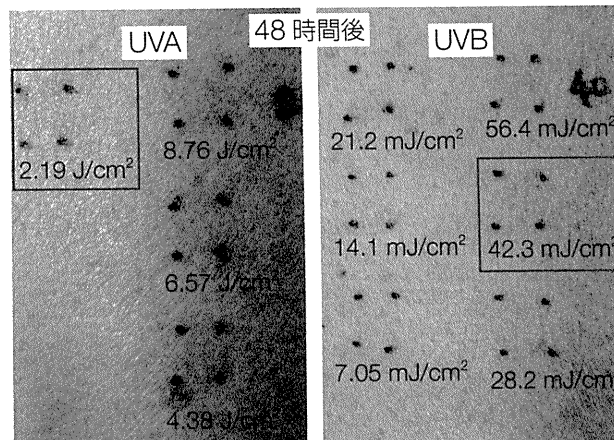


光線テスト所見（24 時間後）
 プレミネント内服中に MED を測定した。照射 24 時間後の MED は UVA は 4.38 J/cm² と短縮していたが、UVB は 42.3 mJ/cm² と正常範囲内であった。



光線テスト所見（48 時間後）
 48 時間後の UVA の MED は 2.19 J/cm² とさらに低下していたが、UVB では 42.3 mJ/cm² と変わらなかった。

12 月の発売以後、光線過敏型薬疹の報告が多数みられる^{1,2)}。同様の配合剤はプレミネント錠以外にも、エカード[®] 配合錠 LD/HD、コディオ[®] 配合錠 MD/EX、ミコンビ[®] 配合錠 AP/BP が上市されている。作用波長はほとんどが UVA であるが、ときに UVB にまたがる例もある。本症例では UVA に過敏性を示した。光パッチテストは必ずしも陽性反応が得られない²⁾。

臨床像は露光部に一致した紅斑であることが多く、紅斑は日焼け様にやや黒ずんだびまん性紅斑や、多少色ムラのある紅斑で、紅色丘疹を伴うこともある。高度の場合は浮腫性となる²⁾。本症例では一見露光部に日焼け様びまん性紅斑がみられたが、基本的には乾癬様の浸潤のある小型落屑性紅斑性局面が多数融合、あるいは被覆部では散在性に多発していた。

乾癬患者において薬疹などの皮疹が生じた場合、その皮疹が乾癬様となることがある。そのため本症例は、光線過敏型薬疹であると同時に乾癬型薬疹という側面もあると考えられた³⁾。露光部に出現した落屑性紅斑は、ヒ

ドロクロロチアジドによる光線過敏型薬疹と考えられるが、露光部以外にも落屑性紅斑が出現していたことから、光線過敏型薬疹がきっかけとなって、二次的反應として尋常性乾癬が増悪したと考えられた。

本症例は第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会において報告した。

文献

- 1) 須甲礼奈 ほか：皮膚病診療 32: 365, 2010
- 2) 須甲礼奈, 上出良一：臨皮 65 (5 増) : 65, 2011 (印刷中)
- 3) 宇都宮元和 ほか：臨皮 50: 708, 1996

高坂 美帆 Takasaka, Miho

東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科
 〒201-8601 狛江市和泉本町 4-11-1

上出 良一 Kamide, Ryoichi

東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科
 E-mail : kamiderm@jikei.ac.jp

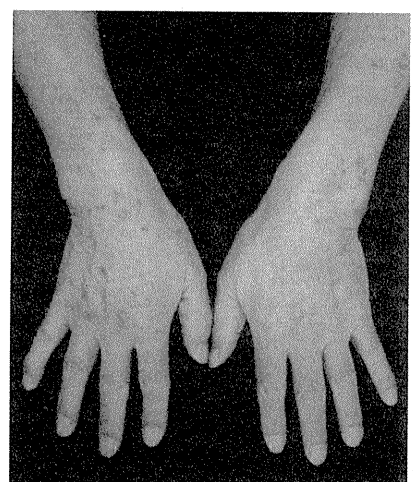
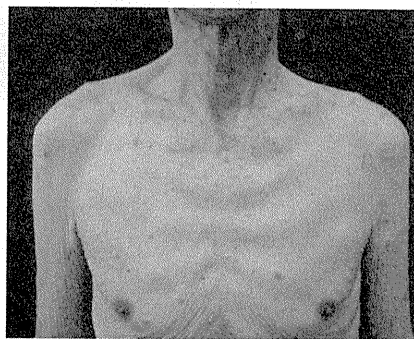
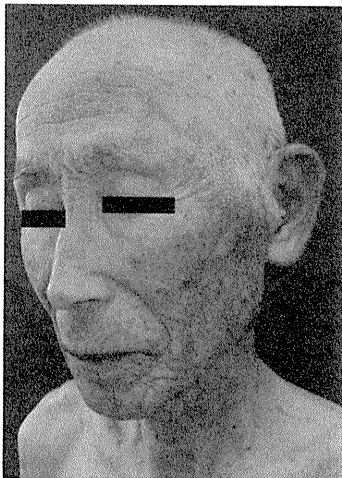
特集 光線過敏症—最新の研究から遮光対策まで—

case 5 Part3. 光線過敏症カンファレンス

J Visual Dermatol 10:472-473,2011

ティーエスワン[®]による薬剤誘発性ループス

小林 光, 上出 良一

Key words: 薬剤誘発性ループス, エリテマトーデス型薬疹, ティーエスワン[®]

70歳代, 男性, 6月初診

初診2週間後の皮疹。鼻背を中心に両頬部に左右対称性に広がる落屑性の色調にむらのある紅斑がみられる。顔面, 耳介, 頸部, 両側手背などの露光部を中心に生じており, 非露光部にも多少波及している。

