

トピックス

III. 薬物副作用による神経・筋障害

1. 抗てんかん薬の副作用

高橋 幸利

要 旨

抗てんかん薬による神経・筋障害は軽度のものを含めるとかなり高頻度に見られ、眠気のように共通したものから、抗てんかん薬ごとに特徴的な副作用まで多岐にわたる。バルプロ酸では、致死性肝毒性（意識障害、てんかん発作増悪）・催奇形性（神経管閉鎖不全）・高アンモニア血症などが重要である。カルバマゼピンでは、中毒症状（眠気・複視・失調）・てんかん発作増悪（欠神発作・ミオクロニー発作など）が重要である。フェニトインでは、急性PHT中毒（水平性眼振、複視、失調）・進行性ミオクロヌステんかんの悪化（失調、てんかん発作の悪化、退行）・精神障害（統合失調症様の症状）が重要である。ゾニサマイドでは、認知・精神症状（意欲の低下、幻覚、焦燥、うつ、不安）が重要である。ガバペンチンでは、眠気・部分発作の増悪が重要である。フェノバルビタールでは、行動変化（小児の行為障害、注意欠陥多動障害）・認知障害が重要である。トピラメートでは、精神症状（不安、焦燥、うつ）・認知障害・部分発作の増悪が重要である。

〔日内会誌 96：1608～1613, 2007〕

Key words：抗てんかん薬，精神症状，認知障害，てんかん発作

はじめに

1857年にBromideが抗てんかん薬として導入されたのを皮切りに、今日までに多くの抗てんかん薬が発売されてきている。抗てんかん薬は神経の過剰な興奮性を抑制するために、発作型の診断に基づいて選択される。部分発作では通常、カルバマゼピンが第一選択で、欠神発作・ミオクロニー発作・強直発作などの全般発作は、バルプロ酸が第一選択薬となる。

てんかん患者で抗てんかん薬開始後にてんかん発作以外の神経筋症状が出現した場合、副作用なのか？基礎疾患に変性疾患が存在するのか？

たかはし ゆきとし：国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部

併発症があるのか？抗てんかん薬は主作用だけでなく副作用を示すことがあり、診断治療に悩むことがある。抗てんかん薬は、一旦開始すると小児期から老年期まで服用期間が長期にわたる場合が多いので、小児から老年までの幅広い視点での副作用特徴の理解が必要である。

薬物の副作用は①直接的（1次的あるいは2次的）薬理作用に基づくもの、②既知の薬理作用では説明できない特異体質によるもの(idiosyncratic drug reaction)、③長期間使用効果によるもの、④遅発性効果によるものに分類され、それぞれ特徴がある(表)¹⁾。①は予測可能で、pharmacokinetics, pharmacodynamicsにより規定されているので(図)²⁾、用量減量などの対処法もはっきりとしているが、②は重篤で予測不能である点が問題で、その危険を規定する宿主因子

表. 抗てんかん薬の副作用の分類

	用量依存性	患者依存性	その他	例
①直接的薬理作用に基づくもの	あり	すべての患者に起こりうる	予測可能	BZP系薬物の鎮静効果
②特異体質によるもの	はっきりしない	特定の患者に起こる	重症となりうる	VPAによる致死性肝毒性 BZP系薬物の依存性
③長期間使用による効果によるもの				
④遅発性効果によるもの	なし	特定の患者に起こる		VPA服用患者の出生児の二分脊椎

BZP, ベンゾジアゼピン; VPA, バルプロ酸

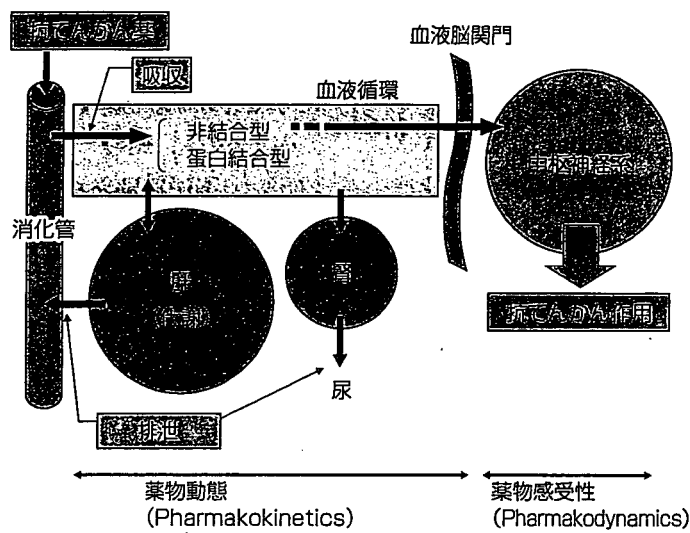


図. 抗てんかん薬の薬物動態・感受性

等の研究が行われている。

1. バルプロ酸 (VPA) (商品名: デパケン錠 100 など)

バルプロ酸の薬理作用は、電位依存性Naチャネルのブロックなどにより皮質ニューロンの高頻度発火の抑制や、脳内GABA上昇作用、T型カルシウムチャネルの抑制などが考えられている。製薬会社による10,563例の調査において、副作用の発現例は1,529例(発現率14.5%)で、主な副作用は傾眠582件(5.5%)、失調・ふらつき383件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐274件(2.6%)、

食欲不振182件(1.7%)、胃腸障害157件(1.5%)、全身けん怠感73件(0.7%)等とされている。食欲の亢進による体重増加(特に女性)、頭髪の減少や色の変化がVPA特異的な副作用として知られている。他の抗てんかん薬に比べて、眠気や行動・認知機能への影響は少ない。以下に重要な神経・筋副作用障害を述べる。

1) 振戦・失調・傾眠などの中毒症状

投与量に依存して薬理作用に基づいて起こるもので、振戦は個人差が大きく、強い症例では用量を減らす必要がある。

2) 致死性肝毒性

②の特異体質に基づき起こると考えられてお

り、嘔吐などの消化器症状、傾眠などの意識障害、てんかん発作増悪などの症状を呈する。①の薬理作用に基づく臨床症状に乏しい軽度のGOT・GPTの上昇とは異なるものである。若年者や多剤併用例、血清中セレン濃度の低下のある症例では起こりやすいとされている¹⁾。しかし肝不全を予知することは困難で、トロンビンの低下が加わればVPAを中止する。治療としてはカルニチン補充などを検討する。通常、VPAはてんかん発作を悪化させることはないので、投与開始後に発作増悪が起これば、この副作用を検討する。

3) 高アンモニア血症

①の薬理作用に基づく副作用と思われ、VPAが影響して血中カルニチンが低下し、ミトコンドリアのacetyl CoAの減少やN-acetyl glutamateの合成低下を招き、Urea cycleが傷害されて起こるとする説がある。軽度の上昇であれば無症状のことが多いが、高度になると意識障害があらわれることがある。

4) 催奇形性

VPAは胎盤を通過するため、催奇形性が5.9%と他の抗てんかん薬に比べて高く、神経管閉鎖不全(神経系以外では心臓欠陥奇形・外表奇形・口唇口蓋裂など)を胎児にもたらしすることがあり、妊娠中に超音波診断等でモニターする必要がある。思春期女性に抗てんかん薬を開始する場合にはVPAの催奇形性を考慮した選択が必要かもしれない。

5) てんかん発作増悪

投与開始あるいは増量によりてんかん発作が増加したり(paradoxical intoxication)、強くなることがある。てんかん発作の内の全般発作の増悪は稀で、起これば致死性肝毒性の存在を検討する必要がある。部分発作の増悪は投与開始あるいは増量の内2%に起こったという報告があり³⁾、ガバペンチン・フェニトインに比べると少ない。

2. カルバマゼピン(商品名:テグレトール錠100mgなど)

カルバマゼピン(CBZ)は、電位依存性Naチャンネルのブロックによる皮質ニューロンの高頻度発火の抑制や、L型カルシウムチャンネルの抑制、神経伝達の修飾などにより抗てんかん作用を示すとされている。抗コリン作用を有する。

製薬会社による1,613例の調査では38.1%に副作用が認められ、主な症状としては眠気(13.8%)、めまい(9.1%)、ふらつき(8.5%)、けん怠・易疲労感(3.5%)、運動失調(3.5%)、脱力感(3.1%)、発疹(2.9%)、頭痛・頭重(2.7%)、立ちくらみ(2.5%)、口渇(2.1%)等がみられている。また、臨床検査値異常としてγ-GTP上昇(18.1%)、AST(GOT)上昇(4.5%)、ALT(GPT)上昇(7.7%)、ALP上昇(5.5%)、白血球減少(3.7%)等がみられている。認知機能への影響は少ない。神経管閉鎖不全などの催奇形性は2.3%とされており、他の抗てんかん薬に比べて高いということはない。以下に重要な神経・筋副作用障害を述べる。

1) 眠気・複視・失調などの中毒症状

①の薬理作用に基づく副作用と思われ、投与量依存性に起こり、血中濃度が8~10μg/ml以上となると出現する可能性がある。ジスキネジア・ジストニアなどの不随意運動も合併する。投与量をゆっくり増量することで回避できたり、酵素誘導で自然に軽快することもある。眠気の強い症例では朝夕の投与量を不均等処方にして、夕薬の割合を増やすことで解決することもある。

2) 知覚障害

絶対音階を有する人には半音下がって聞こえるという副作用が起こるので、そのような人への投与は避けた方がよい。

3) てんかん発作増悪

てんかん発作の内の全般発作では欠神発作・ミオクロニー発作などの増悪が有名である。部分発作の増悪は投与開始あるいは増量の内4%

に起こったという報告があり^{3,4)}, ガバペンチン・フェニトインに比べると少ない。

4) 精神症状

まれに抑うつやそう状態が起こるが、そう状態はCBZの抗うつ作用のparadoxical intoxicationと考えられている⁵⁾。

3. フェニトイン (商品名: アレピアチン錠 100mgなど)

