

mean IL-5 levels were significantly higher in patients with DIHS/DRESS (187.6 ± 67.5 pg/mL) than in those with EM and MP, as reported previously.^{9,10} Mean IL-13 levels were significantly higher in patients with TEN (69.4 ± 25.1 pg/mL) and DIHS/DRESS (49.1 ± 11.7 pg/mL) than in those with the other ADR types. Other evaluated cytokines (IL-4, IL-8, eotaxine) showed no significant difference among the types of ADR (data not shown).

In eight patients with SJS (five patients) and TEN (three patients), the cytokine levels were also measured in their recovery stage (~3 weeks after the onset). These cytokine levels decreased after improvement of the symptoms in most patients, and the difference was significant except TNF- α ($P = 0.063$) and IL-13 ($P = 0.09$) (Wilcoxon rank sum test, $P < 0.05$ considered significant) (Fig. 2).

These data showed that production of pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines are increased especially in patients with TEN. An increase of anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and IL-1ra seems to suppress the effects of overproduced

pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IFN- γ and IL-6 as a part of a defense mechanism against epidermal cell death. Our IFN- γ , IL-6 and TNF- α data in patients with TEN are consistent with previous reports showing an increase of these cytokines in sera.⁶ However, Hirahara *et al.*¹⁰ have recently reported that serum IFN- γ levels were significantly higher than in patients with DIHS/DRESS than in those with SJS/TEN, and no significant difference was seen in serum TNF- α and IL-10 levels between these two groups. In the present study, serum IFN- γ , TNF- α and IL-10 levels in patients with TEN were higher than in the patients with DIHS/DRESS. These data are consistent with the observation that destruction of the epidermis is drastic in TEN but not in DIHS/DRESS.

There has been no previous report about serum IL-13 and GM-CSF levels in patients with SJS/TEN. IL-13, which is known as a T-helper 2 cytokine, also has potent anti-inflammatory activity through downregulation of inflammatory cytokines, including TNF- α , IFN- γ and IL-6.¹¹ Therefore, an increase of IL-13 production in our patients with TEN can

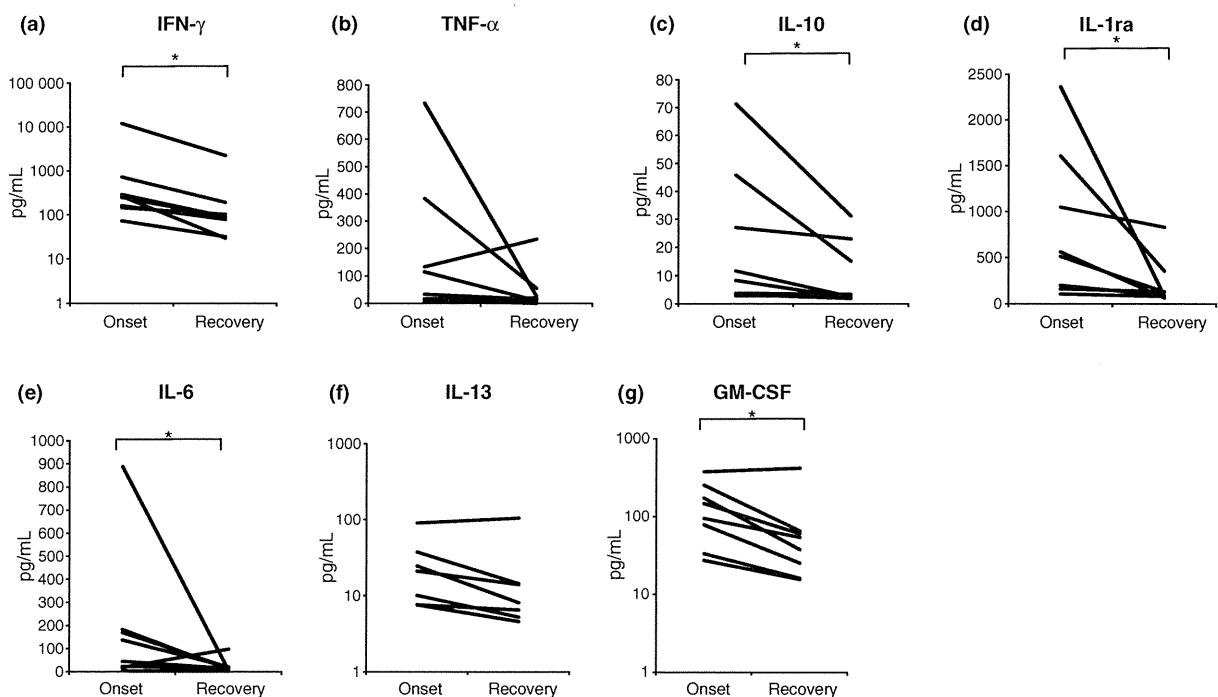


Figure 2. Comparison of serum cytokine levels between onset and recovery stage in patients with Stevens–Johnson syndrome ($n = 5$) and toxic epidermal necrolysis ($n = 3$). (a) IFN- γ , (b) TNF- α , (c) IL-10, (d) IL-1ra, (e) IL-6, (f) IL-13, and (g) GM-CSF. Cytokine levels decreased after improvement of the symptoms in most patients ($*P < 0.05$). GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; IFN, interferon; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

suppress noxious effects of these inflammatory cytokines. IL-13 also acts directly on eosinophils and, like IL-5, prolongs eosinophil survival and enhances the pathological effects of these cells at sites of inflammation. This effect seems to be related to an increase of IL-5 and IL-13 production in our patients with DIHS/DRESS, in which marked eosinophilia is observed. The role of increased GM-CSF levels in TEN is obscure. GM-CSF might be increased to compensate for a decrease of peripheral white blood cells, which is sometimes observed in TEN.

These observations indicate the importance of controlling serum cytokine levels during the treatment of TEN, especially at the time when serum TNF- α and IL-6 levels are drastically increased together with anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and IL-1ra. Further studies that include larger numbers of patients are needed to elucidate the roles of cytokine production in the pathogenesis of severe types of ADR.

ACKNOWLEDGMENT

This work was partly supported by Health and Labour Sciences Research Grants (Research on Intractable Diseases) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Yuki NOMURA,¹ Michiko AIHARA,¹
Setsuko MATSUKURA,² Yuko IKEZAWA,²
Takeshi KAMBARA,² Yukoh AIHARA,³
Yukitoshi TAKAHASHI,⁴ Zenro IKEZAWA,¹

¹Department of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, ²Department of Dermatology, Yokohama City University Medical Center, ³Department of Pediatrics, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, and ⁴Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan

Major royal jelly protein 3 as a possible allergen in royal jelly-induced anaphylaxis

Dear Editor,

This is a report regarding a patient with royal jelly (RJ)-induced anaphylaxis. RJ is a secretion from the

REFERENCES

- 1 Bastuji-Garins S, Rzany B, Stern RS *et al*. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; **129**: 92–96.
- 2 Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanderkelen A, Pierard GE. Macrophages and tumor necrosis factor alpha in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1997; **130**: 605–608.
- 3 Chung WH, Hung SI, Yang JY *et al*. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; **14**: 1343–1350.
- 4 Konur A, Schulz U, Eissner G, Andreesen R, Holler E. Interferon (IFN)-gamma is a main mediator of keratinocyte (HaCaT) apoptosis and contributes to autocrine IFN-gamma and tumour necrosis factor-alpha production. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 1134–1142.
- 5 Viard I, Wehri P, Bullani R *et al*. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; **282**: 490–493.
- 6 Rhodes LE, Hashim IA, MacLaughlin PJ, Friedmann PS. Blister fluid cytokines in cutaneous inflammatory bullous disorders. *Acta Derm Venereol* 1999; **79**: 288–290.
- 7 Nassif A, Moslehi H, Gouvello SL *et al*. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2004; **123**: 850–855.
- 8 Yamada H, Takamori K. Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan. *Ther Apher Dial* 2008; **12**: 355–359.
- 9 Aihara Y, Ito S, Aihara M, Kobayashi Y, Yokota S. Different patterns of cytokines, ECP and immunoglobulin profiles at two adverse drug reaction in a patient. *Pediatr Int* 2005; **47**: 616–621.
- 10 Hirahara K, Kano Y, Mitsuyama R, Takahashi M, Kimishima M, Shiohara T. Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions. *Clin Exp Dermatol* 2010; **35**: 863–868.
- 11 de Vries JE. The role of IL-13 and its receptor in allergic and inflammatory responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998; **102**: 165–169.

hypopharyngeal and mandibular glands of worker honey bees. Approximately 50% of its dry weight consists of protein and other ingredients including

Correspondence: Mariko Seishima, M.D., Department of Dermatology, Gifu University Graduate School of Medicine, 1-1 Yanagido, Gifu 501-1194, Japan. Email: marikoseishima@yahoo.co.jp

Severe Obliterative Bronchitis Associated with Stevens-Johnson Syndrome

Tetsukan Woo¹, Haruhiro Saito¹, Yasushi Yamakawa¹, Shigeru Komatsu¹, Sumi Onuma², Koji Okudela³, Akinori Nozawa⁴, Michiko Aihara², Zenro Ikezawa² and Yoshiaki Ishigatsubo¹

Abstract

We report a case of Stevens-Johnson syndrome (SJS) in which the patient had been diagnosed with severe obliterative bronchitis. A 29-year-old woman was admitted with a high fever and a widespread vesicular rash. She was diagnosed with SJS and betamethasone administration was started. After one month, her vesicular skin rash improved; however, she developed respiratory failure and was assisted with mechanical ventilation. Computed tomography of the chest demonstrated a hyperlucent lung with narrowing of the peripheral vessels. Bronchoscopy revealed an occlusion of the bronchus when the patient exhaled. The flow-volume curve revealed a severe obstructive pattern. The patient was diagnosed with obliterative bronchitis following SJS. She was treated with a bronchodilator and steroids, but could not breathe adequately without the ventilator. During the following year, her PaCO₂ increased to 100 torr and her heart function also continued to worsen. Despite intensive treatment, she died one year and seven months after the onset of SJS. In SJS and toxic epidermal necrolysis (TEN) patients, chronic pulmonary complications are rare, but there is no effective therapy for obliterative bronchitis following SJS/TEN. Therefore, early awareness of this condition is needed and lung transplantation must be considered at an early stage of this disease.

