

201024202A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

原因不明の慢性好酸球性肺炎の病態解明、新規治療法、
およびガイドライン作成に関する研究

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
難治性疾患克服研究事業

原因不明の慢性好酸球性肺炎の病態解明、新規治療法、
およびガイドライン作成に関する研究

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

原因不明の慢性好酸球性肺炎の病態解明、新規治療法、
およびガイドライン作成に関する研究

谷口正実 1

II. 分担研究報告書

1. 原因不明の慢性好酸球性肺炎の長期予後に関する研究

谷口正実 19

2. 成人喘息の経過中に合併する原因不明の慢性好酸球性肺炎の
臨床像と年次推移

谷口正実 23

3. 難治性好酸球性気道炎症とリモデリングに関する研究

谷口正実 27

4. 慢性好酸球性肺炎の予後因子として尿中ロイコトリエン E4 は
有用である

谷口正実 31

5. 好酸球活性化メディエーターを唾液で検出する試み

谷口正実 33

6. 好酸球性肺炎の肺局所における新規好酸球性活性化
メディエーター、eoxin C4 濃度

谷口正実 35

7. 原因不明の慢性好酸球性肺炎の病態解明、新規治療法、および
ガイドライン作成に関する研究—気道および全身における好酸球
活性化のメカニズムの研究

森 晶夫 37

8. 原因不明の慢性好酸球性肺炎の病態解明、新規治療法、および
ガイドライン作成に関する研究

好酸球増多に関連する IL-33, TSLP, IL-25 遺伝子多型の検討
玉利真由美

..... 51

9. 慢性好酸球性肺炎の病態に関する基礎研究

長瀬隆英 57

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

..... 63

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

原因不明の慢性好酸球性肺炎の病態解明、新規治療法、およびガイドライン作成に関する研究

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：

原因不明の慢性好酸球性肺炎（CEP）の病因病態、予後因子などは世界的にも明らかにされていない。標準的治療法も未確立である。まず長期予後と新規発症（喘息から）の検討を行い、再燃例や肺機能低下例が非常に多いこと、難治性血管炎への移行が少なくないことを証明した（NHO グループ）。また喘息患者前向き研究で2%に経過中にCEPが発症することが判明した。しかし、ICSの影響かアスピリン喘息においてはCEPの合併が減少していることも明らかとなった。CEPのバイオマーカーとして尿中ロイコトリエン濃度が病勢に応じて増加するだけでなく、予後予測因子になることを見出した。さらに唾液検体も有望な指標となる可能性を見出した（谷口）。T細胞のIL-5産生能が*in vivo*における好酸球活性化に関連（森）、15-HETEと肺好酸球浸潤の関連（谷口）を認めたが、好酸球活性化に関わる遺伝子TSLP, IL-33, IL-25の多型と有意な相関は認められなかった（玉利）、Cys-LTs関連および新規転写コアクチベーターTAZノックアウトマウスの解析（長瀬）など、多角的かつ国際的なレベルで、CEPを臨床的基礎的アプローチで解明しえた。

今後は、さらなる症例集積による病態機序検討、遺伝子解析とともに、再燃防止が可能な治療法の確立、予後因子の同定、診断治療指針の作成に向けての研究が必要である。

研究分担者

■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

■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

■森 晶夫

国立病院機構相模原病院臨床研究センター
先端技術開発研究部長

A. 研究目的

背景：慢性好酸球性肺炎（CEP）は増加しつつあるが、その病因病態、予後因子などは世界的にも明らかにされていない。標準的治療法も未確立である。またCEPはステロイド減量により再燃しやすく、難治で長期管理を要し、かつ治癒は望めない。CEPの多くは再燃し、一部は難治性血管炎に移行するがその機序や背景因子は不明。患者や臨床現場から、長期管理方法の指針が渴望されている。

目的：以下を明らかにし病因病態解明を目指し、かつ新規治療法開発や標準値用法の確立を目標とし、同時に診断治療指針作成につなげる。

特に今回は研究期間の関係で、②、⑤、⑥、⑦、⑧、⑨について研究報告をする。

①日本人 CEP200 例の臨床像(NHO グループ)、喘息における新規発症とその発症因子

②中長期予後と予後関与因子、リモデリング(同上)

③ステロイドの適切な減量方法の検討(同上)

④新規治療薬の開発(臨床試験を含む)(同上)

⑤CEP のバイオマーカー、尿と唾液検体から(特に再燃防止の指標、NHO グループ、谷口)

⑥CEP 病態と脂質メディエーター、炎症性と抗炎症性メディエーターの解明(谷口)

⑦好酸球性活性化機序の解明(森、谷口)

