

AMCoR

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

日本皮膚アレルギー学会雑誌 (2001.03) 9巻1号:19～23.

フェノバルビタール投与中に多形紅斑を生じた2例

坂井博之, 菅野恭子, 南 仁子, 佐藤恵美, 伊藤康裕, 須藤学, 飯塚 一

フェノバルビタール投与中に多形紅斑を生じた2例

坂井 博之 菅野 恭子 南 仁子
佐藤 恵美 伊藤 康裕 須藤 学*
飯塚 一

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の既往がありフェノバルビタール (PB) による多形紅斑型薬疹と診断した27歳, 女性例 (症例1) と, ぶどう膜炎, 腎機能障害を併発し PB による多形紅斑型薬疹を疑った67歳, 男性例 (症例2) を報告した。両症例とも臨床的には滲出性紅斑, 丘疹, 小水疱を呈し, 組織学的には海綿状態と真皮の炎症性細胞浸潤を認めた。症例1は10歳頃から癲癇に罹患, 21歳時フェニトインによると思われる SJS の既往がある。DLST 陽性から PB による薬疹と診断した。症例2はクモ膜下出血後 PB 内服を開始し, 約2カ月後から発熱および発疹が出現。DLST, パッチテスト陰性であったが他に誘因と思われるものなく PB による薬疹疑い例とした。内服試験は施行していない。症例2では経過中ぶどう膜炎, 腎機能障害, 肝機能障害を併発し, 発疹の消長とともに症状の推移がみられた。

キーワード: フェノバルビタール—抗けいれん剤—交叉反応—薬剤性ブドウ膜炎

はじめに

抗けいれん剤の過敏反応は発疹に加え発熱, 肝腎機能障害, リンパ節腫脹, 血液学的異常など多彩な臨床症状を呈し, また時に治療に反応せず遷延化する傾向もあることから, anticonvulsant hypersensitivity syndrome として認識されている¹⁾。また最近ではヒトヘルペスウイルス6との相互作用が注目されている hypersensitivity syndrome の原因薬剤の一つとしても重要視されている²⁾。今回われわれはフェニトインによる Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の既往がありフェノバルビタール (PB) による多形紅斑 (EM) 型薬疹と診断した27歳, 女性例と, ぶどう膜炎を併発した PB による EM 型薬疹を疑った67歳, 男性例を経験したので報告する。

症 例

症例1: 27歳, 女性。
初 診: 1999年6月22日。
主 訴: 顔面, 体幹, 四肢の紅色皮疹, 発熱。

Hiroyuki SAKAI, Kyoko KANNO,
Masako MINAMI, Emi SATOH,
Yasuhiro ITO, Hajime IIZUKA
旭川医科大学皮膚科学教室
〒078-8510 旭川市緑ヶ丘東2条1丁目1番1号

* Manabu SUDOH
市立旭川病院皮膚科
〒070-0029 旭川市金星町1丁目

既往歴: 10歳頃より癲癇に罹患。21歳時 (1993年), SJS を発症し市立旭川病院でプレドニゾロン 60 mg による治療を受けた (Fig. 1)。原因はフェニトインと推定されたが, 確定診断には至らなかった。

現病歴: 癲癇に対して当院精神神経科から, 1999年4月7日クロナゼパム, 5月27日 PB が投与開始になった。6月12日から顔面に一過性の浮腫性腫脹が出現するようになり, 6月22日当科を受診した。蕁麻疹型薬疹の



Fig. 1. Ill-defined, dark red exsudative erythema with adherent crust on the face.

診断で、PB を中止し経過をみていたが、皮疹は持続性で体幹、四肢にも拡大し発熱も伴ってきたため当科に入院した。

現 症：顔面、体幹および四肢に大きさ 1 cm までの鮮紅色の滲出性紅斑、丘疹が播種状に認められた (Fig. 2)。

組織学的所見：左手背の丘疹を生検した。軽度の表皮肥厚、海綿状態、真皮上層には、血管周囲性の好酸球を混じたリンパ球様細胞の浸潤を認めた (Fig. 3)。

検査所見：WBC；13,700/mm³ (Neut；51%，Eos；24%，Baso；1%，Lym；18%，Mono；6%)，RBC；405×10⁴/mm³，Plt；14.1×10⁴/mm³，GOT；29 IU/l，GPT；48 IU/l，LDH；305 IU/l，γ-GTP；25 IU/l，ALP；241 IU/l，BUN；10 mg/dl，Cre；0.63 mg/dl，CRP；15.0 μg/ml，HHV6 IgG；80 x，HHV6 IgM；10 x，DLST (PB)；陽性 (S.I. 211%)，パッチテスト (PB)

