

アスピリン喘息 (aspirin-induced asthma:AIA) とは？ ～アレルギー週間 (2/17～2/23) に因んで～



嘉数医院 院長 嘉数 朝一

はじめに

成人気管支喘息の約10%はアスピリンをはじめとする非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs) によって喘息発作が誘発されることが知られている¹⁾。アスピリン喘息 (aspirin-induced asthma:AIA) はその名称から一般にアスピリンに特異的な喘息という誤解を与えているが、アスピリンのみならず全てのNSAIDsにより喘息発作を起こすことが報告されている。

NSAIDsを含んだ貼付薬、塗布薬、点眼薬等でも発症を誘発し、十分な問診がないままにNSAIDsが投薬されると、ときに意識障害を伴う程の大発作が誘発され、死亡する事例も報告されている。NSAIDsは鎮痛解熱剤としてすべての臨床医に処方される可能性があるため、AIAにおいては、その使用に関しては十分な注意が必要とされる。

1. AIAの臨床的特徴

2004年のBMJ²⁾の報告ではAIAが成人喘息の21%を占め、AIAの頻度は従来考えられていたより多い事が明らかになってきている。AIAの臨床像は、小児には稀であり30～50歳代を中心に発症し、男女比は2対3と女性に多く、慢性通年性の喘息患者でステロイド薬投与を要する重症例に多いが、軽症例にも20%ほどに含まれている。

特に大発作の既往を有する例が多く、成人期に発症した喘息患者で嗅覚低下、鼻閉、鼻汁など嗅覚障害や、慢性副鼻腔炎、鼻茸等を高頻度に合併する。

特に鼻茸はAIA患者の約7割に認められる

事も報告されている。

成人発症の中等度以上の喘息患者で鼻茸、慢性副鼻腔炎の合併があり、嗅覚低下を認める患者等においてはAIAが強く疑われる。

発作の典型的経過は、服用1時間以内にまず鼻閉、鼻汁が生じ、次いで喘息発作が出現してくる。発作の程度は意識消失を伴う急性喘息重症発作まであり、しばしば重症となるため十分な注意が必要となる。

AIA発作時の治療としては、一般喘息とは異なる救急対応が重要で、エピネフリン0.1～0.3mgの筋注、もしくは皮下注が極めて有効である。

AIAで最も注意すべき点は、各種静注薬、特に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り、静注用ステロイドにはコハク酸エステル型 (サクシゾン、ソルコーテフ、水溶性プレドニン、ソルメドロール) とリン酸エステル型 (水溶性ヒドロコトロン、コーデルゾールなど) があるが、AIAでは特にコハク酸エステル構造に潜在的に非常に過敏であり、コハク酸エステル型ステロイドの静注は十分な注意が必要となる。

内服薬は非エステル構造なので本症でも安全に使用できる。

成人喘息患者の急性発作時にステロイドの静注を考慮する際には既往歴および慢性副鼻腔炎、鼻茸の有無からAIAかどうかを的確に判断する事が重要で、本症が疑われる場合にはリン酸エステル型ステロイドを使用する事が推奨されている。

2. AIAの診断と病態

AIAの診断は上記の特徴ある臨床像を手掛かりとして詳細に問診しNSAIDsで喘息発作が誘発されたエピソードを確認することが重要である。しかし、NSAIDsにより発作の誘発歴を持つ患者は60%程度であり、残りの40%はNSAIDsを用いた負荷試験により初めてAIAと診断される例が報告されている。

負荷試験に関しては危険を伴うため、十分な説明と同意を得たうえで発作時の対策を十分に準備して実地するが、実地医家には適さないと考える。

AIAではシステイニルロイコトリエン(LTC₄, LTD₄, LTE₄; CysLTs)の産生がもともと亢進しており³⁾、NSAIDsのもつ共通の薬理作用によりアラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼ阻害作用(COX、特にCOX1阻害作用=プロスタグランジン生合成阻害作用)が発症の引き金になるものと考えられている。シクロオキシゲナーゼ活性を阻害する結果、アラキドン酸からのプロスタグランジン(PG)の産生が抑制され、気管支拡張性のPGE₁・PGE₂などが減少し、リポキシゲナーゼ経路へ流れる結果、CysLTsの産生が亢進し、気管支収縮が起こると考えられる。

3. AIAの長期管理

AIA患者の日常生活上の注意、安全に用いることのできる鎮痛・解熱薬については喘息予

防・管理ガイドラインに記載されており、参照されることをお勧めする。

AIA患者は食用黄色4号(タートラジン)、安息香酸ナトリウム、バラペン、サルファイト(亜硫酸塩)などの食品・医薬添加物に対する過敏性をもつことがあり、長期管理にはNSIDsはもちろん、これらの物質を摂取しないように除外する事が勧められている。

