

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

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

代表者：大田 健

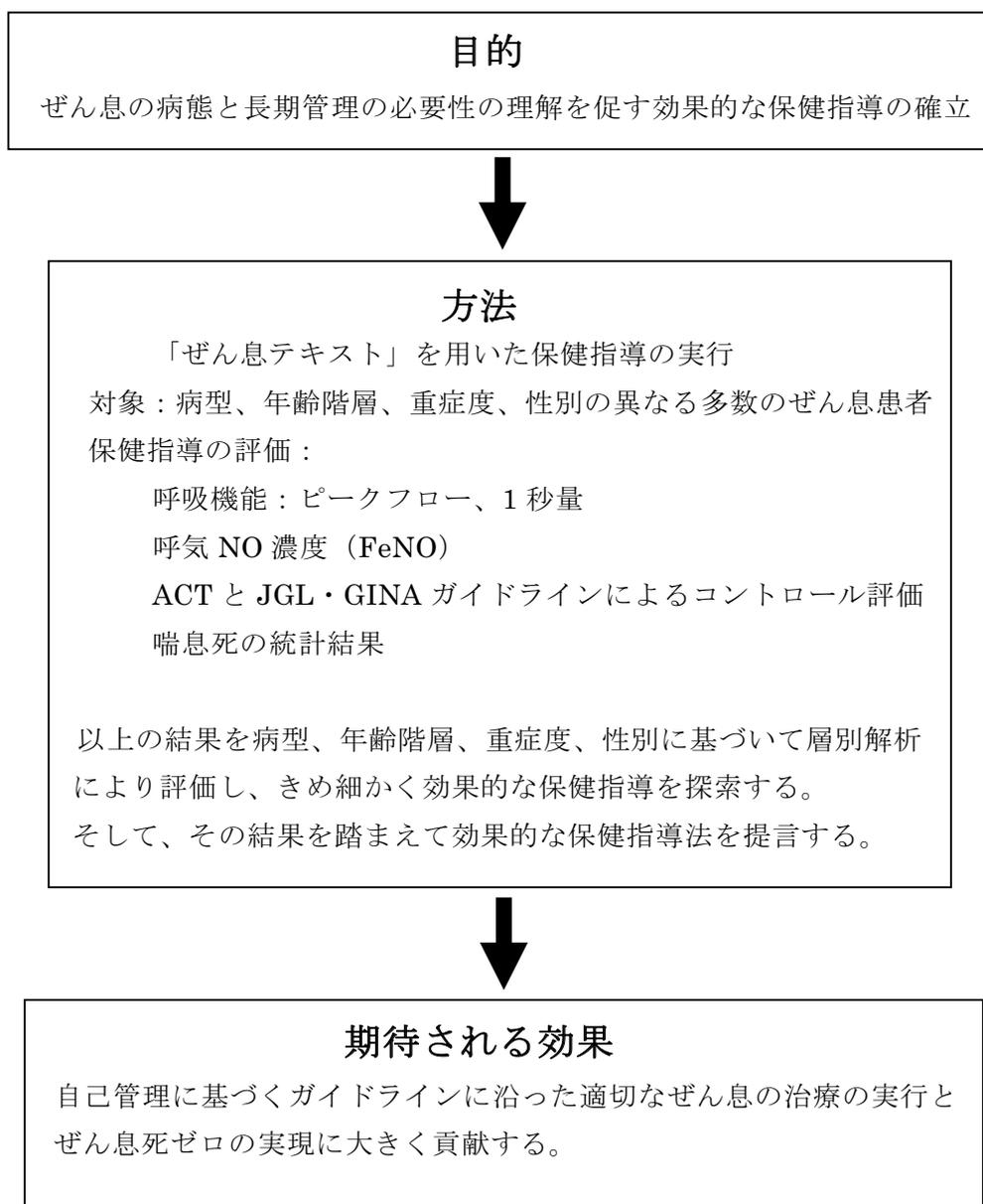
#### 【研究課題全体の目的、構成】

近年、ぜん息の病態において気道炎症の重要性が明らかとなり、ぜん息の治療の標的もぜん息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。ぜん息の治療において長期管理は、ぜん息の症状がある時だけでなく、症状が消失した状態であっても、症状のない健常人と同じ生活ができることを目標に継続しなければならない。しかし、その実行に際して大きな障害となるのは、ぜん息の症状が消失した状態になると、多くの患者は、自己判断で長期管理としての治療を軽減あるいは中止する傾向にあることである。ぜん息の予後を改善しぜん息死をなくするためには、ぜん息の状態にあわせた適切な長期管理を継続することが必須であり、その実現には、ぜん息の病態と長期管理の必要性の理解を促す効果的な保健指導の確立が有効である。また、長期管理の骨子となる気道炎症の抑制には、吸入ステロイドが第一選択薬であるが、これまでの研究から吸入療法は、服薬遵守の最も悪い服薬方法であり、この点を十分に意識した保健指導が必要である。さらに、気道炎症の状態を評価する新しい方法として、呼気の一酸化窒素(**FeNO**)が評価されつつあり、新たな指標を盛り込んだ保健指導の検証も求められている。喘息管理の評価法として、我が国のガイドライン **JGL2009** と国際ガイドライン **GINA2006** から最新のコントロール評価基準が提示されている。そして、ぜん息の多様性が明らかになることで、ぜん息患者の病型、年齢階層、重症度に応じた患者教育を含む保健指導の確立の必要性が一層高まっている。このような状況を踏まえて、本研究では、第7期で完成した患者教育用のテキストを用いて、患者の教育を実行し、ぜん息の病態と長期管理の必要性、吸入療法の利点と弱点、吸入ステロイドの安全性、ぜん息発作時の対応などの理解を促す。また、長期管理の効果を呼吸機能(ピークフロー、1秒量)、**FeNO**、**GINA** および **JGL** のコントロール評価、ぜん息コントロールテスト(**ACT**)などにより評価し、ぜん息患者の病型、年齢階層、重症度などからの層別解析を行う。以上の研究成果は、成人ぜん息患者に対する効果的な保健指導を病型、年齢階層、重症度に応じて実践するための方法を確立し、自己管理に基づくガイドラインに沿った適切なぜん息の治療の実行とぜん息死ゼロの実現に大きく貢献することが期待される。

調査研究の概要は、以下のようにまとめられる。

1. 「ぜん息テキスト」を用いて保健指導を実行する。
2. 指導効果を **FeNO** という新たな指標を取り入れ評価する。
3. 対象患者の背景因子を考慮した層別解析により、効率的な保健指導の確立を目指す。
4. 「ぜん息テキスト」の内容を **JGL2009** の内容に沿って改訂する。
5. 自己管理に有用な自己評価の新しい指標として **JGL** および **GINA** ガイドラインに沿ったコントロールの評価を検証する。
6. 効率的な保健指導法の確立は、ぜん息死ゼロの実現に大きく貢献することが期待される。

## 流れ図



### 【研究項目 1】

Ⅲ—②—(1)成人を対象とした気管支喘息患者に対する効果的な保健指導の実践に関する調査研究

#### 1.研究従事者

○大田 健 (帝京大学医学部) 一ノ瀬正和 (和歌山県立医科大学)  
足立 満 (昭和大学医学部) 相澤 久道 (久留米大学医学部)  
棟方 充 (福島県立医科大学) 永田 眞 (埼玉医科大学)  
山口 正雄 (帝京大学医学部)

#### 2.平成 22 年度の研究目的

喘息の予後を改善し喘息死をなくするためには、喘息の病態にあわせた適切な長期管理を継続す

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

以上のことをまとめると、平成22年度の研究概要は次のようにまとめることができる。

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

### 3.平成22年度の研究の対象及び方法

#### 対象および目標人数

現実に即して、幅広い患者を対象として、病型、年齢階層、重症度、性別など背景因子の異なる喘息患者を対象とする(図1)。多施設(計6施設)共同研究により、全体の目標症例数は300人を設定している。

#### 方法

本研究では、昨年度までの第7期で完成した「ぜん息テキスト」を用いた保健指導の実行を行い、具体的には喘息の病態と長期管理の必要性、吸入療法の利点と弱点、吸入ステロイドの安全性、喘息発作時の対応などの理解を促す。そして保健指導の効果を、呼吸機能（ピークフロー、1秒量）、呼気NO濃度 (**FeNO**)、**ACT** (図2)および**JGL2009** と **GINA2006** に基づくコントロールの基準(図3)、**QOL** (図4)など種々の指標を用いてその変動から評価する。さらに、予め調査した病型、年齢階層、重症度、性別など患者の背景因子に基づいて層別解析を行う。この解析結果に基づく、きめ細かく効果的な保健指導を探索し、効果的な保健指導法を確立する。個別研究の中では、症状スコア良好で呼吸機能不良な症例での **FeNO** の位置付け、胃食道逆流症 (**GERD, gastroesophageal reflux disease**)の喘息への影響の検討に加えて、新たに、季節と症状、**FeNO** に影響する遺伝的背

景、患者指導が好中球性喘息と好中球関連ケモカインに及ぼす影響などについての検討も行われている。GERDの研究では現喫煙者が除かれている。好中球性喘息の研究では、誘発喀痰を採取して、好酸球と好中球のいずれが優位かで群分けし検討している。

これまでの研究成果と最新のガイドライン JGL2009 の内容を踏まえて、第 7 期で完成した「ぜん息テキスト」を改訂し、本研究班の研究成果の集大成を目指す。

### 倫理面の配慮

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

## 4.平成 22 年度の研究成果

各施設において倫理委員会で審査を受け、現在患者への保健指導・調査が開始されたところである。多施設（6 施設）共同研究により、全体として症例数 300 人を目標に指導を鋭意進めている。その中で、本研究の特徴として、病型・年齢階層・重症度などについて幅広い患者を対象とするよう配慮を行っている（図 1）。

### 患者教育と喘息コントロール

これまでに、喘息患者 90 例を対象に本研究班を構成する各施設に於いて、様々な病型、年齢階層、重症度の成人患者に指導を行い、ACT（図 2:左）および JGL2009 と GINA2006 に基づくコントロールの基準（図 2:右）で治療効果を評価した。

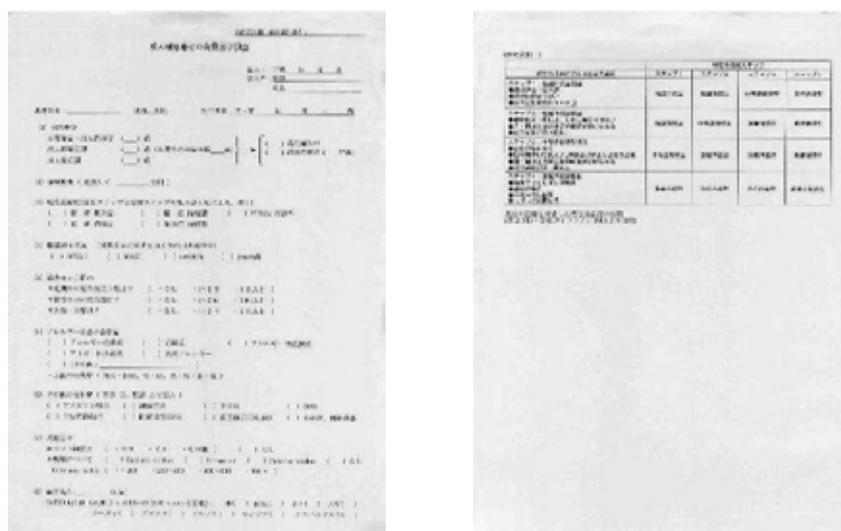


図 1 成人喘息の背景因子調査票



図2 喘息コントロールテスト (左)と JGL2009 と GINA2006 に基づく喘息コントロール評価表 (右)

JGL2009 と GINA2006 の両方に対応するよう作成した喘息コントロール評価表 (JGL2009・GINA2006 共通評価票)は、帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科で作成したもので、本研究班で初めて使用するものである。JGL2009・GINA2006 共通評価票を用いることにより、2種類の評価方法で判定されるコントロール状態が大きく異なることが明らかとなった。指導前のコントロール状態 (良好、不十分、不良) は、JGL2009 の基準では、各 32%、28%、40%となり、GINA2006 では 62%、29%、9%となり、GINA2006 では多くの患者が良好と判定される結果となった。指導前 ACT (25、20-24、<20 点) は各 36%、43%、21%であり、指導前後の比較によると、男性、高齢、花粉症なしの各群において ACT の改善が少ない傾向がみられた。

### FeNO をめぐって

和歌山県立医科大学呼吸器内科外来通院中の安定期ぜんそく患者 108 症例のうち、症状スコアは良好でも呼吸機能障害を呈する症例を 20 例認めた (閉塞性障害のみ 4 例、PEF 変動率増大のみ 8 例、閉塞性障害かつ PEF 変動率増大 8 例) (図 3)。このうち、FeNO が 40ppb 未満であった 2 例は気管支拡張薬の追加投与により呼吸機能は正常化した。FeNO が 40ppb 以上であった 18 例のうち、12 例(67%)は吸入ステロイド薬の倍量投与により呼吸機能が正常化した。また 13 例(72%)では FeNO が 40ppb 未満に低下した (図 4)。FeNO が 40ppb 以上であった症例において、FeNO の改善程度と閉塞性障害・PEF 変動率の改善程度とは有意な相関が認められた (図 5)。

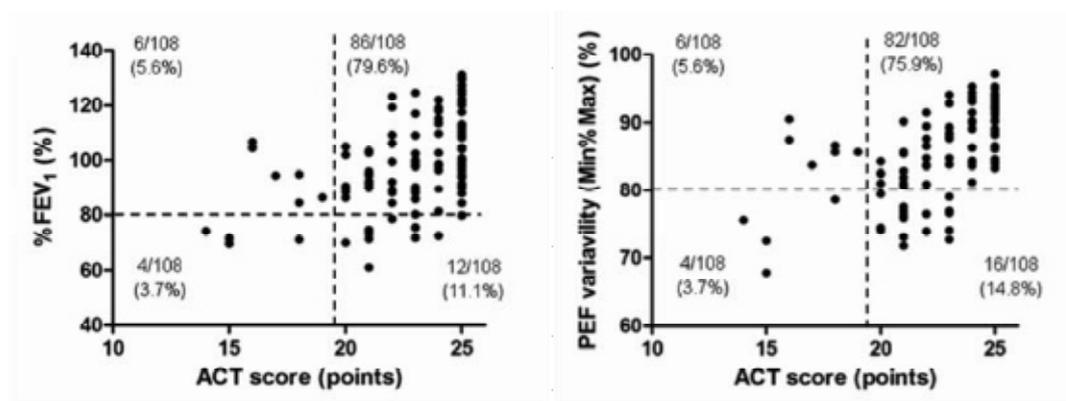


図3 安定期ぜんそく患者における ACT スコアと閉塞性障害および PEF 変動率との関連

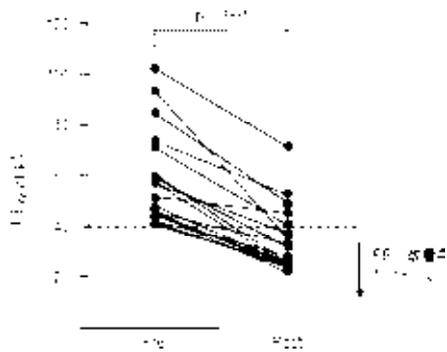


図4 吸入ステロイド倍量投与による FeNO の変化

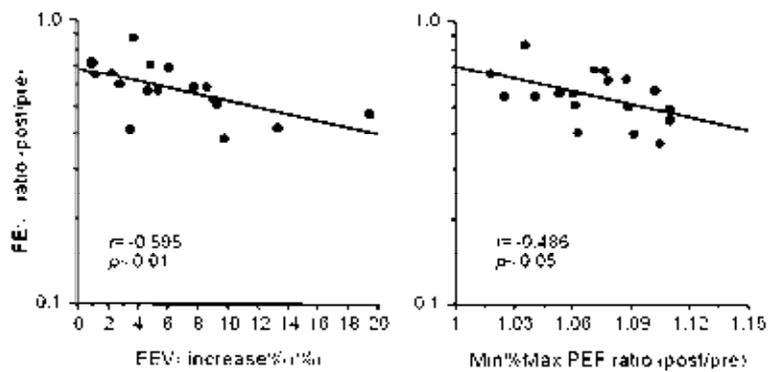


図5 ICS 倍量投与による FeNO の改善と閉塞性障害 および PEF 変動率の改善との関連

FeNO は、アレルギー性気道炎症の診断において有用なバイオマーカーであるが、実際に FeNO は未治療時においても低値である症例や抗炎症治療を施行しても高値を維持する症例など様々である。FeNO は炎症性サイトカインの刺激による誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) の発現によって、L-アルギニンを基質として合成されることが報告されている。そこで、FeNO 産生に直接的に関与していると考えられる iNOS 遺伝子 (染色体 17q11.2-12) の多型、特にプロモーター領域において各疾患との関与が示唆されている (CCTTT) 繰り返し配列数に着目した検討が行われた。

福島県立医科大学呼吸器内科の患者 53 名 (男性 23 名・女性 30 名、平均 57.8 歳) を対象とする検討では、全 106 allele における繰り返し回数の分布は 2 峰性の分布となり、11 回と 16 回にピークを認めた。そこで各対象を最低一方の allele に 16 回以上の繰り返し配列を認める群 (L 群 n=14) といずれの allele も 16 回未満の配列である群 (s 群 n=39) に分けて解析した。その結果、両群間の各パラメーターの比較では、L 群において s 群よりも女性が有意に少なく (男/女比 ; L 群 10/4、s 群 13/26 ; p=0.026,  $\chi^2$  検定)、アレルギー性鼻炎の合併症例が有意に少なかった (L 群 57.1%、s 群 25.6% ; p=0.033,  $\chi^2$  検定)。両群間で未治療時 (受診時) の FeNO を比較したところ、L 群は s 群と比較して有意に未治療時の FeNO が高値であった (mean $\pm$ SD, L 群 183.7 $\pm$ 148.0 ppb, s 群 102.1 $\pm$ 83.6 ppb ; p=0.017, Student-t 検定) (図6)。また、各個体の allele で多い方の繰り返し回数 (longer(CCTTT)n) と未治療時の FeNO について検討したところ、両者は正の相関傾向を認めた (r=0.267, p=0.053)。以上より、気管支喘息患者の未治療時 FeNO は、iNOS 遺伝子プロモーター領域 (CCTTT) 繰り返し配列数と関連している可能性が示唆された。

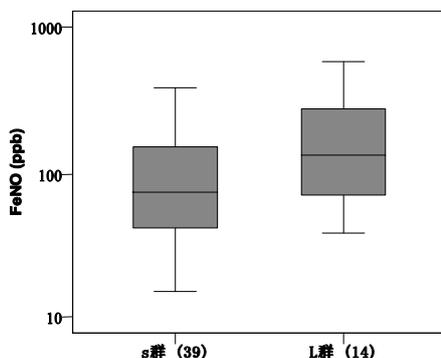


図6 L 群と s 群における未治療時 FeNO

## GERD と喘息コントロール

慢性呼吸器疾患である喘息において GERD が増悪因子になっているのであれば、喘息指導において、食事療法、日常生活指導や抗酸薬における治療介入が重要な役割を演じると考えられる。久留米大学医学部呼吸器内科外来通院中の日本人成人 (20 歳以上) で、喘息、COPD および間質性肺炎 (ILDs) と診断されている患者を対象とした。インフォームド・コンセント (文書同意取得) 後に、症状が安定していることを確認し、身長、体重、喫煙状況、定期薬剤情報および呼吸器疾患での入院の有無を聴取した。胸部 X 線写真、胸部 CT (食道裂孔ヘルニアの有無) および肺機能検査を施行した。GERD 症状の有無は、frequency scale for the symptoms of GERD questionnaire (FSSG; 図 7) を用いて、最近の 1 週間の状態を患者自身で自己記入をしてもらった。また、喘息患者に対しては、喘息のコントロール状況を把握する目的で、FSSG 同様に最近の 1 週間の喘息症状について asthma control questionnaire (ACQ) (図 8) に自己記入してもらった。FSSG は 8 点以上を GERD 保有者とし、ACQ の平均値が 0.75 点以上を喘息コントロール不良と判断した。ただし、喫煙の影響を避ける目的で、現喫煙者は本研究から除いた。

質問票 1 お薬を飲む前の、あなたの逆流性食道炎の程度を記載してください  
\*各質問に対して、点数を○してください。

どれくらい症状がありますか?	0 ない	1 まれに	2 ときどき	3 しばしば	4 いつも
Q1 胸やけがしますか?	0	1	2	3	4
Q2 おなかがはるくことがありますか?	0	1	2	3	4
Q3 食事をした後に胃が重たい(もたれる)ことがありますか?	0	1	2	3	4
Q4 息がすずり込んで動をこすってしまうことがありますか?	0	1	2	3	4
Q5 食べたあと気持ちが悪くなる ことがありますか?	0	1	2	3	4
Q6 食後に胸やけがおこりますか?	0	1	2	3	4
Q7 のどの違和感(ヒリヒリなど)がありますか?	0	1	2	3	4
Q8 食事の途中で嘔吐になってしまふことがありますか?	0	1	2	3	4
Q9 ものを飲み込むと、つかえる ことがありますか?	0	1	2	3	4
Q10 悪い水(胃酸)が上がってくる ことがありますか?	0	1	2	3	4
Q11 グップがよくでますか?	0	1	2	3	4
Q12 寝かみをする時胸やけが しますか?	0	1	2	3	4

図 7 FSSG

質問票 2 あなたの喘息の症状を記載してください  
\*各質問に対して、点数を○してください。

現在の喘息状況	点数	状態
Q1 1 週間のうち、喘息(咳、息苦しさ、呼吸困難)が覚めましたか?	0	まったくない
	1	ほとんどない
	2	たまに
	3	ときどき
	4	たびたび
	5	ほとんどいつも
6	いつも	
Q2 1 週間のうち、朝目覚めたとときの喘息のほどどの程度でしたか?	0	無し
	1	非常に軽い
	2	軽い
	3	中くらい
	4	やや重い
	5	重い
6	非常に重い	
Q3 1 週間のうち、喘息のために、どれくらい生活に支障をきたしましたか?	0	まったく支障無し
	1	ほとんど支障無し
	2	少し支障あり
	3	ある程度支障あり
	4	かなり支障あり
	5	非常に支障あり
6	まったく何もできず	
Q4 1 週間のうち、喘息による息切れ(息苦しい)をどの程度感じましたか?	0	まったく無し
	1	ほとんど無し
	2	少しあり
	3	ある程度あった
	4	かなりあった
	5	強かった
6	非常に強かった	
Q5 1 週間のうち、ゼーゼー・ヒューヒューする音(喘息)がどれくらいありましたか?	0	まったく無し
	1	ほとんど無し
	2	たまに
	3	ときどき
	4	たびたび
	5	ほとんどいつも
6	いつも	

図 8 ACQ

喘息、COPD および ILDs の被験者数は、それぞれ、69、31 および 40 名であった。喘息患者は、有意に平均年齢が若かった。喘息は他の慢性呼吸器疾患より GERD の保有率は高く、Hazard ratio (95% Confidence Interval) は 3.1 (1.9 - 5.0) であった ( $p < 0.0001$ )。また、各種パラメーターでは、唯一女性であることが GERD 保有の危険因子であった (Risk ratio 2.65、95% confidence interval 1.31-5.37,  $p = 0.0011$ )。喘息患者においては、安定期であっても、ACQ と FSSG は有意な正の相関が認められた ( $r = 0.34$ ,  $p = 0.0131$ ) (図 9 a)。また、FSSG が 8 点以上の GERD 保有群は、8 点未満の GERD 非保有群と比較して、有意に喘息コントロールが悪い症例が多く含まれていた ( $p = 0.0047$ ) (図 9 b)。

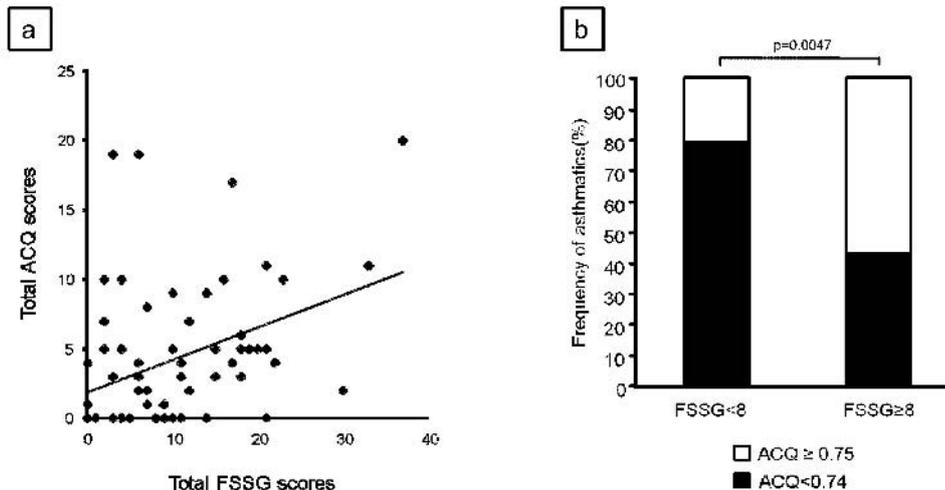


図9 ACQ と FSSG との相関 (a)、および GERD と喘息コントロール状況 (b)

### 季節特有な天候（季候）と喘息コントロール

喘息患者の中には季節特有な天候である“季候”の変化によって喘息症状コントロールが変化する患者が散見される。しかし、本邦の成人喘息患者においては季候による喘息症状の変化に関する詳細な報告は少ない。そこで成人喘息患者を対象に季候の喘息に与える影響を調査した。対象は昭和大学呼吸器・アレルギー内科に通院中の成人喘息患者 150 名（平均年齢 59.95 歳、男性 60 名・女性 90 名）。患者背景と共に“毎シーズン喘息が悪化する季候”についての選択式アンケート調査を行った。結果は、全患者 150 名中 106 名（70.7%）が何らかの“いつも喘息が悪くなる季候”を有すると回答し（季候性変化あり群）、残りの 45 名はないと回答した（季候性変化なし群）。季候性変化あり群となし群で患者背景を比較したところ、平均年齢が季候性変化あり群で有意に低かった（有効群  $57.6 \pm 16.1$ 、無効群  $64.2 \pm 15.9$ ,  $p=0.017$ ）。また、季候性変化あり群はなし群と比較し中等症以上の重症度の患者が多く（あり群 32.3%、なし群 13.3%）、ACT 点数も有意に低かった（あり群  $20.7 \pm 3.3$ 、なし群  $22.6 \pm 2.9$ ,  $p<0.001$ ）。ただし、 $\%FEV_1$  は二群間で差を認めなかった。悪化する具体的な季候（複数選択可）に関しては、“秋の冷え込みの時期”（67 名）が最も多く、続いて“梅雨”（51 名）、“台風”（44 名）、“寒い時期”（40 名）の順で、最も悪化する時期（一つ選択）も“秋の冷え込みの時期”（35 名）であった。一方、暑い時期という回答が最も少なかった（1 名）。重症度別では、軽症患者では悪化する季候として“秋の冷え込みの時期”が最も多く、中等症以上の患者では“秋の冷え込みの時期”に加え“寒い時期”や“梅雨”が多かった。

### 喘息のフェノタイプと喘息指導

埼玉医科大学呼吸器内科外来通院中で、本研究班の共通のプロトコールで登録された喘息症例に対し、喘息コントロールテストおよび QOL スコア（図 10）を用いて喘息病状を管理する。同時に誘発痰を採取してその好酸球・好中球比率と、上清中の好中球性炎症関連分子である IL-8, IP-10, I-TAC, MIG 濃度を検討した。

図 10 成人喘息 QOL 調査票 (QOL スコア)

