

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2015年8月27日放送

「第78回日本皮膚科学会東京支部学術大会③

シンポジウム2 基調講演 薬疹の最新動向と今後の展望」

昭和大学 皮膚科
教授 末木 博彦

はじめに

本日は薬疹の最新情報と今後の展望についてお話しさせていただきます。最初に薬疹の概念が変遷しボーダレス化が進んでいるというお話、続いて近年、薬疹の診療において皮膚科医が果たすべき役割が大きくなったというお話をさせていただきます。各論としましては私どもが関与しております重症薬疹の疫学研究結果のトピックス、薬剤の血中濃度・薬物動態と薬疹の発症との関係、多形紅斑とStevens-Johnson症候群(SJS)との鑑別診断、薬剤性過敏症症候群(DIHS)のバイオマーカーとヘルペス属ウイルスの再活性化予測因子について紹介させていただきます。

薬疹の概念の変遷

「薬疹とは経皮投与を除く全身投与により体内に摂取された薬剤自体またはその代謝産物の直接的作用ないし間接的な作用によって誘導される皮膚・粘膜病変」と定義されます。従って、薬疹はアレルギー機序に限らず、毒性によるもの、手足症候群のように薬理作用を反映するもの、免疫環境を変化させ、間接的に発症に影響を与えるものなどが包含されます。薬剤性水疱症や乾癬型薬疹などどこまでを薬疹と

薬疹の概念の変遷: 対処法の変化

薬疹、即被疑薬中止ではなくなった



- * 新しい分子標的薬、抗体製剤、抗ウイルス薬作用機序・病態によっては投与前から予防策を講じたり、原因薬を即座に中止するのではなく、継続しながら皮膚症状をマネジメントすることが求められる。
- ファーマコゲノミクスによる薬疹の回避
HLA-A*3101保有患者にカルバマゼピンを避ける。

捉えるべきか、ボーダーラインは不明瞭です。さらに新しい分子標的薬や抗体製剤、抗ウイルス薬など非アレルギー機序による薬疹では原因薬の中止が患者に大きな不利益を与えることもあり、原因薬を継続しながら皮膚症状をコントロールしたり、症状の軽減のために投与開始前から予防策を講ずるなどのマネジメントが必要になり、皮膚科医の役割が大きくなりました。

疫学研究結果のトピックス

次に近年の疫学調査により明らかになった点をご紹介します。SJS/TENでは原因薬により投与開始から発症までの期間に差異があることが分かりました。すなわち解熱・鎮痛薬・感冒薬では14日以内に80%以上の症例が発症しており、抗菌薬でも14日以内に70-80%の症例が発症しています。これに対し、抗けいれん薬では2週間以内に発症するのは30%に過ぎず、80%の症例が発症するのは投与開始から35日以降になります。急性期SJS/TENでは3/4の症例に何らかの眼症状がみられます。慢性期に後遺症で眼科を受診した患者の80%に発症時の前駆症状として感冒様症状があり、被疑薬としては解熱鎮痛薬・感冒薬が62%を占め、抗菌薬28%と合わせて90%に達します。解熱鎮痛薬と感冒薬によるSJS/TENの患者はHLA-A*0206にodds比5.8で関連性が認められ、多変量解析では眼障害の程度は発症年齢と原因薬の解熱鎮痛薬・感冒薬に有意の関連性がみられました。

DIHSの長期予後に関する調査がわが国と台湾の17施設で行なわれ、158症例を対象とし死亡例13例を除く145例について解析がなされました。その結果、発症から3年以内にバセドー病、橋本病、無痛性甲状腺炎など自己免疫性甲状腺疾患が7例、2ヵ月以内に劇症1型糖尿病が5例、感染症が7例、DIHS発症前から存在した腎障害の悪化による透析導入が2例にみられ、軽快後も経過観察の必要性が確認されました。

薬剤の血中濃度・薬物動態と薬疹発症との関係

2014年9月から12月の4ヵ月間にLamotrigineによる重症薬疹で4例の死亡例があり、今年2月に添付文書の警告欄が改訂され、あらためて注意喚起がなされました。すなわち、用法・用量の遵守、特に漸増方法の規定遵守、発熱と粘膜症状と共に皮疹が出現した場合に皮膚科専門医に相談し、本剤の中止と適切な処置を行なうことが盛り込まれました。これはLamotrigineの発売当初、

