

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

CysLT 過剰産生病態は AIA 病態の必要条件であるが十分条件でない

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 小野恵美子 ハーバード大学・プリガムウィミンズホスピタル 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: CysLT は好酸球性気道炎症や気道アレルギーにおける強力な最終メディエーターと考えられている。すでに我々は、アスピリン喘息 (AIA) において、CysLT 過剰産生が AIA 病態の特徴であり、安定期でも非 AIA の数倍、COX1 阻害時にはさらに数 10 倍に U-LTE4 が増加することを報告してきた (JACI2002,2003,2004,2010,2011)。またその値と喘息難治化が有意に関連することを報告した (別項参照)。しかし、その一方で、U-LTE4 増加病態が AIA や喘息以外でも生じることを見出した。例えばアナフィラキシー (Allergy2008,CEA2009)、血管炎 (JACI2002) などにおける増加である。また NSAIDs 過敏蕁麻疹/血管性浮腫 (JACI2002) や肺局所での増加 = 好酸球性肺炎や過敏性肺炎での U-LTE4 増加 (ERJ2005,2008) も見出したが、実はこれらでは肺機能低下や喘息症状はほとんど伴わない。

目的: 今回の目的は我々の過去に蓄積された CysLTs 過剰産生病態の中から、「好酸球性炎症やマスト細胞活性化非喘息病態 = 好酸球性肺炎やアナフィラキシー症例の急性期 U-LTE4」と「AIA のアスピリン誘発時」、「非 AIA の自然喘息発作時」の 3 者の U-LTE4 の比較をし、CysLTs 過剰産生と喘息発作出現との関連を明らかにすることである。

結果・結論: 肺末梢での好酸球性炎症である好酸球性肺炎、さらに全身のマスト細胞活性化であるアナフィラキシーの両者において、U-LTE4 が著名に増加しても、喘息発作や肺機能低下は生じていなかった。この事実は、肺や全身で CysLTs 過剰産生が生じても気道閉塞が誘発されないことを示唆している。この病態・機序は AIA の本質に関与しているため、今後の検討が必要である。

A. 研究目的

CysLT は好酸球性気道炎症や気道アレルギーにおける強力な最終メディエーターと考えられている。

すでに我々は、アスピリン喘息 (AIA) において、CysLT 過剰産生が AIA 病態の特徴であり、安定期でも非 AIA の数倍、COX1 阻害時にはさらに数 10 倍に U-LTE4 が増加することを報告してきた (JACI2002, 2003, 2004, 2010,

2011)。またその値と喘息難治化が有意に関連することを報告した (別項参照)。しかし、その一方で、U-LTE4 増加病態が AIA や喘息以外でも生じることを見出した。例えばアナフィラキシー (Allergy2008,CEA2009)、血管炎 (JACI2002) などにおける増加である。また NSAIDs 過敏蕁麻疹/血管性浮腫 (JACI2002) や肺局所での増加 = 好酸球性肺炎や過敏性肺炎での U-LTE4 増加 (ERJ2005,2008) も見出

したが、実はこれらでは肺機能低下や喘息症状はほとんど伴わない。

今回の目的は我々の過去に蓄積された CysLTs 過剰産生病態の中から、「好酸球性炎症やマスト細胞活性化非喘息病態 = 好酸球性肺炎やアナフィラキシー症例の急性期 U-LTE4」と「AIA のアスピリン誘発時」、「非 AIA の自然喘息発作時」の 3 者の U-LTE4 の比較をし、CysLTs 過剰産生と喘息発作出現との関連を明らかにすることである。

B . 研究方法

対象：アスピリン負荷試験で確定診断し、U-LTE4 を測定した AIA 4 5 例、および非 AIA 喘息発作時、好酸球性肺炎急性期、アナフィラキシー急性期 10 ~ 20 例の U-LTE4 を蓄積データから解析した。

(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 におけるアスピリン誘発時の U-LTE4 濃度推移】

図 1 に示すように AIA 4 1 例全てで前値 (基礎値) の数倍から数 10 倍の U-LTE4 増加が確認された。

【健常人、喘息発作時、アナフィラキシー、好酸球性肺炎急性期における U-LTE4 濃度】

図 2 に示すように、アナフィラキシー、好酸

球性肺炎とともに非 AIA 喘息自然発作時の 5-10 倍以上の U-LTE4 増加を示し、図 1 の AIA 誘発時の増加程度とほぼ同等であった。しかしながら、これらの症例では、喘息合併例も含まれたが、臨床的に喘息発作は認めず、気道閉塞も生じていなかった。

図 1 : AIA におけるアスピリン負荷時の U-LTE4 推移

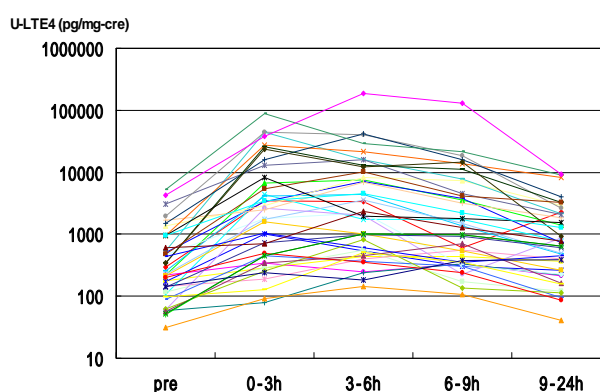
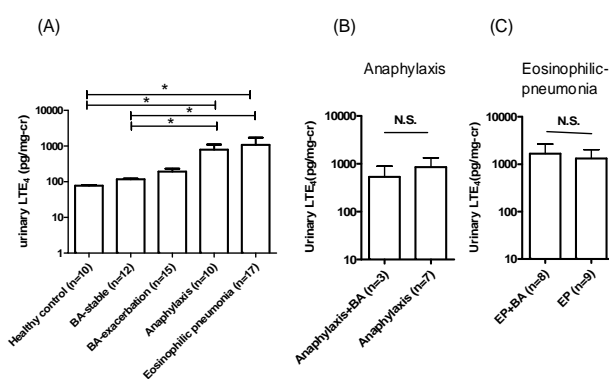


図 2 : 健常人、喘息 (安定期と発作時)、アナフィラキシー、好酸球性肺炎における U-LTE4



D . 考察

肺末梢での好酸球性炎症である好酸球性肺炎、さらに全身のマスト細胞活性化であるアナフィラキシーの両者において、U-LTE4 増加が非 AIA の発作時の 10 倍程度、AIA のアスピリン

誘発時と同程度観察されたが、喘息発作や肺機能低下は生じていなかった。この事実は、肺や全身で CysLTs 過剰産生が生じても気道閉塞が誘発されないことを示唆している。すなわち CysLTs だけでは喘息が生じないことが証明された。この病態・機序は AIA の本質に関与しているため、今後の検討が必要である。

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

E . 結論

肺末梢での好酸球性炎症である好酸球性肺炎、さらに全身のマスト細胞活性化であるアナフィラキシーの両者において、U-LTE4 が著名に増加しても、喘息発作や肺機能低下は生じていなかった。この事実は、肺や全身で CysLTs 過剰産生が生じても気道閉塞が誘発されないことを示唆している。この病態・機序は AIA の本質に関与しているため、今後の検討が必要である。

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