

特集=アレルギー疾患の話題

■ 薬 疹 ■

- Stevens-Johnson syndrome (SJS), 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN) の早期診断・早期治療
- 解明が進む薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) における免疫反応
- 重症薬疹回避のためのファーマコゲノミクス研究



昭和大学医学部 皮膚科学講座 教授 **すえ き ひろひこ** 末木 博彦

INTRODUCTION

薬疹の中でも生命予後に関わる薬疹、失明や視力低下をはじめとする重篤な後遺症を残しうる薬疹は重症薬疹として取り扱われる。近年の研究により、重症薬疹は単なる薬剤に対するアレルギーという側面のみではなく、ウイルスをはじめとする病原微生物に対する免疫機構や自己免疫とも密接に関連する過剰な生体反応であることが明らかになってきた。本稿では重症薬疹を中心に、最近の動向について紹介したい。

**1 Stevens-Johnson syndrome (SJS), 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN) の早期診断・早期治療**

1. なぜ発症早期の迅速な対応が求められるのか？

2005～2007年の全国疫学調査によれば、SJS/TENの発症率は人口100万人あたり年間4.4人であり、諸外国と比較しても差はみられない<sup>1)</sup>。SJSの63.6%、TENの94.4%は薬剤が原因であること、SJSでは死亡率が3%、後遺症が11%、TENでは死亡率が19%、後遺症が31%という転帰を考慮すると深刻な医原性疾患と言わざるを得ない<sup>1)</sup>。SJS/TENは病像が完成すれば誰にも診断は容易であるが、発症早期では発熱、粘膜症状、汎発する皮疹という主要徴候から水痘や麻疹などのウイルス感染症や重症多形紅斑との鑑別診断が難しい。患者会をはじめ司法判断においても発症早期の迅速な診断と適切な治療が強く求められている。

**2. 迅速病理診断**

皮膚生検は皮膚科におけるルーチン検査であるが、通常ホルマリン固定、パラフィン包埋標本は作製に数日を要し、迅速診断に役立たない。手術中迅速病理診断と同様にOCTに包埋し凍結切片を切り出し、HE染色標本作製すれば初診当日中に結果が得られる<sup>2)</sup>。凍結標本でもSJS/TENではケラチノサイトの壊死性変化が基底層から上層へ全層性に拡大し、単核球の表皮内浸潤を伴う所見が得られる。これに対し、重症多形紅斑では表皮の壊死性変化を欠くことが多いが、まれにケラチノサイトの個細胞壊死や巣状の壊死を伴うことがあり、SJS/TENとの鑑別を必要とする。麻疹・風疹、水痘などのウイルス感染症との組織学的鑑別は容易である。

3. 血中バイオマーカーの臨床応用の試み

ケラチノサイトのアポトーシスを生ずる機序としてFas/Fas ligandの結合が重要であり、SJS/TENの発症早期に血中可溶性Fas ligandが上昇する<sup>3)</sup>。統計学的には有意の上昇であるが、表皮剥離・びらんを生ずる2～4日前では7例中2例で、1～2日前では半数以上の症例で上昇がみられないこと、ウイルス感染症との鑑別には有用であるが<sup>3)</sup>、薬剤性過敏症候群など他の重症薬疹でも上昇するなどの問題点がある。

CD8陽性細胞やNK細胞がsourceと考えられるgranulysinもSJS/TENの発症早期に血中に上昇する<sup>4)</sup>。可溶性Fas ligandと同様、表皮剥離・びらんを生ずる2～4日前では5例中1例で、1～2日前では半数以上の症例で上昇がみられないこと、ウイルス感染症などCD8陽性細胞が活性化す疾患でも上昇しうるなどの問題点がある。

High mobility group box-1 protein (HMGB1)は通常は核内にあるDNA結合蛋白であるが、細胞の壊死に伴い、核外、細胞外に放出され、免疫アジュバントとして樹状細胞の分化誘導、修復アジュバントとして幹細胞誘導、増殖などに関与する。HMGB1はSJS/TENの発症早期から血清中に上昇し、極期以降も上昇が持続する<sup>5)</sup>。敗血症や多臓器障害でも上昇することから、疾患特異性に問題がある。

このようにSJS/TENの早期診断のために幾つかのバイオマーカーの研究が進んでおり、一部の研究施設で早期診断のための補助的検査として利用されている現状である。

**2 解明が進む薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) における免疫反応**

重症薬疹の中でもSJS/TENとDIHSは別個の疾患ではあるが、同一患者において両者がオーバーラップする症例の報告が散見される。最近の研究によりregulatory T cell (Treg)とeffector T cell (Teff)のバランスが両者の病態や臨床症状を決定することが明らかにされてきた<sup>6)</sup>。

急性期TEN患者の末梢血単核球を解析するとTregの数は健康人と変わらないが、その機能は著しく低下しており、薬剤によるTeffの過剰な活性化を抑えきれず、急激に病勢が進行し、高度の表皮の壊死性障害を生ずるものと考えられる。小児や若年者を中心に薬剤性ではなくマイコプラズマ感染症によりSJS/TENが引き起こされた症

例がある。マイコプラズマ感染症では急性期のみではなく軽快後も長期間にわたってTregの機能低下が持続することがSJS/TENの発症に関与するものと考えられる。

これに対し急性期DIHS患者では末梢血中に機能が正常なTregの数が顕著に増加するとともに、皮疹部にもTregの浸潤がみられTregがTeffの活性化や遊走を抑制しているものと考えられる。こうしたTregの増加はB cell, NK cell,  $\gamma \delta$  T cellなどの免疫担当細胞の減少、免疫グロブリンの低下などの免疫抑制効果を発揮し、表皮障害は軽度であるが、HHV-6をはじめとするヘルペス属ウイルスの再活性化を生じ、症状の遷延化に関与するものと考えられる。回復期に入るとTregの数は正常化するが、その機能は低下する。DIHSとSJS/TENがオーバーラップする症例の多くはDIHSの回復期にTENを続発しており、このTreg/Teffバランスの逆転が関与している可能性がある。薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test : DLST) が急性期には陰性であるが、回復期に陽性になるのもこのTreg/Teffバランスの変化で説明がつく。DIHSの軽快後に甲状腺機能低下症や1型糖尿病などの自己免疫疾患を生じてくるのも回復期以降のTregの機能低下による可能性が指摘されている。

DIHSは免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome : IRS) としても説明される。すなわち急性期に増加していたTregが原因薬剤中止により正常化し、免疫応答が急速に回復することにより、潜伏していたEBV, HHV-6, CMV, VZVなどのヘルペス

ウイルスの再活性化とそれに伴うTeffの活性化による感染症状の増悪をみる<sup>7)</sup>。治療としてステロイド全身投与を開始後、減量のたびにIRSを生ずるため、減量は緩徐に行う必要がある。ウイルス感染症状が出現している時期はステロイドの減量は控えるべきである。

**3 重症薬疹回避のためのファーマコゲノミクス研究**

近年重症薬疹の発症にヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) が関与することが明らかになってきた。個々の薬剤毎に重症薬疹の発症に関与するHLAは異なり、人種や民族によっても違いがあることが欧米やアジア諸国から報告されている。薬剤の作用とゲノム情報を結びつけることにより、個人の薬剤応答性を検討し、個人に合った薬剤を適切に使い分けようとする研究分野はファーマコゲノミクスと呼ばれる。

重症薬疹の代表的原因薬の1つであるカルバマゼピンについて2004年に台湾のChungら<sup>8)</sup>によりHLA-B\*1502がSJS/TEN患者の44/44 (100%)に発現していたのに対し、カルバマゼピン耐性患者では3/101 (2.9%)でありodds比1357であった。しかし日本人ではB\*1502のアレル頻度は漢民族の1/10程度と低く、重症薬疹患者の調査では0/15、0/61と該当者はいなかった。日本人を対象とした研究ではHLA-A\*3101がカルバマゼピンにおける重症薬疹患者45/77 (58.4%)に発現していたのに対しカルバマゼピン耐性患者では54/420 (12.9%)の保有率であった<sup>9)</sup>。カルバマゼピンによる薬疹の発症率を3%とするとHLA-A\*3101保有患者にカルバマゼピン投与を避けることにより発症率を1%まで下げることが可能と推計される。

台湾のHungら<sup>10)</sup>はアロプリノールによる重症薬疹 (SJS/TEN, DIHS) の51/51 (100%)にHLA-B\*5801が発現をみたのに対し、アロプリノール耐性患者では20/135 (15%)でodds比は580.3と報告した。漢民族や東南アジア人では母集団におけるHLA B\*5801のアレル頻度が6.5～10.9%と高く、関連性も強い。日本人ではHLA B\*5801のアレ

