

Ⅱ. 委託業務成果報告（業務項目）

AERD の難治化機序(発症機序) 解明のための研究

担当責任者 谷 口 正 実 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・治療薬開発研究室 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

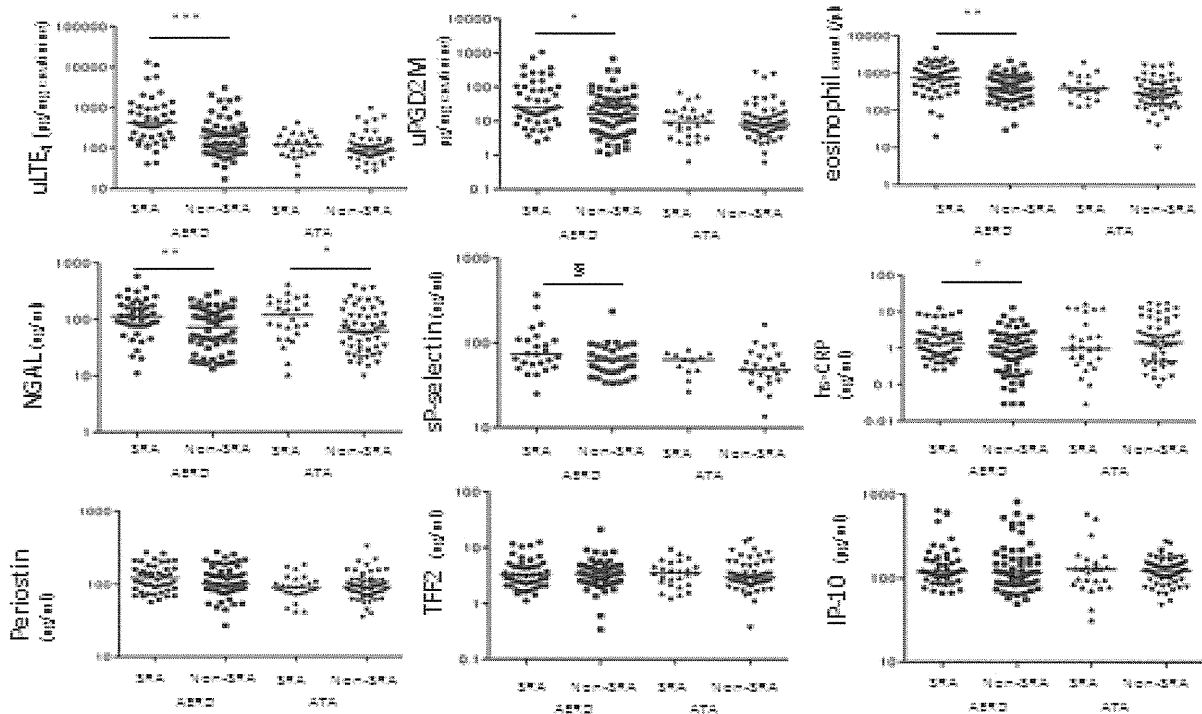
研究要旨:

背景・目的: アスピリン喘息(以下 AERD)の難治化機序解明は、本症の機序解明にも大きく寄与するとも考える。AERD 特有の難治化因子を最新の各種バイオマーカーから明らかにし、難治化機序(発症機序)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 AERD106 例。AERD 群は ATS 基準での非重症例、難治例の 2 群にわけ、各種炎症性マーカーや背景因子などの比較を行った。負荷試験で NSAIDs 過敏が否定された ATA 83 例を対照とした。

結果・結論: AERD の難治化には、好酸球性炎症、マスト細胞炎症に加え、血小板、好中球性炎症の関与が認められた。すなわち、多種の炎症病態が AERD の難治化に関与していることが判明した。なかでも CysLT 過剰産生が強く関与してことが初めて証明された。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、AERD 難治化(発症)機序を探る非常に重要なデータとなりうるとともに、創薬の指標となるであろう。

図1: 難治性AERDと非難治性AERDの比較(左) 難治性ATAと非難治性ATAの比較(右).



A. 研究目的

アスピリン喘息(以下 AERD)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、AERD 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、どの因子や背景が難治化に関与しているのかは全く不明であった。別研究で、難治化機序は成人喘息において、発症機序であることも判明している。AERD 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(発症機序)を解明する。

B. 研究方法

対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AERD 106 例。AERD 群は ATS 基準での非重症例、難治例の 2 群にわけ、炎症性マーカー (図 1 左上から、尿中 LTE4、PGD2M[マスト細胞指標]、末梢血好酸球数、中段に、NGAL[好中球炎症指標]、P セレクチン (血小板活性化指標)、高感度 CRP、下段にペリオスチン (IL-4 / 1 3 指標)、TFF2: trefoil factor 2、CXCL10: C-X-C motif chemokine 10、その他、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、性別をほぼマッチさせ、負荷試験で NSAIDs 過敏が否定された ATA 83 例を対照とした。

(倫理面への配慮)

