

5) 固定薬疹

固定薬疹は原因薬剤を投与するたびに同一部位に紅斑が生じるタイプである。ほとんどの薬疹がほぼ全身性に皮疹が生じることが多いのに対し、固定薬疹で見られる皮疹は数個以内のことが多い。通常、境界明瞭な硬貨大から鶏卵大までの紅斑が散発性に生じ、色素沈着を残して治癒する。原因薬剤を再投与すると、色素沈着部位にピリピリ感や痒みを伴って紅斑を生じる。皮疹の個数が少ない場合には全身症状もなく、薬剤中止で症状が速やかに改善することが多いが、皮疹が多数みられる多発型では発熱などの全身症状を伴うこともある(写真3)。

6) 光線過敏症型

顔面、頸部や手背を中心に日光のあたった部位に紅斑や丘疹を生じるタイプである。薬剤による光線過敏には、薬剤そのものが光化学反応で毒性のある物質に変化して障害を起こす光毒性と、薬剤が光化学反応を経て抗原となりアレルギー反応で症状を生じる光アレルギーの2つに大別される。前者は日焼け様のびまん性紅斑を生じ、後者は紅斑、丘疹、落屑など湿疹様の変化を生じる。

7) 蕁麻疹型

蕁麻疹型は痒みを伴う膨疹が出没するタイプである。薬剤投与後数分から数時間以内に膨疹が出現することが

多いが、薬剤の代謝物が原因の場合にはさらに遅れて症状が出現することもある。重症例では気道の浮腫による呼吸困難や血圧低下をきたし、アナフィラキシーショックに至ることがある。即時型アレルギーによって生じるほか、非アレルギー性の機序によって生じることがある。後者にはその薬剤のもつヒスタミン遊離作用が原因となる場合や、アスピリン不耐症(別項参照)によるものなどがある。

8) 薬剤性過敏症候群(Drug-induced hypersensitivity syndrome ; DIHS)

DIHSは、最近提唱された疾患概念であり、現在注目を集めているタイプである。原因薬剤が比較的限られており、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールなどの抗痙攣薬のほか、アロプリノール、メキシレチン、サルファ剤などが原因となる。原因薬剤を投与開始後2週から6週間後と通常の薬疹よりも遅れて発症する。全身に紅斑を認め、紅皮症となることもある。顔面の腫脹と発赤が特徴的であり、ときに膿疱形成をみる。しばしば発症後約2週～4週後に症状の再燃きたすことも特徴である。経過中にヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)の再活性化が高頻度にみられることが知られており、症状の遷延や重症化への関与が推察されている。



IV 診断と治療

1) 診断の手順

薬疹を疑ったとき、まず必要になるのは現病歴の聴取

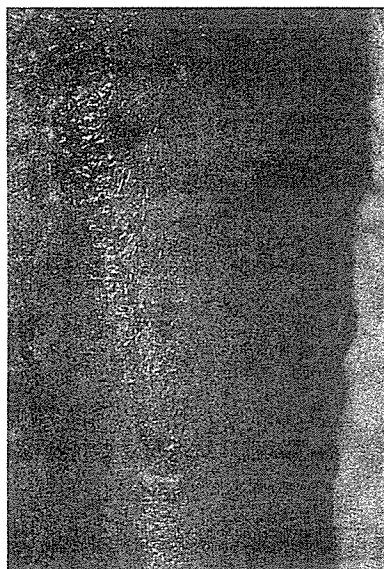


写真4 ● Toxic epidermal Necrolysis (Stevens-Johnson syndrome より進展)

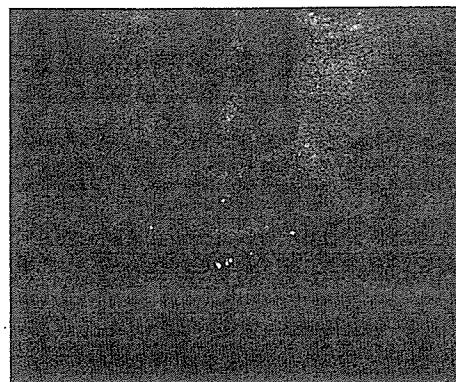


写真5 ● Toxic epidermal Necrolysis (Stevens-Johnson syndrome より進展)



