

表 1a AIDSに合併したTENIに大量IVIG療法が奏効した症例

報告年	報告者	年齢/性別	被疑薬	既往・合併症	CD4/ $\mu$ l	皮疹面積	ステロイド療法	IVIG療法	血漿交換療法	転帰
1996	Sanwo Mら	62/F	ジプロフェニルホルボン(疑)	カリニ肺炎	20	記載なし	なし	0.4g/kg×4日間	なし	治癒
1999	Phan T Gら	31/M	ネビラピン(疑)	トキソプラズマ脳症	40	50%	なし	0.4g/kg×2日間	なし	治癒
2003	Tan A ら	39/M	漢方薬のカルバマゼピン(疑)	トキソプラズマ脳症 CMV網膜炎	94	90%	なし	1g/kg×2日間	なし	治癒
2003	Tan A ら	64/M	コトリモキサゾール	カリニ肺炎	67	40~50%	PSL30mgより内服開始 13日間で漸減中止	1g/kg×3日間	なし	治癒
2004	Claes P ら	39/M	ネビラピン(疑)	中毒性肝炎	300	80~90%	なし	0.4g/kg×3日間	なし	治癒

表 1b AIDSに合併したTENIに血漿交換療法が奏効した症例

2005	Nomura ら	41/M	イソニアジド、エタンブトール、リファンブロン、スルファミキサゾール、アロプリノール(疑)	結核	15	90%	mPSL 0.5g×3日間 mPSL 1g×3日間	なし	PE×3日間 計10L	治癒
2008	自験例	67/M	ジプロフェニルホルボン、ジクロフェナク(疑)	C型肝炎、アーマーバ赤痢、カボジ肉腫	21	20~30%	mPSL 1g×3日間 PSL50mg/日から開始し 漸減中止	0.1g/kg×5日間	DFPP×2日間 計6L	治癒

CMV: サイトメガロウイルス, PE: 単純血漿交換療法, DFPP: 二重濾過血漿交換療法

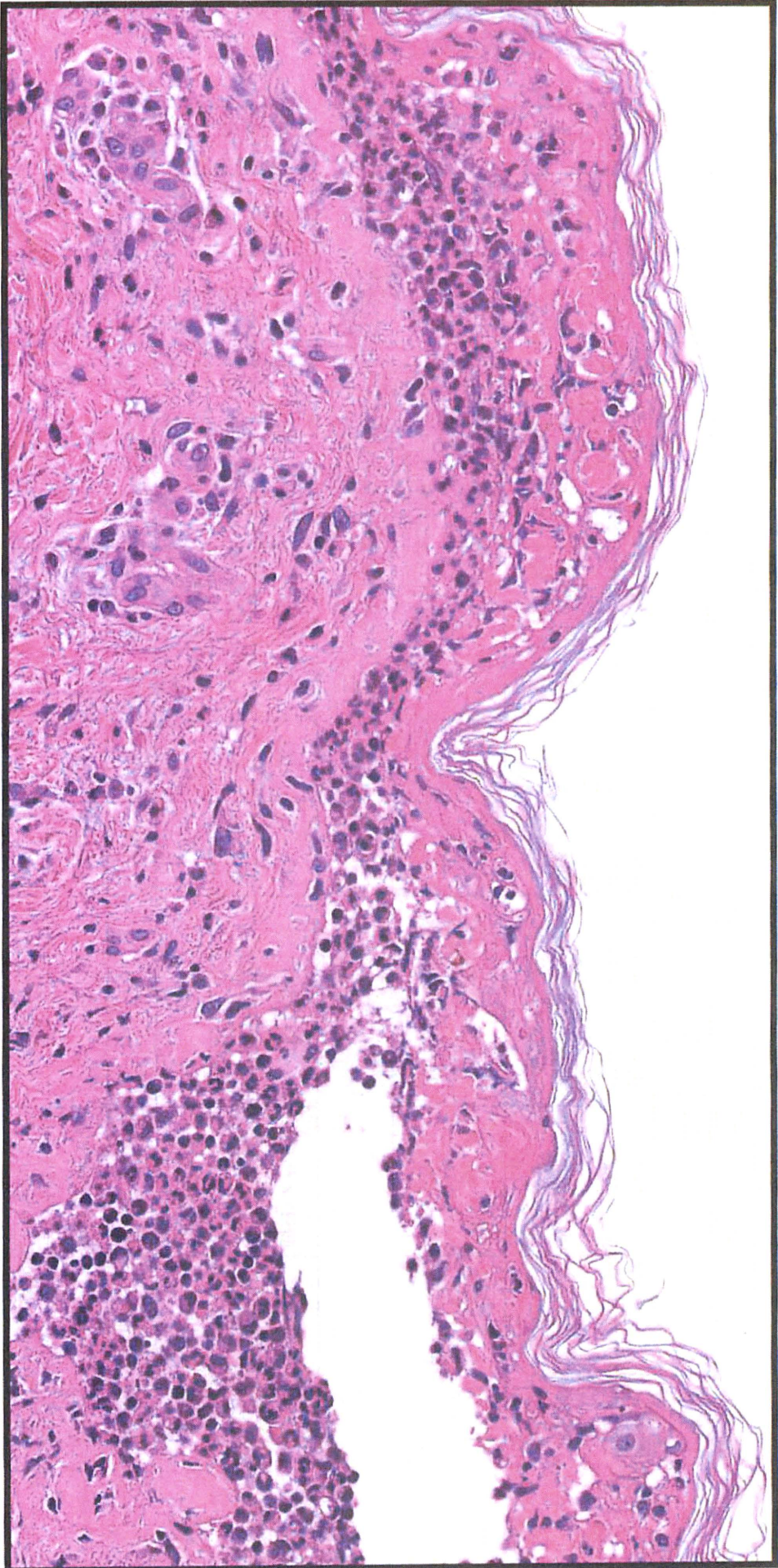
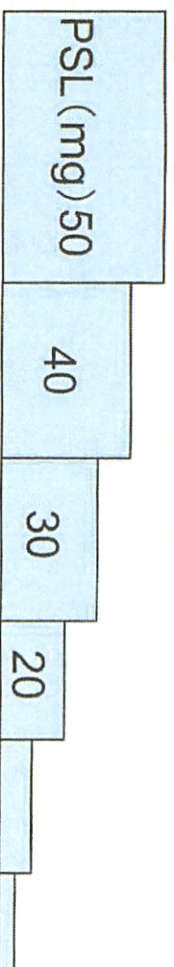


图 1

mPSLパルス 1,000mg/日



γグロブリン  
5,000mg/日

血漿交換療法 (DFPP)

ビタラビン外用 (肛囲潰瘍)

ガンシクロビル

バリガンシクロビル

塩酸バンコマイシン

被疑薬中止

紅斑、びらん、粘膜疹、肛囲潰瘍

MRSA敗血症

12/21 12/23 12/25 12/26 12/29 12/31 1/1 1/4 1/7 1/15 1/22

図 2



图 3



图 4a

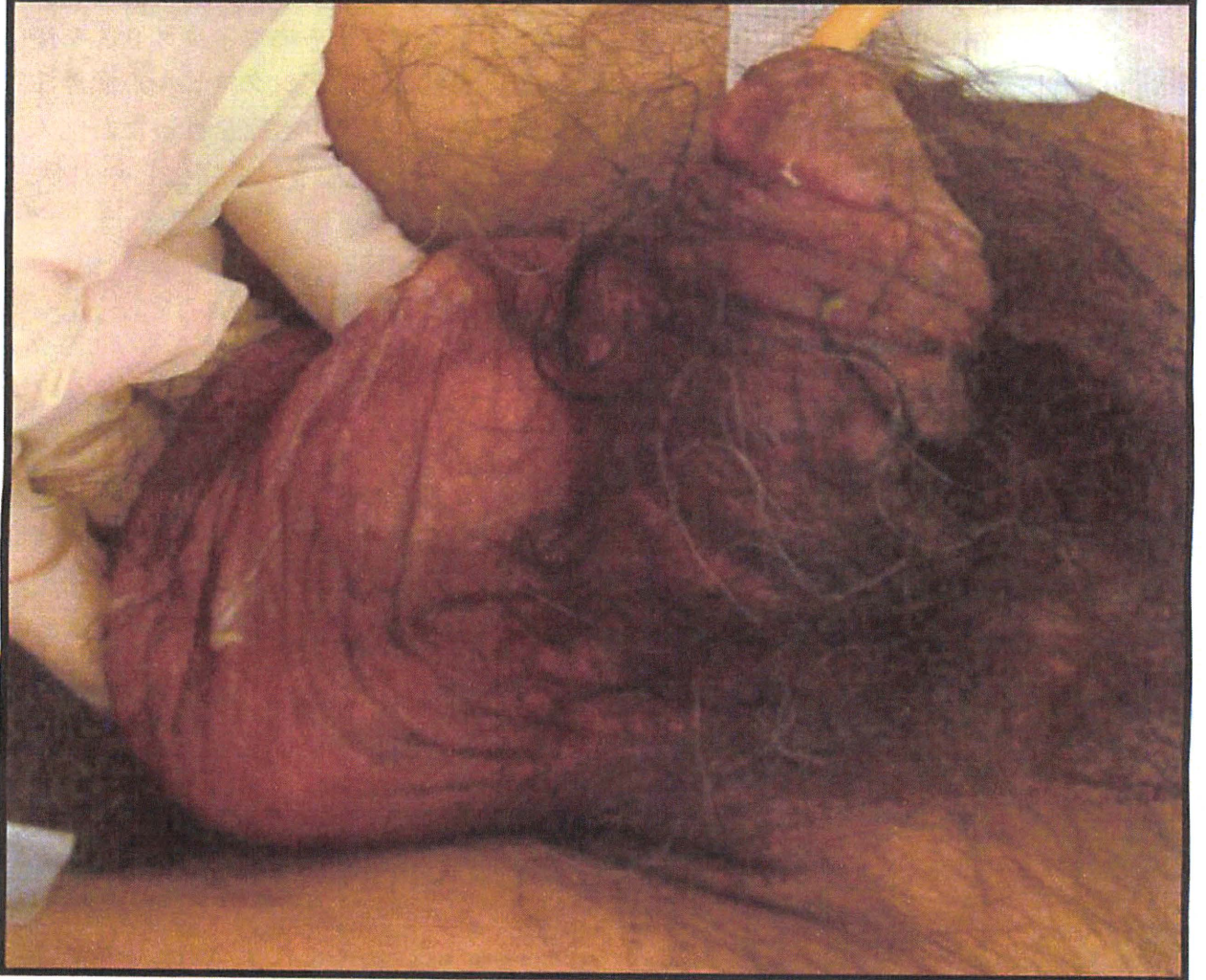


图 4b

## 潰瘍性大腸炎に合併した致死的水痘の1例

小川浩平<sup>1)</sup> 長島千佳<sup>1)</sup> 北村華奈<sup>1)</sup> 横井祥子<sup>1)</sup> 野口隆一<sup>2)</sup>  
増谷剛<sup>2)</sup> 浅井英樹<sup>3)</sup> 川井廉之<sup>3)</sup> 小林信彦<sup>1)</sup> 浅田秀夫<sup>1)</sup>

Kohei Ogawa, Chika Nagashima, Kana Kitamura, Shoko Yokoi, Nobuhiko Kobayashi and Hideo Asada

Ryuichi Noguchi and Tsuyoshi Masutani

Hideki Asai and Yasuyuki Kawai

奈良県立医科大学 皮膚科<sup>1)</sup>, 同第3内科<sup>2)</sup>, 同救命救急センター<sup>3)</sup>

〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 番地

### 内容要旨

40 歳男性。11 歳時に発症した潰瘍性大腸炎に対して、約 10 年間プレドニゾロンを内服していた。顔面、上半身に多発する小水疱と発熱、腰痛を主訴に来院し、白血球増多と著明な肝機能障害を伴っていたため緊急入院した。Tzanck 試験で巨細胞を認め、PCR で水疱内容と末梢血から水痘帯状疱疹ウイルス DNA を検出し、成人水痘と診断した。急性肝炎と DIC を合併し、アシクロビル点滴静注に加え、ステロイドパルス療法や血漿交換療法などの集中治療を行ったが、入院4日目に永眠された。リスクファクターを有する水痘患者は重症化しやすく、注意を要すると考えた。

キーワード：成人水痘，肝炎，DIC，潰瘍性大腸炎，ステロイド

## はじめに

水痘は小児の代表的なウイルス性発疹症で、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の初感染による。近年では初感染年齢が上昇し、成人水痘も増加傾向にある<sup>1)</sup>。成人発症例では脳炎や肺炎などを合併しやすく、重症化することがある。今回我々は、副腎皮質ステロイド内服中の潰瘍性大腸炎患者に重症成人水痘を発症し、急性肝炎と DIC のため死亡した 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患 者：40 歳 男性

主 訴：発熱，腰痛，顔面および上半身を中心に多発する小水疱

家族歴：母 脳梗塞

既往歴：11 歳 潰瘍性大腸炎。30 歳頃よりプレドニゾン 10mg～15mg/日を症状により調節しながら内服していた。37 歳 発作性心房細動。40 歳 第 5 腰椎圧迫骨折。水痘の罹患歴はない。水痘ワクチンの接種歴は不明。明らかな肝疾患，呼吸器疾患の既往はない。

現病歴：平成 19 年 11 月 7 日に全身倦怠感と両下肢の疼痛を生じた。レボフロキサシン及び，サリチル酸アミド・アセトアミノフェン・カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチレート配合剤を服用したが軽快しなかった。11 月 9 日より 37℃台の微熱と腰痛とともに，主として顔面，頸部，体幹に米粒大までの小水疱が多発してきたため近医内科を受診した。血液検査で白血球増多と肝機能障害を指摘されたが経過観察された。11 月 10 日に別の近医内科を受診したところ，水痘を疑われバラシクロビル 3,000mg/日を処方された。また皮膚科受診を勧められ，同日当科を時間外受診した。独歩で来院し，全身倦怠感，著明な白血球増多と肝機能障害を認めたため緊急入院となった。

入院時現症：身長 166cm，体重 58kg。意識清明。体温 37.6℃。眼瞼結膜に黄染なし。心，肺雑音なし。腹部は平坦で自発痛，圧痛を認めない。腰痛を訴えるが叩打痛はない。髄膜刺激症状なし。被髪頭部，顔面，頸部，前胸部，背部を中心に粟粒大の小水疱が緻密に多発し，米粒大から大豆大程度の中心臍窩を伴う水疱が混在していた。びらん，痂皮はほとんど見られなかった。硬口蓋および両側頬粘膜にも小水疱を認めた (Fig. 1)。

血液検査所見：WBC 38,000/ $\mu$ l，RBC  $513 \times 10^4$ / $\mu$ l，Hb 16.0 g/dl，PLT  $11.0 \times 10^4$ / $\mu$ l，CRP 0.9 mg/dl，TP 7.8 g/dl，AST 595 IU/l，ALT 449 IU/l，LDH 2,195 IU/l，ALP 207 IU/l， $\gamma$ -GTP 160 IU/l，T-Bil 0.5 mg/dl，Glu 153 mg/dl，BUN

12 mg/dl, Cr 0.69 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 3.4mEq/l, Cl 101 mEq/l。

**ウイルス学的検査**：Tzanck 試験で水疱内容中にウイルス性巨細胞がみられた (Fig. 2)。ELISA では抗 VZV-IgG 抗体 < 2.0 (陰性), 抗 VZV-IgM 抗体 0.19 (陰性)であった。PCRにより水疱内容および末梢血から VZV-DNA を検出した。

**胸腹部 CT**：胸部 CT では明らかな肺炎像は認めなかった。また腹部 CT では胆嚢腫大と左腎結石がみられた。

**治療と経過** (Fig 3)：成人水痘と診断し、ただちにアシクロビル 750mg/日の点滴静注を開始した。入院 2 日目に軽度の意識混濁がみられた。血液検査では AST 3,169 IU/l, ALT 1,969 IU/l と肝機能はさらに増悪し, PLT  $3.6 \times 10^1/\mu\text{l}$  と減少し, プロトロンビン活性 36%低下(70%-140%), FDP 435.0  $\mu\text{g/ml}$  上昇 (<5.0  $\mu\text{g/ml}$ ) と異常を認めた。水痘に伴う重症型急性肝炎及び DIC と診断し, メシル酸ガベキサート 2,000mg/日, ダナパロイド 2,500 単位/日, 新鮮凍結血漿 1 単位/時間, 免疫グロブリン 1 g/日, メチルプレドニゾロンパルス 1,000mg/日を開始した。入院 3 日目には意識レベルはやや改善したものの, 顔面の浮腫が増強し四肢に散在性に紫斑が出現した。小水疱には血疱や痂皮を混ざるようになった。血液検査では WBC 49,600/ $\mu\text{l}$  (stab 26%, seg 53%, lym 2%, aty-lym 0%, eos 0%), AST 4,043 IU/l, ALT 2,059 IU/l, LDH 10,760 IU/l, プロトロンビン活性 38%, FDP 225.0  $\mu\text{g/ml}$ , D ダイマー 216.0  $\mu\text{g/ml}$  (0.0-1.0 $\mu\text{g/ml}$ ), アンチトロンビンⅢ活性 67% (80%-140%)であり改善を認めなかった。また, Alb 2.9 g/dl, ChE 217 IU/l, IgG 706.5 mg/dl と肝予備能の低下と免疫グロブリンの減少もみられた。同日血漿交換療法を施行したが, 開始 2 時間 20 分後に突如気道狭窄から呼吸停止し, 意識消失した。気管挿管し, 人工呼吸管理およびドパミンの持続投与を開始した。同日夜には心停止したが, 心肺蘇生術によりいったん心拍は再開した。ノルアドレナリンおよびドブタミン投与を追加したが, 入院 4 日目に徐々に血圧低下と心拍数減少が進行し, 同日夜に永眠された。

## 考 察

水痘は乳幼児期から学童期に好発し, 10 歳までに約 90%が罹患するありふれた感染症である。症状は比較的軽く, ほとんどの症例は 10 日間前後で自然治癒する<sup>1)</sup>。白血病, 悪性腫瘍, 免疫不全状態などの基礎疾患を有する患者や成人例では重症化することがあり, 肺炎, 脳炎, 髄膜炎, DIC 等を合併する<sup>2-6)</sup>。Tunbridge ら<sup>6)</sup>は重症化のリスクとなる免疫不全状態の原因として, 原発性免疫不全症, 半年以内の癌化学療法または放射線療法, 12 か月以内の骨髄移植, 慢性移植片対宿主病, 1 週間以上の高用量ステロイド (プレドニゾロン換算 40mg/日以上), 免疫抑制薬, 低用量ステロイドの長期間投与, HIV 感染, 出生後 7 日



以内の新生児，妊婦を挙げている。さらに重症化を予測する症状として，呼吸器症状，密に多発する水疱，出血症状（血疱，歯肉出血，喀血，消化管出血），神経症状，6日間以上持続する発熱と水疱新生を挙げ，ハイリスク群患者が水痘に罹患した場合，あるいは重症化する兆候をみた場合には，入院させて慎重に対応するよう推奨している。

重症水痘あるいはハイリスク群水痘患者の治療にはアシクロビル 10mg/kg を8時間ごとに点滴静注で用い<sup>6)</sup>，投与は可能な限り早期から，水痘が鑑別に挙げられた時点から開始することが望ましいとされる<sup>7)</sup>。水痘による肝炎は，しばしば無症候性でトランスアミナーゼの軽度上昇のみで経過することが多いが，肝不全に至る例がまれに報告されている<sup>7)</sup>。肝不全に対して，発症後早期からの高用量アシクロビル投与が奏効した症例<sup>8)</sup>や肝移植を併用して救命し得た症例<sup>9)</sup>が報告されている。ステロイドパルス療法や血漿交換療法も試みられているが，ほとんどの症例は発症後2週間以内に死亡している。

自験例のように潰瘍性大腸炎の経過中に重症水痘を合併した症例も報告されている (Table 1)<sup>2-4, 10, 11)</sup>。潰瘍性大腸炎の病態と水痘重症化との因果関係は調べ得た限りでは不明であったが，Table 1の全例が成人であり，水痘発症時にステロイドが全身投与されていた。潰瘍性大腸炎は若年発症し寛解増悪を繰り返しながら慢性に経過することから，ほとんどの患者は水痘が重症化しやすい成人である。また，アミノサリチル酸製剤抵抗性の症例ではステロイド全身投与の適応となるが<sup>12, 13)</sup>，一般にプレドニゾン換算 10mg/日以上あるいは累積投与量 700mg 以上のステロイド全身投与は日和見感染を含む感染症のリスク因子となることから<sup>14)</sup>，多くの潰瘍性大腸炎患者が水痘重症化のハイリスク群に含まれると推測される。

自験例は時間外に受診し，十分な問診や検査が実施できないまま重症化し，成人例であったこと，約10年間ステロイドを内服していたことより，ハイリスク群の患者であると考えられた。また，水疱が密に多発しており，水痘が重症化する兆候がみられた。病初期より腰痛を訴えていたが，Table 1に記載した全例でも心窩部痛，胸背部痛，腰痛，腹痛が前駆症状として記載されている。疼痛は，水痘帯状疱疹ウイルスによる神経根刺激症状，あるいは肝炎や膵炎<sup>15)</sup>に起因する症状であると推測されている。通常の水痘ではみられない疼痛が重症水痘でみられることは，水痘重症化のひとつの兆候として銘記するべきである。ハイリスク群患者が水痘に罹患した場合には，重症化のサインを見逃さず，できるだけ早期に治療を開始することが重要である。

## 引用文献

1. 漆畑修：水痘. 最新皮膚科学体系 (玉置邦彦編), 15 卷, 第 1 版, 中山書店, 東京, 2003, 25-31
2. Keene JK, Lowe DK, Grosfeld JL, Fitzgerald JF, Gonzales-Crussi F: Disseminated varicella complicating ulcerative colitis. *JAMA* 1978; 239:45-46
3. 畑泰子, 秋山浩之, 石川欽司：副腎皮質ステロイド治療中の潰瘍性大腸炎に重症水痘を合併した 1 例. *近畿大医誌* 2001 ; 26 : 345-348
4. 小川弥生, 田中敏, 高田明生, 武内利直, 岡田昌生：潰瘍性大腸炎に合併した全身性水痘帯状疱疹ウイルス感染症の 1 剖検例. *診断病理* 2006 ; 23 : 144-146
5. Lee S, Ito N, Inagaki N et al: Fulminant varicella infection complicated with acute respiratory distress syndrome, and disseminated intravascular coagulation in an immunocompetent young adult. *Intern Med* 2004;43:1205-1209
6. Tunbridge AJ, Breuer J, Jeffery KJM et al: Chickenpox in adults- Clinical management. *J Infect* 2008;57:95-102
7. Pishvaian AC, Bahrain M, Lewis JH: Fatal varicella-zoster hepatitis presenting with severe abdominal pain: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2006;51:1221-1225
8. Morales JM, Abarca M, Prieto C et al: Acyclovir therapy of severe chickenpox in an adult renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2:376-377
9. Tojimbara T, So SK, Cox KL et al : Fulminant hepatic failure following varicella-zoster infection in a child. *Transplantation* 1995;60:1052-1053
10. Triantafillidis JK, Cherakakis P, Papalouca E et al: Severe infection by varicella virus in an adult with ulcerative colitis : Favorable response to acyclovir treatment. *Digest Liver Dis* 2002;34:383-385
11. Mouzas IA, Greenstein AJ, Giannadaki E, Balasubramanian S, Manousos ON, Sachar DB: Management of varicella infection during the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1361-1363
12. 日比紀文：潰瘍性大腸炎. *内科学* (杉本恒明, 矢崎義雄ら編), 3 巻, 第 8 版, 朝倉書店, 東京, 2003, 6-29, 996-1000
13. 安藤朗, 藤山佳秀：潰瘍性大腸炎・クローン病診療の進歩. *潰瘍性大腸炎の病態. 診断と治療* 2008 ; 96 : 2456-2461

14. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ: Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis 1989;11:954-963
15. Kirschner S, Raufman JP: Varicella pancreatitis complicated by pancreatic pseudocyst and duodenal obstruction. Dig Dis Sci 1988;33:1192-1195

A Case of Fatal Adult Varicella in A Patient with Ulcerative Colitis.

Kohei Ogawa, Chika Nagashima, Kana Kitamura, Shoko Yokoi,  
Nobuhiko Kobayashi and Hideo Asada

Department of Dermatology  
Nara Medical University School of Medicine  
840 Shijo-Cho, Kashihara, Nara 634-8522, JAPAN

Ryuichi Noguchi and Tsuyoshi Masutani

Third Department of Internal Medicine  
Nara Medical University School of Medicine  
840 Shijo-Cho, Kashihara, Nara 634-8522, JAPAN

Hideki Asai and Yasuyuki Kawai

Department of Advanced Emergency and Critical Care Medicine  
Nara Medical University School of Medicine  
840 Shijo-Cho, Kashihara, Nara 634-8522, JAPAN

Keywords : Adult Varicella, Hepatitis, DIC, Ulcerative Colitis, Corticosteroid

Abstract

A 40-year old man, who had a history of ulcerative colitis since 11 years of age, was taking prednisolone 10mg per day. He consulted our hospital with multiple vesicles on his face and upper-body, high-grade fever and lumbago, and was urgently hospitalized because of a high white blood cell count and severe liver dysfunction. Tzanck test demonstrated herpes virus-infected giant cells in the vesicle fluid, and varicella-zoster virus DNA was detected in both the vesicle fluid and peripheral blood on PCR analysis. We diagnosed him as having adult varicella. He also had varicella-associated acute hepatitis and disseminated intravascular clotting. He did not respond to intravenous acyclovir as well as methylprednisolone pulse therapy and plasmapheresis. He died on the fourth day of hospitalization despite intensive care. This and previously reported cases suggest that adult

varicella patients with risk factors tend to demonstrate a serious course.

図表の説明

Fig.1 :

Clinical Appearance at The First Visit (a. face, b. hard palate, c. chest, d. vesicles)

Fig.2 : Giant Cells Detected by Tzanck Test

Fig.3 : Clinical Course

Table1:

Cases of Severe Adult Varicella in Patients with Ulcerative Colitis Treated with Systemic Corticosteroids.

Case	Age	Sex	The dosage (per day) and administration route of corticosteroids at the onset of varicella	Duration of corticosteroid administration	Complications	Outcome	Authors	reference
1	17	F	prednisolone 40mg (oral)	n.d.	ileus , DIC	dead	Keene JK et al (1978)	2)
2	19	M	prednisolone 2.5mg (oral) betamethasone 3.95mg (enema)	about 18 months	acute hepatitis , DIC	alive	Hata Y et al (2001)	3)
3	20	M	prednisolone 20mg (oral) prednisolone 20mg (enema)	n.d.	acute hepatitis , DIC	dead	Ogawa Y et al (2006)	4)
4	31	M	prednisolone 30mg (oral)	4-5 weeks	pancreatitis	alive	Triantafyllidis JK et al (2002)	10)
5	19	F	prednisolone 16mg (oral) prednisolone 32mg (enema)	8 days	bacteremia	alive	Mouzas IA et al (1997)	11)
6	23	M	prednisolone 30mg (oral)	1 month	toxic megacolon	alive	Mouzas IA et al (1997)	11)
7	40	M	prednisolone 10mg (oral)	about 10 years	acute hepatitis , DIC	dead	present case	

n.d. : not described

Table 1 : Cases of severe adult varicella in patients with ulcerative colitis treated with systemic corticosteroids.

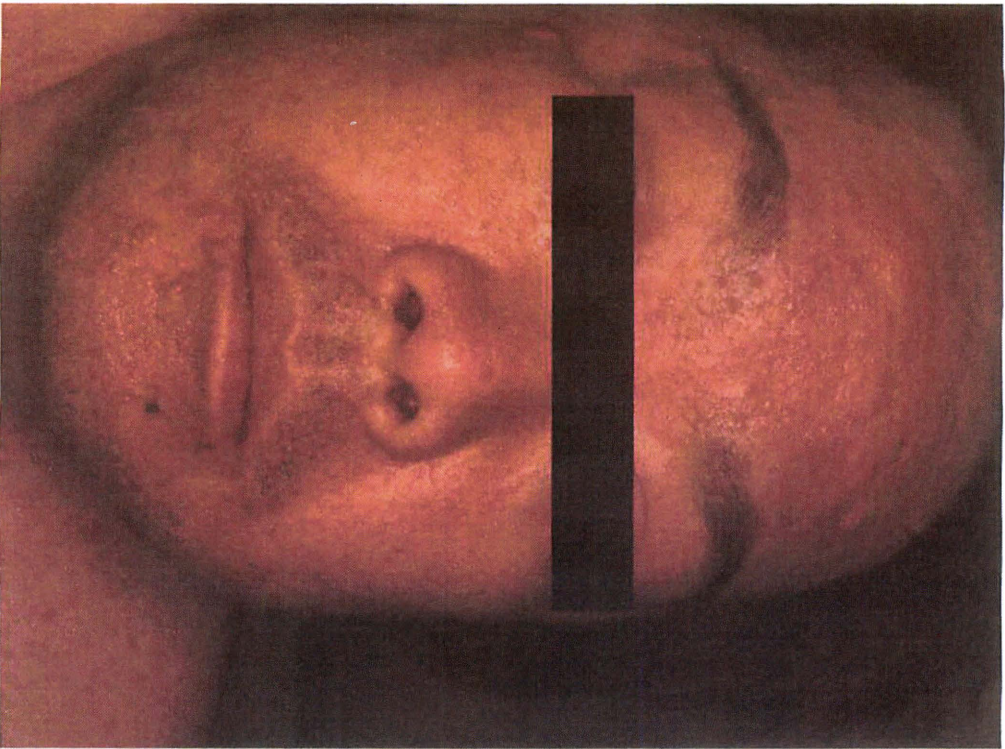


Fig.1a

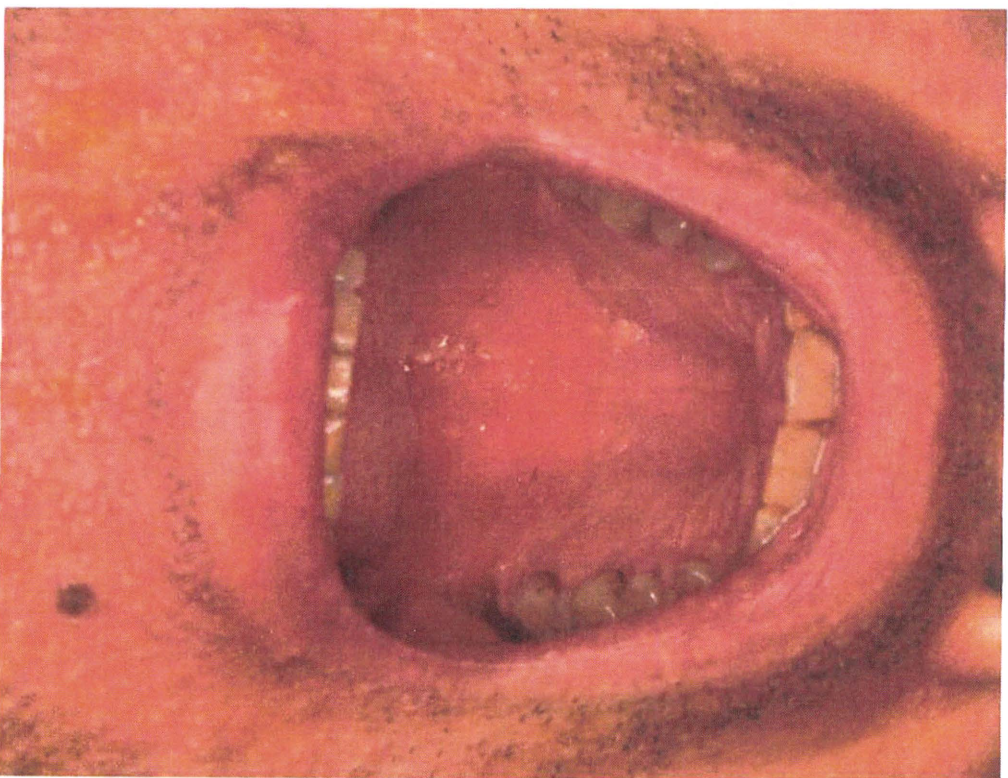


Fig.1b

Fig. 1c

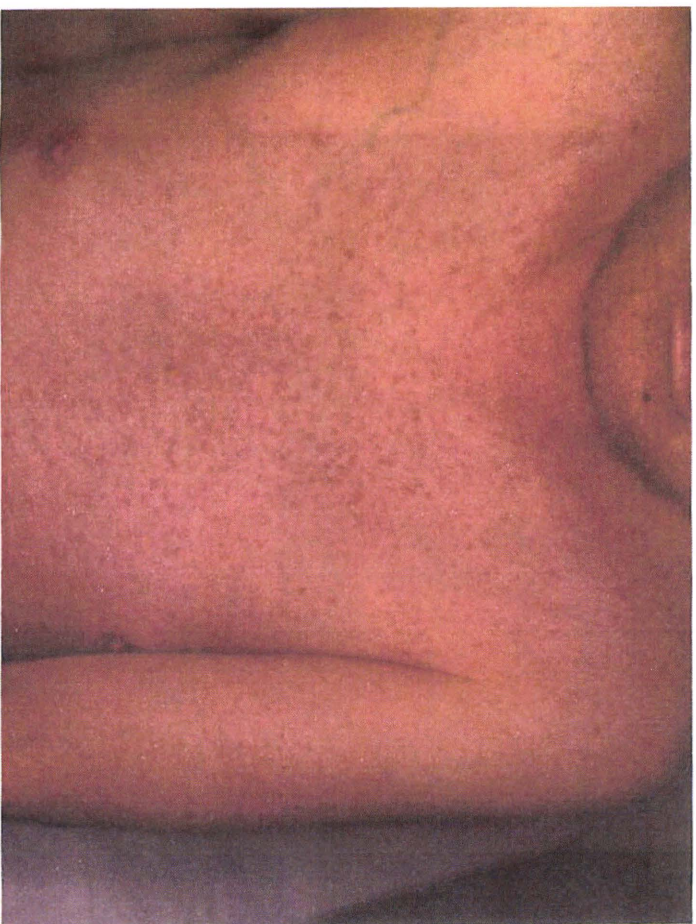


Fig. 1d

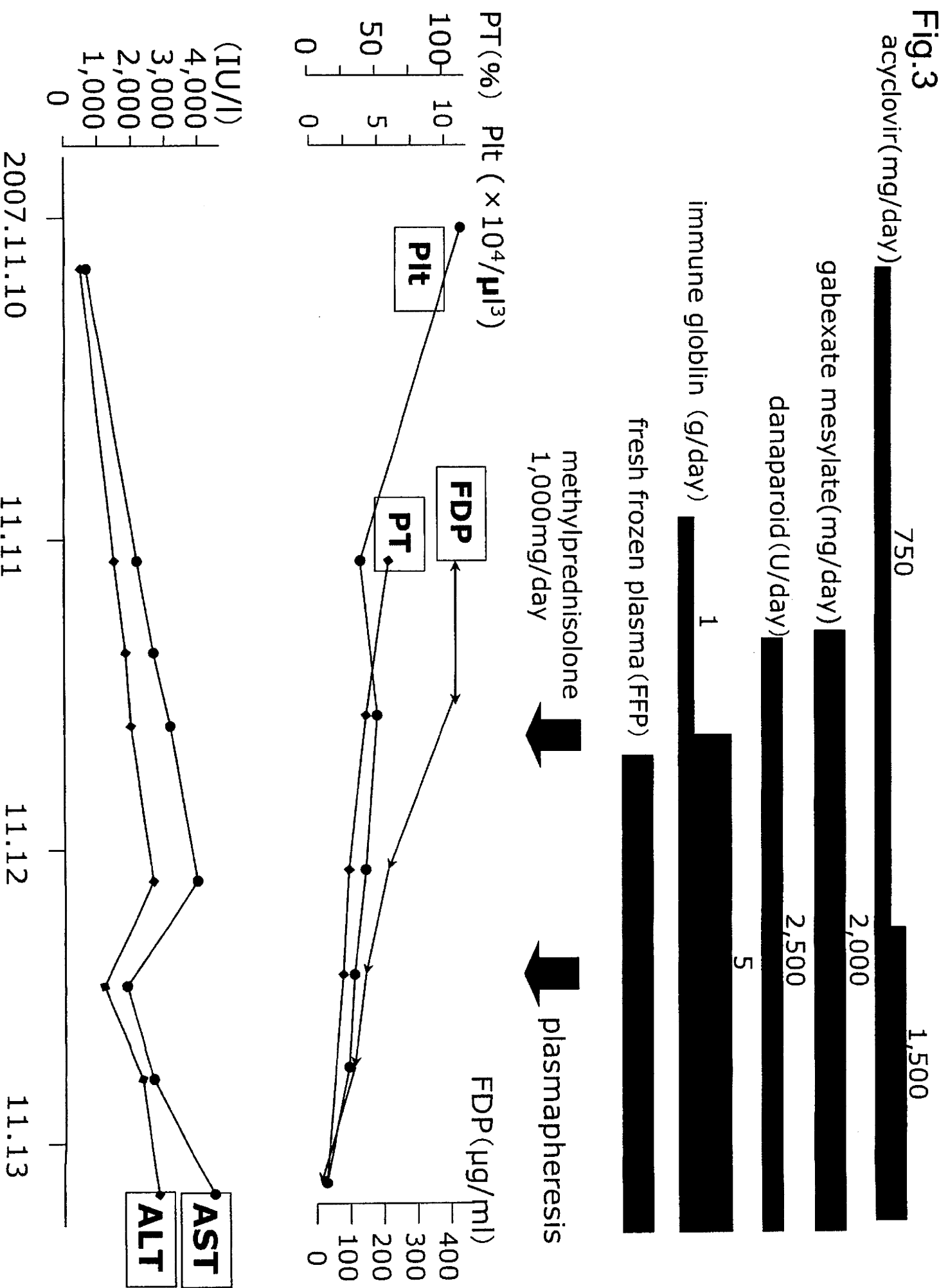




Fig.2



**Fig.3**



Mean  $\pm$  SD echo score for five patients with Hurley stage I disease was  $11.60 \pm 6.43$ ; for five with Hurley stage II  $17.40 \pm 7.44$ ; and for nine patients with Hurley stage III  $41.00 \pm 26.62$  ( $P = 0.018$  vs. stage I;  $P = 0.045$  vs. stage II).

An echo score  $> 8.5$  has sensitivity of 84.2% and specificity of 94.7% to diagnose HS (AUC of ROC 0.961, 95% CI 0.904–1.018;  $P < 0.0001$ ).

Increase of thickness of the epidermis and of the dermis has been described in two earlier studies, one comprising seven patients<sup>5</sup> and another enrolling 15 patients.<sup>6</sup> It was also described in two case reports.<sup>7,8</sup> An increase of the dimensions of lymph nodes adjacent to affected areas in patients with Hurley stage III disease has also been reported as an important US finding.<sup>9</sup>

The importance of US findings to grade severity of HS is described for the first time in the literature. This system may be a considerable clinical aid to the physician. Evaluation of patients with HS has been based until today on the patient's self-assessment and on the physical examination, so evaluation may lack objectivity. The presented US findings may be a considerable clinical aid for the follow-up of the patients and for clinical trials assessing the efficacy of novel therapies.

### Acknowledgments

This study was cofunded by the European Social Fund & National Resources – EPEAEK II – PYTHAGORAS.

2nd Department of Radiology and  
\*4th Department of Internal Medicine,  
University of Athens, Medical School,  
University General Hospital 'Attikon',  
124 64 Athens, Greece

Correspondence: Evangelos

J. Giamarellos-Bourboulis.

E-mail: [giamarel@ath.forthnet.gr](mailto:giamarel@ath.forthnet.gr)

N.L. KELEKIS  
E. EFSTATHOPOULOS  
A. BALANIKI  
T.N. SPYRIDOPOULOS  
A. PELEKANOU\*  
T. KANNI\*  
A. SAVVA\*  
E. BROUNTZOS  
E. J. GIAMARELLOS-BOURBOULIS\*

### References

- 1 Wiseman MC. Hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatol Ther* 2004; **17**:50–4.
- 2 von der Werth JM, Jemec GBE. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2001; **144**:809–13.
- 3 Slade DEM, Powell BW, Mortimer PS. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *Br J Plast Surg* 2003; **56**:451–61.
- 4 Shah N. Hidradenitis suppurativa: a treatment challenge. *Am Fam Physician* 2005; **155**:1547–52.
- 5 Wortsman X, Jemec GBE. Real-time compound imaging ultrasound of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2007; **33**:1340–2.
- 6 Jemec GBE, Gniadecka M. Ultrasound examination of hair follicles in hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 1997; **133**:967–70.
- 7 Wortsman XC, Holm EA, Wulf HC, Jemec GBE. Real-time spatial compound ultrasound imaging of the skin. *Skin Res Technol* 2004; **10**:23–31.
- 8 Kelly AM, Cronin P. MRI features of hidradenitis suppurativa and review of the literature. *Am J Roentgenol* 2005; **185**:1201–4.

9 Wortsman X, Revuz J, Jemec GBE. Lymph nodes in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009; **219**:22–4.

Key words hidradenitis, severity score, ultrasonography

Conflicts of interest: none declared.

### Clopidogrel-induced acute generalized exanthematous pustulosis with elevated Th17 cytokine levels as determined by a drug lymphocyte stimulation test

DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09705.x

MADAM, We present the first case of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) with a positive drug lymphocyte stimulation test (DLST) for clopidogrel and elevated interleukin (IL)-17A and IL-17F in the culture supernatant, which suggests that Th17 may be involved in the pathogenesis of AGEP.

Treatment with clopidogrel was initiated in a 75-year-old man after insertion of a stent following myocardial infarction. Seven days later, he developed extending erythema with numerous small, nonfollicular pustules on the forearms (Fig. 1a), trunk and face which was accompanied by a fever ( $38.1^\circ\text{C}$ ). Laboratory investigations showed marked leucocytosis ( $12.9 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ) with a neutrophil count of  $10.9 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$  and an eosinophil count of  $0.13 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ . The C-reactive protein level was elevated at  $66 \text{ mg L}^{-1}$  and the estimated glomerular filtration rate was decreased at  $46 \text{ mL min}^{-1}$  per  $1.73 \text{ m}^2$ , yet liver function tests were normal. The patient had a medical history of psoriasis vulgaris, which had been well controlled with a potent topical steroid. Skin biopsy from the right forearm demonstrated the presence of a subcorneal infiltrate of neutrophils, spongiosis, and oedema of the papillary dermis with an infiltrate of lymphocytes and eosinophils. Psoriatic changes such as acanthosis and parakeratosis were absent (Fig. 1b). Based on the clinical and histological findings, AGEP,<sup>1</sup> possibly due to clopidogrel, was diagnosed. Although he was also taking other drugs, the temporal relationship with clopidogrel suggested this to be the cause. For accurate diagnosis of AGEP, the European study of severe cutaneous adverse reactions<sup>2</sup> suggests the use of a validation score to determine its presence. Based on this system, our case scored 12/12 points, representing a definite case of drug-induced AGEP. Therefore, clopidogrel treatment was discontinued. The temperature returned to normal ( $36.0^\circ\text{C}$ ) 7 days later, and the skin eruption healed by desquamation, followed by full recovery within 11 days after discontinuation of clopidogrel treatment. To identify the responsible drug, after informed consent was obtained we performed a DLST, which yielded a positive result for clopidogrel at 1/10 000 dilution (clopidogrel, 4215 c.p.m.; control, 1016 c.p.m.), but was negative for other drugs. As a control, a DLST performed using lymphocytes from healthy donors was negative for clopidogrel. In addition, the levels in culture supernatants of

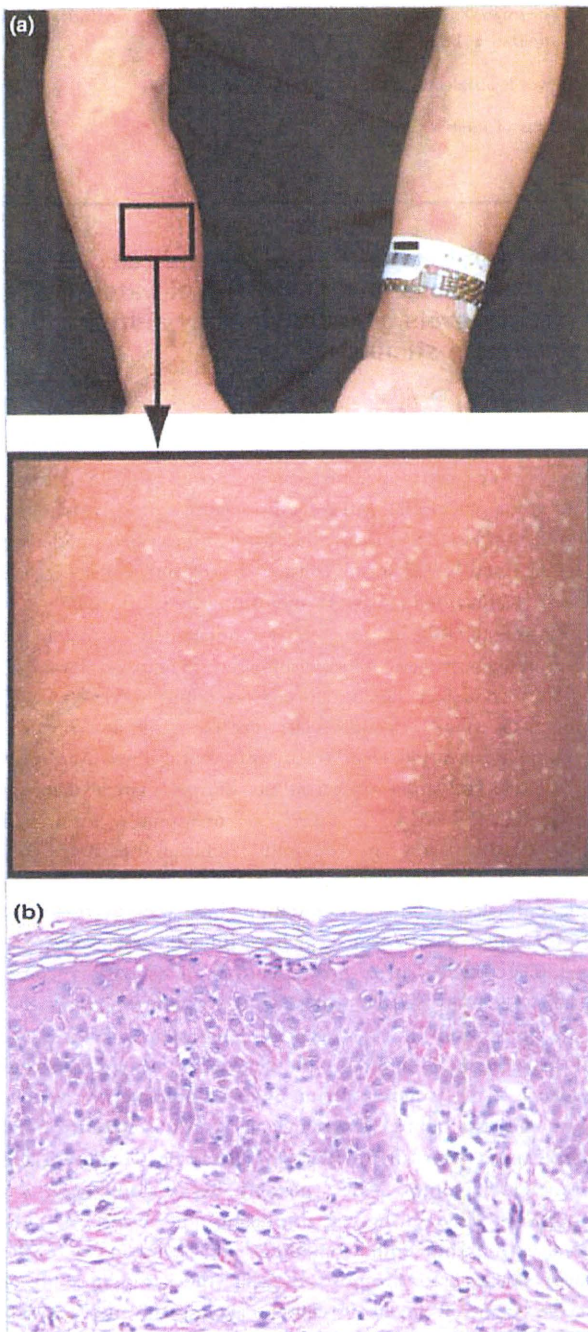


Fig 1. (a) Oedematous erythema with numerous nonfollicular pustules on the forearms. (b) Histology showed a subcorneal infiltrate of neutrophils, spongiosis, and oedema of the papillary dermis with an infiltrate of lymphocytes and eosinophils (haematoxylin and eosin).

IL-17A and IL-17F, which are produced by Th17 cells, were elevated (IL-17A: clopidogrel,  $237.8 \text{ pg mL}^{-1}$ ; control, not detected; and IL-17F: clopidogrel,  $187.3 \text{ pg mL}^{-1}$ ; control, not detected). On the other hand, the serum IL-17A level was below the detection limit ( $< 60 \text{ pg mL}^{-1}$ ), and the serum IL-17F level was elevated (clopidogrel,  $265.0 \text{ pg mL}^{-1}$ ; control,  $120.2 \text{ pg mL}^{-1}$ ).

AGEP is a rare and severe skin eruption, of which 90% of cases are induced by drugs such as antibiotics, calcium channel blockers, carbamazepine, antimycotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol,<sup>3</sup> but clopidogrel has not previously been reported as a cause of AGEP.

The mechanism of AGEP is not fully understood, but drug-specific CD4+ T cells have been considered to be involved in neutrophil-rich inflammatory responses and to orchestrate the immune reaction directly by the production of IL-8, a chemoattractant for neutrophils.<sup>4</sup> On the other hand, it has also been hypothesized that AGEP might be induced indirectly via the production of IL-17, which that induces IL-8 production;<sup>5</sup> however, this has not yet been proven. In this report, we have presented the first case of AGEP with a positive DLST for clopidogrel, and elevated IL-17A and IL-17F in the culture supernatant. Although it is limited to a single case, our study suggests that Th17 may be involved in the pathogenesis of AGEP.

Departments of Dermatology and

\*Rheumatology and Clinical Immunology,

Kyoto University Graduate School of Medicine,

54 Shogoin-Kawara, Sakyo, Kyoto 606-8507, Japan

E-mail: s.nokami@kuhp.kyoto-u.ac.jp

S. NAKAMIZO

S. KOBAYASHI\*

T. USUI\*

Y. MIYACHI

K. KABASHIMA

## References

- 1 Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; **127**:1333–8.
- 2 Sidoroff A, Halevy S, Bavnick JN et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; **28**:113–19.
- 3 Chaabane A, Aouam K, Gassab L et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) induced by cefotaxime. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009 Nov 18 [Epub ahead of print].
- 4 Britschgi M, Steiner UC, Schmid S et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001; **107**:1433–41.
- 5 Britschgi M, Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; **2**:325–31.

Key words: acute generalized exanthematous pustulosis, clopidogrel, drug lymphocyte stimulation test, interleukin-17, Th17

Conflicts of interest: none declared.

## Phenotypic variability associated with *WNT10A* nonsense mutations

DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09703.x

MADAM, The Wingless (WNT) signalling pathway is increasingly implicated in ectodermal morphogenesis<sup>1</sup> and a number of ectodermal dysplasias associated with WNT signalling defects are now known. Odonto-onycho-dermal dysplasia