

B. 医療関係者の皆様へ

NSAIDsによるじんま疹とは、NSAIDs使用後、数分から数時間後に生じる皮膚の一部の赤くくっきりとした盛り上がり（膨疹）をさす。膨疹は通常のじんま疹と同様であり、大きさは数mm程度のものから手足全体のものまで様々で、また一つ一つの膨疹が融合して体表のほとんどが覆われてしまうこともある。じんま疹の持続期間は、NSAIDsの効果持続時間にほぼ一致し、通常は1日程度で消退する。時に血管性浮腫（口唇や脛などの浮腫）も伴う。

NSAIDsによる血管性浮腫は、NSAIDsによるじんま疹が生じた際に合併しやすく、口唇や脛の浮腫が主であるが、時に顔全体やのどのむくみ、消化管症状も伴う。じんま疹よりも経過は長く、数日間続くこともある。広範囲なじんま疹、のどの狭窄感、消化管症状（嘔気や腹痛など）などのうち2つ以上あれば、アナフィラキシーに準じた治療を行う。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 副作用の出現時間

解熱消炎鎮痛薬を使用してから、数分から半日以内に、全身のじんま疹もしくは血管性浮腫が生じる。重篤な症例ほど、原因医薬品の使用から症状発現までの時間は短い。じんま疹は通常、24~48時間以内で消失することが多いが、血管性浮腫は、翌日にさらに悪化し、数日持続する。

(2) 患者側のリスク因子や素因

慢性じんま疹患者の20~35%は、NSAIDsの使用により増悪する。慢性じんま疹患者では、皮膚症状が不安定な患者ほど、誘発されやすい。一方、基礎疾患の無い患者でも強いじんま疹/血管性浮腫を生じる場合もある。過労なども誘因になりやすいことが知られている。したがって、使用時の患者の体調により、副作用の発現程度が異なり、同じ原因医薬品や量で必ず誘発されるわけではない。その機序は、アレルギー機序に基づくのではなく、NSAIDsがプロスタグランジン合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害することにより生じる、いわゆるイントレランス（intolerance、不耐症）とされる。このNSAIDs不耐症は、小児には少なく、成人に多い後天的過敏体質である。類似病態であるIgEを

介する NSAIDs アレルギーと異なり、原因 NSAIDs を初めて使用した場合でも起こりうる。遺伝的な体質は証明されていない^{1, 2, 3})。NSAIDs アレルギーでも全身皮疹やアナフィラキシーが生じることがあるが、症状からは両者の鑑別はむずかしく、救急対応にも大きな差はない。

(3) 投薬上のリスク因子：

- ① 薬剤による誘発力：NSAIDs 不耐症は、COX 阻害により生じる薬理学的変調現象であるため、原因 NSAIDs のもつ COX 阻害力で誘発症状の強弱が決まる(表 1)。すなわち解熱鎮痛効果の強い薬剤ほど、誘発されやすくその誘発症状も強い。ただし皮膚型 NSAIDs 不耐症では、COX 阻害作用のない NSAIDs でも時に誘発される⁴)。
- ② 原因薬の剤型：NSAIDs は、使用頻度に応じて、内服薬>坐薬>注射薬の順で原因になることが多い。坐薬や注射薬は急速な症状をきたしやすい。時に NSAIDs を含んだ貼付薬、まれに塗布薬や点眼薬でも生じるが、使用された皮膚局所に皮疹が出やすいわけではない。
- ③ 誘発症状の発現と持続：坐薬や注射薬は、薬剤の吸収が早いことから、誘発症状は、30 分以内に生じることが多いが、内服薬では、1-2 時間以内に生じやすい。一方、貼付剤では、数時間から半日後に症状が出現することが多い。ただし、軽度の皮疹の場合は、症状発現に気づくのが遅れる場合もある。効果が持続する薬剤(たとえば 1 日 1 回投与の NSAIDs)では、誘発症状も 1 日以上続く。

(4) 患者もしくは家族などが早期に認識しうる症状：

- ① 早期に認識しうる症状：主に顔面や頸部、四肢に軽度のじんま疹から始まることが多いが、口唇や眼瞼、顔面の軽度浮腫から始まるケースもある。
- ② 重篤な症状に進行する可能性のある(前駆)症状：頸部狭窄感、咳、息苦しさ、腹痛、嘔吐は、アナフィラキシー症状に先行して認めやすいため、早急な対応を要する。同様に、広範なじんま疹や急速な血管性浮腫の出現も、全身症状を生じやすい。

(5) NSAIDs じんま疹/血管性浮腫の予防と早期診断に必要な問診方法²⁾

①既往歴の問診：

- NSAIDs 不耐症のハイリスクグループである慢性じんま疹と喘息がないか。さらに運動誘発アナフィラキシーなどのようなNSAIDsが誘因となる疾患の既往がないか。
- 過去のNSAIDs使用歴とその際の副作用の経験について問診する。NSAIDsは総合感冒薬ではなく、効果の強いNSAIDsを具体名を挙げてたずねる（たとえばバファリンなど）。ただしNSAIDs不耐症は、初回使用例に認めるだけでなく、過去にNSAIDsを安全に使用できた例でも起きうる（後天的過敏体質のため）。

②早期診断に必要な問診

患者が、NSAIDs使用とじんま疹/血管性浮腫出現の関連を自覚している場合は、NSAIDs使用時間と皮疹出現のタイミングが副作用として矛盾しないかを判断する。時にNSAIDsじんま疹/血管性浮腫は、時間が遅れて症状に気づくことがあり、前日も含めたNSAIDs使用を確認する。また患者は、貼付剤や塗布剤も原因となりうることを自覚していないことが多く、その使用の有無は必ず確認する。

（6）原因医薬品の確認

NSAIDs不耐症と確定できない場合や、NSAIDsアレルギーとの鑑別が困難なケースは、専門医を紹介する。原因と推定された医薬品は記録を残し、NSAIDsじんま疹/血管性浮腫と診断された場合は、今後の誤使用を避けるための指導を行う。また比較的安全なNSAIDsとしてアセトアミノフェンやセレコキシブがあるため、それらの使用が可能かどうか検討し、患者指導を行う（表2）。

【参考】NSAIDs過敏症に対する指導法

独立行政法人国立病院機構相模原病院ホームページ等を参照。

2. 副作用の概要

（1）概要

原因となるNSAIDs使用后、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。原因となる NSAIDs は内服薬や坐薬が多いが、全ての剤型（注射剤、貼付剤、塗布剤）で起こりうる。NSAIDs 不耐症は、NSAIDs のもつ COX-1 阻害作用（≒解熱鎮痛効果）に応じて生じる非アレルギー学的過敏症状であるため、その構造を問わず、COX-1 阻害作用を有する全ての NSAIDs が原因となりうる（表 1）。6）

いまだ診断法は無いため、適切な問診と（専門施設で行う）負荷試験で診断するしかない。

（2）自覚症状

原因となる NSAIDs 使用后、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、じんま疹を伴う場合と、単独の場合があるが、じんま疹よりも通常遅れて出現し、数日持続する。薬剤使用から、症状発現までの時間が短いケースほど、症状は強いことが多い。

広範囲な皮疹、ならびに皮膚以外の症状（頸部の狭窄感、咳、息苦しさ、腹痛、嘔気など）は、重篤な症状やアナフィラキシーの始まりであることが多いので、緊急な処置が必要である。

（3）他覚症状

典型的なじんま疹/血管性浮腫であり、NSAIDs 不耐症に特有の皮疹や部位はない。典型的なじんま疹は、頸部や顔面、四肢などに認めやすい。血管性浮腫は口唇と眼瞼に認めやすい。じんま疹と血管性浮腫は、それぞれ単独の場合も、併発する場合もある。喘鳴、喉頭浮腫症状、血圧低下傾向は、アナフィラキシーの前駆症状としてとらえる。時に NSAIDs 過敏喘息/鼻炎症状を併発する場合がある。

（4）臨床検査所見

急性期：血圧と酸素飽和度の確認は必須であるが、診断に有用な検査法はない。マスト細胞の活性化によりシステニルロイコトリエン（Cys-LTs）とヒスタミン、プロスタグランジン D2 などの炎症性メディエーターの過剰産生が生じるため、研究室レベルでは、それらの活性化マーカーや尿中代謝産物の増加を

確認することができる 5)。

原因診断法：通常のアレルギー学的検査は、皮膚テストを含め全て陰性である。IgE 抗体やヒスタミン遊離テストも陰性で、問診と負荷試験による診断しかない。

(5) 発症機序

NSAIDs 不耐症は、厳密な意味ではアレルギー反応ではなく、イントレランスとされ、NSAIDs のもつシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用により、内因性のプロスタグランジン (PG) E₂ が減少し、過敏症状が生じる薬理学的な変調体質である (図 1 参照) 2, 6)。この COX には、定常的に発現している COX-1 と、炎症時に誘導される COX-2 が存在することが判明しているが、NSAIDs 不耐症患者は、この COX-1 阻害に強く反応する。したがって、COX-1 阻害作用の強い NSAIDs、具体的にはアスピリン、インドメタシンなどに対し過敏反応が強く現れ 7)、アセトアミノフェン 7) や選択的 COX-2 阻害剤 (セレコキシブ) では、副作用が生じにくい 1, 2, 3, 8)。(表 1, 2) この過敏体質は、成人後に後天的に獲得され、家族内発症はほとんどなく、不耐症獲得の機序は不明である。試験管内の特異的反応は見つかっておらず、プリックテスト 4) や DLST などの血液検査、IgE 検査では同定できない 2)。

