

わが国の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

中村 和子¹⁾, 相原 道子¹⁾, 池澤 善郎¹⁾

要 旨

1980年から2004年にわが国で報告された薬疹1065症例において発疹型や薬剤濃度、基剤によるPT結果の違いを調査した。光PT (PPT) を含むPT陽性率は、抗痙攣薬76.5%, 消炎鎮痛薬59.5%, 抗菌薬59.1%, 循環器治療薬50.8%; サルファ剤20.4%であった。陽性率が高い薬剤はメキシレチン (100%), カルバマゼピン (85.9%), 塩酸ジルチアゼム (78.6%), PPTのみ陽性率の高い薬剤はピロキシカム (93.8%), アンピロキシカム (72.7%) であった。メキシレチン, カルバマゼピンは発疹型にかかわらず陽性率が高かった。PTの至適濃度についてはカルバマゼピン1~10%, 塩酸メキシレチン1%, PPTの至適濃度はピロキシカム1%, アンピロキシカム10%と考えられた。サラソスルファピリジンではワセリン基剤で7.1%, エタノール基剤で62.5%とエタノール基剤で陽性率が高かった。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 2 (2) : 88-94, 2008)

キーワード: パッチテスト, 光パッチテスト, 薬疹

はじめに

薬疹の原因検索方法として、パッチテスト (PT) は危険性が少なく、日常的に施行されている検査方法である。しかし、原因薬剤や発疹型、施行方法によりその陽性率にはばらつきがあり、その有用性における評価は現在のところ高いとはいえない。

そこで、より有効な検査を実施するためには、薬疹の原因検索を目的としたPTのスタンダードの作成が必要であると考えられる。このスタンダード作成に有用な情報を収集することを目的として、これまでにわが国で報告された薬疹患者のうち、特に薬疹発症頻度の高い薬剤について、PTの施行方法および結果を調査した。

対象と方法

1980年から2004年に本邦で報告された薬疹症例のうち、症例報告数およびパッチテスト施行症例数が多かった抗痙攣薬、抗菌薬、消炎鎮痛薬、循環器治療薬、サルファ剤による薬疹患者について、薬疹

の発疹型、光PT (PPT) を含むPTの方法および結果を調査した。データの集計は薬疹情報 (福田英三編集, 第11版)¹⁾を参考にして行った。なお、PPTはこれらの薬剤のうち報告例の多いもののみ集計した。

結 果

1. パッチテスト (PT) の陽性率 (Table 1)

薬剤の種類別に陽性率の検討を行った。PPT陽性率については報告例の多い薬剤のみ検討を行った。

抗痙攣薬のPT陽性率は、全体で76.5%であった。報告例の多い薬剤を個別に検討したところ、カルバマゼピンでは85.9%, フェノバルビタールでは75.0%と高かったが、それらと比較するとフェニトインでは46.7%, ゾニサミドでは23.1%と陽性率が低く、同じ抗痙攣薬でも陽性率に違いを認めた。

消炎鎮痛薬ではPPTを含む全体のPT陽性率は59.5%であった。光線過敏型の報告の多いピロキシカムではPT全体の陽性率は93.2%, PPTの陽性率

¹⁾ 横浜市立大学皮膚科学

〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9

連絡先: 中村 和子

掲載決定日: 2007年9月26日

Table 1: Causative drugs and results of patch testing

	Positive rates of PT including PPT (n)	Positive rates of PPT (n)	Positive rates of PT excluding PPT
Anticonvulsants	76.5% (255)		
Carbamazepin	85.9% (170)		
Phenobarbital	75.0% (36)		
Phenytoin	46.7% (15)		
Zonisamide	23.1% (13)		
Others	57.1% (21)		
Antiphlogistic	59.5% (247)		
Piroxicam	93.2% (74)	93.8% (64)	14.0% (50)
Ampiroxicam	70.4% (27)	72.7% (22)	21.4% (14)
Mefenamic acid	47.1% (34)		
Diclofenac sodium	40.0% (5)		
Acetoaminophen	33.3% (15)		
Others	46.5% (99)		
Antibacterial agents	59.1% (257)		
Ampicillin	76.2% (21)		
Amoxicillin	51.5% (33)		
Cefaclor	29.4% (17)		
Minocycline	22.6% (31)		
Others	69.0% (155)		
Cardiovascular agents	50.8% (252)		
Ca blocker	51.9% (52)	14.3% (7)	54.2% (48)
Diltiazem HCl	78.6% (28)	0 (3)	81.5% (27)
Nifedipine	20.0% (10)	0 (2)	25.0% (8)
Nicardipine HCl	16.7% (6)	50.0% (2)	0 (5)
ACE inhibitor	47.2% (36)	100% (2)	44.1% (34)
β blocker	45.0% (20)	52.9% (17)	0 (11)
diuretic	35.3% (34)	42.9% (14)	30.0% (20)
Mexiletine	100% (52)		
Others	57.3% (110)		
Sulfonamide	20.4% (54)		
Salazosulfapyridine	29.7% (37)		
Diaphenylsulfone	0 (10)		
Others	0 (7)		

は93.8%, PPTを除くPT陽性率は14.0%であった。アンピロキシカムも同様に光線過敏型の報告が多い薬剤であるが、PT全体の陽性率は70.4%, PPT陽性率は72.7%, PPTを除くPT陽性率は21.4%であった。アンピロキシカムでは貼付前の薬剤UVA照射によるPTは施行された4例全例で陽性であった。また、アンピロキシカムの光線過敏症24例中18例でピロキシカムのPPTが陽性であった。他の消炎鎮痛薬のパッチテスト陽性率はメフェナム酸47.1%, ジクロフェナク40.0%, アセトアミノフェン33.3%という結果であった。

抗菌薬のPT陽性率は全体で59.1%であった。薬

剤別に見るとペニシリン系のアンピシリンでは陽性率が76.2%と高く、同じくペニシリン系のアモキシシリンでは51.5%, セフェム系のセファクロルでは29.4%, テトラサイクリン系のミノサイクリンでは22.6%と低かった。

循環器治療薬のPT陽性率は全体で50.8%であった。作用機序別に陽性率を検討したところ、Ca拮抗薬51.9%, アンギオテンシン変換酵素阻害薬47.2%, β 遮断薬45.0%, 利尿剤35.3%であった。PPTの陽性率はCa拮抗薬14.3%, アンギオテンシン変換酵素阻害薬100%, β 遮断薬52.9%, 利尿剤42.9%, PPTを除いたPTの陽性率はCa拮抗薬

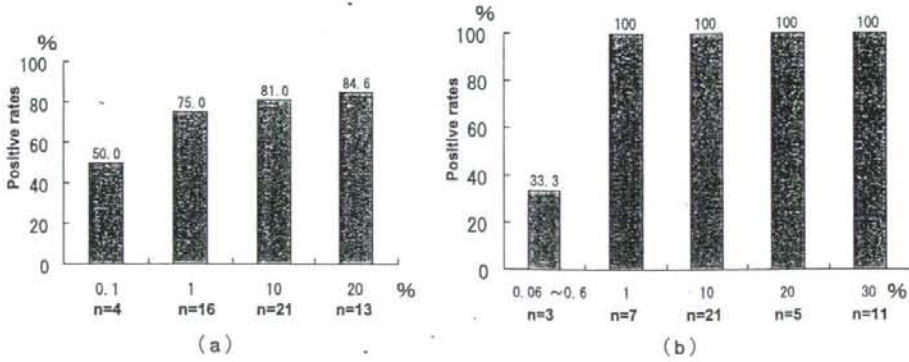


Fig. 1: Drug concentrations and results of patch testing
a: carbamazepin
b: mexiletine

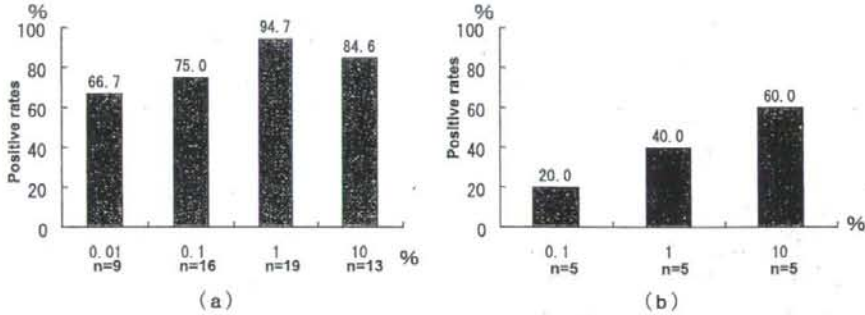


Fig. 2: Drug concentrations and results of photo patch testing
a: piroxicam
b: ampiroxicam

54.2%, アンギオテンシン変換酵素阻害薬44.1%, β 遮断薬0%, 利尿剤30.0%であった。これらの薬剤のうち、比較的パッチテスト陽性率の高かったCa拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬について、薬剤別にさらに陽性率の検討を行った。Ca拮抗薬では塩酸ジルチアゼムが78.6%と高かったが、その他はニフェジピン20.0%, 塩酸ニカルジピン16.7%, その他25.0%と低かった。アンギオテンシン変換酵素阻害薬ではカプトプリルが60.0%と最も高く、その他は18.2%であった。サルファ剤ではPT全体の陽性率は20.4%と低く、薬剤別に見るとサラゾスルファピリジンは陽性率が29.7%, DDSではすべて陰性であった。

2. 発疹型, 濃度, 基剤についての検討 (Fig 1, 2, Table2, 3)

次にPTの報告例の多い薬剤についてさらにくわ

しく検討を行った。

カルバマゼピンについて、薬疹の発疹型別にPTの陽性率を検討した。すべての臨床型で陽性率は高い結果であったが、その中では湿疹型が一番陽性率が高く、nは4と少ないものの全例陽性であった。全体的に発疹型による大きな差は認めなかった。カルバマゼピンの濃度によるPTの陽性率を検討したところ、0.1%で50.0%, 1%で75.0%, 10%で81.0%, 20%で84.6%であった。

サラゾスルファピリジン (SSA) のPTはSSAそのものを用いると陽性率は15例中7例で46.7%であるが、SSAの代謝産物の類似物質であるParaphenylenediamine (PPDA) を用いて施行した結果は7例全例で陽性であった。またSSA, PPDAによるPTの陽性率を基剤により分けて検討したところ、SSAによるPTはワセリン基剤では7.1%,

Table 2: Clinical types of drug eruption due to carbamazepin and results of patch testing including photo patch testing

Clinical types	Positive rates (n)
Macropapular	85.0% (40)
DIHS	88.0% (32)
Erythema multiforme	94.1% (17)
Erythroderma	78.6% (14)
TEN	90.0% (10)
SJS	62.5% (8)
Photosensitive eruption	85.7% (7)
Fixed eruption	80.0% (5)
Eczematous	100% (4)

エタノール基剤では62.5%とエタノール基剤で高い結果であった。さらに両方の基剤で施行した症例8例についてみるとエタノール基剤のみで陽性であったのが5例、ワセリン、エタノール基剤両者とも陰性であったのが3例、ワセリン基剤のみ陽性や両基剤とも陽性であった症例は認めなかった。PPDAによるPTはワセリン、エタノール基剤とも陽性率は100%で、両基剤でPTを施行した症例は3例全例が両基剤で陽性であった。

発疹型とPT陽性率との関係を見る目的で、抗痙攣薬やサルファ剤と並んで重症薬疹のひとつであるdrug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)の原因薬剤として知られている塩酸メキシレチンのPTについて検討した。PTを施行された発疹型の内訳は紅斑丘疹型18例、多形紅斑型9例、DIHS7例、紅皮症4例、TEN1例であったが、発疹型にかかわらず、報告されている52例すべてでPTが陽性であった。濃度による陽性率の検討では0.06~0.6%で33.3%、1%以上では100%であった。

同じくDIHSの原因薬剤として知られているアロプリノールでは、陽性率は13.3%と低かった。アロプリノールとその代謝産物のオキシプリノールの両者でPTを施行した症例が3例あったが、いずれも両者とも陰性であった。

ピロキシカムとアンピロキシカムはともに光線過敏性薬疹の多い薬剤であるが、両薬剤についてPPTの濃度別陽性率を検討した。ピロキシカムでは0.0001%から50%の濃度で施行されており、1%で陽性率は94.7%であった。アンピロキシカムでは0.1%から10%の濃度で施行され、10%で陽性率は60%であった。

Table 3: Results of patch testing with different vehicles in patients with drug eruption due to salazosulfapyridine

	Vehicles	Positive rates (n)
Salazosulfapyridine	Petrolatum	7.1% (14)
	Ethanol	62.5% (8)
Paraphenylene diamine	Petrolatum	100% (6)
	Ethanol	100% (3)

考 察

PTは薬疹の原因薬剤同定において、安全かつ有用な検査法であり広く用いられている^{1,2)}。しかし薬疹の発疹型によるものの全体的には感度が低く、原因薬剤を用いた検査でも陰性となることが少なくない³⁾。石川ら⁴⁾はPT、リンパ球刺激試験、誘発試験のいずれかが陽性となった薬疹報告例1650例のPT陽性率を検討しており、全体の陽性率は55.4%と報告している。一方、横浜市立大学皮膚科でPTを施行した薬疹患者467例の検討では陽性率は27.4%であった¹⁾。そのうち誘発試験を施行されたものの陽性率は28.4% (23例/81例)、誘発試験未施行患者の陽性率は27.2% (105例/386例)であり、それらのPT陽性率はほぼ等しいことから、上記2報告の陽性率の違いは対象薬剤や発疹型の占める割合の違いであると推察された。そこで、今回、薬剤別にPT結果を検討した。

薬疹報告例の多い薬剤系統別にみると、抗痙攣薬、消炎鎮痛薬、抗菌薬、循環器治療薬、サルファ剤のうち抗痙攣薬の陽性率が最も高く、その中でもカルバマゼピンは85.9%と高値であった。カルバマゼピンによる薬疹症例ではPTの陽性率が高いことは以前より知られており、80%以上との報告もある^{5,6)}。カルバマゼピンはカルバメート化合物であり、フェノバルビタール、フェニトインは-CO-NH₂を有するカルバメート類似化合物である。これに対し、最も陽性率の低かったゾニサミドは-SO₂NH₂を有するスルホンアミド誘導体型の比較的新しい抗痙攣薬であることから、抗痙攣薬間の構造式の違いがPT陽性率に影響を及ぼしていると推察された。

カルバマゼピンについて薬疹の発疹型とPTとの関係について検討したところ、いずれの発疹型においても陽性率は高く、臨床型による大きな差は認められなかった。また、カルバマゼピン同様DIHSの代表的な原因薬剤であるメキシレチンの薬疹におい

て、DIHSを含めたすべての発疹型で全例PTは陽性であった。DIHSでは他の薬疹と比較してPTの陽性率が高いことが知られているが^{11,12)}、これらの結果は発疹型によるPT陽性率の違いの要因のひとつに、その発疹型に占める原因薬剤の割合が関与することを示唆するものであった。カルバマゼピンの濃度別のPT陽性率の検討では、約80%の症例で陽性を示した1~10%が至適濃度であると考えられた。カルバマゼピンではPT施行時に症状再燃を認めることがあるため¹³⁾、まず1%で施行し、陰性の場合には10%に濃度を上げて施行した方がよいとの報告があり¹⁴⁾、PT施行時には注意深い観察が必要である。

消炎鎮痛薬のPTではピロキシカムやアンピロキシカムによる光線過敏型薬疹のPPTの陽性率が高かった。ピロキシカムによる光線過敏症患者にはチメロサル(エチル水銀チオサリチル酸ナトリウム)の接触皮膚炎の既往のある患者がおり、同薬で感作された個体においてピロキシカム内服後UVA照射により皮膚で生じる光産物が、チオサリチル酸と交差を生じると考えられている¹⁵⁾。アンピロキシカムはピロキシカムのプロドラッグであり、経腸管的に吸収代謝されピロキシカムに変換され消炎鎮痛作用を発揮する。アンピロキシカムの光線過敏症患者24例中18例でピロキシカムのPPTが陽性であったのは、これらの患者の光線過敏症が代謝されたピロキシカムに対する反応であったことを示している。光アレルギーの機序としては光ハブテンとプロハブテンという考えがあり¹⁶⁾、多くは光ハブテンであると考えられている^{17,18)}。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おき通常の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る。したがって、光ハブテンは貼付後の紫外線照射(PPT)部位が陽性になるが、プロハブテンではUVAを照射した試薬によるPTで陽性となると考えられる。アンピロキシカムはプロハブテン、ピロキシカムは光ハブテンと考えられており、今回の調査でも、アンピロキシカムではUVA照射試薬によるPTは施行された4例全例で陽性であった。両薬剤の濃度によるPPTの陽性率およびPPT至適濃度を検討したところ、ピロキシカムの方がアンピロキシカムと比べ陽性率が高いだけでなく、低濃度で陽性となり、至適濃度はピロキシカムで1%、アンピロキシカムで10%と考えられた。

抗菌薬のPT陽性率は全体で59.1%であった。薬剤別にみるとペニシリン系のアンピシリン、アモキシシリンで比較的高く、セフェム系のセファクロルやテトラサイクリン系の塩酸ミノサイクリンでは低い結果であった。ペニシリン系抗菌薬のうちアンピシリンとアモキシシリンでは特にPT陽性率が高いことが知られており、これに対してセフェム系抗菌薬はPT陽性率が低いことが報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。今回のわれわれの集計結果もそれらと一致するものであった。しかしながら当科では皮内テストで汎発疹が誘発された7例のうち6例で抗菌薬が原因薬であったことを報告しており¹⁷⁾、特に紅皮症型のように強い反応を示す薬疹で発熱や白血球、CRPの上昇を伴った患者の検査では、より安全なPTを先に施行すべきであると考えられる。

循環器治療薬のPTまたはPPTのいずれかで陽性を示した症例は50.8%であった。Ca拮抗薬について報告の多い薬剤別に検討したところ、塩酸ジルチアゼムで78.6%と陽性率が特に高かったがニフェジピン、塩酸ニカルジピンなど塩酸ジルチアゼム以外のCa拮抗薬の陽性率は20%以下と低く、同じCa拮抗薬でも陽性率に差が認められた。大津ら¹⁸⁾は塩酸ジルチアゼムによるPTを正常対照者で施行しており、10%の濃度で対照者15例(内服者5例、非内服者10例)全例で陰性であったと報告している。これらの結果から塩酸ジルチアゼムでは10%濃度のPTが陽性であれば薬剤アレルギーの存在が強く疑われ、PTの有用性が高いと考えられた。 β 遮断薬では、PPTの陽性率は52.9%であったのに対して、PTは11例全例で陰性であった。これは今回集計したPT施行例20例中18例を光線過敏型薬疹の原因薬剤として知られている塩酸チリソロールが占めていたことが結果に影響していると考えられた。

サルファ剤はPT陽性率が20.4%と低く、薬剤別にみるとサラゾスルファピリジンは29.7%であったが、DDSその他は全例陰性であった。サラゾスルファピリジンについては基剤によりPT陽性率に差があり、エタノール基剤ではワセリン基剤より高かった。過去にも、サラゾスルファピリジンについてはワセリン基剤で陰性であってもエタノール基剤で陽性となった症例の報告がなされている¹⁹⁻²¹⁾。これは基剤をエタノールにすることによりサラゾスルファピリジンの皮膚透過性が高まるためと考えられている²⁰⁾。またサラゾスルファピリジンの薬疹ではサラゾスルファピリジンの代謝産物の類似物質であ

るPPDAのPTを施行している症例があり、陽性率はワセリン基剤、エタノール基剤とも100%であった。これらの結果からサラゾスルファピリジンのみではなく、その代謝産物もアレルゲンとして作用している可能性が示唆された。

今回薬疹の報告例の多い薬剤を中心にPT結果について検討した。PTは安全性が高く有用な検査法であるが、薬剤によっては陽性率が高くはない。今後さらに各薬剤別にPTの至適濃度や基剤について検討を加え、薬疹の診断に有用な検査としての確立が望まれる。

本論文の要旨は第35回日本皮膚アレルギー学会第30回日本接触皮膚炎学会総会（横浜）で発表した。

文 献

- 1) 福田英三：薬疹情報 第11版, 2004?
- 2) Barbaud A : Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy, *Toxicology* 209 : 209-216, 2005
- 3) Barbaud A, Gonqalo M, Bruynzeel D et al : Guideline for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions, *Contact Dermatitis*, 45 : 321-328, 2001
- 4) 池澤善郎：薬疹の診断と検査, 日皮会誌 116 : 1569-1574, 2006
- 5) 中村和子, 相原道子, 三谷直子他：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
- 6) 石川江里子, 河内繁雄, 齊田俊明：薬疹の原因薬同定におけるパッチテストの意義, 西日皮 68 : 59-63, 2006
- 7) 金田祥子, 北村和子, 相原道子：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
- 8) 日野治子, 戸田容子, 大槻マミ太郎：テグレートル®による薬疹, 皮膚 31 : 62-68, 1989
- 9) 新田悠紀子, 尾の内博規：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
- 10) Hariya T, Osawa J, Kitamura K, et al : Piroxicam has at least two epitopes for contact photoallergy, *J Dermatol Sci* 6 : 219-224, 1993
- 11) 戸倉新樹：光アレルギーの基礎と臨床, 日皮会誌 111 : 1-12, 2001
- 12) Tokura Y : Immune responses to photohaptens : implications for the mechanisms of photosensitivity to exogenous agents, *J Dermatol Sci* 23 : S6-S9, 2000
- 13) Tokura Y : Quinolone photoallergy : Photosensitivity dermatitis induced by systemic administration of photohaptenic drugs, *J Dermatol Sci* 18 : 1-10, 1998
- 14) 大上佳恵, 近藤眞史, 中村 敬他：セファクロルによる多形紅斑型薬疹の1例 - 当科におけるセファクロル, セファレキシンによる薬疹15例 (1992年~1998年) の検討 -, 日小児皮会誌 19 : 17-20, 2000
- 15) 安野秀敏, 麻上千鳥, 浪花志郎他：最近20年間における薬疹教室例の臨床的, 統計的検討, 西日皮 46 : 41-47, 1984
- 16) Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al : Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics, *Allergy* 59 : 1153-1160, 2004
- 17) 斎藤すみ, 池澤善郎, 大沢純子他：皮膚試験で汎発疹が誘発された薬疹の7例, 西日皮 53 : 705-711, 1991
- 18) 大津 晃：塩酸ジルチアゼムによる多形紅斑型薬疹の1例, 皮膚臨床 35 : 1673-1676, 1993
- 19) 布袋祐子, 田口英機, 木花いづみ：伝染性単核球症様症状を呈したサラゾスルファピリジンによる薬疹の2例, 臨皮 54 : 147-149, 2000
- 20) 玉置昭治, 山本真由美：サラゾスルファピリジンによる紅皮症型薬疹の1例, 皮膚臨床 34 : 479-482, 1992
- 21) 松尾閑乃, 中山秀夫, 今井 民：潰瘍性大腸炎に合併したSalazopyrinによる激症薬疹の2症例, 臨皮 35 : 1135-1143, 1981

Evaluating the Results of Patch Testing in Drug Eruption

Kazuko NAKAMURA¹⁾, Michiko AIHARA¹⁾, Zenro IKEZAWA¹⁾

¹⁾ *Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004, Japan*

The significance of patch testing (PT) was retrospectively evaluated in 1065 patients with drug eruption reported from 1980 to 2004. Positive rates of PT including photo PT (PPT) were as follows: anticonvulsants 76.5%, antiphlogistic 59.5%, antibacterial agents 59.1%, cardiovascular agents 50.8% and sulfonamide 20.4%. Higher positive rates were observed with mexiletin (100%), carbamazepin (85.9%) and diltiazem HCl (78.6%) by PT, and in piroxicam (93.8%) and ampiroxicam (72.7%) by PPT.

As for mexiletine and carbamazepin, there was no significant difference in the positive rate among clinical types of drug eruption. The suitable concentration for PT was 1~10% in case of carbamazepin and 1% in that of mexiletine and for PPT it was 1% of piroxicam and 10% of ampiroxicam. PT with salazosulfapyridine in ethanol showed a higher positive rate (62.5%) than with salazosulfapyridine in petrolatum (7.1%).

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 2 (2): 88-94, 2008)

Key words : patch test, photo patch test, drug eruption

ポリエチレングリコール付加型インターフェロン α 2b (PEG-IFN α 2b) とリバビリン併用療法による薬疹の1例

山根裕美子¹⁾, 相原 道子¹⁾, 池澤 善郎¹⁾

要 旨

58歳, 男性。C型慢性肝炎に対しインターフェロン α 2b (IFN α 2b) とリバビリン併用療法を開始。ポリエチレングリコール修飾型IFN α 2b (PEG-IFN α 2b) の2回目投与の3日後より下肢および腋窩から背部にかけて紫斑を混じた紅斑, 丘疹が出現し, PEG-IFN α 2b とリバビリンによる薬疹と診断。PEG-IFN α 2b 3回目投与後にも皮膚疹の出現をみたがその後は皮膚疹出現せず, 併用療法の継続が可能であった。2002年2月から2006年4月までに当科で経験したIFN α 2b とリバビリン併用療法による薬疹は7例あり, すべての症例で薬剤投与が継続され, このうち6例では投与継続中にもかかわらず皮膚疹が略治した。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 2 (1): 54-60, 2008)

キーワード: ポリエチレングリコール付加型インターフェロン α 2b, 薬疹, リバビリン

はじめに

インターフェロン α 2b (IFN α 2b) とリバビリン (1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide) の併用療法は, C型肝炎ウイルス (HCV) 陽性の慢性肝炎に対する有効性の高い治療法として近年盛んに施行されている。従来はインターフェロン (IFN) 単独療法が行われていたが, 併用療法は単独療法と比較して有意に奏効率が高く^{1,2)}, 日本人に多いHCV genotype 1b群にも有効性が高い³⁾ことから盛んに選択されるようになり, 治療成績は大幅に改善してきている。しかしながら, 併用療法はIFN単独療法より副作用の出現率が高いことが指摘されている。特に, 薬疹は併用療法の特徴的な副作用の1つとしてあげられており, その頻度も比較的高いことが知られている^{1,4,5)}。にもかかわらず, 皮膚科医の診断を経ないまま対症療法で経過観察されている症例が多く, その実態はあまり検討されていない。

今回われわれは, 長時間作用型IFNであるポリ

エチレングリコール修飾型IFN α 2b (PEG-IFN α 2b) とリバビリンの併用により発症したと考えられる紫斑を混じた湿疹型薬疹の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 58歳, 男性。

初診: 2005年10月。

主訴: 両腋窩と下肢の皮膚疹。

既往歴: 1972年右大腿骨骨折時に輸血された。その後, HCV陽性を指摘された。1993年IFN単独療法を施行されたが, ウィルス陰性化には至らず, 近医で経過観察されていた。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2005年7月, 当院消化器内科で肝細胞癌と診断された。HCVウィルス量が高値であったため, IFN α 2b とリバビリン併用療法の適応と判断され, 9月, PEG-IFN α 2b (ペグイントロン[®]) 1回/週, リバビリン (レベトール[®]) 800mg/日の併用療法が開始された。7日後, PEG-IFN α 2b 2

¹⁾ 横浜市立大学大学院環境免疫病態皮膚科学

〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9

連絡先: 山根裕美子

掲載決定日: 2007年9月11日



Fig. 1: Clinical features

Edematous maculopapular lesions were disseminated on the arms and back.



