

別添 1

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

NSAIDs 不耐症の病態解明と
診断治療指針作成に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷口 正実

平成21(2009)年3月

目 次

I. 総括研究報告		
NSAIDs 不耐症の病態解明と診断治療指針作成に関する研究	1
谷口正実		
II. 分担研究報告		
1. わが国における NSAIDs 過敏喘息(アスピリン喘息)の頻度と臨床像に関する研究	7
谷口正実		
2. 日本人の成人喘息において NSAIDs 過敏は難治化因子といえるのか	9
谷口正実		
3. NSAIDs 不耐症の病態に関与する抗炎症性メディエーターに関する研究	11
谷口正実		
4. NSAIDs 過敏喘息に合併する鼻茸はロイコトリエン産生とアスピリン感受性に強く関与する	13
谷口正実		
5. NSAIDs 過敏反応の機序に関する研究	17
谷口正実		
6. 即時型食物アレルギーに対する NSAIDs の増強効果に関する研究	19
池澤善郎		
7. 末梢血好酸球の CD11b 発現を指標としたアスピリン喘息の in vitro 診断の試み	23
榑原博樹		
8. 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	27
長瀬隆英		
9. アスピリン喘息合併副鼻腔炎の治療法の確立とステロイド抵抗因子の検討	31
春名眞一		
10. アスピリン喘息に合併する副鼻腔炎に関する研究	35
藤枝重治		
11. アスピリン喘息と NSAIDs 蕁麻疹/血管浮腫における遺伝的背景(遺伝子多型の検索)	39
玉利真由美		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	43

厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
総括研究報告書

NSAIDs 不耐症の病態解明と診断治療指針作成に関する研究

研究代表者 谷口正実 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気管支喘息研究室長
(統括診療部内科系診療部長・アレルギー科医長併任)

研究要旨:

アスピリン喘息の頻度、難治化への関与、鼻茸の機序病態、Cys-LTs 過剰産生と抗炎症メディエーターの関与、遺伝子多型、試験管内の診断方法の試み、NSAIDs 過敏モデルの作成、NSAIDs とアナフィラキシー増強作用など多方面から、NSAIDs 過敏、不耐症を検討した。その結果: ①日本人の成人発症喘息における AIA の頻度は約 9% で、難治化やリモデリングに強く NSAIDs 過敏が関与していることが初めて証明された。一方副鼻腔炎患者の中の、AIA の頻度は 5.8% であった。②本症の鼻茸は再燃しやすいことが再確認されたが、その難治化病態の機序は、今年度では結論が出せず、今後のさらなる検討を要する。③鼻茸は Cys-LTs 過剰産生だけでなく、NSAIDs 過敏性も調節する可能性が示唆された。④AIA の NSAIDs 負荷時に、新規マスト細胞活性化マーカーである 2,3-dinor-9α11βPGF2 の著明な増加が認められ、NSAIDs 過敏反応にマスト細胞が強く関与していることが示唆された。⑤AIA では、Cys-LTs 過剰産生と同時に LTX の産生低下が特徴的病態であることが示唆された。⑥IL-19 が NSAIDs 不耐性における鼻茸治療の標的分子の可能性を見出した。⑦AIA における遺伝子多型、試験管内診断方法は、かなりの成果が得られたものの今年度では結論できず、今後検討を続けたい。⑧NSAIDs は即時型食物アレルギーを増悪させることが示された。

以上、多角的に NSAIDs 不耐症および関連病態を今年度は明らかにできた。これらには、世界的にも新しい知見を多く含んでおり、非常に価値があると考えられる。今後、詳細に、さらに新しいアイデアや手法を用いて、かつ症例数を重ねる必要がある。また臨床 (ガイドラインも含め) に還元される成果も目指す予定である。

研究分担者

■池澤善郎

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

■榊原博樹

藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I
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

■春名真一

獨協医科大学耳鼻咽喉科
教授

■藤枝重治

福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科
教授

■玉利真由美

理化学研究所ゲノム医科学研究センター
チームリーダー

A. 研究目的

背景:すでに研究代表者らは以前からの研究で、以下の点などを明らかにしてきた。

- ・アスピリン喘息 (AIA) の特徴的病態として、システニルロイコトリエン (Cys-LTs) 過剰産生がある (JACI2003、2004、AI2008 他)。
- ・NSAIDs 誘発発作時にさらに過剰な Cys-LTs 産生亢進を認め、同時にマスト細胞の活性化が観察されるが、好酸球や好中球の関与は少ない (Allergy1999、CEA2005 他)。
- ・Cys-LTs 過剰産生は、AIA のみならず他のアレルギー炎症病態でも生じる可能性がある (ERJ2004、2008、JACI2008、CEA2008、CEA2009、Allergy2008 他)

しかし、以下の点は不明である。

- ・日本人における AIA の臨床像、難治化への関与、鼻茸の頻度などは十分な成績がない。
 - ・AIA に特徴的な好酸球性鼻茸副鼻腔炎の病態は再発が多く難治性であるが、その病態は不明な点が多い。
 - ・Cys-LTs 過剰産生やアスピリン過敏性に鼻茸が関与している仮説 (谷口ら) は未検証
 - ・アスピリン過敏反応にいかなる細胞が活性化するか十分に明らかでない。
 - ・NSAIDs 過敏に抗炎症性メディエーターの関与があるのか否かも明らかにされていない。
- さらに
- ・NSAIDs 不耐症が試験管内診断法で診断できる方法や動物モデルも確立されていない

また

・ごく最近、食物依存性運動誘発アナフィラキシーにアスピリンが関与する報告が増えているが、その機序は不明な点が多い。

以上の背景をふまえて、今年度は以下の検討を中心に行った。

目的

1) 日本人の成人喘息におけるアスピリン喘息 (AIA) の頻度や臨床像を明らかにする (谷口)

2) 日本人の慢性副鼻腔炎における喘息と AIA の頻度を明らかにする (藤枝)

3) 日本人の成人喘息における難治化やリモデリングに、NSAIDs 過敏が関与するか否かを明らかにする (谷口)

4) AIA に合併する副鼻腔炎に対する内視鏡下副鼻腔手術の効果を非 AIA と比較する (春名)

5) AIA に合併する好酸球性鼻茸の病態 (藤枝、春名)

6) AIA に合併する鼻茸が Cys-LTs 過剰産生とアスピリン過敏性に及ぼす影響を明らかにする (谷口)

7) NSAIDs 過敏反応を新規マスト細胞活性化マーカーを用いて再検討する (谷口)

8) AIA に抗炎症性メディエーター、LTA_x が関与している仮説をたて、それを検証する (谷口)

9) NSAIDs 過敏を末梢血で診断する試み (榊原)

10) NSAIDs 過敏に関連する遺伝子多型 (玉利)

11) 発生工学を用いたアスピリン喘息の発症機序に関する基礎的検討 (長瀬)

12) 即時型食物アレルギーに対する NSAIDs の増強効果に関する研究 (池澤)

