

- Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; **129**: 92–96.
- 5 FDA Drug Safty Communication. FDA warns of rare but serious skin reactions with the pain reliever/fever reducer acetaminophen. 8-1-2013. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm363041.htm>
  - 6 Chung WH, Shih SR, Chang CF *et al.* Clinicopathologic analysis of coxsackievirus a6 new variant induced widespread mucocutaneous bullous reactions mimicking severe cutaneous adverse reactions. *J Infect Dis* 2013; **208**: 1968–1978.
  - 7 Aihara M, Kano Y, Fujita H *et al.* The efficacy of additional intravenous immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol* 2015; **42**: 768–777.
  - 8 Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; **40**: 458–461.
  - 9 Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol* 2011; **38**: 236–245.
  - 10 Trujillo C, Gago C, Ramos S. Stevens-Johnson syndrome after acetaminophen ingestion, confirmed by challenge test in an eleven-year-old patient. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010; **38**: 99–100.
  - 11 Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C *et al.* Independent strong association of HLA-A\*02:06 and HLA-B\*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. *Sci Rep* 2014; **4**: 4862.
  - 12 Ueta M, Kannabiran C, Wakamatsu TH *et al.* Trans-ethnic study confirmed independent associations of HLA-A\*02:06 and HLA-B\*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. *Sci Rep* 2014; **4**: 5981.
  - 13 Lee HY, Dunant A, Sekula P *et al.* The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. *Br J Dermatol* 2012; **167**: 555–562.
  - 14 Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; **71**: 278–283.
  - 15 Gubinelli E, Canzona F, Tonanzi T, Raskovic D, Didona B. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. *J Dermatol* 2009; **36**: 150–153.

# 咽頭ぬぐい液からの風疹ウイルスゲノム検出法は麻疹や薬疹との早期鑑別に有用である

今泉牧子<sup>1</sup> 渡辺秀晃<sup>1</sup> 秋山正基<sup>1</sup> 末木博彦<sup>1</sup> 福地邦彦<sup>2</sup>

## 要旨

風疹と臨床診断もしくは疑った 36 例について、咽頭ぬぐい液からの風疹ウイルスゲノム検出法が麻疹や薬疹との早期鑑別に有用であるかを検討した。最終診断は風疹が 36 例中 28 例、中毒疹・薬疹は 8 例であった。EIA 法のみでは 27 例が風疹か否か診断できたが、診断に至らなかった 7 例が本法により風疹の診断に至った。風疹群では 38℃ 以上の発熱、血小板減少、AST・ALT・CRP 上昇が中毒疹・薬疹群と比べ有意に高率にみられた。本法は 1 回の検査で診断が可能かつ短時間で結果が得られ、風疹の早期診断に有用であると考えられた。

風疹は、*Togaviridae* 科 *Rubivirus* 属の一本鎖 RNA ウイルスである風疹ウイルスが飛沫などで経気道的に感染して生じる急性発疹性熱性疾患である<sup>1)~3)</sup>。風疹は通常小児では軽症であるが、成人に発症した場合には重症化することがあり、風疹ウイルスに対する免疫を持たない女性が妊婦初期に罹患すると出生児に先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome : CRS) を発症する危険がある<sup>3)</sup>。

1960 年代に世界的流行があり本邦では 1964~1965 年に沖縄で大流行、その後 1976, 1982, 1987, 1992 年と 5~6 年ごとに全国的な大流行がみられた<sup>2) 4)</sup>。1997 年は小規模な流行、2004 年は推計患者数 4 万人の流行があり 10 人の CRS が報告された<sup>4)</sup>。

最近では、2011 年にアジアで大規模な流行があり本邦でも 2012~2013 年にかけて首都圏、近畿地方を中心に全国的な大流行を引き起こした<sup>4)</sup>。ほとんどが成人であったため、初診時非典型的な皮疹かつ全身症状が高

度であり、臨床的に麻疹やその他のウイルス感染症、中毒疹、播種状紅斑丘疹型薬疹などとの鑑別が困難な症例もみられた<sup>5) 6)</sup>。風疹と確定診断するには、一般的には血清学的に抗体価上昇を確認する。風疹赤血球凝集抑制試験 (hemagglutination inhibition test : HI) では急性期 (皮疹出現から 3 日以内) と回復期 (7~15 日) のペア血清で陽転あるいは 4 倍以上の上昇を認める必要がある<sup>2)</sup>。酵素抗体法 (enzyme immunoassay : EIA) では IgM 抗体は感染早期に産生され短期間で消失するため、一時点でも陽性が確認できれば初感染の診断が可能である。IgG 抗体は IgM 抗体に遅れて出現し、漸減しながら長期間持続する<sup>7)</sup>。しかし血清抗体価による検査では、時期により偽陰性、まれに偽陽性となることがあり、また結果が得られる頃には患者の症状は既に軽快しているのが通常で、検査結果を直接診療に生かすことができない。播種状紅斑丘疹型薬疹で広範囲に皮疹を伴う例や紅皮症型への移行例など比較的重症の場合にはステロイドの全身投与が必要になる<sup>8)</sup>。学校保健安全法において第 2 種の学校感染症に定められている通り、風疹は発疹が消失するまで<sup>2)</sup>、麻疹は解熱後 3 日を経過するまでが出席停止期間<sup>9)</sup>であり、適切な治療・社会的対応のために風疹の初期診断は重要である。今回我々は、咽頭ぬぐい液風疹 PCR 法が麻疹や薬疹との早期鑑別診断に有用であるかどうかを検討し、臨床症状・臨床検査所見について風疹群と中毒疹・薬疹群とにわけて比較検討した。

1) 昭和大学医学部皮膚科学講座  
〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

2) 昭和大学病院臨床病理診断科  
〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

平成 27 年 2 月 6 日受付、平成 27 年 2 月 27 日掲載決定

【別刷請求先】今泉牧子

昭和大学医学部皮膚科学講座

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

電話 : 03-3784-8556 FAX : 03-3784-8364

e-mail : derma@med.showa-u.ac.jp

## 方法

本研究は昭和大学医学部医の倫理委員会の承認（承認番号 1281）を得た後に行った。また全ての患者において文書による同意を得た後に検討を行った。

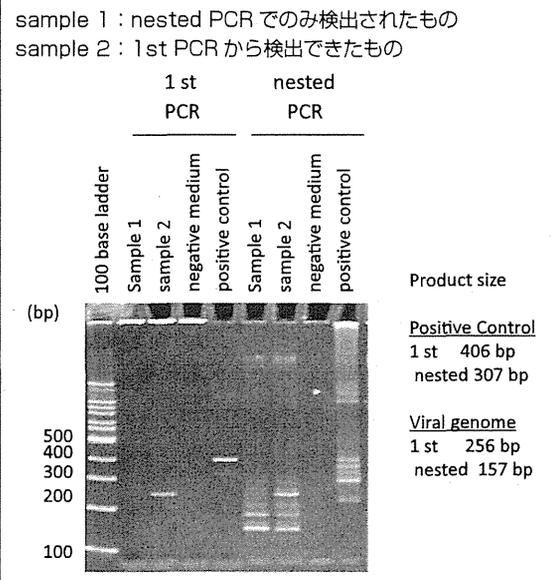
**対象**：2012年11月から2013年10月までに昭和大学病院附属東病院皮膚科を受診し、初診時風疹と臨床診断もしくは疑った36例について検討した。年齢は22歳から52歳（平均36.7歳）、男女比13：5である。風疹であった症例（風疹群）28例では、男女比25：3で男性に有意に多く（Fisher's exact test：p=0.0001046）、年齢は男性21歳から52歳（平均37.5歳）、女性は30歳から42歳（平均36.3歳）であった。中毒疹・薬疹とした（中毒疹・薬疹群）8例では、男女比1：7で女性に多く、男性は1名のみで35歳、女性22歳から45歳（平均34.2歳）であった。

**方法**：ウイルスRNA抽出とRT-PCRは国立感染症研究所 病原体検出マニュアル第二版に従った。

ウイルスの採取には、Universal Viral Transport (Becton Dickinson, MD, USA) 付属の綿棒により咽頭をぬぐい、3mlの輸送用培地に浸漬し検体とした。検体100μLからRNA抽出をHigh Pure Viral RNA kit (Roche Diagnostics Basel, Switzerland) で行い、ddH<sub>2</sub>O 50μLにRNAを溶出し1μLのRNase inhibitor (SUPERase In™ Ambion, TX, USA)を加えた。逆転写反応は、TaKaRa PrimeScript™ (タカラバイオ 大津, 滋賀) を使用し、RNA 10μLにRandom 6 mer primerを加え総量20μLとし、37℃ 15分反応し、次いで85℃ 5秒で失活させ、cDNAを得た。非構造タンパク質のp90領域に対してnested PCRで検出を行った。Primerには、1st PCR Forward primer TCCTT GCGCCGAAGACT, Reverse primer：AGAGGGGG TCCACTTGAG, nested primer Forward：CCACT GAGACCGGCTGCGA, Reverse：GCCTCGGGGAGG AAGATGACを使用した。

陽性コントロールには、増幅領域の内部に154bpの外來遺伝子を挿入したRNA(国立感染症研究所より分与)を使用した。1st PCRは5μLのcDNAを鋳型とし、PerfectShot Ex-taq(タカラバイオ)を使用し、94℃ 3分の後、98℃ 10秒・58℃ 30秒・72℃ 45秒を30サイクル、次いで72℃ 3分の条件で施行した。1st PCRによる増幅産物のサイズは、ウイルスが256bp、陽性コントロールが406bpである。Nested PCRは、1st PCR産物5μLを鋳型とし、1st PCRと同条件で施

図1 咽頭ぬぐい液からの風疹ウイルスゲノム検出法結果 (電気泳動)



行した。Nested PCR産物のサイズは、ウイルスでは157bp、陽性コントロールでは307bpである。PCR後、反応液のうち5μLを5%ポリアクリルアミド電気泳動し、エチジウムブロマイド染色後UV下でバンドを観察した(図1)。

臨床症状(発熱、リンパ節腫脹、眼球結膜充血、口腔内所見、皮疹の融合傾向と形態)と、承諾を得られた患者から血液検査を施行し臨床検査所見(白血球数、白血球分画、異型リンパ球出現の有無、血小板数、AST、ALT、γ-GTP、LDH、CRP、風疹抗体価IgM、IgG(EIA法)等)について検討した。

**統計学的解析法**：両群間の比率の差についてはFisher's exact testを、両群間の平均値の差についてはStudent's t-testを用いた(有意水準P<0.05)。

## 結果

### 1. 咽頭ぬぐい液風疹ウイルスPCR法 (表1-a, b)

臨床的に初診時風疹を第一に考えた23例中(同意が得られず血液検査未施行が1例)、血清風疹抗体価(EIA法)で14例が風疹と診断、3例で風疹は否定できたが、5例は初診時の血清風疹IgM抗体が陰性かつペア血清が測定できなかったため、診断不能であった。咽頭ぬぐい液風疹ウイルスPCR法では20例が風疹と

