

※ 研究協力者

| | | |
|-----------|--|-------------------------|
| 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 |
| 関 谷 潔 史 | 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 | 医師 |
| 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 |
| 林 浩 昭 | 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 | 医師 |
| 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・ブリガムウィミンズホスピタル | 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 | 医長 |
| 山 口 裕 礼 | 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 | 呼吸器内科 医師 |
| 伊 藤 伊 津 子 | 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 |
| IAA 研究会 | 大発作調査研究班 代表 札幌医大呼吸器内科（現 医大前内科） 田中裕二 副代表 国立病院機構相模原病院 谷口正実 その他、全 16 施設 | |
| 石 井 聡 | 秋田大学大学院医学系研究科 | 教授 |
| 広 田 朝 光 | 理化学研究所 統合生命医科学研究センター | 呼吸器・アレルギー疾患研究チーム 研究員 |
| 徳 永 貴 広 | 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 | 医員 |
| 高 林 哲 司 | 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 | 助教 |
| 中 山 次 久 | 獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科 | 講師 |
| 松 倉 節 子 | 横浜市立大学附属市民総合医療センター | 講師 |
| 小 森 絢 子 | 横浜市立大学医学部皮膚科 | 診療医 |
| 春 名 威 範 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 | 医員 |
| 野 山 和 廉 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 | 医員 |
| 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 |
| 峯 澤 智 之 | 藤田保健衛生大学医学部 | 呼吸器内科学 I 助教 |
| 丹 羽 義 和 | 藤田保健衛生大学医学部 | 呼吸器内科学 I 助手 |

記載順不同

II. 分担研究報告書

日本人成人における NSAIDs 過敏症 (いわゆる NSAIDs アレルギー)
その頻度とリスクファクター解析 —全国 Web 調査から—

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 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・治療薬研究室 室長
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

研究要旨:

(背景) 薬剤過敏症 (いわゆる薬剤アレルギー) や NSAIDs 不耐症や NSAIDs 過敏症 (いわゆる NSAIDs アレルギー) の日本人での頻度やそのリスクファクター (発症因子) は不明である。

(目的) 日本人における NSAIDs 過敏症の頻度とその危険因子を明らかにする。

(方法) 対象: インターネットによるアンケート調査で、全国の都市部および地方部に住む 20 歳から 54 歳まで約 1 万人を対象とし、5 歳刻みに男女別に分類し、それぞれの階級より 200 人ずつランダムに抽出した。「何らかの薬剤アレルギーがありますか」、との問いを行い、ある場合は、さらにその原因薬剤、誘発症状、程度などをアンケート形式で調査した。さらに他のアレルギー疾患、肥満、喫煙、体重増加などの危険因子との関連を検討した。

(結果) NSAIDs 過敏症は男性で 2.0%、女性で 2.4%であった。男女差は有意でなかった。NSAIDs 過敏症における有意なリスクファクターは、食物アレルギー、喘息、慢性蕁麻疹、鼻茸などのアレルギー疾患合併だけでなく(表)、体重増加 (5 年間で 6 kg 以上) が有意な因子であった。

(結論) 今回初めて日本人成人の NSAIDs 過敏症頻度と危険因子が判明した。今後、さらなる大規模調査での検証が望まれる。

A. 研究目的

背景) 薬剤過敏症 (いわゆる薬剤アレルギー) や NSAIDs 不耐症や NSAIDs 過敏症 (いわゆる NSAIDs アレルギー) の日本人での頻度やそのリスクファクター (発症因子) は不明である。すでに我々は、喘息などの有症率などの疫学調査において、インターネットを用いた正確かつ精度の高い調査方法を確立した。

(目的) 日本人における NSAIDs 過敏症の頻度とその危険因子を明らかにする。

B. 研究方法

対象: インターネットによるアンケート調査で、全国の都市部および地方部に住む 20 歳から 54 歳まで約 1 万人を対象とし、5 歳刻みに男女別に分類し、それぞれの階級より 200 人

ずつランダムに抽出した。「何らかの薬剤アレルギーがありますか」、との問いを行い、ある場合は、さらにその原因薬剤、誘発症状、程度などをアンケート形式で調査した。さらに他のアレルギー疾患、肥満、喫煙、体重増加などの危険因子との関連を検討した。なおこの研究の調査会社は最も会員が多く、本研究など医学研究の調査に慣れているマクロミルインターネット調査会社を用いた。

(倫理面への配慮)

Web 調査対象には、その調査内容と同意を Web 上で行っている。この調査結果は調査会社からデータとした時点で前もって暗号化されており、個人情報には完全に保護されている。また国立病院機構相模原病院の倫理審査委員会の承認を得た研究である。

C. 研究結果

NSAIDs 過敏症は男性で 2.0%、女性で 2.4%であった。男女差は有意でなかった (図 1)。NSAIDs 過敏症における有意なリスクファクターは、食物アレルギー、喘息、慢性蕁麻疹、鼻茸などのアレルギー疾患合併が有意であったが (表 1)、さらにだけでなく (表)、ここ 5 年間で体重増加 (6 kg 以上) が抗菌薬では認めない有意な因子であった (図 2)。

