

と試験が行われる。通常、投与後数日から1週間で症状が誘発されることが多いが、より長期間の投与を要する例もみられる。

4. 治療

薬剤の関与を疑った時点で原因と思われる薬剤を中止することが重要である。局所にはステロイド薬やビタミンD製剤の外用を行い、かゆみに対しては抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬を投与する。膿疱性乾癬や紅皮症となった症例ではそれらに準じた治療を行う。高血圧治療薬の変更を依頼する際には、異なる系統の薬剤を選択するのが基本であるが、多系統にわたり乾癬出現の可能性があること、特にCa拮抗薬、 β 遮断薬、ACE阻害薬は乾癬型薬疹が出現することがあることを伝え、薬剤変更後も再燃に注意する必要がある。上記の中ではACE阻害薬が最も乾癬型薬疹の発症頻度は低いと思われる。血圧管理のためにサイアザイド系などの利尿薬に変更するという方法もとられている。

●文献

- 角田孝彦ほか：乾癬型薬疹6例の臨床的検討。臨皮 52:9-14, 1998
- Dika E et al : Drug-induced psoriasis : an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. Cutan Ocul Toxicol 25:1-11, 2006
- 宮川加奈太, 池澤善郎 : Propranolol (β -blocker) による乾癬様薬疹の1例。臨皮 39:933-938, 1985
- 宮川加奈太, 池澤善郎 : β -ブロッカーによる薬疹の4例。皮膚 28:405-411, 1986
- 片山寿子ほか : インターフェロン α -2b とリバビリンの併用療法副作用としてみられる発疹について。MB Derma 86:70-76, 2004
- 大沼すみほか : 乾癬型薬疹——自験15例の臨床的検討。日皮会誌 109:1451-1460, 1999
- 池澤善郎 : 薬疹の発症機序。皮膚科診断治療大系, 補遺5, 福代良一ほか監, 講談社, 東京, 121-126頁, 1999
- Isogai Z, Sunohara A, Tsuji T : Pustular drug eruption due to bacampicilin hydrochloride in a patient with psoriasis. J Dermatol 25:612-615, 1998
- Saito S, Ikezawa Z : Psoriasiform intradermal test reaction to ABPC in a patient with psoriasis and ABPC allergy. J Dermatol 17:677-683, 1990
- Gupta A K et al : Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis de novo or its exacerbation : four case reports and a review of drug-induced psoriasis. J Am Acad Dermatol 36:858-862, 1997
- Pirard D et al : Anti-tumor necrosis factor α -induced psoriasiform eruptions : three further cases and current overview. Dermatology 213:182-186, 2006
- Ritchlin C, Tausk F : A medical conundrum : onset of psoriasis in patients receiving anti-tumour necrosis factor agents. Ann Rheum Dis 65:1541-1544, 2006
- 角田孝彦, 菊地克子 : INH による乾癬型薬疹の1例。皮膚臨床 33:1735-1738, 1991
- Cox NH, Gordon PM, Dodd H : Generalized pustular and erythrodermic psoriasis associated with bupropion treatment. Br J Dermatol 146:1061-1063, 2002
- Koca R et al : Psoriasiform drug eruption associated with metformin hydrochloride : A case report. Dermatol Online J 9:11, 2003
- 青山浩明, 国井隆英 : 乾癬様皮疹をみたロキサチジンアセタート (アルタット[®]) による薬疹。皮膚臨床 47:565-568, 2005
- 池澤善郎 : PS (乾癬) 型薬疹。図解薬疹の免疫学, 田辺シンテックス, 大阪, 100-104頁, 1988
- 菅千束ほか : Ca拮抗剤 nifedipine による乾癬型薬疹の1例。臨皮 44:399-403, 1990
- Ioulios P, Charalampos M, Efronini T : The spectrum of cutaneous reactions associated with calcium antagonists : A review of the literature and the possible etiopathogenic mechanisms. Dermatol Online J 9:6, 2003
- Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J : Drug-induced psoriasis. Recognition and management. Am J Clin Dermatol 1:159-165, 2000
- 今村正克, 上出利光 : 炎症と免疫。医科免疫学, 菊地浩吉, 上出利光編, 南江堂, 東京, 371-385頁, 2003
- Abel E A et al : Drugs in exacerbation of psoriasis. J Am Acad Dermatol 15:1007-1022, 1986
- Wei L et al : IL-1 β and IFN- γ induced the regenerative epidermal phenotype of psoriasis in the transwell skin organ culture system. IFN- γ up-regulates the expression of keratin 17 and keratinocyte transglutaminase via endogenous IL-1 production. J Pathol 187:358-364, 1999
- 小林照子, 池澤善郎 : 薬剤で起こる乾癬。皮膚科診療プラクティス 16 : 乾癬にせまる, 飯塚一編, 文光堂, 東京, 71-77頁, 2004

B. 薬疹を疑った場合に行う検査

B-1. パッチテスト, 光パッチテスト

中村和子, 相原道子, 池澤善郎

1. パッチテストとは

パッチテスト(貼布試験, patch test)は接触皮膚炎の原因検索に用いられる検査であるが, 遅延型アレルギーによる薬疹の原因検索にも有用である。皮内テストと比較して感度は劣るが, 多数の薬剤を同時に検査することができ, 疼痛を伴わず, 薬疹を誘発する危険性が低いため, 日常的に施行される検査法である。その陽性率は27~55%と報告されている¹⁻⁴⁾が, 薬剤や発疹型によって陽性率に違いがみられる。皮膚からの吸収が悪い薬剤や代謝産物が抗原となる場合には陽性となりにくく, 一方で薬剤貼布部位に刺激による非アレルギー性の反応がみられることがある。そのため, パッチテストのみで薬疹の原因薬剤が確定できるものではなく, 投薬歴や臨床経過などと合わせて総合的に判断することが求められる。

2. 方法と注意点

a. パッチテスト

パッチテスト用絆創膏を用いて背部か上腕内側皮膚に薬剤を48時間密封貼布する。内服薬は通常白色ワセリンや蒸留水を溶媒として5~20%(w/w)の濃度に希釈して用いられるが, 薬剤によっては至適濃度が異なるため, これまでの報告を参考にして希釈系列を作製する。薬剤には主剤に添加物が配合されているが, まずはスクリーニングとして薬剤そのものを用いてテストし, 必要に応じて原末を取り寄せて成分パッチテストを施行する。造影剤などの注射剤は通常希釈せずにそのまま貼布するが, 刺激反応が危惧されるものは蒸留水などで希釈する。新薬など, 至適濃度が

判明していない薬剤では, 3名以上の健常者で刺激反応のでない濃度の確認が必要となる場合がある。

判定は48時間後に貼布絆を剥がしてアレルギーを除去し, その30~60分後の絆創膏の刺激がおさまった頃に紅斑, 浮腫, 丘疹の有無を観察して判定し, さらに24時間後(貼布後72時間後)に判定を行う(図1)。48時間後の判定では刺激反応を陽性にとらえてしまう可能性があり, 48時間後と72時間後の結果が乖離した場合は72時間後の判定結果を重視する。パッチテストの判定基準には国際接触皮膚炎研究グループ(International Contact Dermatitis Research Group: ICDRG)基準と本邦基準があり, 最近ではICDRG基準が用いられることが多い(表1)。



