

《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\* 瀧沢あす香\* 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, Asuka TAKIZAWA, 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<sup>1,2)</sup>、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<sup>3)</sup>。

そこで本研究では、① AIA 患者における喘息発作誘発物質を検討するとともに、②わが国では報告の乏しい食品中のサリチル酸および関連物質含有量の検討を行い、AIA のコントロール改善に資する知見を得ることを目的とする。

2. AIA 患者における喘息誘発物質の検討

1) 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。医療面接では現病歴、既往歴、家族歴、生活歴について聞き取りを行うと共に、AIA においては AIA を誘発する薬剤、さらに 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。喘息の誘発物質としては、同一の食品・飲料等で喘息発作ないしは咳発作の出現を複数回認められたものを誘発物質とした。

2) 結果

(1) 対象のプロフィール (表1)

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。いずれも女性が多いが、Iクリニックを受診する気管支喘息および AIA の患者数には、特に性差はない。

(2) 臨床像の特徴 (表1)

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は、AIA 群で多く認められる傾向があったが、有意差は認められなかった ( $p=0.084$ )。

表1 対象のプロフィール

	AIA群 (n=17)	通常喘息群 (n=16)	p値
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	$p=0.002$
副鼻腔炎 (人)	13	6	$p=0.036$
口腔アレルギー症候群 (人)	11	5	$p=0.084$

\* 東京家政大学 (Tokyo Kasei University)

表2 症状の増悪を認めた食品

	年齢	性別	咳・喘息発作を誘発する食品	
AIA群	症例1	54	F	甲殻類、ニンニク
	症例2	40	M	牛井・豚井 特定のチェーンの持ち帰り弁当
	症例3	40	F	からし菜
	症例5	57	F	シントウ、タケノコ ジュース（喉が詰まる感じ・銘柄不明）
	症例7	33	F	シントウ
	症例16	47	F	ニンニク
通常喘息群	症例7	64	F	アーモンド、ピーナッツ
	症例11	76	F	ウーロン茶（喉が詰まる感じ）

### (3) 喘息発作誘発の可能性のある食品

アルコールは一般に喘息の増悪因子となる事が知られているが、AIA群ではアルコールを摂取する13名中6名(62%)、通常喘息群では10名中5名(50%)で症状増悪の訴えを認めた。

唐辛子はカプサイシンレセプターを介し、咳の原因となるが、カレーや韓国料理をはじめとしたいわゆる「辛い料理」で喘息症状の増悪を認める例は、AIA群で8名(47%)、通常喘息群で7名(43%)であった。

上記以外の野菜やその他の食品で喘息発作を認めた例は、AIA群で6名(35%)、通常喘息群で2名(14%)であった。訴えに上がった食品を表2に示す。AIA群では、野菜では、ニンニク、からし菜、シントウ、タケノコが上がった。そのほか、特定のチェーン店の丼ものや持ち帰り弁当で喘息発作の誘発を認めた例があったが、その原因成分は特定出来なかった。先行研究でサリチル酸含有量が多いとされるトマト、キュウリなどで喘息症状の増悪を訴える例は、AIA群・通常喘息群共に認められなかった(表2)。

その他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なったところ増悪は認められなくなったという。なお、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。

## 3. 食品中のサリチル酸および関連物質含有量の検討

### 1) 方法

海外では飲料・食品中のサリチル酸の含有量について多数の報告があるが、日本における報告は認められないこと



図1 試料の調製

から、今回は我が国で市販されている各種飲料・野菜のサリチル酸を検討することとした。また、植物中では、サリシンが加水分解されることでサリシルアルコールになり、サリチル酸となることから、野菜についてはサリシン・サリシルアルコール含有量測定も検討した。

### (1) 試料

飲料試料は、ドリップ式コーヒー、穀物コーヒーをそれぞれメーカー指定の方法で抽出して測定を行った。また、100%果汁飲料として、オレンジ、グレープフルーツ、グレープ、アップルジュースを用いた。飲料試料はいずれもフィルターを過後50μLで3回ずつ測定を行い、平均含有量を算出した。

