

2009 34017A

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21年度 総括・分担研究報告書**

研究代表者 谷口 正実

平成 22 (2010) 年 3 月

## 目次

<b>I. 総括研究報告</b>	
NSAIDs 不耐症の病態解明と診断治療指針作成に関する研究 谷口正実	1
<b>II. 分担研究報告</b>	
1. 日本人成人喘息におけるアスピリン喘息の位置づけ —難治化と持続的気流制限への関与に関する研究— 谷口正実	11
2. NSAIDs 過敏喘息と気道リモデリングに関する研究 谷口正実	15
3. 抗炎症メディエーターと NSAIDs 不耐症に関する研究 谷口正実	19
4. NSAIDs 不耐症の病態機序 —内因性 PGE2 低下と酸化ストレスに関する研究— 谷口正実	23
5. NSAIDs 過敏喘息における好塩基球活性化に関する研究 谷口正実	27
6. 鼻茸手術により、ロイコトリエン産生とアスピリン感受性は低下する 谷口正実	31
7. 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 池澤善郎	35
8. アスピリン喘息の末梢血好酸球の CD11b 発現に影響する因子の研究 榊原博樹	39
9. 発生工学を用いたアスピリン喘息発症機序に関する基礎的研究と病態解明 長瀬隆英	45
10. 好酸球性副鼻腔炎手術後の経過不良例の臨床的および組織学的検討 —長期経過での評価— 春名真一	49
11. アスピリン喘息患者における難治性鼻茸の網羅的蛋白解析 藤枝重治	55
12. 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) 玉利真由美	59
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	65

# I. 総括研究報告

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 国立病院機構相模原病院 外来部長  
(アレルギー科医長・臨床研究センター気管支喘息研究室長併任)

研究要旨：

以下のように、アスピリン喘息、NSAIDs 不耐症の広範囲な領域において、数々の世界的な成果を挙げることができた。今後は、さらにそれぞれの領域で研究を進めると同時に、これらの成果を生かした診断方法、病態診断治療に関する手引きの作成を行う。

1) 疫学、難治化因子：成人喘息 3000 例以上の解析から、その難治化因子やリモデリング因子として、AIA は非常に強い危険因子であることが日本人で初めて確認された（谷口、投稿中）。

2) 診断：AIA の末梢血好酸球はアスピリンの添加により特異的に CD11b の発現が増大し、PGE<sub>2</sub> の減少がトリガーとなることが確認された（榊原）。

3) 病因病態：

①類似動物モデルの解析：発生工学的手法により CysLT<sub>2</sub>-R ノックアウトマウスが作成された。Cys アレルギー性気管支喘息モデルを用いた解析により、LTB<sub>4</sub> 受容体と cysteinyl LT 受容体は、異なる生理活性を示すことが示唆された（長瀬）。

②遺伝子解析：NLRP3 遺伝子の intron 7 に存在する SNP rs4612666 とアスピリン喘息発症との間に有意な関連が認められた（玉利、JACI 2009）。

③脂質メディエーターからの病態解析：

(A) AIA 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大きく関わっていた（谷口、投稿中）。

(B) AIA ではもう一つの抗炎症性 mediator である PGE<sub>2</sub> についても、低下を認めた。以上から AIA における喘息重症化の病態には 抗炎症性 mediator 産生能の全般的な破綻が関与している可能性が示唆された。（谷口 JACI 2010）。

④炎症細胞からの解析：ヒト喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることがはじめて示された（谷口 JACI 2009）。また AIA と非 AIA の比較においては AIA のほうが有意に好塩基球の活性化が少なかった。

4) 鼻茸からの検討：

①鼻茸のプロテオーム解析：61 スポットの発現亢進と 33 スポットの発現低下という、総数 94 スポットの多数の蛋白発現変化が関与していることが示唆された。このことは、アスピリン不耐性の発症機序に関与する遺伝子は多数あることが考えられる。今後このスポットの蛋白同定を行い、機序解明と新しい治療戦略の構築を目指していく（藤枝）。

②好酸球性鼻茸の予後とその関与因子：術後 3 年の経過で AIA が最も再燃率が高かったが、黄ブ菌の検出は有意でなかった。また好酸球だけでなくマスト細胞の増加も確認され、一部はステロイド抵抗因子である Amphiregulin の発現を認めた（春名）。

③鼻茸が U-LTE<sub>4</sub> やアスピリン感受性に及ぼす影響：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（谷口）。

5) 皮疹類似病態：コリン性蕁麻疹患者や原因が明らかでない慢性蕁麻疹患者のうち血液中または汗中の自己抗原に反応する患者において、NSAIDs による増強効果はみられなかった（池澤）。

## 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

### ■春名眞一

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

1)疫学と難治化因子としての NSAIDs 過敏症の位置づけを明らかにする(谷口ら)

2)より浸襲の少ない診断方法の検索(榊原ら)

