

## バルサルタンによる薬剤誘発性落葉状天疱瘡の1例

おお 大 藤 聡<sup>1)</sup> まつ の よし お  
もり 森 脇 義 ひろ 弘<sup>3)</sup>

キーワード：バルサルタン，薬剤誘発性水疱症，薬剤誘発性落葉状天疱瘡

## 要 旨

症例 94歳，男性。バルサルタンをおよそ7ヵ月内服後，体幹と四肢にかゆみをともなう紅斑が出現。紅斑は融合拡大しその内部に混濁した小水疱が出現した。組織検査で角層直下から表皮上層に水疱があり水疱内部に好酸球の浸潤があった。表皮浅層で棘融解を呈していた。バルサルタンで薬剤添加リンパ球幼若化試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) 陽性。バルサルタン中止で皮疹は軽快した。デスモグレン1抗体は陰性。免疫組織化学染色で表皮細胞間に抗ヒト IgG 抗体陽性所見があった。経過と検査所見からバルサルタンによる薬剤誘発性落葉状天疱瘡と診断した。

## はじめに

薬疹の病型の中で比較的可成りまれなものに水疱型薬疹がある。これは薬疹全体の0.5%をしめる比較的可成りまれな病型である<sup>1)</sup>。その中には通常の水疱症の診断基準を満足してしまうものが含まれる<sup>2)</sup>。SH 製剤による天疱瘡様病変が注目されているがSH 基をもたないバルサルタンによって誘発された天疱瘡の報告もある<sup>3)</sup>。このたびかゆみをともなう紅斑と水疱の形で発症したバルサルタンによる薬剤誘発性落葉状天疱瘡を経験したので報告する。

## 症 例

患者：94歳，男性，身長 157 cm，体重 43 kg  
初診：201X年 7月12日  
主訴：四肢 体幹のかゆみをともなう発疹  
既往症：高血圧症，めまい症  
内服歴：10年以上前から高血圧症の治療を受けている。降圧剤は201X-1年11月22日からアムロジピンベシル酸塩からバルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤へと変更になった。  
家族歴：特記すべきことなし。  
現病歴：高血圧症で近医に通院中であった。201X年 6月よりかゆみを伴う発疹があり。クロタミトン・ヒドロコルチゾン外用治療を受けたが症状増悪したので当院を紹介され受診した。当院

Satoshi OFUJI et al.

1) 雲南市立病院 皮膚科 2) 同 内科 3) 同 外科  
連絡先：〒699-1221 雲南市大東町飯田96-1  
雲南市立病院皮膚科

初診時、四肢と体幹に融合傾向のない1センチメートルまでの紅斑が散見された。背部には掻破に伴うとみなされる線状の皮膚潰瘍が散見された。当初は湿疹と考え、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用し抗アレルギー剤を使用した。2週間で紅斑は褐色となったのでステロイド外用は有効であったと考え、外用薬をベタメタゾン吉酸エステルへ変更したところ皮疹は増悪した。

生検時現症：背部の広い範囲に浮腫性の紅斑が地図状にあった(図1)。内部は2ミリまでの弛緩性半透明な水疱が散見された。水疱内容は半透明であった

(図2)。皮疹は強いかゆみを伴っていた。

臨床検査所見：白血球  $6,000/\mu\text{l}$  (好酸球22%)、AST 31, ALT 22, デスモグレイン1抗体 $<3.0$ , デスモグレイン3抗体 $<3.0$ , BP180抗体 $<3.0$ , 被疑薬中止中に施行した薬剤添加リンパ球幼若化試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) (control: 43 cpm)：バルサルタン陽性 (SI: 283%)、バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤陰性 (SI: 146%)。