ラミクタール(一般名 ラモトリギン)の添付文書改訂 2015. 2. 4.	
現 行	改 訂 案
<p>【警告】</p> <p>本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。</p>	<p>【警告】</p> <p>本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、薬剤性過敏症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること。(「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。</p> <p>1.用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の「用法・用量」を遵守すること。</p> <p>(1)投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること(成人のみ)。</p> <p>(2)維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。</p> <p>2.皮疹出現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、皮疹に加え以下に示す症状があらわれた場合は重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。</p> <p>発熱(38℃以上)、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹 等</p> <p>3.重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。</p> <p>4.患者又は家族に対して、皮疹や上記の症状があらわれた場合は直ちに受診するよう指導すること。</p>
<p>昨年9-12月に ラミクタール (一般名 ラモトリギン) による重症薬疹の死亡例 4例</p>	

海外で重症薬疹が多かったため、初期用量を下げ、ゆるやかな漸増法を採用したところ、重篤な皮膚障害の発現率が低下したに基づいています。

わが国でも 2006～2007 年に海外と同一の初期用量の減量と漸増法による前向き臨床試験が行なわれました。その結果、皮膚障害の発現率は 6.9% から 3%まで減少し、重症薬疹の発症は 1 例もありませんでした。Lamotrigine の添付文書にてんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合に於て、バルプロ酸ナトリウム併用の有無、Lamotrigine のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤併用の有無による初期用量と漸増法が細かく規定されています。

医薬品・医療機器総合機構に 2008 年 12 月から 2011 年 11 月までに報告された Lamotrigine による重篤な皮膚障害 397 例のうち、用法・用量が確認された 251 例を集計したところ、用法・用量遵守群で逸脱群に比し SJS、TEN、DIHS のいずれも発現率が明らかに低いことが報告されております。このようにアレルギー機序による重症薬疹であっても血中濃度の急な上昇が発症に寄与することが示唆されております。C 型肝炎ウイルスに対するプロテアーゼ阻害薬であるテラプレビルによる薬疹では投与開始早期に生ずるグレード 1 と 2 の薬疹は非アレルギー機序と考えられ継続が可能な症例が多いことが分かりましたが、2, 250 mg/day から 1, 500 mg/day 程度への減量投与によりグレード 1 と 2 では薬疹の発現率が低下しリスク比にも有意な低下がみられました。

SJS と多形紅斑の鑑別診断

Stevens-Johnson 症候群と多形紅斑型薬疹はいずれも発熱や粘膜症状を伴い、多形紅斑で

海外と同一の初期用量と漸増法 (スターターパック)による安全性を検討する 前向き臨床試験(2006-2007)

- 投与開始8週間以内にラモトリギンとの因果関係を否定できない発疹を生じたのは3/105例(2.9%)であった。重症薬疹はみられなかった。

[大田原俊輔ほか:海外での新推奨用量によるlamotrigineの臨床評価ーバルプロ酸ナトリウム服用てんかん患者を対象とした第III相試験. 新薬と臨床57:1442, 2008]

初期投与量変更前のわが国での臨床試験ではラモトリギンとの因果関係を否定できない発疹を生じたのは6.9%であった。

ラモトリギンの用量・用法遵守群と逸脱群における 重症薬疹の発現率比較

病型	承認された用法・用量から逸脱 152/251例	承認された用法・用量遵守 99/251例
SJS	33	20
TEN	9	2
DIHS	27	8

注1 本剤の承認された用法・用量は表1を参照すること

注2 平成20年12月より平成23年11月までに報告された重篤な皮膚障害発現症例397例のうち、用法用量が確認された251例について集計

注3 複数の事象が認められた症例を含む

PMDAホームページより引用

も水疱を伴うことがあり、鑑別診断が問題になります。 Roujeau らの研究グループは SJS では flat atypical targets を呈するのに対し、多形紅斑では typical targets もしくは raised atypical targets を呈することで鑑別することを提唱していますが、raised atypical targets でも SJS のことがあり、targets すなわち標的病変のみでの鑑別診断は困難です。両疾患の違いは表皮の壊死性障害が主体かどうかにあります。生検組織で表皮の壊死性変化をみるのが重要ですが、発症早期や生検部位によっては、うまく所見が得られない場合もあります。両者の鑑別が難しい場合、私達は SJS の病勢評価スコアを用いて全身症状や粘膜症状も含めたスコアを参考にしてはどうかと考え、検討中です。