3)病因病態解明

①類似動物モデルの解析(長瀬ら)

②AIA 患者の遺伝子解析(玉利ら)

③脂質メディエーターからの病態解析(谷口ら)

④炎症細胞からの解析(谷口ら)

4)鼻茸病態からの検討

①鼻茸のプロテオーム解析(藤枝ら)

②好酸球性鼻茸の予後とその関与因子(春名ら)

③鼻茸が U-LTE4 やアスピリン感受性に及ぼす影響(谷口ら)

5)皮疹型類似病態の検討(池澤ら)

6)診断治療指針の作成(全体)

## B. 研究方法

1)疫学、難治化因子:200 余例の成人喘息の臨床成績から、AIA の臨床的な難治化因子、持続的気流閉塞の危険因子としての関与を推計学手法を用いて明らかにする(谷口ら)

2)診断:AIA 患者末梢血から多核白血球を分離し、アスピリンを添加して 37°C で 30 分間インキュベートした後、FITC 標識 CD11b モノクローナ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。

3)病因病態解明:

①類似動物モデルの解析:CysLT2-R を標的としたノックアウトマウスを新規に作成・解析する。さらに、既に関連した LTB<sub>4</sub> 受容体遺伝子改変マウスも用いて、また既に関連した LTB<sub>4</sub> 受容体遺伝子改変マウスも用いて、脂質性メディエーターと気管支喘息(特にアスピリン喘息)との関連について評価・検討を加える。

②遺伝子解析:遺伝子型タイピングは、日本人集団の HapMap database より抽出した *NLRP3* 遺伝子の 15 個の Tag SNP を対象に TaqMan 法を用いて実施した。有意な関連を示した SNP については周辺の新規 SNP の探索後、発症への影響が予想される SNP の機能解析を併せて実施した。

③脂質メディエーターからの病態解析:アスピリン負荷試験にて陽性であった AIA15 名(12 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)

Healthy control (HC) 群 10 名も追加検討した。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・抽出後に測定した。

④炎症細胞からの解析:喘息発作、安定患者、健康者、アスピリン喘息の末梢血好塩基球の CD63、CD69、CD203c の各発現を flow cytometry を用いて測定した。

また、anti-IgE, *Derp1*, IL-3, 15R-MePGD2 の各刺激に対する反応を測定した。

4)鼻茸からの検討:

①アスピリン不耐性症例の手術中に鼻茸組織を採取し、typhoon でプロテオーム解析をし、2 症例間の蛋白レベルでの発現変化のあるスポットを同定した。

②好酸球性鼻茸の予後とその関与因子:AIA と非 AIA、喘息なし副鼻腔炎の3群でその後の経過を検討。

③鼻茸が U-LTE4 やアスピリン感受性に及ぼす影響: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。

5)皮疹類似病態:対象:慢性蕁麻疹患者の皮膚テスト前にアスピリン 500mg を投与し、膨疹形成における影響をみた。誘発試験におけるアスピリンの影響:アスピリン 500mg を前投与して誘発試験をおこない、その症状誘発における影響をみた。

6)診断治療指針の作成:厚生労働省のマニュアルの作成メンバーが今回の班員と同一のため、そのマニュアルを元に作成。

## C. 研究結果・D. 考察

1)疫学、難治化因子:成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが日本人でも確認された。臨床的なりモデリングの危険因子として、喫煙や罹病期間よりもより強い因子として AIA が存在することが判明した。いずれもはじめての報告であり価値があるが、今後この機序を解明する必要がある。

2)診断:AIA の末梢血好酸球はアスピリンの添加により特異的に CD11b の発現が増大する。この現象は、アスピリンによる PGE2 の減少がトリガーとなるが、その背後には PGE2 に拮抗して好酸球の活性化に働く 5-LO 系以外の何らかの要因の関与が推定される。

3)病因病態:

①類似動物モデルの解析:発生工学的手法により CysLT2-R ノックアウトマウスが作成された。CysLT2-R ノックアウトマウスでは胎生致死が認められず、ホモ接合体の生存個体が得られた。また、外表所見上の著明な異常は認められず、発育・成長・生殖も正常と考えられた。アレルギー性気管支喘息モデルを用いた解析により、LTB<sub>4</sub> 受容体と cysteinyl LT 受容体は、異なる生理活性を示すことが示唆された。

②遺伝子解析:*NLRP3* 遺伝子の intron 7 に存在する SNP rs4612666 とアスピリン喘息発症との間に有意な関連が認められた(P=0.018, OR=1.55, 95%CI 1.08-2.24, AIA+BA vs. AIA-BA; P=0.0096, OR=1.60, 95%CI 1.12-2.29, AIA+BA vs. control)。 *NLRP3* 遺伝子多型はその発現量に影響を与え、より強い inflammasome の活性化を通してアスピリン喘息発症に関与する可能性が示唆された。

③脂質メディエーターからの病態解析:

(1)AIA 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大きく関わっている可能性が示唆された。

(2)AIA ではもう一つの抗炎症性 mediator である PGE2 についても、低下を認めた。以上から AIA における喘息重症化の病態には 抗炎症性 mediator 産生能の全般的な破綻が関与している可能性が示唆された。また尿中 *ent*-PGF<sub>2</sub>を用いた新たな酸化ストレスのマーカーで評価した結果、AIA 誘発発作に参加ストレスが関与している可能性が示された。

④炎症細胞からの解析:ヒト喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることがはじめて示された(図左上:JACI 2009 in press)。またAIAと非AIAの比較においては AIA のほうが有意に好塩基球の活性化細胞が少なく、アスピリン誘発時にはさらに減少する可能性が示唆された。これらの結果は少なくとも、ヒト喘息において好塩基球が関与していることを示唆しているが、AIA に関しては今後の症例の集積が必要である。

4)鼻茸からの検討:

①鼻茸のプロテオーム解析:61 スポットの発現亢進と 33 スポットの発現低下という、総数 94 スポットの多数の蛋白発現変化が関与していることが示唆された。このことは、アスピリン不耐性の発症機序に関与する遺伝子は多数あることが考えられる。今後このスポットの蛋白同定を行い、機序解明と新しい治療戦略の構築を目指していく。

②好酸球性鼻茸の予後とその関与因子:術後 3 年の経過で AIA が最も再燃率が高かったが、黄ブ菌の検出は有意でなかった。また好酸球だけ

でなくマスト細胞の増加も確認され、一部はステロイド抵抗因子である Amphiregulin の発現を認めた。

③鼻茸が U-LTE4 やアスピリン感受性に及ぼす影響:安定期の AIA において、鼻茸手術により、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。

5)皮疹類似病態:コリン性蕁麻疹患者や原因が明らかでない慢性蕁麻疹患者のうち血液中または汗中の自己抗原に反応する患者において、NSAIDs による明らかな増強効果はみられなかった。このことは自己免疫性の蕁麻疹では NSAIDs による上記の作用による影響はみられない、または少ないことを示唆するものであった。しかし、今回の検討では症例数が少ないため、今後症例数を増やして検討する必要がある。

6)診断治療指針の作成:厚生労働省のマニュアルの作成メンバーが今回の班員と同一のため、そのマニュアルを元に作成中。

## E. 結論

1)AIA が日本人における成人喘息の難治化とリモデリングの強い危険因子であること初めて証明された。

2)CD11bを用いた試験管内のAIA診断の可能性が見出された。

### 3) 病因病態解明:

①cysLT2 受容体 KO マウスの作成に成功し、その役割の解析が可能となった。

②NLRP3 の遺伝子多型 rs4612666 とアスピリン喘息発症との間に強い相関を認めた。(J Allergy Clin Immunol. 2009 Oct;124(4):779-85.)③AIA には、PGE2 低下とともに新規 LX 代謝産物の低下があることを証明した(JACI 受理)。④ヒト喘息において初めて好塩基球の活性化が生じていることを報告した(JACI 印刷中)

### 4) 鼻茸病態からの検討:

①鼻茸のプロテオーム解析中で多因子が関与していることが示された。

②好酸球性鼻茸において AIA が再燃しやすいことが証明された。

③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。

5)慢性蕁麻疹においては NSAIDs 増強効果は認めない

以上多角的にかつ国際的なレベルでの業績が NSAIDs 不耐症、特にアスピリン喘息に関して得ることができた。今後は、これらの更なる研究の遂行と病因解明、ならびに診断治療指針の作成に臨みたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Higashi N, Mita H, Ono E, Fukutomi Y, Yamaguchi H, Kajiwara K, Tanimoto H, Sekiya K, Akiyama K, and Taniguchi M.

Profile of eicosanoid generation in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis assessed by new biomarkers

J Allergy Clin Immunol 2010

2) Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Kajiwara K, Yamaguchi H, Tatsuno S, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Otomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Miyazaki E, Kumamoto T, and Akiyama K.

CD203c expression on human basophils is associated with asthma exacerbation.

J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 483-9.

3) Ono E, Taniguchi M, Mita H, Fukutomi Y, Higashi N, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K. Increased production of cysteinyl leukotrienes and prostaglandin D2 during human anaphylaxis.

Clin Exp Allergy. 2009 Jan;39(1):72-80.

4) Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Suzuki Y, Shimojo N, Kohno Y, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Nakamura Y, Tamari M.

Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma.

J Allergy Clin Immunol. 2009 Oct;124(4):779-85.e6.



Epub 2009 Sep 19. PubMed PMID: 19767079.M

5) Harada M, Obara K, Hirota T, Yoshimoto T, Hitomi Y, Sakashita M, Doi S, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Fukutomi Y, Nakanishi K, Nakamura Y, Tamari M. A functional polymorphism in IL-18 is associated with severity of bronchial asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2009 Dec 1;180(11):1048-55. Epub 2009 Sep 10. PubMed PMID: 19745201.

6) Tsuburai T, Tsurikisawa N, Tatsuno S, Fukutomi Y, Tanimoto H, Ono E, Oshikata C, Sekiya K, Otomo M, Maeda Y, Taniguchi M, Ikehara K, Akiyama K. Changes in Exhaled Nitric Oxide Measured by Two Offline Methods Predict Improvements in Bronchial Hyperresponsiveness after Inhaled Steroid Therapy in Japanese Adults with Asthma. Allergol Int. 2009 Aug 25;58(4). [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19700930.

7) Ono E, Mita H, Taniguchi M, Higashi N, Hasegawa M, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K. Concentration of 14,15-leukotriene C4 (eoxin C4) in bronchoalveolar lavage fluid. Clin Exp Allergy. 2009 Sep;39(9):1348-52. Epub 2009 Apr 28. PubMed PMID: 19438588.

8) Sekiya K, Sugino K, Hojo T, Ishida F, Sano G, Isobe K, Kimura K, Taniguchi M, Akiyama K, Homma S.

Clinical evaluation of severe asthma attacks requiring tracheal intubation and mechanical ventilation.

Allergol Int. 2009 Jun;58(2):289-94. Epub 2009 Apr 25. PubMed PMID: 19390240.

9) Tsuburai T, Suzuki M, Tsurikisawa N, Ono E, Oshikata C, Taniguchi M, Akiyama K. Use of inhaled fluticasone propionate to control respiratory manifestations of relapsing polychondritis.

Respirology. 2009 Mar;14(2):299-301. Epub 2008 Dec 11. PubMed PMID: 19210647.

10) Taniguchi M. [Measurement of airway hyperresponsiveness and aspirin sensitivity]. Arerugi. 2009 Feb;58(2):87-96. Japanese. PubMed PMID: 19329870.

11) M. Taniguchi, N. Higashi, E. Ono, H. Mita and K. Akiyama Hyperleukotrieneuria in Patients with Allergic and Inflammatory Disease Allergology International,57,313-320,2008

12) E. Ono, H. Mita, M. Taniguchi, N. Higashi, T. Tsuburai, E. Miyazaki, T. Kumamoto and K. Akiyama Comparison of cysteinyl leukotriene concentrations between exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage fluid Clinical and Experimental Allergy,38,1866-1874,2008

- 13) 谷口正実, 東憲孝  
CHAPTER16-B 特殊な喘息 アスピリン喘息  
(NSAIDs 過敏喘息)  
よくわかる気管支喘息—その診療を極める—  
編著 福田 健, pp260-267,  
平成 21 年 11 月 11 日発行
- 14) 谷口正実, 谷本英則  
CHAPTER16-G 特殊な喘息 アレルギー性気管  
支肺アスペルギルス症 (ABPA)  
よくわかる気管支喘息—その診療を極める—  
編著 福田 健, pp293-300,  
平成 21 年 11 月 11 日発行
- 15) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 山口裕礼,  
三田晴久, 秋山一男  
気管支喘息・セミナーアスピリン喘息 (NSAIDs 過  
敏喘息)—メカニズムと対処の実際—  
Medical Practice vol. 26 no 3 437-441, 2009
- 16) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 山口裕礼,  
三田晴久, 秋山一男  
アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) に安全な解熱  
鎮痛薬は?  
呼吸器科, 15 (6) :555-560, 2009
- 17) 東憲孝, 谷口正実  
1 内科領域  
10. Aspirin/NSAIDs 過敏喘息の疫学と病態解明  
の現状は?  
2010-2011 EBM アレルギー疾患の治療, 編集  
秋山一男他, pp47-53, 2009.10.30
- 18) 谷口正実  
1 内科領域
16. アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) の疫学  
と病態機序, 治療法に関する最近の知見は?  
2010-2011 EBM アレルギー疾患の治療, 編集  
秋山一男他, pp82-87, 2009.10.30
- 19) 谷口正実  
免疫の異常 アレルギー  
チーム医療を担う医療人共通のテキスト 病気が  
みえる Vol.6  
免疫・膠原病・感染症 第 1 版,  
編集 医療情報科学研究所, pp32-38, 009.11.20
- 20) 谷口正実  
アナフィラキシー (ショック)  
チーム医療を担う医療人共通のテキスト 病気が  
みえる Vol.6  
免疫・膠原病・感染症 第 1 版, 編集  
医療情報科学研究所, pp39, 2009.11.20
- 21) 谷口正実  
アレルギー性鼻炎  
チーム医療を担う医療人共通のテキスト 病気が  
みえる Vol.6  
免疫・膠原病・感染症 第 1 版,  
編集 医療情報科学研究所, pp40, 2009.11.20
- 22) 谷口正実  
薬物アレルギー / 薬物過敏症  
チーム医療を担う医療人共通のテキスト 病気が  
みえる Vol.6  
免疫・膠原病・感染症 第 1 版,  
編集 医療情報科学研究所, pp42, 2009.11.20
- 23) 福富友馬, 谷口正実, 中村裕之, 秋山一男  
【アレルギー疾患の疫学】成人喘息有症率調査

の現状

アレルギーの臨床(0285-6379)29 巻 7 号

Page594-598(2009.07)

24) 谷口正実

CASE09 鼻茸(鼻ポリープ)手術歴があり夜間の  
咳嗽が持続する女性

New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ

CASE METHOD APPROACH FOR

SUBSPECIALITY TRAINING 8

呼吸器疾患 RESPIRATORY DISEASES pp77-86,

日本医事新報社,

2009 年 6 月 20 日発, 2009

25) 秋山一男, 谷口正実

真菌とアレルギー疾患特に気管支喘息との関わり

日本医真菌学会雑誌(0916-4804)50 巻 2 号

Page123-128(2009.04)

26) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 山口裕礼,  
梶原景一, 三田晴久, 秋山一男

【好酸球性気道炎症】アスピリン喘息における好  
酸球性炎症

臨床免疫・アレルギー科(1881-1930)51 巻 3 号

Page271-276(2009.03)

27) 谷口正実

アレルギー実践講座 気道過敏性検査とアスピリ  
ン負荷試験の実際

アレルギー(0021-4884)58 巻 2 号

Page87-96(2009.02)

28) 谷口正実

特別なアレルギー NSAIDs(アスピリン)不耐症

小児科臨床ピクシス 5 年代別アレルギー疾患へ

の対応, 214-217,

2009 年 2 月 27 日初版第 1 刷発行, 2009

29) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 福富友馬,  
谷本英則, 龍野清香, 押方智也子, 関谷潔史,  
粒来崇博, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川  
真紀, 秋山一男

喘息の疫学分析, 診療ガイドラインの普及と患者  
QOL 成人難治性喘息の病態と治療

IgE practice in asthma 2009 年 2 月 10 日発行 第  
2 巻第 1 号(通巻 4 号) 25-30, 2009

2. 学会発表

1) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 石井豊太,  
三田晴久, 秋山一男

教育セミナー7 One airway, one disease  
ES7-1

成人喘息からみた One airway, one disease, 特に  
好酸球性副鼻腔炎と喘息について

第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会  
2009.6.5 岐阜県

2) 谷口正実

司会 シンポジウム 11 喘息と耳鼻科領域一病態  
と優しい管理一

第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会  
2009.6.6 岐阜県

3) 谷口正実

ワークショップ 5

one airway, one disease の病態と治療

W5-3 NSAIDs 不耐症と One airway, one disease

第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会  
2009.10.30 秋田

4) 谷口正実

ワークショップ 11 アレルギー疾患と脂質メディエーター —最近の知見—

W11-3 ロイコトリエン, リポキシン

第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会  
2009.10.31 秋田

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

NLRP3 遺伝子の多型に基づくアレルギー疾患劇症化の検査方法

玉利真由美、中村祐輔、人見祐基、広田朝光  
2009-173252(平成 21 年 7 月 24 日出願)

(出願準備中 1件)

発明者:栗原裕基、大内尉義、長瀬隆英、  
山口泰弘

発明の名称: 筋ジストロフィー症の病態モデル  
哺乳動物、及びその製造方法

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## II. 分担研究報告

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

日本人成人喘息におけるアスピリン喘息の位置づけ  
—難治化と持続的気流制限への関与に関する研究—

研究代表者 谷口正実 国立病院機構相模原病院 外来部長  
(アレルギー科医長・臨床研究センター気管支喘息研究室長併任)  
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  
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：

喘息型 NSAIDs 不耐症(いわゆるアスピリン喘息(以下 AIA))は 臨床的に半数以上が重症難治性喘息であることが報告されている。この傾向に人種差はなく、欧州米国本邦いずれも同様の傾向であるが、成人喘息全体からみた AIA の位置づけは明らかでなく、どの程度重症化に関与しているかも不明である。今回は AIA が成人喘息の難治化因子や臨床的なリモデリング指標とされる気管支拡張薬吸入後の肺機能低下にどの程度関わっているかを、3000 例以上の成人喘息の背景因子から統計学的手法を用いて検討する。その結果、1.成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが日本人でも確認された(図上)。2. 臨床的な肺機能上での非可逆性変化=リモデリングの危険因子として、喫煙や罹病期間よりも強い因子として AIA が存在することが判明した。

A. 研究目的

喘息型 NSAIDs 不耐症(いわゆるアスピリン喘息(以下 AIA))は 臨床的に半数以上が重症難治性喘息であることが報告されている。この傾向に人種差はなく、欧州米国本邦いずれも同様の傾向であるが、成人喘息全体からみた AIA の位置づけは明らかでなく、どの程度重症化に関与しているかも不明である。今回は AIA が成人喘息の難治化因子や臨床的なリモデリング指標とされる気管支拡張薬吸入後の肺機能低下にどの程度関わっているかを、多数例の成人喘息の背景因子から統計学的手法を用いて検討する。

が判明している 2012 例を対象とした。

2.方法：

①難治化因子:step4 の治療をしても週に1回以上の喘息症状が持続する症例を難治性喘息と定義。難治性喘息とそれ以外の喘息症例の背景因子を比較する。

②持続性気流閉塞群(PAFL; persistent airflow limitation)ベネトリン0.5mL 吸入 30 分後の FEV1/FVC が 70%未満のもの

非持続性気流閉塞群(NPAFL; non persistent airflow limitation)・・・ベネトリン0.5mL 吸入 30 分後の FEV1/FVC が 70%以上のもの

PAFL と NPAFL の両者の背景因子の違いを、多重ロジスティック回帰分析で検討し、AIA の関与を検討した。

B. 研究方法

1.対象：

国立病院機構相模原病院にて通院中の 2112 例の成人喘息間患者のうち JGL による重症度分類

C. 研究結果

1.成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIAは強い難治化因子であることが日本人でも確認された(図1)。

2. 臨床的な肺機能上での非可逆性変化＝リモデリングの危険因子として、喫煙や罹病期間よりも強い因子としてAIAが存在することが判明した(図2)。

<図1>

性別・年齢階級別の喘息難治化因子(adjusted odds ratio (95% CIs))

	男性			女性		
	青壮年期 15-44歳 N=140	中年期 45-64歳 N=136	高年期 65歳- N=140	青壮年期 15-44歳 N=216	中年期 45-64歳 N=234	高年期 65歳- N=196
罹病年数 (10年ごと)	3.08 (1.33-7.13)	1.65 (1.20-2.27)	1.41 (1.12-1.76)	1.81 (1.17-2.81)	1.72 (1.29-2.30)	1.42 (1.12-1.80)
AIA	-	<b>3.48</b> (0.79-15.40)	<b>6.03</b> (1.02-35.67)	-	<b>6.14</b> (1.55-24.44)	<b>3.54</b> (0.88-14.24)
BMI						
-18.5	4.36 (0.48-39.91)	1.48 (0.13-16.40)	0.46 (0.08-2.76)	0.50 (0.06-4.26)	0.88 (0.10-8.06)	<b>3.75</b> (1.18-11.91)
18.5-25	1	1	1	1	1	1
25-30	0.18 (0.01-2.41)	1.91 (0.71-5.14)	0.57 (0.21-1.55)	0.37 (0.04-3.17)	0.36 (0.07-1.88)	<b>3.64</b> (1.50-8.84)
30-	1.19 (0.09-15.27)	0.40 (0.04-4.18)	0.01 (0.00-10 <sup>ns</sup> )	2.40 (0.40-14.36)	3.56 (0.75-16.89)	<b>4.43</b> (0.86-22.80)
Smoking						
Nonsmoker	1	1	1	1	1	1
Past smoker	2.61 (0.42-16.26)	<b>3.05</b> (0.86-10.83)	1.48 (0.63-3.51)	<b>3.50</b> (1.01-12.11)	0.82 (0.21-3.24)	0.92 (0.27-3.08)
Current smoker	0.23 (0.02-2.22)	4.20 (1.01-17.51)	1.90 (0.57-6.33)	2.22 (0.62-7.99)	1.98 (0.55-7.21)	1.18 (0.27-5.22)

赤字・・・P<0.05 太字・・・P<0.10 Multivariate logistic regression

<図2>

成人喘息508例における持続的気流閉塞のリスクファクター 多重ロジスティック回帰

	OR (95% CIs)	P value
年齢 (10歳ごと)	1.65 (1.41-1.95)	<0.001
性別		
male	1	n.s.
Female	<b>0.79 (0.47-1.33)</b>	
罹病年数(10年ごと)	1.47 (1.25-1.72)	<0.001
Comorbidity		
NSAIDs intolerance		0.048
なし	1	
あり	5.9 (1.37-25.56)	0.017
不明	<b>1.45 (0.51-4.10)</b>	n.s.
AD		n.s.
なし	1	
あり	1.62 (0.64-4.06)	n.s.
不明	<b>2.23 (0.62-8.28)</b>	n.s.
AR		n.s.
なし	1	
あり	0.61 (0.36-1.01)	0.056
不明	<b>0.86 (0.24-3.11)</b>	n.s.
Smoking habits		0.007
Nonsmoker	1	
Past smoker	2.10 (1.15-3.86)	0.016
Current smoker	2.48 (1.33-4.62)	0.004

#### D. 考察

成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIAは強い難治化因子であることが日本人でも確認された。臨床的なりモデリングの危険因子として、喫煙や罹病期間よりもより強い因子として AIA が存在することが判明した。いずれもはじめての成績であり、非常に価値が高いと考える。今後は、この機序を明らかにする必要がある。

#### E. 結論

NSAID s 過敏は中年以降の喘息症例における重要な難治化因子である。また NSAID s 過敏の合併は非可逆性気流閉塞の独立した最も強い危険因子であることが明らかとなった。今後は、病態との関連を検討する予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

「総括研究報告書」

研究発表 1. 論文発表参照のこと

##### 2. 学会発表

「総括研究報告書」

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



NSAIDs 過敏喘息と気道リモデリングに関する研究

研究代表者 谷口正実 国立病院機構相模原病院 外来部長  
(アレルギー科医長・臨床研究センター気管支喘息研究室長兼任)  
研究協力者 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  
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  
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

研究要旨：

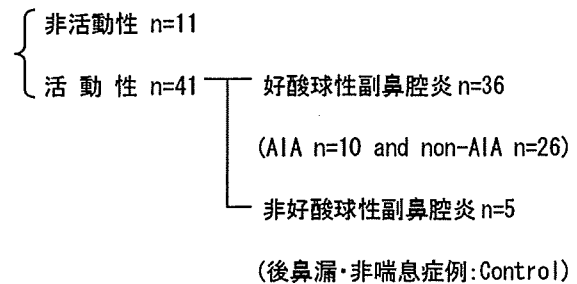
アスピリン喘息は、肺機能的に、臨床的にリモデリング指標が強く現れることを今回の別の疫学横断解析で証明した。この成果が、病理組織学的にも上気道で証明できるかを検討した。その結果、副鼻腔組織の基底膜下肥厚と好酸球浸潤が、AIA が非 AIA に比し、有意に強いことが確認された。この成果は国内外で初の成果であるが、今後の症例集積とさらなる機序の検討を要する。

A. 研究目的

喘息型 NSAIDs 不耐症（いわゆるアスピリン喘息（以下 AIA）は 喘息の罹病期間が比較的短いにもかかわらず、下気道は不可逆的気道閉塞状態（臨床的リモデリング）を示すこと、鼻茸・好酸球性副鼻腔炎が喘息症状やアスピリン過敏体質の難治化に深く関与していることを初年度にまとめた。この知見は欧米の大規模な疫学研究とも合致する。鼻茸・好酸球性副鼻腔炎は、アスピリン三徴の 1 つで 高頻度（90%以上）に AIA に合併し、同調して増悪することが多い（いわゆる、one airway disease）。今回、上気道における気道リモデリングの程度を手術検体の病理組織から定性的に評価し、上・下気道の気道リモデリングの関連性を検証する

B. 研究方法

1. 国立病院機構相模原病院にて治療目的にて内視鏡的副鼻腔手術(ESS)が施行された患者のうち、ESS 術前に診断未確診で、気道可逆性試験を施行した 52 例を対象とした。



2. AIA, non-AIA, Control の 3 群間の臨床安定期の  $\beta$  2 刺激薬吸入前後のスパイロメトリーデータを統計解析した。

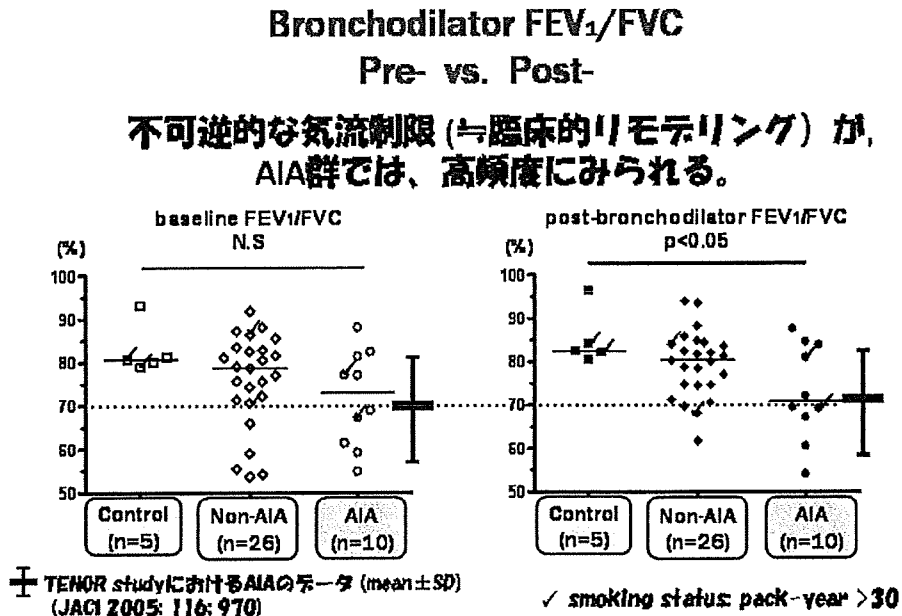
3. 副鼻腔組織標本を、1. 有意な好酸球性細胞浸潤の評価（mild, moderate, severe の 3 段階評価）および基底膜の肥厚像（normal to mild, moderate, severe の 3 段階評価）で評価、AIA 群と non-AIA 群の 2 群間で統計解析した。なお、同一患者から複数の検体が提出された場合は、最も好酸球浸潤の程度が高度な標本での各評価を用いた。

C. 研究結果

1. AIA 群では、他群と比較して、post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC は有意に低値であった(p<0.05)。喫煙歴など気道リモデリングに関係する他の因子の関与は認めなかった(図1)。

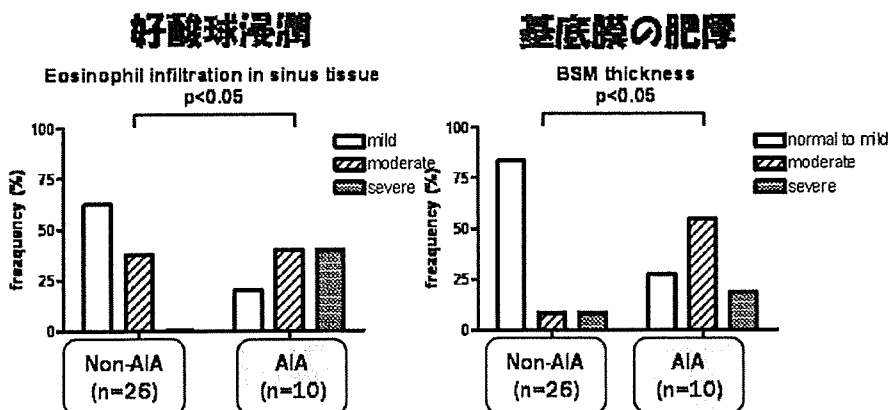
2. 副鼻腔組織においても、AIA 群では、non-AIA 群と比較しても好酸球浸潤や基底膜肥厚がより高度である(p<0.05)ことが示された(図2)。

<図 1>



<図 2>

**AIA群では、副鼻腔組織においても 下気道同様、  
好酸球浸潤やリモデリング変化が強い**



## D. 考察

AIA 群では、欧米の疫学研究結果と同様、下気道における不可逆的な気流制限、すなわち臨床的リモデリングが高頻度にみられ、かつ、高度のリモデリングの存在が確認された。同時に、上気道においても好酸球性炎症を介し高度の基底膜肥厚像を来すことが明らかとなった。興味深いことに、AIA は年齢が比較的若いにも関わらず (AIA vs ATA; 49.4 歳 vs 53.1 歳)、上・下気道の気道リモデリングが高度であり、AIA の病態に早期にリモデリングが進行する分子細胞学的機序が存在する可能性が示唆された。

## E. 結論

NSAIDs 過敏喘息は、鼻茸・好酸球性副鼻腔炎、非アトピー体質など成人発症喘息の難治化病態を併せ持ち、罹病期間が短期間でも不可逆的気道閉塞(臨床的リモデリング)を来すなど、従来の定説とは幾分異なる側面がある。従って、我々は、成人発症喘息の難治化病態の最適な疾患モデルと考えている。次年度、副鼻腔組織を用いて、アレルギー炎症の難治化に関わる分子細胞学的因子の解明を行う予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

「総括研究報告書」

研究発表 1. 論文発表参照のこと

### 2. 学会発表

「総括研究報告書」

研究発表 2. 学会発表参照のこと

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（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

抗炎症メディエーターと NSAIDs 不耐症に関する研究

研究代表者 谷口正実 国立病院機構相模原病院 外来部長  
(アレルギー科医長・臨床研究センター気管支喘息研究室長兼任)  
研究協力者 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  
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

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 Lipoxin/15-epi-Lipoxin (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と密接にかかわることが、喀痰・気管支肺胞洗浄液を用いた検討により報告されている。しかし、全身での検討や、アスピリン喘息での報告はない。今回、尿中の新規 LXs 誘導体を同定し、測定した結果:AIA 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大きく関わっている可能性が示唆された。LX/15epi-LX は従来の報告のとおり、気管支喘息の好酸球性炎症に対して抗炎症作用を示す可能性が本研究でも示された。

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 Lipoxin/15-epi-Lipoxin (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と密接にかかわることが、喀痰・気管支肺胞洗浄液を用いた検討により報告されている。初年度、喘息型 NSAIDs 不耐症(いわゆるアスピリン喘息(以下 AIA)群は、有意な LX 合成能の低下が示唆された。今回、さらに症例を増やし、検討を行った。

照群として 非 AIA(ATA)患者 16 名(うち重症持続型は 8 名)Healthy control (HC)群 10 名も追加検討した。

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。

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 (NeogenI)

B. 研究方法

1)国立病院機構 相模原病院アレルギー科受診患者のうち、アスピリン負荷試験にて陽性であった AIA15 名(12 例、重症持続型)を対象とした。対

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、感度の面で尿のバイオマーカーとして有用である。