

総 説

最近の薬疹の問題点

清水 正之*

はじめに

生体の機能維持のために薬剤が使用されるだけでなく、さらに健康増進のための民間薬まで含めれば、高齢者のみならず、若者でも、現在多くの薬剤を服用している。さらに、服用薬剤相互間の関連、代謝過程までみれば、薬剤の皮膚への関与が想定されても、薬疹の決定は困難な場合が多い。1950年代のペニシリンに始まる抗生薬から、その後の抗結核薬、スルフォニル尿素に始まる抗糖尿病薬、降圧利尿薬、1980年に入れば抗生薬はセフェム系の出現 (Fig. 1)、新しい化学療法薬、消炎薬としての金製剤、非ステロイド消炎薬 (Fig. 2)、代謝改善薬、脳血管障害改善薬 (Fig. 3) など多数の薬剤による薬疹が見られてきた。さらに抗Ca拮抗薬 (Fig. 4、5)、 β -遮断薬などの降圧剤従来のアレルギー反応に一致しない、長期の投与後の薬疹発生と惹起反応も長期投

与で再現されるなどの薬剤も出現した。また抗精神薬も多様化し、嫌酒薬 (シアナマイド) も乾癬型を生んできた。1900年代では一回の投与で出現



Fig. 2 消炎酵素剤による多形紅斑型薬疹



Fig. 1 セフェム型抗生薬による紅斑丘疹型薬疹



Fig. 3 脳血管障害改善薬による湿疹型薬疹

* 清水皮膚科クリニック院長・三重大学名誉教授
(しみず まさゆき)



Fig. 4、5 高血圧治療薬のCa拮抗薬による乾癬型薬疹

する非イオン系ヨード造影薬、サイトカイン治療の花形となる各種のインターフェロンが基礎疾患を増悪させることなど明らかとなった。さらに脳梗塞治療、予防の目的で使用される経口抗凝固薬、抗トロンビン薬は老人の湿疹、皮脂欠乏性湿疹で、掻痒と共に出血性皮疹を出現させる (Fig. 6)。時代と共に薬剤の開発は基本骨格と異なり、側鎖の変化が求められれば、同種の薬剤での異常反応はそれに伴い、これらの薬剤が使用されてくれば、勿論、本来のアレルギー治療薬においても例外でなく、薬剤に対するその目的に反する反応、すなわち薬物過敏反応、有害事象の発生も減少することなく見られる。薬疹の発生頻度は文献的に薬疹の発生を見ると、学会発表、症例報告はその薬剤が市販された最初の時期に多く集中する。光線過敏症を生んだスパロキサシンを後述しうる例としてあげることができる。それ以後は各施設の中での統計上より推定する事となる。

薬物過敏反応は血液障害、肝障害アナフィラキシー反応などがあるが、比較的他の傷害に比較して早期に、さらに目で見ることができるため、重



Fig. 6 血液凝固阻止剤による紫斑型薬疹

要性は高い。今回は最近の薬疹の特徴を中心として記載する¹⁾。

光線過敏型薬疹

NSAIDとしてのピロキシカムは光線過敏型薬疹を生むが、既成のチメロサルにより接触皮膚炎をみた症例に発生することが明らかとなった。

チメロサルとピロキシカム、さらにはプロドラッグのアンピロキシカムが共通抗原を有し、それぞれが交差感作の結果、光線過敏型薬疹を見ることが明らかにされた。このアンピロキシカムは貼付テストではピロキシカムに比して陽性反応は弱い、薬剤にUVA照射した後の反応はアンピロキシカムのみ陽性となる事から、わずかな構造上の相違が最終的に光代謝産物の差を生むと考えられている²⁾。またプロピオン酸系に分類され、構造的に類似するチアプロフェン酸やスプロフェンなどは光線過敏型薬疹を起こす。さらにパップ剤として登場したケトプロフェンは塗布部に接触皮膚炎を生むのみでなく、経皮吸収され日光皮膚炎と類似する接触皮膚炎症候群 (systemic contact dermatitis syndrome) を生む症例が経験されている。

サルファ剤による光線過敏型薬疹は古くから知られたが、尿路感染症を中心として1990年代にニューキノロン、特にスパルフロキサシンの薬疹が



Fig. 7, 8 化学療法薬（キノロン系）による日光皮膚炎型薬疹

問題となった。浜中³⁾は薬剤の一日投与量の多い場合、さらに投与後の日光照射量の違いが薬疹発生の頻度の差を生み、さらに投与日数の差は、急性の反応から、苔癬型になることやスバルフロキサシンが表皮内のメラニン色素に多く吸収されていることが発生に関連することを記載している (Fig. 7、8)。

前立腺ガンの治療薬である非ステロイド性の抗アンドロゲン剤のUVA反応性光線過敏型の症例が散見され、さらに長期投与例で色素脱出と沈着が混在する白斑黒皮症の報告も見られるようになった⁴⁾。この型はまた降圧薬である塩酸チリソロールでも見られている。

