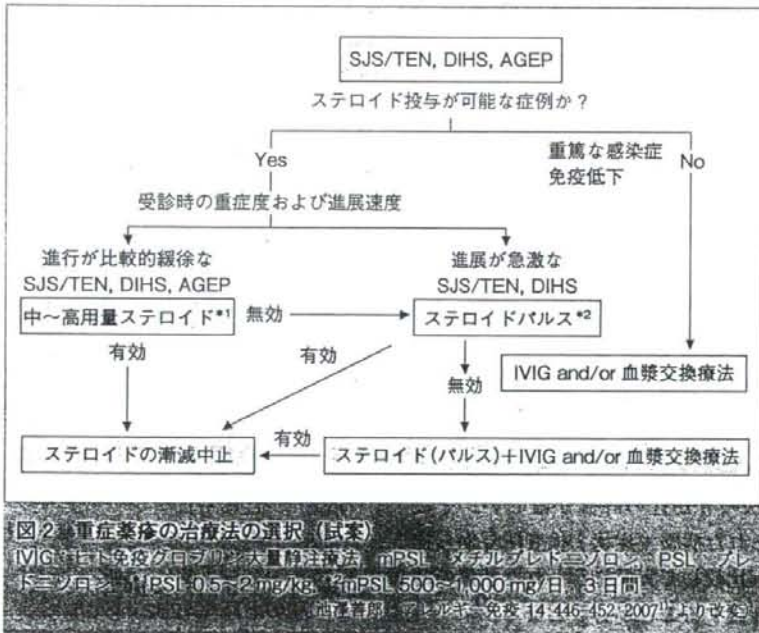


図1. 表皮剥離の進行期 (a) と停止期 (b)



c. AGEP

通常は原因薬剤の中止ないし中用量のステロイド薬の投与で速やかに軽快する。高熱が持続し著しい膿疱を認めるような重症型ではまれに高用量

のステロイドを必要とすることがあるが、血漿交換療法や免疫グロブリン製剤の併用を要するような重症例は通常みられない。

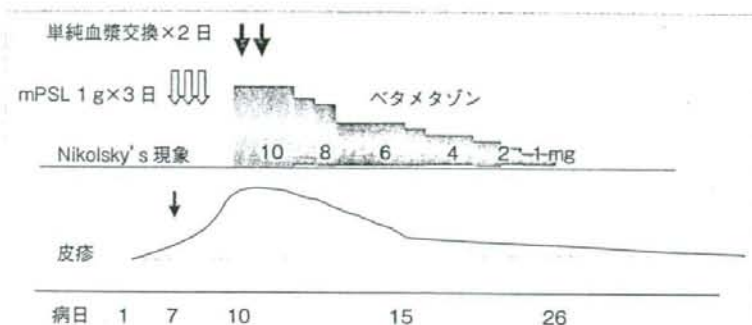


図3 75歳男性の治療例

急性冠症候群，胆嚢炎，肝臓痛で入院治療中，抗菌薬によるTEN with spotを発症した。基礎疾患として糖尿病あり。ステロイドパルス療法にても症状の進行が止まらず，単純血漿交換で軽快した。

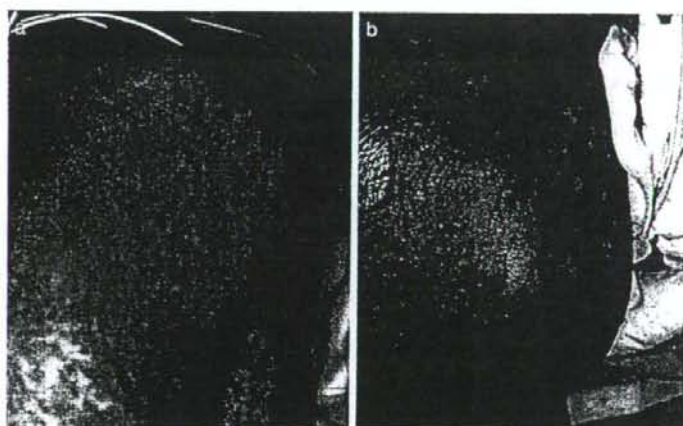


図4 図3の症例の背部の臨床像

a: 第7病日, b: 第10病日

## 2. 治療効果の評価法

TENは比較試験の不可能な重症疾患であることから，治療法の有効性の評価が難しい。そこで，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ことが必要となる。

近年，入院時に得られた病歴・症状・検査所見からTENの予後を推察する基準として，Bastuji-Garinらによって“a TEN-specific severity-of-illness score(SCORTEN)”が提唱された<sup>6)</sup>(表1)。これは，年齢が41歳以上，悪性腫瘍の合併，頻脈，10%を超える入院時の表皮剥離面積，

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

|   |
|---|
| 年齢 (>40歳)                                     |
| 悪性腫瘍の合併                                       |
| 頻脈 (>120/分)                                   |
| 入院時の体表面における表皮剥離面積 (>10%)                      |
| 血液中BUN値上昇 (>28 mg/dl)                         |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 値低下 (<20 mEq/l) |
| 血糖値の上昇 (>252 mg/dl)                           |

(Bastuji-Garin S et al : J Invest Dermatol 115:149-153<sup>6)</sup>より改変)

BUNの上昇，血液中の重炭酸塩(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)の低下，高血糖の7項目の有無から予後を予測するものである。これらの項目一つにつき1点としてそ

表2 SCORTEN と予測死亡率

| SCORTEN | Predicted mortality (%) |
|---------|-------------------------|
| 0~1     | 3.2                     |
| 2       | 12.1                    |
| 3       | 35.5                    |
| 4       | 58.3                    |
| ≥5      | 90.0                    |

(Bastuji-Garin S et al: J Invest Dermatol 115:149-153<sup>6)</sup> より改変)

の合計点（最高7点）で表し、それによって死亡率が推定される。例えば5点以上では死亡率が90.0%以上とされる（表2）。SCORTENによる予後の予測を行う時期については、入院第1日目だけでなく3日目も評価するのがよいとする報告がみられる<sup>7)</sup>。欧米などではTENの治療法の効果を比較検討する上でSCORTENを用いた報告が増えつつある。

日本のSJS/TEN報告例における生存例と死亡例の比較検討では、予後悪化因子として急激な表皮剥離の進展に加え、年齢は41歳以上（死亡率は41歳未満の2倍を超える）、基礎疾患としては悪性腫瘍（特に悪性リンパ腫）、術後、糖尿病が挙げられる<sup>8)</sup>（図5）。また、経過中の合併症とし

ては敗血症が死亡例に多くみられる<sup>8)</sup>。これらは上記のSCORTENの項目と矛盾するものではないが、日本におけるSCORTENによる評価の運用上の問題点は、直接ICUに入室するような重症例でない限り血液中の重炭酸塩を測定することは少なく、そのため合計7点の評価が難しいことである。しかし、海外における治療効果との比較において、何らかの基準が必要ではあり、今後日本でもSCORTENが用いられる機会が増えるものと思われる。

### 3. 他科との連携

重症薬疹は、病状の進行が早いと、早期の診断と的確な対処が求められるとともに、粘膜障害や多臓器障害を伴うことが多い。特に、眼障害は対処が遅れると後遺症を残しQOLに著しく影響することから、発症初期の症状が軽微な段階から眼科医の診察を受けることが勧められる。また、併発する臓器障害は薬物アレルギーによる症状なのか、基礎疾患の悪化か、治療に使用している薬剤の副作用なのかの判断が難しいことがあり、関連する専門科と密に連携して治療に当たることが

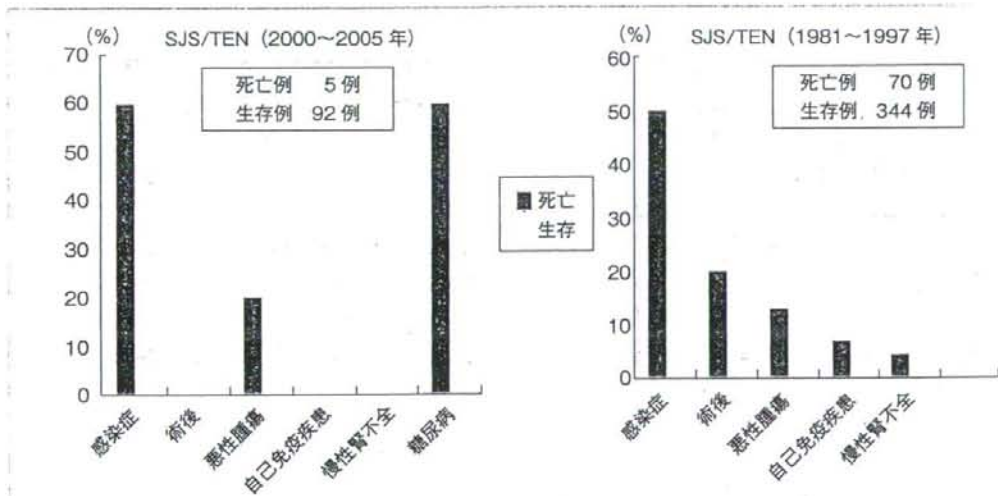


図5-日本での報告例におけるSJS/TENの基礎疾患と予後。棒グラフの値はSJS/TEN死亡例、生存例中でそれぞれの基礎疾患を有する例の割合を示す。複数の基礎疾患を有する例もある。

重要である。

●文献

- 1) 池澤善郎：重症薬疹の治療。アレルギー免疫 14:44-50, 2007
- 2) 浅古佳子ほか：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。日皮アレルギー会誌 11:27-33, 2003
- 3) Aihara Y et al : Carbamazepine-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
- 4) Kano Y, Inaoka M, Shiohara T : Association between anticonsulvant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reaction and hypogammaglobulinemia. Arch Dermatol 140:183-188, 2004
- 5) Kano Y et al : Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. Toxicology 209:165-167, 2005
- 6) Bastuji-Garin S et al : SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 115:149-153, 2000
- 7) Guegan S et al : Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 126:272-276, 2006
- 8) 相原道子：SJS/TEN 2006 —— 予後重症化の因子、皮アレルギーフロンテ 4:79-83, 2006

## B-2. 中毒性表皮壊死症 (TEN)

### 症例 1 : 体表面積の約 80% 以上の表皮壊死障害をきたした TEN

猪又直子, 池澤善郎

#### 症 例

〔患者〕 38 歳, 男性

〔主 訴〕 全身の紅斑とびらん

〔既往歴〕 高脂血症のためプラバスタチン (pravastatin) を内服中であった。

〔現病歴〕 咽頭痛と 38℃ の発熱のために, 近医でアミノフィリン (aminophylline) 静注を受けたのちにセフジニル (cefdinir), 総合感冒薬 (PL 顆粒), ロキソプロフェン (loxoprofen), 麻黄湯が処方された。同日夕方より, 体幹に紅色皮疹が出現し, 同院を再受診したところ蕁麻疹と診断され塩酸エピナスチン (epinastin hydrochloride) が処方された。翌日 (第 2 病日), 口腔粘膜に水疱やびらんが出現し, 全身に浮腫性紅斑が拡大したため, 他病院皮膚科を受診し緊急入院となった。まずプレドニゾロン (prednisolone) 30 mg/日 が投与されたが, 粘膜症状が増悪したために第 4 病日に Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と診断され, セミバルス療法に相当するコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム (methylprednisolone sodium succinate : mPSL) 0.5 g/日 静注が開始された。第 5 病日になっても改善傾向がみられないため第 6 病日に 1.0 g/日に増量したところ皮疹の進展が止まったようにみえたことから, 翌第 7 病日には 0.5 g/日に戻され, その後は同量で継続された。しかし, びらんや水疱がさらに全身へ拡大し, TEN へ移行したものと判断されたため, 第 11 病日に当科へ転院となった。

〔現 症〕 意識は清明であるが, 全身倦怠感が著しく全身状態不良であった (図 1)。全身の著明な疼痛のために体を動かすことができず, 苦悶様の表情を呈していた。体温は 36.2℃, 血圧 182/94 mmHg, 脈 拍 68/分, SpO<sub>2</sub> (room air) 100%。皮膚症状は癒合傾向を示し, 母指頭大までの鮮紅色紅斑と, 紅斑上には菲薄な水疱を有する弛緩性水疱や出血性びらんがほぼ全身に認められ, Nikolsky 反応が陽性であった (図 1)。鮮紅色紅斑は中央の色調が濃く辺縁は薄い二重環を呈していた。粘膜症状として, 眼球結膜の充血, 眼球の偽膜形成, 黄色膿性眼脂の付着により開眼が困難であった。また, 口腔粘膜はびまん性に出血性びらんを認め, 唾液を嚥下することさえ不可能であり, 陰部も全体にびらんや血痂の付着を認めた。紅斑と表皮剥離のいずれも体表面積の約 80% に及ぶ TEN と診断した。

〔入院時検査所見〕 末梢血液学的所見では白血球 6,900/ $\mu$ l (好中球 85%, リンパ球 9%, 単球 6.0%), また, 血液ガスや血液凝固検査は異常なく, 血清・生化学的所見では, BUN, ALT (GPT), LDH, アミラーゼ, グルコース, IgM の軽度上昇を認めた (表 1)。尿検査は潜血反応 2+, 尿糖反応+, 尿ウロビリノーゲン 3+, 尿沈渣で赤血球が 31~50 個/1 視野認められた。EB ウィルスや, 前医で施行された風疹, 麻疹, 単純ヘルペスウイルス抗体価検査は既感染パターンであった。

〔病理組織学的所見〕 腹部の紅斑より皮膚生検を

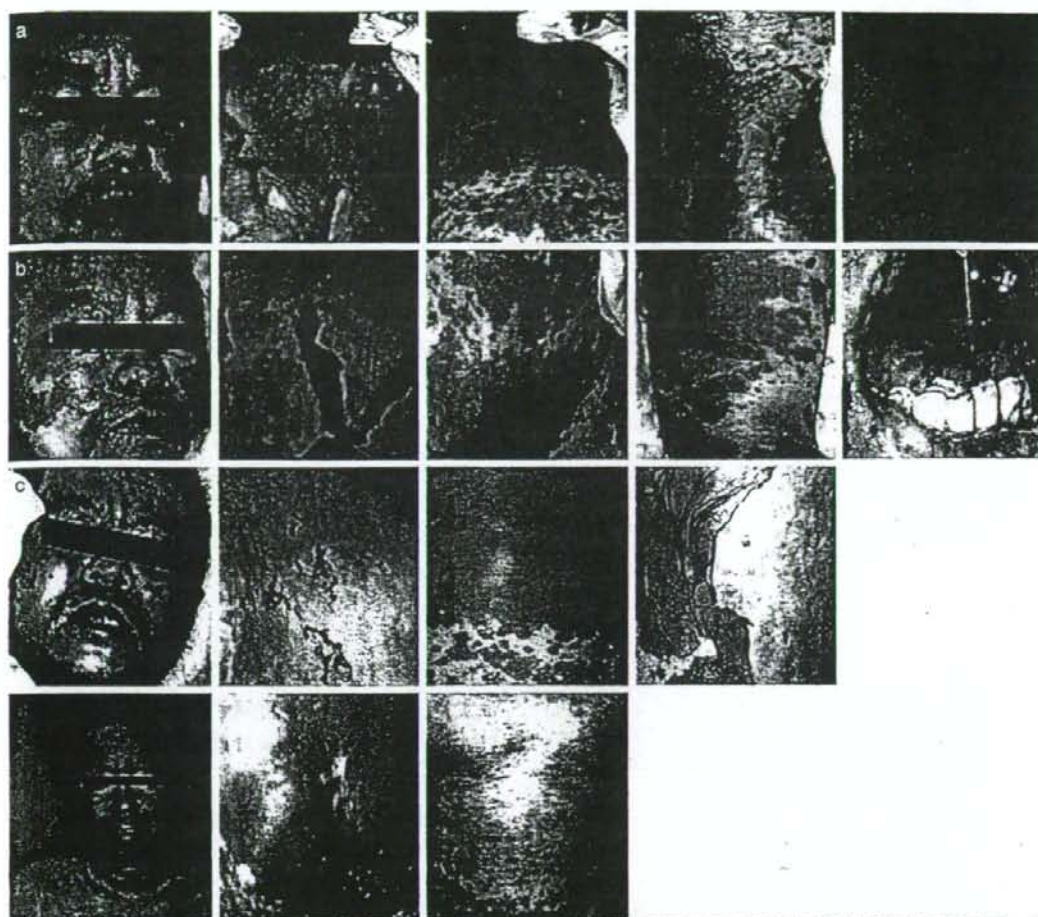


図1 皮膚症状の経過

a 入院時(第11病日) b 入院2日目(第12病日) c 入院8日目(第18病日) d 入院16日目(第26病日)

施行した(図2)。表皮は全層にわたり、細胞質が好酸性で壊死に陥り、表皮下水疱を形成していた。真皮上層は、浮腫状で血管周囲性のリンパ球浸潤を認めた。

## 解 説

### a. まず行うべき治療

1) 第1番目の評価(入院時の評価:本症例では第11病日)

治療方針を決定する前に、TENの原因や重症度だけでなく、既往歴や合併症など個々の患者のリスクファクター、さらには先行した治療に対す

る反応性を総合的に評価することが重要である。自験例については以下のとおりである。

①診断: SJS進展型TEN。体表面積80%以上の表皮壊死障害

②想定される原因: 感染性(ウイルス感染症)または薬剤性(感冒に対する処方薬: セフジニル, PL顆粒, ロキソプロフェン, 麻黄湯, アミノフィリン)

