

## VI 血管障害による出血傾向

### 後天性血管性紫斑病

## 薬剤性紫斑病

### Drug induced purpura

Key words : 薬剤性紫斑病, 薬剤性血管炎, 過敏性血管炎, ANCA 関連血管炎, 免疫複合体性血管炎

波多江 健

### 1. 概 念

血管性紫斑病は、血管の異常により出血斑を生ずる疾患で、血管炎がその中心となる。血管炎には様々な種類があるが、紫斑は皮膚の細い血管が炎症を起こすときにみられる。含まれる血管には、毛細血管、後毛細管小静脈および一部の小動脈があり、組織は白血球破碎性血管炎の像を示す<sup>1)</sup>。

薬剤性血管炎は、‘薬剤による血管炎で、他の血管炎が除外されたもの’と定義される。1990年のACR分類では、過敏性血管炎が一つの疾患概念とされ<sup>2)</sup>、薬剤性血管炎は主に過敏性血管炎の一部として扱われた。1994年のChapel Hill分類では、過敏性血管炎という用語は採用されなかった<sup>3)</sup>。過敏性血管炎の多くは皮膚白血球破碎性血管炎に分類され、一部は顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)とされた<sup>4)</sup>。薬剤性血管炎の多くもこれらに含まれる。

本稿では、薬剤性紫斑病を、薬剤性血管炎を中心として述べる。薬剤性血管炎を他の血管炎と鑑別することは予後や治療方針が大きく異なるため、意義が大きい<sup>5)</sup>(表1)。

### 2. 病因と病態

医薬品のほぼすべての種類で血管炎が報告されている<sup>5)</sup>。薬剤による皮膚病変のうち、血管炎と診断されるものはその10-20%を占める<sup>6-8)</sup>。薬剤投与開始から7-21日以内に発症することが多い一方で、抗好中球細胞質抗体

表1 Small-vessel vasculitis の鑑別診断  
(文献<sup>8,11)</sup>より改変)

1. ANCA 関連 small-vessel vasculitis
  - 顕微鏡的多発血管炎
  - 多発血管炎性肉芽腫症(Wegener 肉芽腫症)
  - アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)
  - 薬剤性 ANCA 関連血管炎
2. 免疫複合体性 small-vessel vasculitis
  - Henoch-Schönlein 紫斑病
  - 本態性クリオグロブリン血症性血管炎
  - SLE, リウマチ性血管炎, Sjögren 症候群
  - 低補体性蕁麻疹様血管炎
  - Behçet 病
  - Goodpasture 症候群
  - 薬剤性免疫複合体性血管炎
  - 感染誘発性免疫複合体性血管炎
3. 血管炎類似病変
  - i. 出血
    - pigmented purpuric dermatoses
    - 壊血病
    - 特発性血小板減少性紫斑病
  - ii. 血栓症
    - 抗リン脂質抗体症候群
    - 血栓性血小板減少性紫斑病
    - livedoid vasculopathy(白色萎縮)
    - ワルファリン誘発性皮膚壊死
    - 電撃性紫斑病
    - 汎発性血管内凝固症候群
  - iii. 塞栓
    - コレステロール塞栓
    - 心房粘液腫
  - iv. 血管壁の疾患
    - カルシフィラキシー
    - アミロイドーシス
  - v. 感染
    - 感染性心内膜炎
    - レブラ(Lucio 現象)

表2 血管炎報告例の多い薬剤(文献<sup>6)</sup>より改変)

薬剤	例数(n)	臨床像						ANCA	死亡(n)	寛解(n)	発症前 投薬期間
		C	R	H	P	GI	O				
propylthiouracil	44	+	+		+		+	1	43	3d-7y	
hydralazine	25	+	+		+		+	1	17	6mo-13y	
allopurinol	16	+	+	+			+	5	10	2h-9y	
minocycline	13	+	+	+			+		11	9d-9mo	
penicillamine	12	+	+		+		+	4	6	2mo-18y	
phenytoin	12	+	+	+	+		+	7	5	1wk-17y	
G-CSF/GM-CSF	21	+	+				+		21	1d-“weeks”	
cefaclor	13	+	+				+		13	1-2wk	
isotretinoin	10	+	+		+	+	+		3	6-16wk	
methotrexate	10	+					+		10	1-5d	

ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibodies, C: cutaneous, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, GI: gastrointestinal, GM-CSF: granulocyte macrophage-colony stimulating factor, H: hepatic, O: other organ systems, P: pulmonary, R: renal.

(ANCA)関連薬剤性血管炎ではしばしば発症までに数年間の投薬歴がある<sup>6,8)</sup>(表2)。

薬剤性血管炎は皮膚限局の軽症のものが中心だが、致命的な全身性血管炎も存在する。特に、ANCA関連薬剤性血管炎は死亡を含め重篤となる場合がある<sup>6)</sup>。

### 1) ANCA関連薬剤性血管炎

ANCA関連薬剤性血管炎は一次性的ANCA関連疾患(多発血管炎性肉芽腫症[Wegener肉芽腫症], Churg-Strauss症候群, MPA)と同様の症状を示し、発熱、関節痛、筋肉痛、感冒様症状のほか、糸球体腎炎、肺胞出血なども伴う。一部の症例は皮膚症状として紫斑、潰瘍、紅斑、水疱などを認める<sup>9)</sup>。

ANCA関連薬剤性血管炎の代表的薬剤である抗甲状腺剤のプロピルチオウラシル(PTU)は好中球に蓄積され、myeloperoxidase(MPO)と結合し、その働きを抑制する。これが自己抗体の形成につながるとされる<sup>7)</sup>。PTUの投与期間が長期になるとともにMPO-ANCAの陽性率が上昇するが、陽性者すべてに血管炎が起こるわけではない。

ほとんどの薬剤性血管炎でのANCAはMPOに対するもので、proteinase 3(PR3)に対するものはまれである。また、ANCA関連薬剤性血管炎の特徴として、MPOのほかに、ヒト白血球エラスターゼ、カテプシンG、ラクトフェリン

表3 薬剤性血管炎とSLE, ANCA関連血管炎の検査所見の特徴(文献<sup>10)</sup>より改変)

	薬剤性血管炎	SLE	AAV
抗ヒストン抗体	みられる	まれ	なし
抗DNA抗体	なし	多い	なし
ANCA	多い <sup>a</sup>	まれ	多い <sup>b</sup>
抗リン脂質抗体	多い	多い	まれ
免疫複合体	まれ	多い	なし

SLE: systemic lupus erythematosus, AAV: ANCA-associated vasculitis.

<sup>a</sup>複数種のANCAを認めやすい, <sup>b</sup>単一種のANCA.

など複数の抗原に対するANCAが同時に認められる<sup>10)</sup>。これは、一次性ANCA関連血管炎などとの違いとして診断の参考になる<sup>10)</sup>(表3)。

ロイコトリエン拮抗薬はChurg-Strauss症候群との関連が指摘されている<sup>5)</sup>。このほかにもヒドララジン、アロプリノール、塩酸ミノサイクリンなど多くの薬剤がANCA関連薬剤性血管炎を起こす<sup>6)</sup>。

新しい薬剤が次々と登場しており、これに伴う合併症としての血管炎の発生が起こりうる。まれな合併症であることから、副作用報告がたいへん貴重である。

### 2) ANCA関連以外の薬剤性血管炎

薬剤やその代謝産物は低分子のため抗原性はないが、血漿タンパク・組織タンパクと結合し

て抗原性をもつようになると考えられる<sup>9)</sup>。薬剤性血管炎は、これを抗原として、IgGまたはIgMを含む免疫複合体が血管壁に沈着し、そこで補体活性化や好中球の遊走が引き起こされ、血管が障害されて、赤血球が血管外に漏出し、紫斑を生ずる(免疫複合体性血管炎)。

免疫複合体性薬剤性血管炎では、紫斑は左右対称に現れ、特に下肢に多い。通常、抗原曝露の7-10日後に起こる。紫斑の状態が均一で新旧の病変が混在しないのが特徴である<sup>11)</sup>。免疫複合体性薬剤性血管炎は皮膚症状が中心だが、全身症状として発熱、関節痛、倦怠感などもみられる。腎・肺・消化器合併症は少ない。

抗TNF- $\alpha$ 薬(アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプトなど)や抗腫瘍薬であるゲフィチニブやエルロチニブなどの薬剤も血管炎を起こす<sup>10,12)</sup>。

IgAの血管壁への沈着が中心となるヘノッホ・シェーンライン紫斑病(HSP)も様々な薬剤で発症し<sup>13)</sup>、消化器合併症、腎合併症を伴いやすいが、予後は比較的良好とされる。

### 3. 診断と鑑別診断

薬剤性血管炎の診断には、薬剤投与に関する詳細な病歴聴取が必要である。少なくとも6カ月間のすべての薬の投与歴を明らかとする必要がある。

薬剤性血管炎の臨床所見は一次性血管炎とほぼ同様である<sup>9)</sup>。皮膚血管炎は薬剤性血管炎の最も共通した所見で、白血球浸潤と出血による盛り上がった紫斑(palpable purpura)が認められる。更に全身性の症状として、発熱、関節痛、倦怠感、リンパ節腫脹などがみられることがある<sup>9)</sup>。

血液検査としては、血液一般、凝固・線溶系(PT, APTT, XIII因子, FDP, D-dimerなど)、尿素窒素、クレアチニン、トランスアミナーゼ、LDH, ESR, CRP, 補体(C3, C4), 抗核抗体、また、尿検査も必要である。PR3-ANCA, MPO-ANCAの測定は小型~中型血管の血管炎が疑われる場合には必須の検査である。また、IgM抗カルジオリピン抗体、抗ヒストン抗体の

存在がANCA関連薬剤性血管炎では認められることがある<sup>10,14)</sup>。

しかし、これらの検査結果に特異的なものはなく、他の疾患の除外、あるいは障害臓器の広がりの評価、他のタイプの血管炎を見極めるために有用である<sup>5,10)</sup>(表1, 3)。

皮膚病変あるいは臓器病変(腎炎など)に対する生検が診断のために行われる。免疫複合体性血管炎では免疫グロブリンの沈着が認められるが、ANCA関連薬剤性血管炎には認められない。血管壁内あるいは血管周囲の炎症性浸潤細胞による血管壁構造の破綻があり、特に後毛細管小静脈での、フィブリノイド壊死、赤血球の血管外漏出と白血球破碎(白血球の脱顆粒と核塵の出現)が認められる<sup>11)</sup>。更にIgAの沈着があればHSPと診断される。

薬剤性血管炎の診断には、明らかな血管炎と被疑薬の投与歴の確認、そして感染症や悪性腫瘍による血管炎類似の病態と一次性血管炎など他の血管炎の除外が必要である<sup>14)</sup>(表1)。

診断にあたっては、最初に疑った薬が本当に原因であるのか、他の薬剤が否定できるのかという点を常に考慮する。更に、原発性血管炎など他の血管炎の存在の可能性も継続的に評価する必要がある<sup>9)</sup>。

### 4. 治療と予後

免疫複合体性血管炎では、原因と考えられる薬物の中止が最も基本的な治療である(表4)<sup>10)</sup>。複数の薬剤投与を受けている場合には、原因を絞ることが難しいため、多くの薬剤を数週間中止することもある。

ANCA関連薬剤性血管炎の場合、多臓器にわたる重篤な合併症を伴う場合がある。一次性ANCA陽性血管炎の治療と同様に、副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤を用いた治療が行われる。更に、ANCAの抗体価は疾患活動性の指標となり、薬剤の中止による改善の指標ともなる<sup>15)</sup>。原因となる薬剤が速やかに中止されると、一次性血管炎より短い免疫抑制療法ですむ可能性が高い<sup>9)</sup>。

予後は一次性血管炎に比べて良い。一般的に

表4 薬剤性血管炎の治療(文献<sup>10)</sup>より改変)

1. 原因薬剤の管理
  - 投与中止
  - 再投与を避ける
  - 同系統の薬剤を避ける配慮
2. 個々の治療
  - 非特異的症候：原因薬剤の中止のみ
  - 臓器合併症：ステロイドおよび/または免疫抑制剤  
重篤な臓器障害(壊死性糸球体腎炎, びまん性肺胞  
出血など)：メチルプレドニゾロンパルス療法に  
ステロイドと免疫抑制剤の治療を行う
  - 大量の肺胞出血：血漿交換
3. 薬剤誘発性血管炎の注意点
  - 免疫抑制療法は短期間でよい
  - 長期の維持療法は不要の場合もある
  - 血清 ANCA のモニターが有用
  - 原発性血管炎の有無の再評価

薬剤中止後1-4週でほとんどの症状は消失する。予後不良となるものは、血管炎の診断に至らず、強力な治療が行われなかった場合や、発熱や関節痛、筋肉痛などを感染症と誤られて、治療が遅れた場合に起こりうる。早期に診断し、問題の薬剤を中止し、適切に治療することが予後の改善に結びつく<sup>6)</sup>。

## ■ 文 献

- 1) Sunderkotter C, Sindrilaru A: Clinical classification of vasculitis. *Eur J Dermatol* 16: 114-124, 2006.
- 2) Calabrese LH, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 33: 1108-1113, 1990.
- 3) Jennette JC, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-192, 1994.
- 4) 永渕裕子, 山田秀裕: 過敏性血管炎. *日本臨牀* 67(11): 2148-2151, 2009.
- 5) Merkel PA: Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 27: 849, 2001.
- 6) ten Holder SM, et al: Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 36: 130-147, 2002.
- 7) Stein JC, et al: Necrotizing vasculitis as a complication of propylthiouracil. *West J Emerg Med* 9: 212-215, 2008.
- 8) Jennette JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337: 1512-1523, 1997.
- 9) Bonaci-Nikolic B, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther* 7: R1072-1081, 2005.
- 10) Radic M, et al: Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med* 70: 12-17, 2012.
- 11) Stone J: Immune complex-mediated small vessel vasculitis. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology* 8th ed II (ed by Firestein G, et al), p1465-1473. W.B. Saunders, Philadelphia, 2008.
- 12) Uchimiya H, et al: Purpuric drug eruption with leukocytoclastic vasculitis due to gefitinib. *J Dermatol* 37: 562-564, 2010.
- 13) Rostoker G: Schönlein-Henoch purpura in children and adults: diagnosis, pathophysiology and management. *BioDrugs* 15: 99-138, 2001.
- 14) Wiik A: Clinical and laboratory characteristics of drug-induced vasculitic syndromes. *Arthritis Res Ther* 7: 191-192, 2005.
- 15) Boomsma MM, et al: Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 43: 2025-2033, 2000.

