

Antigen-induced neutrophil recruitment into the BALF at 48 hours after antigen inhalation tended to be enhanced in BTLA^{-/-} mice, but the enhancement did not reach statistical significance (Fig. 1A). FACS analysis of BALF cells revealed that the number of CD4⁺ T cells recovered at 48 hours after antigen inhalation was similar in BTLA^{-/-} mice and WT mice (n = 10) (Fig. 1A). The levels of IL-5 but not IL-4 or IL-13 in the BALF at 48 hours after antigen challenge were also increased in BTLA^{-/-} mice (n = 10, p<0.05) (Fig. 1B). On the other hand, IFN- γ was undetectable in the BALF in both BTLA^{-/-} mice and WT mice at 48 hours after antigen inhalation (data not shown). In addition, no significant difference was detected in goblet cell hyperplasia between BTLA^{-/-} mice and WT mice (n = 10) (Fig. 1C).

Antigen-induced T cell proliferation and cytokine production are indistinguishable between BTLA^{-/-} mice and WT mice

We next examined the immune status of OVA-sensitized BTLA^{-/-} mice. BTLA^{-/-} mice and littermate WT mice were immunized with OVA/alum and OVA-induced proliferation and Th1 and Th2 cytokine production of splenocytes were evaluated. As shown in Fig. 2A, OVA-induced proliferation of splenocytes in OVA-sensitized BTLA^{-/-} mice was

similar to that in OVA-sensitized WT mice (n = 5). OVA-induced production of IL-4, IL-5, and IFN- γ was also similar in OVA-sensitized BTLA^{-/-} mice and WT mice (n = 5) (Fig. 2B). Polyclonal T cell activation with anti-CD3 ϵ mAb also induced similar levels of T cell proliferation and IL-4, IL-5, and IFN- γ production in BTLA^{-/-} mice and WT mice (Fig. 2A and 2B). These results suggest that BTLA has no significant role in controlling Th1 or Th2 cell differentiation.

DISCUSSION

In this study, we show that BTLA plays an important role in the attenuation of antigen-induced allergic airway inflammation. BTLA has originally been identified as a gene preferentially expressed in Th1 cells and has been described to inhibit T cell responses (12). Therefore, we speculated that Th2-type immune responses including allergic airway inflammation would be suppressed by an uncontrolled activation of Th1 cells in BTLA^{-/-} mice. However, we found that antigen-induced eosinophil recruitment and IL-5 production in the airways, a representative Th2-type immune response in mice, was rather enhanced in BTLA^{-/-} mice on a Th2-biased BALB/c background (Fig. 1A and 1B). We also found that antigen-induced IFN- γ production from splenocytes was

not enhanced in BTLA^{-/-} mice (Fig. 2B). These results suggest that BTLA inhibits antigen-induced eosinophil recruitment into the airways by preventing IL-5 production from Th2 cells. Thus, BTLA not only regulates primary T cell activation (17), but may also regulate the magnitude of Th2 cell-mediated allergic inflammatory responses in the tissues.

At present, the precise mechanism underlying the enhanced IL-5 production in the airways of BTLA^{-/-} mice is still unclear. As noted above, the lacking of BTLA signaling in Th2 cells themselves may result in the enhanced IL-5 production upon antigen stimulation *in vivo*. Because BTLA is also expressed on CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells (18), it is possible that the dysfunction of CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells in BTLA^{-/-} mice may result in the enhanced IL-5 production from antigen-stimulated Th2 cells in the airways. Further investigation is needed to determine the cell population that is responsible for the enhanced IL-5 production in the airways in BTLA^{-/-} mice.

Recently, Deppong et al. have shown that BTLA^{-/-} mice on a Th1-biased C57BL/6 background show persistent eosinophilic inflammation and goblet cell hyperplasia in the airways even at day 15 following the intranasal antigen challenge, whereas the wild-type mice have complete resolution at this time point (19),

indicating that BTLA is critical for resolving allergic airway inflammation. In addition, we have shown here that BTLA^{-/-} mice on a BALB/c background exhibit enhanced IL-5 production and eosinophilic inflammation in the airways at 2 days after the antigen inhalation (Fig. 1). These results suggest that BTLA is critical not only for the resolution of allergic airway inflammation but also for the suppression of the induction of allergic airway inflammation.

On the other hand, we found that *in vitro* antigen-induced IL-4, IL-5 or IFN- γ production from splenocytes was not significantly different between BTLA^{-/-} mice and WT mice (Fig. 2B), suggesting that BTLA has no significant effect on T helper cell differentiation to induce either Th1 cells or Th2 cells. The lack of an inhibitory effect of BTLA on the *in vitro* cytokine production from splenocytes might be due to the optimal sensitization and abundant generation of both Th1 and Th2 memory cells in our experimental protocols that would be relatively resistant to the BTLA inhibition, since it was shown that the T cell inhibition by BTLA was small when T cells were stimulated with large amounts of antigens (17).

It has recently been shown that in addition to mature T cells, B cells and CD11c⁺ dendritic cells express BTLA (12, 18, 20). TNF receptor-family member herpesvirus entry mediator

(HVEM), a ligand of BTLA (17, 21), is also expressed in many cell types (17, 22). In fact, T cells, dendritic cells and most other lymphoid cells express BTLA and HVEM at some point during their activation or quiescence (6). Therefore, the identification of cell types expressing BTLA and HVEM in the site of allergic airway inflammation may help the understanding of the basis for the BTLA-mediated attenuation of allergic airway inflammation in mice.

