

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業))
分担研究報告書

アスピリン喘息の臨床像と診断治療指針について

研究分担者	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
	岡澤 光 芝	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	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
	峯澤 智 之	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(aspirin-intolerant asthma; AIA)は難治性喘息の一つで、一般的に NSAIDs(非ステロイド性抗炎症薬)による誘発歴があり、女性にやや多く、鼻合併症の頻度が高いといわれている。また、診断方法として NSAIDs 負荷試験が重要だが、投与経路には吸入・内服・静注・鼻腔投与など種々あり、どの方法が感度・特異性に優れ、かつ臨床現場で簡便で安全にできるか検討する必要がある。

我々は当院通院中の患者の診療録にて性別、年齢、鼻合併症の有無、投薬状況、重症度、肺機能、NSAIDs 初発誘発年齢、アスピリン不耐症家族歴などについて調査した。また可能な範囲で再度詳細な問診を行い、耳鼻科未受診者はあらためて鼻合併症の評価を依頼した。アスピリン喘息(AIA)の診断に関しては当院にて施行した NSAIDs 負荷試験から感度・特異度・安全性を後ろ向きに検討し、過去の他施設の報告と比較した。

臨床像に関して、多変量解析を行うと、鼻茸、副鼻腔炎、鼻炎、重症度が有意にアスピリン過敏と関連していた。診断に関しては感度、特異度などからアスピリン内服試験が最も優れていると考えられ、今後、諸施設で施行できる標準方法として普及が期待される。

A. 研究目的

AIA は難治性喘息の一つで、NSAIDs の誘発歴があり、女性にやや多く、鼻合併症の頻度が高いといわれているが^{1,2,3)}、我が国におけるアスピリン喘息の臨床像はまとまった報告は少ない。AIA の診断には NSAIDs の吸入・内服・静注・鼻腔投与など種々の負荷試験があるが、どの方法が診断力に優れ、臨床現場でより簡便かつ安全に施行できるかを検討する必要がある。我々は当院通院中の患者の診療録から臨床像を詳細に抽出し、また可能な範囲で再度詳細な問診を行った。AIA の診断に関しては当院にて施行した NSAIDs 負荷試験から感度・特異度・安全性を後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

1)方法:当院通院中の患者の診療録から性別、年齢、鼻合併症の有無、投薬状況、重症度、NSAIDsによる初回発作誘発年齢、アスピリン不耐症家族歴などについて後ろ向きに調査、検討した。また可能な範囲で再度詳細な問診を行い、耳鼻科未受診者はあらためて鼻合併症の評価を依頼した。

また、種々のNSAIDs負荷試験の感度・特異度・安全性を評価し、AIAの診断における有用性を検討した。

2)対象:外来通院中の症状の安定した非アスピリン喘息患者571名(男性282名,女性289名、平均年齢 48.5 ± 15.7 歳)、アスピリン喘息患者124名(男性56名、女性68名、平均年齢 $45.1 \pm$

16.0歳)を対象とした。

検査全施行例全例にインフォームドコンセントを得た上で、詳細な問診、肺機能、血液検査などを施行した。NSAIDs過敏性の有無を診断するため、トルメチンおよびスルピリン吸入負荷試験あるいはアスピリン内服試験をおこなった。これらの負荷試験にて陽性で、なおかつNSAIDsによる喘息発作の既往のある患者をAIAとした。これらの負荷試験が陰性の場合あるいはNSAIDs過敏の既往のない症例を非アスピリン喘息(ATA: aspirin-tolerant asthma)とした。

(倫理面への配慮)

NSAIDs 負荷試験被験者には研究の目的や方法、意義に関して説明し、同意を得た上で研究対象とした。NSAIDs 過敏症の確定のためのスルピリンおよびトルメチン吸入負荷試験は、当院では気管支喘息患者に対してほぼルーチンに実施している検査であるが、アスピリン内服試験は別途文書による同意を得て施行した。

C. 研究結果

1) 臨床像

AIA はやや女性に多く、重症で、鼻合併症が多いといわれている。当院の調査と他施設の報告の比較でもやはり女性に多く、鼻合併症が多く、全身ステロイド使用率も高く重症度が高いことが示された (Table 1)。NSAIDsによる発作誘発初発年齢の平均は他施設のデータもふまえると35歳から40歳であろうと推定された。

また当院でのデータで、アスピリン過敏に関わる因子に関し単変量解析を行うと、鼻合併症、ロイコトリエン受容体拮抗剤 (anti-LTRA) 使用の有無、重症度が有意に関連していた。(Table 2)。また、多変量解析を行うとロイコトリエン受容体拮抗剤使用は関連がなくなり、鼻合併症と重症度が有意差をもってアスピリン

過敏に関わる因子であった。(Table 2)

2) アスピリン喘息の診断

AIAの診断にはNSAIDsの吸入・内服・静注・鼻腔投与など種々ある。過去の報告から考察すると気管支吸入、鼻腔投与は安全であること、特異度が高いことが長所であるが、気管支外症状を見つけることができない事や、感度が60~80%前後^{4,5,6)}でやや落ちる点が難点である。当院における気管支吸入試験でも特異度は高かったが、感度は70%前後であった。リジン-アスピリン静注試験は安全性、感度、特異度など優れているといわれていたが、薬剤が本邦では入手できなくなったので実質的に実施困難である。内服試験は感度、特異度ともに優れ、試験中は慎重な観察が必要であるが、医師の監視下で行えば安全に施行でき、最も優れていると思われる。

吸入試験法

今回当院におけるスルピリン、トルメチン吸入試験の結果を検討したが (Fig.1) 特異度は高いが、感度が約65~70%で若干感度が低いと思われた。また、気管支外症状を見つけることができないのが短所と考えられる。

アスピリン (ASA) 内服試験法

Stevenson, 谷口らの内服試験を若干改変した。

原則入院で行う。第1日目の午前中は、入院時諸検査を行い、一秒率が70%以上あればplaceboから開始する。午後からさらに2.5~3時間ごとにplacebo内服を行い、30分毎に一秒量を測定と症状の観察を行う。placebo内服で10%以上の自然低下がなければ第2日目に入る。第2日目はアスピリンは15mgから開始し2.5~3時間ごとに倍量に増量する。同様に30分毎に症状観察、FEV1を測定していく。(Fig.2)

注意点; 1)気管支拡張薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤は1日前より中止する。吸入ステロイドは継続でも可。2) placeboで一秒量の変動が強い場合はステロイドを内服させ喘息状態を

安定させるのが望ましい。

診断基準としては 1) 1 秒量が基準値の 20% 以上低下、2) 1 秒量が基準値の 15% 以上低下、ならびに気管支外症状(鼻閉、鼻汁、顔面紅潮、結膜充血など)を認めた場合、3) 1 秒量が基準値の 15% 以上低下しなくても Fig.3 に記載した鼻、眼、腹部、皮膚症状などを認め、点数化し、24 点満点で 12 点以上の場合に陽性と判断する(谷口, Nizankowska E^{6,7)}らの改変)。

この内服試験法に従い当院において ASA 内服試験を行い検討した (Fig.4)。感度は 95.6%、特異度は 100% で非常に鋭敏にかつ正確に AIA を診断することができた。また、重篤な大発作をきたした症例は認めず、医師の監視下で行えば安全に施行できる検査であると考えられた。

D . 考察

AIA の臨床像に関しては、一般的に言われている NSAIDs による誘発歴があり、やや女性に多く、鼻合併症を認めることに加え、重症度が高いことが特徴としてまとめることができる。また、ロイコトリエン受容体拮抗剤の使用率も AIA では高い傾向を示した。

これらの事から、鼻合併症を認める症例、ロイコトリエン受容体拮抗剤の使用症例や重症例は積極的に詳細な問診を改めて行い、NSAIDs による発作誘発歴がないか確認すべきである。また、難治性喘息は ABPA(allergic bronchopulmonary aspergillosis) や CSS(Churg-Strauss Syndrome) などの一症状である場合があり、また喘息の難治性に関連する因子として心理的要素、反復する気道感染、GERD(gastroesophageal reflux disease), 重症副鼻腔炎, OSAS(obstructive sleep apnea syndrome), 内分泌疾患などが知られている⁸⁾。これらとともにアスピリン喘息も難治性喘息に関わる因子の一つであり、重症例は AIA も考慮しつつ、多様な要因を想定しながら診療に

あたるべきであろう。

一方、AIA の診断基準の方法としては結果でも述べたように、全身負荷試験は気管支外症状を認める症例が少なからずあり、非常に実地的で重要であると思われる。特に内服試験は感度、特異度共に優れており、医師の監視下で行えば安全に施行でき、この内服試験が現時点では最も有用であると考えられた。診断基準に関しては一般的には一秒量の 20% 低下が陽性と判断されるが、一秒量の低下が 20% に満たなくても咳嗽、結膜充血、鼻汁分泌、皮膚発疹、腹部症状などを来たす症例も少なからず認め、これらの症状も踏まえて総合的に AIA と診断する必要があると考えられた。

E . 結論

AIA の臨床像としては鼻合併症を認めること、重症度が高いことが関連しており、また NSAIDs による初発誘発年齢は他施設のデータも踏まえると 30 ~ 40 歳台に多いと思われる。

