

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) が疑われた NSAIDs 不耐症の1例

松尾 明子, 藤本 亘

NSAIDs 不耐症はアスピリンを含む NSAIDs や COX 阻害作用を有する類似の物質に対する過敏症として知られている。臨床症状としては喘息発作, 結膜刺激症状や全身の潮紅など I 型アレルギーに類似するものが多い。皮膚症状は血管浮腫を伴う, もしくは伴わない蕁麻疹としてみられ, 喘息が合併することは少ない。重篤な例では生命を脅かすアナフィラキシーショック症状も呈する。NSAIDs 不耐症の病因はなお不明であるが, しばしば NSAIDs の容量および個体の感受性に依存性であることから非アレルギー性, IgE 非依存性の機序により直接ひき起こされると考えられている。食物依存性運動誘発性アナフィラキシー (FDEIA) は運動により誘発される食物アレルギーの特殊な病型である。多くの食物のうち日本では小麦が最も頻度の高いアレルゲンとして報告されている。私どもは食物摂取後に蕁麻疹, 呼吸苦が出現し, 当初, FDEIA が疑われた1患者を報告する。原因と推定される食物の摂取を伴う誘発試験をおこなった結果, 診断は NSAIDs 不耐症の III 型であることが確定した。本症例は原因不明の蕁麻疹, 血管浮腫, 呼吸苦を呈する症例では NSAIDs 不耐症を念頭におき, 正確な診断がなされるべきであるということの例証となっている。

(平成20年4月7日受理)

A Case of NSAIDs Intolerance Initially Suspected to be Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis

Akiko MATSUO, Wataru FUJIMOTO

NSAIDs intolerance is conceptualized well as hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including aspirin and similar substances which have anti-cyclooxygenase (anti-COX) activity. The clinical symptoms, similar to type-I allergy, are common, including asthma attacks, conjunctival irritation, and generalized flushing. Involvement of the skin is manifested in the form of urticaria with or without angioedema and is rarely complicated with asthma. In severe cases, life-threatening anaphylactic shock may develop. The pathogenesis of NSAIDs intolerance is not fully understood, but it has been hypothesized that it results directly from a non-allergic, non-IgE-dependent mechanism because the clinical symptoms frequently depend on the dosage of NSAIDs and the sensitivity of each individual. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) is a distinct form of food allergy induced by physical exercise. Among various food items, wheat is reported to be the allergen with the highest frequency

in Japan. We report on a patient who was initially suspected as having FDEIA because urticaria and dyspnea developed after ingestion of food. The diagnosis was confirmed to be NSAIDs intolerance, type III, after a challenge test consisting of ingestion of the assumed food. This case illustrates that NSAIDs intolerance should be kept in mind and an accurate diagnosis should be made in cases with symptoms such as urticaria, angioedema, and dyspnea of unknown cause. (Accepted on April 7, 2008) *Kawasaki Medical Journal* 34(2):139-144, 2008

Key Words ① NSAIDs intolerance ② aspirin
③ food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) ④ urticaria
⑤ wheat

はじめに

non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 不耐症はアスピリンなどの非ステロイド抗炎症薬やサリチル酸類似物質の摂取により、蕁麻疹、血管浮腫、喘息発作などの症状を呈する疾患で、重篤な場合にはアナフィラキシーショックをきたす。NSAIDs 不耐症の症状は I 型アレルギー反応に類似するが、発症機序は非アレルギー性である。それに対して food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) は特定の食物摂取後に運動負荷が加わった場合に生ずる I 型アレルギーである。今回我々は FDEIA を疑い精査中に NSAIDs 不耐症と判明した 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：49歳，女性

職業：小学校教諭

初診：2004年9月21日

家族歴：特記事項なし。

既往歴：片頭痛（各種鎮痛薬を屯用）、鼻閉、鼻炎症状はなし。慢性蕁麻疹はなし。

現病歴：2004年9月3日、給食(カレーライス、マカロニサラダ、冷凍みかん)後の体育の授業中に全身に蕁麻疹が出現し、わずかながら息苦しさを自覚した。呼吸症状は消退したが、その後も食事後に蕁麻疹が出現するため当科を受診した。初診時は蕁麻疹、アナフィラキシー症状

のいずれもなかった。なお今回の発作を起こす以前にも食後に蕁麻疹が出現したことがあるが、出現前に NSAIDs を内服していたか否かは不明である。

初診時血液検査：血算では好酸球が5.9%とやや高値である以外に異常はなかった。生化学検査に異常なし。補体値は C3 107.0mg/dl, C4 25.7mg/dl, CH50 47.3 U/ml で基準値内。血清総 IgE 値は 32 U/ml で基準値内。特異 IgE (MAST) では小麦、グルテンともに Class 0 であった。

