

解熱鎮痛剤過敏性喘息に関する臨床的研究

—その臨床像を中心として—

京都大学結核胸部疾患研究所 臨床肺生理学部門
名古屋保健衛生大学医学部内科

末 次 勸

(昭和57年2月25日受付)

I. 結 言

アスピリン（アセチルサリチル酸）によって発作が誘発されるようなタイプの気管支喘息は、従来アスピリン喘息と呼ばれてきた¹⁾。本症は一般に重症難治例が多く、アスピリンの摂取に基く死亡例の報告もあり^{2,3)}、欧米では古くから注目を集めてきた喘息の一つである。アスピリン喘息の患者がアスピリンを摂取すると、ほとんどの場合1時間（遅くとも3時間）以内に喘息発作が誘発され、しばしば同時に鼻炎症状を伴い、または蕁麻疹（血管性浮腫）、ショックなどを伴うこともある。ところが、その発症機序については、それがアレルギーに基づくものであることを示す確実な成績はこれまでほとんどなく⁴⁾、また、その臨床像の点では、非アトピー性の内因型喘息の特徴を有する喘息である⁵⁾。

このように、本症はアスピリンによって誘発される喘息として知られるようになったのであるが、その後、アスピリンは本症の誘発物質の中の一つに過ぎず、その他のいろいろな化学物質によっても誘発される喘息であることが明らかにされてきた^{6,7)}。ことに、酸性の非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（アスピリンもその一種）は、本症に対する発作誘発力が一般に強力であり、また、たとえばインドメタシンなどのように、解熱鎮痛作用の強力な薬剤では発作誘発作用も強いという傾向が認められている⁷⁾。しかも、これらの誘発物質の間に化学構造上の

共通性が認められていないことは、本症の過敏反応が免疫学的な機序に基くものではないとする説の有力な根拠の一つとなっている⁵⁾。

いずれにしても、アスピリン喘息はアスピリンだけに特異的に反応する喘息ではなく、いろいろな化学物質、特にアスピリン様の解熱鎮痛剤に対して一様に反応する喘息である（実際には、さらに解熱鎮痛剤以外の物質にも反応することが判明しているが）。そこで本論文では、アスピリン喘息という用語の使用を避け、かかるタイプの喘息を解熱鎮痛剤過敏性喘息（antipyretic-analgesics-induced asthma, 以下 AIA と略す）と呼ぶこととした。

本症の発症頻度については、その調査対象や調査方法によって、それぞれにかなり異なる成績が報告されているが^{8~11)}、欧米では一般に成人喘息の約10%程度とされている¹²⁾。一方本邦では、ごく最近まで本症はきわめてまれなタイプの喘息とされ、研究報告も非常に少なく、臨床例をまとめて報告した成績は全く見当たらない。しかし、筆者らは最近、成人喘息の約13.5%という高率に本症を認め（ただし、スルピリン吸入負荷試験法による検討結果¹³⁾、わが国においても AIA が決してまれな喘息ではないことを指摘した。これまで、なぜ本症が正しく診断されずにきたかという理由は、(1) AIA という喘息についての認識の不足、(2) 非アレルギー性であるため通常の検査法では診断できない、(3) アスピリンその他の解熱鎮痛剤を除外して

表1 解熱鎮痛剤喘息症例の成績一覧

症例 No	性	年齢 (yr)	発症年齢 (yr)	初診時重症度	喘息家族歴	小児往 往喘息 歴	解熱鎮痛剤による発作 誘発歴	喘息発作の 誘発期間	発症初起の 時期	発作の既往 意識障害	発作の季節 性	鼻 茸	慢性副 鼻炎症
1	KK	男	39	33	重	+	-	なし	/	-	-	+	-
2	SE	女	37	35	重	+	-	インダシン坐薬	2ヵ月	-	-	+	+
3	SM	男	40	35	重	-	-	アスピリン, インダシン坐薬	5年	+	-	+	+
4	HK	女	34	30	重	+	-	なし	/	-	-	-	-
5	MY	女	20	15	軽	+	-	アスピリン	不詳	-	-	-	-
6	TI	女	36	32	中	-	-	ジクロフェナック	36ヵ月	-	-	-	-
7	KS	女	62	61	重	-	-	アスピリンアルミニウム	6ヵ月	+	-	+	-
8	TA	女	47	46	重	-	-	感冒薬	4ヵ月	+	-	+	+
9	NS	女	47	30	中	+	-	感冒薬 (エテンザミド, アセトアミノフェン含有)	17年	-	-	-	-
10°	TT	男	30	26	重	-	-	バファリン	43ヵ月	-	-	-	-
11	SA	女	63	62	重	-	-	バファリン	5ヵ月	-	-	-	+
12°	UK	男	60	50	重	-	-	なし	/	+	-	-	-
13°	KH	男	65	56	重	-	-	感冒薬	不詳	+	-	+	-
14	NH	男	38	38	軽	-	-	解熱剤 (注射)	同時	-	-	+	+
15	AS	男	49	48	軽	+	-	タートラジン?	同時	-	-	-	+
16	ST	女	38	18	重	-	-	バファリン	17年	-	-	+	-
17	HK	女	47	42	重	-	-	アスピリン	不詳	-	-	-	-
18	NT	男	70	55	軽	-	-	なし	/	-	-	-	+
19	HE	女	42	41	中	-	-	なし	/	-	-	-	-
20	MM	男	52	52	軽	+	-	なし	/	-	-	-	-
21	KE	女	49	48	中	-	-	なし	/	-	-	+	-
22°	NH	女	42	16	中	+	+	なし	/	+	-	-	-
23°	AH	女	38	30	中	+	-	なし	/	-	+	-	-
24°	AH	女	34	32	重	+	-	なし	/	-	-	-	-
25	UK	男	36	23	重	+	-	感冒薬, 静注用鎮痙剤 (解熱剤含有)	12ヵ月	+	-	-	-
26	IK	男	47	47	重	-	-	なし	/	-	-	-	+
27	NT	女	37	27	重	+	-	なし	/	-	-	-	-
28°	SY	女	19	2	中	+	+	なし	/	-	-	-	-
29	NM	女	40	36	軽	-	-	なし	/	-	-	-	-
30°	KY	男	28	12	重	-	+	なし	/	-	-	-	-
31	SE	女	69	68	重	-	-	なし	/	-	-	-	-
32	HH	男	42	30	中	+	-	なし	/	-	-	-	-
33	YA	女	45	26	重	-	-	なし	/	-	-	-	-
34	OK	女	49	32	重	-	-	感冒薬 (錠剤, アンプル剤)	6年	+	-	-	-
35	SE	女	36	7	中	-	+	なし	/	-	-	-	-
36	YM	女	48	28	重	-	-	感冒薬	不詳	-	-	+	+
37	TT	男	49	45	重	-	-	鎮痛剤, 解熱剤 (坐薬)	不詳	-	-	+	-
38	OS	男	59	51	重	+	-	ナプロキセン, アミノピリン	5年	+	-	+	-
39	AH	男	49	42	重	+	-	メフェナム酸, アスピリン, インドメタシン	12ヵ月	+	-	+	+
40	KM	女	59	58	重	-	-	アスピリンアルミニウム	5ヵ月	-	-	-	-

