

アンギオテンシン転換酵素阻害薬 (マレイン酸エナラプリル) が 原因と考えられた血管性浮腫の1例

長島真由美¹⁾・藤村 奈緒¹⁾・松山阿美子¹⁾
伊藤 彩¹⁾・中村 和子¹⁾・廣門未知子¹⁾
蒲原 毅¹⁾・池澤 善郎²⁾

要 旨

38歳, 男性。高血圧, 心不全の治療でマレイン酸エナラプリルの内服が開始されてから約1年後より1~2日間持続する舌や顔面の腫脹が2ヵ月に1回程度みられるようになった。症状が次第に悪化してきたため当科受診となった。初診時, 顔面全体が腫れて口唇および口腔頬粘膜の腫脹がみられた。問診や検査により遺伝性血管性浮腫やNSAIDs不耐症が除外され, 経過よりACE阻害薬による血管性浮腫と診断した。同薬剤を中止してアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるカンデサルタンに変更したところ, 同様の症状の出現がみられたがごく軽微となり, 以前のような重篤な症状はみられなくなった。最近, ACE阻害薬による血管性浮腫が国内外で報告され注目されている。海外ではアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬による血管性浮腫の報告もあり, ACE阻害薬とともに同剤は血管性浮腫の原因のひとつとして今後注意する必要があると考えられた。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 4 (4) : 220-224, 2010)

キーワード: 血管性浮腫, アンギオテンシン転換酵素阻害薬, マレイン酸エナラプリル, アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬

はじめに

血管性浮腫は, さまざまな原因で生じることが知られている。アンギオテンシン転換酵素阻害薬(ACE-I)による血管性浮腫は, 肥満細胞の脱顆粒-ヒスタミン遊離を介さない非アレルギー性の機序で発症すると考えられている。ACE-Iは, 腎や血管に対して臓器保護作用をもつことから心不全や高血圧に対する第一選択薬のひとつとして位置づけられており, その臨床適応は拡大している。近年, 同剤の副作用としての血管性浮腫に対する認識が高まってきた。今回, ACE-Iのマレイン酸エナラプリルによる血管性浮腫の症例を経験した。さらに, ACE-IからアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)に変

更後も軽微ながら同様の症状がみられた。ARBでも血管性浮腫が生じていた可能性があり, 貴重な症例と考えられたので発症機序を含め文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 38歳, 男性。

初 診: 2007年9月。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 高血圧, 心不全。

現病歴: 2004年9月, 高血圧, 心不全に対しマレイン酸エナラプリル(レニベース®)の内服が開始された。2005年10月より, 1~2日間持続する舌や顔面の腫脹を2ヵ月に1回程の頻度で繰り返すようになっ

¹⁾ 横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科 〒232-0024 横浜市南区浦舟町4丁目57番地

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: 長島真由美

掲載決定日: 2009年11月20日



Fig. 1: Clinical appearance on initial evaluation.

た。2007年4月、舌腫脹が著明となり、当院歯科口腔外科救急外来を受診後、入院となりデキサメタゾン、トラネキサム酸の全身投与により症状は軽快した。同年9月、肺炎のため他院に入院した翌日、口唇と口腔粘膜に強い腫脹がみられたため、2日後、精査加療目的に当科紹介受診となった。

現 症：口唇と顔面全体の腫脹、口腔内では頬粘膜の腫脹が認められた (Fig. 1)。

臨床検査成績：WBC 21,000/ μ l (好中球 84.5%、好酸球 0.5%、好塩基球0.5%、単球10.0%、リンパ球2.5%)、CRP 32.85mg/dl、ALB 3.4g/dl、AST 25U/l、ALT 42U/l、LDH 223U/l、ALP 307U/l、 γ -GTP 76U/l、T-Bil 0.6mg/dl、BUN 8mg/dl、Cr 0.81mg/dl、血清補体価42.3U/ml (基準値30~45 u/ml)、C1インアクチベータ活性103% (基準値70~130%)。

経 過：補体活性やC1インアクチベータ活性の低下はみられず、NSAIDs内服による症状誘発の既往がなく、遺伝性血管性浮腫やNSAIDs不耐症は否定的と考えられた。経過より、マレイン酸エナラプリル (レニベースR®) による血管性浮腫が最も疑われた。その後、マレイン酸エナラプリルからアンギオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) であるカンデサルタン (プロプレス®) に変更したところ、同様の症状が2ヵ月に1回ほど繰り返しみられたが症状はごく軽微であり、以前のような重篤な症状はみられなくな

った。以上の経過よりACE-Iによる血管性浮腫と診断した。現在も続く症状は、ARBによる血管性浮腫の可能性が考えられたが、症状が軽微であり同剤を中止せず経過観察中である。

考 察

血管性浮腫は、突然発症する皮下または粘膜下組織の限局性の浮腫性腫脹を特徴とする¹⁾。軽症の場合、口唇や眼瞼に限局して数日以内に跡形もなく消退する。しかし、重症例では、急速な喉頭浮腫による呼吸困難、消化管浮腫による嘔気や腹痛を伴い、さらに進展するとショック状態となる。そのおもな病態は、毛細血管の拡張と透過性亢進による皮下組織、粘膜下組織の浮腫である²⁾。血管性浮腫の原因として、補体第一成分阻害因子であるC1インアクチベータ (C1INH) 活性低下による遺伝性あるいは後天性の血管性浮腫のほか、NSAIDs不耐症など薬剤誘発性のものが知られている。自験例では、C1INH活性に異常はなく、NSAIDs内服による症状誘発の既往がないことから、遺伝性血管性浮腫やNSAIDs不耐症は否定的と考えられた。ACE-Iであるマレイン酸エナラプリル内服開始後から症状の出没を繰り返していた病歴からACE-Iによる血管性浮腫の可能性が考えられ、マレイン酸エナラプリル中止後に症状が改善したことからACE-Iによる血管性浮腫と診断した。

ACE-Iは、降圧薬として広く臨床に用いられているほか、心不全や糖尿病性腎症に対する有効性も実証されており、その使用範囲は拡大している。これに伴い、近年、ACE-Iの副作用として血管性浮腫の報告が増加しつつある⁴⁻¹²⁾。ACE-I内服患者のうち血管性浮腫が生じる頻度は0.1~0.5%とほかの薬剤と比べて必ずしも高くはないが³⁾、ほかの薬剤性の血管性浮腫より咽頭や喉頭に腫脹がみられることが多く、気道閉塞のため挿管や気道切開を要した症例や死亡例も報告されており⁴⁻⁸⁾ 注意が必要である。発症機序として、ブラジキンの分解酵素のひとつであるACEの阻害により組織中に増加したブラジキンは血管に存在するブラジキニンB2受容体に作用して、NOの産生亢進やcyclic-GMPの増加を惹起して血管拡張や透過性亢進による皮下組織、粘膜下組織の局所での浮腫をきたすと考えられている (Fig. 2)²⁾。このようにACE-Iによる血管性浮腫では、NSAIDs不耐症のように肥満細胞からのメデイエーター産生遊離の関与やペニシリンアレルギーなどのようにIgEを介した機序とは異なった機序が想定さ

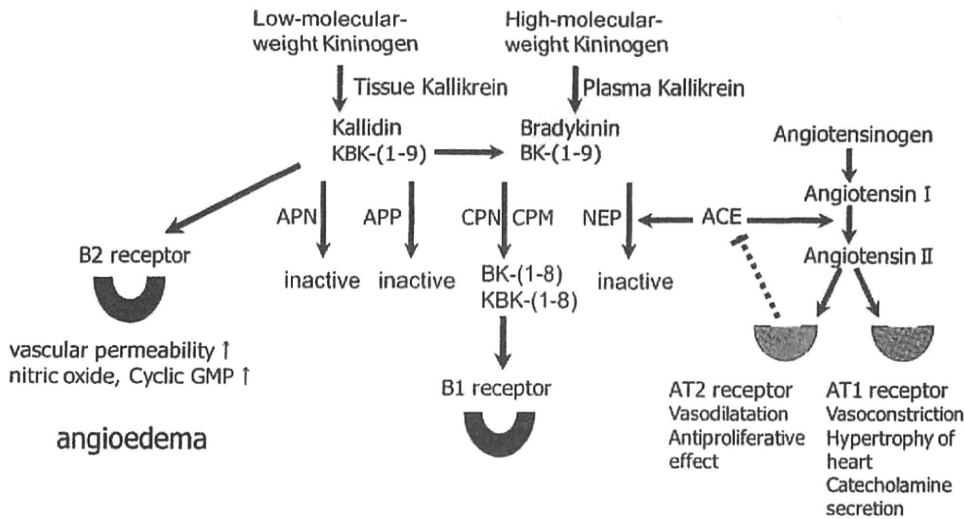


Fig. 2: proposed mechanism of angioedema associated mainly with drugs. Adapted from 2),19), 20), 24) with some modifications.