In summary, we have shown that BTLA inhibits eosinophilic airway inflammation in BALB/c mice. Although there has been no information available on the role of BTLA in allergic diseases in humans, our results raise the possibility that BTLA may be involved in the regulation of eosinophil-mediated allergic diseases.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. K. Murphy for BTLA^{-/-} mice.

REFERENCES

1. Herrich CA, Bottomly K. To respond or not to respond: T cells in allergic asthma. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 405-412.
2. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 450-463.
3. Wills-Karp M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 255-281.
4. Sharpe AH, Freeman GJ. The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 116-126.
5. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol*. 2005; 23: 515-548.
6. Murphy KM, Nelson CA, Sedy JR. Balancing co-stimulation and inhibition with BTLA and HVEM. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 671-681.
7. Tsuyuki S, Tsuyuki J, Einsle K, Kopf M, Coyle AJ. Costimulation through B7-2 (CD86) is required for the induction of a lung mucosal T helper cell 2 (Th2) immune response and altered airway responsiveness. *J Exp Med* 1997; 185: 1671-1679.
8. Keane-Myers A, Gause WC, Linsley PS, Chen SJ, Wills-Karp M. B7-CD28/CTLA-4 costimulatory pathways are required for the development of T helper cell 2-mediated allergic airway responses to inhaled antigens. *J Immunol* 1997; 158: 2042-2049.
9. Keane-Myers AM, Gause WC, Finkelman FD, Xhou XD, Wills-Karp M. Development of murine allergic asthma is dependent upon B7-2 costimulation. *J Immunol* 1998; 160: 1036-1043.
10. Haczku A, Takeda K, Redai I, Hamelmann E, Cieslewicz G, Joetham A,

Loader J, Lee JJ, Irvin C, Gelfand EW. Anti-CD86 (B7.2) treatment abolishes allergic airway hyperresponsiveness in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1638-1643.

11. Gonzalo JA, Tian J, Delaney T, Corcoran J, Rottman JB, Lora J, Algarawi A, Kroczeck R, Gutierrez-Ramos JC, Coyle AJ. ICOS is critical for T helper cell-mediated lung mucosal inflammatory responses. *Nat Immunol* 2001; 2: 597-604.

12. Watanabe N, Gavrieli M, Sedy JR, Yang J, Fallarino F, Loftin SK, Hurchla MA, Zimmerman N, Sim J, Zang X, Murphy TL, Russell JH, Allison JP, Murphy KM. BTLA is a lymphocyte inhibitory receptor with similarities to CTLA-4 and PD-1. *Nat Immunol* 2003; 4: 670-679.

13. Nakajima H, Iwamoto I, Tomoe S, Matsumura R, Tomioka H, Takatsu K, Yoshida S. CD4⁺ T lymphocytes and interleukin-5 mediate antigen-induced eosinophil infiltration into the mouse trachea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 374-377.

14. Kagami S, Nakajima H, Kumano K, Suzuki K, Suto A, Imada K, Davey HW, Saito Y, Takatsu K, Leonard WJ, Iwamoto I. Both Stat5a and Stat5b are required for antigen-induced eosinophil and T cell recruitment into the tissue. *Blood* 2000; 95:1370-1377.

15. Leung SY, Eynott P, Nath P, Chung KF. Effects of ciclesonide and fluticasone

propionate on allergen-induced airway inflammation and remodeling features. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 989-996.

16. Tamachi T, Maezawa Y, Ikeda K, Kagami S, Hatano M, Seto Y, Suto A, Suzuki K, Watanabe N, Saito Y, Tokuhisa T, Iwamoto I, Nakajima H. IL-25 enhances allergic airway inflammation by amplifying a Th2 cell-dependent pathway in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 606-614.

17. Sedy JR, Gavrieli M, Potter KG, Hurchla MA, Lindsley RC, Hildner K, Scheu S, Pfeffer K, Ware CF, Murphy TL, Murphy KM. B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator. *Nat Immunol* 2005; 6: 90-98.

18. Hurchla MA, Sedy JR, Gavrieli M, Drake CG, Murphy TL, Murphy KM. B and T lymphocyte attenuator exhibits structural and expression polymorphisms and is highly induced in anergic CD4⁺ T cells. *J Immunol*. 2005; 174: 3377-3385.

19. Deppong C, Juehne TI, Hurchla M, Friend LD, Shah DD, Rose CM, Bricker TL, Shornick LP, Crouch EC, Murphy TL, Holtzman MJ, Murphy KM, Green JM. B and T lymphocyte attenuator and programmed death receptor-1 inhibitory receptors are required for termination of acute allergic airway inflammation. *J Immunol* 2006; 176: 3909-3913.

20. Han P, Goularte OD, Rufner K, Wilkinson B, Kaye J. An inhibitory Ig superfamily protein expressed by lymphocytes and APCs is also an early marker of thymocyte positive selection. *J Immunol* 2004; 172: 5931-5939.

21. Gonzalez LC, Loyet KM, Calemine-Fenaux J, Chauhan V, Wranik B, Ouyang W, Eaton DL. A coreceptor interaction between the CD28 and TNF receptor family members B and T lymphocyte attenuator and herpesvirus entry mediator.

Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 1116-1121.

22. Morel Y, Schiano de Colella JM, Harrop J, Deen KC, Holmes SD, Wattam TA, Khandekar SS, Truneh A, Sweet RW, Gastaut JA, Olive D, Costello RT.