皮膚テスト：鳥居の皮内テスト液を用いて小麦、グルテンにて open patch test, closed patch test, scratch test を行ったがいずれも陰性であった。

経口負荷試験・運動誘発試験：FDEIA を疑い、Table 1 に示すような検査(1~6)を予定した。まず、グルテン25g 摂取後2時間安静にして経過観察を行ったところ、膨疹や眼瞼浮腫の出現なく、呼吸苦、意識障害や血圧低下もみられなかった。次に運動のみ行ったが症状は出現しなかった。次にグルテン摂取15分後に運動負荷を行ったが症状は出現しなかったため、アスピリン負荷の上、再度検査を行うこととした。まず、グルテン・運動負荷を行う前にアスピリン500mg の単独摂取での反応を確認した。アスピリン摂取後安静を保っていたが、摂取約1時間後に、眼瞼周囲に著明な浮腫が出現し(Fig. 1)、軽度の呼吸困難を自覚した。聴診上気道狭窄音なく、血液酸素飽和度は98%であった。以上より本症例を NSAIDs 不耐症と診断し、以

Table 1 経口負荷試験

| | 負荷条件 | | | 実施日 | 結果 |
|---|------|-------|----|-------------|---|
| | グルテン | アスピリン | 運動 | | |
| 1 | ○ | × | × | 2004. 11.15 | グルテン摂取後2時間安静。 膨疹(-)、眼瞼浮腫(-)、呼吸苦(-) |
| 2 | × | × | ○ | 2004. 12.20 | 運動後2時間安静。 膨疹(-)、眼瞼浮腫(-)、呼吸苦(-) |
| 3 | ○ | × | ○ | 2005. 1.6 | グルテン摂取15分後運動開始。2時間安静。 膨疹(-)、眼瞼浮腫(-)、呼吸苦(-) |
| 4 | × | ○ | × | 2005. 1.7 | アスピリン摂取後安静1時間で症状出現。 膨疹(-)、眼瞼浮腫(+)、呼吸苦(+) |
| 5 | ○ | ○ | × | 中止 | |
| 6 | ○ | ○ | ○ | 中止 | |

1 から 6 の順に負荷試験を行う。症状が出た時点で以後の検査は中止する。

グルテンは25 g、アスピリンは500 g 経口摂取した。

運動は Bruce 法に基き心拍数120回/分を維持して15分間トレッドミルを行った。

検査半日前から小麦除去食とし、検査直前は絶食とした。



Fig. 1. アスピリン単独摂取1.5時間後臨床像
両眼瞼に著明な浮腫を認める。口唇の浮腫は認めない。

後の FDEIA の検査は中止した。

治療および経過

デカドロン[®] 1 ml (リン酸デキサメタゾン

4 mg) を緩徐に点滴投与したところ、呼吸苦は速やかに改善した。眼瞼の浮腫は3日間持続した。患者に対して、ショックを来す恐れがあること、および症状を誘発しうる薬剤、食品について説明した。また片頭痛に対しては Ca 拮抗薬の塩酸ロメリジンを処方した。

考 察

本症例では、初診時に聴取した病歴で小麦粉を含む食品の摂取後の運動時に発症した蕁麻疹と呼吸困難より、FDEIA を強く疑った。しかし、① FDEIA では原因物質に特異的な IgE が高値を示すことが多いのに対して、本症では小麦やグルテンに対する IgE 抗体が正常範囲内であった点、②発作前のメニューはサリチル酸を含有する香辛料、きゅうり、みかんが使用されていた点より、NSAIDs 不耐症により上記症状が発現したものと考えた。

NSAIDs 不耐症はプロスタグランジン合成酵素であるシクオオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用を持つ NSAIDs 全般に対する過敏症状 (薬理学的変調現象) を指し、同義語としてアスピリン過敏症、アスピリン不耐症、NSAIDs 過敏症がある。世界的には数十年前からアスピリン不耐症が頻用されているが、最近ではアスピリンに対する単独アレルギーであるアスピリンアレルギーとの誤解を避けるためには NSAIDs 不耐症という用語を用いる方が望ましいとされる¹⁾。

その症状はアスピリンなどの NSAIDs やサリチル酸類似物質の摂取後数十分から数時間後に蕁麻疹、血管浮腫、喘息症状などを呈する。世界で最もアスピリン負荷試験の経験があるラホヤ研究所グループによる NSAIDs 過敏症 (不耐症とアレルギー) の最近の病型分類では、I 気道型 (アスピリン喘息)、II 慢性蕁麻疹