⑧日本人 CEP や好酸球活性化における遺伝子多型(玉利)

⑨KO マウス解析による CEP 病態の解明(長瀬)

⑩診断治療の手引き作成(全体+NHO グループ)

B. 研究方法(別図参照)

1) CEP の長期予後、喘息からの新規発症

①CEP 中長期予後の検討(NHO 研究グループ)

8年以上経過観察した CEP20 例の再燃、他の合併症(血管炎など)発症の有無と肺機能低下な

どについて検討。

②喘息における CEP の発症率：成人喘息の5年以上の経過中の CEP が発症率(前向き研究)+アスピリン喘息における CEP の合併率

2) 好酸球性気道炎症とリモデリング(谷口)
繰り返す好酸球性炎症によるリモデリングはほとんど明らかにされていない。好酸球性気道炎症を模擬対象に、組織学的変化(上下気道)や持続的気流制限を指標にリモデリングが生じやすいか否かを検討した。

3) 尿中や唾液中のロイコトリエン高値は、CEP 再燃の予測因子か?(谷口)

CEP 25 例を、診断から前向きに3年以上にわたって通常治療で経過観察し、初診時の U-LTE4 が高値群と軽度高値群とにわけ、再燃の有無を検討した。唾液中の脂質メディエーターの測定が可能か、病態を反映しているかの前研究を行う。

4) CEP 病態における脂質メディエーターの関与(谷口)

U-LTE4 産生過剰と抗炎症メディエーター、リポキシンの再生低下を証明中(CEA 投稿中)

5) 新規好酸球活性化メディエーターの肺局所濃度の検討(谷口)

好酸球性肺炎を含めた各種呼吸器疾患における BALF 中の CysLTs、eoxin C4、15-HETE 濃度を測定し、その病態との関連を明らかにする。

6) 気道および全身における好酸球活性化のメカニズムの研究(森)

CEP の主たる炎症の場である肺胞を反映すると考えられる BALF および全身の免疫異常を反映する末梢血中の T 細胞サイトカイン産生、活性化マーカーにつき解析した。

7) 好酸球増多に関連する遺伝子多型の検討 (玉利)

成人気管支喘息症例 599 例を対象とし、遺伝子型タイピングは、日本人集団の HapMap database より Tag SNP ($r^2 > 0.9$) を抽出した。TSLP (rs3806933, rs2289276, rs2289278), IL-33 (rs1929992), IL-25 (rs10143597, rs4553531) について TaqMan 法を用いてタイピングを実施した。好酸球数との相関関係については Spearman's rank correlation coefficient を用いて検討を行なった。

8) 発生工学的手法を用いた肺好酸球浸潤の病態解析 (長瀬)

・cysteinyllt の受容体 (CysLT1-R, CysLT2-R) は肺・気管支に豊富に存在し、気管支喘息を含めた呼吸器疾患発症への関与が示唆される。特に、CysLT2-R は大きく注目されているが、その機能は未だに解明されていない。本研究では、この CysLT2-R を標的とした KO、Tg マウスの新規作成にも着手する。これらのマウスを用いて、脂質性メディエーターと炎症性肺疾患との関連について評価・検討を加える。

・転写コアクチベーター TAZ の遺伝子改変マウスを作成し、呼吸器系における病態生理学的意義および呼吸器疾患発症への関与の可能性を探索した。まず、TAZ ノックアウトマウスの作成を行い、次にその解析に着手した。

(倫理面への配慮)

倫理面の配慮として、患者を対象とする調査、検査において、また、ヒト由来の細胞、組織等の試料を用いる場合には、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、わが国のヒトゲノム・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・経済産業省告示第 1 号)、疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)、臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号) を遵守した。インフォームドコンセントを徹底するとともに、症例はコード化し、プライバシーの保護に万全を期した。実施に先立って研究者の施設における倫理委員会の承認を得たうえで、倫理規定に従って実施した。実験動物を使用する場合、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 (平成 18 年 6 月 1 日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知) 及び研究者の施設における動物実験に関する倫理規定を遵守した。実験間のばらつきを考慮した上で、統計学的有意性を議論しうる最小例数を算出し、その使用数を決定し、動物を保定、施術および致死させる場合は、最も苦痛を与えない方法を事前に検討した。

C. 研究結果

1) ① CEP 長期予後の検討

(NH0 研究グループ)

原因不明の CEP20 例 (平均 49 歳) を平均 9.8 年経過観察した結果、生命予後は良いものの、85% が再燃し、そのほとんどが複数回再燃していた。また 25% で経過中血管炎 (CSS) を発症していた。さらに非可逆的肺機

能低下や軽度の線維化を95%に確認した。しかし一方で、20%にステロイド中止後も寛解していた。

②成人喘息の5年以上の経過中に2%にCEPが発症することが明らかとなった。またアスピリン喘息におけるCEPの合併率は1990年代の7%に比し、最近では4%に低下していた。しかし、他の諸臓器好酸球性障害はむしろ増加していた。

2) 好酸球性気道炎症とリモデリング (谷口)
好酸球性気道炎症は、その程度が強いほどヒト喘息において上下気道のリモデリングと持続的気流閉塞が証明された。

3) 尿中や唾液中のロイコトリエン高値は、CEP再燃の予測因子か? (谷口)

U-LTE4 著明高値は16例、軽度高値群は9例、U-LTE4 正常例はなかった。著明高値群における再燃例は8例、軽度高値群からは1例であった。両者における初診時の画像所見や好酸球性% (BALF、末梢血) に差は無く、重症度や臨床背景にも差が無かった。

また唾液中のCys-LTsやLTB4が好酸球性気道炎症を反映しており、新規バイオマーカーとして使用できる可能が見出せた。

4) CEP病態における脂質メディエーターの関与 (谷口)

U-LTE4産生過剰と抗炎症メディエーター、リポキシンの再生低下を証明中 (CEA 投稿中)

5) 新規好酸球活性化メディエーターの肺局所濃度の検討 (谷口)

eoxin C4濃度は、CysLTs濃度や15-HETE濃

度よりも数10分の1程度の濃度であり、有意に低濃度であった。BALF中の15-HETEは好酸球性炎症との関連が示唆された。

6) 気道および全身における好酸球活性化のメカニズムの研究 (森)

24時間培養上清中のIL-5値と血清ECP値の間に正の相関が認められた ($p=0.03$)。肺の好酸球浸潤には、局所におけるT細胞の数、活性化指標 (CD25など) や、IL-5 mRNA、蛋白の発現が関連するのみならず、末梢血中のT細胞の活性化指標が相関することが報告されているが、われわれの知見は、T細胞のIL-5産生能が*in vivo*における好酸球活性化に関連することを示している。次いで、臨床的にステロイド抵抗性の好酸球性肺炎症例について、免疫薬理学的解析を行い、T細胞レベルでのステロイド抵抗性の存在を裏付けた。

7) 好酸球増多に関連する遺伝子多型の検討 (玉利)

TSLP (rs3806933, $r=0.05$, $P=0.25$; rs2289276, $r=0.03$, $P=0.52$; rs2289278, $r=0.10$, $P=0.02$), IL-33 (rs1929992, $r=0.04$, $P=0.36$), IL-25 (rs10143597, $r=0.02$, $P=0.57$; rs4553531, $r=0.02$, $P=0.60$) いずれにおいても、遺伝子多型と末梢血好酸球数との間に有意な相関関係は認められなかった。

8) 発生工学的手法を用いた肺好酸球浸潤病態の検討 (長瀬)

・ホモ接合体CysLT2-Rノックアウトマウスは、胎内死亡および周産期死亡を呈さず、生育も野生型マウスと差異を認めていない。

・さらに転写コアクチベーターTAZノックアウト

トマウスの作成に着手した。キメラマウスの中で、germ line にノックアウトDNAコンストラクトが移行したのを選び、ヘテロ接合体を得た。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体TAZ ノックアウトマウスが得られた。なお外表所見上では重大な奇形を生じていないが、9ヶ月令 TAZ ノックアウトマウス個体の肺の組織標本において、肺胞の異常が示された。胎生期においては、ほぼ正常の発育であるが、生後5日以降には気腔の拡張が認められ、その後、気腔の拡張が増大していた。

D. 考察

1) CEP 長期予後の検討 (NHO 研究グループ)

①今まで CEP の長期経過や予後はほとんど不明であったが、再燃率や CSS への移行、肺機能低下が非常に多いことが明らかとなった。しかし一方で 20%で寛解例も認めた。予後因子の解析が望まれる。

②成人喘息の 5 年以上の経過中に 2%に CEP が発症することが明らかとなった。これらの発症例では、もともと好酸球%が著増している喘息フェノタイプである可能性がある。

2) 好酸球性気道リモデリング (谷口)

上下気道における強い好酸球性炎症は、その程度に応じて、組織学的リモデリングと肺機能低下を招くことが明らかとなった。この病態は長期予後研究にて認めた肺機能低下や画像異常に矛盾せず、肺における好酸球性浸潤が直接、もしくは間接的にリモデリングきたしている可能性を示している。