表1 カルバマゼピン、アロプリノールによる重症薬疹とHLAの関係

薬剤名	HLA	国籍・民族	病型	保有率
カルバマゼピン	B*1502	台湾漢民族	SJS/TEN	59/60
		日本人	SHS/TEN/DIHS/ほか	0/61
		タイ人 欧州白人	SJS SJS/TEN	37/42 0/8
B*1511	日本人	SJS/TEN	4/15	
	韓国人	SJS/TEN	3/7	
A*3101	日本人 日本人 白人 白人	日本人	SJS/TEN	5/6
		日本人	SJS/TEN/DIHS/ほか	45/77
		白人	SJS/TEN	5/12
		白人	DIHS/ほか	33/133
アロプリノール	B*5801	台湾漢民族	SJS/TEN/DIHS/DRESS	51/51
		日本人	SJS/TEN	10/18
		韓国人	SJS/TEN	4/5
		韓国人	DIHS	20/21
		タイ人 白人	SJS/TEN SJS/TEN	27/27 15/27

ル頻度が1%以下と低いが、SJS/TENの発現率は10/18(56%)と高い(表1)。

特定の薬剤を投与する前に危険因子となるHLAをスクリーニングし、そのタイプを保有する患者への投与を避けることにより重症薬疹を予防する取り組みは米国と台湾ですでに始まっている。米国 food drug administration (FDA) は中国系の祖先を持つ患者にカルバマゼピンを投与する前にHLA-B\*1502のスクリーニング試験を義務付け、保有者には治療上の有益性が危険性を明らかに上回らない限りカルバマゼピンを投与すべきでないと警告している。台湾ではカルバマゼピン投与開始前の4,877人についてHLA-B\*1502のスクリーニングを行い、7.7%の保有者にはカルバマゼピン投与を避け、そのほかの患者にカルバマゼピンを投与する前向き研究を行ったところ、SJS/TENの発症は0であった<sup>11)</sup>。この結果から台湾ではカルバマゼピンとアロプリノール初回投与前にHLAスクリーニング検査が義務付けられている。わ

が国ではカルバマゼピンの添付文書にHLA B\*1502, B\*1511, A\*3101が、アロプリノールの添付文書にHLA B\*5801が重症薬疹発症との関連性を有するとの記載がされるようになった段階である。今後HLAスクリーニング検査への保険適用が望まれる。

#### 謝辞

本論文の研究は一部厚生労働省の難治性疾患克服研究事業(平成22年度～平成24年度)による研究費助成を得て行われた。

#### 文 献

- 1) 北見 周ほか: Stevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査. 日皮会誌 121: 2467-2482, 2011
- 2) Hosaka H, et al: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: frozen section diagnosis. J Dermatol 37: 407-412, 2010

3) Stur K, et al: Soluble Fas-ligand: a discriminating feature between drug-induced skin eruptions and viral exanthemas. J Invest Dermatol 127: 802-807, 2007

4) Chung WH, 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

5) Nakajima S, et al: High-Mobility group box 1 protein (HMGB1) as a novel diagnostic tool for toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dermatol 147: 1110-1112, 2011

6) Takahashi R, et al: Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. J Immunol 182: 8071-8079, 2009

7) Shiohara T, et al: Recognition of immune reconstitution syndrome nec-

essary for better management of patients with severe drug eruption and those under immunosuppressive therapy. Allergol Int 59: 333-343, 2010

8) Chung WH, et al: A marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature 428: 486, 2004

9) Ozeki T, et al: Genome-wide association study identifies HLA-A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. Human Mol Genet 20: 1034-1041, 2011

10) Hung SI, et al: HLA-B\*5801 allele as genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci USA 102: 4134-4139, 2005

11) Chen P, et al: Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. N Engl J Med 364: 1126-1133, 2011

# これだけは知っておきたい 皮膚の副作用

昭和大学医学部皮膚科 末木 博彦

医薬分業が進んだ現代では、医薬品により副作用が生じた場合、患者は、身近な薬局薬剤師に最初に相談することが多い。このため薬剤師は医薬品の副作用に関する十分な知識をもつ必要がある。

皮膚に生ずる副作用は非常に頻度が高く、その多くは薬剤の中止によりすみやかに軽快する。この反面、頻度はきわめて少ないものの、生命を脅かしたり、後遺症を残す可能性を有する重篤副作用としてスティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、薬剤性過敏症症候群などの重症薬疹がある。これらの疾患は病像が完成すれば容易に診断されるが、発症早期には麻疹や水痘などのウイルス感染症など他疾患との鑑別が難しい。厚生労働省により重篤副作用疾患別対応マニュアルが作成されており、厚生労働省ならびに医薬品医療機器総合機構(PMDA)のウェブサイトに公開されている。このなかで各疾患について薬剤師をはじめとする医療関係者に向けた早期発見・早期対応のポイントが明示されている。ここでは本マニュアルに沿って、実際の症例を呈示しながら皮膚に生ずる重篤な副作用の見分け方を中心に解説したい。

## 1. スティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson Syndrome ; SJS)

### (1) スティーブンス・ジョンソン症候群とは

1922年にニューヨークの小児科医StevensとJohnsonが口内炎と失明に至る眼病変を伴う発熱性発疹症の2小児例を報告したのが最初である<sup>1)</sup>。SJSは38℃以上の高熱を伴って紅斑、水疱、びらんなどの皮膚症状が比較的短期間に体幹を中心とする皮膚、口唇・口腔粘膜、眼に現れる病態である。約2/3の症例では医薬品が原因と考えられるが、1/3の症例ではウイルスやマイコプラズマ感染に伴い発症する。特に小児例ではマイコプラズマ感染症を伴う症例が多い。SJSの発症頻度は2005～2007年の全国疫学調査では人口100万人あたり1年間に3.1人とまれである<sup>2)</sup>。男女比は1:1.14。年齢は各年齢層に分布するが、60歳台がピークである<sup>2)</sup>。制御性T細胞が減少するとされるHIV感染症患者、膠原病患者、悪性腫瘍患者では本症の発症リスクが上昇する。原因医薬品はカルバ

マゼピン、ゾニサミドなどの抗癌薬、アロプリノールのほか、抗菌薬、解熱鎮痛薬(OTCかぜ薬を含む)など広範囲にわたるため、どんな医薬品でも生じうると考えておくべきである。

### (2) 早期発見のポイント

医薬品を投与されている患者で、①発熱(38℃以上)、②粘膜症状すなわち眼の充血・眼脂(めやに)([図1](#))、口



図1 SJSの眼部の臨床像





図2 SJSの口唇部の臨床像

唇びらん(図2)、咽頭痛、陰部びらん、排尿・排便時痛、③多発する紅斑(進行すると水疱・びらんを形成)——の3つのうち2つ以上がみられる場合は本症を疑い、皮膚科医が常駐し、入院設備のある基幹病院をその日のうちに受診するよう勧める必要がある。本症は原因医薬品服用後2週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいはまれに1カ月以上を経て発症することがある。眼病変などの粘膜症状は皮膚症状にわずかに遅れて出現することが多いが、同時期、まれに粘膜症状が先行することがある。

### (3) 診断基準と診断のポイント

診断は厚生労働科学研究班による診断基準に準拠する<sup>3)</sup>。すなわち、①皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)がみられること、②びらんもしくは水疱など表皮の壊死性障害による病変が体表面積の10%未満であること、③発熱——の3つが必須項目である。皮疹は非典型的ターゲット状紅斑とよばれ、皮表から隆起せず、中央部が赤黒く見える。発症初期は単純性疱疹、水痘、水疱を伴う麻疹などのウイルス感染症との臨床的鑑別診断が難しいことがある。この場合は病理組織学的に表皮の壊死性変化の有無により鑑別する。悪性腫瘍の術中迅速病理診断の要領で凍結切片を切り出しヘマトキシリン・エオシン(HE)染色\*を行えば2~3時間で結果を出すことが可能である<sup>4)</sup>。SJSでは発症早期から血清中

可溶性Fasリガンド\*やグラニューライシン\*の上昇がみられ、一部の研究施設ではこれらの検査が試みられている。眼病変は角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎であり、眼科専門医による細隙灯検査を要する。

\* HE染色：病理組織検査の際のルーチンの染色法。

\* 血中可溶性Fasリガンド：角化細胞FasとFasリガンドが反応すると角化細胞のアポトーシスを生ずる。

\* グラニューライシン：細胞障害性T細胞やNK細胞から分泌される代表的細胞障害性分子。

### (4) 生命予後と後遺症

2005~2007年の全国疫学調査によればSJSの死亡率は3%で、死因は敗血症2例、肺水腫1例、ニューモシチス肺炎1例であった。後遺症は11%にみられ、このうちの約8割がドライアイや視力低下などの眼後遺症であった<sup>2)</sup>。