Key words: obliterative bronchitis, Stevens-Johnson syndrome

(Intern Med 50: 2823-2827, 2011)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5582)

Introduction

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare but severe diseases characterized by extensive detachment of the epidermis and mucous membrane involvement (1). It is generally accepted that SJS/TEN are usually adverse drug reactions, although various etiologic factors have been implicated as causes of SJS/TEN including infection, vaccination, drugs and systemic diseases (2, 3). The mortality rate is reported to be between 1-5% for SJS and 10-40% for TEN (4, 5).

SJS and TEN present as a febrile illness associated with erythematous macules and atypical target lesions followed

by skin detachment. Involvement of ocular, oral and genital mucosa occurs in both illnesses. SJS and TEN are currently considered to be a part of a spectrum of clinically and pathologically related diseases (1-3). Within this spectrum, TEN is the most severe type with epidermal detachment involving more than 30% of total body surface area (TBSA), while SJS is a milder type with less epidermal detachment (1). The pathogenesis of SJS/TEN is not understood, but it is well known that the basic epidermal and mucosal pathology in SJS/TEN is large-scale epidermal and mucosal death, which is the result of apoptosis (7).

SJS and TEN are often accompanied by visceral involvement, including pulmonary complications, hepatitis, gastrointestinal hemorrhage, and glomerulonephritis (7-10). Ac-

¹Department of Respiratory Medicine, Yokohama City University School of Medicine, Japan, ²Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine, Japan, ³Department of Pathology, Yokohama City University School of Medicine, Japan and ⁴Department of Pathology, Yokohama City University Medical Center, Japan

Received for publication March 30, 2011; Accepted for publication August 5, 2011

Correspondence to Dr. Tetsukan Woo, tetsu.n.u@cotton.ocn.ne.jp

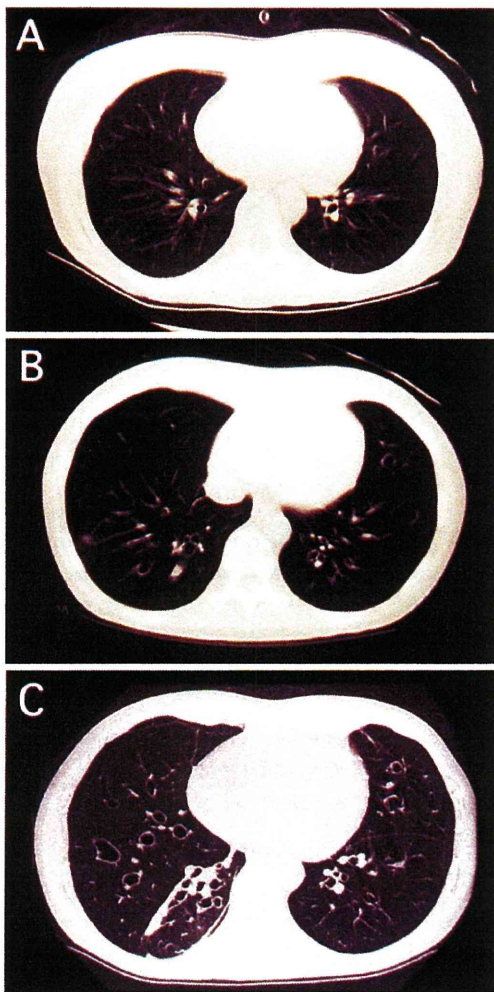


Figure 1. A computed tomography of the chest demonstrated a hyperlucent lung with narrowing of the peripheral vessels on the 27th day (A). Bronchiectasis and atelectasis were observed in the right lower lung on the 189th day (B). Advanced bronchiectasis and atelectasis were observed on the 268th day (C).

cording to previous reports, pulmonary complications associated with SJS/TEN have been divided into two types: interstitial pneumonia in the acute phase and obliterative bronchitis or bronchiolitis in the chronic phase (9). However, there are only a few reports concerning chronic pulmonary complications in patients with SJS/TEN (11-23). We herein report a patient with SJS who had been diagnosed with severe obliterative bronchitis and died due to respiratory failure.

Case Report

A 29-year-old woman was admitted with a high fever and a widespread vesicular rash associated with erosions of the oral mucosa, conjunctivitis and laryngitis. She had been taking an antipyretic drug containing acetaminophen for several days for a slight fever and cough. She had no history of al-

lergic diseases or other previous illnesses.

On admission, epidermal detachment involved less than 10% of TBSA. Laboratory tests were normal except for the following: Blood data showed a WBC of 8,100/ μ L (band.3.0%, seg.77.5%, mono.12.5%, lym.6.5%), CRP 1.7 mg/dL, and liver dysfunction was observed (ALT 114 mU/mL, AST 657 mU/mL, LDH 600 mU/mL). Mycoplasma and chlamydia infections and other viral infections (herpes simplex virus, cytomegalovirus) were negative on serological tests.

Under a diagnosis of SJS, administration of betamethasone was started at 10 mg/day. The patient began to improve about one week after starting the treatment and betamethasone was reduced gradually over one month. However, she developed progressive dyspnea attacks, with wheezing and a respiratory rate of 24/min. Wheezing was audible in the bilateral chest, the oral mucosa was slightly dry, her skin was pigmented and conjunctival adhesion was observed.

An arterial blood gas examination performed on the 27th day of hospitalization revealed pH of 7.390, PaCO₂ of 62.3 torr and PaO₂ of 88.0 torr during FiO₂ of 0.6. Sputum culture revealed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Chest CT showed bilateral hyperlucencies with narrowing of the peripheral vessels (Fig. 1A). The dyspnea attack was accompanied by wheezing and heavy sputum secretion.

The first time, her symptoms were thought to be caused by acute bronchitis. She was treated with intravenous aminophylline, a β_2 -stimulant inhaler and betamethasone 6 mg/day. Oral clarythromycin was also administered from her 61st day of hospitalization. However, her dyspnea worsened and PaCO₂ elevated to 100 torr. She developed CO₂ narcosis and required mechanical ventilation support on her 80th day of hospitalization. Her chest X-ray did not show any obvious abnormalities without hyperlucencies. Mechanical ventilation support was used with pressure support and end-expiratory pressure (PEEP). Intravenous aminophylline and prednisolone were administered with a β_2 -stimulant inhaler, beclomethasone inhaler, and antibiotics. With the ventilation support, her PaCO₂ improved to 60 torr, and we tried several times to wean her from the ventilator, but failed. We concluded that weaning was impossible and mechanical ventilation was continued.

Bronchoscopy performed on the 86th day of hospitalization revealed an occlusion of the fifth bronchus on exhalation (Fig. 2). A pulmonary function test was performed on the 104th day of hospitalization. The flow-volume curve revealed a severe obstructive pattern, suggesting the presence of an obstruction in the relatively central bronchus (Fig. 3). A biopsy of the bronchial mucosa was performed on the 86th day of hospitalization. Biopsied tissues from the right second carina showed squamous metaplasia (Fig. 4A), goblet cell hyperplasia and submucosal edema (Fig. 4B). These findings suggested remodeling of the bronchial membrane after severe erosive bronchitis as a result of SJS. Sputum

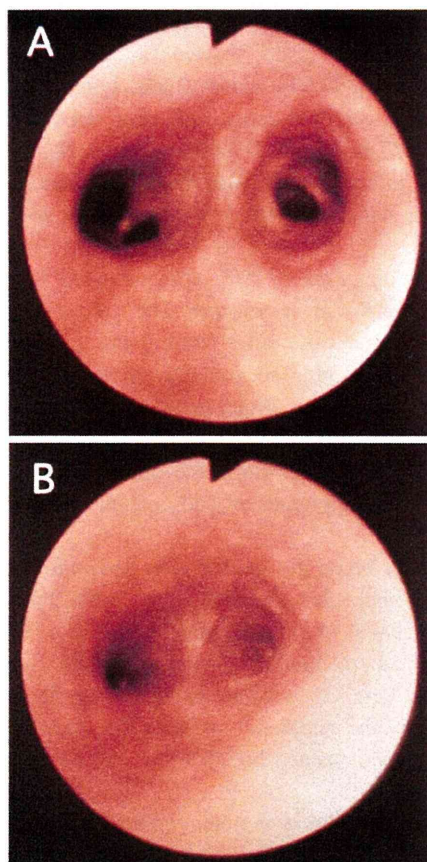


Figure 2. View of the right B8a by bronchofibroscopy on the 86th day. The upper photo (A) showed the bronchus on inspiration. The lower photo (B) showed the bronchus on expiration. These findings showed that the bronchus was completely obstructed on expiration.

culture was examined once a week, and it revealed MRSA intermittently.

Chest CT showed bronchiectasis and atelectasis (Fig. 1B). The atelectasis was improved by bronchial lavage, and many mucus plugs were observed in the lavage fluid. Finally, she was diagnosed with obliterative bronchitis following SJS. Despite all the medical treatment in combination with the mechanical ventilator, her PaCO₂ retention increased gradually, accompanied by heavy discharge requiring frequent suction. Chest CT showed advanced bronchiectasis and atelectasis (Fig. 1C). She suffered from repeated pneumothorax and pneumomediastinum during her clinical course, and she became emotionally disturbed and needed antidepressant drugs. Lung transplantation was considered the best treatment option; however, since she had undergone mechanical ventilation for several months and her general and mental conditions were poor, the lung transplant option was rejected.

One year after the onset of SIS, the patient continued on the mechanical ventilator, and her PaCO₂ was about 100–140 torr at pressure control ventilation of 28 mmH₂O with PEEP of 6 cmH₂O. Her heart function also continued to

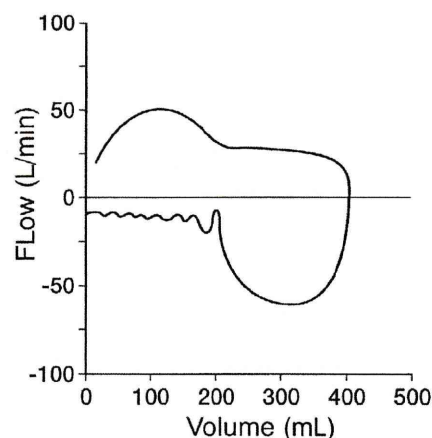


Figure 3. The flow-volume curve showed air flow limitation and air trapping on expiration under conditions of PS 8 cmH₂O and PEEP 5 cmH₂O on the 104th day, suggesting the presence of an obstruction in the relatively central bronchus.

worsen. Moreover, she suffered from bilateral pneumothorax, and underwent bilateral thoracic drainage. Despite the intensive treatment, she died one year and seven months after the onset of SJS.

