

厚生労働科学研究委託費
 (難治性疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー-疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー-疾患実用化研究分野))
 委託業務成果報告(業務項目)

アスピリン喘息患者におけるアスピリン負荷試験の血清中のメディエーターの検討

担当責任者	磯谷澄都	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	講師
研究協力者	今泉和良	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	主任教授
	林正道	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	講師
	丹羽義和	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	助手
	堀口智也	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	助手
	後藤祐介	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	助手

研究要旨：

アスピリン喘息(AERD)は重症で副鼻腔炎や鼻茸などを高頻度に合併しているといわれているが、病態は不明な部分も多い。AERD は NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) の内服あるいは注射などによる COX (cyclooxygenase) 阻害作用により PG (prostaglandin) の産生低下、LT (leukotriene) の上昇を認める。また近年ではリポキシンがアスピリン喘息では低下すると報告されている。このようなメディエーターの報告は多くが尿中、鼻汁の測定で血清での測定を行った報告は少ない。そこで、我々は当科でアスピリン(ASA)内服負荷試験を施行した症例で負荷試験の前後で血清中のメディエーター(PGD₂, PGE₂, tryptase, ECP, lipoxin) を ELISA kit を用い測定し検討した。

尿中、鼻汁での過去の報告ではASA 負荷により PGD₂, LT, tryptase, ECP などは上昇し、lipoxin は低下し、PGE₂ は変化しないとされているが、我々の行った血清での検討では PGD₂, tryptase, ECP, lipoxin では変化は認めなかった。ただ、PGE₂ では統計学的な有意差はないものの(p=0.066)ASA 負荷により低下傾向を認めた。これは AERD では防御的に働いている PGE₂ が ASA 負荷により低下することで喘息症状が誘発される可能性を示唆するものと推測できる。

尿中、鼻汁、組織、血清、血漿など測定する検体で結果が異なることに対する解釈は難しい。我々の血清での測定はそれぞれのメディエーターの代謝速度を考慮する必要があり、判断に苦慮するところであるが、PGD₂, tryptase, ECP, lipoxin が変化を認めなかったのに対し、ASA 負荷により PGE₂ は低下傾向を認めた事は非常に興味深い結果と思われ、AERD の発症機序の解明につながる可能性がある。

A . 研究目的

アスピリン喘息は病態は解明されつつもあるも不明な部分も多い。NSAIDs(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) の内服あるいは注射などにより COX (cyclooxygenase) 阻害作用によりプロスタグランジンの産生低下、ロイコトリエンの上昇を認める。また近年ではリポキシンがアスピリン喘息では低下すると報告されている。このようなメディエーターの報告

は多くが尿中、鼻汁での測定が多く血清では少ない。(Fig.1)そこで、我々は当科でアスピリン(ASA)内服負荷試験を施行した症例で負荷試験の前後で血清中のメディエーター(PGD₂, PGE₂, tryptase, ECP, Lipoxin) を ELISA kit を用い測定し検討する。

B . 研究方法

対象：当科にて H24.4 月から H26 年 1 月までの期間で AERD 患者 9 名にアスピリン(ASA) 内服負荷試験を施行し、内服前と負荷陽性判定時に採血を施行した。その後速やかに血清を凍結保存し後日 ELISAkit にて測定した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮;被験者には研究意義を説明し、同意を得た上で対象とした。内服試験においては文書で同意を得た。また本研究は当院での倫理委員会の承認を得ている。

C . 研究結果

対象患者の背景は table.1 に示す。

アスピリン内服負荷試験前後のメディエーターの結果では

1) 15-epi-LipoxinA4 (ng/ml):

前 0.458 ± 0.083(SD)

後 0.531 ± 0.188(SD) Fig.2

2) ECP(Eosinophil Cationic Protein) (ng/ml):

前 2.843 ± 2.312(SD)

後 3.316 ± 2.095(SD) Fig.3

3) PGD₂ (pg/ml):

前 26.243 ± 28.550(SD)

後 13.121 ± 11.631(SD) Fig.4

4) Tryptase(ng/ml):

前 3.177 ± 2.360(SD)

後 3.156 ± 1.956(SD) Fig.5

5) PGE₂ (pg/ml):

前 523.603 ± 273.642(SD)

後 378.852 ± 230.358(SD) Fig.6

であった。

Wilcoxon signed-rank test にて検討すると 15-epi-LipoxinA4, ECP, PGD₂, Tryptase は明らかな変化を認めなかったが、PGE₂ は $p=0.066$ で ASA 内服後、低下傾向を認める結果であった。

