

201023005A

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

NSAIDs 不耐症の病態解明と 診断治療指針作成に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷口 正実

平成23(2011)年3月

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

NSAIDs 不耐症の病態解明と 診断治療指針作成に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷口 正実

平成23(2011)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

NSAIDs 不耐症の病態解明と診断治療指針作成に関する研究	
谷 口 正 実	1

II. 分担研究報告書

1. NSAIDs 過敏喘息の難治性、難治化因子に関する研究	
谷 口 正 実	17
2. アスピリン喘息の気道過敏性: Adenosine 5'-monophosphate (AMP) 吸入の有用性	
榊 原 博 樹	21
3. 発生工学を用いたアスピリン喘息発症機序に関する基礎的研究と病態解明	
長 瀬 隆 英	25
4. アスピリン喘息と NSAIDs 蕁麻疹/血管浮腫における遺伝的背景 (遺伝子多型の検索)	
玉 利 真 由 美	29
5. NSAIDs 不耐喘息では抗炎症性メディエーター産生低下が必須病態である	
谷 口 正 実	35
6. NSAIDs 過敏喘息における内因性 PGE2低下に関する研究	
谷 口 正 実	39
7. NSAIDs 過敏喘息における好塩基球	
谷 口 正 実	41
8. NSAIDs 過敏反応におけるマスト細胞の関与に関する研究	
谷 口 正 実	45
9. アスピリン喘息患者における難治性鼻茸の網羅的蛋白解析と組織学的解析	
藤 枝 重 治	47
10. 好酸球性副鼻腔炎再手術例の臨床的および組織学的検討	
春 名 眞 一	53
11. NSAIDs 過敏喘息における鼻茸の意義に関する研究	
谷 口 正 実	59
12. NSAIDs による蕁麻疹、血管浮腫の臨床的多様性の解析	
池 澤 善 郎	61

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	67
---------------------	----

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
総合研究報告書

NSAIDs 不耐症の病態解明と診断治療指針作成に関する研究

研究代表者 谷口正実 国立病院機構相模原病院 外来部長
(アレルギー科医長・臨床研究センター気管支喘息研究室長併任)

研究要旨：

以下のように、アスピリン喘息の広範囲な領域において、数々の世界をリードする成果を挙げることができた。今後は、さらにそれぞれの領域で研究を進めると同時に、これらの成果を生かした診断方法、病態診断治療に関する手引きの完成を行う。また今回の成果を生かした画期的な病態解明（ブレイクスルー）を目指す必要がある。

1) 疫学、難治化因子：成人喘息 3000 例以上の解析から、その難治化因子やリモデリング因子として、AIA は非常に強い危険因子であることが日本人で初めて確認された（谷口、投稿中）。またアスピリン喘息の中では、Cys-LTs 過剰産生と好酸球性炎症が最も強い難治化因子であることが多変量解析で証明された（谷口、投稿中）。

2) 診断：AIA の末梢血好酸球はアスピリンの添加により特異的に CD11b の発現が増大し、PGE2 の減少がトリガーとなることが確認された（榊原）。尿中リポキシン代謝産物と U-LTE4 の比が、AIA の診断に有用で有る可能性が見出された（谷口、投稿中）。

3) 病因病態：

①類似動物モデルの解析：発生工学的手法により CysLT2-R ノックアウトマウスが作成された。Cys アレルギー性気管支喘息モデルを用いた解析により、LTB₄ 受容体と cysteinyl LT 受容体は、異なる生理活性を示すことが示唆された（長瀬）。

②遺伝子解析：inflammasome の構成分子である NLRP3 遺伝子多型（rs4612666）と成人アスピリン喘息との関連を見いだした。さらに成人気管支喘息 1500 症例のゲノムワイド関連解析（GWAS）のサブ解析として、アスピリン喘息の有無についての検討を行なった。1 次解析（GWAS）において P value<0.0001 を満たす 72SNPs を同定し、現在 2 次解析を行なっている（玉利）。

③脂質メディエーターからの病態解析：

(A)AIA においては 炎症メディエーター(LT)と抗炎症メディエーター(LX/15epi-LX) の imbalance がアスピリン過敏体質に大きく関わっていた（谷口、投稿中）。

(B)AIA ではもう一つの抗炎症性 mediator である PGE2 についても、低下を認めた。以上から AIA における喘息重症化の病態には 抗炎症性 mediator 産生能の全般的な破綻が関与している可能性が示唆された。(谷口 JACI 2010)。

④炎症細胞からの解析：ヒト喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることがはじめて示された(谷口 JACI 2009)。また AIA と非 AIA の比較においては AIA のほうが有意に好塩基球の活性化が少なかった。