Discussion

The present patient experienced severe respiratory failure as a result of obliterative bronchitis following SJS. Pulmonary complications in the chronic phase of SJS/TEN are rare, and most of them are obliterative bronchitis or bronchiolitis (9). Fourteen cases of obliterative bronchitis or bronchiolitis following SJS/TEN have been reported (11–23). Two cases were thought to result from SJS brought on by mycoplasma infections (11, 12), and 11 cases were thought to have been related to SJS/TEN caused by drugs (13–19, 21–23). Six cases of severe respiratory failure, similar to that of the present patient, resulted in fatalities from 2 months to one and a half years after the onset of SJS/TEN (11, 12, 15, 20, 21, 23). One patient developed progressive respiratory failure due to obliterative bronchiolitis, and underwent a living-donor lung transplantation 6 months after the onset of SJS (22). The other patients were discharged, but they all had prolonged respiratory complaints (13, 14, 16–19). There are no reports of patients who have survived on mechanical ventilation due to obliterative bronchitis or bronchiolitis after SJS/TEN (11, 12, 15, 20, 21, 23).

The pathogenesis of SJS/TEN and its pulmonary complications are not well understood. It has been suggested that several pathways are implicated in the widespread apoptosis of keratinocytes in SJS/TEN (24–27). Involvement of cytotoxic T cells and the molecular cytotoxicity of Fas and cytotoxic enzymes, including granzyme B, perforin, and granulysin have been shown in SJS/TEN (25, 27). Cytokines including tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and inter-

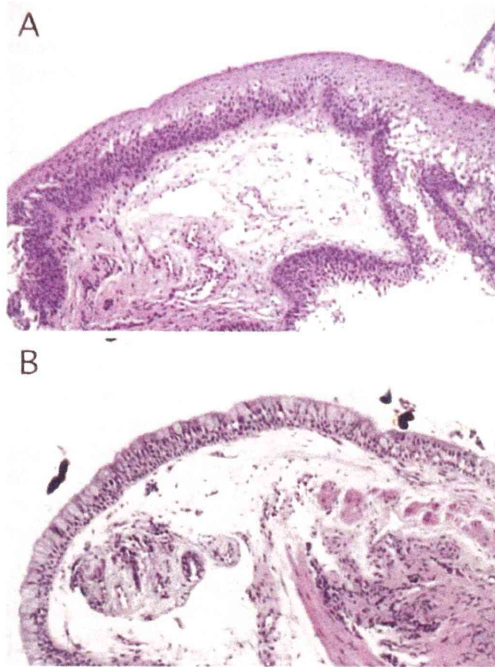


Figure 4. Biopsied tissues from the right second carina showed squamous metaplasia (A), goblet cell hyperplasia and submucosal edema (B) on the 86th day (Hematoxylin and Eosin staining, $\times 100$). These findings suggested remodeling of the bronchial mucosa after severe erosive bronchitis as a result of Stevens-Johnson syndrome.

feron gamma (IFN- γ) were found to be overexpressed in the lesional skin (24, 25, 28, 29). Wuepper et al demonstrated that immunocomplexes were detected in the serum and dermal/mucosal lesions of severely affected SJS patients (30), and those immunocomplexes were thought to be a possible cause of chronic pulmonary complications after SJS/TEN (23).

Secondary infections are also thought to be another cause of late pulmonary deterioration. In fact, MRSA was detected in the present patient's sputum culture. Although her infection was controlled by antibiotics, the secondary infection was thought to be a possible cause of her bronchitis.

In the present case, we assume that the remodeling of the bronchial mucosa in the form of fibrosis and scarring was the result of severe inflammation due to SJS, and also a cause of the obstructive changes. In fact, biopsied tissues from the bronchial mucosa revealed that there was little infiltration of inflammatory cells, while remodeling of the bronchial epithelium was observed. Two autopsy cases with obliterative bronchitis and bronchiolitis after SJS also showed loss of the bronchial epithelium, while the luminal space was totally replaced by fibrous granulation tissue (12, 15).

We think that the etiologic factor of SJS in our case was an antipyretic drug ingested before admission, although her drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) for traces of the drug using peripheral blood mononuclear cells was

negative. We cannot rule out the possibility that an infectious agent that we could not detect may have induced SJS, but the clinical course strongly suggests the antipyretic medicine was the etiologic factor. Yetiv et al reported that an allergic predisposition might have played a role in the development of SJS, and drugs and infections were especially suspect as etiologic agents in SJS (31).

Once the obstructive changes have been established, there is currently no curative therapy for obliterative bronchitis and bronchiolitis (32, 33). Steroids have been reported for the treatment of these conditions (15, 18, 23), but they only mitigate bronchial edema and improve the symptoms temporarily (15, 18, 23). In the present case, intravenous prednisolone and a beclomethasone inhaler were thought to be effective in reducing the bronchial mucosa edema and secretion to some degree. Our patient's breathing was disrupted by heavy bronchial discharge, and the use of influent suction and squeezing was effective in excreting the patient's sputum. Immunosuppressants such as cyclosporine are also used for the treatment of obliterative bronchiolitis, but the effect is uncertain (33, 34).

Lung transplantation is thought to be the only curative therapy for such a case (22). However, patients using mechanical ventilation for a long time, who have other complications and who cannot achieve total rehabilitation, are not candidates for lung transplantation. In SJS/TEN patients, chronic pulmonary complications are rare, but there is still no effective therapy for obliterative bronchitis and bronchiolitis following SJS/TEN. Therefore, early awareness of this condition is needed and lung transplantation must be considered at an early stage of this disease.

The authors state that they have no Conflict of Interest (COI).

References

- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* **129**: 92-96, 1993.
- Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* **94**: 419-436, 2005.
- Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* **56**: 181-200, 2007.
- Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective Euro SCAR Study. *J Am Acad Dermatol* **58**: 33-40, 2008.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* **331**: 1272-1285, 1994.
- Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy and Asthma Proc* **21**: 101-105, 2000.
- Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* **153**: 241-253, 2005.

8. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: an epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* **127**: 839-842, 1991.
9. Kamata T, Sakamaki F, Fujita H, Urano T, Mori M. Toxic epidermal necrolysis with tracheobronchial and pulmonary complications. *Intern Med* **33**: 252-255, 1994.
10. Schamberger MS, Goel J, Braddock SR, Parsons DS, Tobias JD. Stevens-Johnson syndrome and respiratory failure in a 9-year-old boy. *Southern Med J* **90**: 755-757, 1997.
11. Schönheyder H. Stevens-Johnson syndrome associated with intrahepatic cholestasis and respiratory disease: a case report. *Acta Derm Venereol* **61**: 171-173, 1981.
12. Edwards C, Penny M, Newman J. Mycoplasma pneumonia, Stevens-Johnson syndrome, and chronic obliterative bronchitis. *Thorax* **38**: 867-869, 1983.
13. Virant FS, Redding GJ, Novack AH. Multiple pulmonary complications in a patient with Stevens-Johnson syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* **23**: 412-414, 1984.
14. Reyes de la Rocha S, Leonard JC, Demetriou E. Potential permanent respiratory sequela of Stevens-Johnson syndrome in an adolescent. *J Adolesc Health Care* **6**: 220-223, 1985.
15. Tsunoda N, Iwanaga T, Saito T, Kitamura S, Saito K. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson syndrome. *Chest* **98**: 243-245, 1990.
16. Martín Mateos MA, Polemeque A, Pastor X, Muñoz López F. Uncommon serious complications in Stevens-Johnson syndrome: a clinical case. *J Investig Allergol Clin Immunol* **2**: 278-283, 1992.
17. Edell DS, Davidson JJ, Muelenaer AA, Majure M. Unusual manifestation of Stevens-Johnson syndrome involving the respiratory and gastrointestinal tract. *Pediatrics* **89**: 429-432, 1992.
18. Yatsunami J, Nakanishi Y, Matsuki H, et al. Chronic bronchobronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson syndrome. *Intern Med* **34**: 772-775, 1995.
19. Kim MJ, Lee KY. Bronchiolitis obliterans in children with Stevens-Johnson syndrome: follow-up with high resolution CT. *Pediatr Radiol* **26**: 22-25, 1996.
20. McIvor RA, Zaidi J, Peters WJ, Hyland RH. Acute and chronic respiratory complications of toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* **17**: 237-240, 1996.
21. Minamihaba O, Nakamura H, Sata M, et al. Progressive bronchial obstruction associated with toxic epidermal necrolysis. *Respirology* **4**: 93-95, 1999.
22. Date H, Sano Y, Aoe M, et al. Living-donor lobar lung transplantation for bronchiolitis obliterans after Stevens-Johnson syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* **123**: 389-391, 2002.
23. Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, et al. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol* **33**: 616-622, 2006.
24. Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanderkelen A, Pierard GE. Macrophages and tumor necrosis factor alpha in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* **130**: 605-608, 1997.
25. Chung WH, Hung SI, Yang JY, 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.
26. Konur A, Schulz U, Eissner G, Andreesen R, Holler E. Interferon (IFN)-gamma is a main mediator of keratinocyte (HaCaT) apoptosis and contributes to autocrine IFN-gamma and tumour necrosis factor-alpha production. *Br J Dermatol* **152**: 1134-1142, 2005.
27. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* **282**: 490-493, 1998.
28. Rhodes LE, Hashim IA, MacLaughlin PJ, Friedmann PS. Blister fluid cytokines in cutaneous inflammatory bullous disorders. *Acta Derm venereol* **79**: 288-290, 1999.
29. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* **123**: 850-855, 2004.
30. Wuepper KD, Watson PA, Kazmierowski JA. Immunocomplexes in erythema multiforme and the Stevens-Johnson syndrome. *J Invest Dermatol* **74**: 368-371, 1980.
31. Yetiv JZ, Bianchine JR, Owen JA Jr. Etiologic factors of Stevens-Johnson syndrome. *Southern Med J* **73**: 599-602, 1980.
32. Yokoi T, Hirabayashi N, Ito M, Uno U, Tsuzuki T. Broncho-bronchitis obliterans as a complication of bone marrow transplantation: clinicopathological study of eight autopsy study. *Virchows Arch* **431**: 275-282, 1997.
33. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* **100**: 680-687, 1998.
34. Khurshid I, Anderson LC. Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J* **78**: 257-262, 2002.