APP: aminopeptidase P, NEP: neutral endopeptidase, CPN, CPM: carboxypeptidase M and N

れている。本症が疑われた場合は、原則として原因薬剤の服用を中止する。最近5年間のわが国における報告例では、中止後の経過の明らかな症例すべてにおいて再発は認められていなかった^{4,5,7,9,12)}。急性期は通常の血管性浮腫と同様、補液、エピネフリン、抗ヒスタミン薬、ステロイド投与等を行うことが多く、浮腫の進行が急激な場合は、気管挿管、気管切開も要する。しかし、ステロイドや抗ヒスタミン薬の投与は浮腫の進行は抑えられるが、浮腫の消退時間短縮は得られないものとされている¹³⁾。したがって、自験例において初回入院時デキサメタゾンの全身投与後に症状が軽快した経過があるが、ステロイドが直接症状の改善に寄与したかどうかは明らかではない。

ACE-Iによる血管性浮腫は、薬理学的な機序で生じると考えられているにもかかわらず、同薬剤を内服している患者の一部だけに生じる。その背景として、潜在的な（遺伝的もしくは後天的な）C1インアクチベータ活性の低下が関与している症例が報告されている¹⁴⁾。遺伝性血管性浮腫の臨床症状は、付加的な誘発因子が加わることによって発症するとされており、代表的な誘発因子として、外傷、外科的治療、感染症などに加え、エストロゲン製剤やACE-Iなどの薬剤服用が挙げられている²⁾。したがって、薬剤性血管性浮腫が強く疑われる患者においても、補体価、C1INH活性の測定は積極的に検討すべきである。また、遺伝的にキニン分解が不良な患者では、ACE-Iによる血管性浮腫が生じやすいと考えられ

る。これまでに、キニンの分解酵素のひとつである aminopeptidase P (APP) 濃度がもともと低い可能性が指摘されている¹⁵⁾。また、ブラジキニンがB2受容体を介する作用以外に、神経終末よりサブスタンスPの遊離を促進することにより血管透過性を亢進させるという経路もある。最近、免疫系や糖代謝だけでなく、サブスタンスPの代謝にも関与していると考えられているdipeptidyl peptidase IV (DPP IV)に関して、ACE-Iによる血管性浮腫患者ではDPP IV活性が低下していたとの報告もされている¹⁶⁾。ACE-Iによる血管性浮腫に関して、わが国での薬事法に基づく副作用報告件数をみると、2004年から2008年の5年間でわずか26件¹⁷⁾と海外での報告数に比べかなり少ない。これには、わが国での疾患に対する認識の低さが影響している可能性が考えられるが、前述したようなキニン代謝に関わる酵素活性の人種差など、何らかの遺伝的差異も背景にあるのかもしれない。

自験例ではACE-IからARBに変更後も軽微な症状の出現がみられている。これは、ARBによる血管性浮腫の可能性が考えられた。これまで、ARBはアンギオテンシンII受容体を直接抑制するため、キニン代謝に影響を与えないために、理論的には血管性浮腫が生じないと考えられていたが、近年、海外での報告が散見される¹⁸⁾。発症機序として、ARBがおもに昇圧、カテコラミン分泌等に関与するAT1受容体を阻害することにより、アンギオテンシンがAT2受容体を刺激することになり、ACEに対してnegative

に働く作用を持つAT2受容体を介してキニンの分解が低下する可能性が示唆されている¹⁹⁾。さらに、ACE阻害薬はブラジキニンとカリデインの両者を増加させるのに対しARBはカリデインを増加させないことも指摘¹⁹⁾されており、このことは自験例でみられたように、ACE-Iに比べARBによる血管性浮腫の症状発現の頻度や程度が軽度であることの理由のひとつになるかもしれない。

ACE-IとARB以外にも、アスピリンなどのNSAIDsや経口避妊薬、心筋梗塞、脳梗塞の急性期治療として使用される組織プラスミノゲンアクチベータなど、日常生活も含めて頻用されている薬剤が血管性浮腫の誘因として知られている^{1,20-22)}。これらの原因薬剤の併用により重篤な症状を呈した症例もあり²³⁾、診療においては薬剤内服歴を十分に把握し、併用時は厳重な注意を払う必要があると同時に、薬剤性血管性浮腫の背景にある遺伝的な要因の解明と臨床的な応用がのぞまれる。

文 献

- Greaves M, Lawlor F: Angioedema Manifestation and management, *J Am Acad Dermatol*, 25: 155-161, 1991
- Kaplan AP, Greaves MW: Angioedema, *J Am Acad Dermatol*, 53: 373-388, 2005
- Messerli FH, Nussberger J: Vasopeptidase inhibition and angio-oedema, *Lancet*, 356: 608-609, 2000
- 菊池俊彦, 高村博光, 藤山大佑, 他: アンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACE 阻害剤) により惹起された重篤な血管性浮腫症例, *耳鼻*, 47: 251-255, 2001
- 大塚志穂, 矢郷香, 大塚友乃, 他: アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬が原因として疑われた舌・口底の血管神経性浮腫の1例, *日口粘膜誌*, 10: 30-35, 2004
- 廣瀬智也, 小川智也, 米満弘一郎, 他: ACE 阻害薬長期服用中に発症した血管性浮腫の1例, *日臨救医誌*, 11: 305-308, 2008
- 若林健一郎, 武井 聡: 緊急気管切開を要した咽頭血管浮腫の2例, *鼻臨床*, 99: 461-466, 2006
- 仲田かおり, 清水雅俊, 島 尚司他: ACE 阻害薬による血管浮腫によって生じた急性舌腫脹の1例, *心臓*, 38: 1110-1114, 2006
- 篠田京香: 長期 Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor 内服患者にみられた血管性浮腫, *皮膚臨床*, 46: 615-618, 2004
- 古株彰一郎, 今井謙一郎, 安田貴大他: リン酸エストラスムチンと ACE 阻害薬の併用患者にみられた口底部血管性浮腫の1例, *Jpn J Oral Diag/Oral Med*, 20: 448-450, 2007
- 古株彰一郎, 坂田康彰, 今井謙一郎他: アンジオテンシン変換酵素阻害薬の長期服用患者にみられた口腔血管性浮腫の2例, *Jpn J Oral Diag/Oral Med*, 21: 145-148, 2008
- 神谷洋子, 浅田洗一, 栃原しほみ他: アンジオテンシン変換酵素阻害薬により誘発された顔面部の血管浮腫 (Quincke 浮腫) の1例, *歯薬療法*, 22: 32-35, 2003
- Diehl KL, Wernze H: アンギオテンシン変換酵素阻害剤による血管神経性浮腫, *Dtsch Med Wochenschr 日本語翻訳版*, 14: 707-707, 1992
- 福永瑞穂, 芦田雅士, 田村真吾他: Angiotensin-converting enzyme 阻害剤内服で誘発された遺伝性血管浮腫, *臨床皮膚*, 54: 309-311, 2000
- Adam A, Cugno M, Molinaro G, et al: Amino-peptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors, *Lancet*, 359: 2088-2089, 2002
- Byrd JB, Touzin K, Sile S, et al: Dipeptidyl Peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema, *Hypertension*, 51: 141-147, 2008
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構: 副作用が疑われる症例報告に関する情報, 医薬品医療機器情報提供ホームページ, http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp
- Irons BK, Kumar A: Valsartan-induced angioedema, *Ann Pharmacother*, 37: 1024-1027, 2003
- Campbell DJ, Krum H, Esler MD: Losartan Increases Bradykinin Levels in Hypertensive Humans, *Circulation*, 111: 315-320, 2005
- 原田 晋, 松永重紀子, 宮地里江子: アスピリン服用後に症状が発現した遺伝性血管性浮腫の1例, *皮膚臨床*, 50: 1201-1205, 2008
- Engelter ST, Fluri F, Buitrago-Tellez C, et al: Life-threatening orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke, *J Neurol*, 252: 1167-1170, 2005
- 鈴木輝久, 小川 洋, 鈴木雪恵他: 頭頸部領域のクインケ浮腫, *耳鼻臨床*, 98: 245-249, 2005

- 23) 岡田陽子, 芝崎謙作, 坂井健一郎他: rt-PA 静注療法後に口舌血管性浮腫を呈した ACE 阻害薬服用中の心原性脳塞栓症の1例, 臨床神経学, 48: 278-280, 2008
- 24) Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, et al: The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets, J Pharmacol Sci, 100: 370-390, 2006

A Case of Angioedema Associated with Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor (Enalapril Maleate)

Mayumi NAGASHIMA¹⁾, Nao FUJIMURA¹⁾, Amiko MATSUYAMA¹⁾, Sai ITO¹⁾
Kazuko NAKAMURA¹⁾, Michiko HIROKADO¹⁾, Takeshi KAMBARA¹⁾, Zenro IKEZAWA²⁾

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

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

A 38-year-old man visited our hospital complaining of severe swelling of the oral mucosa and lips that had developed after taking enalapril maleate, an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I), which lasted for several days. Hereditary angioedema and NSAID-intolerance were excluded on the basis of his medical history and the results of laboratory examinations. We diagnosed him with angioedema associated with ACE-I. After changing enalapril maleate to candesartan, an angiotensin II receptor blocker (ARB), his symptoms significantly improved, but did not disappear completely. Angioedema associated with ACE-I has been reported in Japan and abroad, and recently, some cases of angioedema associated with ARB have also been reported. Attention should be paid to ACE-Is and ARBs as potential causes of angioedema.

