

今後、さらなる症例数の追加で、この結果を検証する必要がある。

## E. 結論

AIA の安定期、アスピリン誘発時では、ともに好塩基球活性化は生じていない可能性が高い。

## F. 健康危険情報

特になし

## 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

## アスピリン不耐症喘息患者における難治性鼻茸の網羅的蛋白解析と機能解析

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 病院助教  
田 中 幸 枝 福井大学医学部分子生命化学 助手  
春 名 眞 一 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授  
月 舘 利 治 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教

### 研究要旨：

アスピリン不耐症喘息(AIA)の機序は不明な点が多い。またアスピリン不耐症喘息患者には鼻茸の合併が多く、かつ難治性である。われわれはアスピリン不耐症患者と慢性副鼻腔炎患者のそれぞれの鼻茸について、プロテオーム解析を行い、AIA 鼻茸において L-plastin の発現がアスピリン耐性喘息 (ATA) 鼻茸に比べ増加し、その発現は主に好酸球であることを見出した。また、L-plastin 陽性細胞を AIA 鼻茸組織と ATA 鼻茸組織で比較すると、有意に AIA 群で増加しており、これまでアスピリン負荷試験などリスクを伴う診断法以外の鑑別方法として有用であることが示唆された。L-plastin の好酸球における機能は、好酸球細胞株 EoL-1 細胞を用いて検討した。その結果 L-plastin は、好酸球の遊走、生存に関連し、CysLT1R の発現亢進に関与していた。これらより、L-plastin は AIA において重要な役割を担い、診断や治療に有用である可能性が示唆された。

### A. 研究目的

アスピリン不耐症喘息(AIA) 患者における鼻茸の難治性・再発性の解明のために、我々はこれまで網羅的蛋白解析(プロテオーム解析)を行ってきた。その結果、アスピリン耐性喘息(ATA)と比較しAIA群で有意に発現が亢進している蛋白と発現が減少している蛋白が判明した。その中で、AIA群において有意に発現亢進している蛋白で、浸潤好酸球に発現しているL-plastinに着目した。前年までの研究では、好酸球細胞株EoL-1におけるL-plastinの発現変化を、好酸球生存等に重要なサイトカイン、LPS刺激にて検討した。今年度はL-plastinの好酸球における役割及びアスピリン喘息との関係を検討した。

### B. 研究方法

1) 好酸球細胞株 EoL-1 細胞の生存率測定：  
EoL-1 細胞に L-plastin と negative control に対する siRNA を各々トランスフェクションし

た。トランスフェクション 1 日目、2 日目、3 日目でトリパンブルー染色し各々の生存率を計測した。細胞数計測には、Countess™ Automated Cell Counter を使用した。

2) 好酸球細胞株 EoL-1 細胞の遊走能測定：  
CytoSelect™ 24-well Cell Migration (3 μm), Fluorometric を用いて、L-plastin と negative control の siRNA をトランスフェクションした各々の EoL-1 細胞の細胞遊走能を検討した。遊走刺激因子として、GM-CSF : 0、10、100、1000ng/ml で刺激した。

3) 好酸球細胞株 EoL-1 細胞における CysLT1R の発現：  
EoL-1 細胞に L-plastin 及び negative control の siRNA を各々トランスフェクションし、リアルタイム PCR を用いてシステニルロイコトリエン 1 受容体 (CysLT1R) mRNA の発現変化を測定した。

### (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に関する研究」、「慢性副鼻腔炎に関する疫学的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、データシート作成は、個人を同定できる情報を削り、代わりに符号をつけて区別管理した。

### C. 研究結果

1) L-plastin に対する siRNA をトランスフェクションした EoL-1 細胞は、negative control の siRNA 導入した細胞群より、導入 2 日目で生存率が低かった。

2) L-plastin の siRNA 導入により、EoL-1 細胞の GM-CSF 刺激による遊走能は低下した。しかし、GM-CSF1000ng/ml の高濃度刺激では遊走能に差が認められなかった。

3) L-plastin の siRNA 導入により、EoL-1 細胞における CysLT1R mRNA の発現が低下した。

### D. 考察

これまでの我々の研究で、AIA 鼻茸では ATA 鼻茸や慢性副鼻腔炎鼻茸に比べ、L-plastin の陽性細胞数が有意差に増加していた。このことは、L-plastin が AIA と ATA の鑑別に有用であることを示しており、また重要な役割を担っていると考えられる。細胞の二重染色では、L-plastin は好酸球細胞の細胞質に局在していた。以上から、L-plastin は好酸球の機能と関連している可能性が考えられた。

好酸球細胞株 EoL-1 細胞において L-plastin の発現低下とともに、好酸球細胞株の生存率及び遊走能も低下した。このことは、AIA においては、L-plastin の発現が亢進していること

で、好酸球の局所への遊走及び生存を促し、好酸球炎症を惹起していると考えられる。これに加え、L-plastin と好酸球 CysLT1R の発現も関連あることが示された。これまでの報告で、CysLT1R は AIA と深く関連が示されており、L-plastin はこの点からも AIA にとって重要な役割を担っていると考えられる。また、前回の検討で、好酸球細胞株にアスピリンで刺激すると LTC<sub>4</sub> の発現が亢進することがわかった。AIA においては、L-plastin 発現亢進することによって、生存延長し、CysLT1R の発現が亢進した好酸球が局所へ遊走され、自身がアスピリン刺激により産生したロイコトリエンで負の循環に陥っていることが、AIA 発症や AIA 鼻茸が難治性である原因の一つではないかと考えられた。これらより、L-plastin は AIA の診断と治療にも結び付く可能性が示唆された。

### E. 結論

好酸球における L-plastin の発現亢進は、好酸球の生存・遊走に重要な役割を担い、なおかつ CysLT1R の発現を亢進させることにより、AIA 発症及び AIA 鼻茸の生成・難治性に関与している可能性を見出した。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP: Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2012

Aug;130(2):410-20.e5.

2) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M.:

Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. Nat Genet. 2012 Oct 7;44(11):1222-6.

3) Yamada T, Yamamoto H, Kubo S, Sakashita M, Tokunaga T, Susuki D, Narita N, Ogi K, Kanno M, Yamashita S, Terasawa Y, Kayano Y, Masada M, Fujieda S.: Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2012 Mar-Apr;33(2):e9-16.

4) Fujieda S, Kurono Y, Okubo K, Ichimura K, Enomoto T, Kawauchi H, Masuyama K, Goto M, Suzaki H, Okamoto Y, Takenaka H.: Examination, diagnosis and classification for Japanese allergic rhinitis: Japanese guideline. Auris Nasus Larynx. 2012 Dec;39(6):553-6. Epub 2012 Mar 7.

## 2. 学会発表

1) Susuki D, Tanaka Y, Ito Y, Yamada T, Nomi N, Kodama S, Suzuki M, Tsukidate T, Haruna S, Fujieda S. Proteomics analysis of nasal polyps in aspirin intolerant asthma (AIA) and chronic rhinosinusitis (CRS). The 14th Japan-Korea Joint Meeting of

Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, April, 13, 2012, Kyoto.

2) Fujieda S, Susuki D, Tanaka Y, Tsukidate T, Haruna S, Yamada T. Proteomics analysis of nasal polyps from patients with aspirin intolerant asthma (AIA). Collegium oto-rhino-laryngologicum micitiae sacrum. August 27, 2012, Roma.

3) 鈴木 弟 : アスピリン不耐症患者と慢性副鼻腔炎患者における鼻茸の相違-網羅的蛋白解析による検討- 第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会 シンポジウム 千葉市 2012. 9.28. 千葉

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

## アスピリン喘息合併副鼻腔炎における IL-22 の発現と NSAIDs による制御機構

研究分担者 岡野光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 准教授  
研究協力者 春名威範 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員  
野山和廉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員

### 研究要旨：

NSAIDs 過敏症における Th22 の役割については不明な点が多い。今回我々は代表的な Th22 型サイトカインである IL-22 に注目し、NSAIDs 過敏気道疾患である鼻茸粘膜における IL-22 の発現と、鼻茸細胞による IL-22 産生の NSAIDs による調節作用について検討した。鼻茸および鉤状突起粘膜にはいずれも IL-22 の発現を認めた。IL-22 は主に粘膜下の浸潤細胞に発現していた。NSAIDs 過敏喘息患者由来鼻茸と NSAIDs 耐性喘息患者由来鼻茸はいずれも非喘息患者由来鼻茸に比べ IL-22mRNA 発現量が有意に亢進した。NSAIDs 過敏の有無では有意な差を認めなかった。また DNPCs はエンテロトキシン刺激に対して濃度および時間依存的に有意な IL-22 産生を示した。さらにこの産生は NSAIDs 添加により有意に抑制された。以上の結果より、NSAIDs 過敏気道疾患の病態に IL-22 が関与する可能性が示唆された。

### A. 研究目的

近年、Th1/Th2/Treg/Th17 に続く新しいリンパ球サブセットとして Th22 が同定された。Th22 は多彩な作用を有するが、気道や皮膚あるいは消化管の慢性炎症や組織修復に関与する可能性が示唆されている。しかしながら、NSAIDs 過敏症における Th22 の役割については不明な点が多い。今回我々は代表的な Th22 型サイトカインである IL-22 に注目し、NSAIDs 過敏気道疾患である鼻茸粘膜における IL-22 の発現と、鼻茸細胞による IL-22 産生の NSAIDs による調節作用について検討した。

### B. 研究方法

内視鏡下副鼻腔手術の際に、NSAIDs 過敏喘息患者および NSAIDs 耐性喘息患者、および非喘息患者から鼻茸を採取した。コントロールとして、副鼻腔炎患者および非副鼻腔炎患者より鉤状突起 (非鼻茸組織) を採取した。免疫

染色にてこれらの粘膜組織における IL-22 の発現を観察した。また鼻茸および鉤状突起粘膜より mRNA を抽出した。IL-22mRNA 量をリアルタイム PCR にて定量化し、各副鼻腔炎フェノタイプでの IL-22mRNA 発現量を比較した。鼻茸分離細胞 (DNPCs) を樹立し、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B (SEB) 刺激による IL-22 産生の有無と、IL-22 産生に対する NSAIDs の制御作用を検討した。

