

## B. 医療関係者の皆様へ

血管性浮腫は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、抗菌薬（ペニシリン、βラクタム系、キノロン系など）、降圧薬（ACE 阻害薬、ARB、ARNI）などの薬剤内服後に生じる。発症機序は薬剤によって異なるが、主にヒスタミンやブラジキニンに起因する。口唇、咽頭の腫脹が疑われる症状がみられる場合には、喉頭浮腫などの気道閉塞に進展する恐れがあるので注意が必要である。

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

#### （1）早期に認められる症状

発作的な皮膚の限局的腫脹（とくに口唇や眼瞼、顔、首、舌に多い）、口腔粘膜の違和感や腫脹、咽頭や喉頭の閉塞感、息苦しさ、嘔声、構音障害、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢など。

#### （2）副作用の好発時期

副作用の好発時期は医薬品によって異なる。

NSAIDs では数分から 6 時間程度以内に出現する<sup>14</sup>。ACE 阻害薬による場合、投与開始後 1 週間以内に発症することが多い<sup>15</sup>。ただし、症例によって幅があり、最短では服用 1 時間後、最長では 10 年以上のこともある。線溶系酵素では、静脈注射開始後 1 時間以内に発症した例が報告されている<sup>16</sup>。

#### （3）患者側のリスク因子

血管性浮腫の既往は、リスク因子になる。特に、遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema: HAE）または後天性の C1 インヒビター（C1-INH）欠損症の患者では、ACE 阻害薬とエストロゲンの服用によって発作が誘発されることがある。また、ACE 阻害薬では、原因が判明しない特発性血管性浮腫の既往もリスク因子となる可能性がある。

#### (4) 推定原因医薬品

アスピリンなどのNSAIDs、降圧薬（ACE阻害薬、ARB、ARNI）、抗菌薬（ペニシリン、 $\beta$ ラクタム系、キノロン系など）、造影剤、筋弛緩薬、オピオイド、経口避妊薬（ピル、エストロゲン）、線溶系酵素、DPP-4阻害薬、カルシウム拮抗薬、mTOR阻害薬、TNF- $\alpha$ 阻害薬、タートラジン・安息香酸塩などの医薬品添加物などがある。特に、降圧薬であるACE阻害薬による血管性浮腫では、喉頭浮腫による死亡例が報告されているため、本薬剤による血管性浮腫の特徴を理解することが重要である。

#### (5) 医療関係者の対応のポイント

- ① 血管性浮腫は、発作性に生じる、皮膚の限局性浮腫である。口唇、眼瞼、頬部に好発する。紅斑や瘙痒は通常伴わない。時に、皮膚や皮下組織が進展されたために痛みを感じることもある。
- ② 初期症状に気づいた場合には、患者に疑われる医薬品の服用を直ちに中止させ、すみやかに病院に受診するように指示する。
- ③ 口周囲や口腔粘膜、咽頭、喉頭の腫脹が疑われる症状がみられる場合には、喉頭浮腫などの気道閉塞に進展する恐れがあるので、直ちに病院に受診するように指示する。特に、ACE阻害薬による血管性浮腫は、顔面や頸部に好発し、気道狭窄を引き起こしやすいため危険である。もし、主治医と連絡がとれない場合、ないし主治医が遠方の場合には、救急車等を利用して、挿管や気管切開術などの救命救急が可能な医療機関を直ちに受診するよう指導する必要がある。
- ④ 血管性浮腫では、じんま疹を伴うことが多いが、遺伝性血管性浮腫と一部の医薬品による血管性浮腫ではじんま疹を伴わないことが特徴である。「じんま疹を伴わない血管性浮腫」の原因医薬品は、アスピリンなどのNSAIDs、降圧薬（ACE阻害薬、ARB、ARNI）、抗菌薬などの頻度が多い。また、造影剤、筋弛緩薬などは喉頭浮腫を伴う血管性浮腫を引き起こす。
- ⑤ 遺伝性血管性浮腫ないし後天性C1-INH欠損・低下症が潜在していないことを確認する。C1-INHの異常がある場合には、血管性浮腫の症状が重篤になる危険性が高くなるため注意する。また、治療においても原因薬剤の中止のほかに、C1-INHの補充療法やブラジキニンB2受容体拮抗薬の投与を検討す

る必要がある。

[早期発見に必要な検査と実施時期<sup>17)</sup>

- ① 血液検査 (C1-INH 活性 (と定量)、C3、C4、C1q、CH50)  
遺伝性血管性浮腫や後天性 C1-INH 欠損ないし低下症やその他の基礎疾患の有無を確認するために、可及的すみやかに実施する。
- ② 喉頭浮腫などによる気道狭窄が疑われた場合には、直ちに CT や MRI などの画像検査にて詳細を確認する。ただし、実施する際の注意点として喉頭ファイバーは粘膜を刺激し腫脹を悪化させる危険性があるため注意が必要である。

## 2. 副作用の概要

血管性浮腫は、発作性に、皮膚や粘膜の限局した範囲に出現する深部の浮腫で、通常、1~3 日後に跡形なく消退する。表面皮膚色は正常~淡紅色を呈し指圧痕を残さない。顔面や頸部、特に眼瞼や口唇に好発する。痒みはないことが多く、時に皮膚や皮下組織が進展されたための痛みを感じる。皮疹部に組織障害はなく、突然出現しては一定時間後には跡形なく消退する経過はじんま疹と同様であるが、痒みがないこと、皮疹の持続時間が1~3日と長いこと、顔面や口唇に好発すること、組織学的にはじんま疹で浮腫がみられる真皮上層より深い、真皮深層から皮下組織、粘膜下組織に浮腫が出現することなどが異なる。

また、皮膚以外に、口腔粘膜、咽頭・喉頭、気道、消化管にも症状が出現することがある。

特に、口腔粘膜や舌、咽頭や喉頭に発症した場合は、浮腫が広がり喉頭浮腫を来し、ときに気道狭窄および閉塞を招来し得るため極めて危険である。口唇や舌、口腔粘膜の違和感や咽頭や喉頭の閉塞感、呼吸苦、嚔声、構音障害などの初期症状に注意する。腸管粘膜に出現した場合、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢が出現し、ときに急性腹症として扱われ外科処置を要することもある。

症状の出現のしかたは通常のじんま疹と同様、自発的に出現するものと特定の刺激ないし負荷により皮疹が誘発されるものがある。病態には、通常のじんま疹と同様のマスト細胞の関与するものと、ブラジキニンの関与するものがある。前者では通常の表在性のじんま疹に伴って現れるものと、血管性浮腫が単独で出現するものがあるが、後者では基本的に表在性のじんま疹は出現しない(表1)。ただし、遺伝性血管性浮腫では発作の前駆症状として自覚症状のない輪状の紅斑(輪

状紅斑)を伴うこともあるため赤みがあるからといって遺伝性血管性浮腫を否定できるわけではない。薬剤による血管性浮腫の分類は、刺激誘発型の血管性浮腫とブラジキニン起因性の血管性浮腫が該当する<sup>18)</sup>。

遺伝性血管性浮腫は、多くはC1-INH欠損ないし活性の低下による常染色体性顕性(優性)遺伝性の疾患である<sup>17)</sup>。きわめてまれであるが、一部の遺伝性血管性浮腫では典型的な臨床像を呈し、家族性に認められ、C1-INH活性が正常であることがある(HAE with normal C1-INH)<sup>19)</sup>。後天性にもC1-INHの量的減少ないし活性低下を示すことがあり、リンパ増殖性疾患に伴うことや、C1-INHに対する自己抗体を有する場合がある(後天性血管性浮腫)。特に遺伝性血管性浮腫やACE阻害薬による血管性浮腫では、気道閉塞による致死的症状を伴う頻度が高いので、原因の鑑別を迅速に行うことが肝要である。

表1 血管性浮腫の分類(蕁麻疹ガイドライン2018より引用<sup>18)</sup>)

血管性浮腫の病型	病態	じんま疹の合併
1. 特発性の血管性浮腫	マスト細胞/ヒスタミンに起因	あり得る
2. 刺激誘発型の血管性浮腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特発性</li> <li>・ アレルギー性</li> <li>・ NSAIDs 不耐症</li> <li>・ 物理的刺激(物理性じんま疹に伴う)</li> <li>・ 発汗刺激</li> </ul>	あり得る
3. ブラジキニン起因性の血管性浮腫	ACE-I 内服によるブラジキニンの代謝阻害, 骨髄増殖性疾患によるC1-INHの消耗, 抗C1-INH自己抗体など	なし
4. 遺伝性血管性浮腫	C1-INH 遺伝子の変異/欠損 ・ その他の遺伝子異常	なし

・ ACE-I:angiotensin converting enzyme inhibitor

・ C1-INH:C1 esterase inhibitor

### (1) 自覚的症状

通常、皮疹は痒みなどの自覚症状に乏しい。

- ・ 口唇や舌、口腔粘膜の違和感
- ・ 咽頭や喉頭の閉塞感、呼吸苦
- ・ 嘔気、腹痛 など

## (2) 他覚的症状 (所見)

- ・ 皮膚症状：境界不明瞭な浮腫性腫脹をみとめ、表面皮膚色は正常～淡紅色を呈し指圧痕を残さない (図1)。
- ・ 口腔内、咽頭・喉頭症状：口腔や咽頭、喉頭の浮腫・腫脹、嚔声、構音障害、喉頭浮腫を来し、ときに気道狭窄および閉塞にいたる。
- ・ 消化管症状：嘔吐、下痢など。

図1 下口唇に、紅斑を伴わない境界不明瞭な浮腫性腫脹



## (3) 臨床検査値

C1-INH 活性、C3、C4、C1q、CH50 は、薬剤性以外の血管性浮腫の鑑別に役立つ。遺伝性血管性浮腫の1型と2型の鑑別にはC1インヒビター蛋白質定量 (保険未収載) を行う。遺伝性血管性浮腫では保険適用で一部の遺伝子検査を実施することができるようになっている (かずさDNA研究所)。白血球 (分画) の増多、CRP、D-ダイマーの上昇を認めることがある。

## (4) 画像検査所見

気道狭窄や閉塞の原因、およびその範囲や程度を把握するために、喉頭ファイバー、CT、MRIにより確認する。ただし、遺伝性血管性浮腫では喉頭ファイバーは粘膜を刺激し腫脹を悪化させる危険性があるため注意する。

## (5) 病理検査所見

皮膚の病理所見は、真皮下層、皮下組織、粘膜下組織の浮腫である。

## (6) 発生機序

薬剤性血管性浮腫について疑われている機序は医薬品によって異なる。下記に原因薬剤と想定される病態を示す。(表2)

- ・抗菌薬(ペニシリンなど): IgE を介する I 型アレルギーによることが多い<sup>10</sup>。
- ・NSAIDs(アスピリンなど): 薬理的機序によって、アラキドン酸代謝産物であるシステイニルロイコトリエンの産生が亢進し、血管拡張および浮腫が生じるためと考えられている<sup>20</sup>。※ 「非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs、解熱鎮痛薬) によるじんま疹/血管性浮腫」のマニュアルを参考。
- ・造影剤、筋弛緩薬: マスト細胞を直接刺激し、ヒスタミンを遊離させる。
- ・タートラジン・安息香酸塩などの医薬品添加物: NSAIDs 不耐症を増悪させる。
- ・ACE 阻害薬: 通常、ACE によって分解されるブラジキニンが、ACE 阻害薬によって ACE が阻害されるため、ブラジキニンが分解されず、その作用が遷延ないし増強し、結果的に血管性透過性の亢進をもたらす血管性浮腫が発症する。
- ・線溶系薬剤(組織プラスミノゲン活性化剤(t-PA)など)・経口避妊薬・DPP-4 阻害薬・アンジオテンシン II 受容体遮断薬(ARB)・ネプリライシン阻害薬・アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害剤(ARNI): ブラジキニンが関与する可能性が高い。
- ・経口避妊薬: HAE 患者において、ブラジキニン産生亢進と考えられる。
- ・カルシウム拮抗薬、mTOR 阻害薬、TNF- $\alpha$  阻害薬: 機序不明。

表2 原因薬剤とその病態

病態	原因薬剤
マスト細胞/ヒスタミンに起因	NSAIDs、抗菌薬、造影剤、筋弛緩薬、タートラジン・安息香酸塩
ブラジキニンに起因する可能性が高い	降圧薬 (ACE 阻害薬、ARB、ARNI)、線溶系酵素、経口避妊薬 (HAE 患者)、DPP-4 阻害薬、組織プラスミノゲン活性化剤
機序不明	カルシウム拮抗薬、mTOR 阻害薬、TNF- $\alpha$ 阻害薬

## (7) 薬剤ごとの特徴

- ・ペニシリン: ペニシリンは IgE を介した機序で血管性浮腫をきたす代表的な

医薬品である。投薬後数分から数時間と速やかに発症する。

- ・ NSAIDs（アスピリン等）：使用後、数分から数時間を経て、頸部、顔面、四肢などにじんま疹が出現する。血管性浮腫は、口唇と眼瞼に生じやすく、じんま疹よりも通常遅れて出現し、数日持続する。広範囲な皮疹、ならびに気道症状や消化器症状は、重篤な症状の始まりであることが多く、早急な処置が必要である。（非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs、解熱鎮痛薬）によるじんま疹/血管性浮腫」のマニュアルを参照。）
- ・ ACE 阻害薬：頭頸部、特に口唇、舌、口腔、咽喉頭に血管性浮腫が生じることが多い。咽頭や喉頭に腫脹が出現することが他の薬剤性血管性浮腫よりも多く、気道閉塞のため挿管や気道切開を必要とした症例や死亡例も報告されている。時に、消化管にも生じ、腹痛や腸管閉塞症状を示す。初発症状として口唇、口腔内の違和感や腫脹として出現することがある。ACE 阻害薬による血管性浮腫では、通常、じんま疹を伴わない。また、内服を継続している間は症状が反復する。投与を開始して約 1 週間以内に発症することが多いが、なかには内服 6 年後に発症した例も報告されており、内服期間に関わらず注意を要する<sup>15</sup>。