## 2. 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis ; TEN)

### (1) 中毒性表皮壊死融解症とは？

1965年に英国の皮膚科医Lyellにより発熱を伴って急激に発症し、重症熱傷様の水疱とびらんを呈し、組織学的に表皮の融解壊死を特徴とする病態をTEN(Lyell症候群)として報告した<sup>5)</sup>。TENとSJSとは別個の疾患と考えられてきた。しかしTEN症例の90%以上はSJSの罹患面積が拡大したもの(SJS進展型TEN)であり、病態や病理所見が同一であることから、欧米の薬疹研究グループも両者を一連の疾患として捉えることを提唱している<sup>6)</sup>。日本の診断基準では水疱やびらんなど表皮の壊死性障害が体表面積の10%を超えるものをTENと診断する。SJSでは感染症誘導型が一部を占めるのに対し、TENでは薬剤誘導型が94.4%を占める。TENの発症頻度は2005~2007年の全国疫学調査では人口100万人あたり1年間に1.3人とSJSより頻度は低い<sup>2)</sup>。原因医薬品は抗菌薬と解熱鎮痛薬(OTCかぜ薬を含む)が最も多く全体の約1/3を占める。次いで循環器疾患治療薬、抗痙攣薬、高尿酸血症治療薬など広範囲にわたる。SJSと同様どんな医薬品でも生じうると考えておくべきである。





びまん性紅斑と熱傷様の水疱・びらん

図3 中毒性表皮壊死融解症 (TEN)

#### (2) 早期発見のポイント

SJSとも重複するが、医薬品を投与されている患者で、①発熱(38℃以上)、②粘膜症状すなわち眼の充血・眼脂(めやに)、口唇びらん、咽頭痛、③体幹を中心に多発する紅斑が早期からみられる症状——であり、これらのうちの2つ以上が持続する、あるいは急激に悪化する場合は本症を疑い、皮膚科医が常駐し、入院設備のある基幹病院をその日のうちに受診するよう勧める必要がある。

#### (3) 診断基準と診断のポイント

診断は厚生労働科学研究班による診断基準に準拠する<sup>3)</sup>。すなわち、①体表面積の10%を超える水疱、表皮剥離、びらん(図3)、②ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(Staphylococcal Scalded Skin Syndrome: SSSS)を除外できる、③発熱——の3つが必須項目であり、すべてを満たすものをTENとする。皮疹は広範囲のびまん性紅斑もしくは多発する斑状紅斑である。SJSと同様に眼症状、口唇、口腔、陰部粘膜疹を高率に伴う。病像が完成されれば臨床診断は容易であるが、発症早期にはウイルス性発疹症や重症多形紅斑(Erythema Multiforme Major: EMM)との鑑別に迷うケースもある。TENに特異的な検査値異常はないが、SJSと同様、一部の研究室では血清中可溶性Fasリガンドやグラニューライシンの測定が試みられている<sup>7)</sup>。早期診断には現時点ではSJSと同様に生検皮膚の凍結切片を用いた迅速病理検査が推奨される。

#### (4) 生命予後と後遺症

2005～2007年の全国疫学調査によればTENの死亡率は19%であった。死因は播種性血管内凝固症候群3例、消化管出血2例、敗血症2例、気道内出血1例、多臓器不全1例であった<sup>2)</sup>。後遺症はTENで31%とSJSより多く、その約2/3が眼後遺症であった<sup>2)</sup>。

### 3. 薬剤性過敏症症候群 (Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome; DIHS)

#### (1) DIHSとは

高熱と多臓器障害を伴う重症薬疹で薬剤中止後も2週間以上にわたり遷延する。多くの場合発症後2～3週後にヒトヘルペスウイルス-6 (Human Herpes Virus-6: HHV-6)の再活性化を生ずる疾患概念である。1950年代から抗痙攣薬により発熱と多臓器障害を伴う薬疹が知られており、Anticonvulsant Hypersensitivity Syndromeとして報告されてきた。1989年に日本の研究グループによりこの薬疹の経過中にHHV-6やサイトメガロウイルスの再活性化を生ずることが明らかにされ、呼吸器のHypersensitivity Syndromeと区別するためにDIHSの病名が提唱された<sup>8,9)</sup>。DIHSは通常の薬疹と異なり、原因医薬品の投与開始後すぐには発症せず、2～6週間後に発症することが多い。

原因医薬品は比較的限られており、主にカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ゾニサミド、ラモトリギン(抗てんかん薬)、アロプリノール(痛風治療薬)、サラゾスルファピリジン(サルファ剤)、ジアフェニルスルホン(抗ハンセン病薬)、メキシレチン(抗不整脈薬)、ミノサイクリン(テトラサイクリン系抗菌薬)が大多数を占める。発症頻度については正確な統計はないが、これらの医薬品使用者の0.01～0.1%と推測されている。HHV-6の再活性化は発症後2～4週間の間に生じ、発熱、肝機能障害、中枢神経障害、糖尿病などを引き起こす。

#### (2) 早期発見のポイント

医薬品服用後皮膚の広範囲に紅斑、発熱(38℃以上)、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振、リンパ節腫脹といった症状が持続したり、急に増悪したりする場合にDIHSを疑う。発症早期にはDIHSに特異的な皮膚症状はなく、



図4 薬剤性過敏症候群 (DIHS)

播種状紅斑丘疹型 (図4-a)、ときには多形紅斑型にはじまる。あえて特徴をあげると、顔面の浮腫、口囲に紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑痂皮などの症状が強く、眼目は比較的健常に保たれる。口唇粘膜は発赤し、点状紫斑、軽度のびらんが見られる (図4-b)。DIHSが疑われる場合はSJS/TENほどの緊急性はないが、皮膚科医が常勤体制で、入院設備のある基幹病院を受診するよう勧める必要がある。

### (3) 診断基準ならびに診断のポイント

表1に厚生労働科学研究班による診断基準を示す<sup>3)</sup>。前述の早期症状からDIHSを疑う場合は診断基準にあげられる血液・生化学検査、CRP、免疫グロブリン定量、HHV-6、7、サイトメガロウイルス、EB (Epstein-Barr) ウイルスなどウイルス学的検査などを行う必要がある。皮疹の病理組織では真皮に炎症細胞浸潤と浮腫が認められ、ときに表皮内への細胞浸潤を伴う。個細胞壊死など表皮の壊死性変化はあってもごく軽度である。診断のポイントは、皮疹などの臨床症状や検査値異常が原因医薬品中止後も2週間以上遷延する点であり、即座に確定診断することはできない。主要所見が合致していてもHHV-6の再活性化を証明できない症例は非典型DIHSと

診断される。

### (4) 生命予後と経過

DIHSの死亡率に関する正確なデータはないが、10%前後と推計されている。発症から3カ月前後での死亡が多いが、10カ月後の死亡も報告されている<sup>10)</sup>。死因としてはHHV-6の再活性化による脳炎、サイトメガロウイルスの再活性化による肺炎、心筋炎、消化管穿孔、そのほかの感染症などがある。死亡例の特徴としてステロイドの漸増による症状の遷延化が指摘されている。初期からの十分量のステロイド投与が重要である<sup>10)</sup>。

DIHSの後遺症として各種の自己免疫疾患が発症することが明らかになってきた。自己免疫性甲状腺疾患や1型糖尿病はDIHS発症後数カ月～2年前後に発症することが多く、全身性エリテマトーデスや全身性強皮症は2～3年後から発症することが報告されている<sup>11)</sup>。

## 4. 急性汎発性発疹性膿疱症 (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis ; AGEP)

### (1) 急性汎発性発疹性膿疱症とは

従来より、感染症や薬剤摂取後に発熱を伴い間擦部を中心に紅斑と無菌性小膿疱が汎発し、急性の経過をとる



表1 薬剤性過敏症候群 (DIHS) 診断基準2005<sup>3)</sup>**概念**

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後2～3週間後にHHV-6の再活性化を生ずる。

**主要所見**

1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する。
2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する。
3. 38℃以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常：a, b, cのうち1つ以上
  - a. 白血球増多(11,000/mm<sup>3</sup>以上)
  - b. 異型リンパ球の出現(5%以上)
  - c. 好酸球増多(1,500/mm<sup>3</sup>以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6の再活性化

典型DIHS：1～7全て

非典型DIHS：1～5全て、ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。

**参考所見**

1. 原因薬剤は抗癌薬、diaphenylsulfone, salazosulfapyridine, allopurinol, minocycline, mexiletineであることが多く、発症までの内服期間は2～6週間が多い。
2. 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後にしばしば紅皮症に移行する。顔面の浮腫・紅斑、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある。
3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。
4. HHV-6の再活性化は、①ベア血清でHHV-6 IgG抗体価が4倍(2管)以上の上昇、②血清(血漿)中のHHV-6 DNAの検出、③末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6 DNAの増加のいずれかにより判断する。ベア血清は発症後14日以内と28日以降(21日以降で可能な場合も多い)の2点にすると確実である。
5. HHV-6以外に、サイトメガロウイルス、EBウイルス、HHV-7の再活性化を認めることもある。
6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

症例が経験され、種々の名称で報告されてきた。1991年 Roujeauら<sup>12)</sup>がこれらをAGEPの名称で統一し、その概念を確立した。90%以上の症例で薬剤摂取後に生ずることから薬疹の1型として位置づけられている。感染症や外傷、乾癬、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、掌蹠膿疱症など好中球が増加する基礎疾患が背景として考えられる。AGEPの欧米での発症頻度は人口100万人あたり年間1～5人と推定されている。

原因医薬品としてはアロプリロール、カルバマゼピン、ジルチアゼム(降圧薬)、アセトアミノフェンなどがある。まれではあるが、ブフェキサマクの外用によるDIHSも報告されており、OTC外用薬にも注意を要する。

