

## B. 医療関係者の皆様へ

### アスピリン喘息の定義，呼び名の変遷

アスピリン喘息は、プロスタグランジン（以下、PG）合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ（以下、COX）-1 阻害作用をもつ NSAIDs により、気道狭窄症状（鼻閉、喘息など）を呈する非アレルギー性の過敏症（不耐症）である<sup>1-5)</sup>。COX-1 阻害作用が強いほど過敏症状を呈しやすく、選択的 COX-2 阻害薬が安全に使用できることから、本症の本態は COX-1 阻害薬過敏と判明している<sup>1-3)</sup>。古くはアスピリン喘息（AIA）と称されてきたが<sup>2,3)</sup>、近年は国際的に aspirin-exacerbated respiratory disease（以下、AERD）と呼ばれることが多い<sup>1,4)</sup>。最近では、欧州アレルギー学会メンバーを中心とした国際タスクフォースにより、N-ERD という用語が提唱され、主流になりつつある<sup>1,4)</sup>。この名称変更は、アスピリンのみによって誘発される過敏症と誤解されることが多いため、N-ERD と変更された経緯がある。よって本邦でも、アスピリン喘息ではなく、解熱鎮痛薬（過敏）喘息、あるいは NSAIDs 喘息と呼ぶ方が望ましい。

#### 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などの非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory 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<sup>1-4)</sup>。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ため、誤解をさけるために解熱鎮痛薬（過敏）喘息と呼ぶ方がよい。

解熱鎮痛薬（過敏）喘息患者には、機序は不明ながら、後天的に COX 機能の低下状態があり、常に抗炎症性メディエーターである内因性プロスタグランジン E<sub>2</sub>（PGE<sub>2</sub>）の持続的な産生低下が生じている。それが NSAIDs による COX-1 阻害で顕在化し、システィニルロイコトリエン（CysLT）などのアレルギーの主役となるメディエーターの過剰産生をまねき、アレルギーや過敏反応として現れてくるものと考えられている<sup>1-4)</sup>。

過敏反応のトリガーとしては、防御因子として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ィニルロイコトリエン（CysLT）＝ LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>）が重要な役割を演じている<sup>2)</sup>。さらに近年では、マスト細胞の活性化とそれに伴う PGD<sub>2</sub> の過剰産生が、重症化や急性増悪に関与していることが判明している。（図 1）<sup>4-6)</sup>。

N-ERD（アスピリン喘息）は成人喘息の約 5～10%を占めると言われているが<sup>1,4-7)</sup>、その 4 割は病歴を聴取しても誘発歴がない潜在例であり、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。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 を投与する際には十分な注意が必要である。

N-ERD は鼻茸（鼻ポリープ）を伴う慢性好酸球性副鼻腔炎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 主徴と言われてきた<sup>1)</sup>。

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、潜在している解熱鎮痛薬過敏を常に認識しておく必要がある。

## 疫学

本症は 10 歳以下では稀であるが、思春期以降発症喘息の 5~10% を占め、男女比は 1:2 で女性に多い<sup>2-8)</sup>。なお日本人成人における喘息の有病率は 7% 前後であることから<sup>9)</sup>、日本における N-ERD 患者数は、20 万人以上と推定され、決してまれな疾患でない。全国 17 施設における 1 年間の Sekiya らの前向き研究において、致死的な大発作入院患者のうち、NSAIDs が原因となった例は 9% であった<sup>10)</sup>。また N-ERD は重症喘息が多いことから、外来重症喘息のうちの 20~30% 程度が本症である。家族内発症は 1~2% で遺伝的背景は強くない<sup>3,4,6)</sup>。北米や欧州、日本での頻度は同等であり、人種差や地域差も報告されていない。

## 臨床像、NSAIDs 誘発症状

典型的臨床像は、多くは 20~40 歳代（平均 36 歳）で発症する非アトピーもしくは弱アトピー体質の喘息である<sup>11)</sup>。重症喘息が半数以上を占め<sup>11)</sup>、持続的に閉塞性の呼吸機能低下を来しやすい<sup>12)</sup>。日本人においても N-ERD が、特に女性の非アトピー型喘息において、強い難治化因子となるが<sup>13)</sup>、世界的にも N-ERD は、成人喘息の最も重要な難治化背景とされる<sup>14,15)</sup>。また発症原因は依然として不明である。

