



羅針盤

相原 道子

Michiko Aihara

横浜市立大学附属病院 病院長、
横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授



薬疹・薬剤性皮膚障害の診療と研究の来し方と行く末

薬疹・薬剤性皮膚障害の診療と研究は、新しい薬剤の登場と発症機序の解明が進むにつれて変化してきた。

約30年前、薬疹はアレルギー性薬疹と薬理作用に基づく中毒性薬疹・皮膚障害という単純な分類がなされていた。前者の多くは抗生剤や消炎鎮痛薬、抗てんかん薬、造影剤等による全身性の紅斑であり、一方後者は抗癌剤や光毒性を有する薬剤等による特徴的な皮疹であり、発症機序も皮疹と原因薬剤の関係も一見わかりやすい解説がなされていた。

しかし、1998年以降、経過中にヒトヘルペスウイルス6型の再活性化がみられる薬剤性過敏症症候群(DIHS)の存在が脚光を浴びるようになった。その後現在に至るまで、ウイルス感染と免疫変調、薬剤アレルギーの重症化・難治化の関係を解明するための研究が続けられている。さらに、2000年代に入り、遺伝的背景を中心とした薬疹の発症機序の研究が進むようになった。重症薬疹であるStevens-Johnson症候群(SJS)や中毒性表皮壊死症(TEN)、DIHSは、人種により異なるHLAが発症に関与することが抗てんかん薬などの複数の薬剤で示された。現在では限定された薬剤ではあるものの、薬剤の添付文書にも投与時に注意すべきHLAとして記載されている。

また新しい作用機序を有する薬剤の登場により、これまでとは異なる薬剤性皮膚障害が加わるようになった。その代表が分子標的薬による皮膚障害や近年多数報告されているDPP-4阻害薬による類天疱瘡である。分子標的薬ではQOLを著しく障害するEGFR阻害薬による

皮膚障害や、TNF α 阻害薬によるparadoxical reactionに加え、最近ではわが国で開発された免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害が注目されている。これは通常は白斑や苔癬様紅斑などの比較的軽症の皮膚障害であるが、時として免疫反応の暴走によると思われる重症薬疹を発症することがあり、詳細な機序の解明が進むことが期待される。

診断については重症薬疹における発症早期の重症化予測バイオマーカーの開発に力が注がれてきた。SJS/TENにおけるバイオマーカーとしてはすでに血液中のグラニューライシンや可溶性Fasリガンドをはじめとしていくつか報告されているものの、測定時期による違いや特異性の面で十分とはいえず、実臨床での使用に至っていない。近年はさらに新しいバイオマーカーが開発されつつあり、DIHSのバイオマーカーとして確立されつつあるTARCとともに今後の実用化に向けての進展が期待される。

治療については、2000年以降、SJS/TENにおいてステロイド大量療法や血漿交換療法、大量免疫グロブリン静注療法などが保険診療で行われるようになった。近年、国外ではシクロスポリンやTNF α 阻害薬による治療報告が増え、その有効性だけでなく簡便でどこ施設でも施行可能であることから、わが国でも研究班を中心に検証が計画されている。

今後も薬疹の重症化の阻止と新規薬剤の開発とともに出現するあらたな皮膚障害への対応に皮膚科医の果たす役割は大きい。