患者指導テキストによる患者指導前後で QOL スコアは有意に改善した。また喀痰中好酸球比率前値が 2.5%以上と高値を示しており、アレルギー性気道炎症が残存していた症例では、指導後の好酸球比率は有意に減少した。一方、喀痰中好中球比率には指導前後で有意な変化を認めなかった。また、好中球走化因子である IL-8 及び CXCR3 リガンド：IP-10、Mig、I-TAC いずれにも、指導前後で有意な変化は見られなかった。

#### 「ぜん息テキスト」の改訂

我が国の最新のガイドライン JGL2009 の改訂された内容を踏まえ、過去 2 年間の調査結果も考慮し、患者教育用のテキスト「ぜん息テキスト」を改訂する。JGL2009 に述べられている治療の目標、コントロール良好、治療ステップ、および悪化因子とその対応などの明示、ピークフロー測定法のイラスト追加、配合剤を含む新しい吸入ステロイドや抗 IgE 抗体の追加、などが改訂のポイントとなる。

#### 5. 考察

本研究では、第 7 期の事業で作成した患者教育用のテキスト「ぜん息テキスト」を用いて、喘息の病態と長期管理の必要性、吸入療法の利点と弱点、吸入ステロイドの安全性、喘息発作時の対応などの理解を促すことを目的に、患者教育を実施することを中心的な目標の一つとして位置付けている。そして、教育の効果を評価するための指標として、呼吸機能（ピークフロー、1 秒量）、FeNO、JGL2009・GINA2006 共通評価票、喘息コントロールテスト(ACT)、QOL 質問票などを用いている。これまでの結果では、各指標において有意な結果を示しており、患者教育における「ぜん息テキスト」の有用性が明らかになっている。しかし、詳細な患者の背景因子に関するデータを十分に活用しているとは言えない。背景因子のデータを用いた層別解析により、教育効果の程度や効果をよりの確に反映する指標などさらに詳細な解析が可能である。今回の研究結果のなかでは、年齢層による喘息に影響する季候（季節特有な天候）の相違が明らかになり、好中球性喘息は通常的好酸球性喘息とは教育効果に違いがあること、症状良好でも呼吸機能不良例で FeNO がとくに有用であること、FeNO の基本値に遺伝的背景が関与すること、GERD が喘息の女性に多く悪影響を及ぼすこ

となどが将来の「ぜん息テキスト」に反映されることが期待される。また、本研究調査では、新しい試みとして JGL2009・GINA2006 共通評価票を作成して、喘息のコントロールの評価を検証している。JGL2009 の基準は GINA2006 に比べて厳しい内容であるが、喘息の90%前後は中等症持続型までに相当するという現実と我が国の医療事情を考慮すると、JGL2009 の基準による治療の実行が、喘息の予後を改善すると考えられる。患者の教育効果をあげるために重要な役割を演じる「ぜん息テキスト」の内容の改訂は、最新の我が国のガイドライン JGL2009 が大幅な改訂をしていること、および本研究班の研究成果を考慮すると必須である。今回の改訂では、JGL2009 の内容で、患者と医師とが共有すべき内容をそのまま含めることにした。その結果期待されるのは、EBM に基づいて推奨されている治療内容が、良好なアドヒアランスで実行されることである。そして、成人喘息患者に対する効果的な保健指導を病型、年齢階層、重症度などに応じてきめ細かく実践するための方法を確立し、自己管理に基づくガイドラインに沿った適切な喘息治療の実行を実現することが期待される。

次年度に向けた課題として、以下のことが挙げられる。喘息のコントロールやアドヒアランスが良好あるいは不良な症例の結果を踏まえて作成した「ぜん息テキスト」を用いた患者指導の成果を種々の指標により客観的に評価することが、本研究の骨子である。本年度に改訂された「ぜん息テキスト」を用いて、患者教育を実施し、その効果を検証し、さらに必要な改訂のポイントを明らかにし、本事業のなかでの完成を図ることが大きな課題である。また、本研究で得られた患者の詳細な背景因子のデータを十分に活用し、得られた調査結果の層別解析を進めて、病型、年齢階層、重症度などに応じたきめ細かな保健指導の確立に資することも課題として考えられる。さらに、喘息のフェノタイプを考慮したクラスター解析の実行も、得られた患者の背景因子と検査結果を生かす上で、将来に向けた重要な課題として位置付けられる。本研究を通じて目指すべきところは、成人喘息への効果的な保健指導の確立であることを念頭に、得られた研究結果をもとにして実際の保健指導の改善に反映させることが必要である。そのためには、患者や診療体制の個別化に対応するために、医療者用の「長期管理が困難なぜん息患者の保健指導ガイドライン」の策定も必要だと考えられる。

## 6.社会的貢献

喘息の病態に慢性の気道炎症が重要な役割を演じることが明らかになり、炎症を主たる標的とする長期管理が喘息治療の要となっており、長期管理薬で中心を成すのが吸入ステロイド (ICS) であり、EBM (evidence based medicine) に基づくガイドライン JGL2009 でも、軽症から重症までその使用が広く推奨されている。しかし、現実には ICS を含む長期管理が十分に実行されていないのが現状であり、医師への啓発とともに、患者が喘息の基本的な病態や治療を理解することが、JGL2009 に沿った治療を普及させるためには必須と考えられる。本研究班が作成している患者教育用のテキスト「ぜん息テキスト」は、患者への保健指導において十分な効果を上げることを示している。JGL2009 の内容とこれまでの研究結果を踏まえた改訂版を完成することは、社会における保健教育に広く活用されることで、効果的な保健指導の実践に大きく貢献出来ると考えられる。そして、JGL2009 に沿った成人喘息の治療の普及を通じて、喘息の予後改善、喘息死ゼロの実現に貢献することが期待される。

## 【研究項目 2】

### Ⅲ—②—(2)症状スコアが良好でも呼吸機能障害を認めるぜんそく症例に対する呼気 NO 濃度を指標にした治療強化の有用性

#### 1. 研究従事者

○一ノ瀬正和 南方良章 松永和人 杉浦久敏 平野綱彦 赤松啓一郎 小荒井晃 市川朋宏  
柳澤 悟 (和歌山県立医科大学)

#### 2.平成 22 年度の研究目的

気道炎症を抑制し、ぜんそく発作を予防する長期管理は症状が消失した状態であっても継続する必要がある。気道炎症はこれまで簡便に評価する方法がなかったが、呼気 NO 濃度測定は気道炎症を評価する新しい方法として有用性が確立されつつある。我々は、平成 21 年度の研究において、症状スコアではぜんそくコントロールが良好と判定された症例の約半数において呼気 NO 濃度が高値であることを報告した。この結果は、症状評価だけでは、気道炎症の治療が不十分な症例を見落とす可能性があることを示している。本年度の研究では、症状スコアが良好でも呼吸機能障害を認めるぜんそく症例に対して、呼気 NO 濃度を指標にした治療強化が有用であるか検討した。

#### 3. 平成 22 年度の研究対象および方法

和歌山県立医科大学呼吸器内科外来を通院中で、吸入ステロイド薬による治療を受けている安定期ぜんそく患者 108 名を対象とした。定期外来を通院時に、ぜんそくコントロールテスト(ACT)、スパイロメトリー、呼気 NO 濃度およびピークフロー(PEF)変動率を評価した。ACT スコアが 20 以上で症状評価ではコントロール良好と判定されていても、スパイロメトリーで閉塞性障害（一秒量が予測値の 80%未満）かつ/または PEF 変動率増大（最近 1 週間における朝 PEF 最低値/朝 PEF 最高値が 80%未満）を認めた症例を抽出した。このうち、呼気 NO 濃度が 40ppb 未満の症例には気管支拡張薬の追加投与を行い、呼気 NO 濃度が 40ppb 以上の症例には吸入ステロイド薬を倍量で投与した。12 週間後に ACT、スパイロメトリー、呼気 NO 濃度および PEF 変動率を再評価した。

#### 4. 平成 22 年度の研究結果

外来通院中の安定期ぜんそく患者 108 症例のうち、症状スコアは良好でも呼吸機能障害を呈する症例を 20 例認めた（閉塞性障害のみ 4 例、PEF 変動率増大のみ 8 例、閉塞性障害かつ PEF 変動率増大 8 例）（図 1）。このうち、呼気 NO 濃度が 40ppb 未満であった 2 例は気管支拡張薬の追加投与により呼吸機能は正常化した。呼気 NO 濃度が 40ppb 以上であった 18 例のうち、12 例(67%)は吸入ステロイド薬の倍量投与により呼吸機能が正常化した。また 13 例(72%)では呼気 NO 濃度が 40ppb 未満に低下した（図 2）。呼気 NO 濃度が 40ppb 以上であった症例において、呼気 NO 濃度の改善程度と閉塞性障害・PEF 変動率の改善程度とは有意な相関が認められた（図 3）。

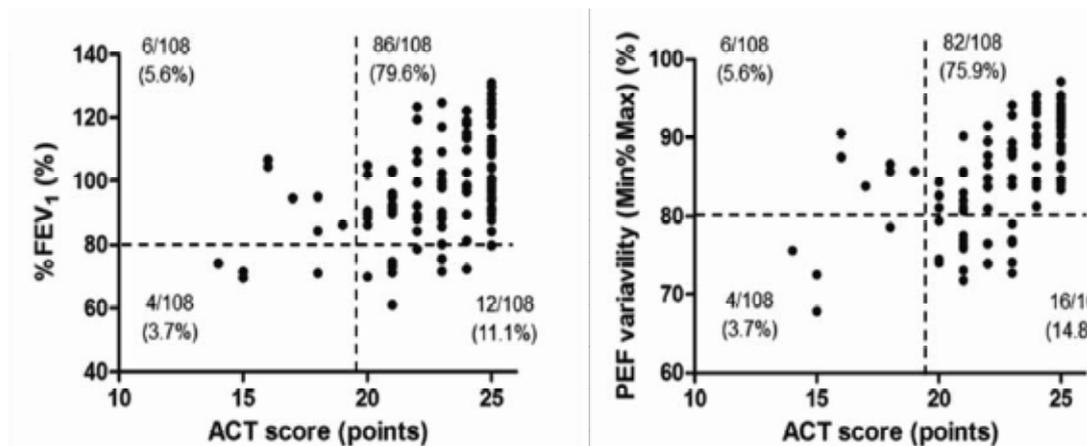


図1. 安定期ぜんそく患者における ACT スコアと閉塞性障害および PEF 変動率との関連

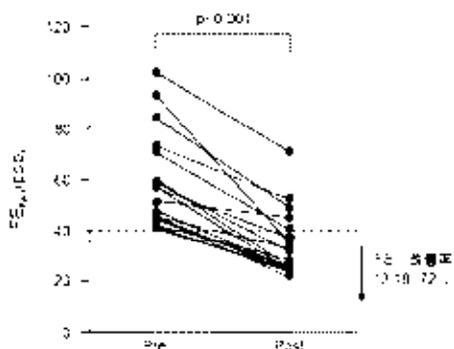


図2. 吸入ステロイド倍量投与による呼気 NO 濃度の変化

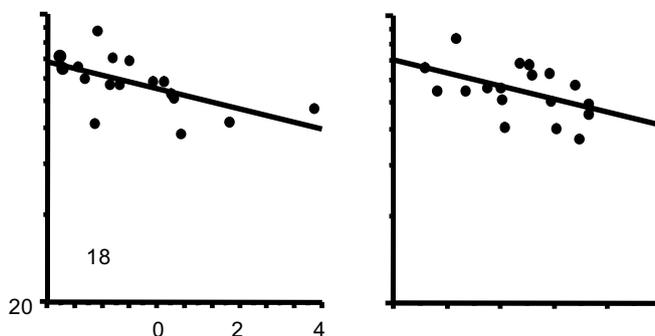


図3. 吸入ステロイド倍量投与による呼気 NO 濃度の改善と閉塞性障害および PEF 変動率の改善との関連

## 5. 考察

ぜんそくコントロールは症状を中心に評価されることが多いが、患者だけではなく担当医もぜんそくの状態を適切に評価しているとは言えないと報告されている。また患者自身が評価したぜんそくの状態と呼吸機能や気道炎症の状態との間には解離があることも示されている。本研究において治療強化を行った対象患者は、従来の症状を指標とした評価ではぜんそくコントロール良好と判定され、治療は強化されない症例である。呼気 NO 濃度に基づいて気管支拡張薬の追加投与または吸入ステロイド倍量投与による治療強化を行うことで、呼吸機能と気道炎症の改善が認められた。さらに呼気 NO 濃度の改善程度と閉塞性障害および PEF 変動率の改善程度との間には有意な相関が認められた。呼気 NO 濃度測定は、症状評価だけでは見落とされる呼吸機能障害に対する治療強化方法の選択において有用であることが、明らかにされた。

## 6. 社会的貢献

症状評価だけではぜんそく患者の閉塞性障害や気道過敏性を過小評価する可能性がある。呼気 NO 濃度測定は症状評価で見落とされる呼吸機能障害に対する治療強化方法の選択において有用であり、ぜんそく患者に対する効率的な保健指導に応用可能と考えられた。

### 【研究項目 3】

#### Ⅲ—②—(3) 喘息コントロールに影響を与える季候についての検討

##### 2. 研究従事者

○足立 満 田中明彦 横江琢也 廣瀬 敬 (昭和大学医学部)

##### 2. 平成 22 年度の研究目的

喘息患者の中には季節特有な天候である“季候”の変化によって喘息症状コントロールが変化する患者が散見される。特に、小児喘息患者は秋の季節に増悪しやすい事が周知の事実である。一方、本邦の成人喘息患者においては季候による喘息症状の変化に関する詳細な報告は少ない。そこで今回我々は成人喘息患者を対象に季候の喘息に与える影響を調査した。

##### 3. 平成 22 年度の研究対象および方法

対象は当院に通院中の成人喘息患者 150 名 (平均年齢 59.95 歳、男性 60 名・女性 90 名)。患者背景と共に“毎シーズン喘息が悪化する季候”についての選択式アンケート調査を行った (選択肢: ①花粉症の時期, ②梅雨の時期, ③暑い時期, ④台風の時期, ⑤秋の冷え込みの時期, ⑥寒い時期, ⑦春の寒暖の時期)。

##### 4. 平成 22 年度の研究結果

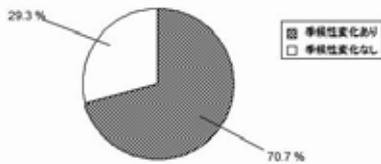
全患者 150 名中 106 名 (70.7%) が何らか“いつも喘息が悪くなる季候”を有すると回答し (季候性変化あり群)、残りの 45 名はないと回答した (季候性変化なし群)。季候性変化あり群となし群で患者背景を比較したところ、平均年齢が季候性変化あり群で有意に低かった (有効群  $57.6 \pm 16.1$ , 無効群  $64.2 \pm 15.9$ ,  $p=0.017$ )。その他、BMI、喫煙歴、アレルギー性鼻炎および花粉症の合併率、ペットの飼育率、末梢血中の好酸球比率、血清 IgE 値、ダニ特異的 IgE 抗体の陽性率は二群間で差を認めなかった。一方、季候性変化あり群はなし群と比較し中等症以上の重症度の患者が多く (あり群 32.3%, なし群 13.3%)、ACT 点数も有意に低かった (あり群  $20.7 \pm 3.3$ , なし群  $22.6 \pm 2.9$ ,  $p < 0.001$ )。ただし、%FEV<sub>1</sub> は二群間で差を認めなかった。

悪化する具体的な季候 (複数選択可) に関しては、“秋の冷え込みの時期” (67 名) が最も多く、続いて“梅雨” (51 名)、“台風” (44 名)、“寒い時期” (40 名) の順であった。最も悪化する時期 (一つ選択) も“秋の冷え込みの時期” (35 名) であった。一方、暑い時期と回答した患者が最も少なかった (1 名)。重症度別では軽症患者では悪化する季候として“秋の冷え込みの時期”が最も多く、中等症以上の患者では“秋の冷え込みの時期”に加え“寒い時期”や“梅雨”も多かった。

##### 5. 考察

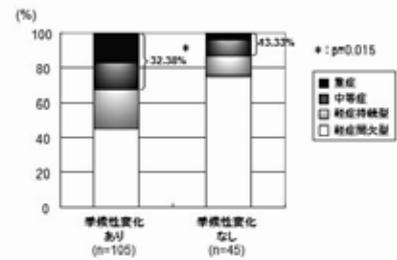
今回の結果では、成人喘息患者の約七割の患者が“毎シーズン喘息が悪化する季候”を有しており、特に“秋の冷え込みの時期”が最も多かった。また、重症度の高い患者では季候による喘息状態の変化をきたしやすいことが示唆された。以上の結果より、季節に伴う天候の変化は喘息状態悪化の危険因子であり、その変化を考慮に入れ保健指導を行うことは有意義であると考えられる。

成人喘息患者において、“喘息コントロールを悪化させる特定の季節がある”と回答した割合

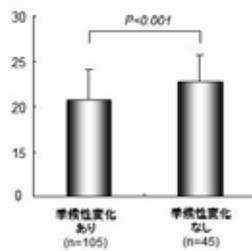


N=150

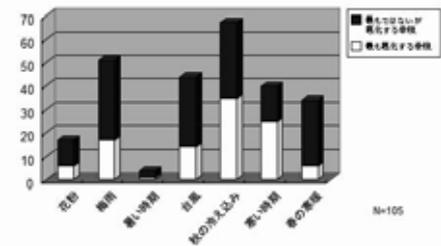
### 重症度



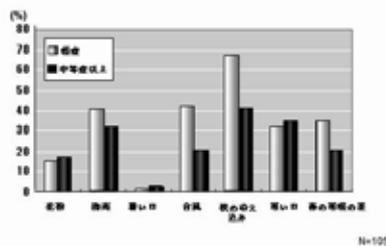
### ACT



### 喘息コントロールを悪化させる季節



### 喘息コントロールを悪化させる季節 (重症度別)



### 【研究項目 4】

III-②-④) ぜん息テキストを用いた保健指導の実践とぜん息コントロールの評価法および有効性に影響を及ぼす患者因子に関する検討

#### 1. 研究従事者

- 山口 正雄 (帝京大学医学部)
- 一ノ瀬正和 (和歌山県立医科大学)
- 相澤 久道 (久留米大学医学部)
- 永田 眞 (埼玉医科大学)
- 神山麻恵 (帝京大学医学部)
- 倉持美知雄 (帝京大学医学部)
- 新井秀宜 (帝京大学医学部)

- 大田 健(帝京大学医学部)
- 足立 満 (昭和大学医学部)
- 棟方 充 (福島県立医科大学)
- 戸田貴子 (帝京大学医学部)
- 吉原久直 (帝京大学医学部)
- 田下浩之 (帝京大学医学部)
- 長瀬洋之 (帝京大学医学部)

## 2.平成22年度の研究目的

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、ぜん息の病態と長期管理の必要性の理解を促す効果的な保健指導の確立が有効である。また、長期管理の骨子となる気道炎症の抑制には、吸入ステロイドが第一選択薬であるが、これまでの研究から吸入療法は、服薬遵守の最も悪い服薬方法であり、この点を十分に意識した保健指導が必要である。さらに、気道炎症の状態を評価する新しい方法として、呼気の一酸化窒素( $\text{FeNO}$ )が評価されつつあり、新たな指標を盛り込んだ保健指導の検証も求められている。そして、ぜん息の多様性が明らかになることで、ぜん息患者の病型、年齢階層、重症度に応じた患者教育を含む保健指導の確立の必要性が一層高まっている。このような状況を踏まえて、本研究では、すでに第7期で完成した患者教育用のテキストを用いて、病型・年齢階層・重症度などについて幅広い患者を対象として教育を実行し、ぜん息の病態と長期管理の必要性、吸入療法の利点と弱点、吸入ステロイドの安全性、ぜん息発作時の対応などの理解を促す。また、長期管理の効果を呼吸機能(ピークフロー、1秒量)、 $\text{FeNO}$ 、JGL2009およびGINA2006のコントロール評価、ぜん息コントロールテスト(ACT)、QOL質問票などにより評価し、保健指導の内容については患者への質問票と理解度試験の結果も含めて、ぜん息患者の病型、年齢階層、重症度などによる層別解析を行った。

## 3.平成22年度の研究対象および方法

### 対象

喘息の病像について絞ることなく、病型、年齢階層、重症度、性別の異なる多数の喘息患者を対象とする。多施設(6施設)共同研究により、合わせて90名の患者に対して指導を行った。

### 方法

本研究では第7期までに完成した「ぜん息テキスト」を用いた保健指導の実行を行い、保健指導の評価を、呼吸機能(ピークフロー、1秒)、呼気NO濃度( $\text{FeNO}$ )、ACTとGINAガイドラインによるコントロール評価といった多数の視点により評価し、結果を病型、年齢階層、重症度、性別に基づいて層別解析を行った。

### 倫理面の配慮

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。得られた成果は研究報告書として独立行政法人環境再生保全機構に提出されるとともに学会や論文に発表されるが、個人情報ができることはない。対象者に対しては、説明文書をお渡しし、これをもとに、研究の目的、提供していただく資料、資料の採取方法、資料の使用法、資料の管理と保管、資料提供に伴う利益・不利益、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のため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た。

#### 4. 平成22年度の研究成果

研究を分担する各施設において倫理委員会で審査を受けた後、現時点までに90例（40：50、平均50.5歳）を対象にぜん息指導を行った。ぜん息コントロール評価にはJGL2009とGINA2006の両方に対応する評価票（図1）を作成し使用した。この、JGL2009・GINA2006に通用する共通評価票を用いることにより、2種類の評価方法で判定されるコントロール状態が大きく異なることが明らかとなった。指導前コントロール状態（良好、不十分、不良）はJGL2009で各32%、28%、40%、GINA2006で62%、29%、9%であり、GINA2006では過半数の患者が良好と判定される結果となった。指導前ACT（25、20～24、<20点）は各36%、43%、21%であり、指導前後の比較によると、男性、高齢の各群においてACT改善が少ない傾向がみられ、花粉症なしの群で花粉症ありの群と比べて有意にACT改善は少なかった（図2）。

#### 5. 考察

喘息テキストを用いた喘息指導において、指導効果を上げるためには特に注意すべき患者群が存在しており、今後の指導内容に反映させることが重要と考えられる。喘息コントロールをどの指標を用いて判定するかに関しては、評価票ごとに結果が異なることに基づくと、一つではなく複数の評価票を用いて比較検討することが有用であろうが、比較的コントロール良好な患者が多い中でコントロールの変化をみていくにはGINAよりも厳格なJGL2009の評価法がより適していると考えられる。

#### 6. 社会的貢献

ぜん息テキストを用いた患者指導を通じて、ぜん息患者の病型、年齢階層、重症度などからの層別解析を行った。この研究により得られる成果は、成人ぜん息患者に対する効果的な保健指導を病型、年齢階層、重症度に応じて実践するための方法を確立することが出来ると考えられ、自己管理に基づくガイドラインに沿った適切なぜん息の治療の実行とぜん息死ゼロの実現に大きく貢献することが期待される。

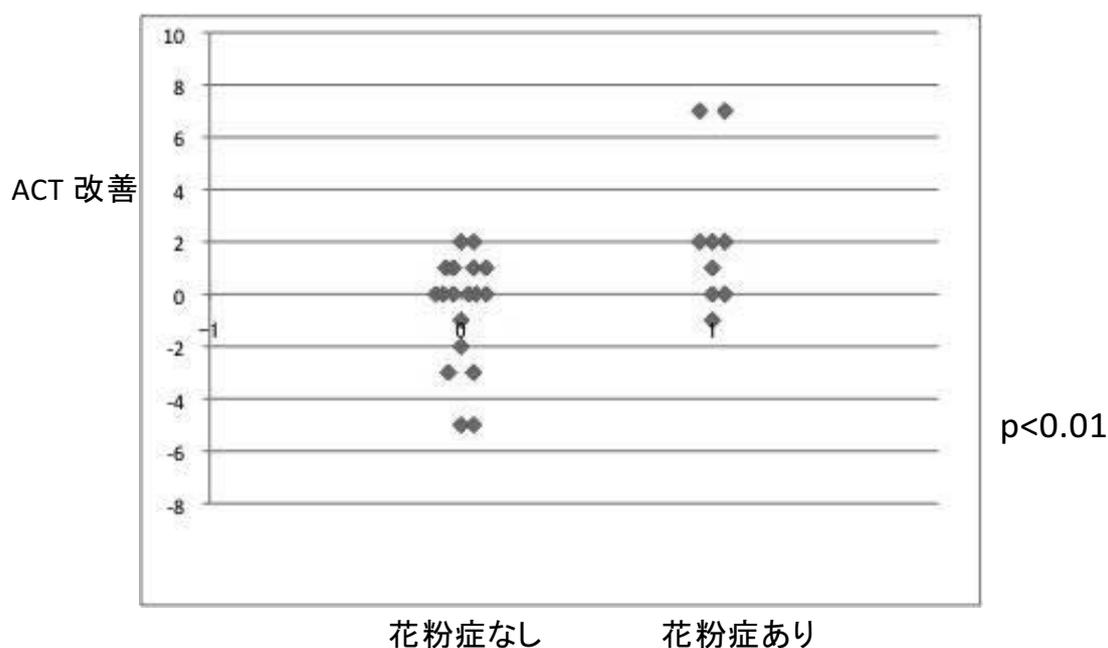
図1 喘息コントロール評価票（JGL2009とGINA2006の両方に対応）

### コントロール評価票

各項目について、アルファベットの内いずれか該当するものに○をお付け下さい。

- 1) 日中の症状  
A. なし B. あり(週に1～2回) C. あり(週に2回を超える)
- 2) 夜間早朝の症状  
A. なし B. あり(週に1～2回) C. あり(週に2回を超える)
- 3) 運動を含む活動の制限  
A. なし B. あり
- 4) 発作治療薬の使用  
A. なし B. あり(週に1～2回) C. あり(週に2回を超える)
- 5) 呼吸機能(ピークフローあるいは一秒量)  
A. 正常範囲内 B. 予測値あるいは自己最高値の80%未満
- 6) ピークフローの日内(週内)変動(毎日測定している方対象)  
A. 20%未満 B. 20%以上
- 7) 喘息増悪  
A. なし B. 年に1回以上 C. 月に1回以上 D. 週に1回以上

図 2 花粉症の有無がぜん息指導後の ACT 値に与える影響



【研究項目 5】

Ⅲ—②—(5) 胃食道逆流症は成人気管支ぜん息患者のコントロールに影響を及ぼすかの検討

1. 研究従事者

○相澤 久道 星野 友昭 川山 智隆 (久留米大学医学部)

2. 平成 22 年度の研究目的

我が国を含めたアジア人種における一般成人の GERD 保有率 (併存率) は、欧米の 10~20% に比較して低率とされ、2~7%とされている。また、GERD が慢性呼吸器疾患であるぜん息、COPD や ILDs の症状悪化の原因のひとつとして注目されるようになってきた。しかし、我が国における慢性呼吸器疾患における GERD の併存率は明らかにされていない。日本人も食事や体格を含めて欧米化している中、ぜん息と GERD の調査研究は必要であると考えられる。

慢性呼吸器疾患であるぜん息において GERD が増悪因子になっているのであれば、ぜん息指導において、食事療法、日常生活指導や抗酸薬における治療介入が重要な役割を演じると考えられる。今回、われわれは、成人ぜん息患者における GERD の保有率 (併存率) が高いか否かについて調査し、GERD がぜん息患者のコントロール状況に与える影響について検討を行うことを目的とした。

3. 平成 22 年度の研究対象および方法

日本人成人 (20 歳以上) で、すでにぜん息、COPD および ILDs と診断されている患者を対象とした。インフォームド・コンセント (文書同意取得) 後に、症状が安定していることを確認し、身長、体重、喫煙状況、定期薬剤情報および呼吸器疾患での入院の有無を聴取した。胸部 X 線写真、胸部 CT (食道裂孔ヘルニアの有無) および肺機能検査を施行した。GERD 症状

