

10. 喘息発作時の対応³¹⁾

1) 医薬品に含まれる添加物に注意

従来は着色料過敏が強調されたが、タートラジンなどが発作誘発となる証拠に乏しく、また現在では医薬品に着色料は多く含まれないため、あまり問題視しなくて良い。むしろ問題となるのはパラベンや安息香酸塩、亜硫酸塩(サルファイト)などの防腐剤や安定剤である²⁾。各種吸入用の気管支拡張薬または去痰薬にはそれらの添加剤が入っているが、なかでもピソルボン[®]は発作が悪化しやすく、単独使用を避ける。また点滴静注薬のカテコラミン製剤、アミノ酸製剤なども添加剤が含まれているが、特に臨床で問題にはならない。

2) ステロイドの急速静注は禁忌³²⁾

アスピリン喘息の対応で最も留意すべき点は、静注用ステロイドの急速静注で発作が悪化しやすいことである。内服に用いられるステロイドは内因性コーチゾール構造に類似しており、過敏症状は極めて起こりにくい。静注用ステロイドは水溶性化するために、コハク酸もしくはリン酸を側鎖にもつエステル構造となっているため、コハク酸エステル構造に過敏なAIAでは、コハク酸エステルステロイド(サクシゾン[®]、ソルコーテフ[®]、ソルメドロール[®]、水溶性プレドニン[®])の急速静注で激烈な発作を生じやすい。またリン酸エステルステロイド(ハイドロコルトン[®]、リンデロン[®]、デカドロン[®])は、水溶液しかなく、その内容に添加物が入っており、やはり急速な投与は控えるべきである¹⁸⁾。これは、以前に静注や点滴静注をして安全であっても、発作時の閾値は低下することが判明しており、油断はできない。したがって結論は、AIAには静注用ステロイドの急速静注は禁忌で、なるべくリン酸エステル型ステロイドを用い、1時間以上かけて点滴投与が望ましい。

3) NSAID誘発発作にはエピネフリンが第1選択である³³⁾

NSAID誤使用の際は、激烈な鼻症状と喘息発作をまねきやすい。その経過は注射薬、座薬、内服薬の順に発現が早く、数分から数十分以内に鼻閉、鼻汁に続き、強い気管支収縮が生じる。これらの強い上下気道閉塞に対しては、気管支拡張薬の吸入では不十分で、エピネフリン筋注が第1選択薬である

文 献

- Gollapudi RR, et al: Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. JAMA 292 (24): 3017-3023, 2004.
- Settipane GA: Aspirin and allergic diseases: a review. Am J Med 74 (6A): 102-109, 1983.
- Szeczeklik A, et al: Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE investigators. European Network on aspirin-induced asthma. Eur Respir J 16 (3): 432-436, 2000.
- 榎原博樹, 他: アスピリン喘息. 呼吸 12: 990-995, 1993.
- 谷口正実, 他: 管理治療の実際; アスピリン喘息, 新しい診断と治療のABC2 喘息. 泉 孝英編. 最新医学社, 大阪, 2001, 181-191.
- Berges-Gimeno MP, et al: The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol 89 (5): 474-478, 2002.
- 末次 勸, 他: アスピリン喘息と性差, 気管支喘息と性. 宮本昭正, 他編. ライフサイエンス出版, 東京, 1996, 89-97.
- 谷口正実, 他: アスピリン喘息の誘発試験の方法. アレルギーの臨床 22 (7): 566-570, 2002.
- 谷口正実, 他: アスピリン喘息の新展開. 最新医学 58 (2): 257-263, 2003.
- ten Brinke A, et al: Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol 109 (4): 621-626, 2002.
- Ogino T: Aspirin-induced asthma and nose diseases. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 103 (7): 844-847, 2000.
- 谷口正実, 他: アスピリン喘息の病態—副鼻腔炎の関与—. 日本鼻科学会雑誌 44 (1): 70-72, 2005.
- Suh YJ, et al: Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. Clin Exp Allergy 34: 1270-1275, 2004.
- Bachert C, et al: Total and specific IgE in nasal polyps in related to local eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol 107: 607-614, 2001.

