

薬疹の検査法update

——リンパ球刺激試験

Update of examinations for drug eruption——lymphocyte stimulation test



相原道子

Michiko AIHARA

横浜市立大学医学部皮膚科

◎薬疹の原因薬剤を検索するための検査のひとつに、リンパ球刺激試験(DLST)があげられる。内外の報告による DLST 陽性率は全体で 40~60%台であり、特異度は薬剤によって異なる。プロスタグランジン E2 産生を抑制する NSAID など、薬剤によっては非特異的なリンパ球の活性化がみられる。Human herpesvirus-6 (HHV-6)の再活性化を伴う薬剤性過敏症候群(DIHS)では陽性率が高く、とくに皮疹の消褪後に強い増殖反応を示す症例がある。DLST は薬剤による過去の感作の有無をみるものであり、薬疹の原因薬剤の確定には詳細な病歴の聴取や皮膚テストなど結果との組合せによる判断が重要である。

Key word : 薬疹, リンパ球刺激試験(DLST), 薬剤性過敏症候群(DIHS)

薬疹の検査は診断のための検査と原因薬剤を明らかにするための検査に分けられる。診断のための検査では、全身に発疹を生じる感染症の検索や病理組織学的検査のほか、重症薬疹における human herpesvirus-6 (HHV-6)の再活性化や免疫学的検査が重要視されている(藤山ら「DIHS の診断における HHV-6 再活性化の意義」の稿を参照)。原因薬剤検索のための検査としては再投与試験がもっとも確実であるが、症状誘発という危険を伴うことから、皮膚テストなどの *in vivo* 検査や血液を用いた *in vitro* 検査が優先される¹⁾。これらの検査のうち、末梢血を用いたリンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST)はその簡便性から比較的頻用される試験であるものの、その結果の解釈にはさまざまな要因の関与を考慮する必要がある。

本稿では薬疹患者の DLST における結果の解釈と有用性について概説したい。

DLSTの原理と検査に影響を与える因子

はじめに DLST の原理について簡単に触れる。DLST は末梢血中の単核細胞(リンパ球, 単球)を薬剤で刺激し、IL-2 産生に引き続いて起こるリンパ球(とくに T 細胞)の薬剤特異的増殖反応をみることにより薬剤アレルギーの存在を証明しようとするものである。末梢血から単核球を分離し、

サイド
メモ

薬剤とリンパ球の活性化

これまで薬剤はハフテンとして自己のペプチドまたは蛋白分子と共有結合して抗原性を獲得し、リンパ球を活性化すると考えられていた。その代表的なものが β -lactam 系抗菌薬である。これに対して近年 Pichler らにより薬剤自体が直接 T cell receptor に結合することによって自己 MHC 非依存性に T 細胞を活性化する機序(P-i concept)が提唱されている¹⁾。スルフォアミド薬、カルバマゼピン、キノロン系薬などによる活性化がこれにあたとされる。

マイクロプレートを用いて自己血清または AB 型ヒト血清添加培養液中で異なる濃度の被疑薬とともに 72 時間(または 3~5 日間)培養する。³H-thymidine を加えてさらに 16~18 時間培養後、リンパ球の DNA 合成により取り込まれた細胞内³H-thymidine 量を測定し、count per minutes (cpm) として表す。この際、増殖する細胞は CD4⁺T 細胞が主体であるが、薬剤や臨床型によっては CD8⁺細胞の増殖もみられる。もっとも反応の強く認められた薬剤添加濃度の培養における取り込み量/薬剤無添加培養における取り込み量=stimulation index (SI) として表し、通常はこれが 180%または 200%を超える場合に陽性、すなわちリンパ球の薬剤特異的増殖反応であると判定する。

DLST は、生きたリンパ球の反応性をみる試験であることから、採血から培養に至るまでの時間と血液の保存状態がその結果に影響を与える。そのため、薬剤の代わりに concanavarin A (ConA) や phytohemagglutinin (PHA) などを加えて同様に培養したものを陽性コントロールとし、これら非特異的の刺激に対する反応が著しく低ければ、血液の保存状態や培養条件に問題があったと考え、その薬剤添加培養の結果は無効と考える。一方、薬剤無添加培養(background)における増殖反応が 2,000 cpm 以上はリンパ球がすでに活性化された状態であることを示しており、体内で活性化されていないときと比較して原因薬剤添加時の SI は低くなる。また、使用する末梢血中単核細胞のうち、単球の割合が高いと単球から産生されるプロスタグランジン E2 (PGE2) が T 細胞増殖を抑制することから、培養細胞中の単球は 25% 以下に抑えるべきとされる²⁾。

³H-thymidine の取込み量測定より鋭敏な方法として薬剤添加培養液中のサイトカイン濃度の測定があげられており、それには IFN- γ より IL-5 産生量の測定が有用であるとする報告がみられる³⁾。

DLST の陽性率と薬剤による DLST への非特異的影響

欧米では薬疹全体の DLST 陽性率は 60% を超えると報告されているが^{2,4)}、本邦報告例 812 例の

表 1 非特異的リンパ球刺激反応の報告されている薬剤

バンコマイシン、漢方薬、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、クロレラ、一部の造影剤、 β -lactam 系抗菌薬

調査では陽性率は 42% と報告されている⁵⁾。当科の薬疹 83 例の検討では DLST 施行例の 54.2% で陽性であった。薬剤によって DLST の sensitivity と specificity は異なるが、 β -lactam 系抗菌薬では sensitivity は 62%⁴⁾、74%⁶⁾、specificity は 92.8%⁴⁾、85%⁶⁾、カルバマゼピンでは specificity は 100%⁷⁾ との報告がある。しかし、本邦以外のこれらの報告では β -lactam 系抗菌薬が非特異的の刺激反応を有することからそれを考慮して SI 3 以上を陽性と設定するなど、報告する地域や施設によって培養条件や判定条件が異なることを念頭において比較する必要がある。

バンコマイシンや漢方薬など、一部の薬剤は強い非特異的の刺激反応によりリンパ球増殖を引き起こす(表 1)。非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) は PGE2 合成阻害作用を有することにより SI の上昇をきたすとされるが、NSAID による反応のすべてが非特異的というわけではなく、ジクロフェナクやピラゾロン系薬剤などで強い増殖反応がみられた場合には薬剤アレルギーと考える⁶⁾。一方、陽性率の低い薬剤としてはアロプリノールやミノサイクリンがあげられる⁵⁾。アロプリノールは薬剤自体の DLST は陰性でも生体内代謝産物である酸化物のオキシプロピノールを抗原として用いると陽性になる症例がみられる。

ステロイド薬や免疫抑制薬の投与下ではリンパ球の増殖反応は抑制される。ステロイド薬の投与後はプレドニゾロン (PSL) 換算で 0.2 mg/kg/day 以下に減量した段階で DLST を行うのが望ましいとされるが、慢性疾患で長期 PSL 投与中の患者では異なる²⁾。免疫抑制薬のメトトレキサートやアザチオプリン (AZA) はステロイドに比べて DLST に及ぼす影響が比較的少ない。Mori らは AZA により Stevens-Johnson 症候群 (SJS) や全身に紅斑丘疹を生じた症例で、DLST がそれぞれ 2,180%、430% と高値を示したことを示し、AZA の薬疹の診断に DLST は有用であると報告している⁸⁾。

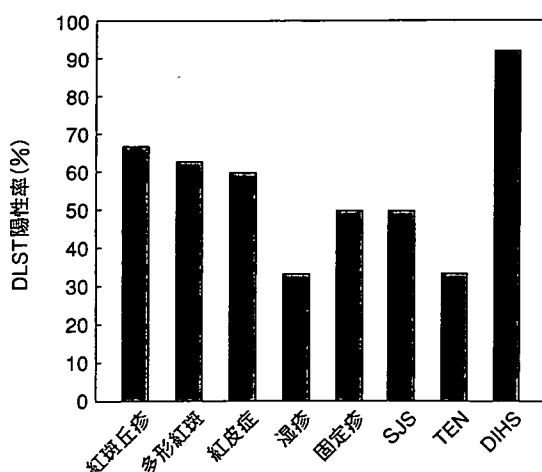


図1 カルバマゼピンによる薬疹のDLST陽性率 (1980~2002年, 本邦報告例)
 合計64例(紅斑丘疹:9, 多形紅斑:8, 紅皮症:10, 湿疹:3, 固定疹:2, SJS:6, TEN:6, DIHS:25). 陽性率49/64(76.6%).

