

4 cases of type 1 Diabetes mellitus, 3 cases of hypothyroidism in DIHS

Fig. 6 Organ involvement in patients with SJS/TEN and DIHS

組織学的には主として真皮上層の浮腫による表皮下水疱である(17)。しかし、最近表皮細胞に多数のアポトーシスを認め、表皮剥離が拡大してTENに至ったとする報告がみられる(18)。膿疱は顔面、特に口囲や頬部の紅色丘疹や痂皮に混在することが多いが、ときに全身に拡大して急性汎発性発疹性膿疱症 (Acute generalized exanthematous pustulosis; AGEP) となる(19, 20)。TENやSJSでみられるような血痂を伴った壊死性の口唇炎や角膜びらんは見られないが、口腔咽頭粘膜の発赤・びらんや結膜の軽度充血がみられることがある。また、経過中に発熱や肝機能障害など症状の再燃をみることがDIHSの特徴のひとつとされ(8)、半数近くの症例で1ないし3回にわたる再燃がみられている (Fig. 5)。これらの症状の再燃とともにHHV-6DNAが血液中に証明された例(21)や、再燃後に再度HHV-6 IgGの上昇を認めたとする例(22)が報告されていることから、繰り返すHHV-6の再活性化が再燃の原因と推測されている。

4. 合併する臓器障害：肝機能障害はDIHSの大部分の症例でみられるが、TEN, SJSでは60%の症例でみられるに過ぎず、一方、腎機能障害、細気管支炎や間質性肺炎などの呼吸器障害、消化管出血はTENやSJSに多い (Fig. 6)。また、

DIHSに合併したHHV-6脳炎、心筋症、膵炎やそれに伴うI型糖尿病、甲状腺機能低下症などがそれぞれ数例報告されている(23-27)。

5. 治療：多くの症例でステロイド薬の全身投与が行われているが、一部にはウイルスの再活性化を抑える目的でガンマグロブリン製剤の投与が行われている(28)。抗ウイルス薬の投与については実際にその有効性について検証された報告はなく、これからの検討課題とされている。

3 DIHSにおけるhumanherpes virusの再活性化

HHV-6の再活性化について検討されている報告例の83.9%にHHV-6の再活性化が認められている (Table 2)。これらのうち5120倍を超える著しい抗体価の上昇はすべて発症後3週間以上経過してから認められている。特異的抗体価の推移とHHV-6DNAの検出時期を表す例として、当科の症例を示す(29) (Fig. 7)。HHV-6DNAの検出はいずれも発症後2週間から3週間で、抗体価の上昇の多くは3週間から5週間でみられた。

CMV, HHV-7, Epstein-Barr virus (EBV) の

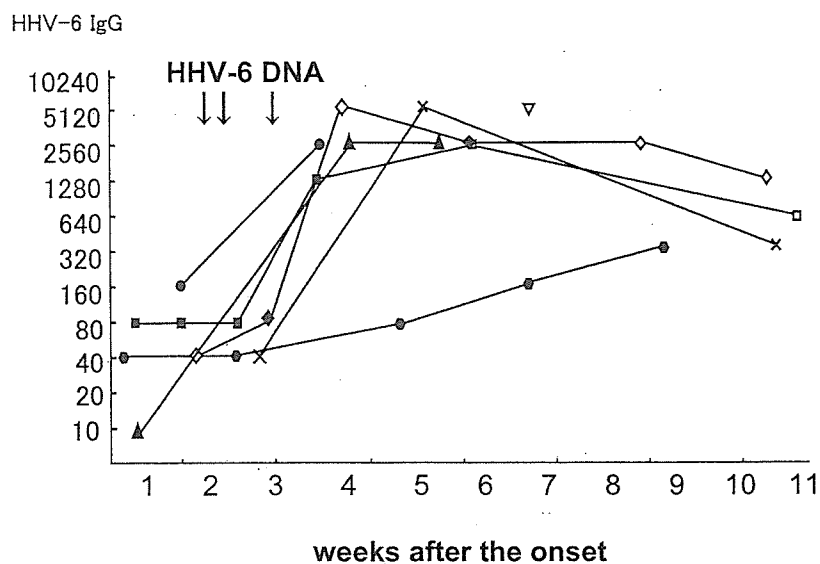


Fig. 7 Increase of HHV-6 IgG in 7 patients with DIHS

Table 2. Detection of human herpesvirus reactivation in the patients with DIHS

HHV-6 (+)	99/118 (83.9%)
CHV (+)	10/ 45 (28.6%)
HHV-7 (+)	11/ 21 (68.8%)
EBV (+)	3/ 35 (11.1%)

HHV-6 (+) (99 cases)	⇒	CMV (+)	10/35 (28.6%)
		HHV-7 (+)	11/16 (68.8%)
		EBV (+)	3/27 (11.1%)
HHV-6 (-) (19 cases)	⇒	CMV (+)	4/10 (40%)
		HHV-7 (+)	0/ 5 (0%)
		EBV (+)	0/ 8 (0%)

+; viral reactivation positive, -; viral reactivation negative

再活性化については検討されている症例が多くはないものの、一部に CMV アンチゲネミア上昇や特異的抗体価の上昇、ウイルス DNA の検出が認められる (Table 2) (10, 11, 30)。これらのうち、HHV-7 や EBV の再活性化はすべて HHV-6 の再活性化に引き続き生じていることから、経過中に生じた二次的活性化であると考えられる。それらは症状の遷延や再燃、重症化に関与している可能性はあるものの、病像の形成にどの程度関わっているのかは明らかでない。これに対して、CMV の再活性化は HHV-6 の再活性化を証明できなかった症例においても認められており、少なくとも一

部の症例では DIHS の病像の形成に CMV 感染が大きく関わっていることが推察される。

DIHS 以外の薬疹では果たしてヒトヘルペスウイルスの再活性化はみられないであろうか、という疑問に対して、われわれは当科の薬疹症例で検討したのでその結果を示す (Table 3) (29)。一部の症例で経過中に HHV-6、HHV-7、EBV などの抗体価の上昇や DNA の検出がみられたものの、いずれも DIHS に比べてその頻度や値は低いものであり、ステロイド薬による治療中に二次的に生じたものである可能性が伺われた。しかしながら、HHV-6 抗体価が 5120 倍に上昇した SJS の

Table 3. Human herpesvirus reactivation in drug eruptions except for DIHS

Type of eruption	HHV-6	HHV-7	CMV	EBV
TEN	1/ 5	2/ 5	1/ 5	0/ 5
SJS	0/ 4	0/ 4	0/ 4	0/ 4
EM	0/ 5	1/ 3	1/ 6	0/ 4
MP	1/13	2/10	2/15	0/11

EEM: erythema multiforme, MP: macropapula

症例が最近報告されたことから(31), DIHS とも SJS とも診断可能な症例が存在することも事実と思われる。

おわりに

近年の SJS, TEN の報告例を 2000 年以前の報告と比較すると, その違いは SJS の平均年齢の上昇とそれに伴う女性患者の比率増加, 治療法の進歩によると思われる TEN の死亡率の低下があげられる。DIHS では原因薬剤の多くを抗痙攣薬が占めるものの, これまでに原因として注目されていなかった薬剤による発症の報告が散見される。また, DIHS の症状については顔面以外に拡大する膿疱や水疱の記載もみられるようになり, 肝臓以外の臓器障害の報告も増加している。これらは, HHV-6 の再活性化を伴う薬剤アレルギーが多彩な症状を呈しうることを示唆しているものと思われる。

同じ抗痙攣薬やアロプリノールが, ある患者では投与 1~2 週間以内に SJS や TEN を生じ, 別の患者では 3 週間以上投与されてから DIHS を生じる。この違いに関与している遺伝子の検索が現在複数の施設で進行中であり, 発症機序の解明と薬疹発症の投与前予知に役立つことが期待される。

