

医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応、予防のポイント

成人気管支喘息の中にはアラキドン酸シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害作用をもつアスピリン様薬物＝非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs）を投与されることにより、喘息発作を主体とする激しい過敏反応が誘発される患者群が存在する¹⁾。一般にアスピリン喘息と呼称されるが、アスピリンの他にほとんど全ての NSAIDs で過敏反応が誘発されることを忘れてはならない。

アスピリン喘息患者には、アラキドン酸代謝経路上あるいはアラキドン酸代謝産物が関わる生体反応に何らかの異常があり、それが NSAIDs による COX 阻害（おそらく COX-1 阻害）で顕在化し、過敏反応として現れてくるものと考えられる。

過敏反応のトリガーとしては、防御因子としてのプロスタグランジン E₂（PGE₂）の減少というステップが重要であり、最終メディエーターとしてはシステインル・ロイコトリエン（cysLTs=LTC₄, LTD₄, LTE₄）が重要な役割を演じているものと考えられている²⁾。しかし、その間の機序（関与する細胞やメディエーターなど）に関しては不明な点が多い（図1）。

アスピリン喘息は成人喘息の約10%を占めると言われているが、その4割は潜在しており、不幸にして NSAIDs を投与されることにより初めて過敏症をもつことが明らかとなる⁵⁾。その際に患者に重大な健康被害の発生する恐れがあり、気管支喘息患者に NSAIDs を投与する際には注意が必要である。

アスピリン喘息は鼻茸（鼻ポリープ）、慢性副鼻腔炎などの鼻・副鼻腔疾患を合併することが多く、昔から喘息、アスピリン過敏、鼻茸はアスピリン喘息の3主徴といわれてきた。確かに他のタイプの喘息と比べると鼻・副鼻腔疾患の合併頻度が高いが、3者の関連性については明らかでない。

NSAIDs による不幸な事例を回避するだけでなく、適切な管理により喘息を良好にコントロールするためにも、潜在しているアスピリン喘息を可能な限り正しく認識しておく必要がある。

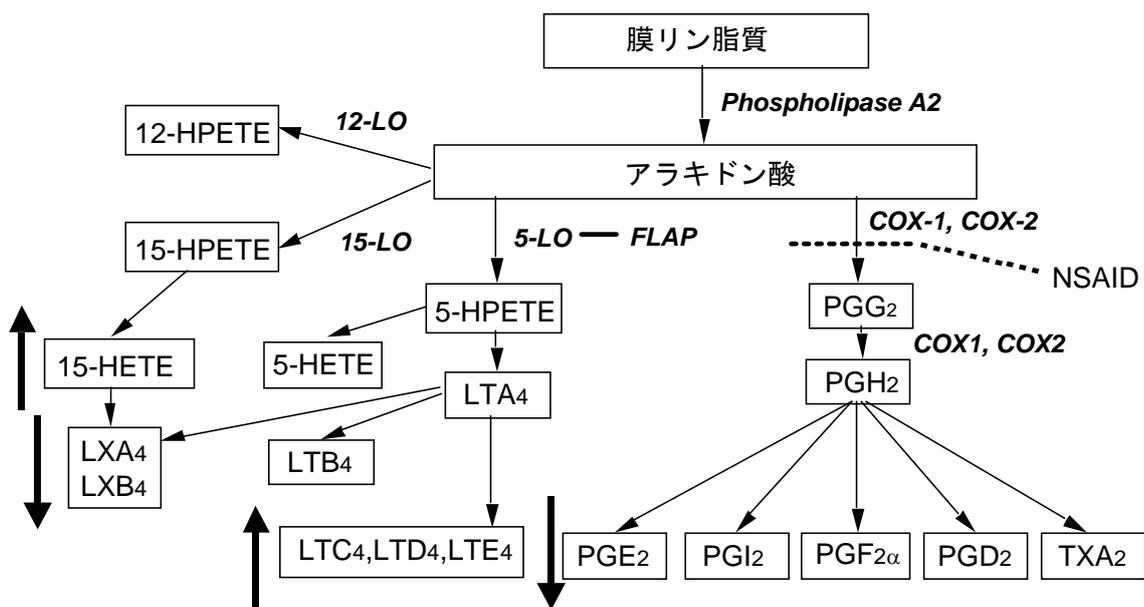


図1 アラキドン酸の主要代謝経路とアスピリン喘息にみられる異常

アラキドン酸は細胞膜（核膜）のリン脂質のグリセロール骨格第2位の位置に組み込まれている。細胞に対する刺激に応じて、主としてフォスホリパーゼ A2 の作用によりリン脂質から切断され遊離し、直ちにシクロオキシゲナーゼ (COX) や5-リポキシゲナーゼ (LO) の基質となる。COX には COX-1 と COX-2 という2つのアイソザイムが存在し、生理的な機能を担うプロスタグランジン (PG) を産生するのは前者であり、後者は炎症細胞などに誘導されて炎症を惹起する PG を産生する。この他にもいくつかの酵素的および非酵素的な代謝経路がある。