薬疹の臨床型はDLST結果に影響を及ぼすか

DLSTは末梢血中のリンパ球を用いることから、全身に広範な紅斑や水疱の形成をみるもののほうが固定薬疹や下肢の血管炎など局所反応中心のものより強い増殖反応を示すことは容易に想像される。同じ薬剤による臨床型別の陽性率の違いを比較するため、1980~2002年に本邦で報告されたカルバマゼピンの薬疹64例のDLST結果を例として示す(図1)。カルバマゼピンは他の薬剤と比較してDLSTの陽性率が高い薬剤であり、播種状紅斑丘疹型、多形紅斑型、紅皮症型など全身に紅斑を認めたものはいずれも60%台の陽性率であった。これに対して上記の臨床型と同様の皮疹を認めるDIHSでは92.0%とより高い陽性率を示した。DIHSは前述したようにHHV-6の再活性化を伴う薬物アレルギーであり、このウイルスは末梢血中のCD4⁺T細胞中で増殖すること、ウイルスの再活性化をきたすような何らかの免疫異常の存在が推測されていることなどがT細胞の薬剤に対する反応性の違いに影響していると考えられるが、その機序は明らかではない。一方、全身に紅斑や表皮剥離を認める中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis: TEN)において陽性率は33.3%と低かった。これは、TENでは他の臨床型よりDLSTの陽性率は低いとするRoujeauらの過

表2 重症薬疹におけるDLST陽性率(本邦報告例)

SJS	46/108(42.6%)
TEN	51/104(49.0%)
DIHS	47/72(65.2%)
{ HHV-6(+)	40/58(68.0%)
{ HHV-6(-)	7/14(50.0%)

SJS, TEN: 1981~2003年2月報告例。
 DIHS: 1998~2005年12月報告例。
 HHV-6(+): HHV-6再活性化を証明しえた症例。
 HHV-6(-): 臨床所見からDIHSが強く疑われたが、HHV-6再活性化を証明しえなかった症例。

去の報告⁹⁾と一致していた。しかし、重症薬疹であるTEN, SJS, DIHSの本邦報告例を調査してみると、TENとSJSのDLST陽性率はいずれもDIHSより低いもののそれぞれ42.6%, 49.0%であり、薬疹全体の陽性率と比較して低いとはいえなかった(表2)。

薬疹のDLSTはいつ施行すべきか

薬疹ではDLSTが陽性を示す時期は症例により異なる。塩原らは、通常薬疹では発症初期からDLSTが陽性であることが多いのに対し、DIHSでは発症初期に陰性であり1カ月以上経過してから陽性になる場合が多いと報告している¹⁰⁾。これはDIHSの急性期にはすでにリンパ球が著しく活性化されているため、*in vitro*での薬剤添加によるさらなる活性化が低く抑えられているためと考えられる。しかし、全身に紅斑を認める薬疹では皮疹消退後にDLSTが陽性化することは以前から知られており²⁾、たとえば著者らはDLSTが薬疹発症時に80%、7カ月後に369%であったセファクロルの紅斑丘疹型薬疹の症例を経験している。いずれにせよ、皮疹の出現時にDLSTが陰性の場合には臨床型にかかわらず消退後に再度施行するのが望ましいと考える。

おわりに

DLSTの特異性は薬剤によっては高く、薬剤アレルギーの診断に有用である。陽性率についてはまだ満足のいくものではないにしろ、培養液中のサイトカイン濃度の測定など、今後の検討が陽性率向上に寄与することが期待される。

文献

- 1) 相原道子 : Drug eruption : Testing for causative drugs in patients with drug eruption. *J. Env. Dermatol.*, 12 : 121-126, 2005.
- 2) Pichler, W.J. et al. : The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*, 59 : 809-820, 2004.
- 3) Merk, H. F. : Diagnosis of drug hypersensitivity : lymphocyte transformation test and cytokines. *Toxicology*, 209 : 217-220, 2005.
- 4) Luque, I. et al. : *In vitro* T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy*, 56 : 611-618, 2001.
- 5) 武藤美香・他 : 薬疹におけるリンパ球刺激試験の診断的価値についての検討. *日本皮膚科学会雑誌*, 110 : 1543-1548, 2000.
- 6) Nyfeler, B. et al. : The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity : sensitivity and specificity. *Clin. Exp. Allergy*, 27 : 175-181, 1997.
- 7) Naisbitt, D. J. et al. : Hypersensitivity reaction to carbamazepine : characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T-cell clones. *Mol. Pharmacol.*, 63 : 732-741, 2003.
- 8) Mori, H. et al. : Drug eruption caused by azathioprine : value of using the drug-induced lymphocytes stimulation test. *J. Dermatol.*, 31 : 731-736, 2004.
- 9) Roujeau, J. C. et al. : Lymphocyte transformation test in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Int. Arch. Appl. Immunol.*, 78 : 22-24, 1985.
- 10) Shiohara, T. et al. : Review. Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation. *In : Drug Hypersensitivity* (ed. by Pichler, W.). Karger Press, Switzerland. (in press)
- 11) Pichler, W. J. et al. : Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors : the p-I concept. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2 : 301-305, 2002.

●お知らせ●

■APASL2007 Kyoto(第17回アジア太平洋肝臓学会)
ミノファージェン・ランチョンセミナー

期 日 : 3月30日(金)[会期 : 3月27日(火)~30日(金)]

時 間 : 12:00~13:30

会 場 : 京都市左京区宝ヶ池 国立京都国際会館 ア
ネックスホール1

テーマ : 「SNMC : ウイルス肝炎治療の新しい展望」
(SNMC : New Horizon of the Treatment of Viral
Hepatitis)

座長 : 小俣政男(東京大学)/王 宝恩(北京首都医科大学)

講師 : ミカエル・マンズ(ドイツ・ハノーバー大学)/成
軍(中国・北京地壇病院)/王 宇明(中国・第三軍
医科大学西南病院)

備考 : 定員約300名

問い合わせ先 : 株式会社ミノファージェン製薬外国部 中
島・杉浦(TEL : 03-3402-8621, FAX : 03-3402-9521,
E-Mail : overseas@minophagen.co.jp)

診断と治療〔第95巻・第9号〕別刷

2007年9月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

すべての医師に必要な皮膚科知識

Key Words

Ⅲ 全身にみられる皮疹

1. 薬疹とウイルス感染症 3) 薬疹の検査法

薬疹
検査
DLST

.....
* 横浜市立大学大学院医学研究科
環境免疫病態皮膚科学

相原 道子

はじめに

薬疹の検査は、診断のための検査と原因薬剤を明らかにするための検査に分けられる。診断のための検査では、発疹を生じる感染症との鑑別のための検査に加え、重症型では病理組織学的検査が治療方針の決定において重要である。さらに、薬剤性過敏症症候群(DIHS)では human herpesvirus-6 (HHV-6)の再活性化の検索や免疫学的検査が重要視されている(図1)。原因薬剤検索のための検査としては再投与試験が最も確実であるが、症状誘発という危険を伴うことから皮膚テストなどの *in vivo* 検査や血液を用いた *in vitro* 検査が優先される。本稿では原因薬剤検索のための検査について解説する。

検査法と注意点

1. 皮膚テスト
皮膚テストの適応と方法を表1に示す。いずれも薬疹が消褪したあとに行う。ステロイド薬投与中でも、プリックテストや皮内テストによるヒスタミン遊離反応は影響されないが、中等量以上ではパッチテストや皮内テ

スの遅延型反応は抑制される。

a) パッチテスト

貼布部位に72時間後(貼付薬剤除去24時間後)にも浸潤性紅斑や丘疹がみられるときには遅延型アレルギー反応を示す(図2)。48時間後に紅斑を認め、72時間後に消褪しているときは薬剤による刺激反応の可能性がある。特に発汗の多い夏季や酸性薬剤(メフェナム酸などの非ステロイド系消炎鎮痛薬<NSAIDs>, バルプロ酸など)貼付時に刺激反応がみられることがある。陽性率は薬剤ごとに異なるが、これは経皮吸収の違いや抗原が薬剤そのものか薬剤代謝産物なのかなど、多様な因子に影響されるためと考えられる¹⁾。表2に本邦報告例(1980年~2004年)にみられるパッチテストが陽性になりやすい薬剤と陽性になりにくい薬剤を示す。また、臨床型によっても陽性率は異なり、血管炎型、紫斑型、結節性紅斑型など皮疹が比較的限局するものでは陽性になりにくい。固定薬疹のパッチテストは健常部では通常陰性であり、紅斑が消褪したあとの色素沈着部で施行すると陽性になりやすい。

