

薬疹 Exanthematous Drug Eruption (Clinical Practice) NEJM, June 28, 2012

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

著者 : Robert S. Stern, M.D.

Beth Israel Deaconess Medical Center 皮膚科、ハーバード医大、ボストン

NEJM, June 28, 2012 の Clinical Practice が薬疹 (Exanthematous Drug Eruption) でした。素晴らしくまとまった薬疹の総説です。相変わらず知らないことばかりでしたのでまとめてみました。つくづく医学は深く広大であるなあと思います。

著者は、ハーバード医科大の教育病院である Beth Israel Deaconess Medical Center 皮膚科の Robert S. Stern, M.D. です。Deaconess とは司祭を助ける補祭の女性形です。スチュワードの女性形がスチュワードスみたいなものです。

文末の利益相反によると筆者は武田薬品、Johnson&Johnson、Boehringer Ingelheim、Vertex、InterMune からコンサルト料をもらっています。

Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) ってどういう病院だろうとホームページを調べてみました。ホームページの特に次の言葉にはしびれました。

「ハーバード医科大学の教育病院として医学教育は我々の最重要のミッションである」
As a teaching hospital of Harvard Medical School, medical education is central to our mission.

この病院では医学部 6 年生向けに病棟クラークシップも募集しています。現在 5 年生の方は応募してみたらいかがでしょう。ただ英語は困らぬことというのが条件で全世界から 2000 人位の応募があるようです。

<http://www.bidmc.org/MedicalEducation/UndergraduateMedicalEducation.aspx>

(BIDMC での学生実習希望者募集)

BIDMC はボストンで 1896 年創立され 1922 年世界で初めてインスリンを患者に使用、1960 年に世界初で心ペースメーカー装着、1983 年世界初で肝移植をした病院だそうです。インスリンってそんなに昔から使われていたのかと大変驚きました。

昨日医局で、小生が研修医の頃、胃カメラをやった頃のことを話したら「その頃は硬性鏡だったんですか？ (なわけ、ねえだろ)」と真剣に聞かれたのにはガックリしました。

以前、雅楽の東儀秀樹の本を読んでいたら、雅楽の世界では「この間の戦争で、楽譜が随分消失したよね」という会話があるのですが、この間の戦争っていうのは、何と「応仁の乱」の事だそうです。

2, 3カ月前、滋賀の長浜に行ったのですが（夜、長浜ラーメンを食べようと思ったのですがラーメン店が見当たらずタクシー運転手に聞いたら長浜ラーメンは何と福岡だそうです）。その際、念願の竹生島（ちくぶじま）を訪ねました。島全体が花崗岩からなり木々が生い茂った美しい島です。

平家物語で平経正が木曾義仲討伐の途中、琵琶湖のほとりを通り竹生島を見て「あれをばいづくといふぞ？」と家来に問い「あれこそ聞こえ候ふ竹生島にて候へ」と言われ侍5, 6人、舟で島へ渡ります。時は4月、鶯、ほととぎすがさえずり松に藤の花が咲き美しい盛りです。

経正は琵琶の名手でしたので、島の僧から琵琶を渡され一曲を所望されます。

日が暮れ十八夜の月が出て湖上は照り渡り経正は秘曲「上玄石上：しょうげんせきしょう」を弾きます。島の明神は感極まり経正の袖の上に白竜となり姿を見せます。

この島の博物館に経正が弾いた琵琶の撥（ばち）が展示されていると聞いていたのですが残念ながら博物館が閉まっています見ることができませんでした。

上玄石上ってどんな名曲だったんだろう、是非聞いてみたいと色々調べたのですが、ついにわかりませんでした。

平家物語の中で小生、一番しびれた文は「俊寛の沙汰 鶴川軍（いくさ）」の中の「露ふきむすぶ秋風は、射向（いむけ：鎧の左の袖）の袖を翻し、雲井を照らすいなづまは甲（かぶと）の星をかかやかす」の文。そして「海道下」の中で、捕えられた平重衡を鎌倉まで護送する際、静岡県に入るのですが「富士の裾野になりぬれば北には青山峨々として松ふく風索々（さくさく）たり。南には蒼海漫漫として岸うつ浪も茫々たり」の二つです。

新幹線で静岡に入ったら皆様、是非この名文を思い出して下さい。

つくづく平家物語って美文の極致だなあと思います。何度読んでも感動します。本当に日本人で良かった。

今回、この薬疹の総説で特に「へー」と思ったのは次の点です。

- ・ T細胞介在遅延型（type IV）薬疹は薬開始4日から21日で出現。
- ・ 薬剤開始3日以内の発疹（広範かつ対称性）はウイルス感染を考えよ。
- ・ 薬剤開始2カ月以後の発疹は薬疹ではない。
- ・ 重症薬疹の9割はSJS-TEN、AGEP、DRESSの3つでIV型遅延アレルギー。
- ・ 薬疹治療は即座の薬同定、一刻も早く薬の中止！即座の中止で死亡率は減少！
- ・ 重症化予測因子は「発熱、粘膜症状、水疱、倦怠感」。出たら要注意！

薬による蕁麻疹はIgEによる即時型アレルギーなので投与直後に起こりますが、斑状疹・丘疹（maculopapular rash）は感作されるのに3日程度の時間がかかるので、4日から21日で出現するというのです。

<http://healthool.com/maculopapular-rash/>

(斑状疹・丘疹：maculopapular rash の写真が何枚かあります)

薬剤開始3日以内の発疹（広範、対称性）は、ウイルス性発疹を考えます。
投与後2カ月経ってからの発疹はまず薬疹ではないそうです（unlikely）。
薬剤の半減期の5倍の時間以後に発疹が出た場合、薬疹は疑わしいそうです。
これだけ知っているだけでも大いに役立ちます。

SJS-TEN（Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis）の原因薬剤確定のツールがあり（詳細は以下の本文参照）次の様に判断します。

- ・薬剤開始から薬疹出現まで4日から14日
大いに薬疹の可能性あり（suggestive） +3点
- ・薬剤開始から薬疹出現まで14日から28日
可能性あり（compatible） +2点
- ・1日から4日目または28日から56日目
そうかも（possible） +1点
- ・薬剤開始から薬疹出現まで56日以降
まず違う（unlikely） -1点
- ・薬剤を薬疹出現日（index day）、またはそれ以降に使用
薬疹は除外（excluded、そりゃそうだ。言われなくたってそう思う） -3点

特に薬疹が多いのはペニシリン、セフェム、バクタ、アロプリノール、抗てんかん薬で暗記する必要があります。今までペニシリンとかセフェムなど小生、薬疹に気を使った事なんて全くなかったので注意しなくちゃと思いました。

抗てんかん薬ではaromatic amine系すなわち、テグレトール、アレビアチン、ヒダントール、フェノバル、プリミドン、ラミクタールに注意です。これらはアレルギー交叉性が高いので、これらの一つで薬疹が出たらその他でも出る可能性が高く使用してはなりません。なお日本人でHLA-B*5901があるとテグレトールで斑状疹・丘疹（maculopapular rash）を起こすそうです。

バクタはsulfonamide系ですが、他のsulfonamide系薬（SU剤、フルイトラン、イミグラン、セレコックス、ラシックス、ダイアモックス）はかなり構造が異なるので交叉性はまずないとのことです。

伝染性単核球症でアミノペニシリン（サワシリン、オーグメンチンなど）を使用すると、ほとんどの患者で発疹が出る事は有名ですが、再投与で発疹が出る確率は初回患者よりわずかに高い程度で再投与は問題ないとのことです。

新発症の対称的発疹は薬疹を考えますが薬疹とウイルス性発疹は鑑別がしばしば困難だそうです。鑑別点としてはウイルス性では急な出現、広範対称的で熱、倦怠、咽頭痛、結膜炎伴うことがあります。また小児に多く自然治癒し症状が軽いことなどがあります。また薬剤開始3日以内の発疹はウイルス性を考えます。

薬疹は斑状疹・丘疹 (maculopapular rash) か麻疹様 (moribiliform rash) が 80%、5-10% が蕁麻疹だそうです。その他は光過敏、固定薬疹がほとんどです。

薬疹は広範で左右対称でありピンクから赤の斑状疹 (macule) か丘疹 (papule) で癒合して斑状 (plaque) となります。痒みの程度は様々であり 38.5 度未満の熱はよくみられます。

同じ薬疹でも体の部位により形状が異なることがあり、体幹では赤の斑状、融合傾向、四肢は孤立斑状か丘疹、下肢発疹は紫に近いことがあります。

下肢でなければ赤色発疹は圧迫により消退します。

薬疹のほとんどは自然軽快し症状は軽微です。

免疫不全がなければハイリスクの薬剤であっても重症薬疹となるのは稀だそうです。

光毒性 (phototoxic) 薬疹はビブラマイシン、サイアザイド、キノロン、アンカロン、ソラレン、ブイフェンド (抗真菌剤) 等で起こります。以前、急に皮膚白斑 (vitiligo) が出てきた方がいましたが皮膚科の先生に診て頂いたら何とサイアザイドによる光毒性 (phototoxic) 薬疹でした。知らなければ金輪際思いつきません。

http://www.drugs.com/enc/image_pages/2486.html

(薬による白斑の写真)

固定薬疹 (fixed drug eruption) は色素の濃い人で口唇、生殖器、肛門周囲に多く色素沈着を残しやすいそうです。

同じ場所に繰り返しでき、特にペニシリン、NSAID、アセトアミノフェンで多いとのこと。口唇や生殖器の発疹を見たら固定薬疹を考えなければなりません。

しかし単発の発疹だとなかなか薬疹とは思いつきません。

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMicm1013871>

(バクタによる固定薬疹)

薬疹を見た時、重症化するか否かの見極めが重要になりますが、特に「発熱、粘膜症状、水疱、倦怠感の出現」は重症薬疹を示唆するものであり注意せよとのこと。

重症薬疹の 9 割は DRESS、SJS-TEN、AGEP の 3 つで IV 型遅延アレルギーです。

3 つ知っていればよいのです。

①DRESS とは Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms。

②SJS-TEN とは Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis。

表皮壊死が体表の 10%未満は SJS、10-30%は SJS-TEN、30%以上を TEN というのだそうです。

③AGEP とは Acute Generalized Exanthematous Pustulosis。

DRESS は好酸球増多を伴う発疹であり、体表 5 割以上の発疹、紅皮症、紅斑、顔面浮腫。体温 > 38 度、肝障害等おこします。

SJS-TEN は紅斑、二重斑から水疱形成、皮膚こすると剥脱し Nikolsky' s sign といいます。水疱、粘膜疹の有ることがポイントです！

AGEP って何て読むんだろう？「あっ、月賦」？

そういえば家を新築してローンを抱えた方が飼い犬にローンと名前を付けていました。

昔、長男に「パパ、サラリーマンって強いが？」と聞かれたことがありました。

AGEP は抗菌薬投与後 3 日未満に無菌性で毛嚢性でない膿疱が紅斑上に出現します。

AGEP 出現が 4 日から 21 日でなく 3 日未満である点に注意です。

http://allergo.lyon.inserm.fr/CCR2A/Bibliographie/score_PEAG.pdf

(AGEP の写真があります)

Henoch Schoenlein 紫斑病は時折外来で見ますが何と 2 割は薬疹で propylthiouracil (チウラジール、プロパジール) が有名だそうです。薬疹で Henoch Schoenlein が起こるとは知りませんでした。つい 2 カ月前も下腿紫斑と腹痛で来た中学生の女の子がいました。

薬疹の治療は即座の薬同定と一刻も早く薬の中止をすることです！

即座の中止で死亡率は減少するからです。

痒みには抗ヒスタミン剤を使います。

局所ステロイド軟膏も使用しますがエビデンスは不明だそうです。

SJS-TEN はステロイドかサイクロスポリン全身投与で死亡率減少したというデータがあります。

薬疹の薬剤同定にパッチテスト、DLST がありますが標準化されていません。

薬剤誘発テストはまあ、やめておけとのこと。

皮膚生検は SJS-TEN、AGEP、光毒性診断には役立つかもしれません。

DRESS とウイルス性発疹は病的に区別できません。

この総説 (Clinical Practice) の冒頭症例は以下のようです。

【症例】

50 歳、双極性障害女性、昨日よりの痒みを伴う広範な発疹。熱はなく健康。

小児期に湿疹、スルホンアミド系抗菌薬 (バクタ、バクトラミン、サラゾピリン等) にアレルギーがある。内服薬は thyroxine (T4)、naproxen (ナイキサン)、及び 3 週前に開始した lamotrigine

