

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野))
分担研究報告書

NSAIDs 不耐症による蕁麻疹患者における凝固系異常の解析

研究分担者 相原道子 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授
研究協力者 松倉節子 横浜市立大学附属市民総合医療センター 講師
小森絢子 横浜市立大学医学部皮膚科 診療医

研究要旨：

慢性蕁麻疹患者では血液凝固線溶系の異常がみられるとする報告があり、それらの患者では抗ヒスタミン薬による治療抵抗性の場合もヘパリンやトラネキサム酸が有用である可能性が示唆されている。そこで、NSAIDs 不耐症が血液凝固線溶系に及ぼす影響を明らかにする目的で、慢性蕁麻疹患者のうち NSAIDs 不耐症を有する患者と有さない患者の血液凝固系の異常について比較検討を行うとともに、慢性蕁麻疹を有さない NSAIDs 不耐症患者に誘発試験を行って誘発による凝固線溶系の変動をみた。NSAIDs 不耐症患者は治療抵抗性であり、他の蕁麻疹より複数項目の異常が多く、正常化しない項目が多い傾向がみられた。

また、慢性蕁麻疹を伴わない NSAIDs 不耐症で誘発試験を施行した 6 例(男性 1 例、女性 5 例)では誘発前はすべての値は正常であったが誘発後には PT 異常が 3/6、PTT 異常が 4/6 例にみられ、蕁麻疹消褪後の症状出現時から 3 時間後も異常値が持続する症例が多かった。NSAIDs 不耐症に合併する慢性および急性蕁麻疹の病態には血液凝固系の異常が関与している可能性が示唆された。これらの患者においては抗ヒスタミン薬に加えて凝固系に影響を及ぼす薬剤の併用効果が期待される。

A．研究目的

慢性蕁麻疹患者では血液凝固線溶系の異常がみられるとする報告がある。しかし、その変動の程度は患者によって異なり、蕁麻疹の臨床型による違いも明らかにされていない。

昨年度に引き続き、慢性蕁麻疹患者のうち、NSAIDs 不耐症による蕁麻疹を有する患者とその他の蕁麻疹患者の血液凝固系の異常の比較検討を行い、NSAIDs 不耐症患者における血液凝固系異常が蕁麻疹の慢性化・難治化に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。また、慢性蕁麻疹を合併しない NSAIDs 不耐症患者にアスピリン負荷試験を行い、症状誘発時の凝固系の変動をみることにより、NSAIDs による急性蕁麻疹における凝固系の異常についても検討した。

B．研究方法

<対象>

平成 23 年 4 月から 25 年 11 月に横浜市大附属病院および市民層合医療センターの 2 病院を受診した慢性蕁麻疹患者で、凝固系に影響を及ぼすような薬剤を投与されていない症例を引き続き観察し、解析した。

また、平成 23 年 4 月から 25 年 11 月に横浜市大附属病院に入院し、アスピリン負荷試験を行なった慢性蕁麻疹を合併しない NSAIDs 不耐症患者とした。

<検討項目>

慢性蕁麻疹の治療前と治療後の血液凝固系の変動をみた。具体的には蕁麻疹の皮疹およびかゆみの程度を観察するとともに、末梢血好酸球数、血小板数、血清 IgE に加えて、FDP、D-ダイマー、血小板第 4 因子、 β -トロンボグロブリンを測定し、その治療経過における変動をみ

た。結果はNSAID 不耐症による蕁麻疹患者とそれ以外の蕁麻疹患者で比較検討した。結果はNSAIDs 不耐症による蕁麻疹患者とそれ以外の蕁麻疹患者で比較検討した。また、慢性蕁麻疹を合併しない NSAIDs 不耐症患者にアスピリン 500mg による誘発試験を行い、誘発時のPT, PTTの経時的な凝固系の変動をみた。

(倫理面への配慮)