図1 カルバマゼピン(ケラレトール)によるパッチテスト(48時間後判定)

表1 パッチテストの判定基準

ICDRG 基準		本邦基準	
—	反応なし	—	反応なし
+? (doubtful reaction)	紅斑のみ	±	軽度の紅斑
+ (weak reaction)	紅斑+浸潤・丘疹	+	紅斑
++ (strong reaction)	紅斑+浸潤+丘疹+小水疱	++	紅斑+浮腫・丘疹
+++ (extreme reaction)	大水疱	+++	紅斑+浮腫+丘疹+小水疱
IR (irritant reaction)	刺激反応	++++	大水疱

刺激反応がみられやすい薬剤としては、メフェナム酸 (mefenamic acid) やバルプロ酸ナトリウム (sodium valproate) などの酸性薬剤、コルヒチン (colchicine) などが知られており、貼布濃度が高いと紅斑がみられる。ミソプロストール (misoprostol) (サイトテック) によるパッチテストでは、健康人では30%濃度で10人中9人に2日目に紅斑を認めたが、1%濃度では2日目、4日目とも全例陰性であったと報告されている⁵⁾。

播種状紅斑丘疹型や紅皮症型薬疹などでは上述した部位に貼布するが、散在性の薬疹では皮疹のみられた部位に貼布する方が陽性率は高い。この現象は固定薬疹 (fixed drug eruption) ではよく知られているが、同様に基底層の障害がみられる扁平苔癬型、Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 型、多形紅斑型の薬疹においても皮疹が治癒したあとの色素沈着部の方が陽性となりやすい⁶⁾。

経皮吸収が十分でない薬剤の場合には26G注射針で出血を見ない程度に皮切を加え、その部位に薬剤を貼布する方法 (スクラッチパッチテスト、貼布搔破試験) が有用なことがある。しかし、薬剤による刺激やケラチノサイトの障害によるサイトカイン産生により刺激反応を生じやすく、その判定には注意を要する。

免疫抑制状態の患者やステロイド薬の大量全身投与中にはパッチテストは偽陰性反応を呈する可能性がある。“Fisher’s Contact Dermatitis” にはプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30 mg/日以下であればパッチテストの反応を阻害しないと記載されている⁷⁾。それを参考にすると、自己免疫疾患などの原疾患に投与中のステロイド薬を中止できない場合には、PSL 15~20 mg/日以下になったところでまず施行し、陰性の場合にはさ

らに減量された時点で再度施行することが勧められる。

b. 光パッチテスト (光貼布試験)

紫外線の関与が考えられる光線過敏症型薬疹で用いられる検査である。方法は被覆部健康皮膚に被疑薬剤を2系列密封貼布し、24~48時間後に剥がして1系列に作用波長を照射する。作用波長の多くはUVAであり、3~9 J/cm²を照射する。作用波長がUVBのときは、最少紅斑量 (minimal erythema dose : MED) を測定し、1/2 MEDを照射する。照射後は検査部位全体をテスト終了まで完全被覆しておく。判定は光照射24~48時間後に閉鎖式パッチテストと同様に行う。光パッチテスト部位のみ+以上の陽性反応がみられるか、両者がともに陽性だが光パッチテスト部位がより強い反応を呈した場合に、光パッチテスト陽性と判定する。

光パッチテストの判定の際に注意する点は光毒性反応と光アレルギー反応の鑑別である。しかし、クロルプロマジンで代表されるように薬剤が光毒性物質と光アレルギー性物質に必ずしも排他的に分けられるわけではなく⁸⁾、両者の鑑別は困難なことも多い。そのため、光毒性を有する薬剤のパッチテストは、健康者において陽性反応を示さない薬剤濃度で施行することが重要である。

また光アレルギー反応の機序としては光ハブテンとプロハブテンという考え方があり⁹⁾、多くの薬剤は光ハブテンであると考えられている。光ハブテンは体内に摂取されたのち、紫外線照射により近傍の蛋白と共有結合して完全抗原を形成する。これに対してプロハブテンは紫外線照射により化学構造に変化が生じ、通常ハブテンと同様に蛋白との結合能力を獲得するという考え方であ

表2 本邦薬疹報告例における薬剤別パッチテスト陽性率

	*1PT 陽性率 (n)	*2PPT 陽性率 (n)
抗痙攣薬		
カルバマゼピン	85.6% (167)	80.0% (5)
フェノバルビタール	75.0% (36)	—
フェニトイン	46.7% (15)	0 (1)
ゾニサミド	23.1% (13)	—
消炎鎮痛薬		
ピロキシカム	14.0% (50)	93.8% (64)
アンピロキシカム	21.4% (14)	72.7% (22)
メフェナム酸	47.1% (34)	—
ジクロフェナク	40.0% (5)	—
アセトアミノフェン	33.3% (15)	—
抗菌薬		
アンピシリン	76.2% (21)	—
アモキシシリン	51.5% (33)	—
セファクロル	29.4% (17)	—
ミノサイクリン	22.6% (31)	—
循環器治療薬		
Ca拮抗薬	54.2% (48)	14.3% (7)
塩酸ジルチアゼム	81.5% (27)	0 (3)
ニフェジピン	25.0% (8)	0 (2)
塩酸ニカルジピン	0 (5)	50.0% (2)
ACE阻害薬	44.1% (34)	100% (2)
β遮断薬	0 (11)	52.9% (17)
利尿薬	30.0% (20)	42.9% (14)
塩酸メキシレチン	100% (52)	—
サルファ剤		
サラゾスルファピリジン	27.3% (33)	50.0% (4)
ジフェニルスルフォン	0 (10)	0 (1)

*1PT 陽性率：光パッチテストを除いたパッチテスト陽性率

*2PPT 陽性率：光パッチテスト施行例の報告のある薬剤のみ集計

(中村和子ほか：J Environ Dermatol Cutan Allergol 2:88-94, 2008⁹⁾より改変)

る。したがって光ハブテンは薬物アレルギー貼布後の紫外線照射部位が陽性となるが、プロハブテンでは事前にUVAを照射した試薬によるパッチテストで陽性となると考えられる。例えば光線過敏型薬疹を起こすことが知られているピロキシカム (piroxicam) は光ハブテン、アンピロキシカム (amproxicam) はプロハブテンと考えられており、ピロキシカムでは光パッチテストが、アンピロキシカムではUVA照射試薬によるパッチテストが陽性となる。

