

重症薬疹の発症における遺伝的背景

相原道子

横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学

要旨: 重症薬疹近年, 特定の薬剤による重症薬疹の発症にヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen; HLA) の関与が明らかにされるようになった. 重症薬疹の発症に関与する HLA は薬剤および民族/人種によって異なること, 重症薬疹のなかでも Stevens-Johnson 症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死症 (TEN) の発症にのみ関与する HLA とその他の臨床型にも関与する HLA があることが報告されている. 日本人においては, アロプリノールによる重症薬疹患者ではヨーロッパや他のアジア民族と同様 HLA-B*5801 の検出率が高く, 一方, カルバマゼピンによる SJS/TEN 患者においては東南アジアで関連が指摘されている HLA-B*1502 は検出されず, HLA-B*1511 と HLA-A*3101 の検出率が高かった. 今後, 日本人の重症薬疹発症に関与する HLA を複数の薬剤で明らかにし, 薬剤投与前スクリーニングにより発症率を低下させることが期待される.

Key words: 遺伝的背景 (genetic background), Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome), 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis), 薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome), HLA

はじめに

重症薬疹は薬剤による重篤な副作用であり, その発症の予防は薬物治療における重要なテーマである. 近年, 特定の薬剤による Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS) や中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN) の発症にヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen; HLA) の関与が明らかにされるようになり, 欧米やアジア諸国で重症薬疹と HLA の関係について多数の調査結果が報告されるようになった. それによって, 特定の薬剤による重症薬疹の発症に関与する HLA は民族/人種によって異なること, SJS/TEN の発症にのみ関与する HLA とその他の重症型にも関与する HLA があること, 特定の薬剤の投与前に危険因子となる HLA のスクリーニングをすることによって, 重症薬疹の発症を未然に防ぐことが可能となることが示された. 本稿では, これまでに世界で明らかにされた重症薬疹の発症に関与する HLA について概説するとともに, 日本における調査研究の現状と今後の臨床応用について述べてみたい.

I 重症薬疹の発症に関与する HLA

HLA はヒト主要組織適合抗原 (major histocompatibility complex; MHC) であり, それをコードする遺伝子は 6 番染色体の短腕上に存在する. HLA のうち, HLA-A, HLA-B, HLA-Cw はクラス I 分子に, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP はクラス II 分子に属する.

A 抗てんかん薬による重症薬疹 (表 1)

2004年に芳香族系抗てんかん薬であるカルバマゼピンによる SJS/TEN と HLA-B*1502 の関係が Nature 誌に発表¹⁾にされて以来, 重症薬疹と HLA の関係についてはカルバマゼピンを含む抗てんかん薬によるものが世界中で最も研究が進んでいる.

1 HLA-B*1502は東南アジア人のカルバマゼピンによる SJS/TEN 患者で保有率が高い

Chung らは台湾の漢民族のケース・コントロール研究において, カルバマゼピンによる44人の SJS/TEN 患者の HLA-B*1502 の発現頻度が100%であることに對して, 101人のカルバマゼピン耐性患者では3%に過ぎない (オッズ比2504) ことを2004年に発表し

表1 抗てんかん薬による重症薬疹と HLA の関係

原因薬剤	HLA-B	民族	臨床型	保有率	文献
カルバマゼピン	*1502	漢民族 (台湾)	SJS/TEN	59/60	2
		漢民族 (大陸)	SJS/TEN	9/9	3
		漢民族 (香港)	SJS/TEN	4/4	
		アジア人 (ヨーロッパ)	SJS/TEN	4/4	4
		タイ人	SJS	37/42	
		インド人	SJS	6/8	
		白人 (ヨーロッパ)	SJS/TEN	0/8	4
		日本人	SJS/TEN	0/15	5
		日本人	SJS/TEN/ DIHS/others	0/61	10
		漢民族 (台湾)	DIHS	0/13	2
		白人	DIHS	0/56	
	*1511	日本人	SJS/TEN	4/15	5
		韓国人	SJS/TEN	3/7	7
フェニトイン	*1502	漢民族 (台湾)	SJS/TEN	8/26	6
		タイ人	SJS/TEN	4/4	
ラモトリギン	*1502	漢民族 (台湾)	SJS	2/6	6
オキシカルバマゼピン		漢民族 (台湾)	SJS	3/3	6

表2 B75の主なサブファミリーにおけるアリル頻度の民族間における違い

民族	アリル頻度				
	HLA-B*1502	HLA-B*1515	HLA-B*1521	HLA-B*1508	HLA-B*1511
日本人	0.001				0.004-0.008 ¹⁾
韓国人	0.002	0.000	0.000	0.000	0.020
漢民族	0.019-0.124	0.010	0.000-0.002	0.005-0.015	0.000-0.017 ¹⁾
タイ人	0.061-0.085		0.007-0.010	0.010	0.010
インド人	0.000-0.060			0.005-0.033	
ヨーロッパ人	0.000	0.000	0.000	0.000-0.004	0.000-0.003

(文献5, 8より改変)

た¹⁾。その後、継続して行われた調査では59/60人で陽性であり、オッズ比は1357であった²⁾。さらに研究が進み、香港在住の漢民族、タイ人、インド人を含む東南アジアのSJS/TEN患者のみならず、中国本土の患者においてもHLA-B*1502の高い保有率が確認された³⁾。これに対してヨーロッパの調査ではヨーロッパ在住のアジア人にものみHLA-B*1502保有者が確認されており、白人では確認されていない⁴⁾。日本人患者においては、われわれの研究⁵⁾を含めこれまでにHLA-B*1502は検出されていない。また、興味深いことに東南アジアにおいて、SJS/TEN以外の重症薬疹である薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS) 患者において、HLA-B*1502は検出されず、SJS/TENに特異的なものであることが示されている。なお、その他の芳香族系抗てんかん薬による重症薬疹については、東南アジアの民族においてフェニトインやラモトリギンによるSJS/TENに

HLA-B*1502の保有者が多いことが報告されている⁶⁾。

2 HLA-B*1511は日本人のカルバマゼピンによるSJS/TEN患者で保有率が高い

日本人のカルバマゼピンによるSJS/TEN患者ではHLA-B*1502は検出されないことは既に述べた。一方、われわれの研究ではHLA-B*1502とおなじセロタイプ (serotype; 抗血清によるHLAのタイプ分け) であるHLA-B75に属するHLA-B*1511を14人の患者のうち4人が保有していた⁵⁾。同様の結果が韓国からも報告されており⁷⁾、これは日本人や韓国人がHLA-B*1502を保有する率が漢民族や東南アジアの民族と比較して著しく低く、HLA-B*1511の保有率が相対的に高いことが理由の一つとして考えられる (表2)^{5, 8)}。同じセロタイプに属するものとしては他にHLA-B*1508, HLA-B*1521などがあり、インド人、タイ人、台湾の漢民族のSJS/TEN患者のなかにこれ

らの保有者の存在が報告されている。すなわち HLA-B75 のサブタイプのいくつかはカルバマゼピンによる SJS/TEN の発症に関与していることが示唆される。なかでも HLA-B*1511 は東アジア人におけるカルバマゼピンによる SJS/TEN のマーカーのひとつとなり得る可能性が考えられる。

3 HLA-A*3101はカルバマゼピンによる薬疹患者で保有率が高い (表3)

2011年にカルバマゼピンによる重症薬疹患者において HLA-A*3101 が高率に検出されることが日本^{9,10)}およびヨーロッパ¹¹⁾から報告された。日本人ではカルバマゼピンによる薬疹患者77人中45人 (58.4%)、カルバマゼピン耐性者では420人中54人 (12.5%) が HLA-A*3101 を保有していた。これらの報告において SJS/TEN, DIHS およびその他の発疹型のいずれの患者においても HLA-A*3101 の保有率は高く、日本人ではそれぞれ6人中5人 (83.3%)、36人中21人 (58.3%)、35人中19人 (54.3%) が保有していた。これは HLA-B*1502 が SJS/TEN と強い関連がみられるにもかかわらず、DIHS やその他の薬疹ではみられないこととは対照的である。一方、台湾の漢民族を対象とした調査では、SJS/TEN 以外の重症薬疹患者に HLA-A*3101 保有率が高いと報告されていることは興味深い²⁾。