Reciprocal expression of the TNF family receptor herpes virus entry mediator and its ligand LIGHT on activated T cells: LIGHT down-regulates its own receptor. *J Immunol* 2000; 165: 4397-4404.

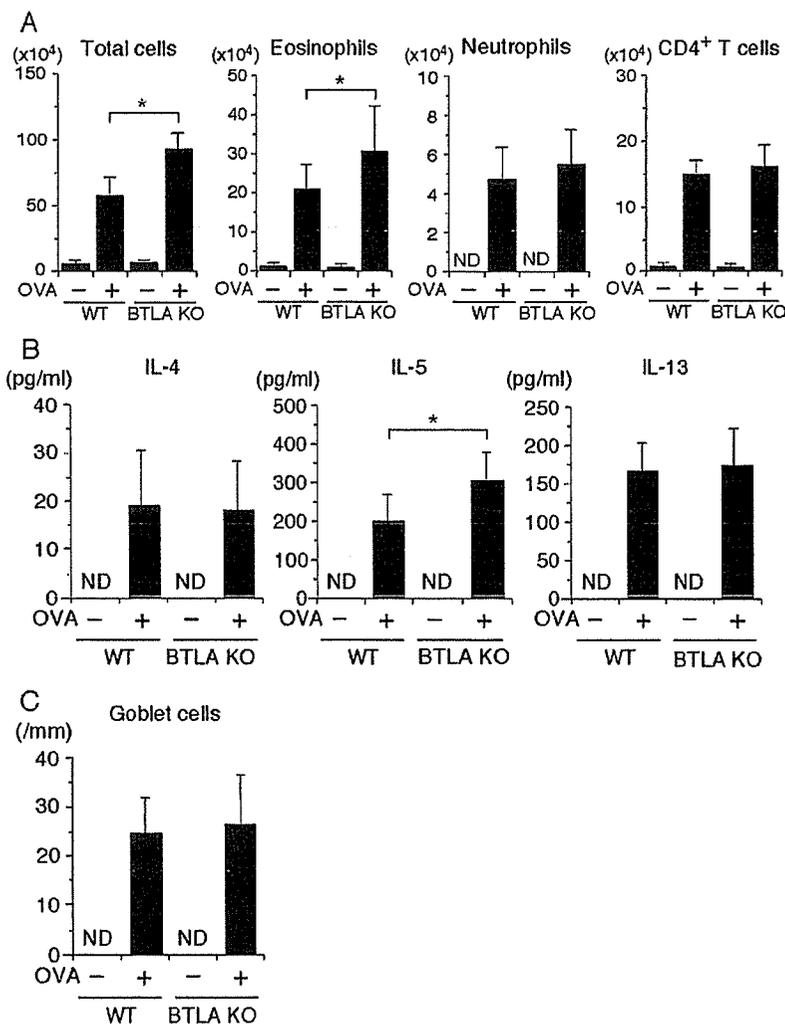


Figure 1. Antigen-induced eosinophil recruitment into the airways is enhanced in BTLA^{-/-} mice

BTLA^{-/-} mice and littermate WT mice were immunized intraperitoneally twice with OVA/alum and 14 days after the last immunization, mice were challenged with the inhalation of OVA or saline (as a control). The number of total cells, eosinophils, neutrophils, and CD4⁺ T cells (A) and the levels of IL-4, IL-5, and IL-13 (B) in the BALF were evaluated at 48 hours after the inhalation. Data are means ± SD for 10 mice in each group. ND = not detectable. *significantly different from the mean value of WT mice, *p<0.05. (C) OVA-sensitized BTLA^{-/-} mice and littermate WT mice were challenged with the inhalation of OVA or saline and at 48 hours after the inhalation, the number of goblet cells was evaluated on PAS-stained lung sections. Data are means ± SD for 10 mice in each group.

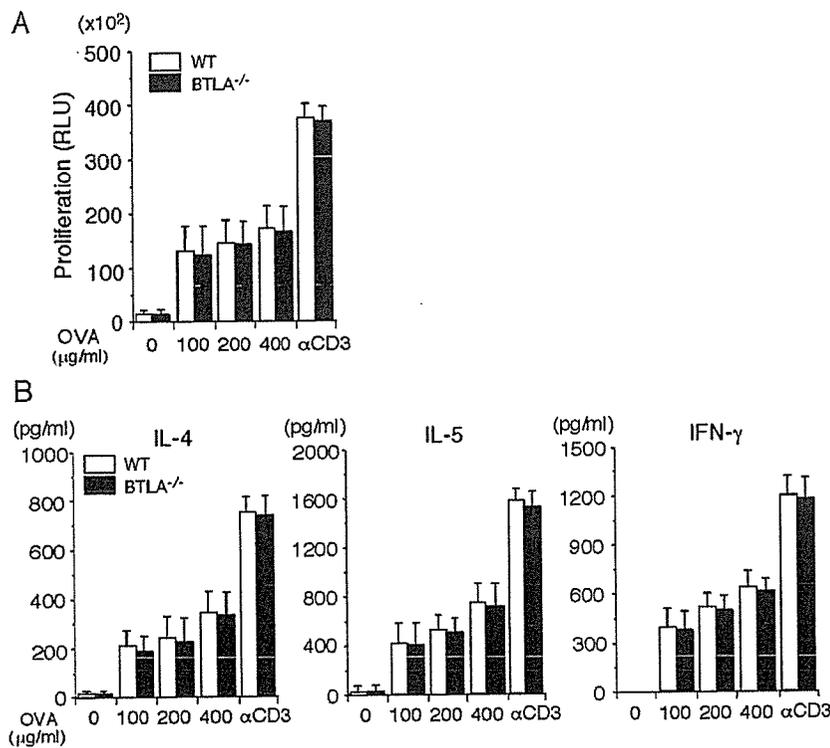


Figure 2. Antigen-induced proliferation and cytokine production of splenocytes are normal in BTLA^{-/-} mice

