

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、
NSAIDs 過敏喘息)

平成18年11月
(令和4年2月改定)

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、一般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。

一般社団法人日本呼吸器学会マニュアル作成委員会

委員長

花岡 正幸 信州大学学術研究院医学系医学部内科学第一教室 教授

副委員長

須田 隆文 浜松医科大学内科学第二講座 教授

委員 50音順

近藤 康博 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科部長

坂尾誠一郎 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科 准教授

上甲 剛 独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院
放射線科 部長

田坂 定智 弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座

谷口 正実 湘南鎌倉総合病院 臨床研究センター長

津島 健司 国際医療福祉大学成田病院呼吸器内科 教授

富岡 洋海 神戸市立医療センター西市民病院
副院長兼呼吸器内科部長

西村 善博 神戸大学医学部附属病院呼吸器内科 教授

服部 登 広島大学大学院分子内科学 教授

坂東 政司 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授

守尾 嘉晃 国立病院機構東京病院呼吸器内科センター部長

(敬称略)

一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役

新井 さやか 千葉大学医学部附属病院薬剤部

飯久保 尚 東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐

小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一	大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター教授
若林 進	杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
五十嵐 隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子	一般財団法人消費科学センター理事
薄井 紀子	東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠	自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
川名 三知代	公益社団法人日本薬剤師会理事
木村 健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守 国斗	公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩 義之	財務省診療所健康管理医 / 横浜市大名誉教授
齋藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
多賀谷 悦子	東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野 教授・基幹分野長
滝川 一	帝京大学医療技術学部学部長
西谷 敏彦	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
森田 寛	お茶の水女子大学名誉教授 / 堀野医院副院長

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、

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

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。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作

英語名：

ごく最近国際タスクフォースで提唱されている名称：NSAIDs-exacerbated respiratory disease (N-ERD),¹⁾

最近の10年間でよく用いられてきた名称：Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD),¹⁾

過去数十年にわたって用いられていた歴史的名称で今では用いられない：Aspirin-intolerant asthma, Aspirin-induced asthma(AIA)^{2,3)}

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

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^{げねつちんつうやく}解熱鎮痛薬でみられ、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」
「鼻や喉が詰まって苦しい」

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（NSAIDs）によって、喘息発作や鼻づまりが急激に悪化する喘息のタイプです。N-ERD、AERD、アスピリン喘息、解熱鎮痛薬過敏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（多くは1時間以内）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

りますが、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)のみ薬や坐薬だけでなく、外用薬(塗り薬や貼り薬、一部の点眼薬)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、解熱鎮痛薬喘息のうち、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。解熱鎮痛薬喘息には特徴があり、以下のような方は解熱鎮痛薬喘息の可能性が高いとされています。

- ・ 思春期以降、特に成人になってから喘息を発症した方
- ・ 女性(男女比1:2程度で女性に多い)
- ・ 通年性の鼻炎症状(鼻水、鼻づまり)のある方
- ・ 慢性副鼻腔炎(好酸球性副鼻腔炎)(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

新たな医薬品を使用した際に、「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。解熱鎮痛薬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。

（参考）

専門病院においては、他の医療機関向けの紹介状や「解熱鎮痛薬^{ぜんそく}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「解熱鎮痛薬^{ぜんそく}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。



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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html

電話：0120 - 149 - 931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

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¹⁻⁵⁾。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¹⁻³⁾。古くはアスピリン喘息（AIA）と称されてきたが^{2,3)}、近年は国際的に aspirin-exacerbated respiratory disease（以下、AERD）と呼ばれることが多い^{1,4)}。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^{1,4)}。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¹⁻⁴⁾。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 E₂（PGE₂）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¹⁻⁴⁾。

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）= LTC₄，LTD₄，LTE₄）が重要な役割を演じている²⁾。さらに近年では、マスト細胞の活性化とそれに伴う PGD₂ 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）⁴⁻⁶⁾。

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^{1,4-7)}、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¹⁾。

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²⁻⁸⁾。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⁹⁾、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¹⁰⁾。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^{3,4,6)}。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¹¹⁾。重症喘息が半数以上を占め¹¹⁾、持続的に閉塞性の呼吸機能低下を来しやすい¹²⁾。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¹³⁾、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^{14,15)}。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）時に胸痛や瘙痒、蕁麻疹なども認める¹⁻³⁾。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³⁾。

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）^{3,4)}。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¹⁶⁾や好酸球性腸炎症状を約30%に、異型狭心症様胸痛¹⁷⁾を10-20%に認める^{1-4,16)}。

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¹⁸⁾。問診では以下の3点を確認する。「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。「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。「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^{1-4,18)}、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^{3,18)}。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)³⁾。

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¹⁹⁾、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²⁾、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^{1,2)}。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。

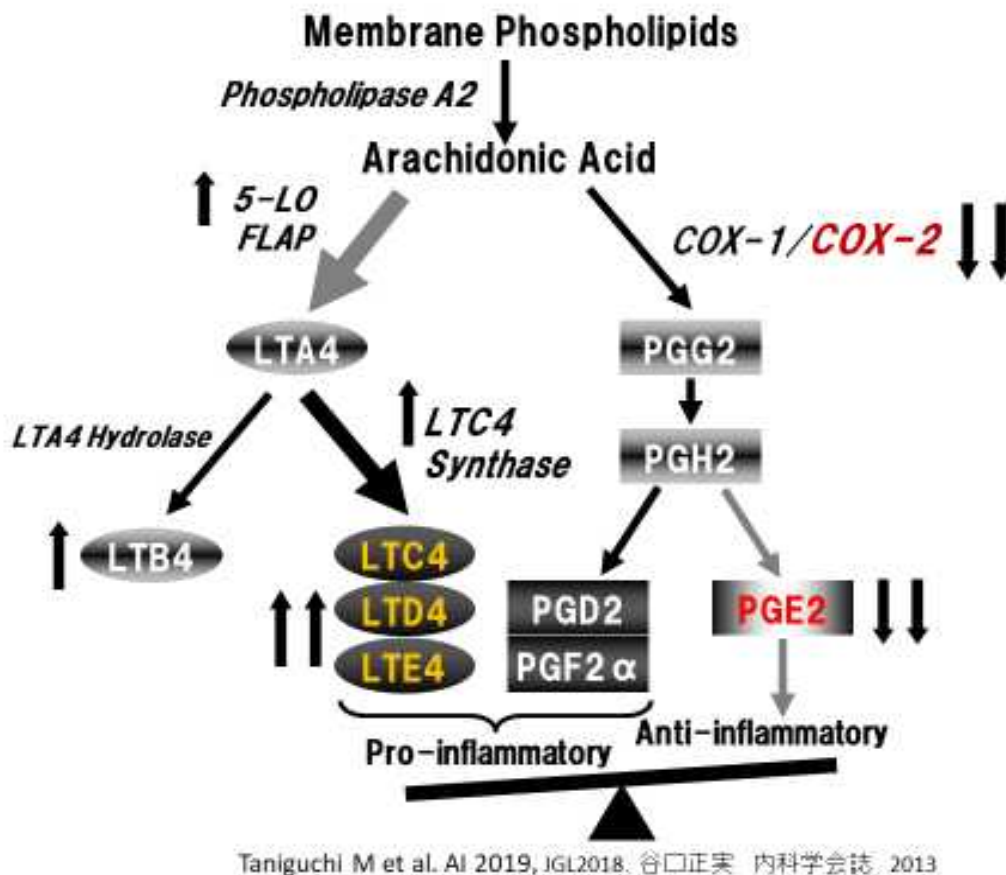


図 1

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²⁰⁻²⁵⁾。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^{26,27)}、マスト細胞活性化をまねくと考えられているが^{28,29)}、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^{24,30-32)}。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³³⁾。さらに、アスピリン誘発時には、尿中 LTE4 は数十倍に増加し^{24,34)}、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³⁴⁾。CysLT と PGD2 の産生にはマスト細胞 > 好酸球が関与し²⁸⁻³⁰⁾、産生臓器として鼻茸の関与が、証明されている^{4,24)}。

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^{30,35)}。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³⁶⁾。

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^{3,4)}

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):209-2018, 2012

(2) 喘息患者に NSAIDs を投与する際の注意と問題点

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³⁷⁾。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^{1,4)}。

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、同様に対応するほうが確実に安全である。

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 に準じて対処する。

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

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^{3,4,38)}（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^{3,38)}。

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。

まず SpO₂ 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。

その後、末梢静脈路を確保する。

重症発作の場合は、救命救急施設へ搬送する。

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。

副腎皮質ステロイド+アミノフィリンは通常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、通常喘息発作同様に、気管支拡張薬の吸入も併用する。

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)。

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。

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

坐薬や注射薬は急激な発作をまねきやすい。

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。

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（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

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。

吸収の早いNSAIDsほど急激な過敏症状をもたらす。

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。

小児喘息患者：まれ
思春期発症の喘息患者：少ない
成人発症の喘息患者：約 10%
重症成人喘息患者：30%以上
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。

COX-1 阻害作用をもつ NSAIDs 投与後に喘息発作が生じる。

鼻症状（鼻閉、鼻汁）悪化を伴う。

中発作以上の喘息発作である。

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¹⁸⁾。

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^{1,2,18)}。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 、 、 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 、 を行った後に専門施設に転送する。

十分な酸素化

アドレナリンの早期および繰り返しの投与

(筋肉内注射)

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^{3,38)}。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。

抗ヒスタミン薬の点滴投与

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）

通常の慢性喘息と同様、吸入ステロイド薬 + 長時間作用性 2 刺激薬（long-acting β_2 -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。

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³⁹⁾。

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⁴⁰⁾、NSAIDs 過敏性も消退させることが RCT で判明している⁴¹⁾。

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⁴²⁾。

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。

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 2 刺激薬（long-acting β_2 -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 100 mg 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）。

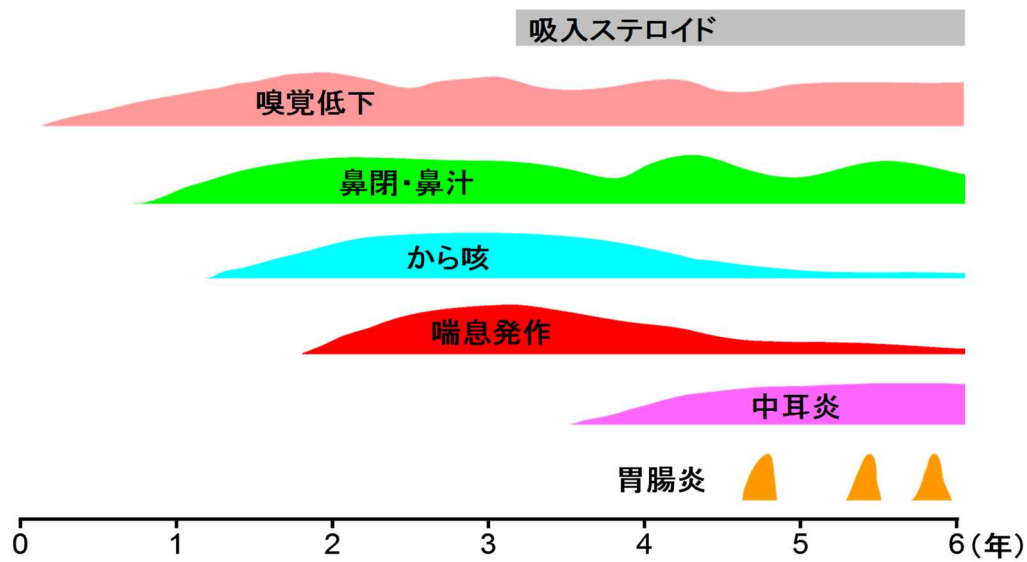


図2 典型的なアスピリン喘息の臨床経過(37歳, 女性例)

