

しかしながら、その治療となると、その多くは依然として担当した個々の医師が経験や文献を頼りに対応している現状にあり、誰もが認める重症薬疹の治療ガイドラインは未だ確立されていない。そこで、本稿では、これまでの報告や私達の治療経験から、まず重症薬疹の主な治療法とその作用機序を紹介し、次いで、TEN早期のSCORTENによる予後推測、重症薬疹の治療は何から始めて何に注意すべきか、重症薬疹の治療指針案作成の試み、重症薬疹の治療における今後の課題などについて解説する。

I. 重症薬疹の主な治療法とその作用機序

1. ステロイドパルス療法

重症例や急速に進展する症例では、メチルプレドニゾン (mPSL) を1~2g/day (20~40 mg/kg 相当) を3日間点滴静注するか、セミパルスとして0.5 g/day (10 mg/kg 相当) を3日間点滴静注する。小児では年齢・体重を考慮して適宜増減する。その後の治療としては病勢、体重を考慮し、中等用量・高用量のPSLを0.5~1~2mg/kgを目安に30~60~120 mg/dayを投与する。その作用機序としては、①細胞質内のステロイドレセプターと結合することで、核内ヘシグナルを伝達し、複数の標的遺伝子の転写活性を制御する、②膜への直接作用により活性化されたT細胞や樹状細胞 (DCs) 等の細胞膜を安定化し、その機能を抑制すると考えられる。その結果として、炎症性サイトカインの産生阻止、貪食細胞やDCsの機能抑制による

強力な抗炎症作用、活性化T細胞の抑制、リンパ球減少、抗体の産生阻止、白血球の遊走阻止、肥満細胞や好酸球の遊走抑制、COX-2の阻害が生じ、治療効果を発揮すると考えられる^{5)~10)}。

パルス療法は、皮膚および他臓器の障害の進行を速やかに抑え、早期の症状軽快、治癒導入に有効であり、SJS/TENではその有効性のため実施される症例が年々増加しているが、感染症の併発を促進する危険があり、注意が必要である。パルス直後のステロイド投与量は、PSL換算で1~2mg/kg/日とし、症状に合わせて3~5日毎に減量していく。一方、DIHSの場合にはSJS/TENと比較し、パルス療法やセミパルス療法を必要とすることは少なく、中等量ではPSL換算で0.5~1mg/kg/日、高用量ではPSL換算で1~2mg/kg/日のPSL全身投与で軽快する症例が多いが、DIHS特有な症状の遷延化があり、ステロイドの減量には慎重を要する。

2. ヒト免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG)

近年、このIVIGは、重症薬疹だけでなく、皮膚筋炎・強皮症・systemic lupus erythematosus (SLE) などの膠原病の急性悪化時にも使用され、その有効性が報告されている。ヒト免疫グロブリンを約0.1~0.4 g/kg/日 (5~20 g/日)、3~5日間を1クールとし連日点滴投与し、症状に合わせてさらに1クール追加する。この療法は、免疫低下が著しく重症感染症を合併しパルス療法が不可能な症例の第一選択治療又は追加併用治療となり、SJS/TENでは多数の有効例が報告されている^{11)~15)}。有

効例の多くは 24～48 時間以内に表皮剥離の進行が停止し、顕著な改善効果が報告されている。その作用機序としては、①マクロファージ、natural killer (NK) 細胞の Fc γ レセプターのブロック、②活性化した補体による組織障害の抑制、③起炎症性サイトカインの interleukin (IL)-1, IL-4, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) の産生・放出抑制と免疫調節作用のある IL-10, transforming growth factor- β (TGF- β) の産生亢進、④自己抗体に対する抗イディオタイプ抗体による中和反応、⑤自然抗体としての抗 Fas 抗体の Fas-FasL 結合阻害による apoptosis の抑制、⑥ T 細胞表面機能分子 (TCR, CD4, MHC) の自然抗体による T 細胞の機能調節や自己抗体産生抑制が指摘されている¹⁶⁾。DIHS の場合、HHV-6 や CMV 等の HHV がその病態機序に大きく関与しているため、細菌やウイルスを中和する抗体、特に抗 HHV-6 や CMV 抗体を含有する IVIG は有効であるとされ、これらの抗体価の高いグロブリン製剤の使用が推奨される¹⁷⁾。また抗癌薬の投与が低 γ グロブリン血症を引き起こし易いことはよく知られているが、抗癌薬による DIHS¹⁸⁾ だけでなく、他の薬剤による DIHS でも低 γ グロブリン血症を合併し易い¹⁹⁾ ことから、IVIG の有用性が推定される。

3. 血漿分離療法

(plasmapheresis ; PA)

PA は、血液から血漿成分を分離する過程で炎症性サイトカインや抗体を体外へ除去する治療法で、その方法には、血漿交換法 (plasma exchange ; PE) と二重膜濾過

法 (double membrane filtration plasma phoresis ; DFPP) の 2 つがある。前者の PE は、遠心分離により血漿成分すべてを除去し、新鮮凍結血漿 (FFP) を補充する治療法で、臨床効果は高いが、大量の FFP が必要であり、FFP の補充による肝炎等のウイルス感染、アレルギー反応が起きる危険性がある。一方、後者の DFPP は、二重膜分離により抗体・サイトカイン等の高分子有害物質を選択的に除去して、アルブミンを含む自己血漿を返却する治療法で、選択性が高いため、補充は少量のアルブミンのみでよいが、サイトカインは分子量が小さいため血漿中の炎症性サイトカインの除去が不十分なこともあり、PE に比較すると改善効果が少ない場合もあるという問題がある。いずれの治療法においても、敗血症、DIC、消化管出血等の重篤な副作用による死亡のリスクがあるが、パルス療法や IVIG の治療法が無効な致死的な SJS/TEN に対してもしばしば有効であり²⁰⁾、致死的な SJS/TEN の症例においては是非試みるべき治療法である。

II. TEN 早期の SCORTEN による 予後推測 (入院時判定)

重症薬疹の予後判定を出来るだけ早く行うことは、先に述べた重症薬疹の治療法の選択をする上で必要であるだけでなく、早期に得られた病歴・症状・検査所見から推測される予後と比較して実際に行われた治療の効果を相対的に評価する上でも必要である。そこで、ここでは、Bastuji-Garin S²¹⁾ や Guegan S²²⁾ によって提案されている SCORTEN の TEN-specific seve-

表1 TEN-specific severity-of-illness score (SCORTEN)

項目	スコア	推定死亡率
0	0	0%
1	1	2.2%
2	2	2.10%
3	3	15.8%
4	4	58.3%
5	5	90.0%

(文献 21, 22 より引用)

rity-of-illness score を紹介する。これは、① 年齢 (≥ 41 歳)、② 悪性腫瘍の合併、③ 頻脈 (≥ 120/min)、④ 入院時の体表面における表皮剥離面積 (≥ 10%)、⑤ 血液中 BUN 値上昇 (> 28 mg/dL) → 基礎疾患や初期合併症としての腎障害、⑥ HCO₃⁻ 値低下 (< 20 mEq/L) → アシドーシス、⑦ 血糖値の上昇 (> 252 mg/dL) → 基礎疾患としての糖尿病のそれぞれの項目に合致する場合を、それぞれ1点とし、7項目すべてに合致する場合、合計7点となり、最高点となる。表1に示したように、5点以上は、推定死亡確率が0.6以上となり、推定死亡危険率は90%と非常に高くなるとされている²¹⁾。このスコアは、症状の進展具合にもよるが、一般的には、入院第3日目に評価を行うのが最もよいとされている²²⁾。

