

—臨床医のために—

薬疹の診断と治療

—重症型薬疹への対応—

藤本 和久

日本医科大学皮膚科学

Diagnosis and Treatment of Drug Eruption

—Symptoms and Causative Agents of Severe Cutaneous Adverse Reaction—

Kazuhisa Fujimoto

Department of Dermatology, Nippon Medical School

Abstract

When we examine patients with drug eruption, we often cannot decide whether to withdraw or change prescription drugs. In severe cutaneous adverse reactions, the worse of constitutional symptom, as in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, and the mortality rate are high. However, when we suspected a drug eruption, the symptoms and sequence are not known, and we tend not to understand treatments for severe cutaneous adverse reactions.

In this report, I describe symptoms and causative agents of anaphylaxis, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and drug-induced hypersensitivity syndrome. Furthermore, I explain methods of drug discontinuation, explanation to patients, treatment of drug eruption, and examination of causative agents.

(日本医科大学医学会雑誌 2006; 2: 103-107)

Key words: drug eruption, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug-induced hypersensitivity syndrome

はじめに

薬疹は軽度の紅斑から重症型まで様々で、処方薬剤の中止や変更の判断に苦慮することも多い。重症型薬疹、特にStevens-Johnson症候群型薬疹と中毒性表皮壊死症型薬疹は重篤な経過をたどり、死亡もまれではない。厚生労働省の医薬品副作用調査報告によると、2001年4月から2003年10月までの2年7カ月間に両疾患は合わせて1,064件で、うち死亡例は106件であった。

しかし、薬疹を疑った場合でも、その病態や予後は知られておらず、重症型薬疹に対する治療法を熟練している者は極めて少ないのが現実である。本稿では、重症化しやすい薬疹の病型、症状と原因薬剤、薬剤中止の方法と患者への説明、治療と原因検索の方法について述べる。

薬疹の病型と臨床症状

薬疹はIV型アレルギーによって生じる事が多く、薬剤の使用開始から感作されるまで4~5日以上の日

Correspondence to Kazuhisa Fujimoto, Department of Dermatology, Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School, 1715 Kamakari, Imba, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: funfun@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

表1 薬疹の病型

1. 蕁麻疹型 (アナフィラキシー型)
2. 紅斑丘疹型 (麻疹型)
3. 多形 (滲出性) 紅斑型
4. 湿疹型
5. 紅皮症型 (剥脱性皮膚炎型)
6. 紫斑型
7. 固定薬疹
8. 光線過敏症型, 白斑黒皮症型
9. Stevens-Johnson 症候群型 (SJS) (皮膚粘膜眼症候群型)
10. 中毒性表皮壊死症型 (TEN (toxic epidermal necrolysis))
11. 薬剤性過敏性症候群 (DIHS (Drug induced hypersensitivity syndrome))

太字は重症型薬疹または重症型に移行しやすい薬疹

表2 薬疹の治療法

1. 軽症型
(1) 薬剤中止
(2) ステロイド外用, 抗ヒスタミン剤, 抗アレルギー剤内服
2. 重症型
(1) + (2) +
(3) 最強クラスのステロイド外用
(4) ステロイド全身投与 (PSL 30 ~ 60mg/日)
3. 最重症型
(1) ~ (4) +
(5) ステロイドパルス療法 (MPSL 1,000mg/日 × 3日)
(6) γグロブリン大量投与 (献血グロベニン® 5g/日 × 3日)
(7) 血漿交換

表3 I型 (即時型) アレルギーによる薬疹の検査

1. 皮膚反応による検査 … 再現度が高いがやや煩雑. 時にアナフィラキシーを生じる. ステロイド剤, 抗ヒスタミン剤, 抗アレルギー剤内服中は検査できない.		
	方法	判定
(1) プリックテスト (単刺試験)	生食に溶解した薬剤を前腕に滴下し, 27G 注射針で刺入. 抗原は 15 分で除去.	陽性: 5 ~ 45 分後に 3mm 以上の膨疹 疑陽性: 紅斑, 痒み 陰性コントロール: 生食
(2) 皮内テスト	前腕の皮下に抗原を注入し, 6mm 径の腫脹を作る.	陽性: 10 ~ 15 分後に発赤, 膨疹 陰性コントロール: 生食
2. 誘発試験 … 確定診断を得られる. アナフィラキシーを生じる可能性があり, 必ずラインを確保する.		
	方法	判定
(1) うがい試験 (口含み試験)	生食に溶解した薬剤を口に含み, 15 秒後に吐き出す. その後, 口はすすがない.	陽性: 5 分 ~ 1 時間後に蕁麻疹, アナフィラキシー
(2) 内服試験 再投与試験	常用量の 1/10 の薬剤を内服. 反応が出なければ増量. アナフィラキシーの場合は常用量の 1/1,000 から.	陰性コントロール: 予め乳糖を内服

数を要する. 中には 10 年以上使用していた薬剤でも突然感作され薬疹を生じる事がある.

薬疹の病型は, 表 1 のように分類される. 下記に重症化しやすい病型について詳述した. 一般に重症型薬疹は, ①発症が急激で急速に増悪, ②全身の皮膚に新

鮮な発疹や発赤を生じる, ③結膜, 口腔, 外陰などの粘膜面に発赤やびらんを生じる, ④ 38℃ ~ 40℃ の高熱をきたす, ⑤全身倦怠や食欲不振を訴える, などの徴候が見られる事が多い.

表4 IV型(遅延型)アレルギーによる薬疹の検査

1. 皮膚反応による検査…陽性率は50～70%. 偽陰性や刺激による疑陽性反応がある. パッチテストだけで原因薬剤とは断定できない. ステロイド剤の内服中は検査はできない. 抗ヒスタミン剤の内服は差し支えない.		
	方 法	判 定
(1) パッチテスト (貼布試験)	薬剤を粉砕し生食に溶解し, 烏居のミニパッチ絆®に滴下. 背部か上腕の健常皮膚に貼布.	48時間後と72時間後に判定. (+): 明らかな紅斑, (++) : 紅斑, 小水疱. (+++): 紅斑+大水疱 陰性コントロール: 生食
(2) スクラッチパッチテスト	26G注射針で出血しない程度に皮膚を搔破. その上からパッチ絆を貼布.	陽性率がパッチテストより10%程度高い. 刺激反応も出やすくなる.
2. 誘発試験		
	方 法	判 定
(内服試験, 再投与試験)	常用量の1/2程度を内服, 無反応なら2～3日間連続して投与. 治療を兼ねて投与する場合: 必要不可欠な薬剤から1週間に1薬剤ずつ投与.	陽性: 薬疹の再現
3. 薬剤によるリンパ球刺激試験 (DLST)		
	留 意 点	判 定
	誘発試験やパッチテストができない場合に行う. 薬剤により陽性率に大差. 陽性率は30～50%程度. 薬疹の最盛期から1カ月以上経つと陽性率が低くなる. DIHSでは2カ月以上経つと陽性率が高くなる.	陽性: SI > 180% 明らかな陽性: SI > 300% 偽陰性, 疑陽性が多い.

アレルギーカード

No. _____

氏 名 _____

生年月日 _____ 年 月 日

住 所 _____

上記の方は次のくすりに対して
過敏性(アレルギー)があります。

日本医科大学付属多摩永山病院皮膚科
〒206-8512 東京都多摩市永山1-7-1
042-371-2111

医 師 _____

これらのくすりを使用しますと
内服・注射・軟膏等…、与薬の
方法に関係なくアレルギー反応
を生じ、時には生命の危険さえ
あります。

図1 アレルギーカード

アナフィラキシー型薬疹

蕁麻疹型と同様にI型アレルギーによって生じるが, 薬剤の投与数分から1時間以内に急激に発症し重症化する. 初期症状はくしゃみ, 鼻つまりで, 咽頭違和感や呼吸苦, 腹痛, 嘔気, 嘔吐, 蕁麻疹や顔面浮腫を生じる. 呼吸困難, ショック状態に至り, まれながら死亡例も報告されている. 原因薬剤としてセフェム系抗生物質が多いが, NSAIDやヨード造影剤など, ほとんどの薬剤で報告がある¹².

多形(滲出性)紅斑型薬疹

全身に様々な大きさや形態の紅斑が生じ, 短時間では消退しない. 皮膚粘膜移行部にびらんを生じる重症例もあり, 後述のSJSとの鑑別が困難なこともある³. ペニシリン系やセフェム系抗生物質, 造影剤, 抗痙攣剤, 解熱剤, 市販感冒薬, 非イオン系造影剤による報告が多いが, ほとんどの薬剤で報告がある²⁴.

Stevens-Johnson 症候群型薬疹 (SJS)

多形紅斑型から移行する事が多いが, 誘因無く発症することもある. 全身に多形紅斑と皮膚粘膜移行部に

びらんを生じる⁵。高熱や全身症状を伴う事が多く、死亡もまれではない。原因薬剤は多岐にわたり、セフェム系抗生物質、造影剤⁶、抗痙攣剤、解熱剤が多いが、近年では市販感冒薬による報告も見られる²。

中毒性表皮壊死症型薬疹 (TEN)

最重症型の薬疹で、全身の皮膚や粘膜に紅斑、水疱、びらんを生じ、失明に至ることもある。高熱や激しい全身症状を伴い、死亡率は30%以上に及ぶ^{5,7}。感冒薬、解熱剤、セフェム系抗生物質、抗痙攣剤による報告が多い²。

