

マルホ皮膚科セミナー

2014年2月13日放送

「第37回日本小児皮膚科学会総会②

シンポジウム 1-1 小児の薬疹」

横浜市立大学大学院 環境免疫病態皮膚科学
教授 相原 道子

はじめに

皆様、こんばんは。本日は小児における薬疹の特徴について解説したいと思います。

薬疹は思春期以降の成人でみられることが多く、小児では稀な疾患です。また、小児では発疹性の感染症の罹患率が成人より高いことから、感染症との鑑別が問題となります。そこで、小児でよくみられるアレルギー性薬疹の診断に触れ、次にウイルス感染が関与する薬剤性過敏症候群のお話をしたいと思います。

まず、原因薬剤についてですが、使用頻度の高いペニシリン系やセフェム系の抗菌薬、総合感冒薬、鎮痛解熱薬が多く、次いで抗けいれん薬であるカルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトインなどがあげられます。臨床型では蕁麻疹型が多く、固定薬疹や播種状紅斑丘疹型薬疹、多形紅斑型薬疹もみられます。

表1 小児に多くみられる薬疹の特徴と鑑別診断

原因薬剤 抗菌薬(ペニシリン系やセフェム系など)、 総合感冒薬・鎮痛解熱薬(アセトアミノフェン、イブプロフェンなど)、 抗けいれん薬(カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトインなど)
よくみられる臨床型 蕁麻疹型、播種状紅斑丘疹型、固定薬疹、多形紅斑型など
重症型 Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症(TEN)、 薬剤性過敏症候群(DIHS)
鑑別診断 発疹性感染症:麻疹、風疹、手足口病、溶連菌感染症など 感染アレルギーによる蕁麻疹:感冒など 感染アレルギーによる多形紅斑:単純ヘルペス、マイコプラズマ感染など

蕁麻疹型薬疹

小児の蕁麻疹型薬疹の大部分は、抗菌薬に対する IgE 抗体による即時型アレルギー反応であり、成人でみられるようなアスピリン不耐症による蕁麻疹はほとんどありません。一方、上気道感染などでは感染アレルギーによる蕁麻疹を伴うことがありますから、蕁麻疹をみたときに感染症によるものなのか、薬剤アレルギーなのか鑑別が必要です。治癒後に薬剤を用いたプリックテストやスクラッチテストを施行し、陽性になれば薬剤性と考えます。内服薬の場合は懸濁液をつくって検査に用います。誘発試験はアナフィラキシーショックを誘発することもあるので、小児では通常施行しませんが、必要な場合は入院のうえ極少量から開始します。

固定薬疹

固定薬疹は、顔面や四肢の皮膚および口唇や外陰部といった皮膚・粘膜移行部に好発する浮腫性の紅斑で、中心に水疱を形成することもあります。薬剤を摂取するたびに同じ部位に出現し、色素沈着を残します。小児では鎮痛解熱薬や抗菌薬が原因のことが多く、固定薬疹と気付かずに摂取を繰り返すと、次第に数が増加します。口唇にピリピリ感を伴って出現すると、口唇ヘルペスとの鑑別が問題となります。その際には、ヘルペス感染症の有無を確認することが診断の参考になります。固定薬疹は薬剤特異的な細胞傷害性 T 細胞が表皮基底層を攻撃することにより生じますが、薬疹が治癒したあとの色素沈着部にこの細胞が持続的に存在することが同じ部位に繰り返し出現する理由と考えられています。ですから原因薬剤の検査には薬疹が治癒した後の色素沈着部でパッチテストを行いません。しかし陽性率は 50% くらいであり、陰性の場合には内服誘発試験で確定します。

播種状紅斑丘疹型薬疹

播種状紅斑丘疹型薬疹は、細かい紅色丘疹が全身に出現するもので、初診時に麻疹や風疹などのウイルス感染症や溶連菌感染症との鑑別が必要となります。それぞれの感染症に特徴的な口腔内の粘膜疹やリンパ節の腫脹、末梢血中の異型リンパ球の出現などがみられないことが薬疹の診断の参考になります。組織学的には薬剤特異的なヘルパー T 細胞が真皮上層の血管周囲にみられます。表皮細胞の障害は伴いません。パッチテストの陽性率は低く、確定診断には誘発試験が必要となります。薬剤によるリンパ球刺激試験も施行されますが、偽陽性や偽陰性があることから、あくまで参考に留まります。

多形紅斑型薬疹

次に多形紅斑型薬疹ですが、これは発熱を伴うことが多く、円形または環状やターゲット状の紅斑が体幹、四肢に左右対称にみられます。重症型では拡大・癒合し、ときに中央に水疱を認め、びらんになります。軽度の口唇炎や口内炎、結膜充血などの粘膜症状を伴うこともあります。鑑別が必要な疾患には、感染アレルギーによる多形滲出性紅斑があり、

原因となる感染症にはマイコプラズマ、溶血性連鎖球菌、単純ヘルペスウイルスなどがあげられます。単純ヘルペスに伴うものではしばしば辺縁の盛り上がったターゲット状の紅斑になり、体幹より四肢や顔面に多発する傾向がみられます。感染症によるものは発熱や感冒症状などとともに再発を繰り返すことがあります。通常はある時期を過ぎると誘発される症状は次第に軽症となります。薬剤性の場合には薬剤に特異的な細胞傷害性 T 細胞の表皮細胞障害とされ、原因薬剤の確定にはパッチテストや薬剤性リンパ球刺激試験のほか、必要に応じて少量からの誘発試験を行います。ただし、誘発試験はときに強い反応を誘発することがあるため注意が必要です。

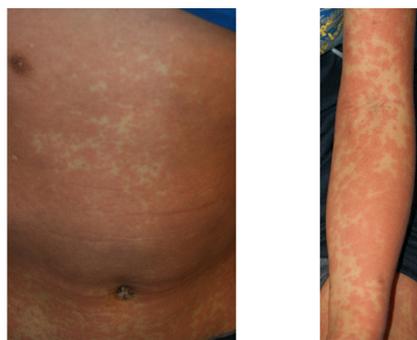


図1 10歳、男児。抗菌薬投与後に出現した多形紅斑型薬疹。円形の浮腫性紅斑が全身にみられ、四肢や体幹では癒合している。

Stevens-Johnson 症候群

多形紅斑の粘膜障害が重篤になると、原因が薬剤性か感染症かにかかわらず Stevens-Johnson 症候群と診断されます。口唇・口腔粘膜の出血性びらんや眼障害、外陰部の発赤・びらんなどが生じます。眼障害では眼瞼のびらんや結膜充血、眼脂などがみられ、症状が著しくなると偽膜形成・角膜の欠損をきたして、ときに視力障害などの後遺症を残します。また、肝臓や腎臓の機能障害、呼吸器障害、消化管出血、白血球減少などを伴うこともあり、早期にステロイドの大量全身投与などの強力な治療が必要となります。小児では、成人と違って感染症による Stevens-Johnson 症候群の割合が高く、その多くはマイコプラズマ感染症によるものです。しかし、マイコプラズマ肺炎の治療中に紅斑が出現することもあり、皮膚テストやリンパ球刺激試験で陽性にならないかぎり薬疹の診断は困難です。Stevens-Johnson 症候群がさらに重篤となってびらん形成が進むと、中毒性表皮壊死症と診断されます。今でも死亡率は約 20%と最も重篤な薬疹ですが、小児では極めて稀な疾患です。

薬剤性過敏症症候群 (DIHS)

もうひとつの重症薬疹として薬剤性過敏症症候群 (DIHS と略されます) があげられます。これは小児では稀ですが、重篤な薬剤過敏症として念頭に置いておく必要があります。原因薬剤は抗痙攣薬やサルファ剤、抗不整脈薬のメキシレチンなど限定されており、小児ではテグレトールなフェニトインなどの抗痙

表2 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 診断基準(2005年)

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。しばしば紅皮症に移行する。
2. 原因薬剤薬剤中止後も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のうち一つ以上
 - a. 白血球増多 (11,000/mm³以上)
 - b. 異型リンパ球の出現 (5%以上)
 - c. 好酸球増多 (1,500/mm³以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6の再活性化

典型DIHS: 1~7すべて
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。

薬によるものがほとんどです。摂取開始 2 週間～6 週間後に高熱とともに全身の播種状紅斑丘疹が出現し、急速に進行して紅皮症となります。顔貌は浮腫が著しく、しばしば口の周りや頬に膿疱や痂皮を伴います。全身のリンパ節の有痛性腫脹をみることも多く、小児の重症例では肝脾腫もきたします。さらに、経過中に肝機能障害を始めとする臓器障害や、白血球増多、異型リンパ球出現、好酸球増多といった血液学的異常がみられます。この疾患の大きな特徴は経過中に突発性発疹の原因



薬剤性過敏症候群(DIHS)患者の顔貌。顔面の著しい浮腫とびまん性の紅斑、丘疹、痂皮がみられる。

ウイルスであるヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) の再活性化がみられることです。このウイルスは感染後単球やマクロファージのなかに潜伏感染し、再活性化するとウイルス DNA が血液中に増加します。典型例では発症の 3-4 週間後に抗 HHV-6 抗体の上昇がみられます。重篤な粘膜疹は通常ありませんが、口腔粘膜の発赤や出血斑、浅いびらんなどがみられることがあり、また初期には末梢血白血球数はむしろ低下することから、Stevens-Johnson 症候群との鑑別がときに必要となります。経過の特徴としては薬剤中止後も症状が 1 週間以上持続し、一旦軽快した後もしばしば発熱や肝機能障害が再燃します。発症 4 週間以降の再燃時には、サイトメガロウイルスの再活性化がみられます。

薬疹の遺伝子解析

最後に、近年研究が進められている薬疹の遺伝子解析について紹介します。発症に関与する HLA は人種や薬剤、臨床型によって異なることが明らかにされつつあります。日本人でこれまで明らかにされているのは、カルバマゼピンによる薬疹と HLA-A*31:01 およびアロプリノールによる Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症と HLA-B*58:01 の関係です。そのほかにもいくつか報告がみられ、ある薬剤と特定の HLA との結合のしやすさなどが推察されていますが、その機序については現在研究が進められています。

以上、小児の薬疹について解説しました。

表3 日本人で報告されている重症薬疹とHLAの関係

- カルバマゼピンによる薬疹(SJS/TEN/DIHS/多形紅斑など)と HLA-A*31:01
- カルバマゼピンによる眼合併症を伴ったSJS/TENとHLA-A*02:06
- カルバマゼピンによるSJS/TENとHLA-B*15:11
- アロプリノールによるSJS/TENとHLA-B*58:01