

**NSAIDs 不耐症におけるブレイクスルーを目指した病因・機序の解明、および、
NSAIDs 誤使用ゼロを目指す具体的対策の実行に関する研究**

業務主任者 谷口正実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター センター長

研究要旨：

A. 研究目的

- 1) 多角的かつ国際的な評価に耐えうる高いレベルのアプローチで病因病態解明を行い、機序解明のブレイクスルーを目指す。
- 2) NSAIDs 誤使用ゼロを目指した具体的な対策を策定し、全国展開する。

B. 研究方法

- 1) AERD の病態・機序(発症と難治化機序)解明
AERD とプロスタグランジン代謝異常における過去文献からの考察(成宮)
AERD の難治化病態・機序解明(谷口)
AERD における血小板、好塩基球の活性化(谷口)
AERD フェノタイプ解析(谷口)(今回は投稿中のため未掲載)
lipidomics 解析を用いた AERD におけるエイコサノイド不均衡研究、特にアスピリン誘発時の超早期反応の解析(清水)
AERD における特異的バイオマーカー検索(磯谷、谷口)
- 2) AERD に特徴的な好酸球性副鼻腔炎から AERD の病態を探る
鼻茸細胞の黄色プロウ球菌 トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症(岡野)
AERD における難治性鼻茸形成メカニズムに関する検討
- 3) AERD 患者の遺伝子解析(玉利)
- 4) 創薬に向けて
COX2 刺激による AERD 発症抑制(谷口)
Omalizumab が AERD に特異的に有効である機序(谷口)
創薬、既存治療法による AERD 改善効果(谷口、特許の関係で掲載せず)
- 5) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの HP 上の公開(谷口、全体)
- 6) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行(Springer 社)
(世界 AERD 研究グループ、谷口)
- 7) NSAIDs 誤使用ゼロ作戦
NSAIDs 誤使用の実態調査

C. 研究成果：別紙 図 1 参照

結果、考察、結論：

1) AERD の病態・機序（発症と難治化機序）解明

AERD とプロスタグランジン代謝異常における過去文献からの考察（成宮）：多くの特徴的な病態が明らかとなり、また再確認された。特に COX2 低下による PGE2 産生低下が改めて重要な本質病態と再確認できた。この理論は、別研究（喫煙 = 自然界の COX2 刺激によるアスピリン喘息発症抑制、谷口報告参照）でも証明することができた。ただしなぜ後天的に発症し、また一部の喘息患者でのみ認められるかなど未解決な部分も多い。

AERD の難治化病態・機序解明（谷口）：AERD の難治化には、好酸球性炎症、マスト細胞炎症に加え、血小板、好中球性炎症の関与が認められた。すなわち、多種の炎症病態が AERD の難治化に関与していることが判明した。なかでも CysLT 過剰産生が強く関与していることが初めて証明された。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。またこの結果は、AERD 難治化（発症）機序を探る非常に重要なデータとなりうるとともに、創薬の指標となるであろう。

AERD における血小板、好塩基球の活性化（谷口）：AERD における末梢血血小板上活性化マーカー 4 種すべてにおいて、ATA と比較して有意に高値であり、CysLT 過剰産生と関連していることが判明した。血小板と好酸球などの顆粒球との付着も、有意に増加していることが確認でき、さらに、液性因子での血小板活性化も証明できた。また ATA、CEP、健常人とは差がなかったことから、AERD では安定期でも特異的に血小板が活性化し、好酸球などと付着も多く、両者のクロストークにより、CysLT などの産生亢進、病態形成に関与していると推定された。しかし、アスピリン負荷時には、その変動は明らかでなかったことから、アスピリン誘発への直接の関与は不明であった。

AERD フェノタイプ解析（谷口）（今回は投稿中のため未掲載）

lipidomics 解析を用いた AERD におけるエイコサノイド不均衡研究、特にアスピリン誘発時の超早期反応の解析（清水）：既に、150 分子種程度のエイコサノイドを一斉に測定できる実験系を立ち上げた。抽出したエイコサノイド群を液体クロマトグラフィー・質量分析計で一斉に測定する。これで、予測範囲外のエイコサノイドも測定できるため、疾患解明や新規バイオマーカー探索から、新規治療方法開発の基礎データになると思われる。

AERD における特異的バイオマーカー検索（磯谷、谷口）：CysLTs 過剰産生と血小板活性化因子が特に特異的なバイオマーカーとして検出され、これらが発症にかかわっている可能性が十分考えうる。

2) AERD に特徴的な好酸球性副鼻腔炎から AERD の病態を探る

鼻茸細胞の黄色ブドウ球菌 トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症（岡野）：非スーパー抗原型外毒素はスーパー抗原型外毒素と同様に好酸球性副鼻腔炎の病態に関与し、NSAIDs 過敏は非スーパー抗原型外毒素によって惹起される気道炎症を制御する可能性が示された。

AERD における難治性鼻茸形成メカニズムに関する検討（藤枝）：非スーパー抗原型外毒素はスーパー抗原型外毒素と同様に好酸球性副鼻腔炎の病態に関与し、NSAIDs 過敏は非スーパー抗原型外毒素によって惹起される気道炎症を制御する可能性が示された。

3) AERD 患者の遺伝子解析 (玉利)

