

解熱鎮痛剤過敏症 (NSAID Hypersensitivity)

— 病態生理と臨床管理 呼吸器型・皮膚型の統合的アプローチ —

医学生・研修医のための教育資料 (統合改訂版 2025)

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FAAAAI

Clinical Professor, University of California San Francisco (UCSF)

School of Medicine, Department of Allergy and Immunology

抄録 (Abstract)

解熱鎮痛剤過敏症(NSAID Hypersensitivity: NH)は、特定の薬剤に対する免疫学的反応と、COX-1 阻害に起因する非免疫学的(交差反応性)反応の総称である。従来、呼吸器型の N-ERD(NSAID-exacerbated respiratory disease)に注目が集まってきたが、臨床現場では皮膚症状を主徴とする病型(N-EUD・NIUA)の頻度も高く、その適切な鑑別が不可欠である。

最も重要な病型である N-ERD(旧称 NERD)は、アラキドン酸代謝におけるロイコトリエン過剰産生とプロスタグランジン E₂(PGE₂)産生低下が本態であり、慢性副鼻腔炎・鼻ポリープ(CRSwNP)・難治性喘息を三主徴とする Samter 三徴を形成する。一方、皮膚型においても同様の COX-1 阻害機序によるマスト細胞脱抑制が中心的役割を担う。N-EUD(慢性蕁麻疹を背景に症状が増悪するもの)および NIUA(基礎疾患のない患者に発症するもの)の病態は、PGE₂産生低下に伴うマスト細胞の脱抑制であり、神経・内分泌・免疫(PNEI)ネットワークの破綻として統合的に理解される。

本資料では、最新の国際分類(EAACI 2023/WAO 2024 ガイドライン準拠)に基づき、呼吸器型・皮膚型を統合的に概説するとともに、最新の生物学的製剤(デュピルマブ、オマリズマブ、テゼパルマブ等)の知見を含め、Precision Medicine の観点から包括的に解説する。

キーワード: NSAID hypersensitivity, N-ERD, N-EUD, NIUA, アスピリン喘息, COX-1 阻害, プロスタグランジン E₂, ロイコトリエン, 慢性蕁麻疹, デュピルマブ, オマリズマブ, アスピリン脱感作, Samter 三徴, PNEI ネットワーク

1. 導入 (疾患概念)

かつて「アスピリン喘息 (Aspirin-Induced Asthma: AIA)」や「アスピリン蕁麻疹」と称された病態は、近年その発症機序と臨床型の多様性が解明され、より包括的な分類体系に再整理されている。現在最も広く用いられるのは EAACI (欧州アレルギー臨床免疫学会) が提唱した「NSAID 過敏症」分類であり、以下の 5 病型が設定されている (EAACI 2019/2023 改訂)。

◆ 表 1 NSAIDs 過敏症の国際分類 (EAACI 分類 2019/2023 改訂版)

病型	略称	基礎疾患	発症機序	交差反応性	主な症状
NSAIDs 増悪気道症状	N-ERD	喘息、鼻ポリープ	COX-1 阻害 →LT↑/PGE ₂ ↓	あり (強)	気管支喘息、鼻炎、鼻ポリープ (Samter 三徴)
NSAIDs 増悪皮膚症状	N-EUD	慢性蕁麻疹 (CSU)	COX-1 阻害/マスト細胞活性化	あり (強)	NSAIDs による蕁麻疹・血管性浮腫の増悪
NSAIDs 誘発蕁麻疹/血管浮腫	NIUA	なし	COX-1 阻害/非特異的脱顆粒	あり	蕁麻疹、血管性浮腫 (基礎疾患なしに発症)

単一薬剤誘発蕁麻疹/アナフィラキシー	SNIUAA	なし	IgE 介在性 (Type I)	なし	蕁麻疹、アナフィラキシー (単一薬剤のみ)
単一薬剤誘発遅延型反応	SNIDR	なし	T 細胞介在性 (Type IV)	なし	遅発型皮膚症状 (6 時間以降)

N-ERD: NSAID-Exacerbated Respiratory Disease ; N-EUD: NSAID-Exacerbated Urticaria/Angioedema ; NIUA: NSAID-Induced Urticaria/Angioedema ; SNIUAA: Single NSAID-Induced Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis ; SNIDR: Single NSAID-Induced Delayed Reactions [1]

このうち N-ERD は最も頻度が高く重要な病型であり、COX-1 阻害に基づく非免疫学的クロスリアクティビティを特徴とする。化学構造を問わず COX-1 を阻害する薬剤全てで症状が誘発される点が特徴である [1]。一方、皮膚型 (N-EUD・NIUA) も慢性蕁麻疹患者の約 20~30%に合併し、臨床的頻度は決して低くない [2]。

