

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

(アスピリン喘息、解熱鎮痛薬喘息、アスピリン不耐喘息、
鎮痛剤喘息症候群)

平成18年11月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○社団法人日本呼吸器学会マニュアル作成委員会

石坂 彰敏	慶應義塾大学医学部呼吸器内科教授
金澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一講座教授
河野 修興	広島大学大学院分子内科学教授
酒井 文和	東京都立駒込病院放射線診療科医長
榊原 博樹	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科・アレルギー科教授
谷口 正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター共同研究部長
巽 浩一郎	千葉大学医学部呼吸器内科助教授
土橋 邦生	群馬大学医学部保健学科基礎理学療法学講座教授
貫和 敏博	東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野教授
橋本 修	日本大学医学部呼吸器内科講師
福田 悠	日本医科大学解析人体病理学主任教授
本田 孝行	信州大学医学部病態解析診断学講座助教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部室長
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室助教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座助教授
小川 雅史	大阪市立大学医学部附属病院薬剤部副部長
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院薬剤部長
笠原 英城	日本橋ファーマ(株)柳屋ビル薬局
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学病院院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫 慶應義塾大学医学部長
市川 高義 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会運営幹事
犬伏 由利子 消費科学連合会副会長
岩田 誠 東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長
上田 志朗 千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原 忠 共立薬科大学薬学部生化学講座教授
栗山 喬之 千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
木下 勝之 社団法人日本医師会常任理事
戸田 剛太郎 財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
山地 正克 財団法人日本医薬情報センター理事
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※ 松本 和則 国際医療福祉大学教授
森田 寛 お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作

英語名 : Asthmatic attack due to NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)

同義語 : アスピリン喘息、解熱鎮痛薬喘息、アスピリン不耐喘息、NSAIDs 過敏喘息、鎮痛剤喘息症候群

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

^{ぜんそく}「喘息発作」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。アスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）あるいは解熱^{こうえんしょうやく}鎮痛薬^{ちんつうやく}でみられ、また総合感冒薬（かぜ薬）のような市販の医薬品などでもみられることがあるので、何らかのお薬を服用していて、次のような症状が見られた場合には、医師に連絡して、すみやかに受診してください。

「息をするときゼーゼー、ヒューヒュー鳴る」、「息苦しい」

受診する際には服用した医薬品をお持ちください。なお、喘息の治療中で、あらかじめ、吸入や緊急時の医薬品の服用など、指示された処置がある方は、まずそれをおこなってください。

1. NSAIDsによる喘息発作とは？

アスピリンに代表される非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）あるいは解熱鎮痛薬によって、発作が引き起こされる喘息です。アスピリン喘息とも呼ばれます。しかし、アスピリンだけでなく、ピリン系、非ピリン系に関わらずほとんどの解熱鎮痛薬が原因となります。医療機関で処方される非ステロイド性抗炎症薬だけでなく、市販のかぜ薬や解熱鎮痛薬の多くにアスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬が含まれています。また、ほとんどの痛み止めの坐薬、塗り薬、貼り薬などにも非ステロイド性抗炎症薬が含まれています。

症状は特徴的であり、典型的な発作では、原因となる医薬品を服用して短時間で、鼻水・鼻づまりが起こり、次に咳、喘鳴（ゼーゼーやヒューヒュー）、呼吸困難が出現し、徐々にあるいは急速に悪化します。意識がなくなったり、窒息したりする危険性もあり、時に顔面の紅潮や吐気、腹痛、下痢などを伴います。軽症例で半日程度、重症例で24時間以上続くこともあります。合併症を起こさない限り、原因となった医薬品が体内から消失すれば症状はなくなります。

注) のみ薬だけでなく、坐薬や外用薬で症状が現れることもあります。症状の発現までに時間がかかり、医薬品と症状の因果関係が分かりにくいこともあります。

また、アスピリン喘息のうち、その約半数は患者本人も担当医も非ステロイド性抗炎症薬が原因であることに気づいていないと言われています。アスピリン喘息には特徴があり、以下のような方はア

スピリン喘息の可能性が高いとされています。

- ・ 成人になってから喘息を発症した方
- ・ 女性（男女比4：6程度でやや女性に多い）
- ・ 通年性の鼻炎症状（鼻水、鼻づまり）のある方
- ・ 慢性副鼻腔炎（蓄膿症）や鼻茸（鼻ポリープ）を合併している、またはその手術を受けたことのある方
- ・ 嗅覚異常、無嗅覚症（臭いを感じない）の合併のある方
- ・ アレルギー検査の結果が陰性（非アトピー型）の方
- ・ 季節に関係なく喘息発作が起こる方
- ・ 著明な末梢血好酸球増多（一部の血球の増加）がみられる場合

2. 早期発見と早期対応のポイント

「息をするときゼーゼー、ヒューヒュー鳴る」、「息苦しい」などの症状に気づいた場合で、医薬品を服用している場合には、医師に連絡して、すみやかに受診（可能な限り救急外来）してください。受診する際には服用した医薬品をお持ちください。なお、喘息の治療中で、あらかじめ、吸入や緊急時の医薬品の服用など、指示された処置がある方は、まずそれをおこなってください。

喘息と診断されたら、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）^{かびんしょう}過敏症を合併していないか、主治医に検討を依頼して下さい。アスピリン喘息の可能性がある場合は、非ステロイド性抗炎症薬の服用を避けてください。その他にも避けるべき医薬品などがありますので、医師の指導を受けてください。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

(参考)

専門病院においては、他の医療機関向けの紹介状や「アスピリン喘息カード」のようなものを作成しているところもあります。医療機関を受診したり、薬局で医薬品を購入したりする時、これらを活用するなど、自分が「アスピリン喘息（疑い）」であることを医師又は薬剤師に伝えてください。



B. 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ニル・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。

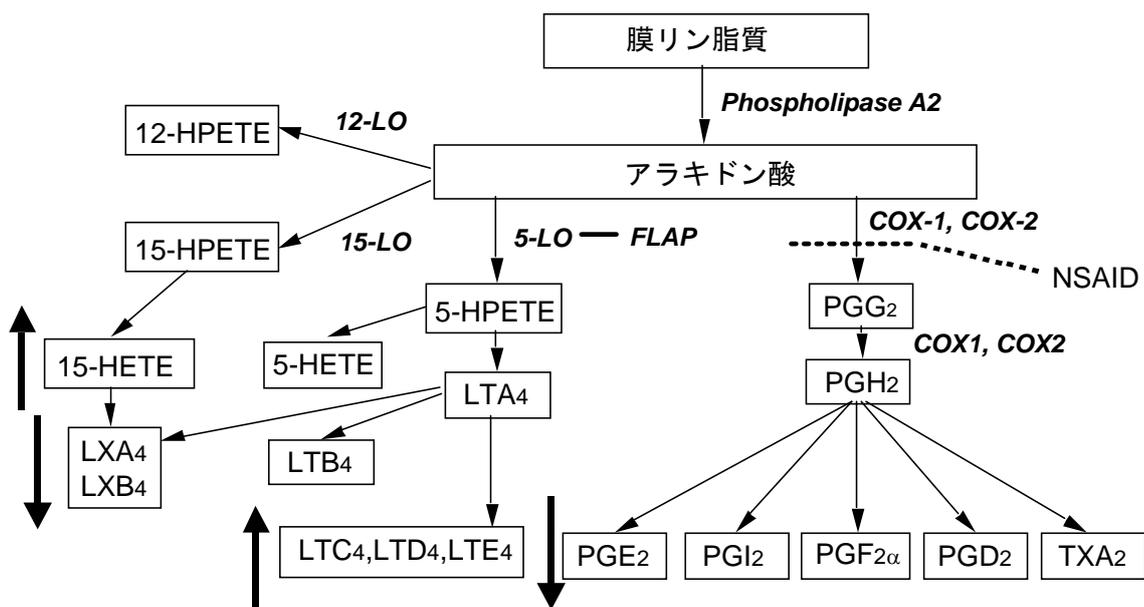


図1 アラキドン酸の主要代謝経路とアスピリン喘息にみられる異常

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）。

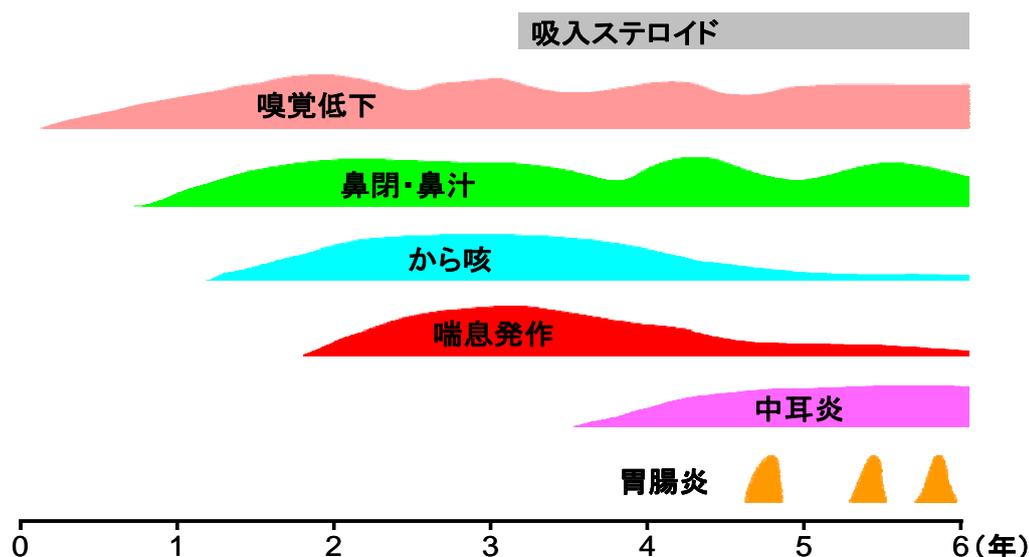


図2 典型的なアスピリン喘息の臨床経過(37歳, 女性例)

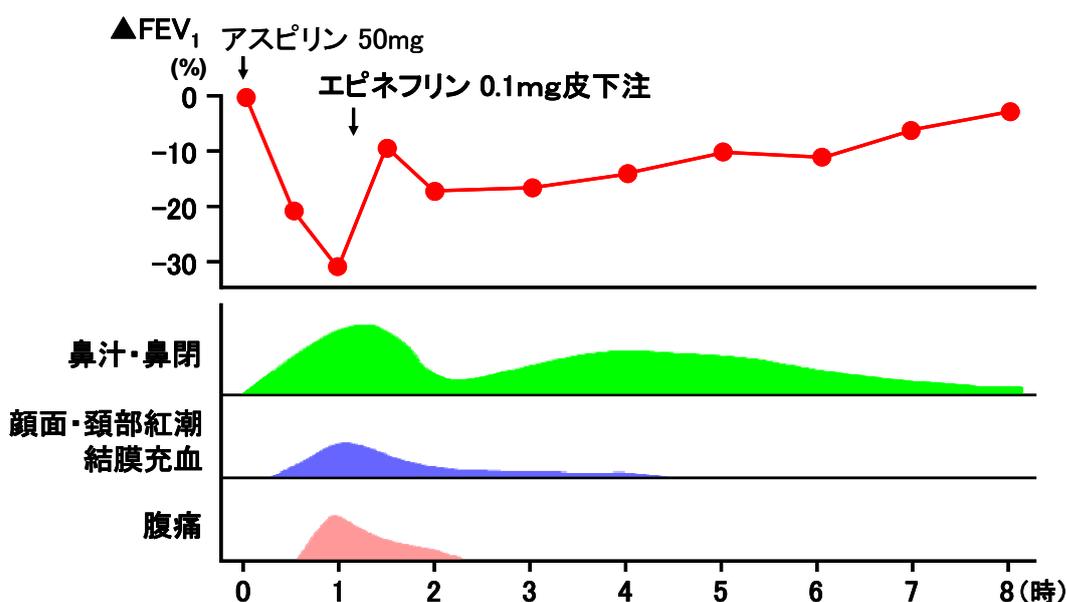


図3 アスピリン内服後の症状・所見の典型的な時間経過

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。

8. 引用文献・参考資料

○引用文献

- 1) 榊原博樹, 末次 勸 : アスピリン喘息 呼吸 12: 990-1001 (1993)
- 2) Cowburn AS, Sladek K, Soja J, et al. : Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest.* 101: 834-846 (1998)
- 3) Kowalski ML, Ptasińska A, Bienkiewicz B, et al. : Differential effects of aspirin and misoprostol on 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation by leukocytes from aspirin-sensitive asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 112: 505-512 (2003)
- 4) Sanak M, Levy BD, Clish CB, et al. : Aspirin-tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 16: 44-49 (2000)
- 5) 榊原博樹, 末次 勸 : 気管支喘息の病型分類とアスピリン喘息 日本胸疾会誌 33 (第35回総会記録) : 106-115 (1995)
- 6) 榊原博樹 : 喘息の特殊病態-アスピリン喘息- 日本内科学会雑誌 85: 227-233 (1996)
- 7) Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. : Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 64: 500-506 (1979)
- 8) Stevenson DD, Simon RA. : Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 108: 47-5 (2001)
- 9) Gylfors P, Bochenek G, Overholt J, et al. : Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol.* 111: 1116-1121 (2003)
- 10) 鈴木真砂 アスピリン喘息の背景因子に関する臨床的研究-特に鼻疾患を中心として- 藤田学園医学会誌 学位論文集 8: 149-185 (1989)
- 12) Taniguchi M, Sato A, Hayakawa H, et al. : Aspirin-induced asthmatics show cross-sensitivity to steroid succinate esters. *Am Rev Respir Dis.* 143: A30 (1991)
- 13) Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, et al. : Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 165: 9-14 (2002)
- 14) Nakazawa T, Dobashi K. : Current asthma deaths among adults in Japan. *Allergology International.* 53: 205-209 (2004)
- 15) 浅本 仁, 川上 明, 佐藤 晋, 佐々木義行 : 非ステロイド系抗炎症薬による致死的喘息発作症例の臨床的検討 アレルギー 48: 1230-1237 (1999)

○参考資料

- 1) 日本病院薬剤会 編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集（第1集） 薬事時報社
136-138 (1997)
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告のあった医薬品（原則として上位10位）を列記したもの。

注)「件数」とは、症例数ではなく、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 9.1に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成16年度 (平成17年7月集計)	喘息	ジクロフェナクナトリウム	4
		ロキソプロフェンナトリウム	2
		アスピリン	2
		ケトプロフェン	1
		その他	104
		合計	113
	鎮痛剤喘息症候群	ロキソプロフェンナトリウム	1
		ケトプロフェン	1
		ジクロフェナクナトリウム	1
		フルルビプロフェン	1
合計		4	
平成17年度 (平成18年10月集計)	喘息	ロキソプロフェンナトリウム	4
		ケトプロフェン	3
		ジクロフェナクナトリウム	1
		総合感冒薬（一般用）	2
		その他	72
		合計	82
	鎮痛剤喘息症候群	ジクロフェナクナトリウム	3
		ロキソプロフェンナトリウム	1
		ケトプロフェン	1
		プラノプロフェン	1
合計		6	

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 9.1 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づき副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
【喘息】 ○PT：基本語 (Preferred Term) 喘息	Asthma
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) アトピー性喘息 アトピー性喘息発作 アレルギー性喘息 外因性喘息 咳喘息 寒冷誘発性喘息 気管支炎様喘息 気管支喘息 内因性喘息 慢性閉塞性喘息 (閉塞性肺疾患を伴う) 慢性喘息 薬物誘発性喘息 喘息 喘息、詳細不明 喘息NOS	Atopic asthma Athematic attack atopic Allergic asthma Extrinsic asthma Cough variant asthma Cold induced asthma Bronchitic asthma Asthma bronchial Intrinsic asthma Chronic obstructive asthma (with obstructive pulmonary disease) Asthma chronic Drug-induced asthma Asthma Asthma, unspecified Asthma NOS

喘息性 喘息性気管支炎 喘息増悪 喘息発作 喘息発作誘発 喘息様状態	Asthmatic Bronchitis asthmatic Asthma aggravated Asthmatic attack Asthmatic attack induced Asthma-like condition
【鎮痛剤喘息症候群】 ○PT：基本語 (Preferred Term) 鎮痛剤喘息症候群	Analgesic asthma syndrome
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) アスピリン感受性喘息 アスピリン喘息 ウィダール症候群 サムター症候群 鎮痛剤喘息症候群	Asthma aspirin-sensitive Aspirin asthma Widal syndrome Samter's syndrome Analgesic asthma syndrome

参考3

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「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：NSAID）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＋メプチン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1A＋リンデロンあるいはデカドロン2～6mg

エビネフリン 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「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。
- 疼痛時は塩基性鎮痛薬（例えば、ソランタール、ペントイル）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1A+リンデロンあるいはデカドロン2～6mg
エピネフリン 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：	