患者タイプ、Ⅲ 慢性蕁麻疹を合併しない NSAIDs 不耐皮膚疹（蕁麻疹，血管浮腫），Ⅳ IgE が関与する NSAIDs アレルギーによる蕁麻疹，Ⅴ アナフィラキシーの5型に分類された²⁾。つまりⅠ・Ⅱ・Ⅲが NSAIDs 不耐症，Ⅳ・Ⅴが NSAIDs アレルギーに相当する。NSAIDs 不耐症では，気道症状と皮膚疹が相互に合併することは少なく，この分類でも反映されているが稀に両者を合併する混合型も存在する。本症例では軽度の呼吸苦は訴えたが，明らかな喘息症状を呈しておらず，慢性蕁麻疹の既往も無いことからⅢ型に分類される。

NSAIDs 不耐症の症状はⅠ型アレルギーに類似する。しかし内服誘発テスト以外のスクラッチテストなどのⅠ型アレルギー検査は陰性であること，抗原特異的 IgE が陰性であること，また誘発テストにおいて比較的少量に摂取しないと反応しない，すなわち容量依存性であることなどから同症の非アレルギー性機序が考えられている。アスピリン喘息発作の頻度は，原因となる NSAIDs の COX (cyclooxygenase) 阻害力と関連し，COX2 選択性阻害薬の投与では症状が悪化しないことが報告されており，現在では NSAIDs 不耐症は COX1 阻害薬過敏症と考えられている¹⁾³⁾。しかし，皮疹型である NSAIDs 過敏蕁麻疹・血管浮腫においてはロイコトリエン拮抗薬で抑えられない症例や H₁ 拮抗薬の有効例が多いことなどから，プロスタグランジン E₂ の産生抑制によるヒスタミン遊離促進説が注目されている⁴⁾が，未だ最終的な結論は出ていない。

本邦では池澤ら⁵⁾による NSAIDs 過敏蕁麻疹・血管浮腫患者14名における経口負荷試験についての報告例があり，アスピリン内服により蕁麻疹又は血

管浮腫のいずれかが全例で誘発された。蕁麻疹が13例，血管浮腫が4例，両者合併が3例であり，症状誘発に必要な投与量は平均90 mgであったがその範囲は25 mg から300mg とかなりの個体差があった。アスピリン以外の NSAIDs の内服負荷試験も行われており，気道型と同様に COX-2 選択性阻害薬の方が内服可能な確立が高かったが，気道型と比べると高率に症状が誘発されたという興味深い結果が示されている。

また NSAIDs 不耐症の約3割に添加物不耐症を合併するとされる。誘発物質としては，アスピリンをはじめとする NSAIDs が挙げられるが，それ以外の誘発物質およびそれらを含有する医薬品や食物も原因となりうる (Table 2⁶⁾)。表に示すようにこれらの食用色素や保存料は多岐にわたるのでそれらすべてを避けることは難しい。このため，NSAIDs を内服していなくても本症を発症する可能性は十分考えられる。NSAIDs 不耐症の治療には，β刺激剤やキサン

Table 2 アスピリン不耐症誘発物質

| | |
|--|---|
| Ⅰ. 非ステロイド性消炎鎮痛剤 | |
| 誘発作用が強いもの | |
| a. | 作用が特に強力なもの(酸性NSAIDs) |
| | アスピリン、インドメタシン、ピロキシカム、フェンプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナック、スルピリンなど |
| b. | 作用が強いもの |
| | メフェナム酸、フルフェナ酸、フェニルブタンなど |
| 作用が弱い(ほとんどないもの(主に塩基性NSAIDs)) | |
| メピゾール、塩酸チアラミド、エモルファン、アセトアミノフェン、サリチルアミドなど | |
| Ⅱ. 食品・医薬品添加物 | |
| 誘発物質として確実視されているもの | |
| a. | タートラジン (タル系アゾ色素。食用黄色4号) |
| | 漬物、中華麺、カレー、餡、ビスケット、ウエハース、ゼリー、米果、羊羹、餡類、玉子焼き、うどん粉、レモンシロップなど多様 |
| b. | 安息香酸ナトリウム (防腐剤) |
| | 清涼飲料水、醤油、マーガリン、シロップ、キャビア、医薬品 |
| 誘発物質疑いのもの | |
| a. | ベンジルアルコール (食品の香料。注射薬の無痛化剤) |
| | トリアムシロンアセトド、金チオリンコ酸ナトリウム、クリンダマイシン、ヒドロキシジン、ジアゼパムなど多様 |
| b. | パラベン(パラオキシ安息香酸エステル)類 (防腐剤) |
| | 醤油、果実ソース、酢、清涼飲料水、化粧品、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸デキサメタゾンナトリウム、塩酸リドカイン、塩酸メピカインなど多様 |
| c. | タル系アゾ色素 |
| | サンセットイエロー(食用黄色5号) |
| | アマランス(食用赤色2号) ニューコクシン(食用赤色102号) |
| d. | 亜硫酸塩類(漂白剤、酸化防止剤) |
| | ワイン、酢、ビール、干しあんず、アボガド、加工したじゃがいも、きのこ、甲殻・貝類、生鮮食品に散布、医薬品 |
| e. | コハク酸エステル型副腎皮質ホルモン |
| | コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、プレドニゾン、コハク酸エステル化合物 |
| f. | 環境内のさまざまな化合物(?) |
| | 香水、化粧品、強い香料の入った石鹸・シャンプー、歯磨き粉、防虫剤、防塵剤、職場・社会環境の各種汚染物質など |
| g. | 自然界のサリチル酸化合物 |
| | いちご、とまと、きゅうり、柑橘類、ぶどう、りんご、あんず、もも、さくらんぼ、じゃがいもなど |

