鼻茸患者に対する NSAIDs の取り扱い方

松山 敏之, 多田 紘恵, 近松 一朗

群馬大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

How to use NSAIDs for patients with nasal polyps

Toshiyuki Matsuyama, Hiroe Tada, Kazuaki Chikamatsu

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine

キーワード: 好酸球性副鼻腔炎, 鼻茸, アスピリン喘息, 非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs)

Key words: eosinophilic chronic rhinosinusitis, nasal polyps, aspirin induced asthma, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

はじめに

2000年代に入り, 成人発症, 両側鼻茸, 嗅覚障害, 末梢血中好酸球の高値, 気管支喘息の合併を主徴とする慢性副鼻腔炎がみつき, 春名らにより好酸球性副鼻腔炎と提唱された¹⁾。2014年に診断基準が確立し^{2,3)}, 2015年7月には厚生労働省の指定難病として登録されている。この上気道の慢性炎症である好酸球性副鼻腔炎と下気道の慢性炎症である気管支喘息は, one airway one disease という病態が共通する気道炎症疾患であるとの概念が確立され, 互いの疾患は高率に合併する。その病態の一つとして, 獲得免疫応答である2型ヘルパーT細胞 (Th2), 自然免疫応答である2型自然リンパ球 (innate lymphoid cells type 2: ILC2) によるIL-5の好酸球誘導が気道炎症を引き起こすことが考えられているが, その全貌は明らかになっていない⁴⁾。また, 好酸球性副鼻腔炎に合併する気管支喘息はアスピリン喘息であることが多いことが知られているが, そのアスピリン不耐との関連性に関してもいまだ明確にされていない。

対して, アスピリン喘息では早くから鼻茸や嗅覚障害が合併することがわかっており⁵⁾, アスピリン喘息と診断さ

れた患者のほぼ全例に好酸球性副鼻腔炎を合併している⁶⁾。アスピリン喘息患者のアスピリン発作は時に意識障害を伴うほどの大発作となり, 死につながる例も珍しくない。そのため, アスピリン不耐のない通常の気管支喘息患者に対しても薬剤アレルギー歴の有無に関係なく, NSAIDsを投与しないことは現在医療界全体で通例となっている。しかし, 反対にアスピリン喘息を合併しやすい好酸球性副鼻腔炎の患者に対してNSAIDsを投与しないことは広く周知されていない。鼻茸を有する症例の中には好酸球性副鼻腔炎が含まれることが多く, また, 好酸球性副鼻腔炎の中にアスピリン喘息患者が多いことが知られている。このため, 鼻茸を有する症例に対してはNSAIDsの取り扱いに慎重を期する必要がある。

今回, NSAIDsアレルギー歴がなく, 気管支喘息も合併していない好酸球性副鼻腔炎の患者のアスピリン喘息発作を経験した。上述のように, アスピリン喘息発作の気管支狭窄は重症であり, 時に死につながる可能性もある。鼻茸を有する患者の中には, 潜在的にアスピリン不耐の患者が存在することを念頭に置くことは, 喘息死の予防の一翼を担うと考えられる。症例報告と共に, 鼻茸患者に対するNSAIDsの取り扱い方に関して注意喚起を行う。

症 例

症例: 72歳 女性

既往歴: 高血圧

2019年3月26日受稿

別冊請求先: 松山敏之

〒371-8511 前橋市昭和町3-39-22

群馬大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

TEL: 027-220-8358, FAX: 027-220-8369

E-mail: ki-ki.t.m@hyper.ocn.ne.jp

図1 術前の副鼻腔単純CT

家族歴：なし

アレルギー歴：なし

現病歴：数年前から鼻閉，鼻汁あり。鼻閉症状が強くなったため，近医耳鼻咽喉科を受診した。慢性副鼻腔炎の診断で少量マクロライド療法による内服加療するも改善が認められなかった。手術を含めた加療目的に当科紹介受診した。

初診時所見：両側の中鼻道，上鼻道，嗅裂に鼻茸を認めた。また，右に凸の鼻中隔彎曲を認めた。

画像所見：副鼻腔単純CTでは汎副鼻腔に軟部陰影を認めた（図1）。

血液所見：末梢好酸球数7.1%と高値を認めた。

経過：好酸球性副鼻腔炎臨床スコア（JESREC スコア）（表1）15点の好酸球性副鼻腔炎に対して内視鏡下副鼻腔手術（ESS），鼻中隔矯正術の方針となる。全身麻酔下で両側ESS IV型，鼻中隔矯正術を施行した。術前に副腎皮質ステロイドの全身局所投与は行っていない。術中の鼻副鼻腔所見は蝶形洞に膠状の鼻汁がみられ，鼻副鼻腔粘膜も浮腫状であり，好酸球性副鼻腔炎の所見に矛盾しなかった。

