

※ 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
石 井 豊 太	国立病院機構相模原病院 耳鼻咽喉科	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
出 原 賢 治	佐賀医科大学医学部生化学講座	教授
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
鈴 木 弟	福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学	医員
田 中 幸 枝	福井大学医学部分子生命化学	助教
高 林 哲 司	福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学	助教
月 舘 利 治	獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科	講師
吉 村 剛	獨協医科大学越谷病院耳鼻咽喉科	講師
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
岡 村 拓 哉	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I 助教
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

NSAIDs 不耐症に関する初めての正確かつ大規模な疫学調査研究：

- ①一般日本人における頻度とそのリスク因子
- ②大発作入院における頻度
- ③喘息難治化因子としての意義

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
 関 谷 潔 史 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長
 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

研究要旨：

(背景) ①前年度までの我々の前向き調査病院研究で成人喘息の 9.1%が NSAIDs 過敏と判明しているが、NSAIDs 不耐症の一般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。

②NSAIDs 過敏喘息は致死的大発作や喘息死に関連するとされるが、その実態や頻度は不明である。

③欧州や北米での成人喘息の難治化因子として NSAIDs 不耐症があげられているが、日本人成人喘息における意義は明らかでない。

(目的) ①一般の日本人成人における NSAIDs 過敏(皮疹型含む)の頻度と危険因子を明らかにする。

②全国の大発作入院例が多い 17 施設における大発作入院における NSAIDs 過敏頻度を 1 年間前向き調査と国立病院機構相模原病院入院例における NSAIDs 過敏頻度を後ろ向き 10 年間調査する。

(結果・考察) ①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、少なくないことや、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。

②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。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。

① 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。

(結論) ①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。②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。③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。

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。また全国前向き調査などで正確な本格的調査を確立している。また相模原病院喘息データベースによる 3800 例の成人喘息データベースがすでに構築されており、それを利用し難治性喘息と NSAIDs 喘息の関連が検討しうる。

(目的) ①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。

②大発作入院における NSAIDs 不耐症 (直接 NSAIDs が原因例と NSAIDs 過敏合併例)

③難治性喘息における NSAIDs 過敏の意義、の 3 者を明らかにする

B. 研究方法

対象:①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。

②1) 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。

2) IAA 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)

③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)

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 は完全に保護されている。その他の調査も、カルテ調査などであり、個人情報の保護に十分配慮し、暗号化している。またそれぞれ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

①NSAIDs 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が有意であったが、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 (詳細は各年度報告を参照)。

②国立病院機構相模原病院に 2004～2011 年の 8 年間で大発作で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。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。

③1. 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)。

D. 考察

①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、少なくないことや、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。

②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る。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。

③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

①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

だけでなく、体重増加が有意な因子であった。

②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。

③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

「総合研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

2. 学会発表

「総合研究報告書」

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

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
	岡村 拓 哉	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	助教
	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：

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が、臨床背景に関し重症度別にまとまった報告は少ない。診断方法としては 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。

この3年間の研究にて AIA の臨床像の詳細な特徴、NSAIDs 負荷試験の問題点について検討してきた。今回、3年間の成果としてアスピリン喘息の臨床像と診断指針の作成という形でまとめ、1)AIA と非 AIA の臨床像の比較、2)アスピリン過敏に関わる因子、3)アスピリン内服試験の問題点、4)NSAIDs 吸入試験における偽陽性者の臨床的背景の4点について概括した。

A. 研究目的

AIA (アスピリン喘息: aspirin-intolerant asthma) 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: non-steroidal anti-inflammatory drugs)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が、不明な点も未だ多い。今回、H23年度からH25年度の研究のまとめとして、1)AIA と非 AIA (ATA: aspirin-tolerant asthma)の臨床像の比較、2)アスピリン過敏に関わる因子、3)アスピリン (ASA) 内服試験の問題点、4)NSAIDs 吸入試験における偽陽性者の臨床的背景の関連因子に関する4点に関し改めて総括した。

気管支喘息歴、投薬状況、重症度、肺機能などについて後ろ向きに抽出を行った。対象としては当科通院歴のある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 108名(男性 50名,女性 58名、平均年齢 45.1±16.0歳)を対象とした。

