

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 過敏喘息の新規診断方法の開発：  
新規静注負荷試験、尿や血液検体を用いた in vitro 診断法の試み

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
	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
	山口裕礼	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科	医師
	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：AIA の確定診断には、全身負荷試験、それも内服負荷試験がゴールドスタンダードである。しかし、内服負荷試験には、2 - 3 日の期間が必要であり、時に強い誘発症状や遷延化した気道症状を呈するため、実施専門医や被験者への負担が大きい。谷口がすでに考案して過去での実施件数も多い全身負荷試験の静注負荷試験とすでに世界の標準である内服負荷試験、また気管支吸入負荷試験の比較を、別の機会と同じ患者で施行した AIA 患者で比較し、その有用性、安全性を検討する。結果：経口負荷試験と静注方法の同一例での比較であるが、やはり後者の回復が非常に早く、肺機能低下も軽度であった。吸入方法と静注方法の比較では、どちらも 5 時間から 6 時間で肺機能は負荷前にほぼ戻っており、両者とも迅速に肺機能低下回復を示した。また肺機能低下の程度は両者に差がなかった。しかし気管支吸入では、気管支外症状の同定 (GI 症状、上気道症状、皮膚症状) の同定は不可能であった。結論：経口負荷試験、静注負荷試験、気管支吸入試験の 3 者の比較では、静注負荷試験が、3 者の長所 (安全性、早い反応、気管支外症状の同定可能) を有していたことから、最も有用性が高いと判断された。また静注負荷試験のみ施行例での安全性も確認できたことから、実施臨床で負荷試験として最も望ましい検査方法として提唱したい。

背景：アスピリン喘息 (AIA) の診断は、未だに負荷試験、それも全身負荷試験でしか確定できない。しかしその負担は大きい。すでに AIA では U - LTE4 増加とともに尿中 LXs 濃度が特異的に低下していることを発見した (CEA2012)。別項にて AIA では特異的に血小板活性化が生じていることを見出した。目的：AIA での 2 つの特異的病態である尿中メディエーターの不均衡 (CysLT 増加、LXs 低下) 末梢血血小板活性化指標 (別項で報告) と利用して、尿検体、血液検体での AIA の確定診断が可能かを検討する。結果・結論：U - LTE4 単独、尿中 LTE4/LXs、血小板活性化指標 (末梢血) の 3 者では、尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れていた。しかし、血小板活性化因子も他の測定項目と組み合わせると特異度、感度が上昇した。全身負荷試験は患者負担や専門医の経験が必要であり、このような簡単に採取でき保存可能な検体による AIA 診断方法の発展が期待される。

A . 研究目的

背景：AIA の確定診断には、全身負荷試験、それも内服負荷試験がゴールドスタンダードである。しかし、内服負荷試験には、2 - 3 日の期間が必要であり、時に強い誘発症状や遷延

化した気道症状を呈するため、実施専門医や被験者への負担が大きい。

目的：谷口がすでに考案して過去での実施件数も多い全身負荷試験の静注負荷試験とすでに世界の標準である内服負荷試験、また気管支吸

入負荷試験の比較を、別の機会と同じ患者で施行した AIA 患者で比較し、その有用性、安全性を検討する。

背景：アスピリン喘息（AIA）の診断は、未だに負荷試験、それも全身負荷試験でしか確定できない。しかしその負担は大きい。すでに AIA では U - LTE4 増加とともに尿中 LXs 濃度が特異的に低下していることを発見した（CEA2012）。別項にて AIA では特異的に血小板活性化が生じていることを見出した。

目的：AIA での 2 つの特異的病態である 尿中メディエーターの不均衡（CysLT 増加、LXs 低下）、末梢血血小板活性化指標（別項で報告）と利用して、尿検体、血液検体での AIA の確定診断が可能かを検討する。

## B．研究方法

既報の L アスピリン静注負荷試験 [ 1 日間 ] とアスピリン内服負荷試験 ( 2 - 3 日間 ) また L アスピリン気管支吸入負荷試験 [ 数時間 ] の比較を、1 週間異常の間隔で同じ患者で施行した AIA 患者 21 例において比較し、その有用性、安全性を検討する。また経時的に肺機能、症状観察と評価を行い、同時に尿中 LTE4 を既報の方法により測定した。

尿検体での AIA 診断、尿中 LTE4 とリポキシン濃度測定は既報の方法で施行。血液での血小板活性化指標は、より簡便な液性因子で測定した（別項参照）。対象は AIA25 例、非 AIA23 例である。

（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

全例 6 時間後にはほぼ前値に復し、非常に経過が早く、安全であることが確認できた。図 2 は経口負荷試験と静注方法の同一例での比較であるが、やはり後者が回復が非常に早く、肺機能低下も軽度であった。吸入方法と静注方法の同一人での比較では、どちらも 5 時間から 6 時間で肺機能は負荷前にほぼ戻っており、両者とも迅速は肺機能低下回復を示した。また肺機能低下の程度は両者に差がなかった。しかし気管支吸入では、気管支外症状の同定（GI 症状、上気道症状、皮膚症状）の同定は不可能であった。

AIA では尿中 LTE4/LXs が特異的に低下していることを見出した（CEA2012）。その比で診断を試みたところ、尿中 LTE4 単独よりも、その比を用いることで、診断の特異性感度ともに上昇し、非常に有用な診断指標と判明した。一方、血小板活性化も AIA で特異的に生じていることを見出した。その液性因子を用い、血液での診断を試みたが、それでは、尿中 LTE4 よりもやや診断能力に劣っていたが、尿中 LTE4 と組み合わせることで特異度、感度ともに上昇し、一定の診断能力があることが判明した。ただし尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れていた。

## D．考察

経口負荷試験、静注負荷試験、気管支吸入試験の 3 者の比較では、静注負荷試験が、3 者の長所（安全性、早い反応、気管支外症状の同定可能）を有していたことから、最も有用性が高いと判断された。

また静注負荷試験のみ施行例での安全性も確認できたことから、実施臨床で負荷試験として用いるべき検査方法として提唱したい。U - LTE4 単独、尿中 LTE4/LXs、血小板活性化指標（末梢血）の 3 者では、尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れていた。しかし、

血小板活性化因子も他の測定項目と組み合わせると特異度、感度が上昇した。負荷試験は、かなり一般的でないため、このような簡単に採取でき保存可能な検体による AIA 診断方法は、コストの問題さえクリアされれば十分実用的な診断応力を有しており、将来の発展が期待される。

2 . 実用新案登録  
なし

3 . その他  
なし

#### E . 結論

経口負荷試験、静注負荷試験、気管支吸入試験の 3 者の比較では、静注負荷試験が、3 者の長所（安全性、早い反応、気管支外症状の同定可能）を有していたことから、最も有用性が高い。

U - LTE4 単独、尿中 LTE4/LXs、血小板活性化指標（末梢血）の 3 者では、尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れており、負荷試験が一般的でない現在、このような簡単に採取でき保存可能な検体による AIA 診断方法は将来の発展が期待される。

#### 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