

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 24 時間以内で消退する。時に血管性浮腫（口唇や眼瞼などの浮腫）も伴う。

NSAIDs による血管性浮腫は、NSAIDs によるじんま疹に合併しやすく、口唇や眼瞼の浮腫が主であるが、時に顔全体やのどのむくみ、消化器症状（嘔気や腹痛など）、気道症状（息苦しさ、咳など）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、消化器症状などのうち 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

NSAIDs 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 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、数日間持続する。

（2）患者側のリスク因子や素因

慢性（特発性）じんま疹患者の 20～35%は、NSAIDs の使用により増悪する。慢性（特発性）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 (PGs) 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、原因医薬品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)}。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 阻害力による PGs 合成阻害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³⁾。
- 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。貼付薬では使用された皮膚局所に皮疹が出やすいわけではない⁴⁾。
- 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、1-6 時間以内に生じやすい。一方、貼付薬では、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人が多いが、口唇や眼瞼、顔面の軽度の浮腫から始まる場合もある。
- 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¹⁾

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（特発性）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 の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 不耐症は後天的過敏体質のため、初回使用例だけでなく、過去に NSAIDs を安全に使用できた患者でも起きうる。

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、貼付薬や塗布薬、点眼薬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場合は、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 によるじんま疹/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）。

2. 副作用の概要

（1）概要

原因となる NSAIDs 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、および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（注射薬、貼付薬、塗布薬、点眼薬）で起こりうる。NSAIDs 不耐症は、NSAIDs のもつ COX-1 阻害作用（≡消炎解熱鎮痛効果）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)。

いまだ簡便な診断法は無いため、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とがあるが、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 は過敏喘息/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、PGD2 などの炎症性メディエーターの過剰産生が生じるため、それらの活性化マーカーや尿中代謝産物の増加が確認されることがある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、不耐症とされ、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 PGE2 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）^{1, 6, 9)}。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, 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³⁾や DLST などの血液検査、IgE 検査では同定できない¹⁾。

（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）で誘発される場合がある¹⁰⁾（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（食物依存性運動誘発アナフィラキシー）（運動や原因食物の摂取、若年者、アトピー体質）や NSAIDs による即時型アレルギー（プリックテストで確認できる場合がある）との鑑別

↓ 上記疾患の疑いがない場合

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（H1 受容体拮抗薬）と副腎皮質ステロイドの全身投与。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、できるだけ酸素投与と 0.1%アドレナリンの筋肉内注射 [0.01mL/kg]（最大：成人 0.5mL、小児 0.3mL）を行う。さらに抗ヒスタミン薬の全身投与を開始する。副腎皮質ステロイドを使用する場合は点滴投与と

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、貼付薬や点眼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、消化器症状など）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時間以上かけて点滴もしくは内服により投与する。

6. 典型的症例概要

【症例 1 NSAIDs による蕁麻疹症例】50 歳代、女性。

現病歴：生来健康。アレルギー疾患や薬剤アレルギーの既往なし。10 年前より、かゆみを伴う紅斑や膨疹が出没していた。当初は特に皮疹が出る際の誘因はなく、慢性特発性じんま疹として抗ヒスタミン薬の内服が初期の症状に対しては有効であった。その後、数年前より頭痛の際にロキソプロフェンなどの解熱鎮痛薬を内服した際、腰痛にケトプロフェン湿布薬を貼付した際にじんま疹が悪化したが、自然消失したエピソードがあった。最近になり、抗ヒスタミン薬内服のみではじんま疹症状がおさまらなくなり、じんま疹が悪化した原因の精査のために紹介となった。

初診時の理学所見：意識清明。体格中等度。バイタルサインに異常なし。全身に小型の膨疹や紅斑を認める。

経過：初診時に膨疹や紅斑が認められたが、当日もしくは前日には NSAIDs の含まれる薬剤は使用していなかった。詳細な問診により、ロキソプロフェンなどの解熱鎮痛薬を内服した時、ケトプロフェン湿布薬を貼付した際には数時間後にじんま疹が悪化していることを最近繰り返していることが判明した。しかし、これらの薬剤を使用していない時にも特に誘因なくじんま疹症状は出没していた。以上から慢性特発性じんま疹に NSAIDs による蕁麻疹を合併していると判断し、以下の検査を行った。