初診5日前, 進行胃癌 (stage IIIb) のため入院し, ティーエスワン[®] (以下, TS-1) 100 mg/日の内服を開始した。両耳介の腫脹, 熱感が出現したため, 当科を受診した。両耳介の落屑性紅斑と軽度の腫脹があった。光線過敏症も考えたが, 皮疹が耳介のみにあり, 外出など光線に曝露したエピソードもなかったため, 脂漏性湿疹と診断し, ロコイド[®] クリームの外用のみで症状は一時改善した。退院後, 皮疹が急激に増悪したため, 初診17日後に再診した。家族歴として長女に強皮症がある。

鑑別疾患

自然発症のエリテマトーデス: 顔面の蝶形紅斑, 露光部の発疹から全身性エリテマトーデス (SLE) が考えられる。SLEにおける光線過敏症状は本邦ではおよそ60%にみられる。SLEのうちおよそ5%が薬剤誘発性であると報告されている。

エリテマトーデス型薬疹: 薬剤投与後に生じていることから薬剤誘発性ループス, その中でもエリテマトーデス型薬疹, あるいはエリテマトーデス型以外の薬疹などが考えられた。薬疹のうちおよそ0.7%が, エリテマトーデス型薬疹と報告されている。

エリテマトーデス型以外の薬疹: 皮疹が露光部・非露光

部に関係なく出現し, いわゆる光 Köbner 現象として日光曝露を受けた後, 増悪する可能性はある。自己抗体は通常出現しない。

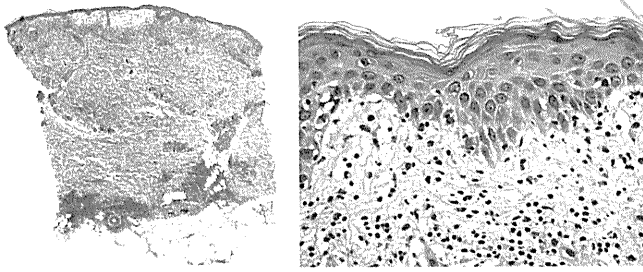
臨床診断

当初は耳介の落屑性紅斑のみであったため, 脂漏性湿疹と診断した。しかし, 退院後外出し日光曝露を受けたところ皮疹が急激に悪化したこと, 血液検査所見で抗SSA抗体の上昇を認めたこと, 病理組織学的所見で液状変性を認めたことから, 日光刺激を受け増悪したエリテマトーデス型薬疹と考えた。汎血球減少もみられたが, これはTS-1投与以前から認めており, 以前施行した化学療法による骨髄抑制と考えた。

紫外線誘発試験をUVA 7.11 J/cm² およびUVB 88.2 mJ/cm² で行い, 1週間後に判定したが陰性であった。なお, 誘発試験を行った期間はTS-1を内服していなかった。

治療と経過

初診17日後からTS-1を中止し, 遮光, プレドニン[®] 15 mg/日, アレロック[®] 10mg/日の内服, アンテベート[®] 軟膏の外用を行った。症状は3週間ほどで, 萎縮性瘢痕や色素沈着を残さず改善した。その後は遮光し



病理組織学的所見 (左：弱拡大、右：強拡大)
 右上腕部紅色丘疹より生検した。液状変性とそれにつづく真皮乳頭層の高度の間質浮腫、真皮浅層にはリンパ球を主体に、好酸球も一部混じる細胞浸潤を認めた (HE 染色)。なお、ループスバンドテストは陰性であった。



参考症例：薬剤が引き金となり、自然発症した SLE
 39 歳、男性。関節リウマチに罹患、セシコックス[®]、リマチル[®]の内服を開始したところ、内服 3 カ月後から顔面、前腕、手背等の露光部に一致して類円形の落屑性紅斑が出現。皮疹の出現とほぼ同時期に抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 SS-A/Ro 抗体が陽性になった。眼鏡を使用していたため、眼周囲には光線過敏症状があらさず、皮疹が出現していない。

ていないが、皮疹の再燃はみられていない。

■ 本症例のポイント

本邦で薬剤誘発性ループスという場合には、

- ① リウマチ性疾患をまったく疑う徴候がない正常人に薬剤によって初めて、LE 様症状が出現。
- ② いわゆる subclinical LE の患者に、薬剤によって LE 様症状が出現。

のどちらかを指す場合が多い。②の「いわゆる subclinical LE」とは、きわめて曖昧な表現ではあるが、関節症状などの部分症状が既往歴としてあり、レトロスペクティブに LE 素因があったと類推可能な症例を指す。本症例では長女が強皮症に罹患しているため、subclinical LE であった可能性があると考えている。

薬剤誘発性ループスでは皮膚症状を主体とする一群があり、エリテマトーデス型薬疹とよばれる。薬剤とエリテマトーデスの関係は以下の 6 パターンある。

- ① LE の範疇に入る皮膚症状のみが出現する場合。
- ② 皮膚症状が主体で軽度の全身症状と検査異常がある場合。
- ③ 皮膚症状は軽微で、SLE に類似する全身症状と検査異常が目立つ場合。
- ④ 薬剤が引き金となり、自然発症の SLE を発症する場合。
- ⑤ 既発症の SLE の経過中に、薬剤により LE の皮膚病変が出現する場合。
- ⑥ 抗核抗体のみ出現する場合。