Fig. 2: Clinical features

On the thigh, the macular lesions were accompanied with purpura.

回目が投与され、その翌日より両腋窩に痒疹が生じ、9日後には大腿に痒疹を伴わない皮疹が出現した。その後も徐々に皮疹が拡大したため、併用療法開始12日後の10月、当科併診となった。

初診時現症：両腋窩から背部にかけて痒疹を伴う紅色丘疹と小指頭大から拇指頭大の紅斑が多数認められ、紅斑は一部癒合して局面を形成していた。また、紅斑上には粟粒大の小丘疹が散在していた (Fig. 1)。大腿部には点状紫斑を混じる小紅斑を多数認めた (Fig. 2)。全身状態は良好で、出血傾向を疑わせる口腔内の出血や四肢の打撲痕は認めなかった。

初診時検査所見：慢性肝炎を反映し血小板低下、肝機能障害を認めたが、治療前と変化はなかった。凝固系の延長も認めなかった。

白血球 5,200/ μ l (好中球 22.0%, 好酸球 2.4%, 好塩基球 0.6%, 単球 9.0%, リンパ球 66.0%), Hb 16.3 g/dl, 血小板数 $11.9 \times 10^3/\mu$ l, BUN 12mg/dl, Cr 0.72mg/dl, CRP 0.0mg/dl, AST 50U/L, ALT 90U/L, γ -GTP 80U/L, ALP 218U/L, LDH 129U/L, PT 0.98 INR, APTT 32 sec, Fib 285 mg/dl。

病理組織所見：右大腿部の紫斑を混じる小紅斑より皮膚生検を施行した。表皮は軽度の過角化と海綿状変化を認めた。真皮上層から中層の血管周囲には炎症細胞浸潤を密に認めた。浸潤している細胞はリンパ球が中心であり、少数の好酸球浸潤も認められ

た。また、一部では赤血球漏出を認めた。以上より湿疹型の組織反応と考えられた (Fig. 3, 4)。

治療および経過：以上の臨床像、経過より PEG-IFN α 2b とリバビリン併用療法による薬疹と診断した。内科主治医と相談の上、その後もリバビリンの内服は継続したが、皮疹は徐々に自然消退した。当科受診3日後、3回目の PEG-IFN α 2b 投与を施行した。投与翌日より、皮疹の再燃を認めたが、前回投与時よりも軽度であり、徐々に自然消退し、8日後の再診時にはほぼ色素沈着となっていた。同日よりビタミンC製剤の内服を開始したところ、4回目の PEG-IFN α 2b 投与後には皮疹は出現しなかった。その後ビタミンC製剤の内服を中止したが、PEG-IFN α 2b 投与後に皮疹は出現しなかった。HCV-RNA 値は、併用療法開始後約1ヵ月で陰性化した。2006年3月、IFN α 2b とリバビリン併用療法を終了した。

考 察

IFN α 2b は白血球由来の抗ウイルス活性を持つサイトカインであり、細胞表面の IFN-receptor に結合し、2'-5' oligo-adenylate synthetase, protein kinase などを誘導する。その結果、ウイルス蛋白質合成、DNA 複製を阻害する¹⁾。PEG-IFN α 2b は、IFN α 2b にポリエチレングリコール (PEG) を付加させたものであり、持続的に吸収され、かつクリ



Fig. 3: Histological features

Severe perivascular lymphocytic infiltration was observed in the upper dermis.

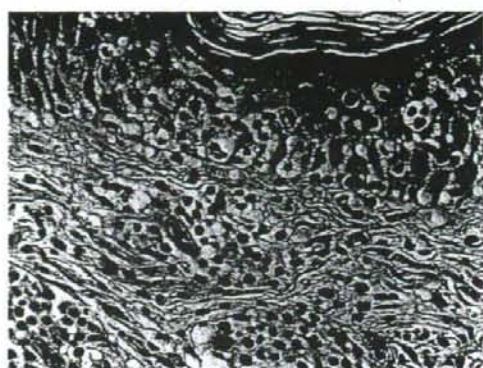


Fig. 4: Histological features

Spongiosis of the epidermis and perivascular lymphocytic infiltration was observed in the upper dermis.

アランスの速度が遅く半減期が長くなった化合物である。持続時間が長いので週1回投与でよく、従来型のIFN α 2bとリバビリンの併用療法と、PEG-IFN α 2bとリバビリンの併用療法との比較試験でも同等もしくはそれ以上の治療効果を認めている⁷⁾。

リバビリンは1972年に Witkowski によって合成された合成プリンヌクレオチドアナログであり、幅広い抗ウイルス活性を示す⁸⁾。その作用機序としては、大きく分けて以下の四つが考えられている⁹⁾。①免疫調節作用；Th1/Th2バランスをTh1優位とし、ウイルス感染に対する宿主のT細胞誘導免疫を増強する可能性がある^{10,11)}。②inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) 阻害作用；リバビリンの一リン酸化体がIMPDHを阻害する¹²⁾ ことにより細胞内のグアノシン三リン酸 (GTP) の量を減少させ、間接的にウイルスの複製を抑制する。③RNA取り込み阻害作用；リバビリンの三リン酸化体がHCV-NS5Bポリメラーゼ蛋白に取り込まれ、それ以降のRNAの取り込みを阻害し、HCV-RNA鎖の伸長を停止させる¹³⁾。④ゲノム変異誘発作用；RNAウイルスに取り込まれ、ゲノム変異を誘発し、ウイルスの複製を阻害する (error catastrophe)^{14,15)}。しかしながら、その作用機序には依然として不明な点が多い。

IFN α 2bとリバビリンの併用療法は、IFN単独療法より副作用の出現率が高いことが指摘されている。発熱、倦怠感、頭痛などのインフルエンザ様症状や、食欲低下や嘔気などの消化器症状はほとんど

の症例で認められるほか、呼吸困難や咳嗽などの呼吸器症状も認められることがある。しかし、最も特徴的な点は発疹の発現頻度が高いことである。McHutchisonらの報告ではIFN単独療法では9%であったのに対し、リバビリンとの併用療法では21%に増加した¹⁾。わが国で行われた臨床試験においても、IFN単独療法では3.64%であった痒疹・発疹の発現頻度は併用療法では59.4%に増加したと報告されている¹⁶⁾。脱毛は特に頻度が高く、IFN単独療法では15.25%であったのに対し、併用療法では49.8%であった。また、発疹の種類としては皮膚痒疹症や乾皮症のほか、浮腫性紅斑、点状紫斑、扁平苔癬¹⁾、乾癬¹⁷⁾などが認められている。また、少数ではあるが中毒性表皮壊死症¹⁸⁾を発症した症例も報告されている。

このように、IFN α 2bとリバビリンの併用療法では薬疹を生じることが珍しくないにもかかわらず、比較的軽症例が多いことから内科主治医の判断のもとで経過観察や治療を受けていることが多く、皮膚科領域での検討はあまりなされていない。そこで、2002年2月から2006年4月までの間に、当院内科でC型肝炎ウイルス陽性の慢性肝炎と診断され、IFN α 2bとリバビリン併用療法を施行された111例のうち、治療中に皮疹が出現し、当科で併用療法による薬疹と診断した7症例につきその臨床的特徴につき検討した (Table)。年齢は39~71歳で平均年齢は60.6歳であった。男性が5例、女性が2例で、男女比は2.5:1であった。皮疹の臨床型は

Table : Patients with drug eruptions induced by combination therapy with IFN α 2b and ribavirin

Case No.	Age/ Sex	Type of IFN	Type of drug eruption	Past History	Time between the first drug intake and the onset of symptoms	Pretreatment with IFN	Treatment	Virologic response: Time between the first drug intake and the clearance of serum HCV RNA	Clinical course
1	58/M	PEG-IFN	Eczema/ Purpura	-	10 days	+	Oral administration of vitamin C	1 month	Eruption resolved within 2 weeks. Recurrence was not observed during the following combination therapy
2	56/F	PEG-IFN	Maculopapular	-	49 days	-	Anti-allergic drugs and topical steroids	5 months	Eruption resolved within 1 week. Itching remained during the combination therapy
3	70/M	PEG-IFN	Eczema	Diabetes mellitus, Aspirin allergy	30 days	+	Anti-allergic drugs and topical steroids	2 months	Eruption remained during the combination therapy, and resolved after 2 months from the end of the combination therapy
4	61/M	PEG-IFN	Eczema	-	2 months	-	Anti-allergic drugs and topical steroids	2 months	Eruption resolved within 2 months. Itching still remained during combination therapy
5	39/M	IFN	Maculopapular	-	15 days	+	Antihistamines and topical steroids	2 weeks	Eruption resolved within 2 weeks. Recurrence was not observed during the following combination therapy
6	69/M	PEG-IFN	Maculopapular	Hypertension, gastric ulcer	8 days	-	Antihistamines and topical steroids	Remained detectable after 6 months of combination therapy	Eruption resolved within 20 days. Recurrence was not observed during the following combination therapy
7	71/F	PEG-IFN	Maculopapular	Hypertension, uterine carcinoma	1 month	-	Anti-allergic drugs and topical steroids	2 months	Eruption resolved within 1 week. Itching remained even 2 months after the combination therapy

IFN α 2b; Interferon α 2b
HCV; Hepatic C Virus
PEG-IFN; Pegylated interferon

紅斑丘疹型が4例、湿疹型が2例、湿疹/紫斑型が1例みられた。脱毛はみられなかった。投与開始から皮疹出現までの日数は平均28.9日であり、8日間から2ヵ月と症例によって異なった。投与中止を余儀なくされた症例はなく、全例で投与を継続したが、皮疹が持続的にみられた症例はわずか1例であった。治療はおもに抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬の内服およびステロイド薬外用を行っており、ステロイド薬の内服を要した症例はみられなかった。いずれの症例も貼付試験、リンパ球刺激試験(DLST)や皮内試験は行っていないが、IFN α 2bの投与に伴い皮疹の増悪を認めたり、投与終了後には皮疹が略治するなどしたため、IFN α 2bとリバビリン併用療法による薬疹と考えられた。また、発生頻度は6.3%と非常に低値であったが、これは軽症例では皮疹が出現しても皮膚科を受診しない症例が多いためと考えられた。岩屋ら¹⁰⁾はIFN α 2bとリバビリン併用療法中に発疹が出現した14例について検討しているが、臨床型は浮腫性紅斑、次いで紫斑型が多いことを指摘している。またその皮膚症状の特徴として、乾癬型を除くすべての症例で併用療法の継続にもかかわらず、発疹は自然消滅し再発を認めなかったとしている。今回の検討では紅斑丘疹型が最も多く、1例を除いて対症療法により皮疹は軽快し、以後出現しなくなった。

IFN α 2bとリバビリン併用療法による発疹増加の機序は、まだ明らかにされていない。現在考えられている機序としては、リバビリンは前記のようにTh1サイトカインの産生を促進し、Th2サイトカインの反応を抑制するとの報告があることから、IFN α に併用されたリバビリンがTh1優位の病態を促進する可能性が指摘されている²⁰⁾。また、ビタミンC、E内服を併用したところ、発疹の出現が有意に低下したとの報告²¹⁾もあることから、スーパーオキシドやヒドロキシラジカルなどの活性酸素により誘発される酸化ストレスが関与している可能性が指摘されている。自験例でもビタミンC内服後は皮疹の出現を認めなかった。しかしながら、ビタミンC中止後も同薬剤投与時に皮疹の再燃はみられなかったことから、自験例におけるビタミンCの有効性については確定できなかった。また、自験例では初期にはPEG-IFN α 2bを投与すると皮疹が再燃したが、治療の経過とともに皮疹の出現をみなくなった。その理由として、初期にはPEG-IFN α 2bにより増強されたHCVに対する免疫反応の結果皮疹が生じるが、その後治療によりHCVのウイルス量が

減少すると、免疫反応による皮膚の組織障害も軽減することが推察された。今回検討した7例中5例でHCVウイルスが陰性化しており、皮疹の出現と治療効果との関係のさらなる検討が必要と考えられた。

また、今回検討した7例におけるIFN α 2bとリバビリン併用療法を行う以前の治療歴では、IFN単独療法が3例みられたが、IFN単独療法施行時に薬疹が生じた症例はなかった。さらに、今回調査した111例中、従来型のIFN α 2bではなく、PEG-IFN α 2bが使用されていた症例は59例であり併用療法全体の約半数であったが、薬疹と診断された7例中では1例を除いて全例でPEG-IFN α 2bが使用されていた。これらの結果はIFN単独療法よりリバビリン併用療法、特に長時間作用型のPEG-IFN α 2bとリバビリン併用療法が薬疹の出現率を高めていることを示唆していると考えられた。IFNの作用が持続するため、従来型のIFN α 2bと比較しPEG-IFN α 2bでは副作用も出現しやすいことは、以前より指摘されている。実際に白血球減少やヘモグロビン減少などの血球系の副作用は、従来型のIFN α 2bとリバビリン併用療法に比べ、PEG-IFN α 2bとリバビリン併用療法では発現率の上昇が認められている。前述した仮説のように、PEG-IFN α 2bにより増強されたHCVに対する免疫反応の結果皮疹が生じるのであれば、PEG化製剤がより薬疹を生じやすいことに合致する。また、PEG化製剤のPEGに対するアレルギー反応が皮疹を生じさせている可能性については、薬剤の投与を継続しても皮疹が悪化する症例はなく、むしろ皮疹が出現しなくなる症例があることから否定的と考えられた。

IFN α 2bとリバビリンの併用療法は、今後さらに施行されることが予想される。特にPEG-IFN α 2bは、その利便性と有効性から使用が増加しており、皮膚科医が併用療法による薬疹に接する機会も増えると考えられるため、注意が必要と思われた。

文 献

- 1) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al : Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group, *N Engl J Med*, 339 : 1485-1492, 1998
- 2) Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al : Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin

- for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT), *Lancet*, 352 : 1426-1432, 1998
- 3) 飯野四郎, 松嶋 喬, 熊田博光他 : Genotype 1bかつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2bとSCH18908(リバビリン)の併用投与とインターフェロン α -2b単独投与との比較二重盲検群間比較法を用いた用法・用量の検討, *臨床医薬*, 18, 565-591, 2002
 - 4) Sookoian S, Neglia V, Castano G, et al : High prevalence of cutaneous reactions to interferon alfa plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus, *Arch Dermatol*, 135 : 1000-1001, 1999
 - 5) Manjon-Haces JA, Vazquez-Lopez F, Gomez-Diez S et al : Adverse cutaneous reactions to interferon alfa-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus, *Acta Derm Venereol*, 81 : 223, 2001
 - 6) Foster GR : Interferons in host defense, *Semin Liver Dis*, 17 : 287-295, 1997
 - 7) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al : Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial, *Lancet*, 358 : 958-965, 2001
 - 8) Witkowski JT, Robins RK, Sidwell RW, et al : Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1-*D*-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides, *J Med Chem*, 15 : 1150-1154, 1972
 - 9) Lau JY, Tam RC, Liang TJ et al : Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection, *Hepatology*, 35 : 1002-1009, 2002
 - 10) Tam RC, Pai B, Bard J, et al : Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile, *J Hepatol*, 30 : 376-382, 1999
 - 11) Ning Q, Brown D, Parodo J, et al : Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response, *J Immunol*, 160 : 3487-3493, 1998
 - 12) Sintchak MD, Nimmegern E : The structure of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase and the design of novel inhibitors, *Immunopharmacology*, 471 : 163-184, 2000
 - 13) Maag D, Castro C, Hong Z, et al : Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase (NS5B) as a mediator of the antiviral activity of ribavirin, *J Biol Chem*, 276 : 46094-46098, 2001
 - 14) Crotty S, Cameron CE, Andino R : RNA virus error catastrophe : direct molecular test by using ribavirin, *Proc Natl Acad Sci USA*, 98 : 6895-6900, 2001
 - 15) Lanford RE, Chavez D, Guerra B, et al : Ribavirin induces error-prone replication of GB virus B in primary tamarin hepatocytes, *J Virol*, 75 : 8074-8081, 2001
 - 16) 医薬品インタビューフォーム「遺伝子組み換え型インターフェロンアルファ-2b製剤 イントロン[®]A注射用」シェリングプラウ社, 2005
 - 17) 野柳俊明 : IFN α とリバビリンの併用で精神症状, 猛烈な痒みと乾癬皮疹を生じた1例, *西日皮*, 65 : 530-531, 2003
 - 18) 稲福和宏, 宮里 肇, 岸本信三他 : インターフェロン α -2b(イントロンA)とリバビリン(レベートル)の併用療法中に生じた中毒性表皮壊死症の1例, *西日皮*, 66 : 421, 2004
 - 19) 岩屋聖子, 片山寿子, 石地尚興他 : インターフェロン α -2bとリバビリンの併用療法中に発疹が出現した14例の検討, *日皮会誌*, 113 : 961-964, 2003
 - 20) 片山寿子, 石地尚興, 本田まりこ他 : 【新しい薬疹】インターフェロン α -2bとリバビリンの併用療法の副作用としてみられる発疹について, *Derma*, 86 : 70-76, 2004
 - 21) 二宮俊明, 矢野嘉彦, 濱野建一他 : C型肝炎患者におけるリバビリン誘導性貧血及び酸化ストレスに対するエイコサペンタエン酸の効果, *肝臓*, 46 : 716-717, 2005

ブシラミンによるStevens-Johnson症候群を発症した 全身性強皮症およびシェーグレン症候群の1例

山根裕美子¹⁾, 花田 美穂²⁾, 相原 道子¹⁾, 山口 由衣¹⁾,
高橋 一夫¹⁾, 岳野 光洋³⁾, 池澤 善郎¹⁾

要 旨

54歳, 女性。平成14年12月, 関節リウマチの疑いに対してブシラミン100mg/日の内服を開始した。内服13日目より発熱, 15日目より全身の紅斑と手指の腫脹・こわばり, 口唇・口腔粘膜びらん, 咽頭痛と腹痛が出現。内服16日目に当院内科に入院し, 当科併診となった。水疱を伴う紅斑と粘膜疹よりSJSと診断し, 内服中の薬剤を全て中止したが症状が進行したため, ステロイドパルス療法を施行。以後, 症状は改善し, 後遺症を残さず治癒した。皮疹軽快後に施行したパッチテストおよびリンパ球刺激試験でブシラミンが陽性を示し, 原因薬剤と考えられた。その後の検査により強皮症およびシェーグレン症候群と診断された。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 2 (2) : 112-117, 2008)

キーワード: DLST, Stevens-Johnson症候群, シェーグレン症候群, 全身性強皮症, ブシラミン

はじめに

ブシラミンはわが国で開発され1987年に発売されたシステイン誘導体の抗リウマチ薬であり, 1分子中に2個の-SH基を有する。-SH基を有する薬剤は比較的高頻度に薬疹, 特に水疱型薬疹を誘発することが知られているが, ブシラミンも同様に皮膚粘膜障害の出現頻度は高く¹⁻³⁾, なかでも天疱瘡型や類天疱瘡型などの報告例が多い⁴⁾。さらに, まれではあるが, Stevens-Johnson症候群 (SJS)⁵⁾ や中毒性表皮壊死症 (TEN)^{6,7)} などの重症型薬疹も報告されている。

今回, ブシラミンによるSJSを生じた強皮症およびシェーグレン症候群の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 54歳, 女性。

主 訴: 顔面, 頸部, 体幹, 四肢の紅色皮疹。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 平成4年B型肝炎。薬物アレルギーの既往はない。

現病歴: 平成14年9月頃より両手指の関節腫脹としびれが出現し, Raynaud現象も認めた。近医内科で関節リウマチを疑われ, プレドニゾロン (プレドニン®) 10mg/日とロキソプロフェンナトリウム (ロキソニン®), サラゾスルファピリジン (アザルフィジンEN®) の内服を開始したところ, 症状は軽快した。10月初旬, 体幹や四肢に皮疹が出現したためサラゾスルファピリジンのみ中止したところ, 皮疹は3日ほどで速やかに軽快した。その後プレドニゾロンを1mg/日にまで漸減し, 12月初旬よりブシラミン (リマチル®) 100mg/日とメコパラミン (メチコパール®) の内服を追加した。内服13日目, 38度台の発熱を認めたため翌日よりセフジニル (セフゾン®) とPL顆粒®を内服開始した。いったん解熱したが, その翌日, 再度発熱とともに, 全身の紅斑と手指の腫脹・こわばり, 咽頭痛と腹痛

¹⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9

²⁾ 雄勝中央病院皮膚科 ³⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学

連絡先: 山根裕美子

掲載決定日: 2007年12月12日



Fig. 1: Clinical feature
Swelling of the fingers and small bullae disseminated on the hand.

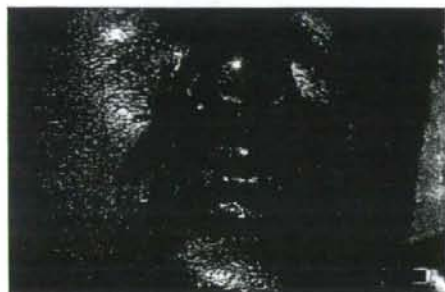


Fig. 3: Clinical feature
Edematous erythemas on the face and erosion on the lip.

が出現し、口唇や口腔粘膜のびらんも出現した。膠原病の急性増悪を疑われ、内服16日目、当院内科に入院し、同日当科併診となった。

初診時現症：著しい手指の腫脹とともに、顔面から頸部、体幹、四肢に小紅斑と丘疹を多数認めた。手指、手背、足部には水疱、びらんを形成していた。粘膜所見としては、口唇、口腔粘膜、陰部に紅斑・びらんを認めた。特に口唇・口腔粘膜のびらんは重篤であり、経口摂取は困難な状態だった。眼球結膜は充血していたが、角膜びらんはみられなかった (Fig. 1~3)。また、体表リンパ節は触知せず、腹部全体には自発痛を認めたものの、圧痛や筋性防御はみられず、肝脾腫も触知しなかった。

初診時検査所見：白血球 $5300/\mu$ (好中球13.0%、



Fig. 2: Clinical feature
Small maculopapular lesions were disseminated on the femur.

好酸球0.0%、好塩基球0.0%、単球0.0%、リンパ球28.0%、異型リンパ球59.0%)、Hb 14.6g/dl、血小板数 $7.9 \times 10^4/\mu$ 、TP 6.8g/dl、Alb 3.3g/dl、A/G比 0.9、BUN 16mg/dl、Cr 0.48mg/dl、CRP 6.5mg/dl、AST 182U/l、ALT 202U/l、 γ GTP 163U/l、ALP 800U/l、LDH 505U/l、PT 1.00INR、APTT 35.4sec、Fib 192mg/dl、CD4/CD8比0.92、血清補体価29.5U/ml、抗核抗体160倍 (SPEC)、抗dsDNA抗体<2.0U/ml、リウマチ因子2.3U/ml、抗SS-A抗体2478U/ml、抗SS-B抗体33.1U/ml、抗RNP抗体<7.0U/ml、抗Sm抗体<7.0U/ml、抗ScI70抗体陰性、抗カルジオリピン抗体<8U/ml、抗CL β 2GP1抗体<1.2U/ml、梅毒凝集法陰性、MMP-3 22.1ng/ml、HBs抗原陰性

尿所見：潜血 (-)、蛋白 (-)

病理組織所見：初診時右大腿部の紅斑より皮膚生検を施行した。表皮には全層性の好酸性の壊死を認め、真皮上層から表皮にかけてリンパ球を主体とする炎症細胞浸潤を認めた (Fig. 4)。

治療および経過：以上の臨床所見および経過よりSJSと診断した。原因として薬疹が最も疑われたため、内服中の薬剤をすべて中止し、補液を開始した。その後も皮膚の急激な進行を認めたため、入院2日目よりメチルプレドニゾロン (mPSL) 1000mg/日 \times 3日間のステロイドパルス療法を施行した。浮腫、皮疹は徐々に改善し、異型リンパ球や肝機能障害などの検査所見も改善した。また、腹痛精査のため腹部レントゲン検査、CT検査を施行したが、異常所見を認めず、絶食による腸管安静で症状は軽快した。入院5日目よりmPSL 100mg/日点滴静注に変更し、以後漸減した。後遺症は認められず、入院



Fig. 4: Histological feature
Eosinophilic necrosis of total epidermis.

5週後ステロイド薬を中止したときには紅斑は消褪し、両手指に色素沈着をわずかに残すのみであった。なお、経過中に麻疹、風疹、単純ヘルペスウイルスの抗体価を測定したがいずれも既感染パターンであり、HHV-6、HHV-7、サイトメガロウイルス、EBウイルスのペア血清による抗体価の上昇傾向も認めなかった。また、B型肝炎の再燃も血清学的に否定的であった。

皮疹軽快後、各種膠原病について精査を施行したところ、身体所見として手指の浮腫性硬化、爪上皮の延長、Raynaud現象、舌小帯の軽度の肥厚と短縮を認めた。自覚症状として胸焼け感も認めたため、全身性強皮症の初期症状と考え、左前腕近位3分の1の部位より皮膚生検を施行した。病理組織所見では真皮内に軽度の膠原線維の増生を認め全身性強皮症に矛盾しない所見と思われた。入院時の胸部レントゲン検査では明らかな異常所見を認めなかったが、退院3ヵ月後より咳嗽が出現したため胸部CTを施行したところ、両肺底部に淡い間質影を認めた。KL-6が1490 U/mlと高値を示し、全身性強皮症に合併した間質性肺炎と診断した。また、口腔内や眼の自覚的な乾燥症状はみられなかったが、初診時から抗SS-A抗体が高値であり、抗SS-B抗体も認められたためSchirmerテストを施行したところ、涙液分泌の軽度低下を認め、シェーグレン症候群の合併が考えられた。プシラミン投与のきっかけとなった関節リウマチの疑いは明らかな関節症状を認めないため否定された。

原因薬剤の検索：原因薬剤検索のため、皮疹軽快後にプシラミン、その他の皮疹出現前に内服していた薬剤、およびプシラミンと同様に-SH基を有する

薬剤3種（カプトプリル、チオプロニン、D-ペニシラミン）についてパッチテストを施行した。プシラミンは原末で0.5%、5%、10%、25%の4段階の希釈系列をつくり施行した。結果はプシラミンのみ陽性（ICDRG基準で1+）を示し、すべての濃度で浸潤を触れる紅斑を形成した。また、プレドニゾン50mg/日内服中（発症18日目）とプレドニゾン中止後（発症43日目）にプシラミン、セフジニル、PL顆粒、ロキソプロフェンナトリウムのリンパ球刺激試験（DLST）を施行した（Table 1）。その結果、プシラミンは2回とも陽性であり、プレドニゾン中止後に施行したものはStimulation Index値（SI値）がより高値を示した。セフジニルはプレドニゾン中止後のDLSTで陽性を示したが、その後施行した内服テストでは陰性であった。PL顆粒とロキソプロフェンナトリウムに関しても内服テストを施行したが、いずれも陰性であった。メコバラミンは皮疹軽快後に内科より再度処方され内服したが皮疹の再燃は認めなかった。以上より原因薬剤はプシラミンと判断した。

考 察

本症例ではプシラミンの内服を開始してから15日目より皮疹が出現した。病初期より発熱とともに水疱を伴った紅斑や口腔粘膜・陰部のびらんがみられ、SJSの診断は比較的容易であった。血液検査所見では、異型リンパ球の出現や肝機能障害がみられたため薬剤性過敏症候群（DIHS）も疑われたが、経過中に各種ウイルス抗体価の上昇は認められず、皮疹の再燃もみられなかったこと、表在リンパ節腫脹や肝脾腫がなかったこと、病理組織所見でSJSやTENに典型的な表皮の全層におよぶ壊死を認めたことから、SJSと考えた。しかしながら、50%を超える異型リンパ球の出現がみられたことを考慮すると、各種ウイルス抗体価の変動はみられなかったものの何らかのウイルス感染が病態に関与していた可能性は高いと考えられ、SJS/DIHSのoverlap症例であった可能性は否定できないと思われた。また、今回の経過の約2ヵ月前にサラゾスルファピリジンによると思われる皮疹が出現しているが、その際には高熱がみられなかったこと、皮疹が速やかに改善したことなどから、今回の症状がサラゾスルファピリジンによるDIHSの遷延である可能性は低いと考えた。

また、本症例では以前から関節リウマチが疑われていたが、抗核抗体160倍、リウマチ因子陽性、血

Table 1: Results of drug-induced lymphocyte stimulation test

	Times of the tested day (Days after the onset)	
	18 days*	43 days**
bucillamine (Rimatil®)	2.05 (632 cpm)	3.76 (1198 cpm)
cefzinil (Cefzon®)	1.08 (335 cpm)	2.17 (693 cpm)
PL Granules®	1.04 (323 cpm)	1.57 (501 cpm)
loxoprofen sodium (Loxonin®)	1.06 (328 cpm)	1.49 (479 cpm)
control	(308 cpm)	(318 cpm)

Stimulation Index PSL: Prednisolone

*Under treatment of PSL 50mg/day

**Without corticosteroids

清補体価および血小板の低下を認めた。そのため鑑別診断として膠原病の急性増悪、特に全身性エリテマトーデス (SLE) の合併が疑われた。しかしながら、抗ds DNA抗体陰性で、蛋白尿やその他の全身症状は認めなかったためSLEの診断基準は満たさず、SLEは否定的と考えられた。その後の精査で、関節リウマチも否定され、原疾患は全身性強皮症およびシェーグレン症候群の合併例であることが判明した。

シェーグレン症候群では薬疹の合併が多いことが以前より指摘されている。Blochらはシェーグレン症候群62例のうち63%に薬物過敏がみられたとしている⁸⁾。わが国の報告例としては中尾らは35例のうち17.1%に⁹⁾、青木らは120例のうち20%に薬物過敏がみられた¹⁰⁾と報告している。シェーグレン症候群で薬疹の合併が多い理由は依然明らかではないが、他の膠原病と比較し高度の免疫学的異常を示すことが関与していると推測される。すなわち、シェーグレン症候群では橋本病などの臓器特異性自己免疫疾患の合併が多く、高γグロブリン血症やリンパ球混合培養反応低下などの免疫異常を示すこともしばしばである⁸⁾。リンパ腫の発生が多いことも明らかになっており、過剰に刺激された免疫系によりクローナルなリンパ球増殖が起こると推測されている¹¹⁾。また、薬疹を契機にシェーグレン症候群の存在が判明する症例も報告されており¹²⁻¹³⁾、薬疹を診た際にはシェーグレン症候群の存在がないかどうか注意する必要性が指摘されている。本症例においてもSJS発症を契機にシェーグレン症候群と診断された。

プシラミンは、発売以来すでに20年以上が経過し、国際的な使用頻度は低いもののその臨床効果の高さから国内では頻用されている。プシラミンはD-ペニシラミン、チオプロニン、カプトプリルなどのその他のSH基製剤と比較すると副作用は少な

いとされている¹⁴⁾が、皮膚・粘膜症状は投与された患者の13.3~49.4%にみられる¹⁻³⁾。その症状としては、黄色爪症候群または黄色爪¹⁵⁻¹⁶⁾や落葉状天疱瘡型¹⁷⁻¹⁸⁾、類天疱瘡型¹⁹⁾などの水疱型薬疹の報告が多い。SH基製剤により水疱型薬疹が発症する機序としては、①SH基製剤がSH基を介して表皮の角化過程に働き、棘融解を引き起こした結果、表皮の抗原性が変化するためとする説、②SH基製剤が表皮のSH基にハプテンとして結合し、SH薬剤に対する過敏性が生じるとする説、③SH基製剤が表皮に結合する結果、その過程で新たに発現した自己抗原ないしは修飾された自己抗原に対する自己免疫反応が生じるとする説、④SH基製剤がT細胞に直接作用し、免疫変調を誘導するという説が考えられている²⁰⁾。しかしながらその詳しいメカニズムは依然として明らかにされていない。

一方、プシラミンによるSJSやTENはきわめてまれである。しかしながらSJSやTEN同様に細胞傷害性T細胞が発症に関与するgraft versus host (GVH)型薬疹である苔癬型、ジベル型、固定疹、多形紅斑型などの報告例は散見されている⁴⁾。このことより、プシラミンは他のSH基を有する薬剤同様、表皮角化細胞における自己抗原の発現を促し、その結果これらの薬疹を生じる可能性が示唆される。また、関節リウマチという自己免疫疾患の存在がこれらの自己抗原の発現を促進している可能性が推察されるが、本薬剤が関節リウマチのみに適応のある薬剤であることから他疾患との比較がなされず、その検証は困難である。

今回、過去にわが国において原著論文として報告されたプシラミンによる重症薬疹症例を医学中央雑誌より収集し、その臨床的特徴につき検討した。集めたSJS1例⁵⁾およびTEN2例^{6,7)}に本症例を加え表にまとめた (Table 2)。4例はいずれも女性であった。これはプシラミンの投与対象となる関節リ

Table 2: Patients with severe drug eruptions induced by bucillamine

	Case No.	Age/ Sex	History of Rheumatoid arthritis	Interval between the first drug intake and onset of symptoms (days)	Dose of bucillamine (mg/day)	Organ involvements and complications	Treatments	Fate
SJS	3 Ref No.5	44/F	Diagnosed 3 months previously	15 days	100mg/day		mPSL 500mg/day × 2 days	Alive
	4 Our case	54/F	Not diagnosed (Suspected for 4 months)	15 days	100mg/day	Atypical lymphocyte appeared (59%)	mPSL 1000mg/day × 3 days	Alive
TEN	1 Ref No.6	78/F	Diagnosed 1 month previously	8 days	300mg/day	Atypical lymphocyte appeared (2%)	PSL 30mg/day	Alive
	2 Ref No.7	27/F	Diagnosed 11 years previously	8 days	300mg/day	Nothing specific	mPSL 1000mg/day × 3 days	Alive

PSL; Prednisolone, mPSL; methylprednisolone

ウマチの罹患患者が女性に多いことを反映していると思われた。内服開始から発症までの日数はSJSの2例が15日、TENの2例は8日とすべて早期に発症していた。また、発症時に内服していたブシラミンの一日投与量はSJSの2例は100mg/day、TENの2例では300mg/dayであった。いずれの症例もステロイド薬の全身投与により症状が改善し救命されている。SJSやTENでは内服開始から約1ヵ月以内の早期に発症することが多いことが知られているが、ブシラミンによるSJSやTENでも同様であり、内服開始1ヵ月以内は注意深い観察が必要と考えられた。また、原らわが国におけるブシラミンによる薬疹の報告例20例について検討し、薬疹発症時のブシラミンの一日内服量は平均250mg/dayでありブシラミンの通常投与量が100~300mg/dayであることを考慮すると比較的一日投与量の多い症例に薬疹が発症していることを指摘している¹⁾。今回の調査でもTENの2例では300mg/dayと比較的高用量のブシラミンが投与されていた。皮膚症状を含めブシラミンの副作用の多くは投与量を減じると改善し投与を継続できることが指摘されている²⁾が、自験例のように薬剤中止後も急速に進行する重症型も存在することもあるため注意が必要と思われた。