(J Environ Dermatol Cutan Allergol.4 (4) : 220-224, 2010)

Key words: angioedema, angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril maleate, angiotensin II receptor blocker

MINI REPORT

ソラフェニブによる多形紅斑型薬疹の1例

中河原 怜子* 繁平 有希* 前田 修子*
相原 道子* 喜多かおる** 池澤 善郎*

症例 55歳, 女性

既往歴 2007年12月, 右腎細胞癌, 下大静脈腫瘍塞栓, 多発肺転移と診断され, 治療開始した。

家族歴・薬剤アレルギー歴 特記すべきことなし。

現病歴 上記治療目的で当院泌尿器科にて分子

標的治療薬ソラフェニブ (ネクサバール®) 800 mg/日の内服投与を開始した。5日目より高血圧に対しニフェジピンの内服を開始, 8日目より腎生検のため中止していたワーファリンの内服を再開した。内服開始9日目に顔面に米粒大の掻痒を伴う紅斑が複数出現した。翌日には紅斑が体幹お

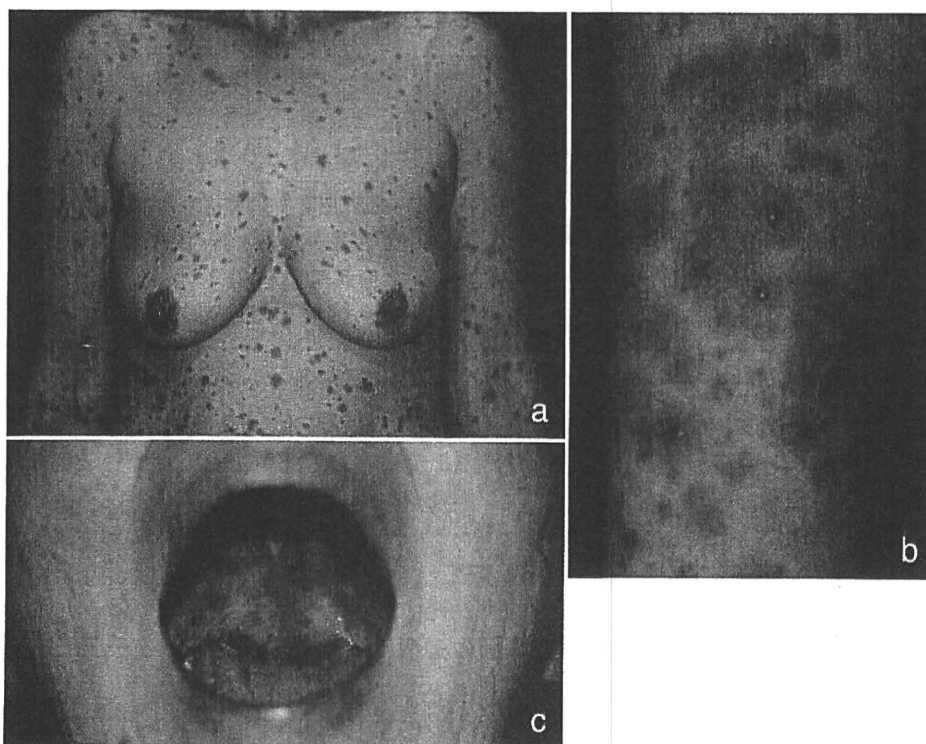


図1 臨床像

a, b : 体幹および四肢の浮腫性紅斑。一部の紅斑中心部で水疱形成がみられた。
c : 口腔粘膜の紅斑とびらん

* Ryoko NAKAGAWARA, Yuki SHIGEHIRA, Nobuko MAEDA, Michiko AIHARA & Zenro IKEZAWA, 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 (主任: 池澤善郎教授)

** Kaoru KITA, 同, 泌尿器科学 (主任: 窪田吉信教授)

別刷請求先 中河原 怜子: 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)

キーワード ソラフェニブ, 多形紅斑, 薬疹

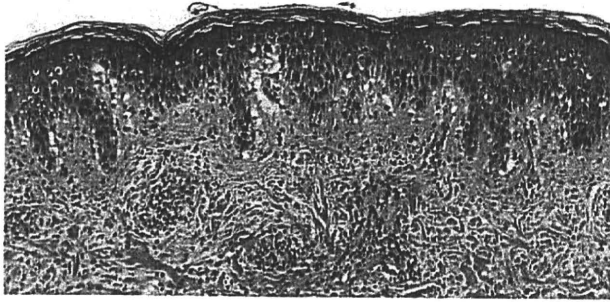


図2 病理組織像：真皮境界部の空疱変性および真皮上層血管周囲へのリンパ球浸潤。

および四肢へと拡大し、一部には水疱を認めた。薬疹が疑われ当科併診となった。

現症 顔面、体幹、四肢に米粒大～大豆大の、痒痒を伴い癒合傾向を示す紅斑丘疹が多発していた。紅斑の中心部は浮腫性で一部水疱を形成していた。口腔粘膜には紅斑とびらんを認め疼痛を伴った。発熱やその他の全身症状はなかった（図1-a～c）。

血液検査所見 WBC 3800/ μ l (neu 62.9% eos 1.0% bas 0.4% mono 9.1% lym 26.6%), RBC 458万/ μ l, Hb 12.9 g/dl, Plt 16.5万/ μ l, TP 7.1 g/dl, Cr 0.58 mg/dl, AST 73 IU/l, ALT 47 IU/l, LDH 326 mg/dl, Na 136 mEq/l, K 3.9 mEq/l, T-Bil 1.2 mg/dl, CRP 3.87 mg/dl, IgE 108 IU/ml

病理組織学所見 当科初診日の左下腿紅斑：表皮にアポトーシスはみられず、真皮境界部には空疱変性がみられた。表皮直下および真皮上層～皮下脂肪織の血管周囲に、わずかに好酸球を混じるリンパ球主体の細胞浸潤を伴っていた（図2）。

治療および経過 現病歴、臨床および組織所見より、ソラフェニブによる多形紅斑型薬疹と診断した。10日目（皮膚科初診日）よりソラフェニブを含むすべての内服薬を中止し、紅斑部にステロイド薬の外用を開始したが改善せず、11日目よりベタメタゾン 8 mg/日の点滴を開始した。その後、薬疹は速やかに軽快したためステロイド薬は漸減し、21日目に中止した。22日目より、ソラフェニブトシル酸塩ガイドラインに従いソラフェニブ 400 mg/日投与を再開したところ、体幹、四肢に環状・網状紅斑が出現したが、ステロイド薬の

外用のみで消失した。その後、ワーファリン内服を再開し、ソラフェニブは7日間ごとに200 mg/日ずつ漸増、維持量の800 mg/日まで増量したが、薬疹の再燃はなく継続投与が可能であった。

S 考 案

ソラフェニブは根治切除不能または転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌に適応の多種キナーゼ阻害治療薬である。2008年2～10月に行われた1725例に対する市販後調査では有害事象1147例のうち、手足症候群644例(37.3%)、発疹174例(10.0%)、脱毛(8.8%)が報告されている¹⁾。これら皮膚障害の発症機序は、同薬の標的である上皮成長因子受容体などを発現している表皮基底細胞や毛嚢、汗腺、血管内皮細胞に対する傷害によるものと推察されている。一方、本症例のような多形紅斑型薬疹は調べた限りでは海外から4例が報告されているのみであった^{2)～5)}。報告のあった4例のうち、不明1例を除く3例ではいずれも本症例同様、半量からのソラフェニブ再投与が可能であった。また、病理組織検査を施行した症例では本症例と同様に表皮真皮境界部の空疱変性や真皮におけるリンパ球主体の血管周囲細胞浸潤がみられた。これは基底細胞や血管内皮細胞に対する傷害の結果生じるものとして矛盾はなく、原因薬剤の再投与が可能であることも非アレルギー性の機序を推察させる。しかし、臨床的にも病理組織学的にもアレルギー性の多形紅斑型薬疹を完全に否定するものではないことから、その発症機序に関しては、新たな視点からの今後の検討が待たれる。

(2010年3月29日受理)

文 献

- 1) ネクサパール®錠 200 mg 適正使用ガイド, 2008
- 2) Bilac C et al : Cutan Ocul Toxicol, 28 : 90-92, 2009
- 3) MacGregor JL et al : J Am Acad Dermatol, 56 : 527-528, 2007
- 4) Chappell JA et al : J Drugs Dermatol, 8 : 573-576, 2009
- 5) Richetta AG et al : Eur J Dermatol, 17 : 549-550, 2007
- 6) 狩野葉子ほか : アレルギー, 56 : 1485-1491, 2007
- 7) 浅田秀夫ほか : 日皮会誌, 118 : 2682-2685, 2008

症
例ステロイドパルス療法が奏効した塩酸メキシレチンによる
薬剤性過敏症症候群の1例池澤 優子* 毛利 忍* 廣門未知子*
守田亜紀子* 相原 道子** 池澤 善郎**

要 約

68歳、男性。不整脈に対して塩酸メキシレチン内服投与を開始し1カ月後、顔面・体幹に紅斑が出現し、急速に拡大した。初診時著明な浮腫性紅斑が全身にみられ、39°C台の発熱と肝機能、腎機能の低下を認めた。翌日、浮腫がさらに増強したためステロイドパルス療法を施行し、症状は著明に改善した。発症から3週間後、皮疹の再燃と血清 HHV-6 IgG 抗体価の上昇がみられ、薬剤性過敏症症候群 (DIHS) と診断した。DIHS に対する大量のステロイド投与は未だ議論があるが、複数の臓器障害や著明な浮腫を伴う重症例においてはステロイドパルス療法は有効な治療法のひとつであると考えた。

キーワード：塩酸メキシレチン、薬剤性過敏症症候群、ステロイドパルス療法、腎機能障害

I. はじめに

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome, 以下 DIHS) は高熱や肝機能障害などの臓器障害を合併し、全身症状を伴う重症薬疹のひとつである。治療はステロイド薬投与を始めとし、ガンマグロブリン静注療法やさらに重症例には血漿交換療法なども行われているが、確立されたものはない。特に大量のステロイド薬投与については、その適応に慎重な意見もみられる。今回我々は、肝機能障害に加え腎機能障害や全身の浮腫を伴った塩酸メキシレチンによる DIHS を経験し、ステロイドパルス療法が有効であったため報告する。