③リスクファクター

既往歴: 糖尿病やステロイド内服歴などはなし。

合併症: TEN発症時にみられた咽頭痛や発熱から疑われたウイルス感染の持続や、ステロイド

表1 当科入院時検査所見

|                   |  |               |            |                  |             |
|-------------------|--|---------------|------------|------------------|-------------|
| 末梢血液検査            |  | 血液凝固検査        |            | Na               | 140 mEq/l   |
| WBC               | 6,900/ $\mu$ l                                 | PT            | 0.98       | K                | 4.4 mEq/l   |
| 好中球               | 85.0%  | APTT          | 26.1 sec   | Cl               | 105 mEq/l   |
| リンパ球              | 9.0%   | Fib           | 266 mg/dl  | IgG              | 1,000 mg/dl |
| 単球                | 6.0%   |               |            | IgA              | 362 mg/dl   |
| 好酸球               | 0.0%   |               |            | IgM              | 208 mg/dl   |
| 好塩基球              | 0.0%   |               |            | IgE              | 32 IU/l     |
| RBC               | 442 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l         | 血清・生化学        |            | CH <sub>50</sub> | 62.8 U/ml   |
| Hb                | 15.1 g/dl                                      | TP            | 6.0 g/dl   | EBVCAIgG         | 80 倍        |
| Ht                | 46.1%  | Alb           | 3.1 g/dl   | EBVCAIgM         | 10 倍未満      |
| Plt               | 21.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> | BUN           | 25 mg/dl   | EBNA             | 40 倍        |
|                   |  | Cre           | 0.53 mg/dl |                  |             |
|                   |  | $\gamma$ -GTP | 32 IU/l    | 尿検査              |             |
| 血液ガス所見 (room air) |  | AST (GOT)     | 24 IU/l    | 潜血反応             | 2+          |
| pH                | 7.461  | ALT (GPT)     | 79 IU/l    | 尿糖反応             | +           |
| Pco <sub>2</sub>  | 36.9 mmHg                                      | LDH           | 321 IU/l   | 尿ウロビリノーゲン        | 3+          |
| PO <sub>2</sub>   | 89.8 mmHg                                      | Amy           | 170 IU/l   | 尿沈渣              |             |
| HCO <sub>3</sub>  | 25.7   | CRP           | 0.9 mg/dl  | 赤血球数             | 31~50/1 視野  |
| B.E.              | 2.1  | Glu           | 180 mg/dl  |                  |             |
| SpO <sub>2</sub>  | 97.4%  |               |            |                  |             |

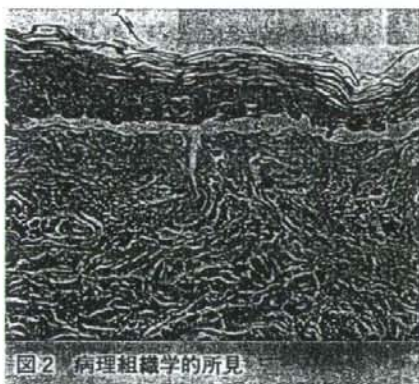


図2 病理組織学的所見

大量全身投与の長期化による二次的な全身性感染症の危険性が考えられた。

④先行する治療に対する反応性：セミパルス療法は無効であったが、1g/日に増量した際に一時的な軽快傾向をみせたことから1g/日のパルス療法であれば効果が期待できた。

⑤検査結果についての問題点：ステロイド大量投与にもかかわらず白血球減少症 (3,700/ $\mu$ l) がみられ、また肝機能障害も軽度認められた。この二者は予後不良因子と報告されている<sup>1)</sup>。

⑥予後の推測：TEN-specific severity-of-illness score (SCORTEN)<sup>2)</sup>。SCORTENの評価

日は入院第3日目が理想的とされるが<sup>3)</sup>、自験例はすでに前医で治療が開始されていたため転院時(第11病日)で判定し合計点は1点であった(表2)。よって、この時点での推定死亡危険率は3.2%であった。

以上の評価をもとに、原因に対する治療と対症療法について方針を決定した。

## 2) 入院時の治療

まず、原因に対する治療として、原因と疑われた感冒薬はすでに中止されていたが、発症以前から内服を継続していたプラバスタチンも念のため中止した。ウイルス感染症については、検査した項目はすべて既感染パターンであり、また白血球中ウイルスDNA測定ではHHV-6は陰性、HHV-7は陽性であったがHHV-7の再活性化がTENの病勢へ関与しているかは不明であった。

次に対症療法であるが、先行する治療の反応性からパルス療法の効果は期待できると考えられた。ただし、持続するウイルス感染症の可能性が否定できないことや、0.5g/日以上的大量のステロイド全身投与がすでに9日間と長期化しており、二次的な全身性の細菌感染症の合併が懸念されることから、大量免疫グロブリン療法(IVIG療法)(400mg/kg/日、3日間連続投与)とバル

表2 SCOTENによる予後推測

| 評価項目   | スコア |
|--|-----|
| 1. 年齢 $\geq$ 41歳                                 | 0   |
| 2. 悪性腫瘍の合併                                       | 0   |
| 3. 頻脈 $\geq$ 120/分                               | 0   |
| 4. 入院時剥離した体表面積 $\geq$ 10%                        | 1   |
| 5. 血液中BUN値上昇 $>$ 28 mg/dl                        | 0   |
| 6. HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 値低下 (<20 mEq/l) | 0   |
| 7. 血糖値の上昇 $>$ 252 mg/dl                          | 0   |
| 合計点  | 1   |

ス療法 [コハク酸療法 (コハク酸メチルプレドニゾロン 1.0 g/日, 3日間連続投与)] を併用することとした。

#### b. 治療効果判定とその後の治療

##### 1) 第2番目の評価 (第12病日=当院入院2日目): パルス+IVIG併用療法の治療効果判定

パルス療法とIVIG療法の効果判定については、治療開始2日目にびらんの乾燥傾向と自覚症状としての全身倦怠感の改善によって、効果ありと判断した (図3)。

ステロイドの減量は、2日ごとの予定とした。具体的には、パルス療法後に mPSL 0.5 g/日を1日間入れて、その後は同剤 0.2 g/日 $\rightarrow$ 0.1 g/日 $\rightarrow$ ベタメタゾン (betamethasone) 12 mg/日 $\rightarrow$ 10 mg/日 $\rightarrow$ 6 mg/日 $\rightarrow$ 5 mg/日 $\rightarrow$ 4 mg/日 $\rightarrow$ 3 mg/日 $\rightarrow$ 2 mg/日 $\rightarrow$ 1 mg/日の順に2日ごとに減量し中止した。

TENに対する初期の治療目標、急性期の病勢をくい止めることには成功したが、次の目標は、その後に起こりうる、(1) ステロイド減量時の皮疹の再燃、(2) 皮膚以外の臓器障害の出現、(3) 感染症の合併を、いかに予防し、たとえ出現したとしてもいかに早期に対応できるかであった。(2) については、この時点で白血球減少症と、気管支の浮腫によると考えられる酸素化障害 (SpO<sub>2</sub>低下) がみられた。前者に対しては、TENの一部分症状のほか、投与中薬剤による薬剤性の可能性を念頭において経過をみた。一方、後者に対し酸素吸入とアルブミン製剤静注により低アルブミン血症の補正を行ったところ、速やかに改善し

た。

##### 2) 第3番目の評価 (第15病日=当院入院5日目): 二次感染に対する治療

パルス療法+IVIG療法併用療法終了後2日目 (入院5日目) から、血清アミロイドA (serum amyloid A: SAA) が上昇し始めた。終了後2日目が228 mg/ml $\rightarrow$ 3日目が550 mg/mlまで上昇した。皮疹の再燃や他臓器障害の悪化はないものの、剥離した皮膚に汚臭を伴う黄色膿の付着がみられたことから、広範なびらん部の二次的な表在性細菌感染症と判断した。起原菌は、入院時に実施した皮膚びらん部の培養から検出されたMRSAと考え、前医より継続していたパニペナム・ベタミプロン (panipenem/betamipron: PAMP/BP) を塩酸バンコマイシン (vancomycin hydrochloride: VCM) に変更した。また、 $\beta$ -Dグルカン上昇を伴わない血清中カンジダ抗原の陽性を認めたことから、全身性のカンジダ感染症を疑い、フルコナゾール (fluconazole: FCZ) 静注も開始した。ちなみに血液培養は陰性であった。抗菌薬変更後2日目 (入院7日目) にはSAAは低下傾向を示し、変更後7日目 (入院12日目) に陰性となり入院16日目に抗菌薬を中止した。

##### 3) 第4番目の評価 (第36病日=当院入院26日目): ステロイド中止時

その後はステロイド減量に伴う皮疹の再燃や他臓器障害はなく順調に経過し、第36病日 (入院26病日目) に予定通りステロイドを中止し、第49病日に退院となった。皮膚の上皮化は、第34病日に陰茎の一部を除き上皮化が完了し、陰茎は第76病日に上皮化した。

#### c. 全身管理 (他の臓器障害と対応)

##### 1) 栄養管理

入院時、口腔粘膜のびらんが著しく唾液を嚥下することもできなかったことから、中心静脈カテーテルを挿入し、高カロリー栄養を開始した。口腔内びらんの改善とともに入院第9日目に流動食を開始した。