2. 疫学

◆ 表 2 NSAIDs 過敏症の有病率

対象集団	NSAIDs 過敏症全体	N-ERD (呼吸器型)
一般成人	0.3~2.5%	0.5~1.9%
成人喘息患者	4~11%	約 7% (誘発試験ベース)
重症喘息患者	14~21%	約 15%
鼻ポリープ合併喘息	25~40%	30~40%
慢性蕁麻疹患者 (N-EUD)	約 20~30%	—

(データ出典: Rajan et al. JACI 2015 [2] ; Kowalski et al. Allergy 2019 [1] ; Doña et al. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018 [2b])

【人口統計学的特徴】

- 性別：女性にやや多い (女性:男性 ≈ 2:1)
- 発症年齢：20~40 歳代での発症が典型的 (若年成人~中年)
- 遺伝的素因：HLA-DQ 遺伝子多型 (特に HLA-DQw2) との関連が報告されているが、家族歴は必須でない
- アトピー素因：必須条件ではないが、アトピー体質者でやや多い
- 日本における特徴：バファリン・ロキソプロフェン等の非処方 NSAIDs が市販薬として広く流通しており、市販薬による誘発例が多い

3. 病態生理：PNEI ネットワークの視点

本症の核心は、COX-1 阻害によるアラキドン酸代謝の異常シフトである。これを神経・内分泌・免疫（Psychoneuroendocrine-Immune: PNEI）ネットワークの文脈で理解することが、N-ERD・N-EUD・NIUA に共通する病態把握の鍵となる。

■ 3-1. 共通メカニズム：アラキドン酸カスケード

下図はアラキドン酸カスケードに NSAID 過敏症（N-ERD・N-EUD・NIUA）の病態を重ね合わせたものである。COX-1 経路の阻害（赤ブロック）により、PGE₂ 産生が著しく低下し、同時に 5-LO 経路（CysLTs 産生）が過剰亢進するという代謝シフトが、呼吸器型・皮膚型に共通した発症基盤をなす。