b) 光パッチテスト

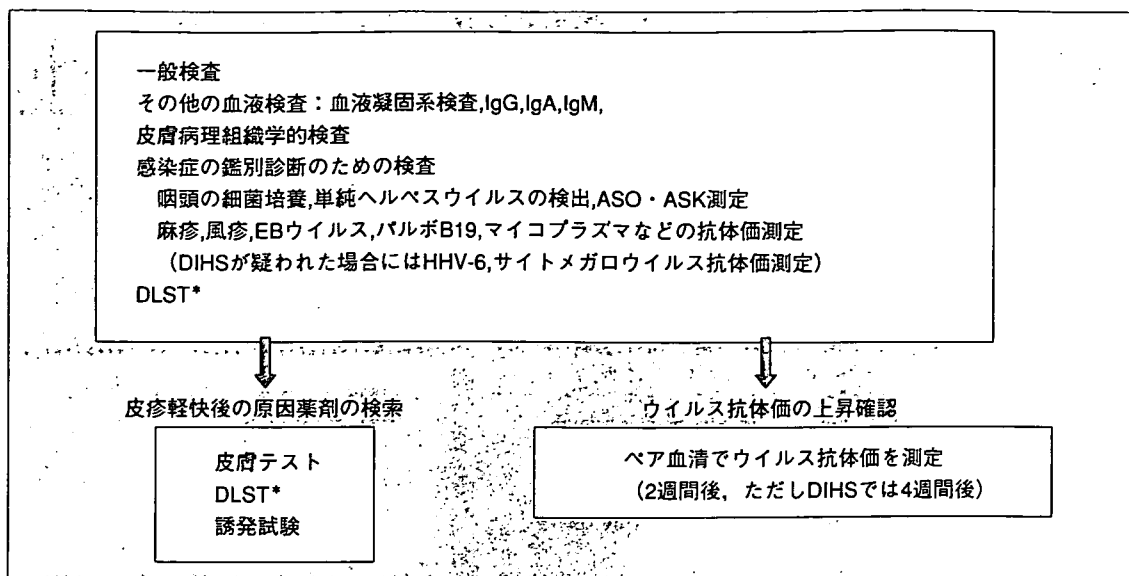


図1 薬疹の診断に必要な検査（重症度・発疹型にあわせて選択）

・発症初期と治療後の施行が理想的

表1 薬疹の原因薬検索のための皮膚テスト

1 パッチテスト

適応：遅延型アレルギー性薬疹（紅斑丘疹型，多形紅斑型，紅皮症型など）

方法：薬剤を白色ワセリン（内服薬）または生理食塩水（注射薬など）に混和してパッチテスト用絆創膏で上背部または上腕に48時間貼布する。

判定：貼布48時間後と72時間後に行い，紅斑，浮腫，紅色丘疹などが認められた場合に陽性と判定する。

2 光パッチテスト

適応：アレルギー性光線過敏症型薬疹

方法：試薬を2系列貼布し，一方のみに薬剤貼布24時間または48時間後にUVAを3～10J/cm²照射する。照射しなかった側は貼付除去後72時間判定まで遮光する。

判定：光線照射をしたものとしなかったものを比較し，前者に紅斑，浮腫，紅色丘疹などの反応が強くみられた場合に陽性と判定する。

3 ブリックテスト，スクラッチテスト

適応：即時型アレルギー性薬疹（蕁麻疹型，血管浮腫型，アナフィラキシー型）

方法：内服薬の懸濁液または注射薬を前腕に滴下し，ブリックテスト用ランセッターまたは注射針で出血しない程度につつく（ブリックテスト）か，注射針で数mm掻破する（スクラッチテスト）。

判定：15分後に判定し，膨疹径5mm以上または発赤径15mm以上，あるいは生食などの陰性コントロールの2倍以上の膨疹径を認めた場合には陽性と判定する¹⁰⁾。

4 皮内テスト

適応：即時型および遅延型アレルギー性薬疹

方法：即時型では0.02ml，遅延型では即時型より高濃度の薬剤を0.1ml皮内に投与する。

判定：即時型では15分後に，直径9mm以上または20mm以上の紅斑を認めた場合に陽性と判定する¹¹⁾。遅延型では24時間後に判定（可能なら8時間後も判定）し，直径5mm以上の紅斑を認めた場合には陽性と判定する。

光アレルギー性，光毒性いずれでも陽性になるが，後者では貼付時の抗原濃度が前者より高い濃度で陽性になる。クロルプロマジンなどの光毒性を有する薬剤の光パッチテスト

では薬剤の希釈系列を作ってパッチテストを行い，低濃度で陽性となれば光アレルギー性薬疹の存在を疑う。通常長波長紫外線（UVA）が作用波長であることが多いためUVAを照

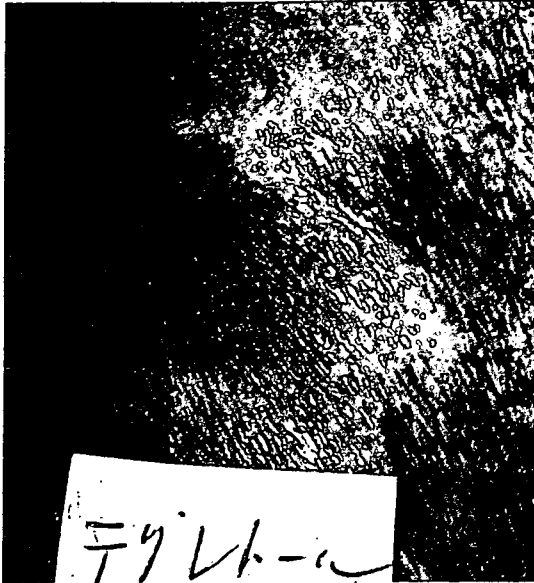


図2 カルバマゼピンによるパッチテスト

表2 パッチテストの陽性になりやすい薬剤，なりにくい薬剤

<p>■陽性になりやすい薬剤（陽性率 60% 以上）</p> <p>メキシレチン，カルバマゼピン，塩酸ジルチアゼム，カプトプリル，アンピシリン</p> <p>ピロキシカムおよびアンピロキシカム（光パッチテスト）</p>
<p>■陽性になりにくい薬剤（陽性率 15% 以下）</p> <p>アロプリノール，βブロッカー，DDS（ジアミノジフェニルスルフォン）</p> <p>カプトプリル以外のアンジオテンシン変換酵素阻害薬</p>

本邦報告例（1980年～2004年）

射するが，UVBが作用波長となる薬剤ではUVBを1/2MED（最小紅斑量）照射する。

c) ブリックテスト,スクラッチテスト

通常注射薬の10倍～100倍程度の希釈液を用いて行う。

即時型アレルギーの検索に用いられるが，24時間以降にテスト部位の浸潤性紅斑を認めただ場合には遅延型アレルギーの存在が疑われる。スクラッチテストでは皮膚を傷つけることによる刺激反応がみられやすいので，判定には注意する。アスピリン不耐症による蕁麻疹やアナフィラキシー様反応では，特異的IgEが関与しないため陰性となる。

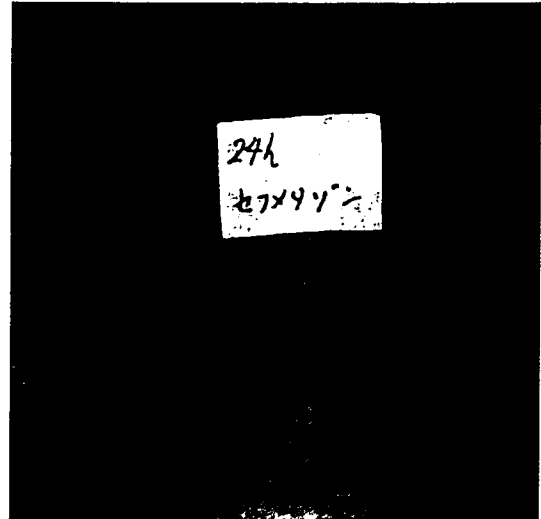


図3 セフメタゾン®による皮内テスト

d) 皮内テスト

即時型アレルギー反応の検査では通常点滴濃度の1,000倍を用いるが，ペニシリン系やセフェム系など刺激性の低い薬剤ではより高濃度の0.03%溶液を0.02ml皮内注射する。遅延型アレルギー反応では少量の投与では反応がみられないため，即時型より高濃度でテストする。通常，点滴濃度の10倍～100倍の濃度を0.1ml投与するが，刺激性の低いペニシリン系やセフェム系では点滴濃度（1～2%）を使用する²³⁾。この際，15～30分後に紅斑がみられるが，刺激反応であるため陽性とはとらない。

皮内テストによる薬疹の誘発が危惧されるような重症型ではより低濃度で使用する。遅延型の判定は24時間後に行うが（図3），6～8時間後に浸潤を伴わない紅斑を認め24時間後には消褪することがある（Johns-Mote型反応）ので，可能な限り8時間後も観察する。

2. 内服試験（誘発試験）

臨床型によっては試験による誘発が重篤な結果を引き起こすことがあることから，どのような皮疹が，薬剤摂取後どのくらいの経過で出現したのか試験前に確認しておくことが

重要である。皮疹だけでなく、薬疹発症時の粘膜疹、気道閉塞症状や喘息症状、肝機能障害などの内臓病変の有無とその発現時期についても確認する。上記を伴った症例でその症状が著しい場合には原則として誘発は行わない。

a) 投与方法

アスピリン不耐症や即時型アレルギーでは投与後約3時間観察し、異常反応がみられなければ、被験薬を漸次増量して投与する(例：1/20, 1/10, 1/5, 1/2, 1回常用量)。遅延型アレルギーでは、発症までに数時間から時に常用量の2日以上投与を要するため、毎朝1回漸次増量しながら投与する(例：1/10, 1/5, 1/2, 1回常用量, 1日常用量1~2日)。光線過敏症型薬疹では光内服試験を行う。薬剤の血中濃度が十分に高まった時点で背部などにUVAを3~10J/cm²照射し、照射部に紅斑が誘発されれば陽性とする。また、まれではあるが固定薬疹や蕁麻疹において薬剤やその成分の単独投与では症状が発現せず、複数の薬剤や成分の同時投与で症状がみられることがある(drug combinationによる薬疹)。その機序として複数の薬剤が抗原レセプターに結合することにより感作リンパ球が活性化されるといふものと、一つの薬剤による薬物アレルギーが他の薬剤の作用により増強されるといふものが推察されている。そのため、これらの臨床型で強く薬疹が疑われるにもかかわらず個別の内服試験で陰性の場合には、複数同時投与を行い確認する。

内服試験は症状を誘発するため原則として

入院して血管を確保した上で再投与を行うが、高血圧治療薬による苔癬型薬疹や少数の固定薬疹など誘発しても危険性の少ない場合には、十分な説明を行い外来通院で試験することも可能である。

b) 試験結果の解釈

軽微な膨疹が誘発された場合、薬剤負荷が暗示となって原因薬以外の薬剤投与で数個の小さい膨疹や痒疹がみられることがある。疑わしい場合は乳糖などのプラシーボ投与により確認する。

誘発試験がすべて陰性であったときの解釈を表3に示す。投与量が十分でない場合や上記のdrug combinationによる薬疹のほか、薬剤投与のきっかけとなった感染症などによる中毒疹のことがある。マイコプラズマ感染に伴う多形紅斑やStevens-Johnson症候群は薬疹と鑑別が困難なことが多い。ウイルス感染時にのみ薬疹がみられる現象としてEpstein-Barr virus感染に伴ったABPC疹が有名であるが、その場合ウイルス感染が治癒したあとに薬剤を投与しても症状はみられないことが知られている。また、薬剤以外の原因によるI型アレルギーがアスピリンなどのNSAIDsにより誘発されることが知られている。食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FDEIA)はアレルギーの原因である食物摂取後の運動負荷時に蕁麻疹やアナフィラキシーが誘発される疾患であるが、NSAIDsの服用により症状の誘発や増強がみられることがある。FDEIA以外のI型食物アレルギーにおいても、通常は症状を誘発しないような少量の食物摂取時に

表3 内服試験において皮疹が誘発されない場合の解釈

1. 投与量が不十分またはdrug combinationによる薬疹
2. ウイルス感染に伴った薬疹：Epstein-Barr virus感染に伴ったABPC疹など
3. 薬剤以外の原因による中毒疹：
 - a) 感染症による中毒疹：麻疹，風疹，溶連菌感染症，単純ヘルペスに伴う多形紅斑，マイコプラズマ感染に伴う多形紅斑やStevens-Johnson症候群など
 - b) 健康食品，サプリメント，食品添加物などによる中毒疹
 - c) 即時型の食物アレルギーや食物依存性運動誘発アナフィラキシーがアスピリンなどのNSAIDsによって誘発

NSAIDs が加わると蕁麻疹やアナフィラキシーが誘発されることがある。その機序は、シクロオキシゲナーゼを阻害することによりロイコトリエンの産生増強、プロスタグランジン産生低下に伴う肥満細胞のヒスタミン遊離閾値の低下、消化管からのアレルゲンの吸収増加などが推察されている。これらの疾患では NSAIDs の単独内服試験は陰性であり、食物負荷や運動負荷試験に NSAIDs 負荷を加えることにより診断される。その他、薬剤以外の健康食品やサプリメント、食品添加物による中毒疹も鑑別を要する。

3. リンパ球刺激試験

末梢血を用いた薬剤添加によるリンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) はアレルギー性薬疹患者の末梢血から単核細胞 (リンパ球, 単球) を分離し, 被疑薬を異なる濃度で添加して3~5日間培養し, 薬剤特異的リンパ球増殖反応をみる試験である。リンパ球の DNA 合成により取り込まれた細胞内 ³H-thymidine 量を測定し, count per minutes (cpm) として表す。最も反応の強く認められた薬剤添加濃度の培養における取り込み量/薬剤無添加培養における取り込み量 = stimulation index (SI) として表し, 通常はこれが 180% または 200% を超える場合に陽性, すなわちリンパ球の薬剤特異的増殖反応であると判定する。漢方薬や非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) など, 一部の薬剤では SI が 200 ~ 300% 程度の非特異的なリンパ球増殖がみられることがある (表 4)⁴⁾。NSAIDs は T 細胞増殖抑制作用を有するプロスタグランジン E₂ (PGE₂) の合成を阻害することにより SI の上昇をきたすとされる。一方, 陽性率の低い薬剤としては, アロプリノールやミノサイクリンがあげられる。アロプリノールは薬剤自体の DLST は陰性であっても, 生体内代謝産物である酸化物のオキシプリノールを抗原として用いると陽性になる

表 4 非特異的リンパ球刺激反応の報告されている薬剤

バンコマイシン, 漢方薬, アセトアミノフェン
非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs), クロレラ,
一部の造影剤, β-lactam 系抗菌薬

表 5 重症薬疹における DLST 陽性率

SJS	46/108 (42.6%)
TEN	51/104 (49.0%)
DIHS	47/72 (65.2%)
HHV-6 再活性化 +	40/58 (68.0%)
HHV-6 再活性化 -*	7/14 (50.0%)

SJS, TEN : 1981 年 ~ 2003 年 2 月本邦報告例

DIHS : 1998 年 ~ 2005 年 12 月本邦報告例

* 再活性化が検出できなかった症例

症例がみられる。

全体的な陽性率は 40 ~ 50% とされるが^{5,6)}, 薬剤や臨床型, 検査時期によって陽性率が異なる。臨床型別では DIHS の陽性率が高いことが知られている⁷⁾ (表 5)。1980 ~ 2002 年にわが国で報告されたカルバマゼピンの薬疹 64 例の DLST 結果を例とすると, 播種状紅斑丘疹型, 多形紅斑型, 紅皮症型などではいずれも 60% 台の陽性率であるのに対して, 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) では 92.0% と高値を示した⁷⁾。DLST が陽性を示す時期は症例により異なる。通常の薬疹では発症初期から DLST が陽性であることが多いのに対し, DIHS では発症初期に陰性であり, 1 か月以上経過してから陽性になる場合が多いと報告している⁸⁾。筆者らは DLST が薬疹発症時に 80%, 7 か月後 369% であったセファクロルの紅斑丘疹型薬疹例を経験していることから, 皮疹の出現時 (ステロイド剤投与前) に陰性の場合には, 臨床型にかかわらず消褪後に再度施行するのが望ましいと考える。また, 薬疹や基礎疾患の治療のためにステロイド薬や免疫抑制薬が投与されているときにはリンパ球増殖反応は抑制される。ステロイド薬の長期投与時にはどの時点で DLST を施行するか判断が難しいが, プレドニゾロン (PSL) 換算で 0.2 mg/kg/日以下に減量した段階で

DLSTを行うのが望ましいとする報告がみられる²⁾。一方、臓器移植や自己免疫疾患の治療に用いられる免疫抑制薬であるアザチオプリン (AZA) はまれに薬疹を生じることが知られているが、MoriらはSJSや全身に紅斑丘疹を生じた例で、DLSTがそれぞれ2,180%, 430%と高値を示した例を示し、AZAの薬疹の診断にDLSTは有用であると報告している³⁾。これは、免疫抑制剤が*in vitro*の培養系でT細胞の反応を必ずしも抑制しないことを示している。

おわりに

これらの検査は単独で薬剤アレルギーが診断できるものではなく、詳細な病歴の聴取とそれぞれの試験の組み合わせにより、原因薬の確定に近づくものであることを明記しておく。

文 献

- 1) Aihara M: Drug eruption: Testing for causative drugs in patients with drug eruption. *J Environ Dermatol* 12:121-126, 2005
- 2) Aihara M, et al.: Evaluation of the skin test reactions in patients with delayed type rash induced by penicillins and cephalosporins. *J Dermatol* 14:440-448,

