201128107A

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２３年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　谷口　正実

平成２４(2012)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. 日本人慢性好酸球性肺炎の臨床像

谷口正実 …… *19*

2. 原因不明の慢性好酸球性肺炎 33 例の長期予後に関する研究

谷口正実 …… *23*

3. 重症慢性好酸球性肺炎に対する新規治療法、抗 IgE 抗体療法の試み

谷口正実 …… *27*

4. 慢性好酸球性肺炎の予後指標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. 慢性好酸球性肺炎における病態解析、システィニルロイコトリエンの関与

谷口正実 …… *33*

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 …… *37*

7. 好酸球増多に関連する PPARγ 遺伝子多型の検討

玉利真由美 …… *53*

8. 慢性好酸球性肺炎の病態に関する基礎研究

長瀬隆英 …… *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（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臨床研究センター 病態総合研究部　部長

研究要旨：

原因不明の慢性好酸球性肺炎（CEP）の大規模な臨床解析、病因病態、予後因子などは世界的にもほとんど明らかにされていない。標準的治療法も未確立である。

まず日本人 121 例の解析を行い、細菌性肺炎との簡易な鑑別方法が明らかとなり、さらに喫煙者で発症が抑制されることが確認された。また長期予後の検討を行い、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。血管炎移行の予測因子は末梢血好酸球％が有用であることが判明した。新規治療として、今回初めて抗 IgE 療法薬である Omalizumab が、原因不明の好酸球性肺炎の好酸球性炎症や臨床症状の著明な改善をもたらす可能性が示された。

ヒト CEP の病態解明では、CysLTs の過剰産生が生じており、その主たる産生細胞は活性化好酸球であり、肺拡散能低下に強く関与していることが判明した。さらにこの拡散能低下は CysLT 1 受容体拮抗薬で抑制されなかった。さらに CEP バイオマーカーとしても U-LTE4 が最も有用な予後予測因子になることを見出した。

動物モデルにおいて、T 細胞、IL-5 産生を制御するだけでもで、好酸球性炎症を治癒せしめる可能性が示された（森）。好酸球活性化に関わる遺伝子多型としてリスクアレル（rs3856806）は lymphoblastoid cell line における PPARγ の発現量に対し gain of function　として働く事が示唆された（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を行った（長瀬）。

以上、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多くの面で解明しえた。

（これらの特に臨床情報に関しては近日中に HP 上で情報発信の予定であり、特異的遺伝子多型についても引き続き検索中である。）

研究分担者

■長 瀬 隆 英
東京大学大学院医学系研究科
教　授

■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
部 長

■玉利真由美
独立行政法人理化学研究所
ゲノム医科学研究センター
呼吸器疾患研究チーム　チームリーダー

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渇望されている。

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。

①日本人 CEP121 例の臨床像
(NHO グループ)

②中長期予後と予後関与因子（同上）

③新規治療薬の提案（同上）

④CEP のバイオマーカー
（特に再燃の指標、谷口）

⑤CEP 病態と脂質メディエーターの解明
（谷口）

⑥好酸球性活性化機序の解明（森）

⑦好酸球活性化における遺伝子多型（玉利）

⑧KO マウス解析による CEP 病態の解明
（長瀬）

B．研究方法

①日本人 CEP121 例の臨床像
(NHO グループ)

確実な診断である日本人 CEP121 例の臨床像を多施設多数例で明らかにする。

②中長期予後と予後関与因子（同上）

原因不明の CEP33 例を 5 年以上(平均 7.5 年)経過観察し、ステロイドで治療し寛解に入ってからの再燃、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前向き調査検討した。

③新規治療薬の提案（同上）

CEP は再燃しやすく、そのほとんどで長期(一生）の経口ステロイド治療を必要とする。ステロイド以外で有効性を示した薬剤は、ほとんど報告されていない。Omalizumab（抗 IgE 抗体）治療は、難治性アレルギー疾患への有効性が確立しつつあるが、類似病態を有する CEP に対する有効性の報告はない。再燃を繰り返す CEP に対し、Omalizumab を上乗せ投与し、好酸球性炎症（末梢血好酸球数、呼気 NO)、臨床所油状、ステロイドなどを前向きに検討する。

④CEP のバイオマーカー
（特に再燃の指標、谷口）

CEP35 例を、診断から前向きに 2 年以上にわたって通常ステロイド治療で前向きに経過観察し、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。また併せて、末梢血好酸球性%や IgE 値が予後因子となるか否かも検討した。

⑤CEP 病態と脂質メディエーターの解明（谷口）

CEP17 例の発症時の U-LTE4 濃度を、各種肺機能（拡散能含む）、画像、および各種炎症細胞指標である EDN（eosinophil derived neurotoxin）や PGD2 代謝産物（2,3-dinor-9・11・PGF2 など）などとの関連を検討した。さらにモンテルカスト（CysLT 1 受容体拮抗薬）を投与し、その病態背景に影響があるかを検討し、CysLTs 過剰産生による病態形成が、CysLT 1 受容体を介して生じているか、それ以外かを明らかにした。

⑥好酸球性活性化機序の解明（森、谷口）

新たな治療介入をめざして、T 細胞移入好酸球性喘息モデルを確立し、サイトカインの役割を詳細に解析した。Th クローン移入により、液性免疫の関与なしに、気道の好酸球性炎症が生じるかを検討した。