本研究ではアスピリン喘息症例、計 341 例とコントロール計 27,912 例を用い GWAS および検証研究(validation study)を行なった。メタ解析の結果、5 領域(HLA, 1q42.3, 2q21.2, 2q21.3, 21q21.2) で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強い関連を認めたと、いずれもゲノムワイド関連水準($P < 5 \times 10^{-8}$)は満たさなかった。最も強い関連は HLA 領域で認められた($P=2.2 \times 10^{-7}$)。韓国人の集団でアスピリン喘息の GWAS において、HLA 領域が最も強い関連を示したことが報告されており、HLA 領域にアジア人共通の関連領域の存在が示唆された。

4) 創薬に向けて

COX2 刺激による AERD 発症抑制 (谷口): 今回初めて、AERD に喫煙者が有意に少ない、もしくは過去喫煙から禁煙した割合が多いことを見出した。喫煙はすでに自然界の強い COC2 誘導因子であることが知られており、今回は、我々の仮説が支持された。

Omalizumab が AERD に特異的に有効である機序 (谷口): AERD に Omalizumab が著効し、かつ初回投与後 1 週間で 60%の症例で奏効することが判明した。この効果発現機序は、慢性難治性じんましんにおける効果経過と類似しており、マスト細胞活性化抑制が推定される。またその傍証として、尿中 LTE4 とマスト細胞活性化指標である PGD₂M が約 90%も減少することが初めて確認された。尿中 LTE4 高値とマスト細胞活性化は、AERD の本質的な基本病態であり、その両者に著効したことは、AERD 体質そのものを Omalizumab は改善している可能性がある。

創薬、既存治療法による AERD 改善効果 (谷口、特許の関係で掲載せず)

5) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの HP 上の公開 (谷口、全体)

H26 年度改定し、HP 上に公開した。

6) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行 [Springer 社] (世界 AERD 研究グループ、谷口)

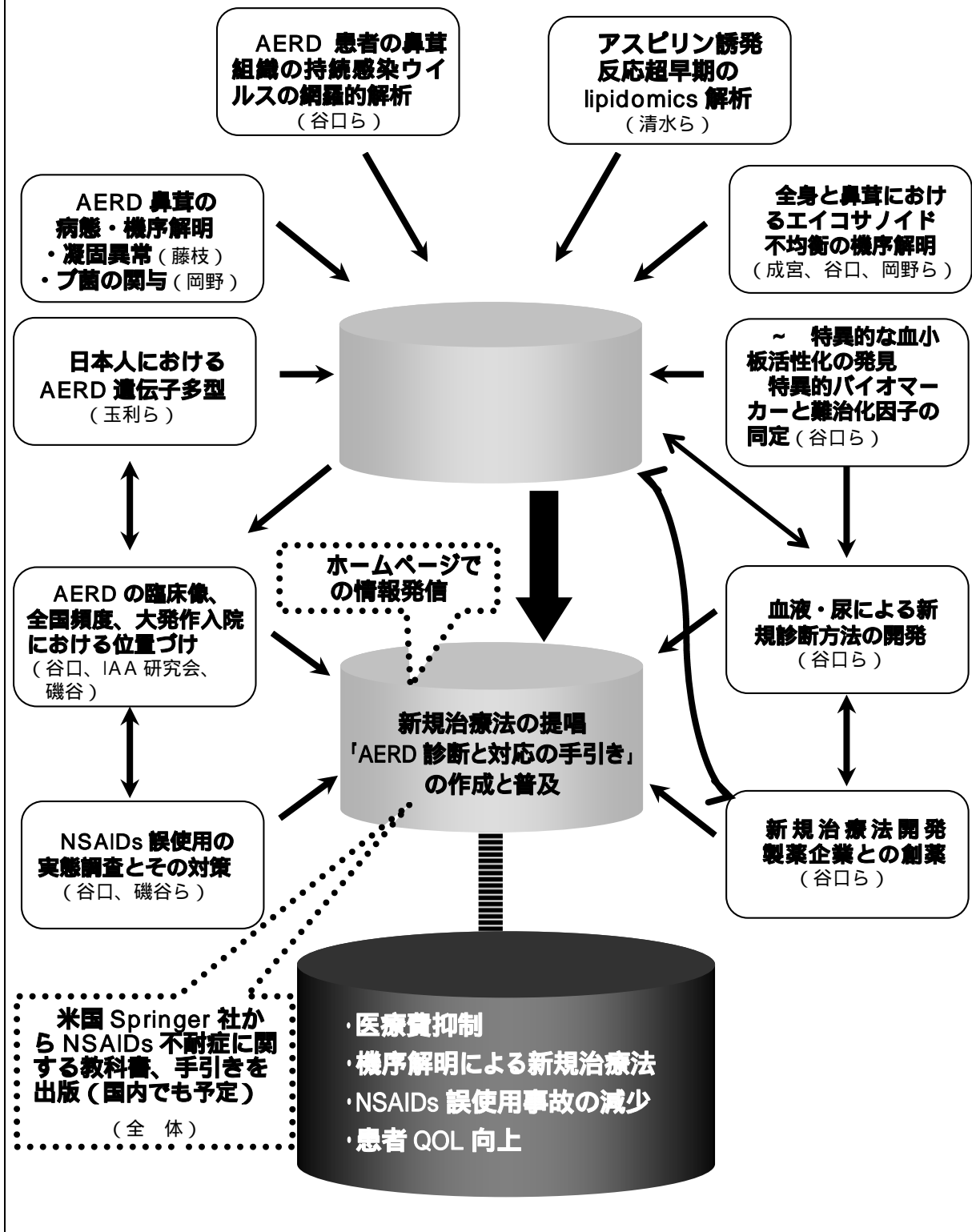
現在編集作業中。

7) NSAIDs 誤使用ゼロ作戦

NSAIDs 誤使用の実態調査 (谷口、磯谷): 今回初めて、NSAIDs 誤使用の実態が、患者側、医療側で異なる要因であることが判明した。これらを有効に防ぐ対策を今後検討し、NSAIDs 誤使用ゼロ作戦に向けた方策を取る必要がある。

以上、多くの国際的な高いレベルの新知見が得られ、その情報を発信した。今後、本格的な NSAIDs 誤使用ゼロもめざし、病態解明・機序解明・正しい有益な情報発信 + 医療事故防止に邁進したい。

図1：研究成果（ は遂行し公表まで完成、 は完成、 進行中）



研究分担者（委託業務担当責任者）

成宮 周

京都大学名誉教授

京都大学医学研究科 メディカル・

イノベーション・センター

センター長

清水 孝雄

国立国際医療研究センター研究所

所長・理事・プロジェクト長

東京大学名誉教授

玉利 真由美

独立行政法人理化学研究所

統合生命医科学研究センター

呼吸器・アレルギー疾患研究チーム

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

耳鼻咽喉科・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

A．研究目的

1) 多角的かつ国際的な評価に耐えうる高いレベルのアプローチで病因病態解明を行い、機序解明のブレイクスルーを目指す。

2) NSAIDs 誤使用ゼロを目指した具体的な対策を策定し、全国展開する。

B．研究方法

別紙 図1 方法の流れ図を参照

1) AERD の病態・機序(発症と難治化機序)解明

AERD とプロスタグランジン代謝異常における過去文献からの考察（成宮）

AERD の難治化病態・機序解明（谷口）

AERD における血小板、好塩基球の活性化（谷口）

AERD フェノタイプ解析（谷口）

(今回は投稿中のため未掲載)

lipidomics 解析を用いた AERD におけるエイコサノイド不均衡研究、特にアスピリン誘発時の超早期反応の解析（清水）

AERD における特異的バイオマーカー検索（磯谷、谷口）

2) AERD に特徴的な好酸球性副鼻腔炎から AERD の病態を探る

鼻茸細胞の黄色プロウ球菌 トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症

（岡野）

AERD における難治性鼻茸形成メカニズムに関する検討

3) AERD 患者の遺伝子解析（玉利）

4) 創薬に向けて

COX2 刺激による AERD 発症抑制

（谷口）

Omalizumab が AERD に特異的に有効である機序（谷口）

創薬、既存治療法による AERD 改善効果
(谷口、特許の関係で掲載せず)

5) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの HP
上の公開(谷口、全体)

6) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行
(Springer 社)
(世界 AERD 研究グループ、谷口)

7) NSAIDs 誤使用ゼロ作戦
NSAIDs 誤使用の実態調査

(倫理面への配慮)

「委託業務成果報告(業務項目)」参照

C. 研究結果 D. 考察

1) AERD の病態・機序(発症と難治化機序) 解明

AERD とプロスタグランジン代謝異常における過去文献からの考察(成宮): 多くの特徴的な病態が明らかとなり、また再確認された。特に COX2 低下による PGE2 産生低下が改めて重要な本質病態と再確認できた。この理論は、別研究(喫煙=自然界の COX2 刺激によるアスピリン喘息発症抑制、谷口報告参照)でも証明することができた。ただしなぜ後天的に発症し、また一部の喘息患者でのみ認められるかなど未解決な部分も多い。

AERD の難治化病態・機序解明(谷口): AERD の難治化には、好酸球性炎症、マスト細胞炎症に加え、血小板、好中球性炎症の関与が認められた。すなわち、多種の炎症病態が AERD の難治化に関与していることが判明した。なかでも CysLT 過剰産生が強く関与してことが初めて証明された。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。また以上の結果は、AERD 難治化(発症)機序を探る非常に重要なデータ

となりうる。また創薬の指標となるであろう。

AERD における血小板、好塩基球の活性化(谷口): AERD における末梢血血小板上活性化マーカー4種すべてにおいて、ATA と比較して有意に高値であり、CysLT 過剰産生と関連していることが判明した。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた。さらに液性因子での血小板活性化も証明できたことから、また ATA、CEP、健常人とは差がなかったことから、AERD では安定期でも特異的に血小板が活性化し、好酸球などと付着も多く、両者のクロストークにより、CysLT などの産生亢進、病態形成に関与していると推定された。しかしアスピリン負荷時には、その変動は明らかでなかったことから、アスピリン誘発への直接の関与は不明であった。

AERD フェノタイプ解析(谷口)(今回は投稿中のため未掲載)

lipidomics 解析を用いた AERD におけるエイコサノイド不均衡研究、特にアスピリン誘発時の超早期反応の解析(清水): 既に、150分子種程度のエイコサノイドを一斉に測定できる実験系を立ち上げた。抽出したエイコサノイド群を液体クロマトグラフィー・質量分析計で一斉に測定する。これで、予測範囲外のエイコサノイドも測定できるため、疾患解明や新規バイオマーカー探索から、新規治療方法開発の基礎データになると思われる。

AERD における特異的バイオマーカー検索(磯谷、谷口): CysLTs 過剰産生と血小板活性化因子が特に特異的なバイオマーカーとして検出され、これらが発症にかかわっている可能性が十分考えうる。

2) AERD に特徴的な好酸球性副鼻腔炎から AERD の病態を探る

鼻茸細胞の黄色プロウ球菌 トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症(岡野):

