3 日間 0.4g/kg/day のγ－グロブリンを投与した。
なお、本研究は患者本人ないし家族の同意のもとに行なう。

C．研究結果

対象患者はTEN患者3名（男2、女1、17-78 歳）、SJS4 名（男2、女2、30-64歳）、DIHS 5名（男 5、17-77 歳）であった。

測定可能であった症例における血清中のサイトカイン値は、TEN では皮膚症状や発熱の著しい時期にでは IL-6 と IL-8 の上昇を認め、その後症状の軽快とともに低下した。SJS でも同様の傾向を示したが、IL-8 の上昇率は TEN より低かった。DIHS では IL-6 の上昇のみ認められた。TNF-α、IL-12 はいずれの症例でも明らかな上昇を認めなかった。

ウイルス抗体価は DIHS の5症例のうちステロイド剤や免疫抑制剤を使用しなかった1例を含む4例で HHV-6 抗体価の上昇を、3例で CMV 抗体価の上昇（うち1例は HHV-6 抗体陰性）を認めた。これらは HHV-6 では 21 病日以降、CMV では 40 病日以降に上昇した。ウイルス DNA の測定では、HHV-6 抗体価の上昇をみた DIHS の1例で皮疹消褪期の 26 病日、58 病日、74 病日に末梢単核球中に HHV-6DNA の増加を、CMV 抗体価の上昇をみた1例では 29 病日に血清中 CMVDNA の増加を real-time PCR で認めた. TEN、SJS 症例では HHV-6、7、CMV の抗体価の上昇は認めなかったが、TEN の1例で 11 病日に real-time PCR で末梢単核球中に HHV-7DNA の発現増加を認め、1か月後には陰性となった。

治療では、ステロイドの大量投与（PSL80mg 以上）でも症状の進行していた TEN1 例と SJS1 例でステロイドパルス療法を施行し、急速に軽快した。ステロイドパルス療法でも効果が不十分であった TEN 1 例ではパルス療法と高用量γ－グロブリンの併用を行ない著効を認めた。いずれも、視力障害などの後遺症を残さず治癒した。

D. 考察

重症薬疹では炎症性サイトカインである IL-6 の上昇を認めるとともに TEN では IL-8 も上昇しており、これらが急性期の病像形成に関与しているものと考えられた。TNF-αの上昇を1例も認めなかったのは測定手技に問題があった可能性のほか、TNF-α産生が亢進している時期には抗 TNF-α抗体産生も亢進しており、それが測定に影響を与えた可能性が考えられた。

ヒトヘルペスウイルス感染の検討では、DIHS ではステロイド剤未使用例を含め全例 HHV-6 ないし CMV の再活性化が確認された。一方、TEN および SJS の症例では DIHS 症例以上にステロイド剤の大量投与がなされているにもかかわらず1例の HHV-7 再活性化を除きヒトヘルペスウイルスの再活性化は認められなかった。これはウイルスの再活性化が単にステロイド剤投与による免疫抑制の結果生じたものではなく、DHIS に特異的な現象であることを示しているものと考えられ、DIHS の発症および重篤化におけるウイルスの関与の重要性が示唆された。

また、TEN や SJS の治療にステロイド剤を用いることは未だに議論となるところであるが、通常のステロイド投与で十分な効果のみられなかったこれらの症例でステロイドパルス療法ないしステロイド

パルス療法と高用量γ－グロブリンの併用を行ない著効認めたことから、これらは有用な治療法のひとつと考えられた。

E．結論

DIHS 症例では HHV-6 の再活性化が認められたが、TEN および SJS の症例では HHV-6 の再活性化は認められなかった。これは HHV-6 の再活性化が単にステロイド剤投与による免疫抑制の結果生じたものではなく DHIS に特異的な現象であることを示しているものと考えられた。TEN および SJS の治療にはステロイドパスル療法および高用量γ－グロブリンの併用が有効であった

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1 論文発表

1) Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, Nagatani T, Arata S, Takeuti K, Ikezawa Z: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus, British J Dermatol, 144:1231-1234, 2001.

2) 勝野正子、相原道子、岡島光也、近藤　恵、和田秀文、高橋一夫、池澤善郎、藤沢　信：骨髄移植後に生じた toxic epidermal necrolysis の１例、臨床皮膚科、55: 936-939, 2001.