3. 薬剤や発疹型による陽性率の違い

パッチテストの陽性率は薬剤によって異なる。表2に、「薬疹情報、第11版」を参考に1980～2004年に日本で報告された薬疹症例について、主な薬剤のパッチテスト陽性率を検討した結果を示す⁹⁾。抗痙攣薬は一般的にパッチテスト陽性率が高いことが知られているが、その中でもカルバマゼピン (carbamazepine) は85.6%、フェノバルビタール (phenobarbital) 75.0%とパッチテスト陽性率が高かったが、それらと比べフェニトイン (phenytoin) は46.7%、ゾニサミド (zonisamide) で23.1%と低く、同じ抗痙攣薬で

表3 サラゾスルファピリジンの薬疹におけるパッチテスト陽性率

	基剤	陽性率 (n)
サラゾスルファピリジン (SSA)	ワセリン	7.1% (14)
	エタノール	62.5% (8)
パラフェニレンジアミン (PPDA)	ワセリン	100% (6)
	エタノール	100% (3)

(中村和子はか: J Environ Dermatol Cutan Allergol 2:88-94, 2008⁹⁾)

もパッチテスト陽性率に違いが認められた。消炎鎮痛薬では光線過敏型薬疹の報告の多いピロキシカム、アンピロキシカムではパッチテスト陽性率はそれぞれ14.0%, 21.4%と低い。光パッチテスト陽性率はそれぞれ93.8%, 72.7%と高い結果であった。抗菌薬ではアンピシリン (ampicillin) のパッチテスト陽性率は76.2%と高く、同じ抗菌薬でもミノサイクリン (minocycline) は22.6%と低い結果であった。循環器治療薬については、抗不整脈薬の塩酸メキシレチン (mexiletine hydrochloride) では1%, 10%, 20%, 30%すべての濃度でパッチテスト陽性率は100%であった。カルシウム (Ca) 拮抗薬は塩酸ジルチアゼム (diltiazem hydrochloride) 81.5%, ニフェジピン (nifedipine) 25.0%, 塩酸ニカルジピン (nicardipine hydrochloride) では5例すべて陰性と個々の薬剤でパッチテスト陽性率に大きな違いが認められた。このように、同じ薬効を有するものでも個々の薬剤によってかなり陽性率のばらつきが認められるため、薬剤によるパッチテストの陽性率は、薬剤別に集計して検討する必要がある。

また、発疹型別にパッチテストの陽性率に差が認められることは多く経験されることである。全身に紅斑が認められる発疹型では陽性率が比較的高いが、原因薬剤がパッチテスト陽性率の高い薬剤であるかどうかの結果に影響する。例えば原因薬剤としてカルバマゼピンやメキシレチンが多くを占める薬剤性過敏症候群 (DIHS) では高い陽性率を示す¹⁰⁾。また石川らは本邦報告例のパッチテスト陽性率を発疹型別に集計し、湿疹型では75.4%と高く、それに続いて多形紅斑型では69.1%, Gibert (ジベル) 型66.7%, 播種状紅斑

丘疹型65.8%, 紅皮症型64.6%, DIHS 61.4%などが高かったと報告している⁹⁾。なお、報告例は原因薬剤の明らかになったものが多いことから、これら原因薬剤別および発疹型別の集計結果は薬疹全体のパッチテスト陽性率と比較すると高いことが推察される。

4. パッチテストにおける問題点

パッチテストは比較的安全であるとはいえ、高濃度の薬剤を貼布すると感作が成立する可能性がある。特にスクラッチパッチテストでは、表皮を傷つけることにより表皮細胞やLangerhans細胞が活性化され感作が成立する可能性が推察される。また、パッチテストではまれではあるが症状の誘発をみることがある。カルバマゼピンでは1~10%が適濃度と考えられる⁸⁾が、パッチテスト施行時に症状再燃を認めることがあるため¹¹⁾、まず1%で施行し陰性の場合には10%で再度施行した方がよいとの意見がある¹²⁾。また、塩酸セフトリアム (cefotiam hydrochloride) (パンスポリン) で即時型反応を生じた患者に同薬のパッチテストを施行すると全身の蕁麻疹やアナフィラキシー反応 (接触蕁麻疹症候群) を生じる例があることが知られている¹³⁾。

薬剤によっては基剤の違いによって結果が異なることがある。その例として、DIHSの原因薬剤の一つとして知られているサラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine: SSA) によるパッチテストにおいては、ワセリン基剤では陽性率が7.1%であったが、エタノール基剤では62.5%であった (『薬疹情報, 第11版』をもとに集計) (表3)。また、アロプリノール (allopurinol) の

ように代謝産物が抗原となる場合は、薬剤そのものによる皮膚反応はみられないことが多く、パッチテスト陽性率は13.3%と低い。その一方で薬剤によっては代謝産物によるパッチテストで高い陽性反応がみられることがあり、例えばSSAの代謝産物類似物質であるパラフェニレンジアミン(PPDA)を用いると、いずれの基剤においても高い陽性率がみられた(表3)。

以上より、パッチテストを施行する際には基剤や抗原濃度、用いる抗原を検討することが重要であり、パッチテストの報告がまれな薬剤では健常コントロールと比較しなければならない。しかしパッチテストによって健常人を新たに感作する可能性があることから、健常人におけるパッチテストの施行には慎重を期すことが求められる。

●文献

- 1) Osawa J et al : Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J Dermatol* 17:235-239, 1990
- 2) 金田祥子ほか：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。日皮アレルギー会誌 7:115-124, 1999
- 3) 石川江里子, 河内繁雄, 齋田俊明：薬疹の原因薬剤同定におけるパッチテストの意義。西日皮 68:59-63, 2006
- 4) Aihara M : Drug eruption : testing for causative drugs in patients with drug eruption. *J Environ Dermatol* 12:121-126, 2005
- 5) Barbaud A et al : Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 45:265-268, 2001
- 6) 池澤善郎：皮膚科セミナー第19回。薬疹2：薬疹の診断と検査。日皮会誌 116:1569-1574, 2006
- 7) Rietschel RL : Fisher's Contact Dermatitis, Williams & Wilkins, Baltimore, p14-16, 1995
- 8) 戸倉新樹：光アレルギーの基礎と臨床。日皮会誌 111:1-12, 2001
- 9) 中村和子, 相原道子, 池澤善郎：本邦薬疹患者におけるパッチテスト結果の評価とその活用について。 *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2:88-94, 2008
- 10) 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 115:1779-1790, 2005
- 11) 新田悠紀子, 尾之内博規：パッチテストにて flare-upを呈したカルバマゼピンによる薬疹の1例。日皮会誌 113:983-987, 2003
- 12) Barbaud A : Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 209:209-216, 2005
- 13) 千葉由幸ほか：パッチテストで全身症状をきたした塩酸セフォチアムによる接触蕁麻疹症候群の1例。日皮会誌 109:1514, 1999