表 1-a 血清ウイルス抗体価 (EIA 法) と咽頭ぬぐい液ウイルスゲノム PCR 法結果 (風疹群)

症例 番号	日数 *1	風疹抗体価 (初診)		日数 *1	風疹抗体価 (再診)		麻疹抗体価 (初診)		麻疹抗体価 (再診)		PCR		初診時臨床診断	最終診断	予防接種歴 (既往歴)
		IgM (<0.8)	IgG (<2.0)		IgM (<0.8)	IgG (<2.0)	IgM (<0.8)	IgG (<2.0)	IgM (<0.8)	IgG (<2.0)	風疹	麻疹			
1	1日	8.27	n.d.	7日	9.4	31.5	2.64		4.45	45.2	陽性	陰性	風疹 D/D 中毒疹	風疹	不明 (風疹+麻疹-)
2	2日	1.46	0.3		n.d.	n.d.	0.32	1.1	n.d.	n.d.	陽性	陰性	風疹疑い D/D 麻疹	風疹+カボジ 水痘様発疹症	記載なし
3	11日	6.04	21.7	37日	n.d.	34.3	2.36	9.5	n.d.	7.8	陽性	陰性	ウイルス感染症 D/D 薬疹	風疹	記載なし
4	2日	0.41	1.2	6日	9.44	8.7	0.42	14.3	0.71	16.3	陽性	陰性	ウイルス感染症	風疹	記載なし
5	1日	n.d.	n.d.		n.d.	n.d.	0.85	10	n.d.	n.d.	陽性	陰性	麻疹	風疹	記載なし
6		n.d.	n.d.		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	陽性	陰性	風疹?	風疹	記載なし
7	3日	1.52	1.6		n.d.	n.d.	1.82	29.1	n.d.	n.d.	陽性	陰性	中毒疹 D/D ウイルス感染症	風疹	(風疹+麻疹+)
8	0日	0.1	0.2		n.d.	n.d.	0.2	7.8	n.d.	n.d.	陽性	n.d.	風疹	風疹	記載なし
9	2日	5.57	4.4		n.d.	n.d.	0.36	4.3	n.d.	n.d.	陽性	n.d.	ウイルス感染症 (風疹)	風疹	記載なし
10	2日	0.79	1.2	15日	10.46	67.1	0.32	25.8	n.d.	32	陽性	陰性	麻疹? 風疹?	風疹	不明
11	3日	1.69	0.8		n.d.	n.d.	0.66	28.5	n.d.	n.d.	陽性	n.d.	風疹	風疹	記載なし
12	0日	1.23	0.5		n.d.	n.d.	0.75	22.3	n.d.	n.d.	陽性	n.d.	風疹	風疹	(不明)
13	0日	0.37	0.1		n.d.	n.d.	0.37	23.4	n.d.	n.d.	陽性	n.d.	風疹	風疹	風疹+麻疹+
14	2日	2.03	0.3		n.d.	n.d.	0.6	97.3	n.d.	n.d.	陽性	陰性	中毒疹 D/D 麻疹風疹薬疹	風疹	不明 (麻疹+)
15	2日	0.91	0.1		n.d.	n.d.	0.34	9.5	n.d.	n.d.	陽性	n.d.	風疹? D/D 麻疹, 溶連菌感染症	風疹	(風疹+?)
16	2日	0.49	2.1		n.d.	n.d.	0.22	25.6	n.d.	n.d.	陽性	陰性	風疹? D/D 薬疹	風疹	記載なし
17	0日	1.84	0.8		n.d.	n.d.	0.24	25.8	n.d.	n.d.	陽性	陰性	風疹	風疹	風疹・麻疹- (風疹・麻疹-)
18	0日	0.7	2.97	15日	8.4	63.7	0.53	35.3	n.d.	n.d.	陽性	陰性	風疹 D/D 麻疹	風疹	不明 (麻疹-)
19	4日	7.06	7.5		n.d.	n.d.	0.84	45.5	n.d.	n.d.	陽性	陰性	風疹? D/D 麻疹, 薬疹	風疹	記載なし (風疹-)
20	1日	0.62	0.6		n.d.	n.d.	0.19	30.9	n.d.	n.d.	陽性	陰性	中毒疹 D/D ウイルス感染症?	風疹	記載なし (不明)
21	2日	1.13	0.3		n.d.	n.d.	0.41	4.7	n.d.	n.d.	陽性	陰性	風疹 D/D 薬疹	風疹	風疹・麻疹- (風疹・麻疹-)
22	3日	4.17	1.4		n.d.	n.d.	0.69	11.2	n.d.	n.d.	陽性	陰性	風疹?	風疹	風疹-・麻疹+ (風疹・麻疹-)
23	1日	0.2	0.4		n.d.	n.d.	0.09	11	n.d.	n.d.	陽性	n.d.	風疹	風疹	記載なし
24	1日	<0.8 (前医)	<2.0 (前医)		n.d.	n.d.	<0.8	6	n.d.	n.d.	陽性	陰性	風疹	風疹	記載なし
25	4日	0.57	3.1		n.d.	n.d.	0.26	9.7	n.d.	n.d.	陽性	陰性	麻疹 D/D 風疹	風疹	記載なし
26	2日	1.04	1.2		n.d.	n.d.	0.62	18.3	n.d.	n.d.	陽性	陰性	風疹 D/D 麻疹	風疹	記載なし
27	1日	0.86	1.2		n.d.	n.d.	0.23	34.2	n.d.	n.d.	陽性	n.d.	風疹	風疹	風疹- (風疹-)
28	1日	0.24	1.8	14日	5.12	48.6	0.37	16.3	n.d.	n.d.	陽性	陰性	中毒疹	風疹	不明

\*1: 症状が出現してから血液検査施行までの日数

表 1-b 血清ウイルス抗体価 (EIA 法) と咽頭ぬぐい液ウイルスゲノム PCR 法結果 (中毒疹・薬疹群)

症例番号	日数 #1	風疹抗体価 (初診)		日数 #1	風疹抗体価 (再診)		麻疹抗体価 (初診)		日数 #1	麻疹抗体価 (再診)		PCR	初診時臨床診断	最終診断	予防接種 (既往)
		IgM (<0.8)	IgG (<2.0)		IgM (<0.8)	IgG (<2.0)	IgM (<0.8)	IgG (<2.0)		IgM (<0.8)	IgG (<2.0)				
29	8日	0.16	113.3	n.d.	n.d.	0.45	20.1	n.d.	n.d.	陰性	陰性	陰性	中毒疹	風疹否定	風疹- (風疹+)
30	3日	0.21	2.3	0.11	2.3	0.26	50.9	n.d.	n.d.	陰性	陰性	陰性	風疹?	風疹否定	小児期にMRワクチン1回接種+記載なし
31	1日	1.11	(HI: 16)	n.d.	(HI: 16) 6.5	n.d.	n.d.	n.d.	0.33	陰性	30.2	n.d.	風疹? D/D 薬疹	薬疹 (ロキソニン®)	記載なし
32	2日	0.32	107.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	陰性	n.d.	陰性	中毒疹 D/D 風疹	風疹否定	風疹+
33	1日	0.72	83.7	n.d.	n.d.	0.36	40.2	n.d.	n.d.	陰性	n.d.	陰性	薬疹 (ウイルス感染症)	薬疹 (バクタ®)	記載なし
34	8日	0.46	57.2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	陰性	n.d.	n.d.	中毒疹 D/D ウイルス感染症	風疹否定	風疹1回接種+
35	4日	0.25	4.7	0.41	4.3	0.48	8.6	n.d.	0.56	陰性	9.8	n.d.	薬疹	風疹否定	記載なし
36	12日	0.36	0.7	n.d.	n.d.	0.49	43.2	n.d.	n.d.	陰性	n.d.	陰性	風疹?	風疹否定 (EBV 確定)	記載なし

\*1: 症状が出現してから血液検査施行までの日数

診断, 3例が風疹は否定できた (図2)。また, 初診時麻疹や中毒疹・薬疹を第一に考え風疹を鑑別診断にあげた13例中 (血清風疹抗体価を検査せず血清麻疹抗体価のみを検査した例が1例), 血清風疹抗体価のみで5例が風疹と診断, 5例が風疹は否定できたが, 2例は初診時の血清風疹 IgM 抗体が陰性かつペア血清が測定できなかったため判断不能であった。咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法では13例中8例が風疹と診断, 5例が風疹は否定できた (図3)。結果として34例中 (2例は血清風疹抗体価未施行) 血清風疹抗体価のみでは診断に至らなかった7例が咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法により風疹との診断に至った。

一方, 初診時の臨床診断は考慮に入らず検査法のみでの検討では, 血清風疹 IgM 抗体 (EIA 法) を測定した34例について, 初回の血清風疹 IgM 抗体陰性18例のうち4例はペア血清で風疹と診断した。18例のうち咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法陽性症例は11例あり, 7例は咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法の結果のみで風疹の診断に至った (図4)。

血清麻疹 IgM 抗体 (EIA 法) 陽性を示した症例が5例あった。このうち4例は血清風疹 IgM 抗体 (EIA 法) も陽性で, 5例全例が咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法陽性かつ咽頭ぬぐい液麻疹ウイルス PCR 法陰性を示した。すなわち麻疹 IgM 抗体陽性例には偽陽性例が含まれていた。

風疹群のうち咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法で1st PCR から陽性であった症例と1st PCR は陰性で nested PCR が陽性であった症例とに分けて, 初診時の風疹 IgM 抗体価 (EIA 法) との関連性について検討した (表4-a)。1st PCR から陽性であった18例のうち, 風疹 IgM 抗体価陰性が9例 (52.9%) であったのに対し, 1st PCR 陰性で nested PCR 陽性であった10例のうち, 風疹 IgM 抗体価陰性が2例 (22.2%) であったが有意差はなかった (Fisher's exact test:  $p=0.2167$ )。症状 (発熱もしくは皮疹) が出現してから血液検査までの日数は, 1st PCR から陽性であった症例では平均1.72日, 1st PCR は陰性で nested PCR が陽性であった症例では平均2.44日で有意差はなかった (Student's t-test:  $p=0.2898$ )。

