

Drug eruption

# 10章 薬疹

薬疹は体内に摂取された薬剤やその代謝産物により誘発される皮膚・粘膜の発疹である。原因薬としては抗生物質や消炎鎮痛薬などの頻度が高く、薬剤ごとに好発病型があることが知られているが、薬剤や個体側の反応性によりあらゆる皮疹型を取りうる。発疹を診断するには常に薬疹の可能性を考え、薬剤歴を詳しく聴取する必要がある。ウイルス性発疹症やGVHDとの鑑別が重要であるが、困難なことも少なくない。

## A. 薬疹 drug eruption



10

### Essence

- 薬剤やその代謝産物により誘発される皮膚・粘膜の発疹の総称。
- ほぼあらゆる皮膚病変の形を取りうる。

### 概説

体内に摂取された薬剤、あるいはその代謝産物によって、皮膚や粘膜に発疹をきたすようになったものを薬疹 (drug eruption) と呼ぶ。薬疹では多くの場合、浮腫性紅斑や丘疹を主症状とするが、原因薬剤によって特徴的な皮膚病変を形成することもある (図 10.1)。これが薬疹の確定診断につながることもあるが、逆に薬疹はあらゆる皮膚病変の形を取りうるため、どのような皮膚病変をみたときでも常に鑑別診断として薬疹を考慮する必要がある。全身倦怠感、発熱、リンパ節腫脹、肝、腎、骨髄などの他臓器障害を伴うことがあり、血圧低下、ショックをきたすこともある。

### 分類・病因

その発症機序からアレルギー性と非アレルギー性に大別される。発症機序が明確でない場合もある。また、皮疹の形状によって分類されることも多い (表 10.1, 図 10.2)。

### 中毒疹 toxicoderma, toxic eruption



体外性あるいは体内性物質により誘発される反応性の皮疹の総称として“中毒疹”という名称が日本ではよく使われる。これは、薬疹のほか、ウイルス、細菌、食物、その他の原因による急性発疹症の basket diagnosis とも呼ぶべき概念である。しかし、反応性の皮疹であっても病態原因によりそれぞれ正確に診断されるべきものという考えが主流であり、中毒疹という名称は国際的にはほとんど用いられない。toxic eruption といっても、欧米ではほとんど意味が通じないため、本章では中毒疹という言葉は用いない。

図 10.1 ① 薬疹 (drug eruption)

a：背部のびまん性浮腫性紅斑。個疹は1～2 cm 大の多形紅斑様皮疹であるが、徐々に拡大し一部融合する。b：中年女性に生じた薬剤誘発性の皮疹。軽度の痒みを伴う浮腫性の紅斑が融合、拡大し、大きな局面を形成している。

表 10.1 薬疹の発疹型と主な原因薬剤

病型	原因薬剤
播種状紅斑丘疹型	イオヘキソール, アンピシリン, カルバマゼピン, 塩酸メキシレチン, チオプロニン, アモキシシリン, イオメブロー
光線過敏症型	スバルフロキサシン, ピロキシカム, フレロキサシン, 塩酸ロメフロキサシン, エノキサシン, 塩酸チリソロール, ア
固定薬疹	アリルイソプロピルアセチル尿素, メフェナム酸, エテンザミド, バルビタール, 塩酸ミノサイクリン, スルファメト
多形紅斑型	イオヘキソール, カルバマゼピン, アモキシシリン, チオプロニン, フェニトイン, 塩酸ジルチアゼム, 塩酸メキシレ
扁平苔癬型	シンナリジン, チオプロニン, 塩酸ピリチオキシン, カプトプリル, インターフェロン $\alpha$ , シアナミド, オキサトミド
蕁麻疹型	セファクロー, 塩酸ミノサイクリン, イオヘキソール, アスピリン, ゼラチン, 塩酸セトラキサート, メフェナム酸
中毒性皮膚壊死症 (TEN)型	セフゾナムナトリウム, フェノバルビタール, クロルメザノン, カルバマゼピン, メタゾラミド, アセトアミノフェン,
紅皮症型	カルバマゼピン, 金チオリンゴ酸ナトリウム, シアナミド, アロプリノール, アンピシリン
水疱型	D-ペニシラミン, チオプロニン, カプトプリル, プシラミン, アラセプリル
Stevens-Johnson 型	ペニシリン, フェノチアジン系, サルファ薬, 金製剤, ヒダントイン
湿疹型	ペニシリン, ペルカイン, クロルプロマジン, クロルチアジド, プロメサジン
紫斑型	金製剤, サルファ薬, ペニシリン, アセチルサリチル酸

