

NSAIDs 不耐症による蕁麻疹患者における凝固系異常の解析

研究分担者 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
研究協力者 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

研究要旨：

慢性蕁麻疹患者のうち、NSAIDs 不耐症による蕁麻疹を有する患者とその他の蕁麻疹患者の血液凝固系の異常の比較検討を行い、NSAIDs 不耐症による蕁麻疹と血液凝固系異常の関係を明らかにすることを目的とした。方法：慢性蕁麻疹患者の末梢血好酸球数、血小板数、血清 IgE 値に加えて、FDP、D-ダイマー、血小板第 4 因子、 β -トロンボグロブリンを測定し、その治療経過における変動をみた。その結果を NSAIDs 不耐症による蕁麻疹患者とそれ以外の蕁麻疹患者で比較検討した。結果：対象となった患者は 50 例ですべての患者が凝固系検査のいずれか、または複数が異常値を示した。そのうち経過の追えたのは 37 例(19 歳～76 歳、男性 9 例、女性 28 例)であり、特に急性増悪時には異常値を示した項目が多く、その程度も著しかった。いずれの蕁麻疹においても抗アレルギー薬による治療により皮疹の軽快とともにそれらの異常値は正常化ないし軽減した。NSAIDs 不耐症患者は治療抵抗性であり、他の蕁麻疹より複数項目の異常が多く、正常化しない項目が多い傾向がみられた。NSAIDs 不耐症に特徴的な検査異常としては他の蕁麻疹より症状の割に FDP と d-ダイマーの異常が著しい傾向があり、治療によっても正常化しなかった。さらに慢性蕁麻疹を伴わない NSAIDs 不耐症患者においてアスピリン 500mg による誘発試験を行い、誘発時の経時的な凝固系の変動をみたところ、6 例(男性 1 例、女性 5 例)では誘発前はすべての値は正常であったが誘発後には PT 異常が 3/6、PTT 異常が 4/6 例にみられ、蕁麻疹消退後の症状出現時から 3 時間後も異常値が持続する症例が多かった。結論：NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹および急性蕁麻疹の病態には凝固線溶系の異常が関与している可能性が示唆された。これらの患者においては抗ヒスタミン薬に加えて凝固系に影響を及ぼす薬剤の併用効果が期待される。

A. 研究目的

慢性蕁麻疹患者では血液凝固線溶系の異常がみられるとする報告があり、それらの患者ではヘパリンやトラネキサム酸が抗ヒスタミン薬による治療に難治な患者に有用である可能性が示唆されている。しかし、その変動の程度は患者によって異なり、蕁麻疹の臨床型による違いも明らかにされていない。そこで、慢性蕁麻疹患者のうち、NSAIDs 不耐症による蕁麻疹を有する患者とその他の蕁麻疹患者の血液凝固系の異常の比較検討を行い、NSAIDs 不耐症患者における血液凝固系異常が蕁麻疹の慢性化・難治化に及ぼす影響を明らかにすることを

目的とした。また、慢性蕁麻疹を合併しない NSAIDs 不耐症患者にアスピリン負荷試験を行い、症状誘発時の凝固系の変動をみることで、NSAIDs による急性蕁麻疹における凝固系の異常についても検討した。

B. 研究方法

<対象>

平成 23 年 4 月から 25 年 11 月に横浜市大附属病院および市民層合医療センターの 2 病院を受診した慢性蕁麻疹患者で、凝固系に影響を及ぼすような薬剤を投与されていない症例と

した。また、アスピリン負荷試験の対象者は平成23年4月から25年11月に横浜市大附属病院に入院した慢性蕁麻疹を合併しないNSAIDs不耐症患者とした。

<検討項目>

1. 慢性蕁麻疹の治療前と治療後の血液凝固系の変動をみた。具体的には蕁麻疹の皮疹およびかゆみの程度を観察するとともに、末梢血好酸球数、血小板数、血清IgEに加えて、FDP、D-ダイマー、血小板第4因子、 β -トロンボグロブリンを測定し、その治療経過における変動をみた。結果はNSAID不耐症による蕁麻疹患者とそれ以外の蕁麻疹患者で比較検討した。