本研究は横浜市立大学倫理委員会の承認(承認番号 B110512028)を得て行ない、所定の説明書と同意書を用いて同意を得た上で行なった。

C. 研究結果

患者は50例であり、全例でFDP, D-ダイマー、血小板第4因子、β-トロンボグロブリンのいずれか、または複数が異常値を示した。そのうち経過の追えたものは37例(19歳～76歳、男性9例、女性28例)であった。それらの患者の蕁麻疹の分類は、NSAIDs 不耐症に合併する蕁麻疹7例、その他30例であり、その他の蕁麻疹は特発性蕁麻疹、コリン性蕁麻疹、機械的蕁麻疹であった。測定した患者のすべてがFDP, D-ダイマー、血小板第4因子、β-トロンボグロブリンのいずれか、または複数が異常値を示した。特に急性増悪時には異常値を示した項目が多く、その程度も著しかった。いずれの蕁麻疹においても抗アレルギー薬による治療により皮疹の軽快とともにそれらの異常値は正常化ないし軽減した。NSAIDs 不耐症患者は治療抵抗性であり、他の蕁麻疹より複数項目の異常が多く、正常化しない項目が多い傾向がみられた。多くの患者は昨年度に続き経過を追えたが、興味深いことに機械的蕁麻疹やコリン性蕁麻疹の患者を含め、悪化要因に関係なく蕁麻疹の軽快、増悪とともに、凝固系の変動を認めた。抗ヒスタミン薬が有効でない8症例の多くは、2年以上の経過においても凝固系の改善は

見られないものが多かった。これらの患者において、経過中、他の蕁麻疹より症状の割にFDPとd-ダイマーの異常が著しい傾向は変わらなかった。

また、慢性蕁麻疹を伴わないNSAIDs 不耐症で誘発試験を施行した6例(男性1例、女性5例)では誘発前はすべての値は正常であったが誘発後にはPT異常が3/6、PTT異常が4/6例にみられ、蕁麻疹消褪後の症状出現時から3時間後も異常値が持続する症例が多かった。なお、これらの患者はNSAIDsによる誘発時に喘息発作や血管性浮腫、アナフィラキシー様反応などの蕁麻疹以外の症状の誘発は見なかった。

D. 考察

慢性蕁麻疹患者において血液凝固線溶系の異常については異なる報告がある。その違いの原因のひとつは、対象となった患者の慢性蕁麻疹の原因の違いによると思われる。

NSAIDs 不耐症には慢性蕁麻疹を合併するものとそうでないものがある。今回、原因に係わらず慢性蕁麻疹患者全員に何らかの凝固線溶系の異常がみられたことから、難治性蕁麻疹では凝固線溶系の異常が病態に関与することが示唆された。2年以上にわたる長期観察例においても、その傾向はかわらず、悪化要因にかかわらず蕁麻疹の悪化時には異常の程度が著しくなった。

NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹では凝固系の程度が著しい傾向がみられた。他の蕁麻疹とことなり持続性に凝固異常がみられたことから、慢性的に摂取される食品中に含まれるサリチル酸化合物が凝固線溶系の異常を介してより難治な蕁麻疹を生じる可能性が考えられた。

また、慢性蕁麻疹を伴わないNSAIDs 不耐症患者のスピリンによる誘発試験においてPT, PTTの異常が長時間みられたことから、

NSAIDs 不耐症による急性蕁麻疹においても凝固系の異常が関与することが示唆された

今回、NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹では凝固系異常の程度が他の慢性蕁麻疹に比べて著しい傾向がみられたことおよび誘発試験における PT, PTT の異常から、NSAIDs がより難治な慢性蕁麻疹や重症の急性蕁麻疹を生じる原因の一つである可能性が考えられた。

E . 結論

NSAIDs 不耐症に合併する慢性および急性蕁麻疹の病態には血液凝固系の異常が関与している可能性が示唆された。これらの患者においてはコントロール不良の場合は抗ヒスタミン薬に加えて凝固系に影響を及ぼす薬剤の併用効果が期待される。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) 池澤優子, 相原道子: アスピリン不耐症. 皮膚科の臨床 11 月号臨時増刊号 皮膚科 日常診療 レベルアップエッセンス, 55:1686-1689, 2013.

2 . 学会発表

1) 相原道子: ランチョンセミナー 特別講演 薬疹の最近の話題. 日本皮膚科学会第 125 回山陰・第 21 回島根合同開催地方会, 出雲, 2013,3,3.

2) 相原道子: 教育講演 3-1 薬疹の最近の話題. 第 29 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 名古屋, 2013,4,7.

3) 相原道子: シンポジウム 2 皮膚アレルギーの最新情報 薬疹最新情報. 第 64 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 名古屋, 2013,11,2.

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし