

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

NSAIDs 過敏喘息の難治性、難治化因子に関する研究

研究代表者	谷口正実	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	部長
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
	関谷潔史	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	谷本英則	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
	三田晴久	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
	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
	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
	小野恵美子	ハーバード大学・プリガムウィミズホスピタル	研究員
	秋山一男	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	センター長
	粒来崇博	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師

研究要旨：

喘息型 NSAIDs 不耐症（いわゆるアスピリン喘息(以下 AIA)は 臨床的に半数以上が重症難治性喘息であることが報告されている。この傾向に人種差はなく、欧州米国本邦いずれも同様の傾向であるが、成人喘息全体からみた AIA の位置づけは明らかでなく、どの程度重症化に関与しているかも不明であった。今回は AIA が成人喘息の難治化因子や臨床的なりモデリング指標とされる気管支拡張薬吸入後の肺機能低下にどの程度関わっているかを、多数例の成人喘息の背景因子から統計学的手法を用いて証明した。また AIA における重症化因子を多変量解析で証明した。

その結果、1．成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが日本人でも確認された。2．その重症化に関与する因子として好酸球性炎症と U-LTE4 が有意因子と判明した。これらの成績は国際的にも初めてであり、非常に価値があると考える。また AIA が重症である機序の本質にせまる今後の研究の一助となる

A．研究目的

喘息型 NSAIDs 不耐症（いわゆるアスピリン喘息(以下 AIA)は 臨床的に半数以上が重症難治性喘息であることが報告されている。この傾向に人種差はなく、欧州米国本邦いずれも同様の傾向であるが、成人喘息全体からみた AIA の位置づけは明らかでなく、どの程度重症化に関与しているかも不明である。今回は AIA が成人喘息の難治化因子や臨床的なりモデリング指標とされる気管支拡張薬吸入後の肺機能低下にどの程度関わっているかを、多数例の成人喘息の背景因子から統計学的手法を用い

て検討する。また AIA における重症化因子を多変量解析で証明する。

B．研究方法

1．対象：

国立病院機構相模原病院にて通院中の 2112 例の成人喘息間患者のうち JGL による重症度分類が判明している 2012 例を対象とした。

2．方法：

難治化因子：step4 の治療をしても週に 1 回以上の喘息症状が持続する症例を難治性

喘息と定義。難治性喘息とそれ以外の喘息症例の背景因子を比較する。

AIA72 例を用いてその背景と判事か因子を検討した。多重ロジスティック回帰分析で検討し、多因子の関与を検討した。

(倫理面への配慮)

- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C. 研究結果

1. 成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが日本人でも確認された(図上)(CEA 2012)。

2. その重症化に關与する因子として好酸球性炎症と U-LTE4 が有意因子と判明した

(図中、下)

性別・年齢階級別の喘息難治化因子(adjusted odds ratio (95% CIs))

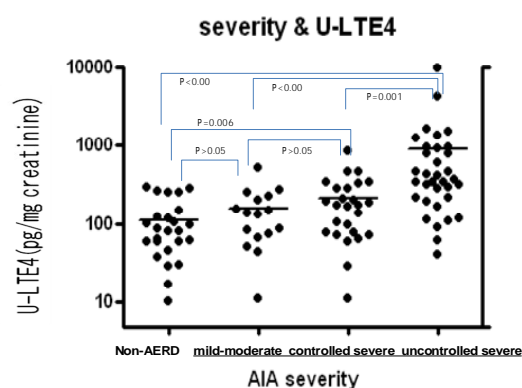
	男性			女性		
	若壮年期 15 - 44歳 N=140	中年期 45 - 64歳 N=136	高年期 65歳 - N=140	若壮年期 15 - 44歳 N=216	中年期 45 - 64歳 N=234	高年期 65歳 - N=196
罹病年数 (10年ごと)	3.08 (1.33 7.13)	1.65 (1.20 2.27)	1.41 (1.12 1.76)	1.81 (1.17 2.81)	1.72 (1.29 2.30)	1.42 (1.12 1.80)
AIA	-	3.48 (0.79 15.40)	6.03 (1.02 35.67)	-	6.14 (1.55 24.44)	3.54 (0.88 14.24)
BMI						
< 18.5	4.36 (0.48 39.91)	1.48 (0.13 16.40)	0.46 (0.08 2.76)	0.50 (0.06 4.26)	0.88 (0.10 8.06)	3.75 (1.18 11.91)
18.5 - 25	1	1	1	1	1	1
25 - 30	0.18 (0.01 2.41)	1.91 (0.71 5.14)	0.57 (0.21 1.55)	0.37 (0.04 3.17)	0.36 (0.07 1.88)	3.64 (1.50 8.84)
30-	1.19 (0.09 15.27)	0.40 (0.04 4.18)	0.01 (0.00 10 ^{0.2})	2.40 (0.40 14.36)	3.56 (0.75 16.89)	4.43 (0.86 22.80)
Smoking						
Nonsmoker	1	1	1	1	1	1
Past smoker	2.61 (0.42 16.26)	3.05 (0.86 10.83)	1.48 (0.63 3.51)	3.50 (1.01 12.11)	0.82 (0.21 3.24)	0.92 (0.27 3.08)
Current smoker	0.23 (0.02 2.22)	4.20 (1.01 17.51)	1.90 (0.57 6.33)	2.22 (0.62 7.99)	1.98 (0.55 7.21)	1.18 (0.27 5.22)

赤字・・・P<0.05 太字・・・P<0.10

Multivariate logistic regression

Associations of body mass index and aspirin intolerance with risk of difficult-to-treat asthma stratified by gender and atopic phenotype

Gender	Phenotype	Risk factor	OR*	95% CI
Women (n=689)	Atopic (n=518)	Body mass index(kg/m ²)		
		<18.5	1.06	0.55-2.02
		18.5-24.9	1	
		25.0-29.9	1.04	0.64-1.71
		30	2.52	1.07-5.97
	Aspirin intolerance			
	Absent	1		
	Suspicious	0.72	2.23-2.28	
	Present	1.81	0.71-4.59	
	Non-Atopic (n=171)	Body mass index(kg/m ²)	<18.5	2.35
18.5-24.9			1	0.37-2.26
25.0-29.9			0.92	1.00-21.36
30			4.50†	
Aspirin intolerance				
Absent		1		
Suspicious		8.68	0.67-113.73	
Present		26.22†	3.21-213.96	



Eos. count and U-LTE4 were strong predictors of uncontrolled severe asthma in AERD, independently. (by multiple regression analysis)

	OR (95% CI)
Log [Eos (/μl)]	8.4 (1.1-65.0)
Log [U-LTE4 (pg/mg creatinine)]	7.3 (1.5-37.2)

D. 考察

成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが初めて日本人でも確認された(CEA 2012)。

さらに AIA では好酸球性炎症と CysLTs 過剰産生がその難治化に関与することが証明された。いずれもはじめての成績であり、非常に価値が高いと考える。今後は、この機序を明らかにする必要がある。また Cys-LTs 過剰産生の制御が本症の安定化に必須と考えられた。

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

E . 結論

成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが初めて日本人でも確認された。

さらに AIA では好酸球性炎症と CysLTs 過剰産生がその難治化に関与することが証明された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

「総括研究報告書」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと

2 . 学会発表

「総括研究報告書」

G . 研究発表 2 . 学会発表 参照のこと

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