

急性汎発性発疹性膿疱症

横浜市立大学名誉教授

池澤 善 郎

(聞き手 池田志孝)

急性汎発性発疹性膿疱症についてご教示ください。

薬剤の重大な副作用に中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群に上記疾患が追加されております。

<大阪府開業医>

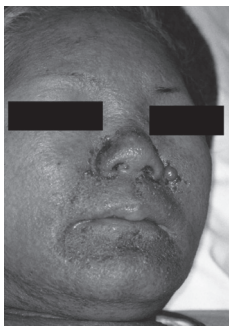
池田 薬剤の重大な副作用に中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis : TEN) やスチーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome : SJS) がありますけれども、最近、それに急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) が追加されているということです。それについてうかがいたいと思います。まず、どのような疾患あるいは病態であるか、鑑別疾患も含めてうかがいたいと思います。

池澤 急性汎発性発疹性膿疱症、すなわち、その略語であるAGEPは、病名にあるように全身の皮膚に膿疱が多発する病気で、通常、発熱を伴います。膿疱ができるというと、一般的に毛嚢 (毛包) 一致性ですが、これは非毛嚢性ですので、毛穴と関係なくで

きてきます。そして、その膿疱は融合して大きくなりますので、一見して重症感があります。しかし、最初に報告された典型的なものは、原因薬をやめると概して早期に良くなるという特徴がありまして、見た目が重症の割には比較的経過は良好だとされています。

ところが、このAGEPとは明らかに違った病態と考えられる薬剤性過敏性症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) の場合にも同じような膿疱が全身の皮膚に発熱を伴って出てきますので、AGEPによく似た発疹が出るわけです (写真1、2参照)。ですから、AGEPの診断で大事な点は、どちらかという、汎発性の膿疱という発疹学的特徴を重視して病名をつけています。一方、DIHSの場合は、皆

写真1 AGEPの症状を呈したアロプリノール
によるDIHS (63歳、女性) の顔面

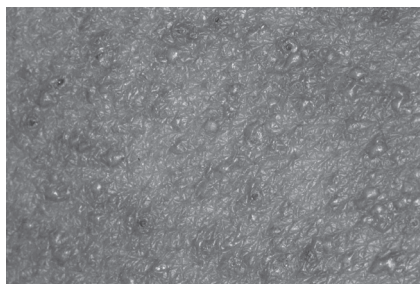


顔面は浮腫性腫脹し、鼻唇溝や口囲に紅斑、膿疱、痂痂が見られる。

さんご存じのように、投薬開始から発症までの期間が長く、発症後に遷延化しやすいとか、HHV 6の再活性化を伴うとか、またしばしば多臓器性であるなど、通常の薬疹に比べて少し趣を異にした特異な重症薬疹とされており、先生がさっきおっしゃったようにこのDIHSはTENやSJSと同じように注意を要する重症薬疹に分類されています。

したがって、私たちは症例の症状所見と検査値所見がDIHSのクライテリアに基づいて作成された診断基準に一致する場合はDIHSと診断し、皮膚症状がAGEPに一致するDIHSの場合はAGEPの症状を呈したDIHSと診断します。それに、先ほど紹介した薬疹の最重症型として知られるTENも、皮膚症状だけに限れば発症早期にはAGEPのように膿疱が多発する臨床像を呈することが

写真2 写真1と同じ症例の体幹



紅斑上に多数の小膿疱が見られる。

あります。ですから、AGEPの多くは先に述べたように原因薬をやめると比較的早期に良くなる傾向があるのですが、実際には診察したときに経過が比較的良好な典型的なAGEPなのか、あるいはAGEPに見られるような膿疱が汎発性に多発したAGEPの症状を呈したDIHSなのか、またはSJS/TENなのか、発症早期にそのいずれなのか見た目だけではわからないことが問題なのです。したがって、鑑別すべき疾患としては、まずDIHS、次いでSJS/TENが重要です。また膿疱性の皮疹が汎発性に出現する点で膿疱性乾癬も臨床的に似ている点がありますので、鑑別すべき疾患です。