最近の知見として、アスピリン喘息には 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) の過剰産生³⁾ やリポキシン A4 (LXA4) の減少⁴⁾ など、COX や5-リポキシゲナーゼ (5-LO) 以外のアラキドン酸代謝経路にも異常が存在すると報告されている。アスピリン、インドメタシンなどの非ステロイド性抗炎症剤 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) は主として COX-1 活性を阻害する。FLAP(5-lipoxygenase activating protein)は5-リポキシゲナーゼ (5-LO) が細胞質から細胞膜へ移行する際に必要な蛋白質である。

PG: prostaglandin, TX: thromboxane, LT: leukotriene, HPETE: hydroperoxyeicosatetraenoic acid, HETE:hydroxyeicosatetraenoic acid., 15-HETE: 15-hydroxyeicosatetraenoic acid, LXA4 and LXB4: lipoxine A4 and lipoxine B4. ↑ : 増加, ↓ : 減少.

(1) アスピリン喘息患者に NSAIDs で発作を誘発しないために：潜在症例を見出すためのポイント⁶⁾

アスピリン喘息はやや女性に多く、ほとんどが 20 歳代後半から 50 歳代前半に発症する。小児喘息の既往を持つ者は少ない。初診時（確定診断前）には重症者が 6 割を占めるが、確定診断されて自己管理を指導すると軽症化する症例が多い。ただし、副腎皮質ステロイド依存症例が半数近くを占め、他のタイプと比べるとやはり重症者が多い。

ある報告では、慢性鼻炎を持つ者が 84% を占め、しかも鼻症状の重いものが多いとされ、また鼻茸（鼻ポリープ）は 72% の患者にみられるが、非アスピリン喘息にも 8% 程度の頻度で認められ、結局鼻茸を合併する喘息患者の約半数がアスピリン喘息であるといえる。慢性副鼻腔炎はほとんど全て（97%）のアスピリン喘息患者に認められるが、非アスピリン喘息患者も 30～40% が慢性副鼻腔炎を合併しており、アスピリン喘息を診断するための所見としては特異性に欠ける。嗅覚障害を合併する頻度が高いのもアスピリン喘息の特徴である。

末梢血中の好酸球比率は他のタイプの喘息と変わらないが、副腎皮質ステロイドや β 刺激薬を使用する前には好酸球が多い症例もみられる。アトピー型喘息を合併する症例が 2 割程度存在するために、一部血清 IgE 値の高い症例がある。

以上のように、鼻・副鼻腔疾患の合併頻度が著しく高いという特徴などがあり、ある程度アスピリン喘息を疑うことはできるが、確定診断のためには負荷試験が必要である。

複数の特徴が揃えば、明らかな NSAIDs 過敏歴がなくても、とりあえず、アスピリン喘息として扱うことが適当である。NSAIDs を副作用なく服用できたことが確認できたとしても、それが鼻・副鼻腔症状や喘息を発症する以前の場合、その後のアスピリン耐性（安全性）を担保するものではない。NSAIDs 過敏性は後天的に獲得されるものであり、通常は鼻・副鼻腔症状や喘息症状の出現と同時か数年遅れて明らかとなるためである。

以上のように、NSAIDs による過敏症の既往の確認と臨床像からアスピリン喘息の可能性を考えることが予防にとって極めて大切である。

(2) 喘息患者に NSAIDs を投与する際の注意と問題点

① NSAIDs による発作の誘発歴がある場合

病歴上 NSAIDs による発作の誘発歴があっても、実際にはそのうちの 20～30%はアスピリン喘息ではないとされている⁷⁾。自然増悪や、同時に服用した抗菌薬などに対する過敏反応をアスピリン喘息と誤診したものである。しかし、負荷試験をしない限りは確定することが出来ないため、アスピリン喘息として扱うことになる。解熱消炎鎮痛薬のうち COX 阻害作用をもたない塩基性薬剤を考慮する。

なお、選択的 COX-2 阻害薬 (rofecoxib, celecoxib)^{8, 9)} は日本においては販売されていない (平成 18 年 3 月時点)。

② NSAIDs の服用歴がない場合

上に述べた臨床像を参考にする。X 線写真を含めた耳鼻科的診断で副鼻腔炎が否定でき、その他のアスピリン喘息の特徴がなければ、アスピリン喘息を否定しても良いと思われる。

③ 喘息発症前に NSAIDs を副作用なしに服用できた場合

多くのアスピリン喘息患者は、喘息発症前には NSAIDs を服用可能である¹⁰⁾。NSAIDs 過敏性は後天的に発現してくるものであり、喘息の発症と同時に喘息より先に現れることの多い鼻炎・副鼻腔炎の発症と共に NSAIDs 過敏性を獲得するようである。したがって、喘息発症前の状況は参考にはならず、上記の②に準じて対処する。

④ 喘息発症後に NSAIDs を副作用なしに服用できた場合

ほとんどのアスピリン喘息患者は、喘息の発症時にはすでに NSAIDs 過敏性を獲得している。したがって、このようなケースではアスピリン喘息を否定しても良いと思われる。

(3) NSAIDs による過敏症状の早期診断のポイント

NSAIDs 使用後の急激な喘息発作と鼻症状の悪化 (鼻汁や鼻閉) は本症を強く疑う。ただし、以下のような場合は、NSAIDs による過敏症状でない可能性を考える。

- a) 誘発症状出現のタイミングが合致しない場合
- b) 発作が軽い場合
- c) 鼻症状を伴わない喘息発作だけの場合

注射薬、坐薬＞内服薬＞貼付薬、塗布薬の順で症状が早くかつ、強く起こることを認識する。またNSAIDsを含んだ点眼薬も原因となりうることを念頭に置く。

(4) 早期対応のポイント

- ① 基本的には通常の急性喘息発作に対する対応と同じであるが、エピネフリン（アドレナリン）の筋肉内注射、皮下注射が有効であることと、副腎皮質ステロイドの急速静注は危険であることを十分に理解しておく^(注)。

(注) 静注用副腎皮質ステロイドにはコハク酸エステル型（ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾンなど）とリン酸エステル型（デキサメタゾン、ベタメタゾンなど）がある。このうち、コハク酸エステル型のものをアスピリン喘息に急速静注すると高頻度で喘息発作の誘発や喘息症状の増悪がみられる¹¹⁾。リン酸エステル型の製剤はそのような危険性は少ないが、溶液にパラベン（パラオキシ安息香酸エステル：防腐剤）や亜硫酸塩（安定化剤）が含まれている場合には、これらで一部の患者に症状の増悪がみられる。急速静注を避ければそのような危険性は少なくなる。経口ステロイドにはこのような危険性はない。

- ② NSAIDs 使用後数時間は急速に症状が悪化しやすいことから、迅速な対応が必要である。
- ③ まず SpO₂ をモニターし、十分な酸素投与をし、0.1%エピネフリン（アドレナリン）筋肉内注射（0.1～0.3 mL）を試みる。エピネフリン（アドレナリン）は皮下注射よりも筋肉内注射のほうが即効性がある。
- ④ その後、末梢静脈を確保する。
- ⑤ 重症発作の場合は、救命救急施設へ搬送する。
- ⑥ エピネフリン（アドレナリン）は、喘息症状だけでなく、鼻、消化器、皮膚などすべての NSAIDs 過敏症状に奏効するため、積極的に用いる。禁忌でなければ2～3回繰り返し用いても良い。
- ⑦ 副腎皮質ステロイド＋アミノフィリンは通常の喘息発作と同様に点滴で用いる。特に静注用ステロイドは、その急速投与で発作の悪化をきたしやすいため急速静注してはいけない。
- ⑧ 鼻閉や顔面潮紅、皮疹を認める症例では、抗ヒスタミン薬の点滴内追加も考慮する（これらの症状の発症にはヒスタミンも関与するため）。
- ⑨ 内服可能であれば、ただちに抗ロイコトリエン薬を内服させる。
- ⑩ 最初の数時間を乗り越えれば、原因 NSAIDs の薬理学的効果の消退とともに発作も改善してくる。

