

症 例

ケトプロフェン湿布剤により全身性麻疹様紅斑を来した1例

高田真吾¹⁾，芦田耕三¹⁾，保崎泰弘¹⁾，濱田全紀¹⁾，岩垣尚史¹⁾，
菊池 宏¹⁾，光延文裕¹⁾

¹⁾岡山大学病院三朝医療センター内科，²⁾同 リハビリテーション科

要旨：症例は61歳男性。気管支喘息にて当院加療中であった。2004年3月29日夕方腰痛のためケトプロフェン湿布剤を貼付した。約4時間後呼吸困難感，心窩部痛および嘔吐をきたし，3月30日午前4時50分頃当院来院した。来院時低酸素血症，乾性ラ音，全身の麻疹様紅斑を認め，精査加療目的で当院入院となった。入院後prednisolone，aminophylline，強力ネオミノファーゲンC[®]投与し喘息発作，麻疹様紅斑は改善した。4月8日午後7時頃再び腰痛に対してケトプロフェン湿布剤を貼付した。4月9日午前0時40分突然呼吸困難感，掻痒感を訴え，動脈血酸素飽和度低下，全身の麻疹様紅斑を認め，ケトプロフェン貼付薬使用による喘息発作及び接触性皮膚炎と診断した。強力ネオミノファーゲンC[®]投与し紅斑は消退し，4月16日退院した。4月22日ケトプロフェンによるリンパ球刺激試験施行し陽性であった。

検索用語：ケトプロフェン，喘息発作，麻疹様紅斑，リンパ球刺激試験，接触性皮膚炎

緒 言

非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作は，経口投与や坐薬投与といった全身投与の時¹⁻⁵⁾以外に，湿布剤などの局所投与でも生じえる⁶⁻¹¹⁾。またケトプロフェン湿布剤は接触性皮膚炎を引き起こすとされるが，その報告の多くは貼付部のみ紅斑が出現し¹²⁻²²⁾，時に全身に紅斑が生じた報告がある^{23,24)}。今回我々はケトプロフェン湿布剤の使用によって喘息発作及び全身性の麻疹様紅斑を来した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：61歳，男性，以前鉄工所勤務，現在無職。
主訴：喘鳴，心窩部痛，嘔吐。
既往歴：副鼻腔炎，嗅覚障害。

家族歴：父結核，母脳出血。姉気管支喘息，妹気管支喘息。

生活歴：喫煙歴 17歳から59歳まで30本/日，現在禁煙中，飲酒歴 特記事項なし。

現病歴：2年前から気管支喘息にて外来加療中で，prednisolone 10mg内服していた。2004年3月29日夕方腰痛を訴え，ケトプロフェン湿布剤を貼付した。約4時間後呼吸困難感，心窩部痛および嘔吐をきたし，3月30日午前4時50分頃当院来院した。来院時，動脈血酸素飽和度92%と低下，胸部聴診上乾性ラ音を聴取し，全身の麻疹様紅斑も認めた。来院後心窩部痛悪化し，再度嘔吐し，精査加療目的で当院入院となった。

入院時現症：身長157.9cm，体重59kg。体温36.4℃。脈拍数102/分，整。血圧148/70mmHg。意識清明。表在リンパ節触知せず。眼球

結膜黄疸なし，眼瞼結膜貧血なし，口唇粘膜チアノーゼなし。全肺野に高音性連続性ラ音を聴取した。心雑音はなく，腹部に異常を認めなかった。全身に麻疹様紅斑を認めた。

入院時検査成績 (Table 1)：総蛋白質6.1と軽度低下，空腹時血糖115，総ビリルビン1.16，CRP 1と軽度上昇を認めた。血清IgE (RIST) 115，特異的IgE (RAST) は，ハウスダスト，ダニを含む全てに陰性であった。

入院後経過 (Figure 1)：入院後prednisolone 20mg, aminophylline 250mg, 強力ネオミノファゲンC®点滴投与し，高音性連続性ラ音及び低酸素血症は改善し，全身の麻疹様紅斑も消退した。4月8日午後7時頃再び腰痛に対してケトプロフェン湿布剤を貼付した。4月9日午前0時40分頃突然呼吸困難感を訴え，動脈血酸素飽和度は

94%と低下した。全身の麻疹様紅斑 (Figure 2)，掻痒感も認め，ケトプロフェン湿布剤使用による喘息発作及び接触性皮膚炎と診断した。強力ネオミノファゲンC®投与し紅斑は消退し，4月16日退院となった。4月22日ケトプロフェンによるリンパ球刺激試験施行し陽性であった。

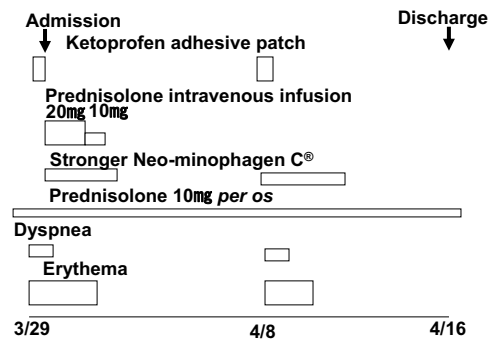


Fig. 1 Clinical course.

Table 1 Laboratory Data

Urinalysis	Chemistry	Blood gas analysis
Color yellow	T.P. 6.1 g/dℓ	pH 7.430
Specific gravity 1.024	Alb 3.5 g/dℓ	PaCO ₂ 40.8 Torr
Urobilinogen normal	BUN 13.9 mg/dℓ	PaO ₂ 85.4 Torr
Protein (-)	UA 5.2 mg/dℓ	HCO ₃ ⁻ 26.5 mmol/ℓ
pH 6	Cr 0.9 mg/dℓ	BE 2.0 mmol/ℓ
Blood (-)	T.Bil 1.16 mg/dℓ	Sat O ₂ 96.7%
Glucose (-)	AST 8 IU/ℓ	(O ₂ 2ℓ/min)
Sediments	ALT 12 IU/ℓ	
WBC 0-1/HPF	ChE 9.76 IU/ℓ	
RBC 0-1/HPF	LDH 149 IU/ℓ	
Epithelium 1-5/HPF	γ-GTP 9 U/ℓ	
Bacteria (-)	T.Chol 167 mg/dℓ	
Cast (-)	TG 51 mg/dℓ	
	BS 115 mg/dℓ	
	Na 136.9 mmol/ℓ	
	K 4.32 mmol/ℓ	
	Cl 101.6 mmol/ℓ	
	CRP 1.0 mg/dℓ	
Testing for fecal occult blood	Allergic examination	
Immunochemical tests for human hemoglobin (-)	IgE (RIST) 115 IU/ml	
Guaiac test (+)		
Hematological examination	IgE (RAST)	Score
WBC 8900/μℓ	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	0
Stab 11.5%	<i>Dermatophagoides farinae</i>	0
Seg 75.0%	House dust 1	0
Lymph 11.0%	House dust 2	0
Mono 0.5%	<i>Aspergillus</i>	0
Eos 2.0%	<i>Candida</i>	0
Baso 0.0%	Cedar	0
RBC 427 × 10 ⁴ /μℓ	Cat (dandruff)	0
Hgb 13.9 g/dℓ	Rice	0
Hct 40.0 %	Cockroach	0
PLT 22.5 × 10 ⁴ /μℓ		



Fig. 2 Clinical findings of the patient.
Erythema was seen in his back.

考 察

非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作は稀な疾患ではなく^{25,26)}、湿布剤などの局所投与でも生じえる⁶⁻¹¹⁾。喘息発作誘発物質は非常に多種にわたり、非ステロイド性抗炎症薬のみでなく食品や医療添加物にも存在が知られており^{25,27)}、非ステロイド性抗炎症薬の投与を誘因とした喘息発作発症の既往を有する患者に対しては、各種薬剤を慎重に投与すべきである。非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作は重篤なことがあるため²⁵⁻²⁸⁾、本症例ではパッチテストは試行しなかった。

非ステロイド性抗炎症薬による喘息患者は、気管支喘息をしばしば合併し、ステロイド依存症例が半数近くを占めるといわれる。鼻ポリープ、慢性副鼻腔炎、嗅覚障害を合併する頻度が高いのも非ステロイド性抗炎症薬による喘息の特徴である^{25,27)}。本症例では嗅覚障害、気管支喘息を合併した。

喘息患者でははっきりと非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作と診断されていなくても経皮非ステロイド性抗炎症薬投与により喘息発作を起こしている患者は、少なからず存在すると考えられる。喘息患者の問診にあたっては、内服薬、食物についてのみならず、外用薬についても行うことが肝要であり、発作の要因として外用薬が疑われる場合は、軟膏、液体、湿布薬についても使用を避けるよう、患者指導が必要であると考えられた。