◆ 図 1 アラキドン酸カスケードと NSAID 過敏症の病態（N-ERD / N-EUD / NIUA）

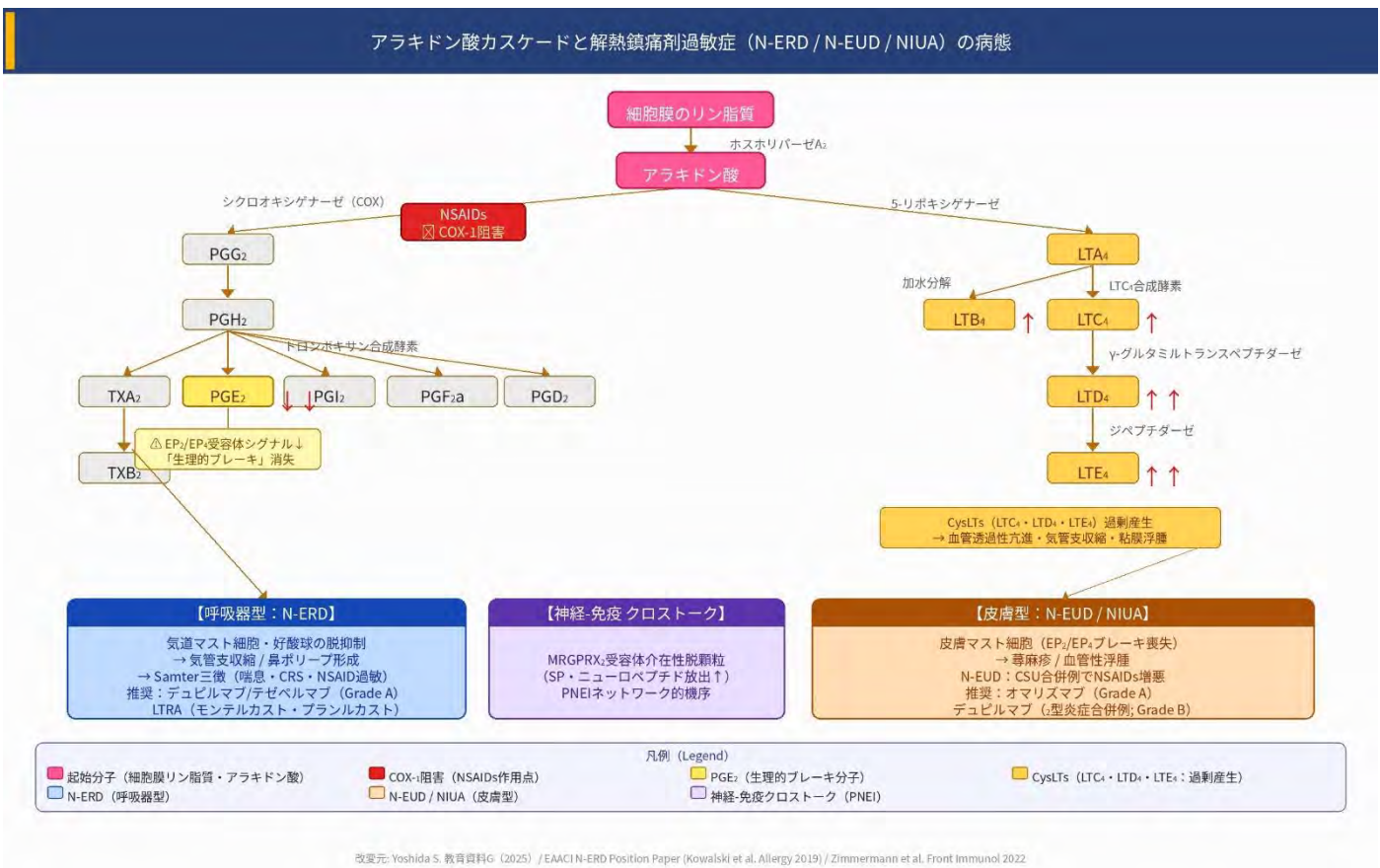


図 1 注：COX-1 阻害（赤ブロック）→ PGE₂ ↓ ↓（生理的ブレーキ消失）→ CysLTs ↑ ↑（LTC₄・LTD₄・LTE₄ 過剰産生）。呼吸器型（N-ERD）は気道マスト細胞・好酸球の脱抑制、皮膚型（N-EUD/NIUA）は皮膚マスト細胞の EP₂/EP₄ ブレーキ喪失として帰結する。

◆ 表 3-1 解熱鎮痛剤過敏症のメカニズム一覧

変化の起点	分子レベルの変動	標的細胞への影響	臨床的帰結
COX-1 の阻害 (NSAIDs の薬理作用)	<ul style="list-style-type: none"> • PGE₂ 産生の著しい低下 • EP₂/EP₄ 受容体へのシグナル途絶 (「生理的ブレーキ」の喪失) 	<ul style="list-style-type: none"> • マスト細胞上の EP₂/EP₄ 受容体シグナル低下 • 気道・皮膚マスト細胞の脱顆粒閾値が著しく低下 (抑制解除) 	<ul style="list-style-type: none"> • わずかな刺激でのヒスタミン・LT 放出 • 気道：喘息発作・鼻炎 • 皮膚：蕁麻疹・血管性浮腫

アラキドン酸代謝のシフト (5-LO 経路へ)	<ul style="list-style-type: none"> 5-リポキシゲナーゼ経路への基質 (AA) の流入増大 CysLTs (LTC₄・LTD₄・LTE₄) の過剰産生 	<ul style="list-style-type: none"> CysLT₁受容体を介した平滑筋収縮 血管透過性亢進 好酸球遊走の促進 	<ul style="list-style-type: none"> 強力な気管支収縮 (喘息発作) 粘膜浮腫・鼻炎・鼻ポリープ 皮膚血管拡張・蕁麻疹
神経-免疫クロストーク (PNEI 機序)	<ul style="list-style-type: none"> 感覚神経末端からのサブスタンス P (SP) ・ニューロペプチド放出 ↑ TRPV1 活性化 	<ul style="list-style-type: none"> マスト細胞上の MRGPRX2 受容体を介した非 IgE 介在性脱顆粒 皮膚・気道で増幅 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚型 (N-EUD/NIUA) での症状増幅 PNEI ネットワーク的な炎症制御破綻
2型炎症の持続・増幅 (N-ERD)	<ul style="list-style-type: none"> ILC2 の活性化 TSLP/IL-33/IL-25 の増強 IL-4/IL-13 産生 ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> 好酸球性気道炎症の慢性化 杯細胞過形成 粘膜固有層のリモデリング 	<ul style="list-style-type: none"> 鼻ポリープの形成・再発 喘息の難治化 デュピルマブが有効な根拠 (IL-4Rα 遮断)

