

[症例] 扁平苔癬様薬疹——ある種の脳障害改善薬による

伊藤文子* 田辺義次* 岡本昭二*

(昭和53年9月2日)

Key words: 扁平苔癬様薬疹, 塩酸ピリチオキシン, シンナリジン

はじめに

薬剤の副作用はその化学的構造, 個体の素因や基礎疾患などの諸因子の組み合わせにより多種多様の表現を呈する。それらのうち薬疹を例にとっても, その皮疹の形態は多彩である。さて, ある種の薬剤が扁平苔癬様皮膚疹 (Drug-induced lichenoid eruptions) を生ずることが知られている。ことに近年, 脳代謝促進剤である塩酸ピリチオキシン (エンボール, ノイロキシン) と, 脳血管拡張剤であるシンナリジン (アプラクタン) による扁平苔癬様皮膚疹があいついで報告されている。われわれも上記薬剤による18症例を経験したので, ここに報告するとともに若干の文献的考察を試みた (図1)。

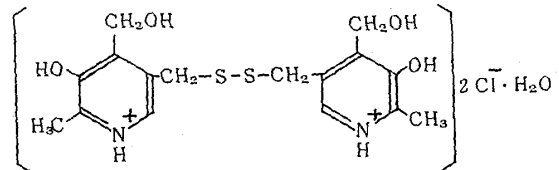
症 例

自験例18例の概括を第1表に示した。年齢は44歳から77歳で, 内訳は40歳代2名, 50歳代4名, 60歳代7名, 70歳代5名というように高年者に多い。性別は男5例, 女13例である。原疾患としては, 高血圧症9例, 脳血栓1例, 脳梗塞1例, 椎骨脳底動脈不全1例, 脳卒中1例, 交通外傷1例, 神経症1例, 不明3例である。原因薬剤は, 塩酸ピリチオキシン4例, シンナリジン14例であり, 内服より発病までの期間は, 最短一週間, 最長3年であるが, 3カ月までが過半数を占める。皮疹の存在部位は, 顔面5, 上肢8, 手背3, 下肢9, 軀幹12 (胸部4, 背部1, 腹部4, 腰部3), 頬粘膜4, 口唇粘膜4となる。治療は, 原因薬剤の中止を第一とし, 必要に応じて抗ヒスタミン剤, VB₂, VC, などの内服, コルチコステロイド剤の外用を行なった。

自験例のうち典型的な2例の概略を述べる。

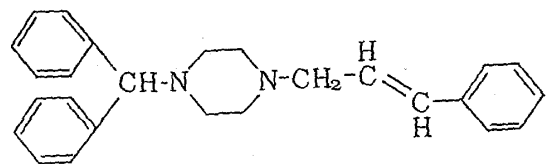
症例 I 79歳, 女性。

初診: 昭和48年12月3日。



一般名: 塩酸ピリチオキシン (Pyridithione Dihydrochloride)

化学名: 3,3'-(Dithiodimethylene) bis [5-hydroxy-6-methyl-4-pyridinemethanol] dihydrochloride



一般名: シンナリジン (Cinnarizine)

化学名: trans-1-Cinnamyl-4-diphenylmethyl piperazine

図 1.

家族歴, 既往歴: 特記すべき事なし。

現病歴: 昭和48年9月, 某医にて脳血栓と診断され, 同年11月8日よりエンボール (1日600mg) 服用したところ, 約1週間後に四肢の皮疹にきづいた。

現症: 顔面, 軀幹, 四肢に小豆大までの紫紅色丘疹が多発し, 一部では融合し, またある部では痂皮を有する。四肢ではとくに伸側に多発している (図2)。

臨床検査成績: 末梢血, 血液化学, 血清, 尿一般に異常は認められない。

組織学的所見: 右下腿の皮疹部より, 採取し検索を行なった。表皮は, 過角化, 顆粒層は厚いところは5~6層である。一部に表皮肥厚を認める。基底層では部分的に著明な液状変性を認め, その部では, 好酸性小体も散

* 千葉大学医学部皮膚科学教室

Fumiko ITOH, Yoshitsugu TANABE, Shoji OKAMOTO: Drug-Induced Lichenoid Eruptions, Department of Dermatology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

Received for publication, September 2, 1978.