病理組織学的所見：角層下から表皮浅層に水疱あり(図3)。水疱内には好酸球浸潤があった。表皮上層では棘融解を呈していた(図4)。表皮な



図1 生検時、背部の広い範囲に浮腫性の紅斑が地図状にあった。



図2 内部には2ミリまでの弛緩性半透明な水疱が散見された。

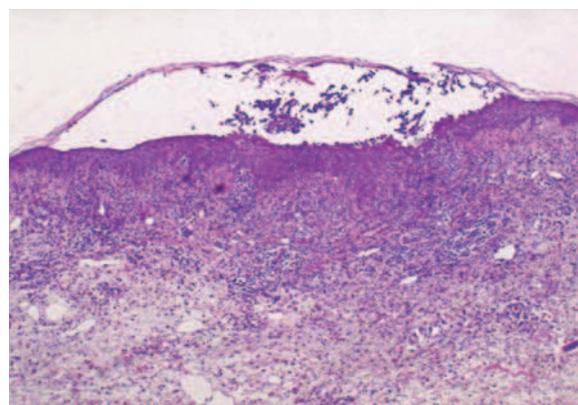


図3 角層下から表皮浅層に水疱があった。

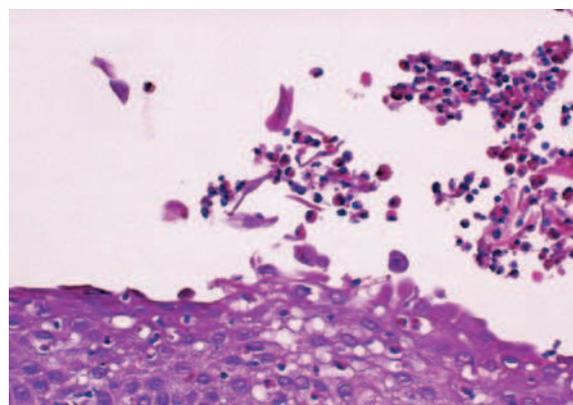


図4 水疱内には好酸球浸潤があった。表皮上層では棘融解を呈していた。

らびに真皮内には好酸球浸潤が目立った。免疫化学組織染色では表皮細胞間で抗ヒト IgG 抗体陽性だった (図5)。

治療および経過：天疱瘡，疱疹状皮膚炎，角層下膿疱症，急性汎発性発疹性膿疱症を疑い抗アレルギー剤内服に加えてジアフェニルスルフォン 75 mg/day を開始した。ジアフェニルスルフォン開始後4週間で水疱は消失しかゆみ症状や紅斑は軽減した。この時点では，デスモグレイン1抗体陰性であったが組織所見から落葉状天疱瘡と診断した。その後も，皮膚症状は軽快傾向をしめして落ち着いた。治療を継続していたところ9月11日に肺炎を発症して当院内科に入院した。絶飲食となり同時にバルサルタン・アムロジピンベシル配合剤を含む内服薬はすべて中止された。9月20日皮膚科再診時には紅斑は消失しかゆみ症状は完治していた (図6)。落葉状天疱瘡治療薬ジアフェニルスルフォンの中断にもかかわらず皮膚症状が完治していたので薬剤誘発性落葉状天疱瘡をうたがいが DLST 検査をおこなったところバルサルタンで陽性であった。このため，組織診断とバルサルタン休薬に時期を同じくする皮膚症状の軽快をふまえて薬剤誘発性落葉状天疱瘡と診断した。

## 考 察

落葉状天疱瘡は細胞間接着分子デスモグレイン1に対する自己免疫を病因とする自己免疫性水疱症である。典型例では小さな弛緩性の水疱が生じ，これが乾燥して葉状の落屑となり，つぎつぎと剥離する。初発は顔面中央に多く，数か月で汎発化して剥脱性紅皮症の外観を呈するに至る。組織所見の特徴は表皮浅層に局限した棘融解である<sup>4)</sup>。当初，本例は組織的に好酸球浸潤が目立つ小水疱を呈した落葉状天疱瘡として診断した。しかしな