*: 小児期に喘息を発症しそのまま現在まで症状が続いている症例。

** : +/Xは吸入または内服による負荷量Xにより陽性であることを示し, -/Yは負荷量Yにて陰性であること。

°: Case No. 10, 12, 13, 22, 23, 24, 28, 30 の8例は特異的 IgE(RAST) およびアレルゲン皮内反応から明らか。

誘発試験**				IgE (u/ml)	IgE(RAST)				アレルギー皮内反応				Ach吸入 誘発閾値 γ/ml	末梢血 好酸球 cells/μl	喀痰中 好酸球 —~卅
スルピリン吸入 (mg/ml)	アスピリン吸入 (mg/ml)	アスピリン内服 (mg)	タートラジン内服 (mg)		ハウスダスト・ダニ	真菌	花粉	食品	ハウスダスト・ダニ	真菌	花粉	その他			
+/100	+/2	/	-/100	64	-	-	-	-	-	-	-	781	606	+	
+/5	+/3	/	/	195	-	-	-	-	-	+	-	/	681	++	
+/10	+/1	/	-/100	150	-	-	-	-	-	+	-	1,563	556	+	
+/5	/	/	/	290	-	-	-	-	-	+	-	/	244	+	
+/50	/	/	/	/	/	/	/	/	-	+	-	195	/	/	
-/500	-/3	/	/	300	/	/	/	/	±	+	-	/	50	卅	
+/33	/	/	/	46	-	-	-	-	-	+	+	1,563	360	-	
+/250	/	+/100	/	125	-	-	-	-	+	+	-	781	256	+	
+/100	-/3	/	-/100	385	-	-	-	-	+	-	-	98	182	卅	
+/10	+/3	/	/	360	-	+	-	±	+	+	+	781	281	++	
+/33	+/3	/	-/100	420	-	-	-	-	+	+	+	98	481	+	
/	/	/	+/.25	610	+	-	-	-	+	+	-	/	60	-	
+/5	-/3	+/200	/	1,600	++	-	±	-	卅	-	-	391	419	卅	
+/10	-/3	+/100	+/200	265	-	-	-	±	-	+	-	49	288	/	
+/250	/	/	/	255	/	/	/	/	±	++	-	3,125	180	卅	
+/50	+/.03	/	-/100	150	-	-	-	-	-	-	-	/	400	卅	
+/250	/	/	+/.25	270	-	-	-	/	-	+	-	/	360	/	
+/250	/	/	/	280	-	-	-	-	/	/	/	/	/	+	
+/500	+/3	/	+/25	380	-	-	-	-	-	-	-	195	731	-	
+/500	/	/	/	370	-	-	-	-	-	-	-	195	60	+	
+/10	+/.01	/	-/100	640	-	-	-	-	-	-	±	/	430	+	
+/50	/	/	/	/	++	-	-	-	卅	-	+	391	/	/	
+/250	-/3	/	+/25	35	-	-	++	-	/	/	/	3,125	213	+	
+/100	+/.3	/	/	170	++	-	-	-	++	-	+	391	/	/	
+/250	/	/	+/10	130	-	-	-	-	-	++	-	195	481	++	
+/250	-/3	+/30	/	70	-	-	-	-	+	/	-	6,250	206	/	
+/250	+/3	/	+/100	78	-	-	-	-	-	/	-	781	137	卅	
+/50	-/3	/	-/100	5,800	卅	-	++	++	++	+	+	49	488	+	
+/50	+/.3	/	+/100	290	-	-	-	-	/	/	/	98	213	卅	
+/10	+/.03	/	+/25	290	++	-	-	-	+	-	+	49	119	/	
+/500	+/3	/	-/100	210	-	-	-	-	-	-	-	/	644	卅	
+/10	+/.003	/	+/.25	300	-	-	-	-	+	-	+	391	63	/	
+/50	+/.3	/	-/100	58	-	-	-	-	-	-	-	195	513	/	
+/100	/	/	/	120	-	-	/	/	/	/	/	/	100	+	
+/500	+/.03	+/10	+/25	145	-	-	-	-	-	-	+	391	550	/	
+/100	+/.3	+/5	+/100	210	-	-	-	-	/	/	/	391	544	-	
/	/	+/15	+/.25	150	-	-	-	-	±	-	-	/	743	/	
+/10	+/3	/	+/25	660	-	-	-	-	++	+	±	49	373	+	
+/100	/	/	-/100	93	-	-	-	-	-	+	-	49	890	-	
+/10	+/3	/	-/100	260	-	-	-	-	±	+	-	49	119	+	

とを示す (但, アスピリン吸入試験における薬液の濃度については本文参照)。
に IgE を介する既時型アレルギーとの合併例。

も喘息が治癒しない, などによると考えられる。一方本症が, 従来内因型の難治性喘息として扱われてきた喘息の中に含まれていたことは, その臨床像の特徴から明らかである。したがって, その診断法の確立, 病因の解明, 治療法の発見などの研究を進めることは, 難治性喘息へのアプローチの一つとして, 臨床的に大きな意義を有すると考えられる。そこで, AIA の診断の手がかりとすることを目的として, これまで筆者が経験した AIA 確実例をまとめ, その臨床像の検討を行ったので報告する。

II. 研究方法

1. 対象

研究の対象とした症例は次の3群である。

AIA 群 (表1) : AIA 確実例と診断した40例である。AIA の診断は, (1) 問診によって解熱鎮痛剤に基く明らかな発作誘発歴が認められた場合, または, (2) 解熱鎮痛剤による負荷試験が明らかに陽性であった場合に AIA とした。また, 今回は研究の目的から, 特に確実例のみを選び, 疑問のある症例は対象から除外し

表2 アトピー性非解熱鎮痛剤喘息症例の成績一覧

症 例 No	性	年齢 (yr)	発症 年齢 (yr)	初診時 重症度	喘 息 家族歴	小 児 喘 息 既往歴	IgE (RIST) u/ml	Ach吸入 誘発閾値 γ/ml	末 梢 血 好 酸 球 cells/μl	喀 痰 中 好 酸 球 —~#	
1	I Y	男	50	20	重	+	+	220	391	94	/
2	MY	男	20	3	中	+	+	1,400	781	513	+
3	TK	男	16	3	中	-	+	570	781	693	+
4	CH	男	31	12	軽	-	-	1,300	1,563	125	/
5	HS	男	38	14	重	+	+	1,450	/	263	/
6	KK	男	30	29	重	-	-	130	1,563	444	++
7	OK	男	71	50	中	-	-	3,500	1,563	313	/
8	KY	女	24	18	軽	+	+	2,900	1,563	263	/
9	KY	男	18	1	中	+	+	2,100	391	650	/
10	KN	男	31	10	重	+	+	2,600	1,563	750	+
11	SM	男	41	18	重	+	-	1,600	24	268	+
12	YH	男	51	43	重	+	-	2,500	1,563	/	##
13	OM	男	16	1	重	+	+	380	781	/	/
14	TM	女	34	28	中	-	-	2,500	195	394	/
15	KM	女	27	27	軽	-	-	1,500	1,563	/	/
16	SK	男	44	44	中	-	-	1,100	195	92	-
17	KK	女	13	3	軽	+	+	150	195	256	++
18	KO	女	18	0	軽	+	+	480	1,563	680	++
19	OY	男	18	7	軽	+	+	2,500	195	380	+
20	I Y	男	30	27	中	+	-	1,000	1,563	380	/
21	KM	女	37	30	中	+	-	920	/	675	/
22	OK	女	27	27	中	+	+	450	/	/	/
23	TH	女	34	28	中	+	-	1,650	24	/	++
24	KN	女	35	35	軽	+	-	1,900	/	/	+
25	AK	女	36	25	重	+	+	300	195	178	+
26	KT	男	31	30	軽	-	+	900	3,125	54	/
27	YH	男	52	19	軽	-	-	3,200	98	/	/
28	KA	男	35	35	軽	-	-	300	12,500	/	+
29	I M	男	30	12	中	+	+	2,100	12,500	/	/
30	MS	男	33	25	軽	+	-	1,000	12,500	619	/
31	I T	男	27	27	軽	-	+	780	12,500	440	/
32	K S	女	53	53	重	-	-	700	/	513	/

た。なお、症例 No. 10, 12, 13, 22, 23, 24, 28, 30 の 8 症例は、後述のごとくアトピー性喘息の合併例であり、必要な場合にはこれらの症例を AIA 群から除いて検討した。

アトピー群 (表 2) : アトピー性素因があり、ハウスダストなどの一般アレルゲンに対する皮内反応および血清中の特異的 IgE が認められ、さらに少なくとも一種以上の解熱鎮痛剤の負荷試験が陰性であった症例 32 例をアトピー群とした。したがって、本群には、IgE を介する即時型アレルギーに基づく外因型の喘息で、かつ非 AIA の症例のみが含まれるはずである。

内因群 (表 3) : ハウスダストなどの一般アレルゲンに対する皮内反応および血清中の特異

的 IgE がすべて陰性であり、少なくとも一種以上の解熱鎮痛剤の負荷試験が陰性であった症例 27 例を内因群とした。したがって、本群には、内因型で非 AIA の症例のみが含まれるはずである。