2. 慢性蕁麻疹を合併しないNSAIDs不耐症患者にアスピリン500mgによる誘発試験を行い、誘発時のPT、PTTの経時的な凝固系の変動をみた。

(倫理面への配慮)

本研究は横浜市立大学倫理委員会の承認(承認番号B110512028)を得て行ない、所定の説明書と同意書を用いて同意を得た上で行なった。

C. 研究結果

1. 対象となった患者は50例ですべての患者が凝固系検査のいずれか、または複数が異常値を示した。そのうち経過の追えたのは37例(19歳~76歳、男性9例、女性28例)であり、それらについて詳細に解析した。37例の蕁麻疹の分類は、NSAIDs不耐症に合併する蕁麻疹7例、その他30例であり、その他の蕁麻疹は特発性蕁麻疹、コリン性蕁麻疹、機械的蕁麻疹であった。経過中に免疫抑制薬やステロイド薬の全身投与をうけたものはなかった。それぞれの値はFDP; 0.4~284 μ g/ml、D-ダイマー; 0.5以下~124 μ g/ml以上、血小板第4因子は6~

30.9 ng/ml、 β -トロンボグロブリンは23~85.8 ng/mlであった。異常値を示した症例は、FDPは31例、D-ダイマーは21例、血小板第4因子は11例、 β -トロンボグロブリンは16例であった。対象となった患者のすべてがFDP、D-ダイマー、血小板第4因子、 β -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。特に皮疹が重篤なものや急性増悪時は異常値を示した項目が多く、その程度も著しかった。抗ヒスタミン薬による治療により、それらの値は症状の改善とともに正常化するものが多かったが、抗ヒスタミン薬が有効でない8症例の多くは、凝固系異常の改善がみられなかった。NSAIDs不耐症に特徴的な検査異常は症例がまだ少ないため明らかではなかったが、他の蕁麻疹より症状の割にFDPとd-ダイマーの異常が著しい傾向があり、治療によっても正常化しなかった。

2. 慢性蕁麻疹を伴わないNSAIDs不耐症で誘発試験を施行したのは6例(男性1例、女性5例)であった。誘発前はすべての凝固系の値は正常であったが、誘発後にはPT異常が3/6、PTT異常が4/6例にみられ、蕁麻疹消褪後の症状出現時から3時間後も異常値が持続する症例が多かった。なお、これらの患者は、NSAIDsによる誘発時に喘息発作や血管性浮腫、アナフィラキシー様反応などの蕁麻疹以外の症状の誘発は見なかった。

D. 考察

2006年に慢性蕁麻疹と血液凝固系の関係が着目されるようになり、研究が進められるようになった。蕁麻疹は活性化された肥満細胞から分泌されるヒスタミンが組織に作用して膨疹を形成するものである。肥満細胞は細胞表面のIgE抗体を介して活性化されるほか、好酸球由来のMajor basic protein(MBP)の作用によっても活性化されることが分かった。さらに肥満

細胞は好酸球が産生する組織因子 (Tissue Factor) から始まる外因系により駆動されたトロンビンによっても活性化されることが明らかになった。

しかし、慢性蕁麻疹患者において血液凝固線溶系の異常はみられるとする報告と正常人と有意な差がないとする報告とがある。その違いの原因のひとつは、対象となった患者の慢性蕁麻疹の原因の違いによると思われる。そこで、本研究では、慢性蕁麻疹患者の血漿中の凝固マーカーを測定し、NSAIDs 不耐症に伴う蕁麻疹における血液凝固能異常を他の機序による慢性蕁麻疹患者と比較した。マーカーとしては凝固系カスケードでトロンビンの下流に位置する DFP およびその分解産物である D-ダイマーを測定した。さらに、血小板の活性化をみるために CXC ケモカインである血小板第 4 因子および β -トロンボグロブリンを測定した。これらは血小板特異的蛋白質で血小板の活性化とともに血漿中に放出されることから、血小板活性化マーカーになる。これらのケモカインは圧蕁麻疹で上昇するという報告や、特発性蕁麻疹やアレルギー性鼻炎では変動がないとする報告がわずかにみられるが、慢性蕁麻疹ではほとんど検討されていない。今回の結果では、対象者全員に何らかの凝固系マーカーの検査異常がみられたことから、多くの慢性蕁麻疹では凝固系の異常が病態に関与すると考えられた。