**(2) 早期発見のポイント**

原因医薬品の服用数時間後～数日以内の発症(既感作例)あるいは服用開始後1～2週間後の発症(未感作例)がある。発熱、全身倦怠感、食欲不振などの全身症状とともに小膿疱を伴うびまん性の紅斑が急速に出現し、拡

大增悪する場合は、皮膚科医が常勤体制で、入院設備のある基幹病院を受診するよう勧める。

**(3) 診断基準ならびに診断のポイント**

表2に診断基準を示す<sup>13)</sup>。急速に紅斑が出現し拡大すること(図5-a)、紅斑上に無菌性の非毛孔性小膿疱が多発すること(図5-b)、末梢血好中球増多(7,000/mm<sup>3</sup>以上)、38℃以上の発熱の主要所見すべてを満たす場合にAGEPと診断する。膿疱性乾癬、角層下膿疱症、敗血疹、汗疹、TENを除外する必要がある。

T細胞が関与する免疫反応によるものと考えられ、原因薬剤によるリンパ球刺激試験やパッチテストにおいて陽性を示すことが多い。

**(4) 経過、生命予後**

通常、急性の経過をとり、薬剤中止後15日以内に軽快し再燃を繰り返さない。すなわち生命予後は一般には良好であるが、基礎疾患がある症例や原因医薬品が長期間

表2 急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) の診断基準<sup>13)</sup>

<p><b>1. 概念</b> 薬剤使用後、高熱とともに急速に出現する多数の無菌性小膿疱を有する汎発性の紅斑で末梢血の好中球増多を伴う。</p>
<p><b>2. 主要所見</b> ①急速に拡大する紅斑。 ②紅斑上に多発する無菌性の非毛孔性小膿疱。 ③末梢血の白血球中の好中球増多(7,000/mm<sup>3</sup>以上)。 ④発熱(38℃以上)。</p>
<p><b>3. 副所見</b> ①皮膚病理組織学的に角層下膿疱あるいは表皮内膿疱。 ②除外疾患：膿疱性乾癬、角層下膿疱症、中毒性表皮壊死症、汗疹、敗血疹 主要所見のすべてをみたすものを急性汎発性発疹性膿疱症とする。</p>
<p><b>4. 参考所見</b> ・皮疹は間擦部や圧迫部に出現しやすい。 ・膿疱は5mm大以下のことが多い。 ・多くで粘膜疹は認めない。 ・ウイルスや細菌感染が先行あるいは増悪因子となることがある。 ・基礎疾患(乾癬、関節リウマチ、骨髓性白血病、潰瘍性大腸炎、掌蹠膿疱症、糖尿病など)が存在していることが多い。</p>

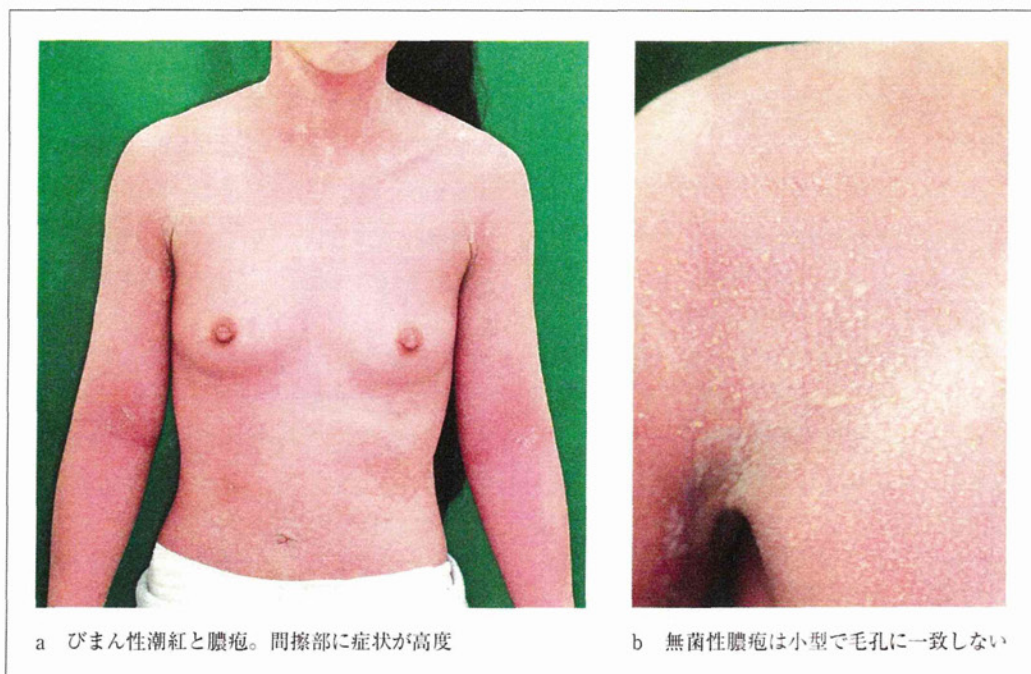


図5 急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)

投与された症例、高齢者などで重症化する傾向があり、死亡率は1~2%とされている。

## 5. 接触皮膚炎 (Contact Dermatitis)

(1) 外用薬による接触皮膚炎・光接触皮膚炎

2010年に販売が中止されたブフェキサマク含有外用薬



は強い痒痒を伴う皮膚病変が、塗布した部位を超えて全身に出現し、薬疹に類似する臨床像を呈した(接触皮膚炎症候群)。

そのほか、ケトプロフェン含有外用薬、湿布薬では外用部位に紫外線(UVA)が照射されると光アレルギー機序による重篤な光接触皮膚炎を生ずることがある。

## (2) 早期発見のポイント

露光部で湿布薬の形に一致した、あるいは外用薬を塗布した部位に一致して高度な皮膚炎がみられた場合は光接触皮膚炎を疑う。

## (3) 診断のポイント

外用薬の使用歴について詳細に問診を行う。外用薬や湿布薬を使用後数カ月を経てから発症することがあり、患者も使用したことを忘れていている場合がある。

## □ おわりに

皮膚症状の鑑別は皮膚科専門医であっても難しい場合がある。本稿で紹介したように全身症状や粘膜症状などを加味し、重症薬疹の疑いをもつことにより早期発見、早期治療に結びつけていただければ幸いである。

### 参考文献

- 1) Stevens AM, Johnson FC : A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia : Report of two cases in children. *Am J Dis Child* 24 (6) : pp.526-533, 1922
- 2) 北見周, 渡辺秀見, 末木博彦他 : Stevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査. *日皮会誌*, 121 (12) : pp.2467-2482, 2011
- 3) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業(主任研究者橋本公二) : 難治性疾患(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. 平成17年度総括・分担研究報告書, pp.7-15, 2006
- 4) Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T et al : Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : frozen-section diagnosis. *J Dermatol*, 37 (5) : pp.407-412, 2010
- 5) Lyell A : Toxic epidermal necrolysis : an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*, 68 (11) : pp.355-361, 1956
- 6) Bastuji-Garin S et al : Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*, 129 (1) : pp.92-96, 1993
- 7) Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, et al : Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*, 65 (1) : pp.65-68, 2011
- 8) Tohyama M, et al : Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol*, 134 (9) : pp.1113-1117, 1998
- 9) Suzuki Y, et al : Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol*, 134 (9) : 1108-1112, 1998
- 10) 平原和久 : DIHS死亡例の特徴. 皮膚科臨床アセット2 薬疹のフロントライン(古江増隆, 相原道子・編), 中山書店, pp.128-131, 2011
- 11) 塩原哲夫 : DIHSの後遺症として発現する自己免疫疾患とは. 皮膚科臨床アセット2 薬疹のフロントライン(古江増隆, 相原道子・編), 中山書店, pp.121-124, 2011
- 12) Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al : Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol*, 127 (9) : pp.1333-1338, 1991
- 13) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性汎発性発疹性膿疱症 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a13.pdf>)

## 分子標的治療薬による皮膚の副作用

末木 博彦

昭和大学医学部皮膚科\*

**要旨:** 手術不能腎細胞癌や転移性腎細胞癌に対する分子標的治療薬の導入が進んでいる。皮膚の副作用のうちアレルギー機序により生ずる多形紅斑型薬疹は重症薬疹に進展しうするため、薬剤の中止が必要である。これに対し手足症候群をはじめとする薬理作用に基づく副作用は予防法と重症度に応じた対処法により多くの症例で継続が可能である。主治医、専門看護師などの医療チームによる事前の説明、キメ細かい生活指導、精神的ケアが重要である。

**key words** 手足症候群, 多形紅斑, 腎細胞癌

### はじめに

近年泌尿器科領域では手術不能腎細胞癌や転移性腎細胞癌に対する分子標的治療薬が続々と上市され、生存期間の延長に大きく寄与している。マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブ（ネクサバル<sup>®</sup>）<sup>1)</sup>、スニチニブ（スーテント<sup>®</sup>）<sup>2)</sup>、mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬であるエベロリムス（アフィニトール<sup>®</sup>）<sup>3)</sup>、テムシロリムス<sup>4)</sup>（トーリセル<sup>®</sup>）がすでに使用されており、アキシチニブ<sup>5)</sup>とパゾパニブ<sup>6)</sup>の導入も計画されている。分子標的薬はアレルギー機序のほか薬剤自体の作用機序により正常細胞の機能をも障害し副作用を生ずる。マルチキナーゼ阻害薬による皮膚の副作用として頻度が高くマネジメントが重要になるのが手足症候群 (hand-foot syndrome)<sup>7)</sup> である。アレルギー機序による皮膚障害としては多形紅斑や蕁麻疹などの infusion reaction などがある。発熱や粘膜症状を伴う多形

紅斑は重症化により Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症など生命予後を脅かす重症薬疹に進展する危険性を有しており、速やかに投与中止が必要である。これに対し手足症候群をはじめとする薬剤の薬理作用に基づく副作用は予防法・対処法により多くの症例で継続が可能であり、安易な投与の中止は患者の利益を損なうケースもある。本稿では皮膚病変の鑑別法、重症度評価、対処法などマネジメントを中心に解説する。

### I 多形紅斑型薬疹

浮腫状に軽度隆起する紅斑で、中央部が暗紅色～褐色調の標的病変を有するのが特徴である。泌尿器科領域の分子標的薬ではソラフェニブによる報告が散見される。ソラフェニブ特定使用成績調査では多形紅斑は1,725例中16例にみられた。紅斑は躯幹を中心とときに四肢伸側におよび、左右対称性に分布する (図1)<sup>8)</sup>。多形紅斑が広範囲に生ずる場合、発熱や口唇のびらんや眼球結膜の充血、眼脂など粘膜症状を伴う場合は投与を中止し、速やかに皮膚科専門医にコンサルテーションを行う。スティーブンス・ジョンソン症候群との鑑別を要する場合は皮膚生検を行い表皮壊死性変化の有無を検討する。多形紅斑はアレルギー機序により生ずるため、再投与により高率に症状が再燃し、繰り返すと症状が高度になることもあり、再投与

Cutaneous adverse effects of anticancer targeted agents  
Hirohiko Sueki  
Department of Dermatology, School of Medicine, Showa University

**key words** : hand-foot syndrome, erythema multiforme, renal cell carcinoma

\* 品川区旗の台 1-5-8 (03-3784-8556) 〒142-8666





図1 多形紅斑型薬疹  
 軀幹と四肢中枢側を中心に左右対称性に分布する浮腫性紅斑。

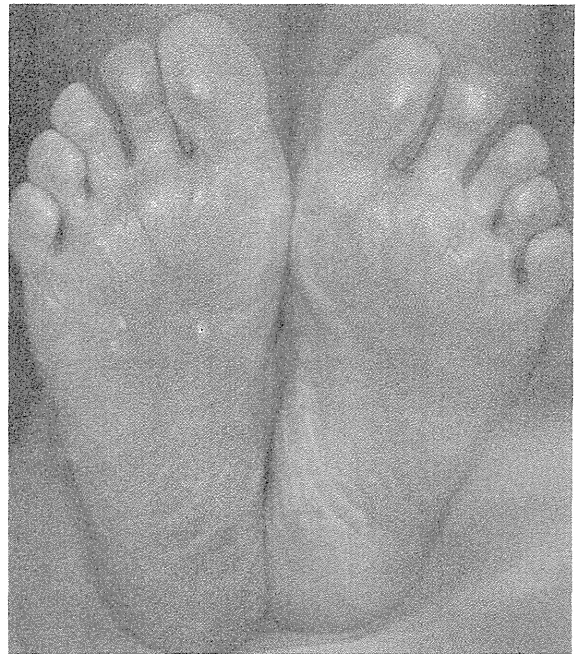


図2 ソラフェニブによる手足症候群（グレード2）  
 加重部を中心に紅斑、角質増殖がみられ、疼痛を伴う。身の回り以外の日常生活動作の制限がある。

は原則として行わない。テシロリムスでは頻度不明ながらスティーブンス・ジョンソン症候群の注意記載がある。

## II 手足症候群

手足症候群とは抗腫瘍薬の薬理作用により生ずる手掌・足底の疼痛やピリピリとする感覚異常、紅斑、角化、亀裂、水疱、爪の変形、脱落など一連の症状をいう。手掌・足底発赤知覚不全症候群 (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)<sup>7)</sup>、手足皮膚反応 (hand foot skin reaction)<sup>9, 10)</sup> などの名称でも報告されているが、近年では副作用名は手足症候群に統一され、平成21年に厚生労働省により対応マニュアルが作成された。手足症候群は従来からフッ化ピリミジン系抗腫瘍薬であるテガフルやフトラフルによる皮膚障害として知られていた。しかしびまん性の角質増殖と色素沈着が主体の比較的軽症例が多く中止を余儀なくされる症例は少なかったこと、抗腫瘍薬の効果に対する期待もそれほど大きくなかったことからあまり問題視されなかった。これに対し近年承認されたフッ化ピリミジン系のカペシタビンやマルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブやスニチニブは手足症候群の発症頻度が高

く、皮膚症状は軽度であっても疼痛のため身の回りの物をつかむことができない、痛くて歩けないなど日常生活に支障をきたしやすい(図2)。水疱・びらんなどの高度の皮疹や疼痛などの自覚症状を伴う重症例もある(図3, 4)。ここでは根治手術不能または転移性腎細胞癌に対し既に保険適用されているソラフェニブ、スニチニブ、将来使用される可能性のあるバゾパニブによる手足症候群について紹介する。

### 1. ソラフェニブ

カペシタビンでは手掌・足底にびまん性の皮膚障害を生ずるのに対し、ソラフェニブでは圧力、加重などの物理的刺激がかかりやすい部位や投与前から乾燥や鶏眼・胼胝など過角化があった部位に限局した紅斑、さらなる過角化、亀裂、水疱などを呈するのが特徴である<sup>9~11)</sup>。国内腎細胞癌第Ⅱ相臨床試験における手足症候群の発症率は55% (gradeⅢ:9%)と海外の30% (gradeⅢ:6%)に比し高率である。発症時期は投与開始2週間以内が最も多く、ほとんどは8週以内に発症する。

病理組織学的には角質増殖を伴う表皮肥厚、角化細胞の層状壊死や空胞変性、毛細血管拡張、真皮血管周囲の炎症細胞浸潤が主要所見である<sup>10, 11)</sup>。発症機序については十分に解明されてい



図3 ソラフェニブによる手足症候群（グレード3）  
加重部を中心に紅斑、水疱がみられ、疼痛が高度で身の回りの日常生活動作の制限があり休薬と局所治療を必要とした。

ないが、ソラフェニブなどのマルチキナーゼ阻害薬がvascular endothelial growth factor (VEGF)、platelet-derived growth factor (PDGF)、Rafを阻害することにより血管内皮細胞、周皮細胞の増殖・遊走・分化などの血管新生シグナルが伝わらなくなることが一因と考えられる<sup>10)</sup>。

米国 national cancer institute (NCI) による common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 4.0 に準拠した grade 分類とその対処法、減量・休薬基準を表1に示す。重

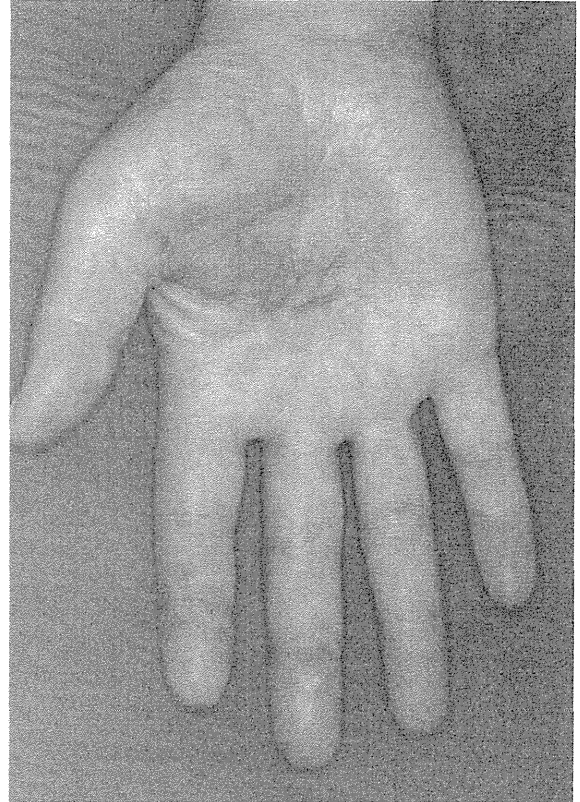


図4 ソラフェニブによる手足症候群（グレード3）  
物をつかむ時の刺激部位に紅斑と水疱を形成。身の回りの日常生活動作の制限あり。休薬により速やかに軽快し、減量により再開。