写真6 固定薬疹

である。どんな薬を、いつからどれだけの量を投与されていたかを把握する。その際、市販薬やサプリメント、健康食品についても忘れずに聴取することが大切である。さらにそれらの内服歴と発疹出現やその後の経過との時間的な関連がみられるかどうかについて検討する。過去の薬剤アレルギー歴についても確認する。これらの情報を踏まえ、皮疹の性状、血液検査データなどを参考にして薬疹と診断する。

2) 治療

薬疹の治療の基本は、第1に原因薬剤の中止である。どんなに軽症な薬疹でも原因薬剤が中止されない場合には皮疹の改善は見込めない。軽症・中等症例の場合は、原因薬剤の中止により数日以内に軽快することも多い。そのため、外来通院でも治療は可能であり、副腎皮質ステロイド剤の外用と抗ヒスタミン剤の内服を必要に応じて行う。しかし、重症例の場合は被疑薬の中止だけでは症状の進行が抑えられない場合もある。そのような場合には入院のうえ、ステロイド剤の早期全身投与が必要となる。スチーブンス・ジョンソン症候群やTENなどの重症型薬疹ではステロイド大量療法が行われ、近年ではパルス療法が選択されることが増えている。さらに進行する症例では大量ガンマグロブリン療法、血漿交換療法などが行われることもある。また、重症例では肝機能障害や腎障害、脱水などの合併がみられるため、全身管理が必要となる。外用療法としては熱傷に準じた処置が必

要であり、抗生剤軟膏・アズノール軟膏などを外用する。眼障害にはステロイド薬および抗菌薬の点眼を行い、口唇や外陰部などの開口部の壊死糜爛が著しい場合には、癒着防止のため、再上皮化するまで1日1～2回のガーゼ交換が必要となる。

アナフィラキシーショック症状や喉頭浮腫などの即時型アレルギーの場合には、救急処置が必要である。ただちに仰臥位で頭を低くし襟を緩める。患者の意識レベル、バイタルサインを確認し、気道確保、血管確保を行う。そして、症状に応じて、酸素投与、補液、アドレナリンやノルアドレナリン投与、抗ヒスタミン剤や副腎皮質ステロイド剤の全身投与を行う。

3) 原因薬剤の同定法

薬疹を起こしたら、皮疹が改善した後にその原因薬剤をきちんと同定しておくことは非常に重要である。原因薬剤を同定することで、その薬を再び服用し、薬疹を繰り返すという危険を避けることができる。さらに、原因薬剤と構造の似ている薬剤とは交差反応を示すことがあり、それらの危険性のある薬剤を判別するためにも検査を行う必要がある。選択される検査方法は生じた薬疹のタイプが即時型アレルギーか遅延型アレルギーかによって異なる。

①即時型アレルギー反応による薬疹の皮膚試験

即時型アレルギーの皮膚試験としてはプリックテストと即時型皮内テストが代表的である。プリックテストは、前腕屈側の皮膚に薬剤を溶解した試験液を1滴たらした後、注射針やPrick-lancetterを用いて皮面を軽く押すように刺して行う検査である。判定は、プリックして15分～30分後に検査部位の膨疹の大きさによって行う。即時型皮内テストは、時にアナフィラキシー反応を起こす危険があるので、実施に際しては、ルートを確認し救急用品を側に用意するなどの注意が必要である。試験薬を少量、皮内注射し、15～20分後の膨疹や紅斑の大きさをもとに判定する。プリックテストは、吸収される抗原量が少なく、その分皮内テストより感度の点で劣るが、安全性・簡便性の点で優れており、即時型アレルギーにおける原因アレルゲンの同定試験としてまずプリックテストが薦められる。

②遅延型アレルギー反応による薬疹の皮膚検査

遅延型アレルギーの皮膚試験としてはパッチテストと遅延型皮内テストが代表的である。パッチテストは円形の濾紙、リント布などの貼布パッチに薬剤を溶解した試験液またはワセリンを少量のせ、上腕内側か背部皮膚に密封貼付する検査である。48時間後に貼布パッチを剥がし、その30分～1時間後と24時間後に貼付した部位に紅斑、丘疹や小水疱がみられるかどうかで判定する。一般にアレルギー性の反応は貼付48時間後よりも72時間後のほうが強い反応がみられるとされているので、貼付後72時間後の判定をより重視する。

遅延型皮内テストは、薬剤を溶解した試験液を少量皮内注射し、通常24時間後に判定する。一般に遅延型皮内テストでは即時型皮内テストの場合より約10～100倍くらい高濃度の溶液を用いないと陽性反応が認められない。遅延型皮内テストは、前述したパッチテストと比較すると、感度や特異性の面で信頼性が高く優れた検査法だが、使用できる薬剤が細胞毒性のない注射薬に限られるという問題がある。また、ときに皮内テストは薬疹を誘発することから注意を要する。

③リンパ球刺激試験(DLST)

患者のリンパ球に被疑薬を添加して培養し、それに伴うリンパ球の増殖反応をみる検査である。陽性率は薬剤により異なり約40～50%であるが、一方、非アレルギー性の偽陽性反応がみられることがある。現在、保険適応はないが、患者の身体的負担は少ないため、他の検査と併用するなどして活用すべき検査である。

④再投与試験

再投与試験は一番確実な検査法であるが、症状誘発という危険を伴うため、起こりうる薬疹のタイプを把握して、通常入院のうえ行う。入院中は、モニターを装着し、即時型アレルギーではアナフィラキシーショックなどの重篤な症状が出現する可能性も念頭に、医療者がすぐに

対応できる環境を整えて試験を行う。再投与量は少量から開始し、徐々に増量する。皮疹が出現した場合にはすぐに医師に連絡し、症状確認後、ただちに検査を中止する。

以上のような検査を用いて原因薬剤が同定されたあとは、患者への説明が重要となる。回避すべき薬剤について十分な説明を行い、それらの薬剤を記載した薬疹カードを発行する。薬疹カードは常に携帯するよう指導し、医療機関受診の際には提示してもらうようにする。このようにして、同じ薬剤や同じ系統の薬剤による薬疹の再発の予防をはかる。



おわりに

看護に必要な薬疹の知識についてアレルギーを中心に解説した。薬疹は日頃、私たちがよく目にする薬剤によっても起こりうるし、それは市販薬や漢方薬も例外ではない。また、長期にわたって内服しているからといって安全とはいえず、感染症などを契機としてアレルギー機序が成立する可能性もある。治療の基本は原因薬剤の中止であり、薬疹の早期発見が予後を決定する大きな要因となる。そのためにも日頃のケアにおいて、患者さんの皮膚状態には十分注意し、皮疹をみた場合には薬疹を疑ってみることが重要である。

◎参考文献◎

- 1) 玉置邦彦他・編：最新皮膚科学体系⑤薬疹・中毒疹。中山書店，東京，2004.
- 2) 小川秀興，他・編：TEXT 皮膚科学 南山堂，東京，1998.
- 3) 池澤善郎：図解 薬疹の免疫学。田辺シンテックス株式会社。
- 4) 宮本昭正・監：臨床アレルギー学。改訂第2版，南江堂，東京，1998.

this time frame because this procedure is associated with complications such as lens damage, patient discomfort, and theoretical risk of increased infection. Additionally, it may not be necessary for the patient to remain at the clinic immediately after intravitreal injection for an IOP check.

THIS STUDY WAS SUPPORTED BY AN UNRESTRICTED GRANT from the Research to Prevent Blindness, Inc, New York, New York. The authors indicate no financial conflict of interest. Involved in design of study (E.L., S.H., W.M., R.A.) collection, management, analysis and interpretation of data, and preparation of the data (E.L., S.H., W.M., R.A.); involved in collection of data (E.L., S.H., T.N.); and involved in the review, approval, and preparation of the manuscript (E.L., S.H., T.N., W.M., R.A.).

REFERENCES

1. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kampeter BA. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005;112:593-598.
2. Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004;138:740-743.
3. Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999; 27:431-432.
4. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87:24-27.
5. Kreissig I, Degenring RF, Jonas JB. Intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmologie* 2005; 102:153-157.
6. Benz MS, Albin TA, Holz ER, et al. Short-term course of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 2006;113:1174-1178.
7. Singh IP, Ahmad SI, Yeh D, et al. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2004;138:286-287.

Strong Association Between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson Syndrome in the Japanese

Mayumi Ueta, MD, PhD,
Chie Sotozono, MD, PhD,
Katsushi Tokunaga, PhD, Toshio Yabe, PhD,
and Shigeru Kinoshita, MD, PhD

PURPOSE: To investigate the association between HLA class I antigens and Stevens-Johnson syndrome (SJS)/

Accepted for publication Sept 12, 2006.

From the Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi, Kamigyo-ku, Kyoto, Japan (M.U., C.S., S.K.); the Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan (K.T.); and the Tokyo Metropolitan Red Cross Blood Center, Tatsumi, Koutou-ku, Tokyo, Japan (T.Y.).

Inquiries to Mayumi Ueta, MD, PhD, Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajicho, Hirokoji, Kawaramachi, Kamigyoku, Kyoto 602-0841, Japan; e-mail: mueta@ophth.kpu-m.ac.jp

toxic epidermal necrolysis (TEN) with ocular complications in Japanese.

DESIGN: Case-control study.

METHODS: We examined the histocompatibility antigen genes HLA-A, -B, and -C of 40 Japanese SJS/TEN patients with ocular complications and 113 healthy Japanese volunteers by polymerase chain reaction amplification and subsequent hybridization with sequence-specific oligonucleotide probes (PCR-SSO).

RESULTS: We clarified that HLA-A*0206 is strongly associated with SJS/TEN with ocular complications in the Japanese.

CONCLUSIONS: Because this finding is completely different from data reported elsewhere on Taiwanese Han Chinese patients and Caucasian patients, it suggests strong ethnic differences in the HLA-SJS association and points to the need for studies in other ethnic populations in order to obtain a global picture. (*Am J Ophthalmol* 2007;143: 367-368. © 2007 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

STEVENS-JOHNSON SYNDROME (SJS) AND TOXIC EPIDERMAL necrolysis (TEN) are acute-onset mucocutaneous diseases induced by infectious agents and/or inciting drugs. Based on a large international case-control study, SJS and TEN are considered as severity variants of a single entity¹; developing acute exanthema that progresses to limited (SJS) or more widespread (TEN) blistering and erosion of the skin and mucous membranes. Although rare, these reactions carry high morbidity and mortality rates. Ophthalmologists recognize the serious ocular complications leading to severe, lifelong visual dysfunction. Conjunctival invasion into the cornea attributable to corneal epithelial stem cell deficiency progresses despite healing of the skin lesions, and corneal opacity, neovascularization, symblepharon, ankyloblepharon, and in some instances, keratinization, appears on the ocular surface at the chronic stage. Interestingly, we observed that more than 95% of three patients out of 61 SJS/TEN with ocular complications had lost their fingernails in the acute stage and transformed nails often continue even after healing of the skin lesions. The reported incidence of ocular complications is 50% to 69%. The pathobiological mechanisms underlying the onset of SJS/TEN have not been fully established, although the involvement of immune mechanisms and an altered drug metabolism have been suggested. Whatever the pathogenetic events, the extreme rarity of cutaneous and ocular surface reactions to drug therapies led us to suspect individual susceptibility.