B アロプリノールによる重症薬疹と HLA-B*5801 (表4)

高尿酸血症治療薬であるアロプリノールは重症薬疹を発症しやすい薬剤のひとつであるが、それによる SJS/

表3 カルバマゼピンによる重症薬疹と HLA-A*3101の関係

民族	臨床型	保有率	文献
白人	SJS/TEN	5/12	11
白人	DIHS/others	33/133	11
日本人	SJS/TEN/ DIHS/others	45/77	10
日本人	SJS/TEN	5/6	10

表4 アロプリノールによる重症薬疹と HLA の関係

HLA-B	民族	臨床型	保有率	文献
*5801	漢民族 (台湾)	SJS/TEN or DIHS/ DRESS	51/51	12
	タイ人	SJS/TEN	27/27	
	白人	SJS/TEN	15/27	13
	日本人	SJS/TEN/DIHS	3/3	
	日本人	SJS/TEN	10/18	14
	韓国人	SJS/TEN	4/5	15
	韓国人	DIHS	20/21	15

TEN および DIHS のいずれの患者においても HLA-B*5801 の保有率が高いことが台湾の漢民族で示された¹²⁾。さらに、東南アジア人だけでなく、日本人、韓国人、白人についても高い保有率が報告されている¹²⁻¹⁵⁾。母集団のアレル頻度の民族差により、それが6.5%~10.9%と高い東南アジアや台湾の漢民族で関連性が強く、1%以下の白人や日本人ではそれほど強くない。しかし、カルバマゼピンによる SJS/TEN のように民族による関連性の極端な違いはみられないことから、多くの民族で HLA-B*5801 はカルバマゼピンによる重症薬疹のマーカーになることが示唆される。

C HIV 治療薬による重症薬疹

1 HLA-B*5701はアバカビルによる白人の重症薬疹患者で保有率が高い

HIV の治療中に高率に全身性の薬疹を発症することが知られている。なかでも HIV 治療薬であるアバカビルは服用を開始して6週間以内に約5%の白人患者が薬疹を発症するとされ、アバカビルによる重症薬疹発症と HLA-B*5701 との間に強い関連性が指摘されている。これまでの研究では、白人患者では129人中57人、黒人患者では69人中10人が保有し、それぞれのオッズ比は19と17と、ほぼ等しいとの報告がある¹⁶⁾。しかし、韓国人や台湾の調査では HLA-B*5701 の保有率は白人や黒人に比べて著しく低く、これまでにこれらの国や日本で HLA-B*5701 がアバカビルによる薬疹の危険因子であるとする報告はない。

2 HLA-B*3505はネビラピンによるタイ人の重症薬疹患者で保有率が高い

ネビラピンはアバカビル同様、投与中に重症薬疹を含む薬疹を高率に発症する薬剤である。タイ人患者143人を対象とした研究では、患者の17.5%が HLA-B*3505 を保有し、ネビラピン耐性患者の保有率が1.1%であったことと比較すると著しく高く (オッズ比 18.96)、ネビラピンによる重症薬疹の発症に HLA-B*3505 が関与することが示唆された¹⁷⁾。この他、サルジニア人では HLA-CW8 や HLA-B14 との関係も報告されている。

D その他の薬剤や有機溶剤による皮膚障害

1 メタゾラミドによる重症薬疹と HLA-B59

緑内障治療薬である炭酸脱水酵素阻害剤のメタゾラミドは、日本や韓国で SJS の発症が多いことが知られている。現在日本では本剤は販売されていないが、韓国では依然として使用されている。HLA-B59 は日本人 SJS 患者3人すべて、5人の韓国人患者のすべて (オッズ比249.8) に認められ、メタゾラミドによる SJS との強い関連性が指摘されている。同じく炭

表5 HIV 治療薬による重症薬疹と HLA の関係

原因薬剤	HLA	民族	臨床型	保有率	文献
Abacavir	B*5701	白人	hypersensitivity	57/130	16
			Hypersensitivity (patch test+)	42/42	16
		黒人	hypersensitivity	10/69	16
			Hypersensitivity (patch test+)	5/5	16
		日本人	Hypersensitivity	0/7	
Nevirapine	B*3505	タイ人	hypersensitivity	25/143	17
		Cw8 日本人	hypersensitivity	5/12	
		Cw8 サルジニア人	hypersensitivity	6/13	
		B14 サルジニア人	hypersensitivity	6/13	

酸脱水酵素阻害剤のアセタゾラミドによる SJS においても、HLA-B*5901の保有者の存在が韓国から報告されている。

2 トリクロロエチレンによる皮膚障害と HLA-B*1301

トリクロロエチレンは工場で機械の洗浄などに使用される有機溶剤である。中国の工業地帯でトリクロロエチレンを扱う工場作業員に高率に SJS/TEN や DIHS 様の臨床症状を呈する中毒症を発症することが報告されるようになった。これらの患者ではヒトヘルペスウイルス 6 型 (human herpesvirus 6) の再活性化を伴うことが少なくなく、まさに重症薬疹の DIHS に匹敵する臨床像を呈する。中国におけるこれらの患者の調査により 143 人の患者のうち 87 人が HLA-B*1301 を保有することが示されたことから、トリクロロエチレンによる皮膚障害の発症に HLA-B*1301 が関与していると推察されている¹⁸⁾。日本でもトリクロロエチレンにより DIHS 様の皮膚障害をきたした患者が HLA-B*1301 を保有していたことが報告されている。なお、トリクロロエチレンによる中毒症状の場合、発症初期の皮疹出現前に発熱に対して感冒薬を服用しているとそれらによる薬疹と誤診される可能性があり、病歴の聴取には職業歴や作業内容も忘れずに聴取することが重要である。

II 重症薬疹発症における HLA の関与のメカニズム

これまで、重症薬疹と HLA の関係について述べてきたが、HLA がどのように薬疹発症に関与するのかは明らかにされていない。また、同じ HLA を保有していても薬疹が発症する患者としない患者がみられ機序も不明である。薬剤やその代謝産物は分子量が小さく、それ自体は免疫反応を惹起できないことからハプテンとして蛋白質またはペプチドと共有結合し、細胞内でプロセッシングされたのち、MHC 分子上に呈示され、HLA 拘束性の T 細胞活性化が生じると考えられる。重症薬疹、特に表皮や粘膜の広範な傷害が主体である SJS/TEN では、

CD8⁺細胞傷害性 T 細胞 (Tc 細胞) やナチュラルキラー T 細胞 (NKT 細胞) の皮膚浸潤がみられる。これらの薬剤特異的 T 細胞の活性化がグラニューリジンをはじめとする細胞傷害性顆粒蛋白やケモカインを放出し、皮膚粘膜の著しいアポトーシスを生じると推察される。薬剤または薬剤代謝産物による Tc 細胞や NKT 細胞の活性化はクラス I 分子に依存することから、HLA のうち特定のクラス I 分子の関与が推察される。一方、p-i コンセプトが Pichler によって提案された。これは薬剤が直接 T 細胞レセプターと非共有結合し、薬剤、T 細胞レセプター (TCR)、MHC の間で結合が生じることにより T 細胞が感作なしに活性化されるという仮説である。この仮説も特定の MHC の関与が想定されている。カルバマゼピンによる SJS/TEN と HLA-B*1502 の強い関係は、カルバマゼピンが HLA-B*1502 に直接親和性を示すのではないかと推察する報告がある¹⁹⁾。すなわち、ケラチノサイトや粘膜上皮細胞に発現しているクラス I 抗原である HLA-B*1502 にカルバマゼピンが直接非共有結合し、それが TCR との結合を介して T 細胞を活性化するという可能性が示唆されている。