症化する前の減量・休薬により多くは継続が可能である。予防ならびに患者指導のポイントとしては投与開始前に手足症候群の症状、発症頻度、予防法等について十分な説明を行うことにより、発現した時の患者の不安が軽減され、忍容性も向上する。予防の3本柱は胼胝などすでに角質肥厚ある部位に手足症候群を発症しやすいことから投与前から角質処理を行っておくこと、刺激を避けること（図5）、保湿による保護と角質化の防止である（表2）<sup>12)</sup>。

皮膚科コンサルテーションを要するのは投与開始前に手足に白癬や鶏眼・胼胝をはじめ皮膚疾患がみられる場合の鑑別診断と治療、水疱や潰瘍など症状が高度な場合の局所療法である。

## 2. スニチニブ

ソラフェニブと同様マルチキナーゼ阻害薬であることから手足症候群の臨床症状もソラフェニブの場合と類似している<sup>9, 10)</sup>。国内臨床試験 (n=81) における発症頻度は全グレードで65.4%、このうち重症（グレード3以上）が21%と海外臨床試験の3倍以上の高頻度である。グレード別対



表1 ソラフェニブによる手足症候群におけるグレード別対処法（文献12より引用、一部改変）

グレード	症状	対処法
グレード0 (初期症状)	他覚的な皮膚変化を伴わない自覚的な皮膚の違和感（チクチク感等）	予防策の見直し・徹底 原因を追求し、圧力や刺激の除去、軽減策の実施
グレード1 (軽度)	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎（例：紅斑・浮腫・角質増殖症）	予防策の見直し、幹部への保湿クリームへの塗布 ソラフェニブの減量は不要
グレード2 (中等度)	疼痛を伴う皮膚の変化（角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖症） 身の回り以外の日常生活動作の制限	1. ソラフェニブの1段階減量：400mg1日1回 2. 対症療法の実施と経過観察（1週間程度） 3. ソラフェニブ通常量への復帰：症状が軽度以下に軽快後患者の状況に応じ、段階的に増量を検討 対症療法：疼痛が強い場合は消炎鎮痛薬内服、4mm程度までの小水疱は破疱せず保存的に治療（紅斑に対するステロイド外用療法が試みられている）
グレード3 (重度)	疼痛を伴う高度の皮膚の変化（角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖症） 身の回りの日常生活動作の制限	1. ソラフェニブの休薬 2. 対症療法実施と経過観察 3. ソラフェニブの再開：症状が軽度以下に軽快後、患者の状況に応じ、1段階減量（400mg、1日1回）にて再開 4. 減量投与下にて経過観察（1ヵ月程度） 5. ソラフェニブ通常量への復帰：患者の状況に応じ、段階的に増量を検討 対症療法：ステロイド外用療法（very strong）の開始：皮膚科との連携で実施。適宜ステロイド全身療法も考慮。大きな水疱や膿疱は内容を吸引、びらん、亀裂もグリセリン系やワセリン系保湿剤を塗布（尿素系は刺激があるので用いない）

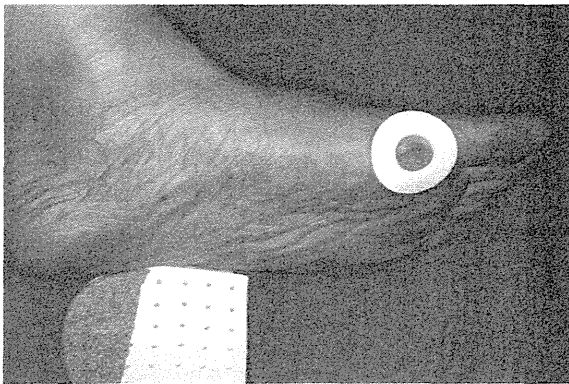


図5 ソラフェニブによる手足症候群  
加重部にクッション素材を貼ることにより継続が可能であった。

対処法（CTCAE version 3.0に準拠）によればグレード1（疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎）とグレード2（機能障害のない皮膚の変化または疼痛）では同一用量で継続投与するが、患者の状態に応じて減量して投与することも可能としている。グレード3（潰瘍性皮膚炎または疼痛による機能障害を伴う皮膚変化）では休薬し、グレード1以下またはベースラインに回復後主治医の判断で休薬前と同一用量または12.5mgに減量して投与を再開する。

予防法についてはソラフェニブと同様である（表2参照）。保湿剤の予防的外用も推奨されている。

### 3. その他の分子標的薬

mTOR 阻害薬であるエベロリムス<sup>13)</sup>の国際共同臨床試験で4.7%に手足症候群がみられたがこのうち日本人は0であった。今後の市販後調査の解析結果を待ちたい。

マルチキナーゼ阻害薬であるパゾパニブはわが国では腎細胞癌に未承認である。米国での腎細胞癌に対する第Ⅱ相試験では手足症候群の発症は12%<sup>14)</sup>、第Ⅲ相試験ではプラセボ群<1%に対しパゾパニブ群6%であった。

## III そのほかの皮疹、皮膚の乾燥、掻痒感

ソラフェニブについては国内Ⅱ相臨床試験では手足症候群、多形紅斑以外の皮疹が37.4%に認められている。グレード2以下の症状、すなわち掻痒や随伴症状伴う（伴わない）斑状/丘疹状の皮疹もしくは紅斑が大半を占め、激しい掻痒を除き薬剤の継続は可能である。グレード3すなわち「高度または全身性の紅皮症や斑状/丘疹状/小水疱状の皮疹：体表面積の>50%を占める落屑、激しいまたは広範囲の掻痒で日常生活に支障あるもの」は3.8%の頻度で見られ、対症療法でコントロールできない場合は休薬や減量などの対処を要する。

表2 ソラフェニブによる手足症候群に対する予防法（文献12より引用、一部改変）

角質処理		
●ソラフェニブ投与前に角質肥厚の有無を確認し、個々の症状に応じた角質処理の方法を選択する		
軽度	視覚的に明らかではないが、角質の変化が触知される（ザラザラする、少し硬く触れる）	保存的観察。処置を行うと過度に薄くなり、適度な防御能まで損う可能性があるため、処置は行わないことが望ましい。
中等度	視覚的に黄白色調を呈した角質肥厚を確認できる	化学的処理。20%尿素配合外用薬、10%サリチル酸含有外用薬によるケア（ソラフェニブ投与との併用可）
重度	黄白色調を呈し、隆起を認める。角栓を伴うことがある。胼胝、鶏眼など生じ圧痛を有する。	物理的処理＝皮膚科に相談。専門家による鶏眼・胼胝処置（保険適用）。必要以上に角質を除かないように注意を払う。
●物理的処置（角質肥厚が重度の場合）はソラフェニブ投与とは併用せず、ソラフェニブ投与開始前に行う。		
刺激除去		
1. 足の保護	●足に合った履きやすい靴、柔らかい中敷きで除圧する。 足に合わない小さめの靴、革靴、ハイヒール等は避ける。健康サンダルは不可 ●木綿の厚めの靴下を着用する。●屋内ではスリッパを使用する。 ●長時間の歩行や立ち仕事、ジョギングは控える。	
2. 手の保護	●木綿の手袋を着用する。●圧のかかる手作業は控える（長時間の筆記、雑巾絞り、固い蓋の開け閉め、包丁仕事、土仕事など）●水仕事をできるだけ避ける（水仕事を行う際には保湿剤を塗布後、木綿の手袋の上にゴム手袋して行う）●重い荷物を持つことを控える。	
3. その他	●熱いお風呂に入らない（40℃までを目安とする）。長時間の入浴は避ける（10分程度にする）	
保湿		
●保湿剤の塗布により角質化を防止する ●推奨される保湿剤：各種 water in oil (W/O) 型乳剤、油脂性基剤、ニュートロジーナなど ●手洗い・入浴後は保湿剤を塗布する ●就寝時は保湿剤を塗布後、保湿効果持続を考慮し木綿の手袋・靴下を着用する。		

エベロリムスの国際臨床試験（日本人15人を含む）では発疹、皮膚乾燥、掻痒感が10%以上にみられ、ざ瘡様皮疹、爪障害も数%にみられる<sup>13</sup>。グレード2で許容不可の場合やグレード3では回復まで休薬した後、1日1回5mgに減量して再開する。乾燥や掻痒感には投与前から保湿や抗アレルギー薬投与が推奨されている。

テシロムスの国際共同第Ⅱ相臨床試験では発疹が69.5%に認められている。皮膚掻痒症、爪障害が30%弱に、ざ瘡とざ瘡様皮疹を合わせて10%に、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎などが1～5%にみられている。

#### IV 脱毛・毛髪の変色<sup>15)</sup>

ソラフェニブの国内第Ⅱ相臨床試験において脱毛はグレード1（薄くなるあるいは斑状の脱毛）とグレード2（完全な脱毛）を合わせて38.9%にみられた。スニチニブの国内臨床試験では脱毛症は14.8%にみられたが完全な脱毛は稀であった。毛髪の白毛化などの色素脱失は3.7%にみられたが

休薬中に回復する傾向があり、投与中と休薬中で色調が交互に出現し帯状を呈することがある。パゾパニブの腎細胞癌に対する米国での第Ⅲ相試験でも毛髪変色は38%と高頻度であったが、継続に支障はなかった。

