

FIGURE 3. Th2 cell differentiation is severely decreased in Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice. Splenocytes from WT, Stat5a^{-/-}, Stat6^{-/-}, or Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice were stimulated with plate-bound anti-CD3 mAb for 48 h in Th0, Th1, or Th2 conditions and cultured for another 72 h in Th0, Th1, or Th2 conditions in the presence of IL-2. Cells were washed and restimulated with plate-bound anti-CD3 mAb for 6 h. Intracellular cytokine profiles for IL-4 vs IFN-γ were determined on CD4⁺ T cells. Shown are representative FACS profiles from five mice in each group.

Stat6^{-/-} mice (Fig. 3c). Consistent with a previous report (11), IL-4-producing CD4⁺ cells in Stat6^{-/-} mice lacked the expression of DX5, and the frequency of TCR Vβ8⁺ cells was not significantly increased in these cells (data not shown), suggesting that the majority of IL-4-producing CD4⁺ cells in Stat6^{-/-} mice were conventional Th2 cells, but not NK T cells. Importantly, Th2 cells were hardly detected in Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice (Fig. 3d). The frequency of Th2 cells in the Th0 condition was as follows: WT mice, 24.7 ± 3.4%; Stat5a^{-/-} mice, 10.2 ± 2.6%; Stat6^{-/-} mice, 5.5 ± 1.1%; and Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice, 1.2 ± 0.3% (mean ± SD; n = 5 experiments in each group).

When splenocytes were cultured in Th2-polarizing conditions, the frequency of Th2 cells increased in Stat5a^{-/-} mice and Stat6^{-/-} mice, although the frequency of Th2 cells was still significantly lower in Stat5a^{-/-} and Stat6^{-/-} mice than that in WT mice (Fig. 3). However, even in the Th2 condition, the frequency of Th2 cells did not significantly increase in Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice (Fig. 3). These results indicate that Stat5a is essential for Stat6-independent Th2 cell differentiation and vice versa.

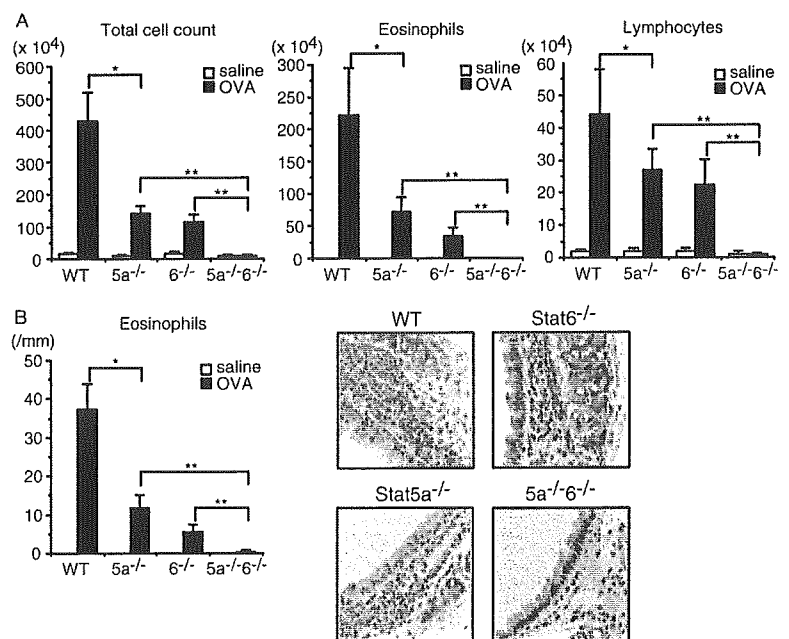
In contrast, in the Th1 condition, CD4⁺ T cells that produced IFN-γ, but not IL-4 (Th1 cells), were significantly increased in Stat5a^{-/-} and Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice compared with those in WT and Stat6^{-/-} mice, respectively (WT mice, 44.9 ± 8.2%; Stat5a^{-/-} mice, 62.3 ± 11.9% (p < 0.05); Stat6^{-/-} mice, 50.8 ± 12.9%; Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice, 66.4 ± 12.3% (p < 0.05); n = 5; Fig. 3). In contrast, in the Th0 or Th2 condition, Th1 cells were significantly increased in Stat6^{-/-} and Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice compared with those in WT mice and Stat5a^{-/-} mice, respectively (Fig. 3). These results suggest that Stat5a and Stat6 are differently involved in the suppression of Th1 cell differentiation, depending on the cytokine environment.

Interestingly, CD4⁺ T cells that produced both IFN-γ and IL-4 tended to be increased in Stat6^{-/-} mice, but not in Stat5a^{-/-} mice (Fig. 3). These results suggest that Stat6 may also play a role in the suppression of IFN-γ production in developing Th2 cells; this idea is consistent with the previous finding that Stat6 induces the expression of GATA3 (24), a master regulator of Th2 cells that induces Th2 cytokine production and inhibits IFN-γ production in T cells (5–7).

Stat5a-dependent, Stat6-independent Th2 cell differentiation participates in Ag-induced eosinophil and lymphocyte recruitment into the airways

To clarify the in vivo role of Stat5a-dependent, Stat6-independent Th2 cell differentiation, we examined Ag-induced airway inflammation as a model of Th2 cell-mediated in vivo immune responses. Stat5a^{-/-}, Stat6^{-/-}, Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-}, and control WT mice were immunized twice with OVA; 2 wk later, these mice were challenged with aerosolized OVA three times at 24-h intervals. Forty-eight hours after the last Ag challenge, airway inflammation

FIGURE 4. Ag-induced eosinophil and lymphocyte recruitment into the airways is severely decreased in Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice. **A**, OVA-sensitized Stat5a^{-/-}, Stat6^{-/-}, Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-}, and littermate WT mice were challenged with the inhalation of OVA or saline (as a control) three times at 24-h intervals. The numbers of total cells, eosinophils, and lymphocytes in BALF were evaluated 48 h after the last inhalation. Data are the mean ± SD for five mice in each group. *, p < 0.05; **, p < 0.01. **B**, Similar to **A**, OVA-sensitized mice were challenged with inhaled OVA or saline, and the number of eosinophils infiltrating the submucosal tissue of trachea was evaluated 48 h after the last inhalation. Data are the mean ± SD for five mice in each group. *, p < 0.05; **, p < 0.01. Representative photomicrographs of trachea sections stained with Luma solution are also shown (×100).



was evaluated (Fig. 4). Consistent with the previous studies (12–16), the number of eosinophils recovered in BALF 48 h after the last Ag challenge was significantly diminished in Stat5a^{-/-} mice as well as in Stat6^{-/-} mice compared with that in WT mice (Fig. 4A). However, the eosinophil recruitment in BALF was still observed to a considerable extent in both Stat5a^{-/-} and Stat6^{-/-} mice (Fig. 4A). In contrast, Ag inhalation induced no significant eosinophil recruitment in BALF in sensitized Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice (Fig. 4A). The number of eosinophils in BALF 48 h after the last Ag inhalation was as follows: WT mice, 222.2 ± 75.6; Stat5a^{-/-} mice, 71.2 ± 22.7; Stat6^{-/-} mice, 34.8 ± 13.1; and Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice, 0.2 ± 0.2 × 10⁴/mice (*n* = 5 mice in each group; Fig. 4A). Ag-induced eosinophil recruitment in BALF was not observed in Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice even 96 h after the last Ag inhalation (data not shown). The number of eosinophils infiltrating the submucosal tissue of the trachea 48 h after Ag inhalation was also severely decreased in Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice compared with that in Stat5a^{-/-} or Stat6^{-/-} mice (*n* = 5; *p* < 0.01; Fig. 4B).

