

マルホ皮膚科セミナー

2013年2月28日放送

「第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会④

シンポジウム 4-3 乾癬型薬疹について」

横浜市立大学 皮膚科

非常勤講師 内田 敬久

はじめに

日常診療において、乾癬患者を診察した際、難治性ないし悪化する皮疹を診た場合には、薬剤の関与を念頭に入れておく必要があります。乾癬型薬疹は、通常の薬疹と異なり、アレルギー機序ではなく、主に薬理作用により発症し、皮疹を誘発します。では、乾癬型薬疹の特徴について述べていきたいと思えます。

臨床的な特徴と発症までの投薬期間

臨床的には、経過から3つのタイプに分類する考え方があります。

- ① 薬剤により皮疹が出現し、中止により皮疹が消失するもの、
- ② 薬剤により皮疹が出現しますが、中止により皮疹が消失しないもの、
- ③ 乾癬の既往があり、薬剤投与により皮疹の悪化・再燃をみるものです。

皮疹の形態は、通常の乾癬で見られる、角化を伴う紅斑もみられますが、実際には膿疱型が半数と多く、掌蹠膿疱症のように、手掌・足底に膿疱の多発がみられます。

発症までの投薬期間ですが、数ヶ月～2年以内が多いとされています。しかし、1週間という短期間の投与で発症したり、逆に、10年以上長期間投与されたのちに発症するケースもみられます。横浜市立大学では2000年から2012年までの12年間で32例の乾癬型薬疹が見られましたが、発症までの投薬期間は、1ヶ月～7年、平均1年5ヶ月でした。

原因薬剤の種類と発症機序

次に原因薬剤ですが、欧米では20種類ほどの原因薬剤が報告されています。本邦報告例は、1990年から2012年の間で82例の乾癬型薬疹の報告がありますが、降圧剤に

よるものが 32 例と多く、およそ 4 割を占めています。

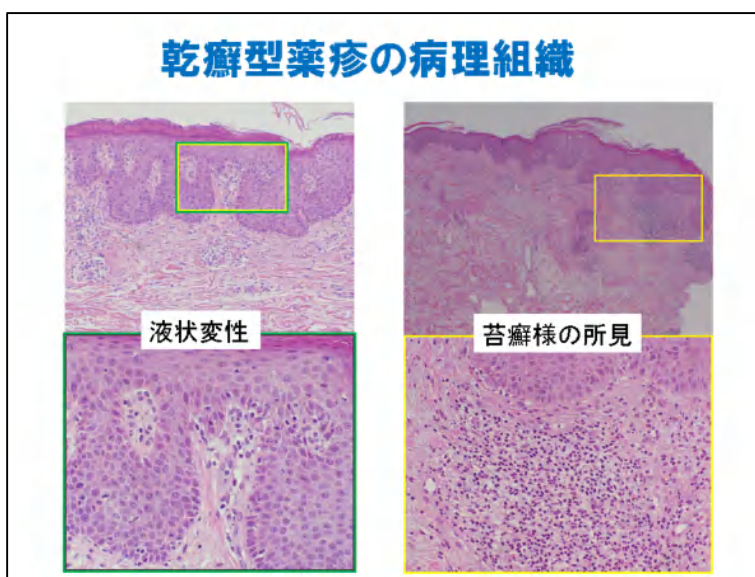
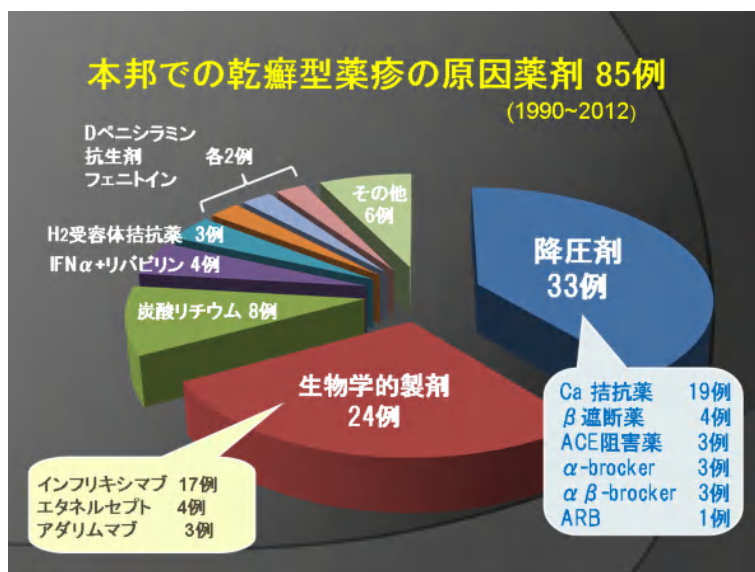
なかでも Ca 拮抗薬がその 6 割と多くみられました。これは、本邦での Ca 拮抗薬の使用頻度が高く、それを反映した結果かも知れません。欧米では、β 遮断薬が乾癬型薬疹の原因薬剤としてよく知られています。

次に、生物学的製剤、主に TNF α 阻害薬によるものですが、近年多く報告されています。これは、その使用数の増加に加えて、近年、乾癬にも保険適応が認め

られたことにより、皮膚科医の関心が高くなったことが関係していると思われます。また、うつ病の治療薬である炭酸リチウムや、C 型肝炎の治療薬である IFN α 製剤など、疾患の性質上、中止・変更が難しい薬剤や、H₂ ブロッカー・NSAIDs など、日常診療にて頻用されている薬剤が原因となることがあり、注意が必要です。

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。

また、TNF α 阻害薬は、もともと、TNF α による IFN α の産生抑制があり、そこに薬剤が投与されることで、TNF α の産生や活性が低下し、相対的に、IFN α が増加・活性化され、乾癬様皮疹が誘発される説が有力とされています。



診断のための検査

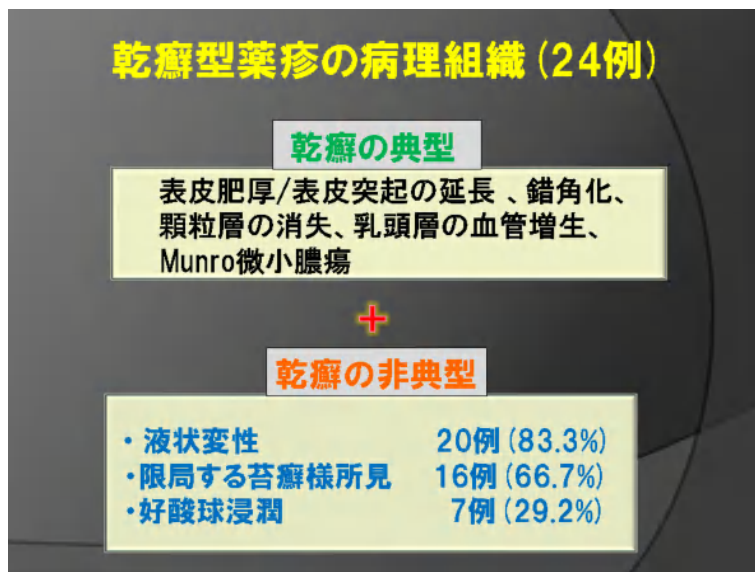
次に、診断のための検査ですが、血液学的検査にて、特異的な所見はなく、皮膚テストでも、パッチテストや DLST の陽性例は希です。

診断は、原因薬剤の投与による発症・悪化、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。

病理組織では、乾癬の典型的な組織、つまり、錯角化を伴う表皮肥厚、表皮突起の延

長、顆粒層の消失、真皮乳頭層の血管拡張、Munro 微小膿瘍などの所見以外に、液状変性、限局する苔癬様所見、好酸球浸潤などが混在してみられます。横浜市立大学での、症例の組織検査では、液状変性が乾癬型薬疹患者の8割以上、限局する苔癬様所見は7割近く、好酸球浸潤も3割に、所見がみられました。

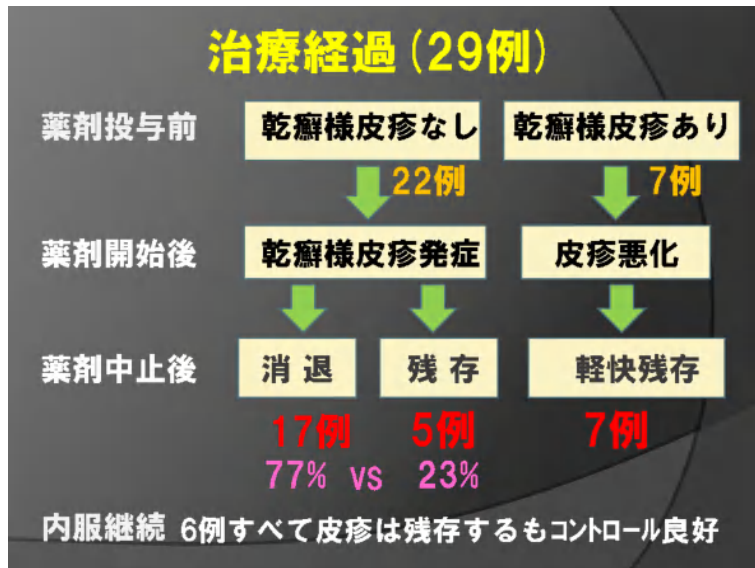
これらの病理所見は診断の手がかりとなることも多く、皮膚生検は患者さんとよく相談し、なるべく行うようにした方がよいと思われます。



治療と経過

次に治療ですが、これは乾癬の治療に準じて行われます。原因薬剤の中止と、ステロイドやビタミンD3製剤の外用が基本であり、外用のみで、多くの症例は軽快します。

臨床経過ですが、横浜市立大学の症例で、retrospective に調べ得た 29 例中、原因薬剤投与前に、もともと皮疹がない群では、原因薬剤中止後に皮疹が消退した症例が、17例 77%に対し、皮疹が残存したのは、5例 23%でした。原因薬剤投与前から皮疹がみられた群では、その4例が乾癬、3例が掌蹠膿疱症でしたが、すべての症例で薬剤中止により、速やかに元の状態に改善していました。また、中止が困難で原因薬剤を継続している6例は、すべて、皮疹が残存していますが、外用治療で皮疹のコントロールは良好でした。乾癬型薬疹は原因薬剤の中止が望ましいことは言うまでもありませんが、中止が困難な例では、乾癬に準じた治療で、コントロール良好な場合が多いようです。



代表的薬剤による乾癬型薬疹の注意点

最後に、代表的な薬剤による乾癬型薬疹の特徴・注意点について解説します。

降圧剤 (Ca拮抗薬)

まず降圧剤ですが、Ca拮抗薬が多いものの、それ以外の種々の降圧剤でも乾癬型薬

疹が発症します。日常診療において、他の降圧剤に変更する際は、患者さんに、変更後も同様の皮疹が出現する可能性があることを説明しておくことは、非常に重要と思われます。また、長期服用後発症する症例が多いため、原因薬剤を考慮する際に注意が必要です。

TNF α 阻害薬

次に、TNF α 阻害薬ですが、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という現象は、「逆説的な」、とか、「奇異的な」という意味で **paradoxical reaction** と言われています。このような皮疹が診られた場合、乾癬が悪化したものなのか、もしくは TNF α 阻害薬の効果減弱に伴う皮疹の出現・増悪なのか、**paradoxical reaction** なのかという鑑別は、実際の診療において診断が難しいこともあります。

鑑別点は、

- ① 臨床的には TNF α 阻害薬の投与により乾癬様皮疹の出現、中止による軽快がみられること
- ② 皮疹の分布・形態が今までの乾癬パターンと違うこと
- ③ しばしば脱毛が合併すること
- ④ 皮疹の皮膚生検により、特有の組織学的特徴を有することなどが挙げられます。

ここで脱毛の合併ですが、本邦報告では、**paradoxical reaction** を呈した 24 例中 8 例、25%に、通常の乾癬や乾癬型薬疹ではみられない、びまん性脱毛の合併がみられました。これは原因薬剤中止により軽快する、可逆的なものです。

この **paradoxical reaction** は、TNF α 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 α 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。この TNF α 阻害薬による乾癬様皮疹の治療アルゴリズムが提唱されており、広く用いられていますので成書をご参照ください。

炭酸リチウム

炭酸リチウムは、双極性障害、または単極性のうつ病の治療薬です。一般的に、維持投与量は 1 日に 200~800mg、血中濃度 0.6~1.2mEq/l を保つこととされています。リチウムによる乾癬型薬疹は、以前から血清中リチウムイオン濃度が高く、容量依存性に発症するとの報告もありますが、本邦報告例をみると、N 数は少ないものの、血中濃度は基準より低値のものが多く、薬疹の発症はリチウムに対する個体の感受性に問題があるのかもしれない。

NSAIDs

また、注意すべき原因薬剤として、解熱・鎮痛剤である NSAIDs があります。乾癬患者の 30%ほどに関節痛がみられることは周知の事実であり、その治療のファーストチョイスとして、多くは NSAIDs が投与されます。そのため、乾癬の皮疹が難治であったり、悪化する際は、疑うべき原因薬剤の一つとして、認識しておくことが重要です。