(5) 患者側のリスク因子

普段の喘息のコントロールが不十分な例や喘息発作を繰り返している重症

例が NSAIDs で誘発された場合は、非常に重篤な発作につながりやすい。

(6) 原因薬に関連したリスク因子

- ① 坐薬や注射薬は急激な発作をまねきやすい。
- ② 解熱鎮痛効果の強い薬剤、COX-1 阻害作用が強い NSAIDs (インドメタシンやアスピリン) は重症発作を誘発しやすい。
- ③ 長時間効果のある NSAIDs では、誘発症状が遷延化する。

2. 副作用の概要

(1) 自覚症状

原因となる NSAIDs 服用から通常 1 時間以内に、鼻閉、鼻汁に続き、咳、息苦しさ、時に嘔気や腹痛、下痢などの腹部症状が出現する。

(2) 身体所見

NSAIDs 使用後、1 時間以内に、鼻閉、強い喘息発作や咳嗽を認める。誘発症状が強い例では、頸部から顔面の潮紅、消化器症状を認めやすいが、皮疹は少ない。過敏症状は軽症例では、約半日、重症例では 24 時間以上続くが、症状のピークは、原因となる NSAIDs の効果発現時間である。ただし血管浮腫などの皮疹例は、その発現が遅れ、持続も長い。

(3) 臨床検査成績

急性期には通常の検査で行うべき項目はなく、急性喘息発作同様に治療が優先される。喘息発作が重症であるため、動脈血の炭酸ガス分圧の上昇に注意する。過敏症状に関与する主たるメディエーターは、cysLTs であり、その代謝産物である尿中 LTE₄ の著増を認める。

(4) NSAIDs 過敏性獲得機序

現時点では、不明である。家族内発症はまれである。

(5) NSAIDs 過敏反応の機序

PG 合成酵素である COX-1 が阻害されることにより過敏症状が誘発される。すなわち、COX-1 阻害で内因性の PGE₂ が減少し、何らかの機序によりマスト細胞が活性化され、cysLTs の過剰産生が生じ、過敏症状が発現すると考えられている。したがって、COX-1 阻害作用の強い NSAIDs ほど過敏症状を誘発しやすく、かつ誘発症状は強度である。

(6) 薬剤ごとの過敏症状の差

- ① 解熱鎮痛効果の強い薬剤、すなわち COX-1 阻害作用の強い NSAIDs ほど激烈な副作用を生じやすい。
- ② 吸収の早い NSAIDs ほど急激な過敏症状をもたらす。
- ③ NSAIDs のもつ共通の薬理作用である COX-1 阻害により生じる副作用のため、原因となる NSAIDs に化学構造式上の共通点はない。

(7) 副作用の発現頻度

アスピリン喘息は例外なく NSAIDs で過敏症状を呈する。

(8) アスピリン喘息の頻度

成人喘息の約 10%とされるが、喘息が重症になるほど頻度は高まる。対象母集団によって頻度は異なり、以下のようにまとめることができる。

- ① 小児喘息患者：まれ
- ② 思春期発症の喘息患者：少ない
- ③ 成人発症の喘息患者：約 10%
- ④ 重症成人喘息患者：30%以上
- ⑤ 鼻茸および副鼻腔炎を有する喘息患者：50%以上

3. NSAIDs 過敏（アスピリン喘息）の診断手順

(1) NSAIDs に関係したと思われる喘息発作の判別（鑑別）：以下の4点を満たせば NSAIDs 過敏（アスピリン喘息）と確定してよい。

- ① COX-1 阻害作用をもつ NSAIDs 投与後の喘息発作
- ② 鼻症状（鼻閉、鼻汁）悪化を伴う。
- ③ 中発作以上の喘息発作である。
- ④ NSAIDs 投与から 1~2 時間以内に発作が始まっている（ただし貼付薬と塗布薬は除く）。

(2) NSAIDs による負荷試験

NSAIDs 過敏症に関する病歴は不確実であり、偽陽性や偽陰性が少なくない。確定診断には NSAIDs を用いた負荷試験が必要になる。本邦ではスルピリンあるいはトルメチンを用いた吸入負荷試験が行われることが多い。吸入負荷試験は実施に要する時間が短く、全身性の過敏反応を起こすことが少ないという利点があるが、気道以外の症状が誘発されにくいし、非特異的な気