##### 2) 口腔ケア

口腔内全体が出血性びらんであったため、口腔衛生を保つため、イソジンうがいとアンフォテリ



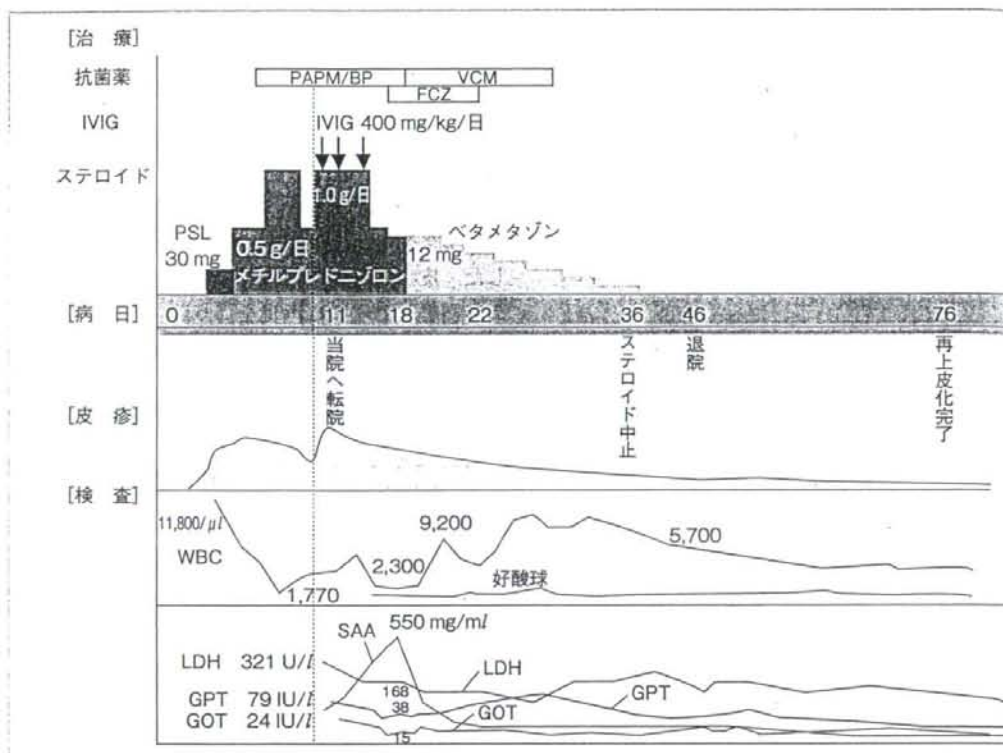


図3 入院後の経過と検査結果

シンB (amphotericin B) シロップ内服を励行した。

### 3) 皮膚科的管理

入院時、眼脂、咽頭、皮膚のびらん部、陰部皮膚の細菌培養を実施し、適宜追加検査を行い二次感染に備えた。外用療法はびらん部の消毒後にポリミキシンB (polymyxin B) + アズレン (azulen, アズノール) 混合軟膏 (院内調剤) をガーゼに伸ばし貼布した。びらんが広範であり、かつステロイドの大量全身投与による免疫抑制状態であったため、重症熱傷に準じ、処置時は滅菌ガウン、滅菌手袋、マスク等を着用し滅菌操作とした。剥離した皮膚は二次感染の温床となりうるので、剥離した状態の壊死した皮膚は除去した。自力での起立が可能になった後は毎日シャワー浴をし、強酸性水消毒後に同様の包交を行った。

### 4) 眼科的管理

眼科医により、毎日、塩酸リドカイン (lido-

caine hydrochloride, 4%キシロカイン点眼液) による表面麻酔下で偽膜の除去を行うとともに、ステロイド点眼液 (ベタメタゾン点眼液 4回/日)、抗菌薬点眼液 [レボフロキサシン (levofloxacin) 点眼液 4回/日]、塩酸オキシテトラサイクリン (oxytetracycline hydrochloride)・硫酸ポリミキシンB (polymyxin B sulfate) 配合剤 (3回/日)、ヒアルロン酸ナトリウム (hyaluronate sodium) 点眼液 (4回/日) を投与した。全身状態の改善とともに、入院10日目に偽膜の新生はなくなった。退院後は点眼回数を漸減し、第75病日に視力低下などの後遺症がないことを確認し、点眼を中止した。

### 5) 疼痛管理

入院当初、体動が困難なほどの疼痛が患者にとって最大の苦痛であった。疼痛緩和のため、ケタミン (ketamine) 1.8 mg/h と塩酸ブプレノルフィン (buprenorphine hydrochloride, レベタ

ン) 0.006 mg/h の持続静注を開始し、処置時には静注量を一時的に増量した。入院 10 日目、疼痛が軽減し経口摂取が可能となった時期から静注からペンタゾシン (pentazocine) 25 mg の頓服に変更したが、実際には使用することなく経過した。

#### 6) その他の臓器管理

胸・腹部 X 線撮影や心電図は、ステロイド全身投与が 0.5 mg/kg 以下になるまで少なくとも約 1 回/週は行い、呼吸器系、循環系、消化器系の障害の有無を定期的に確認した。また、ステロイド性糖尿病の発症の有無についても注意した。ステロイド全身投与中、炎症マーカーとして頻用される C 反応蛋白 (CRP) の変動はステロイドによりマスクされるため、ステロイドの影響を受けない SAA を測定した。

#### d. 原因検索

被疑薬である PL 顆粒、ロキソプロフェン、セフジニル、麻黄湯、アミノフィリンについて、ステロイド中止後に、パッチテストと DLST を施行した。パッチテストはすべての薬剤で陰性であった。DLST は第 40 病日施行時にはアセトアミノフェン (acetaminophen) が stimulation index 233% と陽性であったが、第 75 病日の再検査ではすべて陰性であった。プラバスタチンは入院中に内服を再開したが、皮疹の再燃はみられなかった。

#### e. 生活指導

原因薬と考えたアセトアミノフェンは、単剤の処方薬のほかに、総合感冒薬などの成分として処方薬や OTC にも含まれている。よって、原因薬を誤って内服しないように、感冒時などは当院から発行した薬剤アレルギーカードを提示した上で、医師から処方を受けるよう指導した。しかし、実際には近医から処方自体を拒否されたため、約 1 年間は当院から処方を行い、内服可能な薬剤を確認していった。また、上皮化後、須毛部や胸部、背部に毛嚢炎が多発したため、ナジフロキサシン (nadifloxacin) クリーム外用を行い 5 ヶ月間後に新生が止まった。退院時に医薬品副作用被害救済の申請を行ったが、給付までに約 2 年を要した。

#### ●文献

- 1) 南光 弘子：本邦における Toxic Epidermal Necrolysis 126 例の臨床的解析——輸血後 GVHD との鑑別は可能か否か。皮膚臨床 33:1249-1263, 1991
- 2) Bastuji-Garin S et al : SCORTEN : a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 115:149-153, 2000
- 3) Guegan S et al : Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 126:272-276, 2006

## 5. 蕁麻疹型薬疹

猪又直子, 池澤善郎

## 1. 頻度

蕁麻疹型薬疹 (urticaria type drug eruption) は全薬疹の約3~5%と報告されている<sup>1,2)</sup>。蕁麻疹は様々な種類の薬剤により発症するが、薬剤による蕁麻疹出現の可能性を薬剤使用頻度により補正すると、多い順に、セファロスポリン:4, ペニシリン:4, サリチル酸誘導体:1, NSAIDs:0.5, 抗うつ薬:0.3, ベンゾジアゼピン:0.07である(表1)<sup>3-5)</sup>。

## 2. 臨床症状

蕁麻疹はかゆみを伴う一過性の紅斑と膨疹が出没する疾患であり<sup>4)</sup>、通常、個々の皮疹は24時間以内に消退し、色素沈着、落屑などを伴わない。蕁麻疹型薬疹では、薬剤投与後数分~数時間以内に急速に蕁麻疹が出現することが多い。ときに、喘息などの呼吸器症状、腹痛、嘔吐、下痢などの消化器症状、そのほか発熱、頭痛、さらに意識障害や血圧低下などのショック症状に進展する

ことがあるので注意が必要である。また、薬剤が慢性蕁麻疹の原因となることは極めてまれであるが、アスピリン (aspirin, アセチルサリチル酸) やその他のNSAIDs (非ステロイド系抗炎症薬) は、慢性蕁麻疹患者の10~35%において蕁麻疹を悪化させることが知られている<sup>6,7)</sup>。

血管性浮腫 (angioedema: AE) は、皮膚ないし粘膜の深部を中心とした一過性の限局性浮腫である。皮疹は淡紅色~皮膚色を呈し、約1~3日持続し色素沈着や紫斑を残すことなく消退する。自覚症状に乏しく、蕁麻疹のような著しい痒痒はないが、ときに疼痛や緊張感が認められる。また、浮腫は咽頭・喉頭部、口腔、気道、消化管にも生じることがある。特に咽頭・喉頭部に発生した場合、喉頭浮腫による気道閉塞が生じ、構音障害、呼吸困難、さらに進展すると窒息死するため危険である。蕁麻疹を伴わずAE単独で発症する薬疹の原因として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE阻害薬)、アンジオテンシンII (A-II) 受容体拮抗薬、線溶系酵素、経口避妊薬 (ピル、エストロゲン) などがある(表2)<sup>8)</sup>。