文献

1. Bastuji-Garins S, Rzany B, Stern R S, et al: Clinical Classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and erythema multiforme, Arch Dermatol 129: 92-96, 1993
2. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al: Human Herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome, Arch Dermatol 134: 1108-1112, 1998
3. Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al: Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6, Arch Dermatol 134: 1113-1117, 1998
4. 橋本公二: DIHS とは何か, アレルギー・免疫 10: 811-815, 2003
5. 相原道子, 池澤善郎: 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
6. 相原道子, 池澤善郎: Stevens-Johnson 症候群, 日本臨床 60 (suppl): 322-327, 2002
7. 相原道子, 池澤善郎: 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
8. 相原雄幸: マイコプラズマ感染症と Stevens-Johnson 症候群, 皮膚科診療プラクティス 19 巻 薬疹のバイブル (in press)
9. Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al: Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Arch Dermatol 137: 301-304, 2001
10. 橋本公二: Stevens-Johnson 症候群, toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究, 厚生科学特別研究事業, 平成 13 年度総括研究報告書, 2002, 1-17
11. Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, et al: Anti-convulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus, Br J Dermatol 144: 1231-1234, 2001
12. 若松高太郎, 佐藤恵美, 本間 大: HHV-6 および HHV-7 の再活性化を認めたカルバマゼピンによる Drug-induced hypersensitivity syndrome の 1 例, 皮膚臨床 46: 987-990, 2004

13. 中村和子, 相原道子, 三谷直子他: 本邦における Drug-induced hypersensitivity syndrome 94 症例の臨床的検討 — HHV-6 陽性例と陰性例の比較, 日皮会誌 115 : 1779-1790, 2006
14. Mitani N, Aihara M, Yamakawa Y, et al: Drug-induced hypersensitivity syndrome due to cyanamide associated with multiple reactivation of human herpesviruses, J Med Virol 75: 430-434, 2005
15. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T: Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia, Arch Dermatol 140: 183-188, 2004
16. Aihara Y, Ito S-I, Kobayashi Y, et al: Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative PCR, Br J Dermatol 149: 27-33, 2003
17. 久保田知樹, 飯豊深雪, 西江 渉: DIHS の小児例, Visual Dermatology 10: 988-989, 2005
18. 金子 栄, 森田栄伸, 千貫祐子: HHV-6 の再活性化がみられたカルバマゼピンによる DIHS から進展した TEN, Visual Dermatology 4: 1024-1025, 2005
19. 掛水夏恵, 井上裕美子, 広門未知子他: 臨床像が Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) に一致した Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) の 1 例, 日皮アレルギー 13: 69-74, 2005
20. 山野朋子, 相原道子, 池澤善郎: AGEP に一致した DIHS 3, Visual Dermatology 10: 994-995, 2005
21. 藤山幹子: DIHS とウイルス感染症 — HHV-6 を中心として, アレルギー・免疫 10: 816-820, 2003
22. 正木太朗, 大橋明子, 小野竜輔他: HHV-6 IgG 抗体価の上昇を 2 度伴った Drug-induced hypersensitivity syndrome の 1 例, 皮膚臨床 46 : 991-993, 2004
23. 堀川達弥, 正木太朗, 上田正登他: DIHS における他臓器障害, 皮膚アレルギーフロンティア 2 : 19-24, 2004
24. 金子健彦: 劇症 I 型糖尿病を発症した DIHS, アレルギー・免疫 10 : 863-868, 2003
25. 猪又孝元: 心筋炎を発症した DIHS, アレルギー・免疫 10 : 870-874, 2003
26. Masaki T, Fukunaga A, Tohyama M, et al: Human herpesvirus 6 encephalitis in an allopurinol hypersensitivity syndrome, Acta Derm Venereol 83: 128-131, 2003
27. Hujino Y, Nakayama M, Inoue H, et al: 甲状腺機能低下の症例, Ann Neurol 521: 771-774, 2002
28. 塩原哲夫: DIHS の治療, アレルギー・免疫 10 : 836-843, 2003
29. 三谷直子, 相原道子, 伊藤典彦他: 薬剤性過敏症症候群と中毒性表皮壊死症, スチーブンス・ジョンソン症候群, 多形滲出性紅斑, 紅斑丘疹が他中毒疹におけるヒトヘルペスウイルス再活性化の比較検討, 日皮会誌 115 : 1163-1173, 2005
30. 沼田 剛, 大澤亨子, 天羽清子他: 種々のヘルペス属ウイルスの関与が疑われたカルバマゼピンによる Hypersensitivity syndrome の 1 例: 皮膚臨床 44 : 1411-1414, 2002
31. 狩野葉子: HHV-6 の再活性化がみられた Stevens-Johnson 症候群, Visual Dermatology 4: 1022-1023, 2005

MINI REPORT

イソプロピルアンチピリンによる アナフィラキシーの1例

西 香織* 山野 朋子* 山川 有子*
相原 道子** 池澤 善郎**

症 例 39歳, 男性

初 診 2004年5月13日

家族歴・既往歴 高尿酸血症で、クエン酸Kクエン酸Na配合薬(ウラリット®)、ベンズブロマロン(ユリノーム®)内服中。

現病歴 初診3年前頃より、痛風発作時にロキソプロフェンナトリウム(ロキソニン®)を内服した。また、市販の消炎鎮痛剤を内服することもあった。2004年4月12日朝、セデスハイ®, バファリンA®錠, イブ®糖衣錠, ロキソニン®のいずれかを朝6時半から7時の間に内服し、車で出勤した。8時半頃職場に到着後、くしゃみ、めまい、全身性の浮腫性紅斑が出現し、救急車で近医に搬送された。収縮期血圧60mmHg台, SaO₂93%と低下しており、エピネフリン(ボスミン®)、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム(ソル・コーテフ®)を投与され、速やかに症状は回復し、半日後には帰宅した。2004年5月10日、朝6時半頃持参の市販薬の消炎鎮痛剤の上記いずれかを内服したところ、9時頃くしゃみ、めまい、全身性の紅斑が出現し、近医に搬送された。血圧測定不能, SaO₂80%台であり、前回と同様の処置で症状は回復した。2004年5月13日原因精査目的にて当科を紹介受診し、6月14日入院。

臨床検査成績 末梢血液検査, 生化学検査は異

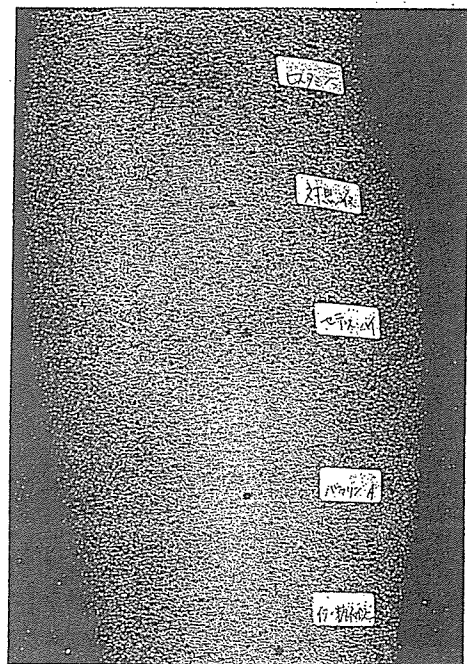


図1 消炎鎮痛剤のプリックテスト

常なし。IgEは364IU/mlと上昇。RASTはスギ、コナヒョウヒダニ、ハウスダストがclass1、カンジダがclass2であった。

皮膚検査成績(プリックテスト) 入院し、原因と考えられる消炎鎮痛剤についてプリックテストを施行したところ、セデスハイ®で3+であった

* Kaori NISHI, Tomoko YAMANO & Yuko YAMAKAWA, 横浜市立大学附属市民総合医療センター, 皮膚科
(主任: 山川有子准教授)

** Michiko AIHARA & Zenro IKEZAWA, 横浜市立大学大学院医学研究科, 環境免疫病態皮膚科学教室
(主任: 池澤善郎教授)

別刷請求先 西 香織: 横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科 (〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57)

キーワード イソプロピルアンチピリン, アナフィラキシー, 薬疹, 蕁麻疹, セデスハイ®

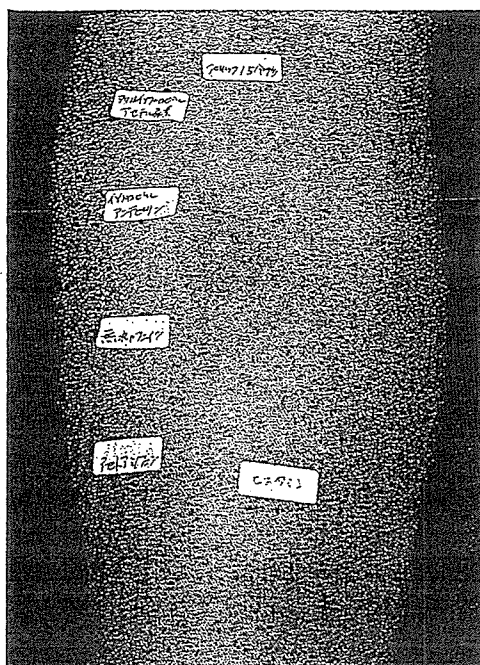


図2 セデスハイ®成分のブリックテスト

(図1)。次に、セデスハイ®の成分であるイソプロピルアンチピリン、アセトアミノフェン、アリルイソプロピル尿素、無水カフェインにつきブリックテストを施行したところ、イソプロピルアンチピリンで3+であった(図2)。

