

# NSAIDs不耐症/アスピリン喘息 (AERD) における病態解明の進歩と臨床的側面

谷口正実<sup>†</sup>第72回国立病院総合医学会  
(2018年11月9日 於 神戸)

IRYO Vol. 74 No. 10 (428-436) 2020

## 要旨

- ・ NSAIDs過敏症は、非免疫学機序のNSAIDs不耐症と単一のNSAIDに対するアレルギーなどに分類される。
- ・ 不耐症は気道（喘息+鼻茸）型と皮膚（蕁麻疹/血管浮腫）型があり、ともに臨床現場でよく経験される。一方、NSAIDアレルギーは、連用による感作で生じるまれな病態である。
- ・ 気道型不耐症は、アスピリン喘息（AERD）と称され、成人喘息の5-10%を占め、重症喘息の中で最も重要かつ高頻度である。
- ・ AERDは、好酸球性鼻副鼻腔炎、NSAIDs過敏、システニルロイコトリエン過剰産生を特徴とするが、いまだ発症原因は不明である。
- ・ 通常のアレルギー検査では同定できず、診断のゴールドスタンダードは、アスピリン内服試験である。
- ・ COX-1 阻害作用を有するすべてのNSAIDs（貼付薬などあらゆる剤型を含む）で重篤な気道狭窄を生じやすいため、それらは禁忌である。一方、COX-1 阻害作用がほとんどないセレコキシブやアセトアミノフェンは安全に使用できる。
- ・ AERDの病態解明や治療において、国立病院機構相模原病院臨床研究センターは多くの世界的な業績をあげた。

キーワード アスピリン喘息 (AERD), NSAIDs不耐症

## はじめに

本稿では、臨床現場で遭遇することが多いNSAIDs不耐症、とくにその気道型であるアスピリン喘息 (NSAIDs過敏喘息, AERD: Aspirin Exacerbated Respiratory Disease) の病態解明の進歩と臨床的側面、実際の対応法を中心に述べる。

## NSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬, 解熱鎮痛薬) で増悪するアレルギー疾患 (表1)

NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug) で増悪するアレルギー疾患は、4つに分類できる。まず、すべてのCOX-1 阻害薬に対し過敏反応を呈する (抗原抗体反応ではなく、薬理学的変調現象である) NSAIDs不耐症が挙げられる。これには気管

国立病院機構相模原病院 臨床研究センター (現所属: 湘南鎌倉総合病院免疫・アレルギーセンター) <sup>†</sup> 医師

著者連絡先: 谷口正実 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター事務室

〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台18-1

e-mail: masamit11111@yahoo.co.jp

(2019年11月26日受付, 2020年9月11日受理)

Recent Advances in Pathophysiology and Clinical Aspects of NSAIDs Intolerance / Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD)

Masami Taniguchi, NHO Sagamihara National Hospital

(Received Nov. 26, Accepted Sep. 11, 2020)

Key Words: aspirin-exacerbated respiratory disease, NSAIDs intolerance,

表1 NSAIDsで増悪するアレルギー疾患

- 
- (1) NSAIDs 不耐症 (シクロオキシゲナーゼ1 (COX-1) 阻害により生じる反応)
- 1) 気道型: いわゆるアスピリン喘息/鼻茸副鼻腔炎
  - 2) 皮膚型: (a) 急性蕁麻疹/血管浮腫  
(b) 慢性蕁麻疹型 (NSAID が増悪因子として作用)
  - 3) 混合型: 気道型と皮膚型の急成型(a)が合併したタイプで比較的まれ
- (2) 単一の NSAID に対するアレルギー (広義なアレルギーも含めて)
- 1) アナフィラキシー (多くは蕁麻疹/血管浮腫も併発)
  - 2) 蕁麻疹/血管浮腫/アナフィラキシー (=狭義の NSAID アレルギー)
  - 3) 薬疹、(SJS や TEN も含め)
  - 4) 好酸球性肺炎, 薬剤性肺炎
  - 5) 肝障害 (ただし多くは Toxic)
  - 6) 無菌性髄膜炎
  - 7) その他 (発熱, 造血障害など)
- (3) 食物依存性運動誘発アナフィラキシーや潜在的な食物アレルギー (NSAIDが誘因として関与)
- (4) 化学物質過敏症
- 

支喘息と鼻閉が生じる気道型 (=アスピリン喘息, AERD) と, 蕁麻疹が生じる皮膚型がある<sup>1)</sup>.