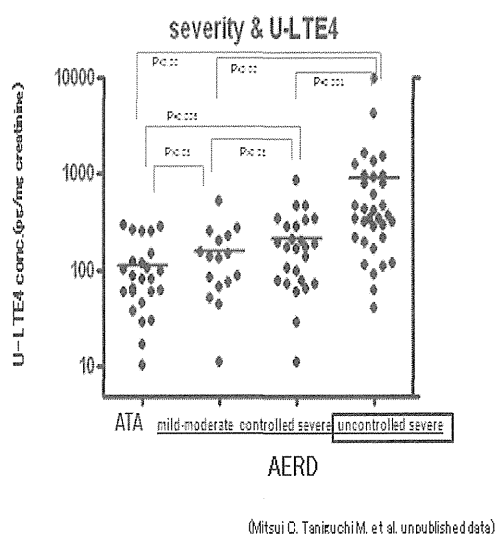
臨床背景は (独) 国立病院機構相模原病院におけるカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調査の個人情報情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。なお、本研究内容は、国立病院機構相模原病院の倫理委員会の承認済みである。

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 ($9\alpha,11\beta$ -PGF2)、好中球性炎症、血小板活性化指標、高感度 CRP の 6 つの因子が、難治性 AERD で亢進 (活性化) していた。一方、ATA では好中球性炎症のみが、難治化に関与していた (図 1)。その中でも、AERD において、尿中 LTE4 が最も重症度に応じて、増加が確認された (図 2)。好塩基球の関与はなかった (図は示さず)

図 2

図 2 : By multi logistic analysis, we determined that U-LTE4 concentration is a most important risk factor for severe uncontrolled asthma in AERD.



D. 考察

AERD の難治化には、好酸球性炎症、マスト細胞炎症に加え、血小板、好中球性炎症の関与が認められた。すなわち、多種の炎症病態が AERD の難治化に関与していることが判明した。なかでも CysLT 過剰産生が強く関与していることが初めて証明された。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、AERD 難治化 (発症) 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

AERD の難治化には、好酸球、マスト細胞だけでなく好中球、血小板性の炎症が関与していた。特に CysLT 過剰産生が強く関与してことが初めて証明された。この CysLTs 過剰産生を標的にした治療や病態解明を今後進める必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「委託業務成果報告（総括）」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照

2. 学会発表

「委託業務成果報告（総括）」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照

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

AERD では特異的に血小板が活性化している

担当責任者	谷口正実	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・治療薬開発研究室 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

研究要旨:

背景: ①AERD 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。②AERD 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: ① ② の背景にもっとも矛盾のない機序として AERD 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 AERD の安定期とアスピリン負荷時における血小板活性化の証明を行う。

結果・考察: AERD 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、ATA 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 ATA、CEP、健常人とは差がなかったことから、AERD 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(図4)。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: AERD の安定期では特異的に血小板が活性化しており、AERD の基本病態、特に CysLTs 過剰産生に関与している可能性が高い。

A. 研究目的

背景: ①AERD 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。②AERD 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: ①②の背景にもっとも矛盾のない機序として AERD 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 AERD 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 AERD28 名と、年齢、性別、重症度をマッチさせた ATA 21 例や慢性好酸球肺炎(CEP) 10

例、健常人 (HC) 14 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。なお、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

AERD 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、ATA、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 3)。さらに液性因子での血小板活性化も証明できた (図 2)。

図 1

図1 AERD, ATA, CEP, HClにおける末梢血血小板における表面マーカー

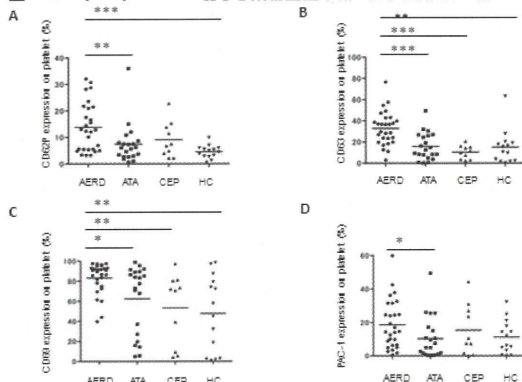


図 2

図2: AERD, ATA, CEP, HClにおける末梢血の可溶性血小板活性化指標

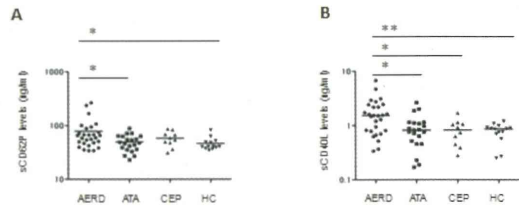


図 3

図3 AERD, ATA, CEP, HClにおける末梢血血小板と顆粒球の付着率

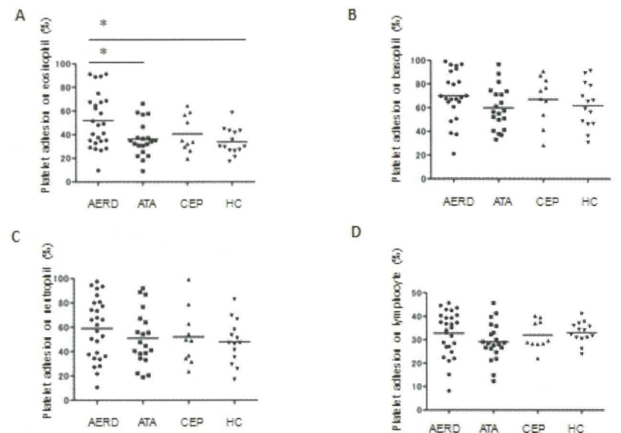
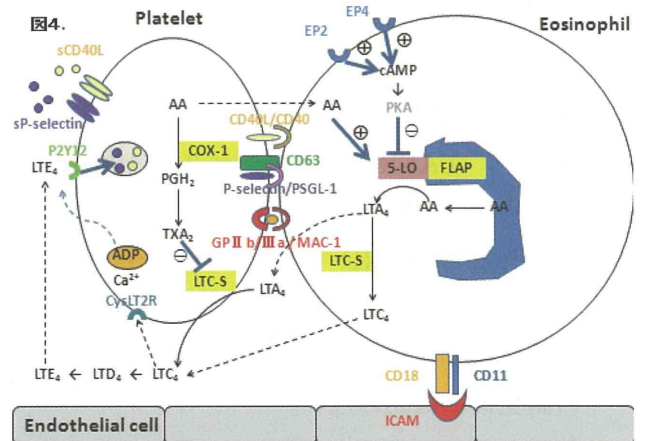


図 4



D. 考察

AERD 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、ATA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3）。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ATA、CEP、健常人とは差がなかったことから、AERD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、血小板がP2Y12受容体などを介して、活性化し、さらなる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（図4）。血小板活性化がAERDの原因にかかわるのか、炎症の経過で生じるのかは不明である。また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大きくないと推定された。

E. 結論

AERDの安定期では特異的に強く血小板が活性化しており、AERDの基本病態、特にCysLTs過剰産生に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

「委託業務成果報告（総括）」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照

2. 学会発表

「委託業務成果報告（総括）」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照

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

AERD の病態における好塩基球の関与

担当責任者 谷口正実 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
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
小野恵美子 ハーバード大学 Levy 教授研究室 研究員

研究要旨:

背景:すでにAERDでのマスト細胞活性化(安定期、アスピリン誘発時)を我々は証明した(JACI2012など)。また好酸球からのCysLTsは少なくともアスピリン誘発時はほとんど生じていないことを、我々ら(Mita et al CEA 2005)は証明している。その一方で、好塩基球は、CysLTs産生の重要な炎症細胞であり、その重要性が以前から指摘されながらも、その役割はほとんど不明であった。すでに一般喘息の自然発作時に好塩基球の活性化が生じることを我々は以前に証明したが(JACI 2010)、AERDでの関与は不明である。

目的:AERDでの好塩基球の関与を安定期と誘発時の末梢血好塩基球活性化指標であるCD203cを用いて明らかにする。

結果・考察:我々はすでに一般喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることを過去に示しているが(JACI 2010、図示なし)、AERD安定期では、好塩基球の活性化は認めず(図1)、さらにアスピリン誘発時には活性化好塩基球が減少する可能性が示唆された(図2)。これらの結果は少なくともAERDでは好塩基球活性化が主病態でないことを示唆している。

結論:AERDの安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。AERD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、ATA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ATAと健常人とは差がなかったことから、AERD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:AERDの安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。

A. 研究目的

背景:すでにAERDでのマスト細胞活性化(安定期、アスピリン誘発時)を我々は証明した(JACI2012など)。また好酸球からのCysLTsは少なくともアスピリン誘発時はほとんど生じていないことを、我々ら(Mita et al CEA

2005)は証明している。その一方で、好塩基球は、その重要性が以前から指摘されながらも、その役割はほとんど不明であった。すでに一般喘息の自然発作時に好塩基球の活性化が生じることを我々は以前に証明したが(JACI 2010)、AERDでの関与は不明である。

目的：AERD での好塩基球の関与を安定期と誘発時の末梢血好塩基球活性化指標である CD203c を用いて明らかにする。

B. 研究方法

1) 対象：AERD14 を検討した
(安定期と負荷時)。

2) 方法：末梢血好塩基球の CD63、CD69、CD203c の各発現を flow cytometry を用いて測定した。また、anti-IgE, Derp1, IL-3, 15R-MePGD2 の各刺激に対する反応を測定した。

(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。なお、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

AERD 安定期では、好塩基球の活性化は認めず (図 1)、さらにアスピリン誘発時には活性化好塩基球が減少し、その活性化はなかった (図 2)。

図 1

Figure 1. CD203c expression on basophils in stable condition

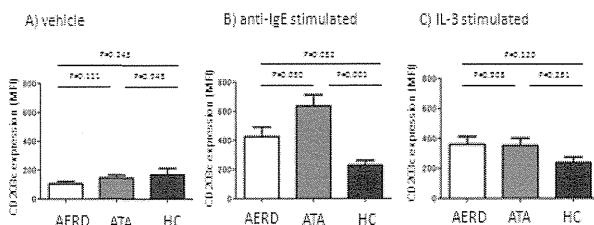
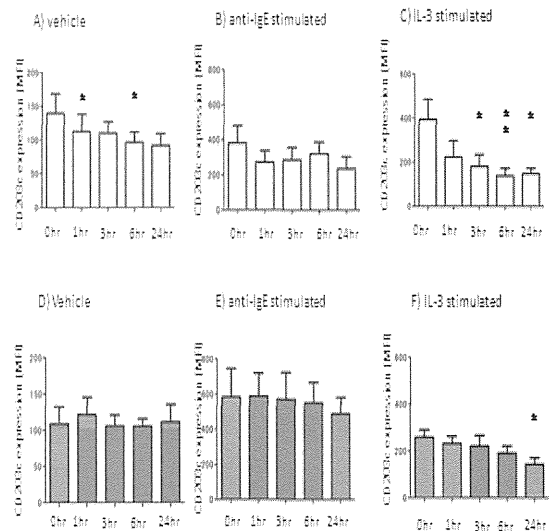


図 2

Figure 2. CD203c expression on basophils during aspirin provocation test



D. 考察

我々はすでに一般喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることを過去に示しているが (JACI 2010、図示なし)、AERD 安定期では、好塩基球の活性化は認めず (図 1)、さらにアスピリン誘発時には末梢血での活性化好塩基球が減少する可能性が示唆された (図 2)。これらの結果は、少なくとも AERD では好塩基球活性化が主病態でないことを示唆しているが、気道局所へ好塩基球が動員されている可能性は否定できない。

E. 結論

AERD の安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。しかし気道局所での好塩基球の動態は不明である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「委託業務成果報告（総括）」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照

2. 学会発表

「委託業務成果報告（総括）」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照

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

シクロオキシゲナーゼ(COX)2活性化刺激である喫煙はAERDの発症を抑制する

担当責任者 谷 口 正 実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター センター長
 研究協力者 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・治療薬開発研究室 室長
 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
 関 谷 潔 史 国立病院機構相模原病院 アレルギー呼吸器科 医長

研究要旨:

背景: 背景: AERD の特徴的基本病態として気道での 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 COX2 活性を刺激するものとして、喫煙があげられている。

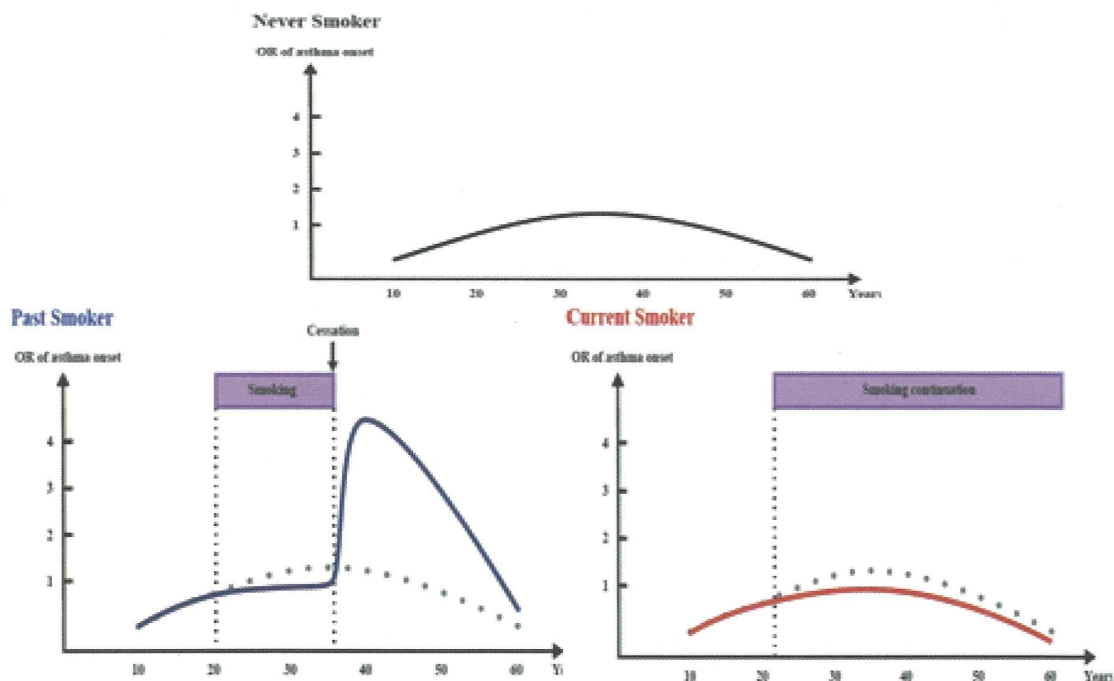
仮説: AERD では、喫煙が AERD 発症を抑制する仮説が成立する。

目的: AERD での喫煙の抑制の可能性を考え、疫学的な症例対照研究で AERD における喫煙抑制の可能性を証明する。AERD 確定例 127 例と ATA (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 ATA=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)。

結果・考察: 今回初めて、AERD に喫煙者が有意に少ない、もしくは過去喫煙から禁煙した割合が多いことを見出した。喫煙はすでに自然界の強い COC2 誘導因子であることが知られており、今回は、我々の仮説が支持された。