⑦好酸球活性化における遺伝子多型（玉利）

PPARγ は免疫細胞に発現し、抗炎症作用に関与する核内受容体である。末梢血好酸球数と遺伝子多型との関連を調べるため、末梢血好酸球数の情報のある成人気管支喘息症例 503 例において PPARγ 多型（rs1175540, rs3856806, rs2292101)について検討を行なった。末梢血好酸球数 10%以上の群と未満の群とで関連解析を行なった。

⑧KO マウス解析による CEP 病態の解明（長瀬）

（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日本人 CEP121 例の臨床像

(NHO グループ)

CEP121 例の臨床症状は細菌性肺炎に近似していた。しかし、喀痰症状が少ないこと、食指不振が報告ほとんど認められなかったことが CEP の特徴であった。末梢血好酸球増多が特徴的であり、IgE 増加は約半数で認めた。また低酸素血症も多く認めた。BALF 所見では、好酸球増多が特徴的であったが、CD4/8 は特徴

的な所見はなかった。喫煙者での発症は少なかった。

②中長期予後と予後関与因子（同上）
原因不明の CEP33 例を 5 年以上、平均 7.5 年前向きに経過観察した結果、生命予後は良いものの、90%が再燃し、そのほとんどが複数回再燃していた。また 21%で経過中 CSS を発症していた。さらに非可逆的肺機能低下を 93%に確認した。さらにそのほとんどで、HRCT で両側上肺中心に繊維化陰影などを軽度認めた。これらは従来考えられた以上に本症の予後や経過が良くないことが示された。その一方で、10%で寛解（治癒？）例の可能性を認めた。
好酸球%が５０%以上例での CSS 移行率が高いことが証明された。

③新規治療薬の提案（同上）
末梢血好酸球%は 1 例を除いて 1 回目投与後から顕著に減少した($p<0.01$)。臨床症状に関しては、投与前と投与 2－4 ヶ月で ACT スコアを有意に改善した（$p<0.05$）。また全ての症例で投与 1 ヶ月から患者が労作時の息切れや痰の絡みなどが良くなったと感じていた。

④CEP のバイオマーカー
（特に再燃の指標、谷口）
U-LTE4 著明高値（500pg/mg・cre 以上）は 25 例、軽度高値群（100～499pg/mg・cre）は 10 例、U-LTE4 正常例（80pg/mg・cre 以下）はなかった。著明高値群における再燃例は 22 例（88%）、軽度高値群からは 3 例（30%）であった（$P<0.01$）。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。無治療時の好酸球最高%や IgE 値と再燃とは関連を認めなかった。

⑤CEP 病態と脂質メディエーターの解明
（谷口）
慢性好酸球性肺炎の急性期には、非常に強い CysLTs の産生亢進が生じており、その主たる産生細胞は活性化好酸球であることが示唆された。またその CysLTs 過剰産生は、肺拡散能低下に強く関与していることが判明した。さらにこの拡散能低下に CysLT 1 受容体拮抗薬の効果が無かった。

⑥好酸球性活性化機序の解明（森）
Th クローン移入により、液性免疫の関与なしに、気道の好酸球性炎症および過敏性が誘導された。IL-5 産生 T 細胞は、気道過敏性の十分条件であることが示された。好酸球は、抗原特異的 IgA, IgG, IgE といった免疫グロブリンが存在しないにもかかわらず、炎症局所に集積し、脱顆粒を含む活性化をすることが *in vivo* で証明された。*in vivo* における好酸球浸潤の程度と、*in vitro* における T 細胞クローンの IL-5 産生は強い相関がみられた。

⑦好酸球活性化における遺伝子多型（玉利）
PPARγ 多型 (rs1175540, rs3856806, rs2292101)について検討を行なった。末梢血好酸球数 10%以上の群と未満の群とで関連解析を行なったところ、rs1175540 ($P=0.0055$), rs3856806($P=0.0046$)と有意な関連を認めた。

⑧KO マウス解析による CEP 病態の解明
（長瀬）
ホモ接合体ノックアウトマウスが得られた。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 ノックアウトマウスの作成し、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。

D．考察

①日本人 CEP１２１例の臨床像
(NHO グループ)
今回初めて、CEP の多数例での臨床像や背景が示された。細菌性肺炎との症状での鑑別が明らかとなり、喫煙での発症抑制も判明した。この成績は今後の診断治療に非常に有用である。

②中長期予後と予後関与因子（同上）
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、肺機能低下や軽度線維化例が非常に多いことが明らかとなった。また今回の検討では、寛解例がもともと軽症であったことが判明し、さらに CSS 移行例の予測因子は、末梢血好酸球数が著増（５０％以上）症例で、移行が多いことが判明した。

③新規治療薬の提案（同上）
今回、初めて抗 IgE 療法薬である Omalizumab が、原因不明の好酸球性肺炎の好酸球性炎症や臨床症状の改善をもたらす可能性が示された。難治性 CEP は、IgE を介さない好酸球性炎症を考えられているが、気道局所での IgE 産生が増加している可能性は否定できない。また Omalizumab の効果が、IgE 抗体中和療法としての効果ではなく、マスト細胞などの安定化を介している可能性もある。

④CEP のバイオマーカー
（特に再燃の指標、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高頻度に認めたが、軽度高値例では 30%であった。しかし末梢血好酸球%や IgE 値と再燃とは関連を認めなかった。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 の病態活性化に深く関わっている可能性も示している。

⑤CEP 病態と脂質メディエーターの解明
（谷口）
拡散の障害と U-LTE4 増加は強い相関を認めたことから、CEP の肺胞浮腫には、気道局所の活性化好酸球からの、CysLTs 産生が CysLT２受容体を介して主たる CEP 病態形成している可能性が十分考えれらた。また今後の CEP の治療薬として、CysLTs 産生抑制薬（例えば５LO 阻害薬)、もしくは CysLT２受容体拮抗薬の有効性が十分期待される。

⑥好酸球性活性化機序の解明（森）
動物モデルにおいて、T 細胞、IL-5 産生を制御するだけでもで、好酸球性炎症を治癒せしめる可能性が示された。

⑦好酸球活性化における遺伝子多型（玉利）
今回同定された、末梢血好酸球数増多のリスクアレル（rs3856806）は lymphoblastoid cell

line における PPARγ の発現量に対し gain of function として働く事が示唆された。

⑧KO マウス解析による CEP 病態の解明
（長瀬）
本研究の成果により、脂質性メディエーター、転写コアクチベーターTAZ などをはじめとして、炎症抑制治療の標的を明確にした場合、有効な治療法・治療薬の開発および実用化は近いと思われる。

E．結論

①日本人 CEP１２１例の臨床像
(NHO グループ)
今回初めて、CEP の多数例での臨床像や背景が示された。この成績は今後の診断治療に非常に有用である。

②中長期予後と予後関与因子（同上）
CEP は再燃率が非常に高く、経年的に肺機能低下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２１％に認めた。しかし一部寛解する症例もあった。予後因子として、初発時の好酸球性炎症（末梢血好酸球増多程度）が、CSS 発症の予測や寛解の予測に有用である可能性がある。

③新規治療薬の提案（同上）
Omalizumab が重症 CEP に対して顕著な好酸球性炎症抑制効果と臨床症状の改善効果を示すことが確認できた。これにより Omalizumab が今後の CEP 治療の治療選択肢になる可能性がある。今後は、大規模な偽薬を用いた研究が必要であろう。

④CEP のバイオマーカー
（特に再燃の指標、谷口）
U-LTE4 が最も適切な再燃予後指標になりうる可能性を示唆された。

⑤CEP 病態と脂質メディエーターの解明
（谷口）
ヒト CEP の肺胞浮腫には、気道局所の活性化好酸球からの、CysLTs 産生が CysLT２受容体を介して主たる CEP 病態形成している可能性が明らかとなった

⑥好酸球性活性化機序の解明（森）
T 細胞、IL-5 産生を制御する薬物は、好酸球性炎症治療薬として有望である。

⑦好酸球活性化における遺伝子多型（玉利）
今回初めて、末梢血好酸球数増多のリスクアレル(rs3856806)は lymphoblastoid cell line における PPARγ の発現量に対し gain of function として働く事が示唆された。

⑧KO マウス解析による CEP 病態の解明
（長瀬）
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 マウスの新規作成とこれらのマウスを用いて、肺疾患との関連について検討を加える。
また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。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

1) Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K, Nishimura M: The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults Allergy in press. 2012. / 原著（欧文）

2) Fukutomi Y, Sjölander S, Nakazawa T, Magnus P Borres, Ishii T, Nakayama S, Tanaka A, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakamura H, and Akiyama K: Clinical relevance of IgE to rGly m 4 in diagnosis of adult soybean allergy. J Allergy Clin Immunol 2012 in press. / 原著（欧文）

3) 谷口正実, 谷本英則, 関谷潔史：好酸球性肺炎. 滝澤始（編集）間質性肺炎を究める. メディカルレビュー社（東京）, 2012. / 著書（邦文）

4) 谷口正実, 福冨友馬：アレルギーの各種検査と患者への説明方法. アレルギー診療ガイドライン. メディカルレビュー社(東京), 2012. / 著書（邦文）

5) 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. 127(2): 531-533.e1-3, 2011. / 原著（欧文）レター

6) 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. 60(1): 37-43, 2011. / 原著（欧文）

7) Sekiya K, Watai K, Taniguchi M, Mitsui C, Fukutomi Y, Tanimoto H, Kawaura N, Akiyama K：Latex anaphylaxis caused by a Swan-Ganz catheter. Intern Med. 50(4): 355-7, 2011. / 原著（欧文）

8) Fukutomi Y, Taniguchi M, Watanabe J, Nakamura H, Komase Y, Ohta K, Akasawa A, Nakagawa T, Miyamoto T, Akiyama K：Time Trend in the Prevalence of Adult Asthma in Japan: Findings from Population-Based Surveys in Fujieda City in 1985, 1999, and 2006. Allergol Int. 2011. / 原著（欧文）

9) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Tsuburai T, Mitsui C, Tanimoto H,

Oshikata C, Tsurikisawa N, Hasegawa M, Akiyama K : Actual control state of intermittent asthma classified on the basis of subjective symptoms. Intern Med. 50(15): 1545-51, 2011. / 原著（欧文）

10) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Miyagawa T, Adachi M, Tanaka H, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Taniguchi M, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Himes BE, Litonjua AA, Tantisira KG, Weiss ST, Kamatani N, Nakamura Y, Tamari M: Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. Nat Genet. 43(9): 893-6, 2011. / 原著（欧文）

11) Shirai T, Yasueda H, Saito A, Taniguchi M, Akiyama K, Tsuchiya T, Suda T, Chida K: Effect of Exposure and Sensitization to Indoor Allergens on Asthma Control Level. Allergol Int. 2011. / 原著（欧文）

12) Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, Miyazawa T, Akiyama K and Taniguchi M: Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A4 are lower in patients with aspirin- intolerant compared with aspirin-tolerant asthma. Clinical & Experimental Allergy: 1–8 (doi: 10. 1111 / j.1365 – 2222 . 2011. 03839. x), 2011. / 原著（欧文）

13) Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, Tanimoto H, Oshikata C, Ono E, Sekiya K, Higashi N, Mori A, Hasegawa M, Nakamura H and Akiyama K: Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. Clinical & Experimental Allergy: 1–9 (doi: 10.1111/j.1365-2222. 2011.03880.x) , 2011. / 原著（欧文）

14) Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M: ARTICLE IN PRESS Letter to the Editor Urinary tetranor-PGDM concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis. J ALLERGY CLIN IMMUNOL. 2011. / 原著（欧文）レター

15) Fukutomi Y, Kawakami Y, Taniguchi M, Saito A, Fukuda A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K: Allergenicity and cross-reactivity of booklice (Liposcelis bostrichophila): A common household insect pest in Japan. International Archives of Allergy and Immunology. 2011. / 原著（欧文）

16) 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：神奈川県における喘息患者の長期管理に関する実態調査（2009 年度） 医師に対するアンケート調査. アレルギー・免疫(1344-6932)18(3): 410-416, 2011. / 原著（邦文）

17) 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: 神奈川県における喘息患者の長期管理に関する実態調査(2009 年度) 薬剤師に対するアンケート調査. アレルギー・免疫(1344-6932)18(3): 418-423, 2011. / 原著（邦文）

18) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久: 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. 編集 大田健 ～抗体治療時代の～気管支喘息治療の新たなストラテジー, 先端医学社(東京), pp78-85, 2011. / 著書（邦文）

19) 谷口正実：アスピリン喘息. 今日の診療サポート. エルゼビア（東京）, 2011. / 著書（邦文）

20) 谷口正実：アスピリン喘息. 南山堂医学大事典. 南山堂（東京）, 2011. / 著書（邦文）

21) 谷口正実：喘息反応. 南山堂医学大事典. 南山堂（東京）, 2011./ 著書（邦文）

22) 谷口正実：アスピリン喘息. アレルギー・リウマチ膠原病診療ガイドライン. 総合医学社（東京）, 2011./ 著書（邦文）

23) 谷口正実：Churg Strauss 症候群. アレルギー・リウマチ膠原病診療ガイドライン. 総合医学社（東京）, 2011. / 著書（邦文）

24) Taniguchi M, Ono E, Tsuburai T, Higashi N, Mita H, Akiyama K.: Current research for exhaled breath condensate in relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proceeding of Airway Secretion Researchi. Vol.XIII: 29-40, 2011. / 総説（欧文）

25) 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）

26) 谷本英則, 谷口正実:【アレルギー疾患の疫学とナチュラル・ヒストリー】 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)とチャーグ・ストラウス症候群(CSS). アレルギーの臨床(0285-6379)31(2): 120-126, 2011. / 総説（邦文）

27) 谷口正実, 東憲孝, 三井千尋, 福冨友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 秋山一男: 【気管支喘息の病態、診断と治療;最近の進歩】 アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息)の病態と救急対応. 救急医学(0385-8162)35(5): 562-566, 2011. / 総説（邦文）

28) 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: テーマ「気管支喘息治療の最前線」1. 成人喘息におけるロイコトリエンの関与－NSAIDs 過敏喘息も含めて－. 東京都医師会雑誌. 64(6): 13-20, 2011. / 総説（邦文）

29) 谷口正実: 特集 妊娠と薬物療法 合併症妊婦への対応 気管支喘息. 月刊薬事. 53(8): 55(1103)-60(1108), 2011. / 総説（邦文）

30) 谷口正実, 関谷潔史, 福冨友馬, 美濃口健治, 粒来崇博, 高橋健太郎, 三井千尋, 谷本英則: 特集 気管支喘息包囲網－喘息死ゼロへ向けた最後の 10 年へ <<気管支喘息治療中の問題となる点と対策>>妊娠と喘息. 内科. 108(3): 445-450, 2011. / 総説（邦文）

31) 谷口正実: 成人喘息における薬物療法 ICS を基軸とした 3 種の併用薬の使用法. CLINIC magazine. 506: 30-34, 2011. / 総説（邦文）

32) 谷口正実: 今月のことば 413 臨床の現場から, 世界へ情報発信する. アレルギーの臨床. 31(11): 13, 2011. / 総説（邦文）

33) 谷口正実: 研究の周辺から　難治性病態を臨床現場から追求する. 呼吸. 30(10): 851-852, 2011 . / 総説（邦文）

34) 秋山一男, 檜澤伸之, 谷口正実：座談会 成人喘息の多様性と重症喘息の治療戦略－患者の分類、分子標的治療の現況、抗 IgE 抗体療法のアウトライン－. IgE practice in asthma. 13: 2011 . / 総説（邦文）

35) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 山口裕礼, 三井千尋, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男：＜アレルギー疾患の病態＞脂質メディエーターの新展開－炎症性メディエーターと抗炎症性メディエーター－. 小児内科. 43(11): 1834-1838, 2011 . / 総説（邦文）

36) 谷口正実: Churg Strauss 症候群. 呼吸と循環, 2011. （印刷中）/ 総説（邦文）

37) 福冨友馬, 谷口正実, 赤澤晃, 秋山一男：喘息の疫学分析, 診療ガイドラインの普及と患者 QOL　本邦成人喘息の有病率と危険因子：2006 年全国成人喘息有病率調査からの知見. IgE practice in asthma. 13: 21-24, 2011 . / 総説（邦文）

２．学会発表

1) 谷口正実: 教育講演 喘息・アレルギー疾患に対する抗原特異的免疫療法の有用性. The 21st Congress of Interasma Japan / North Asia, 岐阜県, 2011./ 国際学会（講演）

2) 谷口正実: クリニカルレクチャー4 Churg Strauss 症候群. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 千葉県, 2011. / 国内学会（講演）

3) 谷口正実: 基調講演 2 成人喘息からみた One Airway, One Disease、特に好酸球性鼻副鼻腔炎と喘息について. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 千葉県, 2011. / 国内学会（講演）

4) Taniguchi M: Late-breaking abstracts presented at scientific sessions L3 Effect Of Intravenous Immunoglobulin On Steroid-resistant Peripheral Neuropathy In Patients With Churg-Strauss Syndrome：A Doube-blind, Placebo-controlled, Randomized Multice. AAAAI ANNUAL MEETING 2011, San Francisco, USA, 2011. / 国際学会（シンポジウム）

5) 谷口正実: JP1-4 「日本耳鼻咽喉科学会と

共同企画」成人喘息からみた One Airway, One Disease、特に好酸球性鼻副鼻腔炎と喘息について. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2011. / 国内学会（シンポジウム）

6) 釣木澤尚実, 押方智也子, 粒来崇博, 三井千尋, 谷本英則, 関谷潔史, 谷口正実, 大友守, 前田裕二, 齋藤博士, 秋山一男: PS59 気管支喘息 成人喘息の治療薬の Step down の指標に対する検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2011. / 国内学会（ポスターシンポジウム）

7) 釣木澤尚実, 押方智也子, 齋藤博士, 粒来崇博, 谷本英則, 関谷潔史, 谷口正実, 大友守, 前田裕二, 菅野聡, 玉真俊平, 下田拓也, 佐藤文, 堀田綾子, 齋藤生朗, 秋山一男: MS4-3 自己免疫疾患 Churg-Strauss 症候群(CSS)の難治性好酸球性大腸炎に対する IVIG 療法の可能性. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 千葉県, 2011. / 国内学会（ミニシンポジウム）

8) 美濃口健治, 谷口正実, 秋山一男: S9-2 睡眠時無呼吸症候群. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会（シンポジウム）

9) 美濃口健治, 谷口正実, 秋山一男: S17-2 成人喘息における免疫療法. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会（シンポジウム）

10) 谷口正実, 福冨友馬, 秋山一男: EVS1-2 日本人成人喘息における最新の疫学. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会（シンポジウム）

11) 谷口正実, 福冨友馬, 関谷潔史, 谷本英則, 三井千尋, 粒来崇博, 美濃口健治, 秋山一男: EVS6-1 重症喘息の背景因子. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会（シンポジウム）

12) 釣木澤尚実, 齋藤博士, 押方智也子, 粒来崇博, 三井千尋, 谷本英則, 高橋健太郎, 関谷潔史, 美濃口健治, 谷口正実, 大友守, 前田裕二, 秋山一男: MS4-6 Churg-Strauss 症候群の再燃, 難治化に対する TLR4 の発現と B 細胞の分化誘導異常の関与. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会（ミニシンポジウム）

13) 福冨友馬, 千貫祐子, 森田栄伸, 高橋健太郎, 谷口正実, 秋山一男: MS7-3 茶のしずく関連経口小麦アレルギー症状における石鹸使用中止後の小麦タンパク特異的 IgE 抗体価の経年的変化. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会（ミニシンポジウム）

14) 釣木澤尚実, 押方智也子, 粒来崇博, 三井千尋, 谷本英則, 高橋健太郎, 関谷潔史, 美濃口健治, 谷口正実, 大友守, 前田裕二, 齋藤博士, 秋山一男: MS8-4 成人喘息の臨床的寛解の基準に対する検討. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会（ミニシンポジウム）

15) 粒来崇博, 三田晴久, 東憲孝, 谷口正実,

釣木澤尚実，三井千尋，福冨友馬，谷本英則，高橋健太郎，押方智也子，関谷潔史，美濃口健治，前田裕二，大友守，秋山一男: MS8-5 成人気管支喘息における呼気凝縮液(EBC)中の indoleamine-2, 3-dioxygenase(IDO)活性. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京都, 2011. / 国内学会（ミニシンポジウム）

16) 高橋健太郎，廣瀬晃一，川島沙紀，丹羽祐輔，若新英史，若田有史，小林芳久，常世田幸司，中山俊憲，谷口正実，秋山一男: MS10-3 IL22 は気道上皮細胞による IL-25 産生を抑制し，アレルギー性気道炎症を抑制する. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京都，2011. / 国内学会（ミニシンポジウム）

17) 粒来崇博，釣木澤尚実，三井千尋，東憲孝，福冨友馬，谷本英則，押方智也子，高橋健太郎，関谷潔史，美濃口健治，大友守，前田裕二，谷口正実，秋山一男: MS13-6 治療により安定した成人気管支喘息患者におけるモストグラフを用いた気流制限の評価. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京都，2011. / 国内学会（ミニシンポジウム）

18) 佐藤さくら，海老澤元宏，宇都宮朋宏，今井孝成，三田晴久，梶原景一，谷口正実，秋山一男，東憲孝: MS22-6 急速経口免疫療法の減感作のメカニズムと尿中ロイコトリエンの産生. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京都，2011. / 国内学会（ミニシンポジウム）

19) Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K: Rhinconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Food allergy and anaphylaxis meeting, Venice, Italy, 2011. / 国際学会（一般演題）

20) Fukutomi Y, Sjölander S, Borres M, Nakazawa T, Ishiil T, Nakayama S, Tanaka A, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakamura H, Akiyama K: Soybean allergy in a population with a low prevalence of betulaceae polen allergy and a high soybean consumption. Food allergy and anaphylaxis meeting 2011, Venice, Italy 2011. / 国際学会（一般演題）

21) Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakayama S, Tanaka A, Saito A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K: Sensitization to Profilin in Japanese Patients with Pollen-Food Allergy Syndrome: Its Source of Sensitization and Clinical Relevance. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2011 / 67th Annual Meeting 2011, San Francisco, USA, 2011. / 国際学会（一般演題）

22) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Mistui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Hasegawa M, Akiyama K: Age-specific background in inpatients with severe asthma exacerbation. The 21th Congress of INTERASMA Japan/North Asia,

Gifu, Japan, 2011. / 国際学会（一般演題）

23) Fukutomi Y, Taniguchi M, Akasawa A, Akiyama K: Association between asthma symptoms and severity of allergic rhinitis determined on the basis of ARIA classification. The 21th Congress of INTERASMA Japan/North Asia, Gifu, Japan, 2011. / 国際学会（一般演題）

24) Mitsui C, Taniguchi M, Higashi N, Ono E, Kajiwara K, Fukutomi Y, Tanimoto H, Oshikata C, Sekiya K, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Ishii T, Mori A, Mita H, Hasegawa M, Akiyama K: Risk factors and characteristics associated with uncontrolled severe asthma in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. 2011 EAACI Congress, Istanbul, Turkey, 2011. / 国際学会（一般演題）

25) Sekiya K, Taniguchi M, Tanimoto H, Akiyama K: Age-specific background in inpatients with severe asthma exacerbation. European Respiratory Society Annual Congress Amsterdam 2011, Amsterdam, Netherland, 2011. / 国際学会（一般演題）

26) 東憲孝，山口裕礼，山口知子，石井豊太，梶原景一，三田晴久，谷口正実，秋山一男：PP208 アスピリン喘息(AIA)の鼻茸・副鼻腔組織におけるアラキドン酸(AA)代謝産物の検討．第 51 回日本呼吸器学会学術講演会，東京都，2011. / 国内学会（一般演題）

27) 三井千尋，谷口正実，東憲孝，小野恵美子，梶原景一，福冨友馬，粒来崇博，関谷潔史，谷本英則，石井豊太，森晶夫，三田晴久，長谷川眞紀，秋山一男：PP211 NSAIDs 過敏喘息の難治化と CysLTs 過剰産生．第 51 回日本呼吸器学会学術講演会，東京都，2011. / 国内学会（一般演題）

28) 押方智也子，釣木澤尚実，齋藤明美，中澤卓也，粒来崇博，三井千尋，谷本英則，福冨友馬，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：PP213 環境中ダニアレルゲン量はアトピー型成人気管支喘息患者の臨床症状を反映する．第 51 回日本呼吸器学会学術講演会，東京都，2011. / 国内学会（一般演題）

29) 福冨友馬，川上裕司，谷口正実，齋藤明美，福田安住，安枝浩，中澤卓也，長谷川眞紀，秋山一男：PP215 アレルギー性喘息における昆虫アレルゲン感作　室内塵中に最も普遍的に認められる微小昆虫・ヒラタチャタテの抗原性．第 51 回日本呼吸器学会学術講演会，東京都，2011. / 国内学会（一般演題）

30) 釣木澤尚実，齋藤博士，押方智也子，粒来崇博，三井千尋，谷本英則，関谷潔史，谷口正実，大友守，前田裕二，秋山一男：PP377 Churg-Strauss 症候群の臨床的寛解・再燃を反映する因子の検討．第 51 回日本呼吸器学会学術講演会，東京都，2011. / 国内学会（一般演題）