Ⅲ. 重症薬疹の治療は何から始めて何に注意すべきか

1. 経過観察

重症薬疹の診断と病勢判断がすぐに出来ず、最初からステロイドの全身投与に踏み切れない場合、点滴、ステロイド外用、対症療法でしばし経過をみる必要がある

り大切である。

2. ステロイド早期全身投与の是非

ステロイドの早期全身投与は、① 皮膚の組織障害のみならず他臓器障害の併発を防止・軽減し、少ないステロイド用量で治癒導入を可能にするが、その一方で、② 病態の正確な把握を難しくし、感染症の併発を促進する危険があるため、その得失を充分考えて早期全身投与に踏み切るべきである。症例によっては薬剤過敏症のリスクの少ない抗生剤の併用が必要となる。

3. ステロイド剤の全身投与に伴う

経過・予後と注意点

ステロイド剤の全身投与に伴う経過・予後のパターンは次のようになる。即ち、① 早期に治癒導入が出来る場合は、ステロイド剤の減量・中止が容易であり、重症薬疹でないことが多いため、本稿の対象外である。② 投与当初は一進一退するも、その後に軽快する場合は、同じく比較的早期にステロイド減量・中止が可能となり、重症薬疹でないことが多いため、本稿の対象外である。しかし、③ 一進一退した後で症状が再燃・進展する場合、病勢と症状の進展具合によって、前述した SCORTEN のスコア値を参考にして、投与ステロイド剤の増

量、セミパルス、パルス、IVIG療法、血漿分離療法の選択が必要となる。パルスで軽快導入が出来た後は、ステロイドの減量の仕方が重要であり、一過性の軽快傾向なのか、寛解にいたる軽快傾向なのかを全体として把握し、それに従ってその減量を進めることが重要である。④病勢が衰えず、さらに進展する場合は、通常、ステロイド増量、セミパルス、パルス、IVIG療法、血漿分離療法の選択が必要で、パルスで軽快導入が出来た後は、前述した考えに従ってステロイドの減量を進めることである。⑤重症薬疹による眼・肝・腎・肺の臓器障害がある場合には、早期に該当専門科に併診し、転科を含めてチーム医療を徹底してその対策を進めることが大切である。⑥治療薬の副作用対策としては、例えば、ステロイドの全身投与に伴うウイルス血症・敗血症の場合、抗生剤や抗ウイルス剤の投与やIVIG療法が必要となる。その他の併用薬剤の抗生剤、抗潰瘍剤 (H2-blocker) 等による肝・腎臓器障害の場合、基礎疾患として肝機能や腎機能の低下がある患者では、特に要注意であり、この場合も早期に該当専門科に併診し、転科を含めてチーム医療を徹底することが重要である。

4. いつヒト免疫グロブリン静注療法 (IVIG) や血漿分離療法 (plasma-pheresis ; PA) に踏み切るべきか

第一は、病勢が強く、ステロイドパルスだけでは症状の進展がおさえられず、水疱や表皮剥離が進行する場合である。第二は、既にある感染症から敗血症やウイルス血漿を併発するリスクが高く、症状の進展・進行に対してパルスを含むステロイド大量療

法だけで治療を進めることが出来ないと考えられる場合である。第三は、患者の宿主に強い免疫低下があり、パルスを含むステロイド大量療法だけで治療を進めると、敗血症やウイルス血漿を併発するリスクが高い場合である。こうした場合には、ステロイドの全身投与の開始と同時並行でIVIGやPAをいつでも踏み切れるような準備を進めることが重要である。

IV. 重症薬疹の治療指針案作成の試み

前述した治療法を基本として現時点におけるSJS/TEN, DIHS, AGEPを念頭に置いた重症薬疹の治療に際しては、まず対象となる重症薬疹患者を、免疫低下や重症感染症がなくステロイド剤の全身投与が可能であるか、不可能であるかによって分けて治療を進めることが重要である。図1は、こうした考えから重症薬疹の治療指針案を模式的に示したものである^{4), 16)}。

V. 重症薬疹の治療における今後の課題

第一は、重症薬疹の早期診断のために、血液・水疱液・唾液・涙液を用いたBio-informatics & proteokinemicsの研究により、重症薬疹の病勢診断に有用な指標を開発することである。また重症薬疹に併発するウイルスの再活性化を早期診断するために、リアルタイム polymerase chain reaction (PCR) による該当ウイルスの早期定量的検出法を開発することである。

第二は、高価なIVIGやPAに代わる新規治療法を開発することである。

第三は、先に述べた早期診断法や新規治

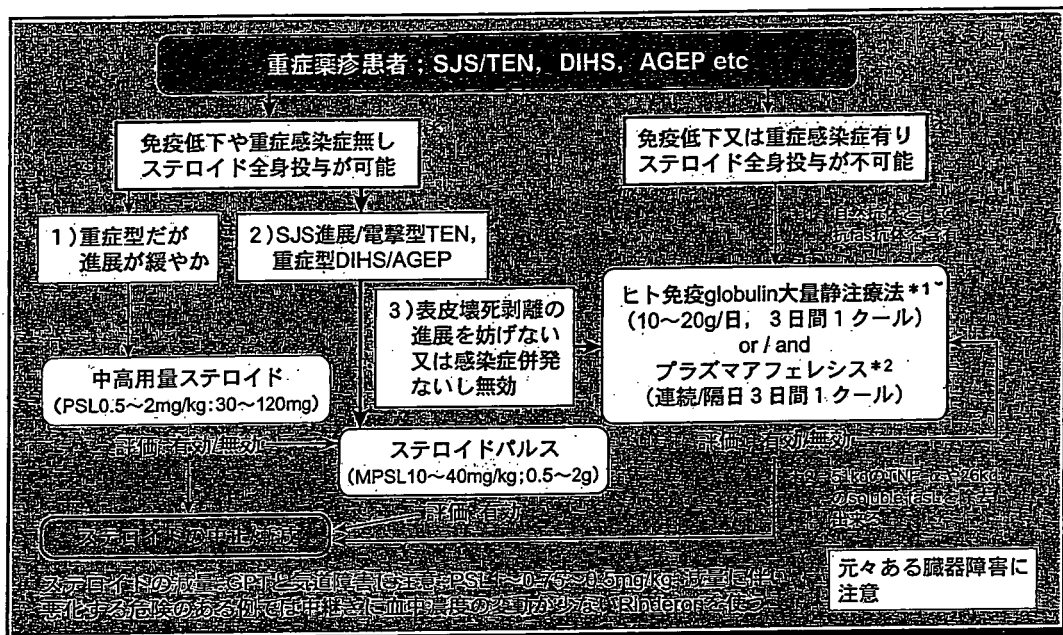


図1 重症薬疹の治療指針案

—ステロイドパルス療法, 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG), 血漿分離療法 (PA) —
まず治療対象となる重症薬疹患者がステロイド全身投与で治療できるかどうかで2群に分け, 次いで臨床病型, 病勢, 感染症併発により, どう治療を進めるべきかを模式的に図示した。

療法の開発のために, 自然免疫, CD4⁺CD25⁺調節T細胞, Th1/Th2不均衡, Tc1/Tc2不均衡, ウイルスの再活性化とその機序が重症薬疹の病態において果たす役割を解明する研究を進めることである。

以上, 重症薬疹, 特にSJS/TENとDIHSの治療について解説した。重症薬疹は, 病状の進行が早いため, 早期の診断と的確な対処が求められると共に, 多臓器障害を伴うことも多いため, 関連する専門科と密に連携して治療に当たることが重要であることを強調して本稿の結びとしたい。

文 献

1) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M et al: Severe

hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6., Arch Dermatol 134 (9) : 1113-1117, 1998
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 (9) : 1108-1112, 1998
3) Aihara M, Sugita Y, Takahashi S et al: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus, Br J Dermatol 144 (6) : 1231-1234, 2001
4) 池澤善郎: DIHSやSJS/TENのような重症薬疹の治療とその問題点. 医学のあゆみ 205 (13) : 965-971, 2003
5) Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O et al: Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. Arch Dermatol 131 (6) : 669-72, 1995
6) 池澤善郎: アトピー性皮膚炎の治療 5) ステロイド外用剤の功罪. 小児科臨床 51 (9) : 1997-2006,

