

マルホ皮膚科セミナー

2019年2月28日放送

「第67回日本アレルギー学会 ②

教育講演10 重症薬疹の病態」

新潟大学大学院 皮膚科
教授 阿部 理一郎

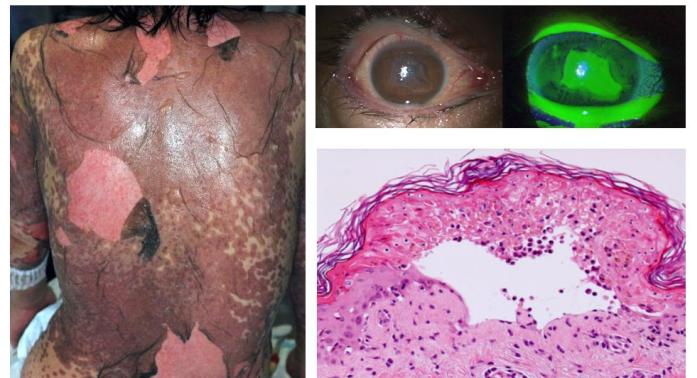
病態

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。

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。

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・水疱が明瞭で無いことも多く、通常の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。

Stevens-Johnson 症候群/
中毒性表皮壊死症



発症機序

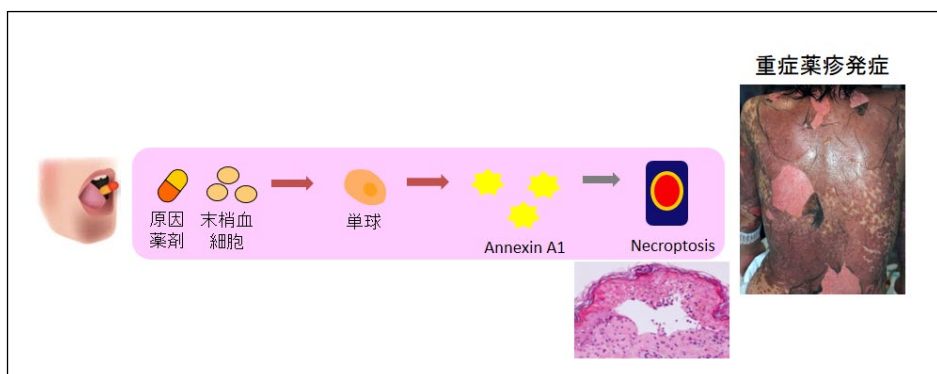
さて、一般的な薬疹の発症機序として、薬剤が外来抗原と認識され免疫反応が惹起することにより発症することが想定されています。

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2,500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と報告されました。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。日本においては、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。

加えて、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も報告されています。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上昇す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。薬物代謝酵素の遺伝子多型についても、薬疹発症の多因子原因の一つで、より重症薬疹と関連するかは明らかではありません。

一方、SJS/TENの病理学的特徴は、表皮細胞の広範なアポトーシスであるとされてきました。この現象はSJS/TENに特徴的な所見であり、骨髄移植後にみられるGVHDにも類似します。よって表皮細胞のアポトーシス誘導に関してこれまで多くの検討がなされてきました。

以上のように、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ました。しかしながら、以前から、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



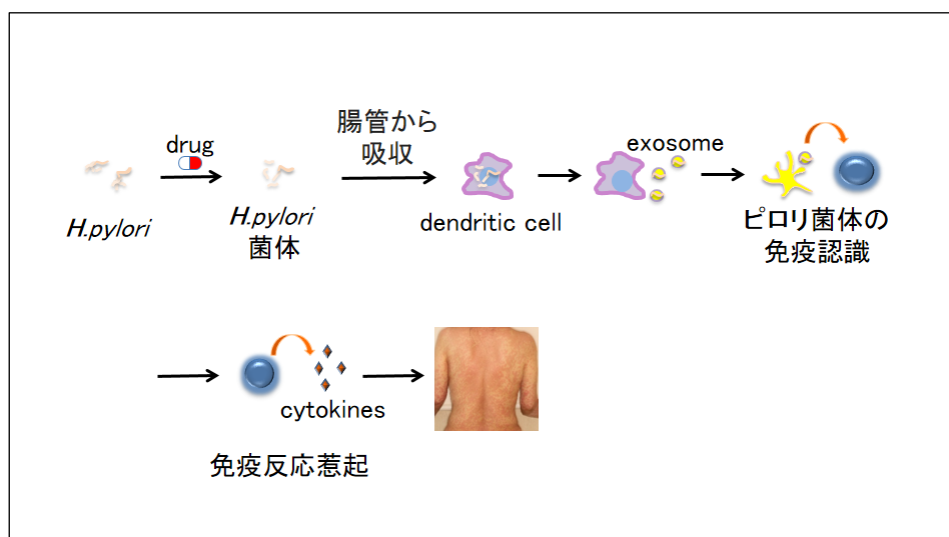
呈するとの報告もありました。私たちの検討においても、病変部表皮細胞死はアポトーシスとネクローシスが混在することを確認することができました。さらにネクローシスの形態をとる細胞死は、特定の受容体 (formyl peptide receptor 1: FPR1) とそのリガンド (annexin A1) の interaction によるシグナルで誘導されることを解明し、この SJS/TEN における表皮細胞死は、プログラムされた、ネクローシス形態をとる細胞死 (ネクロプトーシス) であることを明らかにしました。現在この細胞死機序をターゲットにして SJS/TEN の治療薬開発を行っています。

ヘリコバクターピロリと皮疹

最後に重症薬疹に限ったことではないのですが、細菌に対するアレルギーによる皮疹についてご紹介いたします。

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ります。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 週間内服します。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します。医薬品インタビューフォームではある 3 剤一緒に服用する薬剤では皮疹の出現頻度が 3% と報告されています。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ます。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ました。

そこで私たちは、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) の産生がみられました。一方、除菌に際して皮疹が出ない症例ではみられませんでした。さらにピロリ



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ました。興味深いことに、薬剤内服終了して 3 日以降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

とんど見られませんでした。この研究で検討した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例でした。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思われます。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思われましました。さらにピロリアレルギーの詳しい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ました。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ましました。

本日は重症薬疹の病態について我々の最近の成果も含めてご紹介しました。今後も臨床に結びつく新たな知見が、明らかになることが期待されまします。