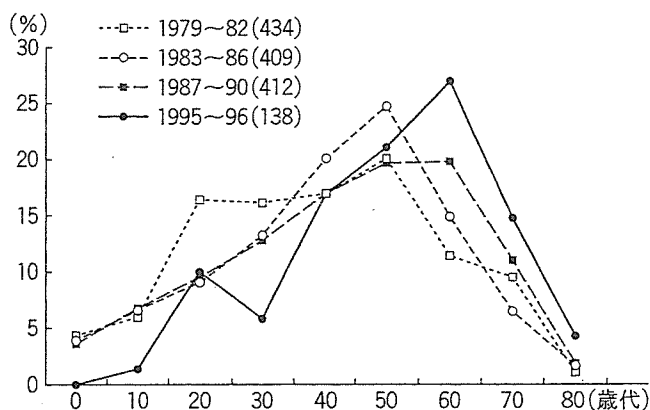


VI 薬物アレルギー

薬疹の大半は、原発疹に比べて薬物投与から発疹の誘発までの時間が短いことや、少量の薬物でも発疹が誘発されるといった免疫学的既往反応、それに陽性の皮膚試験反応や *in vitro* 試験反応などから、薬物アレルギーによるものと考えられる。また薬疹に限らず、薬物アレルギーによる症状が原因薬物だけでなく、化学構造が類似した薬物でも生じることは、薬物間の交叉反応と呼ばれ、薬物アレルギーの特異性と表裏一体にあるものとして古くからよく知られている。本項では、とくに薬疹の薬物アレルギーについて、発症機序と交叉反応に焦点を当てて解説する。

1. 薬疹の頻度

基幹病院の皮膚科外来患者総数に占める薬疹患者の比率は約1-2%で、男女に大きな違いはない。年齢別に頻度分布をみると、戦中戦後しばらくは20歳代に一峰性の分布を示していたが、その後20歳代と50歳代の二峰性の分布の時期を経て、最近では50歳代に一峰性の分布を示すようになってきている。今後も高齢化社会の到来ならびに生活習慣病に対する治療の積極化と、それに伴う投与薬物の種類や用量の増加により、この中高年層における薬疹の増加傾向はさらに顕著になるものと思われる。図VI-1は、近年の皮膚科における薬疹患者の年齢分布の変化を示したものである。原因薬物の頻度は、疾病構造の変化や使用薬物の変遷に伴い大きく変わってきた。抗生物質を中心とした抗菌薬が依然として最も多いが、最近で



図VI-1 薬疹患者の年齢分布の変化

は循環器病治療薬が増加している。そのほかに非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、抗てんかん薬、抗悪性腫瘍薬、免疫調節薬、向精神薬などが比較的薬疹の頻度が高い薬物として知られているが、一方ではまた、ビタミン、ステロイド、下剤、鉄剤、賦形剤を含めて、いかなる薬物も薬疹を起こし得ることを忘れるべきでない。

2. 薬疹の臨床

薬疹は、発疹のかたちをほぼ網羅するといわれるように、次のようにさまざまな発疹型を呈す。

① 紅斑丘疹(MP)型、② 多型紅斑(EM)型、③ 紅皮症(ED)型、④ 湿疹(Ecz)型、⑤ ステーブンス・ジョンソンStevens-Johnson症候群(SJS)型/中毒性表皮壊死症(TEN)型、⑥ 苔癬(LP)型、⑦ 固定疹(FD)型、⑧ 光線過敏症(Ph)型、⑨ 蕁麻疹型(Ur)、⑩ 紫斑(Pur)型、⑪ 色素沈着びらん(Pig)型、⑫ 痤瘡(Acne)型、⑬ 結節性紅斑(EN)型、⑭ 紅斑性狼瘡(LE)型、⑮ 天疱瘡(Pem)型、⑯ 乾癬(PS)型、などである。紅斑丘疹型、多型紅斑型、紅皮症型の紅斑グループが最も多いタイプで、その病理組織所見を参考にすると、どの発疹型も、真皮上層の血管周囲性細胞浸潤が主な変化で表皮の変化が少ない「真皮型」と、表皮向性細胞浸潤と表皮角化細胞の障害性変化が特徴的な「表皮型」とに分けられる。このような亜型分類は、発疹学的にもよく観察すると、紅色調の濃淡、軽快に要する期間、紫灰色調の色素沈着を残すかどうかなどに違いがあり、次の項目で述べるように、T細胞伝達性アレルギーのサブタイプである遅延型過敏反応(DTHR)型と細胞毒性過敏反応(CTHR)型によく相応し、このうち紅皮症型にはさらに湿疹型から移行したものもある。

薬疹はしばしば発熱や粘膜疹を伴い、他臓器障害の合併では肝障害が最も多く、ほかにも腎・肺・消化管・造血障害などがある。発疹学的観点からみた薬疹の重症型は、一般にTEN型、SJS型、紅皮症型をさす。発疹学的には軽症型でも、アナフィラキシーショックや重篤な肝・腎・肺・消化管・造血障害などを伴うものは、臨床的に重症型である。また発熱や粘膜疹を伴うものは重症薬疹が多く、診断の目安となる。以上述べた発疹型の分類は、固定的でなく便宜的なものであり、相互に移行し合い重なり合う。また原因薬物と発疹型とは通常1対1の関係でないが、その組織反応型や関与するアレルギーのサブタイプまで考慮して検討すると、両者の関係には一定の傾向がある。

3. 薬物アレルギー機序と薬疹の発疹型

薬疹の大半は再現性があり、最初の薬疹に比べて、投薬から皮疹出現までの期間が短縮し、また誘発に要する投薬量が少ない量ですむことなどから、アレルギー機序によると考えられている。アレルギー性薬疹は、血中抗体が引き起こすものと、T細胞が引き起こすものに分けられる(表VI-1)。血中抗体によるものは、さらにI型(即時型)、II型(細胞融解型)、III型(免疫複合体型)、IV型(刺激型)に分類され、蕁麻疹型、血小板減少性紫斑型、アナフィラクトイド紫斑型がそれぞれに該当する発疹型とされるが、特異的血中抗体が証明された報告例は少ない。これに対して、T細胞によるものは、エフェクターT細胞が主に示す活性によ

表 VI-1 薬物アレルギー機序による薬疹の発疹型

I. T細胞伝達性アレルギー性薬疹
1) DTHR型薬疹： 真皮型の中毒性紅斑，湿疹型，光線過敏型の一部など
2) CTHR(GVHR)型薬疹： 表皮型の中毒性紅斑，SJS/TEN型，LP型，FD型など
II. Ig抗体伝達性アレルギー性薬疹
I型：蕁麻疹型，II型：血小板減少性紫斑型，III型：アナフィラクトイド紫斑型

表 VI-2 CTHR(GVHR)型薬疹の発疹型

表皮型の中毒性紅斑
急性表皮型 MP/EM/ED
SJS型
粘膜皮膚移行部の重症水疱性急性表皮型 EM
TEN型
汎発性の重症大型水疱・壊死性の急性表皮型 MP/EM → ED
FD型
限局性の急性/慢性の表皮型 EM
LP型
急性/慢性の表皮型 MP/EM/ED + α (表皮増殖因子)
PS型？
急性/慢性の表皮型 MP/EM/ED？ + β (薬物の薬理作用による乾癬発症準備状態または乾癬素因)

表 VI-3 急性 GVHR 型薬疹における免疫組織所見

-
- 1) 表皮内浸潤 T subset は，慢性 GVHR 型に比し，CD8 陽性細胞が CD4 陽性細胞より優位にあった。
 - 2) HLA-DR 抗原や ICAM-1 は，慢性 GVHR 型に比し，表皮角化細胞の表面に強く発現していた。
 - 3) 表皮内 OKT6 陽性細胞や S100 陽性細胞は，慢性型 GVHR や急性の non GVHR 型に比し，減少していた。
- したがって，急性 GVHR 型薬疹は，骨髄移植後にみられる急性 GVHR の皮膚病変によく一致しており，その発症に同様の機序が働いていると考えられる
-

り，さらに DTHR 型と CTHR 型に分けられる。真皮型の紅斑グループや湿疹型，また光線過敏症型の一部などが，代表的な DTHR 型薬疹とされる。一方，CTHR 型薬疹は，表皮型の紅斑グループ，SJS 型，TEN 型，苔癬(LP)型，固定疹(FD)型等がこれに該当するとされ，骨髄移植後に生じる皮膚 GVHR に肉眼的，組織学的，また免疫組織学的にもよく似ていることから，基本的に同様の発症機序と推定され，移植片対宿主反応(GVHR)型とも呼ばれている(表 VI-2, 表 VI-3)。

