

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2013年1月3日放送

「第111回日本皮膚科学会総会⑨ 教育講演 35-2

重症薬疹における早期診断血清マーカー」

北海道大学大学院 皮膚科

准教授 阿部 理一郎

はじめに

重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群 (SJS) /中毒性表皮壊死症(TEN)の診断において、非典型的ターゲット状多形紅斑が臨床的に特異的な所見であり診断基準の項目に挙げられています。一方、重症薬疹と通常薬疹との鑑別に有用な血清マーカーの探索も行われています。特に SJS/TEN の病理学的特徴は表皮細胞の広範な細胞死であるため、表皮細胞の細胞死誘導タンパクに関して多くの検討がされています。

本日はこれらの報告をまとめ、今後の早期診断血清マーカー探索についての概説をお話させていただきます。加えて最近我々が作成した早期診断に有用と考える迅速キットについても紹介いたします。

SJS/TEN の発症機序について

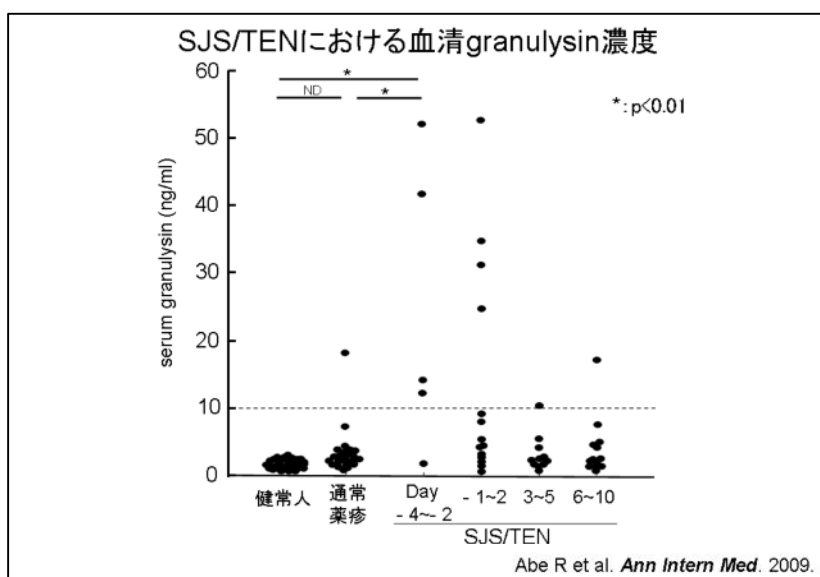
まず SJS/TEN の発症機序についてお話します。

SJS/TEN 病変部の特徴的所見は広範な表皮細胞の細胞死が見られることであり、そのため皮膚や粘膜のびらん・潰瘍をきたします。このことから細胞死を誘導する機序が SJS/TEN の発症に重要と考えられています。

薬剤により活性化された細胞傷害性 T 細胞の表皮細胞攻撃の結果、表皮細胞がアポトーシスを誘導されることが発症病態であるとの報告があります。つまり SJS/TEN 病変部において、細胞傷害性 T 細胞の表皮への浸潤が認められますが、細胞傷害性 T 細胞が直接的に表皮細胞のアポトーシスを誘導するか、もしくはこの細胞から産生されるサイトカイン、TNF α 、IFN γ などが細胞傷害を惹き起こすと想定されています。

一方、アポトーシスを誘導する因子として、Fas リガンドの重要性も提唱されています。SJS/TEN 発症時に表皮細胞膜上に Fas リガンドの発現が誘導され、表皮細胞は自

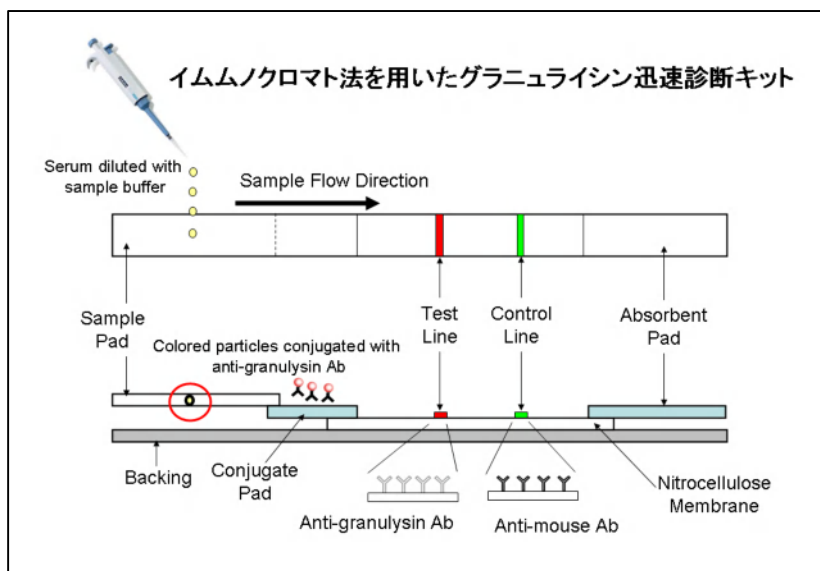
ら発現するアポトーシス受容体である Fas との結合によりアポトーシスに陥るとされます。加えて我々は Fas リガンドが可溶化し血中に放出された可溶性 Fas リガンドが表皮細胞のアポトーシスを誘導することを報告しました。さらに血清可溶性 Fas リガンドは早期 SJS/TEN において上昇することを見出し、早期診断マーカーになりうる可能性も報告しました。



グラニューライシンについて

次にグラニューライシンについてお話しします。

グラニューライシンは、パーフォリンやグランザイム等と同様に、ナチュラルキラー細胞、細胞傷害性 T 細胞などが産生する細胞傷害性顆粒内蛋白質です。グラニューライシンには、恒常的に分泌される分子量 15kDa の分泌型と 9kDa の細胞傷害型の 2 種類があります。血清グラニューライシンの上昇は、急性ウイルス感染や妊娠中毒症、造血幹細胞移植後の



GVHD 等の細胞性免疫亢進状態で報告されています。しかし、グラニューライシンの細胞障害機序の詳細は明らかになっておらず、さらに生体内におけるグラニューライシンの役割についてはいまだ不明な点が多くあります。

グラニューライシンと SJS/TEN との係わりですが、2008 年に台湾の Chung らは、SJS/TEN 患者の水疱内でグラニューライシンが著明に発現し SJS/TEN 発症の mediator であると報告しました。Chung らの報告では、アポトーシス誘導蛋白の 1 つであるグラニューライシンが SJS/TEN の水疱内で著明に発現が亢進しており、水疱液は濃度依存性に表皮細胞のアポトーシスを誘導しました。水疱内のグラニューライシンの濃度は、パーフォリン、グランザイム B、可溶性 Fas リガンドの 2-4 倍上昇しており、また水疱内のグラニューライシンを除去するとアポトーシス誘導が低下しました。SJS/TEN の水疱内のグラニューライシンを経時的に測定すると、発症早期に 15kDa のグラニューライシン

が上昇しており、発症早期の上昇が病態形成に大きく関与している事も示唆されました。

この報告をもとに、我々はSJS/TENの臨床経過と血清中のグラニューライシン濃度について解析を行いました。SJS/TEN患者31名の経時的検討において、粘膜疹や表皮剥離を生じてSJS/TENの確定診断される前の、極早期にグラニューライシンが上昇し、その後速やかに低下

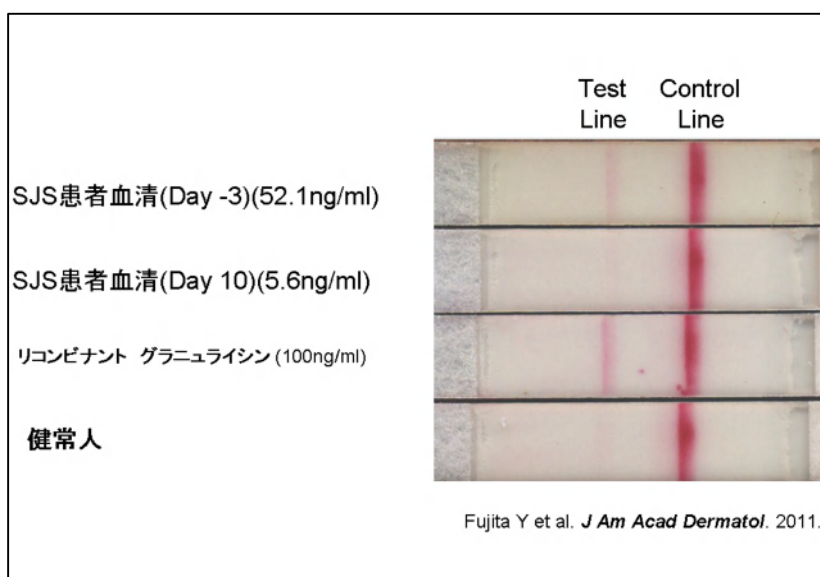
することを見出しました。また通常薬疹、24例では1例のみグラニューライシンの上昇がみられました。この結果はグラニューライシンの測定が通常薬疹との鑑別に有用であることを示すものでした。発症早期のSJS/TENにおいて通常の薬疹と鑑別が困難な場合、血清グラニューライシン濃度が上昇している事がSJS/TENの診断の一助になると考えます。

そこで我々は、迅速に血清グラニューライシン上昇を判定できるテストの作成に取り組みました。以前我々は可溶性Fasリガンドについても同様のテストの検討を行いましたが正常上限値が100pg/mlと低く、作成にはいたりませんでした。一方グラニューライシンは可溶性Fasリガンドに比べて正常上限値が100倍高く、鋭敏なテストを作成するにはより適していると予想しました。実際作成したキットで、過去の患者血清を検討したところ感度80%、特異度94%でありました。

Chungらの検討では、病変部水疱内の細胞からグラニューライシンが放出され、表皮細胞のアポトーシスが惹起されることが示されました。しかし、薬剤特異的な免疫反応の過程でいかにしてグラニューライシンの産生が誘導されるか明らかになっていません。さらにどの細胞がグラニューライシンを産生するかも不明です。今後これらの疑問が解消されれば、発症機序解明が進み新たな治療戦略を持ちえるかもしれません。また血清グラニューライシンに関しては、我々の作成した迅速測定テストの有用性を臨床の場で判定していく必要があると考えます。現在の結果からは20%のSJS/TEN患者は極早期にでもグラニューライシンの上昇はないことから、スクリーニングよりむしろ診断特異性に有用なテストとなりうるのではと期待します。

おわりに

以上、これまでのSJS/TENの発症機序解明および早期診断血清マーカー探索についての概説いたしました。また最近我々が作成した早期診断に有用と考える迅速キットに



ついても紹介いたしました。今後さらなる臨床に有用な知見が得られることを期待します。