

新潟アレルギー研究会誌

第46回研究会記録

Vol. 26, 2005

新潟アレルギー研究会



DAINIPPON
SUMITOMO
PHARMA



持続性選択H₁受容体拮抗剤

指定医薬品 処方せん医薬品^{注)}

エバステル[®] 錠5mg / 錠10mg
OD錠5mg / OD錠10mg



〈エバスチン錠・エバスチン口腔内崩壊錠〉 注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

EBASTEL[®] ■薬価基準収載

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり相談室

☎0120-03-4389

受付時間/月~金9:00~17:30(祝・祭日除く)
<http://med.ds-pharma.co.jp/>

提携

アルミラル・プロデスファーマ, S.A. (スペイン)

2005年11月作成

第46回新潟アレルギー研究会

日時 平成17年10月29日(土) 15:00～18:00

会場 新潟ユニゾンプラザ4階 大会議室 新潟市上所2-2-2 TEL 025(281)5511

目 次

○一般演題

座長 新潟県立加茂病院 副院長 藤 森 勝 也

1. 保険薬局における薬疹疑診患者の検討 1

にいがた調剤薬局 紫竹山 渡 部 陽 子
水原郷病院 薬剤科 宇 野 勝 次

2. 漢方薬による過敏症疑診患者の検討 4

水原郷病院 薬剤科 齊 藤 幹 央
宇 野 勝 次

3. フェニトイン・バルプロ酸で顆粒球減少を生じたHHV-6脳炎の1例 8

新潟市民病院 小児科 池 野 観 寿
内 山 聡
山 崎 佐和子
阿 部 時 也

○話題提供

アレルギー疾患とQOL評価 12

大日本住友製薬株式会社 学術推進部 深 井 眞 之

○教育講演

座長 いからし小児科アレルギークリニック 院長 五十嵐 隆 夫

薬剤アレルギー性副作用の一元管理

～アレルギー起因薬剤同定試験の有用性と限界性～ 14

水原郷病院 薬剤科長 宇野 勝次 先生

【特別講演】

座長 済生会新潟第二病院 皮膚科部長 丸山 友裕

不思議な薬剤アレルギー

～Drug-induced hypersensitivity syndrome～ 20

杏林大学 皮膚科学 教授 塩原 哲夫 先生

保険薬局における薬疹疑疹患者の検討

にいがた調剤薬局 渡部陽子
水原郷病院 宇野勝次

【目的】

薬剤有害反応はアレルギー性副作用と中毒性副作用に大別されるが、皮疹の大部分はアレルギー性副作用で起こると考えられている。しかし保険薬局において、服薬により発生したイベントを「有害反応」と判定するのは困難であり、その原因薬剤は予測の域を出ない。そこで今回、薬歴管理指導簿を見直すことにより、皮疹を発現し、服薬中止により症状が改善した事例を解析し、保険薬局における薬疹の管理について検討した。

【対象】

対象は2001年10月から2004年9月の3年間に、被疑薬剤が単剤で皮疹を発現し、中止により症状が改善した事例143件（全来局患者19,144名の0.75%）とした。

【結果】

(1) 対象患者の背景

対象患者143件の男女比は、男性44件（全男性患者の0.50%）、女性99件（全女性患者の0.96%）であり、女性が有意に多かった（ $p < 0.0005$, χ^2 -test）。また対象期間中の全来局患者の平均年齢は 56.3 ± 19.9 歳であるのに対し、皮疹発現患者は内服で 53.1 ± 21.0 歳、外用で 56.5 ± 19.0 歳であった。

(2) 皮疹の被疑薬剤と潜伏期間

皮疹の被疑薬剤は内服57件、外用86件であり、外用による発現が有意に多かった（ $p < 0.001$, χ^2 -test）。皮疹発現までの期間は内服が 33.3 ± 72.3 日、外用が 136.6 ± 253.3 日であり、外用が内服より有意に長い（ $p < 0.0005$, χ^2 -test）潜伏期間を示した。

(3) 皮疹の薬効分類と発現率（内服）

皮疹発現の薬効別頻度は、中枢神経用剤18件（31.6%）、抗生物質17件（29.8%）、代謝性薬剤とホルモン剤が各5件（8.9%）、漢方製剤4件（7%）、循環器官用剤と抗アレルギー剤が各3件（5.3%）、その他2件（3.5%）であった。

発現率は中枢神経用剤0.10%、抗生物質0.22%、代謝性薬剤0.06%、ホルモン剤0.22%、その他0.07%であり、抗生物質が中枢神経用剤、代謝性薬剤、その他を有意に上回った

($p < 0.05$, χ^2 -test)。

また抗生物質の内訳はセフェム系8件(発現率0.19%)、ニューキノロン系6件(0.49%)、マクロライド系3件(0.21%)であり、中枢神経用剤の内訳は解熱鎮痛剤7件(0.07%)、抗てんかん剤6件(1.26%)、催眠鎮静剤4件(0.16%)、麻薬性鎮痛剤1件(0.61%)であった。さらに薬剤別の発現率は、スパルフロキサシ66.7%、ゲフィチニブ12.5%、ロメフロキサシン5.0%、プシラミン6.98%、プロピルチオウラシル6.25%という結果であった。

(4) 内服薬の潜伏期間

抗生物質が 11.5 ± 16.3 日、中枢神経用剤 12.6 ± 14.2 日、ホルモン剤 56.4 ± 40.5 日、代謝性薬剤 30.2 ± 28.3 日、循環器用剤 120.0 ± 123.3 日、抗アレルギー剤 183.3 ± 257.8 日であり、抗生物質と中枢神経用剤がホルモン剤より有意に短い($p < 0.01$, t-test)潜伏期間であった。

(5) 皮疹発現の外用剤の剤形と薬効分類

皮疹を発現した外用剤の剤形は貼付剤73.3%、塗布剤17.4%、点眼剤5.8%、坐剤3.5%であり、薬効分類では消炎鎮痛剤58件(67.4%)、呼吸器用剤7件(8.1%)、抗生物質6件(7.0%)、副腎皮質ホルモン剤5件(5.8%)、その他10件(11.6%)であった。