野菜試料は、春菊、長ネギ、小松菜について検討を行った。資料の調製法は図1の通りである。

### (2) HPLC分析

HPLC分析は、日本分光製のHPLCシステムを使用した。

溶離液には0.01% TFA (A) と、60%アセトニトリル (B) を用いた(組成比: 図2)。カラムは40℃に保持し、流速は0.5 mL/分で分離を実施した。サリチル酸は、HPLCカラムからの溶離後に田中らの報告<sup>4)</sup>をもとに蛍光検出によって検出し、標準溶液から濃度を測定した。標準溶液のサリチル酸及び関連物質は図2の通りである

## 2) 結果

### (1) 果汁飲料のサリチル酸含有量

各果汁飲料100 mL当たりのサリチル酸含有量 (mg) を、先行研究の結果と共に図3に示す。オレンジジュースは0.08 mg/100 mLと従来の報告と同程度のサリチル酸含有量を示した。一方、グレープフルーツジュースは1.44 mg/100 mLと従来の報告より高い含有量を示した。アップルジュースは先行研究でも含有量が少なく、今回も検出感度以下であった。グレープジュースはストレートジュースと濃縮還元ジュースの2種類で測定を行ったとこ

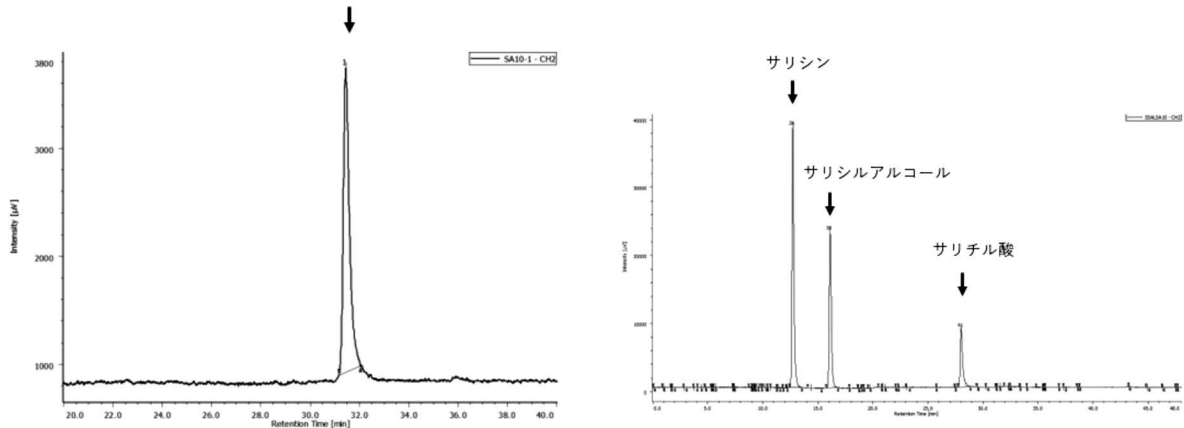


図2 サリチル酸および関連標準物質

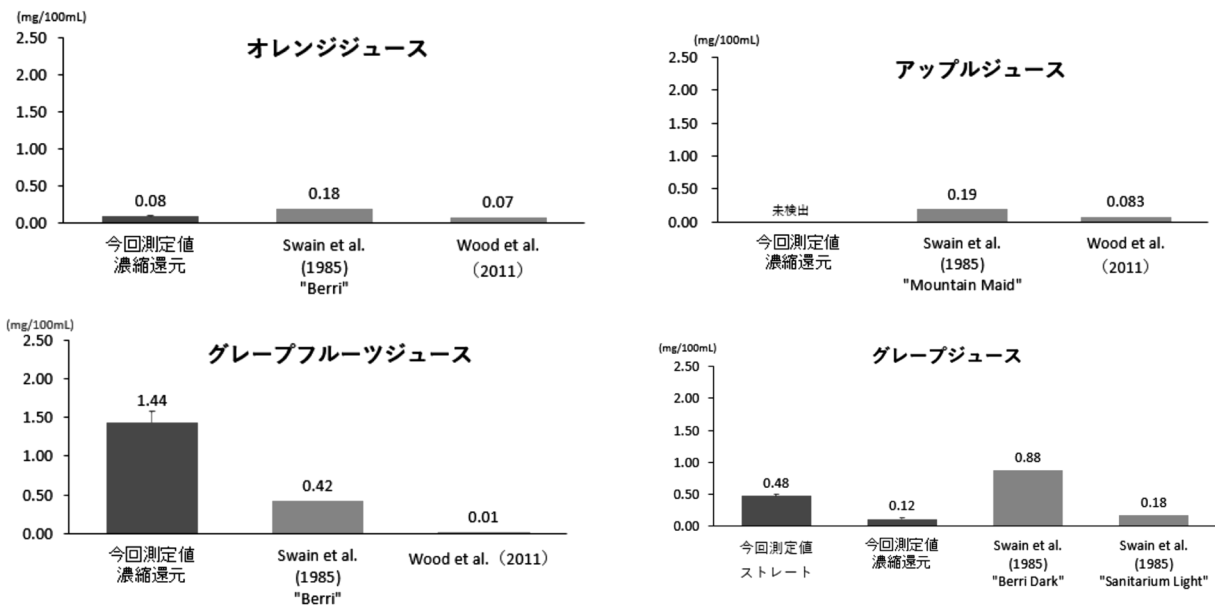