2. 方法

AIA 群に対して下記の各項目についての検討を実施し、アトピー群および内因群との比較によって臨床像の特徴を明らかにした。

- 1) 性別
- 2) 喘息発症年齢
- 3) 初診時重症度

重症度については、大島分類 (表 4) に従って、軽症、中等症、重症の 3 段階に分けた¹⁴⁾。

表 3 内因型非解熱鎮痛剤喘息症例の成績一覧

症例 No	性	年齢 (yr)	発症年齢 (yr)	初診時重症度	喘息家族歴	小児喘息既往歴	IgE (RIST) u/ml	Ach 吸入誘発閾値 γ /ml	末梢血球好酸球 cells/ μ l	喀痰中好酸球 - ~ 卍	
1	YT	女	53	50	中	-	-	390	98	561	/
2	SK	女	49	46	重	+	+	350	3,125	288	+
3	MH	女	69	63	軽	+	-	520	12,500	50	-
4	MY	女	39	26	重	-	-	310	781	150	/
5	MT	女	64	38	重	+	+	88	781	694	卍
6	KK	男	34	20	中	-	-	60	/	269	+
7	SY	男	60	50	中	-	-	430	3,125	240	++
8	KS	男	57	51	中	-	-	150	12,500	441	-
9	MT	男	50	49	中	-	-	56	12,500	106	/
10	HA	男	49	47	中	-	+	170	1,563	113	/
11	TM	女	41	41	軽	+	+	370	3,125	919	+
12	KT	女	55	45	軽	+	-	72	12,500	/	/
13	KM	女	44	33	軽	-	-	36	/	414	-
14	KT	女	60	57	軽	+	-	390	781	/	/
15	SY	女	40	36	中	+	-	110	3,125	438	+
16	UT	女	50	40	中	-	-	70	3,125	/	/
17	IM	女	45	41	中	-	-	100	98	213	/
18	NT	女	31	23	軽	+	-	56	1,563	481	++
19	KK	女	28	23	軽	-	-	210	/	188	/
20	KS	女	62	56	重	-	-	220	781	/	/
21	TK	男	32	30	軽	-	+	68	6,250	500	+
22	IN	男	31	27	軽	-	-	28	6,250	114	/
23	TM	男	28	27	軽	-	-	66	3,125	325	/
24	HG	男	66	50	軽	-	-	260	1,563	219	卍
25	KG	男	62	54	重	-	-	115	3,125	525	+
26	TH	男	38	32	軽	-	-	200	1,563	/	/
27	NM	女	32	30	重	-	-	415	1,563	57	++

表4 気管支喘息の重症度分類 (大島)

記号	発作の強度
A	呼吸困難は軽度で日常生活に支障なし
B	呼吸困難はやや強く日常生活に支障あり
C	呼吸困難は強度で日常生活は不能

記号	発作の頻度
1	平均1カ月に1回以下
2	平均1カ月に数回~10数回
3	ほとんど毎日

重症度			
A-1	B-1	A-2	軽度
A-3	B-2	C-1	中等症
B-3	C-2	C-3	重症

注：症状の軽重は次の基準による (初診時)

- 1 重症：発作は重症頻回でステロイドを必要とし、日常生活に支障あり
- 2 中等症：中間型
- 3 軽症：発作はあるが軽度で日常生活と職業に支障なし

4) 解熱鎮痛剤による発作誘発歴

問診を徹底的に実施し、解熱鎮痛剤による発作誘発歴の有無、およびその原因薬剤名をできる限り明らかにすることに努めた。

5) 喘息発症から解熱鎮痛剤による最初の発作までの期間

解熱鎮痛剤による発作誘発歴が認められた症例については、喘息発症後に解熱鎮痛剤による最初の発作に気付くに至った期間をもできる限り明らかにすることに努めた。

- 6) 意識障害を伴う大発作の既往の有無
- 7) 発作の季節性
- 8) 鼻茸, 慢性副鼻腔炎合併の有無
- 9) 気管支喘息の家族歴
- 10) 小児喘息の既往歴

以上の各項目を問診により明らかにした。さらに、以下の方法に従って臨床検査を実施した。

11) AIA 誘発物質による負荷試験

a. スルピリン吸入負荷試験

スルピリンの吸入負荷試験が、AIA の診断のためのスクリーニング・テストとして安全かつ有用であることは、すでに報告した通りである¹⁵⁾。その方法は、次のごとく実施した。

試薬：スルピリン (メチロン[®], 第一製薬)。

スルピリン溶液の調製：使用の直前に生理食塩水に溶解し、それぞれ 10, 100, 250, 500 mg/ml (一部の症例では, 5, 33, 50 mg/ml を用いた) の各濃度の溶液を作り、吸入負荷試験に用いた。

装置：吸入は日商式ネブライザー (ガラス製, 日本商事), 吸入用コンプレッサーN型 (日本商事) を用いて、上記の溶液をエロゾル化して、それを吸入させた。また、スパイロメーター (ユニ・スパイロ, UHO-90, チェスト社) により1秒量 (FEV_{1.0}) を測定した。なお、これらの装置は、以下の他の負荷試験においても、吸入または1秒量の測定には同じ装置を用いた。

吸入負荷試験の手順：気管支拡張剤, 抗ヒスタミン剤, ステロイド剤, クロモグリク酸などの薬剤の使用は、原則として前日の就寝前より中止させ、通常のアレルゲン・エキスの吸入負荷試験と同様の方法に従って、次のごとく実施した。

a) 1秒量を測定し、基準1秒量とした。

b) 次に生理食塩水をエロゾル化して3分間吸入させ、吸入後に1秒量を測定し、基準値より10%以上低下していないことを確かめた。10%以上低下していた場合には、非特異的刺激による反応が現われやすい状態にあると考えて検査を中止し、後日再検することとした。

c) 次いで、まず最低濃度のスルピリン溶液 (10 mg/ml) を3分間吸入させ、吸入終了時から3, 5, 10, 20, 30分後にそれぞれ1秒量を測定し、その値が基準値の20%以上低下を示した場合には誘発試験が陽性であると判定し、さらに10分間隔で60~120分まで1秒量の測定を継続してその回復過程をみた。反応が陰性であった場合には、次の濃度 (100 mg/ml) の負荷試験へ進み、最終的に 500 mg/ml の濃度の吸入負荷でも反応が認められなかった場合に、スルピリン吸入負荷試験陰性と判定した。なお、1秒量の低下から陽性と判定する際には、その低下反応パターンおよび随伴して生ずる臨床症状も参考として判定を行った。

b. アスピリン吸入負荷試験

試薬：アスピリン（保栄薬工）。

アスピリン溶液の調製：使用直前に0.5gのアスピリンを50mlの蒸留水に加え、強く振盪混和した後に、ろ紙を通して得たる液をアスピリン飽和水溶液（室温25°Cにおいて約3.3mg/mlの濃度となる）とし、さらにこれを蒸留水で10倍、100倍、1000倍に希釈した溶液を準備した。表1におけるこれらの試験液の濃度表示は、飽和液、10倍液、100倍液、1000倍液について、それぞれ3, 0.3, 0.03, 0.003 mg/mlと表示した。なお、一部の症例においては、1および2 mg/mlの濃度のものも使用した。

吸入負荷試験の手順：スルピリン吸入負荷試験と全く同様に行った。

c. アスピリン内服負荷試験

試薬：アスピリン（保栄薬工）、バレイショデンプン（丸石製薬）。

アスピリン試験薬の調製：無着色透明のゼラチンカプセル（1号、パーク・デービス）に試薬を入れた。すなわち、プラセボとしてバレイショデンプン400mgを、また実薬としてアスピリン1, 3, 10, 30, 100, 300mgをそれぞれに含むカプセルを作成した。アスピリンは乳鉢を用いて粉末状にして使用し、また、1~100mgのカプセルの作成に当っては、試薬の秤量を正確にし、カプセル内試薬の容量を一定にするため、バレイショデンプンによる倍散の作成および不足量の補填を行った。なお、一部の症例には、5, 15, 200mgのアスピリンの負荷も行った。

内服負荷試験の手順：検査前の投薬中止はスルピリン吸入試験と同様に実施し、また食後2時間以上経ってから実施した。

a) 基準1秒量の測定。

b) プラセボを内服させ、10, 20, 30, 40, 60分後に1秒量を測定し、基準値より10%以上低下していないことを確かめた。

c) 次いでアスピリンの少量負荷から始めて順次負荷量を増加して行ったが、原則として1日1回の負荷とし、次の負荷は日を変えて実施した。ただし、1~30mgの少量負荷ではしばしば1日に2回まで負荷し、また、1および