表1 蕁麻疹型薬疹を起こす薬剤

- ・抗生物質 (ペニシリン, セフェム系)
- ・サルファ剤 (スルホンアミド系薬)
- ・抗結核薬 (ストレプトマイシン, リファンピシン)
- ・抗ウイルス薬 (アシクロビル)
- ・抗線虫薬 (チアベンダゾール)
- ・消炎鎮痛薬 (アスピリン, その他のNSAIDs)
- ・抗てんかん薬 (カルバマゼピン)
- ・利尿薬・緩下薬
- ・経口避妊薬 (エストロゲンを含有)
- ・局所麻酔薬
- ・糖尿病治療薬
- ・甲状腺薬

表2 血管性浮腫を引き起こす薬剤

- ・ワクチン類
- ・冠拡張薬 (アミオダロン)
- ・減感作用抗原液
- ・プロカインアミド
- ・血液製剤
- ・ヘパリンナトリウム
- ・モノクローナル抗体
- ・サイトカイン
- ・抗ヒスタミン薬
- ・副腎皮質ホルモン
- ・アンジオテンシン変換酵素阻害薬

(Henz BM: Causes of urticaria. Urticaria, p19-38, 1998<sup>9)</sup> より一部改変)

表2 蕁麻疹を伴わない薬剤性血管性浮腫

| 薬理作用             | 薬剤                            | 推測される機序       |
|------------------|-------------------------------|---------------|
| アンジオテンシン変換酵素阻害薬  | カプトプリル, エナラプリルほか              | ブラジキニン分解抑制    |
| アンジオテンシンII受容体拮抗薬 | ロサルタンほか                       | 不明            |
| 消炎鎮痛薬            | アスピリン, NSAIDs                 | アラキドン酸代謝異常    |
| 線溶系酵素            | プラスミノーゲンアクチベーター,<br>ストレプトキナーゼ | ブラジキニン産生促進    |
| エストロゲン           | 経口避妊薬                         | C1-インヒビターとの関連 |

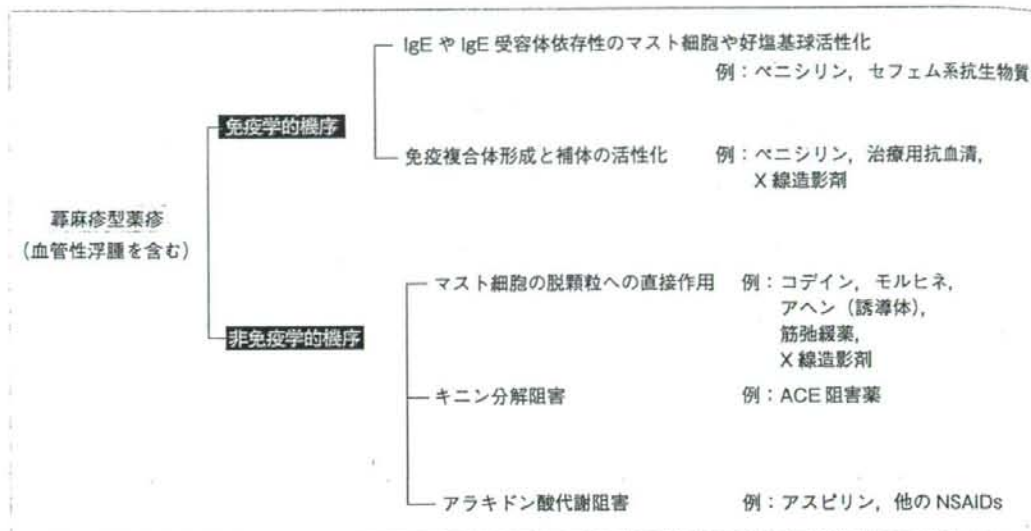
(高路修: アレルギー免疫 10:626-630, 2003<sup>9)</sup> より一部改変)

図1 蕁麻疹型薬疹の発症機序

(猪又直子ほか: Minophagen Med Rev 51:236-243, 2006<sup>10)</sup> より一部改変)

### 3. 発症機序

蕁麻疹型薬疹の発症機序は、免疫学的機序と非免疫学的機序の二つに大別される(図1)<sup>9)</sup>。蕁麻疹型薬疹の大多数は非免疫学的機序によるもので、IgE介在型の蕁麻疹ないしアナフィラキシーは10%にも満たない<sup>10)</sup>。

#### a. 免疫学的機序

1) IgEを介するアレルギー反応(例: ペニシリン, セフェム系抗菌薬など)

IgE介在型アレルギー反応は、ある薬剤により感作が成立すると、再曝露によって同一薬剤ないし類似の化学構造を有する薬剤によって、通常数

分~数十分以内に発症する。

2) 免疫複合体反応(例: ペニシリンなどの抗菌薬や治療用抗血清など)

Gell-Coombs分類のⅢ型アレルギー反応に分類される免疫複合体反応では、IgGと薬剤の複合体が補体経路を活性化するが、そのとき形成されたC3aやC5aによって肥満細胞(マスト細胞)や好塩基球が脱顆粒が惹起され蕁麻疹が発症する。

#### b. 非免疫学的機序

非免疫学的機序では発症に先行して感作の必要はなく、化学的ないし構造的にも関連のない物質に初めて曝露しても発症しうる。この反応は用量

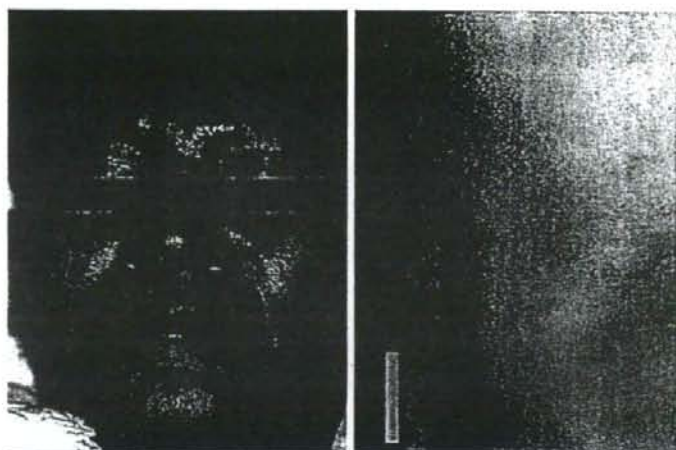


図2 抗生物質セファクロルによる蕁麻疹型薬疹  
62歳女性、プリックテスト陽性、内服試験陽性。

依存性であり、曝露から発症までの時間は比較的長く、曝露後6時間以降に発症するものが約50%も存在する<sup>11)</sup>。ここでは、機序の一部が解明ないし推測されている三つの機序を挙げる。

1) エイコサノイド依存性反応 (例: アスピリン, その他のNSAIDs) ([IV-16] 項を参照)

アスピリン, その他のNSAIDsは, シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase: COX) の阻害によりロイコトリエン (leukotriene: LT) C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>), ロイコトリエン D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>), ロイコトリエン E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>) が過剰産生されることが蕁麻疹発症に関与すると推察されている。

2) 肥満細胞の脱顆粒への直接作用

アヘン誘導体を健常者に皮内注射すると肥満細胞への直接作用により脱顆粒が惹起され, 典型的な膨疹が形成される。そのほかに, 抗菌薬 [ポリミキシン B (polymyxin B), シプロフロキサシン (ciprofloxacin), リファンピシン (rifampicin), バンコマイシン (vancomycin)], 筋弛緩薬 [ツボクラリン (tubocurarine), アトロピン (atropine)], 造影剤もこの反応の可能性がある。

3) キニン依存性の血管性浮腫 (例: ACE 阻害薬)

ACE 阻害薬はレニン-アンジオテンシン系において, アンジオテンシン I (A-I) からアンジオテンシン II (A-II) に変換する酵素であると

同時に, キニンを分解するキナーゼとしての作用をもち, プラジキニン (BK) やサブスタンス P などの生理活性ペプチドを分解する。よって, ACE 阻害薬では, 血管拡張因子である BK の蓄積や血管収縮作用のある A-II の産生低下が起るために, AE を発症するのではないかと推察されている<sup>12)</sup>。

## 4. 代表的な薬剤について

### a. ペニシリンとそのほかの抗菌薬

ペニシリンによる機序は主に IgE 依存性アレルギーであるが, 血清病型の反応によることもある。ペニシリン系とセフェム系は抗原決定基となる共通のβラクタム環を有し, ペニシリンアレルギーの既往がある例はない例よりセフェム系抗菌薬によるアレルギー反応が4~8倍と高率に発症する。また, 同じセフェム系の中でも, 薬剤によって発現しやすい発疹型がある。例えばセファクロル (cefaclor) はアナフィラキシー型や蕁麻疹型が多く (図2), 塩酸セフォチアム (cefotiam hydrochloride) は接触蕁麻疹が多い<sup>13)</sup>。カルバペネム系も, ペニシリンとの交叉反応性がみられるためペニシリンの皮膚テスト陽性患者にはカルバペネム系の投与を控える方がよい。また, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染治