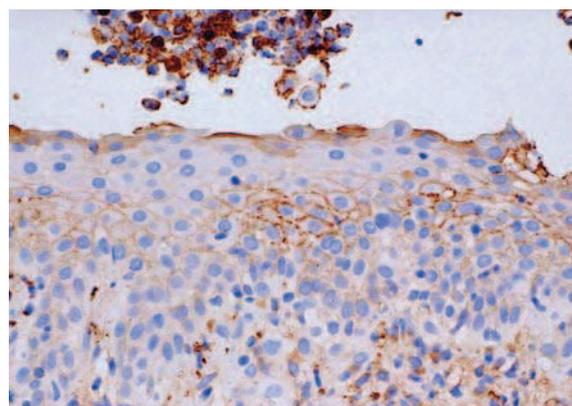


図5 免疫化学組織染色では表皮細胞間で抗ヒト IgG 抗体陽性だった。



図6 バルサルタン・アムロジピンベシル配合剤を含む内服薬が全て中止されたのち紅斑は消失しかゆみ症状は完治した。

がら経過と DLST を踏まえて最終的に薬剤誘発性落葉状天疱瘡と診断した。ふりかえると発疹の部位は背部にめだち，小水疱は半透明で，紅斑は地図状で強いかゆみを伴い，乾燥落屑傾向に乏しい点から落葉状天疱瘡の典型像ではなかった。薬剤誘発性天疱瘡は非定型的な紅斑と水疱を示すことが知られている<sup>2)</sup>がこの点は一致している。組

織所見では水疱内部の白血球浸潤は軽度で組織内の好酸球浸潤は目立つものの、好酸球性海綿状態は呈さなかったこと、表皮における水疱の位置と棘融解の所見ならびに免疫化学染色の結果を踏まえて薬剤誘発性落葉状天疱瘡と診断した。pemphigus herpetiformis あるいは薬剤誘発性 pemphigus herpetiformis との異同が臨床所見上問題となるとは考えたが、pemphigus herpetiformis は天疱瘡群の初期像である<sup>5)</sup>とする意見があることと組織所見から薬剤誘発性落葉状天疱瘡とした。バルサルタンによる薬剤誘発性水疱症は陳らが薬剤誘発性類天疱瘡と薬剤誘発性天疱瘡をそれぞれ1例ずつ報告している。前者はバルサルタンを7年、後者は4か月内服したのち発症している<sup>6)</sup>。いずれもDLSTでバルサルタンが陽性であった。前者はバルサルタン中止後に発疹は軽快していた。本症例はバルサルタン開始7か月に皮膚症状が出現し、DLSTでバルサルタン陽性。バルサルタン休薬で発疹は軽快した。

DLSTはバルサルタン陽性(SI:283%)、バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤陰性(SI:146%)であった。配合剤が陰性と判定された理由にはアムロジピンベシル酸塩混在あるいは条件設定による影響を考えたが想像の域を出ない。本例がデスモグレイン1抗体が陰性であった点でも注目される。表皮細胞の棘融解と表皮細胞間のIgGの沈着をみとめたが標的分子の特定には至らなかった。バルサルタンはアンジオテンシンII受容体拮抗剤で同剤による薬剤誘発性自己免疫性水疱症の報告は本邦で陳らの報告<sup>6)</sup>のみである。陳らの報告は異なるタイプの水疱症を発症させた報告であり、異なる分子に自己免疫を誘導しているとみなされることからさらなる未知の自己免疫性疾患を誘導する可能性があるものと考えられた。このためバルサルタンは自己免疫性疾患の診療に際して内服歴を確認すべき薬剤と考えられた。また、非典型的な落葉状天疱瘡を診療した際には薬剤との関連に注意を払う必要があると考えた。

## 文 献

- 1) 黒沢元博ほか：薬物アレルギー．薬物アレルギー疾患の臨床，永井書店，1994，p 202-211
- 2) 田中俊宏：薬疹と水疱症の接点，医学の歩み，220：894-896，2007
- 3) 藤本 亘：最新皮膚科学大系，6巻，中山書店，2002，p 60
- 4) 上野賢一：皮膚科学 第7版，金芳堂，2002，p 248
- 5) Buge S. M.: Textbook of dermatology, vol 3, Blackwell Scienc, London, 1998, p 1861
- 6) 陳 怡如ほか：バルサルタンによる薬剤誘発性水疱症の2例，臨皮，69：479-483，2015