

◆特集／薬疹 update と対処法
重症薬疹のバイオマーカーとしての
サイトカイン，ケモカイン

水川良子*¹ 塩入瑞恵*² 青山裕美*³

Key words : サイトカイン (cytokine), ケモカイン (chemokine), Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome ; SJS), 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN), 薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DiHS), 早期診断

Abstract 重症薬疹では、いかに早い段階で正確な確定診断をするかが、その後の経過を左右する大きなポイントになる。しかし初診時には、いわゆる中毒疹としか診断のしようがない症例も数多く経験される。このような観点から、早期診断を目的としたバイオマーカーの検討は、従来より多くの注目を集めてきた。今までにも、確定診断に決定的とされる多くのバイオマーカーが報告されながらも、それ以外の疾患での上昇が判明するということが繰り返されてきた。今回我々は、数種のサイトカイン、ケモカインを組み合わせることで、さまざまな重症薬疹を鑑別することができるのではないかと考え検討を行った。その結果、IL-5, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IP-10, FasL, TNF- α などを組み合わせることが、鑑別に有用であることが明らかになった。従来の報告とともに概説する。

はじめに

重症薬疹の早期鑑別および病勢の評価をいかに正確に行うかは、治療の選択肢にも関わる大変重要な問題であり、さまざまなバイオマーカー(サイトカインやケモカイン)の有用性が今までに報告されている。しかし、臨床診断が難しい早期の段階で、これらの血清因子がどの程度鑑別診断および重症度の判定に有用かは、いまだ明確な答えは得られていない。今回、今までの重症薬疹に関するさまざまなバイオマーカーの報告を踏まえ、教室例の検討を加えて概説する。

バイオマーカーによる重症薬疹の鑑別

—今までの報告から—

病像が完成された重症薬疹症例において、その診断は決して難しいことではない。しかし、早期の段階に多形紅斑と診断しても Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome ; SJS) や中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN) へと進展する症例や、その反対に予想外に病勢が進展しない症例を経験すると、臨床所見による早期確定診断の難しさを痛感する。その重要性から、今までにも多くのバイオマーカーの検討が、主に鑑別診断を目的としてなされてきた。「このマーカーは SJS と TEN を鑑別できる」、「多形紅斑と SJS の鑑別にはこれを調べればよい」といった報告の一方で、その他の全く関係のない疾患や類縁疾患でもそれらの因子が上昇するなどの報告が相次ぎ、単一および少数のバイオマーカーによる鑑別には限界があるようにもみえる。また、薬剤性だけでなく発熱やびまん性の紅斑を全身に認めるウイルス性発疹症も鑑別を要する場合

*¹ Yoshiko MIZUKAWA, 〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2 杏林大学医学部皮膚科学教室, 准教授

*² Mizue SHIOIRI, 〒197-8511 福生市加美平 1-6-1 公立福生病院皮膚科, 医長

*³ Yumi AOYAMA, 〒700-0821 岡山市北区中山下 2-1-80 川崎医科大学附属川崎病院皮膚科, 教授

は多く、これらをカバーできるバイオマーカーはいまだ十分には検討されていない。以下に従来より報告されているバイオマーカーについて概説する。

1. 可溶性 Fas リガンド (sFasL)

今まで報告された重症薬疹のバイオマーカーの代表的なものといえる。最重症薬疹である SJS/TEN では表皮細胞の広範な apoptosis が病理学的な特徴であり、apoptosis を誘導する因子として SJS/TEN の病態の解明とともに、診断への有用性が注目されてきた。2003 年 Abe らは、活性化 T リンパ球の産生する sFasL が、表皮細胞に発現する Fas を介して apoptosis を誘導することを明らかにした¹⁾。さらに彼らは、SJS/TEN 患者における血清中 FasL の上昇は、水疱形成などに先行し早期に上昇することを示し、sFasL の診断バイオマーカーとしての有用性を報告している²⁾。このように sFasL は SJS/TEN を診断する魅力的なバイオマーカーであることが示される一方で、SJS と TEN を鑑別するには適さない可能性や、SJS/TEN と鑑別を要する天疱瘡での sFasL の病態への関与³⁾や播種状丘疹紅斑型での上昇が報告されている⁴⁾。

2. グラニュライシン (Granulysin)

sFasL 同様、apoptosis に関与する因子として注目された細胞傷害性顆粒内蛋白である。細菌や結核、ウイルスなどの病原体や腫瘍などに対する生体防御としての役割を担っている。2008 年 Chung らは、SJS/TEN の水疱内容に granulysin の発現が高いことを報告し、表皮細胞の apoptosis 誘導に関与することを示した⁵⁾。その後、Abe らは SJS/TEN では発症早期に血清中の granulysin が有意に上昇していることを明らかにし、早期診断における granulysin の有用性を報告した⁶⁾。彼らによる granulysin 測定キットは感度 80%、特異度 94% と報告されている。その一方で、HHV-6 の再活性化を伴う薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DiHS) においても、早期のみでなく回復期にも血

清 granulysin の高値が持続することが示されており⁷⁾、血清 granulysin 値のみでの早期の診断は難しい症例もあると予測される。

3. ケモカイン

ケモカインは、細胞の遊走や活性化に関与する分子量約 1 万程度の多様なタンパク質で、N 末端のシステイン残基の配置から 4 種類に分類されている。ケモカインには、Th1 型の免疫反応に関与するものと、Th2 型の免疫反応に関与するものがある。TARC、MCP-4、MDC は細胞表面に発現する CCR3 や CCR4 を介して Th2 細胞の遊走に関わり、IP-10、MIP-1 α/β 、MIG は CXCR3 や CCR5 を介して Th1 細胞の遊走に関与するとされ、重症薬疹の鑑別診断や病態への関与に関して積極的に検討されている。Ogawa らは発症 15 日以内の急性期の DiHS の血清 TARC 値を検討し、DiHS 症例では SJS/TEN や紅斑丘疹型薬疹症例 (macropapular drug eruption ; MPE) に比較してその値は著明に上昇するとともに、その活動性とも相関していることを明らかにした⁸⁾。さらに彼らは、Th1 型の免疫反応に関与する IP-10 および MIG と、Th2 型反応に関与する TARC とを同時に測定することで、重症薬疹の早期鑑別診断や疾患活動性のマーカーとして有用かどうかの検討を行った⁹⁾。その結果、DiHS では TARC 同様、Th2 に関与する MDC が上昇している一方で、SJS/TEN 急性期では Th1 に関与する IP-10、MIG が上昇していることを明らかにし、血清 Th1/Th2 ケモカイン測定が SJS/TEN、DiHS の鑑別に有用であることを示している⁹⁾。血清 TARC 値の上昇は SJS/TEN においても報告されているが¹⁰⁾。Ogawa らが示した 10,000 を超える TARC 値上昇は DiHS に特異的な所見といえよう。

4. HMGB1 (high mobility group box 1)

HMGB1 は、感染や組織障害時に細胞外に放出される生体防御や修復に関与する内因性の多機能タンパク質である alarmin の一種で、さまざまな炎症性疾患に関与することが知られている。Nakajimara らは、SJS/TEN では多形紅斑 (erythe-

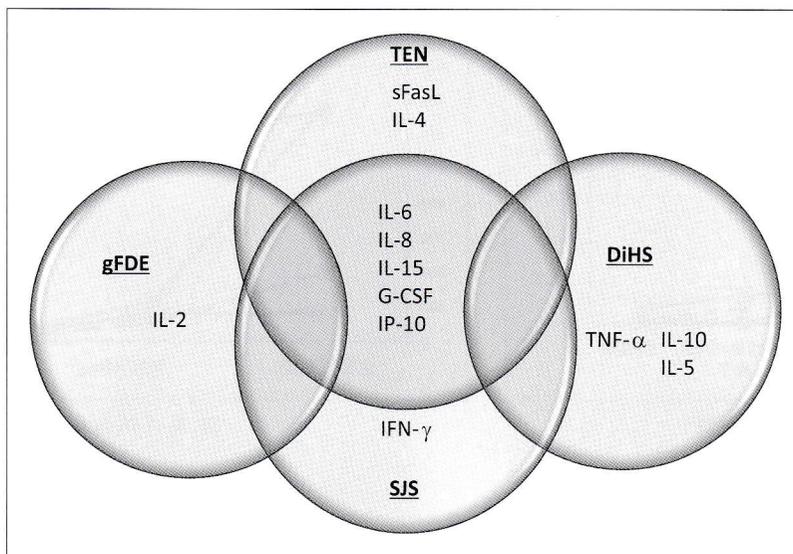


図 1. 各重症薬疹におけるサイトカイン、ケモカインのパターン

ma multiforms : EM) や MPE に比較して血清 HMGB1 が上昇していること、その上昇は急性期のみでなく発症後約 3 週間の長期にわたり持続すること、免疫組織学的に表皮細胞の核および核周囲に HMGB1 の陽性反応が確認されることを明らかにし、HMGB1 のバイオマーカーとしての有用性を提唱した¹¹⁾。しかしその後、DiHS 急性期でも血清 HMGB1 が SJS/TEN より高値を示すことが明らかにされ、重症薬疹の鑑別診断を目的としたバイオマーカーとしての意義には疑問が残る。

バイオマーカーの組み合わせは 有用な手段になりうるか

従来のバイオマーカーは、1 つあるいは数種のサイトカインやケモカインを測定することで早期診断を行おうとするもので、有用ではあるが、SJS と TEN の鑑別には言及されていない、臨床的に鑑別の対象になるウイルス発疹症に関するデータも不足している、実際には薬疹以外の疾患でも上昇しているなど、いくつかの問題点があることも否めない。そこで我々は、従来から測定されてきたサイトカインやケモカインを組み合わせで測定することで、これらの問題点を解決することができるのではないかと考えた。SJS、TEN、DiHS に加え、初期の段階で SJS、TEN と鑑別を要する多発型固定薬疹 (fixed drug eruption ;

FDE)、MPE および麻疹、風疹を含めたウイルス性発疹症を対象とし、治療前の初診時および治療経過中における血清サイトカイン、ケモカインを比較検討した。

SJS/TEN では IL-6、IL-8、IL-15、G-CSF、IP-10 が両疾患で上昇し、免疫学的反応の共通性を認めたとが、sFasL 値は TEN 症例で有意に上昇しており疾患特異性が示唆された。一般に SJS/TEN は Th1 型の免疫反応を生じるとされているが、我々の検討では IL-4 が TEN で上昇している症例が認められた。同様の傾向は Fujita らの報告でも認められている¹²⁾。一方、IFN- γ は SJS でより有意に上昇していた。さらに、多発型 FDE では IL-2 が他の重症薬疹よりも高い傾向が確認された。

DiHS は上述したように、Th2 型の免疫反応を生じることが知られている⁸⁾⁹⁾。我々の検討でも、IL-5 は他の重症薬疹に比較して有意に上昇していたが、TNF- α も SJS/TEN より高値を示し、Th2 型の免疫反応のみではない可能性が示唆された。MPE や DiHS と鑑別を要するウイルス性発疹症では重症薬疹と比較して、IL-6 は上昇せず、IL-17 が有意に上昇するとともに IL-4 も高値を示した点が特徴的であった。

以上より図 1 に示すように、いくつかのサイトカインおよびケモカインを組み合わせることによ

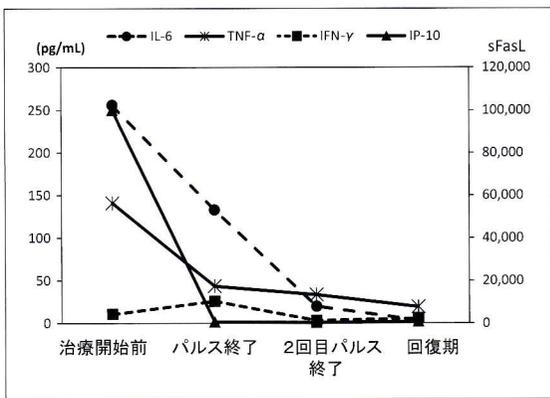


図 2. TEN 症例

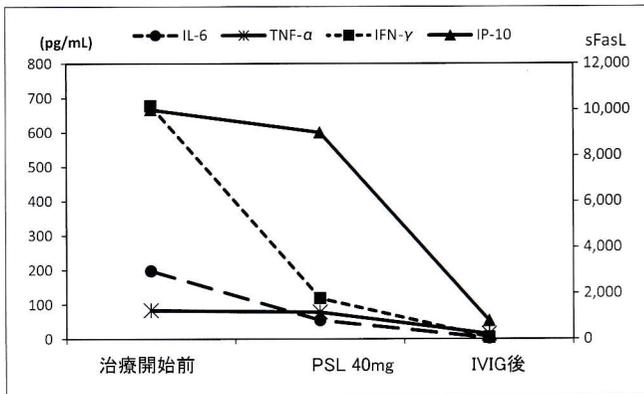


図 3. SJS 症例

り、重症薬疹の早期鑑別・診断が可能になると考えられた。

サイトカイン、ケモカイン推移と特徴

発症早期でのサイトカイン、ケモカインが各々の重症薬疹によって異なることが明らかになったが、各サイトカイン、ケモカインは病勢の変化に伴いどのように推移するのだろうか。各疾患の症例を以下に示す。

1. SJS, TEN 症例でのサイトカイン、ケモカインの推移

図2にステロイドパルス療法を行ったTEN症例の主なサイトカイン、ケモカインの推移を示す。IL-6、IP-10に加え、図には示していないがIL-8、G-CSFなどの各サイトカイン、ケモカインはすべて高値を示し、sFasLも10,000 pg/mL以上であった。治療により速やかに各サイトカイン、ケモカインは減少している。1回目のパルス後にIFN-γのみ上昇しているにもかかわらずIP-10は上昇せず、2回目のパルス療法以降、良好な経過をたどった。

図3に、PSL開始後も皮膚所見および粘膜所見の改善が乏しく、IVIIG投与を要したSJS症例を示す。TEN同様、IL-6、IP-10などの各サイトカイン、ケモカインが上昇するとともにIFN-γも上昇していた。sFasLは500 pg/mLと、TENに比べて低値であった。プレドニゾロン(PSL)開始後、IFN-γの減少とIP-10は連動せず、臨床症状の改善傾向も乏しい。IVIIG追加投与を行うことでIP-10は減少し、臨床症状も改善した。これら