4) 鼻茸からの検討：

①鼻茸のプロテオーム解析：アスピリン喘息に伴う鼻茸と慢性副鼻腔炎の一般的鼻茸を網羅的蛋白解析法で比較検討した。その結果アスピリン喘息症例で慢性副鼻腔炎に比べ 2 倍以上発現が亢進したのは 61 蛋白(うち 5 倍以上は 9 蛋白、10 倍以上は 3 蛋白)であった。そこでアスピリン喘息症例で発現が亢進し、同定しえた蛋白 Eosinophil lysophospholipase と Protein-X (特許申請のため仮称)を実際の鼻茸からの組織切片を用いて免疫組織化学を行った。Protein-X は好塩基球など他の細胞でも陽性細胞が認められた。また鼻茸再発例では、Protein-X が有意に高値であった。以上から Protein-X は、好酸球と他の浸潤細胞に発現し、アスピリン喘息に伴う鼻茸に形成に関与する特異的蛋白の可能性が示唆された(藤枝)。

②好酸球性鼻茸の予後と管理方法：AIA に合併した鼻茸は難治性であるが、薬物治療および手術療法を用いて、上気道のみならず下気道においても高い効果が示された。しかし、再燃の可能性も十分にあり、長期間の観察が重要である。難治性因子として肥満細胞の関与あるいは特殊な感染の検討をおこなったが、新たな知見にはいたらなかった(春名)。

③鼻茸が U-LTE4 やアスピリン感受性に及ぼす影響：鼻茸が AIA の Cys-LTs 過剰産生に関与するだけでなく、アスピリン感受性をも調整している可能性が示唆された(谷口)。

5) NSAIDs 過敏蕁麻疹/血管性浮腫：NSAIDs 摂取により蕁麻疹や血管浮腫を生じたとされる症例 76 例について解析した、女性に多く、平均年齢は 38.1 歳で蕁麻疹 59 例(77.6%)、血管浮腫 33 例(43.4%)、両者の合併例は 16 例(21.0%)であった。血管浮腫では COX-2 阻害薬と塩酸チアラミドが、蕁麻疹ではメロキシカムが比較的安全に使用できるという結果であった。抗ロイコトリエン受容体拮抗薬は有効例と悪化例があり、使用には注意が必要と考えた(池澤、投稿中)。

研究分担者

■池澤 善 郎

横浜市立大学大学院医学研究科
環境免疫病態皮膚科学
教授

■榊原 博 樹

藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I
教授

■長瀬 隆 英

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学
教授

■春 名 眞 一

獨協医科大学耳鼻咽喉科
教授

■藤 枝 重 治

福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科
教授

■玉利真由美

理化学研究所ゲノム医科学研究センター
チームリーダー

A. 研究目的

以下の内容から本症を多角的に明らかにし、国際的な成果をあげ、情報発信することを目的とした。

1) 疫学：NSAIDs 過敏症の頻度と難治化因子（谷口、藤枝ら）

2) 病因病態解明

- ①類似動物モデルの解析（長瀬ら）
- ②AIA 患者の遺伝子解析（玉利ら）
- ③抗炎症性メディエーターと炎症性メディエーターからの病態解析（谷口ら）
- ④炎症細胞からの解析（谷口ら）
- ⑤AIA におけるマスト細胞活性化、アデノシン吸入過敏性について（榊原ら）

3) in vitro 診断方法の確立（榊原ら）

4) 鼻茸病態からの検討

- ①鼻茸のプロテオーム解析（藤枝ら）
- ②好酸球性鼻茸の予後とその関与因子（春名ら）
- ③鼻茸の役割、特にアスピリン感受性規定因子として（谷口ら）

5) 皮疹型類似病態の検討（池澤ら）

6) 診断治療指針の作成（全体）

B. 研究方法

1) 疫学、難治化因子：2000 余例の成人喘息の臨床成績から、AIA の臨床的な難治化因子、持続的気流閉塞の危険因子としての関与を明らかにする。鼻茸患者における本症の頻度を明らかにする

2) 病因病態解明：

①類似動物モデルの解析：CysLT2-R を標的としたノックアウトマウスを新規に作成・解析する。さらに、既に開発した LTB₄ 受容体遺伝子改変マウスも用いて、また既に開発した LTB₄ 受容体遺伝子改変マウスも用いて、脂質性メデ

ィエーターと気管支喘息（特にアスピリン喘息）との関連について評価・検討を加える。

②遺伝子解析：AIA153 例を疾患群（AIA+BA）の遺伝子型タイピングは、Illumina HumanHap610K_Quad（=約 60 万 SNPs を解析）を用いて実施した。（玉利）

③脂質メディエーターからの病態解析：AIA における炎症性メディエーターである PGE2、LXs およびアスピリン過敏反応時の新規メディエーターである 2,3-dinor-9・11・PGF2 を測定した。

④炎症細胞からの解析：喘息発作、安定患者、健常者、アスピリン喘息の末梢血好塩基球の CD63、CD69、CD203c の各発現を flow cytometry を用いて測定した。また、anti-IgE, *Derp1*, IL-3, 15R-MePGD2 の各刺激に対する反応を測定した。

