

## 気管支喘息の統計的観察 —アスピリン喘息の臨床を中心に—

東京医科大学内科学教室 (指導: 伊藤久雄主任教授)

木内隆太郎

**【要旨】** アスピリン喘息は、臨床上いくつかの共通する特徴を有していることが知られている。アスピリン喘息の臨床像を再検討する目的で、アスピリン喘息 27 例と非アスピリン喘息 505 例及び小児の気管支喘息 67 例について、発症年齢、血清 IgE 値、発症年齢と初診時血清 IgE 値との相関、各種アレルゲンの皮膚反応陽性率、他のアレルギー疾患の合併、薬剤過敏症の既往に関して検討した。さらに、アスピリン喘息 27 例については、鼻茸及び副鼻腔炎の合併、アスピリン負荷試験での誘発症状及び負荷量についても検討した。

発症年齢では、アスピリン喘息群で、中年女性の発症が多く、非アスピリン喘息群でも中年発症が多い傾向を認めた。また、アトピー傾向を有するアスピリン喘息も存在することが分かった。アレルゲン陽性率では、非アスピリン喘息群で、HD 及びダニの陽性率が高かったが、アスピリン喘息群でも約 30% に HD やダニに陽性例を認めた。アスピリン喘息群、非アスピリン喘息群共に、アレルギー性鼻炎の合併が多く、治療上重要な課題である。アスピリン負荷試験の誘発症状としては、1 秒量の低下が最も多く見られ、陽性所見を呈した負荷量は 3 mg/ml 以下が最も多かった。また、舌下内服法は吸入法に比べ、誘発症状が多彩であった。

### 緒 言

アスピリン喘息は、アスピリンおよび酸性非ステロイド系消炎鎮痛剤の服用により誘発される難治性喘息として知られている。従来よりアスピリン喘息例の間には、臨床上いくつかの共通する特徴を有していることが知られており、診断するうえで重要な手掛かりとなっている。その臨床像の特徴として①非アトピー傾向 ②中年女性に多い ③鼻茸の合併が多い ④難治性である ⑤酸性非ステロイド系消炎鎮痛剤や人工着料に交叉過敏性を持つことが多い等が指摘されている。しかし、最近では、これらの臨床像の特徴を満たさないアスピリン喘息例も多々みられるようになった<sup>11)~15)</sup>。そこで著者は、アスピリン喘息の臨床像を再検討する目的で、アスピリン負荷試験により診断できたアスピリン喘息 27 例について、発症年齢、家族のアレルギー喘息の有無、鼻茸の頻度、薬剤過敏症の既往、血清 IgE 値とアスピリン負荷試験に出現した誘発症状の頻度、アスピリン負荷量に関して検討をおこなった。さらに、ア

スピリン喘息を除外した成人気管支喘息 505 例、小児気管支喘息 67 例についても、発症年齢、血清 IgE 値、各種アレルゲンの皮膚反応陽性率に関しても比較検討した。統計的な検討は  $X^2$  検定によった ( $P < 0.05$  以上を有意とした)。

### 対象と方法

アスピリン喘息例は、過去 8 年間にアスピリン負荷試験により、アスピリン過敏症が認められた気管支喘息患者 27 例を選んだ。一方、アスピリン過敏症を有しない気管支喘息例として、昭和 52 年 1 月より昭和 63 年 6 月までに東京医大内科 (アレルギー外来)、戸田中央総合病院免疫アレルギー科、済生会川口総合病院内科 (喘息外来) を受診した気管支喘息患者 505 例 (男 236 例、女 269 例) を選んだ。小児例は 61 年 6 月より 63 年 6 月の間に戸田中央総合病院免疫アレルギー科および花輪病院 (アレルギー外来) を受診した 67 例 (男 42 例、女 25 例) である。

アスピリンの負荷試験は、原則としてアスピリン 0.1 mg から 0.3 mg までは吸入法、3 mg 以上 1,000

1995 年 2 月 7 日受付, 1995 年 3 月 10 日受理

キーワード: アスピリン喘息, アスピリン負荷試験, 血清 IgE 値, アレルゲン, 皮膚反応。

(別刷請求先: 〒160 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学内科学教室第三講座 木内隆太郎)

表 1 アスピリン喘息患者の臨床像。

アスピリン喘息患者につき性差，受診年齢（受年），発症年齢，血清 IgE 値，末梢血好酸球数，アトピー傾向の有無及び種類，鼻茸，副鼻腔炎の合併につき記載した。

	性別	受年	発症年齢	血清 IgE IU/ml	末梢血好酸球 (%)	アトピー傾向	鼻茸・副鼻腔炎の合併
1.	男	8	7	250	1	アスピリン疹 (母)	(-)
2.	男	10	2	260	3	アスピリン喘息 (父)	(-)
3.	女	11	3	400	1	気管支喘息 (母, 兄)	(+)
4.	女	11	2	2828	11	アレルギー鼻炎 (父)	N.D
5.	男	13	1	109	0	アスピリン疹 (父)	(-)
6.	男	26	20	250	7	(-)	N.D
7.	女	32	16	225	13	(-)	(-)
8.	男	31	21	470	5	気管支喘息 (姪)	N.D
9.	女	35	3	159	2	(-)	N.D
10.	女	38	28	190	14	(-)	(-)
11.	男	42	41	790	7	気管支喘息 (姉)	(+)
12.	男	42	41	407	0	(-)	N.D
13.	男	43	28	225	2	(-)	N.D
14.	女	44	38	93	2	(-)	(+)
15.	女	46	46	93	2	(-)	(-)
16.	女	46	46	47	3	気管支喘息 (弟)	N.D
17.	男	53	48	23	2	気管支喘息 (伯父)	N.D
18.	男	55	21	6600	3	(-)	(+)
19.	男	56	52	140	5	アトピー皮膚炎	(+)
20.	女	57	37	720	9	気管支喘息 (姪)	(+)
21.	女	54	33	220	5	(-)	N.D
22.	女	65	6	47	1	(-)	N.D
23.	女	57	50	117	2	(-)	(+)
24.	女	38	35	22	5	(-)	(+)
25.	女	42	33	42	11	(-)	(+)
26.	男	28	27	179	12	(-)	(+)
27.	女	29	29	31	7	(-)	N.D

mg までは舌下内服法を用いた。

結 果

アスピリン負荷試験によりアスピリン喘息と診断された 27 症例の臨床像につき，性別，受診年齢，発症年齢，血清 IgE 値，末梢好酸球数，アトピー傾向，鼻茸，副鼻腔炎の有無につきまとめたのが表 1 である。

a. 発症年齢の比較

性別は男性 12 例女性 15 例，受診年齢（受年）は 8 歳から 65 歳，平均年齢は 37.5 歳であった(表 1)。発症年齢をアスピリン喘息群と非アスピリン喘息群とで比較すると(図 1)，アスピリン喘息群では，10 歳未満の発症が 7 例 (25.9%) に対して 20 歳以降の発症が 27 例中 19 例 (70.4%) と大半を示していた。特に 30 歳以降の発症は，27 例中 12 例 (44.4%) で，うち 8 例 (29.6%) が女性であり，中年女性の発症

が多い傾向を認めた。一方，非アスピリン喘息群では，10 歳未満の発症が，505 例中 143 例 (28.3%)，20 歳以降の発症は，505 例中 312 例 (61.8%) で，そのうち 30 歳以降の発症は 505 例中 220 例 (43.6%) となっており，やはり中年発症の例が多く，アスピリン喘息群と非アスピリン喘息群に有意差はみられなかった。

b. 血清 IgE 値の比較

表 2 に血清 IgE 値が 250 IU/ml 以上，1000 IU/ml 以上の症例につきアスピリン喘息群と非アスピリン喘息群で比較した。アスピリン喘息群では初診時の血清 IgE 値が 250 IU/ml 以上の高値を示したのは，小児が 5 例中 4 例 (80.0%)，成人が 22 例中 4 例 (18.2%)，計 27 例中 8 例 (29.6%) であった。また，アスピリン喘息例で，血清 IgE 値が，1,000 IU/ml 以上を示した例は 2 例 (7.4%) であった。一方，成人の非アスピリン喘息群 467 例のうち，血清 IgE 値が

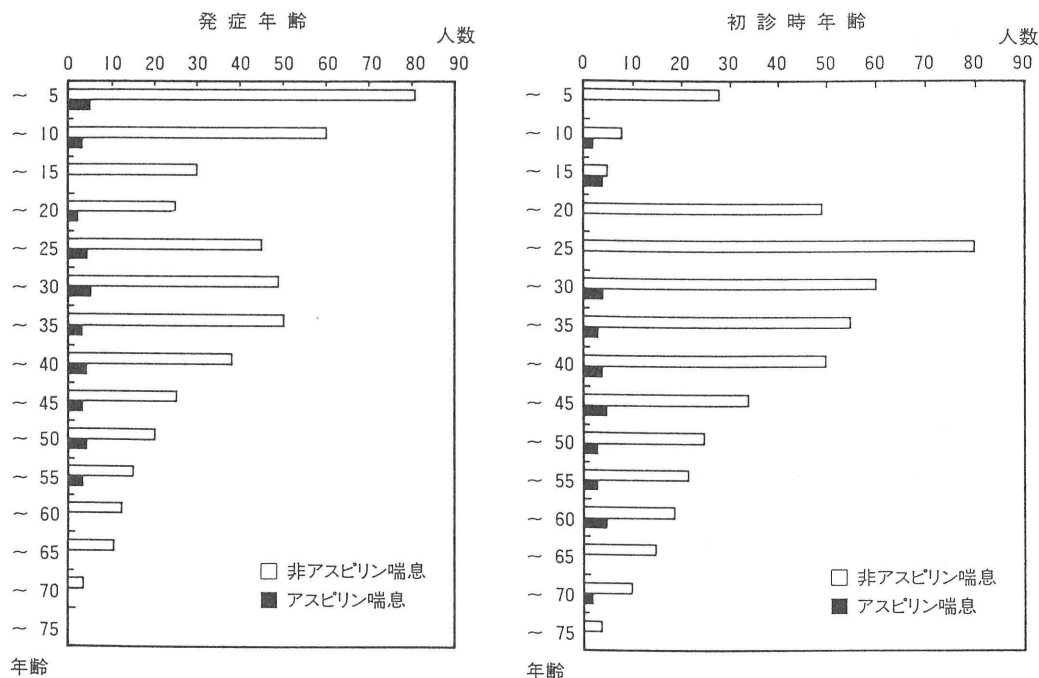


図 1 アスピリン喘息患者と非アスピリン喘息患者の発症年齢及び初診時年齢

表 2 血清 IgE 値の比較.

アスピリン喘息患者 (小児及び成人) と非アスピリン喘息患者 (成人) につき血清 IgE 値が 250 IU/ml 上の症例と更に 1000 IU/ml 以上の症例につき比較した.

IgE		アスピリン喘息	非アスピリン喘息
250 IU/ml 以上	小児	4/5 (80.0%)	253/467 (54.2%) ★
	成人	4/22 (18.2%) ★	
1000 IU/ml	小児	1/5 (20.0%)	114/467 (24.4%)
	成人	1/22 (4.5%)	

★ P<0.002

250 IU/ml 以上を示したのは 253 例 (54.2%) で、アスピリン群と比較して有意に多かった (P<0.002)。また IgE 値が 1,000 IU/ml 以上の高値を示したのは 467 例中 114 例 (24.4%) であり、アスピリン群より多いが有意差はみられなかった。

c. 発症年齢と初診時血清 IgE 値との相関

発症年齢が若いほどアトピー型の喘息が多く、またアトピー型の気管支喘息では非アトピー型の気管支喘息と比較して血清 IgE 値が高いとされている。そこで発症年齢と初診時血清 IgE 値につきアスピリン喘息群と非アスピリン喘息群で比較した。アスピリン喘息群では図 2 に示すように、10 歳未満に発症した 7 例のうち、血清 IgE 値が、250 IU/ml 以上

であったのは 4 例 (57.1%) であった。これに対して非アスピリン喘息群では図 3 に示すように 106 例中 89 例 (83.9%) であり両群間に有意差はみられなかった。10 歳以上の発症例では、アスピリン群では 20 例中 6 例 (30.0%) で血清 IgE 値が 250 IU/ml 以上を示した。これに対して、非アスピリン喘息群では、361 例中 164 例 (45.4%) であり、両群間に有意差はみられなかった。また非アスピリン喘息群で 10 歳未満の発症例に血清 IgE 値 1,000 IU/ml 以上の高値を示す例が多く、20 歳以降の発症例では血清 IgE 値 1,000 IU/ml 以下の例が多い傾向を認めた。

d. 各種のアレルゲンの皮膚反応陽性率

アスピリン喘息群と非アスピリン喘息群とで、ス

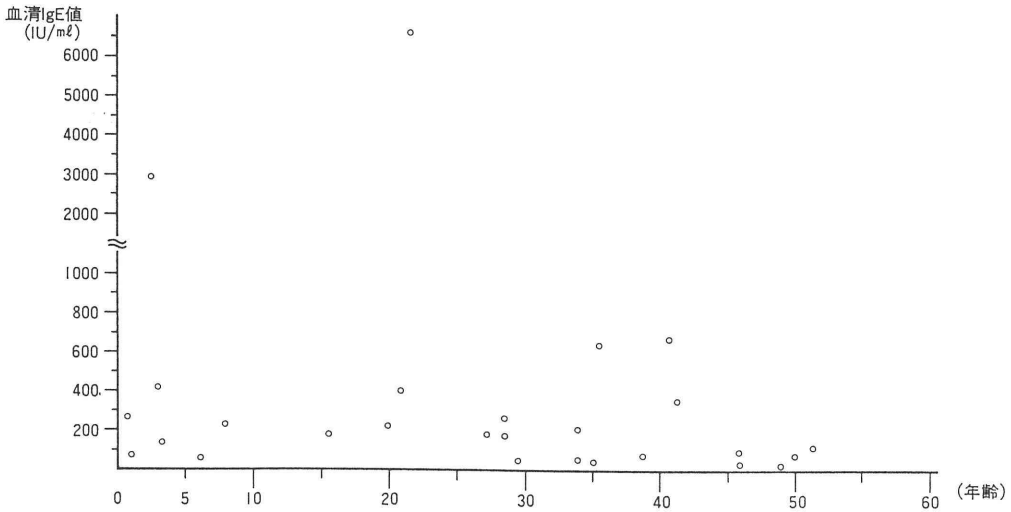


図2 アスピリン喘息患者(27例)の発症年齢と初診時IgE値

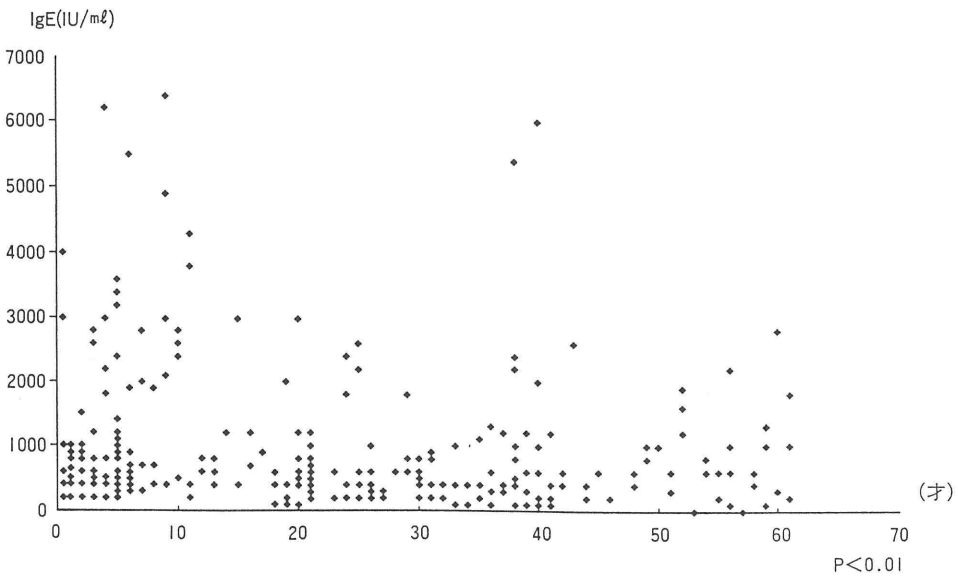


図3 非アスピリン患者(467例)の発症年齢と初診時IgE値

クラッチテスト陽性抗原の頻度につき比較した(図4)。HDおよびダニ陽性例はアスピリン喘息群では、27例中9例(33.3%)に対して非アスピリン喘息群では成人HD陽性例が230例中173例(75.0%)、ダニ陽性例は成人230例中169例(73.4%)であり有意に成人非アスピリン喘息群で高値であった( $P < 0.0001$ )。また、アスピリン喘息群で9例中2例(22.2%)にブタクサ、カモガヤが陽性、9例中1例(11.1%)ではアルテリナリア及びスギ花粉に陽性