以上より、セデスハイ®に含まれるイソプロピルアンチピリンによる即時型アレルギーと診断した。

§ 考 察

イソプロピルアンチピリンは分子量 230.31 の

ピラゾリン骨格を有するピリン系消炎鎮痛剤である。末梢性にはプロスタグランディンの合成を阻害し鎮痛作用を生じ、中枢性には視床下部に作用して、主として血流量増大と発汗により熱の放散を高め、解熱作用を示す。副作用のうち発疹が最も多い。自験例ではイソプロピルアンチピリン含有製剤を内服後、血圧低下を伴って全身の浮腫性紅斑が認められ、ブリックテストが強陽性を示したことから、同薬に対する即時型アレルギー反応によるアナフィラキシーと考えられた。ピラズロン系薬剤による薬疹は固定疹が多いことは以前から知られているが、即時型反応はスルピリンによるアナフィラキシー様症状の報告が1例みられるのみである^{1)~7)}。このため、自験例のようなイソプロピルアンチピリンによる即時型アレルギーは極めてまれであると考えられるが、市販薬などで頻用される成分であることから、アナフィラキシーを起こしうる薬剤として注意を要すると考えた。

本症例の要旨は、日皮学会第797回東京地方会で報告した。

(2005年9月5日受理)

文 献

- 1) 福田英三：薬疹情報，10版，2003，88頁
- 2) 藤巻純子：皮膚臨床，45：1145-1148，2003
- 3) 山本紫ほか：皮膚臨床，36：1231-1233，1994
- 4) 石田としこ，玉置昭治：臨皮，45：861-864，1991
- 5) 石井真智子ほか：皮膚臨床，32：1070-1071，1990
- 6) 宮崎和広：皮膚，30(増)：62-64，1988
- 7) 松岡 緑ほか：皮膚，33：525-531，1991

分子標的治療薬ゲフィチニブおよびイマチニブによる皮膚病変の検討*

山野 朋子*¹・山川 有子*¹・相原 道子*²・池澤 善郎*²

要 約 分子標的治療薬であるゲフィチニブ(イレッサ[®]), メシル酸イマチニブ(グリベック[®])による皮膚障害についてまとめた。2002年1月から2004年12月にかけて, 横浜市立大学附属市民総合医療センターにおけるゲフィチニブ投与例は46例(男性27例, 女性19例)で, そのうち皮膚障害を生じたものは9例(男性4例, 女性5例)であった。痤瘡様もしくは毛嚢炎様の丘疹, 膿疱が5例, 全身の乾燥性湿疹が2例, 脂漏性皮膚炎様症状が1例, 爪囲炎が2例であった。メシル酸イマチニブ投与例は50例(男性30例, 女性20例)で, 皮膚障害を生じたものは9例(男性4例, 女性5例)であった。皮膚症状は体幹・四肢に散在する紅斑, 丘疹が7例, 顔面の痤瘡様発疹が2例, 光線過敏症状が1例みられた。

キーワード ゲフィチニブ, イマチニブ, 薬疹

山野朋子, 他: 臨皮 60: 771-775, 2006

はじめに

近年, 分子標的治療薬であるゲフィチニブ(イレッサ[®]), メシル酸イマチニブ(グリベック[®])は使用が増加し, それとともにそれらによる副作用が注目されている。ゲフィチニブは選択的上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)チロシンキナーゼ阻害薬であり, EGFRは非小細胞肺癌, 大腸癌, 乳癌, 前立腺癌などに発現していることから, 本邦では再発非小細胞肺癌の治療薬として用いられている。メシル酸イマチニブはBCR/ABLチロシンキナーゼ阻害作用を有し, 本邦ではBCR/ABL依存性に増殖する慢性骨髄性白血病と, KIT陽性消化管間質腫瘍に適用が認められている。これらの薬剤

は高率に皮膚障害を生じることが知られており, その多様性はほかの悪性腫瘍治療薬にはみられないものである。今回, 当科で経験したこれらの薬剤による皮膚病変の臨床的特徴について検討したので報告するとともに, その発症機序について若干の考察を加えた。

対 象

2002年1月から2004年12月にかけて, 横浜市立大学附属市民総合医療センターにおいて, ゲフィチニブ, メシル酸イマチニブのいずれかの投与を受けた患者のうち, 皮膚障害を認めた患者を対象とした。ゲフィチニブ投与例は46例(男性27例, 女性19例)で, そのうち皮膚障害を生じ

* Cutaneous reaction due to imatinib and gefitinib

*¹ Tomoko YAMANO and Yuko YAMAKAWA: 横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科(主任: 山川 有子 部長) Department of Dermatology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan (Chief: Dr. Y. YAMAKAWA)

*² Michiko AIHARA and Zenro IKEZAWA: 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学(主任: 池澤 善郎 教授) Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan (Director: Prof. Z. IKEZAWA)
(連絡先) 山野 朋子: 横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科(☎ 232-0024 横浜市中区浦舟町 4-57)

表 1 ゲフィチニブによる皮膚症状を呈した症例のまとめ

症例	年齢/性別	発症までの日数	経過	皮膚障害	掻痒の有無
1	60/女性	15日	継続にて消退	全身の掻痒	あり
2	64/女性	29日	継続にて消退	全身の乾燥性湿疹	あり
3	63/男性	13日	内服中止後28日で消退	前胸部, 背部, 頸部に毛嚢炎様の紅色丘疹と膿疱, 手掌に紅斑丘疹	なし
4	72/男性	6日	内服中止後14日で消退	顔面, 頸部, 背部, 胸部に径5mmまでの膿疱を伴う紅色丘疹多発	あり
5	79/女性	10日	継続にて消退	指爪囲炎, 軽度の疼痛	なし
6	64/女性	初回60日後, 治療3か月後の2回目は10日	初回内服中止後42日で消退, 2回目は継続で消退	顔面の脂漏性湿疹様紅斑, 頭部および項部の紅斑と毛嚢炎様の膿疱, 丘疹	なし
7	63/男性	5日	継続にて1か月後に軽快	顔面の痤瘡様丘疹	なし
8	66/男性	15日	内服中止で消退	鼻の紅斑, 顔面, 前胸部の痤瘡様丘疹	なし
9	53/女性	6か月	継続にて消退	手足の爪囲炎	なし

たものは9例(男性4例, 女性5例)であった。メシル酸イマチニブ投与例は50例(男性30例, 女性20例)で, 皮膚障害を生じたものは9例(男性4例, 女性5例)であった。

結 果

1. ゲフィチニブについて

ゲフィチニブによる皮膚障害を認めた症例を表1に示す。顔面・体幹・上腕の痤瘡様もしくは毛嚢炎様の丘疹, 膿疱が5例, 全身の乾燥性湿疹が2例, 脂漏性皮膚炎様症状が1例, 爪囲炎が2例であった。発症までの投与期間は, 痤瘡様・毛嚢炎様皮疹では5日~2週間が多かったが, 頭部に膿疱の多発を認めた症例6では発症まで60日を要した。この症例では, 皮疹が軽快した約3か月後に患者の希望により2回目の投与を行い, その10日後に同様の皮疹の出現をみた。乾燥性皮膚炎は2~4週間後に, 爪囲炎は10日後と6か月後に症状の出現をみた。

これらの症状のみられた9例のうち6例は, 内服を継続しながら皮膚症状の消退がみられた。以下に代表的な2例を示す。

【症例4】

72歳, 男性。2000年に肺扁平上皮癌を発症し

た。2004年5月ゲフィチニブ内服6日目に顔面, 頸部, 胸部, 背部に膿疱を伴う紅色丘疹が多発した(図1)。

臨床像よりゲフィチニブによる皮膚障害を考えた。ゲンタマイシン軟膏を塗布しながらゲフィチニブ内服を継続したが, 皮膚症状が悪化したため, ゲフィチニブ内服を中止した。内服中止後14日で皮膚症状は色素沈着を残し治癒した。

【症例5】

79歳, 女性。2001年に肺腺癌を発症した。2004年3月, ゲフィチニブ内服10日目に両手指爪囲の疼痛を自覚, 同部位が腫脹したため当科を受診した(図2)。ゲフィチニブ内服を継続しながらゲンタマイシン軟膏外用をしたところ, 爪囲の腫脹は徐々に軽快し, 消退した。