エリテマトーデス型薬疹の厳密な定義はないが、本邦においては通常は①と②の皮膚症状を主体とする反応を指すとされている。本症例もこの範疇に入る。

エリテマトーデス型薬疹の原因薬として、本邦では抗癌剤であるフルオロウラシル (FU) 系薬剤の内服による

ものが多数報告されている。その出現頻度は FU 系薬剤によって誘発される薬疹の中で約 1 割を占める。TS-1 による薬疹は、調べたかぎりでは自験例を含め 15 例報告されている。そのうちエリテマトーデス型は DLE 型も含めると 4 例ある。

FU 系薬剤がエリテマトーデス型薬疹をひきおこす理由として、5-FU が表皮細胞の中でもっとも代謝の盛んな基底細胞を傷害することによるとされる。露光部に好発する理由として、紫外線曝露による表皮細胞の DNA 損傷のため 5-FU の影響を受けやすくなるため、あるいは既存の慢性紫外線障害による皮膚脆弱性のため軽微な外傷でも損傷を受け、その修復時に 5-FU の影響を受けやすくなるため、などが考えられる。

エリテマトーデス型薬疹は薬剤中止と、光線過敏が疑われるときは遮光指導で軽快することが多い。

本症例は第 74 回日本皮膚科学会東部支部学術大会 (2010 年 11 月、仙台) において報告した。

参考文献

- 1) 衛藤 光：最新皮膚科学大系 5, 中山書店, 東京, p.145, 2004
- 2) 古川福実ほか：皮膚科診療プラクティス 19, 文光堂, 東京, p.201, 2006

小林 光 Kobayashi, Hikaru

東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科
 〒201-8601 狹江市和泉本町 4-11-1

上出 良一 Kamide, Ryoichi

東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科
 E-mail : kamiderm@jikei.ac.jp

特集 光線過敏症—最新の研究から遮光対策まで—

case 2 Part3. 光線過敏症カンファレンス

J Visual Dermatol 10:465-467,2011

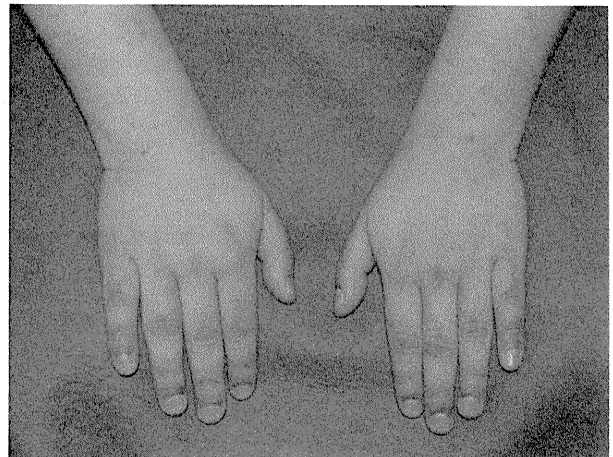
蕁麻疹様紅斑で始まる多形日光疹

小林 光, 上出 良一

Key words 多形日光疹, 日光蕁麻疹



31歳, 男性. 2月初診
顔部・手背部などの露光部に痒痒性の紅斑(写真は色素沈着)を認める. 冬季のため, 光線過敏の症状が明確でなく, 露出部を中心とした瘢痕・色素沈着が主体であった.



サンスクリーンの効果を確認するための日光曝露
左前腕にのみサンスクリーン (SPF 35, PA++) を塗布後, 1時間の日光曝露を行ったところ, 右前腕に強い痒痒感を伴う発赤と浮腫が出現した.

初診7年前, 夏休みに海辺で1カ月間日光に当たり続けた. 日光曝露中から顔面, 前腕伸側, 手背など露光部に, 痒痒性の紅斑が生じ, 1日以上持続するようになった. 夜間か曇りの日でないといと外出できなくなったため, 近医を受診した. その後精査を希望し近医から紹介され当院を受診した. サンスクリーンはあまり使ったことはない. 既往歴はアトピー性皮膚炎, 軽度のアルコール性肝障害がある. 家族歴は, 妹にアトピー性皮膚炎.

鑑別疾患

ポルフィリン症: 光線過敏の症状が明確でなく露出部を中心とした瘢痕・色素沈着が主体であったためアルコール性肝障害の既往歴と併せ, まずは晩発性皮膚ポルフィリン症や骨髄性プロトポルフィリン症などを考えた. しかし, 血液中, 尿中のポルフィリン体に異常は認めなかった.

慢性光線性皮膚炎: 高齢男性にみられる苔癬化を主症状

とした高度の光線過敏症で, 病理組織学的に真皮に異型を思わせるリンパ球浸潤がみられる. しかし, 病理所見にて異型リンパ球はみられなかったため, 否定した.