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行った。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 アスピリン喘息とした。これらの全てが陰性の場合 ATA とした。また AIA、ATA とも重症度を intermittent, mild, moderate, severe 群に分類した (JGL ガイドラインによる)。

B. 研究方法

1) AIA と非 AIA (ATA)の臨床像の重症度別比較

診療録を基にして性別、年齢、喫煙状況、

2) アスピリン喘息の臨床像 (特にアスピリン過敏に関わる因子)

1)の患者を基に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。さらにアスピリン喘息の臨床像を統計的に検討した。

3) ASA 内服試験の問題点

AIA の診断基準としては①1 秒量が基準値の 20%以上低下、②1 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、③1 秒量が基準値の 15%以上低下しなくても Fig.1 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 点以上の場合には陽性と判断した。（谷口, Nizankowska E らの改変）。

4) NSAIDs 吸入試験における偽陽性者の臨床的背景

当院通院歴のある非 AIA 患者 783 名患者でトルメチンおよびスルピリン吸入負荷試験ある患者で、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。

（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) AIA と非 AIA(ATA)の臨床像の重症度別の比較

ATA 患者と AIA 患者の比較では、鼻炎の有病率はそれぞれ 24.8%、34.0%で有意差は認めなかったが、副鼻腔炎は 17.3%、38.3%($p<0.0001$)で、鼻茸は 14.3%、

41.0%($p<0.0001$)で AIA 患者において有病率は有意に高かった。投薬内容については吸入ステロイド剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤では有意差は認めなかったが、全身ステロイド剤使用歴は 11.4% (ATA)、52.2% (AIA) ($p<0.0001$)と著明に AIA 患者で使用頻度が高かった。肺機能では一秒率 (FEV1%) が 72.7 ± 11.2 (ATA)、 65.7 ± 14.6 (AIA) ($p<0.001$)で AIA 患者で有意に低かった。メサコリンによる気道過敏性試験では $\log Mch PC20(\mu g/ml\pm SD)$ において、それぞれ 2.8 ± 0.6 、 2.4 ± 0.6 ($p=0.0007$)で、AIA 患者において気道過敏性が亢進していた。（別紙：Fig.2）

重症喘息群 (severe 群) で ATA 患者と AIA 患者を比較検討すると、副鼻腔炎合併は ATA 17.3%、AIA 43.6%と AIA 患者で頻度が高かった ($p<0.001$)。投薬内容については吸入ステロイド剤では両群間で差はなく、全身ステロイド剤使用歴は ATA 33.5%、AIA 61.4%と AIA 患者で著明に高く ($p=0.0002$)、ロイコトリエン受容体拮抗剤使用歴は ATA 29.5%、AIA 42.1%で明らかな有意差はないものの ($p=0.07$)、AIA 患者で高い傾向であった。肺機能では一秒率 (FEV1%) が ATA 70.2 ± 13.6 、AIA 61.7 ± 15.5 と AIA 患者で低下を示し ($p=0.0003$)、メサコリン気道過敏性試験 ($\log Mch PC20$) は、 2.8 ± 0.6 (ATA)、 2.4 ± 0.6 (AIA)と AIA 患者において気道過敏性が亢進していた ($p=0.0003$)。（別紙：Fig.3）

2) アスピリン喘息の臨床像（特にアスピリン過敏に関わる因子）

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。当科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。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。

（別紙：Table 1）

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 (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。(別紙: Table 2)

3) ASA 内服試験の問題点

a) 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。一方、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。

b) 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①1 秒量が基準値の 20%以上低下、②1 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、③1 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。①②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.1 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、感度が従来の報告よりさらに上昇した。(別紙: Fig.4)

4) NSAIDs 吸入試験における偽陽性者の臨床的背景

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.5)。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: Table 3)、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多かった(別紙: Table 4)。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に関連していた。(別紙: Table 5、6)

D. 考察

1) AIA と非 AIA(ATA)の臨床像の重症度別の比較

AIAは中高年の女性にやや多く、ATAと比し重症例が多いと言われている。当院の検討では平均年齢では45歳前後で、ATAと比し年齢・性別とも差を認めなかった。副鼻腔炎・鼻茸の合併率はやはりAIA患者で高い結果となったが、AIAにおいては約90%に鼻茸を高率に合併するという報告もあるが、当院の検討では重症喘息群(severe群)のAIAにおいても45%と約半分であった。ただし、AIAにおいては鼻症状がなくても耳鼻科未受診者の患者に改めて耳鼻科に受診させると鼻合併症の有病率は増加した(data未掲載)。肺機能ではAIA,ATAの両群間において、intermittent群からsevere群まで含めた全体においても、重症喘息群(severe群)だけにおいてもAIA患者ではより肺機能が低下していた。気管支喘息はAIAでも非AIAでも鼻合併症を生じている可能性が高い。診療を続けながら、適度なところで耳鼻科受診することや気道過敏性試験を含む肺機能を適宜施行していく必要があると思われた。

重症喘息群(severe群)ではAIA群においてロイコトリエン受容体拮抗剤の使用率が高い傾向であった。これは、ロイコトリエンがアスピリン喘息の難治性あるいはアスピリン過敏の原因の1つと考えられていることが影響していると考えられた。

2) アスピリン喘息の臨床像(とくにアスピリン過敏に関わる因子)

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あげられる。また、ロイコトリエン受容体拮抗剤の使用率もAIAで高い傾向を示した。

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改めて詳細な問診を行い、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EGPA(Eosinophilic Granulomatosis with Polyangitis)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(gastro-esophageal 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。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。

3) ASA内服試験の問題点

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。

4) NSAIDs吸入試験における偽陽性者の臨床的背景

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)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)や投薬内容などは有意な関連は得られず、1秒量が低い事のみが吸入負荷試験偽陽性と関連した。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。

E. 結論

1) AIA と非 AIA (ATA)の臨床像の重症度別の比較

ATA の難治例、あるいは難治性喘息といわれているアスピリン喘息の臨床背景を検討していくことにより、難治性喘息、アスピリン過敏の関連性が解明される可能性がある。

2) アスピリン喘息の臨床像（特にアスピリン過敏に関わる因子）

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アスピリン過敏と関連しており、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。

3) ASA 内服試験の問題点

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。

4) NSAIDs 吸入試験における偽陽性者の臨床的背景

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

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. 2013

2. 学会発表

1) 当院におけるアスピリン喘息と非アスピリン喘息の臨床背景の検討. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 大阪

2) エトドラク内服試験で NSAIDs による誘発症状が認められたアスピリン喘息の 2 例. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜

3) 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

4) 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

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

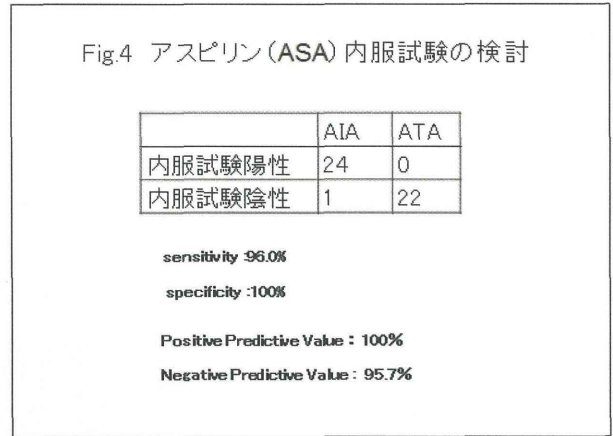
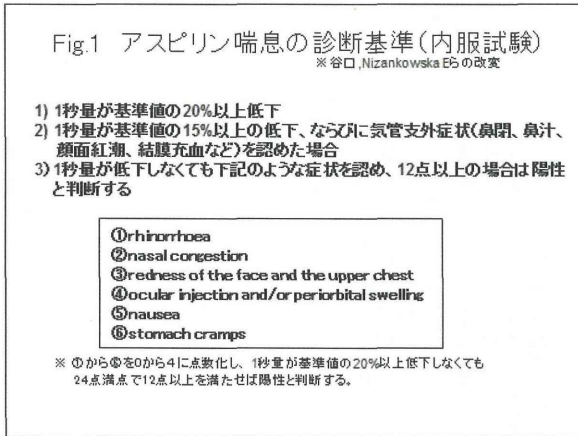