## 治療

原因となる薬剤を中止することが最も重要である。中毒性表皮壊死症 (TEN) アナフィラキシーショックなどの重症例では、大量のステロイドや抗ヒスタミン薬, エピネフリンなどを用いて全身管理を行う。病変部位に対してはステロイド外用などを行う。

### a. 発症機序による分類 (表 10.2)

#### 1. アレルギー機序による薬疹 ★

薬剤, あるいは血清蛋白などと結合した複合体が抗原性を獲得し, 免疫学的な機序を介して発症する。すなわち, 特定の抗原に反応する抗体やリンパ球が生成された個体にのみ生じる。免疫学的な機序としては, Coombs & Gell による I 型~IV 型アレルギーのほかに, T 細胞を介した機序が存在すると考えられているが, 詳細は不明である。

**I 型アレルギー**: IgE を介して, 抗原曝露後 2 時間以内に蕁麻疹やアナフィラキシーショックをきたす。ペニシリンや NSAIDs の一部などでみられる。

**II 型アレルギー**: 組織に抗原薬剤が結合することで補体の活性化を生じ, 溶血性貧血や血小板減少をきたす。紫斑型の一部でみられる。



図 10.1 ② 薬疹  
薬剤誘発性の紅斑が徐々に拡大, 融合して紅皮症状態へと移行しつつある。



図 10.2 ① 皮疹の型で分類した薬疹の臨床像

a, b：多形紅斑型薬疹。皮疹は融合して大きな局面を形成しているが、辺縁にある新鮮な個疹は径1～2 cm程度の多形紅斑様の皮疹の形態を呈している。  
c：紫斑型薬疹。径1 cmまでの硝子圧法で消退しない紫斑が主体。

表 10.2 薬疹の発症機序による分類

アレルギー性
Ⅰ型アレルギー（IgEを介して、抗原曝露後2時間以内）
Ⅱ型アレルギー（補体の活性化で生じる溶血性貧血や血小板減少による）
Ⅲ型アレルギー（免疫複合体の組織沈着による）
Ⅳ型アレルギー（感作T細胞による）
非アレルギー性
副作用（投与目的以外の薬効）
過剰投与
蓄積作用
相互作用
不耐性、特異体質
二次的副作用

