

図5-3. 感冒薬服用中に発症し閉塞性呼吸障害を併発したSJS進展TEN患者(29歳女性):Aは第6病日の顕著な顔面浮腫の右側面, Bは同腰部部の表皮剥離, Cは第10病日の, Dは第19病日の顔面の所見, Eは第31病日における吸気時の, Fは呼気時の気管支鏡所見で, 呼気時の気管支狭挿がより顕著である。

断と早期治療に関する研究の発展が望まれる。

## 2) 重症薬疹の病態と治療戦略

私達は早くから遅延型薬剤過敏症に対応する汎発疹を薬剤の全身的投与により誘発することで薬疹の動物モデルを確立し, それがその感作リンパ球でトランスファーされるため, この汎発疹がT細胞性伝達性の遅延型薬剤アレルギーによることを報告した<sup>17)18)</sup>. 次いで, 塩原らは苔癬様組織反応が cytotoxic T lymphocyte (CTL) 活性のある自己

Ia 反応性 T 細胞の局所活性化により惹起されることを報告し<sup>19)20)</sup>, 最近, 小豆澤らは TEN 様の表皮壊死が表皮関連抗原に特異的な CTL により誘導され, 胸腺由来の regulatory T (Treg) 細胞の機能不全が CTL による表皮障害をさらに促進することを報告した<sup>21)22)</sup>.

SJS/TEN の病態に関して次のような知見が報告されている<sup>23)-26)</sup>. ①表皮内では CD8<sup>+</sup> cytotoxic T (Tc) 細胞の浸潤が優位で, 真皮上層では

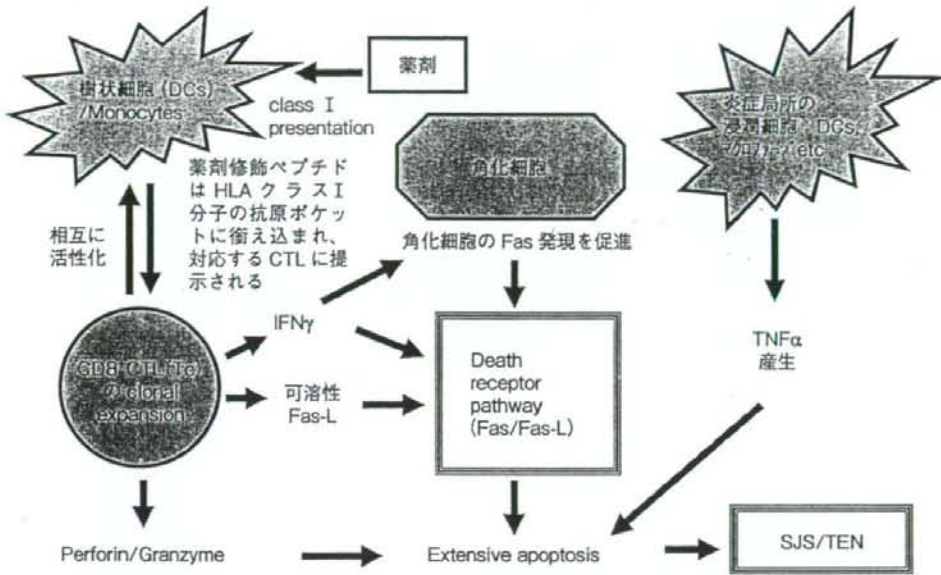


図 6. SJS/TEN における apoptosis の発症機序 (模式図).

CD4<sup>+</sup> helper T (Th) 細胞の浸潤が優位であり、表皮ランゲルハンス細胞の著減ないし消失が認められ、表皮角化細胞は MHC の class I 抗原だけでなく class II 抗原 (HLA-DR) を、また細胞間接着分子 (ICAM-1) や death receptor の Fas を顕著に発現していた。② SJS/TEN を含む遅延型薬疹患者の末梢血単核細胞 (PBMNCs) と水疱液中に PCR で perforin, granzyme, TNF $\alpha$  が検出され、perforin と granzyme は重症度と強く相関 (各々  $r=0.987, 0.911$ ) した。SJS/TEN 患者だけで可溶性 FasL (sFasL) が検出され、いずれも水疱液の方が PBMNCs の 2 倍以上で、TEN/SJS 患者の PBMNCs は薬剤刺激で多量の sFasL を産生遊離された。前述した動物モデルの研究結果に加えて、こうした知見から SJS/TEN の基本病態は表皮角化細胞の extensive apoptosis であり、その発症には CD8<sup>+</sup> CTL の強力な活性化のもとに perforin/granzyme/TNF $\alpha$  による細胞障害作用や fas (CD95)-fas Ligand (fasL; CD95L) の相互作用が重要な役割を果たしていると考えられている。図 6 は、こうした考えから SJS/TEN における apoptosis の発症機序を模式的に図示したものである。

human herpes virus-6 (HHV-6) の再活性化 (再燃) を高頻度に併発する薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) の病態とその機序については薬剤過敏症が先かウイルス感染が先かを含めて未だ不明な点が多い<sup>27,28)</sup>。DIHS の多くは末梢血や病変組織で SJS/TEN と同様に CD8<sup>+</sup> CTL が優位とされているが、表皮角化細胞の extensive apoptosis が見られることは稀である。この点に関して、経時的な免疫学的検討から DIHS の発症早期は CD4<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> helper T (Th) 細胞が優位であるのに対して発症最盛期は CD8<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> cytotoxic T (Tc) 細胞が優位であり<sup>29)</sup>、原因薬剤の添加により CD4<sup>+</sup> Th は IFN $\gamma$  や IL-5 の産生増加を認めるが、異型リンパ球の大半が CD8<sup>+</sup> Tc で spontaneous に IL-4 を産生するものの薬剤添加による増殖反応がなく IL-4 の産生増加も IFN $\gamma$  の産生増加も認められないことは大変興味深い<sup>30)</sup>。最盛期の CD8<sup>+</sup> CTL に IFN $\gamma$  の産生増加が認められないことはウイルス感染細胞に対して強力な CTL 活性を発揮できず、extensive apoptosis を誘導できないのであろうか。もしその際に CTL 活性が強い

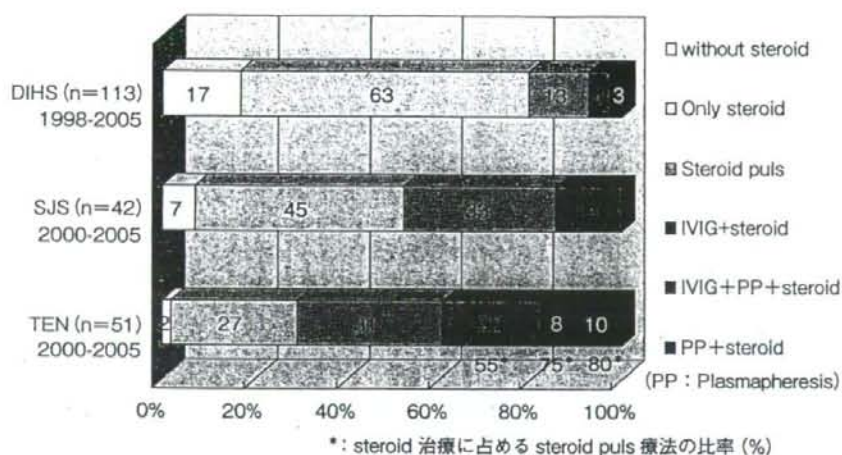


図7. Frequency (%) of each therapy in patients with DIHS, SJS and TEN<sup>30)</sup>.

CD8<sup>+</sup>Tc 細胞が誘導されるならば、SJS/TEN の特徴を備えた DIHS、即ち、DIHS-SJS/TEN overlap に該当する症例になるのであろうか。HHV-6 再活性化の指標とされる HHV-6 DNA の検出時期や抗 HHV-6 抗体価の上昇時期が DIHS の発症より約 1 週間以上遅れることから、HHV-6 の再活性化は DIHS の遷延化に関与していると考えられている。自己免疫、腫瘍免疫、アレルギー反応などを抑制・調節することで注目されている CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>Treg のこれら重症薬疹における役割はどうなっているのであろうか。最近、塩原らは、DIHS の場合発症早期に抑制機能のマーカーとされる foxP3 を発現した CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>Treg の増加が HHV-6 の再活性化と原因薬剤に対するリンパ球刺激試験 (DLST) 反応の陰性化をもたらすが、発症後期には foxP3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>Treg の減少に伴い DLST が陽性となるのに対して、SJS/TEN 型や MP 型の薬疹では逆に発症早期から DLST が陽性となり易く、経過と共に陰性化し易いことを報告した<sup>31)</sup>。原因薬剤に対する遅延型のパッチテストや皮内テストの陽性率が高いことは知られているが、これは、その多くが症状が軽快した時期 (発症後期) に実施されるため、Treg の数や活性が低下しているためと解釈できるかもしれない。こうした知見は、DIHS の病態だけでなく、SJS/TEN の病態との違いを考える上でも極めて重要

であり、今後のさらなる研究発展が期待される。

以上のような重症薬疹の病態に対して次のような治療戦略が考えられる。即ち、extensive apoptosis が顕著な SJS/TEN に対しては、SJS/TEN の表皮向性浸潤細胞に CD8<sup>+</sup>CTL が優位であり、その浸潤 CD8<sup>+</sup>CTL や表皮角化細胞には fas/fasL が強く発現し、SJS/TEN 患者の末梢血単核細胞は薬剤刺激で多量の soluble fasL を産生遊離することから、第 1 に、この CTL パーストを抑制出来るパルス療法を含む大量ステロイド療法<sup>32)</sup>や Cyclosporine A 療法が、第 2 に、抗 fas 自然抗体を含む免疫 globulin の静注 (IVIG) 療法は善玉注入療法として薦められる<sup>33)34)</sup>。第 3 に、SJS/TEN の病変局所で産生される TNF $\alpha$ /IFN $\gamma$  は表皮角化細胞の fas や fasL の発現誘導を促進するため、51kd の TNF $\alpha$  や 26kd の soluble fasL 等を除去出来る血漿交換療法が悪玉除去療法として薦められる<sup>35)36)</sup>。事実、先に紹介した第 1 と第 2 の治療でも抑えられないような進行の早い SJS/TEN の病勢を血漿交換療法が抑えることが出来た症例を私達も経験し、またその報告も増えてきており、その有用性の評価は高い<sup>35)36)</sup>。次に HHV-6 や CMV の再活性化が高頻度に併発する DIHS に対しても、その皮膚病変の誘導・誘発に関与するとされる CD8<sup>+</sup>CTL (Tc) や CD4<sup>+</sup>Th 細胞の clonal expansion を抑えることが出来るステロイド全身