一方、最近ある特定の TCR の関与が SJS/TEN の発症に重要であることが SJS/TEN 患者から分離されたカルバマゼピン特異的 CD8⁺T 細胞を用いた実験で示された²⁰⁾。19 人の患者のうち 16 人 (84%) のカルバマゼピン特異的 CD8⁺T 細胞が VB-11-ISGSI という TCR のクローンタイプ (clonotype) を有し、一方 17 人のカルバマゼピン耐性患者では一人もそれを有しなかった。著者らはカルバマゼピンによる SJS/TEN の発症には、カルバマゼピン/ペプチド-HLA-B*1502 複合体が特定の TCR に認識されることが重要であると推察している。すなわち、漢民族におけるカルバマゼピンによる SJS/TEN の発症には HLA-B*1502 と特定の TCR の両者が必要であり、これにより HLA-B*1502 の保有者でカルバマゼピンによる SJS/TEN を発症しない患者の存在が説明できるとしている。

III 遺伝子マーカーの臨床応用

A 欧米における取り組み

漢民族におけるカルバマゼピンによる SJS/TEN の発症と HLA-B*1502 の強い関連性が示されたことから、FDA (Food Drug Administration, 米国食品医薬品局) は、2007年12月にカルバマゼピン製剤の添付文書の改訂を承認し、中国系の祖先をもつ患者がカルバマゼピンによる治療を開始する場合には HLA-B*1502 のスクリーニング試験を義務づけ、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はないことが警告文に示された。

アバカビルによる治療における HLA-B*5701 のスクリーニングの有用性については、19カ国の HIV 患者が参加した大規模なコホート研究が行われ、その有用性が示された。すなわち、アバカビルによる治療を開始する前に HLA-B*5701 の検査を行ない、陽性患者にはアバカビルを投与しなかった群 (予備検査施行群) と、検査をせずに全員にアバカビルを投与した群 (対照群) の 2 群で投与開始から 6 週間後のアバカビルにたいする過敏症の発症をみたところ、白人では発症率が前者で 3.4% (n=679)、後者で 7.8% (n=718) と、発症率が半分以下に低下した。この結果をうけて 2008 年には FDA および EMEA (European Medicines Evaluation Agency, 欧州医薬品審査庁) はアバカビル製剤の添付文書の改訂を承認し、アバカビル製剤の投与を開始する前に HLA-B*5701 のスクリーニングを行なうことを推奨し、保有者には原則として投与してはならないとした。

B アジアにおける取り組み

台湾では 2007 年に FDA に先駆けてカルバマゼピンによる SJS/TEN の発症と HLA-B*1502 の関連性について添付文書上で注意喚起している。その後、カルバマゼピン投与前の HLA-B*1502 スクリーニング検査の SJS/TEN の発症予防における有用性についての検証が前向き試験で行われ、その結果が 2011 年に発表された²¹⁾。それによると、はじめてカルバマゼピンを使用する 4877 人の患者について HLA-B*1502 保有の有無を検査し、7.7% の保有者を除く非保有者のみにカルバマゼピンが投与された結果、1 例も SJS/TEN の発症をみなかった。これまでに集計された台湾におけるカルバマゼピン投与中の患者の SJS/TEN の発症率から計算すると 10 名の患者が発症すると予測されたことから、スクリーニングの有用性が示された。現在、台湾ではカルバマゼピンおよびアロプリノールの初回投与前の HLA スクリーニング検査が義務づけられており、前者についてはその費用は健康保険で補填されている。

わが国では 2009 年 11 月以降、アロプリノール製剤の添付文書に HLA-B*5801 とアロプリノールによる重症薬

疹の発症の関係について記載がなされている。最近では 2011 年 9 月に厚労省からカルバマゼピン製剤の添付文書に HLA-B*1502, HLA-B*1511, HLA-A*3101 とカルバマゼピンの薬疹発症についての記載を追加するよう製薬会社に通達がなされ、添付文書に注意喚起されるようになった。今後、わが国でも前向き試験によってこれらの HLA のスクリーニングの有用性の検証が行われることが期待される。

文 献

- 1) Chung WH, Hung SI, Hong HS et al: Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*, **428**: 486, 2004.
- 2) Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al: Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet. Genomics*, **16**: 297-306, 2006.
- 3) Wang Q, Zhou J-Q, Zhou L-M, et al: Association between HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. *Seizure*, **20**: 446-448, 2011.
- 4) Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al: A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J*, **6**: 265-268, 2006.
- 5) 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*, **51**: 2461-2465, 2010.
- 6) Hung SI, Chung WH, Liu ZS, et al: Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics*, **11**: 349-356, 2010.
- 7) Kim S-H, Lee KW, Song W-J et al: carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Research*, **97**: 190-197, 2011.
- 8) Aihara M: Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*, **38**: 246-254, 2011.
- 9) Kashiwagi M, Aihara M, Takahashi Y, Muramatsu M, Ikezawa Z: HLA genotypes in carbamazepine induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients. *J. Dermatol*, **35**: 683-685, 2008.
- 10) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, 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. *Hum Mol Genet*, **20**: 1034-1041, 2011.
- 11) MacCormack M, Ana Alfirevic BA, Bourgeois S, et al:

- HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*, **364**: 1134–1143, 2011.
- 12) Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse drug reactions caused by allopurinol. *Proc.Natl.Acad. Sci. USA*, **102**: 4134–4139, 2005.
 - 13) Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al: A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet. Genomics*, **18**: 99–107, 2008.
 - 14) Tohkin M, Kanowa N, Saito Y, et al: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics*, in press.
 - 15) Kang HR, Jee YK, Kim Y-S, et al: Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. *Pharmacogenomics Genomics*, **21**: 303–307, 2011.
 - 16) Saag M, Balu R, Phillips E, et al: High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*, **46**: 1111–1118, 2008.
 - 17) Chantarangsu S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, et al: HLA-B*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients. *Pharmacogenet. Genomics*, **19**: 136–145, 2009.
 - 18) Li H, Dau Y, Huang H, et al: HLA-B*1301 as a biomarker for genetic susceptibility to hypersensitivity dermatitis induced by trichloroethylene among workers in China. *Environ Health Perspect*, **115**: 1553–1556, 2007.
 - 19) Yang C-H O, Hung S-I, Juo C-G, et al: HLA-B*1502-bound peptides; Implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, **120**: 870–877, 2007.
 - 20) Ko T-M, Chung W-H, Wei C-Y, et al: Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, in press.
 - 21) Chen P, Lin J-J, Lu C-S, et al: Carbamazepine-Induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*, **364**: 1126–1133, 2011.

重症薬疹の診断基準 —重症薬疹の鑑別のポイント—

横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

相原 道子

Key words: drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS) — Stevens-Johnson syndrome
— toxic epidermal necrolysis (TEN)

はじめに

重症薬疹はその症状や経過、検査所見によって分類される。それぞれの重症薬疹は検査計画や治療方針が異なることから、診断の根拠となる診断基準は重要である。重症薬疹の診断基準は、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)の重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班(橋本公二班長)により検討され、現時点での診断基準が厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアルに掲載されている¹⁾。ここで重症薬疹として扱われている疾患は、Stevens-Johnson 症候群(Stevens-Johnson syndrome : SJS)、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis : TEN)、薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS)、急性汎発性発疹性膿疱症(acute generalized exanthematous pustulosis : AGEP)であり、SJS/TENについては同研究班で治療指針が作成されている²⁾³⁾。本稿ではそれぞれの重症薬疹を概説するとともに、その診断および鑑別のために重要なポイントを解説する。

Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症

SJS および TEN は、高熱とともに皮膚粘膜の壊死性障害をきたす重篤な疾患である。皮膚および粘膜が障害され、皮膚に紅斑と水疱・びらん⁴⁾の形成をみるとともに口唇・口腔粘膜、眼、肛門・外陰部などの皮膚粘膜移行部の障害をみる。SJS の一部は *Mycoplasma pneumoniae* などの感染症に伴うものの SJS および TEN の多くは薬剤投与により発症し、薬剤特異的な細胞傷害性 T 細胞が関与すると考えられる。TEN は SJS で発症するものが大部分であり、その後急激に表皮の壊死による剝離が進行して TEN と診断される⁴⁾。両者ともしばしば経過中に肝臓、腎臓、肺、消化管などの臓器障害を生じ、特に TEN ではこれらを併発する頻度が高い。骨髄抑制による白血球減少や血小板減少、血管内凝固症候群や敗血症などを併発するとさらに重篤となり、TEN ではいまだに高い死亡率(約 20~40%)が国内外から報告されている⁵⁾⁶⁾。後遺症も問題となり、重篤例では閉塞性細気管支炎による呼吸障害や結膜・角膜びらんによ