D . 考察

1) Lipoxin: lipoxin は近年抗炎症性メディエーターとして着目されてきており、AERD では非 AERD と比し低値であるといわれている。血清での変化は認めなかったが、Lys-ASA の鼻腔投与では AERD では投与後低値にする報告もあり、ASA 負荷により AERD では抗炎症性メディエーターとして低下するのかもしれない。

2) ECP;ECP の ASA 全身負荷による報告では尿中では変化なく、鼻腔投与では AERD では非 AERD に比し上昇している報告がある。我々の結果では変化は認めず、好酸球の関与の判断は難しいところである。

3) PGD₂, Tryptase;マスト細胞系の PGD₂ 代謝物、tryptase は複数の報告があり、尿中、血清、鼻汁ともに AERD では ASA 負荷によりともに上昇するといわれているが、我々のデータでは有意な変化は得られなかった。AERD ではマスト細胞が中心的な役割をはたしているといわれており、我々もマスト細胞系の PGD₂、tryptase は ASA 負荷により上昇すると予測していたが、変化を認めない結果であった。考えられることとしては血清では ASA 負荷によるメディエーターが半減期も考えるとうまくとらえる事ができない可能性と検討症例数が 9 症例と症例数が少ないことも考えられる。

4) PGE₂; PGE₂ は AERD における防御因子的作用を有するといわれている。安定期では尿中・組織中とも AERD では低く、この事も AERD が重症である理由の一つであると思われる。今回の検討では明らかな有意差は認めなかったが、 $p=0.066$ で ASA 負荷により PGE₂ は低下傾向を認め、AERD ではやはり PGE₂ の低下が何らかの理由で病態形成に影響を及ぼしていると思われた。ただ、PGD₂ が半減期の問題で今回、正確に血清中濃度がとらえる事ができなかったと仮定すると、PGE₂ の結果をそのまま解釈してよいかという矛盾が生じる

点も今後検討される課題の一つである。

E . 結論

AERD ではアラキドン酸代謝物において PGE₂ は恒常的に低値で、ASA を負荷すると LT は著明に上昇するといわれている。過去の ASA 負荷試験の報告では尿中、鼻汁中メディエーターに関するものが多いが、それらではマスト細胞系の PGD₂ 代謝物や tryptase、またアラキドン酸系の LT は負荷後上昇し PGE₂ は変化しない、また Lipoxin は低下し、好酸球系のメディエーターでは一定の傾向はないとされている。今回我々の結果では明らかな変化を認めたものはなかったが、PGE₂ は負荷後低下傾向を認め、AERD の病態ではやはり PGE₂ の低下が何らかの関与をしていると思われる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

1) 2015 年 5 月第 55 回呼吸器学会学術講演会
アスピリン喘息患者におけるアスピリン負荷試験の血清中のメディエーターの検討.
東京都 (発表予定)

2) 2015 年 7 月 Scientific Exchange Meeting
気管支喘息・COPD に対する当科の取り組み.
名古屋 (発表予定)

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

図表一覧

table1 対象患者の背景

Patient	Sex	Age	Atopy	PC20-Mch (μ g/ml)	鼻炎	副鼻腔炎	鼻茸	FEV1(ml)
1	F	33	-	1273.3	+	+	+	2730
2	M	67	-	3789.2	-	+	+	2320
3	F	73	-	495.3	+	+	+	1250
4	F	24	-	2852.9	-	-	-	2400
5	F	52	-	111.5	-	-	-	1840
6	F	58	-	340.9	+	+	+	1290
7	F	33	-	1574.9	+	+	-	3010
8	M	43	-	4665.2	+	-	-	3620
9	F	73	-	3846.0	+	+	+	1620

		pre	post	literatures
尿中	PGD2(9 α , 11 β PGF2)	↑	↑↑	#1
	PGE2	→	→	#1
	LTE4	→~↑	↑↑↑	#1, #2
鼻汁	cysLT	→	↑↑	#3
	tryptase	→	↑	#3
	LXA4	→	↓	#4
	ECP	→	↑	#3
vitro	LXA4	→	↑↑	#5
	PGE2	→	↓↓	#5
喀痰	PGD2(9 α , 11 β PGF2)	→	→	#6
	PGE2	→	↓	#6
	LTB4,C4,D4,E4	→	↑	#6
血清	PGD2(9 α , 11 β PGF2)	→	↑	#2
	tryptase	→	↑	#2

- #1 J Allergy Clin Immunol. 2010 ;125(5):1084-1091
- #2 J Allergy Clin Immunol 2003;111:743-9
- #3 J Allergy Clin Immunol. 1994;94:1046-56
- #4 Allergy. 2009 ;64(12):1746-52
- #5 J Allergy Clin Immunol. 2003;112:505-12
- #6 Allergy. 2014 ;69(11):1550-9

