

総 説

薬疹(最近の傾向)

清 水 正 之 *

はじめに

生体の異常な反応に対して各種の薬物が投与される。この時生体にとって好ましくない、更に予期しない変化を見る時に有害事象あるいは adverse reaction と呼ぶ。皮膚に見られる変化を総称して薬疹と呼ぶ¹⁾。体内の各臓器に変化が起こっていることは予想できる(図1)。薬疹は古くから頻用されてきた漢方薬の中でも麻黄から抽出されたエフェドリンは広く使用されているが、寒冷に使用すると、時に皮膚壊死をみる。しかし中国の伝説上の薬祖神「神農」は『百草をなめ、一日にして七十毒に合う』と云う如く、経験的に選択された薬剤で作用が穏やかであるとされるが重篤な肝障害の報告も見られる。一方薬剤のプロドラッグ、あるいは代謝過程での物質による薬疹もあり、診断は困難な事が多く、使用薬の詳細な投与期間、薬疹発生までの期間等を記録するが、決定的な判断を示す検査方法は乏しく、少量の薬剤再投与で再現を計ることも行われる(表1)。他方新薬の開発、投与方法の違いから、薬疹が発生することも稀でない。薬剤使用と薬疹の流れの関係をみる事が出来る(表2)。この場合研究者の速やかな報告で短期間にその発生が減少することも知られている。

皮疹からみた薬疹

薬疹は皮膚科疾患の形態的分類に当てられた形で行われるが、その統計的な観察は1999年以降なされていないが、その統計をみると、ニューキノロンとしての新薬使用と薬疹の発生が良く読み

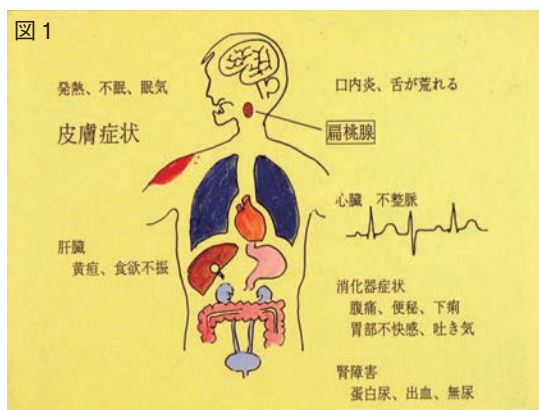
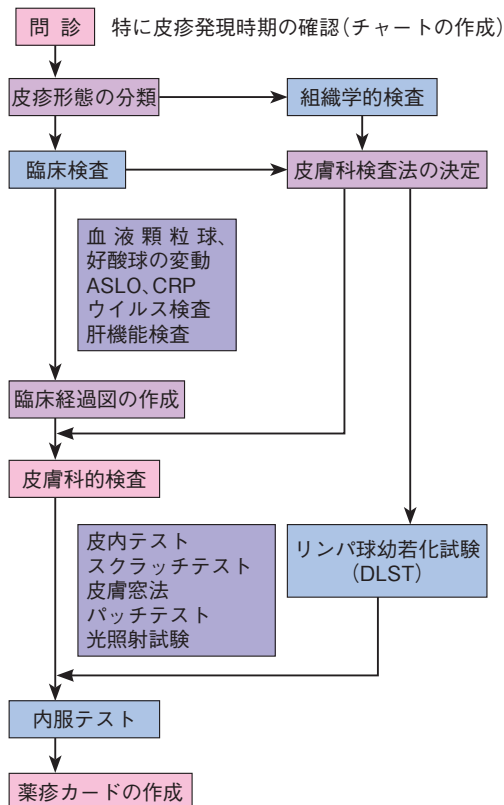


図 1

表 1



* 三重大学名誉教授・清水皮膚科クリニック院長
(しみず まさゆき)

