

ン喘息は, 思春期以降, 特に 20 歳から 40 歳代(平均 30 歳代)に発症することが多く, 小児にはまれであり¹⁾³⁾⁻⁶⁾, 女性は男性に対し 1.5~2.2 倍多いとされる⁹⁾. 皮膚型の不耐症は気管支型とこれらの傾向が一致していた.

NSAID 摂取から症状発現までの時間は, 皮膚型では 30 分以内に発症するものから数時間以上経過して発症するものまでみられた. そのうち, 蕁麻疹では血管性浮腫より早く出現するものがあるものの, 全体としては 1 時間以上経過してから症状が発現するものが多く, 気管支型より長時間を要すると思われた.

合併症としての鼻茸は 7.9% でみられた. 正常人での発生率は約 1% とされる一方, アスピリン喘息患者のほぼ全例で NSAID 不耐症の発症前から発症期に好酸球性鼻茸副鼻腔炎を合併している¹⁾ことから, アスピリン喘息患者における合併率に比べてかなり低値であった. 谷口らは, 体内における Cys-LTs 産生を反映する尿中 LTE₄ を測定し, 安定期のアスピリン喘息は非アスピリン喘息と比較して約 3 倍高値であり, アスピリン全身負荷時には安定期のさらに数倍から数十倍に増加することを確認した¹⁾³⁰⁾⁻³²⁾. また, 喀痰中の Cys-LTs 産生増加はなく, 副鼻腔がその産生部位として重要であることも明らかにした¹⁾. すなわち, 気管支型では上気道からの Cys-LTs 産生が重要な役割を果たすと考えられるが, 皮膚型では鼻茸の関与は少ないものと推察される. しかし, 皮膚型の NSAID 不耐症においても尿中 LTE₄ の増加が報告されていることから²²⁾³³⁾³⁴⁾, 少なくとも一部の症例ではいずれかの細胞における Cys-LTs 産生の亢進が症状の発現に関与している可能性が考えられる.

皮膚型のうち, 血管性浮腫を合併しないものでは慢性蕁麻疹の合併率が高いとされているが¹⁾²⁾, 今回の調査では平均して 40.8% であり, 蕁麻疹単独群でも 44.2% に留まった. 慢性蕁麻疹の原因の一つとして食品添加物や食物自体に含まれるサリチル酸化合物があげられることから, NSAID 不耐症の患者は発症機序の違いによりそれらに反応する群としない群に分けられるかもしれない.

Cys-LTs の産生亢進やマスト細胞の関与の程度が慢性蕁麻疹の有無により異なるのかどうかは今後の研究課題である.

NSAIDs 不耐症の皮膚型では気管支型同様, 選択的 COX-2 阻害薬の安全性が報告されている²¹⁾³⁵⁾⁻³⁹⁾. しかし, これらの報告においても, 症状が誘発される症例の存在が認められ, 薬剤の選択性の程度の違いや報告された地域により違いがあるものの誘発率は気管支型より高頻度と考えられる. 今回の調査では, COX-2 選択性がセレコキシブより低いエトドラクは蕁麻疹が 61.1% と高率に誘発され, メロキシカムとセレコキシブはそれより低かったものの 33.3% で誘発をみた. 血管性浮腫はその 3 剤全てにおいて誘発試験は陰性であった. 今回これらが投与された症例は少なく, これまでの外国の報告とは一概に比較できないが, 比較的安全に使用できる薬剤は, 蕁麻疹では COX-2 阻害薬のうちのメロキシカムとセレコキシブであり, 血管性浮腫ではこれらにエトドラクが加えられると考えられた. なお, 蕁麻疹と血管性浮腫の合併例では, 大部分の症例において蕁麻疹が誘発された時点で試験を中止している. そのためアスピリンを含めすべての薬剤について血管性浮腫の誘発率が低くなった理由として, 血管性浮腫の誘発に十分な量が投与されなかった可能性が考えられた.

気道型の NSAIDs 不耐症はその発症機序から LT 受容体拮抗薬であるプラナルカスト水和物やモンテルカストナトリウムなどが有効であると考えられる. しかし, 皮膚型の調査では蕁麻疹や血管性浮腫が LT 受容体拮抗薬で抑制された症例が 3 例, 反対に増悪した症例が 2 例あったことから, LT の産生増加に関与する症例とそれ以外の機序の関与が大きい症例とが存在すると考えた. 最近では, prostagrandinE₂ (PGE₂) の産生抑制によるヒスタミンの遊離促進説が注目されている⁴⁰⁾が, 当科で検討した 8 例では血漿ヒスタミン値の上昇をみたのは 1 例のみであり, ヒスタミン上昇は証明できなかった. また好酸球の活性化を示す血清 ECP 値の変動も一定の傾向はなく, マスト細胞からのヒスタミンや ECP の遊離が症状発現にどの

程度関与するかは不明であった。以上のように皮膚型のNSAID不耐症の発症機序に関しては未だ不明な点が多く、遺伝的背景の検討も含め今後さらなる症例の蓄積が必要と考えた。

以上述べてきたように、NSAID不耐症の皮膚型は気管支型と病態がいくつかの点において異なるばかりでなく、皮膚型自体が病態の異なるものからなる可能性が示唆された。

本論文の要旨は 4th International Drug Hypersensitivity Meeting および The first eastern Asia dermatology congress, 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会にて報告した。

本論文は厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)(H20-免疫一般-005)の援助を受けた。

文 献

- 1) 谷口正実. 非アレルギー性薬剤過敏症の病態と治療 (ACE 阻害薬と NSAIDs を中心に). *アレルギー* 2007; 56: 1475-84.
- 2) Gollapudi RR, Teirstein PS, Steavenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004; 292: 3017-23.
- 3) Kowalski ML. Aspirin-sensitive rhinosinusitis and asthma. *Clin Allergy Immunol* 2007; 19: 147-75.
- 4) 白井敏博. アスピリン過敏症. *日本内科学会雑誌* 2006; 95: 1481-6.
- 5) Stevenson DD, Andrew Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 773-86.
- 6) 榊原博樹, 米田有希子. アスピリン喘息 (AIA). *日本臨床* 2005; 63 (増刊号 5), *臨床免疫学 (下)*: 114-9.
- 7) Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE investigators. European Network on aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-6.
- 8) Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 474-8.
- 9) 末次 勸, 谷口正実. アスピリン喘息と性差. 宮本昭正, 小林節雄, 中島重徳編. *気管支喘息と性*. 東京: ライフサイエンス出版; 1996. p. 89-97.
- 10) 金子 栄, 高垣謙二, 森田栄伸. アスピリン不耐症—慢性蕁麻疹に合併した例—. *皮膚病診療* 2009; 31: 49-52.
- 11) 松尾明子, 藤本 巨. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) が疑われた NSAIDs 不耐症の 1 例. *川崎医学会誌* 2008; 34: 139-44.
- 12) 市橋かおり, 北嶋 涉, 小西啓介, 寺澤直子. 食物アレルギーを合併したアスピリン不耐症の 1 例. *臨床皮膚科* 2006; 60: 1208-10.
- 13) 小倉香奈子, 松田聡子, 中村 敬, 玉置昭治. 口唇浮腫, 結膜充血および鼻汁をきたしたアスピリン不耐症の 1 例. *皮膚臨床* 2006; 48: 960-1.
- 14) 小野竜輔, 奥窪美佳, 福永 淳, 倉田晴子, 堀川達弥, 市橋正光. アニサキスによる蕁麻疹を合併し, 自己血清皮内反応陽性を示したアスピリン不耐症の 1 例. *臨床皮膚科* 2004; 58: 920-3.
- 15) 吉田智子, 井下哉恵, 杉村知江子, 窪田泰夫. 血管浮腫をみたアスピリン不耐症の 1 例. *日皮アレルギー* 2001; 9: 111-5.
- 16) 川口博史, 小野田雅仁, 竹下芳裕, 高橋生世, 池澤善郎. 血管浮腫のみられたアスピリン不耐症の 1 例. *臨床皮膚科* 2002; 56: 617-9.
- 17) 中村 敬, 大上佳恵, 玉置昭治, 林 一弘. 淀川キリスト教病院皮膚科におけるアスピリン蕁麻疹 18 例の検討—アスピリン喘息とアスピリン蕁麻疹との相違について—. *アレルギー* 2001; 50: 1102-5.
- 18) 檜澤孝之, 遠藤 薫, 吹角隆之, 片岡葉子. アスピリンで誘発しえた眼瞼の限局性浮腫の 2 例. *日本皮膚アレルギー* 2001; 9: 133.
- 19) 大上佳恵, 田村真吾, 近藤眞史, 中村 敬, 玉置昭治. 結膜の充血をきたしたアスピリン不耐症の 1 例. *皮膚科の臨床* 2000; 42: 885-7.
- 20) 原田 晋, 堀川達弥, 市橋正光. アスピリン蕁麻疹の 3 例. *日本皮膚アレルギー* 2000; 8: 80-5.
- 21) Inomata N, Osuna H, Yamaguchi J, Onoda M, Takeshita Y, Chiba Y, et al. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and a basic