NSAIDs 不耐症においては、アスピリン喘息の発作時に線溶系の異常がみられるとする報告が過去にわずかにみられるのみであり、NSAIDs により誘発された蕁麻疹においては凝固系の変化についてこれまでに検討されていない。今回、NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹では凝固系異常の程度が他の慢性蕁麻疹に比べて著しい傾向がみられ、抗ヒスタミン薬による治療に対して抵抗性の患者では凝固系の異常が持続したことから、NSAIDs がより難治な蕁麻疹を生じる原因の一つである可能性が考えられた。すなわち食品に含まれるサ

リチル酸化合物が凝固線溶系の異常を介してより難治な蕁麻疹を生じる可能性が考えられた。

また、慢性蕁麻疹を伴わない NSAIDs 不耐症患者のスピリンによる誘発試験において PT, PTT の異常が長時間みられたことから、NSAIDs 不耐症による急性蕁麻疹においても凝固系の異常が関与することが示唆された

E. 結論

NSAIDs 不耐症に合併する慢性および急性蕁麻疹の病態には血液凝固系の異常が関与している可能性が示唆された。これらの患者においてはコントロール不良の場合は抗ヒスタミン薬に加えて凝固系に影響を及ぼす薬剤の併用効果が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 守屋真希, 相原道子, 廣田理映, 平田祐子, 生長奈緒子, 高村直子, 國見裕子, 内田敬久, 池澤善郎: NSAIDs 不耐症による蕁麻疹および血管性浮腫, 本邦 76 例の解析. アレルギー, 60:699-707, 2011.

2) 渡邊裕子, 佐野沙織, 村田奈緒子, 長島真由美, 白田阿美子, 前田修子, 山根裕美子, 池澤善郎, 相原道子: 過去 6 年間における蕁麻疹患者の統計的観察—横浜市立大学附属病院受診例について—. 日皮会誌, 122:2495-2504, 2012.

3) 長島真由美, 蒲原 毅, 相原道子, 池澤善郎: アンギオテンシン転換酵素阻害薬・アンギ

オテシン II 受容体拮抗薬による血管性浮腫の本邦報告例の検討. J Environ Dermatol Cutan Allergol, 6:14-21, 2012.

4) 松倉節子, 池澤善郎, 相原道子: 経皮感作と NSAIDs の影響、J Environ Dermatol Cutan Allergol, 7:21-26, 2013.

5) 池澤優子, 相原道子: アスピリン不耐症. 皮膚科の臨床 11 月号臨時増刊号 皮膚科 日常診療 レベルアップエッセンス, 55:1686-1689, 2013.

2. 学会発表

1) 松倉節子, 相原道子, 池澤善郎: シンポジウム 3 食物アレルギー up to date 食物アレルギー: 経皮感作と NSAIDs の影響について. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢, 2012, 7, 15.

2) 相原道子: シンポジウム I 薬剤アレルギー その実態と対策 最近の薬疹とその対策. 第 43 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会, 東京, 2012, 6, 15.

3) 相原道子: ランチョンセミナー 特別講演 薬疹の最近の話題. 日本皮膚科学会第 125 回山陰・第 21 回島根合同開催地方会, 出雲, 2013, 3, 3.

4) 相原道子: 教育講演 3-1 薬疹の最近の話題. 第 29 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 名古屋, 2013, 4, 7.