表1 好酸球性副鼻腔炎診断基準項目（JESREC study）

項目	スコア
病側：両側	3点
鼻茸あり	2点
篩骨洞陰影／上顎洞陰影 ≥1	2点
血中好酸球（%）	
2< ≤5%	4点
5< ≤10%	8点
10%<	10点

スコアの合計：11点以上を好酸球性副鼻腔炎とする
確定診断は，組織中好酸球数：70個/HPF以上
文献3より引用

図2 呼吸困難発作後の胸部レントゲン

大きな問題なく手術は終了した。手術終了直前に麻酔科医よりフルルビプロフェン50mgが点滴静注されている。

手術終了後のリカバリー室で呼吸困難を認めた（SpO₂ 93%（O₂ 5L/min））。

麻酔科医の診察では胸部聴診で著明なwheeze音がみられ，徐々に酸素化の低下がみられた。動脈血採血ではpO₂ 50.4mmHg，pCO₂ 55.8mmHg（O₂ 7L/min）と著明な高CO₂血症を伴う閉塞性呼吸障害の所見がみられた。再挿管されICUへ入室した。入室後の胸部レントゲンでは肺炎像や無気肺所見等，大きな異常はみられなかった（図2）。好酸球性副鼻腔炎患者にNSAIDsが投与され，その後著明な気管支閉塞性の酸素化低下がみられたため，NSAIDs投与によるアスピリン喘息発作を起こしたと考えられた。喘息発作に対して，デキサメタゾン6.6mgの点滴とサルブタモール（SABA）吸入をおこなった。その後，すみやかにwheeze音と高CO₂血症の改善がみられた。翌日には呼吸状態改善し抜管した。その後の経過に特に大きな問題はなく，現在，アスピリン不耐のある好酸球性副鼻腔炎として外来加療中である。なお，摘出された鼻茸の病理組織検査で鼻茸中に好酸球の高度浸潤が認められた。

考 察

アスピリン喘息は，アスピリンに対するアレルギーではなく，プロスタグランジン（PG）合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ（COX）阻害作用，特にCOX-1阻害作用を持つNSAIDsにより強い気道症状を呈する非アレルギー性の不耐症である⁷⁾。成人喘息の5～10%を占め，男女比は1：2と女性に多い。家族内発症は1～6%程度であり，人

図3 エイコサノイド不均衡説。アスピリン不耐患者は慢性的にCOX-2活性が低下し、PGE₂の産生低下が生じてCysLTsの過剰産生が生じている。ここにCOX-1の阻害がかかるとPGE₂の産生がさらに低下し、爆発的なCysLTs産生が起きて大発作になる(文献10より一部改変)。5-LO FLAP, 5-lipoxygenase-activating protein; COX, シクロオキシゲナーゼ; LT, ロイコトリエン; PG, プロスタグランジン

種差や地域差は報告されていない。多くは20～40歳代に鼻炎や喘息を発症し、その後好酸球性副鼻腔炎を合併、ほぼ同時期にアスピリン不耐症を獲得するのが典型的である^{8,9)}。NSAIDs誘発時には喘息発作を主体とする激しい過敏反応が出現し、発作はときに致死的である。病態の特徴としてシステニルロイコトリエン(CysLTs)の過剰産生体質がある。CysLTsはアラキドン酸カスケードにおいて産生される脂質メディエーターであり、気道平滑筋収縮、血管透過性亢進などの生理活性を有する。アスピリン喘息患者は慢性的にCOX-2活性が低下し、PGE₂の産生低下を経て、CysLTsの過剰産生が生じている。さらに、NSAIDsによるCOX-1阻害がかかるとPGE₂が枯渇し、爆発的なCysLTs産生が起きて、喘息発作になるというエイコサノイド不均衡仮説が有力視されている¹⁰⁾(図3)。このエイコサノイドはアラキドン酸カスケードから作られる脂質メディエーターの総称であり、プロスタグランジン(PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}など)やCysLTs(LTC₄, LTD₄, LTE₄)などが含まれる。

一方、上述のように好酸球性副鼻腔炎と気管支喘息は上気道と下気道の炎症や病態生理が密接に関連しており、現在、好酸球性副鼻腔炎と気管支喘息はone airway one diseaseという気道炎症疾患の概念が確立され、Th2, ILC2によるIL-5の好酸球誘導が気道炎症の病態の一つとして考えられている。

COX-1阻害作用を持つNSAIDsによりエイコサノイド不均衡が生じ、強い気道症状を呈するアスピリン喘息患者が、なぜ好酸球性副鼻腔炎を合併するのか、反対に好酸球性副鼻腔炎の患者が、なぜアスピリン不耐症を発症するこ

