厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

薬疹発症機序と臨床像の関連について 日本における薬疹データベースに基づく考察

分担研究者 橋爪秀夫 磐田市立総合病院皮膚科 部長

研究要旨 薬疹は薬剤有害事象の一つで、最も頻度が高く、重症化して生命を脅かすこともあるため、迅速かつ適切な対応が求められる。本研究では、日本における唯一の薬疹データベースである日本皮膚免疫アレルギー学会おける薬疹データベースを用いて、薬疹発症の原因となる薬剤および薬剤別の臨床像の違いについて調査し、その機序としてハプテン説と p-i 説における臨床像との関連を検討した。

A. 研究目的

薬疹は薬剤有害事象の一つであるが、その診断の一助として、医師自身の経験や学会・雑誌などの報告、薬剤副作用データベースが重要である。本研究では、日本皮膚免疫アレルギー学会による薬疹データベースを用いて、我が国の薬疹の現状を把握するとともに、薬疹の機序と臨床型との関連について考察した.

B. 研究方法

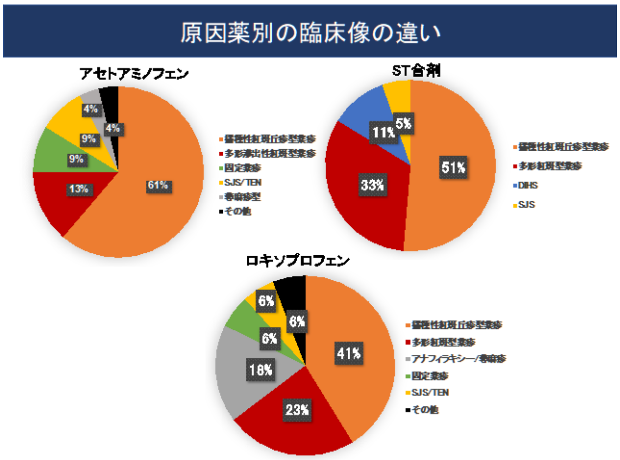
著者らは2009年から日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会との共同研究として薬疹データベースの構築に取り組んでり、2023 年 3 月現在 766 症例を登録している。本データベース登録症例の内容を臨床型および原因薬別に検討した

（倫理面への配慮）

本研究に用いた薬疹データベース構築に関する研究は、参加協力施設の倫理審査委員会において承認を受けた上で行われている。本研究への同意に関しては、各協力施設にてオプトアウトにて情報開示されている。

C. 研究結果

本データベースに登録されている薬疹の 715 例(2022 年 9 月時点)の臨床分類の内訳では、播種状紅斑丘疹型(MPE)が45%、多形紅斑型(EM)が 17%であり、両者を併せると6割以上を占める。原因薬剤別にみたトップ 7 は、アセトアミノフェン、ペニシリン製剤(アモキシシリン+アンピシリン)がそれぞれ 10%程度、ST 合剤、ロキソプロフェン、カルバマゼピン、セレコキシブがそれぞれ 5%程度であった。アセトアミノフェンの薬疹のタイプは、播種状紅斑丘疹型(MPE)



を呈するものが最も多く 49 例(61%)、多形紅斑型(EM)が 11 例(14%)、固定薬疹が 7 例(9%)で、重症薬疹である SJS/TEN は 7 例(9%)であった(図 1)。
図 1. 原因薬剤別による臨床型の頻度

一方、ペニシリン製剤、とくにアモキシシリンとアンピシリンなどのアミノペニシリン系は、点滴製剤や内服製剤など様々な用法に対する製剤があることから、

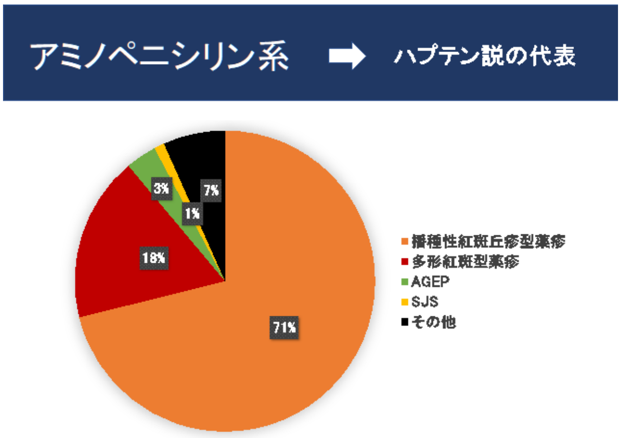


図 2. アミノペニシリン系による薬疹の臨床型

日常診療でもよく用いられている。これらの薬

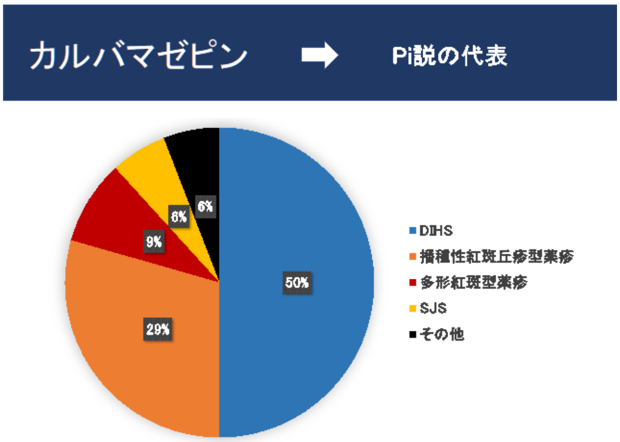


図 3. カルバマゼピンによる薬疹の臨床型

疹のうち、EM 型は2割、MPE 型は7割であったが、SJS や AGEP などの重症例は極めて稀であった(図2)。ST 合剤でも、8 割以上が MPE 型とEM 型であるが、DIHS(11%)および SJS(5%)など重症例もあり、多彩であった。ロキソプロフェンは MPE/EM 型が64%程度と最多であるが、蕁麻疹やアナフィラキシーなどの I 型過敏症が 18%と比較的多い点が特徴的で、固定薬疹の症例もみられた。カルバマゼピンでは、驚くべきことに半数が DIHS で、軽症の MPE は3割、EM は 1 割以下であった(図 3)。セレコキシブによる薬疹は MPE/EM が 9 割以上を占めており、重症のものは稀であった。

D. 考察

本研究から、薬疹の臨床型には薬剤固有の傾向があることが示唆された。薬疹臨床型の規定因子はまだ解明されていないが、我々の薬疹データからは、薬剤によって、特有の傾向があることが示唆される。最近の研究で、原因薬剤の化学構造によって、少なくとも以下の3つのT細胞活性化機序が存在することが明らかになっている(Pichler, Allergy. 2022)。

1)ハプテン様式: 薬剤が自己蛋白を修飾(ハプテン化)し、非自己蛋白としてT細胞に認識される。

2)P-i説: 薬剤がHLAやT細胞受容体の特異な構造に非共有結合することで、T細胞が刺激伝達されて活性化される。

3)altered self-peptide説: HLAの溝にはまり込むように薬剤が非共有結合し、自己ペプチドの構造変化が起こり、非自己として認識される。

古くからの検討により、EM(紅斑性薬疹)症例では、血中に免疫複合体や皮疹部血管周囲にIgMやC3の沈着が見られることが知られている(Bushkel, JID 1980)から、薬疹として発症する場合は、薬剤関連抗原がB細胞をも活性化するハプテンが関与しているものである可能性が高い。これを裏付けるごとく、本データベースの解析でも、ハプテンとなりうるアミノペニシリン系では、他薬剤よりもEM型が多かった。一方、P-i説では、薬剤の弱い結合にてT細胞活性化を起こすためにB細胞活性化や抗体産生はおこらない。我々の統計解析でも、本機序によって生じるカルバマゼピンでは、DIHSやMPE型が多く、EM型は少ないことが示された。(図4)。一方、ST合剤などのサルファ剤においては、その代謝産物がハプテンとなる場合と、非共有結合を介してT細胞活性化をおこすP-i反応との両者の存在が実験的に示されている。確かに、ST合剤では、EM型もMPE型やDIHSなど多彩な臨床型がみられていた。

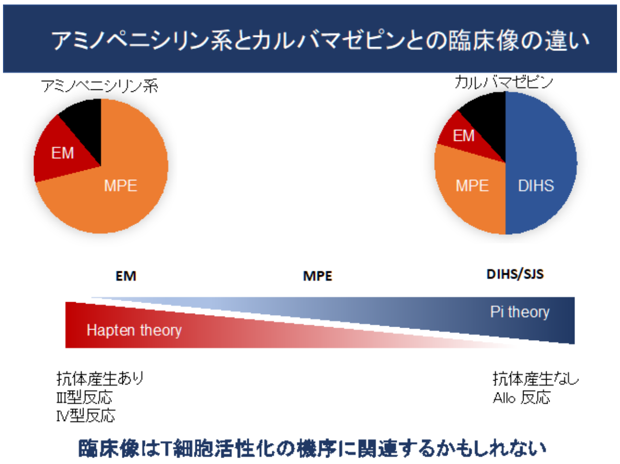


図4. 臨床型とT細胞活性化機序(仮説)

本研究から、薬疹の臨床型におけるT細胞の活性化機序との関連が示された。さらに、患者の個々の遺伝的要因や免疫応答の特徴との関連性を明らかにすることにより、個々の患者に対して最適な薬剤を選択することが可能になり、薬疹の発症リスクを減らすことができるかもしれない。今後の研究がさらなる知見をもたらすことで、薬疹に関する医療の質が向上することが期待される。

E. 結論

薬疹データベースを利用し、薬疹発症の原因薬剤および薬剤別の臨床像を明らかにすることによって、薬疹発症機序の推測が可能かもしれない。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ubukata N., Nakatani E., Hashizume H., Sasaki H., Miyachi Y.,Risk factors and drugs that trigger the onset of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A population-based cohort study using the Shizuoka Kokuho database, JAAD Int, 11,24-32,2023
2. Sunaga Y., Hama N., Ochiai H., Kokaze A., Lee E. S., Watanabe H., Kurosawa M., Azukizawa H., Asada H., Watanabe Y., Yamaguchi Y., Aihara M., Mizukawa Y., Ohyama M., Abe R., Hashizume H., Nakajima S., Nomura T., Kabashima K., Tohyama M., Takahashi H., Mieno H., Ueta M., Sotozono C., Niihara H., Morita E., Sueki H.,Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients, J Dermatol Sci, 107,75-81,2022
3. Hashizume H., Nakatani E., Sato Y., Goto H., Yagi H., Miyachi Y.,A new susceptibility index to predict the risk of severe herpes zoster-associated pain: A Japanese regional population-based cohort study, the Shizuoka study, J Dermatol Sci, 105,170-5,2022
4. Hashizume H., Ishikawa Y., Ajima S.,Is steroid pulse therapy a suitable treatment for drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms? A systematic review of case reports in patients treated with corticosteroids in Japan, J Dermatol, 49,303-7,2022
5. Hashizume H., Ajima S., Ishikawa Y.,Emergence of Behçet's disease post-SARS-CoV2-vaccination: two clinical cases in Japan, J Eur Acad Dermatol Venereol, 36,e248-e9,2022
6. Hashizume H., Ajima S., Ishikawa Y.,Immunoglobulin A vasculitis post-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination and review of reported cases, J Dermatol, 49,560-3,2022
7. Hashizume H.,Current Understanding of Immunological Skin Diseases: Atopic Dermatitis, Generalized Anhidrosis, and Drug Hypersensitivity, Int J Mol Sci, 23,2022
8. **橋爪秀夫** 1.OTC 医薬品，サプリメント．目で見て役立つ薬疹の上手な診かた・対応ガイド．阿部理一郎 編. pp24-28. 2022. 4. 診断と治療社 東京.
9. **橋爪秀夫** II 湿疹と薬疹 1.湿疹型薬疹．湿疹のすべて．戸倉新樹 編. pp172-174. 2022.6. 学研メディカル秀潤社．東京.
10. 山口正雄、水川良子、浅田秀夫、阿部理一郎、岩永賢司、高澤知規、高橋勇人、長尾みづほ、中込一之、中村陽一、新原寛之、**橋爪秀夫**、福家辰樹、福田英嗣、藤山幹子、松倉節子、光畑裕正、宮川史、莚田泰誠、山口由衣、渡辺秀晃．第 12 章 薬物アレルギー．アレルギー総合ガイドライン 2022 一般社団法人日本アレルギー学会. pp323-364. 2022.10. 協和企画．東京.

2. 学会発表

1. Hideo Hashizume, Eiji Nakatani, Yoshiki Miyachi: Hydrochlorothiazide (HCT) augments incidence of non-melanoma skin cancers (SCs) in an elderly Japanese cohort with hypertension: The Shizuoka Study. 第47回日本研究皮膚科学会. 2022.12. 長崎/Web.
2. 橋爪秀夫: 薬疹データベース構築の進捗状況. 第52回日本皮膚免疫アレルギー学会. 2022.12. 名古屋.
3. 橋爪秀夫: 専門部会報告 薬疹部門. 第52回日本皮膚免疫アレルギー学会. 2022.12. 名古屋.
4. 石川優人、安島さやか、橋爪秀夫: 粘膜症状のみを呈したStevens-Johnson症候群(SJS)の1例. 第121回日本皮膚科学会総会. 2022. 6. 京都.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし.