

10章 薬疹とGVHD

薬疹は体内に摂取された薬剤やその代謝産物により誘発される皮膚・粘膜の発疹である。原因薬としては抗菌薬やNSAIDsなどの頻度が高く、薬剤ごとに好発病型があることが知られているが、薬剤や個体側の反応性によりあらゆる皮疹型を取りうる。発疹を診断するには常に薬疹の可能性を考え、薬剤歴を詳しく聴取する必要がある。ウイルス性発疹症やGVHDとの鑑別が重要であるが、困難なことも少なくない。

A. 薬疹 cutaneous adverse drug reaction

Essence

- 薬剤やその代謝産物により誘発される皮膚・粘膜の発疹の総称。
- ほぼあらゆる皮膚病変の像をとりうる。
- 重症薬疹のTENはNikolsky現象陽性であり、予後不良。

概説

体内に摂取された薬剤、あるいはその代謝産物によって、皮膚や粘膜に発疹をきたすようになったものを薬疹 (cutaneous adverse drug reaction) と呼ぶ。浮腫性紅斑や丘疹を主症状とする丘疹紅斑型のものが多いが、原因薬剤によって特徴的な皮膚病変を形成することもある (図 10.1)。これが薬疹の確定診断につながることもあるが、逆に薬疹はあらゆる臨床像をとりうるため、どのような皮膚病変をみたときでも常に鑑別診断として薬疹を考慮する必要がある。全身倦怠感、発熱、リンパ節腫脹、肝機能障害、腎機能障害などを伴うことがあり、ショックをきたすこともある。

分類・病因

その発症機序からアレルギー性と非アレルギー性に大別される。発症機序が明確でない場合もある。また、皮疹の形状によって分類されることも多い (表 10.1, 10.2)。

治療

原因となる薬剤を中止することが最も重要である。TENやアナフィラキシーショックなどの重症例では、大量のステロイドやエピネフリンなどを投与し全身管理を行う。病変部位に対してはステロイド外用や、びらんに対しては熱傷に準じた治療を行う。



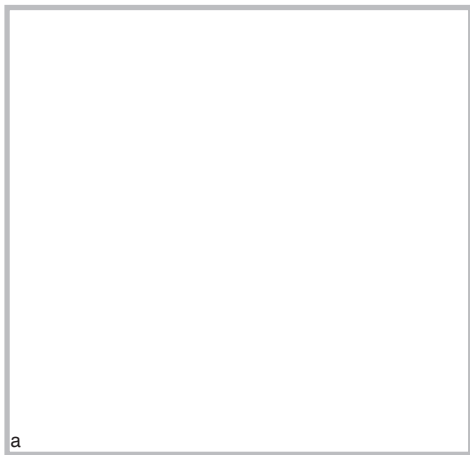
図 10.1① 薬疹 (cutaneous adverse drug reaction) 播種状丘疹紅斑型。個疹は5～10 mm 大の丘疹や紅斑であり、一部融合する

中毒疹
(toxicoderma, toxic eruption)

MEMO

表 10.1 薬疹の発疹型と主な原因薬剤

--	--



a



b

図 10.1② 薬疹 (cutaneous adverse drug reaction)
 a: 薬剤誘発性の紅斑が徐々に拡大, 融合して紅皮症状態へと移行しつつある. b: 降圧薬による扁平苔癬型薬疹.

a. 発症機序による分類 classification of cutaneous adverse drug reactions by pathogenesis

1. アレルギー機序による薬疹 cutaneous adverse drug reactions with allergic pathogenesis

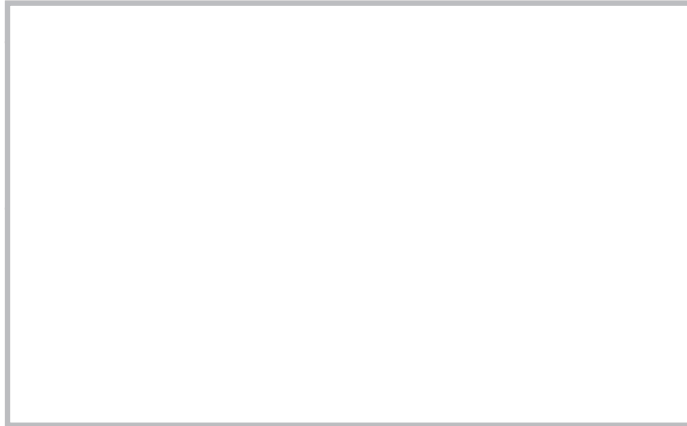
薬剤自体, あるいは薬剤がハプテンとして血清蛋白などと結合した薬剤複合体が抗原性を獲得し, 免疫学的な機序を介して発症すると考えられている. 特定の抗原に反応する抗体やリンパ球が生成された個体にのみ生じる I ~ IV 型アレルギーのほか, 制御性 T 細胞 (Treg) が関与する機序などが考えられている (表 10.2).

2. 非アレルギー機序による薬疹 cutaneous adverse drug reactions with non-allergic pathogenesis

感作の有無に関係なく誰にでも起こり, そのなかには以下に示すようなさまざまな機序のものが含まれる. 原因薬剤によって特徴的な臨床所見をとる.

副作用: 期待とは異なる, 薬剤が本来もっている薬理作用が出現したもの. 抗悪性腫瘍薬による脱毛やレチノイドによる掌蹠

表 10.2 薬疹の発症機序による分類



の落屑^{らくせつ}など。

過剰投与：誤って過剰に投与された場合や、代謝や排泄に異常をもつ個体に生じる。

不適切投与：定められた薬剤の投与方法に従わない場合に生じうる。バンコマイシンの急速投与による red neck syndrome など。

蓄積作用：長期間の摂取により皮膚や粘膜に薬剤が蓄積されたもの。銀皮症など。

薬物相互作用：ある薬剤が他の薬剤の代謝や排泄を阻害・変化させて生じる。飲酒による作用増強、合剤による固定薬疹など。

生体側の条件によるもの：きわめて少量の薬剤でも過剰状態が出現する（不耐症）、本来の薬理作用と異なる効果が出現する（特異体質）など。

二次的副作用によるもの：抗菌薬投与による菌交代現象が原因となる場合や梅毒の Jarisch-Herxheimer 反応^{ヤーリッシュ ヘルクスハイマー} (27 章 p.560 参照) など。

b. 発疹型による分類 classification of cutaneous adverse drug reactions by eruption type

最多の発疹型は（播種状）紅斑丘疹型（四肢や体幹に浮腫性紅斑を多発する）であるが、表 10.1 にあるとおり、およそ皮膚科で遭遇するすべての皮疹形態を取りうる（図 10.2）。そのため、診療の現場では皮膚病変が薬疹である可能性を常に考慮に入れ、注意深く病歴を聴取しなければならない。