NSAIDs を使用していない通常状態下でも、重症の上下気道症状を示すが、さらに NSAIDs 誘発時には、強い鼻閉と鼻汁、喘息発作が急速に発現し、顔面紅潮、眼球結膜充血、消化管症状（腹痛、嘔気、下痢）、時に胸痛や痒痒、蕁麻疹なども認める<sup>1-3)</sup>。過敏症状は NSAIDs 使用 1 時間以内に出現して数時間持続するが、腸溶錠、さらに貼付薬では発現が遅い<sup>3)</sup>。

鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎をほぼ全例で合併し、嗅覚低下が生じやすいのが本症の特徴である（鼻茸を合併した喘息患者の半数は N-ERD である）<sup>3,4)</sup>。この合併機序は不明であり、好酸球性副鼻腔炎（鼻茸）そのものの成因果も解明されてい

ない。また好酸球性中耳炎を半数以上に、掻痒感を伴う手足の小紅斑<sup>16)</sup>や好酸球性腸炎症状を約30%に、異型狭心症様胸痛<sup>17)</sup>を10~20%に認める<sup>1-4, 16)</sup>。

## 診断方法

### 1) 問診方法：

N-ERDにおけるNSAIDs過敏性は非アレルギー機序のため、皮膚検査や血液を用いたアレルギー学的検査では診断できない。N-ERDの診断の基本は問診と負荷試験である<sup>18)</sup>。問診では以下の3点を確認する。①「喘息発症後のNSAIDs使用歴と副反応」を尋ねる。使用歴がない場合は、安全に使用できる保障はない。N-ERD患者では、喘息発症前は、安全にNSAIDsを使用できるため、喘息症状発症後、できれば最近2~3年以内の使用歴を確認する。②「嗅覚障害」を確認する。本症は篩骨洞周辺に鼻茸が生じ、かつ好酸球性炎症の影響から、早期から嗅覚低下を伴いやすい(約90%)。ただし、全身性ステロイド薬投与で嗅覚は一過性に回復しやすい。これを確認することで、NSAIDs過敏喘息の多くはスクリーニングできるが、確実ではない。③「鼻茸や副鼻腔炎の既往・手術歴」を確認する。N-ERDの半数以上で、これらを有し、逆にこれらがある喘息例の半数はN-ERDである。

### 2) 確定診断/内服負荷試験

確定診断は内服負荷試験がゴールドスタンダードとされ<sup>1-4, 18)</sup>、安定期の内服負荷試験が望ましい。決して危険な負荷試験ではないものの、専門施設において習熟した医師のもとでの施行が推奨される。

## 発熱・疼痛時はアセトアミノフェンやセレコキシブで対応

N-ERDのNSAIDs誘発閾値は常用量の1/5以下のため、少量でも十分な注意を要する<sup>3, 18)</sup>。たとえ医師の前でも常用量やその半量投与は、急激な対応不能の大発作をきたすことがあり危険である。過敏症状は、NSAIDsの注射薬、坐薬、内服薬の順に出現が早く重篤である。貼付薬、塗布薬、点眼薬も禁忌と考える(表<sup>3)</sup>)。

アセトアミノフェンは、従来は安全とされたが、米国のN-ERD患者において1,000~1,500mg/回負荷で34%が呼吸機能低下を示した報告があり<sup>19)</sup>、欧米では500mg/回が推奨され、日本人では300mg/回以下にすべきである。漢方薬の葛根湯や地竜などは安全である。選択的COX-2阻害薬であるセレコキシブは倍量投与でもN-ERDで発作が起きないことが確認されており<sup>2)</sup>、国際的にも、タスクフォースメンバーから安全と提言されている<sup>1, 2)</sup>。ただし添付文書には、アセトアミノフェンもセレコキシブもN-ERD(アスピリン喘息)に禁忌と記載されており、処方主治医の責任となる。

## N-ERD におけるアラキドン酸代謝不均衡（推論）

N-ERDでは、もともとCOX2活性が低下し内因性のPGE2産生が減少している。そこにCOX-1阻害薬が加わると、さらにPGE2が減少し、5-LOへの直接抑制が消失し、CysLT過剰産生となる。ほかに、LTA4合成酵素やLTC4合成酵素の過剰発現やLTB4の増加、抗炎症性メディエーターであるLipoxin産生の低下も同時に生じている。これらのエイコサノイド不均衡が、なぜ後天的に生じるかは不明である。

