

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 免疫アレルギー研究分野))
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息の難治化機序

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
	三 田 晴 久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	特別研究員
	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・目的：アスピリン喘息(以下 AIA)が、海外だけでなく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)。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。AIA の難治化因子を炎症性指標や臨床背景から明らかにし、難治化機序を解明する。

方法：対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 102 例。AIA 群は ATS 基準での非重症例 61 例、難治例 41 例の 2 群にわけ、炎症性マーカー (A 末梢血好酸球数、B 呼気 NO、C 尿中 LTE4、D マスト細胞活性化指標 (PGD2M)) さらにペリオスチン、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U - LTE4、背景因子などの比較を行った。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 77 例を対照とした。

結果・結論：AIA の難治化に CysLT 過剰産生が強く関与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が関与していることが初めて証明された。ペリオスチン (IL4/13 炎症) との関連は認めなかった。さらに CysLT 産生亢進には好酸球性炎症が有意に関連していた。その他にはアトピーが防御因子と判明した。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。また以上の結果は、AIA 難治化機序を探る非常に重要なデータとなりうる。また創薬の指標となるであろう。

A . 研究目的

アスピリン喘息(以下 AIA)が、海外だけでなく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)。

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。AIA の難治化因子を炎症性指標や臨床背景から明らかにし、難治化機序を解明する。

マーカー (A 末梢血好酸球数、B 呼気 NO、C 尿中 LTE4、D マスト細胞活性化指標 (PGD2M)) さらにペリオスチン、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U - LTE4、背景因子などの比較を行った。

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 77 例を対照とした。

(倫理面への配慮)

臨床背景は(独)国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調査の個人情報情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。

B . 研究方法

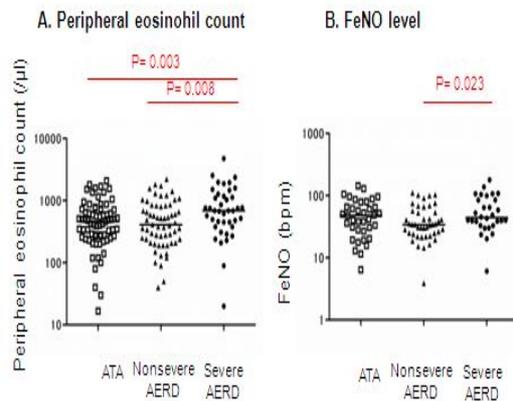
対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 102 例。AIA 群は ATS 基準での非重症例 61 例、難治例 41 例の 2 群にわけ、炎症性

また本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

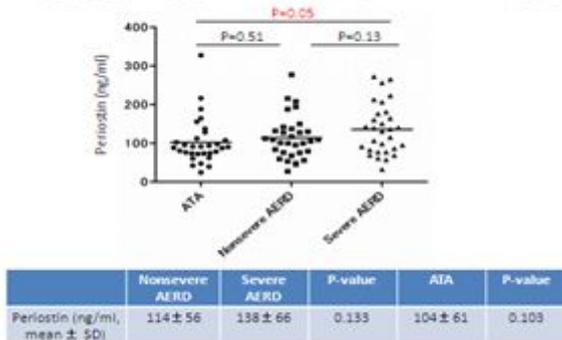
C. 研究結果

好酸球性炎症(末梢血好酸球数、呼気NO)、U-LTE4 安定期、マスト細胞炎症(9α,11β-PGF2)が難治例で有意に亢進(増加)していた。しかし各種背景、アスピリン負荷閾値などは難治化への関与はなかった。ペリオスチンはAIAで非AIAに比し、有意に高値であったが難治化因子ではなかった。

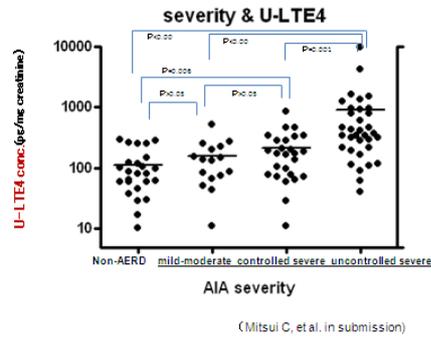
AIAの難治化の一因は強い好酸球性炎症 (末梢血好酸球数、呼気NO)



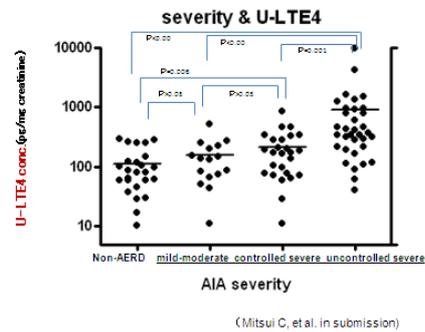
難治性AIAではATAに比し血清Periostinが高値



By multi-logistic analysis, we determined that U-LTE4 concentration is a most important risk factor for severe uncontrolled asthma in AIA.

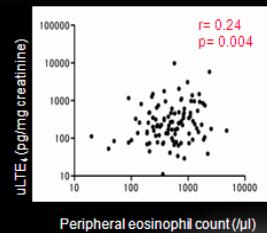


By multi-logistic analysis, we determined that U-LTE4 concentration is a most important risk factor for severe uncontrolled asthma in AIA.

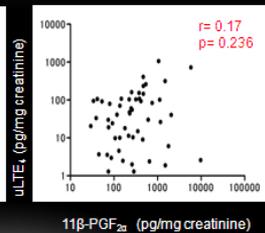


安定期のAIAにおいて、尿中LTE4は、末梢血好酸球数と相関する: 左図⇨PGD2M(マスト細胞活性化)とは相関しない: 右図

A. Peripheral eosinophil count and uLTE4 level



B. 11β-PGF2α and uLTE4 level



D. 考察

AIAの難治化にCysLT過剰産生が強く関与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が関与していることが初めて証明された。ペリオスチン(IL4/13炎症)との関連は認めなかった。さらにCysLT産生亢進には好酸球性炎症が有意に関連していた。その他にはアトピ

ーが防御因子と判明した。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。また以上の結果は、AIA 難治化機序を探る非常に重要なデータとなりうる。また創薬の指標となるであろう。

E . 結論

AIA の難治化に CysLT 過剰産生が強く関与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が関与していることが初めて証明された。

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