

高血圧治療薬による乾癬型薬疹

Q：薬が原因で乾癬になることがあると聞きましたが

A：高血圧治療薬などにより乾癬型薬疹が発症することがあります。

乾癬患者の中には難治性もしくは悪化する症例があり、その場合、薬剤の関与による乾癬型薬疹が疑われる症例があります。乾癬型薬疹(または薬剤性乾癬)は炎症性角化症である乾癬様の皮疹が薬剤の投与と関連して出現するものや、既存の乾癬が薬剤投与により悪化するものがあります。乾癬型薬疹は、通常の薬疹とは異なり、アレルギー機序ではなく、主に薬理作用により発症し、皮疹を誘発します。

臨床的特徴

臨床的には、経過から3つのタイプに分類できます。

- ①薬剤により皮疹が出現し、中止により皮疹が消失するもの
- ②薬剤により皮疹が出現しますが、中止により皮疹が消失しないもの
- ③乾癬の既往があり、薬剤投与により皮疹の悪化・再燃をみるもの

皮疹の形態は、通常の乾癬でみられる角化を伴う紅斑もみられますが、実際には膿疱型が半数と多く、掌蹠膿疱症のように、手掌・足底に膿疱の多発がみられます。

発症までの投薬期間は2週間以内から数年までさまざまですが、多くは数ヵ月～2年以内に発症します。しかし、1週間という短期間の投与で発症したり、逆に10年以上長期間投与されたのちに発症する場合があります。

原因薬剤

原因薬剤は欧米で20種類ほど報告されています。本邦では1990年～2012年で82例の乾癬型薬疹の報告があり、降圧剤によるものが32例と最も多く報告されています。中でもCa拮抗薬がその6割を占めています。これは本邦でのCa拮抗薬の使用頻度が高いことを反映した結果かもしれません。欧米では、 β 遮断薬が乾癬型薬疹の原因薬剤としてよく知られています。

次に生物学的製剤、主にTNF α 阻害薬によるものが近年多く報告されています。これはその使用数の増加と、近年、乾癬にも保険適応が認められたことにより、皮膚科医の関心が高くなったことが関係していると思われます。

その他、うつ病治療薬の炭酸リチウム、IFN α 製剤、H₂ブロッカー、NSAIDsなど日常診療に使用される薬剤が原因となることがあります。(図-1)

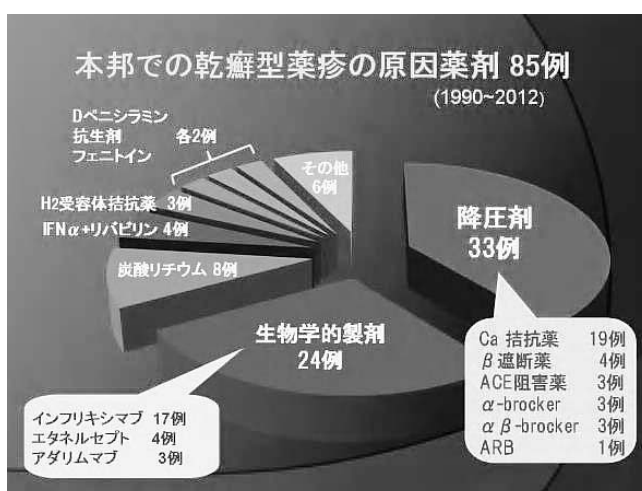


図-1

文献2)より引用

表-1 β 遮断薬とCa拮抗薬による乾癬型薬疹の臨床的特徴(欧米の報告) 文献1)より引用

β 遮断薬	<ul style="list-style-type: none"> 乾癬患者の皮疹の悪化より乾癬を有しない患者への出現が多い 皮疹の悪化や誘発までの期間は1~18ヵ月 治癒後の誘発試験では数日で誘発 紅斑、肥厚、落屑が軽度で関節部は皮疹を見ないことが多い 組織所見：誘発された皮疹では表皮内の好中球浸潤やMunro微小膿瘍を認めず、真皮にT細胞の著しい浸潤を見る。
Ca拮抗薬	<ul style="list-style-type: none"> 乾癬患者の皮疹の悪化、乾癬を有しない患者への出現、いずれも見られる 患者の男女比は2:2.25 約半数はβ遮断薬を併用 皮疹の悪化や誘発までの平均期間は28ヵ月

