

thickness of the mucous layer of small intestines, resulting in the inhibition of small intestinal absorption.<sup>4</sup> In addition, PGE<sub>1</sub> increases blood flow in the stomach and upregulates the digestion in the stomach. During the provocation test in our case, serum gliadin levels were not increased by administering misoprostol. However, sodium cromoglicate, a mast cell stabilizer commonly used to treat allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, and asthma, could not affect serum gliadin levels in the provocation test, and therefore allowed the symptoms to occur. We consider that the effects of misoprostol on the alimentary tract are crucial for the prevention of FDEIA. Our observation indicates that the exacerbating effect of aspirin in FDEIA comes from the inhibitory effects of aspirin on PGE<sub>1</sub> in the gastrointestinal milieu. Thus, misoprostol would be a promising prophylactic drug for FDEIA.

Aya Takabashi, MD  
 Kimiko Nakajima, MD  
 Mitsunori Ikeda, MD  
 Shigetoshi Sano, MD  
 Department of Dermatology  
 Kochi Medical School, Nankoku  
 Kochi  
 Japan

Kunie Kobno, MD  
 Eisbin Morita, MD  
 Department of Dermatology  
 Shimane University Faculty of Medicine  
 Izumo, Shimane  
 Japan  
 E-mail: jm-aya.derm@kochi-u.ac.jp

#### References

- 1 Matsuo H, Morita E, Tatham AS, *et al.* Identification of the IgE-binding epitope in omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Biol Chem* 2004; 279: 12135–40.
- 2 Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, *et al.* Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 461–6.
- 3 Sheffer AL, Tong AK, Murphy GF, *et al.* Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 479–84.
- 4 Gurleyik E, Coskun O, Ustundag N, *et al.* Prostaglandin E<sub>1</sub> maintains structural integrity of intestinal mucosa and prevents bacterial translocation during experimental obstructive jaundice. *J Invest Surg* 2006; 19: 283–9.

## Cholinergic Urticaria Associated with Acquired Hypohidrosis: An Ultrastructural Study

Yuko Chinuki<sup>1</sup>, Toshiko Tsumori<sup>2</sup>, Osamu Yamamoto<sup>3</sup> and Eishin Morita<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>2</sup>Anatomy and Morphological Neuroscience, Shimane University Faculty of Medicine, 89-1 Enya-cho, Izumo 693-8501, and <sup>3</sup>Division of Dermatology, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, Japan. E-mail: ychimuki@med.shimane-u.ac.jp  
Accepted August 20, 2010.

Cholinergic urticaria (CU) presents with a distinctive type of whealing: multiple small wheals or erythema characteristically appearing in association with sweating (1). Acetylcholine has been suspected to be the responsible mediator based on the cholinergic nerve regulation theory of sweating (2). This is supported by the fact that intradermal injection of cholinergic agents such as acetylcholine chloride produced satellite wheals, in some CU patients (1, 3). Recently, Kobayashi et al. (4) reported two cases of CU with acquired generalised hypohidrosis who displayed occlusion of the superficial acrosyringium, and postulated that leakage of sweat into the dermis leads to their development of wheals. Here we report a case of CU associated with hypohidrosis that appears, based on electron microscopic findings, to have been caused by hyperkeratinisation of the intraepidermal sweat duct epithelium.

### CASE REPORT

A 33-year-old Japanese male firefighter with no history of atopic dermatitis was referred to our clinic. He had suffered from a pricking sensation and a rise in body temperature on cold days for 20 years. He sweated little on his trunk and extremities, even during exercise in hot environments. His symptoms disappeared during the summer months. His birth and development had been normal and he had suffered from no other diseases associated with hypohidrosis. His familial history was unremarkable.

CU was suspected from his repeated episodes of itchy wheals that appeared whenever his body temperature rose on cold days. An exercise provocation test, involving walking up and down stairs for 10 min, induced the formation of numerous wheals on his back, as well as a pricking sensation. The wheals disappeared one hour later. After increasing the exercise level so that it involved walking up and down stairs for 15 min at 28°, hypohidrosis was confirmed on the patient's back by the iodine-starch method. Sweating only occurred on the patient's palms and soles, axillae and foreneck; skin locations where no whealing was observed. Intradermal administration of 2 µg of acetylcholine chloride to his forearm induced the local formation of satellite wheals. A sweat test performed using the iodine-starch method further revealed anhidrosis in this area. During a separate visit, sweat was collected according to the methods described by Adachi & Aoki (5). After he had taken a bath, the skin of the patient's trunk was covered with wrapping film (Saran Wrap®, Asahi-Kasei, Tokyo, Japan) whose edges were then sealed with adhesive tape. After he had walked up and down stairs for 20 min, the film was removed from the patient's skin and the sweat that had collected on it was aspirated using a sterile injection syringe (Nipro, Osaka, Japan). We collected sweat not only from the patient's trunk, but also the axillae and foreneck, where sweating occurred normally. Sweat samples were sterile filtered using a 0.22 µm filter (Advantec, Tokyo, Japan) and subjected immediately to skin testing. Intradermal injection of 0.1 ml of the patient's sweat to the flexor surface of his forearm produced a wheal (7 × 6/28 × 30 mm) within 15 min. Histological

examination of a biopsy specimen obtained from a wheal on his back, an area affected by hypohidrosis, exhibited upper luminal occlusion with keratinous materials and lower dilatation in the intraepidermal sweat ducts (Fig. 1). There was a lymphocytic infiltration around the sweat ducts in the upper dermis. These features were not observed in another specimen obtained from an area of skin that sweated normally (data not shown).

Ultrastructural examination of a specimen from an affected area of skin revealed luminal occlusion of intraepidermal sweat ducts caused by subcorneal accumulation of keratinous materials (Fig. 2). These keratinous materials were derived from the intraepidermal sweat duct epithelium since they were joined to each other by corneodesmosomes.

### DISCUSSION

Our patient displayed occlusion of the upper parts of intraepidermal sweat ducts. This was not due to the dropping of segregated cornified cells from the surface of the epidermis into the lumens of the ducts. Instead, it seems to have been caused by hyperkeratinisation of the intraepidermal sweat duct epithelium, as supported by the observation that the keratinous materials present were attached to each other by corneodesmosomes. Our findings confirm those of a previous report concerning two CU patients (4), which suggested that occlusion of the superficial acrosyringium and subsequent leakage of sweat into the dermis led to the development of wheals. Rho (6) retrospectively reviewed the medical records of Korean soldiers with CU who visited his department between April 2001 and March 2006. The largest number of patient visits occurred in winter, peaking in December, and the fewest in summer, with a minimum in August, suggesting that dry skin is a risk factor for CU. Our patient also mostly complained of

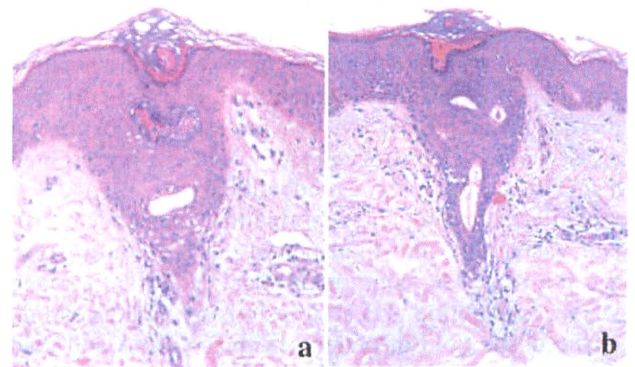


Fig. 1. Histological analysis of a biopsy sample taken from an area of dorsal skin affected by hypohidrosis. (a) Luminal occlusion of an intradermal sweat duct. (b) Lower dilatation of the same intradermal sweat duct.

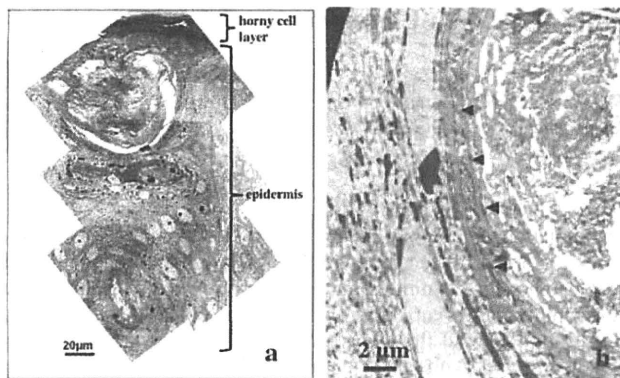


Fig. 2. Ultrastructural evaluation of hypohidrosis-affected skin. (a) Luminal occlusion of a sweat duct in the subcorneal region of the epidermis by keratinous materials. (b) Keratinous materials in this area attached to each other by corneodesmosomes.

his symptoms during winter, and never in summer. It is likely that patients with CU have a genetic predisposition to hyperkeratinisation of the intraepidermal sweat duct epithelium. Low temperatures and dry conditions during winter may enhance this process, resulting in occlusion of the acrosyringium. In summer, high temperatures and humidity may reduce hyperkeratinisation of the sweat ducts, thus causing urticarial reactions to cease. Serine protease activity in the human stratum corneum is higher during summer than in winter, which decreases local protein accumulation (7).