ケトプロフェン湿布剤は接触性皮膚炎を引き起

こすとされるが、その報告の多くは貼付部のみ紅斑が出現し¹²⁻²²⁾、時に全身に紅斑が生じた報告がある^{23,24)}。本症例では全身性の麻疹様紅斑を呈したが、これはケトプロフェンの経皮吸収効率が高く多量の抗原が侵入したことによると考えられた^{29,30)}。経皮消炎鎮痛剤の開発においては主剤の経皮吸収性・組織深達性、目的部位での有効濃度の維持等のdrug delivery systemの考えに沿った製剤設計がなされており²⁹⁾、ケトプロフェン外用剤も種々の剤形で発売されている。

ケトプロフェンはプロピオン酸系非ステロイド系消炎鎮痛剤であるスプロフェン、チアプロフェン酸やフィブラート系高脂血症剤fenofibrateとの交差反応が指摘されており、ベンゾフェノン構造が関与していると推測されている³¹⁻³⁵⁾。しかしDurbizeら³⁶⁾によると、ケトプロフェンの光接触皮膚炎を有する患者において、過去に暴露歴のないtetrachlorosalicylanilide, triclosan, fentichlor, bithionol, tribromsalan, hexachloropheneに光線パッチテストにおいて陽性をみたとの報告がある。このことは、ケトプロフェンの光接触皮膚炎を有する患者では、過去に暴露されていないアレルゲンに対しても後天的な光線過敏を獲得する可能性を示唆している。

Table 2は、ケトプロフェン湿布剤による喘息発作の本邦報告例であるが、自験例を含め4例の報告がある。ケトプロフェン湿布剤貼付2時間30分から5時間40分後に喘息発作を発症し、4例中3例で解熱鎮痛剤による発作誘発歴を認めた。

Table 3は、ケトプロフェン湿布剤による全身性の紅斑の本邦報告例であるが、自験例を含め2例の報告がある。本症例はケトプロフェン湿布剤貼付5時間40分後に全身性の麻疹様紅斑を発症し、ケトプロフェンの血中移行性を示している。Sugiuraらはケトプロフェン湿布剤貼付中止後10日後に全身性の紅斑を発症した接触皮膚炎症候群の症例を報告している。その症例では貼付中止17日後にケトプロフェンが検出されており²³⁾、ケトプロフェンは皮膚に長く残存する可能性を念頭におく必要がある。

Table 2 Cases in Japan of asthma attack induced by ketoprofen adhesive patch

Case	Author	Year	Age · Sex	Site of application	Onset after application	Lymphocyte stimulating test	History of analgesic-induced asthma	Reference
1	Kashiwabara	1999	74 F	Shoulder	2.5 hours	(+)	(+)	(6)
2	根岸	2001	40 F	Upper limbs	2.5 hours	Not tested	(+) Indometacin	(9)
3	浪平	2003	74 F	Right shoulder	3.5 hours	(+)	(+)	(8)
4	This case	2004	61 M	Low back	5 hours 40 minutes	(+)	(-)	

Table 3 Cases in Japan of erythema on whole body induced by ketoprofen adhesive patch

Case	Author	Year	Age · Sex	Site of application	Onset after application	Lymphocyte stimulating test	Photopatch testing	Reference
1	Sugiura	1995	27 F	Lower limbs	10 days	Not tested	(+)	(23)
2	This case	2004	61 M	Low back	5 hours 40 minutes	(+)	Not tested	

まとめ

1. ケトプロフェン湿布剤の使用によって喘息発作及び全身性の麻疹様紅斑を来した症例を経験した。
2. ケトプロフェン湿布剤で喘息発作及び全身性接触性皮膚炎が同時に誘発された症例の報告は我々の知る限りでは本例が初めてであった。
3. 湿布剤使用時ケトプロフェンは血中に移行するとされ、臨床経過及びリンパ球刺激試験陽性より、本症例では多量の抗原が進入し喘息発作及び全身性の紅斑を呈した。局所投与といえども全身の副作用に注意を払う必要があると思われた。

参考文献

1. Frith P, Dolovich J, Hargreave FE: Life-threatening, urticaria, and angioedema after ketoprofen. *Lancet* 312: 847-848, 1978.
2. 岩永賢司, 東田有智, 福岡正博, 中島重徳: ブランルカスト (オノン®) が有効であったステロイド依存性難治性アスピリン喘息の1例. *アレルギーの臨床* 17: 1018-1020, 1997.
3. 松延政一: ロイコトリエン受容体拮抗薬が有効であったアスピリン喘息の1例. *新薬と臨床* 53: 637-639, 2004.