フェニトイン (PHT) は、電位依存性Naチャネルのブロックにより抗てんかん作用を示すとされている。

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施されていないので、正確な副作用頻度は不明であるが、薬疹、失調、眠気、歯肉増殖、末梢神経障害、IgA低下、末梢神経ニューロパチー (MCV・SCVの低下) などが知られている。PHT単剤治療妊婦 141 症例での中枢神経系への催奇形性の検討では、神経管閉鎖不全の報告はなく、小頭症が1例あるのみである⁶⁾。認知機能への影響は少ないが、PHT-dementiaの報告がある。以下に重要な神経・筋副作用障害を述べる。

1) 急性PHT中毒

①の薬理作用に基づく副作用で投与量依存性に起こり、血中濃度が $20\mu\text{g/ml}$ 以上となると水平性眼振出現、 $30\mu\text{g/ml}$ 以上となると複視・失調が出現、 $50\mu\text{g/ml}$ 以上となると傾眠が出現する。ジスキネジア・ジストニアなどの不随意運動も合併する。症状は容量の減量で回復する。

2) 小脳症状

長期投与例で不可逆性小脳萎縮があらわれ、小脳症状 (眼振、構音障害、運動失調等) が顕在化することがある。持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されている。

3) てんかん発作増悪

CBZほどではないがまれに全般発作 (欠神など) の悪化があり、進行性ミオクローヌステんかん (特にUnverricht-Lundborg disease) では

失調・てんかん発作の悪化、退行が報告されている。部分発作の増悪は投与開始あるいは増量の内6%に起こったという報告があり^{3,4)}、注意が必要である。

4) 精神症状

①の薬理作用に基づく副作用として、統合失調症様の症状を呈することがある。薬物性の精神障害の内56%はPHTによるものであったとされ、てんかん患者が精神症状を呈した場合、PHTが原因でないか検討する必要がある⁵⁾。

4. ゾニサマイド (商品名: エクセグラン錠 100mgなど)

ゾニサマイド (ZNS) は、電位依存性NaチャネルのブロックとT type-Caチャネルのブロックにより抗てんかん作用を示すとされている。

製薬会社による6,376例の調査では24.7%に副作用がみられ、主なものは眠気 (11.7%)、食欲不振 (4.9%)、 $\gamma\text{-GTP}$ ・ALP・ALT (GPT)・AST (GOT) の上昇等 (2.1%)、無気力・自発性低下 (3.8%)、運動失調 (3.0%)、悪心・嘔吐 (2.7%)、倦怠・脱力感 (2.2%)、精神活動緩慢化 (2.1%) 等であった。その他には発汗障害・尿路結石などが特異的な副作用として知られている。催奇形性は25出生児中2例 (8%)に見られ、1例は無脳症であったとされている⁷⁾。以下に重要な神経・筋副作用障害を述べる⁷⁾。

1) 眠気

眠気は16.3%の症例に見られという報告があるが、初期投与量を少量から始めることで回避できる可能性がある。

2) 失調・複視などの中毒症状

容量依存性に起こり、失調は3.3%に、めまいは1.1%に、振戦などの不随意運動は0.7%の症例に観察されたという報告がある。

3) 認知・精神症状

意欲の低下や精神症状がZNSに特徴的な副作用として知られている。日本における抗てんかん

薬関連の精神症状出現例の半数がZNSによるものとされている。幻覚、焦燥、うつや不安といった症状を示す。容量非依存性であることあり、治療域の血中濃度でも出現する。

4) てんかん発作増悪

0.2%の症例に見られたという報告がある。

5. ガバペンチン(商品名：ガバペン錠 200 mgなど)

ガバペンチン (GBP) は、シナプス前膜の電位依存性Caチャンネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットに結合してCaイオンの流入を抑制することにより興奮性神経伝達物質の遊離を抑制すること、さらにはGABAを脳内で増加させることで抗てんかん作用を示すと考えられている。

製薬会社による 397 例の調査では、59.2% に副作用が、20.2% に臨床検査値異常変動が認められた。主な副作用は、傾眠 (33.5%)、浮動性めまい (15.9%)、頭痛 (8.6%)、複視 (5.0%)、けん怠感 (3.8%) 等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。主な臨床検査値異常変動は、CK (CPK) 増加 (5.2%)、サイロキシン減少 (4.4%)、抗核因子陽性 (3.4%)、白血球数減少 (3.1%) 等であった。日本では 2006 年から市販され、まだ使用経験が乏しいので今後の観察が必要であるが、副作用の少ない抗てんかん薬とされている。認知機能への影響はほとんどない。催奇形性についてのヒトでのデータは不明である。重症筋無力症症例に用いると、症状を顕在化させることがある。以下に重要な神経・筋副作用障害を述べる。

1) 眠気

傾眠は 33.5% の症例に見られるという報告があるが、初期投与量を少量から始め、ゆっくり増量することで回避できる可能性がある。

2) 精神症状

ZNS・トピラメート・ラモトリギンなどに比べて稀であるが、攻撃性などの行動障害が外国で

は報告されている⁵⁾。日本においては易刺激性、錯乱状態、神経過敏などが報告されている。

3) てんかん発作の悪化

症例数は少ないが、欠伸・ミオクローヌスが悪化した症例がある。部分発作の増悪は投与開始あるいは増量の内 7~8% に起こったという報告があり^{3,4)}、比較的高頻度である。

6. フェノバルビタール(商品名：フェノバル錠 30mgなど)

フェノバルビタール (PB) の作用機序は、GABA_A受容体・ベンゾジアゼピン受容体・Cl⁻チャンネル複合体のCl⁻チャンネルへ働き、Cl⁻の透過性を上昇すること、及びCaチャンネルを抑制することによると考えられている。

副作用については、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施されていないので正確な頻度は不明であるが、薬疹、薬物依存性、眠気などが知られている。催奇形性については 5.1% と最も低い抗てんかん薬とされていて(兼子ら)、心奇形・口蓋裂などのみで神経管閉鎖不全は報告がない。以下に重要な神経・筋副作用障害を述べる。

1) 急性中毒

血中濃度 40~45 μ g/ml以上で眠気、眼振、運動失調が起こり、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。

2) 精神症状・行動変化

多動障害は 50~80% の小児例に起こるとされ、血中濃度が低い症例でも起こる。小児てんかんの行為障害・注意欠陥障害の原因薬剤としてPBは最も多いとされている⁵⁾。

3) 認知障害

PBは、プリミドン・トピラメートと並んで認知障害が起こりやすい薬剤とされている。長期に投与していると知的活動が低下することがある。

4) てんかん発作の悪化

欠神は悪化すると考えられている。部分発作の増悪は投与開始あるいは増量の内4~6%に起こったという報告がある^{3,4)}。

7. クロバザム (商品名:マイスタン錠 5 mgなど)

クロバザム (CLB) はベンゾジアゼピン系薬物で、GABA_A受容体に選択的に結合し、GABAニューロンの働きを増強することにより抗てんかん作用を示すと考えられている。

製薬会社による安全性解析対象例数 350 例中 48.9% に副作用があり、眠気 (38.6%)、ふらつき・めまい (10.9%)、唾液増加 (2.6%)、複視 (2.3%)、食欲不振 (2.0%) 等が報告されている。他のベンゾジアゼピン系薬物に比べて副作用は少なく、眠気、鎮静作用が見られる。小児では稀に行動変化が見られる。

8. トピラメート (発売予定)

トピラメート (TPM) の薬理作用は、電位依存性Na⁺チャンネルをブロック・GABA作動性Cl⁻チャンネル作用の開口頻度増、電位依存性L type-Caチャンネルの抑制などが分かっている。副作用は、頭痛・集中困難・眠気・食欲不振・尿路結石・緑内障・代謝性アシドーシスなどがあるようである。

1) 精神症状

精神症状は 12% の症例に起こるとされ、GBP やラモトリギンに比べて高頻度である。不安・焦燥・うつなどの症状が知られている⁵⁾。

2) 認知障害

TPMは、プリミドン・PBと並んで認知障害が起こりやすい薬剤とされている。動作性の知的活動が低下することがある。

3) てんかん発作の悪化

部分発作の増悪は投与開始あるいは増量の内10% 近くに起こったという報告がある^{3,4)}。

文 献

- 1) Glauser TA: Idiosyncratic reactions: New methods of identifying High-risk patients. *Epilepsia* 41(suppl 8):S16-S29, 2000.
- 2) 高橋幸利: 特集: 必携! けいれん, 意識障害—そのときどうする, 抗てんかん薬間の薬剤相互作用. *小児内科* 38 (2): 230-232, 2006.
- 3) Elger CE, et al: Aggravation of focal seizures by antiepileptic drugs. *Epilepsia* 39 (suppl 3): S15-S18, 1998.
- 4) Berkovic SF: Aggravation of generalized epilepsies. *Epilepsia* 39 (suppl 3): S11-S14, 1998.
- 5) Schmitz B: Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior. *Epilepsia* 47 (suppl 2): 28-33, 2006.
- 6) Samren EB, et al: Maternal use of antiepileptic drugs and risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 38: 981-990, 1997.
- 7) Ohtahara S, Yamatogi Y: Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey. *Seizure* 13S: S50-S55, 2004.

Epilepsy exposure course (てんかん研修初期コース) のご案内

国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センターでは、てんかん診療経験の比較的少ない若手医師を対象に、てんかん・てんかん発作の国際分類に従った外来診断を行うための、問診法、脳波・画像診断を修得するための研修コースを開始しました。週単位で、基本的な診断法を身につけることができるよう計画しています。周りの若い先生にお伝えください。詳しくはホームページを参照ください。

(<http://www.epilepsycenter.jp/07/07-4.htm>)

Clinical Report**A Unique Case of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva With an *ACVR1* Mutation, G356D, Other Than the Common Mutation (R206H)**Hirokazu Furuya,^{1,2*} Koji Ikezoe,^{1,3} Lixiang Wang,⁴ Yasumasa Ohyagi,² Kyoko Motomura,² Naoki Fujii,¹ Jun-ichi Kira,² and Yasuyuki Fukumaki⁴¹Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Omuta Hospital, Fukuoka, Japan²Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan³Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Okayama, Japan⁴Division of Human Molecular Genetics, Research Center for Genetic Information, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Received 15 June 2007; Accepted 10 September 2007

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare autosomal dominant congenital disease characterized by progressive heterotopic endochondral osteogenesis with great-toe malformations. A 617G > A (R206H) mutation of the activin A type 1 receptor gene (*ACVR1*) has been found in all previously reported patients with FOP. Thus, this is one of the most specific of all disease-associated mutations. We report here on a 62-year-old man with slowly progressive FOP and a novel mutation in *ACVR1*. He developed difficulty in moving his shoulder since age 10 years due to contraction of the shoulder joint. The symptoms progressed slowly, and he could not walk at age 36 years and was bedridden at 55 years. He also showed rigid spine, baldness, sensorineural hearing loss, and hypodactyly accompanied by abnormal

ectopic ossification. Analysis of *ACVR1* and its cDNA revealed that the patient is heterozygous for a mutation, 1067G > A (G356D). Typing of SNPs located in the ~0.5-Mb region spanning *ACVR1* and its neighbor genes suggested that 1067G > A is a de novo mutation. These results give a clue to better understanding of FOP as well as of the mild clinical symptoms in the patient. © 2008 Wiley-Liss, Inc.

Key words: fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP); rare mutation; activin A type I receptor gene (*ACVR1*); bone morphogenetic protein (BMP); bone morphogenetic protein receptor (BMPR); single-nucleotide polymorphism (SNP)

How to cite this article: Furuya H, Ikezoe K, Wang L, Ohyagi Y, Motomura K, Fujii N, Kira J-i, Fukumaki Y. 2008. A unique case of fibrodysplasia ossificans progressiva with an *ACVR1* mutation, G356D, other than the common mutation (R206H). *Am J Med Genet Part A* 146A:459–463.

INTRODUCTION

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP, OMIM #135100) is a rare autosomal dominant disorder, characterized by malformed toes and extra-skeletal (heterotopic) ossification that begins in childhood [Connor, 1996; Kaplan et al., 2006; Timmerman, 2006]. Ectopic bone formation may occur after a local minor trauma but more often spontaneously. The average age at the onset of ossification is 5 years, and 95% of cases are sporadic [Cohen et al., 1993; Connor, 1996]. Recently, Shore et al. [2006] reported a mutation, 617G > A (R206H), in the activin A type I receptor gene (*ACVR1*), of all affected members from seven unrelated families and of all 32 sporadic cases in various ethnic groups [Lin et al., 2006; Shore et al., 2006; Nakajima et al., 2007]. It is of great interest that

both the reported sporadic and familial cases shared the same mutation, R206H, because the findings suggest a certain genetic pressure to prevent the occurrence of another mutation, and the mutation is one of the most specific of all disease-associated mutations in the human genome [Lin et al., 2006; Shore et al., 2006; Nakajima et al., 2007].

We present a case of FOP with slowly progressive respiratory dysfunction and a novel mutation in

Grant sponsor: The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

*Correspondence to: Hirokazu Furuya, M.D., Ph.D., Department of Neurology, National Omuta Hospital, Fukuoka 837-0911, Japan.

E-mail: furuya@oomuta.hosp.go.jp; furuya@neuro.med.kyushu-u.ac.jp

DOI 10.1002/ajmg.a.32151



ACVR1. Significance of the mutation in FOP pathogenesis will be discussed.

MATERIALS AND METHODS

Clinical Findings

The patient (II-2, Fig. 1A) is a 62-year-old Japanese man with a history of normal birth and childhood development. Both his parents had died at advanced ages without any symptoms reminiscent of FOP, and two his siblings (II-1 and II-3, Fig. 1A) are also healthy. The patient noticed difficulty in moving his shoulder at age 10 years due to contractures of both shoulder joints. The joint contractures progressed slowly in his extremities, and he was unable to walk at age 36 years and bedridden at 55 years with rigid spine, baldness, sensory hearing-loss, accompanied by abnormal ossification but without respiratory failure. He also showed severe hypodactyly with short thumbs in both hands and a severe defect of both great toes. Neurological examination revealed no abnormality except for the joint contractures and abnormal ossification. Serum biochemical examination showed normal levels of CK, phosphorus, calcium, and parathormone. Extensive heterotopic bone formation, rigid spine, very short first metacarpal bones, toe malformations, and defect of ossa digitorum in both great toes were seen by roentgenography (Fig. 2) and three-dimensional reconstructed computed tomography. His respiratory function was preserved and blood gas analysis was normal. He was thus diagnosed to have FOP by his

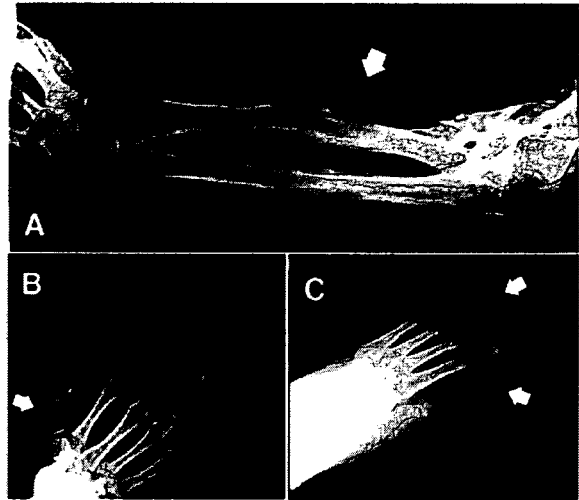


FIG. 2. Abnormal ossification of the forearm (A, arrow), short thumb and first metacarpal bone (B, arrow), and malformations and hypodactyly in the toe (C, arrow) of the patient.

clinical course and heterotopic ossification [Cohen et al., 1993].

Genetic Analysis

Genomic DNA and total RNA were obtained from peripheral blood lymphocytes of the patient and two his siblings. DNA samples were also collected from 150 normal Japanese after obtaining informed consent. All these protocols were approved by IRB. The patient's complete *ACVR1* cDNA sequence, which was subdivided into three partially overlapped fragments (Fig. 3B), was analyzed by direct sequencing after RT-PCR, and the sequences obtained were compared with normal sequences from the human genome database (BC036748, GenBank, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi>). In addition, nine exons of *ACVR1* were directly sequenced after PCR using reported primer sets [Shore et al., 2006].

Single-nucleotide polymorphism (SNP) analysis was performed by direct sequencing. Tag SNPs of *ACVR1*, its intergenic regions, and 5' and 3' neighboring genes, *UPP2* and *ACVR1C*, were selected from the HapMap database (<http://www.hapmap.org/>). All primers used for SNP analysis were designed by the Primer3 program (http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi) and the allele frequencies were referred from the SNP data base (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>; Table I, Fig. 3E).

RESULTS

PCR products and subsequent electrophoresis for the three overlapping segments of *ACVR1* cDNA of

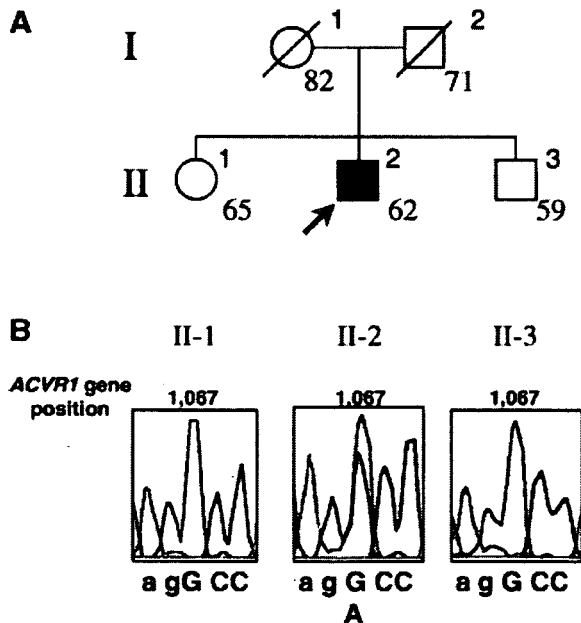


FIG. 1. Pedigree of the present family (A) and a heterozygous *ACVR1* mutation (1067G > A) in the patient (B). Arrow indicates the patient. Age of each family member is presented on the right (A).

A NOVEL MUTATION OF THE ACVR1 GENE

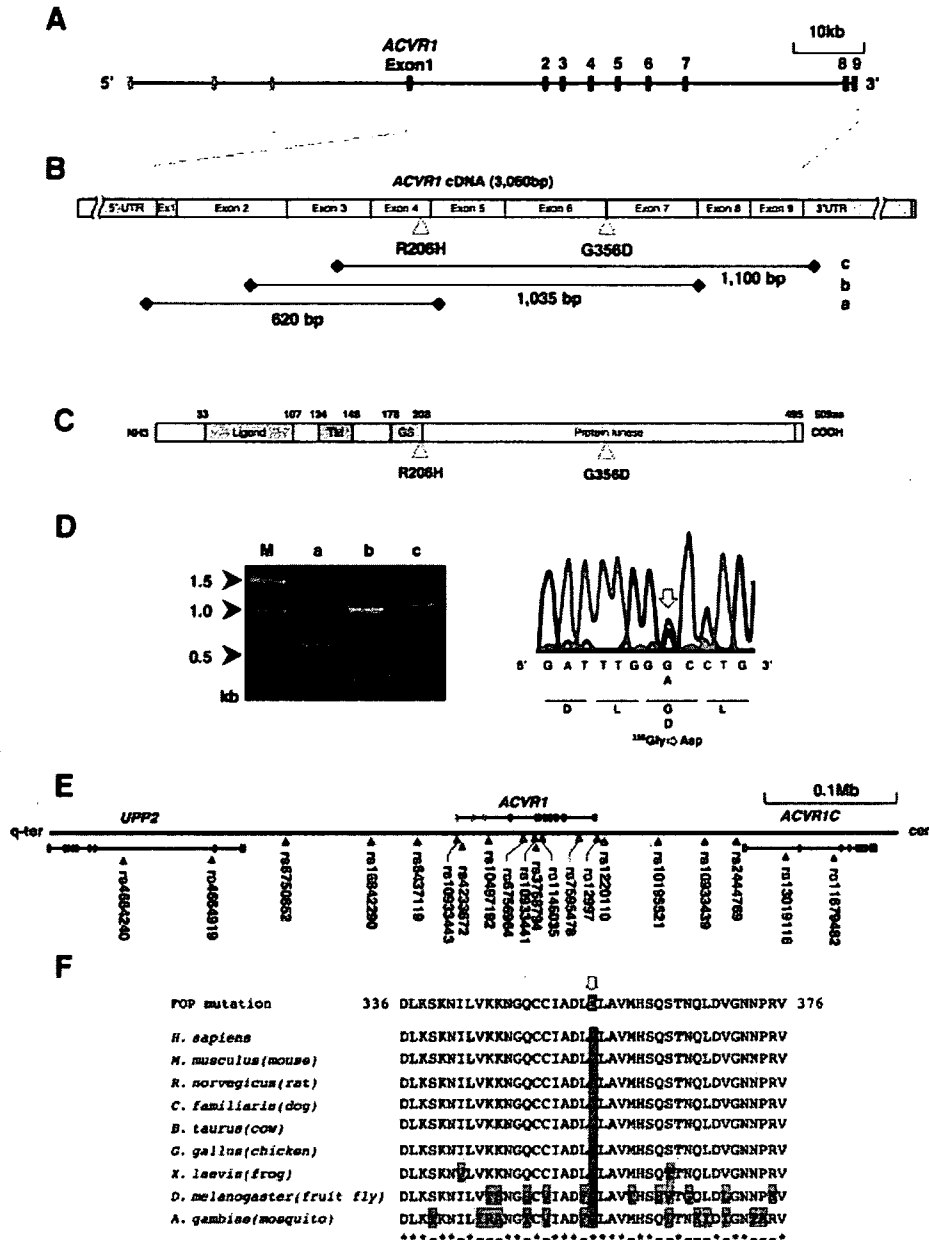


FIG. 3. Structures of the ACVR1 gene (A), its cDNA (B), ACVR1 protein (C) and amplified regions after RT-PCR of ACVR1 cDNA (left) and direct sequence of mutated region (right; D), localization of known SNPs (E), and comparison of ACVR1 protein sequences among species (F). ACVR1 encodes 509 amino acid protein that contains a ligand binding region (Ligand), a transmembrane domain (TM), a glycine-serine rich domain (GS), and a protein kinase domain (C). The genomic organization of the gene and 20 SNPs were derived from the NCBI ENTREZ SNP database. White arrowhead indicates the previously reported mutation (R206H) and a novel mutation (G356D) in the present patient (B,C), and toned arrowhead the location of the SNPs with their ID numbers (E). ACVR1 codon 356 is conserved among species, and the neighborhood of the G356D mutation site is highly conserved between vertebrates (F).

the patient showed bands with expected size without any extra-bands due to abnormal or alternative splicing (Fig. 3D). Sequencing of the segments revealed a nucleotide substitution, 1097G > A, in exon 7, leading to a missense mutation (G356D; Figs. 1B and 3D). This mutation was not observed in two his siblings or in 150 normal controls (Fig. 1B). Quantitative real-time PCR using total cDNA reveal-

ed no significant difference in the level of the ACVR1 gene expression among the patient, his siblings and normal control (data not shown).

Genotyping of SNPs located in an about 0.5-Mb region spanning ACVR1, UPP2, and ACVR1C (Fig. 3E, Table I) in this family revealed four haplotypes, and the patient and his elder sister are both homozygotes for one of the haplotypes

TABLE I. SNPs in the *ACVR1* Gene and the Neighboring Region, and Genotypes in the Family Members

Reference SNP ID	Family member			Alleles	Allele frequency	
	II-1	II-2	II-3		Caucasians ^a	Japanese ^a
rs4664240	C/C	C/C	C/ <u>G</u>	C/G	0.307/0.693	0.767/0.233
rs4664919	A/A	A/A	A/A	A/C	0.567/0.433	0.478/0.522
rs6750852	T/T	T/T	T/T	A/T	0.408/0.592	0.398/0.602
rs16842290	T/T	T/T	T/T	A/T	0.000/1.000	0.189/0.811
rs6437119	A/A	A/A	A/A	A/G	0.983/0.017	0.670/0.330
rs10933443	T/T	T/T	T/T	C/T	0.271/0.729	0.556/0.444
rs4233672	G/G	G/G	G/G	A/G	0.183/0.817	0.250/0.750
rs10497192	T/T	T/T	T/T	C/T	0.275/0.725	0.556/0.444
rs6756964	A/A	A/A	A/ <u>G</u>	A/G	1.000/0.000	0.830/0.170
rs10933441	C/C	C/C	C/ <u>T</u>	C/T	0.924/0.076	0.716/0.284
rs3768794	A/A	A/A	A/A	A/G	0.817/0.183	0.852/0.148
rs1146035	G/G	G/G	G/G	G/T	0.809/0.191	0.833/0.167
rs7595478	C/C	C/C	C/C	C/T	0.742/0.258	0.784/0.216
rs12997	T/T	T/T	T/T	C/T	0.283/0.717	0.261/0.739
rs1220110	A/A	A/A	A/A	A/T	0.258/0.742	0.250/0.750
rs10195521	T/ <u>C</u>	T/ <u>C</u>	T/T	C/T	0.758/0.242	0.689/0.311
rs10933439	C/ <u>T</u>	C/ <u>T</u>	C/C	C/T	0.202/0.798	0.144/0.856
rs2444769	A/A	A/A	A/A	A/C	0.775/0.225	0.886/0.114
rs13019116	A/A	A/A	C/ <u>C</u>	A/C	0.417/0.583	0.182/0.818
rs11679482	A/ <u>G</u>	A/ <u>G</u>	G/ <u>G</u>	A/G	0.492/0.508	0.167/0.833

^aCited from the database of HapMap-CEU and HapMap-JPT, respectively. Underlined are different genotypes between family members.

(Table I). Although the finding may have indicated that they would share both mutated alleles, as the sister has no mutation in either allele, the G356D observed in the patient is probably a de novo mutation. Codon 356 is located at the center of the protein kinase domain of *ACVR1* protein (Fig. 3C). The amino acid encoded by codon 356 is conserved among various species of vertebrates (Fig. 3F).

DISCUSSION

We report on a patient with FOP with a slow clinical course associated with a mutation, G356D, of *ACVR1*. FOP is one of the most unusual disorders, because only one missense mutation (R206H) of *ACVR1* has been observed among various ethnic groups [Lin et al., 2006; Shore et al., 2006; Nakajima et al., 2007]. As the G356D observed in our patient is the first mutation other than R206H, it merits comments. Since his parents remained healthy even at their advanced ages, his brother and sister do not have this mutation, and the patient and his sister share the same SNP haplotype in the homozygous state, it is most likely that G356D is a de novo mutation and responsible for FOP in the patient. Clinical pictures of the patient are unique: his respiratory problem was slowly progressive, but anomalies in the great toe and thumb are unusually severe. His survival to this age is unusual for FOP. These unique manifestations as well as the rarity of the mutation may be related to its occurrence in the non-CpG region in *ACVR1*, that is, in the protein kinase domain of *ACVR1*. Usually, the common mutation, 617G > A (R206H), is located in the functionally important glycine-serine rich domain

(GS), a CpG mutation hot-spot, leading to early onset respiratory dysfunction [Shore et al., 2006; Nakajima et al., 2007].

Ortholog comparison revealed that seven species of vertebrates and two insects showed the same codon (glycine), which is substituted by aspartic acid in our patient (Fig. 3F). The glycine residue at the relevant position is conserved in all organisms, and this region, which is located in the N-terminal of the protein kinase domain, is also conserved in all vertebrates. These findings may support that the G356D mutation observed in the patient is pathogenic.

Bone morphogenetic proteins (BMPs) act as potent osteogenic morphogens capable of inducing ectopic bone formation in animal models and interact with specific BMP receptors (BMPRs). BMPRs mediate the BMP signaling pathway, the G356D mutation may alter the expression levels of BMP, as does the R206H [Connor, 1996; Kan et al., 2004; Fiori et al., 2006; Kaplan et al., 2006].

In conclusion, we have reported on a novel *ACVR1* mutation (G356D) that may be responsible for extra-skeletal ossification and typical but severe malformation of the toe with delayed respiratory dysfunction. This is the first mutation of *ACVR1* in FOP other than the common mutation, R206H.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported in part by a Research Grant (16A-1) for Nervous and Mental Disorders, and a Research Grant (H18-pharmaco-002) for the Research on Advanced Medical Technology from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

REFERENCES

- Cohen RB, Hahn GV, Tabas JA, Peeper J, Levitz CL, Sando A, Sando N, Zasloff M, Kaplan FS. 1993. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. A study of forty-four patients. *J Bone Joint Surg Am* 75:215–219.
- Connor JM. 1996. Fibrodysplasia ossificans progressiva—Lessons from rare maladies. *N Engl J Med* 335:591–593.
- Fiori JL, Billings PC, de la Pena LS, Kaplan FS, Shore EM. 2006. Dysregulation of the BMP-p38 MAPK signaling pathway in cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Bone Miner Res* 21:902–909.
- Kan L, Hu M, Gomes WA, Kessler JA. 2004. Transgenic mice overexpressing BMP4 develop a fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)-like phenotype. *Am J Pathol* 165:1107–1115.
- Kaplan FS, Fiori J, De La Pena LS, Ahn J, Billings PC, Shore EM. 2006. Dysregulation of the BMP-4 signaling pathway in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Ann NY Acad Sci* 1068:54–65.
- Lin GT, Chang HW, Liu CS, Huang PJ, Wang HC, Cheng YM. 2006. De novo 617G-A nucleotide mutation in the *ACVR1* gene in a Taiwanese patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Hum Genet* 51:1083–1086.
- Nakajima M, Haga N, Takikawa K, Manabe N, Nishimura G, Ikegawa S. 2007. The *ACVR1* 617G > A mutation is also recurrent in three Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Hum Genet* 52:473–475.
- Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Brown MA, Kaplan FS. 2006. A recurrent mutation in the BMP type I receptor *ACVR1* causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet* 38:525–527.
- Timmerman MK. 2006. When bone becomes your enemy: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Genet* 70:193–195.

抗菌薬の皮膚テストは必要か？

池澤善郎

はじめに

2003年、日本化学療法学会臨床試験検討委員会のもとに組織された皮内反応検討特別部会（以下「特別部会」）での皮内テストの有用性に関する検討から、不特定多数の抗菌薬投与患者に実施される皮内テスト反応はアナフィラキシーショックを予知しているとはいえないとする報告がまとめられた¹⁾。その結果、日本化学療法学会と抗生物質学術協議会月曜会から薬事・食品衛生審議会に皮内反応テストの廃止を求める要望書が提出され、薬事・食品衛生審議会の専門委員による検討を経て、従来の皮膚テストの実施を中止し、ショック等に対する対応の徹底がより重要とする結論が導かれた。2004年10月28日、医薬品・医療用具等安全性情報206号に、「注射用抗生物質製剤等によるショック等に対する安全対策について」²⁾が出され、さらに抗菌薬投与に関連するショック等による医療被害を最小限にすることを目的として、「特別部会」から「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシーショック対策のガイドライン（2004年版）」（化療学会 HP：<http://www.chemotherapy.or.jp>）³⁾が提案されている。しかしながら、こうした提案は、一方でアナフィラキシーショックのようなIgE伝達性即時型薬剤アレルギーが疑われる患者において皮膚テストを実施する意義自体を否定しているかのような誤解を与え、実際の医療現場では薬剤アレルギーの診断や予知における皮膚テストの意義に関する議論が不十分のまま、皮内テスト自体の不要論⁴⁾が出るなど、その意義に関して少なくない混乱が生じている。筆者は、これまでの検討から、病歴より抗菌薬アレルギーが疑われる薬疹患者において、皮膚テストは即時型アレルギーの場合も、遅延型アレルギーの場合も、

原因薬剤の診断テストとして大変有用であると考えている。本稿では、こうした考えから、アレルギー性薬疹における皮膚テストの意義についてアレルギーのタイプ別に解説したい。

I. 代表的な抗菌薬による即時型と遅延型の薬疹頻度

薬疹は一般的にアレルギー性のものが大半を占めるとされているが、どのくらいの頻度で即時型と遅延型のアレルギーが関与しているかということに関する研究報告は思いのほか少ない。そこで、福田英三編集の薬疹情報 第9版（1980～2000）⁴⁾から代表的な抗菌薬のABPC、CEX、GCL、CTM、Aspirinの薬疹頻度を1～2時間以内に発症するアナフィラキシーや蕁麻疹等の即時型アレルギーによるものとそれ以降に発症する播種状紅斑丘疹のような遅延型（非即時型）アレルギーによるものとに分けて集計すると、セフェム系抗生剤ではCTM、GCL、CEXの即時型薬剤アレルギーによると思われるアナフィラキシーや蕁麻疹型は、CTMが93.3%（30.0%+63.3%）と最も高く、次いでGCLとCEXが、それぞれ、65.2%（33.7%+31.5%）、48.0%（28.0%+20.0%）と多いのに対して、合成ペニシリンのABPCは遅延型薬剤アレルギーとされる斑状丘疹状紅斑・多形紅斑・紅皮症型が92.7%と大半を占める。一方、Aspirinによる薬疹は、アナフィラキシーや蕁麻疹型が9.2%と34.7%で合せて43.9%と比較的高率であるが、即時型皮膚テストが陽性となる症例や特異的IgE抗体が検出される症例は稀であり、これらの症状は即時型アレルギーによるのではなく非アレルギー機序の薬物不耐症による症例が大半を占めるとされている。これに対して、残りの56.1%には、固定疹型や斑状丘疹状紅斑・多形紅斑・紅皮症型のような遅延型薬剤アレルギーによると思われる薬疹が多い。

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授

表 1 代表的薬剤の ABPC, CEX, CCL, CTM による即時型と遅延型の薬疹患者における各種皮膚テストの陽性率

薬疹情報 第9版(福田英三編集, 1980~2000)から, SCRT: scratch test, PT: パッチテスト, IDT: 皮内テスト

即時型薬疹患者				
原因薬剤	SCRT	即時型 PT	遅延型 IDT	遅延型 PT
ABPC 他 (12)	2/3 (67)	nt	nt	nt
CEX (12)	6/10 (60)	3/5 (60)	nt	0/2 (0)
CCL (60)	22/34 (65)	6/16 (38)	nt	0/6 (0)
CTM (28)	7/7 (100)	15/15 (100)	nt	nt
Total	37/54 (69)	24/36 (67)	nt	0/8 (0)

遅延型薬疹患者				
原因薬剤	SCRT	即時型 PT	遅延型 IDT	遅延型 PT
ABPC 他 (153)	2/13 (15)	nt	26/29 (90)	57/78 (73)
CEX (13)	0/3 (0)	nt	nt	2/7 (29)
CCL (32)	0/1 (0)	nt	nt	4/14 (29)
CTM (2)	nt	nt	1/1 (100)	1/1 (100)
Total	2/17 (12)	nt	27/30 (90)	64/100 (64)

II. 代表的な抗菌薬による薬疹患者における即時型と遅延型の皮膚テスト陽性率

同じ薬疹情報 第9版(福田英三編集, 1980~2000)⁹⁾に報告されている上記薬疹患者から非アレルギー機序の薬物不耐症による症例が半数近くを占める Aspirin の薬疹患者を除いた代表的抗菌薬 ABPC, CEX, CCL, CTM による薬疹患者を即時型と遅延型に分けて, 各皮膚テストの陽性率を算定すると, 表1のようになる。即時型薬疹患者では即時型皮膚テストとして知られる scratch test (SCRT) と即時型 patch test (即時型 PT) の陽性率が総計でそれぞれ69%と67%であるのに対し, 遅延型皮膚テストは0%である。一方, 遅延型薬疹患者では遅延型皮膚テストとされる遅延型皮内テスト(遅延型 IDT) と遅延型 patch test (PT) の陽性率が総計でそれぞれ90%と64%であるのに対し, 即時型の SCRT は12%と低い。このように抗菌薬によるアレルギー性薬疹における原因薬剤の診断にはそのタイプに合わせた皮膚テストの選択が重要である。

III. 即時型薬剤アレルギー性の薬疹患者における即時型皮膚テストの意義

即時型薬剤アレルギー性の薬疹患者における即時型皮膚テストとしての prick test (PRT),

SCRT, 皮内テストの意義に関する文献的な報告は少ない。筆者らの経験に基づいて両テストの利点・問題点について解説する^{9)~8)}。即時型皮膚テストの中で, 吸収される抗原量は PRT が最も少なく, 次いで SCRT, 即時型皮内テストの順であり, PRT はそれだけ感度の点で劣るが, 安全性・簡便性・定量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テストとして PRT が薦められる⁹⁾。SCRT は吸収される抗原量が PRT より増えるため少し感度が上がると考えられるが, scratch の程度によっては刺激反応や傷害反応を生じ易く, また判定が定性的なため, テスト実施者により評価に違いが生じる確率が高いという問題がある。そのため, prick-lancetter (EW Care AB, Sweden) による PRT は, 刺激反応が少なく, 手技の簡便化と評価システムの簡素化により再現性が高くなり, 高い有用性の評価が得られている^{9)~9)}。テスト方法は, ①前腕屈側の皮膚を拭き綿で拭き乾燥させる。②アレルゲンテスト液を1滴たらし, prick-lancetter を皮面に対して90度の角度で軽く押すように刺す。判定は, Prick して15分~30分後に陰性対照の滅菌生理食塩水と陽性対照の2 燐酸ヒスタミン10mg/ml (和光純薬) による膨疹反応の平均直径を参考にして, 表2の判定基準に従い, 2+以上を陽性としている。この判定基準は, IgE 抗体伝達性のラテックスアレルギー (LA) や口腔アレルギー症候群 (OAS) において原因アレルゲンの診断・

表 2 Prick test (PRT) の判定基準

PRT 実施後15~30分後にヒスタミン (10mg/ml) の陽性対照と生理食塩水の陰性対照の (D+d)/2との比較により判定する	
陰性対照と同じ	- ; negative
陽性対照の25%	+ ; positive ?
陽性対照の50%	2+ ; positive
陽性対照の100%	3+ ; strong positive
陽性対照の200%	4+ ; very strong positive

同定のために作成されたもので、陽性対照と陰性対照を置くことで半定量性となり、アレルゲンに対する特異的 IgE 抗体価の上昇よりも LA や OAS の症状の有り無しに合致し、また PRT の判定スコアが高い程アレルギー症状の程度に相関する傾向が有り、長期に渡る軽快によりその反応も減弱する傾向があり、IgE 抗体伝達性の LA や OAS における原因アレルゲンの診断に際して非常に有用である。しかも、このテスト結果が陽性の場合には OAS の病歴がない方でもその後 OAS が誘発された症例を経験しており (未発表症例)、少なくとも LA や OAS に限るならば、この PRT が原因アレルゲンの診断において予見性のある即時型アレルギーテストであると言える。従って、即時型薬剤アレルギーにおいても、まだ検討症例は少ないが、検討された薬剤アレルゲンに限れば、この PRT が陽性の場合、同様に IgE 抗体伝達性薬剤アナフィラキシーの原因薬剤や交差反応性薬剤を高い確率で診断出来る可能性があるため、将来、薬剤アナフィラキシーの有用な予知テストとして発展させるための基礎的な検討と多施設による集団的 follow-up 評価が望まれる。PRT に用いるアレルゲン溶液は pH が中性領域にあり、刺激性や細胞毒性がないことが前提であり、一般に上記の条件を満たす PRT 用のアレルゲン試薬や注射薬等が用いられる。また PRT は、比較的安全性が高いテストのため、自家製のアレルゲン抽出液が滅菌操作と pH 調整により作製して使用されており、使用濃度は通常皮内テスト用の 5~10 倍高い濃度のアレルゲン液が用いられるが、あらかじめ健常人の対照を置いて刺激反応が出ないことを確認しておく必要があり、この PRT が将来薬剤アナフィラキシーの予知テストとして確立されるためにさらなる検討が望まれる。また接触蕁麻疹の患者ではテスト試薬で湿らしたパッチ絆を皮膚に patch し 15~30 分後に膨疹の有無を観察する即時型 PT が有用であるが、経皮吸

取されるアレルゲン量に定量性がないため、経皮吸収されやすい薬剤 (アレルゲン) ではアレルギーレベルが非常に高い場合アナフィラキシーを誘発する危険があるので注意を要する。事実、即時型 PT によりアナフィラキシーを併発した接触蕁麻疹症候群の症例が報告されている¹⁰⁾。また経皮吸収のよくない薬剤や溶解性が悪く水溶液に出来ない薬剤の場合、即時型の Scratch PT が行われている。パッチ絆の上にすりつぶした薬剤をのせその上から 1~2 滴の生理食塩水を滴下し、これをあらかじめ Scratch しておいた皮膚の上にすばやくのせて patch し、15 分後に膨疹の有無を観察する。一般的ではないが、内服誘発テストが困難な症例では有意義である。また反応が強い時には途中で洗い流してしまえるメリットもある。一方、皮内テストは、一般に即時型の薬剤アレルギー患者や食物アレルギー患者において PRT より約 100 倍の鋭敏性を持つとされるが、その実施によりアナフィラキシーショックを誘発するリスクがあるので、最初のテストとして推奨されない。一方、PRT はアナフィラキシーショックを誘発するリスクが極めて低く、少なくともアナフィラキシーショックが誘発されるような患者の場合は明らかな陽性反応が見られるため、原因薬剤の同定テストとして薦められる。しかしながら、アナフィラキシーショックを誘発するリスクは全くないわけではないので、病歴から少しでも強い即時型アレルギー症状が誘発されるリスクがあると考えられる場合は、薄い濃度から慎重に実施する必要がある。この PRT に加えて、特異的 IgE 抗体が検出されるなら、IgE 伝達性薬剤アレルギーにおける原因薬剤の診断方法として精度が高く大変有用である。もしこの PRT が陰性の場合、テスト試薬がアレルギー反応を惹起する濃度に達していないことによる偽陰性を考慮する必要があるため、もっと感度の高い皮内テストの実施を考慮する必要がある。但し、皮内テストの場合、注射薬に限定され、テスト溶液の浸透圧や pH によっては偽陽性反応が起こされるなどの問題点があるので、必要に応じて適宜健常人対照を置く必要がある。

即時型皮内テストの至適薬剤濃度は薬剤によって異なる。比較的よく検討されている薬剤としてはペニシリン系、セフェム系抗生物質がある。通常用意されているこれら薬剤のテスト濃度は 0.03 % で、通常静脈内投与に用いられる濃度が 2~20

%であるから、おおよそ100~1,000倍希釈に相当する。従って、即時型皮内テストのための薬剤濃度が検討されていない薬剤では、使用時濃度の1,000倍希釈を目安に、低濃度から慎重におこなっていくことが望ましい。判定に際しては健康人の対照が必要である。例えば、アミノグリコシド系薬剤では1%の濃度なら健康人でも膨疹を形成することがあり注意を要する。皮内テストは、先に紹介したPRTやSCRTより感度はよいが、それだけ非特異的な刺激反応としての膨疹・紅斑反応を起こし易いだけでなく、前述したほかの即時型皮膚テストよりもアナフィラキシーショックを起こす危険が高いために、即時型の皮内テストを安易に実施することは薦められない。どうしても即時型薬剤アレルギーが疑われる患者に原因薬剤の同定のために即時型皮内テストを実施する必要がある場合には、アナフィラキシー反応が誘発される試験薬剤の濃度が、症例によりまたテスト薬剤によりかなり違ってくことに留意し、最初は、PRTを実施し、その結果を参考にして慎重に実施すべきものと思われる。さらに、不特定多数のヒトにおいて薬剤に対して即時型アレルギーがあるかどうかを調べる *in vivo* 皮膚テストとしても、即時型の皮内テストは、これまでの事例から陰性でも投与中にアナフィラキシーショックをおこしたり、テスト実施中にショックをおこしたりすることがある等、安全性や信頼性に問題があるため、同様に薦められない。

以上より、即時型皮膚テストは、アレルギー症状に関係した特異的IgE抗体の活性を皮膚において観察出来る検査法としてIgE伝達性即時型薬剤アレルギー反応における原因薬剤の診断に大変有用である。特に、Prick-lancetierによるPRTは、安全性、簡便性、定量性の点で優れており、実用的な視点から即時型薬剤アレルギーにおける原因薬剤の同定テストとして第1に施行されるべき即時型皮膚テストである。PRTが陰性の場合、元のアレルギー症状の程度と出方、それにテストアレルゲンの性状等を考慮し、また先に述べたことを参考にして、即時型のPT、SCRT、Scratch PT、皮内テストのいずれかを選択し慎重に試みられるべきものと思われる。

即時型皮膚テストの問題点としては、次のような点が挙げられる。即ち、①注射薬のように水溶性の薬剤でないと試験できない、②試験溶液の浸透圧やpHによっては刺激反応を惹起し疑陽性と

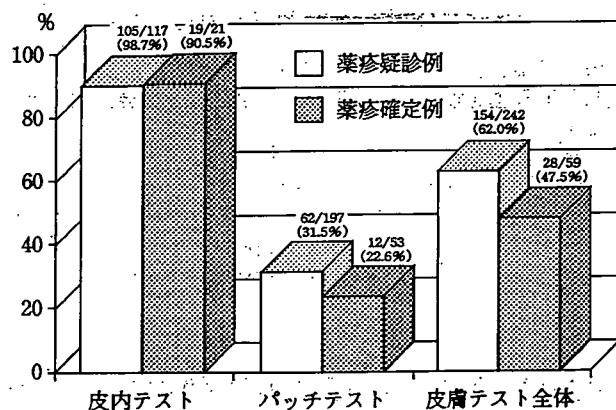


図1 遅延型薬疹の確定例と疑い例における皮内テストとパッチテストの陽性率

なることがある、③特異的なIgE抗体を測定していないため、IgE伝達性の確証がない等が挙げられる。これらの問題点に対しては、①は代替テストとしてas is PRTを実施する、②は健康人対照を置く、③は特異的IgE抗体の測定検査を実施する等の対策が必要である。また即時型皮膚テストが偽陰性となる理由としては、薬剤が皮膚でなく肝臓等で代謝されて反応性のハプテンとなることやテスト試薬がアレルギー反応惹起に必要な濃度に達していないことが考えられる。最後に、アスピリン(NSAIDs)不耐症は、蕁麻疹や喘息発作のように即時型アレルギー様症状を呈すが、この場合の原因薬剤であるNSAIDsはアレルゲンでないため、即時型皮膚テストが陽性となることは決してなく、陰性となることがむしろ本症の診断に大変有用である。

IV. 遅延型薬剤アレルギー性の薬疹患者における皮内テストとパッチテストの意義

遅延型薬剤アレルギーの場合、簡便で感度が高く、信頼性の高い *in vitro* 検査法がない現状では、*in vivo* の皮内テスト(IDT)やパッチテスト(PT)が依然として有用なテストとして実施されている⁶⁷⁾。そのなかで皮内テストは、その大半が遅延型アレルギーと考えられる非即時型のアレルギー性薬疹において、図1の如く陽性率がパッチテストよりも高く、非特異的な刺激反応も比較的少ない優れたアレルギーテストであり、また誘発テストで確定された症例と疑いだけの症例の間で陽性率に殆ど違いがなく、病歴と発疹型とその後の経過から疑われた原因薬剤の診断の正確度が比較