発生頻度は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬内服患者の後方視的臨床研究によると 0.1~0.7%、前方視的臨床研究では 2.8~6%と報告されている<sup>21, 22, 23, 24</sup>。発症機序として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬はキニン分解酵素である ACE を阻害するため、血中ブラジキニンが上昇する。ブラジキニンは血管拡張や血管透過性の亢進を引き起こし、血管性浮腫が発症すると考えられている<sup>25</sup>。

治療は、第一に被疑薬を中止することである。ACE は薬剤中止後も組織中に約 3 週間停留するため、代替薬（例えば、ARB）の安全性を判断するには、ACE 阻害薬中止から 6 週間以上経過して代替薬を開始することが推奨されている<sup>26</sup>。対症療法として、副腎皮質ホルモン、抗ヒスタミン薬、エピネフリン、C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）（遺伝性血管性浮腫以外には保険未承認）、イカチバント（商品名：フィラジル®、遺伝性血管性浮腫以外には保険未承認）などがある。しかし、これらの治療で回復までの時間を短縮するかは一定の

見解が得られていない<sup>27,28)</sup>。また、副腎皮質ホルモンやエピネフリンが無効であった症例に対し、遺伝性血管性浮腫の治療法として知られる新鮮凍結血漿が有効であったとの報告がある<sup>29)</sup>。ただし、治療の有無にかかわらず ACE 阻害薬の中止後、通常 72 時間以内に症状は消退する。

- ・ プラスミノゲン活性化薬：ストレプトキナーゼ、組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA)：アルテプラーゼなどの線溶系に作用する注射剤は、心筋梗塞や深部静脈血栓症などの治療に用いられる。アルテプラーゼは静脈注射開始後 30～45 分で、舌や口唇に発症したとの報告がある<sup>16)</sup>。
- ・ エストロゲン：遺伝性血管性浮腫の女性に、妊娠や、経口避妊薬の内服、更年期のエストロゲン補充療法などにより血管性浮腫が誘発される。また、主に女性のみを発症するエストロゲン依存性の血管性浮腫の家族例の報告がある。C1-INH が正常の HAE (HAE with normal C1-INH) のうち特に *Factor XII* 遺伝子異常症例にエストロゲンによる症状の誘発は頻度が高い。
- ・ DPP-4 阻害薬：糖尿病治療薬のビルダグリプチンの内服を開始した後より、じんま疹を伴わない血管性浮腫が出現したとの報告がある<sup>8)</sup>。DPP-4 阻害薬は ACE が阻害されるとサブスタンス P を分解し、ACE 阻害薬を服用している患者の血管性浮腫のリスクを増大させる。
- ・ 造影剤：多くは IgE を介さないマスト細胞を活性化する機序で血管性浮腫をきたすと考えられている。起因薬剤投与後、数日から数週間にわたり皮膚症状が持続することがある<sup>30)</sup>。副反応発生頻度はイオン性造影剤では 12.66%、非イオン性造影剤では 3.13%であった。イオン性、非イオンともに 70%の症例では投与後 5 分以内に発生している<sup>31)</sup>。
- ・ 筋弛緩薬：麻酔中のアナフィラキシー発生原因薬では筋弛緩薬が 58%と多く、ラテックス 19%、抗生剤が 13%の順である<sup>32)</sup>。IgE を介する機序が考えられるケースでは 3 分の 1 に皮膚症状が見られないが、IgE を介さないケースではほとんどの場合に皮膚症状が発現する。血管性浮腫は IgE を介する機序が

考えられるケースで高頻度にみられる。

#### (8) 副作用発現頻度（副作用報告数）

ACE 阻害薬の内服患者の 0.1~0.5%<sup>33</sup>。ARB であるバルサルタンとネプリライシン阻害剤であるサクビトリルの併用心不全患者の 0.6%<sup>34</sup>。そのほかの医薬品については不明。