- non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) in Japanese patients with NSAIDs-induced urticaria and/or angioedema: Comparison of meloxicam, etodolac and tiaramide. *J Dermatol* 2007; 34: 172-7.
- 22) Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Higashi A, Akiyama K. Aspirin-induced urticaria and angioedema, but not bronchoconstriction, associated with cysteinyleukotriene overproduction in 2 patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 666-7.
- 23) 原田 晋. アスピリン不耐症による蕁麻疹・アレルギー・免疫 2007; 14: 52-61.
- 24) 池澤善郎, 猪又直子. NSAIDs 過敏蕁麻疹・血管浮腫. アレルギー・免疫 2007; 14: 45-55.
- 25) Szczeklik A, Sanak M. The role of COX-1 and COX-2 in asthma pathogenesis and its significance in the use of selective inhibitors. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 339-42.
- 26) Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 47-51.
- 27) Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, Drupka D, Kumlin M, Sheller J, et al. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1116-21.
- 28) Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 913-21.
- 29) Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 145-55.
- 30) Kawagishi Y, Mita H, Taniguchi M, Maruyama M, Oosaki R, Higashi N, et al. Leukotriene C₄ synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 936-42.
- 31) Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Kawagishi Y, Ishii T, Higashi A, et al. Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E₄ excretion (hyperleukotrienuria): Involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 277-83.
- 32) Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C₄ synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997; 350: 1599-600.
- 33) Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: Common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 771-5.
- 34) Setkowicz M, Mastalerz L, Podolec-Rubis M, Sanak M, Szczeklik A. Clinical course and urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 174-8.
- 35) Ozlem G, Omur A, Zeynep M, Yavuz SD, Sevim B. Safety of meloxicam in patients with aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *J Dermatol* 2010; 37: 973-9.
- 36) Nettis E, Paola RD, Ferrannini A, Tursi A. Meloxicam in hypersensitivity to NSAIDs. *Allergy* 2001; 56: 803-4.
- 37) Domingo MV, Marchuet MC, Culla MD, Joanpere RS, Guadano EM. Meloxicam tolerance in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 364-6.
- 38) Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Perez CR. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAIDs-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 201-4.
- 39) Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 154-8.
- 40) Hogaboam CM, Bissonnette EY, Chin BC, Befus AD, Wallace JL. Prostaglandins inhibit inflammatory mediator release from rat mast cells. *Gastroenterology* 1993; 104: 122-9.
- 41) 泉佳菜子, 相原道子, 池澤善郎. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) による即時型食物アレルギーの増強効果—わが国における最近 10 年の報告例の検討—. アレルギー 2009; 58: 1629-39.
- 42) Aihara M, Yamakawa Y, Chiba Y, Okajima

- M, Takahashi S, Ikezawa Z. A case of food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by exercise after administration of wheat and acetylsalicylic acid. *Environ Dermatol* 1999; 6: 247-53.
- 43) Morita E, Yamamura Y, Mihara S, Kameyoshi Y, Yamamoto S. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a report of two cases and determination of wheat- γ -gliadin as the presumptive allergen. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1059-63.
- 44) Matsukura S, Aihara M, Sugawara M, Kunimi Y, Matsuki M, Inoue Y, et al. Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not induced by exercise. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 233-7.

ANALYSIS OF 76 PATIENTS WITH URTICARIA AND ANGIOEDEMA INDUCED BY NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDS) IN JAPAN

Maki Moriya, Michiko Aihara, Rie Hirota, Yuko Hirata,
Naoko Ikinaga, Naoko Takamura, Yuko Kunimi,
Takahisa Uchida and Zenro Ikezawa

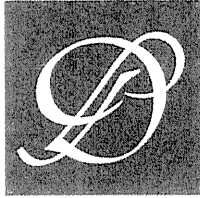
Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan

Background: The pathogenesis of urticaria and angioedema induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is still obscure. We analyzed the clinical characteristics of patients with NSAIDs-induced urticaria and angioedema without asthma in Japan.

Methods: We retrospectively collected the cases of NSAIDs-induced urticaria and angioedema from Japanese medical journals in 2000-2009.

Results: Seventy-six patients were analyzed. The male/female ratio was 1 : 2.5 and the mean age was 38.1 years. Urticaria was most frequent clinical manifestation in 3 groups; urticaria alone, urticaria and angioedema, and angioedema alone. Time interval from drug administration to onset was 5 minutes to 48 hours by aspirin at a dose of 25-1000mg. Skin prick test was performed with aspirin in 33 patients, and the results were negative in all patients. Meloxicam, a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor, and celecoxib, a new selective COX-2 inhibitor, were administered safely in 4 of 6 patients and in 2 of 3 patients with NSAIDs-induced urticaria, respectively. These drugs were administered safely in all administered patients with NSAIDs-induced angioedema. Tiaramidehydrochloride (a basic COX-1 inhibitor) was safely used in 23 administered patients with NSAIDs-induced angioedema. Leukotriene receptor antagonists were effective in 2 of 5 patients administered, but aggravated symptoms in the others.

Conclusion: Diversity of NSAIDs-induced urticaria and angioedema was shown in this study. Pathogenesis of NSAIDs-induced urticaria and angioedema without asthma seems to be different from that of NSAIDs-induced asthma.



◆特集／口腔粘膜・舌病変の診療
薬疹の口腔粘膜・舌病変

相原道子*

Key words : 薬疹 (drug eruption), 粘膜病変 (mucous membrane lesions), Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome), 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis), 固定薬疹 (fixed drug eruption)

Abstract 薬剤による口唇や口腔粘膜・舌の病変は、重篤なものでは水疱・びらんや粘膜上皮の壊死・潰瘍形成をきたす。アレルギー性炎症と薬理作用による中毒性の傷害があり、前者では細胞傷害性 T 細胞による固定薬疹や Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症が、後者では抗悪性腫瘍薬による傷害がその代表である。また、薬剤により誘導された自己抗体による薬剤誘発性天疱瘡や細胞傷害性 T 細胞による薬剤性口腔扁平苔癬がある。アレルギー性疾患による重篤なびらんの治療は、ステロイドなどによる全身療法と口腔ケアにより清潔を保つことである。その際、十分な疼痛コントロールが必要である。中毒性傷害の口内炎は投与初期から口腔ケアや口腔粘膜の冷却などを行うことにより重症化を予防できる。口腔粘膜の急性浮腫性病変をきたす薬剤性血管性浮腫にはアレルギー性のほか、サリチル酸製剤や ACE 阻害薬などによるものがあり、いずれも気道の確保が最優先となる。

はじめに

薬疹の口唇・口腔粘膜病変は、軽度の充血から水疱・びらんや粘膜上皮の壊死をきたす重篤なものまでその程度はさまざまである。発症機序にはアレルギー性炎症と薬理作用による中毒性の傷害がある。アレルギー性薬疹に伴うものの多くは皮膚の紅斑や眼結膜・外陰部の皮膚粘膜移行部など他部位の粘膜傷害を伴う。皮疹が軽微またはほとんどみられない場合や他部位の粘膜傷害を伴わない場合には、初診時には診断が困難なことがあり、ウイルスやマイコプラズマなどの感染症、天疱瘡などの自己免疫性水疱症との鑑別が必要となる。一方、中毒性の粘膜傷害は難治であり、予防が重要とされる。本稿ではアレルギー性薬疹の口腔粘膜病変、非アレルギー性の血管性浮腫、抗腫瘍薬

による口腔粘膜の傷害の診断と治療を中心に解説する。

遅延型薬剤アレルギーによる口腔粘膜病変

比較的軽症なものでは固定薬疹が、重症型では Stevens-Johnson 症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死症 (TEN) に伴うものが挙げられる。病変は口唇・口腔粘膜や皮膚粘膜移行部にみられる。いずれも細胞傷害性 T 細胞による粘膜上皮の傷害が主体であり、粘膜上皮へのリンパ球を主体とする炎症細胞浸潤と粘膜上皮細胞のアポトーシスや上皮真皮境界部の傷害、真皮上層の浮腫などがみられる。SJS や TEN ではさらに粘膜上皮細胞のアポトーシスが進行し、粘膜全層の壊死や剥離がみられる。

固定薬疹

浮腫性紅斑で、中心に水疱やびらんを伴うことが多く、口唇、および口唇と皮膚の移行部に好発するが、上口蓋などの口腔粘膜にも小水疱がみら

* Michiko AIHARA, 〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学, 教授

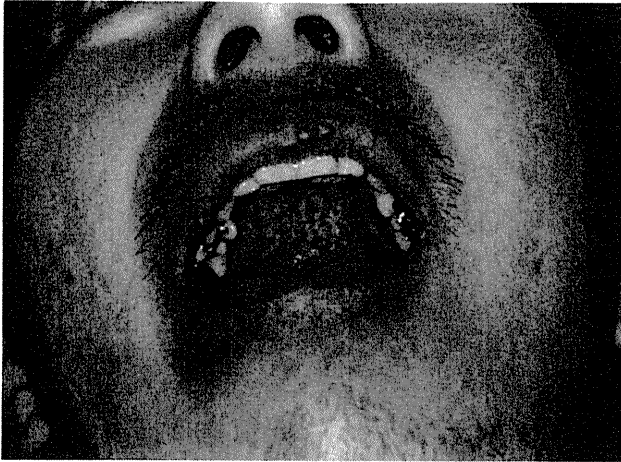


図 1. イブuproフェンによる固定薬疹
口唇の小水疱の集簇と上口蓋のびらんの多発融合



図 2. Stevens-Johnson 症候群患者の口唇の
水疱, びらんと舌の発赤, びらん

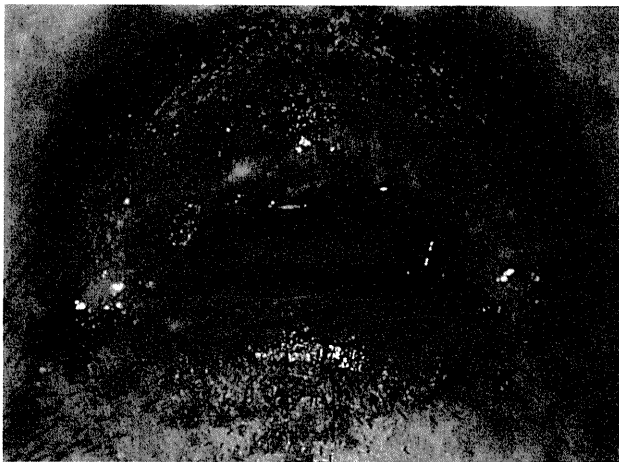


図 3. TEN 患者の口唇および舌のびらん・壊死



図 4. TEN 患者の軽快後にみられた舌の肉芽腫
(相原道子：薬疹のすべて，南江堂，pp.70，2008
より引用)