Ag-induced lymphocyte recruitment in BALF was also significantly decreased in Stat5a^{-/-} and Stat6^{-/-} mice (*n* = 5; *p* < 0.05; Fig. 4A). Furthermore, virtually no Ag-induced lymphocyte recruitment in BALF was observed in Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice (*n* = 5; *p* < 0.01; Fig. 4A). Consistent with these data obtained from BALF analysis (Fig. 4A), histological analysis showed that inflammatory cell infiltration in the lung after Ag inhalation was significantly decreased in Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice compared with Stat5a^{-/-} or Stat6^{-/-} mice (*n* = 5; *p* < 0.01; Fig. 5A). In contrast,

Ag-induced epithelial goblet cell hyperplasia was severely decreased not only in Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice; but also in Stat6^{-/-} mice, indicating that Stat6 is absolutely required for Ag-induced epithelial goblet cell hyperplasia (*n* = 5; Fig. 5, B and C). Taken together, these results suggest that the Stat5a-dependent, Stat6-independent pathway is involved in *in vivo* Th2 cell differentiation and subsequent allergic airway inflammation, but not in the induction of epithelial goblet cell hyperplasia.

Discussion

In this study we show that Stat5a plays an indispensable role in Stat6-independent Th2 cell differentiation and subsequent allergic airway inflammation. We found that Th2 cell differentiation was severely decreased in Stat6^{-/-} CD4⁺ T cells, but that Stat6-independent Th2 cell differentiation was still observed in Stat6^{-/-} CD4⁺ T cells (Figs. 2 and 3). However, even in the Th2-polarizing condition, Th2 cells did not significantly develop in Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} CD4⁺ T cells (Figs. 2 and 3), suggesting that the residual Th2 cell differentiation in Stat6^{-/-} CD4⁺ T cells depends on Stat5a. We also found that Ag-induced eosinophil and lymphocyte recruitment in the airways was severely decreased in Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice compared with that in Stat6^{-/-} mice (Fig. 4). Taken together, our results suggest that the Stat5a-dependent, Stat6-independent pathway participates not only in *in vitro* Th2 cell differentiation, but also in *in vivo* Th2 cell-mediated allergic airway inflammation.

We show that Stat6 is not necessarily required for Stat5a-mediated Th2 cell differentiation. We found that the impairment of Th2 cell differentiation was more severe in Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} CD4⁺ T cells than that in Stat6^{-/-} CD4⁺ T cells (Fig. 3), indicating that Stat5a can induce Th2 cell differentiation even in the absence of Stat6 activation. This observation is consistent with a recent finding by Zhu et al. (18) demonstrating that the enforced expression of a constitutively active form of Stat5a induces IL-4 production even in Stat6^{-/-} CD4⁺ T cells. Because the induction of IL-4R α -chain expression requires IL-4/Stat6-mediated signaling (8–10, 25), it is possible that the Stat5a-dependent pathway plays a role in the initiation of Th2 cell differentiation before developing Th2 cells begin to up-regulate IL-4R α -chain to increase the sensitivity to IL-4/Stat6-mediated signaling. It is also possible that the Stat5a-dependent pathway may function as an amplifier of IL-4/Stat6-mediated Th2 cell differentiation.

Regarding the molecular mechanisms of Stat5a-mediated Th2 cell differentiation, it has recently been shown that activated Stat5a directly interacts with HSII and HSIII sites of the IL-4 gene and then up-regulates the accessibility of the IL-4 gene (18). These results suggest that Stat5a functions as a direct inducer of IL-4 production. In contrast, we found that the enhanced Th1 cell differentiation was responsible in part for the impaired Th2 cell differentiation in Stat5a^{-/-} CD4⁺ T cells.⁴ We also found that the expression pattern of SOCS family proteins was different between WT CD4⁺ T cells and Stat5a^{-/-} CD4⁺ T cells (see Footnote 4). Because accumulating evidence suggests that some of SOCS family proteins are involved in cross-regulation of the cytokine network and then regulate Th1 and Th2 cell differentiation (26, 27), the different expression of SOCS family proteins in Stat5a^{-/-} CD4⁺ T cells may also be involved in the regulation of Th1/Th2 balance.

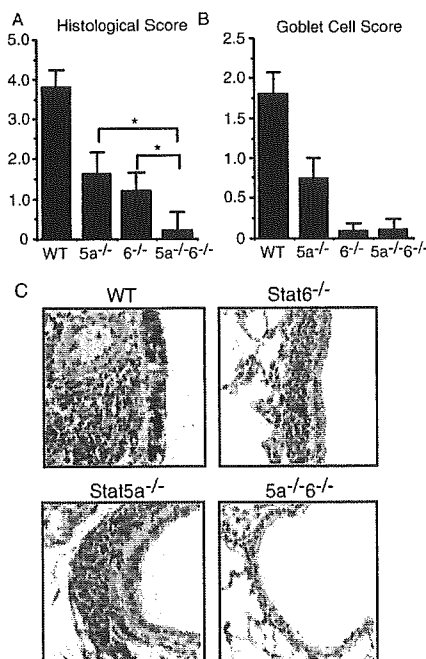


FIGURE 5. The Stat5a-dependent, Stat6-independent pathway induces airway inflammation, but not epithelial goblet cell hyperplasia. OVA-sensitized WT, Stat5a^{-/-}, Stat6^{-/-}, and Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice were challenged with inhaled OVA three times at 24-h intervals. **A**, Forty-eight hours after the last OVA inhalation, lung was removed, and inflammatory cell infiltration into the perivascular and peribronchial spaces was scored as described previously (21). **B**, The degree of goblet cell hyperplasia was scored on PAS-stained sections as described previously (22). Data are the mean ± SD for five mice in each group. *, *p* < 0.01. **C**, Representative photomicrographs of PAS-stained lung sections from these mice are also shown (×100).

⁴ H. Takatori, H. Nakajima, S. Kugami, K. Hirose, A. Suto, K. Suzuki, M. Kubo, A. Yoshimura, Y. Saito, and I. Iwamoto. Stat5a inhibits IL-12-induced Th1 cell differentiation through the induction of SOCS3 expression. *Submitted for publication*.

We also demonstrate that Stat5a, independently of Stat6, contributes to the induction of Th2 cell-mediated allergic airway inflammation. It has been shown that Ag-induced eosinophil and lymphocyte recruitment in the airways is mediated by Th2 cells secreting IL-5 (20, 28) and IL-4 (29, 30), respectively. Although it is apparent that Stat6 plays an important role in causing allergic airway inflammation (31), it has been demonstrated that in vivo Th2 cell differentiation and allergic airway inflammation are still substantial in Stat6^{-/-} mice (12–15), suggesting that a Stat6-independent mechanism is involved in the development of allergic airway inflammation. In the present study we found that the residual Th2 cell-mediated allergic airway inflammation in Stat6^{-/-} mice was abrogated by the additional deletion of the Stat5a gene (Fig. 4). Therefore, in addition to the Stat6-dependent pathway, the Stat5a-dependent, Stat6-independent pathway participates in in vivo Th2 cell-mediated immune responses such as allergic airway inflammation.