31) 谷本英則，谷口正実，三井千尋，武市清香，福冨友馬，押方智也子，関谷潔史，粒来崇博，

釣木澤尚実，大友守，前田裕二，長谷川眞紀，秋山一男：PP710 オマリズマブが有効であったアレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)の 1 例．第 51 回日本呼吸器学会学術講演会，東京都，2011．/ 国内学会（一般演題）

32) 粒来崇博，三井千尋，福冨友馬，谷本英則，押方智也子，関谷潔史，釣木澤尚実，前田裕二，大友守，谷口正実，長谷川眞紀，秋山一男：PP881 当院における気道過敏性検査とモストグラフ、FENO の関連．第 51 回日本呼吸器学会学術講演会，東京都，2011．/ 国内学会（一般演題）

33) 関谷潔史，谷口正実，三井千尋，谷本英則，福冨友馬，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：PP886 喘息大発作症例の臨床的検討．第 51 回日本呼吸器学会学術講演会，東京都，2011．/ 国内学会（一般演題）

34) 福冨友馬，谷口正実，今野哲，西村正治，大矢幸弘，吉田幸一，岡田千春，高橋清，中村裕之，秋山一男，赤澤晃：PP891 インターネット調査による本邦の喘息の ecological study　有病率の地域差とその規定因子．第 51 回日本呼吸器学会学術講演会，東京都，2011．/ 国内学会（一般演題）

35) 押方智也子，釣木澤尚実，齋藤博士，粒来崇博，三井千尋，谷本英則，関谷潔史，谷口正実，大友守，前田裕二，堀口順子，森田有紀子，堀田綾子，齋藤生朗，秋山一男：P1-05-6 たこつぼ心筋症を呈した Churg-Strauss 症候群の一例．第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会，千葉県，2011．/ 国内学会（一般演題）

36) 三井千尋，谷口正実，福冨友馬，谷本英則，東憲孝，押方智也子，関谷潔史，粒来崇博，釣木澤尚実，大友守，前田裕二，森晶夫，長谷川眞紀，秋山一男：P1-09-5 アスピリン喘息における持続的気流制限の検討．第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会，千葉県，2011．/ 国内学会（一般演題）

37) 谷本英則，谷口正実，竹内保雄，三井千尋，武市清香，福冨友馬，関谷潔史，押方智也子，粒来崇博，釣木澤尚実，齋藤明美，中澤卓也，大友守，前田裕二，森晶夫，長谷川眞紀，秋山一男：P1-15-1 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)において、発症年齢による臨床的な違いはあるのか．第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会，千葉県，2011．/ 国内学会（一般演題）

38) 関谷潔史，谷口正実，三井千尋，福冨友馬，谷本英則，押方智也子，粒来崇博，釣木澤尚実，大友守，前田裕二，森晶夫，長谷川眞紀，秋山一男：P2-11-2 喘息大発作症例の臨床的検討．第23回日本アレルギー学会春季臨床大会，千葉県，2011．/ 国内学会（一般演題）

39) 押方智也子，釣木澤尚実，齋藤博士，粒来崇博，三井千尋，谷本英則，高橋健太郎，関谷潔史，美濃口健治，谷口正実，大友守，前田裕二，森晶夫，長谷川眞紀，秋山一男：O1-2 アレルギー性気管支肺真菌症と真菌感作喘息の病態における Th17 細胞の意義に関する検討．第 61 回日本アレルギー学会秋季学術

大会, 東京都, 2011. / 国内学会（一般演題）

40) 福冨友馬, 中村浩之, 谷口正実, 千貫祐子, 森田栄伸, 岸川禮子, 西間三馨, 秋山一男: O2-4 加水分解小麦を含有する石鹸・シャンプーその他の化粧品の使用と成人小麦アレルギーとの疫学的な関係. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会（一般演題）

41) 中澤卓也, 森田裕司, 齋藤明美, 安枝浩, 三井千尋, 高橋健太郎, 関谷潔史, 谷本英則, 福冨友馬, 釣木澤尚実, 押方智也子, 粒来崇博, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 石井豊太, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男: O3-4 セツキシマブに対する IgE 抗体とマダニ咬傷 第 2 報. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会（一般演題）

42) 飛鳥井洋子, 粒来崇博, 美濃口健治, 谷口正実, 秋山一男: O35-2 オフライン法を用いた呼気一酸化窒素濃度(FeNO)測定－かかりつけ医における喘息診療と FeNO の変化－. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会（一般演題）

43) 押方智也子, 釣木澤尚実, 齋藤明美, 中澤卓也, 粒来崇博, 三井千尋, 谷本英則, 高橋健太郎, 関谷潔史, 美濃口健治, 谷口正実, 大友守, 前田裕二, 安枝浩, 秋山一男: O37-7 環境中ダニアレルゲン回避は成人喘息患者の臨床症状を改善する. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会（一般演題）

44) 東憲孝, 三田晴久, 山口裕礼, 石井豊太, 梶原景一, 谷口正実, 秋山一男: O40-1 アスピリン喘息(AIA)の鼻茸・副鼻腔組織におけるアラキドン酸(AA)代謝産物の検討. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会（一般演題）

45) 三井千尋, 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 梶原景一, 福冨友馬, 谷本英則, 高橋健太郎, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 美濃口健治, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: O54-1 アスピリン喘息におけるアトピー素因. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 国内学会（一般演題）

