

## 薬疹

薬疹は、原因薬剤の投与が開始されてから通常1~2週間の感作期間を経て生じる。しかし過去にある薬剤にすでに感作されている場合、その原因薬剤が再投与されると、薬疹は数日以内で生じる場合もある。また薬疹は原因薬剤を中止するだけで軽快するものから、投与を中止しても増悪し重症化するものまである。したがって薬疹を早期に発見して原因薬剤を中止することが大切であり、また重症化へと移行した場合は全身管理が必要となるため専門医へのコンサルトが必要となる。

- ①【薬疹の臨床型と主な原因薬剤】 紅斑や丘疹を主症状とする紅斑丘疹型が最も多くみられる。薬疹は必ずしも一つの型に留まるわけではなく投与を続けるとさらに重症型へと移行する。初期の発疹を見た場合、皮疹の分布はウイルス性では顔面・手足など四肢の末端から生じやすい傾向があるのに対して、薬剤性では胴体部分から発症しやすい傾向がある。

薬疹の臨床型	主な原因薬剤
播種状紅斑丘疹型	【抗痙攣薬】カルバマゼピン、【非イオン性造影剤】イオヘキソール、【ペニシリン系薬】アモキシシリン、アンピシリン、【抗不整脈薬】メキシレン、【NSAIDs】セレコキシブ、など
湿疹型	【抗痙攣薬】カルバマゼピン、【肝機能改善薬】チオプロニン、【ペニシリン系薬】アモキシシリン、アンピシリン
固定薬疹型	【解熱鎮痛薬】アリルイソプロピルアセチル尿素、【NSAIDs】メフェナム酸(ポンタール)、【テトラサイクリン系抗菌薬】ミノサイクリン、【去痰薬】カルボシステイン(ムコダイン)
スティーブンス・ジョンソン症候群型(SJS型)	【抗痙攣薬】カルバマゼピン、フェニトイン、【痛風治療薬】アロプリノール
TEN(中毒性表皮壊死症)型	【抗痙攣薬】カルバマゼピン、フェノバル、【痛風治療薬】アロプリノール
紫斑型	【ステロイド薬】プレドニゾン
膿疱型	【Ca拮抗薬】ジルチアゼム(ヘルベッサー)、【ペニシリン系薬】アモキシシリン、アンピシリン、
ざそう型	【ステロイド薬】プレドニゾン
乾癬型	【Ca拮抗薬】ニフェジピン、ベラパミル(ワソラン)、【NSAIDs】インドメタシン、【NF製剤】インターフェロン、【抗結核薬】イソニアジド、【生物学的製剤抗リウマチ薬】インフルキシマブ(レミケード)、エタネルセプト(エンブレル)
扁平苔癬型	【肝機能改善薬】チオプロニン、【ACE阻害薬】カプトプリル、【アルコール依存症治療薬】シアナマイド
薬剤性過敏症症候群型(DHS)	【抗痙攣薬】カルバマゼピン、フェニトイン、【尿酸治療薬】アロプリノール、【抗不整脈薬】メキシレチン、【サルファ剤】サラゾスルファピリジン
急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)型	【ペニシリン系】アモキシシリン、【Ca拮抗薬】ジルチアゼム(ヘルベッサー)、【抗真菌薬】イトラコナゾール
多形紅斑型	【ペニシリン系】アモキシシリン、【セフェム系】、【抗痙攣薬】カルバマゼピン、【抗不整脈薬】メキシレチン
紅皮症型	【ペニシリン系】アンピシリン、【抗痙攣薬】カルバマゼピン、
HFS(手足症候群)型	【抗癌剤】カペシタピン(ゼローダ)、フルオロウラシル(5-FU)、テガフル(ユーエフティ)、シタラビン(キロサイド)、ドキシソルピシン(アドリアシン)、ドセタキセル、エトポシド(ラステット)、【代謝拮抗薬】メソトレキセート

(治療) 軽症の場合は中止のみで経過観察を行う。中等症の場合はステロイド外用剤の塗布、痒みがあれば抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬の投与を行う。重症の場合は速やかに専門医へコンサルトして、ステロイド薬の大量投与、全身管理を行う。