非アレルギー機序による場合も，アスピリン蕁麻疹やヨード過敏症等のようにアレルギー様反応を示すものがある。また非アレルギー機序による薬疹を起こす代表的薬物とされるフルオロウラシル(5-FU)やブレオマイシンなどの薬物も，アレルギー性の薬疹を誘導することがある。

4. 薬疹にみる薬物アレルギーの交差反応

1 同系薬剤間の交差反応

抗菌薬、とくにβ-ラクタム系抗菌薬アレルギーの場合、即時型アレルギーではアシル側鎖の化学構造が類似した薬物間でしばしば交差反応がみられるが、非即時型アレルギーが大半の薬疹では、同じβ-ラクタム系抗菌薬のペニシリン系とセフェム系の間や、これらの薬物と新β-ラクタム系抗菌薬のカルバペネム系(IPM)とモノバクタム系(AZT)との間でも、交差反応はみられない。またペニシリン系間やセフェム系間においても、交差反応する薬物が限られ、しかも症例によるため、皮膚試験などで確認して代替薬物を選択することが肝要である。さらに同系薬物のテトラサイクリン系抗菌薬の間、アミノグリコシド系抗菌薬の間(表VI-4)、PCA系抗菌薬の間、ピラゾール系(別名ピリン系)抗炎症薬の間、チアジド系利尿薬の間、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬のニフェジピンとニソルジピンの間、非イオン性造影剤の場合にみられるヨードキャリアーが類似した薬物の間や、イオン性造影剤のヨードアレルギーとほかのヨード剤との間(表VI-5)、SH基を含有する薬物の免疫調節薬のペニシラミン(DPC)・金チオリンゴ酸(GTM)、肝庇護剤のチオクト酸・ジヒドロチオクト酸・チオプロニン(TP)、ACE阻害薬のカプトプリル(CP)、脳代謝賦活薬のピリチオキシン

表VI-4 アミノグリコシド系抗菌薬における三つの基本化学構造骨格の同一性または類似性からみた交差貼布試験反応の成績

薬物	Hn	Ds	Gs	パッチテスト
1) 原因薬剤カナマイシン	(+)	(+)	(+)	(+)
2) トブラマイシン, ジベカシン, アミカシン, アルベカシン, ミクノロマイシン, ベカナマイシン	(+)	(+)	(+)	(+)
3) フラジオマイシン, イセパマイシン, パロモマイシン, リボスタマイシン	(+)	(+)	(-)	(+)
4) ゲンタマイシン, シソマイシン, ネチルマイシン	(-)	(+)	(+)	(+)
5) ストレプトマイシン, アストロマイシン	(-)	(-)	(-)	(-)

表VI-5 ヨード造影剤の薬疹患者における貼布試験成績(72時間判定)

造影剤	症例1(63F)		症例2(24F)	
	びまん性紅潮型 イオヘキソール疹		紅斑丘疹型 イオキサグル酸疹	
イオン性 : アミドトリゾ酸	-	-	-	-
イオンダイマー性 : イオキサグル酸	+	-	-	-
非イオン性 : イオヘキソール	+	+	+	+
イオバミドール	+	+	+	+
非イオンダイマー性 : イオトロラン	-	-	-	-
ヨード剤 : ヨードグリセリン液	-	-	+	+
イソジン液®	+	+	+	+

・ not tested

や5-チオピリドキシンとの間などで、交差反応がみられる。以上、いずれの薬物間でみられる交差反応においても、「薬物結合自己担体タンパク質アレルゲンを用いた薬物アレルギーの特異性が、免疫グロブリン抗体伝達性の即時型アレルギー反応の場合はハプテン(薬物)特異性を示すのに対して、T細胞伝達性の遅延型アレルギー反応の場合は担体特異性を示す」のは、前者が薬物自体の化学立体構造を認識するのに対して、後者が薬物結合自己担体タンパク質由来のアレルゲンペプチドと自己ヒト白血球抗原HLA分子を認識するためと考えられる。したがって、T細胞伝達性の遅延型薬物アレルギーにおける交差反応は、薬物の化学立体構造を参考にして症例ごとに検討し、交差反応の具体的事例を重ねることが必要である。

2 ピロキシカム(PXM)光線過敏症とチメロサル(TMS)過敏症の交差反応

NSAIDのPXMの光線過敏症には、症状と光貼布試験の成績から光アレルギーが強く疑われるも、光感作に必要な最小期間(4日)に満たないうちになぜ発症するのかという謎があったが、最近解決された。すなわち、光線過敏症であるのに手掌にかぶれ様の湿疹病変があることから、接触皮膚炎の合併がまず疑われた。そして消毒薬TMSとその実際上の反応基(active hapten)であるチオサリチル酸(TOS)の貼布試験が高頻度に陽性で、その逆にTMS/TOS過敏症患者もPXM光貼布試験が同様に高頻度に陽性となることから、両過敏症の間には交差反応があり、消毒薬TMSの経皮的な交差感作により、PXMを投与する前からPXM光線過敏症が誘導されることが明らかとなった。TMSは、わが国では消毒薬としてほとんど使用されていないが、ワクチンに防腐剤として使用されており、年齢別貼布試験でTMS過敏症が幼児から生じるため、ワクチン接種がTMS過敏症、ひいてはPXM光線過敏症の原因になると考えられた。また実験動物で、PXMにはその光線過敏症がTMS/TOS過敏症と交差反応するものとTXM光線過敏症と交差反応するものの二つのエピトープがあることが明らかにされ、光線過敏のないPXM過敏症とTXM過敏症の間にも交差反応することが示唆された。事実、これに相応するように臨床的にもPXMやTXMの固定薬疹では交差反応し、TMS/TOS過敏症と交差反応しないことが報告されている。

3 交差反応の臨床的な意義

まず、薬物間の交差反応の臨床的な意義としては、第一に、抗菌薬・NSAID・循環器症治療薬・局所麻酔薬・ヨード造影剤・SH基含有薬物などによる、薬物アレルギー性の薬疹患者における代替薬物の選択に際して、これまでの報告を参考にして、交差反応を起こしやすい同系の薬物投与を避けられることである。第二に、消毒薬のチメロサルとNSAIDのピロキシカム、化粧品・日用品・食品の香料のシンナムアルデヒドと漢方薬成分の桂枝、染毛剤のp-アミノフェノール類とアゾ色素類と局所麻酔薬カイン類などのように、全身投与薬物との交差反応が知られている外用剤・消毒薬・日用品添加物などに対してアレルギーがある患者では、その交差反応薬物を投与しないことで、薬物アレルギーの発症を予防できることである。第三に、外用剤などによる経皮的感作が、交差感作(交差反応)により経口トランスを破綻させるか、あるいはこれに対して抑制的に働き、内服薬物に対するアレルギーを誘導することが示されるなど、薬物アレルギーの発症機序の一端が明らかにされることである。

コラム1

重症薬疹とその診断基準

重症薬疹としては、発疹学的にスチーブンス・ジョンソン症候群(SJS), TEN, 多くが播種状紅斑丘疹型から紅皮症型となる hypersensitivity syndrome (HS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), 紅皮症, 血管炎, 光線過敏症等の発疹型が知られている。これらの発疹型は皮膚障害が重度で, しばしば, 広範囲かつ遷延化し, 皮膚以外の臓器障害を伴うため, 重症型とされる。また, 原因薬剤の中止だけでは, 症状の改善をはかることができないで, 大量・中等度量のステロイド療法やパルス・セミパルス療法を必要とすることも, 治療学的な面からみた重症型とされる。さらに, グラム陰性桿菌, 黄色ブドウ球菌, MRSA, 真菌等の感染症や敗血症の合併およびウイルス感染症の合併は薬疹の予後に重大な影響を与えるため, これらの合併例は発疹の形や分布に関わりなく重症薬疹として扱われる。

2001年から筆者も参加している「SJS, TEN, HSの診断基準および治療指針の研究」の厚生科学研究班(橋本公二班長)のもとで, これら重症薬疹の診断基準の検討が進められ, 2002年の2月に開催された日皮東京支部総会のシンポジウム「薬疹」において, SJS, TEN, HS, AGEPの診断基準(案)が発表されているので, それを紹介する。