■ 3-2. 呼吸器型 (N-ERD) の分子機序

鼻粘膜および気道では EP₂受容体 (PGE₂の主要受容体) が好塩基球や肥満細胞の脱顆粒を抑制しているが、COX-1 阻害で PGE₂が低下するとこの「生理的ブレーキ」が解除され、ヒスタミンや CysLT の局所産生がさらに増幅される。この EP₂受容体シグナリングの障害こそが鼻ポリープ形成の鍵機序と考えられている [3]。重症 N-ERD では 2型自然リンパ球 (ILC2) の活性化・TSLP/IL-33 シグナルの増強・好酸球性炎症の持続が、気道リモデリングと鼻ポリープの再発増大に関与する。

■ 3-3. 皮膚型 (N-EUD・NIUA) の分子機序

皮膚型においても同様のアラキドン酸代謝シフトが中心的役割を担う。3つのメカニズムが統合的に作用する。

- PGE₂による抑制解除：皮膚マスト細胞上の EP₂/EP₄受容体は通常 PGE₂を介して脱顆粒を抑制している。COX-1 阻害はこの「生理的ブレーキ」を消失させる [4b]
- CysLTs の過剰産生：ブレーキを失ったマスト細胞から LTC₄・LTD₄・LTE₄が大量放出され、血管透過性亢進と浮腫 (蕁麻疹・血管性浮腫) を惹起する
- Neuro-Immune Interaction (PNEI 的視点)：NSAIDs 刺激が感覚神経末端からのサブスタンス P 等のニューロペプチド放出を促し、マスト細胞上の MRGPRX2 受容体を介して非 IgE 介在性の脱顆粒を増幅させることが近年示唆されている

◆ 表 3-2 呼吸器型 (N-ERD) vs 皮膚型 (N-EUD/NIUA) の病態比較

項目	N-ERD (呼吸器型)	N-EUD / NIUA (皮膚型)
主な標的臓器	気道 (鼻・副鼻腔・気管支)	皮膚 (真皮肥満細胞)
基礎疾患	喘息・CRS・鼻ポリープ	N-EUD：慢性蕁麻疹 (CSU)、NIUA：なし
PGE ₂ 受容体	EP ₂ (気道・鼻粘膜)	EP ₂ /EP ₄ (皮膚マスト細胞)

主要エフェクター細胞	好酸球・肥満細胞・ILC2	肥満細胞・好塩基球
神経免疫クロストーク	TRPV1 活性化・SP 放出	MRGPRX2 介在性脱顆粒
2型炎症の関与	ILC2↑・TSLP/IL-33↑・好酸球優位	マスト細胞優位（一部2型炎症）
推奨生物学的製剤	デュピルマブ（Grade A） テゼペルマブ（Grade B）	オマリズマブ（Grade A） デュピルマブ（2型炎症合併例 Grade B）

4. 症状

N-ERD の症状は NSAIDs 服用後通常 30 分～3 時間（平均 1～2 時間）で出現する。皮膚型（N-EUD・NIUA）では服用後数時間以内が多い。症状の重症度は患者によって大きく異なる。

■ 4-1. 呼吸器症状（N-ERD の主徴）

- 重篤な気管支攣縮（喘息発作）：呼気性喘鳴、呼吸困難、胸部圧迫感
- 鼻症状：鼻閉、大量の水様性鼻汁、くしゃみ
- 眼症状：流涙、結膜充血（随伴することが多い）
- 重症例では呼吸不全、SpO₂低下、意識障害に至ることがある

■ 4-2. 皮膚症状（N-EUD・NIUA・SNIUAA）

- 蕁麻疹（全身性または局所性）：N-EUD では既存の慢性蕁麻疹が劇的に増悪
- 血管性浮腫（Quincke 浮腫）：口唇・眼瞼・咽喉頭が好発部位
- 顔面紅潮（flushing）
- NIUA は基礎疾患なしに発症するが、COX-1 阻害能を持つ複数薬剤で反応する点が SNIUAA と異なる

■ 4-3. 消化器・全身症状

- 悪心、嘔吐、腹痛、下痢（ロイコトリエンの消化管作用による）
- 低血圧、頻脈、ショック（アナフィラキシー）
- 意識障害、失神、気道浮腫（咽喉頭浮腫）：窒息のリスク

◆ 表 4 N-ERD の重症度分類

重症度	FEV ₁ 低下率	主な症状	対応
軽症	< 15%	鼻炎症状、軽度喘鳴	外来対応可
中等症	15～30%	明確な喘息発作、蕁麻疹・血管性浮腫	気管支拡張薬、経過観察
重症	30～50%	重篤な喘息、広範な血管性浮腫	入院・救急対応
生命危機	> 50% or 測定不能	アナフィラキシーショック	ICU 管理、アドレナリン投与