2. 多形紅斑型薬疹

竹尾 (山口) 絢子, 池澤善郎

1. 概念

多形紅斑型薬疹 [erythema (exudativum) multiforme type drug eruption, EM 型薬疹, 多形滲出性紅斑型薬疹ともいう] は, 典型 (typical) または非典型 (atypical) の標的状紅斑 (target lesion) の多発を特徴とする。多形紅斑は, 顔面や四肢末梢に紅斑がみられる比較的軽症の EM minor と, 発熱とともに紅斑が多発する重症型の EM major に分けられる。薬剤性の EM は major と minor のいずれも生じうるが, 感染症など他の原因による EM と比較して全身に広範囲に出現する傾向がみられる。通常粘膜疹は伴わないが, EM major では口唇や眼結膜などに軽度の粘膜疹を認めることがある。そのため EM major と Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の異同がしばしば問題となるが, 臨床形態や組織学的特徴などから, 最近異なる疾患として扱われることが多い。

2. 原因薬剤

薬疹の臨床型としては播種状紅斑丘疹型に続いて多いことから, 原因薬剤も抗菌薬, 抗痙攣薬, 消炎鎮痛薬や感冒薬, 造影剤, 高血圧治療薬など多種類にわたる¹⁾。本邦報告例を『薬疹情報, 第12版 (1980~2006年)』²⁾ でみると, 造影剤であるイオヘキソール (iohexol) が圧倒的に多く, カルバマゼピン (carbamazepine), アモキシシリン (amoxicillin) が続くが, 近年の特徴として抗腫瘍薬の分子標的治療薬であるメシル酸イマチニブ (imatinib mesilate) による報告が増えている (表1)。

3. 臨床症状

四肢にみられる typical targets は, 浮腫性の紅斑や丘疹で始まり, 次第に拡大して三層構造の環状紅斑 (すなわち, 中央部には暗紅色紅斑や紫斑, その外側には浮腫による白色部分, さらにその外側を取り囲む境界明瞭な紅斑) を呈する (図1)。これに対して atypical targets とされるものは明らかな三層構造をとらず, 二層構造や紅斑の扁平化を認める (raised atypical targets, flat atypical targets, 図2)。皮疹には軽度の痒疹を伴うことが多いが, 灼熱感や著しい痒疹を伴うこともある。ときに Köbner 現象を認める。炎症が著しいと紅斑の中心部に水疱やびらんを形成し, 紫斑を伴うこともある。EM major では, 主として四肢に紅斑がみられるものと, 全身に広範にみられるものがある (図3)。後者は進行して紅斑が全身に拡大, 癒合すると紅皮症となる。発熱を伴い, ときに中等度までの肝障害などの臓器障害を認める。口唇・口腔粘膜に発赤や軽度のびらん

表1 多形紅斑型薬疹の本邦報告例 (1980~2006年, 上位10薬剤)

薬剤	報告例
イオヘキソール (造影剤)	28
カルバマゼピン (抗てんかん薬)	21
アモキシシリン (広域ペニシリン)	18
塩酸ジルチアゼム (カルシウム拮抗薬)	11
チオプロニン (肝疾患治療薬)	11
トリベノシド (痔疾用薬)	9
メシル酸イマチニブ (腫瘍用薬)	9
塩酸メキシレチン (不整脈用薬)	7
アロプリノール (高尿酸血症用薬)	7
アンピシリン (抗生物質)	7

(福田英三編: 薬疹情報, 第12版²⁾ より EM 報告例を集計)



図1 typical targets



図2 atypical targets

を認めたり、眼球・眼瞼結膜に充血性の病変を認めることがあるが、その程度はSJSよりも軽く、出血性や壊死性となることはない。

4. 病理組織所見

a. 真皮型

真皮には浅層の浮腫、血管周囲性の単核球を中心とした細胞浸潤が認められる(図4)。表皮基底層の液状変性や表皮細胞の好酸性個細胞壊死は認められず、あっても軽度である。

b. 表皮型

表皮の障害、すなわち、表皮基底層の液状変性、表皮細胞の多数の好酸性個細胞壊死、単核球の表皮内侵入がみられる(図5)。ときにsatellite cell necrosisや表皮下水疱が認められる。病理学的所見における表皮型には、顕著なアポトーシスを呈しSJS/TENのスペクトラムに属するものから、顕著なアポトーシスを欠くが液状変性による水疱形成を示すもの、SJS/TENとの鑑別が問題となるものの顕著なアポトーシスを欠きEM majorに合致するものまで含まれるとわれわれは

考える(「6. 鑑別診断」の項も参照)。真皮乳頭層にはリンパ球(CD4⁺T細胞>CD8⁺T細胞)、単球、毛細血管拡張や赤血球の漏出を認める。これに対し真皮上～下層にかけて浸潤するリンパ球はCD8⁺T細胞が中心である³⁾。

5. 病態生理

発症機序はまだ明確にはされていないが、組織学的所見からは薬剤ハプテン特異的T細胞が関与する遅延型過敏反応(DTHR)によると考えられている⁴⁾。また、最近薬疹患者末梢血T cell populationsの比較検討において、紅斑丘疹型薬疹ではTh2(CCR4⁺CD4)細胞とTc2(CCR4⁺CD8⁺)細胞が増加していたのに対して、EMやSJSではTh2(CCR4⁺CD4)細胞とTc1(CXCR3⁺CD8⁺)細胞が増加していたとする報告がみられる⁵⁾。これは臨床型によって異なるT細胞の関与を示唆するものであり、発症機序を考える上で興味深い。



図3 EM major 顔面



図4 EM minor 顔面

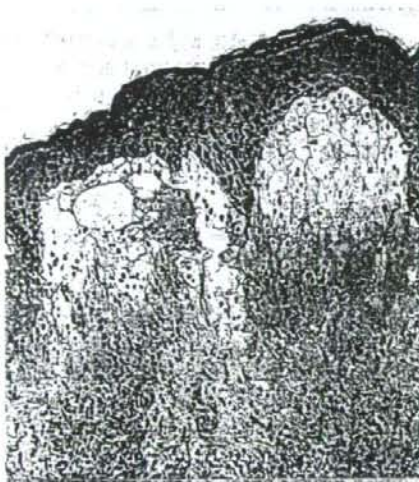


図4 真皮型



図5 表皮型

6. 鑑別診断

a. 感染症による EM

typical targets を四肢末梢や顔面に認める EM minor の多くは単純ヘルペスウイルス (HSV) 感染によることが知られている (herpes-simplex-virus-associated erythema multiforme : HAEM)^{6,7)}. HAEM の病変部の約 8 割 (21/26) で HSV 遺伝子発現を認めたとする報告がみられ

る⁸⁾. HAEM の発症機序に関しては、感染部位で生じた HSV DNA fragments (特に DNA polymerase (Pol)) は末梢血 CD34⁺ 細胞により皮膚へ transport されること⁹⁾, HSV 感染によって CD34⁺ 細胞が Langerhans 細胞の前駆細胞 (CD1a⁺/CD14⁻) に分化しやすくなること⁹⁾, Pol