まず, SJSとTENは, 重症薬疹の代表的な病型であり, その典型例の識別は容易だが, 日常診療の場ではしばしば両者の異同・重複・移行が問題となる。SJSは, 皮膚粘膜移行部を中心に粘膜疹が必発する表皮や粘膜上皮の壊死性障害を特徴とした重症型の表皮型EMで, 一方, TENは, 粘膜疹を伴う広範な皮膚の紅斑・水疱・剥脱・びらんをきたす表皮の壊死性障害を特徴とした最重症型の表皮型EMである。Roujeauらは, 両者の異同に関して, 水疱・表皮剥離・壊死などの表皮障害性発疹の体表面積に占める比率から, 10%未満の場合をSJS, 10-30%の場合をSJSとTENの重複(SJS/TEN overlap), 30%以上の場合をTENと分類している。しかしながら, 同研究班ではTENにおける表皮障害性発疹の比率が10%以上であることを重視して, 表VI-6と表VI-7のようなSJSとTENの診断基準(案)が提案されている。さらに, TENのサブタイプ分類として, 発症期の症状に基づいて, SJS進展型, びまん性紅斑進展型, 多発性固定疹進展型, その他の4型分類がすでに知られているが, 表VI-8のような3型分類を提案している。この分類では, びまん性紅斑進展型は表皮障害性発疹の比率が10%以上としているのだから, 整合性をはかるためにも, 10%以上の重複型を30%以上のSJS進展型と区別する必要がなく, どちらもSJS進展型としている。

次のHSは, 抗痙攣剤のカルバマゼピン, フェニトイン, フェノバルビタール, ゴニサミド, 持続性サルファ薬のサラゾスルファピリジン, ハンセン病治療薬のジアフェニルスルホン, 抗痛風薬のアロプリノール, 抗不整脈のメキシレチン等の特定の薬剤が原因となり, 高熱, リンパ節腫脹, 肝臓腎臓障害, 単核球症(しばしば異型リンパ球の出現や好酸球増多を伴う)などの全身症状とhuman herpes virus 6型(HHV-6)の再活性化を伴うことで注目されている。この皮膚病変はSJS/TENのような表皮の壊死性変化を特徴としないが, 末梢血液でも皮膚組織でもSJS/TEN

表 VI-6 スチーブンス・ジョンソン症候群(SJS)の診断基準(案)

概念：発熱を伴う口唇，眼結膜，外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑でしばしば水疱・表皮剥離を認める．原因の多くは薬剤である．

主要所見(必須)：1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変がみられる．2. びらんもしくは水疱は，体表面積の10%未満である．3. 発熱．

副所見：4. 皮疹は非典型的なターゲット状多形紅斑．5. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める．

ただし，TENへの移行があり得るため初期に評価を行った場合は極期に再評価を行う．

主要所見3項目すべてを満たすものをSJSと診断する．

表 VI-7 TEN(中毒性表皮壊死症)の診断基準(案)

概念：広範囲な紅斑と全身の10%以上の表皮の壊死性障害による水疱，表皮剥離・びらんを認め，高熱と粘膜疹を伴う．原因の大部分は薬剤である．

主要所見(必須)：1. 体表面積の10%を超える水疱，表皮剥離・びらん．2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できる．3. 発熱．

副所見：4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である．5. 粘膜疹を伴う．6. 病理組織学的に，顕著な表皮の壊死を認める．

主要所見3項目すべてを満たすものをTENと診断する．

表 VI-8 TENの発症期の症状によるサブタイプ分類(訂正版)

分類	粘膜疹	皮疹(壊死性病変の体表面積に占める割合)
I型：SJS進展型 (TEN with spot)	口唇・眼結膜等の粘膜皮膚移行部における粘膜上皮の壊死性障害が必発	SJSで始まり，水疱・表皮剥離を伴う標的型・非標的型の多形滲出性紅斑・紫斑が全身に多発融合する(10%以上，ただし，30%未満の場合は，SJS-TEN overlapとして，さらに小分類しておく)
II型：びまん性紅斑進展型 (TEN without spot)*	口唇・眼結膜等の壊死性粘膜障害を高頻度に伴う	全身性のびまん性紅斑で始まり急速に水疱と表皮剥離が進行する(10%以上)
III型：特殊型	口唇・眼結膜等の壊死性粘膜障害を高頻度に伴う	I型とII型のいずれにも該当しないで，固定疹型，膿疱型(AGEPを含む)，ジベル型，紫斑型，紅斑丘疹型・多形滲出性紅斑型・紅皮症型の紅斑群(DIHSを含む)等の各種中毒疹で始まり，慢性・亜急性・急性の経過をたどって，水疱化と表皮剥離が進行する(10%以上)

なお，SJSから進展したTENには多形滲出性紅斑が散在性にみられるため，TEN with spotsと言われ，それと対比してびまん性紅斑から進展した電撃型はTEN without spotsと言われる．

*別称電撃型

と同様にCTHRの担い手とされるCD8陽性T細胞が優位であり，HSのみでは誤解を与えやすいため，薬剤誘導性であることを明確にする視点から同研究班ではdrug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS；薬剤性過敏症症候群)と命名され，表VI-9のようなDIHSの診断基準(案)が提案されている．膿疱型の特殊型であるAGEPについても，同研究班で表VI-10のような診断基準(案)が提案されてい

表VI-9 drug-induced hypersensitivity syndrome
(DIHS；薬剤性過敏症症候群)の診断基準(案)

概念：高熱と臓器障害を伴う薬疹で，薬剤中止後も遷延化する．多くの場合，発症後2-3週間後にHHV-6の再活性化を生じる．

主要所見：1. 限られた薬剤の投与後に遅発性に生じ，急速に拡大する紅斑．多くの場合紅皮症に移行する．2. 発熱．3. リンパ節腫脹．4. 血液学的異常；a. 白血球増多(1.1万以上)，b. 異型リンパ球の出現(5%以上)，c. 好酸球増多(1,500/mm³以上)．5. 肝機能障害(ALT：100IU/mL以上)．6. HHV-6の再活性化．

副所見：7. 発症後2-4週間の臨床症状の再燃

主要所見のすべてを満たすものを完全型とする．1, 2を満たし，3, 4, 5, 6のうち3項目を満たすものを不全型とする．ただし，4についてはa, b, cのうち一つを認めればよい．

表VI-10 acute generalized exanthematous pustulosis
(AGEP；急性汎発性発疹性膿疱症)の診断基準(案)

概念：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嚢性小膿疱．3. 末梢血の好中球増多(7,000/mm³以上)．4. 発熱．

副所見：5. 病理組織学的に角層下あるいは表皮内膿疱．6. 除外疾患 TEN, 膿疱性乾癬, 敗血疹, 汗疹, 角層下膿疱症．

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以下が多い．3. 多くは粘膜疹を認めない．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, 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)が存在していることが多い．

以上, 主要所見4項目すべて満たすものをAGEPとする．

る．原因薬剤はこれを報告したRoujeauらによれば抗生物質が大部分(81.8%)で，DIHSと重複する薬剤はあまりない．しかしながら，HHV-6の再活性化を伴い定型的な臨床経過を示すDIHSにおいても，AGEPに合致するような浮腫性紅斑上に非毛嚢性の膿疱が多発する症例およびHHV-6の再活性化がない代わりに同じヘルペス属のサイトメガロウイルス(CMV)の再活性化がHSやAGEPで見られる症例が報告されている．さらに，最近，HHV-6再活性化が認められたSJS/TENの症例やHHV-6の髄膜炎を併発したHSが報告され，personal communicationであるが，CMV腸炎を併発したHSとしてのDDS症候群の症例やステロイド薬の全身投与なしに高用量のγ-グロブリンの投与で軽快した症例があるとの情報を得ている．したがって，DIHSは，AGEPやSJS/TENを含めて，薬物アレルギーとHHV-6やCMVの再活性化によるウイルス性中毒疹とのoverlap，原因薬剤の中止だけで軽快しない難治性薬疹の発症機序に新たな視点を与えるものとして今日注目されている．

コラム2

薬疹とウイルス感染、とくに伝染性単核球症のアンピシリン疹と drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) について

薬疹とウイルス感染の中毒疹はよく似るため鑑別診断上問題になり、またウイルス感染が関係する薬疹として次の例が知られる。1) アンピシリン疹とEBV感染による伝染性単核球症、同様にアンピシリン疹とCMV感染との併発も多い。2) drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) には human herpes virus-6 (HHV-6) の再活性化が高率に併発する。3) とくに、ウイルス感染に併発したSJSやSJS進展TENがみられる。4) その他にも、AIDS, IBL, IBL-like T cell lymphoma, leukemiaに好発する薬疹等がある。これらの薬疹発症におけるウイルス感染の役割は、まだ何もわかっていない。そこで、激しい発疹症型薬疹と高熱・肝障害などの全身症状を伴うウイルス感染が必発の伝染性単核球症や、DIHSにおける薬剤アレルギーの発症機序とその対策としての治療について、最近の知見をもとに私見を述べる。

