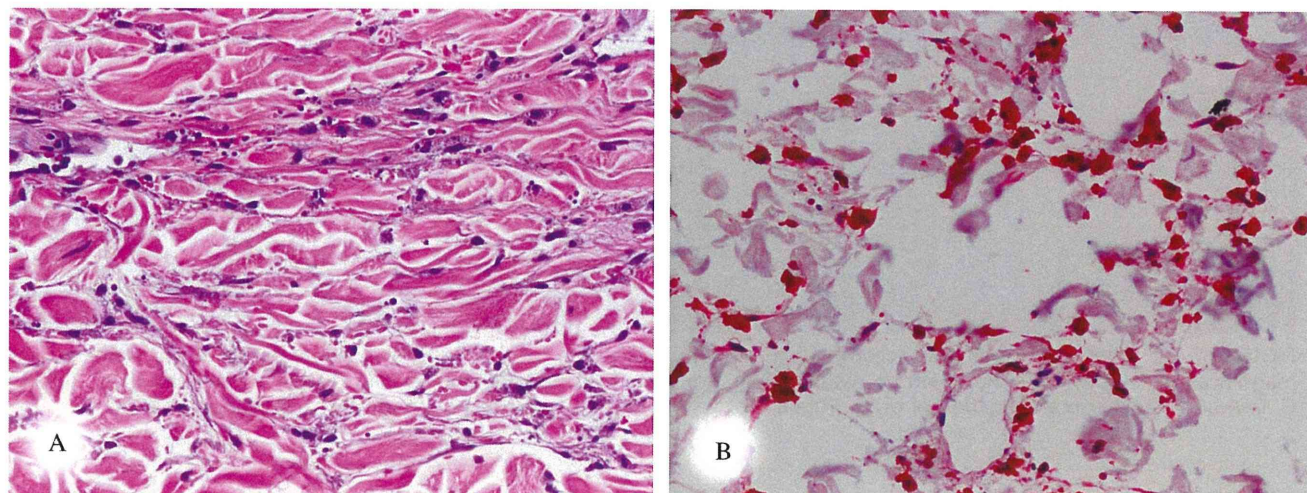


- Ann Rheum Dis.* 2010; 69: i65-66.
- 5) Wang HY, Wang RF: Regulatory T cells and cancer. *Curr Opin Immunol.* 2007; 19: 217-223.
  - 6) Azukizawa H, et al: Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2005; 35: 1722-1730.
  - 7) Takahashi R, et al: Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol.* 2009; 182: 8071-8079.
  - 8) Inaoka M: Innate immunity and hypersensitivity syndrome. *Toxicology.* 2005; 209: 161-163.
  - 9) Kano Y, Inaoka M, Shiohara T: Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 183-188.
  - 10) Kano Y, et al: Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy.* 2007; 62: 1439-1444.
  - 11) Shiohara T, et al: Recognition of immune reconstitution syndrome necessary for better management of patients with severe drug eruptions and those under immunosuppressive therapy. *Allergol Int.* 2010; 59: 333-343.
  - 12) Brown RJ, et al: Minocycline-induced drug hypersensitivity syndrome followed by multiple autoimmune sequelae. *Arch Dermatol.* 2009; 145: 63-66.



**FIGURE 2.** (A) Inflammatory infiltrate composed of histiocytes throughout the reticular dermis (H&E, enlargement 100×). (B) The infiltrate stains strongly with anti-CD68 antibodies (enlargement 200×).

Sometimes, dermal mucinosis may be seen. Frequently, structures resembling miniature “Churg–Strauss” granulomas can be observed.

The disease must be differentiated both clinically and histopathologically from erythematous or patch granuloma annulare<sup>4</sup> (Table 1). Joint involvement may appear before, during, or after the onset of the cutaneous manifestations. The arthritis is usually symmetrical and mainly affects the small joints.

Some authors suggest that deposition of an immune complex mediates the pathogenesis of IGD and consider it as a form of the group of disorder called “palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis of immune complex disease.” Chu et al<sup>5</sup> found features of vasculitis in the early lesions and palisaded histiocytic granulomas during the second stage. This fact may support the hypothesis that IGD is a subset of vasculitis, despite the absence of authentic vasculitis when the symptoms are present.

In conclusion, histopathologic findings along with clinical correlation may

enable a correct diagnosis of IGD. This entity should be suspected in patients who have either rheumatoid symptoms or underlying autoimmune disorders and whose histopathologic findings are similar to either palisaded or interstitial granuloma annulare.

**Ana García-Rabasco, MD**  
**Altea Esteve-Martínez, MD**  
**Violeta Zaragoza-Ninet, MD**  
**Jose-Luís Sánchez-Carazo, PhD**  
**Víctor Alegre-de-Miquel, PhD**  
 Departments of Dermatology,  
 Valencia General University Hospital  
 and Medical School,  
 Spain

**REFERENCES**

1. Ackerman AB, Guo Y, Vitale PA, et al. Clues to diagnosis in dermatopathology. Vol 3. Chicago, IL: ASCP Press; 1993:309–312.
2. Tomasini C, Pippione M. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:892–899.
3. Bañuls J, Betloch I, Botella R, et al. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques and arthritis. *Eur J Dermatol.* 2003;13:308–310.

4. Blaise S, Salameire D, Carpentier PH. Interstitial granulomatous dermatitis: a misdiagnosed cutaneous form of lupus erythematosus? *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:712–714.
5. Chu P, Connolly MK, LeBoit PE. The histopathologic spectrum of palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis in patients with collagen vascular disease. *Arch Dermatol.* 1994; 130:1278–1283.

## Cutaneous Granulomatous Reaction After Herpes Zoster in Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome

**To the Editors:**

In the August 2009 issue of this journal, Dr Fernando et al. published a case in the section of Extraordinary Case Report titled “Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) with superficial granulomatous dermatitis—a novel finding.”<sup>1</sup> We read this article with great

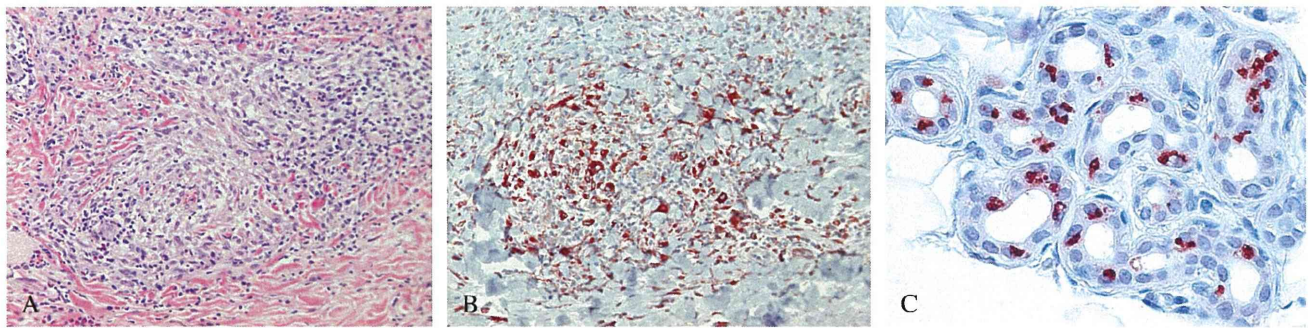
Supported by grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (to T.S. and to Y.K.) and the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (to T.S.) and the Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction (J-SCAR). The authors have no conflicts of interest to disclose.

**TABLE 1.** Differential Diagnosis Between Interstitial Granulomatous Dermatitis and Granuloma Annulare

	IGD	GA
Infiltrate	Dense, bottom heavy	Patchy, often top heavy
Palisades	Small rosettes	Large or (in interstitial pattern) absent
NEUTS and EOS	Relatively prominent	Few or absent
Mucin	Absent	Abundant

EOS, eosinophils; GA, granuloma annulare; NEUTS, neutrophils.





**FIGURE 1.** A, A histiocyte infiltrate accompanied by lymphocytes in the upper dermis (hematoxylin–eosin stain, original magnification  $\times 200$ ). B, The infiltrate was mainly composed of CD68-positive cells (original magnification,  $\times 200$ ). C, Immunohistochemical detection of glycoprotein 1 of VZV in eccrine sweat glands (original magnification,  $\times 400$ ).

interest. In this article, the authors described an impressive case with carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome showing unique histopathological findings. The authors speculated that the superficial granulomatous dermatitis observed in the specimen obtained from the rash may have been caused by the persistence of antigenic stimulation from the continued ingestion of carbamazepine in this patient.

Recently, we also observed similar histopathological findings in a patient with carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome after a herpes zoster infection. A 69-year-old woman had been treated with carbamazepine 400 mg daily for postherpetic neuralgia. After 12 weeks, a maculopapular rash developed on her left arm. The eruption progressed to diffuse erythema over the trunk and was associated with a high-grade fever. The eruption on her left arm where the herpes zoster lesions had previously developed was remarkably more accentuated than the right arm. Carbamazepine was discontinued, and she was admitted to the hospital with suspected DIHS. Physical examination revealed facial edema and lymphadenopathy. Mucosal involvement was not observed. Laboratory studies revealed leukocytosis with eosinophilia and slight liver dysfunction. Anti-varicella zoster virus (VZV) IgG titer was 121 as determined by an enzyme immunoassay. Anti-human herpesvirus 6 IgG increased from a titer of 40 on admission to a titer of 1280 11 days after admission. A skin biopsy of an erythematous lesion taken from the abdomen showed an accumulation of histiocytic and lymphocytic

cells in the upper dermis accompanied by a few eosinophils (Fig. 1A). Granulomatous reactions were observed around the hair follicles and vessels. Positive immunohistochemistry for CD68 confirmed the predominance of histiocytes in the infiltrate (Fig. 1B). Immunohistochemical staining using a monoclonal antibody against glycoprotein 1(gp1) of VZV (Millipore, Temecula, CA.) was carried out because an association between VZV antigens and granuloma formation in hematological disorders has been previously reported.<sup>2</sup> Strong positive staining was detected in the eccrine sweat glands of the specimen (Fig. 1C). Positive lymphocyte transformation test for carbamazepine was obtained at the resolution stage of the disease. Based on these results, the patient was diagnosed as carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome. She steadily improved with IV fluid resuscitation for dehydration. A brief description of the clinical course of this patient has been previously published.<sup>3</sup>

The histopathological findings in drug eruptions such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are characterized by the specific histological patterns. On the other hand, there are no characteristic features in DIHS. Common histopathological findings taken from an erythematous lesion in patients with DIHS include superficial perivascular lymphocytic infiltrates accompanied by few eosinophils. In some patients, there is liquefaction degeneration of the basal cell layer with a lichenoid infiltrate. Immunohistochemical staining demonstrates a predominance of T cells.<sup>4</sup>

Granulomatous reactions in DIHS have rarely been detected.

The causative drugs of DIHS include aromatic anticonvulsants such as carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital. Interestingly, Magro et al<sup>5</sup> reported that such anticonvulsants could induce interstitial granulomatous drug reaction characterized by histiocytic infiltration in the connective tissue. Fernando et al<sup>1</sup> speculated that granulomatous inflammation may have resulted from sustained exposure to carbamazepine, which is a known causative drug of interstitial granulomatous drug reaction.<sup>5</sup> Considering that carbamazepine is the most commonly implicated drug for DIHS,<sup>6</sup> and that granulomatous reactions have rarely been observed in patients with DIHS,<sup>6</sup> it is likely that factors other than the protracted administration of carbamazepine contributed to the development of granulomas in DIHS.

Interestingly, in the present patient, VZV reactivation preceded the development of DIHS. With respect to the association between VZV and granuloma formation, the previous documents have demonstrated that granulomatous reactions are frequently observed in patients with hematological disorders as the postherpetic granuloma.<sup>2,7</sup> In this setting, the average interval between the herpes zoster infection and the appearance of granulomas is 6 months; the altered immune reactions have been suggested to be responsible for the development of granuloma. In the present patient, the granulomas appeared 3 months after the onset of herpes zoster, a time frame that is similar to the postherpetic granuloma. In addition, the immunological alterations such as decrease in peripheral

B-cell counts and reduction in serum immunoglobulin levels are detected at the onset of DIHS.<sup>8</sup> It is, therefore, likely that they have some similar underlying pathomechanisms in common. Thus, the preceding herpes zoster infection that might have disseminated zoster lesions could have played an important role for the development of granulomatous reactions in our patient.

In summary, our case raises the possibility that VZV reactivation might contribute to the subsequent development of granuloma in patients with DIHS.

Miyuki Inaoka, MD  
Yoko Kano, MD  
Chiho Horie, MD

**Tetsuo Shiohara, MD**  
Department of Dermatology,  
Kyorin University School of Medicine,  
Tokyo, Japan

#### REFERENCES

1. Fernando SL, Henderson CJ, O'Connor KS. Drug-induced hypersensitivity syndrome with superficial granulomatous dermatitis—a novel finding. *Am J Dermatopathol*. 2009;31:611–613.
2. Gesierich A, Krahl D, Weiss H, et al. Granulomatous dermatitis following herpes zoster with detection of varicella zoster virus DNA. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2:770–772.
3. Inaoka M, Horie C, Inoue K, et al. A case of drug-induced hypersensitivity syndrome with granulomatous reactions following herpes zoster. *Rinsho Hifuka*. 2009;63:817–820.
4. Shiohara T, Inaoka M, Yoko K. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int*. 2006;55:1–8.
5. Magro CM, Crowson AN, Schapiro BL. The interstitial granulomatous drug reaction: a distinctive clinical and pathological entity. *J Cutan Pathol*. 1998;25:72–78.
6. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:481–501.
7. Gibney MD, Nahass GT, Leonardi CL. Cutaneous reactions following herpes zoster infections: report of three cases and a review of the literature. *Br J Dermatol*. 1996;134:504–509.
8. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol*. 2004;140:183–188.

#### ERRATA

##### **Multiple (Familial) Trichoepitheliomas: A Clinicopathological and Molecular Biological Study, Including *CYLD* and *PTCH* Gene Analysis, of a Series of 16 Patients: Erratum**

In the article that appeared on page 251 of the May 2011 issue, an author's name was misspelled. The author's name should have appeared as Maria Tereza Fernandez-Figueras, MD

#### REFERENCE

Kazakov DV, Vanecek T, Zelger B, Carlson JA, Spagnolo DV, Schaller J, Nemcova J, Kacerovska D, Vazmitel M, Sangüeza M, Emberger M, Belousova I, Fernandez-Figueras MT, Kempf W, Meyer DR, Rütten A, Baltaci M, Michal M. Multiple (Familial) Trichoepitheliomas: A Clinicopathological and Molecular Biological Study, Including *CYLD* and *PTCH* Gene Analysis, of a Series of 16 Patients. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(3):251–265.

##### **Traumatic Ulcerative Granuloma With Stromal Eosinophilia: A Lesion With Alarming Histopathologic Presentation and Benign Clinical Course: Erratum**

In the article that appeared on page 192 of the April 2011 issue, the authors' names were listed incorrectly. The authors' names should have appeared as Eleni Gagari, DMD, DMSc; Panagiotis Stathopoulos, DDS, MD, PhD; Andreas Katsambas, MD; Georgia Avgerinou, MD

#### REFERENCE

Gagari E, Stathopoulos P, Katsambas A, Avgerinou G. Traumatic Ulcerative Granuloma With Stromal Eosinophilia: A Lesion With Alarming Histopathologic Presentation and Benign Clinical Course. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(2):192–194.

##### **Extrasosseous Calcification in Chronic Renal Failure: Erratum**

In the article that appeared on page 634 of the June 2011 issue, the authors' names were listed incorrectly. The authors' names should have appeared as Niko Braun, MD, Martin Kimmel, MD, Mark D. Alscher, MD

#### REFERENCE

Niko B, Martin K, Dominik AM. Extrasosseous Calcification in Chronic Renal Failure. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(6):634–634.



# 薬疹\*

塩原 哲夫\*\*

## I. はじめに

薬疹はもっぱら皮膚科医の専門領域となっており、他科の医師はその診療に積極的に参加することはない。しかし、薬疹と同じ現象は必ず他臓器にも起こっているはずであり、皮膚ではそれが最も容易に見つかるために薬疹のみが注目されてきたに過ぎない(と筆者は思っている)。今、薬疹の領域は、その概念が大きく変わる変革期を迎えつつある。それは薬疹に伴って(あるいはそれに先行して、あるいは後遺症として)生じてくる潜伏ウイルスの再活性化が、その病態に大きな影響を与えることが明らかになってきたからである。その結果、薬剤のみにより生じていると考えられてきた薬疹においてもウイルスの影がみえてきたのである。このような皮膚科発の新しい概念は、耳鼻咽喉科領域におけるさまざまな炎症性疾患の発症機序の解明に新しい考え方をもたらすかもしれない。

## II. 定義

薬疹とは“薬剤の全身投与(内服あるいは経静脈投与)により生じる皮疹・粘膜疹の総称”であり、外用薬によるものはいくら汎発化しても薬疹とはいわない。そのうちでも、薬剤に感作された限られた人にもみ生ずるのがアレルギー性薬疹であり、通常薬疹といえばこのアレルギー性薬疹を指す。さまざまな臨床型(表1)があるが、その中で重症薬疹とされているのは中毒性表皮壊死症

(TEN), Stevens-Johnson 症候群 (SJS), 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) である。

## III. 診断と病態

### 1. 重症～中等症の薬疹

TEN と SJS は一連の病態で、しばしば SJS から TEN への移行が起こりうる。表皮が著明な壊死に陥るために全身の皮膚が容易に剥離するとともに、粘膜では水疱、びらん、血痂を付着した潰瘍などの病変を生ずる。SJS/TEN の病態の基本は表皮の壊死性変化であり、表皮の剥離面積が10%以上を TEN, それ以下を SJS と診断する。急激な経過で TEN になるもの(図1)や、多形紅斑が次第に重症化し TEN へと進展するタイプなどがある。その場合の重要な所見は、Nikolsky 現象(皮膚を擦るだけで容易に剥離する)の有無である。紅斑が背部正中など比較的体の中枢に分布している場合や、紅斑が水疱を伴い急速に融合する傾向が強い場合には TEN への移行に注意しなければならない。

SJS/TEN ではマイコプラズマ感染が基盤にある場合が少なくない。マイコプラズマ感染が基盤にある場合でも、必ずしも呼吸器症状は認めないこともある。

TEN/SJS で特徴的に認められる表皮の著明な傷害は薬剤特異的な感作リンパ球の産生する Fas L<sup>1)</sup>や granulysin<sup>2)</sup>, granzyme, perforin などの細胞傷害因子の関与が考えられている。それでは

\* Drug eruption

\*\* しおはら てつお : 杏林大学医学部皮膚科 (〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2)

表 1 薬疹の臨床型と主な原因薬剤

病 型	原 因 薬
● 播種状紅斑丘疹型 (麻疹, 中毒疹型とも呼ばれる)	ペニシリン, バルビタール, サルファ剤, セフェム, テトラサイクリン, 鎮痛解熱薬
● 多形紅斑型	ペニシリン, セフェム, バルビタール, サルファ剤, スルホンアミド, カルバマゼピン
● 扁平苔癬型	シンナリジン, 塩酸ピリドキシン, チオプロニン, $\beta$ -ブロッカー, 金, サイアザイド
● 固定薬疹	バルビタール, サルファ剤, ミノサイクリン, セフェム, エテンザミド, メフェナム酸, アリルイソプロピルアセチル尿素, ピロキシカム, オキサトミド
● 蕁麻疹 (アナフィラキシー) 型	ペニシリン, セフェム, アスピリン, サルファ剤, ミノサイクリン, 鎮痛解熱薬
● Stevens-Johnson 症候群型	ペニシリン, セフェム, バルビタール, フェニトイン, フェナセチン, カルバマゼピン, サルファ剤
● 中毒性表皮壊死症 (TEN) 型	バルビタール, ペニシリン, テトラサイクリン, 金, フェニトイン, スルホンアミド
● 紅皮症型	ペニシリン, 金, フェニトイン, テトラサイクリン, INH, カルバマゼピン
● 紫斑型	バルビタール, スルホンアミド, サルファ剤, 副腎皮質ホルモン, 経口避妊薬
● 湿疹型	ペニシリン, セフェム, ストレプトマイシン, アスピリン, 金, カルバマゼピン, チオプロニン
● 光線過敏型	キノロン系抗菌薬, ピロキシカム, グリセオフルビン, テトラサイクリン, サイアザイド, サルファ剤, カプトリル
● 膿疱 (AGEP) 型	ジルチアゼム, ペニシリン, テルペナフィン
● 結節性紅斑型	アスピリン, ペニシリン, 経口避妊薬, ヨード, サルファ剤, セフェム, テトラサイクリン
● 瘡瘡型	副腎皮質ホルモン, ヨード, INH, バルビタール, ヒダントイン
● エリテマトーデス型	ヒドララジン, プロカインアミド, グリセオフルビン, ペニシリン, INH, テトラサイクリン
● 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 型	DDS, フェニトイン, カルバマゼピン, フェノバルビタール, アロプリノール, ゾニサミド, メキシレチン, サラゾスルガピリジン, ミノサイクリン
● 水疱型	D-ペニシラミン, チオプロニン, アセトアミノフェン, カプトリル

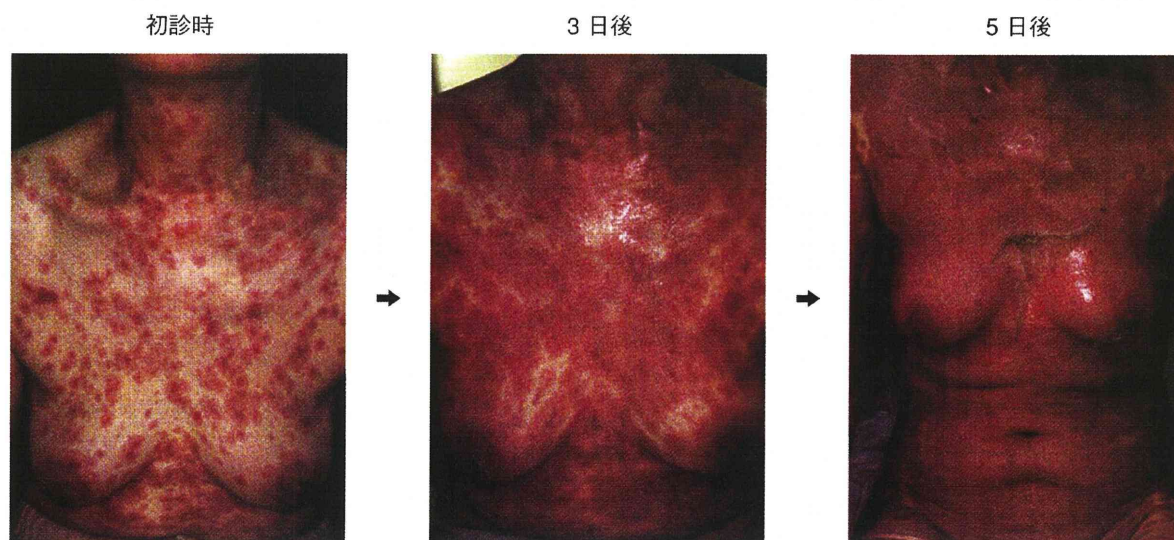


図 1 急激な経過で TEN になった症例  
ステロイドの全身投与を行ったが TEN へと急速に進行した。

なぜこのような感作リンパ球の活性化が起こるか  
という、その活性化を制御するような regula-  
tory T 細胞 (Treg) の機能が低下している<sup>3)</sup>ため

ある。多くのウイルス感染やマイコプラズマ感染  
に際しては、効果的な免疫反応が起こる必要があ  
り、Treg の機能は一時的に低下する。なかでも、マ





図 2 重症型への進展が危惧される多形紅斑  
一部に水疱形成が見られる。

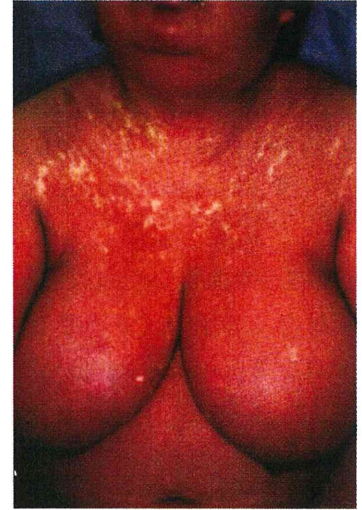
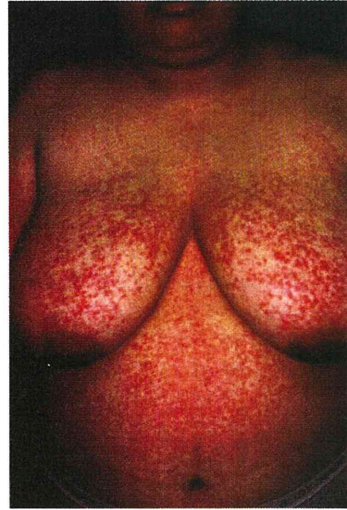


図 3 DIHS における薬剤中止後の増悪  
原因薬中止 (左) 5 日後に、著明な増悪 (右) を認めた。

イコプラズマ感染では、この Treg の機能低下が感染後長期にわたり続くため、感作リンパ球がきわめて活性化しやすい (つまりアレルギーを起こしやすい) 状態になるようである。

これらの重症型への移行型として注目されるのが多形紅斑型 (図 2) である。これは弓矢の的のような環状紅斑 (ターゲット様紅斑) が特徴である。紅斑の一部に水疱を認めることもある。紅斑がこのような環状の形態をとらずに、どんどん融合して急速にびまん性の紅斑となる場合は、SJS/TEN へ進展していく可能性を考えるべきであろう。

DIHS はヘルペスウイルスの再活性化を伴う複雑な経過をとる重症薬疹<sup>4)</sup>である。抗癌薬などきわめて限られた薬剤により生ずる。これらの薬剤を多くの場合、3 週間以上 (時には数年以上) 内服後に生ずる。多くの薬疹が原因薬剤内服後 1~2 週間で生ずるのに対し、本症では遅発性に発症するのが特徴であり、このため原因薬と気づくのが遅れがちとなる。本症のもう一つのユニークな特徴は、原因薬中止後も臨床症状の著明な増悪がしばしばみられる点である。原因薬剤中止後も発熱や皮疹、肝障害などが逆に著明に増悪 (図 3) することすらある。しかも、数週にわたり増悪・寛解を繰り返しながら、肝・腎など他臓器にも病変を生ずる。その間、白血球増多 (異型リンパ球、

好酸球増多)、肝障害に加え、高熱、リンパ節腫脹などウイルス感染を強く示唆する所見を認めるため、この病態が確立される 1998 年以前は、診断がつかないまま原因不明の紅皮症として治療されることが少なくなかった。この病態の全貌が明らかになったのは、きわめて多彩な臨床症状、経過をとるものの、共通して発症 2~3 週の時点で、ヒト 6 型ヘルペスウイルス (HHV-6) の再活性化 (すなわち HHV-6 IgG 抗体価の上昇あるいは HHV-6 DNA の検出、IgM は陰性) を認めることがわかり、これが診断基準の一つ<sup>5)</sup>となったからである。この病態の機序はまだ十分に解明されたとはいえないが、TEN/SJS と違って Treg が増加しており、そのため潜伏感染しているウイルスの再活性化を生ずることが明らかになっている。ヘルペスウイルスの再活性化は HHV-6 だけでなく、EB ウイルスやサイトメガロウイルスの再活性化も次々と生じてくる<sup>6)</sup>。

## 2. 軽症の薬疹

最も多いタイプの薬疹はウイルス感染と区別し難い播種状紅斑丘疹型薬疹である。

そのほかの薬疹の特殊型として固定薬疹 (FDE) がある。円形~楕円形の褐色~紫褐色斑に一致して、薬剤摂取のたびに発赤、灼熱感を生ずるもの<sup>7)</sup>で、臨床所見だけで診断がつく場合が多い。

## IV. 治療方針

最重症の薬疹である TEN の死亡率は 30% と高く、TEN と診断したら直ちにステロイドの大量投与（プレドニゾロン 1.5~2 mg/kg/日）ないしパルスが必要となる。大量免疫グロブリン療法（IVIG）や血漿交換の適応となる場合もある。SJS では多くの場合、中等量のステロイド（プレドニゾロン 0.5~1 mg/kg/日）で十分である。しかし、当初 10~15 mg/日などの低用量でスタートし、症状の軽快、増悪に応じて減量、増量を頻回に繰り返すと、より重症化しやすくなる。SJS では眼合併症が重要であり、初期からステロイド薬の点眼が必要である。

DIHS では、SJS に準じて中等量のステロイドで十分な効果が得られる場合が多い。しかし、初診までに不規則にステロイドを投与された場合には、大量投与やパルスが必要となる場合もある。さまざまなヘルペスウイルスの再活性化を伴っているため、症状が軽快したからといってステロイドを直ちに減量することは慎むべきである。耳鼻咽喉科領域ではしばしばステロイドを短期的に中等量投与することがあるが、その際急激な減量に伴って薬疹（重症薬疹）が生じてくることもあり、注意が必要である。

## V. おわりに

現代はボーダレスの時代といわれる。あらゆる分野において、その境界がはっきりしなくなって

いる。薬疹において明らかにされつつある DIHS の病態は、薬疹とウイルス感染の境界を取り払ったかの感がある。しかも皮疹だけでなく、さまざまな臓器に異なったタイミングでさまざまな病変が起きることも明らかになってきている。実際、薬疹発症のキッカケとなる薬剤投与は上気道感染症状に対して行われることが多く、それはしばしば耳鼻咽喉科医により処方される。薬疹はもはや皮膚科のみでなく、あらゆる臓器を巻き込む全身疾患と捉えるべきなのである。

## 文献

- 1) Viard I, et al : Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 282 : 490-493, 1998
- 2) Chung WH, et al : Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 14 : 1343-1350, 2008
- 3) Takahashi R, et al : Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions : timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 182 : 8071-8079, 2009
- 4) Shiohara T, et al : The diagnosis of DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 156 : 1083-1084, 2007
- 5) Suzuki Y, 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
- 6) Kano Y, et al : Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 155 : 301-306, 2006
- 7) Shiohara T, et al : Pathophysiology of fixed drug eruption : the role of skin-resident T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2 : 317-323, 2002



## 薬疹

塩原 哲夫

### どのような病気なのでしょうか

- ▶ ある限られた薬剤に対してのみアレルギー反応を起こし、皮膚が炎症を起こす病気です。
- ▶ 皮疹を見ただけで薬疹と診断できることは少なく、むしろいろいろな皮膚疾患に似た症状を起こします。
- ▶ 軽い場合は原因薬剤の中止のみで治りますが、重症薬疹では中止しただけでは治らず重篤化し、しばしば死につながることもあります。

薬疹とは全身投与(経口、注射)された薬剤により生ずる皮疹の総称である。あらゆる年齢層に生ずるが、子どもには少ない。原因薬剤の中止のみで軽快する軽症から、中止しても増悪して死の転帰をとるような重症薬疹までさまざまである。表1に示すさまざまな臨床病型があるが、必ずしも1つの臨床病型にとどまるわけではなく、原因薬剤の投与を続ければ重症型に

【表1】薬疹の分類

1. 播種状紅斑丘疹型(麻疹・中毒疹型)
2. 多形紅斑型
3. (扁平)苔癬型
4. 固定薬疹
5. 蕁麻疹型
6. Stevens-Johnson 症候群(SJS)
7. 中毒性表皮壊死症(TEN)
8. 薬剤性過敏症症候群(DIHS)
9. 紅皮症型
10. 紫斑型
11. 湿疹型
12. 光線過敏型
13. 結節性紅斑型
14. ざ瘡型
15. 血管炎型
16. エリテマトーデス型
17. 水疱型

移行する場合も少なくない。その原因薬剤に感作された人にもみ発症するため、投与が開始されてから発症までに通常1~2週間の感作期間を要する。皮膚は最も薬剤アレルギーを生じやすい(見つけやすい)臓器だが、肝障害、腎障害も起こりうる。治療のために用いられる薬剤により生ずるため、薬疹の可能性が高くても、原疾患に対し類似の薬剤の投与が必要となる場合が多い。この場合に、どの薬剤に変更すべきかの決定が最も難しいところである。

最近の研究は、ある薬剤による薬疹は、一定の遺伝子をもっている人に発症しやすい<sup>1)</sup>ことを明らかにしつつある。将来的には、その遺伝子をもつ人にはこの薬剤は投与できないことがあらかじめ予知できるようになるはずである。

しばしば死の転帰をとる重症薬疹は、速やかに治療法を選択する必要がある。その選択に最も迷う皮膚疾患でもある。治療法の選択には臨床病型の正確な把握が必要であり、重症型へ進展する徴候を見逃さないことが重要となる。

### どのような検査を受けるのでしょうか

▶ 原因薬剤を決めるための検査法として、血液中のリンパ球を試験管内で原因薬剤とともに培養して、それが増殖するかどうかをみるテスト(薬剤添加リンパ球刺激試験:DLST)をしましょう。しかし、この方法も限界があり、原因薬剤なら必ず陽性になるわけではありません。

▶ 原因薬剤を軟膏に混ぜて皮膚に貼布するパッチテストも、原因薬剤の決定に用いられます。

上記の2つが主に用いられる検査法だが、どれも原因薬剤を決定するのに十分な方法とはいえない。一般にパッチテストのほうが偽陽性は少ないと思われているが、原因薬剤を貼布するため感作を強めてしまう危険が絶えずつきまとう。その点ではDLST(drug-induced lymphocyte stimulation test；薬剤添加リンパ球刺激試験)の優位は動かし難いが、偽陽性、偽陰性がかかなりあり、結果を正しく解釈する<sup>2)</sup>ためには若干の経験が必要である。

最も確実なのは内服テストだが、重症薬疹では皮疹が再現されてしまう危険性があるためほとんど行われず。誘発されても軽症で済む軽症型や固定薬疹では行われ、その診断的価値は高い。しかし重症薬疹こそ、原因薬剤を決定しておくことが重要であることを考えると、重症薬疹でも内服テストはむしろ積極的に行うべきということになる。ただし、その際には内服テストを常用量ではなく、1/1,000~1/100程度から始める必要がある。多くの場合には1/10量で、体の一部に紅斑が誘発される場合が多い。

### どのような治療がありますか

▶ 臨床病型により異なり、軽症~中等症では原因薬剤の中止のみで軽快しますが、Stevens-Johnson 症候群(SJS)/中毒性表皮壊死症(TEN)や、薬剤性過敏症候群(DIHS)では中止しても皮疹や全身状態の増悪がみられます。

▶ 重症型ではステロイドの全身投与が原則です。少量から開始するのは最も危険で、最低でも中等量以上が必要です。これでも進展する傾向がみられる場合には、ステロイド・パルス療法、静注用免疫グロブリン製剤(IVIG)、血漿交換などの適応となります。

治療が最も問題となるのは重症型の場合で、ステロイドの全身投与が必要である。しかし、必要な初期投与量は微妙に異なりSJSではプ

レドニゾロン換算30~40 mg/日、TENでは60~80 mg/日、DIHSでは40~60 mg/日くらいで始められることが多い。数日みても反応しないか、SJSからTENへの進展が危惧される場合には速やかにステロイド・パルス療法(メチルプレドニゾロン1 g/日、3日間)など、次の手を打つ必要がある。注意しなければならないのはパルス療法直後のステロイド量で、40 mg/日以下ではリバウンドを招きかねない。効果があっても不十分の場合には、パルス療法をもう一回繰り返すか、血漿交換(全血漿交換か、二重濾過法)を速やかに行う。効果は圧倒的に全血漿交換が優れているが、置換液にプールした新鮮凍結血漿を使うこと、感染を併発しやすいことが欠点<sup>3)</sup>である。静注用免疫グロブリン製剤(intravenous immunoglobulin: IVIG)(0.4 g/kg/日)も感染の危険が高いときには行いやすい方法だが、効果はステロイド・パルス療法よりやや劣る程度と考えてよい。

薬疹で絶対にしてはいけないのは、中等症に対して少量のステロイド(10~15 mg/日)から始め、増悪がみられる度に漸増するやり方である。

### 日常生活ではどのような注意が必要ですか

▶ 重症薬疹では直ちに入院加療の必要がありますので、入院設備のない病院での外来治療は好ましくありません。

▶ 重症薬疹に進展するタイプでは、しばしば発熱などの感染症様症状を認めますが、それに対して解熱薬や抗菌薬を用いることは、新たな薬剤に感作させる危険性があるので、すべきではありません。

初期から重症薬疹を疑う場合には、誰でも即入院と考えるが、当初薬疹かウイルス性発疹か迷うが、それほど重症感がないため、外来で少量のステロイドを投与されている場合が最も治



## 治ったあとに原因薬確定のための検査を受ける必要はありますか？

薬疹はたとえ重症であっても治ってしまうと、多くの患者は原因薬確定のための検査を受けたがらない。その薬さえ飲まなければよいので、あえて検査を受けたくないと思う人が多い。特に重症薬疹の場合には、「薬は、もうこりこり」と訴える人が多いが、いずれ同様の薬を内服せざるを得ない状況がくる可能性を考えると、原因薬確定のための検査は受けるように強く勧めるべきである。特にDLSTは血液の採取のみで患者には全く負荷がかからないので、行っておくべきである。ただ、その施行時期によっては偽陰性になることもあるので、臨床病型により適切な施行時期を選ぶべきである。通常の薬疹では発症してから2週間以内が陽性になりやすいのに対し、DIHSや急性汎発性発疹性膿疱症(acute generalized exanthematous pustulosis ; AGEP)では4~6週間後のほうが陽性になりやすい。

原因薬剤を再投与する内服試験は微量から始めることにより、重症薬疹の場合でも施行可能である。しかし、微量といえども原因薬剤を再投与するのがためられる場合には、原因薬剤の代わりに用いることのできる薬剤を探す目的で内服試験を行うこともある。

療が難しくなる。このような治療をした場合、ある程度の効果はみられても、次第に増悪してくるため、ついステロイドを漸増したくなるからである。こういう治療を受けた後、紹介されてきた患者では、ステロイドに抵抗性になっており多量に増やしても奏効しない。その際には、パルス療法などを速やかに行う必要がある。

## 急変した場合どうしたらよいでしょうか

▶重症化の徴候として重要なのは、粘膜症状が高度(眼、口唇、陰部)になる場合と、急激に全身の紅斑がむけたり、あるいは水疱となってくる場合です。この場合は直ちに入院加療する必要があります。

重症薬疹で直ちに生命が危険な状態になることは稀であるが、急速に紅斑が融合して拡大したり、水疱やびらんが拡大するときには入院して適切な処置を受けなければ最悪の結果になることも予想しておかねばならない。眼粘膜の障害が強い場合には、たとえ皮膚症状が軽くても後遺症を残す場合があるので、直ちに入院のうえ眼科的処置を受ける必要がある。

## 文献

- 1) McComack M, et al : HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* **364** : 1134-1143, 2011
- 2) Kano Y, et al : Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity : Dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy* **62** : 1439-1444, 2007
- 3) Narita YM, et al : Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis : Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol* **38** : 236-245, 2011

# Varicella-zoster virus antigen expression of eccrine gland and duct epithelium in herpes zoster lesions

C. Horie, Y. Mizukawa, Y. Yamazaki and T. Shiohara

Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine, Shinkawa, 6-20-2, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan

## Summary

### Correspondence

Y. Mizukawa.

E-mail: ymizu@ks.kyorin-u.ac.jp

### Accepted for publication

28 May 2011

### Funding sources

This work was supported by grants from the Ministry of Education, Sports, Science and Culture of Japan (T.S. and Y.M.) and from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (T.S.).

### Conflicts of interest

None declared.

DOI 10.1111/j.1365-2133.2011.10462.x

**Background** It is well known that varicella-zoster virus (VZV) exhibits tropism for the epidermis and follicular epithelium, while little attention has been paid to eccrine gland and duct involvement by VZV. The presence of herpetic syringitis in immunocompromised hosts suggested the possibility of eccrine gland and duct involvement by VZV.

**Objectives** To determine whether VZV antigens could be detected in eccrine gland or duct epithelium of herpes zoster (HZ) lesions obtained at various intervals after the onset of a rash, and whether this expression could also be detected in eccrine units from other inflammatory disease lesions suggestive of VZV infection.

**Methods** We investigated immunohistochemically *in vivo* localization of VZV glycoprotein E (gE) antigen in HZ lesions and control inflammatory disease lesions, using the murine monoclonal antibody directed against the VZV gE.

**Results** VZV gE was differentially detected in the epidermis, follicular and eccrine epithelium, and dermal infiltrating cells in HZ lesions obtained at various intervals after onset. The VZV gE was most persistently detected in eccrine units, regardless of the age of individual HZ lesions, compared with keratinocytes and follicular epithelium. The gE expression was also observed in other inflammatory disease lesions suggestive of VZV infection.

**Conclusions** Immunohistochemical detection of VZV gE in eccrine epithelium can be a subtle clue to the diagnosis of HZ which displays most unusual manifestations, and VZV-related disorders.

Herpes zoster (HZ) is a dermatomal neurocutaneous disorder characterized by unilateral vesicular eruption associated with neuralgic pain and is caused by the reactivation of latent varicella-zoster virus (VZV) in a dorsal root ganglion in the setting of age-, disease- and drug-related decline in cellular immunity.<sup>1</sup> Although the typical clinical presentations of HZ are distinctive and can be diagnosed without difficulty, HZ frequently displays atypical clinical presentations that pose a problem in diagnosis. For example, when early lesions consist of nonvesicular eruptions with no pain, diagnosis with certainty is often difficult, even on careful evaluation of the eruption. In particular, in the setting of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the clinical manifestations of HZ are atypical, including persistent ulcers and verrucous lesions.<sup>2,3</sup> Early recognition and accurate diagnosis of VZV infection are critically important, because the disease can often be associated with a variety of serious complications with poor prognosis and can be successfully treated with antiviral agents.

Although the histological changes are usually thought to be limited to the epidermis, folliculosebaceous and eccrine gland

or duct epithelium can also be selectively involved without the characteristic epidermal changes of vesicles. Because these lesions typically display herpetic cytopathic features histopathologically, the former is defined as herpetic folliculitis<sup>4,5</sup> and the latter as herpetic syringitis.<sup>6-8</sup> In view of the finding that VZV antigens are frequently detected in follicular epithelium, especially in early erythematous lesions,<sup>9-11</sup> the selective involvement of folliculosebaceous epithelium by VZV is not a rare phenomenon in HZ and has apparently been underreported, as many investigators have suggested. In contrast, herpetic syringitis has only been sporadically reported, and immunohistochemical detection of VZV antigens in eccrine gland or duct epithelium in these lesions has not been documented.<sup>6-8</sup> As eccrine glands are innervated by postganglionic C-type nonmyelinated fibres,<sup>12</sup> it is predictable that VZV may be detected in eccrine glands and ducts of HZ lesions. Polymerase chain reaction (PCR) techniques have been widely used to demonstrate the presence of VZV DNA in early and late HZ lesions but have shown conflicting results;<sup>13-15</sup> most of the studies documented that VZV DNA can be detected in



acute (< 1 month), but not in chronic lesions.<sup>16</sup> However, because earlier studies demonstrated that VZV DNA was detectable by *in situ* hybridization in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with HZ for 2–56 days after the onset of a rash,<sup>17</sup> the possibility remains to be excluded that VZV DNA detected by the PCR technique may have derived from PBMCs and not from skin tissue.

In this study, we sought to examine whether VZV antigens can be detected in the eccrine gland or duct epithelium of HZ lesions obtained at various intervals after the onset of the rash, and whether this detection can be associated with the presence of VZV antigens in other cells resident in, or infiltrating into, the skin. We also investigated whether VZV antigens can also be detected in the eccrine units of lesions from other inflammatory diseases, including those suggestive of involvement of VZV infection.

## Patients and methods

### Patients and skin samples

Thirty biopsy samples were obtained from HZ lesions on the trunk, arms and legs at various intervals ranging from 3 days to 7 years after the onset of the rash in 25 patients (seven men and 18 women) without HIV infection, aged 28–85 years (mean  $62.1 \pm 16.4$ ), with informed consent. None of these patients was under immunosuppressive therapy. The HZ lesions were divided into four categories, based on the clinical evolution of the disease: early erythematous ( $n = 4$ ), fully developed vesicular ( $n = 11$ ), pustular ( $n = 5$ ), and late pigmented or scar lesions ( $n = 10$ ) in sequential order. They were also divided into three subgroups based on the timing of biopsies: early (days < 5), acute (days 5–14), and late lesions (days > 14). Control samples were obtained from skin lesions (28 specimens) of patients with different skin diseases (26 cases, 11 men and 15 women, mean age  $60.3 \pm 14.5$  years). The diseases included lichen planus ( $n = 9$ ), Schamberg disease ( $n = 5$ ), psoriasis vulgaris ( $n = 3$ ) and erythema multiforme ( $n = 11$ ). All sampled lesions were untreated with any topical therapy. There was no significant difference in the mean age between the patients with HZ and the controls.

### Immunohistochemical analysis

Immunohistochemical examinations were performed using serial paraffin sections of formalin-fixed materials. The paraffin sections were first deparaffinized and rehydrated. After washing in phosphate-buffered saline, antigen retrieval was performed with the heat-induced epitope retrieval method in target retrieval solution (Dako, Carpinteria, CA, U.S.A.); for CD3, CD8 and CD68, this was performed at a high pH in an autoclave at 120 °C for 10 min. They were rinsed in 3% hydrogen peroxide methanol solution (v/v) for 10 min to block endogenous peroxidase activity. The sections were incubated with anti-CD3 (clone A0452; Dako) or anti-CD8 (clone M7103; Dako) or anti-CD68 (clone KP-1; Dako, Glostrup,

Denmark) followed by the streptavidin/biotinylated horseradish peroxidase method with the red 3-amino-9-ethylcarbazole colour (AEC) reaction. To identify the presence of VZV antigen, we used murine monoclonal antibody (mAb) directed against VZV glycoprotein E (gE) (Chemicon, Temecula, CA, U.S.A.);<sup>18–20</sup> the sections were incubated with the VZV antibody at room temperature. Sections were stained by Envision+Dual Link (Dako, U.S.A.) for 40 min, as described previously.<sup>21</sup> All sections were counterstained with haematoxylin. For double immunohistochemical staining, sections were first stained with anti-gE followed by Histofine Simple Stain AP (Nichirei, Tokyo, Japan) with the Vector Blue Alkaline Phosphatase Substrate Kit (Vector Laboratories, Burlingame, CA, U.S.A.). Subsequently, sections were incubated with anti-CD3 mAb or anti-CD68 mAb followed by the AEC reaction.

The magnitude of VZV gE expression by keratinocytes, and follicular and eccrine epithelium was graded from 0 to 3, based upon microscopic appearance: 0, essentially no cells were positive; 1+, < 20% of the cells were positive; 2+, 20–50% of the cells were positive; 3+, > 50% of the cells were positive. Positive staining was defined as > 2+. The degree of infiltrating cells around the sweat glands was also graded from 0 to 3: 0, < 5 cells/eccrine unit were infiltrated; 1+, 5–50 cells/eccrine unit were infiltrated; 2+, 51–100 cells/eccrine unit were infiltrated; 3+, > 100 cells/eccrine unit were infiltrated. The overall percentage of VZV-expressing cells in the skin-infiltrating cells was calculated from six individual values obtained from three different areas. All specimens were analysed by two independent investigators (C.H. and Y.Y.) in a blind fashion. Serial sections were prepared for immunophenotypic analysis with lymphoid cell markers.

## Results

### Expression pattern of varicella-zoster virus antigen in various clinical stages of herpes zoster lesions

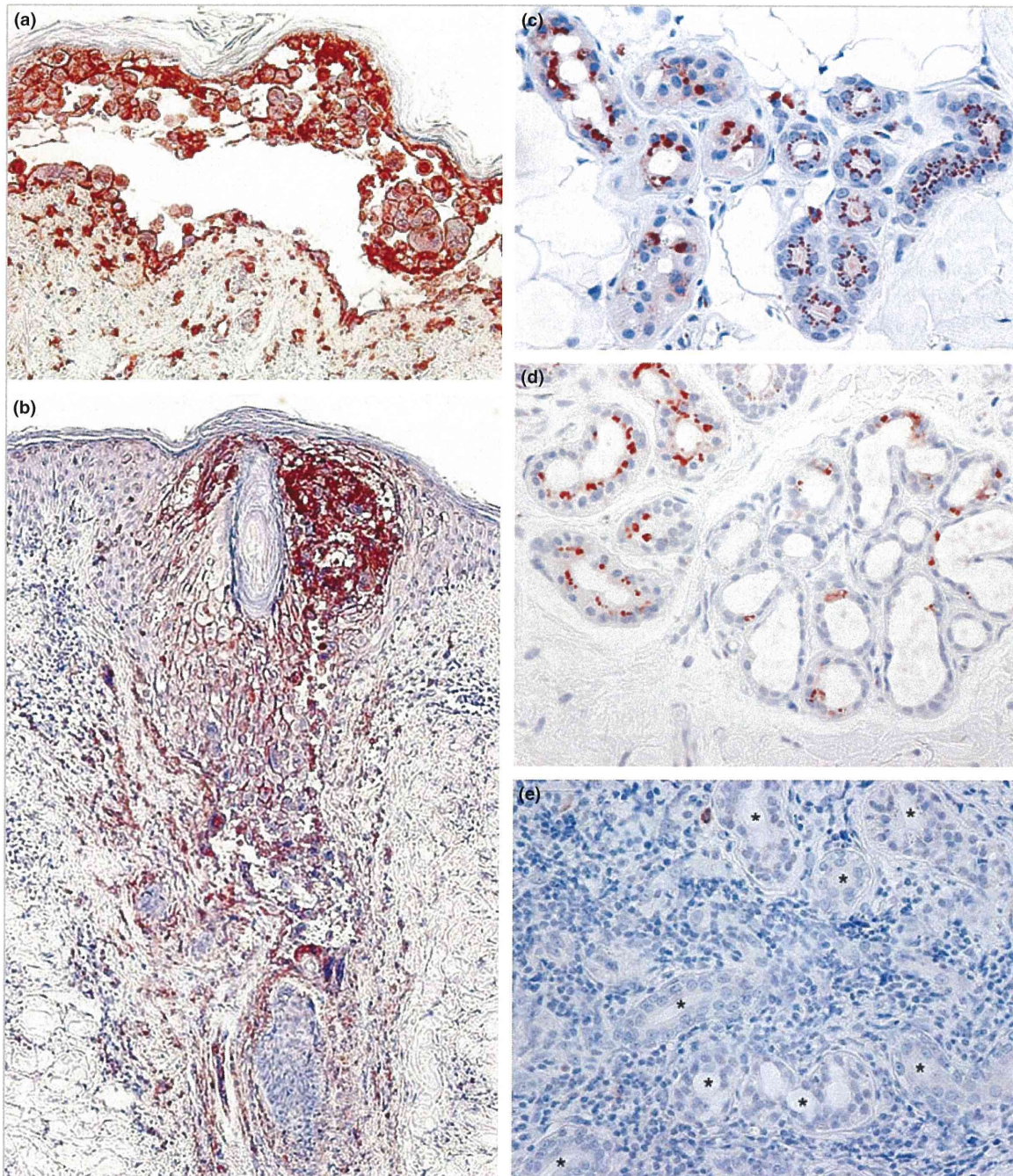
A diverse spectrum of immunopathologies ranging from ballooning degeneration of keratinocytes with intranuclear inclusions to ulceration covered by cellular debris was observed depending on the stage biopsied. Most of the early erythematous and full-blown vesicular lesions were characterized by dense perivascular infiltrates of lymphocytes showing a lichenoid pattern, which tended to involve the lower part of the epidermis. They also showed a variable degree of necrotic keratinocytes in the lower to mid part of the epidermis. Accumulation of neutrophils at the dermoepidermal junction and within the epidermal structure was seen in pustular lesions. In some early erythematous lesions, follicular epithelium showed focal necrosis and cytopathic changes consistent with those typically observed within the epidermis in the full-blown vesicular lesions. These cytopathic changes of the follicular epithelium were usually associated with the influx of lymphocytes into follicular structures. Lymphocytes were also found around sebaceous glands and eccrine glands. All these changes were more pronounced in full-blown vesicular lesions.



However, although in these lesions sebaceous glands showed cytopathic changes compatible with VZV infection, such changes were not prominent in eccrine gland and duct epithelium even in full-blown vesicular lesions.

Positive immunostaining for gE was found preferentially in the cytoplasm or membranes of keratinocytes in the epidermis

(Fig. 1a) and the follicular epithelium (Fig. 1b) in erythematous, vesicular and pustular lesions. gE was also detected in infiltrates present within and around the epidermis and follicular epithelium. Serial sections and doubly stained sections demonstrated that most of these infiltrates expressing gE were CD68 positive and CD3 negative (data not shown), indicating



**Fig 1.** (a) Varicella zoster virus (VZV) glycoprotein E (gE) expression by keratinocytes in a vesicular herpes zoster (HZ) lesion. (b) VZV gE expression by follicular epithelium in an erythematous HZ lesion. (c) VZV gE expression by eccrine ducts and glands in an erythematous lesion. (d) VZV gE expression by eccrine ducts and glands from late lesions. (e) No VZV gE expression by eccrine glands and ducts associated with severe dermal infiltrates. Eccrine ducts are indicated by asterisks. Original magnification: (a, c–e)  $\times 200$ ; (b)  $\times 100$ .



monocytes/macrophages, but not T cells. Expression of gE was also found in the cytoplasm of eccrine gland and duct epithelium in erythematous, vesicular and pustular lesions (Fig. 1c), and even in late lesions (Fig. 1d). Cytoplasmic gE immunoreactivity of eccrine units was detected up until 2.5 years after the onset of the rash, but not 7 years after the onset. Interestingly, gE expression in the eccrine units was not associated with any cytopathic changes and infiltrates within and around the eccrine glands. The gE-positive staining was persistently observed in most eccrine units regardless of the age of an individual lesion, indicating that gE expression in eccrine units is not necessarily a function of the age of the lesions biopsied. In contrast, gE expression in epidermal and follicular keratinocytes was observed only in vesicular and pustular lesions. In our study, a clinical findings-based classification of HZ lesions was adapted (Table 1), because there were marked differences in the clinical and histological findings of individual HZ lesions obtained at a single time point that had rendered the time-based classification questionable. In the late lesions, gE expression became sporadic (eccrine epithelium) (Fig. 1d) or was not detected (keratinocytes and follicular epithelium). The gE expression in eccrine units was

detected latest in healed lesions obtained 2.5 years after onset, the time at which no gE-positive cells were detected in the epidermis and hair follicles, rendering this date the critical point. At this time point, cytoplasmic gE immunoreactivity was also detectable in some dermal infiltrates, although much more sporadically than in the earlier lesions.

We next investigated whether detection of VZV antigens in sweat glands and ducts could be altered by the degree of cellular infiltrates around and within the sweat glands and ducts (Table 2). The gE immunoreactivity of eccrine units was inversely related to the degree of the cellular infiltrates in and around eccrine units (Table 2); gE expression was hardly detected in the eccrine units with severe cellular infiltrates, but easily found without them (Fig. 1e).

**Expression of varicella-zoster virus antigen in other inflammatory skin lesions**

We next investigated whether gE expression in eccrine units and dermal infiltrating cells could be used as the histopathological clue to the involvement of VZV in the lesions. To test this, the percentage of gE-positive dermal infiltrating cells in HZ lesions and the degree of gE expression in eccrine units were compared with those in control samples obtained from lichen planus, Schamberg disease, psoriasis vulgaris and erythema multiforme lesions. The frequency of gE-positive dermal infiltrating cells was significantly higher in the HZ lesions compared with that in control diseases, regardless of the stage of the lesions. In many HZ lesions (50%, 15/30), more than 20% of dermal infiltrates expressed gE, while the corresponding populations in the control specimens examined were detected in only 14% (4/28) (P < 0.01, Table 3). Interestingly, the occurrence of > 20% gE-positive dermal infiltrating cells was again observed in the linear lichen planus lesions and erythema multiforme lesions, both of which were suggestive of involvement of VZV on clinical grounds; they showed a dermatomal distribution.

In 67% (20/30) of HZ lesions examined, eccrine glands and ducts were positive for gE regardless of the age of the

**Table 1** Detection of varicella-zoster virus (VZV) glycoprotein E (gE) in skin samples obtained from different stages of herpes zoster (HZ) lesions

Clinical findings-based classification of HZ lesions	Positive cases <sup>a</sup> (%)		
	Keratinocyte	Hair follicle	Eccrine unit
Erythematous	0	40	75
Vesicular	91	25	64
Pustular	40	25	60
Late	0	11	70

<sup>a</sup>Percentages of HZ cases whose skin lesions harboured gE-positive skin resident cells. Not included are cases of HZ whose skin lesions harboured gE-positive dermal infiltrates.

**Table 2** Relationship between detection of varicella-zoster virus (VZV) glycoprotein E (gE) in the eccrine unit and the degree of cellular infiltrates in and around the eccrine units

Infiltrating cells (score)	VZV antigens in the eccrine unit <sup>a</sup> (%)	
	+	-
0	74	26
1	80	20
2	50	50
3	0	100

<sup>a</sup>Percentage of herpes zoster cases whose skin lesions harboured gE-positive eccrine glands and ducts (+) or did not harbour gE-positive eccrine glands and ducts (-).

**Table 3** Positive sample numbers of glycoprotein E (gE)-positive dermal infiltrates in herpes zoster (HZ) and control lesions

gE-positive dermal infiltrates (%)	Number of positive samples	
	HZ lesions (n = 30)	Control lesions (n = 28)
0-9	10	10
10-19	5	14
20-29	5	4
30-39	4	0
40-49	0	0
50-59	3	0
60-69	2	0
70-79	0	0
80-100	1	0

**Table 4** Number of cases whose skin lesions harboured glycoprotein E (gE)-expressing eccrine units or > 20% gE-positive dermal infiltrates

gE expression in eccrine unit	> 20% gE-positive infiltrates	Number of positive cases	
		HZ lesions (n = 30)	Control lesions (n = 28)
+	+	9	2
+	-	11	3
-	+	6	3
-	-	4	20

lesions (Table 4). In contrast, gE-positive eccrine glands and ducts were detected in < 18% (5/28) of control specimens ( $P < 0.01$ ). Interestingly, gE-positive eccrine glands were typically observed in the linear lichen planus lesions showing a dermatomal distribution. The majority of specimens (87%, 26/30) obtained from HZ lesions revealed either gE expression in eccrine units or > 20% in the frequency of gE-positive dermal infiltrates, regardless of the age of lesions examined. In contrast, this finding was observed in only part (29%, 8/28) of the control specimens ( $P < 0.01$ ).

## Discussion

Although VZV infection of eccrine glands and ducts has long been suggested, herpetic syringitis has been described only as a rare manifestation of VZV or herpes simplex virus infection.<sup>6-8</sup> In these patients, however, the histological alterations of the eccrine glands and ducts similar to those typically present in the epidermis were also observed without epidermal involvement. This herpetic syringitis has been exclusively reported to develop in HIV-infected patients. Detection of VZV antigens in eccrine glands and ducts without any histological alterations, however, has not been reported previously. In this regard, we demonstrated for the first time that VZV antigens were present in the eccrine glands and ducts in 20 out of 30 biopsy specimens from the HZ lesions examined. Importantly, detection of VZV antigens in the eccrine units was not associated with the histological alterations suggestive of VZV infection, such as multilocular vesicles in the epidermis, necrotic keratinocytes, multinucleated syncytial giant cells and ballooning degeneration of keratinocytes. Nevertheless, it should also be noted that detection of VZV antigens in eccrine units was influenced by the degree of lymphocytic infiltrates within and around the eccrine glands and ducts; the VZV antigen expression was rarely detected in eccrine units with massive cellular infiltrates. Of note, VZV antigens disappeared more rapidly from the epidermis and follicular epithelium than from the eccrine units; this finding suggests that the presence of VZV antigens in the eccrine units can be used as a reliable and useful clue to the diagnosis of HZ with unusual clinical manifestations and inflammatory dermatoses induced by VZV infections.

Although it remains unknown why previous studies failed to demonstrate VZV antigens in eccrine units while demonstrating those in folliculosebaceous units, this difference may

be explained by the use of mAb to gE in our experiments, which recognizes the glycoproteins embedded in the VZV envelope; and the gE expression pattern would be different from that of IE63, a member of immediate early gene products, which was employed by Iwasaki *et al.*<sup>11</sup> These findings could be interpreted as suggesting that eccrine gland and duct epithelium may have acquired VZV antigens by uptake of an infected cell. In this regard, it would be of interest to determine whether eccrine units could also be positively stained by antibodies to immediate early or early gene products. A second possible explanation is that the difference may be related to the lesion severity; in our study, the presence of VZV gE was exclusively limited to the eccrine glands and ducts that displayed neither cytological alternations nor had severe inflammatory infiltrates. Indeed, Nikkels *et al.*<sup>18,19</sup> previously pointed out that the VZV gE was present in the cytoplasm of many cell types that displayed no major primary cytological alterations. These results suggest that this immunostaining signal in the eccrine unit would be readily reduced by immune responses. Given the absence of histological findings compatible with herpetic syringitis in our series of 25 patients with HZ, antigen specificity of lymphocytic infiltrates detected within and around the eccrine glands would be directed to the major VZV gE protein, and cytopathic changes of eccrine gland and duct epithelium as manifested by herpetic syringitis would be a result of such VZV gE-directed immune responses.

In our experiments, VZV gE in eccrine units was also detected in some non-HZ lesions, such as linear lichen planus, where involvement of VZV was suspected because of its unilateral linear distribution. In most of these lesions, the presence of gE was limited exclusively to the eccrine glands with complete sparing of the epidermis and follicular epithelium and no cytopathic changes compatible with VZV infection were observed in the lesions. Importantly, none of the patients analysed in this study displayed any evidence of immunosuppression, indicating that VZV antigens persist in HZ lesions over long periods of time after clinical resolution even in immunocompetent individuals. It remains unknown, however, if fragments of viral protein or DNA instead of full virions from VZV reactivation persist in the eccrine units, because VZV DNA was hardly detected in the eccrine units (data not shown).

Our results show that, following reactivation, VZV persists for a particular period of time in the eccrine glands that may facilitate shedding of the virus via sweat secretion. Either VZV antigen expression in the eccrine units or > 20% of VZV-positive dermal infiltrates was seen in 26 of 30 specimens of HZ, regardless of the age of the lesions examined and could be diagnostic for HZ without a compatible clinical presentation or history. Thus, histochemical analysis of VZV antigen expression in eccrine glands can be a subtle clue to the diagnosis of HZ which may display most unusual manifestations, and also VZV-related disorders. Clinicians must be aware of these unusual presentations of HZ, such as syringitis and folliculitis, even in immunocompetent patients, and be prepared to perform appropriate immunohistochemical studies.



### What's already known about this topic?

- Varicella-zoster virus (VZV) antigens have been preferentially detected in keratinocytes and follicular epithelium in the acute lesions of herpes zoster. However, previous studies were not extended beyond the acute stage.
- The presence of herpetic syringitis in immunocompromised hosts suggests involvement of eccrine units by VZV.

### What does this study add?

- The VZV glycoprotein E (gE) was most persistently detected in eccrine units of herpes zoster lesions, long after it disappeared from the epidermis and follicular epithelium, and in eccrine units from other inflammatory disease lesions suggestive of VZV reactivation.
- Detection of VZV gE in eccrine units can serve as the clue to the diagnosis of herpes zoster with atypical manifestation and of VZV-related diseases.

## References

- 1 Arvin AM. Humoral and cellular immunity to varicella-zoster virus: an overview. *J Infect Dis* 2008; **197**:S58–60.
- 2 Gullick RM, Heath-Chizzi M, Crumpacker CS. Varicella-zoster virus disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1990; **126**:1086–8.
- 3 LeBoit PE, Limová M, Yen TS *et al.* Chronic verrucous varicella-zoster virus infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Histologic and molecular biologic findings. *Am J Dermatopathol* 1992; **14**:1–7.
- 4 Böer A, Herder N, Winter K *et al.* Herpes folliculitis: clinical, histopathological and molecular pathological observations. *Br J Dermatol* 2006; **154**:743–6.
- 5 Walsh N, Boutillier R, Glasgow D *et al.* Exclusive involvement of folliculosebaceous units by herpes: a reflection of early herpes zoster. *Am J Dermatopathol* 2005; **27**:189–94.
- 6 Alonso-Pérez A, Fraga J, Delgado Y *et al.* Nodular herpes zoster with herpetic syringitis and no epidermal involvement in a patient with Burkitt lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2006; **28**:194–6.
- 7 Muñoz E, Valks R, Fernández-Herrera J *et al.* Herpetic syringitis associated with eccrine squamous syringometaplasia in HIV-positive patients. *J Cutan Pathol* 1997; **24**:425–8.
- 8 Sangueza OP, Gordon MD, White CR Jr. Subtle clues to the diagnosis of the herpes virus by light microscopy. Herpetic syringitis. *Am J Dermatopathol* 1995; **17**:163–8.
- 9 Muraki R, Baba T, Iwasaki T *et al.* Immunohistochemical study of skin lesions in herpes zoster. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1992; **420**:71–6.
- 10 Muraki R, Iwasaki T, Sata T *et al.* Hair follicle involvement in herpes zoster: pathway of viral spread from ganglia to skin. *Virchows Arch* 1996; **428**:275–80.
- 11 Iwasaki T, Muraki R, Kasahara T *et al.* Pathway of viral spread in herpes zoster: detection of the protein encoded by open reading frame 63 varicella-zoster virus in biopsy specimens. *Arch Virol Suppl* 2001; **17**:109–19.
- 12 Sato K, Ohtsuyama M, Samman G. Eccrine sweat gland disorders. *J Am Acad Dermatol* 1991; **24**:1010–14.
- 13 Koropchak CM, Graham G, Palmer J *et al.* Investigation of varicella-zoster infection by polymerase chain reaction in the immunocompetent host with acute varicella. *J Infect Dis* 1991; **163**:1016–22.
- 14 Dlugosch D, Eis-Hubinger AM, Kleim JP *et al.* Diagnosis of acute and latent varicella-zoster virus infections using the polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1991; **35**:136–41.
- 15 Stranska R, Schuuman R, de Vos M *et al.* Routine use of a highly automated and internally controlled real-time PCR assay for the diagnosis of herpes simplex and varicella-zoster infections. *J Clin Virol* 2004; **30**:39–44.
- 16 Gibney MD, Nahass GT, Leonardi CL. Cutaneous reactions following herpes zoster infections: report of three cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1996; **134**:504–9.
- 17 Gilden DH, Devlin M, Wellish M *et al.* Persistence of varicella-zoster virus DNA in blood mononuclear cells of patients with varicella or zoster. *Virus Genes* 1989; **2**:299–305.
- 18 Nikkels AF, Debrus S, Sadzot-Delvaux C *et al.* Localization of varicella-zoster virus nucleic acids and proteins in human skin. *Neurology* 1995; **45**:S47–9.
- 19 Nikkels AF, Delvenne P, Debrus S *et al.* Distribution of varicella-zoster virus gpI and gpII and corresponding genome sequences in the skin. *J Med Virol* 1995; **46**:91–6.
- 20 Huch JH, Cunningham AL, Arvin AM *et al.* Impact of varicella-zoster virus on dendritic cell subsets in human skin during natural infection. *J Virol* 2010; **84**:4060–72.
- 21 Mourtzinos N, Puri PK, Wang G *et al.* CD4/CD8 double negative pagetoid reticulosis: a case report and literature review. *J Cutan Pathol* 2010; **37**:491–6.

## はじめに

Introduction

**塩原 哲夫**

Tetsuo SHIOHARA

杏林大学医学部皮膚科学教室

最先端とは cutting-edge の和訳である。最先端は、ある意味ではきわめて危険な瀬戸際にも通じる。つまり、先進的だが何処へ行くかわからぬ危険なものが cutting-edge なのである。その時代、先頭を走っていたものが、本当に未来の潮流になれるかどうかはわからない。先頭を走っていたはずが、あっという間に潮流から取り残されていくことなど日常茶飯事である。筆者はそう思うがゆえに、最先端はつねに未来の潮流になるようなものでなければならないと考えている。

本特集は、薬疹における cutting-edge を狙った企画である。本特集が真の意味で未来の潮流を先取りしたものであったかどうかは、5年後にならないとわからないであろう。しかし、筆者は4年前にも同様の趣旨の企画をしており、それは幸い好評のうちに読まれ、その多くは時代を先取りしたものととして4年後の現在にも十分通用する内容となっていたことはまことに喜ばしいことである。そういう経緯もあって本企画にも筆者が起用されたようであるが、本企画が前企画を凌ぐものとなるかどうかは、ひとえにこの特集の著者として推薦した諸先生の頑張りにかかっている。この“はじめに”を書いている時点では残念ながら、筆者はいまだ各先生がどのような“頑張り”を見せてくれたのかを読むことはできていない。しかし、筆者が責任をもって推薦した諸先生である。きっと全力をあげてその仕事を全うしてくれたものと信じている。

忙しい諸先生にとって、本企画のような依頼原稿を書くということはけっして楽しい仕事ではない。いままでの論文の寄せ集めで済ませたいという姑息な考えが芽生えたとしても仕方ない。しかし、筆者が薬剤性過敏症候群(DIHS)の概念に気づいたのも、ある雑誌からの依頼原稿(中毒疹とは何か)に頭を悩ませた結果なのであるということも付記しておきたい。やっつけ仕事にしなかったことから、今日のDIHSの概念が生まれたことを思うと、今回の特集号があらたな概念を生み出す契機になったら、どれだけ嬉しいかと思うのである。



## 薬疹の概念

——ここまで広がった薬疹の概念

The expanding concept of drug eruptions——The concept extended in a number of directions



塩原 哲夫

Tetsuo SHIOHARA

杏林大学医学部皮膚科学教室

◎これまでの薬疹の概念を大きく変えたのが薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS)であった。著者らは、DIHS を介して薬疹とウイルスの深い関係についてめざめることになった。さらに、薬疹の特殊型である固定薬疹の詳細な解析結果から、薬疹が生じるにはその前にウイルス感染が前駆している可能性が明らかになりつつある。ウイルス特異的 T 細胞が薬剤により“たまたま”活性化されたのが薬疹だと考えると、固定薬疹の病変部でみられるさまざまな現象が理解しやすくなる。DIHS の治癒後に生じてくるさまざまな自己免疫疾患や GVHD との類似性も、ウイルス、とくにヘルペスウイルスの関与を強く考えさせる。薬疹は薬剤の投与によってのみ生じる疾患ではなく、ウイルス感染、自己免疫疾患、リンパ腫、GVHD などと密接に関係した幅広い概念としてとらえていく必要がある。

**Key word** : 薬剤性過敏症候群(DIHS), drug-induced lymphocyte stimulation test(DLST),  
: ヘルペスウイルス, 固定薬疹, graft-vs.-host diseases(GVHD)

太平の眠りに慣れた幕末の日本人の眼を覚めさせたのが四隻の黒船だったとすれば、薬疹の世界に訪れた黒船は薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) であったといえるかもしれない。それほど DIHS で明らかにされた臨床的・実験的事実は、それまでの薬疹の概念を一変させた。著者ら<sup>1)</sup>と橋本教授ら<sup>2)</sup>のグループがまったく別個に DIHS の概念をはじめて世に問うたのは 1998 年のことであった。いまから思えば隔世の感があるが、著者らの論文をみたレフェリーのなかには、極端な拒否反応を示すものが少なくなかった。お陰で、論文が受理されるまでの道のりはたいへん厳しいものとなった。著者らの発表を聞いた聴衆のなかにも、同様の激しい嫌悪感を現す人が少なくなかった。当時の多くの人が多かれ少なかれ抱いていたこのような嫌悪感・違和感は、この 10 余年の症例の積み重ねによりほとんど消失した。おそらく当時嫌悪感を抱い

た人びとは、かつて自分がそのような感想をもったことすら忘れてしまっているであろう。そこで本稿では、DIHS の概念を提唱する以前の“太平の眠りに慣れた”薬疹の世界がいかにして今日の姿に至ったかを、著者の個人的体験を交えながら順を追って述べてみることにしたい。それにより、概念というものは時代とともにいかに姿を変えていくものであるかを明らかにしたいと考えている。

### 従来の概念に対する疑問

著者が薬疹に興味をもったのは、固定薬疹 (fixed drug eruption : FDE) の病態の不思議さに惹かれたのが最初である。当時、皮膚科に入ったばかりで、皮膚疾患にはなぜ好発部位があるのだろうと不思議で仕方がなかった著者にとって、体の一部にしか皮疹が誘発されない FDE はもっとも皮膚科的な疾患に思われたのである。FDE はなぜ

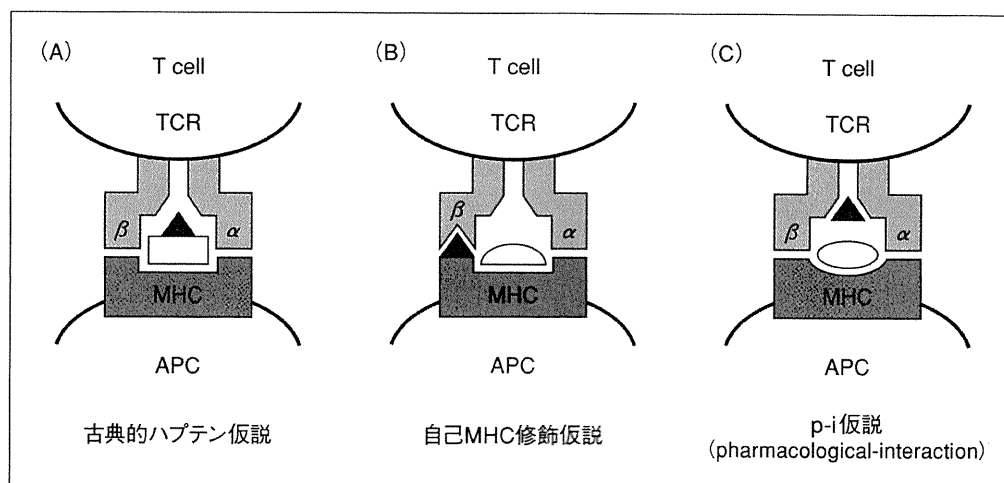


図 1 T細胞による薬剤抗原の認識機能

p-i 仮説については、橋爪秀夫の稿、「重症薬疹の発症機序 update」(pp.769-773)を参照のこと。

皮膚粘膜移行部に生じやすいのであろうか？ なぜ小児に多いのであろうか？ など、疑問はつぎつぎに沸いてきて、とどまるどころを知らなかった。こういう疑問をもっていたせいも、その解決とはほど遠い当時の薬疹の発表や論文をみても、いっこうに心は動かなかった。当時の発表といえは原因薬はなにか、それをどうやって証明したかがすべてであり、なぜ FDE は固定した部位に生じるのかといった根源的な疑問は口にするものはばかられる雰囲気であった。当時の薬疹のプロと称された人びとは原因薬の構造に熱心で、この薬剤とこの薬剤は構造式のこの部分が共通しているから交差反応する、あるいはしない、というのが最大の興味のようなものであった。部外者からみるとそれは完全に閉ざされた世界であり、そこに入って行くにはそのプロの方々に認められなければならない、そのためには彼らと同様に自分の苦手な薬剤の構造式に熱心でなければならないのだ、という絶望にも似た気持ちを抱いたものであった。

当時、薬疹の発症機序として広く認められていたのは有名なハプテン仮説である。つまり MHC class I 抗原の溝に結合する自己由来ペプチドに薬剤がハプテンとして結合し、それを T 細胞が T cell receptor (TCR) により認識し活性化される<sup>3)</sup> (図 1)とするものである。このような薬剤抗原特異的 T 細胞が存在していることを証明するために、パッチテストをしたり drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST)、誘発テストなどを行

うことになる。その結果、どれかが陽性になれば一応アレルギー性薬疹としてよからうということになり、このギルドのような世界のなかでめでたく薬疹というお墨付きをもらうのである。しかし FDE は、とてもこのような既存の薬疹の概念で理解のできる疾患ではなかった。なぜ、FDE はその部位にのみ生じるのか。しかも原因薬を内服するうちにしだいにその範囲が拡大するとともに、あらたな部位にも生じてくるため、最終的には汎発化していく。このような病態は、既存の概念ではまったく説明できるものではなかった。

しかし、というかもしれない。FDE だって病変部にパッチテストをすれば陽性になるし、汎発化するタイプでは DLST が陽性になる例もあるではないか、ということになる。FDEこそ薬疹のプロトタイプと考えていた著者は、FDE でみられる現象(とくに従来のハプテン仮説では説明しきれない現象こそ)が重要なのではないかと考えたのである。つまり、他のタイプの薬疹では見逃されがちな現象でも FDE なら気づくはずだし、それこそが薬疹の機序を考えるうえで重要ではないかと考えたのである。

その現象の具体例をあげてみたい。ひとつが herpes-associated erythema multiforme (HAEM) と FDE の関係である。図 2 の写真をみていただきたい。これは 20 年近く前に経験した症例であるが、その経過をよく聞くと紅斑の出現には薬剤が関係しており、おそらく再投与すれば同じ部位に