(10% pet)；陰性

経 過：臨床経過から PB による EM 型薬疹と診断し、クロナゼバムは継続したままプレドニゾロン (PSL) 60 mg の投与を開始した。皮疹、全身症状とも治療によく反応し PSL は漸減中止した。なお、クロナゼバムは PSL を 20 mg まで減量した時点で中止した。現在、癩癩に関しては経過観察中である。

症例 2：67歳，男性。

初 診：平成10年10月2日。

主 訴：体幹、四肢の紅色皮疹、発熱。

既往歴：10年前から胃十二指腸潰瘍で治療中。当科初診時、塩酸ロキサチジンアセタート (アルタット®)、塩酸ピレンゼピン (ガストロゼピン®)、臭化ブチルスコポラミン (ブスコパン®)、グリフィリン G、アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン (マーズレン S®) を投与されていた。

現病歴：1998年7月13日クモ膜下出血。14日クリッピング術を施行し7月23日から PB の内服を開始した。9月25日頃から口内炎様の症状と手掌に小水疱が出現し、その後体幹、四肢にも紅色皮疹が出現し拡大してきた。皮疹出現3日目頃から39度台の発熱も伴ってきたため、旭川厚生病院に入院した。

現 症：体幹および四肢に大きさ 4 mm までの鮮紅色の孤立性滲出性紅斑および丘疹が播種状に認められた (Fig. 4)。手掌および足底では紅斑は融合し、紅斑周囲に小水疱が散在した。口腔内では舌の腫脹、多数の小潰



Fig. 2. Up to 1 cm-sized, exudative erythema and papules are scattered on the neck and trunk.

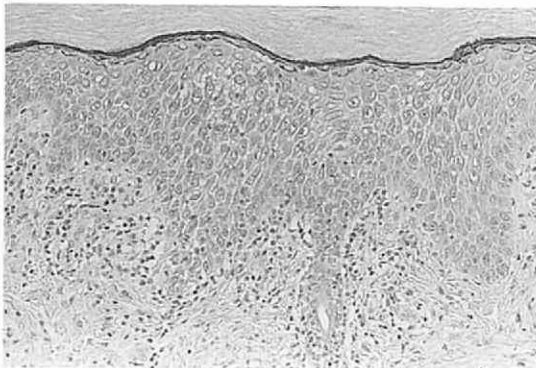


Fig. 3. Epidermis shows mild acanthosis associated with spongiosis. Inflammatory cell infiltrates containing some eosinophils are noticed in the superficial dermis.



Fig. 4. Up to 4 mm-sized, bright red, solitary exudative erythema and papules are disseminated on the trunk and extremities.

瘍，偽膜が認められた。結膜の充血は認めなかった。

組織学的所見：右大腿の丘疹を生検した。表皮には海綿状態，炎症性細胞浸潤，表皮内水疱の形成，また真皮乳頭の強い浮腫と血管周囲性の好酸球を混じたリンパ球様細胞の浸潤を認めた (Fig. 5)。

検査所見：WBC；12,700/mm³ (Neut；67%，Eos；15%，Baso；1%，Lym；11%，Mono；6%)，RBC；328×10⁴/mm³，Plt；30.2×10⁴/mm³，GOT；135 IU/L，GPT；152 IU/L，LDH；525 IU/L，γ-GTP；215 IU/L，ALP；652 IU/L，BUN；27.5 mg/dl，Cre；2.7 mg/dl，CRP；26.2 mg/dl，ESR；116 mm/hr，Urinalysis：protein (2+)，occult (-)，sugar (-)，IgG；1,620 mg/dl，IgA；282 mg/dl，IgM；49 mg/dl，ACE；12.1 IU/L，トキソプラズマ；256 x，麻疹；4 x，アデノウイルス (補体結合反応)；4 x，HS IgM；10 x，HS IgG；10 x，DLST (PB)；陰性，パッチテスト (PB) (10% pet)；陰性