図 1: Prevalences of self-reported drug allergy to NSAIDs

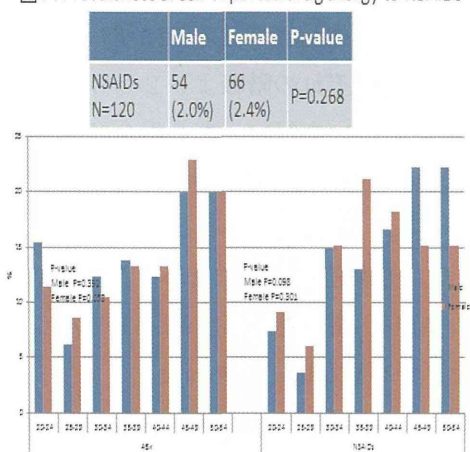
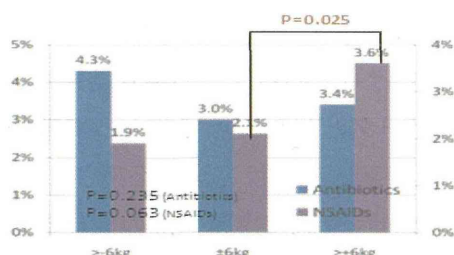


表 1: Risk factors (OR)

| | OR (95%CI) | |
|--------------------------|------------------|-------------------|
| Sex | 1.2 (0.8-1.9) | |
| Age 20-24 | 1 | |
| 25-29 | 0.5 (0.2-1.4) | |
| 30-34 | 1.6 (0.7-3.5) | |
| 35-39 | 1.7 (0.8-3.6) | |
| 40-44 | 1.7 (0.8-3.8) | |
| 45-49 | 1.9 (0.8-3.8) | |
| 50-54 | 1.8 (0.8-3.9) | |
| Smoking | 1.2 (1.0-1.6) | |
| BMI (kg/m ²) | | |
| <25.0 | 0.4 (0.2-1.0) | |
| 25.0-24.9 | 1 | |
| 25.0-29.9 | 1.1 (0.7-1.8) | |
| >30.0 | 1.5 (0.6-2.9) | |
| ACE | 1.5 (0.9-2.0) | |
| Food allergy | 2.9*** (1.9-4.4) | * P-value<0.05 |
| Current BA | 2.2** (1.2-4.0) | ** P-value<0.01 |
| Chronic urticaria | 2.3** (1.3-4.2) | ** P-value<0.01 |
| Nasal polyp | 1.8* (1.1-2.8) | *** P-value<0.001 |
| MCs | 1.2 (0.9-1.8) | |

図 2: 最近5年間の体重増加は抗菌薬と異なり、NSAIDs過敏の有意因子である



D. 考察

今回初めて日本人成人における NSAIDs 過敏症 (主に皮疹型) の頻度が 2% 台であり、少ないことや、その危険因子が、喘息や鼻茸、食物アレルギーだけでなく、体重増加が影響していることが判明した。体重増加は以前から、喘息の危険因子であることが判明していたが、NSAIDs 過敏症 [皮疹型] にも影響している結果は、NSAIDs 過敏症が喘息共通の機序・病態を有していることを示唆している。また以上の結果は、国際的にも初めての成績であり、今後はさらに大規模な調査が望まれる。また NSAIDs 過敏症は日本人では最もありふれた過敏症であることが再確認され、今後その対策も重要であろう。

E. 結論

今回初めて Web 調査により日本人成人における NSAIDs 過敏症の頻度が、男性で 2.0%、女性で 2.4%であることが判明した。男女差は有意でなかった。また NSAIDs 過敏症の有意なリスクファクターは、食物アレルギー、喘息、慢性蕁麻疹、鼻茸などのアレルギー疾患合併がだけでなく、体重増加が有意な因子であった。

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

NSAIDs 過敏喘息の喘息大発作入院患者における頻度調査
—NH0 相模原病院における調査と全国 16 施設の 1 年間全例前向き調査—

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 関谷潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長
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・治療薬研究室 室長
粒来崇博 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長
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
IAA 研究会 大発作調査研究班
代表 札幌医大呼吸器内科(現 医大前内科) 田中裕二
副代表 国立病院機構相模原病院 谷口正実 その他、全 16 施設

研究要旨:

背景: NSAIDs 過敏喘息(アスピリン喘息)は、アスピリンなどの NSAIDs により重症喘息発作を呈しやすく、それによる医療事故や発作入院は、現在も解決すべき大きな問題点である。しかし、その実際の頻度は不明であった。

目的: 低酸素血症を呈する喘息大発作入院に占める NSAIDs 過敏症(AIA)患者頻度と大発作の直接の誘因となった NSAID 誘発の頻度を、①国立病院機構相模原病院入院患者リストから後ろ向き解析を行う。②全国で大発作入院治療を積極的に行っている 16 施設の呼吸器内科施設における 2012 年でのすべての成人喘息大発作入院患者を前向きに調査する。

方法: ①国立病院機構相模原病院に低酸素血症(SpO₂が 90%未満)を呈した大発作入院患者における AIA と NSAIDs が誘因となった大発作患者%を、2004 年から 2011 年までの入院カルテから後ろ向きに調査する。②IAA 研究会大発作入院調査研究班による全国大発作入院研究において、NSAIDs が原因となった患者%を前向き調査する(サブ解析)

結果、結論: 今回初めて成人喘息大発作入院において NSAIDs が直接の誘因となったケースは全国前向き 1 年間の調査では 9%と判明した。また十分対策が取られている相模原病院では 2%にとどまった。さらに AIA が大発作入院患者の 23-29%をしめており、通院安定患者での頻度(5-10%)を大きく上回っていた。今後の NSAIDs 誤使用防止対策が重要な課題であり、さらなる AIA 難治化機序解明+対策が望まれる。