(ラミクタール：てんかん、双極性障害に使用)である。
あなたならこの患者をどう評価し治療するか？

この著者の回答は以下の通りです。

この症例は薬疹が lamotrigine (ラミクタール) により生じたことはほぼ確実である。
今のところ重症皮膚反応を示唆する症状はない。しかし発熱、粘膜症状、水疱、倦怠感の出現に注意し、もし出現したら即座に来院させる。

Lamotrigine は中止し精神科医に aromatic amine でない他の薬剤を処方してもらおう。
Lamotrigine の半減期は長く発疹消退には1週以上かかることを説明する。
発疹には皮膚軟化剤 (ワセリンのような)、痒みには抗ヒスタミン剤を処方する。

発疹の痒みがひどければ局所に強力ステロイド軟膏を1週間塗布する。
薬疹に対する強力ステロイド軟膏のランダムトライアルのデータはないが、二次性の皮膚炎症、痒みを抑えることができる。
経口ステロイドは推奨できない。それ以上のテストは不要である。
今後、lamotrigine を内服しないこととその他の aromatic amine の抗てんかん剤、すなわち phenytoin (アレビアチン、ヒダントール)、carbamazepine (テグレトール) 等を避ける。

NEJM, June 28, 2012 総説「薬疹」(Clinical Practice) 要点は下記 57 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....
薬疹 (Clinical Practice) NEJM, June 28, 2012 要点

1. 薬疹が多いのはペニシリン、セフェム、バクタ、アロプリノール、抗てんかん薬。
2. 抗てんかん薬ではテグレトール、アレビアチン、ヒダントール、ラミクタール。
3. 薬疹は全薬剤で見られ 1000 人の新使用で 10 人に発生。
4. 薬疹で多いのは斑状丘疹 (maculopapular) と麻疹様発疹 (moribiliform)。
5. 重症薬疹の 9 割は SJS-TEN、AGEP、DRESS の 3 つで IV 型遅延アレルギー。

6. 薬剤 (ハプテン) とキャリア蛋白が結合し T 細胞に提示され炎症を起こす。
7. または薬剤が直接 T 細胞を活性化 : p-i concept という。
8. 伝染性単核球症ではアミノペニシリン使用でほとんどの患者で発疹おこる。
9. 日本人で HLA-B*5901 あるとテグレトールで斑状疹・丘疹起こす。
10. 薬疹は斑状疹・丘疹か麻疹様が 80%、5-10% が蕁麻疹。

11. 薬疹のほとんどは自然軽快し症状は軽微。

- 1 2. 免疫不全なければハイリスク薬剤でも重症薬疹は稀。
- 1 3. 薬疹は広範、左右対称、ピンクから赤の斑状か丘状、癒合して斑状となる。
- 1 4. 薬疹で痒みの程度は様々。
- 1 5. 薬疹で 38.5 度未満の熱はよくある。

- 1 6. 斑状丘疹以外では蕁麻疹、光過敏、固定薬疹がほとんど。
- 1 7. 蕁麻疹は IgE による即時型 (type I) 反応である。
- 1 8. 光毒性薬疹はビブラマイシン、サイアザイド、キノロン、アンカロン、ソラレン、ブイフェンド等。
- 1 9. 固定薬疹は色素の濃い人で口唇、生殖器、肛門周囲に多く色素沈着残しやすい。
- 2 0. 固定薬疹はペニシリン、NSAID、アセトアミノフェンが多い。

- 2 1. 新発症の対称的発疹は薬疹を考えよ。
- 2 2. 薬疹とウイルス性発疹は鑑別がしばしば困難。
- 2 3. ウイルス性は急な出現、広範対称的で熱、倦怠、咽頭痛、結膜炎伴うことも。
- 2 4. ウイルス性は小児に多く自然治癒し症状軽い。
- 2 5. 薬剤開始 3 日以内の発疹は感染を考えよ。

- 2 6. ほとんどの薬疹は急速発症、広範対称的で中止 2 日以内で最大、1 週以内に消退。
- 2 7. 重症化予知リスクは発熱、粘膜症状、水疱、倦怠感の出現、出たら即座に来院。
- 2 8. 発疹は体の部位により性状が異なることあり。
- 2 9. 体幹で赤の斑状、融合傾向、四肢は孤立斑状か丘疹、下肢発疹は紫に近い。
- 3 0. 下肢でなければ赤色は圧迫により消退する。

- 3 1. T 細胞介在遅延型 (type IV) 薬疹は薬開始 4 日から 21 日で出現。
- 3 2. 薬剤の半減期の 5 倍の時間以後に発疹が出た場合薬疹は疑わしい。
- 3 3. Henoch Schoenlein 紫斑病の 2 割は薬疹で propilthiouracil が有名。
- 3 4. 血清病様反応 (発疹、蕁麻疹、発熱、リンパ腫) はミノマイシン、セフェムで起こる。
- 3 5. DRESS とは Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms。

- 3 6. DRESS は体表 5 割以上の発疹、紅皮症、紅斑、顔面浮腫。体温 > 38 度、肝障害。
- 3 7. SJS-TEN とは Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis。
- 3 8. 表皮壊死が体表の 10% 未満:SJS、10-30%:SJS-TEN、30%以上:TEN。
- 3 9. SJS-TEN は紅斑、二重斑から水疱形成、皮膚こすると剥脱 (Nikolsky' s sign)。
- 4 0. SJS-TEN は粘膜にも水疱、びらん、T > 38.5、咽頭痛、排尿困難、羞明感。