図3 果汁飲料のサリチル酸含有量

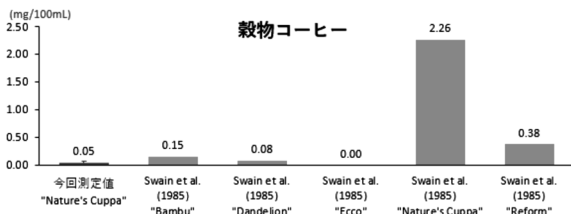


図4 コーヒー及び穀物コーヒーのサリチル酸含有量

ろ、ストレートジュースで0.48 mg/100 mL、濃縮還元ジュースでは0.12 mg/100 mLと製法・メーカーにより大きく異なる結果を得た。

(2) コーヒーのサリチル酸含有量

同様にコーヒー100 mL当たりのサリチル酸含有量 (mg) を、先行研究の結果と共に図4に示す。今回測定したドリップ

式コーヒーは、サリチル酸含有量が2.01 mg/100 mLと先行研究に比べ高値であった。一方、先行研究で高値の報告があった穀物コーヒーに関しては、同一メーカーの製品を同一方法で抽出して測定を行ったが、非常に低値であった。

(3) 野菜のサリチル酸及び関連物質の含有量

図5に各野菜1 kgあたりのサリチル酸、及び関連物質量 (mg) を示す。サリチル酸では、先行研究で認められた同種の野菜として、西洋ネギと青梗菜の結果をあわせて示してある。サリシンについては野菜での測定例は認められなかったため、サプリメントとして用いられる柳の樹皮の結果を参考に示した。ヤナギに比べるとごく微量であるが、サリシンも検出された。サリシルアルコールは先行研究での測定例はないが、本研究では長ネギで多く検出された。