また2つ目には, 単一種のNSAIDがハプテンとして作用し, 過敏反応を惹起するNSAIDアレルギーがある. たとえば, 「特定のNSAIDを連用した結果, 感作が生じ, その使用時のみアナフィラキシーが生じるが, それ以外のNSAIDsでは副反応がおきないアレルギー」がこれに相当する.

3つ目として, IgE機序である食物依存性運動誘発アナフィラキシーや潜在的な食物アレルギーがNSAIDsで誘発される場合が挙げられる. 両者ともにアスピリンやNSAIDsが原因食物摂取と重なると誘発されやすい. その主たる機序として, NSAIDsによる, 非特異的マスト細胞の活性化, と腸管からのアレルギー吸収増加が推定されている.

4つ目は, 化学物質過敏症が挙げられる. これは厳密な意味ではアレルギーではないが, 多種の化学物質やにおい, 各種医薬品で呼吸困難や頭痛, 気分不快などが誘発されるため, 臨床的に鑑別が必要である.

本稿では, NSAIDs不耐症のうち, 皮膚型と異なり病態が単一である, AERDを中心に以下に概説する.

---

### アスピリン喘息 (AERD) の定義, 呼び名の変遷

---

アスピリン喘息は, 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) -1 阻害作用をもつNSAIDsにより, 気道狭窄症状 (鼻閉, 喘息など) を呈する非アレルギー性の過敏症 (不耐症) である<sup>1-5)</sup>. COX-1 阻害作用が強いほど過敏症状を呈しやすく, 選択的COX-2 阻害薬が安全に使用できることから, 本症の本態はCOX-1 阻害薬過敏と判明している<sup>1-3)</sup>. 古くはアスピリン喘息 (aspirin-intolerant asthma : AIA) と称されてきたが, 近年は国際的に aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) と呼ばれている<sup>3-4)</sup>. ごく最近では, 欧州アレルギー学会を中心としたメンバーで著者も参加している国際タスクフォースにより, アスピリンのみに対する不耐症と誤解されやすいことから, NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD) という用語が提唱されている<sup>4)</sup>.

---

### 疫 学

---

本症は10歳以下ではまれであるが, 思春期以降発

症喘息の5-10%を占め、男女比は1:2で女性に多い<sup>1) 2) 6) 7)</sup>。なお日本人成人における喘息の有病率は7%前後であることから<sup>8)</sup>、日本におけるAERD患者数は、20万人以上と推定され、まれでない。全国の17施設における1年間のわれわれの前向き研究において、致死的な大発作入院患者のうち、NSAIDsが原因となった例は9%であった<sup>9)</sup>。またAERDは重症喘息が多いことから、発作入院や外来重症喘息のうちの20-30%程度が本症である。家族内発症は1-2%で遺伝的背景は強くない<sup>1)</sup>。北米や欧州、日本での頻度は同等であり、人種差や地域差も報告されていない。

## 臨床像，誘発症状

典型的臨床像は、多くは20-40歳代（平均36歳）で発症する非アトピーもしくは弱アトピー体質の喘息である<sup>10)</sup>。重症喘息が半数以上を占め<sup>10)</sup>、持続的閉塞性肺機能低下をきたしやすい<sup>11)</sup>。日本人においてもとくに女性の非アトピー型で強い難治化因子であることをわれわれは指摘したが<sup>12)</sup>、世界的にも成人喘息の最も重要な難治化背景とされる<sup>13)14)</sup>。また発症原因は依然として不明である。

NSAIDsを使用していない通常状態下でも、重症の上下気道症状を示すが、さらにNSAIDs誘発時には、強い鼻閉と鼻汁、喘息発作が発現し、顔面紅潮、眼結膜充血、消化管症状（腹痛、嘔気、下痢）、時に胸痛や痒痒、蕁麻疹なども認める<sup>1)-3)</sup>。過敏症状はNSAIDs使用1時間以内に症状が出現して数時間持続するが、腸溶錠、さらに貼付薬では発現が遅い<sup>1)</sup>。

鼻茸をとともう好酸球性副鼻腔炎をほぼ全例で合併し、嗅覚低下が生じやすいのが最も本症に特徴的といえる（鼻茸を合併した喘息患者の半数以上はAERDである<sup>1)</sup>）。この合併機序は不明であり、好酸球性副鼻腔炎（鼻茸）そのものの成因も解明されていない。また好酸球性中耳炎を半数以上に、好酸球性腸炎症状を約30%に、異型狭心症様胸痛を10-20%に認める<sup>1)-3)15)</sup>。

2000年頃までは、AERDにおける、着色料（タートラジン）や添加物、果実や野菜に含まれる天然サリチル酸塩に対する過敏反応が強調されたが、通常経口摂取量での喘息増悪はまれである<sup>16)</sup>。ただし、添加物（とくにパラベンや亜硫酸塩）を含有した医薬品（吸入薬や液体薬）の急速投与やミント摂取、練り歯磨きにより、とくに重症不安定例では過敏反

応が生じる場合がある<sup>1)</sup>。また天然のサリチル酸は、むしろ香辛料に多く含まれており、香辛料が多い食事（辛口カレー、エスニック食など）で軽度の息苦しさを訴えるケースはある。この機序は解明されていないが、非AERDでは、全く誘発されないことから、添加物やミントが、NSAIDsと構造式上類似しており、弱いCOX-1作用を有していると推定する専門家も多い。

## 病態解明の進歩，相模原病院の貢献

### 1. PGE2産生低下が基本病態

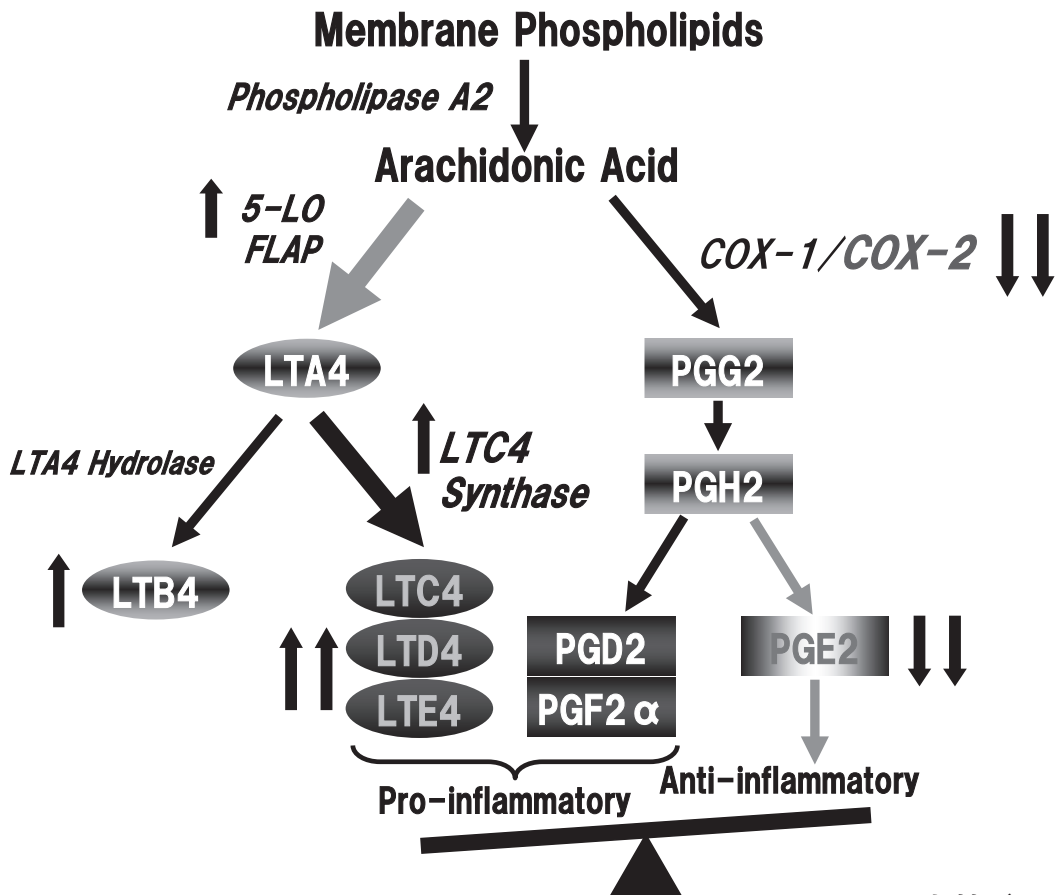
図1に示すように、過去の多くの研究が、気道におけるCOX、とくにCOX-2機能の低下がAERDの主病態であると示している<sup>1)-3)</sup>。それにより、炎症性メディエーターの代表格であるPGE2の産生が常に減少し、持続性アレルギー性炎症が惹起される。この機能低下がなぜ後天的に本症のみに生じるのかは不明である。COX-1阻害薬により大発作が生じる理由は、軽度ながら残っているCOX-1経路による内因性PGE2が、アスピリンなどのNSAIDsにより枯渇するからと推定される。