シアナマイドによる重症薬疹 4 例と臨床的・病理組織学的な特徴に関する文献的考察

松倉 節子¹⁾, 立脇 聡子¹⁾, 相原 道子²⁾, 高野 藍子¹⁾
松山阿美子¹⁾, 蒲原 毅¹⁾, 池澤 善郎²⁾

要 旨

アルコール依存症の治療薬であるシアナマイドによるスティーブンスジョンソン症候群 (SJS) 2 例と紅皮症 2 例を経験した。4 例中 3 例はステロイドの全身投与を要した。SJS 2 例は表皮細胞のアポトーシスと基底層の液状変性, 真皮の単核球による炎症細胞浸潤を呈する苔癬型組織反応を認めた。4 例全例がパッチテスト陽性であった。1984 年から 2009 年のわが国報告例 52 例中, DIHS や SJS, TEN, 紅皮症など入院加療を要した重症薬疹の報告が 18 例あった。内服後平均 44.4 日の長期間を経て発症する傾向がある。当初は軽度の痒みなどからの発症が多く, 被疑薬として気づきにくいことが重症化の一因と考えた。病理組織所見の記載のある報告 26 例を検討し, 26 例中 23 例で苔癬型組織反応を認めた。これら 23 例中の臨床型は扁平苔癬が 8 例と最も多く, 残り 13 例は SJS, TEN, DIHS, 落屑性紅斑などさまざまな臨床型がみられた。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 5 (2) : 124-131, 2011)

キーワード: シアナマイド, Stevens-Johnson 症候群, 紅皮症, 苔癬型組織反応

はじめに

シアナマイド (Cyanamide) はアルコール依存症の抗酒療法に用いられる酒量抑制薬である。胃から吸収され胆道系経路により肝臓のアルコール脱水素酵素およびアセトアルデヒド脱水素酵素を阻害する。その結果少量のアルコール摂取でもアセトアルデヒド血中濃度が上昇し, 酩酊など不快な身体症状を引き起こし, 酒量抑制効果を発揮する。経口摂取後速やかに胃から吸収される。10.5 から 15.5 分後に最高血中濃度に達し, 血中半減期は 39.9~76.5 分であり, 作用持続時間がおよそ 12 時間であり比較的速やかに吸収され排泄される薬である¹⁾。

シアナマイドは従来の酒量抑制薬と比べて副作用が少ないということで 1956 年に日本でも導入されて以来汎用されているが, 近年 Drug induced

hypersensitivity syndrome (以下 DIHS) や Toxic epidermal necrolysis (以下 TEN), Stevens Johnson syndrome (以下 SJS) などの重症薬疹の報告が増えている²⁾。

われわれはこれまでにシアナマイドによる DIHS の症例を報告した³⁾が, 新たに入院を要した SJS 2 例と紅皮症 2 例を経験した。シアナマイドはアルコール依存症の増加とともに使用頻度が増加傾向にあるが, DIHS, TEN, SJS, 紅皮症など入院を要するような重症の薬疹が出現することもあるため注意が必要である。シアナマイドによる薬疹の臨床像の特徴および病理組織学的特徴について過去の文献的渉猟を含めて考察を加え報告する。

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

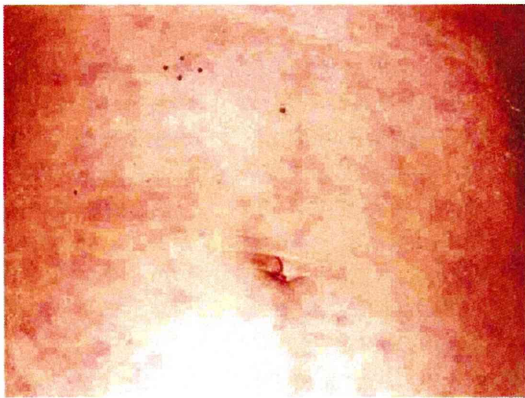
²⁾ 横浜市立大学附属病院皮膚科

連絡先: 松倉 節子

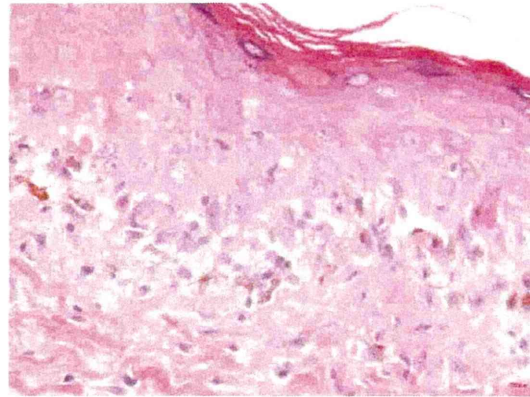
掲載決定日: 2011 年 1 月 19 日



Bleeding erosion on the lip



Edematous erythema on the trunk



The specimen was obtained from abdomen. Apoptosis and vascular change of keratinocyte was observed in the epidermis. Liquefaction of basal layer is also observed. A mononuclear cell infiltrate with some eosinophils is seen in upper dermis.

(a)

(b)

Fig. 1 : (a) Clinical appearance of Case 1
(b) Histological appearance of Case 1

症例報告

症例 1 : 56 歳, 女性。

既往歴 : うつ病。

現病歴 : 2007 年 3 月よりアルコール依存症でシアナマイドを内服開始した。5 月 18 日 (内服 60 日目) に胸部, 上肢に痒痒を伴う紅斑が出現した。5 月 26 日 (内服 68 日目) に 38 度台の発熱とともに口唇にびらんが出現した。紅斑は下肢へも拡大したため 6 月 7 日に当科紹介受診し, SJS と診断され即日入院となった。

現症 : 口唇の出血性びらんを認めた。眼の粘膜疹は認めなかった。体幹と四肢にびまん性の紅斑を認め癒合傾向があった。下肢は紫斑を混ざる紅斑を認めた (Fig. 1a)。

病理組織学的所見 : 表皮基底層に液状変性と表皮細胞の空砲変性とアポトーシスを認めた。真皮は血

管周囲性に炎症細胞浸潤を認めた (Fig. 1b)。

一般検査 : 末梢血では WBC ($9,360/\text{mm}^3$) (neutro 56.5%, lympho 15.2%), 好酸球数増多 ($1,736/\text{mm}^3$) を認めた。また, AST 576 IU/ml, ALT 769 IU/ml と肝機能障害を認めた。CRP が 0.346 mg/dl と軽度上昇を認めた。その他に生化学的検査には特に異常はなかった。

治療および経過 : ベタメタゾン 8 mg/day より投与を開始し, 皮疹と肝機能は速やかに改善し, ステロイドを漸減することができた。

パッチテスト・DLST : 入院 6 週後 (ステロイド中止 2 週後) に行ったパッチテストは 1% シアナマイドにて 48, 72 時間後ともに陽性であった。同時期に行った DLST は陰性であった。

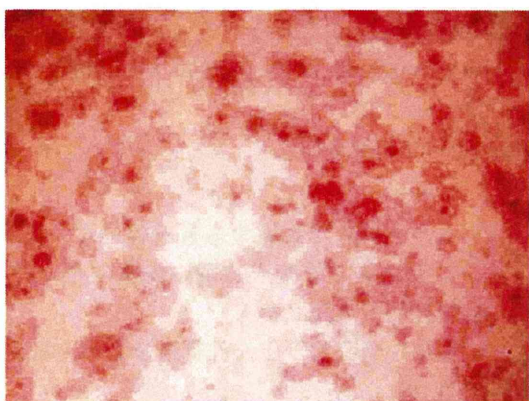
症例 2 : 49 歳, 女性。

既往歴 : 特記事項なし。

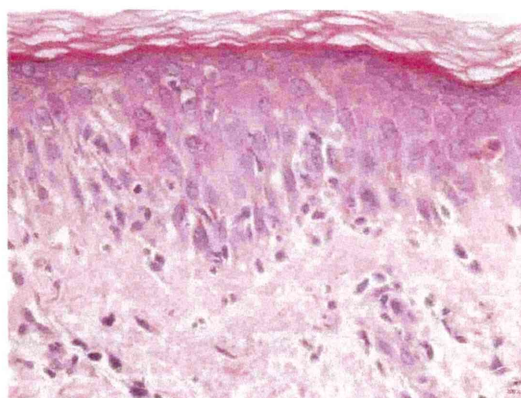
現病歴 : 2007 年 8 月 21 日, アルコール依存症の



Bloody crust and erosion on the lip



Erythema and atypical target lesions on the abdomen



The specimen was obtained from abdomen. Apoptosis in epidermis and liquefaction of basal cell layer is seen with the mononuclear cell infiltration in upper dermis.

