[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
17(5) 341-346 (1991)

アスピリン喘息患者に対する非ステロイド性消炎鎮痛剤負荷例について

山口辰哉^{†1}, 下堂園博之^{†2}, 窪田優子^{†1}, 本屋敏郎^{†1}, 石橋丸應^{†1},
成尾鉄朗^{†2}, 福盛順子^{†2}, 野添新一^{†2}, 田中弘允^{†2}, 熊副マサ子^{†3}
鹿児島大学医学部附属病院薬剤部^{†1}
同第一内科^{†2}, 同看護部^{†3}

Challenge Tests with Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs in Aspirin-Induced Asthma Patient

TATSUYA YAMAGUCHI^{†1}, HIROYUKI SHIMODOZONO^{†2}, YUKO KUBOTA^{†1},
TOSHIRO MOTOYA^{†1}, MARUO ISHIBASHI^{†1}, TETSURO NARUO^{†2},
JUNKO FUKUMORI^{†2}, SHINICHI NOZOE^{†2}, HIROMITSU TANAKA^{†2},
and MASAKO KUMAZOE^{†3}

Department of Hospital Pharmacy^{†1}, The First Department of Internal Medicine^{†2},
Department of Nursing^{†3}, Faculty of Medicine, Kagoshima University

(Received January 31, 1991)

Non-steroidal antiinflammatory drug (NSAID) challenge tests were given to patient with aspirin-induced asthma (AIA) to observe the changes of the forced expiratory volume in one second (FEV_{1.0}) between before and after challenges. PL granules for children (PL®) as acid NSAID, that consists of 45 mg salicylamide, 25 mg acetaminophen and 10 mg anhydrous caffeine per gram, mepirizole and tiaramide hydrochloride as basic NSAID, and syoseiryuto as chinese traditional medicine were used. FEV_{1.0} was measured before and several times after oral challenges of NSAIDs and syoseiryuto, and decrease of more than 20% of the initial value (basal value) was defined as a positive response.

PL, Acid NSAID, showed clear positive response 30 min after challenge, but basic NSAID mepirizole and chinese traditional medicine syoseiryuto showed negative response. On the other hand, tiaramide hydrochloride, that is also basic NSAID, showed positive response when administered 40 mg although negative in a dose of 20 mg. These results suggest that the administration of NSAID to patient with AIA, even in a case of basic NSAID, must be done carefully, and it should be carried out as challenge tests in those cases.

Keywords—challenge tests; aspirin-induced asthma; non-steroidal antiinflammatory drugs; mepirizole; tiaramide hydrochloride; forced expiratory volume in one second

はじめに

アスピリンは解熱鎮痛, 消炎さらに血小板凝集

^{†1-3} 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1; 8-35-1, Sakuragaoka,
Kagoshima-shi, 890 Japan

抑制作用を有し, 現在広く使用されている薬剤である。しかし, アスピリン投与により喘息様発作が誘発される, いわゆるアスピリン喘息(aspirin-induced asthma : AIA) の存在が, Gilbert¹⁾により報告されて以来, その患者の多く存在するこ

とが知られている。成人喘息の約10%を占める²⁾ともいわれるこの AIA は、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤によっても誘発され、症例によっては意識障害を伴う大発作も多くみられ、死亡例も報告されている³⁾。

AIA 患者にとって発熱、疼痛時にいかなる薬剤を使用すべきかは、臨床上大きな問題であり、AIA であるかどうかの確定診断とともに AIA 患者に使用可能な解熱鎮痛剤の検討は、臨床上極めて重要であると考えられる。

AIA の確定診断法としては、アスピリンの経口負荷試験法があるが、大発作の誘発やショックなどの危険性があるため、吸入負荷試験の方が推奨されている。しかし、アスピリンは難溶性であり、吸入負荷試験には不適當であるため、山田ら⁴⁾、榊原ら⁵⁾ はアスピリン DL-リジン (Venopirin®) を用いた吸入負荷試験の有用性を報告している。また、AIA 患者における非ステロイド性消炎鎮痛剤による発作誘発に関しては、メピリゾールや塩酸チアラミドなどの塩基性消炎鎮痛剤やサリチルアミド、アセトアミノフェンなどが、AIA の発作を誘発しないか、あってもその作用はごく弱いといわれ、一般に安全に使用できる薬剤といわれている^{3,6)}。しかし、実際に使用可能な解熱鎮痛剤の確定を行うためには負荷試験を行ってみる必要がある。

今回、入院患者服薬指導の一環として、アスピリン DL-リジン吸入負荷試験による AIA 患者の確定診断と経口負荷試験による AIA 患者に使用可能な解熱鎮痛剤の検討を行ったところ、一般に安全に使用できると考えられていたサリチルアミド、アセトアミノフェンおよび塩酸チアラミドの少量経口負荷試験において、発作の誘発された1症例を経験したので報告する。

実 験 の 部

1. 症例

患者：50歳、女性

主訴：発作性呼吸困難

現病歴：

昭和61年11月頃より感冒症状に引き続き、数

カ月にわたり咳症状が続いた。昭和62年3月頃、夕方から夜半にかけて発作性の呼吸困難が出現するようになり、近医で気管支喘息として治療を受けはじめた。しかしながら、発作の頻度は減少せず某市民病院を紹介され、同病院での外来通院に変更した。以後約1年間は小発作が連日のように、中発作が2～3カ月おきに出現していた。

昭和63年9月感冒に罹患し、同病院の解熱鎮痛剤（アスピリン、フェナセチン含有）を内服したところ、まもなく呼吸困難が出現し、加えて意識消失を認め、緊急入院となりアスピリン喘息を疑われた。平成元年11月、発作のコントロール不良で当院第一内科外来を紹介され、平成2年7月当科入院となった。

2. 予後経過

喘息に関しては、心身医学的アプローチと持続性テオフィリン製剤、 β 刺激剤プロカテロール内服およびプロカテロール吸入を基本とした薬物療法により、軽快し退院した。

3. 方法

1) アスピリン吸入液の調製

アスピリン DL-リジン (Venopirin®) は1バイアル中アスピリン DL-リジン 900mg (アスピリンとして497mg) の他、安定剤としてアミノ酢酸 100mg、無水塩化カルシウム 50mg を含有している。まず1バイアルを生理食塩水 5ml にて溶解し、これを10%アスピリン吸入液とした。さらに、これを生理食塩水で希釈して、3%、1%、0.3%、0.1%の各アスピリン吸入液を作成した。対照液としては生理食塩水を使用した。

2) 経口負荷試験薬剤の調製

幼児用 PL 顆粒® (サリチルアミド、アセトアミノフェン含有) は1包1gをそのまま、小青竜湯® (ツムラ) は1包1gを1/5、2/5、3/5、4/5、1包に調製した。メピリゾール (メブロン® 50mg 錠) および塩酸チアラミド (ソランタール® 100mg 錠) は、それぞれ1錠を粉碎し、乳糖と混和し調製した。すなわち、1包当たりメピリゾールは10、20、30、40、50mg、塩酸チアラミドは20、40、60、80、100mg となるように調製した。なお乳糖では喘息が誘発されないことを確認した。

3) 試験方法

判定には1秒間強制呼気量 $FEV_{1.0}$ (forced expiratory volume in one second, 1秒量)を用い, その測定は, Chest社製 Microspiro HI-298, 吸入器は日本商事製 Nebulizer および Compressor N型を用いた。

アスピリン吸入試験は, まず, 検査前の $FEV_{1.0}$ を基準値とし, 次に生理食塩水のエアゾル吸入を3分間実施し, 20分後までの $FEV_{1.0}$ が基準値の $\pm 10\%$ 以内の変動にとどまっていることを確認後, 0.1%アスピリン吸入液を3分間吸入させ, 5, 10, 20, 30, 40分後に $FEV_{1.0}$ を測定した。基準値に対して20%以上の低下がない場合はAIA陰性と判定し, アスピリンの濃度を漸次上昇させ, 同様の手順を繰り返した。 $FEV_{1.0}$ が20%以上低下した場合はAIA陽性と判定し, 60分後までは10分毎に, そしてその後は30分毎に $FEV_{1.0}$ を測定した。

