

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚科の臨床 (2001.01) 43巻1号:93～95.

【薬疹・薬物障害】

ベラプロストナトリウム(プロサイリン)による扁平苔癬型薬疹の1例

岸部麻里、木ノ内基史、佐藤和恵、飯塚 一

ベラプロストナトリウム (プロサイリン®) による 扁平苔癬型薬疹の1例

岸部 麻里* 木ノ内基史* 佐藤 和恵** 飯塚 一***

要約 82歳, 男性。慢性関節リウマチ, リウマチ肺のため, プレドニン5 mg/日を内服していた。経過中, 手指の冷感を自覚し, 1996年からベラプロストナトリウム (プロサイリン®) の内服を開始した。1999年9月頃からほぼ全身に痒痒を伴う紫紅色の皮疹が出現した。病理組織学的に苔癬型組織反応を認め, 内服薬剤の中止により皮疹は改善した。ベラプロストナトリウムによるパッチテスト陽性であり, 本剤による扁平苔癬型薬疹と診断した。本剤による薬疹の報告は過去に1例のみで, 自験例と共通して自己免疫性疾患 (混合性結合組織病) を合併していた症例である。

I はじめに

ベラプロストナトリウム (プロサイリン®) は, プロスタグランジン₂誘導体で, 血小板凝集抑制と血管拡張作用を有する薬剤である¹⁾。末梢循環改善にすぐれることから慢性動脈閉塞症や原発性肺高血圧症に適応があり¹⁾, 膠原病に伴うレイノー症状に対して使用されることもある²⁾。

本剤による薬疹はまれで, 過去に混合性結合組織病 (以下MCTD) の治療経過中に出現した扁平苔癬型薬疹の1例が報告されているのみである³⁾。今回われわれは, 慢性関節リウマチ (以下RA) 患者に投与されたベラプロストナトリウムによる扁平苔癬型薬疹の1例を経験したので報告する。

II 症 例

患 者 82歳, 男性

初 診 1999年11月8日

主 訴 ほぼ全身の痒痒を伴う紫紅色皮疹

家族歴 特記すべき事項なし。

既往歴 慢性関節リウマチ, リウマチ肺

現病歴 1999年9月頃からほぼ全身に痒痒を伴う紫紅色の皮疹が出現し徐々に増数してきた。近医皮膚科にてステロイド外用剤を処方されたが軽快せず, 国立療養所道北病院内科から当院を紹介された。

1996年以前から慢性関節リウマチ, リウマチ肺のためプレドニン5 mg/日, テオフィリン (テオドル®) 200 mg/日, プランルカスト水和物 (オノン®) 400 mg/日, アクタリット (オークル®) 300 mg/日, 塩酸ラニチジン (ザンタック®) 300 mg/日の内服をしていた。また, 手指の冷感を自覚し, 1996年7月からベラプロストナトリウム (プロサイリン®) 120 µg/日の内服を開始した。1999年4月からトラニラスト (リザベン®) を投与されていた。

初診時現症 顔面を含めほぼ全身に拇指頭大までの軽度の浸潤を触れる暗赤色から紫紅色の局面を散在性に認める。局面は類円形から不整形で, 扁平に

* Mari KISHIBE & Motoshi KINOCHI, 旭川厚生病院, 皮膚科 (主任: 木ノ内基史医長)

** Kazue SATOU, 国立療養所道北病院, 内科 (主任: 松本博之医長)

*** Hajime IIZUKA, 旭川医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 飯塚 一教授)

〔別刷請求先〕 岸部麻里: 旭川医科大学皮膚科 (〒078-8510 旭川市緑ヶ丘東2条1丁目1-1)

〔キーワード〕 ベラプロストナトリウム, プロサイリン®, 扁平苔癬型薬疹

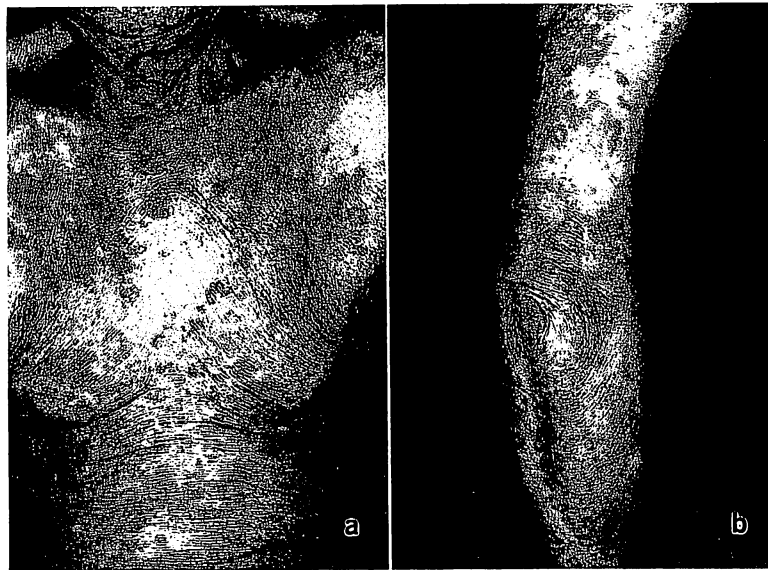


図1 初診時臨床像

- a: 体幹の浸潤をふれる紫赤色局面
- b: 右上肢に環状から地図状に配列する局面

隆起し、辺縁に鱗屑を伴っていた。皮疹は左右対称性に配列していたが、特に上肢では、一部癒合して環状から地図状を呈していた。口腔内病変は認めない(図1-a, b)。

臨床検査成績 白血球;8500/ μ l (neut 78.0%, lymph 8.0%, mono 2.0%, eosino 12.0%, baso 0%), 赤血球;406 \times 10⁴/ μ l, 血小板;21.4 \times 10⁴/ μ l, GOT;17 IU/l, GPT;15 IU/l, γ -GTP;20 IU/l, CRP;3.7, BUN;19.0, Cr;1.2, ASO;16 IU/l, 抗核抗体;陰性, RA 因子;66.6

病理組織学的所見 一部、不全角化があり、不規則な表皮肥厚を認める。表皮内にリンパ球が軽度浸潤し、Civatte bodyも認められる。基底細胞層には液状変性があり、表皮直下から真皮乳頭層にかけて、リンパ球の帯状浸潤を認める。付属器周囲への炎症性細胞浸潤や破壊像はみられず、また血管炎の所見もない(図2)。

治療および経過 扁平苔癬型薬疹を疑い、プレドニン以外のすべての薬剤を中止し、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤の内服とステロイド外用による治療を開始した。これにより、皮疹は徐々に改善し、約2カ月で消褪した。また、末梢血好酸球数も正常化した。

パッチテスト 内服していた薬剤を用いて、皮疹が消褪した後にパッチテストを施行した。過去に苔癬型薬疹の報告がある薬剤は、テオフィリンとベラプロストナトリウムであるが⁴⁾、白色ワセリンを基剤



図2 病理組織学的所見(HE染色)

真皮上層のリンパ球浸潤と基底層の液状変性を認める。

として1%, 5%, 10%濃度の軟膏を作製し、パッチテストを行った。48時間後、テオフィリンはすべての濃度で陰性だったが、ベラプロストナトリウムは1%で紅斑を生じ、5%, 10%で紅斑、丘疹を認め、ICDRGの判定基準で(+)と判定した。

その後、テオフィリンのみ内服を再開したが、皮疹は出現していない。

III 考 案

自験例は、苔癬型組織反応、内服中止による皮

疹の改善およびパッチテスト陽性からベラプロストナトリウムによる扁平苔癬型薬疹と診断した。

本剤による痒疹・皮疹などの副作用は7515例中26例に認め、0.35%と頻度は低い¹⁾。薬疹としての報告は、吉村らによってなされた1例のみ²⁾、自験例と同様、扁平苔癬型である。自験例と既報告例³⁾を比較してみると、自験例はRAのため、既報告例ではMCTDのために各種薬剤による治療を受けている。また、内服開始から皮疹の出現までに自験例は3年4カ月と長期を要したが、吉村らの例では1カ月で発症している。扁平苔癬型薬疹は、種々の薬剤により発症するが、降圧剤などの循環器用薬剤が62.5%と最多を占める⁴⁾。内服開始から発症までの期間は、薬剤によって異なるが、数カ月から数年かかることが多く、循環器用薬剤で平均8.9カ月と他の薬疹の潜伏期間に比べて長期である⁵⁾。自験例は、扁平苔癬型だったことから、発症までに長期を要しても矛盾はないが、RAのために4年以上にわたってプレドニン内服が続けられており、臨床症状が修飾された可能性は否定できない。なおMCTDの患者に発症した例では、プレドニンは投与されていない。

扁平苔癬型薬疹の発症機序はいまだ不明であるが、通常遅延型アレルギーの関与が考えられている。自験例のごとく、パッチテスト陽性例がみられること、病理組織学的に慢性GVHDと同様の組織像を認めること⁶⁾などがその根拠となっているが、先に述べたように、発症までに長期間を要することから、薬剤の蓄積作用⁷⁾や、特にチオラ、カプトプリルなどのSH基を有する薬剤では、遊離SH基による表皮蛋白の修飾による抗原性の獲得⁸⁾などの機序も想定されている。ただし、ベラプロストナトリウムは構造上SH基をもたず、反復投与による蓄積性も事実上認められていない⁹⁾。

本剤による薬疹の発症について、吉村らは自己免疫異常に関与した可能性を指摘している³⁾。膠原病においては、薬疹を生じやすく、特にシェーグレン症候群とSLEでその頻度が高い¹⁰⁾。RAにおいては必ずしも正常人とのあいだに有意差があるとはされていないが¹¹⁾、RA患者のなかでも

特定のHLAクラスII抗原を有する群では、皮疹の出現を含めた治療薬剤による副作用が出現しやすく¹²⁾、RAにおける薬剤アレルギーの発症に遺伝的素因が重視されている¹³⁾。特にHLA-DR3陽性者は、TNF- α の産生亢進など免疫系の変調と相関があり、種々の自己免疫性疾患の発症との関連が示唆される¹⁴⁾。さらに、苔癬型薬疹の発症についても、細菌やウイルス感染などを契機にTNF、IFN- γ 、IL-1の産生が亢進し、リンパ球に対する接着因子であるICAM-1が種々の細胞に誘導される条件下で発症しやすいとされている⁹⁾。RAを含む膠原病においては、TNFを含む各種サイトカインの産生亢進が知られており¹⁵⁾、その意味で通常の個体より膠原病患者で、薬疹が誘発されやすい可能性が考えられる。本剤による薬疹は、現時点で2例のみとまれであり、いずれも自己免疫性疾患に合併した苔癬型薬疹であることは、本剤による薬疹の発症機序を考える上で興味深いと考え報告した。

本症例の要旨は日皮学会第341回北海道地方会で報告した。

(2000年6月30日受理)

文 献

- 1) 科研製薬株式会社資料:1999
- 2) 坂口周吉ら:診療と新薬, 26:1516-1529, 1989
- 3) 吉村政章, 山本 匡:臨皮, 50:334-336, 1996
- 4) 福田栄三:薬疹情報, 第8版, 福田皮膚科クリニック, 福岡, 1999
- 5) 橋本喜夫, 飯塚 一:皮膚臨床, 39:399-406, 1997
- 6) 坂口教子ほか:皮膚臨床, 38:1067-1070, 1996
- 7) 塩原哲夫:皮膚診療, 12:309-313, 1990
- 8) 白石 聡, 徳山 翠:皮膚診療, 7:1127-1130, 1985
- 9) 池澤善郎ほか:臨皮, 40:21-27, 1986
- 10) Breathnach SM:Textbook of Dermatology, 6th Ed, Vol 4, ed Rock A et al, Blackwell, 1998, pp3349-3517
- 11) Tishler M et al:Scand J Rheumatol, 27:166-169, 1998
- 12) Lipsky PE:ハリソン内科書, 第12版, 下巻, 吉利 和ほか編, 廣川書店, 1980, 2579-2590頁
- 13) Panayi GS et al:Br Med J, 11:1326-1328, 1978
- 14) Caruso C et al:J Interferon Cytokine Res, 16:983-988, 1996
- 15) Fox DA et al:Arch Int Med, 160:437-444, 2000