池田 診断のポイントについてうかがいたいのですが。

池澤 大事な点は発疹学的特徴です。すでに述べたように毛穴に一致しない非毛嚢性の無菌性膿疱が全身に多発する。そして発熱を伴って起こる。

当然、血液検査をすれば白血球増多がある。そのため、感染症なのかなと思うのですけれども、AGEPは細菌培養しても通常無菌性であることが診断上一番のポイントだと思います。ただ、先ほど申し上げたように、それだけではなくて、DIHSやSJS/TENのような重症薬疹も時に同じように非毛嚢性の無菌性膿疱として汎発性に発症することが重要なのだと思います。

池田 皮膚の生検等はいかがでしょうか。

池澤 もちろん、やってみたほうがいいと思います。生検してみると、膿疱性乾癬に似ている病理組織所見を示すことがあります。すなわち、表皮の角化細胞が好中球浸潤により破壊され、細胞膜が網目状に残存したために形成される多房性の膿疱であるコゴイ (Kogoi) の海綿状膿疱 (spongiform pustule) の所見がしばしば見られます。それに、皮膚の膿疱からの細菌培養と末梢血や血清の検査により細菌感染の有無や炎症マーカーをチェックして病勢の程度を把握することも鑑別診断や病勢の程度を判定するうえで非常に大切です。また概して重症感のある汎発性の膿疱性の発疹ですが、経過が比較的良好な場合と、そうではない場合がありますから、やはり専門の先生に早めにご相談されたほうがいいと思います。

池田 急性汎発性発疹性膿疱症の原

因薬剤として最もよく見られる薬剤はどのようなものがありますか。

池澤 原因薬として一番頻度が高い薬剤は抗生物質などの抗菌薬だと思います。そのほかで有名なのは水銀アレルギーによる水銀疹や水銀かぶれに伴う接触皮膚炎症候群や全身性接触皮膚炎として汎発疹があります。ほかの外用薬による接触皮膚炎（かぶれ）も、強い反応の場合は膿疱型となり、それが接触皮膚炎症候群や全身性接触皮膚炎を起こして汎発性（全身型）になることがありますから、その点に留意する必要があります。このタイプのAGEPは原因となる薬剤の外用や内服をやめることですぐ良くなることがわかっており、経過が比較的良好なためいいのですが、DIHSやSJS/TENの原因薬として知られるカルバマゼピン（テグレトール）によるAGEPの場合、この薬剤はどのタイプの薬疹の原因薬にもなりますので、臨床症状からAGEPが疑われた場合には、DIHSやSJS/TENとしても診断できる症例なのか、それともこれらの重症薬疹のクライテリアに当てはまらないで、典型的なAGEPに当てはまる症例なのかできるだけ早期に判定することが大切です。抗痙攣薬とか消炎鎮痛薬とか、また抗菌薬の場合もカルバマゼピンと同じようにAGEPの原因薬となり、AGEPの皮膚症状を呈したDIHSやSJS/TENの原因薬ともなるため、その鑑別が重要です。

池田 次に治療についてうかがいたいと思います。先ほどAGEPであれば、ある程度薬を中止することによって良くなるということですが、こういった治療以外に、要するに被疑薬をやめても治らないといった状態はあるのでしょうか。

池澤 そこが大事だと思うのです。ですから、AGEPで来られて、発熱があつて、患者さんが辛そうに感じたときは、入院させないと不安ですので、まず入院させます。すぐ一挙にステロイドの全身投与に踏み切るかということ、一般的にはまず疑われる原因薬をやめて、ちょっと経過を見ます。そしてそのときの軽快の仕方が比較的早い場合は、これは典型的なAGEPかなと思うわけです。でも、ちょっと長引いたりする場合、当然血液検査もしますから、そこで問題は、症例によっては、たとえば典型的なAGEPの場合でも、症状があまりにも激しかったら、私はステロイドを全身投与します。また高熱でしたら、点滴もします。

池田 この疾患の合併症といいますか、そういったものはありますか。

池澤 合併症は、臓器障害があまりない点が典型的なAGEPの特徴だと思います。ただし、そのときにもう一つ大事なことは、基礎疾患に何かあるかということです。例えば、基礎疾患に白血病とか、ベーチェット病とか、スイト病とか、骨髄異形成症候群とか、

