

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 過敏喘息の難治化因子と難治化抑制因子の解明

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	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
	福富友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター診断・治療薬開発研究室	室長
	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病態総合研究室	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病態総合研究室	研究員

研究要旨:

背景:アスピリン喘息(以下 AIA)が、日本人成人喘息においても最も重要な難治化因子であることを報告した(CEA 2012 別項参照)。しかし、AIA では、一部に非常に軽症例もあり、また非常に不安定な難治例もあり、何が難治化に関与しているのかは全く不明である。

方法:アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 100 例。AIA 群は非重症例(GINA ステップ 3 以下治療で安定)、重症例(GINA ステップ 4 治療で安定)、難治例(GINA ステップ 4 治療でもコントロール不良)の 3 群にわけ、3 群間の U-LTE4 や臨床背景、マスト細胞活性化指標などの比較を行った。NSAIDs 過敏が否定された非 AIA 100 例を対照とした。

考察・結論:AIA の難治化に CysLTs 過剰産生が強く関与していることが初めて証明された。

またアトピー素因は難治化を抑制する因子と判明した。以上の結果は、AIA 難治化機序を探る重要なデータとなりうる。

今後は、この両者が以下に病態とかがかわっているかを証明する必要がある。また他集団での追試も必要と考える。

A. 研究目的

アスピリン喘息(以下 AIA)が、日本人成人喘息においても最も重要な難治化因子であることを報告した(CEA 2012 別項参照)。しかし、AIA では、一部に非常に軽症例もあり、また非常に不安定な難治例もあり、何が難治化に関与しているのかは全く不明である。

本研究では、AIA の難治化因子を明らかにし、難治化機序を解明する前研究としたい。

B. 研究方法

対象:アスピリン負荷試験で確定診断した AIA

100 例。AIA 群は非重症例(GINA ステップ 3 以下治療で安定)、重症例(GINA ステップ 4 治療で安定)、難治例(GINA ステップ 4 治療でもコントロール不良)の 3 群にわけ、3 群間の U-LTE4 の比較を行った。喘息症状の評価項目は発作頻度、日常生活制限、夜間症状、短時間作動型  $\beta_2$  刺激薬の使用頻度および PEF にて control level を controlled、partly controlled、uncontrolled の 3 段階に分類した。その他ステロイドレスキューの有無、過去一年間の入院回数、発作受診歴を参考値とし、主治医の総合的判断で重症度を決定した。

年齢、性別、重症度をマッチさせ、負荷試験で

NSAIDs 過敏が否定された非 AIA 100 例を対照とした。

(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

#### 【AIA と非 AIA の比較】

尿中 LTE4 は非 AIA に比し AIA で有意に高値であったが、気道過敏性はむしろ非 AIA で過敏であった。

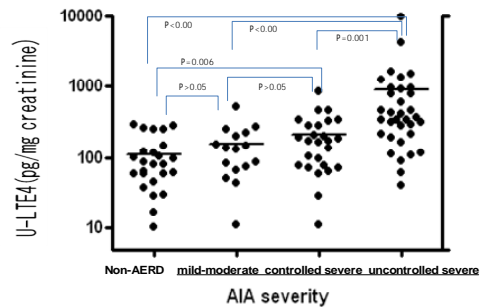
【AIA 難治例(51%) と AIA 非難治例(49%)の比較】

1. AIA 難治例では、非難治 AIA に比べ、肺機能低値、U-LTE4 高値、末梢血好酸球数が多く、アトピー素因はむしろ難治化抑制因子と判明した(全て推計学的有意差あり)。
2. その重症化に關与する因子として好酸球性炎症と U-LTE4 が多変量解析で有意因子と判明した(表 1)。
3. 特に尿中 LTE4 濃度は、AIA と非 AIA、また AIA 非難治と難治例の差が顕著であり、難治化に強く關与している可能性が示された。

表 1 : AIA における難治化因子と難治化抑制因子

難治化因子	難治化抑制因子	どちらにも分類されない因子
<ul style="list-style-type: none"> <li>・CysLTs 過剰産生</li> <li>・好酸球増多</li> <li>・気道炎症 (FeN O )</li> <li>・9 ,11 PGD2 高値</li> <li>・副鼻腔炎重症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アトピー素因</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発症年齢</li> <li>・肥満</li> <li>・喫煙歴</li> </ul>

図 1 : U-LTE4 concentration significantly increases according to asthma severity in AIA patients



### D . 考察

AIA の難治化に CysLTs 過剰産生が強く關与していることが初めて証明された。

またアトピー素因は難治化を抑制する因子と判明した。以上の結果は、AIA 難治化機序を探る重要なデータとなりうる。

今後は、この両者が以下に病態とかがわっているかを証明する必要がある。また他集団での追試も必要と考える。

### E . 結論

AIA の難治化に CysLTs 過剰産生が強く關与している。またアトピー素因は難治化を抑制する因子と考えられた。

### F . 健康危険情報

なし

### G . 研究発表

- 1 . 論文発表

「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