E-mail: shimizu@katch.ne.jp

キーワード: drug reactions, collected report
skin eruptions

表2

薬疹の原因薬剤の流れ	
1945～1960	
鎮痛解熱剤（アミノピリン、スルピリン）、サルファ剤、睡眠、鎮静剤（バルビツール）、抗生剤（ペニシリン系）、砒素剤	
1961～1970	
鎮痛解熱剤（アミノピリン、スルピリン）、サルファ剤、抗生剤（ペニシリン系）、抗結核薬（PAS）、抗糖尿病薬（スルホニル尿素）、降圧利尿剤（チアジド系）	
1971～1980	
抗生剤、抗精神薬（カルマゼピン）、鎮静剤（バルビツール）、消炎剤（金製剤）、脳血管拡張、代謝改善剤（シンナリジン、塩酸ピリチオキシン）、抗生剤（セフェム系）、ビタミンK1注射部位、抗結核薬、NASID（オキシタゾン）、インドメサシンメフェナム酸）、フロラフル、クロレラ	
1981～1990	
抗生剤化学療法剤（キノロン系）、抗精神薬、鎮静剤（バルビツール）、抗不安薬（ベンゾジアゼピン系）、消炎剤（金製剤、D-ペニシラミン、NASID）、総合感冒薬、チオプロニン、降圧剤（サイアザイド系、β-ブロッカー、ACE阻害剤、Ca拮抗剤）、嫌酒薬（シアナマイド）、抗腫瘍剤（ブレイマイシン、ペブレオマイシン5-FU）、抗ヒスタミン剤（メキタジン）	
1991～	
抗生剤、化学療法剤（サルファ剤、ニューキノロン系）、抗精神薬総合感冒薬、チオプロニン、降圧剤（サイアザイド系、β-ブロッカー、ACE阻害剤、Ca拮抗剤）、アロプリノール、NSAID（ピロキシカム、メフェナム酸）、抗アレルギー剤（オキサトミド）、インターフェロナーα	

表3

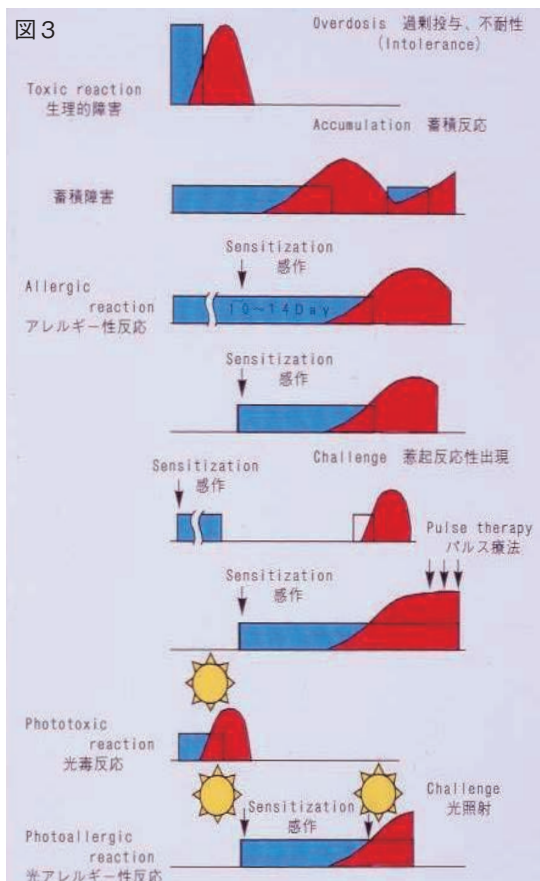
薬疹臨床形態と頻度 1989～1997

薬疹の臨床形態と頻度															
臨床型	横浜市大	三重大													
年度	1976-1986	1980-1985 (確定例)	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1989-1997			
紅斑、丘疹型、中毒疹型	225	25	48	38	37	38	32	31	22	31	26	303			
多型紅斑型	62	45	11	3	15	7	6	4	9	3	13	71			
紅皮症型	40	3	3	5	2	4	2	0	1	3	2	22			
湿疹型	37	13	8	12	8	11	8	11	14	4	4	80			
蕁麻疹型	27	3	3	4	11	15	11	6	8	0	6	64			
苔癬型	22	13	1	2	3	2	5	2	1	1	1	18			
固定薬疹型	18	3	3	5	3	3	4	4	4	7	2	35			
紫斑型	16	0	2	0	1	0	1	5	0	0	0	9			
光線過敏型	15	4	4	5	2	11	9	7	10	6	6	60			
色素沈着型	0	0	1	1	1	2	0	2	0	1	2	10			
粘膜皮膚眼症候群	7	3	0	0	0	0	4	1	0	1	2	8			
ジベルばら色乾癬疹		3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3			
その他		2	1	2	2	7	2	8	4	3	6	35			
合計	469	117	85	80	85	100	84	81	73	60	70	718			

