

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 免疫アレルギー研究分野))

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

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷口 正実

平成26(2014)年3月

## 目次

### ・ 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

谷口正実 …………… 1

### ・ 分担研究報告書

1. 日本人成人における NSAIDs 過敏症(いわゆる NSAIDs アレルギー)その頻度とリスクファクター解析 - 全国 Web 調査から -

谷口正実 …………… 19

2. NSAIDs 過敏喘息の喘息大発作入院患者における頻度調査  
- NHO 相模原病院における調査と全国 16 施設の 1 年間全例前向き調査 -

谷口正実 …………… 23

3. 難治化因子としてのアスピリン喘息  
- 国際比較と性別、アトピー因子と難治化の関連 -

谷口正実 …………… 27

4. NSAIDs 過敏喘息の難治化機序

谷口正実 …………… 31

5. NSAIDs 過敏喘息におけるフェノタイプの提唱

谷口正実 …………… 35

6. アスピリン喘息の臨床像と診断指針の作成

磯谷澄都 …………… 37

7. アスピリン喘息の負荷試験、リジン-アスピリン静注負荷試験の評価

谷口正実 …………… 41

8. 尿や血液検体を用いたアスピリン喘息診断の可能性

谷口正実 …………… 45

9. アスピリン喘息の遺伝的背景(遺伝子多型の検索)

玉利真由美 …………… 49

10. PGE2 低下、COX 発現低下モデル(AERD 類似モデル)における病態解析	成宮 周	.....	55
11. 発生工学を用いたアスピリン喘息発症機序に関する基礎的研究と病態解明	長瀬 隆英	.....	59
12. NSAIDs 過敏喘息では特異的に血小板が活性化している	谷口 正実	.....	63
13. NSAIDs 過敏喘息の病態に好塩基球の関与は認めない	谷口 正実	.....	67
14. シクロオキシゲナーゼ(COX)2 活性化刺激である喫煙は AIA 発症を抑制するか?	谷口 正実	.....	71
15. 次世代シーケンサーを用いた Whole Transcriptome 解析(RNA-Seq)によるアスピリン喘息患者鼻茸の解析	藤枝 重治	.....	73
16. NSAIDs 過敏副鼻腔炎における芳香族炭化水素受容体(AhR)の発現に関する研究	岡野 光博	.....	77
17. 慢性副鼻腔炎における鼻呼気 NO 濃度の意義	春名 眞一	.....	81
18. NSAIDs 不耐症による蕁麻疹患者における凝固系異常の解析	相原 道子	.....	85
. 研究成果の刊行に関する一覧表		.....	89

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 免疫アレルギー研究分野))  
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	特任教授
	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 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	福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学	教授
	春 名 眞 一	獨協医大耳鼻咽喉・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：

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) 疫学など：日本人における NSAIDs 不耐症の有症率、危険因子、フェノタイプ、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とそのリスクファクター解明（谷口）

大発作入院における AIA 頻度（谷口）(AI 2013)

AIA における難治化しやすい臨床背景因子（CEA 2012 Fukutomi サブ解析）(谷口)

AIA の難治化機序（谷口）(投稿中)

AIA フェノタイプ解析（谷口）(投稿中)

2) AIA 診断方法の新規開発

AIA 負荷試験における課題と新規基準の提言（磯谷）

静注負荷試験の有用性（谷口）(投稿中)

血液や尿検体での AIA 診断法開発（CEA2012 Yamaguchi サブ解析などから）(谷口)

3) AIA 患者の遺伝子解析、メタ解析、国際比較（玉利）

4) 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）

CysLT 系 KO マウスを用いた病態解析（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 における特異的血小板活性化（谷口）(投稿中)

好塩基球の関与は否定的（谷口）(投稿中)

ヒト COX 2 活性化（喫煙）と AIA（谷口）

5) 鼻茸病態からの検討

AIA 患者の鼻茸のプロテオーム解析から得られた有意因子、L-plastin の役割 (藤枝)

AIA 鼻茸に認める Aryl hydrocarbon receptor: AhR 低下 (岡野)

好酸球性副鼻腔炎における呼気 NO (春名)

6) NSAIDs 不耐症皮膚型の病態解明 (相原)

特に NSAIDs 蕁麻疹患者の凝固異常の解析

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

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

研究成果: 別紙 図 2 参照のこと。

結論:

1) 疫学: 全国 Web 調査で NSAIDs 過敏症が高頻度であることが明らかとなった。AIA 患者が大発作入院に占める割合が 20%以上であることが判明した。AIA が成人喘息の日欧米の共通した難治化因子であることを証明した。難治化機序として CysLTs 過剰産生、好酸球性炎症を初めて証明した。AIA の 3 つのフェノタイプを提唱した。日本人 AIA の臨床像を明らかにした。

2) 診断: 吸入負荷ではなく全身負荷が重要であり、そのスコア化や静注負荷がより望ましいことを示した。また負荷試験なしで、尿や血液、特に尿中 LTE4/LXs 測定が AIA 診断に有用であった。

3) AIA 新規遺伝子多型候補が見出された。今後国際比較、より多数例での検討が必要である。

4) 病態解明:

- ・ AIA 細胞モデルで成宮仮説を提唱し、新しい免疫学的な PGE2 機序を見出した。
- ・ AIA 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。
- ・ AIA での好塩基球の活性化は否定的な結論を得た。
- ・ COX 2 の自然誘導因子である喫煙が AIA 発症を抑制している可能性を初めて見出した。

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と病態関与の証明、AhR 低下の発見) さらに鼻腔 NO のバイオマーカーとしての意義を明らかにした。

6) NSAIDs 蕁麻疹における高率な凝固異常を見出した。

7) 情報発信: HP 上に新規情報を公開し、患者向け、医師向けにわかりやすく手引きを記載した。

8) 国際刊行物 (世界 AIA グループとの共著で班員も加入し、初めての国際的な AIA 手引き) 2014 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。

## 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) 疫学など：日本人における NSAIDs 不耐症の有症率、危険因子、フェノタイプ、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とそのリスクファクター解明（谷口）

大発作入院における AIA 頻度（谷口）  
（AI 2013）

AIA における難治化しやすい臨床背景因子（CEA 2012 Fukutomi サブ解析）  
（谷口）

AIA の難治化機序（谷口）（投稿中）

AIA フェノタイプ解析（谷口）（投稿中）

2) AIA 診断方法の新規開発

AIA 負荷試験における課題と新規基準の提言（磯谷）

静注負荷試験の有用性（谷口）（投稿中）

血液や尿検体での AIA 診断法開発  
（CEA2012 Yamaguchi サブ解析などから）  
（谷口）

3) AIA 患者の遺伝子解析、メタ解析、国際比較（玉利）

4) 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）

CysLT 系 KO マウスを用いた病態解析  
（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 における特異的血小板活性化（谷口）  
（投稿中）

好塩基球の関与は否定的（谷口）（投稿中）  
ヒト COX 2 活性化（喫煙）と AIA（谷口）

5) 鼻茸病態からの検討

AIA 患者の鼻茸のプロテオーム解析から得られた有意因子、L-plastin の役割（藤枝）

AIA 鼻茸に認める Aryl hydrocarbon receptor: AhR 低下（岡野）

好酸球性副鼻腔炎における呼気 NO  
（春名）

6) NSAIDs 不耐症皮膚型の病態解明（相原）  
特に NSAIDs 蕁麻疹患者の凝固異常の解析

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

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

## B . 研究方法

**別紙** 図 1 参照のこと。

（倫理面への配慮）

「 . 分担研究報告書」参照のこと。

## C . 研究結果

**別紙** 図 2 参照のこと。

## D . 考察

1) 疫学など：日本人における NSAIDs 不耐症の有症率、危険因子、フェノタイプ、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）の全国実態調査とそのリスクファクター解明（谷口）：NSAIDs 過敏症は 20 歳代で約 6 %、30 歳から 50 歳代で 15% あった。NSAIDs 過敏症における有意なリスクファクターは、食物アレルギー、喘息、慢性蕁麻疹、鼻茸などのアレルギー疾患合併だけでなく、最近の

体重増加（6 kg 以上）が有意な因子であった。

大発作入院における AIA 頻度（谷口）（AI 2013）：国立病院機構相模原病院に大発作で入院した患者 204 中、AIA は 35 - 64 歳で 29%、65 歳以上で 21%であった。しかし大発作全体における NSAID が誘因となったケースは 2%であり、比較的少なかった。一方、全国 16 施設での成人大発作入院前向き調査 196 例において、NSAIDs 使用が大発作の誘因となったのは 4.5%であった。これらから AIA が大発作起こしやすいこと、未だ NSAIDs 誤使用が重症喘息発作の入院の一因であることが判明し、さらなる医療現場での対策と難治化機序解明が急務と考えられた。

AIA における難治化しやすい臨床背景因子（CEA 2012 Fukutomi サブ解析）（谷口）：欧州、北米との国際比較で AIA が重要な成人喘息の共通した難治化因子と判明した。さらに日本人成人喘息では、特に女性の非アトピー型喘息において AIA が最も強い難治化因子であることが初めて証明された。

AIA の難治化機序（谷口）：好酸球性炎症（末梢血好酸球数、呼気 NO）、U - LTE4 安定期、マスト細胞炎症（ $9\alpha,11\beta$  - PGF<sub>2</sub>）が難治例で有意に亢進（増加）していた。特に U - LTE4 が強い因子であった。ペリオスチンは AIA で非 AIA に比し有意に高値であった。これらを標的とした難治化機序解明や治療が今後は重要である。

AIA フェノタイプ解析（谷口）：AIA は 3 病型のフェノタイプに分けることが可能であり、この分類は AIA での個別化医療に役立つと思われる。

## 2) AIA 診断方法の新規開発

AIA 負荷試験における課題と新規基準の提言（磯谷）：NSAIDs 吸入負荷試験では偽陰性が 30%以上存在し、診断には不向きで

あることが初めて証明された。また内服試験の診断基準は多彩な誘発症状ゆえにスコア化することがより客観的かつ正確な判定になると考えられた。

静注負荷試験の有用性（谷口）：のべ 200 例以上の施行経験がある、我々が考案した静注試験は安全、簡便、高感度や確実性（気道外症状の同定など）ですべての負荷試験の中で最も優れていた。

血液や尿検体での AIA 診断法開発（CEA2012 Yamaguchi サブ解析などから）（谷口）：U - LTE4 単独、尿中 LTE4/LXs、血小板活性化指標（末梢血）の 3 者では、尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れていた。負荷試験は一般的でないため、このような簡単に採取でき保存可能な検体による AIA 診断方法は将来の発展が期待される。

3) AIA 患者の遺伝子解析（玉利）：GWAS の結果、 $P < 1 \times 10^{-4}$  を示した 75 個の TagSNPs ( $r^2 \geq 0.8$ ) を選出し、現在、ケース 178 例とコントロール 24608 例で検証研究を行っている。

## 4) 病因病態解明

AERD 類似細胞モデル（PGE<sub>2</sub> 作用の低下）における病態解析（成宮）：PGE<sub>2</sub> の Th17 リンパ球に対する作用と分子機構明らかにすることを目的とした。結果は、PGE<sub>2</sub> が EP2 と EP4 の 2 つの受容体に働き、細胞内 cAMP 濃度を上昇させて PKA(A-キナーゼ)を活性化し、CREB のリン酸化を介して蛋白質誘導を引き起こし、これら蛋白質が IL-23R の転写調節に働いていることを示唆していた。

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 CysLT<sub>2</sub>-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、LTB<sub>4</sub> 受容体と cysteinyl LT 受容体は、異なる生理活性を示した。

AIA における強い特異的血小板活性化 (谷口): AIA 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、非 AIA 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、また非 AIA と健常人とは差がなかったことから、AIA 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(上図)。

好塩基球の関与は否定的(谷口): FACS による安定期、誘発時の好塩基球活性化指標は亢進していなかった。これらはアナフィラキシーと異なる病態であり新規知見であった。

ヒト COX 2 活性化(喫煙)と AIA(谷口): 過去喫煙者の割合は AIA と ATA で差がなかったことから、喫煙による AIA 発症抑制仮説は否定的であった。ただし現喫煙患者は AIA で有意に少なかったこともあり、AIA 病態を喫煙が抑制している可能性も否定はできないため、さらなる詳細な検討が望ましい。

#### 5) 鼻茸病態からの検討

AIA 患者の鼻茸のプロテオーム解析から得られた有意因子、L-plastin の役割(藤枝): AIA 鼻茸の網羅的蛋白解析(プロテオーム解析)を行い、AIA 群で有意に発現が亢進しているものとして L-plastin が同定できた。AIA 鼻茸の免疫組織化学では浸潤好酸球において L-plastin とアクチンが顆粒状に染色されていた。好酸球の脱顆粒とアクチン重合は L-plastin を介している可能性が示唆された。

AIA 鼻茸に認める Aryl hydrocarbon receptor: AhR 低下(岡野): AIA 鼻茸では

NSAIDs 耐性非 AIA 鼻茸と比較して抗炎症作用のある AhR mRNA 発現量が有意に低下していた。AIA の有無に着目した検討は今回が初めてであり、AIA 発現メカニズムのひとつとして AhR の発現抑制に伴う過剰な免疫応答の惹起が関与する可能性が考えられた。

好酸球性副鼻腔炎における呼気 NO と機序(春名): 呼気(下気道) NO 濃度は喘息や血中好酸球数と有意な相関をみたが、アレルギー性鼻炎、血中総 IgE 値、組織中 MBP 陽性細胞数、polyp score, CT score とは相関しなかった。一方、鼻呼気 NO 濃度は喘息と CT score に有意な相関を認めしたが、血中好酸球数、組織中 MBP 陽性細胞数、polyp score とは相関しなかった。鼻副鼻腔粘膜上皮下の NOS2 陽性細胞数は鼻呼気 NO 値に相関しなかった。一方、MBP 陽性細胞と鼻呼気 NO 値は有意な相関を示した。このように鼻呼気 NO に関しては好酸球炎症との関連は認められなかったが、鼻副鼻腔粘膜における NOS2 陽性細胞と MBP 陽性細胞は関連があることから、副鼻腔自然孔がポリープなどにより閉鎖することが、鼻呼気 NO の低下を来していると考えられた。

6) NSAIDs 不耐症皮膚型の病態解明(相原): NSAIDs 不耐症患者は他の蕁麻疹より凝固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。また、慢性蕁麻疹を伴わない NSAIDs 不耐症で誘発試験を施行した 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 例にみられた。

7) 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、新たにリニューアルした。

8) NSAIDs 不耐症に関する専門医向けの手引

き:国際刊行物 2014 年発行(Springer 社から)  
予定(世界 AIA グループ、谷口、全体)

## E . 結論

- 1) 疫学:全国Web調査でNSAIDs過敏症が高頻度であることが明らかとなった。AIA患者が大発作入院に占める割合が20%以上であることが判明した。AIAが成人喘息の日欧米の共通した難治化因子であることを証明した。難治化機序としてCysLTs過剰産生、好酸球性炎症を初めて証明した。AIAの3つのフェノタイプを提唱した。日本人AIAの臨床像を明らかにした。
- 2) 診断:吸入負荷ではなく全身負荷が重要であり、そのスコア化や静注負荷がより望ましいことを示した。また負荷試験なしで、尿や血液、特に尿中LTE4/LXs測定がAIA診断に有用であった。
- 3) AIA新規遺伝子多型候補が見出された。今後国際比較、より多数例での検討が必要である。
- 4) 病態解明:
  - ・AIA細胞モデルで成宮仮説を提唱し、新しい免疫学的なPGE2機序を見出した。
  - ・AIA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。
  - ・AIAでの好塩基球の活性化は否定的な結論を得た。
  - ・COX2の自然誘導因子である喫煙がAIA発症を抑制している可能性を初めて見出した。
- 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と病態関与の証明、AhR低下の発見)さらに鼻腔NOのバイオマーカーとしての意義を明らかにした。
- 6) NSAIDs蕁麻疹における高率な凝固異常を見出した。
- 7) 情報発信:HP上に新規情報を公開し、患者向け、医師向けにわかりやすく手引きを記載した。

8)国際刊行物(世界AIAグループとの共著で班員も加入し、初めての国際的なAIA手引き)2014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。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

研究代表者のみ(研究分担者については「 . 分担研究報告書」参照のこと。)

1) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Watai K, Minami T, Hayashi H, Ito J, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Hasegawa M, Akiyama K. Age-specific characteristics of inpatients with severe asthma exacerbation. Allergol Int. 62(3):331-6. 2013. / 原著(欧文)

2) 南崇史, 谷口正実, 渡井健太郎, 林浩昭, 谷本英則, 伊藤潤, 関谷潔史, 粒来崇博, 秋山一男: 片側に ARDS 様の陰影を呈した Mendelson 症候群の 1 例. 呼吸 32(6): 558-559, 2013. / 原著(邦文)

3) 谷口正実: アスピリン喘息. 今日の診療サポート 第2版. 医学書院. エルゼビア(東京), Online, 2013. / 著書(邦文)

4) 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)

5) 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)

6) 谷口正実: 免疫・アレルギー性肺疾患総論 .

- 谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集) チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえる Vol.4 呼吸器 第2版, pp152-153, 2013. / 著書(邦文)
- 7) 谷口正実: 喘息(気管支喘息). 谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集) チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえる Vol.4 呼吸器 第2版, pp154-163, 2013. / 著書(邦文)
- 8) 谷口正実: アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息). 谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集) チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえる Vol.4 呼吸器 第2版, pp164, 2013. / 著書(邦文)
- 9) 谷口正実: 好酸球性肺炎. 谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集) チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえる Vol.4 呼吸器 第2版, pp165-167, 2013. / 著書(邦文)
- 10) 谷口正実: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症. 谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集) チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえる Vol.4 呼吸器 第2版, pp168-169, 2013. / 著書(邦文)
- 11) 谷口正実: 過敏性肺(臓)炎. 谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集) チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえる Vol.4 呼吸器 第2版, pp170-173, 2013. / 著書(邦文)
- 12) 谷口正実: サルコイドーシス. 谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集) チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえる Vol.4 呼吸器 第2版, pp174-179, 2013. / 著書(邦文)
- 13) 谷口正実: ANCA 関連肺疾患. 谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集) チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえる Vol.4 呼吸器 第2版, pp180-183, 2013. / 著書(邦文)
- 14) 谷口正実: Goodpasture 症候群. 谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集) チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえる Vol.4 呼吸器 第2版, pp184-185, 2013. / 著書(邦文)
- 15) 谷口正実: 3.妊産褥婦の合併疾患 ■呼吸器疾患 喘息発作. 鈴木秋悦 他(編集顧問), 神崎秀陽 他(編集委員) 臨床婦人科産科, (株)医学書院. 2013: 第67巻 第4号: pp222-228, 2013. / 著書(邦文)
- 16) 谷口正実: 血管炎 - 基礎と臨床のクロストーク - V. ANCA 関連血管炎の原因・病理・診断・治療「好酸球性肉芽腫性多発血管炎(Churg-Strauss 症候群(CSS), アレルギー性肉芽腫性血管炎). 日本臨床. 71 巻 増刊号 1: 296-303, 2013. / 総説(邦文)
- 17) 谷口正実, 福富友馬, 粒来崇博, 関谷潔史, 谷本英則, 三井千尋, 森晶夫, 秋山一男: 特集 重症喘息の背景因子と治療戦略 重症喘息の背景因子. 臨床免疫・アレルギー科, 59(3): 338-345, 2013. / 総説(邦文)
- 18) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子, 石井豊太, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: 特集 気管支喘息の研究 アップデート . アスピリン喘息の病態 機序 - 最近の知見から. アレルギー・免疫 Vol.20, No.7, 56-66, 2013. / 総説(邦文)
- 19) 谷口正実, 石井豊太: 特集 unified airway からみた鼻副鼻腔病変. 気道疾患と鼻

- 副鼻腔病変 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と鼻副鼻腔病変. JOHNS Vol. 29 No.5, 867-870. 2013. / 総説 (邦文)
- 20) 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: 講座 ピットフォール アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息). 呼吸, 32(9), 848-855, 2013. / 総説 (邦文)
- 21) 谷口正実, 関谷潔史: ひとつくちメモ 特集 長引く咳の診断と治療 薬剤による咳. 日医雑誌, 142(6), 1270, 2013. / 総説 (邦文)
- 22) 谷口正実: 小型血管炎【ANCA 関連血管炎】好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss 症候群) - 診断と治療における最近の進歩. 医学のあゆみ, 246(1), 51-57, 2013. / 総説 (邦文)
- 23) 谷口正実: 3.妊産褥婦の合併疾患 ■呼吸器疾患 喘息発作. 臨産, 67(4)増刊号, 222-228, 2013. / 総説 (邦文)
- 24) 谷口正実: 特集 = アレルギーをめぐる課題 気管支喘息 ~ 抗 IgE 抗体療法のポイント. MEDICAMENT NEWS, 第 2137 号, 1-5, 2013. / 総説 (邦文)
- 25) 谷口正実: 【血管炎-基礎と臨床のクロストーク】 ANCA 関連血管炎の病因・病理、診断・治療 好酸球性肉芽腫性多発血管炎 (Churg-Strauss 症候群(CSS)、アレルギー性肉芽腫性血管炎). 日本臨床. 71(増刊 1): 血管炎 296-303. 2013. / 総説 (邦文)
- 26) 秋山一男, 谷口正実: 目で見える真菌と真菌症 診療科・基礎疾患から見た大切な真菌症 アレルギー科. 化学療法の領域. 29(4): 556-564. 2013. / 総説 (邦文)
- 27) 福富友馬, 谷口正実: 【難治性気管支喘息の最前線】 難治性喘息の概念・定義・疫学. 呼吸器内科. 23(2): 123-129. 2013. / 総説 (邦文)
- 28) 谷口正実, 秋山一男: 【成人気管支喘息の難治化要因とその対策】 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA、Churg-Strauss Syndrome[CSS]). アレルギー・免疫. 20(4): 524-531. 2013. / 総説 (邦文)
- 29) 東憲孝, 福富友馬, 山口裕礼, 三田晴久, 谷口正実: 【成人気管支喘息の難治化要因とその対策】 NSAIDs 過敏喘息は、なぜ重症・難治性喘息なのか?. アレルギー・免疫. 20(4): 538-545. 2013. / 総説 (邦文)
- 30) 谷口正実: 産婦人科当直医マニュアル-慌てないための虎の巻】 産科編 妊産褥婦の合併疾患 呼吸器疾患 喘息発作. 臨床婦人科産科. 67(4): 222-228. 2013. / 総説 (邦文)
- 31) 谷口正実, 石井豊太: 【unified airway からみた鼻副鼻腔病変】 気道疾患と鼻副鼻腔病変 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と鼻副鼻腔病変. JOHNS. 29(5): 867-870. 2013. / 総説 (邦文)
- 32) 伊藤潤, 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, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川真紀, 谷口正実, 熱田了, 高橋和久, 秋山一男: 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO)の機種差検討(オフライン法、NO breath での比較). 呼吸. 32(5): 481, 2013. / 総説 (邦文)
- 33) 谷口正実: 【血管炎の診断と治療-新分類 CHCC2012 に沿って】 小型血管炎【ANCA

関連血管炎】好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss 症候群) 診断と治療における最近の進歩. 医学のあゆみ. 246(1): 51-57, 2013. / 総説 (邦文)

34) 谷口正実: 【気管支喘息:診断と治療の進歩】喘息の亜型・特殊型・併存症 アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息). 日本内科学会雑誌. 102(6): 1426-1432, 2013. / 総説 (邦文)

35) 渡部拓, 今野哲, 辻野一三, 高階知紗, 佐藤隆博, 山田安寿香, 伊佐田朗, 谷口正実, 秋山一男, 赤澤晃, 西村正治. 日本人における肥満と喫煙状態の関連について. 糖尿病. 56(Suppl.1): S-362, 2013. / 総説 (邦文)

36) 福富友馬, 谷口正実, 秋山一男: 喘息発症・難治化リスクとしての肥満. IgE practice in Asthma 7(1) 通巻 16: 21-24, 2013. / 総説 (邦文)

37) 谷口正実:第2節 環境真菌と気道アレルギー (喘息, ABPM, 過敏性肺炎). 五十君静信 他 (監修). 微生物の簡易迅速検査法, pp611-624, テクノシステム (東京). 2013./ 著書 (邦文)

38) 谷口正実: アレルゲン指導. 今日の指針 2014, 医学書院 (東京), 2013. (印刷中) / 著書 (邦文)

39) 谷口正実: 2014 Healthcare Support Handbook. 谷口正実 (監修) 独立行政法人環境再生保全機構. 東京法規出版(東京), 2013. / 著書 (邦文)

40) 谷口正実: スギ花粉症におけるアレルゲン免疫療法の手引き. 一般社団法人日本アレルギー学会 (監修), 「スギ花粉症におけるアレルゲン免疫療法の手引き」作成委員会 (編集).

メディカルレビュー社 (東京), 2013. / 著書 (邦文)

41) 海老澤元宏, 伊藤浩明, 岡本美孝, 塩原哲夫, 谷口正実, 永田 真, 平田博国, 山口正雄, Ruby Pawankar: アナフィラキシーの評価および管理に関する世界アレルギー機構ガイドライン. アレルギー 62(11): 1464-1500, 2013 /総説 (邦文) 翻訳

42) 谷口正実: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (旧 Churg-Strauss 症候群). リウマチ科. 450-457, 2013. / 総説 (邦文)

43) 谷口正実, 東憲孝, 三井千尋, 小野恵美子, 林浩昭, 福富友馬, 伊藤潤, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 石井豊太, 梶原景一, 森晶夫, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン喘息の病態の最新知見と診断・治療の実際を探る. Respiratory Medical Research vol.1 no.1: 29-36, 2013. / 総説 (邦文)

## 2. 学会発表

研究代表者のみ (研究分担者については「 . 分担研究報告書」参照のこと。)

1) 谷口正実: 教育講演 3 NSAIDs 不耐症の病態、どこまで解明されたか. 第 44 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会, 神奈川県, 2013. / 国内学会 (教育講演)

2) Taniguchi M: Morning session Mast cell activation in aspirin-intolerant asthma. EICOSANOIDS, ASPIRIN AND ASTHMA2013, Cracow/Kraków, Poland, 2013. / 国際学会 (シンポジウム)

3) 谷口正実, 福富友馬, 粒来崇博, 関谷潔史, 谷本英則, 三井千尋, 森 晶夫, 長谷川眞紀: イブニングシンポジウム 1 重症喘息の病態と治療戦略: 抗 IgE 抗体療法 Update ES1-1 重

症喘息の背景因子と抗 IgE 療法. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川県, 2013. / 国内学会 (イブニングシンポジウム 1)

4) 谷口正実: S21-4 好酸球性副鼻腔炎と気管支喘息, エイコサノイド不均衡の観点から. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013. / 国内学会 (シンポジウム)

5) 谷口正実, 福富友馬, 竹内保雄, 安枝 浩, 秋山一男: ES10-3 環境アレルゲンにおけるコンポーネント特異的 IgE 測定の意義, その現状と将来. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013. / 国内学会 (シンポジウム)

6) 三井千尋, 谷口正実, 林 浩昭, 伊藤 潤, 梶原景一, 渡井健太郎, 福原正憲, 南 崇史, 谷本英則, 福富友馬, 関谷潔史, 粒来崇博, 三田晴久, 森 晶夫, 長谷川真紀, 秋山一男: MS9-2 アスピリン喘息診断における sCD40L, sCD62P の有用性の検討. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013. / 国内学会 (ミニシンポジウム)

7) 飛鳥井陽子, 粒来崇博, 谷口正実, 秋山一男: MS14-1 治療中気管支喘息における呼気 NO, 呼吸機能, モストグラフの比較 - かかりつけ医における検証 -. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013. / 国内学会 (ミニシンポジウム)

8) Taniguchi M, Mitsui C, Higashi N, Ono E, Ishii T, Fukutomi Y, Akiyama K.: Epidemiology of eosinophilic otitis media with asthma and eosinophilic nasal polyposis in Japan. EAACI SERIN 2013 (Symposium on Experimental Rhinology and Immunology of the Nose), Leuven, Belgium, 2013. / 国際学会 (一般演題)

9) Minami T, Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakayama S, Tanaka A, Saito A, Yasueda H, Mitsui C, Hayashi H, Maeda Y, Mori A, Hasegawa M, Akiyama K.: 777 IgE antibodies to Der p 1 and Der p 2 as predictors of airway response to house dust mites. EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress 2013, Milan, Italy, 2013. / 国際学会 (一般演題)

10) Minami T, Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakayama S, Tanaka A, Saito A, Yasueda H, Mitsui C, Hayashi H, Mori A, Hasegawa M, Akiyama K.: 834 Clinical relevance of sensitization to profilin in Japanese patients with plant food allergy. EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress 2013, Milan, Italy, 2013. / 国際学会 (一般演題)

11) Hayashi H, Taniguchi M, Mitsui C, Fukutomi Y, Watai K, Minami T, Tanimoto H, Oshikata C, Ito J, Sekiya K, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Otomo M, Maeda Y, Mori A, Hasegawa M, Akiyama K.: 1247 Aspirin-intolerance and smoking history in Japanese patients with adult asthma. EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress 2013, Milan, Italy, 2013. / 国際学会 (一般演題)

12) Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Itoh J, Saito N, 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, Ohtomo T, Kaminuma O.: Adoptive transfer of Th clones confer late-phase asthmatic response in mice. EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress 2013, Milan, Italy, 2013. /

国際学会（一般演題）

13) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Mistui C, Tanimoto H, Takahashi K, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Hasegawa M, Akiyama K.: P3-4 Age-specific background in inpatients with severe asthma exacerbation. The 23th Congress of Interasthma Japan/North Asia, Tokyo, Japan, 2013. / 国際学会（一般演題）

14) Tanimoto H, Fukutomi Y, Taniguchi M, Sekiya K, Nakayama S, Tanaka A, and Akiyama K.: P2-3 Component-resolved diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients using recombinant allergens of *Aspergillus fumigatus*. The 23th Congress of Interasthma Japan/North Asia, Tokyo, Japan, 2013. / 国際学会（一般演題）

15) Ito J, Tsuburai T, Watai K, Sekiya K, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikizawa N, Fukutomi Y, Hasegawa M, Harada N, Atsuta R, Taniguchi M, Takahashi K, Akiyama K.: P828 Comparison of exhaled nitric oxide values measured by two offline methods or NO breath. EUEOPEAN RESPIRATORY SOCIETY ANNUAL CONGRESS 2013 (ERS), Barcelona, Spain, 2013. / 国際学会（一般演題）

16) Mori A, Kouyama S, Abe A, Yamaguchi M, Iijima Y, Mitsui C, Oshikata C, Tanimoto H, Fukutomi Y, Sekiya K, Taniguchi M, Ohtomo M, Hasegawa M, Akiyama K, Ohtomo T, Kaminuma O: T Cell-Induced late phase asthmatic response in mice. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology 2013, San Antonio,

USA, 2013. / 国際学会（一般演題）

17) 東憲孝, 谷口正実, 大森久光, 東愛, 秋山一男: MS43 COPD 疫学 大規模検診データから見た気流閉塞因子の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2013. / 国内学会（一般演題）

18) 柴田夕夏, 福富友馬, 粒来崇博, 谷口正実, 齋藤明美, 安枝浩, 長谷川眞紀, 秋山一男: PP596 中高齢発症喘息のアトピー素因とアレルゲン感作パターン. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2013. / 国内学会（一般演題）

19) 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, 伊藤潤, 押方智也子, 釣木澤尚実, 福富友馬, 大友守, 前田裕二, 粒来崇博, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: PP609 喘息大発作症例の臨床的検討(年齢階級別の検討). 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2013. / 国内学会（一般演題）

20) 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, 伊藤潤, 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: PP737 20 歳代発症喘息における短期喫煙が呼吸機能へ及ぼす影響. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2013. / 国内学会（一般演題）

21) 福富友馬, 谷口正実, 柴田夕夏, 粒来崇博, 齋藤明美, 安枝浩, 長谷川眞紀, 秋山一男: PP777 成人喘息における感作抗原と喘息重症度の関係. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2013. / 国内学会（一般演題）

22) 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: PP780 気管支喘息初診時における自覚症状と強制オシレーション法の相関性について. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2013. / 国内学会 (一般演題)

23) 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, 伊藤潤, 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: PP791 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 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2013. / 国内学会 (一般演題)

24) 伊藤潤, 粒来崇博, 渡井健太郎, 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, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 谷口正実, 熱田了, 高橋和久, 秋山一男: PP795 呼気一酸化窒素濃度 (FENO) の機種差に関する検討 オフライン法、NO breath の比較. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2013. / 国内学会 (一般演題)

25) 伊藤潤, 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, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 谷口正実, 熱田了, 高橋和久, 秋山一男: P-010 オフライン法と NO breath を用いた呼気一酸化窒素濃度の機種差検討. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川県, 2013. / 国内学会 (一般演題)

26) 渡井健太郎, 関谷潔史, 谷口正実, 三井千尋, 南崇史, 林浩昭, 伊藤潤, 谷本英則, 押方智也子, 釣木澤尚実, 福富友馬, 粒来崇博, 大

友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P/O 20 歳代発症喘息における短期喫煙が治療効果へ及ぼす影響. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川県, 2013. / 国内学会 (一般演題)

27) 三井千尋, 谷口正実, 梶原景一, 東憲孝, 小野恵美子, 渡井健太郎, 南崇史, 林浩昭, 福富友馬, 谷本英則, 押方智也子, 伊藤潤, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 粒来崇博, 森晶夫, 三田晴久, 長谷川眞紀, 秋山一男: P/O-078 アスピリン喘息では安定期においても末梢血の血小板が活性化している. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川県, 2013. / 国内学会 (一般演題)

28) 林浩昭, 谷口正実, 三井千尋, 福富友馬, 渡井健太郎, 南崇史, 谷本英則, 押方智也子, 伊藤潤, 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. P-080 Aspirin Intolerance Asthma(AIA) と喫煙歴は関連するか. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川県, 2013. / 国内学会 (一般演題)

29) 南崇史, 福富友馬, 谷口正実, 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, 伊藤潤, 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: P-148 多種果物野菜アレルギーにおける component-resolved diagnostics. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川県, 2013. / 国内学会 (一般演題)

30) 柴田夕夏, 福富友馬, 三井千尋, 谷口正実, 秋山一男: P/O-301 日本における薬剤アレルギーおよびアナフィラキシーの有病率およびリスクファクター. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川県, 2013. / 国内学会

(一般演題)

31) 伊藤潤, 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, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 谷口正実, 熱田了, 高橋和久, 秋山一男, 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) の機種差検討 (オフライン法, NO breath での比較). 第 9 回バイオマーカー研究会, 東京, 2013. / 国内学会 (一般演題)

32) 南 崇史, 福富友馬, 谷口正実, 中山 哲, 齋藤明美, 安枝 浩, 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: O7-3 マイクロアレイによる食物由来 PR-10 への IgE 抗体価測定は PFAS 患者の食物アレルギー症状の診断に有用か. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013. / 国内学会 (一般演題)

33) 前田裕二, 福原正憲, 渡井健太郎, 林 浩昭, 南 崇史, 三井千尋, 伊藤 潤, 福富友馬, 押方智也子, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 粒来崇博, 大友 守, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 谷口正実, 秋山一男: O31-2 喘息発症と IgE の関係. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013. / 国内学会 (一般演題)

34) 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, 秋山一男: O33-6 20 歳代発症喘息における喫煙歴 (pack years) と呼吸機能・気道過敏性の量反応関係. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013. / 国内学会 (一般演題)

35) 関谷潔史, 谷口正実, 渡井健太郎, 南 崇

史, 福原正憲, 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, 長谷川眞紀, 秋山一男: O37-5 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 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013. / 国内学会 (一般演題)

36) 亀崎華子, 伊藤 潤, 粒来崇博, 渡井健太郎, 福原正憲, 林 浩昭, 南 崇史, 三井千尋, 谷本英則, 押方智也子, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 福富友馬, 原田紀宏, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 熱田 了, 谷口正実, 高橋和久, 秋山一男: O38-3 アナフィラキシーショックの原因がナウゼリン座薬の基剤 (マクロゴール) と判明した 1 例. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013. / 国内学会 (一般演題)

37) 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: O49-2 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 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013. / 国内学会 (一般演題)

38) 伊藤 潤, 谷口正実, 粒来崇博, 渡井健太郎, 福原正憲, 林 浩昭, 南 崇史, 三井千尋, 谷本英則, 押方智也子, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 福富友馬, 原田紀宏, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 熱田 了, 高橋和久, 秋山一男: O49-3 かつて NO が高値で, かつ一応安定している患者の 5-7 年後の肺機能などの予後検討. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013. / 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, 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,  
大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 谷口正実, 長谷  
川眞紀, 秋山一男: O59-2 MostGraph と ACT  
の関連について; 閉塞性障害のない症例群に  
おける検討. 第 63 回日本アレルギー学会秋季  
学術大会, 東京都, 2013. / 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

図1：アスピリン喘息研究の内容：方法の流れ図

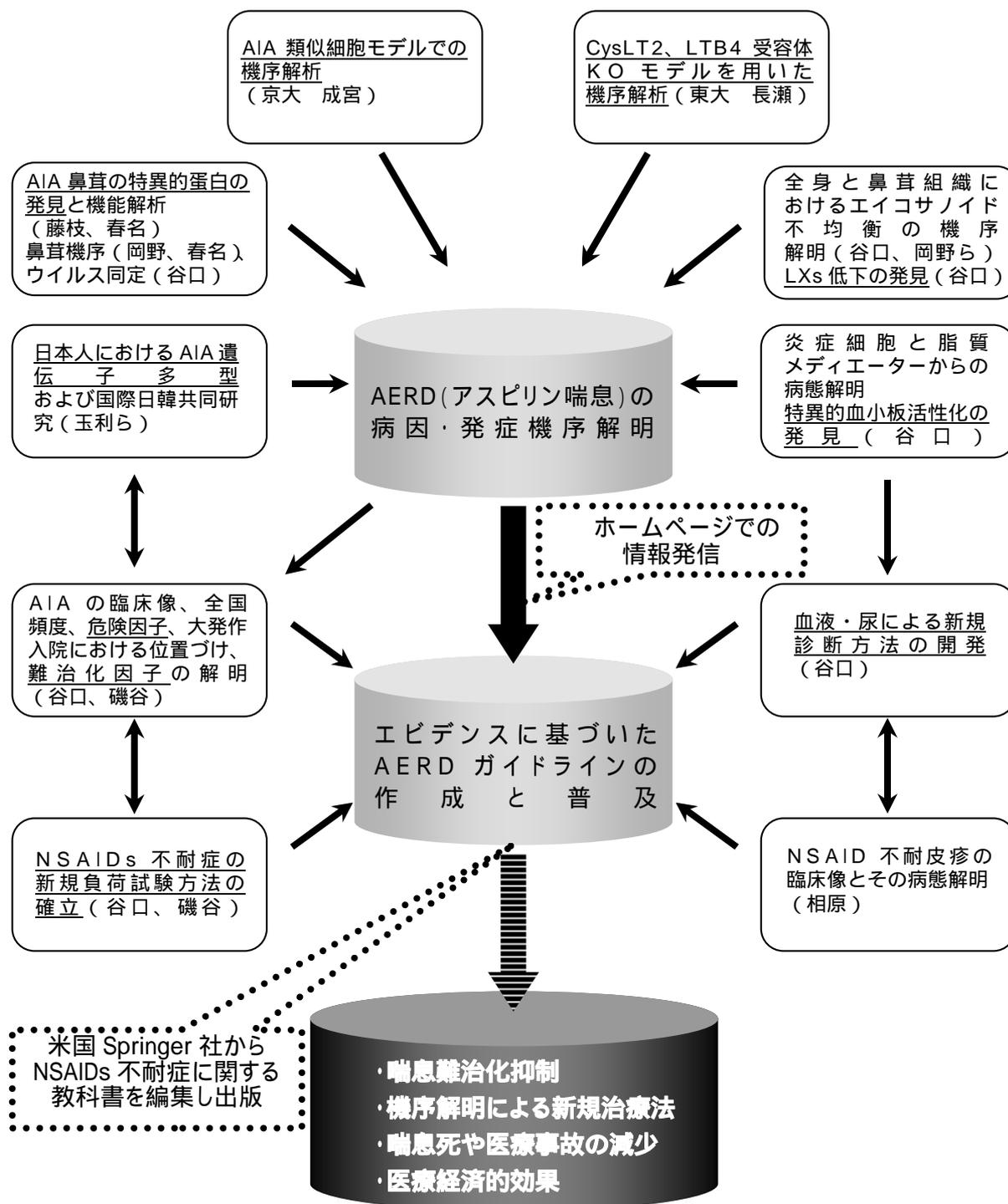
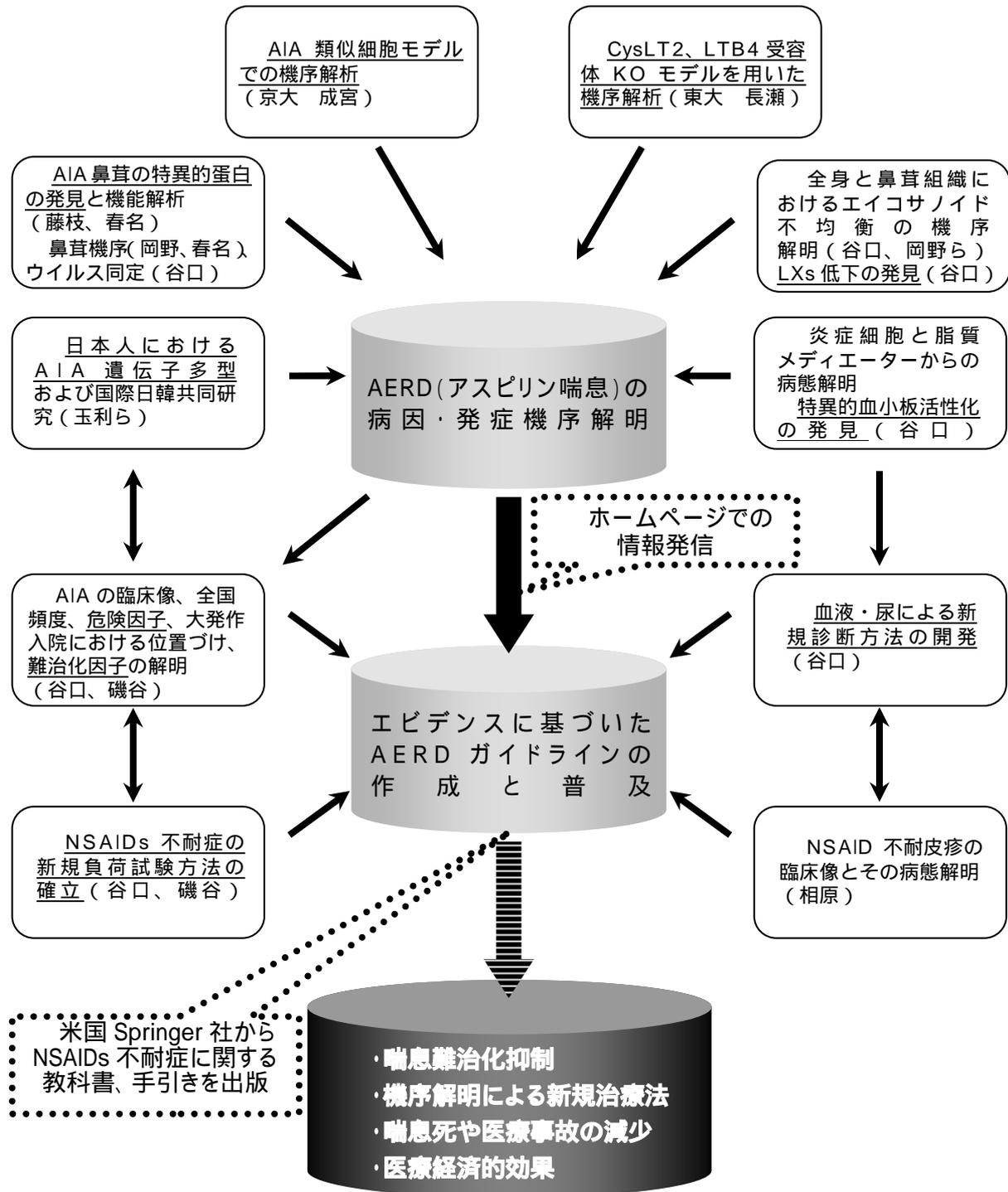


図 2：研究成果（ は遂行し公表まで完成、 は完成、 進行中）



## 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
- 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
- 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・プ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
- IAA 研究会 大発作調査研究班  
代表 札幌医大呼吸器内科(現 医大前内科) 田中裕二  
副代表 国立病院機構相模原病院 谷口正実 その他、全 16 施設
- 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 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
- 徳 永 貴 広 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 医員
- 高 林 哲 司 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 助教
- 中 山 次 久 獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師
- 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
- 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 助教
- 丹 羽 義 和 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

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

日本人成人における NSAIDs 過敏症(いわゆる NSAIDs アレルギー)  
その頻度とリスクファクター解析 - 全国 Web 調査から -

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 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・治療薬研究室 室長  
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

研究要旨:

(背景) 薬剤過敏症(いわゆる薬剤アレルギー)や NSAIDs 不耐症や NSAIDs 過敏症(いわゆる NSAIDs アレルギー)の日本人での頻度やそのリスクファクター(発症因子)は不明である。

(目的) 日本人における NSAIDs 過敏症の頻度とその危険因子を明らかにする。

(方法) 対象: インターネットによるアンケート調査で、全国の都市部および地方部に住む 20 歳から 54 歳まで約 1 万人を対象とし、5 歳刻みに男女別に分類し、それぞれの階級より 200 人ずつランダムに抽出した。「何らかの薬剤アレルギーがありますか」との問いを行い、ある場合は、さらにその原因薬剤、誘発症状、程度などをアンケート形式で調査した。さらに他のアレルギー疾患、肥満、喫煙、体重増加などの危険因子との関連を検討した。

(結果) NSAIDs 過敏症は男性で 2.0%、女性で 2.4%であった。男女差は有意でなかった。NSAIDs 過敏症における有意なリスクファクターは、食物アレルギー、喘息、慢性蕁麻疹、鼻茸などのアレルギー疾患合併だけでなく(表)、体重増加(5 年間で 6 kg 以上)が有意な因子であった。

(結論) 今回初めて日本人成人の NSAIDs 過敏症頻度と危険因子が判明した。今後、さらなる大規模調査での検証が望まれる。

A. 研究目的

背景) 薬剤過敏症(いわゆる薬剤アレルギー)や NSAIDs 不耐症や NSAIDs 過敏症(いわゆる NSAIDs アレルギー)の日本人での頻度やそのリスクファクター(発症因子)は不明である。すでに我々は、喘息などの有症率などの疫学調査において、インターネットを用いた正確かつ精度の高い調査方法を確立した。

(目的) 日本人における NSAIDs 過敏症の頻度とその危険因子を明らかにする。

B. 研究方法

対象: インターネットによるアンケート調査で、全国の都市部および地方部に住む 20 歳から 54 歳まで約 1 万人を対象とし、5 歳刻みに男女別に分類し、それぞれの階級より 200 人

ずつランダムに抽出した。「何らかの薬剤アレルギーがありますか」との問いを行い、ある場合は、さらにその原因薬剤、誘発症状、程度などをアンケート形式で調査した。さらに他のアレルギー疾患、肥満、喫煙、体重増加などの危険因子との関連を検討した。なおこの研究の調査会社は最も会員が多く、本研究など医学研究の調査に慣れているマクロミルインターネット調査会社を用いた。

(倫理面への配慮)

Web 調査対象には、その調査内容と同意を Web 上で行っている。この調査結果は調査会社からデータとした時点で前もって暗号化されており、個人情報には完全に保護されている。また国立病院機構相模原病院の倫理審査委員会の承認を得た研究である。

### C. 研究結果

NSAIDs 過敏症は男性で 2.0%、女性で 2.4%であった。男女差は有意でなかった(図1)。NSAIDs 過敏症における有意なリスクファクターは、食物アレルギー、喘息、慢性蕁麻疹、鼻茸などのアレルギー疾患合併が有意であったが(表1)、さらにだけでなく(表)、ここ5年間で体重増加(6kg以上)が抗菌薬では認めない有意な因子であった(図2)。

図1: Prevalences of self-reported drug allergy to NSAIDs

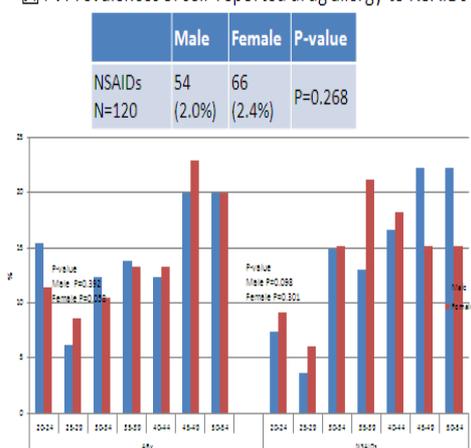
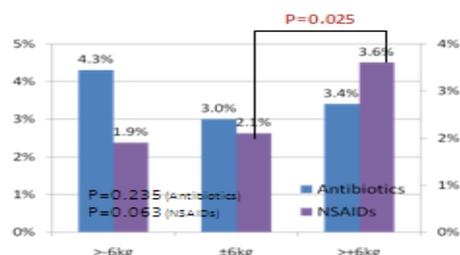


表1: Risk factors (OR)

	OR (95%CI)	
Sex	1.2 (0.8-1.9)	
Age	1	
20-24	0.5 (0.2-1.4)	
25-29	1.6 (0.7-3.5)	
30-34	1.7 (0.8-3.6)	
35-39	1.7 (0.8-3.8)	
40-44	1.8 (0.8-3.8)	
45-49	1.8 (0.8-3.9)	
50-54	1.2 (1.0-1.6)	
Smoking	0.4 (0.2-1.0)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1	
<18.0	1.1 (0.7-1.8)	
18.0-24.9	1.3 (0.8-2.0)	
25.0-29.9	1.3 (0.9-2.0)	
≥30.0	2.9*** (1.9-4.4)	* P-value<0.05
AR	2.2** (1.2-4.0)	** P-value<0.01
Food allergy	2.3** (1.3-4.2)	*** P-value<0.001
Chronic urticaria	1.8* (1.1-2.8)	
Nasal polyps	1.2 (0.9-1.8)	
MCI		

図2: 最近5年間の体重増加は抗菌薬と異なり、NSAIDs過敏の有意因子である



### D. 考察

今回初めて日本人成人における NSAIDs 過敏症(主に皮疹型)の頻度が2%台であり、少ないことや、その危険因子が、喘息や鼻茸、食物アレルギーだけでなく、体重増加が影響していることが判明した。体重増加は以前から、喘息の危険因子であることが判明していたが、NSAIDs 過敏症[皮疹型]にも影響している結果は、NSAIDs 過敏症が喘息共通の機序・病態を有していることを示唆している。また以上の結果は、国際的にも初めての成績であり、今後はさらに大規模な調査が望まれる。また NSAIDs 過敏症は日本人では最もありふれた過敏症であることが再確認され、今後その対策も重要であろう。

### E. 結論

今回初めて Web 調査により日本人成人における NSAIDs 過敏症の頻度が、男性で 2.0%、女性で 2.4%であることが判明した。男女差は有意でなかった。また NSAIDs 過敏症の有意なリスクファクターは、食物アレルギー、喘息、慢性蕁麻疹、鼻茸などのアレルギー疾患合併だけでなく、体重増加が有意な因子であった。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

「総括研究報告書」

#### G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

#### 2. 学会発表

「総括研究報告書」

#### 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

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息の喘息大発作入院患者における頻度調査  
- NHO 相模原病院における調査と全国 16 施設の 1 年間全例前向き調査 -

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 関谷潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長  
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・治療薬研究室 室長  
粒来崇博 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長  
秋山一男 国立病院機構相模原病院床研究センター センター長  
IAA 研究会 大発作調査研究班  
代表 札幌医大呼吸器内科(現 医大前内科) 田中裕二  
副代表 国立病院機構相模原病院 谷口正実 その他、全 16 施設

研究要旨:

背景: NSAIDs 過敏喘息(アスピリン喘息)は、アスピリンなどの NSAIDs により重症喘息発作を呈しやすく、それによる医療事故や発作入院は、現在も解決すべき大きな問題点である。しかし、その実際の頻度は不明であった。

目的: 低酸素血症を呈する喘息大発作入院に占める NSAIDs 過敏症(AIA)患者頻度と大発作の直接の誘因となった NSAID 誘発の頻度を、国立病院機構相模原病院入院患者リストから後ろ向き解析を行う。全国で大発作入院治療を積極的に行っている 16 施設の呼吸器内科施設における 2012 年でのすべての成人喘息大発作入院患者を前向きに調査する。

方法: 国立病院機構相模原病院に低酸素血症(SpO<sub>2</sub>が90%未満)を呈した大発作入院患者における AIA と NSAIDs が誘因となった大発作患者%を、2004 年から 2011 年までの入院カルテから後ろ向きに調査する。IAA 研究会大発作入院調査研究班による全国大発作入院研究において、NSAIDs が原因となった患者%を前向き調査する(サブ解析)

結果、結論: 今回初めて成人喘息大発作入院において NSAIDs が直接の誘因となったケースは全国前向き 1 年間の調査では 9%と判明した。また十分対策が取られている相模原病院では 2%にとどまった。さらに AIA が大発作入院患者の 23-29%をしめており、通院安定患者での頻度(5-10%)を大きく上回っていた。今後の NSAIDs 誤使用防止対策が重要な課題であり、さらなる AIA 難治化機序解明+対策が望まれる。

A. 研究目的

背景: NSAIDs 過敏喘息(アスピリン喘息)は、アスピリンなどの NSAIDs により重症喘息発作を呈しやすく、それによる医療事故や発作入院は、現在も解決すべき大きな問題点である。しかし、その実際の頻度は不明であった。  
目的: 低酸素血症を呈する喘息大発作入院に占める NSAIDs 過敏症(AIA)患者頻度と大発作の直接の誘因となった NSAID 誘発の頻度を、国立病院機構相模原病院入院患者リストから後ろ向き解析を行う。全国で大発作入院

治療を積極的に行っている 16 施設の呼吸器内科施設における 2012 年でのすべての成人喘息大発作入院患者を前向きに調査する。

B. 研究方法

国立病院機構相模原病院に低酸素血症(SpO<sub>2</sub>が90%未満)を呈した大発作入院患者における AIA と NSAIDs が誘因となった大発作患者%を、2004 年から 2011 年までの入院カルテから後ろ向きに調査する。

IAA 研究会大発作入院調査研究班による全国大発作入院研究において、NSAIDs が原因となった患者%を前向き調査する（サブ解析）

（倫理面への配慮）

（独）国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。全国前向き調査すべて患者の文書同意をとったケースのみ対象としている。それぞれ調査の個人情報暗号化されており、保護には十分配慮した。また両者ともに倫理委員会での承認済みである。

### C．研究結果

国立病院機構相模原病院に 2004～2011 年の 8 年間で大発作入院した患者総数は 204 例あった。そのうち AIA は 34 歳以下では 3.5%と少ないものの、35 - 64 歳では 29%、65 歳以上では 20.8%と高率であることが判明した。また大発作全体における NSAID が誘因となったケースは 2%であり、比較的少なかった。

全国 16 施設での成人大発作入院 196 例において、NSAIDs 使用が大発作の誘因となったのは 4.5%であった。また全数における AIA の割合は（問診による診断）13.5%であった。

#### 成人喘息の大発作入院にしめるAIA頻度

	AIA頻度	NSAIDsが直接の原因
相模原病院8年間研究 (n=204) (Sekiya et al. AJ 2013)	29.0% (35-64 歳)	2.0%
全国前向き1年間研究 (n=196) (投稿準備中)	23.5%	9.0%

### D．考察

成人喘息大発作入院において NSAIDs が直接の誘因となったケースは全国調査では 9%であった。また十分対策が取られている相模原病院では 2%にとどまった。これらは防止できる大発作であり、今後、NSAIDs 誤使用防止対策と積極的な NSAIDs 過敏症診断が必要と思われた。さらに AIA が大発作入院患者の 23-29%をしめており、通院安定患者での頻度（5 - 10%）を大きく上回っていた。すでに AIA では通院での難治例が多いことは報告したが（H24 年度報告）NSAIDs が誘因でなくても、喘息大発作入院に占める割合が多いことが判明し、今後の難治化対策、難治化機序解明に基づく治療法の開発が急務と考えられた。

### E．結論

今回初めて成人喘息大発作入院において NSAIDs が直接の誘因となったケースは全国前向き 1 年間の調査では 9%と判明した。また十分対策が取られている相模原病院では 2%にとどまった。さらに AIA が大発作入院患者の 23-29%をしめており、通院安定患者での頻度（5 - 10%）を大きく上回っていた。今後の NSAIDs 誤使用防止対策が重要な課題であり、さらなる AIA 難治化機序解明 + 対策が望まれる。

### F．健康危険情報

なし

### G．研究発表

#### 1．論文発表

「総括研究報告書」

G．研究発表 1．論文発表 参照のこと

2 . 学会発表

「総括研究報告書」

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

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

難治化因子としてのアスピリン喘息  
- 国際比較と性別、アトピー因子と難治化の関連 -

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	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
	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・治療薬研究室	室長
	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
	三田晴久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	特別研究員
	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

研究要旨：

背景・目的：NSAIDs 過敏喘息、いわゆるアスピリン喘息(以下 AIA)は 臨床的に半数以上が重症難治性喘息であることが欧州と米国で報告されている。しかし、成人喘息全体からみた AIA の位置づけは明らかでなく、どの程度成人喘息の重症化に關与しているかも世界的にも不明である。また AIA は女性に多く、アトピー素因患者に少ないことが判明しているが、それら(性別、アトピー)が難治化に關わっているかは不明である NSAIDs 過敏性を確実に診断した多数例の患者集団において、他の重症化因子とともに統計学的手法を用いて明らかにする。

方法：の成人喘息間患者のうち、米国 TENOR 研究の分類に従い、中等症から重症で抗喘息薬で安定化している 1825 例と重症喘息の治療を十分しても安定化しない難治性喘息 461 例(全体の 18.3%が該当)を比較した。その背景と難治化因子を検討した。多重ロジスティック回帰分析で検討し、多因子の關与を検討した。国際比較は ENFUMOSA、SARP 研究結果と比較した。

結果・結論：欧州、北米との国際比較で AIA が重要な成人喘息の難治化因子と判明した。

・さらに日本人成人喘息では、特に女性の非アトピー型喘息において AIA が最も強い難治化因子であることが初めて証明された。

・今回 AIA が有意な難治化因子として特に女性において明確になった理由として、アスピリン過敏性を今回のほとんどの対象で正確に診断できていたためと考える。

・今後、女性、非アトピーの 2 つの重症化因子と AIA の病態機序との關連性を検討する必要がある。

A．研究目的

NSAIDs 過敏喘息、いわゆるアスピリン喘息(以下 AIA)は 臨床的に半数以上が重症難治性喘息であることが欧州と米国で報告されている。しかし、成人喘息全体からみた AIA の位置づけは明らかでなく、どの程度成人喘息の重症化に關与しているかも世界的にも不明である。

また AIA は女性に多く、アトピー素因患者に少ないことが判明しているが、それら(性別、アトピー)が難治化に關わっているかは不明である NSAIDs 過敏性を確実に診断した多数例

の患者集団において、他の重症化因子とともに統計学的手法を用いて明らかにする。

B．研究方法

国立病院機構相模原病院にて通院中の 3767 例の成人喘息間患者のうち、米国 TENOR 研究の分類に従い、中等症から重症で抗喘息薬で安定化している 1825 例と重症喘息の治療を十分しても安定化しない難治性喘息 461 例(全体の 18.3%が該当)を比較した。その背景と難治化因子を検討した。

多重ロジスティック回帰分析で検討し、多因子の関与を検討した。その国際比較を行った。また性別、アトピーの有無で検討した。国際比較は ENFUMOSA、SARP 研究結果と比較した。

(倫理面への配慮)

(独)国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。調査の個人情報情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。また倫理委員会での承認済みである。

### C. 研究結果

1. 成人喘息の難治化因子として、欧州、北米とともに AIA、非アトピーが世界共通の難治化因子であった(表 アレルギー免疫 2013)。

2. 日本人 AIA では、女性でのみ、特に非アトピーで非常に強い難治化因子(OR26.2)であることが初めて証明された。

しかし男性、女性のアトピーでは有意因子ではなかった(図 CEA 2012)。

The risk factors for severe uncontrolled adult asthma reported by European, US, and Japanese study

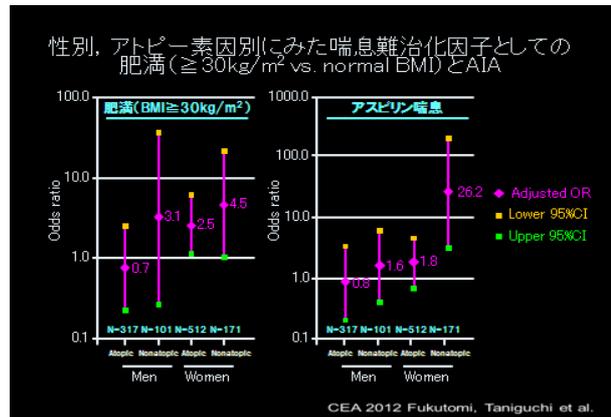
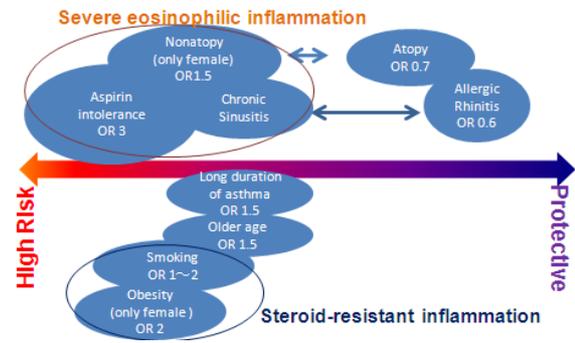
(n=number of severe uncontrolled asthmatics)

	ENFUMOSA (Europe) n=163	SARP (USA) n=204	Sagamihara (Japan) n=481*
Older age	No	Yes	Yes (male)
Long duration of asthma	ND	Yes	Yes
Gender	Female	No	No
Obesity	Yes (female)	No	Yes (female)
Aspirin intolerance	Yes	Yes	Yes
Nonatopy	Yes	Yes	Yes
Chronic Rhinosinusitis	Yes (female)	Yes	No
GERD	ND	Yes	ND

Yes: significant risk factors, No: not significant risk factors, ND: not studied

\* Fukutomi Y, Taniguchi M, et al. CEA 2012

Risk factors and protective factors for severe uncontrolled asthma in Japanese adult patients (Fukutomi, Taniguchi, Akiyama, et al. Sagamihara asthma database)



### D. 考察

欧州、北米との国際比較で AIA が重要な成人喘息の難治化因子と判明した。

・さらに日本人成人喘息では、特に女性の非アトピー型喘息において AIA が最も強い難治化因子であることが初めて証明された。

・今回 AIA が有意な難治化因子として特に女性において明確になった理由として、アスピリン過敏性を今回のほとんどの対象で正確に診断できていたためと考える。

・今後、女性、非アトピーの2つの重症化因子と AIA の病態機序との関連性を検討する必要がある。

### E. 結論

アスピリン喘息は欧州、北米、日本における共通した成人喘息の最も重要な難治化因子である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

「総括研究報告書」

G．研究発表 1．論文発表 参照のこと

2．学会発表

「総括研究報告書」

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

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息の難治化機序

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	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
	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・治療薬研究室	室長
	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
	三 田 晴 久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	特別研究員
	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

研究要旨：

背景・目的：アスピリン喘息(以下 AIA)が、海外だけでなく日本人成人喘息においても最も重要な難治化因子であることを報告した (CEA 2012)。しかし、AIA では、一部に非常に軽症例もあり、また非常に不安定な難治例もあり、何が難治化に関与しているのかは全く不明である。AIA の難治化因子を炎症性指標や臨床背景から明らかにし、難治化機序を解明する。

方法：対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 102 例。AIA 群は ATS 基準での非重症例 61 例、難治例 41 例の 2 群にわけ、炎症性マーカー (A 末梢血好酸球数、B 呼気 NO、C 尿中 LTE4、D マスト細胞活性化指標 (PGD2M)) さらにペリオスチン、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U - LTE4、背景因子などの比較を行った。年齢、性別、重症度をマッチさせ、負荷試験で NSAIDs 過敏が否定された非 AIA 77 例を対照とした。

結果・結論：AIA の難治化に CysLT 過剰産生が強く関与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が関与していることが初めて証明された。ペリオスチン (IL4/13 炎症) との関連は認めなかった。さらに CysLT 産生亢進には好酸球性炎症が有意に関連していた。その他にはアトピーが防御因子と判明した。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、AIA 難治化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。

A . 研究目的

アスピリン喘息(以下 AIA)が、海外だけでなく日本人成人喘息においても最も重要な難治化因子であることを報告した (CEA 2012)。

しかし、AIA では、一部に非常に軽症例もあり、また非常に不安定な難治例もあり、何が難治化に関与しているのかは全く不明である。AIA の難治化因子を炎症性指標や臨床背景から明らかにし、難治化機序を解明する。

マーカー (A 末梢血好酸球数、B 呼気 NO、C 尿中 LTE4、D マスト細胞活性化指標 (PGD2M)) さらにペリオスチン、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U - LTE4、背景因子などの比較を行った。

年齢、性別、重症度をマッチさせ、負荷試験で NSAIDs 過敏が否定された非 AIA 77 例を対照とした。

(倫理面への配慮)

臨床背景は(独)国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調査の個人情報情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。

B . 研究方法

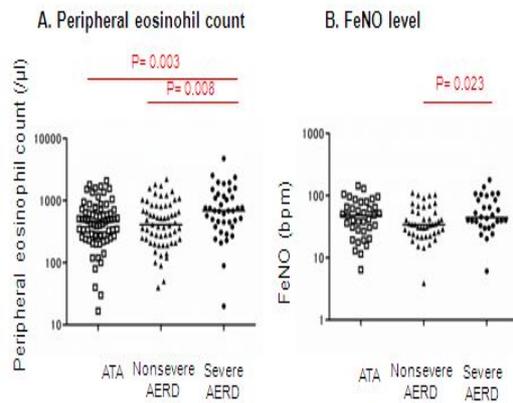
対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 102 例。AIA 群は ATS 基準での非重症例 61 例、難治例 41 例の 2 群にわけ、炎症性

また本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

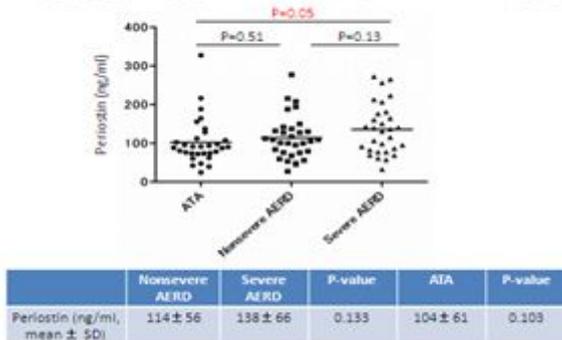
### C. 研究結果

好酸球性炎症(末梢血好酸球数、呼気NO)、U-LTE4 安定期、マスト細胞炎症(9α,11β-PGF2)が難治例で有意に亢進(増加)していた。しかし各種背景、アスピリン負荷閾値などは難治化への関与はなかった。ペリオスチンはAIAで非AIAに比し、有意に高値であったが難治化因子ではなかった。

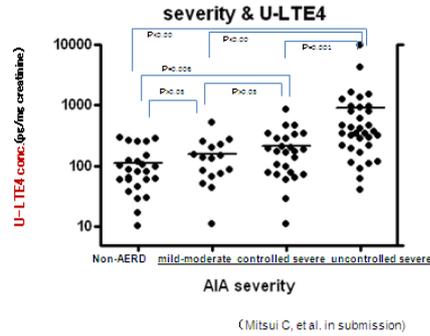
#### AIAの難治化の一因は強い好酸球性炎症 (末梢血好酸球数、呼気NO)



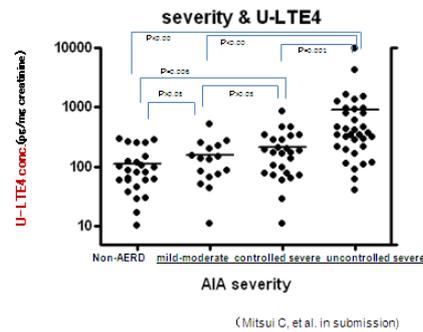
#### 難治性AIAではATAに比し血清Periostinが高値



By multi-logistic analysis, we determined that U-LTE4 concentration is a most important risk factor for severe uncontrolled asthma in AIA.

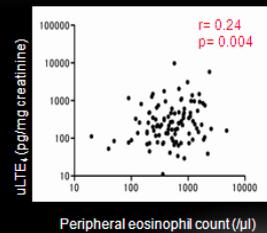


By multi-logistic analysis, we determined that U-LTE4 concentration is a most important risk factor for severe uncontrolled asthma in AIA.

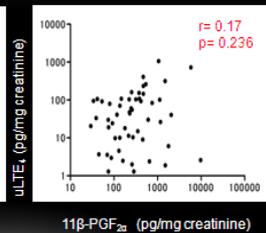


安定期のAIAにおいて、尿中LTE4は、末梢血好酸球数と相関する: 左図⇔PGD2M(マスト細胞活性化)とは相関しない: 右図

#### A. Peripheral eosinophil count and uLTE4 level



#### B. 11β-PGF2α and uLTE4 level



### D. 考察

AIAの難治化にCysLT過剰産生が強く関与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が関与していることが初めて証明された。ペリオスチン(IL4/13炎症)との関連は認めなかった。さらにCysLT産生亢進には好酸球性炎症が有意に関連していた。その他にはアトピ

ーが防御因子と判明した。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、AIA 難治化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。

#### E . 結論

AIA の難治化に CysLT 過剰産生が強く関与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が関与していることが初めて証明された。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

「総括研究報告書」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと

##### 2 . 学会発表

「総括研究報告書」

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

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息におけるフェノタイプの提唱

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 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  
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・治療薬研究室 室長  
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  
三 田 晴 久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 特別研究員

研究要旨：

背景・目的：アスピリン喘息(以下 AIA)は、好酸球性副鼻腔炎の合併や喘息難治例が多く、中年期の女性に発症しやすい。しかし、男性例、軽症例、非典型例も存在する。AIA においてもフェノタイプがあると仮定し、クラスター解析からその病型分類を試みた。

方法：対象：対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 102 例で、炎症性マーカー (A 末梢血好酸球数、B 呼気 NO、C 尿中 LTE4、D マスト細胞活性化指標 (PGD2M)) さらにペリオスチン、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U - LTE4、各種臨床背景因子でクラスター解析を行った。

結果・結論：クラスター 1：若年から中年期発症の比較的重症度が軽い群 (女性に多く、アレルギー性鼻炎や蕁麻疹併発例が多い)、クラスター 2；中年期以降の発症で難治群 (女性に多く、U - LTE4 高値例)、クラスター 3；高年発症の比較的重症度が軽い群 (半分は男性で、好酸球性副鼻腔炎症状が強く、中年から高年齢発症)の 3 つに分けられることが判明した。AIA にもフェノタイプが存在し、今後の AIA の個別化治療にこの情報は有用と思われる。今後、この成果は、別集団や別の人種での検証が望ましい。

A．研究目的

アスピリン喘息(以下 AIA)は、好酸球性副鼻腔炎の合併や喘息難治例が多く、中年期の女性に発症しやすい。しかし、男性例、軽症例、非典型例も存在する。AIA においてもフェノタイプがあると仮定し、クラスター解析からその病型分類を試みた。

(倫理面への配慮)

臨床背景は(独)国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調査の個人情報 は暗号化されており、保護には十分配慮した。

また本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

B．研究方法

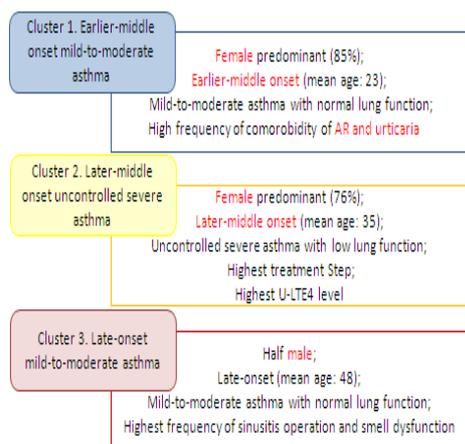
対象:アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 102 例で、炎症性マーカー(A 末梢血好酸球数、B 呼気 NO、C 尿中 LTE4、D マスト細胞活性化指標 (PGD2M)) さらにペリオスチン、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U - LTE4、各種臨床背景因子でクラスター解析を行った。

C．研究結果

図のように、クラスター 1：若年から中年期発症の比較的重症度が軽い群 (女性に多く、アレルギー性鼻炎や蕁麻疹併発例が多い)、クラスター 2；中年期以降の発症で難治群 (女性に多く、U - LTE4 高値例)、クラスター 3；高年発症の比較的重症度が軽い群 (半分は男性で、好酸球性副鼻腔炎症状が強く、中年から高年齢

発症)の3つに分けられることが判明した。

アスピリン喘息は3つのクラスターに分かれる



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

#### D . 考察

AIAにもフェノタイプが存在し、今後のAIAの個別化治療にこの情報は有用と思われる。今後、この成果は、別集団や別の人種での検証が望ましい。

#### E . 結論

AIAに3つフェノタイプが存在し、性別、重症度などにより分類できた。今後のAIAの個別化治療にこの情報は有用と思われる。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

1 . 論文発表

「総括研究報告書」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと

2 . 学会発表

「総括研究報告書」

G . 研究発表 2 . 学会発表 参照のこと

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

アスピリン喘息の臨床像と診断指針の作成

研究分担者	磯谷 澄 都	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	講師
研究協力者	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
	峯 澤 智 之	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	助教
	丹 羽 義 和	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	助手

研究要旨：

我々は昨年度、アスピリン喘息(AIA)の診断におけるNSAIDs負荷試験の感度、特異度を当院で負荷試験を施行した症例の診療録を後ろ向きに解析し、内服試験と吸入負荷試験の診断有用性を比較検討し報告した。その結果、内服試験は感度、特異度ともに優れており、吸入負荷試験は、特異度は優れているが感度は60-70%台とやや劣る結果であった。この検討の中で非AIA患者でも吸入負荷試験陽性となる偽陽性症例が約5%前後と少なからず存在することが判明した。

そこで今回、これらの偽陽性症例にどのような臨床背景があるのかを検討した。多変量解析を用いた解析では、1秒量が低い事が吸入負荷試験の偽陽性と有意に関連しており、1秒量が低い患者でのNSAIDs吸入負荷試験の結果には慎重な判断が必要であることが示された。また、近年の研究でNSAIDs負荷試験はASA(アスピリン)内服試験がより望ましいとされているが、アスピリン内服後の1秒量の低下が軽度の場合、判断に難渋し主治医の主観が診断に影響する可能性もある。そこで、そのような際にも客観的な判断ができるよう、Nizankowska Eらの診断基準を取り入れたNSAIDs負荷試験の判定基準の妥当性を新規の症例を追加し検討した。Nizankowska Eらの診断基準を取り入れたAIA診断基準を用いると、追加症例を加えた検討で内服試験の感度はさらに上昇し、1秒量低下が軽度の場合でも、AIAか否かを客観的に判断しやすくなると考えられた。

A．研究目的

我々は昨年度、アスピリン喘息(AIA)の診断におけるNSAIDs負荷試験の有用性を検討する目的で、その感度、特異度につき後ろ向きに検討した。その結果、内服試験は感度、特異度ともに優れていたが、吸入負荷試験は、特異度は優れているが感度は60-70%台とやや劣る結果であった。吸入負荷試験は文献的にも感度約65%、特異度約95%と報告されており、我々の検討結果は従来の報告とほぼ一致していた。この検討の中で非AIA患者でも吸入負荷試験陽性となる偽陽性症例が5%前後と少なからず存在した。今回、これらの偽陽性症例にどのような臨床背景があるのかを検討した。

またNSAIDs負荷試験は、近年、ASA内服試験が望ましいとの報告が多いが、1秒量の低

下が軽度の場合、判断に難渋し主治医の主観が診断に影響する可能性もある。そこで、そのような際にも客観的にAIAか否かを判断できるよう、NSAIDs負荷試験の判定基準に関しても見直し検討を試みた。

B．研究方法

1) 方法：当院通院中の患者の診療録から性別、年齢、鼻合併症の有無、投薬状況、重症度、NSAIDs負荷試験の結果などについて後ろ向きに調査、検討した。

2) 対象：当院通院歴のある非AIA患者783名の内、トルメチンおよびスルピリン吸入負荷試験あるいはアスピリン内服試験を行った症例

を対象とした。

(倫理面への配慮)

NSAIDs 負荷試験被験者には研究の目的や方法、意義に関して説明し、同意を得た上で研究対象とした。NSAIDs 過敏症の確定のためのスルピリンおよびトルメチン吸入負荷試験は、当院では気管支喘息患者に対してほぼルーチンに実施している検査であるが、アスピリン内服試験は別途文書による同意を得て施行した。

## C. 研究結果

### 1) 偽陽性症例に関して

トルメチン吸入負荷試験では偽陽性者は18名(約4%)、スルピリン吸入負荷試験では28名(約6%)存在した(別紙: Fig.1)。単変量解析では、トルメチン吸入負荷試験の偽陽性者は全身ステロイド使用群、重症者、1秒量が低い患者に関連性があり(別紙: Table1)、スルピリン吸入負荷試験の偽陽性者も、単変量解析では1秒量が低い患者群に関連していた(別紙: table3)。多変量解析では1秒量が低い事のみが吸入負荷試験偽陽性と関連する因子であった(別紙: Table2、4)。

### 2) AIA 診断基準に関して

NSAIDs 負荷試験における NSAIDs の投与方法には吸入・内服・静注・鼻腔投与など種々ある。過去の報告から考察すると気管支吸入、鼻腔投与は安全であること、特異度が高いことが長所であるが、気管支外症状を見つけることができない事や、感度が60~80%前後でやや劣る点が難点である。当科における気管支吸入試験でも特異度は高かったが、感度は70%前後であった。内服試験は感度、特異度ともに優れ、試験中は慎重な観察が必要であるが、医師の監視下で行えば安全に施行でき、非常に有用である。しかし、1秒量の低下が軽度の場合、

判断に難渋し主治医の主観が診断に影響する可能性もある。そこで、そのような際にも客観的にAIAか否かを判断できるよう、アスピリン内服負荷試験症例を追加し、判定基準に関しての見直しを検討した。

### <アスピリン(ASA)内服試験法>

Stevenson、谷口らの内服試験を若干改変した。

原則入院で行う。第1日目の午前中は、入院時諸検査を行い、1秒率が70%以上あればplaceboから開始する。午後からさらに2.5~3時間ごとにplacebo内服を行い、30分毎に1秒量の測定と症状の観察を行う。placebo内服で10%以上の自然低下がなければ第2日目に入る。第2日目はアスピリン15mgから開始し2.5~3時間ごとに倍量に増量する。同様に30分毎に症状観察、1秒量測定を行う。

診断基準としては現在谷口らの基準によると1)1秒量が基準値の20%以上低下、2)1秒量が基準値の15%以上低下ならびに気管支外症状(鼻閉、鼻汁、顔面紅潮、結膜充血など)を認めた場合、3)1秒量は低下しないものの、他の症状(鼻、消化器、皮膚症状、胸痛、咳など)が明らかに出現し負荷量の増量とともに、その症状の悪化を認めた場合となっている。

1)、2)の場合は判断に迷うことはないと思われるが、3)の場合、やや客観性に乏しいため判断が難しく、主治医の主観が影響する懸念もある。そこで、Nizankowska Eらの診断基準を取り入れ、3)を若干変更し、1秒量が基準値の15%以上低下しなくてもFig.2に記載した鼻、眼、腹部、皮膚症状などを認め、これらの症状を点数化し、24点満点中12点以上の場合に陽性と判断した。これにより、1秒量の低下が軽度の場合でも、より客観的にAIAか否かを判断がしやすくなると考えられる。この基準を用いた当科におけるASA内服試験では感度96.0%、特異度100%であり、感度が昨年検討よりさらに上昇した(別紙: Fig.3)。

## D . 考察

### 1) 偽陽性症例に関して

NSAIDs 気管支吸入負荷試験において非 AIA 患者でも吸入負荷試験陽性となる偽陽性症例(約 5%前後)にどのような臨床背景があるのか検討した。当初、これらの偽陽性者の臨床背景として重症例や気道過敏性がより亢進している症例が多いのではないかと推察し解析を行ったが、重症度、気道過敏性あるいは鼻合併症(鼻炎、副鼻腔炎、鼻茸)や投薬内容などは偽陽性と有意な関連は得られず、1 秒量が低い事のみが関連した。今後、NSAIDs 吸入試験を行う際、1 秒量の低い患者における判定は慎重に行う必要があると考えられた。

### 2) ASA 内服試験陽性判定基準

今回作成した Nizankowska E らの報告を取り入れた内服試験での陽性判定基準を用いれば、1 秒量の低下が軽度の場合でも、客観的に AIA か否かを判断しやすくなると考えられると思われる。しかし ASA 内服試験を実際に行っていると Nizankowska E らの診断基準にも記載のない、咳や下痢・腹痛などを認める事がしばしばあり、これらの症状も基準に含めるか、今後さらに検討の必要があると思われた。

## E . 結論

### 1) 吸入負荷試験での偽陽性症例に関して

1 秒量の低い患者での NSAIDs 吸入負荷試験における AIA の診断は慎重な判断を要する。

### 2) ASA 内服試験の診断基準に関して

内服試験が現時点では最も有用性が高いと考えられるが、気管支外症状を認める事もしばしばあり、1 秒量の低下が軽度の場合の診断基準を本邦において標準化する必要があると思われた。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

1) Isogai S, Hayashi M, Yamamoto N, Morishita M, Minezawa T, Okamura T, Hoshino T, Okazawa M, Imaizumi K. Upregulation of CD11b on eosinophils in aspirin induced asthma. Allergol Int. 62(3):367-73,2013

### 2 . 学会発表

1) アスピリン喘息(AIA)の診断とその問題点. 2013 年アスピリン不耐性・難治性喘息研究会. 東京都

2) 当院における気管支喘息患者に対する NSAIDs 負荷試験(吸入・内服)の検討. 第 53 回呼吸器学会学術講演会. 東京都

## 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

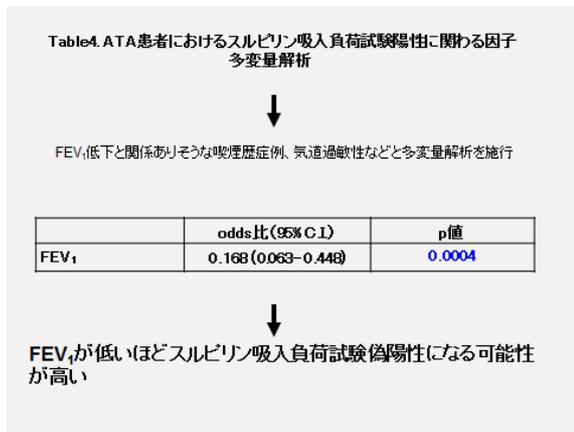
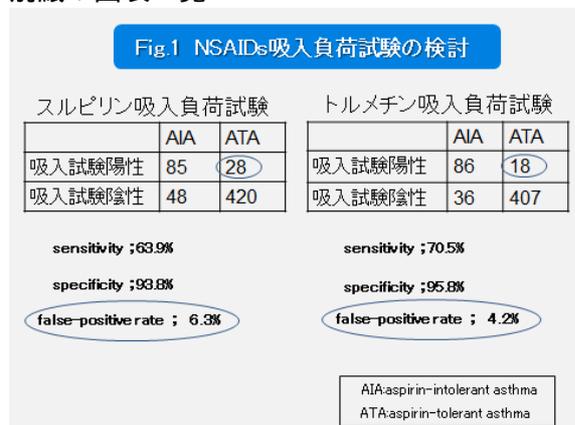
### 2 . 実用新案登録

なし

### 3 . その他

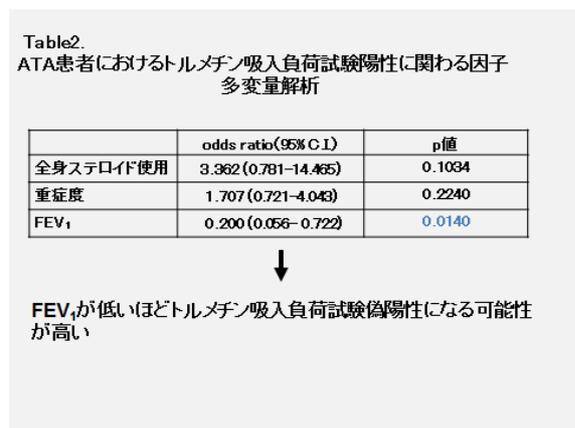
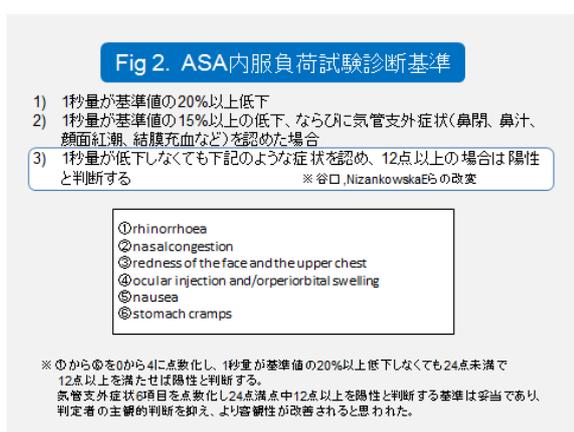
なし

別紙：図表一覧



**Table1. ATA患者におけるトルメチン吸入負荷試験陽性に関わる因子 単変量解析**

	odds ratio(95% C.I)	p値
鼻炎	8.917(NA)	0.9757
全身ステロイド使用	3.964 (1.337-11.751)	0.0130
重症度	2.374 (1.102-5.111)	0.0271
鼻茸	1.487 (0.458-4.824)	0.5086
Eo(%)	1.020 (0.939-1.109)	0.6367
ICS (inhaled corticosteroid)	1.002 (0.999-1.005)	0.1110
IgE	1.000 (0.999-1.000)	0.7107
喫煙	0.967 (0.350-2.675)	0.6003
logPC20(Mch)	0.703 (0.276-1.783)	0.4596
副鼻腔炎	0.533 (0.117-2.423)	0.4157
anti-LTRA (Leukotriene receptor antagonist)	0.460 (0.104-2.038)	0.3064
FEV <sub>1</sub>	0.350 (0.163-0.750)	0.0069



**Table3. ATA患者におけるスルピリン吸入負荷試験陽性に関わる因子 単変量解析**

	odds比(95% C.I)	p値
全身ステロイド使用	2.095 (0.753-5.829)	0.1565
副鼻腔炎	1.117 (0.425-2.934)	0.8225
鼻茸	1.026 (0.366-2.876)	0.9616
ICS	1.001 (0.998-1.004)	0.4640
IgE	0.999 (0.998-1.000)	0.1657
重症度	0.974 (0.624-1.519)	0.9073
Eo(%)	0.949 (0.861-1.046)	0.2949
鼻炎	0.906 (0.347-2.362)	0.8394
logPC20	0.703 (0.276-1.783)	0.4596
喫煙	0.548 (0.226-1.328)	0.1832
FEV <sub>1</sub>	0.350 (0.163-0.750)	0.0069
anti-LTRA	0.119 (0.026-1.501)	0.1173

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

アスピリン喘息の負荷試験、リジン-アスピリン静注負荷試験の評価

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	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
	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
	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
	三田晴久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	特別研究員
	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

研究要旨：

背景・目的：AIAの確定診断には、全身負荷試験、それも内服負荷試験がゴールドスタンダードである。しかし、内服負荷試験には、2-3日の期間が必要であり、時に強い誘発症状や遷延化した気道症状を呈するため、実施専門医や被験者への負担が大きい。谷口がすでに考案して過去での実施件数も多い全身負荷試験の静注負荷試験とすでに世界の標準である内服負荷試験、また気管支吸入負荷試験の比較を、別の機会と同じ患者で施行したAIA患者で比較し、その有用性、安全性を検討する。

結果：経口負荷試験と静注方法の同一例での比較であるが、やはり後者の回復が非常に早く、肺機能低下も軽度であった。吸入方法と静注方法の比較では、どちらも5時間から6時間で肺機能は負荷前にほぼ戻っており、両者とも迅速に肺機能低下回復を示した。また肺機能低下の程度は両者に差がなかった。しかし気管支吸入では、気管支外症状の同定(GI症状、上気道症状、皮膚症状)の同定は不可能であった。

結論：経口負荷試験、静注負荷試験、気管支吸入試験の3者の比較では、静注負荷試験が、3者の長所(安全性、早い反応、気管支外症状の同定可能)を有していたことから、最も有用性が高いと判断された。また静注負荷試験のみ施行例での安全性も確認できたことから、実施臨床で負荷試験として用いるべき検査方法として提唱したい。

A. 研究目的

背景：AIAの確定診断には、全身負荷試験、それも内服負荷試験がゴールドスタンダードである。しかし、内服負荷試験には、2-3日の期間が必要であり、時に強い誘発症状や遷延化した気道症状を呈するため、実施専門医や被験者への負担が大きい。

目的：谷口がすでに考案して過去での実施件数も多い全身負荷試験の静注負荷試験とすでに世界の標準である内服負荷試験、また気管支吸入負荷試験の比較を、別の機会と同じ患者で施行したAIA患者で比較し、その有用性、安全性を検討する。

B. 研究方法

既報のLアスピリン静注負荷試験[1日間]とアスピリン内服負荷試験(2-3日間)またLアスピリン気管支吸入負荷試験[数時間]の比較を、1週間異常の間隔で同じ患者で施行したAIA患者21例において比較し、その有用性、安全性を検討する。また経時的に肺機能、症状観察と評価を行い、同時に尿中LTE4を既報の方法により測定した。

