

マルホ皮膚科セミナー

2023年4月24日放送

「第86回 日本皮膚科学会東部支部学術大会 ③

シンポジウム6-2 薬疹診療～クリニックでできること～

あずきざわ皮ふ科
院長 小豆澤 宏明

はじめに

大阪市中央区の小豆澤と申します。本日はクリニックでできる薬疹診療ということでお話をさせていただきます

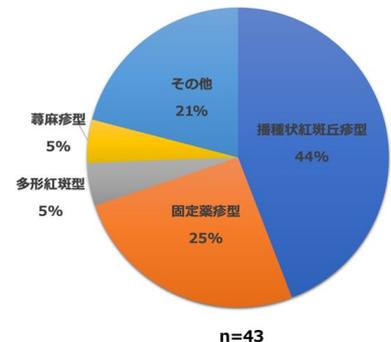
まずはじめにクリニックの薬疹患者の頻度はどれくらいでしょうか？当院での薬疹患者さんの頻度は0.3%でした。これは診察券ベースでの純粋な新患の集計です。アトピー性皮膚炎や蕁麻疹などの皮膚疾患に比べると非常に少数で、大学病院や基幹病院よりもだいぶ少ないように思いますが、ご開業の先生方のご印象はいかがでしょうか。当院はHPに薬疹診療をしますと掲載していますが、薬疹のみではクリニックの経営は成り立ちそうにありません。

当院での薬疹症例

当院で経験した薬疹症例の臨床病型の内訳です。播種状紅斑丘疹型が4割を占め、最も多いことがわかります。次に固定薬疹が多く全体の1/4を占めています。多形紅斑型や蕁麻疹型はごく少数でした。

こちらは当院で経験した症例で、市販されているOTC薬のイブクイックを服用後に、手背、足背に紅斑が生じた症例です。主成分のアリルイソプロピルアセチル尿素が原因薬剤と考えられます。

当院における薬疹臨床型の内訳



イブクイック®による固定薬疹

イブプロフェン
アリルイソプロピルアセチル尿素



お気づきの先生方も多いかと思えますが、近年プレミアムと名のつく OTC 薬にアシルイソプロピルアセチル尿素を含む薬剤があります。例えばロキソニン S には含まれませんが、ロキソニン S プレミアムにはこの成分が含まれます、同様にバファリン A はアスピリンを主成分としていますが、バファリンプレミアムはアシルイソプロピルアセチル尿素を主成分としており、これらのプレミアムと名のつく OTC 薬は固定薬疹に注意が必要です。一方バファリンプレミアム DX はこの成分を含みませんので、プレミアムという名前だけでは判断はできませんので、必ず実物を確認することが重要となります。

当院で経験した症例ではカルボシステイン、ムコダインによる固定薬疹の症例が多く、やはり、足背、手背に境界明瞭な紅斑が生じております。カルボシステインは内科、耳鼻科や小児科でも頻繁に処方される薬剤ですので、固定薬疹の頻度が多く、見落とさないようにする必要があります。

これは当院で播種状紅斑丘疹型と多形紅斑型薬疹の被疑薬となった薬剤の内訳ですが、アモキシシリンが最も多く、次にピロリ除菌に用いられるボノサップが続きます。そのほか重症薬疹の原因薬として知られるセレコキシブ、ラモトリギン、カルバマゼピン、ヒドロキシクロロキンなどが被疑薬でした。

こちらは当院で経験したアモキシシリンによる播種状紅斑丘疹型薬疹で、粟粒大から半米粒大ほどの紅斑、丘疹がびまん性にみられます。ペニシリン系抗生剤や造影剤などでよくみられる薬疹で麻疹風疹などのウイルス性発疹症との鑑別が必要です。