It is still uncertain which cytokine is upstream of Stat5a-mediated Th cell differentiation. A number of immunologically important cytokines, including IL-2, IL-7, and IL-15, have been shown to activate Stat5a in many cell types (32). IL-4 has also been reported to activate Stat5 in some circumstances (33, 34), but we have previously shown that IL-4 does not phosphorylate Stat5a in CD4⁺ T cells (17). Therefore, it is unlikely that IL-4 is an upstream cytokine for Stat5a-mediated Th2 cell differentiation. In contrast, it has recently been shown that developing Th2 cells express higher levels of IL-2R α -chain and exhibit stronger Stat5 activation than developing Th1 cells (35). This is consistent with a previous finding that Stat5a functions as an enhancer of IL-2 signaling by inducing the expression of IL-2R α -chain (23). Moreover, it has been demonstrated that Th2 cell differentiation is decreased by the neutralization of IL-2 or the blocking of IL-2R (18, 35, 36). Furthermore, it has been demonstrated that IL-2, but not IL-4, IL-9, IL-15, or IL-21, induces Stat5 phosphorylation and IL-4 production in activated CD4⁺ T cells (37). Therefore, IL-2 is likely to be a cytokine responsible for Stat5a activation during Th2 cell differentiation.

Given that Stat5b is highly homologous to Stat5a (32) and that Stat5a/Stat5b double-deficient mice exhibit a severe defect in T cell responses compared with Stat5a^{-/-} or Stat5b^{-/-} mice (38), it is apparent that Stat5a and Stat5b have overlapping functions. However, the different phenotypes of Stat5a^{-/-} and Stat5b^{-/-} mice underscore the distinctive roles of Stat5a and Stat5b (17, 23, 39). For example, it has been demonstrated that although Stat5a^{-/-} T cells exhibit no detectable defect in anti-CD3-induced proliferation, Stat5b^{-/-} T cells are defective in anti-CD3-induced proliferation (17, 23, 39). These observations suggest that Stat5b is likely to play a role in the proliferation and/or survival of activated T cells, and that this function of Stat5b may not be shared with Stat5a.

Regarding Th cell differentiation, we have previously shown that both Th1 and Th2 cells are decreased in Stat5b^{-/-} mice, whereas Th2, but not Th1, cells are decreased in Stat5a^{-/-} mice (16). Nevertheless, because the number of CD4⁺ T cells recovered from the culture was significantly lower in Stat5b^{-/-} mice than in Stat5a^{-/-} or WT mice (17), these data on Th cell differentiation in Stat5b^{-/-} mice might be inconclusive. However, our finding that Th2 cells cannot develop in Stat5a^{-/-}Stat6^{-/-} mice (Fig. 3) suggests that Stat5b cannot compensate for the role of Stat5a in Stat6-independent Th2 cell differentiation, because Stat5b can be normally expressed and activated in response to IL-2 even in the absence of Stat5a (23, 39).

In conclusion, we have shown that Stat5a activation is required for proper Th2 cell differentiation, and that Stat5a plays an indis-

pensable role in Th2 cell differentiation in the absence of Stat6 activation. Although additional studies are required for complete understanding of the molecular mechanisms of Stat5a-mediated Th2 cell differentiation, our findings provide new insight into the mechanism of Stat6-independent Th2 cell differentiation and allergic airway inflammation.

Acknowledgments

We thank Dr. L. Hennighausen for Stat5a^{-/-} mice, and Drs. S. Akira and K. Takeda for Stat6^{-/-} mice.

Disclosures

The authors have no financial conflict of interest.

References

- Paul, W. E., and R. A. Seder. 1994. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell* 76:241.
- Abbas, A. K., K. M. Murphy, and A. Sher. 1996. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 383:787.
- Larche, M., D. S. Robinson, and A. B. Kay. 2003. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111:450.
- Herrick, C. A., and K. Bottomly. 2003. To respond or not to respond: T cells in allergic asthma. *Nat. Rev. Immunol.* 3:405.
- O'Garra, A., and N. Arai. 2000. The molecular basis of T helper 1 and T helper 2 cell differentiation. *Trends Cell Biol.* 10:542.
- Glimcher, L. H., and K. M. Murphy. 2000. Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up. *Gene Dev.* 14:1693.
- Murphy, K. M., W. Ouyang, J. D. Farrar, J. Yang, S. Ranganath, H. Asnagli, M. Afkarian, and T. L. Murphy. 2000. Signaling and transcription in T helper development. *Annu. Rev. Immunol.* 18:451.
- Takeda, K., T. Tanaka, W. Shi, M. Matsumoto, M. Minami, S. Kashiwamura, K. Nakanishi, N. Yoshida, T. Kishimoto, and S. Akira. 1996. Essential role of Stat6 in IL-4 signaling. *Nature* 380:627.
- Shimoda, K., J. van Deursen, M. Y. Sangster, S. R. Sarawar, R. T. Carson, R. A. Tripp, C. Chu, F. W. Quelle, T. Nosaka, D. A. Vignali, et al. 1996. Lack of IL-4-induced Th2 response and IgE class switching in mice with disrupted Stat6 gene. *Nature* 380:630.
- Kaplan, M. H., U. Schindler, S. T. Smiley, and M. J. Grusby. 1996. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells. *Immunity* 4:313.
- Janjovic, D., M. C. Kullberg, N. Noben-Trauth, P. Caspar, W. E. Paul, and A. Sher. 2000. Single cell analysis reveals that IL-4 receptor/Stat6 signaling is not required for the in vivo or in vitro development of CD4⁺ lymphocytes with a Th2 cytokine profile. *J. Immunol.* 164:3047.
- Kuperman, D., B. Schofield, M. Wills-Karp, and M. J. Grusby. 1998. Signal transducer and activator of transcription factor 6 (Stat6)-deficient mice are protected from antigen-induced airway hyperresponsiveness and mucus production. *J. Exp. Med.* 187:939.
- Trifilieff, A., A. El-Hasim, R. Corteling, and C. E. Owen. 2000. Abrogation of lung inflammation in sensitized Stat6-deficient mice is dependent on the allergen inhalation procedure. *Br. J. Pharmacol.* 130:1581.
- Bleese, K., J. Schuh, C. Jakubzick, N. W. Lukacs, S. L. Kunkel, B. H. Joshi, R. K. Puri, M. H. Kaplan, and C. M. Hogaboam. 2002. Stat6-deficient mice develop airway hyperresponsiveness and peribronchial fibrosis during chronic fungal asthma. *Am. J. Pathol.* 160:481.
- Zinnemann, N., A. Mishra, N. E. King, P. C. Fulkerson, M. P. Doepker, N. M. Nikolaidis, L. E. Kindinger, E. A. Moulton, B. J. Aronow, and M. E. Rothenberg. 2004. Transcript signatures in experimental asthma: identification of STAT6-dependent and -independent pathways. *J. Immunol.* 172:1815.
- Kagami, S., H. Nakajima, K. Kumano, K. Suzuki, A. Suto, K. Imada, H. W. Davey, Y. Saito, K. Takatsu, W. J. Leonard, et al. 2000. Both Stat5a and Stat5b are required for antigen-induced eosinophil and T cell recruitment into the tissue. *Blood* 95:1379.
- Kagami, S., H. Nakajima, A. Suto, K. Hirose, K. Suzuki, S. Morita, I. Kato, Y. Saito, T. Kitamura, and I. Iwamoto. 2001. Stat5a regulates T helper cell differentiation by several distinct mechanisms. *Blood* 97:2358.
- Zhu, J., J. Cote-Sierra, L. Guo, and W. E. Paul. 2003. Stat5 activation plays a critical role in Th2 differentiation. *Immunity* 19:739.
- Liu, X., G. W. Robinson, K.-U. Wagner, L. Garrett, A. Wynshaw-Boris, and L. Hennighausen. 1997. Stat5a is mandatory for adult mammary gland development and lactogenesis. *Gene Dev.* 11:179.
- Nakajima, H., I. Iwamoto, S. Tomoe, R. Matsumura, H. Tomioka, K. Takatsu, and S. Yoshida. 1992. CD4⁺ T lymphocytes and interleukin-5 mediate antigen-induced eosinophil infiltration into the mouse trachea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146:374.
- Lloyd, C. M., J. A. Gonzalo, T. Nguyen, T. Delaney, J. Tian, H. Oettgen, A. J. Coyle, and J. C. Gutierrez-Ramos. 2001. Resolution of bronchial hyperresponsiveness and pulmonary inflammation is associated with IL-3 and tissue leukocyte apoptosis. *J. Immunol.* 166:2033.
- Grunig, G., M. Warnock, A. E. Wakil, R. Venkayya, F. Brombacher, D. M. Rennick, D. Sheppard, M. Mohrs, D. D. Donaldson, R. M. Locksley, et al. 1998. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 282:2261.

