

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業))
総括研究報告書

NSAIDs 過敏気道疾患の病因、発症機序解明と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
研究分担者 成宮周 京都大学医学研究科 教授
長瀬隆英 東京大学医学部呼吸器内科 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呼吸器疾患研究チーム
チームリーダー
藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
春名眞一 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
相原道子 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
岡野光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 准教授
磯谷澄都 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I 講師

研究要旨：

以下のごとく多角的、国際的な高いレベルの研究成果をあげることができた。今後(次年度)、アスピリン喘息の病態の本質解明と、有益な情報発信、国際的な GL 作成にとりこむ予定である。

研究成果：

1) NSAIDs 不耐症の有症率、日欧臨床像比較、難治化機序：

いわゆる NSAIDs アレルギーの全国実態調査：NSAIDs 過敏症は 20 歳代で約 6%、30 歳から 50 歳代で 15%あった。肥満患者に多かった。また原因薬剤はアスピリンが 40%を占め、83%皮膚症状、20%が呼吸器症状であった。今回初めて一般住民における頻度やその症状が明らかとなった。(谷口)

日本人 AIA の臨床像：欧州 300 例と比較し、鼻合併症・アスピリン不耐症家族歴に若干の差はあるものの概ね同様の傾向であり、中高年の女性にやや多く鼻合併症とくに鼻茸を合併している症例が多かった。(磯谷)

NSAIDs 過敏性が強い難治化因子：喘息の難治化因子として、AIA が男女とも強い難治化因子であり、さらに女性の非アトピー型に絞ると、OR26.22 と非常に強い因子であることが判明(谷口)(CEA2012)

アスピリン喘息の難治化機序(谷口):AIA 難治例では、非難治 AIA に比べ、肺機能低値、U-LTE4 高値、末梢血好酸球数が多く、アトピー素因はむしろ難治化抑制因子と判明した。

2) AIA 患者の遺伝子解析(玉利):GWAS での最も強い関連は rs7277220 において認められた($P=8.72 \times 10^{-8}$)。計 98SNPs が $P < 1 \times 10^{-4}$ を示した。その中から 75 個の TagSNPs ($r^2 \geq 0.8$) を選出し、GWAS で得られた結果の検証を行なったところ、メタ解析において計 5 つの SNPs で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強さの関連を認めた。このうち 4 つの SNPs は 6p21.3 の HLA 領域に存在していた。

3) 病因病態解明

AERD 類似細胞モデル(PGE2 低下)における病態解析(成宮):気道上皮細胞で Th2 サイトカインが PGE2 を産生し、この PGE2 が EP3 受容体に働き、Th2 サイトカインの MCP-1 誘導を抑制するという成宮仮説と一致した。

CysLT 系 KO マウスを用いた病態解析(長瀬)

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。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した。AIA 患者に認めるエイコサノイド不均衡

CysLTs 過剰産生は十分条件ではない(谷口):アナフィラキシー、好酸球性肺炎ともに非 AIA 喘息自然発作時の 5-10 倍以上の U-LTE4 増加を示し、AIA 誘発時の増加程度と同等であったが、臨床的に喘息発作は認めず、気道閉塞も生じていなかった。以上より、U-LTE4 増加は AIA 病態の十分条件でない。

PGE2 低下 (谷口): AIA では、気道局所だけでなく、全身性の PGE2 産生低下が特徴的である。AIA の本質は、PGE2 産生を制御する (気道における) COX 2 活性の低下とする仮説を提唱したい。

抗炎症性メディエーター-LXs の産生抑制 (谷口): 尿中 15-epi-LX 濃度は、AIA 群は非 AIA 群と比較して有意に低値で LTE4/15epi-LX 比は有意に高値であった AIA 診断に LTE4 / 15-epi-LXA4 が有用。

LTE4 優位病態 (分解障害?) の可能性 (谷口): 尿中 LTE4 濃度と尿中 LTC4+D4 濃度比率は、アスピリン喘息で有意にその比率が増加し、AIA は LTE4 優位病態を示す (分解障害?)。

AIA 患者の炎症担当細胞、好塩基球の関与は否定的 (谷口): AIA 安定期は有意に好塩基球の活性化細胞が少なく、アスピリン誘発時にはさらに減少する可能性が示された。

4) 鼻茸病態からの検討

AIA 患者の鼻茸のプロテオーム解析 (藤枝): AIA 群で有意に発現が亢進しているものとして L-plastin と Eosinophil lysophospholipase (Charcot-Leyden 結晶) が同定できた。L-plastin は、標準的慢性副鼻腔炎鼻茸に比べて AIA 鼻茸では 3 倍の発現であった。

AIA 鼻茸に IL 2 2 が関与していることを証明した (岡野)

好酸球性副鼻腔炎における NO (春名): 鼻腔経路 NO は有意に好酸球性副鼻腔炎が高かった。血中好酸球数と IgE と鼻腔経路 NO との相関が認められた。

鼻茸手術後のアスピリン過敏性減弱 (谷口): AIA 14 例の鼻茸手術後において、アスピリン負荷時の肺機能低下が有意に抑制 (平均 1 秒量最大低下が 25% 6%)。また U-LTE4 の上昇も著しく抑制された ($p < 0.001$)。