5. 診断

■ 5-1. 診断基準

N-ERD の診断基準（改訂版 Samter/EAACI 基準準拠）は以下の通りである [1][5]。確定診断には原則として経口誘発試験が必要であるが、典型的な病歴がある場合は臨床的診断が可能である。

診断要件	内容
必須 (Major)	COX-1 阻害 NSAIDs (≥2 種) 服用後、30 分～3 時間以内に気道症状（喘息発作・鼻症状・眼症状）が出現する再現性ある病歴
支持 (Minor) ①	基礎疾患として慢性副鼻腔炎・鼻ポリープを有する
支持 (Minor) ②	末梢血好酸球増多 (>5%) または組織好酸球浸潤
支持 (Minor) ③	尿中 LTE ₄ の高値（アスピリン負荷後に上昇）
確定診断	経口アスピリン誘発試験陽性（専門施設での実施が必須）

■ 5-2. 皮膚型 (N-EUD・NIUA) の診断アプローチ

慢性蕁麻疹患者の約 20～30% が N-EUD を合併しており、日常診療での問診が重要である。

- N-EUD の診断：基礎疾患としての慢性自発性蕁麻疹 (CSU) が存在し、NSAIDs 服用によって既存の膨疹や血管性浮腫が劇的に悪化する。これは薬剤アレルギーではなく、CSU という疾患活動性の表現である
- NIUA との鑑別：NIUA は基礎疾患を持たない健康な個体に生じる。COX-1 阻害能を持つ複数薬剤で反応する点が IgE 介在性の SNIUAA と異なる
- SNIUAA との鑑別：単一薬剤のみに反応し、特異的 IgE 陽性の場合がある

■ 5-3. 診断ステップ

◆ Step 1: 詳細な病歴聴取

- 服用薬剤名と服用量の確認 (OTC 含む)：「バファリン」「ロキソニン」「イブプロフェン」等の市販薬も含めて確認
- 服用から症状出現までの時間 (通常 30 分～3 時間)
- 症状の性質 (呼吸器型 vs. 皮膚型 vs. 混合型)
- 複数の NSAIDs (異なる化学構造) で同様の症状が誘発されるか
- アセトアミノフェン・COX-2 選択的阻害薬では症状が出ないか

◆ Step 2: 身体診察・検査

- 呼吸機能検査 (スパイロメトリー)：FEV₁・FEV₁/FVC、気道可逆性
- 末梢血好酸球数・血清総 IgE・特異的 IgE (アスピリン特異的 IgE は通常陰性)
- 尿中 LTE₄ 測定 (研究施設)
- 鼻副鼻腔 CT・鼻内視鏡 (鼻ポリープの評価)
- 血清 EPX (好酸球性ペルオキシダーゼ)、ペリオスチン (重症度指標)

◆ Step 3: 確定診断 — 誘発試験

試験方法	詳細
経口誘発試験 (OAC)	漸増法：30→60→100→300→500mg を 2～3 時間毎投与。FEV ₁ が 20%以上低下、または明確な症状出現で陽性（確定診断ゴールドスタンダード）
鼻内誘発試験	リジン・アスピリン (LA) 鼻腔内スプレー：安全性が高く外来でも施行可能。感度は低いの特異度は高い
気管支誘発試験	LA 吸入負荷：FEV ₁ 低下を指標。陽性率が高いが重篤なリスクあり（専門施設限定）
In vitro 試験 (BAT)	好塩基球活性化試験：安全だが感度 60～70%・特異度 85～90%程度で補助的位置付け [6]

6. 鑑別診断

鑑別疾患	鑑別のポイント	補足
IgE 介在性薬物アレルギー (SNIUAA)	単一の NSAID にのみ反応し、他の COX-1 阻害薬では反応しない	特異的 IgE 陽性の場合あり、皮膚テスト有用
慢性特発性蕁麻疹 (CIU) 悪化	NSAIDs 服用なしでも蕁麻疹が持続する	NSAIDs は CIU を悪化させることがある (N-EUD と合併も)
FDEIA (食物依存性運動誘発アナフィラキシー)	特定食品摂取後の運動による誘発；NSAIDs が増悪因子に	小麦・甲殻類が多い
血管浮腫 (遺伝性/ACE 阻害薬誘発)	蕁麻疹を伴わない血管浮腫、ACE 阻害薬服用歴	C1 エステラーゼ阻害薬欠損を確認
マスト細胞活性化症候群 (MCAS)	多様な誘発因子に対する全身反応、血清トリプターゼ高値	NSAIDs も誘発因子になりうる
α-Gal 症候群 (AGS)	哺乳類肉摂取後数時間で遅発型アナフィラキシー、IgE 抗 α-Gal 抗体陽性	NSAIDs (一部) との関連も報告