(6) 薬剤ごとの特徴：

- ① NSAIDs の COX-1 阻害作用の強さに応じて誘発症状の強度が影響される。この COX 阻害作用は、おおむね解熱消炎鎮痛効果と相関するため、強い NSAIDs (アスピリンやインドメタシンなど) はより危険である (表 1)。アセトアミノフェンは COX-1 阻害作用をほとんど有さないため、原因となりにくいですが、高用量 (1 回 500mg) で誘発する場合がある 9) (表 2)。
- ② 剤型により、過敏症状発現のタイミングが異なる。すなわち、坐薬や注射薬では、数分から数 10 分以内に過敏症状が現れ、内服薬では、数 10 分から数時間後に、貼付薬では、数時間後からゆっくり現れる。ただし、内服薬でも、腸溶剤の場合は、その発現は数時間以降になりやすい。過敏症状の持続時間は、その医薬品がもつ解熱消炎鎮痛効果の持続時間とおおむね

相関する。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

急速に生じた典型的なじんま疹/血管性浮腫を認めた場合、原因となりうる NSAIDs の使用の有無を確認する。その際、数時間以内に使用した NSAIDs の可能性が高いが、前日に使用した NSAIDs も否定できない。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

急性のじんま疹/血管性浮腫

↓ (+)

NSAIDs 使用あり

↓ (+)

使用した NSAIDs と誘発症状との時間的関連あり

↓ (+)

FDEIA (運動や原因食物の摂取、若年者、アトピー体質) や NSAID アレルギー (原因 NSAID の頻回使用歴、アトピー体質など) との鑑別

↓ (+)

既往歴で判断できなければ、後日、専門施設における負荷試験で確定 (NSAIDs 不耐症は、血液検査やプリックテストなどは陰性である)

5. 治療方法

(通常のじんま疹/血管性浮腫と同様の対応法であるが、急速な浮腫が生じるため、早期にアドレナリンを用いる)

- (1) 軽症例：通常のじんま疹/血管性浮腫と同様の対応。ただし、翌日に悪化する可能性あり
- (2) 中等症：抗ヒスタミン薬と全身ステロイド。ロイコトリエン拮抗薬を考慮 (ただし適応外)。
- (3) 重症例、気道もしくは消化器症状合併例：2 次救急施設へ搬送するのを原則とする。血圧低下に対し、下肢を挙上するセミファーラー体位をとらせる。搬送する前に、できるだけ酸素とアドレナリン筋肉注射 (0.1-0.3ml)

は、開始しておく。さらに抗ヒスタミン薬とステロイド薬の全身投与を開始する。ステロイド薬は点滴投与とし、急速静注は禁忌である 6)。

NSAIDs 使用後に、じんま疹/血管性浮腫が生じた場合は、貼付薬含め可能性のある薬剤をただちに中止する。軽症例では、被疑薬の中止と抗ヒスタミン薬の投与でまず様子を見てよい。広範囲のじんま疹例において、皮膚以外の症状（のどの狭窄感、咳や呼吸困難、消化管症状など）も伴っていれば、アナフィラキシー類似病態と考え、アドレナリン投与、補液、抗ヒスタミン薬やH2 阻害薬の点滴投与を考慮する。重症例や遷延例では、副腎皮質ホルモンを投与するが、その際は、副腎皮質ステロイドの急速静注は時に過敏症状を誘発することがあり、できるだけ1-2 時間以上かけた点滴もしくは内服薬を投与する。

6. 典型的症例概要

【症例】30 歳代、女性。

既往：生来健康。アレルギー疾患や薬剤アレルギーの既往なし。2 年前、頭痛の際に、市販のアスピリンを初めて内服し、3 時間後に口唇の腫れに気づくも、2~3 日で自然消失。その2 ヶ月後に、同じアスピリンを内服し、口唇と眼瞼の浮腫、頸部のじんま疹、および軽度の咳が出現したが、自然消失。以後、アスピリンなどの内服は避けていた。今回、感冒様症状で近医を受診した際、ロキソプロフェンと抗菌薬の処方を受けた。内服 30 分後から、じんま疹と口唇浮腫に気づき、さらに1 時間後に全身じんま疹、血管性浮腫、呼吸困難、嘔気をきたしたため、救急車で搬送される。

来院時の理学所見：意識清明。体格中等度。SpO₂95%、血圧 76/38、脈拍 112/分、整。心音：純。口唇、眼瞼に特に強い血管性浮腫と全身の広範囲なじんま疹を認める。喉頭の発赤と腫脹あり。胸部では、軽度の喘鳴を聴取。

経過：NSAIDs 不耐症によるじんま疹/血管性浮腫、アナフィラキシーと判断し、経鼻酸素 2L 開始し、下肢挙上の後、アドレナリン 0.2mL (0.2mg) 筋肉内注射施行。その後、末梢ルートの確保に時間を要したため、マレイン酸クロルフェニラミン 5mg を先に筋肉内注射した。これにより、血圧は 96/50 まで上昇し、

呼吸困難と喘鳴、皮疹は改善した。次に、ベタメタゾン 10mg＋アミノフィリン 250mg＋マレイン酸クロルフェニラミン 5mg＋ヒスタミン H2 拮抗薬を乳酸加リンゲル液 500mL に溶解し、2 時間で点滴静注。その後、再び息苦しさと血管性浮腫が増悪したため、2 回目のアドレナリン 0.2mg を投与し、奏効した。再燃や遷延化のリスクがあるため、その後は病棟で、補液を続けながら、経過観察としたが、血管性浮腫、じんま疹はゆっくり消退し、全身状態も安定したため、NSAIDs 不耐症の説明を十分に行い、患者カードを携帯させ翌日退院となった。

解説：30 歳代にアスピリン内服で発症した典型的 NSAIDs 不耐症（皮疹型）である。このようなケースは、アスピリンのみに対するアレルギーと誤解されやすいが、頻度からいっても、NSAIDs 不耐症のほうが多く、使用歴がなくてアスピリンでじんま疹/血管性浮腫を生じていることは、強く NSAIDs 不耐症を疑う。したがって、NSAIDs 全般が禁忌となる。誘発症状は、アナフィラキシーまでいたっており、アドレナリンが第 1 選択薬であり、奏効する。静注ステロイドは、NSAIDs 過敏喘息例で、コハク酸エステル型ステロイドの急速投与で、悪化することが確認されており、NSAIDs 過敏皮疹でも、悪化の可能性を考え、リン酸エステル型ステロイドを点滴で用いることが望ましい。遷延化症例も多いため、1 日は経過観察入院が必要であり、今後の NSAIDs 誤使用を防ぐための、指導と患者カードも大切である。

7. その他早期発見・早期対応に関連する事項

表1. アスピリン喘息における各種NSAIDの発作誘発率

(Szeklik, 1978 文献7 を一部改変)

	PGs 合成阻害	発作誘発率
Aspirin (バファリン®)	強	100%
Indomethacin (インダシン®)	強	100%
Diclofenac (ボルタレン®)	強	88%
Ibuprofen (ブルフェン®)	強	97%
Mefenamic acid (ポンタール®)	中	63%
Acetaminofen (カロナール®)	弱	6%
Salicylamide	なし	0%
Sodium salicylate	なし	0%
Chloroquine (プラケニル®)	なし	0%

表2. AERD や NSAIDs 不耐症 (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)

(NSAIDs 不耐症皮膚型では、アセトアミノフェンやコキシブでも軽度の症状が誘発されることがある)。

危険 (強い COX-1 阻害作用を持つ薬剤)

* NSAIDs 全般 (アスピリン少量も含む)

貼付・塗布・点眼・座薬も禁忌 (一方で MS 冷シップ®・温シップ®はほぼ安全)

やや危険

(弱い COX-1 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 (COX-1 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

(トラムセット® 1 錠にはアセトアミノフェン 325mg 含有のため投与量に注意が必要)

塩基性消炎剤 (* ソランタール®など)

* PL 配合顆粒®

COX-2 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、トラマドール、モルヒネ

(文献6から改変引用)

図 1. : NSAIDs 不耐症におけるアラキドン代謝不均衡 (推論) :

NSAIDs 不耐症の中でも、NSAIDs 不耐喘息や一部の NSAIDs 不耐蕁麻疹/血管浮腫では、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-LO への直接抑制が消失し、CysLT 過剰産生となる