(倫理面への配慮)

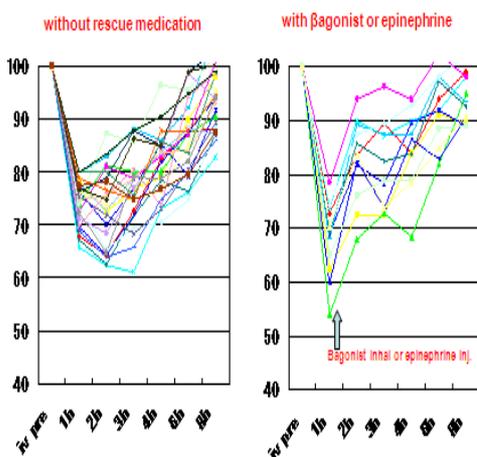
検査結果や臨床背景は(独)国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調

査の個人情報 は暗号化されており、保護には十分配慮した。また本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

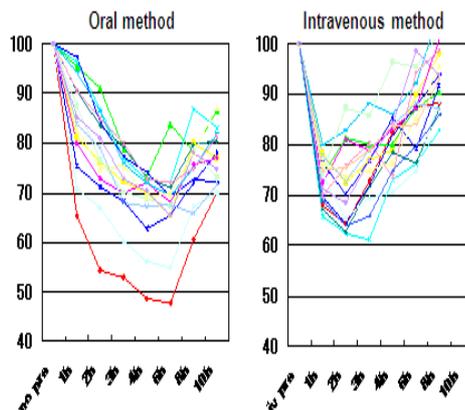
### C . 研究結果

図 1 は静注方法による肺機能低下を無治療で対応した症例 [ 左 ] とエピネフリンや  $\beta$  吸入を要した AIA 症例 [ 右 ] に分けて、肺機能推移を図示した。全例 6 時間後にはほぼ前値に復し、非常に経過が早く、安全であることが確認できた。図 2 は経口負荷試験と静注方法の同一例での比較であるが、やはり後者が回復が非常に早く、肺機能低下も軽度であった。図 3 は吸入方法と静注方法の同一人での比較であるが、どちらも 5 時間から 6 時間で肺機能は負荷前にほぼ戻っており、両者とも迅速に肺機能低下回復を示した。また肺機能低下の程度は両者に差がなかった。しかし気管支吸入では、気管支外症状の同定 ( GI 症状、上気道症状、皮膚症状 ) の同定は不可能であった。

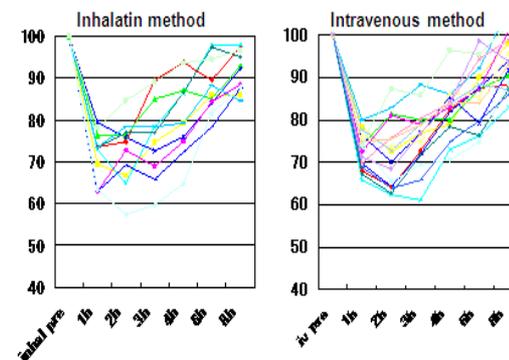
**Fig1: Intravenous provocation tests**  
— without and with rescue medication —



**Fig2: Oral provocation v.s. intravenous provocation**  
without rescue medication on provoked attack  
- performed on the same AIA patients at different times -



**Fig3: Bronchial inhalation v.s. intravenous provocation tests**  
without rescue medication  
- performed on the same AIA patients at different times -



### D . 考察

経口負荷試験、静注負荷試験、気管支吸入試験の 3 者の比較では、静注負荷試験が、3 者の長所 ( 安全性、早い反応、気管支外症状の同定可能 ) を有していたことから、最も有用性が高いと判断された。

また静注負荷試験のみ施行例での安全性も確認できたことから、実施臨床で負荷試験として用いるべき検査方法として提唱したい。

## E . 結論

経口負荷試験、静注負荷試験、気管支吸入試験の3者の比較では、静注負荷試験が、3者の長所(安全性、早い反応、気管支外症状の同定可能)を有していたことから、最も有用性が高い。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

「総括研究報告書」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと

### 2 . 学会発表

「総括研究報告書」

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

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

尿や血液検体を用いたアスピリン喘息診断の可能性

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	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
	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
	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
	三 田 晴 久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	特別研究員
	梶 原 景 一	国立病院機構相模原病院臨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臨床研究センター病態総合研究部	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

研究要旨：

背景：アスピリン喘息（AIA）の診断は、未だに負荷試験、それも全身負荷試験でしか確定できない。しかしその負担は大きい。すでに AIA では U - LTE4 増加とともに尿中 LXs 濃度が特異的に低下していることを発見した（CEA2012）。別項にて AIA では特異的に血小板活性化が生じていることを見出した。

目的：AIA での 2 つの特異的病態である 尿中メディエーターの不均衡（CysLT 増加、LXs 低下）末梢血血小板活性化指標(別項で報告)と利用して、尿検体、血液検体での AIA の確定診断が可能かを検討する。

結果・結論：U - LTE4 単独、尿中 LTE4/LXs、血小板活性化指標(末梢血)の 3 者では、尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れていた。しかし、血小板活性化因子も他の測定項目と組み合わせると特異度、感度が上昇した。負荷試験は、かなり一般的でないため、このような簡単に採取でき保存可能な検体による AIA 診断方法は将来の発展が期待される。

A．研究目的

背景：アスピリン喘息（AIA）の診断は、未だに負荷試験、それも全身負荷試験でしか確定できない。しかしその負担は大きい。すでに AIA では U - LTE4 増加とともに尿中 LXs 濃度が特異的に低下していることを発見した（CEA2012）。別項にて AIA では特異的に血小板活性化が生じていることを見出した。

目的：AIA での 2 つの特異的病態である 尿中メディエーターの不均衡（CysLT 増加、LXs 低下）末梢血血小板活性化指標(別項で報告)と利用して、尿検体、血液検体での AIA の確定診断が可能かを検討する。

B．研究方法

尿検体での AIA 診断、尿中 LTE4 とリポキシン濃度測定は既報の方法で施行。

血液での血小板活性化指標は、より簡便な液性因子で測定した（別項参照）。

対象は AIA25 例、非 AIA23 例である。

（倫理面への配慮）

検査結果や臨床背景は(独)国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。また本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

### C. 研究結果

図1はAIAと非AIAの尿中LTE4/LXsを示している。AIAで特異的にその比が低下していることを見出した。その比で図2に示すようにAIA診断を試みたところ、尿中LTE4単独よりも、その比を用いることで、診断の特異性感度ともに上昇し、非常に有用な診断指標と判明した。

一方、血小板活性化もAIAで特異的に生じていることを見出した(図3)。その液性因子を用い、血液での診断を試みた(図4)。それでは、尿中LTE4よりもやや診断能力に劣っていたが、尿中LTE4と組み合わせることで特異度、感度ともに上昇し、一定の診断能力があることが判明した。ただし尿中LTE4/LXsが最も特異度、感度ともに優れていた(図2)。

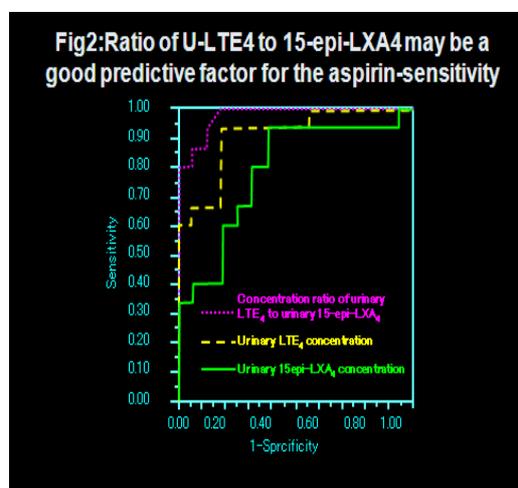
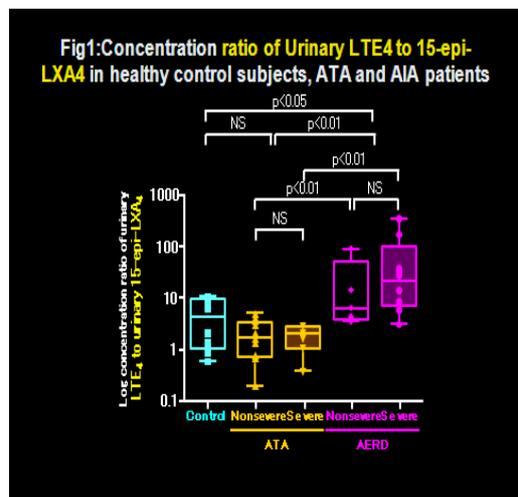


Fig.3 AIAと非AIAの血小板活性化液性因子の比較

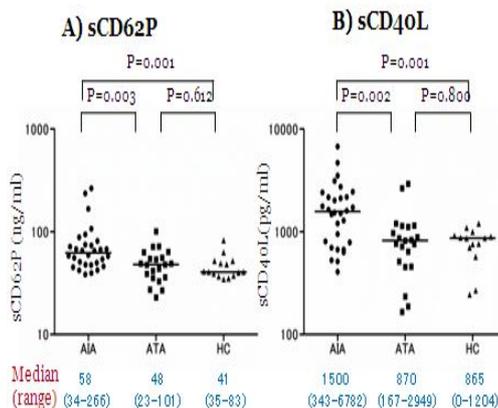
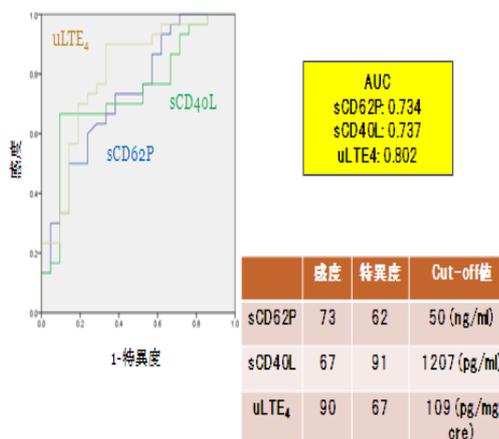


Fig. 4: 血小板活性化指標と尿中LTE4によるAIA診断精度の比較



### D. 考察

U-LTE4単独、尿中LTE4/LXs、血小板活性化指標(末梢血)の3者では、尿中LTE4/LXsが最も特異度、感度ともに優れていた(図1)。しかし、血小板活性化因子も他の測定項目と組み合わせると特異度、感度が上昇した。負荷試験は、かなり一般的でないため、このような簡単に採取でき保存可能な検体によるAIA診断方法は将来の発展が期待される。

## E . 結論

U - LTE4 単独、尿中 LTE4/LXs、血小板活性化指標（末梢血）の 3 者では、尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れており、負荷試験が一般的でない現在、このような簡単に採取でき保存可能な検体による AIA 診断方法は将来の発展が期待される。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

「総括研究報告書」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと

### 2 . 学会発表

「総括研究報告書」

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

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

アスピリン喘息の遺伝的背景(遺伝子多型の検索)

研究分担者 玉利真由美 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  
研究協力者 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

研究要旨:

アスピリン喘息の科学的な病態解明および新たな治療法や予防法の開発を目的とし、ゲノムワイド関連解析を行った。75個のSNPでValidation studyを行い、メタ解析を行った。ゲノムワイド水準( $P < 5 \times 10^{-8}$ )を満たすSNPは認めなかったが、8個のSNPで $P < 1 \times 10^{-4}$ の関連を認めた。また、最も関連が強かったのはHLA領域に存在するSNPであった( $r^2 = 0.8$ ,  $P = 4.8 \times 10^{-6}$ )。マイクロアレイ解析により、アスピリン喘息合併好酸球性副鼻腔炎のポリープでアスピリン喘息非合併好酸球性副鼻腔炎ポリープおよび非好酸球性副鼻腔炎ポリープにくらべ、2倍以上のmRNAの発現上昇を認める遺伝子群2,764個(うち273個がケモカイン・サイトカイン関連)を同定した。

A. 研究目的

アスピリン喘息はしばしば重症喘息および難治再発性の好酸球性副鼻腔炎を合併し、社会生活に影響をおよぼすことからその科学的な病態解明および新たな治療法や予防法の開発が待たれている。一方、アスピリン喘息に合併することが多い好酸球性副鼻腔炎に伴う鼻ポリープは重症喘息の病態を反映する組織として注目されている。本研究はGWAS、およびマイクロアレイの手法を用いて、アスピリン喘息の病態に関連する遺伝子群を同定し、疾患発症の機序を科学的に解明し、新しい治療法の開発へ向けてエビデンスを提示していくことを目的とする。

B. 研究方法

153例のアスピリン喘息症例と3,304例のコントロールについてIllumina HumanHap610-Quad ChipによりGWASを行いアスピリン喘息との関連領域について探索を行なった。アスピリン喘息の診断は少なくとも2つの異なる非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)により喘息

発作が出現した既往をもつ症例、またはアスピリン負荷試験陽性例とした。Quality controlを行い、433,543個のSNPsについてCochrane-Armitage trend testにより関連解析を行なった。本年度はアスピリン喘息を37例追加し、GWASの結果、 $P < 1 \times 10^{-4}$ を示した75個のTagSNPs( $r^2 \geq 0.8$ )を選出し、ケース178例、コントロール24,608例を用いてValidation studyを行い、メタ解析を行った。また、好酸球性副鼻腔炎のポリープ(アスピリン喘息合併例および非合併例)、非好酸球性鼻ポリープを採取し、3'IVT Express kitを用いてcDNAを合成しマイクロアレイ解析(PrimeView Human Gene Expression Array)を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行い、当該実施機関の倫理委員会の承認を受けたうえで研究を行っている。

## C . 研究結果

Validation study後のメタ解析において、ゲノムワイド水準 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) を満たすSNPは認めなかったが、8個のSNPが  $P < 1 \times 10^{-4}$  の強さの関連を示した。その内7個はHLA領域内のSNPであり、1個は2q21に存在していた。最も関連が強かったのはHLA領域に存在するSNP (rs2281389,  $P = 4.8 \times 10^{-6}$ ) であった。マイクロアレイにより発現を検討した。アスピリン喘息非合併好酸球性副鼻腔炎ポリープと非好酸球性副鼻腔炎ポリープ間で発現量の差が2倍以内、かつアスピリン喘息合併好酸球性副鼻腔炎のポリープで2倍以上のmRNAの発現上昇を認める2764個(うち273個がケモカイン・サイトカイン関連)の遺伝子群が同定された。

## D . 考察

2013年に韓国のグループから、アスピリン喘息のGWASの結果が報告され、最も関連の強かったSNPとしてHLA-DPB1領域のrs1042151 ( $P = 5.11 \times 10^{-7}$ ) が報告された (Human genetics 2013; 132: 313-321)。日本人の集団において6p21.3のHLA領域に存在する最も関連の強かったSNPは韓国人の集団で報告されたSNPの比較的近傍(約785kb)に位置していた。

鼻ポリープは重症喘息のsurrogate tissueとして注目されている。今後もサンプル採取を引き続き行い、結果の検証を行なっていく。

## E . 結論

計331例のアスピリン喘息と計27,912例のコントロール例においてゲノムワイド関連解析を行なった。本年度は37症例を追加し、Validation studyを行った。

韓国のグループが行ったGWASで最も強い関連を示したSNPの近傍(785kb)に日本人

でも  $P = 4.8 \times 10^{-6}$  の関連を示すSNPが、存在していた。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

1) Park HW, Dahlin A, Tse S, Duan QL, Schuemann B, Martinez FD, Peters SP, Szeffler SJ, Lima JJ, Kubo M, Tamari M, Tantisira KG. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2014. In press

2) Hayashi M, Hirota T, Saeki H, Nakagawa H, Ishiujii Y, Matsuzaki H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Tamari M. Genetic polymorphism in the TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. J Dermatol Sci. 2014;73:264-5.

3) Wu AC, Himes BE, Lasky-Su J, Litonjua A, Peters SP, Lima J, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Qiu W, Weiss ST, Tantisira K. Inhaled corticosteroid treatment modulates ZNF432 gene variant's effect on bronchodilator response in asthmatics. J Allergy Clin Immunol. 2013; in press.

4) Tanaka S, Hirota T, Kamijo A, Ishii H, Hatsushika K, Fujieda S, Ishitoya J, Masuyama K, Tamari M. Lung Functions of Japanese Patients with Chronic

Rhinosinusitis Who Underwent Endoscopic Sinus Surgery. *Allergol Int.* 2013 Nov 25 in press.

5) Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genome-Wide Association Study for Levels of Total Serum IgE Identifies HLA-C in a Japanese Population. *PLoS One.* 2013;8:e80941.

6) Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Tomita K, Yokoyama A, Ohnishi H, Nakano Y, Oguma T, Hozawa S, Nagasaki T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Izuhara Y, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:305-12.

7) Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodríguez E, Matanovic A, Marenholz I, Hübner N, Schaarschmidt H, Novak N, Michel S, Maintz L, Werfel T, Meyer-Hoffert U, Hotze M, Prokisch H, Heim K, Herder C, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Nakamura Y, Tsoi LC, Stuart P, Elder JT, Sun L, Zuo X, Yang S, Zhang X, Hoffmann P, Nöthen MM, Fölster-Holst R, Winkelmann J, Illig T, Boehm BO, Duerr RH, Büning C, Brand S, Glas J, McAleer MA, Fahy CM, Kabesch M, Brown S, McLean WH, Irvine AD, Schreiber S, Lee YA, Franke A, Weidinger S.

High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2013;45:808-12.

8) Saeki H, Hirota T, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genetic polymorphisms in the IL22 gene are associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci.* 2013 Aug;71(2):148-50.

9) Himes BE, Sheppard K, Berndt A, Leme AS, Myers RA, Gignoux CR, Levin AM, Gauderman WJ, Yang JJ, Mathias RA, Romieu I, Torgerson DG, Roth LA, Huntsman S, Eng C, Klanderman B, Ziniti J, Senter-Sylvia J, Szeffler SJ, Lemanske RF Jr, Zeiger RS, Strunk RC, Martinez FD, Boushey H, Chinchilli VM, Israel E, Mauger D, Koppelman GH, Postma DS, Nieuwenhuis MA, Vonk JM, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Litonjua AA, Tantisira KG, Raby BA, Bleecker ER, Meyers DA, London SJ, Barnes KC, Gilliland FD, Williams LK, Burchard EG, Nicolae DL, Ober C, DeMeo DL, Silverman EK, Paigen B, Churchill G, Shapiro SD, Weiss ST. Integration of mouse and human genome-wide association data identifies KCNIP4 as an asthma gene. *PLoS One.* 2013;8:e56179.

10) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are

associated with allergic rhinitis in the Japanese population. Allergy. 2013;68:92-100.

11) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. A Distinct Sensitization Pattern Associated with Asthma and the Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Genotype. Allergol Int. 2013;62:123-30.

12) Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. Allergol Int. 2013;62:21-28. 英文総説

13) 玉利真由美, 広田朝光: ゲノムワイド関連解析と呼吸器疾患 別冊 医学のあゆみ 呼吸器疾患, 61-63, 2013. 日本語総説

14) 広田朝光, 田中翔太, 玉利真由美: 私は思う 遺伝子解析の現在の問題点と今後の展望. アレルギーの臨床, 33(6), 571-574, 2013. 日本語総説

15) 広田朝光, 田中翔太, 玉利真由美: アレルギー疾患発症関連遺伝子のトピックス 喘息, 26(1), 13-16, 2013. 日本語総説

16) 広田朝光, 玉利真由美: ゲノム研究から見たバイオマーカー(専門医のためのアレルギー学講座) アレルギー, 62(5), 532-538, 2013. 日本語総説

17) 広田朝光, 玉利真由美: 疾患概念と病因論: ゲノム解析 最新医学(最新医学社) 68(6), 1072-1078, 2013. 日本語総説

18) 広田朝光, 玉利真由美: 喘息の全ゲノム関

連解析 GWASの解説 -日本の報告と世界の報告- 呼吸器疾患最新の治療 2013-2015(南江堂) 32-38, 2013. 日本語総説

19) 玉利真由美, 田中翔太, 角大治朗, 広田朝光: III. 診断の進歩 ゲノムワイド関連解析と呼吸器多因子疾患 呼吸, 32(3), 274 -284, 2013. 日本語総説

## 2. 学会発表

1) アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析-アトピー関連領域と成人喘息関連領域-, 第53回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム閉塞性肺疾患の多様性とフェノタイプ 2013, 有楽町 東京. 玉利真由美

2) Genetic Study of Allergic Diseases, Taiwan-Japan Joint Symposium on BioBank and Genomic Medicine in Academia Sinica 2013, 台北 台湾. Mayumi Tamari

3) ゲノムワイド関連解析によるアトピー性皮膚炎関連遺伝子の同定, 第112回日本皮膚科学会総会 教育講演23 アトピー性皮膚炎: バリア障害による表皮と免疫のクロストーク 2013, 横浜 神奈川. 玉利真由美

4) Genomics in Allergic Disease, Symposium 24 World Allergy Forum, Omics in Allergic Disease, European Academy of Allergy and Clinical Immunology & World Allergy Organization World Allergy & Asthma Congress 2013, ミラノ イタリア. Mayumi Tamari

5) アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析, 第34回日本炎症・再生医学会 シンポジウム4 炎症性疾患の再生のゲノム・エピゲノム解析の現状と展望 2013, 宝ヶ池 京都. 玉利真由美

6) アトピー性皮膚炎のゲノム解析の現状, 特別講演 九州大学皮膚科学教室 かゆみ研究会 2013, 博多 福岡. 玉利真由美

7) Genome-Wide Association Study of Allergic Diseases, 8th RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2013, Interface between Immune System and Environment 2013, 横浜 神奈川. Mayumi Tamari

8) アレルギー疾患の遺伝要因 ゲノムワイド関連解析を中心に, 第64回東海小児アレルギー-談話会 特別講演 2013, 名古屋 愛知. 玉利真由美

9) Genome-Wide Association Study of Allergic Diseases, Plenary Lecture 1 第50回日本小児アレルギー学会 2013, 横浜 神奈川. 玉利真由美

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

PGE2 低下、COX 発現低下モデル (AERD 類似モデル) における病態解析

研究分担者 成 宮 周 京都大学 特任教授

研究要旨:

本研究では、PGE2 の免疫およびアレルギー炎症における役割を同定し、この役割が“ PGE2 低下、COX 発現低下モデル (AERD 類似モデル) における病態 ” にどう反映されるかを明らかにする。本年度は、PGE2 による Th17 細胞の増幅促進作用の分子機構につき検討を行なった。その結果、PGE2 が、TGFβ と IL-6 により誘導された Th17 細胞の IL-23 による増幅を用量依存的に促進すること、この促進作用は、EP2 と EP4 選択アゴニストで再現できること、上記 PGE2 による Th17 細胞の増幅は、PKA (A キナーゼ) 阻害薬で阻害され、dibutyl-cAMP および PKA アゴニストで模倣されたことから cAMP-PKA 経路を通っていること、上記 PGE2-cAMP 経路は CREB, CRTC2 依存性に IL-23 受容体サブユニット、IL-23R の誘導を起こすこと、さらに、PGE2-cAMP による IL-23R mRNA の誘導が蛋白合成阻害薬で抑制されること、を見出した。これらの結果は、PGE2 が T 細胞上の EP2/EP4 受容体に働き、cAMP-PKA-CREB/CRTC2 経路を動かして未同定の蛋白の転写を促進、この蛋白が IL-23R 遺伝子の転写に働いている可能性を明らかにしたものである。

A . 研究目的

本分担研究では、PGE2 の免疫およびアレルギー炎症における役割を同定し、その低下がいかにして NSAIDs 過敏性気道疾患の発症に結びつくかを明らかにする。NSAIDs 過敏性気道疾患は Th2 リンパ球依存性アレルギー疾患である。T リンパ球 subset には、Th2 リンパ球のほか Th1 リンパ球や Th17 リンパ球があり、PGE2 の低下がこれら T リンパ球サブセットのバランスに影響していることが考えられる。我々は、以前、PGE2 が Th1 細胞の分化促進に働くことを見出し、その分子機構を本研究で明らかにした。本年度は、PGE2 の Th17 リンパ球に対する作用と分子機構の詳細を明らかにすることを目的とした。

B . 研究方法

マウス脾臓から採取した Naive T 細胞を材料とし、これを TGFβ と IL-6 の存在下で培養することで Th17 分化を誘導し、誘導した Th17 細胞を IL-23 存在下で培養することで、

Th17 細胞を増幅する。このとき、IL-23 による Th17 細胞増幅に対する PGE2 の作用を、PGE2 の 4 種の受容体に対する選択的アゴニスト、それぞれの欠損マウス、下流のシグナル伝達の阻害薬を用いて検討した。

上記結果をもとに cAMP の T 細胞 IL-23R の誘導機構を、蛋白合成阻害薬、microarray を用いた網羅的遺伝子発現解析、下流分子の RNAi を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、京都大学医学研究科の動物実験ガイドラインに基づき京都大学実験動物委員会の審査を受け承認されて実施した。

C . 研究結果

1. PGE2 は、TGFβ と IL-6 により誘導された Th17 細胞の IL-23 による増幅を用量依的に促進した。この促進作用は、EP2 と EP4 選択アゴニストで再現できた。

2. 上記 PGE2 による Th17 細胞の増幅は、PKA(A キナーゼ)阻害薬で阻害され、dibutyl-cAMP および PKA アゴニストで模倣されたことから cAMP-PKA 経路を通っていることが示唆された。

3. 上記 PGE2-cAMP 経路による IL-23 作用の増幅のメカニズムとして、これらによる IL-23 受容体サブユニット、IL-23R、の誘導を見出した。さらに、PGE2-cAMP による IL-23R mRNA の誘導が蛋白合成阻害薬で抑制された。

4. cAMP-PKA 経路の下流にある転写因子 CREB の RNAi による枯渇により cAMP による IL-23R mRNA の誘導は抑制された。

#### D . 考察

Th17 細胞は様々な免疫炎症に関与する T 細胞集団であり、TGFβ と IL-6 によって naïve T 細胞より分化し、IL-23 によって安定化され増幅される。本研究は、後者の Th17 増幅過程を PGE2 が促進することを示したものであり、炎症局所の微小環境が T 細胞分化の方向に大きな影響を与えることを示唆する。IL-23 は、クローン病や乾癬などで病態形成に働いていることが報告されており、これらでは Th17 と同様に IL-17 を産生する γδT 細胞や ILC3 細胞が IL-23 依存性に増幅されることが示されている。PGE2 が Th17 細胞と同様これらの細胞集団の増幅を起こすかは今後の見当が必要である。また、今回の研究で PGE2 が IL-23 の受容体の誘導を起こすことにより IL-23 の作用を亢進することが示されたことは、PGE2 の cytokine amplifier としての働きを分子レベルで解明したものである。最近、アレルギー喘息の主たるメディエーターである Th2 細胞と Th17 細胞の間でも、Th2 と Th1 細胞間に見られる相互排他的な転写ネットワークの存在が示唆されており、今回の結果は PGE2 低下が

Th17 細胞の増幅を抑制により Th2 細胞優位の状況を惹起することを示唆しているかもしれない。

#### E . 結論

PGE2 による Th17 細胞の増幅促進の分子メカニズムが解明された。このことは、NSAIDs による PGE2 の活性低下が Th17 細胞の低下につながることを示唆するものであり、これが Th2 活性の上昇によるアレルギー反応の促進にいたるか、今後検討が必要である。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

- 1) Yao C, Hirata T, Soontrapa K, Ma X, Takemori H, Narumiya S. Prostaglandin E<sub>2</sub> promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signalling by cAMP and PI3-kinase. Nat Commun. 4:1685. 2013
- 2) Taketomi Y, Ueno N, Kojima T, Sato H, Murase R, Yamamoto K, Tanaka S, Sakanaka M, Nakamura M, Nishito Y, Kawana M, Kambe N, Ikeda K, Taguchi R, Nakamizo S, Kabashima K, Gelb MH, Arita M, Yokomizo T, Nakamura M, Watanabe K, Hirai H, Nakamura M, Okayama Y, Ra C, Aritake K, Urade Y, Morimoto K, Sugimoto Y, Shimizu T, Narumiya S, Hara S, Murakami M. (2013) Mast cell maturation is driven via a group III phospholipase A2-prostaglandin D2-DP1 receptor paracrine axis. Nat Immunol. 14(6): 554-563. 2013

3) Ehrlich AT, Furuyashiki T, Kitaoka S, Kakizuka A, Narumiva S. (2013) Prostaglandin E receptor EP1 forms a complex with dopamine D1 receptor and directs D1-induced cAMP production to adenylyl cyclase 7 through mobilizing G( $\beta\gamma$ ) subunits in human embryonic kidney 293T cells. Mol Pharmacol. 84(3), 476-486.

4) Aihara K, Handa T, Oga T, Watanabe K, Tanizawa K, Ikezoe K, Taguchi Y, Sato H, Chin K, Nagai S, Narumiva S, Wells AU, Mishima M. Clinical relevance of plasma prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  metabolite concentrations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. PLoS One. 8(6): e66017.

## 2 . 学会発表

1) 成宮 周 : プロスタグランジンと炎症慢性化、第53回日本呼吸器学会学術講演会、基調講演、平成25年4月19日、東京

2) 成宮 周 : プロスタグランジン・炎症・心血管系、特別講演、日本ショック学会、平成25年5月17日、東京

3) Narumiva S: GPCR-Cytokine Crosstalk: Prostaglandins as a cytokine amplifier. RIKEN RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2013 “Interface between Immune System and Environment”, June 26-27, Yokohama.

4) Narumiva S: Prostaglandins in chronic inflammation. FASEB SRC “Lysophospholipid and other Related Mediators-From Bench to Clinic”, Niseko, August 4-9, 2013.

5) Narumiva S: Prostaglandins and TLR Signaling in Stress Behaviour and Depression. シグナルネットワーク研究会、平成25年8月30日、札幌

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

## 発生工学を用いたアスピリン喘息発症機序に関する基礎的研究と病態解明

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  
研究協力者 石井 聡 秋田大学大学院医学系研究科 教授

### 研究要旨：

NSAIDs 不耐症の一型であるアスピリン喘息は、発症頻度や緊急性・重篤性において極めて重大な疾患であり社会的にも注目されている。気管支喘息、特にアスピリン喘息の発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。また、アスピリン喘息については、国内外において動物モデルが報告されていない。近年、遺伝子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されているが、気管支喘息の発症分子機序の解明についても実験動物としての遺伝子改変マウスを用いた研究が重要であることが考えられる。本研究では、炎症メディエーターに関する遺伝子改変マウスを作成し、喘息モデルを用いてアスピリン喘息発症機序に関する基礎的研究と病態解明を目指した。今後、遺伝子改変マウスを活用することにより、さらに各々の遺伝子・蛋白系の病態生理学的意義・重要性が解明され、NSAIDs 不耐症・気管支喘息・アスピリン喘息治療への貢献が期待される。

### A．研究目的

気管支喘息は極めて多数の因子から病像が形成されており、その発症機序については未だ解明されていないことも多い。なかでも、NSAIDs 不耐症の一型であるアスピリン喘息は、発症頻度や緊急性・重篤性において極めて重大な疾患であり社会的にも注目されている。気管支喘息の病態的・生理学的特徴として、慢性的な気道炎症・気道過敏性・可逆的な気流制限が挙げられる。気道過敏性の機序はこれまで不明の部分が多かったが、喘息特有の気道炎症に起因していることが明らかになってきた。気道炎症の機序は、炎症細胞と気道構成細胞が放出する炎症メディエーター・サイトカインなどの生理活性物質が相互反応を繰り返す炎症カスケードであると考えられている。しかしながら、気管支喘息、特にアスピリン喘息の発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。

また、アスピリン喘息については、世界的にも動物モデルが報告されていない。近年、遺伝

子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。気管支喘息の発症分子機序の解明についても、実験動物としての遺伝子改変マウスを用いた研究が重要であることが考えられる。

本研究では、炎症メディエーターに関する遺伝子改変マウスを作成し、アスピリン喘息発症機序に関する基礎的研究と病態解明を目指す。

### B．研究方法

本研究では、本研究者らが独自に開発した遺伝子改変マウスを使用する。LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> など cysteinyl LT は、気管支喘息における主要な炎症メディエーターであり、アスピリン喘息発症に大きく関わるのが想定される。cysteinyl LT 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 を標的としたノックアウトマウ

スの新規作成に着手する。このような遺伝子改変マウスを用いて、脂質性メディエータと気管支喘息(特にアスピリン喘息)との関連について評価・検討を加える。

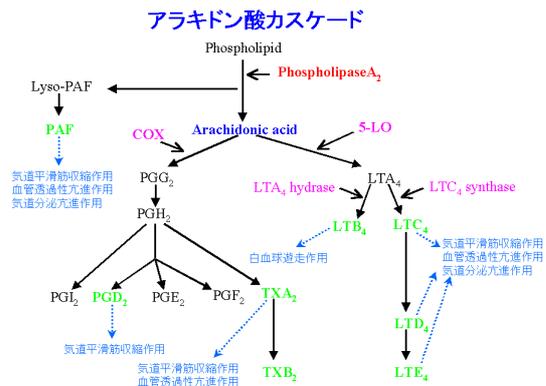


図1 アラキドン酸カスケードの模式図

(倫理面への配慮)

本研究では、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究における危険の排除、説明と理解(インフォームドコンセント)について、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)に基づき、研究を進める。

本研究で行う予定の遺伝子組換え実験は、平成16年9月10日の東京大学医学部組換えDNA実験安全委員会において承認を受けた生化学分子生物学・細胞情報学講座「脂質メディエーター受容体、合成酵素遺伝子欠損マウスならびにタンパク質過剰発現細胞を用いた脂質メディエーター機能の解明、セマフォリン遺伝子欠損マウスを用いた嗅覚系神経回路形成機構の解明」に含まれており、適切な拡散防止措置がとられる。

### C. 研究結果

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。

### Targeted Disruption of Mouse CysLT<sub>2</sub> Gene in C57BL/6 ES Cells

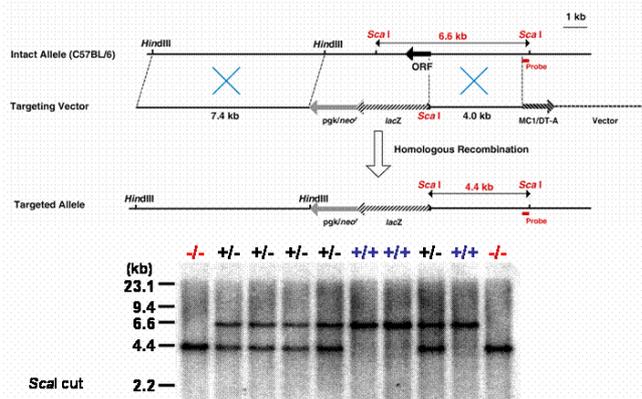


図2 CysLT2 受容体ノックアウトマウスの作成

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。CysLT2-R ノックアウトマウスでは胎生致死が認められず、ホモ接合体の生存個体が得られた。

また、外表所見上の著明な異常は認められず、発育・成長・生殖も正常と考えられた。また、アレルギー性気管支喘息モデルを用いた解析により、LTB<sub>4</sub> 受容体と cysteinyl LT 受容体は、異なる生理活性を示すことが示唆された。

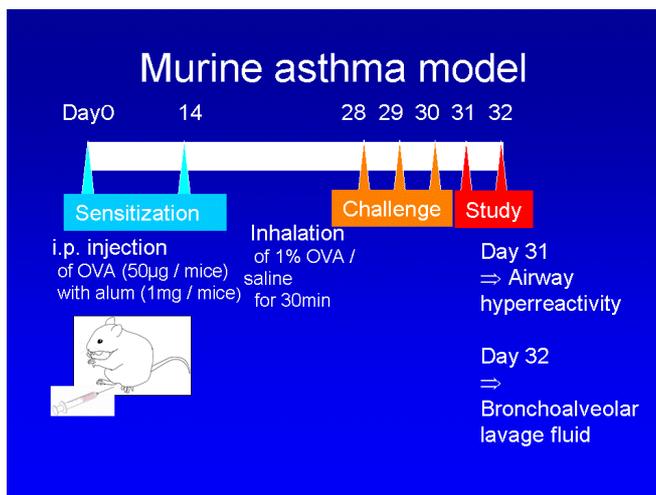


図3 アレルギー性気管支喘息モデルの作成

## D . 考察

気管支喘息は、気道炎症を病態の特徴としており、その発症には多数の生理活性物質の関与が想定される。特に CysLT2 受容体は、肺・気管支に多量に存在することが示唆されているが、その機能はほとんど解明がなされていない。今回 CysLT2-R ノックアウトマウスのはも接合体が得られたことにより、気管支喘息(特にアスピリン喘息)における気道過敏性・末梢気道炎症への関与を検証することが可能となった。気管支喘息・アスピリン喘息に関わる候補物質・遺伝子を評価する手段として、分子生物学・発生工学を駆使したトランスレーショナル・リサーチによる研究アプローチが有用と思われる。今後、さらに各々の遺伝子・蛋白質の生理的意義・重要性が解明されることにより、気管支喘息・アスピリン喘息に対する有効な治療法・管理法の開発および実用化が期待される。

## E . 結論

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、CysLT2 とアスピリン喘息との関連について評価・検討を行うことが可能となった。また、アレルギー性気管支喘息モデルを用いた解析により、LTB<sub>4</sub> 受容体と cysteinyl LT 受容体は、異なる生理活性を示すことが示唆された。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

1) Saito A, Suzuki HI, Horie M, Ohshima M, Morishita Y, Abiko Y, Nagase T. An integrated expression profiling reveals

target genes of TGF- $\beta$  and TNF- $\alpha$  possibly mediated by microRNAs in lung cancer cells. PLoS One 2013; 8: e56587.

2) Noguchi S, Hijikata M, Hamano E, Matsushita I, Ito H, Ohashi J, Nagase T, Keicho N. MxA transcripts with distinct first exons and modulation of gene expression levels by single-nucleotide polymorphisms in human bronchial epithelial cells.

Immunogenetics 2013; 65: 107-114

3) Noguchi S, Hamano E, Matsushita I, Hijikata M, Ito H, Nagase T, Keicho N. Differential effects of a common splice site polymorphism on the generation of OAS1 variants in human bronchial epithelial cells. Hum Immunol 2013; 74: 395-401.

4) Narumoto O, Niikura Y, Ishii S, Morihara H, Okashiro S, Nakahari T, Nakano T, Matsumura H, Shimamoto C, Moriwaki Y, Misawa H, Yamashita N, Nagase T, Kawashima K, Yamashita N. Effect of secreted lymphocyte antigen - 6 / urokinase - type plasminogen activator receptor - related peptide-1 (SLURP-1) on airway epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2013 ; 438: 175-179.

### 2 . 学会発表

1) Cellular and molecular mechanisms of epithelial mesenchymal transition in airway epithelial cells under airway inflammation. The 18th APSR Meeting, Yokohama. (発表者：山内康宏、招待講演), 2013.

2) モデルマウスを用いた呼吸器疾患の病態解明：第 53 回日本呼吸器学会総会 (発表者：長瀬隆英、教育講演), 2013.

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

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息では特異的に血小板が活性化している

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 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  
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・治療薬研究室 室長  
三 田 晴 久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 特別研究員  
梶 原 景 一 国立病院機構相模原病院臨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臨床研究センター病態総合研究部 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

研究要旨：

背景： AIA ではアスピリン 100 mg以下の低用量 COX1 阻害作用で明らかな発作が誘発される。AIA ではアスピリン投与後に 3 - 7 日間の不応期が全例で生じるが、この現象は誘発反応のなかでも非常に特徴的であり、他の誘発後には認めない。

仮説とその発案理由： の背景にもっとも矛盾のない機序として AIA 病態での血小板の関与を推定する。すなわち、低用量アスピリンで COX 阻害されるのは、血小板の COX1 のみである。また血小板 COX1 阻害は一度のアスピリン投与でも数日間効果が持続する。

目的：仮説の証明、すなわち AIA の安定期における血小板活性化の証明を行う。

結果・考察：アスピリン喘息 (AIA) 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、非 AIA 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、また非 AIA と健常人とは差がなかったことから、AIA 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。

結論：アスピリン喘息の安定期では特異的に血小板が活性化しており、AIA の基本病態へ関与している可能性が高い。

A . 研究目的

背景： AIA ではアスピリン 100 mg以下の低用量 COX1 阻害作用で明らかな発作が誘発される。 AIA ではアスピリン投与後に 3 - 7 日間の不応期が全例で生じるが、この現象は誘発反応のなかでも非常に特徴的であり、他の誘発後には認めない。

仮説とその発案理由： の背景にもっとも矛盾のない機序として AIA 病態での血小板の関与を推定する。すなわち、低用量アスピリンで COX 阻害されるのは、血小板の COX1 のみである。また血小板 COX1 阻害は一度のアスピ

リン投与でも数日間効果が持続する。

目的：仮説の証明、すなわち AIA の安定期における血小板活性化の証明を行う。

B . 研究方法

対象：負荷試験にて確定診断のついている AIA 30 名と、年齢、性別、重症度をマッチさせた非 AIA 21 例や慢性好酸球肺炎 6 例、健常人 15 例を対象とした。抗血小板薬内服、糖尿病、血栓症、自己免疫疾患、6 週間以内の感染既往は除外した。また一部は負荷試験において下記の

項目を経時的に測定した。

方法：末梢血フリー血小板上の血小板活性化マーカーを FACS で解析、さらに液性因子である末梢血中の血小板活性化指標である sCD40L, sCD62P を測定した。

(倫理面への配慮)

検査結果や臨床背景は(独)国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。また本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

### C. 研究結果

アスピリン喘息(AIA)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、非AIAと比較して有意に高値であり(図1)、CysLT過剰産生と関連していることが判明した(図3)。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(図2)。さらに液性因子での血小板活性化も証明できた(前研究で図示)。

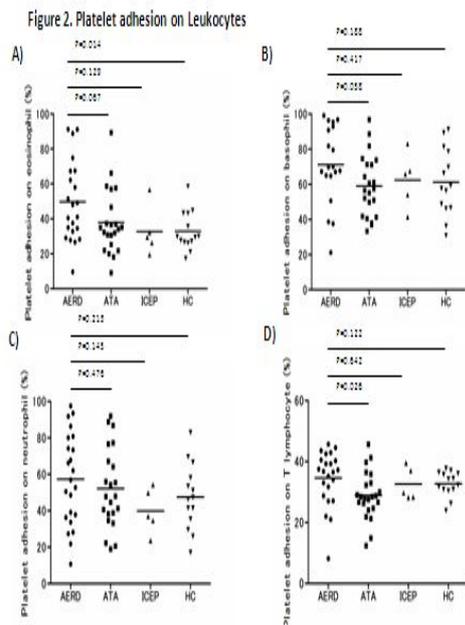
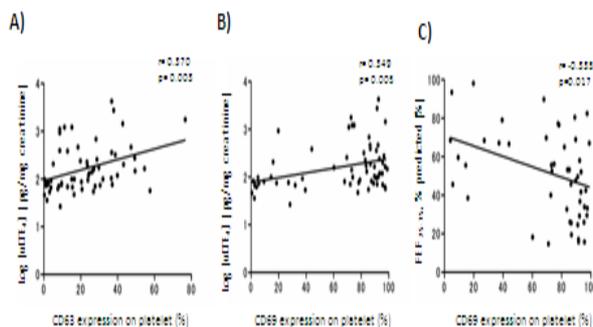


Figure 3. Platelet activation markers and clinical measurements



### D. 考察

アスピリン喘息(AIA)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、非AIAと比較して有意に高値であり(図1)、CysLT過剰産生と関連していることが判明した(図省略)。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(図省略)。さらに液性因子での血小板活性化も証明できた(図2)ことから、また非AIAと健常人とは差がなかったことから、AIA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(図省略)から、アスピリン誘発への直接の関与は不明であった。

### E. 結論

アスピリン喘息の安定期では特異的に血小板が活性化しており、AIAの基本病態へ関与している可能性が高い。

### F. 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

「総括研究報告書」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと

2 . 学会発表

「総括研究報告書」

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

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息の病態に好塩基球の関与は認めない

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 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  
三 田 晴 久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 特別研究員  
梶 原 景 一 国立病院機構相模原病院臨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・プリガムウィミズホスピタル 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

研究要旨：

背景：背景：すでに AIA でのマスト細胞活性化（安定期、アスピリン誘発時）を我々は証明した（JACI2012 など）。また好酸球からの CysLTs は少なくともアスピリン誘発時はほとんど生じていないことを、我々（Mita et al CEA 2005）は証明している。その一方で、好塩基球は、その重要性が以前から指摘されながらも、その役割はほとんど不明であった。すでに一般喘息の自然発作時に好塩基球の活性化が生じることを我々は以前に証明したが（JACI 2010）、AIA での関与は不明である。  
目的：AIA での好塩基球の関与を安定期と誘発時の末梢血好塩基球活性化指標である CD203 c を用いて明らかにする。

結果・考察：我々はすでに一般喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることを過去に示しているが（JACI 2010、図示なし）、AIA 安定期では、好塩基球の活性化は認めず（図 1）、さらにアスピリン誘発時には活性化好塩基球が減少する可能性が示唆された（図 2）。これらの結果は少なくとも AIA では好塩基球活性化が主病態でないことを示唆している。

結論：アスピリン喘息の安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。  
アスピリン喘息（AIA）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、非 AIA 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、また非 AIA と健常人とは差がなかったことから、AIA 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。

結論：アスピリン喘息の安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。

A．研究目的

背景：すでに AIA でのマスト細胞活性化（安定期、アスピリン誘発時）を我々は証明した（JACI2012 など）。また好酸球からの CysLTs は少なくともアスピリン誘発時はほとんど生じていないことを、我々（Mita et al CEA 2005）は証明している。その一方で、好塩基球は、その重要性が以前から指摘されながらも、

その役割はほとんど不明であった。すでに一般喘息の自然発作時に好塩基球の活性化が生じることを我々は以前に証明したが（JACI 2010）、AIA での関与は不明である。

目的：AIA での好塩基球の関与を安定期と誘発時の末梢血好塩基球活性化指標である CD203 c を用いて明らかにする。

## B. 研究方法

1)対象：AIA1 4 例も追加検討した（安定期と負荷時）。

2)方法：末梢血好塩基球の CD63、CD69、CD203c の各発現を flow cytometry を用いて測定した。また、anti-IgE、Derp1、IL-3、15R-MePGD2 の各刺激に対する反応を測定した。

（倫理面への配慮）

検査結果や臨床背景は（独）国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。また本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

## C. 研究結果

AIA 安定期では、好塩基球の活性化は認めず（図 1）さらにアスピリン誘発時には活性化好塩基球が減少し、その活性化はなかった（図 2）。

Figure 1. CD203c expression on basophils in stable condition

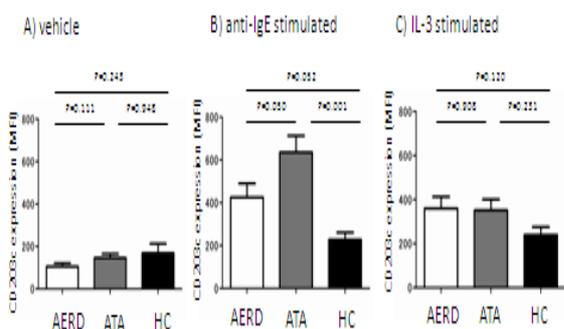
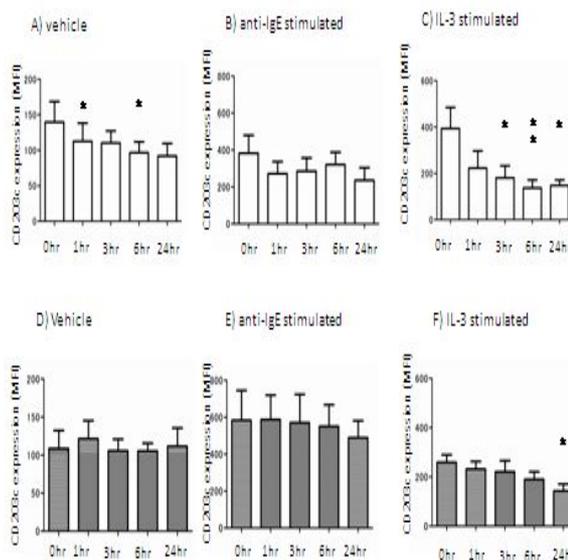


Figure 2. CD203c expression on basophils during aspirin provocation test



## D. 考察

我々はすでに一般喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることを過去に示しているが（JACI 2010、図示なし）AIA 安定期では、好塩基球の活性化は認めず（図 1）さらにアスピリン誘発時には活性化好塩基球が減少する可能性が示唆された（図 2）これらの結果は少なくとも AIA では好塩基球活性化が主病態でないことを示唆している。

## E. 結論

アスピリン喘息の安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。

## F. 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

「総括研究報告書」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと

2 . 学会発表

「総括研究報告書」

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

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

シクロオキシゲナーゼ (COX) 2 活性化刺激である喫煙は AIA 発症を抑制するか？

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 林 浩 昭 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師  
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 アレルギー科 医長  
秋 山 一 男 国立病院機構相模原病院床研究センター センター長

研究要旨：

背景：AIA の特徴的基本病態として気道での PGE2 産生低下がある。その機序として気道におけるシクロオキシゲナーゼ (COX) 2 活性の低下が推定されている。ヒト気道において、最も気道の COX 2 活性を刺激するものとして、喫煙があげられている。

仮説：AIA 患者では喫煙者が少ない、もしくは喫煙が AIA 発症を抑制する仮説が成立する。

目的：AIA での喫煙の抑制の可能性を考え、疫学的な症例対照研究で AIA における喫煙抑制の可能性を証明する。AIA 確定例 127 例と非 AIA (負荷試験で確定した ATA1=100 例と疫学調査での相模原市における非 AIA = 1270 例) の問診から得られた喫煙歴を正確に比較する (症例対照研究)。

結果・考察：今回初めて、AIA 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、AIA におけるプロスタグランジン合成系では、気道系の PG バランスからは、真逆の病態を喫煙が形成しうるものが仮説される。今回は、この仮説が間接的に支持された。

結論：喫煙継続 (= COX2 刺激) はアスピリン喘息発症を抑制する可能性がある。

A . 研究目的

背景：AIA の特徴的基本病態として気道での PGE2 産生低下がある。その機序として気道におけるシクロオキシゲナーゼ (COX) 2 活性の低下が推定されている。ヒト気道において、最も気道の COX 2 活性を刺激するものとして、喫煙があげられている。

仮説：AIA 患者では喫煙者が少ない、もしくは喫煙が AIA 発症を抑制する仮説が成立する。

B . 研究方法

AIA 確定例 127 例と非 AIA (負荷試験で確定した ATA1=100 例と疫学調査での相模原市における非 AIA = 1270 例) の問診から得られた喫煙歴を正確に比較する (症例対照研究)。

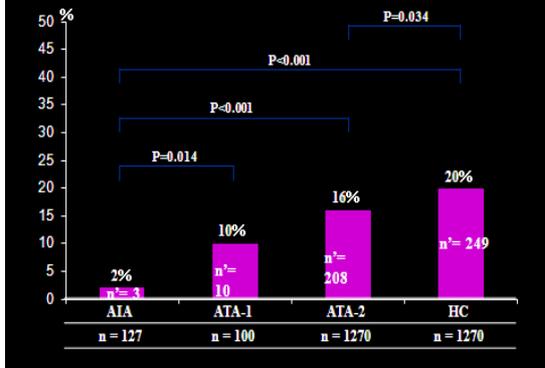
(倫理面への配慮)

検査結果や臨床背景は(独)国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。調査の個人情報情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。また本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

C . 研究結果

図 1 : AIA では有意に現喫煙者が少なかった。また AIA では過去喫煙があるも、喘息発症前に禁煙している割合が有意に多かった(図 2)。

図1: AIAでは非AIA (ATA)に比し、有意に喫煙者が少ない

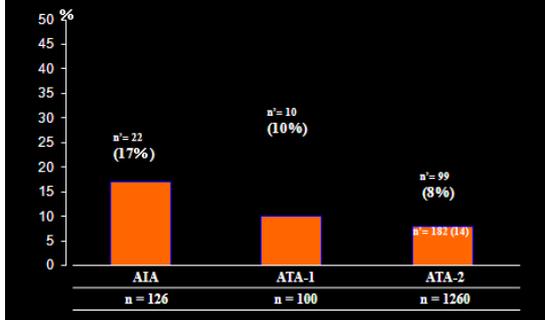


AIA におけるプロスタグランジン合成系では、気道系の PG バランスからは、真逆の病態を喫煙が形成しうることが仮説される。今回は、この仮説が間接的に支持された。

E . 結論

喫煙継続 (= COX2 刺激) はアスピリン喘息発症を抑制する可能性がある。

図2: AIAでは、喘息発症前に禁煙した割合が多い



F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

「総括研究報告書」

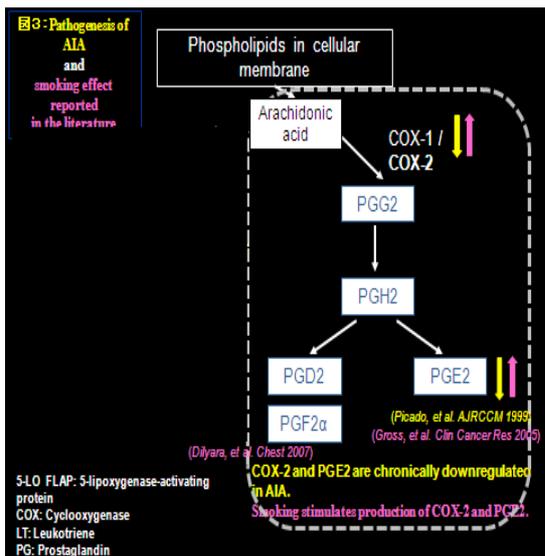
G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと

2 . 学会発表

「総括研究報告書」

G . 研究発表 2 . 学会発表 参照のこと

図3: Pathogenesis of AIA and smoking effect reported in the literature



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

D . 考察

今回初めて、AIA 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、

次世代シーケンサーを用いた Whole Transcriptome 解析(RNA-Seq)による  
アスピリン喘息患者鼻茸の解析

研究分担者 藤 枝 重 治 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 教授  
研究協力者 徳 永 貴 広 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 医員  
高 林 哲 司 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 助教

研究要旨：

アスピリン喘息に合併する慢性副鼻腔炎は、易再発性かつ難治性である好酸球性副鼻腔炎の代表として注目されている。好酸球性副鼻腔炎についての遺伝子発現解析は、病態の解明や新たな診断・治療の確立に重要な役割を果たすが、本疾患においては未だ十分な解析がなされていない。我々は 15 の共同研究施設及び協力機関において術後の再発性についての疫学的解析を行い、好酸球性副鼻腔炎の診断基準を作成した。その結果を基に、好酸球性副鼻腔炎を定義し、その鼻茸における Whole transcriptome (RNA-seq) を、次世代シーケンサー(NGS)を用いて行い、新規トランスクリプトを同定した。その結果、アスピリン喘息を合併する好酸球性副鼻腔炎群において特異的に発現量が多く、かつ有意差のあった遺伝子が 112 個同定された。NGS によって、好酸球性副鼻腔炎に関与する遺伝子を検索することができた。

A．研究目的

マクロライド療法や内視鏡下副鼻腔手術(ESS)の発達に伴い、慢性副鼻腔炎に対する治療成績は、近年向上した。しかし、それらの治療によっても治癒しえない易再発性・難治性の慢性副鼻腔炎として、好酸球性副鼻腔炎が注目されている。

我々は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業: H23-難治-一般-080)により、15の共同研究施設及び協力機関において後向きの疫学的解析を行い、好酸球性副鼻腔炎の難治性を術前に評価する診断基準作成を試みた。

その結果、再発性・難治性の因子として、アスピリンアレルギー、NSAIDsアレルギー、気管支喘息の合併が有意に関与していることがわかった。好酸球性副鼻腔炎の難治性と、遺伝子発現との関連を解析することは、病態の解明や新たな診断・治療の確立に重要な役割を果たすが、本疾患においては未だ十分な解析がなされていない。

近年実用化された次世代シーケンサー(NGS)は、大量の塩基配列を一度に解析できる高性能シーケンサーであり、未知の配列も含めた網羅的な解析が可能である。

本研究では、好酸球性副鼻腔炎患者の鼻茸における Whole transcriptome (RNA-seq) を NGSを用いて行い、新規トランスクリプトを同定することを目的とした。

B．研究方法

対象は当科で手術を行った症例で、前述の診断基準を用いて、アスピリン喘息合併を含む好酸球性副鼻腔炎(ECRS)と非好酸球性副鼻腔炎(non-ECRS)とに分類した。ECRS 群の鼻茸 5 例、non-ECRS 群の鼻茸 5 例と、健常者鼻粘膜擦過細胞(Control) 5 例を検討した。

鼻茸および擦過細胞から total RNA を抽出し、rRNA を除去し、断片化した cDNA ライブラリーを作成し、SOLiD™ 5500x1 (LifeTechnologies 社)を用いてシーケンスを

行い、Lifescape™ Genomic Analysis Software (LifeTechnologies 社)を用いてゲノムマッピングを行い、Avadis® NGS software (Strand Scientific Intelligence 社)を用いて発現解析を行った。

発現差解析は、マッピングされた全トランスクリプトームから、全てのサンプルで低発現のものを除去し、ECRS と non-ECRS とで発現差が5倍以上のものを抽出し、t 検定および Benjamini-Hochberg FDR 補正を行って有意であるものを抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究は福井大学倫理委員会の承認を得て、被験者への説明・同意は文書で実施した。

### C . 研究結果

ECRS 群対 non-ECRS 群の発現差解析において、有意差のある遺伝子を 12 個同定した。ECRS 群で高発現のものは3個、反対に non-ECRS 群で高発現のものが9個同定された。ECRS 群で高発現の3遺伝子の内、過去の報告で末梢血好酸球に発現がない遺伝子が1個同定された。これら12個の遺伝子のうち既知の遺伝子は10遺伝子、新規は2遺伝子であった。

また、Control 群を加えた3群間の発現差解析では、ECRS 群に有意に高く発現しているが、末梢血好酸球には発現していない遺伝子が112個同定された。また non-ECRS 群の中に遺伝子発現プロファイルが異なる2群が存在することも示され、Gene ontology 解析にて2群間で線毛関連遺伝子17個に有意な発現差がみられることがわかった。

しかし、この2群間で、症状や再発性・難治性、診断基準スコアに有意な違いは認められなかった。

### D . 考察

今回同定された112個の遺伝子は、ECRS で特異的に発現しており、鼻茸に浸潤している好酸球と正常末梢血好酸球との発現の違いを反映しているか、あるいは鼻茸中の好酸球以外の組織での発現を反映していると考えられる。NGS は網羅性や新規配列の発見には優れているが、配列読み取りにバイアスがあるなどの問題点も指摘されており、マイクロアレイなど他の解析法での結果もあわせて検討し、最終的には real-time PCR での追認が必要である。

また、診断基準で non-ECRS と分類された中に、線毛関連遺伝子の発現プロファイルが異なる2群が存在することがわかった。線毛機能の障害が副鼻腔炎発症の一因となっていることは以前から知られているが、non-ECRS の中に線毛機能障害の程度や性質が異なるものが存在し、それらが発症機序や病態に関与することが示されれば、遺伝学的な治療へのアプローチができるようになるかもしれない。

本研究で同定された遺伝子発現の違いが、ECRS の難治性・再発性に関与しているか否かについて、さらなる遺伝子機能解析が必要である。

### E . 結論

難治性の好酸球性副鼻腔炎に対して、Whole transcriptome 解析を行い、疾患関連遺伝子の候補を同定した。

### F . 健康危険情報

なし

### G . 研究発表

#### 1 . 論文発表

1) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer

LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP: Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Sep;132(3): 584-592.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.003. Epub 2013 Mar 28.

2) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Cho SH, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP: Excessive Fibrin Deposition in Nasal Polyps Caused by Fibrinolytic Impairment through Reduction of t-PA Expression. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jan 1;187(1): 49-57. doi: 10.1164/rccm.201207-1292OC. Epub 2012 Nov 15

3) Tanaka S, Hirota T, Kamijo A, Ishii H, Hatsushika K, Fujieda S, Ishitoya J, Masuyama K, Tamari M: Lung Functions of Japanese Patients with Chronic Rhinosinusitis Who Underwent Endoscopic Sinus Surgery. *Allergol Int.* 2013 Nov 25. [Epub ahead of print]

## 2 . 学会発表

1) 徳永貴広、意元義政、坂下雅文、藤枝重治. 次世代シーケンサーを用いた Whole transcriptome 解析 (RNA-seq)による好酸球性副鼻腔炎関連遺伝子の同定. 第 32 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2014.2. 徳島

2) Fujieda S: Diagnosis for eosinophilic chronic rhinosinusitis. The 12<sup>th</sup> Taiwan-Japan conference on otolaryngology-head and neck surgery. Symposium 2013.12. Taipei

3) 高林哲司、加藤 厚、藤枝重治、Schleimer RP: 肥満細胞の多様性と好酸球性副鼻腔炎に関する検討. 第 63 回日本アレルギー学会 シンポジウム 2013.11. 東京

4) 高林哲司、加藤 厚、藤枝重治、Schleimer RP: 好酸球性副鼻腔炎の病態形成メカニズム. 第 63 回日本アレルギー学会 シンポジウム 2013.11. 東京

5) Tokunaga T, Ninomiya T, Imoto Y, Sakashita M, Takabayashi T, Noguchi E, Arinami T, Fujieda S. Whole Transcriptome using next-generation sequencer (RNA-seq) identifies genes associated with eosinophilic chronic rhinosinusitis. 7th International symposium on recent advances in rhinosinusitis and nasal polyposis. 2013.10. Matsue.

6) 藤枝重治. 好酸球性副鼻腔炎診断ガイドライン -好酸球性副鼻腔炎の診断基準-. 第 52 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 2013.9. 福井

7) 藤枝重治: 好酸球性副鼻腔炎診断の診断基準. 第 52 回日本鼻科学会 シンポジウム 2013.9. 福井

8) 富田かおり、鈴木弟、藤枝重治: アスピリン不耐性喘息関連タンパクの機能解析. 第 52 回日本鼻科学会 2013.9. 福井

9) 高林哲司、藤枝重治: 線溶系制御異常による慢性副鼻腔炎の病態形成メカニズムに関する検討 第 52 回日本鼻科学会 基礎アップデートセミナー 2013.9. 福井

10) 高林哲司、加藤 厚、藤枝重治、Schleimer RP: 好酸球性副鼻腔炎の病態形成における肥

満細胞の役割 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 シンポジウム 2013.5. 横浜

11) 藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎の取り扱い.  
第114回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 ランチョンセミナー2013.5. 札幌

12) Fujieda S: Eosinophilic chronic rhino-sinusitis. The 45<sup>th</sup> annual meeting of Koeran Rhinology Society. 2013.3. Seoul

13) 富田かおり、鈴木弟、藤枝重治：アスピリン不耐性喘息関連タンパクの機能解析. 第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2013.2. 倉敷

14) 徳永貴広、意元義政、坂下雅文、藤枝重治. 次世代シーケンサーを用いた Whole transcriptome 解析 (RNA-seq)による好酸球性副鼻腔炎関連遺伝子の同定. 第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2013.2. 倉敷

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

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

NSAIDs 過敏副鼻腔炎における芳香族炭化水素受容体 (AhR) の発現に関する研究

研究分担者 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  
研究協力者 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

研究要旨：

今回我々は鼻副鼻腔粘膜における芳香族炭化水素受容体 (Aryl hydrocarbon receptor: AhR) の発現を観察し、NSAIDs 過敏の有無による AhR 発現の差異について、免疫染色およびリアルタイム PCR にて検討した。鼻茸および鉤状突起粘膜にはいずれも AhR の発現を認めた。AhR は粘膜上皮および粘膜固有層に広く発現していたが、特に粘膜下の浸潤炎症細胞に強く局在していた。NSAIDs 過敏喘息患者由来鼻茸では NSAIDs 耐性喘息患者由来鼻茸と比較して AhR mRNA 発現量が有意に低下していた。NSAIDs 過敏の発現メカニズムのひとつとして AhR の発現抑制に伴う過剰な免疫応答の惹起が関与する可能性が考えられた。

A．研究目的

芳香族炭化水素受容体 (Aryl hydrocarbon receptor: AhR) はダイオキシンやリポキシン、あるいはフラボノイドなどのリガンドにより活性化される転写因子である。近年、AhR は樹状細胞や肥満細胞、あるいは制御性 T 細胞などの免疫担当細胞に働き、粘液産生や細胞浸潤など気道炎症を制御することが知られている。しかしながら、NSAIDs 過敏症における AhR の役割については不明な点が多い。今回我々は鼻副鼻腔粘膜における AhR の発現を観察し、NSAIDs 過敏の有無による AhR 発現の差異について検討した。

B．研究方法

内視鏡下副鼻腔手術の際に、NSAIDs 過敏喘息患者および NSAIDs 耐性喘息患者、および非喘息患者から鼻茸を採取した。コントロールとして、副鼻腔炎患者および非副鼻腔炎患者より鉤状突起 (非鼻茸組織) を採取した。免疫染色にてこれらの粘膜組織における AhR タンパクの局在を観察した。また鼻茸および鉤状突起粘膜より mRNA を抽出した。AHR の mRNA

量をリアルタイム PCR にて定量化し、各副鼻腔炎フェノタイプでの AhR mRNA 発現量を比較した。

(倫理面への配慮)

副鼻腔炎患者からの検体 (鼻茸粘膜) 採取に関しては、学術的な意義について十分な説明を行い、同意・協力が得られた上で採取保存する。本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・倫理委員会による審査を受け (課題名: 慢性副鼻腔炎およびアレルギー性鼻炎患者の鼻腔・副鼻腔内におけるアラキドン酸代謝関連酵素に関する研究、受付番号 372)、承認されている。

C．研究結果

鼻茸および鉤状突起粘膜にはいずれも AhR タンパクの発現を認めた。AhR は粘膜上皮および粘膜固有層に広く発現していたが、特に粘膜下の浸潤炎症細胞に強く局在していた。AhR の mRNA 発現量は鉤状突起粘膜に比較して鼻茸で有意に亢進した。鉤状突起粘膜の間 (副鼻腔炎の有無) では AhR mRNA の発現量に

有意な差を認めなかった。一方、鼻茸の3群間での発現量を比較すると、NSAIDs 過敏喘息患者由来鼻茸では NSAIDs 耐性喘息患者由来鼻茸と比較して AhR mRNA 発現量が有意に低下していた。

#### D . 考察

今回の検討では、AhR は鼻副鼻腔粘膜に普遍的に発現することが示された。特に浸潤炎症細胞に強く発現がみられたことは、本転写因子がこれらの細胞の機能を調節することにより気道炎症の制御に関与することを示唆した。AhR の鼻副鼻腔炎粘膜における局在に関する報告はみられないが、アデノイドや肺組織などの気道粘膜では炎症細胞などに普遍的に発現することが報告されており (Kubo K, et al. *Auris Nasus Larynx* 2011 など)、今回の結果は他の気道での局在に矛盾しないものであった。

本研究で最も興味深い結果は、NSAIDs 過敏喘息患者由来の鼻茸では、他のフェノタイプと比較して AhR mRNA 発現量が有意に低下していたことである。AhR は微小環境や刺激条件によって気道炎症に多面的に作用することが知られている (Beamer CA and Sphepherd DM. *Semin Immunopathol* 2013)。最近の報告では、AhR の活性化は Th17 細胞の増殖を抑制することや B 細胞の免疫グロブリン産生細胞への分化を抑制することが明らかとなっている (Esser C, et al. *Trends Immunol* 2009)。ごく最近、アトピー型の鼻茸では非アトピー型の鼻茸に比較して AhR mRNA の発現量が有意に低下し、AhR と Th17 細胞のマスター遺伝子である RORC の mRNA 発現量が有意に逆相関するという報告がなされた (Wei P, et al. *Inflammation* 2013) が、NSAIDs 過敏性の有無に着目した検討は今回が初めてであり、NSAIDs 過敏の発現メカニズムのひとつとして AhR の発現抑制に伴う過剰

な免疫応答の惹起が関与する可能性が考えられた。

#### E . 結論

NSAIDs 過敏気道疾患の病態に AhR の発現異常が関与する可能性が示唆された。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

1) Higaki T, Okano M, Kariya S, Fujiwara T, Haruna T, Hirai H, Murai A, Gotoh M, Okubo K, Yonekura S, Okamoto Y, Nishizaki K. Determining minimal clinically important differences in Japanese cedar/cypress pollinosis. *Allergolgy International* 62: 487-493, 2013.

2) Gotoh M, Yuta A, Okano M, Ohta N, Matsubara A, Okubo K. Severity assessment of Japanese cedar pollinosis using the practical guideline for the management of allergic rhinitis in Japan and the allergic rhinitis and its impact of asthma guideline. *Allergolgy International* 62: 181-189, 2013.

3) Hirai H, Kariya S, Okano M, Fukushima K, Kataoka Y, Maeda Y, Nishizaki K. Expression of toll-like receptors in chronic otitis media and cholesteatoma. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 77: 674-676, 2013.

4) Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, Ito Y, Arinami

T, Okano M, Noguchi E, Fujieda S. Cystatin SN upregulation in patients with seasonal allergic rhinitis. PLoS One 8: e67057, 2013.

5) 岡野光博. 好酸球性副鼻腔炎の病態と治療. 日医雑誌 141: 2191-2194, 2013.

6) 岡野光博. 鼻噴霧用ステロイド薬の新たな位置付け. アレルギーの臨床 33: 37-41, 2013.

7) 岡野光博. 鼻噴霧用ステロイド薬の初期治療としての可能性. 医薬ジャーナル 49: 75-82, 2013.

8) 岡野光博. 免疫担当細胞とその分化. JOHNS 29: 297-301, 2013.

9) 岡野光博. Q7:アレルギー性鼻炎の治療法は成人と同じでよいですか?. ENTONI 152: 43-50, 2013.

10) 岡野光博, 假谷伸. 成人気管支喘息の難治化要因とその対策, 鼻炎や副鼻腔炎の合併. アレルギー・免疫 20: 514-523, 2013.

11) 岡野光博. 気道疾患に対する治療戦略: ステロイド薬の使い方. JOHNS 29: 889-893, 2013.

12) 岡野光博, 野山和廉. IL-31 とアレルギー. 臨床免疫・アレルギー科 60: 12-19, 2013.

13) 岡野光博. 検査結果をどう読むか? 鼻汁中好酸球検査. JOHNS 29: 1591-1595, 2013.

14) 岡野光博. 一歩進んだ鼻アレルギー治療: 鼻噴霧用ステロイド薬. アレルギーの臨床 33: 1107-1111, 2013..

## 2 . 学会発表

1) 岡野光博. アレルギー性鼻炎の治療-点鼻ステロイドの利点 . 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 . 横浜. 2013 年( シンポジウム ).

2) 岡野光博. アレルギー性鼻炎における Minimal Persistent Inflammation . 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 . 東京. 2013 年 ( 教育講演 ) .

3) 岡野光博. Th2 サイトカイン阻害薬の可能性 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 . 東京. 2013 年 ( 教育セミナー ) .

## 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

## 慢性副鼻腔炎における鼻呼気 NO 濃度の意義

研究分担者 春名 眞一 獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授  
研究協力者 中山 次久 獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師

### 研究要旨:

呼気 NO (一酸化窒素) 濃度の測定は、気管支喘息における病態、重症度の判定のみならず、治療評価においてもその有用性は知られている。そこで、慢性副鼻腔炎の術前症例における呼気 NO 濃度を測定し、臨床的評価をおこなった。その結果、鼻呼気 NO 濃度は喘息と CT score に有意な相関を認めしたが、アレルギー性鼻炎、血中総 IgE 値、血中好酸球数、組織中 MBP 陽性細胞数、polyp score とは相関しなかった。

鼻副鼻腔粘膜上皮下の NOS2 陽性細胞数は鼻呼気 NO 値に相関しなかった。一方、MBP 陽性細胞と鼻呼気 NO 値は有意な相関を示した。

上皮下 NOS2 陽性細胞数は好酸球炎症との関連は認められるものの、鼻呼気 NO との関連は認められなかった。従って、慢性副鼻腔炎の術前においては、鼻呼気 NO は、副鼻腔の好酸球性炎症のバイオマーカーとしては適当でない可能性があると考えられた。

### A . 研究目的

呼気 NO (一酸化窒素) 濃度の測定は、気管支喘息における病態、重症度の判定のみならず、治療評価においてもその有用性は知られている。下気道において呼気 NO は、喀痰や血中の好酸球と相関を認めることから、気管支喘息における好酸球性炎症を評価するバイオマーカーである。

一方、上気道においても、好酸球性炎症の評価としてのバイオマーカーとして期待されるが、未だその評価に対しては十分確立されていない。そこで、慢性副鼻腔炎の術前症例における呼気 NO 濃度を測定し、臨床的評価をおこなった。

### B . 研究方法

慢性副鼻腔炎に対して内視鏡下鼻内手術を施行した 33 例を対象とした。除外症例として片側性副鼻腔炎症例、再手術症例、喫煙者、アスピリン喘息症例、完全鼻閉で NO を測定しえなかった症例とした。検討項目は CT

score (Zinreich method), Polyp score (0-4), 血清総 IgE 値, 血中好酸球数, 組織中 MBP 陽性細胞数 (鉤状突起), 気管支喘息, 通年性アレルギー性鼻炎とし、呼気 NO、鼻呼気 NO に影響を与える因子を重回帰分析で解析をした。携帯型 NO 測定器 (Nobreath, Bedfont 社) を用いて oral FeNO (呼気流速 50ml/秒) と nasal FeNO を口を閉じた状態で、呼気流速 50ml/秒で測定した。副鼻腔粘膜における NOS2 の発現を検討するために術中に採取し凍結保存した鉤状突起を用いて iNOS に対する免疫組織染色を施行した。一次抗体として NOS2 (Stanz Cruz Biotechnology, INC) を 400 倍の希釈率で反応させた。粘膜上皮下の NOS2 陽性浸潤細胞数をカウントした。

### (倫理面への配慮)

1. 本研究は大学倫理委員会の認可を得ている。
2. 患者には以下の内容を説明し、同意書を得る。

採取組織は、手術時の病的粘膜であり、患者の不利益になることはない。

採取した組織は、匿名化番号がつけられ、獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科教室に保管する。

研究用試料の遺伝子の状態や発現等の遺伝子についての測定ではなく、家系的に遺伝する遺伝子の特徴を見ることもない。

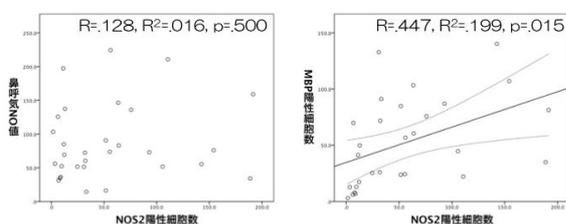
協力に同意されなくても今後の治療や経過観察において、不利益になることはない。

### C . 研究結果

呼気 NO 濃度は喘息と血中好酸球数と有意な相関をみたが、アレルギー性鼻炎、血中総 IgE 値組織中 MBP 陽性細胞数、polyp score、CT score とは相関しなかった。一方、鼻呼気 NO 濃度は喘息と CT score に有意な相関を認めたが、アレルギー性鼻炎、血中総 IgE 値、血中好酸球数、組織中 MBP 陽性細胞数、polyp score とは相関しなかった。

	B	SEB	$\beta$	p
喘息	64.1	20.3	0.46	0.004
アレルギー性鼻炎	-5.29	23.1	-0.04	NS
血中総IgE値	0.03	0.03	0.15	NS
血中好酸球数	0.07	0.03	0.46	0.009
組織中MBP陽性細胞	-0.14	0.28	-0.08	NS
Polyp score	-4.40	4.20	-0.16	NS
CT score	-1.22	0.81	0.46	NS

鼻副鼻腔粘膜上皮下の NOS2 陽性細胞数は鼻呼気 NO 値に相関しなかった。一方、MBP 陽性細胞と鼻呼気 NO 値は有意な相関を示した。



### D . 考察

呼気 NO 値に関しては、これまでの報告と

同様に血中好酸球数と喘息の合併が影響していた。慢性副鼻腔炎において、鼻呼気 NO は、CT における重症度や鼻茸の大きさと逆相関の関係にあると報告されている。(Colantonio D, et al. Clin Exp Allergy. 2002 ; 32 : 698 – 701. Ragab SM, et al. Allergy. 2006;61:717–24.) 検討においては、CT スコアだけではなく、喘息も鼻呼気 NO に大きな影響を与えていることが明らかになった。その理由として、副鼻腔自然孔が閉鎖されることにより、副鼻腔からの NO の排泄が阻害されるとされる。

上皮下 NOS2 陽性細胞数は好酸球炎症との関連は認められるものの、鼻呼気 NO との関連は認められなかった。従って、慢性副鼻腔炎の術前においては、鼻呼気 NO は、副鼻腔の好酸球性炎症のバイオマーカーとしては適当でない可能性がある。

### E . 結論

呼気 NO においては、以前の報告と同様に、好酸球炎症との関連が認められた。それに対して、鼻呼気 NO に関しては好酸球炎症との関連は認められなかった。しかし、鼻副鼻腔粘膜における NOS2 陽性細胞と MBP 陽性細胞は関連があることから、副鼻腔自然孔がポリープなどにより閉鎖することが、鼻呼気 NO の低下を来していると考えられた。

### F . 健康危険情報

なし

### G . 研究発表

#### 1 . 論文発表

1) Kuboki A, Haruna S. new technique using an enegy-based device versus conventional technique in open thyroidectomy. ANL 40:558-62,2013.

## 2．学会発表

1) 中山次久、春名眞一. 慢性副鼻腔炎における鼻呼気 NO 濃度の意義. 第31回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 倉敷. 2013.2

## 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

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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

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、それらの患者では抗ヒスタミン薬による治療抵抗性の場合もヘパリンやトラネキサム酸が有用である可能性が示唆されている。そこで、NSAIDs 不耐症が血液凝固線溶系に及ぼす影響を明らかにする目的で、慢性蕁麻疹患者のうち NSAIDs 不耐症を有する患者と有さない患者の血液凝固系の異常について比較検討を行うとともに、慢性蕁麻疹を有さない NSAIDs 不耐症患者に誘発試験を行って誘発による凝固線溶系の変動をみた。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。

また、慢性蕁麻疹を伴わない NSAIDs 不耐症で誘発試験を施行した 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。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。

昨年度に引き続き、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により、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を引き続き観察し、解析した。

また、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、アスピリン負荷試験を行なっ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>

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、 $\beta$ -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。結果は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。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 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

患者は50例であり、全例でFDP, D-ダイマー、血小板第4因子、 $\beta$ -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。そのうち経過の追えたものは37例(19歳~76歳、男性9例、女性28例)であった。それらの患者の蕁麻疹の分類は、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。測定した患者のすべてがFDP, D-ダイマー、血小板第4因子、 $\beta$ -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。多くの患者は昨年度に続き経過を追えたが、興味深いことに機械的蕁麻疹やコリン性蕁麻疹の患者を含め、悪化要因に関係なく蕁麻疹の軽快、増悪とともに、凝固系の変動を認めた。抗ヒスタミン薬が有効でない8症例の多くは、2年以上の経過においても凝固系の改善は

見られないものが多かった。これらの患者において、経過中、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は変わらなかった。

また、慢性蕁麻疹を伴わないNSAIDs 不耐症で誘発試験を施行した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

慢性蕁麻疹患者において血液凝固線溶系の異常については異なる報告がある。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。

NSAIDs 不耐症には慢性蕁麻疹を合併するものとそうでないものがある。今回、原因に係わらず慢性蕁麻疹患者全員に何らかの凝固線溶系の異常がみられたことから、難治性蕁麻疹では凝固線溶系の異常が病態に関与することが示唆された。2年以上にわたる長期観察例においても、その傾向はかわらず、悪化要因にかかわらず蕁麻疹の悪化時には異常の程度が著しくなった。

NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹では凝固系の程度が著しい傾向がみられた。他の蕁麻疹とことなり持続性に凝固異常がみられたことから、慢性的に摂取される食品中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

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たことおよび誘発試験における PT, PTT の異常から、NSAIDs がより難治な慢性蕁麻疹や重症の急性蕁麻疹を生じる原因の一つである可能性が考えられた。

#### 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) 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) 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.

2) 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.

3) 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

## 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	アスピリン喘息.	医学書院	今日の診療サポート 第2版.	エルゼビア	東京	2013	Online
谷口正実	アスピリン喘息.	南山堂	南山堂医学大事典.	南山堂	東京	2013	印刷中
谷口正実	喘息反応.	南山堂	南山堂医学大事典.	南山堂	東京	2013	印刷中
谷口正実	免疫・アレルギー性肺疾患総論.	谷口正実 (監修), 医療情報科学研究所 (編集)	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版	メディックメディア	東京	2013	152-153,
谷口正実	喘息(気管支喘息).	谷口正実 (監修), 医療情報科学研究所 (編集)	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版	メディックメディア	東京	2013	154-163
谷口正実	アスピリン喘息 (NSAIDs過敏喘息).	谷口正実 (監修), 医療情報科学研究所 (編集)	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版	メディックメディア	東京	2013	164
谷口正実	好酸球性肺炎.	谷口正実 (監修), 医療情報科学研究所 (編集)	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版	メディックメディア	東京	2013	165-167
岡野光博	舌下免疫療法の適応と禁忌.	日本鼻科学会	舌下免疫療法の実際と対応	日本鼻科学会	京都	2013	21-29
岡野光博	風邪症候群のハイリスクグループ.	川内秀之	風邪症候群と関連疾患-そのすべてを知ろう	中山書店	東京	2013	273-276
岡野光博	CQ2-4. 職業性アレルギー性鼻炎の原因抗原は?	日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013	協和企画	東京	2013	49

## 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
岡野光博	CQ2-5. 職業性アレルギー性鼻炎の原因抗原と認定する基準は？	日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013	協和企画	東京	2013	50
岡野光博	CQ2-6. 職業性アレルギー性鼻炎の原因抗原は変化しているのか？	日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013	協和企画	東京	2013	51
岡野光博	CQ2-7. 化学物質による職業性アレルギー性鼻炎の問題点は？	日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013	協和企画	東京	2013	52
岡野光博	CQ2-18. 就業前に従業員のアトピー素因の有無を検査することは有効か？	日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013	協和企画	東京	2013	60-61

## 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
Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Watai K, Minami T, Hayashi H, Ito J, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Hasegawa M, Akiyama K.	Age-specific characteristics of inpatients with severe asthma exacerbation.	Allergol Int.	62(3)	331-6	2013
谷口正実, 福富友馬, 粒来崇博, 関谷潔史, 谷本英則, 三井千尋, 森 晶夫, 秋山一男	特集 重症喘息の背景因子と治療戦略 重症喘息の背景因子.	臨床免疫・アレルギー科	59(3)	338-345	2013
谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子, 石井豊太, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男	特集 気管支喘息の研究 アップデート . アスピリン喘息の病態, 機序 - 最近の知見から.	アレルギー・免疫	Vol.20, No.7	56-66	2013
谷口正実, 石井豊太	特集 unified airwayからみた鼻副鼻腔病変. 気道疾患と鼻副鼻腔病変 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と鼻副鼻腔病変.	JOHNS	Vol. 29 No.5	867-870	2013

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, 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	講座 ピットフォール アスピリン 喘息 (NSAIDs 過敏喘息).	呼吸	32(9)	848-855	2013
谷口正実, 関谷潔史	ひとくちメモ 特集 長引く咳の 診断と治療 薬剤による咳.	日医雑誌	142(6)	1270	2013
谷口正実	特集 = アレルギーをめぐる課題 気管支喘息 ~ 抗IgE抗体療法のポ イント.	MEDICAMENT NEWS	第2137号	1-5	2013
福富友馬, 谷口正実	【難治性気管支喘息の最前線】 難治性喘息の概念・定義・疫学.	呼吸器内科	23(2)	123-129	2013
東 憲孝, 福富友馬, 山口裕礼, 三田晴久, 谷口正実	【成人気管支喘息の難治化要因と その対策】 NSAIDs過敏喘息は、 なぜ重症・難治性喘息なのか？	アレルギー・ 免疫	20(4)	538-545	2013
谷口正実	【気管支喘息:診断と治療の進歩】 喘息の亜型・特殊型・併存症 アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息).	日本内科学会 雑誌	102(6)	1426-1432	2013
福富友馬, 谷口正実, 秋山一男	喘息発症・難治化リスクとしての 肥満.	IgE practice in Asthma	7(1) 通巻16	21-24	2013
谷口正実, 東 憲孝, 三井千尋, 小野恵美子, 林 浩昭, 福富友馬, 伊藤 潤, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 石井豊太, 梶原景一, 森 晶夫, 三田晴久, 秋山一男	アスピリン喘息の病態の最新知見 と診断・治療の実際を探る.	Respiratory Medical Research	vol.1 no.1	29-36	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yao C, Hirata T, Soontrapa K, Ma X, Takemori H, Narumiya S.	Prostaglandin E <sub>2</sub> promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signalling by cAMP and PI3-kinase.	Nat Commun.	4	1685	2013
Saito A, Suzuki HI, Horie M, Ohshima M, Morishita Y, Abiko Y, Nagase T	An integrated expression profiling reveals target genes of TGF- $\beta$ and TNF- $\alpha$ possibly mediated by microRNAs in lung cancer cells.	PLoS One	8	e56587	2013
Noguchi S, Hijikata M, Hamano E, Matsushita I, Ito H, Ohashi J, Nagase T, Keicho N.	MxA transcripts with distinct first exons and modulation of gene expression levels by single-nucleotide polymorphisms in human bronchial epithelial cells.	Immunogenetics	65	107-114	2013
Noguchi S, Hamano E, Matsushita I, Hijikata M, Ito H, Nagase T, Keicho N.	Differential effects of a common splice site polymorphism on the generation of OAS1 variants in human bronchial epithelial cells.	Hum Immunol	74	395-401	2013
Narumoto O, Niikura Y, Ishii S, Moriyama H, Okashiro S, Nakahari T, Nakano T, Matsumura H, Shimamoto C, Moriwaki Y, Misawa H, Yamashita N, Nagase T, Kawashima K, Yamashita N.	Effect of secreted lymphocyte antigen-6/urokinase-type plasminogen activator receptor-related peptide-1 (SLURP-1) on airway epithelial cells.	Biochem Biophys Res Commun	438	175-179	2013
春名眞一	慢性副鼻腔炎再手術症例に対する検討.	耳鼻咽喉科臨床	105	899-909,	2012
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
池澤優子, 相原道子	アスピリン不耐症.	皮膚科の臨床	55 ( 12 )	1686-1689	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hashimoto K, Kariya S, Onoda T, Ooue T, Yamashita Y, Kaka Y, Okano M, Nishizaki K.	Rosai-dorfman disease with extranodal involvement.	Laryngoscope		doi: 10.1002/ lary.24290	2013
Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, Ito Y, Arinami T, Okano M, Noguchi E, Fujieda S.	Cystatin SN upregulation in patients with seasonal allergic rhinitis.	PLoS One	8	e67057	2013
Higaki T, Okano M, Kariya S, Fujiwara T, Haruna T, Hirai H, Murai A, Gotoh M, Okubo K, Yonekura S, Okamoto Y, Nishizaki K.	Determining minimal clinically important differences in Japanese cedar/cypress pollinosis.	Allergolgy International	62	181-189	2013
Gotoh M, Yuta A, Okano M, Ohta N, Matsubara A, Okubo K.	Severity assessment of Japanese cedar pollinosis using the practical guideline for the management of allergic rhinitis in Japan and the allergic rhinitis and its impact of asthma guideline.	Allergolgy International	62	181-189	2013
Hirai H, Kariya S, Okano M, Fukushima K, Kataoka Y, Maeda Y, Nishizaki K.	Expression of toll-like receptors in chronic otitis media and cholesteatoma.	International Journal of Pediatric Otorhinolaryn- gology	77	674-676	2013
Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Eguchi M, Nishizaki K.	Neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor inhibits inflammatory response in experimental otitis media.	Laryngoscope	123	1514-1518	2013
Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Fujiwara R, Higaki T, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K.	Characterization of IL-18 expression and release in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis.	International Archives of Allergy and Immunology	160	275-286	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小山貴久、 岡野光博、 春名威範、 野山和廉、 假谷 伸、 檜垣貴哉、 牧原靖一郎、 西崎和則。	鼻噴霧用ステロイド薬を用いた 初期治療の有効性。	臨床免疫・ アレルギー科	60	664-667	2013
岡野光博	花粉症の薬物療法の最新エビデ ンス。	医学のあゆみ	247	1231-1238	2013
岡野光博。	一歩進んだ鼻アレルギー治療： 鼻噴霧用ステロイド薬。	アレルギーの臨床	33	1107-1111	2013
岡野光博。	検査結果をどう読むか？鼻汁中 好酸球検査。	JOHNS	29	889-893	2013
岡野光博、 野山和廉。	IL-31 とアレルギー。	臨床免疫・ アレルギー科	60	12-19	2013
岡野光博。	気道疾患に対する治療戦略： ステロイド薬の使い方。	JOHNS	29	889-893	2013
岡野光博、 假谷 伸。	成人気管支喘息の難治化要因と その対策、鼻炎や副鼻腔炎の合 併。	アレルギー・免疫	20	514-523	2013
岡野光博。	Q7:アレルギー性鼻炎の治療法は 成人と同じでよいですか？	ENTONI	152	75-82	2013
岡野光博。	免疫担当細胞とその分化。	JOHNS	29	297-301	2013
岡野光博。	鼻噴霧用ステロイド薬の初期治療 としての可能性。	医薬ジャーナル	49	75-82	2013
岡野光博。	鼻噴霧用ステロイド薬の新たな 位置付け。	アレルギーの臨床	33	37-41	2013
岡野光博。	好酸球性副鼻腔炎の病態と治療。	日本医師会雑誌	141	2191-2194	2013
Isogai Sumito	Upregulation of CD11b on Eosinophils in Aspirin Induced Asthma.	Allergology International	62(3)	367-73	2013