

# マルホ皮膚科セミナー

2015年7月16日放送

「第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会③

シンポジウム3-3 薬疹情報の将来」

市立島田市民病院 皮膚科  
主任部長 橋爪 秀夫

## 薬疹に関する情報量が診断に直結する

わが国において上梓されている薬剤は約15,000品目、薬剤副作用被害件数は年間30,000件に及び、その中で薬疹が最も多いことがわかっています。予知が難しいアレルギー機序を介した薬疹は、たとえ死に至る例があったとしても薬剤の製造販売中止までの措置はとられないため、皮膚科医には、多くの一般的な薬疹の中に含まれる、少数の重症薬疹を的確に診断する能力が求められています。この責務を果たすためには多くの薬疹情報を手にいれる必要があり、症例の情報蓄積とその共有が不可欠ですが、わが国では残念ながらこのようなシステムが機能していません。

薬疹の診療の手順は、1)問診によって被疑薬を推定、2)診察で薬疹の臨床型の決定、3)血液検査、皮膚生検などを経て、重症度を判断し、4)治療を開始するというステップからなります。治療の終了後には確認試験としてパッチテストや薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test: DLST) によって原因薬剤を確定し、薬剤アレルギーカードを発行して今後の予防に努めます。臨床型別では、多形紅斑型と播種性紅斑丘疹型 (maculo-papular eruption: MPE) が薬疹全体の75%を占めていますが、実際 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (TEN) や薬剤性過敏症症候群 (DIHS) などの重症薬疹の

## 薬疹診療の手順

薬疹に関する情報量が診断に直結する

- ・問診から薬疹を疑う
- ・皮疹と薬歴から原因薬剤を推定する
- ・血液検査・皮膚生検など
- ・重症か軽症かの判断
- ・治療
- ・原因薬剤決定のための検査と今後の指導



早期皮疹と多形紅斑様やMPE様との鑑別は必ずしも容易ではありません。したがって、私達は過去の薬疹症例情報によってどの薬剤が重症薬疹を生じたのかを知ることによって、その確率を考える訳です。また、新しい薬剤の登場や新規治療方法の開発によって、薬疹は時代とともに変遷しています。進行がん患者の生存期間を延長する点で画期的な抗がん薬であるEGFR阻害薬やチロシナーゼ阻害薬は、ざ瘡や皮膚の乾燥、爪囲炎、手足症候群などの薬疹を高率に生じることが知られていますが、成書に掲載されているものは、大幅なタイムラグを生じており、現時点の薬疹の状況を反映していません。

### 遺伝子と薬疹発症の関連

近年のゲノムワイド関連解析の進歩によって、HLAアレルと特定の薬剤による薬疹の発症頻度との関連が明らかになっています。最も衝撃的であったのは、漢民族の調査によるとカルバマゼピンによるSJS/TEN患者は高頻度(100%)にHLA-B\*15:02を有していることが判明したことです[1]。一方、HLA-B\*15:02保有率が極めて少なかった本邦においては、HLA-A\*31:01を持つものが多いということが明らかになりました[2]。薬疹発症にはHLAハプロタイプに依存するものがあるために、民族差が生じることは考えてみれば当然です。しかし、この事実が判明するまでは、あまり民族差という視点から薬疹はとらえられていませんでした。例えば欧米で副作用の少ない安全性の高い薬剤とされてきたアセトアミノフェンは、2013年になってようやくFDAはSJS/TEN発症の原因薬剤となることを警告しました[3]。しかし、本邦では、1984年から本薬剤によるSJS/TENは報告されており、論文掲載されたものだけでも40例を超えているのです。さらに、HLAハプロタイプのみならず、薬剤代謝関連遺伝子のアレルなど、遺伝子に基づいた薬疹発症の差が判明すればするほど、それを反映した薬疹発症の地域差は明確になっていくと予想されます。本邦独自の薬疹情報収集システムは、時代の要請なのです。

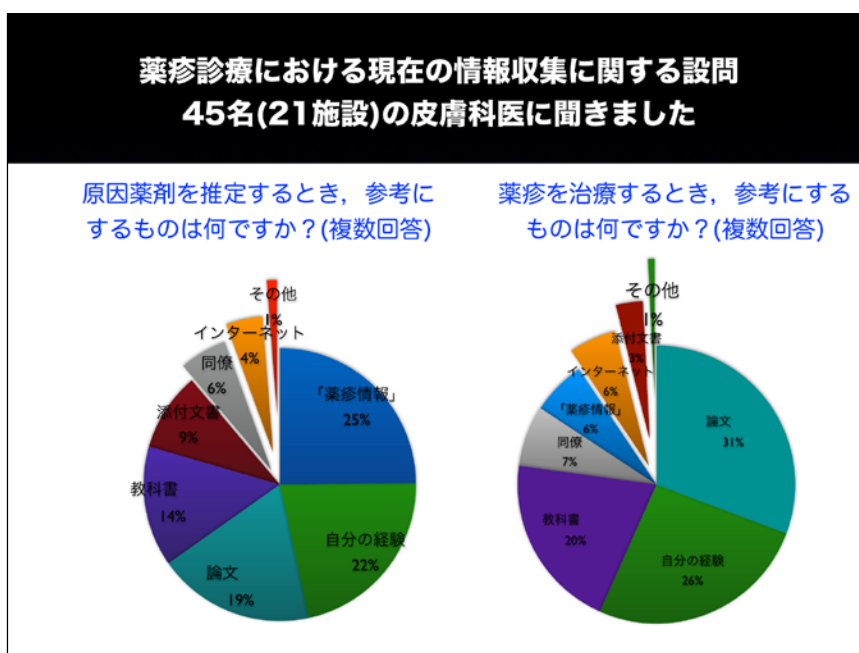
原因薬剤	HLAタイプ	皮疹	文献
carbamazepine	B*15:02	SJS/TEN	Chung et al. Nature, 2004
carbamazepine	B*15:11	SJS/TEN	Kaniwa et al. Epilepsia, 2010
carbamazepine	B*15:08	SJS/TEN	Chung et al. J Dermatol Sci, 2012
carbamazepine	B*15:18	?	Ikeda et al. Epilepsia, 2010
carbamazepine	A*31:01	DRESS	McCormack et al. N Engl J Med, 2011
carbamazepine	A*31:01	SJS/TEN/DIHS	Ozeki et al. Hum Mol Genet, 2011
carbamazepine	A*31:01	DRESS	Genin et al. Pharmacogenomics J, 2013
oxcarbamazepine	B*15:02	SJS/TEN	Hung et al. Pharmacogenomics, 2010
abacavir	B*57:01	ABC HS	Martin et al. PNAS, 2004
allopurinol	B*58:01	SJS/TEN/DRESS	Hung et al. PNAS, 2005
dapsone	B*13:01	DRESS	Zhang et al. N Engl J Med, 2013
lamotrigine	B*15:02	SJS/TEN	Cheung et al. Epilepsia, 2013
phenytoin	B*15:02	SJS/TEN	Cheung et al. Epilepsia, 2013

## 薬疹情報データベースの現状

さて、現状における薬疹情報データベースはどのようなのでしょうか。海外では公的機関を中心として大規模なデータベースが構築されています[4]。しかし、残念なことに我が国には診療に有用なデータベースは殆どないというのが現状です。PDMA の公開する副作用被害調査のデータが一般に公開され利用可能です。しかし、情報は限定的で、なかなかうまく利用することができないのが実情です。同機関では副作用被害救済制度における被害判定部会の結果の照会も公開されていますが、今の規制事項により薬疹情報として利用するのは難しいことになっています。福田の編集する既存の論文の要点を数年ごとにまとめた「薬疹情報（福田英三編）」[5]は、現時点において最も皮膚科医に親しまれている症例情報集です。しかし、手軽に情報を手にいれることができる点で便利ですが、出版物の要約集であるためタイムラグは否めません。また、論文報告であるために重症例や珍しい症例など偏りが多く、情報も限られてしまうため、皮膚科臨床の実情に合う情報とは言えません。また、これは公的機関ではなく個人の手によるデータベースであり、その永続性を保証できない点も問題です。永続性と公共性を考慮した我が国独自のデータベースの構築は現在の皮膚科医にとって重要な課題なのです。

日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会の共同研究事業として、私と小豆澤(大阪大学皮膚科)は、薬疹データベース構築を目的とした研究を2009年に開始しました。まず最初に、皮膚科医の薬疹データベースを構築するための基礎データを集めるため、関連施設21施設の皮膚科専門医45名に対してアンケート調査を施行したのです。薬疹患者は4-10名/月程度の受診であり、比較的多いことが判明しました。薬

疹診療の際にどのような情報源を活用しているかを調べたところ、原因薬剤の推定に関しては「薬疹情報」を活用している皮膚科医が1/4であり、治療に関しての情報の掲載がないことから、治療に関しては論文や自身の経験に基づいていることがわかりました。有用な情報源として薬疹データベースが存在すれば、9割程度は活用したいと答えていました。私達は、より臨床診療に則した薬疹情報の蓄積の重要性を感じました。





## 薬疹データベース構築事業

我々の薬疹データベース構築は、2009年から4年間継続され、ホームページによる情報収集プログラムを開発し、それを試みるまでに至りましたが、様々な問題点が判明し、残念ながらシステムとして運用にまで漕ぎ着けることはできませんでした。有志皮膚科医に情報提供していただくことを前提に開始しましたが、多忙な臨床医の協力はなかなか得られなかったのが、大きな誤算でした。このような運営では、悉皆性や情報の偏りや品質の点でも問題があることが判明し、将来につながるデータベース構築にならないという結論に達し、一旦頓挫しそうな状況でしたが、2013年日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会の片山理事長が本システム構築の重要性を認めてくださり、本研究の継続を強く要望され、委員会組織として新しく設置することが決定されました。私を委員長とし、委員メンバーは薬疹に関して明るい9施設の代表者にご快諾いた

だきました。また、我々が開発した情報収集システムプログラムを改変し、20,000件まで登録可能としました。各施設の調査から10-15例/月の薬疹患者が来院していることが判明し、100症例/月、年間1,200症例程度の薬疹症例が蓄積され、国内でも最大規模の薬疹情報データベースとなり得ることが予測できました。まだ運用には至りませんが、良い物を作ろうと奮闘しております。

ヨーロッパでは古くから重症薬疹症例は皮膚科医の主導するEuroSCARグループに登録され、莫大なデータ資産となっています。アジアにも同様のシステムが存在しています。医療拠点を定点に置いた、重症度を問わない医療情報の蓄積を行うことを目的とした我々の薬疹データベースの主眼は、純粋な薬疹の頻度や種類の調査と、臨床診療に有用なデータを共有する点にあります。本邦におけるPMDAなどの公的機関によるデータベースは副作用被害補償に基づく情報のものと製薬会社の自主調査による薬剤副作用調査とが独立に構築されているのですが、現時点では医療側との連携は希薄です。理想的には、PMDAなどの国の機

## 薬疹DB構築事業

- 2009年 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会の橋爪(浜松医大)と小豆澤(大阪大)の共同研究として発足した
- 2009年 多数の皮膚科医アンケートに基づきDB構築資料を得た
- 2010年 HPを設立し、クローズで公開してフィードバック情報を得たHPの修正等施行した
- 2011年 HPをリニューアルした
- 2012年 皮膚科医からの情報収集の限界を感じ、既存の文献報告による情報収集をDBの初期情報として登録した
- 2013年 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会の委員会として独立した
- 2014年 第1回薬疹DB委員会を開催し、その方向性を協議した
- 2015年 第2および第3回薬疹DB委員会を開催し、本年度施行計画を策定

## 薬疹情報DBの目標

- ・ 100例/月以上の症例蓄積：年1200件以上の薬疹確定症例の収集を見込んでいる
- ・ 新鮮な精度の高い情報
- ・ 軽症一重症までできるだけ幅の広い情報収集
- ・ 治療方針決定に参考となるような情報提供
- ・ 我が国唯一の生きた薬疹情報DBの構築

関と日本皮膚科学会とが連携して薬疹情報の質と量を管理する公的なデータベースシステムの構築が望ましいと思っています。

## 文献

1. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al : Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome, Nature; 428: 486.
2. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al : Genome-wide association study identifies HLA-A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population, Human molecular genetics; 20: 1034-41. 2011
3. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM363052.pdf>
4. 橋爪秀夫:薬疹のデータベースの現状, 日医雑誌, 第 142 巻 : 492, 2013
5. 福田英三編 : 薬疹情報. 第 15 版. 福田皮ふ科クリニック. 福岡. 2013