⑤アデノシン気道感受性亢進：AIA 患者例のアデノシン感受性亢進＝マスト細胞活性化を証明する。

3) アスピリン喘息患者の末梢血球からの診断方法を *in vitro* でもアスピリン添加時の CD11b 発現から検討する

4) 鼻茸からの検討：

①アスピリン不耐性症例の手術中に鼻茸組織を採取し、typhoon でプロテオーム解析をし、2 症例間の 蛋白レベルでの発現変化のあるスポットを同定した。

②好酸球性鼻茸の予後とその関与因子：AIA と非 AIA、喘息なし副鼻腔炎の 3 群でその後の経過を検討

③鼻茸が U-LTE4 やアスピリン感受性に及ぼす影響：内視鏡下副鼻腔手術をした安定期の

AIA16 例において、手術直前と 2 週間後にアスピリン感受性と負荷時の U-LTE4 産生亢進を検査し、その変化を内科的治療内容を変えずに前向きに検討。

5) 皮疹類似病態：対象：NSAIDs 不耐症は喘息、蕁麻疹、NSAIDs 不耐症患者の臨床的特徴について調査し、患者背景や臨床症状、COX-1 および COX-2 阻害薬などに対する反応性の違いなどについて検討。

6) 診断治療指針の作成：厚生労働省のマニュアルの作成メンバーが今回の班員と同一のため、そのマニュアルを元に作成、まず HP にその概略を掲載し情報伝達する。

（倫理面への配慮）

- ・研究対象となる患者、特に検体提供者となる遺伝子解析や鼻茸組織、メディエーター解析の研究に協力していただく患者さんに対しては十分な説明と同意の上（文書説明と文書同意）遂行した。

- ・実験動物（アスピリン喘息マウスモデル作成）に関しては、動物愛護上の配慮を十分に行った。

- ・すべての研究は、担当する施設の倫理委員会の承認の基に行った。

- ・すべての研究経過や結果において匿名化を行い、個人情報の保護に十分配慮した。

- ・以下の研究倫理を遵守した。

- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省、厚生労働省、○手術などで摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について（平成 10 年厚生科学審議会答申）、○臨床研究に関する倫理指針（平成 18 年厚生労働省告示）、○研究機関等におけ

る動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年度文部科学省告示）

C. 研究結果

1) 疫学で数々の新しい事実を証明できた：

①AIA が日本人における成人喘息の難治化とリモデリングの強い危険因子であること初めて証明（投稿中）。また Cys-LTs 過剰産生が最も強い AIA の難治化因子であることを初めて証明した。

②日本人成人における AIA の正確な頻度（8%）が前向き調査で明らかにした（投稿準備中）。

③日本人の副鼻腔炎のうちでの AIA の頻度が初めて明らかになった

2) 病因病態解明において、数々の国際的な業績をあげることができた。：

①cysLT2 受容体と LTB4 受容体 K0 マウスの作成に成功し解析ができた。

②*NLRP3* の遺伝子多型 rs4612666 と AIA 発症との間に強い相関を認めた（JACI 2009 AJCCR 2009）。

③AIA の基礎病態に PGE2 低下とともに（JACI2010）に抗炎症性 Lx（投稿中）と酸化ストレスの関与があることを初めて証明（JACI 2010）。

④ヒト喘息病態と好塩基球活性化について初めて証明（JACI 2010）。

⑤新規好酸球活性化メディエーターである eoxin C4 の関与（CEA2009）。

⑥AIA の安定期と負荷時に好塩基球が関与（現在進行中、未発表成績）。

⑦AIA では、安定期の Cys-LTs 増加と Lx の著

明な低下が特徴であることを証明（AI 2009 2010, +投稿中）。

3) 鼻茸病態からの検討：①鼻茸のプロテオーム解析中で多因子が関与（特許申請、現在進行中）。②好酸球性鼻茸において AIA が再燃しやすい因子。③鼻茸が AIA の Cys-LTs 過剰産生に関与するだけでなく、アスピリン感受性をも調整している可能性（投稿中）。④鼻茸組織における Cys-LTs 濃度が高値（現在進行中）。⑤鼻茸の機序として慢性ウイルス感染の可能性を考え多種ウイルスのゲノムを検出。

以上多角的にかつ国際的なレベルでの業績が NSAIDs 不耐症、特にアスピリン喘息に関して得ることができた。さらに、これらを生かした診断治療の手引き、改訂版を作成し HP 上に公開予定（平成 23 年 4 月公開予定、ただしすでに改定前の内容は公開中である）。

D. 考察

AIA の頻度と日本人の喘息において強い難治化因子であることが初めて証明された。AIA の遺伝子多型が明らかとなり、メディエーターにおけるアンバランスが証明された。鼻茸病態からの特徴も初めて証明された。以上の成果は、ほとんどが国際的レベルであり海外一流誌に掲載され、世界初の結果も多く示すことができた。これらの成果は原因不明とされていた AIA 患者の病態解明に大きく役立つと確信する。