In view of the positive intradermal test with his sweat sample, we speculate that CU in this case developed due to leakage of sweat antigen into the surrounding dermis after occlusion of the intraepidermal sweat ducts, followed by mast cell activation via binding of surface IgE molecules to sweat antigen. This idea is supported by the report by Fukunaga et al. (8) that the majority of their patients with CU showed immediate hypersensitivity reactions to dermal injection of autologous sweat. Furthermore, Takahagi et al. (9) reported that sweat antigen induced the release of histamine from basophils of patients with CU associated with atopic diathesis. Interestingly, Hide et al. (10) reported that immediate skin hypersensitivity against sweat may be a common feature of atopic diseases regardless of disease severity, whereas skin tests with autologous sweat were positive in only 3 of 27 healthy volunteers (11.1%). We consider, therefore, that the positive skin prick test in the present case, who had no history of atopic disease, represented a specific reaction associated with CU.

Wallengren et al. (11) reported that substance P (SP) and vasoactive intestinal peptide (VIP) could cause a triple response, comprising local redness, flare and wheal, resembling urticarial lesions without sweating, in the tissue fluid of patients with factitious and cold urticaria. As we did not measure concentrations of SP and VIP, the possibility remains that these neuropeptides are involved in the whealing found in our patient.

Differential diagnosis includes miliaria profunda, whose pathogenesis involves occlusion of sweat ducts at the dermo-epidermal junction and intradermal sweat retention (12, 13).

It remains controversial whether intradermal injection of acetylcholine chloride produces wheals in patients with CU. Commens et al. (3) reported that only 25% of CU patients produced consistently positive responses to cholinergic agents in repeated intradermal testing. Patients with occlusion of the superficial acrosyringium may give positive test results if the agents used cause excessive sweating at the injection site, followed by the leakage of sweat into the surrounding dermis. The occlusion of intraepidermal sweat ducts may well explain the association of hypohidrosis with CU. However, the cause of hyperkeratinisation of the sweat duct epithelium requires clarification.

## REFERENCES

- Hirschmann JV, Lawlor F, English JSC, Louback JB, Winkelmann RK, Greaves MW. Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study. *Arch Dermatol* 1987; 123: 462–467.
- Black AK, Champion RH. Urticaria. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*, 6th ed. Oxford: Blackwell Science, 1998: 2113–2131.
- Commens CA, Greaves MW. Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1978; 98: 47–51.
- Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T, Tanita M, Hara M, Saito H, et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface. *Dermatology* 2001; 204: 173–178.
- Adachi K, Aoki T. IgE antibody to sweat in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1989; Suppl. 144: 83–87.
- Rho NK. Cholinergic urticaria and hypohidrosis: a clinical reappraisal. *Dermatology* 2006; 213: 357–358.
- Voegeli R, Rawlings AV, Doppler S, Heiland J, Schreier T. Profiling of serine protease activities in human stratum corneum and detection of a stratum corneum trypsin-like enzyme. *Int J Cosmet Sci* 2007; 29: 191–200.
- Fukunaga A, Bito T, Tsuru K, Ohashi A, Yu X, Ichihashi M, et al. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 397–402.
- Takahagi S, Tanaka K, Ishii H, Kameyoshi H, Shindo H, Hide M. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 426–428.
- Hide M, Tanaka T, Yamamura Y, Koro O, Yamamoto S. IgE-mediated hypersensitivity against human sweat antigen in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 335–340.
- Wallengren J, Möller H, Ekman R. Occurrence of substance P, vasoactive intestinal peptide, and calcitonin gene-related peptide in dermographism and cold urticaria. *Arch Dermatol Res* 1987; 279: 512–515.
- Kirk JF, Wilson BB, Chun W, Cooper PH. Miliaria profunda. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 854–856.
- Elder DE, editor. *Lever's Histopathology of the Skin*, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: p. 244–245.



## ウイルス感染と薬疹

浅田 秀夫<sup>1)</sup>

### 要 旨

ウイルス感染時に薬疹が出現しやすいことは、以前からよく知られている。近年、drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) でヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6) の再活性化が認められるとの報告をきっかけに、薬疹の発症にウイルス感染が広く影響をおよぼしている可能性が示され、注目されてきている。ウイルス感染症と薬疹とのかかわりは大きく二つのグループに大別される。一つはウイルス感染が先行し引き続き薬疹を生じるタイプで、このグループに属するものとしては、伝染性単核球症に併発するアンピシリン疹が有名であるが、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症患者にみられる薬疹などもあげられる。もう一つは、薬剤によりウイルスの再活性化が引き起こされるタイプで、このグループの代表が DIHS である。薬疹の発症にウイルスが果たす役割について、われわれの知見を交えて、いくつかの説を紹介した。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol. 4 (2) : 83-88, 2010)

キーワード：薬疹、ヒトヘルペスウイルス、再活性化、DIHS、GVHD

### はじめに

ウイルス感染がアレルギーの発症や経過に影響をおよぼすことは、以前より経験的に知られている。たとえば、EBウイルス (EBV) による伝染性単核球症に、アンピシリンを投与するとしばしば薬疹が出現するが、この現象は「アンピシリン疹」として有名である。また最近では、多臓器障害を伴う重症型薬疹のひとつである drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) において、ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6) などのヒトヘルペスウイルスの再活性化が認められることが明らかとなってきた<sup>1,2)</sup>。すなわち、薬疹は投与された薬剤によるアレルギー反応と考えられてきたが、その発症にウイルス感染が広く影響をおよぼしている可能性を示すデータが集積しつつある。ここでは、ウイルスの関与が強く疑われている薬疹を中心に、ウイルス感染がその発症に果たす役割について、いくつかの説を紹介して解説を試みる。さらに、造血幹細胞移植後の graft

versus host disease (GVHD) における HHV-6 の再活性化に関して、最近の知見を紹介し、DIHS との類似性についても言及する。

### ウイルス感染症が関与する薬疹

ウイルス感染症と薬疹とのかかわりは大きく二つのグループに大別される。一つはウイルス感染が先行し引き続き薬疹を生じるタイプで、このグループに属するものとしては、伝染性単核球症に併発するアンピシリン疹が有名であるが、そのほかヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症患者にみられる薬疹などもあげられる。もう一つは、薬剤によりウイルスの再活性化が引き起こされるタイプで、このグループの代表が DIHS である。

#### 1. ウイルス感染が薬疹に先行するタイプ

##### 1) 伝染性単核球症とアンピシリン疹

伝染性単核球症は、EBV の初感染による急性感染症で、発熱、リンパ節腫脹、咽頭炎を3徴とする。3主徴以外に、異型リンパ球の出現を伴う白血球増

<sup>1)</sup> 奈良県立医科大学皮膚科学教授

〒634-8522 奈良県橿原市四条町840番地

連絡先：浅田 秀夫

掲載決定日：2009年9月18日



Fig. 1 : TEN-type eruption induced by an ST combination drug.

多，肝機能障害などがみられる。感冒や不明熱と診断され，アンピシリン，その他の抗生剤を処方されることがある。皮疹を生じる頻度は数%から10%程度とされているが，アンピシリンを投与されるとその頻度は70~100%に上昇し，この現象は「アンピシリン疹」として有名である。同様の現象はサイトメガロウイルスによる伝染性単核球症の時にもみられる<sup>3)</sup>。またアンピシリン以外にもアモキシシリン，メチシリン，セフェム系薬剤，ミノサイクリンなどでも皮疹の誘発が報告されている。特徴的なこととして，伝染性単核球症が軽快した後は，薬剤を再投与しても皮疹が誘発されないことが知られている<sup>4)</sup>。アンピシリン疹の発症機序として，活性化されたT細胞の関与が考えられている。伝染性単核球症においては，ウイルス特異的T細胞のみならず非特異的T細胞もポリクローナルに活性化され，薬剤に対する免疫反応が通常より起こりやすくなっていると考えられる。このポリクローナルなT細胞の活性化の機序について，EBV感染が，宿主細胞の遺伝子にコードされている内因性レトロウイルス由来スーパー抗原の発現を誘発することが一因と考えられている<sup>5)</sup>。

## 2) HIV 感染症と薬疹

HIV 感染症の患者では，CD4<sup>+</sup>T 細胞数が減少し，免疫不全症状がみられる。その一方で，薬疹の多発や虫刺症の著明な増悪などのアレルギー症状が目立つようになる。アモキシシリンやサルファ剤に対する薬疹は，非感染者より約10倍多いとされる<sup>6)</sup>。カリニ肺炎の予防・治療に用いられるST合剤に対し

ては，約50%の感染者が薬疹を生ずる。薬疹のタイプは紅斑丘疹型が多いが，toxic epidermal necrolysis (TEN) 型の頻度も健常群と比べて高率にみられる(Fig. 1)<sup>7)</sup>。興味深いことに，病期が進みCD4<sup>+</sup>T細胞が減少するほど，薬疹の頻度や重症度が増すことが知られている<sup>8)</sup>。その理由として，HIVにより免疫を制御しているCD4<sup>+</sup>T細胞(Regulatory T cell : Treg)の減少や機能低下が著しく起こり，その結果，アレルギー反応がむしろ増強するとの報告がみられる<sup>9)</sup>。また，HIV感染患者では，EBV，サイトメガロウイルス，HHV-6，HHV-7などのさまざまなウイルスの再活性化がみられ，薬疹の発症にそれらのウイルスの関与も疑われている。その他，HIV感染患者では，薬物代謝にかかわるグルタチオンの欠乏や薬物のアセチル化の遅延<sup>10)</sup>が高頻度に見られるため，薬物の中間代謝産物が毒性を発揮したり，アレルギー反応を引き起こすことも一因ではないかと考えられている。

## 2. 薬剤によりウイルスの再活性化が引き起こされるタイプ

### 1) DIHS

DIHSとは，薬剤投与開始から3週~6ヵ月で遅発性に発症し，多臓器障害を伴う重症型薬疹のひとつである。皮疹は，紅斑丘疹型(時に多形紅斑型)に始まって紅皮症となることが多い。皮疹だけでなく，リンパ節腫脹，発熱，異型リンパ球の出現や好酸球の増多，肝障害などの症状を認め，しばしば原因薬剤の中止後も，皮疹や臓器障害が遅延する。近年，発症後2~4週後にHHV-6の再活性化を伴う



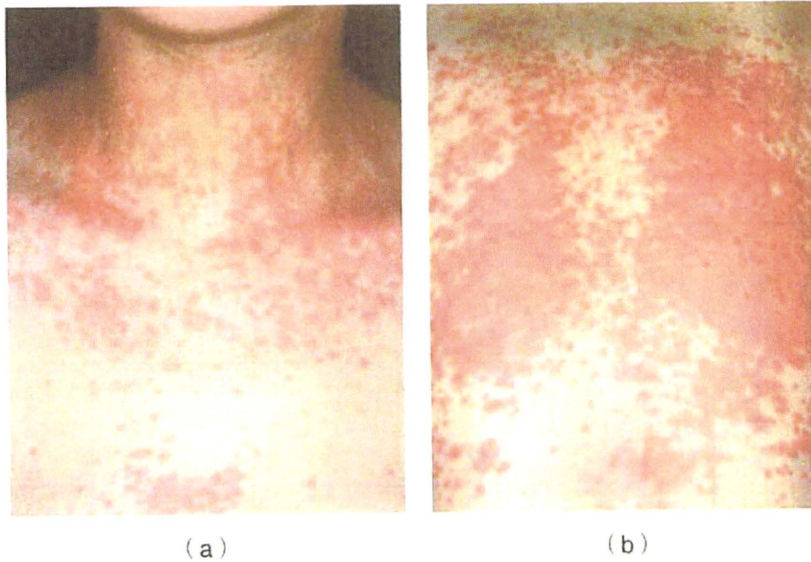


Fig. 2 : Clinical pictures 10 days after ampicillin administration (a, b).

ことが判明し、薬剤アレルギーとウイルス感染症の複合した新たな病態として認識されるようになった。最近では、HHV-6以外にもサイトメガロウイルス、HHV-7、EBVの活性化を伴うことも明らかになってきている。

2) 自験例：EBVの再活性化を伴ったアンピシリンによる薬疹

われわれは、アンピシリン投与によりEBVの再活性化を認め、ほぼ同時に皮疹の誘発がみられた症例を経験した<sup>1)</sup>。以下に、この症例を紹介し、通常のアンピシリン疹との異同について考察を試みる。

症例：23歳、女性。

主訴：軀幹・四肢の紅斑。

現病歴：約2週間前から39℃を越える熱発を繰り返し、発熱に伴い浮腫性紅斑も出現したため内科に入院。成人型Still病と診断され、プレドニゾロン40mg/日による治療を開始。さらに、細菌性心外膜炎の合併に対してアンピシリン1,000mg/日の点滴も施行されたところ、6日目より背部に紅色丘疹と紅斑が出現し、徐々に全身に拡大(Fig. 2a, b)。アンピシリンを中止したところ皮疹は徐々に消褪。

皮疹出現時の検査：白血球14,200/mm<sup>3</sup>(好中球82%)、AST 199 IU/l、ALT 391 IU/l、末梢血中EBV DNA陽性(120 copies/ugDNA)、HHV-6 DNA陰性、HHV-7 DNA陰性。

誘発試験(Fig. 3)：皮疹消退後21日目(入院後45日)にアンピシリン点滴による誘発試験を行ったところ、24時間後、顔面、体幹、四肢に皮疹が誘発され、ほぼ同時に末梢血中のEBV DNAが270

copies/ugDNAと上昇した。入院95日目、EBV感染症が落ち着いていることを確認の上、再度アンピシリン投与試験を施行したが、なお皮疹の誘発と(Fig. 4a, b)、EBVの再活性化(130 copies/ugDNA)を認めた。さらに、プレドニゾロンの影響を除外するため、プレドニゾロン中止後11日目(入院後170日)に3回目の誘発試験を試みたところ、やはり皮疹の誘発とEBVの再活性化がみられた(60 copies/ugDNA)。

考察：今回の症例で興味深い点は、3回施行した誘発試験で、いずれの場合も皮疹の誘発とほぼ同時に血中に高いレベルのEBV DNAが検出されたことである。先述のように、アンピシリン疹の場合、先行するEBV感染によりT細胞がポリクローナルに活性化され、薬剤に対する過敏性が亢進している状況下でアンピシリンが投与された結果、薬疹を発症すると考えられている。実際、EBV感染症が軽快した後は、薬剤を再投与しても皮疹が誘発されることが知られている。一方、自験例ではEBV感染症が全く落ち着いている状態にもかかわらず、アンピシリン投与により皮疹の誘発がみられ、この点が通常のアンピシリン疹とは異なっていた。すなわち、自験例では薬剤によりEBVの再活性化と薬剤アレルギーの両者が同時に誘発され、互いに影響をおよぼし合った結果、薬疹の発症に至ったのではないかと推測される。自験例でみられたアンピシリン投与によるEBVの再活性化に関して、これが本例だけの特別な現象なのか、通常のアンピシリン疹においても、同様の現象が病態形成に関与している

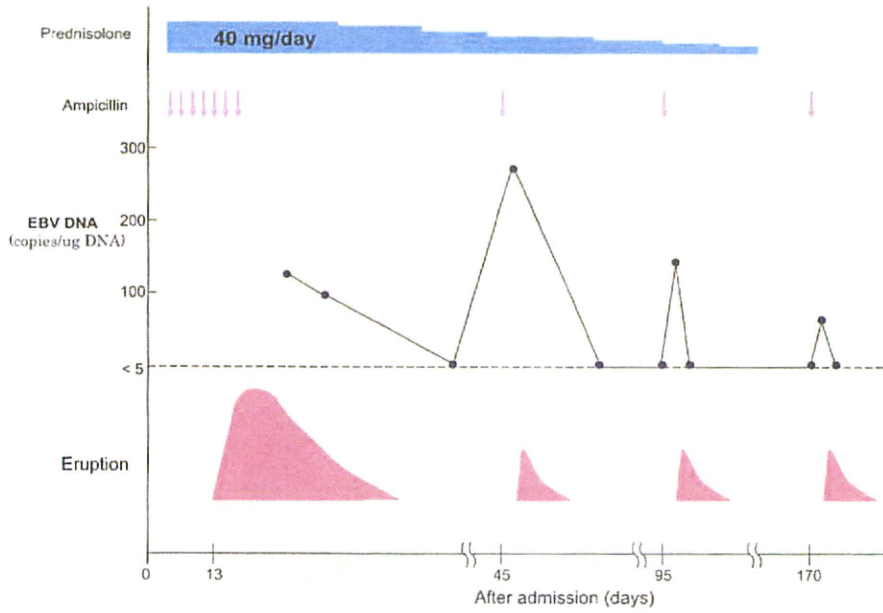


Fig. 3 : Course after admission

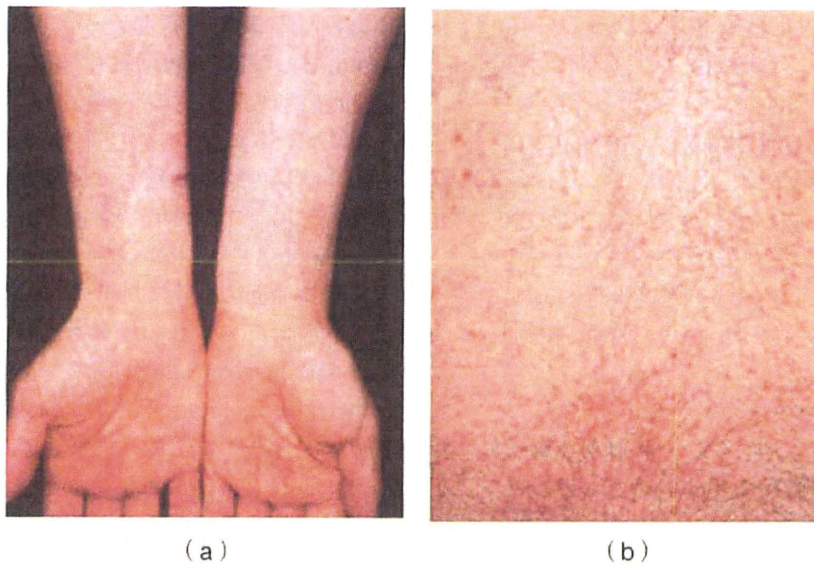


Fig. 4 : Clinical pictures 3 days after the second provocation test (a, b)

のかどうかについては、今後詳細に検討する必要がある。

GVHDにおけるHHV-6の再活性化  
— DIHSの病態モデル？

DIHSの病態形成にはHHV-6の再活性化が重要な役割を担っていると考えられているが、薬疹の初期からDIHSの発症を予測して、HHV-6の再活性化を詳細に検討することは困難な場合が多く、

HHV-6再活性化の機序やHHV-6の病態へのかかりについては、今なお不明な点が多い。われわれは、造血幹細胞移植後に高率にみられるgraft versus host disease (GVHD)とHHV-6再活性化とのかかりについて研究することにより、DIHSにおけるHHV-6再活性化の役割解明の手がかりを得られるのではないかと考えている。

造血幹細胞移植後には、ドナーT細胞がレシピエント細胞上の組織適合抗原を認識し、レシピエント

の組織を「非自己」と見なして攻撃するGVHDがしばしばみられる。急性GVHDでは発熱や発疹がみられ、重症型では中毒性表皮壊死症と同様の臨床像を呈する。一方、移植後の免疫抑制状態では、潜伏していたヒトヘルペスウイルスが再活性化しやすい状態になっている。以前から造血幹細胞移植後のGVHDとヒトヘルペスウイルス再活性化とのかかわりについてはさまざまな議論が行われてきており、特にHHV-6<sup>12,15</sup>やCMV<sup>16,17</sup>の関与が報告されている。しかし、これらの報告を否定する論文もみられ<sup>18,19</sup>、両者の関係についてはいまだ不明な点が多かった。

われわれは、GVHDとヒトヘルペスウイルス再活性化との関連性を詳細に調べる目的で、移植前ならびに移植後経時的に、末梢血中のヒトヘルペスウイルス(HHV-6, HHV-7, EBV, CMV) DNAの定量を行い、GVHDとの関係を検討した<sup>20</sup>。その結果、移植患者15例中、GVHDを発症した10例全例にHHV-6の再活性化を認め、そのうち8例では発疹の出現・消退と血中HHV-6 DNAレベルとの間に相関がみられた。一方、GVHDを発症しなかった5例のうちHHV-6 DNAが検出されたのは1例のみで、また、HHV-6以外のヒトヘルペスウイルスとGVHDとの相関はみられなかった。さらに、発疹の出現に一致して、血清中IL-10と可溶性IL-2受容体の上昇も認められた。以上のことから、造血幹細胞移植後のGVHDの発症に、HHV-6の再活性化とIL-10産生T細胞の活性化が密接にかかわっているものと考えられた。

以上の結果から、GVHDとDIHSの間には、皮膚症状、発熱・臓器障害、HHV-6再活性化、IL-10産生T細胞(Treg?)の活性化など、共通点が多いことが明らかとなり、GVHDがDIHSの病態モデルとなり得るものと考えられた。したがって、今後GVHD患者における末梢血中のTreg細胞を中心とした免疫細胞の動きや、HHV-6再活性化の研究を進めることが、DIHSにおけるHHV-6再活性化の機序や病態への役割を解明する手がかりとなり得るものと期待される。

#### おわりに

エイズの出現以来、それまではほとんど姿を見ることがなかったヘルペスウイルス(HHV-6, HHV-7, HHV-8)が、免疫不全という特殊な環境下で顔を現すようになり、相次いで発見されてきた。そしてこの新しいヒトヘルペスウイルスがDIHSの

発症に深くかかわっていることが明らかとなり、古くから知られていた「ウイルスと薬疹との関係」に、新たな1ページが書き加えられつつある。しかし、ウイルスが薬疹の病態形成にいかなる役割を担っているのかについては、今なお不明な点が多く、今後解明すべき課題である。

本論文の内容は、第38回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会のシンポジウムにおいて発表したものである。

#### 文 献

- 1) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al: Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome, *Arch Dermatol*, 134: 1108-1112, 1998
- 2) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al: Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6, *Arch Dermatol*, 134: 1113-1117, 1998
- 3) 小鍛治知子, 塩原哲夫, 清川浩路: 薬剤により皮膚が誘発されたサイトメガロウイルス単核症の1例, *臨皮*, 52: 789-792, 1998
- 4) 遠藤幹夫, 辻口嘉明, 今川一朗他: アンピシリン疹を伴った伝染性単核球症, *臨皮*, 29: 467-472, 1975
- 5) Sutkowski N, Conrad B, Thorley-Lawson DA, et al: Epstein-Barr virus transactivates the human endogenous retrovirus HERV-K18 that encodes a superantigen, *Immunity* 15: 579-589, 2001
- 6) Coopman SA, Johnson RA, Platt R, et al: Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection, *N Engl J Med*, 328: 1670-1674, 1993
- 7) Saiag P, Caumes E, Chosidow O, et al: Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus, *J Am Acad Dermatol*, 26: 567-574, 1992
- 8) Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, et al: Increased drug reactions in HIV-1-positive patients: a possible explanation based on patterns of immune dysregulation seen in HIV-1 disease, *The Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR)*, *Clin Exp Dermatol*, 22: 118-123, 1997
- 9) Eggena MP, Barugahare B, Jones N, et al:



- Depletion of regulatory T cells in HIV infection is associated with immune activation. *J Immunol*, 174 : 4407-4414, 2005
- 10) Rieder MJ, Shear NH, Kanee A, et al : Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 49 : 13-17, 1991
  - 11) Saito-Katsuragi M, Asada H, Yokoi S, et al : Ampicillin-induced cutaneous eruption associated with Epstein-Barr virus reactivation. *J Am Acad Dermatol*, 52 : S127-128, 2005
  - 12) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al : Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood*, 78 : 1381-1384, 1991
  - 13) Appleton AL, Sviland L, Peiris JS, et al : Human herpes virus-6 infection in marrow graft recipients : role in pathogenesis of graft-versus-host disease. Newcastle upon Tyne Bone Marrow Transport Group. *Bone Marrow Transplant*, 16 : 777-782, 1995
  - 14) Yoshikawa T, Ihira M, Ohashi M, et al : Correlation between HHV-6 infection and skin rash after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 28 : 77-81, 2001
  - 15) Boutolleau D, Fernandez C, André E, et al : Human herpesvirus (HHV) -6 and HHV-7 : two closely related viruses with different infection profiles in stem cell transplantation recipients. *J Infect Dis*, 187 : 179-186, 2003
  - 16) Miller W, Flynn P, McCullough J, et al : Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation : an association with acute graft-v-host disease. *Blood*, 67 : 1162-1167, 1986
  - 17) Finny GJ, Mathews V, Abraham P, et al : A pilot study on the role of cytomegalovirus & human herpesvirus-6 infections in Indian bone marrow transplant recipients. *Indian J Med Res*, 114 : 39-46, 2001
  - 18) Cone RW, Huang ML, Corey L, et al : Human herpesvirus 6 infections after bone marrow transplantation : clinical and virologic manifestations. *J Infect Dis*, 179 : 311-318, 1999
  - 19) Savolainen H, Lautenschlager I, Piiparinen H, et al : Human herpesvirus-6 and -7 in pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, 45 : 820-825, 2005
  - 20) Kitamura K, Asada H, Iida H, et al : Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and rash/graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*, 58 : 802-809, 2008

## Viral Infection and Drug Eruption

Hideo ASADA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Department of Dermatology, Nara Medical University  
840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan*

It is well known that drug eruption can easily develop during viral infection. Recently, human herpesvirus-6 reactivation has been found in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), and this discovery has led many dermatologists to focus on the effects of viral infection on the onset of drug eruption. The relationship between viral infection and drug eruption is classified into two groups. The first group is the type where viral infection precedes drug eruption, for example, ampicillin eruption with infectious mononucleosis and the drug eruption of patients with human immunodeficiency virus infection. The other group is the type where viral reactivation is caused by medication, a representative example of which is DIHS. We introduce several hypotheses about the role of viral infection in the onset of drug eruption.

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 4 (2): 83-88, 2010)

**Key words** : viral infection, drug eruption, human herpesvirus, DIHS, GVHD

## 慢性腎臓病患者に対する抗ヘルペスウイルス薬治療\*

浅田 秀夫\*<sup>1</sup>

**要約** 抗ヘルペスウイルス薬は腎排泄性の薬剤であることから、慢性腎臓病(CKD)患者に投与すると、腎からの排泄遅延の結果、精神神経症状やCKDの急性増悪などの副作用が起こりやすい。近年、吸収効率を高めた経口抗ヘルペスウイルス薬が普及するにつれ、これらの薬剤による脳症や腎障害の報告が増加してきている。このため、CKD患者に対して抗ヘルペスウイルス薬を使用する際のポイントとして、①腎機能を正しく評価し、腎機能低下に応じて薬剤の投与量を減量する、②疼痛コントロールには、アセトアミノフェンを使用し、他の鎮痛薬はできる限り避ける、③十分な水分補給により脱水を予防する、④脳症、腎障害の発生を早めに察知して、補液や血液透析などの適切な処置を速やかに行う、などに留意する必要がある。

**キーワード** CKD, eGFR, 抗ヘルペスウイルス薬, アシクロビル脳症, NSAIDs

浅田秀夫：臨皮 64(5増)：141-145, 2010

## はじめに

1980年代に、アシクロビル、ピダラビンをはじめとする抗ヘルペスウイルス薬が登場して以来、水痘、帯状疱疹の治療成績は飛躍的に向上した。近年、従来のアシクロビル内服薬と比べ、消化管からの吸収効率を高めた経口薬が開発され、水痘、帯状疱疹の治療がさらに容易になった。一方、吸収効率の高い内服薬の普及につれて、腎障害、精神神経障害などの報告も増加してきている。ここでは、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)患者における抗ヘルペスウイルス薬治療の課題とその対策を中心に述べる。

## 治療の概要

## 1. 抗ヘルペスウイルス薬の概要

## 1) 抗ヘルペスウイルス薬の種類

現在、抗ヘルペスウイルス薬には、注射薬、内服薬(錠剤、顆粒)、外用薬のすべての剤型があり、症状や年齢、基礎疾患などにより使い分けされている。本邦では、内服薬として、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビルの3種類があり、注射薬としては、アシクロビルとピダラビンが使用されている(図1)。

## 2) 抗ヘルペスウイルス薬の作用機序

代表的な抗ヘルペスウイルス薬であるアシクロビルを例にとり、その作用機序を説明する(図2)。

\* Treatment with anti-herpesvirus drug for chronic kidney disease patients

<sup>1</sup> Hideo ASADA: 奈良県立医科大学皮膚科学教室(主任: 浅田 秀夫教授) Department of Dermatology, Nara Medical University, Kashihara, Japan(Director: Prof. H. ASADA)  
(論文責任者) 浅田 秀夫: 奈良県立医科大学皮膚科学教室(〒634-8522 奈良県橿原市四條町 840)

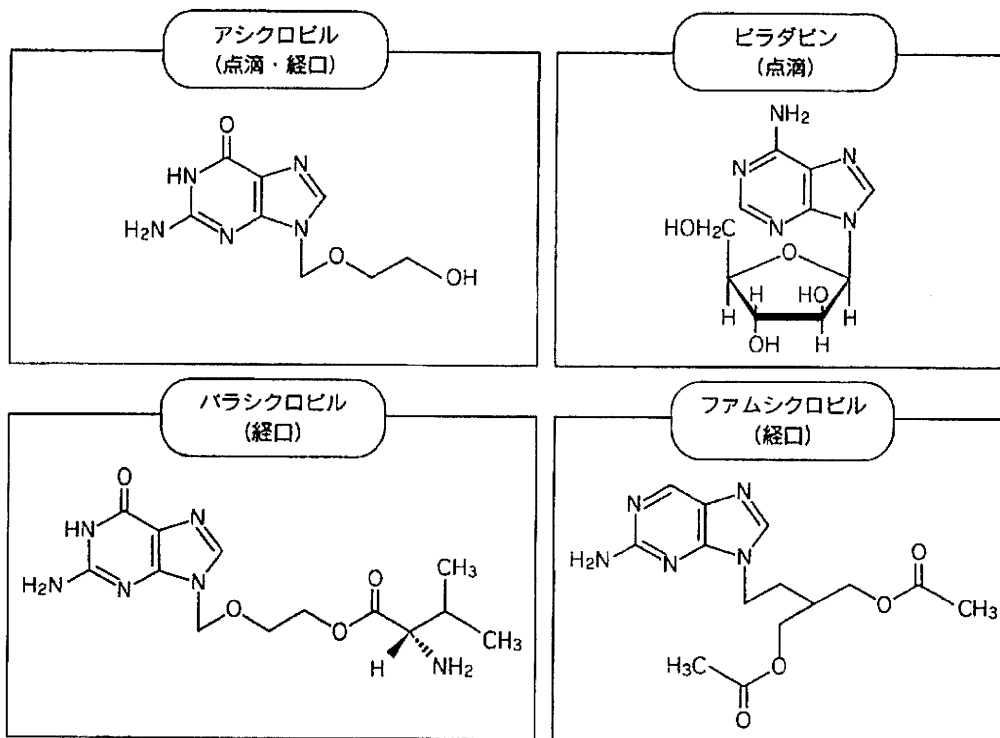


図1 抗ヘルペスウイルス薬

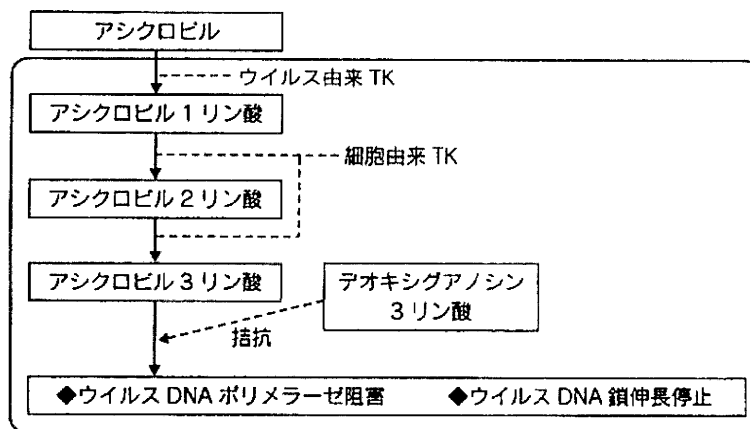


図2 アシクロビルの作用機序

アシクロビルはプリンヌクレオシド誘導体で、単純ヘルペスウイルスや水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus: VZV) 由来のチミジンキナーゼ (thymidine kinase: TK) の働きによりリン酸化されるが、ヒトの TK ではリン酸化されない。そのため、アシクロビルが VZV 感染細胞内に入ると、ウイルス性 TK の働きで 1リン酸化され、できたアシクロビル-1リン酸は、宿主細胞の TK により 2リン酸化、3リン酸化へと反応が進む。その結果できたアシクロビル-3リン

酸は、本来の基質であるデオキシグアノシン-3リン酸と拮抗してウイルス DNA ポリメラーゼを阻害する。さらにウイルス DNA に取り込まれたアシクロビル-3リン酸は、DNA 鎖の伸長を停止させ、ウイルスの増殖を阻止する。一方、非感染細胞では、ウイルス由来の TK を欠くためアシクロビルのリン酸化は起こらず、宿主細胞の DNA 合成にはほとんど影響を与えず、高い選択性が認められる。



### 3) 内服薬と吸収効率

経口アシクロビルの欠点として、消化管からの吸収が悪く、VZV に対しては 800 mg を 1 日 5 回内服する必要があった。そこでアシクロビルのプロドラッグとして、消化管からの吸収効率を高めたバラシクロビルが開発された。バラシクロビルは、アシクロビルに L-バリンをエステル結合させたもので、アシクロビルよりも吸収効率が 3~5 倍よく、肝臓において速やかにアシクロビルに変換されて抗ウイルス作用を発揮する。成人にバラシクロビル 1,000 mg を 1 日 3 回投与した群と、アシクロビル 800 mg を 1 日 5 回投与した群を比較すると、バラシクロビル投与群ではアシクロビルの血中濃度が、アシクロビル投与群と比べ約 5 倍高く、疼痛の軽減や帯状疱疹後神経痛の予防効果において優っていたと報告されている<sup>1)</sup>。

また、近年わが国で帯状疱疹治療薬として認可されたファムシクロビルも、同様に、活性体のペンシクロビルを酢酸エステル化したプロドラッグとして開発され、消化管での吸収効率を高めた薬剤である。

### 2. CKD 患者における抗ヘルペスウイルス療法の問題点

CKD(慢性腎臓病)とは、腎臓機能が健常人の 60%以下に低下するか、あるいは蛋白尿などの腎障害を示唆する所見が 3 か月以上持続する状態である(表 1)。高齢になるほど腎機能は低下してくるため、高齢者ほど CKD が多く、日本では現在、CKD 患者が 1,100 万人に達し、国民病ともいえる状態になってきている。近年、大規模疫学調査により、CKD が心筋梗塞や脳卒中といった心血管疾患の重大な危険因子であることが明らかにされてきた<sup>2)</sup>。

帯状疱疹治療に現在広く使用されている抗ヘルペスウイルス薬(アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル)は、腎排泄性の薬剤のため、腎機能低下のある患者に投与すると、健康成人に比べ Cmax(最高血中濃度)の増加、t1/2(半減期)の延長をきたし、意識障害などの精神神経症状を起こしやすいことが知られている。アシクロビルによる精神神経症状は「アシクロビル脳症」

表 1 CKD の診断と日本人の GFR 推算式

#### CKD の診断

下記の(1)(2)のいずれか、または両方が 3 か月以上持続している状態。

(1) 腎障害を示唆する所見(検尿異常、画像異常、血液異常、病理所見など)の存在

(2) 糸球体濾過量(GFR)が 60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満

#### GFR 推算式

$$eGFR(\text{ml/分}/1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$$

(女性は×0.739)

(日本腎臓学会編「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」東京医学社より転載)

と呼ばれ、興奮・振戦・錯乱・幻覚・ミオクローヌスなどを呈し、重篤な場合には昏睡や死に至ることもある。その発症には、アシクロビルの代謝産物である 9-carboxy methoxy methyl guanine (CMMG) が、関与していると考えられている<sup>3)</sup>。特に、透析患者において抗ヘルペスウイルス薬投与による脳症の報告がしばしばみられ<sup>4,5)</sup>、なかでも腹膜透析では抗ヘルペスウイルス薬はほとんど排泄されないことから高頻度に発症するとされている<sup>6)</sup>。以前は、アシクロビルの注射薬による脳症が知られていたが、近年、吸収効率の高い経口薬の普及につれ、内服薬についても精神神経障害の報告が増加してきている。

また、抗ヘルペスウイルス薬が腎毒性を発揮して CKD の急性増悪を引き起こすこともある<sup>7,8)</sup>。アシクロビルによる腎障害は、尿細管でアシクロビルの結晶が析出することによる尿細管障害が原因と考えられている<sup>9)</sup>。さらに、帯状疱疹の疼痛のコントロールには、非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal antiinflammatory drugs: NSAIDs)を併用することが多いが、NSAIDs と抗ヘルペスウイルス薬との併用により腎障害のリスクを増大させる可能性が指摘されている(「第 1 回 HZ 研究会(帯状疱疹に対する抗ヘルペスウイルス療法研究会)」, 2009 年)。

### 目的・目標

帯状疱疹の治療目標として、皮疹や急性期疼痛を速やかに治癒させること、運動麻痺、眼病変、髄膜炎などの合併症を予防すること、帯状疱疹後神経痛をなるべく残さないようにすることなどが挙

表2 クレアチニンクリアランス( $C_{cr}$ )に応じた  
バラシクロビル減量の目安

改訂前(2007年1月まで)

$C_{cr}$ (ml/min) : バラシクロビル投与量	
$\geq 30$	1回 1,000 mg を 1日 3回
15~30	1回 1,000 mg を 1日 2回
<15	1回 1,000 mg を 1日 1回
血液透析患者: 1回 1,000 mg を 1日 1回 (血液透析日には透析後に投与)	

↓

改訂後(2007年2月以降)

$C_{cr}$ (ml/min) : バラシクロビル投与量	
$\geq 50$	1回 1,000 mg を 8時間毎
30~49	1回 1,000 mg を 12時間毎
10~29	1回 1,000 mg を 24時間毎
<10	1回 500 mg を 24時間毎
血液透析患者: 1回 250~500 mg を 24時間毎 (血液透析日には透析後に投与)	

げられる。実際の治療では、まず原因ウイルスの活動を抑制することが最も重要であるので、できるだけ早期に、十分量の抗ヘルペスウイルス薬を全身投与することが治療の中心となる。その一方で、CKD患者については、上述したように抗ヘルペスウイルス薬による副作用が発現しやすいため、その予防にも十分に留意する必要がある。

## 治療の実際

### 1. 腎機能を正しく評価して、抗ヘルペスウイルス薬の投与量を調節

まず腎障害の既往、透析施行の有無を問診にて確認するとともに、高齢者の場合には腎機能の低下を予測することが重要である。腎機能低下が疑われる場合には、できる限り血清クレアチニン値を測定し、血清クレアチニン値と年齢、性別の3つのデータから日本腎臓学会が推奨する糸球体濾過量(GFR)推算式(表1)により推算糸球体濾過量(eGFR)を算出して、腎機能を評価する。腎機能評価の最も簡便な指標は血清クレアチニン値であるが、この値は感度が低く、GFRが30 ml/分くらいに低下するまでは上昇がみられない。そのほかの指標として、クレアチニンクリアランスがあるが、Cockcroft-Gault式などの海外のクレアチニンクリアランス換算式で算出した値よりも、

日本人の臨床データに基づいて定められたGFR推算式により算出した値のほうが、日本人の腎機能をより正確に反映するとされている。

抗ヘルペスウイルス薬の投与に際しては、精神神経症状や腎障害などの副作用を考慮して、腎機能低下に応じて投与量を減量することになる。実際の減量については、クレアチニンクリアランスに基づいた減量の目安が添付文書に記載されているので、これに従って用法・用量を調節する。2007年2月には、バラシクロビルの添付文書が改訂され、腎機能障害患者における1日用量がさらに減量された(表2)。血清クレアチニン値がすぐにはわからず腎機能が不明の場合でも、高齢者には慎重に投与する必要がある。特に70歳以上の高齢者では、腎機能は正常の50%以下と考え、薬剤の減量投与を考慮するとともに、尿量を維持するため十分な水分摂取を指導する。

### 2. NSAIDsとの併用による腎障害に注意

帯状疱疹の治療では、疼痛のコントロールにNSAIDsを併用することが多いが、抗ヘルペスウイルス薬とNSAIDsとの併用により、抗ヘルペスウイルス薬の排泄遅延が起こり腎障害のリスクを増大させる可能性が示されている。特にCKD患者や高齢者に鎮痛薬を使用する場合には、比較的安全性の高いアセトアミノフェンの使用が推奨されている。

### 3. 十分な水分補給による脱水予防

アシクロビルによる腎障害は、尿細管でアシクロビルが結晶化することによる尿細管障害が原因と考えられている。これを予防するために、抗ヘルペスウイルス薬の投与時には適切な水分補給が重要である。高齢者などのハイリスク患者、高熱や下痢がある場合には、抗ヘルペスウイルス療法中は1日1.5~2l程度の飲水を奨励する。患者には排尿状況に注意してもらい、乏尿や無尿などの異常があれば、直ちに医療機関を受診してもらう。

### 4. 脳症、腎障害の発生を早めに察知して速やかに対処

アシクロビル脳症は、興奮・振戦・錯乱・幻覚・ミオクローヌス・昏睡など様々な症状を呈するが、脳症の初期には「いつもと違う、おかし

い」と患者本人や家族が気づくことが多く、そのような訴えがあれば、脳症を疑うことが大切である。また、患者が急に吐き気を催した場合にも脳症を疑う必要がある。抗ヘルペスウイルス薬による脳症と鑑別すべき疾患として、VZVによる脳炎・髄膜炎があるが<sup>10,11)</sup>、鑑別は難しく神経内科との連携が重要となる。また、抗ヘルペスウイルス薬による急性腎障害については、特に乏尿に注意する必要がある。

脳症や腎障害が発生した場合には、まず抗ヘルペスウイルス薬を中止する。ある程度の排尿が見込める場合は、まず補液で排泄を促し、それでも尿が十分にでないようであれば血液透析を施行する。急性腎不全を起こし無尿になっている場合や、透析患者の場合は、緊急血液透析が必要となる。

#### おわりに

帯状疱疹の罹患率は加齢とともに増加がみられ、高齢化が進行している本邦においては、今後さらに患者数の増加が予想される。一方、CKD

患者も年々増加しており、本邦ではいまや1,100万人に達している。特に70歳以上の高齢者では約半数がCKDであるといわれている。したがって、日常診療においてCKD患者に発生した帯状疱疹を診る機会が今後ますます増加してゆくものと予想され、われわれ皮膚科医はこれまで以上に、腎機能の正しい評価に基づく抗ヘルペスウイルス薬の適正使用に留意する必要があると考えられる。

#### 文 献

- 1) Beutner KR: *Antiviral Res* 28: 281, 1995
- 2) Go AS, et al: *N Engl J Med* 351: 1296, 2004
- 3) Helldén A, et al: *Nephrol Dial Transplant* 18: 1135, 2003
- 4) 古久保拓, 他: *大阪透析研究会会誌* 22: 153, 2004
- 5) 川本進也, 他: *日本透析医学会雑誌* 40: 429, 2007
- 6) 藤井弘子, 他: *皮膚の科学* 6: 372, 2007
- 7) 加藤陽一, 他: *皮膚科の臨床* 42: 2055, 2000
- 8) 飛田泰斗史, 他: *皮膚科の臨床* 44: 1597, 2002
- 9) Bridgen D, et al: *J Infect* 6: 3, 1983
- 10) 友利浩司, 他: *臨床神経学* 43: 70, 2003
- 11) 堀部尚弘, 他: *皮膚科の臨床* 47: 1357, 2005



●表題：

「AIDS に合併した中毒性表皮壊死に血漿交換療法が奏効した 1 例」  
A case of toxic epidermal necrolysis in AIDS treated with plasmapheresis

● 著者名、英文著者名、所属

小川 浩平<sup>1)</sup>，長島 千佳<sup>1)</sup>，北村 華奈<sup>1)</sup>，福本 隆也<sup>1)</sup>，浅田 秀夫<sup>1)</sup>  
中川 智代<sup>2)</sup>，笠原 敬<sup>2)</sup>，古西 満<sup>2)</sup>，三笠 桂一<sup>2)</sup>

Kohei OGAWA, Chika NAGASHIMA, Kana Kitamura, Takaya  
FUKUMOTO, Hideo ASADA 奈良県立医科大学，皮膚科学教室<sup>1)</sup>

Chiyo NAKAGAWA, Kei KASAHARA, Mitsuru KONISHI, Keiichi MIKASA  
同，感染制御内科学教室<sup>2)</sup>

●別刷請求先

奈良県立医科大学 皮膚科学教室 小川 浩平  
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 番地  
電話番号：0744-29-8891 Fax：0744-25-8511

● キーワード

中毒性表皮壊死症，AIDS，血漿交換療法

## 要約

67歳男性。AIDSに対してジアフェニルスルホンの内服およびジクロフェナク坐剤を使用した後に、躯幹四肢に多発融合する紅斑が出現した。皮疹は急速に拡大し、びらんを形成した。発熱と強い粘膜症状を伴っていた。中毒性表皮壊死症と診断し、メチルプレドニゾンパルス療法とヒト免疫グロブリンの点滴を行ったが、病勢は治まらなかった。二重膜濾過法による血漿交換療法を2回施行したところ、皮疹は軽快に転じ、速やかに上皮化した。

AIDSに併発した中毒性表皮壊死症に対するステロイド投与は、日和見感染が危惧される。このような症例に対し、血漿交換療法による治療は有益な選択肢であると考えられた。

## I. はじめに

中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN) は高熱、粘膜疹とともに、広範囲の紅斑、水疱、表皮剥離、びらんを生じる重篤な皮膚疾患である。原因の大部分は薬剤であり、発症すると生命予後に関わり、重篤な後遺症を伴うこともある。また、HIV感染者に薬疹が発症しやすいことはよく知られている。今回我々はAIDS患者に生じた中毒性表皮壊死症に対して血漿交換療法が奏効した1例を経験したため、若干の文献的考察を含めて報告する。

## II. 症例

患者 67歳、男性

初診 2007年12月25日

主訴 躯幹を中心とした多発融合傾向を示す紅斑

家族歴 父、母 胃癌

既往歴 1991年 C型肝炎に対しインターフェロン治療を行い完治。2006年秋 アメーバ赤痢。

現病歴 2007年6月頃より顔面、頸部などに小豆大～大豆大の暗紫色調の結節を散在性に認めるようになった。同11月に近医皮膚科を受診し、皮膚生検によりカボジ肉腫と診断された。HIV感染症を指摘されたため同12月4日に当院感染制御内科を紹介受診した。画像検査で明らかな肺炎はなかったが、血液検査にてβ-Dグルカンが上昇しており、12月11日よりカリニ肺炎の予防目的にジアフェニルスルホンを処方された。12月21日より40.8度の発熱、倦怠感、呼吸困難が出現し、12月23日に感染制御内科に緊急入院した。胸部CTでは明らかなカリニ肺炎の像は指摘されず、薬剤熱の可能性を疑われ、ジアフェニルスルホンを中止された。入院後に発熱に対してジクロフェナクの坐剤を使用した。同日より、躯幹を中心とした多発融合傾向を示す紅斑が出現したため、

12月25日に当科を紹介受診した。

**初診時現症** 軀幹を中心に、頸部、上肢などに融合傾向を示す紅斑が多発する。個疹の大きさは指頭大程度で、一部では暗赤色調の紅斑も散見される。Nikolsky現象は陰性。顔面、頸部、口腔粘膜、軀幹、上肢などに小豆大から大豆大の暗紫色調の結節性病変が散在性に多発する。肛門周囲に大豆大の不整形の潰瘍を3ヶ所認める。意識は清明。体温38.9度、脈拍72回/分、血圧84/54mmHg、SpO<sub>2</sub>96% (O<sub>2</sub>2L)。

#### 臨床検査所見

WBC 3,500/μl (stab 12%, seg 51%, lym 20%, mono 10%, eosino 5%, baso 1%), RBC 256 × 10<sup>4</sup> /μl, Hb 8.0 g/dl, Plt 18.7 × 10<sup>4</sup> /μl, CRP 11.7 mg/dl, Alb 2.7 g/dl, AST 38 IU/l, ALT 17 IU/l, LDH 287 IU/l, ALP 213 IU/l, γ-GTP 28 IU/l, T-Bil 0.5 mg/dl, CK 983 IU/l, AMY 207 IU/l, T-ch 135 mg/dl, TG 123 mg/dl, Glu 112 mg/dl, BUN 23 mg/dl, CRE 1.18 mg/dl, Na 131 mEq/l, K 5.0 mEq/l

末梢血の CD4 2.8% (=21/μl) (正常値 25-56%), CD8 79.5% (正常値 17-44%), CD4/CD8比 0.04 (正常値 0.60-2.90), β-D グルカン 97.8pg/ml (正常値 <11.0 pg/ml)

血液培養を2セット施行：細菌(-)、真菌(-)

**病理組織学的所見** (胸部右側の紅斑)：表皮下に水疱を認め、水疱蓋のケラチノサイトの大部分は壊死している。角層は保たれている。表皮内と水疱内から真皮上層にかけて好中球主体、一部好酸球を混じる炎症細胞が密に浸潤する(図1)。免疫組織化学染色では、CD4陽性細胞は目立たず、CD8陽性リンパ球が表皮、真皮内に多数浸潤する。また、表皮内のCD1a陽性細胞は減少。HLA-DRは表皮内および真皮内の間質のリンパ球に一致して陽性。

**経過** (図2) 2007年12月26日には軀幹の紅斑はさらに拡大、融合傾向を示し、一部ではびらんを伴うようになった(図3)。四肢にも同様の皮疹が新生した。さらに口唇、口腔内の粘膜、陰囊、亀頭部などにもびらんが出現し(図4a, 4b)、Nikolsky現象も陽性化した。水疱、びらんの面積が10%を超えたため、中毒性表皮壊死症と診断した。同日より眼球結膜の充血が目立ち眼脂が増加した。また黄色～白色の粘調な喀痰が増加し、呼吸困難を訴えた。O<sub>2</sub>3L投与下で酸素飽和度は90%前後に低下した。

同日よりメチルプレドニゾロンパルス療法(1,000mg/日×3日間)を開始し、12月27日よりヒト免疫グロブリン製剤5,000mg/日を2日間投与した。パルス療法の終了後、解熱し、びらんの急速な拡大傾向はやや抑制された。しかし手掌足底などに紅斑が新生、軀幹の一部の紅斑も色調が増強した。びらんの新生はなお続き、浸出液はなお多量であった。ステロイド治療に対する反応が不十



分であると判断し、12月29日、12月31日に二重膜濾過法による血漿交換療法を計2回施行した。血漿の処理量は各3L、合計6Lであった。1回目の血漿交換施行後半日程度でびらん面からの浸出液が減少した。2回目の血漿交換終了後には紅斑の消退に転じた。その後数日の経過でびらんの拡大の停止を確認した。呼吸状態・呼吸苦も軽快傾向に転じた。2008年1月1日より後療法として水溶性プレドニゾン注50mg/日より開始し、2週間で漸減・中止した。また、同1月1日よりヒト免疫グロブリン製剤5,000mg/日を3日間投与した。経過中、PCR法により肛囲の潰瘍からサイトメガロウイルスDNAを検出したため、肛囲にビダラビンの外用を開始した。さらに血中のC7-HRP陽性細胞数46個/全細胞数46,000個であり、ガンシクロビルの点滴も開始した。1月4日より38度台の発熱が出現し、1月7日に採取した血液培養によりMRSAを検出。MRSA敗血症と診断し、塩酸バンコマイシンの点滴を施行し、約2週間で治癒した。1月中旬には皮疹は全て上皮化した。1月18日にジアフェニルスルホン、ジクロフェナクについてDLSTを施行したが、共に陰性であった。パッチテストは患者の同意が得られず、施行できなかった。

### Ⅲ. 考察

中毒性表皮壊死症(TEN)は全身性の紅斑、水疱、表皮剥離・びらんをきたし、表皮細胞の全層性の壊死性変化を本態とする最重症の皮膚疾患である。原因の大半を薬物アレルギーが占め、発症頻度は低いものの今なお致死率は高く、治療に難渋することも少なくない。

HIV感染者、特にAIDSを発症している患者は、健常群と比較してTEN型薬疹の発症頻度が著しく高いことが知られている<sup>1)</sup>。Rzanyら<sup>2)</sup>はAIDS患者は健常者と比較して、Stevens-Johnson症候群(SJS)やTENなどの重症薬疹を生じるリスクが約1000倍であったと述べている。Smithら<sup>3)</sup>はAIDSが進行し、末梢血CD4陽性T細胞が200/ $\mu$ l未満の症例では薬疹の頻度が有意に上昇すると述べており、病期が進み、CD4陽性細胞数が減少し、CD4/CD8比の低下が進むほど薬疹の頻度・重症度が上昇するとしている。そしてこの理由については、HIV陽性患者はウイルス感染の頻度が上昇すること、薬疹を生じやすい薬剤を服用する機会が多いことによると述べている。また、Eggenaら<sup>4)</sup>は、AIDS患者においてはregulatory Tが著明に減少しており、その結果としてアレルギー反応が増強すると述べている。

TENに対する治療には、ステロイドの投与、大量ヒト免疫グロブリン静注(IVIG)療法、血漿交換療法などが知られているが、これまで標準治療についての一定の見解はなかった。しかし、2007年度に厚生労働科学研究の研究班によって“SJSおよびTENの治療指針2007”<sup>5)</sup>が、さらに2009年度には“SJS

およびTENの治療指針2009”<sup>6)</sup>が作成された。これらの指針ではステロイド療法を中心に詳細な解説がなされている。ステロイドの全身投与の是非については、欧米などの諸外国では依然として評価が分かれるものの、本邦では効果の期待できる治療法として第一選択に推奨されている。

“SJSおよびTENの治療指針2007”，“SJSおよびTENの治療指針2009”では、血漿交換療法および大量IVIG療法は症例に応じてステロイドと併用または代替としての実施を推奨している。血漿交換療法の機序としては、炎症性サイトカイン、薬剤およびその代謝物、可溶性Fasリガンドの除去が推察されている。TENに対する血漿交換療法の有用性についてはYamadaら<sup>7)</sup>の報告がある。血漿交換療法を施行したTENを47例集計しており、その有効率は80.9%であった。その中にはステロイド治療に抵抗した症例が36例も含まれており、重症のTENに対して血漿交換療法は有用な治療法であると述べている。

IVIG療法は一般に5~20g/日、3日間を1クールとして投与する。機序としては自然抗体による免疫調整機能やFas/Fasリガンドの結合阻止による表皮ケラチノサイトのアポトーシスの阻止が推察されている<sup>8)</sup>が、不明な点も多い。Frenchら<sup>9)</sup>は総投与量が2g/kg以上であれば有効であると述べているが、大量IVIG療法は本邦では現在のところ保険適応外である。また腎障害がある場合は使用できない。

“SJSおよびTENの治療指針2009”<sup>6)</sup>では、治療効果の判定として紅斑・表皮剥離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの浸出液の減少、解熱傾向、末梢白血球の異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標とするよう記載されている。自験例では3日間のステロイドパルス療法、ヒト免疫グロブリン製剤点滴の終了時点で、びらんの拡大は緩徐となり、解熱した。しかし、びらん面からの浸出液は依然多量であり、紅斑の新生もなお続いていた。そのため病勢はなおあると判断し、血漿交換療法を追加した。1回目の血漿交換施行後に浸出液は減少傾向となり、2回目の血漿交換終了後には紅斑は消退した。その後数日でびらんの拡大の停止を認めた。治療効果についてはステロイドパルス療法、ヒト免疫グロブリン製剤の効果が遅れて出現した可能性もあるが、血漿交換療法が奏効したものと考えた。

AIDSに合併したTENに対して大量IVIG療法または血漿交換療法を施行した報告例をまとめた(表1a, 1b)。大量IVIG療法を施行した例は海外から5例報告されている<sup>10-13)</sup>。また血漿交換療法を施行した例はNomuraらが報告した1例のみであった<sup>14)</sup>。TENの原因薬剤については特定されていない症例が多い。抗HIV薬であるネビラピン、カリニ肺炎に対するジアフェニルスルホン、コトリモキサゾール、抗結核薬などが被疑薬になっており、HIV感染症に関連した薬剤が被疑薬となる傾向がある。CD4陽性T細胞数は7例中6例で

200/ $\mu$ l未満であった。紅斑、水疱、びらんなどの皮疹は7例のうち3例で体表の約90%程度に及んでいた。また、大量IVIG療法を施行した5例のうち4例ではステロイドを投与されていない。AIDSというハイリスク因子が背景にあるにも関わらず、自験例を含めて全ての症例で救命に成功している。

TENの予後を左右する合併症として、敗血症や肺炎などの感染症、多臓器障害などがある<sup>15)</sup>。自験例は基礎疾患にHIV感染症があり、AIDSを発症していた。TEN発症前の末梢血CD4陽性T細胞数は21/ $\mu$ lであり、著明に減少していた。免疫不全患者では敗血症などの致死的な合併症を生じる危険性が高く、ステロイド投与によってそのリスクが高まることは想像に難くない。Nomuraら<sup>13)</sup>の報告にもあるように、AIDSに合併したTENに対してはステロイド投与のみならず、血漿交換療法・大量IVIGによる治療を検討すべきと考える。

#### IV. 文献

- 1) Saiag P et al : J Am Acad Dermatol, 26 : 567-574, 1992
- 2) Rzany B et al : Arch Dermatol, 129 : 1059, 1993
- 3) Smith KJ et al : Clin Exp Dermatol, 22 : 118-123, 1997
- 4) Eggena MP et al : J Immunol, 174 : 4407-4414, 2005
- 5) 相原道子: 日皮会誌, 118 : 2678-2681, 2008
- 6) 相原道子ほか: 日皮会誌, 119 : 2157-2163, 2009
- 7) Yamada H et al : Ther Apher Dial, 12 : 355-359, 2008
- 8) Viard I et al : Science, 282 : 490-493, 1998
- 9) French LE et al : Int immunopharmacol, 6 : 543-549, 2006
- 10) Sanwo M et al : J Allergy Clin Immunol, 98 : 1112-1115, 1996
- 11) Phan TG et al : Australas J Dermatol, 40 : 153-157, 1999
- 12) Tan A et al : Clin Exp Dermatol, 28 : 269-271, 2003
- 13) Claes P et al : Eur J Intern Med, 15 : 255-258, 2004
- 14) Nomura T et al : AIDS, 18 : 2446-2448, 2004
- 15) 山根裕美子ほか : アレルギー, 58 : 537-547, 2009