発生機序

発生機序の詳細は薬剤により異なり、詳細は解明されていません。薬理作用による表皮角化細胞の活性化、乾癬素因の関与などが考えられています。

薬理作用による表皮角化細胞の増殖と炎症細胞浸潤

薬剤によるT細胞の活性化

- ・稀にパッチテスト陽性例の報告あり
- ・再投与で誘発までの期間が数日以内
- ・T細胞の真皮上層の浸潤と苔癬型反応

乾癬素因

- ・乾癬や掌蹠膿疱症の既往
- ・家族歴
- ・誘発後の乾癬の残存

図-2 乾癬型薬疹の発生機序 文献1)より引用

診断

診断のための検査は血液学的検査では特異的な所見はなく、皮膚テストでもパッチテストやDLSTの陽性例は稀です。診断は原因薬剤の投与による発症・悪化、中止による軽快、などの臨床経過と、皮膚生検による病理組織から行われます。

表-2 乾癬型薬疹の原因薬剤 文献1)より引用

降圧薬	Ca拮抗薬、 β 遮断薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬、ACE阻害薬、ARB
向精神薬	リチウム製剤
NSAIDs	ロキソプロフェン、インドメタシン
抗菌薬	TC系(ドキシサイクリン)、PC系(アモキシシリン、アンピシリン)、抗結核薬(イソニアジド)
抗真菌薬	テルビナフィン
免疫賦活薬	IFN- α 製剤(リバビリン併用含む)
TNF- α 阻害薬	インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト
禁煙補助薬	ブプロピオン
血糖降下薬	メトホルミン
抗リウマチ薬	ブシラミン
抗マラリア薬	クロロキン

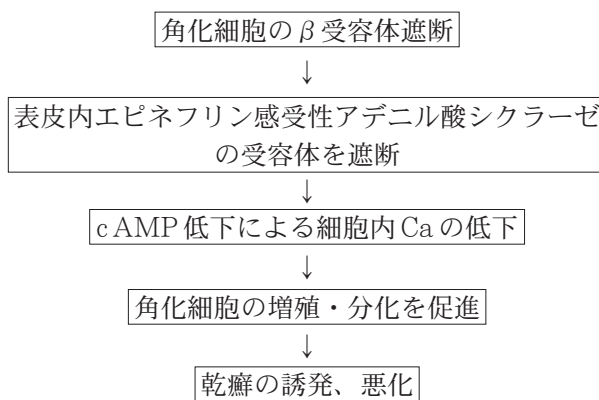


図-3 β 遮断薬による乾癬型薬疹の発生機序 文献1)より引用

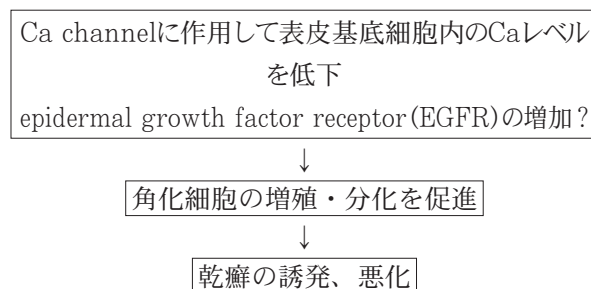


図-4 Ca拮抗薬による乾癬型薬疹の発生機序 文献1)より引用

治療

治療は乾癬の治療に準じて行われます。原因薬剤の中止、ステロイドやビタミンD₃製剤の外用が基本で、外用のみで、多くの症例は軽快します。乾癬型薬疹は原因薬剤の中止が望ましいですが、中止が困難な場合でも、乾癬に準じた治療で良好なコントロールができる場合が多いようです。

注意点

降圧剤ではCa拮抗薬での報告が多いようですが、それ以外の種々の降圧剤でも乾癬型薬疹が発症します。他の降圧剤に変更する際は、患者さんに、変更後も同様の皮疹が出現する可能性があることを説明しておくことが重要です。また長期服薬後に発症する症例が多いため、原因薬剤を考慮する際に注意が必要です。

日常診療では乾癬の出現や悪化が薬剤によるものであることが認識されず、薬剤継続のまま難治性の乾癬として治療されていることが少なくありません。難治性の皮疹の場合、乾癬型薬疹を疑ってみることも重要です。

【 参考文献 】

- 1) 相原道子, 日本医事新報No.4581, p.65, 2012
- 2) 内田敬久, マルホ皮膚科セミナー, 2013年2月28日
http://medical.radionikkei.jp/maruho_hifuka_pdf/maruho_hifuka-130228.pdf