多形紅斑とSJSとTENは一連の機序による疾患と考えられ、多形紅斑の重症型がSJS、SJSの重症型がTENとする説が主流になっている⁸。また、患者の多くが薬剤アレルギーの既往がなく突然発症し、薬剤を中止しても非可逆的に症状が増悪し、ステロイド剤を全身投与しても反応し難いことがある。一部の患者では発症にウイルス感染症が関与し、また皮膚の増悪には表皮のアポトーシスの関与が推測されている⁹。

薬剤性過敏性症候群 (DIHS)

薬疹が出現した後、既感染のヒトヘルペスウイルス6型やサイトメガロウイルスが再活性化して皮膚が再燃する^{10,11}。原因薬剤は抗痙攣剤、サルファ剤、抗不整脈薬、アロプリノールなど比較的限られている。

薬剤の投与開始から2~6週後に発症し、全身の強い紅斑、発熱、リンパ節腫脹、肝機能障害、白血球・好酸球増多、異形リンパ球が認められる。ステロイドの全身投与に反応しにくく、薬剤中止後も数週間症状が続く事が多い⁵。

薬疹を疑ったら何をするか？

全薬剤を中止する。中止困難な場合は、治療上不可欠な薬剤以外は全て中止するか、系統（化学構造式）の全く異なる、使用経験のない薬剤に変更する。

薬疹の頻度が高い薬剤は、ペニシリン系、セフェム系、ニューキノロン系などの抗生物質、解熱剤、抗痙攣剤、非イオン性ヨード造影剤、およびアロプリノールである²。しかし、すべての薬剤は薬疹を起こす可能性があり、臨床症状だけから原因薬剤を決め付けることは危険である。安全と妄信されている漢方薬でも薬疹の報告があり、実際、葛根湯などに含まれている麻黄の主成分はエフェドリンであり、西洋医薬の成分と何ら変わることはない¹²。

患者には下記のように説明し、製薬会社や処方医を

非難することは慎む。

(1) 薬が体に合わなくなった可能性があるので、薬を中止（変更）します。

(2) 薬を中止（変更）しても、3~4日間は皮膚が悪くなる可能性があります。

(3) 状態が落ち着いたら、どの薬が合わなくなったのか調べましょう。

薬疹の治療法を表2にまとめた。強力ネオミノファーゲンシー[®]やソル・コーテフ[®]は十分な効果が得られないことが多い。

原因薬剤の検索と再発予防

薬剤投与から発症までの時間と臨床症状から、I型アレルギーかIV型アレルギーかを推定する。I型アレルギーの場合は、原因薬剤の投与後数分から2~3時間で蕁麻疹やアナフィラキシーが発症する。IV型アレルギーの場合は、薬剤投与後半日から2~3日後に発症し、湿疹様の皮膚が左右対側に生じる事が多い。

表3にI型アレルギー、表4にIV型アレルギーによる薬疹の検査をまとめた。

原因薬剤が判明した場合は、アレルギーカード（図1）を患者に携帯させ、再発予防に努める。

文 献

1. 狩野律子, 山西貴仁, 藤本和久, 北原東一, 川名誠司: レボフロキサシンによるアナフィラキシーの1例. 皮膚臨床 2005; 47: 7-9.
2. 福田英三: 薬疹情報. 第11版, 2005. 医療法人 福田皮膚科クリニック 薬疹情報編集室 福岡.
3. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC: Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. Arch Dermatol 1995; 131: 539-543.
4. 沼野香世子, 藤本和久, 畑三恵子, 川名誠司, 荒牧琢己: リシノプリルによる多形滲出性紅斑型薬疹の1例. 日皮アレルギー 1998; 6: 164-166.
5. 橋本公二: Stevens-Johnson症候群, toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療方針の研究. 厚生科学特別研究事業平成13年度総括研究報告書 2002.
6. 木下順平, 山西貴仁, 藤本和久, 齊藤明彦, 川名誠司: イオヘキソールによるStevens-Johnson症候群の1例. 皮膚臨床 2005; 47: 393-395.
7. Lyell A: Toxic epidermal necrolysis. An eruption resembling scalding of the skin. Br J Dermatol 1956; 68: 355-361.
8. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome,

- and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993; 129: 92-96.
9. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 1998; 282: 490-493.
 10. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T: Human herpes virus 6 infection as a risk factor for the development of sever drug-induced hypersensitivity syndrome. Arch Dermatol 1998; 134: 1108-1112.
 11. Tohyama H, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, Hashimoto K: Sever hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpes virus 6. Arch Dermatol 1998; 134: 1113-1117.
 12. 久保田智樹, 山西貴仁, 藤本和久, 川名誠司: 葛根湯中のマオウによる播種状紅斑丘疹型薬疹の1例. 日皮アレルギー 2004; 12: 9-13.

(受付: 2005年 12月 8日)

(受理: 2006年 1月 6日)
