

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2013年11月7日放送

「第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 シンポジウム9-3

薬剤誘発性血管性浮腫 Drug-induced angioedema」

横浜市立大学大学院 環境免疫病態皮膚科学

准教授 猪又 直子

はじめに

蕁麻疹は、皮膚科を代表する Common disease ですが、その特殊型である血管性浮腫の診療は、十分確立しているとはいえません。確かに、血管性浮腫の多くは、蕁麻疹に準じた治療で十分対応できます。しかし、その一部には、蕁麻疹とは全く異なるメカニズム、「キニン依存性」により発症する、重篤なタイプが存在することを忘れてはいけません。キニン依存性とは、強力な血管作動性物質、ブラジキニンの増加に起因するメカニズムで、C1エステラーゼ・インヒビターの低下や、一部の薬剤によって発症します。

今日は、血管性浮腫のなかから、薬剤性を取り上げ、血管性浮腫の診方や考え方についてお話ししたいと思います。

血管性浮腫の注意点

まず、薬剤性のお話の前に、血管性浮腫を診る際の注意点をお話しします。

血管性浮腫は、蕁麻疹と異なり、皮膚だけでなく、内臓粘膜にも浮腫が起こることがあります。喉頭や腸管の浮腫が進行した場合、致命的になり危険です。特に、先ほどお話し

した、キニン依存性では、他のメカニズムに比べ、喉頭浮腫の発生頻度が高く、通常の蕁麻疹治療に抵抗するため、その鑑別が不可欠です。その鑑別の手がかりになるのが、蕁麻疹の併存の有無です。血管性浮腫では、蕁麻疹を伴う場合と、伴わない場合がありますが、キニン依存性では、蕁麻疹を伴いません。したがって、蕁麻疹を伴わない血管性浮腫をみたら、キニン依存性に注意が必要です。

薬剤性血管性浮腫

では、薬剤性の血管性浮腫の一般的なお話にうつりましょう。

血管性浮腫の原因になる薬剤は、実に多彩です(表1)。例えば、I型アレルギー機序で起こるものとして、ペニシリンやセフェム系抗菌薬などがあります。非免疫学的機序によるものでは、非ステロイド系消炎鎮痛薬(いわゆる、NSAIDs)、アンギオテンシン転換酵素阻害薬(いわゆる、ACE阻害薬)が代表的です。そのほか、プロトンポンプ阻害薬、高脂血症治療薬、利尿薬、最近では分子標的治療薬のリツキシマブなども報告されています。このなかで、頻度が高いのは、抗菌薬とNSAIDs

です。また、致死的风险が高い薬剤として世界的に注目を集めているのが、ACE阻害薬です。

そこで、次に、NSAIDsとACE阻害薬について、詳しくお話ししてゆきます。

まず、NSAIDsからです。

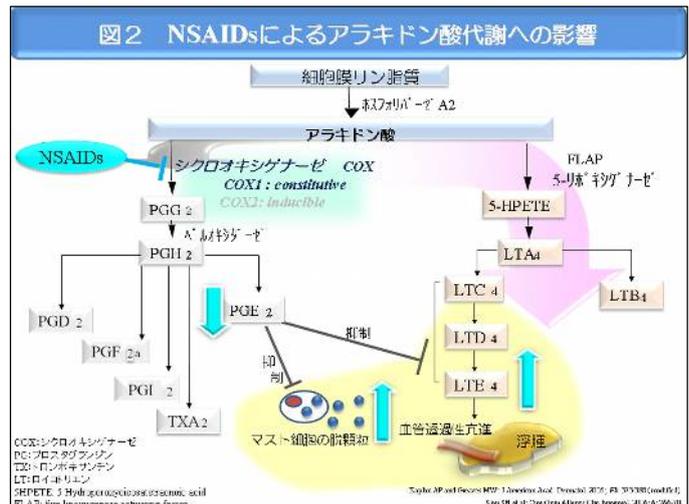
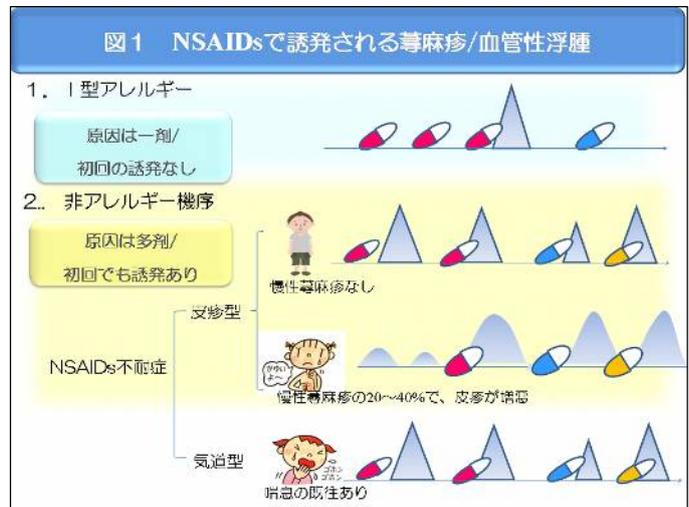
機序	代表的な薬剤	
	免疫学的 Immunologic	非免疫学的 (薬理学的作用)
IgE介在性 IgE-mediated	ペニシリン Penicillins	アスピリン Aspirin
	セフェム系抗菌薬 Beta-lactams	NSAIDs
免疫複合体形成/補体活性化 Immune complex formation and complement activation	ヨード造影剤 Iodinated contrast media	キノロン系抗菌薬 quinolones
	筋弛緩薬 Neuromuscular blocking agents	マスト細胞脱顆粒への直接的興奮 Direct mast cell degranulation
シクロキシナーゼ阻害 NSAIDs intolerance	ACE阻害薬 ACEIs	
キニン依存性 Kinin-dependent		
オピオイド Opiates		