4. まとめ

成人の気管支喘息患者に対して詳しく問診を行い、出来るだけ早くAIAを診断し、AIAが疑われた場合は、誘因物質、使用禁忌薬剤などを十分に説明し、患者がステロイド依存症に陥らないように、また難治化しないようにすることが大切である。

また、発作時の治療では一般の喘息治療とは異なりコハク酸エステル型ステロイド剤の静注は十分な注意が必要となる。

AIAがアスピリンのみで発作が誘発されるのではないことを銘記しなければならない。

文献

- 1) 末次 勸.アスピリン過敏症.臨床アレルギー学. : 南江堂 ; 382-384,1992
- 2) Jenkins C: Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implication for clinical practice. BMJ 328: 434-439, 2004
- 3) Christie PE:Urinary leukotriene E4 after lysine-aspirin inhalation in asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 146:1531-1534,1992

原稿募集!

プライマリ・ケアコーナー(2,500字程度)

当コーナーでは病診連携、診診連携等に資するため、発熱、下痢、嘔吐の症状等、ミニレクチャー的な内容で他科の先生方にも分かり易い原稿をご執筆いただいております。
奮ってご投稿下さい。

アトピー性皮膚炎の診療 ステロイド軟膏の基本的な使い方

～アレルギー週間 (2/17～2/23) に寄せて～



中央皮フ科 萩原 啓介

アトピー性皮膚炎はごくありふれた皮膚疾患であり、学校検診などの統計では生徒の約10～15%に見られると言う¹。また成人アトピー性皮膚炎の頻度も増加傾向にあると指摘されて久しい²。従って、小児科、内科のみならず一般のプライマリーケアに携わる臨床医にとっても是非その診断、治療の基本は知っておかなければならない疾患の一つである。

アトピー性皮膚炎の診断は、日本皮膚科学会による診断基準³、また最近では日本アレルギー学会による「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2006」⁴により比較的容易に行える。1) 掻痒、2) 特徴的皮疹と分布、3) 慢性・反復性経過の3項を満たす症例の中で、除外診断を注意深く鑑別する。皮疹は年齢とともに変化するのでそれぞれの年齢(幼児期、幼少児期、思春期・成人期)における特徴を充分に知っておく必要がある。重症度の基準は厚生労働科学研究のガイドラインでは、軽症、中等症、重症、最重症の四つに分類されている⁵。即ち、軽症は面積に関わらず、軽度の皮疹(軽度の紅斑、乾燥、落屑主体の病変)のみ見られるもの。中等症は強い炎症を伴う皮疹(紅斑、丘疹、びらん、浸潤、苔癬化など)が体表面積の10%未満のもの。重症はそれが10%以上30%未満のもの。最重症は30%以上となっている。

診断を確定し、重症度の判定を行った次は治療である。厚生労働科学研究のガイドラインは治療の3本柱として、1) 原因悪化因子の検索と対策、2) スキンケア、3) 薬物療法をあげている。医療従事者の間ではしばしば薬物療法重視の傾向がみられるが、これらの3本柱はい

ずれも同等に重要であり、患者の一人一人の状況に応じてきめ細かい対応が求められる。

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドラインでは、アトピー性皮膚炎の炎症に対してステロイド外用療法を中心とすることが明記されている⁶。ステロイド外用薬はその強さにより、ストロングスト、ベリーストロング、ストロング、マイルド、ウイークの5段階に分かれる。外用薬の選択は皮疹の重症度により決定される。重症の皮疹にはベリーストロングまたはストロング、中等症の皮疹にはストロングまたはミディウムクラス、軽症にはミディウムクラス以下を第一選択とする。乳幼児、小児では重症と中等症の皮疹に対してはこれより1ランク低いステロイド外用薬を選択する⁷。

また皮疹の部位によっても薬剤吸収率が異なるので注意を要する。ステロイド外用薬の部位別吸収率は大略して上肢を1とした場合、頬では13倍、足では0.1倍、背中では1.7倍(陰囊では42倍)といわれる⁸。顔面は薬剤吸収率が高く、また皮膚萎縮、毛細血管拡張などのステロイド外用剤の局所副作用が出やすいのでストロング以上は使用しないのが原則である。乳幼児は吸収率が高く、高齢者では皮膚が薄くなっているのによく吸収され、どちらも弱めの外用薬を使用する。