は炎症に関与する SP1 target genes の転写因子 (SP1) を活性化すること¹⁰⁾ などが次第に明らかになりつつある。そのほか、若年者ではマイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) などの感染に伴ってみられることがある。薬剤によるものと比べ、感染によるものでは再発を繰り返すことが多い。EM major もこれらの感染症によるものが少なくないことが指摘されており、その際には主として四肢、顔面に typical targets や raised atypical targets を認めるとしている^{11,12)} (「SJS との鑑別」の項参照)。ウイルス感染症に伴う EM major では TEN に移行することはないとされる¹³⁾。

b. SJS

Bastuji-Garin らは EM major, SJS, TEN を検討し、SJS から TEN に至る病態は重症度の異なる一連のものと考えられるのに対し、EM major は異なる病態であるとした¹¹⁾。その後の 552 例を対象としたヨーロッパの the Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR) study グループによる調査でも皮疹の分布や形態 (SJS では全身に flat atypical targets や blisters on macules を認めるが typical targets や raised atypical targets を認めない)、粘膜疹の程度 (SJS では出血性、壊死性粘膜疹)、再発率、原因に占める感染症の割合など、臨床的に EM major は SJS と異なる疾患であることを示している¹²⁾。病理組織学的には EM major は SJS より表皮障害の程度が軽度であることが指摘されている¹⁴⁾。しかし前出の SCAR study においても EM major, SJS いずれとも分類できない境界領域の症例 (EM major/SJS) が 552 例中 92 例もあったとしており、明確な区別の困難さを示している¹²⁾。これらは症例によっては EM major と SJS の初期病変の鑑別が困難なことを示しており、病初期には EM major と断定せずに注意深く経過観察をすることが必要である。

c. DIHS

DIHS の初期像として EM 様発疹を呈することがある。軽度の口唇炎や口腔粘膜の炎症を認めることがあるが、著しい壊死性口唇炎や結膜炎はみられない¹⁵⁾。末梢血中の白血球増多、好酸球増

多、異型リンパ球の出現、肝機能障害、HHV-6 の再活性化の有無などで鑑別される。

7. 治療

直ちに被疑薬を中止・変更する。EM minor では 2~3 週間で自然軽快することが多いが、対症療法としてステロイド外用薬 (strong 以上)、抗ヒスタミン・アレルギー薬を使用する。EM major では基本的に入院とし、補液とステロイド薬の全身投与を加える (プレドニゾン換算で 40 mg/日程度まで、または 0.5~1 mg/kg/日)。

8. 予後

1~数週間で色素沈着を残して治癒する。

●文献

- 1) 金田祥子ほか：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。日皮アレルギー会誌 7:115-124, 1999.
- 2) 福田英三編：薬疹情報，福田皮膚科クリニック，福岡，第12版，2007
- 3) 光谷純郁，照井正：皮膚科セミナー第28回，皮膚炎2：多形紅斑。日皮会誌 117:1279-1285, 2007
- 4) Burns T et al : Rook's Textbook of Dermatology, Blackwell Science, Oxford, 7th ed, Chapter 74. 2, 2004
- 5) Nishio D et al : T cell populations propagating in the peripheral blood of patients with drug eruptions. J Dermatol Sci 48:25-33, 2007
- 6) Recurrent erythema multiforme and herpes simplex virus. Lancet 2 (8675):1311-1312, 1989
- 7) Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM : Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. Br J Dermatol 128:542-545, 1993
- 8) Kubota H, Aurelian L, Burnett J : Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced erythema multiforme : interferon- γ is expressed in HAEM lesions and tumor necrosis factor- α in drug-induced erythema multiforme lesions. J Invest Dermatol 113:808-815, 1999
- 9) Ono F et al : CD34+ cells in the peripheral blood transport herpes simplex virus DNA fragments to the skin of patients with erythema

- multiforme (HAEM). *J Invest Dermatol* 124:1215-1224, 2005
- 10) Gober MD et al : The Herpes simplex virus gene Pol expressed in herpes-associated erythema multiforme lesions upregulates/activates SP1 and inflammatory cytokines. *Dermatology* 215:97-106, 2007
 - 11) Bastuji-Garin S et al : Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 129:92-96, 1993
 - 12) Auquier-Dunant A et al : Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis : results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 138:1019-1024, 2002
 - 13) Roujeau JC : Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J Dermatol* 24:726-729, 1997
 - 14) Rzany B et al : Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 135:6-11, 1996
 - 15) 相原道子 : 薬疹 : 最近の進歩, 重症薬疹の最近の動向. *日皮会誌* 116:2147-2150, 2006

2008-2009

EBM

皮膚疾患 の治療

京都大学教授 宮地良樹 編集
関西労災病院部長 幸野健

中外医学社

4 薬疹

2. 薬疹の診断に DLST はどの程度有用か？

1 序論

薬剤によるリンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) は患者の末梢血単核球成分と被疑薬剤を混合培養し、リンパ球の薬剤に対する特異的増殖をみるものであり、薬剤への感作の有無を検証する試験である。リンパ球幼若化試験とよばれることもある。薬疹の検査法としては数少ない *in vitro* 検査法であり、*in vivo* 検査と比較して安全性が高いため重用されている。

2 指針

DLST は保険適応がないため、適応症例および施行する薬剤の種類を厳選してから行う。パッチテストや再投与試験などの *in vivo* 検査で明らかな原因薬剤を特定できない場合や、中毒性表皮壊死症のように重症薬疹症例で再投与試験が不可能な場合がその適応となる。ただし、臨床型によっては発症早期に原因薬剤を判定するために *in vivo* 検査に先行して行われることも多い。

3 エビデンス

1) 薬疹における DLST 陽性率の文献的検討 (武藤らの報告, 2000 年)¹⁾

対象: 薬疹情報第 8 版に記載されている薬疹報告例のうち DLST が試行された 811 例と自験例であるクロレラ製剤による薬疹 1 例を加えた 812 例。

方法: 全症例における DLST 陽性率のほか、発疹型別、薬剤系統別、個別薬剤別に DLST 陽性率を検討した。また、健常人における DLST 偽陽性反応についても検討するため、812 例の検討で陽性率の高かった薬剤 4 種と DLST 偽陽性率を呈しやすいとされる薬剤 3 種につき、健常人 4 名を被験者として DLST を施行しその陽性率を検討した。

結果: 全症例における DLST 陽性率は 42% であった。発疹型別では、陽性率は中毒性表皮壊死症 (61%)、紅皮症型 (52%) で高く、紫斑型 (11%)、光線過敏症型 (21%)、固定薬疹型 (30%) で低かった。薬剤系統別では、総合感冒薬 (72%)、抗結核薬 (56%)、抗てんかん薬 (54%)、解熱消炎鎮痛薬 (53%) で高く、痛風治療薬 (22%)、合成抗菌薬 (29%)、循環器官用薬 (29%) で低い傾向が認められた。個別薬剤では、クロレラ製剤 (100%)、インドメタシン製剤 (83.3%)、PL 顆粒 (77.8%)、ジアフェニルスルホン (DDS) (73.3%) の陽性率が高かった。一方、塩酸ミノサイクリン (13 例)、ア Ril イソプロピルアセチル尿素 (8 例)