We studied the histocompatibility antigen genes HLA-A, -B, and -C of Japanese SJS/TEN patients with ocular complications. The study was approved by the institutional review board, and consent was obtained from all participants in written form. The diagnosis of SJS/TEN was based on a confirmed history of the acute onset of high fever, serious mucocutaneous illness with skin eruptions, and involvement of at least two mucosal sites including the

TABLE. Frequency of HLA Class I Alleles in Patients with Stevens-Johnson Syndrome (SJS)/Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)

HLA Allele	SJS/ TEN with Ocular Complications		Control Subjects		P value (χ^2)	Corrected P [#]	Odds Ratio
	No.	%	No.	%			
Carrier frequency	(n = 40)		(n = 113)				
A*0206	19/40	47.5%	17/113	15.0%	0.00003	<0.0005	5.1
A*1101	1/40	2.5%	23/113	20.4%	0.0076	NS	–
Gene frequency	(n = 80)		(n = 226)				
A*0206	21/80	26.3%	19/226	8.4%	0.00005	<0.0005	3.9
A*1101	1/80	1.3%	26/226	11.5%	0.0055	<0.05	0.1

#: Corrected P is P after correction for multiple (9) comparisons.

ocular surface. Forty patients and 113 healthy Japanese volunteers were genotyped by polymerase chain reaction amplification and subsequent hybridization with sequence-specific oligonucleotide probes (PCR-SSO) using commercial typing kits (WAK Flow, Wakunaga, Hiroshima, Japan). All participants and volunteers were Japanese residing in Japan.

We show that in the Japanese, among HLA-class I (HLA-A, -B, and -C), HLA-A*0206 was strongly associated with SJS/TEN with ocular complications ($P_c < .0005$, OR = 5.1) and HLA-A*1101 was inversely associated (Table). On the other hand, HLA-B, HLA-C, and other HLA-A alleles were not significantly associated with SJS/TEN.

A report from the United States showed that the HLA-B12 (HLA-Bw44) antigen was considerably increased in Caucasian SJS patients with ocular involvement.² Analyses of SJS/TEN patients in France also disclosed an association with HLA-B12 (HLA-Bw44).³ In our study population, we did not find such an association with HLA-B12, probably because in Caucasians, the HLA-B12 antigen is primarily coded by HLA-B*4402, whereas in Japanese, it is almost exclusively coded by a different allele, such as HLA-B*4403.⁴ A Taiwanese study⁵ reported a very strong association between carbamazepine-induced SJS in Han Chinese patients and the HLA-B*1502 allele. However, Lonjou and associates⁶ countered that this allele is not a universal marker for SJS and that ethnicity plays a role. While HLA-B*1502 was considerably increased in the Han Chinese patients with carbamazepine-induced SJS,⁶ this allele is almost completely absent in the Japanese population. Conversely, HLA-A*0206 associated with Japanese SJS/TEN is absent in Caucasians and less frequent in Southern Han Chinese.⁶ Therefore, HLA-A*0206 may be related to ethnicity in Japanese. Our findings suggest strong ethnic differences in the HLA-SJS/TEN association and point to the need for studies in other ethnic populations to obtain a global picture.

Because SJS/TEN is a rare condition that is probably associated with a complex genetic inheritance back-

ground, it is possible that specific combinations of genes are required for the onset of the disease. The strong association of specific HLA antigens with SJS with ocular complications may be a clue to understanding its basic pathobiology and enables us to develop a reliable test for predicting subjects susceptible to SJS with ocular complications.

THIS STUDY WAS SUPPORTED IN PART BY GRANTS-IN-AID for scientific research from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare, and the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, Tokyo, Japan. The authors indicate no financial conflict of interest. Involved in design and conduct of study (M.U., S.K., K.T.); Involved in collection, management, analysis and interpretation of data, and preparation of the data (S.K., M.U., K.T.); Involved in collection of data (M.U., C.S., T.Y.); and involved in management, statistical analysis and interpretation of the data, and preparation of the manuscript (M.U., C.S., S.K.).

REFERENCES

1. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1019–1024.
2. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, et al. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987;123:1171–1173.
3. Tokunaga K, Ishikawa Y, Ogawa A, et al. Sequence-based association analysis of HLA class I and II alleles in Japanese supports conservation of common haplotypes. *Immunogenetics* 1997;46:199–205.
4. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
5. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006;6:265–268.
6. Ishikawa Y, Tokunaga K, Tiercy JM, et al. HLA-A2 alleles in north east Asian populations. 12th International Histocompatibility Workshop and Conference Proceedings: Genetic Diversity of HLA: Functional and Medical Implications. Sevres, France: EDK, 1997;165–166.