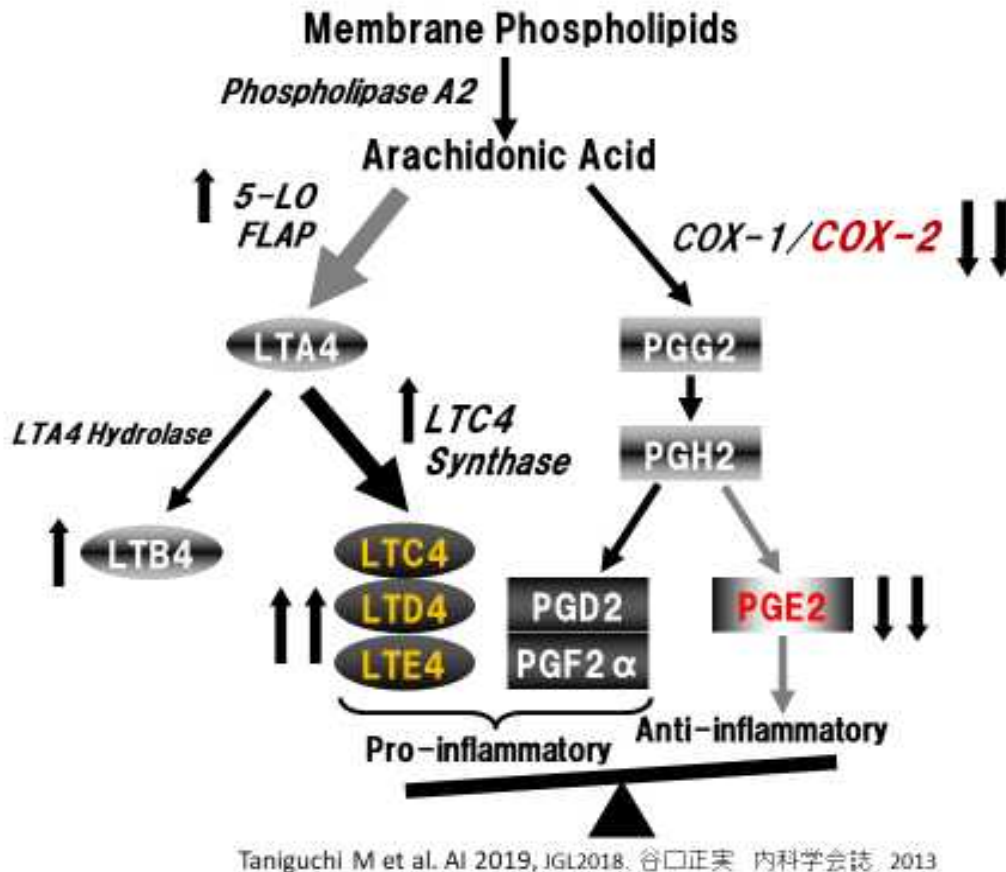


図 1

N-ERD 患者におけるエイコサノイド不均衡は、患者の鼻茸組織とその培養細胞、呼気凝縮液、尿、血液において証明されている<sup>20-25)</sup>。慢性的な PGE2 減少が、CysLT 過剰産生、抗炎症性メディエーターであるリポキシンなどの低下<sup>26, 27)</sup>、マスト細胞活性化をまねくと考えられているが<sup>28, 29)</sup>、正確な機序は十分には明らかにされていない。N-ERD 安定期の尿中 LTE4 濃度は、非アスピリン喘息 (ATA) の 3~5 倍以上の高値を示す<sup>24, 30-32)</sup>。この CysLT 過剰産生は、N-ERD にほぼ特異的であるため、N-ERD の診断にも応用できる<sup>33)</sup>。さらに、アスピリン誘発時には、尿中 LTE4 は数十倍に増加し<sup>24, 34)</sup>、その濃度と誘発症状の重症度や増加する PGD2 濃度は相関する<sup>34)</sup>。CysLT と PGD2 の産生にはマスト細胞 > 好酸球が関与し<sup>28-30)</sup>、産生臓器として鼻茸の関与が、証明されている<sup>4, 24)</sup>。

