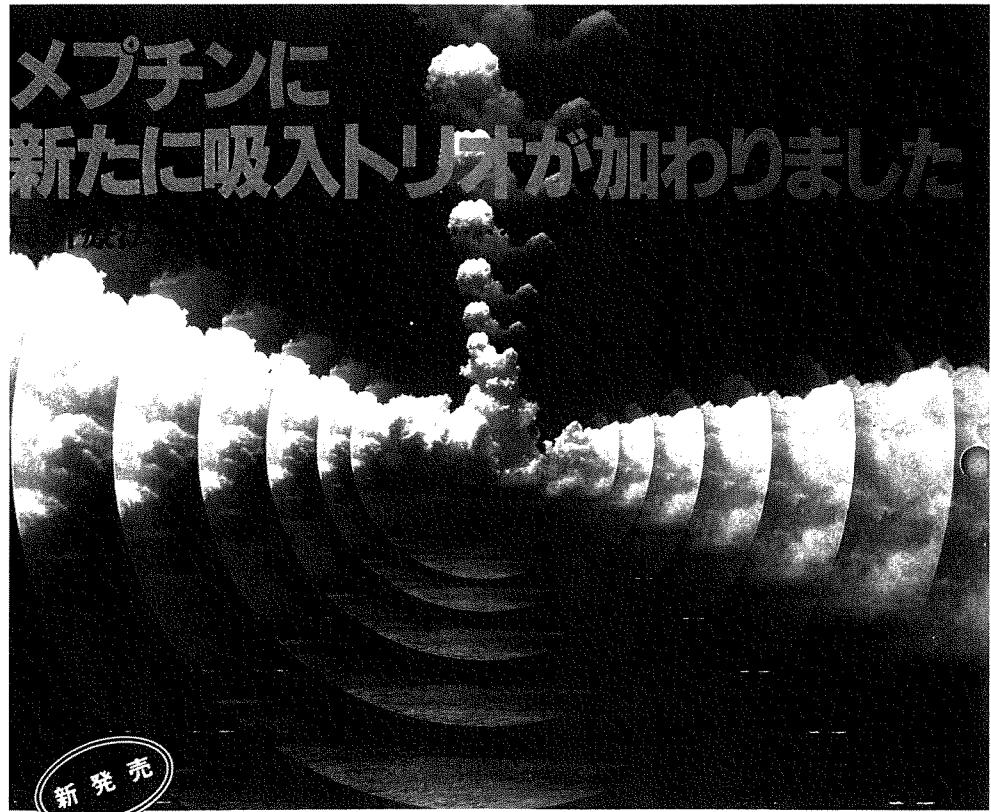


# 新潟アレルギー研究会誌

第 18 回 研 究 会 記 錄

Vol. 7 (2), 1990

新潟アレルギー研究会



#### 特性

- ①標的臓器である気管支にダイレクトに到達します
- ②強く、持続的な気管支拡張作用を示します
- ③心・循環器系への影響は軽微です
- ④慢性気管支炎、肺気腫にも優れた改善効果を示します

#### 機能・効果

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解  
 気管支喘息  
 慢性気管支炎  
 肺気腫



\* 用法・用量、使用上の注意等は製品添付文書をご参照ください。

製造発売元  
**大塚製薬株式会社**  
 東京都千代田区神田司町2-9

定量噴霧式気管支拡張剤

**メプチン エアー**  
 Meptin Air

指 嘴吸

**メプチン キッドエアー**  
 Meptin Kid Air

指 嘴吸

**メプチン 吸入液**  
 Meptin Inhalation Solution

塩酸プロカテロール製剤

【健保適用】

## 第18回新潟アレルギー研究会

日 時 平成2年10月20日(土) 2:45pm ~ 5:30pm  
 場 所 ホテル新潟 3F 「飛翔の間」

## 目 次

### 一般演題(敬称略)

(1) 「白血球遊走阻止試験による化学療法剤過敏症の検討」	1
水原郷病院 薬剤過敏症研究会 宇野勝次 八木元広 永井忠男 栗原敬子 寺田由佳 内山春代	
(2) 「当院で経験したアレルギー性薬剤性肺臓炎3例の検討」	3
水原郷病院 内科 斎藤徹 関根理 薬剤科 宇野勝次	
(3) 「テオフィリン血中濃度簡易測定キット「シバテオチェック®」の使用経験」	6
新潟市民病院 小児科 阿部時也 大石昌典 渡辺徹 高野雅子 尾上洋一 岩谷淳 佐藤雅久 石塚利江 小田良彦 上原由美子	
(4) 「医薬品情報検索及びin vitro実験結果による抗アレルギー薬の比較検討」	8
新潟薬科大学 毒物学 高中紘一郎 野崎真美 丸山起人 谷口勝彦	

### 話題提供

「歯科における金属アレルギーの現状と対策」	13
-----------------------	----

新潟大学 第二補綴科 教授 草刈玄先生

### 特別講演

「薬疹について」	19
----------	----

横浜市立大学 皮膚科 助教授 池澤善郎先生

### アンケート集計結果

34

## 一般演題

### 1. 白血球遊走阻止試験による化学療法剤過敏症の検討

水原郷病院 薬剤過敏症研究会

宇野勝次 ○八木元広

永井忠男 栗原敬子

寺田由佳 内山春代

○印 発表者

化学療法剤過敏症疑診患者を対象に白血球遊走阻止試験（LMIT）による原因薬剤の検出同定を行ない、化学療法剤過敏症における遅延型過敏反応（DTH）の関与について検討した。

対象患者は過去10年間（1981.10～1990.9）にLMITの依頼を受けた患者で、サルファ剤過敏症疑診患者3例、抗結核剤過敏症疑診患者17例、キノロン系抗菌剤過敏症疑診患者10例の計30例である。

LMITはアガロース平板法の間接法を用い、正常範囲（NR）を正常人白血球の遊走指數（MI）の平均値±2SD（n=6）とし、患者のMI値がNRより大きい場合を白血球遊走促進因子（LMAF）、NR未満の場合を白血球遊走阻止因子（LMIF）の検出とした。

薬剤の抗原調製では、ザルファ剤およびキノロン系抗菌剤は0.1N NaOH溶液で溶解しHanks液で希釈して50μg/mlの濃度に調製した。抗結核剤のイソニシアジト（INH）およびエタノブトール（EB）はHanks液に溶解し50μg/mlの濃度に調製し、リファンピシン（RFP）はエタノールに溶解しHanks液で希釈して10μg/mlの濃度に調製した。

サルファ剤過敏症疑診患者は男性1例、女性2例の計3例で、過敏症状は紅斑型皮疹1例、発熱および紅斑型皮疹1例、発熱および肝機能障害が1例で、被疑薬剤は3例ともST合剤で、LMITは何れもスルファメトキサゾールに対してLMAF2例、LMIF1例検出した（トリメトプリムは3例とも陰性を示した）。

抗結核剤過敏症疑診患者は男性11例、女性6例の計17例で、年齢別では30代1例、50代5例、60代7例、70代3例、80代1例で、高年齢者が多い傾向を示した。過敏症状は皮膚症状が9例、肝機能障害が6例、発熱が3例、呼吸器障害が2例（肺臓炎1例、PIE症候群1例）で（各症状は重複している）、潜伏期間は5～10日が2例、11～20日が4例、21～30日が5例、31～50日が4例、51日以上が2例で、β-ラクタム剤過敏症（潜伏期間は1～2週間が多い）に比べ長い傾向を示した。原因薬剤として、4例はINH、RPFの2

剤、13例はINH、RFP、EBの3剤が疑われた。LMITは17例中15例（88%）に陽性を示し、LMAFを11例（65%）、LMIFを4例（24%）に検出し、抗結核剤過敏症にDTHの関与と共にLMAFの関与が有意（ $p < 0.01$ ）に高い事が示された。薬剤別では、INHは2例（12%）、RFPは11例（65%）、EBは4例（29%）にLMIT陽性を示し（2症例はRFPとEBの2剤に陽性）、RFPが最もアレルギー原性が高い事が示された。

キノロン系抗菌剤過敏症疑診患者は男性3例、女性7例の計10例で、年齢別では20代2例、40代2例、50代1例、60代2例、70代3例で、過敏症状では皮膚症状が6例、発熱が5例、血液障害5例（顆粒球減少4例、血小板減少3例）、肝機能障害が2例、腎機能障害1例、血管障害1例で（各症状は重複している）、血液障害の発現頻度が比較的高い傾向を示した。潜伏期間は1～3日が3例、4～6日1例、7～10日が4例、11～14日が1例、15日以上が1例で、 $\beta$ -ラクタム剤過敏症の場合と同じような傾向を示した。LMITは10例中7例（70%）に陽性を示し、LMAFを2例（20%）、LMIFを5例（50%）に検出した。更に、キノロン系抗菌剤間の交差抗原性について、LMITにより4症例に対して検討した結果、6例中4例（67%）に交差陽性を示し（1症例は3種類の薬剤について交差試験を実施）、キノロン系抗菌剤間の交差性を認めた。また、最近、ニューキノロン剤の飛躍的な開発に伴いその服用は増大し、キノロン系抗菌剤過敏症は増える傾向にあり、交差性の問題を含めて今後化学療法に深刻な問題になると考える。

## 2. 当院で経験したアレルギー性薬剤性肺臓炎3例の検討

水原郷病院

内科 斎藤 徹 関根 理  
薬剤科 宇野勝次

薬剤性肺臓炎は、細胞毒性薬剤によるものと、アレルギー性機序によるものとに大別される。ブレオマイシンに代表される抗癌剤などによる細胞毒性薬剤で発症するものは、薬剤の特性より予測、診断は容易であるが、アレルギー性機序による場合はいかなる薬剤でも生ずる可能性があり、他のびまん性肺疾患との鑑別も含めてその診断は容易ではない。今回、当院で経験したアレルギー性薬剤性肺臓炎症例3例の臨床像につき検討した。

症例1は69歳男性。感冒症状にて近医受診、1月13日より内服開始、一時中断の後、2月10日より再度内服を行い、その後発熱、咳嗽、呼吸困難にて発症。LMITでは蛋白分解酵素製剤のダーゼンが陽性。胸部レントゲン写真では、両側肺野にびまん性の小粒状影を認め、高分解能CTでは右上葉にはびまん性の肺野濃度上昇と網状影を認めた。

症例2は34歳男性。咳嗽にて近医受診、11月14日より内服継続、11月28日より発熱持続にて発症。LMITでは鎮咳剤のノレプタンが陽性。胸部レントゲン写真では、びまん性に微細粒状影を認め、CTでは肺野濃度上昇と微細粒状影を認めた。TBLB組織像では、肺胞隔壁の細胞浸潤、線維性肥厚、浸出物の器質化を認めた。

症例3は51歳男性。咳嗽にて近医受診、3月28日より内服開始、発熱、咳嗽にて4月21日、当院に入院。LMITにて抗生素のトミロンが陽性。胸部レントゲン写真ではびまん性小粒状影を認め、CTでは肺野濃度上昇とびまん性網状影を認めた。TBLB組織では肺胞上皮の腫大、肺胞隔壁の細胞性、線維性肥厚を認めた。

3症例の胸部レントゲン写真、スインスライス高分解能CT所見をまとめると、レントゲン写真上粒状影の散布を示し、CT上ではびまん性の淡い肺野濃度上昇と共に、微細粒状影から網状影を示した。血液、生化学所見では、3症例とも好酸球增多を示し、2例では肝機能障害を併発した。

呼吸機能検査では、症例1が拘束性障害を、症例2、3では閉塞性障害を示した。血液ガス分析では、症例1、2で軽度の低酸素血症を認めた。気管支肺胞洗浄液所見では、3

例ともンパ球比率の増加を認め、2例で好酸球の増加を認めた。末梢血及びBALF中リソバ球のOKT 4 / 8 比率は一定していなかった。

経気管支肺生検では、肺胞上皮の腫大、肺胞隔壁の細胞性、線維性肥厚、浸出物の器質化など、間質性肺炎に一致する所見を示した。LMITにて各々、ダーゼン、ノレプタン、トミロンの3剤が原因薬剤と推定された。

## 考 察

薬剤性肺臓炎は、細胞毒性薬剤によるものと、アレルギー性のものとに大別されるが、アレルギーによるものはいかなる薬剤でも発症の可能性は否定できず、多量に薬剤の使用される機会の多い今日、注意すべき疾患の一つと考えられ、近藤の報告では非細胞毒性薬剤の被疑薬剤に占める割合は、1980年を境に16.7%から26.7%に増加していると述べているが、臨床の場での診断は必ずしも容易ではない。

今回の検討症例の原因薬剤と推定された、ダーゼンはセラチア属菌の産生する蛋白分解酵素剤で、抗炎症、抗腫脹作用剤であり、ノレプタンは、去痰、鎮咳剤であり、トミロンはセフェム系抗生素剤であり、いずれも呼吸器感染に広く使用されている薬剤であった。

アレルギー反応は、Ⅲ型、Ⅳ型反応を主とし、時にⅠ型も関与するとされているが、報告例での原因薬剤の同定には、Ⅳ型アレルギー反応が応用されている場合が多い。今回検討した3症例は最終的にLMIT、白血球遊走阻止試験にて原因薬剤を同定したが、一般的に初診時の診断及び治療方針の決定には、原因薬剤の同定に先立ち、病歴及び他の検査所見によらざるを得ない場合が多い。アレルギー反応による薬剤誘起性肺臓炎の診断基準として、田村は、薬剤投与開始後に肺臓炎を認める、初発症状として、発熱、咳嗽、呼吸困難、発疹の2項目以上、末梢血で好酸球增多または白血球增多を認める、薬物感受性テスト陽性、偶然の再投与で再現などをあげているが、臨床症状、一般検査所見での、診断は容易ではない。

検討の3症例では、末梢血好酸球增多や肝機能障害と共に、胸部CT所見が他のびまん性肺疾患を否定する大きな根拠として、間質性肺炎の診断及び、治療方針決定に大きな役割を果たした。

アレルギー性肺臓炎の胸部単純X線像としては、両側のびまん性微細粒状影、スリガラス状陰影、粒状網状影、小斑状影などがあげられているが、他のびまん性肺疾患との鑑別は難しいと考える。

今回の検討症例では高分解能CTで把握される病変の3次元的な広がりと、その特徴的所より、原因不明の間質性肺炎、DPB、粟粒結核を含めた感染症など、その他のびまん性肺疾患はほとんどが否定され、均一に間質性肺炎を生じたような場合には、高分解能CT検査が極めて有用と考えられた。アレルギー性薬剤肺臓炎の気管支肺胞洗浄液所見では、リンパ球增多の報告と、OKT 4 / 8 比率の低下の報告があるが、3症例ともリンパ球の増加を認めており、2例では好酸球の増加も認められ、補助診断としての意義を認めた。

## 結 語

LMITにて原因薬剤の推定された、アレルギー性薬剤性肺臓炎の3例を検討した。

高分解能CTでは、びまん性の肺野濃度上昇とびまん性微細粒状影、網状影を示し、他のびまん性肺疾患との鑑別に有用だった。

末梢血好酸球增多、BALF中リンパ球增多、好酸球增多を認め、2例で肝機能障害を伴い、薬剤内服歴と共にアレルギー性機序の存在を疑う契機となった。TBLBで間質性肺炎の存在が確認され、3例とも原因薬剤の中止にて軽快した。

### 3. テオフィリン血中濃度測定キット（シバテオチェック<sup>®</sup>）の有用性に関する検討

新潟市民病院 小児科

阿部 時也 大石 昌典 渡辺 徹

高野 雅子 尾上 洋一 岩谷 淳

佐藤 雅久 石塚 利江 小田 良彦

新潟県立坂町病院 小児科

上原 由美子

#### 【はじめに】

テオフィリン製剤は気管支喘息の治療に頻用されているが、治療域濃度と中毒域濃度が接近している為、その血中濃度をモニターしながら投与することが推奨されている。テオフィリン血中濃度の測定方法は種々あり、各々特徴を有している。近年、ベッドサイドでも簡便且つ迅速に測定可能なキット「シバテオチェック<sup>®</sup>」が市販され、一般医家の間にも用いられるようになった。今回私達は本キットの臨床的有用性について検討し、若干の知見を得たので報告する。

#### 【対象及び方法】

1989年12月から1990年10月までに気管支喘息の治療目的で新潟市民病院小児科に入院し、アミノフィリンまたはテオフィリン製剤の投与を受けた児より得た血液100検体を対象とした。患者背景として、性別は男児56例、女児44例、年令は0才3カ月～14才2カ月（中央値5才9カ月）である。

各検体をシバテオチェック法と蛍光偏光免疫法（FPIA法）にて測定し、両法にて得られた血中濃度の相関性について検討した。

更にシバテオチェック法による誤差について検討した。即ち、（シバテオチェック法による血中濃度—FPIA法による血中濃度）を誤差とし、誤差を後者で除してパーセントで表したもの（誤差（%））として、性別、年令、ヘマトクリット値などと誤差（%）との関係について検討した。

#### 【測定原理】

測定原理はEnzyme immunoassayによる。即ち、テオフィリンに対するモノクローナル抗体を固定した濾紙上に一定量の酵素標識テオフィリンと検体由来の未知量のテオフィリンをクロマトグラフィーの原理で展開し、モノクローナル抗体と結合してきた境界線を発色させてその高さを読み、添付の換算表よりテオフィリン血中濃度を求めるというものである。

#### 【結果】

- 1) 両法による血中濃度の相関：相関係数は $r=0.921$ と良好な正の相関を示した。又、FPIA法による血中濃度をX、シバテオチェック法による血中濃度をYとした時の回帰直線の式は $Y=1.06X+0.55$ であった。
- 2) 性別と誤差：性別による誤差（%）の平均値±標準偏差は男児 $11.4\pm1.8\%$ 、女児 $9.6\pm2.0\%$ で性別によって誤差（%）に有意な差を認めなかった。
- 3) 年令と誤差（%）：年令と誤差（%）との間には全く相関を認めなかったが、年令を10カ月未満と10カ月以上の例に分けて誤差（%）の平均値を比較してみると、10カ月未満児が $21.2\%$ 、10カ月以上児が $9.2\%$ と10カ月未満児で有意に（ $p<0.01$ ）誤差（%）が大きかった。
- 4) ヘマトクリットと誤差（%）：ヘマトクリットと誤差（%）との間には全く相関を認めなかったが、ヘマトクリットを35%未満と35%以上の例に分けて誤差（%）の平均値を比較してみると、35%未満児が $19.5\%$ 、35%以上児が $9.4\%$ とヘマトクリット値35%未満児で有意に（ $p<0.02$ ）誤差（%）が大きかった。

#### 【考 指】

今回シバテオチェック<sup>®</sup>の臨床的有用性に関し検討し、本法による血中濃度はFPIA法による血中濃度と $r=0.921$ と良好な相関を示した。この相関係数は他の文献的報告に比しやや低い傾向にあるが、本法が簡易キットによるものであり、その簡便性を考慮すれば充分に満足できるものと考えられる。即ち、本法は高価な機器や熟練を要さず、 $12\mu l$ という微量の全血を用いて採血後20分後には結果を得られるという簡便性を有している。

但し、本法が全血を用いていることから、全血/血漿換算比の明らかでない幼若乳児やヘマトクリットの極端に低い貧血児に施行する場合には誤差が大きくなる可能性について考慮する必要があると思われた。

#### 4. 医薬品情報検索及び in vitro 実験結果による抗アレルギー薬の比較検討

新潟薬科大学 毒物学

高 中 紘一郎 野 崎 真 美  
丸 山 起 人 谷 口 勝 彦

##### 【序 論】

近年の抗アレルギー薬の研究開発は目覚ましいものがあり、新しい作用機構としてアレルギー疾患の際に遊離される化学伝達物質の遊離阻害が注目されている。この種の治療薬として最も早く開発された薬物はクロモグリク酸（DSCG）であり、その後本邦でトラニラスト、ケトチフェン、等が実用に供されるようになってきた。作用機構的にはケトチフェン、アゼラスチンは抗ヒスタミン効果をも併有し、プロカテロールは交感神経  $\beta_2$  受容体刺激薬であり、アムレキサノクス、オキサトミドはリポキシゲナーゼ阻害作用を示す事が知られている。また、いずれの薬物も、ロイコトリエンの産生を抑制することが報告されている。このような薬物の作用について、医薬品情報を CD-ROM として供給される MEDLINE により情報検索し、さらに、日本医薬情報センターの「医薬品情報集」記載事項の頻度の集積を行なった。この情報の中から、薬物の作用と添付文書から常用量との関連性について検討し、当研究室で得られたヒト好中球に対する各種抗アレルギー薬の IC<sub>50</sub> との比較検討を行なった。