まず、伝染性単核球症では、エプスタイン・バーウイルス (EBV) の初感染に伴い対応するT細胞クローンのバーストが起こり、その結果もたらされる高サイトカイン血症のもとで発熱を伴う中毒疹が生じるとともに、多くは投薬中の抗生物質、とくに、アンピシリンに対するT細胞性の薬剤アレルギーが誘導されてウイルス性中毒疹に発疹症型薬疹が重なると考えられる。EBV感染だけでなく同じヘルペス群のCMV感染の場合も、同じような薬疹が併発しやすいことが知られているが、ウイルス感染と薬剤アレルギーの関係はまだ明らかでない。筆者は、薬剤側の要因として頻度が高いアンピシリンの場合、次のような非特異的リンパ球増殖誘導活性があることから、全身投与に伴う薬剤トレランスの誘導阻害に働き、EBVやCMVウイルス感染にアンピシリン疹が高頻度に併発すると推定している。

1) アンピシリンは薬剤感作モルモットの全血培養において非交差反応性の非特異的リンパ球増殖誘導活性があろう。2) このアンピシリンの非特異的リンパ球増殖反応は、他の薬剤特異的リンパ球増殖反応によく相関する ($r = 0.74$, $n = 41$, $p < 0.001$)。3) 薬剤の全身投与により、薬剤特異的と交差反応性のリンパ球増殖反応は抑制されるが、アンピシリンの非特異的リンパ球増殖反応は抑制されない。4) このアンピシリンの非特異的リンパ球増殖誘導活性は無感作モルモットの全血培養でもしばしばみられるが、リンパ節細胞培養ではみられない。このほかにも、宿主側の要因、さらに二つの免疫アレルギー反応の間に起こり得る molecular mimicry による交差反応等が考えられるが、まだ結論は出ていない。

次に、DIHSでは乳幼児期に大半が罹患している突発性発疹症の原因ウイルスHHV-6の再活性化が高頻度に見られるが、HHV-6 IgG抗体価の上昇、末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6 DNAの増加、または血清(血漿)中のHHV-6 DNAの検出等から、少なくとも血液におけるHHV-6の再活性化は症状出現後14日~21日頃と推定されるため、薬疹発症の先行説がある。この仮説では、なんらかの理由で抗痙攣剤のようなある特定の薬剤に対して対応するT細胞クローンのバーストが起こり、その結果薬疹の発症とともに生じる高サイトカイン血症や薬剤の作用とさらに免疫低下といった宿主側の要因が働き、これまでに潜伏していた

HHV-6の再活性化が生じ、急増したHHV-6の複製とそれが発現した細胞に対する強力なT細胞性の免疫応答が誘導されて先の薬疹にウイルス性中毒疹が重なり病状が遷延化するとされている。しかしながら、ある特定の薬剤に対してT細胞ローンのバーストが起こるほどの強い薬剤感作とそれに伴う激しいアレルギー性の薬疹がウイルスや細菌の感染のような強い自然免疫の賦活なしに誘導されるものだろうか。実際、自然免疫の賦活なしに薬剤が体内侵入するような場合、薬剤アレルギーとそれに伴う薬疹はほとんど生じない。したがって、DIHSの発症に際しては、DIHSを起こしやすい薬剤の特異な免疫薬理作用に関係してHHV-6の再活性化とそれに対する強力な細胞毒性Tリンパ球(CTL)反応がまず生じ、それが薬物アレルギーとそれに伴う薬疹を引き起こしたとする方がむしろ合理的である。こうしたウイルスの再活性化ないしそれに伴う免疫応答と薬物アレルギーとの間の相呼応した相互作用を繋ぐ機序としては、先に述べた伝染性単核球症の場合と同様に、宿主側の要因や二つの免疫アレルギー反応の間に起こり得るmolecular mimicryによる交差反応等が推定されている。HHV-6 IgG抗体価の上昇が遅れてみられることは、偶然合併した自己抗体の一時的低下ないし陰性化から、おそらく強力なHHV-6に対するCTL反応の誘導により抗体産生が抑制されるためと説明できる。したがって、HHV-6の再活性化先行説の最大の難点は、症状出現初期に少なくとも血液レベルではその確証が得られていないことである。この仮説を明らかにするためには、このDIHSにおいてどの時点でとくにどの臓器でウイルスの再活性化が起きたのか、DNAのレベルでその増殖を検索することが重要である。

参 考 書

- 1) 中川武正, 高藤 繁, 池澤善郎: 薬物アレルギーとその対処法, MEDSI, 2001
- 2) 新村真人(編): 皮膚疾患最新の治療2003-2004, 南江堂, 2003
- 3) 本田光芳(監修): 薬疹と接触皮膚炎, じほう, 1998

3

イレッサ®・グリベック®による薬疹

山野朋子/相原道子/池澤善郎

What's
new?

分子標的治療薬であるゲフィチニブ(商品名：イレッサ®)やメシル酸イマチニブ(商品名：グリベック®)による皮膚障害(薬疹)が、その使用頻度の増加に伴い注目されている。これら分子標的治療薬による薬疹は、発症頻度が高く、それぞれの薬剤に特異な作用点を反映して多様な薬疹を起こしやすく、その高率な発症と多様性は、ほかの悪性腫瘍治療薬にはみられない特徴がある。実際、ゲフィチニブによる薬疹は、アストラゼネカ社による第II相国際共同臨床試験における副作用発現頻度調査によると、全投与例中の62.7%と高率に発症し、わが国でも海外と同様に毛嚢炎様・痤瘡様発疹、脂漏性皮膚炎、爪囲炎、乾燥性皮膚炎、かゆみなど、多様な症状が報告されている。メシル酸イマチニブによる薬疹も、ノバルティスファーマ社インタビューフォームによると、ゲフィチニブよりも頻度は低いが37.8%と高率に発症し、発疹型も、中毒性表皮壊死症(TEN)、紅斑、紫斑・多形紅斑型、扁平苔癬型、光線過敏症、急性汎発性発疹性膿疱症、ジベルバラ色粧糠疹、色素沈着、色素脱失¹⁾、浮腫と、多様な薬疹が生じることが特徴的である。

Essence

ゲフィチニブは、上皮成長因子受容体(EGFR)の選択的なチロシンキナーゼ阻害薬であり、細胞内ドメインのATP結合部位に対して競合的に結合して自己リン酸化を抑制し、EGFR下流のシグナル伝達を抑えることで、癌細胞の増殖、血管新生、浸潤、転移を阻害する。この標的分子のEGFRが非小細胞肺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌などに発現していることから、わが国では再発非小細胞肺癌の治療薬として用いられている。EGFRは、また表皮基底細胞、毛包の外毛根鞘幹細胞、脂腺細胞、立毛筋の平滑筋細胞、エクリン汗腺の真皮汗管²⁾、真皮血管にも発現しているため、それらの増殖分化障害を誘導し、次のような皮膚症状を引き起こすと考えられる。すなわち、毛嚢炎症状や痤瘡様発疹は毛包脂腺系の障害により、皮膚乾燥症状は角質の水分保持能の低下や脂腺およびエクリン汗腺の障害により誘発され、爪囲炎や爪囲肉芽腫(図1)の形成は外傷後の正常な修復が障害されて発症する³⁾。皮膚生検の病理組織像では、表皮の角質層は菲薄化し、痤瘡様発疹では毛包の著明な角栓と拡張した漏斗部や毛包周囲の細胞浸潤が⁴⁾、爪囲炎では真皮毛細血管の増成やびまん性炎症細胞浸潤⁵⁾が観察される。乾燥性皮膚炎や脂漏性皮膚炎も、標的分子が高率に発現している表皮や皮膚付属器に対する本薬剤のこうした作用に起因すると思われる。まれであるが、TENも報告されている。

これに対してメシル酸イマチニブは、ATP結合部位に強い親和性で結合することでマトリックスのリン酸化を阻害することにより、慢性骨髄性白血病において9番染色体と22番染色体が相互変換してできたフィラデルフィア染色体が産生する異常蛋白質BCR/ABLのチロシンキナーゼ活性を抑え、その活性化を介した癌化シグナルの伝達を阻害する。そのため、わが国ではBCR/ABL依存性に増殖する慢性骨髄性白血病やc-KITチロシンキナーゼ陽性消化管間質腫瘍に適応が認められている。また、血小板由来増殖因子受容体のチロシンキナーゼも阻害することから、血管平滑筋増殖障害をきたし浮腫や紫斑が生じるとされるが、高率に浮腫を生じるのもそのためと考えられる。また、