固定薬疹

皮膚の特定の場所に薬剤内服後、紫紅色斑が出現し、水疱形成、そして、色素沈着が残存する固定薬疹は古くアンチピリン、アミノピリンのピラゾロン系薬剤とバルビタールが知られていた。サルファ剤による物も見られたがピラゾロン系薬剤の使用禁止から発生は減少した。しかしセフェム系抗生薬も知られ、メフェナム酸は我が国での報告が世界的に見て多い。エテンザミドの他最近では総合感冒薬中に含まれるアリルイソプロピルアセチル尿素は多発型も見られる。キノロン系薬剤の場合も1990年より発生が見られるが、診断が一個の皮疹であれば見逃されることが多い (Fig. 9)。皮疹の多くは口唇、口囲に多く見られることから、



Fig. 9 化学療法薬（キノロン系）による固定薬疹

経験が乏しい時は単純ヘルペスと診断され治療されている。何回かの内服後、あるいは多発し、水疱が皮疹全体に見られ、初めて診断が確定することがある。アリルイソプロピルアセチル尿素は総合感冒薬を含む多くの市販薬に含まれ、報告より多く存在すると考えている。しかしこの場合同時に含有される抗ヒスタミン剤のプロメタジンによる報告例が少数例ある。固定薬疹の発生をかつて三重大で経験した症例を示すが、現在でも多数の原因薬剤がみられる (Table. 1)。診断には塗布テストが行われるが、従来皮疹部位のみで陽性となる可能性が高い。しかし内服テストで初めて診断が確定する事が少なくない。薬剤の生体内での代謝、他薬剤との複合による抗原性を生じる事

Table.1 固定薬疹 (1990~96・三重大学)

1990	50歳	♀	市販鎮痛薬 (サリイタミン®)
	15歳	♀	エテンザミド
	50歳	♂	感冒薬
	8歳	♂	メフェナム酸
	26歳	♂	ピロキシカム
1991	43歳	♀	総合感冒薬 (ダン・リッチ®)
	52歳	♂	総合感冒薬 (パブロン®)
	6歳	♀	セフィキシム, 多発型
1992	3歳	♂	アセトアミノフェン
	21歳	♀	ミノサイクリン
	29歳	♀	トシル酸ストロキサシン
			ニューキノロン
1993	76歳	♂	レンドルミン
	24歳	♀	フマル酸クレマスチン
	18歳	♂	フェンブロン
			レナンピシリン (LAPC)
	64歳	♂	アセトアミノフェン 市販鎮痛薬 (セデス®)
1994	41歳	♀	アリルイソプロピル アセチル尿素 (歯痛)
	25歳	♀	アリルイソプロピル アセチル尿素 (生理痛)
	26歳	♂	アリルイソプロピル アセチル尿素 (歯痛), 多発型
	31歳	♂	感冒薬 (セデス®, パブロン®) Combination drug eruption
1995	31歳	♀	アセトアミノフェン, 多発型
	62歳	♂	アルボ
	52歳	♂	市販感冒薬
	9歳	♂	感冒薬, ボンタール
1996	20歳	♀	アセトアミノフェン エテンザミド
	38歳	♂	セデス®
	42歳	♀	バファリン®
	22歳	♀	アリルイソプロピル尿酸
	31歳	♂	スルピリン

があり、Drug combinationと呼ばれている場合もある。固定薬疹の組織反応は中毒性表皮壊死、あるいはスチーブンスジョンソン症候群の表皮型と類似し、表皮壊死、CD8細胞浸潤優位、パーフォリン陽性浸潤細胞のみられる特徴を有している。

苔癬型薬疹

口腔内のレース状白色線状と手背の扁平に隆起する紅斑を特徴とするもので、高血圧治療薬によることが多い。カルシウム拮抗薬のニカルジピン、ニフェジピンがあげられるが、同薬剤は乾癬型を

呈する場合がある。学会報告では同一施設での報告から見れば、筆者も外来で複数例を経験しており、皮疹のそう痒が少ないため、潜在的に症例は存在すると考えてよい。SH基を有するカプトプリルは水疱型の他本形態を見る。浸潤細胞の特徴はGVH反応と同様であり、CD8細胞が主役となっていると現在考えられている。アルコール依存症の治療薬のシアナミドは組織所見は苔癬型を呈するものが多いが、臨床的には落屑型紅斑、スチーブンスジョンソン症候群を示す症例がある⁵⁾。この組織所見の特徴と臨床所見の差については、かつて筆者はチオプロニンの症例で経験し、貼布試験で48時間後には表皮湿疹反応をみる組織が時間の経過と共に苔癬型を呈することを報告しており、臨床的特徴はその組織反応を正確に表現していないことがあると思っている。いずれにしても長期投与後に見られるcytotoxic T細胞の関与する反応として理解することができる。

脱毛型薬疹

β -遮断薬により脱毛を経験したが、最近2例のシンバスタチンの瀰漫性脱毛が来院した。副作用の項目にまれに脱毛とあり、記載より注意すればより存在しているとして考えていたが、他の高脂血症治療薬の患者の発生を2003年に3例みとめた (Fig. 10)。