## 2. 臨床症状 (表2-a, b)

1) 発熱は, 経過中最も高い体温を使用した。風疹群では28例のうち発熱の記載のあった26例について検討したところ, 38℃以上の発熱は19例で, 中毒疹・薬

図2 臨床的観点より分類：初診時、風疹と臨床診断した23例

\* 1：血液検査未施行が1例

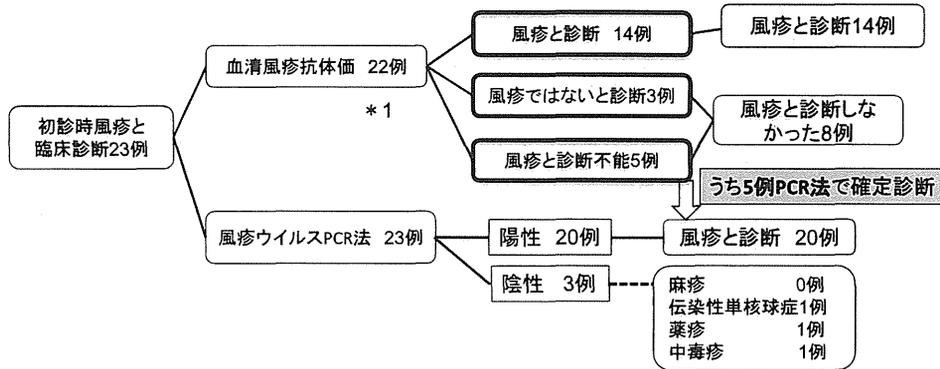


図3 臨床的観点より分類：初診時、風疹以外（麻疹・その他のウイルス感染症・薬疹・中毒疹）と臨床診断した13例

\* 2：血清風疹抗体価を検査せず血清麻疹抗体価のみ検査施行が1例

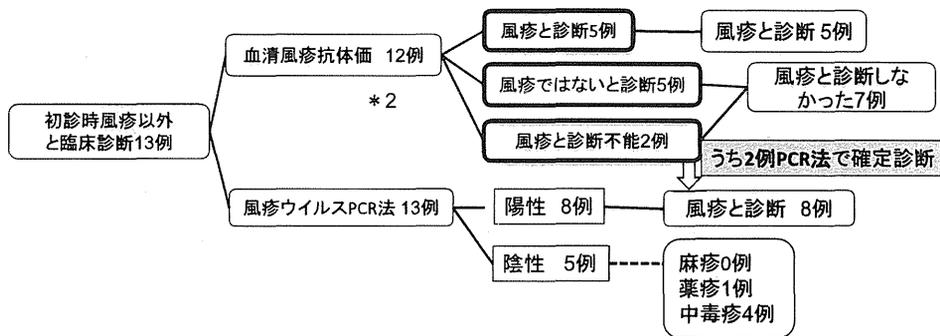
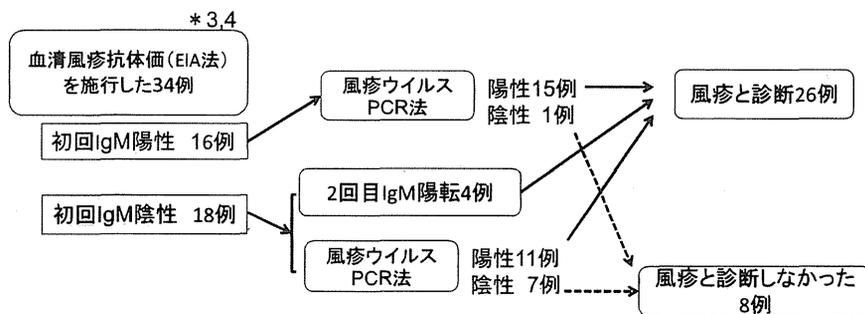


図4 血清ウイルス抗体価施行例より分類

\* 3：血液検査未施行が1例

\* 4：血清風疹抗体価を検査せず血清麻疹抗体価のみ検査施行が1例



疹群では8例中0例であった。38℃以上の発熱の比率は、風疹群と中毒疹・薬疹群で有意に異なっていた (Fisher's exact test : p=0.0003544)。

2) リンパ節腫脹は、風疹群では記載のなかった10

例を除く18例中13例(72.2%)でみられ、5例(27.8%)でみられなかった。中毒疹・薬疹群では記載のなかった2例を除く6例中5例(83.3%)にリンパ節腫脹がみられ、1例(16.7%)でみられなかった。リンパ節腫脹

表 2-a 臨床症状 (風疹群)

症例番号	年齢	性別	発熱*1	皮疹出現時期*2	皮疹の融合	眼球結膜充血	口腔内所見	リンパ節腫脹
1	37	男性	37.8℃	同日	一部+	-	咽頭発赤	記載なし
2	21	男性	37.9℃	感冒様症状から4日後	一部+	+	咽頭の毛細血管拡張	記載なし
3	51	男性	38.8℃	関係不明	+	-	咽頭発赤, 毛細血管拡張	記載なし
4	38	男性	39.3℃	2日後	+	+	コプリック斑, 咽頭発赤	記載なし
5	37	男性	39.1℃	1日後	記載なし	+	コプリック斑	+
6	30	女性	記載なし	感冒様症状から2日後	一部+	わずかに+	記載なし	記載なし
7	42	男性	39.2℃	皮疹先行?	一部+	+	コプリック斑様皮疹	+
8	42	男性	37.5℃	感冒様症状から3日後	+	+	咽頭の毛細血管拡張	+
9	32	男性	39℃	2日後	-	-	-	+
10	51	男性	38℃	皮疹先行 1日後発熱	一部+	軽度+	咽頭痛	+
11	41	男性	36.3℃	同日	-	-	咽頭発赤	-
12	40	男性	38℃台	同日	記載なし	-	記載なし	記載なし
13	34	男性	38.1℃	同日	+	+	記載なし	記載なし
14	52	男性	38.9℃	1日後	+	+	点状出血, 咽頭発赤	+
15	34	男性	38℃	1日後	-	+	口蓋に点状出血	+
16	29	男性	39.5℃	2日後	+	+	-	-
17	32	男性	38.8℃	同日	+	+	-	+
18	46	男性	37.7℃	同日	+	+	-	-
19	37	女性	37~38℃	2日後	+	軽度+	咽頭, 硬口蓋出血点	+
20	37	男性	37℃	ほぼ同日	+	-	口蓋に紫斑1つ	-
21	33	男性	40℃	1日後	一部+	+	口蓋毛細血管拡張	+
22	44	男性	39℃台	1日後	記載なし	+	口蓋紫斑集簇	+
23	36	男性	39.7℃	1日後	やや+	+	記載なし	記載なし
24	27	男性	39℃	同日	記載なし	-	口蓋粘膜発赤, 腫脹	記載なし
25	32	女性	37.6℃	3日後	+	+	毛細血管拡張, 線状アフタ	+
26	42	女性	体温記載なし	皮疹先行	+	+	咽頭毛細血管拡張, 下口唇アフタ	記載なし
27	29	男性	40℃	同日	+	+	扁桃発赤	+
28	40	男性	38.4℃	皮疹先行	+	+	-	-

\*1:経過中の最高値, 38℃以上を太字

\*2:発熱した日を基準として皮疹が出現した日

表 2-b 臨床症状 (中毒疹・薬疹群)

症例番号	年齢	性別	発熱	皮疹出現時期*1	皮疹の融合	眼球結膜充血	口腔内所見	リンパ節腫脹
29	42	女性	なし		-	-	咽頭発赤, 頬部線状アフタ	+
30	24	女性	37.5℃	同日	記載なし	-	記載なし	記載なし
31	33	女性	36.7℃	皮疹先行	一部+	+	記載なし	+
32	45	女性	37.1℃	皮疹先行	+	-	-	+
33	38	女性	なし	皮疹先行	一部+	-	咽頭発赤	記載なし
34	36	女性	なし	皮疹先行	記載なし	-	記載なし	+
35	22	女性	37℃台	2日後	記載なし	-	扁桃腫脹	+
36	35	男性	37.6℃	10日後	記載なし	-	-	-

\*1:発熱した日を基準として皮疹が出現した日

がみられた比率は風疹群と中毒疹・薬疹群で有意差はなかった。

3) 眼球結膜充血は, 風疹群では記載のなかった7例を除く21例中, 21例全例に認められた。中毒疹・薬疹群では, 8例中1例のみに眼球結膜充血がみられた。

眼球結膜充血がみられた割合は前者が75%, 後者が12.5%で有意差がみられた (Fisher's exact test:  $p = 0.002594$ )。

4) 口腔内所見は, 風疹群では記載のなかった4例を除く24例について検討し, 咽頭・扁桃・口蓋の発赤7

例, 咽頭の毛細血管拡張 6 例, 口蓋の点状出血や紫斑 5 例, Koplik 斑様皮疹 3 例で, 24 例中 18 例 (75%) に何らかの口腔内所見がみられた. 中毒疹・薬疹群では記載のなかった 3 例を除く 5 例中, 咽頭発赤 2 例, 頬部粘膜線状アフタ 1 例であった. 口腔内所見がみられた比率は, 風疹群と中毒疹・薬疹群で有意差はみられなかった.

5) 皮疹の融合傾向については, 風疹群では一部に融合がみられたものも含めて記載のなかった 4 例を除く 24 例中 21 例 (87.5%) に融合がみられた. 中毒疹・薬疹群では, 記載のなかった 4 例を除く 4 例中 3 例 (75%) に融合傾向がみられた.

6) 皮疹の形態については風疹群 28 例のうち紅斑のみ 22 例, 丘疹のみ 1 例, 紅斑と丘疹 4 例, 初診時より紫斑がみられたもの 1 例, 経過中紫斑を生じたものが 1 例, 軽快後色素沈着を残した症例は 6 例であった.

### 3. 臨床検査所見 (表 3-a, b)

1) 白血球数は風疹群では血液検査をし得た 27 例中減少 (<3,500/ $\mu$ l) が 1 例, 増加 (>9,000/ $\mu$ l) が 1 例, 正常範囲内 (3,500~9,000/ $\mu$ l) が 25 例 (92.6%), うち 5,000/ $\mu$ l 以下が 17 例 (63%) であった. 中毒疹・薬疹群では, 8 例中 8 例 (100%) が正常範囲内で, うち 5,000/ $\mu$ l 以下が 2 例 (25%) であった. 白血球数が 5,000/ $\mu$ l 以下となる比率は, 風疹群と中毒疹・薬疹群で統計学的有意差はなかった.

2) 異型リンパ球の出現については, 風疹群では 27 例中 18 例 (66.7%) にみられ, 中毒疹・薬疹群では 8 例中 2 例 (25%) にみられ, 2 群間で有意差はなかった.

3) 血小板減少 (正常値 15 万~40 万/ $\mu$ l) は, 風疹群では 27 例中 14 例 (51.9%) にみられ, 中毒疹・薬疹群では 8 例中 0 例であり, 統計学的に有意差がみられた (Fisher's exact test :  $p=0.01184$ ). そこで血小板数について更に詳しく検討を行ったところ, 風疹群の平均値は 15.3 万/ $\mu$ l であるのに対し, 中毒疹・薬疹群の平均値は 20.9 万/ $\mu$ l であり, 2 群間で有意差がみられた (Student's t-test :  $p=0.004353$ ).

4) 肝機能障害について検討したところ, AST は風疹群の平均値は 44 IU/L で中毒疹・薬疹群の平均値は 20 IU/L であり, 有意差がみられた (Student's t-test :  $p=0.0002173$ ). ALT は風疹群の平均値は 39 IU/L で中毒疹・薬疹群の平均値は 21.75 IU/L であり, 有意差がみられた (Student's t-test :  $p=0.0001317$ ).

5) CRP 上昇の有無については, 風疹群は 27 例中 25

例 (92.6%) で上昇し, 中毒疹・薬疹群 8 例中 2 例 (25%) で上昇していた. CRP 上昇がみられた比率は, 2 群間で有意差があった (Fisher's exact test :  $p=0.0004268$ ).

