

《総合研究プロジェクト》

アスピリン喘息 (AIA) に対する栄養学的アプローチ

～各種食品中のサリチル酸及びその誘導体含有量の測定と、喘息発作誘発食品の検討～

澤田めぐみ* 富田知里* 重村泰毅* 田中 寛* 佐藤吉朗*

A Nutritional Approach to Aspirin Induced Asthma

～ Determination of Salicylic Acid and the Derivatives in Food and Drink ～

～ Investigation of Food Inducing Asthma Attack ～

Megumi SAWADA, Chisato TOMIDA, Yasutaka SHIGEMURA, Hiroshi TANAKA, and Yoshio SATO

1. はじめに

サリチル酸は、柳の樹皮から発見されたサリシン由来の成分であり、これをアセチル化したアセチルサリチル酸 (アスピリン) は、消炎鎮痛剤として今日まで100年以上にわたり使用されてきた。アスピリンは、シクロオキシゲナーゼ阻害作用により消炎鎮痛効果を発揮するが、アスピリン喘息 (Aspirin induced Asthma; AIA) においては、アスピリンをはじめとする非ステロイド系消炎鎮痛剤 (Non Steroid Anti-inflammatory Drugs; NSAIDs) が喘息発作を誘発することが知られている。そのため、AIA の治療においては NSAIDs の使用を避けることが基本となるが、サリチル酸は野菜・果物をはじめとした食物中にも含まれることが報告されており^{1,2)}、欧米では低サリチル酸食による AERD (aspirin exacerbated respiratory disease) のランダム化比較試験の報告もある³⁾。

そこで本研究では、昨年までにいずれも軽症から中等症持続型の AIA 患者 17 名及び通常の気管支喘息患者 16 名の医療面接を行い、その臨床像を明らかにするとともに、これまで欧米の文献では測定の報告のない我が国に固有の野菜類のサリチル酸含有量の報告を行った。

今年度は、AIA 患者の臨床像として明らかになったミント過敏性について文献的考察も含め報告する。

2. 方 法

1) 対象

2018年3月～7月に東京池袋のIクリニックを受診した気管支喘息患者のうち、現在の治療を考慮した喘息重症度分類において軽症から中等症持続型の症例で、文書による同意の得られた AIA 患者 (以下 AIA 群) 17 名および通常の気管支喘息患者 (以下通常喘息群) 16 名。

2) 方法

上記の対象者に対し、医師である研究責任者ないしは管理栄養士である共同研究者が、I クリニックの控室において医療面接を実施した。医療面接では AIA 及び通常の気管支喘息の両者に喘息発作の誘因となる食品・飲料や生活上の刺激物などについて問診を行った。特に野菜、果物についてはもれがないよう食品リストを手渡し確認を行った。

3) 統計学的処理

統計処理は SPSS (IBM Japan Ltd.) を用い Fisher's exact test で実施し、有意水準は 5% とした。

4) 倫理的配慮

本研究は東京家政大学研究倫理審査委員会の承認のもとに実施した。

3. 結 果

1) 対象のプロフィールと臨床像

対象者のプロフィールを表1に示す。AIA 群は年齢 49.8 ± 14.1 歳、通常喘息群は 64.9 ± 12.9 歳。合併症については、通常喘息群に比べ AIA 群で鼻茸、副鼻腔炎の合併が優位に多く認められた ($p=0.002$, $p=0.036$)。口腔アレルギー症候群 (OAS) は、AIA 群で多く認められる傾向

表1 対象のプロフィール

	AIA 群 (n=17)	通常喘息群 (n=16)	p value
年齢 (歳)	49.8 ± 14.1	64.9 ± 12.9	
性別 (人)	男性 3 女性 14	男性 6 女性 10	
鼻茸 (人)	8	0	0.002
副鼻腔炎 (人)	13	3	0.036
OAS (人)	11	5	0.084

* 東京家政大学 (Tokyo Kasei University)

表2 ミントによる喘息発作誘発の有無

ミントによる誘発	あり	なし
AIA 群	5	12
通常喘息群	0	16

があったが、有意差は認められなかった ($p=0.084$) ことは前回報告のとおりである。

2) ミントによる喘息発作の誘発

喘息発作ないしは咳発作の誘発物質としては、歯磨き粉を上げた例が、AIA 群で5名、通常喘息群で1名認められた。AIA 群の1名はAIAの発作誘発物質の可能性が指摘されている防腐剤のパラベンとの関連を疑い、パラベンフリーの製品を使用するようにしたところ増悪は認められなくなったという。しかし、歯磨き粉による喘息誘発はミントアレルギーの可能性もあり、ミントによる症状の変化を問診したところ、AIA 群は全員で歯磨き以外のミント製品でも症状の増悪を訴えた。しかし通常喘息の1名は、歯磨き粉以外のミント製品では症状の増悪は認められず、また歯磨きも特定の製品のみで症状の増悪を認めた。このため本例は、ミントアレルギーの基準を満たさないとした(表2)。