結論: 喫煙継続(=COX2 刺激)はアスピリン喘息発症を抑制する。

図3: AERDにおける禁煙と喘息発症



A. 研究目的

背景：AERD の特徴的基本病態として気道での 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 COX2 活性を刺激するものとして、喫煙があげられている。

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

B. 研究方法

AERD 確定例 127 例と ATA（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 ATA=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）

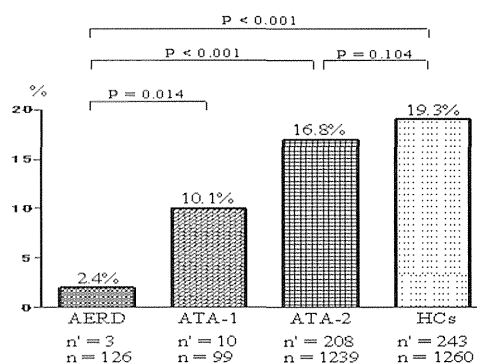
検査結果や臨床背景は、（独）国立病院機構相模原病院におけるカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。なお、本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

C. 研究結果

図 1：AERD では有意に現喫煙者が少なかった。また AERD では過去喫煙があるも、喘息発症前、特に 5 年以内に禁煙した後に喘息が発症している頻度が有意に多かった（図 2）。この 5 年は 3 年間で統計解析しても同じ結果であった（図省略）

図 1

図 1：AERD、ATA、HCにおける現喫煙者の割合



D. 考察

今回初めて、AERDに喫煙者が有意に少ない、もしくは過去喫煙から禁煙後 5 年以内に喘息が発症した割合が多いことを見出した。喫煙はすでに自然界の強い COC2 誘導因子であることが知られており、AERD においては、自然の COX2 刺激（喫煙）が、潜在的に AERD 発症を抑制している可能性が推察された。またその喫煙が中断（＝禁煙）されると AERD は有意に発症リスクが高まると推定された（図 3）。ただし今回の結果は、あくまで AERD 発症機序解明の研究であり、喫煙の多くの悪影響を考慮すると、それを推奨するものではない。

E. 結論

喫煙継続（＝COX2 刺激）はアスピリン喘息発症を抑制する可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「委託業務成果報告（総括）」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照

2. 学会発表

「委託業務成果報告（総括）」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照

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

AERD における Omalizumab の効果と効果発現機序の解明

担当責任者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	センター長
研究協力者	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・治療薬開発研究室 室長
	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
	関谷潔史	国立病院機構相模原病院	アレルギー呼吸器科 医長
	粒来崇博	国立病院機構相模原病院	アレルギー科 医長

研究要旨:

背景・目的:すでに Omalizumab (抗 IgE 抗体薬) は、上市されて 4 年が経過し (海外では 8 年経過)、難治性のアレルギー性喘息患者での奏効率が国内外で 60%程度と報告されている。我々は、AERD に Omalizumab が著効する経験を多くし、また全国の専門医からの意見でも AERD で著効例があるとの報告を受けた。しかし AERD の多くは非アトピー性もしくは弱アトピー性喘息であり、なぜ効果が得られるのか不明であった。今回の研究では、AERD における Omalizumab の有効性、効果発現経過、およびその機序を明らかにする。さらに AERD に効果発現する特有の機序が存在する可能性をも併せて検討する。

方法: Omalizumab に保険適応のある難治性喘息患者 21 例に通常の医療行為同様の Omalizumab 投与を行い、上下気道の症状を VAS、発作受診、ステロイド使用量、ならびに肺機能、尿中 LTE4、尿中 PGD2M などを測定した。

結果・考察:今回初めて、AERD に Omalizumab が著効し、かつ初回投与後 1 週間で 60%の症例で奏効することが判明した。この効果発現機序は、慢性難治性じんましんにおける効果経過と類似しており、マスト細胞活性化抑制が推定される。またその傍証として、尿中 LTE4 とマスト細胞活性化指標である PGD2M が約 90%も減少することが初めて確認された。尿中 LTE4 高値とマスト細胞活性化は、AERD の本質的な基本病態であり、その両者に著効したことは、AERD 体質そのものを Omalizumab は改善している可能性がある。

結論: Omalizumab は、尿中 LTE4 減少やマスト細胞活性化抑制を介して、AERD 患者に即効的に高い有効率を示す。今後は、この効果発現機序から、AERD の病態解明につなげたい。

A. 研究目的

背景・目的:すでに Omalizumab (抗 IgE 抗体薬) は、上市されて 4 年が経過し (海外では 8 年経過)、難治性のアレルギー性喘息患者での奏効率が国内外で 60%程度と報告されている。我々は、AERD に Omalizumab が著効する経験を多くし、また全国の専門医からの意見でも AERD で著効例があるとの報告を受けた。しかし AERD の多くは非アトピー性もしくは弱アトピー性喘息であり、なぜ効果が得られる

のか不明であった。今回の研究では、AERD における Omalizumab の有効性、効果発現経過、およびその機序を明らかにする。さらに AERD に効果発現する特有の機序が存在する可能性をも併せて検討する。

B. 研究方法

・ An observational study between 2009 and 2013

- Twenty-one severe AERD patients, who were previously diagnosed by a systemic aspirin provocation test, were enrolled

- All patients had one or more positive results in either a skin test or a serum-specific IgE test for common environmental allergens

- The conventional dose and interval of omalizumab treatment were used

After excluding three patients who discontinued omalizumab treatment within one year, data from 18 patients who continued with the omalizumab treatment for more than one year were analyzed

The primary reason for discontinuation of omalizumab treatment in the three patients was the high out-of-the-pocket therapy expense.