**Ⅲ型アレルギー**：免疫複合体が組織に沈着して障害を起こすものである。血管炎型がこの機序によるとされている。

**Ⅳ型アレルギー**：薬剤抗原に感作されたT細胞に引き起こされた反応である。湿疹型など多くの型の薬疹が、Ⅳ型アレルギーまたはそれに類似したT細胞系の機序によって生じるとされている。

## 2. 非アレルギー機序による薬疹 ★

感作の有無に関係なく誰にでも起こり、そのなかには以下に示すようなさまざまな機序のものが含まれる。原因薬剤によって特徴的な臨床所見をとる。

**副作用**：期待とは異なる、薬剤が本来もっている薬理作用が出現したものをさす。抗癌薬による脱毛やエトレチナート（ビタミンA誘導体）による掌蹠の落屑など。

**過剰投与**：誤って過剰に投与された場合や代謝や排泄に障害をもつ個体の場合に生じる。

**蓄積作用**：長期間の摂取により皮膚や粘膜に薬剤が蓄積されたものをさす。砒素黒皮症や銀皮症など。

**相互作用**：ある薬剤が他の薬剤の代謝や排泄を阻害したり、蛋白結合に影響を及ぼしたりして、過剰投与と同じ状態が生じる。

**生体側の条件によるもの**：きわめて少量の薬剤でも過剰状態が出現する（不耐性）、本来の薬理作用と異なる効果が発現する（特異体質）など。代謝系酵素に異常を認める。

**二次的副作用によるもの**：抗生物質による菌交代現象が原因となる場合や梅毒治療開始時のJarisch-Herxheimer反応など。

## b. 発疹型による分類

最多の発疹型は紅斑丘疹型（四肢や体幹に浮腫性紅斑を多発する）であるが、表 10.1 にあるとおり、およそ皮膚科で遭遇するすべての皮疹形態を取りうる。そのため、診療の現場では皮膚病変が薬疹である可能性を常に考慮に入れ、注意深く病歴を聴取しなければならない。

## c. 原因薬剤の同定法

薬疹の既往歴の有無、薬剤の使用や中止による皮疹の増悪、軽快の有無などを聴取し、薬疹が疑われた場合には以下にあげる検査を必要に応じて行うのが一般的である（5章参照）。

- ①貼布試験（パッチテスト）
- ②スクラッチテスト（プリックテスト）
- ③皮内テスト
- ④薬剤リンパ球刺激試験（drug lymphocyte stimulation test；DLST）
- ⑤再投与試験

## d. 薬疹の特殊型

### 1. 固定薬疹 fixed drug eruption ★

#### 定義

同一薬剤摂取のたびに同一部位に皮疹を繰り返す特殊な薬疹をさす。粘膜皮膚移行部に好発し、近年は減少傾向にある。

#### 症状

口囲、口唇、外陰などの皮膚粘膜移行部や四肢に好発し、境界明瞭な紅色～紫紅色斑を呈する（図 10.3）。円形～楕円形で、直径 1～10 cm 大までの大きさ、単発が多いが多発することもある。水疱、びらんを伴うこともある。痒痒および疼痛を伴う。このような皮疹が原因薬物摂取後、数分～数時間で出現する。2～5週間後には色素沈着を残して治癒するが、再度の薬剤摂取により再発するたびに暗褐色色素沈着の度合いを増す。これは、メラニンを多く含有する基底層において炎症が起こり、メラニンが真皮に沈着するためである。

#### 病因

メフェナム酸（NSAID）、テトラサイクリン、サルファ薬、

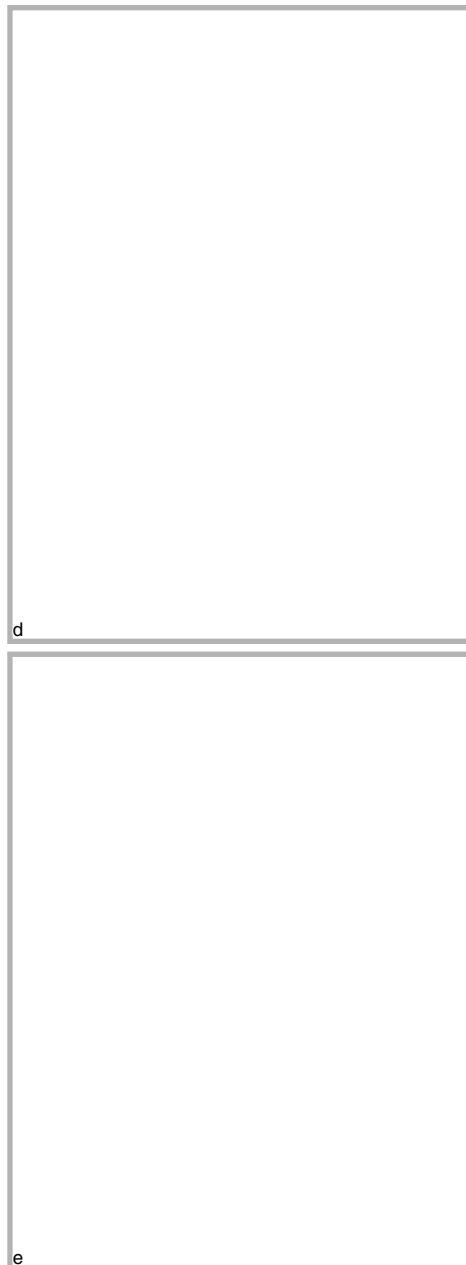


図 10.2 ② 皮疹の型で分類した薬疹の臨床像  
d, e：蕁麻疹型薬疹。体幹、手掌に浮腫性の蕁麻疹様の浮腫性紅斑を認める。

#### 汎発性水疱性固定薬疹

MEMO

#### generalized bullous fixed drug eruption

固定薬疹の中には水疱を形成し、全身に多発して重症化することがある（汎発性水疱性固定薬疹）。次項で述べる TEN の特殊型として扱われることもある。



図 10.3 固定薬疹 (fixed drug eruption)

a：右眼瞼に生じた症例。固定薬疹の初期の段階の皮疹であり、まだ色素沈着を生じていない。b：腹部に生じた症例。原因薬剤の繰り返しの摂取により著明な色素沈着を生じている。c, d：大腿部に生じた症例。中心部に特徴的な色素沈着を認めるが、辺縁部では最近の薬剤摂取により新生した紅斑が存在する。e：指間部に生じた症例。一部では水疱も形成している。

10



図 10.4 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis)

フェナセチン、催眠薬、食品添加物などにより、基底層に存在する細胞傷害性 T 細胞が活性化されることによる。

**診断**

薬剤歴や詳細な問診、皮疹の経過で判断する。皮疹出現部でパッチテストを施行すると陽性率が高く、診断価値がある。

**鑑別診断**

水疱形成を伴う例では、単純疱疹と鑑別を要する。

**治療**

原因薬剤の使用中止。

**2. 中毒性表皮壊死症 toxic epidermal necrolysis ; TEN** ★★

同義語：Lyell 型薬疹

**症状・分類**

TEN は主に薬剤摂取により、発熱を伴って全身に紅斑や水疱

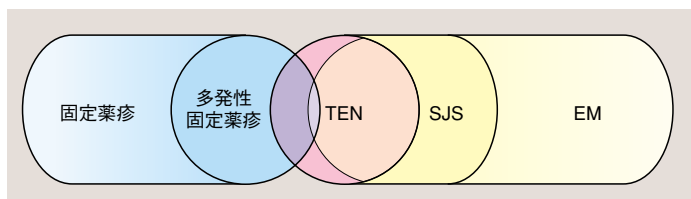


図 10.5 固定薬疹，中毒性表皮壊死症（TEN），Stevens-Johnson 症候群（SJS），多形紅斑（EM）の病型相関図

を形成し，著明な表皮壊死や剥離を生じる重症薬疹の一型である（図 10.4）．本症は臨床経過からいくつかの病型に分類される（図 10.5）．

**Stevens-Johnson 症候群（SJS）進展型：**TEN の多くは SJS 進展型であり，境界が不鮮明である小型の暗紅色，浮腫性の多形紅斑が全身にまばらに生じ，次第に密に多発するようになる．また，口腔粘膜には高度のびらんが生じ，咽頭痛や全身倦怠感などの全身症状がみられる．紅斑はその後，水疱からびらんとなり，びらんの周囲に暗紅褐色の「斑」をみるのが本型の特徴である（9 章参照）．

**びまん性紅斑型：**Lyell が最初に報告した病型である．原因薬物を摂取した後 2～3 日中に発熱を伴って全身皮膚に大水疱が多発し，表皮が容易に剥離する．広範囲熱傷（第Ⅱ度）の症状に類似する．TEN 症例の数％であるとされる（図 10.6）．

