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

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　冨　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）。

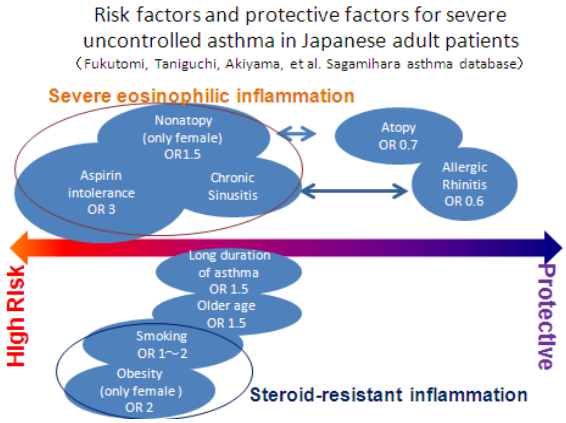
The risk factors for severe uncontrolled adult asthma reported by European, US, and Japanese study

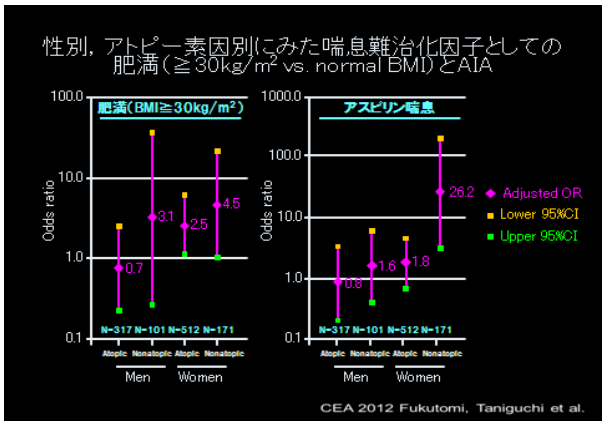
(n=number of severe uncontrolled asthmatics)

	ENFUMOSA (Europe) n=163	SARP (USA) n=204	Sagamihara (Japan) n=481*
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





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