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

#### (1) 概念

皮膚ないし粘膜の深部を中心に生じる、一過性、限局性の浮腫を、血管性浮腫と呼ぶ<sup>18</sup>。血管性浮腫は、通常の表在性のじんま疹に伴って現れる場合と、血管性浮腫が単独で出没する場合がある。なお、じんま疹では真皮上層に浮腫が出現するのに対して、血管性浮腫では皮膚や粘膜の深部に浮腫の主座がある。

#### (2) 皮膚所見

限局性の、境界不明瞭な表皮下浮腫であり、皮表は正常皮膚色～淡紅色を呈し、指圧痕を残さない。自覚症状は、じんま疹と異なり、痒みよりも、むしろ、つっぱるような痛みを感じたり、自覚症状に乏しいこともある。個々の皮疹は2, 3日持続することが多い。

#### (3) 皮膚以外の所見

口腔粘膜・咽頭・喉頭症状：口腔や咽頭、喉頭の浮腫・腫脹、嚥声、構音障害。初期には、口唇や舌、口腔粘膜の違和感、咽頭や喉頭の閉塞感、呼吸苦として自覚する。強い気道浮腫を生じると窒息の危険性がある。

消化管症状：腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、腹部膨満感など。

### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

血管性浮腫は、臨床症状から比較的容易に診断できる。血管性浮腫は医薬品以

外の原因によっても起こることがあるため、血管性浮腫と診断したのちに、補体系の異常を検索して血管性浮腫の原因を鑑別する必要がある（図2）。

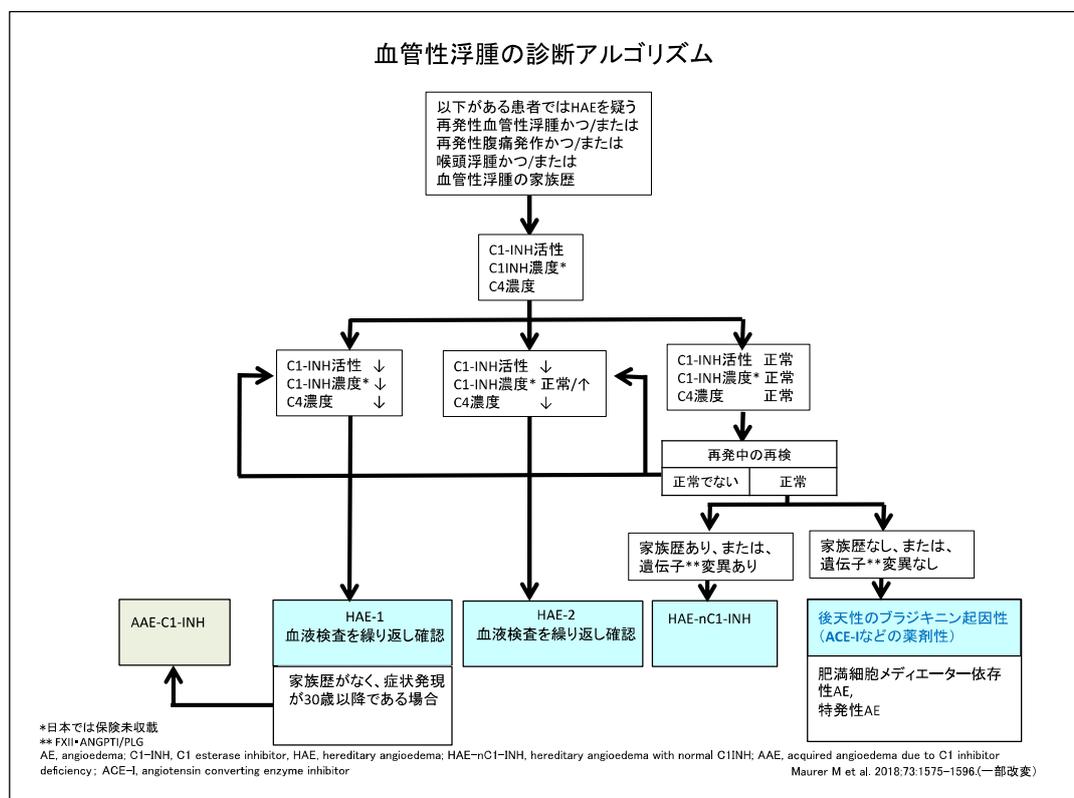


図2 血管性浮腫の診断<sup>16)</sup>

## (1) 血管性浮腫の原因の鑑別

### ① 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema: HAE)

HAEは、C1-INH遺伝子の欠損、変異またはその他の遺伝的背景のために生じる<sup>18)</sup>。C1-INHの量的低下によるものを1型、機能的低下によるものを2型と呼ぶ。大部分は1型または2型に分類されるが、一部その他の遺伝子の異常によるものをC1-INH正常HAEまたはHAE3型という3型の責任遺伝子として、欧米からは凝固第XII因子遺伝子(F12)、アンジオポエチン1遺伝子(ANGPT1)、プラスミノゲン遺伝子(PLG)、キニノーゲン1遺伝子(KNG1)、ミオフェリン遺伝子(MYOF)、ヘパラン硫酸3-O-硫酸基転移酵素6遺伝子(HS3ST6)、DAB2IP遺伝子、carboxypeptidase N遺伝子(CPN1)の8遺伝子が報告されており、わが国からはPLG異常のみ報告されている<sup>35,36)</sup>。なお、約25%は孤発例なので、家族歴がないという理由で本症を否定できない。

症状は皮膚に出現することが最も多いが、発作の程度は様々で、顔面以外

に四肢、軀幹、陰部などにも出現し、腹痛、下痢、嘔吐、気道閉塞などを伴うこともある。HAE では原則、じんま疹を伴わない。

発症時期は多くは幼児期に発症し、思春期に顕著に増悪する。50 歳を過ぎると発作の頻度や重症度が改善することが多い。発作の誘因は、小さな外傷や、抜歯などの外科的処置、極端な暑さや寒さ、激しい運動、感染との関連などが指摘されている。また、女性では、月経期間中や、経口避妊薬の内服中に発症頻度が増加することがある。

