

# マルホ皮膚科セミナー

2020年4月13日放送

「第68回日本アレルギー学会 ⑦ シンポジウム16-3

見逃してはいけない薬剤性の皮膚免疫疾患」

京都府立医科大学大学院 皮膚科  
准教授 益田 浩司

## はじめに

薬剤アレルギーの病型分類別の頻度は、播種状紅斑丘疹型、固定薬疹型、多形紅斑型が多く、水疱症、乾癬、血管炎、ループス症状の発症頻度は低いです。しかし日常臨床においてこれらの疾患を診た場合は、薬剤アレルギーの可能性を念頭におくことが大切です。本日はこのように稀ではありますが、見逃してはいけない薬剤性の皮膚免疫疾患として水疱症、乾癬、血管炎、ループスについてお話しいたします。

## 水疱症

薬剤性の水疱症は、以前はSH-基を有する薬剤、特にD-ペニシラミンによる薬剤誘発性天疱瘡が有名でした。原因となる薬剤は、D-ペニシラミンのほか、チオプロニン、カプトプリル、ブシラミンの報告が大多数ですが、過去10年間の本邦での報告はブシラミンの2例のみと少ないです。発症の機序は、薬剤分子中のSH基が表皮角化細胞に大量に存在するSH基とS-S結合して抗原性の変化をもたらす自己抗体の産生を誘導すると考えられており、臨床像は落葉状天疱瘡に近いです。蛍光抗体直接法で表皮細胞間にIgGの沈着を認めますが、抗デスマグレイン抗体は陰性か低値のことが多いです。

そして、近年では糖尿病の治療薬であるジペプチルジルペプチダーゼ-4(以下DPP-4)阻害薬内服中に発症した水疱性類天疱瘡の報告が増加してきています<sup>1)</sup>。DPP-4阻害薬によ

る水疱症は、発症までの内服期間は：3 カ月 ～ 3 年（平均 16 ヶ月）と報告されており通常の薬疹と比較して長い傾向があります<sup>2)</sup>。症状は一般に軽症で、炎症に乏しい小型の水疱がみられ、抗 BP-180 抗体は陰性、DPP-4 阻害薬内服中止後に徐々に改善するなどの特徴があると言われていています。一方炎症をともない抗 BP-180 抗体が陽性である例もしばしば経験され、DPP-4 阻害薬内服中に生じる類天疱瘡には多様性があると考えられています。2 型糖尿病患者は近年ますます増加しており、その治療薬は DPP-4 阻害薬が中心となってきたため、今後も DPP-4 阻害薬による水疱症については注意が必要です。

## 乾癬

次は薬剤性の乾癬です。薬剤性の乾癬は原因薬として高血圧治療薬が最も多く、その中でもカルシウム拮抗薬で多くみられます。そのほか抗精神病薬のリチウム製剤、抗菌薬のテトラサイクリン系、ペニシリン系の薬剤、最近では生物学的製剤、特に TNF $\alpha$  阻害薬によるものが報告されています。

発症機序ですが、各薬剤で異なり、未だ詳細は明らかではありません。β 遮断薬や Ca 拮抗薬などは、最終的に、細胞内でのサイクリック AMP が低下することにより、細胞分裂に抑制が効かなくなり、表皮ケラチノサイトが増殖することが、病態形成に関与するとされています。

診断は、原因薬剤の投与による症状の出現、中止による軽快という臨床経過と、皮膚生検による病理組織から行われます。パッチテストは抗生剤で陽性の報告も見られますが、全体的には少なく DLST の陽性例も稀です。治療は原因薬剤の中止とステロイド外用剤、ビタミン D 製剤の外用で軽快する例が多く、原因薬剤の中止が困難で投与を継続している例でも、外用治療でコントロールできることが多いと言われていています。

次に、TNF $\alpha$  阻害薬です。この薬剤は乾癬の有効な治療薬のひとつですが、このように乾癬治療のために使用されながら、乾癬様皮疹を誘発してしまう

### 乾癬様皮疹を呈した海外216例のまとめ<sup>1)</sup>

転帰について

Management and outcomes	寛解もしくは軽快	
TNF 阻害薬継続した群	90.2 %	74/82例
TNF 阻害薬を中止した群	93.8 %	61/65例
異なるTNF 阻害薬にswitchした群	55.1 %	27/49例

1) Brown G, et al. J Am Acad Dermatol 2017; 76 : 334-341.

### TNF $\alpha$ 阻害薬による皮膚障害

Injection site reactions	Cutaneous lymphomas
<b>Psoriasiform eruptions</b>	No-melanoma skin cancers
Eczema-dermatitis	Melanoma
Drug-induced lupus	
Erythematousus	
Vasculitis	
Lichenoid reactions	
Granulomatous reactions	
Cutaneous infection	

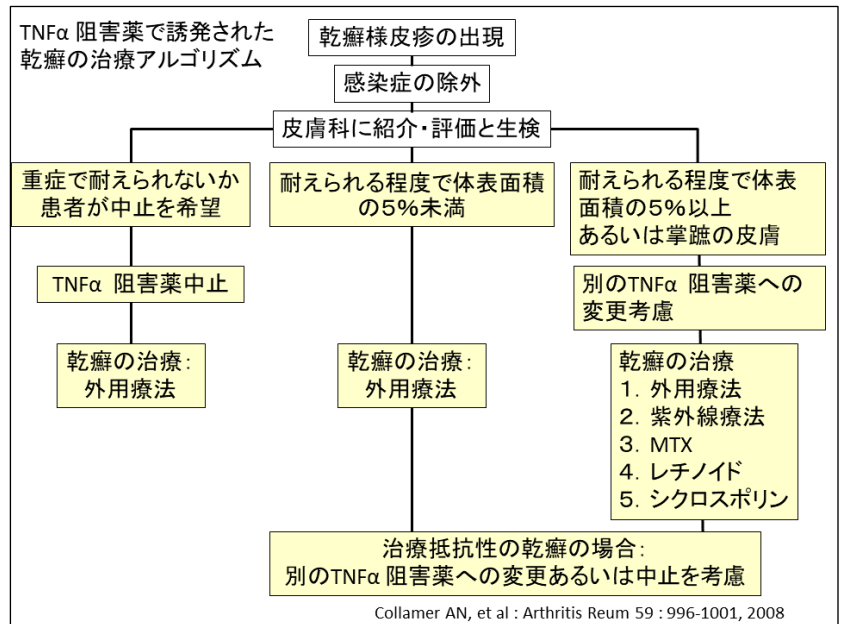
Moustou AE, et al. J Am Acad Dermatol 2009; 61 : 486-504.

**逆説的反応 (paradoxical reaction)**  
改善するはずの乾癬皮疹が逆に悪化

という現象は、「逆説的な」、という意味で paradoxical reaction と言われています。機序として、TNF- $\alpha$  は pDC (plasmacytoid DC) からの IFN- $\alpha$  産生を抑制しますが、この抑

制が抗体によって解かれることにより IFN- $\alpha$  産生が高まり、mDC (myeloid DC) から IL-23 を介した Th17 細胞の活性化が起こるためと考えられています<sup>3)</sup>。

paradoxical reaction は、TNF  $\alpha$  阻害薬を継続したにもかかわらず、皮疹が軽快したり、他の TNF  $\alpha$  阻害薬に変更しても再燃がみられないなど、様々な経過をとりますが、重症で耐えられない、あるいは患者が中止を希望する場合は、投与を中止することが望ましいです<sup>4)</sup>。



## 血管炎

次は薬剤性の血管炎です。薬剤関連の血管炎は血管炎全体の3%程度とされています。その機序はANCA関連血管炎、免疫複合体性血管炎のほか血管内皮細胞障害や薬剤特異的T細胞の活性化の関与、生物学的製剤によるものなど多岐に渡ります<sup>5)</sup>。

薬剤関連ANCA関連血管炎の原因薬剤はヒドララジン、プロピルチオウラシル、アロプリノールが代表的で、多くは、数カ月～数年、場合によって10数年の長期投与によって発症します。産生されるANCAは80～90%がMPO-ANCAで高頻度に出現し、かつ高値ですが、臨床的には血管炎の発症頻度は低いです。その理由として、薬剤によって誘導されるANCAは、抗原親和性が極めて低いためと推測されています。臨床的特徴は皮膚病変は紫斑、紅斑、蕁麻疹、水疱、血疱、網状皮斑、結節、潰瘍などMPAに類似した血管炎症候を呈する一方、臓器障害は比較的軽症で、重症腎炎の発症は少ないです。ミノサイクリンによる薬剤

## 薬剤関連血管炎の代表的な原因薬剤

ANCA関連	ANCA非関連
ヒドララジン	セファクロル
プロピルチオウラシル	エリスロマイシン
アロプリノール	アセチルサリチル酸
d-ペニシラミン	インドメタシン
ミノサイクリン	G-CSF/GM-CSF
フェニトイン	メトレキサート
スルファサラジン	フェニルプロパノラミン
エタネルセプト	メタンフェタミン
インターフェロン $\alpha$	コカイン
レチノイド	

血管炎・血管障害診療ガイドライン2016年改訂版

関連血管炎では、結節性多発動脈炎に類似する小動脈炎と中型動脈炎を来すことがあります。

そのほかの薬剤関連血管炎としては、薬剤関連免疫複合体性血管炎が最も頻度が高く、原因薬としてセファクロルやエリスロマイシンなどの抗生剤、アセチルサリチル酸やインドメタシンなどの抗炎症薬が多いとされています。大半の薬剤は低分子であるため、ハプテンとして血漿蛋白あるいは組織蛋白と結合して抗原性を獲得し、対応する免疫グロブリンと免疫複合体を形成し、補体を活性化して免疫複合体性血管炎が惹起されます。臨床的特徴は、ほとんどが小型血管の血管炎であり、一般に薬剤投与から2週間以内に発症します。皮膚病変は下肢の紫斑、膨疹、紅斑、血管性浮腫などを伴い、IgA血管炎に類似した血管炎症候で皮膚病変が主体ですが、時に消化管、腎、肺、肝などに臓器病変を認める、といったものが挙げられます。

診断は、特異的な検査方法がなく除外診断に頼らざるを得ないため、早い段階で薬剤摂取歴を問診することが重要です。薬剤の開始時期と症状の発現時期との時間的関連性を検討し、相互関係が認められる場合には被疑薬と考え、可能な限り全ての投与を中止し、皮膚症状と全身症状、臓器症状の経過を観察します。

検査として末梢血中好酸球増多は薬剤と関連しない血管炎と比較してより顕著であり、薬剤の関与を強く疑う所見と考えられています。また病変皮膚には好酸球浸潤が有意に強く観察され、本症の診断根拠となり得ると指摘されています。そして血清 ANCA を測定し、ANCA 関連か否かを判断し、さらに ANCA 症例においては被疑薬中止後の ANCA 値の推移を観察します。一方 DLST、パッチテストは陽性率が低く、有用な抗原同定法とは言えず、また再投与試験はリスクが高いため推奨されません。治療は軽症であれば薬剤の中止後、1~4週間以内に改善しますが、強い場合には副腎皮質ステロイド投与を考慮する必要があります。

## ループス

最後に薬剤性ループスについてです。これは薬剤投与前にエリテマトーデスの症状がない患者が、薬剤の投与によって、エリテマトーデスに類似する臨床症状と免疫学的異常が出現する疾患です。皮膚症状が主体のエリテマトーデス型薬疹の原因として、テガフル、テガフル・ウラシル配合薬が圧倒的に多く、全身症状を呈する薬剤性 SLE

### 抗TNF $\alpha$ 製剤による薬剤性ループス

- 抗核抗体は12-63%で上昇を認めるが、薬剤性ループスを発症するのは1%以下。
- 薬剤投与後平均41週で発症
- 薬剤を中止することで症状は改善する例が多いが、時にステロイド全身投与が必要なものもある

の原因としてはプロカインアミドとヒドララジンが代表的です。発症には人種間で差があると言われており、本邦ではエリテマトーデス型薬疹が多いですが、逆に欧米では薬剤性SLEがほとんどです。この要因としては何らかの免疫遺伝学的バックグラウンドの違いが考えられています。発症までに数カ月から数年の投与期間が必要で、薬剤の中止により症状は軽快し特別な治療を必要としないことが多いです。

また近年使用頻度が増えているTNF $\alpha$ 抗体薬の投与により抗核抗体は12-63%で上昇を認めますが、薬剤性ループスを発症するのは1%以下と報告されています<sup>6)</sup>。

#### 文献

1. Béné J, Moulis G, Bennani I et al: Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. Br J Dermatol 2016 175(2), 296-301
2. 木村 徹子, 林 宏明, 山本 剛伸ほか: PP-4(dipeptidyl peptidase-4)阻害薬内服後に発症した水疱性類天疱瘡患者の臨床病型の検討. 日皮会誌 128 (12) : 2645-2651.2018
3. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A et al: TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. Nat Commun 9(1) .25:2018
4. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS et al: Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action: Arthritis Reum 59(7) : 996-1001, 2008
5. 古川福実、池田高治、石黒直子ほか: 血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016年改訂版. 日皮会誌 127 (3) : 299-415.2017
6. Vaglio A, Grayson PC, Fenaroli P et al: Drug-induced lupus: Traditional and new concepts : Autoimmun Rev. 2018 ;17(9) 912-918