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 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 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
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 年間での体重増加（６ｋｇ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。

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