N-ERDでは、アスピリン連続投与による耐性化も特徴的であり、その機序として、PGD2低下とIL-4低下の関与が推定されている<sup>30,35)</sup>。PGD2はCysLTとともにILC2を強力に刺激するメディエーターであるため、アスピリン連用によるCOX阻害が、PGD2を減少させ、ILC2の活性が低下し、IL-4の産生減少をきたすのかもしれない<sup>36)</sup>。

解熱鎮痛薬喘息患者に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<sup>3,4)</sup>

N-ERD（アスピリン喘息）は成人後発症喘息、特に鼻茸合併例（≡嗅覚低下例）に多い。N-ERDに誤ってNSAIDsを投与すると致死的な喘息発作になりやすいため、N-ERDを疑う臨床像を知っておくほうが良い。表1には、臨床像からN-ERDを疑うポイントを挙げた。NSAIDsで発作が悪化した既往があれば80～90%が本症であるが、100%でない理由として、感冒罹患時の自然悪化とNSAIDs使用のタイミングが合うと、誤判断するからである。一方、N-ERDのうち約20%は、日常生活上の誘発物質であるミント、練り歯磨き、香辛料の多い食事（サリチル酸が多い）で症状の悪化を自覚している。非N-ERDではこの現象は認めないため、感度は高くないものの、診断上での特異性は極めて高い。嗅覚低下は、（嗅神経末端のある篩骨洞周辺に鼻茸が生じるため）、発症早期からおきやすく、成人喘息患者において、コーヒーの香りがわかるかどうかを問診するとよい。嗅覚は全身ステロイド投与で回復しやすいのも特徴である。本症の鼻茸は多発性で易再発性であるため、既往に鼻茸摘出術を受けているケースが多い。そのため鼻茸の手術歴がある喘息例の6割以上はN-ERDと考えてよい。さらにN-ERDの半数以上は重症である。成人喘息で最もコントロールしづらいのが本症であり、吸入ステロイドを高用量用いても、不安定な例も少なくない。

一方、アスピリン過敏が考えにくい臨床像も存在する。表2にその臨床像を挙げたが、特に嗅覚正常例は少ない（10%以下）。またアトピー性皮膚炎や小児喘息の既往がある例は、本症の数%程度しかなく、まれである。これはN-ERDが思春期以降に発症し、アトピー素因が強くない特徴の裏返しである。表2に挙げた項目の3項目以上満たせば、ほぼN-ERDは否定してよい。ただし本症の1～2割は軽症であり、軽症喘息であっても否定はできない。

表1 臨床像から N-ERD を疑うポイント ( ) はアスピリン喘息である確率を示す

1. ミント、練り歯磨き、香辛料で悪化 (90%以上)
2. NSAIDs 誘発歴 (85~90%)
3. 鼻茸もしくは副鼻腔炎の手術歴 (60%以上)
4. 強い嗅覚低下 (約 60%)
5. 鼻茸・副鼻腔炎の合併または既往 (約 40%)
6. 発作入院を繰り返す (30%以上)
7. 成人発症で、非アトピー性  
(明確な環境アレルゲン感作なし)、中等症以上喘息 (約 20%)

表2 N-ERD が否定的な 5 つの臨床像 (2 項目以上みたせばアスピリン喘息はかなり考えにくく、3 項目以上満たせば、臨床的にほぼ否定できる)

1. 喘息発症後に効果の強い解熱鎮痛薬を用いても発作なし
2. 嗅覚正常 (嗅覚過敏は除く)
3. 小児期発症喘息 (12 歳以上発症は除く)
4. アトピー性皮膚炎合併、血清総 IgE 値が 1,000IU/ml 以上、多種のアレルゲンに感作など強いアトピー体質
5. 軽症喘息

出典：谷口正実ほか、呼吸 31(3):209-218, 2012

## (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 N-ERD ではないとされている<sup>37)</sup>。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 N-ERD 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、NSAIDs 過敏症として扱うことになる。解熱消炎鎮痛薬のうち COX-1 阻害作用をもたないアセトアミノフェンもしくはセレコキシブを考慮する<sup>1,4)</sup>。

