

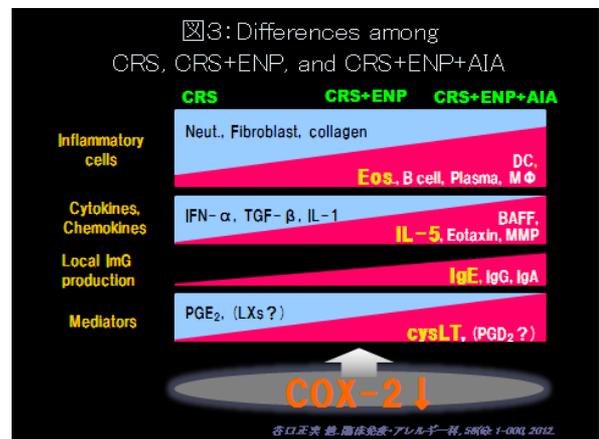
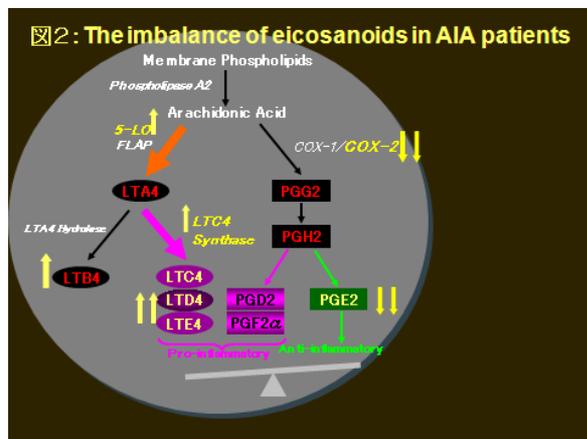
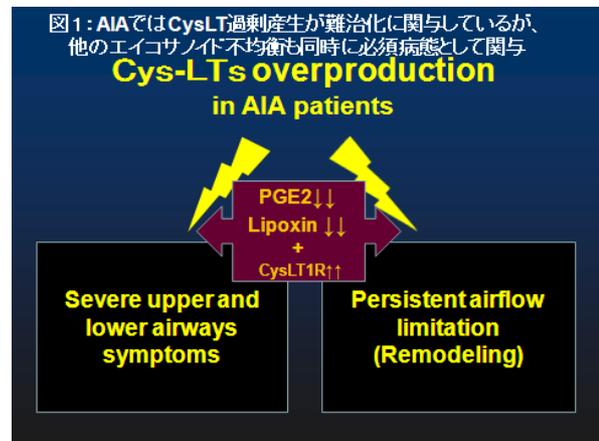
NSAIDs 過敏喘息の病態におけるエイコサノイド不均衡：

- 1) CysLT 過剰産生病態の意義
- 2) LTB4 産生亢進、
- 3) 抗炎症性エイコサノイド産生低下 (PGE2 とリポキシン)
- 4) 自然 COX 2 誘導 [喫煙] の影響、に関する研究

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	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 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
	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
	林 浩 昭	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	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
	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
	小 野 恵 美 子	ハーバード大学・ブリガムウィミンズホスピタル	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

研究要旨：

AIA の基本重要病態として CysLT 過剰産生と抗炎症性メディエーター産生低下を見出した。またエイコサノイド不均衡が必須病態であることも確認した。これらの特徴的な病態にシクロオキシゲナーゼ、特に COX2 の低下が関与していると推定した。また自然界の COX2 誘導因子である喫煙が AIA 発症を抑制している可能性を発見した。これらはすべて新知見であり、AIA 病態の世界的な解明に寄与すると確信する。



A . 研究目的

1) CysLT は好酸球性気道炎症や気道アレルギー

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。

2) すでに尿中ロイコトリエン E4 濃度 (U-LTE4) は、生体内の CysLTs 産生を反映する最も適切な指標として広く認識されている。しかし尿中 LTE4 測定は、尿量による影響 (クレアチニン補正が必要) 尿中測定阻害物質の存在、さらに月経時や排尿後に採取不能となるなど、幾つかの欠点も指摘される。さらにまた尿中における LTB4 濃度は正確には測定困難であった。そこで今回、我々は、それらの欠点を有せず、かつ非侵襲的に繰り返し採取可能な唾液中の CysLTs と LTB4 濃度に着目し、その濃度測定の可否や意義を、特にアスピリン喘息 (AIA) で明らかにすることを目的とした。

3) アスピリン喘息の特徴的病態として、CysLTs 過剰産生があるが、その抑制因子である PGE2 の産生能については、結論が得られ

ていない。気道局所 (鼻茸組織中) と尿中 PGE2 代謝産物の濃度を AIA、

非 AIA、非 AIA 喘息例で比較検討する。また Lipoxin/15-epi-Lipoxin (LX/15-epi-LX) は、炎症細胞浸潤を抑制し、LT 受容体に対して拮抗作用を示すことから、抗炎症性脂質メディエーターとして注目されつつある。さらに、近年、生体内における LX 産生能が低いことが重症喘息の喀痰・気管支肺胞洗浄液を用いた検討により報告されている。今回は、アスピリン喘息 (AIA) での安定期の産生能を評価し、さらに診断に有用か否かも併せて検討した。

4) 背景：AIA の特徴的基本病態として気道の PGE2 産生低下がある。その機序として気道におけるシクロオキシゲナーゼ (COX) 2 活性の低下が推定されている。ヒト気道において、最も気道の COX 2 活性を刺激するものとして、喫煙があげられている。

仮説：AIA 患者では喫煙者が少ない、もしくは喫煙が AIA 発症を抑制する仮説が成立する。

## B. 研究方法

1) 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。

2) 対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 1 5 例および。年齢、性別、重症度をほぼマッチさせ負荷試験で NSAIDs 過敏が否定された非 AIA 1 1 例と健常人 10 例を対照とした。1 - 2 ml の唾液を午前中に採取後、-35 度で測定まで 0 - 2 ヶ月保存した。測定は既報の方法 (HPLC で精製後に Cayman の EIA キット) にて LTC4, D4, E4, B4 を測定した。

3) 既報の方法 (JACI 2010) による測定方法で、鼻茸組織中と尿中の PGE2 濃度 (代謝産物含め) + CysLTs 濃度を測定した。また過去の研究論文 300 編以上から、AIA の基本病態

を考察した。またアスピリン負荷試験にて陽性であった AIA16 例を対象とした。対照群として 非 AIA(ATA)患者 15 名 Healthy control (HC) 群 10 名も検討した。サンプルは 午前中に採取した随時尿とし、すべて HPLC による精製・抽出後に測定した。

4) AIA 確定例 127 例と非 AIA (負荷試験で確定した ATA1=100 例と疫学調査での相模原市における非 AIA = 1270 例) の問診から得られた喫煙歴を正確に比較する (症例対照研究)。

(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。調査の個人情報暗号化されており、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。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

1) 【AIA におけるアスピリン誘発時の U-LTE4 濃度推移】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、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(詳細は AI2011 など参照)。

2) 【唾液中の CysLTs 濃度と LTB4 濃度測定の可否と再現性】図 1 , 2 に示すように、十分な測定感度をもって唾液中の CysLTs と LTB4 は測定可能であることが確認できた。また再現性も十分であった (データ省略) 。【唾液中各

CysLTs 濃度とアスピリン過敏性】従来尿中ではとらえられなかった LTC<sub>4</sub>、D<sub>4</sub> 濃度も十分測定可能であることが判明した。また AIA では LTE<sub>4</sub> だけでなく、LTC<sub>4</sub> が非 AIA に比し有意に高値であった。【唾液中の LTB<sub>4</sub> 濃度の比較】尿中では測定困難であった LTB<sub>4</sub> 濃度が唾液中で測定でき、かつ AIA での有意な増加が初めて確認された (AI2012) 。

3) アスピリン喘息では、気道局所だけでなく、全身性の PGE<sub>2</sub> 産生低下を認めた (JACI2010、AI2013) 。尿中 LX 濃度は尿中 15-epi-LXA<sub>4</sub> と正の相関が見られるが、腎臓での 15-PGDH の代謝を受け有意に低値で 15-epi-LX の方が、感度の面で尿のバイオマーカーとして有用であった。尿中 15-epi-LX 濃度は、末梢血好酸球数と有意に負の相関を示した(図表省略)

4) 尿中 15-epi-LX 濃度は、AIA 群は非 AIA 群と比較して有意に低値 (median, 21.5 pg/mg-cre vs 95.3 pg/mg-cre, p<0.05, )、LTE<sub>4</sub>/15epi-LX 比は有意に高値であった (14.5 vs 1.9, p<0.01)。重症持続型の 2 群比較においても尿中 15-epi-LX 濃度は AIA 群で有意に低値であった。(26.7 pg/mg-cre vs. 100.7pg/mg-cre, p<0.05)アスピリン喘息の診断に尿中 LTE<sub>4</sub>/15-epi-LXA<sub>4</sub> が非常に有用である (CEA2012 参照) 。

5) AIA では有意に現喫煙者が少なかった。また AIA では過去喫煙があるも、喘息発症前に禁煙している割合が有意に多かった。

## D . 考察

詳細は個別の年度別の成果に記載したが、各研究ともに新規の国際的な発見や知見が得られた。今回の成果をまとめると 2 つの病態、意義が明らかとなった。

CysLT 過剰産生病態が必要条件であるが十分でなく、他の抗炎症性メディエーター産生低下も必須病態である (図 1) 。各種エイコサノイド不均衡が基礎病態として特徴的である

(図2)。すべての基本に COX2 低下が関与している可能性があり、喫煙( COX2 誘導因子) は AIA 発症を抑制する可能性がある。

3. その他  
なし

#### E. 結論

AIA の基本重要病態として CysLT 過剰産生と抗炎症性メディエーター産生低下を見出した。またエイコサノイド不均衡が必須病態であることも確認した。これらの特徴的な病態にシクロオキシゲナーゼ、特に COX2 の低下が関与していると推定した。また自然界の COX2 誘導因子である喫煙が AIA 発症を抑制している可能性を発見した。これらはすべて新知見であり、AIA 病態の世界的な解明に寄与すると確信する。

#### 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