B. 研究方法

1) 新規受診成人発症喘息 551 例に対し、問診と負荷試験で AIA の頻度を求めた。また確定診断例に関しては、その臨床像を非 AIA と比較した。

2) 全国 5 大学病院の慢性副鼻腔炎患者 546 名におけるぜん息とアスピリン喘息合併率を調査した。

3) 国立病院機構相模原病院通院中の成人喘息 2000 余例における難治化と β 刺激薬吸入後の

持続的気流制限に関与する因子を多変量解析で検討し、NSAIDs 過敏がどの程度両者に関与するかを明らかにした。

4) AIA45 例の内視鏡下副鼻腔手術 6 ヶ月後の易再燃性につき、非 AIA69 例、喘息のない副鼻腔炎 68 例と比較検討した。

5) 鼻茸病態の検討: ①手術時に採取した鼻ポリープ中の好酸球、肥満細胞数、杯細胞数と手術後の経過を比較する。3 群の中での手術不良例と良好例との間で組織中での Amphiregulin 発現および杯細胞数や mucin 遺伝子 (MUC2, MUC5A) を比較し、ステロイド抵抗因子の程度を比較する。②慢性副鼻腔炎患者の手術時に摘出された鼻茸から樹立した線維芽細胞に対し、IL-4 刺激で誘導される Eotaxin 産生系に IL-19 を添加して、影響を調べた。Eotaxin 産生は ELISA で検討するとともに、シグナル伝達分子を real time PCR にて調べた。また各遺伝子発現のノックアウトは、SiRNA を用いて行った。

6) ①各種鼻茸治療が Cys-LTs 過剰産生に与える影響、②内視鏡下副鼻腔手術が、アスピリン感受性に影響を与えるか否か、を前向きに検討した。

7) 病歴から AIA が疑われた 17 名を対象に、アスピリン負荷試験を行った際の尿を用いて、すべて HPLC による精製・抽出後に U-LTE4 と新規マスト細胞活性化の指標である 2,3 - dinor - 9 α 11 β PGF2 を測定した。

8) アスピリン負荷試験にて陽性であった AIA6 名を対象とした。対照群として非 AIA 患者 16 名を対照とした。サンプルは 午前中に採取した随時尿とし、すべて HPLC による精製・抽出後に尿中 LTE4 と尿中 LX および 15-epi-LX 濃度を測定した。

9) 対象は負荷試験で確定した AIA 8 名、非 AIA 8 名である。末梢血から多核白血球を分離し、アスピリン 10^{-4} - 10^{-7} M を添加して 37°C で 30 分間インキュベートした後、FITC 標識 CD11b モノクロナール抗体および PE 標識 CD16 モノクロナール抗体を用いて染色し、フローサイトメトリーを用いて CD16 陰性分画 (好酸球) の CD11b 発現量を測定した。さらに本法が AIA の in vitro の診断に応用できるか否かを検討した。

10) 本研究では自然免疫応答、感染応答など Danger signal 伝達に関連する遺伝子群、およびアラキドン酸代謝経路酵素および受容体遺伝子群を対象とする。遺伝子多型情報は HapMap database (<http://www.hapmap.org>) を中心に入手し、Haploview 4.1 を用いて連鎖不平衡マップを作成し、Tag SNPs の選定を行う。TaqMan 法、及び Invader 法を用いてそれらのタイピングを行い、相関解析を行う。

用いるサンプルは AIA78 例, および非 AIA400 例である。

1 1) 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ーと気管支喘息 (特に AIA) との関連について評価・検討を加える。

1 2) 最近 10 年間に当科を受診した食物アレルギー患者のうち、NSAIDs により症状の増強効果が見られた即時型食物アレルギー患者の臨床的解析を行った。さらに過去の文献を集計し検討した。

C. 研究結果

1) 新規に受診した成人後に発症した喘息患者 551 例中、AIA の実際の頻度は 9% と推定された。AIA では、AIA に比し、有意に重症が多く、好酸球副鼻腔炎、中耳炎、胃腸炎、肺炎、異型狭心症などの好酸球性臓器病変の合併が多いことが確認された。

2) 慢性副鼻腔炎患者 546 名において気管支喘息 21.4%、アスピリン喘息 5.8%、閉塞性肺疾患 4.1% の合併率であった。

3) 成人喘息 2112 名における難治化と持続的気流閉塞に関する関与因子を Multivariate logistic regression により解析し、NSAIDs 過敏が、年齢や喫煙、罹病期間以上に強い危険因子であることが示された。

4) AIAsinusitis 45 例、ATAsinusitis 69 例、sinusitis 68 例に対して ESS を試行した。術後 6 ヶ月で、内視鏡篩骨洞所見で、AIAsinusitis では 3 群のなかで不良例を示す割合が高かった。術後の CT 画像も同様に AIAsinusitis 群で最も悪化が認められた。しかしながら、術後 6 ヶ月で、peakflow 値は術後、優位に改善効果が認められた。下気道過敏性と呼気 NO 濃度は、術前、AIAsinusitis と ATAsinusitis 群で sinusitis 群に比べ優位に術後には改善する傾向が認められた。

5) ①鼻ポリープ中の好酸球数は AIAsinusitis > ATAsinusitis >> sinusitis の順に多かった。一方、肥満細胞は、正常に比べ増加しているものの 3 群の間に優位な差は認められなかった。鼻ポリープでの Amphiregulin 発現は認められたが、術後経過との比較はいたっていない。②鼻茸由来の線維芽細胞に IL-19 受容体の存在を証明した。線維芽細胞に IL-4 と共に IL-19 を添加しても Eotaxin 量は変化しなかった。IL-19 を 24 時間前処理して IL-4 刺激を行うと有意に Eotaxin 量が低下した。一方で IFN γ は線維芽細胞から RANTES を産生させるが、IL-19 を 24 時間前処理しても RANTES 量には変化なかった。そこで IL-19 の作用機序を検討すると、

IL-19 の 24 時間前処理は、IL-4 刺激で誘導される STAT6 のリン酸化を抑制した。IL-19 は、suppressors of cytokine signaling-1 (SOCS-1) を誘導して IL-4 刺激で誘導される STAT6 のリン酸化を抑制した。SOCS-1 を RNAi にてノックダウンさせると、IL-19 の 24 時間前処理による Eotaxin 量の低下は解除された。IL-19 の処理は、線維芽細胞のアポトーシスや増殖には何ら影響を及ぼさなかった。IL-10 や IL-19 と受容体を一部共有する IL-20 では、IL-19 のような作用は認められなかった。IL-19 の産生は線維芽細胞でも認められたが、IL-4 刺激でもその発現に差は、認めなかった。

6) U-LTE4 は、手術群で中間値: 341→125 pg/mg・creatinine に、全身+局所ステロイド群で 365→171 にと両者とも有意に ($p<0.01$) 減少したが、局所ステロイド群では 298→171 と変動しなかった。また鼻茸手術後において、アスピリン負荷時の肺機能低下と U-LTE4 の上昇も抑制された。

7) 2,3-dinor-9 α 11 β PGF $_2$ の GC-MS-NCI による測定系を構築した。AIA 群においては、アスピリン誘発喘息反応後 3-6 時間をピークとする尿中 LTE4 濃度や尿中 PGD $_2$ 代謝産物 (9 α 11 β PGF $_2$ および 2,3-dinor 9 α 11 β PGF $_2$) 濃度の有意な上昇を認めた。一方非 AIA 群では、尿中 LTE4 の有意な変化は認めなかった。尿中 LTE4 や尿中 PGD $_2$ 代謝産物 (9 α 11 β PGF $_2$ および 2,3-dinor 9 α 11 β PGF $_2$) 濃度には有意な正の相関が見られた。

8) 尿中 15-epi-LX 濃度は、AIA 群は非 AIA 群と比較して有意に低値 (median, 56.3 vs 95.3 pg/mg-crea, $p<0.05$)、LTE4/15epi-LX 比は有意に高値であった (10.2 vs 1.9, $p<0.01$)。尿中 15-epi-LX 濃度は、末梢血好酸球数と有意に負の相関を示した ($p<0.01$)