を示した。これに対して、非アスピリン喘息群ではスギ花粉(31.1%)、ブタクサ(22.2%)陽性等の順であった。小児の気管支喘息例では全体で67例中56例(90.2%)でアレルギー皮膚反応が陽性であった。その内訳はダニ及びHDが各々67例中43例(64.2%)と最も多く、以下カモガヤ15例(22.4%)、スギ花粉8例(11.9%)、猫毛7例(10.4%)、ブタクサ6例(8.9%)、卵白及びアルテリナリアが各々5例(7.46%)の順であり有意にアスピリン喘息群よ

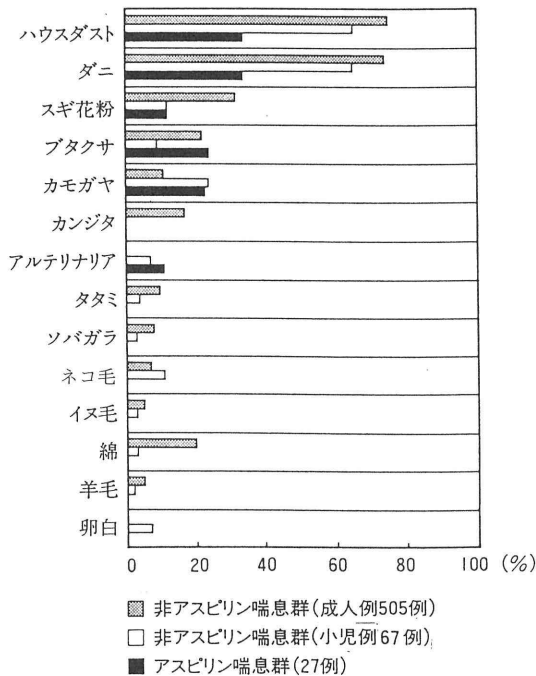


図 4 アスピリン喘息患者及び非アスピリン喘息患者の各種アレルギー原皮内反応陽性率

り高頻度であった ( $P < 0.0127$ )。

**e. 他のアレルギー疾患の合併**

アスピリン喘息例 27 例と非アスピリン喘息 468 例について、アレルギー疾患の合併頻度を調査した。結果は、図 5 に示した如くアスピリン喘息群では、アレルギー性鼻炎のみの合併が 27 例中 10 例 (37.0%)、アレルギー性鼻炎とアトピー性皮膚炎の合併及びアトピー性皮膚炎単独の合併が各々 27 例中 2 例 (5.5%) であった。

一方、非アスピリン喘息群では、アレルギー性鼻炎のみの合併が 468 例中 152 例 (32.5%) と最も多く、次いでアレルギー性鼻炎とアトピー性皮膚炎ないし蕁麻疹の合併が各々 22 例 (4.7%)、アトピー性皮膚炎単独の合併が 8 例 (1.7%)、蕁麻疹単独の合併が 8 例 (1.7%) の順であり、他のアレルギー疾患の合併は両群間で差がみられなかった。

**f. 薬剤過敏症の既往に関する調査**

アスピリン喘息群、小児及び成人の非アスピリン喘息群において、過去にいかなる薬剤過敏が見られたかを調査し、各群で比較検討した (表 3)。

アスピリン喘息群では、27 例中 18 (66.7%) に薬剤過敏が認められ非アスピリン喘息群に比し有意に高頻度であった ( $P < 0.0001$ )。その内訳は、アスピ

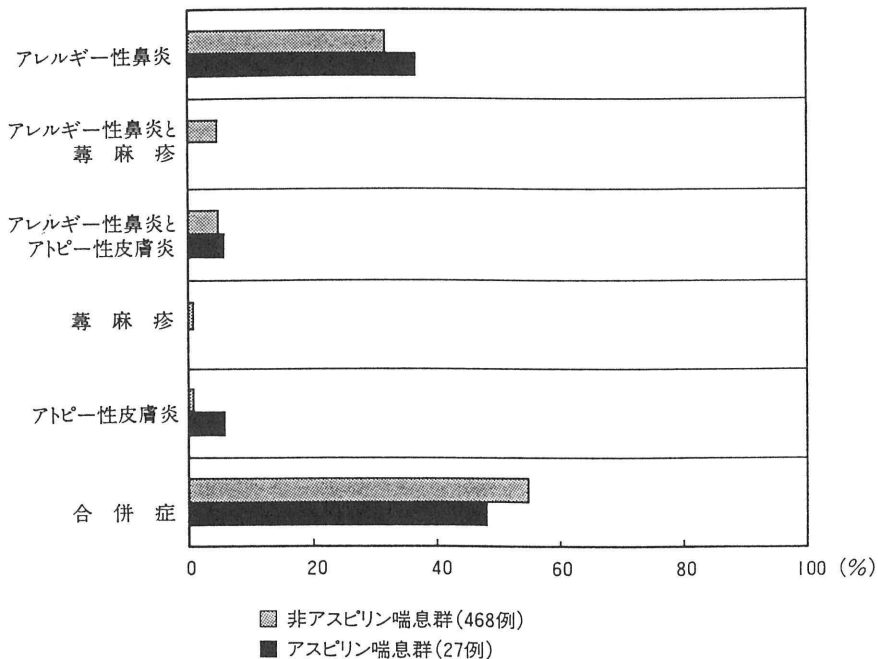


図 5 アスピリン喘息患者及び非アスピリン喘息患者の他のアレルギー疾患合併の種類と頻度

表 3 薬剤過敏症の既往に関する比較。

アスピリン喘息患者と非アスピリン喘息患者につき薬剤過敏の既往の有無とその頻度につき比較した。

	アスピリン喘息	非アスピリン喘息	
		成人	小児
薬剤過敏 (計)	18/27 (66.7%)★	36/505 (7.1%)	3/67 (4.5%)
アスピリン NASID	13/27 (48.2%)		
抗生物質	1/27 (3.7%)	16/505 (3.2%)	
食品添加物	4/27 (14.8%)		3/67 (4.5%)
感冒薬		12/505 (2.4%)	
局所麻酔剤		4/505 (0.8%)	
降圧剤		4/505 (0.8%)	

★ P<0.0001

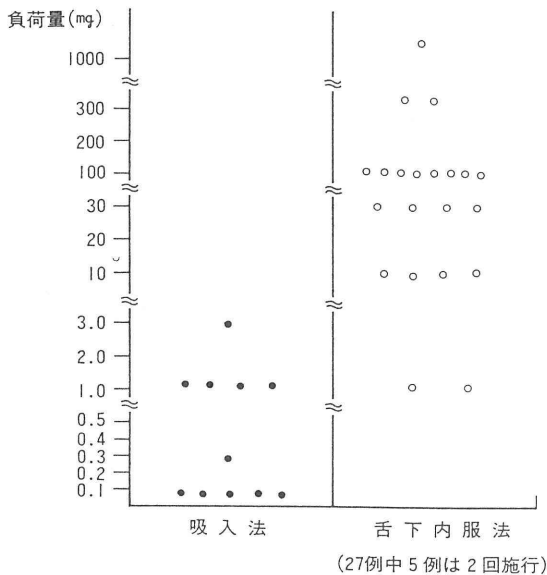


図 6 アスピリン喘息患者のアスピリン負荷試験、吸入法と舌下内服法による負荷量の比較

リン製剤や非ステロイド系消炎鎮痛剤に過敏であったのは、27 例中 13 例(48.2%)、また抗生物質で 27 例中 1 例 (3.7%) に、食品添加物で 4 例 (14.8%) に薬剤過敏が認められた。非アスピリン喘息群のうち、成人気管支喘息例では 505 例中 36 例(7.1%) に薬剤過敏が認められたに過ぎない。その内訳は、抗生物質 16 例 (3.2%)、感冒薬 12 例 (2.4%)、局麻剤と降圧剤が各々 4 例 (0.8%) の順であった。小児の非アスピリン喘息群では、わずかに 67 例中 3 例 (4.5%) がタートラジンなどの食品添加物に過敏であった。

g. アスピリン喘息例における鼻茸及び副鼻腔炎の合併

アスピリン喘息 16 例について、鼻茸及び副鼻腔炎の有無を検討した。結果は 16 例中 10 例 (62.5%) で、鼻茸及び副鼻腔炎の合併を認めた (表 1)。

h. アスピリン負荷試験におけるアスピリン負荷量と誘発症状の検討

(1) アスピリン負荷量の比較

アスピリン負荷試験において、陽性所見を呈した負荷量を検討した (図 6)。吸入法は図の左に黒丸で記したが、3 mg/ml 以下で陽性を認めた例は、27 例中 12 例 (40.7%) と最も多かった。図の右に舌下内服法を白丸で記したが、3 mg 以上では 100 mg 5 例 (18.5%)、30 mg と 10 mg が各々 4 例(14.8%)、300 mg と 1,000 mg が各々 1 例 (3.7%) であった。すなわち、アスピリンに過敏性を示す負荷量には個人差があり、0.1 mg から 1,000 mg まで広範囲に分布していた。

(2) 誘発症状の頻度

負荷試験の方法により、誘発症状にどのような差異があるのかを検討した (表 4)。アスピリン負荷試験陽性 27 例のうち、吸入法陽性は 10 例 (37.0%)、舌下内服法陽性は 17 例 (63.0%) であった。吸入法陽性では、1 秒量の低下が 10 例中 7 例 (70.0%) と最も多く、次いで発疹が 2 例(20.0%)、眼瞼に血管性浮腫の出現した後に 1 秒量の低下した例が 1 例 (10.0%) の順であった。一方、舌下内服法陽性例では、1 秒量の低下が 17 例中 7 例 (41.2%) で認められ、その他は遅発型喘息、発疹、大発作等と誘発症状が多彩であった。

表 4 アスピリン負荷試験による誘発症状とその頻度。  
負荷試験による誘発症状の種類と頻度につき吸入法と舌下内服法で比較した。

誘発症状 負荷方法	1 秒量の低下		発 作 ↓ 大発作		発疹・血管性浮腫 ↑ ↓ 1 秒量低下		遅発型喘息発作		発疹		頭痛 嘔気・嘔吐	
	1 秒量の低下	大発作	発 作 ↓ 大発作	発疹・血管性浮腫 ↑ ↓ 1 秒量低下	遅発型喘息発作	発疹	頭痛 嘔気・嘔吐					
吸 入 法 10 例 (1)	8	0	0	1	0	2	0					
舌下内服法 17 例 (4)	9	2	1	1	3	3	0					

( ) 内は負荷試験 2 回施行例数

## 考 察

アスピリンは鎮痛解熱剤や抗凝固剤として临床上、広範囲に使用されている薬剤である。このアスピリンの服用により重症の喘息を誘発することが知られており、これらの症例をアスピリン喘息と呼称している。

アスピリン喘息には、いくつかの共通する臨床上的特徴を有していることが知られており、診断する上で重要な手掛かりとなっている。その臨床像の特徴として、①難治性<sup>1)2)3)</sup>②中年女性の発症が多い<sup>1)2)3)4)5)</sup>③鼻茸や副鼻腔炎を合併することが多い<sup>2)3)4)5)6)7)</sup>④既往歴や家族歴にアレルギー性疾患がみられない「非アトピー傾向」<sup>4)5)6)7)8)</sup>⑤酸性非ステロイド系消炎鎮痛剤や人工着色料に交叉過敏性を有する<sup>9)10)</sup>等が指摘されている。しかし、最近ではアスピリン喘息の発症は中年の女性に限らず、妊娠可能な年代や小児及び男性まで広がり、アスピリン喘息であって吸入性抗原や食物抗原にも過敏症を持つ例も報告されるようになった<sup>11)~15)</sup>。今回、著者はアスピリン喘息の臨床像を再検討する目的で、アスピリン負荷試験で陽性であった 27 例を選び、発症年齢、血清 IgE 値、鼻茸及び副鼻腔炎の合併頻度、家族歴、各種アレルギーの皮膚反応陽性率、薬剤過敏の既往に関して、アスピリン喘息を除外した気管支喘息例と比較検討した。

### 1) 発症年齢について

発症年齢に関して Speer<sup>12)</sup> は妊娠可能な年齢では女性に多いが、それ以外の年齢では男女差は見られない、と報告している。今回の調査では、27 例中男性 12 例、女性 15 例でその内妊娠可能な 16 歳から 39 歳までは男性 3 例、女性 5 例、40 歳以上 14 例では男性 6 例、女性 8 例で特に男女差は見られなかった。全般的に見ると、アスピリン喘息群では 20 歳以

上、特に 30 歳以上の中年以降に発症の多いことが分かったが、統計学的に非アスピリン喘息群との間に有意差は見られなかった。また 10 歳未満の発症例についても検討したが非アスピリン喘息群と差がみられなかった。Speer らの成績と多少異なる点については更に症例数を増やして検討する必要がある。

### 2) 発症年齢と血清 IgE 値の相関について

血清 IgE 値はアスピリン喘息群に比較して非アスピリン喘息群で 250 IU/ml 以上を示す例が有意に多かった。

次に、発症年齢と血清 IgE 値との相関を見たが、アスピリン喘息群では 10 歳未満の発症例で血清 IgE 値が高い傾向が見られたが、15 歳以上の発症例では逆に大半が血清 IgE 値は 250 IU/ml 以下の例が多く、非アトピー型の多いことが示唆された。一般の気管支喘息例では、20 歳以降の発症に比べ 10 歳未満の発症では、1,000 IU/ml の高 IgE 値を示す例が多く、また 20 歳以降の発症例でもアスピリン喘息群と比べ血清 IgE 値は高い傾向が認められた。

### 3) アレルゲン皮膚反応について

Speer<sup>12)</sup> はアスピリン喘息の約 70% が吸入性抗原陽性、あるいは食物アレルギーを伴うと報告している。今回、各種アレルギーの皮膚反応陽性率の結果を見ると、アスピリン喘息群では HD あるいはダニに過敏症を有している例は 30% に認められており、吸入性抗原にも過敏症を持つ例が少なからず見られることが分かった。一般の気管支喘息例では、HD 及びダニに過敏症を持つ例が 60% 以上にも達しておりアスピリン喘息群に比べて有意に陽性例が多かった。なお、スクラッチテスト陰性で、ダニ特異 IgE 抗体が陽性を示した例は成人が 2.7%、小児が 6.5% であった。したがって、スクラッチテスト陰性例においても特異 IgE 抗体を検索する必要性があるといえる。

#### 4) 鼻茸及び副鼻腔炎の合併について

鼻茸及び副鼻腔炎の合併は検査を施行できたのが16例と少なかったが、約60%に合併症が認められた。半田ら<sup>16)</sup>はアスピリン喘息の約80%に鼻茸や副鼻腔炎の合併が見られており、アスピリン喘息を診断する上で重要な意義があると報告している。この点については、今後も症例を重ねて検討してみたい。

#### 5) 他のアレルギー疾患の合併について

北島ら<sup>19)</sup>は、小児のアスピリン過敏症例には家族中にアレルギー性疾患を有する例や、アスピリンに過敏な例が少なくないと報告している。筆者らのアスピリン喘息27例においては、図5に示すごとく全例にアスピリン過敏性かアレルギー性疾患が認められており、アスピリン喘息の特徴として非アトピー傾向は必ずしも普遍的なものでないことが明らかになった。アスピリン喘息例でのアレルギー性疾患の合併頻度を見ると非アスピリン喘息例と同様にアレルギー性鼻炎の合併が高頻度を示しており、喘息の治療に際して、鼻炎をコントロールする必要性を示しているものと思われる。

#### 6) 薬剤過敏の既往について

薬剤過敏の既往については、アスピリン喘息例では27例中18例に薬剤過敏を認め、その内の13例が過去にアスピリン製剤か非ステロイド系消炎鎮痛剤に過敏性を有しており、一般の成人気管支喘息例の全体の薬剤過敏例が7.1%であったのと比較して明らかに有意に薬剤過敏症の頻度が高く、既往歴の慎重な聴取が診断上重要であることを示唆しているものといえる。

#### 7) アスピリン喘息誘発試験について

アスピリン喘息の診断は問診や鼻茸の合併等が参考になるが、最終的には負荷試験が決め手になる。しかし、アスピリンは少量でも重症な発作を誘発することが知られており、慎重に負荷試験を行う必要がある<sup>17)</sup>。欧米では、一般に経口内服が行われているが、わが国では直接内服による大発作誘発の危険性を避ける意味で、吸入法<sup>20)</sup>や舌下内服法が用いられており<sup>18)~22)</sup>、筆者らも吸入法や舌下内服法を行っている。吸入法は反応が早く出現し、誘発症状も軽く、安全な方法であるが、アスピリン自体が水に不溶性のため、3mg以上の負荷ができない。そこで3mg以上はスルピリンを用いて吸入しているが、ピリン過敏でも陽性にできることや、吸入自体が直接気道を刺激するといった問題がある。最近では、ヴェノピ

リン(アスピリンリジン添加液1V:アスピリン濃度500mgに相当)の吸入法に関して安全性及び診断的確定性が検討されている<sup>23)</sup>。舌下内服法<sup>21)</sup>はアスピリン3mgから1,000mgまで広範囲濃度負荷が可能で、直接内服するより安全で、確実な方法ではあるが、参考所見がはっきり出現しない例があり、外来で簡単に施行し難いといった問題がある。今後さらに安全で確実な負荷試験の方法を検討する必要がある。

#### 8) アスピリン喘息の発症機序に関して

アスピリン喘息の発症機序に関しては、以前より、(1)キニン受容体の異常により、受容体に対して阻害作用をもつアスピリンが逆に共同的に作用する「キニン受容体異常説」<sup>23)24)</sup>、(2)アスピリンにより補体系が活性化され、化学物質の遊離がおこる「補体説」<sup>25)</sup>などの仮説が提示されているが、いずれも実証性に乏しい。最近では、アスピリンがアラキドン酸からプロスタグランジン(PG)の合成過程に働く2つの要素(Cyclooxygenase, Lipoxygenase)のうちCyclooxygenaseのみ阻害するためLipoxygenaseの経路が亢進し、ロイコトリエン(LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>)の産生が高まり、喘息発作が起るとする説が有力である<sup>26)~29)</sup>。我々はアスピリン喘息が疑われた4例にアスピリン負荷試験を施行し、陽性所見の出現時にLTC<sub>4</sub>及びLTD<sub>4</sub>を測定したが、負荷前と比べ有意な変動は認められなかった<sup>30)</sup>この事からロイコトリエンとの関連を肯定出来なかったがこの点に関しては<sup>30)</sup>今後さらに症例を重ね、検討する必要がある。

## 結 語

1) アスピリン喘息の臨床像を再検討する目的で、アスピリン負荷試験により診断できたアスピリン喘息27例とアスピリン喘息を除外した成人気管支喘息(非アスピリン喘息)505例および小児気管支喘息67例について、発症年齢、血清IgE値、発症年齢と初診時血清IgE値との相関、各種アレルギーの皮膚反応陽性率、他のアレルギー疾患の合併、薬剤過敏症の既往に関して比較検討した。さらに、アスピリン喘息27例について、鼻茸及び副鼻腔炎の合併、アスピリン負荷試験での誘発症状及び負荷量についても検討を加えた。

2) 発症年齢については、アスピリン喘息群で中年女性の発症が多く、一方、非アスピリン喘息群でも



中年発症が多い傾向を認めた。成人のアスピリン喘息4例(18.2%)、小児のアスピリン喘息4例(80.0%)で血清IgE値が上昇しており、アトピー傾向を有するアスピリン喘息例も存在することが分かった。

3) アレルゲンの陽性率は、非アスピリン喘息群で小児例及び成人例共に、HDとダニの陽性率が高かったが、アスピリン喘息群でもHDやダニに陽性を示す例が約30%に認められた。

4) アスピリン喘息群、非アスピリン喘息群共に、アレルギー性鼻炎の合併が多く治療上重要な課題である。

非アスピリン喘息群に比べ、アスピリン喘息群では約半数が、過去にアスピリンや非ステロイド系消炎鎮痛剤で過敏症を誘発しており、鼻茸及び副鼻腔炎の合併と共に診断する上で極めて重要と思われる。

5) アスピリン負荷試験の誘発症状としては、1秒量の低下が最も多く見られた。舌下内服法は吸入法に比べ、誘発症状が多彩であった。陽性所見を呈した負荷量は、3 mg/ml以下が最も多かった。

稿を終えるに当たり、ご指導、ご校閲を賜りました伊藤久雄教授に深謝致します。また、終始ご協力いただきました安達正夫講師(八王子山王病院院長)に感謝すると共に、東京医科大学第3内科、戸田中央総合病院免疫アレルギー科、済生会川口総合病院内科(喘息外来)および花輪病院(アレルギー外来)の関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Samter M and Beers RF: Intolerance to aspirin, clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann. Intern. Med.* **68**: 975~983, 1968
- 2) Samter M and Beers RF: Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J. Allergy* **40**: 281~293, 1967
- 3) Smith, AP: Response of aspirin-allergic patients to challenge by some analgesics in common use. *Br. Med. J.* **29**: 494~496, 1971
- 4) Starr, WR: Familial aspirin hypersensitivity. *Ann. Allergy* **29**: 498~498, 1971
- 5) Setturance GA and Pudupkkam RK: Aspirin intolerance, subtypes, familial occurrence, and cross-reactivity with tartrazine. *J. Allergy Clin. Immunol.* **56**: 215~221, 1975
- 6) Szczeklik, A et al: Aspirin-induced asthma, hypersensitivity to fenoprotein and prostaglandin generation by different microsomal enzymic preparations. *J. Allergy Clin. Immunol.* **58**: 10~18, 1976
- 7) Lockey, SD: Reactions to hidden agents in food and drugs can be serious. *Ann Allergy* **35**: 239~242, 1975
- 8) 根本俊和ら: アスピリン喘息. *日本医事新報* **2793**: 34, 1977
- 9) Fisherman EW and Cohen GN: Hypersensitivity to five nonsteroidal anti-inflammatory agents: Ibuprofen, fenoprofen, Indomethacin, naproxen, and tolmetin. *Ann. Allergy* **41**: 7577, 1978
- 10) Weber, RW et al: Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* **64**: 32~34, 1979
- 11) 北嶋征男ら: アスピリン及びタートラジンによる気管支喘息の2症例. *アレルギー* **27**: 631~637, 1978
- 12) Speer, MD: Aspirin Allergy, *Ann. Allergy* **46**: 123~126, 1981
- 13) 北嶋征男ら: アスピリンおよび合成着色料に過敏な小児気管支喘息・慢性蕁麻疹の9例. *アレルギー* **30**: 16~24, 1981
- 14) Vedanthan, PK et al: Aspirin and tartrazine oral challenge: Incidence of adverse response in chronic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **60**: 8~13, 1977
- 15) Rachelefsky, GS et al: Aspirin intolerance in chronic childhood asthma: Detected by oral challenge. *Pediatrics* **56**: 443~448, 1975
- 16) 半田美鈴ら: HLA とアスピリン喘息及びアトピー性喘息との関連について. *アレルギー* **38**: 869, 1989
- 17) Francis N, Ghent OT and Bullen SS: Death from ten grains of aspirin. *J. Allergy* **6**: 504~506, 1935
- 18) Farr RS, Spector SL and Wangaad CH: Evaluation of aspirin and tartrazine idiosyncrasy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **64**: 667~668, 1979
- 19) Spector SL, Wangaad CH and Farr RS: Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* **64**: 500~506, 1979
- 20) 佐賀 務ら: アスピリン喘息における誘発実験の研究—吸入負荷を中心として. *アレルギー* **26**: 85~92, 1977
- 21) 安達正夫: 舌下内服法によるアスピリン過敏症の診断. *東京医科大学雑誌* **40**: 703~716, 1983
- 22) 安達正夫, 伊藤久雄: アスピリン喘息—臨床像, 診断法について—*埼玉県医学会雑誌* **21**: 114~117, 1986
- 23) 榊原博樹: 水溶性アスピリン(アスピリンDL-リジン製材, Venopirin R)の吸入によるアスピリン喘息

- の診断. 日胸疾会誌 **26**: 275~282, 1988
- 24) Samter, M: Intolerance to aspirin. Hosp. pract. **8**: 85, 1973
- 25) Yurcak AM, Wicher K and Arbesman CE: Immunologic studies on aspirin. Clinical studies with aspirin-protein conjugates. J. Allergy **46**: 245, 1970
- 26) Szczeklik A and Czerniaska-Mysik G: Relationship of inhibition of Prostaglandin biosynthesis by analgesis to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. Br. Med. J. **1**: 67~69, 1975
- 27) Shaw JO and Moster KM: The current status of prostaglandins and the lungs. Chest **68**: 75, 1975
- 28) Engineer, DM et al: Release of mediators of anaphylaxis. Inhibition of prostaglandin synthesis and the modification of slow reacting substance of anaphylaxis and histamine. Br. J. pharmac. **62**: 61, 1978
- 29) SLY, RM: Pathogenesis of asthma. Ann. Allergy **49**: 16~19, 1982
- 30) 安達正夫, 伊藤久雄: 塩酸アゼラスチンが奏功したと思われるアスピリン喘息の 1 例. 診療と新薬 **25**: 195~200, 1988

## Statistical Study of Bronchial Asthma, with Emphasis on Aspirin-Induced Asthma

Ryutaro KIUCHI

Department of Internal Medicine, Tokyo Medical Collage  
(Director: Prof. Hisao ITO)

Asthma induced by aspirin is known to share some clinical characteristics with other forms of asthma. To reexamine the clinical appearance of aspirin-induced asthma, we studied 27 patients with aspirin-induced asthma, 505 patients with asthma not caused by aspirin, and 67 children with bronchial asthma. The following were recorded: the age at onset, the level of IgE in serum the correlation between age at onset and the level of IgE in serum at the time of diagnosis, the rate of positive reactions to skin tests of reactivity to various allergens, the presence of other allergic diseases, and any history of drug hypersensitivity. In addition, the 27 patients with aspirin-induced asthma were examined for nasal polyps and paranasal sinusitis. They also underwent an aspirin challenge test, in which the effects of aspirin and the does that induced those effects were studied.

Many patients with aspirin-induced asthma were middle-aged women at onset. Patients with asthma not induced by aspirin also tended to be middle-aged at onset. Some patients with aspirin-induced asthma also tended to be atopic. Results of the skin tests showed that many patients with asthma not induced by aspirin were sensitive to allergens from house dust or mites, as were about 30% of the patients with aspirin-induced asthma. One finding with important therapeutic implications was that both groups included many patients with allergic rhinitis. The most common effect of the aspirin challenge test was a decrease in the FEV<sub>110</sub> and positive findings on the test occurred most often at doses of 3 mg/ml and below.

The effects of aspirin were more intense when it was given sublingually than when it was inhaled.

---

<Key words> Aspirin-induced asthma, Aspirin challenge test, Serum Immunoglobulin E level, Allergen, Skin test.

---