

マルホ皮膚科セミナー

2015年2月19日放送

「第38回日本小児皮膚科学会②

シンポジウム1 小児のアレルギー疾患の問題点と今後の展望

統計からみた小児の薬疹と将来の展望」

東邦大学医療センター大橋病院 皮膚科
准教授 福田 英嗣

はじめに

統計からみた小児の薬疹と、将来の展望について解説いたします。

薬疹の小児例は成人例と比較して頻度は低いですが、軽症型から重症型まで様々な報告があります。ここでは、薬疹の概念や病型分類、発症機序をお話し、特に小児例は1980年から2012年に、本邦で報告された薬疹症例が収載されている「薬疹情報(第15版)」をもとに、代表的な病型について解説します。また将来の展望として、近年重症型薬疹の発症を予測するバイオマーカーとして注目されている、human leukocyte antigen(以下 HLA)の遺伝子多型について触れたいと思います。

病型分類

まず薬疹は、体内に摂取された薬剤自体、あるいはその代謝産物が、様々な発生機転で皮膚や粘膜に異常を生じたものの総称です。

病型としては、播種状紅斑丘疹型や多形紅斑型、湿疹型、固定薬疹などの軽症型と、Stevens-Johnson syndrome (以下 SJS)/toxic epidermal necrolysis (以下 TEN)、drug-induced

病型分類

軽症型薬疹

- ・播種状紅斑丘疹型
- ・多形紅斑型
- ・湿疹型
- ・固定薬疹
- ・蕁麻疹型
- ・光線過敏症型
- ・扁平苔癬型
- ・結節性紅斑型
- ・座瘡型
など

重症型薬疹

- ・中毒性表皮壊死症(TEN)型
- ・皮膚粘膜眼症候群(SJS)型
- ・Drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)
- ・紅皮症型
- ・アナフィラキシー型
- ・急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)
など

hypersensitivity syndrome (以下 DIHS)などの重症型があります。

発症機序

発症機序としては、アレルギー性と非アレルギー性があります。アレルギー性には即時型と遅延型があり、即時型としては、免疫グロブリンが関与する、蕁麻疹型やアナフィラキシー型があり、遅延型には、T細胞が関与する固定薬疹など、多くの薬疹が属します。非アレルギー性は、大部分が薬剤自体の持つ薬理学的作用に基づき、生体側の要因として、薬剤の吸収や代謝などが関与します。

世代別発症頻度と原因薬剤

薬疹の発症頻度は、15歳未満が4.6%、15歳から64歳が64.4%、65歳以上が31%です。これらの年次推移は、小児例は薬疹全体に占める割合が年々減少傾向にあり、高齢者では増加傾向にあります。

世代別の原因薬剤は、世代別で使用する薬剤にある程度偏りがあるため、薬疹の原因となる薬剤にも違いがみられます。小児例では、中枢神経系用薬が最も多く、次いで抗生物質製剤で、高齢者では腫瘍用薬が最も多く、次いで循環器官用薬であり、両者には違いがみられます。

