

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs、解熱鎮痛薬）
による蕁麻疹/血管性浮腫

令和元年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○一般社団法人日本アレルギー学会マニュアル作成委員会

秀 道広	広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科教授
猪又 直子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科准教授
谷口 正実	独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター長
後藤 穰	日本医科大学付属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科准教授
岩本 和真	広島大学病院 皮膚科

(敬称略)

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一	福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
若林 進	杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
※五十嵐 隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子	一般財団法人消費科学センター理事

上野 茂樹 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
薄井 紀子 東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠 自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
木村 健二郎 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守 国斗 公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩 義之 財務省診療所所長
齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
島田 光明 公益社団法人日本薬剤師会常務理事
多賀谷 悦子 東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任
滝川 一 帝京大学医療技術学部学部長
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
森田 寛 お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長
※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

非ステロイド性抗炎症薬による蕁麻疹/血管性浮腫

英語名 : NSAID (Non-steroidal Anti-inflammatory Drug) -induced
Urticaria / Angioedema

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

じんま疹／血管性浮腫は、皮ふが地図状に盛り上がり、かゆみをと
もなう、もしくは急にくちびるやまぶた、顔面がふくらむなどの症状が
みられる病態です。アスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬（解熱消
炎鎮痛薬）を服用していて、特に次のような症状がみられた場合には、
緊急に医師・薬剤師に連絡して、すみやかに受診してください。

「急に、くちびる、まぶた、舌、口の中、顔、首が大きく腫れる」、「の
どのつまり」、「息苦しい」、「話しづらい」

※息苦しい場合は、救急車を利用して直ちに受診してください。

1. 非ステロイド性抗炎症薬によるじんま疹/血管性浮腫とは？

アスピリンに代表される非ステロイド性抗炎症薬（解熱消炎鎮痛薬）を使用後、数分から半日して、地図状に盛り上がったかゆみをとともなうじんま疹、もしくはくちびるやまぶた、顔面がはれてしまう（血管性浮腫けっかんせいふしゅという）副作用があった場合、解熱消炎鎮痛薬によるじんま疹/血管性浮腫の可能性がります。

じんま疹/血管性浮腫の原因はさまざまですが、医薬品が原因となる場合があります、なかでも非ステロイド性抗炎症薬によるものが多いことが知られています。慢性じんま疹の患者さんの20～35%は、非ステロイド性抗炎症薬で悪化するとされていますが、普段まったく症状がなくて、非ステロイド性抗炎症薬を使用した時だけ、じんま疹/血管性浮腫が出る場合もあります。

一般には、効き目の強い非ステロイド性抗炎症薬ほど、このような副作用がおきやすいことが知られています。じんま疹だけでなく、のどが狭くなったり、息苦しさ、せき、腹痛、アナフィラキシー症状（血圧低下など）なども現れることがあります。

2. 早期発見と早期診断のポイント

非ステロイド性抗炎症薬を使用してから、数分から半日以内に、じんま疹、もしくはまぶた、くちびる、顔、口内のはれ（血管性浮腫）がおきた場合は、この副作用の可能性が十分あります。

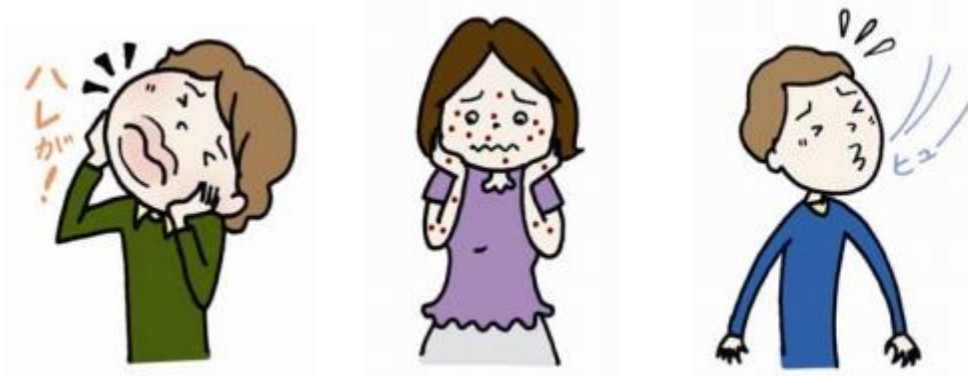
「急に、くちびる、まぶた、舌、口の中、顔、首が大きくはれる」、「のどつまり」、「息苦しい」、「話しづらい」など症状がみられる場合であって、医薬品を服用している場合には、緊急に医師・薬剤師に連絡して、すみやかに受診してください。

重い副作用の方ほど、原因医薬品の使用から副作用がでるまでの時間は短いことがわかっています。

じんま疹は通常、24～48 時間以内で消えることが多いのですが、血管性浮腫は、翌日にさらに悪化し、数日持続する場合があります。

皮膚の副作用以外に、咳、息苦しさ、腹痛、吐き気、のどの狭くなる感じがおきる場合があります、このような場合は、重い副作用（ショックなどのアナフィラキシー）につながりやすく、緊急に医療施設を受診してください。その際は、使用した医薬品と服用時間を医療関係者に必ず伝えてください。

