

D. 考察

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(別報告)。しかし、そのエイコサノイドインバランスの根底に抗炎症作用の強い PGE2 産生低下が関与していることが示された。今後は、この機序がいかにして生じているかを明らかにし、病態の解明に取り組みたい。

E. 結論

アスピリン喘息では全身的に PGE2 産生が低下していることが初めて証明できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「総括研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

2. 学会発表

「総括研究報告書」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照のこと

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（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 過敏喘息における好塩基球

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 小野恵美子 ハーバード大学 研究員
東 憲孝 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 特別研究員
梶原景一 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室
研究員
三田晴久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室
研究員

研究要旨：

われわれは一般喘息において発作時に好塩基球の活性化を初めて証明した（JACI2010 小野恵美子ら）一方、アスピリン喘息は著明な Cys-LTs 産生亢進を示す病態でありながら、その産生源でありうる好塩基球の関与は全く不明であった。今回はアスピリン喘息における好塩基球の関与を証明することを目的とした。その結果、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（Ono et al. JACI 2010）。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、さらにむしろアスピリン喘息では好塩基球活性化が抑制されている可能性を示唆している。

A. 研究目的

ヒト喘息において、好酸球や肥満細胞の活性化を中心としたアレルギー性炎症は広く研究され多くの確証が得られている。その一方で、末梢血中の好塩基球は、その重要性が以前から指摘されながらも、その役割はほとんど不明であった。すでに好塩基球はマスト細胞と並んでメディエーターの主要産生細胞であることが動物モデルにて報告されており、またヒトにおいては、喘息死剖検標本での好塩基球の気道への浸潤が報告されている。われわれは一般喘息において発作時に好塩基球の活性化を初めて証明した（JACI2010 小野恵美子ら）一方、アスピリン喘息は著明な Cys-LTs 産生亢進を示す病態でありながら、その産生源でありうる好

塩基球の関与は全く不明であった。今回はアスピリン喘息における好塩基球の関与を証明することを目的とした。

B. 研究方法

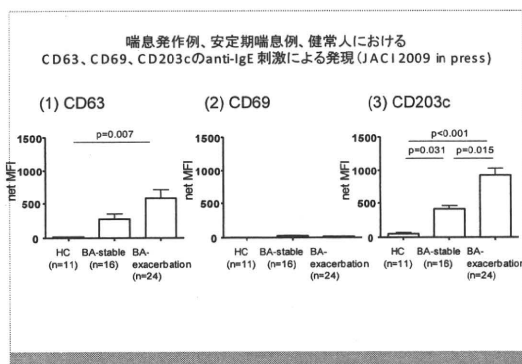
1) 国立病院機構相模原病院アレルギー科受診患者から、①喘息発作患者 24 例。安定喘息患者 16 例、健常者 11 例。②アスピリン喘息 14 例も追加検討した。（安定期と負荷時）。
2) 方法：末梢血好塩基球の CD63、CD69、CD203c の各発現を flow cytometry を用いて測定した。また、anti-IgE, *Derp1*, IL-3, 15R-MePGD2 の各刺激に対する反応を測定した。

(倫理面への配慮)

- ・ 倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報保護に努める。
- ・ 患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

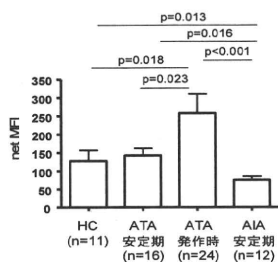
C. 研究結果

すでに JACI2010 に掲載されたとおり、アスピリン喘息では ATA やアナフィラキシー患者の病的期の状態より、有意に PGE2 産生が低下していた。



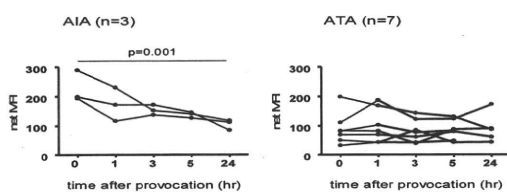
- 図 1 -

AIA 患者、ATA 患者、健康人における CD203c 発現の比較



- 図 2 -

アスピリン負荷試験時の CD203c 発現の推移



- 図 3 -

D. 考察

今回の検討で、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 1: JACI 2010)。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 (図 2)、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 (図 3)。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、さらにアスピリン喘息では好塩基球活性化が抑制されている可能性を示唆しているが、特に後者の AIA に関しては今後の症例の集積が必要である。

E. 結論

- 1) ヒト喘息において安定期と発作時の好塩基球の活性化をはじめて証明した (JACI 2010)
- 2) AIA では、好塩基球活性化がむしろ抑制され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

「総括研究報告書」

- G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

2. 学会発表

「総括研究報告書」

- G. 研究発表 2. 学会発表 参照のこと

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（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 過敏反応におけるマスト細胞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 東 憲孝 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 特別研究員
三田晴久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室
研究員
山口裕礼 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科 医師
梶原景一 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室
研究員

研究要旨：

我々は過去に、アスピリン喘息におけるアスピリン誘発反応には、好酸球活性は生じないが、マスト細胞活性化が生じることを証明し報告してきた (CEA2003, 2004, Allergy 2004 etc)。しかし、マスト細胞活性化の旧来の指標の増加はわずかであり、本当にマスト細胞活性化が生じているかは十分に解明されていなかった。我々は新規マスト細胞活性化指標である 2,3-dinor-9・11・PGF2 測定系をまず確立し、その変動をアスピリン喘息反応において検討した。その結果、旧来の指標以上に新規指標は増加し、その増加と U-LTE4 は強く相関し、アスピリン喘息におけるマスト細胞活性化が証明された。これらの成績は国際的にも初めてであり、AIA 機序の本質にせまる今後の研究の一助となる。

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 COX-1 阻害を有するすべての NSAIDs 投与により、気道収縮反応を誘発する。その反応の主役はマスト細胞と考えられているが、十分な証拠は得られていない。

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、病歴から AIA が疑われた 18 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、AIA10 名と非 AIA8 名であった。アナフィラキシー (AN) 発作群 8 名も同様に検討した

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 PGF2・・・・ent-PGF2・について EIA にて測定した。

(倫理面への配慮)

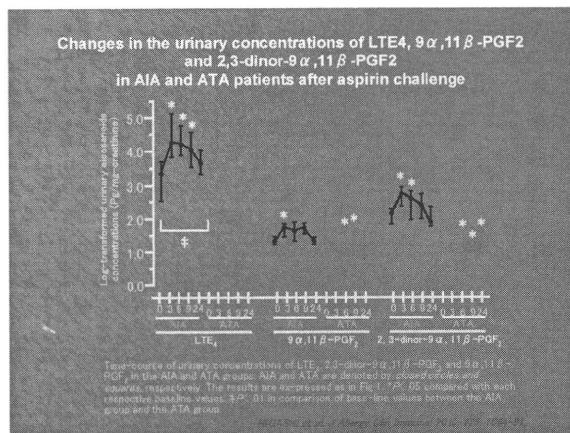
・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報保護に努める。
・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C. 研究結果

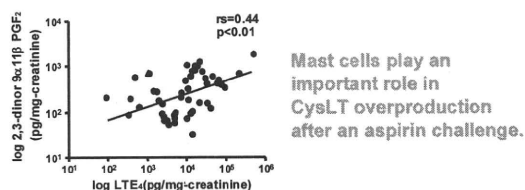
1) AIA 群においては、2,3-dinor-9・11・PGF2 (新規マスト細胞活性化指標で PGD2 代謝産物) が著増することが判明した。

2) AIA 群も AN 発作群も尿中 LTE4 や尿中 PGD2

代謝産物には有意な正の相関が見られたが、その相関パターンは明らかに異なっていた。



Significant correlations between urinary LTE4 and PGD2 metabolites during an aspirin challenge in AIA patients



Higashi N. et al. JACI 2010

D. 考察

アスピリン喘息では、アスピリン誘発時にマスト細胞が活性化し、CysLTs 産生の主役で有ることが証明された。さらに同様の反応を示すアナフィラキシーとは、病態が異なることが証明された。

E. 結論

アスピリン喘息において、新規バイオマーカーによる検討で、アスピリン過敏反応ではマスト細胞が強く関与してい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

「総括研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

2. 学会発表

「総括研究報告書」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照のこと

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（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

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と組織学的解析

研究分担者 藤 枝 重 治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
研究協力者 鈴 木 弟 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
田 中 幸 枝 福井大学医学部分子生命化学 助教
春 名 眞 一 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授
月 館 利 治 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師

研究要旨：

アスピリン喘息は、鼻茸を高率に合併する。この鼻茸は内視鏡手術などを行ってもすぐに再発し、難治性であるが、ステロイドには反応が良い。しかしステロイド投与を中止すると再発する特徴を持つ。我々は、このアスピリン喘息に伴う鼻茸と慢性副鼻腔炎の一般的鼻茸を網羅的蛋白解析法で比較検討した。その結果アスピリン喘息症例で慢性副鼻腔炎に比べ2倍以上発現が亢進したのは61蛋白（うち5倍以上は9蛋白、10倍以上は3蛋白）であった。

そこでアスピリン喘息症例で発現が亢進し、同定しえた蛋白 Eosinophil lysophospholipase と Protein-X（特許申請のため仮称）を実際の鼻茸からの組織切片を用いて免疫組織化学を行った。その結果、ともに陽性細胞数と好酸球数とには有意な正の相関を認めた。アスピリン喘息症例と非喘息群で比較すると浸潤している好酸球数が両群間で有意差があるので、両因子の陽性細胞数にも有意な差を認めた。しかし Eosinophil lysophospholipase は好酸球のみで陽性であったが、Protein-X は好塩基球など他の細胞でも陽性細胞が認められた。また鼻茸再発例では、Protein-X が有意に高値であった。以上から Protein-X は、好酸球と他の浸潤細胞に発現し、アスピリン喘息に伴う鼻茸に形成に関与する特異的蛋白の可能性が示唆された。

A. 研究目的

アスピリン喘息患者は約 70 %が鼻茸を合併しており、鼻副鼻腔手術を行っても鼻茸の再発する割合が通常の慢性副鼻腔炎に比べて有意に高い。組織学的にみると副鼻腔炎症例の鼻茸組織よりアスピリン喘息症例の鼻茸の方が好酸球の浸潤が有意に増加しており、好酸球が重要な役割を担っていることが示唆されている。しかしアスピリン不耐性でどうしても鼻茸ができるのか、どうしても再発しやすいのかは、全くわかっていない。

そこで一度に大量の情報が得られ、かつ予想

もつかない因子を見つけることができる網羅的蛋白解析法を用いて、アスピリン喘息の鼻茸と慢性副鼻腔炎の鼻茸を比較検討した。その結果、アスピリン喘息症例で慢性副鼻腔炎に比べ2倍以上発現が亢進したのは61スポット（うち5倍以上は9スポット、10倍以上は3スポット）を見出した。逆に、アスピリン喘息症例で0.5倍以下に発現が低下していたのは33スポット（うち0.2以下は5スポット、0.1以下は2スポット）であった。

今回発現が亢進していたスポットの内、蛋白を同定しえた2つの蛋白に焦点をあて検討した。

一つはすでに好酸球に含まれていることが以前から知られている Eosinophil lysophospholipase であり、もう一つは Protein-X (特許申請のため仮称)である。両蛋白に対する抗体を用いて免疫組織化学で検討した。

B. 研究方法

アスピリン喘息患者の鼻茸 8 例 (平均年齢 52.75 歳、男 3 例、女 5 例) とアスピリン耐性かつ慢性副鼻腔炎患者鼻茸 8 例 (平均年齢 41.62 歳、男 5 例、女 3 例) においてプロテオーム解析を行った結果、アスピリン喘息患者で有意に発現が亢進する Eosinophil lysophospholipase と Protein-X を見出した。Eosinophil lysophospholipase は慢性副鼻腔炎の比較して 9.9 倍の発現であり、Protein-X は 2.7 倍の発現であった。

手術にて鼻茸組織が永久病理標本としてブロック保存されている症例 (慢性副鼻腔炎鼻茸 24 例、アスピリン喘息鼻茸 8 例) において、薄切切片を作製し抗 Eosinophil lysophospholipase 抗体、抗 Protein-X 抗体を一次抗体として酵素抗体法を用いて免疫染色した。測定方法として、40 倍視野 3 ヶ所での陽性細胞数の平均をカウントした。さらに、それぞれの症例の H-E 染色切片で、同様に 40 倍視野 3 ヶ所での好酸球数の平均をカウントした。これらの症例で、好酸球とそれぞれの陽性細胞との相関関係、アスピリン喘息群、非喘息群での両蛋白の発現差、鼻茸再発の有無による発現差を検討した。

(倫理面への配慮)

「慢性好酸球性炎症疾患の網羅的遺伝子解析と網羅的蛋白解析に関する研究」、「慢性副鼻腔炎に関する疫学調査と遺伝子解析研究」の題名で福井大学医学部倫理委員会の承認を受け、本研究を行った。またデータシートを作成は、個人を特定できる情報を削り、代わりに新しく符号を付けた。血清・血球の使用に関しては、実験に使用することを患者に十分説明し、文書で同意を得た。試料や診療記録は、分析する前に住所、氏名、生年月日などの個人を特定できる情報を削り、代わりに新しく符号を付け、どこの誰の試料かがわからないようにした上で厳重に保管し、研究に使用した。

C. 研究結果

Eosinophil lysophospholipase と Protein-X ともにアスピリン喘息群、非喘息群で発現が認められた。両蛋白ともに、鼻茸組織中の浸潤細胞の細胞質に発現していることが同定できた。Eosinophil lysophospholipase 陽性細胞数と Protein-X 陽性細胞数は、ともに好酸球細胞数と強い相関関係を認めた ($P < 0.0001$)。これらの相関は、好酸球細胞数が増加するほど、両陽性細胞数が増加する正の相関であった。アスピリン喘息群と非喘息群とで比較すると、アスピリン喘息群で有意に Eosinophil lysophospholipase と Protein-X ともに陽性細胞数が多かった ($p < 0.05$)。これまで示唆されているように、好酸球陽性細胞数もアスピリン喘息群で有意に高かった ($p < 0.05$)。そのためアスピリン喘息群において両蛋白陽性細胞数が多いと考えられた。しかしアスピリン喘息群において Eosinophil

lysophospholipase 陽性細胞は、ほとんどが好酸球であったが、Protein-Xは好酸球以外の浸潤細胞も陽性であった。陽性細胞は単核球であった。非喘息群においてはProtein-X陽性細胞は、ほとんどが好酸球であった。

手術後における鼻茸の再発の有無とProtein-X陽性細胞数との検討では、再発の有無が確実に経過フォローできている症例では、Protein-X陽性細胞数が多いほど再発していた。

D. 考察

これまでアスピリン喘息の発症機序として、アラキドン酸経路異常が考えられており、アスピリン喘息症例における鼻茸中にも、アラキドン酸経路に働く15-HETE(15-hydroxy eicosatetraenoic)が過剰に存在するとされた。またストレスがかかるということで、HSP70(heat shock protein 70)の発現亢進なども報告されていた。しかし、今回我々の解析では、Protein-Xが有意にアスピリン喘息鼻茸で発現上昇していることが示唆された。この蛋白は、好酸球の数と正の相関関係をもっており、連続切片により、免疫染色とH-E染色の比較で、好酸球の細胞質に発現を認めた。また好酸球以外の浸潤細胞にも発現が認められた。

Eosinophil lysophospholipase は別名Charcot-Leyden crystalsと呼ばれ、好酸球に特異的に存在する蛋白とされてきた。そのため今回Protein-Xの存在部位の対照として用いた。

これらより、Protein-Xは浸潤細胞の機能発現において重要な役割を担っており、難治性鼻茸

発症に関わっている可能性が高いと考えられる。

E. 結論

アスピリン不耐性症例と耐性症例の鼻茸成因機序解明に蛋白レベルでの網羅的解析ができるプロテオーム解析は非常に有用である。今回の結果をもとに、他のスポット解析で蛋白同定、その発現部位同定、機能、他のpHレンジでの検討などが必要であり、現在検討及び解析中である。今回同定できたProtein-Xについては、*in vitro*で細胞株を用いて現在その機能を解析中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada T, Lizhong S, Takahashi N, Kubo S, Narita N, Suzuki D, Takabayashi T, Kimura Y, Fujieda S.: Poly(I:C) induces BLYS-expression of airway fibroblasts through phosphatidylinositol 3-kinase. Cytokine. 2010, 50:163-9.
- 2) Yamamoto H, Yamada T, Takabayashi T, Sunaga H, Oh M, Narita N, Kojima A, Fujieda S.: Platelet derived endothelial cell growth factor/Thymidine phosphorylase enhanced human IgE production. Allergol Int. 2011 in press.

- 3) Matsumoto Y, Noguchi E, Imoto Y, Nanatsue K, Takeshita K, Shibasaki M, Arinami T, Fujieda S.: Upregulation of IL17RB during Natural Allergen Exposure in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. *Allergol Int.* 2011 in press.
- 4) Higashino M, Takabayashi T, Takahashi N, Okamoto M, Narita N, Kojima A, Hyo S, Kawata R, Takenaka H, Fujieda S.: Interleukin-19 downregulates Interleukin-4- induced eotaxin production in human nasal fibroblasts. *Allergol Int.* 2011 in press.
- 5) Yonekura S, Okamoto Y, Yamasaki K, Horiguchi S, Hanazawa T, Matsune S, Kurono Y, Yamada T, Fujieda S, Okano M, Okubo K.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Ten-Cha (*Rubus suavissimus*) on house dust mite allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx.* 2011 in press.
- 6) Imoto Y, Kojima A, Osawa Y, Sunaga H, Fujieda S.: Cough reflex induced by capsaicin inhalation in patients with dysphagia. *Acta Otolaryngol.* 2011, 131(1):96-100.
- 7) Yamamoto H, Yamada T, Kubo S, Osawa Y, Kimura Y, Oh M, Susuki D, Takabayashi T, Okamoto M, Fujieda S.: Efficacy of oral olopatadine hydrochloride for the treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy Asthma Proc.* 2010. 31(4):296- 303.
- 8) Makino Y, Noguchi E, Takahashi N, Matsumoto Y, Kubo S, Yamada T, Imoto Y, Ito Y, Osawa Y, Shibasaki M, Uchida K, Meno K, Suzuki H, Okubo K, Arinami T, Fujieda S. Apolipoprotein A-IV is a candidate target molecule for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010, 126(6):1163-9. e5.
- 9) Takabayashi T, Xie MJ, Takeuchi S, Kawasaki M, Yagi H, Okamoto M, Tariqur RM, Malik F, Kuroda K, Kubota C, Fujieda S, Nagano T, Sato M.: LL5beta directs the translocation of filamin A and SHIP2 to sites of phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate (PtdIns(3,4,5)P3) accumulation, and PtdIns(3,4,5)P3 localization is mutually modified by co-recruited SHIP2. *J Biol Chem.* 2010:285:16155-65.
- 10) Imoto Y, Enomoto H, Fujieda S, Okamoto M, Sakashita M, Susuki D, Okada M, Hirota T, Tamari M, Ebe K, Arinami T, Noguchi E.: S2554X mutation in the filaggrin gene is associated with allergen sensitization in the Japanese population. *J Allergy Clin Immunol.* 2010, 125:498-500.
- 11) Sakashita M, Hirota T, Harada M, Nakamichi R, Tsunoda T, Osawa Y, Kojima A, Okamoto M, Suzuki D, Kubo S, Imoto Y, Nakamura Y, Tamari M, Fujieda S.: Prevalence of allergic rhinitis sensitization to common aeroallergens in a Japanese

population. Int Arch Allergy Immunol. 2010, 151:255-61.

2. 実用新案登録

なし

12) Kimura Y, Sugimoto C, Takabayashi T, Tanaka T, Kojima A, Narita N, Fujieda S.: Bax-gene transfer enhances apoptosis by steroid treatment in human nasal fibroblasts. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010, 267:61-6.

3. その他

なし

2. 学会発表

1) 鈴木弟, 田中幸枝, 月舘利治, 扇和弘, 伊藤有未, 山田武千代, 春名眞一, 藤枝重治: アスピリン喘息および非喘息における鼻茸中蛋白発現の違い. 第 111 回日本耳鼻咽喉科総会 2010.5. 仙台

2) 鈴木弟, 田中幸枝, 月舘利治, 坂下雅文, 山本英之, 山田武千代, 春名眞一, 藤枝重治: アスピリン喘息における鼻茸のプロテオーム解析
第 49 回 日本鼻科学会総会 2010.8. 札幌

3) 鈴木弟, 田中幸枝, 月舘利治, 伊藤有未, 能美希, 児玉悟, 鈴木正志, 山田武千代, 出原賢治, 春名眞一, 藤枝重治: 鼻茸の病態・最近の知見から-当科での検討を中心に- アスピリン不耐症・難治性喘息研究会 2010.11. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

アスピリン喘息における分子標的治療

(出願予定)

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

好酸球性副鼻腔炎再手術例の臨床的および組織学的検討

研究分担者 春名 眞一 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授
研究協力者 月館 利治 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師
吉川 衛 東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 講師
相良 博典 獨協医科大学越谷呼吸器内科 教授

研究要旨：

好酸球性副鼻腔炎には、アスピリン喘息(AIA)、非アトピー喘息(ATA)が大多数を占め、治療にて改善してもしばしば再燃する難治性疾患と位置される。とくに、内視鏡下鼻内副鼻腔手術をしても根治性を得られず、再手術しなければならない場合も少なくない。そこで、好酸球性副鼻腔炎再手術例での術後経過を臨床的に検討し、かつ手術時採取した組織を用いた組織学的検討を行い、再手術することの意義を考察する。

再手術例を AIAsinusitis、ATAsinusitis と喘息合併なし副鼻腔炎(sinusitis)の3群に分類し、術後1年以上で、内視鏡所見、CT画像、自覚症状を評価した。また Peakflow 値、気道過敏性と呼気中 NO 濃度を計測する。手術時に採取した鼻ポリープあるいは副鼻腔粘膜中の好酸球、肥満細胞数をカウントする。3群の中で組織中での IgE、Amphiregulin、LT と、副鼻腔鼻汁中での IgE を免疫染色し、比較する。また鼻茸中の LT 濃度を測定する。

AIAsinusitis 15 例、ATAsinusitis 12 例、 sinusitis without asthma 5 例で術後、1年以上経過で、内視鏡篩骨洞所見で3群とも経過は良好で、CT画像でも同様であった。手術前後で気道過敏性と呼気中 NO 濃度も有意に改善が認められた。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。cysLT 1,2 receptor の染色でも同様であった。さらに組織中の cysLTs 濃度は AIAsinusitis と ATAsinusitis で有意に増加が認められた。

好酸球性副鼻腔炎再燃例の術後1年以上で副鼻腔所見の著明な改善が維持され、下気道にも良好な効果を及ぼした。組織学的に好酸球、LT や肥満細胞などの炎症の中心的エフェクター細胞の除去と術後のステロイド点鼻と抗 LT 薬によると考えられ、手術の意義が認められた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎にはアスピリン喘息(AIA)、非アトピー喘息(ATA)の合併した副鼻腔炎が大多数を占める。これらの副鼻腔炎は従来の化膿性副鼻腔炎と異なる以下の臨床像がある。

好酸球性副鼻腔炎の診断基準（案）

絶対条件

- ・成人発症
- ・両側性副鼻腔病変
- ・CT 所見で上顎洞より篩骨洞の陰影が優位
- ・主訴の中に嗅覚障害がある

- ・内視鏡鼻内所見で上中鼻道、上中鼻甲介に鼻ポリープを認める
- ・血中好酸球数6% (300個/ μ l) 以上あるいは副鼻腔組織中好酸球数100個以上で好酸球優位

付帯条件

- ・ステロイド薬、とくに経口ステロイド薬が臨床所見の改善に有効
- ・気管支喘息、アスピリン喘息を合併する*4
- ・内視鏡下鼻内副鼻腔手術後に経過不良を呈する
- ・マクロライド療法の効果は不明
- ・粘稠性分泌物が認められる

好酸球性副鼻腔炎では、治療にて改善が認められても、数年度にはしばしば再燃する可能性があり、難治性副鼻腔炎と位置される。とくに、内視鏡下鼻内副鼻腔手術をしても根治性を得られず、再手術しなければならない場合も少なくない。そのなかでもAIAに合併した副鼻腔炎(AIASinusitis)では、再燃の割合が高く、経口ステロイドに依存し、治療に困難を伴う。しかし、再手術をしても再度再燃する可能性があるわけで、再手術することに疑問視する意見もある。しかし、AIAそこで、好酸球性副鼻腔炎再手術例での術後経過を臨床的に検討し、かつ手術時採取した組織を用いた組織学的検討を行い、再手術することの意義を考察する。

B. 研究方法

再手術例をAIAsinusitis、ATA sinusitisと喘息合併なし副鼻腔炎(sinusitis)の3群に分類

し、後治療として、約1ヶ月間経口ステロイド薬をセレスタミン®2T/日あるいはプレドニン®10mg/日から漸減して投与する。その後、生理食塩水で鼻洗浄を2回/日と鼻洗浄後の点鼻ステロイド(リンデロン®、リノコート®)と抗LT薬を用いた。術後1年以上の症例の臨床的評価した。術前後の内視鏡下鼻内所見、CT画像、自覚症状(鼻閉、鼻漏、嗅覚障害)で確認する。これらの評価をHarunaら分類で評価する(Haruna S, et al. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. *Rhinology* 47:66-71, 2009.)。すなわち、内視鏡所見は中鼻道にポリープなし(N0)、単発性ポリープあり(N1)、中鼻道・嗅裂に多発性ポリープあり(N2)、鼻腔充満ポリープ(N3)で表し、CT画像所見は片側の上顎洞、篩骨洞、前頭洞、蝶形骨洞の各副鼻腔陰影を0-3点の4段階でスコア一化して、片側副鼻腔陰影の合計点で重症度を評価する。自覚症状は、鼻閉、鼻漏、嗅覚障害それぞれ4段階にスコア一化し、術前後で2段階以上改善した場合には著明改善、1段階を改善、不変、悪化に分類した。

下気道病変の評価のためにPeakflow値、気道過敏性と呼気中NO濃度を計測する。手術時に採取した鼻ポリープあるいは副鼻腔粘膜中の好酸球、肥満細胞数をカウントする。3群の中で組織中でのIgE、Amphiregulin、LTと、副鼻腔鼻汁中でのIgEを免疫染色し、比較する。また鼻茸中のLT濃度を測定する。

(倫理面への配慮)

1. 本研究は大学倫理委員会(No.1917)の認可を得ている。

2. 患者には以下の内容を説明し、同意書を得る。①採取組織は、手術時の病的粘膜であり、患者の不利益になることはない。

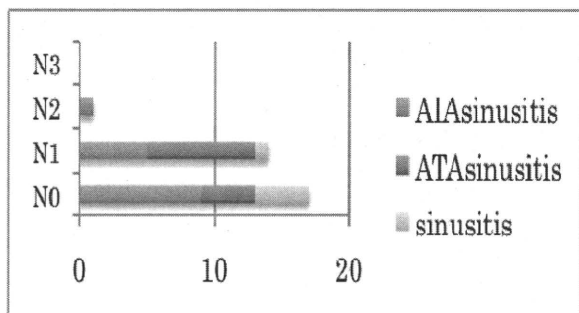
②採取した組織は、匿名化番号がつけられ、獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科教室に保管する。

③研究用試料の遺伝子の状態や発現等の遺伝子についての測定ではなく、家系的に遺伝する遺伝子の特徴を見ることもない。

④協力に同意されなくても今後の治療や経過観察において、不利益になることはない。

C. 研究結果

再手術例は AIAsinusitis 15 例 (29-67 歳、平均 36.1 歳)、ATAsinusitis 12 例 (31-71 歳、平均 44.1 歳)、sinusitis without asthma 5 例 (33-44 歳、平均 39.2 歳) で手術を試行した。術後、1 年以上経過で内視鏡篩骨洞所見で下図のごとく 3 群ともほとんどの症例で N1, N2 を示し良好であった。



CT 画像での手術前後の評価も同様に、3 群ともに全体の副鼻腔陰影は有意な改善が認められた。しかし、中鼻甲介から前頭洞陰影は、術前後に有意な差が認められなかった。自覚症状として、鼻閉、鼻漏、後鼻漏の改善は有意であったが、嗅覚障害の改善傾向は認められたが、有意差を認めなかった。特に

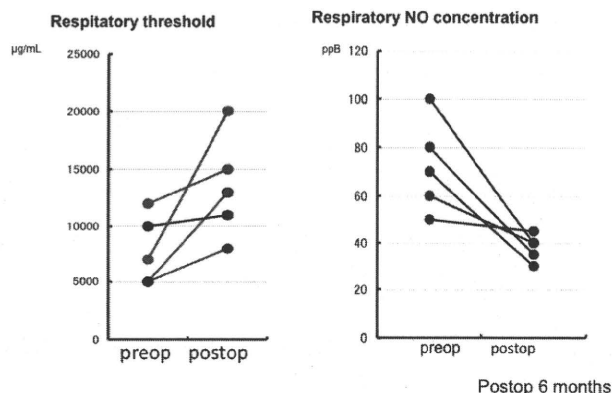
AIAsinusitis、ATAsinusitis 群では改善が少なかった。

3 群での血中好酸球の%に差がなかったが、組織中好酸球数は 3 群の中で AIAsinusitis が非常に多かった。しかし、組織中 IgE 染色細胞数と血清 IgE 値は ATAsinusitis が高い傾向を示した。また組織中肥満細胞数も ATAsinusitis 群の方が AIAsinusitis に比べ多かった。Amphiregulin 染色細胞数は、全体で多くはなかったが、3 群で AIAsinusitis が最も多かった。

	AIAsinusitis (n=7)	ATAsinusitis (n=8)	Sinusitis (n=8)
血中好酸球数(%)	8.43	8.29	6.45
組織中好酸球数(x400)	355	121	170
血清総IgE値	354	770	135
AA1(x100)	49	62	88
Amphiregulin(x100)	2.55	1.2	1.5
組織IgE(x100)	32	49	44

3 群での鼻ポリープ中の CysLT 濃度を比較すると AIAsinusitis>ATAsinusitis>喘息なし sinusiis の順であった。

喘息合併での術前後の下気道過敏性と呼気中 NO 濃度を比較すると、有意な改善が認められ、上気道をコントロールすることで、下気道病変に良い影響を示していることが示唆された。



D. 考察

好酸球性副鼻腔炎は再燃を来しやすく、重症化した場合には、再手術の選択となる。しかも、複数回の手術既往を有する場合も珍しくない。したがって、手術内容も初回例に比べて難易度も高く、かつ多量のステロイド投与で改善も期待できるので、再手術を選択するかどうか施設において見解の差がある。

重症例に対する内視鏡手術は、再度各副鼻腔を可及的に単洞化し、術後、生食による鼻洗浄や点鼻ステロイドが到達しやすいようにする意義がある。つまりは、局所治療で副鼻腔好酸球炎症をコントロールしやすくするのが目的である。今回の検討から、内視鏡所見、CT 画像、自覚症状で、手術前に比べ有意な改善効果が示され、臨床的に再手術の上気道病変の改善に有用性が示唆された。

組織学的には、多数の好酸球の浸潤による LT 過剰産生、肥満細胞の増加、局所 IgE 増加が認められた。Nasal polyposis では staphylococcus aureus が存在し、その enterotoxin がスーパー抗原となり Th2 リンパ球を刺激して IgE 抗体産生を増強しているとされる (van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, van Cauwenberge P, Bachert C. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxin is increased in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 114:981-3, 2004.)。3 群での組織学的には好酸球浸潤の差が AIAsinusitis で有意に高いこと以外に差は見いだせなかった。しかし、好酸球数が多いことで、さまざまなサイトカイン、ケモカインの関与が予想され、AIAsinusitis の難治性が考えられた。また 3 群ともに組織中 IgE

濃度が高く、抗 IgE 療法 (omalizumab) を使用したところ、コントロール例に比べ、CT 所見や内視鏡所見の改善が認められたと報告されている (Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. Am J Rhinol 21:428-432, 2007.) ことから、今後期待される治療法である。

手術の効果は上気道のみでなく下気道にも良好な効果があり、術後の Peak Flow 値は優位に改善したり (Ikeda K, et al.: Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. Ann otol Rhinol Laryngol 108, 1999.)、尿中 LTE4 濃度を計測すると、副鼻腔炎を合併した場合に高い濃度が認められ、かつ手術をすることで術前にくらべ優位に減少するとされる (Higashi H, et al. Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E4 excretion: Involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 2004;113:1277-83.)。今回の我々の結果からも術後に下気道過敏性の低下が認められ、下気道炎症を安定化させていると考えられた。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎再燃例の術後 1 年以上で副鼻腔所見の著明な改善が維持され、下気道にも良好な効果を及ぼした。組織学的に好酸球、LT や肥満細胞などの炎症の中心的エフェクター細胞の除去と術後のステロイド点鼻と抗 LT 薬によると考えられ、手術の意義が認められた。

F. 健康危険情報

なし

2. 実用新案登録

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 春名眞一. 好酸球性副鼻腔炎の最新の知見.
Allergy From the Nose to the Lung 気道の
アレルギー 8:16-21, 2010.

2) Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, Suzaki H,
Haruna S, Kawauchi H, Ichimura K, Moriyama
H. Reliability and validity assessments of
a Japanese version of QOL 20-Item Sino-Nasal
Outcome Test for chronic rhinosinusitis.
Auris Nasus Larynx. 2010 Aug;37(4):443-8.

2. 学会発表

1) 春名眞一. 好酸球性副鼻腔炎、ミニシンポジ
ウム. 第22回日本アレルギー学会春季学術大会.
京都、4月、2011.

2) 春名眞一. 慢性副鼻腔炎の Up to date. 第6
0回日本アレルギー学会秋季学術大会、教育講
演. 東京、10月、2011.

3) 春名眞一. アスピリン喘息を合併した好酸
球性副鼻腔炎. アスピリン不耐症・難治性喘息
研究会 2010. 東京、10月、2011.

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

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

NSAIDs 過敏喘息における鼻茸の意義に関する研究

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 東 憲孝 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 特別研究員
山口裕礼 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科 医師
三田晴久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室
研究員
梶原景一 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室
研究員
石井豊太 国立病院機構相模原病院耳鼻咽喉科 医長
小野恵美子 ハーバード大学 研究員

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た (JACI 2004, AI 2008 など)。その結果をふまえ、今回は、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3つの研究内容を全て前向きに検討した。その結果、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。

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 (JACI 2004, AI 2008 など)。その結果をふまえ、今回は、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3つの研究内容を全て前向きに検討した。

B. 研究方法

内視鏡下副鼻腔手術をした安定期の AIA 16 例において、手術直前と2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。

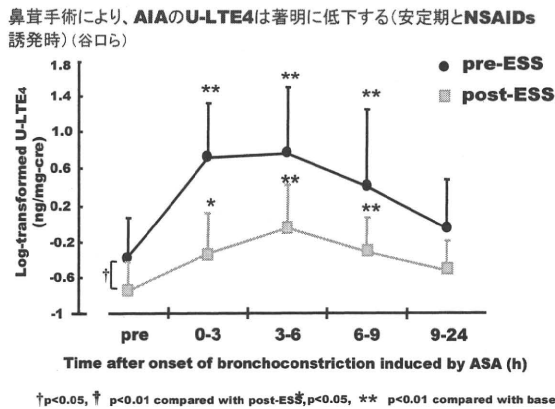
(倫理面への配慮)

- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努めた。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得た。また検体は通常の手術で得られる検体であり、新たに採取や処理はしない。

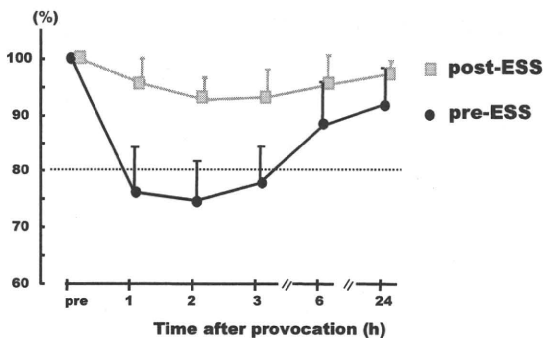
C. 研究結果

AIA 14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%)。さらにU-LTE4の上昇も著しく抑制された($p < 0.01$)。



鼻茸手術により、NSAIDs誘発気道収縮は減弱する(谷口ら)



D. 考察

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

「総括研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

2. 学会発表

「総括研究報告書」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照のこと

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（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による蕁麻疹、血管浮腫の臨床的多様性の解析

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 横浜市立大学附属病院 教授
松倉節子 横浜市立大学附属市民総合医療センター 講師
池澤優子 横浜市立大学附属市民総合医療センター 助教
守屋真希 横浜市立大学附属病 指導診療医

研究要旨：

NSAIDs 不耐症は喘息、蕁麻疹、血管浮腫と臨床症状が一樣でなく、それぞれ病態が異なると考えられる。今回、喘息を伴わない NSAIDs 不耐症患者の臨床的特徴を明らかにする目的で、NSAIDs 摂取により蕁麻疹や血管浮腫を生じたとされる症例について調査し、解析した。対象は 2000-2009 年の過去 10 年間のわが国の論文報告例と当科の未報告例を合わせた 76 例とした。その結果、男女比は 22 : 54 と女性に多く、平均年齢は 38.1 歳であった。蕁麻疹 59 例(77.6%)、血管浮腫 33 例(43.4%)で、そのうち両者の合併例は 16 例(21.0%)であった。薬剤摂取から症状出現までの時間は 5 分～48 時間で、症状が誘発されたアスピリン摂取量は 25～1000mg であった。喘息を合併しない NSAIDs 不耐症において、血管浮腫では COX-2 阻害薬と塩酸チアラミドが、蕁麻疹ではメロキシカムが比較的安全に使用できるという結果であった。抗ロイコトリエン受容体拮抗薬は有効例と悪化例があり、使用には注意が必要と考えた。

A. 研究目的

NSAIDs 不耐症では、アスピリンやその他の NSAIDs の摂取後に気道症状や皮膚症状が出現し、その過敏症状発現臓器により、気道型と皮膚型の 2 つに大別される。気道型不耐症は、いわゆるアスピリン喘息（=NSAIDs 過敏喘息）であり、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。一方、皮膚型不耐症の多くは慢性蕁麻疹がベースにあり、蕁麻疹や血管性浮腫が NSAIDs で誘発される。気管支型と皮膚型の合併は少なく、それらの発症機序における違いが推察される。

アスピリン喘息についてはこれまで多くの臨床的特徴が報告されているものの、NSAIDs

不耐症による蕁麻疹や血管性浮腫についての臨床的研究は多くをみない。そこで今回、喘息を伴わない NSAIDs 不耐症患者の臨床的特徴を明らかにする目的で、過去の報告例と当科の未報告例を合わせて調査し、気管支型との異同について検討した。

B. 研究方法

対象：NSAIDs 摂取により喘息を伴わず、蕁麻疹や血管性浮腫を生じた NSAIDs 不耐症患者、76 例（2000-2009 年の過去 10 年間のわが国の論文報告 51 例と当科の未報告 25 例）を対象とした。それらを蕁麻疹単独発症例、蕁麻疹・血管浮腫併発例、血管浮腫単独発症例の 3 群に分

け、比較検討を行った。

検討項目：発症頻度、年齢分布、性別の割合、慢性蕁麻疹および鼻茸の合併率、誘発に要した薬剤摂取量や発症までの時間、誘発試験結果、プリックテスト結果について検討した。誘発試験ではCOX-1およびCOX-2阻害薬およびアセトアミノフェンなど種々のNSAIDsによる陽性率について検討した。また抗LT受容体拮抗薬を投与された5例について、誘発試験における影響をみた。

(倫理面への配慮)

本研究のうち、横浜市立大学で負荷試験を行った症例については、負荷試験の施行について説明と文章による同意を得た上で行った。

「炎症性皮膚疾患の病型別病態の解析とそれに基づく治療法の効果の検討」という研究課題名で横浜市立大学倫理委員会の承認(承認番号08-180)を得て行ない、所定の説明書と同意書を用いた。

C. 研究結果

1. 患者背景

誘発された症状の頻度は、全症例(n=76)のうち、蕁麻疹 59 例(77.6%)、血管浮腫 33 例(43.4%)で、両者ともみられたのが 16 例(21%)であった。発症年齢は、平均 38.1 歳(5-76 歳)であった。男女比は M/F=22/54 (1:2.45) と女性に多かった。3 群間の比較では平均年齢や男女比に大きな差はみられなかった。慢性蕁麻疹や鼻茸の合併頻度については、蕁麻疹で平均 40.8%、血管性浮腫で平均 7.9%であった。慢性蕁麻疹の合併率は蕁麻疹単独群で 44.2%、血管性浮

腫単独群で 29.4%と前者でやや高かった。

2. NSAIDs 投与と症状発症までの時間

状が誘発されたアスピリン摂取量は 25~1000mg、薬剤摂取から症状出現までの時間は 5 分~48 時間であった。蕁麻疹は摂取後 15min 以内に症状が発現したものは少なく、時間経過とともに増加し、1 時間以内の発現は 11/34 例(32%)、2 時間以上経過してからの発現は 15/34 例(44%)であった。血管性浮腫は 30 分以内に症状が出現する例はなく、多くがそれ以降の 2 時間以内に症状が出現した。

3. 負荷試験結果

アスピリン負荷による陽性率が高く、蕁麻疹が 72.4%、血管性浮腫が 43.1%の症例で誘発された。その他の薬剤による蕁麻疹の誘発はアスピリンと同様塩基性 COX-1 阻害薬であるロキソプロフェンが 88.9%と高かった。一方アセトアミノフェンや塩基性の COX-1 阻害薬である塩酸チアラミドではそれぞれ 31.8%、21.7%と低かった。比較的 COX-2 選択性が高いとされているエトドラク、メロキシカム、セレコキシブでは、後者 2 者で陽性率は 33.3%と低かったが、エトドラクは 61.1%と高かった。血管性浮腫はアスピリン以外の負荷ではほとんど誘発されず、選択的 COX-2 阻害薬はエトドラクを含め投与された全例で誘発されなかった。なお、蕁麻疹と血管性浮腫の両者がみられた群の誘発試験では、大部分の症例において蕁麻疹が誘発された時点で試験が中止されている。このため、アスピリンを含めすべての薬剤について血管性浮腫の誘発率が低くなった理由として、血管性浮腫の誘発に十分な量が投与されなかった可能性が考えられた。