2. メシル酸イマチニブについて

メシル酸イマチニブによる皮膚障害を認めた症例を表2に示す。皮膚症状は体幹・四肢に散在する紅斑, 丘疹が7例, 顔面の痤瘡様発疹が2例, 光線過敏症状が1例みられた。発症までの投薬期間は2週間以内が多かったが, 紅斑, 丘疹や痤瘡様の発疹では前者で約2か月, 後者で約4か月と長期投与後に発症したものがそれぞれ1例みられた。皮疹消退後, 減量して再投与を試みた症例が

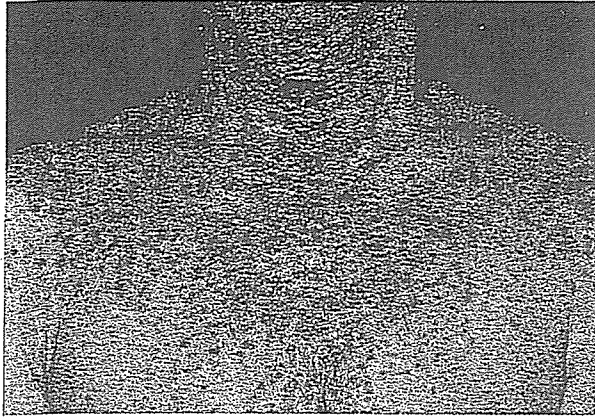


図1 症例4現症
頸部に膿疱を伴う紅色丘疹を認めた。

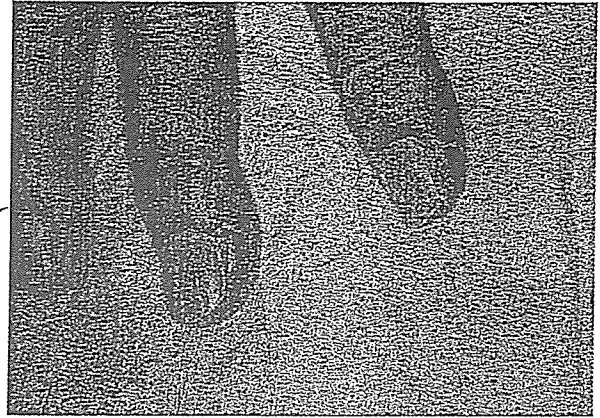


図2 症例5現症
爪囲に腫脹を認めた。

表2 メシル酸イマチニブによる皮膚障害を呈した症例のまとめ

症例	年齢/性別	発症までの期間	経過	皮膚障害	痒疹の有無
10	79/男性	9日	中止で消退	前胸部, 上背部上腕に瘡瘡様紅色丘疹多発	あり
11	68/女性	11日	内服中止後10日で消退	体幹の爪甲大までの紅斑と丘疹, 紫斑	あり
12	54/女性	初回12日, 再開17日	初回時, 再開時, いずれも内服中止後14日で消退	四肢, 体幹全体に散在する径1~2cmの紅斑と丘疹, 結膜充血	あり
13	34/女性	9日	内服中止後8日で消退	全身に散在する径5mmまでの紅斑	あり
14	35/女性	初回13日(4月), 再開1回目(6月)は2日, 2回目(7月)は不明, 3回目(7月下旬)は3日	内服中止後7日で消退	初回, 再開1回目: 光線過敏症(顔面, 前腕の紅斑), 再開2回目: 体幹, 前腕の淡い紅斑	あり
15	71/男性	7日	中止で消退(期間は不明)	両大腿と左下腿に多発する紅斑と丘疹	なし
16	74/男性	53日	継続にて消退	手掌の多発性紅斑と前胸部の紅斑, 丘疹	あり
17	75/女性	12日	内服中止後12日で消退	顔面, 体幹全体の紅色丘疹多発	あり
18	61/男性	初回4か月後, 2か月後再投与時は7日	中止で消退(期間は不明)	顔面の瘡瘡様丘疹	不明

3例みられたが, いずれも再投与後に皮膚症状が出現した。症例14では, 初回と2回目の投与時は露光部のかゆみを伴わないびまん性紅斑を認め, 光毒性反応による光線過敏症と考えられた。しかし, 3回目の再投与時は体幹, 前腕に淡い紅斑がみられ, 臨床型が異なった。内服継続で消退がみられたのは1例であり, 多くは内服中止後2週間以内に治癒した。以下に代表的2例を示す。

【症例14】

35歳, 女性。2001年より慢性骨髄性白血病を発症した。2002年4月にメシル酸イマチニブ内服を開始した。内服13日目に顔面, 両上肢の露光部に一致してびまん性の紅斑を生じた(図3)。メシル酸イマチニブを中止したところ, 7日で紅斑は消退した。本症例では, 2002年6月に1回, 2002年7月に2回, 計3回メシル酸イマチニブ

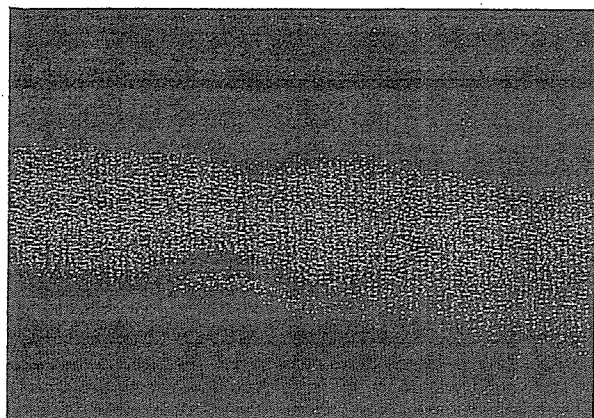


図3 症例14 現症
上肢の紅斑。

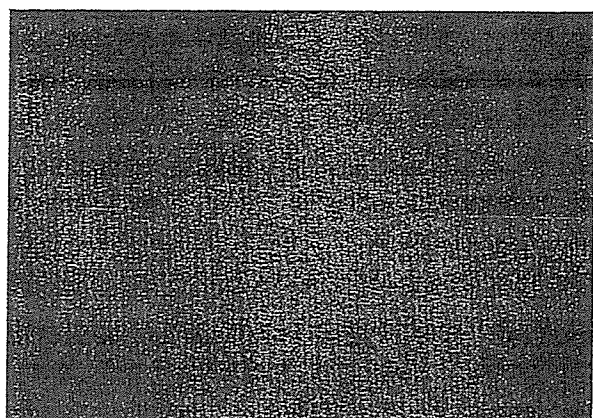


図4 症例17 現症
体幹，四肢に紅斑を認めた。

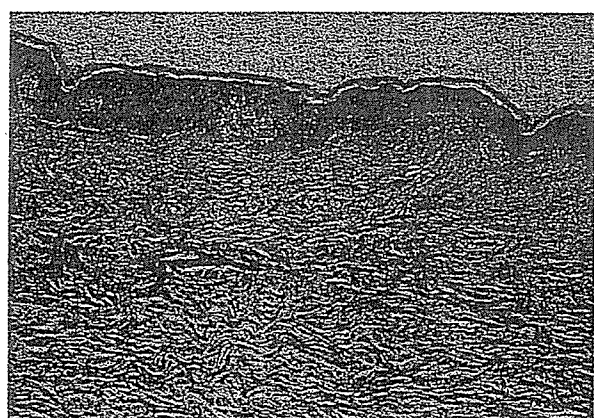


図5 症例17の皮膚生検の病理組織像

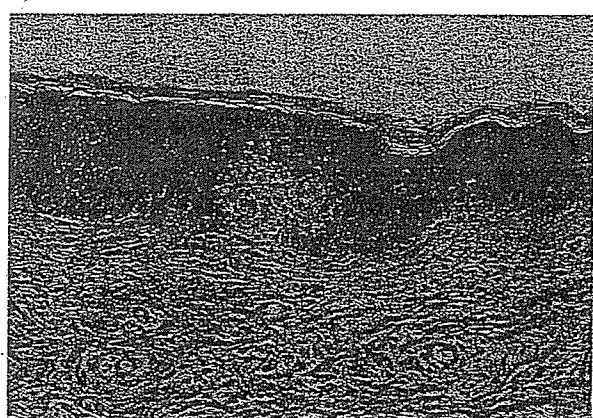


図6 症例17の皮膚生検の病理組織強拡大像
表皮に好酸性壊死を認める。

内服を再開した。いずれも内服開始2~3日後に体幹，前腕に紅斑を生じ，内服を中止したところ，いずれも7日後に消退した。

【症例17】

75歳，女性。2000年に慢性骨髄性白血病を発症した。2002年3月にメシル酸イマチニブ内服を開始した。12日目に全身に米粒大から小指頭大の紅斑と丘疹が出現し，癢痒を伴っていた(図4)。病理組織学的検査では，丘疹部において表皮へのリンパ球浸潤と，基底層の液状変性，表皮細胞の好酸性壊死が認められた(図5，6)。メシル酸イマチニブを中止し，吉草酸ベタメサゾン軟膏外用とマレイン酸クロルフェノラミン内服をしたところ，12日目に皮疹は消退した。その後全身状態が悪化し，再投与されなかった。

考 按

ゲフィチニブによる皮膚障害は，アストラゼネカ社による第II相国際協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%に出現するとされ，本邦でも海外同様，毛嚢炎様・瘡瘍様発疹，脂漏性皮膚炎，爪囲炎，乾燥性皮膚炎，癢痒が多く報告されている¹⁻³⁾。そのほか，外国における上記試験において中毒性表皮壊死症が1例報告されている。

ゲフィチニブはEGFR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，上皮成長因子受容体下流のシグナル伝達，すなわち癌細胞の増殖，血管新生，浸潤，転移を阻害する。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⁴⁾, 真皮血管にも発現している。そのため, ゲフィチニブはそれらの増殖分化障害を生じることにより皮膚症状をきたすことが推察されている。すなわち, 毛嚢炎症状, 瘡瘡様発疹は毛包脂腺系の障害により生じ, 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生じることが推測される。また, 爪囲炎や爪囲肉芽腫の形成は, 外傷後の正常な修復が障害されて発症すると考えられる。皮膚生検の病理組織像では, 表皮の角質層は菲薄化し, 瘡瘡様発疹では毛包の著明な角栓と拡張した漏斗部, 毛包周囲の細胞浸潤⁵⁾が, 爪囲炎では真皮毛細血管の増生やびまん性炎症細胞浸潤⁶⁾がみられることが報告されている。

メシル酸イマチニブによる皮膚障害は, 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多臓器障害を含めた全副作用中 37.8%と最も多く, これまでに中毒性表皮壊死症⁷⁾, 紅斑⁸⁾, 紫斑, 多形紅斑型⁹⁾, 扁平苔癬型¹⁰⁾, 光線過敏症¹¹⁾, 急性汎発性発疹性膿疱症¹²⁾, ジベルばら色粧瘰癧¹³⁾, 色素沈着¹³⁾, 脱失¹⁴⁾などの報告がみられる。また, 高率に浮腫を生じることが知られている。われわれの症例ではこれまで報告のほとんどみられない光線過敏症や瘡瘡様発疹がみられた。光線過敏症症状の発症機序については不明であるが, 自験例では露光部の日焼け様の紅斑であったことから, 中毒性の反応であることが示唆された。メシル酸イマチニブは BCR/ABL チロシンキナーゼ阻害作用だけでなく血小板由来増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害作用をも有することから, 血管平滑筋増殖障害をきたし, 浮腫や紫斑が生じると推測される。さらに, 表皮の基底細胞やメラノサイトに発現している c-kit (幹細胞刺激因子レセプター) を阻害することから, 基底細胞やメラノサイトを障害し, それらに炎症反応を伴って, GVH 型皮膚反応や色素異常を生じると考えられる。自験例のうち症例 17 でみられた紅色丘疹の組織像では, 基底層の液状変性と真皮上層の炎症細胞浸潤が認められ, GVH 型反応によ

る皮疹と考えられた。

これまで述べてきたように, これら 2 剤の皮膚障害については, いずれも薬理作用による中毒性の障害が主体と考えられる。しかしながら, 全身に紅斑を認める症例で皮膚試験の陽性が報告されるなど, 一部には遅延型薬剤アレルギー反応の関与も示唆されている。

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, 今回の結果でも投与継続で消退するものが多かった。もっとも, 重症薬疹の報告もみられることから, 継続する場合には注意が必要であることはいうまでもない。それに対してメシル酸イマチニブによるものはより広範な皮疹が多く, 今回も 1 例を除き中止を余儀なくされた。さらに投与中止後の再投与では全例で再発がみられた。

Sanchez-Gonzalez ら¹⁵⁾ 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, いったん薬剤を中止した後, プレドニゾロンを投与しながら再開し症状を抑制できた例を報告している。ゲフィチニブ, 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た。

文 献

- 1) 佐藤八千代, 日野治子: 臨皮 58: 28, 2004
- 2) 進 洋子, 他: 日皮会誌 114: 2311, 2004
- 3) 古林郁乃, 他: 日皮会誌 114: 1107, 2004
- 4) Nanney LB, et al: J Invest Dermatol 83: 385, 1984
- 5) Busam KJ, et al: Br J Dermatol 144: 1169, 2001
- 6) Nakao J, Nakamura M: J Dermatol 30: 261, 2003
- 7) 廣井彰久, 他: 日皮アレルギー会誌 12: 87, 2004
- 8) 浅野聖子, 他: 日皮アレルギー会誌 12: 70, 2004
- 9) 川筋綾子: Derma 86: 65, 2004
- 10) 小野竜輔, 他: 皮膚の科学 2: 63, 2003
- 11) 狩野葉子: アレルギーの臨床 24: 1096, 2004
- 12) Schwars M, et al: Ann Oncol 15: 358, 2004
- 13) Arora B, et al: Ann Oncol 15: 358, 2004
- 14) McPartlin S, et al: Br J Haematol 129: 448, 2005
- 15) Sanchez-Gonzalez, et al: Blood 15: 2446, 2003

薬 疹

池澤善郎(横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学)

診断までのプロセス

薬疹への対応で重要な点は、薬疹を疑い原因薬剤を推定・同定し、薬疹と診断して治療することであり、薬疹の診断までのプロセスにおけるポイントを以下に列挙する。

- ① 薬疹は原因と思われる薬剤が投与されてから生じるので、投薬中か最終投薬後数日以内に発症ないし増悪した発疹は、どんな臨床病型(発疹型)であれ、まず薬疹を疑う。
- ② それまで投与されていた薬剤(市販薬・常用薬も忘れずに)について、種類、投与期間と投与量、投与開始より発症までの潜伏期間を調査し、投与薬剤と発疹の出現やその後の経過との時間的関連を綿密に調べる。
- ③ 発疹型が原因とされた薬剤にみられるものかどうか、これまでの報告・文献を調べる。
- ④ 薬剤アレルギー歴を聞き、今回の薬疹や原因薬剤の診断の参考にする。
- ⑤ 薬疹発症の背景因子として、ウイルス・細菌感染、アトピー性疾患、自己免疫疾患、悪性腫瘍、内分泌疾患、BRM (biological response modifier)、投与薬剤の薬理作用などを調べる。
- ⑥ 薬疹の重症度・予後判定の参考のために、発疹の罹患部位(粘膜疹の有無)と範囲、発熱、乏尿、浮腫、貧血、黄疸、腹痛、下痢、下血などの全身症状に注意して、末梢血白血球・%好酸球・GOT/GPTなどの一般臨床検査を実施する。
- ⑦ 疑われた薬剤を中止して改善効果を観察する。
- ⑧ 原因薬剤の同定検査を実施し診断する。その際に薬疹は薬剤以外の原因による炎症性皮膚粘膜疾患のほとんどすべての発疹の形や分布(発疹型)の特徴を示すため、これらの疾患との鑑別が重要であり、この点に注意する必要がある。

専門家による治療例

<痒みのない播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型等の軽症・中等症例の治療コース>

アルメタ、リドメックス、ネリゾナ軟膏などのステロイド軟膏を患部に塗布

グリチロン 1日 6T, 分 3

症状に応じて補液

<痒みのある湿疹型、紅皮症型等の軽症・中等症例の治療コース>

マイザー、アンテベート、フルメタ軟膏などのステロイド軟膏を患部に塗布

ポララミン(6 mg)、ゼスラン(3 mg)などの抗ヒスタミン薬 1日 2T, 分 2

グリチロン 1日 6T, 分 3

症状に応じて補液

<疼痛・熱感を伴う結節性紅斑型、多形紅斑型、紅皮症型等の中等症・重症例の治療コース>

上記治療コースに加え

スタデルム軟膏、コンベック軟膏等の非ステロイド消炎軟膏を塗布

prednisolone (PSL) 1日 20~60 mg 内服; 症状に合わせて減量または増量

<drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS; 薬剤性過敏症候群), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), 多発性の大型固定薬疹とそれから進展した toxic epidermal necrolysis (TEN), 進行が緩やかな Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 等の重症型薬疹の治療コース>