5) NSAIDs 不耐症の病態解明 (相原): NSAID 不耐症に合併する蕁麻疹では、FDP, D-ダイマー、血小板第 4 因子、 α -トロンボグロブリンのいずれか、または複数が異常値を示した。また他の蕁麻疹より複数項目の異常が多く、治療によっても正常化しない項目が多い傾向がみられた。

6) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの作成改定と HP 上の公開 (谷口、全体)。すでに独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター HP 作成した内容 (医師向け、患者向け) を新しい知見など取り入れ、リニューアルした。

7) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行 (米国 Springer 社から) の予定 (谷口、全体)

結論:

1) AIA が成人喘息の最も難治化因子であることを証明し、その機序として CysLTs 過剰産生が強く関与している。また AIA の日欧比較ができた。

2) AIA 細胞モデルで新規成宮仮説を提唱し、新しい機序を見出した。

3) AIA 新規遺伝子多型が見出された。

4) AIA 患者において CysLTs 産生亢進と LXs 産生低下、PGE2 低下が基礎病態であり、AIA の本質は、COX2 低下であると仮説をたてた (表 1)。今後この仮説を検証する必要がある。

5) AIA 鼻茸研究で新知見が得られた (プロテオーム解析での発見、NSAIDs 過敏性が鼻茸手術で消失)

6) 情報発信: HP 上に新規情報を公開し、国際刊行物 (海外教科書) の準備を開始した。など、多くの国際的な高いレベルの新知見が得られ情報を発信した。

A．研究目的

以下の項目のごとく、多角的かつ国際的な評価に耐えうるアプローチで病因病態解明を本格的に行い、情報発信する。

1) NSAIDs 不耐症の有症率、日欧臨床像比較、難治化機序：

日本人成人数万人における NSAIDs 過敏症（いわゆる NSAIDs アレルギー）の全国大規模実態調査（谷口）

日本人 AIA の臨床像を非 AIA との比較し、日本人 AIA の自然史や特異性を明らかにする（磯谷、谷口）

NSAIDs 過敏性が日本人成人喘息の最も強い難治化因子である（谷口）（CEA 2011）

アスピリン喘息の難治化機序の解明（谷口）

2) AIA 患者の遺伝子解析、メタ解析も含めて（玉利）

3) 病因病態解明

AERD 類似細胞モデル（PGE2 作用の低下）における病態解析（成宮）

特に PGE2 による EP3 経路依存型病態仮説（成宮仮説）の証明

CysLT 系 KO マウスを用いた病態解（長瀬）

特に CysLT 2 受容体 KO マウスを用いた CysLTs のアレルギー炎症病態における意義の解明

AIA 患者に認めるエイコサノイド不均衡

CysLTs 過剰産生は十分条件ではない（谷口）

PGE2 低下と COX2 低下仮説（谷口

仮説）の提唱（表1）（谷口）

抗炎症性メディエーターLXs の産生抑制（谷口）

LTE4 分解障害の可能性（谷口）

炎症担当細胞の研究、好塩基球の関与は否定的（谷口）

4) 鼻茸病態からの検討

AIA 患者の鼻茸のプロテオーム解析（藤枝）

AIA 鼻茸における IL22 の関与（岡野）

好酸球性副鼻腔炎における NO（春名）

鼻茸手術後のアスピリン過敏性減弱（谷口）

5) NSAIDs 不耐症の病態解明（相原）

特に NSAIDs 蕁麻疹患者の凝固異常の解析

6) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの作成改定と HP 上の公開（谷口、全体）

7) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行（米国 Springer 社から）の予定（谷口、全体）

B．研究方法

研究の流れなどは、別紙「方法の流れ図と進行経過」を参照のこと。

（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 D. 考察

1) NSAIDs 不耐症の有症率、日欧臨床像比較、難治化機序:

いわゆる NSAIDs アレルギーの全国実態調査: NSAIDs 過敏症は 20 歳代で約 6%、30 歳から 50 歳代で 15% あった。肥満患者に多かった。また原因薬剤はアスピリンが 40% を占め、83% が皮膚症状、20% が呼吸器症状であった。今回初めて一般住民における頻度やその症状が明らかとなった。(谷口)

日本人 AIA の臨床像: 欧州 300 例と比較し、鼻合併症・アスピリン不耐症家族歴に若干の差はあるものの概ね同様の傾向であり、中高年の女性にやや多く鼻合併症とくに鼻茸を合併している症例が多かった。(磯谷)

NSAIDs 過敏性が強い難治化因子: 喘息の難治化因子として、AIA が男女とも強い難治化因子であり、さらに女性の非アトピー型に絞ると、OR26.22 と非常に強い因子であることが判明(谷口)(CEA2012)

アスピリン喘息の難治化機序(谷口): AIA 難治例では、非難治 AIA に比べ、肺機能低値、U-LTE4 高値、末梢血好酸球数が多く、アトピー素因はむしろ難治化抑制因子と判明した。