### (倫理面への配慮)

副鼻腔炎患者からの検体 (鼻茸粘膜) 採取に関しては、学術的な意義について十分な説明を行い、同意・協力が得られた上で採取保存する。本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・倫理委員会による審査を受け (課題名: 慢性副鼻腔炎およびアレルギー性鼻炎患者の鼻腔・副鼻腔内におけるアラキドン酸代謝関連酵素に関する研究、受付番号 372)、承認されている。

### C. 研究結果

鼻茸および鉤状突起粘膜にはいずれも IL-22 の発現を認めた。IL-22 は主に粘膜下の浸潤細胞に発現していた。IL-22mRNA の発現量は、鉤状突起粘膜の間では炎症の有無で有意な差を認めなかったが、鼻茸では非副鼻腔炎患者由来の鉤状突起に比較して有意に亢進した。さらに 3 群間で鼻茸での IL-22mRNA 量を比較すると、NSAID s 過敏喘息患者由来鼻茸と NSAID s 耐性喘息患者由来鼻茸はいずれも非喘息患者由来鼻茸に比べ IL-22mRNA 発現量が有意に亢進した。NSAID s 過敏の有無では有意な差を認めなかった。また DNPC s はエンテロトキシン刺激に対して濃度および時間依存的に有意な IL-22 産生を示した。さらにこの産生は NSAID s 添加により有意に抑制された。

### D. 考察

今回の結果では、IL-22 の発現が特に喘息患者由来鼻茸で亢進していることが示された。喘息患者では血清中 IL-22 濃度が高値を示すことが報告されており (Besnard AG, et al. AJRCCM 2011)、局所粘膜においても同様の結果が得られた。一方、喘息患者の中では NSAID s 過敏の有無での IL-22mRNA 発現量に有意な差を認めなかった。IL-22 は気道炎症に抑制的に関与する可能性がいくつか報告されている。例えば、マウス喘息モデルにおいては、IL-22 の遺伝子導入は好酸球性炎症に抑制的に働き、この作用には IL-10 が関与する (Nakagome K, et al. J Immunol 2011)。今回の結果からは、喘息合併患者由来鼻茸では、NSAID s 過敏の有無に関わらず IL-22 が Negative Regulator として作用している可能性が考えられる。鼻茸細胞は SEB 刺激に対して有意な IL-22 産生を示すことから、IL-22 の産生誘導因子として微生物への曝露が疑われた。興味深いことに、IL-22 産生は NSAIDs

の添加により有意に抑制された。このことは、NSAID s 過敏の発現メカニズムのひとつとして IL-22 の産生抑制作用がある可能性が考えられた。

### E. 結論

NSAID s 過敏気道疾患の病態に IL-22 が関与する可能性が示唆された。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Nishizaki K. Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. *Allergy International* 61; 295-304, 2012.

2) Higaki T, Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K. COX/PGE<sub>2</sub> axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy* 42: 1217-1226, 2012.

3) Ohta N, Makihara S, Okano M, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Suzuki Y, Watanabe T, Kakehata S, Aoyagi M. Roles of IL-17, Th1, and Tc1 cells in patients with IgG4-related sclerosing sialadenitis. *Laryngoscope* 122: 2169-2174, 2012.

- 4) Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Fujiwara R, Higaki T, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K. Characterization of IL-18 expression and release in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *International Archives of Allergy and Immunology* 160: 275-286, 2012.
- 5) Higaki T, Okano M, Makihara S, Fujiwara T, Haruna T, Noda Y, Kariya S, Nishizaki K. Early interventional treatment with intranasal corticosteroids is superior to post-onset treatment in pollinosis. *Annals of Allergy Asthma and Immunology* 109: 458-464, 2012.
- 6) Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Eguchi M, Nishizaki K. Neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor inhibits inflammatory response in experimental otitis media. *Laryngoscope* 2012 (doi: 10.1002/lary.23795).
- 7) 岡野光博. 代替医療として有効なものに何かがあるか? *JOHNS* 28: 85-88, 2012.
- 8) 岡野光博. ヒノキ花粉症についての知見. *アレルギー・免疫* 19; 28-35, 2012.
- 9) 岡野光博. こどものアレルギー性鼻炎. *耳鼻咽喉・頭頸部外科* 84: 23-28, 2012.
- 10) 岡野光博. Q29.アレルギー性鼻炎の診断. *小児科学レクチャー* 2: 643-649, 2012.
- 11) 岡野光博. 抗 PGD<sub>2</sub>・TXA<sub>2</sub> 薬. *アレルギーの臨床* 32: 319-324, 2012.
- 12) 岡野光博. アレルギー性鼻炎. *日本胸部臨床* 71: S112-8, 2012.
- 13) 岡野光博. 序～真菌とアレルギー・炎症～. *アレルギー・免疫* 19; 1041-1042, 2012.
- 14) 岡野光博. 慢性副鼻腔炎における真菌の関与. *アレルギー・免疫* 19; 1080-1087, 2012.
- 15) 岡野光博. アレルギー性鼻炎における治療の問題点. *アレルギー・免疫* 19: 1693-1700, 2012.
- 16) 岡野光博. スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法. *臨床免疫・アレルギー科* 58: 689-696, 2012
- 17) 岡野光博. 好酸球性副鼻腔炎の病態と治療. *日医雑誌* 141: 2191-2194, 2013.
- 18) 岡野光博. 鼻噴霧用ステロイド薬の新たな位置付け. *アレルギーの臨床* 33: 37-41, 2013
- 19) 岡野光博. 鼻噴霧用ステロイド薬の初期治療としての可能性. *医薬ジャーナル* 49: 75-82, 2013.