### 考察

通常, 風疹の潜伏期は 2~3 週間で, 前駆症状は小児ではほとんどみられないが, 成人では発熱・全身倦怠感・頭痛・関節痛をきたす場合がある. 発熱と皮疹はほぼ同時に出現し, 顔から頸部, 軀幹, 四肢へと約 1 日で急速に拡大する. 皮疹は 2~5 mm 程度の淡紅色丘疹・紅斑で, 均一で融合傾向は示さない. 通常 3~5 日で色素沈着を残さずに消退する<sup>2)</sup>. 今回の検討では成人がほとんどで, 本研究においても 20 代~50 代の男女であったためか臨床症状が小児に比べ重症かつ非典型的であった. 皮疹については, 融合傾向を示した症例が多く (87.5%), 紫斑を生じた症例が 2 例, 色素沈着を残した症例が 6 例みられた.

通常風疹では, 眼球結膜の充血は非常に高頻度に見られ, また皮疹と同時に口蓋に点状丘疹・出血点 (Forschheimer's spots) がみられることがある<sup>2)</sup>. 我々の検討では口腔内所見としてはいわゆる Forschheimer's spots がみられたのは 5 例で, 咽頭・扁桃・口蓋の発赤や毛細血管拡張が多く, また麻疹に特徴的な Koplik 斑様の粘膜疹が 3 例に認められた.

薬疹・中毒疹群との間に有意差がみられた臨床症状は, 38℃ 以上の発熱で, 眼球結膜充血も風疹群で多くみられた. 通常風疹でも高頻度に見られる眼球結膜充血は鑑別に有用であるといえる. ただし, 今回検討した薬疹とは播種状紅斑丘疹型などの軽症例の場合であり, 眼症状を伴う重症型薬疹である皮膚粘膜眼症候群や中毒性表皮壊死症, 時に眼球結膜充血がみられる薬剤性過敏症候群 (DIHS) は本検討では含まれていない. 薬剤内服歴は 36 例中 26 例 (風疹群 28 例中 19 例, 薬疹・中毒疹群 8 例中 7 例) にあり, 発熱や感冒様症状に対し薬剤やサプリメントを内服していた.

臨床検査所見において, 風疹群の白血球数は正常範囲内 (3,500~9,000/ $\mu$ l) が 92.6% と大多数で, 5,000/ $\mu$ l 以下の症例が 63% と正常範囲内でも低い傾向にあったが, 中毒疹・薬疹群との間に統計学的有意差はみられなかった. また, 風疹群では異型リンパ球は 66.7% の症例にみられたが, 中毒疹・薬疹群でも 25% でみられ 2 群間で統計学的有意差はみられなかった.

今回の検討で, 2 群間に統計学的に有意差がみられ

表 3-a 臨床検査所見 (風疹群)

症例 番号	白血球 ( $\mu$ l)	好中球 (%)	好酸球 (%)	リンパ球 (%)	異型 リンパ球 (%)	血小板 ( $\times 10^4/\mu$ l)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	LDH (IU/L)	$\gamma$ -GTP (IU/L)	CRP (mg/dl)
(基準値)	3,500 ~ 9,000	40~ 60	0~ 7	27~ 47		15~40	10~ 30	5~25	105~ 220	10~ 25	0.2以下
1	4,200	69.5	0	14	9	14.3	81	145	305	206	0.34
2	5,100	70.5	2.8	15	0	13.9	26	20	270	19	0.14
3	6,300	64	1	13.5	14	15.3	73	60	563	n.d.	2.21
4	3,900	84	1	10	1	12.7	35	44	225	69	4.44
5	3,500	68.9	0.9	23.9	0	15.8	30	24	198	25	0.91
6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7	4,500	72	0	22	4	12.6	41	46	332	215	2.09
8	3,700	64.8	1.1	19.6	0	14.1	33	37	258	82	0.75
9	4,100	75	0	15	3	14	22	26	188	19	1.03
10	3,800	77.2	0.5	18.1	0	18.3	39	36	310	43	0.71
11	4,800	83	0	11	1	20.6	24	19	275	19	0.55
12	4,700	64	4	22	3.5	14.5	39	47	248	43	0.97
13	6,200	50	0	41	2	21.1	31	48	245	156	2.43
14	7,900	79	0	16	1	14.9	40	31	439	116	17.24
15	3,900	66	1	27	1	9.9	36	21	284	20	0.56
16	6,100	87.6	0.2	8.6	0	12.6	24	20	252	31	1.33
17	5,100	86	2	9	1	15.6	25	21	236	33	1.33
18	4,400	83.5	0	9.5	2.5	13.1	24	31	235	52	0.46
19	14,300	43	2.5	26	24.5	13.6	61	54	621	15	1.17
20	2,600	41.3	9.7	32.3	0	15.5	64	96	n.d.	n.d.	0.45
21	4,300	72	0	22	1	13.1	39	26	216	n.d.	1.25
22	5,700	48	0	41	4	18.6	29	17	429	16	0.91
23	4,800	80.7	0.6	13.3	0	16.7	49	87	251	75	2.1
24	7,000	39	1	34	18	18	68	76	n.d.	77	0.54
25	7,200	70.2	2.1	20	0	18.1	25	24	235	39	0.31
26	4,800	68.5	1	15	9.5	16	26	22	255	18	0.14
27	4,800	85	1	6	1	12.4	35	39	238	94	0.23
28	3,800	74.5	<0.1	15.1	0	19	34	72	200	171	0.73

表 3-b 臨床検査所見 (中毒疹・薬疹群)

症例 番号	白血球 ( $\mu$ l)	好中球 (%)	好酸球 (%)	リンパ球 (%)	異型 リンパ球 (%)	血小板 ( $\times 10^4/\mu$ l)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	LDH (IU/L)	$\gamma$ -GTP (IU/L)	CRP (mg/dl)
(基準値)	3,500 ~ 9,000	40~ 60	0~7	27~ 47		15~40	10~ 30	5~25	105~ 220	10~ 25	0.2以下
29	7,900	80	2	16	0	23.9	16	16	154	27	<0.04
30	6,000	68.2	6.2	18.9	0	18	19	14	185	14	0.13
31	4,400	58.4	8	26.6	0	24.7	18	15	n.d.	22	0.1
32	4,300	60.4	3.7	27.1	0	24.2	24	20	191	20	n.d.
33	5,800	64.8	2.8	25.5	0	15.2	15	16	109	17	<0.04
34	8,100	67.4	3.9	21.8	0	22.3	18	13	158	17	<0.04
35	7,400	40.5	2	33.5	15.5	15.9	28	21	263	23	1.21
36	7,900	50	6.5	29	8.5	23.1	36	45	429	63	2.55

たのは、血小板数の減少とAST、ALT、CRP上昇であった。一般に白血球数の減少と血小板の減少は急性期にみられ、肝機能障害は急性期よりむしろ回復期初期(発病後5~8日頃)に悪化し10~16日頃に回復す

る<sup>1)</sup>といわれている。本検討では発熱もしくは皮疹出現から平均1.96日後の検査所見を用いており比較的早期に肝機能障害が出現していると推察された。

咽頭ぬぐい液風疹ウイルスPCR法では、咽頭ぬぐい

表 4-a 咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法で 1st PCR から陽性になった群と nested PCR から陽性になった群に分け、血清風疹 IgM 抗体価 (EIA 法) について比較した

症例番号	年齢	性別	日数*1	風疹抗体価 (初診)		風疹 PCR	
				IgM (<0.8)	IgG (<2.0)	1st	nested
1	37	男性	1	8.27	n.d.	陽性	陽性
2	21	男性	2	1.46	0.3	陽性	陽性
3	51	男性	11	6.04	21.7	陽性	陽性
4	38	男性	2	0.41	1.2	陽性	陽性
5	37	男性	1	n.d.	n.d.	陽性	陽性
8	42	男性	0	0.1	0.2	陽性	陽性
9	32	男性	2	5.57	4.4	陽性	陽性
10	51	男性	2	0.79	1.2	陽性	陽性
12	40	男性	0	1.23	0.5	陽性	陽性
13	34	男性	0	0.37	0.1	陽性	陽性
17	32	男性	0	1.84	0.8	陽性	陽性
18	46	男性	0	0.7	2.97	陽性	陽性
20	37	男性	1	0.62	0.6	陽性	陽性
23	36	男性	1	0.2	0.4	陽性	陽性
25	32	男性	4	0.57	3.1	陽性	陽性
26	42	女性	2	1.04	1.2	陽性	陽性
27	29	男性	1	0.86	1.2	陽性	陽性
28	40	男性	1	0.24	1.8	陽性	陽性
平均値			1.7222	1.7829412	2.604375		
6	30	女性		n.d.	n.d.	陰性	陽性
7	42	男性	3	1.52	1.6	陰性	陽性
11	41	男性	3	1.69	0.8	陰性	陽性
14	52	男性	2	2.03	0.3	陰性	陽性
15	34	男性	2	0.91	0.1	陰性	陽性
16	29	男性	2	0.49	2.1	陰性	陽性
19	37	女性	4	7.06	7.5	陰性	陽性
21	33	男性	2	1.13	0.3	陰性	陽性
22	44	男性	3	4.17	1.4	陰性	陽性
24	27	男性	1	<0.8 (前医)	<2.0 (前医)	陰性	陽性
平均値			2.4444	2.375	1.7625		

\*1: 症状が出現してから血液検査施行までの日数

液を採取し提出してから結果が出るまでに要する時間は、最短8時間である。血清風疹 IgM 抗体 (EIA 法) 検査と比較し迅速である。また、咽頭ぬぐい液からは、発疹出現1週前より出現後2週までウイルスが証明されるが、血清風疹 IgM 抗体は発症1週でピークとなり、2~3カ月で陰性化する<sup>10)</sup>。我々の検討においても初診時の風疹 IgM 抗体陰性例 18 例のうち、咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法陽性は 11 例であった。ペア血清で確認できたのは 4 例しかなかった。咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法陽性であった 11 例の検体採取時期は症状出現後平均 1.27 日であった。一般に風疹では症状 (発熱もしくは皮疹) 出現からおよそ 3 日目から IgM 陽性率が上昇する<sup>11)</sup>。発疹出現 3 日以内では陽性になっていない場合もある<sup>4)</sup>と報告されており我々の検討でもそれを支持する結果が得られた。発症早期では血清風疹 IgM 抗体 (EIA 法) は偽陰性となり得る

が、咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法は早期から陽性となり早期診断に有用であることが本検討で明らかとなった。

発症からの日が浅くウイルス量が多い場合は、1st PCR から陽性になるが、風疹 IgM 抗体 (EIA 法) は陰性のものが多いと推測され、発症から日数が経過した症例では、1stPCR は陽性になりやすく nested PCR でようやく陽性になり風疹 IgM 抗体 (EIA 法) も陽性となりやすいのではないかと推察した。実際に我々の検討では、1st PCR から陽性になった群 18 例の方が nested PCR から陽性になった群 10 例と比べ、風疹 IgM 抗体陰性率が 52.9% 対 22.2% と高かったが、Fisher's exact test により、有意水準 5% でこれらの比率に有意差があるとは言えなかった ( $p=0.2167$ )。血液検査までの日数は平均で 1.72 日と 2.44 日で Student's t-test により、有意水準 5% でこれらの平均日数に有