### 2. 喫煙（COX-2刺激）による発症抑制の発見

COX-2機能を誘導する薬剤や刺激が、AERDの発症を抑制、もしくは症状を緩和する仮説をわれわれはたてた<sup>17)</sup>。ここでCOX-2誘導刺激として自然界では喫煙があることに着目し、AERD患者では、「喫煙が発症抑制する」とした仮説をたてた。その説を疫学的に検証した結果、AERDでは有意に現喫煙者が少なく、逆に禁煙後の数年以内に発症しやすいことを初めて証明し<sup>17)</sup>、世界的な注目を集めている。

### 3. 病態解明の進歩

動物や細胞モデルがないことから、臨床研究が本症解明のカギとなる。AERDの最も特異的な病態に、喘息や鼻アレルギー病態に関与する代表的なメディエーターであるシスティニルロイコトリエン(CysLT)の過剰産生体質がある<sup>18)-20)</sup>。その代謝産物であるLTE4の尿中濃度は、安定期でも非AERDの数倍を示し、NSAIDs誘発時はその数倍から数十倍に著増する<sup>19)20)</sup>。相模原病院では、三田晴久前室長と歴代の若手臨床医でもある研究員（河岸、東、小野、山口、三井、林ら）が中心となって、世界的な業績



文献1)より引用

図1 AERDにおけるアラキドン代謝不均衡 (推論)

AERDでは、もともとCOX-2活性が低下し内因性のPGE2産生が減少している。そこにCOX-1阻害薬が加わると、さらにPGE2が減少し、5-L0への直接抑制が消失し、CysLT過剰産生となる。

を数多く残した。①CysLTの過剰産生と遺伝的関与の否定<sup>18)</sup>、②マスト細胞の持続的活性化<sup>21)</sup>とアナフィラキシー病態との類似性の証明<sup>22)23)</sup>、③抗炎症性メディエーター、リポキシンの特異的低下<sup>24)</sup>、④好中球性炎症に關与するLTB4の産生亢進<sup>25)</sup>、さらに、⑤血小板の特異的活性化と顆粒球との付着<sup>26)</sup>、⑥AERDに抗IgE治療が著効<sup>27)</sup>、など多くの重要な発見をした。彼らの多くは、これを機に、海外一流施設に留学した。

近年、アレルギー性好酸球性炎症において、Th2細胞だけでなく、ステロイド抵抗性の自然免疫系リンパ球であるILC2の役割の重要性が、茂呂らにより見出された。ごく最近、とくにAERDや好酸球性鼻茸病変において、ILC2の関与が強く、アスピリン負荷時の気道炎症にも役割を担っている報告がある<sup>28)</sup>。AERDの解明に、この領域での新展開が期待されている。

### 診断方法

アスピリンの過敏性は非アレルギー機序のためアレルギー学的検査では診断できない。AERDの診断の基本は問診と負荷試験である<sup>29)</sup>。問診では以下の3点を確認する。①「喘息発症後のNSAIDs使用歴と副反応」を尋ねる。②「嗅覚障害」を確認する。本症は篩骨洞周辺に鼻茸が生じて早期から嗅覚低下をともないやすく(約90%)、全身性ステロイド薬投与で一過性に回復しやすい。③「鼻茸や副鼻腔炎の既往・手術歴」を確認する。確定診断は内服負荷試験がゴールドスタンダードとされ<sup>1)29)</sup>、安定期の内服負荷試験が望ましいが専門施設での施行が推奨される。

### 発熱疼痛時の対応

AERDの誘発閾値は常用量の1/5以下のため、



表2 AERD (疑い例も含め) に対するNSAIDs投与の実際

* は添付文書上、AERDに禁忌と記載→主治医の自己責任での処方になる	
□ は推奨される処方薬	
• 危険 (強いCOX1阻害作用を持つ薬剤)	
* NSAIDs全般(アスピリン少量も含め). 貼付、塗布、点眼薬も禁忌	
• ただし、MS冷シップ®、温シップ®はほぼ安全	
• やや危険(弱いCOX1阻害作用持つ薬剤)	
* アセトアミノフェン1回500mg以上	
• ほぼ安全(COX1阻害作用は少ない薬剤)	ただし重症例や不安定例で悪化あり
* アセトアミノフェン1回300mg以下	
塩基性消炎剤(* ソランタール®など)	
* PL配合顆粒®	
COX2阻害薬(* ハイペン®、* モービック®)	
選択的COX2阻害薬: コキシブ(* セレコックス®)	
• 安全	
葛根湯、地竜	
ペンタゾシン、モルヒネ	

少量でも十分な注意を要する。たとえ医師の前でも常用量投与は危険である。過敏症状は、NSAIDsの注射薬、坐薬、内服薬の順に出現が早く重篤である。貼付薬、塗布薬、点眼薬も禁忌と考える(表2)<sup>1)2)</sup>。

アセトアミノフェンは、従来は安全とされたが、米国のAERD患者において1,000-1,500mg/回負荷で34%が呼吸機能低下を示した報告があり<sup>30)</sup>、欧米でも500mg/回が推奨され、日本では300mg/回以下にすべきである。漢方薬の葛根湯や地竜などは安全である。選択的COX-2阻害薬であるセレコキシブは倍量投与でもAERDで発作がおきないことが確認されているが<sup>2)</sup>、重症かつ不安定例でまれに増悪し得る。

### ステロイドの急速静注は禁忌<sup>31)</sup>

ステロイド薬、とくに静注薬に過敏に反応する喘息患者が古くから症例報告されていた。約30年前に著者は、それらの患者の共通事項として、原因となる注射用ステロイド薬にコハク酸エステルステロイドが多いこと、また患者背景としてアスピリン過敏例が多く含まれることに気づき、AERDにおけるコハク酸エステルステロイドの潜在的な過敏を証明した<sup>31)</sup>。

よって、AERD患者は、静注用(注射用)ステロイド薬の急速静注で高率に悪化する。内服薬に用いられるステロイド製剤は、その構造式が内因性コーチゾールに類似しており過敏症状が生じにくい。一方、コハク酸エステル構造に過敏なAERDでは、コハク酸エステル型ステロイド製剤(ソル・コートフ®、ソル・メドロール®、水溶性プレドニン®など)の急速静注で重い喘息急性増悪(発作)、時に致死的な増悪を生じやすい。重症例ほど、また大量急速投与時ほど増悪しやすい。この増悪は急速静注した数分後から生じ、通常のNSAIDs誘発症状より発現が早い。

一方、リン酸エステル型ステロイド製剤(ハイドロコトロン®、リンデロン®、デカドロン®など)は、構造的には過敏症状は出ないが、そのほとんどが、水溶液で添加物が含まれるため、急速投与は筋肉内注射も含めて安全ではない。

結論として、AERDにおける静注用ステロイドの使用法として、緩徐な点滴投与では増悪は生じにくいこと、また生じても軽症で済むことから、急速静注は絶対禁忌と考え、1-2時間以上かけての点滴投与が望ましい<sup>1)3)31)</sup>(表3)。