以上より、AIA 群では通常群に比べミントアレルギーが有意に多く認められた ($p=0.045$)。

4. 考 察

古くより鎮痛剤として汎用されてきたアスピリンであるが、そのシクロキシゲナーゼ阻害作用により、急性胃粘膜障害などの副作用があることが広く知られている。さらにアスピリンの副作用で興味深い病態は、喘息患者の5~10%に認められるとされるアスピリン喘息 (AIA) である。AIA はアスピリンをはじめとする非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) の使用によって喘息発作が誘発される病態で、アスピリン過敏症 (アスピリン不耐症) の気道型である。消炎鎮痛剤により PGs の産生が抑制される一方で、システインロイコトリエン類 (LTC4, D4, E4) の産生が増加することが発症に関与するとされているが、不明の点も多い⁴⁾。

海外では低サリチル酸食によりアスピリン関連アレルギー症状が改善したとする無作為割付試験 (RCT) が報告されている³⁾。しかし一方で、一般的には野菜の摂取量が多いほど喘息のコントロールが良好であるとする報告もある⁵⁾。昨年前の検討では、AIA 患者で共通する増悪因子となる食品は見いだせなかった。一方、歯磨きの際に喘息発作が誘発される例があり、いずれも歯磨き粉以外のミン

ト味の食品等でも症状の誘発を認めた。

ミント (その香気成分であるメントール) による喘息の誘発例の報告は1980年代から認められる⁶⁻⁹⁾。川根らは、特にアスピリン喘息でミントアレルギーが多いことに警鐘をならしている。

一方、近年、呼吸器疾患領域でミントが注目を集めているが、これには以下の2点が背景にあると考えられる。1つは電子タバコの普及により、その風味づけに用いられている成分の吸入による刺激性に注目が集まっている事である¹⁰⁾。

また、温度感受性 TRP チャネルの発見により、これが多くの疾患の原因となると共に、新たな創薬の契機や物理療法のメカニズム解明につながるのではないかと背景も大きく関与している¹¹⁾。trp 遺伝子は1989年に発見され、trp がコードする TRP (Transient Receptor Potential) の多くはカルシウムの透過性の高い非選択性陽イオンチャネルを形成している。TRP スーパーファミリーは7つのサブファミリーに分けられるが、ヒトには TRPN サブファミリーは存在せず、27のチャネルが6つのサブファミリーを構成している。この中心的分子群の1つが TRP イオンチャネルで、そのうちの10種が温度感受性であることが知られている。TRPM8 (染色体2q37) は約26℃以下で活性化する低温刺激受容体で、メントールでも活性化することが知られている。冷気の吸入による咳の誘発は気道過敏性を表すもので、喘息の診断に重要である。一方、トウガラシなどの辛み成分であるカプサイシンは、咳の誘発作用があるが、今回の喘息患者においても辛い韓国料理などで咳の誘発の訴えがみられた。TRP チャネルのうち TRPV1 は熱だけでなく、カプサイシンや、その他の香辛料の辛み成分であるピペリンやジンゲロール・ジンゲロンでも活性化することが知られ、この点も興味深い。

5. 結 語

アスピリン喘息をはじめとする気管支喘息コントロールの改善を目指し、症状増悪物質について聞き取り調査を行った。その結果、従来より指摘されている AIA で症状誘発の可能性のある食品については症状の悪化を認めなかったが、ミント (メントール) による症状悪化がアスピリン喘息において高い頻度で認められた。

文 献

- 1) Anne R. Swain, Stephen P. Dutton, and A. Stewart: Salicylates in foods. Journal of the American Dietetic Association, 85, 950-960 (1985).
- 2) Adrian Wood, Gwen Baxter, et al.: A systematic review of salicylates in food: Estimated daily intake of a Scottish population. Mol. Nutr. Food Res., 55, S7-S14 (2011).

- 3) Sommer D. D., Rotenberg B. W., Sowerby L. J., Lee J. M., Janjua A., Witterick I. J., Monteiro E., Gupta M. K., Au M., Nayan S.: A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: The low-salicylate diet: A multi-center randomized control crossover trial. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 6, 385–391 (2016).
- 4) 谷口正実：アスピリン喘息（NSAIDs 過敏喘息）. 日内会誌, 102, 1426–1432 (2013).
- 5) Seyedrezazadeh E., Moghaddam M. P., Ansarin K., Vafa M. R., Sharma S., Kolahdooz F.: Fruit and vegetable intake and risk of wheezing and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.*, 72, 411–428 (2014).
- 6) Kawane H.: Menthol and aspirin-induced asthma. *Resp. Med.* 90, 247 (1996).
- 7) Subiza J., Subiza J. L., Valdivieso R. et al.: *J. Allergy. Clin. Immunol.* 90, 1004–1006 (1992).
- 8) Kawane H.: Aspirin-induced asthma and artificial flavoure. *Chest*, 1065, 654–655 (1994).
- 9) 荻野 敏, 高橋桜子ほか. アスピリン喘息における誘発物質（添加物）について. *耳鼻*, 46, 31–36 (2000).
- 10) Clapp P. W., Jaspers I.: Electronic cigarettes: Their constituent and potential links to asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 17, 79 (2018).
- 11) 富永真琴：温度感受性 TRP チャンネルと疾患. *ファルマシア* 51, 1047–1052 (2015).