- 4 1. AGEP とは Acute Generalized Exanthematous Pustulosis。
- 4 2. AGEP は抗菌薬投与後 3 日未満で無菌性で毛囊性でない膿疱が紅斑上に出現。
- 4 3. 薬疹の薬剤同定にパッチテスト、DLST があるが標準化されてない。
- 4 4. 薬剤誘発テストはやめておけ。

- 45. 皮膚生検は SJS-TEN、AGEP、光毒性診断には役立つかも。
- 46. DRESS とウイルス性発疹は病的に区別できない。
- 47. 薬疹治療は即座の薬同定と一刻も早く薬の中止！
- 48. 即座の中止で死亡率は減少する！
- 49. 痒みに抗ヒ剤。
- 50. 局所ステロイド軟膏塗布するがエビデンス不明。
- 51. SJS-TEN はステロイドかサイクロスポリン全身投与で死亡率減少。
- 52. EB でアミノペニシリン投与で発疹, 再投与で発疹でる確率は初回患者よりわずかに高い。
- 53. PC 系抗菌薬で発疹出た時、他の β ラクタムとの交叉性は 10%未満。
- 54. バクタで薬疹でも他 sulfonamide 薬で薬疹出るとはまずない。
- 55. 他の sulfonamide 薬とは SU 剤、フルイトラン、イミグラン、セレコックス、ラシックス、ダイアモックス。
- 56. Aromatic amine の抗てんかん剤の交叉性は高く以下の薬に注意。
- 57. アレビアチン、ヒダントール、テグレトール、フェノバル、プリミドン、ラミクタール。
-

薬疹 Exanthematous Drug Eruption (Clinical Practice) NEJM, June 28, 2012

著者 : Robert S. Stern, M.D.

Beth Israel Deaconess Medical Center 皮膚科、ハーバード医大、ボストン

【症例】

50 歳、双極性障害女性、昨日よりの痒みを伴う広範な発疹。熱はなく健康。
 小児期に湿疹、スルフォアミド系抗菌薬 (バクタ、バクトラミン、サラゾピリン等) にアレルギーがある。内服薬は thyroxine (T4)、naproxen (ナイキサン)、及び 3 週前に開始した lamotrigine (ラミクタール : てんかん、双極性障害に使用) である。
 あなたならこの患者をどう評価し治療するか？

1. The Clinical Problem

米国では患者は毎月 3 億回もの処方を受け、OTC (over the counter) で数百万回、薬を購入している。
 多くは初回の内服である。発疹は薬の最も多い副作用であり、特にペニシリン、セファロスポリン、スルフォアミド抗菌薬 (バクタなど)、アロプリノール (発生率は 1000 人の新使用で 50 例) そして芳香族アミンの抗てんかん薬 (テグレトール、アレビアチン、ヒダントール、ラミクタール) で多い。ラミクタールでは 1000 人の新使用で 100 例の発疹発生率である。

薬疹はほぼ全ての薬剤で見られ 1000 人の新使用で 10 例に見られる。

無症状の軽い発疹から致死的な発疹まで色々である。

薬疹はウイルス性発疹と区別が紛らわしいことがある。

斑状疹・丘疹 (maculopapular rash) または麻疹様発疹 (morbilliform rash) が薬疹で最も一般的である。

より稀かつ重症なのは Stevens-Johnson syndrome (SJS)、Toxic epidermal necrolysis (TEN)、acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)、drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 等があり、いずれも特異体質 (idiosyncratic) による T 細胞を介する type IV の遅延性アレルギー反応である。

古典的には抗原提示細胞がハプテン (免疫原性を欠き反応原性のみを持つ抗原で高分子のキャリア蛋白と結合して免疫原性を持つようになる。薬物アレルギーでは薬剤がハプテンである) 即ち薬剤またはその代謝物 + 蛋白またはペプチドをナイーブ T 細胞 (抗原との接触歴を持たない T 細胞) に提示する。この抗原特異 T 細胞は増殖し皮膚に浸潤してサイトカイン、ケモカイン、proinflammatory mediator を放出して薬疹が形成される。

もうひとつの説として、「p-i concept (pharmacologic interaction of drugs with immune receptors)」がある。完全抗原ではない低分子量の薬剤またはその代謝物が直接 T 細胞受容体を活性化するというセオリーである。

薬剤に対する T 細胞反応のメカニズムに関わらず、なぜ薬剤投与でごく少数の患者のみが臨床症状を呈し、またなぜ、ある者は発疹のない免疫反応のみ起こすのかは判っていない。

患者の免疫状態の変化、遺伝因子が薬剤反応のリスクに影響する。

HIV 感染、骨髄移植、ある薬剤を摂取したとき、ある感染がとりわけハイリスクとなる。

例えば伝染性単核球症 (infectious mononucleosis) でアミノペニシリン (サワシリン、オーグメンチン) を使用すると殆どの患者で発疹を生ずるが、この感染がなければ、アミノペニシリンのみで発疹が起こるのは 5% である。

ある HLA アリール (allele: 対立遺伝子) は T 細胞介在の過敏反応の高いリスクとなる。重症皮膚反応でこれらの関係は、反応のタイプ、原因薬剤、人種に特異的である。

ヨーロッパ人では、HLA-A*3101、日本人で HLA-B*5901 でカルバマゼピン (テグレトール) 内服で斑点状丘疹 (maculopapular exanthema) のリスクが高くなる。

皮膚症状の 80% 以上は発疹 (斑点状丘疹 maculopapular か麻疹様 morbilliform)

で、5 から 10% が蕁麻疹である。しかしこのパーセンテージは薬剤、患者グループにもよる。免疫不全がなければ薬剤による重症皮膚症状は、ハイリスクの薬剤であっても稀 (1000 人の薬剤使用に対し 1 人未満) である。

薬疹は広範、左右対称で色はピンクから赤の斑状 (macules) あるいは丘状 (papules) で癒合して斑状 (plaque) となる。粘膜は普通侵されないが発赤 (水疱はなくて) を起こすことはある。しばしば痒みはあるがその程度は様々であり 38.5 度未満の熱はよく見られる。

外来患者で、斑状疹・丘疹 (maculopapular rash) 以外の残りの皮膚症状は、蕁麻疹、光過敏性、固定薬疹がほとんどである。蕁麻疹はアナフィラキシーや血管浮腫の病態生理と同じであり致命的なこともある。蕁麻疹はほとんどの薬剤で IgE 介在による即時型 (type I) 過敏反応である。NSAID や ACE-i による蕁麻疹は免疫反応というよりもこれらの薬剤の薬理作用を反映していることが多い。

薬剤による日光皮膚炎はほとんど紫外線あるいは可視光 (visible-light) による薬剤の活性化により皮膚細胞の光毒性障害を生じ日焼けのような皮膚炎をおこし水疱に至ることもある。光毒性を生ずる薬剤には、テトラサイクリン (特に doxycycline)、サイアザイド利尿剤、キノロン、voriconazole (ブイフェンド：抗真菌剤)、vemurafenib (悪性黒色腫治療剤、中外製薬)、amiodarone (アンカロン)、psoralens (ソラレン、乾癬治療薬) などがある。

固定薬疹は普通 8cm 以下の小さな赤色、円形斑で痛むこともあり色素沈着が残り易い。とくに色素の濃い人に出来やすい。口唇、生殖器、肛門周囲皮膚の同じ場所に薬を摂取する度、繰り返しやすい。多いのは、ペニシリン、NSAID s、アセトアミノフェンである。

3. Strategies and Evidence

患者に新規の発疹が出た場合、医師が注意すべきは以下の点である。

- ・発疹は薬疹か？
- ・重症になりそうか？
- ・どの薬剤が原因か？
- ・どの薬なら中止できるか？
- ・発疹の治療をどうするか？
- ・将来の薬の使用をどうするか？

- ・薬疹の分布と形状は？
- ・粘膜が侵されているか？
- ・薬剤使用と発疹出現の時間的關係は？
- ・発熱、その他の症状、徴候 (他の臓器も侵されているか?)。
- ・過去の薬剤に対する反応は？
- ・患者の特徴、合併症は？

新たに発症した対称的発疹は薬剤に関連している可能性がある。

ウイルス性発疹は薬疹との鑑別がしばしば困難である。

ウイルス性発疹の特徴は、出現が急で広範、対称的で、赤からピンクの斑状疹または丘疹で融合することもある。また発熱、倦怠感 (malaise)、咽喉痛、結膜炎を伴うことである。

ウイルス性発疹は成人よりも小児に多く、自然治癒し (self-limited)、症状は軽い。

発熱、咽頭痛、倦怠感のある患者はしばしば複数の薬剤、とくに NSAID s、抗菌剤を使用するからこれにより薬疹が起こることもある。

薬剤が初回の曝露である場合、感作されるのに時間が必要であり、薬剤開始 3 日以内の発疹は薬剤よりも感染が原因と考えた方がよい。

ほとんどの薬疹は急速に発症し、対称的かつ広範であり、薬剤中止 2 日以内に最大となり 1 週以内に消退する。薬剤によっては薬剤摂取中から消退していくものもある。

発疹の個々の性状は体の部位により変化することがある。

例えば体幹では赤い斑状疹 (macules) で融合するのに四肢では孤立した斑状疹か丘疹だったりする。体の下方 (dependent area) では深い赤色あるいは紫色 (purpuric) になったりする。

出血傾向のある患者を除けば体の下方でない部位では圧迫により赤色が消退する。

一般的な薬疹とは形状が異なる薬疹として、チロシンキナーゼ阻害剤を用いたときの膿丘疹 (papulopustular eruptions) や、C 型肝炎を telaprevir、interferon alfa、ribavirin で治療したときの湿疹 (eczematous eruption) がある。

初回の薬疹、T 細胞介在の重症皮膚反応は、典型的には原因薬剤開始後 4 日から 21 日で出現するが後に DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) に進展することがある。従って薬剤投与と発疹、その他症状の出現のタイミング評価がキーとなるステップである。薬剤中止後 (dechallenge という)、発疹が軽減することも原因薬剤同定に役立つ。

薬疹の可能性は薬剤により異なるが、治療対象人口、薬剤の適応等も考慮に入れなければならない。遺伝的因子、疾患因子は別として、ある患者は理由が判らないが薬疹を発症するリスクが高い。例えば、キノロン系の gemifloxacin (>20%、日本未発売)による薬疹は同じ適応で他の薬剤を使用した場合の 10 倍高い。

障害臓器に関係なく、原因薬剤評価のアルゴリズムよりも臓器特異的アルゴリズムの方が、薬疹の原因評価には評価者間の信頼性が増すかもしれない。

4. 薬疹の原因薬剤評価のアルゴリズム

このアルゴリズムは T 細胞介在性薬物反応である Steven-Johnson Syndrome と Toxic Epidermal Necrolysis (SJS-TEN) で有用とされたアルゴリズムで、原因薬剤の同定に有用である。ただし発

疹 (exanthema) の評価では実証されていない。
以下のスコアの合計は-12 から+10 になるが、下記のように判断する。

- <0 : 原因薬剤でありえない (very unlikely)、
- 0-1 : 原因薬剤ではなさそう (unlikely)
- 2-3 : 原因薬剤の可能性あり (possible)
- 4-5 : おそらく原因薬剤である (probable)
- 6 以上 : ほぼ原因薬剤である (very probable)

a. 薬剤開始から薬疹出現までの日数

- 薬剤開始から薬疹出現まで 4 日から 14 日
大いに可能性あり (suggestive) +3 点
- 薬剤開始から薬疹出現まで 14 日から 28 日
可能性あり (compatible) +2 点
- 1 日から 4 日目または 28 日から 56 日目
そうかも (possible) +1 点
- 薬剤開始から薬疹出現まで 56 日以降
まず違う (unlikely) -1 点
- 薬剤を発疹出現日 (index day)、またはそれ以降に使用
薬疹は除外できる (excluded) -3 点