表3 AERDにおける静注用ステロイド薬の選択

最も安全なのは内服薬、次にリンデロン/デカドロン点滴をゆっくり ただし1～2時間以上の点滴では、コハク酸型でもほぼ安全

	コハク酸エステル型 (急速静注は禁忌)	リン酸エステル型 (添加物*に注意)
ヒドロコチゾン	ソルコーテフ <sup>®</sup> , サクシゾンなど	水溶性ハイドロコト <sup>®</sup> など
プレドニゾン	水溶性プレドニ <sup>®</sup> など	—
メチルプレドニゾン	ソル・メドロール <sup>®</sup> など	—
デキサメサゾン	—	デカドロン <sup>®</sup> など
ベタメサゾン	—	リンデロン <sup>®</sup> など

\* AERDは添加物であるパラベンやサルファイト(亜硫酸塩)の急速投与にも時に過敏に反応  
文献2)より引用

#### NSAIDs誘発時の対応

NSAIDsによる誘発症状は急激に悪化するため迅速な対応が求められる。急性期治療として0.1%アドレナリン(ボスミン<sup>®</sup>)が挙げられ、喘息増悪のみならず、鼻や皮膚、消化器、胸痛症状にも奏効する<sup>1)3)</sup>。なおこの奏効機序は解明されていない。同時に酸素投与や補液を開始する。0.1%アドレナリンは通常量(0.3 ml)より少量でも有効な場合が多く、症状の強度や患者背景を考慮して投与量を決定する。重症例では、ボスミンと酸素投与後に専門施設に搬送する。

#### 長期管理でのポイント

長期管理は通常喘息と基本的に同様であるが、通常喘息とやや異なる点がある。抗IgE抗体であるオマリズマブは重症AERD患者の上下気道症状を改善し、CysLT過剰産生とマスト細胞活性化を抑制し、奏効する<sup>27)</sup>。また比較的特異的に効果がある薬剤にクロモリン(インタール<sup>®</sup>)があり、通常局所ステロイドで安定化しないAERDの追加治療として効果が望める<sup>3)28)</sup>。両者の奏効機序として、マスト細胞安定化が推定されている。LTRA併用は喘息と鼻副鼻腔炎症状を改善し、アスピリン誘発反応も部分的に抑制するが、効果は不十分である。ごく最

近、IL-4/13受容体抗体であるデュピルマブが、AERDの上気道症状により有効である可能性が報告されたが<sup>34)</sup>、今後の詳細な検討成績が待たれる。抗IL-5製剤(メポリズマブ、ベンザリズマブ)に関しては、AERDに特異的に有効である報告はいまだない。近い将来上市予定である、マスト細胞活性化の抑制につながるCRTH2阻害薬やILC2の抑制につながるTSLP阻害薬が、AERDに有効である可能性がある<sup>3)35)</sup>。

米国の専門施設中心に、アスピリン投与後に数日間の不応期がAERDにおいて生じることを応用して、アスピリン耐性維持療法(アスピリン減感作)が行われている。これにより、鼻症状や喘息症状が改善するが<sup>36)</sup>、中止により数日で感受性が戻るため、アスピリンを生涯継続する必要があり、通常は、副作用のため長期継続が困難である。

AERDで合併しやすい好酸球性鼻茸は非AERDと比較して重症で再燃しやすく、点鼻ステロイド薬などの長期管理が必要である<sup>37)</sup>。難治例では内視鏡下副鼻腔手術の適応となり、上下気道症状の安定化<sup>37)</sup>と尿中LTE4低下が得られるが<sup>19)</sup>、AERDの鼻茸は再発しやすい<sup>37)</sup>。

#### NSAIDs誤使用の防止対策

AERD患者は診断確定後もNSAIDsを誤使用しや

表4 NSAIDs不耐症患者への指導パンフレットの内容  
(NSAIDs誤使用実態調査成績からわかった回避指導演法)

1. ピリン、非ピリンに関係なくほとんどの解熱鎮痛薬で過敏症状がおきる
2. アスピリンは非ピリンであり、AERDはピリンアレルギーと異なる
3. 医療施設や薬局では、必ず患者カードを呈示し、自己判断で使用しない
4. 解熱鎮痛薬には、内服だけでなく、坐、貼付、塗布薬などがあり、全て避ける
5. 解熱鎮痛薬以外の薬は安全に使用できることが多い
6. 過敏体質は一生続く(たとえ喘息がよくなっても)
7. (重症・不安定例でのみ該当): 香辛料、添加物、歯磨き粉などを避ける

谷口正実 他. 国立病院機構相模原病院臨床研究センターHP

表5 解熱鎮痛薬過敏喘息カード

- ・ 私はほとんどの解熱鎮痛薬で強い喘息発作や過敏症状がおきます。つきましては以下の点にご留意をお願いいたします。
- |    |       |      |
|----|-------|------|
| 氏名 | 診察券番号 | 生年月日 |
|----|-------|------|
- ・ 禁忌薬: 酸性解熱鎮痛薬全て
    - ピリン、非ピリンに関わらず禁忌!
    - 内服薬、座薬、貼付薬、塗り薬など製剤を問わず禁忌!
  - ・ 疼痛時は選択的COX-2阻害薬(セレコックス®)やアセトアミノフェン、ペンタゾシンで対処を
  - ・ 重症で不安定な患者さんは、添加物などで発作が誘発されることがあるため、麻酔時などは前もってご相談ください
  - ・ NSAID以外の禁忌薬(有 無)
- ・ 喘息発作時は以下の対応をお願いいたします。
- 静注用ステロイド薬の急速静注は危険です。1時間以上かけて点滴投与してください。ただし、内服ステロイドは安全に使用できます。抗生剤/抗菌薬なども一般の喘息の方と同様に使用可能です。
- 小発作時: 吸入=生食2 ml+ベネトリン®0.5 ml、下記点滴も考慮。
  - 中発作時: 上記吸入と点滴=ソリダ®T3(200 ml)+ネオフィリン®0.5 A+リンデロンまたはデカドロン®2-6 mg。酸素吸入とボスミン使用も考慮。
  - 大発作時: 酸素吸入とボスミン( ml)皮下注と上記点滴

すい。その要因として、患者側と医療側に原因がある。そのため、AERD患者には、口頭だけでなくパンフレット(表4)などを用いてNSAIDs過敏に関して重要点を説明することが望ましい。また、

NSAIDs不耐症患者カード(表5)を作成し携帯させ、口頭説明でなく、医療機関や薬局で必ず提示するように指導する。これによりNSAIDs誤使用はかなり防止できる。詳細は国立病院機構相模原病院臨

床研究センターNSAIDs（解熱鎮痛薬）不耐症・過敏症HP（<http://www.hosp.go.jp/~sagami/rinken/crc/nsaids/index.html>）を参照されたい。

---

おわりに

---

NSAIDs不耐症，とくにAERDの病態解明や治療法開発に関して，国立病院機構相模原病院臨床研究センターは世界に大きく貢献した。今後も，国立病院機構として，世界の医療や患者に大きく貢献できる臨床研究体制の理解や支援が望まれる。

〈本論文は第72回国立病院総合医学会シンポジウム「アレルギー・リウマチ領域における最先端の臨床研究」において「NSAIDs過敏喘息（アスピリン喘息）の解明に向けて」として発表した内容に加筆したものである。〉

**著者の利益相反：**本論文発表内容に関連して申告なし。

---

【文献】

- 1) 谷口正実. 喘息の亜型・特殊型・併存症 アスピリン喘息 (NSAIDs過敏喘息). 日内会誌 2013 ; 102 : 1426-32.
- 2) Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol 2003 ; 111 : 913-21.
- 3) Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) : Current understanding of AERD. Allergol Int 2019 ; 68 : 289-95.
- 4) Kowalski ML, Agache I, Bavbek S et al. Diagnosis and management of NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD) -a EAACI position paper. Allergy 2019 ; 74 : 28-39.
- 5) Laidlaw TM, Cahill KN. Current knowledge and management of hypersensitivity to aspirin and NSAIDs. J Allergy Clin Immunol Pract 2017 ; 5 : 537-45.
- 6) 福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博ほか. 本邦における病院通院成人喘息患者の実態調査 国立病院機構ネットワーク共同研究. アレルギー 2010 ; 59 : 37-46.
- 7) Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ et al. NSAID-exacerbated respiratory disease : a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. Allergy 2015 ; 70 : 828-35.
- 8) Fukutomi Y, Taniguchi M, Watanabe J et al. Time trend in the prevalence of adult asthma in Japan: findings from population-based surveys in Fujieda City in 1985, 1999, and 2006. Allergol Int 2011 ; 60 : 443-8.
- 9) Sekiya K, Nakatani E, Fukutomi Y et al. Severe or life-threatening asthma exacerbation: patient heterogeneity identified by cluster analysis. Clin Exp Allergy 2016 ; 46 : 1043-55.
- 10) Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J 2000 ; 16 : 432-6.
- 11) Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma : evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol 2005 ; 116 : 970-5.
- 12) Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T et al. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. Clin Exp Allergy 2012 ; 42 : 738-46.
- 13) Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol 2014 ; 133 : 1549-56.
- 14) Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol 2007 ; 119 : 405-13.
- 15) Shah NH, Schneider TR, DeFaria Yeh D et al. Eosinophilia-Associated coronary artery vasospasm in Patients with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. J Allergy Clin Immunol Pract 2016 ; 4 : 1215-9.
- 16) Virchow C, Szczeklik A, Bianco S et al. Intolerance to tartrazine in aspirin-induced asthma : results of a multicenter study. Respiration 1988 ; 53 : 20-3.
- 17) Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C et al. Smoking Cessation as a Possible Risk Factor for the Devel-