#### おわりに

腎細胞癌に対する分子標的薬治療における皮膚の副作用はStevens-Johnson症候群への進展が危惧される多形紅斑を除けば大半は減量や休薬により継続可能であり、マネジメントが重要である。特に手足症候群については十分な説明とキメ細かい生活指導、精神的ケアが不可欠であり、主治医と教育を受けた専門看護師を軸とする医療チームによりこれに当たることが治療成績の向上と患者の安心に繋がるものと確信する。

#### 文献

- 1) Ahmad T and Eisen T : Kinase inhibition with BAY 43-9006 in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res



- 10: 6388S-6392S, 2004
- 2) Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al : Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 295: 2516-2524, 2006
  - 3) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al : Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372: 449-456, 2008
  - 4) Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, et al : Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 19: 1387-1392, 2008
  - 5) Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et al : Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer : a phase II study. *Lancet Oncol* 8: 975-984, 2007
  - 6) Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, et al : Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 28: 475-480, 2009
  - 7) Salzberg M and Herrmann R : Hand-foot syndrome (Palmar-plantar erythrodysesthesia). *Schweiz Med Wochenschr* 130: 1413-1416, 2000
  - 8) 神山泰介, 杉山美紀子, 上岡なぎさ, 他 : ソラフェニブにより生じた皮膚障害の4例. *皮膚臨床* 52: 323-326, 2010
  - 9) Lacouture ME, Wu S, Robert C, et al : Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 13: 1001-1011, 2008
  - 10) Lacouture ME, Reilly IM, Gerami P, et al : Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol* 19: 1955-1961, 2008
  - 11) Autier J, Escudier B, Wechsler J, et al : Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol* 144: 866-892, 2008
  - 12) 山崎直也, 末木博彦, 木村 剛, 他 : ソラフェニブによる手足症候群. *皮膚病診療* 32: 836-840, 2010
  - 13) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al : Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372: 449-456, 2008
  - 14) Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, et al : Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 28: 475-480, 2010
  - 15) Kollmannsberger C, Soulieres D, Wong R, et al : Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma : recommendations for management of side effects. *Can Urol Assoc J* 1 (2Suppl) : S41-S54, 2007

## I 重要な薬疹：最近の話題と動向

# 苔癬型薬疹

末木博彦\*

**Keywords** 苔癬型薬疹, 扁平苔癬, lichenoid tissue reaction, 発症機序

## I はじめに

わが国において薬疹は主体を成す原発疹もしくは発疹学的に類似する既存皮膚疾患を軸に分類されることが多い<sup>1)</sup>。この分類方法は皮膚科医が発疹を診た時点で即座に「薬疹情報」<sup>2)</sup>などの既報告例のデータベースと照合し原因薬を絞り込むうえで有用である。しかしその反面、発疹学的分類は、各症例を記載皮膚科学の枠に無理やりはめ込み、パターン化することに終始してしまう傾向がある。近年薬疹の病態解明が進むにつれてその概念や分類はボグレス化をきたしている。すなわち、どの病型とも言い難い症例がしばしばみられ、同一症例においても病型間の混在や移行がみられる。本項で取り上げる苔癬型薬疹をはじめ、乾癬型、エリテマトーデス型、水疱型など既存の皮膚疾患に対応する病型では、薬剤の中止により完治するものから薬剤の中止にかかわらず症状が持続し、薬剤により皮膚疾患が誘発されたと考えられる症例まで幅があり、どの程度に薬剤が関与しているのか、どこまでを薬疹と診断するか、その境界は必ずしも明瞭ではない。

苔癬型薬疹/扁平苔癬型薬疹とは臨床的に扁平苔癬に類似し、組織学的に苔癬型組織反応

(lichenoid tissue reaction:LTR)を呈し、薬剤との関連性が強く疑われるものをいう<sup>3)</sup>。苔癬型薬疹は臨床像、組織所見が扁平苔癬としては非定型的であることが多い。逆に扁平苔癬として典型的な症例では薬剤との関連性が明確ではないことが多い。本項では原因薬を中心に疫学に関する最近の動向を紹介し、発症機序に関する最近の研究結果を織り込みながら日常診療に役立つ情報をまとめてみたい。

## II 症例集積研究にみられる最近の動向

### 原因薬剤

「薬疹情報」第14版<sup>2)</sup>をもとに1980~2010年の30年間にわが国の皮膚科領域から報告された苔癬型薬疹のうち、各薬剤あたり3症例以上の報告があるものを集計し、表1にまとめた。1995年までの15年と1996年以降の15年を比較すると報告症例数は後半では前半の1/3に減少している。これは従来では原因薬として頻度が高かったシンナリジン(シンナリジン)、チオプロニン(チオラ)、塩酸ピリチオキシン(エンポール<sup>®</sup>)が、いずれも使用されなくなったことが主な原因である。1996年以降の三大原因薬はシアナミド(シアナマイド)、チクロピリ

\*Hirohiko SUEKI, 昭和大学医学部皮膚科(〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8)



表1 1980～2010年の30年間に本邦皮膚科領域から報告された苔癬型薬疹(単位:例)

順位	薬剤名	1980～ 1995年	1996～ 2010年	全期間
1	シンナリジン	47	0	47
2	チオプロニン	29	1	30
3	塩酸ピリチオキシシン	18	0	18
4	カプトリル	12	3	15
5	エタンブトール塩酸塩	6	3	9
6	チクロピリジン塩酸塩	3	6	9
7	シアナミド	1	7	8
7	金リンゴ酸ナトリウム	8	0	8
7	オキサトミド	7	1	8
10	インターフェロン $\alpha$	6	1	7
11	スピロノラクトン	4	2	6
12	マニジピン塩酸塩	0	5	5
12	ニフェジピン	1	3	4
13	インターフェロン $\alpha$ -2a	1	3	4
15	イマチニブメシル酸塩	0	3	3
15	小柴胡湯	2	1	3
15	ベンフルチジド	2	1	3
15	フロセミド	1	2	3
15	トリクロルメチアジド	3	0	3

ジン塩酸塩(パナルジン<sup>®</sup>), マニジピン塩酸塩(カルスロット<sup>®</sup>)であり, この他にも循環器疾患治療薬が主体であるが, その他ではインターフェロン $\alpha$ -2a, インフリキシマブ(レミケード<sup>®</sup>), イマチニブメシル酸塩(グリベック<sup>®</sup>)がある。このように時代による薬剤の使用頻度の変化に伴って苔癬型薬疹の原因薬にも変遷がみられる。

薬疹一般に発症までの内服期間の長短が何に由来するのかは十分に解明されていない。薬剤過敏症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome, 以下DIHS)では原因薬の4週間前後の内服が特にB細胞系の免疫抑制をきたすことが知られている<sup>4)</sup>。Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症(TEN)では抗菌薬や消炎鎮痛薬による症例は抗てんかん薬による症例に比し, 発症までの内服期間が有意に短いことが報告されている<sup>5)</sup>。抗菌薬・消炎鎮痛薬が投与される場合, 感染症・炎症がadjuvant効果を発揮し, 薬剤アレルギーが成立しやすくなっている

可能性が考えられる<sup>6)</sup>。すなわち, 病原微生物を排除するための免疫反応が生じているところに薬剤が投与されるために, 感作リンパ球の生成・増殖が起こりやすい環境にあるものと推察される。苔癬型薬疹において発症までの内服期間が長い理由として, 投与する薬剤の特性や投与期間が長いなど薬剤側の要因が大きいものと考えられるが, 生体側の要因としてadjuvantとなりうる背景の有無や免疫学的素因が関与している可能性も否定できない。

### 原因薬に関する検査

「薬疹情報」第12版をもとに1980～2006年に報告された苔癬型薬疹全症例301例を対象に調査したところ, パッチテストは128例中55例で陽性(43.0%), 薬剤リンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test, 以下DLST)は79例中34例で陽性(43%)と同等の陽性率であった。これに対し内服誘発テストでは118例中110例と93.2%の陽性率であり, 最も信頼性が高い検査法といえる。苔癬型薬疹では他の病型とは異なり, 1回の内服では皮疹が誘発されないことが多く, 1週間の常用量の内服により22例中18例(81.8%)で皮疹が誘発できたと報告されている<sup>7)</sup>。長い症例では2カ月, 3カ月<sup>7)8)</sup>の内服継続で誘発されたとの報告もある。薬剤投与開始から薬疹発症までの期間すなわち潜伏期間が長い症例のなかに内服誘発テストにおいて誘発期間が特に長い症例がある。内服誘発テストにおいて原因薬のほかに発症時と同様に何らかのadjuvantが加わらないと誘発され難い症例の存在も指摘されている<sup>8)</sup>。

## III 苔癬型薬疹と扁平苔癬の関係

前述のように苔癬型薬疹と扁平苔癬の境界は必ずしも明瞭とはいえないが, それぞれの臨床的・病理組織学的特徴を比較すると表2のよう



表 2 苔癬型薬疹と扁平苔癬の比較

	苔癬型薬疹	扁平苔癬
平均発症年齢	57～66 歳	47～50 歳
発症部位	軀幹・四肢に対称性 しばしば全身性	四肢屈側, 口唇, 口腔粘膜, 陰部
皮疹の性状	しばしば非典型的 乾癬様, 天疱瘡様, 湿疹様病変など多彩 新旧病変が混在	灰白色線条を伴う紫紅色局面
組織学的所見	不全角化(focal), 非連続性の顆粒層の肥厚 顆粒層・角層にコロイド小体 細胞浸潤に好酸球 (+) 表皮内へのリンパ球浸潤 (++)	連続性の顆粒層肥厚 ケラチノサイトの肥大 表皮突起は鋸歯状 帯状のリンパ球浸潤は表皮内に浸潤する傾向(±)

(文献3) より引用)



図 1 ニフェジピンによる苔癬型薬疹

a: 臨床像; 軀幹・四肢に広範囲に大型の紫褐色斑が多発。

b: 病理組織像; 連続性の顆粒層肥厚がみられ, 好酸球を混ざる点を除けば扁平苔癬の所見と変わらない。

な相違点がみられる<sup>3)9)</sup>。すなわち苔癬型薬疹では軀幹・四肢の比較的広範囲に左右対称性に皮疹が分布する (図 1-a)。皮疹は扁平苔癬に類似するが, あえて苔癬型薬疹の特徴といえれば個疹が大型であること, 部位によっては鱗屑を伴い乾癬様あるいは湿疹様を呈するなど多彩であることが挙げられる。組織学的には苔癬型薬疹

では顆粒層の肥厚が非連続性で, 扁平苔癬にはみられない不全角化が巣状にみられることがある。苔癬型薬疹では表皮突起の鋸歯状延長は不明瞭であることが多い。真皮細胞浸潤パターンは帯状というより血管周囲性の傾向で表皮内浸潤はむしろ苔癬型薬疹で顕著のことが多い。真皮浸潤細胞に好酸球を混ざる所見も苔癬型薬疹

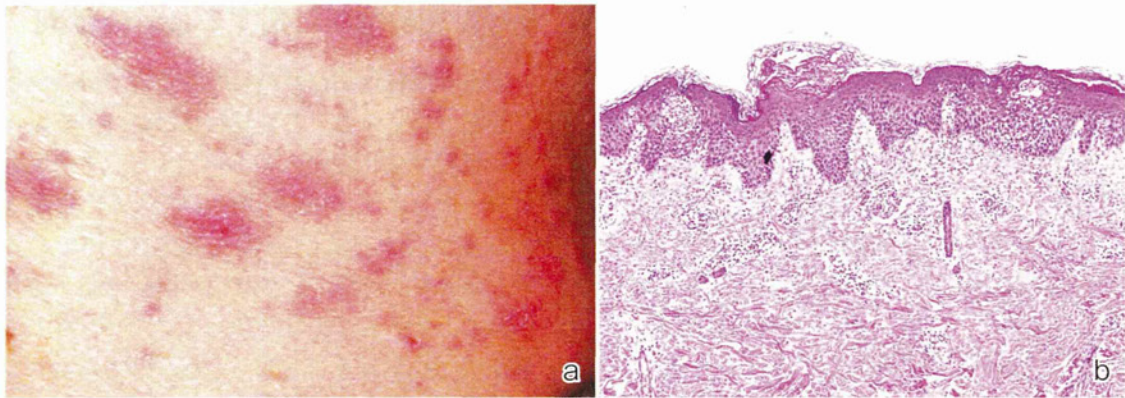


図2 インフリキシマブによる乾癬様皮疹  
 a : 臨床像；少量の鱗屑を伴い，丘疹を混ざる紅斑局面。  
 b : 病理組織像；不全角化は部分的であり，表皮細胞間浮腫やリンパ球の表内浸潤がみられ，乾癬の組織像とは異なる。



図3 ニフェジピンによる苔癬型薬疹  
 a : 臨床像；日光曝露部に一致して淡紅色紅斑が出現し，時間経過とともに紫褐色調を呈し，色素沈着を残した。  
 b : 病理組織像；顆粒層肥厚，基底層の液状変性，真皮メラノファージをみるが細胞浸潤パターンは帯状ではない。

に多くみられる (図 1-b)。苔癬型薬疹では扁平苔癬に比しコロイド小体などケラチノサイトのアポトーシスの数が多く，グランザイム B 陽性細胞の数と相関しているとの報告<sup>10)</sup>があるが，追試はない。

#### IV 苔癬型薬疹と乾癬型薬疹の関係

扁平苔癬と乾癬は病理組織学的にも病態学的

にも大きく異なる疾患と考えられ，両者の合併はまれである。しかしそれぞれに類似する薬疹どうしを比較すると，原因薬は降圧利尿薬やインターフェロンなど共通する部分が多く，臨床所見や組織所見についても両者の特徴が部位により，あるいは病期により混在することがある。近年，乾癬患者に対する抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤による治療が普及してきたが，副作用として乾癬様皮疹を生ずることがあり paradoxical



side effectとして注目されている<sup>11)</sup>(図2-a)。これらの症例では臨床所見は乾癬に類似するが、掌蹠をはじめ体幹や四肢の皮疹にも膿疱を伴うことが多い。鱗片現象やアウスピッツ現象はなく、組織学的には錯角化がないかあっても部分的であったり、表皮細胞間浮腫を伴うなど必ずしも乾癬に特徴的な組織反応を示さず、むしろ苔癬型組織反応というべき所見がしばしば混在する(図2-b)。実際、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤による苔癬型薬疹として報告されている症例も少数みられる。

## V 光線過敏型薬疹から 苔癬型薬疹へ

クロルプロマジン(コントミン<sup>®</sup>)、チアジド系利尿薬、フロセミド(ラシックス<sup>®</sup>)、アムロジピンベシル酸(アムロジン<sup>®</sup>)、ジルチアゼム塩酸塩(ヘルベッサ<sup>®</sup>)、ニフェジピン(アダラート<sup>®</sup>)などの降圧薬は苔癬型薬疹と光線過敏型薬疹の原因薬として報告されている<sup>2)</sup>。両病型のハイブリッド型ともいふべき日光過敏性扁平苔癬型薬疹も報告されている。すなわち、日光曝露部に一致して淡紅色～紫紅色の紅斑・丘疹を生じ(図3-a)、病理組織学的には苔癬型組織反応を呈する(図3-b)。クロルプロマジンによる日光過敏性扁平苔癬の症例では光貼付試験が陽性を示した<sup>12)</sup>。アフロクアロン(アロフト<sup>®</sup>)による苔癬型薬疹でも初期は日光過敏性皮膚炎として始まり、やがて紫紅色の扁平苔癬様皮疹に変化し、組織学的にも苔癬型組織反応を呈する症例がある。アフロクアロン内服のみでは誘発されず、日光曝露によりはじめて再現されたが遮光だけでは軽快せず、薬剤の中止により速やかに軽快したことから、日光曝露は最初の皮疹の誘発に必要であったが、苔癬型薬疹の存続には不要であったと解することができる<sup>13)</sup>。

## VI 発症機序に関する最近の動向

苔癬型薬疹は病理組織学的に苔癬型組織反応に特徴づけられる。T細胞免疫機序による表皮基底細胞の液状変性、ケラチノサイトの個細胞壊死、コロイド小体の形成がみられる。浸潤T細胞は真皮内ではCD4陽性細胞が主体であるが、表皮内に浸潤するのはCD8陽性細胞が主体であり、グランザイムBやパーフォリンなどの細胞障害性分子を含有する。扁平苔癬においてサイトカインパターンはTh1優位もしくはTh1、Th2の混在とされているが、最近、扁平苔癬患者血清中にIL-17の有意な上昇が報告され、Th-17反応へのシフトが考えられる<sup>14)</sup>。IL-17はT細胞免疫を増強し、種々の炎症性メディエーターの産生を亢進したり、マトリックスメタロプロテアーゼ(matrix metalloproteinase)の産生を刺激して細胞外マトリックスの障害を助長する。特発性扁平苔癬ではTh-17反応が優位とされるC型肝炎との合併がしばしばみられるが、苔癬型薬疹ではC型慢性肝炎との関連性は明らかではない。

苔癬型薬疹は薬剤に感作された薬剤特異的T細胞が同一の薬剤に反応して活性化し、表皮ケラチノサイトを障害するとの考えとT細胞に依存する自己免疫機序により生ずるとの考えがある<sup>15)</sup>。すなわち薬疹の病変部から分離されるT細胞は薬剤とは反応せず、自己反応性を呈することが多いことから、薬疹の病変部に浸潤しているT細胞は薬剤の影響を受けてケラチノサイトに発現した何らかの自己抗原を認識している可能性が考えられる。しかしこの場合は、パッチテストやDLSTが陽性になる事実を説明し難い。有力になってきている自己免疫機序説についても今後のさらなる研究の進展が望まれる。

近年、重症薬疹については発症危険因子としてのヒト白血球抗原(human leukocyte antigen; HLA)の解析が進み、予防への臨床応用