## 2. 学会発表

- 1) 岡野光博. スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 大阪. 2012 年 (シンポジウム).
- 2) 岡野光博. アレルギー性鼻炎における鼻噴霧用ステロイド薬の位置づけ・早期介入の意義. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 大阪. 2012 年.

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



## 好酸球性副鼻腔炎病態の指標としてバイオマーカー (Nitric oxide) の有用性

研究分担者 春名 眞一 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授  
研究協力者 中山 次久 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師  
相良 博典 獨協医科大学呼吸器内科 教授

### 研究要旨：

好酸球性副鼻腔炎は内視鏡下鼻内副鼻腔手術後に再燃を来やしやすく、非好酸球性副鼻腔炎と異なった術後管理の必要性がある。現在、術後評価には自覚症状、鼻内視鏡所見、CT 検査が中心であるが、他覚的定量化できるものはサッカリンテストのみである。最近、気管支喘息においては、oralFeNO が好酸球性炎症の指標になるとされ、病態の活動性の評価および薬物療法の適応の目安に汎用されている。NO は副鼻腔においても多く発生していることは知られており、術後、副鼻腔が単洞化された状態での nasalFeNO が好酸球性副鼻腔炎病態の指標としてバイオマーカーとなるかを検討した。慢性副鼻腔炎 3 例の術後に好酸球性副鼻腔炎(ES)と非好酸球性副鼻腔炎(nonES)とに対比して比較した。術後経過良好時には nasalFeNO は ES のほうが有意に nonES に比べ高い値を示した。術後経過不良時には nonES では変化は少なかったが、ES の nasalFeNO と oralFeNO はともに上昇した。したがって、FeNO は ES の術後における副鼻腔呼吸粘膜機能を評価できると考えられた。

### A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の術後臨床評価は自覚症状、鼻内内視鏡所見と CT が中心で、薬物治療の選択がなされている。しかしながら、粘膜線毛機能障害に対してサッカリンテストなどの呼吸粘膜改善機能で評価することが重要であるが簡便さに欠ける。最近では喘息病態の指標として NO の測定がルーチン化している。FeNO (呼気 NO) は、好酸球性気道炎症を反映する指標の一つであり、未治療の喘息では上昇することが多く、吸入ステロイド薬により低下する (Barnes PJ, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. Chest 2010; 138:682-92. Ichinose, et al. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. Am J Respir Crit Med 2000;162-701-6. Smith AD, et al. use of exhaled nitric oxide measurement to guide

treatment in chronic asthma. N Engl J Med 2005;352:2163-73.)。以前より副鼻腔粘膜から多量の NO が産生され、粘液線毛機能と関連すると報告され (Lundberg,1996)、好酸球炎症状態では高値を示すことが予期される (Noda N, Takeno S, Fukui T, Hirakawa K. Monitoring of oral and nasal exhaled nitric oxide in eosinophilic chronic rhinosinusitis: A prospective study. Am J Rhinol Allergy 26:255-259,2012.)。また、最近ではポータブルな NO 測定装置が市販され、臨床で頻回の使用が可能になっている。そこで、好酸球性副鼻腔炎の手術後に副鼻腔単洞化することで副鼻腔から多量の NO が鼻腔に放出されると予想される。術後における oral FeNO と nasal FeNO を測定し、その正常値の規定と薬物療法の選択の指標になるかを検討した。

## B. 研究方法

携帯型 NO 測定器 (Nobreath, Bedfont 社) を用いて oral FeNO (呼気流速 50ml/秒) と nasal FeNO を口の閉じた状態で、呼気流速 50ml/秒で測定した。

同時に血中および組織中好酸球数と血中総 IgE、内視鏡所見と CT 画像と比較した。術後に数回測定し、正常値以下になる場合にはステロイドを減量あるいは中止できるかもを評価した。

術後に数回測定し、正常値以下になる場合にはステロイドを減量あるいは中止できるかもを評価した。

対象は内視鏡下副鼻腔手術を施行した慢性副鼻腔炎 35 例 (男性 22 例、女性 13 例) とした。喘息合併例は 12 例であった。また正常例としてアレルギー性鼻炎を合併しなく、副鼻腔炎のない内視鏡下垂体手術例 7 例を用いた。

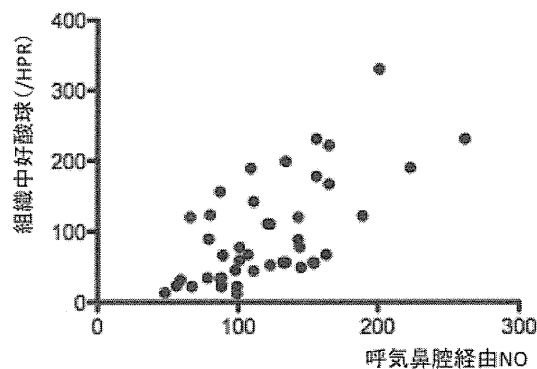
### (倫理面への配慮)