の結果は、IFN-γとIP-10の動きを検討することが、臨床症状の推移の予測に有用である可能性を示しているのではないだろうか。IP-10はIFN-γにより誘導されるケモカインで、線維芽細胞、血管内皮細胞、上皮細胞などから産生される。CXCR3陽性細胞の局所への遊走を誘導する。局所に遊走したこれらの細胞からのIFN-γはケモカインの産生を増長するため、炎症のカスケードが進んでいくが、IFN-γとIP-10が連動しないこれらの症例の推移は示唆に富んでいる。

2. DiHS 症例におけるサイトカイン、ケモカインの推移

図4にテグレトール®によるDiHS症例で、ステロイド内服を行わずに経過観察した症例を示す。DiHSでは、IL-5、IL-10、TNF-αが他の重症薬疹に比較し上昇している。臨床症状の改善とともにサイトカイン、ケモカインも緩徐ではあるが減少していることが伺われる。また、二峰目の皮疹発現時にはTNF-αがわずかではあるが上昇する傾向が認められ、興味深い。

3. ウイルス性発疹症では、IL-6は上昇せず、IL-17が上昇する

図5に風疹の初診時と1週間後のサイトカイン、ケモカインの推移を示す。発熱などの全身症状を伴っていたが、初診時、1週間後ともIL-6、IP-10の上昇は認められず、特徴的な所見と考えられる。一方、IL-17は初診時および1週間後にも高値を維持している。麻疹、伝染性紅斑などのその他のウイルス感染症でも同様の傾向が認められた。

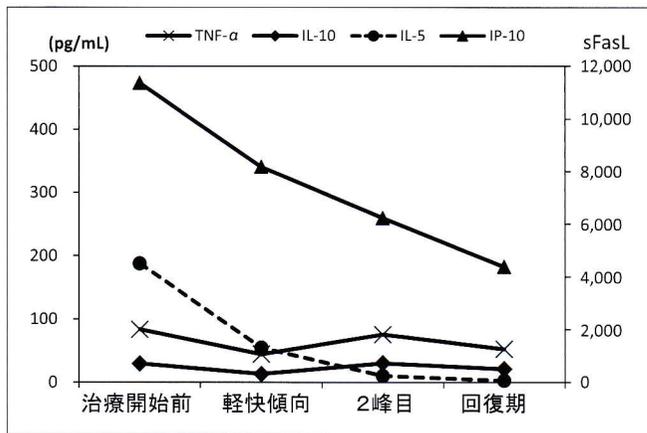


図 4. DiHS 症例

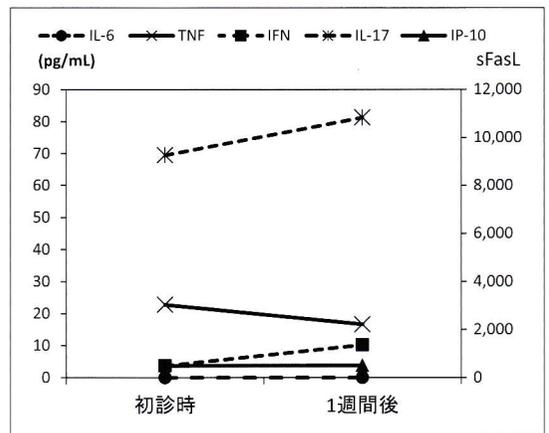


図 5. 風疹症例

おわりに

今回我々は、数種のサイトカイン・ケモカインを測定することにより、重症薬疹および重症薬疹と鑑別を要する MPE やウイルス性発疹症の鑑別を試み、いくつかのバイオマーカーを組み合わせることが有用と考えられた。今後も数多くのバイオマーカーが開発、検討されると予想されるが、1つのバイオマーカーのみでなく、組み合わせることが有用な結果をもたらすと考えられる。

謝 辞：本論文は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)(H26-難治等(難)一般-081)および文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金の援助を受けた。

文 献

- 1) Abe R, Shimizu R, Shibaki A, et al : Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol*, **162** : 1515-1520, 2003.
- 2) Murata J, Abe R, Shimizu H : Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol*, **122** : 992-1000, 2008.
- 3) Puviani M, Marconi A, Cozzani E, et al : Fas ligand in pemphigus sera induce keratinocyte apoptosis through the activation of Caspase-8. *J Invest Dermatol*, **120** : 164-167, 2003.
- 4) Stur K, Karlhofer FM, Stingl G : Soluble Fas ligand : A discriminating feature between drug-induced skin eruptions and viral exanthemas. *J Invest Dermatol*, **127** : 802-807, 2007.
- 5) Chung WH, Hung SI, Yang JY, 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.
- 6) Abe R, Yoshioka N, Murata J, et al : Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med*, **151** : 514-515, 2009.
- 7) Saito N, Abe R, Yoshioka N, et al : Prolonged elevation of serum granulysin in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*, **167** : 452-453, 2012.
- 8) Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, 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*, **171** : 425-427, 2014.
- 9) Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, et al : Differential expression profile of Th1/Th2-associated chemokines characterizes Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) as distinct entities. *Eur J Dermatol*, **25** : 87-89, 2015.
- 10) Quaglini P, Caproni M, Antiga E, et al : Serum levels of the Th1 promoter IL-12 and the Th2 chemokine TARC are elevated in erythema

- multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and correlate with soluble Fas ligand expression. *Dermatology*, **214** : 296-304, 2007.
- 11) Nakajima S, Watanabe H, Tohyama M, et al : High-mobility group box1 protein (HMGB1) as a novel diagnostic toll for toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol*, **147** : 1110-1112, 2011.
- 12) Fujita H, Matsukura S, Watanabe T, et al : The serum level of HMGB1 (high mobility group box 1 protein) is preferentially high in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Br J Dermatol*, **171** : 1585-1588, 2014.

薬疹という“地雷”

水川 良子

Key words 重症薬疹, 診断, 初期対応, 治療

はじめに

薬疹は薬剤を摂取することにより生じる皮疹の総称で、軽症から重症までさまざまな臨床像があり、初期段階では軽症・重症の鑑別が困難な症例が多い。当直や外勤時、あるいは救急外来でいわゆる中毒疹を診察する際、薬疹なのかどうかを即座に決定することは大変むずかしく、加えて重症度をその場で判定することはさらに困難な作業である。

本稿では、実際に薬疹が疑われるような中毒疹の患者を初診したとき、あるいは目の前にいる薬疹の患者が重症化するのかどうかを迷うときなどを念頭に置き、薬疹の診断および治療について述べる。

薬疹とは—重症薬疹の確定診断の基本は診断基準である

重症薬疹には、スティーヴンス・ジョンソン症候群

(Stevens-Johnson syndrome : SJS), 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN), 薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) の3つの疾患があげられる。典型的であればその診断に迷うことはなく、それぞれ診断基準が厚生労働科学特別研究事業の重症薬疹研究班 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会により提示されており^{1, 2)}, SJSとTENに関しては2016年の改定により、より実践に即した診断基準に変更される。

◆ SJS (表1)

SJSの臨床の特徴は、発熱などの全身症状を伴う重篤な粘膜疹(眼、口唇、外陰部など)と、体表面積の10%未満のびらん・水疱などの表皮の壊死性障害の存在である。粘膜症状のなかでも眼症状は後遺症を残す可能性があり注意が必要で、早期から眼科専門医の介入が必要である。

初期段階では、多形紅斑重症型 (EM major) との鑑別

表1 スティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) の診断基準 (2016) (案より一部抜粋)

| 概念 |
|--|
| 発熱と眼粘膜、口唇、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹を伴い、皮膚の紅斑と表皮の壊死性障害に基づく水疱・びらんを特徴とする。原因として医薬品のほかに、マイコプラズマやウイルス等の感染症が原因となることもある。 |
| 主要所見 (必須) |
| 1. 皮膚粘膜移行部 (眼、口唇、外陰部など) の広範囲で重篤な粘膜病変 (出血・血痂を伴うびらん等) がみられる。 |
| 2. 皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め、軽快後には痂皮、膜様落屑がみられる。その面積は体表面積の10%未満である。ただし、外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含まれる。 |
| 3. 発熱がある。 |
| 4. 多形紅斑重症型 (erythema multiforme [EM] major) を除外できる。 |
| 5. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。 |
| 副所見 |
| 1. 紅斑は顔面、頸部、体幹優位に全身性に分布する。紅斑は隆起せず、中央が暗紅色の flat atypical targets を示し、融合傾向を認める。 |
| 2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる。 |
| 3. 全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴う。 |
| 4. 自己免疫性水疱症を除去できる。 |
| 診断 |
| 副所見を十分考慮のうえ、主要所見5項目をすべて満たす場合、SJSと診断する。初期のみの評価ではなく全経過の評価により診断する。 |

特集 皮膚科の落とし穴回避・超クマニュアル— Especially For Freshers

Pitfall 16 薬疹という“地雷”