1998

- 7) 古賀正史, 佐藤文三: 副腎ステロイド類の作用機序—特にレセプターに関する最近の知見—, 免疫薬理 9: 20-26, 1991
- 8) Cadepond F, Schweizer-Groyer G, Segard-Mauriel I et al: Heat shock protein 90 as a critical factor in maintaining glucocorticosteroid receptor in a nonfunctional state. *J Biol Chem* 266: 5834-5841, 1991
- 9) Blotta MH, Rosemarie H, Umetsu DT: Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-14 synthesis in CD4 + lymphocytes. *J Immunol* 158: 5589-5595, 1997
- 10) Yoshida H, Fujita K, Nishimoto M et al: Heterogeneous chemotactic response of eosinophils from patients with atopic dermatitis to eosinophil chemotactic factors. *Int Arch Allergy Immunol* 111 (suppl 1): 22-25, 1996
- 11) Viard I et al: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 282: 490-493, 1998
- 12) Mayorga C, Torres MJ, Corzo JL et al: Improvement of toxic epidermal necrolysis after the early administration of a single high dose of intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 91 (1): 86-91, 2003
- 13) Stella M et al: Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulin: our experience. *Dermatolgy* 203 (1): 45-49, 2001
- 14) Magina S et al: A case of toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 142 (1): 191-192, 2000
- 15) Sarwo M, Nwadiuko R, Beall G: Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of severe cutaneous drug reactions in patients with AIDS. *J Allergy Clin Immunol* 98 (6 Pt 1): 1112-1115, 1996
- 16) 池澤善部: 平成 17 年度日本皮膚科学会西部支部企画研修講習会テキスト「重症薬疹とその対応」日皮専門委員会刊行, 2005
- 17) Yoko Kano et al: Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 209: 165-167, 2005
- 18) Y Aihara et al: Carbamazepin-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 149: 165-169, 2003
- 19) Yoko Kano et al: Association Between Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome and Human Herpesvirus 6 Reaction and Hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 140: 183-188, 2004
- 20) 浅古佳子, 三谷直子, 山田正子ほか: 血漿交換療法が奏効したオメプラゾールによる TEN 型薬疹の 1 例. *日皮アレルギー* 11 (1): 27-33, 2003
- 21) Bastuji-Garin S et al: SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 115: 149-153, 2000
- 22) Guegan S et al: *J Invest Dermatol* 126: 272-276, 2006



小児科診療〔第70巻・第8号〕別刷

2007年8月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

特集 外来アレルギー診療ABC

外来における薬物アレルギー診療

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

Key Words

アレルギー性薬疹の臨床病型
(発疹型)
薬剤投与歴
原因薬剤同定検査
薬疹患者の重症度

要旨

外来における薬物アレルギー診療において大切なことは、来院された患者さんの症状から薬物アレルギーを診断し、入院加療が必要かどうかを判定して、即座に入院の適応判定ができない患者さんについては、必要な検査と治療を行いながら、適正な診断と病勢判断するために経過観察し、軽快後は原因薬剤を検索して、その後の薬剤アレルギー症状の発症を予防することである。入院とされた薬剤アレルギー患者も、軽快退院したあとは、入院中にやり残された原因薬剤の検索や遷延化した臓器障害がある患者さんでは、そのチェックと治療が外来診療で必要となる。

本稿では、外来における薬物アレルギー診療として、薬剤アレルギーの診断に大事なポイント、薬物アレルギーの検査、アレルギー性薬疹の臨床病型、入院加療が必要な重症薬疹とその重症度を判定するための重要なチェックポイントについて解説する。

はじめに

外来における薬物アレルギー診療において大切なことは、第一に、来院された患者さんの症状から薬物アレルギーを診断することであり、第二に、入院加療が必要かどうかを判定し、即座に入院の適応判定ができない患者さんについては、必要な検査と治療を行いながら適正な診断と病勢判断するために経過観察することであり、第三に、軽快後は原因薬剤を検索してその後の薬剤アレルギー症状の発症を予防することであり、第四に、入院とされた薬剤アレルギー患者についても、軽快退院したあとは入院中に遣り残された原因薬剤の検索や遷延化した臓器障害がある患者さんでは、そのチェックと治療が外来診療として必要になる。

そこで、本稿では、外来における薬物アレルギー診療として、薬剤アレルギーの診断に大事

なポイント、薬物アレルギーの検査、アレルギー性薬疹の臨床病型、入院加療が必要な重症薬疹とは、薬疹患者の重症度を判定するための重要なチェックポイントについて解説する。

薬物アレルギーの診断に大事なポイント

薬疹の大半はアレルギー性のため、薬疹の診断に大事なポイントを次にあげる^{1)~4)}。

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、一度は薬疹を疑う。

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・文献調べる。

④薬剤アレルギー歴を聴き、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、感染症・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予後判定のために、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、末梢血白血球・%好酸球・AST/ALT (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、改善効果を観察する。

⑧原因薬剤を同定するための検査を実施し、薬疹と原因薬剤を診断する。

⑨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、これらの疾患と鑑別することが重要である。IgE伝達性の即時型薬物アレルギーによるアナフィラキシーショックの場合、来院時に皮膚症状がない方もあるが、詳細な問診により経過中に一過性の膨疹や紅斑・発赤が認められることが多いので参考となる。

こうした患者における即時型薬物アレルギーの確認には、次の項で述べる prick test (PRT) が有用である。

図はこうした薬疹の診察から、原因薬剤の同定診断と薬疹診断への手順を示したものである。

これらの薬疹がアレルギー性であると判定するうえで、表1に示す薬疹にみる薬物アレルギーの根拠が参考となる。表1-1,2を満たせば、薬剤アレルギーの関与が疑われ、表1-3の陽性の *in vivo* 皮膚試験反応、表1-4の陽性の *in vitro* 試験反応、表1-5の *in vivo* の皮膚試験や誘発試験、また *in vitro* 試験にみる薬物間の交差

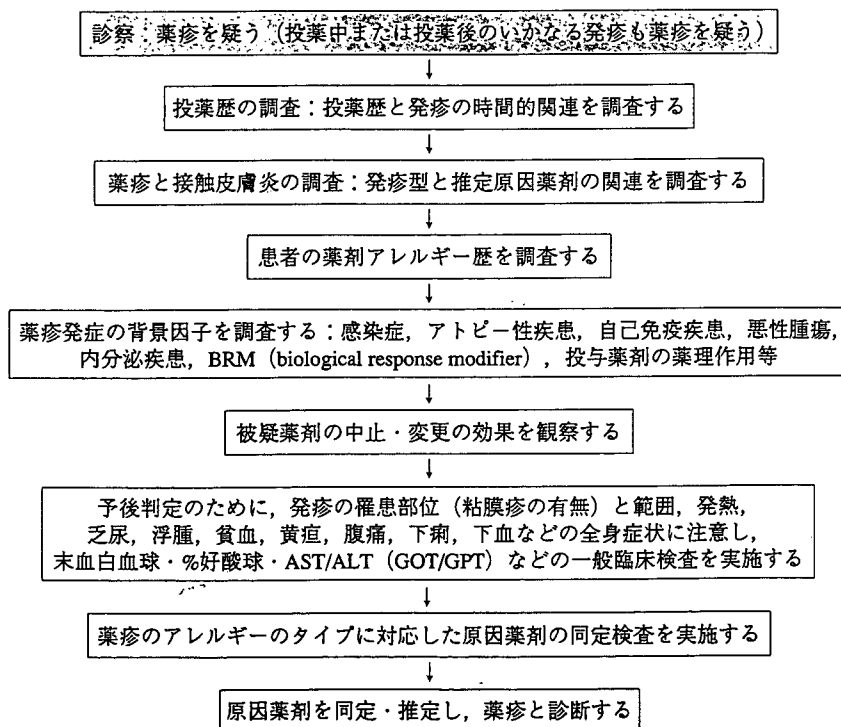


図 薬疹の診察から原因薬剤の同定・推定と薬疹診断への手順

表1 薬疹に見る薬物アレルギーの根拠

1. 薬物の投与開始から発疹出現に要する時間が初発疹に比べ短縮：時間的な免疫学的既往反応
2. 薬物投与による発疹誘発に要する投薬用量が初発疹に比べ低下：薬物投与用量からみた免疫学的既往反応
3. 陽性の *in vivo* 皮膚試験反応：遅延型皮内試験，貼布試験，即時型プリック・スクラッチ試験
4. 陽性の *in vitro* 試験反応：薬物リンパ球刺激試験 (DLST)，薬物リンパ球刺激サイトカイン産生試験，薬物-RAST
5. *in vivo* の皮膚試験や誘発試験また *in vitro* 試験に見る薬物間の交差反応