A. 研究目的

背景: NSAIDs 過敏喘息(アスピリン喘息)は、アスピリンなどの NSAIDs により重症喘息発作を呈しやすく、それによる医療事故や発作入院は、現在も解決すべき大きな問題点である。しかし、その実際の頻度は不明であった。

目的: 低酸素血症を呈する喘息大発作入院に占める NSAIDs 過敏症(AIA)患者頻度と大発作の直接の誘因となった NSAID 誘発の頻度を、①国立病院機構相模原病院入院患者リストから後ろ向き解析を行う。②全国で大発作入院

治療を積極的に行っている 16 施設の呼吸器内科施設における 2012 年でのすべての成人喘息大発作入院患者を前向きに調査する。

B. 研究方法

①国立病院機構相模原病院に低酸素血症(SpO₂が 90%未満)を呈した大発作入院患者における AIA と NSAIDs が誘因となった大発作患者%を、2004 年から 2011 年までの入院カルテから後ろ向きに調査する。

②IAA 研究会大発作入院調査研究班による全国大発作入院研究において、NSAIDsが原因となった患者%を前向き調査する（サブ解析）

（倫理面への配慮）

（独）国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。全国前向き調査すべて患者の文書同意をとったケースのみ対象としている。それぞれ調査の個人情報暗号化されており、保護には十分配慮した。また両者ともに倫理委員会での承認済みである。

C. 研究結果

①国立病院機構相模原病院に 2004～2011 年の 8 年間で大発作入院した患者総数は 204 例あった。そのうち AIA は 34 歳以下では 3.5%と少ないものの、35-64 歳では 29%、65 歳以上では 20.8%と高率であることが判明した。また大発作全体における NSAID が誘因となったケースは 2%であり、比較的少なかった。
 ②全国 16 施設での成人大発作入院 196 例において、NSAIDs 使用が大発作の誘因となったのは 4.5%であった。また全数における AIA の割合は（問診による診断）13.5%であった。

成人喘息の大発作入院にせめるAIA頻度

| | AIA頻度 | NSAIDsが直接の原因 |
|--|-----------------|--------------|
| 相模原病院8年間研究 (n=204) (Sekiya et al. AI 2013) | 29.0% (35-64 歳) | 2.0% |
| 全国前向き1年間研究 (n=196) (投稿準備中) | 23.5% | 9.0% |

D. 考察

成人喘息大発作入院において NSAIDs が直接の誘因となったケースは全国調査では 9%であった。また十分対策が取られている相模原病院では 2%にとどまった。これらは防止できる大発作であり、今後、NSAIDs 誤使用防止対策と積極的な NSAIDs 過敏症診断が必要と思われた。さらに AIA が大発作入院患者の 23-29%をしめており、通院安定患者での頻度（5-10%）を大きく上回っていた。すでに AIA では通院での難治例が多いことは報告したが（H24 年度報告）、NSAIDs が誘因でなくても、喘息大発作入院に占める割合が多いことが判明し、今後の難治化対策、難治化機序解明に基づく治療法の開発が急務と考えられた。

E. 結論

今回初めて成人喘息大発作入院において NSAIDs が直接の誘因となったケースは全国前向き 1 年間の調査では 9%と判明した。また十分対策が取られている相模原病院では 2%にとどまった。さらに AIA が大発作入院患者の 23-29%をしめており、通院安定患者での頻度（5-10%）を大きく上回っていた。今後の NSAIDs 誤使用防止対策が重要な課題であり、さらなる AIA 難治化機序解明+対策が望まれる。

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

難治化因子としてのアスピリン喘息
—国際比較と性別、アトピー因子と難治化の関連—

| | | | |
|-------|------|------------------------------|-------|
| 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 |
| | 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・治療薬研究室 | 室長 |
| | 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 |
| | 三田晴久 | 国立病院機構相模原病院臨床研究センター | 特別研究員 |
| | 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 |

研究要旨：

背景・目的：NSAIDs 過敏喘息、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欧州と米国で報告されている。しかし、成人喘息全体からみた AIA の位置づけは明らかでなく、どの程度成人喘息の重症化に関与しているかも世界的にも不明である。また AIA は女性に多く、アトピー素因患者に少ないことが判明しているが、それら(性別、アトピー)が難治化に関わっているかは不明である NSAIDs 過敏性を確実に診断した多数例の患者集団において、他の重症化因子とともに統計学的手法を用いて明らかにする。

方法：の成人喘息間患者のうち、米国 TENOR 研究の分類に従い、中等症から重症で抗喘息薬で安定化している 1825 例と重症喘息の治療を十分しても安定化しない難治性喘息 461 例(全体の 18.3%が該当)を比較した。その背景と難治化因子を検討した。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。国際比較は ENFUMOSA、SARP 研究結果と比較した。

結果・結論：欧州、北米との国際比較で AIA が重要な成人喘息の難治化因子と判明した。

- ・さらに日本人成人喘息では、特に女性の非アトピー型喘息において AIA が最も強い難治化因子であることが初めて証明された。
- ・今回 AIA が有意な難治化因子として特に女性において明確になった理由として、アスピリン過敏性を今回のほとんどの対象で正確に診断できていたためと考える。
- ・今後、女性、非アトピーの 2 つの重症化因子と AIA の病態機序との関連性を検討する必要がある。

A. 研究目的

NSAIDs 過敏喘息、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欧州と米国で報告されている。しかし、成人喘息全体からみた AIA の位置づけは明らかでなく、どの程度成人喘息の重症化に関与しているかも世界的にも不明である。