Fig.2
ATAとAIAの臨床背景の比較:全体

	ATA全体(n=571)	AIA全体(n=108)	p
Gender (M/F)	282/289	50/58	N.S.
rhinitis, % (n)	24.8%(73)	34.0%(34)	N.S.
rhinosinusitis % (n)	17.3%(49)	38.3%(38)	p<0.0001
nasal polyps N (%)	14.3% (41)	41.0% (41)	p<0.0001
oral steroids %(n)	11.4%(61)	52.2%(35)	p<0.0001
inhaled steroids (S.D.)	340 ± 207.6	369.4 ± 204.6	N.S.
Use of LT drugs % (n)	22.9%(123)	26.9%(29)	N.S.
FEV1 (L/s, SD)	2.3 ± 0.8	2.1 ± 0.7	N.S.
FVC (L/s, SD)	3.2 ± 0.9	3.1 ± 0.8	N.S.
FEV1%	72.7 ± 11.2	65.7 ± 14.6	p<0.0001
logPC20 (µg/ml ± SD)	2.9 ± 0.7	2.6 ± 0.6	p=0.0007
IgE, IU/mL (S.D.)	860.5 ± 2336.1	436.5 ± 837.1	N.S.

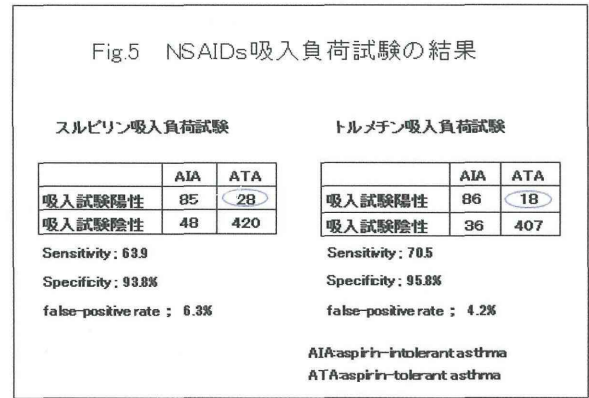


Fig.3
ATAとAIAの臨床背景の比較: severe群において

	ATA(severe群 n=190)	AIA(severe群 n=58)	p
Gender (M/F)	97/91	30/28	N.S.
rhinitis, % (n)	22.9%(22)	30.9%(17)	N.S.
rhinosinusitis % (n)	17.3%(16)	43.6%(24)	p=0.005
nasal polyps % (n)	13.8% (13)	36.3% (20)	p=0.002
oral steroids %(n)	33.5%(61)	61.4%(35)	p=0.0002
inhaled steroids (S.D.)	460.8 ± 255.9	466.9 ± 219.4	N.S.
Use of LT drugs % (n)	29.5%(54)	42.1%(24)	# p=0.07
FEV1 (L/s, SD)	2.2 ± 0.8	2.0 ± 0.8	# p=0.06
FVC (L/s, SD)	3.2 ± 0.9	3.1 ± 0.8	N.S.
FEV1%	70.2 ± 13.6	61.7 ± 15.5	p=0.0003
logMch PC20 (µg/ml ± SD)	2.8 ± 0.6	2.4 ± 0.6	p=0.0003
IgE (IU/mL ± SD)	962.5 ± 2950.1	562.7 ± 1087.5	N.S.

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

Table3.

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 (1.937-11.751)	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

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 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 (0.347-2.382)	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

Table5.

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偽陽性になる可能性が高い

Table6

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 (0.063-0.448)	0.0004



FEV₁が低いほどスルピリン吸入負荷試験偽陽性になる可能性が高い

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、①難治化機序研究と、②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
	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
	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
	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
	石井豊太	国立病院機構相模原病院耳鼻科	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

研究要旨：

(背景・目的) ①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。

②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。①前年度までの我々の前向き調査病院研究で成人喘息の 9.1%が NSAIDs 過敏と判明しているが、NSAIDs 不耐症の一般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。②NSAIDs 過敏喘息は致死的大発作や喘息死に関連するとされるが、その実態や頻度は不明である。③欧州や北米での成人喘息の難治化因子として NSAIDs 不耐症があげられているが、日本人成人喘息における意義は明らかでない。

(結果・考察) ①AIA 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。②AIA に3つの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。

(結論) ①AIA 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②AIA 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。

A. 研究目的

①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。

②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。

B. 研究方法

対象：①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。

②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。

（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。調査の個人情報に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。

C. 研究結果

図 1：By multi-logistic analysis, we determined that U-LTE4 concentration is a most important risk factor for severe uncontrolled asthma in AIA.