2) AIA 患者の遺伝子解析(玉利): GWAS での最も強い関連は rs7277220 において認められた($P=8.72 \times 10^{-8}$)。計 98 SNPs が $P < 1 \times 10^{-4}$ を示した。その中から 75 個の TagSNPs ($r^2 > = 0.8$) を選出し、GWAS で得られた結果の検証を行なったところ、メタ解析において計 5 つの SNPs で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強さの関連を認めた。このうち 4 つの SNPs は 6p21.3 の HLA 領域に存在していた。

3) 病因病態解明

AERD 類似細胞モデル(PGE2 低下)における病態解析(成宮): 気道上皮細胞で Th2 サイトカインが PGE2 を産生し、この PGE2 が EP3 受容体に働き、Th2 サイトカインの MCP-1 誘導を抑制するという成宮仮説と一致した。

CysLT 系 KO マウスを用いた病態解析(長瀬)
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。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した。

AIA 患者に認めるエイコサノイド不均衡
CysLTs 過剰産生は十分条件ではない
(谷口): アナフィラキシー、好酸球性
肺炎とともに非 AIA 喘息自然発作時の 5-10
倍以上の U-LTE4 増加を示し、AIA 誘発時
の増加程度と同等であったが、臨床的に
喘息発作は認めず、気道閉塞も生じていな
かった。以上より、U-LTE4 増加は AIA
病態の十分条件でない。

PGE2 低下 (谷口): AIA では、気道局所
だけでなく、全身性の PGE2 産生低下が
特徴的である。

AIA の本質は、PGE2 産生を制御する
(気道における) COX2 活性の低下とする
仮説を提唱したい。

抗炎症性メディエーター LXs の産生抑
(谷口): 尿中 15-epi-LX 濃度は、AIA 群は
非 AIA 群と比較して有意に低値で
LTE4/15epi-LX 比は有意に高値であった
AIA 診断に LTE4/15-epi-LXA4 が有用。

LTE4 優位病態 (分解障害?) の可能
(谷口): 尿中 LTE4 濃度と尿中 LTC4+D4
濃度比率は、アスピリン喘息で有意にその
比率が増加し、AIA は LTE4 優位病態を
示す (分解障害?)。

AIA 患者の炎症担当細胞、好塩基球の
関与は否定的 (谷口): AIA 安定期は
有意に好塩基球の活性化細胞が少なく、
アスピリン誘発時にはさらに減少する
可能性が示された。

4) 鼻茸病態からの検討

AIA 患者の鼻茸のプロテオーム解析
(藤枝): AIA 群で有意に発現が亢進して
いるものとして L-plastin と Eosinophil
lysophospholipase (Charcot-Leyden 結晶)

が同定できた。L-plastin は、標準的慢性
副鼻腔炎鼻茸に比べて AIA 鼻茸では 3 倍
の発現であった。

AIA 鼻茸に IL22 が関与していること
を証明した (岡野)

好酸球性副鼻腔炎における NO (春名):
鼻腔経路 NO は有意に好酸球性副鼻腔炎が
高かった。

血中好酸球数と IgE と鼻腔経路 NO との
相関が認められた。

鼻茸手術後のアスピリン過敏性減弱
(谷口): AIA 14 例の鼻茸手術後において、
アスピリン負荷時の肺機能低下が有意に
抑制 (平均 1 秒量最大低下が 25% 6%)。
また U-LTE4 の上昇も著しく抑制された
($p < 0.001$)。

5) NSAIDs 不耐症の病態解明 (相原): NSAID
不耐症に合併する蕁麻疹では、FDP、D-ダイマ
ー、血小板第 4 因子、 α -トロンボグロブリン
のいずれか、または複数に異常値を示した。
また他の蕁麻疹より複数項目の異常が多く、
治療によっても正常化しない項目が多い傾向
がみられた。

6) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの作成
改定と HP 上の公開 (谷口、全体)。すでに
独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床
研究センター HP 作成した内容 (医師向け、
患者向け) を新しい知見など取り入れ、リニ
ューアルした。

7) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行
(米国 Springer 社から) の予定 (谷口、全体)

表1: アスピリン喘息の発症, 難治化機序と, NSAIDs過敏反応の機序 (谷口仮説)

1. 遺伝的素因+ウイルス(持続)感染, 未知の刺激, 抗原???