文 献

- 塩川優一, 安倍千之, 藤治言: 新しい抗リウマチ剤 SA 96の慢性関節リウマチに対する臨床的検討, 早期第二相臨床試験, 炎症, 5: 333-343, 1985
- 塩川優一, 小川暢也, 安倍千之: SA 96の慢性関節リウマチに対する薬効検定 多施設協同二重盲検群間比較試験, 医のあゆみ, 135: 1116-1133, 1985
- 石川浩一郎, 松原三郎, 大平 卓他: 慢性関節リウマチに対するブシラミン (リマチル (R)) の長期投与試験成績, 炎症, 8: 169-180, 1988
- 福田英三: 薬疹情報1980-2004, 第11版, 医療法人福田皮膚科クリニック薬疹情報編集室, 福岡県, 336-340, 2005
- 中村英樹, 右田清志, 川上 純他: ブシラミンによりステイブンス・ジョンソン症候群を呈した慢性関節リウマチの1例, 診断と治療, 86: 1086-1087, 1998
- 原 典昭, 山蔭明生, 山崎雙次: ブシラミンによるLyell型薬疹の1例, 皮膚臨床, 41: 57-60, 1999
- 勝見祥子, 小林信彦, 宮川幸子他: BucillamineによるTEN型薬疹の1例, 皮膚, 40: 29-33, 1998
- Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, et al: Sjögren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. 1965, Medicine (Baltimore), 71: 386-401; discussion 401-

- 403, 1992
- 9) 中尾英人, 江口勝美, 大坪俊夫他: 膠原病と薬剤アレルギー, 九州リウマチ 7: 213-216, 1988
- 10) 青木昭子, 萩原恵里, 大野 滋他: 原発性シェーグレン症候群におけるアレルギー疾患の検討, アレルギー, 51: 371-374, 2002
- 11) Kassin SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM et al: Increased risk of lymphoma in sicca syndrome, *Ann Intern Med*, 89: 888-892, 1978
- 12) 清水良輔, 児玉昌子: ピペミド酸 (ドルコール (R)) による MCOS 型薬疹の 1 例, 皮膚, 34 (Suppl.13): 259-263, 1992
- 13) 永井 宏, 大橋明子, 岡 昌宏他: 固定薬疹を伴った Sjogren 症候群の男性例, 皮膚臨床, 38: 2043-2046, 1996
- 14) Kim HA, Song YW: A comparison between bucillamine and D-penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int*, 17: 5-9, 1997
- 15) 田中宏幸, 松田正樹, 野口 学他: プシラミンによる黄色爪症候群の 1 例, リウマチ科, 35: 309-313, 2006
- 16) 中條園子, 小村一浩, 川原 繁: 関節リウマチに合併した Yellow Nail 症候群の 1 例, 皮膚臨床, 46: 907-909, 2004
- 17) 北川敬之, 小川真希子, 中村保夫: プシラミンによる薬剤性落葉状天疱瘡, 皮膚診療, 27: 1261-1264, 2005
- 18) 田宮紫穂, 岩下賢一, 松山 孝他: プシラミンによる薬剤性落葉状天疱瘡の 1 例, 臨皮, 58: 718-721, 2004
- 19) 斎藤祐希, 松下幸世, 川原 繁他: プシラミン内服中に発症した類天疱瘡の 1 例, 日皮会誌, 115: 1052, 2005
- 20) Kitamura K, Aihara M, Osawa J, et al: Sulfhydryl drug-induced eruption: a clinical and histological study, *J Dermatol*, 17: 44-51, 1990
- 21) 高杉 潔, 山本純己, 田窪伸夫他: 慢性関節リウマチに対するプシラミンの低含量製剤 (リマチル 50) の使用経験, 炎症, 13: 187-194, 1993

Bucillamine Caused Stevens-Johnson Syndrome in a Patient with Systemic Sclerosis and Sjögren's Syndrome

Yumiko YAMANE¹⁾, Miho HANADA²⁾, Michiko AIHARA¹⁾, Yukie YAMAGUCHI¹⁾, Kazuo TAKAHASHI¹⁾, Mituhiro TAKENO³⁾, Zenro IKEZAWA¹⁾

¹⁾ Department of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004, Japan

²⁾ Okatsu Central Hospital

³⁾ Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 54-year-old woman was treated with bucillamine for suspicion of rheumatoid arthritis. After taking bucillamine 100mg/day orally for 13 days, she developed a high fever. Two days later, she developed bilateral swelling of her fingers and small maculopapular lesions over her entire body accompanied by sore throat, erosion on the lip and oral mucosa, and epigastralgia. She was admitted to our hospital the next day and was diagnosed with Stevens-Johnson syndrome. Even though all of her medications were discontinued, the skin lesions became exacerbated. Steroid pulse therapy (mPSL 1000mg/day for 3 days) led to gradual recovery without complications. The patch test and lymphocyte stimulation test for bucillamine showed positive results, suggesting that bucillamine was the cause of the eruption. After she recovered, a diagnostic work-up was performed and she was diagnosed as having systemic scleroderma with Sjögren's syndrome.

(*J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2 (2): 112-117, 2008)

Key words : bucillamine, DLST, Sjögren's syndrome, Stevens-Johnson syndrome, systemic scleroderma

LETTER TO THE EDITOR

Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients

Dear Editor,

Carbamazepine is a widely used antiepileptic drug, which occasionally induces adverse drug responses, including hepato- and nephrotoxicities, movement and behavioral disorders, and skin lesions.¹ Various kinds of cutaneous adverse drug response (cADR) are relatively frequent for this drug, and on rare occasions it induces drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS),² Stevens–Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), which are the severer manifestations.^{3,4} It would be advantageous if genotyping prior to prescription could predict the occurrence of these severe cADR.

Recently, carbamazepine-induced SJS/TEN has been shown to closely associate with a human leukocyte antigen (HLA) genotype B*1502 in a Han-Chinese population.⁵ Following this study, Lonjou *et al.* reported preliminary results from a European study (RegiSCAR) of twelve carbamazepine-induced SJS/TEN cases (nine French and three German). Among these, only four possessed the HLA-B*1502 allele and all of them had Asian ancestry.⁶ This indicates that this HLA genotype may not be a universal marker for cADR and that ethnicity may matter.

To this end, we studied HLA genotypes in Japanese patients who experienced carbamazepine-induced severe cADR. All patients were recruited from Yokohama City University Hospital and Shizuoka National Epilepsy Center between April 2005 and March 2007. The study was approved by the local internal review boards. The patients with severe cADR incited by carbamazepine who needed hospitalization were eligible. We did not limit to SJS/TEN but broadly collected various types of serious carbamazepine-induced cADR. Altogether, 22 cases were included in the study.

The original diseases for the prescription of carbamazepine were epilepsy ($n = 11$), post-therapeutic neuralgia ($n = 4$) and others ($n = 7$, including depression, obsessive compulsive disorder and stroke). Types of cADR were erythematous maculopapular and multiform ($n = 6$), erythroderma ($n = 3$), DIHS ($n = 4$), SJS ($n = 2$) and other drug eruptions ($n = 7$). High-resolution HLA typing was performed by using the polymerase chain reaction sequence-specific primer (PCR-SSP) method (Mitsubishi-Chemical BCL Laboratory, Tokyo, Japan).

Table 1 shows the HLA-B alleles and their frequencies in the patients, together with those reported for a general Japanese population.⁷ None of the 22 cases including the two cases of SJS possessed the B*1502 genotype. When each allele frequency was compared on a 2×2 contingency table using Fisher's exact test, only the B*3902 allele gave a weak sign of association ($P = 0.04$), which did not remain statistically significant after adjusting with multiple testing. Thus, we concluded that the HLA-B genotypes of the patients do not largely deviate from that in the general Japanese population.

Table 2 shows the HLA-A alleles and their frequencies in the patients together with those reported for a general Japanese population.⁷ When each allele frequency was compared on a 2×2 contingency table using Fisher's exact test, the A*3101 allele gave a statistically significant association ($P = 0.0004$), which remained after adjusting with multiple testing. The odds ratio was calculated to be 4.33 (95% confidence interval, 2.07–9.06). However, we should interpret this result cautiously because the sample size was small and there is a possibility of spurious association.

After B*1502 was postulated as a genetic marker,⁵ many studies have been attempted to

Correspondence: Msaaki Muramatsu, M.D., Ph.D., Department of Molecular Epidemiology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, 2-3-10 Kanda-surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan. Email: muramatsu.epi@mri.tmd.ac.jp