

Treatment of C2C12 cells expressing ALK2 receptors with BMP-4 or BMP-7 further increased ALP activity. BMP-7 showed higher activity than BMP-4 in cells transfected with mutant receptors such as ALK2(G356D) (Fig. 2C).

Dorsomorphin inhibited ALK2(G356D) activities in C2C12 myoblasts

Finally, we examined the effect of Dorsomorphin, a specific inhibitor of the Smad-dependent signaling from BMP type I receptors, on the activities of ALK2(G356D) in C2C12 cells [18]. Dorsomorphin inhibited the IdWT4F-luc and ALP activities, as induced by ALK2(G356D), in a dose-dependent manner, suggesting that Dorsomorphin and its derivatives may be useful for treating FOP caused by not only ALK2(R206H) but also ALK2(G356D) (Fig. 3).

Discussion

In the present study, we characterized ALK2(G356D), a unique ALK2 mutant identified in a Japanese patient who had a slow progressive FOP, severe hypodactyly in the thumbs of both hands and a severe defect of both halluces [12]. The G356D mutation is located at the central region of the serine/threonine kinase domain in ALK2 [12]. In contrast, the R206H mutation found in the classical FOP patients is located in the GS domain, which functions as a switch for kinase activity. Given these unique manifestations in the patient, as well as the hypothesis that the rarity of this mutation may be related to the specific activity of ALK2(G356D), we compared the biological activities of ALK2(G356D) and ALK2(R206H) in vitro. Similar to ALK2(R206H), ALK2(G356D) induced Smad1/5/8 phosphorylation and transactivation of *Id1* promoter in C2C12 myoblasts. Moreover, co-transfecting ALK2(G356D) and Smad1/5 into C2C12 cells or treating the C2C12 cells that express ALK2(G356D) with BMPs cooperatively induced osteoblastic differentiation. The effect of ALK2(G356D)-induced osteoblastic differentiation was suppressed by Dorsomorphin, a specific inhibitor of the BMP-regulated Smad pathway. These results supported and further extended our previous findings that the heterotopic bone formation in FOP may be induced by a constitutively active ALK2 through Smad1 or Smad5. Therefore, the inhibition of these mutant ALK2 receptors by specific inhibitors such as Dorsomorphin and its derivatives may represent strategies for blocking heterotopic bone formation in FOP.

Surprisingly, the biological activities of ALK2(G356D) were found to be weaker than those of ALK2(R206H) in spite of the fact that the patient had some severe clinical features. We speculated that ALK2(G356D) may have changed the substrate specificity and activated Smad2/3 pathway in addition to Smad1/5/8. ALK2(G356D) activated IdWT4F-luc, but failed to activate CAGA-luc, suggesting that ALK2(G356D) did not activate the Smad2/3 pathway. In addition, we could not detect any differences between ALK2(G356D) and ALK2(R206H) in other signaling pathways, such as the p38 and ERK1/2 MAP kinase pathways [19]. These results suggested that a quantitative difference in the kinase activities between ALK2(G356D) and ALK2(R206H) on Smad1/5/8 may have caused the difference in clinical features in the FOP patients, although we could not rule out the possibility that other signaling pathways are also involved in these features. A recent report has suggested a novel function for R-Smads in regulating cell functions through DROSHA mediated microRNA maturation [20]. Additional experiments will be required to elucidate these possibilities.

It is interesting to note that the clinical features of the patient who had ALK2(G356D) could be classified into an embryonic developmental phenotype and a post-natal phenotype. The slow, progressive heterotopic bone formation, a typical post-natal phenotype, may be explained by the lower ALK2(G356D) kinase activ-

ity compared with the kinase activity in ALK2(R206H). In contrast, the severe hypodactyly in the thumbs of both hands and the severe defect in both halluces in the patient with ALK2(G356D) may be due to patterning defects of digits during embryogenesis. These clinical features in the patient clearly indicated that ALK2 has two distinct types of physiological functions during embryogenesis and during the post-natal period in humans. Establishment of a transgenic mouse carrying the ALK2(G356D) mutation may help elucidate these roles of ALK2 in vertebrates.

In conclusion, ALK2(G356D) is a weakly activated BMP type I receptor that induces activation of the BMP-regulated Smad signaling pathway. Dorsomorphin and its derivatives may represent therapeutic approaches for inhibiting heterotopic bone formation in FOP induced by mutant ALK2 receptors.

Acknowledgments

We thank members of the Division of Pathophysiology, Research Center for Genomic Medicine, Saitama Medical University, for their valuable comments. We are grateful to Dr. J.A. Langer for kindly providing pDEF3. This work was supported in part by Health and Labour Sciences Research Grants for Research on Measures for Intractable Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, a grant-in-aid from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan, a grant-in-aid from the Support Project for the Formation of Strategic Research Center in Private University from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, a grant-in-aid from the Sankyo Foundation of Life Science, a grant-in-aid from the Kawano Masanori Memorial Foundation for Promotion of Pediatrics, a grant-in-aid from the Novo Nordisk Award for Growth and Development, and a grant-in-aid from Japan Intractable Diseases Research Foundation.

References

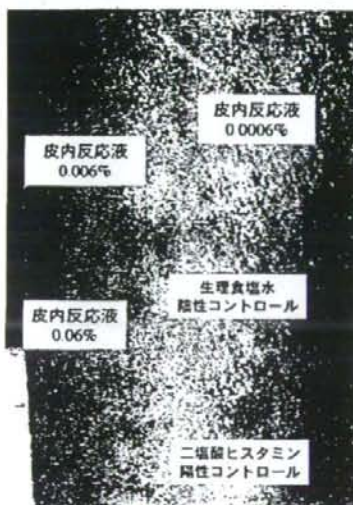
- R.B. Cohen, G.V. Hahn, J.A. Tabas, J. Peeper, C.L. Levitz, A. Sando, N. Sando, M. Zasloff, F.S. Kaplan, The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. A study of forty-four patients, *J. Bone Joint Surg. Am.* 75 (1993) 215–219.
- F.S. Kaplan, W. McCluskey, G. Hahn, J.A. Tabas, M. Muenke, M.A. Zasloff, Genetic transmission of fibrodysplasia ossificans progressiva. Report of a family, *J. Bone Joint Surg. Am.* 75 (1993) 1214–1220.
- F.S. Kaplan, J.A. Tabas, F.H. Gannon, G. Finkel, G.V. Hahn, M.A. Zasloff, The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva. An endochondral process, *J. Bone Joint Surg. Am.* 75 (1993) 220–230.
- M.R. Urist, Bone: formation by autoinduction, *Science* 150 (1965) 893–899.
- J.M. Wozney, V. Rosen, A.J. Celeste, L.M. Mitsock, M.J. Whitters, R.W. Kriz, R.M. Hewick, E.A. Wang, Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities, *Science* 242 (1988) 1528–1534.
- K. Miyazono, S. Maeda, T. Imamura, BMP receptor signaling: transcriptional targets, regulation of signals, and signaling cross-talk, *Cytokine Growth Factor Rev.* 16 (2005) 251–263.
- T. Katagiri, T. Suda, K. Miyazono, The bone morphogenetic proteins, in: R. Derynck, K. Miyazono (Eds.), *The TGF- β Family*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 2008, pp. 121–149.
- T. Katagiri, M. Imada, T. Yanai, T. Suda, N. Takahashi, R. Kamijo, Identification of a BMP-responsive element in *Id1*, the gene for inhibition of myogenesis, *Genes Cells* 7 (2002) 949–960.
- E.M. Shore, M. Xu, G.J. Feldman, D.A. Fenstermacher, T.J. Cho, I.H. Choi, J.M. Connor, P. Delai, D.L. Glaser, M. LeMerrer, R. Morhart, J.G. Rogers, R. Smith, J.T. Triffitt, J.A. Urtizberea, M. Zasloff, M.A. Brown, F.S. Kaplan, A recurrent mutation in the BMP type I receptor *ACVR1* causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva, *Nat. Genet.* 38 (2006) 525–527.
- M. Nakajima, N. Haga, K. Takikawa, N. Manabe, G. Nishimura, S. Ilegawa, The *ACVR1* 617G-A mutation is also recurrent in three Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva, *J. Hum. Genet.* 52 (2007) 473–475.
- T. Fukuda, M. Kohda, K. Kanomata, J. Nojima, A. Nakamura, J. Kamizono, Y. Noguchi, K. Iwakiri, T. Kondo, J. Kurose, K.I. Endo, T. Awakura, J. Fukushi, Y. Nakashima, T. Chiyonobu, A. Kawara, Y. Nishida, I. Wada, M. Akita, T. Komori, K. Nakayama, A. Nanba, Y. Maruki, T. Yoda, H. Tomoda, P. B. Yu, E.M. Shore, F.S. Kaplan, K. Miyazono, M. Matsuoka, K. Ikebuchi, A. Ohtake, H. Oda, E. Jimi, I. Owan, Y. Okazaki, T. Katagiri, Constitutively activated ALK2 and increased smad1/5 cooperatively induce BMP signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva, *J. Biol. Chem.* (2008), doi:10.1074/jbc.M801681200.