表皮の基底細胞やメラノサイトに発現している幹細胞刺激因子受容体の c-KIT チロシンキナーゼを阻害することから、基底細胞やメラノサイトを障害し、graft-versus-host reaction (GVHR) 型薬疹や色素異常が生じると考えられる。われわれが経験した斑状丘疹状紅斑(図2)は組織学的に基底細胞層の液状変性と真皮上層の炎症細胞浸潤が認められ、GVHR 型薬疹に属すると考えられた³⁾。光線過敏症症状の発症機序は不明であるが、われわれが経験した発疹は露光部の日焼け様の紅斑(図3)であることから、中毒性の機序が推察される³⁾。これら2薬剤の皮膚障害はいずれも薬理作用による中毒性の障害が主体であるが、全身の紅斑が生じ皮膚試験が陽性の症例が報告されており、一部には遅延型薬剤アレルギーの関与が示唆されている。

これらの薬剤による皮膚障害発生時の対応については、いまだ統一されたものはない。ゲフィチニブによる皮膚障害は比較的軽症のものが多く、投与継続で消退するものが多い。ただし、重症薬疹の報告もあるので、継続する場合には注意が必要である。一方、メシル酸イマチニブによるものは、比較的広範に分布する皮疹が多く、薬剤中止を余儀なくされる場合が多く、通常投与中止後の再投与で皮疹が再現される。Sanchez-Gonzalez ら¹⁾は、メシル酸イマチニブによる重症多形紅斑型薬疹に対し、一旦薬剤を中止したあと、プレドニゾロンを投与しながら再開して症状を抑制した症例を報告している。ゲフィチニブとメシル酸イマチニブは、いずれも生命にかかわる重篤な疾患に対する治療薬であるため、今後の課題として皮疹の再発を軽微に抑えつつ再投与を可能とする投与方法を検討する必要があると思われる。



図1 ゲフィチニブによる特徴的な爪囲炎・爪囲肉芽腫

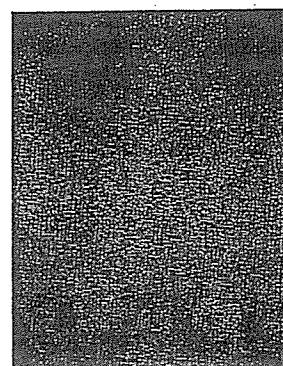


図2 メシル酸イマチニブによる特徴的な中毒性の斑状丘疹状紅斑

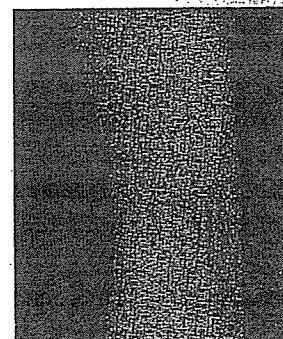


図3 露光部に生じたメシル酸イマチニブによる特徴的な光線過敏症

Essence

Why important?

イレッサ®・タリペン®による薬疹が、今日何故に重要であるかの理由は次の通りである。第1に、薬疹の発症頻度が非常に高いため、これら薬剤が投与される抗癌患者では、その発症に留意する必要がある。第2に、これら分子標的治療薬の薬疹は前述したようにさおめて多様であり、その多くは薬理作用による中毒性の障害が主体と考えられ、その薬理作用がさおめて明確であるため、多様な皮膚障害の発症機序を検討するうえで重要である。第3に、一部には遅延型薬剤アレルギーの関与が示唆されているが、そこで特異な薬理作用が果たす役割は何か、その解明が期待される。第4に、生命にかかわる重篤な疾患に対する治療薬であるため、薬疹の再発を軽微に抑えつつ再投与を可能とする投与方法の開発が望まれる。

References :

- 1) Sanchez-Gonzalez B, Pascual-Ramirez JC, Fernandez-Abellan P et al: *Blood* 101: 2446, 2003
- 2) Nanney LB, Magid M, Stoscheck CM, King LE Jr: *J Invest Dermatol* 83: 385-393, 1984
- 3) 山野朋子, 山川有子, 相原道子, 池澤善郎: 臨床皮膚科(投稿中)
- 4) Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T et al: *Br J Dermatol* 144: 1169-1176, 2001
- 5) Nakano J, Nakamura M: *J Dermatol* 30: 261-262, 2003

4

原因薬をどうやってみつけ、どの順番にやめる?

相原道子

What's new?

薬疹の原因薬の検索は、薬剤によるリンパ球刺激試験(DLST)や皮膚テスト、再投与による誘発試験などが行われているが、これらはいずれも発症早期において原因薬剤の判断材料にはなり得ない。初診時には薬剤の投与歴と臨床像、患者の年齢や基礎疾患、さらには投薬中の薬剤のなかで重症薬疹を生じる頻度が高いものなどを考慮して、まず中止すべき薬剤を決定することが必要とされる。本稿では最近の報告をもとに、初診時に重症薬疹である中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis; TEN), Stevens-Johnson 症候群(SJS), 薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS), 急性汎発性膿疱性発疹症(acute generalized exanthematous pustulosis; AGEP)が疑われる際に、その原因薬をどうやって推察し、まずどの薬剤を中止するのかを示す(図1)。

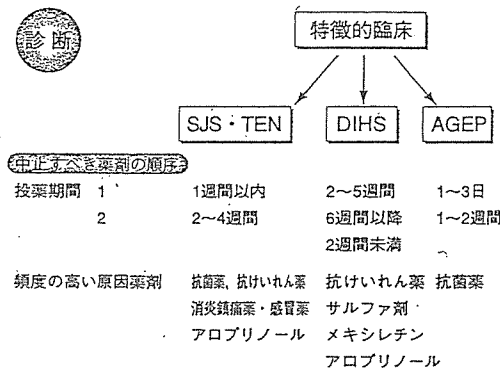


図1 重症薬疹における中止薬剤の選択手順

Essence

発熱と紅斑を認め重症薬疹が疑われる初診患者において、病像完成前の発症早期であっても可能な限りどのタイプの薬疹か推察する。表1に初診時における臨床所見の各タイプ別の特徴を示す。そのほかの所見として、薬疹患者、とくにDIHSでは免疫グロブリンの著明な低下がみられることがある^{1,2)}。また、発症早期でも緊急皮膚生検の凍結標本でHE染色により表皮細胞の多数のアポトーシスや表皮下水疱が認められれば、その後のTENやSJSへの進展が強く疑われる。次に、診断されたタイプの薬疹の原因として経過から最も疑われる薬剤、そしてそのタイプの原因薬剤として報告の多いものを中止する^{1,3,4)}。発症までの投薬期間はSJSとTENでは1週間以内(大部分が3週間未満)、DIHSでは4週間(大部分が2~5週間)、AGEPでは1~3日(ときに1~2週間)が最も多いとされる(図2 a, b)。原因薬としては、TENでは抗菌薬、消炎鎮痛薬・感冒薬、抗けいれん薬が全体の約4分の3を占め、これらの薬剤は成人例では約5分の3を占める。それ以外の薬剤としては、アロプリノールによるものの報告が多い。これに対し、DIHSでは抗けいれん薬が原因薬の約3分の2を占め、その他はサルファ剤、メキシレチン、アロプリノールなどごく限られた薬剤が原因となるが、近年シアナミドや結核治療薬など新

表1 高熱と紅斑で受診した際に重症薬疹を疑う特徴的臨床所見

SJS*	浮腫性紅斑(非定型ターゲット病変を伴う)や中心水疱を伴う紅斑 粘膜疹: 眼結膜の炎症, 口唇びらん・血痂, 口腔咽頭痛, 排尿排便時痛
TEN*	水疱・表皮剥離を伴う紅斑の多発(SJS進展型), ニコルスキー現象・灼熱感や圧痛を伴うびまん性紅斑(びまん性紅斑進展型), 粘膜疹はみられることが多いが初診時に必発ではない
DIHS	播種状紅斑丘疹およびそれらの癒合による紅皮症, リンパ節腫大, 顔面腫脹, 眼囲蒼白, 口囲膿疱, 全身の浮腫, 時に四肢の膿疱 白血球増多(好酸球増多, 異型リンパ球増多), 肝機能障害
AGEP	全身のびまん性紅斑と膿疱の多発, 白血球増多, CRP高値

*: 肝機能障害などの臓器障害を伴うことが多いが, 初期ではみられないこともある.