非ステロイド系消炎鎮痛薬 (Non-steroidal, anti-inflammatory drugs: NSAIDs)

NSAIDs が血管性浮腫を誘発するメカニズムは、主に2つあります。1つはI型アレルギー、もう1つはアスピリン不耐症です。一般的には、アスピリン不耐症として発症します (図1)。

アスピリン不耐症とは、その薬理学的作用、すなわちシクロオキシゲナーゼ阻害によりもたらされるロイコトリエン過剰産生への過敏反応です (図2)。もう少し詳しくご説明しましょう。アラキドンカスケードは、途中から、シクロオキシゲナーゼ経路とリポキシゲナーゼ経路の2つの経路に分かれます。恒常的に発現しているシクロオキシゲナーゼ1、いわゆるCOX1という酵素を、NSAIDs が阻害すると、カスケードのバランスが、リポキシゲナーゼ系にシフトするため、ロイコトリエンが過剰産生され、その結果として、血管透過性が亢進します。また、シクロオキシゲナーゼ系で産生されるプロスタグランジンE2は、本来、マスト細胞の脱顆粒の抑制作用や、ロイコトリエンの産生阻害作用を持つため、その産生低下によって、浮腫が出現するものと考えられています。

臨床的な特徴ですが、NSAIDs では、機序に関わらず、蕁麻疹を伴う場合と、伴わない場合があります。そこで、機序の識別に役立つのが、原因薬の数と、開始から発症まで期間です。I型アレルギーの多くは、原因薬が1種類であるのに対し、アスピリン不耐症では、



COX: シクロオキシゲナーゼ
PG: プロスタグランジン
TX: リポキシゲナーゼ
LT: E4-トリエン
5-HPETE: 5-Hydroxyperoxyarachidonic acid
FLAP: Five lipoxygenase activating factor

© 2006 AP and Society for Academic Detailing. Reprinted with permission from the American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics.

複数の NSAIDs が原因になります。また、I 型アレルギーでは感作期間を要するため、初めての服用で発症することはありませんが、アスピリン不耐症では、初回でも起こります。

ちなみに、アスピリン不耐症には、皮疹型のほかに気道型がありますが、両者が合併する頻度は高くありません。皮疹型の患者さんの症状の出現頻度を調べると、蕁麻疹が 50～100%と高く、血管性浮腫が約 25%、喘息が約 40%でした。

そして、代替薬ですが、原則として、COX-1 の阻害作用の低い薬剤が候補になります。例えば、COX-1 阻害作用の弱いアセトアミノフェンや、阻害作用のない塩酸チアラミド、COX-2 選択的阻害薬のセレコキシブなどが比較的安全です。ただし、症例によっては、これらの薬剤でも過敏性を示すことがありますので、個々の症例にあった代替薬を探すことが大切です。

アンギオテンシン転換酵素阻害薬 (Angiotensin-converting enzyme inhibitor)

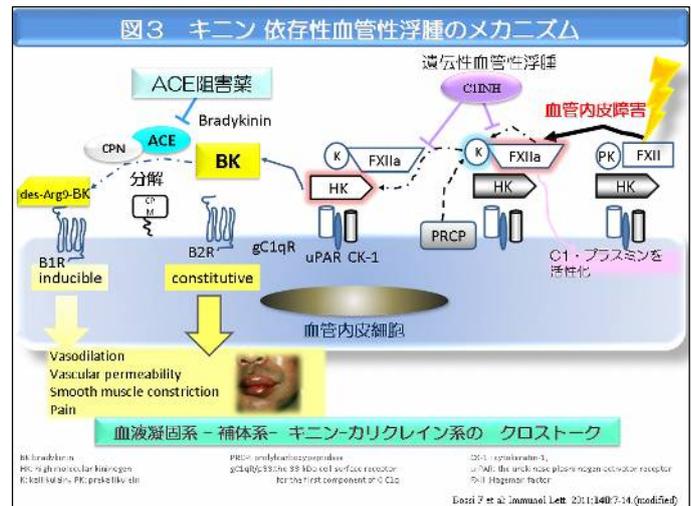
では、次に ACE 阻害薬についてお話しします。

ACE 阻害薬による血管性浮腫は、キニン依存性に発症し、蕁麻疹を伴いません。同じように、蕁麻疹を伴わない血管性浮腫の原因薬に、アンギオテンシン受容体拮抗薬や、プラスミノゲン・アクチベーター、エストロゲンなどがありますが、やはり、これらもキニン依存性と考えられています (表 2)。

表 2 蕁麻疹を伴わない薬剤性血管性浮腫		
薬理作用	代表的な薬剤	推測される機序
アンギオテンシン転換酵素阻害薬	エナラプリル カプトプリルほか	ブラジキニン分解抑制
アンギオテンシンII受容体拮抗薬	ロサルタンほか	不明
線溶系酵素	プラスミノゲン・アクチベーター ストレプトキナーゼ	ブラジキニン産生促進
エストロゲン	経口避妊薬	C1-esterase inhibitor との関連

では、「キニン依存性」とは、どのようなメカニズムなのでしょう？その病態の主座は、血管内皮細胞です。血管内皮細胞を取り巻く、血液凝固系—補体系—キニン—カリクレイン系の、3系統のクロストークにより発症することが判ってきました (図 3)。血管内皮細

胞には、3つの分子から構成される、multi-protein receptor complex、多タンパク質受容体複合体が表出しています。その上に、凝固系の第 XII 因子、高分子キノーゲン、プレカリクレインが複合体を成して、結合しています。ひとたび、血管内皮が障害されると、この複合体の成分は、次々と活性化してゆきます。まず、第 XII



因子が活性化し、活性化した第 XII 因子の作用によって、プレカリクレインがカリクレインへと変換されます。カリクレインは、高分子キノーゲンを分解し、ブラジキニンが遊離されます。血管内に遊離されたブラジキニンは、血管内皮細胞上に発現しているブラジキニン受容体 (B2 受容体) に結合し、血管拡張や、血管透過性の亢進、平滑筋の収縮、発痛作用などを示します。

ACE は、ブラジキニンを分解して、不活化する酵素です。したがって、ACE 阻害薬が投与された場合、ACE が阻害され、ブラジキニンが分解されず、ブラジキニンの作用が増強されるために、浮腫がおこるものと考えられています。