非スーパー抗原型外毒素はスーパー抗原型外毒素と同様に好酸球性副鼻腔炎の病態に関与し、NSAIDs 過敏は非スーパー抗原型外毒素によって惹起される気道炎症を制御する可能性が示された。

AERD における難治性鼻茸形成メカニズムに関する検討 (藤枝): 非スーパー抗原型外毒素はスーパー抗原型外毒素と同様に好酸球性副鼻腔炎の病態に関与し、NSAIDs 過敏は非スーパー抗原型外毒素によって惹起される気道炎症を制御する可能性が示された。

3) AERD 患者の遺伝子解析 (玉利): 本研究ではアスピリン喘息症例 計 341 例とコントロール計 27,912 例を用い、GWAS および検証研究(validation study)を行なった。メタ解析の結果、5 領域(HLA, 1q42.3, 2q21.2, 2q21.3, 21q21.2) で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強い関連を認めたが、いずれもゲノムワイド関連水準 ($P < 5 \times 10^{-8}$)は満たさなかった。最も強い関連は HLA 領域で認められた($P=2.2 \times 10^{-7}$)。韓国人の集団でアスピリン喘息の GWAS において、HLA 領域が最も強い関連を示したことが報告されており、HLA 領域にアジア人共通の関連領域の存在が示唆された。

4) 創薬に向けて

COX2 刺激による AERD 発症抑制 (谷口): 今回初めて、AERD に喫煙者が有意に少ない、もしくは過去喫煙から禁煙した割合が多いことを見出した。喫煙はすでに自然界の強い COX2 誘導因子であることが知られており、今回は、我々の仮説が支持された。

Omalizumab が AERD に特異的に有効である機序 (谷口): AERD に Omalizumab が著効し、かつ初回投与後 1 週間で 60%の症例で奏効することが判明した。この効果発現機序は、慢性難治性じんましんにおける効果経過と類似しており、マスト細胞活性化抑制

が推定される。またその傍証として、尿中 LTE4 とマスト細胞活性化指標である PGD₂M が約 90%も減少することが初めて確認された。尿中 LTE4 高値とマスト細胞活性化は、AERD の本質的な基本病態であり、その両者に著効したことは、AERD 体質そのものを Omalizumab は改善している可能性がある。

創薬、既存治療法による AERD 改善効果 (谷口、特許の関係で掲載せず)

5) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの HP 上の公開 (谷口、全体): H26 年度改定し、HP 上に公開した。

6) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行 [Springer 社]
(世界 AERD 研究グループ、谷口)
現在編集作業中

7) NSAIDs 誤使用ゼロ作戦

NSAIDs 誤使用の実態調査 (谷口、磯谷): 今回初めて、NSAIDs 誤使用の実態が、患者側、医療側で異なる要因であることが判明した。これらを有効に防ぐ対策を今後検討し、NSAIDs 誤使用ゼロ作戦に向けた方策を取る必要がある。

E . 結論

国際的なレベルでの多能面での成果が得られた。また AERD における強い特異的血小板活性化を初めて証明した。好酸球などとの付着も多く、両者のクロストークにより、CysLT などの産生亢進、病態形成に関与していると推定された。鼻茸での凝固異常を初めて同定した。COX2 の自然誘導因子である喫煙が AERD 発症を抑制している可能性を初めて見出した。NSAIDs 過敏は非スーパー抗原型外毒素によって惹起される気道炎症

を制御する可能性が示された。
HP上において新規情報を公開し、患者向け、
医師向けにわかりやすく手引きを記載した。
国際刊行物（世界AERDグループとの共著で
班員も加入し、初めての国際的なAERD手引
き）2015年以降刊行。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。
また、NSAIDs誤使用の実態調査を行い、今
後、NSAIDs誤使用の具体的な対策（患者カ
ードの普及、患者自身への教育システムの確
立と普及、医療、薬剤師レベルでの防止）を
行う予定である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

業務主任者のみ（研究担当責任者においては
「委託業務成果報告（業務項目）」参照

1．論文発表

1) Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki
T, Haruna T, Matsushita O, Noda Y,
Makihara S, Kanai K, Noyama Y,
Taniguchi M, Nishizaki K : Cellular
Responses to Staphylococcus aureus
Alpha-Toxin in Chronic Rhinosinusitis
with Nasal Polyps. Allergology
International 2014; 63: 563-573, 2014. / 原
著（欧文）

2) Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H,
Akiyama K : Epidemiological link between
wheat allergy and exposure to hydrolyzed
wheat protein in facial soap. Allergy
69(10): 1405-1411. 2014. / 原著（欧文）

3) Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y,
Sekiya K, Watai K, Mitsui C, Tanimoto H,

Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N,
Minoguchi K, Nakajima H, Akiyama K :
Oral Mite Anaphylaxis Caused by
Mite-Contaminated Okonomiyaki /
Pancake-Mix in Japan. Allergology
International : 63(1) : 51-56, 2014. / 原著
（欧文）

4) Minami T, Fukutomi Y, Lidholm BJ,
Yasueda H, Saito A, Sekiya K, Tsuburai T,
Maeda Y, Mori A, Taniguchi M, Hasegawa
M, Akiyama K : IgE Abs to Der p 1 and Der
p 2 as diagnostic markers of house dust
mite allergy as defined by a
bronchoprovocation test. Allergology
International. 2015; 64: 90-95, in press / 原
著（欧文）

5) Kawakami Y, Hashimoto K, Fukutomi Y,
Taniguchi M, Saito A, Akiyama K : A
survey on the distribution of booklice,
other allergenic arthropods, and fungi in
houses in Tokyo. Urban Pest Management.
2014; 4(2): 65-77, 2014.11.5 / 原著（欧文）

