



図3 薬剤性過敏症候群 (DIHS) におけるヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 再活性化の検出時期

(中村和子ほか：日皮会誌 115：1779-1790, 2005)

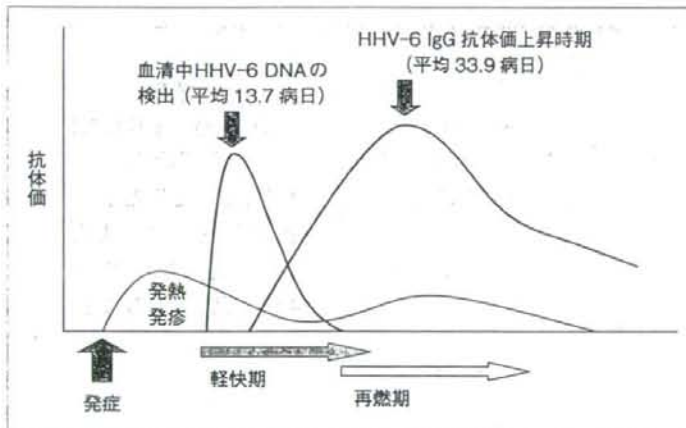


図4 薬剤性過敏症候群 (DIHS) におけるヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) -DNA の検出と特異的 IgG 抗体価の推移

とから、これらの薬剤がこの免疫異常に特有の作用を及ぼし、免疫低下といった宿主側の要因と複合的に働き、これまでに潜伏していた HHV-6 の再活性化が生じると考えられている。そして、HHV-6 DNA の急増と HHV-6 感染細胞の増加に対する強力な T 細胞性の免疫応答が誘導され、先行した発疹症型薬疹にウイルス性中毒疹が重なり、病状が遷延化するとしている (図5)。この仮説を支持する DIHS に類似した病態としては蚊刺過敏症における EBV や同種骨髓移植に伴う急性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease :

GVHD) における HHV-6 の再活性化がある。蚊刺過敏症では、まず蚊刺アレルギーにより natural killer (NK) 細胞が強力に活性化されることで、NK 細胞に潜伏していた EBV の再活性化を招く。さらにそれが NK 細胞の強い活性化を介して NK リンパ腫や NK 白血病の誘導につながると考えられている^{14,15)}。GVHD では HHV-6 およびその他のヘルペスウイルスが再活性化することが以前より知られており、それに伴って皮疹、間質性肺炎、脳炎などの合併症が認められる。このウイルスの再活性化および臨床経過は DIHS と

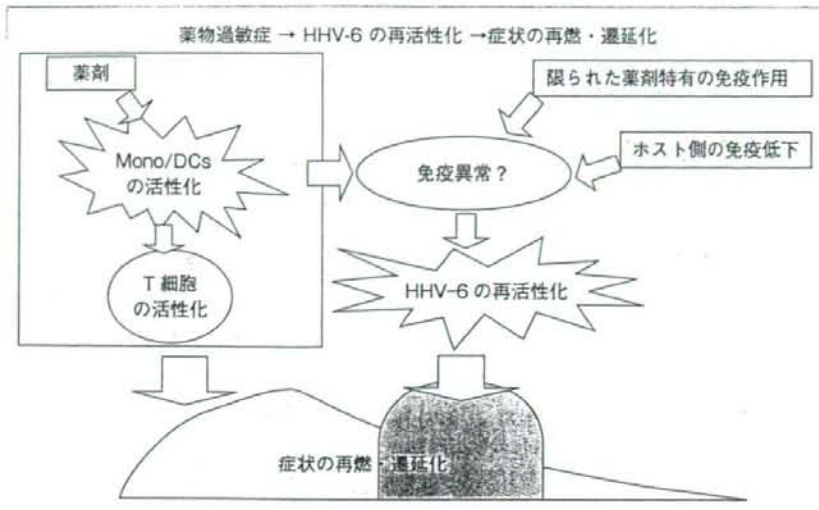


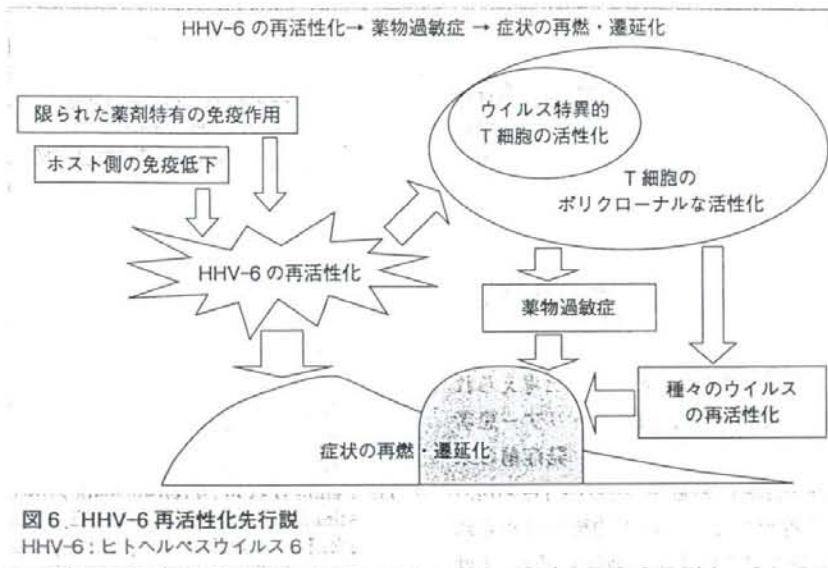
図5 薬物過敏症先行説
 HHV-6: ヒトヘルペスウイルス6, Mono: monocytes, DCs: dendritic cells

よく類似しており、そのことから両者の免疫状態の共通性が指摘されている。GVHDでは移植前処置による強力な免疫抑制状態が移植後に急激に回復してくると、種々のウイルスがsequentialに再活性化してくる¹⁶⁾。その順序はhuman simplex virus (HSV), HHV-6, CMV, 帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) の順であり、DIHSにおいても同様の順序で再活性化を認める¹⁷⁾。これをもとにDIHSの病態を考えると、薬物アレルギーが生じ急激に一定以上の免疫活性化状態がもたらされると(回復すると)、HHV-6が再活性化し、DIHS特有の臨床症状が引き起こされると推測することができる。

一方、第二の仮説は、まずHHV-6の再活性化が先行し、その経過中に特定の薬剤に対する過敏症が誘導されるという仮説である。この仮説では、薬剤の作用やその他の何らかの原因で生じた免疫異常によりHHV-6の再活性化がまず生じるとされている。HHV-6の再活性化は健康人でもたびたび認められており、このHHV-6の再活性化に対してCD8⁺Tc細胞クローンのパストが誘導される。こうした免疫異常を背景に、薬剤特異的T細胞クローンのパストを伴う薬物アレルギーの誘導が引き起こされる。こうした特異な

環境で引き起こされた薬物アレルギーはさらなるHHV-6の再活性化やCMVなどの他のウイルスの再活性化を惹起し、DIHSに特徴的な二峰性の症状経過を示すと考えられている(図6)。しかしながら、現時点では発症期にHHV-6がすでに再活性化していることを示す抗HHV-6 IgG抗体価の上昇やHHV-6 DNAのコピー数の増加は観察されていない。すでに、図3、図4に示したように、血清中のHHV-6 DNAの検出時期が平均で137病日であり、血清中の抗HHV-6 IgG抗体価の上昇がみられるのは平均で339病日である。したがって、DIHSにおける薬物アレルギーの成立とウイルス感染成立の時間的関係を重視するならば、第二の仮説よりも第一の仮説の蓋然性の方が高いものと思われる。しかし、HHV-6 DNAのコピー数の増加として検出されないレベルでHHV-6のヘルペスの再活性化が生じ、それを契機に薬物過敏症が誘導された可能性が完全に否定されたわけでない。今後の研究発展を期待したい。

いずれの仮説においても薬物アレルギーの誘導とウイルスの再活性化との相互作用をつなぐ機序としては、ホスト側の自然免疫の脆弱化による機能不全や、特定の薬剤によって引き起こされる



molecular mimicry による交叉反応などが考えられているが、依然として詳細は分かっていない。

4. 薬疹と HIV 感染

AIDSを発症すると、 $CD4^+$ T細胞が減少し免疫不全状態になる。それに伴う皮膚科領域の疾患としては種々の日和見感染症、Kaposi肉腫などの二次的悪性腫瘍がよく知られている。しかしながら近年は薬疹も HIV 感染に伴う皮膚疾患として重要視されてきている¹⁸⁾。HIV 感染に伴い、薬疹が増加する原因としていくつかの理由が挙げられている(表2)。

第一は、免疫を調節する $CD4^+$ T細胞の減少である。病状が進行し、 $CD4^+$ T細胞が減少するほど、薬疹の頻度や重症度が増すことが知られている¹⁹⁻²¹⁾。その理由として HIV が $CD4^+$ T細胞に感染し、その数は末梢血で減少するものの、残存しているリンパ球は非常に活性化しており、これらが薬剤抗原に反応しやすい状態となっている可能性などが推測されている。また、 $CD8^+$ T細胞が HIV ウイルスを排除するために増加することで、薬剤抗原に交叉反応する T細胞がポリクローナルに活性化され、細胞性の薬物過敏症が誘導されやすい環境が生じることも考えられてい

表2 HIV 感染による薬疹増加の原因(仮説)

1. 免疫を調節する $CD4^+$ T細胞の減少
2. EBV, CMV, HHV-6, HHV-7などのウイルスの再活性化
3. 免疫再構成症候群による薬疹の増加
4. 薬疹の頻度が高い抗 HIV 薬やサルファ剤を内服する機会が多い

HIV: human immunodeficiency virus, EBV: Epstein-Barr ウイルス, CMV: サイトメガロウイルス, HHV-6: ヒトヘルペスウイルス6, HHV-7: ヒトヘルペスウイルス7

る。

第二は、EBV, CMV, HHV-6, HHV-7などのウイルスの再活性化である²⁰⁾。これらウイルスの再活性化は DIHS をはじめとした薬疹の発症に大きく関与しており、薬疹の重症化、遷延化を引き起こす。

第三は、免疫再構成症候群 (immune reconstitution syndrome) に伴う薬疹の増加である。免疫再構成症候群とは強力な多剤併用療法である HAART (highly active antiretroviral therapy) 開始後 1~16 週間の間にみられる炎症を主体とした日和見感染症、AIDS 関連悪性腫瘍、肝炎などの増悪症状のことを指す。皮膚科領域では带状疱疹の発症増加も指摘されている²²⁾。これは、免疫能の改善がウイルスの再活性化や日和見感染の顕在化を引き起こすために生じると考えられてい

る²³⁾。この現象は薬疹の発症頻度も増加させることが指摘されており、ウイルスの再活性化のほか、免疫の再構築過程で生じる過剰な免疫応答が薬物過敏症を引き起こす可能性が指摘されている²⁴⁾。また、HIV 感染患者では、薬疹、特に重症薬疹の原因薬剤として頻度が高い抗 HIV 薬やサルファ剤を内服する機会が多いことなども一因である。

このように HIV 感染患者において薬疹が増加する原因は複数推測されているが、いくつかの要因が重複して重症化につながっていると考えられる。当科において経験した HIV キャリアー患者にみられた重症薬疹の 1 例²⁵⁾ では、発症前の末梢血中の CD4/CD8 比の低下 (CD4/CD8=0.43) がみられ T 細胞サブセットの不均衡が認められた。また、経過中に 2 回皮疹の悪化を認め、1 回目の悪化時には血中 CMV ウイルス DNA が検出され、2 回目の悪化時には血中抗 HHV-6 IgG 抗体の上昇が認められた。このことから、皮疹の遷延化には CMV や HHV-6 の再活性化の関与が示唆された。

* * *

ウイルス感染と薬疹の関係について解説した。いずれの病態においても、ウイルス感染に伴う様々な免疫学的変動が薬疹の発症に大きく関わっていると考えられる。しかしながら、詳細は依然不明であり、今後の研究成果が待たれる。

●文献

- 佐伯秀久ほか：アモキシシリンによって皮疹が誘発された伝染性単核球症の 1 例。皮膚臨床 36:828-829, 1994
- 小鍛治知子, 塩原哲夫, 清川浩路：薬剤により皮疹が誘発されたサイトメガロウイルス単核球症の 1 例。臨床 52:789-792, 1998
- 近藤直美ほか：最近経験した伝染性単核球症について— Epstein-Barr ウイルスに関する抗体測定の意味。小児診療 46:123-126, 1983
- 池澤善郎, 相原道子：サイトメガロウイルスと hypersensitivity syndrome。アレルギーの臨床 275:370-373, 2001
- 遠藤幹夫ほか：アンピシリン疹を伴った伝染性単核球症。臨床 29:467-472, 1975
- Kondo K et al : Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. J Gen Virol 72:1401-1408, 1991
- Kondo K et al : Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. J Infect Dis 167:1197-1200, 1993
- Söderberg-Nauclér C, Fish KN, Nelson JA : Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. Cell 91:119-26, 1997
- Mercader M et al : Induction of HHV-8 lytic cycle replication by inflammatory cytokines produced by HIV-1-infected T cells. Am J Pathol 156:1961-1971, 2000
- Chang J et al : Inflammatory cytokines and the reactivation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic replication. Virology 266:17-25, 2000
- Fahmi H et al : Transforming growth factor β_1 stimulates expression of the Epstein-Barr virus BZLF1 immediate-early gene product ZEBRA by an indirect mechanism which requires the MAPK kinase pathway. J Virol 74:5810-5818, 2000
- 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
- Ikezawa Z et al : A Role of Herpes Virus Infection in Drug Eruptions. Luncheon Seminar "What's New in Drug Allergy". The 1st Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, 2004
- Tokura Y et al : Enhanced T-cell response to mosquito extracts by NK cells in hypersensitivity to mosquito bites associated with EBV infection and NK cell lymphocytosis. Cancer Sci 96:519-526, 2005
- Asada H et al : CD4⁺ T-lymphocyte-induced Epstein-Barr virus reactivation in a patient with severe hypersensitivity to mosquito bites and Epstein-Barr virus-infected NK cell lymphocytosis. Arch Dermatol 139:1601-1607, 2003
- Zaia JA : Viral infections associated with bone marrow transplantation. Hematol Oncol Clin North Am 4:603-23, 1990
- 佐久間恵一ほか：Sequential なヘルペスウイルス再活性化の一環としての帯状疱疹——DIHS と graft-versus-host disease の類似性に関する考察。日皮会誌 115:2239-2242, 2005
- 赤城久美子：AIDS にみられる皮膚症状。化療の領域 20:846-852, 2004
- Coopman SA, Stern RS : Cutaneous drug reactions in human immunodeficiency virus infection. Arch Dermatol 127:1714-1717, 1991
- Smith KJ et al : Increased drug reactions in

- HIV-1-positive patients : a possible explanation based on patterns of immune dysregulation seen in HIV-1 disease. The Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR). *Clin Exp Dermatol* 22:118-123, 1997
- 21) Roujeau JC et al : Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 23:1039-1058, 1990
- 22) Aldeen T et al : Herpes zoster infection in HIV-seropositive patients associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 12:1719-1720, 1998
- 23) HIV 感染症治療研究会 : HIV 感染症「治療の手引き」, 第7版, 9-18頁, 2003
- 24) Dolev J, Reyter I, Maurer T : Treatment of recurring cutaneous drug reactions in patients with human immunodeficiency virus 1 infection : a series of 3 cases. *Arch Dermatol* 140:1051-1053, 2004
- 25) 蒲原毅ほか : ウイルス感染の関与が示唆された塩酸エペリゾン, フルコナゾールによる重症薬疹の1例. *皮膚臨床* 46:995-998, 2004

B-2. プリックテスト, 皮内テスト

山根裕美子, 池澤善郎

本稿では薬物アレルギーの原因薬剤の同定検査のうち、プリックテストと皮内テストについて解説する。プリックテストは即時型反応の関与が疑われる場合に施行され、内服薬でも施行可能である。また、皮内テストは即時型、遅延型の両方の反応をみることができる検査方法であり、注射剤の薬疹の検査法として非常に有用である。

1. プリックテスト

即時型アレルギーを検査する皮膚テストの中で、プリックテストは、吸収される抗原量が最も少ないため安全性の観点から第一選択となる検査である。簡便性・定量性の点でも優れているが、後述する即時型皮内テストと比較すると感度が低い。まずスクリーニング目的で実施され、陰性の場合には即時型皮内テストの実施が勧められる。

プリックテストの実際の手技を概説する。まず、前腕屈側の皮膚を清拭綿などで拭き乾燥させる。次に、試験液を1滴たらし、Prick-lancetter (EW Care AB, Sweden) を皮面に対して90度の角度で軽く押すように刺す。この際、Prick-lancetterを用いることで、刺激反応を少なくすることができ、また手技の簡便化と同一化により再現性が高くなるため、高い有用性の評価が得られる。判定は、プリックして15~30分後に行う。陰性コントロールの滅菌生理食塩水と陽性コントロールの二リン酸ヒスタミン10 mg/mlによる膨疹反応の平均直径を参考にして、表1に示す判定基準に従って行う¹⁾。刺激反応による偽陽性を排除するため、2+以上を陽性として判断する。また、スクラッチテスト研究班の作成した判定基

準²⁾も広く用いられている。この場合には膨疹5 mm以上または発赤15 mm以上、あるいは陰性コントロールの膨疹径の2倍以上を陽性とする。

検査できる薬剤としては刺激性や細胞毒性がないことが前提となるため、注射剤が中心となる。使用濃度は通常点滴する濃度の10~100倍希釈した薬液が用いられるが、薬剤によって刺激性が異なるため、注意が必要である。また、あらかじめ健康人による対照コントロールや文献などで刺激反応が出ないことを確認しておくことが重要である。内服薬は滅菌生理食塩水に溶解し試薬を調整してプリックテストを実施する。

プリックテストの最大の問題点は感度が低いことである。偽陰性になる原因としては、(1) 吸収される薬物抗原の量が少ないため、アレルギー反応惹起に必要な濃度に達していない、(2) 薬剤が皮膚でなく肝臓等で代謝されて反応性のハプテンとなる場合には反応を示さないなどの理由が考えられる。アスピリン (NSAIDs) 不耐症では、臨床所見上は蕁麻疹や喘息様の発作を起こし即時型薬物アレルギーが疑われるものの、その発症に特異的IgEは関与しないため、プリックテストが

表1 プリックテストの判定基準(15~30分後判定)

ヒスタミン(10 mg/ml)の陽性対照と生理食塩水の陰性対照の平均直径(長径+短径)/2との比較により判定

膨疹の平均直径	判定
陰性対照と同じ	- : negative
陽性対照の25%	+ : positive ?
陽性対照の50%	2+ : positive
陽性対照の100%	3+ : strong positive
陽性対照の200%	4+ : very strong positive

(Dreborg S: Allergy 44 (Suppl 10) : 22-30, 1989¹⁾より改変)

表2 即時型皮内テストの判定基準(15~30分後判定)

膨疹と紅斑の平均直径(長径+短径)/2より判定		
膨疹の平均直径(mm)	紅斑の平均直径(mm)	判定
0~5	0~9	-: negative
6~8	10~19	+: positive?
9~15	20~39	2+: positive
16以上	40以上	3+: strong positive

(石崎達: アレルギー 12: 14-32, 1963³⁾より改変)

陽性となることはない。そのため、NSAIDs 不耐症の場合、逆に皮膚テストが陰性となることが診断学的に有用である。

2. 即時型皮内テスト

即時型皮内テストは、前述したブリックテストよりも体内に入る薬剤の量が多いため感度は高い。しかしながら、一方でアナフィラキシー反応をとくに惹起するため、施行に当たっては細心の注意が必要である。アナフィラキシーの病歴がある場合ルートを確認し救急用品を用意してから実施することが勧められる。

手技としては、Tuberculin 反応と同様に、前腕屈側に膨疹を作るように試験薬を0.02 ml/皮内注射する。判定は、皮内テスト後15~30分後に行う。刺激反応による偽陽性を排除するため、滅菌生理食塩水を用いた陰性コントロールを参考にしつつ、形成された膨疹と紅斑の大きさにより表2に示す判定基準に従って行う³⁾。

検査できる薬剤としては注射剤に限られる。もちろん、抗悪性腫瘍薬などの刺激性や細胞毒性のある薬剤を用いて実施してはならない。使用濃度としては一般的に0.01~1%の濃度が用いられるが薬剤によって至適濃度は異なる。比較的よく検討されているのは、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬であり、これらに用意されている試験薬剤の濃度は0.03%で、通常点滴に用いられる濃度のおおよそ100倍希釈に相当する。即時型皮内テストのための薬剤濃度が検討されていない薬剤では、使用時濃度の1,000倍希釈を目安にして低濃度から慎重に行っていくことが望ましい。

以前より抗菌薬投与に伴うショック・蕁麻疹等

のアナフィラキシー症状の出現はよく知られており、これに対して、βラクタム系抗菌薬等の静脈内投与の際には、あらかじめ微量の薬剤を用いた皮内テストが実施されてきた。しかし近年、抗菌薬投与前の皮内テストによるアナフィラキシーショックの予知は不可能であるとの報告がまとめられ⁴⁾、ショックなどに対する対応の徹底がより重要とする結論が出された^{5,6)}。こうした事実は即時型皮内テストの存在意義を否定するものではないが、少なくとも不特定多数のヒトにおいて薬剤に対し即時型アレルギーがあるかどうかを調べる *in vivo* 皮膚テストとして行うべきではないと考えられる⁷⁾。

3. 遅延型皮内テスト

遅延型薬物アレルギーを調べる検査としてはパッチテストのほかに遅延型皮内テストがある。

遅延型皮内テストの実際の手技を概説する。前腕屈側に膨疹を作るように試験薬を0.1 ml/皮内注射する。判定は、皮内テスト後24時間後に行い、生じた浸潤性紅斑の長径と短径を計測し、その平均径が5 mm以上を陽性、3 mm以下を陰性、それ以外を疑陽性としている⁸⁾(図1)。また、6~12時間に紅斑のピークをむかえ、24時間後には消退してしまう Jones-Mote 型反応や、72時間後まで硬結を伴う紅斑が生じることがある古典的 Tuberculin 型反応もあることから、症例によっては皮内テスト施行後6~9時間の早期や48時間後にも判定するのが望ましい。横浜市立大学皮膚科で皮内テストを施行した抗菌薬による薬疹患者23例の皮内テスト反応の経時的变化をみると、通常判定基準で用いられる24時間後がピークとなった症例は約半数であり、6~9時間後や48時間後にピークを示した症例も数例ずつみられている(図2)。

遅延型皮内テストでは即時型皮内テストと比較し、より高濃度の試験薬を用いないと陽性にならないことが多い^{9,10)}。ペニシリン系やセフェム系薬剤では2%溶液を用い¹¹⁾、遅延型皮内テストのための薬剤濃度が検討されていない薬剤では、使用時濃度の10~100倍希釈を目安に行う。

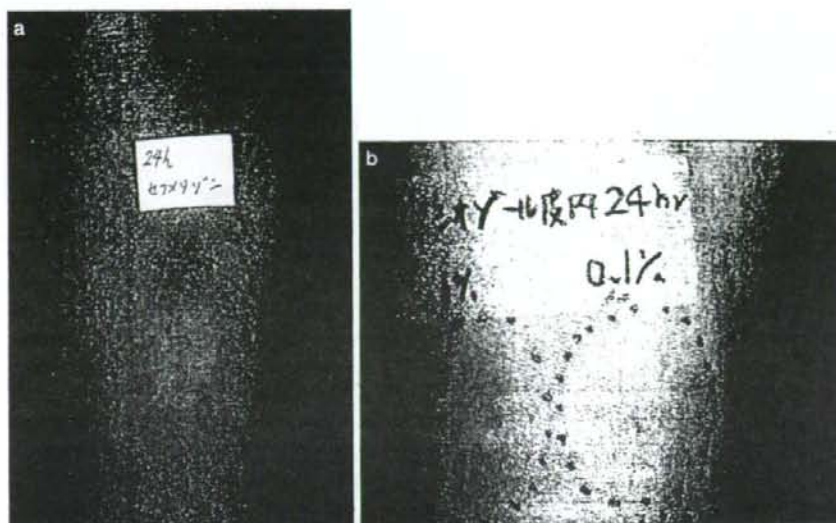


図1 遅延型皮内テスト反応

a: セフメタゾール (セフメタゾン), 24時間後判定で陽性. b: 金チオリンゴ酸ナトリウム (シオゾール), 24時間後判定で1%は陽性, 0.1%は陰性.

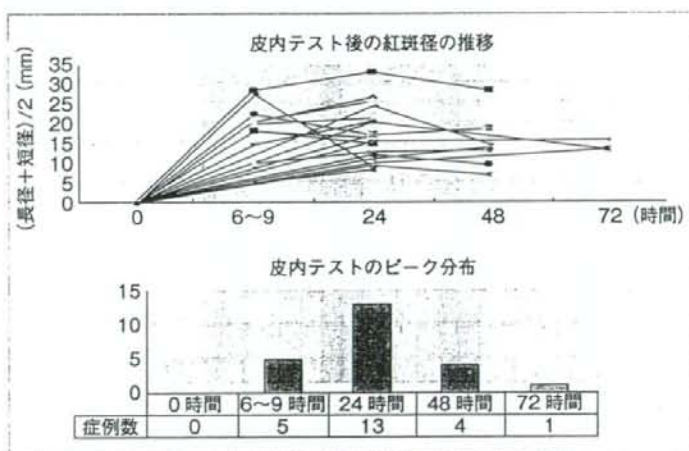


図2 抗菌薬による薬疹患者における皮内テスト反応 (山根裕美子ほか「皮アレルギー」フロンテ4:114-117, 2006より改変)

遅延型皮内テストは施行できる薬剤が注射剤に限られるものの、感度が高く有用な検査である。特に注射用抗菌薬のアレルギーの原因検索には非常に有用なテストである。横浜市立大学皮膚科における過去の遅延型皮内テストの成績¹¹⁾を以下に示す。189名の薬疹患者の遅延型皮内テストの臨床型別成績をみると、施行症例が少ない臨床型

があるものの、いずれの薬疹型でも50%以上の陽性率を示し、全体でみても79%と高い陽性率であった。パッチテストと比較しても播種状紅斑丘疹型、紅皮症型、多形紅斑型、苔癬型等、多くの臨床型で、遅延型皮内テストの方がパッチテストよりも高い陽性率を示した(図3)。また、同じ薬疹患者について、特に抗菌薬に注目し、薬疹

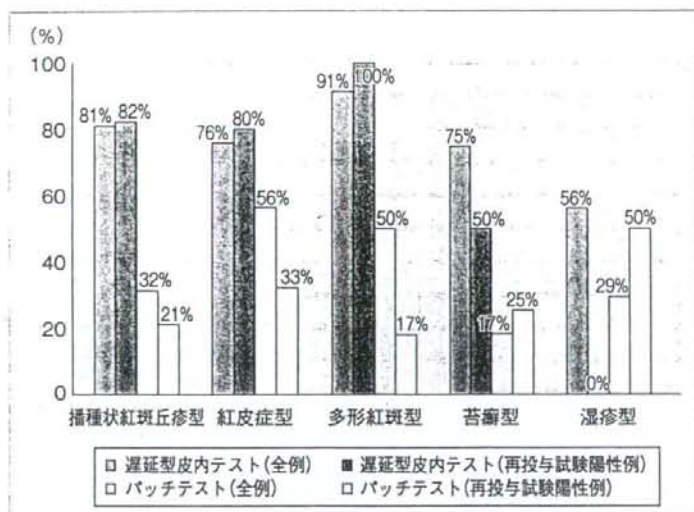


図3 横浜市立大学皮膚科における薬疹の疑いを含む全患者と確定患者の臨床型別皮膚試験の陽性率 (1983~7年, n=189)
(山根裕美子ほか、皮膚アレルギーフロンティア4:114-117, 2006¹³⁾より改変)

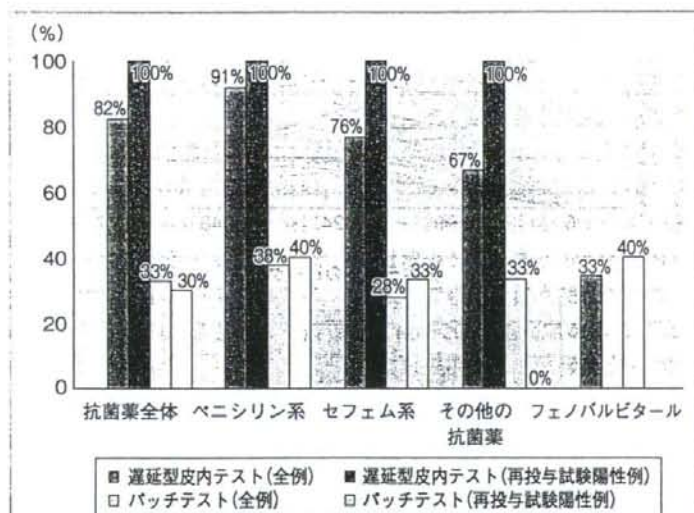
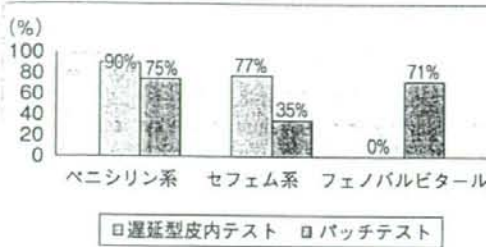


図4 横浜市立大学皮膚科における薬疹の疑いを含む全患者と確定患者の原因薬剤別皮膚試験の陽性率 (1983~7年, n=189) (山根裕美子ほか、皮膚アレルギーフロンティア4:114-117, 2006¹³⁾より改変)

の原因薬剤別に遅延型皮内テストとパッチテストの陽性率を算定したところ、抗菌薬全体で遅延型皮内テストの方がパッチテストより陽性率が高く、さらにペニシリン系、セフェム系およびその他の抗菌薬と薬剤別に分けてみても、同様の傾向

が認められた。一方、フェノバルビタール (phenobarbital) は抗痙攣薬のうち皮内テストの施行できる数少ない薬剤の一つであるが、遅延型皮内テストの陽性率は33%と低く、パッチテストの40%よりも低かった (図4)。



原因薬剤	遅延型皮内テスト	パッチテスト
ベニシリン系 (167例)	6/29 (90%)	63/84 (75%)
セフェム系 (51例)	10/13 (77%)	6/17 (35%)
フェノバルピタール (85例)	0/3 (0%)	27/38 (71%)

図5 「薬疹情報 1980~2004年」(第11版)の薬疹患者における原因薬剤別皮膚試験の陽性率 (山根裕美子ほか:皮アレルギーフロンテ4:114-117, 2006¹³⁾より改変)

さらに多くの症例について検討するため、「薬疹情報 第11版(1980~2004)」¹²⁾からベニシリン系、セフェム系抗菌薬およびフェノバルピタールの遅延型薬疹患者における皮膚試験の検査成績を集計し検討した¹³⁾。結果を図5に示す。皮内テストは試験できる薬剤が限られるため、症例数が少ないが、抗菌薬は皮内テストの方がパッチテストよりも陽性率が高く、当科の成績と同様の成績であった。一方、フェノバルピタールでは皮内テストはすべて陰性であったにもかかわらず、パッチテストは71%と高い陽性率を示し、これも当科の結果と矛盾しないものであった。

このように遅延型皮内テストは非常に有用な検査であるが、遅延型皮内テストではときに汎発疹や発熱等の全身反応を誘発することがある。表3は、当科において抗菌薬の皮内テストによって汎発疹が誘発された7症例の特徴をまとめたものである¹⁴⁾。皮疹出現時に発熱、白血球増多、CRP陽性を認めた症例では皮内テスト時に汎発化する危険性が高い。しかしながら一方で、皮疹出現時に発熱や異常検査所見を示さなかった症例でも全身反応を生じることがある。そのため、遅延型皮内テスト施行時には常に注意が必要である。

* * *

薬物アレルギー検査におけるブリックテストと皮内テストについて解説した。ブリックテストは感度はやや低いものの安全性に優れており、スクリーニング目的に行うには最適の検査である。一方、皮内テストは即時型、遅延型いずれも感度は高いものの、全身反応を伴うことがあり十分な注意が必要である。したがって、その行う対象や目的を十分に検討した上で、安全に検査を施行することが望まれる。

●文献

- 1) Dreborg S: Skin tests used in type I allergy testing. Position paper. Allergy 44 (Suppl 10):22-30, 1989
- 2) スクラッチテスト研究班(班長:松村龍雄):スクラッチ反応。アレルギー 21:50-63, 1972
- 3) 石崎達:即時型皮内反応——陽性判定基準を中心に。アレルギー 12:14-32, 1963
- 4) 日本化学療法学会臨床試験検討委員会皮内反応検討特別部会:日本化学療法学会臨床試験検討委員会皮内反応検討特別部会報告書。日化療会

表3 皮内テストによって汎発疹が誘発された7症例の臨床的特徴

症例	原因薬剤	臨床型	臨床症状・検査所見
20歳・女	硫酸ゲンタマイシン	紅皮症型	発熱なし, 異常所見なし
0歳・女	塩酸バカンピシリン	紅皮症型	発熱, CRP上昇, 白血球増多
58歳・女	ピペラシリンナトリウム	紅斑丘疹型	発熱, CRP上昇
59歳・女	セファマンドールナトリウム	紅皮症型	CRP軽度上昇
51歳・女	塩酸バカンピシリン	多形紅斑型	発熱, CRP上昇, 白血球増多
44歳・女	クリンダマイシン	紅皮症型	発熱なし, 異常所見なし
60歳・女	アンピシリン/ピペラシリンナトリウム	多形紅斑型/蕁麻疹型	発熱, CRP上昇, 白血球増多

(斉藤すみ:西日皮53:705-712, 1991¹⁴⁾より改変)

- 誌 51:497-506, 2003
- 5) 医薬品・医療用具等安全性情報 206号「注射用抗生物質製剤等によるショック等に対する安全対策について」, 2004
 - 6) 日本化学療法学会臨床試験委員会皮内反応検討特別部会: 抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン (2004年版), 日本化学療法学会ウェブサイトから
http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/hinai_anaphylaxis.html
 - 7) 池澤善郎: ディベート, 抗生剤アナフィラキシーの予知試験として皮内テストの有用性は確立されていない——幸野健氏 (市立吹田市民病院皮膚科) の「抗生剤の皮内テストは必要である」を読んで, *Visual Dermatol* 4:728-732, 2005
 - 8) 池澤善郎: 図解薬疹の免疫学, 田辺シンテックス, 大阪, 114頁, 1988
 - 9) Aihara M, Ikezawa Z: Evaluation of the skin test reactions in patients with delayed type rash induced by penicillins and cephalosporins. *J Dermatol* 14:440-448, 1987
 - 10) Osawa J et al: Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J Dermatol* 17:235-239, 1990
 - 11) 相原道子ほか: 薬疹における皮膚試験成績, *皮膚診療* 10:752-756, 1988
 - 12) 福田英三編: 薬疹情報, 福田皮膚科クリニック, 福岡, 第11版, 2005
 - 13) 山根裕美子, 池澤善郎: 根拠に基づく皮膚疾患診療——抗菌薬の皮内テストのエビデンス, *皮アレルギーフロンテ* 4:114-117, 2006
 - 14) 齊藤すみほか: 皮膚試験で汎発疹が誘発された薬疹の7例, *西日皮* 53:705-712, 1991

B-3. 循環器疾患治療薬

繁平有希, 相原道子, 池澤善郎

循環器治療薬には大きく分けて、利尿薬、降圧薬、抗不整脈薬、心不全治療薬、高脂血症治療薬がある。これらの薬剤は対象疾患の性質上投薬期間が長く、またその使用頻度が高いことから、抗腫瘍薬、抗菌薬、抗癌薬、解熱鎮痛消炎薬とともに頻度の高い原因薬として知られている¹⁾。その臨床像は、循環器治療薬の構成がその化学構造の面だけでなく薬理作用の面からも多様であることを反映してか、またその対象となる疾患や症状が多様であることを反映してか、臨床病型は多様である。また臨床経過も慢性のものから急激に進行する重症薬疹まで実に多様であり、薬疹の病態・診断・治療において重要な位置を占める原因薬剤群の一つである。

1. 循環器疾患治療薬による薬疹の特徴

臨床病型としては、上述のように多彩であり、他の多くの薬剤でみられる播種状紅斑丘疹型や多形紅斑型のほかに、光線過敏症型、乾癬型、扁平苔癬型などが多いという特徴がある。特に乾癬型薬疹の報告例ではその原因薬剤の約3割を循環器治療薬、多くは降圧薬が占めており²⁾、インターフェロン製剤と並ぶ代表的な原因薬剤とされる。重症薬疹である薬剤性過敏症候群(DIHS)の原因薬剤としては抗癌薬のカルバマゼピン(carbamazepine)や痛風治療薬のアロプリノール(allopurinol)がよく知られるが、抗不整脈薬である塩酸メキシレチン(mexiletine hydrochloride, メキシチール)も原因薬として多数の報告がみられる。また、頻度は低いものの重篤な症状をきたすものとしてはアンジオテンシン変換酵素

(ACE)阻害作用を有する薬剤による血管浮腫がある³⁾。そのほかに、まれだが特徴的な薬疹として、ACE阻害薬による天疱瘡型薬疹やカルシウム(Ca)拮抗薬による歯肉増殖症などがある。

2. 薬剤別にみた薬疹の傾向

1980~2006年の本邦報告例⁴⁾のうち、報告の多い薬剤をそれぞれ表にまとめた。報告例というバイアスがかかっているため日常よくみる薬疹は含まれていないものの、各薬剤による薬疹の特徴的臨床像を知る上で参考となる。

a. 利尿薬(表1)

利尿薬はサイアザイド系および非サイアザイド系(サイアザイド類似)利尿薬、ループ利尿薬、カリウム(K)保持性利尿薬、炭酸脱水素酵素阻害薬、浸透圧利尿薬に分けられる。

サイアザイド系および非サイアザイド系利尿薬では光線過敏症が多くみられることは古くから知られている。露光部の白斑黒皮症(図1)は特徴的であるが、その使用頻度の低下から現在では極めてまれとなった。

ループ利尿薬は頻用されるフロセミド(furosemide)の薬疹のみが報告されており、サイアザイド系薬剤同様光線過敏症型薬疹が最も多い。フロセミド投与中の腎不全患者において、露光部に晩発性皮膚ポルフィリン症様の水疱形成をみることは古くから知られている。また、体幹・四肢に緊満性の水疱形成をみることもあり、薬剤性水疱症と診断される。基底膜部における自己抗体の沈着をみないもの(多形紅斑型を含む)^{5,6)}、自己抗体の存在が証明される薬剤誘発性の類天疱瘡^{7,8)}および線状IgA水疱性皮膚症⁹⁾が報告されてい

表1 利尿薬による薬疹報告例数(1980~2006年)

サイアザイド系	25例	K保持性利尿薬	15例
光線過敏症型	14	扁平苔癬型	6
扁平苔癬型	7	SJS型	1
蕁麻疹型	1	TEN型	1
紅斑丘疹型	1	紅斑丘疹型	1
湿疹型	1	紅皮症型	1
紫斑型	1	多形紅斑型	1
非サイアザイド系	28例	固定薬疹	1
光線過敏症型	22	詳細不明	3
紅斑丘疹型	3	炭酸脱水素酵素阻害薬	3例
扁平苔癬型	2	乾癬型	2
SJS型	1	膿疱型	1
ループ利尿薬	25例	浸透圧利尿薬	5例
光線過敏症型	10	扁平苔癬型	2
水疱型	8	紅斑丘疹型	2
扁平苔癬型	2	多形紅斑型	1
紅皮症型	2		
多形紅斑型	1		
紫斑型	1		
皮膚壊死	1		

(福田英三編：薬疹情報，第12版，2007⁴⁾により作成)

る。フロセミドやその代謝物が表皮真皮境界部を障害し、生体側要因によって様々な病態を示しながら水疱形成に至るであろうと考察している。これらの皮膚障害は腎不全患者だけでなく肝硬変の患者でもみられる。その理由としてフロセミドが肝臓で代謝され、大部分は胆汁中に排泄される薬

剤であることから、肝硬変の患者でフロセミドの血中濃度が持続的に高くなることが関与すると推察されている⁶⁾。フロセミドの薬疹報告例における内服開始から薬疹発症までの期間は数日から最長10年と様々ではある。さらに水疱型は数ヵ月~数年後に発症するとされる。

K保持性利尿薬ではスピロノラクトン (spironolactone, アルダクトンA) の薬疹が15例報告されている。扁平苔癬型が6例と最も多く、Stevens-Johnson症候群(SJS)型、中毒性表皮壊死症(TEN)型もそれぞれ1例ずつ報告されている。扁平苔癬型では内服開始から薬疹発症までの期間が記載されているもので平均22ヵ月と著しく長く、最長では6年であった。一方、SJSとTENの症例では発症までの内服期間がそれぞれ1週間と2週間と報告されている。同一薬剤で発症し、いずれも表皮直下のリンパ球浸潤や基底層の障害がみられるにもかかわらず発症までの期間が異なることは、扁平苔癬型とSJS/TENでは発症機序が異なることを示唆している。

そのほか、炭酸脱水素酵素阻害薬であるアセタゾラミド (acetazolamide, ダイアモックス) や、浸透圧利尿薬であるイソソルビド (isosorbide, イソバイド) の薬疹が報告されているがいずれも多いものではない。



図1 白斑黒皮症

表2 降圧薬による薬疹報告例数(1980~2006年)

α 遮断薬	6例	アンジオテンシンII受容体拮抗薬	71例
乾癬型	3	扁平苔癬型	23
光線過敏症型	2	水疱型	18
湿疹型	1	血管性浮腫	6
β 遮断薬	29例	紅斑丘疹型	6
光線過敏症型	22	光線過敏症型	4
扁平苔癬型	4	乾癬型	4
乾癬型	3	多形紅斑型	3
$\alpha\beta$ 遮断薬	4例	紅皮症型	2
乾癬型	3	固定薬疹	1
扁平苔癬型	1	湿疹型	1
Ca拮抗薬	87例	詳細不明	3
紅斑丘疹型	14	アンジオテンシンII受容体拮抗薬	5例
乾癬型	12	血管性浮腫	2
膿疱型	12	乾癬型	1
多形紅斑型	11	扁平苔癬型	1
光線過敏症型	10	多形紅斑型	1
歯肉増殖症型	7	血管拡張薬	20例
紅皮症型	7	エリテマトーデス型	3
扁平苔癬型	5	紅斑丘疹型	2
AGEP型	4	多形紅斑型	2
SJS型	2	扁平苔癬型	2
血管炎型	2	湿疹型	2
蕁麻疹型	1	毛細血管拡張	2
末梢性交感神経抑制薬	2例	口腔内びらん	2
扁平苔癬型	1	SJS型	1
詳細不明	1	DIHS型	1
中枢性交感神経抑制薬	1例	yellow nail	1
扁平苔癬型	1	詳細不明	2

(福田英三編:薬疹情報, 第12版, 2007⁹⁾により作成)

b. 降圧薬(表2)

降圧薬は,利尿薬, α 遮断薬, β 遮断薬, $\alpha\beta$ 遮断薬,カルシウム(Ca)拮抗薬,ACE阻害薬,アンジオテンシンII受容体(A-II)拮抗薬(ARB),末梢性交感神経抑制薬,中枢性交感神経抑制薬,血管拡張薬に分けられる。

α 遮断薬, β 遮断薬, $\alpha\beta$ 遮断薬ではいずれも乾癬型,扁平苔癬型が報告されている。 β 遮断薬では光線過敏症型の報告が最も多い。抗不整脈薬としても使用される塩酸チリソロール(tilisolol hydrochloride,セレカル)による報告が多く,23例中22例が光線過敏症型である。Ca拮抗薬は降圧薬の中でも最も使用される頻度が高く,光線過敏症型,乾癬型,扁平苔癬型を含め様々な薬疹が報告されている。それらのうち,他の循環器治療

薬ではほとんど報告がみられないものに膿疱型およびより重篤な急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)と,歯肉増殖症がある。AGEPでは鑑別診断として膿疱性乾癬が挙げられる。乾癬患者で薬剤内服後に膿疱の出現をみる場合には鑑別に苦慮することがある¹⁰⁾。薬剤性の歯肉増殖症は抗痙攣薬のフェニトイン(phenytoin),免疫抑制薬のシクロスポリン(ciclosporin),Ca拮抗薬といった限られた薬剤でしか報告のみられない珍しい臨床型である。Ca拮抗薬の中ではニフェジピン(nifedipine)によるものが最も多いが,塩酸ジルチアゼム(diltiazem hydrochloride),塩酸ベラパミル(verapamil hydrochloride),塩酸ニカルジピン(nicardipine hydrochloride),塩酸マニジピン(manidipine hydrochloride)でも生じる。症状としては歯肉乳頭部を主体に辺縁歯肉にかけてびまん性に歯肉の増殖を認めるが,疼痛などの自覚症状は必発ではなく,見過ごされる場合も多い。発症機序として最も考えられているのは薬剤による線維芽細胞への影響である。Ca拮抗薬によってCaイオンの細胞流入が阻害されると,コラーゲンおよびその他の細胞外基質の分解が抑制され,歯肉の増殖が生じるとされる¹¹⁾。内服開始から発症までの期間は内服直後から103ヵ月とかなりばらつきがあるが,ほとんどが1年以内に発症するため,1年以内に開始された内服薬を調べることは診断に有用である。

ACE阻害薬では扁平苔癬型の報告が最も多く,次いで水疱症型が多数を占める¹²⁻¹⁴⁾。水疱症は大部分が天疱瘡型である。いずれも薬剤がSH基を介してケラチノサイトと結合することが発症に関与しているとされているが,水疱症におけるケラチノサイト上の抗原など詳細な発症機序は解明されていない。ACE阻害作用による重篤な障害としては血管性浮腫があり,ときに気道切開が必要となる³⁾。近年投与される症例数が増えているアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)も同様の血管性浮腫をきたすことから,今後血管性浮腫の報告も増えることが予想される。

血管拡張薬であるヒドララジン(hydralazine)はエリテマトーデス型や紅斑型(auto-immune annular erythema)といった自己免疫性の皮膚

表3 抗不整脈薬・心不全治療薬による薬疹報告例数 (1980~2006年)

抗不整脈薬	102例	心不全治療薬	18例
クラスIa群		ジギタリス製剤	
光線過敏症型	2	扁平苔癬型	2
多形紅斑型	2	エリデマトーデス型	2
Gibert (シベル) ばら色秕糠疹型	1	水疱型	1
クラスIb群		汗疹様皮疹	1
DIHS型	28	キサントニン製剤	
紅斑丘疹型	21	TEN型	1
多形紅斑型	8	詳細不明	1
紅皮症型	4	カテコラミン	
膿疱型	4	局所壊死・水疱	3
SJS型	3	非カテコラミン系	
紫斑型	2	固定薬疹	1
TEN型	1		
固定薬疹	1		
湿疹型	1		
舌炎	1		
皮膚筋炎様	1		
詳細不明	2		
クラスII群			
乾癬型	4		
扁平苔癬型	4		
掌蹠角化症	3		
エリデマトーデス型	1		
クラスIII型	2		
注射部硬結	2		
クラスIV群			
乾癬型	3		
SJS型	2		
扁平苔癬型	1		

※重複する場合はより重症な臨床型に含めた。

(福田英三編：薬疹情報，第12版，2007⁰により作成)

がみられる。内服開始から数年後に発症するが、欧米人に比べて日本人では極めてまれとされる。詳細については別項にゆずるが、これには遺伝的素因のほか薬剤投与量の違いが関係しているとも考えられる¹⁵⁾。

c. 抗不整脈薬 (表3)

抗不整脈薬は作用機序によりI~IV群に分類 (Vaughan Williams分類) されており，I群 [ナトリウム (Na) チャネル遮断薬] はさらにIa群，Ib群，Ic群に分けられる。II群 (β 遮断薬) とIV群 (Ca拮抗薬) 以外に薬疹の報告が多いものはIb群の塩酸メキシレチン (mexiletine hydrochloride) であり，その他の薬剤はほとんど薬疹の報告がない。

塩酸メキシレチンは1985年に発売された抗不整脈薬であるが，2000年7月より糖尿病性神経障害にも適応が拡大された。薬疹の臨床型は前述したようにDIHSが28例 (36.4%) と最も多く，SJSが3例，TENが1例と重症薬疹の報告が多くみられる¹⁶⁾。今後，使用頻度の増加に伴い，さ

らに重症薬疹の発症増加が危惧される薬剤である。

d. 心不全治療薬 (表3)

心不全治療薬にはジギタリス製剤，キサントニン製剤，カテコラミンなどがあり，その使用頻度が高いことを考えると薬疹を生じることがまれな薬剤と言える。ジギタリス製剤による薬疹としてはエリデマトーデス型，扁平苔癬型，落葉状天疱瘡型，汗疹様皮疹が報告されている (表3)。キサントニン製剤で1例ではあるがTENの報告がみられる。

e. 高脂血症治療薬 (表4)

高脂血症治療薬にはHMG-CoA還元酵素阻害薬とクロフィブラート系薬による薬疹が報告されている。前者の薬疹としては光線過敏症型や扁平苔癬型など他の循環器治療薬と同様のものがみられる。クロフィブラート (clofibrate, アモトリール) ではTENが1例報告されている。

表4 高脂血症治療薬による薬疹報告例数 (1980~2006年)

HMG-CoA還元酵素阻害薬	18例
光線過敏症型	6
扁平苔癬型	2
紅斑丘疹型	2
Sjögren症候群型	2
紅皮症型	1
詳細不明	5
クロフィブラート系	6例
TEN型	1
光線過敏症型	1
紅斑丘疹型	1
多形紅斑型	1
詳細不明	2

(福田英三編:薬疹情報,第12版,2007⁹⁾により作成)

3. 診断と治療

循環器治療薬における薬疹は乾癬型や扁平苔癬型など内服開始から発症までの期間が数ヵ月から数年にわたり、発症後も慢性に経過する症例が少なくない。実際に乾癬や扁平苔癬として治療されている症例の中には、薬疹が見逃されているものが少なくないと思われる。これらの臨床型における皮膚テストの陽性率は高くはなく、診断に至るには薬剤中止により症状が軽快するか観察することが必要である。可能であれば、皮疹が消退後に内服誘発試験を施行することが望ましいが、1回投与では症状が誘発されないため、診断には1週間以上の連続投与が必要であることが多い。一方、急激な経過を取るSJSやTEN、DIHSといった重症薬疹では薬剤の速やかな中止が必要となる。

しかし、循環器治療薬では薬剤の中止が直接生命にかかわる場合や薬剤の変更により血圧や不整脈などのコントロールが難しくなる場合があり、実際には被疑薬すべての即時中止や変更が難しいことが少なくない。そのため、複数の被疑薬が存在する場合には、循環器内科医との連携をとりつつ中止薬剤を慎重に選択することが重要である。また、心臓カテーテル検査や手術後は造影剤や抗菌薬などによる薬疹の発症もみられることから、以前から投与されていた循環器治療薬の感作がそれらの薬疹に伴い新たに成立する多剤感作の可能

性も念頭に置く必要がある。治療はそれぞれの臨床型に合わせて、皮疹部へのステロイド外用薬の塗布や全身投与を行う。薬剤の中止と点滴による薬剤のwash outを行うときには、血圧の上昇や浮腫などに注意する。苔癬型は治療後も強い色素沈着を残すことが多い。色素沈着に漫然と長期間ステロイド薬を外用しないよう注意する。

●文献

- 1) 福田英三, 福田英嗣: 薬疹の統計. 皮膚科診療プラクティス19: 薬疹を極める, 塩原哲夫編, 文光堂, 東京, 84-90頁, 2006
- 2) 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
- 3) Sobroa RA, Black AK: Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-edema. Br J Dermatol 136:153-158, 1997
- 4) 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
- 5) 堀口裕治ほか: Furosemideによる水疱型薬疹. 臨皮 37:187-191, 1983
- 6) 嶋聡子ほか: フロセミドによる水疱型薬疹. 皮膚診療 27:1165-1168, 2005
- 7) 稲垣克彦ほか: 慢性関節リウマチ経過中に発症した類天疱瘡の1例. 皮膚臨床 43:729-731, 2001
- 8) Fellner MJ, Katz JM et al: Occurrence of bullous pemphigoid after furosemide therapy. Arch Dermatol 112:75-77, 1976
- 9) Cerottini, JP et al: Drug-induced linear IgA bullous dermatosis probably induced by furosemide. J Am Acad Dermatol 41:103-105, 1999
- 10) 狩野葉子: AGEP (acute generalized exanthematous pustulosis). 臨皮 61:8-11, 2007
- 11) 河野経子, 金子聡, 向井秀樹: Ca (カルシウム)拮抗剤による歯肉増殖症. 皮膚診療 27:1313-1316, 2005
- 12) Korman NJ et al: Drug-induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complexes are present in penicillamine and ceftopril-induced pemphigus. J Invest Dermatol 96:273-276, 1991
- 13) 大橋武志ほか: アンギオテンシン変換酵素阻害剤により誘発された薬剤性天疱瘡の2例. 皮膚臨床 39:415-418, 1997
- 14) 辻厚子ほか: アラセプリル (セタブリル) により誘発されたと思われる落葉状天疱瘡の1例. 皮膚 35:262-266, 1993
- 15) 相原道子: 薬剤誘発性ループスとその発生機序. 臨免疫 30:570-575, 1998
- 16) 山口純子: 治療までに4ヵ月を要した塩酸メキシレチンによるDrug-Induced Hypersensitivity Syndromeの1例. 皮膚臨床 49:39-44, 2007

薬疹のすべて——エキスパートにまなぶ診療の実際

2008年7月1日 発行

編集者 池澤善郎, 相原道子
発行者 小立鉦彦
発行所 株式会社 南江堂
〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号
☎(出版) 03-3811-7426 (営業) 03-3811-7239
ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>
振替口座 00120-1-149
印刷 横山印刷/製本 ブックアート

© Zenro Ikezawa, Michiko Aihara, 2008

定価はカバーに表示してあります。
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

Printed and Bound in Japan
ISBN 978-4-524-24782-0

本書の無断複写を禁じます。

JICIS (株)日本著作出版権管理システム委託出版物)

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム (TEL 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199) の許諾を得てください。

D. 重症薬疹のゲノム研究

柏木麻理子, 村松正明

ヒトゲノム情報およびゲノム解析技術が格段に進歩している現在、これらを活用して実際の医療につなげるための臨床研究が積極的に進められている。中でも薬剤の効果や副作用の有無を事前に判定することは最も期待されている分野である。本論ではこれらの研究動向を概説するとともに、重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS) の最新の国内外での報告、取り組みに関して紹介したい。海外の臨床研究が次々として出てくる最新の知見が、日本においてもそのまま再現されるどうかの確認、さらには独自の取り組みによる有益な臨床情報の創成がますます重要になってきている。

1. ヒトゲノム解析の現状

ヒトゲノムの全塩基配列 30 億文字が解読され、約 2-3 万個の遺伝子の全貌が明らかになった。現在はゲノムをキーワードとして、医療や創薬に役立てるための研究開発が急務の課題となっている。これらの取り組みはゲノム医療あるいはゲノム創薬と呼ばれる。ゲノム医療は、個々人のゲノムによって治療の最適化を標榜するテーラーメイド医療 (個別化医療) の流れにつながる。またゲノム創薬はファーマコゲノミクス (薬理ゲノム学) をその重要な一分野として、薬剤反応性に関与するゲノム/遺伝子を明らかにすることを目指している。したがって、テーラーメイド医療とファーマコゲノミクスは同じコインの表と裏であると言える (図 1)。いずれも個人間の塩基配列の差が、どのように疾患に対する感受性の差、あるいは薬剤に対する反応性、副作用出現の差となっているかを探索することを目指している¹⁾。

ヒトのゲノム配列は、大まかに言って個人間で 99.9% 同じだが、0.1% は異なっており、その違いの主なものは一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) である。SNP は個人の遺伝子の多様性を探索するためのマーカーとして大いに利用されている。国際 HapMap プロジェクトが完了して、ヒトゲノム上の 350 万個の SNP が同定され、データベース化された (www.hapmap.org)。これでも SNP のすべてではないが、全ゲノムにわたって平均して 10 キロ塩基対に 1 つの割合で標識が打たれたことの意義は大きく、遺伝性疾患や遺伝子に関連する表現型 (薬剤感受性もその一つである) を網羅的に探索するための有力マーカーを提供していることは間違いない。SNP がゲノム上のどの領域、どの遺伝子にあるか、遺伝子内のどこにあるか (エキソン、イントロン、プロモーター等) というマップ情報やアミノ酸変異を伴うか否か、転写やスプライシングに影響を与えるかどうかなどの機能予測に関する情報も取得しやすくなった。そのために遺伝子個からの研究デザインを設計するのが容易になった。

また SNP タイピング法に関する技術的な進展も著しい。特定の疾患候補遺伝子を抽出して、そ

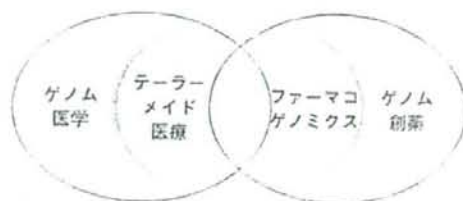
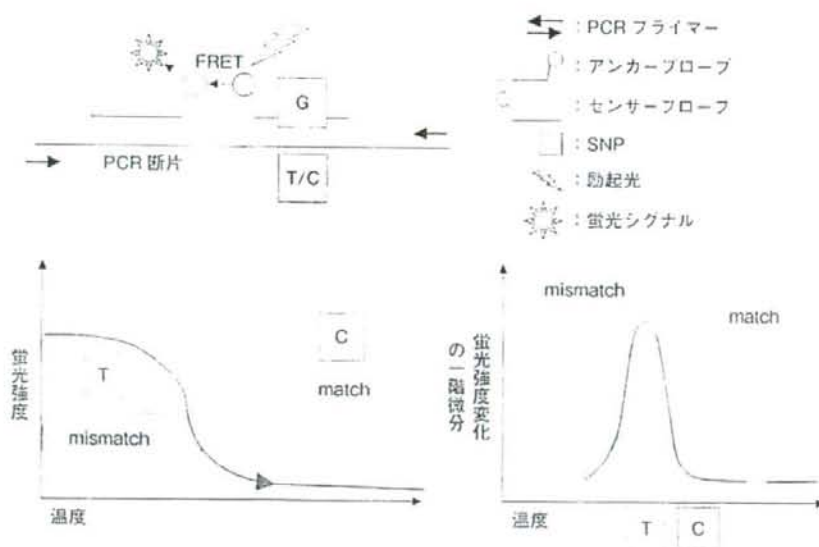


図 1 テーラーメイド医療とファーマコゲノミクスは同じコインの表裏。



のSNPをケースコントロールで判定して多型と疾患との相関を見ていく研究は年々数が増えてきている。古典的な制限酵素断片長多型 (restriction fragment length polymorphism: RFLP) を利用するSNPタイピング法では、ゲル電気泳動を用いるために多検体、多種類のSNP解析は不可能であった。現在の主流は1本のチューブの中で蛍光共鳴エネルギー転移反応 (fluorescent resonance energy transfer: FRET) の原理に基づいてSNPを検出する。TaqMan法や融解曲線分析法 (図2) などのSNPタイピングが開発されて、ハイスループットな解析が容易になった。

例えば、薬剤反応性に関連する研究では、まず第一に候補遺伝子として薬物動態関連遺伝子が挙げられるだろう。体内摂取された薬剤は、吸収 (Absorption)、分布 (Distribution)、代謝 (Metabolism)、排泄 (Excretion) の過程をへるが、このADME関連遺伝子は薬剤の血中濃度にも関係するため、その個人差が検討対象となる。薬剤の代謝ではCYPファミリーの影響が大きいことが知られている。また薬剤のレセプター、トランスポーター、抗原受容機構に関する遺伝子、メ

ディエーター遺伝子などの影響を検討することも盛んに行われている。これらのADME遺伝子のSNPもデータベースで検索し、アッセイを組んで、症例・対象を解析することにより、相関解析が可能となる。

さらに最近ではDNAチップの精度が向上して、10万、30万あるいは50万ものSNPが解析できるDNAチップがアフィメトリクス社やイルミナ社などから市販されており、これらを用いた研究成果が報告されるようになってきた。

2. 薬の有害事象

薬剤による有害事象 (adverse drug reaction: ADR) の統計に関する日本の論文はあまり見かけないが、少し以前のアメリカの報告によると、重篤なADRは入院患者の6.7%でみられ、死亡率も0.6%、死亡原因の第6位までには入っていると言われている²⁾。

ADRにはタイプAおよびタイプBがある (表1)。タイプAは薬剤の用量に依存的で、比較的発症頻度が多く、予期しやすく、薬物代謝酵

表1 薬剤有害事象 (ADR) のタイプ

	タイプA	タイプB
容量依存性	あり	なし
薬理学的機序	一部予測可能	予測不可能
遺伝子	薬剤動態関連遺伝子等	遺伝子不明
頻度	高い (ADRの8割)	低い (ADRの2割)
重症度	低~中等度(通常臨床的に軽い)	高度(後遺症、死亡例も)
発見	治験1~3相	治験4相
動物モデル	あり	なし

(Pirmohamed M, Park BK: Trends Pharmacol Sci 22: 298-305, 2001³⁾より改変)

素群の多型によって説明できることがある³⁾。例えば血栓症治療剤のワーファリンはCYP2C9で代謝されるが、SNPにより活性のない遺伝子を持った患者では血中レベルが上がって出血傾向を示すことがある。CYP2C9の遺伝子型によって用量設定を変更することが望ましいとされる。

一方、タイプBは用量非依存性で、特異体質によるものとされ、まれで予測しにくいものである。ペニシリンアナフィラキシーやSJSが挙げられる。タイプBの発症機構はまだ不明な点が多いが、種々の免疫学的な機序が有力視されている⁴⁾。低分子化合物である薬剤が体内でT細胞に認識されてそれが異常な免疫反応を引き起こすという説もあり、HLAの関与を示唆する。実際、抗HIV薬であるアバカビル(abacavir)の副作用である過敏症はHLA B*5701と相関していることが発見された⁵⁾。

3. 重症薬疹の研究動向

薬疹は薬剤の副作用の中でも頻度が高く、様式も重症度も多種多様である。薬疹の中でも、SJSや中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis: TEN)は特に重症薬疹として有名である。SJS/TENは発症頻度が極めて低く、一部の専門機関を除くと、通常診療で目にする機会も少ないが、いったん発症すると極めて重篤であり、後遺症を

残すことが多く、生命予後も悪い。原因薬剤をみると、報告頻度の多い薬剤は限られているが、医薬品全体の80%近い薬剤で発生の報告があり、原因薬剤が多岐にわたることに留意する必要がある。

SJS発症が多いのが抗てんかん薬である。一般にSJSの発症率は10万人に1人未満だが、抗てんかん薬カルバマゼピン(carbamazepine)の使用に関しては10万人あたりその10倍以上あるとも言われている。重症薬疹を発症する体質を遺伝子レベルで明らかにすることが可能であれば当該医薬品の投与を回避することにより発症を未然に防ぐことになり、臨床に非常に有益な知見となりえるため、一刻も早い研究成果が求められている。

そのような中で、2004年に衝撃的な論文が台湾のグループから発表された⁶⁾。すなわちChangらは、台湾人におけるカルバマゼピンSJS発症群44人とカルバマゼピン耐性群101人の間でゲノム解析を行い、HLA-B*1502がSJS発症群の100%にみられ、耐性群ではわずかに3%であるという極めて強い関連を報告した。これによりSJSのゲノム解析はにわかに活気を帯びてきた。同じグループはアロプリノール(allopurinol)(痛風・高尿酸治療薬)によるSJSにおいてはHLA-B*5801が極めて強い相関を示したことを報告した⁶⁾。

その後、カルバマゼピンとHLA-B*1502はコーカシアンにはみられないとの報告が相次いだため^{7,8)}、今ではマーカーには人種差があるのではないかと考えられるようになっていく。一方、国内においては、上田らにより、眼科的后遺症を有するSJS患者ではHLA-A*0206と相関が認められるものの、奇妙なことにHLA-B*1502は症例の一つもみられなかったという報告がなされた⁹⁾。実際、台湾人における一般集団におけるHLA-B*1502のアレル頻度は2~3%程度であるのに対して、日本人ではこのアレルがほとんど存在しないことが知られており、このマーカーの日本人における有用性についてはさらなる検討が必須である。