

主論文の要旨

**Smoking Cessation as a Possible Risk Factor for  
the Development of Aspirin-Exacerbated  
Respiratory Disease in Smokers**

（ 現喫煙者において禁煙はアスピリン喘息発症の  
危険因子となりうる ）

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

（指導：長谷川 好規 教授）

林 浩昭

## 【緒言】

アスピリン喘息 (aspirin-exacerbated respiratory disease ; 以下、AERD) はアスピリンや非ステロイド性消炎鎮痛薬などの選択的 cyclooxygenase-1 (COX-1) 阻害薬に対する不耐症である。AERD は重症喘息、鼻茸、cysteinyl leukotriene 過剰産生を特徴とする。気道上皮における cyclooxygenase-2 (COX-2)の発現低下と prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)の産生減少が AERD の重要な基本病態とされる。

喫煙は気管支喘息の重要な発症因子であり、症状の増悪因子であることが広く認知されている。健常人、喘息患者において喫煙は気道上皮のみならず全身の COX-2 の発現を亢進させ、PGE<sub>2</sub> の産生を増加させる作用を有する。AERD においても発症に喫煙が関与しているとの報告がある。しかしながらアスピリン全身負荷試験により診断に至った AERD と一般的な気管支喘息 (aspirin tolerant asthma; 以下、ATA)、健常人 (healthy control ; 以下、HC) を比較した研究はほとんどない。また、喫煙歴と AERD 発症の時間的關係を検証した報告はない。

以上より、今回我々は自然界における COX-2 誘導物質である喫煙により AERD の発症が抑制され、禁煙により AERD 発症が促進されるのではという仮説を立て検証した。

## 【方法】

Case-Control Study にて retrospective に喫煙歴割合を比較した。症例は相模原病院にてアスピリン全身負荷試験陽性結果により診断した AERD 群(114 名)とした。対照群は、1)アスピリン負荷試験陰性結果により診断した ATA-1 群(83 名)、2)相模原病院気管支喘息患者データベースから抽出した ATA-2 群 (914 名)、3)相模原市一般住民より抽出した HC 群 (2,313 名)の 3 群とした。

本研究では各喘息群は喘息発症時、HC 群は郵送調査登録時の喫煙歴を用いて解析を行った。なお、日本において法律上 20 歳以上から喫煙が認められている点、case の AERD 群において 70 歳以上の喘息発症患者がいなかったため、解析では喘息発症年齢もしくは郵送調査時年齢を 20~69 歳に限定した (Figure.1)。

全ての群において同一の問診票 (European Community Respiratory Health Survey questionnaire) を用いて喫煙状況を確認した。喫煙状況により、非喫煙、喘息発症前禁煙 (既喫煙)、喘息発症と禁煙が同時期、現喫煙の群に分類した (Figure.2)。また、喘息発症前禁煙の群を禁煙時期により細分化 (Smoking status classification 1, 2 ,3) してさらに解析を行った。

## 【結果】

各群における背景比較では、AERD 群は ATA-1 群、ATA-2 群と比較して喘息発症年齢が低い傾向があった (Table.1)。また、Body mass index (BMI)、喫煙歴に群間で有意な差を認めた。喘息発症 (HC 群は登録) 時点の喫煙歴割合を HC 群にて標準化を行い比較した所、現喫煙者割合は ATA-1 群 (23.1%)、ATA-2 群 (27.6%)、HC 群 (26.2%)

と比較して AERD 群 (12.1%) で有意に少なかった ( $P=0.042$ ,  $P<0.001$ , and  $P=0.001$ ) (Figure.3)。一方で既喫煙者の割合は ATA-1 群(13.3%)、ATA-2 群 (14.6%)、HC 群 (12.6%) と比較して AERD 群 (30.2%) で有意に多かった ( $P=0.006$ ,  $P<0.001$ , and  $P=0.001$ )。

喘息発症時の喫煙歴と AERD 発症リスクの関連を多変量解析にて評価した。性別、BMI、喘息発症 (郵送調査時) 年齢にて調整した。AERD 群では ATA-2 群、HC 群と比較して、喘息発症前に禁煙した割合が有意に多かった (Table.2)。禁煙時期を細分化して解析すると特に喘息発症の 2 年前に禁煙した割合が有意に多かった (adjusted OR (aOR) 7.20, 95% CI 1.85-28.02)。HC 群との比較でも同様の結果であった (aOR 5.20, 95% CI: 1.64-16.47)。一方で現喫煙者の割合は ATA-2 群と比較して、AERD 群では有意に少なかった (aOR 0.43, 95% CI: 0.22-0.84) (Table.3)。気管支喘息重症度と喘息コントロール状況にて調整を行い再度解析したが、結果は同様であった。

Table.3 の Smoking status classification 3 において喘息発症 2、3、4 年前に禁煙した AERD 患者の 9 名中 4 名から禁煙時点以降現在に至るまでの詳細な病歴を聴取することができた (Figure.4)。Case1、3、4 は将来的な健康のため、そして case2 は職場環境の全面禁煙化のため禁煙しており、上気道や下気道症状の出現により禁煙したわけではなかった。彼らは健常な状態で禁煙し、その後 2~4 年の経過で鼻症状や喘息症状が出現して AERD を発症した。

### 【考察】

本研究は禁煙が AERD 発症の危険因子となりうる可能性を示した初の報告となる。今回の検証結果では喘息発症 1~4 年前の禁煙 (特に発症 2 年前) と AERD 発症に有意な正の関連性が認められた。これは我々の仮説に一致した結果であった。

過去の疫学研究において喫煙は一般的な気管支喘息の重要な発症因子であることが広く示されている。しかしながら、本研究では喘息の重症度とは無関係に AERD 群において喘息発症時の現喫煙者の割合が有意に少なく、一方で既喫煙 (発症前禁煙) の割合は有意に多いことが示された。AERD 群では禁煙後 4 年以内 (特に 2 年) に喘息を発症する傾向が認められた。

AERD の過去の研究報告より、その気道上皮では COX-2 の発現低下に伴う PGE<sub>2</sub> の産生減少が生じており、同時に PGE<sub>2</sub> 受容体の一つである E-prostanoid (EP) 2 受容体の発現が減弱している。また、AERD 患者に PGE<sub>2</sub> 吸入を行うとアスピリン誘発発作を完全に防ぐことができる。一方で喫煙に関するこれまでの研究報告では、喫煙は気道上皮のみならず全身の COX-2 の発現を亢進させ、PGE<sub>2</sub> の産生を増加させる。また喫煙は EP2 受容体の発現を亢進させる。以上より、喫煙継続は気道において PGE<sub>2</sub> の産生を増加させ、EP2 受容体の発現を亢進させる。一方で禁煙は気道において PGE<sub>2</sub> の産生を低下させ、EP2 受容体の発現を減弱させる。つまり、気道において禁煙は AERD を惹起する可能性が示唆された。

なお、本研究における limitation として、後ろ向き研究である点、喫煙歴に関する情

報が自己申告の質問票に基づいている点、対象の評価地域に偏りがあり日本人に限定されている点、受動喫煙や喫煙方法（口喫煙や鼻喫煙）などの環境因子が評価できていない点、前向きに検証が必要である点が挙げられた。無論、多くの健康被害を生じる喫煙を AERD の発症予防や治療に用いるという意味ではなく、重症喘息の一亜型である AERD の病態解明、治療戦略上重要な研究と考え報告した。

**【結語】**

現喫煙者において禁煙は AERD 発症の危険因子となる可能性が示唆された。