3) 尿中と唾液中ロイコトリエン高値は、CEP

再燃の予測因子か? (谷口)

CEP 初発時の U-LTE4 が著明高値例では、ステロイド維持療法中に再燃を 50%に認めたが、軽度高値例では 11%の再燃であった。臨床像や画像では差が無いことから、この事実は、U-LTE4 が再燃予後指標になりうる可能性を示している。また CysLTs が CEP の病態に深く関わっている可能性も示している。

また唾液検体でも測定可能でバイオマーカーとなりうる。

4) CEP 病態における脂質メディエーターの関与 (谷口)

U-LTE4 産生過剰と抗炎症メディエーター、リポキシンの再生低下を証明中 (CEA 投稿中)

5) 新規好酸球活性化メディエーターの肺局所濃度の検討 (谷口)

ヒト検体において eoxin C4 を同定できることを証明した。今回の結果では、CysLTs 濃度と 15-HETE は相関し、15-HETE と BALF 中好酸球%は強く相関したが、eoxin C4 は、BALF 中非常に低濃度で病態との関連も認めなかった。15-HETE が肺好酸球浸潤の病態へ関与している可能性が示唆された。

6) 気道および全身における好酸球活性化のメカニズムの研究 (森 晶夫)

肺の好酸球浸潤には、局所における T 細胞の数、活性化指標 (CD25 など) や、IL-5 mRNA、蛋白の発現が関連するのみならず、末梢血中の T 細胞の活性化指標が相関することが報告されているが、われわれの知見は、T 細胞の IL-5 産生能が *in vivo*における好酸球活性化に関連することを示している。

7) 好酸球増多に関連する遺伝子多型の検討
(玉利)

今後、慢性好酸球性肺炎の症例のゲノムを収集し、遺伝子多型について検討していく必要性がある。今後、同じく気道の好酸球性疾患である、好酸球性中耳炎、好酸球性副鼻腔炎においても遺伝子多型との関連の検証も必要と思われる。現在これらの疾患についてはサンプルを収集中である。

8) KO マウスを用いた肺好酸球浸潤の検討
(長瀬)

発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供する独創的なものであり、本研究の成果は炎症性肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。

E. 結論

1) CEP 長期予後の検討 (NHO 研究グループ)
および喘息患者からの新規発症率の検討

約 10 年の経過中に CEP は再燃率が非常に高く、経年的に肺機能低下や線維化をきたしやすいことが明らかとなった。また CSS への移行も 25% に認められた。今後、さらなる症例集積による予後関与因子を明らかにする必要がある。また安定後の新たな再燃防止対策 (治療法) が望まれる。また喘息患者の 2% に新規発症があり、さらにアスピリン喘息では多いことが確認され、その発症因子の解明が望まれる。

2) 好酸球性肺炎とリモデリング (谷口)

気道の好酸球性炎症はリモデリングを招く

可能性が高い。その機序についてはさらなる検討を要する

3) 尿中、唾液中ロイコトリエン高値は、CEP 再燃の予測因子か? (谷口)

CEP 初発時の U-LTE4 が著明高値例では、再燃を 40% に認めたが、軽度高値例では再燃がなかった。U-LTE4 が再燃予後指標になりうる可能性と CysLTs が CEP の病態に深く関わっている可能性がある。唾液中の Cys-LTs や LTB4 がバイオマーカーになりうる。

4) CEP 病態における脂質メディエーターの関与 (谷口)

U-LTE4 産生過剰と抗炎症メディエーター、リポキシンの再生低下を証明中。

5) 新規好酸球活性化メディエーターの肺局所濃度の検討 (谷口)

eoxin C4 は、BALF 中非常に低濃度で病態との関連も認めなかったが、15-HETE は関連した。今後さらなる検討が必要である。

6) 気道および全身における好酸球活性化のメカニズムの研究 (森)

我々の知見は、T 細胞の IL-5 産生能が *in vivo* における好酸球活性化に関連することを示している。

7) 好酸球増多に関連する遺伝子多型の検討
(玉利)

成人気管支喘息症例を用いて、TSLP, IL-33, IL-25 遺伝子多型と末梢血好酸球数との相関関係について検討したが、有意な相関は認められなかった。現在、TSLP については気管支喘

息患者で末梢血好酸球数 1000/ μ l 以上の症例 28 名についてエクソン部分を中心としたシーケンスを行い rare variant の検索を行なっている。

8) KO マウスを用いた肺好酸球浸潤の検討 (長瀬)

発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性肺疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供する独創的なものであり、本研究の成果は肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。

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 一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 symptoms. European 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, 長谷川真紀, 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, 長谷川真紀, 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