(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 は暗号化されており、保護には十分配慮した。なお、研究内容は倫理委員会での承認済みである。

C. 研究結果

Eighteen patients comprised 2 males and 16 females with the median age of 57.5 years, and the median asthma onset age was 37.0 years. The median serum IgE level was 84.7 (interquartile range, 54.0–300.3) IU/ml. Sixteen out of 18 patients (88.9%) had received systemic corticosteroid therapy. Thirteen out of 18 patients (72.2%) had three or more exacerbations, and 5 out of 18 patients (27.8%) required at least one admission to hospital because of exacerbation during one year before the

beginning of omalizumab treatment.

Table 1 shows the efficacy of one-year omalizumab treatment for asthma. The number of asthma exacerbation episodes per year, the number of hospitalizations per year, and daily systemic corticosteroid doses significantly and markedly decreased after one-year treatment with omalizumab. Table 2 shows the efficacy of omalizumab for improving visual analogue scale (VAS) scores for asthma and nasal symptoms. The scores of all items of VAS for asthma and nasal symptoms significantly and markedly decreased after one-year treatment with omalizumab. Surprisingly, 11 out of the 18 patients (61.1%) reported a rapid improvement in symptoms within a few days to one week of initiating omalizumab treatment. These rapid responders reported the rapid improvement of chest tightness and/or dyspnea on exertion. All eighteen AERD patients reported an improvement in symptoms within three months of treatment initiation and wanted to continue the omalizumab treatment (Fig.1). Recently, Professor Maurer in Germany and his colleagues have reported that some patients with chronic idiopathic urticaria showed very rapid improvement after omalizumab treatment. We consider that this phenomenon of rapid improvement with omalizumab treatment in AERD patients may be due to the same mechanisms such as mast cell stabilization, as in patients with chronic idiopathic urticaria.

However, one-year omalizumab treatment did not improve pulmonary function in 18 AERD patients. Many previous studies also showed minimal improvement of pulmonary function after omalizumab treatment in

adult asthma despite accompanying clinical improvements.

表 1

Table1.The efficacy of one-year omalizumab treatment for asthma

	Before	After	P value
Exacerbations (no. per one year)	5.0 (2.0–8.0)	0 (0–2.3)	0.001
Hospitalizations (no. per one year)	0 (0–1.0)	0 (0–0)	0.039
Systemic corticosteroids (mg/day) (Prednisolone equivalents)	5.0 (5.0–8.1)	1.3 (0–4.0)	0.001
Inhaled corticosteroid dose (µg/day) (Fluticasone equivalents)	560.0 (320.0–800.0)	360.0 (240.0–800.0)	0.092

(Hayashi H. Taniguchi M. et al. in submission)

表 2

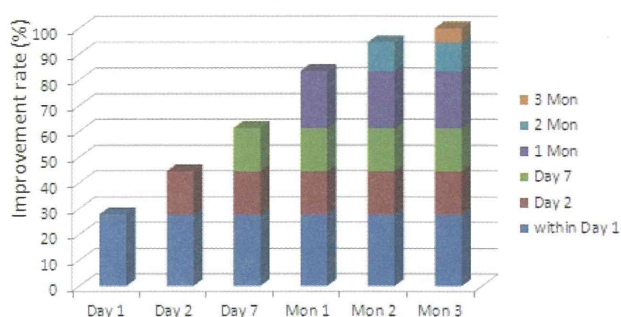
Table2
The efficacy of omalizumab for improving visual analogue scale (VAS) scores for asthma and nasal symptoms in 18 AERD patients

	Before	After	P value
VAS for asthma symptoms (cm)			
Dyspnea	6.3 (3.4–8.6)	1.3 (0.4–2.9)	< 0.001
Wheezing	7.1 (3.6–8.7)	1.3 (0.5–2.1)	< 0.001
Cough	6.7 (2.7–8.6)	1.3 (0–2.3)	< 0.001
VAS for nasal symptoms (cm)			
Nasal congestion	7.0 (3.0–8.4)	1.1 (0–3.6)	< 0.001
Anterior rhinorrhea	5.8 (3.0–9.1)	1.0 (0–2.7)	< 0.001
Loss of sense of smell	9.1 (7.3–10.0)	3.9 (1.1–8.0)	< 0.001

(Hayashi H. Taniguchi M. et al. in submission)

図 1

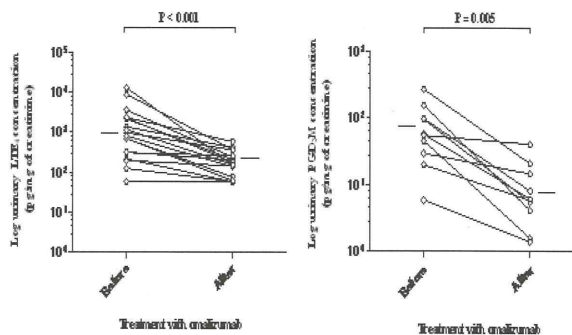
Fig1. Rapid improvement in subjective symptoms within one week of initiating omalizumab treatment



(Hayashi H. Taniguchi M. et al. in submission)

図 2

Fig2. Urinary LTE4 and PGD2M before and after omalizumab treatment for one year in AERD



(Hayashi H. Taniguchi M. et al. in submission)

Fig2. show the concentrations of urinary LTE4 and PGD2M before and after omalizumab treatment for one year in AERD patients. The X axes of both figures indicate the log scale of urinary concentrations. Almost all AERD patients showed marked decreases in urinary LTE4 and PGD2M concentrations after one year treatment with omalizumab. However, unfortunately, we did not study the time course of change in the concentration of these biomarkers; thus, I cannot discuss the time course of the concentration of these biomarkers after starting omalizumab treatment. To the best of our knowledge, this is the first study demonstrating that omalizumab treatment significantly inhibits either *cys*LT overproduction or mast cell activation in AERD patients.

D. 考察

今回初めて、AERDに Omalizumab が著効し、かつ初回投与後 1 週間で 60%の症例で奏効することが判明した。この効果発現機序は、慢性難治性じんましんにおける効果経過と類似しており、マスト細胞活性化抑制が推定される。

またその傍証として、尿中 LTE4 とマスト細胞活性化指標である PGD2M が約 90%も減少することが初めて確認された。尿中 LTE4 高値とマスト細胞活性化は、AERD の本質的な基本病態であり、その両者に著効したことは、AERD 体質そのものを Omalizumab は改善している可能性がある。

E. 結論

Omalizumab は、尿中 LTE4 減少やマスト細胞活性化抑制を介して、AERD 患者に即効的に高い有効率を示す。今後は、この効果発現機序から、AERD の病態解明につなげたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「委託業務成果報告（総括）」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照

2. 学会発表

「委託業務成果報告（総括）」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照

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

NSAIDs 過敏症における NSAIDs 誤使用の実態と NSAIDs 誤使用ゼロに向けての対策

担当責任者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	センター長
研究協力者	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・治療薬開発研究室 室長
	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
	関谷潔史	国立病院機構相模原病院	アレルギー呼吸器科 医長
	粒来崇博	国立病院機構相模原病院	アレルギー科 医長

研究要旨：

背景：NSAIDs 過敏喘息（以下 AERD）の頻度は、前向き全国調査で成人発症喘息の 9.1%であり（投稿中）、AERD は日本人成人喘息における最も強い難治化因子である（Fukutomi CEA 2012）。また大発作入院に占める AERD の割合は 29%と高率であり、全国大発作全例調査 200 例で NSAIDs 誤使用が原因であった例が 9%であった（全国 17 施設前向き 1 年間調査研究）（表 1）（投稿中）。

このように NSAIDs 不耐症は、医療経済的、医療事故防止に極めて重要な研究課題であるが、未だ医療現場（病院、薬局、患者自宅など含め）での NSAIDs 誤使用、誤投与が減少せず、有効な対策も取られていないのが現状である。

目的：NSAIDs 誤使用、誤投与の実態を調査し、問題点を明らかにする。

方法：すでに国立病院機構相模原病院に通院中の AERD 患者において、過去の NSAIDs 誤使用[自己判断]と誤投与（医療施設から）の既往を聴取し、その頻度と内容を明らかにする。

結果：患者側の原因で多いのは、アスピリンやピリンアレルギーとの誤解や誤説明が 24%ずつで最多であり、ぜん息が安定していたため、試みてしまった例も 16%あった。また喘息状態が長期に安定化していたことにより、NSAIDs 過敏体質消失と誤解した例も 16%あった。一方、医療側の原因も 20 例確認され、整形外科 6 例、耳鼻科 5 例、歯科 3 例、内科 2 例、薬剤師による誤判断 4 例であった。これらの医療側の問題は、半数がミス（確認ミス）であり、その他、初歩的な NSAIDs 過敏症への誤解が含まれていた。

考察・結論：今回初めて、NSAIDs 誤使用の実態が、患者側、医療側で異なる要因であることが判明した。これらを有効に防ぐ対策を今後検討し、NSAIDs 誤使用ゼロ作戦に向けた方策を取る必要がある。

A. 研究目的

背景：NSAIDs 過敏喘息（以下 AERD）の頻度は、前向き全国調査で成人発症喘息の 9.1%であり（投稿中）、AERD は日本人成人喘息における最も強い難治化因子である（Fukutomi CEA 2012）。また大発作入院に占める AERD の割合は 29%と高率であり、全国大発作全例調査 200 例で NSAIDs 誤使用が原因であった例が 9%であった（全国 17 施設前向き 1 年間

調査研究）（表 1）（投稿中）。

このように NSAIDs 不耐症は、医療経済的、医療事故防止に極めて重要な研究課題であるが、未だ医療現場（病院、薬局、患者自宅など含め）での NSAIDs 誤使用、誤投与が減少せず、有効な対策も取られていないのが現状である。

