症例報告

犬にみられたゾニサミドによる薬疹の2例

Adverse Drug Reactions to Zonisamide in Two Dogs

羽田麻梨絵^{1,2)} 田村恭一³⁾ 織間博光⁴⁾ 金園晨一¹⁾
小松隆志⁵⁾ 石村剛志⁶⁾ 折戸謙介⁷⁾ 永田雅彦^{1)*}

¹⁾ どうぶつの総合病院, ²⁾ ノア動物病院, ³⁾ 日本獣医生命科学大学, ⁴⁾ 株式会社 ORM,
⁵⁾ こまつ動物病院, ⁶⁾ やつか動物病院, ⁷⁾ 麻布大学

Marie Hada^{1,2)}, Kyouichi Tamura³⁾, Hiromitsu Orima⁴⁾, Shinichi Kanazono¹⁾,
Takashi Komatsu⁵⁾, Takeshi Ishimura⁶⁾, Kensuke Orito⁷⁾, Masahiko Nagata^{1)*}

¹⁾Synergy Animal General Hospital, ²⁾Noah Animal Hospital, ³⁾Nippon Veterinary and Life Science University, ⁴⁾ORM,
⁵⁾Komatsu Animal Hospital, ⁶⁾Yatsuka Animal Hospital, ⁷⁾Azabu University

Received March 19, 2018 and accepted May 28, 2018

要約: ゾニサミドによる薬疹と診断した犬の2例を報告する。症例1は6歳齢、雌のマルチーズで紅皮症を、症例2は10歳齢、去勢雄のミニチュアピンシャーで多形紅斑-中毒性表皮壊死症を発症した。いずれの症例も症状、血液検査と病理所見からゾニサミドによる薬疹を疑い、その休薬により皮疹が消退した。リンパ球幼若化試験を実施したが2症例とも陰性であった。今後症例を集積しゾニサミドによる薬疹の発症頻度や病理発生の検討が必要と思われる。

キーワード: ゾニサミド, 薬疹, リンパ球幼若化試験

Abstract: We report two dogs with Zonisamide adverse drug reactions. Case 1, a 6-year-old, intact, female Maltese presented with erythroderma, and case 2, a 10-year-old, castrated, male miniature Pinscher showed erythema multiforme-toxic epidermolytic necrolysis. Both cases were suspected of having adverse drug reactions to Zonisamide based on their symptoms, blood test results and histopathologic findings. The eruptions completely disappeared with cessation of Zonisamide. A lymphocyte transformation test was carried out on both cases, but no positive reactions were seen. Further investigation of adverse reaction to Zonisamide, especially its incidence and pathogenesis, with more cases will be needed.

Key words: adverse drug reaction, lymphocyte transformation test, Zonisamide

(*Jpn J Vet Dermatol* 2018, 24 (3): 147–152)

はじめに

薬疹とは体内に摂取された薬剤、あるいはその代謝産物によって生じる皮膚や粘膜の発疹の総称である¹⁾。医療者はあらゆる薬物投与時に薬疹に

留意しなくてはならない。スルホンアミド系に分類される抗てんかん薬ゾニサミドは発疹を生じやすい薬物のひとつである。本剤は本邦で開発された経緯から、われわれにとって馴染みが深い。人では重大な副作用のひとつとして中毒性表皮壊死症 Toxic epidermal necrolysis (TEN) や多形紅斑 Erythema multiforme (EM) が生じ²⁾、まれながら紅皮症を認める。犬用製剤も本邦で開発され様々な試験が実施されているが、国内における薬疹に関する報告は少ない。またゾニサミドは海外でも汎用されているが、薬疹は多形紅斑の1例しか報

*連絡先: 永田雅彦 (どうぶつの総合病院皮膚科)

〒333-0823 埼玉県川口市石神 865

TEL 048-229-7390 FAX 048-229-7396

E-mail: d-nagata@syn.ne.jp

*Correspondence to: Masahiko Nagata (Synergy Animal General Hospital) 815 Ishigami Kawaguchi, Saitama 333-0823, Japan

告されていない¹⁾。われわれはゾニサミドによる異なるタイプの薬疹2例を経験し、それぞれにリンパ球幼若化試験 (LTT: Lymphocyte Transformation Test) を実施したので報告する。

症例報告

症例1は6歳齢、雌のマルチーズ、2014年1月に強直性痙攣発作がみられた。フェノバルビタール (フェノバル錠30 mg, 第一三共株式会社, 東京) 2 mg/kg 1日2回にて発作は改善, 3週間投薬後に休薬すると発作が悪化し同年3月11日当院神経科紹介受診となった。特発性髄膜脳炎と診断されプレドニゾロン (プレドニン錠5 mg, 塩野義製薬株式会社, 大阪) 0.5 mg/kg 1日1回, シクロスポリン (アトピカ25 mg, 共立製薬株式会社, 東京) 5 mg/kg 1日2回, ウルソデオキシコール酸 (ウルソ錠50 mg, 田辺三菱製薬, 大阪) 13 mg/kg 1日1回, アモキシシリン水和物 (アモキクリア, 三宝製薬株式会社, 東京) 10 mg/kg 1日2回, ゾニサミド (エクセグラン100 mg; 大日本住友製薬株式会社, 東京) 6 mg/kg 1日2回で治療された。発作は消退したが, 5月頃より腹部に落屑が発症した。7月にアモキシシリン水和物の投薬は終了, その後も皮疹は拡大, 全身の紅皮症となり同年10月1日皮膚科受診となった。初診時現症として, 体幹, 四肢, 肉球付近に紅斑を認め, 頸部胸部背側, 耳介, 肛囲, 四肢等には表皮及び毛包の落屑がみられた (Fig. 1)。また肉球付近には角化, 亀裂を生じた落屑も認められた。紅皮症の原因として, 病歴よりゾニサミドによる薬疹を考慮した。鑑別として代謝異常, 循環障害, 感染症等を考慮, 甲状腺機能低下に配慮が必要と思われた。

右前胸部の紅斑, 胸部背側の色素沈着部位, 右大腿部の鱗屑と紅斑部位を生検した。角質肥厚と共に表皮および毛包上皮が肥厚し, 表皮は一部真皮へ伸張していた。真皮浅層には, 脈管拡張とともにリンパ球および形質細胞を主体とする軽度の細胞浸潤が認められた (Fig. 2)。血液検査の異常値として軽度の貧血 PCV (34.9%), WBC 増加 (20,000 / μ l), AST (315 U/l), ALT (>1,000 U/l), ALP (>3,500 U/l), GGT (134 U/l) の上昇, CRP はやや上昇 (2.57 mg/dl), 血清 T4 はやや低値 (0.9 g/dl), ACTH 刺激試験で副腎予備能の亢進 (pre 7.7 / post 20.0 μ g/dl) がみられた。

ゾニサミドによる薬疹と診断し, その使用を中止し代替としてフェノバルビタール 3 mg/kg 1日2回を処方, 他薬剤は継続した。1ヶ月後紅皮症は

Fig. 1. Case 1 showed diffuse erythema and hair loss on the ventrum. Scaly erythema with alopecia was prominent on the medial thigh.

Fig. 2. Histopathologic examination revealed mild acanthosis with hyperkeratosis along with lymphocytes and plasma cells infiltrations in the superficial dermis in case 1.

顕著に改善, 12月再診時には耳輪や頸部に落屑を若干認めるだけであった。血液検査にて AST (39 U/l), ALT (552 U/l), GGT (52 U/l) の改善がみられた。これに合わせ2015年1月よりプレドニゾロン 0.25 mg/kg 1日1回, さらにシクロスポリン 5 mg/kg 1日1回を休薬, 同年2月にLTTを実施した。LTTは比重遠心法により単核球を得た後, ゾニサミド 0–80 μ g/ml, PHA, 陰性コントロールを添加し4日間培養, WST-8 試薬を添加後4時間後に吸光度でリンパ球のDNA合成促進を測定した。結果は陰性であった。そこで同年5月にゾニサミド 1/10量を1週間負荷し, 明らかな発疹を認める前に採血を行い, 2回目のLTTを同様に実施したが, 免疫学的反応はみられなかった。その後はウルソ

Fig. 3. Clinical course of case 1. LTT; Lymphocyte transformation test.

デオキシコール酸とフェノバルを内服し、てんかん発作、発疹ともに認めていない (Fig. 3)。

症例2は、10歳齢、去勢雄のミニチュアピンシャー、2015年3月に近医にて強直間代性発作が生じゾニサミド (コンセーブ; DSファーマアニマルヘルス, 大阪) にて治療され発作は消退した。2017年2月に前肢の不全麻痺が生じ徐々に起立困難になり、さらに同時期に包皮付近に紅斑が散在した。ガバペンチン (ガバペン錠200 mg, ファイザー株式会社, 東京) 20 mg/kg 1日2回, プレドニゾロン (プレドニゾロン錠5 mg, 武田テバ薬品株式会社, 大阪) 0.5 mg/kg 1日2回, オルビフロキサシン (ビクタスS錠10 mg, DSファーマアニマルヘルス, 大阪) 5 mg/kg 1日1回にて加療, 3月にオルビフロキサシンを中止し, 同年4月当院神経科を受診した。MRI検査にて多発性の椎間板ヘルニア及び脊髓空洞症と診断された。皮疹もその後下腹部から右大腿内側に徐々に拡大した。椎間板ヘルニア手術と同時にゾニサミドとガバペンチンの投薬を終了し同月12日皮膚科受診となった。

躯幹腹側の肋骨加圧領域に一致して環状の滲出性紅斑が散在, 同様の皮疹は腹部, 肛囲, 陰茎先端を中心とした包皮にもみられ, さらに左耳輪や口角には軽微な鱗屑痂皮とびらんが認められた (Fig. 4)。皮疹はいわゆるEM-TENに合致, 薬疹を疑った。皮疹の評価を目的に皮膚生検を施行した。病理組織では広範な表皮壊死とともに, 真皮浅層の脈管拡張と浮腫を伴う単核球や好中球の浸潤がみられた。表皮は真皮との境界で裂隙を形成し, 全層にアポトーシスを示唆するケラチノサイトの個細胞死が散在, 一部にサテライトーシスに合致したリンパ球の付着を認めた (Fig. 5)。血液検査を実施したが, 特記すべき異常は認められなかった。

Fig. 4. Case 2 showed scattered annular exudative erythema at the ventral abdomen.

Fig. 5. Histopathologic examination revealed satellitosis featuring apoptotic cells (arrow) attached with lymphocytes in the epidermis in case 2.

症例2では発症に先立ってゾニサミド, ガバペンチン, プレドニゾロンが使用されていた。ヒトおよび犬においてEM-TENの原因薬剤としてゾニサミドの関与が指摘されているが, 他薬剤の報告はなかった^{1,7)}。したがってゾニサミドによるEM-TENと診断し, 手術後はレベチラセタム (Levetiracetam tablets USP, LUPIN, India) 20 mg/kg 1日3回, プレドニゾロン (プレドニン錠5 mg, 塩野義製薬株式会社, 大阪) 0.5 mg/kg 1日1回が処方された。プレドニゾロンは漸減休薬, これに合わせ持続する皮疹にタクロリムスを塗布した。ゾニサミド休薬2週間後に発疹の悪化はなく, 一部紅斑は残るものの退色傾向がみられた。同時に症例1と同様の手法でLTTを実施したが, 結果は陰性であった。休薬3週間後に残存する皮疹は起立障害による物理的負荷に起因したびらん痂皮が主

Fig. 6. Clinical course of case 2. LTT; Lymphocyte transformation test.

体であった。休薬約6週間後の再診時、加圧部に若干床ずれがみられるも発疹は消退、発作もみられなかった (Fig. 6)。

考 察

犬におけるゾニサミドによる紅皮症とEM-TENを報告した。調べ得た限り、本剤によるEM-TENは本邦初であり、紅皮症の報告は海外を含めてなかった。

紅皮症とは、ほぼ全身の皮膚がびまん性に潮紅し、落葉状の鱗屑が持続する状態である⁷⁾。この皮疹はアトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、腫瘍、天疱瘡など様々な疾患の重症型であるとともに、薬疹により発症することが知られている⁷⁾。紅皮症の原因薬剤として、ヒトではペニシリン系抗菌薬やゾニサミドを含めた抗けいれん薬が報告されている⁷⁾。一方犬では、これまで外用薬、サルファ剤、キニジン、レバミゾール、リンコマイシン、イトラコナゾール、ヒドロキシジン、クロラムフェニコール、アセプロマジンの関与が指摘されているが、抗てんかん薬の報告はなかった⁸⁾。

ヒトに発症するEMは輪状紅斑と隆起した環状局面を特徴としている。またTENは表皮の壊死性傷害による表皮剥離をきたす²⁾。ヒトでは、それぞれ異なる発疹として認知され、さらに異なる病態に配慮した臨床対応が行われている。いずれも薬疹による発症が知られ、EMの原因薬剤としてアモキシシリン、抗痙攣薬 (カルバマセピン)、塩酸ジルチアゼムが多く⁷⁾、TENではサルファ剤、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) が多い²⁾。犬では臨床的にも組織学的にも両者の特徴が混在し、これらを明確に区分することができない。したがって便宜上EM-TENというスペクトルで捉えられる

ことが多く、さらに病因として薬疹とともに、感染、腫瘍などに関連した発症にも留意している⁸⁾。EM-TENを惹起する薬剤としては、サルファ剤、ペニシリン、セファロスポリンが最も一般的である¹¹⁾。またゾニサミドによるEMが1例報告されている¹⁾。

紅皮症およびEM-TENの発症に先行して薬物療法が行われている場合、薬疹を疑う必要がある⁸⁾。薬疹の診断では、発疹、病因鑑別、そして薬剤の内服歴と病変発現時期の関係を検討しなくてはならない。今回経験した2例では鑑別として腫瘍、感染症、エリテマトーデスなどを考慮したが、いずれの症状、血液検査、病理所見とも薬疹に合致、いずれもゾニサミドの中止により発疹は軽快した。薬疹の確定診断は難しく、医学領域においても現状証拠の累積と文献的考察により推察的に診断されている。診断の一助として、診断基準を使用することもある。Naranjoのアルゴリズムは10項目の診断基準で構成されている (Table 1)。今回の2例はいずれも、副作用報告あり (+1)、薬剤服用後発生 (+2)、薬剤中断にて改善 (+1)、薬剤の再投与にて再発 (0)、薬剤以外の他要因なし (+2)、プラセボにて再発 (0)、血中薬剤の中毒濃度 (0)、薬剤投与量増加による悪化、もしくは減少による改善 (0)、過去に同様の薬剤で同様の症状を発症 (0)、客観的根拠による診断 (0) であり、ともに合計6点を獲得した。本基準案では薬疹の指標を5-8点としていることから、2症例とも薬疹に合致していた⁹⁾。

薬疹の確定診断として再投薬が望まれるが、倫理上実臨床で実施されることは少ない。それにかわる検査としてパッチテストやLTTが検討されている。パッチテストは希釈した薬剤を48時間貼付し紅斑の有無で判断をする。刺激の強い薬剤では一時刺激性皮膚炎を来す可能性があり、また高濃度の薬剤を経皮的に投与すると全身的なアレルギー誘発の懸念もある⁴⁾。残念ながら、犬は被毛があり貼付が難しく、さらに48時間安定した貼付を保持しがたい。一方LTTは、生体侵襲に乏しく患者にとって受け入れやすい。LTTは、*in vitro*で薬剤によるT細胞性活性化を検討できるので遅延型過敏反応による薬疹の試験として有用性が高い。

今回2症例にLTTを実施したがいずれも陰性であった。薬疹の発症機序はアレルギー反応を中心とした免疫学的側面と、薬理作用などの非免疫学的側面に大別される。アレルギーでは既に感作されている場合を除き、通常1-2週間の感作期間を経て発症する。今回経験した紅皮症の症例は、発症に先立って数年にわたりゾニサミドで加療され

Table 1. ADR probability scale (Naranjo, 1981)

	Yes	No	Do not know
1 Are there previous conclusive reports on this reaction?	1	0	0
2 Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	2	-1	0
3 Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued, or a specific antagonist was administered?	1	0	0
4 Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	2	-1	0
5 Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	2	0
6 Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	1	0
7 Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	1	0	0
8 Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	1	0	0
9 Did the patient have a similar reaction to the same or similar drug in any previous exposure?	1	0	0
10 Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	1	0	0

ていたことから、アレルギーよりも非免疫学的薬疹を疑う必要があった。また紅皮症発症時肝酵素が上昇しており、発疹消退時に異常値は消退した。ゾニサミドは肝障害を誘導する薬物であり、発症時チトクロム P450 (CYP) により代謝されるシクロスポリンが併用されていたことから、薬物相互作用による生体への影響が予想された。なおヒトにおけるゾニサミド誘発性紅皮症は肝障害を必発とせず¹⁰⁾、ヒト及び犬において薬剤性肝障害による紅皮症の報告もない。紅皮症の病態は不明であるが、少なくとも肝障害による発症は指摘されていない。症例 1 ではゾニサミド 1/10 量を 1 週間再投与したが明らかな再発はなく、2 回に渡って条件を変えた LTT を実施したがいずれも陰性であった。したがって、紅皮症の病理発生を非免疫学的機序と判定することに違和感はなかった。一方 EM-TEN の病理発生は、一般に感作 T 細胞によるサイトカイン産生が表皮細胞の Fas-Fas リガンドを発現し、急速にアポトーシスを誘導すると考えられている。一般に皮疹が出現している初期に LTT を実施すると陽性になるが、次第に陰性化するとも言われている⁹⁾。また、皮疹消退後に LTT を実施すると陰性になることも指摘されている⁹⁾。なお今回の LTT はゾニサミド原末を使用している。本剤は内服後生体内で代謝され、薬疹を発症することが予想される。症例 2 においても活性型ゾニサミドを用いた試験を模索したが適正な既存の試薬がなく、さらにその代謝系薬剤を準備する時間的猶予を確保できなかった。ヒトにおける LTT の感度は薬剤によって変動するも、一般に 60-70% と推察されている。LTT は多様な結果を呈す繊細な検査であることから、EM-TEN の病理発生とし

て免疫学的機序を否定することはできない。今後 LTT を実施するに当たっては、併用薬剤による影響、LTT 実施の時期、さらに活性型薬剤に配慮が必要と思われた。

ゾニサミドによる薬疹の犬 2 例を報告した。本剤の臨床型として紅皮症型と EM-TEN 型に留意すると共に、CYP 代謝薬物との併用には十分な注意が必要であると推察された。今後症例を重ね発症頻度や、発症の背景に関する検討が必要と思われた。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

謝 辞

自験例の薬疹解析にご協力を頂いた DS ファーマアニマルヘルス株式会社 開発部 野村明徳様に感謝いたします。

引用文献

- 1) Ackermann, A.L., Frank, L.A., McEntee, M.F. and May, E.R. 2015. *Vet. Dermatol.* 26: 391-392, e89.
- 2) 相原道子. 2011. アレルギー 60: 1606-1613.
- 3) 江野澤佳代, 荻原護久, 藤岡 彰, 関東裕美, 石河 晃. 2012. *臨床皮膚科* 66: 584-588.
- 4) 藤山俊晴, 戸倉新樹. 2016. *臨床と研究* 93: 186-190.
- 5) Hamer, H.M. and Morris, H.H. 1999. *Cleve. Clin. J. Med.* 66: 239-245.
- 6) 森川俊太郎, 上田泰弘, 森岡圭太, 小杉山清隆,

- 兼古理恵, 澤田光男, 稲川 昭. 2014. 小児科臨床 67: 75–79.
- 7) 清水 宏. 2011. 新しい皮膚科学, 第2版 pp. 126–127, 137–138. 第2版, 中山書店, 東京.
- 8) Miller, W.H., Griffin, C.E. and Campbell, K.L. 2012. pp. 466–472. *In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology* 7th ed., W.B. Saunders, Philadelphia.
- 9) Naranjo, C.A., Busto, U., Sellers, E.M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E.A., Janecek, E., Domecq, C. and Greenblatt, D.J. 1981. *Clin. Pharmacol. Ther.* 30: 239–245.
- 10) 岡 大五, 林 宏明, 山本剛伸, 藤本 亘. 2017. *J. Environ. Dermatol. Cutan. Allergol.* 11: 333–339.
- 11) Walder, E.J., Ihrke, P.J., Gross, T.L. and Affloter, V.K. 2009. pp. 68–69. 犬と猫の皮膚病, 第2版(日本獣医皮膚科学会監訳), インターズー, 東京.