

図1 入院時臨床像

- a : 眼囲の発赤を伴う浮腫, びらん, 眼球結膜の強い充血がある。
- b : 口唇には浮腫性紅斑とびらん, 血痂があり, 口腔内は歯肉の腫脹, びらん, 出血が著明。
- c : 体幹, 四肢にも水疱を有する浮腫性の紅斑が散在性に多発し, 一部びらんを形成する。

II. 症 例

患 者 8歳, 男児

初 診 2007年6月13日

家族歴・既往歴 特記すべきことなし。

現病歴 2007年6月6日発熱, 咳漱が出現し, 近医でアセトアミノフェン, フェノバルビタール, ヒベンズ酸プロメタジン, ノスカピン, 塩化リゾチーム, クラリスロマイシン (クラリス®), d-塩酸メチルエフェドリン (メチエフ®) を処方された。翌日に口唇に水疱が出現, 発熱, 咳漱が悪化。某病院にマイコプラズマ肺炎を疑われ入院, 塩酸ミノサイクリン (ミノマイシン®) およびブレドニゾロン全身投与 (1 mg/kg) を開始した。体幹, 四肢に水疱, 眼囲, 陰部にびらんを伴う皮疹が出現した。重症感染症を疑い, γ グロブリン投与 (400 mg/kg/day) を開始するも呼吸状態が悪化 (SaO_2 92~93%) し, 眼症状も悪化した。SJSを疑われ, 第7病日 (6月13日) に当院小児

科に救急搬送にて転院し当科を併診した。

現 症 心拍数 117/分 呼吸数 20回/分 血圧 100/50 mmHg, 体温 39.7°C SaO_2 88% (O_2 7 l/分投与下), 胸部: 湿性ラ音を両肺野に聴取。眼囲・口唇・陰部に多形紅斑を伴うびらんが多発し, 体幹・四肢にもびらんを伴う紅斑が散在。多くの皮疹は中心に水疱またはびらんを有する atypical target lesion の特徴を示す多形紅斑である。皮疹の体表面積は 10%以下である (図 1-a~c)。

初診時検査所見 WBC 15200/mm³ (seg 68%, stab 21%, eosino 0.2%), Hb 13.2 g/dl, Plt 38.4 × 10⁴/dl, PT 14.7 秒, APTT 35.4 秒, ALT 23 IU/l, AST 12 IU/l, LDH 368 IU/l, CRP 9.5 mg/dl, アミロイド A 305, BUN 11 mg/dl, Cre 0.32 mg/dl, Na 130 mEq/dl, Cl 94 mEq/dl, K 4.2 mEq/dl, TP 7.4 g/dl, Alb 2.7 g/dl, IgG 2098, IgA 200, IgM 221, 抗核抗体 80 倍 (speckled pattern), 寒冷凝集素反応 1024 倍, 咽頭ぬぐい液にてマイコプラズマ

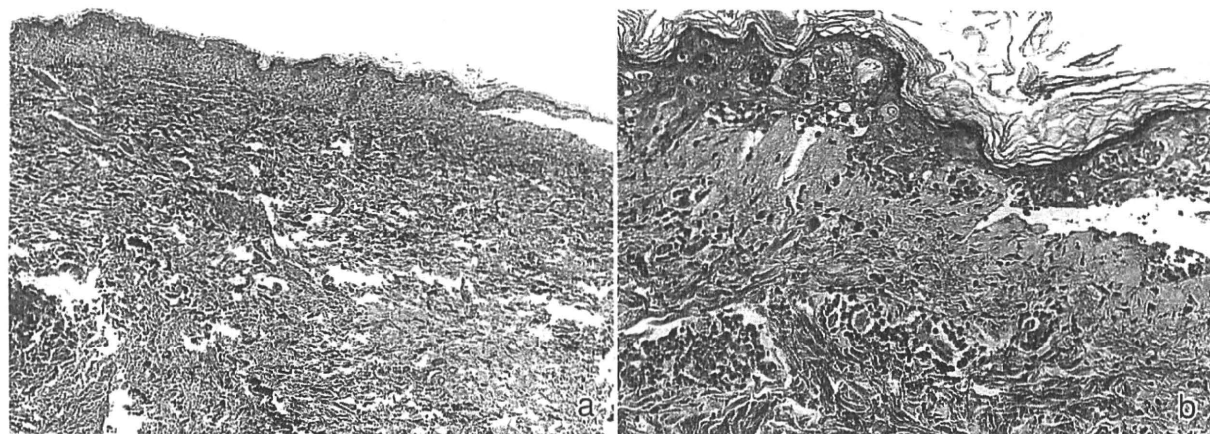


図2 病理組織像

- a : 弱拡大像；腹部の皮疹より生検。表皮の上層に多くの好酸性個細胞壊死 (apoptosis) と液状変性がある (×20)。
 b : 強拡大像；液状変性と apoptosis は皮疹の最外層から中心の水疱部へ近づくにつれ高度で、表皮が離開し水疱を形成する (×200)。

DNA-PCR 陽性, 抗 HHV-6, 7 抗体陰性, 抗サイトメガロウイルス抗体陰性。胸部 X 線写真にて下肺野に浸潤影があり, 肺炎像を認めた。

病理組織学的所見 入院当日の腹部皮疹：表皮は apoptosis と海綿状変化が著明。表皮基底層の液状変性が高度でリンパ球が表皮内に浸潤する。液状変性は皮疹の最外層から中心の水疱部へ近づくにつれ高度になり, 表皮が離開し表皮真皮境界部に水疱を形成している (図 2-a, b)。

治療および経過 経過および皮膚症状より SJS と診断した。入院日よりステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1g/day 3 日間), ヲグロブリン療法 (1g/kg/day 2 日間) を開始した。入院時より眼症状に対し, 1 時間ごとの生食点眼, 抗生剤およびステロイド薬の点眼を, また感染症に対しクリンダマイシン (グラシシ[®]), メロペネム (メロペン[®]) 点滴を開始した。ステロイドパルス開始後, 皮疹の新生は止まり, 皮膚症状は改善傾向に向かった。1 週間後, ステロイド漸減中に再び耳介と頸部に皮疹が新生, 口唇びらんも増悪, 陰茎先端のびらんが拡大したため, SJS の再燃と考え, 再度ステロイドパルス療法を行った。2 クール目終了後に皮疹は改善し, 入院 17 日目には口唇以外の皮疹部は上皮化した。口唇のびらんの改善はやや遅れ, 入院 24 日目の退院時に軽度の紅斑と痂皮を認めるのみとなった。眼には一時

偽膜を形成したが後遺症を残さずに治癒した (図 3)。

経過中および症状軽快後に各種原因を検索した。ペア血清にてマイコプラズマ抗体価が上昇 (発症第 3 病日 160 倍, 発症第 40 病日 5260 倍)。フェノバルビタールがパッチテストおよび DLST で陽性 (パッチテストは 2 週間および 6 週後に施行した。DLST についてはステロイド中止し, 2 週間後は陰性 174%, 8 週間後に陽性 250%であった)。他剤はパッチテストおよび DLST はすべて陰性。

以上より, マイコプラズマ肺炎およびフェノバルビタールの投与が SJS 発症に関与した可能性が示唆された。

Ⅲ. 考 察

本症例は, SJS にみられる口囲および体表の特徴的な atypical target lesion が散在していた。体表面積は 10% 以下であり, 皮膚粘膜移行部の皮疹が主体であり, SJS と診断した。某病院に入院し, 内服中であった薬剤を中止しマイコプラズマ肺炎の治療を開始, ステロイド薬を全身投与したが改善せず, 当院小児科に転院した。当院入院後は直ちにステロイドパルス療法を開始し, ヲグロブリン療法を併用した。抗生剤治療だけでは肺炎像, 呼吸症状が改善せず, ステロイドパルス療法開始