Splenocytes from OVA-sensitized BTLA^{-/-} mice or littermate WT mice were stimulated with the indicated amounts of OVA or plate-coated anti-CD3ε antibody for 72 hours. (A) The number of viable cells in the wells was evaluated by CellTiter-Glo reagent. Data are means ± SD for 5 independent experiments. (B) Supernatants were collected and the amounts of IL-4, IL-5, and IFN-γ in the supernatants were determined by ELISA. Data are means ± SD for 5 mice in each group. ND = not detectable.

Mini Review

Role of cysteinyl-leukotrienes in the pathogenesis of nasal polyposis in patients with asthma

Masami Taniguchi, Noritaka Higashi, Toyota Isii, Kazuhiro Yamamoto, Haruhisa Mita, Kazuo Akiyama

National Hospital Organization, Sagami National Hospital, Clinical Research Center, Sagami, Japan

Summary: Cysteinyl leukotrienes (CysLTs: leukotrienes C₄, D₄, and E₄) have long been implicated in the pathogenesis of asthma and several allergic diseases. CysLTs are potent bronchoconstrictors that have the additional effects of edema, mucous secretion, and eosinophilic accumulation, and airway remodeling. LTE₄ has been identified as a major metabolite of LTC₄, and urinary LTE₄ (U-LTE₄) is considered as the most reliable analytic parameter for monitoring the endogenous synthesis of CysLTs. From our extensive studies the U-LTE₄ in adult asthma, we identified the four factors for hyperleukotrienuria. These factors were aspirin-intolerance, eosinophilic nasal polyposis (ENP), vasculitis, and severe asthma. In ENP there is prominent infiltration of eosinophils in the sinus and polyp tissues, which is linked to adult asthma and aspirin-sensitivity, and ENP is the most important factor for overproduction of CysLTs in asthmatics. We confirm that there is a significant decrease in U-LTE₄ concentration before and after sinus surgery of patients with and without aspirin intolerance. Recent studies demonstrated that ENP tissue contain and produce a large amount of CysLTs, and there is a close relationship between CysLT production and eosinophil accumulation in ENP. These observations suggest that ENP is not only a local allergic disease, but also a systemic inflammatory disease with CysLT overproduction.

key words: eosinophilic sinusitis, asthma, cysteinyl-leukotriene, nasal polyposis, aspirin-intolerant asthma

Inflammation and Regeneration. 2007 (in press)

Cysteinyl leukotrienes, asthma, and eosinophilic inflammation

Leukotrienes (LTs) are among lipid mediators formed from the enzymatic metabolism of arachidonic acid (AA), and are the first biologic substances to have confirmed to have importance in the clinical course of asthma and the physiologic changes of asthma. Both the cysteinyl leukotrienes (CysLTs), namely leukotriene C₄ (LTC₄), LTD₄, and LTE₄, and leukotriene B₄ (LTB₄) have long been implicated in the pathogenesis of asthma and several

allergic diseases¹). CysLTs are potent bronchoconstrictors that have the additional effects of edema, mucous secretion, and eosinophilic inflammation^{2,3,4}). Recently, several reports demonstrated that CysLTs also have two other important effects, namely trafficking of eosinophils^{5,6} and induction of airway remodeling^{7,8}).

The CysLT₁ receptor is detected mainly on eosinophils, mast cells, and smooth muscle cells. Inhalation of LTE₄ has been shown to lead the infiltration of eosinophils into the lungs of asthmatic patients⁹). In vitro studies of the chemoattractant properties of CysLTs have shown only marginal effects of LTD₄¹⁰). If present, chemoattractant activity may occur through the secondary activation of the eosinophil chemoattractant and activator. In addition, a recent study suggests that CysLTs are important for prolonging eosinophil survival, which may also explain the increased numbers of eosinophils after CysLTs inhalation. LTD₄ appears to have potency similar to that of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in this regard¹¹). LTRAs and synthesis inhibitors were able to abolish the effect of eosinophil apoptosis, suggesting that this occurs in an autocrine manner through the CysLT₁ receptor¹¹).

Asthma with hyperleukotrieneuria

LTs are downstream products of the metabolism of cell or nuclear membrane phospholipids. In certain inflammatory cells e.g., eosinophils, mast cells, other inflammatory cells, degradation to AA by phospholipase A2 occurs at the nuclear membrane, which indicate the biologic functions of the LTs once they are formed¹⁻⁴). 5-LO activation at the cytoplasmic or nuclear membrane then leads to the production of an unstable intermediate known as leukotriene A₄ (LTA₄), which can be further metabolized, depending on cell type, to LTB₄ or the cysLTs (LTC₄, LTD₄, and LTE₄). LTC₄ synthase metabolizes LTA₄ to LTC₄ via a glutathione transferase. LTC₄ is then rapidly metabolized to LTD₄ and LTE₄ through the enzymes gamma-glutamyl transpeptidase and a dipeptidase. LTC₄ and LTD₄ both have very short half-lives, whereas LTE₄ appears to be the most stable of the three, with the longest half-life¹²).