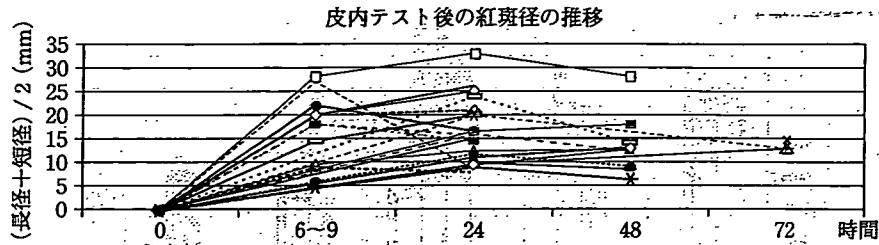


図 2-1 β -lactam 系抗菌薬による薬疹患者における皮内テスト反応の経時的变化

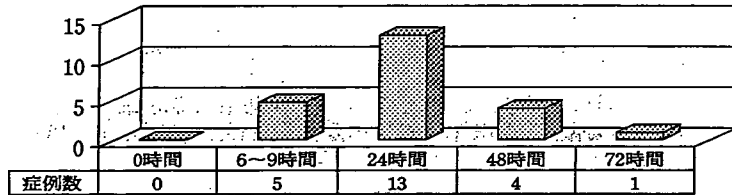


図 2-2 皮内テストのピーク分布

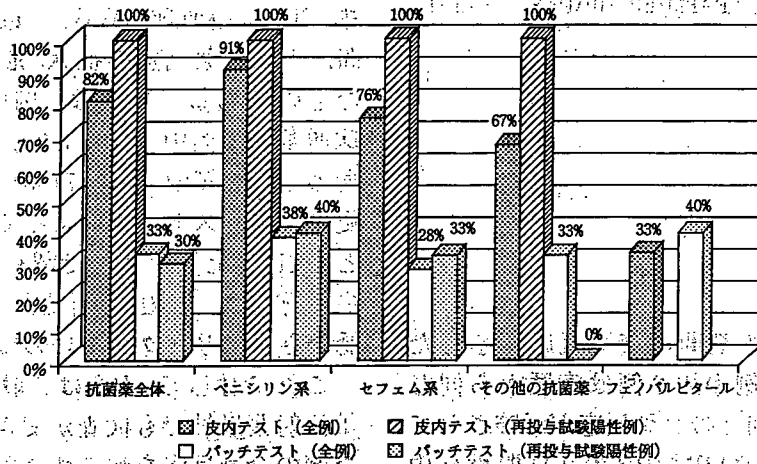


図 3 当科における薬疹の疑いを含む全患者と再投与試験陽性の薬疹確定患者における各種抗菌薬と抗痙攣薬の原因薬剤別皮膚テストの陽性率 (1983~87年, n=189)

的高いことが間接的に示された。図 2-1 は、皮内テスト後の紅斑径を指標として各種 β -lactam 系抗菌薬による薬疹患者における皮内テスト反応の経時的变化を图示したもので、図 2-2 は、皮内テストのピークの時間帯別頻度からそのピーク分布を图示したものである。24時間後のピークが最も多く、次いで、6~9時間後、48時間後の順で、稀に72時間後に及ぶ例が見られた。また皮内テストの至適薬剤濃度は、0.03%と即時型薬剤アレルギーの皮内テスト用に用意された低濃度で遅延型の陽性反応が見られる症例から10%と使用濃度の2倍の高濃度で初めて陽性反応が見られる症例ま

で幅がある。図 3 は、当科における薬疹の疑いを含む全患者と再投与試験陽性の薬疹確定患者における各種抗菌薬と抗痙攣薬の原因薬剤別皮膚テストの陽性率 (1983~87年, n=189) を图示したもので、抗菌薬の陽性率が薬疹確定患者では100%と感度も信頼性も高いことが示された。図 4 は、当科における薬疹の疑いを含む全患者と薬疹確定患者における臨床型別皮膚テストの陽性率 (1983~87年, n=189) を图示したもので、湿疹型ではパッチテストにおいても皮内テストに比肩する陽性率が認められた。また表 3 は、Carbapenem 疹患者 5 例の遅延型皮内テスト成績から見

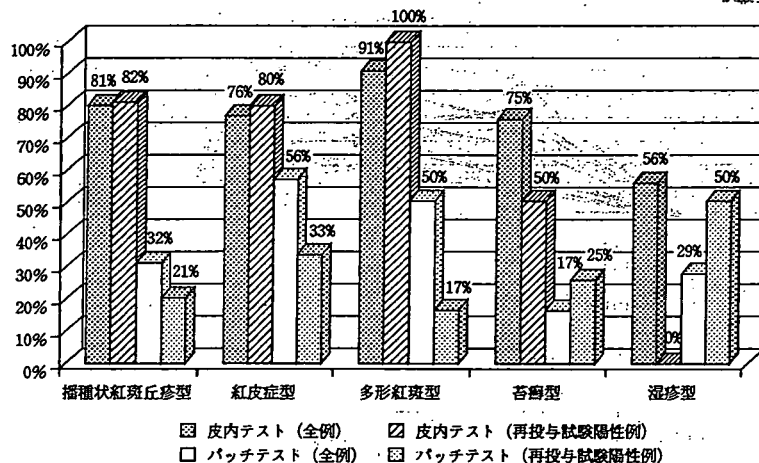


図 4 当科における薬疹の疑いを含む全患者と薬疹確定患者における臨床型別皮膚テストの陽性率 (1983~87年, n=189)

表 3 Carbapenem 疹患者 5 例の遅延型皮内テスト成績から見た Carbapenem 系抗生剤間の交叉反応

症例	原因薬剤	発疹型	遅延型皮内テスト	試験薬剤
				PAPM/BP, IPM/CS, MEPM
1	PAPM/BP	MP	+	+ cr, NT
2	IPM/CS	MP	+ cr	+, -
3	MEPM	ED	+ cr	+ cr, +
4	PAPM/BP	ED	+	-, -
5	PAPM/BP	MP	+	+ cr, -

cr : cross-reactive

た Carbapenem 系抗生剤間の交叉反応を示したもので、これらの症例中の 2 例は病歴から同じ Carbapenem 系抗生剤との交叉反応が示唆されていた。即ち、1 例は、PAPM/BP の 9 日間投与中に斑状丘疹状紅斑 (MP) 型の汎発疹が発症し、IPM/CS に変更したところ 1 日以内に同様の MP 型汎発疹が誘発され、もう 1 例は、逆に IPM/CS の 20 日間投与中に MP 型汎発疹が発症し、PAPM/BP に変更したところ 1 日以内に同様の MP 型汎発疹が誘発されている。遅延型皮内テスト反応に見る交叉反応は、ペニシリン (PC) 系抗生剤間やセフェム (CM) 系抗生剤間においても高率に観察されることはよく知られている。このように、皮内テストは、注射用の β -lactam 系抗生剤による薬疹の診断に対して感度も信頼性も高く、皮内テスト反応における交差反応を指標として代替薬剤の選択にも利用できる利点があり、有用性が高い。しかし、皮内テストは一方で汎発疹を誘発するリスクがあり、事実、筆者らは、これまでに皮内テストで汎発疹が誘発された症例を 7 症例経験

している。表 4-1 は、これら 7 症例における臨床型、原因薬剤、臨床症状・検査所見を表示したもので、表 4-2 は、これら 7 症例における症状、発熱/CRP；白血球 (WBC) 数、原因薬剤、投薬期間、テスト薬剤別の症状/発熱/WBC 数を表示したものである。発熱は 7 例中 4 例 (57%)、白血球増多は 7 例中 3 例 (43%)、CRP は軽度上昇を含めると 7 例中 5 例 (71%) と比較的高率であり、更に皮内テストだけでも発熱と白血球増多と CRP の上昇が 2 例で認められており、発熱、白血球増多、CRP 上昇を伴う症例では汎発疹が誘発されるリスクが高いので注意を要する。

これに対して、PT は一般的に感度が劣るが、①注射薬以外でも検査ができる、②汎発疹や発熱などの全身反応を起こす危険性が少ないという利点がある。しかしながら、パッチテストは、原因薬剤や発疹型 (臨床型) により陽性率にかなりばらつきがあり、テスト薬剤の至適濃度も異なることを理解する必要がある。実際、薬疹情報 (福田英三編集、第 11 版) から 1980 年から 2004 年に報告された薬疹症例における抗痙攣剤、サルファ剤、抗生物質、消炎鎮痛剤、循環器治療薬の PT と光 PT の現況について集計した成績型によれば、抗生物質ではミノサイクリンの 20% 台からアンピシンの 76.2%、サルファ系では DDS の 0% からサラゾスルファピリジンの 41.7%、消炎鎮痛剤ではアンピロキシカムの 76.2% からピロキシカムの 90.3%、抗痙攣薬ではゾニサミドの 23.1% からカルバマゼピンの 85.9% と、同系薬剤でも陽性率の差が大きく、また循環器治療薬の同系薬剤でも薬剤ごとの陽性率に大きな違いがある。即ち、同じ