(a)

(b)

Fig. 2 : (a) Clinical appearance of Case 2
(b) Histological appearance of Case 2

診断でシアナマイドを内服開始した。9月11日に背中、腰部のコルセットをしている部分に一致して痒痒を伴う紅斑が出現。内服30日目の9月18日に体幹、四肢に紅斑丘疹が拡大、多発したため、近医受診し、プレドニゾロン（以下 PSL）15 mg/day の内服を開始した。9月20日にシアナマイドによる薬疹を疑い同薬を中止し、PSL 30 mg/day に増量するも紅斑は拡大した。9月25日に口唇のびらんが出現し、当科紹介受診。SJS の診断で同日入院となった。

現症：粘膜疹は眼には認めず、口唇に出血性びらん、肛門、陰部にもびらんを認めた。体幹を中心に浸潤が強い浮腫性紅斑を認め癒合傾向を呈し atypical target lesion を認めた (Fig. 2a)。

一般検査：末梢血で WBC の上昇 (15,600/mm³)、好酸球増多 (2,964/mm³)、リンパ球数の減少 (7.5%) を認めた。その他に肝機能、腎機能を含め異常はなかった。

病理組織学的所見：体幹より皮膚生検を行った。症例1と同様に表皮基底層に液状変性と表皮細胞の空胞変性とアポトーシスを認め、真皮は血管周囲性に炎症細胞浸潤を認めた (Fig. 2b)。

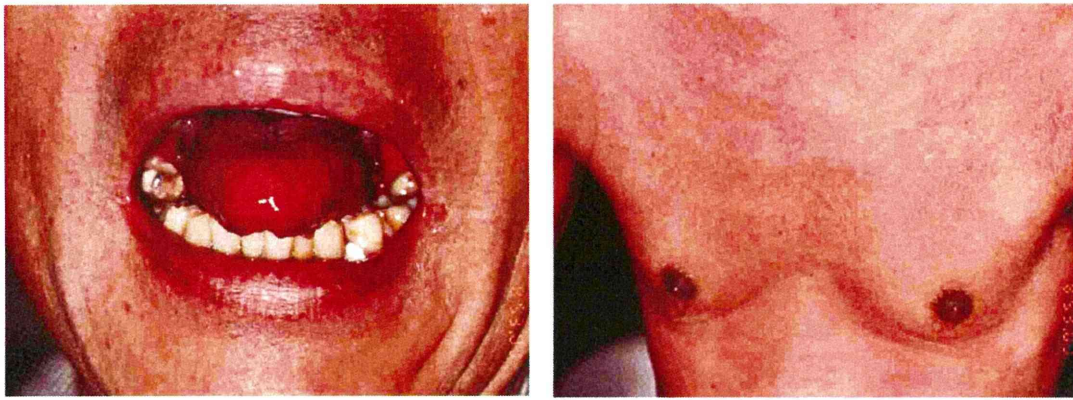
治療と経過：ベタメタゾン 8 mg/day より投与を開始し、皮疹は速やかに改善した。

パッチテスト・DLST：入院5週後（ステロイド中止2週後）に行ったパッチテストは1%シアナマイドにて48、72時間後ともに陽性であった。同時期に行ったDLSTは陰性であった。

症例3：55歳、男性。

既往歴：慢性膀胱炎。

現病歴：2007年5月6日よりアルコール依存症の診断でシアナマイド内服開始。8月3日、日光浴をした後から全身に発赤と刺激感が出現した（内服90日目）。さらに口腔内疼痛、舌腫脹出現。8月23日、症状が改善しないため当科初診。38度台の発熱と全身に紅斑を認め、シアナマイドの薬疹が疑わ



Erythema on the lip with pain and reddish stinging swelling tongue.

Diffuse erythema with pain on whole body was seen.

Fig. 3 : Clinical appearance of Case 3

れ同日入院した。

現症：全身にびまん性の紅斑を認め、紅皮症の状態であった。口腔内は明らかなびらんを認めず、口唇の疼痛を伴う発赤、口腔内の刺激感と舌の発赤腫脹、疼痛を認めた (Fig. 3)。

一般検査：末梢血で WBC 19,410/mm³ と上昇あり、著明な好酸球増多 6,599/mm³ を認めた。リンパ球数の減少 (8.3%) が認められた。CRP は 0.464 mg/dl と軽度上昇、その他には肝機能、腎機能を含め異常はなかった。

治療と経過：ベタメタゾン 7 mg/kg/day を開始し、皮疹は速やかに改善した。ステロイドを漸減し退院した直後に精神科クリニックで再度誤ってシアナマイドを内服した。数時間後に皮膚と口腔粘膜症状が再燃し、38℃台の発熱もあったため再入院しベタメタゾンの点滴投与を受けた。その後皮疹は順調に改善した。

パッチテスト・DLST：入院 5 週後 (ステロイド中止 1 週後) に行ったパッチテストは 1% シアナマイド陽性 (48 時間後, 72 時間後) であった。同時期に行った DLST は陰性であった。

症例 4：60 歳, 男性。

既往歴：高血圧, アトピー性皮膚炎。

現病歴：2005 年ごろより頭と顔および上肢などに痒みのある紅斑がありアトピー性皮膚炎と診断されていた。2007 年 10 月 2 日よりアルコール依存症のためシアナマイド内服開始。10 月 4 日に痒みと皮疹が悪化したため当科初診。成人型 AD を疑われ、ステロイドの外用、抗アレルギー薬の内服を開始した。11 月 6 日、痒疹を伴う紅斑が全身に拡大し当科受診 (内服 30 日目)。紅皮症と診断され、ス

テロイド外用で加療するも改善せず。11 月 21 日にシアナマイドの薬疹を疑い内服中止。11 月 26 日、加療目的で入院した。

現症：全身のびまん性紅斑を認め、紅皮症の状態であった。

一般検査：WBC 37,180/mm³ (neutro 32.5%, lympho 6.0%), 好酸球数 20,932/mm³ と著明な増多を認めた。Total IgE 907 UA/ml と上昇あり。CRP 0.224 mg/dl であった。

治療と経過：入院後、シアナマイドの内服を中止し、ステロイド外用薬、抗アレルギー薬の内服を行い皮疹は改善した。

パッチテスト・DLST：入院 3 週後に行った 1% シアナマイドのパッチテストは 48 時間後, 72 時間後ともに陽性であった。同時期に行った DLST は陰性であった。

Table 1 に自験 4 例のまとめを示す。

考 察

近年、シアナマイドによる重症薬疹、入院を要する紅皮症などの報告が増えている²⁾。Table 2a に過去の文献をもとにした 1984 年から 2009 年にかけて報告されたシアナマイドの薬疹の病型を示す。福田らの「薬疹情報」³⁾に記載されているものを含め 52 例の報告がこれまでにある²⁻²¹⁾。そのうち落屑性紅斑 13 例、扁平苔癬 10 例が多いが、そのほかに薬剤過敏症症候群 (以下 DIHS) 3 例、Stevens-Johnson 症候群 (以下 SJS) 5 例、中毒性表皮壊死症 (以下 TEN) 4 例などの重症薬疹は 52 例中 12 例みられた²⁻²¹⁾。これらの臨床型と同時にまたは独立して、毛孔一致性紅色丘疹、毛囊炎様皮疹や脱毛がし

Table 1 : Characteristics of our four cases

| | Case 1 | Case 2 | Case 3 | Case 4 |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| Clinical features | SJS | SJS | Erythrodermia | Eruthrodermia |
| Age/sex | 56/F | 49/F | 55/M | 60/M |
| Duration of cyanamide intake | 60 days | 21days | 90days | 30days |
| Fever | + | - | + | - |
| Eosinophilia of peripheral blood | + | + | + | + |
| Pathological features | Lichenoid tissue reaction | Lichenoid tissue reaction | ND* ¹ | ND* ¹ |
| Treatment | Systemic steroids | Systemic steroids | Systemic steroids | Antihistamines and topical steroids |
| Patch test | Positive | Positive | Positive | Positive |
| DLST* ² | Negative | Negative | Negative | Negative |

ND*¹ : Not done DLST*² : Drug lymphocyte stimulating test

ばしば見られるのが特徴であり^{1,5)}、以前、われわれが報告した DIHS の 1 例³⁾も初期には毛孔一致性丘疹が認められた。落屑性紅斑、紅皮症でもこの皮膚所見が報告されており、病理組織学的に毛包周囲に強い炎症細胞浸潤が見られたとの報告がある^{7,8)}。これらの毛包の炎症が続いた結果、脱毛が引き続いて出現する可能性が考えられ、シアナマイドの薬疹には脱毛の頻度が高いことを考え併せると興味深い。他病型と合併したかたちでの脱毛の頻度について調べたところ 52 中 12 例 (23.1%) に見られた。これらの症例の臨床型としては落屑性紅斑 4 例、扁平苔癬 3 例、紅皮症 3 例、全身性紅斑 1 例、湿疹型 1 例であった^{2,4,5,7-9)}。これら 52 例の特徴について Table 3 にまとめを示す²⁻²¹⁾。男女比は 47 : 5 と男性が大多数を占めていた。平均年齢は 55.7 歳、内服開始から発症までの日数は 3 日¹⁰⁾ から 180 日²⁾ まであり、平均は 44.4 日と比較的長いのも特徴と思われた。アルコール依存症に投与されるシアナマイドは嫌酒薬という性質上、施設によっては節酒のために内服を半ば強制するところもあり、少々の訴えでは中止にならないことも内服が長引く一因であると考えられる。教科書的に初回投与から薬剤アレルギー発症までは 10 日から 2 週間を要するという記載が多く、シアナマイドの平均 44.4 日は長いと考えた。

また、好酸球増多が見られたのは記載のあった 29 例中 20 例と約 7 割 (68.9%) であった。

パッチテストの陽性率が高いのも特徴で、記載のある報告の中 42 例中 39 例 (92.8%) が陽性であ

り、一方薬剤リンパ球刺激試験の陽性率は 14 例中 2 例 (14.3%) であった。リンパ球刺激試験は施行時期により陽性率に差がでることも考えられ、発症早期と症状が改善しステロイドを中止したのちの少なくとも 2 回以上で施行することも検討するべきであると考えた。

病理組織学的特徴について、Kawana⁹⁾ はシアナマイドによる薬疹の 7 臨床例の臨床像との関連性を報告している。7 例の臨床型は落屑性紅斑 6 例と扁平苔癬型 1 例であったが、これら 7 例全例に苔癬型組織反応である表皮基底層の液状変性を主とした反応を認め、表皮基底細胞層の異常角化 (個細胞角化) や空胞変性、真皮上層の単核球・好酸球・リンパ球の稠密な浸潤像が見られた。そしてこれらの浸潤細胞の多くは CD8 陽性の T 細胞であり、シアナマイドによる薬疹の特徴を Lichenoid drug eruption として結論づけている。われわれも 1984 年から 2008 年までに報告された病理組織像の記載のある報告 26 例について検討したところ、26 例中 23 例について苔癬型組織反応を認めた^{2,3-5,7-10,12-19,21)}。これら 23 例の臨床型を Table 2b に示す。扁平苔癬が 8 例と最も多かったが、残り 15 例については SJS 3 例²¹⁾ (自験 2 例含む)、TEN 1 例¹⁷⁾、DIHS 1 例³⁾ などの重症薬疹を含め、様々な臨床型がみられた。苔癬型組織反応は薬疹にしばしば見られる特徴的な所見であり、CD8 陽性の障害性 T 細胞が優位にみられることが知られている。自験例も SJS の 2 例について皮膚生検を施行し、両症例に表皮基底

