

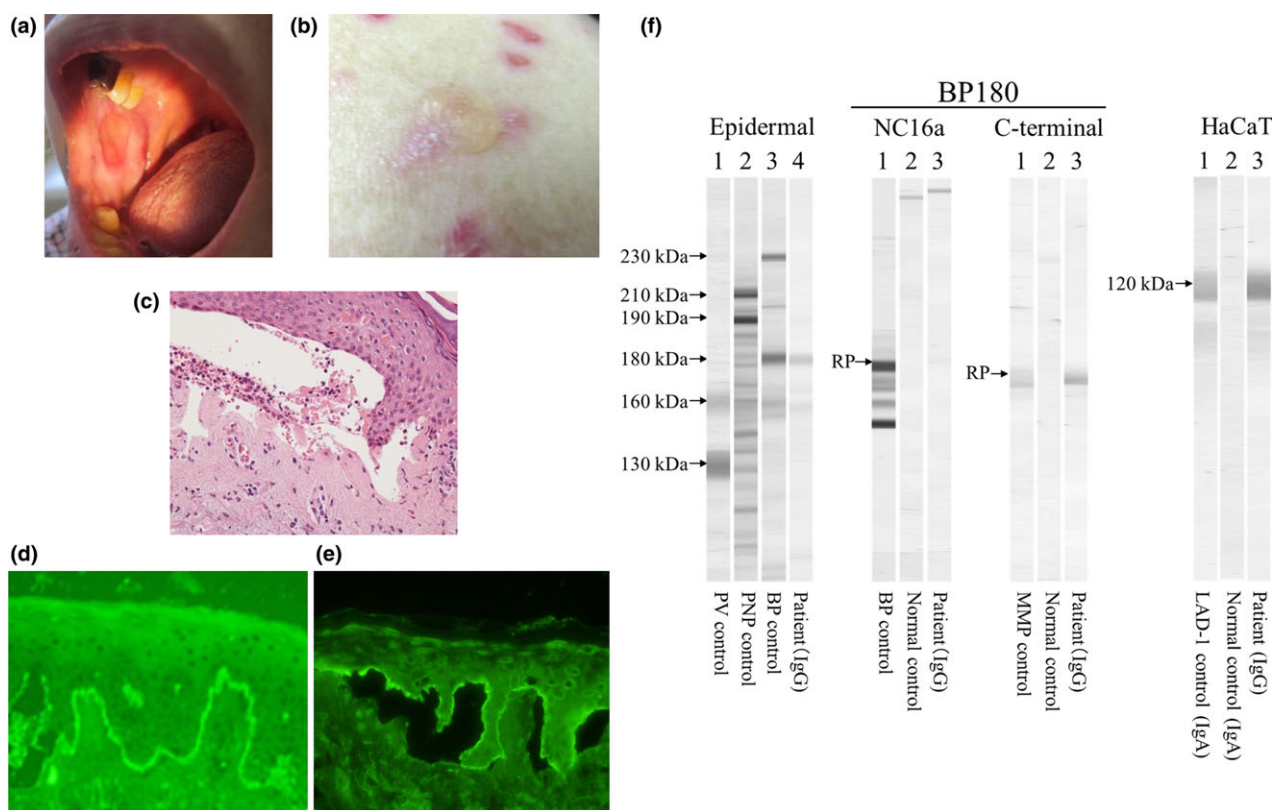
LETTER TO THE EDITOR

# Case of bullous pemphigoid associated with teneligliptin accompanied by severe mucous membrane involvement

Dear Editor,

Cases of bullous pemphigoid (BP) associated with dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitors have been reported.<sup>1</sup> Here, we describe a case of BP with severe mucous membrane involvement, which was difficult to be discriminated from mucous membrane pemphigoid (MMP) associated with a DPP-4 inhibitor.

A 73-year-old Japanese woman with type 2 diabetes mellitus (DM) developed blistering lesions both on the oral and pharyngeal mucosae and on the trunk (Fig. 1a,b). The patient had taken teneligliptin for 11 months for her DM. Histopathological examination of a blister on the shoulder showed it to be a subepidermal blister (Fig. 1c). Direct immunofluorescence (IF) revealed a linear deposition of immunoglobulin (Ig)G and C3 at



**Figure 1.** Clinical manifestation and histopathology of the case. (a) Oral erosion. (b) Blistering erythema on the patient's shoulder. (c) Histopathology of the skin lesion on the shoulder, showing a subepidermal blister (hematoxylin–eosin, original magnification  $\times 200$ ). (d) Direct immunofluorescence showing immunoglobulin (Ig)G deposition at the epidermal basement membrane zone ( $\times 200$ ). (e) Indirect immunofluorescence of 1 mol/L sodium chloride-split skin section, showing IgG reactivity with epidermal side ( $\times 200$ ). (f) Results of the immunoblot analyses using normal human epidermal extract (Epidermal), recombinant protein (RP) of BP180 NC16a cells (BP180 NC16a), RP of BP180 C-terminal domain (BP180 C-terminal) and concentrated culture supernatant of HaCaT cells (HaCaT). IgG antibodies of this patient reacted with the intact 180-kDa BP180 (lane 4 in the Epidermal panel), the BP180 C-terminal domain (lane 3 in the BP180 C-terminal panel), and the 120-kDa LAD-1 (lane 3 in the HaCaT panel), but not with the BP180 NC16a domain (lane 3 in the BP180 NC16a panel). BP, bullous pemphigoid; LAD-1, leukocyte adhesion deficiency-1; MMP, mucous membrane pemphigoid; PNP, paraneoplastic pemphigus; PV, pemphigus vulgaris.

Correspondence: Yukie Yamaguchi, M.D., Ph.D., Department of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236-0004, Japan. Email: yui1783@yokohama-cu.ac.jp


the basement membrane zone (Fig. 1d). Indirect IF using 1 mol/L sodium chloride-split skin sections revealed IgG antibodies reactive to the epidermal side of the split (Fig. 1e). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for both IgG antibodies against the BP180 NC16a domain and BP230 yielded negative results, but an antibody against full-length BP180 was strongly positive (ELISA index, 163.3; cut-off, <4.64).<sup>2</sup> Immunoblot analysis showed positive IgG reactivity with intact BP180 in the normal human epidermal extract, with a recombinant protein of BP180 C-terminal domains, and with the 120-kDa leukocyte adhesion deficiency-1 (LAD-1), a C-terminal ectodomain of BP180 in the concentrated culture supernatant of HaCaT cells (Fig. 1f). Teneigliptin was discontinued, and 30 mg/day oral prednisolone (0.5 mg/kg per day) was started. Subsequently, the patient underwent three cycles of plasma exchange. The mucocutaneous lesions rapidly improved, along with a decline in full-length BP180 ELISA values (index, 6.27). The steroid dose was tapered without any recurrences.

Although teneigliptin is a DPP-4 inhibitor, no BP cases associated with this drug have been reported. We considered that this case was induced by teneigliptin for the following two reasons. First, the mucocutaneous lesions rapidly improved after teneigliptin withdrawal, concomitant with a reduction in the IgG index against full-length BP180. Second, IgG antibodies reacted with LAD-1, which we previously reported to be frequently observed in DPP-4 inhibitor-induced BP.<sup>2</sup> In addition, full-length BP180 without NC16a BP cases are strongly associated with DPP-4 inhibitors.<sup>2</sup>

This case was difficult to be discriminated between BP and MMP. The case had severe oral mucosal and pharyngeal lesions. Furthermore, positive IgG reactivity with BP180 C-terminal domains may indicate the diagnosis of MMP.<sup>3</sup> However, because mucosal lesions are observed in some BP patients, and because our patient had erythema and erosions on the skin with the BP disease area indices of 10, 8 and 27 for skin erosions/blisters, urticaria/erythema and

mucosal erosions/blisters, respectively before treatment, we eventually diagnosed this case as BP rather than MMP. The low incidence of MMP may be the reason for the lack of reported DPP-4 inhibitor-related MMP cases, despite the high frequency of BP cases reported. The direct effect of DPP-4 inhibitors on development of autoantibodies to BP180 has not been elucidated. In view of the wide use of DPP-4 inhibitors, further studies are needed to determine the pathomechanisms.

**CONFLICT OF INTEREST:** None declared.

Yuta KAGE,<sup>1</sup> Yukie YAMAGUCHI,<sup>2</sup>  Takahisa UCHIDA,<sup>1</sup> Kentaro IZUMI,<sup>3</sup> Wataru NISHIE,<sup>3</sup> Hiroshi SHIMIZU,<sup>3</sup> Norito ISHII,<sup>4</sup> Takashi HASHIMOTO,<sup>5</sup> Michiko AIHARA<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Dermatology, Yokosuka Kyosai Hospital, Yokosuka, <sup>2</sup>Department of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, <sup>3</sup>Department of Dermatology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, <sup>4</sup>Department of Dermatology, Kurume University School of Medicine, and <sup>5</sup>Kurume University Institute of Cutaneous Cell Biology, Kurume, Japan

doi: 10.1111/1346-8138.14237

## REFERENCES

- 1 Béné J, Moulis G, Bennani I *et al.* Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol* 2016; **175**: 296–301.
- 2 Izumi K, Nishie W, Mai Y *et al.* Autoantibody profile differentiates between inflammatory and noninflammatory bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 2016; **136**: 2201–2210.
- 3 Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ *et al.* The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; **138**: 370–379.

## シタフロキサシンによる光線過敏型薬疹の1例

佐藤 麻起<sup>1)</sup>, 乙竹 泰<sup>1)</sup>, 森下 恵理<sup>1)</sup>, 河野 真純<sup>1)</sup>,  
中村 和子<sup>1)</sup>, 相原 道子<sup>2)</sup>, 蒲原 毅<sup>1)</sup>

### 要 旨

79歳男。非結核性抗酸菌症に対しエタンブトール, クラリスロマイシンの2剤で加療中に呼吸器症状が悪化し, シタフロキサシン内服が追加された。同薬剤開始から約1ヵ月後に屋外で作業を行った翌日に顔面, 前頸部, 手背に痒疹を伴う紅斑が出現した。シタフロキサシンの内服照射試験でUVAのMRD (minimal response dose) 1.5 J/cm<sup>2</sup>以下と短縮が認められ, 自験例をシタフロキサシンによる光線過敏型薬疹と診断した。日焼け様紅斑であり, すみやかに消退したことから発症機序として光毒性反応を推察したが, 内服照射試験で少量のUVA照射で紅斑が誘発されたことから, 光アレルギー反応により生じた可能性も否定できなかった。

(日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌, 1 (2) : 124-128, 2018)

キーワード: シタフロキサシン, 光線過敏型薬疹, 内服照射試験

### はじめに

ニューキノロン系抗菌剤は, 抗菌スペクトラムが広く経口投与での腸管吸収率や組織移行性が高く<sup>1)</sup>, 内服でも十分な治療効果が期待できる<sup>1)</sup>ため, 日常診療において多くの診療科で使用される機会が多い薬剤である。一方, ニューキノロン系抗菌薬による薬疹では光線過敏型が多くみられ, 日焼け様の紅斑を生じることが知られている。これらのうち, 光線過敏を生じる頻度が特に高い薬剤は近年発売が中止されている。今回われわれは, シタフロキサシンによる光線過敏型薬疹の1例を経験した。同剤による光線過敏の報告はこれまでなく, 若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者: 79歳, 男性。  
初診: 2015年3月。  
主訴: 顔面, 手の痒疹を伴う紅斑。  
家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 白内障, 胃癌, 非結核性抗酸菌症。

現病歴: 当院呼吸器内科で非結核性抗酸菌症に対しクラリスロマイシン, エタンブトールの2剤で内服加療中に血痰, 炎症反応上昇が認められ, 2015年1月中旬よりシタフロキサシン内服が開始された。2月中旬, 屋外での家庭菜園で作業を行ったところ, 翌日に顔面, 手背に皮疹が出現した。3月初め, 薬疹が疑われ, クラリスロマイシン, エタンブトール, シタフロキサシンが中止された。翌日, 精査・加療目的に当科紹介受診となった。

現症: 顔面, 頸部, 手背に痒疹と軽度の浮腫を伴う境界明瞭な日焼け様紅斑を認めた (Fig. 1)。水疱や痂皮, 丘疹はなかった。

臨床検査所見: WBC 5,380/μl (Neu 66.2%, Eos 7.3%, Baso 0.2%, Mono 11.3%, Lymph 15.0%), Hb 12.5 g/dl, Plt 20.5×10<sup>4</sup>/μl, Alb 4.0 g/dl, CK 120 U/l, AST 37 U/l, ALT 27 U/l, ALP 254 U/l, γGTP 15 U/l, Cre 0.83 mg/dl, BUN 14 mg/dl, LDH 222 U/l, CRP 0.282 mg/dl。

薬剤リンパ球刺激試験: 被疑薬であるクラリスロ

<sup>1)</sup> 横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科  
〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町 4-57

<sup>2)</sup> 横浜市立大学附属病院皮膚科

連絡先: 佐藤 麻起

掲載決定日: 2017年8月31日

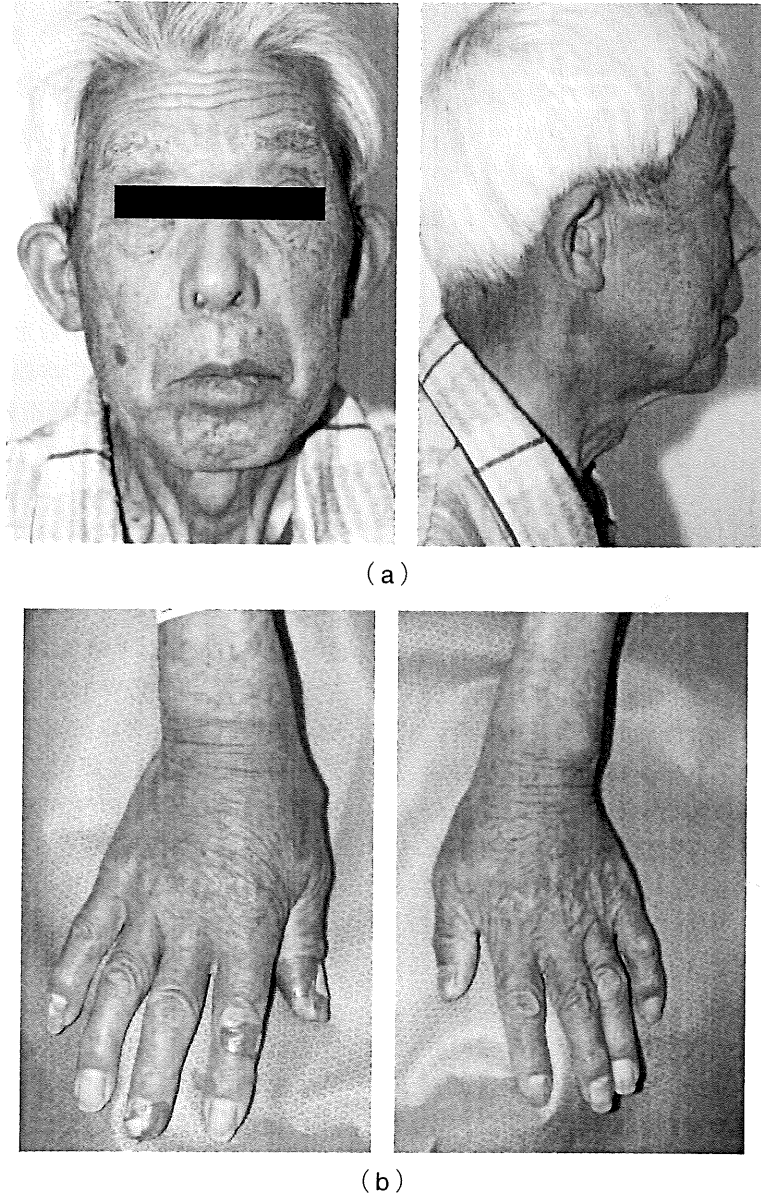


Fig. 1 : Clinical findings.

Itchy erythema was noted on the patient's face, neck, and dorsal aspects of both hands.

マイシン, エタンプトール, シタフロキサシンの3剤ともすべて陰性であった。

光線テスト: 上記被疑薬3剤を中止14日後, 患者体内から薬剤が消失したと考えられる状態で施行した。

Waldmann (UV801KL) を使用 (UVA 6本, PHILIPS, Cleo40W, UVB 4本, PHILIPS, 20W/12RS)。患者の背部に UVA 1.5~15 J/cm<sup>2</sup> を照射し, 24時間後の判定で紅斑は生じなかった。また, UVB の MED (minimal erythema dose) は 75 mJ/cm<sup>2</sup> と正常範囲内であった。

光貼付試験: 患者の背部に上記3剤 [10%濃度で白色ワセリン (Pet) に混和, コントロールは Pet] を2系列密閉貼付し, 48時間後に除去した。1系列に UVA 5 J/cm<sup>2</sup> を照射し, 24時間後, ICDRG 基準に従って判定したところ, 上記3剤ともすべて陰性であった。非照射部位は, 48時間, 72時間ともすべて陰性であった。

治療・経過: 内服中止, 遮光指導にて皮疹はすみやかに消退した。原因精査で行った光線テストは陰性, 被疑薬3剤の薬剤リンパ球刺激試験や光貼付試験は陰性であった。主科で非結核性抗酸菌症に対し

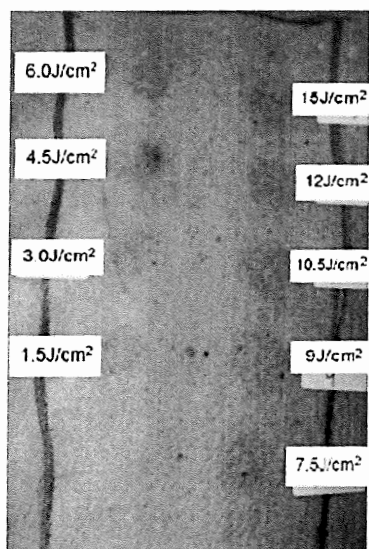


Fig. 2 : Sensitivity to UVA developed after consumption of sitafloxacin

治療再開が必要と判断され、被疑薬3剤のうちクラリスロマイシン、エタンブトールの2剤内服が再開されたが皮疹の再燃はみられなかった。その後、血痰の出現、炎症反応上昇が再度認められ、4月下旬よりシタフロキサシン 100 mg/日内服が再開された。翌日、帽子、マスク、手袋を着用して約1時間屋外で畑仕事を行ったところ、同日夜間より顔面、手背に痒疹を伴う皮疹が出現した。翌々日、当科受診時には当科初診時と同様に露光部に日焼け様の紅斑が認められた。経過よりシタフロキサシンによる光線過敏型薬疹が強く疑われ、同薬剤の内服は再度中止された。その後、皮膚症状はすみやかに消退した。

内服照射試験：3剤内服中止49日目に行った。シタフロキサシン 100 mg 内服約6時間後、患者の背部にUVA 1.5~15 J/cm<sup>2</sup>、UVB 15~150 mJ/cm<sup>2</sup>を照射した。照射24時間後に、UVAのMRDが1.5 J/cm<sup>2</sup>以下と短縮が認められた。UVBのMEDは75 mJ/cm<sup>2</sup>と正常範囲内であった (Fig. 2)。

診断・経過：シタフロキサシン内服照射試験においてUVA照射で陽性となり、シタフロキサシンによる光線過敏型薬疹と診断した。患者に原因薬剤を記載した薬剤アレルギーカードを渡し、再投与されないように注意喚起を行った。呼吸器病変に対する治療は、クラリスロマイシン、エタンブトールの2剤にカナマイシンが追加され、以後皮疹の出現はみっていない。

## 考 察

1960年代初めにキノロン系抗菌剤としてナリジク酸が発見され、さらに1980年代にノルフロキサシンが発見されて以降、ニューキノロン系抗菌剤の開発が進み、現在、われわれの日常診療で多数のニューキノロン系抗菌剤が使用されている。キノロン系抗菌剤による薬疹は、わが国における発生頻度が0.5~2%で<sup>2)</sup>、そのうち光線過敏型薬疹と固定薬疹が多い<sup>3)</sup>と報告されている。わが国におけるキノロン系抗菌剤による光線過敏型薬疹の報告について、スパルフロキサシンで106例、フレロキサシンで49例、エノキサシンで30例、ロメフロキサシンで26例、トスフロキサシンで3例、レボフロキサシンで2例、オフロキサシンで1例と、多くの症例が報告されている<sup>4)</sup>。そのなかでも特に報告の多かったスパルフロキサシン、フレロキサシン、エノキサシンは現在発売中止となっている。そのためか、2010年以降はニューキノロン系抗菌剤による光線過敏の報告は1例もみられなくなった。一方、2008年1月に製造販売が承認されたシタフロキサシンによる光線過敏型薬疹はこれまで報告がなく、添付文書にも「自発報告のみで頻度不明」と記載されており、光線過敏型薬疹の発症はまれと考えられた。

光線過敏型薬疹では、光毒性反応と光アレルギー性反応の2つの機序により炎症が惹起される。一般的に光毒性反応と光アレルギー性反応の臨床的相違点として、光毒性反応では、薬剤投与から潜伏期間なしに日焼け様紅斑が発症し、薬剤濃度、照射量に依存し、原因薬剤を中止後に症状はすみやかに消退する。一方、光アレルギー性反応では、薬剤が光抗原性を獲得して生じるため、潜伏期間を要し、皮疹は湿疹型が多いとされるが多様であり、原因薬剤を中止後も症状はすぐには改善しない<sup>5)</sup>。自験例では、日焼け様紅斑の臨床を呈したことから、薬剤中止のみで症状がすみやかに消退したこと、光貼付試験で陰性であったことから、光毒性反応の機序で生じた可能性が考えられた。しかし、光貼付試験は内服照射試験に比べ陽性率が低く<sup>6)</sup>、光貼付試験では偽陰性の可能性があること、自験例では薬剤内服から皮疹出現までに1ヵ月以上の潜伏期間があったこと、内服照射試験でUVA 1.5 J/cm<sup>2</sup>以下と少量で紅斑が誘発されたことから、光アレルギー性反応の機序で生じた可能性も否定できなかった。

ニューキノロン系抗菌剤による光線過敏型薬疹の

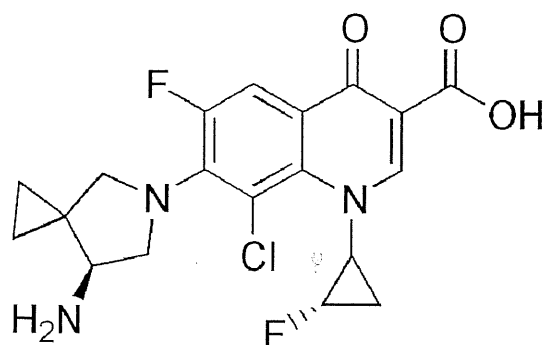


Fig. 3 : Chemical structure of sitafloxacin

発症機序についてはいまだ不明な点が多い。これまで、化学構造式の観点から1, 5, 8位のフッ素が光毒性、光アレルギー性のいずれの発症機序においても重要と考えられている<sup>7-9)</sup>。特に8位がフッ素であった場合、UVA照射により不安定となり強力な光毒性を有するとされる<sup>7)</sup>。一方、光アレルギー性の発症機序に関して、7位のピペラジン環の関与が示唆されている<sup>6)</sup>。自験例で使用されたシタフロキサシンは、キノロン骨格の7位にスピロ型アミノピリジン基、1位にフルオロシクロプロピル基をもつ化学構造式となっている (Fig. 3)。すなわち、シタフロキサシンの構造式には、1, 5, 8位にフッ素がないこと、7位にピペラジン環がないことから、光線過敏型薬疹は生じにくいと推察される。

シタフロキサシンと光線過敏については、これまでいくつかの検討が報告されている。Shimodaら<sup>10)</sup>は、マウスにシタフロキサシンを10 mg/kg, 40 mg/kgをそれぞれ投与後にUVA 21.6 J/cm<sup>2</sup>を照射したところ、40 mg/kg投与したマウスで軽度な皮膚炎が生じたと報告している。また、Daweら<sup>11)</sup>は、白人において4種類のニューキノロン系抗菌剤 (シタフロキサシン, エノキサシン, レボフロキサシン, スパルフロキサシン) による光線過敏について295±5 nm から430±30 nmを照射して検討している。この報告で、スパルフロキサシンで400±30 nm照射で強い反応、エノキサシンで365±30 nm照射で中等度の反応、光線過敏が比較的少ないレボフロキサシンや自験例の原因薬のシタフロキサシンで365±30 nm照射で軽度の反応がそれぞれみられ、シタフロキサシンでは薬剤中止後にすみやかに反応は軽快したと述べられている。以上より、シタフロキサシンによる光線過敏型薬疹では、作用波長はUVAであり、生じた皮膚炎は比較的軽度な場合が多いと推測される。自験例でも、作用波長は

UVAであり、生じた皮膚炎は比較的軽症で、遮光とシタフロキサシンの内服中止ですみやかな改善が得られた。

シタフロキサシンでは、その他のキノロン系抗菌剤と比較して光線過敏型薬疹を生じにくく、報告も少ないと考えられるが、自験例のように光線過敏型薬疹を生じる可能性があるため、今後さらなる症例の集積と詳細な検討が必要と考える。

本論文の要旨は、第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会・学術大会 (2015年11月21日, 於島根) にて発表した。

## 文 献

- 1) 神田裕子：新規キノロン系抗菌薬シタフロキサシンの薬理学的特性と臨床効果, 日薬理誌, 133 : 43-51, 2009
- 2) 川田 暁：ニューキノロン, 皮膚臨床, 54 : 1535-1539, 2012
- 3) 川田 暁：各原因薬剤の傾向と対策 抗菌薬, 薬疹のすべて (池澤善郎, 相原道子編集), 南江堂, 東京, pp.271-274, 2008
- 4) 福田英三編：薬疹情報, 第16版, 福田皮ふ科クリニック, 福岡, 2014
- 5) 段野貴一郎：光線過敏試験, 最新皮膚科学大系, 皮膚科診断学 (玉置邦彦総編集), 第1巻, 第1版, 中山書店, 東京, pp.179-189, 2004
- 6) 戸倉新樹：発症機序に特徴のある薬疹, 最新皮膚科学大系, 薬疹・中毒疹 (玉置邦彦総編集), 第5巻, 第1版, 中山書店, 東京, pp.76-82, 2004
- 7) Matsumoto M, Kojima K, Nagano H, et al : Photostability and biological activity of fluoroquinolones substituted at the 8 position after UV irradiation, Antimicrob Agents Chemother, 36 : 1715-1719, 1992
- 8) Marutani K, Otabe Y, Nagamuta M, et al : Photoallergenicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a fluorine substituent at the 8-position in guinea pigs exposed to long-wavelength UV light, Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 11 : 232-240, 1998
- 9) Mehlhorn AJ, Brown DA : Safety concerns with fluoroquinolones, Ann Pharmacother, 41 : 1859-1866, 2007
- 10) Shimoda K, Ikeda T, Okawara S, et al : Possible

relationship between phototoxicity and photodegradation of sitafloxacin, a quinolone antibacterial agent, in the auricular skin of albino mice, *Toxicological Sciences*, 56 : 290-296, 2000

11) Dawe RS, Ibbotson SH, Sanderson JB, et al : A randomized controlled trial (volunteer study) of sitafloxacin, enoxacin, levofloxacin and sparfloxacin phototoxicity, *Br J Dermatol*, 149 : 1232-1241, 2003

## A Case of Photosensitive Drug Eruption Induced by Sitafloxacin

Maki SATO<sup>1)</sup>, Yasushi OTOTAKE<sup>1)</sup>, Eri MORISHITA<sup>1)</sup>, Masumi KOHNO<sup>1)</sup>,  
Kazuko NAKAMURA<sup>1)</sup>, Michiko AIHARA<sup>2)</sup>, Takeshi KAMBARA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> *Department of Dermatology, Yokohama City University Medical Center  
4-57 Urafune-cho, Yokohama-shi, Kanagawa-ken 232-0024, Japan*

<sup>2)</sup> *Departments of Dermatology, Yokohama City University Hospital*

A 79-year-old man was treated with ethambutol and clarithromycin for non-tuberculous mycobacteriosis and later started taking sitafloxacin because of exacerbation of his respiratory condition. One month later, he developed erythema on the face, neck and dorsal aspects of both hands the day after working in strong sunlight. Sitafloxacin showed a positive reaction in a photo-drug test with UVA irradiation dose of less than 1.5 J/cm<sup>2</sup>. A diagnosis of photosensitive drug eruption induced by sitafloxacin was made.

(日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌, 1 (2) : 124-128, 2018)

**Key words** : sitafloxacin, photosensitive drug eruption, photo-drug test

## Ⅲ. 重症薬疹

Sueki Hirohiko

未木 博彦

昭和大学医学部皮膚科学講座教授

わが国では厚生労働科学研究班を中心にこの15年間で、重症薬疹の疫学、病態研究、ファーマコゲノミクス研究が進み、2016年にSJS/TEN (Stevens-Johnson syndrome/ 中毒性表皮壊死〔融解〕症) 診療ガイドラインが作成された。免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換療法も保険適用され、治療指針が改訂された。しかし、SJS/TENにおける表皮細胞死の制御、DIHS (薬剤性過敏症症候群) の経過中に続発するウイルス感染症や自己免疫疾患の制御など、生命予後や後遺症に関わる重要な課題が未解決である。今後、病態の本質に迫る新規治療法の開発、ファーマコゲノミクスによる予防法の進展が望まれる。

診療ガイドライン/表皮細胞死/ファーマコゲノミクス/免疫再構築症候群

### はじめに

重症薬疹を厳密に定義すると、薬疹のうち患者の生命予後を脅かす薬疹、失明をはじめとする後遺症を残しうる薬疹が該当する。代表的な病型として、Stevens-Johnson syndrome (SJS)、中毒性表皮壊死 (融解) 症 (toxic epidermal necrolysis : TEN)、薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) がある。SJS/TENについては2016年に診断基準・治療指針の改訂を盛り込んだ診療ガイドラインが報告された (表1, 2) <sup>1)</sup>。

本稿では改訂点について解説を加えるとともに、最近のトピックスとして重症薬疹の発症、重症化に関わる免疫学的背景、表皮細胞 (壊) 死の回避をターゲットとする新規治療法の開発の試み、ファーマコゲノミクスによる発症予防についても触れたい。

### I. SJS/TEN 診療ガイドライン (2016年改訂) の概要

SJSの診断基準について2016年の改訂では、多形紅斑 (重症型) をSJSと誤診している症例が多いことから、診断の必須項目に多形紅斑重症型

SJS (Stevens-Johnson syndrome)

TEN (toxic epidermal necrolysis : 中毒性表皮壊死〔融解〕症)

DIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome : 薬剤性過敏症症候群)



表1 SJS (Stevens-Johnson syndrome) の診断基準 (2016年)

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泡 びらんを特徴とする。医薬品の他に、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 水泡を認め、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。但し、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 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める\*
- 5 多形紅斑重症型 (erythema multiforme (EM) major) \*\* を除外できる

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外できる。

診断

副所見を十分考慮の上、主要所見5項目を全て満たす場合、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

<参考>

- 1) 多形紅斑重症型との鑑別は主要所見1~5に加え、重症感・倦怠感、治療への反応、病理組織所見における表皮の壊死性変化の程度などを加味して総合的に判断する。
- 2) \*病理組織学的に完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、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
- 3) \*\*多形紅斑重症型 (erythema multiforme (EM) major) とは比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑をいう。皮疹は四肢優位に分布し、全身症状としてしばしば発熱を伴うが、重症感はない。SJSとは別疾患である。
- 4) まれに、粘膜病変のみを呈するSJSもある。

今回の改訂では主要所見に4と5を加えた点が大きな変更である。皮膚症状や全身症状に関する記載も追加された。(文献1より)

表2 TEN (中毒性表皮壊死(融解)症) の診断基準 (2016年)

概念

広範囲な紅斑と全身の10%以上の水泡 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)

- 1 広範囲に分布する紅斑に加え体表面積の10%を超える水泡 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  
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

- 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。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 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上、主要所見3項目の全てを満たすものをTENとする。全経過を踏まえて総合的に判断する

<参考>

- 1) サブタイプの分類  
・ SJS進展型 (TEN with spotsあるいはTEN with macules)  
・ びまん性紅斑進展型 (TEN without spots, TEN on large erythema)  
特殊型 多発性固定薬疹から進展する例など
- 2) びまん性紅斑に始まる場合、治療等の修飾により、主要所見の表皮剥離体表面積が10%に達しなかったものを不全型とする

今回の改訂では主要所見に除外すべき疾患を追加した。また、SJS/TEN オーバーラップの記載を追加した。(文献1より)

(erythema multiforme [EM] major), すなわち比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑を除外できることを加えた。鑑別診断に役立つように全身症状を含む臨床症状をより詳細に記載し、病理組織学的に表皮の壊死性変化を認めることも必須項目に追加した。TEN については、欧米の診断分類では水疱・びらんからなる表皮剥離面積（外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位を含む）が10～30%の場合、SJS/TEN オーバーラップと分類しており<sup>2)</sup>、わが国の診断基準でもこのように診断しても良いこととした。わが国の基準ではこの範囲はTENに包含される。

治療指針については免疫グロブリン大量静注 (IVIG) 療法と血漿交換療法が新たに保険適用されたことから大幅な改訂がなされた。皮膚、粘膜、眼の局所療法についてもより具体的な手技が記載された。IVIGはヒト免疫グロブリン製剤400 mg/kg/日を5日間連続投与する。有効な場合は投与終了前から回復傾向がみられる。

血漿交換療法では主に単純血漿交換 (PE) が行われる。週2～4回、連日または隔日で施行する。通常、2回施行後に効果がみられるが、進行が止まったものの回復傾向が十分でない場合は追加して合計2週間施行することもある。PEの置換液は出血傾向や感染症のリスクを念頭に新鮮凍結血漿が推奨される。カテーテル刺入部からの細菌感染に注意する。カテーテルの留置は感染機会を増やすため最少期間に留める。ステロイド全身療法と併用する事が多いが、投与の時間間隔にも配慮する。さらに血栓症の併発にも注意を要する。SJS/TEN治療のアルゴリズムでは血漿交換療法

は最後に位置づけられているが、重症例など症例によってはIVIGに先行して早期から積極的に施行しても良い。

## II. 重症薬疹の発症、重症化に関わる免疫学的背景

### 1. SJS/TEN

近年、免疫チェックポイント阻害薬など抗体医薬、分子標的薬が次々に開発され、免疫機構に大きな影響をもたらすようになってきた。免疫チェックポイント阻害薬投与中に生ずる薬疹は多くは軽症であるが、まれにSJS/TENの発症も報告されている<sup>3) 4)</sup>。免疫チェックポイント阻害薬自体は抗原ではなく、併用していた他の薬物が原因薬と考えられる症例もある。免疫関連有害事象 (immune related adverse event : irAE) の1つとして、重症薬疹を生じ、その後に自己免疫性甲状腺炎や1型糖尿病などの自己免疫疾患を続発する症例もある<sup>5)</sup>。免疫チェックポイント阻害薬による一連のirAEは免疫機能の急速な回復に伴って従前から存在していた抗原（薬物、自己抗原を含む）に対する炎症性病態の顕在化 (unmasking) と捉え、HIV感染症に関連しない免疫再構築症候群 (non-HIV immune reconstitution inflammatory syndrome : non-HIV IRIS) とも解することができる<sup>5)</sup>。膠原病や自己免疫疾患に対する高用量ステロイド薬や免疫抑制薬の減量中に生ずるSJS/TENの報告も散見される。

ステロイド薬パルス療法を行うと、48時間後に制御性T細胞 (Treg)が増加し、6週間後には有意に低下することが報告されており<sup>6)</sup>、こうした

EM (erythema multiforme)

PE (単純血漿交換)

non-HIV IRIS (non-HIV immune reconstitution inflammatory syndrome : HIV感染症に関連しない免疫再構築症候群)

Treg (制御性T細胞)

IVIG (免疫グロブリン大量静注)

irAE (immune related adverse event : 免疫関連有害事象)

Tregの変動が重症薬疹発症の背景として関与している可能性が推察される。小児～若年者において、マイコプラズマ感染症に引き続いて薬物の関与なしにSJSを発症することがあり、マイコプラズマ感染症に伴うTregの機能低下が背景因子として考えられる<sup>7)</sup>。

## 2. DIHS

DIHSの病態を経時的に解析すると、皮膚症状が発現する急性期と皮膚症状軽快期以降の慢性期では免疫環境に大きな変化が認められる。すなわち急性期には、末梢血Treg数が増加し、血清免疫グロブリン値の低下、被疑薬の薬剤添加リンパ球刺激試験(DLST)の陰性化など免疫抑制状態が示唆される<sup>8)</sup>。これに対して慢性期には、Tregの数・機能の低下、血清免疫グロブリン値の回復、被疑薬に対するDLSTの長期期間にわたる陽性化など免疫抑制状態からの回復が認められる<sup>8)</sup>。

こうした免疫状態の変動はHIV感染症に対するanti-retroviral therapy (ART)後に生ずるIRISに酷似する。事実、DIHSにおいても免疫抑制からの回復に伴い、サイトメガロウイルス感染症やニューモシスチス肺炎などの顕在化、各種自己抗体の出現、1型糖尿病や甲状腺炎など自己免疫疾患の発現が報告されている<sup>9)</sup>。

## III. SJS/TENにおける表皮細胞(壊)死の機序解明と新規治療の開発

SJS/TENの病態の鍵は広汎な表皮細胞死にあると考えられる。従来、本症による表皮細胞死はアポトーシスと考えられてきた。FasとそのリガンドであるFasLが表皮細胞に発現され、その相互作用によりアポトーシスを生ずることから、発症早期に血清中の可溶性FasLが上昇するのもそ

の傍証と考えられていたが<sup>10)</sup>、表皮細胞死が必ずしもDIHSなどの薬疹でも上昇することから、疾患特異性に乏しいことが分かってきた。SJS/TEN患者の末梢血細胞を培養した上清を患者由来の正常表皮細胞に加えると表皮細胞死を誘導するものの、健康人由来の表皮細胞に加えても細胞死は生じない。このことから、患者由来の上清中に細胞死を誘導する液性因子が存在するが、患者の表皮細胞側にも何らかの感受性が存在することが明らかになった。

電子顕微鏡による観察ではアポトーシスとネクロトーシスの細胞が混在してみられる。ネクロトーシスの形態を取る細胞死の多くはformyl peptide receptor (FPR) 1とそのリガンドであるannexin A1のinteractionによるシグナルで誘導されるネクロトーシスである事が示された<sup>11)</sup>。細胞内のカスケードを調べると、ネクロトーシスでは表皮細胞のRIP1, RIP3の発現を介して細胞死が生ずる。RIP1を阻害するnecrostatin-1を加えると細胞死が減少することが確認されている。SJS/TEN患者の上清を加えると、患者の培養表皮細胞にFPR1が誘導され、細胞死が起こりやすいことが実験的に確かめられている。FPR1阻害薬がSJS/TENにおける表皮細胞死を抑制することが動物モデルでは立証されており、毒性の少ない新規FPR1阻害薬のスクリーニングや、既存のFPR1阻害薬の臨床応用が検討されている。

## IV. ファーマコゲノミクスからみた治療・予防戦略

重症薬疹についても発症に関連する遺伝子を見出し、個々人に投与する薬物を適切に選択し、リスクを回避するファーマコゲノミクス研究が進ん

DLST (薬剤添加リンパ球刺激試験)  
FPR (formyl peptide receptor)

ART (anti-retroviral therapy)

でいる。その端緒になったのは2002年のアバカビルによる薬剤過敏症がHLA-B\*57:01 (HLA: ヒト白血球抗原)に関連するとの報告であった<sup>12)</sup>。その後、特定の薬物と重症薬疹発現に関連するHLAアレルが次々報告された。HLAアレルの頻度は民族により大きく異なることから、日本人における関連性は日本人を対象に検討する必要がある。

例を挙げると、カルバマゼピンは台湾漢民族ではSJS/TEN患者44人全員にHLA-B\*15:02が認められ、感度100%、特異度97%、オッズ比2,504と驚異的関連性であったが<sup>13)</sup>、日本人におけるHLA-B\*15:02の一般保有率は0.1%未満であり、日本人患者での保有は皆無であった<sup>14)</sup>。日本人ではHLA-A\*31:01がオッズ比9.5とそれほど高くないが、カルバマゼピンによる薬疹との関連性が認められた<sup>14)</sup>。HLA-A\*31:01保有者にカルバマゼピン以外の代替薬を投与することにより、カルバマゼピンによる薬疹の発現率を低下させることができるかについての前向き研究が施行されており、中間解析では発現率を半減できるとのことであり、最終解析結果が待たれる。

従来より薬物の抗原認識は生体の蛋白質と結合してハプテン抗原としてなされると考えられている。すなわちHLA拘束性によりT細胞受容体は特定のHLAと結合した抗原ペプチドのみを認識できる。また特定の抗原ペプチドを提示するHLAとそれを認識するT細胞受容体の組み合わせは決まっている。HLA class I、すなわちHLA-A, B, Cは抗原をCD8<sup>+</sup>T細胞に提示するため、CD8<sup>+</sup>T細胞が主要なeffectorとなる重症薬疹では、特定のHLA class Iを保有する人が特定の薬剤による重症薬疹を生じやすいことが納得できる。

これに対しPichlerら<sup>15)</sup>が提唱するpharmacological interaction (p-i) conceptでは、薬物は抗原提示細胞上のMHC (主要組織適合遺伝子複合体)とT細胞受容体との間の緩い非共有結合により橋渡しをするものであり、抗原提示細胞に取り込まれてprocessingを受けなくとも、薬物とT細胞受容体との親和性によりT細胞が活性化されるという仮説である。

一方、Illingら<sup>16)</sup>はアバカビル過敏症において、特定のHLAアレル上に抗原となる薬剤が立体構造的に裂隙(ポケット)にはまり込むことによりMHCが提示する抗原ペプチドの構造自体が変化し、T細胞を活性化することを報告した(altered peptide repertoire model)。2013年に中国においてdapsone(4,4-diaminodiphenyl sulfone)過敏症がHLA-B\*13:01に関連することが報告され<sup>17), 18)</sup>、筆者ら<sup>19)</sup>もこのアレルを保有するdapsoneによるDIHS患者を経験した。

筆者らは、dapsone過敏症に関連するHLA-B\*13:01と関連しないHLA-B\*13:02の立体構造を比較するとともに、それぞれのアレルとdapsoneとの結合力を定量的に比較した<sup>20)</sup>。その結果、両者のアミノ酸配列の違いは3箇所のみであったが抗原結合部位にあり、三次元構造で比較するとHLA-B\*13:01ではF-ポケットの周りにHLA-B\*13:02にはない深いサブポケットが存在する<sup>20)</sup>。HLA-B\*13:01ではこのサブポケットにdapsoneの立体構造がすっぽりとはまり込んで強い結合力を発揮するのに対し(図1, 表3)、HLA-B\*13:02ではサブポケットがなく結合力が非常に弱い(図2, 表3)<sup>20)</sup>。この違いが臨床的なdapsone過敏症の感受性の違いに結びつくものと推察される。

HLA (ヒト白血球抗原)

MHC (主要組織適合遺伝子複合体)

p-i (pharmacological interaction)

NIH (米国立衛生研究所)

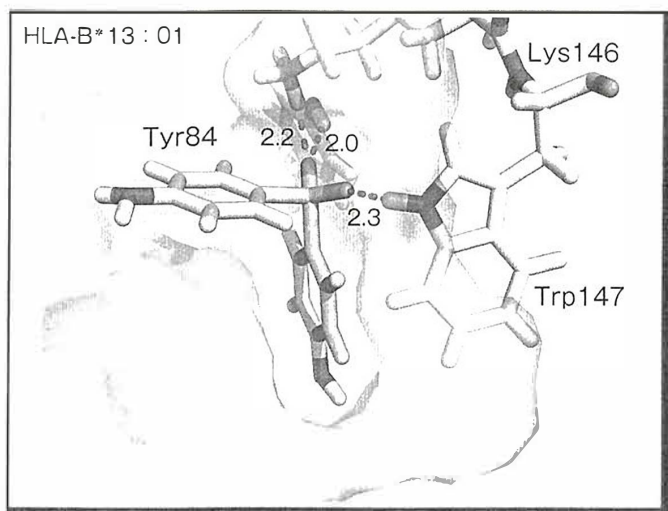


図1 HLA-B\*13:01 の3Dモデルと dapsone 立体構造との関係  
サブポケットに dapsone の立体構造がすっぽりとはまり込んで強い結合力を発揮する。

(文献 20 より許諾を得て転載)

表3 HLA-B\*13:02 および HLA-B\*13:01 と DDS の結合親和性の比較

モデル	$\Delta G^*$	$\Delta\Delta G^*$
HLA-B*13:02	-53.725	0
HLA-B*13:01	-63.719	-9.994

\* タンパク質と低分子化合物が複合体を形成する際の自由エネルギー差。値が低いほど結合親和性が高い(単位: kcal/mol)

MM-GBSA 法(一点計算)を用いた結合自由エネルギー( $\Delta G_{\text{bind}}$ )評価。

DDS: Drug Delivery System

(文献 20 より)

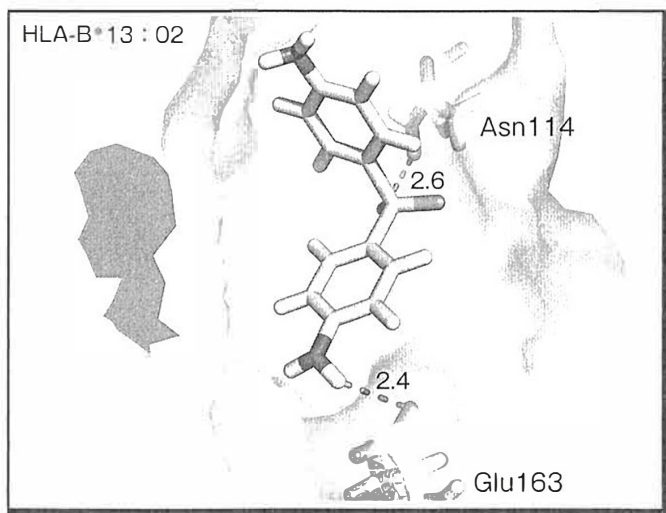


図2 HLA-B\*13:02 の3Dモデルと dapsone 立体構造との関係  
サブポケットがなく, dapsone の立体構造は結合力が弱い。

(文献 20 より許諾を得て転載)

## おわり

わが国では厚生労働科学研究班が中心となり、この15年間に、重症薬疹の疫学調査、病態解明、ファーマコゲノミクス研究が急速に進展し、診療ガイドラインも作成された。IVIGや血漿交換療法が保険適用され、治療成績も向上してきているが、SJS/TENにおける表皮細胞死の制御や、DIHSにおけるウイルス感染症や自己免疫疾患の発症阻止など重要な課題は未解決のまま残されている。

2017年3月2日に米国オーランドでSJS/TENの国際会議が開かれ、世界中から基礎研究者、各診療科の臨床医が参加し、疫学、ファーマコゲノミクス、病態研究を中心に各国の現状を紹介しあった<sup>21)</sup>。これまでこの分野に関与してこなかった米国が今後リーダーシップを発揮し、NIH(米国国立衛生研究所)グラントを通じて積極的に本症の解決に乗り出す姿勢が示された。

## 文 献

- 1) 塩原哲夫, 狩野葉子, 水川良子ほか 重症多形滲出性紅斑 ステイヴンス・ジョンソン症候群 中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日皮会誌 126 : 1637-1685, 2016.
- 2) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al Clinical classification of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 129 : 92-96, 1993.
- 3) Vivar KL, Deschaine M, Messina J, et al Epidermal programmed cell death-ligand 1 expression in TEN associated with nivolumab therapy. J Cutan Pathol 44 : 381-384, 2017.
- 4) 渡邊裕子, 山口由衣, 高 奈緒ほか ニボルマブ投与後に中毒性表皮壊死症を生じ、経過中に様々な免疫関連有害事象を続発した1例. J Environ Dermatol Cutan Allergol 11 : 439, 2017.
- 5) Sueki H, Mizukawa Y, Aoyama Y Immune reconstitution

- inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients. J Dermatol 45 : 3-9, 2018
- 6) Braitch M, Harikrishnan S, Robins RA, et al Glucocorticoids increase CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> cell percentage and Foxp3 expression in patients with multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 119 : 239-245, 2009.
  - 7) Guo H, He Z, Li M, et al Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia. J Infect Chemother 22 : 262-266, 2016
  - 8) Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, et al Drug-induced hypersensitivity syndrome recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. Chem Immunol Allergy 97 : 122-138, 2012.
  - 9) Kano Y, Tohyama M, Aihara M, et al Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms : Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). J Dermatol 42 : 276-282, 2015.
  - 10) Abe R, Shimizu T, Shibaki A, et al Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. Am J Pathol 162 : 1515-1520, 2003.
  - 11) Saito N, Qiao H, Yanagi T, et al An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. Sci Transl Med 6 : 245ra95, 2014
  - 12) 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.
  - 13) Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al A marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature 428 : 486, 2004.
  - 14) 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. Human Mol Genet 20 : 1034-1041, 2011
  - 15) Pichler WJ, Beeler A, Keller M, et al Pharmacological interaction of drugs with immune receptors the p-I concept. Allergol Int 55 : 17-25, 2006.
  - 16) Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, et al Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. Nature 486 : 554-558, 2012.

- 17) Zang FR, Liu H, Irwanto A, et al : HLA-B\*13:01 and dapsone hypersensitivity syndrome. *New Engl J Med* 369 : 1620-1628, 2013.
- 18) Wang H, Yan L, Zhang G, et al Association between HLA-B\*1301 and dapsone- induced hypersensitivity reactions among leprosy patients in China. *J Invest Dermatol* 133 : 2642-2644, 2013
- 19) 殿岡永里加, 渡辺秀晃, Nagihan T, 末木博彦 急性痘瘡状疹状靴襠疹の治療中 HLA-B\*13:01 保有者に生じたジアフェニルスルホンによる薬剤性過敏症候群. *皮膚の科学* 15 : 112-118, 2016.
- 20) Watanabe H, Watanabe Y, Tashiro Y, et al A docking model of dapsone bound to HLA-B\*13:01 explains the risk of dapsone hypersensitivity syndrome. *J Dermatol Sci* 88 : 320-329, 2017.
- 21) White KD, Abe R, Arden-Jones M, et al SJS/TEN 2017 building multidisciplinary networks to drive science and translation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6 : 38-69, 2018

実臨床に役立つ  
薬物アレルギーの  
対処法と考え方

## 実臨床に役立つ 薬物アレルギーの対処法と考え方

帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学教授 山口 正雄 編著


B 5 判 172頁 定価 (本体 4 200円+税) 送料実費  
ISBN978-4-7532-2795-2 C3047

医薬ジャーナル社

- ◎薬物アレルギーの病態、治療だけでなく関連遺伝子や予知など、最新の研究成果や知見を集約!
- ◎豊富な図表を駆使し、診断と治療のポイントを簡潔かつ的確にまとめた指南書。
- ◎臨床医はもちろん、プライマリケア医、薬剤師にもおすすめの一冊!

### おもな内容

- |   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 薬物アレルギーは全ての医師にとって重要である                   | 9. 重症薬疹の関連の遺伝子多型              |
| 2. 抗菌薬によるアナフィラキシー                           | 10. 肝障害                       |
| 3. 造影剤によるアナフィラキシー                           | 11. 薬剤性肺障害                    |
| 4. 局所麻酔薬アレルギー                               | 12. 輸血製剤のアレルギーおよび肺障害          |
| 5. 周術期におけるアナフィラキシー                          | 13. 生物学的製剤による過敏症              |
| 6. NSAIDs 過敏症                               | 14. セツキシマブと $\alpha$ -Gal IgE |
| 7. 薬剤性過敏症候群                                 | 15. 薬剤感作のスクリーニングに関して          |
| 8. スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) | 16. 薬剤脱感作の適応と実際               |


**株式会社 医薬ジャーナル社** 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 ( 振替番号 )  
 〒101-0061 東京都千代田区神田三崎町2丁目7番6号・浅見ビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (00910-1-33353)

<http://www.iyakujournal.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

シスではピロリン酸カルシウムの結晶形成が促進されます<sup>4)</sup>。こうしたことから、60歳未満におけるピロリン酸カルシウム沈着症では、低Mg血症をきたすGitelman症候群、鉄過剰となるヘモクロマトーシス、高Ca血症となる副甲状腺機能亢進症、相対的に無機ピロリン酸が増えてしまう低フォスファターゼ血症のスクリーニングをとという意見もあります。具体的には、Fe、トランスフェリン、フェリチン、Ca、Mg、ALP、PTHをチェックします<sup>4)</sup>。軟部組織に沈着したピロリン酸結晶はDAMPs (damage associated molecular pattern molecules)としてnod-like receptor protein 3(NLRP3)インフラマソームを活性化し、IL-1 $\beta$ などの炎症応答が惹起されることで偽痛風発作を誘発します<sup>5)</sup>。

このNLRP3インフラマソームの活性化は、DAMPsによって障害を受けたミトコンドリアが微小管を介して小胞体近傍に運ばれるというプロセスを経ます(図2)。コルヒチンは微小管の形成を阻害しますので偽痛風にも効果を示し、NEJMではステロイド関節注射に続く治療選択肢となっています(わが国では保険適用外)。

最近では、運動器の超音波検査も感度の高い検査として注目されており、例えば、膝関節のピロリン酸カルシウム沈着症を診断する感度/特異度は超音波で96%/87%、X線で75%/93%、顕微鏡で77%/100%という報告もあります<sup>6)</sup>。画像検査や病態メカニズムも含めて、ピロリン酸カルシウム沈着症は大変興味深いトピックです。

#### 【文献】

- 1) West SG: Rheumatology Secrets. 3rd ed. Mosby, 2013.
- 2) Rosenthal AK, et al: N Engl J Med. 2016; 374(26): 2575-84.
- 3) Firestein GS, et al: Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 2-Volume Set. 10th ed. Elsevier, 2016.
- 4) Bijlsma JWJ, et al, ed: EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. 1st ed. BMJ, 2012.
- 5) Misawa T, et al: Nat Immunol. 2013; 14(5): 454-60.

6) Filippou G: Clin Exp Rheumatol. 2016; 34(2): 254-60.

#### 【回答者】

陶山恭博 JR東京総合病院リウマチ・膠原病科医長  
岸本暢将 聖路加国際病院  
Immuno-Rheumatology Center医長

### ■皮膚科

## 老化による免疫機能の低下と薬疹の発生との関係は？

【Tregの機能の低下によりTeffによる過剰免疫反応が生じやすくなる】

**Q** 2 免疫の働きは加齢とともに衰えていくと聞きます。発癌を例にとった場合はT細胞の老化によるものと、おおよそ理解できますが、薬疹の免疫反応も同様に考えてよいのでしょうか。

87歳、男性。祖母が関節リウマチ、幼少時の既往に重症の小児気管支喘息。若年から壮年にかけてはチャドクガによる接触性皮膚炎程度でしたが、80歳になってから、スタチン、プラゾシン(ミニプレス<sup>®</sup>)、シロスタゾールなどでひどい薬疹が出ました。さらに処方されたオロパタジン(アレロック<sup>®</sup>)でも同様でした。

(1) 高齢になってから免疫反応が強くなったように思われますが、中年期にこれらの薬剤を服用していれば、より重度の薬疹が発症していた可能性がありますか。

(2) 時に癌患者にみられる類天疱瘡は自己免疫疾患とされているようですが、癌という免疫不全の状態では、どのようにして免疫反応が起こるのでしょうか。癌はT系列本来の免疫不全で、自己免疫疾患の類天疱瘡は過剰免疫と考えるのでしょうか。(鹿児島H)

**A** (1) 薬疹と免疫機能の関係性

**2** 非常に的確なご質問であると考えます。私たちが行った重症薬疹の疫学調査でも年齢とと



もに患者数の増加がみられます<sup>1)</sup>。これは高齢になると薬物を摂取する機会が多くなることで大きな要因と考えられます。薬疹と「免疫機能」との関係については十分に解明されているとは言えませんが、現在のところ判明しているのは以下の点です。

T細胞には皮膚を障害するエフェクターT細胞(Teff)と過剰な免疫反応を抑制する制御性T細胞(Treg)があって、前者がアクセル、後者がブレーキ役を果たし、両者のバランスによって均衡が保たれています。多くの薬疹の発症には薬剤によるT細胞の活性化が必要ですが、特にブレーキ役であるTregに機能障害があると、結果としてTeffの活性化が生じやすくなるため、薬疹は発症しやすく、しかも重症化しやすくなると考えられています<sup>2)</sup>。

高齢者では個人差が大きいもののTeff、Tregともに機能低下を伴うことが多いことがわかっています。Tregの機能が低下するとTeff/Treg比は上昇し、薬疹を生じやすくなります。ただしTeffの機能も低下しているため急激に重症化することは少なく、緩徐な経過で増悪する傾向がみられます<sup>3)</sup>。ご質問にあるように、中年期より高齢になってからTregの機能の低下によってTeffによる薬疹などの過剰免疫反応はむしろ生じやすくなったと解されます。

## (2) 悪性腫瘍と類天疱瘡の関係

疫学的データから、両者には関連ありとする論文と、なしとする論文があります。最近ではシステマティック・レビューによるメタ解析結果などから、悪性腫瘍全般と水疱性類天疱瘡(bullous pemphigoid:BP)は関連なしとする見解が優勢です<sup>4)</sup>。

悪性腫瘍内やその周囲の病変部では、末梢血に比べてTregが顕著に増加することが多く、予後不良因子とされています<sup>5)</sup>。しかし、末梢血レベルでは、治療や急性感染症などの影響を受けて、Tregの数や機能は一定しておらず、担癌患者に

においてもTreg機能の低下があれば、その影響を受けて自己免疫疾患を発症したとしても不思議はありません。

Treg欠損に関連したBPの症例報告もあり<sup>6)</sup>、BPにおいてもTregの機能低下の影響により、BP180などの抗原に反応するTeffの活性化を介して抗原特異的B細胞を誘導し、自己抗体産生を促進するものと考えられています。

## 【文献】

- 1) 北見 周, 他:日皮会誌. 2011;121(12):2467-82.
- 2) Shiohara T, et al:Allergol Int. 2010;59(4):333-43.
- 3) 塩原哲夫:Geriatr Med. 2012;50(7):801-5.
- 4) Atzmony L, et al:J Am Acad Dermatol. 2017;77(4):691-9.
- 5) Takeuchi Y, et al:Int Immunol. 2016;28(8):401-9.
- 6) Taki R, et al:J Dermatol Sci. 2007;47(1):104.

## 【回答者】

末木博彦 昭和大学医学部皮膚科学講座主任教授

## ■臨床検査

### 慢性心不全におけるNT-proBNP値の判断は？

【絶対的目標値はなく、個々の症例ごとに修飾因子を考慮し、臨床症状や身体所見も含め総合的に判断する】

**Q** 慢性心不全におけるB型Na利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide:NT-proBNP)値はどのように判断すればよいのでしょうか。(京都府K)

**A** B型Na利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)は、心臓への壁応力に依りて分泌されるため、その血中濃度は慢性心不全患者における病状の変化(経過観察)や治療効果の判定に広く用いられています。



## 話題

# SGLT2 阻害薬による皮膚病変\*

末木博彦\*\* 三輪 祐\*\*

**Key Words** : SGLT2 inhibitors, cutaneous adverse reaction, drug rash, sweating, dry skin

### はじめに

SGLT-2 阻害薬は腎の近位尿細管における糖の再吸収を阻害することにより, 尿中に過剰な糖を排出させるという新規の作用機序を有する画期的な糖尿病治療薬である<sup>1)</sup>. 2014年4月にイブラグリフロジンを皮切りにカナグリフロジン, ダパグリフロジン, エンパグリフロジン, ルセオグリフロジン, トホグリフロジンが上市された. イブラグリフロジン発売後に欧米ではほとんどみられなかった皮膚の薬剤関連事象が多数報告された<sup>2)</sup>. この中に重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群の副作用名での報告が含まれたことから, 同年8月29日に日本糖尿病学会 SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会より薬疹に対する注意喚起を加えた recommendation 改訂版が発表された<sup>3)</sup>. しかしその後の薬疹エキスパートによる検証では, 2016年までに SGLT2 阻害薬による Stevens-Johnson 症候群と診断できる症例はないとの見解であった<sup>4)</sup>.

「薬疹」とは, 全身投与により体内に摂取された薬剤自体またはその代謝産物の直接的ないし間接的作用により誘導される皮膚粘膜病変と定義される<sup>5)</sup>. 欧米では cutaneous adverse reaction (皮膚有害事象) と表現されることが多い. アレルギー機序による薬疹と非アレルギー機序による薬疹に大別されるが, わが国では前者を狭義の薬疹, 後者は皮膚障害と表現されることが多い.

本稿では SGLT2 阻害薬による皮膚有害事象の実態とその対策について考察したい.

### 皮膚有害事象の疫学的検証

SGLT2 阻害薬による皮膚有害事象の発生は内服開始1か月後, 特に2週間以内に多い. アレルギー機序による薬疹が内服1~2週間以内に発症することが多いことから考えると, これらの有害事象はアレルギー機序を想定したくなる. 一方, 内服開始1日や3日で発症している症例も多く, これらはアレルギー感作の成立には短期間すぎることから, 非アレルギー機序を疑わせる. 塩原<sup>6)</sup>は2016年時点で SGLT2 阻害薬による有害事象の報告例を詳細に検討した結果, アレルギー機序の薬疹は数例であり, 明確な症例は固定薬疹の1例のみ, 重症薬疹は1例もなかったとしている.

SGLT2 阻害薬による皮膚障害の報告が, 2014年の春から夏に海外や, わが国の治験時を大きく越える頻度で増加した. 脱水を生じやすい投与開始から1か月, 特に2週間以内の発症が多かった. この時期は暑さに向かう季節であったこと, 患者に高齢者が多かったこと, 発売直後で患者指導における具体的な水分補給量の指示が明確でなかったことなどから脱水が促進され, 皮膚障害の増加に結びついた可能性が示唆された. 著者らはカナグリフロジン内服開始6日後で飲酒の翌日に皮疹を生じた症例を経験した<sup>7)</sup>. 事実, 2015年以降の同時期には脱水に対する水分補給量など具体的な指導が徹底されたためか,

\* Skin lesions caused by SGLT2 inhibitors.

\*\* Hirohiko SUEKI, M.D. & Tasuku MIWA, M.D.: 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); Department of Dermatology, Showa University School of Medicine, Tokyo 142-8666, JAPAN

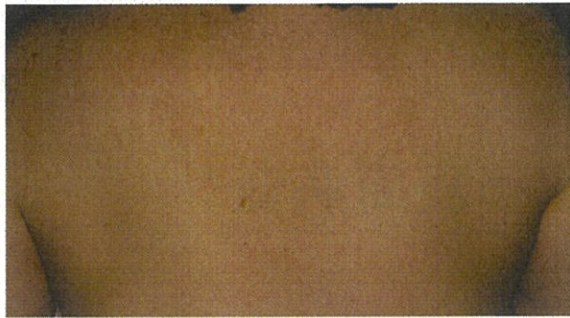


図1 背部の紅斑と丘疹  
(文献<sup>7)</sup>より引用)

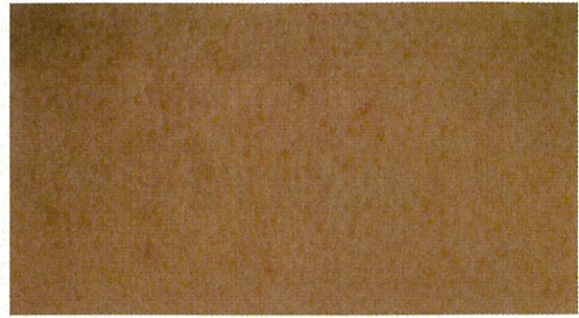


図2 半米粒大の紅色丘疹  
(文献<sup>7)</sup>より引用)

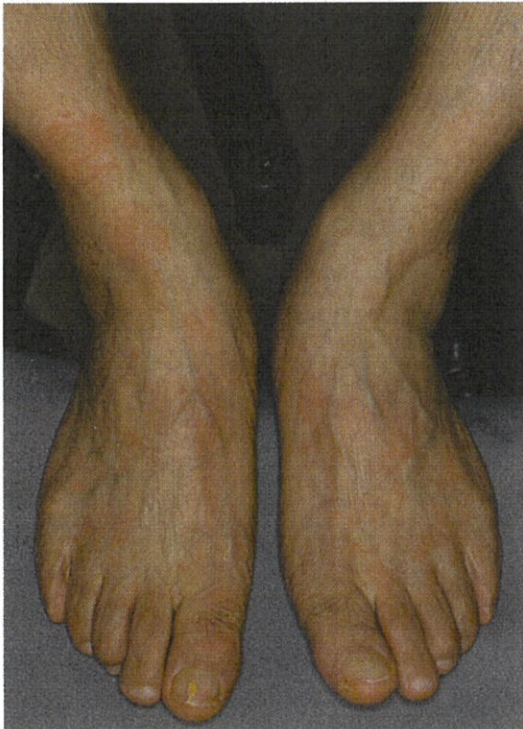


図3 下肢に多発する浮腫性紅斑  
一部は環状を呈する。



図4 上腕の浮腫性紅斑  
(中尾内科 中尾穂並先生より提供)

### SGLT-2阻害薬による皮膚障害の病態

皮膚症状として多くみられるのは半米粒大の小紅斑ないし丘疹(図1, 2)と拇指頭大程度の浮腫性紅斑(図3, 4)である。紅斑は環状を呈することもある(図3)。副作用名を多形紅斑とする報告もあるが、臨床の特徴である紅斑中央の標的病変は明らかではない。浮腫性紅斑はアレルギー機序による多形紅斑ではなく、発症には脱水の関与が疑われる。脱水が進行すると多くの部位で発汗量も減少するが、糖尿病患者では元々糖尿病神経障害を基盤として四肢を中心に無汗を生じやすいことから両者の要因が重なり発汗低下が顕著になりやすい。脱水が進行しても体温調節の必要性から一部の部位で代償性発汗を生じ、この部位で急な局所的多汗から真皮内へ汗が漏出して真皮内の炎症をきたす。汗の漏出はムズムズ感として感知され、汗疹様丘疹や浮腫性紅斑の臨床像を呈するのではないかと考えられている<sup>6)</sup>。別の可能性として皮膚内の脱水が進行することにより、これを補うために汗腺から真皮内へ汗が漏出し炎症を生ずることはないだろうか。

皮膚障害の頻度は大幅に減少した。

65歳以上の糖尿病患者8,505人(平均年齢72.3歳)を対象としたイブラグリフロジンの市販後特定使用成績調査<sup>8)</sup>では皮膚の有害事象は3.25%(治験時2.88%)、同様の対象でのトホグリフロジンの特定使用成績調査<sup>9)</sup>では2.39%(治験時1.51%)であった。いずれもこれらの発現率は他系統の糖尿病治療薬と比較すると頻度が高い。イブラグリフロジンは治験時から他のSGLT2阻害薬に比べ皮膚有害事象の発生率がやや高い。その理由は明らかではないが、ラットの実験からイブラグリフロジンが他剤に比較し皮膚滞留時間が長いのではないかと考えもある。

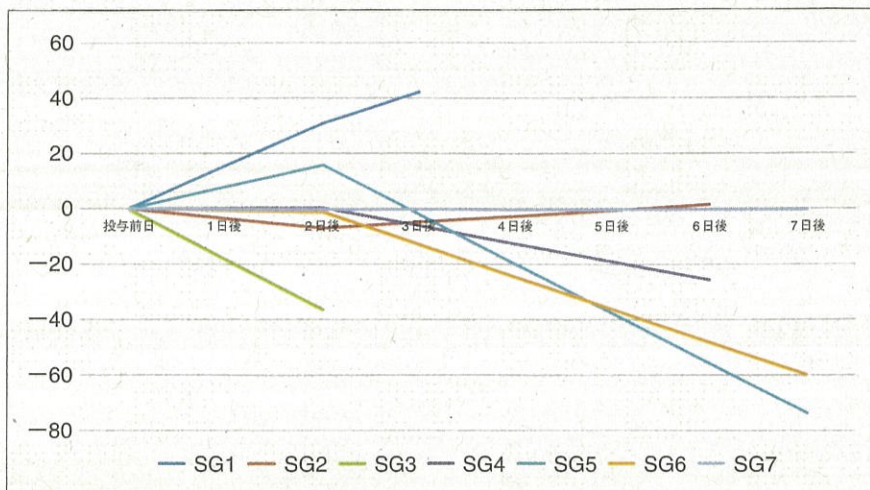


図5 SGLT2阻害薬投与前後の1日累積発汗量の変動  
SG1-7は症例番号を示す。

あるいはエリスロポイエチン増加に伴うヘマトクリット上昇が皮膚に及ぼす影響はないだろうか、など多くのアイデアが湧く。皮疹部の皮膚生検を行い、汗に含まれる dermcidin などをマーカーとして皮膚局所における病態を解明する必要がある。

糖尿病患者では健常人に比べ外陰部カンジダ症の有病率が高い<sup>10)</sup>。SGLT2阻害薬投与により女性の膣カンジダ症、外陰部皮膚カンジダ症はさらに高頻度に生ずる。SGLT2阻害薬投与により尿糖が増加し、カンジダの発育を促進することが高頻度発症の要因と考えられる。カンジダ症の確定診断は培養による検出ではなく、局所からの検鏡により真菌要素を確認する必要がある。

### SGLT-2 阻害薬の発汗量に及ぼす影響の検討

著者らは SGLT2 阻害薬内服の発汗量に及ぼす影響を検討するために、以下の臨床研究を行った。SGLT2 阻害薬を導入する入院中の糖尿病患者6名を対象に前腕内側にデジタル発汗計(西澤電機計器製作所製 SKN-2000)にプローブを装着し、朝食、昼食、夕食1時間後から60分間(合計1日180分間)の累積発汗量を測定した。SGLT2 阻害薬開始前日、開始2~3日後、開始5~7日後の3回測定し累積発汗量にどのような変動があるかを検討した。飲水量は通常量+500 mL/日とした。その結果、6例中4例では2日後もしく

は開始6~7日後に20~60%の減少が認められた。しかし1例では3日目に40%の増加がみられた。全例で3回の測定ができておらず、発汗量が減少するとの結論には至っていない(図5)。

### 有害事象評価の問題点

近年これまで述べたように特定の分子を標的とする新規薬剤が次々と登場している。皮膚科医にとっても従来のアレルギー機序による薬疹は認識しやすいが、薬剤の作用機序を反映して生ずる皮膚病変はどのような臨床像をとるのか、あらかじめ予想することが困難であり、その特徴が明らかになるまでは診断や対処法について混乱を生じやすい。臨床治験や市販後調査において因果関係の判断、副作用名の選定は処方した主治医に決定権があり、皮膚科医、特に薬疹を専門とする医師の関与がないケースが多い。通常有害事象か重篤な有害事象かについても基準は製薬企業により異なっている。SGLT2阻害薬についてはこうした事情から本邦での発売直後から重症薬疹を含む皮膚障害が非常に多く、使い難い薬剤であるとの誤った印象を与えてしまい、その普及にブレーキをかけてしまったものと考えられる。これらの反省から日本皮膚科学会に専門家による新規医薬品副作用モニター委員会が設置され、新規薬剤による新規の薬疹・皮膚障害に対し迅速に情報を収集して評価し、対応できるような体制が取られるようになった。

## 皮膚障害の治療と予防対策

糖尿病動物モデル<sup>11)</sup>と糖尿病患者で角層機能を検討すると、いずれもバリア機能は直接には障害されないが、角層水分量とトリグリセリドはいずれでも低下しており、高齢者の角層と共通点が多いことが報告されている<sup>12)</sup>。北里大学病院入院患者の調査によると非糖尿病患者では冬季にはドライスキンが悪化するが、夏季は軽快するのに対し、糖尿病患者では通年性にドライスキンがみられるという<sup>13)</sup>。この理由として糖尿病性神経障害、特に自律神経障害に基づく発汗の低下が大きく影響しているものと考えられる。糖尿病患者における温熱性発汗検査では症例により発汗障害部位の分布は異なるが、無汗部位は左右対称性に足部、下腿にはじまり大腿、躯幹、上肢へと拡大する四肢遠位部発汗低下型が65%と最も多いという<sup>14)</sup>。

このような病態を考慮しSGLT2阻害薬による皮膚障害の予防対策としては第1に1日500 mLの飲水量増量による脱水予防を特に最初の1か月は厳守していただくことが必要と考えられる。ドライスキンへの対処としてヘパリン類似物質など十分量の定期的な保湿薬外用が推奨される。保湿薬外用は浮腫性紅斑が発症した場合の治療としても有効との報告がある。掻痒性皮炎を生じた場合はstrongクラスのステロイド外用薬が推奨される。浮腫性紅斑にはstrongestクラスを用いても真皮の炎症抑制に効果が乏しく、発汗に対して抑制的であることから推奨されない。

## おわりに

SGLT2阻害薬による皮膚病変の概要について概説した。大半は脱水等の薬理作用に関連する非アレルギー機序による皮膚病変であり、皮膚病変への対処をしながらSGLT2阻害薬の継続が可能である。皮疹イコール薬物アレルギーと即断して投与を中止することにより患者に大きな不利益を与えないよう注意が必要である。継続の判断や対処に迷う場合はぜひとも皮膚科専門医へのコンサルテーションをお願いしたい。

SGLT2阻害薬は血糖低下、内臓脂肪減少効果だけでなく他の糖尿病治療薬と比較し、心不全

やそれに伴う死亡率を有意に低減する<sup>15)</sup>などの有用性から国際的にも糖尿病治療の主軸になりつつある製剤である。皮膚病変への適切な対処により多くの患者に本剤の恩恵が最大限に発揮されることを期待したい。

## 文 献

- 1) Dardi I, Kouvatso T, Jabbour SA. SGLT2 inhibitors. *Biochem Pharmacol* 2016 ; 101 : 27.
- 2) Yabe D, Nishikino R, Kaneko M, et al. Short term impacts of sodium/glucose co-transporter 2 inhibitor in Japanese clinical practice : considerations for their appropriate use to avoid serious adverse events. *Expert Opin Drug Saf* 2015 ; 14 : 795.
- 3) 佐藤伸一. SGLT2阻害薬服用の糖尿病患者の皮膚症状について. *Diabetes Update* 2015 ; 4 : 84.
- 4) 塩原哲夫. SGLT2阻害薬と皮膚病変. *糖尿病最新治療* 2016 ; 7 : 197.
- 5) 池澤善郎. 薬疹とは一診断基準、臨床病型、その他の薬疹の分類、重症薬疹. 池澤善郎, 相原道子編, 薬疹のすべて. 東京: 南江堂; 2008. p.3.
- 6) 塩原哲夫. 糖尿病治療薬による新たな皮膚障害. *MB Derma* 2016 ; 247 : 9.
- 7) 末木博彦. 糖尿病治療薬による薬疹. *糖尿病診療マスター* 2016 ; 14 : 956.
- 8) Yokote K, Terauchi Y, Nakamura I, Sugamori H. Real-world evidence for the safety of ipragliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (STELLA-ELDER): final results of a post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother* 2016 ; 17 : 1995.
- 9) Utsunomiya K, Shimmoto N, Senda M, et al. Safety and effectiveness of tofogliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : A post-marketing study (J-STEP/EL study). *J Diabetes Invest* 2017 ; 8 : 766.
- 10) Goswami R, Dadhwal V, Tejaswi S, et al. Species-specific prevalence of vaginal candidiasis among patients with diabetes mellitus and its relation to their glycaemic status. *J Infect* 2000 ; 41 : 162.
- 11) Sakai S, Endo Y, Ozawa N, et al. Characteristics of the epidermis and stratum corneum of hairless mice with experimentally induced diabetes mel-

- litus. *J Invest Dermatol* 2003 ; 120 : 79.
- 12) Sakai S, Kikuchi K, Satoh J, et al. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus : similarities to senile xerosis. *Br J Dermatol* 2005 ; 153 : 319.
- 13) 新井 達, 小中理会, 脇田加恵, ほか. 糖尿病入院患者を対象とした皮膚症状の調査. *日皮会誌* 2009 ; 119 : 2359.
- 14) Fealey RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweat abnormalities in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989 ; 64 : 617.
- 15) Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs : The CVD-REAL Study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation* 2017 ; 136 : 249.

\* \* \*

## 特集

## リウマチ性疾患診療に関連する皮膚病変の病態・診断・治療

## 重症薬疹\*

末木博彦\*\*

**Key Words :** Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), pharmacogenomics

## はじめに

重症薬疹とは狭義には生命を脅かす薬疹もしくはQOLを障害する後遺症を残しうる薬疹を指し、代表的病型としてStevens-Johnson syndrome (SJS), 中毒性表皮壊死(融解)症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN), 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DIHS)がある。しかし広義には粘膜症状や全身症状を伴う薬疹, 入院加療を要する薬疹を幅広く含めることがある。多形紅斑(重症型), 多発性固定薬疹, 紅皮症型, 急性汎発性発疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis ; AGEP)などの病型が含まれる。

重症薬疹を生じやすい基礎疾患の1つとして本誌の対象である膠原病・自己免疫疾患があげられている。報告例の大半は全身性エリテマトーデスであるが<sup>1)2)</sup>, 亜急性皮膚エリテマトーデス, 関節リウマチ, シェーグレン症候群, 自己免疫性血小板減少性紫斑病, 原田氏病, 自己免疫性多内分泌腺症候群 I, 自己免疫性辺縁系脳炎, 潰瘍

性大腸炎などの報告がある。

本稿では狭義の重症薬疹について診断と治療を中心に解説し, 膠原病・自己免疫疾患とのかかわりについても触れたい。

## SJS/TEN

## 1. 概念と疫学

SJSは1922年にニューヨークの小児科医StevensとJohnson<sup>3)</sup>が口内炎と眼病変を伴う新しい熱性発疹症として最初に報告し, 2人の名前に由来する。これに対し中毒性表皮壊死(融解)症 (TEN)は1956年に英国の皮膚科医Alan Lyell<sup>4)</sup>が熱傷に似た発疹症として4症例を報告したのが原著であり, 現在もLyell症候群の別称がある。Lyellは発熱を伴って急激に発症し, 熱傷様の水疱・びらんを呈し, 組織学的には表皮の融解壊死を特徴とする病態をTENと命名した。SJSとTENの関係について永年論議がなされてきたが, 1993年に欧米の国際研究グループが両疾患は一連のスペクトルに属する病態とし, 区分の基準を発表した<sup>5)</sup>。すなわち全体表面積に占める表皮剥離面積の割合が10%未満をSJS, 10~30%未満をoverlap SJS/TEN, 30%以上をTENと分類した<sup>5)</sup>。2000年以降は世界的にこの分類が受け入れられている。わが国の診断基準ではoverlap SJS/TENを含め, 10%以上をすべてTENに包含している(図1, 2)。

\* Severe cutaneous adverse drug reaction.

\*\* Hirohiko SUEKI, M.D.: 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〕; Department of Dermatology, Showa University School of Medicine, Tokyo 142-8666, JAPAN



図1 TENの臨床像  
口唇の出血を伴う広範囲のびらん。

SJSとTENの違いとしてSJSでは薬剤誘導型が53.4%，感染症誘導型が21.5%，重複型が10.4%とされているのに対し，TENでは薬剤誘導型が94.4%を占めている点があげられる。小児から青年期はマイコプラズマ感染症に伴う症例が多く，小児のSJSでは27.6%にマイコプラズマの関与が指摘されている。SJSで重篤な眼病変を伴う症例は気道感染でNSAIDs投与された若年層に多いことが報告されている。

欧米の国際研究グループはSJS/TENの発症リスクが最も高い薬剤としてST合剤ならびにその他のサルファ剤をあげている<sup>6)</sup>。以下粗相対リスクの高い順にカルバマゼピン，オキシカム系消炎鎮痛薬，クロルメザノン，副腎皮質ステロイド，フェニトイン，アロプリノール，フェノバルビタールなどがあげられている。近年に上市された薬剤ではネビラピン，ラモトリギンで相対リスクが高い<sup>7)</sup>。ST合剤はリウマチ膠原病・自己免疫疾患で副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬投与時にニューモシスチス感染症の予防に用いられ，ステロイド薬減量時のunmaskingにより重症薬疹が顕在化することがある。



図2 TENの臨床像  
広範囲のびらん，ニコルスキー現象を認める。

## 2. 診断

表1にSJSの，表2にTENの診断基準を提示する<sup>8)</sup>。SJSでは2016年の改訂で病理組織学的に表皮の壊死性変化を認めること，多形紅斑重症型(erythema multiforme(EM) major)を除外できることが必須項目に追加された。EM majorとは比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑をいう。皮疹は四肢優位に分布し，typical targetやraised atypical targetsを呈する<sup>9)</sup>。EM majorでも稀に真皮乳頭層の高度な浮腫により表皮下水疱を伴うことがあり，病理組織学的な鑑別を要する。EM majorでも全身症状としてしばしば発熱を伴うが重症感が乏しい点でSJSと異なる。SJSとの鑑別はこのほか治療への反応性，病理組織所見における表皮細胞(壊)死の程度などを加味して総合的に判断する<sup>8)</sup>。

TENの診断基準はSJSと共通する部分が多いが，これまでも必須項目であったブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)に加え，2016年の改訂で新たにトキシックショック症候群，伝染性膿痂疹，急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)，自己免疫性水疱症についても除外が必須項目に追加された。いずれの疾患も皮膚生検による病理組織検査が鑑別診断に有用である。

SJS/TENいずれの診断基準も副所見を十分考慮の上，主要所見(必須)をすべて満たす場合に診断する。一時点ではなく全経過を踏まえて総合的に判断することが重要である。

## 3. 治療

入院設備のある病院で皮膚科専門医，眼科専門医を含む集約的治療が推奨される。SJS/TEN



表1 スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome ; SJS) の診断基準 (2016)

## 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. 医薬品の他に, 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. 但し, 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. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める\*.
5. 多形紅斑重症型[erythema multiforme (EM) major]\*\*を除外できる.

## 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外できる.

## 診断

副所見を十分考慮の上, 主要所見5項目を全て満たす場合, 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.

## &lt;参考&gt;

- 1) 多形紅斑重症型との鑑別は主要所見1~5に加え, 重症感・倦怠感, 治療への反応, 病理組織所見における表皮の壊死性変化の程度などを加味して総合的に判断する.
- 2) \*病理組織学的に完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが, 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.
- 3) \*\*多形紅斑重症型[erythema multiforme (EM) major]とは比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑をいう. 皮疹は四肢優位に分布し, 全身症状としてしばしば発熱を伴うが, 重症感は乏しい. SJSとは別疾患である.
- 4) まれに, 粘膜病変のみを呈するSJSもある.

治療開始の前提は被疑薬の中止である. すべての薬剤をいったん中止するのが原則である. 治療方針の原則は①補液・栄養管理などの全身管理(真皮のダメージは少ないため, 第2度・第3度熱傷ほどの輸液量は必要としない), ②進行する炎症反応の抑制, ③皮膚粘膜病変部からの感染予防, ④厳重な眼科的管理である.

第1選択は発症早期(発症後7日前後まで)の高用量ステロイド薬全身療法である. 発症後表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬投与開始は敗血症などの感染症をひき起こす可能性が高い. プレドニゾロン(PSL)換算で中等症では0.5~1 mg/kg/日, 重症は1~2 mg/kg/日で開始する. 膠原病や自己免疫疾患ですでにステロイド全身投与が行われている場合はその量をベースラインと考え, 原則として通常量より多い

ステロイド量とする必要がある. すでに60 mg/日を越えている場合はステロイドパルス療法を選択する. 効果がみられれば3~7日ごとにプレドニゾロン10 mg/日程度ずつ減量する. ステロイド減量により眼症状が再燃することがあり, 眼科的所見の定期的な評価が必要である.

ステロイドパルス療法は重症例や急速に進展する症例, 眼病変の重症例で考慮される. メチルプレドニゾロン500~1,000 mg/日, 3日間を1コースとする. 効果不十分や再燃時にもう1コース行うこともある. 終了翌日からはプレドニゾロン換算で1~2 mg/kg/日を4~7日間投与し, 以後漸減する.

ステロイド治療で効果不十分な場合はヒト免疫グロブリン製剤400 mg/kg/日, 5日間連続投与する(IVIG). 有効な場合は5日間終了前から

表2 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN) の診断基準 (2016)

## 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)

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
  - ・伝染性膿痂疹
  - ・急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)
  - ・自己免疫性水疱症

## 副所見

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。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. 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上、主要所見3項目の全てを満たすものをTENとする。全経過を踏まえて総合的に判断する。

## &lt;参考&gt;

## 1) サブタイプの分類

- ・SJS進展型 (TEN with spotsあるいはTEN with macules)
- ・びまん性紅斑進展型 (TEN without spots, TEN on large erythema)
- ・特殊型：多発性固定薬疹から進展する例など

- 2) びまん性紅斑に始まる場合、治療等の修飾により、主要所見の表皮剥離体表面積が10%に達しなかったものを不全型とする。

効果がみられる。IVIgの直ぐ後に血漿交換療法を行うと、使用する機器によっては免疫グロブリンが除去されてしまうことがあり、確認を要する。

## 4. 予後・後遺症

2005~2007年に行われたわが国における全国疫学調査から、重症薬疹による死亡率はSJSが3%、TENが19%、DIHSが10%前後と推計される<sup>9)</sup>。死因としてSJSでは呼吸器障害、TENでは敗血症などの感染症に伴う多臓器不全が注目される。欧米の研究グループはTEN-specific severity-of-illness score (SCORTEN)により入院時に死亡率を推計している<sup>10)</sup>。すなわち①年齢が40歳以上、②悪性腫瘍の合併、③表皮剥離面積10%以上、④血清BUN 28 mg/dl以上、⑤血

糖値 252 mg/dl以上、⑥血清HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>が20 mEq/l以下、⑦心拍数120/分以上をそれぞれ1点とし、死亡率は5点以上で90%以上、4点で58.35%、3点で35.5%、2点で12.1%、0または1点で3.2%としている<sup>10)</sup>。

SJS/TENの後遺症としては失明を含む視力障害、ドライアイ、睫毛乱生など眼後遺症が重大である。このほか閉塞性細気管支炎、食道狭窄、膈口狭窄、尿道狭窄、イレウスなどが報告されている<sup>9)</sup>。皮膚の後遺症としては爪甲脱落、乏汗症、白斑、癬痕などがある。このほか海外からは心的外傷後ストレス障害(PTSD)や薬物不安など精神的後遺症に関する報告がある<sup>11)</sup>。

## 5. ファーマコゲノミクスによる予防

近年、特定の薬剤による重症薬疹の発症に個

体側のヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen すなわち HLA) が関与することが明らかになってきた。個々の薬剤ごとに重症薬疹を発症しやすい特定の HLA 遺伝子多型が各国から次々に報告されているが、その組み合わせは人種・民族により大きく異なる。

台湾の漢民族を対象としたカルバマゼピンによる SJS/TEN 患者の HLA 解析では HLA-B\*1502 が 44 人中 44 人全例に発現していたのに対し、カルバマゼピンを投与したが SJS/TEN を発症しなかった 101 人では 3 人 (2.9%) しか発現しておらず、odds 比は 2,504 と驚異的な結果であった<sup>12)</sup>。日本人を対象とした研究ではカルバマゼピンによる重症薬疹患者の 77 人中 45 人 (58.4%) に HLA-A\*3101 が発現していたのに対し、カルバマゼピンで重症薬疹を発症しない患者さんでは 420 人中 54 人 (12.9%) の保有率であった<sup>13)</sup>。

特定の薬剤を投与する前にリスクの高い HLA アレルをスクリーニングし、その HLA アレルを保有する患者への投与を避けることにより重症薬疹を予防する取り組みは米国と台湾ですでに始まっている<sup>14)</sup>。わが国でもカルバマゼピン投与前に HLA-A\*3101 スクリーニングを行う前向き研究により、従来のカルバマゼピンによる薬疹発症率より統計学的に有意に発症率を低下させることが報告された<sup>15)</sup>。しかしいまだ HLA 遺伝子多型のスクリーニング検査の義務化や保険適用までには至っていない。

## DIHS

### 1. 概念と疫学

抗痙攣薬投与中に高熱と肝機能障害等内臓障害を伴って発症する薬疹は 1950 年に dilantin (phenytoin) hypersensitivity syndrome として<sup>16)</sup>、その後 anticonvulsant hypersensitivity syndrome<sup>17)</sup> の名称で報告されてきた。1998 年に愛媛大学皮膚科の研究グループ<sup>18)</sup>と杏林大学皮膚科のグループ<sup>19)</sup>が本疾患の病態にヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) やサイトメガロウイルスをはじめとするヘルペス属ウイルスが関与することを相次いで明らかにした。原因薬は抗痙攣薬のほか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、塩酸メキシレチンな

どの薬剤によっても発症すること、呼吸器の過敏症候群との混同を避けるため薬剤性過敏症候群の名称が提唱された。欧米で使われている drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) もほぼ同一疾患であるが、HHV-6 などのウイルスの再活性化を規定していないため、DIHS よりやや広い範囲の症例が含まれている<sup>20)</sup>。国際的には DIHS/DRESS と表記される。

DIHS の死亡率については正確なデータがないが、皮疹軽快後の続発症によるものも含め 10% 前後と推計されている。死因は HHV-6 による脳炎、サイトメガロウイルスによる肺炎、心筋炎、消化管穿孔などである。

### 2. 病因・病態

抗痙攣薬をはじめとする特定の薬剤を 2~6 週間内服後に薬剤に反応するエフェクター T 細胞の活性化とともに抑制役の制御性 T 細胞 (Treg) の増大<sup>21)</sup> や血清免疫グロブリンの低下<sup>22)</sup> を伴う。すなわち発症早期には免疫抑制状態にあり、発症 2~3 週間後に HHV-6 など潜伏ウイルスの再活性化を生ずる。発症後原因薬中止を契機に Treg は縮小傾向となり、消炎鎮痛薬や抗菌薬等に対する多剤反応性による増悪、ウイルスの再活性化により皮膚だけではなく諸臓器の障害を伴う。Treg の縮小による免疫の回復は皮疹軽快後も帯状疱疹やニューモシスチス肺炎など感染症の続発や 1 型糖尿病、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患の続発が注目されている<sup>23)</sup>。HIV 感染症の治療より生ずる免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome ; IRIS) と共通する病態と考えられる<sup>24)25)</sup>。

### 3. 診断

厚生労働科学研究班による診断基準を表 3 に示す<sup>26)</sup>。一時点ではなく全経過を総合的に評価して診断する。検査値はピーク時の所見を採用する。肝機能障害の基準は正常上限値の 2 倍以上の上昇とするのが一般的である (図 3)。

### 4. 治療

DIHS の治療において重要な点はステロイド薬の全身投与を開始する時期と初期投与量にある。死亡例や数か月以上にわたって遷延化した症例の解析から、原因の 1 つとしてステロイド薬

表3 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DIHS) 診断基準 2005  
(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)

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 の再活性化を生ずる。

主要所見

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

典型 DIHS：1～7全て。

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

参考所見

1. 原因薬剤は抗けいれん剤, diaphenylsulfone, salazosulfapyridine, allopurinol, minocycline, mexiletine 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、後にしばしば紅皮症に移行する。顔面の浮腫・紅斑, 口囲の紅色丘疹, 膿疱, 小水疱, 鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤, 点状紫斑, 軽度のびらんがみられることがある。
3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。
4. HHV-6の再活性化は、①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-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-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, EBウイルス, HHV-7の再活性化を認めることもある。
6. 多臓器障害として、腎障害, 糖尿病, 脳炎, 肺炎, 甲状腺炎, 心筋炎も生じうる。



図3 DIHSの臨床像  
眼囲を避ける紅斑。体幹の紅斑は融合し、紅皮症に至る。

の初期投与量の不足や漸増投与が指摘されている。DIHSの診断と重症度がある程度明確になった時点で十分量のステロイド薬投与を行うべきと考えられる。初期投与量はプレドニゾン換算で1 mg/体重kg/day程度が望ましい。入院可能な基幹施設に紹介する前や診断が不確定な段階でとりあえず少量のステロイド薬を投与することは避けるべきである。比較的軽症の場合はステロイドを投与せずにsupportive therapyで慎重に経過をみることもあるが、ステロイド薬を投与する場合はプレドニゾン0.5 mg/体重kg/day以上から投与を開始する。

DIHSに対しステロイド治療を行わなかった群ではステロイド治療群に比べ、帯状疱疹や肺炎などの感染症は少なかったが、急性期軽快後の自己免疫性疾患の発症や自己抗体の出現が多かったとの報告がある<sup>27)</sup>。

初期投与量は原則として7~14日間は継続する。急な減量は免疫再構築症候群を惹起し症状の重症化を招くため避ける必要がある<sup>25)</sup>。ステロイドパルス療法はTregをさらに増加させ、終了後に急な減量からその後の重症化を招く恐れがあり、推奨されない。DIHSに対するヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法は保険適用はなく、その後の遷延化を招く恐れがある。ただし、急性期の後半にはTregは減少もしくは機能が低下することから<sup>21)</sup>、サイトメガロウイルス感染症が重篤な場合は抗ウイルス薬とともに重症感染症を適応症とするIVIG(5 g/日)の併用を考慮する。

発熱に対するNSAIDs, 抗菌薬など対症療法や予防投与は多剤感作をひき起こすことが多いため可能な限り避けるべきである。

## 文 献

- Burge SM, Dawber RPR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 13 : 665.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1272.
- Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia : Report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922 ; 24 : 526.
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis. An eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956 ; 68 : 355.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 92.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1600.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis : assessment of medication risks with emphasis on recently marketing drugs. The EuroSCSR-study. *J Invest Dermatol* 2008 ; 128 : 35.
- 塩原哲夫, 狩野葉子, 水川良子, ほか. 重症多形滲出性紅斑, ステイーンズ・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. *日皮会誌* 2016 ; 126 : 1637.
- 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, ほか. Stevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査. *日皮会誌* 2011 ; 121 : 2467.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN : a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000 ; 115 : 149.
- Hefz L, Zaghib K, Sbidian E, et al. Post-traumatic stress I Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : Prevalence and risk factors. A prospective study of 31 patients. *Br J Dermatol* 2018 Oct 3. doi : 10.1111/bjd.17267 [Epub ahead of print].
- Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004 ; 428 : 486.
- 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. *Human Mol Genet* 2011 ; 20 :

- 1034.
- 14) Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1126.
  - 15) Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, et al. Association of HLA-A\*31:01 screening with the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in a Japanese population. *JAMA Neurol* 2018 ; 75 : 842.
  - 16) Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin hypersensitivity : report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia, and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med* 1950 ; 242 : 897.
  - 17) Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988 ; 82 : 1826.
  - 18) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpes virus 6. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 1113.
  - 19) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al. Human herpes virus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 1108.
  - 20) 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.
  - 21) Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, et al. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions : timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009 ; 182 : 8071.
  - 22) Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpes virus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004 ; 140 : 183.
  - 23) Kano Y, Tohyama M, Aihara M, et al. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms : survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol* 2015 ; 42 : 276.
  - 24) Shiohara T, Kurata M, Mizukawa Y, Kano Y. Recognition of immune reconstruction syndrome necessary for better management of patients with severe drug eruptions and those under immunosuppressive therapy. *Allergol Int* 2010 ; 59 : 333.
  - 25) Sueki H, Mizukawa Y, Aoyama Y. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients. *J Dermatol* 2018 ; 45 : 3.
  - 26) 橋本公二. Stevens-Johnson症候群, toxic epidermal necrolysis(TEN)とhypersensitivity syndromeの診断基準および治療指針の研究. 厚生労働科学研究事業, 平成17年度総括研究報告. 2005.
  - 27) Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, et al. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2013 ; 68 : 721.

\* \* \*