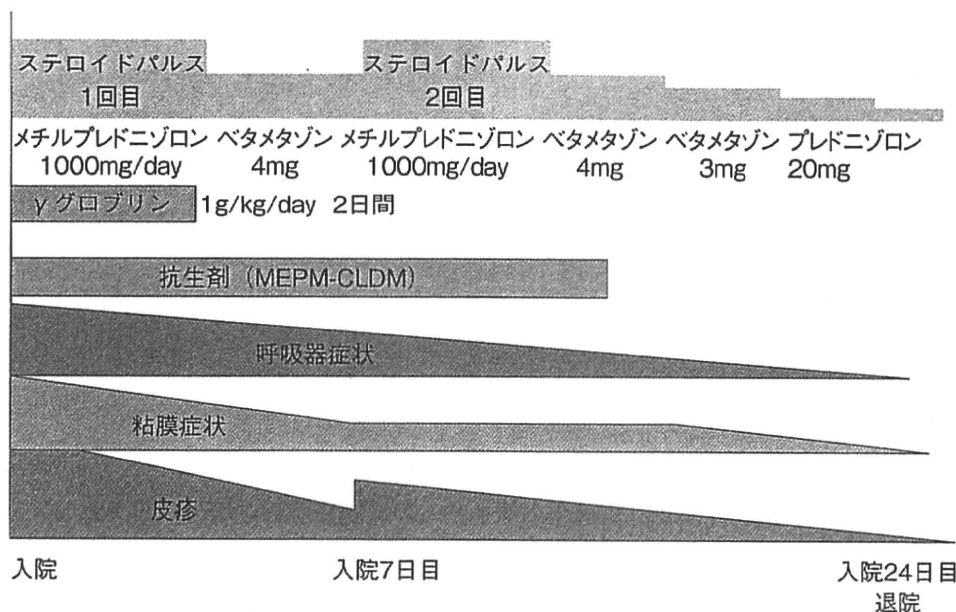


図3 経過図

表1 マイコプラズマ感染と薬剤アレルギーとの合併が確認された小児 SJS 本邦報告例

報告年	報告者	年齢・性別	起因薬剤	治療	検査結果
2004	中村ら ²⁾	7歳・男	azithromycin	ステロイド全身投与	PT: ND, DLST 陰性 (備考: その後 CAMN にて症状再発)
2006	冠木ら ³⁾	12歳・男	acetaminophen	ステロイド全身投与	PT: ND DLST 陽性
	自験例	8歳・男	phenobarbital	ステロイドパルス・ IVIG	PT: + DLST 陽性

ND: 施行せず, IVIG: γグロブリン大量静注療法

後に速やかに改善したため、マイコプラズマ肺炎によるものと、SJS 自体による間質性呼吸器障害も混在していた可能性を考えた。また、眼症状の治療を眼科医の指示により直ちに開始した。SJS で最も留意すべき後遺症は眼症状および呼吸器の拘束性障害である¹⁾⁴⁾。特に眼は最悪の場合には失明することもあるため、早期から眼科医の介入が大切である⁴⁾。SJS の原因は薬剤が多いが、小児 SJS は成人と比べ感染症が多いのが特徴である¹⁾。なかでもマイコプラズマ感染によるものが多く報告されている。相原らは 1984~2007 年までの報告例を集計、小児の 143 例中感染が原因とされるものは 40.3%、なかでもマイコプラズマ肺炎によるものは感染症のなかでは 68%にあたり、全体では 27.6%であった¹⁾。これらのなかにも発熱など

の感染症様の症状出現時に薬剤を投与されるものは多数あり、感染症による SJS のなかにも薬剤の関与が否定できない例は多いと思われる。マイコプラズマ感染および薬剤アレルギーの両者が確認された報告例は、調べた限り本邦では 2007 年までに本症例を含め 3 例が確認されている²⁾³⁾ (表 1)。薬剤性の小児 SJS は、抗痙攣薬 (32.4%) と抗生剤 (30.0%) がほぼ同数で多く、次いで消炎鎮痛薬 (14.3%) が挙げられる¹⁾。本症例では、感冒用症状の発現時に処方されたフェノバルビタールが、パッチテストおよび DLST で陽性であった。マイコプラズマ肺炎と合併した SJS のほかの 2 例では、原因薬としてアジスロマイシンおよびアセトアミノフェンが報告されている²⁾³⁾。感染症によると思われる SJS でも、先行して投与さ

れた薬剤がある場合には、症状軽快後にパッチテストやDLSTなどで検索し、その後の再投与による再発症を回避することが重要と考えた。

また、小児SJSは成人と比べて致死率が低く、予後が比較的良好なことが特徴である。相原らは、成人では217例中17例(8.2%)、小児では123例中1例(0.8%)の死亡を報告している¹⁾。しかし、小児でも重症のSJSの場合には多臓器障害や心筋障害による心不全、拘束性の呼吸器障害などで死亡あるいは高度の後遺症を残す可能性もあり、早期に治療を開始することが重要である。SJSの治療は、パルス療法を含めたステロイド全身投与、ヒト免疫グロブリン(γグロブリン)大量静注療法(intravenous immunoglobulin, 以下IVIG)、血漿分離療法(血漿交換法, 二重膜濾過法)が挙げられる⁴⁾。本症例はマイコプラズマ肺炎の抗生剤治療を行うとともに、ステロイドパルス療法とIVIGを行った。ステロイドパルス療法は皮膚および多臓器の障害の進行を速やかに抑え、早期の症

状の軽快が期待できるが、感染症の併発を促進する危険があり注意が必要である。IVIGはステロイドで効果不十分な症例やステロイドを投与できない症例に対しても有効性が報告されており、また重篤な感染症の合併を有する場合にも施行可能な治療である。本症例では前医ですでに抗生剤とステロイドの全身投与がされていたにもかかわらず症状が進行していたため、ステロイドパルス療法とIVIGを併用した。

今後、このような感染症と薬剤の両方が関連したと考えられる症例について、その病態の解明や治療方法の集積が期待される。

(2009年7月14日受理)

文 献

- 1) 相原道子ほか：日皮会誌, 115: 135-142, 2005
- 2) 中村常之ほか：小児感染免疫, 16: 7-10, 2004
- 3) 冠木智之ほか：小児感染免疫, 18: 143-146, 2006
- 4) 山根裕美子ほか：小児臨, 59(増): 1469-77, 2006

トニックウォーターに含まれるキナ抽出物による 固定疹の1例*

高野 藍子*¹・松倉 節子*¹・蒲原 毅*¹
相原 道子*²・池澤 善郎*²

要 約 23歳，女性。某社トニックウォーターを含むアルコール飲料を摂取後，口囲および会陰部に強い痒痒と灼熱感を伴う浮腫性紅斑が出現するというエピソードを数回繰り返していた。当該トニックウォーターの単独投与試験を施行したところ，口囲および会陰部に同様の症状が誘発された。さらに open application test を施行し，同製品に添加物として含まれるキナ抽出物による固定疹と診断した。

キーワード トニックウォーター，キナ抽出物，固定疹

高野藍子，他：臨皮 64：373-375，2010

はじめに

キニーネは，アカネ科の植物の樹皮を乾燥させたキナの有効成分である。ほろ苦く，古くから炭酸水に混ぜてマラリア予防に飲まれており，これがトニックウォーターの由来といわれている。トニックウォーターは現在ではカクテルの材料として世界中で広く飲用されている。今回われわれは，トニックウォーターを摂取するたびに口囲や会陰部に皮疹を繰り返し，キナ抽出物による固定疹と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：23歳，女性
初診：2007年5月
主訴：口唇紅部・大陰唇の痒痒を伴う浮腫性紅斑

既往歴：気管支喘息（発作時のみステロイド薬吸入）

現病歴：患者には，飲酒後に口唇紅部および大陰唇内側部に強い痒痒と灼熱感を伴う浮腫性紅斑が出現し，2～3日後には口唇および口腔内にびらんを形成し，約1週間の経過で軽快するエピソードがあった。半年前からこのエピソードを4～5回繰り返していた。症状出現時には当科外来を受診したが，この時点では原因が特定できず，不定期に内服する消炎鎮痛薬による固定疹も疑っていた。2007年6月，カクテル飲酒後に30分ほどで同様の症状が出現したため，翌日当科を受診した。灼熱感を伴う口唇腫脹のため，飲食が困難であったため，同日入院となった。

入院時現症：上口唇紅部の正中から左寄りに渗出性の浮腫性紅斑がみられた。下口唇紅部全体に

* A case of fixed eruption due to tonic water

*¹ Aiko TAKANO, Setsuko MATSUKURA and Takeshi KAMBARA：横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科(主任：蒲原 毅部長) Department of Dermatology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan (Chief: Dr T KAMBARA)

*² Michiko AIHARA and Zenro IKEZAWA：横浜市立大学医学部皮膚科学教室(主任：池澤 善郎教授) Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan (Director: Prof Z IKEZAWA)

(論文責任者) 高野 藍子：藤沢市民病院皮膚科(☎ 251-8550 神奈川県藤沢市藤沢 2-6-1)



図1 入院時所見

口唇(a)および大陰唇内側(b)に瘙痒と灼熱感を伴う浮腫性紅斑を認める。



図2 トニックウォーター 30 ml 摂取1時間20分後

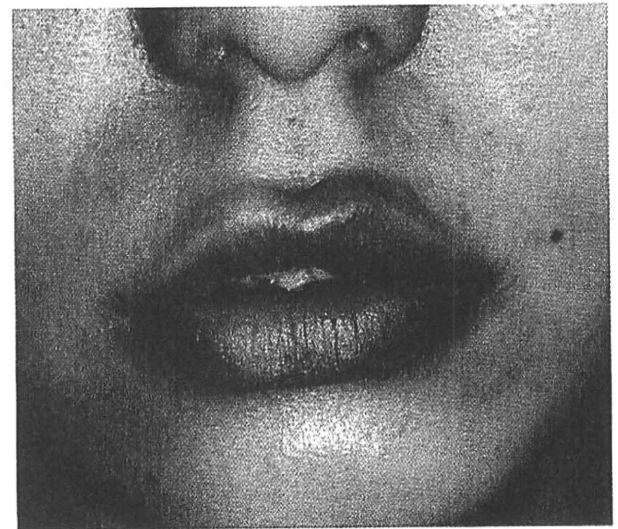


図3 Open application test
外用約5時間後

も発赤を伴う浮腫性腫脹を認め、灼熱感を伴っていた。また、大陰唇内側部には強い瘙痒と灼熱感を伴う浮腫性紅斑と腫脹が認められた(図1)。

経過:入院後、ステロイド薬の外用と抗ヒスタミン薬の内服を行ったところ、皮疹は約5日の経過で軽快した。臨床経過より固定疹を疑い、発症前の状況を詳細に聴取したところ、5回のエピソードはいずれも同一の飲食店での飲酒後に生じていた。さらに、うち4回は某社トニックウォーターを含むアルコール飲料を摂取していたことが判明した。