5) 相原道子: シンポジウム 2 皮膚アレルギーの最新情報 薬疹最新情報. 第 64 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 名古屋, 2013, 11, 2.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

NSAIDs 不耐症に関するガイドライン作成 (①国際刊行物) と情報発信 (②HP)

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
研究協力者 ※国際刊行物には約 40 名の研究者が参加

研究要旨:

背景:

国内外で正確で詳細な NSAIDs 不耐症に関するガイドライン、手引き、解説書などは存在しない。また患者や医療関係者向けの実践的な解説書も存在しない。

目的:

- ①国際的な初めての NSAIDs 不耐症に関する教科書 (GL、病態解説など含め) の発行。
- ②HP 上の専門医向け、一般医師薬剤師向け、患者向けの HP での情報公開

研究方法:

- ①Springer 社から、国内外のトップ研究者や専門医の解説による国際英文刊行物を責任編集者として編集集中である。2015 年刊行予定。邦訳も刊行予定。
- ②国立病院機構相模原病院臨床研究センターの HP 上に公開し、適時、情報内容を改定する。

結論:

- ①初めての NSAIDs 不耐症に関する国際 GL (教科書) を責任編集者として刊行予定している。
 - ②NSAIDs 不耐症に関する最も詳細かつ正確な情報公開を HP 上で行っている。
- これらは、多くの医療現場や患者 QOL 向上に寄与していると確信する。

A. 研究目的

背景: 国内外で正確で詳細な NSAIDs 不耐症に関するガイドライン、手引き、解説書などは存在しない。また患者や医療関係者向けの実践的な解説書も存在しない。

目的: ①国際的な初めての NSAIDs 不耐症に関する教科書 (GL、病態解説など含め) の発行。②HP 上の専門医向け、一般医師薬剤師向け、患者向けの HP での情報公開

B. 研究方法

①Springer 社から、国内外のトップ研究者や専門医の解説による国際英文刊行物を責任編

集者として編集集中である。2015 年刊行予定。邦訳も刊行予定。

②国立病院機構相模原病院臨床研究センターの HP 上に公開し、適時、情報内容を改定する。

C. 研究結果

①AIA の教科書、国際 GL として下記の内容で編集集中である。なお責任編集者は谷口正実が担当している。

AERD

—Eicosanoids, asthma, and Hypersensitivity to NSAIDs—

Editor Taniguchi M.

●Eicosanoids, asthma, and allergic disease

-From Basic Science

1) Prostaglandins and inflammation:

Narumiya Kyoto Japan

2) Cys-Leukotrien and inflammation:

Kanaoka Boston USA

3) Leukotrien B4 and inflammation:

Yokomizo and Shimizu Tokyo Japan

4) Novel receptor of LTE4 and inflammation:

Boyce Boston USA

5) Eicosanoids related KO mice study:

Nagase Tokyo Japan

6) Resolution eicosanoids: Revy B Boston

USA

-From human study

1)PGE2 and asthma and allergic disease

2)CysLTs and asthma Dahlen SE

Karolinska Sweden

3)CysLTs overproduction and inflammatory disease: Ono E Boston USA

4)LTB4 and (lung) fibrosis: Peter-Golden M USA

5)Eicosanoids in Exhaled breath condensate Sanak Cracow Poland

6)LT related gene and asthma: Asano K

Kanagawa Japan

7)COX and nasal polyp: Picado C Varcelona Spain

●Classification of hypersensitivity to aspirin and other NSAIDs: Simon USA

●Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)

1) History: Szczeklik W

2) Epidemiology

3) Clinical manifestations and Natural history

(1) In USA: Siomon

(2) In European study: Nizankowska Cracow Poland

(3) In Japan: Sakakibara, Isogai, Taniguchi Japan

4) Pathogenesis

(1) Genetic background: Park HS Korea

(2) Viral theory and autoimmune-phenomena in AERD Szczeklik W Poland

(3) Histopathological study of AERD: Sampson and Lee TH UK

(4) Role of platelet in AERD: Boyce Boston USA

(5) Mast cell activation in AERD Mita H and Higashi N Sagamihara Japan

(6) COX imbalance in AERD: Picado C Spain

(7) Role of CysLTs in AERD: Dahlen SE Sweden

(8) Role of lipoxins in AERD: Higashi N Kumamoto Japan

(9) Role of other lipid mediators in AERD Sanak Cracow Poland

(10) Pathogenesis of nasal polyposis: Bachert C Gent Belgium

(11) Eicosanoid and nasal polyp in AERD Okano Okayama Japan

(12) Mechanisms of aspirin desensitization: Denver CO USA

5) Diagnostic approach and methods

(1) Diagnostic approach for aspirin-sensitivity in asthmatics ?