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

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS

Michiko Aihara

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

Abbreviations: TEN "toxic epidermal necrolysis", DIHS "drug induced hypersensitivity syndrome", AGEP "acute generalized exanthematous pustulosis", SJS "Stevens-Johnson syndrome"

相原道子: 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 [〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9]

E-mail: maiharal@med.yokohama-cu.ac.jp

表1 Stevens-Johnson 症候群診断基準 2005 (2011年1月眼病変につき改訂)

<p>(1) 概念 発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、薬剤である。</p> <p>(2) 主要所見 (必須)</p> <p>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しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の 10% 未満であること。 ③発熱。</p> <p>副所見</p> <p>④皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。 ⑤眼症状は眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらか、あるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎。 ⑥病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。</p> <p>但し、TEN への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。 主要項目の 3 項目を全て満たす場合 SJS と診断する。</p>

表2 中毒性表皮壊死症 (Toxic epidermal necrolysis: TEN) 診断基準 2005 (2011年1月眼病変につき改訂)

<p>(1) 概念 広範囲な紅斑と、全身の 10% 以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は医薬品である。</p> <p>(2) 主要所見 (必須)</p> <p>①体表面積の 10% を越える水疱、表皮剥離、びらんなどの表皮の壊死性障害。 ②ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる。 ③発熱。</p> <p>(3) 副所見</p> <p>④皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。 ⑤粘膜疹を伴う。眼症状は眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらか、あるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎。 ⑥病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。</p> <p>主要 3 項目のすべてを満たすものを TEN とする。</p> <p>○サブタイプの分類</p> <p>1 型: SJS 進展型 (TEN with spots) 2 型: びまん性紅斑進展型 (TEN without spots) 3 型: 特殊型</p> <p>○参考所見</p> <p>治療等の修飾により、主要項目 1 の体表面積 10% に達しなかったものを不全型とする。</p>
--

る視力障害をみる。

診断基準を表 1, 2 に示す。SJS と TEN の診断のポイントは壊死性、出血性の粘膜疹を伴うことである。いずれも水疱の形成をみるが、SJS では非典型的ターゲット状 (標的状) 紅斑の中心に水疱形成をみる。非典型的と表現される理由は、単純ヘルペスウイルス感染に伴って四肢末梢にみられる隆起性の三重の環状構造を形成する典型的な

ターゲット状紅斑とは異なり、扁平で明確な三重の環状構造を形成しないことにある。眼症状については単なる充血性の障害と区別するために 2011 年 1 月により重篤なものに修正され、眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらか、あるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎を診断基準としている。

確定診断には紅斑部の皮膚生検が重要である。

SJS では多発する表皮細胞のアポトーシスを、TEN では表皮全層にわたる壊死を認める。障害された表皮下のスリット状の裂隙形成も特徴的である。

TEN ではSJSから移行するもののほかに、突然全身性のびまん性紅斑が生じ急激に広範な表皮剝離をきたすびまん性紅斑型や、多発性固定薬疹が融合して広範な表皮剝離と皮膚粘膜移行部の紅斑びらんをきたす特殊型が分類されている。前者は最重症型で臓器障害の合併率も高く、予後が悪い。一方後者は臓器障害の合併は稀で比較的経過が良好なことが多い。

SJSとTENの鑑別のポイントは皮膚障害の重症度であり、TENでは広範囲におよぶ紅斑(斑状紅斑)がみられ、表皮がシート状に剝離することが特徴的である。表皮剝離面積が、10~30%の場合欧米ではSJS/TEN overlapとして分類されている⁴⁾が、当研究班の診断基準では治療指針の作成に先立ち重症度の分類を明確にする目的で10%以上の表皮剝離をきたしたものをすべてTENに分類している。なお、明らかな壊死性の皮膚病変が広範囲にみとめられたにも係わらず、適切な治療が発症早期に始まったことで表皮の剝離が広範囲に至らなかった場合、この診断基準では不全型のTENとして扱っている。これにより重篤な表皮の障害をきたしたものを明確にSJSと区別することが可能となり、早期治療の効果判定に有用である。

薬剤性過敏症候群

DIHSは薬剤摂取後に発症する発熱を伴う遷延性の全身性紅斑であり、末梢血異常と肝機能障害などの臓器障害を伴うものを指す。わが国ではβヘルペスウイルスに属するhuman herpesvirus-6 (HHV-6)の再活性化を伴う重症薬物アレルギーとして1998年以降多くが報告されている⁷⁸⁾が、欧米ではそれ以前からDrug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)としてウイルスの再活性化に関係なくひとつの疾患概念として提唱されてきた⁹⁾。

DIHSの診断基準を表3に示す。診断のポイン

トは薬物アレルギーおよびHHV-6再活性化のそれぞれによる症状および検査値の異常がみられることである。発症早期の診断は、原因薬の多くがカルバマゼピン、フェニトインなどの抗けいれん薬やアロプリノール、メキシレチン、サルファ剤、ミノサイクリンといった特定の薬剤であること、その投与2週間~6週間後に高熱とともに発症する全身性の紅斑であること、特徴的な顔貌(顔面腫脹、眼囲の蒼白や口囲を中心とした小膿疱・痂皮の形成)を示すこと、末梢血異常(白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球出現)を認めること、肝機能障害を主とする臓器障害を認めることが重要である。紅斑は数日以内に融合して紅皮症となり、有痛性のリンパ節腫脹を伴う。ただし、紅斑の出現当初からこれらの所見がすべてそろっているわけではなく、特に白血球数は発症時にはむしろ低下していることもある。肝機能障害も数日後にみられることが多く、ときに1週間以上経過してから出現する。診断に重要な経過中の所見は薬剤中止後の症状の遷延化や再燃とHHV-6の再活性化である。遷延化や再燃はHHV-6の再活性化と密接に関連すると考えられており、またHHV-6以外のhuman herpesvirusであるcytomegalovirus (CMV)やEpstein-Barr virus (EBV)、HHV-7の再活性化も経過中にしばしばみられる。特にCMVの再活性化は発熱や肝障害など症状の再燃に関与していると推察されている。

診断確定にいたるには全経過をとおして、これらについての所見がそろうことが必要である。なお、原因薬剤については嫌酒薬であるシアナマイドや抗結核薬などの報告が蓄積されつつあるが、抗痙攣薬がもっとも重要な原因薬であることには変わりはない。重症例では全身の浮腫とともに、胸水貯留をみることもあり、四肢では著しい浮腫から緊満性の水疱を形成することもある。通常、眼症状はなく、口唇粘膜疹もみないが、口腔粘膜や咽頭に発赤と軽度のびらんをみることはある。これらの所見はときにSJSやTENと鑑別を要するが、皮膚生検で鑑別される。すなわち、DIHSの皮膚では真皮上層の浮腫および真皮から表皮へのリンパ球を主とする炎症細胞浸潤、軽度の表皮細胞

表3 薬剤性過敏症候群診断基準 2005

(1) 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から3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。

(2) 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度以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常：a, b, cのうち一つ以上
 - a. 白血球増多 (11000/mm³以上)
 - b. 異型リンパ球の出現 (5%以上)
 - c. 好酸球増多 (1500/mm³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、抗けいれん剤、ジアフェニルスルフォン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は2週から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、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、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ペア血清でHHV-6IgG抗体価が4倍(2管)以上の上昇、②血清(血漿)中のHHV-6DNAの検出、③末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6DNAの増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後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、HHV-7、EBウイルスの再活性化も認められる。
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。