##### 【方法及び結果】

Silver Platter 社の MEDLINE を用いて各種抗アレルギー薬の研究報告を年次的に検索し、報告数を累積した結果を図 1(a) に示した。全体的には DSCG が最も多く全体のはば 50% を占めているが、研究報告数は 1984 年以降減少の傾向にあった。これに対して本邦で開発されたトラニラストに関する研究報告数が 1984 年から増加しており、総数としては抗アレルギー薬の報告数は 1983 年以降ほぼ 30 報である。これらの報告数の中には最も新しく開発されている薬剤に関する報告が含まれていないため、1989 年度では減少傾向として現われている。また、別の視点からは、当該医薬品が開発された前後に研究報告数は最も多いともとることが出来るが、ケトチフェンに関しては毎年 10 報前後報告されている。

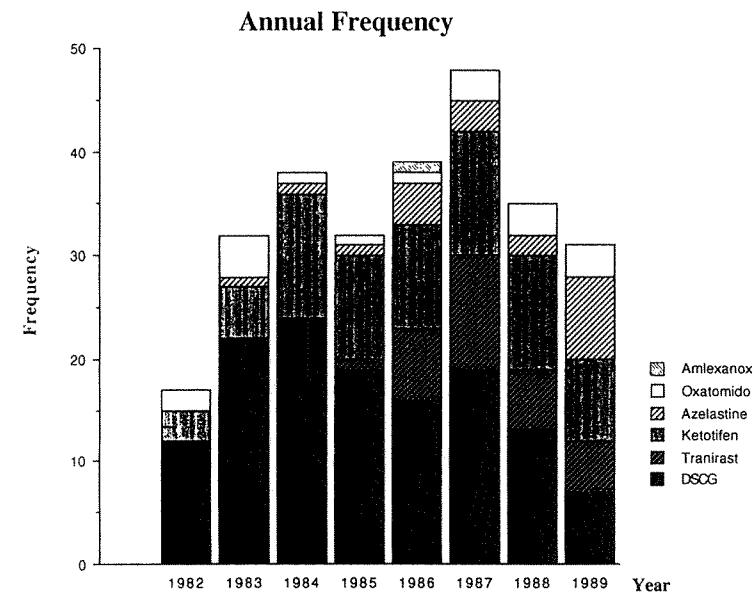


図 1 (a)

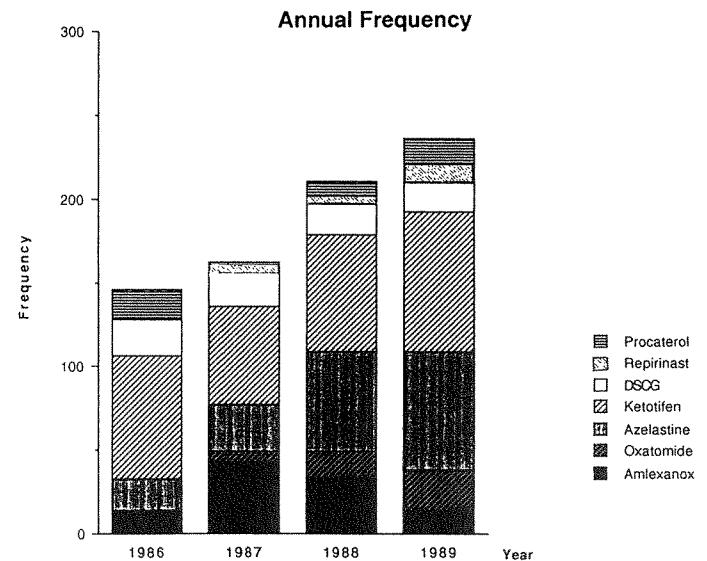


図 1 (b)

IC<sub>50</sub>s of Antiallergic Drugs

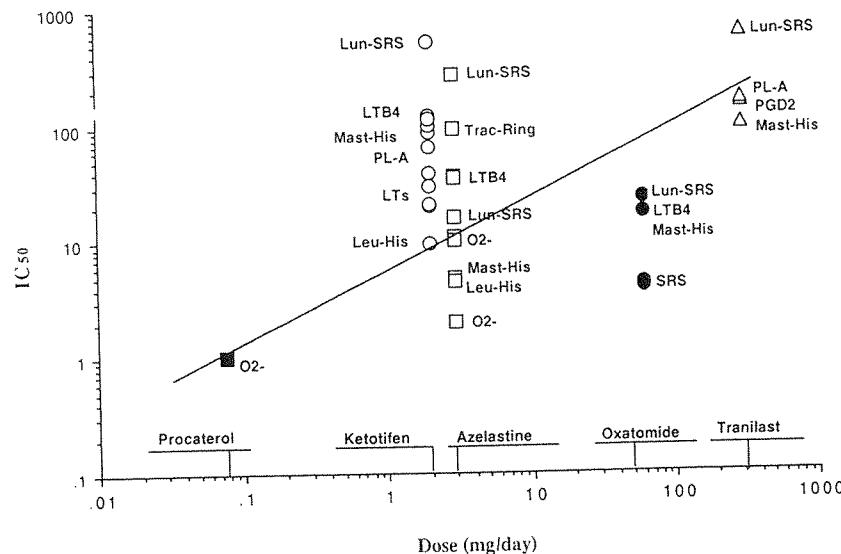


図 2

次に、日本医薬情報センターの「医薬品情報集」集載の本邦における報告の頻度に関して、累積を行なった結果が図1(b)に示してあるが、7種の抗アレルギー薬に関する報告は年次増加し、過去4年間で約1.5倍となり、近年特にアゼラスチン、オキサトミド、プロカテロール等の増加がみられる。前記の英文論文に比較して約5—6倍の報告がなされている事は興味深い。また、MEDLINEで最も多かったDSCGに関する研究報告は本邦ではかなり頻度は低いことが伺われた。

MEDLINEの中からIC<sub>50</sub>をキーワードとして、in vitroにおける各種抗アレルギー薬の作用点の検討を行なった結果を図2に示した。X軸には添付文書からの一日常用量をとり、Y軸に報告されているIC<sub>50</sub>のμM数をとってプロットした。図2及び図3において略号は以下のように用いた。(Leu:leukocyte, O<sub>2</sub>:superoxide, Lun:lung, PLA:phospholipase A<sub>2</sub>, His:histamine, Mast:mast cell, SRS:slow reacting substance, LT:leukotriene, AA:arachidonic acid)

IC<sub>50</sub>s of Antiallergic Drugs

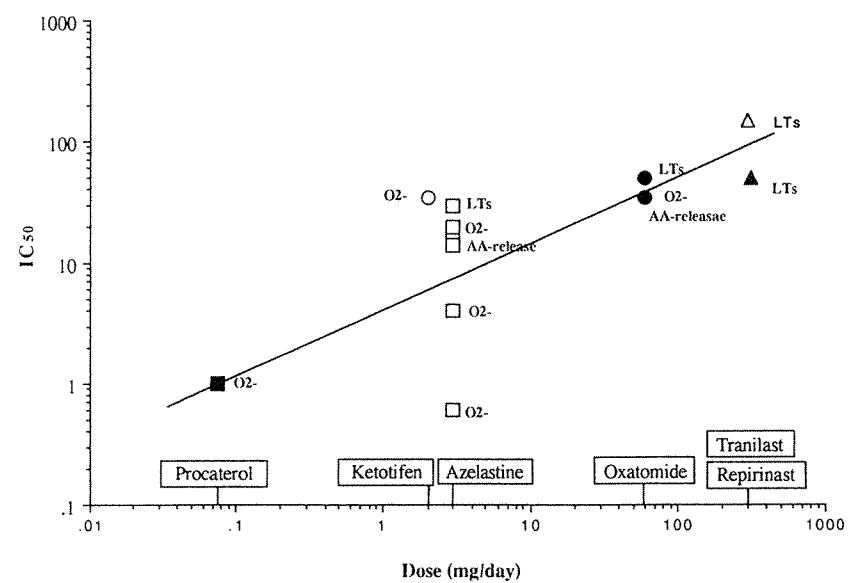


図 3

IC<sub>50</sub>の最も低濃度で作用が示されているのは、プロカテロールによるO<sub>2</sub>産生抑制であり、高濃度が要求されるのはトランニラストであった。オキサトミドは一日常用量に比較して低濃度でSRSの遊離抑制が認められ、他方、ケトチフェンは一日常用量に比較して高濃度でないSRSの遊離抑制を含むIC<sub>50</sub>は効果をin vitroでは発現していないことが明らかになった。

これらと類似の実験を当研究室で行ない、これまでに報告している結果としてまとめたデータを図3に示した。O<sub>2</sub>産生抑制は比較的低濃度で認められ、また、全体的にIC<sub>50</sub>の濃度と一日常用量との間には正の相関性が認められた。

### 【考 案】

情報化時代とも称される今日、医薬品に関しても数多くの情報が集積され、かつそれらの利用形態も多用化してきている。このような中で、有用な情報をいかにして取りだし活

## 話題提供

用するかが医薬品情報の中でも大きな問題点となって来ている、現在最も大量かつ信頼性のあるMEDLINEに集積されている医学関連の現著論文の抄録がこれまでON-LINE（電話線接続）でしか利用できなかったが、CD-ROMの形態で利用出来る環境が実現された。そこで、新たな一つの試みとして、医薬品情報の結果と当研究室において行なった実験結果と添付文書記載事項との相互の比較検討を行なった。in vitroの実験結果と一日常用量とは直接的に比較は出来ないが、オキサトミドは常用量より低濃度で効果があることが期待されるか、もしくは投与後の血中移行量が少ない可能性が考えられた。反対に、ケトチフェンは常用量ではアゼラスチンやオキサトミドより高濃度が要求されるのか、もしくは吸収効率が良いことが示唆された。プロカテロールは非常にin vitro及びin vivoにおいて低濃度で作用を示すことが明らかになった。本報告で示した医薬品情報とin vitroの実験結果との相関は医薬品情報検索の有用性の一端を示しているものと考えられるが、今後、さらに臨床実験成績等の結果を検索し、将来的な医薬品情報の高度利用を考察して行くことを一つの課題として考えている。

## 歯科における金属アレルギーの現状と対策

新潟大学歯学部第2補綴科

教授 草 刃 玄

### はじめに

さまざまな化学物質、化粧品、薬による接触性皮膚炎は皮膚科のみならず各分野において検討されている課題の一つである。接触性皮膚炎はその発生機序によりアレルギー性、非アレルギー性、日光性などに分類される<sup>1)</sup>。目的により異なる幾種類かの金属を使用する歯科において、金属によるアレルギー性皮膚炎は近年大きな問題として取り上げられている。従来歯科臨床における歯科用金属によるアレルギーは注目されてはいるが、口腔内の金属充填物、補綴物の関与が確認できないままに、口腔内金属を全部撤去して経過を観察する程度であった。もちろん、パッチテストによる抗原の発見も試みられてはいたが、歯科としてシステムに従った診断、治療法は確立されていない。平成1年10月、わが国の大学歯学部および歯科大学の13施設において、金属アレルギー疫学調査班が組織され、本格的に歯科における金属アレルギーに対応すべく活動が開始された。今回短期間ではあるが本日までこの活動でのわれわれの現状を話題提供として簡単に述べてみたいと思う。

### 1. 第2補綴科金属アレルギー外来における現状

平成2年4月より9月末日までの約6ヶ月間、すなわち第2補綴科内に金属アレルギー患者に対応するチームが編成されてより今まで、歯科金属アレルギーが疑われるとして当科を受診した患者は18名であった。

当科へパッチテストを依頼した診療科は医学部附属病院皮膚科8例、歯学部附属病院口腔外科7例、その他3例であった（表1）。その臨床像は掌蹠膿疱症7例と多く、次いで口腔扁平苔癬6例であった（表2）。これらの患者にパッチテストを行ったところ、Hg—4例、Pd—4例、Co—3例、Cr—2例、Ni—1例に陽性反応が認められ、8例は陰性であった（表3）。パッチテスト陽性患者の臨床像は掌蹠膿疱症が7例、その他口腔扁平苔癬2例、舌痛症、口唇炎それぞれ1例であった（表4）。

皮膚科	8例
口腔外科	7例
歯科保存科	2例
当科	1例
合計	18例

表1 パッチテスト依頼科うちわけ

掌蹠膿疱症	7例
口腔扁平苔癬	6例
口腔内炎	2例
舌痛症	2例
口唇炎	1例

表2 パッチテスト依頼患者臨床像

Hg	4例
Pd	4例
Co	3例
Cr	2例
Ni	1例
(-)	8例

表3 パッチテスト結果(重複あり)

掌蹠膿疱症	7例
口腔扁平苔癬	2例
口腔内炎	0
舌痛症	1例
口唇炎	1例

表4 パッチテスト陽性患者臨床像

## 2. 歯科における金属アレルギーの診断

歯科に限らず一般に金属アレルギーか否かの診断を行うためには血液、尿等の化学的検査を行い、全身状態の適確な把握を行うことは常識であるが、その中でとくに歯科においては金属アレルギーが疑われる患者に対しては皮膚炎などの対症療法と共に、抗原の発見、口腔内の金属の分析が優先課題となる。

まず抗原の発見には一般に前述の血液検査などの生化学的検査の他、パッチテスト、皮内テスト、微量内服テストなどがあるが、術式が比較的容易であるパッチテストをわれわれは行っている。しかしアレルギー患者の抗原を最初から金属とくに口腔内の金属に限定して考えることは危険であり、多角的に日用品などすべてを疑わなければならないのは当然のことである。

### 1) パッチテスト

現在われわれは東京都済生会中央病院皮膚科中山秀夫博士による歯科用合金として多用されている金属イオン18種を含む金属試薬M-9シリーズを用いている(表5)。通常により、貼付面積が比較的広く獲得できる背部に貼付し、2日後、3日後、7日後に観察を行った。陽性反応の判定としてはICDRGによる国際基準および本邦基準に準じ

M-9 判定用紙					
氏名	年齢	才	男女		
カルテ No.					
検査年月日	平成 年 月 日				
既往歴 (1)アレルギー疾患(アレルゲン)					
(2)その他					
No.	Metals	%	Base	反応	
				D 2	D 3
1	CuSO <sub>4</sub>	2	Aq.		
2	PdCl <sub>2</sub>	1	"		
3	K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	0.4	"		
4	NiSO <sub>4</sub>	5	"		
5	"	2	"		
6	CoCl <sub>2</sub>	2	"		
7	HgCl <sub>2</sub>	0.1	"		
8	"	0.05	"		
9	SnCl <sub>4</sub>	1	"		
10	CdSO <sub>4</sub>	1	"		
11	HAuCl <sub>4</sub>	0.2	"		
12	H <sub>2</sub> PtCl <sub>6</sub>	0.5	"		
13	FeCl <sub>3</sub>	2	"		
14	InCl <sub>3</sub>	1	"		
15	IrCl <sub>4</sub>	1	"		
16	MoCl <sub>5</sub>	1	"		
17	AgBr	2	Pet.		
18	SbCl <sub>3</sub>	1	"		
19	ZnCl <sub>2</sub>	2	"		
20	MnCl <sub>2</sub>	2	"		

ICDRG規準：反応なし(-)、紅斑のみ(+)、紅斑+浮腫(++)、  
紅斑+浮腫+丘疹／小水泡(+)、大水泡(++)  
附記 リング状の反応はR(+)、弱い反応はW(+)の如く記す。  
246881 1.11 (※\*)

特創膏皮膚炎

表5 M-9シリーズ判定用紙

5段階に分類した。陽性患者に対してさらに1ヶ月後リピートテストを行い抗原の確認を行った。

### 症例：

40才、女性、当科受診4年前、歯科治療後、発症、皮膚科より歯科用金属が疑われるアレルギー性の掌蹠膿疱症としてパッチテストの依頼患者である。当科受診時の症状は図1、2に示す。口腔内には数種の金属修復物が存在する(図3、4)。

M-9シリーズの貼付を行い(図5)、その結果Pd、Sn、Moに陽性反応が認められた。1ヶ月後リピートテストを行った結果、Pdによる陽性反応が確認された。

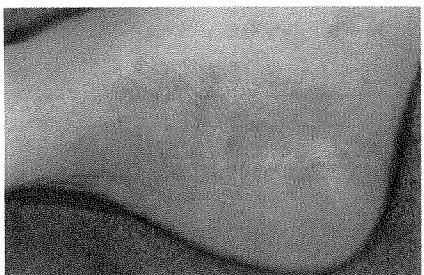


図1 症例、当科受診時

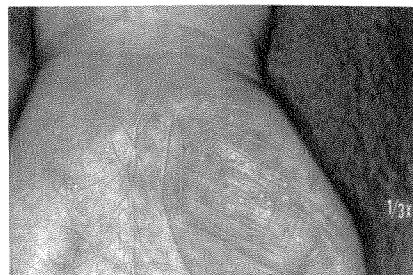


図2 症例、当科受診時

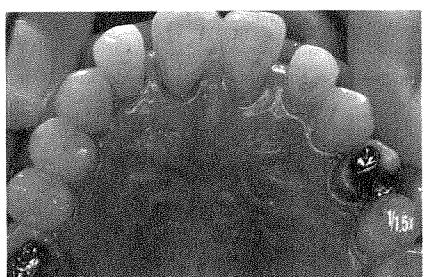


図3 上顎

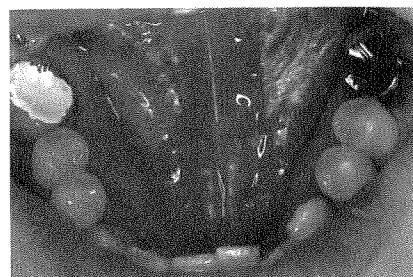


図4 下顎

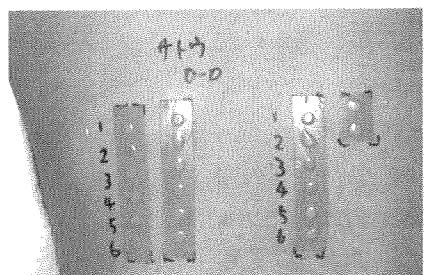
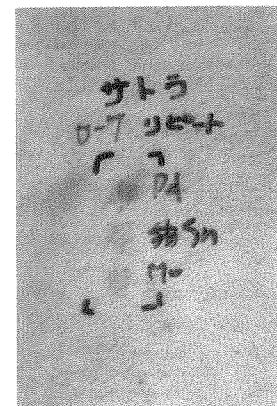


図5 M-9シリーズの貼付

図6 リピートテストにより  
Pdイオンの確認

## 2) 口腔内金属の分析

前述の如く、従来金属アレルギーが疑われる患者は、口腔内に存在する金属を全て撤去して経過を観察することが通常であった。これは口腔内にある金属の同定はきわめて困難であり、想像はできてもあくまで推測でありその金属を口腔内に装着した歯科医のみが知るところであるからである。しかし井上は口腔内において金属修復物をほとんど傷害なしに極微量の金属粉を採取し、それに含まれる金属イオンを正確に分析する方法を確立した<sup>2)</sup>。このことによりわれわれはパッチテストの結果と口腔内金属の分析結果と対比して、抗原として考えられる金属イオンを含む口腔内金属を選択的に撤去することが可能となった。表6は前述の症例における分析結果である。採取試料1および試料4、すなわち上顎右側第1小臼歯と下顎右側第1大臼歯の金銀パラジウム合金インレーが原因であると考えられる。

## 分析結果報告書

先生 御侍史

患者 \_\_\_\_\_ 殿 の金属修復物

R \_\_\_\_\_ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ U \_\_\_\_\_ ⑦ ⑧ L \_\_\_\_\_ につきまして、

EDS-EPMMA(EMX-3500)により、以下のような定量分析結果を得ましたので御報告申し上げます。

試料1:UR4		試料2:UL6		試料3:LL7		試料4:LR6	
成分	Wt%	成分	Wt%	成分	Wt%	成分	Wt%
Cu	22.0	Cu	2.9	Cu	7.2	Cu	18.2
Pd	18.4	Ag	41.2	Ag	29.0	Pd	19.2
Ag	48.4	Sn	21.0	Sn	15.1	Ag	49.3
Au	11.2	Hg	34.9	Hg	48.7	Au	13.3

試料5:LR7		試料6:LR8		試料7:		試料8:	
成分	Wt%	成分	Wt%	成分	Wt%	成分	Wt%
Cu	9.6	Cu	4.1				
Ag	29.9	Ag	37.0				
Sn	16.3	Sn	12.6				
Hg	44.2	Hg	46.3				

試料9:		試料10:		試料11:		試料12:	
成分	Wt%	成分	Wt%	成分	Wt%	成分	Wt%

表6 金属分析結果

### 3. 金属アレルギー患者に対する歯科治療

現在、歯科治療には金属は欠かせないものである。しかも多くの種類の金属が目的に応じて用いられている。しかし、パッチテストの結果患者の抗原が発見された場合その金属イオンを使用することはできないこととなる。当該金属を選択撤去した後にレジン系修復材で置きかえ、アレルギー症状の軽減、消退を確認を行った後に当該金属イオンを含まない他の金属材料を試適する。その後アレルギー症状が起こらないことを確かめた上でその金属材料を使用する注意深さが必要となろう。

### おわりに

近年歯科における金属アレルギー患者の診断、治療に対して注目されてきたが、とくに敏感な口腔粘膜に触れて金属を多用する歯科において、一般にその重大性が認識されていなかったことにむしろ疑問を感じる次第である。今回きわめて漠然と話題提供という形で述べさせていただいたが、歯科用金属の種類、歯科治療の特殊性など詳細な解説の後に、金属アレルギーとの関連を述べればさらにご理解を得ることができたものと考える。このことは次の機会に送ることとして、まだまだ活動開始後間もないわれわれの金属アレルギーの臨床に今後ともご協力とアドバイスを期待する次第である。

### 文 献

- 須貝哲郎：アトラス接触皮膚炎、金原出版、東京、1986.
- 井上昌幸、松村光明、南 孝：補綴物と金属アレルギー、デンタルダイヤモンド、6、30～37、1988.

### 特別講演

## 薬疹について

横浜市立大学医学部皮膚科

池澤 善郎

### < 目 次 >

I 横浜市立大学皮膚科の薬疹統計	21
1) 薬疹患者の年齢分布	21
2) 原因薬剤と薬疹型	21
3) 投与開始から薬疹発症までの投薬期間	22
II 薬剤アレルギーの機序	23
1) T細胞の役割と薬剤アレルギーの表現型	24
A. DTHR型組織障害	24
B. CTHR型組織障害	26
2) 薬剤アレルギーにおける抗原認識機構	27
III 薬剤アレルギーに影響を及ぼす諸因子	30
1) 薬疹患者のいわゆる体質素因	30
2) 薬疹患者の基礎疾患や合併疾患また栄養や加齢が及ぼす効果	30
3) 患者の免疫機能に影響を及ぼすBRM (Biological Response Modifier) の効果	31
4) 原因薬剤を含めて薬疹患者に投与されている薬剤の薬理作用が及ぼす効果	31
IV 薬疹の診断と治療	32

## <はじめに>

薬疹は薬剤の副作用の中では頻度が最も多く、薬剤治療に関わるものにとって注意しなければならないものの一つである。原因薬剤は時代と共にその使用薬剤頻度の変化に従い変遷する。時代を越えて変わらないと思われる薬疹の発生機序についても、またその基礎となる免疫アレルギー学の発展に伴う視点の変化によって、その捉え方は大きく変わりつつある。

そこで本講演では、「薬疹について」と題して、まず私達の教室の薬疹統計を紹介し、次いで特にT細胞免疫学からみた薬剤アレルギーの機序とこの薬剤アレルギーに影響を及ぼす諸因子について解説する。最後に薬疹の診断と治療についても留意すべき点を簡単にお話しする予定である。

### I 横浜市立大学皮膚科教室の薬疹統計

#### 1) 薬疹患者の年齢分布

1978年から87年の10年間について最初の5年間と次の5年間の2期に分けて年齢分布を見ると、前半における20歳台と50歳台の2峰性のグラフから、後半における50歳台だけの1峰性のグラフへと明らかな変化がみられた。九大の薬疹統計によれば、1940年代は20歳台に大きな1峰性のグラフを示していたが、その後この年齢層の薬疹患者は徐々に減少し、1970年代の後半には40歳台にも小さな山がみられる2峰性のグラフになったと報告されている。従って、1970年代まではゆっくりした変化であるが、若年層が減少し、中高年層が増加してきたが、1980年代にはいり最近の5年間ではこの傾向が一層顕著となり、一挙に50歳台をピークとする中高年層が主役をなす薬疹の時代を迎えたと言えよう。

#### 2) 原因薬剤と薬疹型

最近の5年間の統計では抗菌剤(41%)が70年代以降から引き続いて第1位を占めている。第2位は、これまで消炎鎮痛剤によって占められていたが、高血圧治療薬と血管拡張薬と一緒にした循環器系治療薬(16%)が最近急増してその地位を占めるに至っている。次いで、消炎鎮痛剤(12%)、抗癲癇薬(7%)、抗腫瘍薬(5%)、免疫調製剤(3%)、向精神薬(3%)の順番になっている。

発疹型では播種状紅斑丘疹型、別名麻疹型（43%）が一番多く、次いで多型滲出性紅斑型（13%）、湿疹型（9%）、紅皮症型（7%）、苔癬型（6%）、尋麻疹型（5%）、日光疹型（3%）、固定疹型（3%）の順である。

原因薬剤と発疹型の関係は1対1の関係ではないけれども、原因薬剤によって発疹型はかなり特徴がある。この場合原因薬剤を抗菌剤とか循環器系薬のように大きくひとまとめにしないで、個々の薬剤について発疹型かどうか、さらに病理組織所見まで検討すると、薬剤毎に特徴的な発疹型ないし組織反応を示すことが明らかになりつつある。例えば、ABPCやその化学構造式がほとんど同じである類似薬剤ではその大半が真皮型の紅斑丘疹型か或は同じ真皮型の多型滲出性紅斑型ないし紅皮症型であり、固定疹型や重症型のTEN/MCOS型などは一般に稀である。これに対してCCLは尋麻疹型や固定疹型が比較的多い。また鎮痛解熱剤のエテンザミドでは報告されている症例をみる限り、固定疹型か或はTEN型である。抗癲癇薬のフェニトインでは表皮型の紅斑丘疹ないし多型滲出性紅斑型またはMCOS型などが多く、表皮角化細胞の好酸性壊死やサテライトネクローシスなどが見られる通常急性の皮膚GVHR型（次の項で解説するので参照されたい）の組織反応を示す。

### 3) 投与開始から薬疹発症までの投薬期間

薬疹発症までの投薬期間は、それがアレルギー反応とした場合、アレルギーが成立するまでの潜伏期間として見ることが出来る。このような見地から原因薬剤別に投薬期間を1日未満、1～3日間、4～13日間、14～29日間、30～1年未満、1年以上の6つに分けて検討すると、感染症や急性炎症のように薬剤アレルギーが成立し易い条件下で投与される抗菌剤や消炎鎮痛剤では4～13日間のところがピークとなり、このような条件を通常欠く抗癲癇薬や循環器系治療薬では一般に潜伏期間はもっと長くなっていた。また膠原病のような免疫異常がある慢性疾患に投与される免疫調製剤ではさらに潜伏期間は長くなり、30日～1年未満のところが高いピークを示した。

次に発疹型別に潜伏期間を見ると、紅斑丘疹型、多型滲出性紅斑型、紅皮症型、尋麻疹型などの大半の急性型の発疹型では4～13日間にピークがある。これに対して、湿疹型、苔癬型、日光疹型、固定疹型、色素沈着型などによくが慢性型であるか或は急性型と慢性型のどちらの型もとる発疹型では30日～1年未満だけに1つのピークを示す

か、それに4～13日間を加えた2つのピークを示した。このように薬疹が発症するまでの投薬期間（潜伏期間）は、原因薬剤が投与される時期に感染症や他の原因による急性炎症があるとか、また原因薬剤自身の免疫学的特性や患者の体質、さらには種々の要因により最終的に生じてきた薬疹の病型特にその臨床経過が急性型であるか慢性型であるなどによって左右されるものと思われる。

## II 薬剤アレルギーの機序

免疫・アレルギー反応を誘導できる分子ないし細胞としては、現在、抗原特異性を示すことが出来る免疫グロブリン（Ig）抗体とT細胞の2つが知られている。前者では抗原と反応するIgの可変領域（V<sub>H/L</sub>）が、後者では抗原プラス自己MHC（主要組織適合遺伝子複合体；ヒトではHLAとも呼ばれる）分子と反応するT細胞レセプター（TcR）の可変領域（V<sub>T</sub>）が、それぞれ免疫・アレルギー反応の抗原特異性を担う分子構造に対応する。両者共無数とも言うべき多くの抗原と反応できる可変性を産み出す機構は基本的には同じであり、今日それをコードする遺伝子のDNA再編成機構によることが明らかにされている。従って、薬剤アレルギーによる組織障害も、その標的組織が皮膚・肝・腎・肺等のいずれであれ、IgのV<sub>H/L</sub>か或はTcRのV<sub>T</sub>の主としてどちらかを介して引き起こされているに違いない。

これまで薬剤アレルギーによる組織障害は一般にCoombs & Gellによるアレルギー反応の4型分類に従って説明してきた。Ig抗体（液性免疫）によるアレルギー反応の研究に比べて、細胞性免疫によるとされたアレルギー反応の研究は最近に至るまで長い間大きな進展がなかったため、薬剤アレルギーの研究は主として前者の研究を中心に展開されてきた。しかしながら、アレルギー性薬疹を見る限り、一部の尋麻疹型や血管炎型を除くと、Ig抗体によるアレルギー反応だけでその他の大半の薬疹を合理的に説明することは困難である。最近T細胞免疫学とそれに続くサイトカインを中心とした免疫薬理学が目ざましき発展を遂げる中で、T細胞伝達性のアレルギー反応の機序も徐々に明らかになりつつあり、薬剤アレルギーの捉え方も大きく変わろうとしている。そこで本稿では、これまで薬剤アレルギーを論じる際によく引用されるCoombs & Gellのアレルギー分類とは違った視点、すなわち現代免疫学の視点から、主としてT細胞によって伝達されると思われる薬剤アレルギーの発生機序について、T細胞の役割と薬剤アレルギーの表現型並びに薬剤抗原認識機構に焦点をあてて述べる。

