

Stevens-Johnson 症候群(SJS)/中毒性表皮壊死症(TEN)の最近の話題

新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科

阿部理一郎

1. はじめに

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。

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)。

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、びらんを生じる。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もある。

最近発表された診断基準では、これまでの基準に加えて、病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める、多形紅斑重症型 (erythema multiforme [EM] major) を除外できる、の 2 項目が追加された。より診断精度が高まることが期待される。

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。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) (ヒトではヒト白血球抗原 Human Leukocyte Antigen (HLA)) が発現されていて、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%未満と少ないが、薙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ブ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。

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。

6. 最後に

日本皮膚科学会から SJS/TEN の診断、治療ガイドラインが発表され、今後のさらなる成績改善が期待される。加えて近年、SJS/TEN の発症機序において基礎的な知見も集積されている。

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、他 : 日皮会誌 121 : 2467-2487, 2011.
2. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. : N Engl J Med 364:1126-33、 2011。
3. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al. : Hum Mol Genet 20:1034-41, 2011.
4. Pichler WJ, Daubner B, Kawabata T. J Dermatol 38:216-21, 2011.
5. Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, et al. Nature 486:554-8, 2012.
6. Chung WH, Chang WC, Lee YS et al. JAMA 312:525, 2014.
7. Saito N, Qiao H, Yanagi T et al. Sci Transl Med 6:245ra95, 2014.
8. Aihara M, Kano Y, Fujita H et al. J Dermatol 42:768-77, 2015.
9. Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y et al. J Dermatol 38:236-45, 2011.