(気道上皮細胞における?) 持続的COX2活性化障害

2. 慢性的なサブクリニカルなPGE₂低下, EP2受容体発現の低下 = AIAの難治化
持続的CysLT, 局所のIgE産生亢進, LXs産生低下, 好酸球, B細胞の活性化

3. COX1阻害薬の誤使用 = NSAIDs過敏反応
: PGE₂産生の急激な減少(気道上皮細胞?)
マスト細胞を主役とした暴発的なCysLT過剰産生 急激な上下気道の閉塞,
喘息発作

E . 結論

- 1) AIA が成人喘息の最も難治化因子であることを証明し、その機序として CysLTs 過剰産生が強く関与している。また AIA の日欧比較ができた。
- 2) AIA 細胞モデルで新規成宮仮説を提唱し、新しい機序を見出した。
- 3) AIA 新規遺伝子多型が見出された。
- 4) AIA 患者において CysLTs 産生亢進と LXs 産生低下、PGE₂ 低下が基礎病態であり、AIA の本質は、COX2 低下であると仮説をたてた (表1)。今後この仮説を検証する必要がある。
- 5) AIA 鼻茸研究で新知見が得られた (プロテオーム解析での発見、NSAIDs 過敏性が鼻茸手術で消失)
- 6) 情報発信: HP 上に新規情報を公開し、国際刊行物 (海外教科書) の準備を開始した。
など、多くの国際的な高いレベルの新知見が得られ情報を発信した。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

以下、研究代表者論文発表のみ記載。

研究分担者論文発表は、 . 分担研究報告書の個別研究を参照のこと。

- 1) 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), 2013. (印刷中) / 著書(邦文)
- 2) 谷口正実: アスピリン喘息. 南山堂医学大事典. 南山堂(東京), 2013. (印刷中) / 著書(邦文)
- 3) 谷口正実: 喘息反応. 南山堂医学大事典. 南山堂(東京), 2013. (印刷中) / 著書(邦文)
- 4) Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K. Aspirin - Intolerant Asthma (AIA) Assessment Using the Urinary Biomarkers, Leukotriene E(4) (LTE(4)) and Prostaglandin D(2) (PGD(2)) Metabolites. Allergol Int. 61(3):393-403, 2012. / 原著(欧文)
- 5) 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*. 42(5): 738-46, 2012. / 原著 (欧文)

6) 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*. 2012. / 原著 (欧文)

7) 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)

8) 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*. 61(1):51-56.2012. / 原著 (欧文)

9) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Hasegawa M, Akiyama K. Persistent airflow obstruction in young adult asthma patients. *Allergol*

Int. 61(1):143-8, 2012. / 原著 (欧文)

10) Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Konno S, Nishimura M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K. Association between body mass index and asthma among Japanese adults: risk within the normal weight range. *Int Arch Allergy Immunol*. 157(3):281-7, 2012 / 原著 (欧文)

11) 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*. 129(3): 860-863, 2012. / 原著 (欧文)

12) Mitsui C, Taniguchi M, Fukutomi Y, Saito A, Kawakami Y, Mori A, Akiyama K. Non Occupational Chronic Hypersensitivity Pneumonitis due to *Aspergillus fumigatus* on Leaky Walls. *Allergol Int*. 61(3): 501-2, 2012. / 原著 (欧文)

13) 粒来崇博, 鈴木俊介, 釣木澤尚実, 三井千尋, 東憲孝, 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: 治療により安定した成人気管支喘息患者における強制オキシレーション法を用いた気流制限の評価. *アレルギー*(0021-4884)61(2): 184-193, 2012. /

原著（邦文）

14) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 山口裕礼, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: 【気管支喘息に合併する病態】鼻茸・アスピリン喘息. 喘息(0914-7683)25(1): 45-53, 2012. / 原著（邦文）

15) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子: . アレルギー アスピリン喘息 (AIA, NSAIDs 過敏喘息). 足立満他(編集)アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン 第1版. 総合医学社(東京), 24-30, 2012. / 著書（邦文）

16) 谷口正実, 秋山一男: . アレルギー アレルギー性肉芽腫性血管炎 (CSS: Churg-Strauss syndrome). 足立満他(編集)アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン 第1版. 総合医学社(東京): 58-64, 2012.4.11 / 著書（邦文）

17) 谷口正実, 福富友馬: 患者へのアレルギー検査の説明. 一般社団法人日本アレルギー学会(編集)臨床医のためのアレルギー診療ガイドブック第1版. 診断と治療社(東京), 21-24, 2012. / 著書（邦文）

18) 谷口正実, 谷本英則, 関谷潔史: 特発性間質性肺炎以外の間質性肺炎を究める好酸球性肺炎. 滝澤始(編集)間質性肺炎を究める第1版. メジカルビュー社(東京), 258-269, 2012. / 著書（邦文）

19) 谷口正実, 福富友馬: 1 アレルギー (総

論)C アレルギーの各種検査と患者への説明方法. 一般社団法人日本アレルギー学会(編集)臨床医のためのアレルギー診療ガイドブック 第1版. 診断と治療社(東京), 25-32, 2012. / 著書（邦文）

20) 谷口正実: 咳が治まらない 決まって深夜1時に襲ってくる謎の咳 名医のセカンドオピニオンセカンドオピニオンは「高血圧性心不全」. 番組製作スタッフ編 たけしの健康エンターテイメント! みんなの家庭の医学 第1版. 幻冬舎(東京), 106-108, 2012. / 著書（邦文）

21) 秋山一男, 粒来崇博, 谷口正実, 安枝浩: 2 免疫療法の歴史と種類. 近藤直実(編集)アレルギー疾患の免疫療法と分子標的治療 - 理論と実践 - 第1版. 診断と治療社(東京), 10-15, 2012. / 著書（邦文）

22) 谷口正実, 福富友馬: 8 成人気管支喘息に対するアレルギー特異的免疫療法. 近藤直実(編集)アレルギー疾患の免疫療法と分子標的治療 - 理論と実践 - 第1版. 診断と治療社(東京), 48-55, 2012. / 著書（邦文）

23) 谷口正実: Churg Strauss Syndrome. 呼吸と循環(0452-3458). 60(2): 137-143, 2012. / 総説（邦文）

24) 三井千尋, 山口裕礼, 東憲孝, 三田晴久, 谷口正実: 【難治性喘息研究の新展開】アスピリン喘息 病態解明と治療戦略. 呼吸器内科(1884-2887)21(1): 24-30, 2012. / 総説（邦文）

- 25) 福富友馬, 谷口正実, 秋山一男:【難治性喘息研究の新展開】喘息亜型とのかかわりからみた難治性喘息 国内外大規模臨床研究からの知見. 呼吸器内科(1884-2887)21(1): 61-68, 2012. / 総説(邦文)
- 26) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: NSAIDs 不耐症の病態、診断 治療. 呼吸(0286-9314)31(3): 209-218, 2012. / 総説(邦文)
- 27) 谷口正実, 福富友馬: 高齢者の重症喘息の特徴と悪化要因. 日本医事新報(0385-9215)4595: 52-53, 2012. / 総説(邦文)
- 28) 谷口正実: 特集 カビ・ダニの害大研究. サルーテ 6/7月号: 2012/ 総説(邦文)
- 29) 谷口正実: 専門医のためのアレルギー学講座 XII. アレルギー診療とチーム医療 1. アレルギー疾患対策と医療連携. アレルギー(平 24)61(7): 913-918, 2012. / 総説(邦文)
- 30) 谷口正実: アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息) - プライマリケアでの診断・初期対応. 日本医事新報 第 4611 号: 77-81, 2012. / 総説(邦文)
- 31) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 山口裕礼, 石井豊太, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: 特集 特異的なアレルギーの発症機序: 最近の知見 アスピリン喘息の発症機序 - 最近の知見から. 臨床免疫・アレルギー科, 56(6): 621-629, 2012. / 総説(邦文)
2. 学会発表
以下、研究代表者学会発表のみ記載。
研究分担者学会発表は、. 分担研究報告書の個別研究を参照のこと。
- 1) 谷口正実: 特別講演 2 好酸球性副鼻腔炎と気管支喘息 - アラキドン酸代謝物研究の新しい展開 -. 第 30 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会総会・学術講演会, 滋賀県, 2012. / 国内学会(講演)
- 2) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 福富友馬, 関谷潔史, 谷本英則, 梶原景一, 河岸由紀男, 美濃口健治, 石井豊太, 山口裕礼, 森晶夫, 三田晴久, 秋山一男: 教育講演 アスピリン喘息の最新情報と治療 EL11-1 アスピリン喘息の最新情報. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012. / 国内学会(講演)
- 3) 谷口正実, 谷本英則, 竹内保雄, 福富友馬, 斉藤明美, 関谷潔史, 粒来崇博, 安枝 浩, 秋山一男: 教育講演 EL1 ABPA(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症). 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会(講演)
- 4) 福富友馬, 谷口正実, 秋山一男: 肥満と喘息. 22th Congress of Interasthma Japan/ North Asia, Fukuoka, Japan. 2012. / 国際学会(シンポジウム)
- 5) Taniguchi M: Panel Discussion 11 Eosinophilic otitis media. The 9th International Conference on Cholesteatoma

and Ear Surgery, 長崎県, 2012.6.5/ 国際学会
(パネルディスカッション)

6) Taniguchi M: "Mast cell and asthma".
EICOSANOIDS, ASPIRIN AND
ASTHMA2012, Cracow/Kraków, Poland,
2012./ 国際学会 (シンポジウム)

7) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子,
梶原景一, 高橋健太郎, 福富友馬, 谷本英則,
関谷潔史, 粒来崇博, 美濃口健治, 石井豊太,
森晶夫, 三田晴久, 秋山一男: 好酸球増多症候
群とその周辺疾患 S4-1 好酸球増多症候群と
その周辺疾患. 第 24 回日本アレルギー学会春
季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会
(シンポジウム)

8) 福富友馬, 手島玲子, 松永佳世子, 板垣
康治, 谷口正実, 秋山一男: MS12-6 グルパー
ル 19S で感作された加水分解小麦アレルギー
患者におけるその他の加水分解小麦への感作
状況. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床
大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (ミニシ
ンポジウム)

9) 谷口正実, 石井豊太, 福富友馬, 三井千尋,
谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 斉藤明美,
前田裕二, 森 晶夫, 安枝 浩, 秋山一男: イブ
ニングシンポジウム 8 EVS8-2 花粉症におけ
る特異的アレルギー皮下免疫療法(SCIT)の意
義. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会,
大阪府, 2012./ 国内学会 (シンポジウム)

10) 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: MS3-9 好酸

球性副鼻腔炎におけるサイトカインおよび
Indoleamine-2,3-dioxygenase(IDO)活性の検
討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会,
大阪府, 2012./ 国内学会 (ミニシンポジウム)

11) 関谷潔史, 谷口正実, 渡井健太郎, 三井
千尋, 南 崇史, 林 浩昭, 谷本英則, 福富友馬,
伊藤 潤, 押方智也子, 釣木澤尚実, 大友 守,
前田裕二, 粒来崇博, 森 晶夫, 長谷川眞紀,
秋山一男: MS6-3 喘息大発作症例の臨床的検
討(年齢階級別の検討). 第 62 回日本アレルギー
学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. /
国内学会 (ミニシンポジウム)

12) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y,
Watai K, Mistui C, Minami T, Hayashi H,
Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N,
Tsuburai T, Hasegawa M, Mori A, Akiyama
K: Changes in characteristics of severe
asthma exacerbation in young adult
inpatients. The 22th Congress of
Interasthma Japan/North Asia, Fukuoka,
Japan, 2012. / 国際学会 (一般演題)

13) Watai K, Sekiya K, Taniguchi M,
Akiyama K: P1-4 Smoking Influence on
Lung function in youth adult onset asthma.
The 22th Congress of Interasthma
Japan/North Asia, Fukuoka, Japan, 2012. /
国際学会 (一般演題)

14) Sekiya K, Taniguchi M, Tanimoto H,
Akiyama K: Age-specific background of
inpatients with severe asthma exacerbation.
XXI World Congress of Asthma, Quebec city,

Canada, 2012 / 国際学会 (一般演題)

15) Tanimoto H, Fukutomi Y, Taniguchi M, Sekiya K, Tanaka A, Nakayama T, and Akiyama K: Component-resolved diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients using recombinant allergens of *Aspergillus fumigatus*. XXI World Congress of Asthma, Quebec city, Canada, 2012 / 国際学会 (一般演題)

16) Fukutomi Y, Taniguchi M, Akasawa A, Akiyama K: Association between asthma symptoms and severity of allergic rhinitis determined on the basis of ARIA classification: An internet-based survey. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) congress 2012, Geneva, Switzerland, 2012. / 国際学会 (一般演題)

17) Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Akiyama K: Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in skin and hair care products. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) congress 2012, Geneva, Switzerland, 2012. / 国際学会 (一般演題)

18) Taniguchi M, Mitsui C, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Akiyama K: 232 Efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy on steroid-resistant cardiac insufficiency in patients with Churg-Strauss

syndrome. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012 (EAACI 2012), Geneva, Switzerland, 2012. / 国際学会 (一般演題)

19) 関谷潔史, 谷口正実, 福富友馬, 渡井健太郎, 三井千尋, 谷本英則, 押方智也子, 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: P106 若年成人喘息大発作症例における臨床背景の変化. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

20) 谷本英則, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 渡井健太郎, 三井千尋, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 長谷川眞紀, 田中昭, 中山哲, 秋山一男: P240 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)におけるアレルゲンコンポーネント解析についての検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

21) 三井千尋, 小野恵美子, 谷口正実, 梶原景一, 東憲孝, 福富友馬, 谷本英則, 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, 三田晴久, 長谷川眞紀, 秋山一男: P245 NSAIDs 過敏喘息における好塩基球活性化マーカー CD 203 c に関する検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

22) 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, 森晶夫, 長谷川眞紀, 安枝浩, 秋山一男: P264 アトピー型成人喘息における環境中ダニアレルゲン回避の意義 臨床. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012./ 国内学会 (一般演題)

23) 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: P623 気道可逆性検査が反映するモストグラフ法における末梢気道病変の意義. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012./ 国内学会 (一般演題)

24) 粒来崇博, 関谷潔史, 三井千尋, 福富友馬, 谷本英則, 高橋健太郎, 押方智也子, 釣木澤尚実, 美濃口健治, 前田裕二, 大友守, 谷口正実, 秋山一男: P627 未治療気管支喘息患者におけるモストグラフと喘息指標の関連. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012./ 国内学会 (一般演題)

25) 関谷潔史, 谷口正実, 福富友馬, 渡井健太郎, 三井千尋, 谷本英則, 押方智也子, 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: P003 若年成人喘息大発作症例における臨床背景の変化. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

26) 谷本英則, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 渡井健太郎, 三井千尋, 関谷潔史, 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 森晶夫, 長谷川眞紀, 田中昭, 中山哲, 秋山一男: P015 アレルギー

性気管支肺アスペルギルス症におけるアレルゲンコンポーネント解析. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

27) 三井千尋, 谷口正実, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 齋藤明美, 川上裕司, 森晶夫, 秋山一男: P052 室内環境中の A.fumigatus による慢性過敏性肺臓炎(Chronic hypersensitivity pneumonia;CHP)の一例. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

28) 高橋健太郎, 美濃口健治, 齋藤明美, 森晶夫, 梶原景一, 三井千尋, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 中澤卓也, 前田裕二, 大友守, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男: P053 貝の食物アレルギーを伴った貝殻粉塵吸入による過敏性肺臓炎の一例. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