とがあるのかは、いまだ原因は明らかになっていない。近年、好酸球浸潤とアラキドン酸カスケードにおいて産生されるロイコトリエンやプロスタグランジンといった脂質メディエーターとの関連について多くの報告がされている。アラキドン酸カスケードにおいて産生される脂質メディエーターの中で特にPGD₂とCysLTsは主に肥満細胞などから放出され、気管支喘息や好酸球性副鼻腔炎などのアレルギー疾患における炎症惹起物質として考えられてきた^{11,12)}。PGD₂にはPD1, CRTH2(DP2)の二つの受容体が知られている¹³⁾。近年、PGD₂受容体であるCRTH2が好酸球性副鼻腔炎の病態に深く関係するILC2に存在することが報告された¹⁴⁾。またCysLTsに対する受容体としては、CysLT1とCysLT2の2種類の受容体が確認されている^{15,16)}。アスピリン不耐症での鼻粘膜における好酸球と肥満細胞にCysLT1受容体の発現が亢進しているという報告もある¹⁷⁾。アスピリン不耐症と好酸球性副鼻腔炎との関連性については、徐々にその関連性が明らかになりつつある。今後さらなる病態解明が期待される。

今回、我々はNSAIDsアレルギーやアスピリン不耐症の既往がない好酸球性副鼻腔炎患者が、アスピリン喘息発作を起こした症例を経験した。好酸球性副鼻腔炎は成人発症の病気であり、いつアスピリン不耐症になるかはわからない。そのため、既往である薬剤の使用歴は参考にはならない。好酸球性副鼻腔炎が提唱されて、まだ日が浅く、好酸球性副鼻腔炎患者にアスピリン不耐症が多く合併しているという認識は医療界全体に広く浸透してない。好酸球性副鼻腔炎患者はもちろんのこと、好酸球性副鼻腔炎が疑われるような鼻茸を有する患者にはNSAIDsを投与しないことによって、喘息発作誘発の危険性を減らすことができる。通常の気管支喘息にNSAIDsを投与しないことが通例となっているように、鼻茸を有する患者にNSAIDsを投与しないことを広く啓発していくことが大切である。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) 春名眞一, 鴻 信義, 他. 好酸球性副鼻腔炎. 耳展 2001; 44: 195-201.
- 2) 藤枝重治, 坂下雅文, 他. 好酸球性副鼻腔炎の診断基準: JESREC study. 日鼻誌 2014; 53: 75-6.
- 3) 藤枝重治, 坂下雅文, 他. 好酸球性副鼻腔炎: 診断ガイドライン(JESREC study). 日耳鼻 2015; 118: 728-35.
- 4) Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. Allergol Int. 2015; 64(2): 121-30.
- 5) 榎原博樹. アスピリン喘息. 喘息の特殊動態. 日内会誌 1996; 85: 227-33.
- 6) 近藤光子. 好酸球性副鼻腔炎とアスピリン喘息. MB ENT. 2016; 197: 23-8.
- 7) Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives

- on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 773–86.
- 8) Szczeklik A, Nizankowska E, et al. Natural history of aspirin-induced asthma. AIAE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J.* 2000; 16(3): 432–6.
- 9) 三井千尋, 谷口正美. 重症喘息関連疾患 1. アスピリン喘息. *最新医学* 2017; 72(7): 57–64.
- 10) 一般社団法人日本アレルギー学会：アレルギー総合ガイドライン 2016. 東京：協和企画；2016.
- 11) Hirai H, Tanaka K, et al. Prostaglandin D2 Selectively Induces Chemotaxis in T Helper Type 2 Cells, Eosinophils, and Basophils via Seven-Transmembrane Receptor CRTH2. *J Exp Med.* 2001; 193: 255–61.
- 12) Honda K, Arima M, et al. Prostaglandin D2 Reinforces Th2 Type Inflammatory Responses of Airways to Low-dose Antigen through Bronchial Expression of Macrophage-derived Chemokine. *J Exp Med.* 2003; 198: 533–43.
- 13) Kostenis E, Ulven K. Emerging roles of DP and CRTH2 in allergic inflammation. *Trends Mol Med.* 2006; 12: 148–58.
- 14) Xue L, Salimi M, et al. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1184–94.
- 15) Lynch KR, O'Neill GP, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. *Nature.* 1999; 399(6738): 789–93.
- 16) Heise CE, O'Dowd BF, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor. *J Biol Chem.* 2000; 275(39): 30531–6.
- 17) Sousa AR, Parikh A. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med.* 2002; 347(19): 1493–9.