1. 本研究は大学倫理委員会の認可を得ている。
2. 患者には以下の内容を説明し、同意書を得る。
  - ①測定は非侵襲性であり、患者の負担は少ない。
  - ②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。
  - ③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

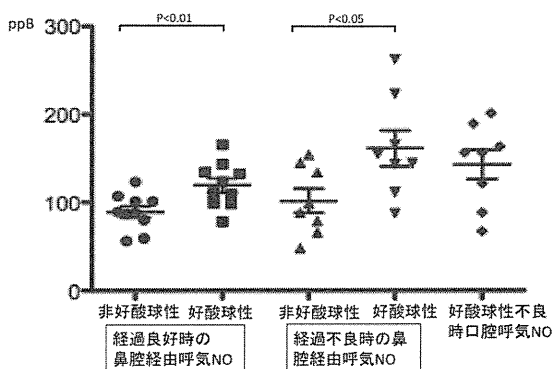
下垂体手術後の oral FeNO と nasal FeNO は前者が平均 31.5ppm で後者は平均 50.5ppB であった。

慢性副鼻腔炎術後の nasal FeNO 値は組織好酸球と正の相関を示した。



非好酸球性慢性副鼻腔炎と好酸球性副鼻腔炎の経過良好での nasal FeNO は有意に好酸球性が高かった。

また、術後経過不良時では両者に有意差が認められ、好酸球性副鼻腔炎の良好例と不良例の間には有意差はないが増加する傾向が認められた。



## D. 考察

下垂体手術後の oral FeNO と nasal FeNO は前者が平均 31.5ppm で後者は平均 50.5ppB であった。現在、oral FeNO はカットオフ値 37ppB とされ、それ以上では喘息と診断することが可能になっている (Matsunaga K, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide fraction in healthy Japanese adult population. Allergol Int 59:363-7,2010. )。しかしながら、個体間で測定値のばらつきもあり注意が必要とされる (Petsky HI, et al. A

systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). Thorax 67:199-208,2010.)。一方、nasal FeNO は oral FeNO より高い値を示したが、従来から副鼻腔手術に閉鎖されていた副鼻腔からの NO 値を計測した結果と考えられる。

経過良好時の非好酸球性副鼻腔炎の nasalFeNO の中央値は約 100ppB であり、oralFeNO 値が 50ppB であり、非好酸球性副鼻腔炎の nasalFeNO 値は 100ppB 前後であると予想された。経過良好時の好酸球性副鼻腔炎の nasalFeNO は、非好酸球性副鼻腔炎に比べ有意に高い値を示し、内視鏡所見や CT で良好でも両者の粘膜機能に差異のあることが示唆された。また全体の手術の NO と手術で採取した組織中の好酸球数とも有意な相関があり、iNOS も副鼻腔粘膜で発現していることを考えると副鼻腔の好酸球炎症を反映していると考えられた。

術後経過不良時、好酸球性副鼻腔炎の nasal FeNO は増加する傾向が認められ、同時に好酸球数も増加するので NO の増加は経過不良の指標になると考えられた。しかし、同時に oralFeNO も増加しているので、増加した nasalFeNO が下気道 NO の影響を受けている可能性はあり注意が必要であると考えられた。好酸球性副鼻腔炎術後は、感冒を契機に再燃することが指摘され、その改善には経口ステロイド薬が著効する。しかし、副作用があるので、何時減量あるいは中止するのは、内視鏡所見や CT での評価しかなく、簡便な客観的評価法が望まれていた。FeNO は非侵襲性であり、最近ではポータブルな機器のため、頻回に計測できる。したがって、今回の結果から FeNO を指標して、経口ステロイド薬を減量あるいは中止の良き指標となると考えられた。今後は長期的に FeNO を測定し、術後の指標として確立できるかどうかを検証していきたい。

## E. 結論

慢性副鼻腔炎術後の評価に鼻内内視鏡所見、CT とともに oral と nasalFeNO から副鼻腔呼吸粘膜機能を評価できると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 春名眞一.慢性副鼻腔炎再手術症例に対する検討.耳鼻臨床 105:899-909,2012.

Tsukidate T, Haruna S, Fukami S, Nakajima I, Konno W, Moriyama H.Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps.ANLS39: 583-587,2012.

### 2. 学会発表

1) Haruna S. Revision surgery treatment of Eosinophilic sinusitis.5<sup>th</sup> World Congress for endoscopic surgery of the brain,skull base & spine combined the first global update on FESS, the sunuses & the nose,2012.3 Vienna.

2) Haruna S. Clinical evidence for macrolide therapy in chronic sinusitis and SOM.APAC, 2012.4.Seoul.

3) Haruna S.Workshop:Endoscopic sinus surgery including eosinophilic sinusitis or revision sinusitis.31th International Symposium of Infection & Allergy of the Nose, 24th Congress of the European Rhinologic Society.2012.6.Toulouse.

4) 春名眞一.好酸球性副鼻腔炎のマネージメント.第55回北北海道耳鼻咽喉科懇話会.2012.6.旭川.

5) 春名眞一.慢性副鼻腔炎と下気道疾患との関連.第13回 Tochigi Airway Conference.2012.10.宇都宮.

6) 春名眞一.小児副鼻腔炎の診断のポイント.Allergic rhinitis forum.2012.11.横浜.

7) 春名眞一.好酸球性副鼻腔炎の up to date.第18回石川県鼻アレルギー研究会.2013.1.金沢。

8) 中山次久,春名眞一,他.慢性副鼻腔炎における鼻呼気NO濃度測定の意義.第32回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会,2013,2.倉敷.

#### 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  
(難治性疾患等克服研究事業 (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

鼻茸は NSAIDs 過敏性の発現に関与している

研究代表者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	部長
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
	三井千尋	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	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
	秋山一男	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	センター長

研究要旨：

背景：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)。

目的：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、を全て前向きに検討した。

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%) (図中)。さらに U-LTE4 の上昇も著しく抑制された ( $p < 0.01$ ) (図下)。典型例の経過を図上に示した。すなわち、鼻茸 Op 後に、基礎値の尿中ロイコトリエン値が著明に低下し、アスピリン感受性とアスピリン誘発肺機能低下が観察された。

考察・結論：安定期の AIA において、鼻茸手術により、U-LTE4 基礎値は著明に減少し、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

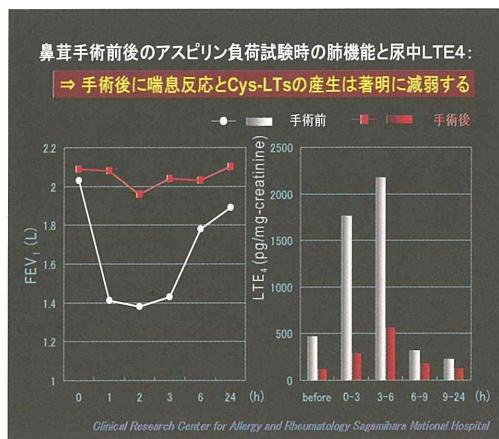
内視鏡下副鼻腔手術をした安定期の AIA 116 例において、手術直前と 2 週間後にアスピリン感受性と負荷時の U-LTE4 産生亢進を検査し、その変化について内科的治療内容を変えずに前向きに検討した。

(倫理面への配慮)

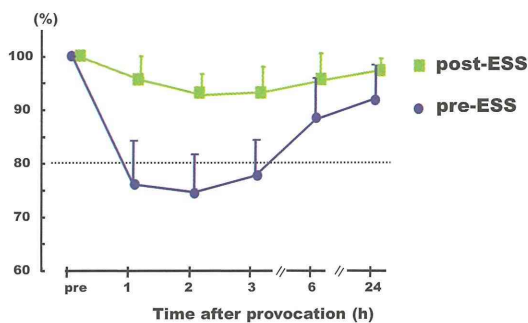
- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努めた。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得た。また検体は通常の手術で得られる検体であり、新たに採取や処理はしない。

### C. 研究結果

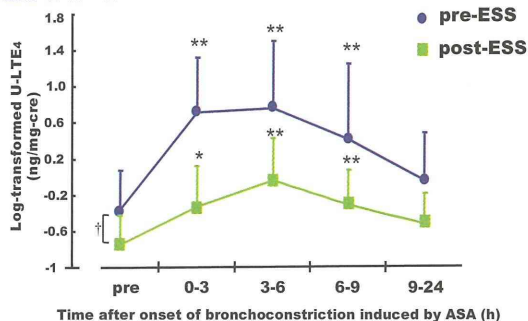
AIA 14例の鼻茸手術後において、アスピリン負荷時の肺機能低下が全例で著明に抑制されることを確認した（平均1秒量最大低下が25%→6%）（図中）。さらにU-LTE4の上昇も著しく抑制された（ $p<0.01$ ）（図下）。典型例の経過を図上に示した。すなわち、鼻茸Op後に、基礎値の尿中ロイコトリエン値が著名に低下し、アスピリン感受性とアスピリン誘発肺機能低下が観察された。



Time-course of fall in FEV<sub>1</sub> after iv administration of threshold dose of L-ASA  
Taniguchi M et al. unpublished data



鼻茸手術により、AIAのU-LTE4は著明に低下する(安定期とNSAIDs誘発時)(谷ら)



† $p<0.05$ , ††  $p<0.01$  compared with post-ESS, \* $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$  compared with base

### D. 考察

安定期の AIA において、鼻茸手術により、U-LTE4 基礎値は著明に減少し、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。この事実はアスピリン喘息の病態の本質は鼻茸に有ることを示している。

### E. 結論

アスピリン喘息の鼻茸手術により、アスピリン感受性、ロイコトリエン産生ともに著名に減少した。今後、さらなる詳細な研究が必要である。

### 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」

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  
(難治性疾患等克服研究事業 (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 不耐症による蕁麻疹患者における凝固系異常の解析

研究分担者 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 教授  
研究協力者 松倉節子 横浜市立大学附属市民総合医療センター 講師  
小森絢子 横浜市立大学医学部皮膚科 診療医

研究要旨：

慢性蕁麻疹患者のうち、NSAIDs 不耐症による蕁麻疹を有する患者とその他の蕁麻疹患者の血液凝固系の異常の比較検討を行い、NSAIDs 不耐症による蕁麻疹と血液凝固系異常の関係を明らかにすることを目的とした。慢性蕁麻疹患者の末梢血好酸球数、血小板数、血清 IgE 値に加えて、FDP, D-ダイマー、血小板第 4 因子、 $\beta$ -トロンボグロブリンを測定し、その治療経過における変動をみた。対象となった患者は 37 例であり、すべての患者が凝固系検査のいずれか、または複数が異常値を示した。特に皮疹が重篤なものは異常値を示した項目が多く、その程度も著しかった。抗ヒスタミン薬による治療により、症状の改善とともにそれらの値は正常化するものが多かったが、抗ヒスタミン薬無効例の多くは、凝固系異常の改善がみられなかった。NSAIDs 不耐症に特徴的な検査異常としては他の蕁麻疹より症状の割に FDP と d-ダイマーの異常が著しい傾向があり、治療によっても正常化しなかった。さらに NSAIDs 不耐症患者のアスピリン負荷試験において蕁麻疹や血管性浮腫の症状誘発時の PT, PTT の延長をみたところ、半数に延長がみられた。

A. 研究目的

慢性蕁麻疹患者では血液凝固線溶系の異常がみられるとする報告があり、それらの患者ではヘパリンが抗ヒスタミン薬による治療に難治な患者に有用である可能性が示唆されている。しかし、その変動の程度は患者によって異なり、蕁麻疹の臨床型による違いも明らかにされていない。昨年度に引き続き、慢性蕁麻疹患者のうち、NSAIDs 不耐症による蕁麻疹を有する患者とその他の蕁麻疹患者の血液凝固系の異常の比較検討を行い、NSAIDs 不耐症患者における血液凝固系異常が蕁麻疹の慢性化・難治化に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。また、NSAIDs 不耐症患者のアスピリン負荷試験において症状誘発時の凝固系の変動をみた。

B. 研究方法

対象：平成 23 年 4 月から 24 年 11 月に横浜市大附属病院および市民層合医療センターの 2 病院を受診した慢性蕁麻疹患者で、凝固系に影響を及ぼすような薬剤を投与されていない症例とした。また、平成 23 年 4 月から 25 年 1 月に横浜市大附属病院に入院し、アスピリン負荷試験を行なった NSAIDs 不耐症患者とした。  
検討項目：慢性蕁麻疹の治療前と治療後の血液凝固系の変動をみた。具体的には蕁麻疹の皮疹およびかゆみの程度を観察するとともに、末梢血好酸球数、血小板数、血清 IgE に加えて、FDP, D-ダイマー、血小板第 4 因子、 $\beta$ -トロンボグロブリンを測定し、その治療経過における変動をみた。結果は NSAID 不耐症による蕁麻疹患者とそれ以外の蕁麻疹患者で比較検討した。結果は NSAIDs 不耐症による蕁麻疹患者とそれ以外の蕁麻疹患者で比較検討した。さらに、NSAIDs 不耐症患者のアスピリン負荷



による誘発試験において、症状誘発時の凝固系 (PT,PTT) の変動をみた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は横浜市立大学倫理委員会の承認(承認番号 B110512028)を得て行ない、所定の説明書と同意書を用いて同意を得た上で行なった。

### C. 研究結果

患者は 47 例であり、そのうち経過の追えたものは 37 例(19 歳～76 歳、男性 9 例、女性 28 例)であった。それらの患者の蕁麻疹の分類は、NSAIDs 不耐症に合併する蕁麻疹 7 例、その他 30 例であり、その他の蕁麻疹は特発性蕁麻疹、コリン性蕁麻疹、機械的蕁麻疹であった。経過中に免疫抑制薬やステロイド薬の全身投与をうけたものはなかった。それぞれの値は FDP ; 0.4～284  $\mu$ g/ml、D-ダイマー ; 0.5 以下～124  $\mu$ g/ml 以上、血小板第 4 因子は 6～30.9 ng/ml、 $\beta$ -トロンボグロブリンは 23～85.8 ng/ml であった。異常値を示した症例は、FDP は 31 例、D-ダイマーは 21 例、血小板第 4 因子は 11 例、 $\beta$ -トロンボグロブリンは 16 例であった。対象となった患者のすべてが FDP、D-ダイマー、血小板第 4 因子、 $\beta$ -トロンボグロブリンのいずれか、または複数が異常値を示した。特に皮疹が重篤なものや急性増悪時は異常値を示した項目が多く、その程度も著しかった。抗ヒスタミン薬による治療により、それらの値は症状の改善とともに正常化するものが多かったが、抗ヒスタミン薬が有効でない 8 症例の多くは、凝固系異常の改善がみられなかった。NSAIDs 不耐症に特徴的な検査異常は症例がまだ少ないため明らかではなかったが、他の蕁麻疹より症状の割に FDP と d-ダイマーの異常が著しい傾向があり、治療によっても正常化しなかった。また、NSAIDs 不耐症患者のアスピリン負荷に