Table 2a : Numbers Cases of drug eruption due to Cyanamide reported between 1984 and 2009 in Japan Classified by clinical type

| Clinical type | Number of cases |
|-----------------------|-----------------|
| Exfoliative exanthema | 13 |
| Lichen planus | 11 |
| Erythrodermia | 5 |
| TEN | 5 |
| SJS | 5 |
| DIHS | 3 |
| EEM | 2 |
| Papuloerythema | 3 |
| Purpura (vasculitis) | 1 |
| Eczema | 1 |
| Fixed drug eruption | 1 |
| Follicular papules | 1 |
| Oral mucous rash | 1 |
| Total number of cases | 52 |

Table 2b : Numbers of cases reported to show lichenoid tissue reaction in histological examination

| Clinical type | Number of cases |
|-----------------------|-----------------|
| Exfoliative exanthema | 3 |
| Lichen planus | 8 |
| Erythrodermia | 2 |
| TEN | 1 |
| SJS | 3 |
| DIHS | 1 |
| EEM | 2 |
| Papuloerythema | 1 |
| Fixed drug eruption | 1 |
| Follicular papules | 1 |
| Total number of cases | 23 |

(The pathological features were described in 26 cases out of 52)

Table 3 : Clinical characteristics of 52 cases of drug eruption due to cyanamide between 1984 and 2009 in Japan classified by clinical type

| | |
|--|------------------------|
| Number of Reported cases | 52 cases |
| Sex (male : female) | 47 : 5 |
| Average age (range) | 55.7 years old (43-84) |
| Duration of cyanamide intake (range) | 44.4 days (3~180 days) |
| Number of cases associated with eosinophilia in peripheral blood | 20 cases/29 |
| Number of cases who needed to be treated in admission | 18cases/52 |
| Number of positive patch test reaction | 40 cases/43 |
| Number of positive DLST results | 2 cases/14 |
| Numbers of alopecia (overlapped with other clinical types) | 12 cases/52 |

層の液状変性と表皮細胞のアポトーシスを認めた。

われわれが経験した SJS の 2 例を含め、シアナマイドによる SJS の報告は 5 例ある²⁾。この 5 例のうち、1 例は内服 5 日目に発症²⁾、1 例は 15 日目²⁾、そして自験例 2 症例はそれぞれ 30 日目と 60 日目に体幹四肢の皮疹が出現している。自験 2 症例は初発時には粘膜疹を認めず、約 2 週間後に口唇の出血性びらんを主体とする粘膜疹が出現し SJS と

診断した。症例 2 は SJS や TEN に特徴的とされる atypical target lesion を有する多形紅斑型の皮疹を呈していた。どちらの症例もステロイド全身投与 (プレドニン換算 1 mg/kg/day) にて後遺症を残すことなく軽快した。長期間の内服後でも SJS として発症しうること、初発時の症状は粘膜疹を伴わない体幹四肢の中毒疹であり、初発の皮膚症状出現から一定時間が経過したのちに粘膜疹が出現し SJS

の診断に至ったことが特徴的であると思われた。

紅皮症の自験2例については、症例3はシアナマイド内服90日目の発症時に発熱と紅皮症を認め、DIHSをも疑わせる所見であったため、早期にステロイドの全身投与を行い、その後は速やかに解熱し皮膚症状も改善した。末梢血の異型リンパ球は認めず、HHV-6の再活性化は認めなかったため、DIHSの診断には至らなかった。DIHSの報告は2003年が初めてで、全部で3例と多くはないが、過去の落屑性紅斑を呈する報告の中にDIHSであったものも含まれている可能性がある。しかし過去のそれらの報告を見直しても末梢血異型リンパ球数、頸部リンパ節腫脹、6型ヒトヘルペスウイルスの抗体価測定の記事がないことからDIHSと診断できるものはなかった。診断基準が確立された今後はDIHSの報告が増加する可能性もあると思われた。一方、症例4は内服開始後30日目より皮疹が発現し、発熱を伴わない紅皮症であり、対症療法のみで改善した。結果的にはどちらも臨床的には紅皮症に分類されるものの、症例3は急激な発熱を伴う経過であり、症例4は緩徐に皮疹が増悪し紅皮症にいたったものと思われ、両者の病態は同じではない可能性が考えられた。

以上、シアナマイドによる4例の薬疹について報告した。シアナマイドによる薬疹の特徴として、病理組織学的には苔癬型組織反応を示す例が多いが、臨床像は軽症からSJSやTEN、DIHSを含む重症薬疹までさまざまなスペクトラムを示すことが挙げられる。アルコール依存症に汎用されている薬剤であり、内服後平均44.4日という長期間を経て発症する傾向があることから被疑薬として気づかれにくいこと、またアルコール依存症の治療を優先させるために初期の毛孔一致性丘疹のみでは内服薬の中止には至らず症状が重症化する可能性があること、さらに長期間内服後でも重症薬疹の発生の報告がされていることから、今後も注意を要する薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Pechey JE, Brien JF, Roach CA, et al : A comparative review of the pharmacological and toxicological properties of disulfiram and calciumcalcium carbimide, *J, Clin Psychopharmacol*, 1 : 21-26, 1981
- 2) 福田英三：薬疹情報第13版, 福岡, 2008
- 3) Mitani N, Aihara M, Yamakawa Y, et al : Drug-induced Hypersensitivity Syndrome Due to Cyanamide Associated with Multiple Reactivation of Human Herpesviruses, *J Med Virol*, 75 : 430-434, 2005
- 4) 足立典子, 小村敦子, 清水良輔：シアナミド（シアナマイド[®]）による薬疹の1例, *皮膚 33 増刊 10号* : 219-223, 1991
- 5) 谷口裕子, 大瀧倫子, 滝野長平：シアナマイドによる薬疹の2例, *皮膚臨床* 34 : 1532-1533, 1992
- 6) 澤井孝宏, 川見健也, 井戸敏子他：シアナミドによる drug-induced hypersensitivity syndrome, *J Environ Dermatol*, 3 : 344, 2009
- 7) 長谷川淳一, 小口真司：[薬疹 2003 臨床例] シアナミドによる全身脱毛, *皮膚病診*, 25 : 201-204, 2003
- 8) 小川陽一, 長坂晶子, 梶山秀昭他：薬疹 - 2005 臨床例全身性びまん性脱毛を伴ったシアナミドによる薬疹, *皮膚診療* 27 : 1193-1196, 2005
- 9) Kawana S : Drug eruption induced by Cyanamide (Carbimide) : A clinical and histopathologic study of 7 patients, *Dermatology*, 195 : 30-34, 1997
- 10) 角田孝彦, 井口牧子, 渡邊雅彦：シアナミドによる薬疹の2例, *皮膚*, 43 : 97-100, 2001
- 11) 折田正人, 吉田正巳, 大滝倫子：シアナマイドによる薬疹, *皮膚臨床*, 26 : 280-281, 1984
- 12) 岩佐真人, 松村雅示, 東 禹彦：シアナマイドによる薬疹の1例, *皮膚*, 30 : 348-351, 1988
- 13) 小笠原恭子, 飯島茂子, 岩田 充他：【薬疹・薬物障害】 シアナミドによる苔癬型薬疹の1例, *臨皮*, 43 : 1615-1618, 2001
- 14) 立石優美絵, 飯島茂子：シアナミドによる苔癬型薬疹の1例, *臨皮*, 44 : 971-973, 2002
- 15) 岡崎布佐子, 上枝万純, 荒田次郎他：シアナミドによる苔癬型薬疹の1例, *西日皮*, 65 : 269-271, 2003
- 16) 小野沢基太郎, 金子裕之, 割田雄司他：シアナミドに起因すると考えられたアレルギー性口腔粘膜疹の1例, *日口腔*, 52 : 205-208, 2003
- 17) 堀越真理子, 黒田 啓, 藤本栄大他：シアナミドによる TEN 型薬疹の1例, *皮膚臨*, 47 : 1077-1079, 2005
- 18) 宇宿一成：シアナミドによる苔癬型薬疹の1例, *西日皮*, 69 : 277-279, 2007
- 19) 志村英恵, 岩原邦夫, 加賀麻弥：皮膚炎・蕁麻疹・薬疹などシアナマイドによる苔癬型薬疹の1例, *日臨*, 24 : 470-473, 2007
- 20) 高田昌幸, 谷岡未樹, 中東恭子他：シアナマイドを

原因薬剤とする toxic epidermal necrolysis (TEN)
型薬疹の 1 例, 臨皮, 62 : 124-127, 2008

21) 石川 学, 玉森嗣育 : シアナミドによる Stevens-
Johnson 症候群の一例, 臨皮, 48 : 1173-1175, 1994

Severe Drug Eruption due to Cyanamide : Clinical and Histopathological Study of Four Cases and a Review of Literatures

Setsuko MATSUKURA¹⁾, Satoko TATEWAKI¹⁾, Michiko AIHARA²⁾, Aiko TAKANO¹⁾
Amiko MATSUYAMA¹⁾, Takeshi KAMBARA²⁾, Zenro IKEZAWA¹⁾

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

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

We report here four cases of severe drug eruption due to cyanamide, which is a therapeutic agent for alcoholism. Two cases demonstrated Stevens-Johnson syndrome (SJS), and the other two cases showed erythrodermia. Three of these patients were treated with systemic corticosteroids. All four cases showed positive reactions to cyanamide patch testing. Histological findings in the two patients with SJS showed dyskeratosis and liquefaction of the basal layer in the epidermis and infiltration of mononuclear cells in the upper dermis, so-called lichenoid tissue reaction. We reviewed the literature describing 52 cases reported between 1984 and 2009 in Japan, which showed increasing numbers of severe drug eruptions such as SJS, toxic epidermal necrolysis (TEN), drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), and erythrodermia. The average duration of cyanamide intake was 44.4 days, which might make it difficult to establish cyanamide as a causative drug. In the literature, 23 of 26 cases demonstrated the histopathological presentation of lichenoid tissue reaction. The most frequent clinical type was lichen planus (8 cases), while other cases demonstrated SJS, TEN, DIHS and exfoliative exanthema.