*以前、同じ薬で薬疹が出現したことがある場合は以下のように変更

- 薬剤開始から薬疹出現まで 1 日から 14 日目
おおいに薬疹の可能性あり (suggestive) +3 点
- 薬剤開始から薬疹出現まで 15 日から 56 日目
薬疹かも (likely) +1 点

b. 薬疹出現日 (index day) に体内に薬剤が存在する

- 薬剤が index day まで継続、あるいは半減期の 5 倍の時間以内に中止。
薬疹であることは確実 (definite) 0 点
- 薬剤は半減期の 5 倍の時間以後に中止されたが肝、腎障害がある。
薬疹であることは疑わしい (doubtful) -1 点
- 薬剤は index day から半減期の 5 倍の時間以後に中止、かつ肝腎障害がない。
薬疹ではない (excluded) -3 点

c. Prechallenge または rechallenge

- ・ 同じ薬剤使用後に発疹出現
薬剤特異的で陽性 +4 点
- ・ 似たような薬剤で発疹出現
薬剤特異的で陽性 +2 点
- ・ どんな薬剤でも似たような発疹出現
特異的でない +1 点
- ・ 以前この薬剤の曝露がない
不明 0 点
- ・ 今回の発疹出現の以前または以後にこの薬剤に曝露されて反応がない。
陰性 -2 点

d. Dechallenge

- ・ 薬剤中止
何とも言えない 0 点
- ・ 今回の発疹出現以前または以後に薬剤に曝露されても反応がない。
陰性 -2 点

e. 薬剤の種類 (悪名 notoriety の高さ)

- ・ 以前の研究で明らかな薬剤リスクがある。
関連あり +2 点
- ・ 新規発売薬を含む全ての他の薬剤
不明 0 点

f. その他の原因薬剤

- ・ 全薬剤のスコアを高い順に並べる。

5. 重症皮膚反応の可能性の評価

薬剤による発疹が、果たして重症皮膚反応の前触れであるのかどうかの見極めが重要である。広範な発疹と発熱患者が DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) に発展するかどうかの判断は難しい。

薬剤による重症皮膚疾患の 90% を占めるのは、DRESS、SJS-TEN、AGEP である。

皮膚白血球破壊性血管炎 (Henoch Schoenlein purpura) は紅色かつ紫色の丘疹が主に下肢に出現する。ほとんどは感染あるいは自己免疫によるが 20% は薬剤による。

100 以上の薬剤が原因となるがとくに propilthiouracil (チウラジール、プロパジール) が有名である。

血清病様反応は多彩な皮膚症状があり発疹 (exanthematous)、蕁麻疹様 (urticarial) だったりする。また発熱、リンパ腺腫脹、関節痛、その他臓器の炎症が見られる。
外因性蛋白 (foreign proteins) 例えば生物学的製剤、minocycline、cephalosporins などがかかるような反応を起こす。

6. 薬剤による三つの重症皮膚反応

①. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

a. 臨床症状

- ・ 発疹

体表の 50%以上にあふ広範な発疹(exanthema)で強い炎症のこともあり、紅皮症 (erythroderma)、顔面浮腫、紅斑 (erythema)、発疹は特に下肢では紫色になることもある。

- ・ 粘膜：粘膜が侵されることは稀

- ・ 発疹の onset:

特に抗てんかん剤では投与後 14 日目以降に出現することが多いが、それ以外の薬剤では投与開始 4 日から 21 日目である。

- ・ その他の特徴

体温 > 38 度、倦怠 (malaise)、リンパ節腫脹、最低 1 臓器の障害 (80%以上は肝臓、その他は腎臓、筋肉、肺、心、脾)

b. 臨床検査結果

Eosinophilia (700/mm³ または WBC が 4000/mm³ 以下の場合 10%以上の時)及び、リンパ球増加あるいはリンパ球低下、異型リンパ球、血小板低下、HHV6 (human herpes virus 6) の同時活性化。

c. 薬剤との関連：定義上全例が薬剤関連

- ・ 高リスク：

Carbamazepine (テグレトール)、Lamotrigine(ラミクタール)、Phenobarbital (フェノバル)、Phenytoin(アレビアチン、ヒダントール)

- ・ 関連が疑われる：

Abacavir (HIV 用：ザイアジェン)、Aminopenicillins(ビクシリン、サワシリン、ユナシン、オーグメンチン)、Cephalosporins, Nevirapine (HIV 薬：ビラミューン)、Sulfonamides、Allopurinol(ザイロリック、アロシトール)、Sulfasalazine(サラゾピリン)

d. 鑑別診断：SLE、マイコプラズマ感染、ウイルス性肝炎、感染性単核球症、その他

②. SJS-TEN(Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis)

a. 臨床症状

・発疹

重症の急性水疱疾患。初期には発疹は紅斑または発疹で体幹に多い。個々の病変は斑状 (spots) で平坦 (flat)、非定型的な二重斑 (target lesion) であり多型紅斑 (erythema multiforme: 普通薬剤では起こらない) のような典型的な target lesion ではない。

皮膚に接線方向に力を加えると表皮が容易に剥脱する Nikolsky' s sign がある。

表皮壊死が体表の 10% から 30% であれば SJS-TEN であり、10% 未満が SJS、30% 以上を TEN と言う。

・粘膜：殆ど全例侵され水疱 (blisters)、びらん (erosions) が見られる。

・発疹の onset: 薬剤投与開始後 4 日から 21 日目

・その他所見: 体温 > 38.5 度、倦怠感、咽頭痛、嚥下困難、排尿困難、初期には羞明感 (photophobia)。

b. 検査所見

皮膚生検では表皮壊死があり表皮全層の欠損が見られる。

c. 薬剤との関連：80% は薬剤関連である。

d. 鑑別診断

自己免疫性水疱疾患 (天疱瘡、類天疱瘡)、急性 phototoxicity、SSSS (Staphylococcal scalded skin syndrome)

③. AGEP (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis)

a. 臨床症状

・数時間程度の短期間で急速に無菌性、毛嚢性 (follicular) でない膿疱が紅斑上に出現する。皮膚の皺のあるところでは目立つ。顔面浮腫。

・粘膜：粘膜が侵されるのは稀。

・症状の onset: 抗菌剤投与後 < 3 日。その他の薬剤ではもっと遅い。

・体温 > 38.5 度

b. 臨床検査

好中球増多を伴う白血球増加 (> 7000)。

c. 薬剤との関連：50%は薬剤関連。

d. 鑑別診断

乾癬 (pustular psoriasis と多くの共通点がある)。

7. 更なる評価

薬疹に遭遇した時、体系的評価（4. 薬疹の原因薬剤評価のアルゴリズムを参照）により大抵、原因薬剤（時に複数の薬剤）を同定でき、投与中止、将来的な回避が可能である。