c. 原因薬剤の同定法 methods of identifying the causative drug

薬疹の出現時期と薬剤の投薬期間、類似薬による薬疹の既往

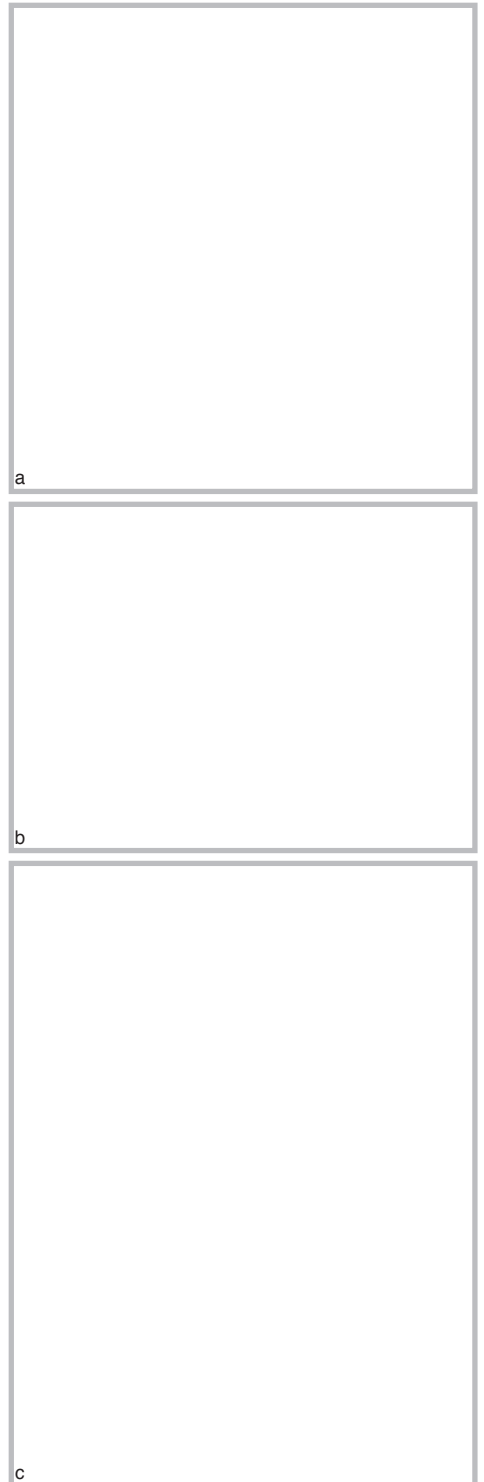


図 10.2① 皮疹の型で分類した薬疹の臨床像

a, b：多形紅斑型薬疹。皮疹は融合して大きな局面を形成しているが、辺縁にある新鮮な個疹は直径 1～2 cm 程度の多形紅斑様の皮疹の形態を呈している。c：紫斑型薬疹。直径 1 cm までの硝子圧法で消退しない紫斑が主体。



図 10.2② 皮膚の型で分類した薬疹の臨床像
蕁麻疹型薬疹。体幹，手掌に浮腫性の蕁麻疹様の浮腫性紅斑を認める。

汎発性水疱性固定薬疹
(generalized bullous fixed drug eruption)

MEMO 

歴の有無，発疹型などから，可能性のある薬剤を絞り込む。添付文書や，類似した過去の薬疹報告例を調べる。薬剤の中止・変更による皮膚の軽快の有無も参考になる。原因薬剤の同定に役立つ検査としては，薬剤リンパ球刺激試験（DLST）とパッチテストが比較的安全に施行可能である。プリックテスト，皮内テストや再投与試験を行うこともある（5章参照）。

d. 薬疹の特殊型

specific types of cutaneous adverse drug reactions

1. 固定薬疹 fixed drug eruption ★

定義

同一薬剤摂取のたびに同一部位に皮膚を繰り返す，特殊な薬疹である。

症状

原因薬剤の摂取後，数分～数時間で出現することが特徴的である。口囲，口唇，外陰などの皮膚粘膜移行部や四肢に好発する。搔痒^{そりょう}や刺激感とともに，類円形で境界明瞭な直径1～10 cm大までの紅色～紫紅色斑を生じる（図 10.3）。水疱，びらんを伴うこともある。色素沈着を残して治癒するが，再度の薬剤摂取により再発するたびに暗褐色色素沈着の度合いを増す。単発であることが多いが，多発することもある（MEMO 参照）。

病因

アセトアミノフェン，メフェナム酸などのNSAIDsやテトラサイクリン，食品などによる。近年は総合感冒薬に含まれる催眠鎮静薬（アリルイソプロピルアセチル尿素）による報告が多い。表皮真皮境界部に存在するCD8⁺T細胞が薬剤により活性化されて生じるとされる。

診断

薬剤歴や詳細な問診，皮膚の経過で判断する。皮膚出現部でパッチテストを施行すると陽性率が高く，診断価値がある。

鑑別診断

口唇部で水疱形成を伴う例では，単純疱疹と鑑別を要する。四肢では多型紅斑と鑑別を要する。



図 10.3 固定薬疹 (fixed drug eruption)

a: 右眼瞼に生じた例。固定薬疹の初期の段階の皮疹であり、まだ色素沈着を生じていない。b: 腹部に生じた例。原因薬剤の繰り返しの摂取により著明な色素沈着を生じている。c, d: 大腿部に生じた例。中心部に特徴的な色素沈着を認めるが、辺縁部では最近の薬剤摂取により新生した紅斑が存在する。e: 指間部に生じた例。一部では水疱も形成している。

治療

原因薬剤の使用中止。

2. 中毒性表皮壊死症

toxic epidermal necrolysis ; TEN ★

同義語: ^{ライエル}Lyell 症候群 (Lyell's syndrome)

症状・分類

TEN は主に薬剤摂取により、発熱を伴って全身に紅斑や水疱を形成し、著明な表皮壊死や剥離を生じる重篤な疾患である (図 10.4, 表 10.3)。臨床経過からいくつかの病型に分類される (図 10.5)。

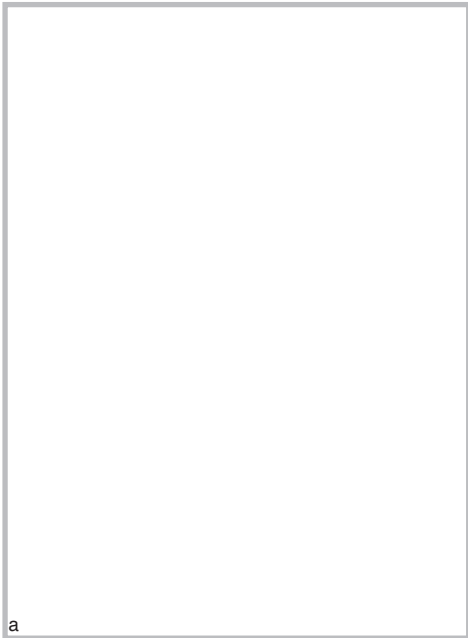
SJS 進展型: TEN の多くは ^{スティーブンス ジョンソン}Stevens-Johnson 症候群 (SJS, 9 章 p.141 参照) から進展したものである。境界不鮮明な小型の暗紅色、浮腫性の多形紅斑が全身にまばらに生じ、次第に多発融合し拡大する。また、口腔粘膜には高度のびらんが生じ、咽頭痛や全身倦怠感などの全身症状がみられる。紅斑はその後、水疱からびらんとなり、Nikolsky 現象 (4 章 p.76 参照) 陽性となる。びらんの周囲に暗紅褐色の「斑」をみるのが本型の



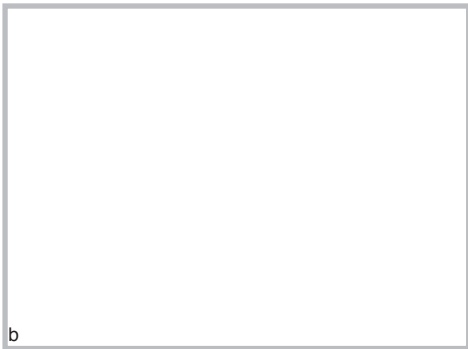
図 10.4① 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN)



図 10.4② 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis ; TEN)



a



b

図 10.6① 黒人男性に生じたびまん性紅斑進展型の TEN

a : AIDS 患者に併発した結核に対して投与した抗結核薬による TEN。ほぼ全身の皮膚が剥離している。剥離した皮膚の下には黒色を伴わないピンク色の真皮がむき出しになっている状態がわかる。b : 著明な口唇、口腔粘膜、舌のびらん、潰瘍。

SJS と TEN の境界

MEMO

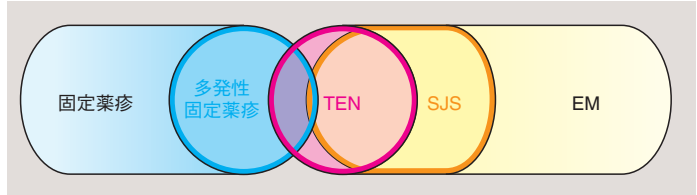


図 10.5 固定薬疹、中毒性表皮壊死症 (TEN)、Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、多形紅斑 (EM) の病型相関図

表 10.3 中毒性表皮壊死症 (TEN) の診断基準 (2016)

Empty table content



図 10.6② SJS 進展型のTEN

a: 発症 3 日目. 多形紅斑が体幹四肢に多発.
 b: 発症 6 日目. 急激に拡大して表皮が剥離してきた. c: 発症 9 日目. 剥離面積は体表の約 50% である. d: 発症 20 日目. 一部で上皮化がみられる. e: 発症 44 日目. 大部分は色素沈着を残して上皮化した.

特徴である (TEN with spots).

びまん性紅斑進展型: Lyell が最初に報告した病型である. 原因薬剤を摂取した後 2~3 日中に発熱を伴って急激に全身が潮紅し, 表皮が容易に剥離する (TEN without spots). TEN 症例の数%を占めるとされる (図 10.6).

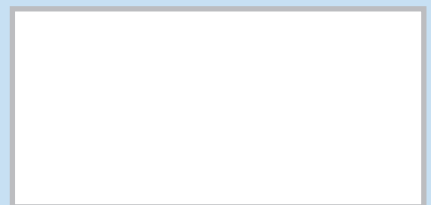
特殊型: 汎発性水疱性固定薬疹 (p.154 MEMO 参照) など.

病因

抗けいれん薬 (フェノバルビタール, カルバマゼピンなど) やアセトアミノフェン, アロプリノールによる報告が多い. 細胞傷害性 T 細胞の機能が異常に亢進し, 角化細胞が急激かつ広範に細胞死に陥ることで生じる. 細胞死を誘導する因子として, Fas-Fas リガンドやグラニューライシン, アネキシン A1 などの関与が考えられている. また, 薬剤によっては特定の

重症薬疹と頻度の高い
HLA 型

MEMO



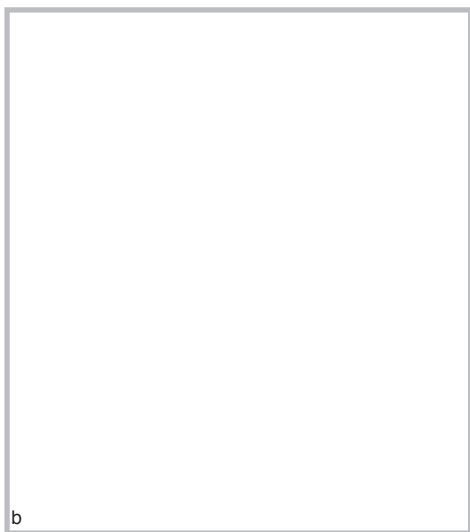
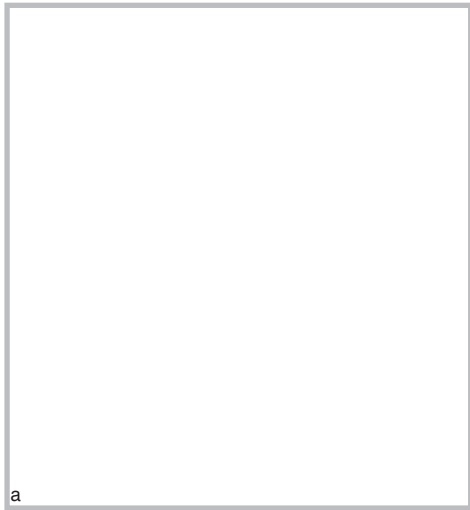


図 10.7 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DIHS)
a : 眼囲は侵されにくい。b : 紅皮症を呈する。

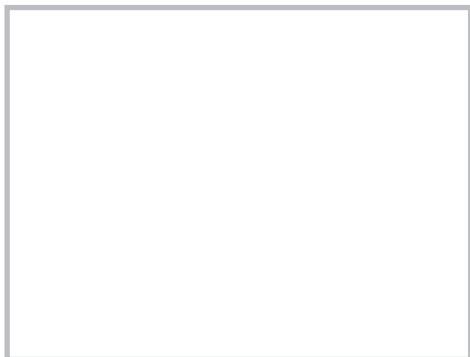


図 10.8 急性汎発性発疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis)

HLA class I との相関も指摘されている (p.157 MEMO 参照)。

治療・予後

直ちに薬剤を中止し、ステロイド全身投与ならびに熱傷に準じた治療を行う。同じ薬物の再投与は絶対禁忌である。病初期の高用量ステロイド内服やステロイドパルス療法は有効とされているが、フランス学派のようにステロイド使用はいずれの病期においても生命予後を悪化させるという意見もある。血漿交換療法や免疫グロブリン大量静注療法が行われることもある。

3. 薬剤性過敏症症候群

drug-induced hypersensitivity syndrome ; DIHS ★

同義語 : drug rash with eosinophilia and systemic symptoms ; DRESS, drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome ; DIDMOHS

