



図 2 HAEM様の臨床症状を呈するFDE

皮疹が誘発されるはずであるから、皮疹は非定型であるが著者はFDEと診断したのである。それに対して当時の主任教授の診断は、臨床的にはHAEMでありFDEの臨床ではない、とのことであった。どうしてもFDEであることを確認しなかった著者は教授の許可なく原因薬を内服させ、皮疹がまったく同じ部位に誘発されることを確認したのである。そのときに思ったのは、典型的なHAEMの臨床を呈するFDEが存在するということであった。ハプテン仮説に従えば、ウイルス抗原に対する免疫応答として生じた病変が薬剤により誘発されることなどありえないはずである。しかし、その常識は見事に覆されたのである。このエピソードから著者が考えたのは、FDEの病変が成立する前に、その部位にはウイルス感染が先行しているのではなかろうか、という可能性であった。

2つ目は、FDEの病変部が誘発されるのはかならずしも原因薬剤を投与したときばかりではないという事実⁴⁾である。運動したり紫外線にあたりたり搔破するだけでFDEの病変部は誘発されて発赤してくるのである。しかも驚いたことに、虫刺部や注射しただけの部位も薬剤の投与により誘発され、あらたなFDE病変部になっていく⁴⁾のである。このような現象は、薬剤特異的なT細胞がTCRにより原因薬剤を認識し活性化されるとする従来のハプテン仮説とは相容れないものである。このように、FDEの病変部を継続して観察することにより、これまでのハプテン仮説では説明しきれない現象があまりに多いことがわかってき

た。かくして薬剤の構造のみに注目していたのでは、薬疹の広大な世界を把握しきれないのである。この考えは、著者のなかで確信に近いものへと変わっていったのである。

ウイルス感染症との鑑別

著者にとって鑑別診断という作業は、もっとも苦手なもののひとつである。なぜなら鑑別すべきとされる疾患のなかには、実は同じ疾患を別の角度からみたのにすぎないと思われるもののがかなり混ざっているからである。たとえば麻疹などの急性ウイルス感染症は、しばしば薬疹と鑑別しがたい。実際、薬疹と麻疹や伝染性単核球症を皮疹だけから鑑別するのは不可能に近い。われわれがこれらの疾患を鑑別するには、皮疹の出現経過(薬剤内服と皮疹出現の関係)や検査成績、リンパ節腫脹などを参考にする必要がある。皮疹の病理組織所見も鑑別点とはなりえない。たとえば水痘でも、しばしば典型的な苔癬型組織反応(LTR)を呈するので、病理所見だけから苔癬型薬疹との鑑別に困難を感じることもある。浸潤細胞を免疫組織化学的に解析したところで、両者の鑑別点とはなりえない。それではDLSTなどの検査所見はどうだろうか。一般に薬疹の際のDLSTは、DIHSなど一部を除けば急性期ほど陽性になりやすい⁵⁾ので、薬疹の急性期に調べれば両方の鑑別は可能かもしれないと思っても不思議はない。

そこで、抗体価の上昇を含め典型的な麻疹感染であることがわかっている患者に、初診時に内服中であった薬剤でDLSTを行ったところ、何と陽性所見が得られたのである(表1)。さらに皮疹の消退後再度DLSTを行ったところ、陽性反応は陰性に転じた。皮疹の経過を振り返ってみると、DLST陽性反応が得られた薬剤を数日内服して発症したようにもみえる経過であり、もし麻疹を疑って抗体価の検査をしなければ、薬疹という診断になっていたかもしれないのである。問題は、だからDLSTは当てにならないという話ではない。いいたいことは、この症例においてDLST陽性となった薬剤が、麻疹の皮疹成立に何らかの役割を果たした可能性も否定できないということなのである。このように急性ウイルス性発疹症と薬

表 1 麻疹患者のDLST結果の経時的変化(SI : %)

	クラリス		ムコソルバン	
	5日後	2週後	5日後	2週後
31,250×	116	64	98	81
6,250×	150	142	162	103
1,250×	159	128	142	133
250×	244	86	169	121
50×	241	149	142	97
コントロール	407 cpm	352 cpm	407 cpm	352 cpm
PHA	19,250 cpm	14,044 cpm	19,250 cpm	14,044 cpm

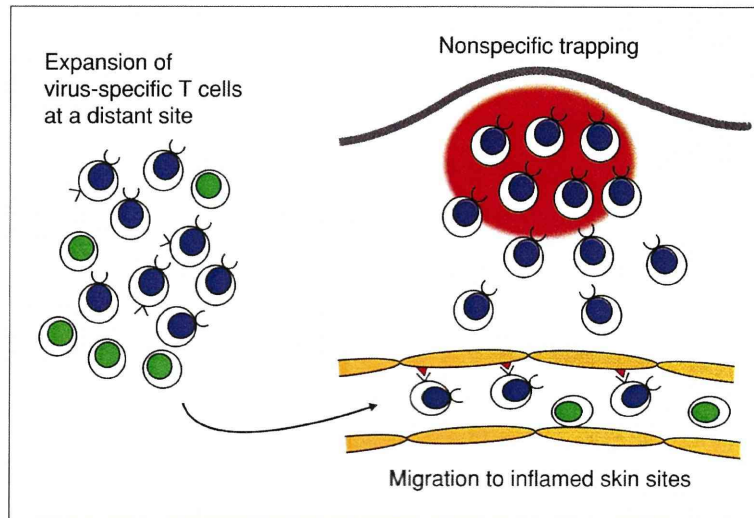


図 3 ウイルス感染から薬疹へ

ウイルス特異的 T 細胞が炎症のある部位に非特異的に補足され、その部で薬剤抗原との交差反応により活性化された場合、それは薬疹と診断されるはずである。

疹の間には、すくなくとも臨床的・病理組織学的に明確に鑑別するポイントはなく、薬疹と信じてきた症例も実は麻疹であったという可能性もかなり多いのではないかと考えている。

さきに FDE のところで、ウイルス性発疹の部位が薬剤により誘発されている可能性があるとして述べた。以上の点を考慮して大胆な仮説を述べてみると、ウイルス性発疹の部位に残存した T 細胞が薬剤と交差反応し活性化されたものが、麻疹、中毒疹型の薬疹なのかもしれないということになる。

Gloves and socks syndrome(GSS)とよばれる病態があるが、これは手・足に局限した皮疹を特徴とするもので、麻疹、6 型ヒトヘルペスウイルス(HHV-6)、Parvo ウイルス B19 など、さまざまなウイルス感染により生じる。このように臨床的に似たような皮疹がさまざまなウイルスによって生じるということは、皮疹の成立にあたっては異

なったウイルス間でも共通の機序(もっと言い換えれば共通の抗原を認識できる T 細胞)が働いている可能性がある。

以前の皮疹のあった部位に、薬剤などにより第 2 の皮疹が誘発される現象は recall 現象(isotopic response)などとよばれる。これは局所に浸潤した T 細胞が第 1 の疾患が治癒した後もその部位に残り、それが別の刺激によりふたたび活性化されて第 2 の皮疹を生じるものと考えられる。つまり、さまざまなウイルス性発疹症の際に局所に浸潤し、そこに残存した T 細胞が薬剤と交差反応して活性化されたときに薬疹を生じると考えれば(図 3)、同一部位に類似した皮疹が誘発されるのも当然ということになる。われわれの皮膚には以前罹患したウイルス感染症の際のウイルス特異的 T 細胞が残っており、それが薬剤により活性化されたときに薬疹を生じうる。そうだとすれば、薬疹

がしばしば麻疹や風疹と鑑別不可能な皮疹を生じるのも当然といえよう。

DIHS において HHV-6 の再活性化を明らかにした著者らの研究¹⁾は、薬疹におけるウイルス感染の関与をはじめ広く認識させたといえるが、ウイルス感染により生じた第 1 の病変が薬剤により誘発されたものが麻疹、中毒疹型の薬疹であるとの考えはいまだ十分に認識されたものとなっていない。今後はこの点について明らかにしていく研究が望まれる。

後遺症として生じる自己免疫疾患

ウイルス感染が、さまざまな自己免疫疾患やリンパ腫発症のトリガーとなっているとの考えは広く知られている。なかでも EB ウイルスは、全身性エリテマトーデス (SLE) や関節リウマチなどの自己免疫疾患やさまざまなリンパ腫発症にもっとも関与していると考えられている。いろいろなヘルペスウイルスの再活性化を認める DIHS は、ウイルスと自己免疫疾患およびリンパ腫の関係をみるのにもっとも適した疾患である。それというのも DIHS の軽快した数年後に、さまざまな自己免疫疾患やリンパ腫が発症してくる⁶⁾からである。軽快後一定の潜伏期を経て、1 型糖尿病、SLE、甲状腺疾患などさまざまな自己免疫疾患を発症するようになることが、著者らの教室例の解析で明らかになった⁶⁾。

面白いことに、それは DIHS の急性期に行った治療と密接に関係している。すなわち、急性期にステロイドの全身投与を行った症例は、ヘルペスウイルスの再活性化を起こしやすい反面、自己免疫疾患発症のリスクは低い。それに対してステロイド治療を行わず保存的治療のみを行った群では、ヘルペスウイルスの再活性化は起こりにくいものの、逆に自己免疫疾患の発症リスクは高くなる。この結果を表面的にみれば、ヘルペスウイルスの再活性化は自己免疫疾患の発症に結びつかない可能性を示しているようにみえるかもしれない。しかし、著者らのデータをよくみると話は逆になるのである。DIHS の経過中にみられるヘルペスウイルスの再活性化は HHV-6 のほか、EBV、サイトメガロウイルス (CMV)、HHV-7、水痘帯状

疱疹ウイルス (VZV) などであるが、ステロイド投与群では明らかに HHV-6、CMV の再活性化の程度が高くなる。もちろん、これらの再活性化はステロイド非投与群でもみられるので、ステロイド投与の単なる結果であるとはいえないが、再活性化の程度は明らかに投与群で高くなる。しかし唯一、ステロイド投与群で再活性化の程度 (つまり全血中のウイルス DNA のコピー数) が低下するウイルスがあり、それが EBV なのである。常識に反して、EBV の再活性化のみはステロイドの投与により抑制されるという結果になったのである (Ishida ら、投稿中)。

つまり、ステロイド投与群では HHV-6、CMV などの再活性化が起こりやすくなる一方で、EBV の再活性化は起こりにくくなり、結果として自己免疫疾患の発症が抑制されることになる。いまの日本の状況では、多施設でこのような薬疹患者の長期的解析を行うことはきわめて困難である。しかし、治療の長期的影響を明らかにするためには、今後このような解析こそもっとも必要なものであり、多くの施設で行うべきことであると考えている。

Graft-vs.-host disease (GVHD) との類似性

DIHS 症例を解析すればするほど、GVHD との類似性に気づくことになる。元はといえば、DIHS の経過中にみられるヘルペスウイルスの連続的活性化も、GVHD との類似性から類推したものである。それではなぜ、DIHS と GVHD の類似性に注目したかという点、HHV-6 の再活性化をしばしば認めるのが GVHD であり、GVHD の症状はヘルペスウイルスの再活性化を反映したものであるとの考えが以前より知られているからである。GVHD を移植片に対する host 側の反応とのみとらえている多くの臨床家には、この考えは理解しがたいかもしれない。しかし、われわれ生物体がなぜ (絶対正常に生活していれば出会うはずのない) アロ抗原に反応するような T 細胞のレパトリーをこんなに高い頻度で用意しているのかという根本的な疑問を考えたとき、それは潜伏感染しているウイルスに反応する population と同一なの

ではないかとの仮説⁷⁾が思い浮かぶのである。実際、それは証明されていて、アロ抗原に反応する population は EBV などの潜伏するウイルス抗原にも交差反応するのである。GVHD においても DIHS 同様、さまざまな自己免疫疾患の発症が知られていることも両者の類似性を強く疑わせる。

薬疹の概念はどのように拡大していくか？

薬疹を薬剤のみにより誘発される疾患群と規定し、それに合致するものだけを解析の対象としていては薬疹の全貌はみえてこない。薬疹は本来ウイルス感染に対処すべき細胞群がたまたま薬剤に反応してしまった結果にすぎず、だからこそウイルス感染とは切っても切れない関係にあるばかりでなく、ウイルス感染に原因が求められる自己免疫疾患やリンパ腫とも関連してくる。自己免疫疾患やリンパ腫の多くは、発症した時点で皮膚科以外の臨床科を訪れることが多い。その際、薬疹が前駆していたことまで遡って問診する医師はきわめて少ない。かくして多くの症例における薬疹と自己免疫疾患、リンパ腫の関連は見すごされることになる。これを防ぐのはただひとつ、薬疹をみた皮膚科医が徹底して治癒後も経過を追うことである。それさえできれば、薬疹はこれらの疾患のトリガーとしてきわめて重要であることが明らかにされるはずである。

おわりに

黒船によってこじ開けられたわが国の世界への窓は、新しい明治の日本をつくった。そのひそみに倣えば、DIHS によってこじ開けられた他分野へ開かれた窓は、皮膚科に新しい潮流を起こすはずである。薬疹を薬剤のみにより起こる疾患群ととらえ、狭い世界に閉じ込めることはもはや許されない。薬疹の治療は、けっしてその時点のみの対応ですませるはならない。薬疹はウイルス感染、自己免疫、GVHD、リンパ腫などと関連する幅広い概念としてとらえられるべきなのである(図 4)。薬疹がなぜ生じ、どのようになっていくかを時系

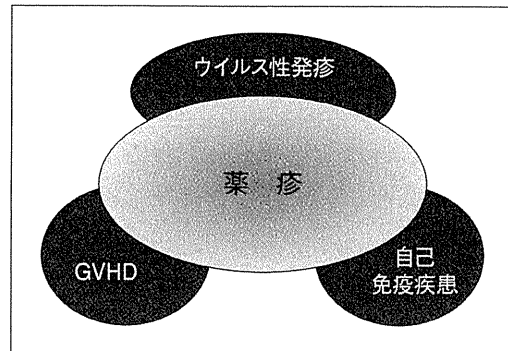


図 4 拡大する薬疹の概念

列でとらえ、その経過を熟知することこそ、これからの臨床家に求められていることではあるまいか。目の前の重症薬疹を治したことを誇るような小さな満足に浸っているのは、薬疹の幅広い世界をみることはできない。もはや、われわれは太平の世には戻れないのである。

文献

- 1) 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.
- 2) Tohyama, H. et al. : Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch. Dermatol.*, **134** : 1113-1117, 1998.
- 3) 塩原哲夫 : 薬疹の発症機序. 最新皮膚科学体系 5, 薬疹・中毒疹(玉置邦彦編). 中山書店, 2004, pp.10-23.
- 4) Shiohara, T. : Fixed drug eruption : pathogenesis and diagnostic tests. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, **9** : 316-321, 2009.
- 5) Shiohara, T. et al. : Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation. In : *Drug Hypersensitivity*(ed. by Pichler, W.J.). Karger, Basel, 2007, pp.251-266.
- 6) Aota, N. et al. : Systemic lupus erythematosus presenting with Kikuchi-Fujimoto disease as a long-term sequela of drug-induced hypersensitivity syndrome : a possible role of Epstein-Barr virus reactivation. *Dermatology*, **218** : 275-277, 2009.
- 7) Burrows, S.R. et al. : Cross-reactive memory T cells for Epstein-Barr virus augment the alloresponse to common human leukocyte antigens : degenerate recognition of major histocompatibility complex-bound peptide by T cells and its role in alloreactivity. *Eur. J. Immunol.*, **27** : 1726-1736, 1997.

薬 疹

杏林大学医学部 皮膚科
塩 原 哲 夫

はじめに

薬疹を診断・治療するのは皮膚科医である。しかし多くの薬疹の原因を作るのは他科医である。つまり、薬疹の診療に関して、尻ぬぐいをしてもらわねばならない他科医は、皮膚科医を最も頼りにせざるをえない。日頃、皮疹に対して関心を示さない他科医も、こと薬疹に限っては関心を示さざるをえない。こういう状況を考えると、他科医にとって最も必要とする皮膚科の知識といえば、薬疹ということになる。

1. 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の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。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）、薬剤性過敏症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome；DIHS）、急性汎発性発疹性膿疱症（acute generalized exanthematous pustulosis；AGEP）である。このうち前 2 者は同一スペクトラム内の疾患と考えられており、粘膜病変（口唇、目、鼻、陰部）を伴うことが特徴であるが、病態の基本は表皮の壊死性変化である。表皮の剥離面積が 10% 以上を TEN、それ以下を SJS と診断する。この場合の表皮剥離面積とは水疱・ピランだけでなく、病理組織学的に表皮剥離があるとみなせる病変の面積である。

それに対し、DIHS は遅発性でさまざまなヘルペスウイルスの再活性化を伴い、原因薬剤中止後も遷延した経過をとり、肝・腎などの他臓器病変を伴うなど、ユニークな特徴を持つ重症薬疹である。

2. 診断と病態

1) 重症～中等症の薬疹

おのおの診断基準を表 1～3 に示す。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、ピラン、血痂を付着した潰瘍などの病変を生ずる。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 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。マイコプラズマが基盤にある場合でも、必ずしも呼吸器症状は著明でないこともあるので注意が必要である。

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 L¹⁾ や Granulysin²⁾、Granzyme B、Perforine などの細胞傷害因子の関与が考えられている。それでは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こと、その活性化を制御するような regulatory T 細胞（Treg）の機能が低下している³⁾ためである。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

東京内科医会第 27 回セミナー
平成 23 年 2 月 20 日（日）、新宿明治安田生命ホール

表 1 Stevens-Johnson 症候群診断基準 2005

概念	発熱を伴う口唇，眼粘膜，外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で，しばしば水疱，表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める．原因の多くは，薬剤である．
主要所見（必須）	<ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変（出血性あるいは充血性）がみられること． 2. しばしば認められるびらんもしくは水疱が体表面積の 10% 未満であること． 3. 発熱．
副所見	<ol style="list-style-type: none"> 4. 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑． 5. 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎． 6. 病理組織学的に，表皮の壊死性変化を認める． <p>ただし，TEN への移行がありえるため，初期に評価を行った場合には，極期に再評価を行う．</p> <p>主要項目の 3 項目をすべてみたす場合 SJS と診断する．</p>

表 2 Toxic epidermal necrolysis (TEN；中毒性表皮壊死症) 診断基準 2005

概念	広範囲な紅斑と，全身の 10% 以上の水疱，表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め，高熱を粘膜疹を伴う．原因の大部分は薬剤である．
主要所見（必須）	<ol style="list-style-type: none"> 1. 体表面の 10% を超える水疱，表皮剥離・びらんなどの表皮の壊死性障害． 2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる． 3. 発熱．
副所見	<ol style="list-style-type: none"> 4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である． 5. 粘膜疹を伴う．眼症状は，角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎． 6. 病理組織学的に，顕著な表皮の壊死を認める． <p>主要項目の 3 項目をすべてみたす場合 SJS と診断する．</p>
サブタイプ分類	<ol style="list-style-type: none"> 1 型：SJS 進展型 (TEN with spots) 2 型：びまん性紅斑進展型 (TEN without spots) 3 型：特殊型
参考所見	治療等の修飾により，主要項目 1 の体表面積 10% に達しなかったものを不全型とする．

があり Treg の機能は一時的に低下すると考えられている．なかでも，マ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

表 3 Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS；薬剤性過敏症候群) 診断基準 2005

概念
高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後 2～3 週間後に HHV-6 の再活性化を生じる。
主要所見 (必須)
<ol style="list-style-type: none"> 1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する。 2. 原因薬剤中止後も 2 週間以上遷延する。 3. 38 度以上の発熱。 4. 肝機能障害。 5. 血液学的異常：a, b, c のうち一つ以上。 <ol style="list-style-type: none"> a. 白血球増多 (11,000/mm³以上) b. 異型リンパ球の出現 (5%以上) c. 好酸球増多 (1,500/mm³以上) 6. リンパ節腫脹。 7. HHV-6 の再活性化。
<p>典型 DIHS：1～7 すべて 非典型 DIHS：1～5 すべて、ただし 4 に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。</p>

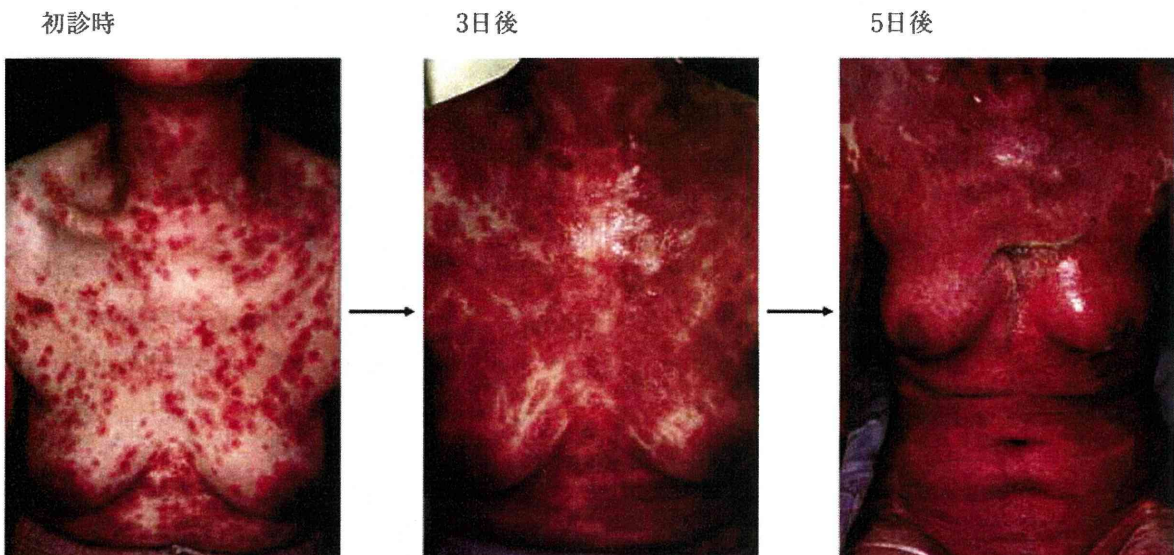


図 1 急激な経過で TEN になった症例。ステロイドの全身投与を行ったが TEN へと進行した。

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。後に述べる播種状紅斑丘疹型が、さらに進展すると多形紅斑となる。多形紅斑は重症薬疹と同様、活性化された感作リンパ球が表皮に浸潤することにより病変を生ずる。表皮は傷害され部分的にアポトーシスに陥るが、TEN/SJS と異なり表皮全層が壊死 (アポトーシスの結果) に陥ることはない。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ビマン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⁴⁾である。表 4 に示したきわめて限られた薬剤により生ずる。多くの場合、これらの薬剤を 3 週間以上 (ときには数年以上)



図 2 重症型へ進展が危惧される多形紅斑

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⁵⁾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

表 4 DIHSの原因薬剤

抗けいれん剤	ジアフェニルスルフォン
カルバマゼピン	サラゾスルファピリジン
フェニトイン	メキシレチン
フェノバルビタール	アロプリノール
ゾニサミド	ミノサイクリン
ラモトリギン	ジルチアゼム
バルプロ酸ナトリウム	ピロキシカム

*太字は本邦で頻度の高いもの

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⁶⁾ことも明らかにされている。

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がたい播種状紅斑丘疹型薬疹である。

その他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⁷⁾(図4)で、臨床所見だけで診断がつく場合が多い。ときに多形紅斑様の環状紅斑の形をとることもある。多くは皮膚粘膜移行部(口囲、陰部)、手足などに生じやすい。なぜ、同一部位にのみ皮疹が誘発されるかといえば、その病変部表皮に薬剤に特異的に反応する感作リンパ球が多数集積しているから⁷⁾である。通常、FDEは数個以内のことが多いが、ときに全身に多発する場合があり、この場合には高熱を伴い水疱を認め、TENに近い臨床となる場合もある。

3. 治療方針

最重症の薬疹であるTENの死亡率は30%と高く、TENと診断したらただちにステロイドの大量投与(プレドニン1.5~2mg/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。シクロスポリンなどの免疫抑制剤の効果は一定していないため、あまりすすめられない。

SJSでは多くの場合、中等量のステロイド(プレドニン30~40mg/日)で十分である。しかし、

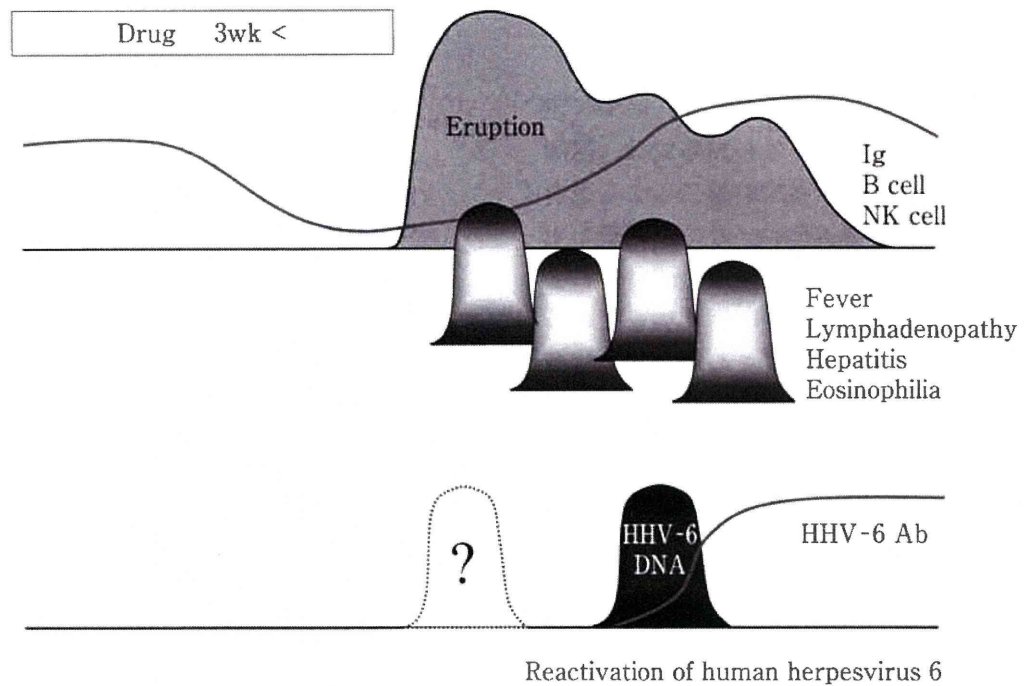


図 3 DIHS の臨床経過

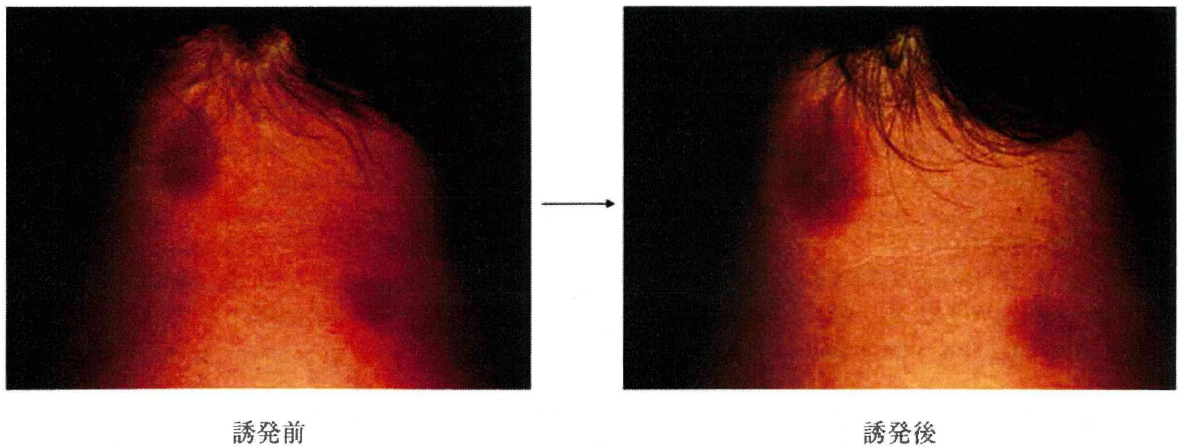


図 4 誘発前後の固定薬疹。色素沈着部に一致して発赤を生じた。

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ためきわめて危険である。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な場合もある。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ただちに減量することは慎むべきである。少なくとも 1~2 ヶ月かけてゼロに持っていくぐらいのつもりで、ゆっくり減量することが必要である。

DIHS では、軽快後数ヵ月から数年して甲状腺炎、I 型糖尿病、SLE などの自己免疫疾患を生ずることが報告⁸⁾されているため、軽快後数年は経過を観察する必要がある。

おわりに

薬疹はいくら注意をして投薬しても、必ず一定の割合で起こるものである。その意味では、医師から処方された薬剤により薬疹が起こっても患者からの非難を恐れる必要はない。ただ、薬疹を生じさせていることに気づかず、投与し続けることで、重症化させてしまったときには非難を受けるのも止むをえない。それを防ぐために、医師は今生じている病変が薬剤により生じているかもしれないという可能性を、絶えず頭のどこかに入れておく必要がある。そのような可能性を頭に入れておくことで、初めて薬疹の診断は可能となるといえよう。それほど非特異的な臨床をとる薬疹の診断は難しい。しかし、そういう薬疹を経験すればするほど、それまで薬疹を疑わなかった症例にも薬剤の蔭が見えてくるのである。

文 献

- 1) Viard, I., Wehrli, P., Bullani, R., Schneider, P., Holler, N., Salomon, D., Hunziker, T., Saurat, J. H., Tschopp, J., French, L. E. : Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*, 282 : 490-493, 1998.
- 2) Chung, W. H., Hung, S. T., Yang, J. Y., Su, S. C., Huang, S. P., Wei, C. Y., 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., Kano, Y., Yamazaki, Y., Kimishima, M., Mizukawa, Y., Shiohara, T. : 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., Iijima, M., Ikezawa, Z., Hashimoto, K. : 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) Suziki, Y., Inagi, R., Aono, T., Yamanishi, K., Shiohara, T. : 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., Hirahara, K., Sakuma, K., Shiohara, T. : 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., Mizukawa, Y., Teraki, Y. : Pathophysiology of fixed drug eruption : the role of skin-resident T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2 : 317-323, 2002.
- 8) Aota, N., Shiohara, T. : Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases : How autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmune Rev*, 8 : 488-494, 2009.

苔癬型組織反応における汗腺、汗管の病理組織学的検討

堀江千穂 水川良子 塩原哲夫

要旨

苔癬型組織反応 (lichenoid tissue reaction, 以下 LTR) を呈する疾患では毛嚢上皮が障害されることは知られているが、汗管及び汗腺の障害に関する報告は極めて少ない。我々は最近発汗障害に伴う皮膚の乾燥が増悪因子と考えられた扁平苔癬 (lichen planus, 以下 LP)¹⁾、類乾癬²⁾の2症例を経験したこともあり、LTR を呈する疾患群における汗腺・汗管の変化を病理学的に検討しようと考えた。対象は LP20 例に加え、円板状エリテマトーデス (discoid lupus erythematosus, 以下 DLE)、Schamberg 病、Bowen 病を比較対照とした。LP での最も特徴的な所見は、汗の貯留像とともに汗腺・汗管の拡張所見が確認されたことであった。一方、DLE や Bowen 病ではこのような所見は明らかではなかったが、DLE では汗腺の変性に伴い汗腺・汗管周囲に著明なリンパ球浸潤がみられた。以上の病理学的所見は、LP での汗腺の障害が器質的なものではなく、排泄過程における何らかの機能的障害である可能性を示唆している。LTR を呈する皮膚疾患、特に LP の発症に発汗低下に基づく皮膚の乾燥が関与している可能性があり、治療に難渋する症例に対し、保湿剤外用が有用と思われた。

緒言

苔癬型組織反応 (lichenoid tissue reaction, 以下 LTR) は扁平苔癬 (lichen planus, 以下 LP)、エリテマトーデス (lupus erythematosus, 以下 LE) など多様な疾患に共通してみられ、その本態は T 細胞による表皮基底層に対する自己障害性反応と考えられている³⁾。LP を含む LTR を呈する疾患群における汗管及び汗腺の障害に関しては、わずかに Akosa ら^{4) 5)}が組織学的検討を行い、汗管の異常を指摘しているのみであり、以降同様の検討はなされていない。最近、我々は発汗障害による皮膚の乾燥が関与したと考えられたステロイド抵抗性の LP¹⁾、類乾癬²⁾を相次いで経験し、治療に保湿剤が極めて有効であったことから、LTR の発症に発汗障害に基づく乾燥が関与している可能性を考え

た。本研究では、LP を中心とした LTR を呈する疾患群における発汗障害の関与を明らかにするために、様々な皮膚疾患における汗腺、汗管を病理組織学的に比較検討した。

対象と方法

1. 対象

2004 年 1 月～2008 年 12 月までの 5 年間に当科で診断加療した LP20 例を対象とした。比較として、LP と同様に表皮直下の帯状浸潤を認める Bowen 病 8 例、LP と同様 LTR を呈する DLE6 例と、LTR に加えしばしば著明な乾燥を伴う Schamberg 病 7 例もあわせて対象とした。

2. 年齢・性別・生検部位

LP20 例の平均年齢は 63.8 ± 14.8 歳 (27 歳～84 歳)、男女比 6:14、生検部位は下肢 9 例、上肢 4 例、手 4 例、その他 3 例であった。DLE6 例の平均年齢は 64.0 ± 5.6 歳 (55 歳～70 歳)、男女比 5:1、生検部位は顔面 3 例、頭頸部 2 例、手 1 例であった。Schamberg 病 7 例の平均年齢 67.6 ± 5.0 歳 (58 歳～75 歳)、男女比 5:

杏林大学医学部皮膚科学教室 (主任: 塩原哲夫教授)
〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2
平成 22 年 6 月 2 日受付、平成 22 年 12 月 14 日掲載決定
【別刷請求先】堀江千穂
杏林大学医学部皮膚科
〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2
電話: 0422-47-5511 FAX: 0422-47-9632
e-mail: chiho@ks.kyorin-u.ac.jp

表1 LPと類縁疾患の組織学的比較^a

	表皮障害	帯状浸潤	汗腺拡大	汗貯留	汗腺変性及び周囲細胞浸潤
LP (N=20)	2.50±0.12**	2.50±0.16	1.70±0.21*	2.00±0.21**	0.40±0.18
DLE (N=6)	1.70±0.33	0.00±0.00**	1.30±0.36	1.20±0.60	1.30±0.33**
Schamberg (N=7)	2.00±0.53*	1.40±0.73**	1.50±0.46	1.30±0.80	0.50±0.7*
Bowen (N=8)	0.90±0.30	2.70±0.21	0.90±0.23	0.70±0.32	0.00±0.00

^a 各疾患群のスコアの平均値±SEを示す。Mann-WhitneyのU検定を用いて比較検討した。
*P<0.05 (vs.Bowen)
**P<0.01 (vs.Bowen)

表2 LPの生検部位による組織学的比較^a

a.	平均年齢(歳)	男女比	皮膚生検部位		
下肢 (N=9)	67.0±8.3	2:7	下肢9例		
下肢以外 (N=11)	61.2±18.2	4:7	上肢4例	手4例	その他3例

b.	表皮障害	帯状浸潤	汗腺拡大	汗貯留	汗腺変性及び周囲細胞浸潤
下肢 (N=9)	2.70±0.17	2.50±0.20	1.60±0.29	1.90±0.30	0.40±0.29
下肢以外 (N=11)	2.40±0.18	2.50±0.25	1.80±0.30	2.10±0.28	0.40±0.24

^a 各疾患群のスコアの平均値±SEを示す。
a. student's t検定, b. Mann-WhitneyのU検定を用いて比較検討した。

2. 生検部位は下肢7例であった。Bowen病8例の平均年齢は69.3±3.4歳(64歳~74歳)、男女比2:6、生検部位は下肢8例であった。なお各疾患群の平均年齢にstudent's t検定で有意差はなかった。

3. 評価方法

評価は①表皮障害、②表皮直下の帯状細胞浸潤、③汗腺の拡大、④汗貯留、⑤汗腺の変性及び汗腺周囲の細胞浸潤の5項目に関して行った。各項目を、その程度により0~3点の4段階でスコア化し、スコアの平均値を比較した。それに加え、Bowen病を対照とした場合の、各々の疾患との有意差をMann-WhitneyのU検定を用いて検討した(表1)。また、これらの各疾患では生検部位が異なっているため、それによる影響についても検討を加え(表2)、各々p<0.05を有意差ありとした。さらに、これらの疾患における各項目の相関、とくに汗腺の拡大と汗の貯留に相関関係があるか

どうかの検討を行った。スピアマン順位相関係数を求め、相関係数が絶対値0.6以上を相関ありとした。

結果

1. LPと類縁疾患の組織学的検討

LPでは表皮障害・表皮直下の帯状細胞浸潤の程度が強く、汗腺・汗管の拡張所見と汗貯留像も他疾患に比べ顕著であった(図1a)。しかし、汗腺周囲に細胞浸潤はなく、汗腺そのものの変性像は見られなかった。それに対し、LPと同様に表皮直下に帯状の炎症細胞浸潤を認めるBowen病では、表皮障害の程度はLPに比べ有意に低く、汗腺・汗管の拡張所見や汗貯留像も殆ど認めなかった(図1b)。LPと同様にLTRを呈するDLEやSchamberg病では表皮障害を認めるものの、その程度はLPと比較し軽度であった。DLEでは、汗腺周囲の著明なリンパ球浸潤と汗腺の変性・膨化を認

図1 病理組織像

a. LP: 汗腺・汗管の拡張所見に加え汗貯留像が認められたが、汗腺周囲に細胞浸潤は伴わなかった。濃厚な汗の貯留像が認められた。(HE染色, ×400)
 b. Bowen病: 汗腺・汗管の拡張所見や汗貯留像は認めなかった。(HE染色, ×400)
 c. DLE: 汗腺周囲の細胞浸潤と汗腺の変性が特徴的に認められた。(HE染色, ×400)
 d. Schamberg病: LPと同様に汗腺・汗管の拡張所見と汗貯留像を認めた。(HE染色, ×400)

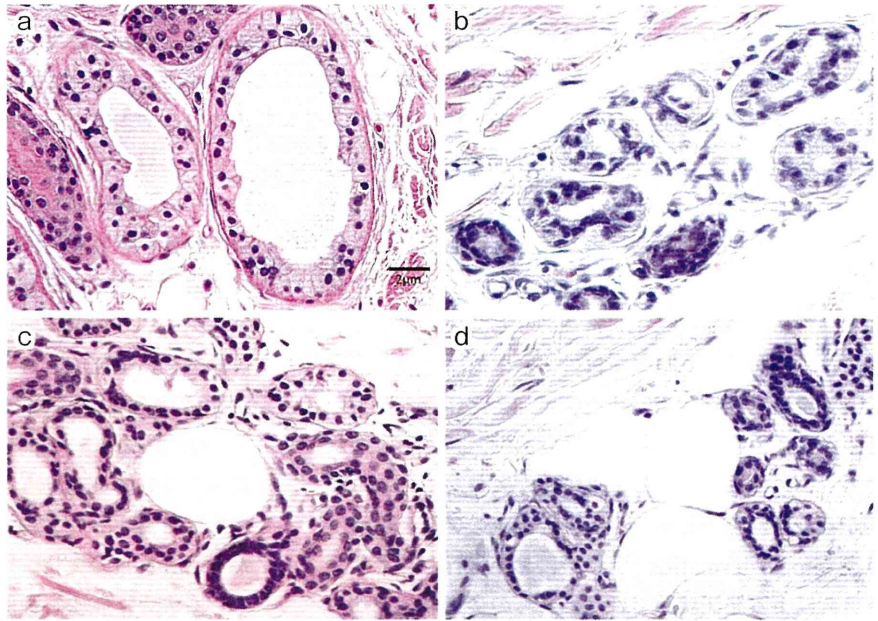
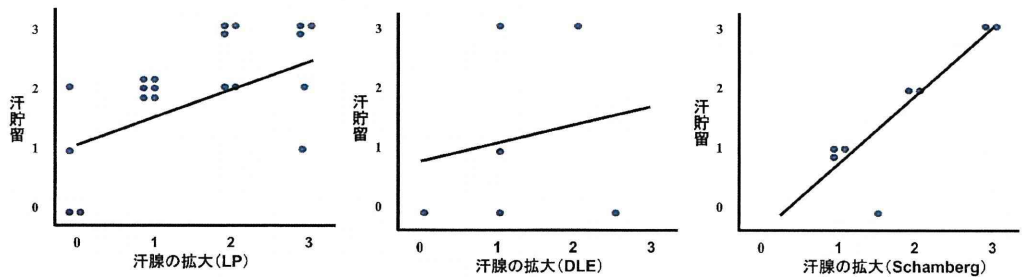


図2 汗腺の拡大と汗貯留の相関

LPとSchamberg病では汗腺の拡大と汗貯留所見の間に相関を認めたが、DLEでは相関はみられなかった。



め、特徴的な所見と考えられた(図1c)。Schamberg病は、LPと類似するパターンを示し、汗腺・汗管の拡張所見と汗貯留像を認めた(図1d)。

2. 生検部位による組織学的異常の差違

LPでは解析例の半数が下肢であるのに対し、Schamberg病では全てが下肢例であった。このような生検部位の差が上記の組織学的差違をもたらしている可能性を考え、LP症例を生検部位により下肢とそれ以外の部位に分け、各項目に関し比較検討した。表2に示すように、下肢と下肢以外の部位の比較では各項目とも有意差はみられなかった。むしろ汗腺の拡大と汗の貯留像に関しては、下肢以外の部位から生検した症例においてより高値を示す傾向がみられた。

3. 汗腺・汗管の異常に関与する因子

LPでみられた汗腺・汗管の異常に関与する因子を明らかにするために、疾患毎に各々の組織学的評価項目の間に相関があるかどうか検討した。表皮障害の程度と汗腺拡大および汗貯留の間には、各疾患とも相関関係は認められなかった。この結果から、表皮障害が汗腺の拡大や汗貯留に関与している可能性は低いと考えられた。次に汗腺拡大と汗貯留の間の相関を検討したところ、LP 0.64, Schamberg病 0.79と、両者とも高い相関を認めたが、DLEでは0.27と相関はみられなかった(図2)。しかしDLEでは、汗腺変性及び周囲細胞浸潤と汗腺の拡大の間に、0.77と高い相関のあることが確認された。

考察

皮膚科領域における発汗異常に関しては、殆どが多汗に関する報告であり、発汗低下が炎症性皮膚疾患の発症に関与する可能性については、殆ど検討されてこなかった。わずかにアトピー性皮膚炎^{9)~11)}やコリン性蕁麻疹^{12) 13)}において検討されてきたに過ぎない。しかし最近、我々は発汗低下による乾燥が増悪因子となったと考えられるステロイド抵抗性のLP¹⁾、類乾癬²⁾を経験し、LTRの発症に発汗異常が関与している可能性を考えた。実際、これらの症例の組織学的所見で、表皮の液状変性を伴うリンパ球浸潤に加え、汗腺や汗管の拡張像と汗の貯留像を特徴的に認めた¹⁾ことから、これらの症例の乾燥には汗の分泌障害が関与している可能性が示唆された。しかし、我々が従来のアトピー性皮膚炎(atopic dermatitis: AD)¹⁴⁾において行ってきた入浴負荷による発汗試験では、これらの症例の病変部に有意な発汗異常を検出することは出来なかった(未発表データ)。我々はその理由として、全身の入浴負荷という負荷のかかる方法では、病変部に限局した微妙な発汗障害を捉えることができなかつたのではないかと考えた。そこで、本研究ではLPを中心としたLTRを呈する疾患群における汗腺・汗管の組織学的変化を、他の皮膚疾患と比較することで、よりその特異性を明らかに出来るのではないかと考えた。

本研究では、LPにおいて著明な汗貯留像が認められ、それはDLEにみられるような汗腺周囲の細胞浸潤や汗腺自体の変性を伴っていなかった。この結果は、LPでは汗腺や汗管の器質的障害ではなく、汗の排泄過程に何らかの機能的障害があるために皮表への汗の排泄が低下し、皮膚の乾燥が生じている可能性を考えさせた。その結果、汗が汗腺や汗管内に貯留し、それにより汗腺、汗管が二次的に拡大したのではないかと考えた。実際、LPでは汗腺、汗管の拡張と汗貯留像の間には相関が認められている。LPにおける汗の排泄障害の原因として、我々は当初LPに特徴的に認められる表皮直下の帯状細胞浸潤の関与を考えた。しかし、本研究では、同様の帯状細胞浸潤を認めるBowen病においてLPにみられるような汗腺の拡大や汗の貯留は殆ど認められないことが分かった。この結果は、LPでみられた所見が必ずしも表皮直下の帯状細胞浸潤による二次的な結果ではないことを示している。一方DLEでは、汗腺周囲の細胞浸潤と汗腺の変性が特徴的に認められたが、汗腺・汗管の拡張は明らかではな

かった。このことは、DLEでは汗腺が炎症細胞により直接障害された結果、変性・膨化を呈したものと考えられた。すなわち、LPに見られる汗腺の変性を伴わない拡張所見は、汗腺の器質的障害よりむしろ機能的障害の結果であると考えられた。

それに対し、Schamberg病では、程度はLPより軽いものの汗腺・汗管の拡張所見を認め、LP同様汗の排泄過程における機能的障害の存在が示唆された。さらに、LPとSchamberg病でのみ、汗腺の拡大と汗の貯留所見の間に相関関係がみられたことも、両者の汗の排泄過程に機能的障害がある可能性を支持する。両者を比較すると、LPにおいてより濃厚な汗の貯留像(図1a)が観察されており、LPでは汗の産生がむしろ亢進している可能性も示唆された。しかし、主に下肢に病変を有する両疾患でのみ同様の変化を認めたことから、これらの変化が疾患特異的ではなく、発汗の低下しやすい下肢に特徴的に認められる変化である可能性を否定しておく必要がある。そのため、LPで下肢以外から生検を行った症例との比較も行ったが、いずれも同様の所見が得られた。これは、汗の排泄過程における障害がLPの出現部位に関係なく起こっており、LP発症の一因となり得ることを示している。以上の結果から、我々はLPを含むLTRでは、汗の持続的な排泄障害の結果、汗の一部が真皮へ漏れ、それが二次的に炎症を惹起するのではないかと推測している。

このような発汗障害を認めるLPの多くが、ステロイド抵抗性であり、ヘパリン類似物質外用(20g/日)のみで、約3カ月の経過で略治した¹⁾という事実は興味深い。我々はその奏効機序として2つの可能性を考えている。一つは、それまでこれらの症例に対して使用されていたステロイド外用薬の関与である。一般にステロイド外用薬を炎症部に長期に使用した場合、transepidermal water loss (TEWL)が亢進し^{15) 16)}、むしろ皮膚の乾燥をもたらす。この皮膚の乾燥が、汗の排泄過程を障害するのかもしれない。そのため保湿剤を外用することで、乾燥が改善し二次的に汗の排泄が促されるのではないかと我々は考えている。実際、当教室例で経験したLP症例の多くが、ステロイド外用薬を長期(3カ月以上)にわたり使用されており、その大部分がベリーストロングクラスのステロイドであった。第二に、ヘパリン類似物質中に含有されるMPS多硫酸エステル(MPS-PS)の吸湿能の関与である。この点に関し、安藤らは¹⁷⁾、物理化学的手段により3段階の相対湿度におけるMPS-PS吸湿率の経時変化を検討して

いる。その結果、MPS-PSの吸湿能は、相対湿度の変化による影響を受け難く、初期の吸湿率の上昇が長時間保持され、乾燥した条件下でもその保湿能は維持されることを報告している。我々はヘパリン類似物質の吸湿作用が、汗腺、汗管内に貯留した汗の排泄を促進するのではないかと考えている。

これまでLPの発症誘因として、薬剤や歯科金属、C型肝炎が注目されてきた。しかし、本研究の結果は、誘因不明のステロイド抵抗性のLPを診たときには、汗の排泄障害による発汗低下が増悪因子となっている可能性について配慮すべきことを示している。このような症例ではステロイド外用を続けることにより、皮膚は乾燥し、ますます汗の排泄障害が進行し、LPは増悪していく。このような症例に対しては、皮膚の乾燥をまず触診にて確認することが重要であり、発汗を促進させるような入浴や運動を励行させつつ、治療として保湿剤を外用させることが有用と考えられる。実際、同様の機序が増悪因子として推測されている減汗性コリン性蕁麻疹の治療においても、運動や温熱負荷の有効性が報告¹⁸⁾されているし、発汗低下が示唆されたLPでもこのような指導により軽快が得られている。LPにもこのように発汗を促進させることで症状の改善が期待できる症例があることに留意すべきであろう。

謝辞：助言をいただきました杏林大学医学部皮膚科研究室山崎好美さんに深謝いたします。

文献

- 1) 堀江千穂, 水川良子, 早川 順, 塩原哲夫: 乾燥が増悪因子と考えられた扁平苔癬の1例, 臨皮, 2009;63: 473-476.
- 2) 堀江千穂, 浅野祐介, 水川良子, 塩原哲夫: 星状神経節ブロック後に生じた慢性苔癬状蕁麻疹の1例—発汗異常に関する考察を加えて—, 臨皮, 2008;62: 984-987.
- 3) Shiohara T, Kano Y: Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: Bologna LJ, Jorizzo LJ, Rapini PR (eds):

- Dermatology*, 2nd Ed, USA, Elsevier, 2008, 159-180.
- 4) Akosa AB, Lampert IA: Sweat gland abnormalities in lichenoid dermatosis, *Histopathology*, 1991;19: 345-349.
- 5) Akosa AB, Lampert IA: The sweat gland in graft versus host disease, *J Pathol*, 1990;161: 261-266.
- 6) 藤田益子, 青木敏之: アトピー性皮膚炎と小児乾燥型湿疹における発汗抑制, 日皮会誌, 1975;85: 291-294.
- 7) Papa CM, Klingman AM: Mechanism of eccrine anhidrosis 1. High level blockade, *J Invest Dermatol*, 1966;47: 1-9.
- 8) Rovensky J, Soxl O: Difference in the dynamics of sweat secretion in atopic children, *J Invest Dermatol*, 1964;43: 171-176.
- 9) Warndorff JA: The response of sweat gland to acechylcoline in atopic subjects, *Br J Dermatol*, 1970;83: 306-311.
- 10) Parkkinen MU, Kiistala R, Kiistala U: Sweating response to moderate thermal stress in atopic dermatitis, *Br J Dermatol*, 1992;126: 346-350.
- 11) 根岸 昌, 相原道子, 石和万美子ほか: アトピー性皮膚炎患者の局所温熱負荷による全身性発汗機能の解析—二点同時測定方式による皮疹部および無疹部の比較検討—, 日皮会誌, 2005;115: 1771-1778.
- 12) 早川郁子, 水野美幸, 山田瑞貴ほか: コリン性蕁麻疹を伴った特発性後天性全身性無汗症の1例, 臨皮, 2004;58: 1032-1034.
- 13) 永瀬浩太郎, 三砂範幸, 古場慎一, 三浦由宏, 成澤 寛: アトピー性皮膚炎に合併した減汗性コリン性蕁麻疹の1例, 臨皮, 2007;61: 1036-1038.
- 14) 早川 順, 塩原哲夫: アトピー性皮膚炎患者における発汗障害の解析, 日皮会誌, 2000;110: 1115-1119.
- 15) Kolbe L, Kligman AM, Schreiner V, Stoudemayer T: Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin, *Skin Res Technol*, 2001;7: 73-77.
- 16) 塩原哲夫: 皮脂欠乏性湿疹・乾燥性湿疹を再考する発汗減少性湿疹の提唱, *VisualDermatology*, 2005;4: 1184-1187.
- 17) 安藤隆夫, 白石弘之, 梅本準治: ムコ多糖多硫酸エステルの保湿能に関する研究—物理化学的試験—, 日本化粧品科学会誌, 1984;8: 131-134.
- 18) 山岸知生, 相場節也, 田上八朗: 連日の温浴により軽快したコリン性蕁麻疹, 臨皮, 2001;55: 9-12.

薬剤投与なく再燃し，色素沈着型を伴った 非色素沈着型固定薬疹の1例*

佐藤 洋平^{*1}・水川 良子^{*1}・稲岡 峰幸^{*1}・塩原 哲夫^{*1}

要 約 40歳，男性。1997年と2002年，メフェナム酸内服後に，一部に色素沈着病変を伴う多発性非色素沈着型固定薬疹を発症した既往がある。2008年6月，感冒症状に対し誤ってメフェナム酸カプセルを内服したところ，前回の固定薬疹出現部位である手掌，手関節に色素沈着型固定薬疹が出現し，両腋窩，大腿内側に非色素沈着型固定薬疹を認めた。メフェナム酸のパッチテストを，非色素沈着部と色素沈着部で行ったが，後者でのみ陽性であった。メフェナム酸の内服を中止し間擦部の潮紅は色素沈着を残さず消退した。しかし退院16日目に，運動，飲酒後に原因薬の内服なく，前回と同一部位に紅斑が再燃し，当科再入院した。固定薬疹は，薬剤以外のさまざまな誘因(感染症，食事，運動，日光曝露，飲酒など)により誘発されることが考えられた。

キーワード 固定薬疹，間擦疹型薬疹

佐藤洋平，他：臨皮 65：478-481，2011

はじめに

固定薬疹では，薬剤の内服後に色素沈着部に一致して発赤が生じ，その部のパッチテストが陽性になる。しかし，もし薬剤の内服なしに誘発され，皮疹部のパッチテストも陰性の場合，固定薬疹と診断できるだろうか。最近，われわれはそのような経過を示し，一部に典型的な色素沈着病変を伴う多発性の非色素沈着型固定薬疹(nonpigmenting fixed drug eruption : NPFDE)を経験し，その発症機序に関して若干の考察を加えたので報告する。



症 例

患 者：40歳，男性

初 診：2008年6月

既往歴：1997年，2002年にメフェナム酸による固定薬疹(この時点で既に色素沈着型とNPFDEが混在)で計2回入院歴がある(図1)。

現病歴：2008年6月中旬から全身倦怠感と微熱があり，2日後には37.8℃まで上昇したため，誤ってメフェナム酸を内服した。その7時間半後に，両腋窩から側腹部にかけて潮紅(図2)，手関節，手掌，足底にしびれを伴う紅斑が生じたため当科を受診し，精査加療目的に入院した。

入院時現症：体温37.5℃。両腋窩，側胸腹部，大腿内側，鼠径部，両足底および亀頭部に淡い潮紅を認めた。両手関節部，腰部には境界明瞭な鶏卵大までの紅斑が散在し，紅斑内には弛緩性水疱

* A case of nonpigmenting fixed drug eruption associated with typical pigmented lesions: A flare without any medication

^{*1} Yohei SATO, Yoshiko MIZUKAWA, Miyuki INAOKA and Tetsuo SHIOHARA : 杏林大学医学部皮膚科学教室
Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan
[論文責任者] 塩原 哲夫 : 杏林大学医学部皮膚科学教室(〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2)
[略語] NPFDE : nonpigmenting fixed drug eruption, PFDE : pigmented fixed drug eruption

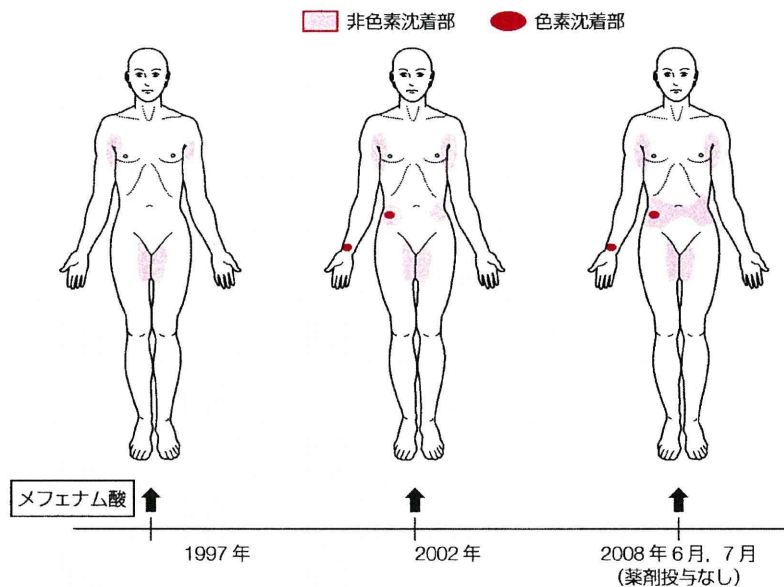


図1 臨床経過

がみられた。

臨床検査所見：Hb 15.8 g/dl, Plt $32.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$, WBC $15,300 / \mu\text{l}$ (3,500~9,000) [Ban 9.0% (0.0~6.0), Seg 80.5% (42.0~62.0), Eos 1.0%, Mon 1.5% (3.0~7.0), Lym 8.0% (25.0~45.0)], AST 26 IU/l, ALT 21 IU/l, LDH 406 IU/l (118~226), CK 338 IU/l (15~116), CRP 5.0 mg/dl (0.0~0.4), ASO 83 IU/ml, IgG 856 mg/dl

パッチテスト(メフェナム酸)：第109病日(ICDRG基準)48時間後判定, 非色素沈着部(腋窩)：(-), 色素沈着部(手関節)：(+)

薬剤リンパ球刺激試験(メフェナム酸)：第113病日：S.I値120%(180%以上陽性)

病理組織学的所見(メフェナム酸内服38時間後生検)：①手関節の色素沈着局面(pigmented fixed drug eruption: PFDE)上の紅斑および水疱：表皮下~表皮内に水疱を形成し, 水疱内には多数の好中球と少数のリンパ球を認めた。表皮内に少数のapoptotic cellが散在し, 真皮浅層の血管周囲と膠原線維間に好中球が浸潤し多数の核塵を伴っていた。②下腹部の色素沈着局面上の紅斑(図3)：著明な表皮向性のリンパ球浸潤と, 表皮の細胞のapoptosisと液状変性を認めた。それに

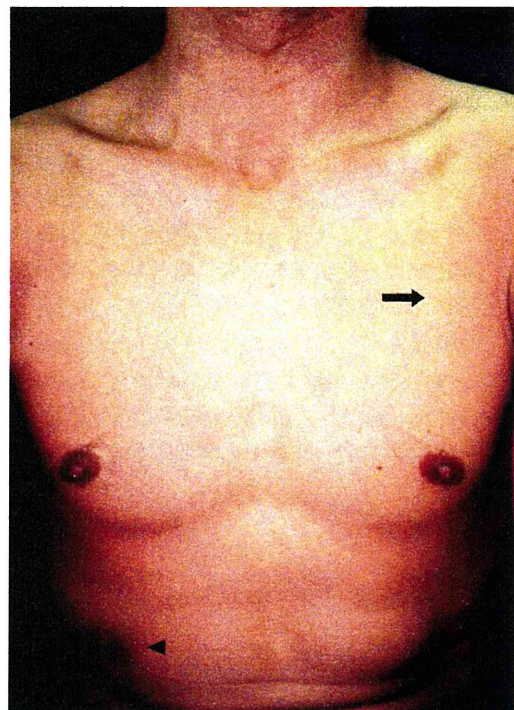


図2 臨床像

両腋窩から側腹部にかけて, 潮紅のみがみられる非色素沈着性固定薬疹(→), 右腹部に色素沈着型固定薬疹を認める(▲).

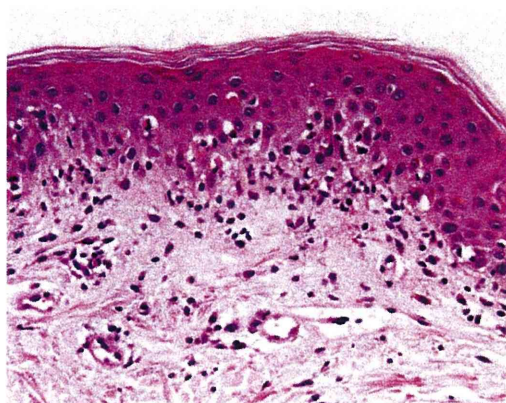


図3 病理組織像

表皮に exocytosis, apoptotic cell を認める。また、液状変性と表皮基底層から真皮浅層にかけてリンパ球、好中球の浸潤がみられる。

加え、表皮基底層から真皮浅層には、好中球が浸潤し真皮上層にメラノファージが散見された。

治療および経過：入院時、全身状態は良好であったため、補液のみで経過をみたが、第2病日に右手関節の紅斑上に新たな水疱が新生した。しかし第4病日には間擦部の潮紅は色素沈着を残さず消退し、手関節部の紅斑も色調が淡くなり翌日退院した。

退院後、37℃台の微熱が続いていたが、7月上旬昼4時間ほど引越しの手伝いを行ったところ、入院時と同部位の手関節に発赤が出現した。それにもかかわらず夕方より飲酒した後、間擦部の潮紅に気づき、救急外来を受診した。受診時、38.2℃の発熱に加え全身の潮紅を認めた。経過観察の指示を受け帰宅したが、再び40.0℃に発熱したため、翌日、再入院となった。前回入院時のPFDE部、NPFDE部に潮紅が誘発されたにもかかわらず、薬剤の内服が全くなかったため非特異的な要因により誘発されたFDEと診断した。補液のみで経過をみたところ、紅斑は速やかに消退した。なお、以前に引越しなどの運動負荷、日光曝露、飲酒などにより皮疹が誘発された既往はなかった。

結語

考 按

自験例は、Shelley ら¹⁾により提唱された

表1 NPFDE と PFDE の鑑別

	NPFDE	PFDE
色素沈着	-	+
左右対称性	+	-
皮疹の大きさ	大	小
個疹の性状	境界不明瞭	境界明瞭
皮疹の数	多発が多い	単発~多発
全身症状	+	-

NPFDE: nonpigmenting fixed drug eruption, PFDE: pigmented fixed drug eruption

NPFDE に一致する症例と考えられる。実際、Shelley らの報告した症例同様、発熱と左右対称性の紅斑を認め、軽い痛みを伴っていた。これらの紅斑は色素沈着を残さず2週間以内に消退し、以前のNPFDE と同一部位に皮疹が生じていた(表1)。しかし、一部に典型的な色素沈着型固定薬疹PFDE を伴っていたという点で、Shelley らの症例と大きな違いが認められた。PFDE ではパッチテストは皮疹部においてのみ陽性となるが、NPFDE のパッチテスト陽性率については十分検討されていない。自験例ではパッチテストはPFDE でのみ陽性となっており、両者の成立過程における差を示唆するものであった。

この結果は、一見NPFDE では表皮の変化を伴わないとするShelley らの考えと一致するように見える。しかし、Shelley らの考えに反して、われわれは著明な表皮の変化を伴うNPFDE 症例²⁾を報告しており、一概にNPFDE では表皮変化を伴わないとは結論できない。自験例でNPFDE 部のパッチテストが陽性にならなかった理由として、われわれはむしろ別の可能性を考えている。一般に、FDE の病変部には、原因薬剤の摂取後直ちに活性化されるCD8⁺T細胞が常在しており^{2,3)}、それが限局性の皮膚障害をもたらす。しかしわれわれはその反応がピークを迎えた後、それを抑制するregulatory T細胞(Treg)が病変部に浸潤してくることも明らかにしている³⁾。すなわちTregがNPFDE 部ではPFDE 部に比べ、より多く集積しているために、パッチテストが陽性とならないのかもしれないと考えている。この可能性を明らかにするには、NPFDE とPFDE の病変部の表皮におけるCD8⁺T細胞と

Treg の分布を比較検討する必要がある。

自験例のもう1つの特徴は、2007年から計3回メフェナム酸によってのみ誘発を生じてきたにもかかわらず、今回初めて薬剤投与なく再燃した点である。FDEの病変部が原因薬以外の刺激により誘発されることはよく知られており⁴⁾、国内外で18例の報告がある(表2)。そのうち、食物のみで固定薬疹を生じた例は16例、日光のみで生じた例が2例あった。しかし、自験例と同様に、NPFDEが誘発された症例はヤリイカによって誘発された1例⁵⁾のみであり、ほかはすべてPFDEであった。自験例では、感染症、食事、引越しの際の運動負荷、日光曝露、飲酒などが複合的に誘発因子となった可能性がある。しかしこのような因子が、どのような機序によりFDEを誘発するかについては推測の域を出ない。この点に関し、われわれはFDE局所に常在する肥満細胞を非特異的に刺激しTNF- α を産生させるような因子(例えば日光曝露や運動負荷、飲酒など)が誘因となる可能性を実験的に明らかにしている⁴⁾。この考えに従えば、FDEの病変部が誘発されるか否かは、病変に常在するCD8⁺T細胞、Treg、肥満細胞がどのように活性化されるにかかっているといえよう。

典型的な色素沈着を残さないNPFDEが日光曝露や運動により誘発された場合、FDEと診断することは極めて難しくなる。しかし、自験例の経過は、そのような場合であっても元々の原因薬を見つけ中止することにより、非特異因子による誘発は起こりにくくなることを示している。われわれはFDEの原因は薬剤だけとの考えに捉われずに、真の原因薬に加えさまざまな非特異的な誘発因子を見つける努力をする必要がある。

本論文の要旨は、第821回日本皮膚科学会東京地方会で発表した。

表2 薬剤以外で誘発されたFDEの報告例

症例	年齢	性	誘因	報告者
1	41	M	ヤリイカ	角田 2001 ⁵⁾
2	5	M	チーズクリスプ	Hatzis 1992 ⁶⁾
3	11	F	チーズクリスプ	Orchard 1997 ⁷⁾
4	45	F	レンズ豆	Yanguas 1998 ⁸⁾
5	30	F	レンズ豆	Yanguas 1998 ⁸⁾
6	66	F	いちご	Kelso 1996 ⁹⁾
7	23	M	キニーネ	Asero 2003 ¹⁰⁾
8	33	F	キニーネ	久保田 2003 ¹¹⁾
9	37	F	キニーネ	Muso 2007 ¹²⁾
10	24	M	キニーネ	Muso 2007 ¹²⁾
11	54	F	乳糖	Tsuruta 2005 ¹³⁾
12	71	F	カシューナッツ	福島 2008 ¹⁴⁾
13	50	M	アスパラガス	Voltz 2005 ¹⁵⁾
14	68	F	小エビ	金友 1993 ¹⁶⁾
15	2	F	イクラ	宮澤 2007 ¹⁷⁾
16	60	F	ナタマメ	仁井谷 2007 ¹⁸⁾
17	30	M	日光	Del Rio 1996 ¹⁹⁾
18	52	M	日光	Schwarze 2001 ²⁰⁾

文 献

- Shelley WB, Shelley ED: J Am Acad Dermatol 17: 403, 1987
- Mizukawa Y, et al: Clin Exp Dermatol 35: 493, 2009
- Mizukawa Y, et al: Br J Dermatol 158: 1230, 2008
- Mizukawa Y, et al: Dermatology 197: 383, 1998
- 角田孝彦, 他: 皮膚臨床 43: 332, 2001
- Hatzis J, et al: Cutis 50: 50, 1992
- Orchard DC: Australas J Dermatol 38: 212, 1997
- Yanguas I, et al: J AM Acad Dermatol 38: 640, 1998
- Kelso JM: J Am Acad Dermatol 35: 638, 1996
- Asero R. J Allergy Clin Immunol 111: 198, 2003
- 久保田由美子, 他: アレルギー 52: 447, 2003
- Muso Y, et al: J Dermatol 34: 385, 2007
- Tsuruta D, et al: J Am Acad Dermatol 52: 370, 2005
- 福島 聡, 他: アレルギー 56: 344, 2007
- Volz T, et al: J Allergy Clin Immunol 116: 1390, 2005
- 金友仁成, 他: 皮膚 35: 147, 2001
- 宮澤 仁, 他: 皮膚病診療 29: 401, 2007
- 仁井谷暁子, 他: J Environ Dermatol Cutan Allergol 1: 131, 2007
- Del Rio E, et al: Dermatology 193: 54, 1996
- Schwarze HP, et al: Photodermatol Photoimmunol Photomed 17: 39, 2001

Increased Susceptibility to Cutaneous Viral Infections in Atopic Dermatitis: The Roles of Regulatory T Cells and Innate Immune Defects

Tetsuo Shiohara · Yohei Sato · Ryo Takahashi · Maiko Kurata ·
Yoshiko Mizukawa

Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

Abstract

Much attention has been focused on the elucidation of mechanisms whereby atopic dermatitis (AD) skin lesions are especially susceptible to certain viral infections, such as herpes simplex virus (HSV). Although one of the most likely hypotheses is that the primary defect is in an impaired epidermal barrier function, alternative hypotheses include an imbalance between antiviral immune responses and regulatory T (T_{reg}) cells, and the defects in the innate immune system. Eczema herpeticum (EH) occurs almost exclusively in patients with AD, particularly in those who fail to control skin inflammation. According to our scenario, expansions of T_{reg} cells would be initially required for preventing such excessive inflammation resulting from the failure, and the expansions could in turn contribute to HSV reactivation, resulting in the initiation and progression of EH. A selective impairment of Toll-like-receptor-2-mediated proinflammatory cytokine production by monocytes could be the additional mechanism responsible for the increased susceptibility of AD subjects to certain viral infections. Here we provide several potential explanations for why AD patients are at greater risk for eczema molluscatum.

Copyright © 2011 S. Karger AG, Basel

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease characterized by increased serum IgE levels, a predominance of a Th2 immune response, and increased susceptibility to cutaneous viral and bacterial infections [1, 2]. In recent years, much attention has been focused on the elucidation of the mechanisms whereby AD skin lesions are especially susceptible to certain bacterial and viral infections. One of the most likely hypotheses is that the primary defect is an impaired epidermal barrier function which results in increased protein antigen penetration through the epidermis and predisposes toward a Th2-dominated immune response [3], thereby facilitating