表 1. 症 例 の 概 括

症例	年齢	性	基礎疾患	服用薬剤	内服開始より 皮疹出現までの 期間	発 生 部 位
1	56	♂	神経症	アプラクタン	1カ月3週	胸部 背部 上肢
2	55	♀	高血圧症	エンポール	2カ月1週	手背から指背
3	79	♀	脳血栓	エンポール	1週	下肢 前腕
4	66	♂	高血圧症	エンポール	不詳	顔面 軀幹 四肢
5	52	♀	高血圧症	アプラクタン	1カ月	前腕 下腿 頬粘膜
6	62	♂	脳血管障害	アプラクタン	不詳	軀幹 上肢 口唇・頬粘膜
7	67	♂	椎骨脳底動脈不全	アプラクタン	2カ月2週	前胸部 前腕 下腿
8	69	♂	高血圧症	アプラクタン	2カ月	手背 腹部 口唇
9	79	♀	高血圧症	アプラクタン	1カ月3週	前胸部 下腿
10	76	♂	不詳	アプラクタン	2カ月	顔面 軀幹 手背
11	69	♂	脳梗塞	ノイロキシン	1カ月	腹部 腰部 下腿
12	75	♂	高血圧症	アプラクタン	2週	下肢
13	48	♂	高血圧症	アプラクタン	5カ月	上肢
14	62	♀	高血圧症	アプラクタン	2週	軀幹 下腿
15	64	♂	脳卒中	アプラクタン	1カ月	顔面 前胸部 前腕
16	56	♂	高血圧症	アプラクタン	3年	頬・口唇粘膜
17	76	♀	不詳	アプラクタン	1カ月	顔面 下腿
18	44	♂	交通外傷	アプラクタン	1カ月	顔面 口唇 頬粘膜

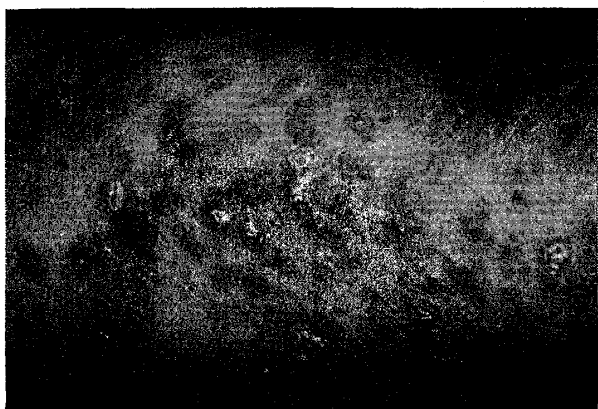


図 2. 前腕部, 小豆大までの紫紅色丘疹と痂皮

見られる。真皮では、上層から中層にかけて小円形細胞浸潤が中等度にみられる。真皮乳頭層より上層の密な帯状の細胞浸潤はみられない(図3)。真皮全体に血管拡張がみられる。

治療と経過：既往歴、現症、組織学的所見よりエンポールによる扁平苔癬様皮疹と診断し、ただちにエンポールを中止するとともに、抗ヒスタミン剤内服、コルチコステロイド剤外用を行なった。徐々に痂皮は消失紫紅色丘疹も褪色すると共に扁平化し、3カ月後には色素沈着を残して軽快した。

症例Ⅱ 56歳、男性。

初診：昭和47年12月20日。

家族歴：既往歴、特記すべき事なし。



図 3. 表皮内への細胞移入, 顕著な基底細胞の液状変性, 細胞浸潤, 血管拡張

現病歴：昭和42年以来、神経症の診断のもとに、内科、整形外科、脳外科と転科し、昭和47年10月6日よりアプラクタン(1日200mg)、セレナール、ネルボンの投与を受けた。同年11月末より腹部を中心に痒痒を伴う皮疹が出現した。漸次四肢にも拡大したため当科受診した。

現症：胸部から腹部に暗赤色紅斑がビマン性に認められ、一部では血痂が附着する。腹部から両側腹部には拇指頭大までの落屑を伴う紅色丘疹が散在する。背部全体には中心部淡褐色、辺縁に地図状を呈する環状紅斑がみとめられる。四肢、とくに両前腕では軽度浸潤のある表面に秕糠様落屑をもつ隆起性淡紅色斑が散在し、両下肢



図 4. 手背, 浸潤を有する扁平に隆起する丘疹

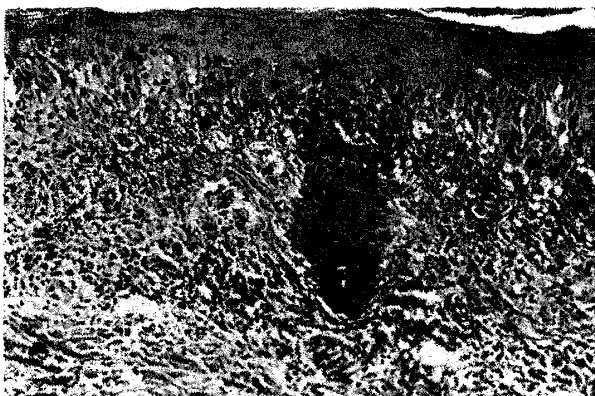


図 5. 基底細胞の液状変性, 細胞浸潤, 血管拡張

には小豆大から豌豆大までの淡紅褐色斑が散布され、一部では融合して局面を呈す。これら四肢の皮疹は一見して扁平苔癬様である(図4)。

臨床検査成績：末梢血, 血液化学, 血清, 尿一般に異常は認められない。

組織学的所見：背部より皮疹を採取し検索を行なった。表皮は、過角化, 顆粒層の肥厚, 表皮肥厚がみられ, 基底層の液状変性は著明である。真皮では, 表皮直下に帯状の細胞浸潤が認められ, 真皮上層から中層にかけては血管周囲にも細胞浸潤がみられる。また乳頭層には著明な色素失調を認める(図5)。

治療および経過：アプラクタンによる扁平苔癬様皮疹と診断し, ただちにアプラクタンを中止し, 抗ヒスタミン剤, VB_2 剤内服, コルチコステロイド剤外用した。徐々に丘疹は扁平化, 紅斑は消失し, 初診後5カ月目には色素沈着を残して軽快した。

考 察

扁平苔癬とは成書¹⁾によれば, 個疹は帽針頭大から豌豆大までの多角形, 扁平に隆起し, しばしば中央がわずかに陥凹し, 淡紅色ないし紫紅色, 表面光沢を有する小

丘疹が, 集簇性または散在性, とくに帯状に配列する。また融合して局面を形成することもある。通常痒疹を伴い, 四肢関節部屈側面, 体幹, 外陰部に好発, とくに粘膜にも浸潤性白斑として発生する。成壮年に好発するが, 病因は諸説もあるも現在なお不詳である。扁平苔癬様薬疹とは薬剤によって誘発された皮疹が, 肉眼のおよび組織学的に扁平苔癬に類似していることを意味する。

塩酸ピリチオキシシ, シンナリジン以外に扁平苔癬様皮疹をきたす薬剤としては²⁾, 抗リウマチ剤(金製剤), 抗生物質(ストレプトマイシン, テトラサイクリン, ブレオマイシン), 駆梅剤(砒素剤, 水銀, ヨード), 抗マラリア剤(クロロキン, キニジンなど), 抗結核剤(PAS), 利尿剤(クロロサイアザイド)などの報告がある。また医薬品ではないが, カラーフィルム現像液(パラフェニレンジアミン)との接触により本症の発現をみた症例もある。

塩酸ピリチオキシシ, シンナリジンによる薬疹としては扁平苔癬様皮疹が大半を占めるが, それ以外には皮膚痒疹症, 紅斑, 脂漏性皮膚炎, 光線過敏症などがあげられているが, 詳細な報告はなく, ただ小嶋³⁾は, これらの皮膚所見は最終的には扁平苔癬様皮疹になるいわば途中であると述べている。

年齢：われわれの症例では50歳以上に多く, これは諸家の報告と一致する。これは脳血管拡張剤, 脳代謝促進剤を必要とする原疾患(高血圧症, 脳血管障害)が高齢者に多いことによるものと思われる。