経口試験の場合は, 検査前の $FEV_{1.0}$ を基準値として, 各薬剤を経口投与後, 30分毎に180分まで $FEV_{1.0}$ の測定を行った。基準値に対して20%以上の低下がない場合は, 吸入試験の場合と同様にAIA陰性と判定し, 薬剤量を漸次増量し, 同様の手順を繰り返した。 $FEV_{1.0}$ が20%以上低下した場合にはAIA陽性と判定し, 回復過程を観察して検査を終了した。

また, 吸入・経口両試験とも, 臨床症状の慎重な観察のもとに行い, 呼吸困難などの発作症状が強

い場合には気管支拡張剤の吸入を施行し, $FEV_{1.0}$ が回復したことを確認して検査を終了した。

なお, 本試験は事前に患者に対して検査内容を説明し, 同意を得て行った。

結 果

1. アスピリン吸入試験

0.1%アスピリン吸入後の $FEV_{1.0}$ の変化を図1に示した。 $FEV_{1.0}$ は, 吸入10分後18%, 30分後8%の低下を示したが, 臨床症状は認められなかった。しかし, 吸入40分後25%の低下を示し, 50分後より piping (笛音) を認め120分後まで続いた。120分後より cough (咳嗽), stridor (喘鳴) などの喘息様発作症状が出現し, 150分後にはdyspnea (呼吸困難) も出現したため, 腹式呼吸を試みたが軽快せず, 180分後に33%の最大低下を認めた。したがって, 吸入180分後に β 刺激剤(isoproterenol・sulbutamolの混合液)の吸入を実施し, 30分後には $FEV_{1.0}$ も回復し, 臨床症状も消失した。

2. 経口負荷試験

1) 幼児用PL顆粒®

幼児用PL顆粒® 1g (サリチルアミド 45mg, アセトアミノフェン 25mg 含有) 経口投与後の $FEV_{1.0}$ の変化を図2に示した。 $FEV_{1.0}$ は, 投与30分後31%の低下を示し, 60分後に38%の最大低下を認めた。臨床症状としては, 30分後に笛音, 咳嗽が出現し, 60分後には喘鳴, 呼吸困難などの

図1. 0.1%アスピリン吸入試験における $FEV_{1.0}$ の変化

喘息様発作症状が出現した。したがって、投与80分後に β 刺激剤の吸入を実施し、吸入30分後には $FEV_{1.0}$ も回復し、臨床症状も消失した。

2) メピリゾール

メピリゾール 50mg 経口投与後の $FEV_{1.0}$ の変化を図3に示した。 $FEV_{1.0}$ は投与180分の間、20%以上の低下を認めず、笛音、自他覚症状など特記すべき変化は認めなかった。なお、メピリゾール 10, 20, 30, 40mg 経口投与でも同様であった。

3) 塩酸チアラミド

塩酸チアラミド 20mg 経口投与後の $FEV_{1.0}$ の変化を図4に示した。 $FEV_{1.0}$ は投与180分の間、20%以上の低下を認めず、自他覚症状など特記すべき変化は認めなかった。

塩酸チアラミド 40mg 経口投与後の $FEV_{1.0}$ の変化を図5に示した。 $FEV_{1.0}$ は、投与45分後37

%の最大低下を示し、咳嗽、喘鳴、呼吸困難などの喘息様発作症状が出現した。したがって、投与80分後に β 刺激剤の吸入を実施し、吸入20分後に $FEV_{1.0}$ は29%低下を示したが、症状としては笛音だけであり、喘息様発作症状は認めなかった。吸入60分後には $FEV_{1.0}$ も回復し、臨床症状も消失した。

4) 小青竜湯

小青竜湯 1包 3g 経口投与後の $FEV_{1.0}$ の変化を図6に示した。 $FEV_{1.0}$ は投与後180分の間、20%以上の低下を認めず、笛音、自他覚症状など特記すべき変化は認めなかった。なお、小青竜湯 1/5, 2/5, 3/5, 4/5 包 経口投与でも同様であった。

図2. 幼児用PL顆粒経口試験における $FEV_{1.0}$ の変化

図3. メピリゾール 50mg 経口試験における $FEV_{1.0}$ の変化

図4. 塩酸チアラミド20mg 経口試験におけるFEV_{1.0}の変化

図5. 塩酸チアラミド40mg 経口試験におけるFEV_{1.0}の変化

図6. 小青竜湯1包経口試験におけるFEV_{1.0}の変化

考 察

AIAの診断は、あらかじめ本疾患を予測して十分な問診を行えば確定できることが多いといわれ

るが、Spector⁷⁾は解熱鎮痛剤による発作誘発歴のない気管支喘息患者171名のうち、アスピリン負荷試験で15名(9%)が陽性となり、かなり確かな発作誘発歴のある気管支喘息患者41名のう