アスピリン不耐症≡ロイコトリエン過剰産生体質

1 アスピリン喘息 (AIA) の安定期

ロイコトリエン (LT) はアラキドン酸代謝系における 5-リポキシゲナーゼ系代謝産物の総称で、LTB₄と、従来 SRS-A とよばれたシステイニルロイコトリエン (Cys-LTs=LTC₄, D₄, E₄) の 2 者に大別される。Cys-LTs は、肥満細胞、好酸球、好塩基球などから産生され、ヒスタミンの数千倍の気管支平滑筋収縮作用に加えて、血管透過性亢進、粘液産生亢進作用なども有し、ヒト喘息において最も重要な最終メディエーターとされる。近年、体内の Cys-LTs の産生の指標として、比較的安定な代謝産物である尿中 LTE₄がよく用いられる。安定期の NSAID 過敏喘息に限って検討すると、非過敏例に比し、尿中 LTE₄は、約 3 倍高値である。また本症の約 70%が高値を示す。その機序として、まず Cys-LTs の産生系の律速酵素 (5LO, FLAP, LTA₄水解酵素, LTC₄合成酵素) の異常が想定されるが、すでに本症の気管支粘膜と鼻粘膜に浸潤している好酸球や肥満細胞における LTC₄合成酵素の過剰発現が確認されている。しかしながら、尿中 LTE₄が高値である AIA 患者においても、喀痰中の Cys-LTs 値は、増加していないことから、下気道以外からの Cys-LTs 産生が疑われていた。その後われわれは、好酸球性副鼻腔炎合併喘息では、尿中 LTE₄が高値を示し、その手術後に著明に減少することを見出し、安定期 NSAID 過敏喘息 (非過敏喘息でも) の Cys-LTs 産生部位として、副鼻腔が重要である可能性を指摘した。

1997 年に Szczeklik らのグループにより、AIA では LTC₄合成酵素のプロモーター領域多型 (-444A が -444C に変異) をもつ頻度が高いため、Cys-LTs の過剰産生が生じやすいとの仮説が示され、注目された。しかし、その後の米国やわれ

われの成績では、AIA での多型の頻度は、健常者と同等であり、現在では否定的に考えられている。

2 NSAID 誘発時

アスピリン全身負荷時には、尿中 LTE₄値が、安定期のさらに数倍から数十倍まで著増する。尿中 LTE₄増加の程度と誘発症状の強弱はおおむね相関する。またこの増加の程度は、アレルゲン吸入誘発時のそれを大きく上回る。この増加は、アスピリン過敏反応陽性例のすべてに認め、逆に非過敏例での増加は皆無である。他のメディエーター (ヒスタミンなど) でこれほど明らかな上昇が確認されたものはない。これらから、現在 Cys-LTs が NSAID 過敏反応の中心的メディエーターと考えられている。また Mita らは、Cys-LTs だけでなく、LTB₄代謝産物も増加することを証明したが、尿中 LTE₄の増加に比べるとその増加幅は軽微である。

この Cys-LTs の産生細胞は、肥満細胞と現在考えられている。なぜなら、NSAID 誘発時でも、好酸球の活性化指標 (ECP, EDN, プロモタイロシン) は変動しない一方で、肥満細胞の活性化のマーカーである PGD₂代謝産物やトリプターゼは有意に増加するからである。ただし、LTB₄産生細胞に関する知見はない。

一方、NSAID 過敏皮疹での Cys-LTs の関与は長らく不明であったが、われわれは、アスピリン負荷で尿中 LTE₄が喘息タイプ同等の著明増加を認めることを報告した。ただしすべての NSAID 不耐皮疹において、Cys-LTs 産生が起こるわけではない。

谷口正実, 東 憲孝, 三田晴久, 秋山一男
(独立行政法人国立病院機構模稜原病院臨床研究センター)

呼吸器診療におけるリスクマネージメント

アスピリン喘息のプライマリケア

—特にそのリスクマネージメントについて—

谷口 正実	東 憲孝	東 愛	谷本 英則
福富 友馬	関谷 潔史	押方智也子	小野恵美子
粒来 崇博	釣木澤尚実	大友 守	前田 裕二
森 晶夫	長谷川真紀	秋山 一男	

要旨 アスピリン喘息 (AIA) は思春期以降に発症する後天的過敏体質であり、成人喘息の約 10% を占める。本症の半数以上は重症喘息であり、発作頻回例や入院例を対象にするとその頻度は 20% 以上となる。本症の半数近くは NSAIDs による誘発歴がないため、成人喘息に対する NSAIDs 投与はその剤型にかかわらず、十分な注意が必要である。AIA を見分けるポイントは、鼻茸副鼻腔炎の治療歴や嗅覚低下症状である。静注用ステロイドの急速静注で発作が悪化しやすいため、本症のステロイド投与方法は点滴投与、もしくは内服ステロイドが原則である。また NSAIDs 誘発時にはエピネフリンが奏効する。AIA が否定できない例への NSAIDs 投与は、アセトアミノフェン、エドドラク、塩基性消炎剤などがあるが、特に前 2 者は、時に発作を誘発し得る。AIA の NSAIDs 誤使用防止には、パンフレットを用いた個別指導と患者カード携帯が有効である。

谷口 正実 東 憲孝 東 愛ほか：アスピリン喘息のプライマリケア—特にそのリスクマネージメントについて—、呼吸 25(8)：791—797, 2006

キーワード：アスピリン喘息 NSAIDs リスクマネージメント 医療事故

はじめに

成人喘息の治療や管理において最も医療事故につながりやすいのは、NSAIDs 過敏喘息(いわゆるアスピリン喘息、以下 AIA)である。喘息や呼吸器専門医の多くは身近

Risk assessment for aspirin-intolerant asthma
 独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター
 Masami Taniguchi, Noritaka Higashi, Ai Higashi, Hidenori Tanimoto, Yuma Fukutomi, Kiyoshi Sekiya, Chiyako Oshikata, Emiko Ono, Takahiro Tsuburai, Naomi Tsurikisawa, Mamoru Ohtomo, Yuji Maeda, Akio Mori, Maki Hasegawa and Kazuo Akiyama
 National Hospital Organization, Sagami National Hospital, Kanagawa 228-8522, Japan

に NSAIDs 誤使用による AIA の中大発作を経験しているはずであるが、そのリスクマネージメントについて論じられることは殆どない。医療事故はひとたび起これば取り返しのつかないことが多く、リスクマネージメント(ただし本邦ではリスクアセスメントの意味合いが強い)は現代の医療において非常に重要な課題の 1 つである。本稿では、未診断の AIA をどう見分けるのか、喘息患者への NSAIDs の投与はどうしたらよいのか、AIA と診断された症例(疑い例も含め)の発作時にはどう対応すればよいのか、あるいは NSAIDs 誤使用を防止するにはどうしたらよいのかなど、成人喘息における、特に NSAIDs 不耐症に関してのプライマリケアでの必須事項、リスクアセス

表 1 臨床像から AIA を疑うポイント

1. ミント, 練り歯磨き, 香辛料で悪化(95%以上)
2. NSAIDs 誘発歴(約 80~90%)
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. 発作入院を繰り返す(35%以上)
6. 成人発症で, 内因性, 中等症以上(約 20%)

() は AIA である確率を示す。

メントを中心に概説する。

I. AIA は少なくない^{1)~8)}

AIA は小児には稀であるが, 成人喘息においてはその約 5~10% を占める。欧州ネットワークでの成績によると, AIA の半数は内服ステロイドの連用を要するとされ, 軽症は 20% と報告されている⁹⁾。筆者らの経験でもステップ 4 が半数以上, 軽症は 10~20% であり, 中等症以上が殆どを占める。このように AIA は重症や難治例が多いため, 頻度を調査する解析対象により, その割合は変わってくる。即ち, 軽症中心のクリニックでは AIA の頻度は 5% 程度となり, 中等症以上の比率が多い専門外来通院例では 10% 以上となる。また入退院を繰り返す重症例に限れば, 30% 以上が AIA である。ただし, これらは過去の誘発歴だけでなく, 正確な負荷試験で確認した頻度を指す。一般臨床医の方から, NSAIDs 不耐症はあまり経験しないとの声を筆者は耳にするが, この頻度は地域別, 人種別での差がなく必ず一定の割合で存在するため, 決して油断はできない。

II. 臨床像から AIA を疑うポイント

AIA は思春期以降, 特に 20~50 代に発症することが多い後天的過敏体質である¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾。なお平均喘息発症年齢は, 欧州グループの調査で 30 歳⁹⁾, 米国では 36 歳⁷⁾, 筆者らの成績では 36 歳の成績がある。上気道炎症状が先行し, 副鼻腔炎症状に続き, 数年以内に慢性喘息を発症する⁴⁾⁷⁾⁸⁾。NSAIDs 過敏性は喘息(もしくは副鼻腔炎)発症前にはなく, 安全に使用していたケースも多い。小児には稀であるが, 成人喘息では約 10% を占め, また女性は男性に比し 1.5~2 倍多い⁹⁾。NSAIDs 様物質を避けていても, 半数以上が重症例であり, 軽症喘息は少ない。アトピー素因は強くなく, 好酸球性鼻茸副鼻腔炎を殆どの例で合併する点も特徴である。ごく一部の例外を除き, 一度獲得した NSAIDs 過敏症は一生続く¹⁾。家族内発症例は少

ない⁹⁾。

表 1 に, 臨床像から AIA 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% 以上は AIA であるが, 100% ではない理由として, 感冒罹患時の自然悪化と NSAIDs 使用のタイミングが合った場合, 誤判断することがあるからである。一方, AIA 患者のうち約 2 割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 AIA ではこの現象は認めないため, 感度は高くは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, 発症早期から起こりやすい。この嗅覚低下は全身ステロイド投与で回復するのが特徴であるが, 喘息患者が自ら訴えることはないため, 積極的に問診する必要がある。この嗅覚障害は, NSAIDs 不耐症を最も簡便に見極めるポイントで, これがあれば AIA の可能性が 50% 以上あるといってよい。嗅覚低下の原因となる鼻茸は多発性で易再発性であるため¹⁰⁾, 既往に鼻茸摘出術(外来での局所麻酔下での施行も含めて)を受けていれば, さらに AIA の可能性は高い。

一方, アスピリン過敏が考えにくい臨床像も, その裏返して存在する。表 2 に臨床像を挙げたが, 特に嗅覚は AIA の殆どで低下(一部過敏)しており, 正常例は少ない(数%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 AIA の 1% 程度しかなく, 稀である。これは AIA が思春期以降に発症し, アトピー素因が強くないという特徴の裏返しである。表 2 に挙げた項目の 3 項目以上を満たせば, ほぼ AIA は否定してよい⁶⁾。

III. 喘息発症前の安全な使用歴は, NSAIDs 過敏を否定する根拠にならない

AIA は, 喘息発症前の NSAIDs の安全な使用歴を有する例は少なくないが, これにより NSAIDs 過敏がないと判断してはいけない。これは, アスピリン過敏性の獲得時期が喘息や鼻症状とほぼ同時期であるためである。なお, NSAIDs 使用歴とアスピリン過敏獲得との関連は, 多くの報告で否定されている。即ち, 頻回の NSAIDs 使用歴があっても NSAIDs 不耐症になるわけではなく, 逆に全く過去に使用歴がなくても発症するケースも少なくない。

IV. NSAIDs 誘発歴確認のための問診

NSAIDs 過敏性は, 通常のアレルギー検査では検出されず, 問診と負荷試験で診断するしかない。問診のコツは,

表2 AIAが否定的な臨床像

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1,000 IU/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

(上記2項目以上満たせばAIAはかなり考えにくく, 3項目以上満たせばほぼ否定できる)

最近1, 2年の鎮痛解熱薬の使用の有無を具体的に(例えばバファリン®などを飲んで苦しくならなかったか?)尋ねることである。しかし, 前述のごとく喘息発症以前の安全な使用歴だけでは過敏性を否定できない。また総合感冒薬では, AIAでも誘発されないことが多く, 強力なNSAIDs, 即ちアスピリンやジクロフェナック, ロキソプロフェン, イソプロピルアンチピリン, インドメサシンなどの使用歴が最近あり, 副反応がなければ臨床的にAIAは否定してよい。ただしAIAの約半数は, 既往での誘発歴が(最近のNSAIDs使用歴がなく)明らかでない潜在例であることを忘れてはならない。現在でもNSAIDs不耐症の正確な診断は負荷試験によるしかなく, また限られた専門施設しか施行不能である¹⁴⁾。そのため, 後述の注意点を参考に成人喘息に対応する。

V. 実際の成人喘息患者に対する発熱, 疼痛時の対応³⁾⁶⁾⁸⁾

上記の問診で, 強力なNSAIDsの安全な使用歴が最近ない限り, NSAIDs不耐症に準じて対応する。まず重要なことは, NSAIDs過敏が確実に否定できないケースに, 試みに通常量のNSAIDsを(たとえ監視下でも)投与してはならない。なぜなら, NSAIDs誘発発作はしばしば爆発的発作となり, 気道確保をしても救命できない場合があるからである。また, 坐薬, 注射薬, 内服薬だけでなく, 貼付薬や塗布薬も誘発し得ることはいうまでもない。

AIAが否定できないケースも含めた対応を述べる。酸性NSAIDsは当然禁忌であるため, 発熱時は原則的に氷冷しかない。従来安全とされていたアセトアミノフェンは, 日本人では1回500mg以上で肺機能が低下しやすく, もし使用するなら, 1回300mg以下にしたほうがよい。漢方の葛根湯や地竜は安全に投与できる。

急性疼痛時は, 塩基性消炎薬やペンタゾシン, モルフィネは使用可能である。国内未発売であるが, COX2選択的阻害薬(coxib)も安全に使用できる。COX2選択性が比較的高いNSAIDs(エトドラク, メロキシカム, ニメ

スリド)に関しては, 安全に使用できる場合が多いが, 一部の重症不安定例では誘発し得る。慢性疼痛疾患(リウマチや腰痛症など)や虚血性疾患で, NSAIDsやアスピリン連用の必要があれば, まず専門医のもとでNSAIDs過敏性を負荷試験で確認し, 過敏性があればアスピリン連続投与による耐性誘導, いわゆるアスピリン脱感作を行う。表3にAIAにおける禁忌薬を示した。

VI. AIAが否定できない患者の自然発作時の対応

1. 添加物に注意

従来は着色料過敏が強調されたが, タートラジンなどが発作誘発となる証拠に乏しく, また現在では医薬品に着色料は多く含まれないため, あまり問題視しなくてよい。むしろ問題となるのはパラベンや安息香酸塩, 亜硫酸塩(サルファイト)などの防腐剤や安定剤である²⁾。各種吸入用の気管支拡張薬や去痰薬にはそういった添加剤が入っているが, なかでもピソルボン吸入薬は発作が悪化しやすいので, 使用を避ける³⁾。また点滴静注薬のカテコラミン製剤, アミノ酸製剤, ステロイド薬なども添加剤が含まれているが, 特に臨床で問題となるのはステロイド薬で, ステロイドそのものの問題と添加剤の問題があるが, 後述するような注意が必要となる。

2. ステロイド急速静注は禁忌¹⁾¹²⁾¹⁴⁾

AIAの対応で最も留意すべき点は, 静注用ステロイドの急速静注で発作が悪化しやすいことである。内服に用いられるステロイドは内因性コーチゾール構造に類似しており, 過敏症状は極めて起こりにくい。静注用ステロイドは水溶性化するために, コハク酸もしくはリン酸を側鎖にもつエステル構造となっており, コハク酸エステル構造に過敏なAIAでは, コハク酸エステルステロイド(サクシゾン, ソルコーテフ, ソルメドロール, 水溶性プレドニン)の急速静注により激烈な発作を生じやすい。またリン酸エステルステロイド(ヒドロコトロン, リンデロン, デカドロン)は水溶液しかなく, 内容物として添加剤が入って

表 3 AIA における禁忌薬

1. 危険(絶対禁忌)	1) 酸性 NSAIDs 全般*(内服薬, 坐薬, 注射薬, その他 NSAIDs を含んだ塗布薬, 貼付薬, 点眼薬)
	2) コハク酸エステル型ステロイドの急速静注(ただし点滴は比較的安全)
2. やや危険(安定例でも一定の確率で発作が生じる)	1) アセトアミノフェン* 1回 500 mg 以上
	2) 添加物を含んだ医薬品の急速投与(各種吸入薬, 静注用リン酸エステル型ステロイド, 局所麻酔薬など)
3. ほぼ安全(喘息症状が安定していないケースでは時に発作が生じる)	1) PL 顆粒®*
	2) アセトアミノフェン* 1回 300 mg 以下
	3) 塩基性消炎薬(塩酸チアラミド*など)
	4) 選択性の高い COX 2 阻害薬: エトドラク(ハイベン®)*
4. 安全(喘息の悪化は認めない)	1) モルフィネ, ペンタゾシン
	2) 非エステル型ステロイド(内服ステロイド)
	3) 漢方薬(地竜, 葛根湯)
	4) 特異的 COX 2 阻害薬(rofecoxib, celecoxib, ただし本邦未上市)
	5) その他, 鎮けい薬, 抗菌薬, 局所麻酔薬など, 添加物のない一般薬はすべて使用可能

*: 添付文書では, AIA において禁忌とされている薬剤

表 4 わが国における静注用ステロイド製剤

	コハク酸エステルステロイド (AIA に禁忌)	リン酸エステルステロイド (AIA に注意)
ヒドロコルチゾン	サクシゾン, ソル・コーテフ	ハイドロコトロン
プレドニゾン	水溶性プレドニン	コーデルゾール
メチルプレドニゾン	ソル・メドロール	—
デキサメタゾン	—	デカドロン
ベタメタゾン	—	リンデロン

注: AIA はすべてのコハク酸エステルステロイドに過敏性を有している。しかし, リン酸エステルステロイド製剤もすべてパラベン and/or サルファイトを含んでいるため, 急速静注は危険である。最も安全な使用法は, リン酸エステル型のデカドロンもしくはリンデロンを点滴で用いることである。

(谷口正実ほか, 治療の実際—アスピリン喘息の病態と対策, 内科 76: 688-692, 1995 より引用)

いるので, やはり急速な投与は控えるべきである(表 4)。たとえ以前に静注や点滴静注をして安全であっても, 発作時の閾値は低下することが判明しており, 油断はできない。したがって結論としては, AIA には静注用ステロイドの急速静注は禁忌で, なるべくリン酸エステルステロイドを用い, 1時間以上かけての点滴投与が望ましい。ただし完全に AIA が否定できるケースでは, この対応はもちろん不要である。

VII. NSAIDs 誘発発作への対応

1. エピネフリンが奏効する

NSAIDs 誤使用の際は, 激しい鼻症状と喘息発作をまねきやすい。経過としては注射薬, 坐薬, 内服薬の順に発現が早く, 数分から数十分以内に鼻閉, 鼻汁に続き, 強い気管支収縮が生じる。貼付薬や塗布薬では, 使用開始数時間してからゆっくりと発作が起こる。また点眼薬でも誘発され得る。これらの強い上下気道閉塞に対しては, 気管支拡張薬の吸入では不十分なので, エピネフリン筋注が第 1 選択薬となる。エピネフリンは, 皮下注よりも筋注のほうが血中濃度の立ち上がりが鋭く, 速効的である。ボスミンアンプルを 0.1~0.3 ml 使用するが, 通常は 0.1~0.15 ml でまず様子を見る。ただし副反応がなければ, 2 回目は 30 分以内の再投与が可能である。しかし本剤は心筋の

酸素需要量が増すため、必ず酸素吸入を併用する。また虚血性心疾患や甲状腺機能亢進症、不整脈併発例では慎重な判断を要する。このエピネフリンは β 作用だけでなく α 作用も有し、抗浮腫効果も併せもつため、急速な上下気道浮腫や消化器症状(稀な合併ではあるが)や皮疹にも著効するため、AIAの誘発症状のすべてに対して積極的に用いる。

2. NSAIDs 誘発症状のピークは2~4時間後である

NSAIDs 使用後の誘発症状の経過は、NSAIDsの解熱鎮痛効果の持続時間とほぼ同等で数時間から半日であるが、元々発作のコントロールが不良例ほど誘発発作は激烈かつ遷延化する。そのためまず酸素投与にはじまり、ボスミン筋注を施行する。その後、末梢ルートを確保してアミノフィリンの点滴もしくは静注、およびステロイドの点滴(1時間以上かけてリン酸エステルステロイドを使用する)を行う。さらにNSAIDs 誘発症状にはシステニルロイコトリエンの過剰産生が関与しているため¹³⁾¹⁴⁾、内服可能ならば、抗ロイコトリエン薬を常用量の2~3倍服用する。またヒスタミンの関与も証明されているので¹⁴⁾、点滴内に抗ヒスタミン薬を追加するのもよい。誘発症状のピークはNSAIDsの薬効経過と類似しているため、最初の数時間を上述の治療、もしくはさらにボスミンの1~2時間ごとの皮下注で対応する。ただし初回のボスミンが奏効すれば、その後は気管支拡張薬の吸入を繰り返してもよい。もしこれでも改善が不十分な場合は、アシドーシスの補正に努めながら、プロスタグランジン(PG) E_1 点滴の併用も考慮する。NSAIDs 誘発発作は内因性のPGE $_2$ 減少が引き金になることが判明しているため¹²⁾、このような場合にPGE $_1$ (本邦ではPGE $_2$ 製剤はなく、PGE $_1$ =プロスタグランジン)2バイアルを2~3時間で点滴すれば、発作は落ち着きやすい。これらの治療法で数時間から半日乗り切れば、殆どの場合気管内挿管は避けられる。

VIII. NSAIDs 誤使用の防止¹⁵⁾

AIAと医療施設で診断されても、その後NSAIDsを誤って使用するケースは少なくない。筆者らの調査では、医療施設でAIAと診断された後もNSAIDsを誤使用した経験のある患者は約60%存在した。その要因を解析すると、主な要因は、医療側と患者側のほぼ半々に責任があり、その内容は①ピリンアレルギーとの混同、②アスピリンのみに対するアレルギーと誤解、③投与経路が異なると安全と誤解(例えば、内服は危険で坐薬は安全など)、④喘息が安定しているために、NSAIDsも使用可能と自己判断、⑤うっかりミス、の5種類に分けられた。この

ような誤使用を防止するために、筆者らの施設では、AIAと診断された場合、喘息患者のカルテ(全科共通カルテ)の表紙に大きく赤字で「NSAIDs(解熱鎮痛薬)禁」とまず記載する。さらに上記①~⑤の誤りを起こさないように、図1のパンフレットを用いて30分以上かけて、患者が理解できるように個別指導をしている。またさらに他の医療施設や薬局を訪れる際には、図2に示す患者カード(名刺サイズ)を必ず呈示するように指示している。これらの指導により、AIAと診断された後のNSAIDs誤使用は激減しており、非常に効果的である。

IX. ハイリスクグループへの積極的対応

筆者らは、NSAIDs 誘発歴がなくても明らかにAIAが否定できないケースで、かつ「鼻茸合併」、「成人発症喘息で中等症以上」などAIAの可能性の高い臨床像を有する患者の場合、カルテの表紙に「NSAIDs 注意」と赤字で記載し、事故を積極的に防止するように心掛けている。さらにこれらの患者にはアスピリン負荷試験の必要性を説明し、積極的に負荷試験を実施している(負荷試験の詳細は、文献11を参照願いたい)。また、喘息を合併した鼻茸症例の副鼻腔手術後の疼痛管理は(可能な限り前もってアスピリン負荷を行うようにしているが、施行できないケースでは)、すべてNSAIDs 禁扱いとし、ペンタゾシンで対応している。

おわりに

筆者らの施設では、以上に述べた対応と積極的なアスピリン負荷試験などにより、NSAIDs 誤使用による事故は殆どない。しかしながら、簡単でどこでも施行できる確実なAIA診断方法が見出されれば、NSAIDsに関する医療事故はかなり減少させられるはずである。現状では、上記のリスクアセスメントは有効であるが、今後は、NSAIDs 過敏の診断方法の進歩にも期待したい。

文 献

- 1) Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 111: 913-912, 2003
- 2) 谷口正実 榊原博樹 末次勤. 成人喘息の診断, アスピリン喘息: 宮本昭正ほか, 編. 成人気管支喘息の診断と治療, 現代医療社. 東京: p141-158, 1995
- 3) 谷口正実. 喘息診療のピットフォール, アスピリン喘息. *日経メディカル* 9: 145-148, 2002
- 4) Szczeklik A, et al. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE investigators. European Network on