表 4-b 咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法で 1st PCR から陽性になった群と nested PCR から陽性になった群に分け、発熱・臨床検査所見について比較した

症例 番号	風疹 PCR		発熱 * 1	白血球 (/μl)	好中球 (%)	好酸球 (%)	リンパ球 (%)	異型リンパ球 (%)	血小板 (×10 <sup>4</sup> /μl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	LDH (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	CRP (mg/dl)
	1st	nested		3,500~9,000	40~60	0~7	27~47		15~40	10~30	5~25	105~220	10~25	0.2以下
1	陽性	陽性	37.8℃	4,200	69.5	0	14	9	14.3	81	145	305	206	0.34
2	陽性	陽性	37.9℃	5,100	70.5	2.8	15	0	13.9	26	20	270	19	0.14
3	陽性	陽性	38.8℃	6,300	64	1	13.5	14	15.3	73	60	563	n.d.	2.21
4	陽性	陽性	39.3℃	3,900	84	1	10	1	12.7	35	44	225	69	4.44
5	陽性	陽性	39.1℃	3,500	68.9	0.9	23.9	0	15.8	30	24	198	25	0.91
8	陽性	陽性	37.5℃	3,700	64.8	1.1	19.6	0	14.1	33	37	258	82	0.75
9	陽性	陽性	39℃	4,100	75	0	15	3	14	22	26	188	19	1.03
10	陽性	陽性	38℃	3,800	77.2	0.5	18.1	0	18.3	39	36	310	43	0.71
12	陽性	陽性	38℃台	4,700	64	4	22	3.5	14.5	39	47	248	43	0.97
13	陽性	陽性	38.1℃	6,200	50	0	41	2	21.1	31	48	245	156	2.43
17	陽性	陽性	38.8℃	5,100	86	2	9	1	15.6	25	21	236	33	1.33
18	陽性	陽性	37.7℃	4,400	83.5	0	9.5	2.5	13.1	24	31	235	52	0.46
20	陽性	陽性	37℃	2,600	41.3	9.7	32.3	0	15.5	64	96	n.d.	n.d.	0.45
23	陽性	陽性	39.7℃	4,800	80.7	0.6	13.3	0	16.7	49	87	251	75	2.1
25	陽性	陽性	37.6℃	7,200	70.2	2.1	20	0	18.1	25	24	235	39	0.31
26	陽性	陽性	体温記載なし	4,800	68.5	1	15	9.5	16	26	22	255	18	0.14
27	陽性	陽性	40℃	4,800	85	1	6	1	12.4	35	39	238	94	0.23
28	陽性	陽性	38.4℃	3,800	74.5	<0.1	15.1	0	19	34	72	200	171	0.73
平均値			38.4℃	4,611.111111	70.977778	1.629412	17.35	2.583333333	15.57777778	38.38888889	48.8333333	262.352941	71.5	1.0933333
6	陰性	陽性	記載なし	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7	陰性	陽性	39.2℃	4,500	72	0	22	4	12.6	41	46	332	215	2.09
11	陰性	陽性	36.3℃	4,800	83	0	11	1	20.6	24	19	275	19	0.55
14	陰性	陽性	38.9℃	7,900	79	0	16	1	14.9	40	31	439	116	17.24
15	陰性	陽性	38℃	3,900	66	1	27	1	9.9	36	21	284	20	0.56
16	陰性	陽性	39.5℃	6,100	87.6	0.2	8.6	0	12.6	24	20	252	31	1.33
19	陰性	陽性	37~38℃	14,300	43	2.5	26	24.5	13.6	61	54	621	15	1.17
21	陰性	陽性	40℃	4,300	72	0	22	1	13.1	39	26	216	n.d.	1.25
22	陰性	陽性	39℃台	5,700	48	0	41	4	18.6	29	17	429	16	0.91
24	陰性	陽性	39℃	7,000	39	1	34	18	18	68	76	n.d.	77	0.54
平均値			38.7℃	6,500	65.511111	0.522222	23.0666667	6.055555556	14.87777778	40.22222222	34.4444444	356	63.625	2.8488889

\* 1: 経過中の最高値, 38℃以上太字

意差があるとは言えなかった ( $p=0.2898$ ) (表 4a)。

次に 1st PCR から陽性になる症例は, nested PCR から陽性になる症例と比較し, 風疹の症状や血液検査データが重症なのではないかと推察した。しかし, 風疹の発疹, 症状から重症か軽症かを区別することは困難であった。また発熱と臨床検査所見について有意差があるかどうか検討してみた (表 4b)。発熱・白血球数・好中球の白血球に占める割合・好酸球の白血球に占める割合・リンパ球の白血球に占める割合・異型リンパ球の白血球に占める割合・血小板数・AST・ALT・LDH・ $\gamma$ -GTP・CRP の 12 項目について Student's t-test により全ての項目で 1stPCR から陽性になる症例と nested PCR から陽性になる症例との間で検討を行ったが, 有意な差はみられなかった。

薬疹・中毒疹群のなかに初診時血清風疹 IgM 抗体 (EIA 法) が 1.11 ( $<0.8$ ) と低値ながら陽性の症例が 1 例あったが, 他の HI 法や IgG 抗体価の変化より, 風疹を否定した。国立感染症研究所によると風疹以外の疾患で風疹 IgM 抗体 (EIA 法) が弱陽性となる場合があること (偽陽性) が報告されている<sup>4)</sup>。このことから咽頭ぬぐい液風疹 PCR 法は有用と思われる。

麻疹について WHO では EIA 法を標準法としているが, 血清麻疹 IgM 抗体 (EIA 法) は①急性期 (皮疹出現後の 3 日以内) の単一血清で陰性の場合が多いこと, ②麻疹以外の他のウイルス感染症 (パルボウイルス B19, 風疹, デング熱, サイトメガロウイルス, EB ウイルス, HHV-6, 7, エンテロウイルスなど) で偽陽性が現れることがあることより, その信憑性に疑問がもたれている<sup>12)</sup>。本研究においても血清麻疹 IgM 抗体 (EIA 法) 陽性であり, 咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法陽性かつ咽頭ぬぐい液麻疹ウイルス PCR 法陰性という, 血清麻疹 IgM 抗体偽陽性の症例が 5 例認められ, 麻疹と風疹の鑑別には咽頭ぬぐい液 PCR 法が非常に有用であることが分かった。2009 年国立感染症研究所は日本では咽頭ぬぐい液などからの Reverse Transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法を麻疹検査診断の標準検査法として採用し, 各地方衛生研究所にキット等を配布し, 検査体制をとっている。さらに麻疹の診断に関しアルゴリズムを作成<sup>12)</sup>し, より正確な診断を目指している。

咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法は, 検体採取が簡便で患者の身体的負担が少ない上, 迅速かつより正確に結果が出せる利点がある。当然ながら目的のサイズのバンドが検出されない場合や検出中のウイルス量が

検出限界以下 (採取時期は発症 1 週間前後が最適) やウイルスゲノム RNA が変性しており PCR がかからないなどの場合もあり, 必ずしも偽陰性がないとはいえない。しかし前述のように風疹においても血清風疹抗体価 (EIA 法) は診断に重要な発症早期に偽陰性となり得ること, 他疾患で偽陽性となり得ることを考慮し, それのみに頼らずより確実な咽頭ぬぐい液風疹ウイルス PCR 法を標準法とすることが望まれる。

風疹に伴う最大の問題は, 妊娠 20 週頃までの妊婦が感染すると出生児に感音性難聴, 白内障または緑内障, 心疾患などの先天異常を伴う CRS が出現し得ることである<sup>4)</sup>。国立感染症研究所の感染症発生動向調査によると 2012 年で 4 名, 2013 年で 32 名, 2014 年 10 月 29 日現在で 9 名の CRS 患者が報告されている<sup>13)</sup>。現時点で風疹には有効な抗ウイルス薬はない。ワクチン接種の徹底に加え, 本検討で使用した咽頭ぬぐい液風疹 PCR 法を用い, 早期に他疾患を否定し風疹と確定診断することにより他者への感染を防ぐという患者指導の徹底が可能となり CRS の予防にもつながると考えられた。

COI 開示: 申告すべき利益相反 (COI) 状態はない。

本論文の内容は第 113 回日本皮膚科学会総会にて報告した。

## 文献

- 1) 日野治子: 風疹, 玉置邦彦編: 最新皮膚科学大系, 15 巻, 第 1 版, 東京, 中山書店, 2003, 158-161.
- 2) 馬場直子: 風疹, 古江増隆編: 皮膚科臨床アセット ウイルス性皮膚疾患ハンドブック, 3 巻, 第 1 版, 東京, 中山書店, 2011, 168-173.
- 3) 大槻マミ太郎, 日野治子: 風疹, *MB Derma*, 2000; 43: 7-14.
- 4) 風疹とは. (2013 年 5 月 7 日), 国立感染症研究所感染症情報センター, 2013. (2014 年 2 月 11 日アクセス) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/430-rubella-intro.html>
- 5) 渡部梨沙, 大井三恵子: 2012 年に当院で経験した風疹 25 例の検討, *臨皮*, 2014; 68: 555-559.
- 6) 藤井のり子, 斎藤万寿吉, 坪井良治: 風疹の流行と特徴, *臨皮*, 2014; 68: 143-145.
- 7) 山本剛伸: ウイルス感染症における診断のための検査法と読み方, *日皮会誌*, 2014; 124: 1545-1553.
- 8) 田村敦志: 播種状紅斑丘疹型薬疹, 塩原哲夫, 宮地良樹, 瀧川雅浩編: 皮膚科診療プラクティス 薬疹を極める, 19 巻, 第 1 版, 東京, 文光堂, 2006, 33-37.

- 9) 日野治子：麻疹，古江増隆編：皮膚科臨床アセット ウイルス性皮膚疾患ハンドブック，3巻，第1版，東京，中山書店，2011，163-167.
- 10) 大塚藤男：ウイルス性疾患 風疹，大塚藤男編：皮膚科学，第9版，京都，金芳堂，2013，759-761.
- 11) 藤井のり子，斎藤万寿吉，坪井良治：47日間に経験した成人風疹22例の解析，日皮会誌，2013；123：1245-1250.
- 12) 日野治子：麻疹と誤診しないために，*MB Derma*，2012；197：80-87.
- 13) 先天性風しん症候群（CNS）の報告（2014年10月8日），国立感染症研究所感染情報センター，2014。（2014年10月29日アクセス）<http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/2014-01-12-07-59-09/700-idsc/4352-rubella-crs-20140129.html>

## Detection of Rubella Virus Genome by Pharyngeal Swab Polymerase Chain Reaction is Useful for the Early Differentiation of Rubella Virus Infection from Measles and Drug Eruption

Makiko Imaizumi<sup>1</sup>, Hideaki Watanabe<sup>1</sup>, Masaki Akiyama<sup>1</sup>, Hirohiko Sueki<sup>1</sup>, Kunihiko Fukuchi<sup>2</sup>

This study investigated the detection of rubella virus genome by pharyngeal swab polymerase chain reaction (PCR) for differentiation of rubella from measles and maculopapular type drug eruption. A total of 36 patients who visited our hospital between November 2012 and October 2013 were clinically diagnosed or suspected as having rubella virus infection, and the results of pharyngeal PCR and enzyme immunoassay (EIA) from sera were compared. We also examined specific clinical symptoms and the results of haematology and biochemistry that were significantly associated with confirmed cases.