6) 伊藤潤, 粒来崇博, 熱田了, 渡井健太郎,
福原正憲, 林浩昭, 南崇史, 谷本英則, 押方
智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 福富友馬,
原田紀宏, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀,
谷口正実, 高橋和久, 秋山一男 : 本邦におけ
る呼気一酸化窒素濃度の機種差検討 . オフラ
イン法, NO breath®の比較. アレルギー2014:
63(9) : 1241-1249, 2014.11.1/原著（邦文）

7) 谷口正実: 特集 気道過敏性機序を解明す
ることの重要性, アレルギーの臨床
No.455,2014.34 巻, 2014年3月号: 16, 2014/
総説（邦文）

- 8) 谷口正実: EGPA の診断と治療 update, アレルギー Japanese Journal of Allergology 第 63 巻, 第 3・4 号: 398, 2014/ 総説 (邦文)
- 9) 谷口正実, 三井千尋, 三田晴久: 特集 子どもの気管支喘息: 気管支喘息に関連する脂質メディエーター, 小児科学レクチャー 第 4 巻 第 2 号: 458-466, 2014/ 総説 (邦文)
- 10) 谷口正実: 特集 = 高齢者のアレルギー疾患 アレルギーとアレルギー疾患の原因となるアレルゲン, Aging & Health, No.69, 第 23 巻 第 1 号: 12-15, 2014/ 総説 (邦文)
- 11) 谷口正実, 秋山一男: イチから知りたいアレルギー診療 領域を超えた総合対策 I. アレルギー総論, 1. 概念, 病態, メカニズム, 株式会社全日本病院出版会: 2-5, 2014/ 総説 (邦文)
- 12) 谷口正実: 早めの診断が大切! コワイ カビのアレルゲン A.fumigatus(アスペルギルスの一菌種) - 喘息とアレルギー性気管支肺アスペルギルス症, ALLAZiN, Summer, 2014/ 総説 (邦文)
- 13) 谷口正実: グロブリン大量療法, 呼吸, 第 33 巻第 6 号, 2014 年: 581-590, 2014/ 総説 (邦文)
- 14) 谷口正実, 福富友馬: 吸入性アレルゲンの同定と対策, 序章 吸入性アレルゲンの同定, 第 1 章 吸入性アレルゲン・真菌, 第 2 章 アレルゲン Q&A, 谷口正実(監修): pp1-5, 22-33, 59-64, 株式会社メディカルレビュー社(東京), 2014/ 著書 (邦文)
- 15) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子, 林浩昭, 福富友馬, 南崇史, 伊藤潤, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 森晶夫, 石井優太, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: 好酸球性鼻鼻腔炎とアスピリン喘息, RESPIRATORY TRENDS Vol.4, No.1: 12-15, 2014 年 6 月 30 日, 2014/ 総説(邦文)
- 16) 谷口正実, 三井千尋, 林浩昭: アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息), Progress in Medicine Vol.34, No.6: 53-57, 2014 年 6 月, 2014/ 総説 (邦文)
- 17) 谷口正実: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 内科 Vol.113, No.6: 1359-1360, 2014 年 6 月 1 日, 2014/ 総説 (邦文)
- 18) 谷口正実, 石井豊太, 福富友馬, 秋山一男: 気道アレルギー(花粉症, 鼻アレルギー, 喘息)に対するアレルゲン特異的免疫療法, 臨床免疫・アレルギー, Vol.62, No.1: 53-61, 2014 年 7 月 25 日, 2014/ 総説 (邦文)
- 19) 谷口正実, 関谷潔史: 気管支喘息, 調剤と情報 Vol.20, No.11: 82-87, 2014 年 9 月 13 日, 2014/ 総説 (邦文)
- 20) 谷口正実: 職業性喘息, 呼吸器疾患診療最新ガイドライン: 251-255, 株式会社総合医学社(東京), 2014 年 9 月 21 日, 2014/ 著書 (邦文)
- 21) 関谷潔史, 谷口正実: 治療最前線 喘息発作の治療, Mebio 31(1): 43-51, 2014/ 総説 (邦文)
- 22) 関谷潔史, 谷口正実: 国立病院機構相模原病院の吸入指導の実際と提言, 吸入療法 6(1): 60-69, 2014./ 総説 (邦文)
- 23) 谷口正実, 三井千尋, 林浩昭: アレルギー疾患の現地診療「治療」 外来を訪れるアレルギー疾患の臨床と最前線と一般的日常

診療の実際 アスピリン喘(NSAIDs 過敏喘息) - 非専門医への指針と対応法 -, Medical Practice 31(2): 255-260, 2014./ 総説(邦文)

24) 谷口正実, 三井千尋, 林浩昭, 伊藤潤, 南崇史, 渡井健太郎, 東憲孝, 小野恵美子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 秋山一男: III.アレルギー・免疫的機序 31. アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息). 『呼吸』エッセンシャルズ 呼吸器疾患のピットフォール: pp.143-148, 一般社団法人 呼吸研究, 東京都, 2015年1月, 2015/ 著書総説(邦文)

25) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子, 林浩昭, 福富友馬, 関谷潔史, 粒来崇博, 石井豊太, 森晶夫, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: 特集 難治性喘息 Up-Date 病態から治療まで 喘息の難治化因子～アスピリン喘息～. Respiratory Medical Research. 2015: 3(1): pp.36-41, 2015年1月, 2015/ 著書総説(邦文)

26) 谷口正実: 【企画】臨床医のためのクリニカルスタディ「花粉症(アレルギー性鼻炎)」. スズケン メディカル. 2014: 17(6): 1-12, 2014.12.1, / 著書総説(邦文)

2. 学会発表

1) Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Abe A, Ohtomo T, Fukuhara M, Itoh J, Hayashi H, Minami T, Watarai K, Mitsui C, Oshikata C, Tanimoto H, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Taniguchi M, Maeda Y, Ohtomo M, Hasegawa M, Akiyama K, Kaminuma O: Study on T cell-induced bronchoconstriction in vivo and in vitro. Vii World Asthma, Allergy & COPD Forum, New York, USA, 2014./国際学会(一般演題)

2) Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Abe-Ohtomo A, Ohtomo T, Fukuhara M, Itoh J, Hayashi H, Minami T, Watarai K, Mitsui C, Oshikata C, Tanimoto H, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Taniguchi M, Ohtomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Akiyama K, Kaminuma: Airflow limitation caused by activated T cells. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014, Copenhagen, Denmark, 2014./ 国際学会(一般演題)

3) Mitsui C, Ono R, Kajiwara K, Watai K, Hayashi H, Ito J, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Higashi N, Mori A, Mita H, Akiyama K, Taniguchi M: Is there any basophil activation in peripheral blood in AERD patients?. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014, Copenhagen, Denmark, 2014./ 国際学会(一般演題)

4) Fukutomi Y, Kishikawa R1), Sugiyama A1), Minami T, Taniguchi M, Akiyama K: Risk factors for the development of wheat allergy among individuals who have used a facial soap containing hydrolyzed wheat protein: case-control study. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014, Copenhagen, Denmark, 2014./ 国際学会(一般演題)

5) 谷口正実: シンポジウム アスピリン喘息における病態解明の進歩. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会(シンポジウム)

6) 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 安枝浩, 秋山一男: P4-3 日本における吸入アレルギー

ン感作率の地域差. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会 (一般演題)

7) 福富友馬, 谷口正実, 入江真理, 下田照文, 岡田千春, 中村陽一, 秋山一男: P5-1 中年期成人における肥満指標と喘息の関係: 2011年特定健康診査からの知見. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会(一般演題)

8) Ito J, Fukutomi Y, Minami T, Mitsui C, Kamezaki H, Nakamura R, Saito A, Watai K, Sekiya K, Oshikata C, Tsurikizawa N, Tsuburai T, Harada N, Atsuta R, Takahashi K, Taniguchi M, Akiyama K: Three cases of anaphylaxis caused by macrogol. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会 (一般演題)

9) Ito J, Tsuburai T, Taniguchi M, Watai K, Mitsui C, Sekiya K, Oshikata C, Tsurikizawa N, Fukutomi Y, Harada N1), Atsuta R1), Takahashi K1), Akiyama K: Change in nasal nitric oxide and fractional exhaled nitric oxide during oral aspirin challenge. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会 (一般演題)

10) 渡井健太郎, 関谷潔史, 谷口正実, 木下ありさ, 三井千尋, 南崇史, 林浩昭, 谷本英則, 押方智也子, 伊藤潤, 釣木澤尚実, 福富友馬, 粒来崇博, 森晶夫, 秋山一男: P5-5 若年成人発症喘息における短期喫煙が呼吸機能へ及ぼす影響. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会 (一般演題)

11) 林浩昭, 谷口正実, 三井千尋, 福富友馬, 渡井健太郎, 齊藤奈津美, 木下ありさ, 押方智也子, 伊藤潤, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 粒来崇博, 前田裕二, 森晶夫, 秋山一男: P6-1 アスピリン喘息と喫煙歴は関連するか. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会(一般演題)

12) 三井千尋, 小野恵美子, 梶原景一, 渡井健太郎, 木下ありさ, 林浩昭, 福富友馬, 関谷潔史, 粒来崇博, 森晶夫, 秋山一男, 谷口正実: P6-2 Is there any basophil activation in peripheral blood in AERD patients? . The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会 (一般演題)

13) 木下ありさ, 伊藤潤, 粒来崇博, 谷口正実, 渡井健太郎, 林浩昭, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 福富友馬, 森晶夫, 熱田了, 高橋和久, 本間栄, 秋山一男: P8-1 治療下において呼気一酸化窒素高値が持続する喘息患者における予後の検討. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会(一般演題)

14) Sekiya K, Taniguchi M, Watai K, Saito N, Mitsui C, Hayashi H, Ito J, Oshikata C, Tsurikisawa N, Fukutomi Y, Tsuburai T, Mori A, Akiyama K: The Border line Fractional Exhaled Nitric Oxide in Patients With Prolonged / Chronic Cough. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会 (一般演題)

15) Hayashi H, Tsuburai T, Saito N, Watai K, Kinoshita A, Mitsui C, Oshikata C, Ito J, Tsurikisawa N, Fukutomi Y, Sekiya K,

Maeda Y, Mori A, Taniguchi M, Akiyama K : Can forced oscillation technique parameters predict airway hyper-responsiveness to histamine? European Respiratory Society International congress 2014, Munich, Germany, 2014./ 国際学会 (一般演題)

16) Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Abe A, Ohtomo T, Fukuhara M, Itoh J, Hayashi H, Minami T, Watarai K, Mitsui C, Oshikata C, Tanimoto H, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Taniguchi M, Maeda Y, Ohtomo M, Hasegawa M, Akiyama K, Kaminuma O : T cell induced bronchoconstriction in vitro and in vivo. 30th Symposium of The Collegium Internationale Allergologicum, Petersberg, Germany, 2014./ 国際学会 (一般演題)