目的：NSAIDs 誤使用、誤投与の実態を調査し、問題点を明らかにする。

B. 研究方法

すでに国立病院機構相模原病院に通院中のAERD患者において、過去のNSAIDs誤使用[自己判断]と誤投与(医療施設から)の既往を聴取し、その頻度と内容を明らかにする。

(倫理面への配慮)

調査は、問診や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。調査の個人情報情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。なお、本研究内容は国立病院機構相模原病院倫理委員会での承認済みである。

C. 研究結果

表 1

表1:成人喘息の大発作入院におけるNSAIDs過敏の割合とNSAIDsにより生じた頻度-相模原病院8年間調査と全国17施設における前向き研究-

	NSAIDs過敏患者の割合	NSAIDs誤使用が直接の原因で入院
相模原病院8年間における発作入院例の研究 (n=204) (Sekiya et al. AI 2013)	29.0%	2.0%
全国17施設における前向き(1年間)研究 (n=196) (投稿準備中)	23.5%	9.0%

表 2

表2. NSAIDs誤使用 誤投与の実態調査結果 -AERD既診断を受けていながらNSAIDs誤使用した理由-

	患者側 25例	医療側 20例 医師 21例 (整形外科、耳鼻科、 歯科、内科の順) 薬剤師 4例 (推定数も含め)
ピリンアレルギーと誤解	6 (24%)	2 (10%)
アスピリンアレルギーなどと誤解	6 (24%)	3 (15%)
内服以外は安全と誤解	4 (16%)	3 (15%)
喘息が安定していた (過敏性が消えていると誤解)	5 (20%)	0
NSAIDs含有と知らずに内服	4 (16%)	0
うっかりミス	0	5 (20%)
確認不足(問診やカルテ記載確認不足)		7 (35%)

D. 考察

今回初めて、NSAIDs誤使用の実態が、患者側、医療側で異なる要因であることが判明した。これらを有効に防ぐ対策を今後検討し、NSAIDs誤使用ゼロ作戦に向けた方策を取る必要がある。

E. 結論

NSAIDs誤使用の実態が明らかとなった。NSAIDs誤使用ゼロ作戦に向けた対策は、これらの要因をすべて解決する方法を取る必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「委託業務成果報告(総括)」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照

2. 学会発表

「委託業務成果報告(総括)」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照

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

アスピリン喘息とプロスタグランジン代謝 文献的考察と今後の展望

アドバイザー 成宮 周 京都大学医学研究科メディカル・イノベーション・センター センター長
報告担当(文責) 谷口 正実 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:

【目的】過去に報告されている「アスピリン喘息患者におけるプロスタグランジン関連研究」の国際論文や国際学会での報告を可能な限り調査し、本症におけるプロスタグランジン代謝異常を考察する。

【方法】国際誌では、過去 20 年間に発表された IF が 3 点以上の海外誌と、主要国際学会を調査し、さらに欧州アスピリン喘息会議などにおけるアスピリン喘息研究者間の討論内容も参考にした。

【結果・考察】多くの特徴的な病態が明らかとなり、また再確認された。特に COX2 低下による PGE2 産生低下が改めて重要な本質病態と再確認できた。この理論は、別研究(喫煙=自然界の COX2 刺激によるアスピリン喘息発症抑制、谷口報告参照)でも証明することができた。ただしなぜ後天的に発症し、また一部の喘息患者でのみ認められるかなど未解決な部分も多い。今回の成果を今後の研究内容に生かしてアスピリン喘息の機序や病態解明にブレイクスルーを起こしたい。

A. 研究目的

過去のアスピリン喘息に関する研究論文から、アスピリン喘息におけるプロスタグランジン代謝異常を考察し、今後のアスピリン喘息研究におけるブレイクスルーへつなげる

一免疫学会 (EAACI)、米国胸部学会 (ATS)、欧州呼吸器学会 (ERS) とした。また欧州アスピリン喘息会議や AAAAI などにおける個人的なアスピリン喘息研究者間の討論内容も参考にした。

(倫理面への配慮)

過去の研究報告の調査研究であるため、倫理的な問題は生じない。

B. 研究方法

過去に報告されている「アスピリン喘息患者におけるプロスタグランジン関連研究」の国際論文や国際学会での報告を可能な限り調査し、本症におけるプロスタグランジン代謝異常を考察する。調査対象としたのは、アスピリン喘息には動物や細胞モデルが確立されていないことから、純粋の動物や細胞モデルでの研究は除き、主にアスピリン喘息患者を対象とした研究とした。また国際誌では主に過去 20 年間に発表されたインパクトファクターが 3 点以上の海外誌とし、国際学会の調査対象は、米国アレルギー免疫学会 (AAAAI)、欧州アレルギー

C. 研究結果

300 以上の論文と研究報告を調査し、アスピリン喘息における本質的な病態として一定の結論が得られた。

1) アスピリン喘息の基本的な特徴病態は 4 つである。すなわち、重症喘息+好酸球性鼻茸+システィニルロイコトリエン (CysLTs) 過剰産生+シクロオキシゲナーゼ (COX) 1 阻害薬過敏 (=定義) である。