文献6より改変

チン製剤，副腎皮質ステロイド剤を用いる．本症例では，発症時にデカドロン[®]を投与したが，防腐剤としてパラベンを含有しており，本来は誘発物質を含有しないリン酸エステル型ステロイド製剤（リンデロン[®]など）を投与するべきであった．またロイコトリエン拮抗剤の投与により膨疹の出現を抑制しえた症例⁷⁾が報告されており，頻繁に症状を呈する場合には有効かもしれない．

本症例において当初疑った FDEIA は特定の食物摂取後に運動負荷が加わった場合に生じるアナフィラキシーであり，学生では体育の授業中や休憩時間中に発作を生ずる例があり，注意を要する．原田らによる FDEIA の本邦報告例の集計によると，男女比は約 2 : 1 と男性に多く，原因食物は若年者においては魚介類・甲殻類が多く，中高年者においては小麦が多かった⁸⁾．そのうち，小麦による FDEIA の主たるアレルゲンは ω -5 gliadin と高分子 glutenin であると報告されている⁹⁾．一方海外報告例では，男女比は 1 : 2 で女性に多く，原因食物は多岐におよび，これまでに小麦，甲殻類以外にもセロリ・キャベツ・モモ・グレープ・鶏肉・はしばみの実・リンゴなどが報告されており，特に小麦や甲殻類に偏向する傾向はみられない．

今回行った FDEIA 誘発試験のプロトコール

では，グルテン単独，運動負荷単独およびグルテン摂取後の運動負荷で誘発されない場合はアスピリン摂取の上負荷試験を行うことになっている．これはアスピリンが FDEIA の発症増強因子となるからである¹⁰⁾．このプロトコールにより FDEIA を誘発し小麦アレルギー，コリン性蕁麻疹，アスピリン不耐症が鑑別できる．皮膚テストと血中特異 IgE 値は必ずしも確実ではなく，危険を伴うがこのような誘発試験が確実とされていた．しかし小麦に関しては， ω -gliadin と高分子 glutenin の血中特異 IgE 値の感度，特異度が，従来用いられていたものと比べ優れていることが最近報告され¹¹⁾，今後安全で確実な検査が可能となることが期待されている．

ま と め

原因不明の繰り返す蕁麻疹，血管浮腫や喘息発作，あるいはアナフィラキシー症状を呈した患者については，アスピリン内服歴の有無に関わらず，本症を疑う必要があると考える．本症は十分な問診と誘発試験により診断されるが，その誘発物質の種類が多いことを患者に伝え発症予防に努めることも重要である．

文 献

- 1) 谷口正実：非アレルギー性薬剤過敏症の病態と治療（ACE 阻害薬と NSAIDs を中心に）．アレルギー 56 : 1475-1484, 2007
- 2) Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, et al. : Aspirin sensitivity : implications for patients with coronary artery disease. JAMA 292 : 3017-3023, 2004
- 3) Szczeklik A, Sanak M : The broken balance in aspirin hypersensitivity. Eur J of Pharmacol 533 : 145-155, 2006
- 4) Hogaboam CM, Bissonnette EY, Chin BC, et al. : Prostaglandins inhibit inflammatory mediator release from rat mast cells. Gastroenterol 104 : 122-129, 1993
- 5) 池澤善郎，猪又直子：NSAIDs 過敏蕁麻疹・血管炎．アレルギー・免疫 14 : 45-55, 2007
- 6) 山田美奈，石黒直子，川上理子他，：アスピリン不耐症の 3 例．臨床 52 : 505-508, 1998
- 7) 平方晴子，原田 晋，市橋正光：オノン内服が有効であったアスピリン不耐症．皮膚臨床 39 : 1993-1996, 1997
- 8) 原田 晋，堀川達也，市橋正光：Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis (FDEIA) の本邦報告例集計による考察．アレルギー 49 : 1066-1073, 2000

- 9) Morita E : Food-dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *J Environ Dermatol* 13 : 1 - 6 , 2006
- 10) Harada S, Horikawa T, Ashida M, et al. : Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercises in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 145 : 336 - 339, 2001
- 11) Morita E, Kunie K, Matsuo H : Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci* 47 : 109 - 117, 2007