

# マルホ皮膚科セミナー

2016年1月21日放送

「第31回日本臨床皮膚科医会 ②

教育講演4-2 重症型薬疹の最近の知見」

新潟大学大学院 皮膚科学  
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 (toxic epidermal necrolysis: TEN) は、時に致死的となり、また重篤な後遺症を来す疾患です。最近これらの疾患において、予防、診断、治療において様々な新しい知見が報告されています。本日はこれらの知見をご紹介します。

## SJS/TEN の病態

SJS/TEN は、主に薬剤が原因で、発熱、広範囲の紅斑、びらん・水疱、粘膜症状を伴う重篤な疾患です。SJS/TEN の基本的な病態は、表皮細胞と粘膜上皮細胞の細胞死による、表皮や粘膜上皮の壊死性変化です。TEN の 90% 以上が SJS で発症しその後急速に TEN に進展することから、SJS と TEN は一連の病態であり、同一スペクトラムとして理解する考え方が世界的に受け入れられています。本邦の診断基準では、極期での皮膚の剥離面積が 10% 未満の場合を SJS、10% 以上の場合を TEN と分類されます。

医薬品医療機器総合機構の集計では、2006~2010 年度の薬剤性の副作用による健康障害の分類で、皮膚および皮下組織障害がすべての臓器中で第 1 位であり、そのなかでも SJS が最多でありました。また、本邦における 2005~2007 年の全国調査によれば、死亡率 3%、



後遺症を残す方が 11%と報告されています。

SJS/TEN では、発熱とともに平坦な標的状の紅斑 (flat atypical targets) が顔面、体幹を中心に出現し、紅斑上に水疱を伴い、重症化とともに紅斑は紫紅色調となり、びらんとなります。SJS/TEN の発症早期では、粘膜病変やびらん・水疱が明瞭でないことも多く、通常薬疹と臨床的に鑑別することが困難なことも多くあります。迅速病理診断が有用ですが、血清を用いた鑑別が可能であれば臨床的にも有用であると考えました。そこで私たちは早期診断に有用と思われる迅速キットを作成しましたのでご紹介します。

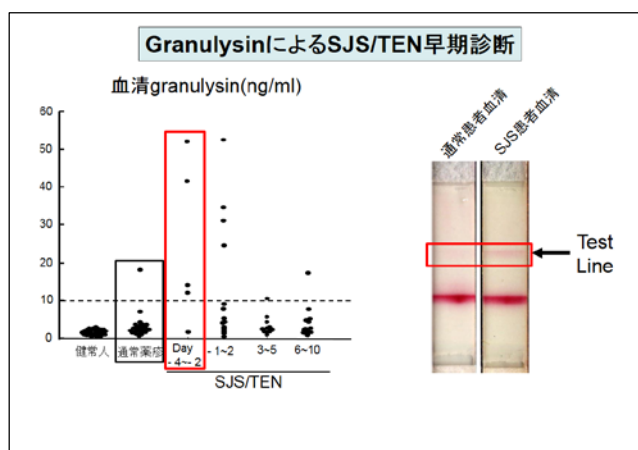
### グラニューライシンによる早期診断

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・潰瘍を来します。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。私たちは細胞死に関わるグラニューライシンというタンパクに着目しました。

グラニューライシンは、細胞傷害性 T 細胞などが産生する細胞傷害性タンパクです。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 との関わりですが、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が、血清濃度や病勢との相関は不明でした。

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ったところ、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、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を作製しました。このテストは、血清を用い、15 分で結果が出る簡便なものです。感度 80%、特異度 94%と良い結果も得られました。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。



## SJS/TEN の治療

治療におきましては、現在の治療指針では、初期治療は高用量のステロイドまたはステロイドパルス療法とされています。ステロイド療法で改善が乏しい例、または合併症などでステロイド投与が避けられる例に対して、大量免疫グロブリン療法または血漿交換が推奨されています。大量免疫グロブリン療法に関しては治療効果については定まっていませんでしたが、本邦においてその効果が確認され、2014年7月に効能追加され、保険適応になりました。

近々厚労科研究班から SJS/TEN の新たな治療ガイドラインが発表される予定で、今後はこのガイドラインに沿った治療が行われ、治療成績の改善が期待されます。

**SJS/TEN 治療**

- SJS/TEN 治療指針2009  
高容量のステロイド全身投与  
効果不十分 → IVIG or 血漿交換

•IVIGの治療効果については議論がわかれていた。  
•過去の6つのコントロールstudyのMeta analysisでは、  
IVIGとsupportive careを比較して、死亡率に差は無し  
Huang YC et al. Brit J Dermatol 167: 424, 2012.

**IVIGの有効性が認められ、効能追加された(2014年7月)**

## 免疫反応の惹起による発症

一方、一般的な薬疹の発症機序として、薬剤が外来抗原と認識され免疫反応が惹起することにより発症することが想定されています。

細胞には自己と非自己の認識のために主要組織適合抗原 (MHC) が発現され、MHC は自己を認識する旗のような役割をしており、自然免疫の制御、獲得免疫における T 細胞への抗原提示などの役割を担っています。ヒトでは MHC はヒト白血球抗原 (HLA) と呼ばれています。つまり、特定の薬剤は特定の HLA haplotype に提示されやすいことが予想されます。実際、HLA-B\* 15:02 を持つ漢民族でカルパマゼピンによる SJS 発症頻度が 2500 倍高く、HLA-B\*15:02 を持つ人を事前に調べることでカルパマゼピンによる重症薬疹の発症を阻止することができることが報告されました。しかしながら、本邦において HLA\*15:02 の頻度は 0.1% 未満と少なく、カルパマゼピン誘発性 SJS のバイオマーカーとして使用することはできません。本邦においては、カルパマゼピンで薬疹を生じた患者の HLA を解析した結果、HLA-A\*31:01 との相関が明らかになっています。

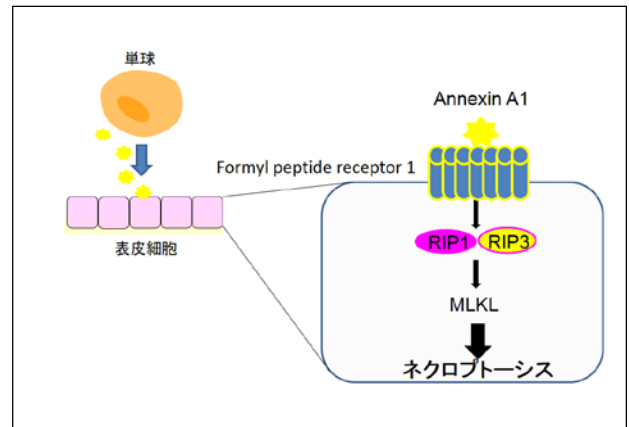
## 薬物代謝酵素の遺伝子多型との関連

最近、薬物代謝酵素の遺伝子多型が重症薬疹発症と関連することが報告されました。CYP (チトクローム P450) は酸化還元酵素ファミリーに属する酵素であり、様々な基質を酸化します。特に肝臓において薬剤代謝をはじめ解毒を行う酵素として重要なものです。その中でも CYP2C9 は治療域の狭い、臨床的にもフェニトイン、ワルファリンなどの薬物代謝に関与することが知られていました。CYP は遺伝的な多型が存在しますが、CYP2C9 で特定の遺伝子多型を持つと、フェニトインの血中濃度が高くなることが知られていました。この特定の遺伝子多型の有無を比較すると、重症薬疹の発症頻度が 10 倍ほど高まることが明らかとな

りました。つまり血中濃度が高く維持されると免疫反応を惹起されやすいことが予想され、さらに中止後も体外に排出されるのに時間がかかるため、反応が遷延することが考えられます。今後はこれらの遺伝子多型を組み合わせることでより精度の高い発症予測を行うことが期待されます。

### SJS/TEN における表皮細胞死

一方、SJS/TEN における病理学的特徴である表皮細胞死についてはアポトーシスであるとされてきました。しかしながら私たちの検討で、超微細構造の観察からアポトーシスよりもむしろネクローシスの形態を呈するものが多く、さらにネクローシスの形態をとる細胞死は、特定の受容体 (FPR1) とそのリガンド (annexin A1) の interaction によるシグナルで誘導されることも明らかにしました。またこ



の SJS/TEN における表皮細胞死は、プログラムされた、ネクローシス形態をとる細胞死 (ネクロプトーシス) であることも明らかにしました。興味深いことに、通常状態の表皮細胞には FPR1 は発現されず、通常薬疹病変皮膚でも発現が見られませんでした。SJS/TEN の病変部皮膚において発現が亢進していました。アポトーシスとネクロプトーシスのバランスがいかに調整されているかは不明ですが、ネクロプトーシスには遺伝的背景が関与していることも示唆され、今後の解明が待たれます。

本日は SJS/TEN における最近の予防、診断、治療における新しい知見についてご紹介しました。今後も臨床に結びつく新たな知見から、適切な予防、診断、治療が明らかになることが期待されます。