Essence

しい原因薬剤が報告されている⁵⁾. AGEPはその多くが抗菌薬, とくにペニシリン系やマクロライド系によるものである. 薬疹の既往がある場合には, その原因薬の類似薬を中止することはいうまでもない. 重症薬疹では原因薬の中止後も進行することが多いため, どの時点でさらにほかの投与中の薬剤を中止するか判断が難しいが, 病勢が強い場合やステロイドなどの治療による軽快後すぐに再燃する場合には, これまでの報告から原因として可能性が低いと考えられる薬剤も中止する.

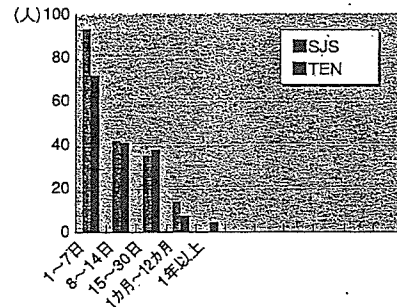


図2 a SJS, TEN の発症までの日数

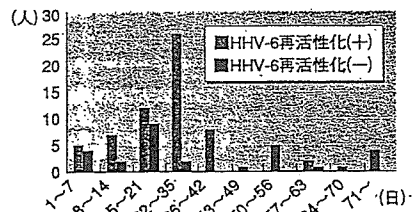


図2 b DIHS の発症までの日数 (文献1より引用改変)

Why important?

薬疹が疑われた場合には, 投与中のすべての薬剤を即座に中止することが理想である. しかし実際には抗がん剤, 循環器疾患治療薬, 多剤耐性菌用の抗菌薬, 結核治療薬など, すぐには中止または他剤への変更が難しい薬剤が投与されていることが少なくない. その際皮膚科医は, 他科の医師からどの薬剤をまず中止すべきなのか判断を求められる. 初診時に薬疹の原因である可能性の高い薬剤や重症化する頻度が高いものを示し, それによって原因薬の中止の遅れによる重症化を阻止することは, 薬疹の治療の第一歩である.

References:

- 1) 中村和子, 相原道子, 三谷直子ほか: 日皮会誌 115: 1779-1790, 2005
- 2) Kano Y, Inaoka M, Shiohara T: Arch Dermatol 140: 183-188, 2004.
- 3) 相原道子, 池澤善郎: 日皮会誌 109: 1581-1590, 1999
- 4) 相原道子, 相原雄幸, 池澤善郎: 日皮会誌 115: 135-143, 2005
- 5) 三谷直子, 相原道子, 伊藤典彦, 池澤善郎: 日皮会誌 115: 1163-1173, 2005

1. 薬疹治療のストラテジー

相原道子¹⁾ [横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科]

▶ I. 最初にすべきことは何か?

薬疹が疑われる患者が受診した際にまずすべきことは、臨床型およびその重症度の把握と、原因と思われる薬剤の中止である。

1. 重症度の把握

高熱を伴い、皮疹発症後の進展が速く、皮疹の分布が広範で、水疱・びらんや粘膜疹、肝機能障害などの臓器障害を認める場合はいうまでもなく重症である。なお、Stevens-Johnson症候群(SJS)では皮疹としてはわずかな浮腫性紅斑を認めるのみであっても、結膜や口唇などの粘膜疹が重篤化して視力障害などの後遺症を残す症例があるので、皮疹のみで重症度を判断しては治療方針を誤る恐れがある。急激に発症した紅皮症では紅皮症型薬疹なのか、ヒトヘルペスウイルス-6(human herpes virus-6: HHV-6)の再活性化と臓器障害を伴う薬剤性過敏症症候群 drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)なのか、または電撃型とも呼ばれるびまん性紅斑進展型中毒性表皮壊死症 toxic epidermal necrolysis(TEN)の初期なのか、その判断が治療方針に影響する。それぞれの臨床的特徴は別項にゆずるが、臨床的にそれらの鑑別が困難な場合には緊急皮膚生検を施行し、凍結標本を作成して病理組織学的に診断する。

2. まず中止すべき被疑薬の選択

薬疹が疑われる場合には、すべての薬剤を即座

に中止することが理想であるが、実際には抗痙攣薬や循環器疾患治療薬、結核治療薬などすぐには中止できない薬剤や他剤に変更するのがむずかしい薬剤も少なくない。その際、投薬歴から最も疑われる薬剤、そして診断された臨床型の原因薬剤として報告の多いものを最初に中止する¹⁻³⁾。薬疹の既往がある場合にはその類似薬も中止する。

通常、アレルギー性の薬疹では感作がすでに成立している場合、即時型で投与後15分から1時間以内、遅延型で数時間から2日以内に発症し、初めて感作が成立した場合には初回投与から5~14日後に発症することが多い。重症薬疹では、発症までの投薬期間はSJSとTENでは1週間以内(大部分が2週間未満)、DIHSでは4週間(大部分が2~5週間)⁴⁾、急性汎発性発疹性膿疱症 acute generalized exanthematous pustulosis(AGEP)では1~3日(ときに1~2週間)が最も多いとされる。

また、全身の紅斑や粘膜疹を認める場合には、受診した時点で発熱や臓器障害などを伴わず中等症と思われても、重症薬疹をきたしやすい薬剤は可能な限り中止または他剤に変更する。抗菌薬、消炎鎮痛薬・感冒薬、抗痙攣薬はTEN・SJSの原因薬剤の多くを占め、抗痙攣薬はDIHSの原因薬剤の約2/3を占める^{1,4)}。その他DIHSの原因薬剤としては、サルファ剤、メキシレチン、アロプリノールなどごく限られた薬剤があげられているが、近年シアナミドや結核治療薬などによるDIHSが報告されている⁵⁾。AGEPはその多くが抗菌薬、特にペニシリン系とマクロライド系によ

るものである⁶⁾。

3. 必ずしも中止しなくてよい被疑薬は？

非アレルギー性の薬疹のなかには薬疹が発症しても、薬剤の継続中に皮疹が消退することがある。近年分子標的治療薬であるゲフィチニブ(上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤)やメシル酸イマチニブ(BCR/ARL チロシンキナーゼ阻害剤)による高率な皮膚障害(別項参照)の発現が報告されているが、これらの障害は投与継続または減量で2週間以内に消退することが少なくない⁷⁾。抗ウイルス薬であるリバビリン(レベトール[®])はC型肝炎の治療にインターフェロンと併用されているが、併用による発疹の発症率が20%以上であるとされる⁸⁾。紅斑丘疹、点状紫斑、浮腫性紅斑、扁平苔癬、サルコイドーシス、乾癬などがみられるが、いずれも投与継続中に自然消退することが多い。しかし、まれではあるもののこれらの薬剤によるSJSやTENなどの重症薬疹の報告もみられることから、紅斑が著しい症例ではまず投与を中止し、必要に応じて皮疹消退後少量から再投与することが安全上望ましいと思われる。

II. 被疑薬を中止してもすぐには軽快しない場合の原因は何か？

表1にその考えられる原因を示す。

1. 薬剤の体内残留

体内からの排出が遅い薬剤による薬疹や肝腎機能障害により代謝が遅延している場合には薬剤中止後も数日間皮疹の遷延や増悪をみる。非イオン性造影剤の薬疹で初めて感作が成立した場合は、造影後1週間以上が経過してから体内の残留する造影剤に反応して全身の紅斑が誘発されることがある⁹⁾。この際には発症数日前から薬剤が投与されていないにもかかわらず、発症後数日間は皮疹の増悪をみる。これらの場合には、輸液などにより薬剤の排出を促進し、薬疹の進行に合わせて後述する治療を行う。

また、併用薬が薬物相互作用により原因薬の代謝を遅延させる場合も症状の遷延化をみる。

[表1] 被疑薬を中止してもすぐには皮疹が軽快しない原因

1. 薬剤の体内残留
代謝・排出の遅い薬剤
肝腎機能障害による代謝・排出の遅延
併用薬による代謝阻害
2. 原因薬剤の投与が継続
頓服薬による薬疹
多剤感作
薬疹発症頻度の低い薬剤や頓服薬による薬疹
3. 薬剤以外の原因や悪化要因が存在
感染症(EBウイルス, HHV-6, 単純ヘルペス, マイコプラズマなど)
健康食品やサプリメントなどによる中毒疹
悪性腫瘍の治療
4. 薬疹の進行
重症薬疹(TEN, SJS, DIHS)への進展

TEN：中毒性表皮壊死症, SJS：Stevens-Johnson 症候群,
DIHS：薬剤性過敏症候群, HHV-6：ヒトヘルペスウイルス-6

チトクロームP450のうち薬物代謝に関与するCYP1からCYP4に属する分子種は緩やかな基質特異性をもつことから併用された薬剤が同一分子種で代謝され、薬剤の組み合わせによっては一方の薬剤の代謝が強く阻害されて血中濃度の高値が持続することとなる¹⁰⁾。排泄阻害では、プロベネシドがペニシリン系やセフェム系抗菌薬の尿管分泌阻害によりこれらの薬剤の血中濃度の上昇をきたすことが知られている。

2. 原因薬剤の投与が継続されている場合

中止した薬剤以外に皮疹の原因となっている薬剤が存在する可能性を考え、被疑薬の見直しを行う。消炎鎮痛薬や睡眠薬などの頓服薬の見落としや薬疹発症頻度の低い薬剤による薬疹、複数の薬剤に対して感作が成立している場合(薬疹発症後に投与開始された薬剤に対する感作の成立も含む)、被疑薬と新たに投与された薬剤間の交叉反応などがあげられる。白血球減少や肝障害などの臓器障害の原因と皮疹の原因が異なることもあるため、皮疹軽快後にそれらの障害が持続するときには、それらの臓器障害をきたしやすい薬剤を可能な限り中止する。

3. 薬剤以外の原因が存在する場合

薬疹とウイルスの関係はEBウイルス感染症に伴うABPC疹やDIHSにおけるHHV-6感染症

がよく知られている。DIHSで症状が遷延化する際にはサイトメガロウイルスの再活性化の合併も検索する。

薬剤の関与しない多形紅斑型中毒疹やSJSでは、単純ヘルペスウイルス感染やマイコプラズマ感染が原因となることがあり、特にマイコプラズマは小児のSJSの原因の一つとして重要である²⁾。発症早期からこれらの感染症が疑われる場合には特異的抗体価測定やPCRによるウイルスDNAの定量を行う。また、市販のサプリメントや健康食品、ダイエット製品など薬剤以外に摂取しているものがないか確認し、中毒疹の原因になりうるものはすべて中止する。

悪性腫瘍の放射線治療中の患者では全身に紅斑がみられることがあり、薬疹と鑑別が困難なことがある。重篤な症状でなければステロイドの外用で経過をみる。

Memo

慢性蕁麻疹患者に生じた消炎鎮痛解熱薬による急性の蕁麻疹型薬疹では、アスピリン不耐症(NSAIDs不耐症)の存在を疑う。食品添加物などのアスピリン類似物が慢性蕁麻疹の原因となっていることがあり、その際には薬剤中止により急性蕁麻疹の症状は軽快するものの慢性蕁麻疹が持続する。

4. 薬疹の進行

重症薬疹であるTEN、SJS、DIHSでは、原因薬剤を中止しても活性化されたT細胞による組織障害が持続し、皮疹や臓器障害などの症状がさらに進行することが多い。

III. 治療の実際

1. 即時型アレルギー性薬疹の治療

中等症までの蕁麻疹で、以下の症状を伴わない症例では抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬の投与を行う。重症の蕁麻疹や血管浮腫、さらに咽喉頭浮腫による咽喉閉塞感や嘔声、腹痛などを伴う症例では、入院のうえ、抗ヒスタミン薬や抗アレ

ギー薬に加えて輸液とステロイドの全身投与を行う。血圧の低下をきたした症例ではエピネフリンの投与や気道確保などアナフィラキシーショックの治療を行う。

2. 遅延型アレルギー性薬疹の治療

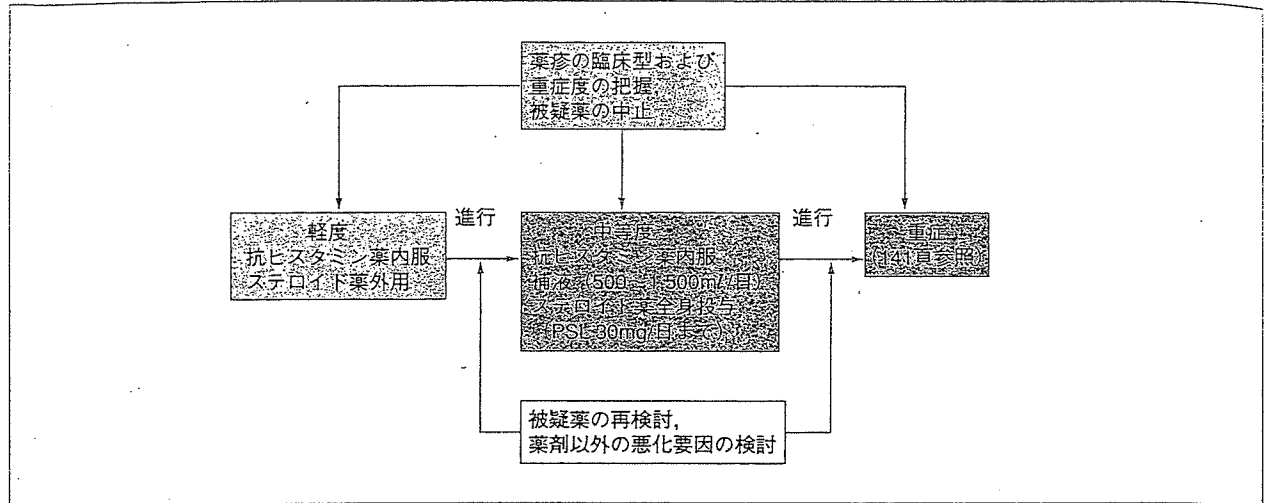
通常薬疹は原因薬剤の中止で消退する。固定疹、光線過敏症型、多形紅斑型、湿疹型、扁平苔癬型、乾癬型などではII~III群のステロイドの外用を行う。広範囲の播種状紅斑丘疹型や多形紅斑型では薬剤の排出を促進する目的で輸液を行い(500~1,500 ml/日)、特に紅斑が著しい症例や発熱や肝機能障害などを伴う症例ではステロイド薬の低用量ないし中用量(プレドニゾン0.4~0.8 mg/kg/日または相当量のベタメタゾンやデキサメタゾン)を全身投与する(図1)。消退傾向がみられれば、2~3日おきに減量する。痒痒を伴う場合は抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬を併用する。受診時にTEN、SJS、DIHSなど重症薬疹の診断が即座につかない場合でも、表2に示す所見が二つ以上みられたら重症薬疹への進展を考慮して治療する(重症薬疹については141頁参照)。

3. アスピリン不耐症による蕁麻疹の治療

アスピリンやNSAIDs服用後に全身の急性蕁麻疹を生じたときには、抗ヒスタミン薬だけでは症状が抑制できないことが多く、ベタメタゾンなどのステロイド薬の全身投与を行う。

Memo

同症の患者はしばしばコハク酸エステルに過敏症を示すことから、その治療にコハク酸ヒドロコルチゾン(ソル・コーテフ[®])、コハク酸プレドニゾン(水溶性プレドニン[®])、コハク酸メチルプレドニゾン(ソル・メドロール[®])の使用は避ける。気道浮腫など、即効性のステロイド投与が必要なときにはヒドロコルチゾン(水溶性ハイドロコートン[®])の点滴静注を行う。



【図1】薬疹治療のストラテジー

文献

- 1) 相原道子ほか：本邦における Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 死亡例の臨床的検討—TEN 生存例および Stevens-Johnson syndrome (SJS) 死亡例との比較検討—. 日皮会誌 109 : 1581-1590, 1999
- 2) 相原道子ほか：小児の Stevens-Johnson 症候群—成人例との比較検討. 日皮会誌 115 : 135-143, 2005
- 3) 金田祥子ほか：横浜市大浦舟病院皮膚科における薬疹の統計—1983年-1997年に受診した薬疹患者の統計的観察—. 日皮アレルギー 7 : 115-124, 1999
- 4) 中村和子ほか：本邦における Drug-induced hypersensitivity syndrome 95 症例の臨床的検討. 日皮会誌 115 : 1779-1790, 2005
- 5) Mitani, N et al : Drug-induced hypersensitivity syndrome due to cyanamide associated with multiple reactivation of human herpesviruses. J Med Virol 75 : 430-434, 2005
- 6) Roujeau, J-C et al : Acute generalized exanthematous pustulosis : Analysis of 63 cases. Arch Dermatol 127 : 1333-1338, 1991
- 7) 進 洋子ほか：ゲフィチニブ(イレッサ)による皮膚病変—下関厚生病院における非小細胞肺癌 42 例の検討. 日皮会誌 114 : 2311-2317, 2004

【表2】薬疹の重症化を示唆する所見

1. 既往歴：過去に薬疹で入院した既往
2. 発症からの経過：発症後の急激な進行
3. 皮疹：広範囲に認められる紅斑、紅斑部の灼熱感・圧痛、水疱・びらん形成
緊急生検で表皮細胞のアポトーシスが多発、表皮下水疱形成
4. 粘膜疹：眼結膜の炎症、口唇血痂、口腔粘膜びらん・疼痛、外陰部、肛門のびらん、排尿・排便時疼痛
5. 全身症状：38°C 以上の発熱
6. 検査所見：肝・腎・呼吸器障害、白血球の著しい増多または減少

- 8) Dereure, O et al : Diffuse inflammatory lesion in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C : a series of 20 patients. Br J Dermatol 147 : 1142-1146, 2002
- 9) Ayabe, M et al : Background and the results of skin testing in patients with drug eruptions caused by non-ionic contrast media. J Environ Dermatol 11 : 21-25, 2004
- 10) 石上未知ほか：チトクローム P 450 が関与する HMG-CoA 還元酵素阻害剤の薬物相互作用. Progress in Medicine 18 : 973-980, 1998

II. 解説/A. これだけは知っておくべき薬疹の基礎知識/⑥ 薬疹の治療

2. 重症薬疹への対応

相原道子 [横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科]

▶ I. 重症度による対応の違いは?