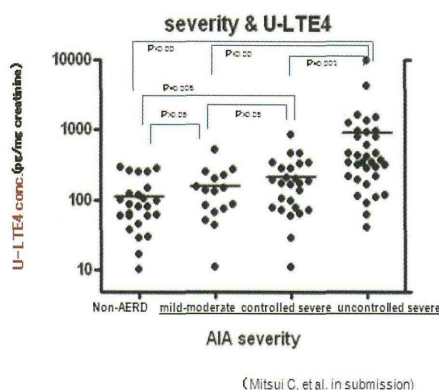
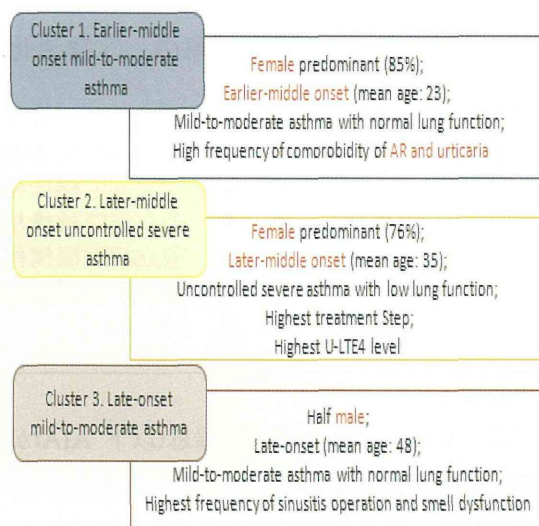


図 2: アスピリン喘息は 3 つのクラスターに分かれる

(Mitsui C, et al. in submission)



①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（ $9\alpha, 11\beta$ -PGF2）が難治例で有意に亢進（増加）していた。特に尿中 LTE4 が強い難治化因子と判明した（図 1）。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。

②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（図 2）。

D. 考察

①AIA 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

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。

②AIA 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。

3. その他
なし

E. 結論

①AIA 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

②AIA 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

「総合研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

2. 学会発表

「総合研究報告書」

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

NSAIDs 過敏喘息の新規診断方法の開発：

①新規静注負荷試験、②尿や血液検体を用いた in vitro 診断法の試み

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
	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
	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
	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：

①背景・目的：AIAの確定診断には、全身負荷試験、それも内服負荷試験がゴールドスタンダードである。しかし、内服負荷試験には、2-3日の期間が必要であり、時に強い誘発症状や遷延化した気道症状を呈するため、実施専門医や被験者への負担が大きい。谷口がすでに考案して過去での実施件数も多い全身負荷試験の静注負荷試験とすでに世界の標準である内服負荷試験、また気管支吸入負荷試験の比較を、別の機会と同じ患者で施行したAIA患者で比較し、その有用性、安全性を検討する。結果：経口負荷試験と静注方法の同一例での比較であるが、やはり後者の回復が非常に早く、肺機能低下も軽度であった。吸入方法と静注方法の比較では、どちらも5時間から6時間で肺機能は負荷前にはほぼ戻っており、両者とも迅速に肺機能低下回復を示した。また肺機能低下の程度は両者に差がなかった。しかし気管支吸入では、気管支外症状の同定(GI症状、上気道症状、皮膚症状)の同定は不可能であった。結論：経口負荷試験、静注負荷試験、気管支吸入試験の3者の比較では、静注負荷試験が、3者の長所(安全性、早い反応、気管支外症状の同定可能)を有していたことから、最も有用性が高いと判断された。また静注負荷試験のみ施行例での安全性も確認できたことから、実施臨床で負荷試験として最も望ましい検査方法として提唱したい。

②背景：アスピリン喘息(AIA)の診断は、未だに負荷試験、それも全身負荷試験でしか確定できない。しかしその負担は大きい。①すでにAIAではU-LTE4増加とともに尿中LXs濃度が特異的に低下していることを発見した(CEA2012)。②別項にてAIAでは特異的に血小板活性化が生じていることを見出した。目的：AIAでの2つの特異的病態である①尿中メディエーターの不均衡(CysLT増加、LXs低下)、②末梢血血小板活性化指標(別項で報告)と利用して、尿検体、血液検体でのAIAの確定診断が可能かを検討する。結果・結論：U-LTE4単独、尿中LTE4/LXs、血小板活性化指標(末梢血)の3者では、尿中LTE4/LXsが最も特異度、感度ともに優れていた。しかし、血小板活性化因子も他の測定項目と組み合わせると特異度、感度が上昇した。全身負荷試験は患者負担や専門医の経験が必要であり、このような簡単に採取でき保存可能な検体によるAIA診断方法の発展が期待される。

A. 研究目的

①背景：AIAの確定診断には、全身負荷試験、それも内服負荷試験がゴールドスタンダードである。しかし、内服負荷試験には、2-3日の期間が必要であり、時に強い誘発症状や遷延

化した気道症状を呈するため、実施専門医や被験者への負担が大きい。

目的：谷口がすでに考案して過去での実施件数も多い全身負荷試験の静注負荷試験とすでに世界の標準である内服負荷試験、また気管支吸

入負荷試験の比較を、別の機会と同じ患者で施行した AIA 患者で比較し、その有用性、安全性を検討する。

②背景：アスピリン喘息（AIA）の診断は、未だに負荷試験、それも全身負荷試験でしか確定できない。しかしその負担は大きい。①すでに AIA では U-LTE4 増加とともに尿中 LXs 濃度が特異的に低下していることを発見した（CEA2012）。②別項にて AIA では特異的に血小板活性化が生じていることを見出した。

目的：AIA での 2 つの特異的病態である①尿中メディエーターの不均衡（CysLT 増加、LXs 低下）、②末梢血血小板活性化指標（別項で報告）と利用して、尿検体、血液検体での AIA の確定診断が可能かを検討する。

B. 研究方法

①既報の L アスピリン静注負荷試験 [1 日間] とアスピリン内服負荷試験 (2-3 日間)、また L アスピリン気管支吸入負荷試験 [数時間] の比較を、1 週間異常の間隔で同じ患者で施行した AIA 患者 21 例において比較し、その有用性、安全性を検討する。また経時的に肺機能、症状観察と評価を行い、同時に尿中 LTE4 を既報の方法により測定した。

②尿検体での AIA 診断、尿中 LTE4 とリポキシン濃度測定は既報の方法で施行。血液での血小板活性化指標は、より簡便な液性因子で測定した（別項参照）。対象は AIA25 例、非 AIA23 例である。

（倫理面への配慮）

検査結果や臨床背景は（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。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

①全例 6 時間後にはほぼ前値に復し、非常に経過が早く、安全であることが確認できた。図 2 は経口負荷試験と静注方法の同一例での比較であるが、やはり後者が回復が非常に早く、肺機能低下も軽度であった。吸入方法と静注方法の同一人での比較では、どちらも 5 時間から 6 時間で肺機能は負荷前にはほぼ戻っており、両者とも迅速に肺機能低下回復を示した。また肺機能低下の程度は両者に差がなかった。しかし気管支吸入では、気管支外症状の同定（GI 症状、上気道症状、皮膚症状）の同定は不可能であった。

②AIA では尿中 LTE4/LXs が特異的に低下していることを見出した（CEA2012）。その比で診断を試みたところ、尿中 LTE4 単独よりも、その比を用いることで、診断の特異性感度ともに上昇し、非常に有用な診断指標と判明した。一方、血小板活性化も AIA で特異的に生じていることを見出した。その液性因子を用い、血液での診断を試みたが、それでは、尿中 LTE4 よりもやや診断能力に劣っていたが、尿中 LTE4 と組み合わせることで特異度、感度ともに上昇し、一定の診断能力があることが判明した。ただし尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れていた。

D. 考察

①経口負荷試験、静注負荷試験、気管支吸入試験の 3 者の比較では、静注負荷試験が、3 者の長所（安全性、早い反応、気管支外症状の同定可能）を有していたことから、最も有用性が高いと判断された。

また静注負荷試験のみ施行例での安全性も確認できたことから、実施臨床で負荷試験として用いるべき検査方法として提唱したい。②U-LTE4 単独、尿中 LTE4/LXs、血小板活性化指標（末梢血）の 3 者では、尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れていた。しかし、

血小板活性化因子も他の測定項目と組み合わせると特異度、感度が上昇した。負荷試験は、かなり一般的でないため、このような簡単に採取でき保存可能な検体による AIA 診断方法は、コストの問題さえクリアできれば十分実用的な診断応力を有しており、将来の発展が期待される。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

E. 結論

①経口負荷試験、静注負荷試験、気管支吸入試験の3者の比較では、静注負荷試験が、3者の長所（安全性、早い反応、気管支外症状の同定可能）を有していたことから、最も有用性が高い。

②U-LTE4 単独、尿中 LTE4/LXs、血小板活性化指標（末梢血）の3者では、尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れており、負荷試験が一般的でない現在、このような簡単に採取でき保存可能な検体による AIA 診断方法は将来の発展が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「総合研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

2. 学会発表

「総合研究報告書」

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

アスピリン喘息の遺伝的背景 (遺伝子多型の検索)

研究分担者 玉利 真由美 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 チームリーダー
研究協力者 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

研究要旨:

アスピリン喘息はしばしば重症喘息および難治再発性の好酸球性副鼻腔炎を合併し、社会生活に影響をおよぼすことからその科学的な病態解明および新たな治療法や予防法の開発が待たれている。今回、我々はゲノムワイド関連解析の手法を用いてアスピリン喘息の発症に関連するゲノム領域の同定を行った。ゲノムワイド水準 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を満たす SNP はなかったが、HLA 領域 ($P = 4.8 \times 10^{-6}$)、2q21 ($P = 1.9 \times 10^{-5}$) の2つの領域で強い関連を認めた。空中環境真菌であるアルテルナリアは好酸球性副鼻腔炎への関与が示唆されている。マイクロアレイにより気道上皮細胞において、アルテルナリア刺激により IL-8, CXCL3, EDN1 の発現が 1.9~2.5 倍増加することが明らかとなった。またマイクロアレイによりアスピリン喘息合併鼻ポリープとアスピリン喘息非合併好酸球性副鼻腔炎ポリープ、および非好酸球性副鼻腔炎ポリープとの mRNA の発現量の比較検討を行った。アスピリン喘息合併鼻ポリープで 2 倍以上の mRNA の発現上昇を認める 2,764 個 (うち 273 個がケモカイン・サイトカイン関連) の遺伝子群が同定された。

A. 研究目的

アスピリン喘息はしばしば重症喘息および難治再発性の好酸球性副鼻腔炎を合併し、社会生活に影響をおよぼすことからその科学的な病態解明および新たな治療法や予防法の開発が待たれている。一方、アスピリン喘息に合併することが多い好酸球性副鼻腔炎に伴う鼻ポリープは重症喘息の病態を反映する組織として注目されている。本研究はGWAS、およびマイクロアレイの手法を用いて、アスピリン喘息の病態に関連する遺伝子群を同定し、疾患発症の機序を科学的に解明し、新しい治療法の開発へ向けてエビデンスを提示していくことを目的とする。

B. 研究方法

153例のアスピリン喘息症例と3,304例のコントロールについて Illumina HumanHap 610 - Quad ChipによりGWASを行いアスピリ

ン喘息との関連領域について探索を行なった。アスピリン喘息の診断は少なくとも2つの異なる非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) により喘息発作が出現した既往をもつ症例、またはアスピリン負荷試験陽性例とした。Quality controlを行い、433,543個のSNPsについて Cochrane-Armitage trend testにより関連解析を行なった。GWASの結果、 $P < 1 \times 10^{-4}$ を示した75個のTagSNPs ($r^2 \geq 0.8$) を選出し、本研究班で3年間に収集したアスピリン喘息178例、コントロール24,608例を用いて validation studyを行い、メタ解析を行った。マイクロアレイ解析 (PrimeView Human Gene Expression Array) を行った。ヒト正常気管支上皮細胞をアルテルナリア (50 μ g/ml) で4時間および10時間刺激し、発現量の比較を行った。また、好酸球性副鼻腔炎のポリープ (アスピリン喘息合併例および非合併例)、非好酸球性鼻ポリープを採取し発現量の比較検討を