### 1) T細胞の役割と薬剤アレルギーの表現型

現在T細胞によって誘導される免疫・アレルギー反応は、effector T (Te) 細胞のサブセットマーカーと機能によって次の2つに大別されている。即ちCD4 (Leu 3 /T 4) 陽性のhelper T (Th) 細胞によって誘導されるDTHR (delayed type hypersensitivity reaction) とCD8 (Leu 2 /T 8) 陽性のcytotoxic T (Tc) 細胞によって誘導されるCTHR (cytotoxic type hypersensitivity reaction) の2つである。尚CD4 陽性Th細胞の一部は長期にわたって抗原刺激されると、DTHRだけでなくCTHRも誘導できるようになることが明らかにされており、これらアレルギー反応のタイプの違いはTe細胞のマーカーよりはむしろそれが示す主な機能活性の違いによると言えよう。従って、薬剤アレルギーによる組織障害もまた以上の2つの反応のうちどちらがより重要な役割を果たしているかによって2つのタイプに分けて考えることが大切である<sup>1)</sup>。

#### A. DTHR型組織障害

アレルギー性の蕎疹では真皮型の急性紅斑グループ（紅斑丘疹型、多型滲出性紅斑型、紅皮症型）および急性ないし慢性の湿疹型が、蕎疹患者の皮膚試験や動物モデルとの比較検討等から、このタイプの組織障害に該当すると推定されている<sup>1)-5)</sup>。組織学的には真皮上層における血管周囲性の浮腫と炎症性細胞浸潤を主な所見とするものであり、しばしばその炎症反応は表皮組織に波及して時に強い浮腫性変化（例えば海綿状浮腫）をもたらす。これらのタイプの蕎疹は全体の蕎疹の中では特に頻度が高く、相対的多数を占め、症状は通常軽症ないし中等症で、原因薬剤の中止により比較的早期（約1週間前後）に軽快するものが多い。これらの蕎疹における主な炎症性浸潤細胞は通常リンパ球であり、その他に好酸球、好中球、単球等をしばしば混じるが、リンパ球以外でいずれが多いか少ないかは症例によってもまた生検する時期によってもかなり異なる。このリンパ球の大部分はCD4 陽性でしかもしばしばHLA-DR陽性であることから、活性化されたTh細胞であるとされている。このようなDTHR型蕎疹の所見を参考にして、薬剤アレルギー性の肝障害や腎障害を考えると、同じように結合組織の浮腫と炎症細胞浸潤を主な所見で肝細胞や腎上皮細胞の壊死性変化を伴うことがなく、原因薬剤中止により比較的早期に軽快し易いものがこのタイプの組織障害に該当すると類推される。

このDTHR型薬剤アレルギーを誘導するとされているCD4 陽性のTh細胞は、最近、マウス Th細胞クローンの機能とそれから分泌される各種サイトカインの研究により、Th1細胞とTh2細胞の2つのサブタイプに分けられることがMosmann & Coffmanに

表1 マウスT細胞クローンのサブタイプ (Mosmann & Coffmanの表<sup>6)</sup>を改変)

	Tc	Th <sub>1</sub>	Th <sub>2</sub>
表面マーカー			
L3T4 (ヒトの CD4 に相当)	-	+	+
Lyt 1	-	+	+
Lyt 2 (ヒトの CD8 に相当)	+	-	-
サイトカイン			
$\gamma$ -IFN	++	++	-
リンホトキシン	+	++	-
IL 2 : TCGF	+/-	++	-
GM-CSF: KTG	++	++	+
TNF	+	++	+
IL-3: Multi-CSF, M-CSF	+	++	++
Met-enkephalin neuropeptides*	+	+	++
IL-4: BSF-1, IgE/IgG 1-EF	-	-	++
IL-5: TRF, IgA-EF	-	-	++
IL-6: BSF-2, BCDF, HGF	-	-	++
細胞傷害活性	++	-/+	-
DTHR の誘発		++	-
マクロファージ活性化	++	++	+
B cell help			
IgG 2a		++	+
IgM, IgG 1, IgA		+	++
IgE		-	++

\* まだこのサイトカインの機能は明らかとなっていないが、炎症反応時に痛みを軽減させ、神経系と免疫系の間をつなぐ役割を果たす可能性が推定されている。

よって報告されている<sup>6)</sup>。表1は彼らが提案しているマウスT細胞クローンのサブタイプの表を一部改変したものである。彼らによれば、マウスの足蹠に抗原と共にTh1細胞クローンを移入すると、抗原特異的かつMHC拘束性のDTHRが惹起されるが、Th2細胞クローンではこのような反応は惹起されない。Th1細胞はIFNr、LT (リンフォトキシン)、TNF等の炎症性サイトカインを分泌し、通常ではこのDTHRを、また時には次の項で述べるCTHRを引き起こすとされている。またTh1細胞はIL2の分泌によりそれ自身の分化増殖を促進すると共に、GM-CSFやIL3の分泌によりリンパ球、好中球、単球などの種々の骨髄由来炎症性細胞の分化増殖を促進することによって、DTHRの誘導維持によい状態を産み出している。これに対して、Th2細胞はIL4、IL5、IL6等を分泌して、それぞれ対応するB細胞によるIgM、IgG1、IgA、IgE抗体の産生に強いhelper活性を示すが、恐らくIFNrやLTの分泌活性がないためかCTHRは勿論のこと

DTHRの誘導活性も示さないとされている。しかしながら、Th 2細胞はIL 4、IL 5、IL 6に加えてIL 3、GM-CSF、TNF等も分泌して、また好中球、単球、好酸球、好塩基球、肥満細胞等の分化増殖に対する強い促進作用があるため、反応局所における炎症性細胞浸潤の誘導にも関与していると考えられる<sup>9</sup>。従って、DTHRにおける主役が通常Th 1細胞であることはほぼ間違いないとしても、反応局所の細胞浸潤にリンパ球以外の好中球、好酸球、好塩基球等を数多く混じるような場合、Th 2細胞もまた関与していることは十分考えられることである。

#### B. CTHR型組織障害

アレルギー性薬疹では表皮型の急性紅斑グループ（紅斑丘疹型、多型滲出性紅斑型、紅皮症型）やさらに重篤なMCOS（皮膚粘膜眼症候群）/TEN（中毒性皮膚壊死溶解症）型、また限局性の固定疹型や通常慢性に経過する苔癬型等がこのタイプの組織障害に該当するとされている<sup>11-15</sup>。組織学的には、多かれ少なかれ、表皮角化細胞（ケラチノサイト）の空砲変性や好酸球壊死またはサテライトネクローシスなどの表皮組織障害（上皮組織障害）を伴う表皮向性のリンパ球浸潤が特徴的所見として見られる。そしてこうした表皮組織の壊死性変化は、主としてCD 8陽性Tc細胞がCD 4陽性Th細胞からの補助シグナルを受け、時にはCD 4陽性Th 1/c細胞が単独で、標的細胞となる表皮角化細胞に対して強い細胞毒性活性を及ぼすことによると考えられている。このような考え方では、これらの薬疹が骨髄移植に伴って見られる皮膚GVHR（graft versus host reaction）に発疹学的にもまた組織学的にもよく似ていることから、それがヒントとなって研究され、今日多くの支持を得るようになっている。事実、MCOS/TEN型のような急性CTHR型の薬疹では、急性皮膚GVHRと同じように、免疫組織学的にHLA-DR陽性の活性化Tc細胞やTh細胞の表皮内浸潤と共に、表皮角化細胞における著明なHLA-DR抗原の発現とOKT 6陽性Langerhans細胞（通常表皮内に存在し、抗原提示活性が強い組織球系の細胞とされている）の消失ないし激減が観察される<sup>9,10</sup>。

先に紹介したCTHR型薬疹の所見を参考にして、CTHR型薬剤アレルギーによるほかの臓器の組織障害を類推すると、標的臓器（組織）における上皮細胞の壊死性変化を伴う炎症性細胞浸潤が主な特徴的な所見と思われる。その症状も、障害を受けた臓器により様々であるが、一般に重症になることが多く、原因薬剤を中止しても早期に軽快することなくしばしば遷延化すると考えられる。例えば、薬剤によると思われる急性の劇症肝炎、下部ネフロンネフロース、白血球減少等がこれに該当するのかもしれない。

標的細胞に対する細胞毒性活性の分子機構はまだ不明な点が多い。活性化されたCD 8陽性Tc細胞やNK細胞の細胞質内に孔形成蛋白質のパーフォリン（PF）が沢山産生されており、これが近接した標的細胞に向かって放出され、その膜内に入り込んで孔を多数形成し傷害を与えると推定されている<sup>11,12</sup>。PFのほかにCD 4陽性Th 1細胞から分泌されるLTやTNFもまた場合によってはCTHRの誘導に関与すると考えられている。尚このTh 1細胞の細胞質内にも細胞毒性活性を示すものではPFの存在が示唆されているため、その活性の発現には前述したLTやTNFの作用だけでなくPFの作用があるのかもしれない。

#### 2) 薬剤アレルギーにおける抗原認識機構

薬剤抗原の大半は分子量1000以下の単純化学物質であり、免疫学上ハプテンと呼ばれている。ハプテンは化学的反応性を有し、多くの場合生体に由来する細胞外の可溶性蛋白質や各種組織細胞の膜結合蛋白質等を担体蛋白質としてこれと反応して薬剤アレルギーにおける完全抗原になると考えられている。

Ig抗体によるこの薬剤抗原の認識様式に関しては、種々のハプテン-担体蛋白結合物（完全抗原）を用い、Ig抗体はハプテンの立体構造を認識していることが明らかにされている。これに対して、T細胞による薬剤抗原の認識様式は、ハプテンに対するT細胞応答の抗原特異性や交叉反応性がハプテン自体の立体構造だけによって合理的に説明できないことから、Ig抗体の場合と異なることはよく知られている。これはT細胞の抗原認識がMHC拘束を必要とするためと思われるが、その分子レベルの機構は未だ明らかでない点が多い。

最近、MHCのクラスIIに拘束されたTh細胞の抗原認識機構について、図1の左に示したような三分子複合体モデルが、Heber-Katzら<sup>13</sup>によって提案されている。しかしながら、このモデルは蛋白質抗原のチトクロームCに対するT細胞の増殖反応においてMHCクラスII拘束や抗原特異性に関する抗原決定基の解析結果に基づいたものであり、ハプテンに対するT細胞の抗原認識機構に関する分子レベルのモデルは未だ提案されていない。そこでこの三分子複合体モデルを参考にして薬剤アレルギーのようなT細胞伝達性のハプテンアレルギーにおける抗原認識機構を検討してみると、図1の右に示したような4つのモデルが考えられる。これを作業仮説として筆者らは、Ig抗体との反応では相互に交差し、T細胞との反応では相互に交差しないとされているDNCBとTNBCをハプテンとした遲延型のアレルギー（接觸アレルギー）において、これらハプテンと各種担体蛋白質（例えは表皮抽出蛋白質等）との結合物を用いた皮膚試験やリンパ球増殖試験（LPT）

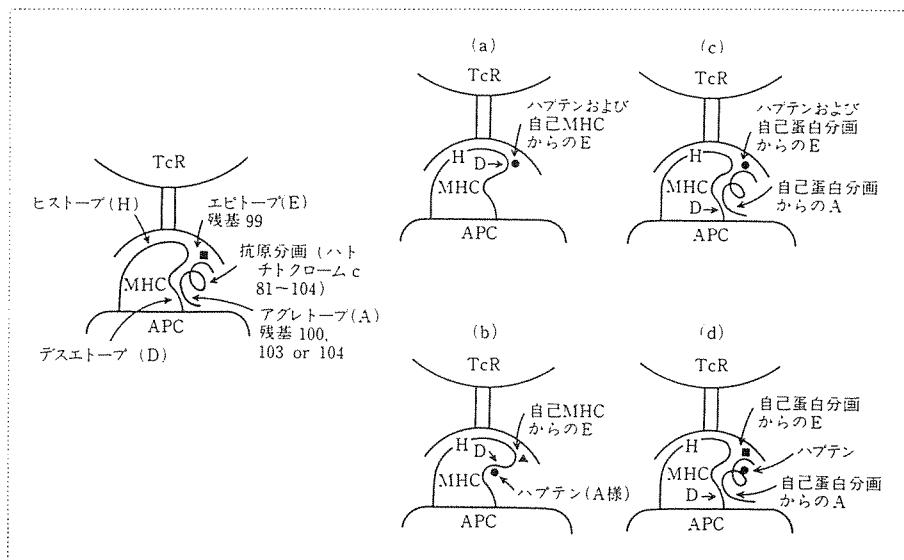


図 1 T細胞の抗原認識における3分子複合体モデルとそれに基づいたT細胞伝達性ハプテンアレルギーにおける抗原認識モデル<sup>14)</sup>  
A: antigen restriction element, D: determinant selection site, H: histocompatibility-related epitope

により抗原特異性を検討した<sup>14)</sup>。その結果、DNCB接触アレルギーでは、表皮蛋白質が抗原特異性に対して明らかな担体効果を示したことから、DNCBとの反応により表皮蛋白質に新しく生じたエピトープが自己のMHCクラスII分子と一緒にT細胞によって認識されていると推定される(図1d参照)。これに対して、TNBC接触アレルギーでは、そのような担体効果は余り顕著でなく、むしろハプテン効果とも言える所見がみられたことから、T細胞が自己のMHCクラスII分子に拘束されて認識する抗原上のエピトープに担体由来のエピトープだけでなく少なくともハプテン自体が恐らく認識対象の一部として関与していることが推定される(図1c参照)。またこのハプテン効果はDNCBとの交叉反応性と同様にモルモットの系統差の影響を受けることから、これらの反応性がMHCクラスIIに連鎖した個体のT細胞レパートリーに基づくものであり、このようなハプテン効果の強いTNBC接触アレルギーにおける抗原認識もMHCクラスIIに拘束されたT細胞のTcRによることが示唆される。尚今回の検討ではハプテンがMHCクラスII分子に直接結合して新しく生じたエピトープないしそのエピトープ部分の一部にハプテン自体が加わったものがTcRによって認識されるという図1のa、bのモデルを積極的に示唆する成績が得

られなかったが、この可能性が否定されたわけではない。

以上DTHR型薬剤アレルギーにおける自己MHCクラスII拘束性CD4陽性Th細胞の抗原認識モデルについて論議してきたが、次にCTHR型薬剤アレルギーにおけるCD8陽性Tc細胞の抗原認識モデルについても少し考えてみたい。このCD8陽性Tc細胞の抗原認識については研究も少なく未だ定説的なモデルが提出されていない。抗原の側から見ると、CD4陽性Th細胞によって認識される抗原は可溶性抗原であり、マクロファージのような抗原提示細胞(APC)によって食されて処理(process)される。その後処理された抗原は細胞質内か或は細胞膜上でMHCクラスII分子と結合し、膜表面に一緒に発現されてTh細胞のTcRに提示(present)されると推定されている。一方、Tc細胞によっ認識される抗原は標的細胞の表面に存在する膜結合抗原であり、この場合もTh細胞の場合と基本的には同じように細胞質内さ或は細胞膜上でMHCクラスI分子と結合し、膜表面に一緒に発現されてTc細胞のTcRと相互作用すると考えられている<sup>15)</sup>。HY抗原のような膜表面に発現されているnon MHCのアロ抗原の場合、前述した説明がそのままあてはまる。ウイルス抗原の場合、感染した標的細胞の細胞質内で翻訳されたウイルス蛋白質がそのままか或は一定の処理を受けてMHCクラスI分子と結合し膜表面に発現されると考えられている。いずれにせよ、このウイルス関連抗原はTc細胞にとってnon MHCのアロ抗原として機能しているのであろう。

このような考え方からCTHR型薬剤アレルギーにおけるTc細胞の抗原認識モデルを類推すると、薬剤(ハプテン)が標的細胞上のnon MHC抗原に結合し、これが一種のnon MHCのアロ抗原と同じようにTc細胞によって認識されるとするのが合理的と思われる<sup>4)</sup>。その際、Th細胞の場合と同じように(図1c、d参照)、ハプテン自体が認識される抗原エピトープの少なくとも一部を構成するのか、或はハプテンとの結合によって新たに生じたnon MHC抗原のaltered selfが主な抗原エピトープとなるかによって、2つのモデルが考えられる。いずれの場合も薬剤が結合したnon MHC抗原は、そのまま細胞膜表面でMHCクラスI分子に結合するか、或は一旦標的細胞内に取り込まれそこで一定の処理を受けてからMHCクラスI分子に結合するという2つの経路を経て、一緒に膜表面に発現されTc細胞によって認識されると考えられている。但し、Th細胞の場合と同じように(図1a、b参照)、薬剤が直接MHCクラスI分子に結合し、その立体構造を変えることにより一種のアロのMHCクラスI分子と同じような抗原性を獲得して、それがTc細胞によって認識される可能性も否定できない。

### III 薬剤アレルギーに影響を及ぼす諸因子

これまで述べてきた薬剤アレルギーに影響を及ぼす主な諸因子を整理してみると、次の4つにまとめられるように思われる。以下各項目別に簡単に解説する。

#### 1) 薬疹患者のいわゆる体質素因

薬疹患者の体質素因はまたさらに免疫アレルギー素因と生理生化学的素因の2つに分けられる。前者ではHLA(遺伝子)が、その遺伝子産物を介して既に述べたようにT細胞の抗原認識に関与することによって、アレルゲン特異的な免疫応答性(アレルギー反応性)を遺伝的に支配していることはよく知られている。従って、どんな薬剤に対してアレルギーになるかどうかに関しては恐らくHLAが重要な役割を果たしているものと思われる。また最近臓器特異性の自己免疫疾患の多くがHLAに連鎖していることが明らかになりつつある。そのため、自己免疫型の薬剤アレルギー(薬剤誘導性自己免疫疾患)の発症にも恐らくHLAが重要な役割を果たしていることは十分考えられることである。今後の研究発展を期待したい。アレルゲンに特異的でないアレルギー素因、例えばIgE抗体ができやすく、血清IgEが高値となり易いなどは、恐らくHLA以外の(non-HLA)遺伝子によって遺伝支配されていると考えられている。

後者の生理生化学的素因が薬剤アレルギーに影響を及ぼす代表的なものとしては、slow acetylatorやslow sulfoxidizerのような薬剤代謝の個体差がよく知られている。また膜のシグナル伝達障害による表皮基底細胞の増殖調節障害があるとされている乾癬素因はあとで述べるように恐らく乾癬型薬疹が生じる上で重要な役割を果たしているに違いない。このほかにも、PDE(cAMPを分解するphosphodiesteraseの略)の遺伝的亢進によるとされている皮膚の異常血管反応がアトピー素因の一つとして知られているが、このような生理生化学的素因(個体差)は薬剤アレルギーに種々の影響を及ぼすものと思われる。

#### 2) 薬疹患者の基礎疾患や合併疾患また栄養や加齢が及ぼす効果

まず、急性の細菌感染症によるアジュバント効果(免疫増強作用)が挙げられる。これらの疾患に投与される抗菌剤や消炎鎮痛剤の場合、既に述べたように約1週間前後の投薬期間(潜伏期間)で薬疹が発症することは、この免疫増強作用が関与しているためと思われる。逆に麻疹では免疫抑制作用があることが知られている。また慢性感染症では結核における免疫増強作用や癌腫瘍における免疫抑制作用などが推定される。このほかにも、アレルギー疾患や自己免疫疾患ではその免疫アレルギー反応自体による様々な効果およびアレルギー素因や自己免疫素因に関連した効果、内分泌疾患ではホルモンを介した効果、悪

性腫瘍ではそれに関連した何らかの免疫変調作用などが挙げられよう。

次に、栄養不良が免疫低下をもたらし、逆に過栄養がアレルギーの亢進をもたらすことは、喘息の動物モデルで研究されよく知られていることであり、このことは恐らく薬剤アレルギーにもそのままあてはまるものと思われる。また同じ原因薬剤による発疹型を年齢層別に観察すると、まだ例数は少ないが、変化する傾向が見られる。従って、加齢は薬剤アレルギーに何らかの効果を及ぼしていることが考えられる。

#### 3) 患者の免疫機能に影響を及ぼすBRM(Biological Response Modifier)の効果

各種抗腫瘍薬はそれ自体がBRMの一種であるが、最近はさらにIFNrやLL-2などの様な免疫機能を強く賦活するサイトカインが新しい治療薬として使用されるようになってきている。これらのBRMは、それ自体が薬疹を起こさなくても、その直接的な免疫賦活作用や免疫抑制系を抑えることなどにより、他の薬剤が薬疹を起こすことに影響を与えることが推定されている。

#### 4) 原因薬剤を含めて薬疹患者に投与されている薬剤の薬理作用が及ぼす効果

乾癬型薬疹を起こす原因薬剤の多くが乾癬の生化学的毒因を強める薬理作用を有することはよく知られている。そこでここではこの乾癬型薬疹を取りあげて、薬剤の薬理作用が及ぼす効果について考えてみたい。私達は既に8例の乾癬型薬疹を経験しているが、それにこれまで報告されている症例も参考にして整理すると、次の3つのタイプに分けられる。すなわち、タイプ1は、薬剤服用中に乾癬様皮疹が生じ、その薬剤中止により治癒して再発せず、再投与によりまた乾癬様皮疹が誘発されるもの。タイプ2は、同様に薬剤服用中に乾癬様皮疹が生じ、その薬剤中止によって若干軽快するも完治せずに、その後は一進一退を繰り返し、再投与により乾癬様皮疹が再燃増悪するもの。タイプ3は、既に乾癬が明らかにある患者で、薬剤投与により乾癬が再燃増悪するものである。

タイプ1は、明らかな乾癬素因がないにもかかわらず、原因薬剤の特異な薬理作用が一過性の乾癬素因を誘導し、それに恐らく薬剤アレルギーが加わって乾癬様皮疹が生じるのではないか。タイプ2は、元々乾癬素因が或る程度あるもので、原因薬剤の特異な薬理作用がそれを強め、さらに薬剤アレルギーのようなプラスアルファが加わって生じたのではないか。タイプ3は、元々乾癬素因が強く、それに何らかのプラスアルファがあつて既に乾癬が発症しているか、そこに投与された薬剤の特異な薬理作用が加わるか、或は薬剤アレルギーが一種のケプナー効果をもたらして再燃増悪させていないかと推定している。このように薬剤の薬理作用が薬剤アレルギーを修飾して、多彩な薬疹をもたらすものと思われる。

#### IV 薬疹の診断と治療

薬疹の診断は、病歴と現症をよく取り、まず薬疹を疑うということから始まる。薬疹の発疹型は他の原因によるほとんど全ての発疹型を網羅すると言われているのであるから、どんな発疹を見てもまず薬疹を一度は疑ってみることが大切である。その際最も大切なことは、皮疹が出現してくる経過と投与薬剤との時間的な関係を詳細に問診することである。一般に服用薬剤が明らかでないことが多いので、薬剤調査は薬疹の診断に際して大変重要なことである。薬疹の検査としては一般検査と原因薬剤同定のための検査の2つに分けられる。前者の一般検査では通常白血球減少や好酸球增多が指摘されているが、発熱を伴う場合や紅皮症型では反対にしばしば白血球增多が誘導される。また薬疹時に合併していく内臓障害の程度を知る上で一般検査は重要である。後者の原因薬剤同定のための検査に関しては、依然として安全で、信頼できる簡便な IN VITRO 検査法はまだない。現状では、信頼性があると言う点で有用性がある IN VIVO 皮膚テストを行なっている。注射薬しかできないという点が問題であるが、皮内テストはかなり高い陽性率であり、有用性がある。但し安全性の点で問題があるためテスト試薬は薄い溶液から慎重に施行する必要がある。これに対してパッチテストは安全性の点でほとんど問題がないが、陽性率が低く、疑陰性になり易いと言う弱点がある。しかし、抗癲癇薬など原因薬剤によっては、また紅皮症や湿疹型などのように発疹型によっては比較的高い陽性率が得られている。また固定疹型や MCOS 型の様に色素沈着を残して軽快する症例では、その色素沈着部位にパッチテストすると、比較的高い陽性率が得られるので、ぜひ試みるべき皮膚テストと思われる。

治療の原則はまず推定される原因薬剤の中止である。多くの場合それだけで薬疹は数日のうちに改善の方向に向かい、一見落着となる。痒みがあれば、通常抗ヒスタミン剤を服用させ、湿疹型ではステロイド外用剤などを塗布させる。重症例ではためらわずにステロイド剤を全身的に投与する。ステロイドの量は、患者により様々であるが、ベタメサゾンにして少ない量で一日当り 3 mg で十分な症例もあり、多い量では一日当り 18 mg を投与してやっと軽快させることが出来た症例もある。患者には薬剤アレルギーについてよく説明し、薬疹カードを発行して発再予防に努める。

<おわりに>

以上、薬疹統計、薬剤アレルギーの機序、薬剤アレルギーに影響を及ぼす諸因子、薬疹の診断と治療について解説した。薬疹の大半はアレルギー機序によると考えられ、その発

疹型は薬剤以外の原因によるものと思われる発疹型のほとんど全てを網羅すると言われている。従って、薬剤アレルギーの研究は、原因薬剤の同定やその発症の予見と予防等実用的に有益であるだけでなく、原因不明で同じような発疹型を示す各種皮膚疾患の発生機序を研究する上で大変参考になる。薬剤アレルギー研究のさらなる発展を期待して本稿の結びとしたい。

#### 文 献

- 1) 池澤善郎他：医学のあゆみ、150:122 (1989).
- 2) 池澤善郎：皮膚、28:294 (1986).
- 3) Z. Ikezawa et al.:J. Dermatol., 9:13 (1982).
- 4) M. Aihara, Z. Ikezawa:J. Dermatol., 14:440 (1987).
- 5) 池澤善郎：薬疹の色疫学、田辺シンテックス、大阪、1988、p 1.
- 6) Z. Ikezawa et al.:Models in Dermatology, Vol. 4 , ed. by H. I. Maibach, N. J. Lowe, Karger, Basel, 1989, p.79.
- 7) T. R. Mosmann et al.:J. Immunol., 136:2348 (1986).
- 8) T. R. Mosmann, R. L. Coffman:Ads. Immunol., 46:111 (1989).
- 9) 池澤善郎：好酸球と炎症細胞との対話（吉田彦太郎、津田真五編集）、臨床医薬研究協会、東京、1990、p73.
- 10) 斎藤すみ他：皮膚、33、掲載予定 (1991).
- 11) 宋寅傑他：皮膚、33、掲載予定 (1991).
- 12) J. D-E. Young, Z. A. Cohn:Ads. Immunol., 41:269 (1987).
- 13) J. D-E. Young et al.:Immunol. Rev., 103:161 (1988).
- 14) E. Heber-Katz et al.:J. Mol. Cell Immunol., 1:3 (1983).
- 15) 池澤善郎他：皮膚、31:7 (1989).
- 16) R. N. Germain:Nature, 322:687 (1986).

## 新潟アレルギー研究会運営についての アンケート集計結果

第18回研究会において、以下の2点についてアンケートに回答していただきました。

1. 特別講演のテーマ、講師についていかがでしょうか。
2. 発表形式や内容について、いかがでしょうか。

回答はそれぞれにまたがっているもののがかなりあったので、一括して以下にまとめました。

### 現在の会のあり方に関するもの

懇親会をなくし、質疑の時間を多くしてほしい	6
一般講演は公募にしてほしい	3
開業医にもわかりやすいものを	2
テーマはあまりしほららず、多分野の人参加できるような内容に	1
講演の内容（特にスライドの図表）は会誌に載せて欲しい	1

### 特別講演のテーマ、講師、話題提供に関するもの

他科の話が聞けるのが良い、多科にわたっているのが良い	13
食物アレルギーの話を聞きたい	4
話題提供がおもしろかった（この時は歯科アレルギー）	4
臨床に即したもの（そうでないとついていけない）	3
薬剤アレルギーの話は深くおもしろい	2
最新の話題を聞きたい	1
基礎の話を聞きたい	1
基礎の話はむずかしい	1
職業アレルギーの話を聞きたい	1
吸入アレルギー　〃	1
ステロイドによるアレルギー（スル）の話を聞きたい	1
抗アレルギー剤によるアレルギーの話を聞きたい	1
消化器アレルギー、泌尿器アレルギーなどの話を聞きたい	1
アレルギーに起因する他の症状（精神症状など）　〃	1
一般ではやりにくい検査や診断方法の話を聞きたい	1
診断困難なアレルギーの診断方法の話を聞きたい	1

(1991年6月15日)

今後の運営の参考にさせていただきます。ありがとうございました。

### 編集後記

第18回新潟アレルギー研究会の記録をお届け申し上げます。今回も多数の皆様の御参加をいただき、活発な討論が行なわれました。話題提供では、新潟大学歯学部第二補綴科教授 草刈 玄先生より「歯科における金属アレルギーの現状と対策」についてお話をいただきました。難治な皮膚疾患の原因が、義歯の成分であった例などを提示していただくうちに、歯科の金属アレルギーが、皮膚あるいは他の全身性疾患の原因をさす場合、盲点になっていることが考えられ、大変勉強になりました。

特別講演は、横浜市立大学皮膚科助教授 池澤善郎先生より「葉疹について」と題してお話をいただきました。日常診療でもときどき経験するのですが、こんなにも奥深いものなのかと、大勢の先生方が感じられたことだと思います。

このたびは御出席の皆様から本研究会についてアンケートに御答えいただき、その結果をこのたびの研究会誌にも掲載させていただきました。その結果、原則として懇親会をなくし、会の内容の充実に一層努力することになりましたので、皆様よろしく御助言、御参加のほどお願い申し上げます。

### 新潟アレルギー研究会

世話人 五十嵐隆夫、猪股成美、石川和光、近藤有好  
中俣正美、大石正夫、月岡一治、宇野勝次  
山岸益夫、吉住 昭 (A B C 順)

発行 新潟アレルギー研究会事務局  
新潟市真砂1丁目14番1号  
国立療養所西新潟病院呼吸器科内  
〒950-21 TEL 025(265)3171 (内線 228)

編集 月岡一治、中俣正美  
主催 日本アレルギー協会北関東支部  
新潟アレルギー研究会  
後援 大塙製薬株式会社