多発性固定薬疹から進展した中毒性表皮壊死症 toxic epidermal necrolysis (TEN) や急性汎発性発疹性膿疱症 acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) は、症状が著しく重症薬疹に分類されるものの進行が比較的緩やかで生命予後もよく、薬剤の中止と中用量のステロイド投与で治癒することが多い。これに対し、Stevens-Johnson 症候群 (SJS), SJS から進展した TEN やびまん性紅斑進展型 TEN, 薬剤性過敏症症候群 drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) は、高熱と臓器障害を伴い、薬剤中止後も進行してときに死に至る。これらはしばしば急激な経過をとり、ときに1~2日の対応の遅れが生命予後や後遺症に影響することから、発症早期から強力な治療と速やかな治療の展開が求められる¹⁾。

▶ II. 重症薬疹の治療は発症メカニズムのどこに作用するのか?

図1に重症薬疹の主な治療法の作用点を示す。TEN および SJS では表皮細胞および粘膜上皮のアポトーシスと真皮上層の細胞浸潤および浮腫がみられ、その結果として広範な表皮の壊死と表皮下水疱形成を認める。表皮細胞が障害される機序としては、表皮に浸潤した CD 8⁺T 細胞による直接細胞障害や Fas/Fas リガンド (FasL) 系を介するアポトーシス誘導、T 細胞およびマクロファージなどの浸潤細胞が産生する TNF- α , IFN- γ による障害があげられている²⁾。TEN ではケ

ラチノサイト表面の FasL および血液中の可溶性 FasL の増加が報告されており、それがケラチノサイトの Fas と結合してアポトーシスを促進していると推測される^{2~4)}。これらの機序による組織障害を阻止するためにステロイド大量療法、高用量のヒト免疫グロブリン静注療法 intravenous immunoglobulin (IVIg), プラズマフェレシスといった治療が行われる。

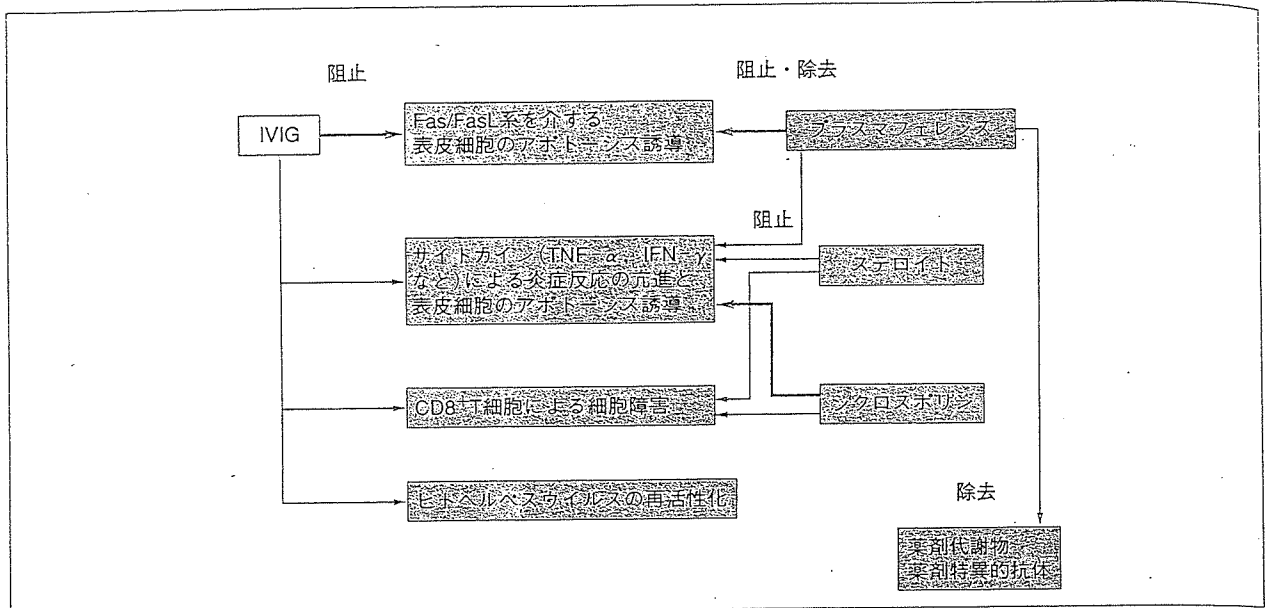
DIHS では薬剤アレルギーにヒトヘルペスウイルス-6 (HHV-6) の再活性化を伴い、表皮への CD 8⁺T 細胞優位な細胞浸潤による組織障害と IFN- γ や IL-6 などのサイトカインの産生亢進がみられる^{5~7)} ことから、これらの細胞の直接作用および産生されたサイトカインによる組織障害を阻止する目的でステロイドが、抗ウイルス抗体の中和作用を期待してヒト γ グロブリンが投与される。

Memo

FasL は TNF ファミリーに属する II 型の膜蛋白質であり、細胞外領域がマトリックスメタロプロテアーゼにより切断され、可溶性 FasL となりホモ 3 量体を形成する。また、病変部で産生された TNF- α , IFN- γ は Fas および FasL の発現を促進する作用を有し、表皮細胞のアポトーシスをさらに促進する。

1. ステロイド療法

リンパ球の機能抑制とサイトカインの産生抑制がその主たる作用機序である。パルス療法では細



【図1】重症薬疹の治療の主な作用機序
 IVIG：ヒト免疫グロブリン静注療法

胞質内のステロイドレセプターの飽和度が高くなり、核内に移行して複数の転写因子の転写活性を抑制する。

2. 高用量 IVIG

多くの自己免疫疾患において高用量 IVIG の有効性が確認されている。その作用機序としては、Fcγ レセプターを介する免疫反応の抑制(マクロファージ, T細胞, B細胞, NK細胞など), 補体の活性化の抑制, T細胞表面分子(TCR, CD4, MHC)に対する抗体によるT細胞の機能調節, IL-1, IL-4, IL-6, TNF-α, IL-10などのサイトカインおよびサイトカインアンタゴニストの産生・放出に対する調整および中和作用, 免疫複合体の可溶化による除去の促進などが報告されている。重症薬疹では主として Fas/FasL 結合を阻止する自然抗体を含有することによりその効果を発揮するとの考えが提唱されている⁴⁾が、実際には上記の多くの作用が複雑に影響しあって効果を発現するものと考えられる。

3. プラズマフェレシス plasmapheresis

プラズマフェレシスとは血液から血漿成分を分離する操作を指し、その方法として現在行われて

いる主なものは、全血漿交換法 plasma exchange (PE) と二重濾過血漿分離法 double filtration plasmapheresis (DFPP) である。可溶性 FasL の除去がその主たる作用機序と推測されており、そのほか薬剤およびその代謝物の除去、薬剤特異的抗体の除去、血液中サイトカインの低下などが作用機序としてあげられている。

Memo

DFPP では分子量が 20 kD 以下のサイトカインは直接除去できないが、TEN では DFPP 後の血中 TNF-α の低下がみられる。これは、TNF-α (分子量 17 kD) が血液中で 3 量体を形成することや免疫能の調整による間接的な産生抑制などによると考えられている。

4. その他の治療法

免疫抑制剤であるシクロスポリンが有効であったとする報告⁶⁾があり、糖尿病を有する症例などステロイドが使用できない場合に選択肢の一つとなりうる。その作用機序はマクロファージ・単球の TNF-α 産生抑制, T細胞の活性化阻害, Fas/FasL mRNA 発現阻害によるケラチノサイトのアポトーシスの阻止⁷⁾などが提唱されてい