ち、アスピリン負荷試験で14名(34%)が陰性であったと報告した。したがって、AIAの診断を確定するためには、何らかの負荷試験が必要である。

負荷試験としてアスピリン経口負荷試験があるが、誘発される発作がしばしば重篤であるため、吸入負荷試験の有用性が指摘されてきた。しかし、アスピリンは水に難溶性であり、吸入には不適当であった。そのため、佐賀ら⁸⁾はスルピリンの吸入負荷試験の有用性を報告したが、スルピリンはピラズロン系薬剤のためビリンアレルギーと思われる症例も陽性反応を示すという欠点があった。

近年、山田ら⁴⁾、榊原ら⁵⁾は、AIAを安全かつ簡便に診断する方法として、アスピリンDL-リジン(Venopirin®)を用いた吸入負荷試験の有用性を報告した。今回、われわれはこの方法を用いてAIAの確定診断を行った。

0.1%アスピリン吸入負荷試験の結果(図1)より、本症例はAIAと診断された。AIAに対する治療で最も重要なことは、疑わしい誘発物質や薬物をすべて除外することにあるが、AIA患者の発熱、疼痛時にいかなる薬剤を投与すべきかは、臨床で大きな問題である。AIA誘発作用が弱いのか、ほとんど無い薬剤として、酸性の非ステロイド性消炎鎮痛剤ではサリチルアミドとアセトアミノフェン、塩基性の非ステロイド性消炎鎮痛剤ではメピリゾールと塩酸チアラミドが一般に安全に使用できるといわれている^{3,6,9)}。したがって、今回、AIA患者である本症例において、上記薬剤と漢方薬である小青竜湯を用い、経口負荷試験による使用可能な解熱鎮痛剤の検討を行った。

その結果、図2～図6により明らかなように、サリチルアミド、アセトアミノフェン含有の幼児

用PL顆粒®と塩酸チアラミドは使用不可であり、メピリゾールと小青竜湯は使用可能であった。この結果は一例ではあるが、一般に安全と考えられていた薬剤でも発作を誘発する危険性があることを示唆するものであり、特に発作誘発がなく、安全性が高いと考えられていた塩基性の非ステロイド性消炎鎮痛剤でも、メピリゾールは発作誘発がなく、塩酸チアラミドは発作を誘発したことは、臨床上重要なことである。

したがって、AIA患者に解熱鎮痛剤の投与が必要ならば、塩基性の非ステロイド性消炎鎮痛剤は使用できるといわれているが、安易に使用すべきではなく、使用する場合は必ず負荷試験を行うべきである。また、AIA患者が何か他の疾患を合併し、薬物療法を施行する必要があるときには、使用する薬剤の選択に十分注意する必要がある。

引用文献

- 1) G.B. Gilbert, *J.A.M.A.*, 56, 1262 (1911).
- 2) 末次 勲, 呼吸, 4, 604 (1985).
- 3) 須永吉信, 根本俊和, 小林節雄, 医薬ジャーナル, 21(7), 1279-1284 (1985).
- 4) 山田吾郎, 本島新司, 九嶋 敦, 山井孝夫, 戸田正夫, 湯川龍雄, 池森亨介, 牧野荘平, 臨床呼吸生理, 17, 15-23 (1985).
- 5) 榊原博樹, 津田美奈子, 鈴木真砂, 半田美鈴, 佐賀 務, 梅田博道, 末次 勲, 小西良光, 日胸疾会誌, 26(3), 275-283 (1988).
- 6) 末次 勲, 津田美奈子, 鈴木真砂, 日本臨牀, 45(8), 1769-1773 (1987).
- 7) S.L. Spector, C.H. Wangaard & R.S. Farr, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 64, 500-506 (1979).
- 8) 佐賀 務, 末次 勲, アレルギー, 26, 85-92 (1977).
- 9) 権田秀雄, 高木健三, 医薬ジャーナル, 24(5), 999-1003 (1988).