17) 伊藤潤, 谷口正実, 粒来崇博, 渡井健太郎, 林浩昭, 南崇史, 三井千尋, 谷本英則, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 福富友馬, 原田紀宏, 前田裕二, 森晶夫, 熱田了, 高橋和久, 秋山一男 : PP165 喘息患者における 7 - 8 年後の呼気一酸化窒素と呼吸機能の変化, 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪府大阪市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

18) 福原正憲, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 渡井健太郎, 三井千尋, 南崇史, 林浩昭, 谷本英則, 伊藤潤, 押方智也子, 関谷潔史, 福富友馬, 前田裕二, 森晶夫, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男 : PP168 呼気 NO およびモストグラフを用いた気道過敏性の予測, 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪府大阪市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

19) 関谷潔史, 谷口正実, 渡井健太郎, 南崇

史, 林浩昭, 谷本英則, 押方智也子, 伊藤潤, 釣木澤尚実, 福富友馬, 粒来崇博, 森晶夫, 秋山一男 : PP349 若年成人喘息においてペット飼育が肺機能に与える影響, 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪府大阪市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

20) 林浩昭, 谷口正実, 三井千尋, 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, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男 : PP361 アスピリン喘息と喫煙は関連するか, 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪府大阪市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

21) 渡井健太郎, 関谷潔史, 谷口正実, 三井千尋, 福原正憲, 南崇史, 林浩昭, 谷本英則, 押方智也子, 伊藤潤, 釣木澤尚実, 福富友馬, 粒来崇博, 森晶夫, 秋山一男 : MS85 20 歳代発症喘息における喫煙歴と呼吸機能・気道過敏性の関係, 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪府大阪市, 2014./ 国内学会 (ミニシンポジウム)

22) 谷口正実 : S18-6 EGPA の診断と治療 update, 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京都, 2014./ 国内学会 (シンポジウム 18)

23) 伊藤潤, 粒来崇博, 谷口正実, 渡井健太郎, 福原正則, 林浩昭, 南崇文, 三井千尋, 谷本英則, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 福富友馬, 原田紀宏, 前田裕二, 森晶夫, 熱田了, 高橋和久, 秋山一男 : アスピリン負荷試験における呼気一酸化窒素濃度・鼻腔内一酸化窒素濃度測定の有用性の検討. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都府京都市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

24) 三井千尋, 梶原景一, 小野恵美子, 東憲孝, 渡井健太郎, 木下ありさ, 林浩昭, 伊藤潤, 福富友馬, 関谷潔史, 粒来崇博, 三田晴

久, 森晶夫, 秋山一男, 谷口正実: アスピリン喘息におけるアスピリン誘発反応では血漿中の血小板活性化マーカーは上昇しない, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都府京都市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

25) 森晶夫, 神山智, 大友暁美, 大友隆之, 山口美也子, 飯島葉, 渡井健太郎, 福原正憲, 林浩昭, 南崇史, 三井千尋, 伊藤潤, 押方智也子, 谷本英則, 福富友馬, 関谷潔史, 粒来崇博, 大友守, 前田裕二, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男, 神沼修: S2-1 サイトカインからみた喘息の重症化要因, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都府, 2014./ 国内学会 (シンポジウム 2)

26) 関谷潔史, 谷口正実, 渡井健太郎, 南崇史, 林浩昭, 谷本英則, 押方智也子, 伊藤潤, 釣木澤尚実福富友馬, 粒来崇博, 森晶夫, 秋山一男: MS3-3 遷延性及び慢性咳嗽患者における境界域 FeNO 症例の検討, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都府, 2014./ 国内学会 (ミニシンポジウム 3)

27) 谷口正実: EGPA の診断と治療 update, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (シンポジウム 11)

28) 谷口正実: EVS7-2 成人喘息におけるアレルギー特異的免疫療法の意義, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./国内学会(イブニングシンポジウム 7)

29) 福富友馬, 谷本英則, 齋藤明美, 谷口正実: S13-1 ABPA の診断, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (シンポジウム 13)

30) 林浩昭, 粒来崇博, 渡井健太郎, 三井千尋, 福原正憲, 南崇史, 谷本英則, 福富友馬,

押方智也子, 伊藤潤, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 前田裕二, 森晶夫, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男: P093 気管支喘息症状と強制オシレーション法 (FOT) 気管支喘息症状を有するが閉塞性障害を認めない症例の検討, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

31) 南崇史, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 安枝浩, 石井豊太, 渡井健太郎, 三井千尋, 福原正憲, 林浩昭, 谷本英則, 押方智也子, 伊藤潤, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 粒来崇博, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P023 成人発症大豆アレルギー患者における臨床症状の季節性変動, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

32) 粒来崇博, 谷口正実, 福富友馬, 東憲孝, 渡井健太郎, 佐藤祐, 福原正憲, 南崇史, 林浩昭, 伊藤潤, 谷本英則, 押方智也子, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 前田裕二, 長谷川眞紀, 秋山一男: P134 国立病院機構相模原病院における思春期発症喘息の特徴, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

33) 清水薫子, 今野哲, 谷口菜津子, 西村正治, 檜澤伸之, 谷口正実, 赤澤晃: P139 北海道土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 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

34) 三井千尋, 小野恵美子, 梶原景一, 渡井健太郎, 林浩昭, 福富友馬, 伊藤潤, 関谷潔史, 粒来崇博, 東憲孝, 三田晴久, 森晶夫, 秋山一男, 谷口正実: P197 アスピリン喘息におけるアスピリン誘発反応では血小板活性化マーカーは上昇しない, 第 26 回日本アレ

ルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

35) 伊藤潤, 粒来崇博, 谷口正実, 渡井健太郎, 福原正憲, 林浩昭, 南崇史, 三井千尋, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 福富友馬, 原田紀宏, 前田裕二, 森晶夫, 熱田了, 高橋和久, 秋山一男: P198 アスピリン負荷試験における呼気一酸化窒素濃度・鼻腔内一酸化窒素濃度の測定の有用性の検討, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

36) 渡井健太郎, 関谷潔史, 谷口正実, 三井千尋, 福原正憲, 南崇史, 林浩昭, 谷本英則, 押方智也子, 伊藤潤, 釣木澤尚実, 福富友馬, 粒来崇博, 森晶夫, 秋山一男: P313 若年発症喘息における短期喫煙が呼吸機能へ及ぼす影響, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

37) 関谷潔史, 谷口正実, 渡井健太郎, 齋藤奈津美, 木下ありさ, 林浩昭, 押方智也子, 伊藤潤, 釣木澤尚実, 福富友馬, 粒来崇博, 森晶夫, 秋山一男: 若年成人喘息においてペット飼育が肺機能に与える影響. 第 45 回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会, 福岡県福岡市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

38) 福富友馬, 谷口正実, 秋山一男: 成人喘息の有病率の動向に関する ecological study. 第 45 回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会, 福岡県福岡市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

39) 林浩昭, 谷口正実, 三井千尋, 福富友馬, 梶原景一, 伊藤律子, 谷本英則, 押方智也子, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 粒来崇博, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P5-7 アスピリン喘息と喫煙歴は関連するか, 第 35 回日

本炎症・再生医学会, 沖縄県名護市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

40) 三井千尋, 谷口正実, 梶原景一, 秋山一男: P5-8 アスピリン喘息では特異的に抹消血血小板が活性化している, 第 35 回日本炎症・再生医学会, 沖縄県名護市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

41) Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Abe A, Ohtomo T, Fukuhara M, Itoh J, Hayashi H, Minami T, Watarai K, Mitsui C, Oshikata C, Tanimoto H, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Taniguchi M, Maeda Y, Ohtomo M, Hasegawa M, Akiyama K, Kaminuma O: Analysis of T cell-dependent bronchoconstriction. 19th Congress of Asian Pacific Society of Respiratory, Bali, Indonesia, 2014./ 国際学会 (一般演題)

42) Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Ohtomo A, Ohtomo T, Itoh J, Hayashi H, Watarai K, Mitsui C, Oshikata C, Fukuhara M, Tanimoto H, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Maeda Y, Ohtomo M, Taniguchi M, Akiyama K, Kaminuma O: Development and treatment of steroid resistant asthma model by adoptive transfer of murine helper T cell clones. WAO Internal Scientific Conference 2014, Rio de Janeiro, Brazil, 2014./ 国際学会 (一般演題)

43) Taniguchi M, : The Efficacy of Anti-IgE as a Therapy for AERD. 2015 American Academy of Allergy Asthma and Immunology Meeting, Houston, USA, 2015./ 国際学会

44) 三井千尋, 谷口正実, 梶原景一, 齋藤奈津美, 渡井健太郎, 木下ありさ, 林浩昭, 福富友馬, 関谷潔史, 粒来崇博, 前田裕二, 森晶夫, 出原賢治, 秋山一男: AIA において血清ペリオスチンは有用なマーカーである, 第 68 回国立病院総合医学会, 横浜市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

45) 福富友馬, 岸川禮子, 杉山晃子, 原田芳徳, 片田圭宣, 南崇史, 谷口正実, 秋山一男: 加水分解コムギ含有石鹼使用者における小麦アレルギー発症危険因子: 症例対照研究, 第 68 回国立病院総合医学会, 横浜市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

46) 林浩昭, 谷口正実, 三井千尋, 福富友馬, 伊藤伊津子, 梶原景一, 渡井健太郎, 齋藤奈津美, 木下ありさ, 押方智也子, 伊藤潤, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 粒来崇博, 前田裕二, 森晶夫, 秋山一男: Aspirin intolerant asthma(AIA)と喫煙歴は関連するか, 第 68 回国立病院総合医学会, 横浜市, 2014./ 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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究協力者

秋山 一 男 国立病院機構相模原病院

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

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

関谷 潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー呼吸器科 医長

粒来 崇博 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長

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床研究センター 特別研究員

東 憲孝 国立病院機構相模原病院床研究センター 特別研究員

梶原 景一 国立病院機構相模原病院床研究センター 病態総合研究部 研究員

伊藤伊津子 国立病院機構相模原病院床研究センター 病態総合研究部 研究員

小野恵美子 ハーバード大学 Levy 教授研究室 研究員

広田 朝光 理化学研究所統合生命医科学研究センター 呼吸器・アレルギー-疾患研究チーム 研究員

高林 哲司 福井大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教

鈴木 弟 福井大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教

意元 義政 福井大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教

徳永 貴広 福井大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員

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

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

林 正道 藤田保健衛生大学 医学部 呼吸器内科学Ⅰ 講師

丹羽 義和 藤田保健衛生大学 医学部 呼吸器内科学Ⅰ 助手

堀口 智也 藤田保健衛生大学 医学部 呼吸器内科学Ⅰ 助手

後藤 祐介 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