3mgの負荷は症例により省略した。

1日に2回負荷の場合には、1回目の負荷の後、10, 20, 30, 40, 60分後に1秒量を測定し、反応が陰性であれば2回目の負荷を行い、10, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 120分後に1秒量を測定した。1日に1回負荷の場合も、同様に負荷後の1秒量の測定を120分まで実施した。判定はスルピリン吸入試験と同様に行った。

d. タートラジン内服負荷試験

試薬：食用黄色4号（タートラジン、ダイワ化成）。

タートラジン試験液の調製：タートラジンの0.25, 1.0, 10, 25, 100mgをそれぞれ50mlの蒸留水に溶解し、褐色ビンに入れて保管しておく、試験のときに必要なものを取出して使用した。また、プラセボとして、同量の蒸留水を入れたビンを用意した。

内服負荷試験の手順：アスピリンの経口負荷試験とほぼ同様に実施した。ただし、1.0と10mgの負荷は症例によってしばしば省略し、また、一部の症例には200mgの負荷も行った。さらに、タートラジンについては1日1回負荷とするような原則を設けず、被験者の協力が得られれば1日の検査で全負荷を終了してよいこととしたが、通常2日間に分けて実施した例が多かった。判定は他の負荷試験と同様に行った。

12) 各種臨床検査

a. 血清IgE

血清中のtotal IgEをPhadebas IgE Test (Pharmacia Diagnostics) を用いて radioimmunosorbent test (RIST) 法により測定した。正常値は400 u/ml以下である。

b. 特異的IgE抗体

血清中の特異的IgE抗体について、Phadebas RAST キット (Pharmacia Diagnostics) を用いて radioallergosorbent test (RAST) 法により測定した。検索した抗原は、表5に示した13種類で、-・±・+・++・+++の5段階表示で表わし、+以上を陽性とした。

c. アレルゲン皮内反応

抗原液：皮内反応の市販アレルゲンエキス（鳥居薬品）を使用した。使用した抗原液の種

表5 特異的 IgE の測定項目

I 室内塵, ダニ
H ₁ : Greer Lab 社製室内塵
H ₂ : Hollister-Sier Lab 社製室内塵
D ₁ : Dermatophagoides pteronyssinus
D ₂ : Dermatophagoides farinae
II 真菌類
M ₁ : Penicillium notatum
M ₂ : Cladosporium herbarum
M ₃ : Aspergillus fumigatus
M ₆ : Alternaria tenuis
III 雑草花粉類
W ₁ : Ambrosia elatior (ブタクサ)
W ₆ : Artemisia vulgaris (ヨモギ)
G ₃ : Dactylis glomerata (カモガヤ)
IV 食品類
F ₁ : egg white
F ₂ : milk
F ₁₃ : peanut

類は下記の通りであった。

- (1) 室内塵, ダニ類
ハウスダスト, ダニ (Dermatophagoides farinae), タタミ。
- (2) 真菌類
カンジダ, アスペルギルス, アルテルナリア, ペニシリウム, クラドスポリウム。
- (3) 花粉類
ブタクサ, カモガヤ, カナムグラ, ヒメガマ, ヨモギ, アカマツ, ホウレン草。
- (4) その他
犬毛, 猫毛, 羽毛, ソバガラ, 絹, 綿, 羊毛, ソバ粉, 小麦粉, 牛乳, 卵白, 卵黄, サバ。
- (5) 対照液
ダニ抗原は鳥居薬品より提供を受けた特製品で, 対照液により1万倍(W/V比)に希釈したものを使用した。

アレルギー皮膚内反応の実施法: 原則として前日就寝前より抗アレルギー剤の投与を中止した上で, 上記のアレルゲン・エキスおよび対照液を両側上腕および前腕屈側皮内に 0.02 ml ずつ皮内注射し, 20分後に判定した。判定は表6の基準に従って行った¹⁶⁾。

表6 アレルゲン皮内反応判定基準

判定	直径の大きさ mm (縦・横軸平均)	
陰性(-)	膨疹 0~5	発赤 0~9
疑陽性(±)	6~8	10~19
陽性(+)	9~15	20~39
強陽性(++)	16以上 (偽足形成, 痒感を伴う)	40以上

注: 膨疹 9mm 以上, 発赤 20mm 以上のいずれか一方を満足すれば陽性と判定する
ただし, 膨疹 9mm 近くでも, 全く発赤を伴わないときは陰性とする

d. アセチルコリン吸入誘発試験¹⁷⁾

気道過敏性を表わす指標の一として, アセチルコリン (Ach) 吸入試験による気道反応誘発閾値を検索した。

試薬: オビソート (1アンプル中に 0.1 g の塩化アセチルコリンを含む, 第一製薬)。

試薬の調製: 生理食塩水を用いて, 25,000 より 24 μ /ml までの2倍希釈系列を作成した。

吸入試験の手順: 原則として抗アレルギー剤の投与を前日就寝前より中止した。基準1秒量を測定した後, 生理食塩水のエアゾルを3分間吸入させ, 吸入終了直後の1秒量が10%以上低下していないことを確認した上で, まず Ach 24 μ /ml の溶液のエロゾルを3分間吸入させた後に, 直後の1秒量を測定した。順次 Ach 吸入液の濃度を高くして吸入負荷を反復して行き, 1秒量の20%以上の低下を起こした吸入負荷溶液の Ach 濃度をもって吸入誘発閾値とした。また, Ach 濃度が吸入誘発閾値に近付くと, 咳を伴うことが多い点も判定の参考とした。

e. 末梢血好酸球数

Hinkelmann 液により好酸球を染色し, Fuchs-Rosenthal 計算板を用いて血液の 1 mm³ 中好酸球数を直接算定した (正常範囲: 400/ μ l 以下)。

f. 喀痰中好酸球

喀痰を載せガラスに塗布して乾燥固定後, Field 染色法にて染色し, 喀痰中好酸球の多少について, -・+・++・+++ の4段階で評価した。

Ⅲ. 研究成績

各症例についての成績は、表1, 2および3にすべて示した。各項目ごとに結果をまとめると以下の通りであった。

1. 性差 (表7)

AIA 群では男16例 (40%), 女24例 (60%) と女性にやや多発する傾向が認められたが、アトピー群では男21例 (66%), 女11例 (34%) と逆に男性に多かった。また、内因群では男11例 (41%), 女16例 (59%) と AIA 群と同程度に女性に多くみられた。

2. 喘息発症年齢

年齢階層別の症例数をヒストグラムにして図1に示した。AIA 群の喘息発症年齢は、2~68歳の範囲にあり、平均36.6歳で、発症のピークは30歳台であった。これに対して、アトピー群では平均22.0歳と有意に発症年齢が若く (危険率1%以下)、20歳台までに発症した例が75%を占めていた。内因群では平均40.2歳とむしろAIA 群より発症年齢は高かったが統計学的に有意差はなく、また0~19歳までの発症例は全く認められなかった。一方、AIA 群では30歳台以後の発症例が73%と多かったが、0~19歳の若年でも少数ながら発症例が認められた点は、AIA 群が内因群とも異なることを示唆していると思われた。

表7 問診成績のまとめ

		AIA群	アトピー群	内因群
症	例数	40	32	27
性	男	16(40.0)	21(65.6)	11(40.7)
	女	24(60.0)	11(34.4)	16(59.3)
初診時重症度	重症	25(62.5)	9(28.1)	6(22.2)
	中等症	9(22.5)	11(34.4)	9(33.3)
	軽症	6(15.0)	12(37.5)	12(44.4)
喘息の家族歴	+	16(40.0)	20(62.5)	8(29.6)
	-	24(60.0)	12(37.5)	19(70.4)
小児喘息の既往歴	+	4(10.0)	16(50.0)	5(18.5)
	-	36(90.0)	16(50.0)	22(51.5)

() 内: 百分率

3. 重症度

初診時の喘息の重症度は表7に示す通り、AIA 群では他の2群に比し明らかに重症例が多く、約6割を占めていた。

4. 喘息の家族歴 (表7)

AIA 群で家族歴が有るもの16例 (40.0%), 無いもの24例 (60.0%) であった (ただし、症例 No.2 と No.4 は互いに AIA の姉妹例である)。これに対して、アトピー群では家族歴の有る例が60%以上と多かったが、内因群では約30%とむしろ AIA 群より低率であった。

5. 小児喘息の既往歴 (表7)

AIA 群で小児喘息の既往のあったのは4例

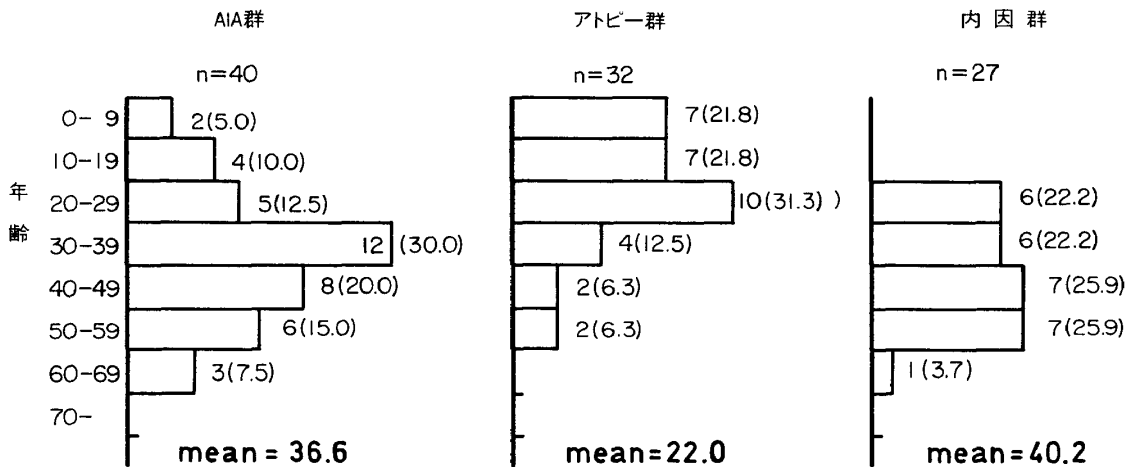


図1 喘息発症年齢の群間比較
ヒストグラムは年齢階層別の症例数を示す。
() 内の数値は百分率を示す。

(10.0%)のみであり、そのうち症例 No. 22 と30は幼児期に発症し、一時緩解した後再び喘息を発症したが、症例 No. 28 と35は幼小児期に発症してそのまま緩解することなく現在まで喘息症状が続いている症例であった。さらに、これら4例中3例はアトピー性喘息の合併例であった。これに対して、アトピー群では既往歴の有る例が16例(50%)であり、AIA群に比し小児喘息で発症した症例が多かった。一方、内因群でも5例(18.5%)に小児喘息の既往歴が認められたが、AIA群との間に明らかな統計学的差はなかった。

6. 解熱鎮痛剤による発作誘発歴(表1)

解熱鎮痛剤の内服、注射、坐薬使用により喘息発作が誘発されたことを経験している症例は、AIA 40例中20例(50%)に認められた。さらに、AIAの誘発物質として広く知られているタートラジン(食用黄色4号)によると思われる喘息様症状を来した症例も1例あった。また、喘息を発症してから最初の解熱鎮痛剤による発作誘発に気付くまでの期間は、発症とほとんど同時と推定される症例から17年後まで様々であった。

7. 発作の程度と季節性(表1)

AIA群において重症例が多かったことは上記の通りであるが、発作の程度を表わす指標の一つとして、発作に際して意識障害ないし意識消失を伴うほどの大発作を経験した症例が10例(25%)に認められた。また、発作の季節性は、RAST法による特異的IgEにより花粉アレルギーを合併していると思われた症例 No. 23の1例を除いて、全例非季節性の通年型の喘息であった。

8. 鼻茸、慢性副鼻腔炎の合併(表1)

AIA群において、鼻茸および慢性副鼻腔炎の合併有りと診断された症例は、それぞれ13例(32.5%)および10例(25.0%)であり、鼻茸と慢性副鼻腔炎の両方またはいずれか一方を持つ症例は17例(42.5%)であった。

9. AIA誘発物質による負荷試験成績(表1)

1) スルピリン吸入負荷試験

AIA群のうち38例に実施し1例(症例 No. 6)を除き全例に陽性反応が認められた。気道反応を生じたスルピリン液の濃度は5~500mg/mlと症例により差が大きかった。しかし、その反応濃度と喘息の重症度(初診時)、血清total IgE, Ach吸入誘発閾値、末梢血好酸球数との間には、いずれも一定の相関関係を認めることはできなかった。

2) アスピリン吸入負荷試験

26例に実施し19例に陽性反応を認めたが、7例では最高負荷濃度3mg/ml(室温における飽和水溶液)でも陰性であった。一方、最も低濃度で反応を認めたのは0.003mg/ml(飽和液の1,000倍希釈液)であった。なお、アスピリンとスルピリンによる負荷試験の成績の比較では、両者の反応濃度の間には一定の相関関係を認めることはできなかった。

3) アスピリン内服負荷試験

本試験は、重篤な気道反応や全身反応を起こすことがあるため、7例にのみ実施し得たが、実施した例は全例陽性であった。なお、反応を起こした負荷量は5~200mgであった。

4) タートラジン内服負荷試験

タートラジン(食用黄色4号)は、解熱鎮痛剤以外の物質でありながらAIAを誘発しうるものとして、最も良く知られている物質である。AIA群25例に負荷を行った結果、14例(56%)に陽性反応が認められ、しかもその中の4例は0.25mgの微量で反応した。

10. 血清total IgE(図2)

AIA群については38例、アトピー群および内因群は全例に対して、RIST法による血清total IgEを測定した。その結果、AIA群では平均 427 ± 935 (S.D.)、アトピー群では平均 $1,378 \pm 960$ (S.D.)、内因群では平均 197 ± 148 (S.D.) U/mlであった。また、AIA 38例中にアトピー性喘息合併例が7例含まれていたため、これらを除いた31例をAIA群としてみると、1,000 U/ml以上の著明増加例はすべて除外され、平均 237 ± 153 (S.D.) U/mlとなり、内因群との間に差が認められなくなった。また、このようにアトピー性喘息合併例を除いたAIA

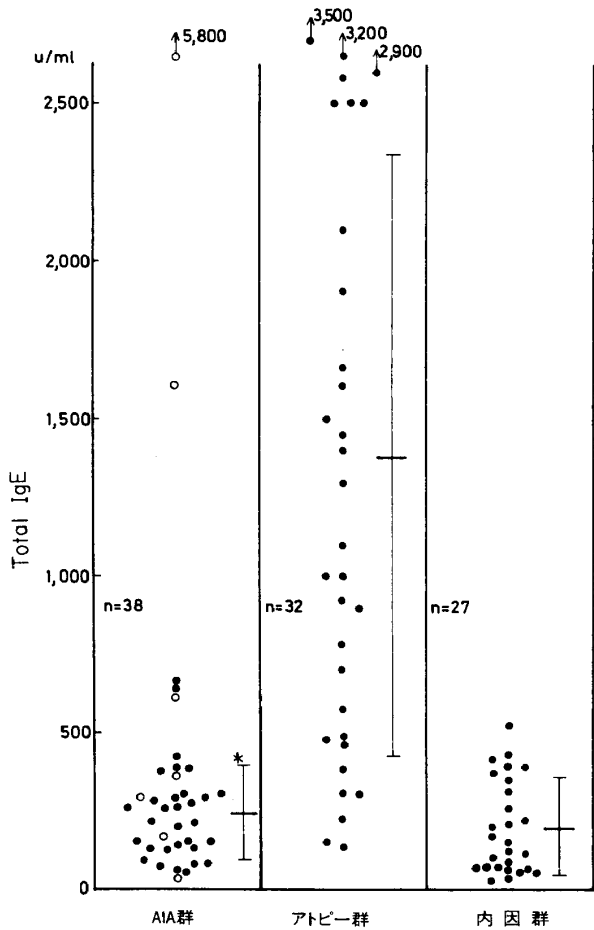


図2 血清 Total IgE (RIST)

○：アトピー性喘息を合併した AIA 症例（7例）。
 *：アトピー性喘息合併例を除いたときの平均値と S.D. を示す。

群とアトピー群の比較をすると、前者において明らかに低値を示し、統計学的に1%以下の危険率で有意差が認められた。

11. 特異的 IgE 抗体およびアレルギー皮内反応 (表1)

特異的 IgE 抗体は37例について検索したが、その中で何らかのアレルゲンに対して陽性を示した症例は8例で、その内訳はハウスダスト・ダニ類が最も多く6例、真菌類1例、花粉類2例、食品類1例であった。アレルギー皮内反応は35例に対して実施し、何らかのアレルゲンについて陽性を示した症例は25例で、その内訳はハウスダスト・ダニ類13例 (卅2例, 卅3例, +8例), 真菌類18例 (卅2例, +16例), 花粉類9例 (+9例), 食品類その他6例 (卅1例, +5例) であった。花粉類の特異的 IgE が卅

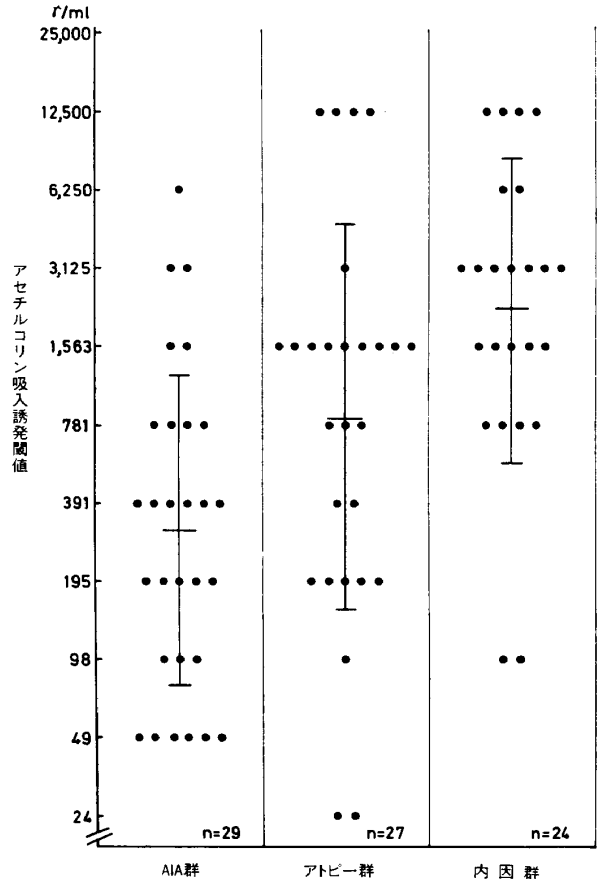


図3 アセチルコリン吸入試験

であった症例23については皮内反応が実施してなかったが、その他の症例では特異的 IgE が陽性であった場合には、すべて対応するアレルゲンに対する皮内反応も陽性であり、両者はよく一致していた。しかし、アレルゲン皮内反応が陽性であっても、対応するアレルゲンに対する特異的 IgE は必ずしも陽性ではなく、皮内反応の出現には IgE を介する既時型のほかに何らかの別の機序が関与していることを示していると思われた。

12. アセチルコリン吸入誘発試験

Ach 吸入誘発閾値は図3に示すごとく、3群の中で AIA 群でもっとも低く平均 302 γ /ml, 続いてアトピー群では平均 813 γ /ml, 内因群ではもっとも高く平均 2,138 γ /ml であった。すなわち、気道の Ach に対する過敏性は AIA 群で最も高く、次いでアトピー群, そして内因群で最も低かった。なお、平均値の差は、AIA 群とアトピー群の間では1~5%の有意差, また AIA 群と内因群間には1%以下の有意差が

認められた。

13. 末梢血好酸球数 (表1, 表2, 表3)

末梢血好酸球数は, AIA 群で平均 352 ± 215 (S.D.), アトピー群で平均 393 ± 215 (S.D.), 内因群で平均 332 ± 223 (S.D.) と3群間に有意差はなかった。なお, 末梢血好酸球数が $400 \text{ cells}/\mu\text{l}$ 以上の増加例は, AIA 群では36例中15例 (42%), アトピー群では23例中10例 (43%), 内因群では22例中9例 (41%) とこれも3群の間に差を認めなかった。

14. 喀痰中好酸球 (表1, 表2, 表3)

喀痰中好酸球についても, 3群間に明らかな差を認め得なかった。

IV. 考 察

1911年に Gibert¹⁸⁾ がアスピリンによって気管支喘息発作を生じた症例を報告したのが, 文献に記載された AIA といえる最初の症例である。1899年にアスピリンが臨床に導入されてから¹⁹⁾, 12年後のことである。その後, アスピリンの摂取に際して発作が誘発される喘息の報告が重ねられ, アスピリン喘息と呼ばれるようになった。しかし, 現在では, 本症の誘発物質はアスピリン以外に数多く存在することが明らかにされていることは⁷⁾, すでに述べた通りである。その誘発物質としては, アスピリン様の解熱鎮痛剤がまず第一に上げられるが, その他にもタートラジン (食用黄色4号), 安息香酸 Na, ベンジルアルコールなどの食品・医薬品添加物を中心に, 様々な物質があることが知られている。アスピリン喘息という病名は現在も広く使われているが, その意味は単にアスピリンによって起きる喘息ではなくなっていると考えるべきである。このような観点から, 筆者は本症を解熱鎮痛剤過敏性喘息 (または解熱鎮痛剤喘息) と呼んできたが¹³⁾, 最近では国外でも analgesics-induced asthma などの病名も使われるようになってきた²⁰⁾。

AIA の発症頻度については, 調査方法や調査対象によって全く異なる結果がこれまで報告されてきている。たとえば, Gardner らは467例

のアレルギー疾患症例 (半数以上が気管支喘息) に対して問診法によって1.1%のアスピリン過敏症を, また米国内のアレルギー専門医に対して行ったアンケート調査では0.2%を見出したのみであった⁸⁾。これに対して, Farr は重症喘息例の約20%がアスピリン過敏性を示し, 誘発試験をしないかぎりそれとわからなかった例が多かったと述べている⁹⁾。McDonald 等は, 過去にアスピリン過敏反応の前歴がなく, 鼻茸または副鼻腔炎があるか, あるいは重症でステロイド依存傾向のある症例を選んでアスピリンの経口負荷を行なった結果, 約19% (42例中8例), また, これにアスピリン過敏反応の前歴のある例の14例を加えた282例の喘息患者の中に約8%の本症が認められたと報告している¹⁰⁾。また, Chafee 等は喘息ないし鼻炎, または両疾患を有する症例のうちアスピリン過敏症を2.4% (その中の66%は気道攣縮反応を示した) に見出し, 喘息例のみをとるとその頻度は4.3%であったと報告している。一方, 本邦においてはアスピリン喘息ないしは AIA はきわめてまれな疾患とされ, 最近までほとんど注目されない存在であった。しかし, 筆者等はスルピリン吸入誘発試験を中心とした検討により, 気管支喘息259例中35例 (13.5%) の AIA を見出し, 本邦における発症頻度も決して低くなく, 全く欧米と同程度であることを報告した¹³⁾。

このような発症頻度の高さに加えて, その重症難治性のため, 本症は今後大いに注目されるべき疾患であると考えられる。特に, その臨床像を明らかにすることは, その診断への最初の手がかりを与えるものとして重要であるが, 従来の報告はいずれも欧米におけるものであり^{4-6,10,11,21,22)}, 本邦ではこの報告が最初のものと思われる。

AIA は, 女性にやゝ多発する傾向があると報告されているが^{5,10)}, 今回の成績も男女比は4対6の比率で女性に多かった。一方, アトピー群では逆に男性に多くみられた点も, 従来の報告と一致した結果であった。また, 内因群では, AIA 群とほとんど同率で女性に多くみられた。すなわち, 性差の点では, AIA は内因型の喘息

と同様の性質があるといえる。

AIA における喘息発症年齢は、幼児から高齢者まで広く認められるが、そのピークは30歳台にあり、アトピー群に比し30歳以降の中年発症例が多いといえる。しかし、この AIA が30歳以後の中年に発症するという点については、従来かなり強調されてきたのであるが⁵⁾、本症の診断の根拠となし得るほど特有のものではない。事実、小児における AIA の報告も決して少なくないのである^{21,23~25)}。また、これらの成人領域における AIA と小児領域における AIA が、相互にどのような関連性があるのかという疑問がある。今後解明されるべき検討課題の一つと思われる。

AIA はきわめて重症な症例が多く、治療に抵抗性で難治化しやすく、ステロイド依存性になる傾向が強いことは、これまでの多くの報告の一致している点である^{5,6,21)}。今回の症例においても、他の2群に比し重症例が多く、また、意識障害を伴うほどの大発作を経験している例が25%にも上ることは、本症を診断する際の参考になる点と思われる。すなわち、病因不明の重症難治性喘息、特に意識障害を伴うような大発作を認めた症例については、AIA である可能性を考える必要がある。

