

薬剤性天疱瘡

慶應義塾大学皮膚科講師

山 上 淳

(聞き手 池田志孝)

薬剤性天疱瘡についてご教示ください。

今般、バルサルタン錠の重大な副作用として上記疾患が追加されました。

<大阪府開業医>

池田 まず天疱瘡について、薬剤性ではないほう、一般的な天疱瘡について、どのような疾患か、おうかがいしたいと思います。

山上 天疱瘡というのは、発疹学上は原発疹としての水疱という意味がありますが、ただ、こちらの意味で使うことは現在はほとんどありません。天疱瘡という疾患は、表皮細胞同士を接着させる分子に対しての自己抗体が体内で生じるために、皮膚あるいは粘膜に水疱を生じる疾患群と理解されています。通常は、表皮細胞間接着を担うデスモゾームという構造が表皮あるいは上皮にはあり、そのデスモゾームを構成するデスモグレインという分子に対する自己抗体によって生じるのが天疱瘡という病気です。

大きく分けて、粘膜が侵される尋常

性天疱瘡と、皮膚のみに症状を起こす落葉状天疱瘡、この2つを古典的天疱瘡と呼び、大半の天疱瘡の症例が含まれます。3つ目のタイプは、悪性腫瘍に伴って生じる腫瘍随伴性天疱瘡です。そして、これら3つのグループに分類されない特殊なタイプとして、ここで話題となっております薬剤性天疱瘡、特徴的な臨床像を呈する疱疹状天疱瘡、それから、通常为天疱瘡では自己抗体はIgGという免疫グロブリンのアイソタイプなのですが、IgGではなくIgAが沈着するIgA天疱瘡があります。

池田 多くは自己免疫性疾患ということですね。

山上 はい。

池田 そこで、質問にある薬剤性天疱瘡という言葉なのですが、これはどういった概念なのでしょう。

山上 まず天疱瘡の診断というもの
をここでははっきりさせないといけな
いと思います。まず1つ目は粘膜部あ
るいは皮膚の水疱とびらんといった臨
床症状を呈すること。2つ目は病変部
の皮膚あるいは粘膜の生検を行って、
棘融解という細胞がばらばらになっ
てしまうような所見、細胞が生きてま
ま皮膚からはがれ落ちるような所見
が棘融解なのですが、それが病理組織
上見られること。3つ目は自己抗体が
病態に関与している証明、免疫学的
所見です。

蛍光抗体直接法で、自己抗体が皮膚
または粘膜に付着していることを証明
するのが望ましいのですけれども、血
清中の自己抗体を証明することで代用
されることもあります。この臨床症状
と病理組織所見と免疫学的所見、その
3つが診断に必要です。

そして、薬剤性ということですが
けれども、臨床症状と病理組織所見で、
天疱瘡と同様の所見が見られるものが
薬剤性天疱瘡と定義されています。た
だし、免疫学的所見は、今まで申し上げ
ました古典的天疱瘡といわれる尋常性
天疱瘡あるいは落葉状天疱瘡と異なる
症例も多く報告されています。

池田 一般的に薬剤性天疱瘡とい
うのはどのような薬剤で起こるのでし
ょうか。

山上 圧倒的に報告が多いのはチ
オール基、つまりSHという構造を持つ
薬剤による薬剤性天疱瘡です。特に注意

すべきは、Dペニシラミン、ブシラミ
ンといった関節リウマチや強皮症対
して投与される薬剤です。ただし、D
ペニシラミンによる薬剤性天疱瘡が
最も多く報告されているのですが、最
近、Dペニシラミンの使用頻度がだ
いぶ減ってきておられますので、な
かなか見ることが少なくなっ
てきていると思います。

また、チオール基だけではなく、活
性アミノ基を持つ薬剤、今回話題に
なっているバルサルタンもそれに含ま
れるといわれていますが、そちらの薬
剤が原因になるという報告もありま
す。しかし、あまり多くはないと推測
されます。