1987

- 3) 相原道子, 他: 薬疹における皮膚試験成績. *皮膚病診療* 10:752-756, 1988
- 4) Pichler WJ, et al: The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 59:809-820, 2004
- 5) 金田祥子, 他: 横浜市大浦舟病院皮膚科における薬疹の統計-1983年—1997年に受診した薬疹患者の統計的観察-. *日皮アレルギー* 7:115-124, 1999
- 6) 武藤美香, 他: 薬疹におけるリンパ球刺激試験の診断的価値についての検討. *日皮会誌* 110:1543-1548, 2000
- 7) 相原道子: 薬疹の検査法 update. *医学のあゆみ* 220, 875-878, 2007
- 8) 稲岡峰幸: 見逃されていた重症薬剤アレルギー-DIHS-検査で確定診断ができる. *皮膚アレルギーフロンティア* 2:13-17, 2004
- 9) Mori H, et al: Drug eruption caused by azathioprine: value of using the drug-induced lymphocytes stimulation test. *J Dermatol* 31:731-736, 2004
- 10) スクラッチ研究班 (班長: 松村龍雄) スクラッチ反応. *アレルギー* 21, 20-63, 1972
- 11) 石崎 達: 即時型皮内反応—陽性判定基準を中心にして. *アレルギー* 12:14-32, 1963

著者連絡先

(〒236-0004)
神奈川県横浜市金沢区福浦 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
相原道子
[E-mail: maihara1@med.yokohama-cu.ac.jp]

特集 薬物による健康障害—肺・肝・血液・皮膚—

皮膚

薬疹の治療

相原道子

横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 准教授

治療(J.Thérap.)別刷
Vol.89, No.12 (2007.12)
株式会社 南山堂

皮膚

薬疹の治療

相原道子

横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 准教授

SUMMARY

薬疹は臨床像と重症度の違いにより治療が異なるが、中等症以上ではステロイド薬が第一選択である。重症薬疹では初期治療が予後に大きく影響することから、厚生労働科学研究によるSJSおよびTENの治療指針2007が作成された。そこでは、パルス療法を中心とするステロイド薬の早期大量全身投与が推奨されているが、早すぎる減量と同時に効果不十分にもかかわらず漫然と長期にステロイド薬を使用しないことが重要である。

はじめに

薬疹の治療とは、速やかな原因薬の中止と体内からの排泄促進、皮膚粘膜障害や合併する臓器障害に対する治療、そして今後の進行の阻止であるといえる。軽症薬疹では原因薬の中止のみで速やかに消褪することが多いが、中等症以上では原因薬剤の中止にもかかわらず皮疹が持続する場合やさらに進行して重症薬疹となることがある。重症薬疹であるStevens-Johnson症候群(SJS)や中毒性表皮壊死症(TEN)はしばしば急激な経過をと

ることから、発症早期から速やかな治療の展開が求められる。また、薬剤性過敏症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)では持続する高熱と紅皮症に加えてhuman herpesvirus (HHV-6)やcytomegalovirus (CMV)の再活性化とそれに対する免疫反応による肝機能障害などの臓器障害の進行を阻止することが重要である。本稿では薬疹の軽症から重症まで、臨床型別に解説する。

I. よく見る薬疹の治療

1) 蕁麻疹や血管浮腫の治療

I型アレルギー反応によるもののほか、非アレルギー性として補体を活性化するイオン性ヨード造影剤やグロブリン製剤によるもの、cyclooxygenase-1 (COX1) 阻害作用によるアスピリン不耐症(NSAID不耐症)によるものが多い。

さらに著しい血管性浮腫をきたすものとしてアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬がある。いずれの原因においても、抗ヒスタミン薬の投与や補液を行い、気道閉塞症状を伴うなど症状が重篤な症例ではステロイド薬の全身投与を併用す

る。進行して血圧の低下をきたした場合にはエピネフリン投与などアナフィラキシーに準じた治療を行う。アスピリン不耐症によるものでは、化学構造の類似性からコハク酸エステル型ステロイド薬(ソル・コーテフ[®]、サクシゾン[®]、ソル・メドロール[®]など)は症状を悪化させる恐れがあるので、リン酸エステル型ステロイド薬(リンデロン[®]、デカドロン[®]など)を使用するほうが安全である。

2) 遅延型アレルギー反応による薬疹

播種状紅斑丘疹型、湿疹型、多形紅斑型など

では抗ヒスタミン薬の投与や補液によるwash outを行う。外用ステロイド薬は固定薬疹、湿疹型、多形紅斑型、扁平苔癬型などで有用である。扁平苔癬型では、高血圧治療薬などの原因薬剤を中止してもすぐに皮疹が消褪するわけではなく、数週間の経過で徐々に軽快する。発熱を伴う全身性の紅斑や肝機能障害が認められるときには、中用量のステロイド薬（プレドニゾン（PSL）換算30mg～

40mg/日またはリンデロン[®]4mg～6mg/日など）を投与する。これらの治療によっても進行が止まらず、高熱の持続、浮腫、水疱形成、肝機能の悪化などが見られるときにはより高用量のステロイド薬（PSL換算60mg/日またはリンデロン[®]8mg/日）を投与し、さらにSJSやTENと診断された場合には後述する治療を行う。

II. 非アレルギー性機序による薬疹の治療（蕁麻疹型・血管浮腫を除く）

薬剤性乾癬は、薬剤アレルギー以外に表皮ケラチノサイトの増殖を促進する薬理作用や乾癬素因が発症に大きく影響する。高血圧治療薬やリチウム製剤などの原因薬剤の中止とステロイド薬外用により数週間の経過で徐々に軽快し、治癒することが多い。しかし、乾癬素因を有する患者が発症した場合には薬剤中止後も完全には消褪せず、薬剤投与前に見られなかった尋常性乾癬の皮疹が持続することがある。

非アレルギー性の薬疹のなかには薬疹が発症しても、薬剤の継続中に皮疹が消褪することがある。分子標的治療薬であるゲフィチニブ（上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬）やメシル

酸イマチニブ（BCR/ARLチロシンキナーゼ阻害薬）では多彩な皮膚障害の発現を見るが、これらの障害は投与継続または減量で2週間以内に消褪することが少なくない。また、近年C型肝炎に対して抗ウイルス薬であるリバビリン（レベトール[®]）とIFN- α の併用が行われ、IFN単独投与と比べて高率に紅斑丘疹などの発疹を見るが、投与継続中に自然消褪することが多い。しかし、これらの薬疹においても投与継続中に紅斑が拡大することがあり、症状が著しい症例ではまず投与を中止し、必要に応じて皮疹消褪後少量から再投与することが安全上望ましいと思われる。

III. 重症薬疹の治療

入院直後など、重症薬疹の診断と病勢判断がすぐにはできない場合は補液と対症療法で半日～1日経過を見ることも重要である。

① ステロイド療法

副腎皮質ステロイド薬の重症薬疹への使用には従来から賛否両論があるものの、わが国ではその治療効果が認められる方向にあり、発症早期からステロイド薬投与が選択されることが多い。とく

にSJSおよびTENの治療には大量投与が有効であり、近年ではパルス療法が行われる比率が増加している¹⁾。欧米においては反対論が根強かったが、近年ステロイド薬投与により死亡率が低下したとする報告が増えており、パルス療法などのステロイド薬大量投与が推奨されるなど、その評価がかわりつつある^{2,3)}。一方、DIHSではSJSやTENより少ない投与量（PSL換算0.5～1.0mg/kg/日）で軽快することが多い。しかし、高熱の持続

とともに著しい全身の浮腫や、進行する肝障害などが見られる場合にはパルス療法など高用量ステロイド薬の適応となる。早期から十分なステロイド薬を投与された症例では、症状の遷延や長期にわたる再燃の繰り返しが生じにくい印象があり、DIHSにおけるステロイド薬の初期投与量については今後の検討課題である。また、DIHSでは再燃が見られることからステロイド薬の減量はSJSやTENより慎重に行うほうが望ましいとされている。しかし、DIHSではステロイド薬の長期投与がHHV-6やCMVなどのウイルスの再活性化を促進させてウイルス性臓器障害を誘発、悪化させる危険性が否定できない。そのため、免疫抑制状

態の患者や臓器障害が遷延または再燃する患者では免疫グロブリン製剤の併用を考慮する。とくに抗HHV-6やCMV抗体の抗体価の高いグロブリン製剤の使用が推奨されている⁵⁾。

2) SJS/TENにおける治療指針

SJSおよびTENについては、2006年度に厚生労働科学研究[班長：愛媛大学橋本公二，分担研究施設：昭和大学，横浜市立大学，杏林大学，島根大学，京都府立医大(眼科)]においてSJSおよびTENの治療指針案2006が作成され⁴⁾，2007年度には治療指針2007となった(表1)。そこではステロイド薬が第一選択とされ、発症早期に高用量で