**特殊型：**びまん性紅斑型と SJS 進展型以外の症状を示すものが分類される．

### 病因

サルファ薬，ペニシリン，バルビツール酸，アスピリン，ピラゾロン系薬，抗けいれん薬，金製剤などにより，細胞傷害性 T 細胞の機能が異常亢進し，基底層が傷害を受けることにより発症する説が有力である．その発症には表皮細胞のアポトーシスを誘導する Fas-Fas リガンドの関与が考えられている．

### 検査所見

Nikolsky 現象陽性．血液生化学所見に異常を認める例では予後不良のことが多い．

### 治療

直ちに薬剤を中止し，病初期であれば短期間のステロイド全身投与ならびに熱傷に準じた治療を行う．同じ薬物の再投与は絶対禁忌である．病初期のステロイドパルスあるいは大量投与は有効とされているが，フランス学派のようにステロイド使用はいずれの病期においても生命予後を悪化させるという意見も

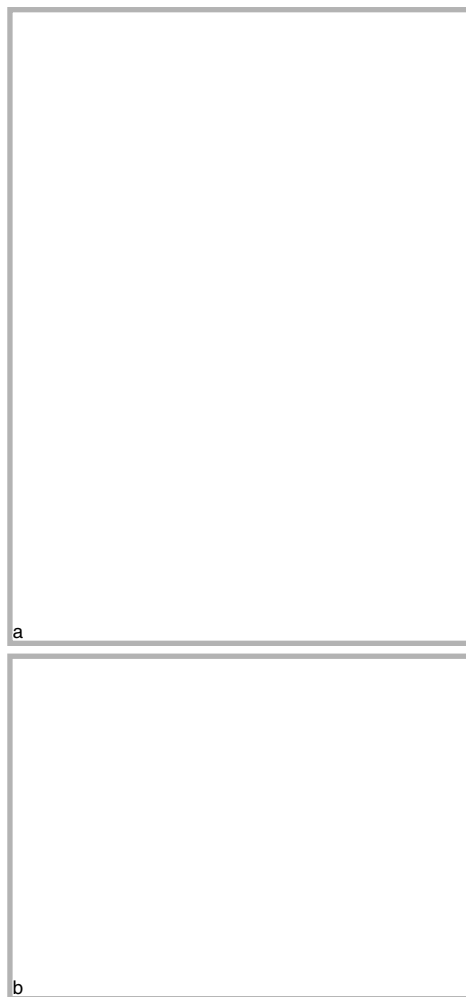


図 10.6 黒人男性に生じたびまん性紅斑型の TEN  
a：HIV 患者に併発した結核に対して投与した抗結核薬による TEN．ほぼ全身の皮膚が剥離している．剥離した皮膚の下には黒色を伴わないピンク色の真皮がむき出しになっている状態がわかる．b：著明な口唇，口腔粘膜，舌のびらん，潰瘍．

### SJS と TEN の鑑別

#### MEMO

Stevens-Johnson 症候群（SJS）と TEN はどちらも全身の皮膚や粘膜に生じた壊死性病変であり，全体表面積に占める表皮剥離の面積が 10％以下のものは SJS，30％以上のものは TEN とみなされている（9 章参照）．



図 10.7 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome)

表 10.3 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DIHS) 診断基準

主要所見
1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。多くの場合、紅皮症に移行する
2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する
3. 38℃以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常：a, b, cのうち1つ以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 白血球増多(11,000/mm<sup>3</sup>以上)</li> <li>b. 異型リンパ球の出現(5%以上)</li> <li>c. 好酸球増多(1,500/mm<sup>3</sup>以上)</li> </ul>
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6の再活性化 <ul style="list-style-type: none"> <li>典型DIHS：1～7すべて</li> <li>非典型DIHS：1～5すべて。ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。</li> </ul>

(橋本公二. Stevens-Johnson 症候群, toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究. 厚生科学特別研究事業平成13年度総括研究報告. 2002 から引用)

ある。血漿交換や免疫グロブリン大量投与が行われることもある。

### 3. 薬剤性過敏症症候群

drug-induced hypersensitivity syndrome ; DIHS ★

薬剤アレルギーと潜伏感染していたヒトヘルペスウイルス6 (human herpesvirus 6 ; HHV-6) の再活性化が複合して生じる。特定の薬剤を内服した2～6週間後に発熱と急速に広がる紅斑が生じ (図 10.7), 多くは紅皮症に至る。表在リンパ節の腫脹, 肝機能障害, 血液学的異常 (白血球増多, 異型リンパ球の出現, 好酸球増多) をみる。サイトメガロウイルスやヒトヘルペスウイルス7 (HHV-7) の関与が示唆される報告もある。診断基準を表 10.3 に示す (23章参照)。

## B. 薬疹との鑑別が重要な疾患

### 1. 移植片対宿主病 graft versus host disease ; GVHD ★★

#### Essence

- 骨髄移植後や輸血後に、移植片に含まれる免疫担当細胞 (リンパ球) が宿主の組織抗原に対して免疫反応を起こすようになったもの。
- 急性 GVHD と慢性 GVHD に大別。

- 主に皮膚，腸管，肝臓が障害される。
- 急性型では有痛性紅斑や中毒性表皮壊死症（TEN）様皮疹，慢性型では膠原病様の紅斑や扁平苔癬様皮疹をみる。

**定義・病因**

造血幹細胞移植で提供者（donor）の移植片（graft）が生着すると，移植片に含まれる免疫担当細胞とりわけ T 細胞が宿主の組織適合抗原（HLA など）を認識して増殖し，宿主（host）の臓器を標的とする免疫反応を起こす。これを GVHD と呼ぶ。造血幹細胞移植以外に，通常の輸血によって起こることがある。

**分類**

発症時期によって表 10.4 のように分けられるが，近年の免疫抑制薬の進歩により，移植後 100 日を越えてから急性 GVHD の症状を呈する場合も少なくない。主に攻撃される臓器は皮膚，消化管および肝臓であり，症状もそれらの臓器障害が主体である。そのほか，輸血後 GVHD（輸血後 10 日頃に発症し予後不良），先天性 GVHD（出生後，母体のリンパ球の移行により難治性皮膚炎，下痢，易感染性，成長障害を起こす）などがある。

**症状**

**急性 GVHD**：多くは移植後 10～30 日で，四肢や体幹を中心に浮腫性紅斑が出現する。痒痒はないか軽度であることが多い。重症例では皮疹は融合し，紅皮症や水疱，びらんを呈することもある（図 10.8）。

**慢性 GVHD**：扁平苔癬に類似する紫紅色局面を多発する型と強皮症に類似した萎縮性病変を形成する型とに大別される。

皮疹や臓器障害の程度から，重症度分類がなされている（表 10.5）。

表 10.4 GVHD の分類

分類	移植からの期間	症状
超急性 GVHD	1～2 週	高熱，下痢，肝障害。皮膚は鮮紅色紅斑で紅皮症様。血管透過性亢進により肺水腫，心不全
急性 GVHD	100 日以内	発熱，下痢，肝障害が三主徴。顔面などに不整な紅斑，掌蹠に有痛性紅斑。進行すると TEN 型や紅皮症型をとる
慢性 GVHD	100 日以降	膠原病や扁平苔癬類似の多彩な皮膚症状を示す。肝障害，皮膚紅斑，口腔粘膜病変，眼病変
輸血後 GVHD	10 日頃	予後不良
先天性 GVHD	出生後	母体リンパ球移行による。難治性皮膚炎，下痢，易感染性，成長障害