時に原因薬剤を確実に同定する必要がある。

蕁麻疹、血管浮腫、アナフィラキシーなどは特殊 IgE 抗体により *in vitro* で薬剤を同定できることがあるが、これらの試験は DRESS や SJS-TEN などの T 細胞介在性薬疹とは関係がない。

薬疹の原因薬剤同定に様々な方法が考案されたがいずれも限界がある。

アレルギー性接触性皮膚炎（T 細胞介在性）にはパッチテストが長いこと使用されてきた。

しかしパッチテストの標準的試薬はないし、感度は 10% 未満である。

LTT (Lymphocyte transformation test, 日本では DLST: Drug-induced Lymphocyte Stimulation Test という。患者単核球に薬剤投与してリンパ球増殖をみる) は薬剤またはその代謝物にたいする *in vitro* での T 細胞活性化を定量するものであるが、ややこしいし臨床決断に使うほどに十分標準化されていない。

薬剤誘発テスト (Drug provocation test) は疑わしい薬剤を再投与するものであるが臨床ではめったに行われず。十分標準化されておらず、偽陽性あるいは偽陰性の可能性があるしまた、より重篤な薬剤反応を起こすかもしれないからだ。

皮膚生検は SJS-TEN や AGEP を初期に診断するに役立つかもしれない。

しかし DRESS とウイルス性発疹を区別する病理組織的特徴はない。

光毒性反応は生検で特異的像を呈する。

8. 治療

薬疹では即座の薬剤同定と一刻も早い中止が最も重要 (cornerstone) である。

これは特に半減期の短い (24 時間未満) 薬剤で SJS-TEN の初期症状を呈している場合に重要である。短い半減期の薬剤を即座に中止することにより死亡率は減少するからである。

重症皮膚反応の初期と思われる時は入院させて注意深いフォローが必要である。

もし薬剤が欠くことができず薬疹が軽症なら回復後脱感作を行うこともあるが、滅多に必要とされないし面倒である。

搔痒がある場合は抗ヒスタミン剤(diphenhydramine: レスタミン、hydroxyzine: アタラックス)が有効である。強力局所ステロイド剤(ただし顔面や間擦部には不可)の塗布も発疹の症状軽減に有効かもしれないが薬疹の場合、ランダムトライアルのデータではその効果ははっきりしない。

SJS-TEN に対する retrospective review 及び open-label study は、いずれも、ステロイドまたはサイクロスポリンの全身投与により死亡率が減少した。

薬疹でステロイド全身投与することのリスクと利益についてははっきりしない。

9. 薬疹患者の以後のケア

多くの薬疹患者で原因薬剤の rechallenge で新たに発疹が出ることはすくないが、初回よりも重症になることもあるのでやめた方がよい。

例外は伝染性単核球症である。もし伝染性単核球症にアミノペニシリンを投与して発疹が出た場合、再投与で発疹が出る確率は初回投与患者よりわずかに高くなる程度である。

薬疹の既往のある患者で、似たような組成の薬剤の使用も問題となる。

しかし多くの患者では近縁薬剤は許容できる。

ペニシリン系抗菌薬で IgE 介在でない発疹を起こした場合、 β ラクタム系薬剤で反応を起こす確率は 10%未満であり、異なる側鎖のあるセファロスポリンと交叉反応を起こすことは稀である。

Sulfonamide 系抗菌薬(バクタなど)はしばしば薬疹の原因となる。

抗菌薬でない sulfonamide 構造を持つ薬剤(SU 剤、フルイトラン、イミグラン、セレコックス、ラシックス、ダイアモックス)は sulfonamide 系抗菌薬とは構造がかなり異なり交叉反応は考えられない(unlikely)。

Aromatic amine antiepileptic agents すなわち phenytoin(アレビアチン、ヒダントール), carbamazepine, phenobarbital, primidone)の中で交叉反応(cross-reactivity)はよくある。(anticonvulsant hypersensitivity syndrome)。

最初の薬剤反応に関係なく、薬剤による過敏反応歴があると、他のどんな薬剤によっても過敏反応を起こす可能性は 2 倍になる。

10. まだよくわからないこと

HLA haplotype やその他遺伝因子は薬疹出現の予測に役立つこともあるがハイリスク患者の予測にはまだデータが不足している。

同一薬剤に曝露されながら薬疹の重症度が異なる原因因子についてはまだ研究が必要である。また薬疹に対し glucocorticoid 全身投与の有用性についてはまだ不明である。

1 1. ガイドライン

薬疹の同定、治療についてのガイドラインは下記から発表されている。

- American Academy of Dermatology (1996)
- The American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology
- The British Society for Allergy and Clinical Immunology

英国のガイドラインは原因薬剤同定に skin test が重要視されており筆者の本論文との相違点である。

1 2. 結論と推奨

さて冒頭症例。

【症例】

50 歳、双極性障害女性、昨日よりの痒みを伴う広範な発疹。熱はなく健康。

小児期に湿疹、スルホンアミド系抗菌薬（バクタ、バクトラミン、サラゾピリン等）にアレルギーがある。内服薬は thyroxine (T4)、naproxen (ナイキサン)、及び 3 週前に開始した lamotrigine (ラミクタール：てんかん、双極性障害に使用) である。

あなたならこの患者をどう評価し治療するか？

この症例は薬疹が lamotrigine (ラミクタール) により生じたことはほぼ確実である。

今のところ重症皮膚反応を示唆する症状はない。しかし発熱、粘膜症状、水疱、倦怠感の出現に注意しもし出現したら即座に来院させる。

Lamotrigine 内服は中止し精神科医に aromatic amine でない他の薬剤を処方してもらう。

Lamotrigine の半減期は長く発疹消退には 1 週以上かかることを説明する。

発疹には皮膚軟化剤（ワセリンのような）、痒みには抗ヒスタミン剤を処方する。

発疹の痒みがひどければ局所に強力ステロイド軟膏を 1 週間塗布する。

薬疹に対する強力ステロイド軟膏のランダムトリアルのデータはないが、二次性の皮膚炎症、痒みを抑える。

経口ステロイドは推奨できない。それ以上のテストは不要である。

今後、lamotrigine を内服しないこととその他の aromatic amine の抗てんかん剤、すなわち phenytoin (アレビアチン、ヒダントール)、carbamazepine (テグレトール) 等を避ける。

.....