Among 34 cases who underwent the EIA test, 27 were confirmed as either rubella or non-rubella affected. Two cases were not examined by EIA. Of a total of 36 cases, 28 were confirmed with rubella based on a PCR result; 7 cases were detected by PCR alone. Fever of  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , thrombocytopenia, elevated liver enzymes (AST and ALT), and elevated C-reactive protein (CRP) were significantly associated with confirmed rubella cases.

In this study, rubella cases were identified more effectively, and at earlier time points, by the PCR test than by EIA. These results indicate that PCR testing may allow for more rapid treatment of patients and prevention of further transmission of rubella virus, thus preventing hospital infection or mass outbreak.

(*Jpn J Dermatol* 125: 1017-1028, 2015)

**Key words:** rubella, pharyngeal swab, PCR, measles, drug eruption

1) Department of Dermatology, Showa University of Medicine

2) Department of Pathology, Showa University Hospital

Received February 6, 2015; accepted for publication February 27, 2015

epidermolysis bullosa acquisita antigen, BP230, BP180 or laminin-332. The case was diagnosed as psoriatic erythroderma with autoimmune subepidermal bullous lesion of unknown etiology. Oral prednisolone (30 mg/day) with 0.12% betamethasone 17-valerate and maxacalcitol (25 µg/g) ointment suppressed new blister formation. However, during tapering of prednisolone (at 15 mg/day) new blister formation was observed. Addition of cyclosporin 100 mg daily with prednisolone was effective for both bullous and psoriatic lesions, and the skin lesions disappeared within 2 weeks. Prednisolone discontinued, and the patient was well controlled with cyclosporin 100 mg every other day without new blister formation.

The usefulness of the combination therapy of systemic steroid and cyclosporin for pemphigus has been described.<sup>1</sup> According to the Japanese guideline for the treatment of pemphigus, cyclosporin is graded in C1. To the best of our knowledge, this is the first case of psoriatic erythroderma with subepidermal bullae successfully treated with cyclosporin and prednisolone. Despite the presence of autoreactive antibodies in the patient's serum, we could not identify the target molecule of the antibody. From the indirect immunofluorescence using 1 mol NaCl-split skin showing IgG reactivity with dermal sides of the split skin, differential diagnosis included epidermolysis bullosa acquisita, anti-laminin-332 pemphigoid and anti-p200 pemphigoid. Anti-p200 pemphigoid which turned out to be anti-laminin-γ1 pemphigoid is known to be closely associated with psoriasis and almost one-third of 61 cases reported were those with psoriasis.<sup>2-4</sup> Without positive findings of the specificity of the patient's antibodies, no definite diagnosis of this case was established. The reasons that the patient's sera did not react with the candidate molecules may include: (i) a low titer of autoantibody in the patient's serum; (ii) a

conformational change during the extraction of dermal substance in immune blot; or (iii) a novel pathogenic molecule in our case. Further analysis of the autoantigens would be required in terms of pathophysiology of autoimmune blistering disorders, which are occasionally observed in psoriasis.

**CONFLICT OF INTEREST:** None declared.

Hidetoshi TAKAHASHI,<sup>1</sup> Katsuhiko SATO,<sup>1</sup>  
Akiyoshi TAKAGI,<sup>1</sup> Satomi IKAWA,<sup>2</sup> Norito ISHII,<sup>3</sup>  
Takashi HASHIMOTO,<sup>3</sup> Akemi  
ISHIDA-YAMAMOTO,<sup>2</sup> Hajime IIZUKA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Takagi Dermatological Clinic, Obihiro, <sup>2</sup>Department of Dermatology, Asahikawa Medical University, Asahikawa, <sup>3</sup>Department of Dermatology, Kurume University School of Medicine, and Kurume University Institute of Cutaneous Cell Biology, Kurume, and <sup>4</sup>Research Institute of Psoriasis, Hosui General Medical Clinic, Sapporo, Japan

doi: 10.1111/1346-8138.13069

## REFERENCES

- Lapidot M, David M, Ben-Amitai D *et al*. The efficacy of combined treatment with prednisolone and cyclosporine in patients with pemphigus vulgaris: preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994; **30**: 752–757.
- Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A *et al*. A novel IgG-mediated supraepidermal blistering disease with autoantibodies against a 200-kD antigen of the basement membrane zone. *J Invest Dermatol* 1996; **106**: 465–470.
- Dainichi T, Koga H, Tsuji T *et al*. From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin γ1 pemphigoid. *J Dermatol* 2010; **37**: 231–238.
- Dainichi T, Kurono S, Ohyama B *et al*. Anti-laminin gamma-1 pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; **106**: 2800–2805.

## Case of mucous membrane pemphigoid with immunoglobulin G antibodies to the beta 3 subunit of laminin-332 showing clinically Stevens–Johnson syndrome-like generalized blistering mucocutaneous lesions

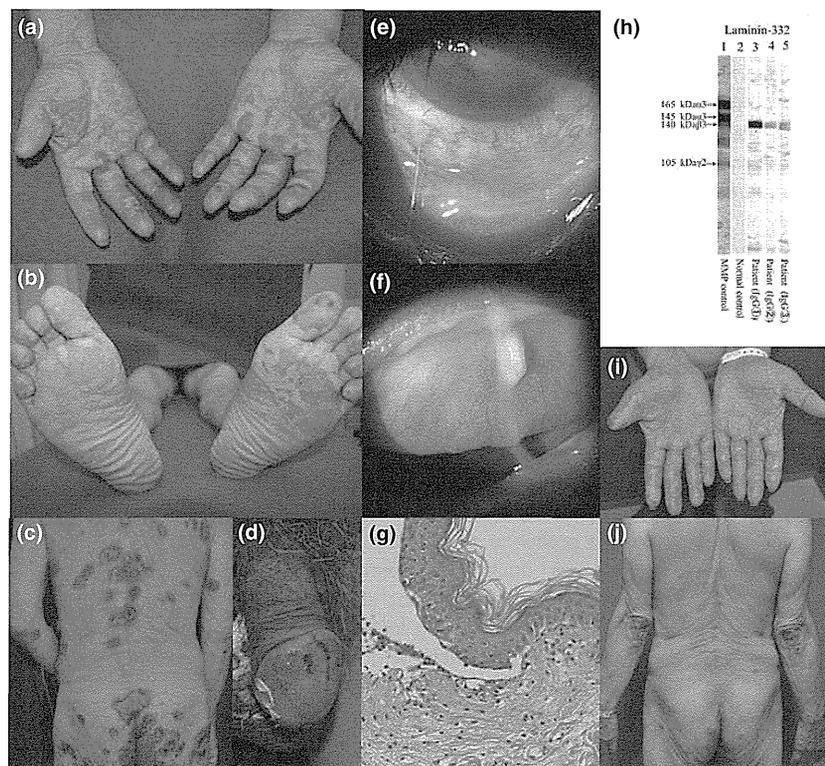
Dear Editor,

A 74-year-old Japanese man suffered from diarrhea and developed erythematous lesions on the lower thigh 2 weeks prior. At another clinic, a skin biopsy was performed and cefdinir was prescribed. In 3 days, the erythematous lesions extended to the trunk with high fever. Subsequently, he developed erosive mucosal lesions and was referred to us with suspected diagnosis of Stevens–Johnson syndrome.

Physical examinations revealed erythematous skin lesions on the trunk and lower extremities, with several tense blisters on the lower thighs and geographically arranged tense bullae on the palm and sole (Fig. 1a,b). Congested erosive bulbar conjunctival lesions with extensive mucous discharge, fibrin neomembrane and partial symblepharon were observed on both eyes (Fig. 1e,f). The patient had hoarseness of voice, and laryngoscopic examination revealed erythematous lesions on the laryngopharynx.

Correspondence: Susumu Murata, M.D., Department of Dermatology, Shimane University Faculty of Medicine, 89-1 Enya-cho, Izumo, Shimane 693-8501, Japan. Email: smurata@med.shimane-u.ac.jp

**Figure 1.** (a,b) Geographically arranged bullae on the (a) palm and (b) soles at the first hospitalization. (c,d) Skin and genital mucosal lesions 1 week after initiation of therapy. (e,f) Ocular lesions at the first hospitalization. (g) Histopathology for skin biopsy showing subepidermal bullae with infiltration of lymphocytes and less neutrophils and eosinophils in the blister. No clear sign of keratinocyte necrosis was observed. (h) The results of immunoblotting analysis of purified human laminin-332. Immunoglobulin (Ig)G antibodies in control mucous membrane pemphigoid serum (lane 1), but not normal serum (lane 2), reacted with all the  $\alpha$ 3,  $\beta$ 3 and  $\gamma$ 2 subunits. IgG antibodies in our patient serum taken at the first hospitalization reacted with the 140-kDa  $\beta$ 3 subunit (lane 3). Intensity of reactivity of patient serum was much weaker at the second hospitalization (lanes 4 and 5). (i) Palmar tense bullae and (j) skin manifestation on the back at the second hospitalization. Skin symptoms were much milder at the second hospitalization.



Histopathological examination showed subepidermal bullae (Fig. 1g). Direct immunofluorescence (IF) revealed linear immunoglobulin (Ig)G and C3 depositions along the basement membrane zone (BMZ).

Indirect IF of 1 M NaCl-split normal human skin showed IgG anti-BMZ antibodies reactive with dermal side. Enzyme-linked immunoassays (ELISA) for BP230 and type XVII collagen (MBL, Nagoya, Japan) showed negative results. In immunoblotting of purified human laminin-332, IgG antibodies reacted intensively and exclusively with the 140-kDa  $\beta$ 3 subunit of laminin-332 (Fig. 1h, lane 3). No positive results were seen in other immunoblotting analyses using normal human epidermal and dermal extracts, recombinant proteins of NC16a and C-terminal domains of type XVII collagen and concentrated culture supernatant of HaCaT cells.

Based on these findings, the diagnosis of mucous membrane pemphigoid (MMP) with IgG antibodies to the  $\beta$ 3 subunit of laminin-332 was made. All drugs were discontinued, and i.v. prednisolone (60 mg/day) was administered. The skin symptoms gradually improved and the patient was discharged at day 33 on oral prednisolone 30 mg/day. Eleven months later, milder skin symptom relapsed on prednisolone 3 mg/day, and the patient recovered again after hospitalization for 16 days (Fig. 1i,j). He was afebrile at the second hospitalization; thus, we assumed that his fever at the first hospitalization was due to dehydration or unspecific viral infection that caused him diarrhea. The reactivity with the 140-kDa  $\beta$ 3 subunit of laminin-332 was weaker in the second hospitalization (Fig. 1h, lanes 4 and 5).