II. 症 例

患者 68歳、男性
初診 2005年10月14日
主訴 発熱・全身の紅斑
家族歴 特記事項なし。
既往歴 60歳時より高血圧、不整脈、2型糖尿病あり(食事制限のみでコントロール良好)。63歳時、脳梗塞。
現病歴 初診の約1カ月前より不整脈に対して塩酸メキシレチンの内服が開始された。2005年10月10日体幹に痒疹を伴う皮疹が出現し、翌日全身に紅斑が拡大したため、13日に近医を受診した。薬疹を疑われ塩酸メキシレチンを中止されたが、翌日10月14日(第5病日)、39°C台の発

* Yuko IKEZAWA, Shinobu MOURI, Michiko HIROKADO & Akiko MORITA, 横浜市立市民病院, 皮膚科 (主任:毛利 忍部長)

** Michiko AIHARA & Zenro IKEZAWA, 横浜市立大学, 皮膚科学教室 (主任:池澤善郎教授)

別刷請求先 池澤優子:横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科 (〒232-0024 横浜市浦舟町 4-57)

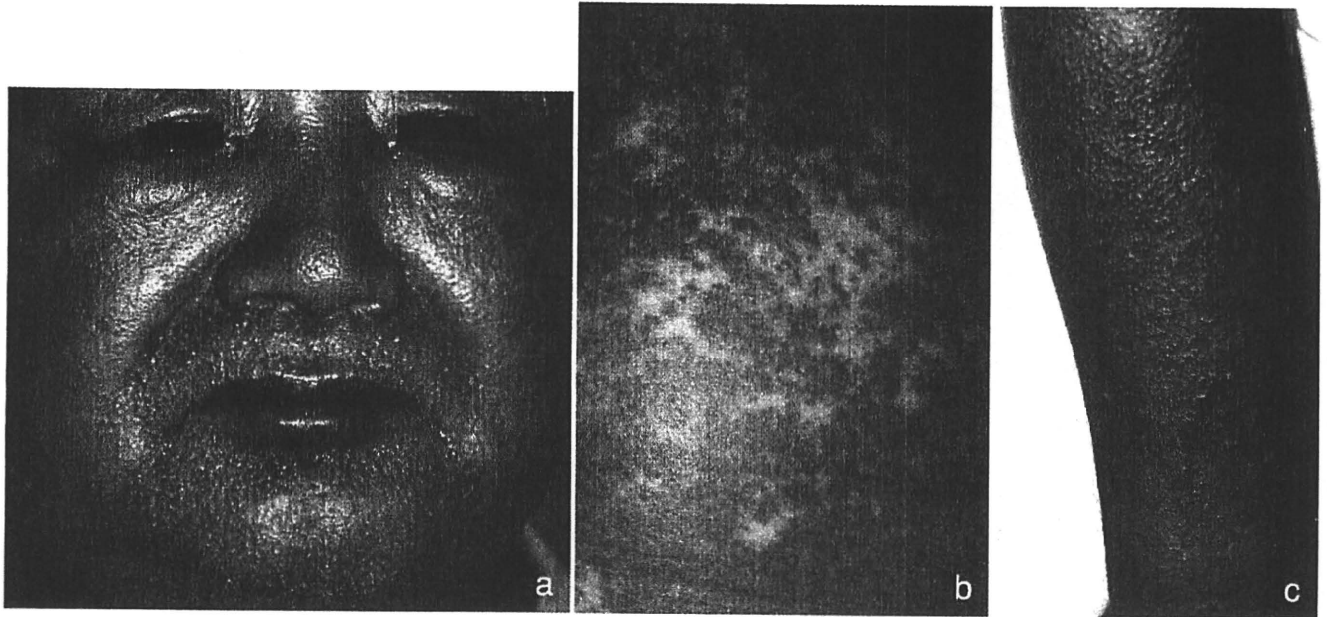


図1 初診時臨床像

- a : 顔面の鱗屑をわずかに伴う浮腫性紅斑
- b : 体幹
- c : 四肢

熱と全身の浮腫を伴って皮疹が悪化したため当科へ紹介され、緊急入院となった。

初診時現症 体温は39°C台で全身に強い浮腫があり、意識はやや混濁していた。全身の紅斑は癒合し、一部に小膿疱や紫斑を混じていた。顔面には発赤と腫脹がみられ、わずかな鱗屑を伴っていた(図1-a, b)。結膜および口唇・口腔内に粘膜疹はなかったが、頸部リンパ節はやや腫脹していた。

臨床検査成績 末梢血白血球数 11610/ μ l (seg 66.0%, band 21%, eos 10.5%, lym 6%), 血清CRP 8.0 mg/dl, TP 5.6 g/dl, Alb 3.3 g/dl, Na 133 mEq/l, K 4.8 mEq/l, Cl 98 mEq/l, AST 50 U/l, ALT 49 U/l, γ -GTP 154 U/l, ALP 450 U/l, LDH 539 U/l, CRE 2.09 mg/dl, BUN 39.0 mg/dl, 尿定性検査では尿蛋白2+であり、肝酵素の軽度上昇と腎機能の低下を認めた。

病理組織学的所見 下腹部の紅斑：表皮への軽度リンパ球浸潤がみられたが、表皮の好酸性壊死や液状変性はなく、真皮上層には軽度の浮腫と血管周囲を中心に好酸球とリンパ球を中心とした炎症細胞の浸潤を認めた(図2-a, b)。

治療および経過 入院後、補液のみで経過をみ

たが(図3)、翌日全身の浮腫は急速に進行し、尿量の減少がみられ、体重は約8kg増加した。そこでメチルプレドニゾン1g/日によるパルス療法を3日間施行し、利尿を促すためフロセミドの投与を行った。

ステロイドパルス直後(第10病日)肝胆道系酵素はさらに上昇したが(AST 301 IU/l, ALT 377 IU/l, γ -GTP 290 IU/l, ALP 596 IU/l, LDH 502 IU/l), パルス開始2日後から解熱傾向となり、尿量は増加し、浮腫も軽減した。パルス終了後プレドニゾンを内服で1mg/kg/日から開始し、1週間後、肝・腎機能はともに正常に復した。この間皮疹は著明に改善し、プレドニゾンを3~5日ごとに漸減したが、40mgまで減量した時点(第25病日)で下腹部を中心に紅斑が再燃した。皮疹の再燃時には発熱や肝胆道系酵素の上昇はみられず、その間ステロイドの増量は行わなかったが、1週間以内に皮疹は消退した。その後プレドニゾンを7~10日ごとに減量し、第66病日に投与を中止した。経過中ステロイド投与により糖尿病が悪化したため、インスリン治療を導入した。

ウイルス学的検査 HHV-6 IgG抗体価は第5病日では40倍以下であったが、第35病日に160

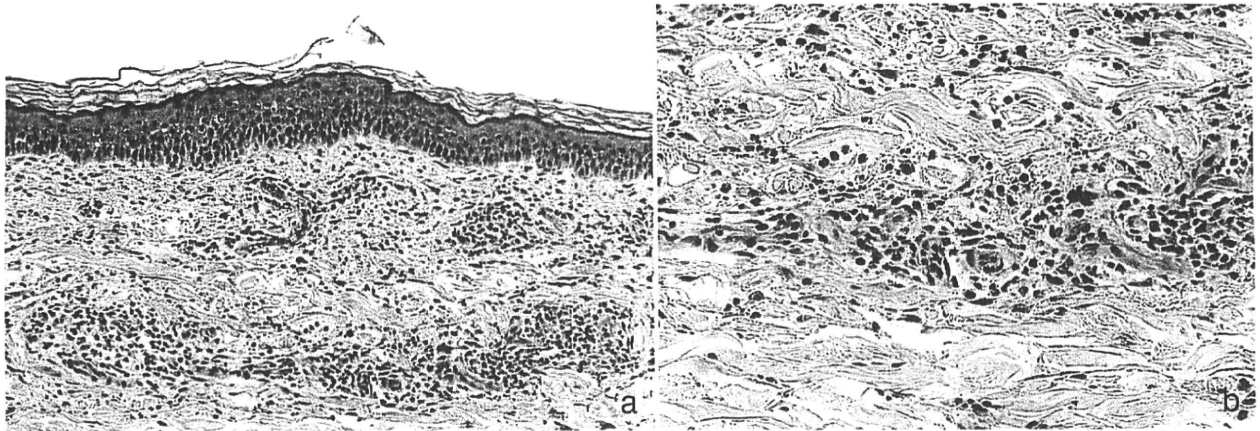


図2 下腹部紅斑の病理組織像

a : 表皮への軽度リンパ球浸潤と真皮の浮腫がみられる。
 b : 血管周囲を中心に好酸球・リンパ球の浸潤を認める。

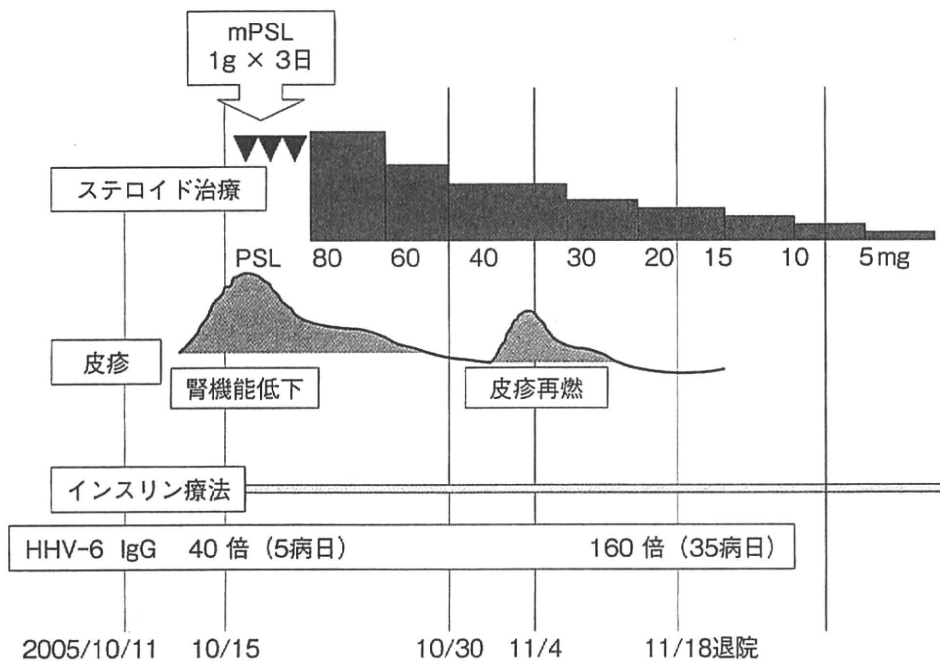


図3 臨床経過

倍と上昇した。同時期に HHV-7, サイトメガロウイルス, EB ウイルス抗体価も検索したが再活性化はみられなかった。

原因薬剤検索 退院後, 塩酸メキシレチンのパッチテストを施行した。48 時間後, 72 時間後判定はともに ICDRG 基準で 2+ と陽性であった。

Ⅲ. 考 案

自験例は塩酸メキシレチンの内服開始約 1 カ

月目に発症し, 高熱および全身の著明な浮腫と紅斑を伴う皮疹が急速に進行した。末梢白血球数の上昇, 異型リンパ球, 好酸球の増多と肝・腎機能障害を伴い, 経過中に HHV-6 IgG 抗体価が上昇したことから DIHS と診断した。

塩酸メキシレチンによる DIHS の特徴のとして, パッチテストの陽性率が高いことや末梢血中において好酸球の上昇がみられることなどが挙げられるが²⁾, 自験例も薬剤貼布部に強い反応を示し, 好酸球の上昇が認められた。

表1 腎機能低下を合併した DIHS (22 例) の原因薬剤別の内訳

アロプリノール	9 例 (41%)
塩酸メキシレチン	6 例 (27%)
カルバマゼピン	3 例 (14%)
ジアノジフェニルスルホン (DDS)	2 例 (9%)
その他	2 例 (9%)

DIHS は原因薬の中止のみで自然軽快することもあるが³⁾その重症度はさまざまであり、ステロイド療法に加え血漿交換や大量免疫グロブリン静注療法などの併用を要することがある⁴⁾⁵⁾。自験例では、原因薬の中止が皮疹発症 2 日後と比較的早期であったため補液のみで経過をみたが、翌日から皮疹は強い浮腫を伴って悪化した。これらはステロイドパルス療法を行うことで速やかに浮腫と炎症が消退し、腎機能も改善した。

DIHS において肝機能障害は大半の症例で見られるが、腎機能障害の合併は比較的少ない。わが国では、1999～2009 年 4 月現在までに自験例を含めて 22 例が報告されている。その原因薬の内訳をみると、塩酸メキシレチンの占める割合はアロプリノール 9 例 (41%) について多く、自験例を含めて 6 例 (27%) であった (表 1)。アロプリノールによる重症薬疹は腎機能障害を合併する頻度が比較的高いことが知られているが、塩酸メキシレチンによる重症薬疹の腎機能障害合併例も近年報告が増えている⁷⁾。表 2 に腎機能障害を合併した塩酸メキシレチンによる DIHS 患者をまとめたが、いずれも 65～82 歳と高齢で糖尿病や高血圧などの基礎疾患を有するといった特徴があっ

た^{8)～12)}。これらは、同薬剤が不整脈や糖尿病性神経障害に対する効果があるためと考えられる。また、腎機能障害を合併した 6 例中 1 例は間質性腎炎と診断され、もう 1 例は血液透析を行ったとあるが、不可逆的な腎障害にまで至った例はなく、自験例を含めて腎機能障害に関する予後は比較的良好であるといえる (表 2)。DIHS における腎機能低下の機序としては腎臓への炎症の波及と、炎症が全身の皮膚に及ぶことによる血管内脱水や基礎疾患による腎機能の予備能力低下などが関与している可能性が推察される。治療はステロイドパルス療法が 2 例 (症例 1, 自験例)、セミパルス療法が 1 例 (症例 2) を始め大量のステロイド薬投与を行った例が多く、症例 1 はステロイドパルスに加えて血漿交換療法も併用していることから重症であったことがうかがえる。

以上より、糖尿病や高血圧などの基礎疾患を有する患者が DIHS を発症した場合、たとえそれまでの基礎疾患のコントロールが良好であっても潜在的な腎機能障害が顕性化し、そこに薬剤の代謝や排泄の遅延が加わり炎症が遷延し、症状が重篤となるのではないかと考えられる。DIHS が重症化した場合はステロイド療法が有効であるとされるが、ウイルスの再活性化を増強させる可能性や感染症の誘発や糖尿病の悪化などの副作用も懸念される。したがって、患者の免疫状態によっては早期に血漿交換や高容量を含むγ-グロブリン投与を考慮しなくてはならず、また基礎疾患の重症度によっては緻密な血糖コントロールや心不全に対する治療が必要な場合もある。自験例も一時的な腎機能低下や全身の浮腫を合併したが、補液と

表2 塩酸メキシレチンによる DIHS の腎機能低下合併例

症例	報告者	年齢/性別	最高 Cr (クレアチニン) 値	治療	合併症
1	宇賀神ら ⁹⁾	82/男性	3.5 mg/dl	mPSL 1 g (パルス) +血漿交換	陳旧性心筋梗塞, 糖尿病
2	赤間ら ¹⁰⁾	67/男性	8.2 mg/dl	mPSL 500 mg (セミパルス)	狭心症, 高血圧
3	橋本ら ¹²⁾	67/男性	不明	ステロイド内服 (詳細不明), 人工透析	糖尿病, 脊椎損傷
4	旗持ら ¹¹⁾	73/男性	1.7 mg/dl	PSL 45 mg/日	不整脈, 高血圧
5	田中ら ⁸⁾	65/男性	2.1 mg/dl	リンデロン® 8 mg	不整脈
6	自験例	68/男性	3.1 mg/dl	mPSL 1 g (パルス)	糖尿病, 高血圧

ともにステロイドパルスを施行し、早期に炎症を抑え浮腫を軽減することができた。その後ステロイドを継続投与したことから基礎疾患である糖尿病が悪化した。インスリンによる血糖コントロールを行い重篤な感染症を合併することなく寛解に至った。

DIHS は症例によって重症度や経過が多様であるがゆえにその治療法は一律ではなく、患者の年齢や基礎疾患・免疫状態・予測される合併症などを考慮して適切な治療を展開していくことが必要である。自験例のように急激な浮腫や多臓器障害を伴う重症例では、ステロイドパルス療法は選択肢のひとつとなりうるのではないかと考える。

本論文の主旨は日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会

第 38 回総会で報告した。

(2009 年 8 月 13 日受理)

文 献

- 1) 橋本公二：医のあゆみ, **205**：951-954, 2003
- 2) 山口絢子ほか：皮膚臨床, **49**：39-44, 2007
- 3) 掛水夏恵ほか：皮膚臨床, **44**：53-57, 2002
- 4) Higuchi M et al：Ther Apher Dial, **9**：412-416, 2005
- 5) 前田修子ほか：J Environ Dermatol Cutan Allergol, **2**：466-473, 2008
- 6) 吉村和弘ほか：皮膚病診療, **30**：559-562, 2008
- 7) 中村和子ほか：日皮会誌, **115**：1779-1790, 2005
- 8) 田中信ほか：皮膚臨床, **42**：1120-1121, 2000
- 9) 宇賀神つかさほか：皮膚臨床, **47**：45-48, 2005
- 10) 赤間智範ほか：皮膚臨床, **48**：41-43, 2006
- 11) 簀持淳 ほか：Dokkyo J Med Sci, **35**：109-112, 2008
- 12) 橋本 任ほか：日皮会誌, **115**：913, 2005

症
例

劇症 1 型糖尿病を発症したサラゾスルファピリジンによる薬剤性過敏症症候群の 1 例

佐藤かすみ*¹ 末次 靖子*² 水口 正人*²
相原 道子*³ 池澤 善郎*³

要 約

サラゾスルファピリジン内服約 4 週間後に 40°C の高熱、全身の紅斑で発症し、劇症 1 型糖尿病を発症した薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の 1 例を報告する。発症後プレドニゾロン 60 mg/day の投与を開始したが約 2 週間で再燃し、デキサメタゾン 8 mg/day の投与に変更し軽快した。その後、重度の肝機能障害や紅斑の再燃をみたためγ-グロブリン製剤を投与し軽快した。入院 25 日後はヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) IgG 抗体 2560 倍とともに、サイトメガロウイルス (CMV) アンチゲネミア陽性となり、CMV の再活性化も生じたと考えた。入院 35 日目に急に高血糖性昏睡をきたした。本症例は、劇症 1 型糖尿病を発症したサラゾスルファピリジンによる DIHS と診断された。

キーワード：薬剤性過敏症症候群、サラゾスルファピリジン、劇症 1 型糖尿病、HHV-6, CMV

I. はじめに

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome, 以下 DIHS) とは、抗けいれん薬などの薬剤を内服して 2~6 週間後にヒトヘルペスウイルス 6 型 (human herpes virus 6, 以下 HHV-6) の再活性化とともに、発熱、臓器障害を伴って発症する重症薬疹である¹⁾。今回われわれは、劇症 1 型糖尿病に至った DIHS の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者 46 歳, 男性

初 診 2008 年 10 月

基礎疾患 41 歳時, 外傷による頸椎損傷と胃穿

孔

家族歴 特記事項なし。

現病歴 大腸炎による下血のためとサラゾスルファピリジン (スラマ[®]) を 28 日間内服した。内服 26 日目頃から 40°C の発熱と体幹の点状紅斑が出現し、紅斑は次第に拡大した。内服中止 3 日後に当院内科に入院し、当科を併診となった。

入院時現症 体温 40.1°C。体幹・四肢に播種状に紅色丘疹が認められ、癒合していた (図 1)。顔面は腫脹しておらず膿疱もなかったが全体的に発赤し、頸部および鼠径リンパ節が腫脹していた。

入院時臨床検査所見 WBC 5200/μl (lym 8.0%, baso 0.0%, eo 1.0%, mono 8.0%, atypical-lym 1.0%) Hb 11.1 g/dl, AST 291 IU, ALT 230 IU, LDH 491 IU, γ-GTP 187 IU, CRP 7.59 mg/dl, Amy

*¹ Kasumi SATO, 神奈川県ハビリテーション病院, 皮膚科, 副部長

*² Yasuko SUEGUCHI & Masato MIZUGUCHI, 同院, 内科 (主任: 水口正人副院長)

*³ Michiko AIHARA & Zenro IKEZAWA, 横浜市立大学, 皮膚科学教室 (主任: 池澤善郎教授)

別刷請求先 佐藤かすみ: 神奈川県ハビリテーション病院皮膚科 (〒243-0121 厚木市七沢 516)



図1 入院時臨床像：体幹・四肢に播種状に紅色丘疹が認められ癒合していた。

100 IU, Glu 100 mg/dl, CMV IgG 11.4 (EIA), CMV IgM 0.80 倍未満, EBV-VCA IgG 10 倍, EBV-VCA IgM 10 倍未満, HHV-6 IgG 10 倍, HHV-6 IgM 10 倍未満, サラゾスルファピリジンの DLST 陰性。

治療および経過 経過よりサラゾスルファピリジンの薬疹を疑い、入院後サラゾスルファピリジ

ンを中止し、プレドニゾロン (PSL) 60 mg/day (1.2 mg/kg/day) の投与を開始した。投与開始後速やかに解熱し、皮疹も消退傾向であったため PSL を入院 5 日目に 40 mg/day に減量したところ、再び 40°C の発熱と紅斑が悪化した。なお、入院 3 日目には AST, ALT は低下したが、白血球の上昇と好酸球増多および異型リンパ球の出現をみた (図 2)。PSL をデキサメタゾン (デカドロン®) 8 mg/day に変更したところ、翌日には徐々に解熱し紅斑も消退傾向となったが、入院後 11 日目に AST 1068 IU, ALT 1376 IU と肝酵素が急激に上昇した。そのためγグロブリン製剤 (ヴェノグロブリン IH®) 5 g を 3 日間投与したところ、その 4 日後には AST が 194 IU, ALT が 755 IU に低下した。以後の経過は順調でデキサメタゾンを漸減していったが、4 mg/day に減量した時点でまた 37°C の熱発を伴って紅斑が再度出現した (図 3)。再度γグロブリン製剤 5 g を 3 日間再投与し、紅斑は消退した。この時点で、HHV-6 IgG 抗体価は 2560 倍と著明に上昇しており、臨床所見、白血球異常、肝機能障害とあわせて DIHS と診断した。また、同時に測定したサイトメガロウイルス (CMV) の早期抗原 (pp65 抗原) を検出するサイトメガロウイルスアンチゲネミアは陽性だった。その後、皮疹は再燃しなかったためステロイドを

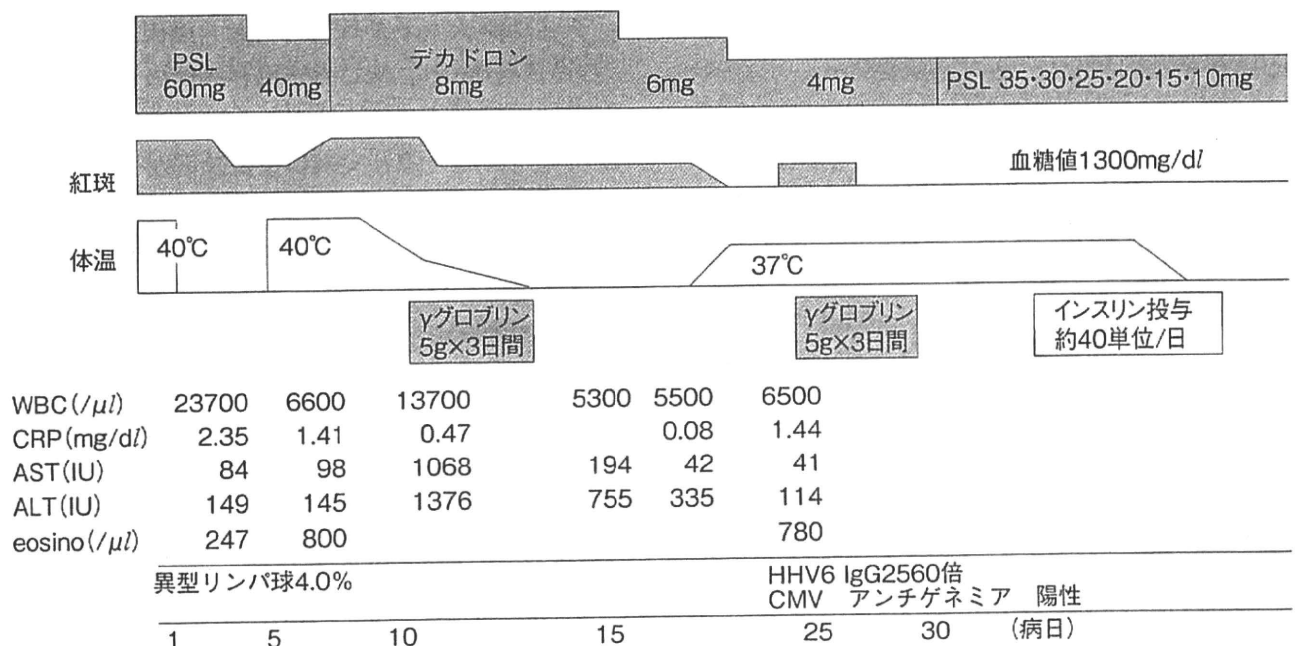


図2 入院後の経過

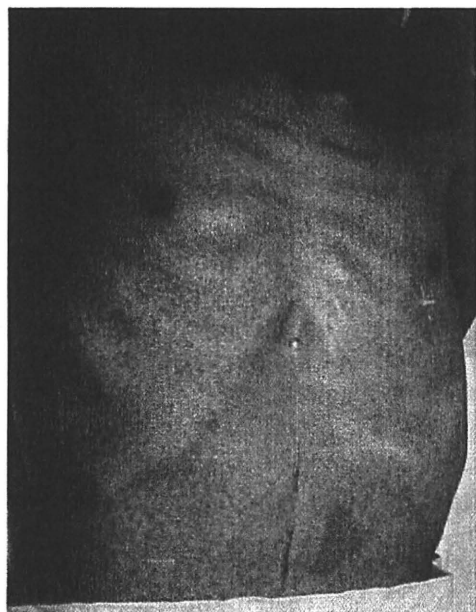


図3 再発時臨床像：図1と同様の所見

表1 劇症1型糖尿病の臨床的特徴

1. 日本人急性発症1型糖尿病の約20%を占める。
2. 糖尿病関連抗体が陰性である。
3. ケトアシドーシスを伴って非常に急激に発症する。
4. 発症時に著明な高血糖を認めるにもかかわらず、HbA1cは正常または軽度上昇にとどまる。
5. 尿中Cペプチドは、 $10\mu\text{g}/\text{日}$ 以下と発症時に既にインスリン分泌は枯渇している。
6. 発症時に血中膵外分泌酵素の上昇を認める。

(文献6)より引用)

もDIHSの特徴といえる。DIHSは基本的にHHV-6が再活性化する薬疹であるが、その他のヒトヘルペスウイルスも再活性化することが知られている⁴⁾。Shioharaら⁵⁾によれば、CMVの再活性化は多くの症例でみられ、肝障害の程度との関連が推察されている。本症例では、経過中にAST 1068 IU, ALT 1376 IUと肝酵素が急激に上昇しており、HHV-6だけでなくCMVの再活性化の関与も推察された。しかし、アンチゲネミア上昇をみただものの測定は肝障害の2週間後であったため、CMVの再活性化の肝障害への関与は明らかではなかった。

本症例の経過中に発症した糖尿病は劇症1型糖尿病と考えた。表1に劇症1型糖尿病の臨床的特徴を示す⁶⁾。本症例の糖尿病は、抗GAD抗体陰性、ケトアシドーシスを伴って非常に急激に発症した点、発症時に血糖値が $1400\text{mg}/\text{dl}$ と著明な高血糖を呈したにもかかわらずHbA1cは5.6%と正常であった点、尿中Cペプチド $3.1\mu\text{g}/\text{日}$ 未満と既にインスリンは枯渇状態だった点、発症時にアミラーゼが382 IUと上昇した点が劇症1型糖尿病の特徴と合致した。

今川、花房らが、劇症1型糖尿病の原因について全国調査したところ、劇症1型糖尿病の72%の症例に先行感染症状を認めていた⁷⁾⁸⁾。彼らは原因ウイルスの調査において、コクサッキーウイルス、ロタウイルス、CMV、EBウイルス、HHV-6およびHHV-7の抗体価のいずれかが上昇した⁹⁾という。実際、DIHSに併発(続発)した劇症1型糖尿病の報告症例は調べた限り、わが国(論文・抄録含めて)と諸外国を含めて18例あり^{10)~17)}、全例でHHV-6とCMVの単独または複合感染

漸減したところ、入院35日目のPSL $20\text{mg}/\text{day}$ の時点で夜間に突然昏睡状態となった。血液検査で血糖値が $1400\text{mg}/\text{day}$ と著明に上昇しており、血液ガスはPH 7.12, BE -19.8, 尿所見では糖4+, ケトン体2+と糖尿病性ケトアシドーシスの状態であった。その直後のHbA1cは5.6%, 膵島関連自己抗体である抗GAD抗体は陰性、昏睡直後の尿中Cペプチドは $3.1\mu\text{g}/\text{日}$ 未満、昏睡の前日の血中アミラーゼ濃度は382 IUと上昇していたことなどから、劇症1型糖尿病と診断した。インスリン約40単位/day投与により症状は改善した。以後はプレドニゾロンを徐々に減量し、症状が再燃することなく退院となったが、残念ながら軽快後にDLSTの再検は施行し得なかった。

Ⅲ. 考 案

本症例は、サラゾスルファピリジン投与後26日で発症したこと、原因薬剤として同薬が多く報告されている²⁾ことから、原因はサラゾスルファピリジンと考えた。全身の紅斑、高熱、血液学的異常(白血球増多, 好酸球増多), 肝機能障害, 全身リンパ節の腫大, HHV-6 IgG抗体価の著明な上昇とDIHSの診断基準³⁾の主要所見のすべてを満たしたことから、典型DIHSと診断した。また、経過中に高熱を伴う紅斑や肝障害が再燃したこと

(再活性化)がみられている。これら報告例の原因薬剤はさまざまであるが、DIHSに続発した劇症1型糖尿病のなかで原因薬剤がサラゾスルファピジンであったのは、本症例が初めてである。

本症例では、HHV-6とCMVの再活性化により膵臓障害がインスリン分泌能の廃絶をきたし、1型糖尿病の発症に関与したと推察される。DIHSではウイルスの活性化が繰り返して生じるが、須賀ら¹⁶⁾の報告を除き全例でステロイドを投与中に劇症1型糖尿病が発症しており、ステロイドがウイルスを活性化し1型糖尿病を発症するという考えも否定できない。実際に消化器内科領域では、ステロイド投与中にCMV腸炎を生じた症例¹⁸⁾¹⁹⁾も報告されている。しかし、CMVが再活性化した梶澤らの症例¹⁷⁾では、ステロイド投与早期に再活性化がみられたことから、ステロイドに誘発されたCMVの再活性化ではないと考察している。DIHSに併発した劇症1型糖尿病の症例の多くはCMVに関するデータが揃っておらず、今後DIHSとヒトヘルペスウイルスとの関係を明らかにするためにはCMVを初めとするHHV-6以外のヒトウイルスのデータの蓄積が重要と思われる。

DIHSの合併症には腎障害、脳炎など中枢神経障害、肺炎、甲状腺炎、心筋炎、1型糖尿病などがみられるため、DIHSと診断した場合にはこれら

の合併症を念頭に置き、注意深く観察する必要がある。

(2009年10月20日受理)

文 献

- 1) 橋本公二：皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める，塩原哲夫編集，文光堂，2006，64-68頁
- 2) 中村和子ほか：日皮会誌，115：1779-1790，2005
- 3) 難治性皮膚疾患（重症多形滲出性紅斑〔急性期〕を含む）の画期的治療法に関する研究，難治性疾患克服研究事業，平成17年度総括・分担研究報告者，主任研究者：橋本公二，7-15頁
- 4) Seishima M et al：Br J Dermatol，155：344-349，2006
- 5) Shiohara T et al：Clin Rev Allergy Immunol，33：124，2007
- 6) 今川彰久，花房俊昭：別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.3 劇症1型糖尿病，内分泌症候群（第2版）Ⅲ，37-41頁
- 7) Imagawa A et al：Diabetes Care，26：2345-2352，2003
- 8) 花房俊昭ほか：糖尿病，48：A1-A13，2005
- 9) 花房俊昭ほか：糖尿病，51：531-536，2008
- 10) 狩野葉子：臨皮，63：18-21，2009
- 11) 金子健彦：Visual Dermatol，4：1010-1012，2005
- 12) 梶原一亨ほか：西日皮膚，70：482-486，2008
- 13) 松林 直ほか：糖尿病，50：S-317，2007
- 14) 岡村ゆかりほか：糖尿病，50：511，2007
- 15) 山本繁樹：Visual Dermatol，4：1013-1015，2005
- 16) 須賀英隆ほか：糖尿病，49：234，2006
- 17) 梶澤政広ほか：ホルモンと臨床，52：124-128，2004
- 18) 竹内眞美ほか：Prog Dig Endosc，75：97，2009
- 19) 八百陽介ほか：Prog Dig Endosc，75：97，2009

Actinic lichen planus in a Japanese man: first case in the East Asian population

Itaru Dekio¹, Shingo Matsuki¹, Minao Furumura¹, Eishin Morita¹ & Akimichi Morita²

¹Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Shimane University, Izumo, Japan, and ²Department of Geriatric and Environmental Dermatology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

Summary

Key words:

actinic lichen planus; Koebner phenomenon; sunlight

Correspondence:

Itaru Dekio, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Shimane University, 89-1 Enya-cho, Izumo 693-8501, Japan.
Tel: +81 853 20 2210
Fax: + 81 853 21 8317
e-mail: dekiu@mx2.et.tiki.nc.jp

Accepted for publication:

1 September 2010

Conflicts of interest:

None declared.

Actinic lichen planus (ALP) is a rare variant of lichen planus in which lichen planus develops on the light-exposed areas of the skin. ALP is reported to occur in the African, Middle Eastern, and Indian populations, with very few cases reported in Caucasians. Here, we report a case of ALP in a Japanese man; to the best of our knowledge, this is the first reported occurrence of ALP in the East Asian population. A 52-year-old Japanese man developed recurrent painful annular erythema on the face and hands. Histopathological examination of his skin biopsy revealed lichenoid-type infiltrates of lymphocytes and histiocytes. We established a diagnosis of ALP on the basis of the distribution of eruptions only on the sunlight-exposed areas and histological findings. Oral administration of systemic steroids proved effective in improving his condition. Lichen planus is known to be induced by an irritant (Koebner phenomenon); we believe that our patient is genetically susceptible to sunlight exposure and that sunlight acted as an irritant stimulating the development of ALP.

Actinic lichen planus (ALP), also called lichen planus subtropicus (1), summertime actinic lichenoid eruption (2), lichen planus actinicus (3), and lichenoid melanodermitis (4), is a rare variant of lichen planus. In ALP, annular plaques or eruptions with melasma-like pigmentation develop on the light-exposed areas of skin. Interestingly, ALP has been reported to occur mostly in the African (4), Middle Eastern (1), and Indian populations (2,5), with very few cases reported in Southern European Caucasians (3). However, no case of ALP has been reported in the East Asian population. The higher incidence of ALP in specific populations can be attributed to differences among various ethnicities in the susceptibility to the disease; this hypothesis is supported by the observation of a significant difference in the incidence rate of ALP between the Arab and Kurd populations in Iraq (1). Here, we report a case of ALP in a Japanese man; to the best of our knowledge, this is the first case report of ALP in the East Asian population.

Case report

A 52-year-old Japanese man with a history of hypertension and type II diabetes was referred to our dermatological clinic in

October 2008 because of recurrent eruptions on his face and hands. The eruptions had first appeared in the summer of 2006 after a swim in the sea at the sunny beach, and they had resolved spontaneously within a week. He had an identical episode of disease manifestation and resolution in the next summer after swimming in the sea. Thereafter, he discontinued all medications for hypertension and type II diabetes (nifedipine, telmisartan, gliclazide, and voglibose), which had been prescribed by a general physician. In March 2008, the eruptions reappeared, even though he had not visited the beach, and since then, the disease seemed to have gradually worsened. He was born in Mainland Japan and has lived there all his life. None of his family members or direct ancestors had ever resided outside Japan.