のアポトーシスをみるが、表皮の壊死はないことが鑑別点となる。

臓器障害の大部分は肝障害であるが、腎障害、脳炎、肺炎、心筋炎がみられることがあり、特に心筋炎や脳炎の合併例は予後が悪く、死亡例もみられる。また、自己免疫疾患、甲状腺炎、1型糖尿病などが発症後期の皮疹軽快後にみられることがある。特に1型糖尿病はDIHSの症状が軽快した後に劇症型として突然発症することがあるので、注意を要する。

HHV-6の再活性化の証明は、末梢血中のHHV-6DNAの増加や血清中のHHV-6DNAの出現、抗体価の上昇である。HHV-6は突発性発疹の原因ウイルスであり、多くが幼児期に感染し、以後末梢血中のマクロファージや脳グリア細胞などに潜伏感染する。潜伏感染したウイルスはしばしば再活

性化し、CD4⁺T細胞やマクロファージほか多くの細胞中で増殖することが知られている。DIHS発症直後にはHHV-6DNAの増加を血液中には認めず、数日してから増加が明らかになる。抗体価の上昇は発症3週間以上経過してからみることが多い。CMVやEBVはHHV-6より遅れて再活性化する。ウイルスの再活性化に関与する免疫変調については、これまでのところ明らかにされていない。抗けいれん薬投与中の免疫グロブリン値の異常は以前より知られており、DIHSにおいても発症時の免疫グロブリンの低下と回復期の正常化が報告されているが、発症における意義は明らかではない。

急性汎発性発疹性膿疱症

高熱とともに出現する全身の浮腫性紅斑および

表4 急性汎発性発疹性膿疱症の診断基準

(1) 概念	薬剤摂取後、発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。
(2) 主要所見	①急速に出現、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末梢血の好中球増多 (7,000/mm ³ 以上) ④発熱
(3) 副所見	⑤皮膚病理組織学的に角層下膿疱あるいは表皮内膿疱 ⑥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
	主要項目のすべてをみたまものを急性汎発性発疹性膿疱症とする。
(4) 参考所見	・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、骨髄性白血病、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

(厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアルより抜粋)

膿疱で、血液検査所見では好中球優位の白血球増多をみる¹⁰⁾。多くはペニシリン系やマクロライド系などの抗生剤やテルビナフィン、ジルチアゼム、カルバマゼピン、アセトアミノフェンなどの薬剤による遅延型アレルギー反応であるが、サイトメガロウイルスなどのウイルス感染や水銀の吸入により発症することもある。

診断基準を表4に示す。診断のポイントは、頸部や腋窩、鼠径部などの間擦部に始まる紅斑と無菌性の小膿疱が全身に急速に拡大することである。通常、粘膜疹や重度の臓器障害は伴わないことも、他の重度薬疹との鑑別点となる。病理組織所見では角層下膿疱が特徴的であり、表皮内の海綿状膿疱もみられる。基礎疾患として好中球の増加をみる乾癬、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、掌蹠膿疱症や、糖尿病、骨髄性白血病をしばしば伴うことも特徴といえる。原因薬剤の中止から約2~3週間で治癒することから、他の重症薬疹と比較して予後は格段によいが、高熱の持続による消耗やときに肝機能障害などの臓器障害をみることもあり、注意深い観察が必要である。

アレルギー学からみた診断基準ガイドラインの課題

重症薬疹はSJSからTENへの移行だけでなく、それぞれの移行やoverlapした臨床像がみられることがある。具体的にはDIHSからTENへの移行、TENとDIHSの両者の臨床像を合わせ持つTEN/DIHS overlap、AGEPの皮膚症状を呈するDIHSなどが報告されている。これらの病態は薬疹の経過中に生じたウイルスの再活性化が薬疹の重症化に関与し、臨床像を複雑にするものと考えられる。それらをふまえて、診断基準に固執することなく、日々の観察により得られる情報から適切な検査計画と治療計画を立てることが重要である。

文献

- 1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-la13.pdf>

- 2) 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。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業，平成16年度～18年度 総合研究報告書，主任研究者：橋本公二，p.42-6.
- 3) 相原道子，狩野葉子，飯島正文，池澤善郎，塩原哲夫，森田栄伸，他. 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；119：2157-63.
- 4) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical Classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-6.
- 5) Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 33-40.
- 6) 北見 周，渡辺秀晃，末木博彦，飯島正文，相原道子，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—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—. 日皮会誌 2011；121：2467-87.
- 7) 橋本公二. 薬剤性過敏症候群（DIHS）. 塩原哲夫編. 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める. 東京：文公堂；2006. p.64-8.
- 8) Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55: 1-8.
- 9) Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 250-7.
- 10) Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1333-8.

付

医薬品副作用被害救済制度について： 皮膚科医が知っておくべきこと

相原道子*

Keywords 医薬品副作用被害救済制度

I はじめに

医薬品は医療に必要不可欠なものであるが、その一方で副作用による皮膚や内臓の障害を生じることがある。適正な使用を行っても副作用を完全に防止することは不可能であることから、患者の救済が医師および患者の双方にとって重要となる。わが国ではこのような患者の救済を目的として医薬品副作用被害救済制度が1980年5月1日に創設された。皮膚科医は薬剤性皮膚障害の診療に携わることから、本救済制度について十分な知識を持ち、適切な対応をとることが必要とされる。

II 医薬品副作用被害救済制度とは何か

医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により、重篤な（入院治療が必要な程度）疾病や障害等の健康被害を受けた場合に、迅速な救済を図ることを目的として医療費、医療手当、障害年金等の救済給付を行う公的な制度である。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pmda）の健康被害救済部が調査を担当し、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会がその結果について厚生労働大臣の諮問を受けて答申する

（図1）（Pmda ホームページ；<http://www.pmda.go.jp>）。救済給付の必要費用は、医薬品の製造販売業者がその社会的責任に基づいて納付する拠出金が原資となっている。国からは事務費、人件費などの補助金がでている。本制度でいう「医薬品」とは、厚生労働大臣による医薬品の製造販売業の許可を受けて製造販売をされた医療用医薬品および一般用医薬品等を指し、任意予防接種薬も含まれる。ただし、すべての薬剤被害が対象ではなく、法定予防接種や抗癌剤、免疫抑制剤等の一部は対象除外医薬品となっている。また、外国で購入したり個人輸入した薬剤も対象にならない。

III 救済対象となる副作用被害

入院を要した重篤な副作用や日常生活が著しく制限される程度の障害が残った場合が対象となる。皮膚科が関係する疾患としては、汎発型薬疹、中毒性表皮壊死症、Stevens-Johnson 症候群、アナフィラキシーショックなどがこれまで対象となっている。汎発型薬疹には多形紅斑型薬疹や紅皮症型薬疹、重篤な全身性の蕁麻疹などが含まれる。その他、薬物性肝障害を初めとする内臓障害や悪性症候群、低酸素脳症、視

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

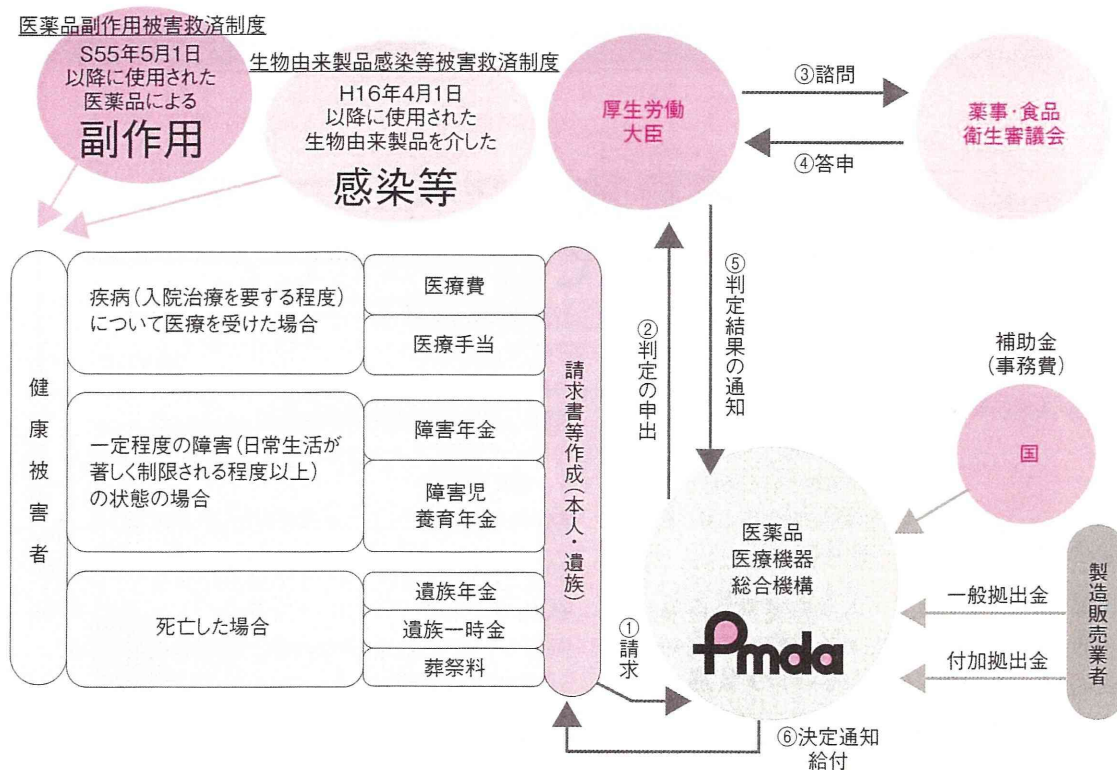


図1 健康被害救済制度の仕組みと請求の流れ

(Pmda ホームページ「医薬品副作用被害救済制度について」の説明スライドより：<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/slide.html>)

表1 救済の対象とならない場合

- ・法定予防接種を受けたことによるものである場合。
- ・製造販売業者等、他に損害賠償の責任を有する者が明らかでない場合。
- ・救命のためやむを得ず通常の使用量を超えて使用したことによる健康被害で、その発生があらかじめ、認識されていた等の場合。
- ・健康被害が入院治療を要する程度でない場合や日常生活が著しく制限される程度の障害でない場合、請求期限が経過した場合。
- ・不適正な目的や方法等により使用したことによるものである場合。
- ・対象除外医薬品*による健康被害の場合。
- ・その他、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会における、医学的薬学的判定において認められなかった場合。

*対象除外医薬品とは

- ・癌その他特殊疾病に使用されることが目的とされている医薬品であって厚生労働大臣の指定するもの(抗癌剤、免疫抑制剤等のうち指定されているもの)
- ・人体に直接使用されないものや、薬理作用のないもの等、副作用被害発現の可能性が考えられない医薬品(殺虫剤、殺菌消毒剤、体外診断薬、賦形剤等)

力障害、大腿骨頭壊死等、ほとんどすべての薬剤性障害が救済対象となっている。

IV 救済対象とならない場合

表1に救済対象とならない場合を示す。前述したように医療費の救済対象はあくまで入院を要した重篤な疾患であることから、外来治療で軽快治癒した場合は軽症例とみなされ救済の対象外となる。ただし、当該施設に空床がないなどの理由で外来にてステロイドの中等量以上の投与を入院前日に行った場合等は、入院相当とみなされ、救済対象となる。また、入院期間中に基礎疾患の治療など、副作用の治療以外の目的で入院していた期間は対象外となる。また、薬疹が疑われて入院した場合も、のちに発疹性

表2 副作用救済給付の種類と内容

給付の種類	説明
医療費	医薬品の副作用による疾病の治療〈注1〉に要した費用（ただし、健康保険等による給付の額を差し引いた自己負担分）を実費補償するものです。（健康保険の療養に要する費用の額の算定方法の例による）
医療手当	医薬品の副作用による疾病の治療〈注1〉に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付されるものです。定額。
障害年金	医薬品の副作用により一定程度の障害の状態〈注2〉にある18歳以上の人の生活補償等を目的として給付されるものです。定額。
障害児養育年金	医薬品の副作用により一定程度の障害の状態〈注2〉にある18歳未満の人を養育する人に対して給付されるものです。定額。
遺族年金	生計維持者が医薬品の副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直し等を目的として給付されるものです。定額。（最高10年間を限度とする）
遺族一時金	生計維持者以外の人が医薬品の副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付されるものです。定額。
葬祭料	医薬品の副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付されるものです。定額。

〈注1〉医療費及び医療手当の給付の対象となるのは、疾病が入院治療を必要とする程度である場合の治療とされており、一定の重篤度が給付の要件になっています。

〈注2〉障害の状態とは、症状が固定し治療の効果が期待できない状態又は症状が固定しなまま副作用による疾病について初めて治療を受けた日から1年6カ月を経過した後の状態をいいます。障害の状態が一定の重篤度（政令で定める1級又は2級）に達している場合に障害年金及び障害児養育年金の支給の対象となります。

（Pmda ホームページ 医薬品副作用被害救済制度より：<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help/request.html>）

のウイルスやマイコプラズマの感染症が明らかになった場合には個別審議で救済対象とならない可能性が高い。

患者側の問題で救済対象にならない場合としては、本人ではなく家族に処方された薬剤を摂取した場合や、以前に処方された薬剤を自己判断で摂取した場合が含まれる。

医師側の問題としては、不適切な薬剤の使用や薬剤性障害の発症時の不適切な対応が挙げられる。具体的には投与量が適切でない場合や対象疾患が適応症でない場合、副作用が認められているにもかかわらず薬剤をすぐに中止せずに重篤化した場合等がある。以前に薬疹の既往があったことを知っていたにもかかわらず、同じ薬剤を投与した場合も対象にならない。また、添付文書に記載されている血液検査などを適切に行わず、肝障害や造血器障害などの臓器障害が重篤化した場合も対象とならない。皮膚科の

関係する内服薬ではテルビナフィンなどの抗真菌薬投与中に定期的肝機能検査や末梢血検査を怠って重症になった場合がこれにあたる。

V 救済給付の種類と請求期限、必要書類

障害の治療が外来通院のみの場合は、軽症とみなされ対象外となる。以下に給付の種類と請求期限を示す。給付の種類と内容について表2に示す。

① 医薬品の副作用により、入院治療を必要とする程度の医療を受けた場合、医療費、医療手当が支給される。請求期限は副作用の治療を受けたときから5年であるが、2009年4月30日以前に行われた治療については2年とされる。

② 医薬品の副作用により、急性期を過ぎて一定期間後に固定した障害で1級・2級相当の障害がある場合、障害年金、障害児養育年金が支

給される。この場合、請求期限はない。皮膚科領域では Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症による視力障害が挙げられる。

③ 医薬品の副作用により、死亡した場合、遺族年金、遺族一時金、葬祭料が支給される。請求期限は死亡のときから5年とされる。

請求のための主な必要書類は、請求者が作成する請求書と医療機関が作成する投薬証明書、診断書（経過、検査値）、受診証明書である。なお、必要書類の用紙は被害者である患者や家族が医薬品医療機器総合機構に連絡すると無料で送付される（フリーダイヤル：0120-149-931）。また、ホームページからもダウンロードできる。

VI 結果の通知

判定結果は、医薬品医療機器総合機構から患者や遺族に文書で通知される。救済対象外の場合はその理由が明記される。医師に過失がある場合、例えば「適切な投与が行われなかったために〇〇を給付することができない」といった内容が記載され、訴訟に至る可能性があることを忘れてはならない。

VII 申請するにあたっての手順と注意点

救済対象となりうる重篤な副作用に遭遇した場合、被害者である患者や家族に本制度を紹介する。申請者は被害者本人（死亡した場合は遺族のうち最優先順位の人）であり、あくまで被害者の希望で行うものである。被害者が上記の