LTE₄ has been identified as a major metabolite of LTC₄, recently, urinary LTE₄ (U-LTE₄) has been considered as the most reliable analytic parameter for monitoring the endogenous synthesis of CysLT¹³). Previous studies showed that U-LTE₄ concentration is useful for demonstrating CysLT production in vivo during allergen challenge and an acute attack of asthma¹³). Moreover, even in a clinically stable condition, U-LTE₄ concentration in patients with aspirin-intolerant asthma (AIA) is significantly higher than that in patients with aspirin-tolerant asthma (ATA)^{14,15}). Recently, we have evaluated the clinicopathological factors that were associated with the increase in U-LTE₄ concentration in asthmatics and

we confirmed that U-LTE4 concentration in AIA patients was significantly higher than those in ATA patients (Fig. 1). According to asthma severity, ATA patients with severe asthma and AIA patients with poor pulmonary function showed a significant increase in U-LTE4 concentration, but the extent of increase in U-LTE4 concentration was not large (Fig. 2)¹⁴. Moreover, we have demonstrated for the first time that nasal polyposis is one of the most important factors indicating hyperleukotrienuria¹⁴. Recently, we have determined another clinicopathological factor for hyperleukotrienuria in patients with adult asthma. Churg-Strauss syndrome (CSS) is characterized by the presence of asthma, eosinophilia, and small-vessel vasculitis with granuloma¹⁶. The natural history of CSS is, first, the appearance of eosinophilic rhinosinusitis, followed several years later by the development of difficult asthma with marked peripheral blood eosinophilia, and finally the development of systemic vasculitis¹⁶. We have demonstrated that U-LTE4 concentration is elevated in the acute phase of CSS¹⁷. However, U-LTE4 concentration significantly increases in not only eosinophilic vasculitides, including CSS, but also noneosinophilic vasculitides (Fig. 3)¹⁷.

From these observations, we postulate that the four clinicopathological factors associated with hyperleukotrienuria in adult asthmatics were firstly aspirin-intolerance, secondly nasal polyposis, thirdly CSS, and finally (this is not so important factor) severe asthma (Fig. 4).

Role of cysteinyl-leukotrienes in the pathogenesis of nasal polyposis

Nasal polyps are edematous semitranslucent masses in the nasal and paranasal cavities, mostly originating from the mucosal linings of the sinuses and prolapsing into the nasal cavities. Eosinophilic nasal polyposis (ENP), in which there are prominent infiltration of eosinophils and submucosal edema, is linked to comorbidities such as nonatopic asthma, adult-onset asthma, aspirin intolerance, or may represent a part of a systemic disease such as CSS^{16,18}. Despite sinus surgery or intensive steroid therapy, the recurrence rate of ENP in patients with asthma is very high, and the pathogenesis of ENP has not been clarified¹⁸.

For the first time, we found that the U-LTE4 concentration is significantly high even in ENP patients without aspirin-sensitivity (Fig. 2). Next we confirmed the changes in U-LTE4 concentration after endoscopic sinus surgery without changing medication. We demonstrated that U-LTE4 concentrations significantly decreased after the sinus surgery in both AIA and ATA (Fig. 5)¹⁴. Steinke et al. reported that CysLT concentrations in ENP tissues are significantly higher than those in noneosinophilic nasal polyp tissues¹⁹. They also demonstrated that the presence of CysLTs in ENP is associated with an increased expression level of LTC4 synthase mRNA¹⁹. Perez-Novo et al. confirmed that the concentrations of CysLTs, eosinophil

cationic protein (ECP), and the expression level of LTC₄ synthase mRNA in ENP tissues were significantly higher than those in the tissue with sinusitis without polyps²⁰. From our findings and recent reports, we conclude ENP tissues contain and produce large amounts of CysLTs, and that there is a close correlation between CysLT production and eosinophil accumulation in ENP. CysLTs have several inflammatory effects on eosinophils, which are not only activation, but also the effect of trafficking and inhibition of apoptosis^{5,6}. Eosinophils are among the CysLTs producing-cells, and also have the CysLT₁ receptor. The phenomena of eosinophil accumulation and CysLTs overproduction in ENP seem to comprise a malignant cycle in allergic inflammation. .

References

- 1) Henderson WR Jr: The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med*, 121(9): 684-697, 1994.
- 2) Dahlen SE: Lipid mediator pathways in the lung: leukotrienes as a new target for the treatment of asthma. *Clin Exp Allergy*, 28 Suppl 5:141-146, 1998.
- 3) Wenzel SE: The role of leukotrienes in asthma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 69(2-3):145-155, 2003.
- 4) Drazen JM: Leukotrienes in asthma. *Adv Exp Med Biol*, 525:1-5, 2003.
- 5) Nagata M, Saito K. The roles of cysteinyl leukotrienes in eosinophilic inflammation of asthmatic airways. *Int Arch Allergy Immunol*, 131 Suppl 1:7-10, 2003.
- 6) Woodward DF, Krauss AH-P, Nieves AL, Spada CS: Studies on leukotriene D₄ as an eosinophil chemoattractant. *Drugs Exp Clin Res*, 17(12):543-548, 1991.
- 7) Panettieri RA: Cellular and molecular mechanisms regulating airway smooth muscle proliferation and cell adhesion molecule expression. *Am J Respir Crit Care Med*, 158(5 Pt 3):S133-140, 1998.
- 8) Kotaru C, Schoonover KJ, Trudeau JB, Huynh ML, Zhou X, Hu H, Wenzel SE: Regional fibroblast heterogeneity in the lung: implications for remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*, 173(11):1208-1215, 2006.
- 9) Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, Vilkkka V, Spur BW, Lee TH: Leukotriene E₄ and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet*, 341:989-990, 1993.
- 10) Mulder A, Gauvreau GM, Watson RM, O'byrne PM.: Effect of inhaled leukotriene D₄ on airway eosinophilia and airway hyperresponsiveness in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 159:1562-1567, 1999.