### 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。ただし、喘息患者には潜在的な NSAIDs 過敏例が存在するため、①同様に対応するほうが確実に安全である。

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 N-ERD 患者は、喘息発症前には NSAIDs を服用可能である<sup>10)</sup>。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副鼻腔炎の発症と共に NSAIDs 過敏性を獲得する。したがって、喘息発症前の状況は参考にはならず、上記の①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 N-ERD 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 NSAIDs 過敏症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、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<sup>3, 4, 38)</sup> (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 N-ERD（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<sup>11)</sup>。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<sup>3, 38)</sup>。

- 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 SpO<sub>2</sub> をモニターし、十分な酸素投与を行い、0.1%アドレナリンの筋

肉内注射（0.1～0.3 mL）を試みる。アドレナリンは皮下注射よりも筋肉内注射に即効性がある。

- ④ その後、末梢静脈路を確保する。
- ⑤ 重症発作の場合は、救命救急施設へ搬送する。
- ⑥ 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ならない。また患者が吸入可能な状態（チアノーゼや会話困難がない）であれば、通常の喘息発作同様に、気管支拡張薬の吸入も併用する。
- 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徐々に改善してくる。

#### （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、喘鳴、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使用后、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（顔面や口唇の浮腫や蕁麻疹）も、時に合併する。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CysLT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、CysLT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ほど激的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

N-ERD（アスピリン喘息）は例外なくNSAIDsで過敏症状を呈する。

### （8）N-ERD（アスピリン喘息）の頻度

成人喘息の5～10%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 投与後に喘息発作が生じる。
- 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。以前は、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かったが、吸入ステロイドの普及とともに気管支反応が生じない偽陰性例が多くなり、診断試験としての感度が不十分なため、今日ではほとんど用いられない<sup>18)</sup>。

一方、内服負荷試験は世界的に N-ERD や NSAIDs 不耐症診断のゴールドスタンダードとされており、NSAIDs の通常の投与ルートに沿った確実な診断方法である。実施には 2~3 日を要し、専門施設において、その対応に習熟した 2 名以上の医師のもとで、負荷量を国際的に提示されている量や成書にそって、かつ、投与間隔時間を守って行う必要がある<sup>1, 2, 18)</sup>。負荷試験は、喘息状態の良好な時に行うことが必須であり、低肺機能患者や喘鳴がある患者に実施するのは危険である。一度 NSAIDs への不耐症、あるいは耐性が、負荷試験で確定すると、その体質は一生継続するたるため、不安をもって生活することがなくなり、医療側と患者側の双方に意義がある。

### 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し、まれである。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蕁麻疹/血管浮腫が主体となるが、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。IgE と関連した機序であるため、特に NSAIDs を連用することで感作が生じやすい若いアトピー体質の女性に多い。

## (3) 皮疹型 NSAIDs 不耐症

N-ERD (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。

## (4) 食物依存性運動誘発アナフィラキシー

小麦や甲殻類などの摂取+運動で生じるアナフィラキシーで、思春期以降の男性に多いが、運動の代わりに NSAIDs を服用しても、症状が誘発されやすい。(2) 同様、IgE と関連した機序のため、アナフィラキシーや全身の蕁麻疹が主症状となりやすい。

## (5) 多種化学物質過敏症 (MCS)

近年増加傾向にあり、もともとの主症状である化学臭に対する非特異的な過敏症状だけでなく、NSAIDs を含めた薬剤に対しても、息苦しさや頭痛、倦怠感などを生じるため、鑑別が必要である。鑑別のポイントは、MCS では副鼻腔炎はなく、化学構造式や薬効上の共通性のない多種の薬剤や異物に関して、気道以外の不定の症状が持続しやすい点である。

# 5. 治療方法

## (1) 急性期 (NSAIDs 誘発時)

通常の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 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(1~2 時間以上かけて)  
ただし、ステロイドの急速静注は禁忌<sup>3,38)</sup>。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と気管支拡張薬の吸入（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＋長時間作用性 $\beta$ 2刺激薬（long-acting  $\beta$ -agonists : LABA）が基本となる。また、中等症以上のケースでは、LAMAの併用も考慮する。
- ② 他のタイプの喘息と比べて、本症に比較的有效性が高いのはクロモグリク酸ナトリウムの吸入である<sup>39)</sup>。
- ③ 難治例では、抗IgE抗体（オマリズマブ）の継続使用が、臨床症状だけでなく、CysLTやPGD2の過剰産生病態を改善し<sup>40)</sup>、NSAIDs過敏性も消退させることがRCTで判明している<sup>41)</sup>。
- ④ 抗IL-4/13抗体（デュピルマブ）が、N-ERDの上下気道症状に有効であることが指摘されている<sup>42)</sup>。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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）。特に患者カードは、他の医療施設や薬局に行った際には、必ず提示する。

## 6. 典型症例の概要（図2、3）

N-ERD患者の多くは30～40歳代に、嗅覚低下を初発症状とする鼻茸（鼻ポリープ）およ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＋長時間作用性 $\beta$ 2刺激薬（long-acting  $\beta$ -agonists : LABA）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、N-ERD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、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）。

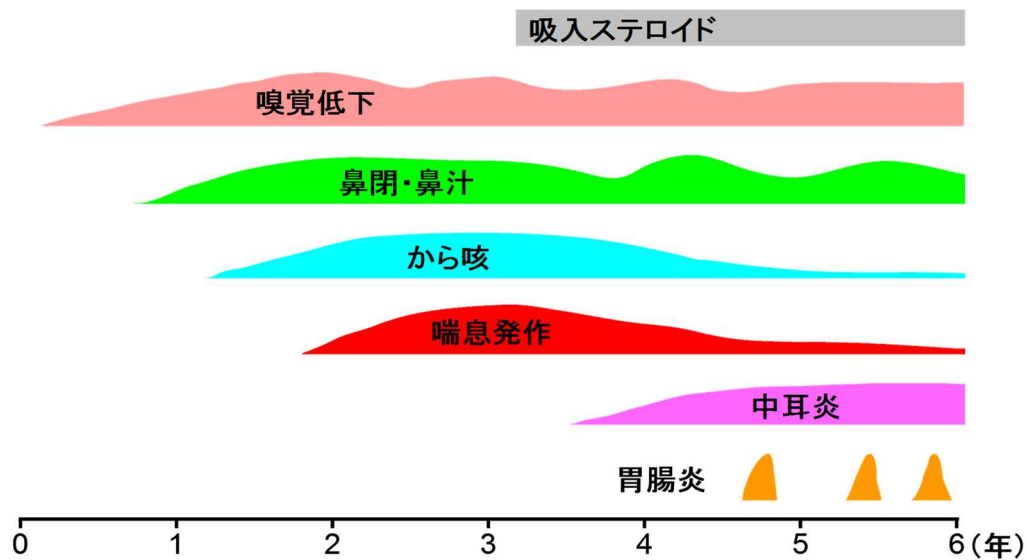


図2 典型的なアスピリン喘息の臨床経過(37歳, 女性例)

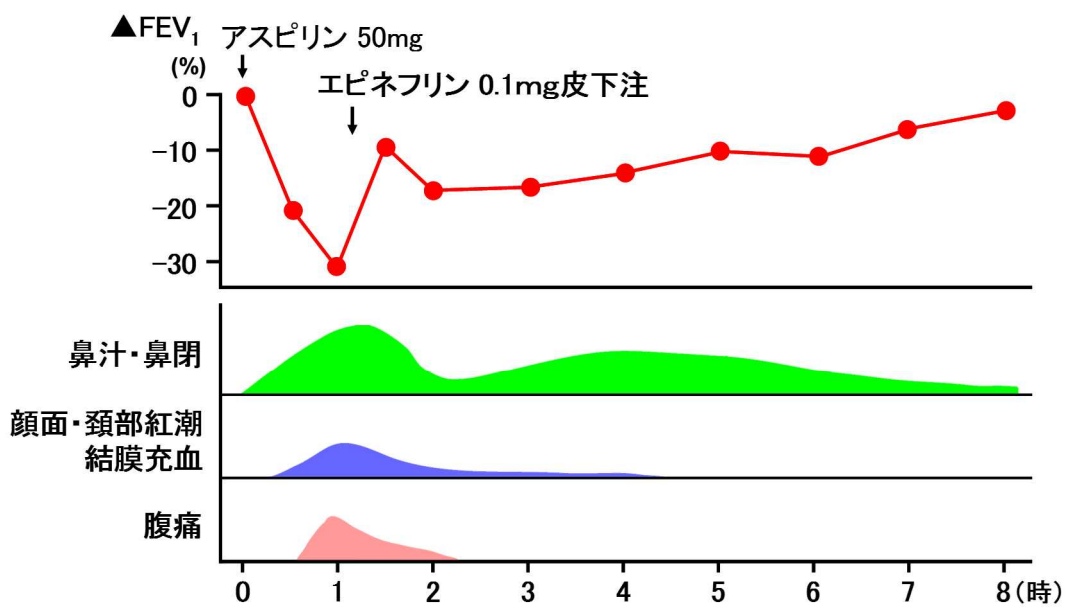


図3 アスピリン内服後の症状・所見の典型的な時間経過

## 7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

### 患者への説明および医療関係者への説明

解熱鎮痛薬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である（参考3）。

## 参考

患者への説明文書（専門病院における具体的事例）

### 解熱鎮痛薬に過敏な喘息、いわゆる「アスピリン喘息」と診断された患者様へ

- あなたは解熱鎮痛薬に過敏な喘息、いわゆる「解熱鎮痛薬喘息／アスピリン喘息」（確定、疑い）と診断されています。
- あらゆる種類（ピリン、非ピリンに関係なく）の解熱鎮痛薬で強い喘息発作を起こす危険性があります。
- 喘息発作が起こる原因は明らかではありませんが、これらの薬がもつ共通の薬理作用によるものと考えられています。いわゆるピリンアレルギーとは異なります。体質が遺伝することはありません。
- 最も気をつけなければならないのは自己判断で薬を使用しないことです。主治医以外の医療施設（内科だけでなく、外科、整形外科、耳鼻科、歯科などすべての科）を受診したり、一般薬局で薬を購入する際には、必ず別にお渡しする「アスピリン喘息患者カード」あるいは「診療を担当される方々へ-主治医からのお願い-」を提示して、あなたがアスピリン喘息であることを告げて発作を起こす危険のある薬の投与を避けるようにしてもらってください。
- 解熱鎮痛薬は“のみ薬”だけではありません。坐薬や貼り薬、塗り薬、注射薬などの剤型があり、発作の原因や症状の悪化につながります。これら全てを使用しないようにしましょう。
- 解熱鎮痛薬以外の薬（例えば抗生物質、胃腸薬、去痰薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、漢方薬、血圧の薬など）は安全に使用できます。ただし総合感冒薬（かぜ薬）は解熱鎮痛薬を含んでおり危険ですので避けて下さい。
- この体質は残念ながら、ほぼ一生続くことが知られています。喘息などの症状が良くなっても、解熱鎮痛薬は使ってはいけません。
- 香辛料、着色料、防腐剤、酸化防止剤を摂ることで病状が悪くなることもあるため、日常生活では香辛料の多い食品や保存の効く加工食品、着色の強い食品はなるべくお避けください。また練り歯磨きや化粧品、香水の匂いなどでも発作がでたり、症状が悪化することがあります。
- 発作が悪化した時の我慢のしすぎは禁物です。また自己判断での薬の使い方（特に気管支拡張剤の吸入のしすぎ）も危険な発作につながります。喘息発作が悪化したときは、まず主治医から行うように指導されている処置法があれば早めに行いましょう。発作が治まりにくい時は直ぐに医療施設を受診して適切な処置を受けるようにしましょう。
- 不明の点があれば主治医に相談してよく説明を受けるようにしましょう。

発行日：           年    月    日

主治医名：

施設名：

診療科：

住所：

電話：

Fax：

**アスピリン喘息患者カード**  
診療を担当される方々へ：主治医からのお願い

このカードを持参した患者様は解熱鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬：NSAIDs）に過敏な喘息、いわゆる「アスピリン喘息」（確定、疑い）です。

患者様氏名： \_\_\_\_\_ 生年月日： \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日  
住所： \_\_\_\_\_  
診察券番号： \_\_\_\_\_  
緊急時の連絡先（親戚など）： \_\_\_\_\_

- あらゆる解熱鎮痛薬の投与で強い喘息発作が生じるため、解熱鎮痛薬を含んだ内服薬坐薬、注射薬、貼付薬、塗布薬、点眼薬などは全て禁忌です。総合感冒薬も危険です。
- 解熱鎮痛薬以外の薬（例えば抗生物質、抗菌剤、去痰剤、気管支拡張剤、胃腸薬、内服用ステロイド、ブスコパンなどの鎮痙薬、降圧剤など）は一般の喘息と同程度に安全に使用できます。
- 発作時には裏面の処置を参考にして下さい。

アスピリン喘息カード（表）（専門病院における具体的事例）

**アスピリン喘息患者カード**  
診療を担当される方々へ：主治医からのお願い

喘息発作で受診された場合は以下の処置を目安に治療をお願いします。ただし静注用ステロイド、特にコハク酸エステル型（ソルコーテフ、サクシゾン、水溶性プレドニン、ソルメドロールなど）を使用される場合は、急速静注で発作が憎悪しやすいため、点滴で用いるか内服薬で対処してください。

軽度の発作（息苦しいが横になれる）

吸入：生食2ml+メブチン0.5ml, 20～30分ごとに反復  
下記点滴も考慮

中等度以上の発作（息苦しくて横になれない）

上記吸入と酸素吸入  
点滴：ソリタT3 200ml +ネオフィリン1/2～1A+リンデロンあるいはデカドロン2～6mg  
アドレナリン 0.3mg 皮下注あるいは筋注 を考慮

この患者様についてご不明の点がございましたら下記にご連絡下さい。

主治医名： \_\_\_\_\_ 施設名： \_\_\_\_\_ 診療科： \_\_\_\_\_  
住所： \_\_\_\_\_  
電話： \_\_\_\_\_ ファックス： \_\_\_\_\_  
発行日： \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

アスピリン喘息カード（裏）（専門病院における具体的事例）



診療を担当される方々へ ー主治医からのお願いー  
この用紙を持参された患者様は「アスピリン喘息」です。

この用紙を持参された患者様は、解熱鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬：NSAIDs）に過敏な喘息、いわゆる「解熱鎮痛薬喘息／アスピリン喘息」（確定，疑い）の診断をうけています。貴施設を受診された際はこの用紙の記載内容にご留意くださるようお願いいたします。

患者様氏名：	生年月日：	年	月	日
住所：		電話：		
診察券の番号：				
緊急時の連絡先（親戚など）：		電話：		

- ほとんどのNSAIDsで強い喘息発作が生じるため、NSAIDsを含んだ内服薬、坐薬、注射薬、貼付薬、塗布薬、点眼薬などは全て禁忌です。また総合感冒薬も危険です。
- 他にこの方は（ ）に対しても過敏反応を起こします。
- 疼痛時はセレコキシブ（セレコックス®）やアセトアミノフェンやペンタゾシンは比較的安全に使用できます。発熱時は氷冷以外に安全な方法はありません。
- NSAIDs以外の薬（例えば抗生物質，抗菌剤，去痰剤，気管支拡張剤，胃腸薬，内服用ステロイド，ブスコパンなどの鎮痙薬，降圧剤など）は一般の喘息患者さんと同程度に安全に使用できます。
- 普段の使用薬：
- 合併症：
- ピークフロー最良値： 1/分
- 喘息発作時の対処

喘息発作で受診された場合は以下の処置を目安に治療をお願いします。ただし静注用ステロイド、特にコハク酸エステル型（ソルコーテフ，サクシゾン，水溶性プレドニン，ソルメドロールなど）を使用される場合は、急速静注で発作が増悪しやすいため、点滴で用いるか内服薬で対処してください。

(1) 軽度の発作（息苦しいが横になれる。ピークフローが ～ ）：

吸入：生食 2ml + メプチン 0.5ml，20～30分ごとに反復  
下記点滴も考慮

(2) 中等度以上の発作（息苦しくて横になれない。ピークフローが 以下）：

上記吸入と酸素吸入  
点滴：ソリタ T3 200ml + ネオフィリン 1/2～1A + リンデロンあるいはデカドロン 2～6mg  
アドレナリン 0.3mg 皮下注あるいは筋注 を考慮

- この患者さんについてご不明の点がございましたら下記にご連絡下さい。

発行日： 年 月 日

主治医名：	施設名：	診療科：
住所：		
電話：	Fax：	