道刺激による反応が出やすいという欠点をもつ。

一方、内服負荷試験は NSAIDs の通常の投与ルートに沿った負荷方法であるが、実施には数日を要し、全身反応の惹起される危険性が少なくない。何れにしても過敏症状を誘発することになり、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、最大限の注意を払って実施されるべきである。

4. 判別（鑑別）が必要な疾患

（1）たまたま NSAIDs を使用していた際の喘息発作

常に鑑別が問題となるが、通常は、3.（1）の②、③、④を満たさないことが多い。

（2）NSAIDs アレルギー

特定の NSAIDs に対してのみアレルギー症状を発現する場合を指す。過去に原因となる NSAIDs の使用歴があり、感作された結果生じるアレルギー反応である。誘発症状はアナフィラキシー症状や皮疹が主体となるが、もともと気道過敏性を有する例では、喘息発作も誘発されるため、鑑別は難しい。

（3）皮疹型 NSAIDs 不耐症

アスピリン喘息と同じく、COX-1 阻害作用の強い NSAIDs で蕁麻疹/血管浮腫を生じるが、気道症状は少ない。

5. 治療方法

（1）急性期（NSAIDs 誘発時）

通常急性喘息発作と同様であるが、急激に悪化するため、以下の治療を順番に迅速に行う。救急対応や入院が不可能な施設では、以下の①、②を行った後に専門施設に転送する。

① 十分な酸素化

② エピネフリン（アドレナリン）の早期および繰り返しの投与（筋肉内注射）

③ アミノフィリンと副腎皮質ステロイドの点滴

ただし、ステロイドの急速静注は禁忌。またステロイドはリン酸エステルタイプのものを用いる。

④ 抗ヒスタミン薬の点滴投与

⑤ 抗ロイコトリエン薬の内服（可能ならば）

（2）慢性期（長期管理）

- ① 通常の慢性喘息と同様、吸入ステロイド薬が基本となる。
- ② 他のタイプの喘息と比べて、本症に比較的有効性が高いのは抗ロイコトリエン薬¹²⁾、クロモグリク酸ナトリウムである。
- ③ 鼻茸や副鼻腔炎の治療（内視鏡下手術、点鼻ステロイド薬）は喘息症状も安定化させる。
- ④ 不注意や誤って NSAIDs が投与されることを防ぐために、病状説明書や患者カードを携帯させる（参考3参照）。

6. 典型症例の概要（図2、3）

アスピリン喘息患者の多くは30～40歳代に、嗅覚低下を初発症状とする鼻ポリープ及び副鼻腔炎症状で発症し、その2～3年以内に、長引く乾性咳嗽や典型的喘息発作を生じてくる。吸入ステロイド薬を中心とした喘息治療を開始すると、下気道症状は安定化するが、好酸球性中耳炎や好酸球性胃腸炎を併発する症例も少なくない（図2）。

内服負荷試験によると、アスピリン喘息患者の多くはアスピリン100mg以下で発作が誘発される。ほとんどの例で鼻閉、鼻汁などの鼻症状が先行し、次に喘息発作が生じてくる。誘発症状が強い場合には、顔面～頸部の紅潮と眼球結膜の充血や、消化器症状（腹痛、下痢、嘔気）を伴うことがある。いずれの症状も、エピネフリン（アドレナリン）の筋肉内注射～皮下注射が奏効する。過敏症状が最大となる時間は原因となったNSAIDsの最大効果発現時間におおむね一致する（図3）。

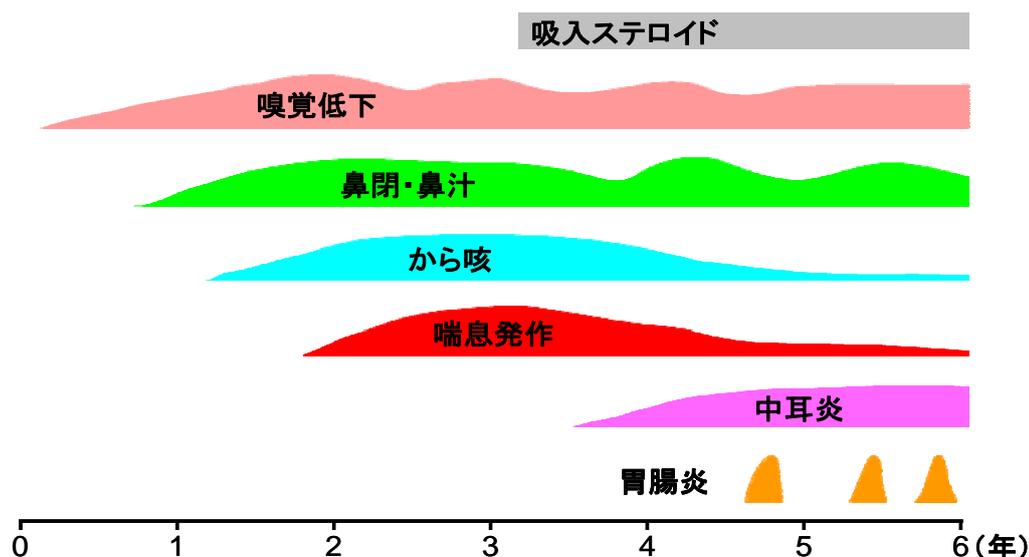


図2 典型的なアスピリン喘息の臨床経過(37歳, 女性例)

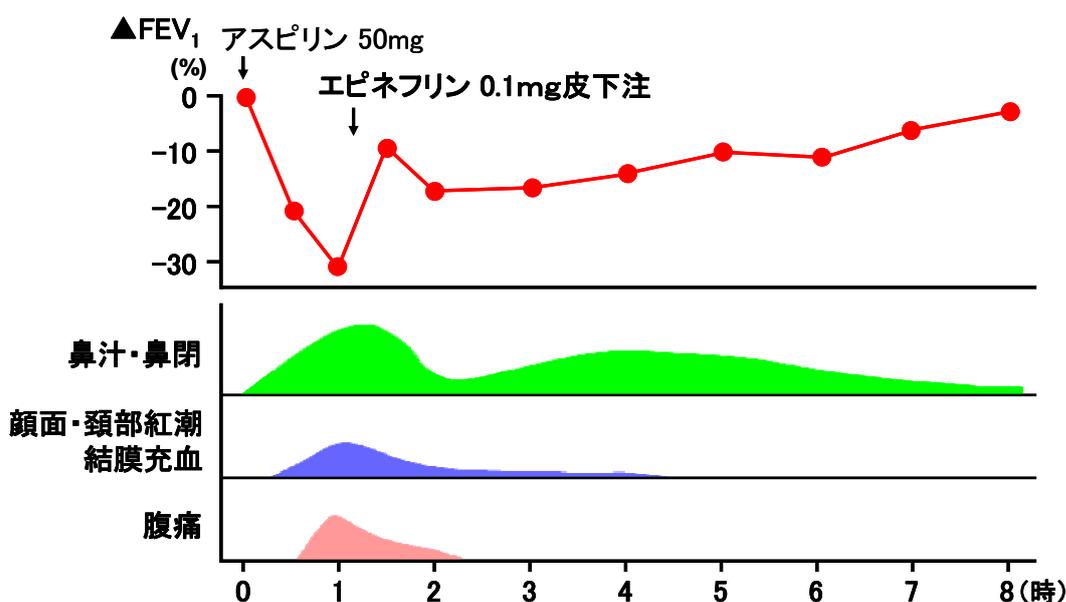


図3 アスピリン内服後の症状・所見の典型的な時間経過

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

(1) 患者への説明及び医療関係者への説明

アスピリン喘息と診断されていても、患者への不十分な説明や、医療関係者の理解不足から NSAIDs による発作を起こしてしまう症例がある。注意喚起のため、患者への説明に注意文書、また医療関係者向けに患者カードを用いることも有用と考える（参考3）。

(2) 重篤な喘息発作とアスピリン喘息

わが国における喘息患者の死亡総数は、1990年代前半までは年間約6,000人程度で推移していたが、その後徐々に減少し、2004年には3,283人（人口10万対男2.6，女2.6）にまで減少した。

日本アレルギー学会会員を対象にしたアンケート調査によると、1998年から2003年の6年間に回答のあった喘息死399症例の原因としては、感冒を含む気道感染症が最も多く、次いで過労、ストレスの順であった。NSAIDsの投与が死亡の原因とされるのは4~5%（死亡原因の第9位）である¹³⁾。

1986年から1997年の間に喘息発作でICUを受診した265症例のうち、34症例（12.8%）がNSAIDsによる誘発であり、致命的喘息発作として人工呼吸管理を受けた21症例のうち、8症例（38%）がNSAIDsによるものであった

と報告されている¹⁴⁾。突発的な重症喘息発作の原因として、NSAIDs があり得ることを十分認識すべきである。