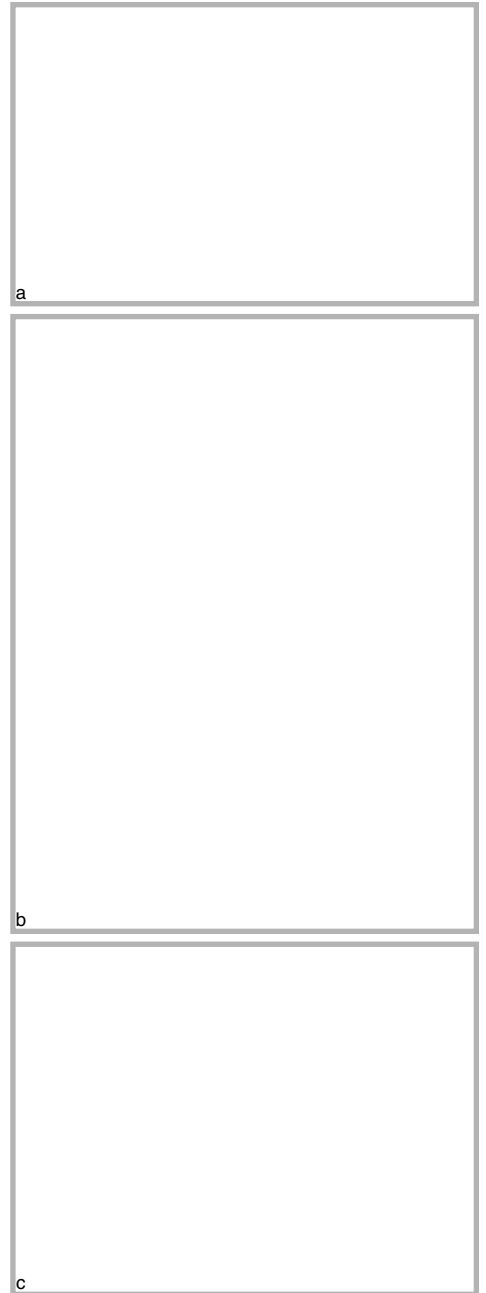


図 10.8 ① 急性 GVHD (graft versus host disease)  
 a：骨髄移植後に背部に生じたびまん性の淡い紅斑。薬疹との鑑別は皮疹の臨床像だけでは不可能なことが多い。b，c：重症型。あたかも TEN を思わせるような全身の皮膚の剥離が認められる。





図 10.8 ② 急性 GVHD

d, e : 小紅斑がびまん性に多発し一部融合している。  
下腿では発疹は融合して紅斑局面を形成している。

表 10.5 GVHD 重症度

stage	皮膚(皮疹)	消化管(下痢量)	肝(ビリルビン値)
+	25%以下	500 ml/未満	2 ~ 3.0 mg/dl
++	25 ~ 50 %	500 ~ 1000 ml/	3.1 ~ 6.0 mg/dl
+++	50 %以上	1000 ~ 1500 ml/	6.1 ~ 15 mg/dl
++++	水疱・紅皮症	1500 ml/以上	15.1 mg/dl 以上
grade	皮膚(皮疹)	消化管(下痢量)	肝(ビリルビン値)
I	+~++	-	-
II	+++	+	+
III		++~++++	++~++++
IV	++++		++++

(<http://www.cick.jp/kakuka/isyoku/GVHD.html> から引用)

### 病理所見

組織学的には苔癬型反応を示し、表皮内リンパ球浸潤と表皮細胞の好酸性壊死、基底細胞の液状変性をみる(2章参照)。Langerhans 細胞の減少が認められることがある。

### 鑑別診断

薬疹、移植に伴うリンパ球回復による皮疹(eruption of lymphocyte recovery)、免疫不全によるウイルス感染症などを鑑別する必要がある。

### 治療

免疫抑制薬(シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、シクロホスファミド)、ステロイドの内服を行う。これらの薬剤は小児の成長遅延や第二性徴遅延を引き起こすので、成長ホルモンや性ホルモンをあわせて投与する。輸血後 GVHD は輸血血液に放射線を照射することで予防できる。

## 2. ウイルス性発疹症 virus eruption

いわゆる反応性の紅斑を全身性に認めた場合、原因として、薬剤あるいはウイルス感染の可能性が高い。しかし、詳細な検査を行っても、皮疹が薬剤誘発性かウイルス性発疹症であるかの鑑別が不可能な場合も多い。ウイルス感染症の詳細は23章を参照。