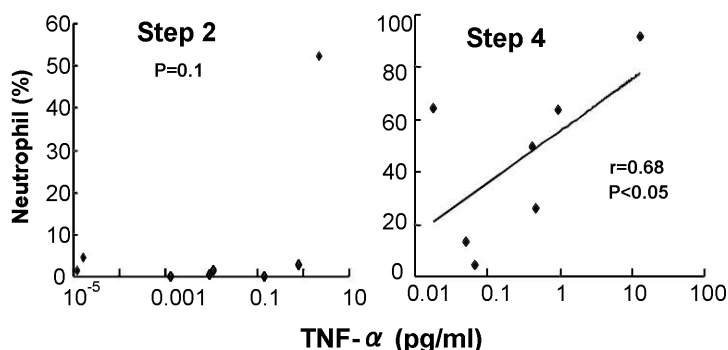


図7. ぜん息重症度別の喀痰中の好中球比率と TNF- $\alpha$  濃度の関連

喀痰中の好中球比率の上昇は、軽症と比較して重症ぜん息に有意に認められ、その程度は喀痰中の TNF- $\alpha$  濃度と相関を示した。



2) 健常人、ぜん息患者、COPD 患者における呼気 NO 濃度は、それぞれ 9.1ppb、48.1ppb、11.3ppb であり、ぜん息患者の呼気 NO 濃度は健常人や COPD 患者と比較して有意に高値であった（図8）。ぜん息患者においては呼気 NO 濃度と一秒量の程度との間に相関が認められたが、COPD 患者では相関が認められなかった（図8）。また3週間以上咳嗽や喘鳴が持続する症例の診断はぜん息、咳ぜん息、

非好酸球性気管支炎、その他の疾患の四群に分けられたが、非ぜん息性好酸球性気管支炎およびその他の疾患と比較して、ぜん息および咳ぜん息では有意に呼気 NO 濃度が高値であった。ぜん息を鑑別するための呼気 NO 濃度の cut off 値は 38.8ppb で、感度 71%、特異度 100%であった。さらに 8 週間の吸入ステロイド療法によりぜん息患者の呼気 NO 濃度は有意に減少し、呼気 NO 濃度の減少の程度と一秒量および気道過敏性の改善の程度との間に相関が認められた (図 9)。

図 8. ぜん息患者と COPD 患者の呼気 NO 濃度と閉塞性障害の関連

ぜん息患者の呼気 NO 濃度は COPD 患者と比較して有意に高値であり、閉塞性障害の程度との有意な相関は、ぜん息患者においてのみ認められた。

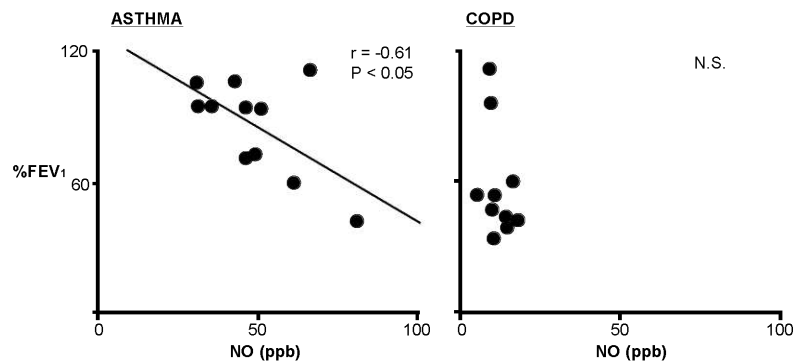
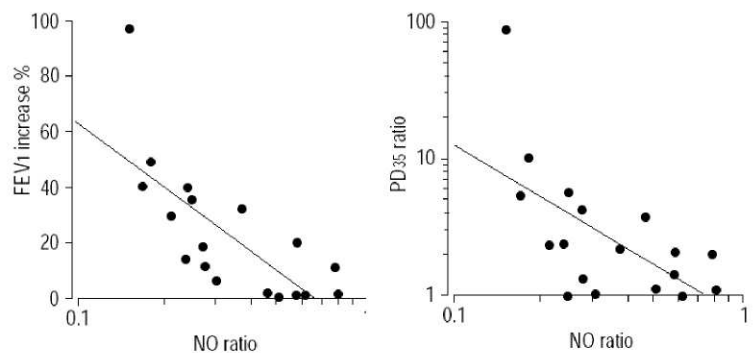


図 9. ステロイド療法によるぜん息患者の呼気 NO 濃度の変化と閉塞性障害、気道過敏性の変化との関連

ステロイド療法によりぜん息患者の呼気 NO 濃度は有意に減少し、呼気 NO 濃度の減少の程度と閉塞性障害および気道過敏性の改善の程度との間に相関が認められた。

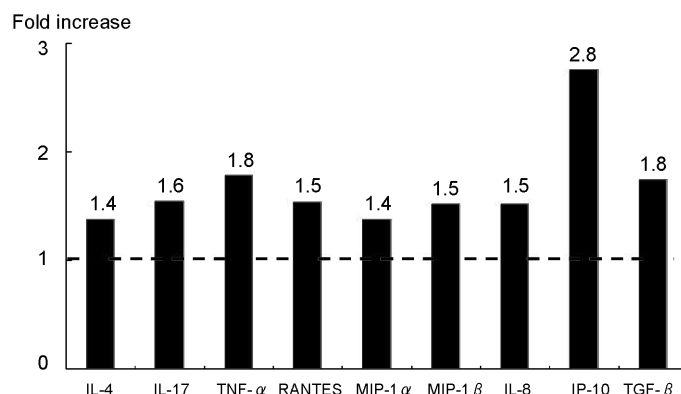


3) ぜん息患者の呼気凝縮液においては、IL-4, IL-8, IL-17, TNF- $\alpha$ , RANTES, IP-10, TGF- $\beta$ , MIP-1 $\alpha$  および MIP-1 $\beta$  の発現が健常人と比較して有意に亢進していた (図 10)。ぜん息患者の呼気凝縮液中における RANTES の発現レベルは、一秒量と呼吸抵抗の程度と相関が認められた

(図 11)。また TNF- $\alpha$  と TGF- $\beta$  の発現レベルは、気道過敏性およびピークフロー変動性の程度との間に相関が認められた。さらに Luminex200 を用いた呼気凝縮液中の炎症関連物質の定量により、IP-10, GM-CSF, Eotaxin などが検出可能であった。

図 10. ぜん息患者の呼気凝縮液で発現が亢進していた炎症関連物質

Protein array 法で測定した 40 種の炎症関連物質の内、図に示した 9 種の物質が、健常者に比べぜん息患者の呼気凝縮液中において有意に

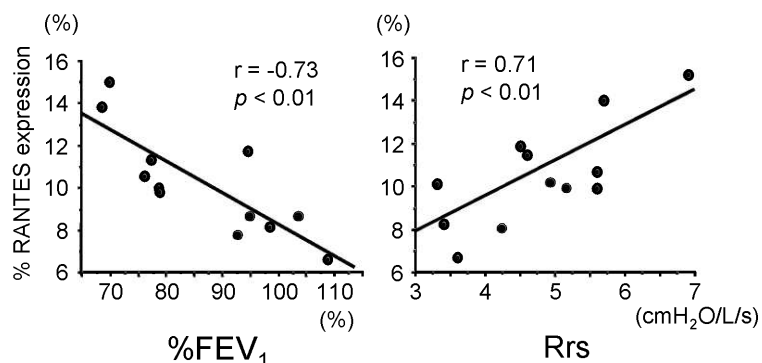




発現が亢進していた。

図 1 1. 呼気凝縮液中の RANTES 発現  
と閉塞性障害の程度との関連

ぜん息患者より採取した呼気凝縮液中の RANTES 発現レベルと閉塞性障害の指標である一秒量および呼吸抵抗の程度との間に有意な相関が認められた。



4) ぜん息症状に加え、ぜん息コントロールテストの各評価項目の点数とピークフローの測定値が記入可能となったぜん息日誌の原案を班員により作成した。

## 5 考察

従来、ぜん息の気道炎症の評価には気管支生検や気管支肺胞洗浄液が用いられてきた。しかしながらこれらの評価方法は侵襲的で、ぜん息コントロールの評価方法として反復実施することは困難であった。本研究において、ぜん息コントロールの新しい指標として検討を行なった喀痰中好酸球検査、呼気 NO 測定、呼気凝縮液分析はいずれも非侵襲的で反復実施が容易である。しかも今回の検討結果から、これらの新しい指標はぜん息患者のコントロール状態を反映するぜん息重症度や肺機能（閉塞性障害、気道過敏性）と良好な相関を認められることが明らかになったことより、ぜん息コントロールの指標として検討を進めていく価値があるものと考えられた。今後、患者指導によるぜん息の状態（ぜん息コントロールテスト、QOL スコア、症状点数、ピークフロー値などの呼吸機能）の変化とこれらの気道炎症のバイオマーカーの変化との関連について検討し、ぜん息コントロールの評価方法としての有用性を明らかにしていく必要がある。

## 6 次年度以降の計画

18年度の患者指導を継続し、十分な症例数を対象に検討することを目指す。インフォームドコンセントを得たあと作成された手引書を用いて患者指導を行い、前向き調査として指導の前後でぜん息コントロールテスト、QOL スコア、ぜん息症状点数、呼吸機能などを指標としてぜん息の状態を評価する。さらに喀痰中好酸球検査、呼気 NO 測定、呼気凝縮液分析については指導の前後において採取した検体の測定あるいは解析を行ない、ぜん息コントロールの評価方法としての有用性に関する検討を推進する。具体的には、手引書を用いた患者指導の前後におけるぜん息コントロールテスト、QOL スコア、症状点数、呼吸機能の変化と、喀痰中好酸球検査、呼気 NO 濃度、呼気凝縮液分析の変化との関連性を検討し、これらの新しいぜん息コントロール評価法の確立を目指す。

## 7 社会的貢献

患者管理のための「ぜん息テキスト」がより多くの症例で活用されることで、ガイドラインに沿った長期管理が適切な自己管理のもとに実行されることが期待される。特に長期管理の成否の鍵を握ることとして、コントロールの状態を客観的に評価する方法を確立することは重要である。ピー

クフローメーターの普及率が必ずしも高くないことから、ワーキンググループ2では、ぜん息コントロールテストの自己管理の指標としての有用性を検証する。さらに気道炎症の状態を評価する方法が未だ確立されていないことから、その新しい方法として呼気凝縮液、呼気NO濃度、喀痰中好酸球などを検討する。これらの新たなぜん息管理の指標が確立されれば、患者も担当医もぜん息のコントロール状態を客観的に評価することが可能となり、ぜん息への理解の深まり、吸入ステロイド薬などの服薬アドヒアランスの改善、ぜん息増悪の早期検出と早期対応、などに結び付くことが期待される。その結果、ぜん息患者のQOL向上に寄与するだけでなく、ぜん息死の減少や効果的なぜん息治療の推進による社会的損失の防止に貢献できるものと考えられる。

## 【発表学会・論文】

ワーキンググループ1

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

1. Edakuni N, Ikuta K, Yano S, Nakataki E, Muguruma H, Uehara H, Tani M, Yokota J, Aizawa H, Sone S. Restored expression of the MYO18B gene suppresses orthotopic growth and the production of bloody pleural effusion by human malignant pleural mesothelioma cells in SCID mice. *Oncol Res.* 2006; 16: 235-43.
2. Koga T, Fujimoto K, Aizawa H. Effect of smoking on lifestyle interventions to prevent diabetes. *Lancet.* 2007;369:365
3. Kinoshita T, Hoshino T, Imaoka H, Ichiki H, Okamoto M, Kawayama T, Yodoi J, Kato S, Aizawa H. Thioredoxin prevents the development and progression of elastase-induced emphysema. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 ;354:712-9.
4. Aizawa H. COPD: non-pharmacologic treatment. *Intern Med.* 2007;46:85-6
5. Noda K, Sasaki K, Fujimi K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Wakugawa Y, Kiyohara Y, Iida M, Aizawa H, Iwaki T. Quantitative analysis of neurofibrillary pathology in a general population to reappraise neuropathological criteria for senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): the Hisayama Study. *Neuropathology.* 2006; 26: 508-18.
3. Morimatsu Y, Kawano F, Aizawa H. Pneumopericardium following rupture of the oesophagus. *Lancet.* 2006; 368:1991.
4. Koga T, Kawaguchi A, Aizawa H. Physical activity and cardiovascular risk in children. *Lancet.* 2006;368:1326
5. Kaji M, Kaieda S, Tanaka K, Ayukawa R, Fukuda T, Kojima K, Aizawa H. Two cases of cervical abscess in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2005;15:213-6.
6. Koga T, Kawaguchi A, Aizawa H. Obesity and public health law. *N Engl J Med.* 2006;355:1283.
7. Koga T, Kawaguchi A, Aizawa H. Ethnic inequalities in health: socioeconomic, tobacco use, and obesity. *Lancet.* 2006;368:645.
8. Maruoka H, Honda S, Takeo M, Koga T, Fukuda T, Aizawa H. Tacrolimus treatment for refractory lupus cystitis. *Mod Rheumatol.* 2006;16:264-6.

9. Morimatsu Y, Ishitake T, Irie K, Hara K, Sakamoto T, Aizawa H. Acute pulmonary injury due to exposure to a high concentration of trichloroethylene vapor. *J Occup Health.* 2006;48:271-2.
10. Morimatsu Y, Akao N, Akiyoshi H, Kawazu T, Okabe Y, Aizawa H. A familial case of visceral larva migrans after ingestion of raw chicken livers: appearance of specific antibody in bronchoalveolar lavage fluid of the patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:303-6.
11. Mukaino T, Koga T, Oshita Y, Narita Y, Obata S, Aizawa H. *Exophiala dermatitidis* infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2006;100:2069-71.
12. Maruoka H, Honda S, Takeo M, Kitazato H, Hanai N, Ayukawa R, Tanaka K, Fukuda T, Aizawa H. A case of polymyositis complicated with interstitial pneumonitis and pneumomediastinum. *Mod Rheumatol.* 2006;16:55-7.
13. Nakano T, Inoue H, Fukuyama S, Matsumoto K, Matsumura M, Tsuda M, Matsumoto T, Aizawa H, Nakanishi Y. Niflumic acid suppresses interleukin-13-induced asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1216-21.
14. Koga T, Kamimura T, Oshita Y, Narita Y, Mukaino T, Nishimura M, Mizoguchi Y, Aizawa H. Determinants of bronchodilator responsiveness in patients with controlled asthma. *J Asthma.* 2006;43:71-4.
15. Ohta K, Fukuchi Y, Growse L, Mizutani R, Rabe KF, Rennard SI, Zhong NS: A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med* 98: 1016-1026, 2004
16. Meng J, Thongngarm T, Nakajima M, Yamashita N, Ohta K, Bates CA, Grunwald GK, Rosenwasser LJ. Association of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Single Nucleotide Polymorphism C-509T with Allergy and Immunological Activities. *Int Arch Allergy Immunol.* 138(2): 151-160, 2005
17. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bouchard J, Bunnag C, Canonica GW, Carlsen KH, Chen YZ, Cruz AA, Custovic A, Demoly P, Dubakiene R, Durham S, Fokkens W, Howarth P, Kemp J, Kowalski ML, Kvedariene V, Lipworth B, Lockey R, Lund V, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mullol J, Naclerio R, Nekam K, Ohta K, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov T, Potter P, Price D, Scadding G, Simons FE, Spicak V, Valovirta E, Wang DY, Yawn B, Yusuf O; GA2LEN. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy.* Sep;61(9):1086-96, 2006
18. Nakano J, Yano T, Yamamura K, Yoshihara H, Ohbayashi O, Yamashita N, Ohta K. Aminophylline suppress the release of chemical mediators in treatment of acute asthma. *Respir Med.* Mar;100(3):542-50, 2006

- 1) Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Koarai A, Shirato K. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease in airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 701-706.
- 2) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, Endoh N, Miura M, Mashito Y, Shirato K. Baseline airway hyperresponsiveness and its role of airway inflammation and airway caliber. *Eur Respir J* 2000; 15: 248-253.
- 3) Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Yamagata T, Minakata Y, Ichinose M. Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate: Correlation with physiologic properties in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 84-90.
- 4) Saito J, Inoue K, Sugawara A, Yoshikawa M, Watanabe K, Ishida T, Ohtsuka Y, Munakata M. Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 512-516.
- 5) Munakata M, Harada Y, Nagabuchi A, Matsushita H, Koga N, Ohsaki M, Imagawa K, Shiratsuchi T. Molecular-based haplotype analysis of the b2-adrenergic receptor gene (ADRB2) in Japanese asthmatic and non-asthmatic subjects. *Allergol Int* 2006; 55: 191-198.
- 6) Munakata M. Airway remodeling and airway smooth muscle in asthma. *Allergol Int* 2006; 55: 235-243.
- 7) Kikuchi S, Kikuchi I, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  and neutrophilic inflammation in severe asthma. *Allergology International* 2005; 54: 621-625.
- 8) Kikuchi S, Nagata M, Kikuchi I, Hagiwara K, Kanazawa M. Association between neutrophilic and eosinophilic inflammation in patients with severe persistent asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137(suppl1): 7-11.
- 9) Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T., Hagiwara K, Sakamoto Y, Kanazawa M, Nagata M. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 760-765.