表1 SJSおよびTENの治療指針2007

<p>Stevens-Johnson 症候群(SJS)および中毒性表皮壊死症(TEN)の治療には、まず被疑薬の中止を行う。嚴重な眼科的管理、皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止が重要である。</p> <p>薬物療法としては、確立されたものではないが効果を期待できる治療法として、早期の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となっている。症例に応じてほかの治療法や併用療法を実施する。</p>	<p>る。パルス療法直後のステロイド投与量は十分量(プレドニゾン換算で1~2mg/kg/日)を投与し、漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ステロイド投与で十分に効果が見られない場合 ステロイド薬投与の効果が見られないにもかかわらず、漫然と同量のステロイド薬投与を継続することは避ける。その際には、ステロイド薬の増量やほかの治療法(免疫グロブリン製剤、血漿交換療法など)も考慮する。
<p>1. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与</p> <p>症例により状態が異なるため一律には決めたいが、推奨される投与法は下記の通りである。発症早期*に開始することが望ましい。治療効果の判定には、紅斑・表皮剥離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの浸出液の減少、解熱傾向、末梢血白血球異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標とする。重篤な感染症を合併している場合にはステロイド薬投与とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤などを併用し感染対策を十分に行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ステロイド療法 プレドニゾンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾン換算で、中等症は0.5~1mg/kg/日、重症は1~2mg/kg/日で開始する。 	<p>*:早期とは、発症後7日前後までを目安とする。 **:小児では、15~30mg/kg/日とする。</p> <p>【留意】 発症後表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬開始は敗血症などの感染症を助長する可能性が高いため、ステロイド薬を投与する場合には感染対策を十分に行う。</p> <p>皮疹が軽度でも高度の粘膜疹(例:眼表面上皮のびらん、あるいは偽膜形成)が見られる場合には、眼科受診を行い、発症初期にパルス療法など副腎皮質ステロイド薬の大量投与を行う。感染に配慮しながら、眼局所へのステロイド薬投与をあわせて行うことが望ましい。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜疹の悪化を生じることがあり、注意を要する。</p>
<ul style="list-style-type: none"> ●ステロイドパルス療法 重症例や急激に進展する症例ではパルス療法も考慮する。パルス療法は、メチルプレドニゾン500mg~1,000mg/日を3日間投与する(小児では年齢および体重を考慮し適宜増減**)、中等症の場合は、より少量(250mg/日)の投与で効果が見られることがある。初回のパルス療法で効果が十分に見られない場合、または症状の進展が治まったのちに再燃した場合は、数日後にもう1クール施行するか後述するそのほかの療法を併用す 	<p>2. そのほかの治療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法 一般に5~20g/日、3日間を1クールとして投与する。 ●血漿交換療法 ステロイド療法で症状の進行がくい止められない重症例に併用療法として、もしくは重症感染症などステロイド薬の使用が困難な場合に施行する。単純血漿交換法(PE)と二重膜濾過血症交換法(DFPP)がある。

開始することが勧められている。急激に進展する症例ではステロイドパルス療法 (mPSL 500mg～1,000mg/日, 小児では15mg～30mg/kg, いずれも連日3日間) が有効であり, 皮疹が比較的小範囲であって眼症状や呼吸器症状などが著しい症例

においては高用量のステロイド薬を投与することが望ましいとされる。一方, SJSでも比較的皮疹や粘膜疹が穏やかな症例や, 多発性固定薬疹から進展したTENではより少ないステロイド量 (PSL換算0.5～1.0mg/kg/日またはmPSL 250mg/日3

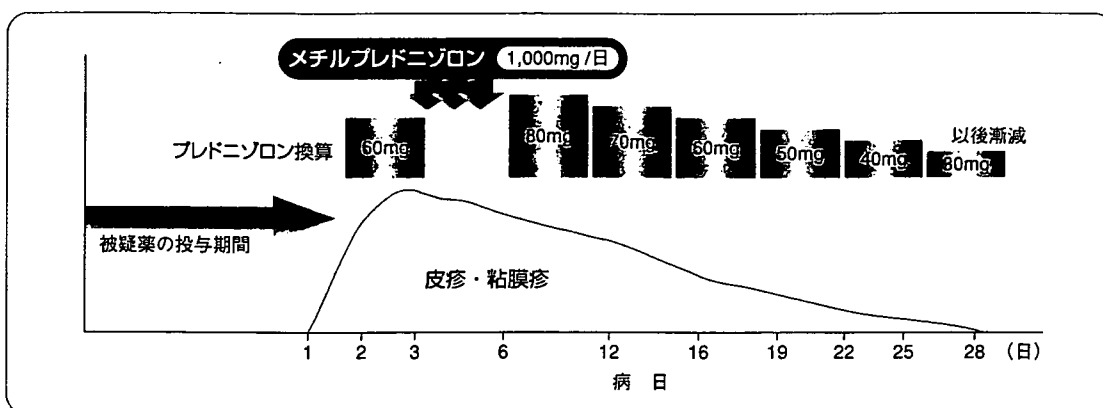


図1 SJS・TENのステロイド薬投与例 1

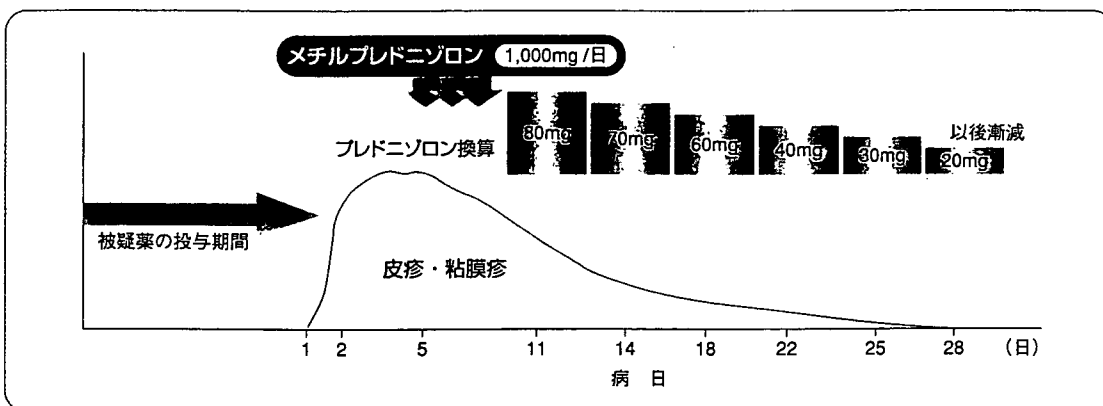


図2 SJS・TENのステロイド薬投与例 2

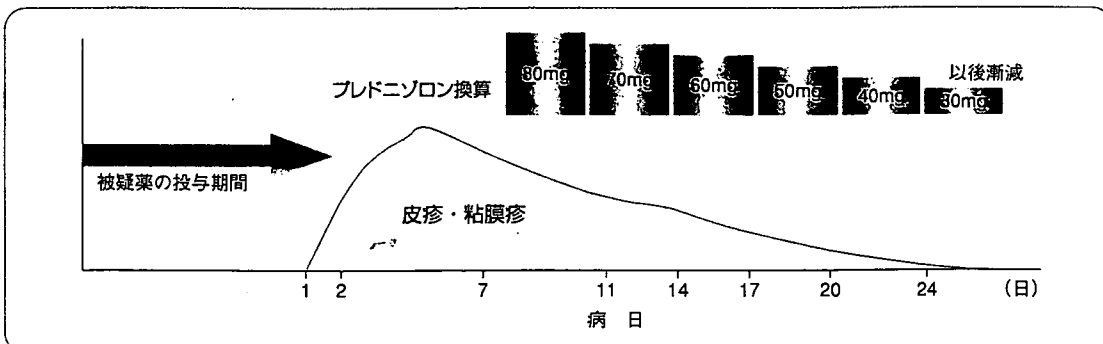


図3 SJS・TENのステロイド薬投与例 3

日間)で十分な効果が見られることが少なくない。皮疹や粘膜疹の進行が止まり、改善に向かったと判断されたら3~4日程度の間隔で減量する。このときに注意すべきことは、完全に炎症の進行が治まっていないにもかかわらず、急激にステロイド薬を減量することによる再燃である。パルス療法後の不十分な量のステロイド薬の投与や急激なステロイド薬の減量は皮膚粘膜症状の再燃を招くばかりでなく、時に末梢血白血球や血小板の減少を見る。一方、十分な効果が見られないにもかかわらずステロイド薬を漫然と長期間大量投与することは敗血症などの感染症の併発を促進する危険があり、免疫グロブリン製剤大量静注療法 (IVIG療法) や血漿交換療法など次の治療に速やかに移行すべきである。薬疹における大量の免疫グロブリン製剤の使用は現在のところ保険適応はないが、血症交換療法は2007年4月からSJSとTENで保険適応が認められるようになった。IVIG療法はVirardら⁶⁾がTEN患者10例に発症2~5日にヒト免疫グロブリン0.2~0.75g/kg/日を連日4日投与してその有効性を報告して以来注目されている。その有効性については確定していないが、有