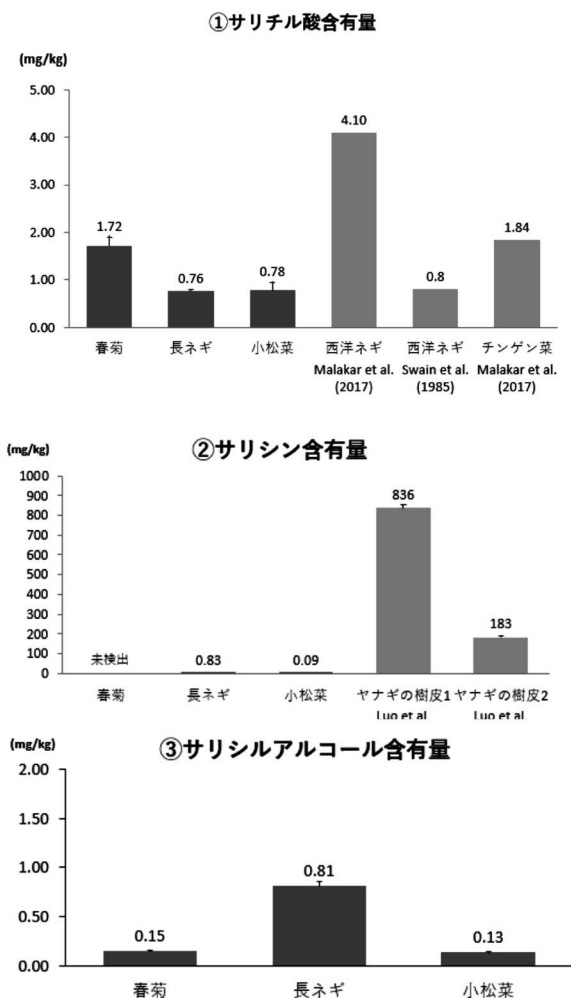


図5 各種野菜のサリチル酸及び関連物質含有量

#### 4. 考 察

古来、ヒトは歯の痛みを、木の小枝や樹皮を噛むことで和らげていたと言われており、紀元前400年ころにはヒポクラテスが、ヤナギの樹皮の鎮痛解熱作用を報告している。このような経験から、19世紀にはヤナギの鎮痛成分の抽出が進められ、サリシンが発見された。サリシンはサリチル酸の配糖体であり、体内で代謝されてサリチル酸となる。また、同じころには西洋ナツユキソウからスピール酸が抽出されたが、これはまさにサリチル酸そのものである。現在では植物中のサリチル酸は、細胞内シグナル伝達物質として機能していることが明らかになっている。

こうしてリウマチなどの治療薬として用いられるようになったサリチル酸であるが、非常に苦く胃粘膜障害を引き起こしやすいことから、これにアセチル基を結合させ副作用を軽減したアスピリンが開発された。以来アスピリンは100年以上にわたり、世界中で使用されている。アスピリンの解熱鎮痛作用はシクロオキシゲナーゼ1 (COX-1) を阻害しプロスタグランジン類 (PGs) の合成を抑制することで発揮される。一方で、炎症を惹起させる PGs だけで

なく、全ての PGs の合成が阻害されてしまう事により、胃粘膜障害や血小板凝集抑制ないしは促進など種々の作用を示す。

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、システインルイコトリエン類 (LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>) 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。なお、特定の NSAIDs の服用でアナフィラキシーを呈するものは、通常、アスピリン過敏症には含まない<sup>5)</sup>。

AIA は NSAIDs の内服だけでなく、NSAIDs を含む湿布の貼付でも症状が誘発される。またコハク酸エステル型のステロイド製剤も喘息発作誘発の原因となる。さらに医薬品以外でも、パラベンなどの防腐剤、黄色4号 (タートラジン) などの合成着色料などで喘息発作が誘発されることも報告されている。先に述べた通り、植物などには広くサリチル酸が含まれており、AIA 発作の誘因になる可能性が指摘されてきた。また、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) も報告されている<sup>3)</sup>。しかし、一方で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<sup>6)</sup>。これまで、特定の食品が喘息発作の誘発因子となりうるかを詳細に検討した報告は認められない。そこで、今回、同程度の重症度である通常喘息と AIA 患者に対して詳細な医療面接を実施した。その結果、従来指摘されてきたサリチル酸が比較的多いとされるトマト、キュウリなどでは喘息症状が増悪する例は認められなかった。しかし、その他の食品においては、アスピリン喘息17名のうち6名が、咳ないしは喘息発作を誘発するとして特定の食品を上げた。訴えに上がった食品は、甲殻類・牛丼・持ち帰り弁当・からし菜・シシトウ・ニンニク・タケノコ・ジュース (詳細不明) であった。一方、通常気管支喘息患者16名では1名がピーナッツ・アーモンドによる咳を訴えたほか、1名がウーロン茶で喉が詰まると訴えた。