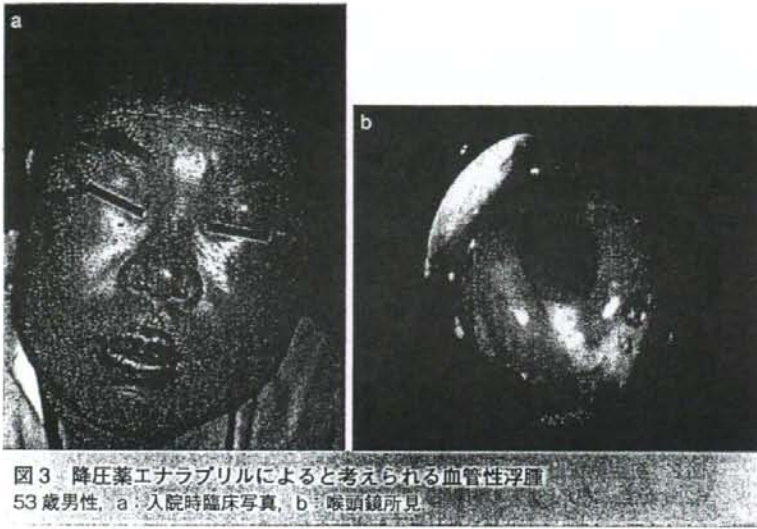


図3 降圧薬エナラプリルによると考えられる血管性浮腫  
53歳男性, a: 入院時臨床写真, b: 喉頭鏡所見

療薬であるバンコマイシンでは、点滴静注により顔、頸、軀幹の痒疹、紅斑性充血、膨疹などの臨床症状を呈する red man 症候群が知られている。この場合、薬剤の直接的なヒスタミン遊離作用に起因するため、時間をかけて点滴することが推奨されている。この理由からバンコマイシンでは、アナフィラキシーの予知を目的とした皮内テストは無効と考えられる<sup>14)</sup>。テトラサイクリン系、マクロライド系、ニューキノロン系なども蕁麻疹型薬疹の原因として報告されている。

**b. NSAIDs (「IV-16」項を参照)**

NSAIDs 不耐症では構造上類似しない薬剤であっても誘発される可能性がある。代替薬として、NSAIDs 蕁麻疹患者の内服テストで誘発されにくい塩基性 NSAIDs のチアラミド (tiaramide)、COX-2 阻害薬 [メロキシカム (meloxicam) など]、アセトアミノフェン (asetaminophen) などを選択する。しかし、これらでも誘発される症例が存在するので、少量から慎重に内服して症状出現の有無を確認する必要がある<sup>15)</sup>。

**c. 循環器疾患治療薬**

ACE 阻害薬による AE の発症頻度は、ACE 阻害薬内服患者の 0.1~2% とそれほど多くはないが<sup>16,17)</sup>、咽頭や喉頭の腫脹の出現頻度が他の薬剤よりも高く、中には気道閉塞のため挿管や気道切

開を必要とした症例や死亡例も報告されていることから注意が必要である。ACE 阻害薬による AE は蕁麻疹を伴わないという特徴があり、頭頸部、特に口唇、舌、口腔、咽喉頭が好発部位となる。日本では報告例 16 例中、呼吸困難 8 例、血圧低下・ショックが 2 例、死亡例も 1 例報告されている<sup>18)</sup>。リスク因子として、遺伝性血管性浮腫を含む AE の既往や高齢者が挙げられる。投与開始から発症までの期間は、本邦報告の約 60% が約 1 週間以内と短いが、中には 6 年後と長い例もある<sup>19)</sup>。また、通常薬疹では、薬剤を中止しなければ症状が改善しないが、ACE 阻害薬の場合、内服を継続していても一時的に AE は消失する。しかし、そのまま内服を継続していると発作的に再発を繰り返すという特徴がある (図 3)<sup>20)</sup>。そのほか、アンジオテンシン II (A-II) 受容体拮抗薬、β 遮断薬である塩酸プロプラノロール (propranolol hydrochloride) なども蕁麻疹型薬疹の原因として知られている。

**d. X 線造影剤**

X 線造影剤には、肥満細胞や好塩基球からの直接的なヒスタミン遊離作用、および補体の活性化作用があり、非アレルギー性機序による蕁麻疹型薬疹を起こすことが古くから知られていた。ヨード造影剤からイオン性高浸透圧造影剤、低浸透圧造影剤へと有害事象の少ない薬剤に改良され

てきた。しかし、低浸透圧造影剤の中でダイマー型非イオン性のイオヘキソール (iohexol, オムニパーク) は静脈投与 24 時間後に体内に 7.1% 残存し、また、同系のイオトロラン (iotrolan, イソビスト) は造影後 5, 6 日後も皮膚に残存している可能性がある。よって、1 回の投与だけでも感作される危険性があることを念頭におくことが大切である<sup>21)</sup>。

## 5. 診断

### a. 病歴の聴取から被疑薬剤を絞り込む

投与された薬剤の種類と投与時期、投与から症状発症までの時間、被疑薬剤についての過去の投薬歴、治療に対する反応性などについて聞く。

### b. 被疑薬の中止

被疑薬を中止することで症状が改善することを確認する。基礎疾患に対して代替薬が必要であれば、交叉抗原性の低い薬剤を選択する。

### c. 検査

IgE 介在性アレルギー反応が疑われる場合には、被疑薬剤による皮膚テスト、ないし薬剤特異的 IgE 抗体測定や患者末梢白血球を用いたヒスタミン遊離試験により過敏性を証明する。しかし、実際には二つの *in vitro* 検査はルーチンテストとして利用できないため、日常診療ではブリックテストや皮内テストなどの皮膚テストが用いられる。

ただし、病歴上重篤なアナフィラキシーを起こしたことがある症例に皮膚テストを行う場合、厳重な管理の下、血管確保を行い実施する必要がある。皮内テストにおける薬剤至適濃度は薬剤によって異なる。比較的良好に検討されているペニシリン系やセフェム系抗生薬のテスト濃度は 0.03% であるが、この濃度は、静脈内投与濃度 (2~20%) の約 100 倍~1,000 倍希釈に相当する。したがって、即時型皮内テストの薬剤至適濃度が過去に検討されていない薬剤では、投与濃度の 1,000 倍希釈を目安とし、低濃度から慎重に行うことが望ましい<sup>22)</sup>。

また、皮膚テストでは、偽陽性の疑いがある場合には文献的に確認するか、もしくは健常者の対

照をおき刺激反応がないことを検討する必要がある。また、抗生薬など皮膚組織に対する直接的な障害をもたらす薬剤は皮膚テストによる証明は適さない。負荷試験においては、再曝露により過去の症状より重篤になる恐れがあるため、試験の実施が患者にとって有益と判断される場合に限り、同意を得た上で入院管理の下に実施する。

一方、免疫学的機序を介さない場合は、一般に皮膚テストは陰性で、かつ簡便に実施できる *in vitro* 検査もない。したがって、診断確定のためには必要に応じて負荷試験を実施する。

## 6. 治療

蕁麻疹型薬疹では、一部の機序を除き、その多くは肥満細胞や好塩基球の脱顆粒が生じることにより発症するので、以下の基本的な治療を行う。

### a. 原因薬剤または被疑薬剤の中止

### b. 抗ヒスタミン薬

次に、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬を投与する。限局した膨疹だけであれば内服でも可能であるが、全身へと拡大する可能性がある場合には静注によって速やかな症状の軽減を図る。

### c. 全身症状がみられる場合 (アナフィラキシー) の治療

速やかに血管確保、必要に応じて気道確保などの処置を行う。臥位、下肢挙上の姿勢をとり、急速輸液療法を開始する<sup>23)</sup>。呼吸器症状 (特に喉頭浮腫や喘息発作) や、意識障害ないし血圧低下などのショック症状がみられる場合には、血圧の変動に注意しながら、エピネフリン (epinephrine) (ボスミン注 (1 mg/ml), 0.01 mg/kg, 0.3~0.5 ml/回) の筋注 (大腿外側広筋または上腕三角筋) ないし皮下注を行い、必要があればこれを 10~15 分おきに繰り返す。麻酔中のアナフィラキシーのように重篤な場合には、持続的な循環動態をモニターしながら経静脈的に投与を行う。

ステロイド薬の全身投与は、アナフィラキシーの即時相には通常無効であるが、遅発相や症状の遷延を予防する可能性が期待できる。ただし、NSAIDs 不耐症ではコハク酸エステル製剤の投与によって、かえって状態を悪化させることがあ