図2 ARB・利尿薬配合剤服用例

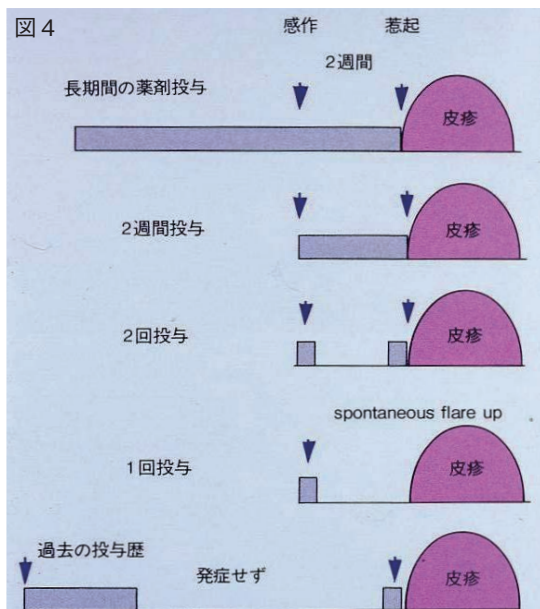


図3



薬疹の発生機序と時間的相違点

図4



アレルギー機序による薬疹の出現

図5 大腿部の紫紅色斑



取れる(表3)。

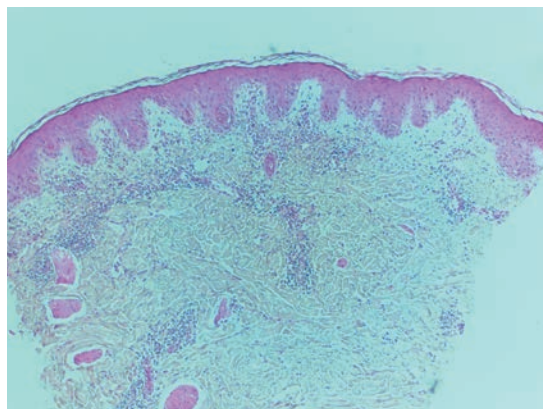
すなわち1960年代に広く使用されたサイアザイド系降圧利尿薬が日光過敏性の性質を有することから使用が減少したが、2010年代に入り、angiotensin II receptor blocker (ARB) と利尿薬としてのヒドロクロチアジド合剤が経済的効果の元に発売された。多くの、ARB + 利尿薬は後者を1錠中に6.25mgから12.5mgを含有していたために、これら薬剤(エカード[®]、コディオ[®]、プレミメント[®]、ミコンビ[®])の使用例で日光過敏反応が出現した(図2)。しかしこれらは学会報告などで存在が明らかにされると終焉する傾向がみられた。

薬疹の原因薬剤と作用機序

薬疹の作用機序からの分類で見ると、薬剤使用時の特異な条件下でその生理作用がadverse reactionを生むこともある。アレルギー機序、光アレルギー反応の場合使用する薬剤と生体の特殊条件下で感作が成立するため、薬剤使用后反応が出るのが異なり、診断は困難なことがある(図3, 4)。

古くから頻用されている、非ステロイド系鎮痛薬でアセトアミノフェン、アセトアミノフェン配合剤の固定薬疹は依然として見ることがあるが、これに関しての知識が乏しいと、口唇ヘルペス、陰部ヘルペスと診断され、いずれも再発性のため発見されない事がある。しかし固定薬疹でも、ミノサイクリン、ニューキノロン系薬剤の固定薬疹

図6 表皮下の浮腫が強い



が多発することがあり、ちなみに自験例では鎮痛剤の服用を強く否定した後明らかにされるなど、服薬歴の質問は必須である(図5, 6)。

膨疹の形を取り、短時間で消失、再発を繰り返すじんま疹は様々な原因により発生するため、原因の究明は困難である。しかしアスピリンが生体内で代謝され、サルチル化蛋白質が抗原性を獲得する事実とともに、アラキドン酸カスケードを介して細胞内アラキドン酸を遊離させることで、膨疹を生むことがあり、じんま疹患者の問診に生理痛、頭痛の時に内服薬の服用の有無を問うことは忘れてはならない。もちろん、ペニシリン系薬剤や、セフェム系薬剤は紅斑丘疹型皮疹を取ることが多いが、じんま疹の形態も存在する。実験的にペニシリンのアルカリ代謝物と蛋白との結合物である penicilloyl-protein conjugate が原因となる可能性は1960年代の実験的に確かめられている。依然として多く使用されるペニシリン系、セフェム系薬剤は薬疹を生むことは現在も存在している。皮内テストの必要性があるが、セフェム系薬剤の皮内テスト液は廃止されているが、問診の重要性は変わらない。古くからの問診と皮膚テストの関係と症状発生の関連性は注目されてきたが、忘れてはならない事象である。ペニシリン系とセフェム系と抗生薬は交差反応を示すことがあるので、特にセフェム系薬剤使用で見られる薬疹はペニシリン系との交差感作は高いので注意が必要である(図7, 表4)。ミノサイクリンでは固定薬疹、膠原病症状を見ることが肝障害を見ることがあ

図 7



表 4

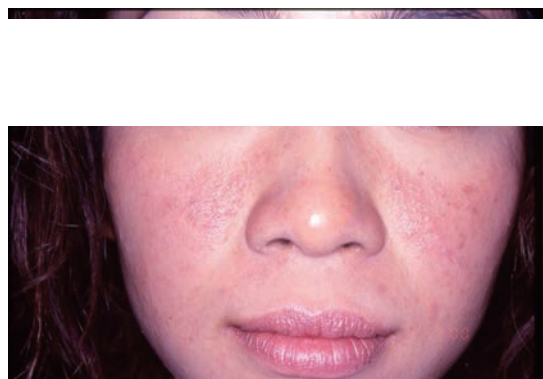
benzylpenicilloyl-蛋白結合物による皮膚反応と
ペニシリン過敏症の関係

		histories of penicillin-allergy	
		+	-
skin test	+	640/1,470 (43.5%)	946/16,973 (5.6%)
	-		
allergic response to penicillin		↓ 5%	↓ 0.25% ↓ 31.4%

堀内淑彦：薬剤アレルギー入門。金原出版，東京，1971

図 8

ミノサイクリンは肝障害、膠原病類似病状の他固定薬疹を見る



る(図8)。Helicobacter pylori除菌療法はアモキシシリンなど3種の薬剤が組み合わされ使用される事が保険適用になり、簡便な方法として日常診療に実地医家が使用している。ここで使用される薬剤中アモキシシリンは広範囲ペニシリン系薬剤であり、過去にペニシリン系薬剤の感作が成立しているときは、早期に紅斑丘疹型薬疹を発生させるし、内服治療中、その直後に薬疹を見ることがある。注意すべき点として、内科や耳鼻科で抗生薬とともに投与される蛋白分解酵素の紅斑丘疹型薬疹はしばしば見られ、これら薬剤の使用にも目を向ける事が必要である。

中毒性表皮壊死症、あるいはStevens-Johnson症候群はその傷害される表皮、真皮の病変の異同が問題とされる。1993年にRoujeauらの薬疹研究グループが臨床的形態から表皮剥離の面積が10%以下をStevens-Johnson症候群、30%以上を中毒性表皮壊死症とし、10%-30%を両者のオーバーラップとして一連の疾患とする分類を提唱しているが、あくまで臨床形態から予後、治療薬を必要とし、急速な病勢の進行をみる例が多く、臨床形態より、薬剤の内服、注射の種類、投与の時間的關係を詳細に問診することが最重要である。古くピリン系、非ステロイド系消炎鎮痛剤、バルビタール系など多くの原因薬剤が見られるが、いずれも感作が成立している場合は急速に全身の皮膚の水疱、びらん、壊死がおこり皮膚粘膜まで及ぶ。速やかな組織学的検査、組織の広汎な壊死を見ながら少数のリンパ球浸潤であり、免疫組織学的な特徴から、その主役がcytotoxic T cellの存在を確認する事である。先に記した固定薬疹の組織学的特徴と本症は類似の所見を有するが、前者では皮膚部でのみ原因薬剤のパッチテストが陽性となるがこの機構のcytotoxic T cellと抑制的なregulatory T cellの役割については明確でない。

人口構成から見て、高齢者の増加は高血圧患者の増加をもたらしたが、同時に降圧剤の使用に繋がった。しかし同一薬剤でも、薬剤特異性の反応を示すことはない。先に記したARB-利尿剤は別にして、治療を開始してから長期間を経て、Ca