9) AIA の好酸球の CD11b 発現はアスピリン 10^{-6} – 10^{-4} M の添加で増加したが、非 AIA ではかえって減少した。CD11b の発現が増加した場合を陽性と判定すると、AIA では 20 例中 19 例が陽性 (感度 95.0%) であったが、非 AIA は 19 例中 1 例のみが陽性 (特異度 94.7%) であった。

1 0) MDA5 遺伝子上に 35 個の遺伝子多型を認めた。このゲノム領域は非常に連鎖不平衡が強く、3 つの TagSNPs をタイピングした (アレル頻度 >10%, $r^2>0.82$, mean $r^2=0.96$)。その結果、3SNPs とともに成人喘息発症との相関は認めなかったが、アミノ酸の変化を伴う遺伝子多型 Ala946Thr とアスピリン喘息との相関を認めた ($P = 0.00064$, OR 2.29, 95%CI 1.41–3.72)。

1 1) 発生物学的手法により 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、遺伝的純化を行うためバッククロスを重ねた。すでに遺伝的純化が完了し、今後、アレルギー性気管支喘息モデルを用いた解析を行う。

12) 病歴より発症に運動が関与しないと思われる症例の誘発試験においては、アスピリンの負荷により症状の増強をみた症例や少量の原因食物では誘発されない症状がアスピリンの負荷により誘発された症例がみられた。食物依存性運動誘発アナフィラキシーが疑われた症例では、アスピリンを加えることにより症状が誘発された症例があった。

D. 考察・E. 結論

・日本人の成人発症喘息におけるAIAの頻度は約9%で、難治化やリモデリングに強くNSAIDs過敏が関与していることが初めて証明された。一方副鼻腔炎患者の中の、AIAの頻度は5.8%であった。

・本症の鼻茸は再燃しやすいことが再確認されたが、その難治化病態の機序は、今年度では結論が出せず、今後のさらなる検討を要する。

・鼻茸はCys-LTs過剰産生だけでなく、NSAIDs過敏性も調節する可能性が示唆された。

・AIAのNSAIDs負荷時に、新規マスト細胞活性化マーカーである2,3-dinor-9 α 11 β PGF2の著明な増加が認められ、NSAIDs過敏反応にマスト細胞が強く関与していることが示唆された。

・AIAでは、Cys-LTs過剰産生と同時にLTXの産生低下が特徴的病態であることが示唆された。

・IL-19がNSAIDs不耐性における鼻茸治療の標的分子の可能性を見出した。IL-19を誘導する方法や鼻粘膜における線維芽細胞以外のIL-19産生細胞を今後検討していく必要性がある。IL-19が関与したネットワークが上気道粘膜にも存在すると思われた。

・AIAにおける遺伝子多型、試験管内診断方法は今年度では結論できず、今後検討を続けたい。

・NSAIDsは即時型食物アレルギーを増悪させることが示唆されたが、今後検討を続けたい。以上、多角的にNSAIDs不耐症および関連病態を今年度は明らかにできた。これらには、世界的にも新しい知見を多く含んでおり、非常に価値があると考えられ順次国際誌に発表予定である。今後、詳細に、さらに新しいアイデアで、かつ症例数を重ねる必要があり、また臨床(ガイドラインも含め)に還元される成果も目指す予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) M. Taniguchi, N. Higashi, E. Ono, H. Mita, K. Akiyama

Hyperleukotrieneuria in Patients with Allergic and Inflammatory Disease
Allergy International. 2008;57:313-320

2) E. Ono*, #, M. Taniguchi*, H. Mita*, N. Higashi*, Y. Fukutomi*, H. Tanimoto*, K. Sekiya*, C. Oshikata*, T. Tsuburai*, N. Tsurikisawa*, M. Otomo*, Y. Maeda*, O. Matsuno#, E. Miyazaki#, T. Kumamoto# and K. Akiyama* (*Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization, Sagami Hospital, Sagami National Hospital, Sagami #Division of Third Dept of Internal Medicine, Oita University Faculty of Medicine, Yuhu, Japan.)

Increased urinary leukotriene E4 concentration in patients with eosinophilic pneumonia
Eur Respir J 2008; 32: 437-442. 2008.8.

3) E. Ono*, M. Taniguchi, H. Mita, K. Akiyama
Salicylamide-induced anaphylaxis: increased urinary leukotriene E4 and prostaglandin D2 metabolite
ALLERGY Net 480-482. 2008.4.

4) Emiko Ono, Haruhisa Mita, Masami Taniguchi, Noritaka Higashi, Takahiro Tsuburai, Maki Hasegawa, Eishi Miyazaki(1), Toshihide Kumamoto(1), Kazuo Akiyama (1) Division of the Third Department of Internal Medicine, Oita University School of Medicine, Yuhu Oita.)

Increase in inflammatory mediator concentrations in exhaled breath condensate after allergen inhalation.
J Allergy Clin Immunol 2008;122:768-73.

5) E. Ono, H. Mita, M. Taniguchi, N. Higashi, T. Tsuburai, E. Miyazaki(1), T. Kumamoto(1), Kazuo Akiyama (1) Third Department of Internal Medicine, Oita University Faculty of Medicine, Yuhu, Oita, Japan.)

Comparison of cysteinyl leukotriene concentrations between exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage fluid.
Clinical and Experimental Allergy, 38, 1866-1874, 2008.

6)谷口正実
専門医のためのアレルギー学講座 III. アレルギー疾患の原因特異的治療の実際
6. NSAIDs 不耐症におけるアスピリン減感作療法
の意義と施工法
アレルギー-57 (6). 673 - 684, 2008 (平 20),
2008

7)谷口正実, 竹内保雄, 谷本英則, 斉藤明美,
安枝浩, 秋山一男
アスペルギルスと気道アレルギー (喘息,
ABPA, 過敏性肺炎)
呼吸器科, 13 (5) : 482 - 488, 2008

8)谷口正実
巻頭言 アスピリン喘息のなぞ
アレルギー・免疫 Vol.15 7 No.6, 2008

9)谷口正実
血管性浮腫 (血管神経性浮腫)
重篤副作用疾患別対応マニュアル第2集:pp31
- 50, 2008

10) 谷口正実
難治性喘息をめぐる V. 難治化の要因 1 1.
アスピリン喘息
The 28th ROKKO CONFERENCE : 89 - 94,
2008

2. 学会発表

1)谷口正実
イブニングシンポジウム 10 喘息増悪へのト
ータル・アプローチ
ES10-1 喘息急性悪化の要因と背景
第 48 回日本呼吸器学会学術講演会
2008.6.16 神戸市

2)谷口正実
シンポジウム 8 好酸球性気道炎症
S8-2 アスピリン喘息における好酸球性気道
炎症
第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会
2008.6.13 東京都

3)谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 山口裕礼,
石井豊太, 三田晴久, 秋山一男
教育講演 6 NSAIDs 不耐症 update
第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会
2008.11.27 東京都

4)谷口正実
イブニングシンポジウム 4 気管支喘息:ガイ
ドラインに基づいた治療の実践に向けて
EVS4-2 ガイドラインに基づいた成人喘息長

期管理における盲点と残された課題
第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会
2008.11.27 東京都

5)谷口正実
ランチョンセミナー (2)「局所ステロイドの光
と影」成人喘息における吸入ステロイド療法の
光と影
第 27 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
2009.2.13 千葉県