検査:トニックウォーターによる固定疹を考

え、症状軽快後に以下の検査を施行した。①当該トニックウォーターの単独投与試験:当該トニックウォーターを30 ml 摂取したところ、入院時に顕著な滲出性の浮腫性紅斑が認められた上口唇紅部の部位に、摂取後約1時間より浮腫性紅斑が出現した。続いて、下口唇紅部全体が腫脹した。同部位には強い瘙痒と灼熱感を伴っていた(図2)。さらに、口唇に症状が出現した数分後には、大陰唇内側部にも強い瘙痒と灼熱感を伴う浮腫性紅斑が出現した。②同製品に添加物として含まれるキナ抽出物による open application test:同製品の成分である、キナ抽出物を含む苦味成分粉

末を、白色ワセリンで5%(重量比)の濃度としたものを口唇紅部全体に外用したところ、約2時間後より同様の症状が誘発された(図3)。

診断：以上より、本症例をトニックウォーターに含まれるキナ抽出物による固定疹と診断した。



考 按

キナは南米原産のアカネ科 *Cinchona* 属および *Remijia* 属の樹皮を乾燥させたものであり、有効成分としてキニーネを主とするアルカロイドが含まれている。このキニーネは古くから抗マラリア薬として知られており、トニックウォーターの由来は、イギリス植民地で炭酸水にキニーネや柑橘類のエキスに糖分を加えて、マラリア予防に飲まれていたものといわれている。現在、トニックウォーターはカクテルの材料として世界中で広く飲用されており、自験例で患者が飲用した当該トニックウォーターにも苦味成分としてごく微量(60 ppm 以下のきわめて低濃度)でキナ抽出物を含む添加物が含まれていた。

一方、有機化学分野ではキニーネは光学分割剤であり、キニーネを含む水は紫外線で発光することが知られている。われわれの実験ではキナ抽出物を含む当該トニックウォーターも UVA 照射下で発光した(図4)。

キニーネによる薬疹は、以前はよく知られていたようであるが、薬剤キニーネの使用頻度の減少とともに最近ではその報告も比較的稀となっている。皮疹のタイプは、1990年代までは光線過敏型^{1~4)}が多いが、最近10年間でみると自験例のようなトニックウォーター摂取後の固定疹の報告が散見される^{5~8)}。そのほかにも、接触皮膚炎⁹⁾や固定疹と病理組織学的に同じスペクトラムとされる中毒性表皮壊死融解症(toxic epidermal necrolysis: TEN)¹⁰⁾などの報告もみられる。Barrらはこうした考えから、稀ではあるがキニーネにより重篤病態を引き起こす可能性について言及し、微量のキニーネが含有されている商品への表示化を提案している¹¹⁾。

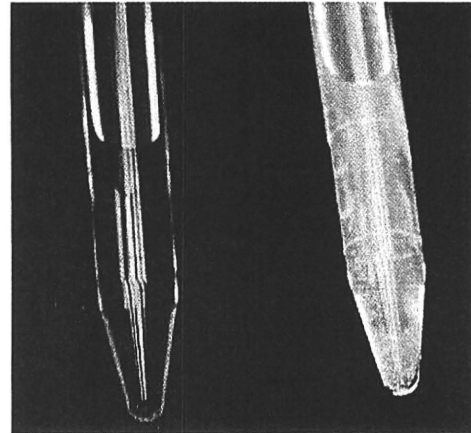


図4 某社トニックウォーター(右)および水道水(左)
UVAを照射するとトニックウォーターは発光した。

自験例では、何度も同様のエピソードを繰り返していたが、種々のカクテルにトニックウォーターが含まれていることを認識せず、トニックウォーターの摂取により症状が誘発されるという自覚がなかった。トニックウォーターによる固定疹の頻度は高くないが、ジントニックやそのほかカクテルなどのアルコール飲料として広く飲まれている。したがって、繰り返す飲酒後の皮疹をみたときには、自験例のように固定疹の可能性を疑う必要があると考え報告した。

本症例は第37回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会で報告した。

文 献

- 1) Johnson BE, et al: Br J Dermatol 93: 21, 1975
- 2) Dawson TAJ, et al: Clin Exp Dermatol 2: 670, 1986
- 3) Fergusson J, et al: Br J Dermatol 117: 631, 1987
- 4) Diffry BL, et al: Br J Dermatol 118: 679, 1988
- 5) Muso Y, et al: J Dermatol 34: 385, 2007
- 6) Asero R, et al: J Allergy Clin Immunol 111: 198, 2003
- 7) 荒木祥子, 他: 皮膚臨床 46: 763, 2004
- 8) 久保田由美子, 他: アレルギー 52: 447, 2003
- 9) Calnan CD, et al: Br J Dermatol 2: 1750, 1961
- 10) Callaway JL, et al: Arch Dermatol 109: 909, 1974
- 11) Barr E, et al: Br Med J 301: 323, 1990

当科における最近6年間の抗腫瘍薬による薬疹の臨床的検討

前田 修子 山根裕美子 國見 裕子
高野 藍子 相原 道子 池澤 善郎

要 旨

当院において2003年4月から2009年3月の6年間に、抗腫瘍薬による皮膚障害を生じ、当科を受診した81例について検討した。患者は男性40人、女性41人、年齢は16歳から81歳（平均60.2歳）であった。原因薬剤では代謝拮抗薬が40例（49.4%）を占め、なかでもフルオロウラシルが15例、デガフル・ギメラシル・オテラシルKが11例と多かったが新しい代謝拮抗薬であるゲムシタピンによるものも8例みられた。その他パクリタキセルやドセタキセルといったタキサン系薬剤が18例、ゲフィチニブ、メシル酸イマチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブといった分子標的治療薬が17例みられた。投与から皮疹出現までの期間は平均45日であった。皮疹は播種状紅斑丘疹型（麻疹風疹型）が19例、大豆大くらいまでの紅斑および紅色丘疹が体幹や大腿などに限局してみられたものが15例、acral erythemaが13例、痤瘡型が12例と多くを占めた。ステロイド薬の全身投与は5例に施行されたが、その他の症例では対症療法を行いつつ抗腫瘍薬の治療継続が可能であった。新しい薬剤の開発に伴い頻用される抗腫瘍薬が以前と異なるようになり、抗腫瘍薬による薬疹の多様化がみられた。

はじめに

近年、悪性腫瘍に対する治療の開発は著しい進歩を示し、多種類の抗腫瘍薬が使用されるようになった。タキサン系薬剤やゲムシタピンなどの新しい化学療法剤や、多種類の分子標的治療薬の開発が進み、各方面で優れた治療効果が得られている。それに伴い、新しい抗腫瘍薬による薬疹が増加し、これまでとは異なる臨床型も報告されるようになってきた。

そこで今回、最近の抗腫瘍薬による薬疹の臨床的特徴を明らかにする目的で、最近6年間に当科で経験した抗腫瘍薬による皮膚障害について集計した。過去の報告例との比較を含め、若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

2003年4月から2009年3月までの6年間に抗腫瘍薬の投与後に皮疹を生じて当科を受診した患者を対象として、検討を行った。検討項目は年齢分布、性別、原因薬剤、臨床症状、発症までの日数、治療と経過、再投与後の皮疹の再燃の有無とした。

結 果

(1) 発症年齢と性 (図1)

抗腫瘍薬の薬疹と診断された症例は81人であり、男女比は40:41で差はみられなかった。発症年齢は16~81歳に分布した。抗腫瘍薬という性質上、50歳代、60歳代に多く、平均年齢は60.2歳であった。