(2) Oral challenge:Nizankowska

(3) Intravenous challenge: Taniguchi

(4) Bronchial challenge: ? Italy

(5) Intranasal challenge: Scadding?

(6) In vitro methods: Kowalski Lodz Poland

(7) Diagnostic value of Urinary LTE4 and nasal polyp: Sanak?

6) Management (Prevention, treatment and aspirin-desensitization)

- (1) Cross-sensitivity to other NSAIDs:
Kowalski Lodz Poland
- (2) Prevention for aspirin-induced reaction:
Dahlen B
- (3) Treatment of acute phase of
NSAIDs-induced reaction: Taniguchi
- (4) Controller medication for AERD: ? USA
- (5) Alternative medications for severe AERD
Taniguchi
- (6) Desensitization to aspirin and long
term-effects: Stevenson DD
- (7) Nasal desensitization Scadding UK
- (8) Treatment of nasal polyposis in AERD:
Fujieda Fukui Japan

● Asthma improved by aspirin: Imokawa
Iwata Japan

- Aspirin-sensitive urticaria/angioedema
 - 1) Classification and prevalence
 - 2) Clinical manifestations and Natural
history: Brockow K Munich Germany
 - 3) Pathogenesis
 - 4) Diagnostic approach and methods: Ring J
Munich Germany
 - 5) Management

②国立病院機構相模原病院臨床研究センター
HP 上で 20 ページにわたり記載し、わかりや
すく情報公開した（詳細は HP 参照）。

D. 考察 ・ E. 結論

- ①初めての NSAIDs 不耐症に関する国際 GL
（教科書）を責任編集者として刊行予定して
いる。
- ②NSAIDs 不耐症に関する最も詳細かつ正確
な情報公開を HP 上で行っている。
これらは、多くの医療現場や患者 QOL 向上に
寄与していると確信する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「総合研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

2. 学会発表

「総合研究報告書」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照のこと

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ- 1. 研究成果の刊行に関する一覧表
(平成 23 年度)

平成 23 年度

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤枝重治, 鈴木 弟, 扇 和弘	副鼻腔炎と合併する 気管支喘息の病態と 治療戦略を探る。	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	2011	86-93
藤枝重治	鼻副鼻腔炎.	山口徹, 他	今日の治療 指針.2012	医学書院	東京	2011	1258
岡野光博	抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬の 効果的な使い方を 教えて下さい.	西間三馨, 秋山一男	かかりつけ医の ためのアレルギー 一疾患診療マニ ュアル	診断と 治療社	東京	2012	(in press)
岡野光博	花粉症 よくある 患者の訴えと対応法	西間三馨, 秋山一男	かかりつけ医の ためのアレルギー 一疾患診療マニ ュアル	診断と 治療社	東京	2012	(in press)
岡野光博	花粉症	泉孝英	ガイドライン 外来診療2012	日経 メディカル 開発	東京	2012	(in press)
岡野光博	アレルギー性鼻炎の 病理・病態生理 「感作のメカニズム」	今野昭義	新しい診断と 治療のABC12 アレルギー性 鼻炎 (第2版)	メディカル ビュー社	東京	2011	43-52

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	2011
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	2011
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
Kage H,Sugimoto K, Sano A, Kitagawa H, Nagase T, Ohishi N, Takai D.	Suppression of transforming growth factor $\beta 1$ in lung alveolar epithelium-decells using adeno-associated virus type 2/5 vectors to carry short hairpin RNA.	Exp Lung Res	37	175-185	2011
Kamitani S, Yamauchi Y, Kawasaki S, Takami K, Takizawa H, Nagase T, Kohyama T.	Simultaneous stimulation with TCF- $\beta 1$ -and TNF- α induces epithelial mesenchymal transition in bronchial epithelial cells.	Int Arch Allergy Immunol	155	119-128	2011
Yanagida K, Ishii S.	Non-Edg family LPA receptors: the cutting edge of LPA research.(Invited Review)	J Biochem	150	223-232	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada T, Saito H, Kimura Y, Kubo S, Sakashita M, Susuki D, Ito Y, Ogi K, Imoto Y, Fujieda S	CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced TSLP production in human laryngeal arytenoid fibroblasts.	Cytokine.	57(2)	245-50	2012
Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, Hsi E, Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M	ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations.	PLoS One.	7(1)	e29387.	2012
Yamada T, Jiang X, Kubo S, Sakashita M, Narita N, Yamamoto H, Sunaga H, Fujieda S	B type CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced BlyS expression and production in human tonsillar fibroblasts.	Clin Immunol.	141	365-71	2011
Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, Moriyama H, Hirakawa K, Fujieda S, Masuyama K, Takenaka H	Clinical epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan.	Allergol Int.	60(4)	491-6	2011
Higashino M, Takabayashi T, Takahashi N, Okamoto M, Narita N, Kojima A, Hyo S, Kawata R, Takenaka H, Fujieda S	Interleukin-19 downregulates interleukin-4-induced eotaxin production in human nasal fibroblasts.	Allergol Int.	60(4)	449-57	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M	Variants of C-C motif chemokine 22 (CCL22) are associated with susceptibility to atopic dermatitis: case-control studies.	PLoS One.	6(11)	e26987.	2011
Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K	Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations.	PLoS Genet.	7(7)	e1002170.	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H, Baba K; Japanese Society of Allergology	Japanese guideline for allergic rhinitis.	Allergol Int.	60(2)	171-89	2011
Yamamoto H, Yamada T, Takabayashi T, Sunaga H, Oh M, Narita N, Kojima A, Fujieda S	Platelet derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase enhanced human IgE production.	Allergol Int.	60(1)	79-85	2011
Matsumoto Y, Noguchi E, Imoto Y, Nanatsue K, Takeshita K, Shibasaki M, Arinami T, Fujieda S	Upregulation of IL17RB during natural allergen exposure in patients with seasonal allergic rhinitis.	Allergol Int.	60(1)	87-92	2011
Imoto Y, Kojima A, Osawa Y, Sunaga H, Fujieda S	Cough reflex induced by capsaicin inhalation in patients with dysphagia.	Acta Otolaryngol.	131(1)	96-100	2011
藤枝重治	アレルギー性鼻・副鼻腔炎 2) 病態・診断・疫学	小児科臨床	63(12)	2659-2664	2010
春名眞一	慢性副鼻腔炎の分類	アレルギー・ 免疫	18	1614-1620	2011
春名眞一	好酸球性副鼻腔炎の概説	臨床免疫・ アレルギー科	55	422-428	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
守屋真希, 相原道子, 廣田理映, 平田祐子, 生長奈緒子, 高村直子, 國見裕子, 内田敬久, 池澤善郎	NSAIDs 不耐症による蕁麻疹 および血管性浮腫, 本邦 76 例の 解析.	アレルギー	60	699-707	2011
Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Nishizaki K.	Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial.	Allergology International	(in press)	(in press)	2012
Okano M, Fujiwara T, Haruna T, Kariya S, Makihara S, Higaki T, Nishizaki K.	Role of fungal antigens in eosinophilia-associated cellular responses in nasal polyps: comparison with enterotoxin.	Clinical and Experimental Allergy	41	171-178	2011
Okano M, Fujiwara T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Yasueda H, Nishizaki K.	Characterization of pollen antigen-induced IL-31 production by peripheral blood mononuclear cells in allergic rhinitis.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	277	277-279	2011
Eguchi M, Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Fujiwara T, Nagata K, Hirai H, Narumiya S, Nakamura M, Nishizaki K.	Lipopolysaccharide induces pro- inflammatory cytokines and chemokines in experimental otitis media through the prostaglandin D ₂ receptor (DP) ₂ -dependent pathway.	Clinical and Experimental Immunology	163	260-269	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hosoya K, Sato T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozecki H.	Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis.	Allergy	66	124-131	2011
岡野光博	アレルギー性副鼻腔真菌症に対する治療.	JOHNS	27	901-906	2011
岡野光博	耳鼻科における皮下アレルギー免疫療法	アレルギー・免疫	18	21-31	2011
岡野光博	疾患と病態生理：アレルギー性鼻炎.	JOHNS	27	1227-1233	2011
岡野光博	上気道慢性炎症における真菌の役割.	臨床免疫・アレルギー科	56	58-64	2011
岡野光博	脂質メディエーターとPPAR.	JOHNS	27	1745-1750	2011
岡野光博	アレルギー性真菌性副鼻腔炎と呼吸器疾患.	アレルギー・免疫	18	1644-1650	2011