4. 望月博之, 森川昭廣: 小児のアスピリン喘息の3症例. *アレルギーの臨床* 23: 639-642, 2003.
5. 栃木隆男: ブランルカスト投与により早朝時の喘鳴が改善し, 感冒罹患時にも発作を生じなかったアスピリン喘息の1例. *現代医療* 28: 2170-2171, 1996.
6. Kashiwabara K, Nakamura H: Analgesic-induced asthma caused by 2.0% ketoprofen adhesive agents, but not by 0.3% agents. *Internal Medicine* 40: 124-126, 2001.
7. 宮入朗, 大堀慶一, 山内俊忠: Ketoprofen 塗布により発症したアスピリン喘息. *呼吸* 9: 110-112, 1990.
8. 浪平辰州, 坂田勝美: ケトプロフェン湿布剤により喘息重責発作を来した1例. *整形外科と災害外科* 52: 302-304, 2003.
9. 根岸雅夫: ケトプロフェン貼付薬使用により誘発されたアスピリン喘息の1例. *アレルギー科* 12: 403-404, 2001.
10. 田中春仁, 中原康治, 酒井聡, 後藤紘司: ケトプロフェン貼付薬によるアスピリン喘息の1例. *日胸疾会誌* 30: 653-657, 1992.
11. 田中直彦, 小林弘祐, 三藤久, 佐藤哲也, 小倉建夫, 高田信和, 阿部直, 富田友幸: 液体経皮消炎鎮痛剤「ケトプロフェン」塗布により誘発されたアスピリン喘息の1例. *日胸疾会誌* 32: 378-381, 1994.

12. 足立準, 毛利有希, 庄田裕紀子, 羽白誠: ケトプロフェンによる光接触皮膚炎の1例. 臨床皮膚科 54: 152-154, 2000.
13. Inoue A, Taniguchi S, Shoji A: Two cases of dermatitis due to ketoprofen. Environ Dermatol 6: 243-246, 1999.
14. Inui S, Doi T, Shirai H, Itami S, Yoshikawa K: Two cases of photocontact dermatitis due to topical ketoprofen: Contrasting clinical appearance by different formulations. Environ Dermatol 10: 79-82, 2003.
15. 松山麻子, 菊池康, 野村和夫: ケトプロフェン外用剤 (モーラステープ®) による光接触皮膚炎の1例. 皮膚臨床 42: 1688-1689, 2000.
16. 長田厚, 塚本克彦, 柴垣直孝, 島田眞路: ケトプロフェン (モーラステープ®) による光接触皮膚炎の1例. 皮膚臨床 41: 1405-1407, 1999.
17. 坂井秀彰: ケトプロフェン貼付剤によると思われる光接触皮膚炎の1例. 診断と新薬 40: 8-9, 2003.
18. 末吉富美子, 室田浩之, 片山一朗: モーラス® テープに含まれたケトプロフェンによる光接触皮膚炎. Visual Dermatology 3: 56-57, 2004.
19. 杉浦真理子, 早川律子: ケトプロフェンによる光アレルギー性接触皮膚炎. Visual Dermatology 2: 448-449, 2003.
20. 高橋雅子, 西江渉, 宮澤仁: ケトプロフェンによる光接触皮膚炎の2例. 臨床皮膚科 57: 878-881, 2003.
21. 山本由美, 池田美智子, 佐々木幸弘, 長島陽子, 南光弘子: ケトプロフェンによる光接触皮膚炎. 皮膚臨床 41: 295-298, 1999.
22. 山岡淳一, 高橋健造: ケトプロフェン貼付剤による光接触皮膚炎の3例. 皮膚科紀要 93: 441-445, 1998.
23. Sugiura M, Hayakawa R, Suzuki M: A case of photocontact dermatitis due to ketoprofen. Environ Dermatol 3: 370-377, 1996.
24. 森理, 長治順子, 上田嘉乃, 橋本隆: ケトプロフェンによる光アレルギー性接触皮膚炎症候群の1例. 皮膚臨床 42: 1691-1693, 2000.
25. 佐々木文彦, 岡澤光芝, 榎原博樹: アスピリン喘息. 医学のあゆみ 210: 827-832, 2004.
26. 末次勤, 冨樫正人, 加古恵子: アスピリン喘息および関連疾患. 臨床科学 26: 1265-1271, 1990.
27. 梅田博道, 末次勤, 榎原博樹: アスピリン喘息と気道過敏性, 気道過敏性の基礎と臨床, 瀧島任, 宮本昭正編, 初版, 文光堂, 東京, 1985, 213-249.
28. 佐賀務, 末次勤: アスピリン喘息における誘発試験の研究 吸入負荷を中心として. アレルギー 26: 85-92, 1977.
29. Kawamura N, Igarashi K, Kawakami J, Gotoh M, Saitoh H, Sasaki H, Shinkai N, Yamauchi H, Takayama S: Characteristics of transdermal topical delivery patch (MILTAX®) containing the anti-inflammatory and analgesic drug, ketoprofen. Drug Delivery System 18: 459-470, 2003.
30. 菅原幸子, 大野博子, 上田禮子, 石上宮子, 久保寺大也, 藤原栄士, 佐藤裕, 山崎恭子: HKP-210皮膚適用による患者関節液ならびに組織内濃度の検討. 薬理と治療 14: 591-597, 1986.
31. 車地祐子: 光接触皮膚炎. MB Derma 4: 61-68, 1997.
32. Le Coz CJ, Bottlaender A, Scrivener JN, Santinelli F, Cribier BJ, Heid E, Grosshans EM: Photocontact dermatitis from ketoprofen and tiaprofenic acid: cross-reactivity study in 12 consecutive patients. Contact Dermatitis 38: 245-252, 1998.
33. Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura K, Ueda H: 4 cases of photocontact dermatitis due to ketoprofen. Contact Dermatitis 43: 16-19, 2000.
34. Sugiura M, Hayakawa R, Xie Z, Sugiura K, Hiramoto K, Shamoto M: Experimental study on phototoxicity and the photosensitization potential of ketoprofen, suprofen, tiaprofenic acid and benzophenone and the photocross-

reactivity in guinea pigs. *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine* 18 : 82 – 89, 2002.

35. 上出良一：非ステロイド系抗炎症薬による光線過敏症. *皮膚臨床*32 : 1253 – 1264, 1990.

36. Durbize E, Vigan M, Puzenat E, Girardin P, Adessi B, Desprez PH, Humbert PH,

Laurent R, Aubin F : Spectrum of cross-photosensitization in 18 consecutive patients with contact photoallergy to ketoprofen : associated photoallergies to non-benzophenone-containing molecules. *Contact Dermatitis* 48 : 144 – 149, 2003.

A case of generalized measles-like erythema induced by ketoprofen

Shingo Takata¹⁾, Kozo Ashida¹⁾,
Yasuhiro Hosaki¹⁾, Masanori Hamada²⁾,
Naofumi Iwagaki¹⁾, Hiroshi Kikuchi¹⁾
and Fumihito Mitsunobu¹⁾

¹⁾Division of Medicine, ²⁾Division of Rehabilitation, Misasa Medical Center, Okayama University Hospital of Medicine and Dentistry

A 61-year-old man had been treated for bronchial asthma. He applied a ketoprofen adhesive patch for lumbago at evening on March 29, 2004. About 4 hours after applying a patch, he had dyspnea and epigastralgia and vomited, and came to our hospital at 4:50AM on March 30. He was admitted to our hospital for hypoxia,

wheeze and measles-like erythema on his whole body. Asthma attack and erythema disappeared after administration of prednisolone, aminophylline and Stronger Neo-Minophagen C[®]. On April 8, he applied a ketoprofen adhesive patch for lumbago at 7:00PM again. He had almost same symptoms as before at 0:40AM on April 9. He was diagnosed as asthma attack and contact dermatitis caused by a ketoprofen adhesive patch. Erythema disappeared after administration of Stronger Neo-Minophagen C[®], and he was discharged on April 16. A drug lymphocyte stimulating test was positive for ketoprofen on April 22.

Key words : ketoprofen, asthma attack, measles-like erythema, lymphocyte stimulating test, contact dermatitis