

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

医療関係者は、医薬品服用後の発熱(38℃以上)、口の中や口唇のびらん、眼の充血、咽頭痛、皮膚の紅斑などの症状のいずれかが認められ、その症状が持続したり急激な悪化を認めた場合には、すみやかに入院設備のある専門機関に紹介する¹⁾。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品の服用後2週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは1か月以降のこともある。

(3) 患者側のリスク因子

- ・ 医薬品を服用し、皮疹や呼吸器症状・肝機能障害などを認めた既往のある患者には注意して医薬品を使用する。
- ・ 肝・腎機能障害のある患者や口腔衛生状態不良の患者は、当該副作用を生じた場合、症状が遷延化・重症化しやすい。

(4) 推定原因医薬品

推定原因医薬品は、抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗てんかん薬、痛風治療薬、サルファ剤、消化性潰瘍薬、催眠鎮静薬・抗不安薬、精神神経用薬、緑内障治療薬、筋弛緩薬、降圧薬、抗がん剤(別途マニュアル「抗がん剤による口内炎」参照)など広範囲にわたり²⁾、その他の医薬品によっても発生することが報告されている³⁾。また、代謝改善解毒・シスチン尿症治療薬で天疱瘡様の皮疹ならびに口腔粘膜炎が生じた薬剤性口内炎の報告がある⁴⁾。

(5) 医療関係者の対応のポイント

発熱(38℃以上)、粘膜症状(結膜充血、口唇びらん、咽頭痛)、多発する紅斑(進行すると水疱・びらんを形成)を伴う皮疹が主要徴候である。粘膜の生検で確定診断を早急に行い、併せて肝・腎機能検査を含む血液検査、呼吸機能検査等を実施し全身管理を行う。口腔衛生状態を改善し管理する。また被疑薬の同定、単純ヘルペスやマイコプラズマ抗体価の測定を行う。

以上の症状・検査により本症と診断した場合は、直ちに入院させた上で、歯科・口腔外科、皮膚科、眼科、呼吸器科などとチーム医療を行う⁵⁾。

[早期発見に必要な検査]

- ・ 血液検査(CRP上昇、白血球増加、もしくは白血球減少を含む造血器障害、肝

機能障害、腎機能障害)

- ・ 尿検査(尿蛋白、尿ケトン体、尿潜血、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿ビリルビン)
- ・ 便検査(便ヘモグロビン(グアヤック法、ベンジジン法))
- ・ 口腔粘膜の病理組織検査(可能なら迅速病理組織診断)にて中毒性表皮壊死症(TEN)への移行がないか診断する。

2. 副作用の概要

重症薬物性口内炎は、広範囲な粘膜疹を伴い、目や鼻腔粘膜などの全身の粘膜にも拡大する。また、皮膚に水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱(38℃以上)がみられることがある。

(1) 自覚症状

口唇のびらん・発熱(38℃以上)、眼の充血、疼痛、咽頭痛、排尿排便時痛、呼吸苦、皮疹。

(2) 他覚症状

- ・ 口腔・咽頭粘膜のびらん、口唇の出血性びらん・血痂、肛囲・外尿道口の発赤・びらん。
- ・ 多形紅斑様皮疹(浮腫性紅斑、flat atypical targets、macules and/or blisters と表現される多形紅斑様皮疹、もしくは38℃以上の発熱を伴って急激に発症する広範な潮紅とびらん)。
- ・ 眼の充血、めやに(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい。

(3) 臨床検査値

CRP上昇、白血球増加・もしくは白血球減少を含む骨髄障害、肝機能障害、腎機能障害、血尿・血便。

(4) 画像検査所見

- ・ 細隙灯顕微鏡検査により結膜充血、眼脂、偽膜、角結膜上皮障害・上皮欠損(重症では全角膜上皮欠損となる)、瞼球癒着、睫毛の脱落を認めることがある。
- ・ 呼吸器障害を伴う場合、胸部X線画像、単純胸部CT で肺水腫、肺炎、間質性肺炎の像をチェックする。
- ・ 上部および下部消化管粘膜障害を伴う場合、内視鏡検査にて粘膜の炎症所見やびらん・潰瘍をチェックする。いずれの場合も各診療科とのチーム医療が重要となる。

(5) 病理検査所見

口腔では粘膜の広範な壊死性変化が特徴であり、皮膚では表皮細胞の全層にわたる壊死と表皮-真皮間の裂隙(表皮下水疱)形成がみられる。水疱辺縁部では表皮細胞の個細胞壊死と、好酸性壊死に陥った上皮細胞にリンパ球が接着して認められるsatellite cell necrosisが認められる⁶⁾。

皮膚に見られる場合は、重篤副作用疾患別対応マニュアル「スティーブンス・ジョンソン症候群」を参照のこと。

(6) 発症機序

医薬品により生じた免疫・アレルギー反応により発症すると考えられているが、感染症の関与など種々の説が唱えられており、いまだ統一された見解はない。

病変部では著明なCD8陽性T細胞(細胞傷害性Tリンパ球)の表皮への浸潤がみられることから、発症は活性化されたCD8陽性T細胞の表皮細胞攻撃の結果と考えられるが、その機序としては、直接的に表皮細胞のアポトーシスを誘導する、もしくはこの細胞から産生されるIFN- γ やマクロファージから産生されるTNF- α が細胞傷害を引き起こすと想定されている。また、細胞死を誘導する受容体であるFasとFasに対するリガンドであるFas ligand (FasL)の異常発現を認め、分子の相互作用によって表皮細胞のアポトーシスが生じるとの考え方もある。すなわち、原因薬剤の刺激により産生される末梢血単核球由来の可溶性FasL (sFasL)が表皮細胞のFasに結合しアポトーシスを誘導することにより薬物性口内炎を発症させると推測されている⁷⁾。

(7) 医薬品別の特徴

現時点では原因医薬品それぞれの特徴についての知見は得られていない。

3. 副作用の判別基準(判別方法)

(1) 概念

高熱と粘膜疹を伴った広範囲な紅斑と水疱、びらんなどの顕著な粘膜と皮膚の損傷を認める。

(2) 主要所見(必須)

- ①口腔粘膜の発赤、びらん。
- ②発熱

(3) 副所見

- ①皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
- ②粘膜疹を伴う。眼表面上皮(角膜と結膜)では、びらんと偽膜のどちらか、あるいは両方を伴う。
- ③病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 天疱瘡 (pemphigus)

抗表皮細胞膜(間)物質に対する自己抗体 (IgG) の関与により、表皮内に棘融解性水疱を生じる自己免疫性水疱症の代表的疾患である。臨床的には、皮膚に多発する弛緩性水疱、およびそれに続発する進行性・難治性のびらん・鱗屑痂皮性局面や粘膜疹、ニコルスキー現象を特徴とする。

天疱瘡はさらに臨床症状、病理組織学的所見、免疫ブロット法による解析などにより尋常性、増殖性、落葉状、紅斑性の4亜型に分類される。その他特殊な病型として疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡などが知られている。2000年頃のトピックスとしては、腫瘍随伴性天疱瘡やIgA天疱瘡なる概念も提唱されている⁸⁾。



図1 天疱瘡の口腔内(上段左)、口蓋(上段右)および頬粘膜(下段)

(2) ベーチェット病 (Behçet's disease)

ベーチェット病にみられる症状は、発現頻度の高い主症状と、関節炎を除いては発現頻度の低い副症状に分けられる。通常主症状が先行して副症状は後になって現われる。ベーチェット病の診断の中で唯一の客観的な検査法である針反応に関しては、本邦では陽性率が従来の75.1%から43.8%に減少しており、施行される機会も減少してきている。

口腔粘膜のアフタ性潰瘍は、ベーチェット病の初発症状である。口唇、頬粘膜、舌、歯肉などに辺縁が明瞭な円形の痛みを伴う潰瘍を形成する。潰瘍の周囲には発赤を認め、普通7日ないし10日間以内に治癒するが再発を繰り返す。

皮膚症状もベーチェット病患者の90%の人にみられる。皮膚症状には、結節性紅斑、皮下の血栓性静脈炎、毛嚢炎様皮疹、いわゆる座瘡様皮疹がある。治癒するが再発を繰り返す⁹⁾。



図2 ベーチェット病の多発性アフタ(上段左)、難治性潰瘍(上段右)および口唇の大アフタ(下段)

5. 類似疾患

ニコランジルによる難治性潰瘍

ニコランジルは狭心症治療薬として1984年より日本で使用されている薬剤であり、欧州各国では1994年より広く使用されている。1997年以降、フランス、イギリスを中心にニコランジル服用患者に発現する難治性口腔潰瘍が報告されている。日本においては数例の報告がある。



図3 ニコランジルによる舌潰瘍

6. 治療方法

まず被疑薬を中止し、全身状態に応じた治療を行う。熱傷に準じた治療、補液・栄養管理、感染防止、ならびに嚴重な眼科的管理が重要である。薬物療法として以下に挙げるものが有効である。

急性期の口腔内の処置としては、粘膜は脆弱なため、最初は歯のみのデンタルプラーク(歯垢)除去を目的に口腔内清掃を行う。粘膜は洗浄のみにとどめ積極的な擦過は行わない。本人の含嗽は頻回(食後)に行なってもらふ。口腔粘膜の二次感染の防止に心がける。すり込まなくても塗布できる方法を用い、口腔粘膜の局所にもステロイドを投与する。塗布薬はすり込む必要がある上に口腔粘膜に付着しづらい。このため、含嗽剤にステロイド薬を加えたり、口腔内噴霧薬(ベクロメタゾンプロピオン酸エステル)を使用するほうが口腔粘膜を損傷することが少ない。

口腔粘膜の疼痛が著明なときは、リドカイン等の局所麻酔薬を含有する含嗽剤やリドカインのビスカス製剤やリドカインのゼリー製剤をそのまま使用する。粘膜の感覚を麻痺させることは、疼痛を除去するためには有効であるが逆に麻痺している間に粘膜を咬んだり、強く擦過して余計に粘膜を損傷する可能性がある。そのため使用する上でよく注意してもらふ必要がある。

症状の増悪、他の粘膜に拡大する場合はステロイド薬の内服も考慮する。皮膚、他の部位の粘膜に病変が拡大するようであれば、スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症の一連の病態に急激に移行する場合もあるので注意を要する。その場合、治療もそれに準じて行う必要がある¹⁰⁾。皮膚に見られる場合は、重篤副作用疾患別対応マニュアル「スティーブンス・ジョンソン症候群」を参照のこと。

含嗽剤と使用方法(例)を表1に示す。

表1 含嗽剤と使用方法(例)

含嗽剤	使用方法
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物 (商品名:アズノールうがい液 4%)	アズノールうがい液 4%(5~7 滴、主成分として 4~6mg)を水もしくは微温湯 100mL に溶解し、適宜含嗽する。
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、 グリセリン	アズノールうがい液 4%(25~35 滴、主成分として 20~30mg)、グリセリン 60mL、精製水(加水全量 500mL)に溶解し、1回 20~50mL 含嗽する。疼痛に応じて上記含嗽剤に対して 4%リドカインを 5~15ml 添加する。
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、 重曹(商品名:ハチアズレ)	ハチアズレ 10g(5 包)、グリセリン 60mL 精製水(加水全量 500mL)に溶解し、1回 50mL 含嗽する。
リドカイン塩酸塩、アズレンスルホン酸 ナトリウム水和物	リドカイン塩酸塩ビスカス2% 50mL、アズノールうがい液 4%(25~35 滴、主成分として 20~30mg)、精製水(加水全量 500mL)で適宜含嗽する。
ポラプレジンク*)	ポラプレジンク顆粒 15% 3g(主成分として 450mg)をメノウ乳鉢で微粉化し、5%アルギン酸 Na100mL に加える。 クリーンベンチ内で懸濁するまで約1分間攪拌して調整し、ポリエチレンボトルに入れ、殺菌操作はせず冷蔵庫に保存し含嗽に使用する。

*) 口腔内噴霧薬以外は承認適応外使用

7. 典型的症例概要

【症例1】60歳代、女性

(家族歴): 特記すべき事項なし

(既往歴): 34歳より高血圧症。ニフェジピン、レセルピン配合剤、カリジノゲナーゼ内服中。

(全身所見): 眼・皮膚に症状なし。食事摂取不良。

(現病歴):

1か月前より舌・下唇に潰瘍を自覚したが消失。症状を繰り返し、範囲は拡大したため近医歯科より紹介来院。

初診(0病日)

