内科医に必要な薬剤アレルギーの知識：重症型を中心に

狩野 葉子

要 旨

アレルギー的機序に基づいて発症する重症の薬疹としてStevens-Johnson syndrome (SJS), 中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis : TEN), 薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS)があげられる。SJS/TENは高熱, 全身性の紅斑, 皮膚粘膜移行部における粘膜病変を特徴とし, 水疱, 表皮剝離などの表皮の壊死性の傷害を認める疾患である。あらゆる薬剤で発症する可能性をもつが, 抗菌薬, 解熱鎮痛薬に起因することが多い。一方, DIHSは薬剤アレルギーと再活性化したヘルペスウイルスが複雑に絡み合って形成される症候群で, 抗けいれん薬, 高尿酸血症治療薬などのある特定の薬剤を長期間内服した後に発症する。発症早期に高熱, 全身性の紅斑, 肝障害, 白血球数増加や好酸球増加などの血液学的異常が認められ, 症状の再燃を繰り返して遷延する経過をとるのが特徴である。

[日内会誌 102 : 738~744, 2013]

Key words 薬剤アレルギー, Stevens-Johnson症候群, 中毒性表皮壊死症, 薬剤性過敏症症候群

はじめに

薬疹は局所に限局する発疹から全身性の発疹までさまざまな臨床像を呈する医原性の疾患である。皮膚では薬剤に起因する病変が「発疹」として見えるために「薬疹」と捉えられているが, 同様の病態は他の臓器でも生じている可能性がある。薬疹はその発症から, 薬剤の薬理作用に起因するものとアレルギー的機序に基づくものに大きく分類される。本稿ではアレルギー的機序に基づいて発症する重症の薬疹であるStevens-Johnson症候群, 中毒性表皮壊死症(toxic epider-

mal necrolysis : TEN), 薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS)を取り上げる。

1. Stevens-Johnson症候群(SJS)/中毒性表皮壊死症(TEN)

SJS/TENは発熱を伴う皮膚粘膜移行部における重篤な粘膜疹及び皮膚の紅斑を主徴とし, しばしば水疱, びらん, 表皮剝離などの壊死性の傷害を認める薬疹である。SJSとTENは一連の病態で, SJSからTENへ進展することも多く, 現在, TENはその最重症型としてとらえられている。

杏林大学皮膚科

The Cutting-edge of Medicine ; Drug allergy for physicians to know-severe cutaneous drug eruptions.

Yoko Kano : Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine, Japan.

本邦では水疱やびらんなどを合わせて表皮の剥離面積が10%以上のものをTENと定めている。この表皮の剥離面積には明らかなびらん・水疱だけでなく、一見正常にみえても指で擦ると表皮が剥離する部分も含まれる。本邦における発症頻度は人口100万人あたりSJSが年間3.1人、TENが1.3人で、比較的まれな疾患である¹⁾。なお、欧米ではSJSとTENの間にその中間型を設定してSJS/TENオーバーラップを位置づけている。

1) 原因薬剤

SJS/TENの原因は大部分が薬剤性と考えられているが、SJSでは、マイコプラズマ感染や一部のウイルス感染が基盤にあって発症することもある。あらゆる薬剤が原因となりうるが、抗菌薬、解熱鎮痛薬が最も多く、次いで抗けいれん薬、循環器疾患治療薬が上位を占める。抗菌薬ではセフェム系、ピリドンカルボン酸系（合成抗菌薬）で約50%を占め、次いでマクロライド系、ペニシリン系が多い。解熱鎮痛薬ではロキソプロフェンナトリウム、アセトアミノフェン、イブプロフェンで60%を占めている。抗けいれん薬ではカルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミドなどが多い¹⁾。

2) 臨床症状

SJS/TENの臨床像としては、発熱をともなうて全身に多発する水疱やびらん、眼球や口唇・口腔内、陰部の重篤な粘膜疹などが強調されている。しかし、これは完成した病像で、初期には咽頭痛、口腔・口唇びらん、紅斑・水疱を有する紅斑が散見される程度で、これらは特異的な発疹ではないため、初期からSJS/TENと診断するのは困難な場合が多い。粘膜病変では口唇の出血性びらん、黒色調にみえる血性痂皮、口腔粘膜びらん、外尿道口の発赤・びらんなどが認められる（図1）。眼病変としては結膜充血、眼脂、偽膜形成、眼瞼の発赤腫脹などがみられる。SJS/TENの初期の皮疹は隆起が少なく平らで、全体に紫紅色調の紅斑である。一見正常に

図1. SJSにみられる口唇の血性痂皮

みえても指で擦ると表皮が剥離する現象(Nikolsky現象)がしばしば認められる。発症初期にSJSと診断し治療を開始した症例でも、病勢が治まらずに発疹が拡大し、TENへ進展してしまうことも多い（図2）。TENは広範囲なびらん・水疱などの表皮の剥離がみられる。視診のみから皮疹部の表皮細胞に壊死があるか否かを判断することが困難な場合が多く、その時には皮膚病理組織学的な評価を要する。

SJSの鑑別診断としては多形滲出性紅斑、水痘、麻疹、Behçet病などがあげられる。特に多形滲出性紅斑で中央に水疱を形成し、口腔びらん、発熱をともなう場合には臨床的鑑別に苦慮する。水痘も高熱が出現し、初期には紅斑を伴う水疱や口腔の粘膜疹を呈するためSJSの初期の症状に類似する。麻疹も高熱を伴う紫紅色の斑に加えて、口腔から歯肉にかけて広範囲にKoplik斑が認められる場合があり、この所見は時にSJSの口腔病変に類似するため、鑑別が必要になる。一方、TENではブドウ球菌が産生する表皮剥脱毒素により発症するブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(Staphylococcal scalded skin syndrome: SSSS)を除外する必要がある。SSSSは乳幼児に好発し、高熱とびまん性の紅斑、水疱がみられる疾患である。口囲には亀裂がみられ、頸部・腋窩・ソケイ部などの間擦部で強い潮紅を呈する。接触

図 2. 数日で顕著な表皮剥離を生じたTEN

痛があるのが特徴である。SJS/TENに特徴的な臓器障害や検査所見はないが、肝障害がみられることがあり、経過中に敗血症やDICを引き起こすと致死的になることが多い²⁾。また、回復後に視力障害やドライアイなどの眼の後遺症や閉塞性の呼吸器疾患、陰部の癒着、爪甲の変形などを残すことがある。

3) 病態

SJS/TENで顕著な表皮の傷害がおこる発症メカニズムについては完全には解明されていない。薬剤抗原特異的なCD8⁺T細胞の過度の活性化が大きな役割を担っていると推測されていたが、その後様々な方向から研究がなされ、新たな知見も報告されている。表皮細胞の顕著な傷害をもたらすものとしてFas ligand (FasL) やgranzyme B, perforinなどが注目され、Fas Lに関してはヒト免疫グロブリン製剤の投与がFas-FasLの結合を阻害するため、効果をもたらすことが強調された。しかし、血清中のsoluble FasLはSJS/TENのみならずDIHSやウイルス感染症においても上昇していることが指摘され、これが主な機

序ではないことが明らかになった。また、CD8⁺T細胞、NK細胞、NKT細胞から産生される細胞傷害因子で細胞のapoptosisに導くgranulysinがSJS/TENの水疱内において発症早期に顕著に上昇していることが報告され、TEN発症への関与が注目されている³⁾。

一方、薬剤特異的に感作されたCD8⁺T細胞の役割は以前から注目されてきているが、制御性T細胞 (Treg) がCD8⁺T細胞によってもたらされるTEN様の病変形成を防御していることが明らかになった。その後、末梢血リンパ球の解析がなされ、TENではTregの数的減少はないが、機能的な低下があることが判明し、加えて皮膚病変でも浸潤細胞あたりのTregの減少や、表皮への遊走能の低下が認められることも明らかになってきている⁴⁾。

ところで、感染症時には生体防除のために一時的にTregの機能的低下が生じることが知られている。特にマイコプラズマ感染や一部のヘルペス感染ではTregの機能低下がみられており、その機能低下が感染後比較的長期にわたり持続

表. 薬剤性過敏症候群の原因薬

抗けいれん薬
カルバマゼピン
フェノバルビタール
フェニトイン
ゾニサミド
ラモトリギン
高尿酸血症治療薬
アロプリノール
その他
サラゾスルファピリジン
ジアフェニルスルホン
スルファメトキサゾール-トリメトプリム合剤
メキシレチン
ミノサイクリン
アパカビル
テラプレビル

図 3. DIHSにみられる顔面の浮腫と眼囲の白色調
(文献 11 より引用)

する。このため、このような感染症が存在すると感作リンパ球が容易に活性化しやすくなり、薬剤アレルギーが生じやすい状態になると考えられる。

2. 薬剤性過敏症候群 (DIHS)

DIHSは薬剤アレルギーとヒトヘルペスウイルス (human herpesvirus 6 : HHV-6) が複合的な病態を形成して生じる症候群である。ある特定の薬剤により発症し、高熱と臓器障害を伴い、薬剤中止後も寛解・増悪を繰り返して遷延化する特徴をもっている。

1) 原因薬剤

DIHSはある特定の薬剤を長期間摂取した後に発症する(表)。DIHSの原因薬剤には薬理学的な共通性あるいは化学構造上の類似性は認められないが、大部分で免疫変調を引き起こす作用を有している。通常みられる多くの薬疹は1~2週間の内服後に発症するのに対して、DIHSでは2週間以上内服した後に発症する。このため、しばしば薬疹と認識されずに原因薬が投与され続

けられてしまい、診断の遅れを招くことがある⁵⁾。抗けいれん薬や高尿酸血症治療薬などによる発症が多い。抗けいれん薬ではカルバマゼピンによる発症頻度が高い。ミノサイクリンも原因薬となるが本邦での発症頻度は欧米に比べて低い。頻度は少ないが、スルファメトキサゾール-トリメトプリム抗菌薬による発症やテラプレビルによるDIHS発症例も報告されている⁶⁾。近年は双極性障害へ適応が拡大されたラモトリギンによるDIHS症例が散見される。ラモトリギンによる症例では非典型的な検査所見を示すものが多いようである。原因薬剤の確定には薬剤添加リンパ球刺激試験 (DLST) が用いられる。DIHSでは発症から約4週以内にDLSTを施行するとその結果は陰性を示すが、それ以降に再度施行すると大部分の症例で強陽性になるのが特徴である。

DIHSという薬疹の臨床病型との関連を指摘するものではないが、近年、原因薬剤とHLAとの関連が徐々に解明されてきている。本邦ではカルバマゼピンによる薬疹患者にHLA-A*3101が有意な相関が見いだされ、また、HLA-B*5801

図 4. DIHSの経過とウイルスの再活性化
HHV-6；human herpesvirus 6, CMV；cytomegalovirus.

はアロプリノールの薬疹患者で有意に検出されている。

2) 臨床症状と検査所見

初期症状は発熱や顔面・前胸部の紅斑である。特に顔面の所見は特徴的で浮腫性に腫脹し、浮腫は頸部まで及ぶ。眼瞼の浮腫が顕著であり、眼囲は白色調を呈する。この顔貌からDIHSが疑われることが多い(図3)。これらの所見は原因薬中止後数日してピークとなる⁵⁾。初期の体幹の紅斑は麻疹・風疹様の場合と爪甲大の浮腫性の紅斑の場合があり、徐々に拡大融合して全身性の紅斑となる。SJS/TENと異なり、表皮の傷害はほとんどみられない。このような紅斑が出現した後も原因薬剤の摂取が継続されると体・四肢全体が隙間なく紅斑がみられる状態(紅皮症状態)になる。粘膜疹は通常みられない。頸部～下頸部のリンパ節腫大が認められ、これらのリンパ節にはしばしば圧痛がある。また、肝腫大がみられることが多い。

検査所見では血液学的異常所見として、白血球増多(11,000/mm³以上)、異型リンパ球増多

(5%以上)、好酸球増多(1,500/mm³以上)が検出される。肝機能障害では、ALT優位な上昇が認められる傾向がある。時にγ-GTPやALPの上昇もみられる。アロプリノールに起因した場合には腎障害を出現する場合が多い。好酸球増多は発症からやや遅れて検出されることもある。また、発症初期には免疫グロブリン(IgG)の減少が認められる。また、DIHSの特徴的所見として、HHV-6の再活性化が経過中にみられる。この再活性化はペア血清で抗HHV-6IgG抗体価が4倍(2管)以上の上昇(抗HHV-6IgMは通常陰性)、あるいは血清中や白血球中のHHV-6DNAの検出で確認する。また、経過中にHHV-6に限らず、潜伏しているEBV(Epstein Barr virus)やCMV(cytomegalovirus)の再活性化も検出される(図4)。これらのヘルペスウイルスは同時に検出されるわけではなく、GVHD(graft-versus-host disease)でみられるように次々に再活性化してくる⁵⁾。この中でCMVの再活性化は副腎皮質ステロイドで加療した高齢者に起こりやすく、その時期は発症から5～8週目である。感染症を発症

して、致死的な病態を引き起こしやすいので注意が必要である⁷⁾。

近年、DIHSの経過中～回復後にかけて多彩な臓器障害が認められることが明らかになってきている⁸⁾。辺縁系脳炎、劇症1型糖尿病⁹⁾、心筋炎、腸炎（消化管出血）⁷⁾、甲状腺炎などで、再活性化するウイルスとの関連や何らかの遺伝的因子の関与が推測されている。

3) 病態

DIHSの病態は十分には解明されていないが、主としてTリンパ球が重要な役割を担う疾患であり、エフェクターT細胞 (Teff) とTregのバランスの破壊が病態形成に関与していると考えられる。SJS/TENと異なり、DIHSの急性期にはIFN (interferon)- γ やTNF (tumor necrosis factor)- α 産生において正常な機能を有するTregが増加しTeffの機能が抑制されるために、発症の遷延や潜伏しているヘルペスウイルスの再活性化が引き起こされると推測されている⁴⁾。実際、この所見は発症初期に薬剤添加リンパ球刺激試験が発症から2カ月頃までは陰性を示し、その後に強陽性を示すことから裏付けられる。また、回復期にはTeffの機能的な傷害が検出されるが、この所見が、自己抗体の検出や自己免疫疾患などの発症に関与している可能性がある⁵⁾。

以前からacquired immune deficiency syndrome (AIDS) などの免疫不全患者において、強力な抗ウイルス薬の投与後に免疫状態が回復する時期に一致して静的状態にあった病原体に対する免疫反応が高まり、強い炎症症状が引き起こされる現象が知られていた。この症状は免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome: IRS) と呼ばれる。この現象はAIDSのみならず、全身性ステロイド薬の急激な中止や化学療法後、生物学的製剤中止後にも生じることが明らかになっている。このようなことを踏まえると、DIHSもIRSに類似した免疫反応として捉えることも可能である¹⁰⁾。すなわち、DIHS

発症時の低免疫グロブリン血症、Tregの増加などに示されるように、発症前はある種の免疫的な抑制状態にあり、原因薬の中止とともに免疫抑制状態の回復の過程で様々な症状がおきているとも考えることができる。

おわりに

薬疹の世界では薬剤に関わる遺伝的素因、ウイルス感染、回復後の自己免疫疾患の発症などが明らかになり急速な進展がみられている。今後、発症に関与する様々は因子を明らかにすることにより、重症薬疹の発症を回避できる可能性が期待できる。

謝辞：本論文は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）および文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金の援助を受けた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 北見 周, 他: Stevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症 (TEN) の全国疫学調査—平成20年度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一. 日皮会誌 121: 2467-2482, 2011.
- 2) 相原道子, 他: Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療指針—平成20年度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による治療指針2009の解説一. 日皮会誌 119: 2157-2163, 2009.
- 3) Chung WH, et al: Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Nat Med 14: 1343-1350, 2008.
- 4) Takahashi R, 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 182: 8071-8079, 2009.
- 5) Shiohara T, et al: Drug-induced hypersensitivity syndrome: recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. Chem Immunol Allergy 97: 122-138, 2012.

- 6) Roujeau JC, et al: Telaprevir-related dermatitis. *Arch Dermatol* 2012 Nov 19: 1-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.938. [Epub ahead of print].
- 7) Asano Y, et al: Cytomegalovirus disease during the course of severe drug eruptions: report of two cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 145: 1030-1036, 2009.
- 8) Shiohara T, et al: Recognition of immune reconstitution syndrome necessary for better management of patients with severe drug eruption and those under immunosuppressive therapy. *Allergol Int* 59: 333-343, 2010.
- 9) Kano Y, et al: Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am* 94: 743-759, 2010.
- 10) Onuma H, et al: High frequency of HLA B62 in fulminant type 1 diabetes with the drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Oct 15. [Epub ahead of print].
- 11) 狩野葉子: 重症薬疹治療, アレルギー診療ガイドブック. 日本アレルギー学会編. 診断と治療社, 東京, 2012, 354-356.