発作時の治療として、重症の場合には C1-INH の補充療法（乾燥濃縮ヒト C1-INH：ベリナート P®）やイカチバント（ブラジキニン B2 受容体拮抗薬：フィラジル®）の皮下注射を要する。

## ②後天性 C1INH 欠損症

後天性 C1-INH 欠損症 (AAE-C1-INH, acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency) は、後天性に生じた C1-INH 不全で、基礎疾患として骨髄腫や Waldenstrom マクログロブリン血症、B 細胞リンパ腫あるいは慢性リンパ性白血病などの基礎疾患がみられることが多い<sup>19</sup>。それらの基礎疾患が顕在化する数年前から血管性浮腫の発作があらわれることもある。その機序として、①抗イデオタイプ抗体産生、ないし②抗 C1-INH 抗体産生によって C1-INH の消費が増加する場合と、③性機能低下症の男性例にみられる場合などがある。発症頻度は、HAE1・2 型に比べて稀である。年齢は 50～60 歳代に多い。症状は HAE とよく似ており、じんま疹を伴わない。また、検査（C1-INH 活性やタンパク定量、C4）では、HAE との識別は難しいが、約 75% に血清 C1q の低下がみられる<sup>37, 38</sup>。

本症は原疾患の治療により改善することがある。また、発作予防として、性機能低下症の男性例ではアンドロゲンが有効といわれている<sup>38</sup>。

## ③アレルギー性

食物や薬物、ラテックスなどの抗原に曝露された後、速やかに発症する。近年では、加水分解小麦石鹼の使用者に生じた小麦アレルギーや、ジベレリン制御タンパクに感作されて生じる果物アレルギーなどで、顔面、特に眼瞼の血管性浮腫が生じやすいとの報告がある<sup>40, 41</sup>。通常、原因物質の曝露直後

から約2時間までに発症し、じんま疹を伴うことが多い。

#### ④特発性の血管性浮腫

特発性血管性浮腫は、急性じんま疹、慢性じんま疹と同様、明らかな直接的誘因なく自発的に症状が出現する。しかし、通常の特発性のじんま疹と異なり、症状は毎日ではなく、数日以上の間隔をあけて出現することが多い。特発性の血管性浮腫の機序は、マスト細胞の脱顆粒によるものが多いと考えられており、通常のと一緒によく現れる頻度が高い。特発性のじんま疹に準じて、非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬が第一選択薬になる（詳細は、蕁麻疹ガイドライン2018<sup>18</sup>を参照）。

#### ⑤血清病および血清病様症候群

本疾患は、血液、血清、免疫グロブリンの投与に引き続いて起こる、関節痛、重度のじんま疹ないし血管性浮腫、触知可能な紫斑、リンパ節腫脹、および低補体血症を特徴とする。免疫複合体の形成、血管内の補体活性化を経て壊死性血管炎が生じる。特にIgAに対するIgG自己抗体をもつ患者に血液製剤を投与した場合に生じやすく、この自己抗体は、IgA欠損症患者の約40%に、複数回の輸血を受けた患者の約20%にみられる<sup>43, 44</sup>。

#### ⑥Angioedema with eosinophilia

繰り返す血管性浮腫やじんま疹と、末梢血好酸球の著明な増多を特徴とする。

#### ⑦特定の物理的刺激などによる血管性浮腫

寒冷、日光、振動などの特定の物理的な刺激や、運動、温熱などによる発汗刺激により血管性浮腫を生じることがある<sup>39</sup>。これらはじんま疹を伴うことが多く、刺激の種類によって寒冷じんま疹、日光じんま疹、コリン性じんま疹などと呼ばれる。

\* 2023 年国際的コンセンサス会議で、血管性浮腫の新分類 Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE)が提唱された (図3)<sup>42</sup>

図3 DANCE分類



Reshef A et al, MD J Allergy Clin Immunol 2024;154:398-411.

(2) 血管性浮腫以外で、鑑別が必要な疾患

- ①蜂窩織炎または丹毒：局所に疼痛や熱感を伴う。
- ②膿皮症に伴うリンパ浮腫
- ③手術、うっ滞性心不全、上大静脈うっ滞などによる反復する腫脹
- ④Melkersson-Rosenthal 症候群：口唇の浮腫が生じるが、さらに顔面麻痺や皺状舌などの症状を伴う。
- ⑤がま腫：舌下唾液腺の貯留嚢胞で口腔底に好発する。自然消退することは稀である。

5. 治療方法

まず、原因と疑われた医薬品の服用を中止する。代替の医薬品を必要とする場合は、主治医に相談した上で、できる限り被疑薬と異なる種類の医薬品を選択する。

喉頭浮腫による気道閉塞は救急処置を要するので、口腔や咽頭、喉頭の腫脹に関わる自覚症状の有無を必ず問診し、呼吸状態の把握に努める。

医薬品が原因であれば、原因薬の中止によって約3日以内に改善が期待できる。

(1) 抗ヒスタミン薬 (H1拮抗薬) の内服や静脈注射 (軽症の場合)

ただし、基礎疾患としてブラジキニン起因性の血管性浮腫 (HAEや後天性 C1-INH欠損症など) では無効。

(2) 副腎皮質ホルモンの静脈注射 (重症の場合)

ただし、基礎疾患としてブラジキニン起因性の血管性浮腫 (HAEや後天性 C1-INH欠損症など) では無効。

(3) C1-INH補充療法

ACE 阻害薬やエストロゲンが原因となる場合には、遺伝性血管性浮腫や後天性 C1-INH 欠損症患者の浮腫発作の誘因として関与発症することもあるため、医薬品の中止とともに、補体系の検査 (C1-INH 活性や C4) を行い、必要に応じて、C1-INH 補充療法 (乾燥濃縮ヒト C1-INH : ベリナート P®の静脈注射) を行う。

(4) イカチバント

イカチバント (商品名 : フィラジル®) は、ブラジキニン B2 受容体阻害薬であり、HAE の急性発作治療薬である。ブラジキニン起因性の機序の関与を疑う場合、他の治療が無効の場合には、本剤の投与を検討する。ACE と DPP 4 は、ブラジキンを不活性化する酵素である。そのため、ACE 阻害薬や DPP4 阻害薬による血管性浮腫では、理論的にはイカチバントの効果が期待され、これまでに3つのRCTが実施されている。最初に実施されたランダム化比較試験 (RCT) (13例) では有効性が示されたが、その後の2つのRCT (33例と121例) ではプラセボとの有意差はみられなかった。この3つのRCTをメタ解析した結果、皮疹の完全な消退までの時間は短縮したが、統計学的な有意差はなかった<sup>26, 27, 28, 45, 46, 47, 48</sup>。

### 喉頭浮腫による気道閉塞が疑われた場合

直ちに入院し、気道確保を検討する。

- ・ アドレナリンの皮下、筋肉内または静脈内注射
- ・ 気管内挿管や気管切開

## ・副腎皮質ホルモンの静脈投与

### 6. 典型的症例概要

【症例1】50歳代、女性

(主訴)：四肢の浮腫

(家族歴)：患者が12歳時、母が声門浮腫で死亡。妹も四肢腫脹を経験している。

(既往歴)：下肢静脈瘤

(薬剤内服歴)：ビタミン剤

(食物アレルギー歴)：なし

現病歴：これまでも四肢が腫脹したことはあったが経過観察で症状は改善したため医療機関を受診することはなかった。1か月前、急に歩行時に疼痛を伴う程の緊満感を伴う腫脹が両足に出現した。翌朝には両手指にも同様の症状が出現したため近医を受診(図4)。感染症、強皮症、血管性浮腫が疑われ、プレドニゾロン錠、セフェム系抗菌薬が処方され、数日後に略治。喉頭や腹部の症状はなかった。血液検査：赤血球  $395 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、白血球  $6,900 / \mu\text{L}$ (好中球 71.9%、リンパ球 21.3%、好酸球 1.2%、単球 5.2%)、血小板  $24.5 \times 10^4 / \text{mL}$ 、CRP 0.01mg/dL、赤沈 4mm、AST 20U/L、ALT 16U/L、ALP 47U/L、 $\gamma$ -GTP 15U/L、CPK 125U/L、BUN 12mg/dL、クレアチニン 0.65mg/dL、eGFR 74.3mL/min/1.73、TSH 1.130  $\mu\text{u/mL}$ 、FT3 2.6pg/mL、FT4 1.04mg/dL、抗核抗体定量 40倍未満、抗セントロメア抗体(ELISA) 2.0U/mL 未満、抗 Scl-70 抗体 1.0 未満、抗 RNP 抗体 2.0 未満、C1 インアクチベーター 31% ↓ (70~130)、C4 4mg/dL ↓ (11~31) C1 インアクチベーター、C4 の低下および母が声門浮腫で他界していることから遺伝性血管性浮腫と判断し、症状誘発時に受診できる医療機関を伝え、経過観察中。

図4 右手の著しい腫脹を認める



## 【症例 2】 薬剤誘発性血管性浮腫（ARB 製剤による）

60 歳代 男性

（主 訴）：頸部の浮腫、呼吸困難

（家族歴）：特記すべきことなし

（既往歴）：高血圧症、白内障

（薬剤内服歴）：ミカムロ®（ARB・カルシウム拮抗薬配合剤）10 年以上前から  
ロキソニン®（ロキソプロフェン）3 年前から

食物アレルギー歴：なし

現病歴：右耳の掃除後から出血が止まらないため前医を受診した。悪性疾患が疑われ、当院耳鼻咽喉科に紹介となった。生検にて扁平上皮癌の診断に至り、右外耳道悪性腫瘍切除術、右耳下腺浅葉切除術、外耳道再建術が施行された。術後 1 日目 深夜 1 時：呼吸困難の訴えがあり、SpO<sub>2</sub>:98%であり経過観察。術後 2 日目 午後 1 時頃 再び呼吸困難の訴えあり、喉頭ファイバー施行喉頭蓋舌面、右披裂部の浮腫、頸部の浮腫を認めた。ベタメタゾン 4mg を静脈注射されたが改善なく、気管切開術施行となった。術後 4 日目：喉頭ファイバー施行され、喉頭披裂部浮腫の著明な改善を認めた。ステロイド治療に抵抗性であり、肥満細胞メディエーター起因性の血管性浮腫は否定的であり、HAE 除外のために採血を行なったが、補体などは正常値であった。経過から、手術侵襲により発症した ARB・Ca 拮抗薬配合剤（ミカムロ®）による血管性浮腫が最も疑われた。

当院耳鼻科にての術後 2 日目の臨床所見：右側頸部から頬部にかけての浮腫、喉頭蓋舌面、右披裂部の浮腫（図 5, 6）

術後 4 日目の臨床所見：喉頭披裂部浮腫の著明な改善（図 7）

検査結果：C1 インアクチベーター活性 164%、C3 153 mg/dl、C4 19mg/dl と正常  
ARB 製剤であるミカムロ®による血管性浮腫が疑われたため、術後 13 日目から服用中止 以降 3 ヶ月間、血管性浮腫の再発は認めなかったためフォロー終了  
以上より、ミカムロ®に含まれる ARB であるテルミサルタンによる薬剤性血管性浮腫と考えた。

图 5



图 6

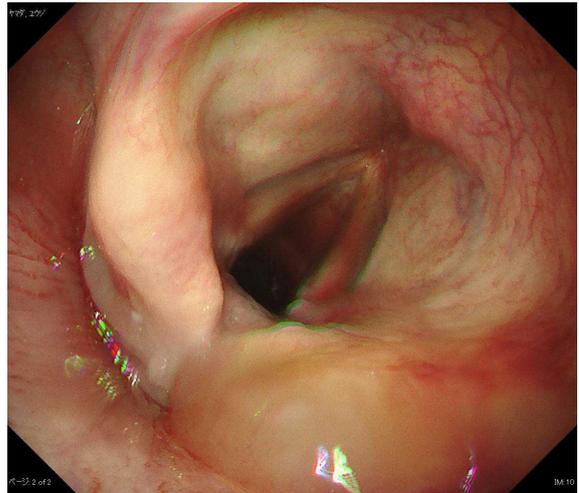


图 7