効例の多くは投与量の合計が2g以上であり、投与開始24~48時間以内に明らかな症状の改善が認められている⁷⁾。血症交換療法は単純血漿交換法(plasma exchange: PE)と二重膜濾過血漿交換法(double filtration plasmapheresis: DFPP)があり、ステロイド大量投与の無効例など重篤な症例にもその効果を発揮することが報告されている⁸⁾。PEのほうがDFPPより有効性が高いとされるが、全身状態の悪化している患者では敗血症、DIC、消化管出血などの重篤な副作用による死亡のリスクが高まることを念頭に置く必要がある。また、重篤な感染症などを有する場合や免疫抑制状態など、ステロイド薬の使用が難しい症例では、最初からこれらの治療が選択されることもある。これらの治療法の有効性については今後も症例の蓄積による検討が必要であるが、進展の止まらない症例では試みる価値のある治療法と思われる。

治療指針案には具体的なステロイド薬投与モデルが示されている(図1, 2, 3)が、経過は症例によって大きく異なるため、個々の症例に合わせた投与量や減量速度の検討が必要となる。



参考文献

- 1) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎: 本邦における最近6年間のStevens-Johnson syndromeとToxic epidermal necrolysisの治療の現状と死亡例の検討. 日皮会誌, 117: 1315-1325, 2007.
- 2) Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. Ann Allergy Asthma Immunol, 94 (4), 419-436, 2005.
- 3) Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM: Toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol, 56: 181-200, 2007.
- 4) 主任研究者: 橋本公二: 難治性皮膚疾患(重症多形滲出性紅斑[急性期]を含む)の画期的治療法に関する研究. 難治性疾患克服研究事業, 平成18年度総括・分担研究報告書, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業, 15-21, 2006.
- 5) Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, et al: Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. Toxicology, 209: 165-167, 2005.
- 6) Viard I, et al: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science, 282: 490-493, 1998.
- 7) French LE, et al: Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. Int Immunopharmacol, 6: 543-549, 2006.
- 8) Bamichas G, et al: Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. Ther Apher, 6: 225-228, 2002.

Patient Report

Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with cyclosporin A and methylprednisoloneYUKOH AIHARA,¹ REIKO ITO,¹ SHUICHI ITO,¹ MICHIKO AIHARA² AND SHUMPEI YOKOTA³*Departments of ¹Pediatrics and ²Dermatology, Yokohama City University Medical Center, and**³Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama Japan***Key words** cyclosporin A, G-CSF, leukopenia, methylprednisolone, toxic epidermal necrolysis.

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is an acute and life-threatening disease that is characterized by severe necrosis of the skin. It also involves visceral organs and manifests systemic symptoms.^{1,2} Some medicines and infections are known to be major precipitating factors of the disease.³ TEN and Stevens–Johnson syndrome (SJS) are now categorized into the same type of disorder.⁴ The mortality rate of TEN is 30–35% and prompt management including withdrawal of causative drugs with long half-lives is essential for a favorable outcome.⁵ Many drugs such as corticosteroids, i.v. immunoglobulin,³ and thalidomide⁶ are used as treatment for TEN, but these drugs are unsatisfactory in efficacy. In the current report we present a pediatric case of TEN associated with leukopenia successfully treated with i.v. cyclosporin A (CsA), methylprednisolone and granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF).

Case report

A 10-year-old girl, previously in good health, had a high fever of 39°C and took acetaminophen and commercially available cold medicine (Paburon; Taisho Pharmaceutical, Tokyo, Japan) on 19 January 2001. The next day she developed erythematous eruption on the face, trunk and extremities and went to a nearby hospital. She was diagnosed with acute tonsillitis. The bullous eruptions progressed within 2 days to include the conjunctival, oropharyngeal mucosae with eye and oral pain. On suspicion of SJS she was admitted to hospital. She was treated with oral prednisolone (PSL, 40 mg daily), and i.v. ulinastatin without any improvements. Therefore, she was transferred to Department of Pediatrics, Yokohama City Medical Center on

26 January 2001 (Fig. 1). On admission she had skin eruptions with bullae and erythema on her face and upper extremities (>30% of total body surface area), bilateral conjunctivitis, pseudomembrane formation, spotty erosions at bilateral conjunctivas, and erosions and ulcers of the entire buccal mucosa, and tongue and lips with erosions and bloody crustae (Fig. 2). Nikolsky's sign was easily demonstrated, and her body temperature was 37.2°C. Her aphthous stomatitis was so severe that she could not ingest anything. Also, she presented with erosions in the genital region. There was neither lymphadenopathy nor visceral organomegaly.

Laboratory data on admission were as follows: white blood cells count 2300/μL, hemoglobin 12.6 g/dL, platelet count $28.6 \times 10^4/\mu\text{L}$, total protein 6.4 g/dL (normal, N: 6.9–8.3), albumin 3.5 g/dL (N: 4.3–5.4), creatine phosphokinase 91 IU/L (N: 39–163), aspartate aminotransferase 29 IU/L (N: 14–32), alanine aminotransferase 25 IU/L (N: 9–25), lactic dehydrogenase 205 IU/L (N: 116–199), blood urea nitrogen 7 mg/dL (N: 8–20), and creatinine 0.37 mg/dL (N: 0.48–0.82). C-reactive protein was 1.5 mg/dL. Antinuclear antibody was negative, and C3, C4 and CH50 were 109 mg/dL, 29 mg/dL, and 59 U/mL, respectively. The serum IgG, IgA, IgM and IgE were 1130 mg/dL, 246 mg/dL, 156 mg/dL and 78 IU/mL, respectively. Fibrin/fibrinogen degradation products-E was 108 ng/mL (N: <60). Soluble IL-2 receptor was 993 U/mL (N: 220–530).

The patient was diagnosed with TEN based on her clinical conditions and laboratory data. Because of the lack of efficacy of oral PSL therapy we administered CsA (1 mg/kg per day i.v.) and high-dose methylprednisolone (30 mg/kg per day, 3 successive days). In addition, the patient initially had leukopenia with a neutrophil count of 1426/μL and was commenced on G-CSF (75 μg) s.c. once at 24 h after starting CsA. Within 24 h, her neutrophil count rose to a normal range. In view of her neutropenia and pyrexia, empirical panipenem/betamipron (1 g/day) was started. Careful topical treatments for eyes and skin lesions were started. She also required parenteral nutrition and a urinary catheter. Within 24 h of starting CsA, the rapid

Correspondence: Yukoh Aihara, MD, PhD, Department of Pediatrics, Yokohama City University Medical Center, 4-57 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232-0024, Japan. Email: yaiharal@urahp.yokohama-cu.ac.jp

Received 12 October 2005; accepted 18 January 2006.

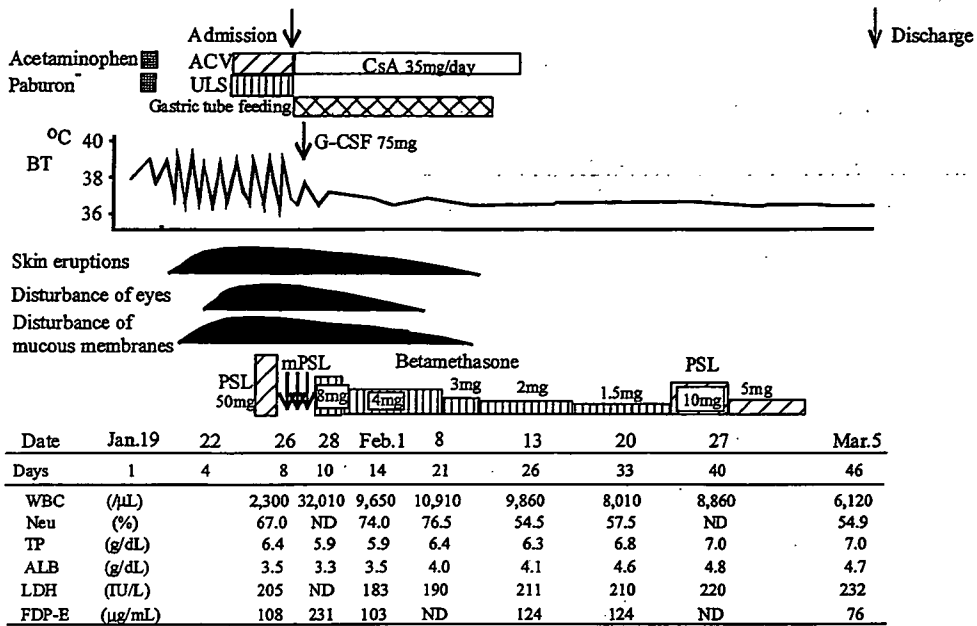


Fig. 1 Clinical course and patient laboratory data. Day 1, day the suspected causative drugs were taken. ALB, albumin; ACV, aciclovir; BT, body temperature; CsA, cyclosporin A; FDP-E, fibrin/fibrinogen degradation products-E; LDH, lactic dehydrogenase; Neu, neutrophil; PSL, prednisolone; TP, total protein; ULS, ulinastatin; WBC, white blood cells.

progression of the skin lesions had stopped, and by 3 days there was a visible improvement in the erythema. CsA was stopped within 14 days, by which time re-epithelialization was almost complete. She was successfully treated and oral corticosteroid was gradually tapered until 2 March and she was discharged on 5 March without any sequelae (Fig. 2).