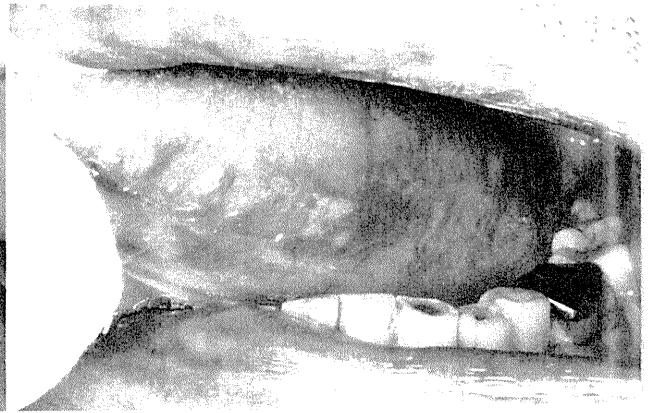
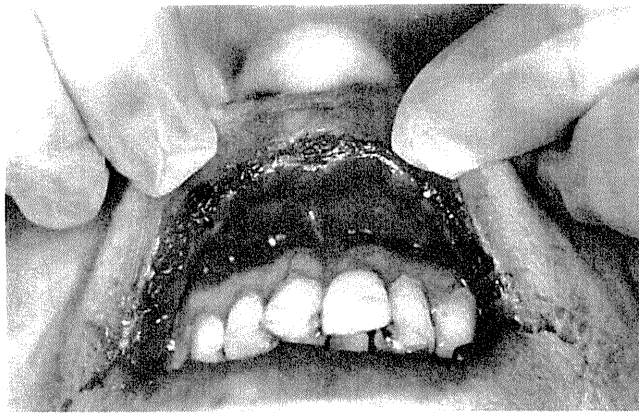
れることがある(図1)。ピリピリ感を伴って出現するため、小水疱の形成をみる際には単純ヘルペスとの鑑別が問題となる。通常は原因薬剤の中止とステロイド薬による局所療法で軽快する。稀に粘膜症状が著しいときには、プレドニゾン 20 mg 程度のステロイド薬の全身投与が必要ながある。

SJS および TEN

口唇の発赤・水疱・びらん、口腔粘膜や舌の発

赤、びらんをみる(図2)。口腔内の疼痛が著しく、摂食障害をきたす。口唇ではびらんからの出血性が著しいと厚い血痂となり、進行すると黄色の壊死組織の形成をみる(図3)。治療によりびらんや出血が治まった後に、舌の肉芽腫形成をみることもある(図4)⁷⁾。

粘膜病変、特に口腔粘膜病変の発症機序の研究はほとんどみられないが、皮膚病変のそれと同様または類似したものと考えられる。皮膚病変の発症機序は細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞による直



a. シスプラチンとイリノテカン投与による粘膜潰瘍

b. シスプラチン、ドキソルビシン投与による舌の潰瘍

図 5. 抗悪性腫瘍薬による口腔粘膜疹
(横浜市立大学口腔外科 渡貫 圭 先生症例)

- 1. アルキル化剤
シクロフォスファミド、メルファラン、ニムスチン
- 2. 代謝拮抗剤
ピリミジン拮抗薬(5-FU, UFT*, TS-1*, シタラビン, カペシタビン)
メトトレキサート(MTX)
- 3. 抗腫瘍性抗生物質
アントラサイクリン系(ダウノルビシン, ドキソルビシン, エピルビシン)
ブレオマイシン, ペプロマイシン, アクチノマイシン
- 4. 植物アルカロイド
タキサン系(バクリタキセル, ドセタキセル)
ビンカルカロイド(ビンクリスチン)
エトポシド
- 5. 白金製剤
シスプラチン, カルボプラチン, ネタプラチン

表 1.
口内炎を生じる主な抗悪性腫瘍薬

*1テガフル・ウラシル
*2テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム

接的な傷害や granulysin, granzyme B, perforin といった細胞傷害性顆粒蛋白による傷害¹²⁾, 活性化されたマクロファージにより産生された TNF- α によるアポトーシスの進行や IFN- γ による炎症反応の促進³⁴⁾, 血液中に増加した Fas リガンドと表皮細胞の Fas の結合の関与⁵⁾などが提唱されている。

SJS の口腔粘膜疹の鑑別診断としては、腫瘍随伴性天疱瘡が挙げられる。口唇・頬粘膜・舌に水疱・びらん・潰瘍・出血、血痂を認め、ときに赤唇を超える⁹⁾。組織学的には真皮上層の炎症細胞浸潤と基底層の液状変性、表皮内水疱を認め、蛍光抗体直接法では表皮細胞膜・基底膜に IgG, C3 の沈着をみる。デスマブラキシンファミリーに対する自己抗体が陽性である。SJS と粘膜症状からの鑑別は難しく、慢性の経過や血液疾患の合併(白血病, 悪性リンパ腫など)、自己抗体の結果を合わ

せて診断する。

SJS/TEN の治療の基本は、ステロイド投与や血漿交換療法などによる全身療法である。局所療法としては、口唇病変にはアズレン含有製剤(アズノール軟膏[®])の外用、口腔粘膜病変にはアズレン含有製剤またはアズレン含嗽用顆粒にリドカイン製剤(キシロカインビスカス[®])を加えた院内製剤による含嗽が用いられる。舌の肉芽腫は歯ブラシによるブラッシングとアズレン含有製剤による含嗽を連日行うことによりしだいに軽快する。治療後に口唇が癒痕化し、十分な開口が困難になることがあり、その際には形成外科的処置が必要となる。

その他の免疫・アレルギー性機序による
薬剤性粘膜傷害

薬剤性過敏症症候群では口腔粘膜の発赤や咽頭

痛を伴うことがある。しかし、SJSやTENと異なりびらんや壊死性傷害をみることはなく、これらの疾患との鑑別点の一つとなる。

その他、SH製剤(D-ペニシラミン、チオプロニン、カプトプリル、プシラミンなど)やフェノール製剤などによる薬剤誘発性天疱瘡⁸⁾、SH製剤や5-FUおよびその誘導体などによる薬剤性口腔扁平苔癬⁹⁾が挙げられる。前者は薬剤により誘導された自己抗体が、後者は細胞傷害性T細胞が関与して粘膜傷害が生じるが、いずれも稀である。

中毒性傷害による口腔粘膜病変

薬理作用による中毒性炎症としては抗悪性腫瘍薬による口内炎が多くみられる。頬粘膜や舌、歯肉に疼痛を伴う発赤や不整形のびらん、潰瘍、偽膜形成、出血をみる(図5)。口内炎を生じる薬剤は多いが(表1)、頻度の高い薬剤はピリミジン拮抗薬、メトトレキサート、アントラサイクリン系である¹⁰⁾。マルチキナーゼ阻害薬などの分子標的治療薬による粘膜症状としては、口腔乾燥感や舌痛がある。発症頻度は、通常の抗腫瘍薬使用時は30~40%、造血幹細胞移植の大量の抗腫瘍薬使用時は70~90%、抗腫瘍薬と頸頭部への放射線治療併用時はほぼ100%とされる¹¹⁾。

抗腫瘍薬以外には狭心症治療薬であるニコランジル(シグマート[®])による難治性の口腔潰瘍がある。舌や歯肉にみられ、我が国でも数例報告されている¹²⁾。

対処法としては発症予防が最も重要である。口腔内の保清と保湿が重要であり、保湿には口腔用保湿剤や人工唾液を用いる。ブラッシングと頻回(1日7~8回)の含嗽は、二次感染や症状の重篤化の阻止に有用である¹¹⁾。また、氷片による口腔粘膜の冷却は、毛細血管を収縮させ口腔粘膜への抗腫瘍薬の移行を抑制し炎症の発生を防ぐ。含嗽には前述したアズレン含有製剤やそれにリドカインを加えたもの、アロプリノールの溶解液などが用いられる。疼痛コントロールには局所麻酔薬や消炎鎮痛薬、ときにはオピオイド製剤を用いる。ス

テロイド薬の局所投与はカンジダ症やウイルス性口内炎を発症または増悪させることがあるので、特に免疫低下状態では長期間使用するべきではないが、ニコランジルによる潰瘍では有用である。G-CSF含有製剤は潰瘍部に局所投与することにより治癒を促進することが報告されている¹³⁾。図5-bの症例はG-CSF(グラン75[®])を1日数回滴下したところ1週間後には治癒した(横浜市立大学口腔外科 渡貫 圭 先生症例)。また、低出力レーザーは疼痛緩和や血流改善に有効であり、口内炎の治療にも用いられている¹⁰⁾。

薬剤性血管性浮腫

薬剤による血管性浮腫では口唇・口腔粘膜の浮腫性腫脹がみられ、重篤例では進行して咽喉頭浮腫による気道閉塞をきたす。その発症機序としてはI型アレルギー、NSAIDs不耐症、ブラジキニン分解阻害作用によるものがある。このうち前者は、蕁麻疹を伴うことがある。