以前、非ステロイド性抗炎症薬でじんま疹/血管性浮腫の経験がある方は、十分注意する必要があります。また、以前に湿布薬（非ステロイド性抗炎症薬を通常含んでいます）で、かぶれたことのある患者さんは、同じ種類の非ステロイド性抗炎症薬の飲み薬や坐薬でも副作用が出る可能性があります。



※ その他の血管性浮腫については、「血管性浮腫」のマニュアルも参照ください。
※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

B. 医療関係者の皆様へ

薬剤性のアナフィラキシー反応とは、医薬品（治療用アレルゲンなども含む）などに対する急性の過敏反応により、医薬品投与後通常 5～30 分以内で、じん麻疹などの皮膚症状、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状が、同時または急激に複数臓器に現れることをいう。さらに、血圧低下が急激に起こり意識障害等を呈することをアナフィラキシー・ショックと呼び、この状態は生命の維持上危険な状態である。

アレルギー領域のマニュアルは、「アナフィラキシー」、「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs、解熱鎮痛薬）による蕁麻疹/血管性浮腫」、「血管性浮腫（NSAIDs によらないもの）」を取り上げ、個々の病態に関するマニュアルで構成されているが、同時に各々が相補的に機能するように構成されていることを理解して活用することが望ましい。

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、全身の蕁麻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。蕁麻疹は通常、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

慢性蕁麻疹患者の 20～35%は、NSAIDs の使用により増悪する。慢性蕁麻疹患者では、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蕁麻疹/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、四肢に軽度の蕁麻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、広範な蕁麻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 蕁麻疹/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蕁麻疹と喘息がないか。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おきうる（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 使用と蕁麻疹/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 蕁麻疹/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 蕁麻疹/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、四肢などに蕁麻疹が出現する。血管性浮腫は、口唇と眼瞼に生じやすく、蕁麻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)

いまだその機序や診断法は無いため、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、四肢などに蕁麻疹が出現する。血管性浮腫は、蕁麻疹を伴う場合と、単独の場合があるが、蕁麻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

典型的な蕁麻疹/血管性浮腫であり、NSAIDs 不耐症に特有の皮疹や部位はない。典型的な蕁麻疹は、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。蕁麻疹と血管性浮腫は、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ィ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、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蕁麻疹/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

急性の蕁麻疹/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

(通常の蕁麻疹/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：通常の蕁麻疹/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)。

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ヵ月後に、同じアスピリンを内服し、口唇と眼瞼の浮腫、頸部の蕁麻疹、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、蕁麻疹と口唇浮腫に気づき、さらに1時間後に全身蕁麻疹、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蕁麻疹を認める。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不耐症による蕁麻疹/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、再び息苦しさや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、蕁麻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蕁麻疹/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®)