3) 浅子佳子、和田秀文、高倉桃子、杉田泰之、相原道子、岡沢ひろみ、川口とし子、池澤善郎：ステロイドパルス療法で救命しえた中毒性表皮壊死症型薬疹の１例、臨床皮膚科, 56, 2002 in press

2 学会発表

1）三谷直子、佐藤一郎、掛水夏枝、小松　平、相原道子、池澤善郎：ヒトヘルペスウイルス感染の関与が示唆された drug-induced hypersensitivity syndrome

2）５症例の比較検討、第 14 回日本アレルギー学会春季臨床大会、2002, 3, 21, 千葉

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）
分担研究報告書

急性汎発性発疹性膿疱症の診断基準の作成

分担研究者　塩原　哲夫　杏林大学医学部皮膚科　教授

研究要旨
本研究の目的は、重症の薬疹である急性汎発性発疹性膿疱症の診断基準を作成することにより、発症初期からこの病態を認識し、患者の適切な治療に役立たせることである。

A．研究目的

急性汎発性発疹性膿疱症（Acute generalized exanthematous pustulosis）は高熱、白血球増多、CRP 上昇などの感染症状を思わせる全身症状を伴い、間擦部中心に小膿疱が多発してくる重篤な薬疹である。この疾患は臨床的に多数の小膿疱を全身性に認めるために細菌感染の悪化として捉えられ、さらに薬剤が投与されて重症化する症例も多い。また、皮疹の経過で鱗屑が剥がれる臨床所見は、最も重症の薬疹である中毒性表皮壊死症（TEN）と誤って診断され不適切な治療を行われることもある。そこで本研究では臨床の場において発症初期の診断に有用性の高い急性汎発性発疹性膿疱症の診断基準を作成し、患者の治療に役立てたいと考えている。

B．研究方法

1．本症には軽症型から重症型まであり、軽症型は異なった名称で報告されている。このため、過去の軽症型の報告を検討し、その特徴を把握し、実際に急性汎発性発疹性膿疱症と同じ疾患群であるのかを確認する。
2．急性汎発性発疹性膿疱症として報告された過去の報告と教室経験症例を併せて検討し、臨床的所見や検査成績の特徴を解析する。さらに、病理組織学的所見を解析する。
3．上記で得られた症例の原因薬剤を検討する。
4．症例の基盤にある疾患を検討する。
5．当教室で経験された症例を中心にその経過を検討する。

C．研究結果

急性汎発性発疹性膿疱症の軽症型は Intertriginous drug eruption, Flexural drug eruption, Baboon syndrome, Flexural purpura などの名称で報告されており、これらは膿疱は少ないものの急性汎発性発疹性膿疱症ときわめて類似した病態と考えられた。本症は薬剤内服後、急速に高熱と膿疱を有する紅斑がほぼ同時に出現していた。皮疹は頚部、腋窩、ソケイ部などの間擦部に多く認められ、膿疱は大部分が 5mm 以下で多発していた。粘膜疹はほとんど認められなかった。

検査成績では好中球増多を伴う白血球増多が特徴で、軽度の好酸球の増多を認めるものもあった。肝障害・腎障害、尿の異常所見はほとんど認められなかった。CRP や赤沈は顕著に亢進していた。

病理組織学的所見では角層下の好中球を中心とした海綿状膿疱と真皮上層の浮腫、血管周囲性の好中球浸潤や好酸球浸

潤が特徴であった。

原因薬剤では抗生物質によるものが最多で抗真菌剤、水銀、鎮痛解熱剤がついで多かった。ブフェキサマク外用でも同様の病態を呈していた。

基盤にある疾患では細菌感染が圧倒的に多く、特にA群連鎖球菌の感染が注目された。さらに、基礎疾患として慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、掌蹠膿疱症、骨髄性白血病などの疾患を有している個体に出現する傾向が認められた。

経過では、大部分の症例で薬剤の中止により軽快していたが、本症の原因薬剤を継続投与されていた例、あるいは悪化させる抗生物質をさらに追加投与され続けた例では重症化も認められた。

D．考察

この薬疹は広範囲に膿疱を出現するために細菌感染症と誤って診断され、不適切な治療がなされてきている。一般に非常に使用頻度高い抗生物質を原因として発症することから、この疾患については他科の医師も認識しておく必要がある。適切な診断基準が示されれば皮膚科医のみならず、他科の医師も早期に診断を下すことが容易になる。このことは疾患の重症化を防ぐこと、初期の治療を開始することと密接に結びつき、患者にとって非常に有用であると考えられる。

E．結論

急性汎発性発疹性膿疱症について下記の診断基準を作成した。

定義：急性汎発性発疹性膿疱症は薬剤摂取後、発熱とともに急速に出現する多数の無菌性小膿疱を有する汎発性の紅斑で、末梢血の好中球増多を伴う

主要所見：①急速に出現、拡大する紅斑、②紅斑上に多発する無菌性の非毛孔性小膿疱、③末梢血の好中球増多、④発熱

副所見：病理組織学的に角層下あるいは表皮内膿疱を認める

除外疾患：TEN、膿疱性乾癬、敗血疹、汗疹、角層下膿疱症

①～④すべてを満たすものを急性汎発性発疹性膿疱症とする。

参考所見：(1)皮疹は間擦部や圧迫部に出現しやすい、(2)膿疱は 5mm 以下のことが多い、(3)多くは粘膜疹は認めない、(4)ウイルスや細菌感染が先行あるいは増悪因子となることがある、(5)基礎疾患（乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、掌蹠膿疱症、骨髄性白血病）が存在していることが多い

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

1) 塩原哲夫 ： ウイルス感染と皮膚アレルギー　アレルギー・免疫 8:36-41, 2001

2) 小鍛治知子、塩原哲夫 Acute generalized exanthematous pustulosis 臨皮 56(増):47-52, 2002

3) 塩原哲夫 ： 薬疹—その今日的解釈 アレルギー　in press

4) 塩原哲夫 ： 薬疹の新しい解釈—防御的に働く T 細胞の関与—　アレルギー科 in press

2. 学会発表

1) 塩原哲夫 ： 重症薬疹の治療　第 65 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 2 月 17 日 2002 年、東京

2) 勝田倫江、稲岡峰幸、順毛直弥、小鍛治知子、水川良子、狩野葉子、塩原哲夫 ： ブフェキサマクは膿疱型薬疹(AGEP)様病態を起こし得る　第 65 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 2 月 17 日 2002 年、東京

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）
分担研究報告書

アスピリンによる蕁麻疹誘発に関する研究

分担研究者　堀川達弥　神戸大学医学部皮膚科　講師

研究要旨
アスピリン負荷テストにて蕁麻疹が誘発された１０症例についての検討を行った。誘発された皮疹は７例で膨疹、２例で血管浮腫、１例では小紅斑を呈した。全血を用いた好塩基球よりのヒスタミン遊離テストでは検討した５例のうち１例のみにアスピリンによるヒスタミン遊離を認めた。LTC4 拮抗薬のオノンは５例でアスピリンによる蕁麻疹誘発を抑制したが２例ではかえって蕁麻疹の増悪が見られた。このようにアスピリンによる蕁麻疹では多様性があることが明らかとなった。

A．研究目的

アスピリンは蕁麻疹型薬疹を惹起しやすい。このような症例ではアスピリンのみでなく他の非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)によっても蕁麻疹が誘導されるためその薬理学的な働きであるシクロオキシゲネーゼ阻害作用が発症に関与している可能性が指摘されている。しかしシクロオキシゲネーゼ阻害作用の関与を含めてアスピリンによる蕁麻疹型薬疹の臨床的な特徴は明らかではない。本研究では種々の負荷テストによりアスピリンによる蕁麻疹型薬疹の臨床的な特徴は明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

アスピリンにより蕁麻疹、血管浮腫、小紅斑を呈する１０例の患者（男性５例、女性５例）について以下の検索を行った。アスピリン負荷テストとしては従来の方法に準じ、初回アスピリン１００mg を投与した後４時間経過を観察し、症状が誘発されなければさらに５００mg を追加投与した。ついでLTC4 拮抗薬のオノンを前投与の上でアスピリン負荷を行い膨疹誘発への抑制作用について検討を行った。３例についてはアスピリンを用いたスクラッチテストを施行した。５例については末梢血を採取し、全血を培養しアスピリンを 0.003 から 0.3mg/ml の濃度で添加し、遊離されたヒスタミンをルシカ HRT にて測定した。

（倫理面への配慮）アスピリン負荷テストにあたってはインフォームドコンセントを得た上で行った。

C．研究結果

蕁麻疹などの症状を誘発するために必要なアスピリンの投与量は１００mg が６例、５００mg が１例、６００mg が３例であった。誘発された皮膚症状は７例で膨疹を呈し、２例で血管浮腫、１例では小紅斑が見られた。LTC4 拮抗薬のオノンを前投与した後にアスピリンを負荷したところ、５例でアスピリンによる蕁麻疹誘発を抑制した。しかし２例ではかえって蕁麻疹の増悪が見られた。また３例ではオノンによる影

響は見られなかった。誘発に必要なアスピリン量とオノンの抑制効果との間には相関は見られなかった。また臨床症状とオノンの抑制効果との間にも関連は見られなかった。
全血を用いた好塩基球よりのヒスタミン遊離テストでは検討した５例のうち１例のみにアスピリンによるヒスタミン遊離を認めたが他の４例ではヒスタミン遊離は検出できなかった。アスピリンによるスクラッチテストは施行した３例では陰性であった。

D．考察

アスピリンによる蕁麻疹型薬疹ではその発症機序は現在のところ明らかではない。アスピリン以外の NSAIDs によっても同様の症状が誘発されること、スクラッチテストなどの皮膚テストが陰性であることなどから、アスピリンに対するⅠ型アレルギーではなくむしろ不耐症であるとされている。とくに NSAIDs がもつシクロオキシゲナーゼ抑制作用がその発症に重要な役割を果たしているのではないかと考えられている。実際に今回の結果からアスピリンの皮膚テストは陰性でありアレルギー反応を否定する所見が得られた。またシクロオキシゲナーゼ抑制の結果として増加すると考えられるロイコトリエンに対する拮抗薬オノンがアスピリンにより誘発される蕁麻疹症状を抑制する症例が見られたことから本症の少なくとも一部ではシクロオキシゲナーゼ抑制によるロイコトリエンの増加が発症機序に関与していることを示唆する所見である。しかしオノン投与にて蕁麻疹の増悪が見られた症例、変化のない症例があったことよりアスピリンにより誘発される蕁麻疹の発症機序に多様性があることを示唆している。

全血を用いた in vitro におけるヒスタミン遊離テストでは５例中１例のみに陽性反応が見られた。全血を用いたアッセイ方法が感度が悪いためこのような結果となった可能性がある。

E．結論

アスピリンによる蕁麻疹型薬疹は１００mg から６００mg で誘発される。その症状は膨疹、血管浮腫、小紅斑と多様である。その発症の一部にはシクロオキシゲネーゼ抑制によって増加するロイコトリエンが関与していると示唆された。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

１）原田晋、堀川達弥、市橋正光：アスピリン蕁麻疹のもつ多面性。アレルギーの臨床、２１：979-984、2001

２）Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M: Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Br J Dermatol, 145:336-339,2001

３）足立厚子、国定充、林一弘、堀川達弥、松林周邦：塩酸ミノサイクリン過敏症の６例、皮膚臨床、４３：1543-1547、2001

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

III.　研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤山幹子、橋本公二	Hypersensitivity syndrome（薬疹）とウイルス感染症に関する最近の研究	日本臨床	59:	2285-2292	2001
藤山幹子、橋本公二	Hypersensitivity syndrome	アレルギー・免疫	8	78-82	2001
藤山幹子、橋本公二	Hypersensitivity syndrome-ウイルス感染症を併発する薬疹	愛媛医学	20	130-133	2001
松田幸枝、今井佳代子、下妻道郎、千川就可、山下陽一、藤山幹子、橋本公二	抗てんかん薬投与中に生じた hypersensitivity syndrome	皮膚科の臨床	43	83-86	2001
藤山幹子、橋本公二	皮膚科領域における遺伝子解析の現状と展望	皮膚病診療	24	245-252	2002
藤山幹子、橋本公二	Drug-induced hypersensitivity syndrome と HHV-6	Allergy Update	14	1-3	2002
飯島正文	TEN のステロイド治療は罪悪か？,	日皮会誌	111 (12)	1812-1814	2001
飯島正文	TEN の治療と病態, —SJS 進展型 TEN（TEN with spots）の臨床的重要性—	アレルギー科	11 (1)	89－94	2001
飯島正文	薬疹—TEN の診断と治療—	Clinical Derma	3 (3)	3-6	2001
黒川達夫，飯島正文，南光弘子，原田昭太郎	（座談会）Stevens-Johnson Syndrome	臨床医薬	17 (9)	1261-1273	2001
Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, Nagatani T, Arata S, Takeuti K, Ikezawa Z	Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus	British J Dermatol	144	1231-1234	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
勝野正子、相原道子、岡島光也、近藤恵、和田秀文、髙橋一夫、池澤善郎、藤沢信	骨髄移植後に生じたtoxic epidermal necrolysisの1例法	臨床皮膚科	55	936-939	2001
塩原哲夫	ウイルス感染と皮膚アレルギー	アレルギー・免疫	8	36-41	2001
小鍛治知子、塩原哲夫	Acute generalized exanthematous pustulosis	臨床皮膚科	56(増)	47-52	2002
原田晋、堀川達弥、市橋正光	アスピリン蕁麻疹のもつ多面性。	アレルギーの臨床	21	979-984	2001
Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M	Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis.	Br J Dermatol	145	336-339	2001
足立厚子、国定充、林一弘、堀川達弥、松林周邦	塩酸ミノサイクリン過敏症の6例	皮膚科の臨床	43	1543-1547	2001