23. Nakajima, H., X. W. Liu, A. Wynshaw-Boris, L. A. Rosenthal, K. Imada, D. S. Finbloom, L. Hennighausen, and W. J. Leonard. 1997. An indirect effect of Stat5a in IL-2-induced proliferation: a critical role for Stat5a in IL-2-mediated IL-2 receptor α chain induction. *Immunity* 7:691.
24. Kurata, H., H. J. Lee, A. O'Garra, and N. Arai. 1999. Ectopic expression of activated Stat6 induces the expression of Th2-specific cytokines and transcription factors in developing Th1 cells. *Immunity* 11:677.
25. Nelms, K., A. D. Keegan, J. Zanorano, J. J. Ryan, and W. E. Paul. 1999. The IL-4 receptor: signaling mechanism and biologic function. *Annu. Rev. Immunol.* 17:701.
26. Greenhalgh, C. J., and D. J. Hilton. 2001. Negative regulation of cytokine signaling. *J. Leukocyte Biol.* 70:348.
27. Kubo, M., T. Hanada, and A. Yoshinura. 2003. Suppressors of cytokine signaling and immunity. *Nat. Immunol.* 4:1169.
28. Foster, P. S., S. P. Hogan, A. J. Ramsay, K. I. Matthaei, and I. G. Young. 1996. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J. Exp. Med.* 183:195.
29. Coyle, A. J., G. Le Gros, C. Bertrand, S. Tsuyuki, C. H. Heusser, M. Kopf, and G. P. Anderson. 1995. Interleukin-4 is required for the induction of lung Th2 mucosal immunity. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 13:54.
30. Cohn, L., R. J. Homer, A. Marinov, J. Rankin, and K. Bottomly. 1997. Induction of airway mucus production by T helper 2 (Th2) cells: a critical role for interleukin 4 in cell recruitment but not mucus production. *J. Exp. Med.* 186:1737.
31. Wills-Karp, M. 1999. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu. Rev. Immunol.* 17:255.
32. Lin, J.-X., and W. J. Leonard. 2000. The role of Stat5a and Stat5b in signaling by IL-2 family cytokines. *Oncogene* 19:2566.
33. Friedrich, K., W. Kammer, I. Erhardt, S. Brandlein, W. Sebald, and R. Moriggl. 1999. Activation of STAT5 by IL-4 relies on Janus kinase function but not on receptor tyrosine phosphorylation, and can contribute to both cell proliferation and gene regulation. *Int. Immunol.* 11:1283.
34. Yamashita, M., M. Katsumata, M. Iwashima, M. Kimura, C. Shimizu, T. Kamata, T. Shin, N. Seki, S. Suzuki, M. Taniguchi, et al. 2000. T cell receptor-induced calcineurin activation regulates T helper type 2 cell development by modifying the interleukin 4 receptor signaling complex. *J. Exp. Med.* 191:1869.
35. Hwang, E. S., I. A. White, and I. C. Ho. 2002. An IL-4-independent and CD25-mediated function of c-maf in promoting the production of Th2 cytokines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:13026.
36. Ben-Sasson, S. Z., G. Le Gros, D. H. Conrad, F. D. Finkelman, and W. E. Paul. 1990. IL-4 production by T cells from naive donors. IL-2 is required for IL-4 production. *J. Immunol.* 145:1127.
37. Cote-Sierra, J., G. Foucras, L. Guo, L. Chiodetti, H. A. Young, J. Hu-Li, J. Zhu, and W. E. Paul. 2004. Interleukin 2 plays a central role in Th2 differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:3880.
38. Moriggl, R., D. J. Topham, S. Teglund, V. Sexl, C. McKay, D. Wang, A. Hoffmeyer, J. van Deursen, M. Y. Sangster, K. D. Bunting, et al. 1999. Stat5 is required for IL-2-induced cell cycle progression of peripheral T cells. *Immunity* 10:249.
39. Imada, K., E. T. Bloom, H. Nakajima, J. A. Horvath-Arcidiacono, G. B. Udy, H. W. Davey, and W. J. Leonard. 1998. Stat5b is essential for natural killer cell-mediated proliferation and cytolytic activity. *J. Exp. Med.* 188:2067.

医学と医療の最前線

アスピリン (NSAID) 不耐症の病態と治療

谷口 正実

日本内科学会雑誌 第95巻 第1号別刷

2006年1月10日

表 2. アスピリン喘息の臨床像

1. 成人発症、特に 30～40 歳代に鼻症状が 1～数年先行した後に、喘息が発症する例が多い。小児にはまれである。男女比は 2:3～4 と女性に多い
2. 慢性通年性喘息で、ステロイド薬投与を要する重症例が多いが、軽症例も 10% ほど含まれる
3. 多くは非アトピー型だが、アトピー素因を有する例も 20～30% 存在する
4. 好酸球性の副鼻腔炎、鼻茸の合併（または手術歴）が 90% 以上にみられる
5. 鼻症状は嗅覚低下が最も多く、鼻閉、鼻汁がそれに続く、鼻症状は喘息症状と同調することが特徴で、ステロイド薬の全身投与が奏効するが、易再燃性である
6. 解熱鎮痛薬での発作誘発歴を有するのは約半数であり、残りは潜在例である
7. 練り歯磨き、香水の匂い、香辛料が多く含まれる食事、などで発作が悪化することがある
8. 酸性解熱鎮痛薬で誘発される発作の典型的経過は、服用 1 時間以内に鼻開、鼻汁が生じ、次いで喘息発作が出現する。発作の多くは激烈でときに致死的であるが、24 時間以上持続することはない。皮膚症状の誘発は少ない

症状が生じえる点で明確に異なる。両者の鑑別は、誘発症状、基礎疾患などにより大まかに鑑別可能であるが、正確な診断には、2 種以上の NSAIDs の全身負荷試験が必要であるため、専門施設に相談するほうがよい。