反応のいずれか一つでも満たせば，かなり高い確率で薬剤アレルギーによる薬疹と診断できる。*in vivo* 皮膚試験と *in vitro* 試験の種類・適応となる薬剤アレルギーのタイプ・判定評価については，次の項を参照されたい。

またアレルギー性の薬疹で注意することは，①薬剤アレルギーカードを持ち歩き，以前に薬疹をおこした同じ薬剤や類似薬を服用しない。②薬だけでなく，サプリメントや栄養剤，ダイエット製品でも薬疹と同じ反応がおこことがあるので注意する。③以前服用して異常がなかったからといって，今回も異常がないとは限らない。④数日～数カ月服用して異常がなくても，薬疹の原因ではないとは限らない。⑤初めて服用する薬は，別の薬剤過敏症との交差反応がないとすれば，通常3日以内には薬疹をおこさないことである。

薬物アレルギーの検査

ここではアレルギー性薬疹を念頭において，薬物アレルギーの診断に必要な薬物アレルギーの検査について解説する。薬物アレルギーの検査は，一般臨床検査と原因薬剤同定検査の二つに分けられる²⁾³⁾。一般臨床検査は，ルーチンの血液・尿・便検査で，①白血球減少（顆粒球減少，リンパ球減少），②貧血，③血小板減少，④白血球増多（好中球増多，好酸球増多，リン

パ球増多），⑤肝・腎・肺機能障害，⑥便潜血，⑦各種自己抗体陽性，⑧CRP陽性，ASLO，各種抗ウイルス抗体価の上昇⁶⁾⁷⁾などは，薬疹の診断や予後判定に参考となる。

原因薬剤の同定検査には，①PRTまたはscratch test（搔皮試験），②即時型皮内試験，③遅延型皮内試験，④貼布試験と光貼布試験，⑤chamber-scarification test，⑥内服試験と光内服試験，⑦うがい試験，⑧薬剤リンパ球刺激試験 (DLST)，⑨薬剤 RAST（薬剤特異 IgE 抗体の測定），⑩間接血球凝集反応（薬剤特異 IgG/IgM 抗体の測定）などがある^{5)~8)}。

もっとも信頼性が高い検査は再投与試験に準じる⑥の内服試験であるが，安全性の面でどの症例でも簡単に実施できない。IgE伝達性の即時型過敏症 (ITH) によるじんま疹型に限れば，①のPRTまたは搔皮試験と⑨の薬剤 RASTが信頼性・安全性・簡便性のいずれの点でも勝れており，大変有用であるが，該当する症例は少なく，さらに薬剤 RASTの場合すべての薬剤のキットがないという問題がある。次に，残り薬疹の大半を占める T細胞伝達性の遅延型過敏症 (delayed type hypersensitivity, 以下 DTHと略す) や，細胞毒性型過敏症 (cytotoxic type hypersensitivity, 以下 CTHと略す) の関与する薬疹では，安全性の面から④の貼布試験がすすめられるが，湿疹型や紅皮症型を除くと，陽性率が低く，全体としては感度が低く偽陰性となりやすい問題がある。ただし，固定疹型，苔癬型，Stevens-Johnson syndrome型，表皮型多形紅斑の場合，色素斑部に貼布試験を実施すると，陽性率が高くなるので試みる価値がある。また経皮吸収がよくない薬剤の場合，試験部位の皮膚をスクラッチし，その上に被験薬剤を貼布する chamber-scarification testは，ITHであれDTHやCTHであれ，偽陰性が減って陽性率が高くなるのですすめられる^{5)~8)}。③の遅延型皮内試験は，非即時型過敏症の薬疹では，概して貼布試

験より偽陰性が少なくそれだけ信頼性が高いが、水溶液でない検査できないために、検査できる薬剤に限られることや、全身反応誘発の危険がある、などの問題がある⁹⁾。

また皮膚科の外来における薬物アレルギー診療では、先に述べた薬疹やアナフィラキシーショックのほかに、drug fever (薬熱) や薬剤アレルギーによる肝障害の原因薬剤を推定・同定するための検査を依頼されることがある。こうした症例でも、*in vivo* の貼付試験や遅延型皮内試験、そしてDLSTの有用性が報告されており、症例によっては実施されることがすすめられる。

アレルギー性薬疹の臨床病型

皮膚科における薬物アレルギーの診断にとって、多彩なアレルギー性薬疹の臨床病型を知ることが重要であるため、ここでは、その視点からアレルギー性薬疹の臨床病型を紹介する。アレルギー性薬疹の臨床病型は、発疹の形態学的特徴と分布から、表2のように、さまざまな臨床病型に分類される。したがって、アレルギー性薬疹に限っても炎症性皮膚疾患のほぼすべての発疹型を網羅するといえる。

これらの臨床病型の中で、斑状丘疹状紅斑 (maculopapular, 以下MPと略す) 型, 多形紅斑 (erythema multiforme:EM) 型, 紅皮症 (ery-

throdermic:ED) 型は、しばしば相互に移行があり、次に述べるように、病理組織学的に共通する特徴があるため、紅斑グループとしてまとめられる。MP型は播種状分布が特徴のため、別名播種状紅斑丘疹型ともよばれる。

この紅斑グループは、病理組織所見を参考にすると、どの臨床病型も、真皮上層の炎症が基本で表皮の炎症性変化が少なく、血管周囲性細胞浸潤がおもな「真皮紅斑型」と表皮を巻き込む炎症が基本で、表皮向性細胞浸潤や表皮角化

表2 アレルギー性薬疹の臨床病型 (発疹型)

- 1) 中毒性紅斑群
 - ①斑状丘疹状紅斑 (MP) 型, ②多形滲出性紅斑 (EM) 型, ③紅皮症・びまん性紅斑・剥脱性皮膚炎 (ED) 型
- 2) 急性・慢性湿疹 (Ecz) 型
- 3) 急性・慢性光線過敏 (Ph) 型
- 4) 急性・慢性固定疹 (FD) 型
- 5) 急性・慢性扁平苔癬 (LP) 型
- 6) Stevens-Johnson 症候群 (SJS)
- 7) 中毒性表皮壊死症 (TEN) 型
- 8) 急性・慢性じんま疹 (Ur) 型
- 9) 急性・慢性紫斑 (Pur) 型
- 10) 急性・慢性乾癬 (PS) 型
- 11) 天疱瘡・水疱症型 (Pem)
- 12) LE 型
- 13) その他: acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)

表3 アレルギー性薬疹のおもな臨床病型と組織反応型の関係

臨床病型	組織反応型
中毒性紅斑群 1) MP 型 2) EM 型 3) ED 型	真皮紅斑型 湿疹型 表皮紅斑 1 型/2 型 真皮紅斑型 表皮紅斑 1 型/2 型 真皮紅斑型 湿疹型 表皮紅斑 1 型/2 型
湿疹型 乾癬・AGEP・DIHS 型 扁平苔癬型 固定疹型 SJS・TEN 型	湿疹型 表皮紅斑 1 型 (湿疹) 表皮紅斑 1 型 (膿疱) 表皮紅斑 1 型/2 型 表皮紅斑 2 型 表皮紅斑 2 型

湿疹型: 表皮向性浸潤を伴う表皮の spongiosis
 表皮紅斑 1 型: 表皮向性浸潤を伴う表皮基底層の液状変性と KCs の slight apoptosis
 表皮紅斑 2 型: KCs の extensive apoptosis による表皮壊死と表皮剥離

細胞の障害性変化が特徴的な「表皮紅斑型」の2型に分けられる。このような亜型分類は、発疹をよく観察すると、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の違いがあり、さらにそれぞれがT細胞伝達性アレルギーのサブタイプであるDTH型とCTH型によく相応する傾向がある^{2)~4)}。

紅皮症型は紅斑グループからだけでなく、湿疹型から移行した例も多く、こうした症例は組織学的に湿疹型組織反応の特徴とされるリンパ球浸潤を伴うspongiosisがみられる^{2)~4)}。

表3は、こうした考えからアレルギー性薬疹のおもな臨床病型と組織反応型の関係を模式的に表示したものである。

入院加療が必要な重症薬疹とは

入院加療が必要な重症薬疹の指標としては、第一に、発疹学的（臨床病型学的）重症薬疹であり、第二に、皮膚以外の臓器障害を合併していることであり、第三に、その治療にステロイドの全身投与が必要なことであり（ステロイド要求性）、第四に、当初からまたは経過中に感染症の合併があることであり、以上の指標のうち一つでも満たせば、入院を考慮して診療する必要がある。発疹学的重症薬疹の代表はStevens-Johnson症候群（SJS）と中毒性表皮壊死症（以下、TENと略す）がよく知られるが、ほかにacute generalized exanthematous pustulosis（以下、AGEPと略す）、紅皮症（以下、EDと略す）型、血管炎型、光線過敏症型なども、先に紹介した重症薬疹の指標として重視される皮膚以外の臓器障害、ステロイド要求性、感染症の合併をしばしば伴うため、入院を考慮した注意深い診療が必要である。抗けいれん薬のカルバマゼピンやヒダントイン、抗痛風薬のアロプリノール、サルファ剤のdiaminodiphenylsulfone（DDS）などの特定薬剤によるDrug-induced hypersensitivity syndrome（以下、DIHS

と略す）は、当初は通常の斑状丘疹状紅斑（MP）型、多形滲出性紅斑（EM）型、湿疹（Ecz）型で始まるが、しばしば特異な顔面の発赤腫脹を伴って、ED型やAGEPに急速に進展し、HHV-6の再活性化と多臓器障害を伴うため、特異な重症薬疹として最近注目されている。またじんま疹型薬疹も、呼吸困難やアナフィラキシーショックとなって急患として来院される場合、血圧や気道の確保のために救急入院が必要となる。

重症薬疹に伴う全身症状・検査異常としては、発熱、白血球増多、好酸球増多、単核球症、異型リンパ球増多、肝機能障害、リンパ節腫大などがあり、臓器障害としては、一般に肝臓障害の頻度が高く、ほかに腎臓・血液・呼吸器・消化器障害、甲状腺炎、脳炎などの合併が報告されている。重症薬疹の場合、その治療としてステロイドの全身投与が通常必要であり（ステロイド要求性）、とくに、SJS、TEN、DIHS、AGEPの場合、ステロイドパルスが必要になることが多い。また経過中のウイルス血症や敗血症・菌血症（グラム陰性桿菌・黄色ブドウ球菌・MRSA・真菌）の併発に留意する必要がある。

薬疹患者の重症度を判定するための重要なチェックポイント

外来受診された薬疹患者の重症度を判定するための重要なチェックポイントを実用的な視点からあげると、第一に、皮膚の範囲が広くて進行速度が速く、皮膚の自覚症状は痒みより痛いほうが、そして表皮の壊死性病変を示す水疱・びらん・表皮剥離の範囲が広いほど重症である。第二に、口唇粘膜、口腔粘膜、結膜、外陰部、肛門の粘膜疹の範囲が広くその障害度が高度であるほど重症である。第三に、全身症状は、高熱があり、呼吸障害（気道粘膜障害）が高度であるほど重症である。第四に、緊急検査では、末梢血における白血球増多または減少や、肝機

能検査異常が高度であるほど重症である。さらに、皮疹における皮膚の障害度を組織的に評価するために、可能な限り緊急生検を実施することが必要である。

▷ 文 献 ◀

- 1) 池澤善郎：薬疹の免疫学。田辺シンテックス，1-130, 1988
- 2) 池澤善郎：薬疹の発症機序。皮膚科診断治療体系・補遺5，特集「薬疹」，講談社，東京，121-126, 1999
- 3) 池澤善郎：薬疹。21世紀耳鼻咽喉科領域の臨床1，CLIENT21 症候，中山書店，東京，216-226, 1999
- 4) 池澤善郎：薬疹の診断。最新皮膚科学体系5 薬疹・中毒疹，中山書店，東京，299-315, 2004
- 5) 池澤善郎：薬疹検査法。皮膚科検査法ハンド

- ブック，南江堂，東京，98-105, 1991
- 6) 池澤善郎：細胞性免疫検査法 A *in vivo* 検査。臨床アレルギー学，南江堂，東京，190-204, 1992
 - 7) 池澤善郎：アレルギー検査法。最新皮膚科学体系1 皮膚科診断学，中山書店，東京，166-178, 2004
 - 8) 柴垣直孝，川村竜吉，島田眞路：免疫学的検査法。最新皮膚科学体系1 皮膚科診断学，中山書店，東京，190-204, 2004
 - 9) 斉藤すみ，池澤善郎，大沢純子・他：皮膚試験で汎発疹が誘発された薬疹の7例。西日皮膚 53 (4)：705-712, 1991

著者連絡先

〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9
横浜市立大学大学院医学研究科
環境免疫病態皮膚科学
池澤善郎

第11回世界乳幼児精神保健学会世界大会のお知らせ

会 期 2008年8月1日(金曜)～8月5日(火曜)
会 場 パシフィコ横浜
テ ー マ 「赤ちゃんに乾杯！」
会 長 渡辺久子
演題募集 日頃の活動や研究成果を日本から世界に発信し世界と交流する得がたい機会です。発表は学会員でなくても可能です。同時通訳を配置します。オンラインのみで受付中，登録先：<http://www.waimh.org>
詳細は下記ホームページをご覧ください。登録へのご質問・相談は事務局 FAXまたはe-mailにてお願いいたします
演題締切 2007年9月7日必着
事務局 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
慶應義塾大学医学部小児科学教室
FAX 03-4477-5431 e-mail: toiawase@waimh-japan.org
ホームページ <http://www.waimh-japan.org>

日本臨牀 65 卷 増刊号 2 (2007 年 2 月 28 日発行) 別刷

新感染症学 上

—新時代の基礎・臨床研究—

VII. 抗 菌 薬
副作用, 安全性

アレルギー

池澤善郎

副作用, 安全性
アレルギー

Allergy

池澤善郎

Key words : 抗菌薬の薬疹, DIHS, AGEP, SJS/TEN, ニューキノロン光線過敏症

はじめに

抗菌薬の副作用の中でアレルギー性薬疹は、頻度が最も高い。ほかに抗菌薬による肝障害、腎障害、血液障害、神経障害、肺障害、胃腸障害にも抗菌薬アレルギーの関与が考えられるが、薬疹に比べるとその頻度は低い。最近、重症薬疹の診断とその対策が著者も参加した厚生労働省の研究班(橋本公二班長)で検討され注目されており¹⁾、これら重症薬疹の原因薬剤としても抗菌薬は消炎鎮痛薬や抗けいれん薬とともにその頻度が高いことが知られる。

そこで、本稿では、抗菌薬による薬疹の代表的な発疹型を取り上げて解説する。

1. しばしばアナフィラキシーショックを伴うじんま疹と血管性浮腫

じんま疹は、紅斑を伴う一過性、限局性の皮膚の浮腫(膨疹)で、数10分から数時間以内に消えたり動いたりすることが一番の特徴で、多くはかゆみを伴う。じんま疹の病態と機序は、アレルギー性あるいは非アレルギー性の機序により皮膚マスト細胞が脱顆粒し、ヒスタミンをはじめとする化学伝達物質が皮膚組織内に放出されることにより皮膚微小血管の拡張と血漿成分の漏出が起り、紅斑を伴って膨疹が惹起され

る。こうした膨疹の発症に際しては、皮膚局所における表皮下層から真皮上層の浮腫により知覚神経が圧迫刺激や化学的的刺激を受けてかゆみが生じる。

じんま疹の原因として、薬剤によるものはよく知られるが、表1は、当教室における発疹型別の原因薬剤頻度(1983-90年)から薬剤誘導性じんま疹の原因薬剤頻度を薬剤の種類別に表示したものである。原因薬剤の中では抗菌薬によるものが49例中25例(51.0%)と最も多く、その中で β -lactam(β -LTM)系薬によるものは25例中22例(88%)とその大半を占める。表1の抗菌薬によるじんま疹、特に β -LTM系薬は、ブリックテストが高率に陽性となることから、その大半は抗菌薬特異的IgE抗体を介したI型(即時型)アレルギーによると考えられる。これに対して、非ステロイド性抗炎症薬(non-steroid anti-inflammatory drugs: NSAIDs)によるじんま疹や血管性浮腫は、通常皮膚ブリックテストが陰性であるため、その多くが恐らくNSAIDs不耐症によると考えられる²⁾。循環器治療薬によるじんま疹や血管性浮腫の中でカプトリルやカリクレインによるものもNSAIDs不耐症と同じように非アレルギー性の不耐症によると考えられる。血管性浮腫は、原因薬剤が何であれ、一度出現すると2、3日持続することが多く、IgE伝

Zenro Ikezawa: Department of Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine 横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学

表1 薬剤誘導性じんま疹の原因薬剤(1983-90)

1) 抗菌薬：25例(51.0%)；多くがIgE伝達性アレルギー CM系：15例(CCL 8例, CEX 3例, CTM 3例, CBPZ 1例), ABPC関連：7例 その他：3例(JM 1例, FOM 1例, MINO 1例)
2) 消炎鎮痛薬(NSAIDs)：7例(14.3%)；多くが不耐症 ボルタレン3例, ポンタール・バキソ・イブプロフェン・レフトーゼ各1例
3) 循環器治療薬：7例(14.3%)；多くが不耐症 カプトリル・インデラル・ニフェジピン・パナルジン・カリクレイン・ユベラ・MDS各1例
4) 内分泌治療薬：4例(8.2%) メルカゾール2例, エルゴメトリン・インスリン各1例
5) その他の薬剤：6例(12.2%) ヨード造影剤2例, テオドール・金製剤(GTM)・メルカプターゼ・ZL101各1例

達性即時型アレルギーによるじんま疹に合併した症例を除けば、このIgE伝達性即時型アレルギーによるものはまれであり、非アレルギー性の不耐症によるものが多い。IgE伝達性即時型アレルギーによる場合は、じんま疹であれ、血管性浮腫であれ、通常推定原因薬剤を用いたブリックテストが陽性となるので、薬剤誘導性のじんま疹や血管性浮腫がIgE伝達性即時型アレルギーによるかどうかを判定するうえで有用であり、その実施が勧められる。

2. MP/EM/ED型の中毒性紅斑型薬疹

薬疹の発疹型は、いずれの原因薬剤においても、斑状丘疹状紅斑(maculopapular: MP)/多形滲出性紅斑(erythema multiforme: EM)/紅皮症(erythrodermic: ED)型の中毒性紅斑型が最も多く、抗菌薬、特にβ-LTM系薬剤による薬疹ではMP/EM/ED型の中毒性紅斑型が大半を占める。これらの薬疹では、薬の感作に必要な投薬開始1週間前後に発症し、投薬中止による消退に少なくとも1-2日が必要で遅延型アレルギーの経過に一致する。その皮内試験反応も多くは硬結を伴わない浸潤性紅斑で、そのピークは早くて数時間後、約12-24時間後が最も多く、ときに48-72時間に及ぶ遅延型の経時的変化を示す。この遅延型の陽性皮内試験反応の惹起には、即時型アナフィラキシーの試験用の0.03%では偽陰性となることが多く、その約7倍、70倍、333倍の0.2%、2%、10%と比較的高濃度のβ-LTM溶液を必要とする。またβ-LTM系薬

の遅延型アレルギーを誘導したモルモットにβ-LTM系薬を全身投与することでヒトの薬疹に似た汎発疹が誘発され、それが感作リンパ節細胞を静注することにより無感作モルモットにtransferされる。ヒトの場合も動物モデルの場合も同系の類似薬剤間で同様な交差反応がみられることから、この中毒性紅斑型のβ-LTM疹は、T細胞伝達性の遅延型薬剤アレルギーに基づくと考えられる³⁾。更にこの薬疹は組織学的に真皮上層の浮腫と血管周囲性リンパ球浸潤が主な所見で、細胞分裂阻害作用の強い抗癌剤やX線照射による顕著な白血球(リンパ球)減少時にも薬剤過敏症が誘導され薬疹が生じ、動物実験で知られるcyclophosphamide前処理の増強効果に相応する効果が認められるため、薬疹のeffector Tリンパ球は細胞分裂阻害作用に抵抗性であると考えられる。したがって、この中毒性紅斑型β-LTM疹の多くは、古典的なdelayed type hypersensitivity reactions(DTHR)として知られるtuberculin型反応よりはJones-Mote型反応に近い特徴をもつ。この中毒性紅斑型β-LTM疹における同系薬剤間の交差反応において、基本骨格の異なるpenicillin(PC)系、cefem(CM)系、carbapenem(CBPM)系、monobactam系のいずれの間でも交差反応はみられないが、ampicillin(ABPC)類似薬を除けばPC系間の交差反応はまれであるのに、CM系の間ではアシル側鎖の7位側鎖(R1)だけでなく3位側鎖(R2)が同じまたは類似している場合交差反応がみられるため、これらの側鎖がそのエピトープ形成に関与して

表 2 DIHS の原因薬剤別頻度 (HHV 再活性化例は 99 例中 79 例 : 79.8%)

原因薬剤		症例数	再活性化 (+)	再活性化 (-)
抗けいれん薬 (62/99: 62.6%, 53/79: 67.1%)	カルバマゼピン	40 例	34 例 (85%)	6 例 (15%)
	フェニトイン	12 例	10 例 (83%)	2 例 (17%)
	フェノバルビタール	6 例	6 例 (100%)	0 例
	ゾニサミド	4 例	3 例 (75%)	1 例
サルファ剤 (10/99: 10.1%, 10/79: 12.7%)	サラゾスルファピリジン	5 例	5 例 (100%)	0 例
	DDS	4 例	4 例 (100%)	0 例
	ST 合剤	1 例	1 例 (100%)	0 例
抗不整脈薬 (9/99: 9.1%, 5/79: 6.3%)	塩酸メキシレチン	9 例	5 例 (56%)	4 例 (44%)
尿酸生成抑制薬 (6/99: 6.1%, 4/79: 5.1%)	アロプリノール	6 例	4 例 (67%)	2 例 (33%)
抗生剤 (4/99: 4.0%)	塩酸ミノサイクリン	1 例	1 例	0 例
	セフトリアム or セフトジジム or 塩酸バンコマイシン	3 例	0 例	3 例
抗結核薬 (2/99: 2.0%)	塩酸エタンブトール	1 例	1 例	0 例
	イソニアジド	1 例	1 例	0 例
抗真菌薬 (2/99: 2.0%)	フルコナゾール	1 例	1 例	0 例
	イトラコナゾール	1 例	0 例	1 例
その他 (4/99: 4.0%)	シアナミド	1 例	1 例	0 例
	塩酸クロルプロマジン	1 例	0 例	1 例
	塩酸エベリゾン	1 例	1 例	0 例
	スピロラクソン	1 例	1 例	0 例

いると考えられる⁹⁻¹²。まだ検討症例数は少ないが、CBPM 系の中の交差反応は遅延型皮内試験反応において高率にみられる¹³。β-LTM 系以外の各種抗生剤や各種化学療法剤による薬疹も、MP/EM/ED 型の中毒性紅斑型が最も多く、同じ理由から β-LTM 疹と同じように T 細胞伝達性の DTHR によると推定されている。

3. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)

HHV-6 の再活性化を高頻度に併発する薬剤過敏症として最近話題の DIHS の原因薬剤は、抗けいれん薬の carbamazepine (CBZ), phenytoin (Pht), phenobarbital (Phb), zonisamide, サルファ剤の diaminodiphenylsulfone (DDS), salazosulfapyridine, 抗痛風薬の allopurinol, 抗不整脈薬の mexiletine, 抗生剤の minocycline (MINO) などに限られていることがよく知られるが、最近はその他の薬剤による DIHS の報告が増えて

いる。表 2 は我が国の報告例から原因薬剤の頻度を示したものである⁴。HHV-6 再活性化を伴う典型 DIHS の原因薬剤において抗けいれん薬が 79 例中 53 例 (67.1%) と最も多いが、抗菌薬は、サルファ剤 10 例、抗生剤 1 例、抗結核薬 2 例、抗真菌薬 1 例と計 14 例 (17.7%) で、DIHS の原因薬剤に占める頻度が 2 番目に高い薬剤である。その抗菌薬の内訳は、salazosulfapyridine が 5 例、DDS が 4 例、ST 合剤 (co-trimoxazole) が 1 例、minocycline が 1 例、ethambutol が 1 例、isoniazid が 1 例、fluconazole が 1 例の計 14 例である。

DDS の副作用としては、溶血性貧血・白血球減少・肝機能障害・神経障害などの全身的症状とともに、皮膚科ではじんま疹、固定疹 (fixed eruption: FE), EM, ED, toxic epidermal necrolysis (TEN), SLE 様症状、DDS 症候群などが報告されている。その中で DDS 症候群は、1951 年 Allday と Barnes⁹ によって皮膚炎、肝炎、リ

リンパ節腫脹, 末梢血単核細胞増多症候群に対して報告されたことに始まる。症状は, 発症時にみられる斑状丘疹状紅斑がそのまま消退するか, びまん性紅斑・剥奪性皮膚炎などの紅皮症となり, 皮膚炎の症状が出現して数日以内に, 有痛性の肝腫大, 上腹部痛, 右季肋部痛, 黄疸, 頸部リンパ節腫脹, リンパ球や単球が約70%の末梢血単核細胞増多の症状が現れる。DDS症候群は, 通常DDS服用後5-6週して出てくるため, 5 weeks dermatitisともいわれる。DDSはハンセン病が主な標的疾患であるのに, 我が国におけるDDS症候群の報告は全例, ほかの炎症性皮膚疾患に投与され発症している点が興味深い。著者らが経験したDDS症候群の症例もアレルギー性血管炎に投与され発症している。DDS症候群がハンセン病患者に生じた報告がないのは, ハンセン病がDDS症候群の発症に対して抑制的に働いているためと考えられる。

本症候群の発症機序は不明であるが, 多くは内服5-6週後に発症し, 1日投薬量が50-150mgと比較的少ない用量で発症していることから, DDSに対するアレルギー反応の関与が推定される。ちなみに, 自験例の症例1では1日100mg投与で約5週後に倦怠感・発熱・発疹が出現し, 2例目の自験例の症例2では1日50mg投与で16日後に倦怠感, 19日後に発熱, 24日後に発疹, 27日後(約4週後)に肝腫大と頸部リンパ節腫脹が出現した。この症状出現までのDDSの投与期間はDDSアレルギーの感作誘導に必要な潜伏期間と考えられる。また, DDSの遅延型皮内試験が2例とも陽性で, 薬剤リンパ球刺激試験も実施例でstimulation indexが392%と陽性であり, DIHSの皮膚病変だけでなくDDSの遅延型皮内試験反応が組織学的にCD8⁺Tc細胞の浸潤が優位であることから⁶⁾, DDSに対するcytotoxic type hypersensitivity reaction(CTHR)の性格をもつと思われた。最近では, このDDS症候群や同じサルファ剤のsalazosulfapyridineの過敏症は, 高頻度にHHV-6の再活性化がみられることから, DIHSとして括られている¹⁾。このDIHSについては, HHV-6再活性化が認められた症例においても非毛嚢性膿疱が多発するacute

generalized exanthematous pustulosis(AGEP)に合致する症例⁷⁾やStevens-Johnson syndrome(SJS)/toxic epidermal necrolysis(TEN)に合致または進展する症例⁸⁾, またHHV-6の再活性化がない代わりに同じヘルペス属のcytomegalovirus(CMV)の再活性化がみられる症例⁹⁾が報告されている。更に, HHV-6の髄膜炎を併発したDIHS¹⁰⁾やgraft-versus-host disease(GVHD)¹¹⁾が報告され, personal communicationであるが, CMV腸炎を併発したDIHSに合致する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もある。そのため, DIHSは, AGEPやSJS/TENを含めて, 薬剤アレルギーによる中毒症にHHV-6やCMVの再活性化によるウイルス性中毒疹が重なることが特徴で, 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注目されている。

DIHSの病態で注目されているのは, 薬剤過敏症の誘導とHHV-6の再活性化がどのような関係にあるかであり, 2つの仮説が立てられている¹²⁾。すなわち, 第1の仮説では, 薬剤過敏症の成立が先行し, その経過中にHHV-6の再活性化が生じるというものである。薬剤過敏症が成立すると, CD4⁺Th細胞クローンやCD8⁺Tc細胞クローンのバーストが起こり, 高サイトカイン血症が生じ, 恐らくDIHSを起こしやすい薬剤のなんらかの特異な作用のもとで, 免疫低下といったホスト側の要因が働き, これまで潜伏していたHHV-6が再活性化され, HHV-6の複製が急増する結果, HHV-6の感染した宿主細胞に対する強力なT細胞性の免疫応答が誘導されて, 先行する薬剤アレルギー性の薬疹にウイルス性の中毒疹が重なり, 病状が遷延化すると考えられる。この説は, 血清や末梢血単核細胞におけるHHV-6 DNAのコピー数の増加が平均して発症後約2週以降に認められ, この時期が最初の皮疹の消退期であること, 抗HHV-6 IgG抗体価の上昇は更に遅れて発症後約4-5週間と皮疹の再燃期にみられることに合致する。これに対して, 第2の仮説は, まずHHV-6の再活性化が先行し, その経過中に薬剤過敏症が誘導さ

