

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、 難治化機序研究と、 フェノタイプの提唱

|       |         |                              |       |
|-------|---------|------------------------------|-------|
| 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   |
|       | 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 |
|       | 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 |
|       | 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    |
|       | 石 井 豊 太 | 国立病院機構相模原病院 耳鼻科              | 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・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、何が難治化に關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。

アスピリン喘息(以下 AIA)は、好酸球性副鼻腔炎の合併や喘息難治例が多く、中年期の女性に発症しやすい。しかし、男性例、軽症例、非典型例も存在する。AIA においてもフェノタイプがあると仮定し、クラスター解析からその病型分類を試みた。前年度までの我々の前向き調査病院研究で成人喘息の 9.1%が NSAIDs 過敏と判明しているが、NSAIDs 不耐症の一般日本人での頻度やそのリスクファクター(発症因子)は不明である。NSAIDs 過敏喘息は致死的大発作や喘息死に關連するとされるが、その実態や頻度は不明である。欧州や北米での成人喘息の難治化因子として NSAIDs 不耐症があげられているが、日本人成人喘息における意義は明らかでない。

(結果・考察) AIA の難治化に CysLT 過剰産生が強く關与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が關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)との關連は認めなかった。さらに CysLT 産生亢進には好酸球性炎症が有意に關連していた。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。

AIA に 3 つのフェノタイプが存在し、今後の AIA の個別化治療にこの情報は有用と思われる。今後、この成果は、別集団や別の人種での検証が望ましい。

(結論) AIA の難治化に CysLT 過剰産生が強く關与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が關与していることが初めて証明された。AIA に 3 つフェノタイプが存在し、性別、重症度などにより分類できた。今後の AIA の個別化治療にこの情報は有用と思われる。

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、何が難治化に關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。

アスピリン喘息(以下 AIA)は、好酸球性副鼻腔炎の合併や喘息難治例が多く、中年期の女性に発症しやすい。しかし、男性例、軽症例、非典型例も存在する。AIA においてもフェノタイプがあると仮定し、クラスター解析からその病型分類を試みた。

## 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。

アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 102 例で、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、各種臨床背景因子でクラスター解析を行った。

（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。調査の個人情報に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

図 1 : By multi-logistic analysis, we determined that U-LTE4 concentration is a most important risk factor for severe uncontrolled asthma in AIA.

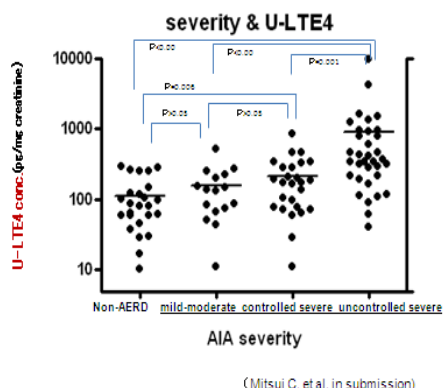
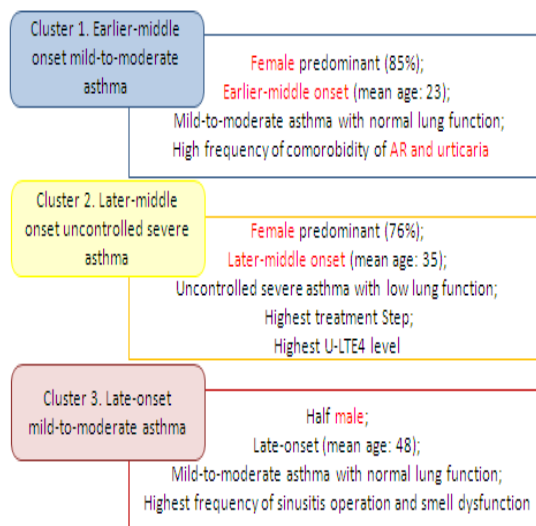


図2:アスピリン喘息は3つのクラスターに分かれる  
(Mitsui C, et al. in submission)



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（ $9\alpha, 11\beta$  - PGF<sub>2</sub>）が難治例で有意に亢進（増加）していた。特に尿中 LTE4 が強い難治化因子と判明した（図 1）。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。

クラスター 1：若年から中年期発症の比較的重症度が軽い群（女性に多く、アレルギー性鼻炎や蕁麻疹併発例が多い）、クラスター 2；中年期以降の発症で難治群（女性に多く、U - LTE4 高値例）、クラスター 3；高年発症の比較的重症度が軽い群（半分は男性で、好酸球性副鼻腔炎症状が強く、中年から高年齢発症）の 3 つに分けられることが判明した（図 2）。

## 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。

AIA にもフェノタイプが存在し、今後の AIA の個別化治療にこの情報は有用と思われる。今後、この成果は、別集団や別の人種での検証が望ましい。

3 . その他  
なし

#### 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

AIA に3つフェノタイプが存在し、性別、重症度などにより分類できた。今後の AIA の個別化治療にこの情報は有用と思われる。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

「総合研究報告書」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと

##### 2 . 学会発表

「総合研究報告書」

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