による誘発試験において、症状が誘発された 4 名の誘発時の凝固系 (PT,PTT) の変動をみたところ、PT は 1 例、PTT は 2 例に延長がみられた。

### D. 考察

2006 年に慢性蕁麻疹と血液凝固系の関係が着目されるようになり、研究が進められるようになった。蕁麻疹は活性化された肥満細胞から分泌されるヒスタミンが組織に作用して膨疹を形成するものである。肥満細胞は細胞表面の IgE 抗体を介して活性化されるほか、好酸球由来の Major basic protein(MBP)の作用によっても活性化されることが分かった。さらに肥満細胞は好酸球が産生する組織因子 (Tissue Factor) から始まる外因系により駆動されたトロンビンによっても活性化されることが明らかになった。

しかし、慢性蕁麻疹患者において血液凝固線溶系の異常はみられるとする報告と正常人と有意な差がないとする報告とがある。その違いの原因のひとつは、対象となった患者の慢性蕁麻疹の原因の違いによると思われる。そこで、本研究では、慢性蕁麻疹患者の血漿中の凝固マーカーを測定し、NSAIDs 不耐症に伴う蕁麻疹における血液凝固能異常を他の機序による慢性蕁麻疹患者と比較した。マーカーとしては凝固系カスケードでトロンビンの下流に位置する DFP およびその分解産物である D-ダイマーを測定した。さらに、血小板の活性化をみるために CXC ケモカインである血小板第 4 因子および  $\beta$ -トロンボグロブリンを測定した。これらは血小板特異的蛋白質で血小板の活性化とともに血漿中に放出されることから、血小板活性化マーカーになる。これらのケモカインは圧蕁麻疹で上昇するという報告や、特発性蕁麻疹やアレルギー性鼻炎では変動がないとする報告がわずかにみられるが、慢性蕁麻疹ではほとんど検討されていない。今回の結果では、対

象者全員に何らかの凝固系マーカーの検査異常がみられたことから、多くの慢性蕁麻疹では凝固系の異常が病態に関与すると考えられた。

NSAIDs 不耐症においては、アスピリン喘息の発作時に線溶系の異常がみられるとする報告が過去にわずかにみられるのみであり、NSAIDs により誘発された蕁麻疹においては凝固系の変化についてこれまでに検討されていない。今回、NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹では凝固系異常の程度が他の慢性蕁麻疹に比べて著しい傾向がみられたことおよび誘発試験における PT, PTT の異常から、NSAIDs がより難治な蕁麻疹を生じる原因の一つである可能性が考えられた。

## E. 結論

NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹の病態には血液凝固系の異常に関与している可能性が示唆された。今後 NSAIDs による症状誘発試験の際にそれらの変動の有無をより詳細に確認することにより、NSAIDs 不耐症と凝固系異常との関係を明らかにすることが重要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 松倉節子, 池澤善郎, 相原道子: 経皮感作と NSAIDs の影響、J Environ Dermatol Cutan Allergol,7:21-26,2013.

2) 渡邊裕子, 佐野沙織, 村田奈緒子, 長島真由美, 白田阿美子, 前田修子, 山根裕美子, 池澤善郎, 相原道子: 過去 6 年間における蕁麻疹患者の統計的観察—横浜市立大学附属病院受診

例について—. 日皮会誌, 122:2495-2504, 2012.

3) 長島真由美, 蒲原 毅, 相原道子, 池澤善郎: アンギオテンシン転換酵素阻害薬・アンギオテンシン II 受容体拮抗薬による血管性浮腫の本邦報告例の検討. J Environ Dermatol Cutan Allergol, 6:14-21, 2012.

## 2. 学会発表

1) 松倉節子, 相原道子, 池澤善郎: シンポジウム 3 食物アレルギー—up to date 食物アレルギー: 経皮感作と NSAIDs の影響について. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢, 2012,7,15.

2) 相原道子: シンポジウム I 薬剤アレルギー—その実態と対策—最近の薬疹とその対策. 第 43 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会, 東京, 2012,6,15.

## 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
谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子.	I. アレルギー アスピリン喘息 (AIA, NSAIDs過敏 喘息)	足立 満 他	アレルギー・リ ウマチ膠原病診 療 最新ガイド ライン 第1版.	総合医学社	東京	2012	24-30
岡野光博.	副鼻腔CTにて高吸 収域を認める例.	市村恵一	Q&A耳鼻科診 療のピットフォ ール	金芳堂	京都	2012	49-52
岡野光博.	咽喉頭違和感、口唇 浮腫.	市村恵一	Q&A耳鼻科診 療のピットフォ ール	金芳堂	京都	2012	123-124
岡野光博.	嗅覚障害を訴える 喘息例.	市村恵一	Q&A耳鼻科診 療のピットフォ ール	金芳堂	京都	2012	37-40
岡野光博.	難治性副鼻腔炎.	市村恵一	Q&A耳鼻科診 療のピットフォ ール	金芳堂	京都	2012	53-54

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
Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K.	Aspirin・Intolerant Asthma (AIA) Assessment Using the Urinary Biomarkers, Leukotriene E(4) (LTE(4)) and Prostaglandin D(2) (PGD(2)) Metabolites.	Allergol Int.	61(3)	393-403	2012
Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, Tanimoto H, Oshikata C, Ono E, Sekiya K, Higashi N, Mori A, Hasegawa M, Nakamura H and Akiyama K.	Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women.	Clinical & Experimental Allergy.	42(5)	738-46	2012