表 4-1 皮内テストによって汎発疹が誘発された7症例の主な所見-1-

症例	臨床型	原因薬剤	臨床症状・検査所見
1; 20歳・女	紅皮症型	硫酸ゲンタマイシン	発熱なし, 異常所見なし
2; 60歳・女	紅皮症型	塩酸バカンピシリン	発熱, CRP 上昇, 白血球増多
3; 58歳・女	紅斑丘疹型	ピペラシリン	発熱, CRP 上昇
4; 59歳・女	紅皮症型	セファマンドール	CRP 軽度上昇
5; 51歳・女	多形紅斑型	塩酸バカンピシリン	発熱, CRP 上昇, 白血球増多
6; 44歳・女	紅皮症型	グリンドマイシン	発熱なし, 異常所見なし
7; 60歳・女	多形紅斑/蕁麻疹型	アンピシリン/ピペラシリン	発熱, CRP 上昇, 白血球増

発熱: 4/7 (57%), 白血球増多: 3/7 (43%), CRP: 5/7 (71%)

表 4-2 皮内テストによって汎発疹が誘発された7症例の主な所見-2-

症例	症状	発熱/CRP, WBC	原因薬剤	投薬期間 [§]	テスト薬剤	症状/発熱/WBC
1; 20F: ED		-/- ; 7,000	GTM; 42日		1%GTM; MP/-	
2; 60F: ED		+/5+ ; 16,100	BAPC; 1日		10%ABPC [#] ; ED/+*/12,000	
3; 58F: MP		+/3+ ; 4,800	PIPC; 17日		2%PIPC; MP/-	
4; 59F: ED		-/± ; 6,000	CMD; 27日 CCL		10%CMD [#] ; MP/-	
5; 51F: EM		+/5+ ; 14,300	BAPC; 3日		2%ABPC [#] ; ED/+*/12,300	
6; 44F: ED		-/- ; 6,900	CLDM; 4日		10%CLDM [#] ; MP/-	
7; 60F: EM/Ur		+/+ ; 15,100	ABPC; 1回 PIPC		2%ABPC [§] ; 膨疹 0.1%PIPC [§] ; 不穏, 低血圧	

ED: 紅皮症, MP: 紅斑丘疹, EM: 多形紅斑, Ur: 蕁麻疹, §: 投薬開始から発症までの期間,
#: 皮内テスト反応の抑制, *: CRP3+, §: 10分後のみ陽性

Ca拮抗薬のジルチアゼムが81.5%に対してニカルジピンが0%であり, ACE阻害薬もカプトプリルが60.9%に対してその他のACE阻害薬が8.3%である。従って, これらの点を考慮してパッチテストと皮内テストを使い分けることが大切である。以上より, 簡便性, 感度, 信頼性の伴った *in vitro* 検査がまだ確立されていない現状では, 遅延型アレルギー性の薬疹の場合, その原因薬剤の同定には遅延型の皮内テストやPTが有用であり, 今後は, その適切な検査実施時期などについて検討していくことが必要であると思われる。

最後に

以上より, 抗菌薬の皮膚テストは必要か? と問われれば, 病歴から抗菌薬アレルギーが疑われる患者において, 皮膚テストは, 即時型アレルギーの場合も, 遅延型アレルギーの場合も, それぞれのアレルギー反応に対応した皮膚テストとして, 原因薬剤の診断に大変有用であり必要であると答えたい。しかしながら, 一方で, 「不特定多数である一般人を対象とした場合, 抗菌薬の代表

である抗生物質によるアナフィラキシーショックの予知法としての皮内テストの有用性に関しては残念ながらもまだ専門家を納得させる十分なエビデンスはない」と考えており, 現時点では薬剤アナフィラキシーの予知テストとしての皮内テストの中止に賛成である。但し, 他方で, 抗生物質等の抗菌薬の使用に際して頻度は高くないものの, 依然としてアナフィラキシーショックが生じる現状があり, また患者の薬剤アナフィラキシーに関する病歴には不確実性があることも確かであり³⁾¹²⁾⁻¹⁵⁾, また誰もが「薬剤のアナフィラキシー対策が十分である」と胸を張って言えないことも確かである。こうした状況のもとでは, 「PRTの改善・工夫を中心に従来の即時型皮内テストに変わる薬剤アナフィラキシーの予知テストの新たな構築こそが, 今求められる重要な課題と考えられる。また皮膚テストの実施に伴うアナフィラキシー症状の誘発だけでなく, 遅延型アレルギーによるとと思われる汎発疹の誘発を含めて, 薬剤による皮膚テストのリスクをどうしたらなくし軽減出来るかということの検討も必要である。これらの

研究発展を期待して本稿の結びとしたい。

文 献

- 1) 社団法人日本化学療法学会臨床試験検討委員会皮内反応検討特別部会：社団法人日本化学療法学会臨床試験検討委員会皮内反応検討特別部会報告書。日本化学療法学会雑誌，51：497-506，2003。
- 2) 社団法人日本化学療法学会臨床試験検討委員会皮内反応検討特別部会：抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン（2004年版）：社団法人日本化学療法学会ホームページから (<http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/hinai-anaphylaxis.html>)。
- 3) 幸野健氏：抗生剤の皮内テストは必要である。Visual Dermatology, 4(7)：726-727, 2005, 7.
- 4) 薬剤別に分類した薬疹のデータブック「薬疹情報 第9版（福田英三編集，1980～2000）」2001年5月発行。
- 5) 池澤善郎：アレルギー検査法。アレルギー・免疫学的検査法，最新皮膚科学大系第1巻皮膚科診断学，中山書店，東京，166-178，2003。
- 6) 池澤善郎：薬疹の診断。最新皮膚科学大系 第5巻薬疹・中毒疹（玉置邦彦（総編集），飯塚一，清水宏，富田靖，宮地良樹，橋本公二，古江増隆編），中山書店，東京，299-315，2004。
- 7) 池澤善郎：抗生剤アナフィラキシーの予知試験として皮内テストの有用性は確立されていない—幸野健氏（市立吹田市民病院皮膚科）の「抗生剤の皮内テストは必要である」を読んで—。Visual Dermatology, 4(7)：728-732, 2005, 7.
- 8) 山根裕美子，池澤善郎：根拠に基づく皮膚疾患診療 抗
菌薬の皮内テストのエビデンス：皮膚アレルギーフロンティア，4(2)：114-117，2006，7。
- 9) 池澤善郎：薬疹—その2 抗菌薬アレルギーの薬疹における皮膚試験について。感染症，35：79-89，2005，3。
- 10) Chiba, Y., Takahashi, S., Yamakawa, Y., Aihara, M., Ikezawa, Z.: Contact urticaria syndrome caused by patch testing with cefotiam hydrochloride, Contact Dermatitis, 41(4)：234, 1999 Oct.
- 11) 中村和子，相原道子，池澤善郎：5. 本邦薬疹患者におけるパッチテストの現況。特別教育セッション3「皮膚テスト入門，日常診断に役立つ皮膚テスト」，第35回日本皮膚アレルギー学会・第30回日本接触皮膚炎学会合同学術大会プログラム・抄録集，横浜，p.79，7：16-17，2005。
- 12) Lin, R. Y.: A perspective on penicillin allergy, Arch Intern Med, 152(5)：930-937, 1992.
- 13) Parker, C. W., Shapiro, J., Kern, M., Eisen, H. N. et al.: Hypersensitivity to penicillenic acid derivatives in human beings with penicillin allergy. J Exp Med, 115: 821-831, 1962.4.
- 14) Sogn, D. D., Evans, R., Shepherd, G. M., Casale, T. B., Condemi, J., Greenberger, P. A., Kohler, P. F., Saxon, A., Summers, R. J., VanArsdel, P. P. et al.: Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. Arch Intern Med, 152(5)：1025-1032, 1992.
- 15) The Joint Task Force on Practice Parameters: Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Ann Allerg Asthma Immunol, 83(6 Pt 3)：665-700, 1999.

VI. 重症薬疹の治療

Ikezawa Zenro

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教授

Summary

重症薬疹の病態は、主としてホストの激しい免疫アレルギー反応による重篤な組織障害であることから、その治療としてそれを抑えるために、特に最重症型の toxic epidermal necrolysis (TEN) や Stevens-Johnson syndrome (SJS) では、発症初期にパルス療法を含むステロイド大量療法が積極的に行われている。しかしながら、それでも病勢が強くて抑えられず症状が進行する症例がある一方で、ホストの免疫低下やステロイドの大量投与に伴う合併症として敗血症やウイルス血症が認められる症例もある。このような症例では、ステロイド投与に加えてヒト免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) や血漿分離療法 (PA) 等が併用されることが増えてきている。これらの治療の有効性についてはまだ症例の蓄積と長期的な予後追跡による検討が必要であるが、有効であったとの臨床報告例が増加している。本稿では、これまでの報告や私達の経験例を参考にして、重症薬疹、特に、最重症の SJS/TEN や DIHS の治療を念頭において、推奨される治療法の実際について解説した。

Key Words

TEN / SJS / DIHS / ヒト免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) / 血漿分離療法

はじめに

免疫アレルギー学における最近の研究の進歩は、調節 T 細胞や自然免疫など実に見張るものがあり、薬剤アレルギーが如何にして発症し軽快又は進展するのかという病因・病態論的な大命題がようやく分子・遺伝子レベルで解き明かされる時代を迎えている。こうした時に、カルバマゼピン・アロプリノール等のある限られた薬剤に対する強い過敏症の発症と human her-

pes virus (HHV)-6 や cytomegalovirus (CMV) 等の HHV の再活性化によって特徴づけられる drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) の登場は^{1)~3)}、これまで曖昧であった薬剤過敏症とウイルス感染の関係に新たな視点を与え、DIHS だけでなく、Stevens-Johnson syndrome (SJS)、toxic epidermal necrolysis (TEN)、acute generalized exanthematous pustolosis (AGEP) 等の重症薬疹の病態や発症機序の理解に大きなインパクトを与えている⁴⁾。