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 5 (2): 124-131, 2011)

Key words : Cyanamide (Carbodiimide), Stevens-Johnson syndrome, erythrodermia, lichenoid tissue reaction

原 著

NSAIDs 不耐症による蕁麻疹および血管性浮腫, 本邦 76 例の解析

横浜市立大学医学部皮膚科学

守屋 真希 相原 道子 廣田 理映 平田 祐子 生長奈緒子
高村 直子 國見 裕子 内田 敬久 池澤 善郎

【背景と目的】 NSAIDs 不耐症は NSAIDs 摂取で蕁麻疹, 血管性浮腫, 喘息様症状, アナフィラキシー様発作などが誘発される疾患である。喘息を伴わない NSAIDs 不耐症患者の臨床的特徴について調査した。

【方法】 NSAIDs 摂取により喘息を伴わず, 蕁麻疹や血管性浮腫を生じた NSAIDs 不耐症 76 例 (2000-2009 年の過去 10 年間の我が国の報告 51 例と当科の未報告 25 例) について調査した。

【結果】 蕁麻疹 59 例 (77.6%), 血管性浮腫 33 例 (43.4%), 両者合併 16 例 (21%), 年齢は平均 38.1 歳 (男女比 1 : 2.45) であった。血管性浮腫は選択的 COX-2 阻害薬と塩酸チアラミドで症状が誘発されなかったが, 蕁麻疹はこれらの投与で誘発される症例がみられた。症状誘発時の血漿ヒスタミン値と血清 eosinophil cationic protein 値は一部の患者に上昇がみられた。

【結語】 皮膚型の NSAIDs 不耐症はアスピリン喘息とは異なる病態であり, 多様性があることが示された。

Key words: angioedema — aspirin — NSAIDs intolerance — urticaria

はじめに

アスピリンに代表される非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) は, その投与時に過敏反応を生じることが知られている。その多くは NSAIDs 不耐症であり, プロスタグランジン合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) 阻害作用を持つ NSAIDs 全般に対する非免疫学的機序により生じる過敏症状 (薬理学的変調現象) である。

NSAIDs 不耐症は用量依存性に生じること, 感作を必要とせず, 初回の暴露でも発症すること,

抗原特異的 IgE が検出されないことなどの点で I 型アレルギー性機序による過敏反応とは異なる¹⁾。発生機序としてはアラキドン酸代謝経路における COX 阻害作用とその結果生じるリポキシゲナーゼ経路への過剰なシフトに基づくと考えられている。COX には恒常的に体内に発現している COX-1 と炎症時に誘発される COX-2 があり, NSAIDs 不耐症には COX-1 の阻害が強く関与しており, COX-2 は比較的影響が少ないと考えられている。アスピリンやその他の COX-1 の阻害作用の強い NSAIDs の摂取後に症状が出現し, その発現臓器により気道型と皮膚型の 2 つに大別される¹⁾²⁾。気道型不耐症は, いわゆるアスピリン喘息

Received: February 18, 2011, Accepted: June 6, 2011

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

Abbreviations: NSAIDs “non-steroidal anti-inflammatory drugs”, COX “cyclooxygenase”, LT “leukotoriene”, PGE₂ “prostagrandin E₂”

守屋真希: 横浜市立大学皮膚科 [〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9]

E-mail: mogumogumakimaki@hotmail.co.jp

Table 1 Symptoms, age and sex of patients

| Symptoms | Total number (%) | Age (mean) | Sex (M/F) |
|--------------------------|------------------|--------------|---------------------|
| urticaria | 43 (56.6%) | 5-76 (40.2) | 14/29 |
| urticaria and angioedema | 16 (21.0%) | 15-56 (34.2) | 3/13 |
| Angioedema | 17 (22.4%) | 15-62 (38.6) | 5/12 |
| Total | 76 (100%) | 5-76 (38.1) | 22/54 (1 : 2.45) |

(=NSAIDs 過敏喘息)であり, 気管支喘息が基礎疾患としてあり, NSAIDs で喘息発作と鼻症状が誘発されるのが特徴である. 一方, 皮膚型不耐症は慢性蕁麻疹を基礎疾患として有するものが多く, 蕁麻疹や血管性浮腫が NSAIDs で誘発される. 気管支型と皮膚型の合併は少なく¹⁾²⁾, それらの発症機序における違いが推察されている.

アスピリン喘息についてはこれまで多くの臨床的特徴が報告されているものの, NSAIDs 不耐症による蕁麻疹や血管性浮腫についての臨床的研究は多くをみない. そこで今回, 喘息を伴わない NSAIDs 不耐症患者の臨床的特徴を明らかにする目的で, 過去の報告例と当科の未報告例を合わせて調査し, 気管支型との異同について検討した.

対象と方法

対象: NSAIDs 摂取により喘息を伴わず, 蕁麻疹や血管性浮腫を生じた NSAIDs 不耐症患者 76 例 (2000-2009 年の過去 10 年間の我が国の論文報告 51 例¹⁰⁾⁻²⁰⁾と当科の未報告 25 例)を対象とした. それらを蕁麻疹単独発症例, 蕁麻疹・血管浮腫併発例, 血管浮腫単独発症例の 3 群に分け, 比較検討を行った.

検討項目: 発症頻度, 年齢分布, 性別の割合, 慢性蕁麻疹および鼻茸の合併率, 誘発に要した薬剤摂取量や発症までの時間, 誘発試験結果, プリックテスト結果について検討した. 誘発試験では COX-1 および COX-2 阻害薬およびアセトアミノフェンなど種々の NSAIDs による陽性率について検討した. また抗 LT 受容体拮抗薬を投与された 5 例について, 誘発試験における影響をみた. 方法は通常内服量の 1/10 量から内服を開始し, 症状が誘発された時点で陽性と判断し, 検査を中止した. さらに当科において負荷試験を

施行し陽性であった患者のうち 8 例で, 誘発時の血漿ヒスタミン値を測定した. 負荷試験は文書による患者の同意のもとに行った.

結果

1. 患者背景

病歴上確認できた症状を年齢, 性別で分類した結果を Table 1 に示す. 誘発された症状の頻度は, 全症例 (n=76) のうち, 蕁麻疹 59 例 (77.6%), 血管性浮腫 33 例 (43.4%) で, 両者ともにみられたものが 16 例 (21%) であった. その他, 併発症状としては咽喉頭浮腫によると思われる呼吸困難感や結膜充血, 鼻汁などが少数例にみられた. 発症年齢は, 平均 38.1 歳 (5-76 歳) であった. 男女比は M/F=22/54 (1 : 2.45) と女性に多かった. 3 群間の比較では平均年齢や男女比に大きな差はみられなかった. 発症年齢分布を Fig. 1 に示す. 蕁麻疹は広い年齢層に分布していたが, 血管性浮腫は 10 歳未満の小児や 70 歳以上の高齢者ではみられなかった. 慢性蕁麻疹や鼻茸の合併頻度については Table 2 に示すように, 慢性蕁麻疹で平均 40.8%, 鼻茸で平均 7.9% であった. 慢性蕁麻疹の合併率は蕁麻疹単独群で 44.2%, 血管性浮腫単独群で 29.4% と前者でやや高かった. なお, プリックテストは施行された 33 症例全例が陰性であった.

2. NSAIDs 投与と症状発症までの時間

発症までの時間について Fig. 2 に示す. 症状が誘発されたアスピリン摂取量は 25~1000mg, 薬剤摂取から症状出現までの時間は記載があった 49 例では 5 分~48 時間であった. 蕁麻疹は摂取後 15min 以内に症状が発現したものは少なく, 時間

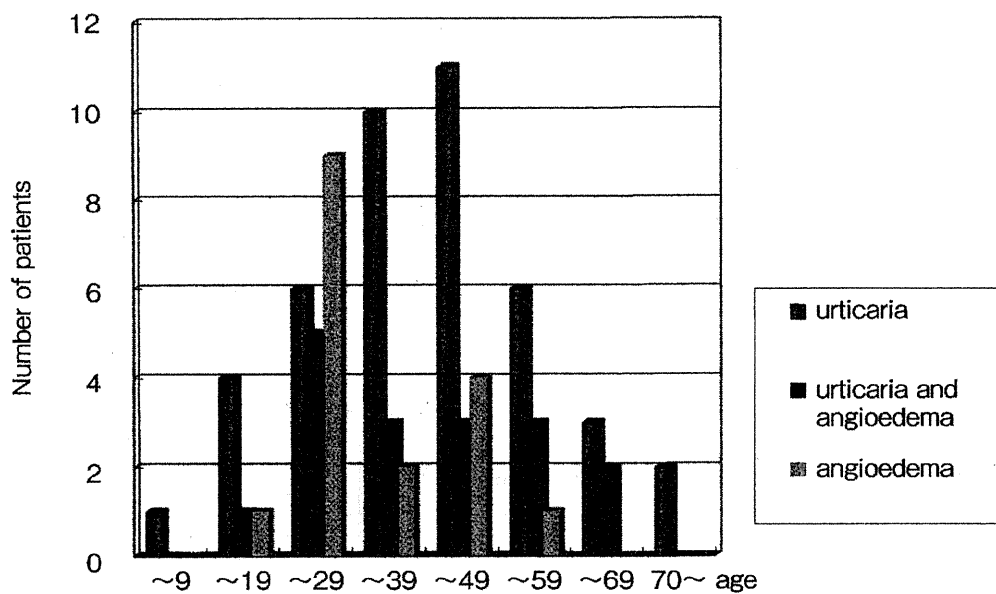


Fig. 1. Distribution of age of patients.