海外においては様々な食品のサリチル酸含有量の報告が認められるが、我が国ではほとんど報告がない。そこで、海外で検討がなされていない、もっぱら日本で多く摂取されている野菜を中心にサリチル酸および関連物質の定量を行うことを計画した。なお、今回の検討の段階では、AIA 及び通常喘息における症状誘発の可能性のある食品についての問診が完了していなかったため、からし菜・シシトウ・ニンニク・タケノコなどの検討は行われていない。今

後はこうした食品についても検討を行っていききたい。

また牛丼・弁当・飲料などは同種の品で繰り返し咳発作の誘発を認めているが、その原因成分は現時点で特定できていない。しかしこうした弁当などに含まれる可能性がある比較的特殊な食品成分でのアレルギーもいくつか報告がある。例えば、ポリγグルタミン酸は納豆の粘着物質であるが、健康飲料・調味料・スポーツ飲料、コーヒー・ジャスミン茶などにも含まれていることから、納豆以外の例でもアレルギーを起こす例が報告されている。また、高分子であることから消化管で分解吸収がすすんでから発症する遅発性アレルギーの臨床像を呈しやすい。また、サーファーなどクラグに刺されて経皮感作から発症する例が多いことも興味深い。増粘安定剤のペクチンは、カシューナッツとの交差が非常に多く、ジャム工場での吸入により喘息の誘発も報告されている。コチニール色素はカイガラムシ科の昆虫から抽出された色素で染料のほか、食品・化粧品に使用されている。アレルギーの原因としては昆虫からの抽出の際の遺残たんぱく質が知られているが、主成分であるカルミン酸がハプテンとして、血清のキャリアプロテインと結合しアレルギーとして作用する可能性も報告されている。日本での発症が多く、化粧品で経皮感作され食物アレルギーとして発症することが疑われる。欧米では食品添加物として非常に高濃度のカルミンの使用が認められているため、経口的に免疫学的寛容を獲得している可能性が考察されている。

また、エリスリトールは果物やキノコにも含まれる甘味成分で、分子量122ダルトンと非常に小さな糖アルコールである。低カロリーで砂糖の60–80%の甘味を持つことから、低カロリー飲料などにも甘味料として広く使用されている。しかし、表示義務がなく、実は歯磨きなどにも含まれている可能性があることから対応が難しい物質である。今回も歯磨きによる咳発作を訴える症例がAIA群で5名、通常喘息群で1名認められている。AIAでは歯磨きで症状増悪を認める例があり<sup>7)</sup>、一方、ミントによるアレルギーも報告があるが<sup>8)</sup>、通常喘息群の1例は歯磨き以外のミン

ト入り食品では異常を認めず、特定のブランドの製品を上げていることからこのエリスリトールとの関連も考慮する必要がある。

## 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、からし菜、シシトウなどの野菜や、特定のメーカーの弁当などで症状の悪化をきたす例が認められた。今回指摘のあった野菜についてはサリチル酸含有量の報告は認められないため、今後の検討の課題としたい。

## 文 献

- 1) Anne R. Swain, Stephen P. Dutton, and A. Stewart: Salicylates in foods. *J. Am. Diet. Assoc.*, 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 DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, Lee JM, Janjua A, Witterick IJ, Monteiro E, Gupta MK, Au M, and Nayan S: A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy Rhinol*, 6, 385–391 (2016).
- 4) 田中謙介, 早藤幸隆, 今倉康宏. 簡易蛍光光度計を用いた錠剤中のアセチルサリチル酸の定量とその教材化. *科学教育研究*, 34, 293–301 (2010).
- 5) 谷口正実: アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息). *日内会誌*, 102, 1426–1432 (2013).
- 6) Seyedrezazadeh E, Moghaddam MP, Ansarin K, Vafa MR, Sharma S, and Kolahdooz F: Fruit and vegetable intake and risk of wheezing and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.*, 72, 411–428 (2014).
- 7) 萩野 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).
- 8) Anthony M. Szema, and Tisha Barnett: Allergic reaction to mint leads to asthma. *Allergy Rhinol.*, 2, 43–45 (2011).