I型アレルギーでは、ペニシリン系/セフェム系やニューキノロン系などの抗菌薬の摂取で、NSAIDs不耐症では消炎鎮痛薬や市販の感冒薬の摂取で生じることが多い。NSAIDs不耐症ではシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害作用によるシステニルロイコトリエン産生亢進、プロスタグランジンE₂産生低下によるヒスタミン遊離促進が発症に関与すると推察されている¹⁴⁾。しかし、喘息やアナフィラキシー症状を伴わない蕁麻疹または血管性浮腫のみがみられるものでは、その機序はいまだ明らかにされていない。治療は補液と抗ヒスタミン薬やステロイド薬の投与を行い、気道症状を訴えるものでは気道の確保を行う。アナフィラキシーまたはアナフィラキシー様症状をきたすときにはエピネフリン投与を行う。

アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬はACE阻害に加えてブラジキニン分解阻害作用を有する。それによりブラジキニンの組織濃度が上昇し、血管内皮細胞上のレセプター(BKR-2)に結合して血管透過性が亢進する結果、気道の浮腫を

生じる¹⁵⁾。さらにブラジキニンの分解酵素の一つである aminopeptidase P の産生がもともと低い患者に発症しやすいといった報告¹⁶⁾や潜在的な遺伝的または後天的な Cl esterase inhibitor (CIINH)低下の存在が報告されている。ACE 阻害薬による血管浮腫の発症頻度は、人種によるブラジキニンに対する感受性に違いがあるため報告により異なるものの、0.1~0.7%とされる¹⁵⁾。投与開始から発症まで1~10年と開きがあるが、比較的長期投与後にも発症することは注意を要する。主な症状は口唇・舌・顔面の腫脹、喉頭浮腫であり、上気道の閉塞によりときに窒息する。さらにショックや腸管壁の浮腫による腹痛もみられることがある。ACE 阻害薬の中止により通常48~72時間以内に症状は消退する。気道の確保とともに補液、抗ヒスタミン薬やステロイド薬の投与を行うが、ステロイド薬の有効性を示したエビデンスはない。

アンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)でも同様の症状が生じることが知られているが、その頻度はACE阻害薬と比較して低く、誘発される症状も軽いとされる。ARBによる血管浮腫の発症機序の詳細は不明であり、血漿中のブラジキニン濃度の上昇をきたす、またはきたさないという報告のいずれもみられる¹⁷⁾。ACE阻害薬で血管浮腫が生じた患者がARB投与時に発症する確率は10%以下とされており、しかも誘発される症状はACE阻害薬によるものより軽いことから、使用可能である患者が多い¹⁸⁾。

おわりに

薬剤によるびらん性の口腔粘膜病変の治療において、最も重要なことは十分な疼痛コントロールである。それにより十分な口腔ケアを行うことが、難治化や重篤化を防ぐうえで不可欠である。一方、口腔粘膜の急性浮腫性病変をきたすものでは、気道の確保が最優先となる。いずれも初期の対処がその後の経過に大きな影響を及ぼすことから、十分な注意が必要である。

文 献

- 1) Nassif A, Bensussan A, Bounsell L, et al : Toxic epidermal necrolysis : effector cells are drug specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol*, **114** : 1209-1215, 2004.
- 2) Chung W-H, Hung SI, Yang JY, et al : Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nature Medicine*, **14** : 1343-1350, 2008.
- 3) 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.
- 4) Konur A, Schulz U, Eissner G, et al : Interferon (IFN)-gamma is a main mediator of keratinocyte (HaCaT) apoptosis and contributes to auto-crine IFN-gamma and tumour necrosis factor-alpha production. *Br J Dermatol*, **152** : 1134-1142, 2005.
- 5) Murata J, Abe R, Shimizu H : Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol*, **122** : 992-1000, 2008.
- 6) 橋本 隆 : 腫瘍随伴性天疱瘡. *皮膚病診療*, **31** : 786-794, 2009.
- 7) 相原道子 : 薬疹の検査・診断, 中毒性表皮壊死症(TEN). 薬疹のすべて(池澤善郎, 相原道子編), 南江堂, pp.70-76, 2008.
- 8) 藤原作平 : 薬疹としての水疱症. *アレルギーフロンティア*, **21** : 167-171, 2010.
- 9) 木村利明, 飯島茂子 : テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の間歇内服中に発症した薬剤性口腔扁平苔癬の1例. *皮膚臨床*, **52** : 472-473, 2010.
- 10) 日本口腔外科マニュアル作成委員会 : 抗癌剤による口内炎, 重篤副作用疾患別対応マニュアル, 第3集, 日本医薬情報センター(JAPIC)発行, pp.45-63, 2009.
- 11) Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, et al : Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis. Complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*, **6** : 423-431, 2004.
- 12) 日本口腔外科マニュアル作成委員会 : 薬物性口内炎, 重篤副作用疾患別対応マニュアル, 第3集,

- 日本医薬情報センター(JAPIC)発行, pp.86-99, 2009.
- 13) Karthaus M, Rosenthal C, Huebner G, et al : Effect of topical oral G-CSF on oral mucositis : a randomised placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplantation*, **22** : 781-785, 1998.
 - 14) 谷口正美 : 非アレルギー性薬剤過敏症の病態と治療(ACE阻害薬とNSAIDsを中心に). *アレルギー*, **56** : 1475-1484, 2007.
 - 15) Bas M, Adams V, Suvorava T, et al : Nonallergic angioedema : role of bradykinin. *Allergy*, **62** : 842-856, 2007.
 - 16) Adam A, Cugno M, Molinaro G, et al : Aminopeptidase P in individuals with a history of angioedema on ACE inhibitors. *Lancet*, **359** : 2088-2089, 2002.
 - 17) Campbell DJ, Krum H, Esler MD, et al : Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation*, **111** : 315-320, 2005.
 - 18) Havmore BR, Yoon J, Mikita CP, et al : Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors : a metaanalysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **101** : 495-499, 2008.

特集II 薬疹の臨床と薬学的アプローチ

Stevens-Johnson症候群/ 中毒性表皮壊死症の 診断と治療*

山根 裕美子**
相原 道子***

Key Words : Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, diagnosis, treatment

はじめに

Stevens-Johnson syndrome (SJS) および中毒性表皮壊死症 (Toxic epidermal necrolysis ; TEN) は重症薬疹の代表型であり, 高熱とともに全身性の紅斑, 水疱, びらんを呈し, 粘膜疹を伴う¹⁾²⁾. その基本的な病態は表皮および粘膜上皮の壊死性の傷害である. 重篤な皮膚粘膜症状に加え, 肝臓, 腎臓, 呼吸器, 消化管などの多臓器にわたる障害を伴うことが多く, さらに敗血症などの感染症を合併しやすい. ときに死に至ることがあるうえ, 救命しえても眼症状に代表される後遺症が問題となることがある. そのため, なるべく早期に診断し, 適切な治療を開始することが非常に重要である. しかしながら, 重症薬疹は稀な疾患であるため一人の医療者が経験できる症例数には限りがあり, その診断, 治療には難渋することも多い. このような現状を受けて, 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業において, 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班により, 2005年に診断基準³⁾が, 2007年に治療指針(2009年一部修正)⁴⁾が作成され, 活用が進んでいる.

SJSの診断基準と臨床症状

SJSでは, 皮膚粘膜移行部を中心とした粘膜疹が最も重要な所見である. 粘膜疹としては眼球結膜充血, 角膜びらん, 口腔内びらん, 陰部びらんなどがみられる. 病理組織学的には表皮の壊死性変化を認めることが特徴である. 表皮の好酸性細胞壊死(アポトーシス)のほか, 表皮基底層の液状変性, 真皮の血管周囲性細胞浸潤も認められる. また, 全身の紅斑に加え, しばしば水疱形成をみるが, その程度は体表面積の10%以下である. 極期のびらん/水疱が体表面積の10%を超えたものは後述するSJS進展型TENと診断する. 発熱を伴い, 肝障害, 呼吸器障害のほか, 白血球減少や血小板減少など造血器障害をしばしば伴う. 後遺症としては, 視力低下, 眼球癒着, 眼球乾燥症状などの眼症状のほか, 閉塞性呼吸障害や爪の変形や脱落がみられる. SJSでは薬剤だけでなく, マイコプラズマや単純ヘルペスなどの感染症が原因となるが, 特に小児では成人と比較しマイコプラズマ感染症が原因となることが多い⁵⁾のが特徴である. しかしながら, 小児でも成人と同様に臓器障害を合併し⁵⁾注意が必要である.

TENの診断基準と臨床症状

TENは, 広範な皮膚の紅斑, 水疱, 剥離・び

* Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis.

** Yumiko YAMANE, M.D., Ph.D.: 横須賀共済病院分院皮膚科(☎237-8588 横須賀市船越町1-8) ; Department of Dermatology, Yokosuka Kyosai Branch Hospital, Yokosuka 237-8588, JAPAN

*** Michiko AIHARA, M.D., Ph.D.: 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学教室

表 1 SJSおよびTENの治療指針2009

Stevens-Johnson症候群(SJS)および中毒性表皮壊死症(TEN)の治療にはまず被疑薬の中止を行う。嚴重な眼科的管理、皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止が重要である。薬物療法としては確立されたものではないが効果が期待できる治療法として、早期の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となっている。症例に応じて、他の治療法や併用療法を実施する。

1. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

症例により状態が異なるため一律には決めがたいが、推奨される投与方法は下記の通りである。発症早期*に開始することが望ましい。治療効果の判定には、紅斑・表皮剥離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの浸出液の減少、解熱傾向、末梢血白血球異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標とする。重篤な感染症を合併している場合にはステロイド薬投与とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤などを併用し感染対策を十分に行う。

(1) ステロイド療法

プレドニゾンまたはベタメサゾン、デキサメサゾンをプレドニゾン換算で、中等症は0.5~1 mg/kg/日、重症は1~2 mg/kg/日で開始する。

(2) ステロイドパルス療法

重症例や急激に進展する症例ではパルス療法も考慮する。パルス療法は、メチルプレドニゾン500mg~1,000mg/日を3日間投与する(小児の場合、小児の標準的治療法に準ずる)。中等症の場合は、より少量(250mg/日)の投与で効果がみられることがある。初回のパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まったのに再燃した場合は、数日後にもう1クール施行するか後述するその他の療法を併用する。

パルス療法直後のステロイド投与量は十分量(プレドニゾン換算で1~2 mg/kg/日)を投与し、漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整する。

(3) ステロイド投与で十分に効果がみられない場合

ステロイド薬投与の効果がみられないにもかかわらず、漫然と同量のステロイド薬投与を継続することは避ける。その際には、ステロイド薬の増量や他の治療法(免疫グロブリン製剤、血漿交換療法など)も考慮する。

*早期とは、発症後7日前後までを目安とする。

備考：

発症後表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬開始は敗血症などの感染症を助長する可能性が高いため、ステロイド薬を投与する場合には感染対策を十分に行う。

皮疹が軽度でも高度の粘膜疹(例：眼表面上皮のびらん、あるいは偽膜形成)がみられる場合には、眼科受診を行い、発症初期にパルス療法など副腎皮質ステロイド薬の大量投与を行う。感染に配慮しながら、眼局所へのステロイド薬投与を行うことが望ましい。ステロイド薬全身投与の減量時には粘膜疹の悪化を生じることがあり、注意を要する。

2. その他の治療法

(1) ヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法

一般に5~20g/日、3~5日間を1クールとして投与する。

(2) 血漿交換療法

ステロイド療法で症状の進行がくい止められない重症例に併用療法として、もしくは重症感染症などステロイド薬の使用が困難な場合に施行する。単純血漿交換法(PE)と二重膜濾過血漿交換法(DFPP)がある。

(厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業、重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班)

らんをきたす表皮の重度の壊死性障害を特徴とした最重症の薬疹である。重症熱傷を思わせる広範囲の皮膚剥離が特徴的である。小児では黄色ブドウ球菌感染によるstaphylococcal scalded skin syndrome(SSSS)との鑑別が問題となる。病理組織学的にはSJSと同様、表皮の壊死性変化を認めるが、壊死性変化の程度はより顕著であり、ほぼ表皮全層にわたる。SSSSでは表皮の比較的上部が傷害されるという違いがみられる。肝障

害、腎障害をはじめとした臓器障害を伴うことが多く、死亡率も高い。SJSから進展してTENになることが多い(SJS進展型)が、びまん性紅斑から急激に進展するびまん性紅斑進展型や多発性固定薬疹などから発展する特殊型もあり、その場合には粘膜疹を欠くこともある。原因はSJSとは異なり、ほぼ全例が薬剤である。

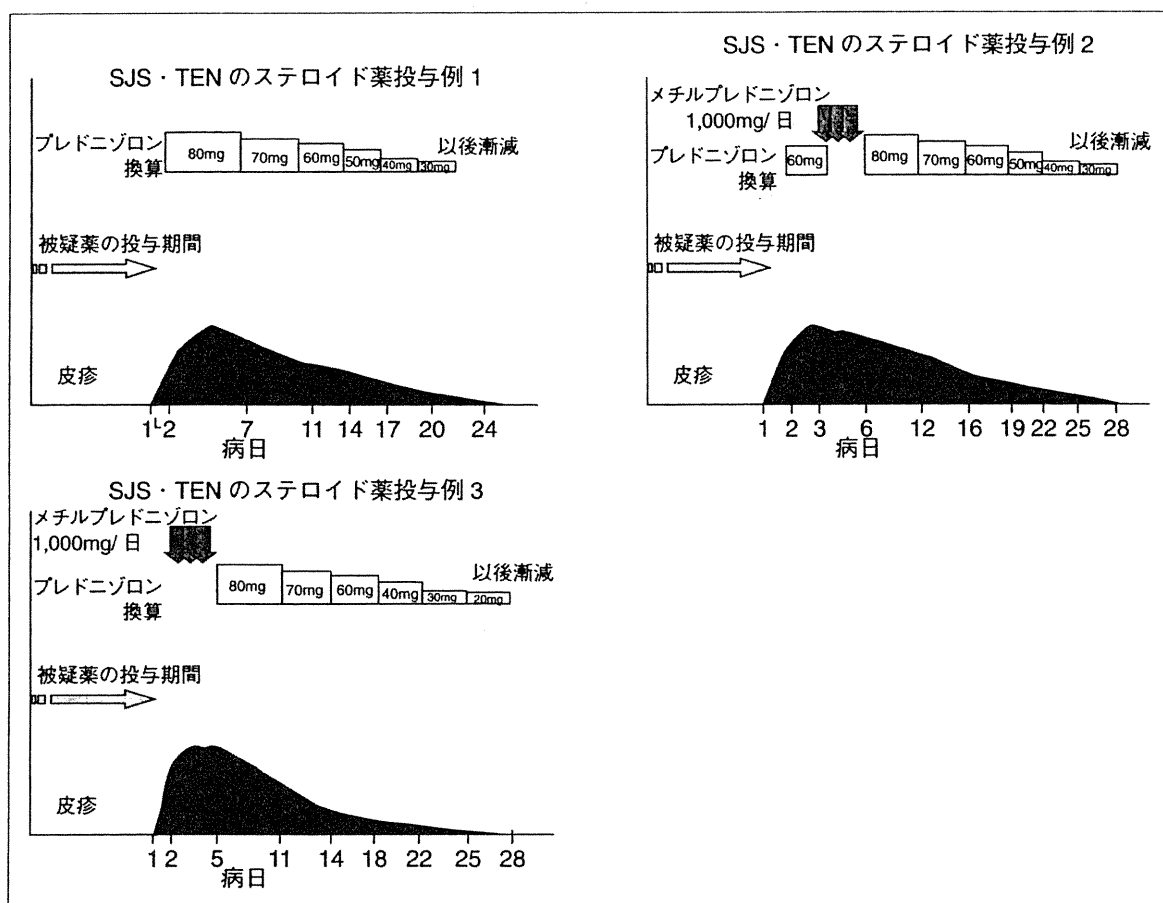


図1 治療指針に示されているSJS/TENのステロイド薬の投与例

SJSとTENの治療 —治療指針の解説を中心に—

わが国ではステロイド薬の大量全身投与による治療がSJS/TENの全身治療の主流である⁶⁾。特に近年ではパルス療法が積極的に行われ、その有効性が報告されている⁷⁾。重篤な感染症などでステロイドが使用できない症例や、症状がさらに進行する症例、特にTENでは免疫グロブリン大量療法、血漿交換療法などが単独施行または併用されることがある⁷⁾。

TENの基本病態である表皮角化細胞のアポトーシスの発症には、単球/マクロファージ系細胞により産生されるTNF- α や細胞傷害性T細胞(CTL)による直接的傷害、活性化されたリンパ球から産生された可溶性Fasリガンド(sFas-L)と表皮ケラチノサイトのFasとの結合、CTLやナチュラルキラー(NK)細胞により産生されるグランジュリンやグランザイム、パーフォリンといった細胞

傷害性顆粒蛋白などが重要な役割を果たしていると考えられている⁸⁾。しかし近年、TENにおける血漿中のsFasLは水疱や粘膜疹が形成される直前に上昇し、その後速やかに低下すること⁹⁾や表皮の壊死性傷害をみない薬剤性過敏症症候群においてもsFasLの上昇をみること¹⁰⁾が報告され、表皮壊死の進行におけるsFasLの関与は疑問視されている。

1. ステロイド薬の全身投与

ステロイド薬の全身投与は、活性化されたCTLや単球/マクロファージ系細胞による皮膚・粘膜傷害の抑制を目的としている。これまでヨーロッパの研究グループを中心に主として敗血症などの感染症の誘発という観点から否定的な意見が出されており¹¹⁾¹²⁾、その是非についてはいまだ結論をみない^{13)~15)}。しかしながら最近では、これら報告例の検証から、その評価の違いは初期投与量や中止のタイミングといった投与法の違いが大きく影響していると考えられてきている^{15)~17)}。本邦