The eruptions were distributed on the face and the dorsal surface of the hands only (Fig. 1a and b). On the face, indurated papules of size up to 2 cm with erosions were seen in a scattered manner. The erosions had a fine crusts. On the dorsal surface of the hands, annular indurated plaques were observed. The eruptions on the hands were so painful that he was unable to even drive a car. No lesions were observed in the oral cavity and nails. His complete blood count profile was as follows: white blood cell count, 9080 cells/ μ l; haemoglobin level, 10.6 g/dl; and platelet count, 149×10^3 cells/ μ l. Abnormal levels of



Fig. 1. Clinical appearance of the lesions at the time of consultation. (a) Scattered ulcerated papules with a fine yellowish crust are seen on the face (arrow). (b) Annular plaques and fissures are seen on the dorsal surface of the hands. Clinical appearance of the lesions after 6 months of consultation. (c) Note the increase in the number of papules; the eruptions tending to heal with the formation of hypotrophic scars are seen. (d) Note the pigmentation developed on the hands.

glucose (208 mg/dl) and glycoalbumin (24.1%) were detected. Tests for hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibody yielded negative results. The urine glucose level was 3+.

We performed skin biopsy from a lesion on the dorsal surface of a hand. Haematoxylin-eosin staining of the specimen revealed a distinct presence of lichenoid-type infiltrates of lymphocytes and histiocytes in the upper dermis (Fig. 2). In addition, parakeratosis, exocytosis of lymphocytes, Civatte bodies, and spongiosis were noted. Bacterial culture of a sample collected from a facial lesion was positive for *Staphylococcus aureus* and *Serratia marcescens*. He refused to take the minimal erythema dose test because he could not visit the clinic frequently. We established a diagnosis of ALP on the basis of the distribution of eruptions only on the sunlight-exposed areas and histological findings of typical lichen planus.

The patient was initially prescribed topical betamethasone valerate supplemented with gentamicin sulphate (Rinderon VG ointment[®], Shionogi, Japan) for 6 months; however, this

treatment was ineffective, and the eruptions on the face worsened (Fig. 1c and d). Therefore, he was prescribed 40 mg/day (0.64 mg/kg/day) of prednisolone, following which the eruptions improved gradually within 3 weeks. We gradually reduced the drug dose and finally terminated the treatment as the eruptions disappeared. Application of sunscreen and topical steroids (Rinderon VG ointment[®]) on the affected lesions was continued, and no recurrence was evident during the 10-month follow-up period.

Discussion

Skin tests for ultraviolet sensitivity are reported to be negative in most ALP cases. Therefore, the cause of the occurrence of eruptions exclusively on the light-exposed areas remains unclear. However, we agree with the following hypothesis put forth by Verhagen and Koten (4): light induces the Koebner

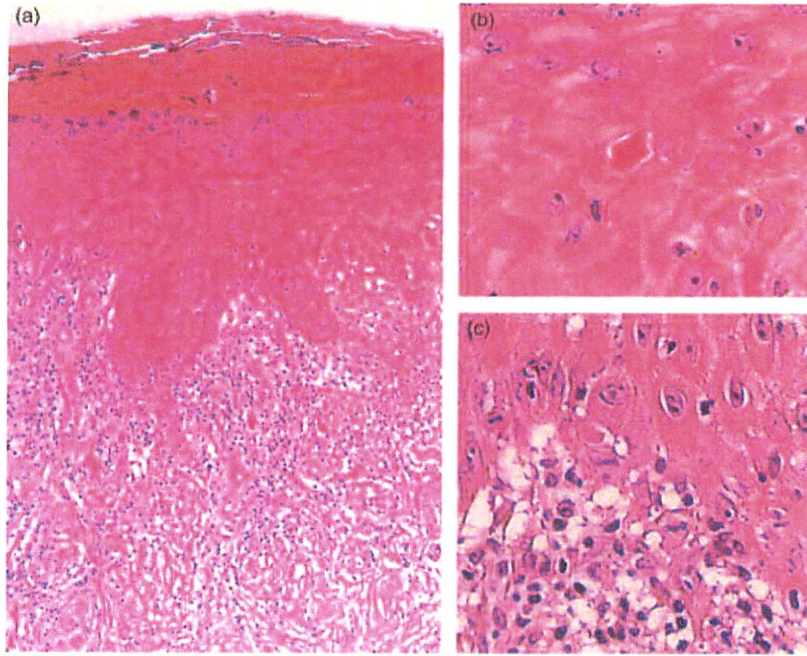


Fig. 2. Photomicrographs of the skin biopsy specimens. (a) Band-like infiltrates of inflammatory cells are seen in the superficial dermis (haematoxylin-eosin staining; $\times 100$). (b) At a higher magnification, necrotic keratinocytes are seen (haematoxylin-eosin staining; $\times 400$). (c) At a further higher magnification, vacuolar alterations are seen (haematoxylin-eosin staining; $\times 400$).

phenomenon that progresses to ALP in a certain population of patients who have a tendency to develop lichenoid eruptions. Such susceptibility to light may be because of an unknown genetic feature. This hypothesis can be supported by an interesting observation that ALP lesions are distributed along the lines of Blaschko (5). Although the aetiology of ALP is not known, we believe that our patient is genetically susceptible to sunlight that induced the Koebner phenomenon; such genetic susceptibility is very rare in the East Asian population.

References

1. Dilaimy M. Lichen planus subtropicus. *Arch Dermatol* 1976; **112**: 1251–1253.
2. Bedi TR. Summertime actinic lichenoid eruption. *Dermatologica* 1978; **157**: 115–125.
3. Zanca A, Zanca A. Lichen planus actinicus. *Int J Dermatol* 1978; **17**: 506–508.
4. Verhagen AR, Koten JW. Lichenoid melanodermitis. A clinicopathological study of fifty-one Kenyan patients with so-called tropical lichen planus. *Br J Dermatol* 1979; **101**: 651–658.
5. Ezzedine K, Simonart T, Vereecken P, Heenen M. Facial actinic lichen planus following the Blaschko's lines: successful treatment with topical 0.1% pimecrolimus cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; **23**: 458–459.

Pre-treatment with misoprostol prevents food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA)

Recently, wheat omega-5 gliadin and high molecular weight glutenin have been known to be major allergens in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis.¹ As wheat is a very common cooking ingredient and an important resource of carbohydrate and protein, it is difficult to avoid the wheat allergens from daily diets. We sought to determine any prophylactic drug which could prevent wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. For this purpose, we measured serum gliadin levels as an indicator of potential allergic protein ingestion.

A 47-year-old Japanese man presented with a several year history of frequent episodes for urticaria, periorcular edema, and dyspnea when he exercised after eating bread. As he took aspirin with bread before exercising, the symptoms were often exacerbated.

At the first visit, serum IgE level and the antigen-specific IgE level of radioallergosorbent testing (RAST) for wheat, rye, peanut, milk, egg white, shrimp, cuttlefish, octopus, pork, beef, chicken, and tomato were not increased. On the other hand, mild increased RAST scores for gluten, crab, and barleycorn were demonstrated. After hospitalization, he fasted for 12 hours before the provocation tests, which were composed of challenging of (i) bread intake, (ii) exercise (stepping exercise for 15 min), (iii) bread intake followed by exercise, and (iv) bread and aspirin (500 mg) intake followed by exercise. The tests of bread and/or the combination with exercise did not affect any of his physical conditions. Notably, aspirin intake, at a dose of 500 mg, together with bread and stepping exercise reproduced the anaphylactic symptoms including urticaria, ocular itching, eyelid swelling, conjunctival injection, nasal discharge, wheezing, coughing, and dyspnea within five minutes (Table 1). He was diagnosed as having wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. As the patient desired to prevent anaphylactic symptoms, we tried to find useful drug for food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA). We chose sodium cromoglicate, a mast cell stabilizer, and misoprostol, a synthetic prostaglandin E₁ (PGE₁) analog. Despite taking 100 mg of sodium cromoglicate an hour before eating bread only once, serum gliadin levels were increased, and anaphylactic symptoms were induced a

Table 1 Results of provocation tests

Loads	Symptoms
Bread	-
Stepping exercise	-
Bread + stepping exercise	-
Aspirin + bread + stepping exercise	Urticaria, ocular itching, eyelid swelling, conjunctival injection, nasal discharge, wheezing, coughing and dyspnea

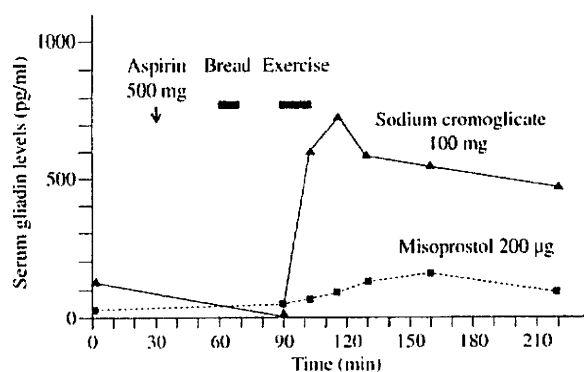


Figure 1 Serum gliadin levels during the provocation test after the treatment with sodium cromoglicate or misoprostol

few minutes after starting the exercise (Fig. 1). However, taking 200 µg of misoprostol in the same way effectively prevented the serum gliadin increment. Misoprostol also completely prevented the anaphylactic symptoms.

Although the pathophysiology of FDEIA remains elusive, several hypotheses have been proposed. Physical exercise increases blood flow in the muscles but decreases that in the stomach. As a result, digestion in the stomach is impaired, resulting in an insufficient degradation of the food antigens. This may contribute to the elevation of hazardous antigens in the blood through intestinal absorption. It was shown that serum gliadin levels were elevated after exercise in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis patients.² In addition, physical exercise is revealed to accelerate the degranulation of mast cells.³

Misoprostol is a PGE₁ derivative that is used for the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcers. It is reported that PGE₁ increases