E. 結論

病態解明とその成果の情報発信：

●上記のように NSAIDs 不耐症に関する多くの病態解明に国際的な成果を挙げた。

●海外著名一流誌(米国アレルギー免疫学会誌など)に10数編発表した。

●今後、長らく原因不明であった病因、病態解明に迫りたい。

疫学成績とその情報発信：

●本症の頻度や難治化への関与が、日本人で初めて明らかになった。

●この成績をHPや診療指針の手引きに掲載し情報発信する

「診断治療の手引き」のHP上の公開
(平成23年1月予定)

●今後は書物での発行と患者やコメディカル向けも作成予定。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Tatsuno S, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Otomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K. : Increase in Salivary Cysteinyl-Leukotriene Concentration in Patients with Aspirin - Intolerant Asthma. Allergol Int. 2010, 24:60(1), 2010 / 原著 (欧文)

2) Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K. : Rhinoconjunctival

sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2010, 19, 2010 / 原著 (欧文)

3) Fukutomi Y, Nakamura H, Kobayashi F, Taniguchi M, Konno S, Nishimura M, Kawagishi Y, Watanabe J, Komase Y, Akamatsu Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Kimura T, Eboshida A, Hirota R, Ikei J, Odajima H, Nakagawa T, Akasawa A, Akiyama K. : Nationwide cross-sectional population - based study on the prevalences of asthma and asthma symptoms among Japanese adults. Int Arch Allergy Immunol. 2010; 153(3):280-7, 2010 / 原著 (欧文)

4) Higashi N, Mita H, Ono E, Fukutomi Y, Yamaguchi H, Kajiwara K, Tanimoto H, Sekiya K, Akiyama K, Taniguchi M. : Profile of eicosanoid generation in aspirin - intolerant asthma and anaphylaxis assessed by new biomarkers. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(5):1084-1091, 2010 / 原著 (欧文)

5) Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Kajiwara K, Yamaguchi H, Tatsuno S, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Otomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K. : CD203c expression on human basophils is associated with asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(2) : 483-489. e3, 2010 / 原著 (欧文)

6) 福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博, 岡田千春, 下田照文, 尾仲章男, 坂英雄, 定金敦子, 中村好一, 秋山一男: 本邦における病院通院成人喘息患者の実態調査 国立病院機構ネットワーク共同研究. アレルギー (0021-4884)59(1), 37-46, 2010 / 原著 (邦文)

7) 高橋歩, 今野哲, 伊佐田朗, 服部健史, 清水薫子, 清水健一, 谷口菜津子, 高橋大輔, 谷口正実, 赤澤晃, 檜澤伸之, 西村正治: 気管支喘息及び鼻炎における血清総 IgE 値及び末梢血好酸球数の検討. アレルギー (0021-4884)59(5), 536-544, 2010 / 原著 (邦文)

8) 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 谷口正実, 秋山一男: 呼気一酸化窒素濃度の気管支喘息診断カットオフ値への喫煙およびアトピー素因の影響. 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)48(7), 539-540, 2010 / 原著 (邦文)

9) 粒来崇博, 釣木澤尚実, 東憲孝, 龍野清香, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 押方智也子, 大友守, 前田裕二, 谷口正実, 池原邦彦, 秋山一男: 成人気管支喘息患者における簡便な呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO: the fraction of exhaled nitric oxide) 測定法 オフライン法 2 法と NIOXmino の比較. アレルギー (0021-4884)59(8), 956-964, 2010 / 原著 (邦文)

10) 谷口正実: V. 高齢者喘息の問題点

2. 高齢者喘息の鑑別診断. The 29th ROKKO CONFERENCE: 143 - 150, ライフサイエンス出版,

東京, 2010 / 著書

11) 谷口正実: 薬物過敏症 drug hypersensitivity. 今日の治療指針 私はこう治療している, 総編集 山口徹 他, pp713-715, 医学書院, 東京, 2010 / 著書

12) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 秋山一男: 第 1 章アレルギー性疾患②アスピリン喘息. アレルギー疾患イラストレイテッド, 28-35, メディカルレビュー社, 東京, 2010 / 著書

13) 谷口正実: PART 3 病態形成にかかわる合併疾患から難治性喘息の治療戦略を探る 1. アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) の病態とその治療戦略を探る. ～抗体治療時代の～気管支喘息治療の新たなストラテジー, 編集 大田健, pp78-85, 先端医学社, 東京, 2010 / 著書

14) 谷口正実, 下田照文, 中村陽一, 白井敏博: 【増加するアレルギー疾患 内科医にとっての最良のアプローチとは】 軽症喘息の長期管理はどうあるべきか. 内科 (0022-1961)105(4), 665-676, 2010 / 総説 (邦文)

15) 関谷潔史, 谷口正実, 秋山一男: アレルギー検査法 検査の実際 in vivo 呼吸器検査 吸入誘発試験. アレルギー・免疫 (1344-6932)17(3), 470-476, 2010 / 総説 (邦文)

16) 谷口正実, 東憲孝, 石井豊太, 三田晴久, 山本一博, 秋山一男: 病診・診診連携 アスピ

リン喘息における副鼻腔術後の変化－耳鼻咽喉科と内科連携, 内科医からのメッセージ. 鼻アレルギーフロンティア 10(1), 46-49, 2010 / 総説 (邦文)

17) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 秋山一男: 解説 アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) の病態と治療管理. 呼吸器内科, 18(5):473-478, 2010 / 総説 (邦文)

18) 谷口正実: 特集 増加するアレルギー疾患－内科医にとっての最良のアプローチとは<Editorial>増加するアレルギー疾患－変化する臨床像. 内科 Vol. 105 No. 4: 556-558, 2010 / 総説 (邦文)

19) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: 【気管支喘息のフェノタイプについて】 トリガーとなる因子から 喘息フェノタイプとしてみたアスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息). 喘息 (0914-7683) 23(2), 173-178, 2010 / 総説 (邦文)

20) 谷口正実: 【いきなり名医! その咳と喘鳴、本当に喘息ですか? 喘息ならどうする? 喘息じゃなかったらどうする?】 喘息の診断はどうする?－喘息に合併してくる病気と似ている病気 喘息に合併してくる病気 NSAIDs 過敏喘息 (アスピリン喘息) の診療のコツは?. jmed mook10, 38-44, 2010 / 総説 (邦文)

21) 谷口正実, 小野恵美子, 粒来崇博, 東憲孝, 三田晴久, 秋山一男: 【喘息と COPD の接点を探る】 喘息と COPD の類似点と相違点 呼

気凝縮液 (EBC) から. 呼吸器内科 (1884-2887) 18(3), 206-212, 2010 / 総説 (邦文)

22) 谷口正実: 専門医のためのアレルギー学講座 アレルギー・免疫疾患の新規治療薬と治療法 Churg-Strauss Syndrome (アレルギー性肉芽腫性血管炎) の最近の治療 免疫グロブリン大量療法を含めて. アレルギー (0021-4884) 59(8), 923-930, 2010 / 総説 (邦文)

23) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 梶原景一, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: ロイコトリエン、リポキシン ヒトアレルギー・炎症病態とのかかわり. 臨床免疫・アレルギー科 (1881-1930) 54(2), 263-270, 2010 / 総説 (邦文)

24) 関谷潔史, 谷口正実: 【喘息の急性発作の治療】 喘息急性増悪の疫学. アレルギーの臨床 (0285-6379) 30(10), 876-880, 2010 / 総説 (邦文)

25) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三田晴久, 秋山一男: 【喘息発作を抑え込む】 喘息発作の治療 薬剤誘発喘息 特に NSAIDs 過敏喘息について. Mebio (0910-0474) 27(9), 72-78, 2010 / 総説 (邦文)

26) 竹内保雄, 谷口正実, 安枝浩: 【アレルギー解析の最前線 コンポーネント解析】 アレルギー疾患におけるアスペルギルスのアレルギー解析. アレルギーの臨床 (0285-6379) 30(7), 619-623, 2010 / 総説 (邦文)

27) 谷口正実:【内科疾患の診断基準 病型分類・重症度】呼吸器 気管支喘息. 内科 (0022-1961)105(6), 943-947, 2010 / 総説 (邦文)

28) 谷口正実, 龍野清香, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 小野恵美子, 東憲孝, 前田裕二, 安枝浩, 石井豊太, 長谷川眞紀, 秋山一男:【One airway、one disease】アレルギー感作からみた One airway、one disease. 喘息(0914-7683)23(1), 25-32, 2010 / 総説 (邦文)

29) 谷口正実, 東憲孝, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: Review 2 好酸球性副鼻腔炎と喘息. Allergy From the Nose to the Lung9(1), 8-13, 2011 / 総説 (邦文)

2. 学会発表

1) Masami Taniguchi: SYMPOSIUM EICOSANOIDS, ASPIRIN AND ASTHMA; Session 1 Hyperleukotrienuria in patients with allergic and inflammatory disease. SYMPOSIUM EICOSANOIDS, ASPIRIN AND ASTHMA, Krakow, 2010 / 国際学会 (シンポジウム)

2) Masami Taniguchi: Symposium 4: Rhinosinusitis and Nasal Polyposis; EICOSANOIDS AND NASAL POLYPOSIS. APCAACI 2010, SINGAPORE, 2010

3) Takahiro Tsuburai, Naomi Tsurikisawa, Noritaka Higashi, Sayaka Tatsuno, Yuma Fukutomi, Hidenori Tanimoto, Kiyoshi Sekiya, Chiyako Oshikata, Mamoru Otomo,

Yuji Maeda, Masami Taniguchi, Kunihiro Ikehara and Kazuo Akiyama.: The difference of the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) levels measured by off-line methods or NIOXmino in adult Japanese asthmatics. The 6th international conference on the biology, chemistry, and therapeutic applications of Nitric oxide, Kyoto, Japan, 2010 / 国際学会 (一般演題)

