

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 不耐症による蕁麻疹と血液凝固系異常の関係を明らかにすることを目的とした。方法：慢性蕁麻疹患者の末梢血好酸球数、血小板数、血清 IgE 値に加えて、FDP、D-ダイマー、血小板第 4 因子、 $\beta$ -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。その結果を 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。結果：対象となった患者は 50 例ですべての患者が凝固系検査のいずれか、または複数が異常値を示した。そのうち経過の追えたのは 37 例 (19 歳～76 歳、男性 9 例、女性 28 例)であり、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。NSAIDs 不耐症に特徴的な検査異常としては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があり、治療によっても正常化しなかった。さらに慢性蕁麻疹を伴わない NSAIDs 不耐症患者においてアスピリン 500mg による誘発試験を行い、誘発時の経時的な凝固系の変動をみたところ、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。結論：NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹および急性蕁麻疹の病態には凝固線溶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り、それらの患者ではヘパリンやトラネキサム酸が抗ヒスタミン薬による治療に難治な患者に有用である可能性が示唆されている。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。そこで、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と

した。また、アスピリン負荷試験の対象者は平成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 >

1. 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、 $\beta$ -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。
2. 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

1. 対象となった患者は50例ですべての患者が凝固系検査のいずれか、または複数が異常値を示した。そのうち経過の追えたのは37例(19歳~76歳、男性9例、女性28例)であり、それらについて詳細に解析した。37例の蕁麻疹の分類は、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。経過中に免疫抑制薬やステロイド薬の全身投与を受けたものはなかった。それぞれの値はFDP; 0.4~284 $\mu$ g/ml、D-ダイマー; 0.5以下~124 $\mu$ g/ml以上、血小板第4因子は6~

30.9 ng/ml、 $\beta$ -トロンボグロブリンは23~85.8 ng/mlであった。異常値を示した症例は、FDPは31例、D-ダイマーは21例、血小板第4因子は11例、 $\beta$ -トロンボグロブリンは16例であった。対象となった患者のすべてがFDP、D-ダイマー、血小板第4因子、 $\beta$ -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。特に皮疹が重篤なものや急性増悪時は異常値を示した項目が多く、その程度も著しかった。抗ヒスタミン薬による治療により、それらの値は症状の改善とともに正常化するものが多かったが、抗ヒスタミン薬が有効でない8症例の多くは、凝固系異常の改善がみられなかった。NSAIDs不耐症に特徴的な検査異常は症例がまだ少ないため明らかではなかったが、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があり、治療によっても正常化しなかった。

2. 慢性蕁麻疹を伴わないNSAIDs不耐症で誘発試験を施行したのは6例(男性1例、女性5例)であった。誘発前はすべての凝固系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

2006年に慢性蕁麻疹と血液凝固系の関係が着目されるようになり、研究が進められるようになった。蕁麻疹は活性化された肥満細胞から分泌されるヒスタミンが組織に作用して膨疹を形成するものである。肥満細胞は細胞表面のIgE抗体を介して活性化されるほか、好酸球由来のMajor basic protein(MBP)の作用によっても活性化されることが分かった。さらに肥満

細胞は好酸球が産生する組織因子 ( Tissue Factor ) から始まる外因系により駆動されたトロンビンによっても活性化されることが明らかになった。

しかし、慢性蕁麻疹患者において血液凝固線溶系の異常はみられるとする報告と正常人と有意な差がないとする報告とがある。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。そこで、本研究では、慢性蕁麻疹患者の血漿中の凝固マーカーを測定し、NSAIDs 不耐症に伴う蕁麻疹における血液凝固能異常を他の機序による慢性蕁麻疹患者と比較した。マーカーとしては凝固系カスケードでトロンビンの下流に位置する DFP およびその分解産物である D-ダイマーを測定した。さらに、血小板の活性化をみるために CXC ケモカインである血小板第 4 因子および  $\beta$ -トロンボグロブリンを測定した。これらは血小板特異的蛋白質で血小板の活性化とともに血漿中に放出されることから、血小板活性化マーカーになる。これらのケモカインは圧蕁麻疹で上昇するという報告や、特発性蕁麻疹やアレルギー性鼻炎では変動がないとする報告がわずかにみられるが、慢性蕁麻疹ではほとんど検討されていない。今回の結果では、対象者全員に何らかの凝固系マーカーの検査異常がみられたことから、多くの慢性蕁麻疹では凝固系の異常が病態に関与すると考えられた。

NSAIDs 不耐症においては、アスピリン喘息の発作時に線溶系の異常がみられるとする報告が過去にわずかにみられるのみであり、NSAIDs により誘発された蕁麻疹においては凝固系の変化についてこれまでに検討されていない。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、抗ヒスタミン薬による治療に対して抵抗性の患者では凝固系の異常が持続したことから、NSAIDs がより難治な蕁麻疹を生じる原因の一つである可能性が考えられた。すなわち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

## 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) 守屋真希, 相原道子, 廣田理映, 平田祐子, 生長奈緒子, 高村直子, 國見裕子, 内田敬久, 池澤善郎: NSAIDs 不耐症による蕁麻疹および血管性浮腫, 本邦 76 例の解析. アレルギー, 60:699-707, 2011.

2) 渡邊裕子, 佐野沙織, 村田奈緒子, 長島真由美, 白田阿美子, 前田修子, 山根裕美子, 池澤善郎, 相原道子: 過去 6 年間における蕁麻疹患者の統計的観察 - 横浜市立大学附属病院受診例について - . 日皮会誌, 122:2495-2504, 2012.

3) 長島真由美, 蒲原 毅, 相原道子, 池澤善郎: アンギオテンシン転換酵素阻害薬・アンギ

オテンシン 受容体拮抗薬による血管性浮腫の本邦報告例の検討. J Environ Dermatol Cutan Allergol, 6:14-21, 2012 .

4) 松倉節子, 池澤善郎, 相原道子: 経皮感作と NSAIDs の影響、J Environ Dermatol Cutan Allergol, 7:21-26, 2013.

5) 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) 松倉節子, 相原道子, 池澤善郎: シンポジウム 3 食物アレルギー-up to date 食物アレルギー: 経皮感作と NSAIDs の影響について. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢, 2012, 7, 15.

2) 相原道子: シンポジウム 薬剤アレルギー その実態と対策 最近の薬疹とその対策. 第 43 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会, 東京, 2012, 6, 15.

3) 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.

4) 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.

5) 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