AIA は非アレルギー性の喘息であり、家族歴にアレルギー性疾患が認められることは少ないと報告されてきた⁵⁾。今回の成績では、アトピー群に比し確かに家族歴を有する率が低かったが、内因群よりも高く、40%の陽性率であった。さらに、同一家系内に発生した AIA の姉妹例が認められたことは、本症の発症機序を考える上に、興味深い点である。すなわち、先天的な素因の関与している可能性を示唆するものとして注目される。

小児喘息の既往歴もアレルギー素因を現わす指標の一つとされているが、今回の AIA 群の中に既往歴を有する例が4例認められた。しかし、それら4例中3例は、アトピー性喘息合併例であった。

解熱鎮痛剤による発作誘発歴は、問診を徹底的に詳しくとることによって始めて明らかにし

得るが、我々の今回の AIA において50%の症例で誘発歴が認められたことは、負荷試験などを行わなくても診断し得る例が決して少なくないことを示しており、問診の重要性を示している。喘息が発症してから、最初の解熱鎮痛剤による誘発に気付くまでの期間は、典型例では2~3年といわれているが、我々の症例ではほとんど同時に始まったものから17年間までいろいろであり、一定の傾向はみられなかった。

発作の季節性は1例を除いてすべて通年性であり、本症の病因が年間を通じて常に作用しているものであることを示唆している。

鼻茸、慢性副鼻腔炎の合併率が AIA において高いことは、これまで繰返し報告されて来た^{5,10)}。Samter 等⁵⁾ は、鼻茸、気管支喘息、およびアスピリンに対する過敏反応をその三主徴とし、その重要性を強調した。また、鼻茸の切除術が誘因となって AIA が発症あるいは重症化する例があるとの指摘もあるが²⁶⁾、この点については反論もある²⁷⁾。今回の対象症例における鼻茸の合併率は32.5%であった。

AIA の誘発物質による負荷試験を行うことは、(1) 解熱鎮痛剤などによる発作誘発歴の明らかでない AIA を診断するため、(2) 誘発物質の AIA に対する作用の強さや発作を誘発する頻度などを検討するため、(3) ある物質が AIA の発作誘発物質であるかどうかを検索するため、(4) 治療効果などの検討のために誘発物質に対する反応性の変化を追跡するため、などの目的のために必要であると考えられる。負荷試験の方法としてまず考えられるのは、アスピリンの経口負荷である。事実、従来の報告の多くは、アスピリンの経口負荷による研究が中心に行われてきた^{28,29)}。ところが、経口負荷試験は全身投与であるために、気管支反応を起こさせるには相当量の薬剤を与える結果となり、一たび発作が誘発されると重症の発作となり、しかも長時間に及ぶことが多い。また、気管支以外の反応、例えば鼻汁、鼻閉、顔面紅潮、蕁麻疹、喉頭浮腫、意識障害、ショック等の全身反応を伴いやすい。したがって、経口負荷などの全身投与方法による負荷試験はあくまでも研究

的な手段であり、一般的に行われるべき方法ではない。その点、吸入負荷試験は局所投与であるため、最少量の負荷によって、短時間の間に反応が現われ、また、吸入液の濃度を変えることにより、反応の程度（閾値）を検討することも可能である。また、吸入による負荷が薬剤の投与ルートとして不自然であるという点は否定できないが、AIAの発症機序が解熱鎮痛剤に共通の性質であるプロスタグランディン生合成阻害作用に基くものであるならば⁷⁾、その作用は気管支局所で起きるものと考えられるので、吸入負荷によって気道反応を検索することは必ずしも不合理ではないといえる。しかし、解熱鎮痛剤の多くは水に難溶性であり、たとえばアスピリンは25°Cで3.3 mg/ml溶解するのみである³⁰⁾。そのため、アスピリンなどの吸入による負荷量には限界があり、十分に気道反応を起こし得ない可能性がある。実際に、今回のアスピリン吸入負荷の結果をみると、室温で飽和させた最高濃度の負荷でも陰性に終わったAIAの症例がかなり認められた。そこで筆者らは¹⁵⁾、水溶性に富む解熱鎮痛剤であるスルピリンによる吸入負荷試験を実施し、スクリーニングのためのテストとして有用であることを報告した。今回のAIA群における成績でも、1例を除きすべて陽性であった。しかし、スルピリン吸入試験は、(1)スルピリンはピラゾロン系に属しているもので、いわゆるピリン・アレルギーの症例を拾う可能性がある、(2)濃度が高くなると非特異的の刺激によると思われる気管支反応が現われることがある、などの問題点もあり、今後検討すべき課題が残されている。

食用黄色4号(タートラジン)は、食品・医薬品の着色にもっとも多く用いられているタール系アゾ色素の一つである。このタートラジンがアレルギー様の過敏反応を起こすことは、1959年にLockeyが報告したが³¹⁾、その後これがAIAの喘息発作を誘発することがChafeeらによって1967年に報告されて以来⁶⁾、同様の報告が続いている^{22,32,33)}。今回の成績をみても、負荷テストを実施したAIAの半数以上において陽性反応が認められ、0.25 mgの微量で反応

する例もみられた。食品・医薬品におけるタートラジンの使用状況からすると³⁴⁾、その1日摂取量が反応閾値以上となることは容易に起こり得ると思われる。

AIAは非アレルギー性であり、もち論IgE抗体の産生は無い。しかし、IgEを介するアレルギーの合併例は必ずしもまれではないことが今回の成績から明らかになった。この点は、AIAを診断する際に注意すべき点と考えられる。

アセチルコリン吸入誘発閾値はAIA群で最も低値を示したが、これは他の2群に比し重症例が多いことを反映しているものと考えられる。

末梢血好酸球の増多、喀痰中への好酸球の出現は、アトピー性喘息に特有の所見と一般に考えられているが、AIAにおいてもむしろ普通に認められることが判明した。この点も、本症の診断に当たって留意しておく必要があると思われる。

V. 要 約

いわゆるアスピリン喘息の発作誘発物質がきわめて多種多様であることは、今日では疑う余地もなく明白である。特に、アスピリン様の解熱鎮痛剤(酸性非ステロイド性消炎剤)は、いずれも強力な誘発物質として知られている。そこで本論文では、解熱鎮痛剤による発作誘発歴が明らかに認められるか、あるいは解熱鎮痛剤の負荷試験により気道攣縮反応が陽性であることが確認された症例を解熱鎮痛剤過敏性喘息(AIA)として扱い、その臨床像の特徴を解明することを目的として、臨床的検討を実施した。

対象はAIA 40症例(AIA群)と、対照群としてアトピー性喘息32症例(アトピー群)および内因型喘息27例(内因群)の計99例であった。アトピー群、内因群の症例は、少なくとも一種以上の解熱鎮痛剤負荷試験が陰性であることを確認した症例、すなわち非AIAと判定された症例とした。これら3群の症例について、各種の間診および臨床検査項目の成績をまとめ、群間比較を行ないつつ検討した結果、次の成績を得た。

- (1) 性差：6対4の比で女性に多かった。
- (2) 喘息発症年齢：幼児期から高齢者まで広く分布していたが、発症のピークが30歳台にあり、また30歳以降に発症する例が多く72.5%を占めていた。一方、アトピー群では若年発症が多く、20歳台までに74.9%が発症していた。また、内因群では10歳台までの若年発症はなく、20歳台から60歳台の間に発症する例が多かった。
- (3) 重症度：AIA 群では、他の2群に比し重症例が多かった。
- (4) 家族歴：AIA 群における喘息の家族歴はアトピー群より明らかに低かったが、内因群より高かった。
- (5) 小児喘息の既往歴：AIA 群では4例(10%)に認められたのみであり、3群中もっとも低率であった。しかも、4例中3例はアトピー性喘息合併例であった。
- (6) 解熱鎮痛剤による発作誘発歴：AIA の約半数において陽性であった。
- (7) 発作の程度と季節性：意識障害を伴う大発作の経験者が4人に1人有り、発作はほとんど通年性であった。
- (8) 鼻茸、慢性副鼻腔炎の合併：鼻茸は32.5%、慢性副鼻腔炎は25.0%の合併率であった。
- (9) 誘発物質による負荷試験：1) スルピリン吸入試験は安全であり、水に易溶性であるため吸入負荷がやすく、スクリーニングに適するが、ピラゾン系薬物特有の過敏症を拾う可能性もあって、特異性に欠ける欠点がある。2) アスピリン吸入試験も安全であり、特異性は高いが、水に難溶性のため負荷量に限界があり、false negative が生じやすい欠点がある。3) アスピリン内服負荷試験は、診断を確定するにはもっとも確実な試験法であるが、しばしば大発作を招くため一般には行い難い方法である。4) タートラジン内服負荷試験は、その陽性率が56%と高く、0.25 mg の微量ですでに反応を示す例も認められた。その食品・医薬品における使用状況と考え合わせると、AIA の発症または増悪因子の一つとして注目される。
- (10) その他：1) AIA はアトピー性喘息と合併することもある。2) 好酸球の増多、喀痰

中への出現はアトピー性喘息に特有の所見ではなく、AIA および内因型喘息を通じて一般的に認められる所見であった。

稿を終るに当たり、御校閲をいただいた京都大学教授佐川弥之助先生、終始御助言をいただいた名古屋保健衛生大学教授梅田博道先生と国立南福岡病院院長長野準先生、および研究に御協力をいただいた関係各位に心より深謝します。

なお、本研究費の一部は、昭和54~56年度文部省科学研究費補助金(一般B-448207)によった。また、本論文の要旨は第78回日本内科学会講演会において報告した。

文 献

- 1) 末次 勳：Drug-induced asthma——いわゆるアスピリン喘息を中心として——呼吸と循環，26：1044，1978.
- 2) Dysart, R. B.: Death following ingestion of five grains of acetylsalicylic acid. JAMA, 101: 446, 1933.
- 3) Fransis, N., Ghent, O. T., and Bullen, S. S.: Death from ten grains of aspirin. J. Allergy, 6: 504, 1935.
- 4) Settignano, G. A.: Adverse reactions to aspirin and related drugs. Arch. Intern. Med., 141: 328, 1981.
- 5) Samter, M., and Beers, R. F.: Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. Ann. Intern. Med., 68: 975, 1968.
- 6) Chafee, F. H., and Settignano, G. A.: Asthma caused by FD & C approved dyes. J. Allergy, 40: 65, 1967.
- 7) Szczeklik, A., Gryglewski, R. J., and Czerniawska-Mysik, G.: Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. J. Allergy Clin. Immunol., 60: 276, 1977.
- 8) Gardner, E., and Blanton, W. B.: The incidence of aspirin hypersensitivity. Amer. J. Med. Sci., 200: 390, 1940.
- 9) Farr, R. S.: Presidential message. The need to re-evaluate acetylsalicylic acid (aspirin). J. Allergy, 45: 321, 1970.

- 10) McDonald, J. R., Mathison, D. A., and Stevenson, D. D.: Aspirin intolerance in asthma. Detection by oral challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 50: 198, 1972.
- 11) Chafee, F. H., and Settipane, G. A.: Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 53: 193, 1974.
- 12) Szczeklik, A., Gryglewski, R. J., Czerniawska-Mysik, G., and Zmuda, A.: Aspirin-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 58: 10, 1976.
- 13) 末次 勳, 山中れい子, 榊原博樹, 梅田博道: 解熱鎮痛剤過敏性喘息(アスピリン喘息)の治療に関する研究——金療法について——(抄録). *日胸疾会誌*, 16 (増刊号): 168, 1978.
- 14) 大島良雄: 気管支喘息の減感作療法. *アレルギー*, 14: 1, 1965.
- 15) 佐賀 務, 末次 勳: アスピリン喘息における誘発試験の研究——吸入負荷を中心にして——. *アレルギー*, 26: 85, 1977.
- 16) 石崎 達: 既時皮内反応——陽性判定基準を中心として——. *アレルギー*, 12: 14, 1963.
- 17) 牧野荘平: 気管支喘息における吸入試験の研究(II), アセチルコリン吸入試験. *アレルギー*, 13: 32, 1964.
- 18) Gilbert, G. B.: Unusual idiosyncrasy to aspirin. *JAMA*, 56: 1262, 1911.
- 19) Woodbury, D. M.: Analgesic-antipyretics, anti-inflammatory agents, and inhibitors of uric acid synthesis. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (4th ed.), p. 314, Macmillan, 1970.
- 20) Gronemeyer, W.: Das sogenannte Analgetika-Asthma. *Therapiewoche*, 29: 3698, 1979.
- 21) Rachelefsky, G. S., Coulson, A., Siegel, S. C., and Stiehm, E. R.: Aspirin intolerance in chronic childhood asthma: detected by oral challenge. *Pediatrics*, 56: 443, 1975.
- 22) Settipane, G. A., and Pudpakkam, R. K.: Aspirin intolerance. III. Subtypes, familial occurrence, and crossreactivity with tartrazine. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 56: 215, 1975.
- 23) Yunginger, J. W., O'Connell, E. J., and Logan, G. B.: Aspirin-induced asthma in children. *J. Pediatrics*, 82: 218, 1973.
- 24) Falliers, C. J.: Aspirin and subtypes of asthma: Risk factor analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 52: 141, 1973.
- 25) Vedanthan, P. K., Menon, M. M., Bell, T. D., and Bergin, D.: Aspirin and tartrazine oral challenge: Incidence of adverse response in chronic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 60: 8, 1977.
- 26) Francis, C.: The prognosis of operation for removal of nasal polypi in cases of asthma. *Practitioner*, 123: 272, 1929.
- 27) Brown, B. L., Harner, S. G., and Van Dellen, R. G.: Nasal polypectomy in patients with asthma and sensitivity to aspirin. *Arch. Otolaryngol.*, 105: 413, 1979.
- 28) Smith, A. P.: Response of aspirin-allergic patients to challenge by some analgesics in common use. *Brit. Med. J.*, 2: 494, 1971.
- 29) Mathison, D. A., and Stevenson, D. D.: Hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs: Indications and methods for oral challenges. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 64: 669, 1979.
- 30) *The Merk Index*, p. 114, Rahway, N. J., 1976, Merk and Co., Inc.
- 31) Lockey, S. D.: Allergic reactions due to FD & C Yellow No. 5 tartrazine, an aniline dye used as a coloring and identifying agent in various steroids. *Ann. Allergy*, 17: 719, 1959.
- 32) Juhlin, L., Michaelsson, G., and Zetterström, O.: Urticaria and asthma induced by food-and-drug additives in patients with aspirin hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 50: 92, 1972.
- 33) Stenius, B. S. M., and Lemola, M.: Hypersensitivity to acetylsalicylic acid (ASA) and tartrazine in patients with asthma. *Clin. Allergy*, 6: 119, 1976.
- 34) 末次 勳, 榊原博樹, 伊藤友子, 二村厚子, 大城康功, 小川久光: 食用タール系アゾ色素の市販食品における使用状況について. *藤田学園医学会誌*, 4: 135, 1980.

A STUDY OF THE CLINICAL FEATURE OF ANTIPYRETIC-
ANALGESICS-INDUCED ASTHMA

Susumu SUETSUGU

*Department of Clinical Pulmonary Physiology, Chest Disease Research Institute, Kyoto University
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fujita-gakuen University*

A term of antipyretic-analgesics-induced asthma (AIA) was used in this study instead of the so-called aspirin-induced asthma, as it is a well-known fact that the aspirin-like drugs are all potent provocative substances for this particular type of severe asthma. To clarify the clinical feature of AIA, 40 cases with AIA, and 32 cases with atopic asthma and 27 cases with intrinsic asthma as control groups were studied. The following results were obtained about AIA group.

Age of the onset of asthma was widely distributed from childhood to old age, but the peak incidence was in the thirties and the asthma developed after 30 years old in most cases, occupying 72.5%. In the AIA group severity of asthma tended to be more severe than in the other two groups. The rate of positive family history of asthma in the AIA group was 40%, showing the degree of inbetween of the other two groups. Positive episodes of asthmatic attack provoked by antipyretic-analgesic drugs were found in approximately half of the cases. Patients having an experience of severe attack accompanied by clouding of consciousness were present in the ratio of one to four. The asthma attacks of AIA occurred perennially. Nasal polyposis and chronic sinusitis were found to be more frequent in this group than the others. In addition, AIA sometimes complicated with atopic asthma and the blood or sputum eosinophilia was not a finding peculiar to atopic asthma, but was a finding recognized generally in all groups of asthma.

This research was partly supported by the Grant-in-Aid for Scientific Research (No. B-448207) of the Japanese Ministry of Education.