ピロリ除菌に伴う皮疹でも同様の皮疹がみられ、ランサップ、ボノサップ等を 1 週間内服、終了後翌日に紅斑が出現することが多いです。

アシルイソプロピルアセチル尿素を含有する“プレミアム”OTC薬

●ロキソニン S プレミアム

ロキソプロフェンナトリウム
アシルイソプロピルアセチル尿素

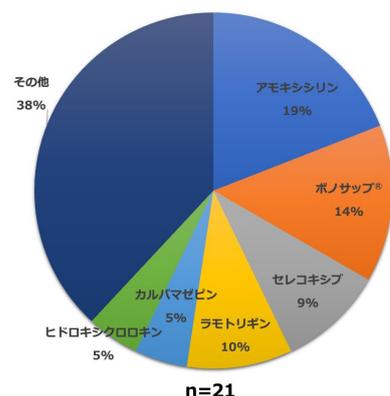
●バファリン プレミアム

アセトアミノフェン
イブプロフェン
アシルイソプロピルアセチル尿素

※バファリンプレミアム DX はアシルイソプロピルアセチル尿素を含まない

**固定薬疹に注意！
OTC薬は実物を確認する**

当院における播種状紅斑丘疹型・多形紅斑型薬疹の被疑薬の内訳



播種状紅斑丘疹型薬疹

粟粒大から半米粒大までの細かい紅斑が左右対称性に分布



ペニシリン系抗生剤、造影剤などでよくみられる麻疹、風疹などの鑑別が必要

これらの薬剤はアモキシシリン、クラリスロマイシン、PPIの合剤で、それらによる薬剤アレルギーと考えられがちですが、実はそれらの薬剤の内服誘発試験を行っても皮疹が誘発されない症例があります。新潟大学皮膚科の阿部理一郎教授らは薬剤アレルギーよりもピロリ菌アレルギーが多いことを2018年にJACIに報告されております。

アモキシシリンにより誘発される伝染性単核球症は有名ですが、それほど頻繁に経験する病態ではありません。アモキシシリンの関与がなくても、EBウイルス初感染そのもので皮疹が誘発されるため、どこまで薬疹ととらえるかは不明確です。

ウイルス性発疹症との鑑別

播種状紅斑を主訴に来院した場合、それが薬疹なのかウイルス性発疹症であるかを区別することは容易ではないため中毒疹とすることがあります。

中毒疹は下記の3群に整理する必要があります。

- ①原因が特定できるウイルス性発疹症
- ②原因薬の因果関係が明らかな薬疹
- ③その他

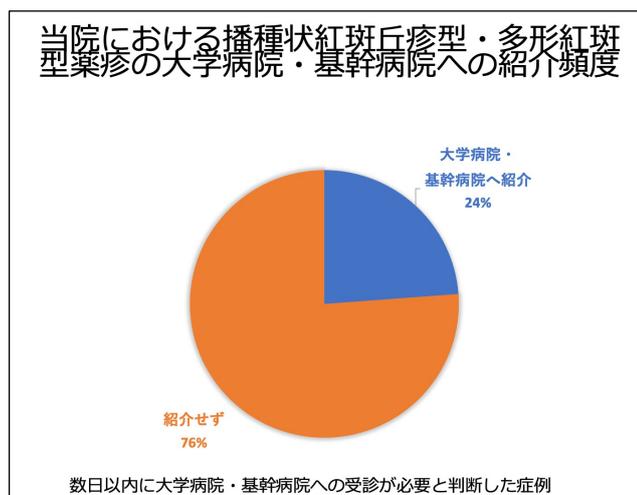
薬剤投与歴以外に薬疹とウイルス性発疹・その他を見分けることは困難で、むしろ①、②を見逃していないことが重要です。

クリニックであっても、ウイルス性発疹症を疑う場合、風疹麻疹ヒトパルボウイルスB19、EBウイルス IgM 抗EBNAを検査することができます。ただし、播種状紅斑の患者に対して、上記の検査を一律に実施する必要はありませんが、見落とさないようにします。ヒトパルボウイルスB19 IgMは、以前は成人女性のみでしたが、現在は紅斑が出ている15歳以上で、このウイルスによる感染症が強く疑われる場合に算定が可能です。ウイルス性発疹症は、日常臨床で皮膚科医が診ている中毒疹の症例に占める割合はわずかと考えられます。

大学病院・基幹病院への紹介の実態

こちらは当院における播種状紅斑丘疹型・多形紅斑型薬疹の症例で、数日以内に大学病院や基幹病院への受診が必要と判断した割合ですが、全体の薬4分の1弱の症例で紹介受診が必要でした。この中に紹介先で入院となった症例が1例に含まれております。

セレコキシブによる多形紅斑型薬疹の症例で、概ね1cm以上ある隆起する紅斑は多形紅斑型と分類さ



れますが、その境界はあいまいです。播種状紅斑丘疹型に比べやや大型の中心が暗赤色の紅斑が癒合しております。

当院でもセレコックスによる多形紅斑型薬疹を経験しております。この症例は基幹病院へ翌日受診で紹介しました。

重症薬疹

重症薬疹は入院加療が必要であったり、生命予後が不良あるいは後遺症が残るような薬疹をさしますが、ここに挙げる Stevens-Johnson 症候群

(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN) 薬剤性過敏症症候群(DIHS)が代表的です。SJS TEN は指定難病ですが、DIHS は指定難病ではありません。不適正使用によって重症薬疹が起こった場合は、医薬品副作用被害救済制度により救済されないことにも注意が必要です。

中毒性表皮壊死症は多くの症例で SJS 進展型の経過をとりますが、播種状紅斑型薬疹に見えても高熱を伴う場合にはびまん性紅斑進展型にも注意が必要です。

SJS TEN の治療開始前に、大学病院などでは病理組織学的迅速診断法で表皮の壊死性変化を確認することが出来る場合があります。通常病理組織標本の作製には数日かかりますが、蛍光抗体法直接法と同様に皮膚生検の検体を処理して、簡易の固定を行いヘマトキシリン・エオジン染色を行うと 1 時間程度で表皮壊死を確認することができます。ただし、水疱部は表皮が脱落するため避ける必要があります

重症多形滲出性紅斑の調査研究班が中心となり重症薬疹診療拠点病院の認定を行っており、SJS TEN を疑う場合はとくにこれらの病院への紹介が推奨されます。

重症薬疹の顔面紅斑の特徴ですが、SJS TEN で目口の周囲に紅斑が診られるのに対して DIHS ではこれらの部位の紅斑を欠くため蒼白に見え、逆パンダと表現されることがあります。SJS TEN では紅斑が Spot 状であることが多いのに対して DIHS では全体の紅斑腫脹としてみられます。DIHS でも粘膜診がみられることはありますが、SJS TEN のように重篤ではありません。

DIHS が疑われる症例ではこれまで抗 HHV-6 抗体を初診時と 2~4 週間後のペア血清で測定し 4 倍以上の抗体上昇があれば再活性化と考えますが、2021 年から検査の受注が停止されております。代わりに血清 HHV-6 DNA 量を測定することになりますが、ご存じのとおり皮疹の発症より遅れて HHV-6 の再活性化が起こりますので、初期に検出出来ない場合は 1 週間程度あけて再検査をする必要があります。

また血清 TARC の著明上昇がみられるので測定は有用です。ただしこれらはいずれも保険適用はありませんし、そもそも DIHS は入院加療が必要ですから、クリニックから、こ



これらの対応が可能と考えられる、重症薬疹診療拠点病院などへの迅速な紹介が重要となります。

薬剤中止の指示

薬疹患者に対する薬剤中止の指示はどのようにすべきでしょうか。重症薬疹の報告がある薬剤はかならず中止する必要があります。

投与中のすべての薬剤が可能であればそれが望ましいですが、すべての薬剤を中止できるとは限りませんので、中止しても支障のない薬剤のみを中止することもあるかと思えます。

長期投与中の薬剤を中止するかといわれると難しい判断になります。半年-1年と問題無く使用できている薬剤が原因となる可能性は低いと考えられ、中止の指示はしないことが多いように思われます。

おわりに

以上まとめですが、クリニックでの薬疹診療においては、固定薬疹を見逃さない、薬疹・ウイルス性発疹症・その他の中毒疹に整理する、重症薬疹を疑えば、速やかに重症薬疹診療拠点病院へ紹介することが重要と考えます。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maraho_hifuka/