アスピリン喘息(解熱鎮痛薬喘息)と診断された患者の皆様へ

- ・あなたは解熱鎮痛薬に過敏な喘息(確定, 疑い)と診断されています。
- ・解熱鎮痛薬に過敏な喘息はアスピリン喘息とも呼ばれており, 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が引き起こされることが特徴です。
- ・これらの薬で喘息発作が起こる原因は明らかではありません。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。
- ・普段, 最も気をつけていただきたいことは, 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】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“飲み薬”だけではなく, 坐薬や貼り薬, 塗り薬, 注射薬などの剤型があり, すべて発作の原因や症状の悪化につながります。すべて使用しないようにしましょう。
- ・解熱鎮痛薬以外の薬(たとえば抗生物質, 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(カゼ薬)は解熱鎮痛薬を含んでおり危険ですので避けてください。
- ・この体質は, 残念ながら一生続くことが知られています。喘息などの症状がよくなっても, 解熱鎮痛薬は絶対に使ってはいけません。
- ・香辛料, 着色料, 防腐剤, 酸化防止剤をとることで症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きく加工食品, 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, 香水のにおい, 果物(みかん, ぶどう, パイナップル, いちごなど)でも発作が出たり, 症状が悪化することがあります。
- ・発作が悪化したとき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(特に気管支拡張薬の吸入のしすぎ)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。発作が治りにくいときは, す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。
- ・不明な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。

*この説明文は, 原文は筆者が作成し, 一部は日本アスピリン喘息研究会メンバーにより校正されたものである。

図1 AIA(解熱鎮痛薬喘息)のパフレット

- aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 16(3): 432-436, 2000
- 5) 榊原博樹ほか. アスピリン喘息. *呼吸* 12(7): 990-995, 1993
 - 6) 谷口正実ほか. 管理治療の実際; アスピリン喘息: 泉孝英 編. 新しい診断と治療のABC 2喘息, 最新医学社. 大阪: pp 181-191, 2001
 - 7) Berges-Gimeno MP, et al. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 89(5): 474-478, 2002
 - 8) 谷口正実. アスピリン不耐症の病態と治療. *日内会誌* 95: 148-157, 2006
 - 9) 末次勸ほか. アスピリン喘息と性差: 宮本昭正ほか, 編. 気管支喘息と性, ライフサイエンス出版. 東京: pp 89-97, 1996
 - 10) 谷口正実ほか. アスピリン喘息の病態-副鼻腔炎の関与-. *日本鼻科学会誌* 44(1): 70-72, 2005
 - 11) 谷口正実ほか. アスピリン喘息の誘発試験の方法. *アレルギーの臨床* 22(7): 566-570, 2002
 - 12) 谷口正実. アスピリン喘息における喘息発作の特異性と対策. *アレルギーの臨床* 24(9): 29-51, 2004
 - 13) 谷口正実. アスピリン喘息における点滴静注ステロイド薬の使い方. *アレルギーの臨床* 23(9): 87-89, 2003
 - 14) 谷口正実ほか. アスピリン喘息と炎症性メディエーター. *アレルギーの臨床* 26(7): 45-50, 2006
 - 15) 谷口正実ほか. アスピリン喘息. その病態と治療管理. *看護技術* 10(49): 58-61, 2003

解熱鎮痛薬過敏喘息カード

私はほとんどの解熱鎮痛薬で強い喘息発作が起きます。つきましては以下の点にご留意をお願いします。

氏名 _____ 診察券番号 _____

禁忌薬：酸性解熱鎮痛薬すべて

→ピリン，非ピリンにかかわらず禁忌！

→内服薬，坐薬，貼付薬，塗り薬など剤型を問わず禁忌！

疼痛時は塩基性鎮痛薬(ソランタールなど)やソセゴンで対処を。

発熱時は氷などで冷やすしか方法はありません。

局所麻酔薬で発作がでやすいため，麻酔時は前もってご相談下さい。

喘息発作時は以下の対処をお願いします。

静注用ステロイドの急速静注は危険です。1時間以上かけて点滴投与して下さい。

ただし内服ステロイドは安全に使用できます。抗生物質なども一般の喘息の方と同様に使用可能です。

小発作時：吸入＝生食2ml＋ベネトリン0.5ml。下記点滴も考慮。

中発作時：上記吸入と点滴＝ソリタ T 3(200ml)＋ネオフィリン1A＋リンデロンまたはデカドロン2～6mg

酸素吸入とボスミン使用も考慮

大発作時：酸素吸入とボスミン(ml)皮下注および上記点滴

〒228-8522

国立相模原病院アレルギーセンター

神奈川県相模原市桜台18-1

主治医

Tel: 042-742-8311

Fax: 042-742-5314

図2 アスピリン喘息患者カード