Mucous membrane pemphigoid is a chronic autoimmune blistering disease, which shows erosive and/or vesiculobullous lesions on the various mucous membranes, with limited skin lesions.<sup>1-3</sup> However, there are a few reported MMP cases with generalized blister formation.<sup>1-3</sup> Interestingly, most of these cases showed autoantibodies at least to the NC16A domain of type XVII collagen.

In our case, both ELISA and immunoblotting did not detect antibodies against the NC16a domain of type XVII collagen. Passive injection of Fab fragments of rabbit polyclonal antibodies to anti-laminin 332 into neonatal mice induced mucocutaneous subepidermal blisters.<sup>4</sup> Later, human anti-laminin 332 autoantibodies were also proved to be pathogenic.<sup>5</sup> Skin symptoms became severer and changed from erythema to blisters, when the dose of injected antibodies increased.<sup>4</sup> Therefore, we speculated that higher autoantibodies to the  $\beta$ 3 subunit of laminin-332 caused Stevens–Johnson syndrome-like generalized blistering lesions and rapid progress at the initial hospitalization in our patient.

**CONFLICT OF INTEREST:** None declared.

Susumu MURATA,<sup>1</sup> Yasuyuki SUMIKAWA,<sup>1</sup>  
Hitoshi TAKAHASHI,<sup>1</sup> Masataka OTA,<sup>1</sup>  
Kenji KUSATAKE,<sup>1</sup> Hiroyuki NIIHARA,<sup>1</sup>  
Sakae KANEKO,<sup>1</sup> Hiroshi KOGA,<sup>2</sup>  
Takashi HASHIMOTO,<sup>2</sup> Eishin MORITA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Shimane University Faculty of Medicine, Shimane, and <sup>2</sup>Department of Dermatology, Kurume University School of Medicine, Kurume University Institute of Cutaneous Cell Biology, Fukuoka, Japan

doi: 10.1111/1346-8138.13062

## REFERENCES

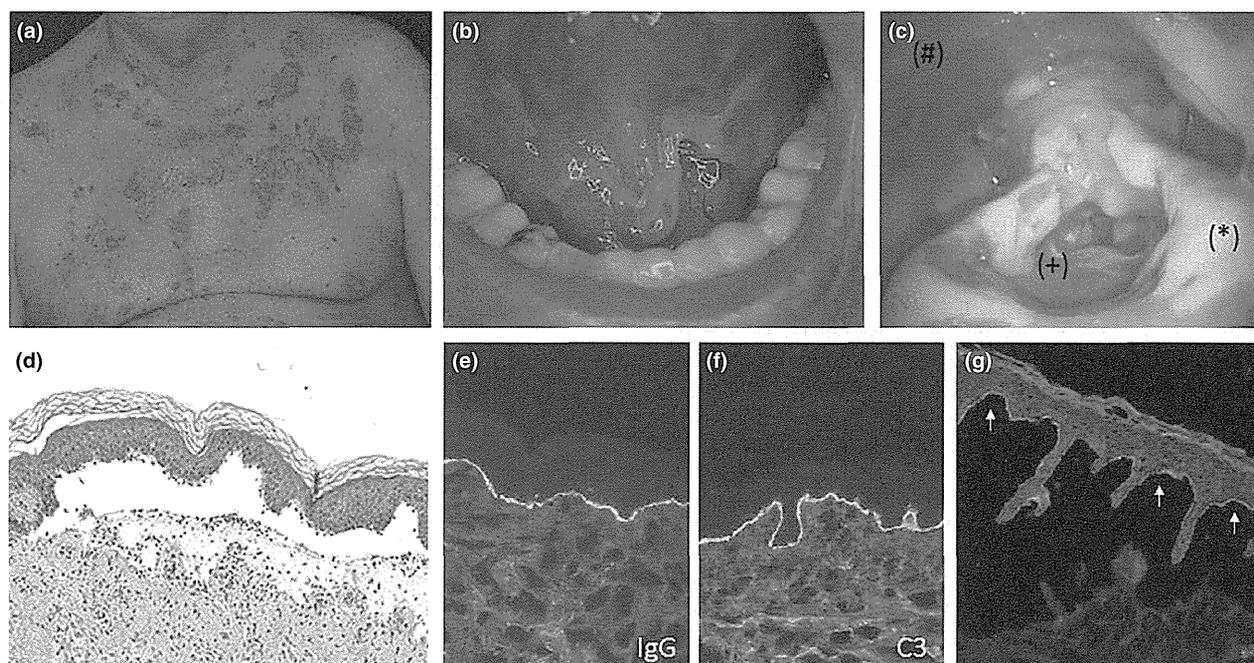
- 1 Hayashi I, Shinkuma S, Shimizu S *et al*. Mucous membrane pemphigoid with generalized blisters: IgA and IgG autoantibodies target both laminin-332 and type XVII collagen. *Br J Dermatol* 2012; **166**: 1116–1120.
- 2 Inaoki M, Ishii N, Hashimoto T, Fujimoto W. Cicatricial pemphigoid with widespread bullous eruption. *J Dermatol* 2006; **33**: 727–729.
- 3 Mulyowa GK, Jaeger G, Sitaru C, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E. Scarring autoimmune bullous disease in a Ugandan patient with autoantibodies to BP180, BP230, and laminin 5. *J Am Acad Dermatol* 2006; **54**: S43–S46.
- 4 Lazarova Z, Hsu R, Briggaman RA, Yancey KB. Fab fragments directed against laminin 5 induce subepidermal blisters in neonatal mice. *Clin Immunol* 2000; **95**: 26–32.
- 5 Lazarova Z, Hsu R, Yee C, Yancey KB. Human anti-laminin 5 autoantibodies induce subepidermal blisters in an experimental human skin graft model. *J Invest Dermatol* 2000; **114**: 178–184.

# Atypical bullous pemphigoid with extensive cutaneous and mucosal erosions associated with chronic lymphocytic leukemia

Dear Editor,

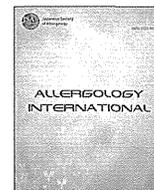
Although cancer and bullous pemphigoid (BP) have shown no statistically significant association, B-cell neoplasia may develop along with autoimmune bullous disorders.

A 79-year-old man presented with a 3-month history of generalized pruritic blistering skin lesions. He had presented with lymphocytosis for several months. Physical examination



**Figure 1.** Clinical and histological findings and immunofluorescence studies. (a) Erythematous and crusted lesions were localized mainly on the chest of the patient. (b) Extensive vesicular and erosive lesions localized on the oral mucosa. (c) Erosive and vesicular lesions on the larynx, epiglottis (\*) arytenoid folds (+) and pharynx (#). (d) Histopathological features of skin biopsy showed a subepidermal blister and eosinophilic infiltration (hematoxylin–eosin, original magnification  $\times 100$ ). (e, f) The results of direct immunofluorescence revealed lineal deposits of immunoglobulin (Ig)G and C3 on the basement membrane zone, (g) with epidermal binding of IgG by indirect immunofluorescence on salt-split skin (†).

Correspondence: Marta Ivars, M.D., Department of Dermatology, University Clinic of Navarra, School of Medicine, University of Navarra, PO Box 4209, Pamplona, Navarra 31080, Spain. Email: mivars@unav.es



## Letter to the Editor

## Usefulness of rapid measurement of serum thymus and activation-regulated chemokine level in diagnosing drug-induced hypersensitivity syndrome



Dear Editor,

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is a unique adverse drug eruption, which causes reactivation of herpesviruses such as human herpesvirus type-6 (HHV-6) during its clinical course. DIHS has biphasic aspects of allergic reaction to drug and of immune response to viral reactivation. Diagnostic criteria of DIHS consists of 7 clinical features as previously described; maculopapular rash, prolonged clinical symptoms, high fever, leukocyte abnormalities, liver dysfunction, lymphadenopathy, HHV-6 reactivation.<sup>1</sup> However, it is not always easy to diagnose DIHS in an early stage because its clinical features mimic macropapular rash-type drug reaction or eruptions due to viral infection. It has recently been reported that high serum level of thymus and activation-regulated chemokine (TARC) is observed specifically in DIHS patients.<sup>2</sup> We report a case of carbamazepine-induced DIHS, showing extremely high serum level of TARC in an early stage, which helped early diagnose of the disease.

An 86-year-old Japanese woman was referred to our hospital because of widely spread erythema with itching. She had started to take carbamazepine because of trigeminal neuralgia refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs 1 month before she had generalized rash. On admission, she had generalized rash with facial edema (Fig. 1), pustules around her mouth, and a high fever (over 38 °C). Superficial lymph nodes were not palpable. Her hepatic failure was not remarkable, but renal failure was suggested (BUN 29.6 mg/dl, creatinine 1.29 mg/dl). Eosinophil count was 3501/mm<sup>3</sup> and CRP was also high level (6.31 mg/dl). We suspected DIHS in this patient because of generalized rash developed after starting carbamazepine, high fever, and renal failure, but definite diagnosis of DIHS was not made.

Her serum TARC level was extremely high (88,179 pg/ml), when measured by utilizing HISCL<sup>®</sup> system (Sysmex, Hyogo, Japan) with TARC Assay kit (Shionogi, Osaka, Japan). We considered that the diagnosis was possibly DIHS and started prednisolone 30 mg/day on day 2. From then, her temperature declined to the normal level, and her rash and pustules were gradually disappeared. Since her condition improved, prednisolone intake was gradually tapered. After starting the prednisolone, her serum TARC level drastically decreased as shown in Figure 2. Reactivation of HHV-6 was suspected by increasing her serum HHV-6 IgG titers on day 25.

Drug-induced lymphocyte stimulation test indicated that carbamazepine was a culprit drug (stimulation index: 315%). We finally gave a diagnosis of DIHS since this case had 6 out of 7 diagnostic criteria of DIHS; maculopapular rash developing 1 month after



Fig. 1. Maculopapular rash on the back of the patient.

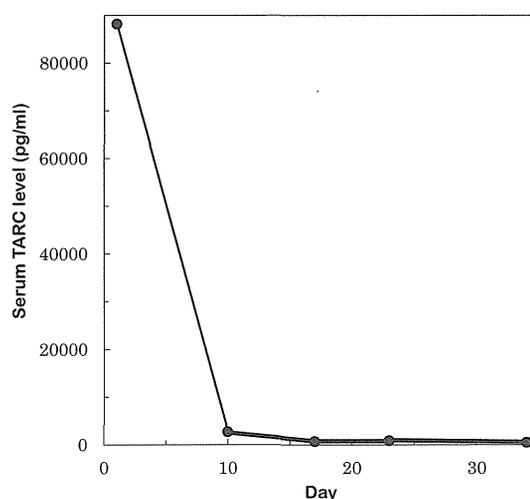


Fig. 2. Serum TARC level of the patient.

