

重症型薬疹 (Stevens - Johnson 症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN)) の最近の知見

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 Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions (Stevens - Johnson syndrome (SJS) / Toxic Epidermal Necrolysis (TEN))

Riichiro ABE

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

要 旨

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 は一連の病態と考えられている。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。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。臨床においては最近本症における診断基準・診療指針が改定され、治療成績の改善が期待されている。

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

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

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

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。

疫 学

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器官別大分類で、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 が最多であった。また、本邦における 2005～2007 年の全国調査によれば、平均発症年齢は 54.5 ± 20.2 歳、男女比 1 : 1.14、後遺症 11 %、死亡率 3 %と報告されている¹⁾。

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（図 1a）。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（図 1b）。

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（図 1c）。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（図 1d）。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。

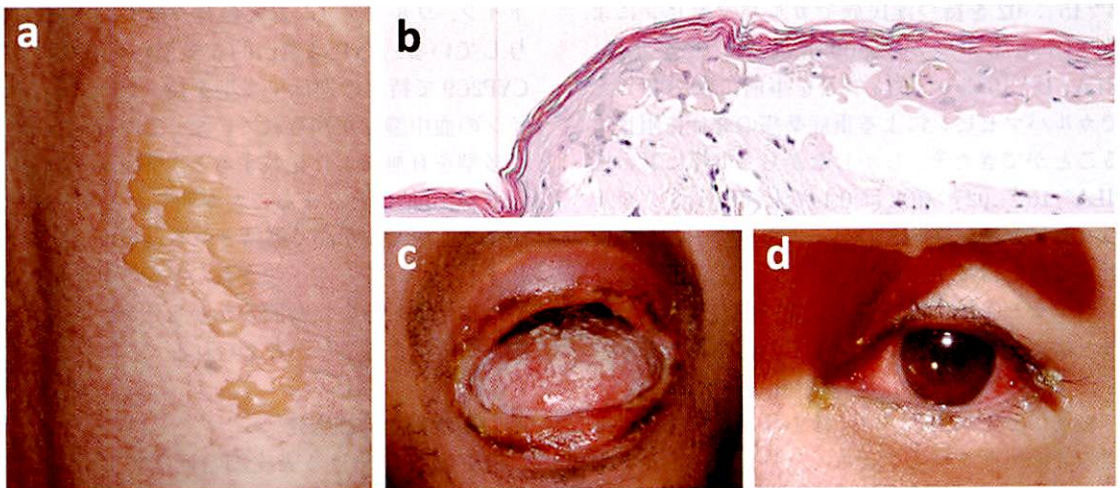


図 1

- (a) SJS/TEN の皮膚所見。紅斑が多発し、水疱を認める。
- (b) SJS/TEN の病理所見。表皮全層に広範な表皮細胞死がみられる。
- (c) 口唇に血痂ともなう出血性のびらんを認める。
- (d) 眼脂と結膜の充血を認める。

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バマゼピンによるSJS発症頻度が2,500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バ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%未満と少なくカルバマゼピン誘発性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、筵田らはカルバ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また

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シスの形態を呈するものが多く、さらにネクロ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 は発現されず、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。

診断・治療

2016 年 9 月に厚労科研究班から SJS/TEN の診断基準（表 1）および治療指針（図 2）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

表 1 Stevens-Johnson 症候群（Stevens-Johnson syndrome: SJS）中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis : TEN）診断基準 2016

Stevens - Johnson 症候群

概念：発熱と眼粘膜，口唇，外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹を伴い，皮膚の紅斑と表皮の壊死性障害に基づく水疱・びらんを特徴とする。医薬品の他に，マイコプラズマやウイルス等の感染症が原因となることもある。

主要所見（必須）

1. 皮膚粘膜移行部（眼，口唇，外陰部など）の広範囲で重篤な粘膜病変（出血・血痂を伴うびらん等）がみられる。
2. 皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め，軽快後には痂皮，膜様落屑がみられる。その面積は体表面積の 10%未満である。但し，外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含まれる。
3. 発熱がある。
4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める*。
5. 多形紅斑重症型（erythema multiforme [EM] major）**を除外できる。

副所見

1. 紅斑は顔面，頸部，体幹優位に全身性に分布する。紅斑は隆起せず，中央が暗紅色の flat atypical targets を示し，融合傾向を認める。
2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる。
3. 全身症状として他覚的に重症感，自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため，種々の程度に摂食障害を伴う。
4. 自己免疫性水疱症を除外できる。

診断

副所見を十分考慮の上，主要所見 5 項目を全て満たす場合，SJS と診断する。初期のみの評価ではなく全経過の評価により診断する。

<参考>

- 1) 多形紅斑重症型との鑑別は主要所見1～5に加え、重症感・倦怠感、治療への反応、病理組織所見における表皮の壊死性変化の程度などを加味して総合的に判断する。
- 2) *病理組織学的に完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、少なくとも200倍視野で10個以上の表皮細胞(壊)死を確認することが望ましい。
- 3) **多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)とは比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑をいう。皮疹は四肢優位に分布し、全身症状としてしばしば発熱を伴うが、重症感は乏しい。SJSとは別疾患である。
- 4) まれに、粘膜病変のみを呈するSJSもある。

中毒性表皮壊死症

概念：広範囲な紅斑と全身の10%以上の水疱・びらん・表皮剝離など顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の多くは医薬品である。

主要所見(必須)

1. 広範囲に分布する紅斑に加え体表面積の10%を超える水疱・びらんがみられる。外力を加えると表皮が容易に剝離すると思われる部位はこの面積に含める。(なお、国際基準に準じて体表面積の10～30%の表皮剝離は、SJS/TENオーバーラップと診断してもよい)
2. 発熱がある。
3. 以下の疾患を除外できる。
 - ・ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)
 - ・トキシックショック症候群
 - ・伝染性膿痂疹
 - ・急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)
 - ・自己免疫性水疱症

副所見

1. 初期病変は広範囲にみられる斑状紅斑で、その特徴は隆起せず、中央が暗紅色のflat atypical targetsもしくはびまん性紅斑である。紅斑は顔面、頸部、体幹優位に分布する。
2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる。
3. 全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴う。
4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、軽度の病変でも少なくとも200倍視野で10個以上の表皮細胞(壊)死を確認することが望ましい。

診断

副所見を十分考慮の上、主要所見3項目の全てを満たすものをTENとする。全経過を踏まえて総合的に判断する。

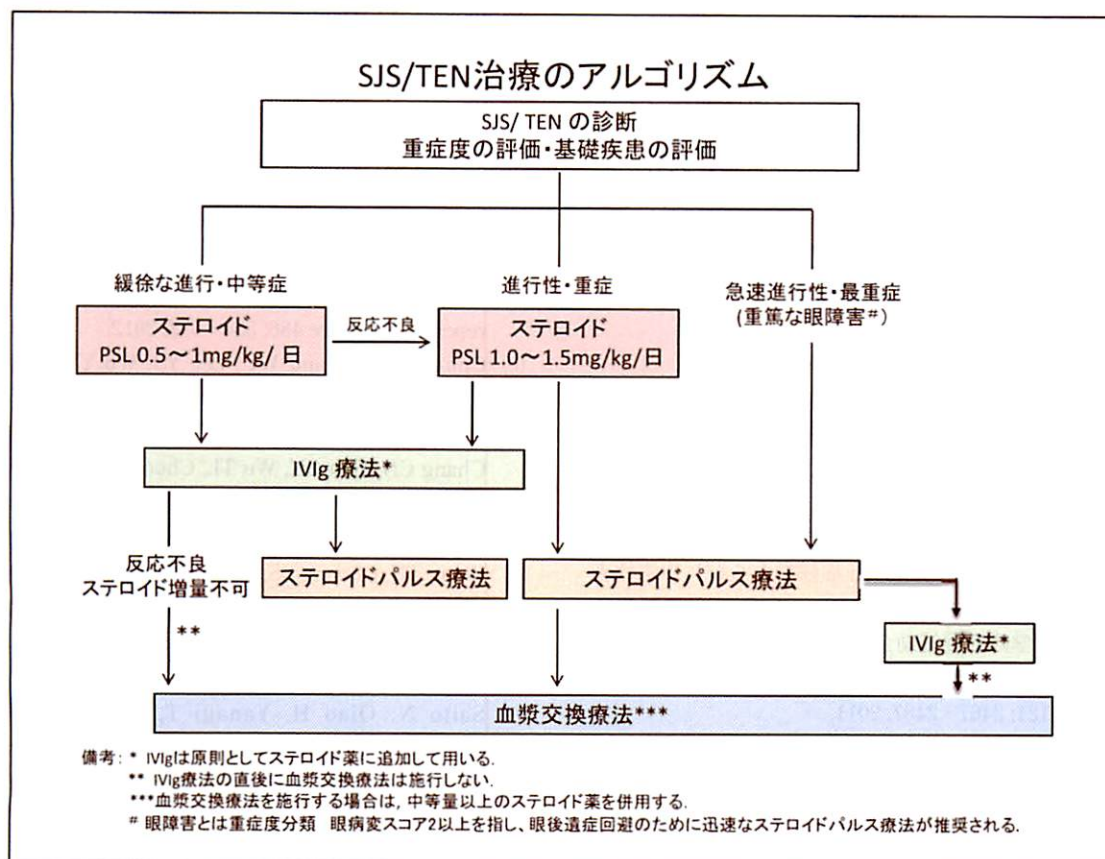


図2 SJS/TEN 治療のアルゴリズム

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。

最後に

SJS/TENにおいて近年、基礎的な知見も集積され、また臨床的には大量免疫グロブリン療法および血漿交換療法が標準治療として行われている。

今後発症予見等についての研究成果も臨床の場で応用されることが期待される。

文 献

- 1) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, 飯島正文, 相原道子, 池澤善郎, 狩野葉子, 塩原哲夫, 森田栄伸, 木下 茂, 相原雄幸, 白方裕司, 藤山幹子, 外園千恵, 樫島健治, 小豆澤宏明, 浅田秀夫, 橋本公二: 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, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, Tai CT, Wu SL, Lu CH, Hsu YC, Yu HY, Ro LS, Lu CT, Chu CC, Tsai JJ, Su YH, Lan SH, Sung SF, Lin SY, Chuang HP, Huang LC, Chen YJ, Tsai PJ, Liao HT, Lin YH, Chen CH, Chung WH, Hung SI, Wu JY, Chang CF, Chen L, Chen YT and Shen CY: 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, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, Ikezawa Z, Iijima M, Shiohara T, Hashimoto K, Kamatani N and Nakamura Y: 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, Kawabata T and Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. *J Dermatol* 38: 216-221, 2011.
- 5) Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, Kostenko L, Chen Z, Bharadwaj M, Miles JJ, Kjer-Nielsen L, Gras S, Williamson NA, Burrows SR, Purcell AW, Rossjohn J and McCluskey J: Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature* 486: 554-558, 2012.
- 6) Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, Chen MJ, Lin JY, Hui RC, Ho JC, Wu WM, Chen TJ, Wu T, Wu YR, Hsieh MS, Tu PH, Chang CN, Hsu CN, Wu TL, Choon SE, Hsu CK, Chen DY, Liu CS, Lin CY, Kaniwa N, Saito Y, Takahashi Y, Nakamura R, Azukizawa H, Shi Y, Wang TH, Chuang SS, Tsai SF, Chang CJ, Chang YS and Hung SI: Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 312: 525, 2014.
- 7) Saito N, Qiao H, Yanagi T, Shinkuma S, Nishimura K, Suto A, Fujita Y, Suzuki S, Nomura T, Nakamura H, Nagao K, Obuse C, Shimizu H and Abe R: 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, 佐山浩二, 橋本公二, 藤山幹子, 相原道子, 池澤善郎, 松倉節子, 末木博彦, 飯島正文, 渡辺秀晃, 森田栄伸, 新原寛之, 浅田秀夫, 小豆澤宏明, 宮川 史, 樫島健治, 中島沙恵子, 野村尚史, 橋爪秀夫, 阿部理一郎, 高橋勇人, 青山裕美, 黒沢美智子, 筈田泰誠, 外園千恵, 木下 茂, 上田真由美: 重症多形滲出性紅斑ステイヴンス・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.