中高用量ステロイド療法; PSL 60~120 mg/day (0.5~2 mg/kg/day)の内服/点滴, betamethasone 1日 8~16 mg 点滴

補液 500~1,000 ml/day の点滴静注

皮膚症状に合わせてステロイド軟膏・抗生剤軟膏・アズノール軟膏を塗布

<急速に進展する劇症型の DIHS/AGEP や SJS/TEN 等の重症型薬疹の治療コース>

ステロイド大量療法; methylprednisolone (MPSL) 1日約 0.5 g 3日間静注(セミパルス), または 1日 1~2g 3日間静注(パルス)

摂水摂食障害による脱水・電解質異常・栄養障害に対応した補液

水疱・びらん・潰瘍に対し熱傷に準じた外用療法；眼口外陰部の壊死びらんがひどい場合、癒着して開口不能になるため上皮化するまで1日1~2回交換

ステロイドパルスで抑えられない重症型薬疹の治療コース>

高用量のヒト免疫グロブリン静注療法；ステロイドパルスの追加・併用療法として10~20 g/day (0.2~0.4 g/kg/day), 30~40 g/day (0.6~0.8 g/kg/day) 3日間連続静注。ただし、DIHSでは5~20 g/day (0.1~0.4 g/kg/day) 3日間連続静注と、SJS/TENに比べて少ない量で済む傾向がある

プラスマフェレーシス(通常連続または隔日で3日間)・高用量のヒト免疫グロブリン静注療法の追加・併用療法として

免疫低下または重症感染症があり、ステロイドパルスが不可能な重症薬疹の治療コース>

上記高用量のヒト免疫グロブリン静注療法

上記プラスマフェレーシスの追加併用療法

中高用量ステロイド(PSL 1~3 mg/kg/day または60~180 mg/day)またはセミパルス

治療選択のポイント

治療の基本は、第1に、原因薬剤の投与中止である。軽症・中等症例の場合、一般に原因薬剤の中止だけで数日以内に消退傾向がみられる。これに対して、重症の場合疑わしい投与薬剤のみの中止で経過をみることは、さらに重症化させる危険があるので、原則的に全投与薬剤の中止が望ましい。別の言い方をすれば、原因薬剤の投与中止により問題の発疹が消退傾向を示すのか、少なくともその新生拡大が弱まり止まるのか、あるいは投与中止してもさらに進行するのかわかるかは、治療の視点からみた薬疹の重症度の目安として大変有用である。

第2に、原因薬剤の投与を中止しても発疹がさらに進行するような症例では、強力な抗炎症薬であるステロイド薬の早期全身投与を実施する。それでもその進行が抑えられない重症例には、パルスを含むステロイド大量療法が必要であり、さらに症状とその進行に応じて、免疫抑制薬のサイクスポリン療法や高用量γグロブリン静注療法などの追加併用療法を検討する。

第3に、薬疹の病期病型病態に対応した皮膚症状と全身的な合併症に対して外用・内服などの対症療法を実施する。

第4に、疑われる原因薬剤の変更に際しては、

交差反応による薬疹の悪化を避けるために化学構造式の類似した薬剤の投与を避ける。また、その際には、薬疹の原因薬剤である抗痙攣薬の phenobarbital や carbamazepine を同じ抗痙攣薬で交差反応しないバルプロン酸に変更しても、薬剤間の相互作用により変更前の原因薬剤の血中濃度が上昇して薬疹が悪化することがあるので、薬剤間の相互作用に十分配慮して代替薬を選択することが肝要である。

第5に、SJS/TEN型の薬疹で、眼口外陰部の壊死びらんがひどい場合、癒着して開口不能になるため上皮化するまで抗菌性の油脂性軟膏の塗布貼付を連日1~2回交換し、目の所見は白濁化する例では失明することがあるため連日の眼科併診が必要である。

治療の選択に際して、大事なポイントは、次のとおりである。

①原因薬剤の中止により皮疹が軽快傾向を示すかどうかを早くみきわめることである。すなわち、原因薬剤の中止により発疹の新生拡大が止まるか弱まるのか、あるいは投与中止してもさらに進行するのかわかるかは、薬疹の重症度や予後を判定して、治療するうえで大変重要である。原因薬剤を中止しても薬疹の進行を止めることができない重症薬疹では、真の原因薬剤が中止できないと、それだけ薬疹の重症化を促進させる危険があるので、すべての投与薬剤の中止が必要である。

②原因薬剤の中止により消退傾向を示すような軽症・中等症の薬疹でも、個々の発疹に少しでも勢いがあり、痒み、痛み、熱感などの自覚症状がある場合は、被疑薬の中止だけでなく、少しでも早く原因薬の希釈・代謝・体内からの除去を促進するために500~1,000 ml/dayの補液を行い、症状に応じて次の対症療法を実施し、皮疹が軽快傾向を示すかどうかを観察する。痒みのある湿疹型や紅皮症型等にはH₁拮抗薬の抗ヒスタミン薬の内服とvery strongクラスのステロイド軟膏の外用を、痛みや熱感・発熱を伴うような結節性紅斑型や多形紅斑型等には非ステロイド消炎軟膏またはステロイド軟膏を塗布して低中用量(PSL 20~60 mg/day)のステロイド薬を内服する。

③原因薬剤の中止と上記のような対症療法によっても消退傾向を示さない重症型薬疹に対して

は、中高用量以上のパルスを含むステロイド療法が必要になる。たとえば、DIHS, AGEP, 多発性の大型固定薬疹とそれから進展した TEN, 進行が緩やかな SJS では通常中高用量のステロイド療法で抑えられるが、急速に進展する劇症型の DIHS/AGE や SJS/TEN では最初から MPSSL のパルス療法が必要である。

④ SJS や TEN の水疱・びらん・潰瘍には、熱傷に準じた外用が基本で、眼口外陰部等の開口部の壊死びらんがひどい場合には癒着して開口不能になるため上皮化するまでステロイド軟膏・抗生剤軟膏・アズノール軟膏等を 1 日 1~2 回貼布塗布する。

⑤ ステロイドパルスで抑えられないか、敗血症やウイルス血症を併発した重症型薬疹では、善玉注入療法としてのヒト免疫グロブリン静注療法 (IVIG) と悪玉除去療法としての血漿分離療法の併用が必要である。

⑥ 免疫低下または重症感染症があり、ステロイドパルスが不可能な重症薬疹では、IVIG や血漿分離療法を基本として中高用量のステロイド療法を併用する。

⑦ IVIG や血漿分離療法が必要となる重症薬疹の判定は、1) ステロイドパルス療法によっても表皮の壊死性剥離が進行、2) 基本的な治療開始が発症から 5~7 日以降に遅延、3) 治療の内容に関わらず第 10~12 病日以降も病勢が進行、4) 潜伏していたウイルスの再活性化や敗血症の併発等を指標とする。

ここに注意!

1. 薬剤間の相互作用

重症薬疹の原因薬剤となる頻度が高い carbamazepine や phenobarbital の血中濃度は、同じ抗痙攣薬のバルプロ酸と共存すると、薬剤間の相互作用により上昇する。そのため、薬疹の疑いでバルプロ酸に変更すると、原因薬剤の血中濃度がむ

しろ上昇して薬疹がさらに悪化するので注意を要する。

2. 薬疹の経過・予後と患者の指導

第 1 に、重症度別では、軽症・中等症の場合一般に原因薬剤中止約 1~2 週間後に消退するが、重症の場合、その軽快に通常原因薬剤を中止してから約 1~2 ヶ月間を要し、ときに数ヶ月間を要す。

第 2 に、臨床病型別では、SJS 型や TEN 型の場合、病変が気道にまで及び、初期治療が遅れるかあるいは不十分な場合、皮疹軽快後に突然呼吸不全を起こして死亡することがあるので注意を要する。また DIHS の場合ステロイドの全身投与が通常ウイルス抗体価の低下を伴って症状の軽減をもたらすが、ウイルス性の髄膜炎や腸炎が生じる例もあるため注意を要する。

第 3 に、アレルギーの亜型別では、一般に CTHR 型薬疹とされる表皮型の紅斑グループや苔癬型等のほうが、DTHR 型薬疹とされる真皮型の紅斑グループよりも、軽快に時間を要する傾向がある。