また AIA は女性に多く、アトピー素因患者に少ないことが判明しているが、それら(性別、アトピー)が難治化に関わっているかは不明である NSAIDs 過敏性を確実に診断した多数例

の患者集団において、他の重症化因子とともに統計学的手法を用いて明らかにする。

B. 研究方法

国立病院機構相模原病院にて通院中の 3767 例の成人喘息間患者のうち、米国 TENOR 研究の分類に従い、中等症から重症で抗喘息薬で安定化している 1825 例と重症喘息の治療を十分しても安定化しない難治性喘息 461 例(全体の 18.3%が該当)を比較した。その背景と難治化因子を検討した。

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。その国際比較を行った。また性別、アトピーの有無で検討した。国際比較は ENFUMOSA、SARP 研究結果と比較した。

(倫理面への配慮)

(独) 国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。また倫理委員会での承認済みである。

C. 研究結果

1. 成人喘息の難治化因子として、欧州、北米とともに AIA、非アトピーが世界共通の難治化因子であった (表 アレルギー免疫 2013)。

2. 日本人 AIA では、女性でのみ、特に非アトピーで非常に強い難治化因子(OR26.2)であることが初めて証明された。

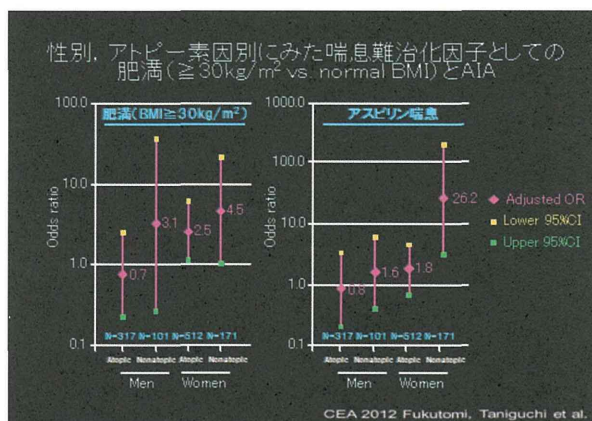
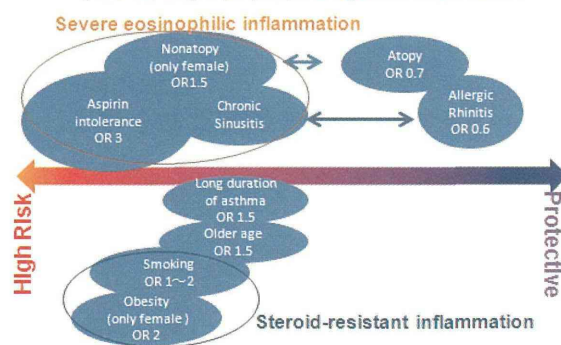
しかし男性、女性のアトピーでは有意因子ではなかった (図 CEA 2012)。

The risk factors for severe uncontrolled adult asthma reported by European, US, and Japanese study (n=number of severe uncontrolled asthmatics)

| | ENFUMOSA (Europe) n=183 | SARP (USA) n=204 | Sagamihara (Japan) n=421* |
|-------------------------|-------------------------|------------------|---------------------------|
| Older age | No | Yes | Yes (male) |
| Long duration of asthma | ND | Yes | Yes |
| Gender | Female | No | No |
| Obesity | Yes (female) | No | Yes (female) |
| Aspirin intolerance | Yes | Yes | Yes |
| Nonatopy | Yes | Yes | Yes |
| Chronic Rhinosinusitis | Yes (female) | Yes | No |
| GERD | ND | Yes | ND |

Yes: significant risk factors, No: not significant risk factors, ND: not studied
* Fukutomi Y, Taniguchi M, et al. CEA 2012

Risk factors and protective factors for severe uncontrolled asthma in Japanese adult patients (Fukutomi, Taniguchi, Akiyama, et al. Sagami-hara asthma database)



D. 考察

欧州、北米との国際比較で AIA が重要な成人喘息の難治化因子と判明した。

・さらに日本人成人喘息では、特に女性の非アトピー型喘息において AIA が最も強い難治化因子であることが初めて証明された。

・今回 AIA が有意な難治化因子として特に女性において明確になった理由として、アスピリン過敏性を今回のほとんどの対象で正確に診断できていたためと考える。

・今後、女性、非アトピーの2つの重症化因子と AIA の病態機序との関連性を検討する必要がある。

E. 結論

アスピリン喘息は欧州、北米、日本における共通した成人喘息の最も重要な難治化因子である。

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 免疫アレルギー研究分野))
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息の難治化機序

| | | | |
|-------|------|------------------------------|-------|
| 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 |
| | 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・治療薬研究室 | 室長 |
| | 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 |
| | 三田晴久 | 国立病院機構相模原病院臨床研究センター | 特別研究員 |
| | 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 |

研究要旨：

背景・目的：アスピリン喘息(以下 AIA)が、海外だけでなく日本人成人喘息においても最も重要な難治化因子であることを報告した (CEA 2012)。しかし、AIA では、一部に非常に軽症例もあり、また非常に不安定な難治例もあり、何が難治化に関与しているのかは全く不明である。AIA の難治化因子を炎症性指標や臨床背景から明らかにし、難治化機序を解明する。

方法：対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 102 例。AIA 群は ATS 基準での非重症例 61 例、難治例 41 例の 2 群にわけ、炎症性マーカー (A 末梢血好酸球数、B 呼気 NO、C 尿中 LTE4、D マスト細胞活性化指標 (PGD2M)) さらにペリオスチン、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U-LTE4、背景因子などの比較を行った。年齢、性別、重症度をマッチさせ、負荷試験で NSAIDs 過敏が否定された非 AIA 77 例を対照とした。