Fig.1 過去のメディエーターの報告

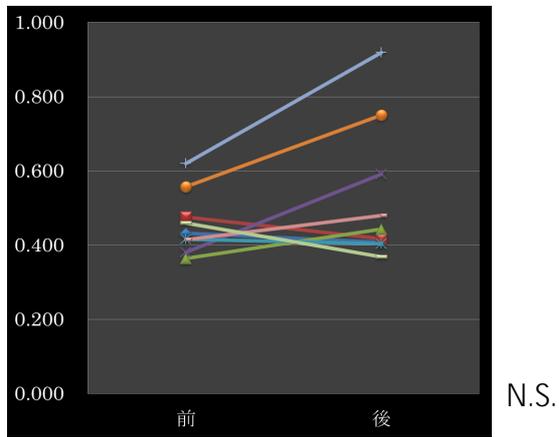


Fig.2 ASA 負荷による
15-epi-LipoxinA の前後の変化

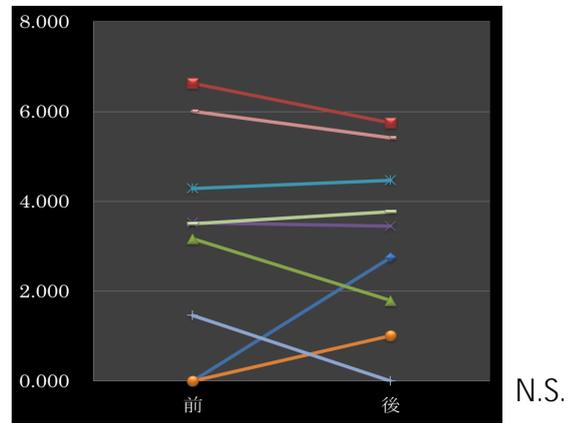


Fig.5 ASA 負荷による Tryptase の前後の変化

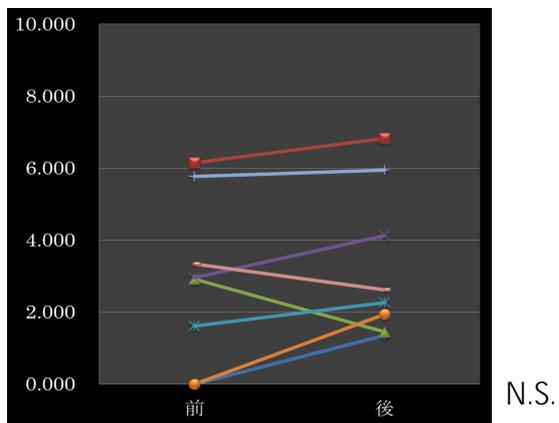


Fig.3 ASA 負荷による ECP の前後の変化

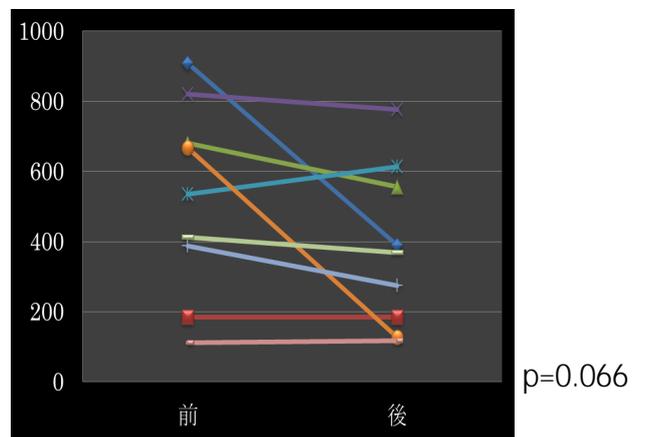


Fig.6 ASA 負荷による PGE₂ の前後の変化

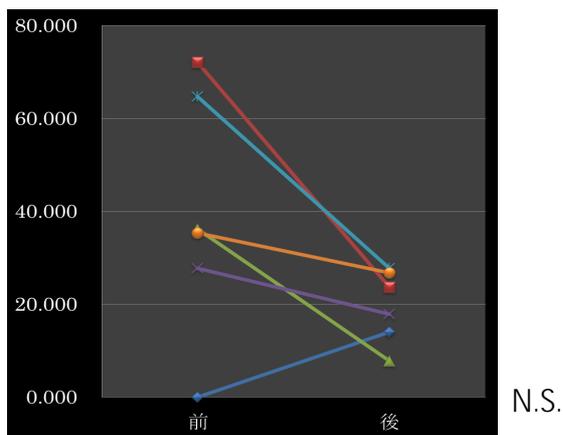


Fig.4 ASA 負荷による PGD₂ の前後の変化