

## 14. アスピリン喘息患者への解熱鎮痛消炎薬の投与

アスピリン喘息 (aspirin induced-asthma : AIA) は、アラキドン酸シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) 阻害作用を持つ解熱鎮痛消炎薬 (NSAIDs) 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気管支喘息のひとつのタイプである。一般にアスピリン喘息と称するが、アスピリンの他に全てのNSAIDsで過敏反応が誘発され、COX-1 阻害作用が強いNSAIDsほど過敏反応は強い。

### 〔臨床像〕

アスピリン喘息は成人喘息の約10%を占める。その半数はNSAIDsに過敏歴を持たず、発症前は安全に使用していたケースも多い。負荷試験をしないと確定診断ができないが、特徴的な臨床像を呈するので、NSAIDs過敏症の存在をある程度まで推測することは可能である (表1)。

表1 アスピリン喘息の臨床像

- ① 成人後に発症し、男女比は2 : 3で女性に多い。特に20歳代後半～50歳代前半に鼻症状が1～数年先行した後に、喘息が発症する例が多い。小児にはまれである。
- ② 慢性通年性喘息で、副腎皮質ステロイドの投与が必要な重症例が多く、ときに致死的である。
- ③ 多くは非アトピー型で、通常のアレルギー学的検査 (IgE抗体、皮内テスト等) は陰性である。アトピー素因を有する例も20～30%存在する。
- ④ 慢性副鼻腔炎 (蓄膿症)、鼻茸 (鼻ポリープ) の合併または手術歴が80%以上に見られる。
- ⑤ 鼻症状は嗅覚低下が最も多く、次いで、鼻閉、鼻汁である。鼻症状は喘息症状と同調し、副腎皮質ステロイドの全身投与が奏効するが、再燃しやすい。
- ⑥ 解熱鎮痛消炎薬による発作の誘発歴があるのは約半数で、残りは潜在例である。
- ⑦ 練り歯磨き、香水の匂い、香辛料が多く含まれる食事、果実などで発作が悪化することがある。

### 〔臨床症状〕

NSAIDsの使用後1～2時間以内に鼻閉、鼻汁が起こり、次いで、咳、喘鳴、呼吸困難が発現し、1～6時間をピークに増悪する。誘発症状が強い時は、顔面紅潮や消化器症状 (下痢、腹痛) も発現するが、皮疹は少ない。発作の多くは激烈で、ときに致死的であるが、多くは半日～1日で回復する。静脈注射の場合はアナフィラキシー様症状を呈して急速に呼吸状態が悪化する。

NSAIDsによる過敏反応は一旦発現したら一生続くが、最近、喘息のコントロールを良好に維持すると、過敏反応が消失する症例があることが報告されている。

### 〔アスピリン喘息の発現機序〕

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-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。どのような機序で過敏症状が発現するかは明らかではない。

アラキドン酸代謝経路には、プロスタグランジン (PG) 合成系とロイコトリエン (LT) 合成系がある (図1)。COX-1阻害により気管支拡張作用を有するPGE<sub>2</sub>の合成が抑制され、マスト細胞が刺激され、各種メディエータ、特にシステインロイコトリエン (CysLTs : LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) の過剰生産となり、気管支収縮、血管収縮、血管透過性亢進、粘液分泌、鼻粘膜腫脹、気道浮腫や気道の好酸球浸潤をきたし、アスピリン喘息が引き起こされると考えられる。

最近の知見として、アスピリン喘息には15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) の過剰生産や、リポキシンA<sub>4</sub> (LXA<sub>4</sub>) の減少など、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。

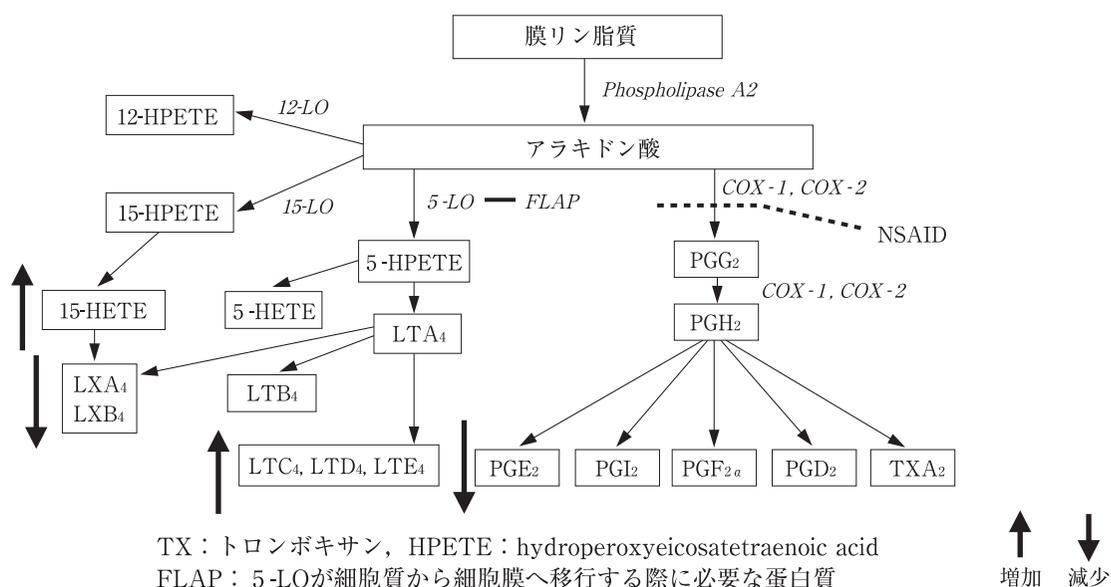


図1 アラキドン酸の主要代謝経路とアスピリン喘息にみられる異常

〔発作誘発物質〕

アスピリン喘息の発作誘発物質には表2のものがあげられる。

表2 アスピリン喘息の発作誘発物質

(医薬品)

1. 解熱鎮痛消炎薬

- ・発作誘発作用が強力なもの  
アスピリン, インドメタシン, ピロキシカム, ジクロフェナクナトリウム, イブプロフェン, ナプロキセン, メフェナム酸, スルピリンなど
- ・発作誘発作用が弱いもの  
アセトアミノフェン (1回 300mg以下), サリチル酸ナトリウム
- ・発作誘発作用が不明なもの  
サリチルアミド, エピリゾール
- ・発作誘発作用がないもの  
チアラミド (添付文書には禁忌の記載あり), エモルファゾン

2. 副腎皮質ステロイド (コハク酸エステル化合物)

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

(食品・医薬品添加物)

- ・発作誘発物質の可能性のあるもの  
タートラジン (食用黄色4号), 安息香酸ナトリウム (防腐剤), パラベン (防腐剤), 亜硫酸塩 (酸化防止剤)
- ・発作誘発物質の疑いがあるもの  
ベンジルアルコール (注射薬の無痛化剤, 食品の香料)  
タール系アゾ色素  
サンセットイエロー (食用黄色5号), アマランス (食用赤色2号), ニューコクシン (食用赤色102号)

(その他)

- ・自然界のサリチル酸化合物  
イチゴ, トマト, キュウリ, 柑橘類, ブドウ, 香辛料など
- ・環境内の化学物質  
香料 (ペパーミント, メントールなど), 化粧品, 防虫剤, 防カビ剤, 強い香料の石鹸・シャンプー, 練り歯磨き

NSAIDsによる症状発現時間や強さは、患者のNSAIDsに対する過敏反応の程度、薬物のCOX-1阻害作用の強さ、体内動態の特性、投与ルート、投与量、投与速度等によって決まる。COX-1阻害作用が強いものほど症状は重く、また吸収が早いほど急激な過敏反応を生じる。発作は少量（常用量の1/40～1/5）で誘発され、一般に急激かつ重篤だが、原因薬物の体内からの消失と共に終息するため、合併症を起こさない限り比較的早期に回復する。しかし、症状が軽微であっても、NSAIDsを投与後5～6時間は嚴重に経過を観察する。長時間作用型は発作が遅延化する。投与ルートでは、注射薬・坐薬>内服薬>貼付薬・塗り薬の順で発現が早く、症状も強いが、貼付薬や塗り薬は症状発現が遅く、因果関係がわかりにくい。点眼薬で起こることもある。

また、アスピリン喘息患者は嗅覚障害が強く、揮発性の刺激物質に対する防御機能が低下しているため、化粧品や殺虫剤で発作が誘発されることも多く、注意が必要である。

## 〔アスピリン喘息患者の対応〕

### （治療方法）

#### （1）急性期（NSAIDsによる発作誘発時）

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、下記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、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、副腎皮質ステロイドの急速静注は禁忌。また副腎皮質ステロイドのコハク酸エステル化合物（ソル・コーテフ<sup>TM</sup>、サクシゾン<sup>TM</sup>、水溶性プレドニン<sup>TM</sup>、ソル・メドロール<sup>TM</sup>）は禁忌であり、リン酸エステル化合物（デカドロン<sup>TM</sup>、リンデロン<sup>TM</sup>、ハイドロコト<sup>TM</sup>等）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（ザフィルルカスト、プラナルカスト、モンテルカスト）を可能ならば内服。

#### （2）慢性期（長期管理）

- ① 通常の慢性喘息と同様、副腎皮質ステロイドの吸入薬が基本となる。
- ② 他のタイプの喘息と比べて、本症に比較的有效性が高い薬剤を投与。
  - ・抗ロイコトリエン薬（ザフィルルカスト、プラナルカスト、モンテルカスト）
 

アスピリン喘息の病態として、システイニルロイコトリエンの関与が考えられており、発作寛解期でも尿中LTE<sub>4</sub>の排泄が多いことが確認されている。
  - ・クロモグリク酸ナトリウム（インターール<sup>TM</sup>）の吸入
 

アスピリン喘息に対してのみ急性気管支拡張効果を示す。また難治性咳嗽にも有効。
- ③ 鼻茸や副鼻腔炎の治療（内視鏡下手術、副腎皮質ステロイドの点鼻）は喘息症状も安定化させる。
- ④ NSAIDsが不注意や誤って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。

#### （発熱、疼痛時の対応）

アスピリン喘息患者には原則としてNSAIDsは投与しない。発熱時には原疾患の治療、氷冷などで対応し、感冒等による喘息の悪化を予防するために副腎皮質ステロイドの吸入薬の維持量を増加する。

使用可能な薬剤として表3のものがある。

表3 アスピリン喘息患者に使用可能な薬剤

目的	医薬品名	備考
解熱・鎮痛	アセトアミノフェン	比較的安全に使用できるが、1回300mg以下で使用。 1回500mg以上で肺機能が低下しやすく、発作を誘発しやすい。
	PL <sup>TM</sup> 顆粒	アセトアミノフェン，サリチルアミドを含有。 添付文書では禁忌だが，喘息発作を起こすことなく使用できるとする報告がある。
	葛根湯	適応：頭痛，発熱，悪寒等
解熱	副腎皮質ステロイド	喘息発作を併発している時には解熱を兼ねて使用。 注射薬を使用する時はリン酸エステル化合物を用い，コハク酸エステル化合物や添加物のパラベン類を含有する製剤は避ける。 急速静注は避け，点滴静注で緩徐に投与。
	地竜	適応：感冒時の解熱（一般用医薬品）
鎮痛	モルヒネ ペンタゾシン	強力な鎮痛作用が必要な時。
	NSAIDs ・選択的COX-2阻害薬 セレコキシブ ・COX-2選択性が高い エトドラク メロキシカム	適応：消炎・鎮痛（解熱の適応はない）。 添付文書では禁忌だが，選択的COX-2阻害薬は，安定期のアスピリン喘息患者には使用可能である。ただし，重症不安定な患者でセレコキシブが喘息発作を誘発した報告があり，注意を要する。 使用時には患者に十分な説明を行い，1錠を内服させてから2時間程度は観察するなど，慎重に投与する。
	塩基性NSAIDs チアラミド エモルファゾン	適応：消炎・鎮痛（解熱の適応はない）。 発作誘発の危険性は低いので，比較的安全に使用できるが，重症不安定な患者で悪化の報告がある。 鎮痛効果は弱い。 チアラミドは添付文書では禁忌。
	キョーリンAP <sub>2</sub> <sup>TM</sup>	適応：腰痛，神経痛，頭痛，月経痛，咽頭痛，耳痛，歯痛，術後疼痛 シメトリド，カフェインを含有。
	立効散	適応：抜歯後の疼痛，歯痛

## 〔文献〕

- 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル-非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作，2006年11月。  
 榊原博樹ら：臨床と研究 83 (11)：1671, 2006, 診断と治療 93 (11)：111, 2007。  
 磯谷澄都ら：臨床と研究 80 (11)：2026, 2003。  
 佐々木文彦ら：医学のあゆみ 210 (10)：827, 2004。  
 谷口正実ら：治療学 41 (12)：1285, 2007. 日本薬剤師会雑誌 60 (1)：85, 2008, 診断と治療 92 (8)：1391, 2004,  
 最新医学 58 (2)：257, 2003。  
 小林貴子ら：治療学 40 (3)：278, 2006。  
 泉 孝英編：最新医学 別冊 新しい診断と治療のABC 2・喘息呼吸器 2, 最新医学社, 2001。