29) 三井千尋, 谷口正実, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P121 中枢性鎮咳薬との交差反応性が考慮されたロクロニウムアナフィラキシーの一例. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

30) 谷口正実, 東憲孝, 三井千尋, 小野恵美子, 福富友馬, 梶原景一, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: P11-3 NSAIDs 過敏喘息 (アスピリン喘息、AIA) とエイコサノイド不均等. 第 33 回日本炎症・再生医学会, 福岡県, 2012./

国内学会（一般演題）

31) 三井千尋, 谷口正実, 東 憲孝, 小野恵美子, 梶原景一, 谷本英則, 福富友馬, 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, 森 晶夫, 三田晴久, 長谷川眞紀, 秋山一男: P16-1 NSAIDs 過敏喘息における難治化因子の検討. 第 33 回日本炎症・再生医学会, 福岡県, 2012./ 国内学会（一般演題）

32) 福富友馬, 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: 室内塵中に最も普遍的に認められる微小昆虫・ヒラタチャタテの吸入性抗原としての独自性と交差性. 第 37 回 KRC 神奈川呼吸カンファレンス, 神奈川県, 2012. / 国内学会（一般演題）

33) 福富友馬, 南 崇史, 谷口正実, 秋山一男: P1-32-3 通常の成人小麦アレルギーと加水分解小麦への経皮経粘膜感作により発症した小麦アレルギー患者の臨床像と臨床経過の差異. 第 66 回国立病院総合医学会, 兵庫県, 2012. / 国内学会（一般演題）

34) 谷本英則, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 三井千尋, 関谷潔史, 粒来崇博, 長谷川眞紀, 田中 昭, 中山 哲, 秋山一男: P3-53-6 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) におけるアレルギーコンポーネント解析についての検討. 第 66 回国立病院総合医学会, 兵庫県, 2012. / 国内学会（一般演題）

35) 福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博, 谷本英則,

押方智也子, 小野恵美子, 関谷潔史, 東 憲孝, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P3-53-7 成人喘息の難治化因子: 非アトピー型女性喘息における肥満とアスピリン不耐症. 第 66 回国立病院総合医学会, 兵庫県, 2012. / 国内学会（一般演題）

36) 関谷潔史, 谷口正実, 福富友馬, 渡井健太郎, 南 崇史, 林 浩昭, 谷本英則, 伊藤 潤, 押方智也子, 釣木澤尚実, 粒来崇博, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P3-53-8 喘息大発作症例における臨床背景の検討(若年成人における13年間の経年的変化). 第 66 回国立病院総合医学会, 兵庫県, 2012. / 国内学会（一般演題）

37) 渡井健太郎, 関谷潔史, 谷口正実, 三井千尋, 南 崇史, 林 浩昭, 福富友馬, 谷本英則, 押方智也子, 釣木澤尚実, 粒来崇博, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: O3-7 20 歳代発症喘息における短期喫煙が肺機能へ及ぼす影響. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会（一般演題）

38) 清水薫子, 今野 哲, 木村孔一, 荻 喬博, 谷口菜津子, 清水健一, 伊佐田朗, 服部健史, 西村正治, 檜澤伸之, 谷口正実, 赤澤 晃: O5-3 北海道上士幌町における成人喘息, アレルギー性鼻炎有病率の検討 - 2006 年, 2011 年の比較 -. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会（一般演題）

39) 林 浩昭, 粒来崇博, 渡井健太郎, 三井千尋, 南 崇史, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 大友 守,

前田裕二, 森 晶夫, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男: O14-2 気管支喘息における自覚症状と強制オシレーション法の関連性に関する検討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

40) 南 崇史, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 安枝 浩, 中山 哲, 田中 昭, 渡井健太郎, 三井千尋, 林 浩昭, 谷本英則, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 粒来崇博, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: O16-1 成人喘息のダニアレルギーにおける Der p 1/2 特異的 IgE 抗体価測定の有用性. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

41) 前田裕二, 渡井健太郎, 三井千尋, 谷本英則, 南 崇史, 林 浩昭, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友 守, 森 晶夫, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男: O18-1 個々のアレルゲンがもつ喘息発症力の比較. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

42) 谷本英則, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 渡井健太郎, 三井千尋, 南 崇史, 林 浩昭, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 大友 守, 粒来崇博, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 田中 昭, 中山 哲, 秋山一男: O19-7 ABPA の診断におけるアレルゲンコンポーネント解析の有用性の検討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

43) 飛鳥井洋子, 粒来崇博, 谷口正実, 秋山一男: O36-6 かかりつけ医における喘息悪化の検出と FeNO. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 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

一塩基多型に基づくアトピー性皮膚炎の検査方法(アトピー性皮膚炎の罹患リスク検査方法) 2013.8.31, 玉利真由美、広田朝光、久保充明 理化学研究所 特願2012-192247

2 .実用新案登録

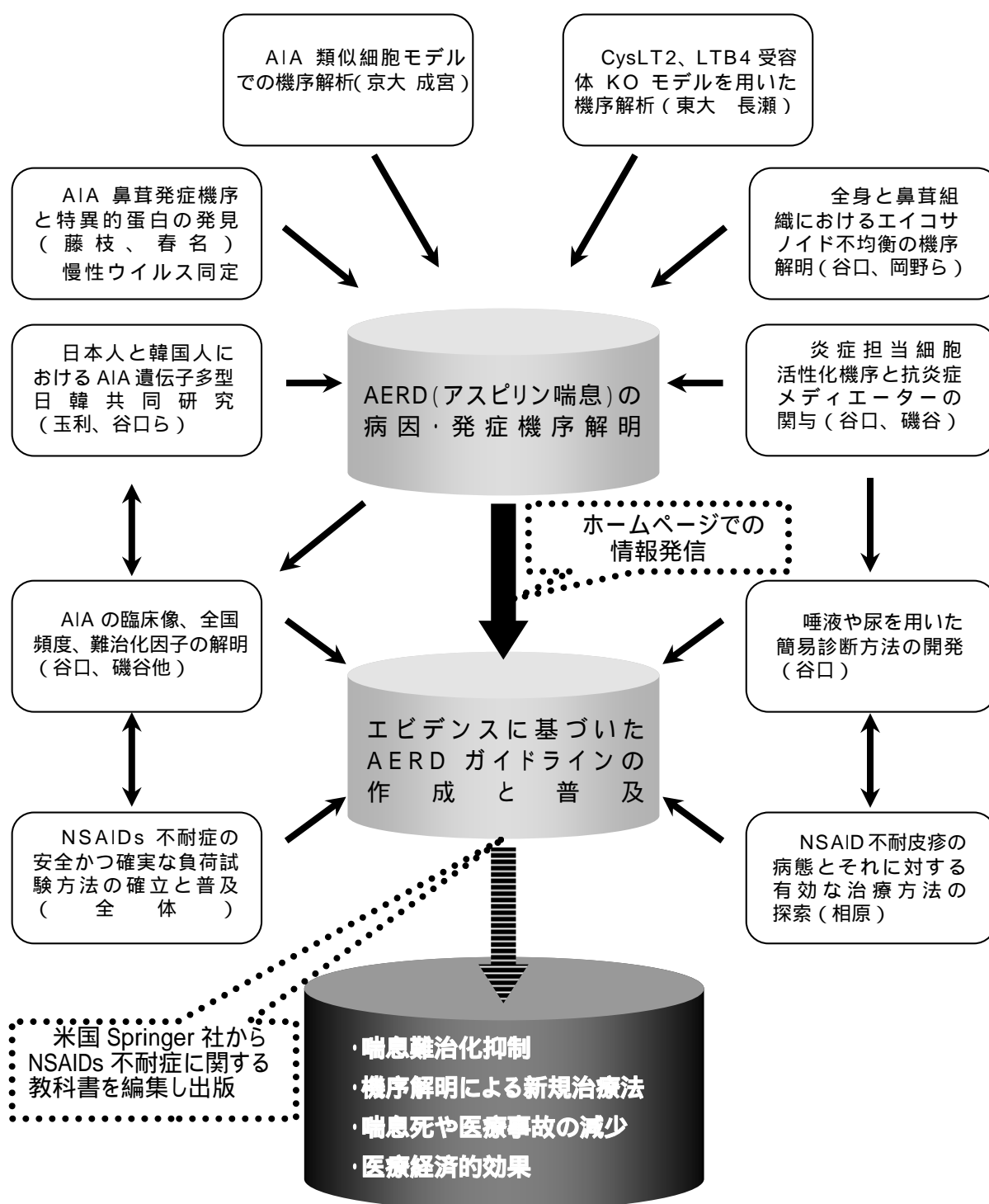
なし

3 .その他

なし

方法の流れ図と進行経過

：順調に推移し、成績公表ができた研究、 ：ほぼ順調に推移した研究、 ：途中段階の研究



研究協力者

福 富 友 馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター診断・治療薬開発研究室 室長
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
三 井 千 尋 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 研究員
伊 藤 潤 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
渡 井 健 太 郎 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
南 崇 史 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
林 浩 昭 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病態総合研究部 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病態総合研究部 研究員
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・ブリガムウィミンズホスピタル 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
粒 来 崇 博 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医長
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
伊 藤 伊 津 子 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 研究員
姚 成 燦 京都大学医学研究科・研究員（日本学術振興会外国人共同研究者）
前 川 明 子 京都大学医学研究科・特定准教授
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・呼吸器疾患研究チーム 研究員
鈴 木 弟 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 病院助教
田 中 幸 枝 福井大学医学部分子生命化学 助手
月 舘 利 治 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
中 山 次 久 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
相 良 博 典 獨協医科大学呼吸器内科 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
小 森 絢 子 横浜市立大学医学部皮膚科 診療医
春 名 威 範 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員
野 山 和 廉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員
今 泉 和 良 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I 主任教授
岡 澤 光 芝 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I 教授
林 正 道 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I 講師
峯 澤 智 之 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I 助手

記載順不同