

AMCoR

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

皮膚科の臨床 (1989.06) 31巻6号:743～746.

[水疱症]
Furosemide誘発性水疱性類天疱瘡の1例

水元俊裕、橋本喜夫、田村俊哉

●特集／水疱症

Furosemide 誘発性水疱性類天疱瘡の1例

水元俊裕* 橋本喜夫* 田村俊哉**

要約: 70歳, 男性の furosemide (ラシックス®) によると思われる水疱性類天疱瘡 (BP) の1例を報告した。BP は本来自己免疫病の一つと考えられてきたが, その病因はいまだ不明である。近年, BP の一部は薬剤により誘発されることが明らかにされた。とくにこのなかでも furosemide は BP を惹起しやすい薬品として有名である。従来薬剤誘発性 BP の報告に, anthralin 外用によるもののあることから, anthranilic acid 骨格を有する furosemide も体内において同様の作用機序で BP を発現させる可能性がある。加えて, BP 抗原自身も単一でないことが指摘されていることから, BP そのものが病因的にも, また病態学的にも多様性のある疾患なのかもしれない。

I. はじめに

ある種の水疱性皮膚疾患は薬剤により誘発されることが知られている¹⁾⁴⁾。水疱性類天疱瘡 bullous pemphigoid (以下 BP) は本来比較的高齢者にみられ, 自己免疫性疾患の一つと考えられてきた¹⁾。しかしながら, 抗基底膜抗体である自己抗体, Ig G が認識する抗原 (BP 抗原) は単一なものではなく数種類存在するといわれ, BP そのものがかなり多様性のある疾患ということもできる⁵⁾。事実, 1969年 Ebringer ら¹¹⁾によりはじめて frusemide (ラシックス®) による BP の1例が報告されてから, BP には drug-induced のもののあることが指摘されるようになった^{2)3)6)~18)}。今回, われわれもこの furosemide によると思われる BP の1例を経験したので, ここに報告するとともに, drug-

induced BP について, 若干の文献的考察を試みてみたい。

II. 症 例

患 者: 70歳, 男性

初 診: 昭和62年5月26日

主 訴: ほぼ全身のやや痒みのある小水疱

家 族 歴: 特記すべきことなし。

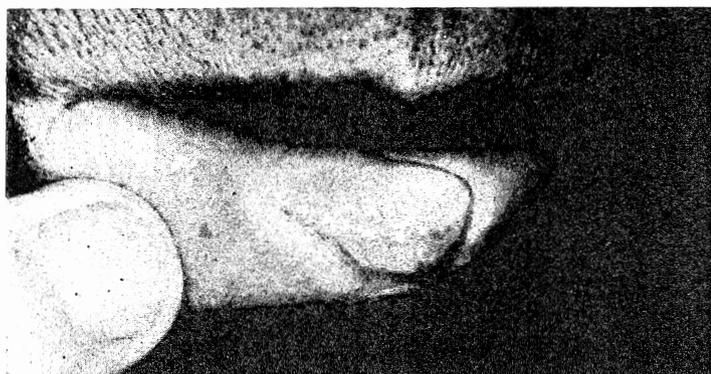
既 往 歴: 高血圧症

現 病 歴: 4年前から高血圧症ならびに全身の浮腫のため, 当院内科よりアルダクトン1錠/日, ベルサンチン3錠/日を投与されていた。昭和62年5月上旬から furosemide (ラシックス®) 1錠/日が追加された。ところが初診の2日前から下肢を中心に膨疹の出現をみるようになったため, 当科を紹介されて受診, 急性蕁麻疹の診断のもとにアタラックス 30 mg/日を処方され, このものは2, 3日後には消褪した。昭和62年7月上旬より下口唇粘膜および両頬粘膜にビラン面出現, ついで軀幹, 四肢に水疱, 血疱ならびにビラン面をみるようになったため昭和62年7月15日当科を再受診した。この間患者自身薬剤との関係を疑い, すべての内服を中止していた。

現 症: 下口唇粘膜中央に境界明瞭な1.0×2.0

* Toshihiro MIZUMOTO & Yoshio HASHI-MOTO, 旭川厚生病院, 皮膚科 (主任: 水元俊裕 医長)