経過：感染症を完全には否定できなかったが，皮疹，発熱が持続し腎機能障害がさらに悪化 (BUN；32.6 mg/dl，Cre；3.8 mg/dl) したため入院3日目からPSL 40 mgの投与を開始した。皮疹，発熱とも消褪傾向がみられたが，PSL投与4日目から両眼のかすみを訴えた。眼科的に両側前部ブドウ膜炎の所見を認め原因を検索したが特定できなかった。PSL投与を継続したところ治療に反応し口内炎，皮疹，腎機能，肝機能いずれも改善がみられ，PSLを徐々に漸減した。20 mgの時点で口内炎の再燃を認め，この時ブドウ膜炎の再燃も伴った。その後，譫妄状態，MRSA敗血症，多発性胃十二指腸潰瘍，化膿性髄膜炎などを併発したが，抗生物

質その他の治療も加え最終的にPSL投与を中止し，現在まで再燃を認めていない。

考 案

症例1は臨床経過およびDLST陽性所見からPBによるEM型薬疹と診断した。症例2は臨床像，病理組織像が症例1と共通する所見を示し，また他に確実な原因もないためPBの薬疹が最も疑われた。症例2ではDLST，パッチテストいずれも陰性であるが後述するように生体内での代謝産物が抗原性を有する場合，これらの検査による陰性所見は薬剤アレルギーを否定の根拠にはなりえない。またこれらの検査は本質的にIV型アレルギーの検出に用いられるものであり，EM型のようにIII型アレルギーの関与も考えられる場合は³⁾，陽性所見が得られないこともありうるようになる。このような場合，内服試験が最も確実であるが，SJSの既往があったり，腎症状，眼症状など他の重篤な症状がみられる場合は，内服試験の施行は慎重にならざるを得ず，薬疹 (疑い) 例としてわれわれは薬疹カードを発行している。重症型薬疹疑い例においては，むしろ安全な薬剤を内服試験により同定することが臨床的意味があると考えられる。

症例1はフェニトイン (PH) によると推定されるSJSの約6年後にPBの薬疹を発症した。抗けいれん剤の中で，PB，PH，カルバマゼピンの3者は，代謝物質が共通なため交叉反応を示すことが知られている^{1,4)}。これらは全て芳香族化合物で肝でチトクローム p-450により arene oxide に代謝され，これが抗原性を有するため交叉反応を示すと考えられている³⁾。症例1においてはPHによるSJSの既往があることから2回目の薬疹では比較的早期にステロイド全身投与を開始し重症型薬疹への移行を防ぐことができた。抗けいれん剤の交叉反応の危険性は常に念頭に置く必要がある。

症例2はEM様皮疹，粘膜疹のほか肝障害腎障害に加えブドウ膜炎を認めた。眼科的検索ではブドウ膜炎の原因は確定できなかったがステロイド減量時，皮疹の消長と一致して症状の推移がみられたことから，薬剤性ブドウ膜炎と推定した。ブドウ膜炎の原因としてベーチェット病，サルコイドーシスなどの全身疾患，ヘルペスウイルス，トキソプラズマなどの感染症が良く知られているが，薬剤性ブドウ膜炎も多数報告があり，抗けいれん剤も原因薬剤の一つにあげられている^{5,6)}。薬剤性ブドウ膜炎の病因は多岐にわたり，点眼剤の局所的副作用，薬剤により死滅した病原体由来の蛋白に対する反応，あるいはアレルギー性の機序などが想定されている⁵⁾。薬疹の合併症の一つとしてブドウ膜炎も考慮すべ

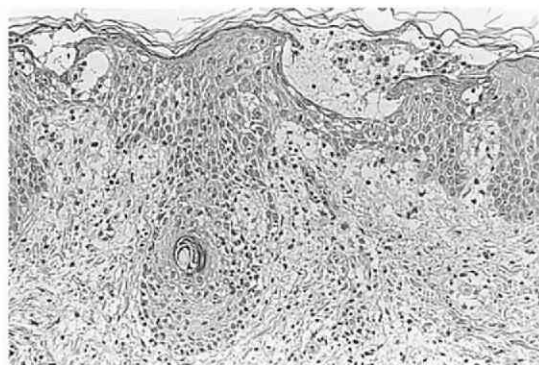


Fig. 5. Epidermis shows spongiosis and intra-epidermal bulla associated with exocytosis. Superficial dermis is edematous and possesses inflammatory cell infiltrates containing some eosinophils.

きと考えられる。

さらに症例2では高BUN血症、高クレアチニン血症、尿蛋白陽性と腎機能障害が認められた。ブドウ膜炎と間質性腎炎が合併する病態として tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU syndrome) が知られている⁷⁾。臨床症状として発熱、倦怠感、などの全身症状、多尿、関節痛、眼痛、羞明、皮疹などがあるが、診断基準は確定したものはなく、あくまで除外診断にもとづくものとなっている。病因も不明であるが、特発性のもののほかEBウイルス⁸⁾やクラミジア⁹⁾、薬剤^{10,11)}なども原因として推定されている。自験例では腎生検その他の検査が未施行であり厳密な意味でTINUに相当するか否かは不明であるが、薬疹の診療にあたり腎機能異常あるいは眼症状が出現した場合、TINUの可能性も念頭に置き検索する必要があると思われる。

文 献

- Vittorio CC, Muglia JJ: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome, *Arch Intern Med*, 155: 2285-2290, 1995
- 藤山幹子, 橋本公二: Hypersensitivity syndrome, *臨皮*, 55: 45-49, 1999
- Imamura S, Yanase K, Taniguchi S, Ofuji S, Mangaol L: Erythema multiforme: demonstration of immune complexes in the sera and skin lesions, *Br J Dermatol*, 102: 161-166, 1980
- Shear NH, Spielberg SP: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome, *J Clin Invest*, 82: 1826-1832, 1988
- Fraunfelder FW, Rosenbaum JT: Drug-induced uveitis, *Drug safety*, 17: 197-207, 1997
- Ciernik IF, Thiel M, Widmer U: Anterior uveitis and the anticonvulsant hypersensitivity syndrome, *Arch Intern Med*, 158: 192, 1998
- 山崎康司, 榎野博史: 特発性尿管・間質性腎炎, *日内会誌*, 88: 1428-1434, 1999
- Grefe J, Santer R, Ankermann T, et al: Tubulointerstitial nephritis and uveitis in association with Epstein-Barr virus infection, *Pediatr Nephrol*, 13: 336-339, 1999
- Strupp R, Mihatsch MJ, Matter L, et al: Acute tubulo-interstitial nephritis with uveitis (TINU syndrome) in a patient with serological evidence for chlamydia infection, *Klin Wochenschr*, 68: 971-975, 1990
- Noel C, Dracon M, Dhondt JL, et al: Acute interstitial nephritis and uveitis in the adult: apropos of 3 cases, *Nephrologie*, 7: 195-197, 1986
- Rosenbaum JT: Bilateral anterior uveitis and interstitial nephritis, *Am J Ophthalmol*, 105: 534-537, 1988

Two cases of phenobarbital-induced drug eruption

Hiroyuki Sakai, Kyoko Kannno, Masako Minami, Emi Satoh, Yasuhiro Ito,
Manabu Sudoh*, Hajime Iizuka

Department of Dermatology, Asahikawa Medical College

* Department of Dermatology, Asahikawa City Hospital

✉ H. Sakai : 2-1-1-1, Midorigaoka Higashi, Asahikawa, Hokkaido 078-8510, Japan

We report two cases of phenobarbital-induced drug eruption, one is a definite case and the other is a suspected case. Both cases showed clinically exsudative erythema and papulovesicles and histopathologically epidermal spongiosis, exocytosis, and inflammatory cell infiltrates in the superficial dermis. Case 1 : A 27-year-old female, who had epilepsy at the age of 10, presented our dermatology department on June 22nd, 1999. She had a past history of phenytoin-induced Stevens-Johnson syndrome at the age of 21. Two weeks following the initiation of phenobarbital, she noticed edematous erythema on the face, which gradually and progressively spread on the face, trunk and four extremities. DLST of phenobarbital was positive. Case 2 : A 67-year-old man was treated by phenobarbital for about 2-month after subarachnoideal hemorrhage. He developed stomatitis and reddish edematous erythema with papulovesicles on the trunk and four extremities. This was accompanied by fever, renal dysfunction, and liver dysfunction. Four days after systemic corticosteroid treatment, he complained dim vision. Ophthalmologic examination revealed bilateral anterior uveitis. The eye symptom was correlated with skin exanthema and enanthema during tapering of corticosteroid dosage. Patch-testing and DLST of phenobarbital were negative in the case 2.

(Jpn J Dermatoallergol, 9 : 19-23, 2001)

Key words : *phenobarbital, anticonvulsant, cross-reactivity, drug-induced uveitis*