方法で必要書類を取り寄せ、記載したものを機構に送付する。担当医師は被害者が持参した書類に治療内容や臨床経過などの必要事項を記載して被害者に渡す。皮膚疾患の場合は、発疹の性状の詳細な記載が必要であり、臨床写真の貼付も可能である。記載不十分な場合は、機構から記載や資料の追加が求められ、または判定保留となって救済給付まで長期間がかかる。不十分な書類記載では判定不能で救済給付が受けられないこともあるため、十分に注意する。

最も困難なのは、原疾患の悪化などによる症状で医師が薬剤による副作用と判断しなくても、患者や家族が納得せず救済給付の申請を希望して医師に書類記載を強要する場合である。その際は事実をありのままに記載し、医師の意見として薬剤による障害とは考えられないと記載して構わない。その際には、副作用が否定される臨床経過や障害発生前後の検査結果を詳細に記載し、機構の判断を仰ぐことになる。

VIII おわりに

副作用は医師が適正に使用していてもある一定の確率で発現するものであることから、現行の過失責任主義のもとでは民事責任が発生しない。しかし、患者や家族が納得せずひとたび訴訟が行われれば、長期にわたり膨大な時間および費用が費やされる。本制度は迅速な患者の救済を可能とただけでなく、訴訟にかかる時間や費用の浪費を防ぎうるという点で画期的な制度といえる。他国に類をみない本制度が十分に活用されることが望まれる。

重症薬疹の最近の動向

Aihara Michiko
相原 道子

はじめに

重症薬疹は薬剤による重篤な副作用であり、治療が進歩しつつあるにもかかわらず依然としてその死亡率は高い。近年、Stevens-Johnson症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS) および中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN) の実態調査が行われたが、その後も新規に発売となった薬剤による重症薬疹が報告されている。また、近年、特定の薬剤による重症薬疹の発症にヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen; HLA) の関与が明らかにされるようになり、欧米やアジア諸国から多数の調査結果が報告されるようになった。本稿ではそれらを中心に、重症薬疹の最近の動向を概説する。

わが国におけるStevens-Johnson症候群と
中毒性表皮壊死症の現状

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(橋本班, 2011年以降は塩原班)によりわが国におけるSJSとTENの2005-2007年における実態調査を施行した。主治医へのアンケート調査で得られたSJS 258例, TEN 112例のデータの解析を行ない, その結果が日本皮膚科学会誌に報告されている¹⁾。原因薬剤(被疑薬)として抗菌薬, 消炎鎮痛薬, 抗てんかん薬が多くを占めた(表1)。個別の薬剤ではアロプリノール, カルバマゼピン, セフカペンピボキシル, アセトアミノフェン, ロキソプロフェンが多くを占めた。投与開始から発症までの期間は3日以内がSJSで22.9%, TENで28.3%, 15日から28日がそれぞれ22.5%, 27.3%と有意な差はみられなかった(図1)。死亡率はTENで19%, SJSで3%であり, 死亡例では複数臓器の障害や感染症が認められた。感染症は敗血症や肺炎などの細菌感染症のほか, サイトメガロウイルス感染症, ニューモシスチス肺炎, 真菌性肺炎などがみられた。死因としては敗血症, ニュ

表1 SJS/TENの原因薬剤

SJS	被疑薬 (n=615)	症例	%	TEN	被疑薬 (n=334)	症例	%
1	抗菌薬等	104	16.3	1	抗菌薬等	65	19.5
2	解熱鎮痛消剤薬	93	14.6	2	解熱鎮痛消剤薬	56	16.8
3	抗てんかん薬	89	14.0	3	循環器疾患治療薬	38	11.4
4	循環器疾患治療薬	57	8.9	4	抗てんかん薬	33	9.9
5	精神神経疾患治療薬	44	6.9	5	消化性潰瘍治療薬	32	9.6
6	消化性潰瘍治療薬	37	5.8	6	総合感冒薬	24	7.2
7	総合感冒薬	35	5.5	7	呼吸器疾患治療薬	18	5.4
8	高尿酸血症治療薬	33	5.2	8	高尿酸血症治療薬	12	3.6
9	生薬・ビタミン・サプリ他	20	3.1	9	精神神経疾患治療薬	8	2.4
10	抗リウマチ薬・ステロイド薬	19	3.0	10	アレルギー疾患治療薬	8	2.4
11	呼吸器疾患治療薬	18	2.8	11	抗リウマチ薬・ステロイド薬	5	1.5
12	アレルギー疾患治療薬	13	2.0	12	生薬・ビタミン・サプリ他	4	1.2
13	その他	53	8.3	13	その他	31	9.3

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

ーモシスチス肺炎, DIC, 消化管出血や呼吸器障害, 多臓器不全があげられた(図2).

重症薬疹の発症に関連するHLA

近年, 特定の薬剤による重症薬疹の発症に関するHLAは民族/人種によって異なること, SJS/TENの発症にのみ関与するHLAとその他の重症型にも関与するHLAがあること, 臨床型に関係なく特定の薬剤の投与前に危険因子となるHLAのスクリーニングをすることによって, 重症薬疹の発症を未然に防ぐことが可能となることが示されている²⁾. カルバマゼピンによるSJS/TENでは台湾をはじめとする東南アジアでHLA-B*15:02との関連が指摘されているが, 日本人とヨーロッパ人では検出されていない. これは日本人とヨーロ

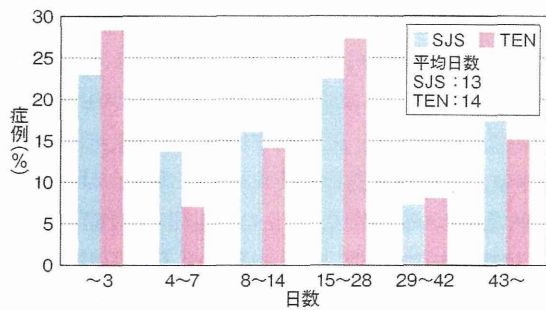


図1 被疑薬開始から皮疹出現までの期間

ッパ人ではHLA-B*15:02の保有者がほとんど存在しないためであり, 我々の研究ではHLA-B*15:02とおなじ serotype のHLA-B75に属するHLA-B*15:11の検出率が高かった^{3,7)}. また, カルバマゼピンに関してはでは日本とヨーロッパにおいてSJS/TENおよび薬剤性過敏症症候群(DIHS)を含む重症薬疹患者でHLA-A*31:01の検出率が高いことが明らかになり, 最近では韓国でも同様の報告が見られる^{8, 9)}.

一方, アロプリノールによる重症薬疹患者では日本人においてもヨーロッパや他のアジア民族と同様HLA-B*58:01の検出率が高く, しかもカルバ

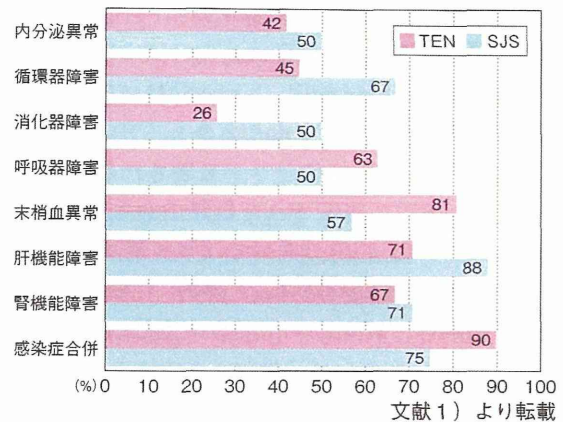


図2 死亡例にみられた臓器障害

表2 抗てんかん薬による重症薬疹とHLAの関係

原因薬剤	HLA-B	民族	臨床型	保有率
カルバマゼピン	*15:02	漢民族 (台湾)	SJS/TEN	59/60
		漢民族 (大陸)	SJS/TEN	9/9
		漢民族 (香港)	SJS/TEN	4/4
		アジア人 (ヨーロッパ)	SJS/TEN	4/4
		タイ人	SJS	37/42
		インド人	SJS	6/8
		白人 (ヨーロッパ)	SJS/TEN	0/8
		日本人	SJS/TEN	0/15
		日本人	SJS/TEN/DIHS/others	0/61
		漢民族 (台湾)	DIHS	0/13
		白人	DIHS	0/56
フェニトイン	*15:11	日本人	SJS/TEN	4/15
		韓国人	SJS/TEN	3/7
ラモトリギン	*15:02	漢民族 (台湾)	SJS/TEN	8/26
		タイ人	SJS/TEN	4/4
オキシカルバマゼピン	*15:02	漢民族 (台湾)	SJS	2/6
オキシカルバマゼピン		漢民族 (台湾)	SJS	3/3