ステロイド外用薬の効果を引き出すためには必要量を正しく塗ることが大切である。そのための目安として、finger tip unit (FTU) が簡便である。これは軟膏の場合大人の人差し指の先から第一関節までの長さが約0.5gであり(ローションタイプのものでは1円玉程度の大

きさ)、これで大人の手のひら約2枚分の面積が塗れる。これで実際塗ってみるとかなりの「べたべた塗り」である⁹⁾。FTU以下の量では皮疹の炎症が十分コントロールできず、外用を継続しているにもかかわらず、皮膚は赤黒く、厚く、苔癬化してくるので、これがステロイド剤の副作用かと誤解してしまうことになる。

炎症の鎮静には通常3～4日のステロイド外用で赤みや痒みは治まるが、そこで使用を止めず、症状をみながら漸減あるいは間欠的投与を行い、徐々に中止する。通常、皮膚をつまんで硬い部分が柔らかくなるまで10～14日程続けるように指導する。

さて症例に最適な外用薬を処方しても患者さんが塗ってくれなければ何にもならない。アトピー性皮膚炎ではしばしば罹患面積が体表の10%を超え、それでも治療の中心は外用療法であるために患者さんは毎日かなりの時間を費やしている。このため少しでもコンプライアンスを上げようと、ステロイド外用薬、保湿剤、抗生物質外用薬などの混合を試みる医師は多い。しかしながら、混合調整の際に注意しなければならないポイントがいくつかあり、それを東京通信病院の江藤先生は次の4点にまとめられている。1) 油脂性のステロイド軟膏とO/W型の乳剤基剤は混ざらない。2) ジェネリック製剤と先発品では大きな違いがある。3) 希釈してもステロイド剤の効果が比例的に減少するのではない。4) 基剤のpHにより効果が低下することがある⁹⁾。この詳細は文献に譲るが、実用的なこととして以下のことは覚えておくべきであろう。まず、同一の軟膏および乳剤性基剤どうしは混合可能であるが、異種同士は混合不可であること。ゲル剤どうしは同一であっても不可であること。ザーネ軟膏、ユベラ軟膏、レスタミン軟膏、ウレパール軟膏、ケラチナミン軟膏などは「軟膏」とあるが実はO/W型の乳剤基剤であり、ステロイド軟膏とは混ざらないこと。W/O型の乳剤基剤であるパスタロンソフト、ヒルドイドソフト、ネリゾナユニバーサルクリーム、メサデルムクリームとステロイ

ド軟膏は混合可能であることなどである。しかしながら一般の臨床医ではステロイド剤の混合調整は避けた方が無難であろう。単剤使用でも適切に選択された強さのものであれば、効果は期待できよう。難治な症例は皮膚科専門医に紹介すればよい。

ステロイド外用薬を強く忌避する患者さんはいまだに多い。その理由のほとんどはステロイド外用薬の副作用についての誤解に基づくものが多いので、正しい知識を丁寧に説明していく必要がある。ステロイド外用薬の副作用で最も多いのは毛包炎、白癬などの感染症であり、最も難治なものは酒さ様皮膚炎であるといわれる。しかし、大半の副作用は中止すれば治る。副作用が怖いからといってランクの弱いものを使い炎症を抑えきれず、かえって長期化させてはいけない。ステロイド外用薬の正しい使い方に習熟しておきたいものである。

文献

- 1) Saeki H, Iizuka H, Mori Y, et al: Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary school children, *Br J Dermatol*, 162: 110-114, 2005.
- 2) Hagiwara K, Nonaka S: A statistical assessment of atopic dermatitis at Ryukyu University Hospital from 1988 to 1992. *Ryukyu Med J* 15: 31-35, 1995.
- 3) 日本皮膚科学会: アトピー性皮膚炎の定義・診断基準, *日皮会誌*, 104: 1210,1994.
- 4) 日本アレルギー学会 アトピー性皮膚炎ガイドライン 専門部会: アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2006 (監修: 山本昇壮、河野洋一)、協和企画、2006
- 5) 厚生労働科学研究: アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005 (監修: 河野洋一、山本昇壮) . 2005
- 6) 古江増隆、古川福実、秀道広、竹原和彦: 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004改訂版、*日皮会誌*, 114:135-142, 2004.
- 7) 佐伯秀久: アトピー性皮膚炎、*日皮会誌*, 117: 1417-1425,2007.
- 8) Feldmann R. J. et al.: Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man, *J. Invest. Dermatol.* 48 (2) : 181, 1967.
- 9) 江藤隆史: 外用薬の適切な使い方、滝沢始他編: 診断と治療、診断と治療社、東京、Vol.95, No.9: 1615-1620, 2007.