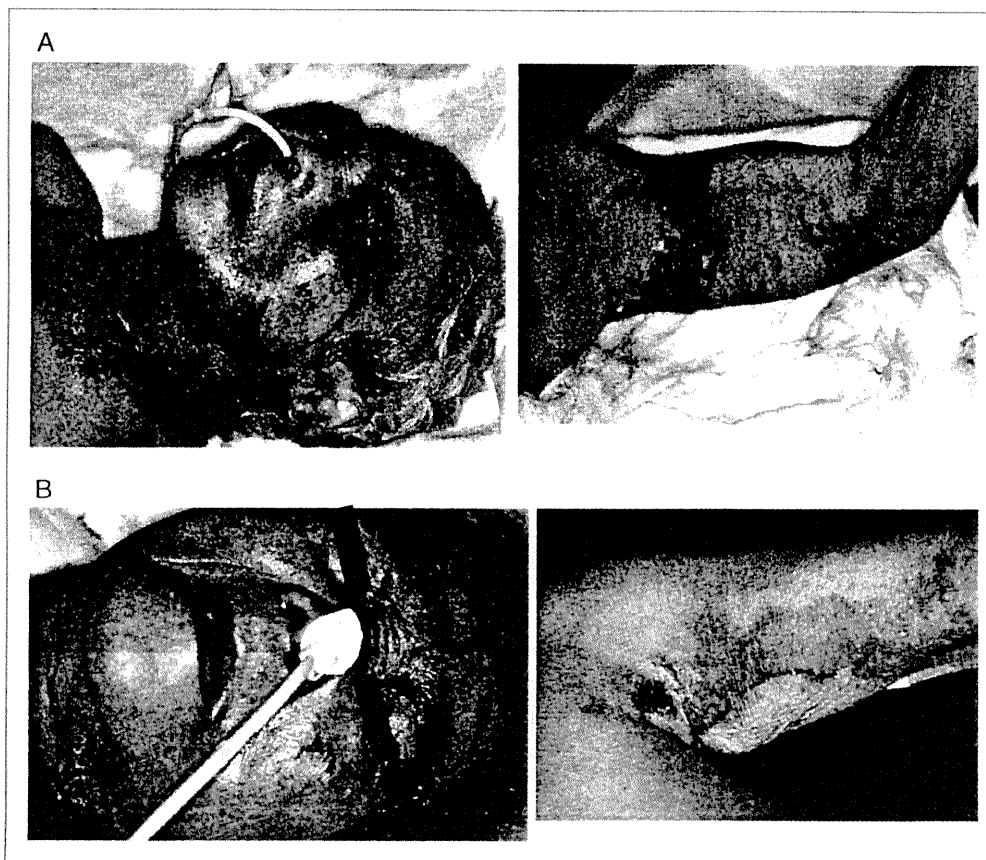


図2 免疫グロブリン大量療法施行例

A: 施行前. 顔面, 頸部や上肢にびらんを認めた. B: 施行後. 顔面, 頸部, 上肢のびらんは上皮化傾向を示した.

では皮膚科医を中心にステロイド薬が使用されてきたが, 個々の施設においてその使用法が大きく異なっており, 投与量の少ない症例や表皮剥離の進行した段階での投与では必ずしも良好な結果は得られていなかった. 2009年に作成された治療指針ではステロイド薬を治療の第一選択とし, 重症度に見合ったステロイド量を, なるべく早期から投与することを推奨しており, 今後死亡率の低下が期待される(表1, 図1). 実際のステロイド量であるが, 重症例ではプレドニゾン(PSL)換算で1~2 mg/kg/日で開始するかパルス療法を施行し, 中等症では0.5~1 mg/kg/日で開始する. 治療有効例ではびらん部が乾燥傾向となり, 出血や疼痛が軽減する. 長期にわたるステロイド投与は感染症を誘発する危険があることから効果不十分な症例に漫然と同量のステロイド薬を投与することは避け, 中等量のステロイドで治療を開始している場合には一気に大量投与に切り替えるか,

または後述するその他の療法を併用することが勧められている.

ステロイド量を決定するうえでは, 皮疹だけでなく眼症状の重症度も大きな判断材料となる. 発症早期に眼科医による診察を受けることが重要であり, 皮疹は軽微でも, 眼球・眼瞼結膜上皮の偽膜形成がみられるものやびらんが高度なものは, それだけで重症と判断する. その場合には眼局所の頻回のステロイド薬の投与に加え, 発症早期にステロイド薬の全身投与を行うことが視力障害などの後遺症を予防するうえで重要である¹⁸⁾¹⁹⁾.

2. 免疫グロブリン大量療法

SJS/TENにおける免疫グロブリン大量療法は, 血清中の自然抗体によるFas/FasL系の反応阻止やリンパ球を始めとする免疫担当細胞の機能の調整に働くと推測されており¹⁷⁾, 近年有効であるとする報告が増えている²⁰⁾²¹⁾. 投与量は一般に5~

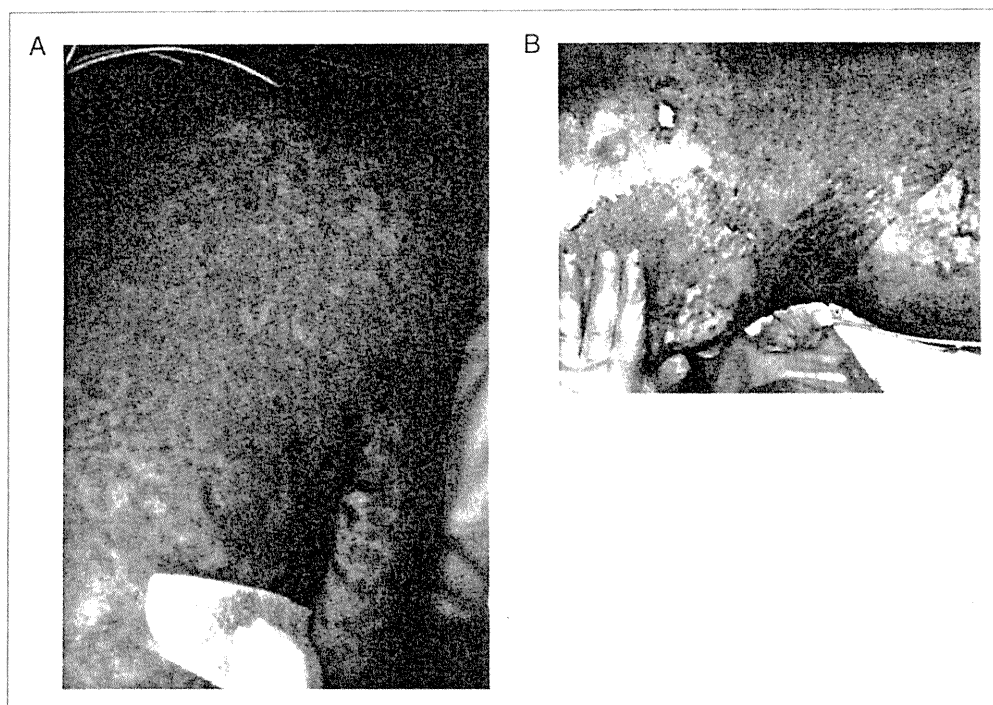


図3 単純血漿交換療法施行例

A：施行前．背部，上肢に小丘疹を混じた紅斑を多数認めた．B：施行後．腰背部のびらん乾燥化を認め，紅斑も褪色傾向となった．

20g/日×3～5日間を1クールとして投与する．免疫グロブリン療法は重症感染を合併する患者にも施行可能であるという利点があるが，現時点では保険適用になっていないこともあり，治療指針では軽く触れられるにとどまっているため，以下に症例²²⁾を提示するので参考にされたい．

〔症例1〕免疫グロブリン大量療法施行例²²⁾

76歳女性．既往歴に脳腫瘍手術あり，術後の症候性てんかんに対し抗痙攣薬のフェノバルビタール，アレビアチン，デパケンを投与され，薬疹を生じた既往があった．約10年後，右被殻出血を発症，フェノバルビタール100mg/日を2日間筋注したところ，翌日より，顔面，頸部，腋窩を中心に，紅斑，びらんが出現した．TENを疑われメチルプレドニゾン1g/日×3日のステロイドパルス療法を前医で施行するも症状改善せず，入院．入院時，顔面，頸部に紅斑，びらんを認めた．体幹，四肢にもびらんを認め，びらん面は体表面積の15%以上を占めていたため，TENと診断した．ベタメサゾン10mg/日に加え，γグロブリン5g/日で治療を継続するも症状改善しないため(図2-A)，免疫グロブリン

大量療法(γグロブリン20g/日×3日)を施行．その後は速やかに皮疹が改善した(図2-B)．

3. 血漿交換療法

血漿交換療法はSJS/TENにおける有効性が国内外で報告されており²³⁾²⁴⁾，2006年にSJS/TENに対しての保険適用も認められている．わが国では単純血漿交換法(plasma exchange；PE)と二重膜ろ過血漿交換法(double filtration plasmapheresis；DFPP)が行われているが，血液製剤による感染症のリスクが少ない反面，分子量が小さいサイトカインや薬剤代謝物などの除去が不十分となりうるため，効果は単純血漿交換療法のほうが大きいとされている．連日または数日おきに2～3回施行し，効果が不十分ならさらに数回追加する．ただし，感染症の合併例では免疫グロブリンの一部除去による感染症の増悪が危惧されることから，免疫グロブリン製剤の併用が勧められる．以下に実際の症例²⁵⁾を提示する．

〔症例2〕単純血漿交換療法施行例²³⁾

75歳男性．急性冠症候群，胆嚢炎，肝膿瘍，心肺停止蘇生後で当院循環器内科に入院中であった．蘇生後，人工呼吸管理下に抗菌薬を含む多

剤が投与されていたが、メロペネム (MEPM) からイミペネム・シラスタチンナトリウム (IPM/CS) に変更された20日目に、体幹を中心に紅斑が出現した。同日、同薬剤は中止されMEPMが再開されたが、全身に皮疹が拡大したため、当科に併診された。初診時、顔面にはびまん性紅斑を認め、体幹、上肢には小丘疹を混じた紅斑が多発していた。IPM/CSおよびMEPMによる薬疹を疑い、同日よりMEPMを中止したが、その後も皮疹の拡大を認めた。眼球結膜および口唇、外陰部には充血やびらんを認めなかったが、紅斑部周辺ではNikolsky現象が陽性となり、表皮の障害部位が体表面積の40%以上に及んだためTENと診断した(図3-A)。mPSL 1,000mg/日×3日のステロイドパルス療法を施行後、ベタメゾン10mg/日に変更すると同時に免疫グロブリン製剤(5g/日)を投与した。しかし、皮疹の改善を認めなかったため、単純血漿交換療法(1日あたり3.6lの血漿を処理)を2日間連日で行った。2回目のPE終了後より、びらん部の乾燥化を認め、紅斑も褪色傾向となった(図3-B)。