療法が有用であり、また抗 virus 自然抗体を含むとされる IVIG 療法は virus 感染の阻止に働く可能性があり、善玉注入療法として有用と考えられる。

### 3) 重症薬疹における最近の治療と死亡率

図7は代表的な重症薬疹である DIHS, SJS, TEN における主な治療法の比率 (%) を帯グラフで示したものである。一般的に皮膚症状の重症化・進展を反映するとされる DIHS, SJS, TEN の順にステロイド療法なしや通常のステロイド療法だけの比率が低下し、ステロイドパルス療法、IVIG や Plasmapheresis (PP) と全身のステロイド投与の併用療法の比率が高くなる<sup>39)</sup>。最近の過去6年間 (2000~2005) の報告例に見る DIHS, SJS, TEN の死亡率は、それぞれ、3.4% (4/118), 2.3% (1/44), 9.8% (5/51) であり、約20年前の17年間 (1981~1997) の報告例の SJS, TEN の死亡率と比較すると、SJS は6.5% から2.3%、TEN は21.6% から9.8% と半分以下に著明に低下した<sup>39)</sup>。しかしながら、死亡例の症例報告は概して相対的に低いため、この数字は実際の死亡率を反映していないと考えられる。これに対して、医薬品副作用被害救済制度によって1998~2002の5年間に認定された皮膚科関連障害の統計によれば<sup>40)</sup>、認定された553件中、SJS, TEN, DIHS の3つの重症薬疹の比率は58.2% と約6割を占め、その死亡率は、DIHS が16.7%、SJS が1.3%、TEN が32.0% と報告されている。SJS の1.3% は急性経過上の死亡率で、後遺症の救済申請事例における死亡を除いたものであり、それを含めると2002年単年度では6.7% となり、過去17年間 (1981~1997) の報告例の死亡率6.5% に近い数値となっている<sup>41)</sup>。一方、TEN の死亡率32.0% は同じ過去の報告例の死亡率21.6% よりも高く、これは恐らく SJS の場合と同様に急性経過上の死亡率であるため、その後の経過に伴う死亡を含めると、もっと高くなるのが想定され、TEN は依然としての死亡率の高い致命的な重症薬疹の代表であり、適切な早期診断と早期治療法の確立が求められる。DIHS については副作用名として採用されたのが2001年度からのため2002年までの2年

間のデータに基づいたデータであり、累積数がまだ少なく、参考値と理解すべきものであるが、死亡率16.7% の数値は TEN と比較してもかなり高い値であり、今後、DIHS についても HHV-6 や CMV の再活性化の持つ意味を含めてその適切な早期診断と早期治療に関する研究の発展が期待されている。

### 4) 重症薬疹の診療の進め方と今後の課題

#### 1. 重症薬疹, SJS, TEN, DIHS の診断

SJS が皮膚粘膜移行部を中心に粘膜疹が必発する表皮や粘膜上皮の壊死性障害を特徴とした重症の表皮型多形浸出性紅斑 (EEM) であるのに対して、TEN は粘膜疹を伴う広範な皮膚の紅斑・水疱・剥脱・糜爛をきたす表皮の壊死性障害を特徴とした最重症の表皮型 EEM である。両者共、重症薬疹の代表的な臨床病型であり、その典型例の識別は容易だが、日常診療の場ではしばしば両者の異同・重複・移行が問題となる<sup>42)</sup>。Roujeau ら<sup>43)</sup>は、水疱・表皮剥離・壊死等の表皮壊死性病変の体表面積に占める比率により、10% 未満の場合を SJS、10~30% の場合を SJS-TEN の重複 (SJS-TEN overlap)、30% 以上の場合を TEN と診断としているが、瀰漫性紅斑から進展した TEN はこれまで表皮壊死性病変の比率が10% 以上とされていることから整合性をはかるために重症薬疹の厚生省橋本研究班は、2001年版で10~30% の SJS-TEN overlap と30% 以上の SJS 進展 TEN を区別しないで、どちらも SJS 進展 TEN とした。いずれの発疹型から進展するにせよ、表皮剥離、水疱、びらんなどの表皮の壊死性病変が10% 以上であることを TEN の診断基準の重要項目とした<sup>44)</sup>。TEN のサブタイプ分類としては、発症期の症状により SJS 進展型、瀰漫性紅斑進展型、多発性固定疹進展型、その他の4型分類が知られるが、同研究班は、これをもっと簡素化し、SJS 進展型 (TEN with spot)、瀰漫性紅斑進展型 (TEN without spot)、特殊型の3型分類とした<sup>45)</sup>。この3型分類において、SJS 進展型 TEN が最も多く、SJS は病気の進展に伴い大半が TEN となり、SJS と TEN の病態は病理組織学的にも免疫組織学的にも血清や水疱液の炎症性細胞の

イン値も基本的な違いがなく、同じスペクトルの重症薬疹である<sup>42)45)</sup>。DIHS<sup>46)</sup>もまた acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)<sup>47)</sup>も症例によっては特殊型として SJS/TEN に進展する症例があり、固定疹も多発化して進展し TEN となる症例がある。また斑状丘疹状紅斑(MP)、EEM、紅皮症(ED)として発症した薬疹も TEN に進展する症例があるため、一括して特殊型の TEN に分類された。

DIHS の診断は、皮膚症状では通常斑状丘疹状紅斑や多形紅斑で始まり、多くはその経過中に融合して紅皮症状態となり、特異な顔面の浮腫性腫脹を伴う紅斑と投与 3~4 週以降の発症と遷延化が特徴的で、検査所見では異型リンパ球を伴う好中球増多、発症約 1~3 週後までに HHV-6 の再活性化が血清や PBMNCs における HHV-6 の DNA 検出や抗 HHV-6 抗体価の上昇によって確認されることが診断の決め手となる<sup>48)</sup>。また CMV や HHV-7 の再活性化がしばしば認められることも参考となる<sup>49)</sup>。

## 2. SJS や TEN の早期診断の要点

初期の発疹から出来るだけ早期に重症薬疹を疑い診断することは大変重要である。TEN の診断は、症状が進展すれば皮疹を見ただけでも簡単であるが、発症の早期であればあるほど早期診断することは容易でない。また眼症状は SJS の診断にとってきわめて重要であるが、眼球結膜の充血を重視し過ぎると、ウイルス性中毒疹の多くが SJS と診断してしまう危険がある。事実、日本では欧米に比べると、眼球結膜の充血を伴う播種性の紅斑丘疹型や多形滲出性紅斑型の薬疹が、皮疹や粘膜疹における表皮や粘膜上皮の extensive apoptosis による壊死性変化の確認なしに SJS と診断され報告されている症例が多いので注意を要する。初期の発疹から SJS や TEN を出来るだけ早期診断する上でのポイントは、第 1 に、初発疹が EEM/MP/ED のいずれの皮疹であれ、痒みより痛みを伴うことが多いことであり、SJS や SJS 進展 TEN 眼の粘膜疹では角膜上皮幹細胞が存在する眼の輪部上皮の欠損があることである。それはこの輪部上皮の欠損があると角膜上皮の再生が悪

いために後遺症として瘢痕化して失明する危険があるからである。

TEN の早期診断における発熱・咽頭痛・粘膜疹の意義に関して、発症前のこれらの症状は薬剤性 TEN の発症誘導を促す上気道感染の兆候であるのか或いは TEN の前駆症状の兆候であるのか、症状出現の初期には判定が困難でありしばしば混同し易いという問題がある。この両者の識別ポイントは、発熱・咽頭痛・粘膜疹は、出現時期が皮疹出現 7 日前の場合薬剤が投与される原因としての薬剤性 TEN 発症誘導のアジュバントとなり、約 2~4 日以内の場合 TEN の発症に繋がる前駆症状・初期病変となる点である。TEN における発熱と粘膜疹の発症前頻度は、それぞれ、約 30% と約 20% であり、いずれも発症 5~7 日前に出現した症例は 2 例だけで、その大半は TEN の前駆症状と考えられる。眼の後遺症を併発した SJS 患者のアンケート調査によれば、発症前の感冒様症状や眼の充血が先行する比率は 7 割を超える高い比率とされており、今後はこうした SJS や TEN の発症に先行する発熱、眼や口唇・口腔の粘膜疹、感冒様症状などの疫学解析が早期診断・早期治療のために有用であり、その研究発展が望まれる。以上の兆候に加えて、高熱、患者が感じる重篤感・重症感、皮膚症状の進展速度が速いことなどもまた SJS や TEN の診断や重症度・予後判定に参考となる。また白血球増多・減少、GPT・CRP・FDP D-dimer の上昇などの検査値の異常は重症度や病勢の判定に参考となり、重篤合併症の併発に影響を与える基礎疾患の有無と臓器障害や感染症の合併なども SJS や TEN の予後判定に参考となる。

## 3. 重症薬疹の診療の要点

①重症薬疹の臨床病型と病勢と重症度の診断：投薬歴、皮膚症状と発症とその後の経過、症状の進展速度、診察時の全般重症度などから重症薬疹の臨床病型と病勢を診断する。②治療方針の決定：病型と病勢からまず治療は何から始めるべきか、経過観察、パルス療法含めてステロイド療法、高用量の免疫グロブリン静注療法、血漿分離療法を検討・実施すると共に、刻々と変化する症状の



図8. SJS・TENの治療法の選択とその手順<sup>45)</sup>.

動きを注意深く観察して診断や病勢判断を補正し、病態・病勢に合致した治療法に修正する。③治療に伴う副作用を含め重篤な臓器障害・感染症の合併対策：転科を含めて関連する専門科とのチーム医療を徹底する。④今後の発症予防と後遺症対応：原因薬剤の推定・同定し、医薬品副作用被害救済制度を活用する。

#### 4. 重症薬疹の治療は何かから始め、症状に合わせてどう対応するか

①経過観察：重症薬疹の診断と病勢判断が出来ないまま、最初からステロイドの全身投与に踏み切れないことが多く、点滴、ステロイド外用、症状に合わせて抗生剤の投与で経過観察する。②ステロイドの全身投与：その用量は：Prednisolone (PSL) 30~60~80~120mg/日~methyl PSL (mPSL) のセミパルス~パルス療法で、必要に応じて抗菌薬の投与などの感染症対策も合わせて講じる。③ヒト免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) や血漿交換療法 (プラズマアフェレシス：PA) は何時 (どの段階で) 踏み切るべきかを検討する。図8は、上記SJS・TENの治療法の選択とその手順を模式的に図示したものである<sup>46)</sup>。

#### 5. ステロイド全身投与の留意点

第1に、ステロイドの早期全身投与は、皮膚の組織障害のみならず他臓器障害の併発を防止軽減し、少ないステロイド用量で治療導入を可能にする利点がある一方で、病態の正確な把握を難しく

し、感染症の併発を促進する危険があるという2つの側面がある。第2に、ステロイドの全身投与に伴う臨床経過には次の4つのパターンがある：①ステロイドの全身投与による治療導入→ステロイド減量・中止、②一進一退→軽快→ステロイド減量・中止、③一進一退→再燃・進展→ステロイド増量、セミパルス\*、パルス\*、IVIG療法、血漿交換療法を選択・実施する (\*：パルスに伴う軽快導入後の減量は、重症薬疹の病勢が確実に下降したという判断が重要であり、SJS/TENとDIHSの病態の違いにも留意することが大切である)。④病勢が衰えず、さらに進展→ステロイド増量、セミパルス、パルス、IVIG療法、血漿交換療法を選択・実施する。第3に、重症薬疹、特に、SJSやTENに合併し易い眼・肝・腎・肺の臓器障害に対しては、早期にステロイド増量、セミパルス、パルス、IVIG療法、血漿交換療法などを選択・実施する。第4に、ステロイド投与に伴う敗血症・ウイルス血症・カリニ肺炎の合併にはそれぞれ対応する抗菌薬や抗ウイルス薬を症状に合わせて投与する。その他の併用薬の抗菌薬や抗潰瘍薬 (H2-blocker) などによる肝・腎臓器障害の合併には、肝機能・腎機能低下などの基礎疾患のある場合特に要注意とし、該当専門科と協力し合いチーム医療を行う。

#### 6. 今後の課題

①病態の解明：早期診断や新規治療法の開発の

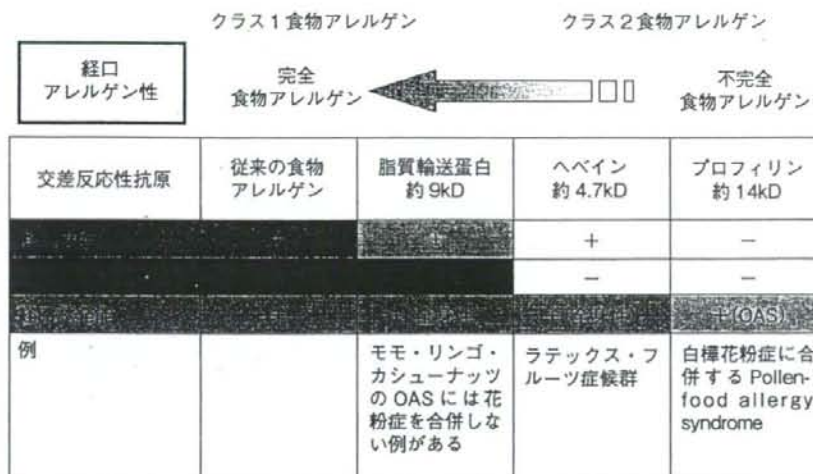


図9. 食物抗原の経口感作能と経口誘発能による経口アレルギー性の相違。

ためにも代表的な重症薬疹である SJS/TEN や DIHS の病態解明が重要であり、そのためにも、これら重症薬疹における Th1/Th2 均衡 (Tc1/Tc2 均衡), naturally occurring foxP3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Treg (nTreg), inducible Treg (iTreg), Th17/nTreg 均衡, Th17/iTreg 均衡, 自然免疫が果たす役割, また HHV の再活性化 (再燃)・感染の薬剤過敏症に及ぼす効果を検討する必要がある。

②早期診断法・病勢診断法の開発: SJS や SJS 進展 TEN の場合, 粘膜疹, 特に, 眼の輪部上皮 (角膜上皮幹細胞) や結膜上皮の欠損の意義は明確であり, 早期診断のために今後は眼科と連携して早期紹介を含めて眼の輪部上皮 (角膜上皮幹細胞) や結膜上皮の欠損所見に対する診察・診療能力を養うことが重要である。また血液・水泡液・唾液・涙液を用いたリアルタイム PCR による原因ウイルスの早期定量的検出と sIL-2R, sFasL, TNF $\alpha$  の測定などにより早期診断法や病勢診断法を開発し (Bioinformatics & Proteokinemics), 発症予防の視点からその候補遺伝子を検索する (Pharmacogenetics)。

③高価な IVIG や Plasmapheresis に代わる新規治療法の開発。

### III. 最近の食物アレルギーの病態と治療

#### 1) クラス2 食物アレルギーの口腔アレルギー症候群が増えている

最近, 花粉症やラテックスアレルギーの増加と共に食物摂取時に口腔粘膜を中心に生ずる口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome; OAS) が増えている。この OAS は, 従来のクラス1 食物アレルギーと違って食物抗原が熱や消化酵素に不安定で加熱や消化でその抗原性が消失され易い不完全食物抗原であるため, 交差抗原性の花粉抗原やラテックス抗原で吸入感作又は接触感作され, non-sensitizing elicitor の食物によって引き起こされる IgE 伝達性即時型アレルギー反応であるため, 従来のクラス1 食物アレルギーから区別してクラス2 食物アレルギーに分類されている。その症状は, 食物摂取した 5-15 分後にアレルギーが口腔粘膜から吸収されて, まず口唇腫脹, 口腔内違和感, 咽喉頭閉塞感が生じ, 進行すると stage 2 の鼻炎・結膜炎症状, 気道症状 (喘息) と消化器症状 (腹痛・下痢), stage 3 の全身性の蕁麻疹・血管浮腫, stage 4 のアナフィラキシーショックを惹起するため口腔粘膜の接触蕁麻疹症候群とも言える。IgE-伝達性クラス2 植物性食物アレルギーの果物・野菜による OAS は, 交差アレルギーが花

項目	判定	
納豆 as is*	3+#	PRTの結果より、恐らく納豆由来でなく納豆菌の培養により生成される蛋白質がアレルゲン分子となり、アナフィラキシーが誘発されると推定される。
納豆菌 (精製された市販品)*	—	
大豆	—	
納豆抽出液ろ過 (-)	3+	
納豆抽出液ろ過 (+)	3+	
1カ月保存した古い納豆*	2+	
賞味期限内の新鮮納豆*	2+	
小豆+納豆菌の1日培養*	2+	
納豆菌を Agar 寒天培地で1日培養*	2+	
醤油*も、味噌*も	2+	

図10. 遅発性納豆アナフィラキシーの最初の症例におけるPRTの結果と代表的な写真<sup>53)54)</sup>。

粉抗原かラテックス抗原かによって pollen-food allergy syndrome (PFAS) と latex-fruit syndrome (LTS) の2つのサブタイプに分類される。図9は食物抗原の経口感作能と経口誘発能による経口アレルギー性の相違を模式的に示したもので、果物・野菜中の抗原分子が脂質輸送蛋白のように経口感作能がある場合、吸入感作や接触感作なしに食物アレルギーが成立するために花粉症やラテックスアレルギーの合併がないクラス1食物アレルギーとしてモモ・リンゴ・カシューナッツなどによるOASが生じることに留意する必要がある<sup>50)52)</sup>。

## 2) 遅発性のIgE-伝達性納豆アナフィラキシー

松倉らは2001年5月に第13回春季アレルギー学会(横浜)において食物摂取から約半日後に症状が生じる特異な遅発性の納豆アナフィラキシーの症例を初めて報告した<sup>53)54)</sup>。その2年後の第15回春季アレルギー学会(横浜)で猪又らは2例を追加して3例の検討を報告した<sup>55)56)</sup>。その後4例が追加され、当教室で経験した遅発性の納豆アナフィラキシーの症例は計7例であり<sup>57)</sup>、さらに他

施設からも同様症例が計4例報告され<sup>58)59)</sup>、現在合計11例となっている。これらの症例は、全例が男性で、摂取後約5時間～13時間後に蕁麻疹や血圧低下などの症状が出現するという特異な遅発性の発症に特徴がある。納豆そのものを用いたアズイズテスト(as is) prick test (PRT) が強陽性の蕁麻疹反応を示し、血清中に納豆と反応するIgE抗体が検出されるため、IgE伝達性即時型アレルギー反応であると考えられる。PRTで納豆の材料となる大豆や納豆菌は陰性で、ボイルした納豆に納豆菌をかけて発酵したものでは陽性となることから、当初、発酵により新たに生成された納豆蛋白質が原因アレルゲン分子になると推定された。しかしながら、松倉らが報告した第1例目のPRTの成績では、図10に示したように納豆 as is で3+強陽性で、12時間経過後も著明な発赤と腫脹が残存し、納豆抽出液のろ過・非ろ過成分共に3+強陽性で、納豆菌と大豆は陰性であったことがわがし、大豆だけでなく小豆(アズキ)を納豆菌と1日培養しても2+陽性で、さらに納豆菌だけをAgar寒天培地で1日培養しただけでも2+陽性