内服より発症までの期間：われわれの症例では最短1週間, 最長3年であるが, 約半数は2週間から7週間の間に発症している。松本⁴⁾は3週間から2.5カ月, 渡辺⁵⁾は3カ月, 安江⁶⁾は1.5~2カ月, 鏑木⁷⁾は3~4カ月, 鍛冶らは1~6カ月と報告している。

皮疹の存在部位：前述のごとくであるが, 軀幹以外で特徴的なこととして, 顔面では前額部, 四肢では伸側とくに手背に集中して生じている。これらはいわゆる露光部であり光線過敏との関連を思わせ, また薬剤によらない扁平苔癬はむしろ屈側に好発することとあわせて興味深い。なお皮疹は左右対側性に生ずる。

皮疹の形態：一般に浸潤傾向が強いとされ, 薬剤と関連のない扁平苔癬に比して, 症状が多彩である。紅斑, 脂漏性皮膚炎を思わせる部分もある。松本らは5つの臨床的特徴として, 1) 顔面, 耳介など頭部にびまん性紅斑が認められる, 2) 皮疹は全身に対側性に出現, 3) 滲出傾向が強い, 4) 多くの場合, 口腔粘膜病変が強い, 5) 定型的な扁平苔癬からかけはなれていても, 皮疹の暗紫色調(とくに陥凹傾向のある中心部), 口腔粘膜の白

色網目状変化などには、その特徴が残っている。この松本らの観察は、われわれの症例においてもほぼ一致している。

経過：原因薬剤中止後、皮疹は数カ月（2～6カ月）で軽快する。しかし発疹後の色素沈着は強く、かつ長期間続いた。これは組織学的色素失調が強いためであろう。

発生机序：われわれの症例では内服テストは行っていない。諸家の報告のうち内服テストを行なったものでは、鉾治らは1カ月間、山本らは16日間、渡辺らは3～7日間の該当薬剤の継続投与で皮疹の再現をみている。1回のみ内服テストではすべて陰性に終わっている。またパッチテストなどの皮膚テストで陽性を見得た報告は見当らない。これらのことから、塩酸ピリチオキシン、シンナリジンによる薬疹は、アレルギー機序によるものではなく、むしろ蓄積作用によるものと推測される。さらに本症が高齢者に多く、高血圧症、脳血管障害を基礎疾患とすることから、血管の器質的ないし機能的変化を扁平苔癬様皮疹惹起の一因として算えうる可能性も思索される。

ま と め

脳血管拡張剤であるシンナリジンと脳代謝促進剤である塩酸ピリチオキシンによる薬疹としての扁平苔癬様皮疹について、自験例18例を検討し、若干の文献的考察をおこなった。

1. 年齢は44歳から77歳で、高齢者に多い。
2. 性別は男性5例、女性13例である。

3. 薬剤内服より発症までの期間は1週間から3年であり、過半数が3カ月未満である。

4. 皮疹の発現部位は、顔面、軀幹、四肢、口腔粘膜である。

5. 経過は原因薬剤の中止により、数カ月で色素沈着を残して軽快する。

6) 発生机序としては、アレルギー機序によるものではなく、むしろ蓄積作用によるものと推測される。

文 献

- 1) 三浦 修：炎症性角化症 北村包彦編 3巻 77-81, 金原出版 東京 1970.
- 2) 小嶋理一：扁平苔癬様薬疹 小嶋理一編 104-107, 朝倉書店 東京 1976.
- 3) 小嶋理一, 山本達雄, 白岩照男, 外間治夫, 関真佐忠：降圧剤性薬疹 皮膚臨床 18, 1017-1025, 1976.
- 4) 松本幸子, 荒田次郎, 益田俊樹, 谷奥喜平：扁平苔癬様薬疹 西日皮膚 37, 737-744, 1975.
- 5) 渡辺千絵子, 犬井三紀代, 林 懋, 川田陽弘：シンナリジンによる扁平苔癬型薬疹について 皮膚臨床 19, 1135-1140, 1977.
- 6) 安江 隆：シンナリジンによる扁平苔癬について 皮膚臨床 16, 121-126, 1974.
- 7) 鏑木公夫, 神田行雄, 石氏澄子, 安達一彦, 伊藤宏士：扁平苔癬様薬疹 臨床 30, 887-891, 1976.