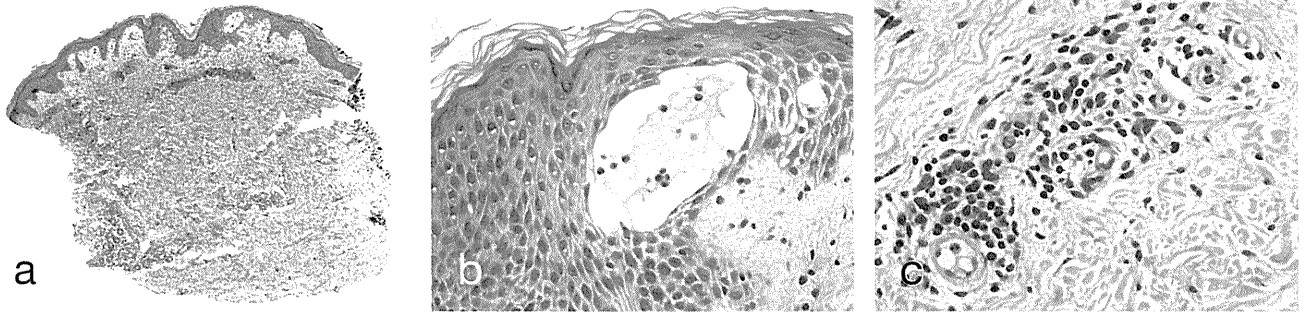
臨床診断

まずサンスクリーンの効果を確認するため, 左前腕のみサンスクリーン (SPF35, PA++) を塗布後, 両腕を晴天下で1時間の日光曝露 (14~15時) を行った. 5時間後に右前腕のみ強い痒痒感を伴う発赤が出現し, 10時間後に痒痒感は消失した. 翌日の診察時, 19時間後には, 右前腕にびまん性の軽度の紅斑, 右手背部に粟粒大丘疹が生じていた. なお, サンスクリーン塗布が十分でなかった左手関節部に痒痒があったため, 掻破した部分には膨疹が形成されていた.

日光曝露19時間後の右手背丘疹の病理組織学的所見は, 多形日光疹に合致する所見と考えた. なお左手関節部の膨疹には, 真皮の軽度のリンパ球浸潤と浅層の浮腫

特集 光線過敏症—最新の研究から遮光対策まで—

case 2 蕁麻疹様紅斑で始まる多形日光疹



病理組織学的所見（日光曝露 19 時間後の右手背丘疹より生検）

表皮索の軽度延長，真皮乳頭層の浮腫性変化，真皮浅層の血管周囲性の炎症細胞浸潤を認めた（a）．表皮では海綿状浮腫と一部に表皮内水疱の形成（b）．リンパ球を主体とする炎症細胞が血管周囲性に浸潤していた（c）（a：ルーペ像，b・c：強拡大，HE 染色）．

を認めた．

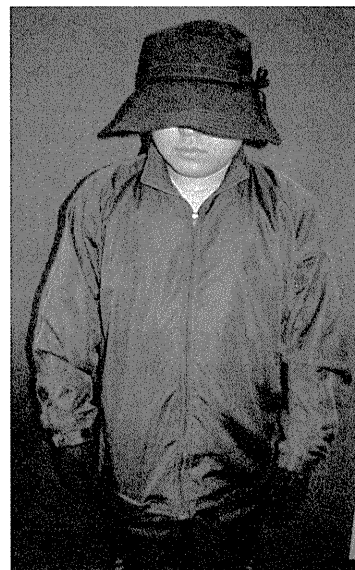
その後，精査のため入院し，光線テストを背部で行った．UVB を最大 88.2 mJ/cm^2 ，UVA を最大 9.48 J/cm^2 照射したところ，どちらとも照射直後には自覚症状と皮疹は出現しなかったものの，UVB 照射 10 分後，および UVA 照射 20 分後に痒痒感を伴う浮腫性紅斑が出現した．なお，UVA 蛍光灯中の UVB 混入を懸念して，スライドガラス 2 枚を通して UVA 照射したところ，わずかに淡い紅斑を生じたのみで浮腫性紅斑は形成されず，反応は UVB によるものと考えた．可視光線については，300 W スライドプロジェクターを 1 m 離して最長 10 分間照射したが，反応はなかった．

24 時間後，UVB の最少反応量 (minimal response dose : MRD^{*}) は 14.7 mJ/cm^2 以下と低下していた．このころには浮腫性紅斑に加えて粟粒大の漿液性丘疹が出現し，39 時間後にも持続していた．その後，浮腫性紅斑は約 1 週間持続した．

UVB 照射 39 時間後の病理組織学的所見では，表皮は鋸歯状に延長し，軽度の海綿状浮腫，表皮へのリンパ球浸潤，真皮乳頭部の赤血球の血管外漏出，真皮上層から中層にかけての血管周囲性のリンパ球浸潤があった．異型のあるリンパ球は認めなかった．このことから多形日光疹に合致する所見と考えた．

※ MRD

MED (minimal erythema dose : 最少紅斑量) は，厳密にはサンバーン反応をおこす最少の照射量である．MRD はそれ以外の皮膚反応による紅斑をおこす最少の量であり，区別して用いることが望ましい．



遮光指導

顔面には高 SPF のサンスクリーンを塗布し，ツバの広い帽子と手袋，長袖上着を着用している．

■ 治療と経過

衣類と高 SPF サンスクリーンによる光線防御を指導した．患者の仕事は夜間のため，皮疹はほとんど出現していない．なお，耐性誘導のために 1 日 1 時間程度の日光曝露をくり返すように指示したところ，皮疹や痒痒感が出現しにくくなった．

■ 本症例のポイント

◆ 日光蕁麻疹

日光蕁麻疹は光線曝露後，数分～数十分で露出部に一致して痒痒を伴う紅斑，膨疹を生じ，屋内に入れば通常は 30 分程度で皮疹を残さず消失する．本症例においては，UVB を用いた誘発試験で 10 分後に痒痒を伴う浮

腫性紅斑が出現したため、日光蕁麻疹を疑った。浮腫性紅斑が24時間以降も持続したことは日光蕁麻疹には合致しないが、日光蕁麻疹から引き続き多形日光疹へ移行した可能性も考えられた。日光曝露19時間後の病理組織学的所見で真皮浅層の浮腫、血管周囲性のリンパ球浸潤がみられた。