池田 SH基を持った薬剤によ
って誘発される天疱瘡ということ
ですけれども、作用機序はわかっ
ているのでしょうか。

山上 一言でいうと、作用機序自
体は不明です。もちろん天疱瘡その
ものの発症機序もわかっていないの
で、発症機序が不明なのは仕方が
ないと思いますが、以前から言わ
れていることは、表皮細胞間にもジ
スルフィド結合、つまり硫黄分子同
士の結合があり、それにSH基を持
つ薬剤が作用して新しい抗原、つ
まり抗体が付着しやすいようなエ
ピトープというか、結合しやすいよ
うな部位を出すことによって天疱
瘡が発症する可能性などが考えら
れています。

池田 私は皮膚科なのですけれども、バルサルタンで薬剤性天疱瘡を起こすということは聞いたことはないのですけれども、いつごろからそういう報告があるのでしょうか。

山上 私も皮膚科なので、あまり使い慣れていない薬ではありますが、2013年の8月から添付文書に重大な副作用として天疱瘡、類天疱瘡が追記されています。

池田 どのような背景の方で、通常の我々がよく見るような尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡のかたちになるのでしょうか。

山上 私どものほうに上がってきている症例は2例ありまして、1例は軀幹と陰部にびらんが出現しているということなので、尋常性天疱瘡のようなタイプと思われます。そして、免疫学的にも皮膚生検で免疫グロブリンの沈着が皮膚に認められたということですので、天疱瘡の診断は間違いないと思います。その後、ステロイドで治療されています。DLST（薬剤リンパ球刺激試験）という薬疹のときに主に用いられる原因薬剤を特定するための検査がありますが、バルサルタンによるDLSTが陽性になっているので、バルサルタンが原因の薬剤性天疱瘡が疑われています。ただし、因果関係ははっきりしていません。もう一つの症例は、天疱瘡はうまく治療されているのですけれども、バルサルタンが原因との報

告があったもので、この症例でも天疱瘡の発症に関与している可能性を考えてバルサルタンを中止されている症例です。いずれにしても因果関係はあまり明らかではありません。

気になることは、これらの症例では蛍光抗体直接法、つまり皮膚を生検して、そこに免疫グロブリンがついていることはどうやら間違いなさそうなのですが、デスマグレインに対する抗体価としてはあまり高くない値が出ており、免疫学的な特性としては通常の古典的な天疱瘡とは少し違っているような印象を受けます。

池田 Dペニシラミンも含めて、薬剤性天疱瘡というのは認知されておりますけれども、臨床的な、例えば自己抗体価とか、薬剤を中止したあとの臨床症状の変化というのは何か特徴があるのででしょうか。

山上 主に薬剤性天疱瘡には2つのタイプがあり、一つは薬剤性といえますか、原因薬剤を中止することによって治癒するタイプ。もう一つは、薬剤が引き金になって発症してしまって、その薬剤を中止したあとも症状が遷延するタイプがあります。この場合は古典的天疱瘡に準じてステロイド内服を中心とした免疫抑制療法が必要となります。ただし、これらの症例に関しても、先ほどのバルサルタンの症例もそうなのですが、自己抗体価があまり高くない症例もかなりあるようで、

免疫学的な特徴は、通常の尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡とは異なる症例も多いと考えられています。

池田 その両者を初期段階で、簡単にいえば、薬をやめれば治る群と、被疑薬をやめても続いてしまう群、この見分けはつくのでしょうか。

山上 非常に難しいと思います。実際のところ、薬剤性の天疱瘡と通常为天疱瘡との見分けというのも難しいと思います。今回のバルサルタンは高血圧の薬ですが、天疱瘡で最も多い発症年齢は50代以降で高血圧を合併症として持っている患者さんが多くいらっしゃいます。バルサルタンを内服しているときに天疱瘡の症状が出て、その天

疱瘡がバルサルタンによって誘発されていると証明するのは難しいので、薬剤性天疱瘡なのか、通常为天疱瘡なのか、見分けるのも非常に難しいと思います。さらに言えば、その薬剤を中止したときに治っていくか、あるいはそれが引き金、トリガーになってしまっただけで本当为天疱瘡になってしまっているのかを見分けるのも非常に難しいと考えます。

池田 そういう意味では、長い経過を見つつ、被疑薬をDLSTなどで検査しつつ見極めていくしかないということですね。

山上 はい。

池田 ありがとうございます。