To determine the causative agents and to elucidate the mechanism of the disease we performed serological tests for antibodies against pathogens including HSV, VZV, HHV6,

HHV7, EBV, adenovirus, and *Mycoplasma pneumoniae*, and these were negative (data not shown). In addition, drug-induced lymphocyte stimulation tests (DLST) for acetaminophen and Paburon (Taisho Pharmaceutical) were negative on the control (151% and 125%) on 13 March 2001. We also measured the serum levels of seven cytokines using Cytometric Bead Array (BD PharMingen, San Diego, CA, USA), and Human IL-6 ELISA Ready-SET (eBioscience, San Diego, CA, USA). The serum levels of interleukin (IL)-6, interferon-γ (IFN-γ),

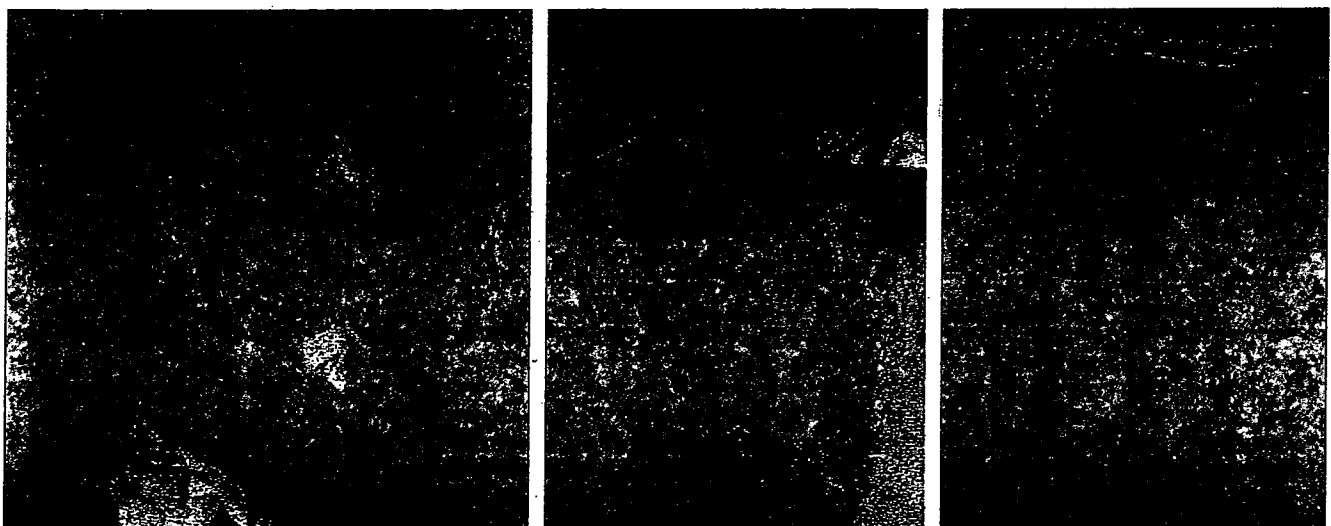


Fig. 2 Patient on admission. (a) Face; (b) back; (c) right upper limb.

IL-10 but not tumor necrosis factor- α (TNF- α) were elevated on admission and decreased gradually (Table 1).

Discussion

Toxic epidermal necrolysis and SJS are acute and life-threatening disorders. Current classification scheme defines SJS and TEN according to the amount of epidermal loss and whether pre-existing focal lesions or a diffuse redness are present.² Clinical features of TEN are characterized by the acute onset of erythema and tenderness of mucosal and cutaneous surfaces followed by extensive epidermal exfoliation. The initial symptoms of the diseases include high fever, as well as conjunctivitis, pharyngitis and pruritus. The most common cause of TEN is adverse reaction to drugs, such as sulfonamides, antibiotics, barbiturates, hydantoin and non-steroidal anti-inflammatory agents.⁷ Infections, malignant disorders and graft-versus-host reactions might be other precipitating factors.⁸

In the present patient, based on clinical features we determined that she had extended TEN from SJS. She took acetaminophen and Paburon (Taisho Pharmaceutical) prior to the onset of the disease. Because DLST and serological analyses were negative, we could not determine the offending drug or the causative virus. However, she did seem to have drug-induced TEN based on her clinical course and the timing of the exposure of the drugs under preceding infection with an undetermined pathogen.

There have been several reports of TEN but the pathophysiology remains unknown. It has been speculated that cytotoxic T cells expressing the skin homing receptor cause epidermal necrolysis with subepidermal bulla formation in TEN. The epidermis splits at the basal layer and the inflammatory reaction is rich in CD8+ T cells. Leyva *et al.* have reported that an over-expression of TNF- α , IFN- γ and IL-2 was observed in peripheral blood cells of patients with TEN.⁹ These cytokines might induce the aberrant expression of human leukocyte antigen-DR and Fas on the keratinocyte, leading to keratinocyte death, and it was also reported that increased production of TNF- α

leads to necrosis of the epidermis.⁹ In the present case we detected slightly, but not significantly, increased levels of inflammatory cytokines in the serum on admission. However, the steroid therapy administered at the nearby hospital might explain this discrepancy.

Therapy for TEN has progressed and several kinds of drugs including systemic corticosteroids, cyclophosphamide, immunoglobulin,³ ulinastatin¹⁰ and thalidomide⁶ have been used for the treatment of TEN with unsatisfactory outcomes. Recent reports of TEN adult patients successfully treated with CsA have been published.¹¹⁻¹⁴ CsA has many inhibitory effects on the main cell populations involved in TEN (T cells, macrophages and keratinocytes) including anti-apoptotic properties, and it also promotes re-epithelialization. For this reason and because oral PSL was not effective, we decided to treat the present patient with i.v. CsA and methylprednisolone. G-CSF was also effective and her neutropenia improved promptly.

Many other organs are also affected in TEN. Notably, skin involvement can result in moderate to severe sequelae. Therefore, topical treatments for eyes, mouth and genital and urinary regions are the most important. Monitoring of fluid and electrolyte balance, nutritional support, and prevention of infection are indispensable.

Although oral corticosteroids did not stop the disease progression in the present patient, high-dose methylprednisolone together with CsA controlled severe epidermal necrolysis. TEN is a rare disease especially in children and this is the first report describing a pediatric patient successfully treated with CsA. Further studies of the treatment and etiology of TEN are necessary.

References

- Garcia-Doval I, LeCleach L, Boucquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch. Dermatol.* 2000; **136**: 323-27.
- Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; **351**: 1417-20.
- Viard I, Wehrli P, Bullani R *et al.* Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; **282**: 490-93.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch. Dermatol.* 1993; **129**: 92-6.
- Patterson R, Miller M, Kaplan M *et al.* Effectiveness of early therapy with corticosteroids in Stevens-Johnson syndrome: Experience with 41 cases and a hypothesis regarding pathogenesis. *Ann. Allergy* 1994; **73**: 27-34.
- Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC *et al.* Randomized comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; **352**: 1586-9.
- Aihara Y, Ito S, Kobayashi Y, Aihara M. Stevens-Johnson syndrome associated with azithromycin followed by transient

Table 1 Cytokines in peripheral blood of the patient

Date	IFN- γ	TNF- α	IL-10	IL-5	IL-4	IL-2	IL-6
Day 8	12.4	0	5.5	1.1	2.2	1.6	6.2
Day 14	0	0	3.4	0	4.3	1.2	2.8
Day 33	0	0	1.5	0	0	0	ND
Day 54	2.6	0	3.7	1.6	1.9	ND	ND

Day 1, day the suspected causative drugs were taken. Normal ranges of all seven cytokines in serum are <0.1 pg/mL. IFN, interferon; IL, interleukin; ND, not determined; TNF, tumor necrosis factor.