4病日:ウイルス性口内炎、薬物性口内炎等を疑い入院。

13病日:内服中薬剤全部を服用中止。

15～18病日:最高血圧の上昇傾向を認めたため、ニフェジピン5mg舌下投与(注:現在では舌下投与は禁忌であり、カプセルを経口投与する)したところ、同部にびらんを形成し疼痛著明となる。

20病日:ニフェジピンをメチルドパに変更した。以後症状は消退傾向をみる。

27病日:退院

下唇・口腔内の潰瘍・びらんはほぼ消失し、経口摂取が可能となり退院した。

(初診時臨床診断):薬物性口内炎

(病理組織診断):多形滲出性紅斑

(原因検索):ニフェジピンに皮膚貼布試験にて陽性

(確定診断):ニフェジピンによる薬物性口内炎

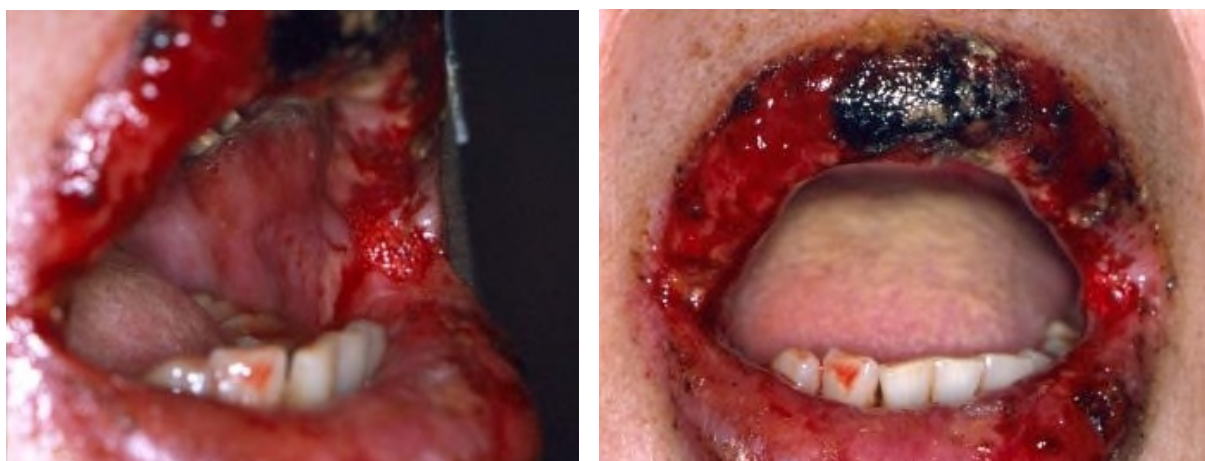


図4 初診時口腔内写真(左)と口唇写真(右)

【症例2】80歳代、女性

(家族歴):特記すべき事項なし

(既往歴):脳梗塞、高血圧症、脂質代謝異常症、不整脈、白内障にてリバーロキサバン、酸化マグネシウム、アムロジピンベシル酸塩、ビソプロロールフマル酸塩、ランソプラゾール、ピタバスタチンカルシウム、レボセチリジン塩酸塩、チオプロニンを内服中。

(全身所見):腰部と大腿部に皮疹。

(現病歴):

当科初診1か月前に口腔粘膜炎を自覚。近歯科医院を受診。ステロイド軟膏を処方され経過観察を行っていたが、改善を認めないため当科紹介され初診となる。

臨床経過:初診時、両側口角にびらん、舌および両側頬粘膜に偽膜を伴う広範なびらんを認めた。口腔清掃および抗真菌薬投与で改善なく、薬物性口内炎を疑い、近隣皮膚科へ紹介。皮膚科では、チオプロニンの中止とステロイドおよび抗ヒスタミン薬の投与を行った。皮膚科での治療開始後50日で、口腔内症状の消失と皮疹の

著明改善を認めた。

(初診時臨床診断): 薬物性口内炎

(検査結果): 血液検査で、抗デスモグレイン1および3、抗BP180抗体はいずれも陰性。リンパ球幼若化試験(DLST)で陽性。

(病理組織診断): 扁平苔癬様の口腔粘膜炎、典型的な尋常性天疱瘡の所見なし。

(確定診断): チオプロニンによる薬物性口内炎



図5 初診時口腔内写真(左)と休薬後の口腔内写真(右)