表2 中毒性表皮壊死症 (TEN) の診断基準 (2016) (案より一部抜粋)

| 概念 |
|---|
| 広範囲な紅斑と全身の10%以上の水疱・びらん・表皮剥離など顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の多くは医薬品である。 |
| 主要所見 (必須) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 広範囲に分布する紅斑に加え、体表面積の10%を超える水疱・びらんがみられる。外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含める (なお、国際基準に準じて体表面積の10~30%の表皮剥離は、SJS/TEN オーバーラップと診断してもよい)。 2. 発熱がある。 3. 以下の疾患を除外できる。 ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS)、トキシックショック症候群 (TSS)、伝染性膿痂疹、急性汎発性発疹性膿痂疹 (AGEP)、自己免疫性水疱症 |
| 副所見 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 初期病変は広範囲にみられる斑状紅斑で、その特徴は、隆起せず中央が暗紅色の flat atypical targets もしくはびまん性紅斑である。紅斑は顔面、頸部、体幹優位に分布する。 2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらか、あるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる。 3. 全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴う。 4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、軽度の病変でも少なくとも200倍視野で10個以上の表皮細胞 (壊) 死を確認することが望ましい。 |
| 診断 |
| 副所見を十分考慮のうえ、主要所見3項目のすべてを満たすものをTENとする。全経過をふまえて総合的に判断する。 |

がむずかしい場合も多いが、SJSでは紅斑が顔面、頸部、体幹などの比較的中枢に優位に分布し、個々の紅斑は隆起せず、中央が暗紅色の flat atypical targets であることが示されている。また、病理組織学的所見として、200倍視野で10個以上の表皮細胞 (壊) 死を確認することが望ましいことが参考所見に追記されており、診断の一助になると思われる。

◆ TEN (表2)

TENは、広範囲な紅斑と全身の10%以上の水疱、びらん、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認めることが基準になっている。初期病変の紅斑はSJS同様に隆起のない flat atypical targets、あるいはびまん性の紅斑とされている。特徴としては、外力により容易に表皮が剥離する Nikolsky 現象を認めることである。TENの病勢は急速であり、厳密な管理のもとでの経過および加療を行うことが原則である。SJSと同様に眼病変を伴うことがあり、注意を要する。

◆ DIHS (表3)

SJS/TENが被疑薬内服から比較的急速な経過をとるのに対し、DIHSでは3週間程度の被疑薬内服期間を要し、発症までの経過もほかの薬疹とは趣が異なる。DIHSの診断基準は検査異常が主体となっているが、臨床的には、顔面の浮腫と眼囲をスペアする顔面の紅斑が特徴的と思

われる。被疑薬中止後の遷延や、経過中の再燃も臨床的な特徴である。

これらの重症薬疹を診断する際には、必ず診断基準を確認することは、いうまでもない。

■ 鑑別診断はむずかしい

◆ その中毒疹は薬剤性かウイルス性か

診断基準を満たす典型的な重症薬疹症例ではその診断は容易であり、入院の適応やステロイド治療開始を迷う必要はない。しかし初期段階の症例や、典型的ではない症例が当直や外勤時に来院したとき、どうすればよいのかを即座に決定するのは、実際には困難であることも多い。中毒疹には薬剤性のみではなく、ウイルス性の全身性発疹症も含まれているからである。

ここであらためて、薬剤性/ウイルス性を初期段階で鑑別できるのかを考えてみると、その答えは“No”である。なぜなら、薬剤を服用する状況は、ほとんどの場合になんらかの感染症が存在するからである。たとえば発熱、咳嗽などの感冒症状に対して鎮痛解熱剤や抗生剤を服用し中毒疹を発症した場合、感染症の存在が薬疹の発症に関与していることが知られている。

伝染性単核球症 (infectious mononucleosis : IM) 発症時にアンピシリン疹が生じることが有名であるが、ほ

表3 薬剤性過敏症候群 (DIHS) の診断基準 (2005)

| |
|---|
| 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の再活性化を生じる。 |
| 主要所見 |
| <ol style="list-style-type: none"> 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。多くの場合、紅皮症に移行する。 2. 原因医薬品中止後も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 <ol style="list-style-type: none"> a. 白血球増多 (11,000/mm³以上) b. 異型リンパ球の出現 (5%以上) c. 好酸球増多 (1,500/mm³以上) 6. リンパ節腫脹 7. HHV-6の再活性化 <p>典型 DIHS：1～7すべて 非典型 DIHS：1～5すべて、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。</p> |
| 参考所見 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 原因医薬品は、抗癌薬、ジアフェニルスルホン、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、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。 |

かのウイルス性感染症の際にも同様の現象がおきている可能性は否定できない。アンピシリン疹では、ウイルスが活性化している急性期にはアンピシリンによるリンパ球刺激試験 (lymphocyte stimulation test : LST) は陽性であるが、IMの終息後に経時的にLSTを行うと陰転化することが知られている³⁾。われわれは同様の事象を伝染性紅斑患者でも経験しており、中毒疹を初期の段階で薬剤性かウイルス性かを鑑別することは、実際には困難であると考えている。

しかし、早期での鑑別はむずかしくても、最終的にLSTなどの薬剤精査を行い薬剤の関与を明らかにするとともに、各種ウイルス抗体価をベア血清にて確認することが重要ではないだろうか。われわれはウイルス性/薬剤性の全身性発疹症や重症薬疹の鑑別診断を目的として治療開始前の極期の各種血清中サイトカインの検討を行い、ウイルス性疾患では薬疹に比較しIL-17が高値を示すことを確認している (unpublished data)。このような検討が救急の現場で行えるようになれば、鑑別診断

の一助になるかもしれない。

◆ その薬疹は重症か

入院で経過をみるのか、ステロイド全身投与を開始するか否かを定めるうえで、重症薬疹かどうかの判断することが重要である。前述したように、重症薬疹の診断は診断基準を順守して行う。

SJSと診断するうえでもっとも問題になるのは、EM majorとの鑑別であろう。SJSとEM majorに関しては同一のスペクトラム上の程度や時期の違いとして捉えられている場合と、両者は異なるentityであるとする場合があるが、2016年のガイドライン(案)によればEM majorはSJSと鑑別されるべきと明記されている。通常のEMの紅斑は比較的境界明瞭、やや隆起し浮腫性で、より末梢に分布する傾向があるのに対し、SJSでは紅斑は扁平、境界はやや不明瞭で融合傾向があるとされる。紅斑境界部の不明瞭さは、周囲への拡大傾向を表していると考えられる(図)。

また、副所見に明記されている全身の倦怠感や摂食障

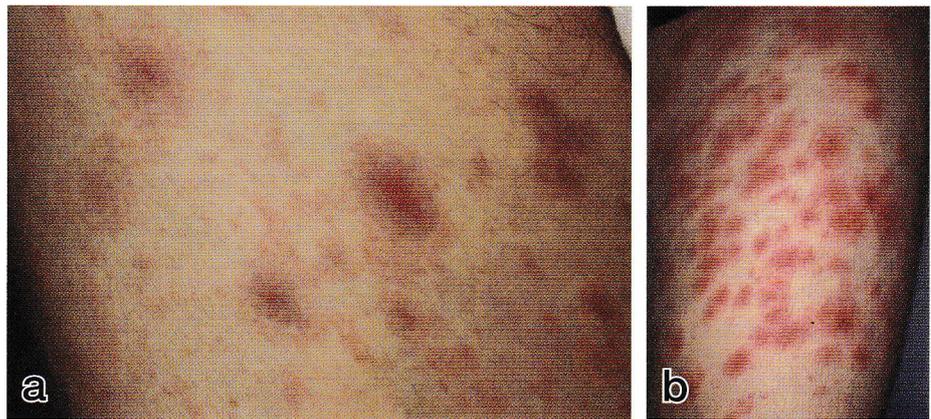
特集 皮膚科の落とし穴回避・超クマニュアル— Especially For Freshers

Pitfall 16 薬疹という“地雷”

図 SJSとEMの紅斑の違い

(a) SJS: 境界不明瞭な flat atypical targets.

(b) EM: 境界明瞭な虹彩様紅斑.



害は、救急の現場では重症感として医師が感じとる感覚に近いものと思われ、医師自身が現場で重篤であると判断したならば、たとえ皮疹の範囲が小さくとも重症型を念頭に置き、経過をみるのが大切と考える。

■ ステロイド投与のタイミング

◆ 重症薬疹の治療の基本

重症薬疹の治療の基本は、①原因薬、被疑薬の中止、②入院でのステロイド全身投与、である。重症薬疹であると確定診断したならば、ガイドラインの治療指針に従って、速やかにステロイド全身投与などの治療を行うべきであり、選択の余地はない。

救急の現場で頭を悩まされるのは、重症薬疹と確定診断がつかない初期症例や、すでに他院でのステロイド全身投与が行われているような特殊な状況の場合である。当直や外勤時では十分な検査はできず、また詳細な検査結果を待つことはできない。敗血症などの細菌感染症や腎障害・肝障害などの内臓疾患の合併症の存在は排除しておくこと、経過をみると判断した場合でも必ず増悪時を想定し、ステロイド全身投与が行えるようなバックアップ態勢はとっておくことは、いうまでもない。

◆ ステロイド全身投与は待てるのか

当直や外勤でステロイド全身投与を行うかをもっとも迷うのは、重症薬疹の診断基準は満たさないが臨床的に重症化を否定できない場合である。今すぐにステロイド投与を開始するのか、ステロイド全身投与を行わずに経過をみるのかを判断する因子として、①重症感の有無、②炎症反応などの検査異常の程度、③受診までの治療歴と病状の進行の程度、を考える。重症感とは診療ガイドラインの診断基準副所見にも記載されており、当直や外勤

でも目の前の患者の全身状態および医師本人が他覚的に判断できる項目である。発熱や食欲の有無、車椅子の使用なども確認し、主観的な表現ではあるが、“ぐったり感”の有無を見極める。

救急検査で短時間に結果の確認ができる検査項目は、末梢血と生化学的所見である。腎障害・肝障害が高度であれば、当該科に診察を依頼するなどの適切な処置を行う。内科的な問題が顕著ではなく細菌感染症を除外できた場合、CRP (C-reactive protein) などの炎症反応の程度は皮疹の重症度の参考になる。

また、受診するまでの治療歴や病状の進行の程度を把握しておくことで、今の状況から明日までにどの程度進行するのかを大まかに推測することができる。すでにはかの医療機関でステロイド全身投与が行われているのか、使用量は大量か中等量、あるいは少量なのかを知ること、現行のステロイド量の判断に重要な情報になる。

ガイドライン(案)では、ステロイドの使用量は体重1 kgあたり0.5～1.0 mgでの開始が推奨されている。通常量よりも少ないステロイドが使用されたものの病勢が抑えられない場合、より多くのステロイド量が必要になるだけでなく、ステロイド増量の効果が得られにくいことがある。そのため、重症感がなく炎症反応が軽度であっても、少量のステロイドがすでに全身投与され、かつ皮疹の消褪傾向が明らかでない場合には、重症化の可能性が示唆される。このような場合には、入院のうえで経過観察、あるいは頻回の外来受診を指示する必要がある。

■ 重症薬疹の治療—診療指針を中心に

厚生労働科学特別研究事業の重症薬疹研究班 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会より 2016年度版

の診療ガイドラインが発表される予定で、SJS/TENの治療方法の詳細も記載されているので、参照していただきたい。

概説すると、SJS/TENでは発症7日前後までの発症早期からステロイド全身投与を0.5～1.0 mg/kg/日、重症は1.0～2.0 mg/kg/日で開始すること、重症例や急激に進展する症例、皮疹が軽度でも偽膜形成などの眼合併所見の重症例ではパルス療法を考慮すること、ステロイド全身投与がすでに開始されている場合は、前投与量をベースラインと捉えてステロイド投与量を設定するように明記されている。

最近、重症薬疹に対する免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin: IVIG) が保険認可された⁴⁾。IVIGはステロイド全身投与が奏効しない場合の手段として位置づけられている。腎障害や血栓・塞栓症の危険性が高い患者での施行は控える。

DIHSでは被疑薬中止後も症状が遷延すること、経過中に症状の再燃が認められることが特徴としてあげられる。基本的にはステロイド全身投与 (0.5～1.0 mg/kg/日) が推奨されている。基礎疾患の関係からステロイド全身投与を行わずに経過をみることもあるが、その場合には治癒から数年後 (10年以上のこともあるが) に、自己免疫疾患が発症する可能性があることに注意して、経過をみる必要がある。

最後に—必ずしも鑑別できるわけではないと考えておく

初期であればあるほど重症薬疹の診断はととてもむずかしく、最初の診断はあくまで通過点と捉える必要がある。診断基準に照らし合わせながら病状の変化を把握し、適切な対応をとることが重要であると考えている。



ここが落とし穴

- ・重症薬疹の診断は、診断基準を順守して行う。
- ・SJS/TENでは、早期より眼科専門医の介入が必要。
- ・治療は、被疑薬の中止+ステロイド全身投与！
- ・現場では重症感(ぐったり感)が重要。

文献

- 1) 狩野葉子, 塩原哲夫: 臨皮 66: 115, 2012
- 2) 狩野葉子: 臨床免疫・アレルギー科 59: 471, 2013
- 3) 水川良子, 塩原哲夫: 皮膚病診療 20: 515, 1998
- 4) Aihara M et al: J Dermatol 42: 768, 2015

水川 良子 Mizukawa, Yoshiko

杏林大学医学部皮膚科
〒181-8611 三鷹市新川6-20-2
FAX: 0422-41-4741

Back Issue

2016年 2月号

Vol.15 No.2

Visual Dermatology

ヴィジュアル・ダーマトロジー

株式会社 学研メディカル秀潤社

特集・色素性母斑のすべて①

■責任編集・著: 大原 國章 (虎の門病院)

◆ Part1. 母斑の分類: 大きさによる分類/母斑と日光 (後天性の母斑)/先天性母斑の病理型/Ackerman分類/ Spitz 母斑 Spitz nevus ◆ Part2. 臨床形態 (母斑の外観と病理型): 顆粒状の母斑/桑実状, 乳頭状の病型/点状集簇性母斑 (点状黒子様母斑 speckled lentiginous nevus) /疣贅状母斑 verrucous nevus /大脳状母斑 cerebriform nevus /分離母斑 divided nevus /低色素性の母斑 ◆ Part3. 母斑細胞の形態: 母斑細胞の形態/neurotization, neuroid change ◆ Part4. 特殊な病理所見: Sutton 母斑/骨を含む母斑/表皮嚢腫の併存する例/毛包炎を伴う例/巨大母斑 (深部浸潤性) /desmoplastic nevus 線維増生性母斑/proliferative nodule ◆ Part5. 粘膜: 粘膜の母斑

■定価 2,800円(税別) ISBN978-4-7809-0375-1

<http://gakken-mesh.jp/>