診断に関しては統計学的、安全性、実地的な事など総合的に考えると内服試験が最も優れていると思われる。

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

なし

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 >

Table.1 アスピリン喘息の臨床像 他施設との比較

	Stevenson (2002)	Szczeklik (2000)	Chang (2011)	当院
症例数	300	500	134	124
男女差(女性比率)	129/171 (57.0%)	152/348 (69.6%)	79/55 (41.0%)	56/68 (54.8%)
atopic (%)	ND	34%	41%	26%
鼻炎	ND	82%	ND	57%
副鼻腔炎	ND	ND	72.6%	60%
鼻茸	99%	60%	61.4%	74%
PC20 methacholine(mg/ml)	ND	ND	4.2 ± 0.9	5.3 ± 1.4
NSAIDs初発誘発年齢	35.2 ± 12.5	ND	ND	40.0 ± 15.8
Aspirin不耐症家族歴	ND	6%	16.4%	1.5%(n=2)
全身ステロイド服用率	ND	51%	ND	32%

ND; Not described

Table.2 アスピリン過敏に関わる因子 単変量解析

	odds比	95%下限	95%上限	p値
鼻茸	15.893	9.363	26.976	<.0001
副鼻腔炎	5.725	3.607	9.088	<.0001
鼻炎	3.640	2.348	5.643	<.0001
anti-LTRA	1.810	1.183	2.770	0.0062
重症度	1.220	1.013	1.470	0.0359

アスピリン過敏に関わる因子 多変量解析

	odds比	95%下限	95%上限	p値
鼻茸	7.162	3.309	15.501	<.0001
副鼻腔炎	3.397	1.578	7.313	0.0018
鼻炎	2.369	1.139	4.926	0.0210
重症度	1.776	1.173	2.689	0.0066

Fig.1 NSAIDs吸入負荷試験の検討

スルピリン吸入負荷試験			トルメチン吸入負荷試験		
	AIA	ATA		AIA	ATA
吸入試験陽性	88	19	吸入試験陽性	93	20
吸入試験陰性	45	411	吸入試験陰性	38	431

sensitivity ;66.0% specificity ;95.1%
Positive Predictive Value ;82.2%
Negative Predictive Value ;90.1%

sensitivity ;70.9% specificity ;95.6%
Positive Predictive Value ;82.3%
Negative Predictive Value ;91.9%

Fig.2 アスピリン内服負荷方法(Single blind法)

負荷時刻	第1日目(入院日)	第2日目	第3日目
AM 9:30	(入院時諸検査 /placebo)	ASA 15mg	ASA 120mg
PM 12:00	placebo	ASA 30mg	ASA 240mg
PM 14:30	placebo	ASA 60mg	ASA 480mg

stevenson,谷口らの内服試験を改変

症状、一秒量は30分ごとに観察 2.5~3時間あけて倍量に

Fig.3 ASA内服負荷試験診断基準

- 1) 1秒量が基準値の20%以上低下
- 2) 1秒量が基準値の15%以上の低下、ならびに気管支外症状(鼻息、鼻汁、顔面紅潮、結膜充血など)を認めた場合
- 3) 1秒量が低下しなくても下記のような症状を認め、12点以上の場合は陽性と判断する

谷口, Nizankowska Eらの改変

rhinorrhoea
nasal congestion
redness of the face and the upper chest
ocular injection and/or periorbital swelling
nausea
stomach cramps

から を0から4に点数化し、1秒量が基準値の20%以上低下しなくても24点満点で12点以上を満たせば陽性と判断する。

Fig.4 ASA内服負荷試験の検討

	AIA	ATA
内服試験陽性	22	0
内服試験陰性	1	22

sensitivity :95.6% specificity :100%
Positive Predictive Value ;100%
Negative Predictive Value ;95.6%

. 引用文献

- 1) 谷口正実ほか：NSAIDs 不耐症の病態、診断 治療.呼吸 2012;31:209-218

- 2) 榊原博樹、末次勸：非アレルギー - 気管支喘息の病型分類とアスピリン喘息 - . 日本胸部疾患学会雑誌. 1995; 33:106-115

- 3) 谷口正実、榊原博樹：アスピリン(NSAIDs) 不耐症の診断と問題点. アレルギー・免疫 2007; Vol.14,No.1, 14-22

- 4) Casadevall J, et al.: Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. Thorax. 2000 Nov;55(11):921-4.

- 5) Alonso-Llamazares A, et al.: Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). Allergy. 2002 Jul;57(7):632-5.

- 6) Nizankowska E, et al.: Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. Eur Respir J. 2000 May;15(5):863-9.

- 7) 谷口正実：気道過敏性とアスピリン負荷試験の実際.アレルギー 2009;58:87-96

- 8) ten Brinke A, et al.: Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. Eur Respir J. 2005 Nov;26(5):812-8.