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

別添 4

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業） 分担研究報告書

わが国における NSAIDs 過敏喘息（アスピリン喘息）の頻度と臨床像に関する研究

研究代表者	谷口正実	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気管支喘息研究室長 (統括診療部内科系診療部長・アレルギー科医長併任)
研究協力者	東 憲孝 福 富友馬 小野恵美子 粒 来 崇 博 長谷川眞紀 秋 山 一 男	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 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 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 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 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 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

研究要旨：

NSAIDs 過敏喘息（アスピリン喘息、AIA）は成人喘息の約10%と世界的に報告されているものの、国内でのその頻度や臨床像は不明な点が多い。新規受診した成人発症喘息患者 551 例すべて、問診と負荷試験により NSAIDs 過敏を検討した結果、その頻度は9%と判明した。さらに臨床像を非 AIA と比較検討した。その結果、AIA では、有意に重症が多く、好酸球副鼻腔炎、中耳炎、胃腸炎、肺炎、異型狭心症などの好酸球性臓器病変の合併が多いことが確認された。

A. 研究目的

背景：NSAIDs 過敏喘息（アスピリン喘息、AIA）は成人喘息の約10%と世界的に報告されているものの、国内でのその頻度や臨床像は不明な点が多い。

目的：日本人成人喘息、特に成人発症における AIA の頻度と臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

5つの呼吸器科内科専門施設（国立病院機構3施設、公立病院1施設、民間病院1施設）に受診した成人発症喘息患者に対し NSAIDs 過敏の問診を詳細に行った。さらに一部には負荷試験を行い、その確定診断を行い正確な診断と臨床像の解析を行った。さらに非 AIA 確定例と比較検討した。

C. 研究結果・D. 考察

新規に受診した成人後に発症した喘息患者 551 例中、問診で NSAIDs 誘発歴があったのは、35 例（6.4%）であった。このうち精査（負荷試験）が行われ AIA と確定したのは 17/21(81%)であった。これにより補正した AIA の頻度は、5.2%であった。ただし過去の報告では、本症の 40-50%が過去の誘発歴がない潜在例のため、その補正を加えると、日本人成人発症喘息における AIA の実際の頻度は、9%と推定された。今回抽出された AIA21 例と以前に診断が確定した例も含めた AIA131 例を非 AIA と確定している成人発症喘息 100 例と比較したのが、表である。AIA では、AIA に比し、有意に重症が多く、好酸球副鼻腔炎、中耳炎、胃腸炎、肺炎、異型狭心症などの好酸球性臓器病変の合併が多いことが確認された

(*推計学的有意差あり)。これらの結果のうち、重症度や喘息発症年齢、好酸球性副鼻腔炎合併率は、欧米報告とほぼ一致しているが、その他の好酸球性病変の合併率は他国での報告はほとんどなく、わが国独自の可能性がある。

(表 1)

E. 結論

- 1) 日本人のアスピリン喘息の頻度は、成人発症喘息の9%を占める。
- 2) これらの臨床像は、重症が約半数で、副鼻腔炎や好酸球性中耳炎の合併例が非常に多いことが確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
別添3「総括研究報告書」
研究発表 1. 論文発表参照のこと
2. 学会発表
別添3「総括研究報告書」
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

表 1

	AIA 確定例 (n=131)	非 AIA 確定例 (n=100)
重症喘息 (ステップ 4) *	51%	15%
喘息発症年齢	34 歳	39 歳
好酸球性副鼻腔炎*	97%	13%
好酸球性中耳炎*	38%	5%
(好酸球性) 胃腸炎*	21%	1%
(好酸球性) 狭心症*	7%	0%
(好酸球性) 肺炎	8%	1%
蕁麻疹	7%	5%

別添 4

厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業) 分担研究報告書

日本人の成人喘息において NSAIDs 過敏は難治化因子といえるのか

研究代表者	谷口正実	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気管支喘息研究室長 (統括診療部内科系診療部長・アレルギー科医長併任)
研究協力者	福富友馬	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
	粒来崇博	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
	東憲孝	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
	関谷潔史	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
	谷本英則	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
	押方智也子	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
	小野恵美子	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
	釣木澤尚実	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
	森晶夫	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
	大友守	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
	前田裕二	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
	長谷川眞紀	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
	秋山一男	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

研究要旨:

NSAIDs 過敏性の有無を可能な限り明らかにした上で、日本人喘息における NSAIDs 過敏性の難治化と持続的気流制限への影響を明らかにした。対象は NHO 相模原病院通院中の成人喘息患者 2112 例であり、重症度と各種臨床背景、特に NSAIDs 過敏性との関連を検討した。その結果、日本人成人喘息において、NSAIDs 過敏が、喫煙や罹病期間と同等以上の強い難治化 (治療抵抗性) 因子であり、かつ持続的気流閉塞 (キリモデリング) の非常に強い、危険因子であることが初めて証明された。

A. 研究目的

最近の米国での重症喘息の多施設専門施設グループ研究 (TENOR study) において、NSAIDs 過敏は重症喘息においても難治化因子でかつ持続的気流制限の危険因子であることが報告された。しかし TENOR study では、NSAIDs 過敏性の診断 (負荷試験) は十分に行われておらず、日本人での報告もない。今回、NSAIDs 過敏性の有無を可能な限り明らかにした上で、日本人喘息における NSAIDs 過敏性の難治化と持続的気流制限への影響を明らかにする。

B. 研究方法

- 1) NHO 相模原病院通院中の成人喘息患者 2112 例の重症度と各種臨床背景、特に NSAIDs 過敏性との関連を検討した。なお NSAIDs 過敏性は負荷試験と詳細な問診で診断した。
- 2) 同様に β 刺激薬吸入後の FEV1% が 70% 以下の成人喘息の危険因子を NSAIDs 過敏性の有無その他の因子の関与を検討した。

C. 研究結果

難治化と持続的気流閉塞に関する関与因子を Multivariate logistic regression により解析し、それぞれ表 1, 2 に示した (太字下線は有意差あり)。(表 1, 表 2)

D. 考察・E. 結論

今回の研究で初めて、日本人成人喘息において、NSAIDs 過敏が、喫煙や罹病期間と同等以上の強い難治化 (治療抵抗性) 因子であり、かつ持続的気流閉塞 (キリモデリング) の非常に強い、危険因子であることが証明された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
別添 3 「総括研究報告書」
研究発表 1. 論文発表参照のこと
2. 学会発表
別添 3 「総括研究報告書」
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

表1：成人喘息難治化の関与因子 (adjusted odds ratio (95%CI)) 有意な因子のみ表示

	(45-64歳)男性	(45-64歳)女性	(65歳以上)男性	(65歳以上)女性
罹病期間	<u>1.65 (1.20-2.27)</u>	<u>1.72 (1.29-2.30)</u>	<u>1.41 (1.12-1.76)</u>	<u>1.42 (1.12-1.80)</u>
NSAIDs 過敏	3.48 (0.79-15.40)	<u>6.14</u> (<u>1.55-24.44</u>)	<u>6.03</u> (<u>1.02-35.76</u>)	3.54 (0.88-14.24)
現喫煙	<u>4.20 (1.01-17.51)</u>	1.98 (0.55-7.21)	1.90 (0.57-6.33)	1.18 (0.27-5.22)