(6) 貼付剤の皮疹発現率

外用剤の中で貼付剤の皮疹発現率をみると、消炎鎮痛剤ではサリチル酸メチル製剤が3.18%、ケトプロフェン製剤2.71%、フェルピナク製剤1.63%、フルビプロフェン製剤2.0%、インドメタシン製剤0.85%であった。また主成分が同一であっても、MS冷シップ®2.18%、MS温シップ®5.36%、モーラステープ®4.38%、モーラス®1.53%、アドフィード®4.7%、ヤクバン20®4.44%、ゼポラス®3.57%、イドメシコーワパップ®0.65%、カトレップ®20%というように、異なる発現率を示した。

その他、呼吸器用剤のツロブテロール製剤では7件で発現率が2.45%、循環器用剤のニトログリセリン製剤では1件であった。

(7) 外用剤の潜伏期間

剤形別にみると、貼付剤 171.7 ± 284.5 日、塗布剤 78.2 ± 179.2 日、点眼剤 68.2 ± 104.8 日であり、薬効別では消炎鎮痛剤 149.3 ± 274.3 日、呼吸器用剤 84.4 ± 336.2 日、抗生物質 119.0 ± 274.3 日、ステロイド製剤 64.8 ± 88.1 日であり、剤形及び薬効別とも各潜伏期間に差は見られなかった。

【結 語】

- ① 薬疹は100～150例中1例に発現すると考えられる。
- ② 薬剤による皮疹は50代以上の女性に多くみられる。
- ③ 外用薬による接触性皮膚炎が内服薬による皮疹より高頻度に発現する。
- ④ 内服薬による皮疹は潜伏期間が短く、比較的短期間の管理が重要であるが、外用薬による皮疹は潜伏期間が多岐に渡る。
- ⑤ 内服薬による皮疹は抗生物質と中枢神経用剤があわせて約60%と頻度が高い。
- ⑥ 内服薬の薬効別では抗生物質による皮疹の発現率が高く、中でもニューキノロン系が高く、特にスパルフロキサシンの発現率が高い。
- ⑦ 中枢神経用剤の中では抗てんかん剤のよる発現率が高い。
- ⑧ 内服薬では抗生物質や中枢神経用剤は潜伏期間が短く、ホルモン剤、代謝性医薬品、循環器器官用剤は潜伏期間が長い傾向がある。
- ⑨ 外用薬の剤形では貼付剤が大部分を占め、薬効別では消炎鎮痛剤が高頻度であり、中でもサリチル酸メチル、ケトプロフェンによる発現率が高い。
- ⑩ 貼付剤では同一主成分であっても剤形や製品により異なった発現率を示しており、添加物や材質にも注意する必要がある。

漢方薬による過敏症疑診患者の検討

水原郷病院 薬剤科 齊藤 幹 央
宇野 勝 次

【はじめに】

小柴胡湯による間質性肺炎が1994年に世間を騒がせて以来、漢方薬の副作用が徐々に取り上げられ、現在までに医療用を含む多くの漢方製剤の副作用報告がなされている。副作用の種類としては、薬物用量に依存的に発現する中毒性副作用の報告例が多いが、薬物用量に非依存的なアレルギー性と考えられる副作用も多くの漢方製剤に認められている。

しかしながら、細分化した構成生薬レベルでは中毒性副作用の報告が大半であり、アレルギー性副作用の報告は少なく、生薬単位での抗原性に関する研究解析も十分なされていないのが現状である。また、報告例のほとんどが、薬剤の再投与(チャレンジテスト)によるケースと薬剤リンパ球刺激試験(DLST)で陽性を示した場合である。DLSTは薬剤アレルギー同定試験に広く用いられているが、漢方薬では特に疑陽性の場合が多く、診断の混乱を招くケースも少なくない。そこで、白血球遊走試験(LMT)を用い、漢方薬の抗原濃度とmitogen作用、さらに抗原性を有する生薬とその過敏症状および潜伏期間について検討した。

【対象および方法】

過敏性患者は、1993年9月から2005年8月までに水原郷病院を受診した漢方薬(市販薬を含む)過敏症疑診患者で31例(男性13例、女性18例、平均年齢54.0歳)を対象とした。被疑薬剤は、医療用漢方薬が19例、市販薬が10例、生薬入り健康補助食品が2例であった。過敏症状は、皮疹が17例、肝機能障害が11例、消化器障害が2例、肺臓炎が1例であった。

LMTは、agarose平板法の間接法(～2002.3)、chamber法(2002.4～)を用い、判定はそれぞれの遊走指数(MI)を算定した。すなわち、agarose平板法MI=薬剤添加群の遊走面積の平均/薬剤無添加群の遊走面積の平均×100、chamber法MI=薬剤添加時の吸光度/薬剤無添加時の吸光度×100で、MI>正常範囲(：正常人のMI値のM±2SD)を白血球遊走促進因子(LMAF)、MI<NRを白血球遊走阻止因子(LMAF)の検出とし、両者を陽性とした。

【結果および考察】

LMTは全31例中23例(漢方薬のみ陽性が16例、漢方薬+他剤に陽性が7例)に陽性を

示し、74.2%と高い陽性率を示した。潜伏期間は、最短1日で最長4年半、平均152日間の長い潜伏期間を示した。しかしながら、DLSTと同様にこれらのデータにも疑陽性の症例が含まれている可能性が高い。

一般的なDLSTの薬剤添加時の抗原濃度は、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。著者らは既に、生薬が本来持つmitogen作用について小柴胡湯を用いた抗原濃度のcontrol studyの報告をDLST、LMT両者について行っている¹⁾。その結果から、Table 1に示すように、3パターン¹⁾の加熱処理行程による検討において、DLST、LMT共に抗原濃度100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、健常人サンプルで陽性反応を示し、試験的に疑陽性を生ずる可能性が示唆され、抗原濃度10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であれば試験に影響を与えないことが解っている¹⁾。さらに、小柴胡湯の構成生薬の免疫活性についても検討したところ、甘草、柴胡および黄芩がmitogen作用を有する可能性が高いことが考えられた¹⁾。

Table 1. 抗原濃度の Control Study -小柴胡湯の DLST/LMT 活性-¹⁾

抗原濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	加熱・懸濁処理		加熱・遠沈処理		加熱・遠沈・濾過処理	
	DLST	LMT	DLST	LMT	DLST	LMT
	陽性率	陽性率	陽性率	陽性率	陽性率	陽性率
1	0/6	0/6	0/6	0/6	N.D.	N.D.
10	2/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
100	6/6	6/6	6/6	2/6	1/6	1/6
1000	3/6	6/6	6/6	6/6	3/6	3/6

対象：薬剤非過敏性患者6名

当院においても、この研究結果が出る1998年までは、漢方薬の抗原濃度を50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で設定して行っており、それまでの症例(12例)については疑陽性の症例も含まれる可能性が示唆された。そのため、生薬のmitogen作用の影響を受けないと考えられる抗原濃度10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で行った1999年以降の試験症例(19例)について再検討を試みた。また、既存症状に過敏症状の素因となる疾患の関与の有無も含めて詳細に検討した。

その結果、LMTは19例中11例に陽性(57.8%)を示した。しかし、陰性8例のうち皮疹の1例は元々既存症状に慢性蕁麻疹をもつ患者で、肝機能障害の2例は脂肪肝の診断を受けていたことから、これら陰性3例を除いた実質的な漢方薬のLMT陽性率は68.8%(16例中11例)であると考えられる。このLMT陽性率は、他の薬剤カテゴリーの抗菌剤や中枢神経用剤などとほぼ同等の数値であり、漢方薬におけるLMTの有用性を示した。

過敏症状とその潜伏期間はTable 2に示すように、皮疹が6例で全て1週間以内の発現で

あり、平均約3日間と急性期間で発症するのに対し、肝障害が5例で約13日と前者より長い潜伏期間を示した。

Table 2. LMT 陽性（抗原濃度 10 μ g/mL 以下）漢方製剤の過敏症状と潜伏期間

過敏症状	症例数	潜伏期間				不明
		平均	1~7日	7~14日	14日~	
皮疹	6	2.8日	6例	0例	0例	0例
肝機能障害	5	12.8日	1例	1例	1例	2例
Total	11	6.1日	7例	1例	1例	2例

LMT 陽性を示した医療用漢方製剤は Table 3 に示すように、桂枝湯が2例で、柴胡桂枝湯、葛根湯、柴苓湯、半夏瀉心湯、加味逍遙散、他市販薬5種（かぜゴールド[®]、組合かぜカプセル[®]、新ジギナ[®]、赤玉[®]およびすっぽん玉[®]）が各1例であった。更に、陽性11例中7例については、各構成生薬すべてに試験を行った。その結果、Table 4 に示すように、桂枝が2例、半夏、甘草、柴胡、牛黄および地竜が各1例に LMT 陽性を示した。

Table 3. LMT 陽性（抗原濃度 10 μ g/mL 以下）漢方製剤

Drugs（医療用）	陽性例	Drugs（民間薬）	陽性例
桂枝湯	2/2	かぜゴールド [*]	1/1
柴胡桂枝湯	1/1	組合かぜカプセル [*]	1/2
葛根湯	1/1	新ジギナ [*]	1/2
柴苓湯	1/1	赤玉 [*]	1/1
半夏瀉心湯	1/1	すっぽん玉 [*]	1/1
加味逍遙散	1/1		

Table 4. LMT 陽性（抗原濃度 10 μ g/mL 以下）生薬

成分生薬	陽性例	過敏症状
桂皮	2	肝機能障害
半夏	1	
甘草	1	皮疹
柴胡	1	
牛黄	1	
地竜	1	
Total	7	

LMT陽性11製剤中の構成生薬の重複度を検討してみると、Table 5に示すように、mitogen作用を有する可能性が高いと考えられる甘草、柴胡、黄芩などが、共通成分として比較的多く含まれており、何らかの形で相互、相加的に関与した可能性も考えられる。また、過敏症状では、桂枝、半夏はいずれも肝障害、その他の生薬は皮疹を発現している。したがって、症例数は少ないが、これらの生薬が抗原として特異的に作用する可能性が示唆され、特に桂枝と半夏は肝障害を誘発する抗原性を有すると考えられる。

Table 5. LMT 陽性（抗原濃度 10 μ g/mL 以下）漢方 11 製剤中構成生薬の重複度

含有製剤数	構成生薬成分
8	甘草 (カンゾウ)
4	大棗 (タイウ), 生姜 (ショウキョウ), 芍薬 (シャクヤク)
3	桂皮 (ケヒ), 柴胡 (サイコ), 半夏 (ハンゲ), 黄芩 (オウゴン), 人参 (ニンジン)
2	牛黄 (ゴウオウ), 黄蓮 (オウレン), 茯苓 (フクリョウ)
1	地竜 (ジリュウ), 葛根 (カクコン), 麻黄 (マオウ), 沢瀉 (タクシャ), 厚朴 (コウホク), 当归 (トウキ), 蒼朮 (ソウジツ), 山梔子 (サンシ), 牡丹皮 (ホタンピ), 薄荷 (ハッカ), 乾姜 (カンキョウ), 桔梗 (キョウ), 黄柏 (オウバク), 楊梅皮 (ヨウヘヒ), ゲンノショウコウ, スポンエキス

今回の検討では、民間薬のスポンエキス入りのサプリメントや医療用漢方製剤には含まれていない牛黄や地竜などを含有する市販の総合感冒剤までが陽性を示したことから、近年、インターネット等により汎用されている生薬入りサプリメントや医薬品についても留意する必要があると考えられ、さらなる生薬レベルでの検討を進めていきたいと考えている。

【引用文献】

- 1) 宇野勝次, 阿部学, 高中紘一郎: 小柴胡湯のヒトリンパ球に対する免疫薬理作用 - 薬剤添加リンパ球刺激試験と白血球遊走阻止試験における小柴胡湯の抗原濃度の検討 -, 医療薬学, 27: 307-316, 2001

フェニトイン・バルプロ酸で顆粒球減少を生じたHHV-6脳炎の1例

新潟市民病院 小児科 池野 観 寿
内山 聡
山崎 佐和子
阿部 時也

【症 例】 1歳1ヶ月 女児

【主 訴】 痙攣、発熱。

【現病歴】

平成17年6月27日より発熱を認めた。28日、刺激に反応無く、一点凝視、四肢の脱力を認めたためA病院へ緊急搬送された。同日、全身性强直性痙攣（GTC）が出現したため、ジアゼパムを注腸及び静注。痙攣は一旦止まったが、再び上下肢の痙攣を認め、フェニトイン（PHT）、ミダゾラム（MDL）を使用してもコントロールできず、痙攣重積となり当院搬送となった。当院到着時にはGTCは消失していたが、不随意運動は続いていた。

【既往歴・家族歴】 特記すべき事無し。突発性発疹の既往無し。

【発達歴】

40週4日、自然分娩にて出生。出生時体重3600g。発達の明らかな遅延無し。

【入院時現症】

体温: 39.9℃、血圧: 71/57mmHg、脈拍: 158/分、SpO₂ 100% (O₂ 5L/分)、意識レベル: JCS III-100~200、項部硬直(-)、Kernig徴候(-)、対光反射: prompt、瞳孔: round、anisocoria(-)、眼振(-)、Babinski反射(-)、胸腹部に異常所見認めず。

【入院時検査所見】

(血液ガス分析、静脈血) pH 7.263、PCO₂ 52.6mmHg、PO₂ 18.8mmHg、HCO₃⁻ 23.2mEq/l、BE - 4.1mEq/l、SO₂ 28.0%。

(血算) WBC 5100/mm³、RBC 376万/mm³、Hb 10.8g/dl、Ht 31.3%、Plt 13.2万/mm³。

(生化学) GOT 43IU、GPT 19IU、ALP 466IU、LDH 284IU、ChE 136IU、CPK 74IU、T-Bil 0.5mg/dl、TP 6.0g/dl、Na 130mEq/l、K 4.7mEq/l、Cl 97mEq/l、Ca 8.2mg/dl、BUN 17.3mg/dl、Cre 0.4mg/dl、CRP 0.07mg/dl、Glu 281mg/dl、アンモニア 6μg/dl、CK-MB 12IU。

(凝固系) APTT 34.9秒 (対照 40.0秒)、PT 12.3秒 (76%)、Fib 276mg/dl、TTO \geq 120%、FDP 2.4 μ g/ml。

【入院後経過】

入院後、明らかな痙攣は認めず、意識状態も改善したが、独歩は不可であった。7月1日、解熱と同時に全身に多発性の紅斑を認め、突発性発疹と診断した。

7月2日 (入院5日目)、GTCが群発したため、MDL持続静注及びPHT静注を始めた。痙攣コントロール不良のため、7月3日 (入院6日目) よりバルプロ酸 (VPA) 内服を開始した。痙攣コントロールが良好となったため、MDL投与中止し、PHTを内服に切り替えたが、不随意運動が多くなったため、20日よりVPA減量シクロナゼパムの内服を開始した。22日、WBC 3000、Neu 90と顆粒球減少を認めたため、薬剤性の血液障害を疑いPHT・VPAを中止した。25日、WBC 4200、Neu 25% (1050)と顆粒球数の回復を認めた (表1)。全経過よりHHV-6脳炎と診断した。中等度後遺症を残して退院となった。

表1 血液障害の推移

	6/30	7/4	7/8	7/15	7/20	7/22	7/25
白血球数 (/ μ L)	2200	4000	4900	3600	2500	3000	4200
顆粒球数 (/ μ L)	1175	960	2220	1188	400	90	1050
赤血球数 ($\times 10^4$ / μ L)	405	395	407	409	410	407	414
血小板数 ($\times 10^3$ / μ L)	119	152	425	280	181	125	239

【考 察】

薬剤性血液障害の機序としては中毒性とアレルギー性が考えられる¹。本症例では血液障害は1系統の障害であり、また薬剤投与から約2週と早期に生じている点より、薬剤による中毒性機序よりアレルギー性機序が顆粒球減少に関与しているのではないかと考えた。起因薬剤としては、VPA・PHTを疑い、これら2剤の薬剤添加リンパ球刺激試験 (D-LST、表2) 及び白血球遊走試験 (LMT、表3) を施行した。

D-LSTではVPAは陰性であったが、PHTは陽性であった。

一方、LMTでは、PHT及びVPAとも血清無添加で100前後のmigration indexが、血清添加では上昇し、陽性と判定された。このため、PHT及びVPA両方が、今回の顆粒球減少に関与していたと思われる。

表2 D-LST

薬剤名	測定値 (cpm)	S.I.(%)	判定
PHT	1237	239	陽性
VPA	461	89	
control	516		

S.I. : stimulation index

表3 LMT

薬剤名	濃度 (/ml)	M.I.	判定
<u>血清無添加</u>			
PHT	1 μ g	128.8	
PHT	0.5 μ g	109.2	
VPA	10 μ g	108.0	
VPA	5 μ g	93.3	
PHA	1 μ g	252.8	陽性
<u>血清添加</u>			
PHT	1 μ g	244.6	強陽性
PHT	0.5 μ g	204.7	強陽性
VPA	10 μ g	210.8	強陽性
VPA	5 μ g	176.0	陽性
PHA	1 μ g	269.6	陽性

M.I. : migration index、PHA : phytohemagglutinin

D-LSTは、感作リンパ球と薬剤抗原を反応させ、活性化されたリンパ球の分裂・増殖を検出する²。一方LMTは、感作リンパ球と薬剤抗原を反応させ、その反応液による正常白血球の遊走能を測定する事で、活性化されたリンパ球から放出されるリンホカインを検出する。このため、LMTの方が高い感度を示す。また、特異度はD-LSTとLMTとで有意な差を認めない²。血液障害に限ると、66.7%の感度と7.1%の特異度である³。よって、この症例ではVPA・PHTとも顆粒球減少を生じた起因薬剤と考えた。

【結 語】

本症例では、薬剤性血液障害の起因薬剤を調べるために、D-LST及びLMTを行った。D-LSTは、薬剤起因性副作用の起因薬剤検索のため、最も汎用されている検査である。LMTはD-LSTに比して感度が高く、D-LSTと併行して施行する事が、薬剤性アレルギーの検出に有効であると思われた。

【謝 辞】

本症例において、LMTを実施して頂きました水原郷病院薬剤科宇野勝次先生に御礼を申し上げます。

【参考文献】

1. 宇野勝次、V章アレルギー症状-4) 血液障害、アレルギー性副作用－実用編－、じほう、東京、1999、pp. 125-134
2. 宇野勝次、III章アレルギー起因薬剤同定法、アレルギー性副作用－実用編－、じほう、東京、1999、pp. 47-72
3. 阿部学 他、白血球遊走試験による薬剤過敏性血液障害の検討、医療薬学、Vol. 31. No. 1、2005、pp. 32-40

アレルギー疾患とQOL評価

大日本住友製薬株式会社 学術推進部 深井 眞之

アレルギー疾患のうち皮膚疾患をとりあげた。皮膚疾患の多くは生命予後良好なため、他臓器疾患と比べると軽症疾患と受けとめられがちである。しかし、逆に皮膚疾患は慢性に経過することも多く、皮膚病変が他人の眼にさらされることになるため、その心理的外傷は計り知れない。従来の皮膚科診療においては、皮膚病変を治療することが第一義的に重要視され、その背後にある個人としての人格を持った患者さんの生活の質までも包含して、医療が評価されることはほとんどなかった。しかし、肝要なことは、皮膚疾患を有する患者さんの皮膚病変が治癒するだけでなく、その過程において、いかに患者さんが幸福感を享受し、日常生活機能を改善しうるかが多面的に評価されることである。

○ 包括的QOL尺度と疾患特異的QOL尺度

健康関連QOL尺度は、大まかに「包括的健康関連QOL尺度」と「疾患特異的健康関連QOL尺度」に分類される。前者は、SF36が代表的であり全領域の疾患に使用でき、後者は下記のように疾患毎のQOL尺度があり、対象となる疾患だけに使用できる。

分類	領域	疾患	QOL尺度
包括的QOL尺度	全領域	全疾患	SF36
疾患特異的QOL尺度	耳鼻科領域	アレルギー性鼻炎	JRQLQ, RQLQ
	皮膚科領域	皮膚疾患	DLQL, Skindex16・29
	消化器領域	消化器症状	GSRs
	整形外科領域	腰痛	RDQ
	呼吸器領域	気管支喘息	LWAQ, AQLQ
	中枢領域	パーキンソン病	PDQ-39
片頭痛		MDQ, HIT-6	

○ Skindex16・29

Skindex29は1996年にアメリカのMM Chrenらが作成した29項目からなる健康関連QOLを測定する尺度である。全30項目、3つの下位尺度（感情、症状、機能）から構成されている。30項目中1項目はダミー項目（問18：皮膚の薬や治療の副作用が心配になった）で、下位尺度得点の算出には使用されない。ここ1週間で最も不快に感じた皮膚の状態についての30項目に対して5段階（1：全くなかった～5：いつもそうだった）で記入する。各項目とも、最低点0点、最高点100点となる。各尺度の得点は、その尺度に含まれる項目

の得点の平均点である。日本語版の簡易版としてSkinindex16日本語版がある。

最近、順天堂大学皮膚科がアトピー性皮膚炎でまた浜松医大・山梨医大皮膚科がそう痒を伴う皮膚疾患でSkinindex16の尺度で抗アレルギー剤のエバステルの有効性評価と患者QOLの評価の臨床治験が行われた。

【参 考】

- 1) 福原俊一編皮膚疾患のQOL評価. DLQI、Skindex29日本語版マニュアル. 照林社、東京、2004
- 2) 檜垣祐子、他.臨床皮膚科、56(4)301-303、2002
- 3) 檜垣祐子、臨床皮膚科、58(5)164-166、2004

薬剤アレルギー性副作用の一元管理

～アレルギー起因薬剤同定試験の有用性と限界性～

水原郷病院 薬剤科長 宇野 勝次

1. アレルギー副作用の一元管理とその成績

水原郷病院では、1990年から薬剤過敏症患者の原因薬剤の検出をルーチンワーク化し、「薬剤過敏症患者のトータルケア」としてアレルギー性副作用の一元管理を実施してきた。さらに、2005年3月からアレルギー性副作用のみならず、薬剤科が「薬剤副作用管理センター」として全薬剤有害反応の一元管理を開始した。そのシステムは、医師やコメディカルが薬剤副作用疑診患者を発見して薬剤科に「薬剤副作用疑診患者カード」を提出することから始まり、薬剤師は医薬品副作用疑診患者一覧に記録管理、臨床経過の解析、調査表の作成、白血球遊走試験(LMT)、薬物血中濃度モニタリング(TDM)、疫学調査などを実施して原因薬剤を検出し、中毒性副作用は「薬剤副作用報告カード」、アレルギー性副作用は「LMT結果」として担当医師に報告してカルテに添付し、患者に「薬剤副作用カード」の発行と説明を行い、副作用報告(厚生労働省の「医薬品安全性情報」と日病薬の「プレアボイド」)するものである。また、「院内薬剤副作用情報」をヶ月毎に発行し、院内の研究会(二ヶ月毎の「院内症例検討会」と一ヶ月毎の「薬薬合同勉強会」)に発表して不明症例を再検討している。

1997年の新潟県下13施設(対象患者:4,264名)による薬剤副作用に関するアンケート調査における副作用既往者の原因薬剤名の情報源で、薬剤師の関与(他施設16%に比得当施設では31%)が有意に高くなっており、当施設の「薬剤過敏症患者のトータルケア」の成果が窺える。「薬剤有害反応の一元管理」の実践は、二次的な医療事故を防止し、患者の薬物治療のセーフティマネジメントに大きく貢献するものであり、今後の「全薬剤有害反応の一元管理」の新しい取り組みは更なる成果が期待できると考える。

水原郷病院の過去15年間(1990～2004年)の薬剤過敏症疑診患者1,078例の過敏症状の頻度(各過敏症状は重複)は、表1に示すように皮膚症状が63.4%で大部分を占め、次に肝障害が25.7%と続き、両症状で全過敏症状の9割近くを占め、後は各症状とも5%未満であった。LMTの陽性率は、全過敏症状で72%、発熱(単独)が90%、皮膚症状、肝障害、血液障害が共に74%、肺障害が71%、ショックが70%、腎障害が64%、消化管障害が53%を示した。したがって、アレルギー反応の関与は薬剤熱が最も高く、薬疹、薬剤性肝障害、薬剤性血液障害、薬剤性肺障害および薬剤性ショックは次に同程度で続き、薬剤性腎障害はやや低く、薬剤性消化管障害は最も低いと考えられる。

表1 薬剤過敏症の症状別頻度とLMT陽性率

過敏症状	症例数 ¹⁾	頻度(%)	LMT ²⁾	
			陽性数	率(%)
皮膚症状	683	63.4	507	74
肝障害	277	25.7	205	74
血液障害	38	3.5	28	74
消化管障害	32	3.0	17	53
ショック	31	2.9	22	71
肺障害	30	2.8	21	70
発熱(単独)	29	2.7	26	90
腎障害	11	1.0	7	64
全過敏症	1078		781	72

1) 各過敏症状は重複する 2) 白血球遊走試験

表2 薬剤のアレルギー頻度とアレルギー性

起因薬剤	頻度(%)	アレルギー性 ¹⁾
抗 菌 薬	41.5	68.7
中枢神経用薬	27.2	4.8
循環器官用薬	8.3	0.8
代謝性医薬品	7.6	1.5
呼吸器官用薬	3.6	1.5
末梢神経用薬	2.1	2.1
消化器官用薬	2.0	0.3
アレルギー用薬	1.8	1.0
漢方製剤	1.8	2.7
ホルモン剤	1.3	1.4
診断用薬	1.2	49.5
腫瘍用薬	0.9	3.9
泌尿器生殖器用薬	0.8	1.4

1) = LMT陽性数 / 一日の処方数 × 100

水原郷病院の過去15年間(1990~2004年)のLMT陽性薬剤943剤は、表2に示すように抗菌薬が38.5%で最も多く、次に中枢神経用薬が27.5%と続き、両薬剤群で7割近くを占めた。抗菌薬の中ではβ-ラクタム系抗生剤が30.8%、中枢神経用薬の中では非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)が20.6%で5割以上を占めた。アレルギー起因薬剤ではその頻度だけでなく、アレルギー性(アレルギーを誘発する性質)が薬剤の使用に際して一層重要となる。そこで、相対的アレルギー性(=LMT陽性数/1日の処方数×100)の算出を試みた結果、抗菌薬と診断用薬(全てヨード造影剤)が70以上と圧倒的に高く、抗菌薬や診断用薬は他の薬剤群に比べ10~100倍以上のアレルギー性を示した。さらに、薬剤を細分類化

してアレルギー性を検討すると、高アレルギー性（10以上）薬剤は β -ラクタム系抗生剤146.5、ヨード造影剤88.8、テトラサイクリン系抗生剤64.8、抗結核剤34.4、キノロン系抗菌剤30.9、局所麻酔剤18.7、酵素製剤17.8、マクロライド系抗菌剤16.7、NSAIDs 12.0であった。高アレルギー性薬剤9剤中に抗菌薬が5剤も占めていることから、薬剤アレルギーの発現に感染症が高く関与していることが示唆される。

2. アレルゲン同定試験の有用性

アレルギー性副作用では臨床経過により被疑薬剤決定後、薬剤と過敏症状の因果関係を証明する免疫学的試験、すなわちアレルゲン同定試験が重要となる。アレルゲン同定試験は生体内 (in vivo) と生体外 (in vitro) 試験に大別される。in vivo 試験では、負荷試験（チャレンジテスト）と皮膚試験があり、皮膚試験には皮内反応と貼付試験（パッチテスト）がある。また、皮内反応の予備試験として搔皮法（スクラッチテスト）と単刺法（プリックテスト）がある。in vitro 試験では、血清学的手段を用いた試験と免疫細胞を用いた細胞性試験に分けることができる。血清学的試験には薬剤添加クームス試験、感作赤血球凝集試験、放射免疫吸着試験、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）などがあり、細胞性試験では、ヒスタミン遊離試験、細胞性抗原刺激試験、DLST、マクロファージ遊走阻止試験、白血球遊走試験（LMT）、サイトカイン・ケモカイン測定、サイトカインmRNA測定などがある。

in vivo 試験では、チャレンジテストは現実性が高いが、リスクが大きい過ぎると問題と発症メカニズムも解明できない欠点に加えて、陰性の場合には因果関係の否定に必ずしも繋がらない限界性もある。皮膚試験では皮内反応はアナフィラキシー反応の即時型過敏反応、パッチテストは遅延型過敏反応に用いられる。水原郷病院の17年間の β -ラクタム剤ショック10件はすべて内服剤であった。この結果は、皮内反応陽性患者には注射用抗菌薬を使用しなかったことに起因し、皮内反応が β -ラクタム剤ショックのスクリーニングとして有用であることを示唆する。また、皮内反応はある程度の危険も伴うため、ショック発現の危険性が高い場合にはプリックテストから施行した方がよいと考える。パッチテストは当施設の成績では薬疹に対して10%弱の陽性率で、患者の負担が大きい割には感度が低く、接触性皮膚炎を除いて有用性は低いと考えられる。

in vitro 試験では、安全性も高く患者の負担も少ないため臨床的有用性が高い。アレルゲン同定試験のin vitro 試験の陽性率は、表3に示した。すなわち、ショックを含まない皮疹や肝障害を中心とした β -ラクタム剤過敏症疑診患者90例の陽性率（偽陽性率： β -ラクタム剤非過敏症患者30例に対する β -ラクタム剤3剤の陽性率）は、皮内反応が0%（0%）、赤血球凝集試験が7%（0%）、LMTが76%（4%）で、LMTの β -ラクタム剤過

敏症疑診患者における陽性率が他試験および偽陽性を有意 ($P<0.0001$, χ^2 -test) に上回った。また、 β -ラクタム剤過敏症疑診患者89例ではELISAの8%に比べLMTが74%と有意 ($P<0.0001$, χ^2 -test) に高い陽性率を示した。さらに、薬剤過敏症疑診患者100例 (偽陽性率:薬剤非過敏症患者90例の1週間以上の服用薬剤に対する陽性率) では、DLSTが20% (7%)、LMTが61% (7%) の陽性率を示し、両試験とも偽陽性を有意 (DLST: $P<0.02$, LMT: $P<0.0001$, χ^2 -test) に上回ったが、LMTはDLSTより3倍 ($p<0.0001$, χ^2 -test) の陽性率を示し、感度の点で有用性を示した。

表3 各アレルギー同定試験の陽性率

試験法	抗生剤過敏症 疑診患者90例	薬疹 疑診患者14例	抗生剤過敏症 疑診患者89例	薬剤過敏症 疑診患者100例
即時型皮内反応	0.0% (0.0%)			
貼付試験		7.1%		
感作赤血球凝集試験	6.7% (0.0%)			
酵素結合免疫吸着測定法			7.9%	
薬剤添加リンパ球刺激試験				20.0% (6.7%)
白血球遊走試験	75.6% (4.4%)	64.3%	74.2%	61.0% (6.7%)

括弧内：偽陽性 (薬剤非過敏症患者に対する陽性率)

以上の結果から、現在LMTが最も有効性が高いと考えられるが、従来のアガロース平板 (LMT-plate) 法は手技が難しく、遊走用白血球に多量の血液を必要とする欠点がある。そこで、近年著者らはケモタキシスチャンバーを用いたLMT-chamber法を開発し、LMT-plate法に比べて手技が容易、遊走用白血球の血液量が1/5で、陽性率も高い成績 (薬剤過敏症疑診患者25例ではLMT-plateが64%、LMT-chamberが76%の陽性率を示し、またLMT-chamberは薬剤過敏症弱疑診患者25例の38%に比べ薬剤過敏症強疑診患者140例には86%と有意 ($P<0.0001$, χ^2 -test) に高い陽性率を示した) を得て、2002年以降LMT-chamberを採用している。今後LMT-chamber法がアレルギー同定試験として推奨される。

さらに、LMTのケミカルアッセイ、すなわちはアレルギー刺激による患者リンパ球 (感作リンパ球) 産生のサイトカイン・ケモカイン測定がアレルギー同定試験として有望視される。LMT-plateによる白血球遊走促進因子検出群ではIL-1 α 、IL-1 β 、IL-2およびTNF α の有意 ($P<0.005$, t-test) に高い産生を認め、 β -ラクタム剤過敏症疑診患者におけるLMT-plateによる白血球遊走阻止因子検出群ではIL-8の有意 ($P<0.02$, t-test) に高い産生を認めた。したがって、将来アレルギー同定試験のケミカルアッセイも可能になると考えられる。

3. アレルゲン同定試験の限界性

アレルゲン同定試験の限界性は偽陰性と偽陽性の存在である。薬剤と症状との因果関係が曖昧な約15%を除いても、LMTは15%弱の偽陰性が存在することになる。偽陰性の原因は、試験の技術的問題を除外すると薬物の抗原形成、添加物によるアレルギーおよび偽薬剤アレルギーがある。薬物の抗原形成では、薬剤の生体内代謝産物が抗原性を示す場合が少なくなく、薬剤性肝障害や光線過敏症にその例を見ることができる。添加物によるアレルギーでは、添加物のパラオキシ安息香酸やポリソルベートにLMT陽性を認めた事例から推察できる。偽薬剤アレルギーはアレルギー様症状を発現するが、薬剤が抗原としてではなく、薬剤自体が持つ薬理学的作用により感受性の高い患者に誘発されるもので、アスピリン過敏症、リドカインショック、モルヒネによる蕁麻疹、インターフェロンによる発熱、イスコチンやアセトアミノフェンによる肝障害、ACE阻害薬による血管浮腫などLMT陰性例の1/4以上に認めることができる。

偽陽性は、DLSTやLMTで10%弱存在し、負荷試験との相関ではもっと多くなると推測される。偽陽性の原因の一つに、薬物自体の免疫活性がある。薬物自体の免疫活性の例を挙げると、小柴胡湯による間質性肺炎の3割以上にDLST陽性を根拠にしていたが、著者らの検討では、表4に示すように小柴胡湯の100 μ g/ml以上の濃度ではDLSTもLMT-plateも小柴胡湯非過敏症者6例全て陽性を示した。また、小柴胡湯の構成成分である柴胡、甘草、黄芩にDLSTおよびLMT活性を示した。したがって、生薬に抗原性を認めたのではなく、生薬自体が免疫活性を示したことになる。

さらに、偽陽性の原因には免疫反応と過敏症状の相関性が根底にある。その要因には、阻止抗体、抑制性T細胞の存在、過敏症誘発物質（サイトカインなど）の閾値の問題がある。抑制性T細胞の存在と過敏症誘発物質の閾値に関しては現在データを持っていないが、阻止抗体に関しては、LMT陽性患者82例について患者血清添加群と無添加群で検討した結果、表5に示すように両群とも陽性が9%、血清添加群のみ陽性が65%、血清無添加群のみ陽性は27%を占めた。血清添加群のみ陽性の陽性を示した65%は、キャリアーや免疫反応促進性のサイトカインの存在が考えられるが、血清無添加群のみに26%陽性を示した結果は、患者血清中に薬剤と感作リンパ球との反応を阻止する特異抗体が薬剤過敏症の約1/4に存在する可能性を示唆する。この結果は、逆に負荷試験が陰性でも薬剤と過敏症状の因果関係を必ずしも否定できないことも示唆している。

以上の検討から、アレルゲン同定試験はまだ解決しなければならない問題が多くあり、これらの問題を一つ一つ解明して行くことが副作用原因薬物の検索の進歩に繋がると考える。

表 4 小柴胡湯の DLST および LMT 活性 (対象：薬剤非過敏症者 6 例)

試験方法	薬剤添加リンパ球刺激試験 (DLST)				白血球遊走試験 (LMT)			
	加熱懸濁処理		加熱・遠沈処理		加熱懸濁処理		加熱・遠沈処理	
濃度 (/ml)	SI (M±SD)	陽性率	SI (M±SD)	陽性率	MI (M±SD)	陽性率	MI (M±SD)	陽性率
1 μg	121 ± 38	0/6	106 ± 48	0/6	100.6 ± 2.0	0/6	99.3 ± 3.6	0/6
10 μg	167 ± 77	2/6	157 ± 54	0/6	96.8 ± 6.3	0/6	95.6 ± 4.6	0/6
100 μg	588 ± 325	6/6	198 ± 85	2/6	78.2 ± 5.0	6/6	88.6 ± 5.7	2/6
1000 μg	323 ± 219	3/6	610 ± 219	6/6	66.9 ± 7.1	6/6	79.7 ± 7.1	6/6

加熱懸濁処理：小柴胡湯を蒸留水に加熱懸濁し、ハンクス液で希釈

加熱・遠沈処理：小柴胡湯の加熱懸濁液を 1600g で 10 分間遠心分離した上清液をハンクス液で希釈
 SI：刺激指数 = 薬剤添加の ³H-thymidine の取り込み量 (cpm) / 薬剤無添加の ³H-thymidine の取り込み量 (cpm) ×

MI：遊走指数 = 薬剤添加の白血球の遊走面積 (mm³) / 薬剤無添加の白血球の遊走面積 (mm³) × 100
 陽性：DLST：SI 値が 200 以上の場合、LMT：MI 値が 85 以下または 115 以下の場合

表 5 LMT 陽性患者の患者血清の影響

患者血清		例数	頻度 (%)
添加	無添加		
陽性	陽性	7	8.5
陽性	陰性	53	64.5
陰性	陽性	22	26.8
全 LMT 陽性		82	

LMT：白血球遊走試験

不思議な薬剤アレルギー

～Drug-induced hypersensitivity syndrome～

杏林大学 皮膚科 塩原哲夫

【はじめに】

1998年に我々の教室と愛媛大皮膚科より同時に発表された薬剤性過敏症症候群Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)の概念は、皮膚科領域でほぼ一般化した。薬剤投与がきっかけで生じ多臓器障害をともなう原因不明の疾患と考えられてきた病態に、共通のウイルス(6型ヘルペスウイルス; HHV-6)の再活性化が見つかったことにより、この病態の診断は容易になったと言えよう。

【臨床症状】

表1に示す内服薬のどれかを3週間以上(場合によっては1年以上)内服している患者に発熱とともに紅斑を認めた場合、本症を考える必要がある。中でも殆どが*印をつけた薬剤が原因となる。発症までの内服期間が長い事は本症の重要な特徴の一つである。

表1 Drug-induced hypersensitivity syndrome の原因薬剤

抗けいれん剤	ダブソン*
カルバマゼピン*	サラゾスルファピリジン*
フェニトイン*	メキシレチン*
フェノバルビタール*	アロプリノール*
ゾニサミド*	ミノサイクリン
ラモトリジン	ジルチアゼム
バルプロ酸ナトリウム	ピロキシカム

*は本邦で頻度の高いもの

典型的なDIHSの初発症状とされているものは、顔面の著明な腫脹を伴ったビマン性の紅斑と、躯幹・四肢の多形紅斑様の浮腫性紅斑である。いったん発症すると、原因薬を中止しても顔面の著明な浮腫と発赤は増強し、発熱もさらに上昇する。原因薬を中止した後も寛解・増悪を繰り返し、遷延した経過をとるのも特徴である。

皮膚以外の症状で多いのは肝障害である。ALT、AST高値を初期から認める場合が多いが、 γ GTP上昇が先行する場合もある。面白いことに、多くの場合には肝障害と好酸球

増多とは平行せず、むしろ時期がずれて変動する。ALT値は多くの例で100以上となるが、1,000以上となることすらある。

これらの様々な臓器障害は、DIHSの全経過を通じて次々と出現してくる。これらは発症数ヶ月後生じる場合もあれば、1年後に生ずることさえあり、予測が難しい。

発熱は一般に高度で、39℃台に上昇する場合も少なくなく、原因薬中止後かえって上昇する場合もある。いったん解熱した後に、再び上昇する場合もしばしばある。DIHSの重要な特徴の一つは発症後に使用した薬剤に対しても反応が認められる（多剤感作）事であり、高熱に対し非ステロイド消炎剤（NSAID）を安易に継続使用すると、さらに症状を増悪させる危険性がある。

【検査所見】

一般に白血球増多（10,000/ μ l以上）を呈することが多く、その多くは好中球である。リンパ球のうちT細胞が増加し（B細胞が著明に減少し）、しばしばCD4／CD8比は逆転する。発症直後のDIHSに特徴的な検査所見は血清IgGの著明な低下である。たとえその値が正常範囲であっても薬剤中止後の値と比較するとDIHS発症時には低値となっていることが分かる。IgM、IgAの減少も認める場合もある。このIgレベルの低下は原因薬中止後もしばらく続くが、その後著明に増加し回復する。

検査所見で最も重要なことはウイルス学的検討である。発症3週間前後で認められるHHV-6に対する抗体価（IgG）の上昇は、血清Ig値の回復期に一致するが、この時期に抗体価が上昇するのはHHV-6だけであり、診断基準の一つになっている。HHV-6と前後して、EB、サイトメガロウイルス、HHV-7など他のヘルペス属のウイルスの抗体価も上昇する場合があるが、殆どの症例に共通して認められるのはHHV-6だけである。これらのウイルス抗体価の上昇はIgGのみ認められ、IgMの増加を認めないことから、潜伏感染しているウイルスの再活性化であろうと考えられている。これらのウイルスの再活性化は一度に起こるのではなく、次々と順番に起こってくるようである。これらのウイルスの再活性化は様々な臓器で、それぞれ別個に次々と生じてくるようで、それに応じて様々な臨床症状を呈してくるものと考えられる。原因薬剤を中止した後もこの様な臨床症状を呈する原因として、次々に再活性化してくるウイルスに対して特異的T細胞が活性化し、それにより様々な臓器に病変が生じている可能性が考えられる。

【治療】

一般的にはステロイド内服（40～60mg／日）が原則である。多くの場合、ステロイドの投与は症状を劇的に軽快させるが、その場合でも減量を急ぎ過ぎないことが重要である。

本症はしばしば2峰性、3峰性の遷延した経過をとるのが特徴であり、ステロイドの減量を急ぎ過ぎると、著明なリバウンドを来し、さらに多量のステロイドが必要になる。さらに本症では高熱など、感染を疑わせる症状が出没するため、抗生剤などを予防的に使用したくなるが、それが新たな症状の増悪を招く危険性があり、抗生剤使用は原則として行うべきではない。本症ではIgGが低下していることもあり、グロブリン製剤の投与は理にかなっているが、できれば単独投与ではなく、ステロイドとの併用が望ましい。

本症は一旦軽快したように見えて1年後に心筋炎を来したり、甲状腺疾患を生じたりするため、慎重な経過観察が必要である。

【おわりに】

薬剤投与により生じた病態でありながら、DIHSはGVHDやウイルス性疾患に極めて近い症状を呈する。GVHDと同様、その経過中に様々な臓器に生じてくる病変は（一見無関係に思えるが）実は相互に密接に関係していることが分かってきた。DIHSを、特殊な薬疹に過ぎないと考えるのではなく、“アレルギー疾患の成り立ちにおけるウイルス感染の役割を考えていく上で、極めて重要な疾患である”との認識に立って見ることが出来た人のみが、この病態を解明出来るのではないだろうか。

新潟アレルギー研究会

世話人 阿部時也, 藤森勝也, 五十嵐隆夫, 猪股成美,
丸山友裕, 松野正知, 中俣正美, 大石正夫,
鈴木正治, 月岡一治, 宇野勝次 (ABC 順)

発行人 新潟アレルギー研究会事務局
新潟県西蒲原郡吉田町大保町32-14
県立吉田病院小児科 松野正知
〒959-0242 TEL 0256(92)5111

編集 中俣正美
共催 日本アレルギー協会北関東支部
新潟アレルギー研究会
大日本住友製薬株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
日研化学株式会社