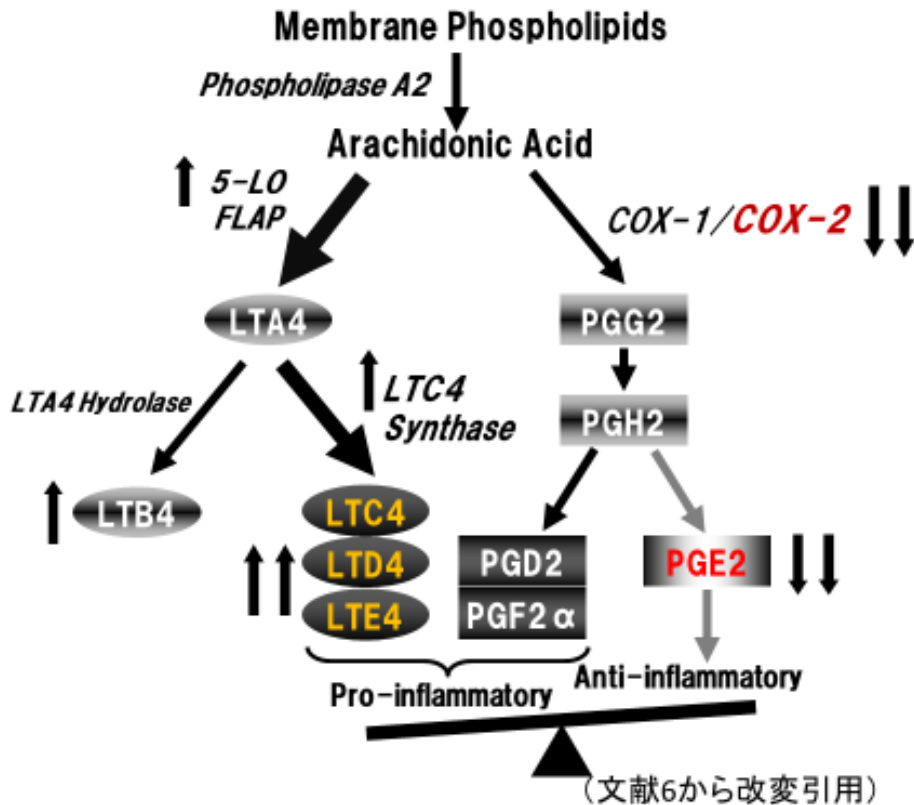
安全

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



8. 引用文献・参考資料

- 1) 参考HP : <https://www.hosp.go.jp/~sagami/rinken/crc/nsaids/about/nsaids01.html>
- 2) Kowalski ML et al. Allergy. 2019 Jan;74(1):28-39
- 3) 谷口正実他、アレルギー・免疫 2018;25(5):612-618
- 4) Inomata N, et al. J Dermatol. 2007 Mar;34(3):172-7.
- 5) Higashi N, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(5):1084-1091
- 6) Taniguchi M. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2013 Jun 10;102(6):1426-32.
- 7) Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. J Allergy Clin Immunol. 1977;60(5):276-84.
- 8) Szczeklik A, Sanak M. Clin Exp Allergy. 2002;32(3):339-42.
- 9) Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, et al. J Allergy Clin Immunol. 96(4):480-5. (1995)

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs、解熱鎮痛薬）

による蕁麻疹/血管性浮腫

参考 1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第 68 条の 10 に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第 68 条の 10 の規定に基づき報告があったもののうち、PMDA の医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位 10 位）を列記したもの。

注) 「件数」とは、症例数ではなく、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1 症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害 1 件・肺障害 1 件として集計。

2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.1 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 28 年度 (平成 30 年 8 月集計)	蕁麻疹	アセトアミノフェン	2
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	2
		ジクロフェナクナトリウム	1
		合計	5
	血管浮腫	ロキソプロフェンナトリウム水和物	2
		アセトアミノフェン	1
		トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン 配合剤	1
		合計	4

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 29 年度 (平成 30 年 8 月集計)	蕁麻疹	アセトアミノフェン	3
		イブプロフェン	1
		エスフルルビプロフェン・ハッカ油	1
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	1
	合計	6	

	血管浮腫	ロキソプロフェンナトリウム	1
		合計	1

※ 「蕁麻疹」及び「血管浮腫」として報告があった医薬品のうち、主な NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）に該当する医薬品を記載している。

※ 一部、一般用医薬品も含んで集計している。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.21.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記には**蕁麻疹**の表記をもつ MedDRA 用語の示すが、該当数が多いため基本語 (PT) のみを示す。なお、MedDRA では原則として薬剤名を組み合わせた用語は収載対象でないため「NSAIDs」を直接表現する用語はない。また、高位語 (HLT) としての**蕁麻疹**があるので、これを用いて検索することができる。

なお、MedDRA 標準検索式 (SMQ) ではこの対象を含むものとしては「血管浮腫 (SMQ)」がある。これを用いると MedDRA でコーディングされたデータから包括的に該当する症例を検索することができる。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term)	
カテーテル留置部位蕁麻疹	Catheter site urticaria
コリン性蕁麻疹	Urticaria cholinergic
圧迫性蕁麻疹	Urticaria pressure
温熱蕁麻疹	Urticaria thermal
丘疹状蕁麻疹	Urticaria papular
出血性蕁麻疹	Haemorrhagic urticaria
小水疱性蕁麻疹	Urticaria vesiculosa
色素性蕁麻疹	Urticaria pigmentosa
振動性蕁麻疹	Urticaria vibratory
水性蕁麻疹	Urticaria aquagenic
接触蕁麻疹	Urticaria contact
注射部位蕁麻疹	Injection site urticaria
注入部位蕁麻疹	Infusion site urticaria
適用部位蕁麻疹	Application site urticaria
特発性蕁麻疹	Idiopathic urticaria
日光蕁麻疹	Solar urticaria
物理的蕁麻疹	Urticaria physical
埋込み部位蕁麻疹	Implant site urticaria
慢性蕁麻疹	Urticaria chronic
蕁麻疹	Urticaria

ワクチン接種部位蕁麻疹	Vaccination site urticaria
医療機器使用部位蕁麻疹	Medical device site urticaria
寒冷蕁麻疹	Cold urticaria
機械性蕁麻疹	Mechanical urticaria
滴下投与部位蕁麻疹	Instillation site urticaria
投与部位蕁麻疹	Administratinon site urticaria
慢性特発性蕁麻疹	Chronic spontaneous urticaria
蕁麻疹様血管炎	Urticarial vasculitis

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成25年度～平成29年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類 (分類番号)	件数
平成25～29 年度 (令和元年 6月集計)	血管浮腫 ※NSAIDs、解熱鎮痛 薬に限る	解熱鎮痛消炎剤（114）	1
		解熱鎮痛消炎剤（114） 総合感冒剤（118）	15 3
	蕁麻疹 ※NSAIDs、解熱鎮痛 薬に限る	合計	18

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)