46) 関谷潔史, 福冨友馬, 谷口正実, 三井千尋, 谷本英則, 高橋健太郎, 中澤卓也, 田中昭, 中山哲, 秋山一男: O54-4 Mammalian meat-induced anaphylaxis の 1 例－Pork-Cat syndrome との感作パターンの違い－. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011. / 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

特願 2011-151111(平成 23 年 7 月 7 日出願)

一塩基多型に基づく免疫疾患の検査方法

※出願準備中

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

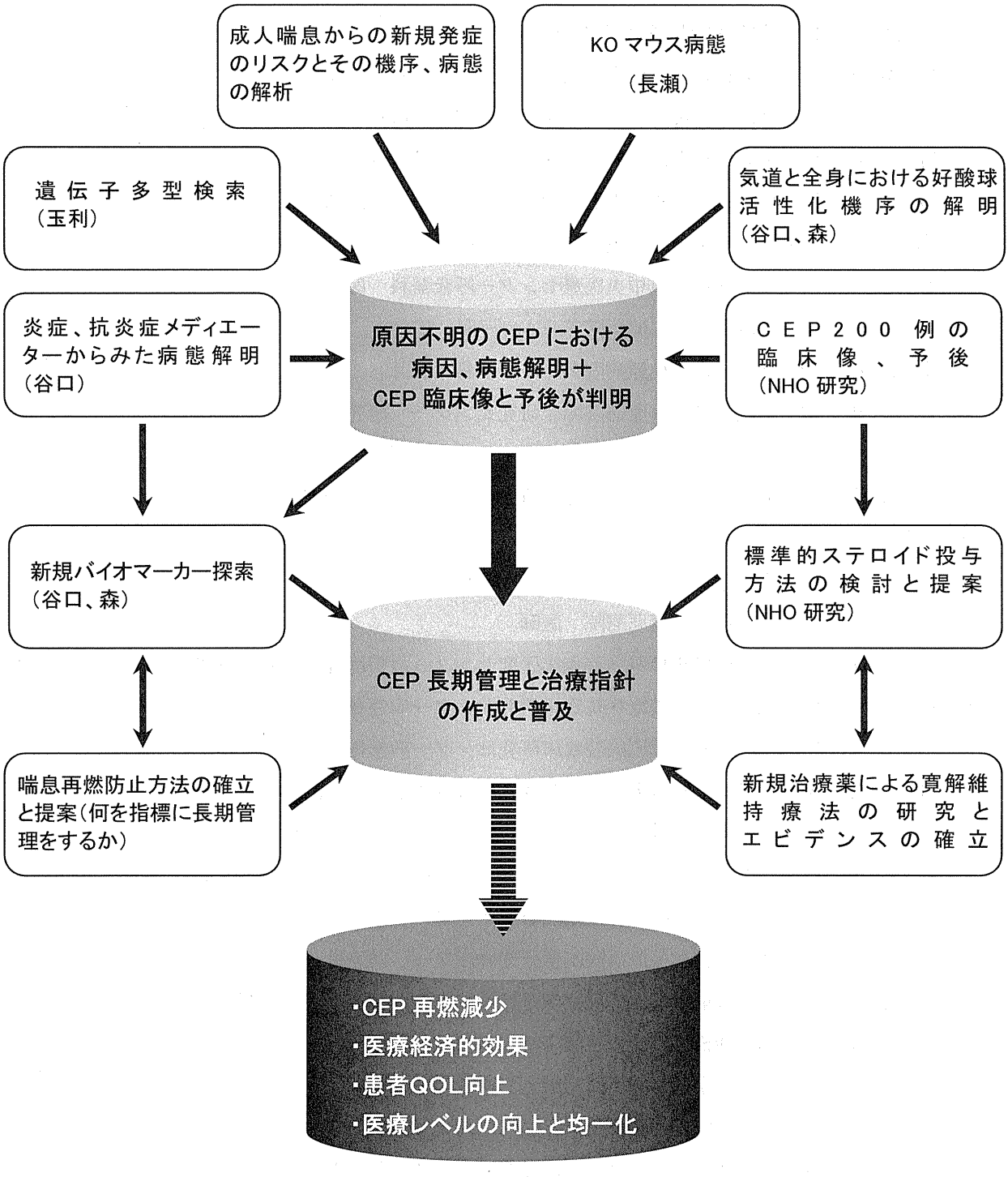
２．実用新案登録

なし

３．その他

なし

別図


成人喘息からの新規発症のリスクとその機序、病態の解析
KO マウス病態
（長瀬）
遺伝子多型検索
（玉利）
気道と全身における好酸球活性化機序の解明
（谷口、森）
炎症、抗炎症メディエーターからみた病態解明
（谷口）
原因不明の CEP における病因、病態解明＋CEP 臨床像と予後が判明
CEP200 例の臨床像、予後
（NHO 研究）
新規バイオマーカー探索
（谷口、森）
標準的ステロイド投与方法の検討と提案
（NHO 研究）
CEP 長期管理と治療指針の作成と普及
喘息再燃防止方法の確立と提案（何を指標に長期管理をするか）
新規治療薬による寛解維持療法の研究とエビデンスの確立
・CEP 再燃減少
・医療経済的効果
・患者QOL向上
・医療レベルの向上と均一化