

マルホ皮膚科セミナー

2022年2月28日放送

「第120回日本皮膚科学会総会 ⑭

教育講演50-3 薬疹と中毒疹につき考える」

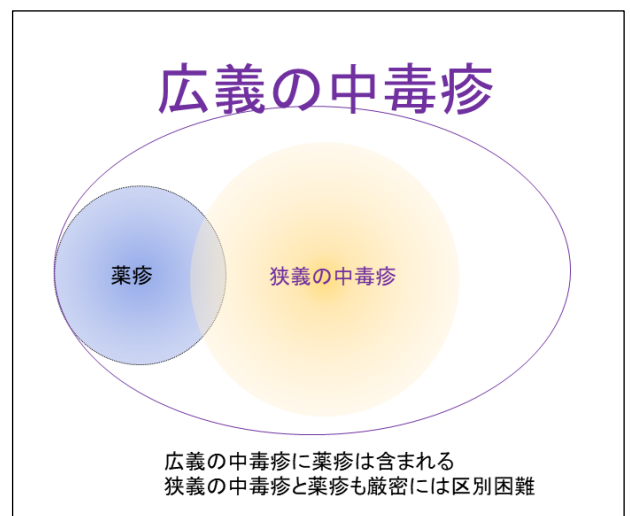
浜松医科大学 皮膚科
講師 藤山 俊晴

薬疹と中毒疹の鑑別

皮膚科学を専攻してからあまり時間の経っていない先生方から、中毒疹と薬疹の鑑別の仕方が分からない、という話を聞くことがあります。確かに、例えばウイルス感染症に続発した中毒疹と薬疹は非常によく似ていて、迷うことがしばしばあります。全身に播種する粟粒大の紅斑、あるいは環状や標的状の多形紅斑をみたとき、その両者が鑑別に挙がります。

薬疹は薬剤やその代謝物により誘発される皮膚・粘膜の発疹の総称です。用量依存性に出現して予測可能な毒性や薬理作用によるものと、限られた患者だけに発症し予測困難で多くはアレルギー機序によるものがあります。本日は、中毒疹との鑑別の観点から問題になりやすいアレルギー機序による薬疹について述べたいと思います。

一方で、中毒疹とは清水宏先生の新しい皮膚科学 第3版によれば、体外性あるいは体内性物質により誘発される反応性の皮疹の総称で、薬疹の他、ウイルス、細菌、食物、その他の原因による急性発疹症を含みます。ただし、通常は原因が特定できないときに用いる用語で、明らかに薬疹と診断できるものは普通、中毒疹とは診断しませんし、病原体の明らかなものは〇〇感染症と診断することになります。すると、はっきりと原因が特定できないウイルス感染症に続発する Gianotti 症候群やマイコプラズマ感染症などに続発した多



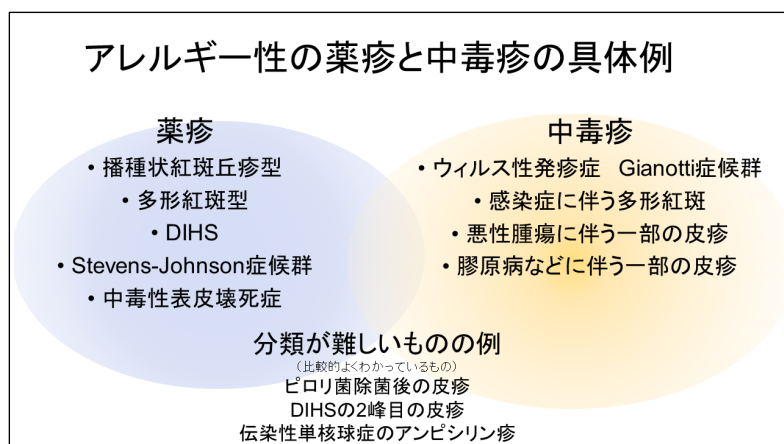
形紅斑、あるいは悪性腫瘍や膠原病などに伴う一部の非特異的な皮疹が狭義の中毒疹に該当します。

区別が困難な例

このように、それぞれの定義を絞り込んだとしても、この2疾患はまだ完全には分離できるわけではありません。いくつか、具体的な例を挙げてみたいと思います。1つ目は、DIHS（薬剤性過敏症候群）の2峰目以降の皮疹です。

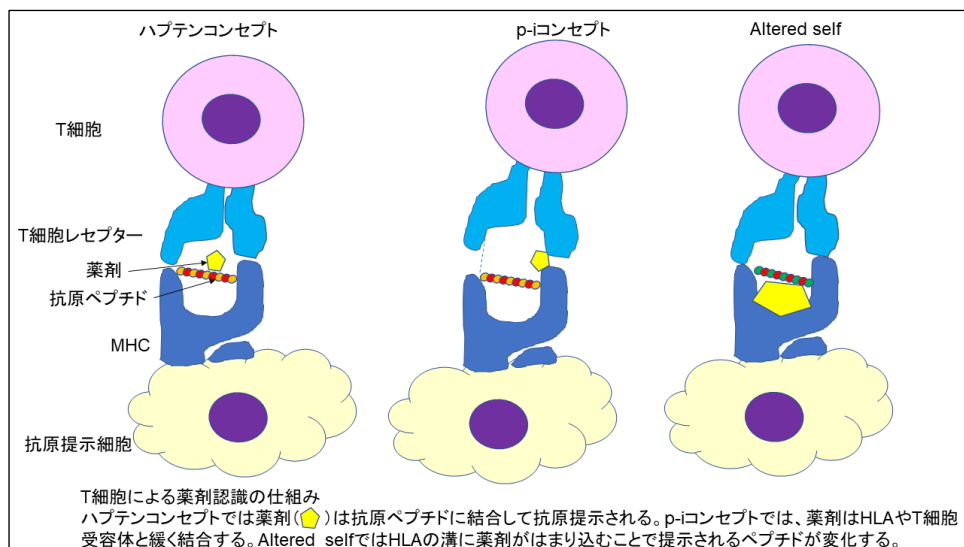
DIHSは本来、薬剤によって誘発されますが、2峰目以降の皮疹は、ウイルスの再活性化などに伴って出現することが多く、この皮疹を薬疹と呼ぶのが適切なのか、感染症などによる中毒疹と呼ぶのが適切かは、考え方次第ということになるでしょう。

2つ目の例は伝染性単核球症で見られる、アンピシリン疹です。伝染性単核球症では10%程度に皮疹が出現するといわれていますが、アンピシリンを投与すると皮疹の出現頻度は70%以上になるともいわれています。アンピシリン以外の薬剤でも皮疹出現の報告があります。これは、EBウイルス感染によって活性化・増殖したCD8陽性T細胞によりアレルギーが起こりやすい、あるいはEBVが宿主細胞の遺伝子にコードされた内因性レトロウイルス由来のスーパー抗原（HERV-K18）の発現を誘発することで、特定のT細胞受容体を持つT細胞がポリクローナルに活性化するため皮疹を生じる、などと説明されています。多くの場合、伝染性単核球症の際に見られるアンピシリン過敏症は一過性と考えられており、急性期ではDLST（薬剤リンパ球刺激試験）も陽性になりやすいのですが、伝染性単核球症軽快後にアンピシリンを投与しても薬疹を起こさないこともあります。逆に、アンピシリン投与が、EBウイルスの再活性化を誘発して皮疹の出現に影響を及ぼしたと考えられる報告もあります。ウイルスに限らず、梅毒の治療時に、死んだ菌体成分によって引き起こされるJarisch-Herxheimer反応や、ピロリ菌除菌後の皮疹の一部なども、薬剤が引き金になっていますが、実際に反応の対象は薬剤やその代謝産物ではなく、死滅した病原体成分と考えられていますので、臨床経過は薬疹に酷似していますが、中毒疹と考えるのが適切でしょう。しかし、病態が明らかにされていなければ、薬剤によって誘発されたと考えられてしまうことでしょう。このように、薬疹と中毒疹には厳密に区別するのが困難な病態も存在します。広義の中毒疹の中に薬疹が含まれますし、狭義の中毒疹の中にも薬疹と厳密に区別するのが非常に難しい症例や病態が含まれていることがご理解いただけると思います。



Heterologous immunity model

さらに、薬疹とウイルス感染症が類似していることを説明できるモデルとして、Heterologous immunity model があります。薬疹では HLA を介して薬剤に特異的に反応する T 細胞が活性化され、症状がでます。HLA を介した薬剤による T 細胞活性化のメカニズムとして、ハプテンコンセプト



ト、p-i コンセプト、altered self などが知られています。ハプテンコンセプトはタンパク抗原と結合した薬剤が抗原となるパターン、p-i コンセプトは、薬剤が HLA 分子と弱く非共有結合し、これを T 細胞が認識するパターン、altered self は薬剤が、HLA 分子のポケットにはまり込むことで、通常と異なったペプチド抗原が提示され、これを非自己と認識してしまうパターンです。

いずれも HLA を介した T 細胞の活性化であることから、特定の薬剤で薬疹を起こしやすい HLA が存在します。リスクの高い HLA を有する人が、ウイルスに感染した際にウイルス反応性の T 細胞が誘導されます。こうした T 細胞はウイルスの再活性化などにより維持されていると考えられています。この T 細胞が薬剤と交叉反応性を有していると、薬剤を投与された際にウイルス反応性の T 細胞が活性化します。過去にウイルス感染で症状を起こした T 細胞が薬剤に反応して活性化するため、ウイルス感染症と薬疹の症状が類似するのは理解しやすいと思います。この様に病態に共通の部分が存在することからも、両疾患の区別は難しくなるでしょう。

Heterologous immunity model

1. リスクの高いHLAを持つ人がHHV等のウイルスに感染
2. ウイルス特異的T細胞が誘導される
(このT細胞が薬剤と交差反応性を有する場合がある)
3. 組織中にメモリーT細胞が残る
(ウイルスの再活性化などにより維持される)
4. T細胞が反応する薬剤を投与される
5. ウイルス特異的なメモリーT細胞が活性化する
6. ウイルス感染症の時と類似の炎症が起こる

White KD et al. J Allergy Clin Immunol 2015;136:219-34.

区別する意義

しかし、区別が困難な場合があるからと言って、区別することに意味がないわけではなく、また区別しなくてよいわけでもありません。薬疹であれば再発や悪化の防止のためにも、可能な限り診断をつけて原因薬剤を同定すべきでしょうし、感染症であれば治療や感

染拡大防止のためにも正確な診断が必要になります。それ以外の中毒疹であっても治療のためには、やはり病態を可能な限り明らかにすべきでしょう。

鑑別する上では、薬疹のなかで特に中毒疹と鑑別が必要となる病型、すなわち播種状紅斑丘疹型（MPE型）、多形紅斑型（EM型）、スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死症（TEN）、多発固定薬疹等の皮疹の特徴を抑えておくことが必要です。これらに合致する時は、投薬歴や基礎疾患、検査所見が薬疹に矛盾しないか確認して、薬疹の診断を下します。薬疹の診断がついても、純粋な薬疹なのか、他の疾患の要素もあるのかを確認する必要があると考えます。

逆に、薬疹の診断がつかないときには、他の中毒疹の原因を検索することになります。中毒疹の診断には基礎疾患とその病歴の確認、中毒疹を来す感染症、すなわち種々のウイルス感染症や溶連菌、マイコプラズマ、リケッチア、梅毒等の除外が必要です。これらが否定されたら、膠原病や血液疾患、悪性腫瘍等これまで明らかになっていない中毒疹を来す基礎疾患の除外を行うのが良いと思います。

DLST（薬剤リンパ球刺激試験）の留意点

薬疹を診断する上では、DLSTも非常に安全で有用な検査です。しかしながら、DLSTを行う上ではいくつかの点に留意しておかなくてはなりません。薬剤がうまく溶解できなかったり、原因物質が薬剤の代謝産物だったりして偽陰性となることがあることを認識しておく必要があります。薬効として細胞増殖を抑制/促進するような薬剤では結果に注意を要します。ウイルス特異的なT細胞は、ウイルスと全く関係のない抗原やサイトカイン、接着分子との接着で活性化することがあります。例えば麻疹や伝染性紅斑の急性期の患者のリンパ球を用いてDLSTを行うと使用中の薬剤だけでなく、使ったことのない薬剤に対しても陽性反応を示す例が存在し、皮疹軽快後には陰性になるとの報告もあります。DLSTの結果は薬剤の添加によって血液中の細胞が増殖するかどうか、という事実を示していて、その薬剤が薬疹の原因薬剤だったかどうかという根拠には必ずしも直結しないことを理解しておかなくてはなりません。

このように、薬疹と中毒疹は非常に類似しており、明確に区別するのが不可能と考えられるケースさえ存在しますが、それらの診断には、それぞれの皮疹の特徴・分布を考慮した上で、病歴、投薬歴、臨床像、検査結果などを総合的に判断する必要があると考えます。