

マルホ皮膚科セミナー

2019年9月23日放送

「第48回日本皮膚免疫アレルギー学会 ⑥ シンポジウム2-1

ピロリ菌除菌後の‘薬疹’: 抗生剤による‘薬疹’の病態」

新潟大学大学院 皮膚科
教授 阿部 理一郎

はじめに

体内または体外物質から誘発されて生じる皮疹が中毒疹と総称されます。その中で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したものが薬疹です。皮疹として紅斑や丘疹を呈することが多いですが、原因薬剤によって様々な皮膚病変を呈することもあります。

多くの薬剤が原因となりえますが、特に抗生剤は薬疹を誘発する頻度が高いとされています。たとえばペニシリン系抗生剤のアモキシシリンは、インタビューフォームでは皮疹の頻度は1.5%と報告されています。

一方、種々のウイルス感染により中毒疹が出現することが知られていますが、細菌感染が中毒疹の皮疹を呈するかはいまだ定説はありません。

ヘリコバクター・ピロリの除菌治療

最近、私たちは細菌の一種であるヘリコバクター・ピロリが中毒疹を呈しうる知見を得ましたので、報告します。

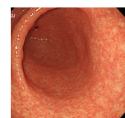
ヘリコバクター・ピロリはヒトなどの胃に生息する螺旋桿菌です。世界人口の40-50%が保菌者と考えられており、本邦において40歳以上の約7割が保菌者とされます。ピロリは、慢性胃炎、

Helicobacter pylori



H. pylori はヒトなどの胃に生息する螺旋桿菌であり、世界人口の40-50%が保菌者と考えられており、本邦において40歳以上の約7割が保菌者である。

Asaka M. *et al* *Gastroenterology* 1992;102:760-6



H. pylori は、慢性胃炎、胃潰瘍、胃癌、特発性血小板減少性紫斑病などの原因となる。

Kusters JG. *et al* *Clin Microbiol Rev* 2006;19:449-90

H. pylori の除菌治療としては、2種類の抗生物質と1種類のプロトンポンプ阻害薬を1週間内服することが一般的である。

◆ランサップ®: サワシリン、クラリス、タケロン

漢書ら: *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009

胃潰瘍、胃癌、さらに特発性血小板減少性紫斑病などの原因となります。ピロリ除菌治療としては、アモキシシリンとクラリスロマイシンなどの2種類の抗生物質と1種類のプロトンポンプ阻害薬を、1週間内服することが一般的です。

ピロリの除菌に伴う皮疹

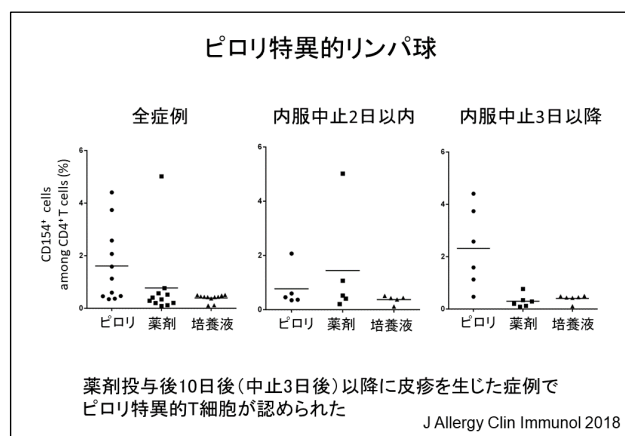
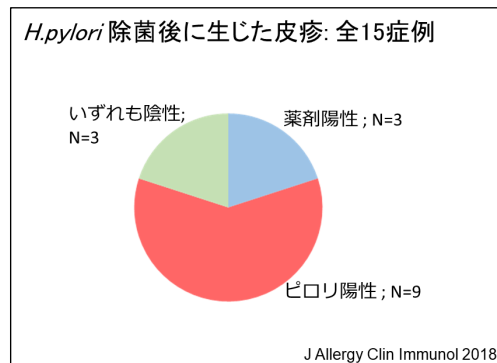
ピロリの除菌に伴い高い頻度で皮疹が出現することが以前から知られていました。ピロリ除菌後に伴って生じる皮疹の頻度に関して、3種類の薬剤のパック製剤の一つでは、インタビューフォームでは3%以上とされています。注目すべきは3種類それぞれの皮疹の頻度の合計よりも1%も高い点です。

さらにピロリ除菌に伴う皮疹では、薬剤が原因とするには典型的でない点があります。まず初めに、皮疹出現の時期が内服中止時、またはそれ以降であることです。一般的に半減期が長い薬剤や、患者が腎障害を有する場合は内服中止後にも皮疹が生じますが、これらの除菌の薬剤は半減期は長くはなく、さらに除菌療法は、一般的にピロリ感染以外は健常である症例がほとんどです。加えて、原因薬剤同定のための薬剤リンパ球刺激試験で陽性となる割合が低く、複数回実施しても陰性の症例が多く存在します。このことから、除菌に伴って生じる皮疹の原因は薬剤ではなく、ピロリが関係している可能性があると考えました。

ピロリ除菌後に皮疹を生じた15症例を集計してみたところ、薬剤リンパ球刺激試験が陽性であったものは2例のみで、アモキシシリンとレベプラゾールが1例ずつでした。

そこで、ピロリ特異的な免疫反応が実際に生じているかを検討するために、除菌薬を加え死滅させたピロリを、患者から採取した末梢血細胞に加えました。すると除菌療法後に皮疹が出現した症例のみ、末梢血細胞の培養上清中にIL-2、IFN- γ 、TNF- α などのサイトカインの上昇を認めました。さらにピロリを加えた末梢血細胞の増殖が、除菌療法後に皮疹が出現した症例のみに見られました。

次に、ピロリ特異的リンパ球が実際に存在するかを検討しました。ピロリ特異的リンパ球を検出する実験で、抗原特異的リンパ球の数を定量できるフロー



サイトメトリーを行ったところ、やはり除菌療法後に皮疹が出現した症例の末梢血のみにピロリ特異的リンパ球が存在しました。興味深いことに、薬剤投与後 10 日後、つまり中止 3 日後以降に皮疹を生じた症例でピロリ特異的 T 細胞が認められる傾向でした。

以上の結果から、ピロリに対して免疫反応が惹起される「ピロリアレルギー」は 15 症例中、9 例見られました。薬剤アレルギーはフローサイトメトリーで 1 例見られたため、合計 3 例でした。これらの結果から、ピロリ除菌に伴う皮疹は薬疹に加え、ピロリアレルギーも含まれることを示唆すると考えました。

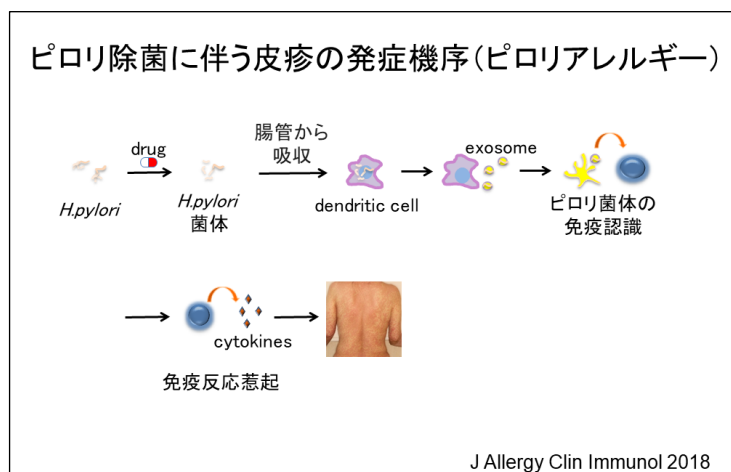
実際のピロリ除菌に際して、1 次除菌が失敗した場合、2 次除菌が行われますが、多くは抗生剤 2 剤中 1 剤を変更して行われます。しかし最初の除菌で皮疹が出た場合、薬疹である可能性があるため薬剤の選択が困難になります。薬剤リンパ球刺激試験が陰性であっても、薬疹の可能性を考え更なる治療が躊躇されることもしばしばあります。しかしながら、皮疹がピロリアレルギーで生じているのであれば、薬剤が原因ではありませんので次の治療も可能ということになります。現実的には再度ピロリアレルギーで皮疹が生じる可能性もありますが、不必要な抗生剤の忌避を防ぐことができます。

さらに、今回の研究で細菌により中毒疹が生じうることを明らかにできました。これまで抗生剤は高い頻度で薬疹を起こすとされてきましたが、その中には細菌によるものが含まれていることが示唆されます。今後は薬剤性と細菌性を明確に分けられる検査法の開発を行っていきたいと思います。

ピロリアレルギーの機序

最後にピロリアレルギーの機序について私たちが検討したことをご説明します。ピロリは胃内に生息しますが、生体内には侵入していません。除菌の際に分解されたピロリが消化管を通して吸収されますが、その量的な閾値がありピロリが抗原として認識されると考えました。その抗原認識の過程として、私たちはエクソソームに着目しました。エクソソームは細胞から分泌される直径 40nm から 150nm 程度の膜小胞であり、離れた細胞や組織に情報を伝達するための役割を担っています。エクソソームは DNA、RNA、ペプチドなどを含んでいます。さらに、近年エクソソームに含まれるペプチドは抗原として認識され免疫反応を惹起することが明らかになっています。

そこで、ピロリ除菌後に、血液内にピロリを含むエクソソームが出現することで免疫反応を惹起すると考えました。実際、血清エクソソームにピロリ菌体が含有されているか調べた



ところ、除菌に関連して皮疹が出た症例のみ、ピロリ菌体が検出されました。さらに、ピロリ菌体を含んだエクソソームは、皮疹出現した患者のピロリ特異的 T 細胞を活性化することができました。

以上のことから、除菌で分解されたピロリが消化管を通して吸収され、一部はエクソソームに取り込まれ、抗原認識されることでピロリアレルギーが起こると考えられます。

このことから、様々な細菌、例えば腸内細菌や皮膚表面に存在する細菌は生体内に何らかの現象で取り込まれた場合、エクソソームに含有され、特定の細菌に対する免疫反応が起こりうることを示唆されます。

今後このような観点から人体に存在する細菌と生体の反応について検討していきたいと思えます。