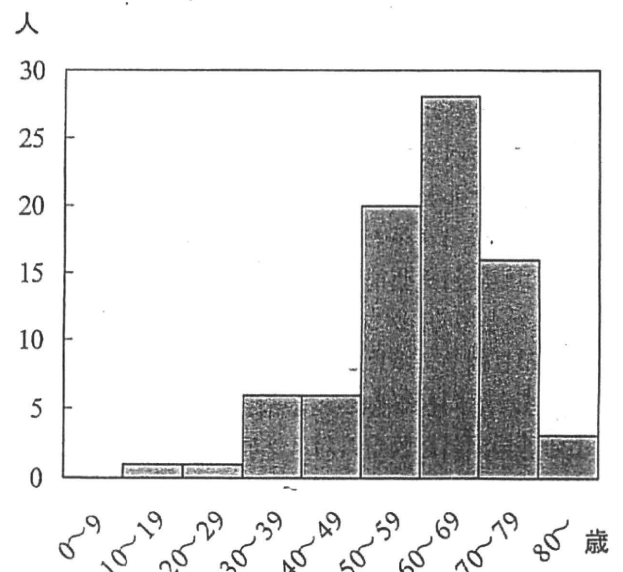


図1 年齢

横浜市立大学医学部皮膚科学教室（主任：池澤善郎教授）

平成21年11月27日受付，平成22年3月4日掲載決定
別刷請求先：〒236-0004横浜市金沢区福浦3-9

横浜市立大学医学部皮膚科 前田 修子

表 1 各薬剤による薬疹の症例数

発疹型	代謝拮抗薬 (40例 49.4%)						植物アルカロイド (19例 23.5%)			分子標的治療薬 (17例 21%)				抗癌性抗生物質 (3例 3.7%)			白金製剤 (2例 2.5%)		合計
	フルオロウラシル	デガフル・ギメラシル・オテラシルK	デガフル・ウラシル	テガフル	カベシタビン	ゲムシタビン	パクリタキセル	ドセタキセル	ビノレルビン	ゲフィチニブ	メシル酸イマチニブ	エルロチニブ	ソラフェニブ	イダルビシン	ブレオマイシン	アクチノマイシンD	シスプラチン	ネダプラチン	
播種状紅斑丘疹型	4	2	2			5	2	1		2				1					19
限局性紅斑丘疹型	3	4				2	1	3	1									1	15
Acral erythema	3	3	1	1	1			2											13
瘡瘍型										6		4			1		1		12
多形紅斑型		1				1		1		1									5
光線過敏型		1									1								3
紫斑型	2							1											3
爪甲異常			1					2											3
固定疹型	1							1											2
湿疹型	1							1											2
水疱型											2								2
Scratch dermatitis														1					1
円板状エリテマトーデス	1																		1
合計	15	11	4	1	1	8	11	7	1	7	5	4	1	1	1	1	1	1	81

(2) 主な原因薬剤 (表 1)

代謝拮抗薬によるものが40例(49.4%)と最も多く、次いで植物アルカロイドによるものが19例(23.5%)と多かった。これらの原因薬剤のうち新規薬剤の占める割合をみると、代謝拮抗薬ではゲムシタビンが8例、カベシタビンが1例と約1/5に過ぎなかったが、植物アルカロイドではタキサン系薬剤のパクリタキセルやドセタキセルが18例と大部分を占めた。これらについて新規薬剤である分子標的治療薬による薬疹が17例と多く、ゲフィチニブが7例、メシル酸イマチニブが5例、エルロチニブが4例、ソラフェニブが1例みられた。その他には抗癌性抗生物質や白金製剤によるものがみられた。

(3) 臨床型 (表 1)

主として代謝拮抗薬と植物アルカロイドにみられた播種状紅斑丘疹型(いわゆる麻疹風疹型)が19例

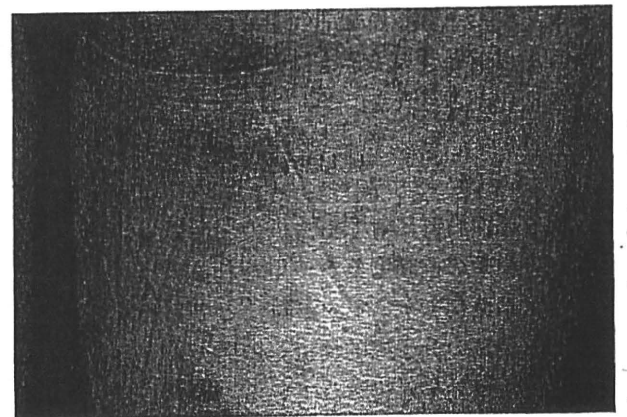


図 2 パクリタキセル投与後にみられた大腿に限局した紅斑丘疹

(23.5%) ともっとも多くを占めた。それとは別に15例に腰部や大腿部などに限局した大豆大くらいまでの浮腫性紅斑の集簇がみられた(図2)。生検しえた症例の病理組織像は軽度の真皮上層の浮腫と血管周囲の円

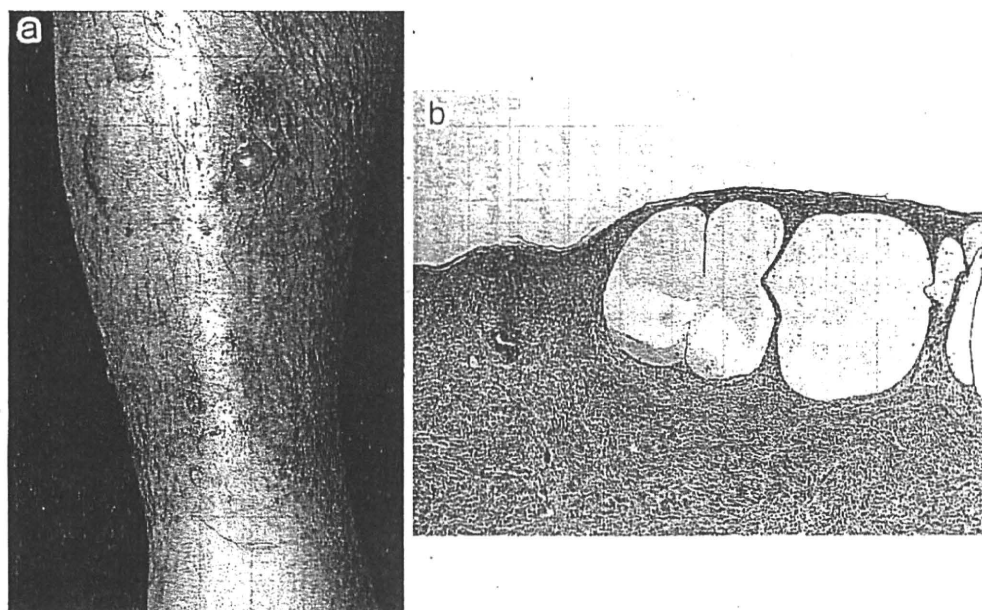


図3 メシル酸イマチニブによる水疱型薬疹

- a. 下腿に緊満性水疱とびらんを認める。
 b. 病理組織像では表皮内水疱形成と真皮上層の細胞浸潤を認める。(HE染色, 200倍)

形細胞浸潤であり、表皮にはアポトーシスや基底層の液状変性などの明らかな傷害はみられなかった。これらの臨床および組織所見は播種状紅斑丘疹型や固定薬疹とは異なることから、限局性紅斑丘疹型とも言うべき臨床型であった。

浮腫性紅斑が広範囲にみられた多形紅斑型薬疹は5例にみられ、ソラフェニブによるものでは水疱と口腔内びらんを伴った。なお、環状紅斑や標的状紅斑を呈した症例はなかった。

acral erythemaは13例(16.0%)にみられた。そのうち、フッ化ピリジン系薬剤およびブレオマイシンによるものはいずれも角化と色素沈着を伴う紅斑で一部にびらんを認めた(従来の角化水疱色素沈着型)。一方、タキサン系薬剤によるものでは、パクリタキセルによる手背の紅斑2例、ドセタキセルによる手掌および指尖の紅斑と、足底の荷重部の水疱形成をともなう角化性紅斑を各1例認めた。

瘡瘍型は12例(14.8%)にみられたが、近年分子標的治療薬によるものが多く、ゲフィチニブによるものが6例、エルロチニブによるものが4例みられた。

その他、光線過敏型、紫斑型、固定薬疹、湿疹型、DLE型、水疱型、爪甲異常などがみられたが、重症薬疹に至る症例はなかった。

水疱型はいずれもメシル酸イマチニブによるものであった¹⁾。1例は内服開始3年後より、下腿や手指の浮

腫を伴う部位に米粒大の緊満性水疱を形成した。もう1症例は内服開始3カ月後より、下腿や足背に、紅斑と緊満性水疱(図3a)の形成した。病理組織所見では、前者は表皮下水疱を、後者は表皮内水疱(図3b)を認めた。蛍光抗体直接法はいずれも陰性であった。いずれも治癒後に同薬の投与で再燃をみなかった。

爪甲異常は3例にみられ、剥離や肥厚、色素沈着であった。

(4) 薬剤投与から皮疹出現までの日数(表2)

薬剤内服から皮疹出現までの日数は1日から7カ月であり、平均45日であった。発症までの期間が長かったものは、テガフル・ウラシルによるacral erythemaや爪甲異常、メシル酸イマチニブによる水疱型薬疹であった。acral erythemaはエクリン汗腺で薬剤が濃縮、分泌されるため、最も汗腺の多い部位である掌蹠に中毒性障害をきたす。頻回投与による傷害の蓄積により症状が発現するとされており、自験例も発症までに長期間を要した。薬剤投与翌日に皮疹が出現したものとしては、ピノレルビンによる限局性紅斑丘疹型、パクリタキセルによる光線過敏型薬疹、フルオロウラシルによる紫斑型薬疹があった。

(5) 治療(表3)

ステロイド薬の全身投与は5例と全体の6.2%で施

表2 薬剤別発症までの平均日数

発疹型	代謝拮抗薬					植物アルカロイド		分子標的治療薬				抗癌性抗生物質			白金製剤		平均		
	フルオロウラシル	デガフル・ギメラシル・オテラシルK	デガフル・ウラシル	テガフル	カベシタピン	ゲムシタピン	パクリタキセル	ドセタキセル	ビノレルビン	ゲフィチニブ	メシル酸イマチニブ	エルロチニブ	ソラフェニブ	イダルビシン	ブレオマイシン	アクチノマイシンD		シスプラチン	ネダプラチン
播種状紅斑丘疹型	10.4	8.5	35			5	7	3			65.5			5				2	24
限局性紅斑丘疹型	7.7	10				9	4	5.4	1										23.5
acral erythema	71	34.7	210	11	90		35	32											55
瘰癧型									25.5		9.5					3	30		18.7
多形紅斑型		1				12		17	10			8							9.6
光線過敏型		2					1			6									3
紫斑型	1						8												4.5
爪甲異常			180				90												135
固定疹型	2						6												4
湿疹型	17						5												11
水疱型										973									973
Scratch dermatitis														12					12
円板状エリテマトーデス	0.5																		0.5
平均	21.3	14.9	115	11	90	6.4	13.5	12	1	23.2	417	9.5	8	5	12	3	30	2	45

表3 ステロイド薬の全身投与を必要とした症例の原因薬剤と臨床型

症例	年齢/性別	原因薬剤	発疹型	基礎疾患	発症までの期間	治療	略治までの期間	再投与後の皮疹
1	64/M	フルオロウラシル	多形紅斑型	肝細胞癌	11日	ベタメサゾン 4mg/日 3日間投与, 以後漸減中止	44日	ND
2	74/M	フルオロウラシル	播種状紅斑丘疹型	食道癌	3日	デカドロン 8mg/日 4日間投与	10日	ND
3	74/M	デガフル・ギメラシル・オテラシルK	角化水疱色素沈着型	胃癌	37日	PSL 2.5mg/日 28日間投与	約1カ月	ND
4	37/M	メシル酸イマチニブ	播種状紅斑丘疹型	慢性骨髄性白血病	4カ月	PSL 5mg/日 19日間投与	約1カ月	皮疹の再燃なし
5	55/F	ソラフェニブ	多形紅斑型	腎細胞癌	8日	ベタメサゾン 8mg/日 3日間投与, 以後漸減中止	8日	ND

PSL : prednisolone ND : not done

行された。5例のまとめを表3に示す。原因薬剤はフルオロウラシルが2例、デガフル・ギメラシル・オテラシルK、メシル酸イマチニブ、ソラフェニブがそれぞれ1例であった。臨床型は多形紅斑型、播種状紅斑丘

疹型がそれぞれ2例、角化水疱色素沈着型が1例にみられた。このうちメシル酸イマチニブによる播種状紅斑丘疹型薬疹の1例のみ再投与を行ったが、皮疹の再燃はなかった。

表4 薬剤別経過

	原因薬剤	発疹型	継続 (継続症例/ 全症例)	再投与に よる再燃 (再燃症 例/継続 症例)		原因薬剤	発疹型	継続 (継続症例/ 全症例)	再投与に よる再燃 (再燃症 例/継続 症例)
代謝拮抗薬	フルオロウラシル	播種状紅斑丘疹型	1/3	0/1	植物 アルカ ロイド	パクリタキセル	acral erythema	2/2	2/2
	フルオロウラシル	acral erythema	3/3	0/3		パクリタキセル	播種状紅斑丘疹型	2/2	1/1
	フルオロウラシル	限局性紅斑丘疹型	2/3	0/2		パクリタキセル	限局性紅斑丘疹型	1/1	0/1
	フルオロウラシル	紫斑型	1/2	0/1		パクリタキセル	固定疹型	1/1	0/1
	フルオロウラシル	固定疹型	1/1	1/1		パクリタキセル	光線過敏型	1/1	1/1
	フルオロウラシル	湿疹型	1/1	0/1		パクリタキセル	紫斑型	0/1	—
	フルオロウラシル	円板状エリテマトー デス	1/1	0/1		パクリタキセル	湿疹型	0/1	—
	カベシタピン	acral erythema	1/1	0/1		パクリタキセル	爪甲異常	2/2	2/2
	デガフル・ギメラシ ル・オテラシル K	限局性紅斑丘疹型	3/4	0/3		ドセタキセル	限局性紅斑丘疹型	3/3	0/3
	デガフル・ギメラシ ル・オテラシル K	多形紅斑型	0/1	—		ドセタキセル	多形紅斑型	1/1	0/1
	デガフル・ギメラシ ル・オテラシル K	acral erythema	2/3	0/2	ドセタキセル	acral erythema	2/2	0/2	
	デガフル・ギメラシ ル・オテラシル K	播種状紅斑丘疹型	1/2	0/1	ドセタキセル	播種状紅斑丘疹型	1/1	0/1	
	デガフル・ギメラシ ル・オテラシル K	光線過敏型	0/1	—	ドセタキセル	限局性紅斑丘疹型	1/1	0/1	
	デガフル・ウラシル	播種状紅斑丘疹型	0/2	—	ビンレルピン	限局性紅斑丘疹型	1/1	0/1	
	デガフル・ウラシル	acral erythema	0/1	—	分子 標的 治療 薬	ゲフィチニブ	痤瘡型	5/5	5/5
	デガフル・ウラシル	爪甲異常	1/1	0/1		ゲフィチニブ	多形紅斑型	0/1	—
	テガフル	acral erythema	0/1	—		メシル酸イマチニブ	播種状紅斑丘疹型	2/2	1/2
	ゲムシタピン	播種状紅斑丘疹型	5/5	2/5		メシル酸イマチニブ	水疱型	2/2	0/2
	ゲムシタピン	限局性紅斑丘疹型	2/2	0/2		メシル酸イマチニブ	光線過敏型	1/1	1/1
	ゲムシタピン	多形紅斑型	1/1	0/1	エルロチニブ	痤瘡型	3/4	3/3	
					ソラフェニブ	多形紅斑型	1/1	0/1	
				抗 抗 生 物 質	イダルビシン	播種状紅斑丘疹型	1/1	0/1	
					プレオマイシン	Scratchdermatitis	1/1	0/1	
					アクチノマイシン D	痤瘡型	1/1	0/1	
				製 白 金	シスプラチン	痤瘡型	1/1	1/1	
					ネダプラチン	限局性紅斑丘疹型	1/1	0/1	

(6) 経過 (表4)

原因薬剤を再投与した61例のうち、皮疹が再燃したのは20例、皮疹の再燃がなかった症例は42例(68.9%)であった。皮疹が再燃した症例でも原因薬剤を継続しているうちに皮疹がみられなくなった症例もあり、再燃後に薬剤を中止せざるを得なかった症例はゲムシタピンによる播種状紅斑丘疹型薬疹の1例のみであった。

考 案

1990年代の報告では、抗腫瘍薬による薬疹の発症頻度は全薬疹の3~4%とするものが多い^{2) 3)}。1983~1997年における横浜市立大学皮膚科における薬疹の統計においても、抗腫瘍薬による薬疹は1,052例中、50例(4.7%)であった^{4) 5)}。これに対して、今回の集計では薬疹患者428例中、抗腫瘍薬によるものは81例(18.9%)と過去の統計に比べて増加していた。福田ら

の薬疹報告例の検討においても抗腫瘍薬による薬疹の報告例は増加しており、2000~2006年ではわが国の薬疹報告例のうち15.2%を占め、1990~1999年の5.9%と比較して2.5倍であった⁶⁾。

使用される薬剤の変遷に伴い、薬疹の原因薬剤と臨床型も変化がみられる。当科の過去の集計ではプレオマイシンやペプレオマイシンによる掻破性皮膚炎やフッ化ビリジン系薬剤のフルオロウラシルによる掌蹠の紅斑・水疱が多くみられた^{4) 5)}。今回の集計でもフルオロウラシル、そのプロドラッグであるカベシタピン、テガフル、および配合剤のテガフル・ウラシルやデガフル・ギメラシル・オテラシル Kといったフルオロウラシル誘導体が最も多く、32例と全体の39.5%を占めた。その他の代謝拮抗薬では2001年に保険適用となったデオキシチジン誘導体のゲムシタピンによる薬疹が8例にみられた。1997年以降保険適用となったタキサン系植物アルカロイド製剤(パクリタキセル、

表5 新規の抗腫瘍薬の薬疹の報告例

原因薬剤	発売承認日	報告されている皮膚障害
ボルテゾミブ (プロテアソーム阻害剤)	2006年10月	紅斑, 紅色結節
ソラフェニブ (キナーゼ阻害剤)	2008年1月	紅斑, 落屑, ドライスキン, 脱毛, 手足症候群, 多形滲出性紅斑
スーテント (キナーゼ阻害剤)	2008年4月	acral erythema, 皮膚の黄色変色, 顔面腫脹, 爪下線状出血, 毛髪色素脱失, 水疱
セツキシマブ (抗ヒトEGFRモノクローナル抗体)	2008年7月	瘡瘍様発疹, 毛髪の形状, 発育の異常, 爪囲炎, 乾燥症状
エロチニブ (EGFRチロシンキナーゼ阻害剤)	2009年1月	痒疹症, ドライスキン, 脱毛
ゲサチニブ (チロシンキナーゼ阻害剤)	2009年1月	播種状紅斑丘疹型薬疹, 脱毛, ドライスキン, 瘡瘍, 蕁麻疹, 光線過敏, 爪甲異常, 好中球性皮膚症, 手足症候群

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ドセタキセル)は18例と全体の22.2%を占め,その後使用頻度が増えていることからそれらによる薬疹もさらに増加するものと思われる。これらによる臨床型は多彩であるが,特徴的な症状として acral erythema がある。手足の皮膚障害という広い意味での acral erythema (または hand-foot syndrome) は原因薬剤によって症状が異なる。主としてフッ化ピリジジン系薬剤でみられる古典的な角化水疱色素沈着型では,四肢末端の手掌,足蹠を中心に疼痛を伴って紅斑,水疱,びらん,色素沈着を生じる⁷⁾。進行すると,手背や足背,まれには体幹に拡大することがあるとされている。これに対してタキサン系薬剤では手背の落屑を伴う紅斑が acral erythema に特徴的とする報告がある⁸⁾。今回の調査ではタキサン系薬剤による足底の角化を伴う紅斑と手背の紅斑のいずれの臨床型もみられた。

近年,分子標的治療薬の使用例が増加するとともに,それらによる特徴的な皮膚病変の報告が相次いでいる^{9) 10)}。海外の報告ではゲフィチニブ,エルロチニブといった上皮成長因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR)阻害薬は約85%に瘡瘍様発疹,35%に乾皮症,10~15%に爪病変を生じたとしている¹¹⁾。メシル酸イマチニブは慢性骨髄性白血病の原因となるフィラデルフィア染色体の異常遺伝子 Bcr-Abl チロシンキナーゼ活性を阻害する分子標的治療薬で32%に皮膚が生じることが報告されている¹²⁾。また,多キナーゼ阻害薬であるソラフェニブには有害事象のうち皮膚症状の頻度が高いとされ,紅斑,落屑,乾皮症,脱毛,手足症候群があげられている¹³⁾。今回の当科での集計でもゲフィチニブ7例,メシル酸イマチニブ5例,エルロチニブ4例,ソラフェニブ1例に皮膚病変

を認めた。ただし,瘡瘍型や爪甲異常などの軽症例は皮膚科に併診されることはむしろ稀であることから,今回の統計はこれらの薬剤による薬疹の発症頻度を表しているものではない。抗腫瘍薬の投与後に皮膚を生じた患者のうち,皮膚科を受診したものの頻度であることに注意する必要がある。

メシル酸イマチニブによる水疱型薬疹の発症機序としては,同薬によるチロシンキナーゼ阻害作用によると考えられる。メシル酸イマチニブは Bcr-Abl チロシンキナーゼの他にも血小板由来成長因子(PDGF)受容体のチロシンキナーゼや c-Kit (幹細胞刺激因子レセプター)のチロシンキナーゼ活性を阻害する。その結果,浮腫や基底細胞の障害が生じて,水疱が生じた可能性が考えられた¹⁴⁾。

薬剤内服から皮膚出現までの日数は1日から7カ月とばらつきがみられた。acral erythema や爪甲異常,水疱型など蓄積性の傷害では長期投与後にみられるものの,播種状紅斑丘疹型,固定薬疹,湿疹型,光線過敏症型などの臨床型では早期にみられるものも多かった。

ステロイド薬の全身投与を必要とした症例は5例あったが,大部分は対症療法で軽快した。さらに,皮膚軽快後に再投与しても症状の再燃をみない症例が68.9%あり,再投与が多く症例で可能であることが示された。また,軽症例では投与を継続しているうちに皮膚が消褪する症例もみられた。

抗腫瘍薬は延命効果が期待されることから,安易に中止すべきではない薬剤である。今回の集計により抗腫瘍薬による薬疹では薬剤投与を必ずしも中止する必要はなく,多くの症例で症状に注意しながら薬剤を継

続することが可能であると考えられた。一方、投与間隔の延長により皮膚症状の出現頻度が低下するといわれるが、治療効果の面では望ましくはないと思われ、当該科主治医とよく相談する必要があると考えられた。

今回の薬疹の統計には症例がみられなかったものの、ゲフィチニブによる爪囲の肉芽腫は特殊な臨床型としてよく知られている^{15) 16)}。また、最近、本邦で承認

を得られた新薬でまだ薬疹の報告が少ないかほとんど見られないものを表5にまとめた^{17)~24)}。これら新規の抗腫瘍薬による薬疹は今後使用例が増加するとともに患者が増えることが予想される。抗腫瘍薬の種類は多岐にわたり、それに伴い皮膚障害の臨床症状も多彩である。我々皮膚科医が症状や対処法を熟知し、患者および他科の医師に十分な情報を提供することが重要であると考えた。

文 献

- 1) 高野藍子, 高橋一夫, 相原道子, 池澤善郎: 緊満性水疱が生じたメシル酸イマチニブ(グリベック)による薬疹, 投稿中.
- 2) 利谷昭治: 薬疹の統計, 皮膚病診療, 1997; 19: 76-78.
- 3) 橋本喜夫, 飯塚 一: 旭川医大最近 10 年間の薬疹の統計的観察, 皮膚臨床, 1997; 39: 399-406.
- 4) 相原道子, 宮川加奈太, 池澤善郎: 薬疹の統計, 皮膚病診療, 1987; 9: 707-714.
- 5) 金田祥子: 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, 1999; 7: 115-124.
- 6) 福田英嗣, 福田英三: 原因薬剤一覧表, 薬疹のすべて, 2008, 261-270.
- 7) Heidary N, Naik H, Burgin S: Chemotherapeutic agents and the skin: An update, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 545-570.
- 8) Childress J, Lokich J: Cutaneous hand and foot toxicity associated with cancer chemotherapy, *Am J Clin Oncol*, 2003; 26: 435-436.
- 9) Wyatt AJ, Leonard GD, Sachs DL: Cutaneous Reactions to Chemotherapy and their Management, *Am J Clin Dermatol*, 2006; 7: 45-63.
- 10) Heidary N, Naik H, Burgin S: Chemotherapeutic agents and the skin: An update, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 545-570.
- 11) Galimont-Collen AFS, Vos LE, Lavrijsen AP, et al: Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors, *European Journal of Cancer*, 2007; 43: 845-851.
- 12) Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia, *N Engl J Med*, 2002; 346: 645-652.
- 13) Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al: Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma, *J Clin Oncol*, 2006; 24: 2505-2512.
- 14) Bita E, Victor G, Charles E, et al: Severe periorbital edema secondary to ST1571, *Cancer*, 2002; 95: 881-887.
- 15) Lee MW, Seo CW, Kim SW, et al: Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor, *Acta Derma Venereol*, 2004; 84: 23-26.
- 16) 山野朋子, 山川有子, 相原道子, 池澤善郎: 分子標的治療薬ゲフィチニブおよびイマチニブによる皮膚病変の検討, 臨床皮膚科, 2006; 60: 771-775.
- 17) Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al: Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma, *J Clin Oncol*, 2006; 24: 2505-2512.
- 18) MacGregor JL, Silvers DN, Grossman ME, et al: Sorafenib-induced erythema multiforme, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 527-528.
- 19) Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al: Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor, in patients with metastatic renal cell carcinoma, *J Clin Oncol*, 2006; 24: 16-24.
- 20) Busam KJ, Capodiceci P, Motzer R, et al: Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor C225, *Br J Dermatol*, 2001; 144: 1169-1176.
- 21) Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al: Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL, *N Engl J Med*, 2006; 354: 2542-2551.
- 22) Kantarjian H, Giles F, Gattermann N, et al: Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance, *Blood*, 2007; 110: 3540-3546.
- 23) Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al: Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-

- positive leukemias, *N Engl J Med*, 2006; 354: 2531-2541.
- 24) Wu KL, Heule F, Lam K, et al: Pleomorphic presentation of cutaneous lesions associated with the proteasome inhibitor bortezomib on patients with multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 897-900.

Clinical Analysis of Recent Cases of Drug Eruptions Induced by Anti-Cancer Drugs

Nobuko Maeda, Yumiko Yamane, Yuko Kunimi,
Aiko Takano, Michiko Aihara and Zenro Ikezawa

Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine, Japan

(Received November 27, 2009; accepted for publication March 4, 2010)

We retrospectively analyzed the clinical features of 81 patients (M : F = 40 : 41, with an average age of 60 years) with drug eruptions induced by anti-cancer drugs over a six-year period (April 2003 through March 2009). The major causative drugs were: 1. antimetabolites (40 patients), including fluorouracil and tegafur gimeracil oteracil potassium, gemcitabine and others; 2 taxianes (18 patients), including docetaxel and paclitaxel; 3 signal transduction inhibitors (17 patients), including gefitinib, imatinib, erlotinib and sorafenib. Erythema and maculopapular rash were the most common types of eruption, followed by acne, palmoplantar keratoderma, and hand-foot syndrome. The time lag from the administration of anti-cancer drugs to the appearance of eruptions was an average of 45 days. Five patients were treated with corticosteroids, but many of the other patients were able to continue the therapies without a reappearance of eruptions.

(*Jpn J Dermatol* 120: 2413~2420, 2010)

Key words: anti-cancer drug, drug eruption, taxisans

診断にOpen Application Testが有用であった 口腔粘膜・口唇の固定薬疹の1例

松山阿美子¹⁾，松倉 節子¹⁾，松本 美和¹⁾
相原 道子²⁾，池澤 善郎²⁾，蒲原 毅¹⁾

27歳女性。月経痛のためパファリンエル[®]を内服し、3時間後に口唇腫脹と咽頭痛が出現した。翌日当科を初診し、口唇・口内に紅斑と浮腫を認めた。抗アレルギー薬とステロイド外用剤を処方したが3日後には上唇および舌の粘膜に小水疱とびらんを形成した。過去に2回、同様の症状があったことから固定薬疹を疑った。治癒後、口唇部に同薬剤によるopen application test (OAT)を施行したところ、約12時間後に塗布部に小水疱の出現を認めた。成分別のOATではアリルイソプロピルアセチル尿素 (AIAU)のみ陽性であり、同薬の固定薬疹と診断した。口唇などの皮膚粘膜移行部や口腔粘膜に小水疱を形成する固定薬疹では単純ヘルペスとの鑑別が問題となる。OATは口唇でも簡便に施行でき、原因成分の同定も可能であったことから、口唇の固定薬疹の診断方法として有用であると考えた。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 4 (3) : 163-167, 2010)

Key words : 固定薬疹, open application test, アリルイソプロピルアセチル尿素, 粘膜疹

はじめに

固定薬疹は口唇や外陰部など粘膜皮膚移行部に好発することが知られている。最近の原因薬剤としては感冒薬や消炎鎮痛薬、抗菌薬などが多くみられる¹⁾。確定診断には誘発試験が行われるが、粘膜疹の著しい症例では再投与の同意が得られないことも少なくない。固定薬疹の原因薬剤によるパッチテストは健常部皮膚では陽性になりにくい²⁾が、皮膚部では陽性率が高くなる³⁾ことが知られている⁴⁾。しかし粘膜皮膚移行部では貼布がむずかしく、実際には施行が困難である。

今回われわれは、市販の鎮痛薬により口唇、口腔粘膜に多数の小水疱・びらん形成をみた固定薬疹患者を経験した。薬剤成分別に施行したopen application test (OAT)によりアリルイソプロピルアセチル尿素 (AIAU)が原因であることが明らかとなった。OATは外来で簡便に行える検査法であり、粘膜皮膚移行部の固定薬疹の診断や原因成分の検索に

有用な検査方法と考えられ、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：27歳、女性。
初診：2006年10月。
主訴：口唇の腫脹。
家族歴：特記事項なし。
既往歴：アトピー性皮膚炎。
現病歴：月経痛のため市販鎮痛薬のパファリンエル[®]を内服した。3時間後より口唇腫脹と軽度の咽頭痛が出現し近医を受診した。ステロイド外用薬（キンダベート軟膏[®]）を処方されたが軽快せず、翌日当科を受診した。なお、2004年10月と2005年4月にも同様の口唇炎、口内炎の出現があり、2回目の症状出現前には同薬を内服していた。
現症：口唇および口内に淡い紅斑と浮腫を認め、小水疱を伴った。眼瞼および外陰部には粘膜疹を認めなかった (Fig. 1)。

¹⁾ 横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科 〒232-0024 神奈川県横浜市南区蒲舟町4-57

²⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

連絡先：松山阿美子

掲載決定日：2010年1月20日

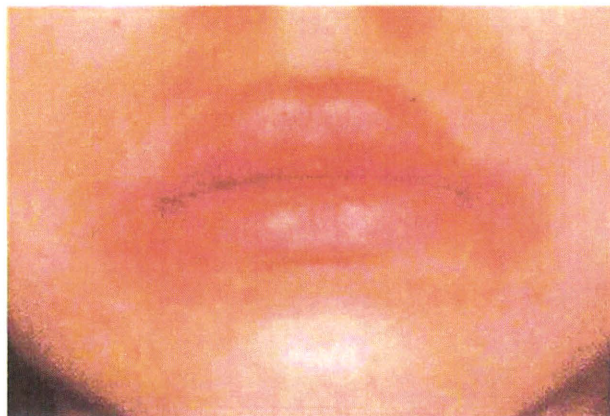


Fig. 1: Clinical appearance of the case on the first day. Erythema and edema were observed on her lips.

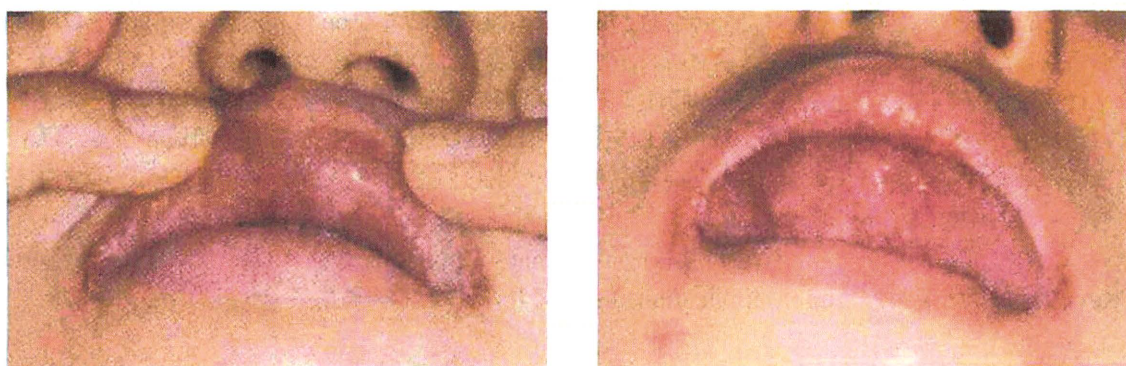


Fig. 2: Clinical appearances of the case 3 days after taking Bufferin L*. Erosion and blisters were observed on the oral mucosa and tongue.

臨床検査成績：末梢血および生化学検査は異常なかった。水疱部のTzanck testは陰性であった。

治療および経過：病歴と臨床所見から固定薬疹を疑い、被疑薬の内服中止を指導し、抗アレルギー薬（クラリチン[®]）とステロイド外用薬（アルメタ軟膏[®]）を処方したが、3日後の来院時には上唇および舌に疼痛を伴う水疱とびらんを形成し、飲食ができない状態であった（Fig. 2）。口腔粘膜疹にトリアムシノロン軟膏（ケナログ軟膏[®]）を追加処方し、その7日後には完治した。

原因薬剤の検索：粘膜症状が著しかったため、誘発試験は患者の同意が得られず皮膚試験のみ施行した。

皮疹および粘膜疹が消褪した約2ヵ月半後に左上腕（無疹部）にクローズドパッチテストを、口唇（皮疹部）には20%バファリンエル[®]（対白色ワセリン）を1日2回塗布するOATを施行した。無疹部のパッチテストは陰性であったが、OAT開始約12時間後に、右口角部にピリピリ感を伴う小水疱が出現した。塗布開始48時間後（4回外用後）の再診時には、右

口角に紅斑と小水疱を確認し、陽性と判定した。外用中止後、皮疹は悪化せず数日の白色ワセリン外用で略治した。

次にバファリンエル[®]各成分のOATを施行した。バファリンエル[®]には1錠550mg中アセトアミノフェン150mg、エテンザミド250mg、無水カフェイン60mg、AIAU 30mgが含まれている。これらを白色ワセリンに20%になるよう混和したものをそれぞれ1日2回口唇中央と右口角部（皮疹部）に塗布した。AIAU外用開始30分後にピリピリ感が出現し、翌起床時（塗布8時間後）には口唇の塗布部に紅斑と腫脹を認めた。初回1回のみで外用中止したが、3日後には外用していない左口角部にも水疱が出現した（Fig. 3）。アルメタ軟膏[®]外用と抗ヒスタミン薬（ボララミン[®]）頓服を開始し、10日後には略治していた。他の成分についても1日2回3日間口唇部に外用を行ったが、全て陰性であった。以上よりAIAUの固定薬疹と診断した。



Fig. 3: Clinical presentation after the repeated OAT with AIAU. Erythema and blisters were observed on the lips.