SJSとTENの発症予防

近年、重症薬疹の発症における遺伝的背景の解明がすすみ、その発症予防に一部の薬剤ではHLAの当薬前検査が勧められている²⁶⁾。

カルバマゼピンによるSJS/TENの発症には、2004年に台湾在住の漢民族を対象とした研究でHLA-B*1502の関与が示唆されて以来²⁷⁾、複数の民族で報告が相次ぎ、現在ではHLA-B*1502の保有率の高い東南アジア民族ではHLA-B*1502が発症に関与していると考えられている。一方、HLA-B*1502の保有率が低い(0.1%)日本人のカルバマゼピンによるSJS/TENからはHLA-B*1502は検出されておらず²⁸⁾、かわりに、HLA-B*1502と同じserotypeのHLA-B75に属するHLA-B*1511の保有率が有意に高いことが報告されている²⁸⁾。

また、アロプリノールによるSJS/TEN発症にはHLA-B*5801の関与が漢民族ならず、白人や日本人でも示唆されており、HLA-B*5801が多民族間に共通する根源的なマーカーである可能性が指摘されている²⁶⁾。

現在、種々の抗痙攣薬によるSJS/TEN症例に

おいて遺伝子解析が進んでおり、今後は発症予防が重要な課題となると考えられる。

おわりに

薬疹の治療の基本は、早期診断と早期の原因薬剤の中止であるが、重症薬疹では原因薬剤を中止しても皮膚症状の進行が止まらなかったり、臓器障害が合併したりすることより、副腎皮質ステロイド剤の全身投与を中心とした強力な治療が必要となる。今後は、ステロイド薬とその他の治療法のcombination therapyの発展による、さらなる救命率の向上が期待される。

文 献

- 1) Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. *Am J Dis Child* 1922; 24 : 526.
- 2) Lyell A. Toxic epidermal necrolysis : an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68 : 355.
- 3) 橋本公二(主任研究者). 難治性皮膚疾患[重症多形滲出性紅斑(急性期)を含む]の画期的治療法に関する研究. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 平成16年度~平成18年度総合研究報告書. p. 42.
- 4) 相原道子, 狩野葉子, 飯島正文, ほか. Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症(TEN)の治療指針. 平成20年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班による治療指針2009の解説. *日皮会誌* 2009; 119 : 2157.
- 5) 相原道子, 相原雄幸, 池澤善郎. 小児のStevens-Johnson症候群—成人例との比較検討. *日皮会誌* 2005; 115 : 135.
- 6) Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int* 2007; 56 : 419.
- 7) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎. 本邦における最近6年間のStevens-Johnson syndromeとtoxic epidermal necrolysisの治療の現状と死亡例の検討. *日皮会誌* 2007; 117 : 1315.
- 8) 池澤善郎. SJS/TENの発症機序, 薬疹診療のフロ

- ントライン. 相原道子, 古江増隆・編. 東京: 中山書店; 2011. p. 79.
- 9) Murata J, Abe R, Shimizu H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 122 : 992.
 - 10) Tohyama M, Shirakata Y, Sayama K, Hashimoto K. A marked increase in serum soluble Fas ligand in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2008 ; 159 : 981.
 - 11) Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, et al. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986 ; 204 : 503.
 - 12) Kim PS, Goldfarb IW, Gaisford JC, et al. Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : A pathophysiologic review with recommendations for a treatment protocol. *J Burn Care Rehabil* 1983 ; 4 : 91.
 - 13) Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 ; 94 : 419.
 - 14) Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007 ; 56 : 181.
 - 15) Schneck J, Fagot JP, Sekula P, et al. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008 ; 58 : 33.
 - 16) 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 Asthma Proc* 2000 ; 21 : 101.
 - 17) Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007 ; 87 : 144.
 - 18) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al. Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol* 2009 ; 147 : 1004.
 - 19) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al. Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 685.
 - 20) Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Use of SCORTEN to accurately predict mortality in patients with toxic epidermal necrolysis in the United States. *Arch Dermatol* 2004 ; 140 : 890.
 - 21) French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome : our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006 ; 6 : 543.
 - 22) 松木美和, 山川有子, 福田香織, ほか. 薬疹・薬物障害 フェノバルビタールによる中毒性表皮壊死症の1例. *皮膚科の臨床* 2009 ; 51 : 17.
 - 23) Bamichas G, Natse T, Christidou F, et al. Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 2002 ; 6 : 225.
 - 24) 奥山康裕, 山田裕道, 池田志孝. 中毒性表皮壊死症(TEN)に対する血漿交換療法. *日本アレルギー学会誌* 2008 ; 27 : 139.
 - 25) 大川智子, 池澤優子, 広門未知子, ほか. 敗血症治療中に発症したtoxic epidermal necrolysisの1例 単純血漿交換療法が著効した. *皮膚の科学* 2009 ; 8 : 318.
 - 26) Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol* 2011 ; 38 : 246.
 - 27) Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics : a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004 ; 428 : 486.
 - 28) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia* 2010 ; 51 : 2461.

ORIGINAL ARTICLE

HLA-A31 strongly associates with carbamazepine-induced adverse drug reactions but not with carbamazepine-induced lymphocyte proliferation in a Japanese population

Hiroyuki NIIHARA,¹ Takeyasu KAKAMU,^{2,3} Yasuyuki FUJITA,³ Sakae KANEKO,¹ Eishin MORITA¹

¹Department of Dermatology, Shimane University, Izumo, Shimane, ²Department of Hygiene and Preventive Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan, and ³Department of Public Health, Faculty of Medicine, Shimane University, Izumo, Shimane

ABSTRACT

Carbamazepine (CBZ) is the most frequent culprit drug for severe cutaneous adverse drug reactions (ADR), such as Stevens–Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). A strong association between human leukocyte antigen (HLA)-B*1502 and CBZ-induced SJS/TEN has been reported in Han Chinese, Thai, Malaysian and Indian populations, but not in Caucasian or Japanese populations. Recent studies showed an association between HLA-A*3101 and CBZ-induced ADR in Caucasian and Japanese populations. We conducted a case–control study to determine HLA genotyping of patients with CBZ-induced ADR in a Japanese population. Fifteen patients with CBZ-induced ADR and 33 subjects who had taken CBZ for more than 3 months without evidence of any ADR as a control were enrolled. In addition, the results of a CBZ-induced lymphocyte stimulation test were compared between the groups. A strong association was found between HLA-A31 and CBZ-induced ADR ($P < 0.001$), and a weak association was found between HLA-A11 and HLA-B51 with CBZ-induced ADR. No HLA-B*1502 was found in either patients or control subjects. The mean CBZ-induced lymphocyte stimulation index was significantly high in patients with CBZ-induced ADR compared with CBZ-tolerant patients ($P < 0.001$); however, no significant difference was seen between HLA-A31-positive subjects and HLA-A31-negative subjects in either group. These findings suggest that HLA-A31 is strongly associated with CBZ-induced ADR in the Japanese, but does not determine CBZ-induced lymphocyte proliferation.

Key words: adverse drug reaction, carbamazepine, drug-induced hypersensitivity syndrome, human leukocyte antigen A31, lymphocyte stimulation test.

INTRODUCTION

Carbamazepine (CBZ) is an antiepileptic drug that has been widely used for treating not only seizures, but also neuropathic pain. CBZ is the most frequent culprit drug for severe cutaneous adverse drug reactions (ADR), including Stevens–Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). Since a strong association between human leukocyte antigen (HLA)-B*1502 and CBZ-induced SJS/TEN was reported in Han Chinese residing in Taiwan,¹ intensive studies have focused on the association between HLA class I allele and ADR.^{2–16} The results are summarized in Table 1. An association between HLA-B*1502 and CBZ-induced SJS/TEN has been confirmed in Han Chinese in Hong Kong and in Chinese, Thai, Malaysian and Indian populations,^{5,6,8,9,11–14} but an association has not been seen in Caucasians.^{3,17,18} In Japanese studies, no CBZ-induced SJS/TEN

patients carried HLA-B*1502.^{7,10} In addition, no HLA-B*1502 carriers were detected in drug-unspecified SJS/TEN patients in a Japanese population.^{19,20} Instead, HLA-B*1511 was found to be associated with CBZ-induced SJS/TEN patients in the Japanese.¹⁰ Interestingly, HLA-B*1502 was found to be specific to CBZ-induced SJS/TEN, and no association was seen in patients with CBZ-induced hypersensitivity syndrome (HSS) or maculopapular eruption (MPE) in Han Chinese residing in Taiwan.² In addition, no association with HLA-B*1502 was confirmed in Caucasian patients with HSS.¹⁶ An association between HLA-A*3101 and CBZ-induced ADR was recently reported in both Japanese and Europeans by genome-wide approaches.^{15,16} These observations indicate a diversity in HLA class I association with CBZ-induced ADR.

We conducted a case–control study to determine HLA types associated with CBZ-induced ADR in a Japanese population. In addition, CBZ-induced lymphocyte proliferation was evaluated to

Correspondence: Hiroyuki Niihara, M.D., Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Shimane University, 89-1 Enya-cho, Izumo, Shimane 693-8501, Japan. Email: ofcourse@med.shimane-u.ac.jp
Received 22 August 2011; accepted 25 October 2011.

