

おわりに

線状や縞模様(Blaschko線)もしくは神経支配領域に一致して分布する皮疹の考え方について概説した。皮膚のモザイク病変は変異が生じた発生段階の時期や組織によって多彩な臨床像を呈するが、これらの遺伝子変異が生殖細胞系に及んでいる可能性がある。我々臨床医は、患者やその子孫の予後を考えるうえで、皮膚モザイク疾患の発症メカニズムを良く理解しておく必要があると考える。

参考文献

- 1) 清水 宏: あたらしい皮膚科学, 第2版, 中山書店, 東京, pp2-3, 2011.
- 2) 秋山真志: 皮膚の発生, 玉置邦彦 最新皮膚科学体系 19巻, 第1版, 中山書店, 東京, pp2-11, 2004.
- 3) 相馬良直: 皮膚の Blaschko 線, 玉置邦彦 最新皮膚科学体系 19巻, 第1版, 中山書店, 東京, pp23-36, 2004.
- 4) 三橋善比古: 皮膚のモザイズム, 玉置邦彦 最新皮膚科学体系 19巻, 第1版, 中山書店, 東京, pp12-22, 2004.
- 5) Takeichi T and Akiyama M: Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. J Dermatol 43: 242-251, 2016.
- 6) Tsubota A, Akiyama M, Sakai K, Goto M, Nomura Y, Ando S, Abe M, Sawamura D and Shimizu H: Keratin 1 gene mutation detected in epidermal nevus with epidermolytic hyperkeratosis. J Invest Dermatol 127: 1371-1374, 2007.
- 7) 吉田雄一, 倉持 朗, 太田有史, 古村南夫, 今福信一, 松尾宗明, 筑田博隆, 舟崎裕記, 齋藤清, 佐谷秀行, 錦織千佳子: 神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病) 診療ガイドライン 2018. 日本皮膚科学会雑誌 128: 17-34, 2018.
- 8) Sorlin A, Maruani A, Aubriot-Lorton MH, Kuentz P, Duffourd Y, Teyssie S, Carmignac V, St-Onge J, Chevarin M, Jouan T, Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Faivre L, Rivière JB and Vabres P: Mosaicism for a KITLG Mutation in Linear and Whorled Nevoid Hypermelanosis. J Invest Dermatol 137: 1575-1578, 2017.

5 薬疹における最近の知見

阿部 理一郎

新潟大学大学院医歯学総合研究科
分子細胞医学専攻細胞機能講座 皮膚科学分野

Recent Progress of Cutaneous Adverse Drug Reaction

Riichiro ABE

Division of Dermatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Reprint requests to: Riichiro ABE
Division of Dermatology,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
分子細胞医学専攻細胞機能講座 皮膚科学分野
阿部 理一郎

要 旨

重症型の薬疹である Stevens-Johnson 症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: 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ある。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ある SJS/TEN の発症機序は不明なことが多いが、最近の研究から次第にそのメカニズムが明らかになりつつある。これまで本症の疾患関連遺伝子として HLA が知られていたが、その他に薬剤代謝酵素の遺伝子多型との相関も明らかになった。さらに本症特有の表細胞死の機序に新規細胞死メカニズム (ネクロプトーシス) が関わることも明らかになった。

加えて細菌に対するアレルギー反応により生じる皮疹の発症機序についての我々の成果もご報告する。

キーワード：Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN)
Stevens-Johnson 症候群, 中毒性表皮壊死症

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN)

1. 概念・定義

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: 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ある。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ある。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る。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 と分類されている。SJS/TEN の発症機序は不明なことが多いが、最近の研究から次第にそのメカニズムが明らかになりつつある。

2. 臨床症状

SJS/TEN では、発熱とともに紅斑や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る。SJS/TEN の発症早期では、粘膜病変やびらん・

水疱が明瞭で無いことも多く、通常薬疹や水痘・麻疹などのウイルス性発疹症などの疾患と臨床的に鑑別することが困難なことも多い。通常薬疹で多くみられる多形紅斑では、類円形で中央が陥凹した特徴的な紅斑 (typical target lesion) が四肢を中心に生じ次第に体幹に拡大する。病理学的には、表皮の全層にわたる広範な細胞死が見られることが特徴である。

SJS/TEN の粘膜疹は、口唇、口腔内、眼結膜、外陰部の皮膚粘膜移行部に出現する。多形紅斑でも口唇に痂皮を伴うびらんを認めることもあるが、SJS/TEN では出血性のびらんであることが特徴的で、血痂を伴うことがある。眼病変は約 60% の症例に認められ、初期には羞明などの違和感を訴え、眼脂がみられるのが特徴的である。結膜充血、偽膜形成、瞼球癒着、結膜や角膜のびらんが生じ、治癒後にも視力障害やドライアイなどの後遺症を残すことも多い。

全身症状としては、発熱を認め、肝機能障害、腎機能障害、血液凝固系の異常、呼吸器障害などの臓器障害をきたすことがしばしばある。

3. 発症病態

1) 疾患感受性遺伝子

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るが、薬剤、または薬剤

の代謝産物は非常に小さい分子のため単独では抗原性を示さず、生体内のタンパクと結合して抗原性を示す(ハプテン抗原)と考えられている。ハプテン抗原は外来抗原を補足する‘抗原提示細胞’によって抗原特異的なT細胞に抗原を提示する。ここで薬疹の発症に重要な現象として‘HLA拘束性’、‘p-iコンセプト’、‘altered peptide’があげられる。

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 major histocompatibility complex (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る。ヒトではMHCはヒト白血球抗原 Human Leukocyte Antigen (HLA) と呼ばれている。

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る。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倍高いことを示し、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た²⁾。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なかった。そこで、荻田ら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との相関を明らかにした³⁾。

また‘p-iコンセプト’は小分子が抗原提示細胞内での処理を経ることなく、共有結合を介さずにMHCとT細胞受容体を非共有結合することで特異的T細胞を活性化するというものである⁴⁾。緩い結合は共有結合と異なり、薬剤が受容体に結合するときに生じる結合と乖離を繰り返す特有のもので、イオン結合、水素結合などによってもたらされるとされる。通常想定される免疫の機序から説明が困難な事象(初回投与での発症やハプテンとなり得ない薬剤で惹起されるなど)の説明になり得ると思われる。しかしながらこの現象が証明された薬剤はわずかであり、この現象が生じうるとしてもどの程度薬剤アレルギーに関与するか

は未だ不明である。

一方、特定の薬剤はHLAにおいて抗原が提示される溝の底にはまり込むことが明らかになった。そのことにより、薬剤がはまり込んだHLAはもともと提示できるT細胞受容体と別の形のT細胞受容体に抗原提示できるようになったり、または別の抗原自体を提示できるようになるとされる⁵⁾。このように複数のT細胞受容体に抗原提示することから特定の薬剤が薬疹を惹起しやすいと考えられる。

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、様々な基質を酸化する。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ある。その中でもCYP2C9は治療域の狭い、臨床的にも重要な薬物に関与する。フェニトイン、ワルファリンなどの様々な薬剤代謝に関与している。CYPは遺伝的な多型が存在するが、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知られていた。この特定の遺伝子多型を有無により比較すると、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った⁶⁾。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(薬疹)が遷延することが考えられる。

2) 表皮細胞の細胞死

SJS/TENにおける表皮細胞死はアポトーシスであるとされてきた。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(formyl peptide receptor 1: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)であることを示した⁷⁾。興味深いことに、通常状態の表皮細胞にはFPR1が発現

されず、通常薬疹病変皮膚でも発現が見られなかったが、SJS/TENの病変部皮膚において発現が亢進していた。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あるが、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る。

4. 診断・治療

2016年9月に厚労科研研究班からSJS/TENの診断基準および治療指針が発表された⁸⁾。今後はこのガイドラインに沿った診断、治療が行われ、治療成績の改善が期待される。

今回改訂された診断基準にはあらたに、「病理組織学的な表皮の壊死性変化」が必須項目に追加された。近年の新規薬剤における薬剤性障害の評価に多いて重症薬疹であるSJS/TENの診断には極めて高い妥当性が要求される。また医薬品医療機器総合機構(PMDA)の医薬品副作用被害救済制度に申請されたSJS/TENとされる症例においても多くの確診できないものが多く含まれていた。これまで臨床所見のみの診断基準であったため、以上のようにいわゆる誤診例が含まれることが問題となっていた。そのため診断精度の改善のため病理学的な所見も含まれることとなった。

治療指針において抜粋すると、「SJS/TENは皮膚および皮膚粘膜移行部の壊死性病変である。多くの場合薬剤が原因であり、治療の一步は速やかに被疑薬を中止する。治療の原則は、補液・栄養管理による全身管理(TENの場合は熱傷に準じる)、進行する炎症反応の抑制、皮膚・粘膜病変部からの感染予防、嚴重な眼科的管理である。入院設備のある病院で皮膚科専門医による治療が推奨される。

効果を期待できる薬物治療として、早期の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となる。症例に応じて血漿交換療法やヒト免疫グロブリン製剤大量静注(IVIg)療法などのその他の治療法を併用する。これらの治療効果の判定には、紅斑・表皮剥離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの滲出液の減少、解熱傾向、末梢血白血球異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標

とする。」となった。図2に示すように重症度により治療選択を変えることとなっている。

ヘリコバクター・ピロリに対するアレルギー反応による皮疹の発症機序

ヘリコバクター・ピロリは胃に生息するらせん型のグラム陰性微好気性細菌で、胃炎のみならず胃がんの発症にも関わる。ピロリ除菌として一般的に、抗菌薬2剤、ペニシリン系とマクロライド系に加え、プロトンポンプ阻害剤を1週間内服される。この除菌療法に際して高い頻度で皮疹が見られることをしばしば経験する。医薬品インタビューフォームでは3剤一緒に服用する薬剤では皮疹の出現頻度が3%と報告されている。臨床的に比較的広範囲な全身に紅斑が出現し、いわゆる中毒疹として薬剤が原因の薬疹と考えられることが多いと推察されていた。しかしながら臨床的に、内服中止してから皮疹が出現することが多いことや、原因薬剤同定のためのDLSTもしばしば陰性となることから、薬剤の他に、ピロリに対する反応ではないかと考えられていた。

私たちは、ピロリに対する反応を見るために、除菌に際して皮疹が出現した患者の末梢血細胞に、抗生剤で死滅させたピロリ菌を添加したところ炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-6等)の産生がみられた。一方、除菌に際して皮疹が出ない症例ではみられなかった。さらにピロリ特異的リンパ球の検出のためELISOPTアッセーとフローサイトメトリーによるCD154発現検出においても、除菌に際して皮疹が出現した患者の一部にピロリ特異的リンパ球が検出された。興味深いことに、薬剤内服終了して3日移行に皮疹が出現した症例の多くにピロリ特異的リンパ球が見られた反面、2日以前に皮疹が出現した症例ではほとんど見られなかった。本研究で検討した15症例のうち、薬剤によるものが3例、ピロリ菌によるものが9例、どちらにも反応が見られなかった症例が3例であった。この結果から、ピロリ除菌に伴う皮疹は、薬疹のみならずピロリアレルギーによるものがあると考えられた。さらに、抗生剤によ

る薬疹と思われた中には少なからず、死滅した細菌に対する反応による皮疹出現も含まれる可能性がある」と推察される。さらにピロリアレルギーの詳細な機序を検討したところ、死滅したピロリ菌体が消化管で吸収され樹状細胞などに貪食され、さらにピロリ菌体を含んだ細胞外小胞(エクソソームなど)が細胞外に放出されることを明らかにした。この菌体を含んだ細胞外小胞を介して抗原認識され、ピロリアレルギーを惹起すると考えられた。

本研究の結果から、ピロリ除菌に際して発症する皮疹は薬疹に加え、ピロリアレルギーによるものが含まれ、臨床的には二次除菌に際し同薬剤の投与が可能である場合もあることが示唆された。さらに、高い頻度で薬疹発症するとされる抗生剤において、抗生剤で死滅した細菌に対するアレルギーによるものが含まれることも考えられ、今後の抗生剤治療における皮疹出現の際のとりえ方の再考のきっかけになると考える。

文 献

- 1) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 他: Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究: 日皮会誌 121: 2467-2487, 2011.
- 2) Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al.: Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 364: 1126-1133, 2011.
- 3) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al.: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 20: 1034-1041, 2011.
- 4) Pichler WJ, Daubner B and Kawabata T: Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. *J Dermatol* 38: 216-221, 2011.
- 5) Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, et al: Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature* 486: 554-558, 2012.
- 6) Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al: Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 312: 525, 2014.
- 7) Saito N, Qiao H, Yanagi T, et al: An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med* 6: 245ra95, 2014.
- 8) 塩原哲夫, 狩野葉子, 水川良子, 他: 重症多形滲出性紅斑スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン: 日皮会誌: 126: 1637-1685, 2016.
- 9) Ito T, Shiromizu T, Ohnishi S, et al: Potential role of extracellular vesicle-mediated antigen presentation in *Helicobacter pylori* hypersensitivity during eradication therapy. *J Allergy Clin Immunol*; 142: 672-676. e12, 2018.