表2：成人喘息における持続的気流制限の関与因子 有意な因子のみ表示

	adjusted odds ratio (95%CI)
年齢(10歳ごと)	<u>1.75 (1.44-2.12)</u>
NSAIDs 過敏	<u>17.7 (1.99-159.6)</u>
過去喫煙	<u>2.07 (1.03-4.14)</u>
現喫煙	<u>2.67 (1.32-5.40)</u>

厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
分担研究報告書

NSAIDs 不耐症の病態に關する抗炎症性メディエーターに關する研究

研究代表者	谷口正実	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気管支喘息研究室長 (統括診療部内科系診療部長・アレルギー科医長併任)
研究協力者	東 憲孝	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
	山口 裕礼	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
	三田 晴久	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
	秋山一男	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

研究要旨:

アラキドン酸カスケード内で産生される脂質メディエーターの1つ Lipoxine/15-epi-Lipoxine (LX/15-epi-LX)は、抗炎症性脂質メディエーターとして最近注目されつつある。一方、AIAは、重症喘息の代表的疾患であり、尿中LTE4排泄亢進が認められることが特徴的病態であることを我々は報告してきた。今回は炎症性メディエーター(LT)のみならず抗炎症性メディエーター(LX/15-epi-LX)も、AIAの病態生理に關与している可能性考え、尿中LXおよび15-epi-LX濃度の測定系を構築し、検討した。その結果、ロイコトリエン過剰産生だけでなく、抗炎症性メディエーターの産生低下(すなわちCys-LTs過剰産生だけでなく、LXA4低下)が、AIAの特徴的な病態である可能性が示唆された。

A. 研究目的

アラキドン酸カスケード内で産生される脂質メディエーターの1つ Lipoxine / 15-epi-Lipoxine(LX/15-epi-LX)は、1)炎症細胞の局所への浸潤を抑制する、2)LT受容体に対して拮抗作用を示す、ことから、抗炎症性脂質メディエーターとして注目されつつある。さらに、近年、生体内におけるLX産生能が低いことが重症喘息の喀痰・気管支肺泡洗浄液および白血球を用いた検討により報告されているが、全身(尿)での検討は皆無である。一方、喘息型NSAIDs不耐症(いわゆるアスピリン喘息(以下AIA))は、重症喘息の代表的疾患であり、尿中LTE4排泄亢進が認められることが特徴的病態であることを我々は報告してきた。しかし、一方でU-LTE4が増加する非喘息病態(好酸球性肺炎、アナフィラキシーなど)も見出し報告した。今回は炎症性メディエーター(LT)のみならず抗炎症性メディエーター(LX/15-epi-LX)も、AIAの病態生理に關与している可能性考え、尿中LXおよび15-epi-LX濃度の測定系を構築し、検討した。

B. 研究方法

- 1) アスピリン負荷試験にて陽性であったAIA6名(全例、重症持続型)を対象とした。対照群として非AIA(ATA)患者16名(うち重症持続型は8名)を対象とした。
- 2) サンプルは午前中に採取した随時尿とし、すべてHPLCによる精製・抽出後に測定した。(表1)

C. 研究結果

1. 尿中LX濃度は尿中15-epi-LXA4と正の相関が見られるが、腎臓での15-PGDHの代謝を受け有意に低値で15-epi-LXの方が、感度の面で尿バイオマーカーとして有用であった。
2. 尿中15-epi-LX濃度は、AIA群は非AIA群と比較して有意に低値(median, 56.3 vs 95.3 pg/mg-crea, $p < 0.05$)、LTE4/15epi-LX比は有意に高値であった(10.2 vs 1.9, $p < 0.01$)。
3. 重症持続型における尿中15-epi-LX濃度の検討では両群に統計学的有意差は認めない(AIA重症型 vs 非AIA重症型; 56.3 vs 100.8 pg/mg-crea)が、LTE4/15epi-LX比ではAIA群で有意に高値であった(10.2 vs 1.7, $p < 0.01$)
4. 尿中15-epi-LX濃度は、末梢血好酸球数と有意に負の相関を示した($p < 0.01$)

D. 考察

今回HPLCにて尿中のLXA4と15-epi-LXA4を分離し、交叉反応性を回避した上で測定した初めての報告である。今回の検討ではLTE4/15epi-LX比が、すなわちCys-LTs過剰産生だけでなく、LXA4低下が、AIAの特徴的な病態である可能性が示唆された。今後症例数をさらに増やし、検討を行う必要がある。

E. 結論

アスピリン喘息においては炎症メディエーター(LT)と抗炎症メディエーター(LX/15epi-LX)のimbalanceがアスピリン過敏体質に強く關与している可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

別添3「総括研究報告書」

研究発表 1. 論文発表参照のこと

2. 学会発表

別添3「総括研究報告書」

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

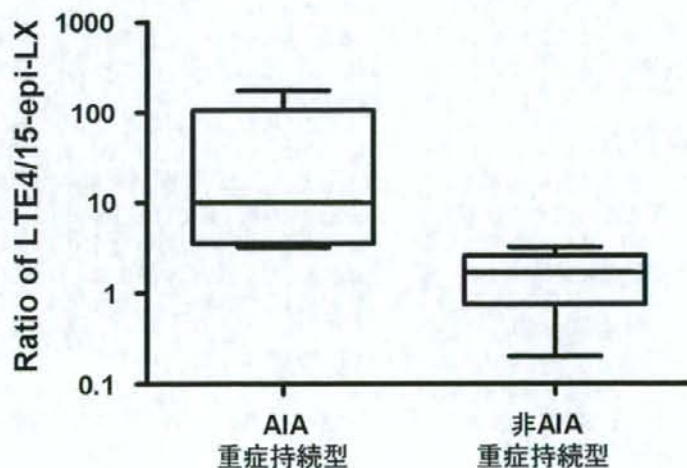
なし

表 1

測定項目	マーカーの意義	Methods
LTE4	CysLTsの主要な代謝産物	Empore C18 >HPLC > EIA (Cayman chemical)
LX	腎臓由来	Empore C18 >HPLC > ELIA (Neogen)

図 尿中LTE4/15-epi-LX比

同じ重症持続型で比較検討しても AIA 群は炎症性メディエーター(LT)と抗炎症メディエーター(LX / 15epi-LX) の imbalance が存在している



厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息に合併する鼻茸はロイコトリエン産生とアスピリン感受性に強く関与する

研究代表者	谷口正実	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気管支喘息研究室長 (統括診療部内科系診療部長・アレルギー科医長併任)
研究協力者	東 憲孝	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
	小野恵美子	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
	石井豊太	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
	龍野清香	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
	谷本英則	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
	福富友馬	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
	関谷潔史	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
	押方智也子	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
	粒来崇博	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
	釣木澤尚実	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
	森 晶夫	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
	大友 守	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
	前田裕二	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
	長谷川真紀	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
	三田晴久	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
	秋山一男	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

研究要旨:

アスピリン喘息 (AIA) の最も特徴的病態として、鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎 (以下鼻茸) がある。すでにわれわれは、鼻茸の手術により、生体内のシステニルロイコトリエン (Cys-LTs) 産生の指標である尿中 LTE4 (U-LTE4) が有意に減少することを見出している (JACI 2004)。今回は、(1) 各種鼻茸治療が U-LTE4 に与える影響、(2) 内視鏡下副鼻腔手術が、アスピリン感受性に影響を与えるか否か、以上の 2 つの研究内容を検討した。その結果、安定期の AIA において、鼻茸手術もしくはステロイド内服による鼻茸治療により、U-LTE4 は著明に減少し、鼻茸は Cys-LTs の重要な産生源であることが証明された。また鼻茸の手術により、アスピリン感受性も顕著に抑制された。この成績から、鼻茸が AIA の Cys-LTs 過剰産生に関与するだけでなく、アスピリン感受性をも調整している可能性が示唆された。

A. 研究目的

アスピリン喘息 (AIA) の最も特徴的病態として、鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎 (以下鼻茸) がある。すでにわれわれは、鼻茸の手術により、生体内のシステニルロイコトリエン (Cys-LTs) 産生の指標である尿中 LTE4 (U-LTE4) が有意に減少することを見出した。その結果をふまえ、今回は、(1) 各種鼻茸治療が U-LTE4 に与える影響、(2) 内視鏡下副鼻腔手術が、アスピリン感受性に影響を与えるか否か、以上の 2 つの研究内容を全て前向きに検討した。

B. 研究方法

1) 副鼻腔炎の治療をした (喘息症状が安定している) AIA31 例を対象に前向きに検討した。内視鏡下副鼻腔手術 11 例、全身ステロイド (7 日間) + 局所ステロイド (21 日間) 9 例、局所ステロイドのみ (28 日間) 11 例の 3 群で治療前と治療 1 ヶ月後の U-LTE4 を比較した。なお内科的治療内容は変えなかった。

2) 内視鏡下副鼻腔手術をした安定期の AIA12 例において、手術直前と 3 週間後にアスピリン感受性と負荷時の U-LTE4 産生亢進を検査し、その変化を内科的治療内容を変えずに前向きに検討した。なお 1) とは異なる対象である。

C. 研究結果

1) 3 群の臨床背景は差がなかった。3 群とも治療前後で肺機能は変化しなかった。U-LTE4 は、手術群で中間値: 341 → 125 pg/mg · creatinine に (図 1)、全身 + 局所ステロイド群で 365 → 171 に (図 2) と両者とも有意に ($p < 0.01$) 減少したが、局所ステロイド群では 298 → 171 と変動しなかった (図 3)。
2) AIA 12 例の鼻茸手術後において、アスピリン負荷時の肺機能低下が全例で著明に抑制されることを確認した (平均 1 秒量最大低下が 25% → 6%) (図 4)。さらに U-LTE4 の上昇も著しく抑制された ($p < 0.01$) (図 5)。

D. 考察

安定期の AIA において、鼻茸手術もしくはステロイド内服による鼻茸治療により、U-LTE4 は著明に減少し、鼻茸は Cys-LTs の重要な産生源であることが証明された。また鼻茸の手術により、アスピリン感受性も顕著に抑制された。この成績から、鼻茸から産生された Cys-LTs が、AIA の Cys-LTs 過剰産生に関与するだけでなく、アスピリン感受性をも調整している可能性が示唆された。

E. 結論

AIA における上気道病変（鼻茸）は、Cys-LTs 過剰産生に関与するだけでなく、アスピリン感受性亢進に強く影響している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

別添 3 「総括研究報告書」

研究発表 1. 論文発表参照のこと

2. 学会発表

別添 3 「総括研究報告書」

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

図1:内視鏡下副鼻腔手術群のU-LTE4

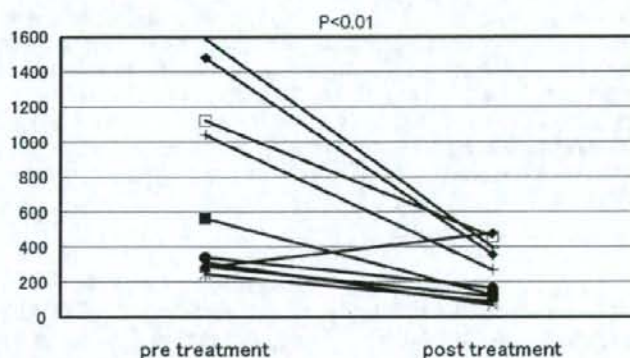


図2:経口ステロイド(PSL20mg x 7days) + 点鼻ステロイド(FP spray x 3w)治療後のU-LTE4

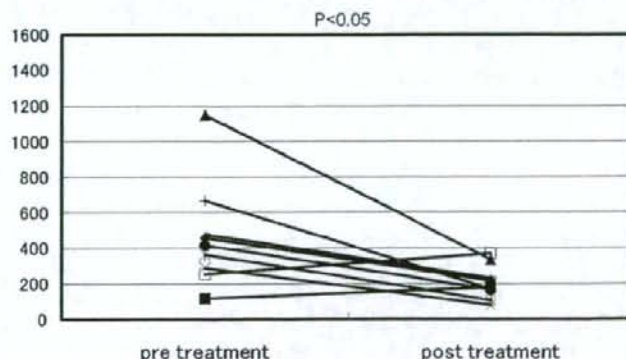


図3: 点鼻ステロイドのみの治療群におけるU-LTE4

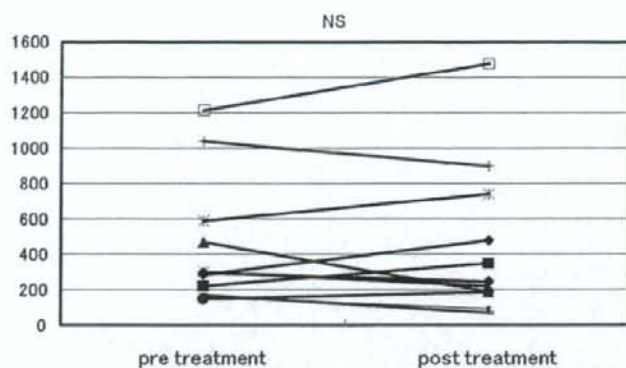


図4: 鼻茸手術前後のNSAIDs誘発気道収縮反応

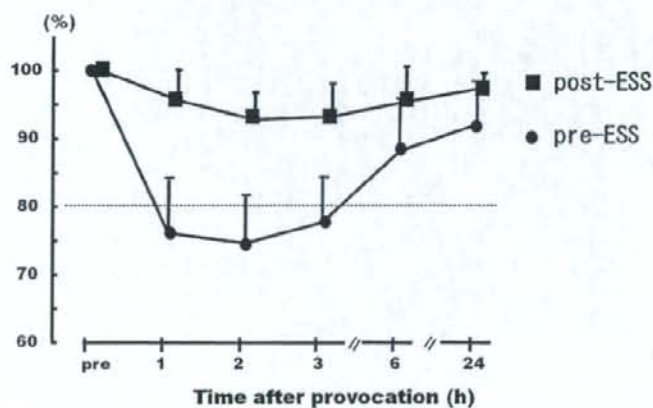
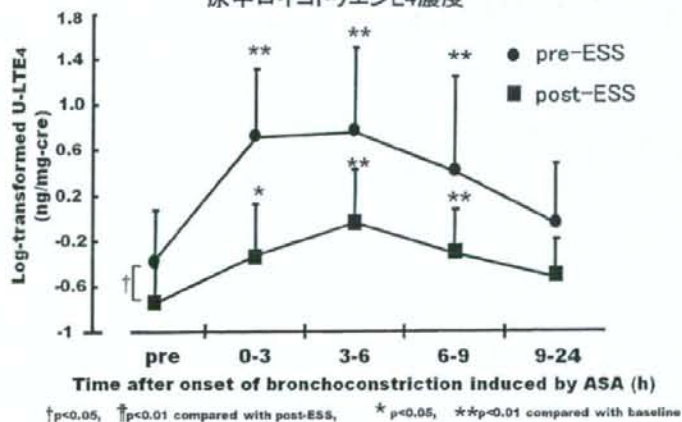


図5: 鼻茸手術前後におけるアスピリン誘発時の尿中ロイコトリエンE4濃度



†p<0.05, ‡p<0.01 compared with post-ESS, *p<0.05, **p<0.01 compared with baseline

別添 4

厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業) 分担研究報告書

NSAIDs 過敏反応の機序に関する研究

研究代表者	谷口正実	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気管支喘息研究室長 (統括診療部内科系診療部長・アレルギー科医長併任)
研究協力者	東 憲孝 三田晴久 秋山一男	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 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 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

研究要旨:

2,3-dinor-9 α 11 β PGF₂ の尿中濃度を報告した初めての臨床研究である。従来 AIA における NSAIDs 過敏反応において、マスト細胞の活性化は有意であるも十分でないと考えられていた。しかし今回の新規指標の 2,3-dinor-9 α 11 β PGF₂ を用いた検討により、マスト細胞が強く活性化され、マスト細胞由来の Cys-LTs 過剰産生が確認された。また AIA におけるマスト細胞活性化と PGD₂ 産生亢進の実態を経時的変化で初めて証明できた。さらに今回確立した新規メディエーター指標である尿中 2,3-dinor-9 α 11 β PGF₂ は、新たなマスト細胞活性化のマーカーとして、今後の他のアレルギー炎症疾患での病態解明に寄与すると確信する。

A. 研究目的

NSAIDs 過敏反応の際、マスト細胞が活性化し、leukotriene (LT) や prostaglandin D₂ (PGD₂) の産生亢進をきたすことを我々は報告してきた。しかしながら、COX 阻害にもかかわらず、AIA の誘発症状と関連して生体内で PGD₂ 産生が本当に起きうるのかなど、従来の指標では疑問点も多かった。今回新規尿中 PGD₂ 代謝産物のマーカーを確立し、それを用いて明らかにする。

B. 研究方法

1) 病歴から AIA が疑われた 17 名を対象に、診断目的で行われたアスピリン負荷試験を行った。負荷試験の結果 AIA 10 名と非 AIA 7 名であった。
2) 負荷試験前後の尿を用いて、すべて HPLC による精製・抽出後に測定した。なお、尿中 2,3-dinor-9 α 11 β PGF₂ についてはこれまで報告はほとんどない。(表 1)

C. 研究結果

1. 新規肥満細胞活性化マーカーとして尿中 2,3-dinor-9 α 11 β PGF₂ の GC-MS-NCI による測定系を構築した。その結果尿中 2,3-dinor-9 α 11 β PGF₂ 濃度は従来からよく用いられてきた尿中 9 α 11 β PGF₂ 濃度と比較して 5-10 倍高値で感度のよいマーカーと考えられた。
2. AIA 群においては、アスピリン誘発喘息反応後 3-6 時間をピークとする尿中 LTE₄ 濃度や尿中 PGD₂ 代謝産物 (9 α 11 β PGF₂ および 2,3-dinor 9 α 11 β PGF₂) 濃度の有意な上昇を認めた。一方非 AIA 群では、尿中 LTE₄ の有意な変化は認めず、加えて COX 阻害を反映して負荷後 6-9 時間後に尿中 PGD₂ 代謝産物 (9 α 11 β PGF₂ および 2,3-dinor 9 α 11 β PGF₂) 濃度の有意な減少を認めた。
3. AIA 群における尿中 LTE₄ や尿中 PGD₂ 代謝産物 (9 α 11 β PGF₂ および 2,3-dinor 9 α 11 β PGF₂) 濃度には有意な正の相関が見られた。

D. 考察

2,3-dinor-9 α 11 β PGF₂ の尿中濃度を報告した初めての臨床研究である。従来 AIA における NSAIDs 過敏反応において、マスト細胞の活性化は有意であるも十分でないと考えられていた。しかし今回の新規指標の 2,3-dinor-9 α 11 β PGF₂ を用いた検討により、マスト細胞が強く活性化され、マスト細胞由来の Cys-LTs 過剰産生が確認された。

E. 結論

尿中 2,3-dinor-9 α 11 β PGF₂ は、新たなマスト細胞活性化のマーカーとして、今後の臨床応用に期待できる。また AIA におけるマスト細胞活性化と PGD₂ 産生亢進の実態を経時的変化で初めて証明できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
別添 3 「総括研究報告書」
研究発表 1. 論文発表参照のこと
- 学会発表
別添 3 「総括研究報告書」
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)

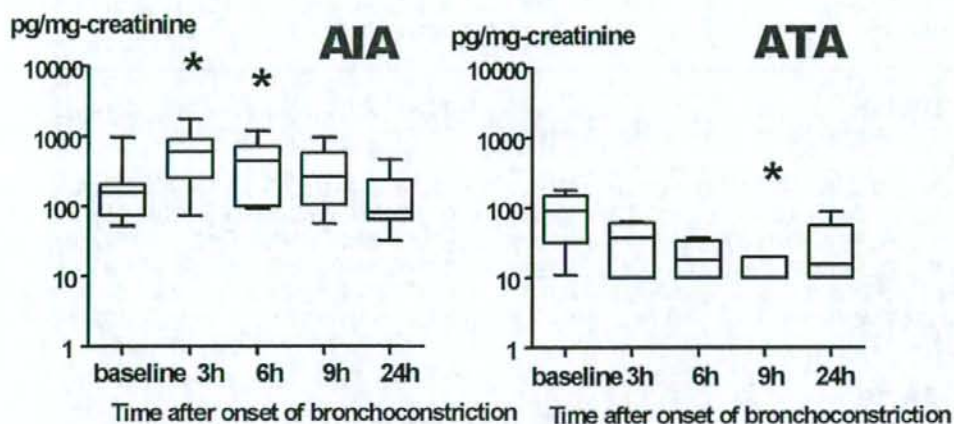
- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

表 1

Measurement List	Urine metabolite	Methods
LTE4	CysLTs	Empore C18 >HPLC > EIA (Cayman chemical)
9 α 11 β PGF2	PGD2	Empore C18 > HPLC > EIA (Cayman chemical)
2,3-dinor -9 α 11 β PGF2	PGD2	Empore C18 > HPLC >GC-MS-NCI

図 AIA におけるアスピリン負荷試験前後の尿中 2,3-dinor 9 α 11 β PGF2 の変化:AIA 群と非 AIA (ATA) 群では 対照的な変化を示している

Change of urinary 2,3-dinor-9 α 11 β PGF2 metabolites levels following L-ASA provocation test



厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
分担研究報告書

即時型食物アレルギーに対する NSAID s の増強効果に関する研究

研究分担者	池澤 善郎	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	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・同病院教授
	猪又 直子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学・同准教授
	蒲原 毅	横浜市立大学附属市民総合医療センター・准教授
	広門未知子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学・同助教
	泉 佳菜子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学・大学院生

研究要旨:

アスピリンをはじめとする NSAIDs は、食物アレルギーによる蕁麻疹やアナフィラキシーなどの即時型反応の閾値を低下させ、症状のさらなる悪化をきたすことが知られている。そこで、1999 年から 2008 年 10 月までの最近 10 年間のわが国の論文報告例 (当科症例を含む) から NSAIDs の増強効果が見られた即時型食物アレルギー患者について集計し、臨床的解析を行った。その結果、食物依存性アスピリン誘発アナフィラキシー (food-dependant aspirin induced anaphylaxis :FDAIA) ともいうべき状態の存在が明らかにされた。食物アレルギーにおいて、NSAIDs の同時服用が危険であるばかりでなく、食品に含まれるサリチル酸類似化合物は、症状の誘発や重篤化をきたす可能性が示唆された。

A. 研究目的

アスピリンをはじめとする NSAIDs は、食物アレルギーによる蕁麻疹やアナフィラキシーなどの即時型反応の閾値を低下させ、症状のさらなる悪化をきたすことが知られている。食物のみで NSAIDs の摂取なしの場合には症状が誘発されない症例もみられることから、NSAIDs 不耐症による症状との鑑別に苦慮することがある。また、食物依存性運動誘発アナフィラキシー (food-dependant exercise induced anaphylaxis :FDEIA) が運動のかわりに NSAIDs の負荷でも誘発されることは経験される。そこで、NSAID s による症状の増強効果が見られた即時型食物アレルギー患者の臨床的解析を行うことにより NSAID s の関与の実態を明らかにし、さらに食物依存性アスピリン誘発アナフィラキシー

(food-dependant aspirin induced anaphylaxis :FDAIA) ともいうべき状態の解明を目的とした。

B. 研究方法

1999 年から 2008 年 10 月までの最近 10 年間のわが国の論文報告例 (当科症例を含む) から NSAID s の増強効果が見られた即時型食物アレルギー患者について集計し、臨床的解析を行った。

調査項目: 原因食物、発症年齢、症状が誘発される条件、誘発時の NSAIDs の関与、原因抗原、血液中の特異的 IgE 値、皮膚テスト (ブリックテスト(SPT)) 結果について調査した。NSAIDs の関与については、誘発テストにおけ

るアスピリンおよびその他の NSAIDs 投与量、NSAIDs 投与量と食物摂取量との関係、誘発される症状と誘発までの時間、血液中ヒスタミンの上昇 (経時的変化) などについて検討した。

症例を負荷試験における運動の関与の有無とアスピリンの効果によって、以下の 3 群に分けて集計した。

A: 食物だけでもアレルギー症状はみられるが、アスピリン負荷によりさらに症状の増強がみられた群 (単純な食物アレルギー)

B: アスピリン負荷により FDEIA の症状増強または誘発がみられた群 (FDEIA)

C: 食物にアスピリンが加わってはじめて症状が誘発されるが運動負荷は発症に関係がないと思われる群 (FDAIA)

C. 研究結果

1. 対象および原因食物: 最近 10 年間の当科症例 (12 名) を含む論文報告例 47 例 (男性 19 名, 女性 28 名) について解析した。年齢は 10 歳から 75 歳 (30 歳以上が 27 名) であった (図 1)。症状は全身の蕁麻疹、顔面の腫脹、気道の閉塞感、腹痛・下痢、アナフィラキシーショックなどであった。経過および検査所見から疑われる原因食物としては小麦製品 (パン、めん類、ピザなど) が最も多く (64%)、そのほかにはエビ、カニ、ソバ、モモ、またはこれらのコンビネーションなどがみられた。

2. 症状誘発におけるアスピリンの増強効果: 病歴および誘発試験におけるアスピリンの効果による分類では A 群 5 例、B 群 33 例、C 群 9 例であった (表 1)。群別にみると B 群の平均年

齢が他の群より約 10 歳若かった。原因食物における小麦の割合は A 群 80%、B 群 63%、C 群 78%であった。検査結果のまとめを表 2 に示す。

病歴より発症に運動が関与しないと思われる A 群の誘発試験においては、アスピリンの負荷により症状の増強をみた症例や、少量の原因食物では誘発されない症状がアスピリンの負荷により誘発された症例がみられた。B 群の食物依存性運動誘発アナフィラキシーでは、食物と運動負荷にアスピリンを加えてはじめて症状が誘発された症例 (10 例) や、食物とアスピリンの負荷のみで症状の誘発がみられた症例 (12 例)、アスピリン負荷でさらに症状が悪化した症例 (3 例) がみられた (表 3)。一方、病歴から明らかに FDEIA と NSAID の関与が疑われたが、いずれの負荷試験でも症状が誘発されなかったものが 4 例みられた。C 群のうち、食物と運動負荷試験が行われた 8 例ではいずれも症状の誘発はみられなかった。

これらの症例のうち、27 例 (57.4%) が負荷試験の結果で始めてアスピリンによる症状の増強効果がみられることが判明した。

3. 皮膚試験におけるアスピリンの増強効果: 原因食物によるブリックテストにおいて、8 例ではアスピリンの負荷後に反応の増強がみられた。

4. 経過: 多くは原因とおもわれる食物の制限と NSAIDs およびサリチル酸類似物 (色素や防腐剤など) を多く含む食品の摂取制限で、軽度の蕁麻疹はときにみられるものの、日常生活に支障のないレベルでコントロールされている。

D. 考察

NSAIDs および食品に含まれるサリチル酸類似化合物は、食物アレルギーの症状誘発の閾値を低下させることが知られている。その程度は個々の症例によって異なるが、その理由としてこれらの摂取量や摂取時の条件 (体調、運動、入浴など)、原因アレルゲン、遺伝的背景の違いなどが推察されている。

今回の調査では、これまで知られていた単なる食物アレルギーや FDEIA の増強作用のほか、食物とアスピリンの組み合わせで症状が誘発される FDEIA ともいうべき症例の存在が明らかになった。これは原因となる食物の摂取のみでは症状がみられず、食物と運動の負荷によっても症状が誘発されないことから、患者や医師に食物アレルギーと認識されていないことが少なくないものと思われる。また今回の調査において、誘発試験でアスピリンによる症状増強作用がみられたすべての患者の半数以上において、食物アレルギーの症状の誘発や重篤化に

NSAID またはサリチル酸化合物の関与があることが認識されていなかった。誘発される症状がときに重篤であることから、このような症例の存在の認識を深めることが今後重要であると思われた。

アスピリンによる増強作用がみられた原因食物としては小麦が多くを占めた。FDEIA の原因抗原についてはこれまでに ω -グリアジンなどが報告されている。FEAIA の原因抗原については FDEIA と同じものか、または異なる抗原なのかを現在検索中である。

E. 結論

食物アレルギー患者において、NSAIDs の同時服用は症状の誘発や重篤化に結びつくことから、それらの服用時は注意が必要であることが示された。さらに薬剤ばかりでなく、食品に含まれるサリチル酸化合物も同様に症状の誘発や重篤化をきたす可能性があることから、これらを多く含む食品の摂取に注意することが食物アレルギーの症状誘発や重篤化の予防に重要であると考えた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

原著

1) Matsukura S, Sugawara M, Aihara M, Inomata N, Inoue Y, Kunimi Y, Matsuki M, Kanbara T, Ikezawa Z: Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not induced by exercise, *Clinical and Experimental Dermatol* (in press)

総説

1) 猪又直子、池澤善郎: 皮膚科領域における食物アレルギー、臨床免疫・アレルギー科、49 (5号): 549-556、2008

2. 学会発表

1) 廣門未知子、長島真由美、藤村奈緒、岡部彩、中村和子、蒲原毅、池澤善郎: アセトアミノフェン蕁麻疹の 1 例、第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2008, 11.28.

2) 前田修子、猪又直子、藤田浩之、池澤善郎: NSAIDs による増強効果を認めた梅干によるアナフィラキシーの 1 例、第 72 回日本皮膚科学会東京支部学術大会、東京、2009, 2.21.