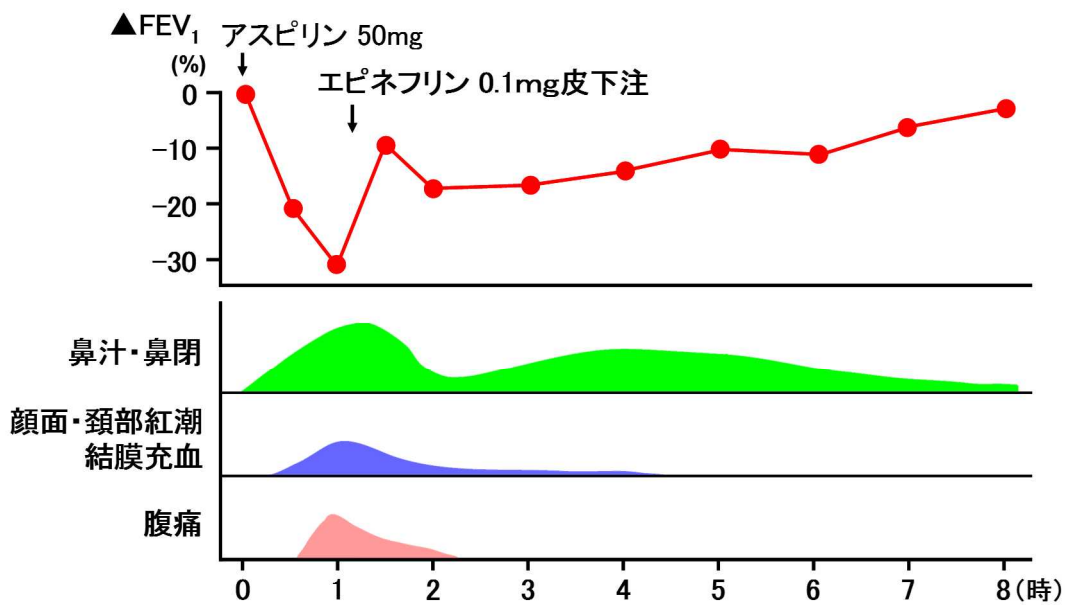


図3 アスピリン内服後の症状・所見の典型的な時間経過

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いても、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）

医療機関への説明文書（専門病院における具体的事例）

診療を担当される方々へ - 主治医からのお願い -
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）の診断を受けています。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：	

8 . 引用文献・参考資料

参考文献

- 1: Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):28-39.
- 2: Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 May;111(5):913-21;
- 3: 谷口正実. 喘息の亜型・特殊型・併存症 アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) . 日内会誌. 2013 ; 102 : 1426-32.
- 4: Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergol Int*. 2019 Jul;68(3):289-295.
- 5: Laidlaw TM, Cahill KN. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 ; 5 : 537-45.
- 6: Asano K, Ueki S, Tamari M, et al. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy*. 2020 Oct 11. doi: 10.1111/all.14620. Epub ahead of print. PMID: 33040364.
- 7: Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy*. 2015 ; 70 : 828-35.
- 8: 福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博, 他. 本邦における病院通院成人喘息患者の実態調査 国立病院機構ネットワーク共同研究. *アレルギー*. 2010 ; 59 : 37-46.
- 9: Fukutomi Y, Taniguchi M, Watanabe J, et al. Time trend in the prevalence of adult asthma in Japan: findings from population-based surveys in Fujieda City in 1985, 1999, and 2006. *Allergol Int*. 2011;60(4):443-8.
- 10: Sekiya K, Nakatani E, Fukutomi Y, et al. Severe or life-threatening asthma exacerbation: patient heterogeneity identified by cluster analysis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(8):1043-55.
- 11: Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J*. 2000 ; 16 : 432-6.
- 12: Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 ; 116 : 970-5.
- 13: Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, et al. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. *Clin Exp Allergy*. 2012 ; 42 : 738-46.
- 14: Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 ; 133 : 1549-56.
- 15: Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 ; 119 : 405-13.
- 16: Cahill KN, Bensek JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D : a dominant

- mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jan;135(1):245-52. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.031. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25218285; PMCID: PMC4289104.
- 17: Shah NH, Schneider TR, DeFaria Yeh D, et al. Eosinophilia-Associated Coronary Artery Vasospasm in Patients with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:1215-9.
- 18: 谷口正実. アレルギー実践講座 気道過敏性検査とアスピリン負荷試験の実際. *アレルギー*. 2009 ; 58 : 87-96.
- 19: Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, et al. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1995 ;96:480-5.
- 20: Pérez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004 Mar;133(3):255-60. doi:10.1159/000076832. Epub 2004 Feb 17. PMID: 14976394.
- 21: Machado-Carvalho L, Martín M, Torres R, Gabasa M, Alobid I, Mullol J, Pujols L, Roca-Ferrer J, Picado C. Low E-prostanoid 2 receptor levels and deficient induction of the IL-1 /IL-1 type I receptor/COX-2 pathway: Vicious circle in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jan;137(1):99-107.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.028. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26560040.
- 22: Sanak M, Gielicz A, Bochenek G, Kaszuba M, Nizankowska-Mogilnicka E, Szczeklik A. Targeted eicosanoid lipidomics of exhaled breath condensate provide a distinct pattern in the aspirin-intolerant asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 May;127(5):1141-7.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1108. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21315430.
- 23: Mastalerz L, Celejewska-Wójcik N, Wójcik K, Gielicz A, Januszek R, Cholewa A, Stręk P, Sanak M. Induced sputum eicosanoids during aspirin bronchial challenge of asthmatic patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy.* 2014 Nov;69(11):1550-9. doi: 10.1111/all.12512. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25123806.
- 24: Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K. Aspirin-intolerant asthma (AIA) assessment using the urinary biomarkers, leukotriene E4 (LTE4) and prostaglandin D2 (PGD2) metabolites. *Allergol Int.* 2012 Sep;61(3):393-403. doi: 10.2332/allergolint.11-RA-0403. Epub 2012 May 25. PMID: 22627848.
- 25: Woessner KM. Update on Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 Jan;17(1):2. doi: 10.1007/s11882-017-0673-6. PMID: 28097500.
- 26: Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, Miyazawa T, Akiyama K, Taniguchi M. Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A(4) are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma. *Clin Exp Allergy.* 2011 Dec;41(12):1711-8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03839.x.

Epub 2011 Aug 22. PMID: 22093074.

27: Celik GE, Erkekol FO, Misirligil Z, Melli M. Lipoxin A4 levels in asthma: relation with disease severity and aspirin sensitivity. *Clin Exp Allergy*. 2007

Oct;37(10):1494-501. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02806.x. PMID: 17883729.

28: Mita H, Endoh S, Kudoh M, Kawagishi Y, Kobayashi M, Taniguchi M, Akiyama K. Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy*. 2001 Nov;56(11):1061-7. doi:

10.1111/j.1398-9995.2001.00913.x. PMID: 11703219.

29: Boyce JA. Aspirin sensitivity: Lessons in the regulation (and dysregulation) of mast cell function. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Oct;144(4):875-881. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.022. PMID: 31587797.

30: Cahill KN, Cui J, Kothari P, Murphy K, Raby BA, Singer J, Israel E, Boyce JA, Laidlaw TM. Unique Effect of Aspirin Therapy on Biomarkers in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. A Prospective Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Sep 15;200(6):704-711. doi: 10.1164/rccm.201809-1755OC. PMID: 30978291; PMCID: PMC6775876.

31: Kumlin M, Dahlén B, Björck T, Zetterström O, Granström E, Dahlén SE. Urinary excretion of leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D4, and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jul;146(1):96-103. doi: 10.1164/ajrccm/146.1.96. PMID: 1320824.

32: Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Kawagishi Y, Ishii T, Higashi A, Osame M, Akiyama K. Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E4 excretion (hyperleukotrienuria): Involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Feb;113(2):277-83. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.068. PMID: 14767442.

33: Bochenek G, Stachura T, Szafraniec K, Plutecka H, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Sladek K. Diagnostic Accuracy of Urinary LTE4 Measurement to Predict Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Mar-Apr;6(2):528-535. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.001. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28888846.

34: Higashi N, Mita H, Ono E, Fukutomi Y, Yamaguchi H, Kajiwara K, Tanimoto H, Sekiya K, Akiyama K, Taniguchi M. Profile of eicosanoid generation in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis assessed by new biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 May;125(5):1084-1091.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.977. Epub 2010 Mar 20. PMID: 20304469.