日光蕁麻疹の作用波長は本邦の報告¹⁾では可視光線が60%と最も多く、UVAが10%、UVBが10%、UVBからUVAが7.5%、UVBから可視光線が12.5%である。日光蕁麻疹では光照射自己血清皮内テストが約80%で陽性であるが¹⁾、本症例では陰性であったため日光蕁麻疹であるとは断定できなかった。

◆多形日光疹

多形日光疹は原因不明であるが、内因性光抗原に対する接触過敏型アレルギー反応で生じると考えられている。露光後数時間以降に皮疹が生じ、数日で自然軽快することが多い。臨床型はさまざまであるが、個々の患者では一定の形態をとる。露出部に粟粒大の紅色丘疹が散在性に多発するタイプが多いが、そのほか痒疹、多形紅斑様、紫斑などが知られている。本症例ではUVB照射の24時間後、浮腫性紅斑に加え粟粒大の丘疹が出現した。病理組織学的所見で表皮の海绵状態、真皮上層から中層にかけての血管周囲性のリンパ球浸潤を認めた。

報告によると、作用波長はUVAが56%、UVBが17%、その両者が26%とされる²⁾。一方、本邦ではUVBが主な作用波長とする報告³⁾もあり、統一された見解はない。海外の報告ではUVBの最少反応量(MRD)低下は男性で43%、女性で4%にみられた⁴⁾。同様にUVAのMRDの低下は男性で37%、女性で11%に認められた、とされる⁴⁾。われわれの経験ではUVB/

UVAに対するMRDが低下している例は稀である。

◆日光蕁麻疹における多形日光疹の合併

日光蕁麻疹に多形日光疹を併発した例は、本邦では40例中2例(5%)¹⁾、海外では23%とされている⁵⁾。

本症例はUVBにきわめて強い過敏性を示す多形日光疹であるが、照射10分後から生じる痒みを伴った紅斑が日光蕁麻疹であるか否か、が議論になる。これについては①光線曝露部を搔破すると膨疹(浮腫性紅斑)が出現することより、日光蕁麻疹が先行した多形日光疹、もしくは②極度にUVBに過敏な多形日光疹の初期症状として、浮腫性紅斑が生じた、と考えた。結論として光照射自己血清皮内テストが陰性であったことから、②の可能性を考えている。

本症例は第32回日本光医学・光生物学会(2010年7月、東京)において報告した。

文献

- 1) Uetsu N et al: Br J Dermatol 142: 32, 2000
- 2) Ortel B et al: J Am Acad Dermatol: 14: 748, 1986
- 3) Miyamoto C: Photodermatol 6: 69, 1989
- 4) Boonstra HE et al: J Am Acad Dermatol 42: 199, 2000
- 5) Beattie PE et al: Arch Dermatol 139: 1149, 2003

小林 光 Kobayashi, Hikaru

東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科
〒201-8601 狛江市和泉本町4-11-1

上出 良一 Kamide, Ryoichi

東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科
E-mail: kamiderm@jikei.ac.jp

Back Issue

2009年5月号

Vol.8 No.5

Visual Dermatology

ヴィジュアル・ダーマトロジー

株式会社 学研メディカル秀潤社

特集・ライフスタイルと皮膚疾患

■責任編集：上出 良一（東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科）

◆Part.1 美容：アートメイクが発症の誘因と考えられたサルコイドーシスの1例 / まつ毛エクステンションによる接触皮膚炎 / まつ毛エクステンション、アートメイクによる皮膚障害 / リップクリーム
の過剰使用による皮膚炎 / ネイルアートによる皮膚障害 / アロマオイルが原因の湿疹遷延例 / paraffinomaと考えられた1例 / 眉毛におけるトラブル ◆Part.2 栄養：断食による色素性痒疹 / 偏
食による小児毛孔性紅色乾癬 / 栄養ドリンクに含まれたリン酸リボフラビンナトリウムによるアナフィラキシーショック / 野菜ジュースが誘因と考えられた相皮症 ◆Part.3 スポーツ・レジャー：ア
スリート結節 / トライアスロン愛好者の背部に生じた悪性黒色腫 / 高校野球選手にみられる皮膚疾患 / サッカーのスネ当てによる皮膚病変 / サッカーシンガード皮膚炎 / 会津地方でみられるタケノコ採
り後、頂部に生ずる紅斑症 / クルミ外果皮による手の色素沈着 ◆Part.4 職業：理・美容師の職業性接触皮膚炎 / 溶接工に生じた多発性皮膚腫瘍 ◆Part.5 日常生活：ナイロンタオルによる
緑膿菌毛包炎 / 携帯電話による小指の湿疹性病変 / 携帯電話による接触皮膚炎 / 高齢者のケルスス発癢 / 下腿の温熱性紅斑 ◆Part.6 メンタル：リストカット ◆Dermatological View：日
常生活に潜む化学物質による皮膚障害

■定価 2,625円(5%税込) ISBN978-4-87962-596-0

<http://www.shujunsha.co.jp/>

配合降圧剤による光線過敏症*

須甲 礼奈*¹・上出 良一*¹

要約 チアジド系の降圧利尿薬による光線過敏型薬疹は古くより知られていたが、使用頻度の低下とともに稀となった。しかし最近、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬と少量のヒドロクロロチアジドの配合剤が相次いで発売され、光線過敏型薬疹が再び多発するようになった。本邦におけるヒドロクロロチアジド配合剤に起因する光線過敏型薬疹の集計を行った。作用波長は UVA がほとんどであり、光パッチテストは半数で陽性を示している。まれではあるが光線性白斑黒皮症を生じる可能性があり、内科医への啓発が必要である。