あるいはリンパ腫などがある場合、先ほどお話ししたAGEPの症状を呈したDIHSやSJS/TENでなくとも、遷延化して治りにくい人がいますから、基礎疾患に何かあるかということを十分検索して対応すべきものと思われます。当然、AGEPの原因薬となる抗菌薬、抗痙攣薬、鎮痛薬などの薬が投与されているわけですから、その薬が投与される基礎疾患がどういうものかということをしきりと捉えておくことが大事なのではないかと思います。

池田 一般の開業の先生方にとって、鑑別も難しいですし、どうして治療していいかわからないということですので、専門医にコンサルトする時期としては、いつごろがよろしいでしょうか。

池澤 私は自分が医師としてAGEPが疑われるような症例を見ましたら、当然入院させようと思いますから、開業の先生や、一線で専門ではない先生が見られたら、すぐに専門の先生にコンサルトするのが一番いいと思います。そうして経過を見ることが大事なので、最初の時点で「これは軽いぞ、これは重いぞ」と決められると思うことが危ないのではないかと考えております。

池田 まとめますと、全身の発熱、小さな膿疱が多発する、そして臨床的に非常に重症感がある。そういった症例を経験すると、単純に比較的予後がいいというAGEPのことが多いのです

けれども、もっと重篤なDIHS、あるいはSJS/TEN、こういったものも念頭に置き、すぐさま専門医にコンサルトして、指示を仰ぐことが重要だということですね。

池澤 この疾患は、一見してAGEPと思われる症例の中に経過が良い場合と悪い場合があり、さらに経過が良いと思われる「DIHSやSJS/TENでない典型的・定型的な症例」でも基礎疾患によっては予後が悪い症例もあることが、臨床的に一番大事な点だと思うのです。

池田 今、先生のお話をうかがいまして、だいぶ前ですけれども、私が研修医のときに遭遇した患者に一致するのではないかというのを思い出したのです。その患者さんは、50歳ぐらいの女の方で、膿疱性乾癬ということで、いろいろな施設で治療を受けていたのですけれども、入院されて、長いこと、我々はずっと見ていたのですけれども、何にも変化がないのです。皮膚症状がない。ムーンフェイスとか、ステロイドの副作用ばかり、目立っていたのです。あるとき、消炎鎮痛剤を注射したところ、全身の発熱と細かい膿疱が出ました。そのとき、みんなが「膿疱性乾癬じゃないか」と言っていたのですけれども、薬をやめたら素直に皮疹が治ってしまう。そういうものを見ていて、これは何だろうなとずっと思っていたのです。あるときAGEPという病

名が出てきて、「ああ、これなんだ」と納得はしたのですけれども、先生は若いころからそういうご経験はありますか。

池澤 私は、助教授の時代ですけれども、クリンダマイシンによる例を経験しました。発熱を伴って膿疱が全身に多発しており、重症感がありましたが、この症例は薬をやめたら急速に良くなりました。文献を見ていましたら、こういう病名があることがわかりました。そうこうしているうちに、重症薬疹の代表であるTENとか、SJS、それに加えてDIHSという重症薬疹の概念が出てきて、このDIHSにはAGEPと皮膚症状に非常に似ている症例があるものですから、あらためてAGEPの臨床的重要性を認識した次第です。もともと報告されたのは、原因薬をやめると良くなるという特徴があるのですけれども、実はそうではない疾患との鑑別が重要になる。しかも、この患者の基礎疾患によっては同じような症状でも遷延化し予後があまり良くない症例があるということで、AGEPは臨床的に重視すべき皮膚病と考えております。

池田 非常に複雑なスペクトラムの中の一つのところを臨床的に見ているということですので、やはり専門家ではないとなかなか難しいということですね。

池澤 そう思います。

池田 専門家でも難しい。

池澤 専門家だからと思って、これで安心してしまうと危ないので、僕は重症薬疹を一生懸命やってきて、いつも思うことは、安心しないほうがいい。

経過を見て、経過の中から学ぶということに大事にしています。この疾患こそ、まさにそういう疾患ではないかと思っています。

池田 ありがとうございました。