では DLST 陽性例は認められなかった。

健康人の DLST 陽性率の検討では、バリダーゼオーラル® (ストレプトキナーゼ・ストレプトドルナーゼ)、シオゾール® (金チオリンゴ酸ナトリウム)、スバクロ® (クロレラ製剤) の 3 剤では健康人 4 名全員が DLST 陽性を示した。また、ビオフィェルミン®, PL 顆粒® でも 4 名中 1 名で弱陽性反応が認められ、これら薬剤は偽陽性反応を呈しうることが判明した。一方、インフリー® (インドメタシン製剤)、レクチゾール® (DDS) では健康人は陽性反応を示さなかった。

2) 横浜市大浦舟病院皮膚科における薬疹の統計 (金田らの報告, 1999 年)²⁾

対象: 1983 年から 1997 年に横浜市大浦舟病院皮膚科を受診し、薬疹と診断された 1052 例。

方法: 原因薬剤別にパッチテスト、皮内テスト、DLST の陽性率を検討した。

結果: パッチテストの陽性率は 128 例/467 例 (27.4%)、皮内テスト陽性率は 108 例/140 例 (77.1%)、DLST 陽性率は 38 例/67 例 (56.7%) であった。原因薬剤別に陽性率をみると、抗菌薬ではパッチテストは 47 例/161 例 (29.2%)、皮内テストは 93 例/114 例 (81.6%)、DLST は 7 例/20 例 (35%) であった。その他の主な薬剤の DLST 陽性率は、中枢神経作動薬が 12 例/17 例 (70.6%)、解熱鎮痛消炎薬 6 例/9 例 (66.7%)、内分泌・代謝系用薬 6 例/8 例 (75.0%) であった。

3) 薬物過敏症における DLST の感度と特異度の検討 (Nyfeler らの報告, 1997 年)³⁾

目的: DLST の感度と特異度を検討する。

対象: 問診や経過、再投与試験で薬物過敏症の可能性が高いと判断された外来患者 923 例。皮膚テストや DLST の結果は考慮せずに、現病歴や再現テストの結果により薬物過敏症である可能性の確かさの度合いを 4 ランクにグループ分けし、それぞれのグループごとに DLST の陽性率を検討した。再投与試験で陽性であったり、現病歴から薬物の投与と症状との関連性が明らかに示され、薬物過敏症の可能性が非常に高いと考えられた症例を A 群、薬物の投与と症状の間に時間的関連性が示唆され、薬物過敏症が疑われた症例を B 群、現病歴がはっきりせず、薬物過敏症の可能性が少し低いと考えられた症例を C 群、再投与試験が陰性であったり、薬物不耐症と考えられた症例を D 群とした。

結果: 全症例における DLST 陽性率は 43% であった。A 群の DLST 陽性率は 78 例/100 例 (78%) であり、DLST の感度は 78% と考えられた。薬剤別では β ラクタム系抗菌薬の感度は 74.4% であった。また、B、C、D 群の DLST の陽性率はそれぞれ、215 例/450 例 (47.8%)、90 例/271 例 (33.2%)、15 例/102 例 (14.7%) であり、A 群より有意に低かった ($p < 0.001$)。D 群の DLST 陰性率は 85.3% であり、A、B、C 群の DLST 陰性率より有意に高かった ($p < 0.001$)。また DLST の特異度は 85% と考えられた。D 群の DLST 陽性例 15 例中 9 例は非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬 (NSAIDs) によるものであった。今回検討した 923 例中 632

例では皮膚テストも施行されていたが、A群での陽性率は51例/82例で感度は64%であり、DLSTの感度より低かった。一方、D群での皮膚テスト陰性率は64例/75例で特異度は85%であり、DLSTの特異度と差がみられなかった。以上の結果より、DLSTは薬剤過敏症の診断を助け、原因薬剤を特定するのに有用な検査であると結論付けている。

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

武藤らの検討では、発疹型や薬剤によってDLSTは高い陽性率を示し、診断に有用であることが示唆された。しかしながら、DLSTが偽陽性や偽陰性を示すことも明らかにされ、DLSTの判定には注意が必要であることも指摘している。この検討の問題点としては文献報告例を対象としているため、重症例や特殊例を多く含んでいるなど、実際の薬疹患者群に比べ偏った母集団である可能性がある点である。また、DLSTの結果のみで薬疹と診断している症例もあり、非確実例も含まれるとしている。

金田らの検討では、DLSTの陽性率は皮内テストよりは低いものの、パッチテストよりは高く診断に有用であることが示された。また、薬剤別では中枢神経作動薬や、内分泌・代謝系用薬で高い陽性率を示しており、これら薬剤では特に有用な検査であることが示された。この検討では、市中病院で経験する一般的な薬疹症例が母集団となっている点は評価できるが、DLST施行例が67例と少なく正確な評価には適さない。

一方、Nyfelerらの報告は症例数も多く、薬物過敏症との診断の確実さにも言及しており、信頼性が高い検討である。実際、本邦でDLSTの有用性を論じた場合、多くの研究者がこの研究を参照している。しかしながら、この検討結果を評価するに当たり、注意する点はペニシリンアレルギー症例が多く含まれているという点である。また、薬疹以外の薬物過敏症の症例も含めた検討であることを再度指摘しておきたい。

5 (本邦の)患者に適応する際の注意点

DLSTは、偽陽性や偽陰性を示すこともしばしばある検査である。NSAIDsや漢方薬⁴⁾は偽陽性反応を示す薬剤の代表であり、Nyfelerら³⁾は偽陽性例の大多数はNSAIDsによるものだったと報告している。NSAIDsが偽陽性反応を示す理由としては、NSAIDsがプロスタグランジンE2を阻害することにより、インターロイキン2(IL-2)の産生を抑制し、結果としてリンパ球の増殖反応を促進するためと考えられている³⁾。したがって、DLST結果の報告の少ない薬剤では健常人コントロールを置くことが重要である。また、陽性コントロールの結果が低い場合には検査そのものが適切に行われなかった可能性が指摘される。偽陰性反応を判別するために陽性コントロール値が十分に高いことを常に確認することが望ましい。さらに、薬剤によっては検査薬の薬理作用の影響が懸念されることや、代謝物が薬疹の原因であり薬剤そのものでは陽性所見が得られないこともあるため注意が必要である。

また、生じた薬疹の臨床型によってもDLSTの陽性率は異なることが知られている。Pichlerら⁵⁾は播種状紅斑丘疹型、水疱型、急性汎発性発疹性膿疱症型(AGEP型)、薬物性過敏症候群(DIHS)では50%を超える陽性率を示すものの、中毒性表皮壊死症型(TEN型)

血管炎型、固定薬疹型では10%未満の陽性率しか示さないと述べている。そのため、薬疹の臨床型によりDLST以外の検査を組み合わせる行うことが重要である。

DLSTを施行する時期により陽性率が異なることもDLSTの問題点の1つである。通常の薬疹では発症初期にDLSTの陽性率が高く、時間経過とともに陰性化する。しかしながら、Kanoら⁶⁾はDIHSでは発症初期はDLSTが陰性であり、5~8週間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。このような現象が起きる理由として、DIHSの発症初期にはCD4+CD25+FoxP3+陽性の調節T細胞が増加しており、これらがDLSTにおけるT細胞の増殖反応を抑制している可能性を指摘している。そのため、皮疹出現時に陰性の場合には臨床型にかかわらず皮疹消退後に再度試行するのが望ましいと考えられる。薬剤特異的T細胞の反応性がいつまで持続するかは症例によって異なるが、薬疹が消退してから2~3年間はDLSTが陽性であるとする報告もある⁷⁾。

検査手技上、DLSTは生きたリンパ球の反応性をみる試験であるため、採血直後の検査が望ましい。外注検査に出す場合には室温(約20℃)に保存しておく⁷⁾。

6 コメント

DLSTは侵襲度が少ない非常に有用な検査である。しかしながらその結果のみを過信することなく、パッチテストなどの皮膚テストや可能な場合には内服テストの結果とあわせて総合的に結果を判断することが薬疹の原因薬剤の確定には重要である。今後さらに症例を重ねることで、その施行する時期や判定基準をより明らかにすることが望まれる。

■文献■

- 1) 武藤美香, 河内繁雄, 福澤正男, 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. 2000; 110(10): 1543-8.
- 2) 金田祥子, 北村和子, 相原道子, 他. 横浜市大浦舟病院皮膚科における薬疹の統計. 日皮アレルギー. 1999; 7: 115-24.
- 3) Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. Clin Exp Allergy. 1997; 27(2): 175-81.
- 4) 萬谷直樹, 小暮敏明, 貝沼茂三郎, 他. 漢方薬による肝障害に対する薬物性肝障害診断基準の感度と特異度. 肝臓. 2004; 45(7): 345-9.
- 5) Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy. 2004; 59(8): 809-20.
- 6) Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, et al. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. Allergy. 2007; 62(12): 1439-44.
- 7) 相原道子. リンパ球幼若化試験(DLST). 皮膚臨床. 2006; 48(10): 1501-3.

<山根裕美子 相原道子 池澤善郎>

EBM^{ひふしつかん}皮膚疾患^{ちりょう}の治療 2008-2009 ©

発行 2008年4月25日 1版1刷

編著者 宮地良樹
幸野健

発行者 株式会社 中外医学社
代表取締役 青木 滋
〒162-0805 東京都新宿区矢来町 62
電話 (03) 3268-2701 (代)
振替口座 00190-1-98814 番

印刷/横山印刷
製本/田中製本

〈HI・YT〉
Printed in Japan

JCLS <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

ISBN 978-4-498-06338-9

C. 薬疹とウイルス感染

山根裕美子, 池澤善郎

ウイルス感染が様々な疾患の発症契機や症状形成に関与していることはよく知られている。原因ウイルスの初感染時に発熱や皮疹が生じる麻疹、風疹、水痘などの急性ウイルス性感染症がその代表である。しかし近年、ウイルスの初感染ではなく、ウイルスの持続・潜伏感染およびその再活性化が種々の疾患に大きく関与していることが明らかになり、盛んに研究が進められている。Epstein-Barr ウイルス (EBV) による慢性 EBV 感染症やヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6 : HHV-6) による反復性の熱性痲痺や慢性疲労症候群が例としてあげられる。皮膚科領域においても水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化に伴う帯状疱疹はよく知られた事例であるが、重症薬疹の一つである薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) において HHV-6 をはじめとするヒトヘルペスウイルスの再活性化が関与することが明らかになりがぜん注目を集めている。この発見をきっかけに、ウイルスの感染状態も薬疹の発症に大きく影響することが広く知られるようになり、薬疹とウイルス感染の関係に新たな視点ももたらされた。そこで、本稿ではいくつかのウイルス感染に注目し、薬疹とウイルス感染とのかわりについて解説する。

1. 薬疹とウイルス感染

ウイルスが薬疹の発症に関与していると考えられる症例は多い。ウイルス感染と薬疹との関係が指摘されている代表例を表 1 にまとめた。このほかにも、通常の感冒などのウイルス感染症に際しても薬疹が多いことが知られている。

ウイルスの初感染が薬疹の発症に大きく関与する例としては伝染性単核症における EBV 感染とアンピシリン (ampicillin) 疹との関連が有名である。また、DIHS では HHV-6 の再活性化がその遷延化など病態形成に大きくかかわっていると考えられている。後天性免疫不全症候群 (acquired immune deficiency syndrome : AIDS) は human immunodeficiency virus (HIV) 感染により免疫異常が生じる疾患であるが、薬疹の発症が多く、なおかつ重症化しやすいことが指摘されている。

2. アンピシリン疹とウイルス感染

伝染性単核球症の患者にアンピシリンを投与すると非常に高率に皮疹を生じる。伝染性単核球症は EBV の初感染の際に生じる疾患であり、発熱、リンパ節腫脹、咽頭痛などを主症状とし、検査所見としては異型リンパ球の出現、肝機能障害などがみられる。そのため初診時に感冒と診断され、抗菌薬を投与されることが多い。アンピシリン以外の薬剤でも皮疹が誘発される¹⁾ことが知られているが、アンピシリンでの発症率は特に高いため、アンピシリン疹と呼ばれている。また、EBV 以外にも同じヒトヘルペス属のサイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV)²⁾による伝染性単核球症様疾患でも同様の薬物過敏症が起ることが報告されている。伝染性単核球症における EBV の抗体価を図 1 に示す。アンピシリン疹の発症時には、最近の EBV 感染を示す抗 VCA IgM 抗体価や抗 EA-DR IgG 抗体価が発症早期から上昇していることを近藤らが報告しており、まず EBV 感染が起り、その過程でアンピ

表1 ウイルス感染と薬疹

1. 伝染性単核球症とアンピシリン疹：
Epstein-Barr ウイルス (EBV) 初感染とアンピシリンに対する薬物過敏症
2. 薬剤性過敏症候群 (DIHS) と HHV-6 の再活性化：
ヒトヘルペスウイルス (HHV-6) の再活性化とカルバマゼピンなどの抗痙攣薬やアロプリノール、メキシレチンなどの特定の薬剤に対する薬物過敏症
3. Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と SJS 進展型中毒性表皮壊死症 (SJS 進展型 TEN) におけるウイルス感染：
風疹、麻疹、adenovirus, influenza virus, coxsackie virus, cytomegalovirus, HHV-6 感染の併発
4. 成人 T 細胞白血病と薬疹：
human T lymphotropic virus type I (HTLV-1) 感染と薬物過敏症
5. 後天性免疫不全症候群 (AIDS) と薬疹：
human immunodeficiency virus (HIV) 感染およびその他の再活性化したウイルスと薬物過敏症

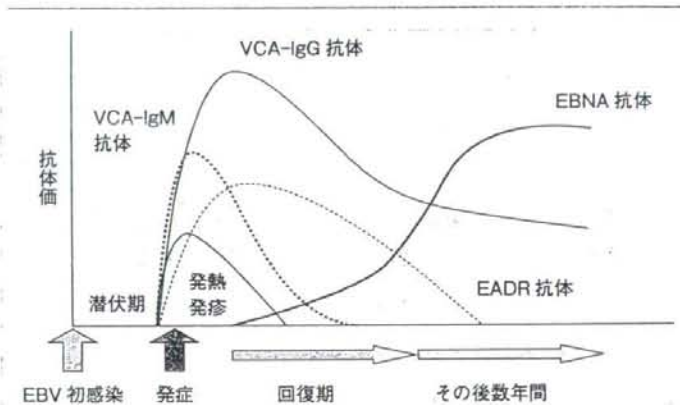


図1 伝染性単核球症における Epstein-Barr ウイルス (EBV) 抗体価の推移

VCA : viral capsid antigen, EBNA : EB nuclear antigen, EADR : early antigen diffuse and restricted

シリン疹が併発すると考えられる³⁾。この事実をもとに、アンピシリン疹発症のメカニズムは次のように推測される。まず EBV の感染に伴い対応するウイルス特異的 T 細胞クローン急激な活性化が起こり、炎症性サイトカインが多量に血中に出現する。それに伴い、高熱や種々の検査所見の異常のほか、ウイルス性の中毒疹を引き起こす。それと同時に、非特異的 T 細胞がポリクローナルに活性化され、その過程でアンピシリンのような薬剤に対する特異的な T 細胞性の薬物過敏症が誘導されやすい環境となり、先のウイルス性中毒疹に薬剤過敏性の中毒疹が重なって生じると考えられる (図2)⁴⁾。このアンピシリン疹の発症には EBV 感染が先行する必要がある。発症後、ア

ンピシリンの遅延型皮内テストが陽性になり、アンピシリンの再投与で同様の発疹が誘発される。その一方で、伝染性単核球症が軽快した後に薬剤を再投与しても発疹が誘発されない症例⁵⁾があることも知られているが、その理由はいまだ明らかにされていない。

このようにこの薬物過敏症とウイルス感染との関係はいまだ不明な点が多く、上記の説も仮説の域を出ない。アンピシリンは頻用される薬剤であるため、伝染性単核球症の前駆症状に際して投与されることが多く、薬物過敏症の発症が多いようにみえるにすぎないという解釈も可能であるが、先行した EBV の感染がアジュバントとして働いて薬物アレルギーの誘導を促進したとも考えられ

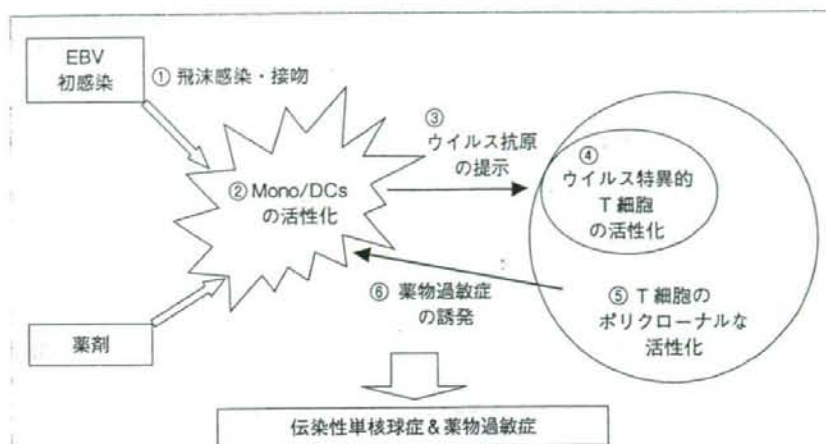


図2 伝染性単核球症における Epstein-Barr ウイルス (EBV) の活性化と薬物過敏症の関係 (仮説)

Mono: monocytes, DCs: dendritic cells

る。またウイルスと薬剤との molecular mimicry により薬物過敏症が生じた可能性もあり、両者の機序が働いているかもしれない。今後の研究発展を期待したい。

3. DIHS とウイルス感染

DIHS は、カルバマゼピン (carbamazepine: CBZ) などの抗痙攣薬やアロプリノール (allopurinol)、メキシレチン (mexiletine) などの特定の薬剤が原因となって生じる。顔面の浮腫性腫脹と発赤、体幹の紅斑・丘疹で発症し、しばしば発症後約 2~4 週後に症状の再燃をみることが特徴である。これらの薬剤による薬疹はリンパ節腫大、異型リンパ球出現などの血液異常、肝障害などの臓器障害を伴うことから、以前よりウイルス感染の関与が疑われていたが、ヒトヘルペスウイルスの一つである HHV-6 の再活性化を高頻度に伴うことが明らかになった。この HHV-6 の再活性化は血清や末梢血単核細胞中の HHV-6 DNA のコピー数の増加のほか、抗 HHV-6 IgG 抗体価の上昇でも知ることができる。HHV-6 以外にも CMV や HHV-7 などの他のヒトヘルペスウイルスが再活性化している症例も散見される。

HHV-6 は乳児の突発性発疹の原因ウイルスで

ある。多くの場合、乳幼児期に感染し、マクロファージや脳内のグリア細胞に終生潜伏感染する^{6,7)}。HHV-6 の再活性化のメカニズムはいまだ不明な点が多いが、ヘルペス属ウイルスの再活性化は従来考えられていた免疫抑制状態により誘導されるのではなく、最近ではむしろサイトカインの過剰産生を伴う強力な免疫活性化に関係して誘導されるとする考えが有力になってきている^{8~11)}。この DIHS における HHV-6 の再活性化の時期に関しては、HHV-6 DNA のコピー数の増加は発症後平均 16 日後 (約 2 週後) に認められ、一方、抗 HHV-6 IgG 抗体価の上昇はさらに遅れて発症後の平均 31 日後 (約 4~5 週後) に認められる (図 3)¹²⁾。これを皮疹の推移と合わせてみると図 4 のようになる。

DIHS の発症機序については、現在大きく分けて二つの仮説が考えられている¹³⁾。すなわち、第一の仮説は、薬物過敏症先行説である。まず特定薬剤に対するアレルギーの成立が先行し、その経過中に HHV-6 の再活性化が生じるという仮説である。抗痙攣薬のようなある特定の薬剤に対するアレルギーが成立すると、対応する CD4⁺Th 細胞クローンや CD8⁺Tc 細胞クローンのバーストが起こり、高サイトカイン血症が生じる。さらに、DIHS では原因薬剤が比較的限られているこ