の有無は、Frequency scale for the symptoms of GERD questionnaire (以下 FSSG) (質問票 1) を用いて、最近の 1 週間の状態を患者自身で自己記入をしてもらった。また、ぜん息患者に対しては、ぜん息のコントロール状況を把握する目的で、FSSG 同様に最近の 1 週間のぜん息症状について Asthma control questionnaire (ACQ) (質問票 2) に自己記入してもらった。FSSG は 8 点以上を GERD 保有者とし、ACQ の平均値が 0.75 点以上をぜん息コントロール不良と判断した。

ただし、喫煙の影響を避ける目的で、現喫煙者は本研究から除いた。

### 質問票 1 FSSG

質問票1 お名前を記入前の、あなたの呼吸器症状の程度を評価してください  
\*各質問に対して、点数を〇してください。

どれくらい症状がありますか?	0 ない	1 まれに	2 ときどき	3 しばしば	4 いつも
Q1 胸やけがしますか?	0	1	2	3	4
Q2 おなかがはるることがありますか?	0	1	2	3	4
Q3 食事をした後に胸が燃焼しい(もたれる)ことがありますか?	0	1	2	3	4
Q4 寝むす時のむらで寝るこすってしまふことがありますか?	0	1	2	3	4
Q5 食べたと見持ちが重くなるこことがありますか?	0	1	2	3	4
Q6 食後に胸やけがおこりますか?	0	1	2	3	4
Q7 のどの腫れ腫 (ヒリヒリなど) がありますか?	0	1	2	3	4
Q8 食後の途中で胃腸にたまってしまふこことがありますか?	0	1	2	3	4
Q9 もの飲み込みむら、つかえるこことがありますか?	0	1	2	3	4
Q10 唇い水(唾液)が上がってくるこがありますか?	0	1	2	3	4
Q11 グラブがよくでますか?	0	1	2	3	4
Q12 胸がひるをすと胸やけがしますか?	0	1	2	3	4

### 質問票 2 ACQ

質問票2 あなたの病状の状態を評価してください  
\*各質問に対して、点数を〇してください。

特定の病状	点数	状態
Q1 1 週間のうち、嘔吐(吐、食差し、嘔吐)で夜間目が覚めましたか?	0	まったくない
	1	ほとんどない
	2	たまに
	3	ときどき
	4	ほぼ毎日
	5	ほとんどいつも
6	いつも	
Q2 1 週間のうち、寝る前または寝る時の喘急症状はどの程度でしたか?	0	無し
	1	非常に軽い
	2	軽い
	3	中くらい
	4	中々重い
	5	重い
6	非常に重い	
Q3 1 週間のうち、睡眠のために、どれくらい頻りに夜尿を来たしましたか?	0	まったく頻りに
	1	ほとんど頻りに
	2	少し頻りに
	3	頻りに頻りに
	4	かなり頻りに
	5	頻りに頻りに
6	まったく頻りに	
Q4 1 週間のうち、睡眠による息切れ(激しい)をどの程度感じましたか?	0	まったく無し
	1	ほとんど無し
	2	少し感じ
	3	頻りに感じ
	4	かなり感じ
	5	頻りに感じ
6	非常に感じ	
Q5 1 週間のうち、ゼーゼー・ヒューヒューと騒じる呼吸がどれくらいありましたか?	0	まったく無し
	1	ほとんど無し
	2	たまに
	3	ときどき
	4	ほぼ毎日
	5	ほとんどいつも
6	いつも	

ぜん息、COPD および ILDs の GERD 保有率の比較、Hazard ratio 値は、Fisher's exact-test を用いた。また、各種パラメーターの相関は、Spearman nonparametric correlation test を用いた。統計処理ソフトは、Windows 版 GraphInStat®を使用した。p<0.05 を有意差ありと判定した。

## 4. 平成 22 年度の研究結果

### 1. 患者背景 (表 1)

ぜん息、COPD および ILDs の被験者数は、それぞれ、69、31 および 40 名であった。ぜん息患者は有意に平均年齢が若かった。COPD は男性が多く、有意に 1 秒量が低かった。また、ILDs は肺活量が低かった。プロトンポンプ阻害薬 (以下 PPI) や H<sub>2</sub> 阻害薬の抗酸薬使用率は、ぜん息、COPD および ILDs で、それぞれ 21.7、16.1 および 52.5%であった。

### 2. 各疾患の GERD 保有率

ILDs および COPD で、それぞれ 40、10 および 14%であった。ぜん息は他の慢性呼吸器疾患に対して Hazard ratio (95% Confidence Interval) は 3.1 (1.9 - 5.0) であった (p<0.0001)。

表1 患者背景

### 3.FSSG の結果

FSSG の各質問では、1 から 12 まで質問ですべてぜん息患者が、COPD や ILDs 患者より高かった (図 1)。

FSSG8 点以上の GERD 保有率は、ぜん息、ILDs では過半数の患者ですでに抗酸薬の使用がなされていたが、抗酸薬治療を受けていない患者で比較しても、ぜん息患者における GERD の保有率は高く、FSSG の点数も有意に高かった (図 2)。

### 4.ぜん息患者における GERD の保有とぜん息コントロール状況

安定期であっても、ぜん息患者においては、ACQ と FSSG は有意な正の相関が認められた ( $r=0.34, p=0.0131$ ) (図 3 a)。

また、FSSG が 8 点以上の GERD 保有群は、8 点未満の GERD 非保有群に比較して、有意にぜん息コントロールが悪い症例が多く含まれていた ( $p=0.0047$ ) (図 3 b)。

### 5. ぜん息患者で GERD を併存しやすい病態

図1 FSSG質問票の結果

Question	Response				
	None	Occasional	Sometimes	Often	Always
1) Do you have heartburn?	10	1	1	1	2
2) Do you have regurgitation?	10	1	1	1	2
3) Do you have a bitter or sour taste in your mouth?	10	1	1	1	2
4) Do you have a lump in your throat?	10	1	1	1	2
5) Do you have a cough that is worse at night?	10	1	1	1	2
6) Do you have a cough that is worse when you lie down?	10	1	1	1	2
7) Do you have a cough that is worse when you eat or drink?	10	1	1	1	2
8) Do you have a cough that is worse when you are stressed?	10	1	1	1	2
9) Do you have a cough that is worse when you are tired?	10	1	1	1	2
10) Do you have a cough that is worse when you are sick?	10	1	1	1	2
11) Do you have a cough that is worse when you are exposed to dust or pollen?	10	1	1	1	2
12) Do you have a cough that is worse when you are exposed to cold air?	10	1	1	1	2

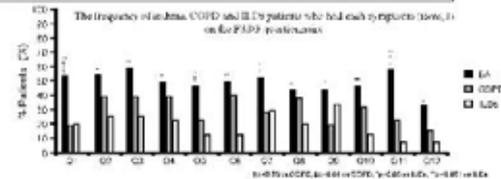


図2 FSSG点数の結果

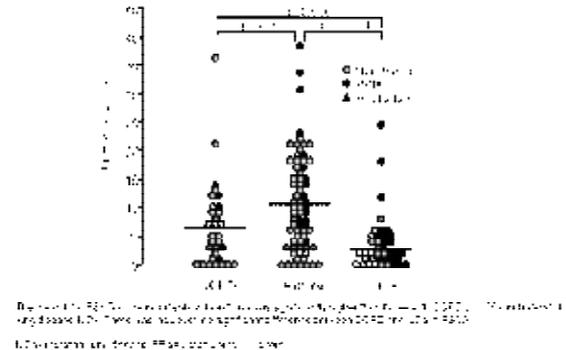
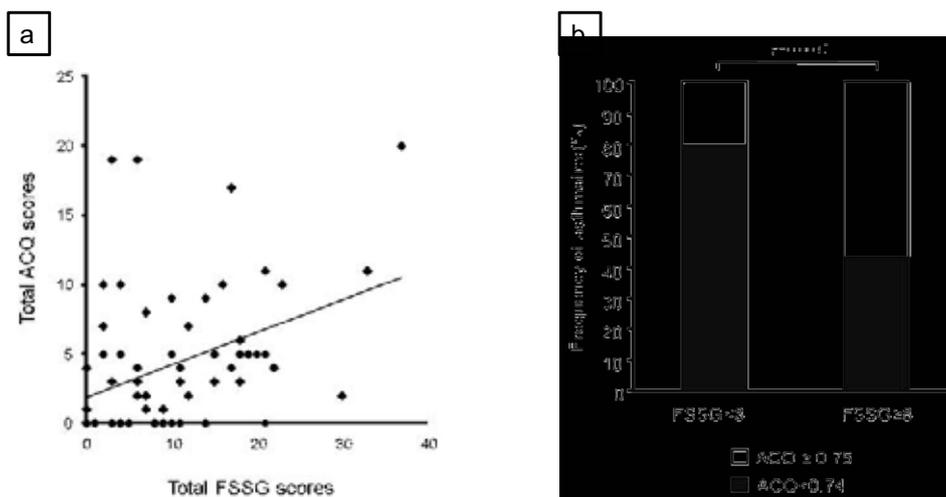


図3 ぜん息コントロール状況とGERDの保有



FSSG 点数と肺機能パラメーターであるパーセント肺活量や1秒量とは相関が認められなかった (データなし)。各種パラメーターでは唯一女性であることが GERD 保有の危険因子であった (Risk ratio 2.65, 95% confidence interval 1.31-5.37,  $p=0.0011$ )。

## 5. 考察

ぜん息は、他の慢性呼吸器疾患（COPD や ILDs）と比べて、有意に高率に GERD を併存していることがわかった。おそらく、ぜん息は GERD の危険因子のひとつと考えられる。また、ぜん息患者は安定期においても GERD 保有者は喘息コントロール状態が明らかに悪いと感じていることもわかった。さらに、男性よりも女性のぜん息患者は有意に GERD の併存率が高く、注意を必要とすることも明らかになった。

## 6. 社会的貢献

本研究結果から、ぜん息管理を行う上で、GERD の有無は重要な因子のひとつと考え、適切な患者教育および指導を行う上でも、注意して対応する必要があると思われた。日常生活では、適切な食事や睡眠の体位などの指導を行うことで、ぜん息コントロールが良好になる可能性が示唆される。

### 【研究項目 6】

#### Ⅲ—②—(6) 呼気 NO に与える誘導型 NO 合成酵素(iNOS)遺伝子多型の影響

### 3. 研究従事者

○棟方 充 佐藤 俊 王 新涛 谷野功典 福原敦朗 斎藤純平 二階堂雄文  
齋藤香恵 猪腰弥生 福原奈緒子 石井妙子 (福島県立医科大学)

### 2. 平成 22 年度の研究目的

呼気一酸化窒素 (FeNO) はアレルギー性気道炎症の診断において有用なバイオマーカーであるが、現時点で治療コントロールにおける有用性については確立されていない。実際に FeNO は未治療時においても低値である症例や抗炎症治療を施行しても高値を維持する症例など様々である。今後 FeNO が気管支喘息の診断、管理の指標として臨床現場で的確に利用されるにあたって、これら症例間での FeNO の違いは解明されるべき課題である。FeNO は炎症性サイトカインの刺激による誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) の発現によって、L-アルギニンを基質として合成されることが報告されている。今回我々は FeNO 産生に直接的に関与していると考えられる iNOS 遺伝子 (染色体 17q11.2-12) の多型、特にプロモーター領域において各疾患との関与が示唆されている、(CCTTT) 繰り返し配列数に着目し検討した。

### 3. 平成 22 年度の研究対象および方法

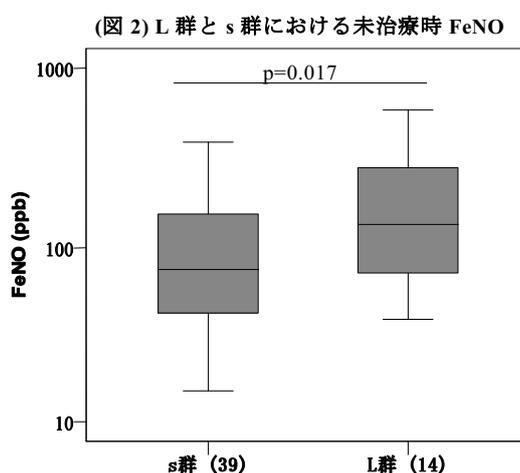
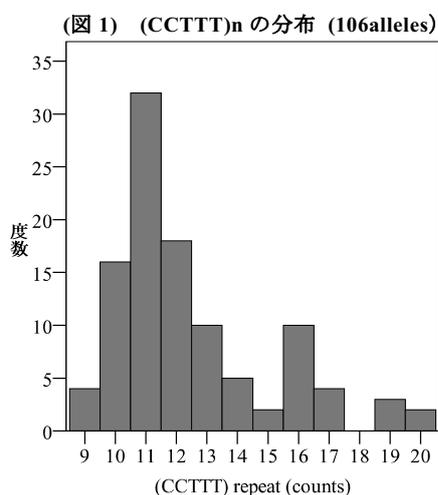
当科を受診し遺伝子検索の同意が得られた気管支喘息患者 53 名を対象とした。採取した血液から DNA を抽出、プライマー (Sense;5'-ACCCCTGGAAGCCTACAACCTGCAT-3'、Anti-sense;5'-GCCACTGCACCCTAGCCTGTCTCA-3') で PCR 施行後、ABI PRISM 310 Genetic Analyzer で (CCTTT) 繰り返し配列数を解析した。この繰り返し配列数と未治療時 FeNO 値との関係について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は福島県立医科大学倫理委員会において承認され、本研究に参加したすべての患者からインフォームドコンセントを得た。

#### 4. 平成22年度の研究結果

53名（男性23名・女性30名，平均57.8歳）の全106 alleleにおける、繰り返し配列数は最少9回，最多20回で平均12.4回であった。繰り返し回数の分布は2峰性の分布となり、11回と16回にピークを認めた。各対象を最低一方の allele に16回以上の繰り返し配列を認める群(L群 n=14)といずれの allele も16回未満の配列である群(s群 n=39)に分けて解析したところ、両群間の各パラメーターの比較ではL群においてs群よりも女性が有意に少なく（男/女比；L群10/4，s群13/26； $p=0.026$ ， $\chi^2$ 検定）、アレルギー性鼻炎の合併症例が有意に多かった（L群57.1%，s群25.6%； $p=0.033$ ， $\chi^2$ 検定）。両群間で未治療時（受診時）のFeNOを比較したところ、L群はs群と比較して有意に未治療時のFeNOが高値であった（mean±SD，L群183.7±148.0 ppb，s群102.1±83.6 ppb； $p=0.017$ ，Student-t検定）。



#### 5. 考察

iNOS 遺伝子のプロモーター領域 (CCTTT) 繰り返し配列の解析で、L群はs群と比較して有意に未治療時のFeNOが高値であった。両群間でアレルギー性鼻炎の合併率がL群で有意に高値であった。アレルギー性鼻炎については過去の報告ではFeNOを上昇させる因子になりうるということで、アレルギー性鼻炎非合併群(L群6名，s群29名)について検討したところ、同様にL群が有意にs群と比較してFeNOが高値であった(L群163.8±116.2 ppb，s群79.8±75.3 ppb； $p=0.038$ )。また、各個体の allele で多い方の繰り返し回数 (longer (CCTTT)n) と未治療時のFeNOについて検討したところ、両者は正の相関傾向を認めた ( $r=0.267$ ， $p=0.053$ )。これまで、(CCTTT) 繰り返し配列とNO産生の関係についての報告ではSScに合併した肺高血圧症患者の検討がある。この報告でも血液中のNO代謝産物値と両 allele の(CCTTT)nの和が有意な正の相関を認めており、本報告と同様(CCTTT)nがNO産生について促進的な役割を果たしていることを示唆している。

気管支喘息患者の未治療時FeNO値はiNOS遺伝子プロモーター領域(CCTTT)繰り返し配列数と関連している可能性が示唆された。喘息コントロール指標としてFeNOを用いる場合、iNOS遺伝子多型の影響を考慮することが必要であろう。

## 【研究項目 7】

### Ⅲ—②—(7) 気管支喘息における患者指導介入の気道炎症におよぼす効果

#### 1. 研究従事者

○永田 真 中込一之 高久洋太郎

#### 2. 平成 22 年度の研究目的

患者教育テキストならびに治療再検討プログラムを用いた指導の前後で、患者 QOL にもたらす変化を検討することと、加えて今回は特に既存の治療薬での制御効果が不明な好中球性気道炎症への効果を中心に検証する。

#### 3. 平成 22 年度の研究対象および方法

共通のプロトコールで登録された喘息症例に対し、喘息コントロールテストおよび QOL スコアを用いて喘息病状を管理する。同時に誘発痰を採取してその好酸球・好中球比率と、上清中の好中球性炎症関連分子である IL-8, IP-10, I-TAC, MIG 濃度を検討した。

#### 4. 平成 22 年度の研究結果

患者指導テキストによる患者指導前後で QOL スコアは有意に改善した。また喀痰中好酸球比率前値が 2.5%以上と高値を示しており、アレルギー性気道炎症が残存していた症例では、指導後の好酸球比率は有意に減少した。患者指導前後で一方で喀痰中好中球比率に指導前後で有意な変化はなかった好中球走化因子である IL-8 及び CXCR3 リガンド：IP-10、Mig、I-TAC いずれにも、指導前後で有意な変化は見られなかった。

#### 5. 考察

患者教育テキストならびに治療再検討プログラムを用いた指導の前後で、好酸球性炎症が改善してこれは QOL スコア改善と連動した。一方で、好中球性炎症はこの患者指導では改善しなかった。その機序として、好中球性炎症の誘導性ケモカイン群の気道中濃度は変動しなかったことから、これらの炎症分子はステロイド抵抗性の可能性が推定された。

かかる成績は、現在のテキストをもちいた適切な喘息患者指導が、気管支喘息の代表的治療薬である吸入ステロイドなどを効果的にすること、その結果として典型的なアレルギー性炎症である好酸球性炎症に対して抑制効果を示すことを介して、QOL 改善をもたらすことを支持するものである。その一方で、今回の成績からは好中球性気道炎症についてはこれを効果的に制御する治療薬あるいは患者指導法などが開発される余地があるものと考えられた。

#### 学会発表

##### Ⅲ—②—(2)

1. H. Sugiura, M. Ichinose. Nitrate Stress in inflammatory lung diseases. The 6<sup>th</sup> International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, 2010.06.15, Kyoto.

2. H. Sugiura, X. Liu, T. Ichikawa, M. Ichinose, S.I. Rennard. Thematic Poster Session: 3-Nitrotyrosine inhibits fibroblast-mediated collagen gel contraction and chemotaxis. 2010 ATS Annual Congress, 2010.05.16-19, New Orleans, USA.
3. S. Yanagisawa, A. Koarai, H. Sugiura, T. Ichikawa, M. Kanda, K. Akamatsu, T. Hirano, K. Matsunaga, Y. Minakata, M. Ichinose: Oxydative Stress Augments Toll-Like Receptor 8 Mediated Neutrophilic Responses. The 6<sup>th</sup> International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, 2010.06.16, Kyoto.
4. A. Koarai, H. Sugiura, S. Yanagisawa, T. Ichikawa, Y. Minakata, K. Matsunaga, T. Hirano, K. Akamatsu and M. Ichinose. Oxidative stress enhances TLR3 response to double-stranded RNA in airway epithelial cells. The 6<sup>th</sup> International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, 2010.06.16, Kyoto.
5. T. Ichikawa, H. Sugiura, A. Koarai, S. Yanagisawa, M. Kanda, K. Akamatsu, T. Hirano, K. Matsunaga, Y. Minakata, M. Ichinose. Peroxynitorite augments fibroblast-mediated tissue remodeling through NF- $\kappa$ B activation. The 6<sup>th</sup> International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, 2010.06.18, Kyoto.
6. A. Koarai, H. Sugiura, S. Yanagisawa, T. Ichikawa, Y. Minakata, K. Matsunaga, T. Hirano, K. Akamatsu and M. Ichinose. Oxidative stress enhances TLR3 response to double-stranded RNA in airway epithelial cells. COPD symposium in ASIA 2010 Tokyo, 2010.07.31
7. M. Ichinose, H. Aizawa, Y. Fukuchi, M. Mishima, M. Nishimura, M. Bogdan. Thematic Poster Session : Pharmacological modulation of biomarkers and management Patient-reported outcomes (PROs) and reliever use in Japanese and European patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving formoterol 4.5 and 9 $\mu$ g twice daily: Results of the OCEAN phase III study. 2010 ERS Annual Congress, 2010.09.18-22, Barcelona, Spain.
8. A. Koarai, S. Yanagisawa, H. Sugiura, T. Ichikawa, M. Kanda, K. Furukawa, K. Akamatsu, T. Hirano, K. Matsunaga, Y. Minakata, M. Ichinose. Thematic Poster Session: Expression of toll-like receptor 3 in alveolar macrophages from patients with COPD. 2010 ERS Annual Congress 2010.09.18-22, Barcelona, Spain.
9. 一ノ瀬正和: 喘息 / COPD 合併. 第 30 回吸入療法研究会 (シンポジウム), 東京, 2010.02.13
10. 一ノ瀬正和: 成人喘息. 第 50 回日本呼吸器学会, 京都, 2010.04.23
11. 一ノ瀬正和: 喘息気道炎症の検査法と評価. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2010.05.09
12. 一ノ瀬正和: COPD 合併喘息の病態と治療. 第 20 回国際喘息学会 日本・北アジア部会 (ランチョンセミナー), 東京, 2010.07.02
13. 一ノ瀬正和: ぜんそく長期管理のための炎症モニタリング. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (教育講演), 東京, 2010.11.25
14. 一ノ瀬正和: 神経からみたアレルギー性炎症. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (シンポジウム), 東京, 2010.11.27
15. 松永和人, 神田匡兄, 柳澤 悟, 市川朋宏, 小荒井晃, 赤松啓一郎, 平野綱彦, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: 喫煙喘息における呼気 NO 濃度. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都,

2010.04.23

16. 小荒井晃, 柳澤 悟, 杉浦久敏, 市川朋宏, 平野綱彦, 赤松啓一郎, 松永和人, 南方良章, 一ノ瀬正和: 酸化ストレスのヒト気道上皮における dsRNA ウイルス刺激応答に対する影響の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.04.23-25
17. 杉浦久敏, 市川朋宏, 小荒井晃, 柳澤 悟, 南方良章, 松永和人, 平野綱彦, 赤松啓一郎, 神田匡兄, 一ノ瀬正和: 3-ニトロチロシン(3-NT)の組織修復能に及ぼす効果. 第 50 回日本呼吸器学会総会, 京都, 2010.04.24
18. 松永和人, 神田匡兄, 柳澤悟, 市川朋宏, 小荒井晃, 赤松啓一郎, 平野綱彦, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: 喫煙喘息における呼気 NO 濃度. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 2010.05.08
19. 松永和人, 神田匡兄, 柳澤 悟, 市川朋宏, 小荒井晃, 赤松啓一郎, 平野綱彦, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: 喘息診断における呼気 NO 濃度のカットオフ値. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 2010.05.08
20. 平野綱彦, 松永和人, 古川加奈子, 神田匡兄, 柳澤 悟, 市川朋宏, 赤松啓一郎, 小荒井晃, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: 安定期気管支喘息患者におけるドライパウダー製から超微細粒子製の吸入ステロイドシクレソニドへの切り替え効果. 第 20 回国際喘息学会 日本・北アジア部会, 東京, 2010.07.02
21. 平野綱彦, 松永和人, 杉浦久敏, 南方良章, 中西正典, 小荒井晃, 赤松啓一郎, 市川朋宏, 柳澤悟, 神田匡兄, 古川加奈子, 菊池崇史, 川端宏樹, 一ノ瀬正和: 難治性喘息～治療標的としての呼気 NO の有用性. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010.11.26
22. 松永和人, 平野綱彦, 川端宏樹, 神田匡兄, 柳澤 悟, 市川朋宏, 小荒井晃, 赤松啓一郎, 中西正典, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: 喘息診断に用いる呼気 NO 濃度カットオフ値の提唱. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010.11.26

### III—②—(3)

23. 鈴木慎太郎, 松浦崇行, 福田充, 松倉聡, 黒川真嗣, 足立満: omalizumab の投与により改善を認めたモモアレルギーの 1 例: 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010. 11 月
24. 本間哲也, 松倉聡, 黒川真嗣, 家城光志, 尾高美保, 鈴木慎太郎, 渡邊伸, 佐藤将之, 山口宗大, 大田進, 山本義孝, 田中明彦, 横江琢也, 木村輝明, 大西司, 廣瀬敬, 足立満: 呼吸器患者における新型インフルエンザワクチンの安全性及び副反応の検討: 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010. 11 月
25. 田中明彦, 横江琢也, 松倉聡, 山本義孝, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 大脇理子, 服部夕子, 足立満: 吸入再指導から浮かんできた吸入療法の現状とその問題点: 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010. 11 月
26. 河野徹也, 中村陽一, 磯崎淳, 川野豊, 萩原理沙, 高橋弘充, 足立満: 当院アレルギーセンターにおけるアドレナリン自己注射液処方例に関する検討(第 2 報): 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010. 11 月
27. 藤田純一, 川口未央, 國分二三男, 松倉聡, 黒川真嗣, 野里恭子, 阿野哲士, 金子美子, 増子裕典, 山鳥忠宏, 森島祐子, 石井幸雄, 坂本透, 足立満, 檜澤伸之: 気道上皮細胞からの IL-33 による IL-17F 産生: 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010. 11 月
28. 中村陽一, 河野徹也, 磯崎淳, 川野豊, 足立満, 森口博基, 森川富昭: 携帯電話によるリアルタイム

- ム喘息管理システム(ARMS)の試み(第3報)：第60回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京，2010.11月
29. 山口宗大，田中明彦，横江琢也，松倉聡，山本義孝，山本真弓，渡部良雄，大田進，大脇理子，服部夕子，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60回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京，2010.11月
30. 田中明彦，大田進，横江琢也，田崎俊之，山本義孝，渡部良雄，山本真弓，大田健，足立満；睡眠時無呼吸症候群が気管支喘息に与える影響 マウスモデルによる検討：第60回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京，2010.11月
31. 足立満，大田健：成人気管支喘息に対するブデソニド吸入用懸濁液の有効性と安全性の検討第60回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京，2010.11月
32. 佐藤将之，田中明彦，横江琢也，木村輝明，黒川真嗣，松倉聡，尾高美保，山本義孝，山本真弓，渡部良雄，大田進，本間哲也，山口宗大，大脇理子，大西司，廣瀬敬，足立満：品川区における吸入ステロイド薬の普及の実態：第60回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京，2010.11月
33. 田中明彦，木村輝明，黒川真嗣，松倉聡，横江琢也，尾高美保，山本義孝，山本真弓，渡部良雄，大田進，本間哲也，佐藤将之，山口宗大，大脇理子，大西司，廣瀬敬，足立満：抗IgE抗体療法オマリズマブの有効性を規定する因子に関する検討：第60回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京，2010.11月
34. 黒川真嗣，松倉聡，川口未央，家城光志，鈴木慎太郎，渡邊伸，尾高美保，本間哲也，佐藤将之，山口宗大，竹内ひろ子，足立満：サイトカイン・ケモカイン アレルギー性気管支喘息におけるIL-33の発現と効果：第60回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京，2010.11月
35. 田中明彦，足立満：重症および治療困難な成人喘息の原因の多様性と対策 アトピー型重症喘息の病態と対策：第60回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京，2010.11月
36. 山本義孝(昭和大学 医学部呼吸器・アレルギー内科)，黒川真嗣，本間哲也，山岡利光，横江琢也，田中明彦，大田進，森田将，小川良雄，足立満：咳喘息として治療されていた腎細胞癌の一例：第22回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都，2010.5月
37. 河野徹也(横浜市立みなと赤十字病院 アレルギーセンター)，中村陽一，矢部彩，三村尚，磯崎淳，正田哲雄，川野豊，西岡清，足立満：簡易式の揮発性有機化合物負荷試験装置による化学物質過敏症診断の試み(第2報)：第22回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都，2010.5月
38. 松倉聡，木村輝明，田中明彦，山本義孝，佐藤将之，大田進，本間哲也，尾高美保，横江琢也，黒川真嗣，大西司，廣瀬敬，大林浩幸，足立満；高齢者喘息に対するサルメテロール/フルチカゾン配合剤(SFC)の効果に関する検討：第22回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都，2010.5月
39. 田中明彦，横江琢也，山本義孝，松倉聡，大田進，服部夕子，津藤沙織里，鈴木香織，星澤浩美，足立満：気管支喘息患者の吸入流速に影響を与える患者背景因子：第22回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都，2010.5月
40. 足立満：成人喘息治療ガイドライン2009改定のポイント
41. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都，2010.5月
42. 田中明彦，松倉聡，大田進，足立満：重症喘息の治療 重症気管支喘息患者に対する抗IgE抗体オマリズマブ(ゾレア)の有効性に関する検討第22回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都，2010.5月
43. 河野徹也，中村陽一，磯崎淳，川野豊，三村尚，岩崎牧子，佐藤優子，渡邊美有紀，西岡清，足立

満:薬物抵抗性の咳嗽に対する理学療法を試み:第50回日本呼吸器学会学術講演会,京都,2010.4月

44. 大田進, 横江琢也, 田中明彦, 山本義孝, 渡部良雄, 山本真弓, 山口正雄, 大田健, 足立満: 間歇的低酸素暴露の気管支喘息に対する影響(動物モデルによる検討): 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010. 4月
45. 藤田純一, 川口未央, 國分二三男, 松倉聡, 大原元, 阿野哲士, 増子裕典, 山鳥忠宏, 原口典博, 菊池教大, 森島祐子, 石井幸雄, 坂本透, 足立満, 檜澤伸之: 気道上皮細胞からの IL-33 による IL-17F 産生: 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010. 4月
46. 中村陽一, 河野徹也, 磯崎淳, 川野豊, 三村尚, 西岡清, 足立満, 森川富昭, 森口博基: 気管支喘息長期管理におけるテレメディスンの試み(第3報) 携帯電話による呼吸機能モニタリング: 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010. 4月
47. 黒川真嗣, 松倉聡, 川口未央, 家城光志, 鈴木慎太郎, 尾高美保, 渡辺伸, 本間哲也, 佐藤将之, 竹内ひろ子, 足立満: 気管支喘息トピックス アレルギー性気管支喘息における IL-33 の発現と効果: 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010. 4月

### III-②-(4)

48. 山口正雄: シンポジウム3 気管支喘息の病態の新知見 新規生物学的治療の最前線. 第50回日本呼吸器学会学術講演会: 平成22年4月23-25日; 京都
49. 戸田貴子, 長瀬洋之, 原 麻恵, 鈴木真穂, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田 健; 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO)の疾患特異性の検証. 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会. 平成22年7月2-3日. 東京. 抄録: 20th Congress of Interasma Japan North Asia (p67)
50. 長瀬洋之, 戸田貴子, 杉本直也, 中瀬裕子, 神山麻恵, 吉原久直, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田 健; ミニワークショップ. JGL2009, GINA, EPR3 喘息コントロールテスト(ACT)における喘息コントロール評価の比較. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会. 平成22年11月25-27日. 東京. 抄録: アレルギー, 59(9,10):1366,2010.
51. 戸田貴子, 長瀬洋之, 神山麻恵, 中瀬裕子, 杉本直也, 鈴木真穂, 吉原久直, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 中野純一, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田 健; 非喘息性呼吸器疾患における呼気一酸化窒素濃度(FeNO)測定の意義. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会. 平成22年11月25-27日. 東京. 抄録: アレルギー, 59(9,10):1371,2010.

### III-②-(5)

52. Y. Sakazaki, T. Hoshino, T. Kawayama, H. Imaoka, T. Kinoshita, M. Sawada, H. Oda, Y. Kitasato, T. Iwanaga, H. Aizawa. Severe airway remodeling and increased CD8+ T cells and eosinophils in airways of asthma death. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 16, 2010.
53. T. Kinoshita, T. Hoshino, Y. Sakazaki, M. Sawada, H. Oda, T. Kawayama, H. Aizawa. Elastase-induced emphysematous change and pulmonary inflammation are attenuated in caspase-1 deficient mice. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 14-19, 2010.
54. M. Sawada, T. Hoshino, Y. Sakazaki, H. Oda, T. Kawayama, H. Aizawa. Overproduction of IL-18 in the lungs, and results in airway hyper responsiveness and pulmonary

- inflammation. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 14-19, 2010.
55. T. Sekizuka, T. Kawayama, H. Ishii, K. Ito, K. Matsunaga, T. Hoshino, H. Aizawa. Impairment of glucose tolerance in subjects with COPD in Japan. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 19, 2010.
56. K. Matsunaga, R. Toda, T. Kawayama, M. Tajiri, T. Hoshino, H. Aizawa. High prevalence of gastroesophageal reflux in patients with asthma. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 19, 2010.
57. T. Kawayama, K. Matsunaga, R. Toda, T. Hoshino, H. Aizawa. Heterogeneity of plasma brain natriuretic peptide levels and systemic inflammation in COPD with normal cardiac function. American Thoracic Society international conference 2010, New Orleans, USA, May 19, 2010.
58. H. Aizawa. Various Effects of Nitric Oxide (NO) on Airway Functions. 国際 NO 学会学術集会, Kyoto, Japan, June 14-18, 2010.
59. K. Matsunaga, T. Kawayama, K. Yamaguchi, T. Hoshino, H. Aizawa. Different profiles of lung and systemic regulatory T cells in mild asthmatics. European Respiratory Society annual congress, Barcelona, Spain, September 18, 2010.
60. Y. Sakazaki, T. Hoshino, T. Kawayama, H. Imaoka, T. Kinoshita, M. Sawada, H. Oda, S. Takenaka, Y. Kitasato, T. Iwanaga, H. Aizawa. Enhanced expression of IL-18 and increased CD8+ T cells and eosinophils in the airways of asthma death. European Respiratory Society annual congress, Barcelona, Spain, September 18, 2010.
61. H. Oda, T. Hoshino, S. Takenaka, M. Sawada, Y. Sakazaki, T. Kinoshita, H. Aizawa. Emphysematous change, weight loss, atrophy of the gastrocnemius and cor pulmonale in aging IL-18 transgenic mice: roles of IL-13 in mouse COPD model. European Respiratory Society annual congress, Barcelona, Spain, September 18, 2010.
62. Masanori Sawada, Tomoaki Hoshino, Yuki Sakazaki, H. Oda, S. Takenaka, T. Kawayama, H. Aizawa. Overproduction of IL-18 induces IL-13 producing CD4+ T cells in the lungs, and results in airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation in Balb/c mice. European Respiratory Society annual congress, Barcelona, Spain, September 18, 2010.
63. 相澤 久道: 日本語版 CAT プロジェクトの取り組みについて. 日本喘息・COPD フォーラム第 7 回総会, 東京, 2010.3.6
64. 坂崎 優樹、星野 友昭、川山 智隆、木下 隆、武井 仁子、澤田 昌典、小田 華子、北里 裕彦、岩永 知秋、相澤久道: 非喫煙喘息死患者の気道リモデリングと炎症細胞の解析. 日本内科学会, 東京, 2010.4.10
65. 相澤久道: COPD と喘息. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.4.23-25
66. 相澤久道: COPD Assessment Test (CAT) 日本語版の作成. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.4.23-25
67. Y. Sakazaki, T. Hoshino, M. Sawada, H. Oda, S. Takei, Y. Kitasato, M. Yoshida, T. Iwanaga, T. Kawayama, H. Aizawa. Characteristics of fatal asthma: CD8+ T cells and eosinophils were recruited into airways in fatal asthma. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都,

2010.4.24

68. 木下 隆、星野 友昭、坂崎 優樹、澤田 昌典、小田 華子、川山 智隆、相澤 久道 : Elastase 誘導性気腫における Caspase-1 の役割. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.4.23-25
69. 田尻 守拡、岡元 昌樹、川山 智隆、星野 友昭、相澤 久道 : 当院における皮膚筋炎合併間質性肺疾患、特発性肺線維症の急性増悪の臨床的検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.4.23-25
70. M. Sawada, R. Toda, Y. Sakazaki, T. Kawayama, T. Hoshino, H. Aizawa. Detection and Evaluation of Severity of COPD using IPAG Questionnaires: Evaluation of IPAG Questionnaires for COPD in Japan. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.4.23-25
71. 相澤久道 : 高齢者喘息 : 病態の特徴と診断. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2010.5.8-9
72. 相澤久道 : COPD 共同研究について. 第 3 回 KASCOM 総会, 福岡, 2010.5.22 佐藤俊, 斎藤純平, 福原敦朗, 佐藤康子, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 仲川奈緒子, 石井妙子, 王新涛, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 新規携帯型 FeNO 測定器 NObreath® と他 FeNO 測定器との機種差の検討. 第 6 回呼吸器バイオマーカー研究会. 2010.3.2.

III—②—(6)

73. 佐藤俊, 福原敦朗, 斎藤純平, 棟方充. 教育コース 14 (基礎・その他) ワークショップ 14-4 気管支喘息における呼気 NO と IOS の評価. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2010.5.9.
74. A Fukuhara, J Saito, Y Sato, T Nikaido, Y Inokoshi, K Saito, N Nakagawa, T Ishii, X Wang, Y Tanino, T Ishida, M Munakata. Comparison of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels measurements between now portable analyzer and stationary analyzer. European Respiratory Society 2010. 2010.9.21.
75. 福原敦朗, 谷野功典, 斎藤純平, 佐藤俊, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 仲川奈緒子, 石井妙子, 棟方充. 喘息患者における呼気凝縮液 (EBC) 中各種成長因子の網羅的解析. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2010.11.26

論文発表

III—②—(1)

1. Suzukawa M, Nagase H, Ogahara I, Han K, Tashimo H, Shibui A, Koketsu R, Nakae S, Yamaguchi M, Ohta K. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation and cytokine synthesis of human basophils. J Immunol, in press.
2. Han K, Suzukawa M, Yamaguchi M, Sugimoto N, Nakase Y, Toda T, Nagase H, Ohta K. The *in vitro* effects of advanced glycation endproducts (AGEs) on basophil functions. Int Arch Allergy Immunol, in press.
3. Toda T, Yamaguchi M, Nakase Y, Sugimoto N, Suzukawa M, Nagase H, Ohta K : A case of anaphylactic reaction following Matsutake mushroom ingestion: demonstration of histamine release reaction of basophils. Allergol Int.59(4) 417-419 ; 2010
4. Suzukawa M, Yamaguchi M, Iikura M, Koketsu R, Komiya A, Nagase H, Nakae S, Matsumoto K, Saito H, Matsushima K, Yamamoto K, Ohta K : IL-33-induced activation of

- human basophils and eosinophils via ST2. *Inflammation and Regeneration* ; 30(3) 181-185 ; 2010
5. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Sch?nemann HJ; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group"; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 126(3)466-476 ; 2010
  6. Bousquet J, Schnemann HJ, Zuberbier T, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bousquet PJ, Brozek J, Canonica GW, Casale TB, Demoly P, Gerth van Wijk R, Ohta K, Bateman ED, : Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis ? an ARIA-GA2LEN paper. *Allergy* ; 65(10)1212-1221 ; 2010
  7. Fukutomi, M Taniguchi, J Watanabe, H Nakamura, Y Komase, K Ohta, A Akasawa, T Nakagawa, T Miyamoto, K Akiyama : Time trend in the prevalence of adult asthma in Japan: Findings from population-based surveys in Fujieda City in 1985. 1999.and 2006. *Allergology International* ; in press
  8. BAREC Study Group (大田健含む) : Additive effects of transdermal tulobuterol to inhaled tiotropium in patients with COPD. *Respiratory Medicine* ; 104 ; 267-274 ; 2010
  9. 大田健、足立満、Symbicort 気管支喘息第三相比較試験実施グループ : 日本人成人気管支喘息に対するブデソニド/ホルモテロール配合剤(Turbuhaler 製剤)の有効性と安全性の検討ーブデソニド吸入剤(Turbuhaler 製剤)とテオフィリン徐放製剤の併用治療を対象とした第三相比較試験結果ー. *アレルギー・免疫* ; 17(4)106-120 ; 2010
  10. 大田健、秋山一男、足立満、河野陽一、岡本美孝、竹中洋、R Pawankar, N Khaltayev, J Bousquet : ARIA2008-日本の視点からの評価 *アレルギー* ; 59(5)528-535 ; 2010
  11. 大田健、一ノ瀬正和、B Balbi : 座談会 : 真の喘息コントロールとは何か. *International Asthma & COPD* ; 12(2)6-23 ; 2010
  12. 大田健 : 成人喘息に対する生物学的製剤の有用性. *臨床免疫・アレルギー科* ; 53(4) 393-399 ; 2010
  13. 大田健、美濃口健治、喜井勝功 : 患者の治療満足度からみた喘息治療の実態. *アレルギー* ; 59(6)676-687 ; 2010
  14. 大田健 : 吸入ステロイドー最近の話題ー. *アレルギーの臨床* ; 30(8)684-684 ; 2010
  15. 大田健 : 呼吸器領域の新しい薬物療法 : 作用機序と使用の実際 I.喘息 1.オマリズマブ (ゾレア). *日本内科学会雑誌* ; 99(7)1530-1535 ; 2010
  16. 大田健 : 成人喘息と生物学的製剤. *感染・炎症・免疫* ; 40(2)190-195 ; 2010
  17. 大田健 : 成人喘息における生物学的製剤の使い方. *アレルギー* ; 59(7)795-802 ; 2010
  18. 大田健 : 喘息予防・管理ガイドライン 2009(JGL2009)のポイント. *日本病院薬剤師会雑誌* ; 46(9)1237-1239 ; 2010
  19. 大田健 : 喘息急性増悪のガイドラインにおける位置づけ. *アレルギーの臨床* ; 30(10)891-895 ; 2010
  20. 大田健 : 最新の喘息予防・治療ガイドライン 2009(JGL2009)に沿った成人喘息の治療. *日本薬剤師会雑誌* ; 62(10)1305-1308 ; 2010

21. 大田健：特集・フェノタイプについて「総論」．喘息；23(2)134-137；2010
  22. 大田健：オマリズマブ．炎症と免疫；18(6)614-617；2010
  23. 大田健：抗 IL-5 抗体．アレルギーの臨床；30(12)1078-1080；2010
  24. 大田健、美濃口健治、水野ひとみ、大山尚貢、大田健：プライマリケア医による喘息コントロールの現状．アレルギー；59(12)1642-1647；2010
  25. 大田健：オーバービュー：ガイドライン 2009 で何がどう変わったか．呼吸器内科；18(5)397-402；2010
  26. 大田健：アレルギー性鼻炎が喘息に及ぼす影響．ALLAZIN；in press
  27. 大田健：読む総合病院・なんでも相談室．きょうの健康；276；126；2011
  28. 大田健：気管支喘息．ドクターサロン；55(3)161-165；2011
  29. 大田健：わが国におけるアレルギー疾患．診断と治療；99(2)20-26；2011
- III—②—(2)
30. Koarai A, Sugiura H, Yanagisawa S, Ichikawa T, Minakata Y, Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Ichinose M: Oxidative Stress Enhances Toll-like Receptor 3 Response to Double-stranded RNA in Airway Epithelial Cells. Am J Respir Cell Mol Biol:42: 651-660, 2010
  31. Sugihara N, Kanada S, Haida M, Ichinose M, Adachi M, Hosoe M, Emery C, Higgins M, Kramer B: 24-h bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with asthma: A comparison with placebo and salmeterol. Respir Med:104: 1629-1637, 2010
  32. Matsunaga K, Hirano T, Kawayama T, Tsuburai T, Nagase H, Aizawa H, Akiyama K, Ohta K and Ichinose M: Reference ranges for exhaled nitric oxide fraction in healthy Japanese adult population. Allergol Int:59: 363-367, 2010
  33. 一ノ瀬正和：薬物によるコントロールについて．滝澤 始 編集：気管支喘息：43-49, 2010
  34. 平野綱彦, 一ノ瀬正和：新しい末梢気道評価法．呼気 NO. アレルギー・免疫：17 (1): 74-81, 2010
  35. 一ノ瀬正和 Elisabeth Bel: 対談 成人の難治性, 重症喘息治療をどのようにとらえていくか 重症喘息研究プログラム (SARP)を再考する. IgE practice in asthma 4 (1): 6-15, 2010
  36. 一ノ瀬正和：喘息・COPD 治療薬 アドエア®(フルチカゾン / サルメテロール配合剤)．分子呼吸器病 14: 32-35, 2010
  37. 一ノ瀬正和：ブデソニド / ホルモテロール配合剤 (シムビコート® タービュヘイラー®)の安全性．アレルギー・免疫 17: 138-148, 2010
  38. 一ノ瀬正和：気道炎症モニタリング:気管支喘息の新しい管理目標．感染・炎症・免疫 17(4): 98-100,2010
  39. 一ノ瀬正和：喘息・COPD の合併の実態とその鑑別 — バイオマーカーを中心として．喘息の診断と治療における問題点 29: 151-155, 2010
  40. 松永和人, 一ノ瀬正和：抗コリン薬の位置付け．アレルギーの臨床 29(14): 45-50, 2010
  41. 一ノ瀬正和：喘息予防・管理ガイドライン 2009 - 薬物療法のポイント- ．アレルギー 59(2): 92-97, 2010
  42. 一ノ瀬正和：気管支喘息の管理効率向上について．IgE practice in asthma 4(2): 1, 2010

43. 松永和人, 一ノ瀬正和: One airway, one disease の治療戦略 - ロイコトリエン受容体拮抗薬 - . 喘息 23: 44-49, 2010
44. 平野綱彦, 一ノ瀬正和: 呼吸器検査 呼気 NO の測定方法とその意義. アレルギー・免疫 17(6): 116-123, 2010
45. 大田健, 一ノ瀬正和, Bruno Balbi: 真の喘息コントロールとは何か (座談会). International Review of Asthma & COPD 12: 5-23, 2010
46. 一ノ瀬正和: 抗 IgE 抗体の臨床研究による疾患メカニズムの究明: IgE practice in asthma 4 (3): 19-26, 2010
47. 一ノ瀬正和: 重症喘息 : 過去 10 年間における前進: IgE practice in asthma 4 (4): 20-23, 2010
48. 一ノ瀬正和: 喘息と COPD の類似点と相違点 : 病態から. 呼吸器内科 18: 193-20, 2010
49. 一ノ瀬正和, 西山秀樹, 乾 宏行, 松永和人: 喘息治療の現状と将来展望 - 末梢気道病変に対する超微粒子製剤シクレソニド (オルベスコ)の有効性活用を目指して (座談会) - . Prog Med 30: 130-134, 2010
50. 一ノ瀬正和, 内科領域の診療ガイドライン概観 6 呼吸器. 日本内科学会雑誌 99: 56-64 ; 2010  
III—②—(3)
51. Homma T, Matsukura S, Hirose T, Ohnishi T, Kimura T, Kurokawa M, Ieki K, Odaka M, Suzuki S, Watanabe S, Sato M, Kawaguchi M, Schleimer RP, Adachi M. Cooperative activation of CCL5 expression by TLR3 and tumor necrosis factor-alpha or interferon-gamma through nuclear factor-kappaB or STAT-1 in airway epithelial cells. Int Arch Allergy Immunol. 152 Suppl 1:9-17.2010
52. Ohta S, Oda N, Yokoe T, Tanaka A, Yamamoto Y, Watanabe Y, Minoguchi K, Ohnishi T, Hirose T, Nagase H, Ohta K, Adachi M. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. Clin Exp Allergy. 40(8):1266-75 ; 2010
53. Matsukura S, Odaka M, Kurokawa M, Kuga H, Homma T, Takeuchi H, Notomi K, Kokubu F, Kawaguchi M, Schleimer RP, Johnson MW, Adachi M. Transforming growth factor-beta stimulates the expression of eotaxin/CC chemokine ligand 11 and its promoter activity through binding site for nuclear factor-kappaB in airway smooth muscle cells. Clin Exp Allergy. 40(5):763-71 ; 2010
54. 鈴木慎太郎, 松浦崇行, 木村輝明, 福田充, 松倉聡, 黒川真嗣, 足立満 Omalizumab の投与により改善を認めたモモアレルギーの 1 例. アレルギーの臨床 30 (14) 1300 ; 2010
55. 黒川真嗣, 足立満 : 【アレルギー反応の増強と抑制】 IL-33 による肺線維芽細胞からの eotaxin 産生誘導 ; 臨床免疫・アレルギー科 54(6) ; 639-644 ; 2010
56. 松倉聡, 足立満 ; 気管支喘息に対する LABA の効果減退 ; 日本医事新報 452 ; 80-81 ; 2010
57. 田中明彦, 足立満 ; 喘息・アレルギーの免疫療法と分子標的治療 IgE 抗体療法 ; アレルギーア 39 ; 28-30 ; 2010
58. 足立満 ; 高齢者喘息治療における現状の課題と今後の展望 アレルギー・免疫 ; 17(12)2088-2096 ; 2010

59. 鈴木慎太郎, 松浦崇行, 福田充, 足立満: モモによるアナフィラキシーを発症した一家族例 アレルギーの臨床: 30(11)1013-1016; 2010
60. 田中明彦, 足立満: 【気管支喘息のフェノタイプについて】 臨床像から 増悪を起こしやすい喘息(成人) 喘息: 23(2) 193-198; 2010
61. 足立満, 大田健: 成人気管支喘息患者を対象としたブデソニド吸入用懸濁液の有効性と安全性の検討 ブデソニド・ドライパウダー吸入剤(タービュヘイラー製剤)との類似性を確認する多施設共同第 III 相非盲検試験. アレルギー・免疫: 11; 1876-1890; 2010
62. 足立満: シムビコートタービュヘイラー関連情報 シムビコートタービュヘイラーの特性 STRONG & SPEEDY: Allergia Trends: 12(2) Page18-20; 2010
63. 足立満, 廣瀬敬: 呼吸器領域の新しい薬物療法 作用機序と使用の実際】 喘息 吸入ステロイド薬/長時間作用性吸入 2 刺激薬配合剤: 日本内科学会雑誌; 99(7)1536-1541; 2010
64. 田中明彦, 小田成人, 横江琢也, 山本義孝, 渡部良雄, 山本真弓, 大田進, 美濃口健治, 足立満: トシル酸スプラタストによるアレルギー性炎症制御機構: 呼吸; 29(5)541-543; 2010
65. 足立満, 相澤久道, 秋山一男: ブデソニド/ホルモテロール配合剤(シムビコート タービュヘイラー)の海外臨床試験: アレルギー・免疫; 17(5)894-921; 2010
- III—②—(4)
66. Sano Y, Yamada H, Ogawa C, Yamaguchi M. Some asthmatics show elevation of the peripheral venous oxygen pressure (PvO<sub>2</sub>). Allergol Int 60:109-110,2011.
- III—②—(5)
67. Matsunaga K, Hirano T, Kawayama T, Tsuburai T, Nagase H, Aizawa H, Akiyama K, Ohta K, Ichinose M. Reference Ranges for Exhaled Nitric Oxide Fraction in Healthy Japanese Adult Population. Allergol Int. 2010 Aug 25;59. [Epub ahead of print].
68. Miura S, Shibata H, Kida H, Noda K, Toyama T, Iwasaki N, Iwaki A, Ayabe M, Aizawa H, Taniwaki T, Fukumaki Y. Partial SPAST and DPY30 deletions in a Japanese spastic paraplegia type 4 family. Neurogenetics. 2010 Sep 22. [Epub ahead of print].
69. Kurata S, Ishibashi M, Azuma K, Kaida H, Takamori S, Fujimoto K, Kobayashi M, Hirose Y, Aizawa H, Hayabuchi N. Preliminary study of positron emission tomography/computed tomography and plasma osteopontin levels in patients with asbestos-related pleural disease. Jpn J Radiol. 2010;28:446-52.
70. Miura S, Azuma K, Yamada K, Takamori S, Kawahara A, Noda K, Ayabe M, Kage M, Aizawa H, Taniwaki T. Combined treatment with prednisolone and tacrolimus for myasthenia gravis with invasive thymoma. Acta Neurol Belg. 2010;110:107-9.
71. Imamura Y, Azuma K, Kurata S, Hattori S, Sasada T, Kinoshita T, Okamoto M, Kawayama T, Kaida H, Ishibashi M, Aizawa H. Prognostic value of SUVmax measurements obtained by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. Lung Cancer. 2010 Apr 27. [Epub ahead of print].
72. Kawahara A, Yamamoto C, Nakashima K, Azuma K, Hattori S, Kashihara M, Aizawa H, Basaki Y, Kuwano M, Kage M, Mitsudomi T, Ono M. Molecular diagnosis of activating EGFR mutations in non-small cell lung cancer using mutation-specific antibodies for immunohistochemical analysis. Clin Cancer Res. 2010;16:3163-70.

73. Kawahara A, Azuma K, Hattori S, Nakashima K, Basaki Y, Akiba J, Takamori S, Aizawa H, Yanagawa T, Izumi H, Kohno K, Kono S, Kage M, Kuwano M, Ono M. The close correlation between 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and epidermal growth factor receptor activating mutation in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol.* 2010;41:951-9.
74. 相澤久道 : 気管支喘息の外来診療. *呼吸器内科* 2010;18:101-106.
75. 相澤久道 : 注目の新薬 シムビコート(ブデソニド・ホルモテロール配合剤). *診断と治療* 2010;98(9):1533-1537.
76. 相澤久道, 澤田昌典, 園部伸恵 : 日常診療における COPD 患者の状態評価-COPD アセスメントテスト(CAT)日本語版の利用-. *International Review of Asthma & COPD* 2010;12:39-46.
77. 相澤久道 : COPD 急性増悪と喘息急性増悪との違い. *アレルギーの臨床* 2010;30:44-49.
78. 相澤久道, 澤田昌典, 園部伸恵 : COPD アセスメントテスト(CAT)日本語版. *吸入療法* 2010;2:18-23.
79. 相澤久道, 澤田昌典, 園部伸恵 : COPD の重症度と新しくなった薬物療法. *治療* 2010;92:1811-1816.
80. 相澤久道, 園部伸恵 : 喫煙と肺年齢. *呼吸器内科* 2010;17:482-486
- III—②—(6).
81. 斎藤純平 , 福原敦朗, 佐藤康子, 佐藤俊, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 猪腰弥生, 石井妙子, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定値には機種差がある. *日本呼吸器学会雑誌*, 2010 ; 48(1) : 17-22.
82. 棟方充. 喘息関連遺伝子 : 検索の進展状況と最新の知見. *医学のあゆみ*. 233: 27-31, 2010.
83. 棟方充, 奈良正之, 柴田陽光, 村松康成, 佐藤俊. 座談会 気管支喘息治療における吸入ステロイド療法 —効果的な治療・管理に向けたノウハウ—. *Progress in Medicine*. 2010 ; 30 : 1147-1154.
84. 佐藤俊, 棟方充. 特集／呼吸器疾患 診断技術の進歩 12. NO. *呼吸器内科*. 2010 ; 18(5) : 555-563. 斎藤純平 , 福原敦朗, 佐藤康子, 佐藤俊, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 猪腰弥生, 石井妙子, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定値には機種差がある. *日本呼吸器学会雑誌*, 2010 ; 48(1) : 17-22.
85. 棟方充. 喘息関連遺伝子 : 検索の進展状況と最新の知見. *医学のあゆみ*. 233: 27-31, 2010.
86. 棟方充, 奈良正之, 柴田陽光, 村松康成, 佐藤俊. 座談会 気管支喘息治療における吸入ステロイド療法 —効果的な治療・管理に向けたノウハウ—. *Progress in Medicine*. 2010 ; 30 : 1147-1154.
87. 佐藤俊, 棟方充. 特集／呼吸器疾患 診断技術の進歩 12. NO. *呼吸器内科*. 2010 ; 18(5) : 555-563.