乳糖内服試験：陰性

アスピリン（100mg）内服試験：3 時間後に手掌と足底に膨疹が誘発

2%ケトプロフェン湿布貼付試験（背部）：5 時間後に手掌と足底に膨疹が誘発（背部の貼付部には皮疹なし）、湿布薬除去後 3 時間にわたり膨疹は持続

選択的 COX-2 阻害薬セレコキシブ 100mg 内服試験：皮疹の誘発なし

以上の検査結果より、慢性特発性じんま疹に NSAIDs じんま疹を合併していると診断し、NSAIDs によるじんま疹の説明を十分に行い、患者カードを携帯させ、電子カルテに薬剤過敏に関する情報を登録した。

解説：40 歳代に慢性特発性蕁麻疹を発症し、その数年後にロキソニンなどの解熱鎮痛薬や NSAIDs を含む貼付薬でじんま疹症状が悪化していたケースである。このケースのように慢性特発性じんま疹に NSAIDs によるじんま疹が合併することが 25-30%程度あり、慢性特発性じんま疹の増悪因子として検出されることも多い。慢性特発性じんま疹がただ増悪しているだけではないかと誤解されるケースが多いため、NSAIDs 使用と皮疹の増悪のタイミングに関して詳細な問診を行い、NSAIDs によるじんま疹の合併を疑うことが重要である。また、本ケースでは NSAIDs 貼付薬でも皮疹が増悪していることが負荷試験で確認できた。NSAIDs によるじんま疹を含む NSAIDs 不耐症では貼付薬、塗布薬でも症状が誘発されることがある（表 2）ため注意を要すると考える。一方、アスピリン不耐症ではほぼ安全とされている（表 2）COX-2 選択性の強いセレコックスでは皮疹は誘発されなかった。本症例ではアナフィラキシーなどの重篤な症状は誘発されていないが、今後の COX-1 阻害作用を有する各種 NSAIDs の使用による症状の悪化を防ぐための、指導と患者カード発行を行った。医療安全のため、電子カルテに各種 NSAIDs に関する薬剤過敏に関する情報を登録した。

【症例 2 NSAIDs による血管性浮腫症例】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、救急車で搬送された。

来院時の理学所見：意識清明。体格中等度。SpO2 95%、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た。喉頭の発赤と腫脹あり。胸部では、軽度の喘鳴を聴取。

解説：30 歳代にアスピリン内服で発症した典型的 NSAIDs によるじんま疹/血管性浮腫の症例（不耐症）である。このような症例は、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、アスピリン以外のロキソプロフェンのような NSAIDs でもじんま疹/血管性浮腫を生じていることは、強く NSAIDs 不耐症を疑う。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 によるじんま疹/血管性浮腫を呈した症例でも悪化の可能性を考え、副腎皮質ステロイドを投与する際にはリン酸エステル型ステロイド製剤を急速静注ではなく緩徐な点滴で用いることが望ましい。遷延する症例も多いため 1 日は経過観察のために入院が必要であり、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 NSAIDs の PGs 合成阻害と発作誘発率

(Szczeklik, 1977 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 (ボンタール®)	中	63%
Acetaminophen (カロナール®等)	弱	6%
Salicylamide (PL 顆粒®等)	なし	0%
Sodium salicylate (カシワドール静注®等)	なし	0%
Chloroquine (プラケニル®)	なし	0%

表 2. アスピリン増悪呼吸器疾患 (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 に禁忌と記載されており、主治医の責任での処方になる)

(NSAIDs 不耐症皮疹型では、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・坐薬も禁忌 (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 COX-2 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酸代謝不均衡（推論）：文献 6 から改変引用

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

