

# 「知っておきたい薬物アレルギー」

講師：土田哲也 埼玉医科大学皮膚科教授

## プロフィール



昭和 53 年 3 月 東京大学医学部医学科卒業  
昭和 53 年 6 月 東京大学医学部皮膚科研修医  
昭和 54 年 1 月 東京大学医学部皮膚科文部教官助手  
昭和 58 年 10 月 米国 UCLA メディカルセンター、  
postdoctoral fellow (腫瘍免疫の研究)  
昭和 60 年 11 月 東京大学医学部皮膚科文部教官講師  
平成 7 年 7 月 埼玉医科大学皮膚科助教授  
平成 10 年 4 月 埼玉医科大学皮膚科教授

## 学会活動

日本皮膚科学会（代議員）、日本皮膚悪性腫瘍学会（理事）、日本皮膚病理組織学会（理事）、日本皮膚アレルギー学会（評議員）、日本色素細胞学会（評議員）、日本乾癬学会（評議員）、皮膚脈管懇話会・膠原病研究会（世話人）、The International Dermoscopy Society (Board Member)、The Society for Investigative Dermatology、その他

## 【講演要旨】

### ● 薬物アレルギーと薬疹の関係

見る観点の違いですが、多くは重なります。本日は、「薬疹を生じる薬物アレルギー」を中心に話しますので、「薬疹」という言葉を使った時は、「アレルギー性の薬疹」と解釈してください。また、「薬疹」は飲んだり、注射したりして体内に入った薬により生じる症状を指します（外用薬によるアレルギーのかぶれ（接触皮膚炎）は、薬疹とは言いません）。

### ● 薬疹なんてすぐわかる？

原因は「直前に初めて摂取した薬」で、症状は「体中に皮疹が生じる」から、話は簡単とつい思ってしまいます。本当にそうでしょうか？

1. 「直前に初めて摂取した薬が原因」というのは正しい？ それを考えるために、まず、「感作」と「惹起」を理解しましょう。

1) 薬疹を生じるためには「感作」という免疫の準備期間が必要です。

実は、全く初めて摂取する薬であれば、摂取後すぐに薬疹が生じることは通常ありません。それは、体がその薬に対してアレルギーを獲得するまでの準備期間が必要だからです（感作）。その期間は通常2週間は必要です。この間、症状は何もでないで静かに準備は進行します。従って、原因薬は、「その直前に初めて摂取した薬」ではなく、2週間以上前に少なくとも1度は摂取したことがある薬、を最も疑うべきだということになります。

2) いわゆるアレルギー症状というのは最後の「惹起」という段階を指しています。「即時型アレルギー」や「遅延型アレルギー」はこの段階の反応を指しています。

ある薬に対するアレルギーの準備が整った（感作が成立した）段階で、再びその薬が摂取されると、薬疹を中心とするいわゆるアレルギー症状を生じます。このアレルギー症状には、大別して2種類があります。ひとつは、IgEという抗体が主役の「即時型アレルギー」で摂取後15分後に、もうひとつは、T細胞が主役の「遅延型アレルギー」で摂取後48時間後をピークとして症状を生じます。従って、薬疹が生じる「直前」もしくは「1-2日前に」摂取した薬物を原因として疑うことは正しいといえます。

3) 「感作」と「惹起」を理解すると、何故、原因薬として一番多いパターンは「2週間前に開始して摂取し続けていた薬物」であるか、その理由がわかります。

結局、「2週間以上前に少なくとも1度は摂取したことがある、かつ、直前もしくは1-2日前にも摂取した薬」という原因薬の条件を考えると、一番多いパターンは「2週間前に開始して続けていた薬」ということは容易に理解できます。

4) ただし、薬物には顔つきの似た親戚がいるために生じる問題も知っておく必要があります。

初めての薬でも、アレルギーを獲得している（感作が成立している）薬と顔つき（構造）が似ているために、免疫細胞が見間違えて、すぐに惹起の反応が生じてしまうことがあります。これを「交差感作」といいます。ある薬でアレルギー症状を起こすことがわかっている場合、その親戚の薬も摂取しないようにするのはこのためです。近い関係の親戚ほどこの現象が起りやすくなります。

2. では、薬疹は「体中にでる」というのは正しいのでしょうか？ ここでは、薬疹にはいくつかの症状のパターン（臨床型）があることを勉強する必要があります。

「体中にでる」というのは、多くの場合は正しいといえます。かぶれのように外から触れた物質が原因である場合に比べ、薬疹の際は原因物質が血行性に体中をめぐりますので、全身左右対称性に紅色の皮疹がでるのが典型です。しかし、例外もあります。

薬疹には沢山のタイプがありますが、ここではそのうち重要ないくつかを紹介します。

1) 薬疹の典型例は、「紅斑丘疹型」です。

これは、確かに体中に赤い皮疹が生じ、最も多い薬疹のタイプです。

2) 「体中」ということだけを考えると見逃してしまう薬疹の代表が「固定薬疹」と「光線過敏型薬疹」です。

固定薬疹は、やや紫褐色調を帯びた丸い皮疹で、非常に特徴的な皮疹ですので、見慣れていればすぐ判断できます。しかし、体の一部にしかでませんし、風邪薬や頭痛薬など一時的に飲む薬が原因のことが多いため、見逃されてしまいがちです。あとに長く茶色い色素沈着を残し、また、繰り返しているうちに全身に広がり、あとで述べる重篤な薬疹型に移行することもあります。

光線過敏型薬疹は、日光があたりやすい顔や手に症状が強くなるタイプです。薬単独では生じませんが、薬摂取に日光照射が加わって初めて症状が生じます。分布からは、外から物質が付着して生じる「かぶれ」をすぐに考えるかもしれませんが、外にさらされた部位（露出部）は、光があたる部位（露光部）でもあることにも気づくべきです。また、薬をやめた後も、慢性光線性皮膚炎として、日光過敏の状態が続くこともあります。

3) 摂取後すぐに生じる薬疹は、「蕁麻疹型薬疹」で、機序としてはIgEが関与する即時型アレルギーが代表です。これは、ショック症状に繋がる反応ですので、要注意です。

4) 「多型紅斑型薬疹」→「スティーヴンス・ジョンソン症候群」→「TEN型薬疹」という一連の薬疹型があり、TEN型薬疹は死亡率の高い最も重症型の薬疹です。

## ● 重症の薬疹型は？

### 1. スティーヴンス・ジョンソン症候群

目、口腔粘膜、陰部粘膜など、粘膜を中心に発赤、びらんを生じます。皮膚にも発赤、びらん（多型滲出性紅斑）を生じますが、それが広範囲に及ぶと、次のTEN型薬疹に移行したと判断します。目の後遺症をしばしば残し、結膜癒着などによる視力障害の危険もあります。また、薬以外に、感染に対するアレルギー反応として生じる場合もあります。

### 2. TEN型薬疹

全身にびらんを生じ、100%熱傷に近い状態になるため、生命の危険性が最も高い最重症型の薬疹です。

### 3. 薬剤誘発性過敏症症候群(DIHS)

特定の薬物（抗けいれん薬など）が原因となり、肝機能障害や腎障害を伴う重症型薬疹です。薬物アレルギーに加えて、HHV-6 というウイルス（突発性発疹の原因ウイルスで、症状が治まったあとも体内に潜伏します）が再び暴れだす（再活性化）することが、重症化に関係していると考えられています。

## ●薬疹とウイルス感染症の見極めは簡単？

### 1. 薬疹とウイルス性発疹症

考えてみれば、薬疹の典型例である「紅斑丘疹型」は、はしか（麻疹）や三日ばしか（風疹）に似ていますね。両者の原因は、一方は薬物という化学物質、他方はウイルスという病原体と、全く違うものですが、共通項は原因となるものが血行性について最終的に一種のアレルギー反応を起こしたという点です。そのため、結果としての症状が酷似すると考えられます。

### 2. 薬疹とウイルス感染症は結果が似ているだけで、単なる他人の空似としてよいでしょうか？

現在、薬疹における最も大きなトピックスが、薬物アレルギーとウイルス感染の関係です。前述した、DIHS は、薬物アレルギーとウイルス再活性化の関連が明らかに証明された例として注目されています。実は、古くから、伝染性単核球症（EB ウイルス感染症）の患者さんで、感染症状がある時期にペニシリンを摂取すると薬疹が生じやすいということは知られていました（HHV-6 と EB ウイルスは同じくヘルペスウイルスの仲間で、体内に潜伏しているという共通点があります）。こういったことは、今まで、単なる特殊例として注目をあびませんでした。こうした薬物アレルギーとウイルスの密接な関係は実はかなり一般的なことかもしれないと考えられるようになってきています。

## ●薬疹の原因を確定するためには？

1. 症状が治まったあとで、いくつかの検査を合わせて判断しますが、かなり手間はかかります。

- 1) パッチテスト
- 2) 皮内試験・プリックテスト
- 3) 内服試験
- 4) リンパ球刺激試験(DLST) (保険適応外)

1)~3)は、何らかの方法で患者さんの体内に入った薬の成分に対する反応をみる検査です（体内検査）。4)は患者さんの血液をとってきて、分離したリンパ球に疑わしい薬をかけてリンパ球が増殖するかどうかで判断する検査です（体外検査）。残念ながら、体の負担が少ない1), 2), 4)は、偽陰性（本当は原因だが検査では陰性にでる）がかなり多いことが特徴です。体の負担はありますが、内服試験が最も確実な検査法です。

通常は、体の負担の少ない1)または2),および4)を行い、陽性にできれば、一応原因薬である可能性が高いとしてそこで検査を終了します。1),2),4)のいずれでも陽性のものがない場合、さらに内服試験を行ってまで確かめるかどうかは相談して決めます。

## 2. 「使えない薬を教えて欲しい」と「使っても大丈夫な薬を教えて欲しい」

これは似た質問のようにみえますが、実質的には大きな隔たりのある質問です。

「**使えない薬**」は、問診上、疑わしい薬をリストアップし、前述の検査で確認できたものは黒とし、「絶対使用不可」、確認まではできなかったものは灰色として、「できれば使用不可」とします。残念ながら、灰色には殆ど黒のものからそうでないものまで幅がでてるのはやむを得ません。「使えない薬」については、アレルギー証明書を携帯されることをお勧めいたします。

一方、「**使っても大丈夫な薬**」を証明することは、実際上できません。アレルギー検査の多くが、宿命的に「偽陰性」を生じやすい検査であることから、これらの検査で陰性だから大丈夫ということは全くいえません。また、内服試験までやって、その時点で反応が起らないことを確かめたとしても、その検査をきっかけにアレルギーを獲得（感作が成立）し、実際に飲んだときにはアレルギー反応（惹起）が起こることさえ可能性としてはあります。

### ● 薬疹の治療は？

疑わしい薬の中止または変更が最も重要です。

軽症の場合は、中止のみで経過観察しますが、中等症の場合は、抗アレルギー薬の内服とステロイド薬の外用、または少量～中等量のステロイド薬内服を行うことがあります。重症型薬疹の場合は、できる限り早期にステロイド薬を大量に内服または注射する必要があります。TEN型薬疹の場合のように、全身にびらんが生じた場合は、重症熱傷に準じた全身管理が必要です。また、スティーヴンス・ジョンソン症候群では、結膜癒着などの後遺症の治療が必要な場合があります。もちろん、ショック症状を伴う蕁麻疹型薬疹では、早急にショックに対する対応が必要です。