** Toshiya TAMURA, 旭川医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 飯塚 一 教授)



第1図 下口唇の潰瘍

cmの落花生形の潰瘍がある。潰瘍底は黄白色の肉芽で覆われている(第1図)。軀幹、四肢には拇指頭大までのほぼ円形の緊満性水疱および血疱が散在性にみられ、一部は水疱が破れて血痂をつけているところもある(第2, 3図)。表在リンパ節は触知しない。

臨床検査成績：尿一般、赤沈、血算、生化学などに異常を認めなかった。T/B細胞比、T細胞亜分画にも異常を認めない。ツ反陽性。抗核抗体20倍陽性(speckled type)、抗DNA抗体陰性。CEA、AFP、CA-19-9は正常域、尿中ポルフィリン体も陰性。

病理組織検査：右前腕の豌豆大小水疱を周辺正常皮膚を含めて採取し、正常皮膚部分は蛍光抗体直接法用に供した。HE染色で表皮に著変を認めず、著明な表皮下水疱がみられた。この水疱内および水疱

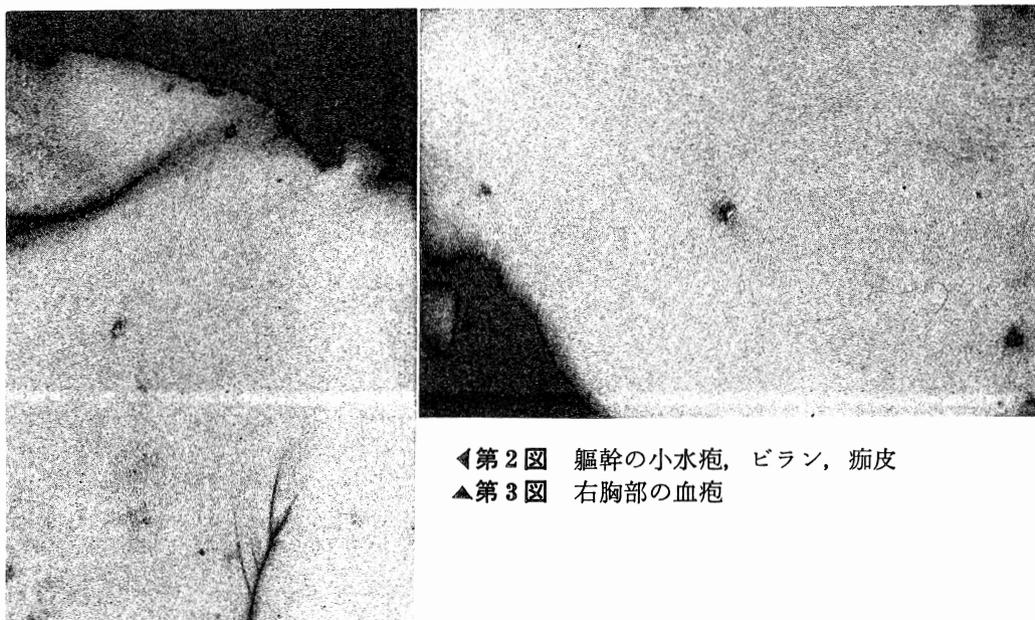
底には好酸球、リンパ球の浸潤がみられたが、血管炎の像はなかった(第4図)。PAS染色で陽性バンドは水疱底に带状にみられた。

蛍光抗体法所見：直接法で基底膜部に線状IgGの沈着を認めたが、補体成分およびその他の免疫グロブリンは陰性であった。間接法は、モルモット食道を基質に用いて施行したが、希釈血清すべてについて陰性であった。

治療および経過：以上の所見より、われわれは本症例を furosemide 誘発のBPと考えた。水疱の発生以来、患者自身が本薬剤との関係を疑って、内服を中止していたにもかかわらず、水疱の新生は止まなかったという。このため、昭和62年8月3日より prednisolone 30 mg/日の内服をもって治療を開始した。これにより1週後には口唇の潰瘍状局面は著明に縮小傾向をみせはじめ、また軀幹、四肢の小水疱も新生しなくなるとともに、既存のものも著明な消褪および乾燥傾向を示した。その後の経過も順調で prednisolone の量を漸減し、昭和63年2月4日をもって中止した。