	臨床症状	スコア0	スコア1	スコア2	スコア3
皮膚病変	皮膚剥離面積(口唇は除く)	0%	5%未満	5~10%未満	
	びらん/潰瘍部の浸出液	なし	微量	少量	多量
	皮膚/潰瘍部の出血	なし	軽度	中等度	重度
	皮膚/粘膜の疼痛	なし	少しの痛み	かなりの痛み	耐えられないほどの痛み(セデーションを要す)
口唇/口腔内病変	血痂/出血/口唇びらん	なし	血痂/出血を伴わないびらん	口唇のみに血痂/出血を伴うびらん	口唇・口腔内広範囲に血痂/出血を伴うびらん
全身症状	経口摂取	問題なし	食事に手を付けるが、少し残す	食事に手を付けたがるが半分以上残す	食事に手を付けない(絶食を含む)
	重症感・倦怠感	なし	軽度	中等度	高度
	発熱	37°C未満	37-37.5°C未満	37.5-38.5°C未満	38.5°C
眼病変	偽膜形成	なし	わずかにあり	存在するが開眼可能	開眼困難
	結膜充血	なし	軽度充血	中等度充血	高度充血

DIHS のバイオマーカーとヘルペス属ウイルスの再活性化予測因子

重症薬疹研究グループを中心に DIHS の発症早期における診断のためのバイオマーカーやヘルペス属ウイルスの再活性化を予測するバイオマーカーの検討がなされました。その結果 DIHS 患者では Thymus and activation-regulated chemokine (TARC) が異常高値を示し、10,000pg/ml を超える症例もしばしば見られることが分かりました。SJS/TEN や播種状紅斑丘疹型薬疹でも稀に TARC 高値を示すことがありますが、10,000pg/ml を超えることはほとんどありません。DIHS の発症早期には臨床検査値異常が揃わないと播種状紅斑丘疹型や多形紅斑型薬疹との鑑別が難しいことがあり、TARC 値は鑑別診断の参考になるものと考えられます。さらに TARC 値は DIHS とほぼ同症として欧米で用いられている drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) の score とも弱いながら相関関係が認められました。HHV-6 の再活性化が認められた群と認められない群を比較すると再活性化群で TARC 値が有意な高値を示しました。この結果から発症早期の TARC 値によりヘルペス属ウイルスの再活性化を予測することが可能であると考えられます。すなわち 10,000pg/ml 以上の高値を示せば、ほぼウイルスの再活性化を予測することができます。

そのほかのバイオマーカーについても検討したところ、ウイルス再活性化群で有意の高値を示すものとして血清 TNF- α 、CRP、LDH がありました。

薬疹を診る際の注意すべきポイント

最後に皮膚科医が薬疹を診る際に注意すべきポイントとして①薬剤毎に異なる薬疹の臨床的特徴・病態を熟知しておくこと、②薬疹の病型よりも病態を考えて対処すること、③被疑薬の中止・継続は患者の置かれた状況、被疑薬の有用性とリスクを両睨みの上で判断し、患者への十分な説明を行なうこと、④分子標的薬など特定の薬剤では予防や症状軽減のためのマネジメントを必要とすることがあり、マニュアル任せにせず、定期的に関与することをお願いしたいと考えます。

薬疹の診療における皮膚科医の新たな役割

- 個々の薬剤毎に生じる薬疹の臨床的特徴・病態を熟知しておく。
- 個々の症例において病型よりも病態を考えて対処する。
- 被疑薬の中止・継続は患者の置かれた状況、被疑薬の有用性とリスクを両睨みのうえ判断し、インフォームドコンセントを行なう。
- 必要に応じて予防・症状軽減のためのマネジメントを行なう。マニュアル任せ、コメディカル任せにしない！