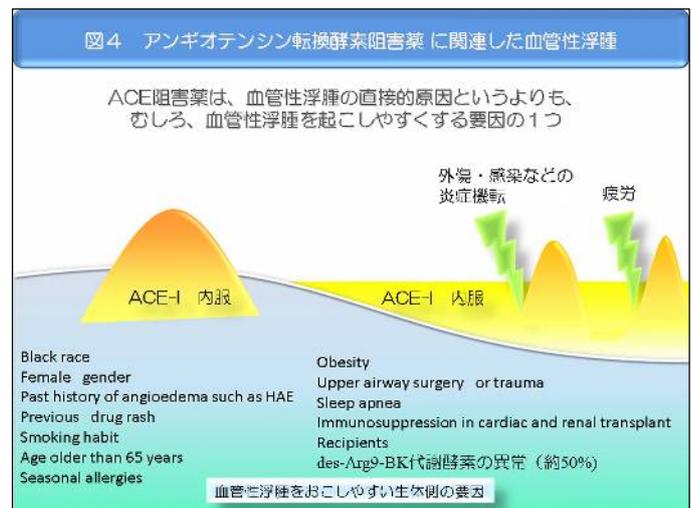
本症の発生頻度は、ACE 阻害薬服用者の 0.1~2%と稀です。しかし、ひとたび発症すれば、約 40%が上気道閉塞に陥り、1000 人に 1 人は死亡すると推計されています。2006 年までに日本で報告された 16 例を集計すると、エナラプリルやリシノプリルなど長時間作用型による例が多く、好発部位は、口唇、舌、口腔、咽喉頭などの頭頸部でした。約半数は、呼吸困難を呈し、1 例は死亡しています。

このような重症化の背景には、従来治療への抵抗性に加え、本症の認知度の低さからくる、対応の遅れが挙げられます。

本症を疑うためには、薬疹の常識を逸脱する本症の特徴を知る必要があります。1つは、投与開始から発症までの期間が非常に短く、約半数は1週間以内に発症するという点です。なかには、初回内服から、わずか12時間後に舌の浮腫が現れ、気管内挿管されたケースもあります。もう1つ重要なことは、原因薬を中止しなくても自然に軽快したり、再発と寛解を繰り返す点です。このため、原因薬の中止の機会を逸してしまうことがままあります。

このような臨床経過から、ACE阻害薬は、血管性浮腫の直接的な原因というよりも、むしろ浮腫を起こしやすくする要因の1つと考えられています(図4)。

例えば、ACE阻害薬を内服する人が、血管性浮腫の既往歴、高齢、喫煙歴、上気道の治療歴や外傷歴などの他のリスクファクターを沢山持ち併せていれば、ACE阻害



薬の内服を開始しただけで浮腫が起こる可能性があります。一方、リスクファクターが少ない人では、ACE阻害薬を内服してもすぐに浮腫は現れず、外傷や感染などを契機に誘発されるものと推察されています。

キニン依存性の血管性浮腫は、抗ヒスタミン薬やステロイドに抵抗性ですが、最近、ヨーロッパやアメリカでは、ブラジキニン受容体拮抗薬などの新薬が承認されました。今後、日本での承認が待たれます。

今日は、薬剤性血管性浮腫のなかから、NSAIDsとACE阻害薬に焦点をあてて、お話ししました。血管性浮腫をみたときには、蕁麻疹の併存を確認しながら、機序を推定し、適切に治療できるよう心がけましょう。

文献

- 1) 秀道広ほか：蕁麻疹診療ガイドライン．日皮会誌．2011；**121**:1339-1388.
- 2) Inomata N: Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int.* 2012; **61**:545-557.
- 3) Inomata N et al: Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and a basic non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in Japanese patients with NSAID-induced urticaria and/or angioedema: Comparison of meloxicam, etodolac and tiaramide. *J Dermatol.* 2007; **34**: 172-177.
- 4) 猪又直子：アスピリン不耐症に伴う蕁麻疹の種類・検査・治療．皮膚科臨床アセット 16 蕁麻疹・血管性浮腫パーフェクトマスター（古江増隆, 秀道広編）中山書店, 東京, 2013, pp204-210.
- 5) 社団法人日本アレルギー学会マニュアル作成委員会（池澤善郎, 猪又直子, ほか）重篤副作用疾患別対応マニュアル, 血管性浮腫（血管神経性浮腫）．厚生労働省．2008. 3. pp1-27.
- 6) 猪又直子：皮膚科セミナー『蕁麻疹と紅斑症』 1. 蕁麻疹の診断と治療, 日皮会誌. 2008; **118**: 2383-2396.
- 7) Lerch M: Drug-induced angioedema. *Chem Immunol Allergy.* 2012; **97**: 98-105.
- 8) Greaves MW et al: Angioedema: Manifestations and management. *J Am Acad Dermatol.* 1991; **25**: 155-165.
- 9) Kaplan AP et al: Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 2005; **53**: 373-388.
- 10) Bossi F et al: Cross-talk between the complement and the kinin system in vascular permeability. *Immunol Lett.* 2011; **140**: 7-14.
- 11) Morimoto T: An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract.* 2004; **10**: 499-509.