Table 2 Underlying disease

| Symptoms | Chronic urticaria | Nasal polyp |
|--------------------------|-------------------|-------------|
| urticaria | 19/43 (44.2%) | 4/43 (9.3%) |
| urticaria and angioedema | 7/16 (43.8%) | 1/16 (6.3%) |
| Angioedema | 5/17 (29.4%) | 1/17 (5.9%) |
| Total | 31/76 (40.8%) | 6/76 (7.9%) |

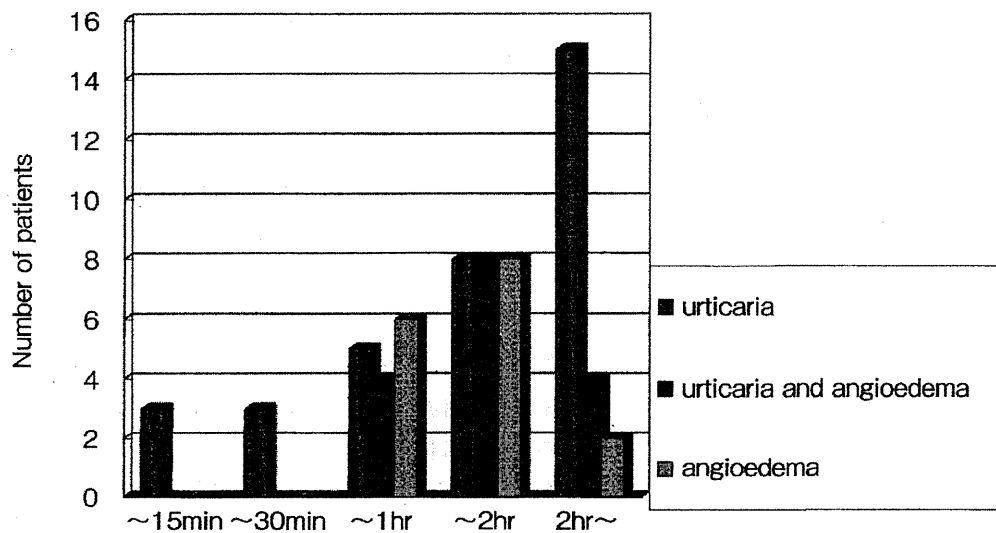


Fig. 2. Time interval from drug administration to onset.

Table 3 Results of oral challenges with aspirin and other NSAIDs

| provocated symptoms | Positive challenge test | | | | | | |
|---------------------|-------------------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|----------------|
| | aspirin | loxoprofen | tiaramide | acetaminophen | etodolac | meloxicam | celecoxib |
| urticaria | 42/58 (72.4%) | 8/9 (88.9%) | 5/23 (21.7%) | 7/22 (31.8%) | 11/18 (61.1%) | 2/6 (33.3%) | 1/3 (33.3%) |
| angioedema | 25/58 (43.1%) | 1/9 (11.1%) | 0/23 (0%) | 2/22 (9.1%) | 0/18 (0%) | 0/6 (0%) | 0/3 (0%) |

Table 4 Effects of leukotriene receptor antagonists on ASA induced symptoms

| Pt. | Age | Sex | Triggered drug | Time (hr) | Symptoms | SPT | Antagonist to leukotriene | effect |
|-----|-----|-----|----------------|-----------|-----------|-----|---------------------------------|------------|
| 1 | 32 | F | ASA (50) | 1 | Ur | — | Montelukast sodium (Singulair®) | improved |
| 2 | 61 | M | ASA (100) | 3.5 | Ur | — | Pranlukast hydrate (Onon®) | improved |
| 3 | 25 | M | ASA (100) | 1.5 | Ur, AE | — | Pranlukast hydrate (Onon®) | improved |
| 4 | 34 | M | ASA (100) | 2 | AE, cough | — | Pranlukast hydrate (Onon®) | aggravated |
| 5 | 49 | F | ASA (100) | 2 | Ur, AE | — | Pranlukast hydrate (Onon®) | aggravated |

ASA: aspirin, Ur: Urticaria, AE: Angioedema.

経過とともに増加し, 1時間以内の発現は 11/34 例 (32%), 2時間以上経過してからの発現は 15/34 例 (44%) であった. これはアレルギー性の蕁麻疹と比較して症状出現までに長時間を要する例が多いことを示し, なかには 48 時間後に症状が出現する症例もあった. 血管性浮腫は 30 分以内に症状が出現する例はなく, 多くがそれ以降の 2 時間以内に症状が出現した.

3. 負荷試験結果

種々の COX-1 および選択的 COX-2 阻害薬およびアセトアミノフェンの負荷試験の陽性率を Table 3 に示す. 施行例数がそれぞれ異なるため一概に比較はできないがアスピリン負荷による陽性率が高く, 蕁麻疹が 72.4%, 血管性浮腫が 43.1% の症例で誘発された. その他の薬剤による蕁麻疹の誘発はアスピリンと同様塩基性 COX-1 阻害薬であるロキソプロフェンが 88.9% と高かった. 一方アセトアミノフェンや塩酸チアラミドではそれぞれ 31.8%, 21.7% と低かった. COX-2 選択性が高

いとされているエトドラク, メロキシカム, セレコキシブの負荷では, エトドラクは 61.1% と高かったが, より選択性が高いとされる後二者では陽性率は 33.3% と低かった. 血管性浮腫はアスピリン以外の負荷ではほとんど誘発されず, 選択的 COX-2 阻害薬はエトドラクを含め投与された全例で誘発されなかった.

4. ロイコトリエン受容体拮抗薬の NSAIDs 不耐症の症状誘発に対する抑制効果

ロイコトリエン受容体拮抗薬はその作用機序から NSAIDs 不耐症の症状抑制に有効である可能性が考えられ, 5 例でその効果が検討された. 症状誘発量のアスピリンの負荷以前にブランルカスト水和物 (オノン®) やモンテルカストナトリウム (シングレア®) が投与され, それによりアスピリンで誘発される症状が抑制された症例が 3 例, 逆にアスピリン単独より誘発された症状が増悪した症例が 2 例あった (Table 4). 蕁麻疹単独誘発の 2 例はいずれも抑制されたが血管性浮腫の見られ

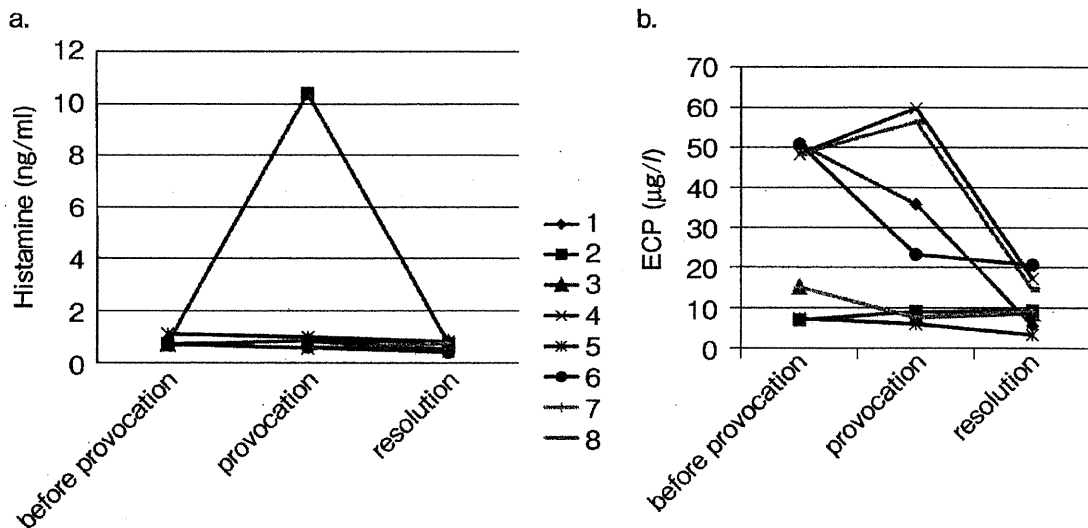


Fig. 3. Changes of plasma histamine and serum ECP in our patients.

た3例のうち2例は増悪, 1例は抑制された。

5. 症状誘発時の血漿ヒスタミン値の変動

当科において負荷試験を施行し陽性であった患者のうち8例(蕁麻疹型4例, 血管性浮腫3例, 蕁麻疹・血管性浮腫併発1例)で, 症状出現前, 出現時, 症状消退後(誘発約4時間後)の血漿ヒスタミン値と血清ECP値の変化を患者ごとに測定した。蕁麻疹の症例ではいずれも膨疹が全身に散在性にみられた時点で負荷を中止しており, 全身の浮腫に至るような重篤な症例はなかった。いずれの患者も誘発後にステロイド薬の投与は行われなかった。血漿ヒスタミン値は蕁麻疹および血管性浮腫併発が誘発された1例で上昇が見られたが, 他の7例は変化が見られなかった。これに対して血清ECP値は誘発前に比較的高値であった4例のうち2例(蕁麻疹型)が症状出現により軽度上昇し, 2例(血管性浮腫)が低下, 誘発前の値が低値であった4例(蕁麻疹型2例, 血管性浮腫1例, 蕁麻疹・血管性浮腫併発1例)は不変であった(Fig. 3)。

考 察

アスピリンやインドメタシンなどは主にCOX-1を阻害し, NSAIDs不耐症患者において強い喘息と鼻症状をきたす。一方, 選択的COX-2阻害薬,

すなわち各種coxib (rofecoxib, celecoxib, etoricoxib)のアスピリン喘息に対する安全性成績は2000年以降数多くみられ, すべての報告で常用量, もしくはその数倍投与しても例外なく肺機能の悪化をきたさないことが確認されている²⁵⁾⁻²⁷⁾。さらにNSAIDs誘発時の特徴的病態であるリポキシゲナーゼ経路へのシフトによるロイコトリエン(leukotriene; LT)の過剰産生は, COX-2阻害薬では生じないことが報告され²⁷⁾, 現在ではNSAIDs過敏喘息は, COX-1阻害薬不耐症と考えられている²⁸⁾²⁹⁾。

これに対して蕁麻疹や血管性浮腫が誘発される皮膚型の発症機序の解明は進んでいない。気管支型との合併は少なく¹⁾²⁾, 異なる機序の関与が推察されるが, 詳細な臨床的検討も稀である。そこで今回, 皮膚型である蕁麻疹と血管性浮腫について, それぞれを発症した群および両者を合併する群にわけて解析した。

蕁麻疹と血管性浮腫のうち, 蕁麻疹単独が56.6%, 血管性浮腫の合併例をあわせると77.6%と, 多くの症例で蕁麻疹がみられた。発症年齢はいずれも30~40代に多く(平均38.1歳), 性別ではいずれも女性が多かった(平均1:2.45)。蕁麻疹単独群は血管性浮腫単独群より幅広い年齢層に分布していたが, 10歳以下は稀であった。アスピリ