る。よって、NSAIDs不耐症患者にはベタメタゾン (betamethasone) などを慎重に投与し、ステロイド薬による増悪がないかも確認する。

ACE阻害薬によるAEでは、上記の基本的治療に反応しにくい傾向が知られている。その場合、新鮮凍結血漿や乾燥濃縮ヒトC1-エステラーゼインヒビター(C1INH) (ペリナートP) が有効なことがある<sup>24)</sup>。また、遺伝性血管性浮腫を背景に発症することもあるため、採血でC4、CH<sub>50</sub>、C1INHを検査し、鑑別する必要がある。

## 7. 生活指導

原因薬剤、および代替薬を記した携帯用カードを患者に渡し、処方を受ける際に提示するように説明する。

### ●文献

- 1) 相原道子, 宮川加奈太, 池澤善郎: 薬疹の統計. 皮膚診療 9:707-714, 1987
- 2) 市川澄子: 薬疹におけるリンパ球幼若化現象. 皮膚 29:169-183, 1987
- 3) Henz BM, Zuberbier T: Causes of urticaria. Urticaria, Henz BM et al ed, Springer, Berlin, p19-38, 1998
- 4) Swanbeck G, Dahlberg E: Cutaneous drug reactions. An attempt to quantitative estimation. Arch Dermatol Res 284:215-8, 1992
- 5) 秀道広: 蕁麻疹型薬疹. 最新皮膚科学大系, 第5巻, 薬疹・中毒疹, 玉置邦彦ほか編, 中山書店, 東京, 115-120頁, 2004
- 6) Nettis E et al: Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. Br J Dermatol 148:501-506, 2003
- 7) Grattan CE: Aspirin sensitivity and urticaria. Clin Exp Dermatol 28:123-7, 2003
- 8) 高路修: 薬剤誘発性血管神経性浮腫. アレルギー-免疫 10:626-630, 2003
- 9) Tan EK, Grattan CE: Drug-induced urticaria. Expert Opin Drug Saf 3:471-484, 2004
- 10) Cousin F et al: Drug-induced urticaria. Eur J Dermatol 11:181-187, 2001
- 11) Juhlin L: Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. Br J Dermatol 104:369-381, 1981
- 12) Howes LG, Tran D: Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? Drug Saf 25:73-76, 2002
- 13) 原弘之, 鈴木啓之: 抗生物質による薬疹. 最新皮膚科学大系, 第5巻, 薬疹・中毒疹, 玉置邦彦ほか編, 中山書店, 東京, 242-247頁, 2004
- 14) Polk RE et al: Vancomycin skin tests and prediction of "red man syndrome" in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 37:2139-2143, 1993
- 15) Inomata N et al: Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and a basic non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in Japanese patients with NSAID-induced urticaria and/or angioedema: Comparison of meloxicam, etodolac and tiaramide. J Dermatol 34:172-177, 2007
- 16) Vleeming W et al: ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. Drug Saf 18:171-188, 1998
- 17) Slater EE et al: Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. JAMA 260:967-970, 1988
- 18) 猪又直子, 池澤善郎: 薬剤と蕁麻疹・血管性浮腫 2: ACE阻害薬等NSAIDs以外の薬剤による蕁麻疹・血管性浮腫について. Minophagen Med Reve 51:236-243, 2006
- 19) 篠田京香: 長期Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor内服患者にみられた血管性浮腫. 皮膚臨床 46:615-618, 2004
- 20) 服部紀子ほか: 遺伝性血管性浮腫に生じた, マレイン酸エナラプリルによる薬剤性血管性浮腫の1例 (投稿中)
- 21) 横関博雄: 造影剤による薬疹. 最新皮膚科学大系, 第5巻, 薬疹・中毒疹, 玉置邦彦ほか編, 中山書店, 東京, 220-224頁, 2004
- 22) 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. Visual Dermatol 7:728-732, 2005
- 23) Kemp SF, Lockey RF: Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. J Allergy Clin Immunol 110:341-3438, 2002
- 24) 吉澤潤治ほか: レニベース錠の市販後副作用情報——腎障害, 血管性浮腫, 高カリウム血症. 医と薬学 45:815, 2001



## 9. 乾癬型薬疹

小林照子, 相原道子, 池澤善郎

薬剤の投与に関連して, 臨床的また組織学的に乾癬様の皮疹の出現をみたり, 薬剤投与以前から存在していた乾癬の悪化をみることがある. 本項ではこれらを一括して乾癬型薬疹として扱い, その特徴や皮疹発症における薬剤の関与, 診断, 治療について述べる.

### 1. 臨床的特徴

乾癬型薬疹の臨床症状は通常の乾癬とはほぼ同様に局面型, 滴状乾癬, 屈曲部乾癬など様々な様相を呈し (図1~3), さらには膿疱性乾癬や紅皮症

といった重症型をとる症例もみられることから, 臨床所見のみで薬剤性と判断するのは困難である<sup>1,2)</sup>. これらの皮疹に加えて掌蹠の角化性皮疹をみることもある<sup>1,3,4)</sup>. またインターフェロン (IFN)  $\alpha$  とリバビリン (ribavirin) の併用療法による症例では痒痒を伴うことが多いのが特徴である<sup>5)</sup>.

乾癬型薬疹はその臨床経過から大きく以下の三つに分けられる<sup>6,7)</sup>.

タイプA: 薬剤投与により乾癬様皮疹が出現し薬剤中止により皮疹がほぼ



図1 50歳男性  
Ca拮抗薬 (ニルバジピン),  $\alpha$ β遮断薬 (カルベソロール) を服用中服後出現した不定形の1.5cm直径の乾癬。薬剤中止後自然に消退したが再発を繰り返した。



図2 52歳女性  
Ca拮抗薬 (アムロジピン) 開始5ヵ月後全身に出現した点状乾癬の発症。薬剤中止後自然に完全治癒し、再投与で再発を繰り返した。  
小林照子ほか: 発疹型別薬疹の診断と治療. 日本皮膚科学会誌 2004; 70(1): 10-15.

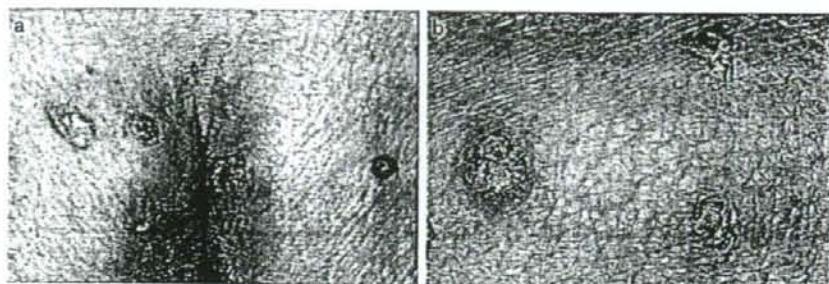


図3 75歳男性  
カルベジロール内服数ヵ月後に体幹、四肢に出現した痒疹を伴う落屑性紅斑。薬剤中止で軽快するも皮疹は一部残存した。  
a: 臀部の皮疹, b: 上腕の皮疹 (拡大)

消失するもの。

タイプB: 薬剤投与により乾癬様皮疹が出現し中止により軽快はするが消失しないもの。

タイプC: 乾癬の既往があり、薬剤投与により既存の乾癬の皮疹が増悪する、あるいは一時軽快していた皮疹が再燃するもの。

これらの発症までの期間は投与開始から1ヵ月以内に発症するものと、数ヵ月～数年を経過してから発症するものがみられる。

## 2. 原因薬剤と発症機序

現在報告がみられる主な原因薬剤を表1に示す。高血圧治療薬の報告が最も多く、その中でもCa拮抗薬やβ遮断薬は薬剤性乾癬を生じる原因薬として国内外でよく知られている<sup>3,4,6)</sup>。そのほかに神経科領域で使われるリチウム製剤、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs)、テトラサイクリン系やペニシリン系抗菌薬<sup>8,9)</sup>、テルビナフィン (terbinafine)<sup>10)</sup> などの抗真菌薬の報告がみられる。

また近年、肝炎の治療にインターフェロン製剤の使用が増えるにつれ、それらによる乾癬の出現や悪化の報告が増加している。さらに最近では生物学的製剤が投与されるようになり、欧米では抗TNF-α抗体のインフリキシマブ (infliximab)、ヒト可溶性TNF受容体製剤のエタネルセプト

表1 乾癬型薬疹の主な原因薬剤

|                           |                        |
|---------------------------|------------------------|
| ・高血圧治療薬                   | ・生物学的製剤                |
| Ca拮抗薬                     | インフリキシマブ               |
| α, β遮断薬                   | エタネルセプト                |
| ACE阻害薬                    | アダリムマブ                 |
| ・抗精神病薬                    | ・抗結核薬                  |
| リチウム製剤                    | イソニアジド                 |
| ・非ステロイド系消炎鎮痛薬             | ・禁煙補助薬                 |
| ・抗菌薬                      | ブプロピオン                 |
| テトラサイクリン系                 | ・ビグアナイド系経口血糖降下薬        |
| ペニシリン系                    | 塩酸メトホルミン               |
| ・抗真菌薬                     | ・抗マラリア薬                |
| テルビナフィン                   | クロロキン                  |
| ・インターフェロン製剤 (リバビリンとの併用含む) | ・H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬 |
|                           | ロキサチジンアセテート            |

(etanercept)、完全ヒト化抗TNF抗体のアダリムマブ (adalimumab) が使用され、いずれも乾癬への影響が報告されている<sup>11,12)</sup>。日本では現在インフリキシマブが関節リウマチ、Crohn病、Behçet病の一部に、エタネルセプトが関節リウマチに適応がある。

そのほか、抗結核薬イソニアジド (isoniazid)<sup>13)</sup>、禁煙補助薬ブプロピオン (bupropion)<sup>14)</sup>、ビグアナイド系経口血糖降下薬塩酸メトホルミン (metformin hydrochloride)<sup>15)</sup>、抗マラリア薬クロロキン (chloroquine)<sup>2)</sup>、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬ロキサチジンアセテート (roxatidine acetate hydrochloride)<sup>16)</sup> でも報告がみられる。

## a. 乾癬型薬疹の発症機序

乾癬型薬疹の発症機序としては、薬剤の薬理作用により表皮角化細胞の増殖が促進されることが重要であると考えられている。その結果、表皮肥厚を認める乾癬様の皮疹が誘導される、または元来乾癬の素因を有する個体に乾癬の発症や増悪を促すと考えられている。これらに加えて、薬剤アレルギーによるT細胞の活性化も関与していると考えられている<sup>7,17)</sup>。薬剤投与から皮疹出現までに数ヵ月を要した症例において、再投与試験では発症までの投与期間が数日から1週間と著明な短縮を認めることも薬剤アレルギーの関与を示唆している。このように乾癬型薬疹は薬理作用と薬剤アレルギー、さらに症例によっては乾癬素因が関与して生じる(特に前述のタイプBとC)と推察される。

以下に原因薬剤別に、発症に影響を及ぼすと考えられている主な薬理作用について述べる。

## b. 各薬剤の作用機序

## 1) 高血圧治療薬

## a) カルシウム (Ca) 拮抗薬

Ca拮抗薬はCaチャンネルに作用して表皮基底細胞内のCaレベルの変化をもたらす、ケラチノサイトの増殖、分化を促進すると考えられる<sup>18)</sup>。またCa拮抗薬投与後にepidermal growth factor receptor (EGFR)の増加を認めたという報告があり<sup>19)</sup>、これらの作用による細胞増殖の調節の変化が乾癬の皮疹出現に関与している可能性が考えられている。

b)  $\beta$ 遮断薬

細胞分裂周期においてcyclic adenosine monophosphate (cAMP)はG<sub>2</sub>をブロックし細胞分裂を抑制する働きがある。このcAMPの産生にかかわるアデニル酸シクラーゼの受容体は表皮内にあり、一部にエピネフリン感受性のものが存在する。 $\beta$ 遮断薬の作用で $\beta$ 受容体が遮断されエピネフリンが低下すると、最終的にcAMPが減少し細胞分裂の抑制が有効に働かなくなり、表皮角化細胞の増殖を促進すると考えられている<sup>20)</sup>。さらに遅延型アレルギー反応により活性化されたT細胞の関与が推察されている<sup>17)</sup>。これらの反応は内服薬だけでなく、緑内障の治療で使用される

点眼薬でも結膜からの吸収で起こりうることが報告されている<sup>21)</sup>。

c) アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬  
カプトプリル (captopril)、エナラプリル (enalapril) による乾癬、特に膿疱性乾癬や掌跖膿疱症の発症・悪化の報告がみられる。アレルギー反応とキニンの代謝抑制などの薬理作用によるものが推察されているが<sup>17)</sup>、その機序は明らかではない。

## 2) リチウム製剤

リチウム製剤は古くからcAMP産生に影響を及ぼすことや好中球の産生促進に働くことが知られているが<sup>17)</sup>、最近ではサイトカインネットワークに及ぼす影響が乾癬発症や増悪の機序として注目されている。すなわち、皮膚ケラチノサイトにおけるTGF- $\alpha$ やIL-6の産生亢進とリンパ球からのIL-2、IFN- $\gamma$ の分泌を促進することで炎症を惹起し免疫反応を活性化して乾癬の皮疹を誘導すると考えられている<sup>2,20)</sup>。

## 3) 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs)

NSAIDsによりアラキドン酸代謝のシクロオキシゲナーゼ系を抑制しプロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)の産生が抑制される。PGE<sub>2</sub>はcAMPの増加作用をもつことから、NSAIDsの投与によりcAMPが低下し、乾癬の皮疹出現につながっていると考えられている。またアラキドン酸代謝がリポオキシゲナーゼ系にシフトする結果、ロイコトリエン (LT)が増加する。LTは血管透過性亢進作用と単球、好中球遊走作用があり、乾癬の発症に関与している可能性が考えられる<sup>21,22)</sup>。

## 4) 抗菌薬

テトラサイクリン系抗菌薬は、細胞間のcAMPを減少させ、またアラキドン酸との相互作用を有し、その代謝に作用して乾癬の発症、増悪に関与していると考えられている<sup>23)</sup>。

ペニシリン系抗菌薬は膿疱型乾癬の増悪、または膿疱型薬疹としての報告が多く、両者の鑑別が困難なこともある。パッチテスト、あるいは皮内テストで陽性となる例があり、薬剤アレルギーの関与やケラチノサイトによるIL-8の産生促進が考えられているがその機序は不明である<sup>6,8,9)</sup>。

5) インターフェロン (IFN)

IFN- $\alpha$ は細胞内cAMP/cGMP比の低下をきたし、その結果ケラチノサイトの増殖をもたらすとされる。単独投与で乾癬の皮疹出現をみるほか、肝炎治療の際にT細胞の活性化作用を有する抗ウイルス剤であるリバビリンとの併用療法が行われる機会が多くなり、それによる乾癬型薬疹の報告が増加している。リバビリンはTh1/Th2バランスをTh1優位にして細胞性免疫を高める作用があり、Th1細胞が重要な役割をしている乾癬の発症に関与している可能性が考えられる<sup>5)</sup>。

IFN- $\gamma$ はマクロファージや好中球の活性化のほかTNFの作用の増強、ケラチノサイトや血管内皮細胞の細胞接着分子の発現を誘導することにより炎症細胞の遊走が促進されると考えられている<sup>21,23)</sup>。

6) 生物学的製剤

インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブの3剤ともに乾癬の出現、増悪の報告がある。過剰なTNF- $\alpha$ の抑制はむしろTh1優位な免疫反応を促進するという考えや、自己反応性T細胞の増加をもたらすとする報告がある<sup>11)</sup>。また、これまでも乾癬の発症、増悪因子として種々の感染が考えられているが、生物学的製剤の副作用に感染症の誘発があり、これが乾癬の発症、増悪に関与している可能性が考えられている<sup>12)</sup>。

一方、これらの生物学的製剤は乾癬の治療薬として注目されている。TNF- $\alpha$ を抑制することでIL-6,8などのサイトカインの産生や、血管内皮細胞やケラチノサイトの細胞接着分子の発現が抑制され、その結果炎症が抑えられ乾癬の改善に影響していると考えられている。このように作用が異なるのは遺伝的背景の違いにより抗TNF- $\alpha$ 薬に対する反応が異なることが大きく影響するのではないかと考えられているが、詳細は分かっていない<sup>11,12)</sup>。

3. 診断と検査

a. 診断

1) 乾癬型薬疹を疑う臨床所見

次のような所見がある場合は薬剤との関連を

疑ってみる必要がある。

- ①これまで乾癬の既往がなく、薬剤投与開始後または増量後に新たに乾癬様の皮疹が出現してきた場合
- ②乾癬の既往がある症例では薬剤投与中に感染症やストレスなどの誘因がないにもかかわらず皮疹の増悪あるいは再燃がみられる場合
- ③上記の皮疹がステロイド外用薬やビタミンD外用薬による治療に抵抗性の場合

薬剤との関連を考える際、薬剤の投与開始から皮疹出現までの期間は1ヵ月以内の例が多いが、数ヵ月~1年以上経過してからの発症例もみられるため、長期間にわたり投与されている高血圧治療薬なども検討が必要である。

2) 病理組織学的所見

錐角化を伴う角層の肥厚、表皮突起の延長、真皮乳頭層の血管の増生と血管周囲性のリンパ球浸潤など全体としては乾癬と類似した組織所見を示すことが多いが(図4)、典型的な乾癬の所見を呈する例はむしろ少なく、苔癬様の所見を呈する例<sup>4,22)</sup>、好酸球の浸潤を認める例もみられる<sup>1)</sup>。

b. 原因薬剤の検索

これまでの乾癬型薬疹の報告では抗菌薬によるもの以外はパッチテストあるいはDLSTで陽性となった症例は少なく、原因薬剤の確定には再投



図4 Ca拮抗薬内服後出現した皮膚の病理組織像

錐角化を伴う角層の肥厚、表皮突起の延長と真皮乳頭の上方への突出、血管周囲性のリンパ球浸潤を認め乾癬と類似の所見を呈している。

(引自藤原良か、薬剤アレルギー。皮膚科診療ブクログラム16。文光社、2004)