

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 過敏喘息では特異的に血小板が活性化している

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 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
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
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部 研究員
伊 藤 伊 津 子 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
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： AIA ではアスピリン 100 mg以下の低用量 COX1 阻害作用で明らかな発作が誘発される。AIA ではアスピリン投与後に 3 - 7 日間の不応期が全例で生じるが、この現象は誘発反応のなかでも非常に特徴的であり、他の誘発後には認めない。

仮説とその発案理由： の背景にもっとも矛盾のない機序として AIA 病態での血小板の関与を推定する。すなわち、低用量アスピリンで COX 阻害されるのは、血小板の COX1 のみである。また血小板 COX1 阻害は一度のアスピリン投与でも数日間効果が持続する。

目的：仮説の証明、すなわち AIA の安定期における血小板活性化の証明を行う。

結果・考察：アスピリン喘息 (AIA) における末梢血血小板上活性化マーカー4 種すべてにおいて、非 AIA と比較して有意に高値であり、CysLT 過剰産生と関連していることが判明した。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた。さらに液性因子での血小板活性化も証明できたことから、また非 AIA と健常人とは差がなかったことから、AIA では安定期でも特異的に血小板が活性化し、好酸球などと付着も多く、両者のクロストークにより、CysLT などの産生亢進、病態形成に関与していると推定された。しかしアスピリン負荷時には、その変動は明らかでなかったことから、アスピリン誘発への直接の関与は不明であった。

結論：アスピリン喘息の安定期では特異的に血小板が活性化しており、AIA の基本病態へ関与している可能性が高い。

A . 研究目的

背景： AIA ではアスピリン 100 mg以下の低用量 COX1 阻害作用で明らかな発作が誘発される。 AIA ではアスピリン投与後に 3 - 7 日間の不応期が全例で生じるが、この現象は誘発反応のなかでも非常に特徴的であり、他の誘発後には認めない。

仮説とその発案理由： の背景にもっとも矛盾のない機序として AIA 病態での血小板の関与を推定する。すなわち、低用量アスピリンで COX 阻害されるのは、血小板の COX1 のみである。また血小板 COX1 阻害は一度のアスピ

リン投与でも数日間効果が持続する。

目的：仮説の証明、すなわち AIA の安定期における血小板活性化の証明を行う。

B . 研究方法

対象：負荷試験にて確定診断のついている AIA 30 名と、年齢、性別、重症度をマッチさせた非 AIA 21 例や慢性好酸球肺炎 6 例、健常人 15 例を対象とした。抗血小板薬内服、糖尿病、血栓症、自己免疫疾患、6 週間以内の感染既往は除外した。また一部は負荷試験において下記の

項目を経時的に測定した。

方法：末梢血フリー血小板上の血小板活性化マーカーを FACS で解析、さらに液性因子である末梢血中の血小板活性化指標である sCD40L, sCD62P を測定した。

(倫理面への配慮)

検査結果や臨床背景は(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。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。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

アスピリン喘息(AIA)における末梢血血小板上活性化マーカー4種すべてにおいて、非AIAと比較して有意に高値であり(図1)、CysLT過剰産生と関連していることが判明した(図3)。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた(図2)。さらに液性因子での血小板活性化も証明できた(前研究で図示)。

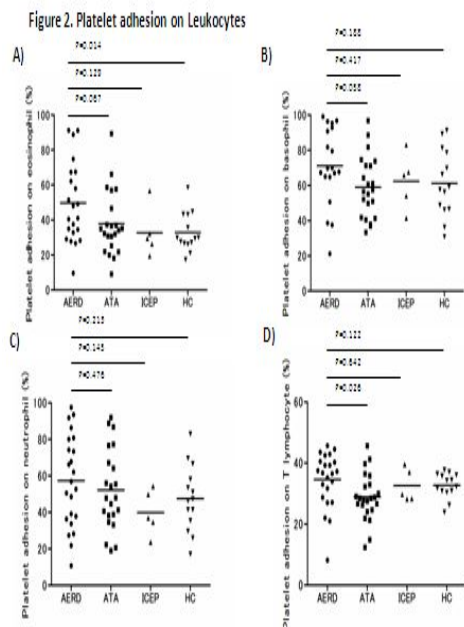
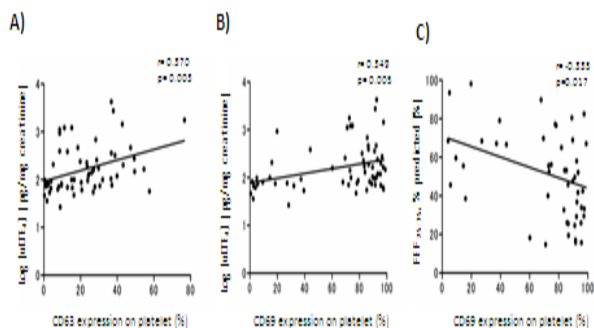


Figure 3. Platelet activation markers and clinical measurements



D. 考察

アスピリン喘息(AIA)における末梢血血小板上活性化マーカー4種すべてにおいて、非AIAと比較して有意に高値であり(図1)、CysLT過剰産生と関連していることが判明した(図省略)。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた(図省略)。さらに液性因子での血小板活性化も証明できた(図2)ことから、また非AIAと健常人とは差がなかったことから、AIAでは安定期でも特異的に血小板が活性化し、好酸球などと付着も多く、両者のクロストークにより、CysLTなどの産生亢進、病態形成に関与していると推定された。しかしアスピリン負荷時には、その変動は明らかでなかったこと(図省略)から、アスピリン誘発への直接の関与は不明であった。

E. 結論

アスピリン喘息の安定期では特異的に血小板が活性化しており、AIAの基本病態へ関与している可能性が高い。

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