NEJM「薬疹」要点

1. 薬疹が多いのはペニシリン、セフェム、バクタ、アロプリノール、抗てんかん薬。
2. 抗てんかん薬ではテグレトール、アレビアチン、ヒダントール、ラミクタール。
3. 薬疹は全薬剤で見られ 1000 人の新使用で 10 人に発生。
4. 薬疹で多いのは斑状丘疹 (maculopapular) と麻疹様発疹 (moribiliform)。
5. 重症薬疹の 9 割は SJS-TEN、AGEP、DRESS の 3 つで IV 型遅延アレルギー。

6. 薬剤 (ハプテン) とキャリア蛋白が結合し T 細胞に提示され炎症を起こす。
7. または薬剤が直接 T 細胞を活性化 : p-i concept という。
8. 伝染性単核球症ではアミノペニシリン使用でほとんどの患者で発疹おこる。
9. 日本人で HLA-B*5901 あるとテグレトールで斑状疹・丘疹起こす。
10. 薬疹は斑状疹・丘疹か麻疹様が 80%、5-10%が蕁麻疹。

11. 薬疹のほとんどは自然軽快し症状は軽微。
12. 免疫不全なければハイリスク薬剤でも重症薬疹は稀。
13. 薬疹は広範、左右対称、ピンクから赤の斑状か丘状、癒合して斑状となる。
14. 薬疹で痒みの程度は様々。
15. 薬疹で 38.5 度未満の熱はよくある。

16. 斑状丘疹以外では蕁麻疹、光過敏、固定薬疹がほとんど。
17. 蕁麻疹は IgE による即時型 (typeI) 反応である。
18. 光毒性薬疹はビブラマイシン、サイアザイド、キノロン、アンカロン、ソラレン、ブイフェンド等。
19. 固定薬疹は色素の濃い人で口唇、生殖器、肛門周囲に多く色素沈着残しやすい。
20. 固定薬疹はペニシリン、NSAID、アセトアミノフェンが多い。

21. 新発症の対称的発疹は薬疹を考えよ。
22. 薬疹とウイルス性発疹は鑑別がしばしば困難。
23. ウイルス性は急な出現、広範対称的で熱、倦怠、咽頭痛、結膜炎伴うことも。
24. ウイルス性は小児に多く自然治癒し症状軽い。
25. 薬剤開始 3 日以内の発疹は感染を考えよ。

26. ほとんどの薬疹は急速発症、広範対称的で中止 2 日以内で最大、1 週以内に消退。
27. 重症化予知リスクは発熱、粘膜症状、水疱、倦怠感の出現、出たら要注意。
28. 発疹は体の部位により性状が異なることあり。
29. 体幹で赤の斑状、融合傾向、四肢は孤立斑状か丘疹、下肢発疹は紫に近い。
30. 下肢でなければ赤色は圧迫により消退する。

- 3 1. T細胞介在遅延型 (type IV) 薬疹は薬開始 4 日から 21 日で出現。
- 3 2. 薬剤の半減期の 5 倍の時間以後に発疹が出た場合薬疹は疑わしい。
- 3 3. Henoch Schoenlein 紫斑病の 2 割は薬疹で propilthiouracil が有名。
- 3 4. 血清病様反応 (発疹、蕁麻疹、発熱、リンパ腫) はミノマイシン、セフェムで起こる。
- 3 5. DRESS とは Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms。

- 3 6. DRESS は体表 5 割以上の発疹、紅皮症、紅斑、顔面浮腫。体温 > 38 度、肝障害。
- 3 7. SJS-TEN とは Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis。
- 3 8. 表皮壊死が体表の 10% 未満:SJS、10-30%:SJS-TEN、30% 以上:TEN。
- 3 9. SJS-TEN は紅斑、二重斑から水疱形成、皮膚こすると剥脱 (Nikolsky' s sign)。
- 4 0. SJS-TEN は粘膜にも水疱、びらん、T>38.5、咽頭痛、排尿困難、羞明感。

- 4 1. AGEP とは Acute Generalized Exanthematous Pustulosis。
- 4 2. AGEP は抗菌薬投与後 3 日未満で無菌性で毛嚢性でない膿疱が紅斑上に出現。
- 4 3. 薬疹の薬剤同定にパッチテスト、DLST があるが標準化されてない。
- 4 4. 薬剤誘発テストはやめておけ。
- 4 5. 皮膚生検は SJS-TEN、AGEP、光毒性診断には役立つかも。

- 4 6. DRESS とウイルス性発疹は病的に区別できない。
- 4 7. 薬疹治療は即座の薬同定と一刻も早く薬の中止！
- 4 8. 即座の中止で死亡率は減少する！
- 4 9. 痒みに抗ヒ剤。
- 5 0. 局所ステロイド軟膏塗布するがエビデンス不明。

- 5 1. SJS-TEN はステロイドかサイクロスポリン全身投与で死亡率減少。
- 5 2. EB でアミノペニシリン投与で発疹, 再投与で発疹でる確率は初回患者よりわずかに高い。
- 5 3. PC 系抗菌薬で発疹出た時、他の β ラクタムとの交叉性は 10% 未満。
- 5 4. バクタで薬疹でも他 sulfonamide 薬で薬疹出るとはまずない。
- 5 5. 他の sulfonamide 薬とは SU 剤、フルイトラン、イミグラン、セレコックス、ラシックス、ダイアモックス。
- 5 6. Aromatic amine の抗てんかん剤の交叉性は高く以下の薬に注意。
- 5 7. アレビアチン、ヒダントール、テグレトール、フェノバル、プリミドン、ラミクタール。