4) Yuma Fukutomi, Yuji Kawakami, Masami Taniguchi, Akemi Saito, Azumi Fukuda, Hiroshi Yasueda, Takuya Nakazawa, Maki Hasegawa, Hiroyuki Nakamura, Kazuo Akiyama.: Sensitization to booklice (*Liposcelis bostrichophila*) among adult asthmatic patients: most common household insect in Japan. 29th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, London, UK, 2010 / 国際学会 (一般演題)

5) Kiyoshi Sekiya, Masami Taniguchi, Hidenori Tanimoto, Kazuo Akiyama.: Accurate estimation of intermittent asthma classified on the basis of subjective symptomsEuropean Respiratory Society Annual Congress BARCELONA 2010, Barcelona, Spain, 2010 / 国際学会 (一般演題)

6) Kiyoshi Sekiya, Masami Taniguchi, Hidenori Tanimoto, Kazuo Akiyama.: Clinical background in young adult patients hospitalized with severe asthma exacerbation — comparison of the present

with 10 years ago – European Respiratory Society Annual Congress BARCELONA 2010, Barcelona, Spain, 2010 / 国際学会

(一般演題)

7) Hidenori Tanimoto, Masami Taniguchi, Kiyoshi Sekiya, Akio Mori, Kazuo Akiyama.: Efficacy of systemic corticosteroids in refractory asthmatics showing no bronchial reversibility with high-dose inhaled corticosteroids or $\beta 2$ agonist inhalation. European Respiratory Society Annual Congress BARCELONA 2010, Barcelona, Spain, 2010 / 国際学会 (一般演題)

8) Kiyoshi Sekiya, Masami Taniguchi, Yuma Fukutomi, Takahiro Tsuburai, Chihiro Mistui, Hidenori Tanimoto, Chiyako Oshikata, Naomi Tsurikisawa, Mamoru Otomo, Akio Mori, Yuji Maeda, Maki Hasegawa, Kazuo Akiyama.: Clinical background in young adult patients hospitalized with severe asthma exacerbation. 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会, Tokyo, Japan, 2010 / 国際学会 (一般演題)

9) Hidenori Tanimoto, Masami Taniguchi, Yasuo Takeuchi, Akemi Saito, Sayaka Takeichi, Yuma Fukutomi, Kiyoshi Sekiya, Akio Mori, Maki Hasegawa, Hiroshi Yasueda, Kazuo Akiyama.: Clinical analysis of 43 patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会, Tokyo, Japan, 2010 / 国際学会 (一般演題)

10) 龍野清香、粒来崇博、谷口正実、福富友馬、谷本英則、小野恵美子、押方智也子、関谷 潔史、釣木澤尚実、大友守、前田裕二、中澤卓也、森晶夫、長谷川眞紀、秋山一男.: 副鼻腔炎の合併は気流制限なく臨床的に安定している喘息患者における呼気 NO 高値の予測因子である. 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会, Tokyo, Japan, 2010 / 国際学会

(一般演題)

11) Yuma Fukutomi, Masami Taniguchi, Konno Satoshi, Masaharu Nishimura, Yukihiro Ohya, Koichi Yoshida, Chiharu Okada, Kiyoshi Takahashi, Hiroyuki Nakamura, Kazuo Akiyama, and Akira Akasawa.: Factors associated with regional difference in asthma prevalence: Internet-based ecological analysis among Japanese young adults. 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会, Tokyo, Japan, 2010 / 国際学会 (一般演題)

12) 粒来崇博、釣木澤尚実、龍野清香、福富友馬、谷本英則、押方智也子、関谷潔史、前田裕二、大友守、谷口正実、秋山一男.: 呼気中一酸化窒素 (FeNO) offline 法の安全性、耐久性. 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会, Tokyo, Japan, 2010 / 国際学会 (一般演題)

13) Chihiro Mitsui, Masami Taniguchi, Noritaka Higashi, Emiko Ono, Keiichi Kajiwara, Yuuma Hukutomi, Takahiro Tsuburai, Kiyoshi Sekiya, Hidenori Tanimoto, Toyota Ishii, Akio Mori, Haruhisa Mita, Maki Hasegawa, Kazuo Akiyama.: Cysteinyl - leukotriens overproduction and asthma

severity in patients with aspirin - intolerant asthma. WAO International scientific conference, Dubai, UAE, 2010 / 国際学会（一般演題）

14) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 梶原景一, 山口裕礼, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: テーマ館 学会アワー6-1 喘息治療における LTRA の役割 T6-1-2 成人喘息治療における LTRA の役割. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都府, 2010 / 国内学会（特別講演）

15) 谷口正実: ランチョンセミナー1 Churg-Strauss 症候群の診断と治療. 第30回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会, 静岡県, 2010 / 国内学会（特別講演）

16) 谷口正実: 教育セミナー12 Churg-Strauss 症候群の診断と治療. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2010 / 国内学会（特別講演）

17) 谷口正実: 教育講演 13 Aspirin Exacerbated Respiratory Disease (AERD) の基礎と臨床. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2010 / 国内学会（特別講演）

18) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 山口裕礼, 梶原景一, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: 眼科・耳鼻咽喉科専門医コース3 (内科提供) ミニシンポジウム アスピリン喘息 眼耳 3-2 NSAIDs 過敏喘息の病態. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都府, 2010 / 国内学会（ミニシンポジウム）

19) 谷口正実: シンポジウム 4 重症および治療困難な成人喘息の原因の多様性と対策 S4-5 アスピリン喘息の難治性 その機序と対策. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2010 / 国内学会（ミニシンポジウム）

20) 東憲孝, 山口裕礼, 小野恵美子, 金澤裕信, 太良哲彦, 窪田幸司, 東愛, 是枝快房, 川畑政治, 谷口正実, 秋山一男: 悪性胸水 (MPE) 中血管内皮増殖因子 (VEGF) およびアラキドン酸 (AA) 代謝産物の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010 / 国内学会（一般演題）

21) 龍野清香, 粒来崇博, 谷口正実, 福富友馬, 谷本英則, 小野恵美子, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 大友守, 前田裕二, 中澤卓也, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 副鼻腔炎の合併は気流制限なく臨床的に安定している喘息患者における呼気 NO 高値の予測因子である. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010 / 国内学会（一般演題）

22) 福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博, 龍野清香, 谷本英則, 押方智也子, 小野恵美子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 東憲孝, 中澤卓也, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 成人喘息難治化因子の臨床的検討 特に性差に注目して. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010 / 国内学会（一般演題）

23) 関谷潔史, 谷口正実, 谷本英則, 龍野清香, 福富友馬, 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友守, 森晶夫, 前田裕二, 長谷川

眞紀，秋山一男：若年成人喘息大発作入院症例における臨床的背景の検討．第 50 回日本呼吸器学会学術講演会，京都，2010 / 国内学会（一般演題）

24) 篠原岳，粒来崇博，西川正憲，草野暢子，谷口正実，馬場智尚，高橋宏，秋山一男：IPAG 質問表、11Q 内の質問内容と日本人 COPD の鑑別診断における有用性．第 50 回日本呼吸器学会学術講演会，京都，2010 / 国内学会（一般演題）

25) 粒来崇博，釣木澤尚実，龍野清香，福富友馬，谷本英則，押方智也子，関谷潔史，前田裕二，大友守，谷口正実，秋山一男：成人気管支喘息患者における FeNO 測定法 オフライン 2 法と NIOXmino の比較．第 50 回日本呼吸器学会学術講演会，京都，2010 / 国内学会（一般演題）

26) 押方智也子，釣木澤尚実，齋藤明美，中澤卓也，齋藤博士，粒来崇博，龍野清香，谷本英則，福富友馬，関谷潔史，谷口正実，大友守，前田裕二，森晶夫，長谷川眞紀，安枝浩，秋山一男：アトピー型成人喘息患者における環境中ダニアレルゲン量モニタリングの有用性の検討．第 50 回日本呼吸器学会学術講演会，京都，2010 / 国内学会（一般演題）

27) 福富友馬，谷口正実，中村裕之，中村陽一，岡田千春，下田照文，入江真理，秋山一男：健康保険組合の診療報酬明細書を用いた本邦喘息医療の実態 有病率と医療費の経年変化．第 50 回日本呼吸器学会学術講演会，京都，2010 / 国内学会（一般演題）

28) 福富友馬，谷口正実，中村裕之，小林章雄，今野哲，西村正治，河岸由紀男，岡田千春，谷本安，高橋清，烏帽子田彰，小田嶋博，中川武正，赤澤晃，秋山一男，厚生労働科学研究班「気管支喘息の有病率・罹患率および QOL に関する全年齢階級別全国調査に関する研究」：本邦の成人喘息有病率とその危険因子 日本語版 ECRHS 調査票による Nationwide cross-sectional population - based study．第 50 回日本呼吸器学会学術講演会，京都，2010 / 国内学会（一般演題）

29) 釣木澤尚実，押方智也子，齋藤博士，粒来崇博，龍野清香，谷本英則，福富友馬，関谷潔史，谷口正実，大友守，前田裕二，松井永子，近藤直実，秋山一男：気管支喘息トピックス 成人喘息の寛解・非寛解に関する IL-12B C3757T の遺伝子多型と IgE 産生能の検討．第 50 回日本呼吸器学会学術講演会，京都，2010 / 国内学会（一般演題）

30) 森晶夫，北村紀子，安部暁美，山口美也子，谷本英則，関谷潔史，押方智也子，福富友馬，大友守，前田裕二，谷口正実，長谷川眞紀，秋山一男，大友隆之，神沼修：重症難治性喘息治療の実際 わが国の重症難治性喘息の病態と治療．第 50 回日本呼吸器学会学術講演会，京都，2010 / 国内学会（一般演題）

31) 福富友馬，遠藤豊，谷口正実，田中昭，武市清香，谷本英則，関谷潔史，齋藤明美，安枝浩，中澤卓也，長谷川眞紀，秋山一男：植物由来 pan-allergen の関与が疑われた PFAS(pollen-food allergy syndrome)に合併したアレルギー性胃腸症．第 22 回日本アレルギー

一学会春季臨床大会，京都，2010 / 国内学会
(一般演題)

32) 齋藤明美，押方智也子，釣木澤尚実，粒来崇博，龍野清香，谷本英則，福富友馬，関谷潔史，谷口正実，大友守，前田裕二，森晶夫，長谷川眞紀，田中昭，池田玲子，中澤卓也，安枝浩，秋山一男：過敏性肺炎における沈降抗体反応とイムノキャップ Ta の有用性。第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都，2010 / 国内学会 (一般演題)

33) 釣木澤尚実，押方智也子，齋藤博士，粒来崇博，武市清香，谷本英則，福富友馬，関谷潔史，谷口正実，大友守，前田裕二，秋山一男：当院における Churg-Strauss 症候群 (CSS) の臨床的特徴、生命予後の検討。第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都，2010 / 国内学会 (一般演題)

34) 中村陽一，荒井康男，笠原慶太，金子猛，工藤誠，國分二三男，駒瀬裕子，高橋宏，滝澤始，谷口正実，西川正憲，蜂須賀久喜，平居義裕，三浦溥太郎，秋山一男：神奈川県喘息長期管理に関するアンケート調査 医師を対象として。第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都，2010 / 国内学会 (一般演題)

35) 駒瀬裕子，荒井康男，笠原慶太，金子猛，工藤誠，國分二三男，高橋宏，滝澤始，谷口正実，中村陽一，西川正憲，蜂須賀久喜，平居義裕，三浦溥太郎，秋山一男：神奈川県喘息長期管理に関するアンケート調査 薬剤師調査。第 22 回日本アレルギー学会春季臨床

大会，京都，2010 / 国内学会 (一般演題)

36) 押方智也子，釣木澤尚実，齋藤明美，中澤卓也，齋藤博士，粒来崇博，武市清香，谷本英則，関谷潔史，谷口正実，大友守，前田裕二，森晶夫，長谷川眞紀，安枝浩，秋山一男：成人喘息患者における超極細線維フトンカバーによる環境調整の有用性に関する検討。第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都，2010 / 国内学会 (一般演題)

37) 谷本英則，谷口正実，竹内保雄，齋藤明美，武市清香，福富友馬，関谷潔史，押方智也子，粒来崇博，釣木澤尚実，中澤卓也，大友守，前田裕二，森晶夫，長谷川眞紀，安枝浩，秋山一男：ABPA-Seropositive の臨床的検討。第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都，2010 / 国内学会 (一般演題)

38) 関谷潔史，谷口正実，谷本英則，龍野清香，福富友馬，押方智也子，粒来崇博，釣木澤尚実，東憲孝，大友守，前田裕二，森晶夫，長谷川眞紀，秋山一男：若年成人の喘息大発作はここ 10 年でどう変化したのか。第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都，2010 / 国内学会 (一般演題)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

・玉利真由美、中村祐輔、人見祐基、広田朝光
NLRP3 遺伝子の多型に基づくアレルギー疾患
劇症化の検査方法 2009-173252
(平成 21 年 7 月 24 日出願)

・発明者：栗原裕基、大内尉義、長瀬隆英、
山口泰弘

発明の名称：筋ジストロフィー症の病態モデル
哺乳動物、及びその製造方法

（出願準備中）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

※研究協力者

東 憲 孝 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 特別研究員
小野恵美子 ハーバード大学 研究員
秋 山 一 男 国立病院機構相模原病院臨床研究センター センター長
石 井 豊 太 国立病院機構相模原病院耳鼻咽喉科 医長
関 谷 潔 史 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
谷 本 英 則 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
福 富 友 馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 研究員
三 井 千 尋 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
粒 来 崇 博 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
三 田 晴 久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室 研究員
梶 原 景 一 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室 研究員
山 口 裕 礼 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科 医師
齊 藤 雄 二 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科Ⅰ 准教授
磯 谷 澄 都 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科Ⅰ 講師
三重野ゆうき 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科Ⅰ 助教
岡 本 拓 也 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科Ⅰ 助手
石 井 聡 秋田大学大学院医学系研究科 教授
広 田 朝 光 理化学研究所ゲノム医科学研究センター リサーチアソシエイト
鈴 木 弟 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
田 中 幸 枝 福井大学医学部分子生命化学 助教
月 館 利 治 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師
吉 川 衛 東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 講師
相 良 博 典 獨協医科大学越谷呼吸器内科 教授
相 原 道 子 横浜市立大学附属病院 教授
松 倉 節 子 横浜市立大学附属市民総合医療センター 講師
池 澤 優 子 横浜市立大学附属市民総合医療センター 助教
守 屋 真 希 横浜市立大学附属病 指導診療医

記載順不同

Ⅱ. 分担研究報告書