Table 1: Positive rate on diagnostic tests in cases of fixed drug eruption in reference 2.³⁾

	No. of cases	No. of Positive Cases (Positive ratio, %)	Our case
Oral provocation test	37	37 (100)	ND
Patch test	Erupted area	41 (91)	ND
	Non-erupted area	0 (0)	Negative
	unknown	4 (36)	
Scratch patch test	Erupted area	3 (100)	ND
	Non-erupted area	0 (0)	ND
	unknown	2 (67)	
OAT	8	8 (100)	Positive
DLST	13	0 (0)	ND

OAT: open application test, DLST: drug-induced lymphocyte stimulation test, No.: number

考 案

福田の「薬疹情報」13版(1980~2008年)²⁾によるとわが国におけるAIAUによる薬疹の報告は99例(自験例含む)あり、固定薬疹が93例、その他6例と固定薬疹が多かった。そのうち、単発型は24例、多発型は69例(自験例含む)で後者はnon-pigmenting fixed drug eruption 3例を含んだ。これらの報告における原因薬剤確定のための検査結果を表に示す(Table 1)³⁾。

皮疹部におけるパッチテストの陽性率は91%と高く、診断および原因薬剤の検索における高い有用性が示された。また、OATを実施した症例は93例中8例(約8.6%)であり、全例陽性であった。施行例は少ないが、この結果はAIAUの固定薬疹におけるOATの有用性を示している。リンパ球刺激試験(DLST)では陽性例はなかった。

AIAU以外に固定薬疹の診断にOATが使用され

た報告例は複数あるが、感冒薬および消炎鎮痛薬が多くを占める。そこで上記のAIAUによるOAT陽性例のうちの原著論文4例と、その他の感冒薬および消炎鎮痛薬の固定薬疹でOATが施行された原著論文3例および自験例を合わせた計8症例についてその特徴を検討した(Table 2)^{3~8)}。

薬剤によるOATを施行した薬剤濃度はas isが1例、50%が6例、20%が1例(自験例)であった。そのうち、2001年以降に報告された4例では成分による再テストが50%(1例)ないし20%(3例)の濃度で施行され、いずれも原因成分としてAIAUが同定された。塗布開始から症状誘発までの時間は30分(自験例のAIAUによるOAT)~48時間と幅があったが、多くは12時間以内に誘発された。

Özkaya-Bayazitら⁹⁾はコトリモキサゾール(スルファメトキサゾールとトリメトプリムの合剤)の固定薬疹患者に対し、ジメチルスルホキシド(dimethylsulfoxide: DMSO)を媒体に用い、スルファメトキサゾールとトリ

Table 2: Reported cases of positive OAT for the diagnosis of fixed drug eruption⁸⁾.

Cases	Ingredients (Drugs)	Type of FDE	Open application test				
			Test site	Causative drug		Ingredients	
				Conc	Duration	Conc	Duration
①:33M ¹⁾	Diclofenac sodium (Voltaren [®])	multiple	scrotum	As is	7 days	ND	ND
②:72F ²⁾	Sulpyrine Hydrate (Sulpyrine [®])	single	thigh	50%	4 hr	ND	ND
③:72F ³⁾	Ibuprofen (Brufen [®])	multiple	legs	50%	24 hr	ND	ND
④:19F ³⁾	AIAU (New Sedes [®])	single	thigh	50%	48 hr	ND	ND
⑤:32M ⁴⁾	AIAU (Saridon [®] , EVE A [®])	multiple	penis	50% Saridon [®]	12 hr	20%	12 hr
⑥:32M ⁷⁾	AIAU (SedesG [®])	Non pigmenting FDE (multiple)	thigh	50% SedesG [®]	7 hr	20%	7 hr
⑦:25F ⁵⁾	AIAU (EveA [®])	multiple	lip	50% EveA [®]	Not indicated	50%	8 hr
⑧:27F our case	AIAU (BufferinL [®])	single	lip	20% BufferinL [®]	12 hr	20%	30min

Conc: concentration, Duration: interval between first application and appearance of symptoms, FDE: fixed drug eruption, pct: petrolatum, ND: not done

メトプリムおのおのに対し、OATを10%、20%、50%の濃度ずつ、部位も陰茎、頬部、手首と足首、手背、体幹と四肢の5ヵ所に分け検査している。結果、皮膚部では27例中25例に陽性、無疹部では1例以外は全て陰性だった。濃度別で見ると10%ではおもに陰茎しか陽性にならなかった。10%で陰性であった手首と足首、手背、体幹と四肢は20%、50%で陽性となった。この理由については、陰茎など粘膜では吸収率が上がることを挙げている

OATによるAIAUの至適濃度についてはこれまでに検討された報告はない。Alanko¹⁰⁾は、皮膚では角層がmain barrierとなっていることやテスト部位の皮膚の厚さが吸収に影響することがOATを実施する際、重要だと述べている。Table 2のテスト部位は粘膜（陰茎または口唇）が3例、粘膜以外が5例あり、濃度は50%で行った報告が多かったが、20%の3例では粘膜の症例（case 5, 8）も粘膜以外の症例（case 6）も陽性結果が得られていた。

自験例（case 8）では20%で水疱形成を認め、数日間症状が進行した。自験例のような症状の著しい症

例でかつ皮膚部が粘膜である場合にはより低い濃度でOATを施行することが望ましいと考えられた。固定薬疹の診断はその臨床症状から比較的容易であることが多い。しかし、感冒症状出現とともに口唇・口腔粘膜に複数の小水疱の出現を繰り返す症例ではときとして単純ヘルペスとの鑑別が重要となる。今回、OATは口唇などのパッチテストの施行がむずかしい部位に生じた固定薬疹、特にAIAUによる固定薬疹の診断に有用であることが示された。今後症例を集積し、AIAUの至適濃度を検討することが課題と考えられた。

本症例は第37回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会学術大会において報告した。

文 献

- 1) 水川良子：皮膚科診療プラクティス19、文光堂、東京、28-31、2006
- 2) 福田栄三：薬疹情報第13版、医療法人福田皮膚科ク

- リニック薬品情報編集室, 福岡, 87-135, 2009
- 3) 山川有子, 小林照子, 高橋ユエ他: アリルイソプロピル尿素およびイブプロフェン両者による固定薬疹, 皮膚臨床, 49: 1069-1072, 2007
- 4) 大沼すみ, 西田るみ, 川口とし子他: ジクロフェナクナトリウム坐薬による固定薬疹, 臨皮, 51: 1113-1116, 1997
- 5) Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, et al: Study on diagnostic value of open application test on the eruptive area of fixed drug eruption, Environ Dermatol, 6: 17-21, 1999
- 6) 丸山隆雄, 安岐敏行, 葉狩良孝他: 単純塗布にて原因薬剤を確定した固定薬疹の1例, 皮膚臨床, 43: 381-383, 2001
- 7) 岡 恵子, Keong Chin-Huai, 斎藤文雄他: オープンテストで誘発したアリルイソプロピルアセチル尿素による nonpigmenting fixed drug eruption の1例, 臨皮, 56: 425-427, 2002
- 8) 山川有子: 口腔粘膜の薬疹, MB Derma, 125: 23-29, 2007
- 9) Özkaya-Bayazit E, Bayazit H, Özarmagan G: Topical provocation in 27 cases of cotrimoxazole-induced fixed drug eruption, Contact Dermatitis, 41: 185-189, 1999
- 10) Alanko K: Topical provocation of fixed drug eruption. A study of 30 patients, Contact Dermatitis: 31, 25-27, 1994

A Case of Fixed Drug Eruption Diagnosed by Repeated Open Application Test

Amiko MATSUYAMA¹⁾, Setsuko MATSUKURA¹⁾, Miwa MATSUKI¹⁾,
Michiko AIHARA²⁾, Zenro IKEZAWA²⁾, Takeshi KAMBARA¹⁾

¹⁾Department of Dermatology, Yokohama City University Medical Center
4-57 Urafunecho, Minami-ku, Yokohama, Kanagawa 232-0024, Japan

²⁾ Department of Environmental Immuno-Dermatology,
Yokohama City University, Graduate School of Medicine

We report a case of fixed drug eruption (FDE) due to allylisopropylacetylurea (AIAU) diagnosed by repeated open application test (OAT). A 27-year-old woman complained of a sore throat, erythema and edema of the lips after taking an analgesic (BufferinL®). She had experienced similar episodes after taking the same medicine twice before. Following recovery, we performed OAT with BufferinL®. OAT (the substances were applied to the lips twice daily) showed positive reactions at a concentration of 20% pet. Next, OAT was performed separately for each ingredient. OAT with AIAU demonstrated a positive reaction. OAT was negative for each of the other ingredients in BufferinL®. This patient was diagnosed as having FDE due to AIAU. In addition, we reviewed previously reported cases of FDE due to AIAU. All reported cases that had undergone OAT with AIAU showed positive results. We conclude that OAT is useful for the diagnosis of FDE due to AIAU, especially in patients with severe clinical manifestations of FDE eruption in areas where it would be difficult to perform occlusive patch tests, such as on lips and genital area.

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 4 (3) : 163-167, 2010)

Key words: fixed drug eruption, open application test, allylisopropylacetylurea