5. NSAIDs過敏喘息(いわゆるアスピリン喘息)の臨床像

NSAIDs過敏喘息は、思春期以降、とくに 20 歳代から 50 歳代に発症することが多い後天的過敏体質である³⁻⁵⁾。なお平均喘息発症年齢は、欧州グループの調査で 30 歳³⁾、米国では 36 歳⁶⁾、我々の成績では 36 歳の成績がある。上気道炎症状が先行し、副鼻腔炎症状に続き、数年以内に慢性喘息を発症する²⁻⁶⁾。NSAID過敏性は、喘息(もしくは副鼻腔炎)発症前にはなく、安全に使用していたケースも多い。小児にはまれであるが、成人喘息の約 10% を占め、女性は男性に比し 1.5 から 2 倍多い⁷⁾。NSAID様物質を避けていても、半数以上が重症例であり、軽症喘息は少ない。そのため軽症喘息を対象にすれば、その頻度は 5% 以下となるが、発作入院や救急受診をくりかえす重症の成人患者を対象にすれば、3 分の 1 以上が NSAIDs過敏喘息である。アトピー素因は強くなく、好酸球性鼻茸副鼻腔炎をほとんどの例で合併する点も特徴である。ごく一部の例外を除き、一度獲得した NSAID過敏症は一

生続く。家族内発症例は少ない⁷⁾。表 2 に NSAIDs 喘息の臨床像を示した。これらの臨床像から、本症を見出す特徴として(著者らが以前から指摘してきたが)、嗅覚低下を伴う点がある。この嗅覚低下は、ほとんどのアスピリン喘息患者において早期から(喘息症状が軽い時期からでも)認められるが、問いかけないと患者自身から訴えることは少ない。この嗅覚障害は、嗅神経の存在する篩骨洞付近に鼻茸が生じやすいことによるが、ステロイドの全身投与にて回復しやすいのも特徴である。成人後に発症した喘息患者において、嗅覚低下があれば、本症の可能性はかなり高い⁵⁾。

6. 診断には問診と負荷試験が重要^{5,8)}

NSAID不耐症の機序として、抗原抗体反応などのアレルギー反応は否定されている。したがって、通常のアレルギー検査(IgE抗体、皮内テストなど)では診断できない。試験管内での特異的反応は見つかっておらず、現状では正確な問診と負荷試験による診断しかない。負荷試験は、専門医のもとで入院に準じて行う方法(気管支吸入や内服負荷など)しかなく、本邦でも行っている施設は限られている。負荷試験の詳細は別紙^{5,8)}を参照願いたい。以下には問診による NSAID過敏喘息の診断のポイントを述べる。

7. 誘発歴の確認^{5,8)}

1) NSAIDs使用歴とその副反応の確認

喘息発症以後,特に最近1~2年以内の比較的效果の強いNSAIDの使用を確認する.最近でも安全に使用できていれば,NSAID過敏性はほぼ否定できる.ただしアセトアミノフェンや総合感冒薬は,COX阻害作用が少ないため,AIAでも誘発されない場合が多く,確認する薬剤としては不適切である.なお喘息発症前の安全な使用歴は,アスピリン喘息の多くで認められるため,過敏性の確認には役に立たない.

2) 誘発症状から正確にNSAID不耐症を診断する

NSAIDで発作が増悪したと他の医療機関で判断された患者を,我々が全身負荷試験で確認すると,20%以上の例で陰性である.これら陰性例は,NSAID使用時にたまたま喘息が自然悪化した,もしくは,悪化を訴えたためNSAID誘発歴陽性と判断された症例である.我々の経験から,NSAID誘発歴から,真のアスピリン不耐症を見分けるには,1)NSAID服用1時間以内の発作出現,2)鼻症状を伴うこと,3)中等度以上の発作(起坐呼吸)を伴う喘息発作強度,の3点を満たしているかを確認する方法がよい.これらを満たさないNSAID誘発症状は,偽りの誘発歴の可能性が高い.

3) ピリンアレルギーに注意

著者らの調査で,アスピリン喘息患者の多くは,自身のNSAID不耐症のことを,ピリンアレルギーと申告することがわかっている.そのような症例でも,非ピリン系NSAIDは安全と判断し処方するのは危険である.自称ピリンアレルギー患者には,細心の注意を払い,不明な点が多ければ専門医に相談すべきである.

8. NSAID過敏喘息の特徴的病態

1) 通年性重症喘息である

NSAID過敏喘息は,成人後に発症するが,発症早期から通年性,かつ重症例が多い.また,咳が主症状のケースも少なくない.本症の80%以上は,ステップ3(中等症)以上であり,ステップ4(重症)も約2分の1を占める.高容量の吸入ステロイド使用にもかかわらず,喘息コントロールがむずかしく,全身ステロイドの間欠,もしくは継続投与を要するケースが少ない.この重症化の機序はいまだ不明であるが,想定されるメカニズムとして,①システィニルロイコトリエン(Cys-LTs)過剰産生体質⁹⁾(後述する),②好酸球性副鼻腔炎の合併(一般にこれを合併すると喘息は重症例が多いとされる¹⁰⁾)③非アトピー喘息(非アトピー喘息はアトピー型に比し,重症が多い),④末梢血好酸球増多が目立つ,⑤NSAIDだけでなく,NSAID類似物質で日常的に発作が誘導されている,などが考えうる.特に①②が関与している可能性は高いと考えるが,詳細は不明である.

2) ほぼ全例で好酸球性副鼻腔炎を合併する

NSAID過敏喘息は,ほとんどの例で発症早期から好酸球性鼻茸副鼻腔炎を合併する.それに対し,アトピー型喘息では,鼻アレルギーはあっても,鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎はほとんど認めない.またNSAID過敏のない非アトピー喘息では,時に合併を認めるが,数%以下である.好酸球性副鼻腔炎の重症度は,喘息重症度とよく相関し,両者の症状は同調しやすい(ただし,吸入ステロイドが下気道炎症を十分抑制している場合は,上気道のみ悪化する).したがって,この病態は本症にきわめて特徴的といえ,下気道と上気道とは同一病態と考えられる(いわゆるone airway one diseaseの代表的病態).本症における好酸球性鼻茸副鼻腔炎の特徴を表3に示した^{11,12)}.本症の鼻茸組織では,好酸球浸潤が目

表3. NSAID過敏喘息の鼻茸副鼻腔炎の特徴

- 1, 本症の(発症数年前から発症時期に)ほぼ全例で合併
- 2, 症状の悪化が喘息症状と同調
- 3, 喘息の重症度と鼻茸の重症度はおおよそ相関
- 4, 易再発性, 多発性で過去に鼻茸切除を受けたケースが多い
- 5, 好酸球浸潤が著明
- 6, マクロライド長期療法が無効
- 7, 上顎洞陰影が比較的軽微(荻野ら)
- 8, 嗅覚障害が早期に出現し, 特徴的(谷口ら)
- 9, 重症例では, 好酸球性中耳炎も併発しやすい
- 10, システィニルロイコトリエン(Cys-LTs)過剰産生の原因のひとつ

(文献12より改変引用)

立ち¹¹⁾, 組織中のECPも有意に増加しており¹³⁾, その炎症の主役は肥満細胞よりも好酸球と考えられている。さらに最近, 本症や好酸球性鼻茸患者の鼻茸組織において, 常在菌である黄色ブドウ球菌に対するIgE抗体産生が亢進しているとの報告があった¹³⁾。これは, 本症だけでなく, 今まで原因不明とされていた好酸球性副鼻腔炎症例においても確認されており¹⁴⁾, 今後の研究の動向が注目される。