マゼピンと異なり、SJS/TENだけでなくDIHSとの関連性も示されている(表3)7, 10-13)。

重症薬疹発症におけるHLAの関与のメカニズム

HLAがどのように薬疹発症に関与するのかは明らかにされていない。また、同じHLAを保有していても薬疹が発症する患者としない患者がみられ機序も不明である。薬剤やその代謝産物は分子量が小さく、それ自体は免疫反応を惹起できないことからハプテンとして蛋白質またはペプチドと共有結合し、細胞内でプロセッシングされたのち、MHC分子上に呈示され、HLA拘束性のT細胞活性化が生じると考えられる。重症薬疹、特に表皮や粘膜の広範な傷害が主体であるSJS/TENでは、薬剤または薬剤代謝産物によるTc細胞やナチュラルキラーT細胞(NKT細胞)の活性化はクラスI分子に依存することから、HLAのうち特定のクラスI分子の関与が推察される。一方、Pichlerによって提案された仮説であるP-iコンセプトによれば、特定の薬剤では薬剤が直接T細胞レセプターと非共有結合し、薬剤、T細胞レセプター(TCR)、MHCの間で結合が生じることによりT細胞が感作なしに活性化されることが推察される。最近、カルバマゼピンによるSJS/TENとHLA-B*15:02の強い親和性とそれによる薬剤特異的T細胞の活性化が報告されたことから¹⁴⁾、ケラチノサイトや粘膜上皮細胞に発現しているクラスI抗原であるHLA-B*15:02にカルバマゼピンが直接非共有結合し、それがTCRとの結合を介してT細胞を活性化するという可能性が推察されている。

表3 アロプリノールによる重症薬疹とHLAの関係

HLA-B	民族	臨床型	保有率
*5801	漢民族(台湾)	SJS/TEN or DIHS/DRESS	51/51
	タイ人	SJS/TEN	27/27
	白人	SJS/TEN	15/27
	日本人	SJS/TEN/DIHS	3/3
	日本人	SJS/TEN	10/18
	韓国人	SJS/TEN	4/5
	韓国人	DIHS	20/21

一方、最近ある特定のTCRの関与がSJS/TENの発症に重要であることがSJS/TEN患者から分離されたカルバマゼピン特異的CD8+T細胞を用いた実験で示された¹⁵⁾。すなわち、カルバマゼピンによるSJS/TENの発症には、カルバマゼピン/ペプチド-HLA-B*15:02複合体が特定のTCRに認識されることが重要であると推察している。これによりHLA-B*15:02の保有者でカルバマゼピンによるSJS/TENを発症しない患者の存在が説明できる。

遺伝子マーカーの臨床応用

台湾ではカルバマゼピン投与前のHLA-B*15:02スクリーニング検査のSJS/TEN発症予防における有用性についての検証が前向き試験で行われ、その結果が2011年に発表された¹⁶⁾。それによると、はじめてカルバマゼピンを使用する4877人の患者についてHLA-B*15:02保有の有無を検査し、7.7%の保有者を除く非保有者のみにカルバマゼピンが投与された結果、1例もSJS/TENの発症をみなかった。これまでに集計された台湾におけるカルバマゼピン投与中の患者のSJS/TENの発症率から計算すると10名の患者が発症すると予測されたことから、スクリーニングの有用性が示された。現在、台湾ではカルバマゼピンおよびアロプリノールの初回投与前のHLAスクリーニング検査が義務づけられており、前者についてはその費用は健康保険で補填されている。

新規治療薬による重症薬疹

1. ラモトリギンによる薬疹

ラモトリギン(ラミクタール[®])は2008年10月に本邦で承認され、12月に販売開始された抗てんかん薬である。作用機序はNa⁺チャンネルを抑制することにより、神経膜を安定させ、興奮性神経伝達物質の遊離を抑え、抗痙攣作用を促すとされる。他の抗てんかん薬での効果が認められないてんかん患者の全般発作に対して、バルプロ酸などの他の抗てんかん薬と併用して用いられる。また、双極性障害の気分安定剤として用いられる。肝臓

でグルクロン酸抱合により代謝され、尿中に排泄され、半減期は31～38時間である。先行販売されている海外からは1996年から2009年までの間にSJS10例、TENが12例が報告されている。わが国でも発売開始以降TENやSJSが報告されているが外国報告例と違ってDIHSがSJS/TENより多く、既に7例が報告されている。当科でも2009年から2011年の3年間でSJS 3例、DIHS 1例を経験しており、今後使用例が増えるとともに薬新患者も増加することが懸念される。

2. テラプレビルによる薬疹

テラプレビル（テラビック[®]）はC型慢性肝炎（type 1a or 1b）のセリンプロテアーゼ阻害薬であり、血中HCV RNAが高値の未治療患者、インターフェロン製剤の単独療法またはリバビリンとの併用療法で無効または再燃した患者に、インターフェロン製剤/リバビリンとの併用療法で用いられる。2011年9月に承認され、12月から発売開始された。SVR（sustained virological response：ウイルス陰性化率）が従来のものより高く（約73%）、今後のC型慢性肝炎の主力薬剤となると期待される薬剤である。しかし、貧血や皮膚障害の発現率が高く、ときに重症薬疹となることが知られている。通常は浮腫性の紅斑や播種状紅斑丘疹がみられ、進行すると癒合して紅皮症となる。さらに重篤な臨床型としてSJS、TEN、DIHSが報告されている。わが国の治験段階ではSJS 2例、DIHS 1例、重症多形紅斑1例がみられ、その後もSJSまたは重症多形紅斑と思われる症例が報告されている。投与後数日経過してから症状の出現をみることが多いが、投与初日から皮疹が出現することもある。薬疹が出現しても再開可能なことも多く、また軽症ならば中止せずにステロイドの外用や小量内服の併用で投与が継続可能なことも

多い。ウイルスの耐性獲得の問題もあり、可能な限り投与継続が望ましいが、上記のようにアレルギー性の重症薬疹がみられることもあることから、慎重な観察が必要である。

文 献

- 1) 北見 周ほか：日皮会誌 121：2467-2487, 2011.
- 2) Aihara M et al. : J Dermatol 38246-245, 2011.
- 3) Chung WH et al ; Nature 428, 486, 2004.
- 4) Hung SI et al. : Pharmacogenet Genomics 16 : 297-306, 2006.
- 5) Wang Q et al. : Seizure, 20, 446-448 : 2011.
- 6) Lonjou C et al. : Pharmacogenomics J 6 : 264-268, 2006.
- 7) Kaniwa N et al. : Epilepsia, 51 : 2461-2465, 2010.
- 8) Ozeki T et al. : Hum Mol Genet, 20 : 1034-41, 2011.
- 9) MacCormack et al. : N Engl J Med 364 : 1134-1143, 2011.
- 10) Hung SI et al. : Proc Natl Acad Sci USA, 102, 4134-4139, 2005.
- 11) Lonjou C et al. : Pharmacogenomics Genomics, 18 : 99-107, 2008.
- 12) Tohkin M et al. : Pharmacogenomics, Epub ahead 2011.
- 13) Kang HR, et al. : Pharmacogenomics Genomics, 21 : 303-307, 2011.
- 14) Wei C-Y, Chung W-H et al : J Allergy Clin Immunol, 2012 Epub ahead 2012.
- 15) Ko T-M et al. : J Allergy Clin Immunol, 128 : 1266-1276, 2011.
- 16) Chen P et al. : N Engl J Med 364 : 1126-1133, 2011.