- opment of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in Smokers. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018 ; **6** : 116–25.e3.
- 18) Kawagishi Y, Mita H, Taniguchi M et al. Leukotriene C<sub>4</sub> synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; **109** : 936–42.
  - 19) Higashi N, Taniguchi M, Mita H et al. Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E<sub>4</sub> excretion (hyperleukotrienuria) : Involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; **113** : 277–83.
  - 20) Higashi N, Taniguchi M, Mita H et al. Aspirin-intolerant asthma (AIA) assessment using the urinary biomarkers, leukotriene E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>) and prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) metabolites. *Allergol Int* 2012 ; **61** : 393–403.
  - 21) Mita H, Endoh S, Kudoh M et al. Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001 ; **56** : 1061–7.
  - 22) Higashi N, Mita H, Ono E et al. Profile of eicosanoid generation in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis assessed by new biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; **125** : 1084–91.
  - 23) Higashi N, Mita H, Yamaguchi H et al. Urinary tetranor-PGD<sub>2</sub> concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ; **129** : 557-9, 559.e1–2.
  - 24) Yamaguchi H, Higashi N, Mita H et al. Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A<sub>4</sub> are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2011 ; **41** : 1711–8.
  - 25) Ono E, Taniguchi M, Higashi N et al. Increase in salivary cysteinyl-leukotriene concentration in patients with aspirin-intolerant asthma. *Allergol Int* 2011 ; **60**(1) : 37–43.
  - 26) Mitsui C, Kajiwara K, Hayashi H et al. Platelet activation markers overexpressed specifically in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ; **137** : 400–11.
  - 27) Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -prostaglandin F<sub>2</sub> overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ; **137** : 1585–7.e4.
  - 28) White AA, Doherty TA. Role of group 2 innate lymphocytes in aspirin-exacerbated respiratory disease pathogenesis. *Am J Rhinol Allergy* 2018 ; **32** : 7–11.
  - 29) 谷口正実. アレルギー実践講座 気道過敏性検査とアスピリン負荷試験の実際. *アレルギー* 2009 ; **58** : 87–96.
  - 30) Setticone RA, Schrank PJ, Simon RA et al. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; **96** : 480–5.
  - 31) 谷口正実. 私の治療 アスピリン喘息における点滴静注ステロイド薬の使い方. *アレルギーの臨* 2003 ; **23** : 741–3.
  - 32) 妹川史朗, 佐藤篤彦, 谷口正実ほか. クロモグリク酸ナトリウムは発作寛解期のアスピリン喘息患者に対して急性気管支拡張効果を有する. *アレルギー* 1992 ; **41** : 1515–20.
  - 34) Laidlaw TM, Mullol J, Fan C et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019 ; **7** : 2462–5.e1.
  - 35) Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D<sub>2</sub> generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ; **137** : 1566–76.e5.
  - 36) White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med* 2018 ; **379** : 1060–70.
  - 37) Adelman J, McLean C, Shaigany K et al. The Role of Surgery in Management of Samter's Triad : A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016 ; **155** : 220–37.