

# マルホ皮膚科セミナー

2016年8月4日放送

「第79回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会③

シンポジウム3-2 SJS/TENの発症メカニズム」

新潟大学大学院 皮膚科  
教授 阿部 理一郎

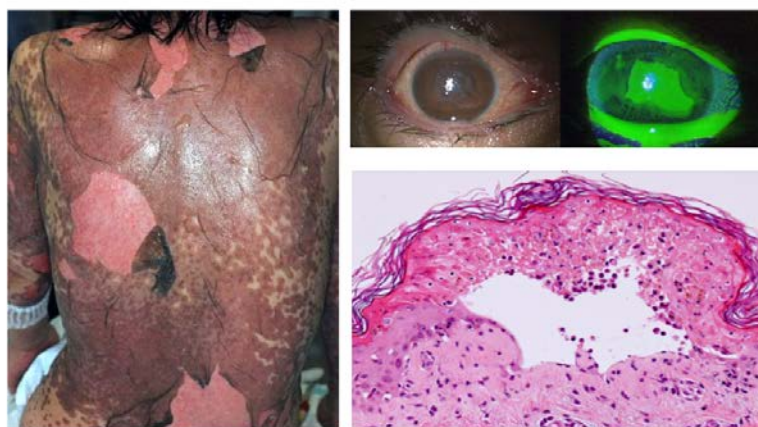
## はじめに

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。

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 から 2010 年度の、申請された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。

Stevens-Johnson 症候群/  
中毒性表皮壊死症



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。

### 薬疹の発症機序

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され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。しかしながら、通常薬疹と比較して、重症薬疹により特異的にみられる haplotype があるかはまだ不明です。

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、より重症薬疹と相関するかは明らかではありません。

### アポトーシスとネクロトーシス

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

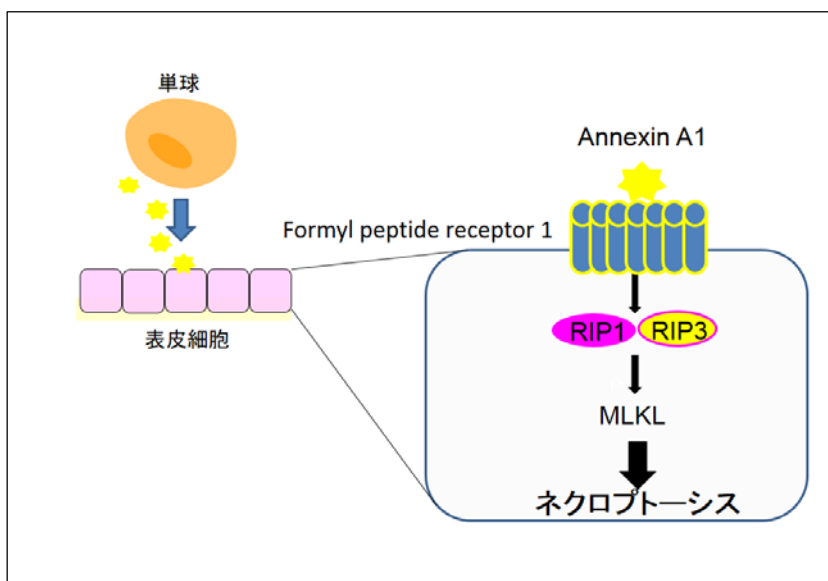
類似します。よって表皮細胞のアポトーシス誘導に関してこれまで多くの検討がなされてきました。

まずアポトーシスを誘導する因子に関しては、TNF- $\alpha$ 、perforin、granzyme、可溶性CD40Lなどの関与が示唆されてきました。つまり病変部で局所的に発現亢進し、表皮細胞にのみアポトーシスを引き起こすと考えられていました。しかし、病変部位でのタンパク発現レベルの増加がはっきりと示されたものはほとんどなく、さらに通常の薬疹を含め多種の疾患で発現亢進するものも多く、その疾患特異性は高くないと思われます。

我々はアポトーシス受容体の Fas の可溶性リガンドである FasL の可溶化タンパクの可溶性 FasL について検討を行い、可溶性 FasL は原因薬剤刺激で末梢血細胞から産生され、発症時患者血清中の可溶性 FasL が表皮細胞のアポトーシスを誘導することを見出しました。しかし、可溶性 FasL は細胞死を示さないタイプの重症薬疹（薬剤性過敏性症候群）、および劇症肝炎でも血清濃度が上昇することから、疾患特異性は高くないと思われます。

また病変部水疱内浸潤細胞では、いくつかの細胞死誘導因子の mRNA レベルでの亢進がみられ、特に granulysin が有意に上昇していることが報告されました。また可溶性 FasL と同様、granulysin も発症早期に血清濃度が上昇しますが、濃度の継時的推移と病勢とは一致せず、直接的病態発症との関連は明らかではありません。

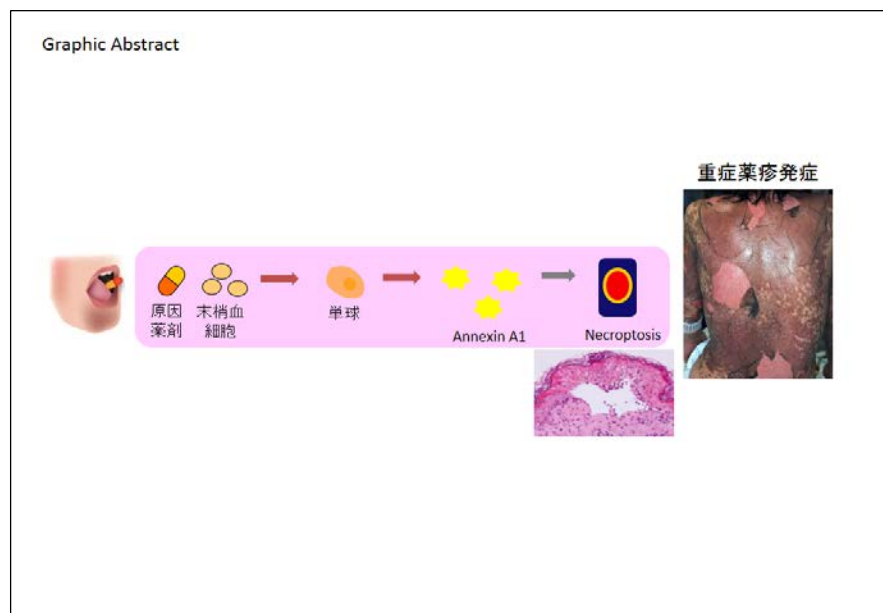
以上のように、SJS/TEN における表皮細胞死はアポトーシスであるとされてきました。しかしながら、以前から、超微細構造の観察からアポトーシスよりもむしろネクロシスの形態を呈するとの報告もありました。私たちの検討においても、病変部表皮細胞死はアポトーシスとネクロシスが混在することを確認することができました。さらに



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、ネクロシス形態をとる細胞死 (ネクロプーシス) であることを明らかにしました。

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、通常薬疹病変部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。注意すべき点は、病変部においてネクロシスとアポトーシスの形態をとる細胞が混在して見られる点です。重層上皮である表皮において、ネクロプトーシスをきたした細胞に接する細胞はアポトーシスを誘導される可能性があると思われます。どちらの細胞死形態が発症病態に重要な初期の現象か見極めることが肝要であると考えます。アポトーシスとネクロプトーシスのバランスがいかに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ると考えます。



また私たちの検討で、ネクロプトーシスの阻害剤（MLKL 阻害剤）は、重症薬疹モデルマウスにおいて発症を抑制することを明らかにしました。ネクロプトーシスが SJS/TEN の治療ターゲットになりうると考え、現在、SJS/TEN の治療薬としての FPR1 のアンタゴニストの開発を行っています。

本日は SJS/TEN のメカニズム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す。