

4. 抗ロイコトリエン拮抗薬の効果

抗ロイコトリエン受容体拮抗薬はその作用機序から NSAIDs 不耐症の症状抑制に有効である可能性が考えられ、5 例でその効果が検討された。症状誘発量のアスピリンの負荷以前にプラソナール水合物 (オノン®) やモンテルカストナトリウム (シングレア®) が投与され、それによりアスピリンで誘発される症状が抑制された症例が 3 例、逆にアスピリン単独より誘発された症状が増悪した症例が 2 例あった。蕁麻疹単独誘発の 2 例はいずれも抑制されたが血管性浮腫の見られた 3 例のうち 2 例は増悪、1 例は抑制された。

D. 考察

蕁麻疹や血管性浮腫が誘発される皮膚型 NSAIDs 不耐症の発症機序の解明は進んでいない。気管支型との合併は少なく、異なる機序の関与が推察されるが、詳細な臨床的検討も稀である。そこで今回、蕁麻疹と粘血管性浮腫について、それぞれを発症した群および両者を合併する群にわけて解析した。

いわゆるアスピリン喘息は、思春期以降、特に 20 歳から 40 歳代 (平均 30 歳代) に発症することが多く、小児にはまれであり、女性は男性に対し 1.5~2.2 倍多く、生殖期の女性に発症しやすいとされる。皮膚型においてもこれらの傾向が一致していた。

鼻茸の合併率は僅かに 7.9% であり、気管支型のほとんどが NSAID 不耐症の発症前から発症期に好酸球性鼻茸副鼻腔炎を合併していることと対照的であった。気管支型では鼻粘膜からの Cys-Lts 産生が重要な役割を果たすと考えられるが、皮膚型では鼻茸の関与は少ないも

のと推察される。しかし、皮膚型の NSAID 不耐症においても尿中 LTE_4 の増加が報告されていることから、すべての症例ではないにしろいずれかの部位において LTE_4 の産生が亢進し、症状の発現に関与しているものと考えられた。

血管性浮腫を合併しないものでは慢性蕁麻疹の合併率が高いとされているが、今回の調査では平均して 40.8% であり、蕁麻疹単独群でも 44.2% に留まった。慢性蕁麻疹の原因の一つとして食品添加物や食物自体に含まれるサリチル酸化合物があげられることから、NSAID 不耐症の患者にはそれらに反応する群としない群に分けられるかもしれない。 LTE_4 の産生亢進の程度や肥満細胞の関与の程度が慢性蕁麻疹の有無により異なるのかどうかは今後の研究課題である。

SAIDs 不耐症の皮膚型では気管支型同様、選択的 COX-2 阻害薬の安全性が報告されている。しかし、これらの報告においても、症状が誘発される症例の存在が認められ、薬剤の選択性の程度の違いや報告された地域により違いがあるものの誘発率は気管支型より高頻度である。今回の調査では、COX-2 選択性がセレコキシブより低いエトドラクは蕁麻疹が 61.1% と高率に誘発され、メロキシカムとセレコキシブはそれより低かったものの 33.3% で誘発された。血管性浮腫はその 3 剤全てにおいて誘発試験は陰性であった。今回これらが投与された症例は少なく、これまでの外国の報告とは一概に比較できないが、比較的安全に使用できる薬剤は、蕁麻疹では COX-2 阻害薬のうちのメロキシカムとセレコキシブであり、血管性浮腫ではこれらにエトドラクを含む COX-2 阻害薬であると考えられた。

NSAIDs 不耐症はその発症機序から抗 LT 受容

体拮抗薬であるプラシチン水和物やモンテルカストナトリウムなどが有効であると考えられる。この考えは、気道過敏型の NSAIDs 喘息にはよく当てはまり、これまでもその有効性が報告されている。しかし、皮膚型では蕁麻疹や血管性浮腫が抗 LT 拮抗薬で抑制された症例が 3 例、反対に増悪した症例が 2 例あったことから、後者では LT の産生増加以外の機序の関与が大きいと考えた。

E. 結論

NSAID 不耐症の皮膚型は気管支型と病態がいくつかの点において異なるばかりでなく、皮膚型自体が病態の異なるものからなる可能性が示唆された。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 safely 使用できると考えた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsukura S, Aihara M, Sugawara M, Kunimi Y, Matsuki M, Inoue Y, Kambara T, Ikezawa Z : Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not by exercise. Clin Exp Dermatol, 35:233-237, 2010, 4. 原著

2) 中村和子, 猪又直子, 大川智子, 前田修子, 桐野実緒, 塩見一雄, 池澤善郎 : アスピリン 1.5 g の組み合わせ負荷試験により診断した, イカによる食物依存性運動誘発アナフィラキシーの 1 例. アレルギー, 59:1634-1641, 2010. 原著

2. 学会発表

1) Moriya M, Aihara M, Ikezawa Z : Analysis of clinical diversity of urticaria and angioedema induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Japan. 4th International Drug Hypersensitivity Meeting, Roma, 2010, 4.

2) Moriya M, Aihara M, Ikezawa Z : Statistical analysis of patients with urticaria and angioedema induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Japan. The 1st Eastern Asia Dermatology Congress, Hakata, 2010, 9.

3) 相原道子, 泉 佳菜子, 長島真由美, 池澤善郎 : NSAIDs による即時型食物アレルギーの増強効果についての検討. 第 15 回ラテックスアレルギー研究会, 横浜, 2010, 7.

4) 松倉節子, 菅原万里子, 國見裕子, 松木美和, 井上雄介, 相原道子, 蒲原 毅, 池澤善郎 : サリチル酸誘発性小麦アナフィラキシーに対するプロスタグランジン E1 誘導体 : ミソプロストールの予防効果. 第 15 回ラテックスアレルギー研究会, 横浜, 2010, 7.

5) 池澤優子, 松倉節子, 蒲原 毅, 河野真純, 今井満ちる, 前田修子, 相原道子, 池澤善郎:原因不明のアナフィラキシー精査で判明したアスピリン不耐症-当科 7 例の報告. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010, 11.

6) 守屋真希, 相原道子, 池澤善郎: NSAIDs による蕁麻疹, 血管浮腫の臨床的多様性の解析. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010, 11.

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|---|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------|------|---------|
| 榊原博樹 | アスピリン喘息 | 福田 健 | 総合アレルギー学 改訂2版 | 南山堂 | 東京 | 2010 | 412-418 |
| 榊原博樹 | アスピリン過敏症・ アスピリン喘息の予防 と対策 | 井上 博, 矢坂正弘, 矢富 裕 | 抗血栓療法の新 ハウとピットフォ ール | 南江堂 | 東京 | 2010 | 184-190 |
| Yoshimura T, Yoshikawa M, Otori N, Haruna S, Moriyama H | Correlation between the prostaglandin D (2)/E(2) ratio in nasal polyps and the recalcitrant pathophysiology of chronic rhinosinusitis associated with bronchial asthma. | Japanese Society of Allergology | Allergology International 57(4) | Japanese Society of Allergology | Japan | 2008 | 429-436 |
| Haruna S, Shimada C, Ozawa M, Fukami S, Moriyama H | A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. | International Rhinologic Society | Rhinology 47(1) | Leiden | Netherlands | 2009 | 66-71 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|------------------------------------|----------|-----------|------|
| Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, 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, Akiyama K. | Increase in Salivary Cysteinyl-Leukotriene Concentration in Patients with Aspirin-Intolerant Asthma. | Allergol Int. 2010 | 24:60(1) | ★★★★★★ | 2011 |
| Higashi N, Mita H, Ono E, Fukutomi Y, Yamaguchi H, Kajiwara K, Tanimoto H, Sekiya K, Akiyama K, Taniguchi M. | Profile of eicosanoid generation in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis assessed by new biomarkers. | J Allergy Clin Immunol. 2010 | 125(5) | 1084-1091 | 2010 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|------------------------------|--------|------------|------|
| 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, Akiyama K. | CD203c expression on human basophils is associated with asthma exacerbation. | J Allergy Clin Immunol. 2010 | 125(2) | 483-489.e3 | 2010 |
| Matsukura S, Aihara M, Sugawara M, Kunimi Y, Matsuki M, Inoue Y, Kambara T, Ikezawa Z | Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not by exercise. | Clin Exp Dermatol | 35 | 233-237 | 2010 |
| 中村和子, 猪又直子, 大川智子, 前田修子, 桐野実緒, 塩見一雄, 池澤善郎 | アスピリン1.5gの組み合わせ負荷試験により診断した、イカによる食物依存性運動誘発アナフィラキシーの1例 | アレルギー | 59 | 1634-1641 | 2010 |
| 榊原博樹 | NSAIDs不耐症の機序と対応 | 内科 | 105 | 599-602 | 2010 |
| 榊原博樹 | 喘息の亜型・特殊型：2. アスピリン喘息 | 日本内科学会雑誌 | 98巻12号 | 3089-3095 | 2009 |
| Kohyama T, Yamauchi Y, Takizawa H, Kamitani S, Kawasaki S, Nagase T. | Histamine stimulates human lung fibroblast migration. | Mol Cell Biochem | 337 | 77-81 | 2010 |
| Yamauchi Y, Kohyama T, Takizawa H, Kamitani S, Desaki M, Takami K, Kawasaki S, Kato J, Nagase T. | Tumor necrosis factor-alpha enhances both epithelial-mesenchymal transition and cell contraction induced in A549 human alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1. | Exp Lung Res | 36 | 12-24 | 2010 |
| Narumoto O, Horiguchi K, Horiguchi S, Moriwaki Y, Takano-Ohmuro H, Shoji S, Misawa H, Yamashita N, Nagase T, Kawashima K, Yamashita N. | Down-regulation of secreted lymphocyte antigen-6/urokinase-type plasminogen activator receptor-related peptide-1 (slurp-1), an endogenous allosteric alpha7 nicotinic acetylcholine receptor modulator, in murine and human asthmatic conditions. | Biochem Biophys Res Commun | 398 | 713-718 | 2010 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---|----------|-----------|------|
| Ihara Y, Kihara Y, Hamano F, Yanagida K, Morishita Y, Kunita A, Yamori T, Fukayama M, Aburatani H, Shimizu T, Ishii S. | The G protein-coupled receptor T-cell death-associated gene 8 TDAG8 facilitates tumor development by serving as an extracellular pH sensor. | Proc Natl Acad Sci USA | 107 | 17309-14 | 2010 |
| Sumida H, Noguchi K, Kihara Y, Abe M, Yanagida K, Hamano F, Sato S, Tamaki K, Morishita Y, Kano M R, Iwata C, Miyazono K, Sakimura K, Shimizu T, Ishii S. | LPA4 regulates blood and lymphatic vessel formation during mouse embryogenesis. | Blood | in press | in press | 2010 |
| 春名眞一 | 慢性副鼻腔炎再手術例に対する内視鏡下鼻内副鼻腔手術 | 耳鼻咽喉科展望 | 52(2) | 64-72 | 2009 |
| 春名眞一 | 【小児副鼻腔炎をめぐって】好酸球性副鼻腔炎の臨床 | 小児科 | 50(9) | 1423-1429 | 2009 |
| 春名眞一 | ◆特集・好酸急性副鼻腔炎の治療update 好酸急性副鼻腔炎とは-鼻内副鼻腔手術に照らして- | ENTONI | 106 | 1-5 | 2009 |
| 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(1) | 16-21 | 2010 |
| 春名眞一 | 目でみるページ 好酸球性副鼻腔炎 | 喘息 | 23(1) | 2-6 | 2010 |
| 春名眞一 | 特集 耳鼻咽喉科領域の術後機能評価 2.鼻内内視鏡手術 | 耳鼻咽喉科・ 頭頸部外科 | 82(6) | 367-373 | 2010 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|-------------------------|-----|---------|------|
| 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. | 126 | 1163-9 | 2010 |
| Yamada T, Lizhong S, Takahashi N, Kubo S, Narita N, Suzuki D, Takabayashi T, Kimura Y, Fujieda S. | Poly(I:C) induces B ₂ 2 ⁺ expression of airway fibroblasts through phosphatidylinositol 3-kinase. | Cytokine. | 50 | 163-9. | 2010 |
| 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 |
| 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. | 125 | 498-500 | 2010 |
| 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 (<i>Rubus suavissimus</i>) on house dust mite allergic rhinitis. | Auris Nasus Larynx. | | | 2011 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|----------------------------|-----|----------|------|
| 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 and sensitization to common aeroallergens in a Japanese population. | Int Arch Allergy Immunol. | 151 | 255-61 | 2010 |
| 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 | 31 | 296-303 | 2010 |
| Imoto Y, Kojima A, Osawa Y, Sunaga H, Fujieda S. | Cough reflex induced by capsaicin inhalation in patients with dysphagia. | Acta Otolaryngol. | 131 | 96-100 | 2011 |
| 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. | Allegol Int. | | | 2011 |
| 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. | IL5beta 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. | 285 | 16155-65 | 2010 |
| 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. | 267 | 61-6 | 2010 |

平成 22 年度 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」
研 究 報 告 書

2011 年 3 月 31 日発行

発行者 独立行政法人国立病院機構相模原病院 谷口正実

〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台 18-1