結果・結論：AIA の難治化に CysLT 過剰産生が強く関与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が関与していることが初めて証明された。ペリオスチン (IL4/13 炎症) との関連は認めなかった。さらに CysLT 産生亢進には好酸球性炎症が有意に関連していた。その他にはアトピーが防御因子と判明した。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。また以上の結果は、AIA 難治化機序を探る非常に重要なデータとなりうる。また創薬の指標となるであろう。

A. 研究目的

アスピリン喘息(以下 AIA)が、海外だけでなく日本人成人喘息においても最も重要な難治化因子であることを報告した (CEA 2012)。

しかし、AIA では、一部に非常に軽症例もあり、また非常に不安定な難治例もあり、何が難治化に関与しているのかは全く不明である。AIA の難治化因子を炎症性指標や臨床背景から明らかにし、難治化機序を解明する。

マーカー (A 末梢血好酸球数、B 呼気 NO、C 尿中 LTE4、D マスト細胞活性化指標 (PGD2M)) さらにペリオスチン、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U-LTE4、背景因子などの比較を行った。

年齢、性別、重症度をマッチさせ、負荷試験で NSAIDs 過敏が否定された非 AIA 77 例を対照とした。

(倫理面への配慮)

臨床背景は (独) 国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調査の個人情報情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。

B. 研究方法

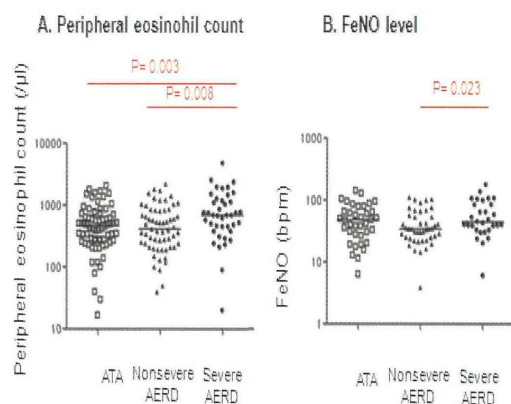
対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 102 例。AIA 群は ATS 基準での非重症例 61 例、難治例 41 例の 2 群にわけ、炎症性

また本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

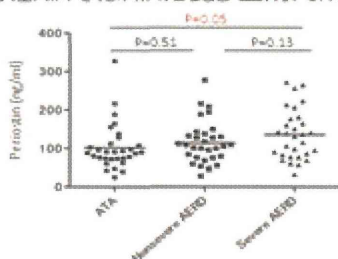
C. 研究結果

好酸球性炎症(末梢血好酸球数、呼気NO)、U-LTE4 安定期、マスト細胞炎症(9α,11β-PGF₂)が難治例で有意に亢進(増加)していた。しかし各種背景、アスピリン負荷閾値などは難治化への関与はなかった。ペリオスチンはAIAで非AIAに比し、有意に高値であったが難治化因子ではなかった。

AIAの難治化の一因は強い好酸球性炎症 (末梢血好酸球数、呼気NO)

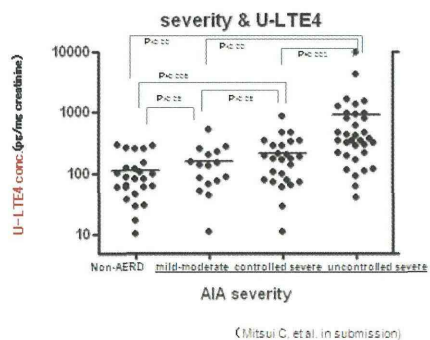


難治性AIAではATAに比し血清Periostinが高値

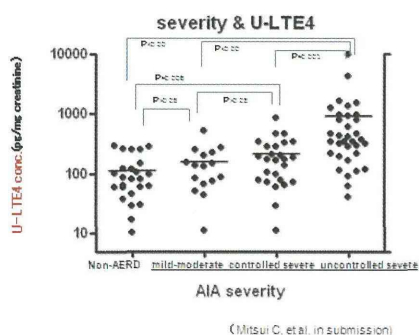


| | Nonsevere AERD | Severe AERD | P-value | ATA | P-value |
|------------------------------|----------------|-------------|---------|----------|---------|
| Periostin (ng/ml, mean ± SD) | 114 ± 56 | 138 ± 66 | 0.135 | 104 ± 61 | 0.103 |

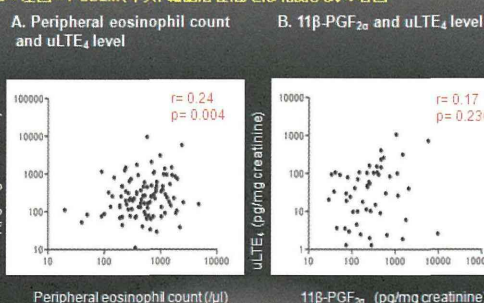
By multi-logistic analysis, we determined that U-LTE4 concentration is a most important risk factor for severe uncontrolled asthma in AIA.



By multi-logistic analysis, we determined that U-LTE4 concentration is a most important risk factor for severe uncontrolled asthma in AIA.