III. 考 按

BPが65歳以上の高齢者に好発する一種の自己免疫病であることは衆知の事実であるが、しかし一方、小児にみられた例や²⁾³⁾、また壮年者



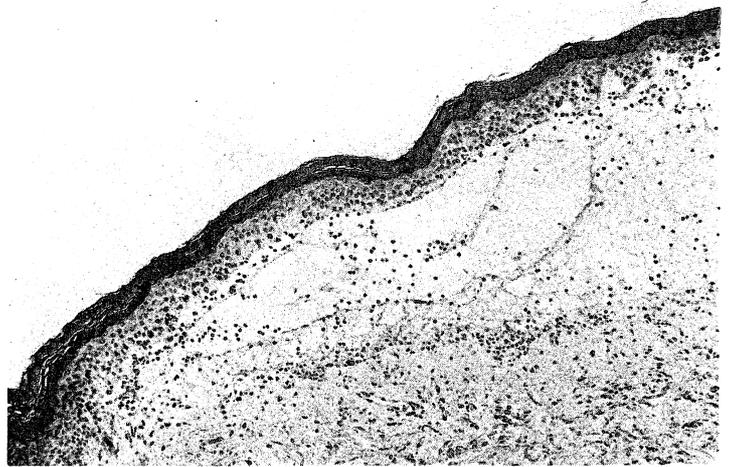
◀第2図 軀幹の小水疱, ビラン, 痂皮

▲第3図 右胸部の血疱

にみられた例の報告もある¹⁰⁾。ここで重要なのは、これらの比較的若年者発症例の大半はなんらかの薬剤が関与していることである。このことは BP の自己免疫機序の成立の一端を薬剤が担っている可能性があり、またいわゆる BP 抗原の多様性を表現しているのかも知れない⁵⁾。BP が薬剤によっても惹起されうることをはじめて明らかにしたのは Ebringer ら¹¹⁾ である。これを契機に、薬剤と BP の関係が注目されるようになり、salicylazosulfapyridine によるもの²⁾、fluorouracil によるもの⁶⁾、penicillin によるもの⁸⁾などが報告された。1976年 Fellner ら⁸⁾は Ebringer ら¹¹⁾と同様、furosemide により発症した78歳女性例を報告した。とくにこの例では、内服を中止し皮疹の消褪した後、本剤の再投与により皮疹の再現ができたとし、本剤の直接関与を推測している。一方、1978年 Koerber, Jr ら⁷⁾は psoriasis の治療中6人に BP の発症をみている。このうち3例は anthralin の外用により、1例は UV 照射により、1例はサリチル酸外用により、残り1例は urea cream によるものであったという。

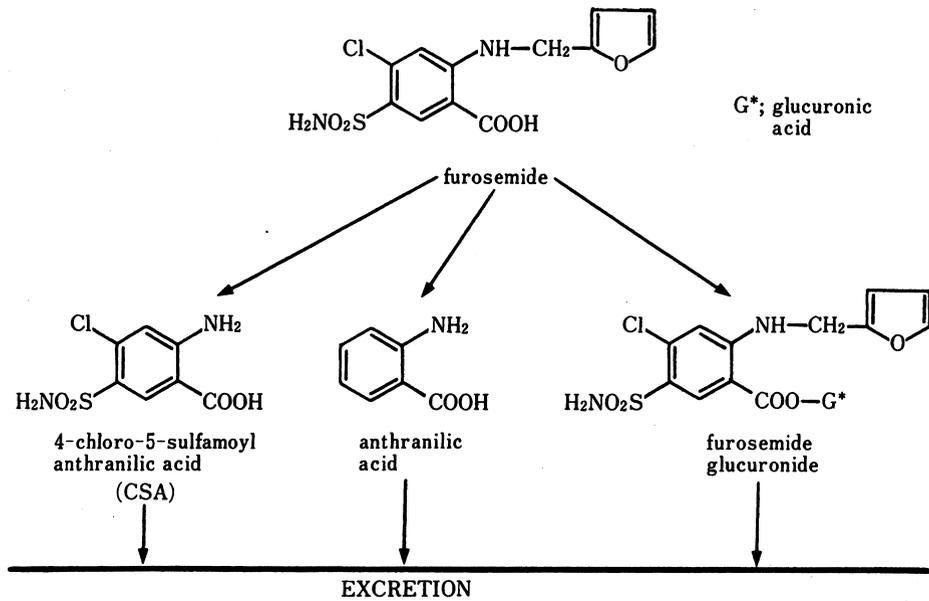
近年、本邦においても薬剤誘発性 BP の報告は増加しつつある。1985年 Miyagawa ら⁹⁾はシンナリジンにより惹起された lichen planus pemphigoides (LPP) 様の発疹をみた72歳女性例を報告している。また、1988年藤本ら¹⁰⁾は ofloxacin (タリビット[®]) による BP の1例を報告した。このなかで彼らは薬剤誘発性 BP にも2種類があり、薬剤中止後速やかに消褪傾向を示すものと、遷延するものとのごとくで、とくに後者においては本来の高齢者の BP となんら異なることはないとしている。

さて、さきにも述べたごとく、最近 BP を起こしやすい薬物として、furosemide (ラシックス[®]) が注目されている¹⁾。本剤が BP 発症に直接関与していることは、再投与により皮疹を再現できた Fellner ら⁸⁾の報告にみるごとく



第4図 組織像(表皮下水疱, HE染色)

である。薬剤誘発性 BP の最初の報告である Ebringer ら¹¹⁾の例も本剤によるものであった。彼らはこの65歳男性例を bullous haemorrhagic eruption associated with frusemide として報告したが、この例では免疫組織学的検索をしていないので BP なのか水疱型多形紅斑なのか著者は診断に結論を出していない。同様の症例は翌年 Gibson ら¹²⁾によっても報告された。しかしながら Fellner ら⁸⁾によれば、この両例とも BP として差支えないという。本邦においても1988年大河内ら¹³⁾は不整脈のため本剤および硫酸キニジンを投与中、裸露部に紅色萎縮局面、四肢に緊満性水疱を来たした85歳女性例を LPP として報告している。このなかで彼らは本剤が四肢における BP 様皮疹を、硫酸キニジンが顔面などにおける LP 様皮疹を惹起したものと理解している。加えて、彼らは数種類存在しうる⁵⁾と推定されている BP 抗原のうち、LPP 抗原は 220~240 kd の糖蛋白よりももう少し minor なものである可能性を指摘している。ここで興味をひくのは、furosemide がなぜに BP 病変を発現しやすいのかである。衆知のごとく、本剤は anthranilic acid 骨格を有するループ利尿薬である(第5図)。体内に入ると第5図に示すごとく、約95%は主にアルブミンと結合し、この約50%は未変化体として腎より、残り50%が代謝分解されて CSA (4-chloro-5-sulfamoyl-0-anthranilic acid),



第5図 ヒトにおける furosemide の代謝 (折田ら¹⁴⁾より引用)

anthranilic acid およびグルクロン酸抱合体として排泄されるという¹⁴⁾。Koerber, Jr ら⁷⁾の6例の proriasis の治療中に発症した薬剤誘発性BPのうち、3例は anthralin の外用によるものであった。anthralin は 1,8,9-trihydroxy-anthracene であり、安息香酸誘導体である。Furosemide も anthranilic acid 骨格を有するという点では、体内で anthralin と類似の化学作用を発揮する可能性は否定できない。いずれにしても安息香酸誘導体というのは一度体内に入ると基底膜部に作用して BP 抗原の一部を発現させるか、または露出させることにより BP の病態を作りやすい薬品なのかもしれない。

(1989年2月9日受理)

文 献

1) Korman N : J Am Acad Dermatol, **16** : 907-924, 1987
 2) Bean SF, Good RA : Arch Dermatol, **102** :

205-208, 1970
 3) Fincher DF et al : Arch Dermatol, **103** : 88-90, 1971
 4) 吉池久美子ほか : 臨皮, **41** : 953-956, 1987
 5) Fine Jo-D : Arch Dermatol, **124** : 713-717, 1988
 6) Bart BJ, Bean SF : Arch Dermatol, **102** : 457-460, 1970
 7) Koerber, Jr WA et al : Arch Dermatol, **114** : 1643-1646, 1978
 8) Fellner MJ, Katz JM : Arch Dermatol, **112** : 75-77, 1976
 9) Miyagawa S et al : Br J Dermatol, **112** : 607-613, 1985
 10) 藤本篤夫ほか : 臨皮, **42** : 325-328, 1988
 11) Ebringer A et al : Med J Aust, **1** : 768-771, 1969
 12) Gibson TP, Blue P : JAMA, **212** : 1709, 1970
 13) 大河内仁志ほか : 臨皮, **42** : 823-827, 1988
 14) 折田義正ほか : 総合臨床, **35** : 422-428, 1986
 15) 水元俊裕ほか : 臨皮, **27** : 879-892, 1973