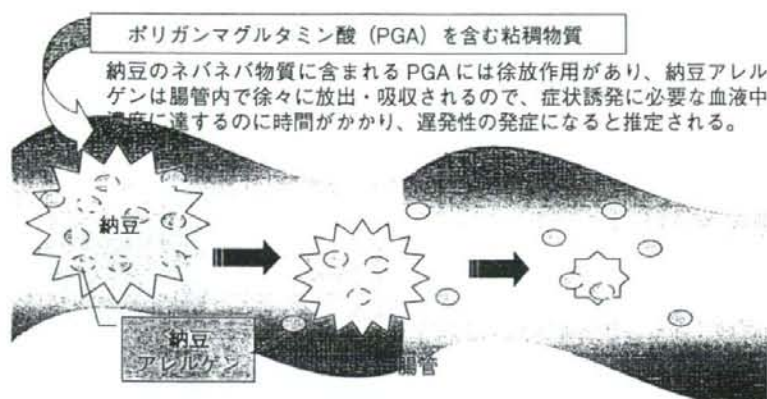


図 11. 納豆アレルギーにおける遅発性発症のメカニズム (仮説)<sup>65)</sup>

であるため、原因アレルギー分子が納豆菌だけの培養で生成される可能性が高くなった<sup>53)54)</sup>。したがって、原因アレルギー分子は納豆由来でなくて培養納豆菌由来なのかもしれない。

経口負荷試験によって納豆摂取13時間後に症状出現時に血漿中のヒスタミン値やトリプターゼが一過性に上昇したことから、その時点では肥満細胞や好塩基球が活性化され脱顆粒していると考えられるので、発症が通常の即時型アレルギー反応より遅くなるというだけで納豆アナフィラキシーの機序そのものはIgE伝達性の即時型アレルギー機序と何ら違いがないと考えられる<sup>62)</sup>。それではこの納豆アナフィラキシーはどのような機序により遅発性となるのであろうか。納豆のネバネバ物質には徐放作用のあるポリガンマグルタミン酸 (PGA) が多量に含まれているので、アレルギー分子がその徐放作用によって腸管内に徐々に放出され、吸収されるためと推定される<sup>63)64)</sup>。その点で、納豆摂取後に運動した症例において摂取後4-6時間後と比較的早く症状が発現しているのは興味深い<sup>58)</sup>。腸管からの食物の吸収が運動により促進されるためと解釈できるかもしれない。図11は、納豆アレルギーにおける遅発性発症のメカニズム (仮説) を模式的に図示したものである<sup>65)</sup>。納豆アナフィラキシーは納豆摂取から症状出現ま

でに約半日もかかるため、納豆が原因であると気付かない患者さんが多い。その上、納豆は大豆アレルギーの患者さんでも摂取可能な大豆加工食品であるという利点があり、最近では骨粗鬆症の予防、高脂血症の予防、血栓溶解作用、抗酸化作用、癌予防作用、腸内病原菌に対する抗菌作用など多様な効能が報告され大変人気があるため、摂取量が増える可能性があるもので注意する必要がある。

### 3) 食物アレルギーに対するNSAIDsの増強効果

近年、食物や薬物などを含めて環境中の各種化学物質の非アレルギー様作用により誘導される非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) の不耐症、ホルマリンなどによるシックハウス症候群、各種化学物質に過敏反応を示す化学物質過敏症の増加が目されており<sup>66)67)</sup>、食物アレルギーに対するNSAIDの増強効果を取り上げて解説する。アスピリンに代表されるNSAIDsとそれに関連した食品添加物は不耐症として蕁麻疹や血管浮腫を引き起こし<sup>68)</sup>、これらの不耐症は慢性蕁麻疹に合併し易いが、不耐症の合併の有無にかかわらず慢性蕁麻疹を高率に誘発・増強する。NSAIDsや食品添加物は、また小麦依存性運動誘発アナフィラキシー (wheat dependent exercise-induced anaphylaxis; WDEIA) を誘発・増強し<sup>69)70)</sup>、食物摂取だ

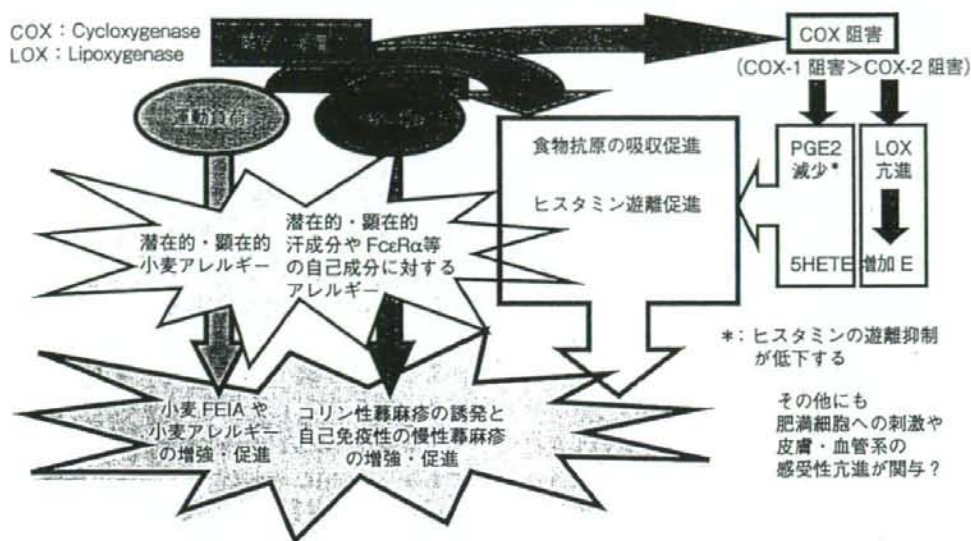


図12. 即時型食物アレルギーに対する運動やNSAIDsの誘発・増強効果の仮説的機序；WDEIA, 小麦アレルギーの誘発・増強に、恐らく自己免疫性の慢性蕁麻疹やコリン性蕁麻疹の発症・増強にも同じ原理が働いているのでは？<sup>68)</sup>

だけで生ずる小麦アレルギーや果物・野菜による口腔アレルギー症候群に対しても増強促進作用がある<sup>71)72)</sup>。運動誘発の明らかな病歴があるWDEIAであるにも関わらず、小麦摂取に運動負荷を加えても症状が誘発されないことはしばしばあり、それにアスピリンの内服を加えて初めて症状が誘発されることがある。最近、私達は、病歴からも運動誘発が明らかでなくむしろアスピリンやサリチル酸のような食品添加物の摂取に伴う症状の誘発が認められ、それが入院による負荷誘発試験で確認された2症例を経験した<sup>73)74)</sup>。このように小麦摂取単独または小麦摂取と運動の組み合わせでは誘発されず、小麦摂取にアスピリンの内服を組み合わせると誘発されるため、小麦依存性アスピリン誘発アナフィラキシー(wheat dependent aspirin-induced anaphylaxis; WDAIA)と言うことができるかもしれない。実際、私たちが経験したWDAIAの症例の病歴を詳細に調査すると、これまで通常のうどんや食パンなどの小麦食品を食べた運動だけで症状が出現したことはなく、症状出現前の食事歴をよく調べるとパン摂取後イ

ブプロフェン内服、ラーメン摂取後、コンビニのサンドイッチを摂取後、カレーライス摂取後、市販の調理パン摂取後と、症状が出現した時はいつも外食の時とか食品添加物が含まれる小麦食品を摂取した時とか、或いは小麦食品摂取後にNSAIDs服用していたことが判明している。こうしたWDAIAに合致する症例は、自験例の2例を含めて現在7例報告されており<sup>75)76)</sup>、さらに増えることが予想され、WDAIAなる疾患概念を支持するものである。またアスピリンのようなNSAIDsによる即時型小麦アレルギーに対する増強効果は、負荷誘発試験による全身的な即時型アレルギー反応だけでなく、局所的な即時型アレルギー反応でも認められ、このようなNSAIDsの増強効果はNSAIDs不耐症と同様にCOX-1阻害選択性のNSAIDsで認められ易くCOX-2阻害選択性のNSAIDsでは認められにくい傾向がある<sup>68)80)</sup>。

私達が実施した小麦が20gの比較的少量負荷では症状が誘発されないのに、小麦が100gの比較的多量負荷で症状が誘発される小麦アレルギー

において、小麦 20g の少量負荷でも WDEIA と同様に運動負荷を加えると症状が誘発され、COX-1 選択性阻害薬のアスピリンの投与によっても用量依存性に症状が誘発されたが、COX-2 阻害薬の NSAIDs を投与した場合症状が誘発されなかった。この誘発試験で小麦由来の血中グリアジン濃度は 5 倍の小麦 100g を摂取した時よりも 2 倍に高くなった<sup>31)</sup>。Matsuo H らは、NSAIDs、特に、COX-1 選択性阻害薬の NSAIDs は腸管粘膜を障害して食物アレルギーの腸管吸収を促進すると報告しており<sup>32)</sup>、自験例は COX-1 選択性阻害薬のアスピリンの投与によって小麦由来の血中グリアジン濃度が約 10 倍上昇する程度に腸管からの小麦抗原の吸収が促進されたと解釈出来る。このような NSAID の食物アレルギーに対する増強促進効果に関しては、当初 NSAIDs 不耐症による蕁麻疹や喘息の場合と同じように、COX-2 選択性阻害薬の NSAIDs のエトドラックやメロキシカム及び塩基性の NSAID の塩酸チアラミドではこの増強促進作用が見られにくいことから、NSAID 不耐症と同じ様な非アレルギー機序の関与が推定される。しかしながら、気道型 NSAIDs 不耐症の NSAIDs 喘息の仮説である COX-1 阻害によるリポキシゲナーゼの活性化とそれに伴うロイコトリエン過剰産生説では、食物依存性運動誘発アナフィラキシーや即時型食物アレルギーと慢性蕁麻疹に対する NSAIDs の誘発・増強効果は説明できない。それはこれらの誘発・増強効果は抗ロイコトリエン拮抗薬で阻害できず、通常血漿ヒスタミン値の上昇を伴って抗ヒスタミン薬 ( $H_1$  拮抗薬) で抑制されること、また COX-1 阻害活性や対称性のリポキシゲナーゼ活性の上昇に必ずしも一致しないためである。その点では、先に紹介した小麦に由来するグリアジンの血中濃度を約 10 倍も上昇させるような小麦の経腸管的吸収促進効果に加えて、抗原特異的ブリックテスト膨疹反応に対する増強効果、in vitro のアレルギー特異的ヒスタミン遊離に対する増強効果、さらにはヒスタミン遊離抑制作用があるプロスタグランジン E<sub>2</sub> の産生低下を介したヒスタミン遊離の促進作用が NSAIDs の誘発・増強効果を説明してくれる<sup>31)-36)</sup>。したがって、

こうした NSAID の潜在的・顕在的即時型食物アレルギーに対する誘発増強効果には、少なくとも NSAIDs の抗原特異的ヒスタミン遊離促進作用と食物抗原の経腸管的吸収促進作用の 2 つが関与しており、自己免疫性の即時型アレルギーとされる慢性蕁麻疹の誘発増強作用にも同じ様な機序の関与があると推定される。そのため汗成分や血清成分に対する自己免疫性のアレルギー機序が推定されるコリン性蕁麻疹も同じ様に NSAIDs やその関連物質の投与によりその誘発・増強がみられるかもしれない。図 12 は、こうした考えから即時型食物アレルギーに対する運動や NSAIDs の誘発・増強効果の仮説的機序を模式的に示したものである。WDEIA や小麦アレルギーの誘発・増強のほかにも、例えば自己免疫性の慢性蕁麻疹の NSAIDs による発症・増強にも同じ原理が働いていると考えられる。コリン性蕁麻疹にも同様の効果がみられるかもしれない。

以上、アレルギー性皮膚疾患の中で、特に、アトピー性皮膚炎、重症薬疹、最近の食物アレルギーの病態と治療を取り上げ、当教室の研究を中心に解説したが、これらの研究成果は、教室員一人一人の地道な診療・研究活動の積み重ねの賜物と感謝すると共に、本稿で紹介できなかったが、これらの研究活動にリンクした「内分泌攪乱物質（環境ホルモン）や微量元素の欠乏がアレルギーやストレスに及ぼす増強効果に関する研究、アトピー性皮膚炎とストレスに関する研究、強皮症における単球系血管内皮前駆細胞の解析、皮膚筋炎における自己抗体の解析など」があることを追記して本稿の結びとしたい。

## 文 献

- 1) Matsukura S, Aihara M, Hirasawa T, Ikezawa Z. Effects of TNCB sensitization in DS-Nh mice, serving as a model of atopic dermatitis, in comparison with NC/Nga mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 173-80.
- 2) 中西憲司, 第 57 回日本アレルギー学会, 特別講演 1 「アトピー性皮膚炎と気管支喘息にお

- いて super Th1 が果たす役割」. アレルギー 2007 ; 56 : 910.
- 3) Terada M, Tsutsui H, Imai Y, Yasuda K, Mizutani H, Yamanishi K, et al. Contribution of IL-18 to atopic-dermatitis-like skin inflammation induced by *Staphylococcus aureus* product in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 8816-21.
  - 4) Kirino M, Kirino Y, Takeno M, Nagashima Y, Takahashi K, Kobayashi M, et al. Heme oxygenase 1 attenuates the development of atopic dermatitis-like lesions in mice: Implications for human disease. *J Allergy Clin Immunol* in press, 2008; PMID: 18582925.
  - 5) 勝山雅子, 和地陽二, 北村和子, 菅 千東, 大沼すみ, 池澤善郎. アトピー性皮膚炎におけるドライスキンと *Staphylococcus aureus* との関連. 日本皮膚学会雑誌 1997 ; 107 : 1103-11.
  - 6) Katsuyama M, Ichikawa H, Ogawa S, Ikezawa Z. A novel method to control the balance of skin microflora Part 1. Attack on biofilm of *Staphylococcus aureus* without antibiotics. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 197-205.
  - 7) Katsuyama M, Kobayashi Y, Ichikawa H, Mizuno A, Miyachi Y, Matsunaga K, et al. A novel method to control the balance of skin microflora Part 2. A study to assess the effect of a cream containing farnesol and xylitol on atopic dry skin. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 207-13.
  - 8) 池澤優子. Cyclophosphamide 投与がアトピー性皮膚炎モデルマウスの皮疹に及ぼす増悪効果. 横浜医学 2004 ; 55 : 437-43.
  - 9) Ikezawa Y, Nakazawa M, Tamura C, Takahashi K, Minami M, Ikezawa Z. Cyclophosphamide decreases the number, percentage and the function of CD25+ CD4+ regulatory T cells, which suppress induction of contact hypersensitivity. *J Dermatol Sci* 2005; 39: 105-12.
  - 10) 立脇聡子, 中澤正年, 相原道子, 本郷奈央美, 佐藤文孝, 堀田千絵, 他. 2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB) の経口投与により誘導されるハブテン特異的経口免疫寛容に対する cyclophosphamide の効果. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2007 ; 1 : 12-21.
  - 11) Fujita H, Takahashi H, Aihara M, Hirasawa T, Ikezawa Z. Effects of bamboo leaf extract on atopic dermatitis model mice. *J Environ Dermatol* 2006; 13: 87-94.
  - 12) 藤田浩之, 田村結城, 池澤善郎, 石井保之.  $\alpha$ -ガラクトシルセラミド投与マウスにおける IFN- $\gamma$  非依存的気道炎症の抑制, アレルギー 56: 1097, 2007.
  - 13) 小林雄輔, 針谷 毅, 市川秀之, 三谷直子, 相原道子, 池澤善郎. アトピー性皮膚炎における角層中の神経成長因子 (NGF) に関する研究: NGF 量と臨床スコアとの相関. 日本研究皮膚科学会第 27 回年次学術大会. 京都: 2002.
  - 14) Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y, Ikezawa Z. Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis horny layer and effect of treatment on NGF. In: 8<sup>th</sup> Congress of the German-Japanese Society of Dermatology, Yokohama: 2007.
  - 15) Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 842-4, PMID: 18241279.
  - 16) Yamaguchi J, Nakamura F, Aihara M, Yamashita N, Usui H, Hida T, et al. Semaphorin 3A Alleviates Skin Lesions and Scratching Behavior in NC/Nga Mice, an Atopic Dermatitis Model. *J Invest Dermatol* 2008; PMID: 18615113.
  - 17) Ikezawa Z, Kitamura K, Murakami J, Nagai R. Penicillin-and cephalosporin-induced rash in guinea pigs. *J Dermatol* 1982; 9: 13-21.
  - 18) Ikezawa Z, Aihara M, Kitamura K. Drug-induced rashes in guinea pigs. In: Maibach H, Lowe NJ, editors. *Models in Dermatology IV*. Karger: 1989. p. 79-95.
  - 19) Shiohara T, Moriya N, Tsuchiya K, Nagashima M, Narimatsu H. Lichenoid tissue reaction induced by local transfer of Ia-reactive T-cell clones. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 33-8.
  - 20) Shiohara T, Mizukawa Y. The immunological basis of lichenoid tissue reaction. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 236-41.
  - 21) Azukizawa H, Kosaka H, Sano S, Heath WR, Takahashi I, Gao XH, et al. Induction of T-cell-mediated skin disease specific for antigen transgenically expressed in keratinocytes. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1879-88.
  - 22) Azukizawa H, Sano S, Kosaka H, Sumikawa Y, Itami S. Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. *Eur J Immunol*

- 2005; 35: 1722-30.
- 23) Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z, Hariya T, Nakajima H. Immunohistochemical study of graft-versus-host reaction (GVHR)-type drug eruptions. *J Dermatol* 1994; 21: 25-30.
  - 24) Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Sanchez E, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 155-61.
  - 25) Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003; 162: 1515-20.
  - 26) Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 850-5.
  - 27) 山根裕美子, 池澤善郎, 池澤善郎, 相原道子編. C. 薬疹とウイルス感染, I 章 薬疹診療の基礎知識. 薬疹のすべて, エキスパートにまなぶ診療の実際. 東京: 南江堂; 2008年7月1日発行. p. 22-9.
  - 28) Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1083-4.
  - 29) Nishio D, Izu K, Kabashima K, Tokura Y. T cell populations propagating in the peripheral blood of patients with drug eruptions. *J Dermatol Sci* 2007; 48: 25-33.
  - 30) 宮田明子, 夏秋 優, 平野 愛, 林 義明, 喜多野 征夫. カルバマゼピンによるdrug-induced hypersensitivityの1例. 東京: 第33回日本皮膚アレルギー学会; 2003.7. p. 87.
  - 31) Takahashi R, Shiohara T. Dramatic expansion of T regs with skin homing potential followed by sequential reactivation of herpes viruses. 32nd JSID. 2007. p. 87.
  - 32) 相原道子, 池澤善郎, 相原道子編. A. 主な治療法, A-1. ステロイド療法, III 章 重症薬疹の治療の実際. 薬疹のすべて, エキスパートにまなぶ診療の実際. 東京: 南江堂; 2008. p. 91-5.
  - 33) 浅野祐介, 池澤善郎, 相原道子編. A. 主な治療法, A-2. 免疫グロブリン静注療法 (IVIG療法), III 章 重症薬疹の治療の実際. 薬疹のすべて, エキスパートにまなぶ診療の実際. 東京: 南江堂; 2008. p. 96-101.
  - 34) Viard I, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-3.
  - 35) 山田裕道, 池澤善郎, 相原道子編. A. 主な治療法, A-3. 血漿交換療法, III 章 重症薬疹の治療の実際. 薬疹のすべて, エキスパートにまなぶ診療の実際. 東京: 南江堂; 2008年7月1日発行. p. 108-12.
  - 36) Kamanabroo D, Schmitz-Landgraf WJ, Czarnecki BM. Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1548-9.
  - 37) Yamada H, Takamori K, Yaguchi H, Ogawa H. A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 1998; 2: 153-6.
  - 38) 浅古佳子, 三谷直子, 山田正子, 掛水夏恵, 山川有子, 相原道子, 他. 血漿交換療法が奏効したオメプラゾールによるTEN型薬疹の1例. *日皮アレルギー* 2003; 11: 27-33.
  - 39) Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergology International* 2007; 56: 419-25.
  - 40) 南光弘子. 本邦における有害薬物反応 (ADR) と重症薬疹—過去5年間に認定された皮膚障害の概要—. *日皮会誌* 2005; 115: 1155-62.
  - 41) 相原道子, 池澤善郎. 本邦における toxic epidermal necrolysis (TEN) 死亡例の臨床的検討—TEN生存例および Stevens-Johnson syndrome (SJS) 死亡例との比較検討—. *日皮会誌* 1999; 109: 1581-90.
  - 42) 池澤善郎. 専門医のためのアレルギー講座 II 薬物過敏症. 3. 重症度薬疹の病態と治療. *アレルギー* 2007; 56: 1231-9.
  - 43) Roujeau J-C. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 28s-30s.
  - 44) Roujeau J-C. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease, different from erythema multiforme. *日皮会誌* 1997; 107: 211-4.
  - 45) 飯島正文. TENの臨床病型分類について. *皮膚臨床* 1996; 38: 887-92.

- 46) 藤山幹子, 池澤善郎, 相原道子編. C. 重症薬疹の症状と診断, 発症メカニズム, C-3. 薬剤性過敏症候群 (DIHS), II章 薬疹の検査・診断—疑うことから始める, 薬疹のすべて, エキスパートにまなぶ診療の実際. 東京: 南江堂; 2008. p. 77-82.
- 47) 狩野葉子, 池澤善郎, 相原道子編. C. 重症薬疹の症状と診断, 発症メカニズム, C-4. 急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP), II章 薬疹の検査・診断—疑うことから始める, 薬疹のすべて, エキスパートにまなぶ診療の実際. 東京: 南江堂; 2008. p. 83-8.
- 48) 池澤善郎, 相原道子編. A. 主な治療法, A-4. 重症薬疹の治療—どの治療をどの時期に選択するか, III章 重症薬疹の治療の実際, 薬疹のすべて, エキスパートにまなぶ診療の実際. 東京: 南江堂; 2008. p. 108-12.
- 49) 矢上 健. ラテックスアレルギーの基礎. アレルギーの臨床 1999; 19: 749-53.
- 50) 矢上 健. ラテックス果実症候群と花粉症に伴う口腔アレルギー症候群との類似点. アレルギーの臨床 2000; 20: 854-60.
- 51) 猪又直子, 池澤善郎, 松永佳世子編. ラテックス抗原の交差反応とラテックス・フルーツ症候群, ラテックスアレルギーのすべて, 安全対策ガイドライン準拠. (Visual Dermatology 別冊). 秀潤社; 2007. p. 101-8.
- 52) 猪又直子, 大砂博之, 池澤善郎. 花粉症を合併しないカシューナッツによる口腔アレルギー症候群の1例. アレルギー 2006; 55 (1): 38-42.
- 53) 松倉節子, 大砂博之, 佐藤かすみ, 相原道子, 池澤善郎. 納豆による遅発型アナフィラキシーの1例. 第13回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜; 2001 (アレルギー 50: 310).
- 54) Matsukura S, Aihara M, Ikezawa Z. Late Onset Anaphylactic Reaction to Fermented Soybeans: Japanese Traditional Food "Natto". *J Environ Dermatol* 2004; 11: 51-4.
- 55) 猪又直子, 松倉節子, 大砂博之, 池澤善郎. 納豆による遅発型アナフィラキシー3例の検討. 2003; アレルギー 52: 370.
- 56) Inomata N, Osuna H, Ikezawa Z. Late-onset anaphylaxis to *Bacillus natto*-fermented soybeans (natto). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 998-1000.
- 57) Inomata N, Osuna H, Kawano K, Yamaguchi J, Yanagimachi M, Matsukura S, et al. Late-onset Anaphylaxis after Ingestion of *Bacillus* Subtilis-fermented Soybeans (Natto): Clinical Review of 7 Patients. *Allergol Int* 2007; 56: 257-61.
- 58) 辻 文生, 他. 納豆による食餌依存性運動誘発アナフィラキシーと考えられた1例. 2001; アレルギー 50: 334.
- 59) 原田 普, 他. Personal communication. 第391回日皮大阪地方会 2005. 7. 23.
- 60) 鈴木慎太郎, 他. 納豆による遅発型アナフィラキシーを繰り返した1例. アレルギー 2006; 55: 832-6.
- 61) 吹譯紀子, 師井洋一, 猪又直子, 池澤善郎, 古江増隆. 納豆によるアレルギーの一例. 2007; アレルギー 56: 1133.
- 62) Inomata N, Osuna H, Yanagimachi M, Ikezawa Z. Late-onset anaphylaxis to fermented soybeans: the first confirmation of food-induced, late-onset anaphylaxis by provocation test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 402-6.
- 63) Ohnishi R, et al. *Nippon Kasei Gakkaishi. J Home Econom Jpn* 1987; 38: 871-6.
- 64) Richard A, Margaritis A. Rheology, oxygen transfer, and molecular weight characteristics of poly (glutamic acid) fermentation by *Bacillus subtilis*. *Biotechnol Bioeng* 2003; 82: 299-305.
- 65) 池澤善郎, 猪又直子, 松倉節子. 納豆アレルギー. 感染・炎症・免疫 2007; 37: 74-81.
- 66) 鈴木潤三, 他. 化学物質過敏症患者が抱えている医薬品使用上の問題. *YAKUGAKU ZASSHI* 2004; 124: 561-70.
- 67) Inomata N, Osuna H, Fujita H, Ogawa T, Ikezawa Z. Multiple chemical sensitivities following intolerance to azo dye in sweets in a 5-year-old girl. *Allergol Int* 2006; 55: 203-5.
- 68) 池澤善郎, 猪又直子. NSAIDs 過敏蕁麻疹・血管浮腫 特集 アスピリン (NSAIDs) 不耐症. アレルギー・免疫 2007; 14: 45-55.
- 69) Nakamura K, Inomata N, Ikezawa Z. Dramatic augmentation of wheat allergy by aspirin in a dose-dependent manner. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 712-3.
- 70) 松倉節子, 池澤善郎. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーにおける NSAIDs の増強効果. アレルギーの臨床 2007; 27: 209-14.
- 71) 藤田浩之, 大砂博之, 蒲原 毅, 猪又直子, 池澤善郎. アスピリン内服や運動負荷が増悪因子となった小麦アナフィラキシーの1例. アレルギー 2005; 54: 1203-7.

- 72) 猪又直子, 山根裕美子, 藤田浩之, 中村和子, 高倉桃子, 菅原万理子, 他. 小麦I型アレルギーに及ぼす nonsteroidal anti-inflammatory drugs や抗アレルギー薬の効果. *アレルギー* 2006; 55: 1304-11.
- 73) 菅原万理子, 相原道子, 小島実緒, 猪又直子, 和田秀文, 池澤善郎. アスピリン負荷にてアナフィラキシーを誘発した小麦アレルギーの1例. *日皮アレルギー* 2005; 13: 8-12.
- 74) 松倉節子, 國見裕子, 松木美和, 井上雄介, 松山阿美子, 蒲原 毅, 他. 小麦による食物依存性サリチル酸誘発性アナフィラキシーの1例. 2007; *アレルギー* 56: 307.
- 75) 渡邊直人, 山田吾郎, 沼尾利郎, 福田 健, 牧野荘平. 特定の食物(小麦粉)とアスピリンの投与により出現したアナフィラキシー症状と思われる1例. *アレルギーの臨床* 1995; 15: 696-700.
- 76) 三崎 博, 足立厚子, 永井 宏, 堀川達弥, 市橋正光. 食餌依存性サリチル酸誘発性アナフィラキシーショックと考えられた1例. *皮膚臨床* 1996; 38: 1037-41.
- 77) 高田智也, 松本嘉美, 池田光徳, 小玉 肇. バンとアセチルサリチル酸の同時投与で生じた食事依存性サリチル酸誘発性アナフィラキシーショック. *臨床皮膚* 2003; 57: 1062-4.
- 78) Shirai T, Matsui T, Uto T, Chida K, Nakamura H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs enhance allergic reactions in a patient with wheat-induced anaphylaxis. *Allergy* 2003; 58 (10): 1071.
- 79) 木曾雅子, 斉藤研二, 堀川達弥. 小麦による食物依存性サリチル酸誘発性アナフィラキシーの1例. *日皮アレ* 2003; 11: 117-21.
- 80) Inomata N, Osuna H, Yamaguchi J, Onoda M, Takeshita Y, Chiba Y, 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* 2007; 34 (3): 172-7.
- 81) 山根裕美子, 猪又直子, 山口由衣, 柳町祐美, 小野田雅仁, 海老澤元宏, 他. 2006; *アレルギー* 55: 480.
- 82) Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 461-6.
- 83) Marone G, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Effects of arachidonic acid and its metabolites on antigen-induced histamine release from human basophils in vitro. *J Immunol* 1979; 123: 1669-77.
- 84) Peters SP, Siegel MI, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Lipoygenase products modulate histamine release in human basophils. *Nature* 1981; 292 (5822): 455-7.
- 85) Raud J, Dahlén SE, Sydbom A, Lindbom L, Hedqvist P. Enhancement of acute allergic inflammation by indomethacin is reversed by prostaglandin E<sub>2</sub>: apparent correlation with in vivo modulation of mediator release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 2315-9.
- 86) Hogaboam CM, Bissonnette EY, Chin BC, Befus AD, Wallace JL. Prostaglandins inhibit inflammatory mediator release from rat mast cells. *Gastroenterology* 1993; 104: 122-9.

## 特集/増加するアレルギー疾患の治療

各種アレルギー疾患

## 薬物アレルギー

松倉節子\* 池澤善郎\*\*

## はじめに

近年、薬剤アレルギーのなかでも最も問題となっているのが重症薬疹である。重篤な薬物アレルギーで生じる中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) と Stevens-Johnson 症候群 (SJS) は細胞障害性 T 細胞により皮膚・粘膜に壊死性変化をきたし、呼吸器、肝臓などの重篤な臓器障害をも合併することがあり、早期の皮膚病理組織学的診断が重要である。また、抗いれん薬などの特定の薬物で生じ、全身の紅斑と肝障害などの臓器障害を来たす薬剤過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) ではヒトヘルペスウイルス (human herpes virus: HHV), 特に HHV-6 の再活性化が認められることから、抗 HHV-6 抗体価や PCR による HHV-6 DNA の検出が診断に重要である<sup>1)</sup>。これらの重症薬疹の治療については、2001年に組織された厚生労働省研究班 (主任研究者: 橋本公二) による「SJS, TEN, DIHS の診断基準と治療指針の研究」において2005年にこれらの疾患の診断基準が作成され<sup>2)</sup>、現在、その治療指針が検討されている。ここでは、薬剤アレルギーの中でも特に重要なこれらの重症薬疹の病態とその治療を中心に述べる。

## 1. SJS と TEN の概念

SJS と TEN は、重症薬疹の中の代表的な病型であり、SJS は皮膚粘膜移行部を中心に紅斑、水疱、びらんを中心とする粘膜疹が必発する表皮や粘膜上皮の壊死性障害を特徴とした重症の表皮型多形滲出性紅斑であるのに対し、TEN は、粘膜疹を伴う広範な皮膚の紅斑・水疱・剥脱・びらんをきたす表皮の壊死性障害を特徴とした最重症の

表皮型多形滲出性紅斑である。その壊死性障害の機序としては、①細胞障害性 T 細胞 (CD8<sup>+</sup> T cells) による直接的細胞傷害、② IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  をはじめとした種々のサイトカインによる傷害、③ Fas/Fas リガンド系を介した傷害が考えられている<sup>1)</sup>。両者共、その典型例の識別は容易だが、日常診療の場ではしばしば両者の異同・重複・移行が問題となる。

原因薬剤の内服に引き続いて起こる高熱などの全身症状を伴う粘膜疹や多形滲出性紅斑を見た場合にはこれらの重症薬疹を考慮し、早期にこれら疾患の治療に取り組んでいる病院・施設に送ることが必要である。皮疹の特徴は小指頭大から母指頭大のわずかに隆起する紅斑で、個々の皮疹は浸潤があり、中心に水疱形成が見られる。急速な経過で皮疹は増加・拡大する。

SJS の場合、口唇・口腔粘膜には発赤が見られ、びらん・血痂が付着する。口唇・口腔粘膜に合併する多形紅斑型は中心部が暗紫赤色調を呈し、中心に水疱を有する atypical target region が特徴的である。これらの皮膚症状は表皮の壊死性障害によるもので、皮膚生検を行えば皮膚病理学的には表皮のアポトーシスと基底層の著明な液状変性が特徴的に認められる。SJS の原因の多くは薬剤であるが、小児ではマイコプラズマ感染が原因と思われる症例が多い<sup>3)</sup>。

TEN は、広範囲な紅斑と全身の10%以上の表皮の壊死性障害による水疱、表皮剥離・びらんを認め、高熱と粘膜疹を伴うものを指す。SJS から TEN に移行進展するタイプが最も多いとされるが、ほかに瀰漫性紅斑からいっきよに TEN に進展するタイプ、固定薬疹が多発して TEN に進展するタイプ、斑状丘疹状紅斑・多形紅斑・紅皮症などから TEN に移行進展するタイプなどがある。Roujeau らは、SJS と TEN の異同に関して、水疱・表皮剥離・壊死などの表皮障害性発疹の体表

\* 横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科

\*\* 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科



表 1 重症薬疹の治療指針 (試案) (文献1)より抜粋)

まず、治療対象患者を
I. 免疫低下や重症感染症が無く、ステロイドパルスが可能な症例と
II. 免疫低下又は重症感染症が有り、ステロイドパルス療法が不可能な症例に大別し、これまでの議論をもとに、現時点における重症薬疹の治療指針 (試案) について提案する。
I. 免疫低下や重症感染症が無く、ステロイドパルスが可能な症例
1. 多発性の大型固定薬疹とその進展 TEN や、進行が緩やかな SJS 等の重症型薬疹：
・中高用量ステロイド療法；PSL 0.5～2 mg/kg/day；30～120mg/人
2. 急速に進行する SJS/TEN 等の重症型薬疹：
・ステロイドセミパルス療法；MPSL 10～40mg/kg/day for 3 days；0.5～2.0 g/人。
又は、・シクロスポリン療法；3～5 mg/kg/day for 8～12 days で以後漸減中止。
3. ステロイドパルスで抑えられない重症型薬疹、又は感染症の併発がある場合：
① ステロイドパルスでも表皮の壊死性剥離が進行、
② 基本的な治療開始が発症から5～7日以降に遅延、
③ 治療の内容にかかわらず第10～12病日以降も病勢が進行、
④ 潜伏していたウイルスの再活性化や敗血症の併発等を指標として判断：
・免疫グロブリン大量静注療法；10～20～40 g/日 (0.2～0.4～0.8 g/kg/日) × 3 日、
又は、・PA の併用；連続又は隔日で3日間。
II. 免疫低下又は重症感染症が有り、ステロイドパルス療法が不可能な症例
1. 最初から以下の治療をまず開始する：
・免疫グロブリン大量静注療法；10～20 g/日 (0.2～0.4 g/kg/日) × 3 日、
症例によっては30～40 g/日 (0.6～0.8 g/kg/日) 3日間、・PA の併用；連続又は隔日で3日間。
2. 症状や病勢の経過に合わせて以下の治療を追加併用する：
・中高用量ステロイド；PSL 1～3 mg/kg/日；60～180mg/人、
・シクロスポリン療法；3～5 mg/kg/day for 8～12 days；以後漸減中止、
・ステロイドセミパルス療法；MPSL 10～20mg/kg/日；0.5～1.0 g/人。

面積に占める比率により、10%未満を SJS、10～30%を SJS-TEN の重複 (SJS-TEN overlap)、30%以上を TEN と分類することを提案している<sup>4)</sup>。しかし、びまん性紅斑から進展した TEN は表皮障害性発疹の比率が10%以上とされていることから、同研究班は、整合性を図るために、10～30%の SJS-TEN overlap と30%以上の SJS 進展 TEN を区別しないで、どちらも SJS 進展 TEN としている。TEN のサブタイプ分類としては、発症期の症状に基づいた4型分類を簡略化して、表1のような、① SJS 進展型、② 瀰漫性紅斑進展型とその他のタイプをまとめた③特殊型の3型分類が提案されている<sup>5)</sup>。比較的早期から痛みを伴う紅斑が特徴的で、SJS や SJS 進展 TEN では失明にいたる眼病変の進行に注意することが重要である。

## II. SJS, TEN の治療

原因薬剤の中止がまず第一であることは他の薬疹と同様である。SJS や TEN が病歴、症状から強く疑われる場合には原因薬の続行により致死的になる可能性もあり、被疑薬のみでなく発症時の全投与薬剤の中止が望ましい。引き続き皮膚生検を実施する。症状が当初重篤でなくても、至急

作成した標本にて表皮の好酸性個細胞壊死が多数認められた場合には急速に症状が進行する可能性が高いため、強力な抗炎症薬であるステロイド薬の早期全身投与を検討する必要がある。それでもその進行が抑えられない重症例には、パルスを含むステロイド大量療法が必要であり、症状とその進行に応じて、免疫抑制薬のサイクロスポリン療法や高用量γグロブリン静注療法などの追加併用療法を検討する。さらに、薬疹の病期病型病態に対応した皮膚症状と呼吸器障害や肝障害などの臓器障害を含む全身的な合併症に対して外用・内服などの対症療法を実施する。SJS/TEN 型の薬疹では、眼口外陰部の壊死糜爛がひどい場合、癒着して開口不能になるため上皮化するまで抗菌性の油脂性軟膏の塗布貼付を連日1～2回交換し、目の所見は白濁化する例では失明することがあるため連日の眼科併診が必要である。

図1に池澤らにより提唱されている「重症薬疹の治療指針 (試案)」<sup>1)</sup>を示す。ここではこれら治療法の主な用法・用量について、紹介する。

1. ステロイド全身投与 後述のパルス・セミパルス療法でなくとも抑えられると判断した場合は、中等用量・高用量の PSL 30～60～120mg/day

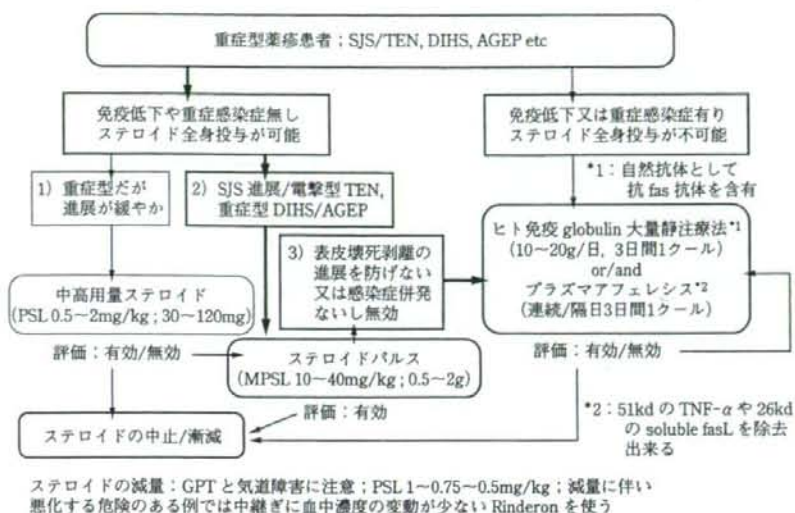


図 1 重症薬疹の治療指針試案とその治療手順 (文献1)より抜粋

(0.5~1~2 mg/kgが目安)を投与する。通常は2~5日間で症状が改善してくるので、再燃に注意しながら1~3日ごとに5~10mgずつ漸減していく。

2. ステロイドパルス・セミパルス療法 症状が急速に進行する場合や、はじめから非常に重篤な症状が見られる場合、または前述のステロイド全身投与にて良好な反応が見られない場合に選択する。用量は、体重と病勢を勘案してパルスの場合通常メチルプレドニゾロン (MPSL) 1~2 g/day (20~40mg/kgが目安)を3日間点滴静注し、セミパルスの場合 MPSL 0.5 g/day (10mg/kgが目安)を3日間点滴静注する。効果が十分に得られた場合、パルス療法直後のステロイド全身投与は十分な量、プレドニゾロン換算で1~2 mg/kg/dayを投与し、5~10mg/kg/dayで漸減する。また、初回のパルス療法で十分な効果が見られない場合、またステロイド漸減中に症状が再燃する場合にはもう1クールのパルス療法を施行するか、後述のほかの治療を考慮する。

これらのステロイドの作用機序としては、まず①細胞質内のステロイドレセプターと結合することで、レセプターの飽和度が高くなり核に移行し、複数の標的遺伝子の転写活性を制御して、②膜への直接作用により活性化されたT細胞や樹状細胞 (DCs) 等の細胞膜を安定化し、その機能を抑制すると考えられている。その結果、炎症性サイ

トカインの産生阻止、貪食細胞やDCsの機能抑制による強力な抗炎症作用、活性化DHL/CTLの抑制、リンパ球減少、抗体の産生阻止、白血球の遊走阻止、肥満細胞や好酸球の遊走抑制、COX-2の阻害により治療効果を発揮すると考えられる。

また、ステロイドの使用に伴って合併しやすい感染症、消化管出血には十分に注意し、とくに細菌感染症については早期に適切な抗菌薬の使用が必要である。さらにカリニ肺炎やサイトメガロウイルス感染などについても十分に留意する。

3. ヒト免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) 最近、TENやSJSの治療法として注目されている。用量は、0.4 g/kg/日 (通常20 g/day)、3~5日間を1クールとし、症状に合わせてさらに1クール追加することが推奨されている。

TEN/SJSに対するIVIgの作用機序としては、①Fc $\gamma$ レセプターのブロック (マクロファージ、NK細胞)、②活性化した補体の組織障害の抑制、③サイトカインの産生・放出の調節作用によるIL-1、IL-4、IL-6、TNF- $\alpha$ の産生抑制とIL-10、TGF- $\beta$ の産生亢進、④自己抗体に対する抗イデオタイプ抗体による中和反応、⑤自然抗体としての抗Fas抗体のFas-FasL結合阻害によるapoptosisの抑制、⑥T細胞表面の機能分子 (TCR, CD4, MHC) に対する自然抗体によるT細胞の機能調節や自己抗体産生抑制が指摘されて

いる<sup>6)</sup>。

4. シクロスポリン療法 用量は、通常8~12日間3~5 mg/kg/day投与し、以後漸減・中止する。有効例では24~48時間以内に表皮剥離の進行が停止するとされている。その作用機序としては、①マクロファージ・単球のTNF- $\alpha$ 産生抑制、②NF- $\kappa$ Bの活性化阻害とIL-2R発現阻害によるT細胞の活性化阻害、③CD95 mRNAとCD95 ligand mRNAの発現阻害及びapoptosisを抑えるbcl-2の発現亢進によるケラチノサイトのアポトーシスの阻止が報告されている<sup>7)</sup>。なお、CD95のFas抗原や転写調節因子のNF- $\kappa$ Bはapoptosisの誘導に重要な役割を果たしており、bcl-2は主にリンパ組織やCNSのmitochondriaの内膜に存在する蛋白質で、細胞のapoptosisを抑え細胞の寿命を長くする活性があることが知られている<sup>7)</sup>。但し、合併症として敗血症やウイルス血症等の感染リスクはそれだけ高まるので、投与に際しては注意を要する。

5. 血漿分離療法(plasmapheresis; PA) 血液から血漿成分を分離除去操作による治療法であり、現状では血漿交換法(plasma exchange; PE)と二重膜濾過法(double membrane filtration plasma phoresis)の2つがある。前者のPEは、遠心分離により血漿を除去し新鮮凍結血漿(FFP)を補充する治療法で、症状に合わせて1~6回実施されている。高い臨床効果が得られるという利点があるが、大量のFFPが必要であり、FFPの補充による肝炎等のウイルス感染、アレルギー反応、血小板減少を起こし易い等の欠点がある。一方、後者のDFPPは、二重膜分離により抗体・サイトカイン等の高分子有害物質を選択的に除去して、アルブミンを含む自己血漿を返却する治療法で、連日2~3日を1クールとし症状に合わせて実施されている。補充は少量のアルブミンのみであり、FFPを補充しなくて済むという利点があるが、サイトカインは分子量が小さいため血漿中の悪玉の除去効果がそれだけ不十分になり、PEに比し改善効果が劇的でないことのほかに、低アルブミン血症、低グロブリン血症、呼吸困難、狭心痛、血圧低下、悪心・嘔吐、蕁麻疹、発熱、ショック等の副作用を時に起こす欠点がある。いずれの治療法においても、死因となるような敗血症、DIC、消化管出血等の危険がある。但し、致死的なTENの改善率が約80%と極めて高く、その効果発現の機序として薬剤代謝物の除去、抗体

の除去、可溶性Fas Lの除去、血中サイトカイン低下等が推定されている。

### Ⅲ. DIHS の 概 念

最近報告が特に増加しているDIHSの特徴は、前述のSJSやTENに比較して、原因薬剤がかなり限定されていること、またヒトヘルペスウイルス、HHV-6のウイルスの再活性化がしばしば見られること、再活性化に関連してステロイド全身投与などの治療を始めたにもかかわらず症状の再燃および遷延が見られることが特徴である。

その臨床的特徴は、発熱、リンパ節腫脹などの全身症状と肝障害などの臓器障害を伴い、原因薬剤の投与2から6週後に発症することが多く、薬剤中止後も症状が遷延または再燃することがあり、二峰性の経過をとることなどがあげられる。

原因となる薬剤は限られており、抗けいれん剤が最も多く、その他サルファ剤、アロプリノール、メキシレチンなどが多く、最近では嫌酒薬であるシアナマイドなどそれまでに報告のなかった薬剤によるものも見られる。SJSやTENではよくみられる抗菌薬や非ステロイド系の消炎剤は海外で報告のあるミノサイクリンを除いて見られない。

皮膚症状は全身の紅斑丘疹と顔面・口唇の腫脹を伴うことが多い。SJSやTENにみられるような水疱・びらんはなく、粘膜症状もないかあっても軽度である。全身のリンパ節腫脹が高頻度にみられ、発熱とともに感染症との鑑別が必要である。検査では白血球増多と好酸球増多、異型リンパ球出現が特徴であり、肝障害を合併することが多い。

経過中にヒトヘルペスウイルス、特にHHV-6の抗体価上昇やPCRによるDNAが検出されることが多い。HHV-6のほかにもHHC-7、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、水痘-帯状疱疹ウイルス、EBウイルスなどほかのヘルペスウイルスが検出されることもある。DIHSではTENやSJSと異なり表皮細胞や粘膜上皮に壊死性病変は認めず、リンパ球の真皮上層の浸潤が主たる病変であることより、薬剤感作性T細胞の皮膚浸潤によるアレルギー反応と考えられている。DIHSにおけるヘルペスウイルス感染の関与については諸説がとえられているが、いずれも仮説の域を出ていない。ある特定の薬剤により免疫系の異常をきたした個体において潜伏していたウイルスの再活性化を来し、増殖したウイルスに対するCD8<sup>+</sup> cytotoxic T cellの活性化とそれ

による組織障害が症状の遷延化と重篤化を招くのではないかと考えられている。

#### IV. DIHS の 治 療

第一に被疑薬の中止を行うことはSJS, TEN, 他の薬疹と同様である。しかしDIHSの場合には薬剤を中止しても症状が遷延し、むしろ悪化重症化する事も多い。また、抗けいれん薬は血中から消失するのに薬剤中止後も数日間を要することが多く、この間症状が進行することも多い。そこでDIHSが強く疑われる場合には、原因薬剤を中止し、さらに症状の進行、遷延を阻止するために早期にステロイド投与を選択する。

1. ステロイド療法 投与量はSJS, TENに比べ、低用量で有効なことが多い。プレドニゾン換算で0.5~1mg/kg/dayで開始し、適宜漸減する。通常は3~5日ごとに5~10mg/kgずつ漸減することが多いが、DIHSの場合HHV-6のウイルス再活性化とそれによる症状の再燃が見られることがあるため、SJS, TENと比べると比較的ゆっくり漸減することが望ましいとされている。

#### 2. ヒト免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG)

ステロイド投与が治療に基本であるが、症状が重篤な場合、本症では血清IgG, IgA, IgMの減少, B細胞の低下, ウイルスの再活性化を考慮する必要がある。つまり、薬剤アレルギーということではステロイド投与は非常に有効であるが、ウイルスの増殖を助長する可能性も否定できない。そこで免疫グロブリンを投与することで、血清中のグロブリンを補充し、またHHV-6に対する抗体価を有するグロブリン製剤で血中のウイルスを中和することを目的として使用するようになった。

これによりウイルスの再活性化と細胞障害性T細胞の活性化を抑制し、症状の遷延と再燃を阻止すると考えられている。

#### お わ り に

以上、重症薬疹で時に致命的となりうるSJSとTEN, DIHSについて、その症状、診断、治療を中心に解説した。これらの薬疹は致死率がほかの薬疹に比べて非常に高く、早期診断・早期治療が必要である。また、救命しえてもSJSやSJS進展TENの場合、重篤な後遺症(拘束性呼吸器障害や失明など)を起こしうることがあり、これを防ぐためにも早期に適切な治療を選択していかなければならない。

#### 参 考 文 献

- 1) 池澤善郎: DIHSやSJS/TENのような重症薬疹の治療とその問題点。医学のあゆみ特集「DIHSを巡る重症薬剤アレルギーの新展開」205巻13号, 965-971, 2003。
- 2) Abe, R., Shimizu, T., Shibaki, A., Nakamura, H., Watanabe, H., Shimizu, H.: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol*, 162(5): 1515-1520, 2003 May.
- 3) Chave, T. A., Mortimer, N. J., Sladden, M. J., Hall, A. P., Hutchinson, P. E.: Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol*, 153(2): 241-253, 2005 Aug.
- 4) Roujeau, J.-C.: The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, a clinical classification. *J Invest Dermatol*, 102: 28s-30s, 1994.
- 5) 相原道子, 池澤善郎: Stevens-Johnson症候群。日本臨床, 60(1): 322-327, 2002。
- 6) 飯島正文: TENの臨床病型分類について。皮膚臨床, 38(6): 887-892, 1996。
- 7) 相原道子: 薬物アレルギー。日本内科学会, 93(10): 2085-2090, 2004。