3) 他の好酸球性臓器病変も合併しやすい

最近, 耳閉を主症状とする好酸球性中耳炎の合併が目立ってきた。特に好酸球性副鼻腔炎症状のコントロールが難しいケースに合併しやすい。副鼻腔病変同様に, 著明な好酸球浸潤を特徴とし, 耳漏中に好酸球が多数証明される。局所ステロイド療法だけでコントロールは難しく, 放置すると聴力低下が進行するため, 症状悪化時は, 間欠的経口ステロイド投与(プレドニゾン20~30mg/日を数日から10日間)を積極的に考慮する。ただし, 感染も合併しやすく, 難治例も多いため, 専門医へのコンサルトも行う。また本症は, 時に好酸球性胃腸炎も合併する。この増悪症状は, 通常の胃腸炎と類似している(腹痛, 下痢, 嘔気など)ため, 診断がむずかしいが, 腹部症状の際, 末梢血好酸球増多の有無が, ある程度参考になる。さらに通常の胃腸薬

(鎮けい薬やPPI)に反応しない場合は, この好酸球性胃腸炎を念頭に対応する。この胃腸炎は, 全身ステロイドにしか反応を示さない。さらに, 少数であるが, 好酸球性肺炎と異型狭心症(好酸球が関与?)を呈するケースがある。いずれも, ステロイドが奏効する。これらの全身病変は, アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)と類似しているが, NSAID過敏喘息は, AGAに認めやすい炎症所見, 神経障害, 心筋炎, 皮疹, 関節炎など血管炎に基づく全身症状はきたさないし, 抗好中球細胞質抗体も陰性で, 臓器障害も残さない。また両者の合併率は, 我々の施設での成績では, 偶然の合併率を越えないことから, 別の機序と考えられる。またHypereosinophilic syndromeとも一部症状が類似するが, NSAID過敏喘息での末梢血好酸球は数10%にとどまり, 臨床像も異なる。ただし, NSAID過敏喘息は, 下気道以外の諸臓器に好酸球増多を呈しやすい特殊な喘息グループであるのは間違いない。

4) NSAID過敏反応はCOX1阻害により生じるSzczeklikはすでに1977年の時点で, NSAIDのprostaglandin合成酵素(Cyclooxygenase: COX)を阻害する力と, それによる発作頻度がおおむね相関することを指摘していた¹⁵⁾。その後もこの考えは, 本症における大原則となっており, PG合成抑制効果, すなわち解熱鎮痛効果の強いNSAIDほど, 過敏症状がおきやすく, かつ重篤であることが知られている¹⁵⁾。また彼は1990年にCOX説として, COX阻害作用のない消炎薬では発作が生じないこと, アスピリン投与後の不応期には他のNSAIDにも交叉耐性化することを追加報告した¹⁶⁾。

COXには2つのisoformがあることが判明しているが, アスピリンやインドメサシンなどは主にCOX1を阻害し, 近年開発が進んでいるcoxib(Rofecoxib¹⁷⁾やCelecoxib)は, 選択的なCOX2阻害薬とされる。このcoxibを常用量やその数倍投与しても, NSAID過敏喘息の肺機能がまったく悪化しない¹⁷⁾ことが確認された。これにより

NSAID過敏喘息は、現在COX1 阻害薬過敏喘息と考えられるに至った¹⁸⁾。しかしながら、どの細胞でCOX1 を阻害すると、過敏症状の引き金になるのかはいまだ不明である。さらに我々の成績において、本症のほとんどは、アスピリン常用量の10分の1以下で発作が誘発されることが判明しており、COX1 阻害に非常に敏感であることも特徴のひとつといえる。

NSAID過敏皮疹においては、COX2 阻害薬が安全に使用可能との報告がある一方で、悪化したとの報告もある。これは上記のようにアスピリン不耐皮疹は、単一病型ではなく、おそらく表1のIIとIII病型の混在した群であるためと思われる¹⁾、NSAID過敏喘息に類似しているのはIII型であり、この群にはCOX2 阻害薬は安全である可能性が高いと推定する。

5) アスピリン投与後にNSAID耐性化が生じる

アスピリン負荷では負荷により過敏症状が誘発された後、短くて2日間、長くて7日間の不応期（NSAID耐性期間）が生じる¹⁹⁾。この不応時期には、他のCOX1 阻害薬にも交叉耐性となる^{16,19)}。この耐性化の機序として、肥満細胞などにおけるメディエータ枯渇説、本症に過剰発現しているとされるCys-LT1 受容体のdown regulation説²⁰⁾があるが、いずれも確実な説ではなく、機序は不明である。

6) システィニルロイコトリエンが中心的メディエーターである

(1) 安定期

ロイコトリエン (LT) はアラキドン酸代謝系における5-lipoxygenase系代謝産物の総称で、LTB₄ と、従来SRS-Aと呼ばれたシスティニルロイコトリエン (Cys-LTs=LTC₄, D₄, E₄) の2者に大別される。Cys-LTsは、マスト細胞、好酸球、好塩基球などから産生され、ヒスタミンの数千倍の気管支平滑筋収縮作用に加えて、血管透過性亢進、粘液産生亢進作用なども有し、ヒト喘息において最も重要な最終メディエーターとされる。近年、体内のCys-LTsの産生の指標と

して、比較的安定な代謝産物である尿中LTE₄がよく用いられる。安定期のNSAID過敏喘息に限って検討すると、非過敏例に比し、尿中LTE₄は、約3倍高値である^{21,22)}(図)。また本症の約70%が高値を示す。その機序として、まずCys-LTsの産生系の律速酵素(5LO, FLAP, LTA₄ 水解酵素, LTC₄ 合成酵素)の異常が想定されるが、すでに本症の気管支粘膜と鼻粘膜¹³⁾に浸潤している好酸球や肥満細胞におけるLTC₄ 合成酵素の過剰発現が確認されている²³⁾。しかしながら、尿中LTE₄が高値であるAIA患者においても、喀痰中のCys-LTs値は、増加していない²⁴⁾ことから、下気道以外からのCys-LTs産生が疑われていた。その後Higashiらは、好酸球性副鼻腔炎合併喘息では、尿中LTE₄が高値を示し、その手術後に著明に減少することを見出し²²⁾、安定期NSAID過敏喘息(非過敏喘息でも)のCys-LTs産生部位として、副鼻腔が重要である可能性を指摘した。

1997年にSzczeklikらのグループにより、AIAではLTC₄ 合成酵素のプロモーター領域多型(-444Aが-444Cに変異)を持つ頻度が高いため、Cys-LTsの過剰産生が生じやすいとの仮説が示され、注目された²⁵⁾。しかし、その後の米国ハーバードグループ²⁶⁾や我々の成績²¹⁾では、AIAでの多型の頻度は、健常者と同等であり、現在では否定的に考えられている。

(2) NSAID誘発時

アスピリン全身負荷時には、尿中LTE₄値が、安定期のさらに数倍から数十倍まで著増する^{21,22,25)}。尿中LTE₄増加の程度と誘発症状の強弱はおおむね相関する²⁷⁾。またこの増加の程度は、アレルゲン吸入誘発時のそれを大きく上回る。この増加は、アスピリン過敏反応陽性例の全てに認め、逆に非過敏例での増加は皆無である。他のメディエーター(ヒスタミンなど)でこれほど明らかな上昇が確認されたものはない。これらから、現在、Cys-LTsがNSAID過敏反応の中心的メディエーターで考えられている。またMitaらは、Cys-LTsだけでなく、LTB₄代謝産

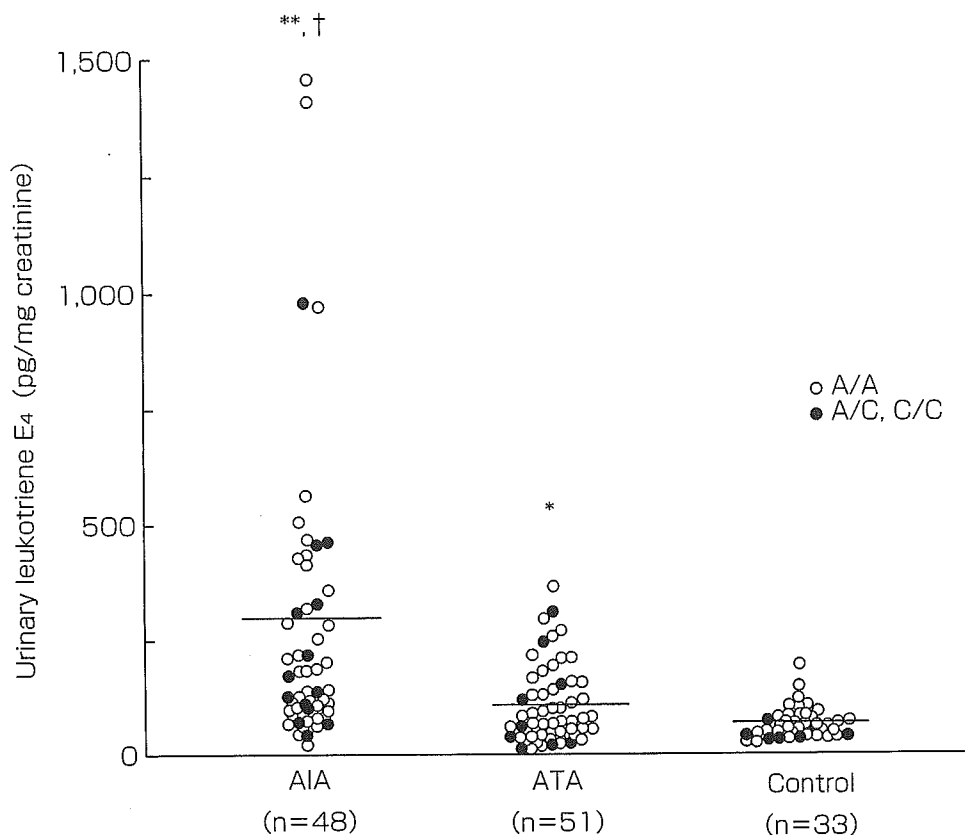


図. AIA と非 AIA における尿中LTE₄ (安定期) (文献 21 より引用)

物も増加することを証明したが, 尿中LTE₄の増加に比べるとその増加幅は軽微である²⁸⁾.

このCys-LTsの産生細胞は, 肥満細胞と現在考えられている^{9,18)}. なぜなら, NSAID誘発時でも, 好酸球の活性化指標 (ECP, EDN, プロモタイロシン)は変動しない一方で²⁹⁾, 肥満細胞の活性化のマーカーであるPGD₂代謝産物やトリプターゼは有意に増加するからである³⁰⁾. ただし, LTB₄産生細胞に関する知見はない.

一方, NSAID過敏皮疹でのCys-LTsの関与は長らく不明であったが, Higashiらが, アスピリン負荷で尿中LTE₄が喘息タイプ同等の著明増加を認めることを報告している³¹⁾. この症例は, NSAID不耐皮疹のIII (表 1) であり, 病態としては気道型に近く, 全てのNSAID不耐皮疹において, Cys-LTs産生がおきるわけではない.

9. 発熱, 疼痛時の対応

1) 全ての剤型のNSAIDが禁忌

まず重要なことは, NSAID過敏が確実に否定できないケースに, 試みに通常量のNSAIDを (たとえ監視下でも) 投与してはならない. なぜなら, NSAID不耐症の誘発閾値は, 常用量の約20分の1から10分の1のケースがほとんどであり, 常用量のNSAIDで誘発された喘息発作は, 激烈なことが多く, 迅速な処置でも救命しえない場合があるからである. また坐薬, 注射薬, 内服薬だけでなく, NSAIDを含んだ貼付薬や塗布薬も, もちろん禁忌である. ただし, 皮膚貼付の場合は, 症状発現には使用開始から数時間を要し, 症状も軽いため, 気づかないことも多い. もちろんNSAIDを含んだ点眼薬も禁忌である.

表 4. アスピリン不耐症における禁忌薬

-
1. 危険（絶対禁忌）
 - (ア) 酸性 NSAID 全般*（内服薬，坐薬，注射薬，その他 NSAID を含んだ塗布薬，貼付薬，点眼薬）
 - (イ) コハク酸エステル型ステロイドの急速静注（ただし点滴は比較的安全）
 2. やや危険（安定例でも一定の確率で発作が生じる）
 - (ア) アセトアミノフェン* 1 回 500mg 以上
 - (イ) 添加物を含んだ医薬品の急速投与（各種吸入薬，静注用リン酸エステル型ステロイド，局所麻酔薬など）
 3. ほぼ安全（喘息症状が安定していないケースでは時に発作が生じる）
 - (ア) PL 顆粒®*
 - (イ) アセトアミノフェン* 1 回 300mg 以下
 - (ウ) 塩基性消炎薬（塩酸チアラミド*など）
 - (エ) エトドラク（ハイペン®）*
 4. 安全（喘息の悪化は認めない）
 - (ア) モルフィネ，ペンタゾシン
 - (イ) 非エステル型ステロイド（内服ステロイド）
 - (ウ) 漢方薬（地竜，葛根湯）
 - (エ) 特異的 COX2 阻害薬（rofecoxib, celecoxib, ただし本邦未上市）
 - (オ) その他，鎮けい薬，抗菌薬，局所麻酔薬など，添加物のない一般薬は全て使用可能
-

*：添付文書では，アスピリン喘息において禁忌とされている薬剤

2) 具体的対応

アスピリン喘息が否定できないケースも含めた対応を述べる。酸性NSAIDは当然禁忌であるため，発熱時は原則的に氷冷しかない。従来，安全とされていたアセトアミノフェンは，欧米人では，1 回 1,000mgでも発作のリスクが指摘されているが，日本人では一回 500mgでも肺機能が低下しやすく，もし使用するなら，一回 300mg以下にしたほうが良い。漢方の葛根湯や地竜は安全に投与できる。

急性疼痛時は，塩基性消炎薬やペンタゾシン，モルフィネは使用可能である。ただし，塩基性消炎薬の添付文書では，NSAID過敏喘息に禁忌となっているが，専門医の多くの臨床経験から安全と判断されている。また本邦でまだ臨床に供されていないが，COX2 選択的阻害薬（coxib）は安全に使用できる¹⁷⁾。しかし最近，本剤での心血管系合併症の頻度増加が報告されており，将来，国内で使用できるかは不明である。ハイペン®（エトドラク）は，特異的COX2 阻害薬ではないが，COX2 阻害選択性が高く，比較的 safely 使用できることが確認されつつあるが，これも使用説明書では禁忌となっており，不安定例，

