

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	カンデサルタンシレキセチル 4 mg	武田薬品工業
	HD	カンデサルタンシレキセチル 8 mg	
コディオ配合錠	MD	バルサルタン 80 mg	ノバルティスファーマ
	EX	バルサルタン 80 mg	
ミコンビ配合錠	AP	テルミサルタン 40 mg	日本ベーリンガーインゲルハイム/アステラス製薬
	BP	テルミサルタン 80 mg	

* 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	プレミネント 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	プレミネント・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	プレミネント 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	プレミネント・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	プレミネント 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	プレミネント 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	プレミネント・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	プレミネント 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	プレミネント 2009年10月下旬	1か月	顔面、頸部、前胸の紅斑、手背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	プレミネント 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	プレミネント 2008年12月上旬	3か月	前額部、頬部、オトガイ部、鼻背、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	プレミネント 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	プレミネント 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	プレミネント 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	プレミネント 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(クリニカルサプライ)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き、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ェージがみられ、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¹⁾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¹⁾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 22 年度～23 年度 総合研究報告書

「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。