Table 1. Reported HLA associated with CBZ-induced cutaneous ADR

HLA	Race	Diagnosis	Selectivity*	References
B*1502	Han Chinese (Taiwan)	SJS/TEN	44/44	1
	Han Chinese (Taiwan)	SJS/TEN	59/60	2
	Asian in Europe	SJS/TEN	4/4	3
	Caucasians	SJS/TEN	0/8	3
	Caucasians	DIHS	0/56	4
	Han Chinese (Hong Kong)	SJS/TEN	4/4	5
	Thai	SJS	6/6	6
	Thai	MPE	0/5	6
	Japanese	ADR	0/22	7
	Indians	SJS	6/8	8
	Thai	SJS	37/42	9
	Japanese	SJS/TEN	0/14	10
	Han Chinese (Central China)	SJS/TEN	8/8	11
	Han Chinese (Central China)	MPE	3/28	11
	Malaysian	SJS/TEN	12/16	12
	Chinese	SJS/TEN	3/3	12
	Indians	SJS/TEN	2/2	12
	Han Chinese (Southern China)	SJS/TEN	9/9	13
	Han Chinese (Southern China)	MPE	10/39	13
	Han Chinese	SJS/TEN	16/17	14
A*3101	Han Chinese (Taiwan)	HSS	0/13	2
	Han Chinese (Taiwan)	SJS/TEN	1/60	2
	Han Chinese (Taiwan)	HSS	2/13	2
	Han Chinese (Taiwan)	MPE	6/18	2
	Japanese	ADR	11/22	7
	Japanese	SJS/TEN	5/6	15
	Japanese	DIHS	21/36	15
	Caucasian (Northern European)	SJS	5/12	16
	Caucasian (Northern European)	HSS	10/27	16
	Caucasian (Northern European)	MPE	23/106	16
B*1511	Japanese	SJS	4/14	10

*HLA-positive patients/examined patients. ADR, adverse drug reactions; CBZ, carbamazepine; DIHS, drug-induced hypersensitivity syndrome; HLA, human leukocyte antigen; HSS, hypersensitivity syndrome; MPE, maculopapular eruption; SJS, Stevens–Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

determine whether HLA types are associated with lymphocyte activation, because T-cell-mediated allergic reaction is likely to be involved in the pathogenesis of ADR.¹⁹

METHODS

Patients

All patients were recruited from Shimane University Hospital between April 2005 and February 2011. These included 15 patients with CBZ-induced ADR and 33 patients who had been receiving CBZ for more than 3 months without drug eruption. The backgrounds of the patients with ADR are shown in Table 2. CBZ-induced ADR was determined by medical history indicating that symptoms occurred within 3 months after starting CBZ administration and that the symptoms resolved upon withdrawal of this drug. The diagnosis was confirmed by a positive stimulation index (>180%) in the CBZ-induced lymphocyte stimulation test ($n = 12$), positive patch testing ($n = 4$) and/or challenge test ($n = 1$). Diagnoses of SJS/TEN and DIHS were made according to the diagnostic criteria established by Roujeau and Shiohara.^{21,22} All patients were

interviewed by investigators regarding the histories of their biological parents and grandparents. Those with both biological parents and both sets of grandparents born in Japan were classified as native Japanese. This study was approved by the ethics committee of Shimane University Faculty of Medicine (approval no. 221).

HLA typing

DNA was extracted from peripheral blood. Low-resolution HLA typing was performed using the reverse sequence-specific oligonucleotide with polymerase chain reaction (PCR-rSSO) method, which is also called the Luminex method.^{23,24} The area of exons 2 and 3 of the HLA-A, -B and -DR genes was amplified using HLA-A, -B and -DR locus-specific primers. The amplicon sizes of HLA-A and HLA-B loci were 400–500 bp (exon 2) and 300–400 bp (exon 3), and that of HLA-DRB1 locus was 250–300 bp (exon 2). Amplified PCR products were treated with alkali and turned to single chains. After being neutralized, PCR products were hybridized with a carboxylated fluorescent microbead-coated voluntary sequenced oligonucleotide primer. After a centrifugal wash of the microbead mixtures, reaction outcomes from biotin-labeled PCR amplicons

Table 2. Clinical characteristics of CBZ-induced ADR patients

No.	Age/sex	Type of ADR	CBZ indications	Latency (days)*	SI (%)	Measurement (day) [†]	Total systemic steroid (mg) [‡]	PT	Challenge test
1	42/F	TEN	Trigeminal neuralgia	32	398	52	8185	ND	ND
2	68/F	SJS	Peripheral neuropathy	13	132	15	950	+	ND
3	74/M	SJS	Peripheral neuropathy	32	137	9	952	-	+
4	30/M	DIHS	Epilepsy	28	259	28	0	ND	ND
5	22/F	DIHS	Depression	28	373	103	4560	+	ND
6	61/F	DIHS	Epilepsy	28	293	112	4860	ND	ND
7	67/F	DIHS	Neuropathic pain	20	1336	19	0	+	ND
8	49/M	DIHS	Peripheral neuropathy	47	642	78	6800	ND	ND
9	51/M	DIHS	Peripheral neuropathy	75	246	24	2200	ND	ND
10	75/F	DIHS	Trigeminal neuralgia	27	281	50	2700	ND	ND
11	61/F	DIHS	Epilepsy	38	324	54	2940	ND	ND
12	26/F	DIHS	Depression	24	410	247	6240	ND	ND
13	61/F	EEM	Epilepsy	4	380	10	0	ND	ND
14	45/M	EEM	Trigeminal neuralgia	24	149	21	0	+	ND
15	28/F	MPE	Trigeminal neuralgia	10	457	32	0	ND	ND

*Latency: days after starting CBZ administration. [†]Measurement day from onset. [‡]Hydrocortisone titer conversion. EEM, erythema exsudativum multiforme; ADR, adverse drug reactions; CBZ, carbamazepine; DIHS, drug-induced hypersensitivity syndrome; ND, not done; PT, patch test; SI, stimulation index in drug-induced lymphocyte stimulation test; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

were measured by the Luminex 100 flow cytometer (GMI, Inc., Ramsey, Mn, USA), which is equipped with two types of lasers. The bead populations were detected and identified using the 635-nm laser. The phycoerythrin fluorescence of the streptavidin-phycoerythrin-biotin-labeled amplicons (Genosearch ver. 2) that had hybridized to the oligobeads was quantitated using the 532-nm laser. The median fluorescence intensity (MFI) of phycoerythrin was used to quantify the amount of DNA bound to the oligobeads. The measured data were read using dedicated software. The fluorescence intensity of negative controls was subtracted as background from each of the MFI values to determine the true intensity. The preset cut-off value for each fluorescing oligobead set was used to discriminate between positive and negative controls. The sequence-specific oligonucleotide probe (SSOP) hybridization results were matched with the Pattern File database using Genosearch HLA typing software to determine the HLA alleles.

High-resolution HLA-B genotyping was determined using the PCR sequence-based typing (SBT) method.²⁵ Exons 1–5 of the HLA-B gene were amplified using a HLA-B locus-specific primer by PCR using DNA extract kits (Qiagen, Tokyo, Japan). By using amplified products, the areas of exons 2–4 were each sequenced using a sequence kit (Abbott Japan, Tokyo, Japan). The sequenced products of exons 2–4 were directly read using a DNA analyzer (ABI 3730 DNA analyzer; Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) and the type of gene was determined.

Drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST)

Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated from whole blood and *in vitro* proliferation assays were performed as previously described by Pichler and Tilch.²⁶ The CBZ used for DLST assays were unmodified compounds dissolved in culture medium and they were sonicated to solve in the medium. Cultures were performed in triplicate at 37°C and 5% CO₂ for 3 days. As positive and negative controls, cells in triplicate were also incubated in the pres-

ence of 5 µg/mL phytohemagglutinin and in the absence of these agents, respectively. Twenty-four hours before harvesting, 1 µCi ³H-thymidine (Amersham, Arlington Heights, IL, USA) was added. After harvesting, radioactivity was measured in a liquid scintillation counter (Pharmacia LKB Nuclear, Gaithersburg, MD, USA) and the results were expressed as the stimulation index (SI) (%); SI was calculated as follows: SI (%) = counts per minute (c.p.m.) with drug/c.p.m. without drug × 100. An SI (%) of more than 180 was regarded as positive based on previous studies performed in Japan.^{27–31} The DLST was also performed in control patients who were taking CBZ for more than 3 months without any clinical symptoms. DLST of the patients with CBZ-induced ADR was tested several times after consultation and the maximal SI was presented. The maximal SI was observed at day 56 ± 61 (mean ± SD) from onset.

Statistical analysis

Statistical analysis of the differences in each allele frequency among patients with ADR and control subjects was performed by Fisher's exact test. The strength of association was estimated by calculating the odds ratio (OR). The OR was determined using Haldane's modification, which adds 0.5 to all cells to accommodate possible zero counts. Differences in SI of DLST, the mean measurement day and total systemic steroid between subject groups were compared by the Mann-Whitney *U*-test. SAS ver. 9.2 software was used for statistical analysis. All reported *P*-values were two-sided. Values of *P* < 0.05 were considered to be statistically significant.

RESULTS

Table 3 shows HLA DNA typing of CBZ-induced ADR patients. One of the three SJS/TEN patients had A31, eight of the nine DIHS patients had A31, and one of the three MPE/erythema exsudativum multiforme had A31 when low-resolution HLA DNA typing was performed. Comparing the frequency of each type between the