キーワード 配合降圧剤, ヒドロクロロチアジド, 光線過敏型薬疹, チアジド系降圧利尿薬, 白斑黒皮症

須甲礼奈, 他: 臨皮 65(5 増): 15-19, 2011

はじめに

チアジド系降圧利尿薬は光線過敏症を起こすことで古くからよく知られていたが¹⁾, 使用頻度の低下により光線過敏症を経験することは少なくなっていた。最近, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker: ARB)に少量

のヒドロクロロチアジドを配合することで, 優れた臨床効果を発揮することが示され, わが国でも種々の合剤が発売されている(表 1)。その結果, 以前ほどではないが, 再びヒドロクロロチアジドによる光線過敏型薬疹が増加してきている。いわば再興光線過敏症(re-emerging photosensitivity)

表 1 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)とヒドロクロロチアジドの合剤

商品名	ARB	利尿薬	製造・発売元	
プレミネント錠	ロサルタンカリウム 50 mg	ヒドロクロロチアジド 12.5 mg	万有製薬	
エカード配合錠	LD HD	カンデサルタンシレキセチル 4 mg カンデサルタンシレキセチル 8 mg	ヒドロクロロチアジド 6.25 mg ヒドロクロロチアジド 6.25 mg	武田薬品工業
	MD EX	バルサルタン 80 mg バルサルタン 80 mg	ヒドロクロロチアジド 6.25 mg ヒドロクロロチアジド 12.5 mg	
ミコンビ配合錠	AP BP	テルミサルタン 40 mg テルミサルタン 80 mg	ヒドロクロロチアジド 12.5 mg ヒドロクロロチアジド 12.5 mg	日本ベーリンガーインゲルハイム/アステラス製薬

* Photosensitivity caused by combination anti-hypertensive drugs

¹⁾ Ayana SUKO and Ryoichi KAMIDE: 東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科 Department of Dermatology, Daisan Hospital, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan
[論文責任者] 上出 良一: 東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科 (〒201-8601 東京都狛江市和泉本町 4-11-1)
[略語] ARB: angiotensin II receptor blocker

表2 ヒドロクロロチアジド配合剤による光線過敏型薬疹症例

症例	著者	報告年	年齢・性	内服薬内服開始日	発症までの期間	臨床像	病理組織像	内服中止後の経過	光線過敏性テスト			
									内服照射試験 (MED)		光パッチテスト (照射量)	
									UVA	UVB	UVA	UVB
1	崎山ら ⁴⁾	2008	50・女	プレミネット 不明	6週間	顔面、頸部、手背に痒疹を伴う紅斑	不明	8週間後治癒	施行せず	施行せず	プレミネット・ヒドロクロロチアジドで陽性 (10 J/cm ²)	施行せず
2	池村ら ⁵⁾	2008	72・女	プレミネット 2008年4月	2か月	露光部に痒疹性皮疹	不明	治癒	過敏あり	不明	プレミネット・ヒドロクロロチアジドで陽性 (6 J/cm ²)	不明
3	影山ら ⁶⁾	2008	76・女	プレミネット 2007年11月下旬	1か月	顔面、前腕伸側、手背に痒疹、軽度の浸潤を伴う紅斑	不明	速やかに消退	過敏あり	なし	不明	不明
4	松尾ら ⁷⁾	2009	70・女	プレミネット 2008年12月	2か月	顔面、手背などの露光部に痒疹を伴う紅斑	不明	数日後に軽快	MED 低下	MED 低下	プレミネット・ヒドロクロロチアジドで陽性 (不明)	不明
5	自験例 ³⁾	2010	72・女	プレミネット 2009年3月上旬	6週間	顔面、頸部、前胸V字部、手背から前腕遠位部にかけて境界明瞭な鱗屑を伴う紅斑	海綿状態、液状変性	10日後紅斑改善。1か月後紅斑消退	過敏あり (4.74 J/cm ²)	過敏なし	陰性	陰性
6	自験例 ³⁾	2010	63・男	プレミネット 2009年10月下旬	1か月	顔面、頸部、前胸の紅斑、手部から前腕にかけて紅色丘疹、紅斑	海綿状態、表皮へのリンパ球浸潤、真皮浅層の血管周囲性のリンパ球優位の浸潤	2週間で改善	過敏あり (4.74 J/cm ²)	過敏なし	施行せず	施行せず
7	自験例 ^{2, 3)}	2010	69・男	プレミネット 2008年3月中旬	1週間	前額部、前胸部、後頸部、耳介、手背、前腕に痒疹を伴う紅斑、口唇の乾燥	海綿状態、真皮浅層の血管周囲性のリンパ球浸潤	1週間後紅斑消退。6週間後前額部、耳前部、手背に白斑黒皮症。9か月後ほぼ治癒	過敏なし	過敏なし	陰性	陰性
8	自験例 ³⁾	2010	79・男	プレミネット 2008年12月上旬	3か月	前額部、頬部、オトガイ部、鼻背部、口唇、耳介、頸部の紅斑、手背部の紅色丘疹、ムラのある紅斑、皮膚萎縮	施行せず	経過不明 (来院せず)	過敏あり (2.37 J/cm ² 以下)	過敏あり (14.7 mJ/cm ²)	施行せず	施行せず
9	自験例 ³⁾	2010	58・男	プレミネット 2008年1月下旬	3か月	前額部、頬部、オトガイ部、後頸部、手背の鱗屑を伴う紅斑、口唇の乾燥	施行せず	2週間で改善	施行せず	施行せず	施行せず	施行せず
10	自験例 ³⁾	2010	69・女	プレミネット 2008年4月下旬	10~15日	左側優位に両前腕伸側にムラのある紅斑	真皮の浮腫、浅層の血管周囲性のリンパ球浸潤	1週間後症状改善、19日後に消退	1錠内服後過敏なし	1錠内服後過敏なし	陰性	陰性
11	自験例 ³⁾	2010	75・女	プレミネット 2009年3月下旬	1か月	足背から足関節にかけて境界明瞭な浮腫性紅斑	施行せず	3日後改善	過敏あり (2.37 J/cm ² 以下)	過敏なし	施行せず	施行せず
12	浅井ら ⁸⁾	2010	67・男	エカード配合錠 HD 2010年1月	2か月	顔面、頸部の紅斑・紅色局面、手背の紅色丘疹	錯角化、細胞間浮腫、表皮内水疱	10日で略治	施行せず			
13	浅井ら ⁸⁾	2010	70・女	ミコンビ配合錠 AP 2009年10月	1か月	下顎、頸部紅斑、手背の紅色丘疹、手指の腫脹	施行せず	14日で略治	施行せず			
14	浅井ら ⁸⁾	2010	70・女	プレミネット 2009年12月	1か月	項部、手背、手指の紅斑	施行せず	10日で略治	施行せず			