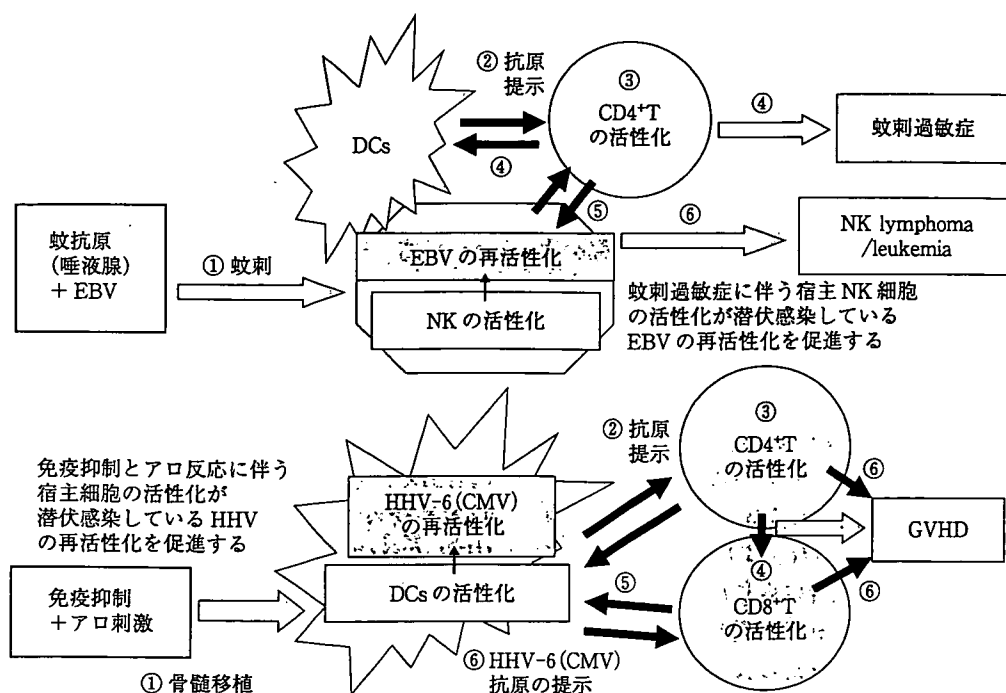


図1 蚊刺過敏症とGVHDにおけるHHVの再活性化

れるというものである¹²⁾。当該薬剤の作用やその他の何らかの原因で生じた免疫の低下によりHHV-6の再活性化がまず生じ、この再活性化されたHHV-6に対してCD8⁺Tc細胞クローンのバーストが誘導され、それに関係して薬剤特異的T細胞クローンのバーストを伴う薬物過敏症が誘導されるという仮説である。Epstein-Barr virus (EBV)感染が薬剤過敏症の誘導を促進する伝染性単核球症では発症期にEBV特異抗体の上昇が観察されているが¹³⁾、DIHSでは発症期にHHV-6の再活性化を示すような抗HHV-6 IgG抗体価の上昇やHHV-6 DNAのコピー数の増加は観察されておらず、その可能性は低いと考えられる。

それでは、第1の薬剤過敏症先行説の場合、どのような機序でHHV-6などのHHVの再活性化が誘導されるのであろうか。その機序としては、図1に示したように、まず過敏症が先行し、次いでHHVが再活性化される蚊刺過敏症やGVHDの場合と基本的には同じようなものではないかと推定している。すなわち、EBVキャ

リアの蚊のsting(刺し)により惹起された蚊刺過敏症では対応するCD4⁺T細胞が活性化される過程で蚊抗原を提示する樹状細胞(DCs)やNK細胞も強力に活性化されることで、NK細胞に潜伏感染しているEBVが再活性化され、NK lymphomaやNK leukemiaが誘導されると推定される。また骨髄移植に伴うGVHDでは、免疫抑制とアロ刺激に伴う宿主免疫細胞の強力な活性化により、樹状細胞に潜伏感染しているHHV-6やCMVなどのHHVが再活性化され、再活性化されたこれらHHVに対する免疫反応の誘導によりGVHDの発症が修飾され促進・遷延化されると推定される。DIHSの場合もHHV-6の再活性化にしばしば併発するCMVの再活性化は単発を含めてGVHDの場合と同じようにHHV-6より約1-2週間遅れて再活性化される特徴がある。また神経節細胞に潜伏感染しているvaricella-zoster virus (VZV)の再活性化により引き起こされる帯状疱疹において、その発症の契機になるとされる免疫低下には自然免疫と獲得免疫の低下があり、その要因としてはストレ

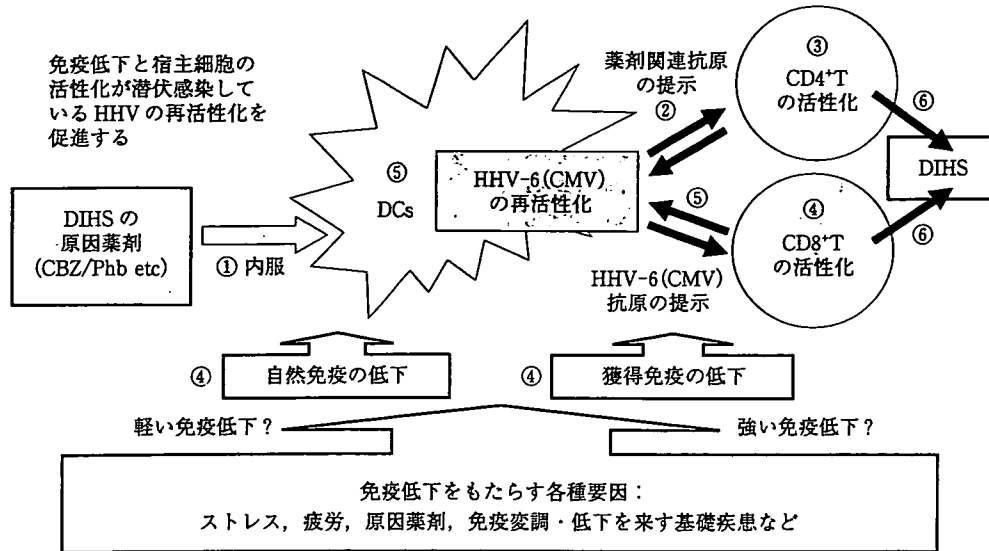


図2 DIHSにおけるHHV-6(CMV)の再活性化機序

ス、疲労、薬剤、糖尿病、腎不全、免疫不全などが知られる。DIHSの場合も同じように潜伏感染しているHHV-6やCMVの再活性化の契機になるとされる免疫低下には自然免疫と獲得免疫の低下があり、その要因としてはストレス、疲労、原因薬剤、免疫変調・低下を来す基礎疾患などが推定される(図2)。CMVの再活性化がみられる場合にはHHV-6再活性化の併発・単発問わず免疫低下がより顕著な傾向がある。したがって、この薬剤過敏症先行説に立つならば、DIHSは原因薬剤に限られる薬剤過敏症とHHV-6の再活性化が共存する特異な薬疹とされているが、実は、単にある条件のもとで投与中の薬剤に強い過敏症が生じHHV-6やCMVの再活性化を併発した薬疹と考えることができるようにも思われる。また第1と第2のいずれの仮説においても薬剤アレルギーの誘導とウイルスの再活性化との相互作用を繋ぐ機序としては、宿主側の自然免疫の脆弱化による機能不全やmolecular mimicryによる交差反応が想定されるが、この点に関してはまだ結論は出ていない。

4. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

膿疱型薬疹の特殊例ともいえるAGEPは、広

範囲にわたる浮腫性紅斑上に非毛嚢性の膿疱が多発し、38℃以上の発熱と7,000/ml以上の好中球増多を伴い、組織学的に表皮内または角層下膿疱、表皮の局所的な壊死、真皮の浮腫、血管周囲性の好酸球浸潤、ときに血管炎などの所見がみられ、通常15日以内に膿疱が消退するといった特徴がある¹⁴⁾。原因薬剤はβ-LTM系薬などの抗生剤が大部分で(81.8%)、ほかにDDSやST合剤(バクタ®)の化学療法剤、NSAIDs、抗いれん薬などがあり、激しいアレルギー性の汎発性水銀疹もしばしば同様の膿疱を伴い、原因薬剤の中止だけで軽快する例があるため、好中球増多を伴うような遅延型薬剤アレルギー説が有力である。その一方で、TENに移行するAGEPやHHV-6の再活性化や多臓器障害を併発してDIHSに合致するAGEPの症例もあり、少なくともこうした例ではTENやDIHSと同じようにCTHRの特徴を共有していると推定される。

5. Stevens-Johnson syndrome (SJS) と toxic epidermal necrolysis (TEN)

SJSとTENの原因薬剤の種類は、前述したDIHSのそれとほぼ同じであるが、その頻度は、最近6年間(2000-05年)の報告例を表示した表3のように、DIHSと比較すると、NSAIDs/感