7. 治療

■ 7-1. 回避 (Avoidance) — 最も重要な第一歩

薬剤カテゴリー	具体的薬剤	安全性
禁忌 (交差反応あり)	アスピリン、イブプロフェン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク、インドメタシン、ナプロキセン、メフェナム酸等	投与禁忌
安全な代替薬①	アセトアミノフェン (300mg 以下)	通常安全 ★★★
安全な代替薬②	セレコキシブ (COX-2 選択的阻害薬)	原則安全 ★★★

安全な代替薬③	チアラミド、メピリゾール（塩基性 NSAIDs）	概ね安全 ★★★
要注意薬	アセトアミノフェン高用量（>1000mg）、メロキシカム（中等度 COX-2 選択性）	初回は監視下で

★★★ = 安全性エビデンス高（Grade A） ★★★ = 概ね安全（Grade B）

■ 7-2. 薬物療法

◆(1)ロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)

N-ERD の病態（CysLT 過剰産生）を直撃する有効な治療薬であり、喘息症状・鼻症状の両方を改善する（Evidence Grade A）[1]。モンテルカスト（シングレア®）10mg/日、プラナルカスト（オノン®）450mg/日等が使用される。N-EUD/NIUA においても、CysLT 遮断による皮膚症状改善が期待できる。

◆(2)吸入ステロイド(ICS)/ 長時間作用型 β_2 刺激薬(LABA)

喘息コントロールの基本薬。N-ERD でも必須であるが単独では不十分なことが多い。ICS/LABA 合剤（フルティフォーム®、シムビコート®等）が標準的である。

◆ (3) 生物学的製剤（Biologics）－ 2024～2025 年の最新エビデンス

薬剤名	標的分子	承認適応	NSAID 過敏症におけるエビデンス
デュピルマブ （デュピクセント®）	IL-4R α (IL-4/IL-13 共通受容体)	喘息・AD・CRSwNP・EOE	CRSwNP 合併 N-ERD で喘息・鼻ポリープを著明改善（Grade A）[7][8]。N-EUD/NIUA にも 2 型炎症背景例で CysLT 産生抑制を介した皮膚症状改善が報告（Grade B）
オマリズマブ （ゾレア®）	IgE	重症アレルギー性喘息・慢性蕁麻疹	N-EUD（CSU 合併例）においてマスト細胞の活性化閾値を上昇させ、NSAIDs に対する耐受性を向上（Evidence Grade A）[2b]
テゼペルマブ （テゼスパイア®）	TSLP	重症喘息	NAVIGATOR 試験で N-ERD サブグループでも増悪抑制効果（Grade B）[9]
メポリズマブ （ヌーカラ®）	IL-5	重症好酸球性喘息	好酸球数低下と喘息症状改善。鼻ポリープへの効果は限定的（Grade B）
ベンラリズマブ （ファセンラ®）	IL-5R α	重症好酸球性喘息	好酸球を枯渇させる。N-ERD での喘息コントロール改善（Grade B）

2024～2025 年最新知見：LIBERTY NRD SINUS 試験（Phase III）の長期フォローアップデータ（2024 年）では、デュピルマブが鼻ポリープスコアの有意な改善に加え、アスピリン耐容性の向上（脱感作閾値の上昇）をもたらすことが示された [8]。これにより、N-ERD 管理における生物学的製剤の位置付けがさらに高まっており、アスピリン脱感作との組み合わせ戦略が新たな標準治療となりつつある。