薬剤に対するアレルギー反応と、ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6) など体内で潜伏感染していたウイルスの再活性化が複雑に関与して生じると考えられている。カルバマゼピンなど特定の薬剤 (表 10.1 参照) を内服した2~6週間後に発熱と急速に広がる紅斑が生じ (図 10.7)、肝機能障害や好酸球増多、末梢血異形リンパ球などをみる重症薬疹の一型である。診断基準を表 10.4 に示す。

4. 急性汎発性発疹性膿疱症

acute generalized exanthematous pustulosis ; AGEP

原因薬剤の摂取後、数日以内に急速に発熱とともに全身に無菌性小膿疱が多発する薬疹の一型である (図 10.8)。原因薬剤としてペニシリン系やマクロライド系の抗菌薬、抗真菌薬、NSAIDsが多い。臨床像は汎発性の膿疱性乾癬 (15章 p.287 参照) とほぼ同様である。原因薬剤の中止とステロイド外用および内服による加療により、比較的速やかに改善する。

5. 手足症候群 hand-foot syndrome ; HFS

同義語 : palmoplantar erythrodysesthesia syndrome, chemotherapy-induced acral erythema

抗悪性腫瘍薬 (表 10.1 参照) を使用する患者で、手掌足底に有痛性の腫脹、紅斑や落屑を生じることがあり、手足症候群

表 10.4 DIHS 診断基準 (2005)



と呼ばれる (図 10.9, 表 10.5). 重症例では潰瘍や爪の脱落をみる. 基底細胞の障害や汗腺からの薬剤の分泌が機序として推測されている. 症状の程度により抗悪性腫瘍薬の休薬減量, ステロイド外用, 保湿剤外用, NSAIDs 内服, 冷却などを行う.

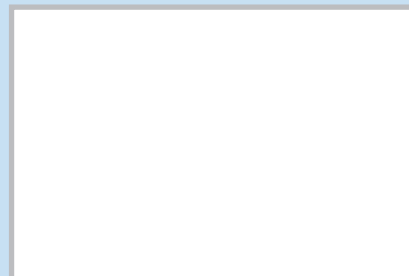
6. 抗悪性腫瘍薬による皮疹 cutaneous adverse drug reaction due to cancer chemotherapy

近年はさまざまな機序による抗悪性腫瘍薬が開発されており, その性質に由来する特徴的な薬疹がみられる. チロシンキナーゼ阻害薬に起因する手足症候群 (前項) や瘡瘍様皮疹 (MEMO 参照), 爪囲炎などはその代表である.

また, 免疫チェックポイント阻害薬 (22 章 p.485 参照) によって皮疹を含めたさまざまな自己免疫反応をきたし, 免疫関連

瘡瘍型薬疹と
チロシンキナーゼ阻害薬

MEMO 



10



図 10.9 手足症候群 (hand-foot syndrome)

表 10.5 抗悪性腫瘍薬による主な皮膚の有害事象と分類

--

有害事象（immune-related adverse event：irAE）と呼ばれる。これらの有害事象の重症度をCTCAE（表 10.5）で評価し、適切な対応をとる必要がある。

B. 移植片対宿主病 graft-versus-host disease；GVHD ★

Essence

- 造血幹細胞移植後や輸血後，臓器移植後にドナー細胞に含まれる免疫担当細胞（リンパ球）が宿主の組織抗原に対して免疫反応を起こすようになったもの。
- 急性GVHDと慢性GVHDに大別される。
- 皮疹（皮膚）・黄疸（肝臓）・下痢（消化管）を3主徴とする。
- 急性GVHDでは浮腫性紅斑や丘疹が主体，慢性GVHDでは多形皮膚萎縮や扁平苔癬様皮疹をみる。

病因

造血幹細胞移植で提供者（donor）の移植細胞（graft）が生着すると，提供者由来の免疫担当細胞の一部が宿主（host）に存在する蛋白（HLAなど）を異物として認識して増殖し，宿主の臓器を標的とする免疫反応を起こす。造血幹細胞移植以外では，新鮮輸血（術後紅皮症，9章 p.150 参照）や小腸移植後などでも，移植片中に存在するリンパ球が同様の反応を起こすことがある。本項では造血幹細胞移植におけるGVHDについて解説する。