

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

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、感度が昨年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

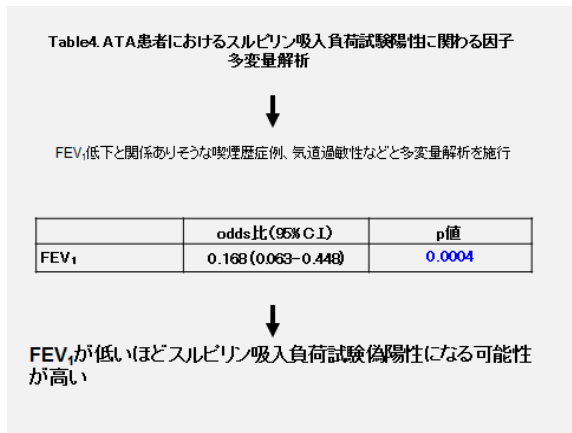
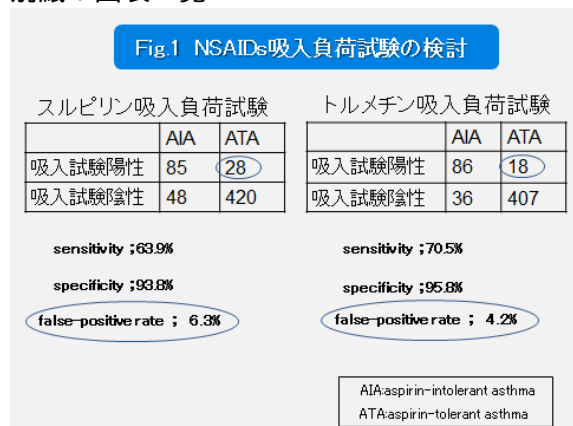


Table1. ATA患者におけるトルメチン吸入負荷試験陽性に関わる因子 単変量解析

	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 (1.337-11.751)	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 (0.276-1.783)	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

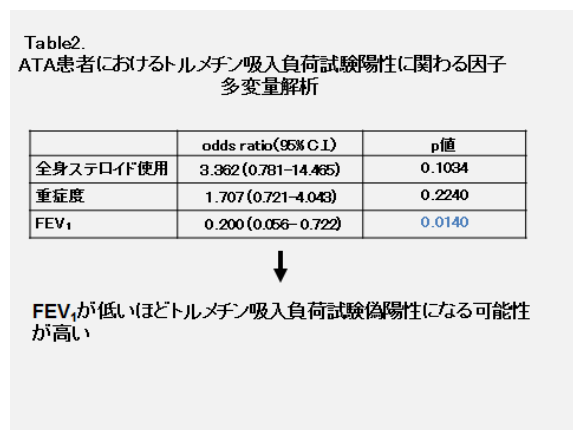
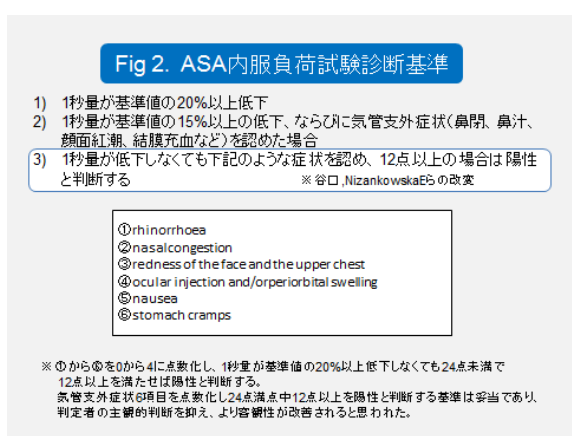


Table3. ATA患者におけるスルピリン吸入負荷試験陽性に関わる因子 単変量解析

	odds比(95% C.I)	p値
全身ステロイド使用	2.095 (0.753-5.829)	0.1565
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 (0.276-1.783)	0.4596
喫煙	0.548 (0.226-1.328)	0.1832
FEV ₁	0.350 (0.163-0.750)	0.0069
anti-LTRA	0.119 (0.026-1.501)	0.1173