Fig 1. U-LTE4 concentration in patients with aspirin-intolerant asthma (AIA) and patients with aspirin-tolerant asthma (ATA) classified according to clinical severity of asthma. U-LTE4 concentration is expressed by using the log scale. Patients with ATA and patients with AIA are denoted by closed square and an closed circle, respectively. The dotted line indicates the mean level of U-LTE4 in healthy control subjects.

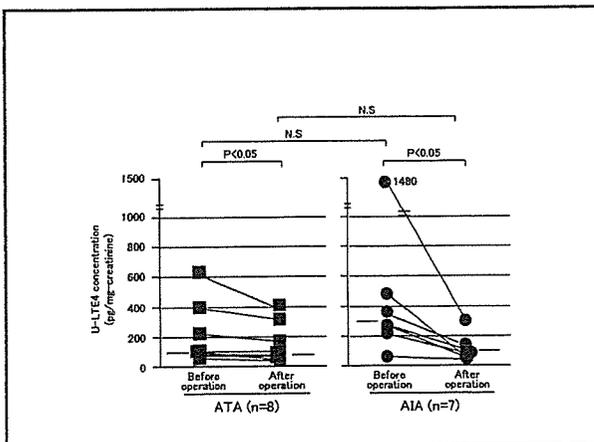
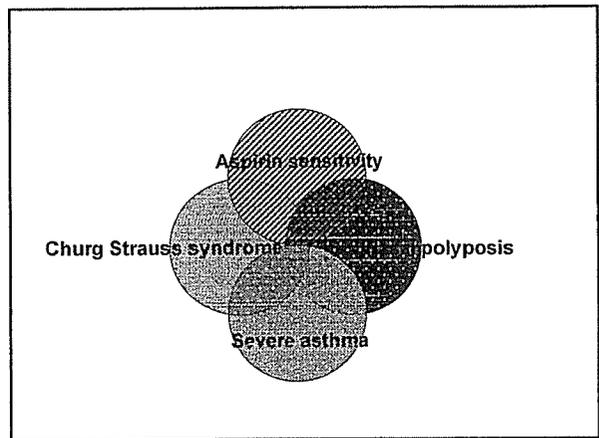
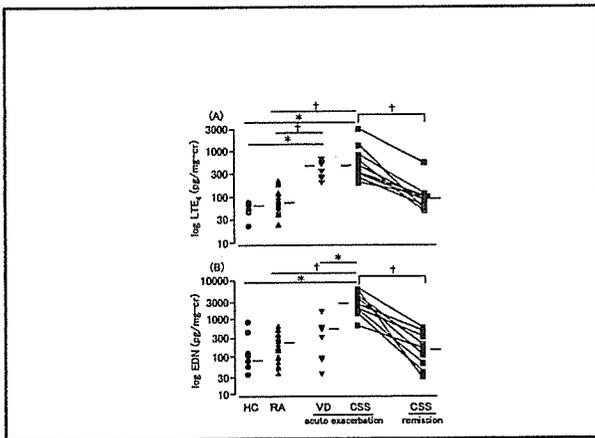
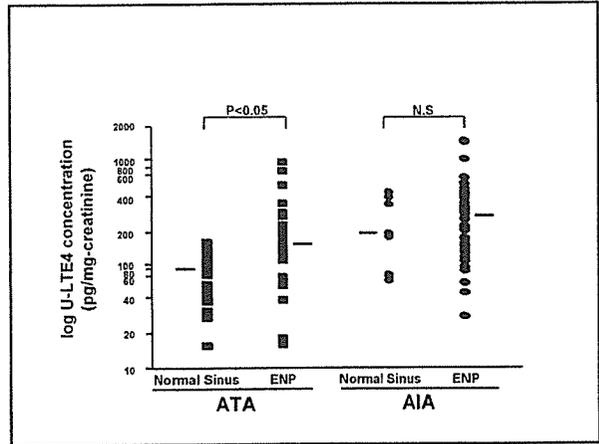
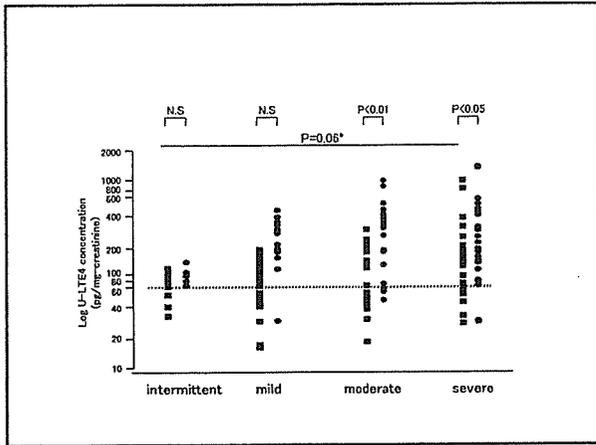
Fig 2. U-LTE4 concentration in patients with eosinophilic nasal polyposis (ENP) and those with normal sinuses. U-LTE4 concentration is expressed by using the log scale. The horizontal bars indicate medians.

Fig 3. U-LTE4 (A) and eosinophil derived neurotoxin (EDN, B) concentrations in patients with Churg-Strauss syndrome (CSS), noneosinophilic vasculitis (VD), rheumatoid arthritis (RA), and healthy control (HC). U-LTE4 concentration is expressed by using the log scale. The horizontal bars indicate medians.

*P< .05; † P< .01.

Fig. 4. The four clinicopathological factors associated with hyperleukotrienuria in adult asthmatics.

Fig. 5. A significant decrease in U-LTE4 concentration between before and after the endoscopic sinus surgery without changing medication. The horizontal bars indicate medians.



アスピリン (NSAID) 不耐症の病態と治療

谷口 正実

要 旨

NSAID不耐症は、気道型と皮膚型に分かれる。前者は、いわゆるアスピリン喘息(NSAID過敏喘息)であり、プロスタグランジン合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害作用を持つNSAIDsにより、強い喘息発作と鼻症状をきたし、成人喘息の約10%を占める。一方、皮膚型は、慢性蕁麻疹患者に合併しやすい。NSAID過敏喘息の典型的臨床像は、成人後に発症する非アトピー型重症喘息で、好酸球性鼻茸副鼻腔炎を合併し、嗅覚低下を伴うことである。また好酸球浸潤性の中耳炎や胃腸炎を合併することもある。その特徴的病態として、システインロイコトリエンの過剰産生があり、鼻茸副鼻腔がその産生源として重要である。またCOX2阻害薬は安全に使用できることが多くの報告で確認され、本症の本態は、COX1阻害薬過敏と考えられつつある。临床上注意すべき点として、問診にてもNSAIDs誘発歴の無い症例が少ないこと、発作増悪しうるNSAIDsは、あらゆる剤型(内服や坐薬だけでなく、貼付、塗布薬など)が含まれること、静注用ステロイドの急速静注で発作が増悪しやすいこと、などが挙げられる。〔日内会誌 95:148~157, 2006〕

Key words : NSAID不耐症, アスピリン喘息, ロイコトリエン, シクロオキシゲナーゼ

1. アスピリン不耐症とは

プロスタグランジン合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ(COX)の阻害作用をもつNSAIDs(非ステロイド系消炎薬)は、その薬理学的特性から、胃腸障害、腎機能低下などさまざまな副反応を呈しやすい。本稿で述べるアスピリン不耐症もその代表的副反応のひとつであるが、アスピリン不耐症は、アスピリンだけでなくCOX阻害作用を持つNSAIDs全般に対する過敏症状を指す。アスピリン不耐症の同義語として、アスピリン過敏症、NSAIDs不耐症、NSAIDs過敏症があるが、世界的には、数十年前からアスピリン不耐症(aspirin-intolerance)の用語が頻用さ

れており、現在でも国内外でそう呼ばれることが多い。ただし誤解を避けるためには、できればNSAIDs不耐症という用語を用いるほうがよいであろう。なお後述のNSAIDsアレルギーは、NSAIDs不耐症には通常含まない。

2. NSAIDs不耐症には気道型と皮膚型がある

アスピリン(NSAIDs)不耐症には、その過敏症状発現臓器により、気道型と皮膚型の2つに大別できる。気道型不耐症、いわゆるアスピリン喘息(=NSAIDs過敏喘息)は、気管支喘息が基礎疾患としてあり、NSAIDsで喘息発作と鼻症状が誘発されるのが特徴である^{1~5)}(表1のI)¹⁾。一方、皮膚型不耐症は、通常は慢性蕁麻疹がベースにあり、蕁麻疹、時に血管浮腫がNSAIDsで誘発されるのを特徴とする(表1のII, III)¹⁾。ただ

たにぐち まさみ：国立病院機構相模原病院臨床研究センター喘息研究室

表 1. アスピリンやNSAIDs に対する過敏症状 (Simon らの報告 (文献 1) を改変引用)

病型	反応	基礎疾患	他の NSAIDs との交差過敏性	初回使用での誘発	過敏の機序	減感作
I	鼻炎と喘息	喘息, 鼻茸, 副鼻腔炎	有	有	COX1 阻害	可能#
II	蕁麻疹 (血管浮腫)	慢性蕁麻疹	有	有	COX1 阻害	不可能
III	蕁麻疹, 血管浮腫	なし	有	有	COX1 阻害	可能#
IV	蕁麻疹, 血管浮腫	なし	無	無	免疫学的*	可能★
V	アナフィラキシー	なし	無	無	免疫学的*	可能★

病型: I, II, IIIが NSAIDs 不耐症, IV, Vが NSAIDs アレルギーに相当する. IVとV型は, 必ずしも明確に区別できず, IV型の重症がV型となりうる.

*: 免疫学的機序の多くは, IgE を介したアレルギー反応であり, 複数回使用の感作期間があった後に, アレルギー症状が出現する.

#: IとIII病型における減感作は, 厳密な意味での減感作ではなく, COX1 阻害薬を連続投与することで不応期が生じることを利用した薬理学的な耐性誘導である.

★: IVとV病型における減感作は, いわゆる本来の脱感作 (Immunotherapy) であり, 花粉やダニアレルゲンで行われている免疫療法とほぼ同機序である.

し気管支型と皮膚型の合併は少ない.

3. 皮疹型NSAIDs不耐症には2つの病態が存在する

NSAIDs過敏蕁麻疹は, 慢性蕁麻疹患者の約20~30% 合併するとした報告が多い²⁾. これらの成績の多くは1970年代になされ, それ以降の皮膚型NSAIDs不耐症の研究論文は多くなく, その病態は不明な点が多い. また皮疹型不耐症は, 従来は単一病態と捕らえられていたが, その臨床像が不均一であることを以前から著者らは指摘してきた. 世界で最もアスピリン負荷試験の経験のある米国ラホヤ研究所グループが呈示した最近の分類 (表1)¹⁾では, Iの気道型 (=アスピリン喘息), IIの慢性蕁麻疹患者タイプ, IIIの慢性蕁麻疹を合併しないNSAIDs不耐皮疹, およびIgEが関与するNSAIDsアレルギーによる蕁麻疹 (IV), アナフィラキシー (V) の5型に分類した. 我々の多くの負荷試験の経験からも, 皮疹型NSAIDs不耐症にはIIとIIIに相当する2つタイプがあると判断しており, この考えに賛成である. すなわち慢性蕁麻疹が元々あり, NSAIDsが増悪因子として作用するタイプと, 普段の皮疹はあまりなく, NSAIDsを使用した際に著明な

蕁麻疹とともに血管浮腫が誘発されるタイプの2つ病型が少なくともあると考える. ただし, これらの病態はいまだ十分な検討がなされておらず, その明確な定義付けには今後の研究成果を待たなければならない.

4. NSAIDs不耐症≠NSAIDsアレルギー

NSAIDs不耐症と混同しやすい病態に, NSAIDアレルギーがある (表1のIVとVに相当). 単独のNSAID, もしくは化学構造式上の共通部分を有するNSAIDsだけにのみ, アレルギー症状 (蕁麻疹やアナフィラキシーなど) が誘発されるケースは, NSAIDs不耐症とはいわず, NSAIDアレルギーと診断する. たとえば, アスピリンのみに対する過敏患者は, アスピリンアレルギーと呼ぶべきであり, ピラゾロン骨格を有したNSAIDs (いわゆるピリン系) に対する過敏は, ピラゾロン (ピリン) アレルギーと称される. NSAIDアレルギーは, 初回 (初日) 投与では誘発されず, 必ず感作期間 (もしくは以前の使用歴) が必要であり, 主にIgEを介した抗原抗体反応による免疫学的過敏体質を指す. 一方, NSAIDs不耐症は, COX阻害作用を有する物質すべてに対する薬理学的変調体質を指し, 初回投与でも過敏

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 時間以内に鼻閉, 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年以内の比較的効果の強い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くない。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. システィンロイコトリエン(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Hyper eosinophilic 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過敏皮膚炎においては、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膚炎は、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、アレルギー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と考えられている。またMitaらは、Cys-LTsだけでなく、LTB₄代謝産

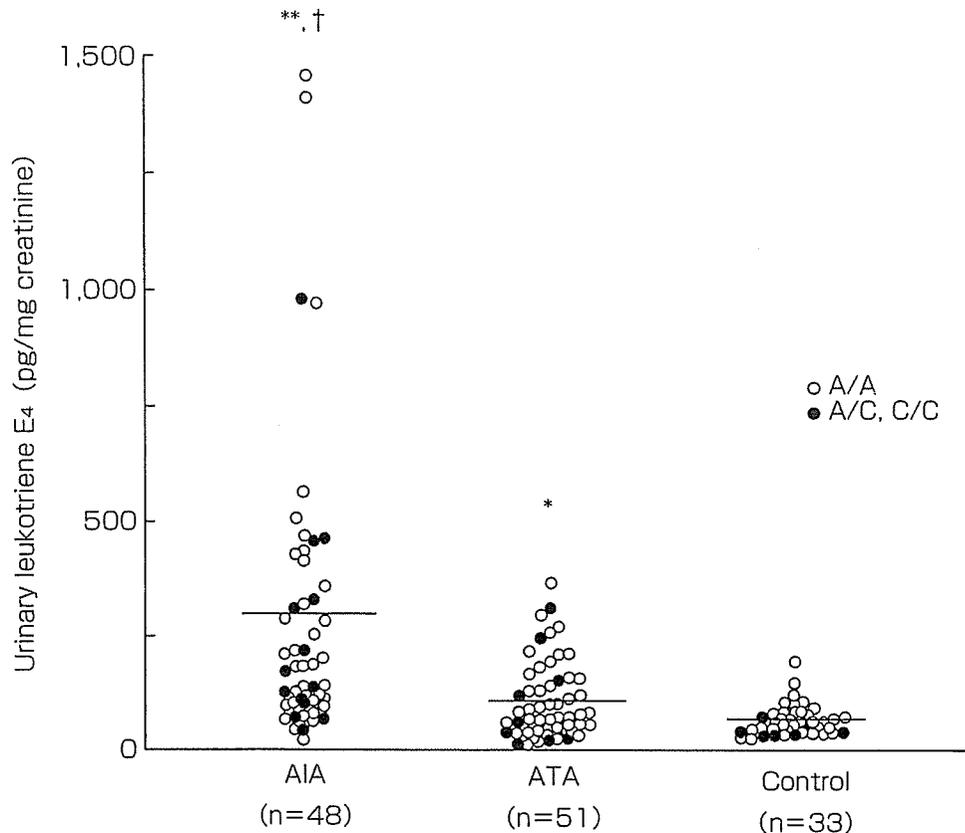


図. AIA と非 AIA における尿中 LTE₄ (安定期) (文献 21 より引用)

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, 激しいことが多く, 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 (ハイベン[®])*
 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。ハイベン[®] (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、比較的安全に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) が少なくなく (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。