35: Stevens WW, Staudacher AG, Hulse KE, Carter RG, Winter DR, Kato A, Suh L, Norton JE, Huang JH, Peters AT, Grammer LC, Price CPE, Conley DB, Shintani-Smith

- S, Tan BK, Welch KC, Kern RC, Schleimer RP. Activation of the 15-lipoxygenase pathway in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 May 1;S0091-6749(20)30627-8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.031. Epub ahead of print. PMID: 32371071.
- 36: White AA, Doherty TA. Role of group 2 innate lymphocytes in aspirin-exacerbated respiratory disease pathogenesis. *Am J Rhinol Allergy*. 2018 Jan 1;32(1):7-11. doi: 10.2500/ajra.2018.32.4498. PMID: 29336282; PMCID: PMC5780331.
- 37: Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. : Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 64: 500-506 (1979)
- 38: 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
- 39: 妹川史朗, 佐藤篤彦, 谷口正実, 他. クロモグリク酸ナトリウムは発作寛解期のアスピリン喘息患者に対して急性気管支拡張効果を有する. *アレルギー*. 1992 ; 41 : 1515-20.
- 40: Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E, et al. Omalizumab reduces cysteinylleukotriene and 9 ,11 - prostaglandin F2 overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 May;137(5):1585-1587.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.034. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26559322.
- 41: Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, et al. Omalizumab for Aspirin Hypersensitivity and Leukotriene Overproduction in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 ;201:1488-98.
- 42: Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A, Chao J, Mannent LP. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Sep-Oct;7(7):2462-2465.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.044. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30954643.

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 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したものを。
- 注)「件数」とは、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) 医薬品医療機器等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. 24.0 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
2018年度 (2021年4月集計)	喘息	ケトプロフェン	1
		ジクロフェナクナトリウム	1
		その他	101
		合計	103
	アスピリン増悪呼吸器疾患	ロキソプロフェンナトリウム水和物	4
		解熱鎮痛消炎剤（一般薬）	2
		アスピリン	1
エスフルルビプロフェン・ハッカ油		1	
フルルビプロフェン		1	
その他	4		
合計	13		
2019年度 (2021年4月集計)	喘息	ロキソプロフェンナトリウム水和物	3
		エスフルルビプロフェン・ハッカ油	2
		アスピリン	1
		ケトプロフェン	1
		ジクロフェナクナトリウム	1
		その他	121
		合計	129

	アスピリン増悪呼吸器疾患	解熱鎮痛消炎剤（一般薬）	5
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	2
		エスフルルビプロフェン・ハッカ油	1
		ジクロフェナクナトリウム	1
		フルルビプロフェン アキセチル	1
		合計	10

非ステロイド性抗炎症薬以外の薬品はその他として集計した

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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.24.0 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、薬機法に基づく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 寒冷誘発性喘息 気管支炎様喘息 気管支喘息 内因性喘息 慢性喘息 薬物誘発性喘息 喘息、詳細不明 喘息 NOS	Atopic asthma Athematic attack atopic Allergic asthma Extrinsic asthma Cold induced asthma Bronchitic asthma Asthma bronchial Intrinsic asthma Asthma chronic Drug-induced asthma Asthma, unspecified Asthma NOS
喘息性 喘息性気管支炎 喘息様気管支炎 喘息増悪 喘息発作 喘息発作誘発 喘息様状態 好中球性喘息 好酸球性喘息 顆粒球増加を伴わない喘息 感染誘発性喘息 夜間性喘息 季節性喘息	Asthmatic Bronchitis asthmatic Asthmatoïd bronchitis Asthma aggravated Asthmatic attack Asthmatic attack induced Asthma-like condition Neutrophilic asthma Eosinophilic asthma Paucigranulocytic asthma Infection induced asthma Nocturnal asthma Seasonal asthma

<p>【鎮痛剤喘息症候群】 PT：基本語 (Preferred Term) アスピリン増悪呼吸器疾患</p>	<p>Aspirin-exacerbated respiratory disease</p>
<p>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</p>	<p>Asthma aspirin-sensitive Aspirin asthma Widal syndrome Samter's syndrome Analgesic asthma syndrome</p>

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver. 23.1に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27年～令和元年度（令和3年3月集計）	●喘息	解熱鎮痛消炎剤(114)	16
		アヘアルカイド系麻薬(811)	6
		その他の呼吸器官用薬(229)	1
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	1
		合計	24
	●アスピリン増悪呼吸器疾患	副腎ホルモン剤(245)	1
合計		1	

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用(ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分)について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

（<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>）