Fig. 10 高脂血症治療薬によるびまん性脱毛



Fig. 11 Hypersensitivity syndromeの全身紅斑の症例

Hypersensitivity syndrome

DDS、サラゾスルファピリジンの投与開始5～6週後に突然全身の紅斑と皮膚剥離と、全身性に発熱、肝腫脹、白血球減少、全身のリンパ腺腫脹を見る疾患群をDDS症候群あるいは“five-weeks dapsone dermatitis”と呼ばれる疾患群が存在した。

また抗けいれん薬、抗精神神経薬のカルバマゼピンの薬疹で投与30日後より発熱、肝腫大、肝障害、リンパ腺腫大、紅皮症を呈する重傷型の症例が時に見られ、注意が喚起されていた。病理組織学的所見は表皮の壊死を特徴とする (Fig. 11、12)。

他方1967年頃伝染性単核球症でアンピシリンの投与例で多くの丘疹紅斑型、麻疹型の薬疹を見た報告が存在した。免疫学的にウイルス感染が基礎に存在し、ウイルスのリンパ系細胞への働きかけが考えられていた。

最近フェニトイン、カルバマゼピンなどの抗けいれん剤、DDS、ミノサイクリンなど少数の限られた薬剤で薬剤投与1カ月後に全身の紅斑丘疹型の皮疹と共に発熱、肝障害を見る症例でHHV-6の関与が指摘され、ウイルスの再感染、再活性化がこれらをもたらすとする考えが有力となった⁶⁾。さらに、HHV-6の再活性化は抗原性の高い中間代謝産物を生成する可能性や、薬剤の解毒に関わる酵素に対する自己抗体の出現などが考えられているが本疾患でサイトメガロウイルス、マイコプラズマ抗体価の有意な上昇を見た報告もあ

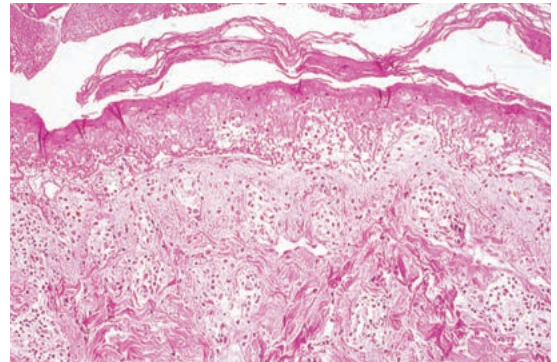


Fig. 12 同症例の組織内表皮壊死を示す

り、現在多くの症例でウイルス学的検索がなされている⁶⁾。したがって将来、より詳細な検討が期待されている分野である。

〈薬剤から見た薬疹の問題点〉

漢方薬

民間的に長い間の伝承により効果が認められてきた漢方薬は一般的に効果は緩徐で連用が可能とされてきた。しかし薬剤の配合で投与されるために、薬疹を生じて、誘発するために内服投与以外、薬疹の検証が不能である。湿疹性病変で治療に抵抗性の時に漢方薬を服用していることがあり、問診の注意事項として必要である。さらに激しいTEN型薬疹や、紅皮症型薬疹が存在するが、同時に肝障害をもたらすこともある。最近内服投与による薬疹の検討中、肝障害をみとめた報告がされた。肝機能検査の結果の読みを迅速にして対応する必要が示された症例である。

サプリメント

レートリプトファンの摂取によるEosinophilia myalgia syndrome (EMS) が全世界で1998年から短期間の間に1000例以上の発生を見たことは記憶に新しいが、その後もプロテイン製剤の内服で、全身の皮膚硬化をみるEMS類似の症例がみられる (Fig. 13)。また脱毛患者でプロテイン製剤の内服を続けていた症例を経験した。インターネッ



Fig. 13 EMSの全身皮膚硬化を示す

ト、通信販売による購入であり、薬剤の内容が不明である点確定ができないが、問題として記憶にとどめる事が望ましい。

同様多種類のビタミン剤の摂取も問題がある。ビタミンD製剤も高齢化社会で薬剤として投与されている。製品のインタビューフォームで8093例中、皮膚のそう痒感27例とある。湿疹型反応例

で原因が証明されている例があり生体内で活性化し表皮細胞、骨代謝に必要とされても注意は怠ってはならない。同様にビタミンB、C、E製剤もそれぞれ問題症例が報告されている。製品そのもの他、附加された物質が原因となることがある。

まとめ

薬剤により特有の皮膚変化が見られれば、薬疹の診断は困難でないが、プロドラッグをはじめ代謝過程で反応する免疫機能が異なるために、同一薬剤でも種々の反応を惹起するため診断に苦慮する事が少なくない。いかに皮疹と薬剤を結びつけるかの点について述べた。

〔文 献〕

- 1) 清水正之：薬疹「診断とその対策」、金原出版、1999。
- 2) 波部幸司他：皮膚臨床、43, 75, 2001。
- 3) Hamanaka H et al: J Am Acad Dermatol, 38, 945, 1998.
- 4) 曾我部陽子他：皮膚臨床、43, 79, 2001。
- 5) 小笠原恭子他：皮膚臨床、43, 1615, 2001
- 6) 藤山幹子、橋本公二：臨皮、53, 45, 1999