第 4 に、薬剤側の要因では、原因薬剤の血中濃度半減期が長く、投薬量が多いほど、軽快に時間を要す。

第 5 に、患者側の要因では、肝・腎機能の障害の程度がひどいほど軽快に時間を要する。

また薬疹患者は、変更・追加として新たに投与された薬剤に対してもアレルギーが成立しやすい傾向があるので、投与薬剤はできるだけ必要最小限の薬剤投与に限り、一般に薬剤感作に要する投薬開始後 1~2 週間は新たな薬疹の発症がないか注意を要する。原因薬剤が確定ないし疑われた場合は、患者によく説明して回避すべき薬剤を記載した薬疹カードを発行し、同じ薬剤や同じ系統の薬剤による薬疹の再発を予防することが肝要である。

<免疫・アレルギー系機能試験>

薬物アレルギーのための負荷テスト

池澤善郎*

Zenro Ikezawa

薬物アレルギーの診断にとってパッチテストや皮内テストなどの皮膚テストは、薬剤の皮膚への到達ルートが実際の摂取・侵入ルートと異なるため、薬剤が皮膚以外の体内で代謝を受けて反応性のアレルゲンとなるような薬剤では陰性となる。これに対して、一種の使用テストに近い負荷テストとしての内服テスト、内服照射テスト、うがいテストは、対応する薬剤アレルギー患者における陽性率が高く、原因薬剤の診断テストとして信頼性が最も高いが、薬剤アレルギーのタイプやレベルなどによっては、まれではあるが重篤な臓器障害が誘発される難点がある。そこで本稿では、これらの負荷テストについて、その適応、方法、判定、副作用と注意すべき点について解説する。

内服テスト

I. 適応

薬剤アレルギーが疑われながら、薬剤添加リンパ球刺激試験 (DLST)、貼付試験、皮内テストなどが陰性で、ほかに安全でかつ信頼性が高い良い検査法がないため、原因薬剤の同定と薬疹の再発を防ぐ目的で、患者の同意を得て細心の注意を払って行うテストである。したがって、十分に安全が確保されると判断される場合を除いて、基本的には入院して実施すべきテストである。実際に内服テストが適応となる薬疹は、固定薬疹、斑状

丘疹状紅斑、多形紅斑、びまん性紅斑などの最も多い紅斑型薬疹、発疹学的に特異な湿疹型薬疹や苔癬型薬疹のように非即時型の薬剤アレルギーによるものである。これに対して、即時型アレルギーの場合、アナフィラキシーショックをひき起こす危険があり、しかもプリックテストやスクラッチテストのような即時型皮膚テストによって高い確率で原因薬剤を同定できることが多いため、通常は適応がない。非即時型の薬剤アレルギーによるとされる場合でも、Stevens-Johnson syndrome (SJS)、toxic epidermal necrolysis (TEN)、臓器障害を伴う血管炎型、発疹型に関わりなく薬剤性の肝・腎・肺・血液障害のような重篤な臓器障害を伴う薬疹のように命に危険がある重症型薬疹は、適応がなく、原則として禁忌である。

II. 方法

内服テストにおける薬剤の内服量に関しては、成人の1日平均内服量を1としたときに、薬疹を誘発できた用量の大部分が1/200~1/3までと報告されている^{1,2)}。病歴から強い薬剤アレルギーが疑われる場合1回内服量の1/100から、中等度ないし軽度の薬剤アレルギーが疑われる場合1回内服量の1/10から開始し、次いで、そこから慎重に増量するのがよい。多種薬剤をテストする場合には疑いの少ない薬剤から始め、最も疑わしい薬剤は最後に実施する。複数の推定原因薬剤について内服テストを実施の途中で陽性反応が誘発された場合、次の薬剤の内服テストまではできれば約1週間程度あけることが望ましく、少なくとも誘発された皮膚疹が明らかに消褪してから実施することが

* 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
(〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9)
TEL 045-787-2673 FAX 045-790-3086
E-mail: ik4512@med.yokohama-cu.ac.jp

必要である。苔癬型薬疹の場合、一般に常用量を数日から数週間服用してはじめて薬疹が誘発される。このように内服テストにおける薬剤の内服量は、薬疹の発疹型や薬剤の種類によってかなり違ってくるため、症例ごとに同じような薬疹の報告例を参考にして慎重にすすめることが大切である。

III. 判定

固定薬疹における内服テストは、消退した固定疹（しばしば色素斑）の再燃とその新生をもって陽性と判定する。その再燃は、消退した固定疹、とくにその周縁が発赤を帯びることが特徴的であり、その再現は多形紅斑の形をとることが多い。苔癬型薬疹における内服テストの場合も、同様に消退した元の皮疹（しばしば色素斑）の再燃ないし同じグループに属する発疹の再現をもって陽性と判定する。

IV. 副作用、注意すべき点

内服テストは、回を重ねるたびに誘発症状が強くなる傾向があるため、元の薬疹よりも強い症状が誘発される危険があることに留意する必要がある。とくに、発熱や粘膜疹を伴うような薬疹、具体的には多発性ないし巨大型の固定薬疹、多発性の多形紅斑型薬疹、びまん性紅斑型薬疹などは内服テストによりさらに悪化し、SJSやTENと同じような病態を示す薬疹、あるいはSJSやTENそのものが誘発される危険があることに留意する必要がある。

<付記>

本稿は、薬剤アレルギーのための負荷テストの解説書であるが、薬剤アレルギーではないものの、即時型アレルギー症状に似た蕁麻疹や血管性浮腫をひき起こすアスピリンなどの非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）不耐症の場合、*in vivo* 検査や *in vitro* 検査のいずれも陰性となるため、その診断の確定のために内服テストが必要となる。かくして、*in vivo* 検査や *in vitro* 検査で診断できる薬剤アレルギーの場合よりも、内服テストでし

か診断ができないため、筆者らの教室ではむしろ不耐症としてのアスピリン（NSAIDs）蕁麻疹を確定診断するために内服テストする機会が増えている。ただし、その際に誘発される症状は、前述したように即時型アレルギー症状に似た蕁麻疹や血管性浮腫であるから、入院して血管を確保し、これまでの病歴や文献から誘発に必要と推測される内服量よりも少ない量から開始すべきである。また、病歴から血管性浮腫が喉頭浮腫として誘発されるような症例では、重篤な反応が誘発される危険があるため原則として内服テストは禁忌であり実施すべきでない。

また、食物アレルギーに対するNSAIDsの増強効果の検査は、食物アレルギーのプリックテスト反応が代表的なNSAIDsであるアスピリンの内服により増強されるかどうかを調べることによってもある程度予測できるが、最終的には食物アレルギーの経口負荷テストに対するNSAIDsの内服による増強効果を調べる必要がある。ただし、その場合は食物とNSAIDsの両者についてそれぞれ摂取用量と内服量の検討が必要であり、先に述べたNSAIDs不耐症の内服テストと同じように入院し血管を確保したうえで病歴や文献を参考にして慎重に実施すべき検査である。

内服照射テスト

I. 適応

薬剤性の光線アレルギーが疑われながら、薬剤や発疹型によっては、光パッチテストが陰性で、内服照射テストだけが陽性となる症例があり、内服薬剤による光線アレルギーの診断には、このテストが現状では最も信頼できる検査である。光パッチテストが陰性となる理由としては、内服後に体内で生成された代謝産物が光照射されてはじめて反応性の光アレルギーが形成されるためであり、薬剤をそのままパッチした皮膚に光線を照射しただけでは反応性の光アレルギーが形成されないためと考えられる。

表 The International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) のパッチテスト判定基準

—	negative	陰性
?	doubtful ; faint macular erythema only	疑陽性
+	weak (non-vesicular) positive ; erythema, infiltration, possibly papules	弱陽性
++	strong (vesicular) positive ; erythema, infiltration, papules, vesicles	強陽性
+++	extreme positive ; bullous reaction	最強陽性
IR	irritant reaction of different types	刺激反応
NT	not tested	

II. 方法

あらかじめ健常皮膚に UVA (まれに UVB) を照射して最小紅斑量 (minimal erythema dose : MED) を測定しておき、試験薬剤を内服した翌日に UVA (まれに UVB) を MED より少なく照射し、テスト部位を完全に遮光してその翌日 (24 時間後) に判定する。薬剤の内服量や光線照射量は薬剤の種類、使用する光源、光線過敏性の程度やそのタイプなどによって異なるため、症例ごとに文献を参考ににして決める必要がある。光線過敏性が明らかであれば、薬剤の内服だけでは反応が誘発される危険がないはずであるから、薬剤の内服量は 1 回服用の常用量から始め、UVA (まれに UVB) の照射量は MED の 1/4 量、半分量、3/4 量、等量と増量して検討すると判定に際して参考となり有用である。本テストにおける光線照射時間は、すでに述べたように MED を参考に決めていくことが望ましいが、20 W black light 4-5 本並列装置で 20 cm からの照射 10~20 分がおおよその目安とされている³⁾。