◆ (4) アスピリン脱感作療法（Aspirin Desensitization）

専門施設において、漸増法によるアスピリン経口負荷を通じて脱感作を確立する方法である [4][5]。適応は以下の通りである。

- アスピリンや他の NSAIDs が医療上不可欠な患者（例：心疾患でのアスピリン療法）

- 最大量の薬物療法でもコントロール不良の N-ERD/CRSwNP（生物学的製剤の代替または補充）
- 鼻ポリープの再発抑制（術後維持療法：FESS 後）

8. アナフィラキシー対応

⚠️ アナフィラキシー対応 — これを躊躇するな！

第一選択：アドレナリン（エピネフリン）0.3mg（小児: 0.01mg/kg, max 0.3mg）を大腿外側部に筋肉内注射（Evidence Grade A）

アドレナリンを投与してから他の薬剤を考える。ステロイドや抗ヒスタミン薬はあくまでも補助薬
投与後 5～15 分で効果不十分の場合は繰り返し投与可（同量）

患者を仰臥位（足側挙上）とし、気道確保・高流量酸素投与

急速輸液（生食 or リンゲル液 500～1000mL）

「二相性アナフィラキシー」に注意：初回復後 4～8 時間で再燃リスクあり → 入院または長時間観察を原則

◆ 図 2 アナフィラキシー対応フローチャート（NSAID 誘発）

【NSAID 服用後の症状出現】

- ① NSAID 服用を即座に中止
- ② アナフィラキシーの診断：皮膚症状 + 気道症状 or 循環症状 or 消化器症状
- ③ ⚡ アドレナリン 0.3mg 大腿外側筋注（即座に！） ← 最優先
- ④ 仰臥位・足側挙上、気道確保、O₂投与（8～10 L/分）
- ⑤ 静脈ライン確保・急速輸液（生食 500～1000mL）
- ⑥ 救急要請（119）・入院準備
- ⑦ 5～15 分後に効果不十分 → アドレナリン追加投与（同量）
- ⑧ 補助薬：ジフェンヒドラミン、メチルプレドニゾロン（二相性予防に）
- ⑨ 退院時：エピペン® 処方、アレルギー手帳交付、詳細な服薬指導

9. 合併症・後遺症・予後

■ 9-1. 主な合併症

- 慢性副鼻腔炎（CRS）・鼻ポリープ：N-ERD の約 70%に合併。繰り返す鼻ポリープが重大な QOL 障害をもたらす
- 好酸球性中耳炎：鼓膜肥厚・滲出性中耳炎・難聴
- 声帯機能不全（VCD/PVFM）：気道症状の鑑別に重要
- 精神的影響：薬剤使用制限による QOL 低下、不安・抑うつ（PNEI ネットワーク的観点）
- 喘息の難治化：N-ERD は重症・難治性喘息のリスク因子であり、入院・救急受診の頻度が高い

■ 9-2. 予後

N-ERD は慢性疾患であり自然寛解することは少ない。適切な管理（NSAIDs 回避+LTRA+吸入薬+必要に応じた生物学的製剤）を行うことで多くの患者で QOL が著明に改善する。特にデュピルマブは鼻ポリープ縮小・喘息コントロール・NSAIDs 耐容性向上という「三位一体」の効果をもたらし、N-ERD の予後を変え

つつある [8]。皮膚型については、N-EUDにおけるオマリズマブの有効性 (Grade A) が確立しており、CSU コントロールと並行した NSAIDs 耐容性改善が期待できる。

10. Future Perspective

■ 10-1. Precision Medicine によるエンドタイプ特定

オミクス解析 (トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボローム) により NSAID 過敏症の分子のエンドタイプの特定が急速に進んでいる。PGE₂受容体 (EP₂/EP₄) の発現パターン、CysLT リン脂質プロファイル、気道・鼻粘膜の組織学的マーカー (ILC2・肥満細胞・好塩基球の分布) がバイオマーカー候補として研究されている。

■ 10-2. 新規治療薬の開発

- EP₂/EP₄受容体作動薬 (PGE₂補充療法) : N-ERD・N-EUD の本質的病態 (PGE₂欠乏) を補う根本的治療として期待
- 抗 TSLP 抗体 (テゼベルマブ) : 上流のアラームサイン (TSLP) を遮断して好酸球性炎症全体を抑制
- 抗 IL-33 抗体 (イタエキマブ等) : IL-33-ST2 軸の遮断による肥満細胞・ILC2 の活性化抑制
- mPGES-1 選択的阻害薬 : 炎症性 PGE₂を選択的に低下させ、PGI₂・PGD₂は温存する次世代抗炎症薬

■ 10-3. マイクロバイオームと NSAID 過敏症

腸内・鼻腔内・気道内マイクロバイオームと NSAID 過敏症の関連性について近年注目が集まっている。腸内細菌叢の多様性低下が全身性の好酸球性炎症を促進するという仮説のもと、プロバイオティクス療法との組み合わせを探索する試験が進行中である。これは PNEI (神経-内分泌-免疫) ネットワークの観点からも非常に興味深い研究領域である。

11. 教育上の Clinical Pearls まとめ

🌟 **Pearl 1:**「構造が違ってても反応する」:N-ERD は COX-1 阻害という薬理作用に対する過敏症であり、アスピリン・イブプロフェン・ロキソプロフェン・ジクロフェナクは化学構造が異なっても全て禁忌。これは「アレルギー」ではなく「薬理的過敏症」である。

🌟 **Pearl 2:**「鼻ポリープ+喘息=N-ERD を疑え」:Samter 三徴(鼻ポリープ・喘息・NSAID 過敏)の認識が早期診断の鍵。鼻ポリープ合併喘息の 30~40%が N-ERD を有する。

🌟 **Pearl 3:**「アドレナリンを躊躇するな」:アナフィラキシー時のアドレナリン投与を遅らせることは致命的になりうる。ステロイドや抗ヒスタミン薬が先になってはならない。

🌟 **Pearl 4:**「アセトアミノフェンは通常安全だが高用量注意」:300mg 以下は概ね安全だが、1000mg 超では弱い COX-1 阻害が生じる可能性がある。初回は医療監視下で投与を。

🌟 **Pearl 5:**「市販薬の落とし穴」:「バファリン」「ロキソニン S」「ナロン」などの市販薬には強力な COX-1 阻害薬が含まれる。患者への服薬指導(OTC 含む)が必須。

🌟 **Pearl 6:**「生物学的製剤が予後を変える」:デュピルマブは N-ERD 合併 CRSwNP 患者で喘息・鼻ポリープ・NSAID 耐容性を同時に改善。オマリズマブは N-EUD(CSU 合併)において耐容性向上に確立されたエビデンスを持つ(Grade A)。2 型炎症バイオマーカー(好酸球・FeNO・ペリオスチン)を確認して適応を判断する。

🌟 **Pearl 7:**「COX-2 選択的阻害薬は代替薬になる」:セレコキシブ等の高度 COX-2 選択的阻害薬は N-ERD 患者でも比較的安全だが、初回は監視下投与が望ましい(重症例では少数で反応する場合もある)。

🌟 **Pearl 8:**「脱感作は可能」:専門施設でのアスピリン脱感作療法は、心疾患や術後管理で NSAIDs が不可欠な患者に対して有効な選択肢となる。

🌟 **Pearl 9:**「蕁麻疹患者には必ず NSAIDs への反応を聞け」:慢性蕁麻疹(CSU)の約 3 割は NSAIDs で増悪(N-EUD)する。これは薬剤アレルギーではなく、CSU という疾患活動性の表現である。

🌟 **Pearl 10:**「PGE₂は敵ではなく味方」:皮膚や気道において、内因性 PGE₂はマスト細胞を鎮める守護神である。NSAIDs はその守護神を奪う薬剤であることを認識せよ。これは PNEI ネットワーク的観点(神経・内分泌・免疫の統合制御)からも理解できる。

引用文献一覧 (References)

- [1] Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD): a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28-39. (Evidence Grade A)
- [2] Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic adults: A meta-analysis of the published literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):676-681. (Evidence Grade A — meta-analysis)
- [2b] Dona I, et al. NSAID-induced urticaria and angioedema: a discrete phenotype of NSAID hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(4):290-297. (Evidence Grade B)
- [3] Szczeklik A, Sanak M, Mastalerz L. Role of leukotrienes and prostaglandins in aspirin-induced reactions. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):12. (Evidence Grade B)
- [4] Yoshida S, Onuma K, Ishizaki Y, et al. Selective cyclooxygenase 2 inhibitor in the patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(6):1201-1202.
(著者自身による原著論文)
- [4b] Zimmermann N, et al. Prostaglandin E2 and its receptors in the skin: implications for inflammation and mast cell functions. *Front Immunol*. 2022;13:933804. (Evidence Grade 2a)
- [5] Macy E, Romano A, Khan DA. Practical management of antibiotic hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):577-586. (Grade B)
- [6] Doña I, Torres MJ, Montañez MI, Ariza A. In vitro diagnostic testing for NSAID hypersensitivity. *Front Pharmacol*. 2020;11:100. (Evidence Grade B)
- [7] Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):595-605. (Grade A)
- [8] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NRD SINUS-24 and LIBERTY NRD SINUS-52). *Lancet*. 2019;394(10209):1638-1650. (Evidence Grade A — RCT)
- [9] Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800-1809. NAVIGATOR試験. (Evidence Grade A — RCT)
- [10] Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(4):773-786. (Evidence Grade B)
- [11] Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease — new prime suspects. *N Engl J Med*. 2016;374(5):484-488. (Evidence Grade B — review)
- [12] Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, et al. Urinary tetranor-PGEM as a biomarker of NSAIDs hypersensitivity in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(2):315-323. (Evidence Grade B)

— 本資料の無断転載・複製を禁じます。教育目的での引用には出典明記をお願いします —

© 2025 Satoshi Yoshida, MD, PhD, FAAAAI. All Rights Reserved.