重症例では投与しないほうがよい。

3) アスピリン減感作

慢性疼痛疾患（リウマチや腰痛症など）があり，NSAID連用の必要があれば，まず，NSAID過敏性を負荷試験で確認し，過敏性があればアスピリン脱感作を専門医のもとで行う。この耐性を維持する治療，いわゆるアスピリン減感作が米国のStevensonらのグループにより盛んに行われている²⁰⁾。Stevensonらの提示したその適応は，以下の3つである¹⁸⁾。①高用量全身ステロイドでもコントロールできない例，②鼻茸副鼻腔炎の手術をたびたび要する例，③関節炎などでNSAIDを必要とする例，である。このように適応が限定したのは，アスピリン耐性化後も喘息症状が改善する例が少ないことによる。さらに減感作の長期継続は，副作用や過敏性の再出現（特に気道感染時）が少なくな（25～50%），容易でないからである。一般に，鼻症状（特に鼻閉）には有効例が多いが，喘息症状には，大きな効果は望めない。

10. 喘息発作時の対応³¹⁾

1) 医薬品に含まれる添加物に注意

従来は着色料過敏が強調されたが、タートラジンなどが発作誘発となる証拠に乏しく、また現在では医薬品に着色料は多く含まれないため、あまり問題視しなくて良い。むしろ問題となるのはパラベンや安息香酸塩、亜硫酸塩(サルファイト)などの防腐剤や安定剤である²⁾。各種吸入用の気管支拡張薬または去痰薬にはそれらの添加剤が入っているが、なかでもピソルボン[®]は発作が悪化しやすく、単独使用を避ける。また点滴静注薬のカテコラミン製剤、アミノ酸製剤なども添加剤が含まれているが、特に臨床で問題にはならない。

2) ステロイドの急速静注は禁忌³²⁾

アスピリン喘息の対応で最も留意すべき点は、静注用ステロイドの急速静注で発作が悪化しやすいことである。内服に用いられるステロイドは内因性コーチゾール構造に類似しており、過敏症状は極めて起こりにくい。静注用ステロイドは水溶性化するために、コハク酸もしくはリン酸を側鎖にもつエステル構造となっているため、コハク酸エステル構造に過敏なAIAでは、コハク酸エステルステロイド(サクシゾン[®]、ソルコーテフ[®]、ソルメドロール[®]、水溶性プレドニン[®])の急速静注で激しい発作を生じやすい。またリン酸エステルステロイド(ハイドロコルトン[®]、リンデロン[®]、デカドロン[®])は、水溶液しかなく、その内容に添加剤が入っており、やはり急速な投与は控えるべきである¹⁸⁾。これは、以前に静注や点滴静注をして安全であっても、発作時の閾値は低下することが判明しており、油断はできない。したがって結論は、AIAには静注用ステロイドの急速静注は禁忌で、なるべくリン酸エステル型ステロイドを用い、1時間以上かけて点滴投与が望ましい。

3) NSAID誘発発作にはエピネフリンが第1選択である³³⁾

NSAID誤使用の際は、激しい鼻症状と喘息発作をまねきやすい。その経過は注射薬、座薬、内服薬の順に発現が早く、数分から数十分以内に鼻閉、鼻汁に続き、強い気管支収縮が生じる。これらの強い上下気道閉塞に対しては、気管支拡張薬の吸入では不十分で、エピネフリン筋注が第1選択薬である

文 献

- Gollapudi RR, et al: Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. JAMA 292 (24): 3017-3023, 2004.
- Settipane GA: Aspirin and allergic diseases: a review. Am J Med 74 (6A): 102-109, 1983.
- Szcecklik A, et al: Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE investigators. European Network on aspirin-induced asthma. Eur Respir J 16 (3): 432-436, 2000.
- 榊原博樹, 他: アスピリン喘息. 呼吸 12: 990-995, 1993.
- 谷口正実, 他: 管理治療の実際: アスピリン喘息, 新しい診断と治療のABC2 喘息. 泉 孝英編. 最新医学社, 大阪, 2001, 181-191.
- Berges-Gimeno MP, et al: The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol 89 (5): 474-478, 2002.
- 末次 勸, 他: アスピリン喘息と性差, 気管支喘息と性. 宮本昭正, 他編. ライフサイエンス出版, 東京, 1996, 89-97.
- 谷口正実, 他: アスピリン喘息の誘発試験の方法. アレルギーの臨床 22 (7): 566-570, 2002.
- 谷口正実, 他: アスピリン喘息の新展開. 最新医学 58 (2): 257-263, 2003.
- ten Brinke A, et al: Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol 109 (4): 621-626, 2002.
- Ogino T: Aspirin-induced asthma and nose diseases. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 103 (7): 844-847, 2000.
- 谷口正実, 他: アスピリン喘息の病態—副鼻腔炎の関与—. 日本鼻科学会雑誌 44 (1): 70-72, 2005.
- Suh YJ, et al: Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. Clin Exp Allergy 34: 1270-1275, 2004.
- Bachert C, et al: Total and specific IgE in nasal polyps in related to local eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol 107: 607-614, 2001.

- 15) Szczeklik A, et al : Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 60 (5) : 276-284, 1977.
- 16) Szczeklik A, et al : The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 3 (5) : 588-593, 1990.
- 17) Szczeklik A, Sanak M : The role of COX-1 and COX-2 in asthma pathogenesis and its significance in the use of selective inhibitors. *Clin Exp Allergy* 32 : 339-342, 2002.
- 18) Szczeklik A, Stevenson DD : Aspirin-induced asthma : Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 111 : 913-921, 2003.
- 19) Pleskow WW, et al : Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients : clinical manifestations and characterization of refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 69 : 11-19, 1982.
- 20) Sousa AR, et al : Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinitis. *N Engl J Med* 347 (19) : 1493-1499, 2002.
- 21) Kawagishi Y, et al : Leukotrien C4 synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 109 : 936-942, 2002.
- 22) Higashi N, et al : Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E4 excretion. *J Allergy Clin Immunol* 113 : 227-283, 2004.
- 23) Cowburn AS, et al : Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 101 (4) : 834-846, 1998.
- 24) Higashi N, et al : A comparative study of eicosanoid concentrations in sputum and urine in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 32 : 1-7, 2002.
- 25) Sanak M, et al : Leukotrien C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 350 : 1599-1600, 1997.
- 26) Van Sambeek R, et al : 5' flanking region polymorphism of the gene encoding leukotriene C4 synthase dose not correlate with the aspirin-intolerant asthma phenotype in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 106 : 72-76, 2000.
- 27) Daffern PJ, et al : Association of urinary leukotriene E4 excretion during aspirin Challenge with severity of respiratory responses. *J Allergy Clin Immunol* 104(3 Pt 1) : 559-564, 1999.
- 28) Mita H, et al : Increased in urinary leukotriene B4 glucuronide concentration in patients with aspirin-intolerant asthma after intravenous aspirin challenge. *Clin Exp Allergy* 34 : 1262-1269, 2004.
- 29) Mita H, et al : Urinary 3-bromotyrosine and 3-chlorotyrosine concentrations in asthmatic patients : Lack of increase in 3-bromotyrosine concentration in urine and plasma proteins in aspirin-induced asthma after intravenous aspirin challenge. *Clin Exp Allergy* 34:931-938, 2004.
- 30) Mita, et al : Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy* 56 : 1061-1067, 2001.
- 31) Higashi N, et al : Aspirin-induced urticaria and angioedema but not bronchoconstriction, associated with cysteinyl-leukotrienes overproduction in two patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 110 (4) : 666-667, 2002.
- 32) 谷口正実 : アスピリン喘息における点滴静注ステロイド薬の使い方. *アレルギーの臨床* 23 (9) : 87-89, 2003.
- 33) 谷口正実 : アスピリン喘息における喘息発作の特異性と対策. *アレルギーの臨床* 24 (9) : 29-51, 2004.