Ⅲ-2. 研究成果の刊行に関する一覧表
(平成 24 年度)

平成 24 年度

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子.	I. アレルギー アスピリン喘息 (AIA, NSAIDs過敏 喘息)	足立 満 他	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	2012	24-30
岡野光博.	副鼻腔CTにて高吸 収域を認める例.	市村恵一	Q&A耳鼻科診 療のピットフォ ール	金芳堂	京都	2012	49-52
岡野光博.	咽喉頭違和感、口唇 浮腫.	市村恵一	Q&A耳鼻科診 療のピットフォ ール	金芳堂	京都	2012	123-124
岡野光博.	嗅覚障害を訴える 喘息例.	市村恵一	Q&A耳鼻科診 療のピットフォ ール	金芳堂	京都	2012	37-40
岡野光博.	難治性副鼻腔炎.	市村恵一	Q&A耳鼻科診 療のピットフォ ール	金芳堂	京都	2012	53-54

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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
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
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
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
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 I 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chengcan Yao, Takako Hirata, Kitipong Soontrapa, Xiaojun Ma, Hiroshi Takemori, Shuh Narumiya.	Prostaglandin E ₂ promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signaling by cAMP and PI3-Kinase.	Nature Communications	In press		2013
Tomohiro Aoki, Shuh Narumiya.	Prostaglandins and chronic inflammation.	Trends Pharmacol Sci	33(6)	304-311	2012
Mikami Y, Yamauchi Y, Horie M, Kase M, Jo T, Takizawa H, Kohyama T, Nagase T.	Tumor necrosis factor superfamily member LIGHT induces epithelial-mesenchymal transition in A549 human alveolar epithelial cells.	Biochem Biophys Res Commun	428	451-457	2012
Yamauchi Y, Kohyama T, Jo T, Nagase T.	Dynamic change in respiratory resistance during inspiratory and expiratory phases of tidal breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	7	259-269	2012
Narumoto O, Matsuo Y, Sakaguchi M, Shoji S, Yamashita N, Schubert D, Abe K, Horiguchi K, Nagase T, Yamashita N.	Suppressive effects of a pyrazole derivative of curcumin on airway inflammation and remodeling.	Exp Mol Pathol	93	18-25	2012
Kawakami M, Narumoto O, Matsuo Y, Horiguchi K, Horiguchi S, Yamashita N, Sakaguchi M, Lipp M, Nagase T, Yamashita N.	The role of CCR7 in allergic airway inflammation induced by house dust mite exposure.	Cell Immunol	275	24-32	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
春名眞一.	慢性副鼻腔炎再手術症例に対する検討.	耳鼻臨床	105	809-909	2012
Tsukidate T, Haruna S, Fukami S, Nakajima I, Konno W, Moriyama H.	Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps.	ANL	39	583-587	2012
松倉節子, 池澤善郎, 相原道子.	経皮感作と NSAIDs の影響.	J Environ Dermatol Cutan Allergol	7	21-26	2013
渡邊裕子, 佐野沙織, 村田奈緒子, 長島真由美, 白田阿美子, 前田修子, 山根裕美子, 池澤善郎, 相原道子.	過去 6 年間における薬疹患者の統計的観察－横浜市立大学附属病院受診例について－.	日皮会誌	122	2495-2504	2012
長島真由美, 蒲原 毅, 相原道子, 池澤善郎.	アンギオテンシン転換酵素阻害薬・アンギオテンシンII受容体拮抗薬による血管性浮腫の本邦報告例の検討.	J Environ Dermatol Cutan Allergol	6	14-21	2012
Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Nishizaki K.	Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial.	Allergology International	61	295-304	2012
Higaki T, Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K.	COX/PGE ₂ axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps.	Clinical and Experimental Allergy	42	1417-1226	2012