病型分類別頻度

病型分類別頻度は、薬疹全体では播種状紅斑丘疹型が最も多く、次いで固定薬疹、光線過敏症型で、2010



| 病型分類 | 症例数(%) | 2010-2012年 | 小児例 | | | | | | |
|-----------|-----------|------------|-----------|-----|----|-----|-----|----|-------|
| 播種状紅斑丘疹型 | 1089(13) | 74(8) | 固定薬疹 | 98 | 24 | 45 | 23 | 6 | 26.6% |
| 固定薬疹 | 794(10) | 61(7) | 播種状紅斑丘疹型 | 32 | 8 | 20 | 4 | 0 | 8.7% |
| 光線過敏症型 | 793(10) | 67(7) | アナフィラキシー型 | 31 | 5 | 13 | 10 | 3 | 8.4% |
| DIHS | 507(6) | 130(14) | SJS型 | 23 | 3 | 8 | 10 | 2 | 6.3% |
| 多形紅斑型 | 442(5) | 43(5) | 蕁麻疹型 | 21 | 3 | 9 | 9 | 0 | 5.7% |
| TEN型 | 341(4) | 49(5) | 局所反応型 | 20 | 3 | 8 | 8 | 1 | 5.4% |
| 扁平苔癬型 | 338(4) | 26(3) | TEN型 | 18 | 5 | 5 | 4 | 4 | 4.9% |
| 局所反応型 | 337(4) | 34(4) | DIHS | 18 | 0 | 0 | 13 | 5 | 4.9% |
| 蕁麻疹型 | 321(4) | 9(1) | 多形紅斑型 | 14 | 5 | 7 | 2 | 0 | 3.8% |
| アナフィラキシー型 | 309(4) | 58(6) | その他 | 93 | 20 | 25 | 32 | 16 | 25.3% |
| SJS型 | 271(3) | 36(4) | 合計 | 368 | 76 | 140 | 115 | 37 | 100% |
| 紅皮症型 | 204(2) | 6(0.6) | | | | | | | |
| 水疱型 | 195(2) | 11(1) | | | | | | | |
| 乾癬型 | 115(1) | 13(1) | | | | | | | |
| アスピリン不耐症 | 102(1) | 4(0.4) | | | | | | | |
| 膿疱症型 | 92(1) | 5(0.5) | | | | | | | |
| その他 | 2014(24) | 298(32) | | | | | | | |
| 計 | 8264(100) | 924(100) | | | | | | | |

| 世代別原因薬剤の頻度 | | | |
|------------|------------|-------------|------------|
| | 15歳未満 | 15~64歳 | 65歳以上 |
| 中枢神経系用薬 | 157(42.7%) | 1345(26.0%) | 361(14.5%) |
| 抗生物質製剤 | 63(17.1%) | 704(13.6%) | 180(7.2%) |
| 呼吸器官用薬 | 21(5.7%) | - | - |
| 化学療法剤 | 16(4.3%) | 331(6.4%) | 213(8.6%) |
| ホルモン剤 | 16(4.3%) | - | 100(4.0%) |
| 滋養強壮剤 | 15(4.1%) | - | - |
| その他の代謝性医薬品 | 14(3.8%) | 425(8.2%) | - |
| 血液・体液用薬 | 14(3.8%) | - | - |
| 消化器官用薬 | 10(2.7%) | - | 63(2.5%) |
| 診断用薬 | - | 156(3.0%) | - |
| 生物学的製剤 | - | 200(3.9%) | 63(2.5%) |
| アレルギー用薬 | - | 208(4.0%) | 90(3.6%) |
| 循環器官用薬 | - | 282(5.5%) | 389(15.7%) |
| 腫瘍用薬 | - | 581(11.2%) | 450(18.1%) |
| その他 | 42(11.4) | 936(18.1%) | 574(23.1%) |
| 合計 | 368 | 5168 | 2483 |

年以降では DIHS が急増しています。小児例では、固定薬疹が最も多く、次いで播種状紅斑丘疹型で、重症型薬疹の SJS/TEN、DIHS も散見されます。

固定薬疹

次に、小児に多い病型と重症型薬疹ですが、最も多い病型は固定薬疹です。固定薬疹は特定の薬剤を内服するたびに、多くが 30 分から 8 時間以内に、同一部位に円形や楕円形の紅斑で発症し、色素沈着を残します。時に水疱を生じ、回数を重ねるごとに数を増し、大きさも増大する傾向があります。汎発性水疱性固定薬疹の場合、SJS/TEN に移行する場合がありますため注意が必要です。本症は、口周囲や外陰部などの皮膚粘膜移行部や、四肢に好発します。

特殊な例としては、色素沈着を残さない非色素沈着型固定薬疹や、L-カルボシステインによる固定薬疹があります。L-カルボシステインによる固定薬疹の特徴は、朝の内服では皮疹は誘発されず、夜内服を数日行うことで皮疹が誘発される点です。この理由として、日中と夜間での代謝産物の違いが関与していると指摘されています。本症では、夜間の主要代謝産物であるチオジグリコール酸の関与が推察されているため、夜内服時に皮疹が誘発されると考えられています。

固定薬疹が同一部位に生じる機序としては、皮疹部の表皮に、薬剤に反応する CD8 陽性 T 細胞が常在し、T 細胞レセプターを介した刺激により、IFN- γ を産生し、周囲のケラチノサイトに対する傷害活性を発揮するためと報告されています。この傷害活性にグランザイム B やパーフォリンが関与しています。

固定薬疹の原因薬剤特定検査はパッチテストが有用で、貼布部位は皮疹部と無疹部に行い、多くの症例が皮疹部で陽性を示します。

小児例の原因薬剤としては、メフェナム酸、エテンザミドなどの中樞神経系用薬が最も多く、次いでチペピジンヒベンズ酸塩などの呼吸器官用薬が多いです。

播種状紅斑丘疹型

次に多い病型は、播種状紅斑丘疹型です。症状は小紅斑あるいは紅色小丘疹がほぼ全身に生じ、痒みや違和感、疼痛、発熱などを伴うことがあります。麻疹や風疹などのウイルス性発疹症との鑑別は、困難な場合が多いですが、本症では粘膜疹は比較的少ないため、粘膜疹はウイルス性発疹症との鑑別になる場合があります。薬剤投与から皮疹出現までの期間は、初回投与の場合は 1 から 2 週間が多いです。注意点としては、DIHS などの重症型薬疹の初期症状として出現する場合がありますため、経過観察をしながらの判断を要します。

小児例の原因薬剤は、カルバマゼピンやアセトアミノフェンなどの中樞神経系用薬が約半数で、アモキシシリンなどの抗生物質製剤が次いで多いです。

重症型薬疹

続いて重症型です。SJS/TEN は、発熱や全身倦怠感を伴い、皮膚や鼻粘膜、口腔粘膜、外陰部などの粘膜、眼球結膜に病変が出現します。皮膚病変としては、水疱、びらん、表皮剥離などの壊死性障害を認め、びらんもしくは水疱が、体表面積の 10%未満が SJS、10%以上が TEN と診断されます。本邦での SJS の死亡率は 3%に対し、TEN では 19%と報告され、今なお死亡例が多く存在します。

原因としては、薬剤以外にマイコプラズマ感染症や、単純ヘルペスウイルス感染症があり、小児ではマイコプラズマ感染症による発症が多く、これらとの鑑別が必要です。

小児例の SJS の原因薬剤は、カルバマゼピンやフェノバルビタール、TEN の原因薬剤は、アセトアミノフェンやフェノバルビタールなどの中枢神経系用薬が多く報告されています。

次に DIHS です。DIHS は抗痙攣薬、ジアフェニルスルホン、サラゾスルファピリジン、アロプリノールなどの、限られた薬剤を、2 から 6 週間内服後に遅発性に発症する重症型薬疹で、原因薬剤中止後も経過が遷延します。症状としては、発熱、リンパ節腫脹、皮疹、肝・腎機能障害、血清学的異常があります。皮疹は、播種状紅斑丘疹型や多形紅斑型で初発し、紅皮症に移行することがあります。その他、初期に顔面は腫脹し、眼周囲は皮疹が抜け、口周囲には紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑が出現するのも、特徴の一つです。血清学的異常としては、白血球増多、異型リンパ球の出現、好酸球増多があり、ヒトヘルペスウイルス 6 の再活性化が特徴です。

小児例の原因薬剤は、カルバマゼピン、フェノバルビタール、ゾニサミドなどがあり、ラモトリギンによる DIHS にも注意が必要です。

将来の展望

最後に、将来の展望として、重症型薬疹の発症を予測する、バイオマーカーとして注目されています。HLA の遺伝子多型について触れたいと思います。台湾では、カルバマゼピン服用後に SJS/TEN を発症した症例の、ほぼ全例が HLA-B*57:01 保有者であったことが報告されています。また、カルバマゼピンを投与予定の患者で、HLA-B*57:01 の有無をスクリーニングし、陰性であった患者にカルバマゼピンを投与し、それらの患者に



における SJS/TEN の発症を検討しています。結果は、軽度の一時的な発疹が 4.3%に出現し、入院が必要な発疹は 0.1%に出現していますが、SJS/TEN の発症はなかったと報告してい

ます。本邦では、カルバマゼピンで発症した、SJS/TEN 及び DIHS 等の重症型薬疹発症例と、HLA-A3101 との関連が指摘され、また、HLA-B1511 は、SJS/TEN のリスクファクターであることも報告されています。今後 HLA の遺伝子多型を薬剤投与前に検索することで、「オーダーメイド投薬」が可能となり、重症型薬疹の発症が減少する可能性が示唆されます。以上、統計からみた小児の薬疹と将来の展望についてお話し致しました。