- ② 【重症薬疹】眼球結膜や口唇のびらん、皮膚の灼熱感やピリピリ感などの症状は重症薬疹を疑う。重症薬疹とは、ステープンズジョンソン症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤性過敏症候群(DIHS)であり、いずれの場合も初期には播種状紅斑丘疹型をとり、重症化に伴い急速に個疹が融合し、全身に拡大していく。

	ステープンズジョンソン症候群 (SJS)	中毒性表皮壊死症 TEN	薬剤性過敏症候群 DIHS
発症率	人口100万人当たり年間5~6人	人口100万人当たり年間0.4~1.2人	原因薬剤を使用している1000人~1万人に1人
概要	高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、全身に紅斑・びらん・水疱が多発し、表皮の壊死性障害を認める疾患。SJSとEM majorとの鑑別：①皮疹の分布(SJSは体幹優位、EM majorは四肢優位)、②口唇粘膜(SJSは広範囲のびらんと出血・血痂、EM majorは発赤・腫脹が主体、びらは部分的)、③眼症状(SJSでは角膜上皮障害、偽膜形成あり)	水疱、びらんなどの表皮剥離は体表面積の10%未満	高熱と臓器障害を伴う薬疹で、原因医薬品中止後も遷延化する。皮疹は播種状紅斑丘疹型、多型紅斑型で、拡大すると紅皮症に至る。多くの場合、発症後2~3週間後にHHV-6の再活性化を生じる
早期発見のポイント	水疱、びらんなどの表皮剥離は体表面積の10%以上	水疱、びらんなどの表皮剥離は体表面積の10%以上	紅斑、発熱(38度以上)、咽頭痛・全身倦怠感・食欲不振などの風邪様症状、リンパ節の腫れ
好発時期	原因医薬品の服用後2週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは1か月以上服用してから発症することもある	原因医薬品の服用後2~6週間以内に発症することが多いが、数年間服用後に発症することもある	
推定原因医薬品	抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗けいれん薬、痛風治療薬、サルファ剤、消化性潰瘍薬、精神神経用薬、筋弛緩薬、高血圧治療薬、その他の医薬品など、広範囲にわたる		【抗癌薬】テグレトール、アレビアチン、フェノバル、エクセグラン【痛風治療薬】アロプリノール、【サルファ剤】サラゾピリン、【不整脈治療薬】メキシチール、【抗菌薬】ミノサイクリンなど比較的限られている

\* 重症薬疹の治療

治療方法	備考
まず被疑薬の中止。熱傷に準じた治療、補液・栄養管理、感染防止、嚴重な眼科的管理が重要	皮膚科、眼科、呼吸器科など各専門医へコンサルト
①ステロイド全身投与 急性期にはプレドニゾロン換算(プレドニン錠)で、中等症は0.5~1mg/kg/日、重症例は1~2mg/kg/日、最重症例はメチルプレドニゾロン(ソル・メドロール静注用)500mg~1g/日(3日間)から開始し、症状に応じて適宜漸減する。	ステロイドパルス療法は、重症例や急激に進展する症例、皮疹が軽度でも眼合併所見の重症例の場合に施行を考慮する。しかし表皮剥離が進行し広範囲びらんとした状態では、感染症のリスクを上げ、表皮の再生を抑制する可能性があることから、避けるべきである。
②免疫グロブリン大量静注療法 ヒト免疫グロブリン製剤(献血グロベニンD)400mg/kg/日を5日間連続投与する。原則として1コースのみ施行する。	重篤な感染症の併発が危惧され十分なステロイドが投与されない場合、もしくは重症例でステロイド療法との併用療法の場合に施行を考慮する
③血漿交換療法(二重膜濾過血漿交換法) 週2~3回、連日または隔日で施行する。通常、2回施行後に効果がみられるが、進行が止まったものの回復傾向が十分でない場合はさらに追加して合計2週間施行することもある。	ステロイド療法や免疫グロブリン大量静注療法で症状の進行が食い止められない例や重症例、もしくは重症感染症などステロイド薬の使用や増量が困難な場合に施行を考慮する
④眼科的治療(眼科専門医へコンサルト) 0.1%ベタメタゾン点眼(0.1%リンデロン点眼液)あるいはベタメタゾン眼軟膏(眼・耳科用リンデロンA軟膏)を1日6~10回局所投与する。感染のリスクを考慮して予防的に抗菌点眼薬または眼軟膏を1日4回程度併用する。	結膜充血を認める症例は速やかに眼科専門医へコンサルト(眼表面の上皮欠損もしくは偽膜形成を伴う症例は眼科的に重症)

\* (表) 添付文書に重症薬疹の副作用が記載されている主な院内採用薬一覧

枠内の「数字」は副作用発現頻度、「○」は頻度不明(自発報告または海外報告)。( )内の商品名は未採用薬

薬効分類/成分名/商品名		重大な副作用		SJS	TEN	AGEP	多形 紅斑	剥奪性 皮膚炎	DHS	SLE様	類天疱 瘡様	
抗菌薬	ペニシリン系	AMPC	サワシリン	0.1% >	0.1% >	○	○	○				
		GVA/AMPC	オーグメンチン	0.1% >	0.1% >	0.1% >	○	○				
		SBTPC	ユナシン	○	○			○				
		SBT/ABPC	スルバシリン	○	○							
		PIPC	ピペラシリン	○	○	○						
	セフェム系	CPDX-PR	バナン	○	○							
		CFDN	セフジニル	0.1% >	0.1% >							
		CDTR-PI	メイアクト	0.1% >	0.1% >							
		CEZ	セファゾリン	0.1% >	0.1% >							
		CTM	セファピコール	0.1% >	0.1% >							
		CMZ	セフメタゾール	○	○							
		CTRX	セフトリアキソン	○	○	○						
		GAZ	セフトジジム	○	○							
		SBT/CPZ	バクフォーゼ	○	○							
		CFPM	マキシビーム	0.1% >	0.1% >							
		GZOP	ファーストシン	0.1% >	0.1% >							
		カルバペネム系	MEPM	メロペネム	○	0.1% >						
	DRPM		フィニバックス	○	○							
	テトラサイクリン系	MNO	ミノマイシン	○	○		○	○	○	○		
	マクロライド系	EM	エリスロシン	○	○							
		CAM	クラリス	○	○		○					
		AZM	ジスロマック	○	○	○						
	リンコマイシン系	CLDM	クリンダマイシン	○	○	○		○	○			
	グリコペチド系	VCM	バンコマイシン	○	○				○	○		
		TEIC	テイコブラニン	○	○				○			
		キノン系	LVFX	クラビット	○	○						
	その他	CPFX	シプロフロキサシ	○	○	○	○					
サルファ剤		バクタ	0.1% >	0.1% >					○			
DAP		キュービシン			○							
MNZ		フラジール	○	○								
抗痙攣薬	カルバマゼピン	テグレートール	○	○	○			○	○	○		
	フェニトイン	アレピアチン	○	○					○	○		
	バルピタール	フェノバル	○	○				○	○			
	バルプロ酸Na	デパケン	○	○					○			
	ソニサミド	エクセグラン	0.1% >	○				○	○			
	レベチラセタム	イーケブラ	○	○					○			
	ラモトリギン	(ラミクタール)	0.5% .	○					○			
	ラコサミド	(ビムパット)	○	○					○			
鎮痛薬	アントラニル酸系	メフェナム酸	ポンタール	○	○							
	アリル酢酸系	ジクロフェナク	ジクロフェナク	○	○			○				
		インドメタシン	インテバン	○	○							
	プロピオン酸系	ロキソプロフェン	ロキソニン	○	○							
		イブプロフェン	ブルフェン	○	○							
		ナプロキセン	ナイキサン	○			○					
		フルルビプロフェン	ロピオン	○	○				○			
	コキシブ系	セレコキシブ	セレコックス	○	○	○	○	○				
	その他	アセトアミノフェン	カロナール	○	○	○						
		配合剤	PL配合顆粒	0.1% >	0.1% >							
パーキンソン病治療薬	アマンタジン	シンメトレル	○	○								
抗精神病薬	オランザピン	(ジブレキサ)							○			
抗うつ薬	アモキサピン	(アモキサシ)	○	○	○							
	パロキセチン	パキシル	○	○		○						
	デュロキセチン	サインバルタ	○									
	セルトラリン	(ジェイソロフト)	○	○								
	ミルタザピン	(リフレックス)	○			○						

薬効分類/成分名/商品名	重大な副作用		SJS	TEN	AGEP	多形 紅斑	剥奪性 皮膚炎	DHS	SLE様	類天疱 瘡様
骨格筋弛緩薬	エペリゾン	ミオナール	○	○						
片頭痛治療薬	リザトリプタン	マクサルト		○						
降圧薬	Ca拮抗薬	ジルチアゼム	ヘルベッサ	○	○	○	○			
		ベラパミル	ワソラン	○			○			
	ARB	バルサルタン	ディオバン	○	○		○			○
	ACEI	イミダプリル	タナトリル	○			○			○
	ACEI	テモカプリル	エースコール							○
	β-ブロッカー	カルベジロール	アーチスト	○	○					
利尿薬		フロセミド	フロセミド	○	○	○	○			○
		スピロラクトン	スピロラクトン	○	○					
抗不整脈薬		フロカインアミド	アミサリン						○	
		メキシレチン	メキシチール	0.1% >	○		0.1% >	○		
高脂血症治療薬		アトルバスタチン	リビトール	○	○	○				
		ベザフィブラート	(ベザトール)	○		○				
痛風治療薬	アロプリノール	アロプリノール	○	○			○	○		
抗血小板薬		クロピドグレル	プラビックス	○	○	○		○		
		テクロロピジン	パナルジン	○	○	○	○			
		アスピリン	バイアスピリン	○	○		○			
去痰薬		カルボシステイン	C-チステン	○	○					
		フドステイン	クリアナール	類薬	類薬					
アレルギー用薬	モンテルカスト	シングレア	○	○		0.01%				
止瀉薬		ロペラミド	ロベミン	○	○					
消化性潰瘍治療薬	PPI	ランソプラゾール	タケブロン	0.1% >	0.1% >					
		ラベプラゾール	バリエット	○	○		○			
		エソメプラゾール	ネキシウム	○	○					
		オメプラゾール	オメプラゾール	○	○					
	H2ブロッカー	ファモチジン	ガスター	○	○					
	ニザチジン	アシノン	類薬							
	ラニチジン	ザンタック	○	○						
潰瘍性大腸炎治療薬	サラソスルファピリジン	サラゾピリン	○	○			○	○	○	
肝疾患治療薬		PEG-IFN α-2b	ベグイントロン	○	○					
		PEG-IFN α-2a	ペガシス	○	○		○			
		リバビリン	レベトール/コベガス	○	○					
		ジメプレビル	(ソブリアード)				0.2%			
制吐薬	アプレピタント	イメンド	○							
糖尿病治療薬 DPP-4		シタグリブチン	ジャヌビア	○			○			
		テネリグリブチン	テネリア							○
骨代謝薬	アレンドロン酸	ボナロン	○	○						
甲状腺疾患治療薬	MMI	メルカゾール							○	
	PTU	チウラジール						○	○	
切迫流早産治療薬	リトドリン	ウテメリン注	○	○						
抗リウマチ薬		MTX	リウマトレックス	○	○					
		サラソスルファピリジン	アザルフィジン	0.03%	○		0.08%	○		
		ブシラミン	リマチル	○	○		0.01%			○
		エタネルセプト	エンブレル	0.1% >	○		0.1% >			
免疫抑制薬		タクロリムス	プロGRAF	○						
		ミゾリピン	ブレディニン	○	○					
抗真菌薬		アムホテリシンB	ファンギゾン	○	○					
		FLCZ	ジフルカン	○	○			○		
		ITCZ	イトラコナゾール	0.1% >	○	○	○			
		M CFG	ファンガード	○	○		○			
抗ウイルス薬		アシクロビル	ゾビラックス	○	○					
		バラシクロビル	バルトレックス	○	○					
		オセルタミビル	タミフル	○	○					

薬効分類/成分名/商品名	重大な副作用		SJS	TEN	AGEP	多形紅斑	剥奪性皮膚炎	DIHS	SLE様	類天疱瘡様
抗悪性腫瘍薬	アルキル化薬	GPA	エンドキサン	○	○					
		代謝拮抗薬	カベシタピン	ゼローダ	○					
	UFT		ユーエフティ	○	○					
	TS-1		ティーエスワン	○	○					
	タキサン系		PTX	アブラキサン	○	○				
		DTX	ドセタキセル	○	0.1% >					
	微小管阻害薬	エリブリン	(ハラヴェン)	○			○			
	ホルモン薬	アナストロゾール	アリミデックス	0.1% >						
	抗EGFR抗体	パニツムマブ	(ペクティビックス)	○	○					
	抗CD20抗体	リツキシマブ	リツキサン	○	○					○
抗CCR4抗体	モガリズマブ	(ボテリジオ)	0.4%	○						
EGFR阻害薬	ゲフィチニブ	(イレッサ)	1% >	1% >		1% >				
		エルロチニブ	(タルセバ)	0.1% >	○		0.1% >			
	BCR/ABL阻害薬	イマチニブ	グリベック	○	○		0.1% >	0.1% >		
		ボステニブ	(ボシュリフ)	○	○		○			
マルチキナーゼ阻害	ソラフェニブ	(ネクサバル)	○	○		1~10% <				
プロテイン酪素阻害	ボルテゾミブ	ベルケイド	○	○						
サリドマイド関連	サリドマイド	サレド	○	○						
	レナリドミド	レブラミド	0.1%	0.1%						
造影剤	MRI用肝造影剤	フェルカルボトラン	リゾビスト	○	○					
		尿路・血管系	イオパミドール	イオメロン	○		○			
	イオパミドール		イオパミロン	○						
	イオヘキソール		イオパーク	○						

### ③ 【原因薬剤の検索】

DLST およびパッチテストを検討する。DLST は、高用量ステロイドを使用していると偽陰性となる可能性があり、急性期であればステロイド導入前に行い、急性期に陰性であれば回復後に再検する。パッチテストは薬疹の紅斑や水疱がみられる急性期には施行できないため、ステロイド投与が終了あるいは低用量になってから行う。薬剤によるパッチテストは重量比で 5~20%程度の濃度で陽性になることが多いため、粉碎した薬剤をワセリンで希釈して行う。内服誘発試験は薬疹において原因薬剤を特定する最も信頼性の高い検査である。しかし、SJS/TEN、DIHS などの重症薬疹では誘発により生命を脅かす危険性があるため、内服誘発試験は原則禁忌とされる。

薬剤リンパ球刺激試験 DLST
末梢リンパ球を薬剤とともに培養し、リンパ球増殖に伴うDNA合成量を測定することで薬剤に過敏反応を示す細胞性免疫の有無をみる。T細胞の関与する薬疹において有用とされるが、感度が低いため、本試験で陰性であるからといって薬剤の関与を否定することは出来ない。TEN やSJS では早期から陽性になりやすいがDIHS では発症して数週間後に陽性化することが多い。薬疹の原因薬品精査に用いるときは保険適用される。
パッチテスト
披検材料を白色ワセリンなどの基剤に混じ、これをパッチテストユニット(パッチテスト用の絆創膏)に塗り、健常皮膚に貼付する。48時間後にパッチテストユニットを除去し、30分~2時間ほど待ってパッチテストユニットの刺激が治まった時点で測定する。除去した部位に発赤や浮腫、丘疹、びらんなどを認めれば陽性とする。72時間後、96時間後、そして1週間後にも判定を行うと、より確実になる。

- <参考文献> 1) 塩原 哲夫:「皮膚疾患-薬疹-」. 調剤と情報 2015.6 臨時増刊号, Vol21, No7  
2) 清水 宏:「5章 診断学」「10章 薬疹とDVHD」: 新しい皮膚科学 第3版, 中山書店, 2018.6.10  
3) 山口 正雄:「薬剤アレルギー検査はこう考える! 得られる情報とその限界」. 薬局 2018 Vol69, No3  
4) 日本皮膚科学学会ガイドライン:「重症多形滲出性紅斑 スティーブンスジョンソン・中毒性表皮壊死症 診療ガイドライン」. 日皮会誌 126(9), 1637-1685, 2016