Peer review under responsibility of Japanese Society of Allergy.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2015.06.007>

1323-8930/Copyright © 2015, Japanese Society of Allergy. Production and hosting by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

starting carbamazepine, prolonged rash, high fever, renal failure and liver abnormalities (ALT 316U/l on day 11), leukocytosis with eosinophilia (WBC  $13.1 \times 10^9/l$ ) and HHV-6 reactivation.

This case well supports the previous reports that serum TARC level is extremely high at an active stage of DIHS in contrast to other adverse drug reactions, such as Stevens–Johnson syndrome.<sup>2,3</sup> There are also some other skin diseases causing high serum level of TARC, including atopic dermatitis, bullous pemphigoid, and mycosis fungoides.<sup>4,5</sup> However, their serum TARC level do not exceed that of DIHS. In the present study we could not identify the cells producing TARC, although its serum level was well correlated with inflammatory condition of the patient. In the present case, HISCL<sup>®</sup> system was utilized to measure the serum TARC level, which enables us to show the result in a short time (17 min). This is also helpful in comparison with a widely used TARC test, which needs at least 2 or 3 days to figure out serum TARC level. In conclusion, HISCL<sup>®</sup> system is very useful in diagnosing DIHS by rapid measurement of serum TARC level in the patients with generalized acute rash.

### Acknowledgement

This work was partly supported by Health and Labour Sciences Research Grants (Research on Intractable Diseases) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H26-nanchi-ippan-003).

### Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

Takayoshi Komatsu-Fujii, Masataka Ohta, Hiroyuki Niihara, Eishin Morita \*

Department of Dermatology, Shimane University Faculty of Medicine, Shimane, Japan

\* Corresponding author. Department of Dermatology, Shimane University Faculty of Medicine, 89-1 Enya-cho, Izumo, Shimane 693-8501, Japan.  
E-mail address: emorita@med.shimane-u.ac.jp (E. Morita).

### References

1. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007;**156**:1083–4.
2. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, Miyagawa F, Kobayashi N, Watanabe H, et al. Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). *Br J Dermatol* 2014;**171**:425–7.
3. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, Daikoku N, Miyagawa F, Okazaki A, et al. Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci* 2013;**69**:38–43.
4. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**107**:535–41.
5. Tamaki K, Kakinuma T, Saeki H, Horikawa T, Kataoka Y, Fujisawa T, et al. Serum levels of CCL17/TARC in various skin diseases. *J Dermatol* 2006;**33**:300–2.

Received 12 May 2015

Received in revised form 17 June 2015

Accepted 21 June 2015

Available online 22 July 2015

# 2 ウイルス感染と薬疹

浅田秀夫 (奈良県立医科大学)

【要旨】 ウイルス感染時に薬疹が出現しやすいことは、以前からよく知られている。近年、重症薬疹の一つである薬剤性過敏症候群 (DIHS) においてヒトヘルペスウイルス 6 が再活性化することが見いだされ、この報告をきっかけに、薬疹の発症にウイルス感染が広く影響をおよぼしている可能性が指摘されるようになってきた。ウイルス感染症と薬疹との関わりは2つのグループに大別される。1つはウイルス感染が先行し引き続き薬疹を生じるタイプで、このグループに属するものとしては、伝染性単核症に併発するアンピシリン疹が有名であるが、ヒト免疫不全ウイルス感染症患者にみられる薬疹などもあげられる。もう一つは、薬剤によりウイルスの再活性化が引き起こされるタイプで、このグループの代表が DIHS である。

## はじめに

ウイルス感染が薬疹の発症や経過に影響をおよぼすことは以前から知られている。たとえば、EB ウイルスによる伝染性単核症にアンピシリンを投与すると、しばしば薬疹が出現するが、この現象はアンピシリン疹として有名である。近年、多臓器障害を伴う重症薬疹のひとつである薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) において、ヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6 : HHV-6) などのヒトヘルペスウイルスの再活性化がみられることが明らかとなってきた<sup>1) 2)</sup>。即ち、薬疹は投与された薬剤によるアレルギー反応と考えられてきたが、その発症にウイルス感染が広く影響をおよぼしている可能性を示すデータが集積しつつある。本稿では、ウイルス感染症との関係が強く疑われている薬疹について代表的なものを取り上げて、薬疹とウイルス感染の関わりについて考察する。さらに、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (graft versus host disease : GVHD) と HHV-6 との密接な関係を紹介し、DIHS との類似性についても言及する。

## ウイルス感染が関与する薬疹

ウイルス感染症と薬疹との関わりは2つのグループに大別される。一つはウイルス感染が先行し引き続き薬疹を生じるタイプで、このグループに属するもの

としては、伝染性単核症に併発するアンピシリン疹やヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 感染症患者にみられる薬疹などがあげられる。もう一つは、薬剤によりウイルスの再活性化が引き起こされるタイプで、その代表が DIHS である。以下に各々のタイプの薬疹について概説する。

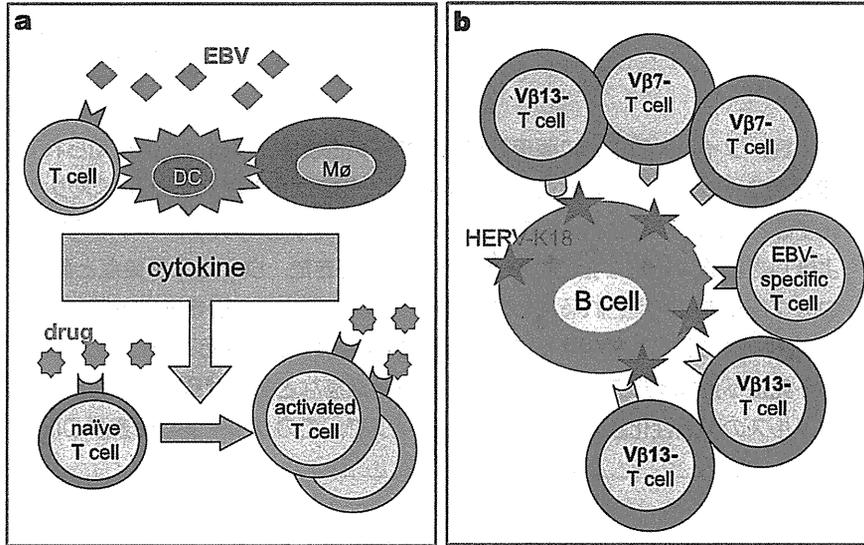
## 1. ウイルス感染が薬疹に先行するタイプ

### ●伝染性単核症とアンピシリン疹

伝染性単核症は、EBV の初感染による急性感染症で、発熱、リンパ節腫脹、咽頭炎を3徴とする。3主徴以外に、異型リンパ球の出現を伴う白血球増多、肝機能障害などがみられる。本症では感冒や不明熱と診断されて、アンピシリンなどの抗生剤を処方されることがあるが、その場合しばしば皮疹を生じる。すなわち通常の伝染性単核症では数パーセントから10%程度に皮疹がみられるが、アンピシリンを投与されるとその頻度は70~100%に上昇し、この現象は「アンピシリン疹」としてよく知られている。同様の現象はサイトメガロウイルスによる伝染性単核症の時にも見られる<sup>3)</sup>。またアンピシリン以外にもアモキシシリン、メチシリン、セフェム系薬剤、ミノサイクリンなどでも皮疹の誘発が報告されている。アンピシリン疹の発症機序として、ウイルス感染によって活性化されたT細胞の関与が考えられている。伝染性単核症においては、

図1 EBV感染細胞によるT細胞のポリクローナルな活性化機序.

(a) EBV感染により引き起こされたサイトカイン産生などの免疫反応が、T細胞の感作・活性化を亢進させる。(b) EBV感染が宿主細胞の内因性レトロウイルス遺伝子 (HERV-K18) の発現を誘発する。この蛋白はスーパー抗原活性を有するため、EBV感染B細胞はEBV特異的T細胞だけでなく、特定のT細胞受容体 (Vβ7, Vβ13) を持つT細胞集団もポリクローナルに活性化する。



ウイルス特異的 T 細胞のみならず非特異的 T 細胞もポリクローナルに活性化され、薬剤に対する免疫反応が通常より起こり易くなっていると考えられる。このポリクローナルな T 細胞の活性化の機序について、ウイルス感染により引き起こされたサイトカイン産生などの免疫反応が、T 細胞の感作・活性化を亢進させるように作用する可能性が考えられている (bystander activation) (図 1a)。また、EBV 感染が、宿主細胞の遺伝子にコードされている内因性レトロウイルス由来スーパー抗原の発現を誘発することが一因となっているとの報告もみられる (図 1b)<sup>4)</sup>。多くの症例において、伝染性単核症が治癒した後は、薬剤を再投与しても皮疹が誘発されないことが知られており<sup>5)</sup>、T 細胞のポリクローナルな活性化もウイルス感染の終息とともに治まるためと考えられる。しかし、伝染性単核症の患者の一部では、治癒後の薬剤の再投与で皮疹が誘発されることが示されている<sup>6) 7)</sup>。皮疹消退後のパッチテストやリンパ球刺激試験で陽性反応を示す症例では、EBV 感染がアジュバントとして作用することにより薬剤に対する感作が成立しやすくなったと考えられている<sup>6)</sup>。さらに、アンピシリン投与が EBV の再活性化を誘発して皮疹の出現に影響をおよぼしたと考えられる症例の報告もある<sup>7)</sup>。

● HIV 感染症と薬疹

HIV 感染症の患者では、CD4<sup>+</sup>T 細胞数が減少し、免疫不全症状がみられる。その一方で、薬疹の多発や虫刺症の著明な増悪などのアレルギー症状が目立つようになる。アモキシシリンやサルファ剤に対する薬疹は、非感染者より約 10 倍多いとされる<sup>8)</sup>。カリニ肺炎の予防・治療に用いられる ST 合剤に対しては、約 50% の感染者が薬疹を生ずる。薬疹のタイプは紅斑丘疹型が多いが、toxic epidermal necrolysis (TEN) 型の頻度も健常群と比べて高率にみられる (図 2)<sup>9)</sup>。興味深いことに、病期が進み CD4<sup>+</sup>T 細胞が減少する程、薬疹の頻度や重症度が増すことが知られている<sup>10)</sup>。その理由として、HIV により免疫を制御している CD4<sup>+</sup>T 細胞 (regulatory T cell : Treg) の減少や機能低下が著しく起こり、その結果、アレルギー反応がむしろ増強するとの報告がみられる<sup>11)</sup>。また、HIV 感染患者では、EBV、サイトメガロウイルス、HHV-6、HHV-7 などの様々なウイルスの再活性化がみられ、それらのウイルスの薬疹発症への関与も疑われている。そのほか、免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome) に伴う薬疹の増加も知られている<sup>12)</sup>。この現象は、HIV 感染で障害されていた免疫システムが、強力な抗 HIV 療法により回復した結果、薬剤に対する過敏反応が惹起される