安定期のAIAにおいて、尿中LTE4は、末梢血好酸球数と相関する：左図⇔PGD₂M(マスト細胞活性化)とは相関しない：右図



D. 考察

AIAの難治化にCysLT過剰産生が強く関与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が関与していることが初めて証明された。ペリオスチン(IL4/13炎症)との関連は認めなかった。さらにCysLT産生亢進には好酸球性炎症が有意に関連していた。その他にはアトピ

一が防御因子と判明した。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。また以上の結果は、AIA 難治化機序を探る非常に重要なデータとなりうる。また創薬の指標となるであろう。

E. 結論

AIA の難治化に CysLT 過剰産生が強く関与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が関与していることが初めて証明された。

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

NSAIDs 過敏喘息におけるフェノタイプの提唱

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
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・治療薬研究室 室長
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
三 田 晴 久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 特別研究員

研究要旨：

背景・目的：アスピリン喘息(以下 AIA)は、好酸球性副鼻腔炎の合併や喘息難治例が多く、中年期の女性に発症しやすい。しかし、男性例、軽症例、非典型例も存在する。AIA においてもフェノタイプがあると仮定し、クラスター解析からその病型分類を試みた。

方法：対象：対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 102 例で、炎症性マーカー (A 末梢血好酸球数、B 呼気 NO、C 尿中 LTE4、D マスト細胞活性化指標 (PGD2M)) さらにペリオスチン、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U-LTE4、各種臨床背景因子でクラスター解析を行った。

結果・結論：クラスター 1：若年から中年期発症の比較的重症度が軽い群 (女性に多く、アレルギー性鼻炎や蕁麻疹併発例が多い)、クラスター 2；中年期以降の発症で難治群 (女性に多く、U-LTE4 高値例)、クラスター 3；高年発症の比較的重症度が軽い群 (半分は男性で、好酸球性副鼻腔炎症状が強く、中年から高年齢発症) の 3 つに分けられることが判明した。AIA にもフェノタイプが存在し、今後の AIA の個別化治療にこの情報は有用と思われる。今後、この成果は、別集団や別の人種での検証が望ましい。

A. 研究目的

アスピリン喘息(以下 AIA)は、好酸球性副鼻腔炎の合併や喘息難治例が多く、中年期の女性に発症しやすい。しかし、男性例、軽症例、非典型例も存在する。AIA においてもフェノタイプがあると仮定し、クラスター解析からその病型分類を試みた。

(倫理面への配慮)

臨床背景は (独) 国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。

また本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

B. 研究方法

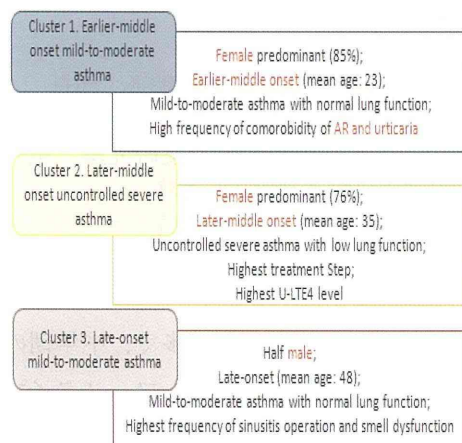
対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 102 例で、炎症性マーカー (A 末梢血好酸球数、B 呼気 NO、C 尿中 LTE4、D マスト細胞活性化指標 (PGD2M)) さらにペリオスチン、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U-LTE4、各種臨床背景因子でクラスター解析を行った。

C. 研究結果

図のように、クラスター 1：若年から中年期発症の比較的重症度が軽い群 (女性に多く、アレルギー性鼻炎や蕁麻疹併発例が多い)、クラスター 2；中年期以降の発症で難治群 (女性に多く、U-LTE4 高値例)、クラスター 3；高年発症の比較的重症度が軽い群 (半分は男性で、好酸球性副鼻腔炎症状が強く、中年から高年齢

発症)の3つに分けられることが判明した。

アスピリン喘息は3つのクラスターに分かれる



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

D. 考察

AIAにもフェノタイプが存在し、今後のAIAの個別化治療にこの情報は有用と思われる。今後、この成果は、別集団や別の人種での検証が望ましい。

E. 結論

AIAに3つフェノタイプが存在し、性別、重症度などにより分類できた。今後のAIAの個別化治療にこの情報は有用と思われる。

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

アスピリン喘息の臨床像と診断指針の作成

| | | | | |
|-------|---------|-------------|----------|------|
| 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 |
| | 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 | 助教 |
| | 丹 羽 義 和 | 藤田保健衛生大学医学部 | 呼吸器内科学 I | 助手 |

研究要旨：

我々は昨年度、アスピリン喘息 (AIA) の診断における NSAIDs 負荷試験の感度、特異度を当院で負荷試験を施行した症例の診療録を後ろ向きに解析し、内服試験と吸入負荷試験の診断有用性を比較検討し報告した。その結果、内服試験は感度、特異度ともに優れており、吸入負荷試験は、特異度は優れているが感度は 60-70% 台とやや劣る結果であった。この検討の中で非 AIA 患者でも吸入負荷試験陽性となる偽陽性症例が約 5% 前後と少なからず存在することが判明した。

そこで今回、これらの偽陽性症例にどのような臨床背景があるのかを検討した。多変量解析を用いた解析では、1 秒量が低い事が吸入負荷試験の偽陽性と有意に関連しており、1 秒量が低い患者での NSAIDs 吸入負荷試験の結果には慎重な判断が必要であることが示された。また、近年の研究で NSAIDs 負荷試験は ASA (アスピリン) 内服試験がより望ましいとされているが、アスピリン内服後の 1 秒量の低下が軽度の場合、判断に難渋し主治医の主観が診断に影響する可能性もある。そこで、そのような際にも、客観的な判断ができるよう、Nizankowska E らの診断基準を取り入れた NSAIDs 負荷試験の判定基準の妥当性を新規の症例を追加し検討した。Nizankowska E らの診断基準を取り入れた AIA 診断基準を用いると、追加症例を加えた検討で内服試験の感度はさらに上昇し、1 秒量低下が軽度の場合でも、AIA か否かを客観的に判断しやすくなると考えられた。

A. 研究目的

我々は昨年度、アスピリン喘息 (AIA) の診断における NSAIDs 負荷試験の有用性を検討する目的で、その感度、特異度につき後ろ向きに検討した。その結果、内服試験は感度、特異度ともに優れていたが、吸入負荷試験は、特異度は優れているが感度は 60-70% 台とやや劣る結果であった。吸入負荷試験は文献的にも感度約 65%、特異度約 95% と報告されており、我々の検討結果は従来の報告とほぼ一致していた。この検討の中で非 AIA 患者でも吸入負荷試験陽性となる偽陽性症例が 5% 前後と少なからず存在した。今回、これらの偽陽性症例にどのような臨床背景があるのかを検討した。

また NSAIDs 負荷試験は、近年、ASA 内服試験が望ましいとの報告が多いが、1 秒量の低

下が軽度の場合、判断に難渋し主治医の主観が診断に影響する可能性もある。そこで、そのような際にも客観的に AIA か否かを判断できるよう、NSAIDs 負荷試験の判定基準に関しても見直し検討を試みた。

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 負荷試験の結果などについて後ろ向きに調査、検討した。

2) 対象：当院通院歴のある非 AIA 患者 783 名の内、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行った症例

を対象とした。

(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) 偽陽性症例に関して

トルメチン吸入負荷試験では偽陽性者は18名(約4%)、スルピリン吸入負荷試験では28名(約6%)存在した(別紙: Fig.1)。単変量解析では、トルメチン吸入負荷試験の偽陽性者は全身ステロイド使用群、重症者、1秒量が低い患者に関連性があり(別紙: Table1)、スルピリン吸入負荷試験の偽陽性者も、単変量解析では1秒量が低い患者群に関連していた(別紙: table3)。多変量解析では1秒量が低い事のみが吸入負荷試験偽陽性と関連する因子であった(別紙: Table2、4)。

2) AIA 診断基準に関して

NSAIDs 負荷試験における NSAIDs の投与方法には吸入・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%前後でやや劣る点が難点である。当科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。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、非常に有用である。しかし、1秒量の低下が軽度の場合、

判断に難渋し主治医の主観が診断に影響する可能性もある。そこで、そのような際にも客観的にAIAか否かを判断できるよう、アスピリン内服負荷試験症例を追加し、判定基準に関しての見直しを検討した。

<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、1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1秒量の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、1秒量測定を行う。

診断基準としては現在谷口らの基準によると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秒量は低下しないものの、他の症状(鼻、消化器、皮膚症状、胸痛、咳など)が明らかに出現し負荷量の増量とともに、その症状の悪化を認めた場合となっている。

1)、2)の場合は判断に迷うことはないと思われるが、3)の場合、やや客観性に乏しいため判断が難しく、主治医の主観が影響する懸念もある。そこで、Nizankowska Eらの診断基準を取り入れ、3)を若干変更し、1秒量が基準値の15%以上低下しなくてもFig.2に記載した鼻、眼、腹部、皮膚症状などを認め、これらの症状を点数化し、24点満点中12点以上の場合には陽性と判断した。これにより、1秒量の低下が軽度の場合でも、より客観的にAIAか否かを判断がしやすくなると考えられる。この基準を用いた当科におけるASA内服試験では感度96.0%、特異度100%であり、感度が今年の検討よりさらに上昇した(別紙: Fig.3)。

D. 考察

1) 偽陽性症例に関して

NSAIDs 気管支吸入負荷試験において非 AIA 患者でも吸入負荷試験陽性となる偽陽性症例（約 5%前後）にどのような臨床背景があるのか検討した。当初、これらの偽陽性者の臨床背景として重症例や気道過敏性がより亢進している症例が多いのではないかと推察し解析を行ったが、重症度、気道過敏性あるいは鼻合併症（鼻炎、副鼻腔炎、鼻茸）や投薬内容などは偽陽性と有意な関連は得られず、1 秒量が低い事のみが関連した。今後、NSAIDs 吸入試験を行う際、1 秒量の低い患者における判定は慎重に行う必要があると考えられた。

2) ASA 内服試験陽性判定基準

今回作成した Nizankowska E らの報告を取り入れた内服試験での陽性判定基準を用いれば、1 秒量の低下が軽度の場合でも、客観的に AIA か否かを判断しやすくなると考えられると思われる。しかし ASA 内服試験を実際に行っていると Nizankowska E らの診断基準にも記載のない、咳や下痢・腹痛などを認める事がしばしばあり、これらの症状も基準に含めるか、今後さらに検討の必要があると思われた。

E. 結論

1) 吸入負荷試験での偽陽性症例に関して

1 秒量の低い患者での NSAIDs 吸入負荷試験における AIA の診断は慎重な判断を要する。

2) ASA 内服試験の診断基準に関して

内服試験が現時点では最も有用性が高いと考えられるが、気管支外症状を認める事もしばしばあり、1 秒量の低下が軽度の場合の診断基準を本邦において標準化する必要があると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Isogai S, Hayashi M, Yamamoto N, Morishita M, Minezawa T, Okamura T, Hoshino T, Okazawa M, Imaizumi K. Upregulation of CD11b on eosinophils in aspirin induced asthma. Allergol Int. 62(3):367-73,2013

2. 学会発表

1) アスピリン喘息(AIA)の診断とその問題点. 2013年アスピリン不耐性・難治性喘息研究会. 東京都

2) 当院における気管支喘息患者に対する NSAIDs 負荷試験（吸入・内服）の検討. 第 53 回呼吸器学会学術講演会. 東京都

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

別紙：図表一覧

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 | 85 | 28 | 吸入試験陽性 | 86 | 18 |
| 吸入試験陰性 | 48 | 420 | 吸入試験陰性 | 36 | 407 |

| | |
|----------------------------|----------------------------|
| sensitivity ;63.9% | sensitivity ;70.5% |
| specificity ;93.8% | specificity ;95.8% |
| false-positive rate ; 6.3% | false-positive rate ; 4.2% |

AIA: aspirin-intolerant asthma
ATA: aspirin-tolerant asthma

Table1. ATA患者におけるトルメチン吸入負荷試験陽性に関わる因子 単変量解析

| | odds ratio(95% C.I.) | p値 |
|--|----------------------|--------|
| 鼻炎 | 8.917(NA.) | 0.9757 |
| 全身ステロイド使用 | 3.964 (1.137-11.751) | 0.0130 |
| 重症度 | 2.374 (1.102-5.111) | 0.0271 |
| 鼻茸 | 1.487 (0.458-4.824) | 0.5086 |
| Eo(%) | 1.020 (0.939-1.109) | 0.6367 |
| ICS(inhaled corticosteroid) | 1.002 (0.999-1.005) | 0.1110 |
| IgE | 1.000 (0.999-1.000) | 0.7107 |
| 喫煙 | 0.967 (0.350-2.675) | 0.6003 |
| logPC20(Mch) | 0.703 (0.276-1.788) | 0.4596 |
| 副鼻腔炎 | 0.533 (0.117-2.423) | 0.4157 |
| anti-LTRA(Leukotriene receptor antagonist) | 0.460 (0.104-2.038) | 0.3064 |
| FEV ₁ | 0.350 (0.163-0.750) | 0.0069 |

Table2. ATA患者におけるトルメチン吸入負荷試験陽性に関わる因子 多変量解析

| | odds ratio(95% C.I.) | p値 |
|------------------|----------------------|--------|
| 全身ステロイド使用 | 3.362 (0.781-14.465) | 0.1034 |
| 重症度 | 1.707 (0.721-4.043) | 0.2240 |
| FEV ₁ | 0.200 (0.056-0.722) | 0.0140 |

↓
FEV₁が低いほどトルメチン吸入負荷試験陽性になる可能性が高い

Table3. ATA患者におけるスルピリン吸入負荷試験陽性に関わる因子 単変量解析

| | odds比(95% C.I.) | p値 |
|------------------|---------------------|--------|
| 全身ステロイド使用 | 2.085 (0.753-5.829) | 0.1585 |
| 副鼻腔炎 | 1.117 (0.425-2.934) | 0.8225 |
| 鼻茸 | 1.026 (0.366-2.876) | 0.9616 |
| ICS | 1.001 (0.998-1.004) | 0.4640 |
| IgE | 0.999 (0.998-1.000) | 0.1657 |
| 重症度 | 0.974 (0.624-1.519) | 0.9073 |
| Eo(%) | 0.949 (0.861-1.046) | 0.2949 |
| 鼻炎 | 0.906 (0.347-2.362) | 0.8394 |
| logPC20 | 0.703 (0.276-1.788) | 0.4596 |
| 喫煙 | 0.548 (0.226-1.323) | 0.1832 |
| FEV ₁ | 0.350 (0.163-0.750) | 0.0069 |
| anti-LTRA | 0.119 (0.026-1.501) | 0.1173 |

Table4. ATA患者におけるスルピリン吸入負荷試験陽性に関わる因子 多変量解析

↓
FEV₁低下と関係ありそうな喫煙歴症例、気道過敏性などと多変量解析を施行

| | odds比(95% C.I.) | p値 |
|------------------|---------------------|--------|
| FEV ₁ | 0.168 (0.063-0.446) | 0.0004 |

↓
FEV₁が低いほどスルピリン吸入負荷試験陽性になる可能性が高い

Fig.2. ASA内服負荷試験診断基準

- 1秒量が基準値の20%以上低下
- 1秒量が基準値の15%以上の低下、ならびに気管支外症状(鼻閉、鼻汁、顔面紅潮、結膜充血など)を認めた場合
- 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、NizankowskaESの改良

- ① rhinorrhoea
- ② nasal congestion
- ③ redness of the face and the upper chest
- ④ ocular injection and/or periorbital swelling
- ⑤ nausea
- ⑥ stomach cramps

※ ①から⑥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点未満で12点以上を満たせば陽性と判断する。
気管支外症状⑥項目を点数化し24点満点中12点以上を陽性と判断する基準は妥当であり、判定者の主観的判断を抑え、より客観性が改善されると思われる。

Fig.3 アスピリン(ASA)内服試験の検討

| | AIA | ATA |
|--------|-----|-----|
| 内服試験陽性 | 24 | 0 |
| 内服試験陰性 | 1 | 22 |

sensitivity :96.0%

specificity :100%

Positive Predictive Value:100%

Negative Predictive Value:95.7%