III. 判定

光線照射 24~48 時間後にパッチテストや光パッチテストと同様に、表の ICDRG 基準に従い、光線照射部位のみに (+) 以上の反応がみられれば陽性と判定する。

IV. 副作用、注意すべき点

光アレルギーは基本的にその発症に光線照射を

必要とするため、広範囲の光線照射をしないかぎり、あるいは広範囲の皮膚が半袖や薄着のために光源となる日光に曝露されないかぎり、重篤な副作用をひき起こす危険はきわめて低い、しかしながら、光線照射を必要としない薬剤アレルギーの存在が否定できない段階では、内服テストと同じ危険性があるので注意を要する。

うがいテスト

I. 適応

本テストは、SJS や TEN などの重症型薬疹で内服テストができないときに、内服テストの代用として薦められている⁴⁾。

II. 方法、判定

薬剤のうがいは、1 回の内服量の約 1/10 より始め、1/5、1/2、等量と増量させ、全身の痒みや発赤を指標として判定する。

III. 副作用、注意すべき点

ごく少量の薬剤しか吸収されないため、比較的 안전한負荷テストとされているが、もし誤って飲んでしまうと、内服テストとなり、重症型薬疹を再現してしまう恐れがある。そのため実施に際しては、患者によく説明して十分な注意を喚起して慎重に実施に移すことが重要である。

文献

1) 池澤善郎：薬疹検査法。皮膚科検査法ハンドブック

- 南江堂, 東京, pp 98-105, 1991
- 2) 中山秀夫, 原田玲子, 戸田道子: 薬疹における比較的
安全な誘発方法—仮称 test tablet の使用経験. 治療
60: 1352-1354, 1978

- 3) 堀尾 武: 光線過敏性試験. 現代皮膚科学体系 16
巻, 中山書店, 東京, pp 97-106, 1981
- 4) 堀古民生, 青木敏之: パクトラミンによる toxic epi-
dermal necrolysis の 1 例. 皮膚 26: 603-604, 1984

「小児内科」投稿規定

■ 本誌は小児内科に関連する原稿で症例報告に限
ります。他誌に発表されたもの、または投稿中
のものは御遠慮下さい。

■ 原稿の採否は編集委員会におまかせ下さい。また
編集方針に従って原稿の加筆、削除などをお願い
することがあります。

■ 筆者校正は原則として 1 回行います。共著の場
合は校正者を指定して下さい。

■ 原稿送付の際、原稿(図・表・写真含む)のコ
ピーを 1 通同封して下さい。

■ 原稿枚数について

症 例 15 枚以内, 図・表 6 点以内
超過分につきましては実費をいただきます。

■ 図・写真・表について

1. 図, 写真, 表は本文中に貼り付けないで, 必
ず 1 枚ずつ別紙に貼り付けて下さい。
2. 写真については手札以上の鮮明なものをお願
いします。写真も図として番号を付けて下さ
い。
3. 原色刷をご希望の場合は実費をいただきます。

■ 執筆について

1. 原稿用紙は 400 字詰横書きのものを使用して
下さい。
2. 楷書, 新かなづかいで, 句読点は正確に付け
てお書き下さい。
3. 外国語, 外国人名, 地名, 薬品名は原語のま
ま用い, タイプまたは活字体でお願いします。
また固有名詞以外は小文字にして下さい。一

般に日本語化しているものは, 片かなにして
下さい。

4. 度量衡の単位は mm, cm, m, ml, dl, l, μ g,
mg, g, kg, °C などと記して下さい。
5. 論文中たびたび繰り返される語は略語を用
いて結構ですが, 初出の際は正式の語を用
いて“以下…と略”と断って下さい。
6. ワードプロセッサによる原稿は, 20 字×20
行に印字して下さい。

■ 文献について

1. 文献は主要なもののみ 20 点以内に限りま
す。
2. 著者 3 名以上の場合は, “…, 他” “…, et al”
として下さい。
3. 文献の引用番号は本文の引用順とし, 本文
中の引用個所には必ず右肩に番号をお付け下
さい。

■ 器械・薬剤論文につきましては, 特別有料掲載制
度をご利用下さい。

■ 別刷について

1. 掲載論文には別刷 30 部および掲載誌 1 部を
無料進呈いたします。
2. それ以上の別刷をご入用の場合は, 50 部単位
でお申し込み下さい。

■ 原稿送付先

簡易書留郵便でお送り下さい。

〒 113-0033 東京都文京区本郷 3 丁目 35-4

(株) 東京医学社「小児内科」編集部

TEL 03-3811-4119 (代表)

今月の主題 皮膚から見つける内科疾患

薬疹を見逃さない

最近の薬疹の動向を知る

相原 道子

medicina

第43巻 第10号 別刷

2006年10月10日 発行

医学書院

最近の薬疹の動向を知る

相原 道子

ポイント

- ▶ ゲフィチニブ、メシル酸イマチニブ、リバビリンの多彩な薬疹は、薬理作用に基づくものが大部分である。
- ▶ これらは投与継続でも消褪することがある。
- ▶ 皮疹が著しいときには投与を中止し、消褪後に少量からの再投与を試みると皮疹の再発をみないことがある。

近年、分子標的治療薬であるゲフィチニブ(イレッサ®)やメシル酸イマチニブ(グリベック®)が使用されるようになり、それらによる薬疹が注目されている。また、2001年の発売以降インターフェロン α (IFN α)-2bによるC型肝炎の治療にリバビリン(レベトール®)が併用されるようになり、IFN α 単独投与と比べて皮膚病変の増加が報告されている。これらの薬剤は、いずれも投与開始から2週間以内(数日~3カ月)に発症することが多く、その薬理作用により多彩な皮疹を生じる。

ゲフィチニブによる薬疹

ゲフィチニブは選択的上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)チロシンキナーゼ阻害薬であり、本邦では再発非小細胞肺癌の治療薬として用いられている。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%に皮疹が出現する

とされる。その発症機序はEGFRを発現している組織のゲフィチニブによる増殖分化障害と推察されており、毛嚢脂腺系、汗管、真皮血管などの障害による皮疹がみられる(表1)¹⁾。なかでも毛嚢炎様・痤瘡様発疹は症状が著しく、紅色の小豆大までの丘疹や膿疱が顔面、頭皮から前胸部、後頸部、上腕に広範にみられることが多い(図1)。爪囲肉芽腫は外傷後の修復障害の関与が考えられる。

メシル酸イマチニブによる薬疹

メシル酸イマチニブはBCR/ABLチロシンキナーゼ阻害作用を有し、本邦ではBCR/ABL依存性に増殖する慢性骨髄性白血病と、KIT陽性消化管間質腫瘍に適応が認められている。皮疹の

表1 分子標的治療薬による主な皮膚病変

ゲフィチニブ(イレッサ®)
毛嚢炎様・痤瘡様発疹, 脂漏性皮膚炎, 爪囲の肉芽腫形成, 乾燥性皮膚炎, 癢痒
メシル酸イマチニブ(グリベック®)
紅斑丘疹, 紫斑, 多形紅斑型薬疹, 苔癬型薬疹, 中毒性表皮壊死症, 光線過敏症, 急性汎発性発疹性膿疱症, Gibertばら粒糠疹, 色素沈着・脱失

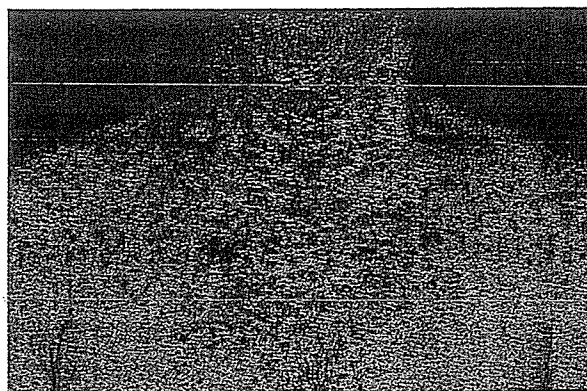


図1 ゲフィチニブによる毛嚢炎様皮膚疹

あいほら みちこ: 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 ☎ 236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9