

表 3 SJS/TEN の原因薬剤別頻度 (2000-05)

原因薬剤分類	件数 (%)	順位	原因薬剤	件数 (%)
A: NSAIDs/感冒薬	21 件 (24.1%)	1	セファロスポリン系	10 (11.5%)
B: 抗菌薬	18 件 (20.6%)	2	カルバマゼピン	7 (8.0%)
A or B	4 件 (4.6%)	3	アセトアミノフェン	6 (6.9%)
C: 抗けいれん薬	16 件 (18.4%)	4	アロプリノール	4 (4.6%)
D: 痛風薬アロプリノール	4 件 (4.6%)	4	フェノバルビタール	4 (4.6%)
F: その他, または不明	24 件 (27.7%)	6	フェニトイン	3 (3.4%)
合計	87 件	6	ペニシリン系	3 (3.4%)

冒薬の比率が高く、抗けいれん薬の比率が低くなっている。抗菌薬の比率は、20%に及ぶほど2番目に頻度が高い原因薬剤である¹⁷⁾。

SJSは、発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹と皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離を認め、原因の多くは薬剤である。主な所見は①皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変で、②びらんもしくは水疱が体表面積の10%未満であり、③発熱が必発である。また副所見として、④皮疹は非典型的なターゲット状多形紅斑で、⑤病理組織学的に表皮角化細胞の好酸性壊死(apoptosis)に代表される壊死性変化が認められる¹⁾。

これに対して、TENは、高熱と粘膜疹を伴う広範囲な紅斑と全身の10%以上の表皮の壊死性障害による水疱、表皮剥離・びらんであり、原因の大部分は薬剤である。したがって、SJSとの違いは、水疱、表皮剥離・びらんなどの表皮の壊死性病変が体表面積の10%を超えることであり、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できることである¹⁾。また病理組織学的にもSJSと比較すると、表皮の好酸性壊死が比較的により広範囲でかつ顕著である。TENはまた発症期の症状によって次の3つのサブタイプに分類される。すなわち、I型は、SJS進展型(TEN with spots)で、SJSで始まり、全身皮膚の水疱・表皮剥離を伴う非典型的なターゲット状多形紅斑や紫斑が多発融合して10%以上となり、II型は、びまん性紅斑進展型(TEN without spots)で、全身性のびまん性紅斑で始まり急速に水疱と表皮剥離が進行して10%以上となる。III型は、I型

とII型のいずれにも該当しないで固定疹型、膿疱型(AGEPを含む)、ジベル型、紫斑型、紅斑丘疹型・多形滲出性紅斑型・紅皮症型の紅斑群(DIHSを含む)などの各種中毒疹で始まり、慢性・亜急性・急性の経過を辿って水疱化と表皮剥離が進行し、10%以上となったもので、特殊型として纏められている。I型のSJS進展型TENではEMが散在性にみられるため、TEN with spotsといわれ、それと対比してびまん性紅斑進展型TENは散在性のEMが散見される暇もなく進行する例が多いため、電撃型TENとかTEN without spotsといわれる。

TENとSJSにおいてみられる壊死性障害の基本病態は、同じであり、既に述べたようにCD8⁺Tc細胞伝達性のCTHRによって誘導されると考えられ^{15,16)}、このTc細胞の活性化には通常CD4⁺Th細胞による補助が必要であるため、このCTHRには、CD4⁺Th細胞伝達性のDTA反応の要素も併せ持ち、遅延型皮内試験、パッチテスト、薬剤リンパ球刺激試験が陽性反応を示しやすい。SJS/TENでは、既に述べたように表皮の壊死性変化が強く、組織学的に皮膚GVHDに特徴的な組織所見である表皮角化細胞の好酸性壊死やsatellite necrosisと表皮内ランゲルハンス細胞の著減ないし消失が認められる。その際、角化細胞では、HLAクラスII抗原や細胞間接着分子とともにapoptosisの受容体分子であるFas抗原の顕著な発現がみられる。またperforin, granzyme, TNF α および可溶性FasL(sFasL)のmRNAが水疱液や末梢血単核細胞中より検出され、原因薬剤で刺激された末梢血単

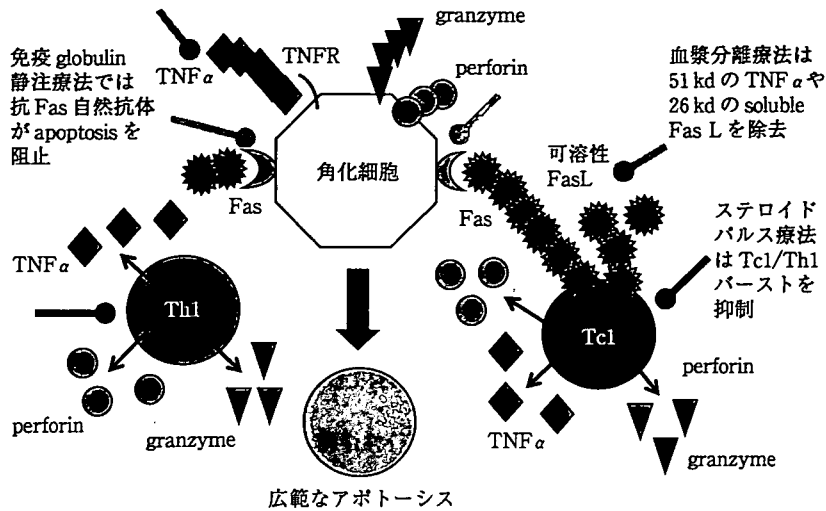


図3 TEN/SJSの病態と治療戦略の模式図

核細胞は多量の sFasL を産生遊離することが判明している。したがって、SJS/TENでは、CD8⁺ Tc細胞が強力に活性化される中で、perforin, granzyme, TNF α の産生分泌による表皮障害と Fas-FasL による角化細胞の extensive apoptosis により表皮の水疱・壊死・剥離が惹起されると考えられる¹⁷⁻¹⁹。図3は以上のような所見から、TEN/SJSの病態とそれに対する最近の治療戦略を模式的に示したものである。また最近TENのモデルマウスの研究成果からCD25⁺ CD4⁺調節T細胞の関与が示唆されている²⁰が、SJS/TENの発症・病態における自然免疫、Tr1, Th3, virus感染の役割はいまだ不明である。

6. 光線過敏 (photosensitive: Ph) 型薬疹

ピリドンカルボン酸 (PCA) 系抗菌薬は、別名キノロン系抗菌薬とも呼ばれるが、ノルフロキサシン以降のものは抗菌力や抗菌スペクトルが大きく拡大されたため、ニューキノロン系抗菌薬または単にニューキノロンとも呼ばれる。このニューキノロンの薬疹は使用の普及とともに増えており、その発疹型は、MP型、EM型、ED型、湿疹 (Ecz) 型、Ph型、FE型、重症型のSJS型とTEN型、アナフィラキシーショックを伴うじんま疹型など、多岐にわたるが、その中でPh型薬疹は頻度が高く、この薬剤の特徴的な発疹

型としてよく知られている。動物実験においても、ニューキノロンが光感受性の非常に強い薬剤であり、*in vivo* 反応や *in vitro* 反応で明らかな光毒性反応を誘導する¹⁻¹³。ヒトのPh型薬疹は、次の点から大半が光アレルギー性反応によると推定される。①投薬開始から本症の発症までに約1週間から数カ月に及ぶ潜伏期間を必要とするが、これは光アレルギーが成立するために必要な薬剤の投与期間と解釈できる。②動物で光毒性反応を得るためには、ヒトにおける1回常用量の約数倍量から数十倍量を必要とするが、光線過敏症が生じた患者では、健康人と異なり、1回常用量またはそれより少ない量の光内服試験で皮疹が生じる。③皮疹の発疹型は顔面・V字・ネック部・手背のような日光照射部にみられるPh型であり、組織所見はEcz型やEM型またときにlichen planus (LP) 型で、いずれも光アレルギー説によく一致する。④光線過敏症の発症頻度は通常の薬剤に比し高率であるが、光毒性反応としては低い。⑤動物実験でも、経口投与中に完全アジュバント存在下で連日5日間UVA照射をするか、薬剤投与とUVA照射による感作前にサブレッサーT細胞を選択的に叩くとされる cyclophosphamide の腹腔内投与により、光アレルギー性反応が誘導される²¹。このような特徴は、基本的にはPCA系抗菌薬全体に共通

し、オールドキノロンのナリジクス酸も光線過敏症を起こしやすい。両キノロンにまたがって交差光アレルギー反応を示す症例では、両キノロンに共通する PCA 骨格が重要な化学構造と考えられるが、ニューキノロン中でもエノキサシン・ロメフロキサシン・スバルフロキサシンのように特に光線過敏症を起こしやすい薬剤があ

ることは、光線過敏症の発症には PCA 骨格以外の残基もまた関与すると考えられる。なお、ニューキノロンの作用波長は長波長紫外線のため、普通の窓ガラス越しの日光照射も光感作や光線過敏性反応を惹起できるので、屋内でも強い陽射しを直接皮膚に浴びる場合には、屋外と同じような光防御に努めることが重要である。

■ 文 献

- 1) 橋本公二：平成 13 年度厚生科学研究班「Stevens-Johnson 症候群 (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome (HS) の診断基準および治療指針の研究」の概説。MB Derma 86: 8-12, 2004.
- 2) 池澤善郎, 猪又直子：アスピリン誘発蕁麻疹・血管性浮腫。アレルギー科 21(2): 163-172, 2006.
- 3) 池澤善郎：薬疹の免疫学, p1-130, 田辺シンテックス, 1988.
- 4) 中村和子ほか：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検討。日皮会誌 115(12): 1779-1790, 2005.
- 5) Allday EJ, Barnes J: Toxic effects of diaminodiphenylsulfone in treatment of leprosy. Lancet ii: 205-206, 1951.
- 6) Saito S, et al: A case of the dapsone syndrome. Clin Exp Dermatol 19: 152-156, 1994.
- 7) 森原 潔：AGEP に一致した DIHS②, 特集 DIHS(薬剤誘発性過敏症候群)。Visual Dermatology 10(4): 992-993, 2005.
- 8) 前田 学：HHV-6 の再活性化がみられた Stevens-Johnson 症候群移行型 TEN の男子例, 特集 DIHS(薬剤誘発性過敏症候群)。Visual Dermatology 10(4): 1026-1028, 2005.
- 9) Aihara M, et al: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. Br J Dermatol 144(6): 1231-1234, 2001.
- 10) 正木太朗, 堀川達弥：髄膜炎を伴い随液中に HHV-6 DNA を確認した DIHS, 特集 DIHS(薬剤誘発性過敏症候群)。Visual Dermatology 10(4): 1018-1019, 2005.
- 11) 花田美穂ほか：HHV-6 によるヘルペス脳炎を伴った急性移植片対宿主病の 2 例。日本皮膚アレルギー学会雑誌 12(2): 75-80, 2004.
- 12) 池澤善郎：ディベート：DIHS の発症機序について私はこう考える (2), 特集 DIHS(薬剤誘発性過敏症候群)。Visual Dermatology 10(4): 1052-1056, 2005.
- 13) 近藤直美ほか：最近経験した伝染性単核症について—Epstein-Barr ウイルスに関する抗体測定の意味—。小児科診療 46(1): 123-126, 1983.
- 14) Roujeau JC, et al: Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. Arch Dermatol 127(3): 1333-1338, 1991.
- 15) 池澤善郎：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, 2005.
- 16) 池澤善郎：薬疹の発症機序。皮膚科診断治療大系・補遺 5, 特集「薬疹と皮膚」, p121-126, 講談社, 1999.
- 17) Posadas SJ, et al: Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. J Allergy Clin Immunol 109(1): 155-161, 2002.
- 18) Abe R, et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. Am J Pathol 162(5): 1515-1520, 2003.
- 19) Nassif A, et al: Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 123(5): 850-855, 2004.
- 20) Azukizawa H, et al: Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. Eur J Immunol 35(6): 1722-1730, 2005.
- 21) 宮内洋子ほか：Quinolone 系抗菌剤の光感作用に関する動物実験。日皮会誌 103(3): 426, 1993.

3. 重症薬疹の病態と治療

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

日本アレルギー学会

3. 重症薬疹の病態と治療

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

Key words: IVIG — plasmapheresis — SJS/TEN — steroid puls

はじめに

最近, T細胞の活性化機序において自然免疫や調節T細胞が果たす重要な役割の研究が進むと共に, drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS; 薬剤性過敏症候群)に human herpes virus-6 (HHV-6)の再活性化(再燃)が高頻度に見られることから薬剤過敏症とウイルス感染の関係が注目され, 重症型薬疹を中心に広く薬疹全体の病態や発症機序の捉え方に大きな変化の時を迎えている. こうした薬疹の病態や発症機序に対する捉え方の変化は, これまで経験的に行われてきた重症型薬疹の Stevens-Johnson syndrome (SJS)や toxic epidermal necrolysis (TEN)の治療にも新しい視点を与えている¹⁾. DIHSはこの専門医のためのアレ

ルギー学講座「薬物過敏症」のトピックスとして特別に取り上げられている. そこで, 本稿では, まず重症薬疹について簡単に解説し, 重症薬疹の中で, 特にSJSとTENに焦点を当てて, その診断基準, 病態・機序, 治療について解説する.

重症薬疹とは

重症薬疹とは, 第1に, 発疹学的(臨床病型学的)な重症薬疹であり, 第2に, 皮膚以外の臓器障害を合併していることであり, 第3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4に, 当初から又は経過中に感染症の合併があることであり, その一つでも満たせば, 通常入院加療が必要となる. 発疹学的な重症薬疹の代表はSJSとTENであり, ほかに acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), 紅皮症(ED)型, 血管炎型, 光線過敏症型なども, 重症薬疹の指標として重視される皮膚以外の臓器障害, 治療におけるステロイド要求性, 感染症の合併を伴うことが多く, 重症薬疹として入院を考慮した注意深い診療が必要となる. 抗癌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 (DIHS)は, 当初は通常は斑状丘疹状紅斑(MP)型, 多形浸出性紅斑(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に進展し, 時にAGEPのような臨床像を呈して, 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. また蕁麻疹型薬疹は,

DRUG HYPERSENSITIVITY, 3. Pathomechanism and Treatment of Severe Cutaneous Drug Reactions
Zenro Ikezawa

Dept of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Abbreviations: AGEP acute generalized exanthematous pustulosis; CMV cytomegalovirus; DDS diaminodiphenylsulfone; DFPP double membrane filtration plasma phoresis; DIHS drug-induced hypersensitivity syndrome; Ecz eczematous; ED erythrodermic; EM erythema multiforme; FDP-D-dimer fibrinogen-D-dimer; FFP fresh frozen plasma; GVHD Graft-versus-Host disease; HHV-6 human herpes virus-6; IVIG intravenous immunoglobulin G; MP maculopapular; mPSL methylpredonizolone; PA plasmapheresis; PE plasma exchange; SCORTEN A TEN-specific severity-of-illness score; sFasL soluble Fas Ligand; SJS Stevens-Johnson syndrome; TEN toxic epidermal necrolysis; Th3 TGFβ producing CD4+ Th3 cells; Tr1 IL-10 producing CD4+ regulatory T cells; Treg CD25+ CD4+ regulatory T Cells

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 [〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9]
E-mail: ik4512@med.yokohama-cu.ac.jp

重症薬疹の病態と治療

呼吸困難やアナフィラキシーショックを来たして急患として来院されることがあり、その場合、血圧や気道の確保のために救急入院が必要となることが多いため、前述した重症薬疹とは違った意味で、重症薬疹として留意する必要がある。

代表的な重症薬疹である SJS, TEN, AGEP の診断基準

SJS と TEN は、重症薬疹の代表的な臨床病型であり、両臨床病型の典型例を識別することは容易だが、日常診療の場ではしばしば両者の異同・重複・移行が問題となる。SJS は、皮膚粘膜移行部を中心に粘膜疹が必発する表皮や粘膜上皮の壊死性障害を特徴とした重症の表皮型多形紅斑 (EM) である。一方、TEN は、粘膜疹を伴う広範な皮膚の紅斑・水疱・剝脱・糜爛をきたす表皮の壊死性障害を特徴とした最重症の表皮型 EM であり、Roujeau ら²⁾³⁾ は、両者の異同に関して、水疱・表皮剝離・壊死などの表皮障害性発疹の体表面積に占める比率により、10% 未満の場合を SJS、10~30% の場合を SJS-TEN の重複 (SJS-TEN overlap)、30% 以上の場合を TEN と分類することを提案している。しかしながら、瀰漫性紅斑から進展した TEN はこれまで表皮障害性発疹の比率が 10% 以上とされていることから、2001 年に組織された重症薬疹に関する厚生省の橋本研究班は、整合性をはかるために、10~30% の SJS-TEN overlap と 30% 以上の SJS 進展 TEN を区別しないで、どちらも SJS 進展 TEN として、表 1

と表 2 のような SJS と TEN の診断基準 (案) を提案している⁴⁾。また TEN のサブタイプ分類としては、発症期の症状により SJS 進展型、瀰漫性紅斑進展型、多発性固定疹進展型、その他の 4 型分類が知られるが⁵⁾、同研究班は、これをもっと簡素化し、表 3 のような 3 型分類を提案している。最近、human herpes virus 6 型 (HHV-6) の再活性化を伴うことで注目されている DIHS の診断基準⁶⁾については、別に紹介されるのでここでは省略する。また特殊な膿疱型である AGEP には、①広範囲にわたる浮腫性紅斑上に非毛嚢性の膿疱が多発する皮膚症状、②表皮内又は角層下膿疱、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、時に血管炎等の病理組織所見、③38℃ 以上の発熱、④7000/ml 以上の好中球増多、⑤通常 15 日以内に膿疱が消褪するといった特徴がある⁷⁾。それに従って、同研究班は表 4 のような診断基準 (案) を提案している。原因薬剤はこれを報告した Roujeau ら⁷⁾によれば抗生剤が大部分 (81.8%) で、DIHS と重複する薬剤は少ない。しかし、HHV-6 の再活性化を伴い定型的な臨床経過を示す DIHS においても、AGEP に合致する様な浮腫性紅斑上に非毛嚢性の膿疱が多発する症例^{8)~10)}及び 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 DIHS や AGEP で見られる症例^{11)~13)}が報告されている。さらに、最近、HHV-6 再活性化が認められた SJS/TEN の症例¹⁴⁾¹⁵⁾や HHV-6 の髄膜炎を併発した DIHS¹⁶⁾が報告されている。従って、DIHS は、AGEP や SJS/TEN を含めて、薬物アレルギーと HHV-6 や

表 1 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の診断基準 (案*)

概念：発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剝離を認める。原因の多くは薬剤である。
主要所見 (必須)：1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変がみられる。2. びらんもしくは水疱は体表面積の 10% 未満である。3. 発熱。
副所見：4. 皮疹は非典型的なターゲット状多形紅斑。5. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。
主要所見 3 項目全てを満たすものを SJS と診断する。
但し、TEN への移行があり得るため初期に評価を行った場合には極期に再評価を行う。

* SJS, TEN と HS の診断基準および治療指針の研究班 (橋本公二班長, 2001) より。

表 2 TEN (中毒性表皮壊死症) の診断基準 (案*)

概念：広範囲な紅斑と全身の 10% 以上の表皮の壊死性障害による水疱、表皮剝離・びらんを認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は薬剤である。
主要所見 (必須)：1. 体表面積の 10% を越える水疱、表皮剝離・びらん。2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる。3. 発熱。
副所見：4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。5. 粘膜疹を伴う。6. 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。
主要所見 3 項目全てを満たすものを TEN と診断する。

* SJS, TEN と HS の診断基準および治療指針の研究班 (橋本公二班長, 2001) より。

表3 TENの発症期の症状によるサブタイプ分類 (訂正版)

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

*: 別称電撃型, AGEP: acute generalized exanthematous pustulosis, DIHS: drug-induced hypersensitivity syndrome. 尚, SJSから進展したTENには多形滲出性紅斑が散在性に見られるため, TEN with spotsと言われ, それと対比して瀰漫性紅斑から進展した電撃型はTEN without spotsと言われる.

表4 AGEP (急性汎発性発疹性膿疱症) の診断基準 (案*)

概念: 薬剤摂取後, 発熱とともに急速に出現する多数の無菌性小膿疱を有する汎発性の紅斑で, 末梢血の好中球増多を伴う。
主要所見: 1.急速に出現, 拡大する紅斑. 2.紅斑上に多発する無菌性の非毛孔性小膿疱. 3.末梢血の好中球増多. 4.発熱.
副所見: 5.病理組織学的に角層下あるいは表皮内膿疱. 6.除外疾患TEN, 膿疱性乾癬, 敗血疹, 汗疹, 角層下膿疱症.
参考所見: 1.皮疹は間擦部や圧迫部に出現しやすい. 2.膿疱は5mm以下が多い. 3.多くは粘膜疹を認めない. 4.ウイルスや細菌感染が先行あるいは増悪因子となることがある. 5.基礎疾患 (乾癬, 慢性関節リウマチ, 潰瘍性大腸炎, 掌跖膿疱症, 骨髄性白血病等)が存在していることが多い.
以上, 主要所見4項目全て満たすものをAGEPとする.

* SJS, TENとHSの診断基準および治療指針の研究班 (橋本公二班長, 2001)より.

表5 TEN-specific severity-of-illness score (SCORTEN)¹⁸⁾¹⁹⁾
(TENの重症度スコア)

SCORTEN	Probability of death (推定死亡確率)	Expected mortality (推定死亡危険率)
0-1:	0.0-0.099:	3.2%
2:	0.1-0.199:	12.1
3:	0.2-0.399:	35.3
4:	0.4-0.599:	58.3
≥ 5:	≥ 0.6:	90.0

CMVの再活性化によるウイルス性中毒疹とのoverlap, 原因薬剤の中止だけで軽快しない難治性薬疹の発症機序に新たな視点を与えるものとして注目されている.

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, 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. そのためここでは

Bastuji-Garin S²⁰⁾やGuegan S²¹⁾によって提案されているTEN特異的重症度スコア (SCORTEN)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(>28mg/dl)→基礎疾患や初期合併症としての腎障害, 6:HCO₃⁻値低下(<20mEq/l)→アチドーシス, 7:血糖値の上昇(>252mg/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5の如く, 5点以上は, 推定死亡確率が0.6(60%)以上となり, 推定死亡危険率は90%

重症薬疹の病態と治療

と非常に高くなるとされている¹⁷⁾。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¹⁸⁾。

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

前述した代表的な重症薬疹であるSJS/TENを念頭において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挙げる。第1に、皮疹の範囲が広くて進行速度が速く、皮疹の自覚症状は痒みより痛みの方が、そして表皮の壊死性病変を示す水疱・びらん・表皮剝離の範囲が広いほど重症である。第2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3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4に、緊急検査では、末梢血における白血球増多又は減少や肝機能検査異常が高度であるほど重症である。異型リンパ球の顕著な増多が見られる場合、HHV-6のような潜伏していたHHVの再活性化を併発していることがあるので、注意を要する。また線溶系の亢進を示すFDP-D-dimerはSJS/TENでは症状の進展に伴い上昇する傾向があるため、その上昇はSJS/TENにおける病勢の指標となることが期待される。第5に、緊急生検を実施し、凍結切片を用いた迅速病理診断により表皮のextensive apoptosisを確認することは、皮膚障害度(重症度)を組織的に評価し、SJS/TENの早期診断に有用である。第6に、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・真菌）の併発例は予後不良のことが多いので、注意を要する。実際、SJS/TENやDIHSの場合、ステロイドパルスが必要になることが多く、それだけウイルス血症や敗血症・菌血症を併発する頻度が高いため注意が必要である。

SJS/TENの病態・機序

SJSは、発症病因においてマイコプラズマ感染やウイルス感染の占める比率が比較的高く、特異な壊死性病変が皮膚粘膜以降部に必発するなどの特徴があるが、皮膚病変が進展して水疱・びらん等の表皮剝離病変が体表面積の10%を越えれば、TENとなり原因薬剤も同系統のものが多いことから、両者の基本病態は

同じであると考えられている²⁾³⁾⁵⁾¹⁹⁾²⁰⁾。図1に示したような所見から、SJS/TENにおける主なエフェクターT細胞はCD8+のcytotoxic T(Tc)細胞であり、その病態は、主にこのCD8+Tc細胞伝達性の細胞毒性型過敏反応(CTHR)によって誘導されると考えられる⁴⁾²¹⁾²²⁾が、このTc細胞の活性化には通常CD4+ helper T(Th)細胞による補助が必要であるため、このCTHRには、CD4+Th細胞伝達性の遅延型過敏反応(DTHR)の要素も併せ持ち、遅延型の皮内テスト、パッチテストや薬剤リンパ球刺激試験が陽性反応を示し易いと考えられる。SJS/TENでは表皮の壊死性病変が強くなり、組織学的に皮膚Graft-versus-Host disease(GVHD)に特徴的な組織所見である表皮角化細胞のapoptosisによる好酸性壊死やsatellite necrosisと表皮内ランゲルハンス細胞の著減ないし消失といった所見が認められる²³⁾。その際、角化細胞では、MHCクラスII抗原や細胞間接着分子と共にapoptosisの受容体分子であるFas抗原の顕著な発現が見られる。またperforin, granzyme, TNF α および可溶性FasL(sFasL)のmRNAが水疱液や末梢血単核細胞中より検出され、原因薬剤で刺激された末梢血単核細胞は多量のsFasLを産生遊離することが判明している²⁴⁾⁻²⁶⁾。従って、SJS/TENでは、CD8+Tc細胞が強力に活性化される中で、perforin, granzyme, TNF α の産生分泌による表皮障害とFas-FasLによる角化細胞のextensive apoptosisにより表皮の水疱・壊死・剝離が惹起されると推測される。図2は、SJS/TENの基本病態である表皮角化細胞のapoptotic pathwayを模式的に示したものである。最近TENのモデルマウスの研究成果からCD25+CD4+regulatory T細胞(Treg)の関与が示唆されている²⁷⁾。同じ調節系のIL-10産生CD4+regulatory T1細胞(Tr1)やTGF β 産生CD4+Th3細胞(Th3)、また自然免疫やvirus感染がSJS/TENの発症・病態に果たす役割の解明が望まれるが未だ不明である。

重症薬疹の治療

重症薬疹の病態が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、その治療としてステロイドパルス療法が積極的に行われるようになってきている。また、病勢が強くなり症状が進行する場合や、合併症としての敗血症やウイルス血症が認められる場合には、ヒト免疫グロブリン大量静注

1. ケラチノサイト (KC) は MHC クラス II 抗原 (HLA-DR) や細胞間接着分子 (ICAM-1) を発現, 表皮内の CD8+T 細胞浸潤と真皮上層の CD4+T 細胞浸潤, 表皮ランゲルハンス細胞の著減・消失, KC は Fas を顕著に発現.
 2. TEN/SJS を含む遅延型薬疹患者の PBMNCs と水疱液中に PCR で perforin, granzyme, TNF α を検出, perforin と granzyme は重症度と強く相関 (各々 $r = 0.987, 0.911$), TEN/SJS でのみ可溶性 FasL (sFasL) を検出, いずれも水疱液の方が PBMNCs の 2 倍以上, TEN/SJS 患者の PBMNCs は薬剤刺激で多量の sFasL を産生遊離.
- ↓
- perforin, granzyme, TNF α の産生分泌による表皮障害と Fas-FasL による KC の extensive apoptosis, 表皮の水疱・壊死・剝離.
 - 自然免疫, CD25+CD4+Treg, Tr1, Th3, virus 感染の役割は?

図 1. TEN/SJS の病態に関係した所見.

薬剤修飾ペプチドをその表面に発現された HLA クラス I 分子の抗原ポケットに銜え込んで, 対応する T 細胞に抗原提示する

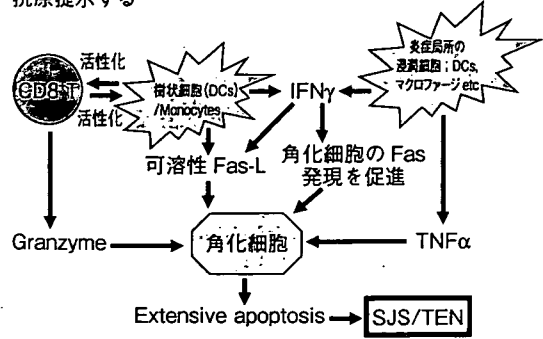


図 2. SJS/TEN における apoptosis の発症機序.

療法 (IVIG), 血漿分離療法 (PA) 等が併用されることも増えている。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おり, ここでは現時点で一般的に推奨される治療法の実際の用量・用法とその主な作用機序について解説する。

ステロイドパルス療法: 通常メチルプレドニゾン (mPSL) を 20~40mg/kg を目安に 1~2g/day を 3 日間, セミパルスの場合は 10mg/kg を目安に 0.5g/day を 3 日間点滴静注する。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 0.5~1~2 mg/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, 核内へシグナルを伝達し, 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²⁸⁾⁻³³⁾。

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, 注意が必要であるが, 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。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・高用量の 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。

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・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 0.4g/kg/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となり, SJS/TEN では多数の有効例が報告されている³⁴⁾⁻³⁸⁾, 有効例の多くは 24~48 時間以内に表皮剝離の進行が停止し, 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, NK 細胞の Fc γ レセプターのプロック, 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 IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α の産生・放出抑制と免疫調節作用のある IL-10, TGF- β の産生亢進, ④自己抗体に対する抗イデ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⁴⁾。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, 抗 HHV-6 抗体の抗体価の高いグロブリン製剤の使用が推奨される³⁹⁾。また抗癌剤の投与が低ガンマ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, 抗癌剤による

重症薬疹の病態と治療

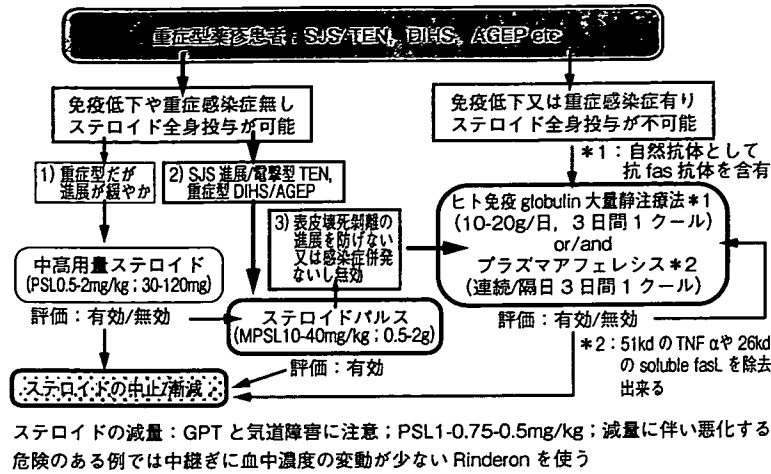


図 3. 重症型薬疹の治療指針案.

DIHS⁴⁰⁾だけでなく、他の薬剤による DIHS でも低ガンマグロブリン血症を合併し易い⁴¹⁾ことから、ヒト免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) の有用性が示唆される。

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、パルス療法やヒト免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) の治療法が無効な致死的な SJS/TEN に対しても有効な場合があり⁴²⁾⁻⁴⁸⁾、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。図 3 は、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指針案である。

以上、重症薬疹、特に SJS/TEN を念頭に、その診断、病態・機序、治療について解説した。重症薬疹は、病状の進行が早い症例が多く、出来るだけ早い診断と的確な対処が求められ、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大切である。

文 献

- 1) 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. 医学のあゆみ特集「DIHS を巡る重症薬剤アレルギーの新展開」 2003; 205: 965-71.
- 2) Roujeau J-C. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 28s-30s.
- 3) Roujeau J-C. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease, different from erythema multiforme. *日皮会誌* 1997; 107: 211-4.
- 4) 池澤善郎. 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.
- 5) 飯島正文. TEN の臨床病型分類について. *皮膚臨床* 1996; 38: 887-92.
- 6) 橋本公二. DIHS の経緯と診断基準. 医学のあゆみ特集「DIHS を巡る重症薬剤アレルギーの新展開」

- 開] 2003; 205: 951-4.
- 7) Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1333-8.
 - 8) 高野温子, 紫芝敬子. hypersensitivity syndrome の 1 症例. 第 64 回東京支部学術大会プログラム・抄録集, 2001. 2.10, 東京, p. 169.
 - 9) 立石優美絵, 飯島茂子. 家族性良性慢性天疱瘡患者に生じたジアフェニルスルフォン (レクチゾール R) による膿疱型薬疹, 第 64 回東京支部学術大会プログラム・抄録集, 2001. 2.11, 東京, p.167.
 - 10) 森原 潔. AGEP に一致した DIHS ②, 特集 DIHS (薬剤誘発性過敏症候群). *Visual Dermatology* 2005; 10: 992-3.
 - 11) Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, Nagatani T, Arata S, Takeuchi K, et al. Hypersensitivity syndrome associated with cytomegalovirus infection. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1231-4.
 - 12) 榊沢正広, 井上 明, 金子教宏, 本島新司. IgA 欠損を伴った drug-induced hypersensitivity syndrome の 1 例. *アレルギー* 2001; 50: 312.
 - 13) 山野朋子, 相原道子, 池澤善郎. AGEP に一致した DIHS ③, 特集 DIHS (薬剤誘発性過敏症候群). *Visual Dermatology* 2005; 10: 994-5.
 - 14) 前田 学. HHV-6 の再活性化がみられた Stevens-Johnson 症候群移行型 TEN の男子例, 特集 DIHS (薬剤誘発性過敏症候群). *Visual Dermatology* 2005; 10: 1026-8.
 - 15) 久保田知樹, 岡田 靖, 守屋敬純, 瀬川雅史, 西江 涉. Stevens-Johnson syndrome に使用したステロイド剤の中止に伴い発症した hypersensitivity syndrome の女児例. *アレルギー* 2001; 50: 312.
 - 16) 正木太朗, 堀川達弥. 髄膜炎を伴い随液中に HHV-6DNA を確認した DIHS, 特集 DIHS (薬剤誘発性過敏症候群). *Visual Dermatology* 2005; 10: 1018-9.
 - 17) Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149-53.
 - 18) Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska - Guigné E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 272-6.
 - 19) 相原道子, 相原雄幸, 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* 2005; 115: 135-43.
 - 20) 相原道子, 池澤善郎. 本邦における toxic epidermal necrolysis (TEN) の死亡例の臨床的検討. *日皮会誌* 1999; 109: 1581-90.
 - 21) 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」. 東京: 講談社; 1999. p. 121-6.
 - 22) Azukizawa H, Kosaka H, Sano S, Heath WR, Takahashi I, Gao XH, et al. Induction of T-cell-mediated skin disease specific for antigen transgenically expressed in keratinocytes. *EJI* 2003; 33: 1879-88.
 - 23) Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z, Hariya T, Nakajima H. Immunohistochemical study of graft-versus-host reaction (GVHR) -type drug rptions. *J Dermatol* 1994; 21: 25-30.
 - 24) Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Sanchez E, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 155-61.
 - 25) Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003; 162: 1515-20.
 - 26) Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 850-5.
 - 27) Azukizawa H, Sano S, Kosaka H, Sumikawa Y, Itami S. Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. *EJI* 2005; 35: 1722-30.
 - 28) Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O, Saiag P, Revuz J, Roujeau JC. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995; 131: 669-72.
 - 29) 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*, ミニ特集: アレルギー疾患 1998; 51: 1997-2006.
 - 30) 古賀正史, 佐藤文三. 副腎ステロイド剤の作用機序—特にレセプターに関する最近の知見—. *免疫薬理* 1991; 9: 20-6.
 - 31) Cadepond F, Schweizer-Groyer G, Segard-Maurel I, Jibard N, Hollenberg SM, Giguere V, et al. Heat shock protein 90 as a critical factor in maintaining glucocorticosteroid receptor in a nonfunctional state. 1991; 266: 5834-41.
 - 32) 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* 1997; 158: 5589-95.
 - 33) Yoshida H, Fujita K, Nishimoto M, Takaiwa T, Hirashima M. Heterogenous chemotactic re-

重症薬疹の病態と治療

- sponse of eosinophils from patients with atopic dermatitis to eosinophili chemotactic factors. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111(Suppl1): 22-5.
- 34) Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-3.
- 35) Mayorga C, Torres MJ, Corzo JL, Sanchez-Sabate E, Alvarez J, Vera A, et al. Improvement of toxic epidermal necrolysis after the early administration of a single high dose of intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 86-91.
- 36) Stella M, Cassano P, Bollero D, Clemente A, Giorio G. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulin: our experience. *Dermatology* 2001; 203: 45-9.
- 37) Magina S, Lisboa C, Goncalves E, Conceicao F, Leal V, Mesquita-Guimaraes J. A case of toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2000; 142: 191-2.
- 38) Sanwo 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* 1996; 98 (6 Pt 1): 1112-5.
- 39) Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T. Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 2005; 209: 165-7.
- 40) Aihara Y, Ito SI, Kobayashi Y, Yamakawa Y, Aihara M, Yokota S. Carmabazepin-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* 2003; 149: 165-9.
- 41) Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reaction and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004; 140: 183-8.
- 42) Kamanabroo D, Schmitz-Landgraf W J, Czarnetzki BM. Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1548-9.
- 43) Hermes B, Haas N, Henz BM. Plasmapheresis and immunopathogenetic aspects of toxic epidermal necrolysis. *Hautarzt* 1996; 47: 749-53.
- 44) Chaidemenos DC. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 218-21.
- 45) Yamada H, Takamori K, Yaguchi H, Ogawa H. A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 1998; 2: 153-6.
- 46) Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 458-61.
- 47) Bamichas G, Natse T, Christidou F, Stangou M, Karagianni A, Koukourikos S, et al. Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 2002; 6: 225-8.
- 48) 浅古佳子, 三谷直子, 山田正子, 掛水夏恵, 山川有子, 相原道子, 他. 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* 2003; 11: 27-33.

＝ 3. 重症薬疹の病態と治療に関する問題

3-1. SJS/TENの基本病態に関係するものは、次の五項目の中でどれか。

- a 水疱症
- b 膿疱症
- c 血管炎
- d 浮腫
- e apoptosis

3-2. TENの診断・治療・予後判定として誤っているものはどれか。

- a 体表面における表皮剝離面積が少なくとも $\geq 30\%$ 以上必要である。
- b 通常症状の進展を抑えるためにステロイドパルスが必要になる。
- c 症状の進展を抑えるためにヒト免疫グロブリン大量静注療法が必要になる症例がある。
- d 症状の進展を抑えるために血漿分離療法が必要になる症例がある。
- e 基礎疾患としての糖尿病の合併はTENの予後不良因子となる。

＝ 専門医のためのアレルギー学講座問題の解答

第2回 薬物過敏症

「3. 重症薬疹の病態と治療」：池澤善郎

- 3-1. 正解 e
- 3-2. 正解 a

皮膚テストの意義

池澤 善郎 中村 和子 渡辺千恵子 相原 道子

日本皮膚科学会雑誌 第117巻 第13号 第2254-2258頁 (平成19年12月) 別刷
Reprinted from the Japanese Journal of Dermatology
Vol. 117, No. 13, pp. 2254-2258, December 2007

EL-21-2 薬疹の病態と検査の考え方

皮膚テストの意義

池澤 善郎 中村 和子 渡辺千恵子 相原 道子

はじめに

私達は、これまで症例毎にDLSTと皮膚テストの両者又はどちらかを選択して実施してきた。これまでの皮膚テストの成績によれば、皮内テストの陽性率は貼付テストより高く、感度が高いという利点がある。しかし、皮内テストは注射薬に限られるという問題があり、原因薬剤の種類や発疹型によっては、貼付テストが感度で皮内テストに匹敵するか或いは優ることがある。皮内テストは、通常注射薬でしか実施できないという問題があるのに対して、貼付テストは注射薬に限定されないため、各種薬剤で実施できるという利点がある。また皮内テストのピークが症例により異なる場合があり、時に発熱や汎発疹を稀ではあるがアナフィラキシーショックを引起すなどの問題がある。そこで、本教育講演では、まずアレルギー性薬疹を即時型と非即時型に大別して、それぞれにおける皮膚テストの意義について解説した。

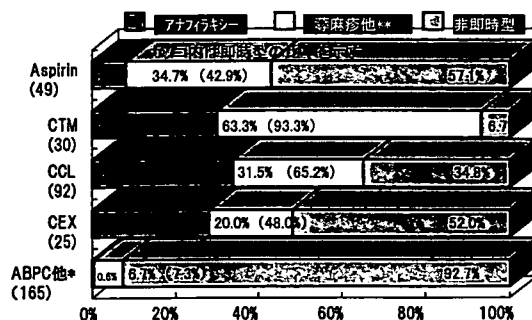
代表的薬剤 ABPC, CEX, CCL, CTM, Aspirin の即時型・非即時型別の薬疹頻度

図1は、薬疹情報 第9版 (福田英三編集, 1980~2000)¹⁾から代表的薬剤 ABPC, CEX, CCL, CTM, Aspirin の即時型と非即時型の薬疹頻度を算定して、図示したものである。セフェム系抗生剤では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が多いのに対して、合成ペニシリンのABPCでは非即時型薬剤アレルギーとされる斑状丘疹状紅斑・多形紅斑・紅皮症型が大半を占める。表1は、同様に薬疹情報 第9版 (福田英三編集, 1980~2000)¹⁾から報告されている代表的薬剤 ABPC, CEX, CCL, CTM の即時型と遅延型の薬疹患者における各皮膚テストの陽性率を、即時型薬疹患者と遅延型薬疹患者に分けて算定して表示したものである。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 (Scratch

T) と即時型貼付テスト (即時型 PT) の陽性率が高く、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) と遅延型貼付テスト (遅延型 PT) の陽性率が高いため、薬剤アレルギーの病態に合わせた皮膚テストの選択が重要である。

即時型薬剤アレルギー性の薬疹患者における皮内テストとブリックテストの意義

即時型薬剤アレルギー性の薬疹患者における皮内テストやブリックテストに関しては、文献的に報告が殆どないため、ここでは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^{2)~5)}。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ブリックテストより約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、ブリックテスト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。



*: ABPC(55), AMPIC(72), TAPC(9), BAPC(29), **: 血管浮腫を含む、CTMでは大半がCU又はCUS

図1 代表的薬剤 ABPC, CEX, CCL, CTM, Aspirin の即時型・非即時型薬疹の頻度 (薬疹情報 第9版 (福田英三編集, 1980~2000) から)

横浜市立大学大学院環境免疫病態皮膚科学
 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教室 池澤 善郎

皮膚テストの意義

表 1 報告に見る代表的薬剤 ABPC, CEX, CCL, CTM の即時型と遅延型薬疹患者における各皮膚テストの陽性率

即時型薬疹患者				
原因薬剤	Scratch T	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
遅延型薬疹患者				
原因薬剤	Scratch T	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)

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

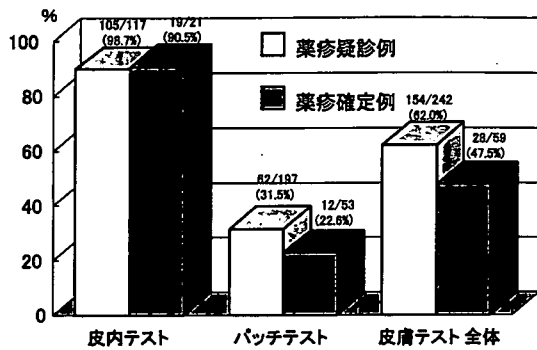


図 2 非即時型薬疹の確定例と疑い例における皮内テストと貼付テストの陽性率

る。このブリックテストに加えて、特異的 IgE 抗体価が測定されるならば、IgE 伝達性薬剤アレルギーにおける原因薬剤の精度の高い診断方法として有用であり、その実施が推奨される。もしこのブリックテストが陰性の場合、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、試験溶液の浸透圧や pH によっては偽陽性反応が引起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。

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⁹⁾。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 2 の如く陽性率がパッチテストよりも高く、非特異的の刺激反応も比較的少ない優れたアレルギーテストである。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的高いものであることが間接的に示された。図 3-1 は、皮内テスト後の紅斑経を指標として各種 β -lactam 系抗生剤による薬疹患者における皮内テスト反応の経時的変化を図示したもので、図 3-2 は、皮内テストのピークの時間別頻度からそのピーク分布を図示したものである。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 4 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癌薬の原因薬剤別皮膚テ

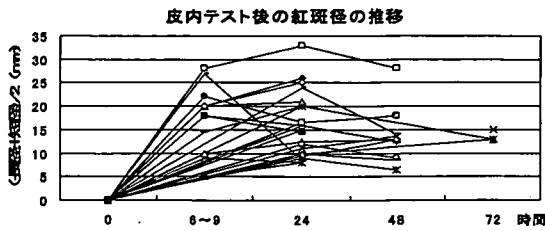


図3-1 β -lactam系抗菌薬による薬疹患者における皮内テスト反応の経時的変化

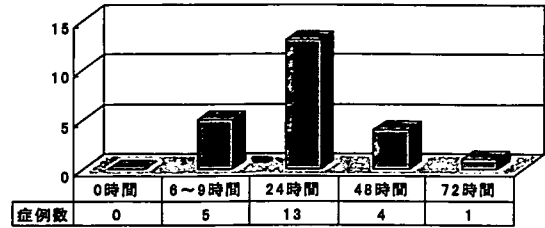
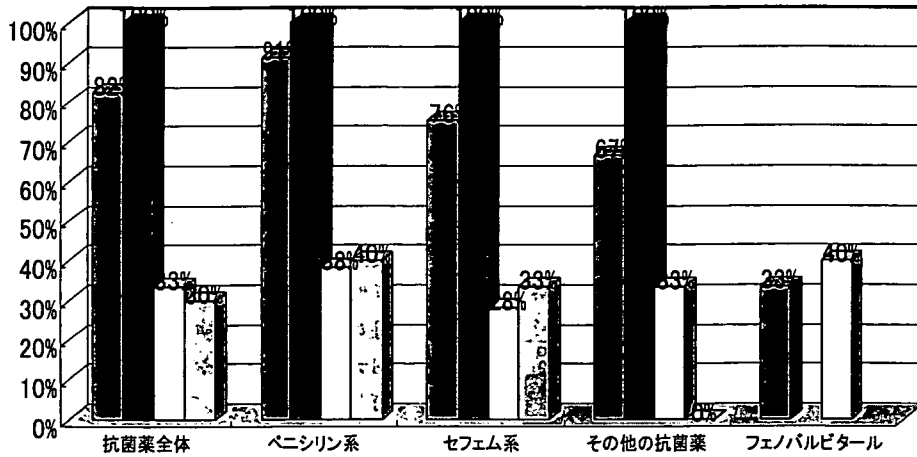


図3-2 皮内テストのピーク分布



■ 皮内テスト(全例) ■ 皮内テスト(再投与試験陽性例) □ パッチテスト(全例) □ パッチテスト(再投与試験陽性例)

図4 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)

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5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2は、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。こうした遅延型皮内テスト成績に見る交叉反応は、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叉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るなど、有用性が高い。しかしながら、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3-1は、これら7症例における臨床型、原因薬剤、臨床

皮膚テストの意義

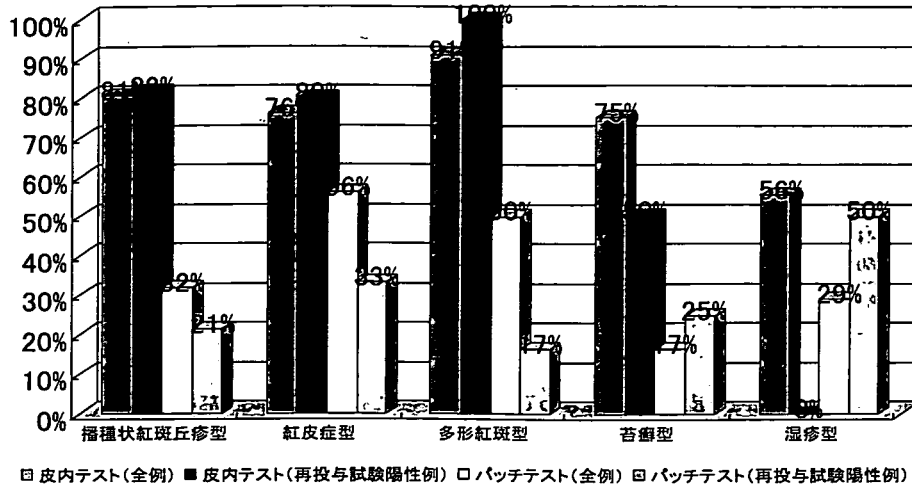


図5 当科における薬疹の疑いを含む全患者と薬疹確定患者における臨床型別皮膚テストの陽性率 (1983～87年, n = 189)

表2 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	遅延型皮内試験の試験薬剤		
			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

症状・検査所見を表示したもので、表3-2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上昇等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する必要がある。

これに対して、パッチテスト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、循環器治療薬のパッチテストと光パッチテストの現況について集計した成績⁹⁾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%からカルバマゼピの85.9%と、同じ領域でも陽性率の差が大きく、循環器治療薬のように同系の薬剤でも薬剤ごとの陽性率に差がある。即ち、同じ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

表 3-1 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	クリンダマイシン	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 3-2 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

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、非即時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パッチテストが有用であり、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。

文 献

- 1) 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
- 2) 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, 166-178, 中山書店, 東京, 2003.
- 3) 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), 299-315, 中山書店, 東京, 2004.
- 4) 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: 728-732, 2005.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 池澤善郎: 薬疹 薬疹の診断と検査. *日皮会誌*, 116(11): 1569-1574, 2006.
- 8) 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, p. 79, 横浜, 2005. 7. 16-17.

表 題

著 者 名

醫學のあゆみ 別刷

第 卷・第 号： 年 月 日号