

ラジオNIKKEI

マルホ皮膚科セミナー

2019年9月9日放送

「第48回日本皮膚免疫アレルギー学会 ④ 共同研究シンポジウム3

薬疹データベース構築に関する進捗状況」

磐田市立総合病院
皮膚科部長 橋爪 秀夫

薬疹情報の収集、蓄積の重要性

薬物療法を基本とする現代医療において、新規薬剤は毎年増加し、現在は15,000以上の薬剤が使用されています。薬剤の種類や使用頻度が増加するとともに、薬剤副作用被害件数も増加し、医薬品医療機器総合機構(PMDA)における健康被害救済制度への申請数は、毎年1,000件を超えています。おそらく、申請されない軽微の副作用被害を含めると、薬剤副作用件数は毎年5,000件以上にのぼると考えられます。

このうち、最も頻度が高いものは薬疹です。薬疹とは、薬剤による皮膚障害のすべてを指し、その頻度は薬剤投与患者の0.3%程度とされています。従来から知られている薬疹のほかに、新規薬剤が上梓されると、それによる新しいタイプの薬疹も起こり得ます。実際、最近になってよく使用されるようになった新しいタイプのがん治療薬、上皮成長因子阻害薬、キナーゼ阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬は、すばらしい効果をもたらしますが、新しいタイプの皮膚障害をおこすことも知られています。薬疹は医原性ですから、適切な対応を求められるのは当然のことです。薬疹の情報は、新鮮なものほど貴重で、成書や論文などの情報は実臨床において必ずしも有用とは言えません。

私たちは、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会、そして昨年新しく日本皮膚免疫アレルギー学会として新しくなった学会の共同研究および委員会として、2009年薬疹情報の収集と蓄積を立案し、薬疹データベース構築のために準備をすすめてきました。現在13施設、15名の先生方が本委員会の構成委員となり、ご尽力いただいております。近年の臨床研究法の再整備のため、協力施設においてはすべて倫理委員会の承認が必要となりました。そのため、症例情報の収集が本格化されたのは2016年からで、現時点までに400弱の症例の蓄

積があります。本年8月のサーバーシステムが更新された後に、一般公開する予定です。

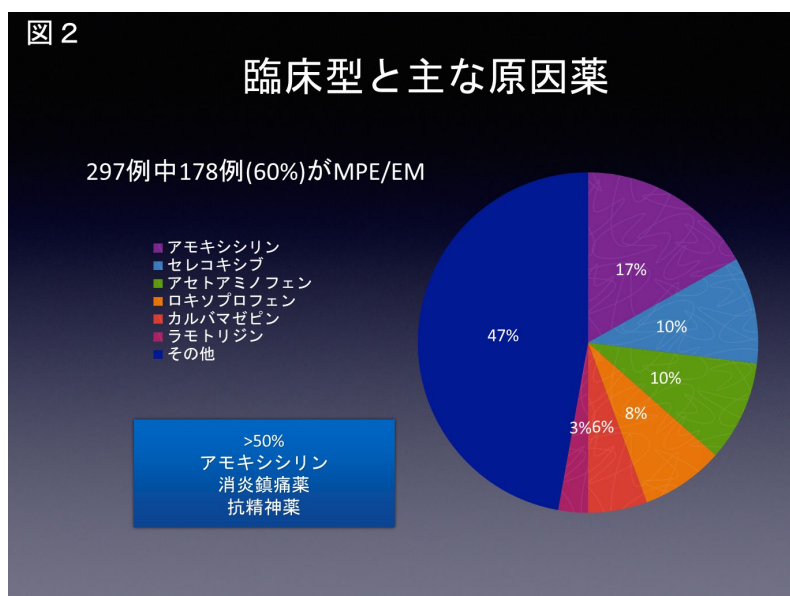
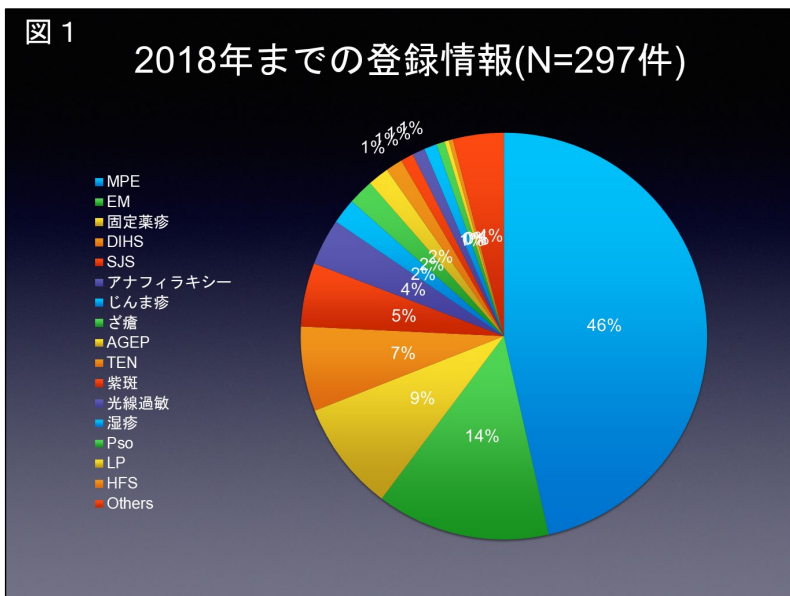
本委員会で構築する薬疹データベースは、実臨床に役立つ情報を得ることを第一の目的としました。論文などで得られる薬疹情報は、どうしても重症例が多く、一般の臨床を反映していないこと、軽微な薬疹に関する情報も臨床では非常に重要であるけれども、現状ではその情報を共有する場がないことに気づいたからです。

約 300 例の臨床分類の内訳

2018 年までに得られた約 300 例の薬疹患者の臨床分類の内訳を調べてみましたところ、6 割が多形紅斑型(EM)と播種状紅斑丘疹型(MPE)であることがわかりました(図 1)。これは、後にお話する両者の鑑別という問題が残るのですが、我々が日常臨床で得られている実感、すなわち薬疹の多くは全身に左右対称性に出現する発疹を想像するという感覚と矛盾しませんでした。

そこで、これら EM と MPE を合わせた薬疹の原因薬剤を調べてみました(図 2)。その内訳は、アモキシシリンが 17% と最多で、続いてセレコキシブとアセトアミノフェンが 10%、ロキソプロフェンが 8%、カルバマゼピンが 6%、ラモトリギンが 3%で、その他は様々な薬剤でした。驚くべきことに、EM または MPE の半数以上は、これら 6 つの薬剤のどれかが原因であったこととなります。高齢化社会が進み、複数の薬剤を内服されているご高齢の患者さんが増えています。EM または MPE 型の皮疹が生じた場合、これら 6 種の薬剤のいずれかを内服していれば、その薬剤が原因であった可能性が高いと言えます。これまで薬疹に関して様々な統計の

論文がありましたが、このような薬疹診療に還元しうる貴重な情報は薬疹の重症度にとらわれずに収集した本邦独自の薬疹データベースならではの成果です。今後、私たちが集めた情報をいかに臨床に活かすことができるかを考えていくのも課題です。



EM 型と MPE 型との鑑別

さて、これまで皮膚科学では、薬疹を臨床症状の違いで分類する、臨床分類が頻用されてきました。固定薬疹や光線過敏型薬疹、湿疹型、乾癬型、急性汎発性発疹性膿疱症型(AGEP 型)など、その名称を聞けば臨床症状が頭に浮かぶものが多いのは確かです。しかし、EM 型と MPE 型との鑑別は時として難しいことがあります。

EM については、これまでフランスの Roujeau のグループが中心となって、臨床的な検討が行われてきました 1)2)。重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群の早期病変とを比較し、EM を別個の疾患と扱う必然性と、その皮疹の特徴を理解することの重要性が強調されています。一方、MPE 型は、丘疹と紅斑が全身に播種状に広がった皮疹を想定しているだろうと思われませんが、明確な定義はありません。MPE 型の診断については、医師の主観的な判断が影響されることは十分に予想されます。

薬疹を分類する際に EM と MPE とが曖昧であると、今後の症例解析に問題が生じるかもしれませんが、これまでその現状は把握されてきませんでした。そこで、私たちは EM 型と MPE 型薬疹が、実際どのように診断されているのかを調べてみました。薬疹データベース委員会のメンバー12名を対象として、MPE および EM と診断した 74 症例の全体像および接写像をプロジェクターで映写し、各症例あたり 1 分以内に視診による臨床診断を行って、その結果を解析しました。本研究については、すべての参加施設において倫理申請し承認を得ました。

委員たちは、薬疹の専門家として様々な学会、研究会や班会議などで同席し、薬疹診療に関する議論に時間を費やした仲間ですから、薬疹の臨床分類において多少の認識のずれはあるとしても、おおむね共通した認識をもっていると想像しました。そして、薬疹に対してあまり興味をもっていない皮膚科医たちへどのように我々のコンセンサスを浸透させていくかが課題と考えていたのです。しかし、驚くべきこと

図 3

EMは間違いのないという皮疹 (90%以上の一致率)



図 4

MPEは間違いのないという皮疹 (90%以上の一致率)



に、薬疹の専門家であっても、診断の一致率は 71.6%であり、一致率が 9 割を超えた症例は、わずかに 25 例(33.8 だけでした。すなわち、2/3 の症例は臨床診断が一致していなかったこととなります。

具体的に症例をみてみると、EM 型薬疹と一致して認識された症例は、おおよそ 1cm 以上の斑が、体幹または四肢優位に対称性にみられ、やや盛り上がりをもつ 2-3 層の境界をもった融合傾向のある紅斑の例で、単純ヘルペス感染に続発する EM に似た臨床像を呈したものでした(図 3)。MPE 型薬疹とされた症例は 3 mm 以下のかかなり小さな丘疹で体幹に優位に生じた症例を言うことが多かったようです(図 4)。しかしながら、この二つの特徴が顕著でない多くの症例では、EM、MPE のいずれの診断も混在していました(図 5)。



この結果は、EM と MPE の鑑別は、薬疹の専門家でさえも、コンセンサスはなく、各医師の主観に影響されてきていたのだと言えます。したがって、本委員会は、臨床的特徴が明確化されている EM を厳密に診断することと、それ以外の全身の多発する紅斑を呈する皮疹例は、すべて MPE と診断することを臨床分類のコンセンサスとして提案することにいたしました。そして今後は、この臨床分類方法を一般の皮膚科医へ広めていこうと考えています。

おわりに

私たちの薬疹データベースは、薬疹臨床に役立つことができる十分なデータ量とは言えません。現在 13 施設に協力していただいておりますが、さらなる薬疹症例の情報収集を進めていくためには、より多くの施設にも参画いただきたいと思います。さらに、定期的に収集した症例をまとめて報告するとともに、その変遷は論文化して、皮膚科医のみならず、多くの臨床医の皆さまに情報を還元していくことも本委員会の使命です。薬疹データベース委員会は、将来の薬疹診療に役立つ情報を提供するために、今後とも邁進していきますので、よろしくお願い申し上げます。

文献

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema

multiforme. Arch Dermatol 129:92-96. 1993.

2. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al: Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. Arch Dermatol 138:1019-1024. 2002.