図 症例5(文献3の症例1)の初診時臨床所見
 a: 顔面, 頸部, 前胸V字部にかけて紅斑を認め, 顔面は浮腫状である。
 b: 手背から前腕伸側遠位部にも鱗屑を伴う紅斑を認めた。

ともいうべき状態であるが, 処方する内科医の認識がまだまだ低いのが現状である。今回, 既に報告した自験例^{2,3)}と現在までの報告例^{4~8)}をもとにその特徴について文献も交えてまとめた。

症例提示

代表的症例提示

〔表2の症例5(文献3の症例1)〕

患者: 72歳, 女性

初診日: 2009年5月

主訴: 顔面, 頸部, 前胸部, 前腕から手背の紅斑

既往歴: 高血圧, 高脂血症

現病歴: 初診2か月半前よりロサルタンカリウム・ヒドロクロチアジド(プレミネント[®])を内服していた。初診1か月前より露光部に紅斑, 浮腫, 丘疹を生じるようになった

初診時現症: 顔面, 頸部, 前胸V字部に紅斑,

前腕伸側遠位部から手背にかけて鱗屑を伴う暗紅色斑を認めた(図)。いずれも痒痒を伴った。

内服照射試験: プレミネント[®]の常用量である1錠を内服させ, 2時間後にDERMARAY M-DMR-100型(クリニカルサブライ)を光源として用い, UVA, UVBを照射した。照射24時間後のUVAの最少紅斑量は 4.74 J/cm^2 と低下していた。UVBは正常範囲内であった。

光パッチテスト: プレミネント[®]1錠を1gの白色ワセリンに溶かしたas is試料で施行した。24時間後に剥がし, UVAを 4.7 J/cm^2 , UVBを 44 mJ/cm^2 照射し, 照射48時間後に判定したが, 両者とも陰性であった。

治療と経過: ステロイド外用薬と衣類, サンスクリーン剤による遮光を行い, 内服中止10日後紅斑は改善し, 1か月後, 紅斑はみられなかった。



考 按

サルファ剤が強い光線過敏性を惹起する薬剤であることは、第一次世界大戦時に塹壕熱の治療にサルファ剤が用いられ、内服した兵士に光線過敏症が多発したことで古くから知られている。チアジド系降圧利尿薬は、サルファ剤の持つ利尿作用に着目して開発された経緯から、化学構造的に光増感作用を持つことは予想された。1959年にヒドロクロロチアジドが紹介され、その後、1960年代に多数のチアジド系降圧利尿薬の開発ラッシュが続く、光線過敏症が多発した¹⁾。さらに、その光線過敏性皮膚炎が消退した後に特異な白斑黒皮症が続発することが、小堀ら⁹⁾により photoleucomelanodermitis (Kobori) として報告された。

利尿薬のなかで最も降圧効果が期待できるチアジド系降圧利尿薬は1960年代以降も広く用いられていたが副作用も多く、カルシウム拮抗薬やACE阻害薬、ARBといった薬剤が発売されてからはその使用頻度は激減した。

高血圧症の治療には作用機序や副作用を異にする数種類の薬剤が用いられているが、最近、ARBに少量のチアジド系降圧利尿薬を配合した合剤が開発され、高血圧症の治療ガイドラインでも推奨されていることもあり、世界中で使用されている。わが国でも2006年12月に初めてロサルタンとヒドロクロロチアジド(通常用量の半分にあたる12.5mg/錠を含む)の合剤であるプレミネント[®]が発売された。その後、配合が異なる数種類のARBとヒドロクロロチアジドの合剤が発売されており(表1)、光線過敏型薬疹の報告がみられるようになった。

ヒドロクロロチアジド配合降圧薬による光線過敏型薬疹の自験例^{2,3)}と他施設からの報告例⁴⁻⁸⁾を集計した(表2)。現在のところ先行して発売され、ヒドロクロロチアジドを12.5mg/錠含有するプレミネント[®]によるものが多いが、6.125mg/錠配合するものでも報告がみられる。男女比は5:9と女性に多いが、男性では軽度の光線過敏症状に気づかない可能性が考えられる。年齢は降圧剤の使用頻度が高い50歳代後半から70歳代までの壮年～高齢者に好発する。内服から症状発

現までの期間は5日～3か月であった。内服していても日射量の少ない季節には発症しにくい傾向がみられるが、冬季発症例もある。臨床像は露光部に一致した紅斑が共通して認められた。紅斑は日焼け様にやや黒ずんだびまん性紅斑や、多少ムラのある紅斑で紅色丘疹を伴うこともある。高度の場合は浮腫性となる。

治療は薬剤中止とサンスクリーン剤、衣類による遮光が行われ、皮疹に対してはステロイド薬外用と抗ヒスタミン薬内服が使用されている。治療開始1～2週間で大多数は症状が消失している。なお、症例7に関しては、1週間で紅斑は消退したものの、内服中止後6週間頃、軽度ではあるが露光部に色素沈着、色素脱失が混在する白斑黒皮症を生じた。その後色調は徐々に正常化し、内服中止後9か月で白斑黒皮症はほぼ消退した。光線性白斑黒皮症は光線過敏症状に気づかずに、薬剤服用と日光曝露を続けるうちに、進行するが、小堀ら⁹⁾はチアジド系降圧利尿薬内服開始から白斑黒皮症が生じるまでの期間は2週間以内のことはなく、多くは2～13か月で、皮膚炎症状が生じてからは1～4か月(平均2.5か月)であったと報告している。当時の処方量は高用量であり、白斑黒皮症の程度も重篤であったが、現在の配合剤によるものでは、白斑黒皮症に至る例は少ないとはいえ、遅れて生じる傾向があるため、経過観察をしっかり行い、その発生には十分に注意する必要がある。大沼ら¹⁾のチアジド系薬剤による光線過敏症の集計によれば、臨床型は湿疹型が52%を占め、次いで白斑黒皮症型が22%となっている。そのほかサンバーン型の報告もある。初期には湿疹型であるが、その後、白斑黒皮症型に移行した例が白斑黒皮症型の40%を占めていたという。Persistent light reactor への移行例は少ない。

皮膚生検術が施行された例での病理組織所見は、主に液状変性、海綿状態、表皮へのリンパ球浸潤、真皮上層の浮腫、真皮浅層の血管周囲性のリンパ球浸潤などである。小堀ら⁹⁾の検討によれば、白斑黒皮症の白斑部では表皮基底層の液状変性が明らかにあり、基底層のメラニン消失と、真皮上層に少数のメラノファージがみられ、DOPA陽性細胞はわずかに点在するのみである。一方、

色素沈着部では表皮肥厚と表皮内メラニンの増加，真皮のメラノファーージも多い。DOPA 陽性細胞も増加するが，白斑部との境界に近いところで活性度が高い。村田ら¹⁰⁾も同様な所見を観察している。病理組織で液状変性が強い例では後に白斑黒皮症に移行する可能性を考えておく必要がある。予後として時間はかかるが色調異常は改善されることが多い。

光線テストは内服照射テストを施行された例では，UVA に対して過敏性を示すものが大多数であるが，UVB の過敏性も同時に示す例があった。大沼ら¹¹⁾も UVA が作用波長である例が約 8 割であったと報告している。光パッチテストは施行された 6 例中 3 例でプレミネント，ヒドロクロロチアジドが UVA 照射で陽性を示した。大沼ら¹¹⁾の集計でも 2/3 で陽性であった。Addo ら¹²⁾の 33 例の報告でも作用波長は UVA 単独と，UVB から UVA にまたがるものがそれぞれ約 1/3 ずつを占めている。

チアジド系薬剤による光線過敏症の機序として，光パッチテストが陽性となる例もあるが全例ではなく，また，光毒性反応でしばしばみられるサンバーン様紅斑を呈する例もあり，光アレルギー

ー反応か光毒性反応かは結論が出ていない。チアジド系薬剤は本質的には光毒性を有しており，ヒドロクロロチアジドの吸光度は 320 nm に極大を有し，健常人での内服照射では 9 例中 5 例が 320～330 nm の UVA に軽度の過敏性を示した¹²⁾。ヒドロクロロチアジドの光分解産物が強い光毒性を有することが *in vitro* のテストで示されており¹³⁾，活性酸素種の関与なども含めさらに検討を要するであろう。

文 献

- 1) 大沼すみ，池澤善郎：皮膚臨床 38(特 36)：1273, 1996
- 2) 谷戸克己，上出良一：臨皮 64：205, 2010
- 3) 須甲礼奈，他：皮膚病診療 32：365, 2010
- 4) 崎山真幸，古田淳一，他：皮膚臨床 51：661, 2009
- 5) 池村志麻乃，山田陽三：皮膚の科学 7：715, 2008
- 6) 影山葉月，鈴木倫子，他：臨皮 64：554, 2009
- 7) 松尾正文，足立厚子，他：J Environ Dermatol Cutan Allergol 3：319, 2009
- 8) 浅井俊弥：皮膚病診療 32：863, 2010
- 9) 小堀辰治，他：日皮会誌 76：665, 1966
- 10) 村田朋子，他：臨皮 61：143, 2007
- 11) Addo HA, et al: Br J Dermatol 116:749, 1987
- 12) Diffey BL, et al: Arch Dermatol 25:1355, 1989
- 13) Han KD, et al: Photodermatol Photoimmunol Photomed 16:121, 2000

遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究
平成 23 年度総括・分担研究報告書

平成 23 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 研究奨励分野）

「遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究」

研究代表者 川田 暁

発行所 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2 近畿大学医学部皮膚科学教室 川田 暁

電話：072-366-0221（代） FAX：072-368-2120（直通）

発行日 平成 24（2012）年 3 月

印刷製本 山本健美術印刷

Printed in Japan ○ Akira Kawada 2012

落丁・乱丁の際はお取り換え致します。本書の無断複製・転載を禁じます。