表 5

カルバマゼピンによる薬疹、文献報告例のまとめ

	リンパ節腫大型		全 症 例 ^{*1}	
症例数	40 例		92 例	
誘発期間 ^{*2}	32.9 日		31.7 日	
消褪期間 ^{*3}	30.2 日		24.0 日	
発熱	37 例	92.5 %	57 例	62.0 %
浮腫	17 例	42.5 %	30 例	32.6 %
リンパ節腫大	40 例	100.0 %	40 例	43.5 %
肝脾腫	15 例	37.5 %	16 例	17.4 %
白血球増加	16 例	40.0 %	28 例	30.4 %
白血球減少	10 例	25.0 %	15 例	16.3 %
異型リンパ球	17 例	42.5 %	18 例	19.6 %
好酸球増加	25 例	62.5 %	39 例	42.4 %
免疫グロブリン増加	6 例	15.0 %	8 例	8.7 %
免疫グロブリン減少	11 例	27.5 %	17 例	18.5 %
肝障害	16 例	40.0 %	34 例	37.0 %
間質性肺炎	6 例	15.0 %	7 例	7.6 %
LTT 陽性率	12/13	92.3 %	17/21	80.9 %
パッチテスト陽性率	13/14	92.9 %	21/31	67.7 %

*1 カルバマゼピン誘発SLE (5例)を除く全症例(リンパ節腫大型を含む)

*2 カルバマゼピン投与開始より皮疹出現までの平均日数

*3 カルバマゼピン投与中止より皮疹消失までの平均日数

(上出康二・他, 1995より引用)

拮抗薬、ARBは皮疹を発生し、更に原因薬と推定し、薬剤投与を中止しても皮疹は長く存在する。その理由は代謝経路など考えられるが、長く効果を発揮するよう生体内の貯留時間も考えることができる。皮疹の形態は湿疹反応の他、手背の苔癬と口腔粘膜の白苔を見る扁平苔癬型を呈することがある。この頻度は22/251例かなり高い統計が見られており、この成因は薬剤に対するGVH反応と理解している。

抗てんかん薬と抗精神病薬の中でカルバマゼピンは使用30日以降発熱、肝腫大、リンパ腺肥大、白血球の増加あるいは白血球減少、更には異型リンパ球の出現など特異な臨床像を示すことが知られていた(表5)。本症にヒトヘルペスウイルス6の関与が指摘され、薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome・DIHS)の概念が集約された。その特徴は限られた少数の薬剤で原因薬は上記の抗痙攣薬のカルバマゼピン、フェノバルビタール、アロプリノール、フェニト

イン、メキシレチンがあげられている。現在、新世代薬とされる抗てんかん薬のラモトリギンは、DIHSを始め多くの薬疹発生の報告がみられる。これら薬剤は通常の紅斑丘疹型薬疹で経過することもある。しかし発熱を伴い、軽快と再燃を繰り返す長い経過をとるときにヒトヘルペスウイルス6の再活性化し、肝障害や発熱が見られる。そしてサイトメガロウイルスが再活性化し感染症を引き起こす経過を辿る2005年に診断機銃が作成され過去の症例の再検討につながった²⁾。したがって、しばしば急速に重症化するため、早期の皮膚病理組織診断と組織の免疫学的検討が必要である。他方サイトメガロウイルス感染は従来アンピシリンと伝染性単核球症の関係で知られている。すなわちペニシリン系薬剤の中でアンピシリンの使用例で全身の紅斑を見る伝染性単核球症があったが、現在は使用頻度が減少したため見ることが少ない。

抗痙攣薬の薬疹はその性質上古くから知られるが、同一薬剤の5-FUをみると、静脈内投与では高濃度の薬品の組織内注入で浸潤性紅斑、組織壊死をもたらし、経口的投与で組織内に薬剤が蓄積して、手掌、足底の皮膚の角化性増殖、色素沈着を見る。この状態は投与中止で軽快するが再投与で再び悪化する。さらに生体内で代謝され、感作が成立すれば日光皮膚炎型薬疹となる。多くの薬剤は性質上細胞毒性を有すると考えて良いが、多くの抗痙攣薬で副作用が出現する。かつてTNF- α をC型肝炎治療に用い乾癬様皮疹が出現したり、乾癬治療中、その使用で皮疹の増悪が見られることがあった。更に炎症性サイトカインの作用を軽減するために分子標的治療薬としてTNF- α 阻害薬が乾癬、掌せき膿疱症様症状を見せることがある。これらの作用機序の解明はなく、TNF- α の持つ特徴の炎症作用と抗炎症作用の状態のなかで出現するとする考えがある。

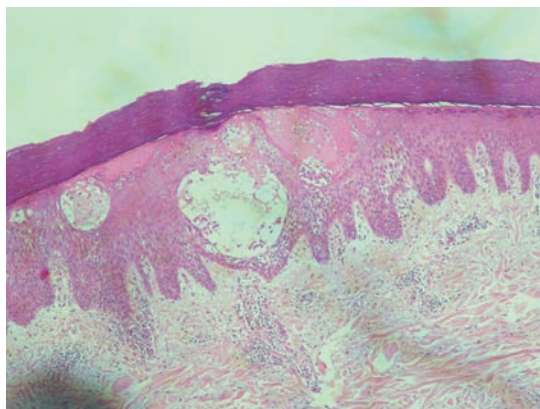
薬疹の最新のトピックス

分子標的治療薬が腫瘍細胞の標的分子に対して特異的作用を持って腫瘍細胞の増殖、分化更には

図9 DPP-4阻害剤により水疱形成



図10 表皮下水疱以外表皮内水疱様所見も加える



転移の制御を阻害することで治療効果を発揮するが、有害事象は避けて通れない問題となる。この詳細はNCI-CTCAE Ver4.0 (2013年4月参照)²⁾によるが、浮腫、紅斑を見る皮膚病変と共に下痢、嘔気、嘔吐など重篤な症状は薬剤使用時に既に明らかになっていることが多く、いかに早く危機を脱することが望まれる。

DPP-4阻害剤による抗BP-180抗体陰性の類天疱瘡様水疱を見る症例が2012年より登場した。DPP-4阻害剤はインクレチン関連薬に分類され、膵臓のβ細胞に作用してインシュリンの分泌を促すインクレチンを血中で分解するDPP-4の機能を阻害してインシュリンの分泌機能を正常化する役割を担っている。フランスの医薬品ビジランス(監視)センターからの症例対照研究結果を見ると、2008年から2014年の期間に集約された薬物有害事象の217331例中1279例がDPP-4阻害剤関連事象であり、その内42例が類天疱瘡であったとし、この関連性は非常に高く、因果関係を示唆する結果としている⁴⁾。更なる西江の研究によると類天疱瘡で通常検出される抗BP-180抗体が陰性であるだけでなくBP180のNC16A以外のBP-180ELISA法で観察すると、DPP-4阻害剤による薬剤性類天疱瘡での陽性例が高いことを報告している⁵⁾。従って従来の健保での検査ではBP-180抗体は検出されないと考えて良い。短期間に私も数例の症例を経験したが、水疱形成を見るが、病理

組織学所見で好酸球を認める表皮内水疱を見る例もある(図14, 15)。しかし臨床の特徴から、知識を持てば、遭遇する機会は多い。しかし同時にDPP-4阻害剤の有害事象が広く認識されれば、本薬剤による薬疹は幻となる可能性がある。

最後に様々な非特異的な皮膚症状も見せるAIDSでは抗HIV薬の多剤併用が行われてから本来免疫不全状態であるため薬疹が派生する頻度も高く、かつ重症化する傾向を有する為に、逆に薬疹を考えたら、AIDSが基礎にないか考えることが必要である。

薬疹の発生は薬剤使用により起こりうることで、中毒性表皮壊死症やStevens-Johnson症候群、薬物性肝障害など全身症状で入院し、高額医療となる治療の費用については「医薬品等被害救済制度」が昭和55年に制定されて、日本皮膚科学会のホームページや独立行政法人医薬品等副作用被害救済制度をインターネットで検索が可能でありこれを利用するのがよい。

本稿にCOI(利益相反)はありません

追記：私は1999年に薬疹「診断とその対策」を金原出版から出版した。しかし改定することなく現在に至っているが、内容は現在でも文献を含めて参考となることは可能であるが、薬疹についての疑問点があれば、お問い合わせいただくようお

願ひ致します。

〔文献〕

- 1) 清水正之：薬疹 [診断とその対策]、金原出版、東京 1999
- 2) 藤山幹子：皮膚臨床、54,1447,2012
- 3) NCI-CTCAE Ver4.0 日本語訳—JCOG,2013
- 4) Ben'et al:Br J Dermat,175,296,2016
- 5) 西江 渉：西日皮膚、76,583,2016