- [12] H. Furuya, K. Ikezoe, L. Wang, Y. Ohyagi, K. Motomura, N. Fujii, J. Kira, Y. Fukumaki, A unique case of fibrodysplasia ossificans progressiva with an ACVR1 mutation, G356D, other than the common mutation (R206H), *Am. J. Med. Genet. A* 146A (2008) 459–463.
- [13] T. Katagiri, A. Yamaguchi, M. Komaki, E. Abe, N. Takahashi, T. Ikeda, V. Rosen, J.M. Wozney, A. Fujisawa-Sehara, T. Suda, Bone morphogenetic protein-2 converts the differentiation pathway of C2C12 myoblasts into the osteoblast lineage, *J. Cell Biol.* 127 (1994) 1755–1766.
- [14] H. Suzuki, K. Yagi, M. Kondo, M. Kato, K. Miyazono, K. Miyazawa, c-Ski inhibits the TGF-beta signaling pathway through stabilization of inactive Smad complexes on Smad-binding elements, *Oncogene* 23 (2004) 5068–5076.
- [15] T. Fukuda, K. Kanomata, J. Nojima, I. Urakawa, T. Suzawa, M. Imada, A. Kukita, R. Kamijo, T. Yamashita, T. Katagiri, FGF23 induces expression of two isoforms of NAB2, which are corepressors of Egr-1, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 353 (2007) 147–151.
- [16] T. Katagiri, S. Akiyama, M. Namiki, M. Komaki, A. Yamaguchi, V. Rosen, J.M. Wozney, A. Fujisawa-Sehara, T. Suda, Bone morphogenetic protein-2 inhibits terminal differentiation of myogenic cells by suppressing the transcriptional activity of MyoD and myogenin, *Exp. Cell Res.* 230 (1997) 342–351.
- [17] K. Kodaira, M. Imada, M. Goto, A. Tomoyasu, T. Fukuda, R. Kamijo, T. Suda, K. Higashio, T. Katagiri, Purification and identification of a BMP-like factor from bovine serum, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 345 (2006) 1224–1231.
- [18] P.B. Yu, C.C. Hong, C. Sachidanandan, J.L. Babitt, D.Y. Deng, S.A. Hoyng, H.Y. Lin, K.D. Bloch, R.T. Peterson, Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism, *Nat. Chem. Biol.* 4 (2008) 33–41.
- [19] J.L. Fiori, P.C. Billings, L.S. de la Pena, F.S. Kaplan, E.M. Shore, Dysregulation of the BMP-p38 MAPK signaling pathway in cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), *J. Bone Miner. Res.* 21 (2006) 902–909.
- [20] B.N. Davis, A.C. Hilyard, G. Lagna, A. Hata, SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation, *Nature* 454 (2008) 56–61.

case 10

PART.I 即時型アレルギー ④原因物質=薬剤

皮内反応で確認できたスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムによるアナフィラキシー型薬疹



66歳、男性
スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムによる即時型アレルギーを疑い、ブリックテストを行ったが陰性であった。



皮内反応
同症例で皮内反応を認めたところ、ブリックテストやスクッチテストで陰性であった。またより低い濃度で陽性反応が得られた。

症例

症例：66歳、男性。

主訴：全身の痒疹、呼吸困難。

既往歴：アレルギー疾患を含めて、特記すべき事項なし。薬剤アレルギーの既往もなかった。

現病歴：初診の2日前より感冒症状があったため、近医を受診し、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム1gを注射用生理食塩水100mlに溶解し、点滴静注を開始した。10滴ほど点滴した時点で、嘔吐が出現。その後、全身の紅斑、痒疹と呼吸困難が出現したため、薬剤アレルギーを疑われ当科救急外来に搬送された。

点滴を施行した近医では本症例に対し、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムを同様に7回使用しており、使用可能な薬剤と判断していたため、点滴前に皮内反応は施行されなかった。

搬送時現症：血圧 91/56 mmHg、SpO₂ 88%。マスクにて酸素3 l/min吸入下、全身に紅斑と著明な腫脹を認めた。聴診上、呼吸音は異常を聴取しな

治療：エピネフリン0.4 mgを皮下注射し、ベタメタゾン2 mgとマレイン酸クロルフェニラミン10 mgを点滴し、症状は軽快した。後日、アナフィラキシーの原因検索のため、当科を受診した。

検査方法

皮膚テストにはスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム本剤1gと、それに付属している皮内反応液を用いた。皮内反応液はスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムが600 μg含有されており、1 mlの生理食塩水に溶解し、皮内反応に用いるものであるが、今回の検査には0.0006%、0.006%、0.06%の稀釈系列を設定したものを作成し、点滴静注に使用するときと同様の濃度であるスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム1gを生理食塩水100 mlに溶解したものを1 mlをそれぞれブリックテスト、スクッチテスト、皮内反応を行った。

結果およびその解釈

皮膚テスト開始前にブリックテストを行った。ブリック

ブリックテストとスクラッチテストの結果

試料	希釈濃度 (重量%)	ブリックテスト score (wheat)	スクラッチテスト score (wheat)
スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム皮内反応液	0.0006%	1+ (1 × 1 mm)	N.T
スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム皮内反応液	0.006%	1+ (1 × 1 mm)	N.T
スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム皮内反応液	0.06%	1+ (1 × 1 mm)	N.T
スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム静注用	1%	1+ (1 × 1 mm)	1+ (1 mm)
生理食塩水		0 × 0	0
二塩酸ヒスタミン		8 × 8	4

N.T: (not tested)

皮内反応の結果

試料	希釈濃度 (重量%)	皮内反応 膨疹径/発赤径	score
スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム皮内反応液	0.0006%	1 × 1/1 × 1 mm	-
スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム皮内反応液	0.006%	2 × 2/4 × 3 mm	-
スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム皮内反応液	0.06%	10 × 6/23 × 21 mm	2+
生理食塩水		1 × 1/1 × 1 mm	

テストは前腕屈側に、フリックランセット(EWO CAREAB, Gislaved, Sweden)を用いて施行した。判定は10 mg/ml 二塩酸ヒスタミン(和光製薬)を陽性コントロール、滅菌生理食塩水を陰性コントロールとし、15分後に膨疹径を測定した。ヒスタミンの半分に等しい反応を2+, これより小さく、陰性コントロールより大きい反応を1+, ヒスタミンと等しい反応を3+, 2倍の反応を4+とし、2+以上を陽性とした¹⁾。スクラッチテストは膨疹の直径を測定し、判定はブリックテストと同様に行った。皮内反応はアレルゲン液0.02 mlを前腕屈側の皮内に注射し、対照液として生理食塩水を用いた。判定は15分後に膨疹と発赤の長径と短径を測定し、膨疹(長径×短径)/発赤(長径×短径)として記載する。発赤径が10 mm以下のものを-, 11~20 mmのものを±, 発赤径21 mm以上かつ膨疹径9 mm以下のものを+, 発赤径21~40 mmかつ膨疹径10~14 mmのものを2+, 発赤径41 mm以上で膨疹径15 mm以上および明らかな偽足を示すものを3+として判定した²⁾。

フリックテスト、スクラッチテストではスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム1.0%の濃度まで検査を行ったがすべて陰性であった。しかし、皮内反応ではブリックテストやスクラッチテストで陰性であった1.0%より低い濃度である0.06%の濃度で陽性反応が得られた。

また、正常コントロール3名に対してスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム1%の濃度で皮内反応を行ったがすべて陰性であった。

以上より、本症例をスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムによるアナフィラキシー型薬疹と診断した。

生活指導

患者に対して、陽性であった薬剤の一般名と商品名を記載した薬疹カードを渡し、生活指導を行った。また、患者がその後の皮膚テストを希望しなかったため、代替の抗菌薬として、レボフロキサシンが内服可能であることを外来で確認した。

ブリックテスト、スクラッチテストと皮内反応の関連について

本症例ではブリックテスト、スクラッチテストが陰性であったにもかかわらず、皮内反応で陽性反応が得られた。本症例と同様にフリックテストやスクラッチテストが陰性であったにもかかわらず、皮内反応で陽性反応を示した例は本邦でも報告されている^{3,4)}。おのおのの皮膚テストにおける反応閾値が示された報告はないが、山田らは塩酸ミノサイクリンにおけるフリックテストの閾値が1 mg/mlであるのに対し、皮内反応の反応閾値は0.001 mg/mlであるとしている⁵⁾。また、中安らは塩

10 皮内反応で確認できたスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムによるアナフィラキシー型薬疹

酸ミノサイクリンのスクラッチテストの反応閾値は1 mg/mlで皮内反応は0.05 mg/mlであったと報告している²。これらの報告を参考にすると、皮内反応はブリックテストより1,000倍、スクラッチテストより20倍の感度があると想定される。

したがって、病歴より即時型の薬剤アレルギーが疑われる患者に対して、ブリックテストやスクラッチテストで再現性が得られなかった場合、正しい診断、生活指導をするためには可能な限り皮内反応まで施行することが必要である。

文献

- 1) 生野麻美子：皮膚病診療 21: 255, 1999
- 2) 矢上晶子ほか：臨床検査 50: 868, 2006
- 3) 中安慎二ほか：皮膚臨床 44: 639, 2002
- 4) 金林純子ほか：皮膚病診療 27: 1059, 2005
- 5) 山口正雄ほか：アレルギーの臨床 19: 1227, 1999

Key words

スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム、皮内反応、反応閾値

山北 高志 Yamakita, Takashi

藤田保健衛生大学医学部皮膚科
〒470-1192 豊明市番掛町田楽ヶ丘 1-98
FAX: 0562-93-2198

松永 佳世子 Matsunaga, Kayoko

藤田保健衛生大学医学部皮膚科

Back Issue

2007年11月号

Vol.6 No.11

Visual Dermatology

ウィジュアル・ダーマトロジー

秀潤社

特集・重症皮膚疾患のフラッグサイン～皮膚からのシグナルを見逃さない～

■責任編集：宮地 良樹（京都大学医学部皮膚科）

◆case：食物依存性運動誘発アナフィラキシー Stevens-Johnson 症候群 薬剤性過敏症候群 (DIHS) 移植片対宿主病 (GVHD) 汗斑球
増多を伴う結節性多発動脈炎 壞疽性膿皮症 壞疽に発展する境界線皮膚炎 blue toe syndrome コレステロール血症 抗リン脂質抗体症候群
成人 Still 病 梅毒 複合性局所疼痛症候群 (CRPS) の皮膚病変 色素性乾皮症 腫瘍様性天疱瘡 結節性乾皮 四肢肉腫 皮下脂肪炎 細胞
リンパ腫 ヒトパルボウイルス B19 感染と帯状 ウイルス性免疫不全と急性結核 急性 フドワリ型熱帯性皮膚炎候群 SSSS 壊死性筋膜炎 ハンセ
ン病

■定価 2,420円 (税別) 送料別 4,480円 (税別)

http://www.shounsha.co.jp

1111 8

PART 1 即時型アレルギー ④原因物質=薬剤

皮膚テスト、誘発テストを用いて原因検索を行った薬剤アレルギー

PC-G
100
PC-G
10000
ABPC
CBPC
SBPC



症例1
アンピシリン (ABPC)
アナフィラキシー患者 (症
例1) の各種ペニシリン
(PC) 製剤によるブリッ
クテスト (PRT) の30
分後判定時の写真

即時型薬剤アレルギーの原因薬剤を検索する皮膚テストとして即時型のブリックテスト (PRT)、スクラッチテスト、皮内テストが広く知られているが、個々の症例でその意義を明らかにした報告は思ひのほか少ない。ここでは、アナフィラキシー (様) 症状を呈した3症例における皮膚テストと誘発テストの結果を紹介し、即時型薬剤アレルギーの原因検索におけるその意義について述べる。

症例1

患者: 61歳, 主婦¹⁾
現病歴: 咽頭痛と咳あり, 某病院にて咳止めが投与されていたが, 症状が改善しないためアンピシリン (ABPC) に変更され, その1カプセルを内服したところ, 約10分後に蕁麻疹が顔面, 手, 左半身に出現し, 次いで悪心, 嘔吐, 下痢が出現した。その時に内服したABPCのカプセルの一部を嘔吐したという。その後, 全身の痒疹は次第に増強し, さらに全身皮膚および口腔粘膜の違和感, 尿意, 肛門周囲の腫脹が出現, 脱力著明となりそのまま意識消失し, 某病院内科に救急入院した。
入院時の現症と検査所見: 体格中等, 栄養良好, 血圧82/52 mmHg, 脈拍84/分, 体温34.7℃で, 意識障害, 全身の潮紅, 四肢末端のチアノーゼを認めたが, 皮膚知覚・腱反射に異常はなかった。血糖の高値と軽度~中等度腎障害の指標とされるPSP 15分値の低下以外に特記すべきことはなかったが, ショックの約6カ月後の検

査で血清中のIgEが570 IU/ml, およびIgGが1,960 mg/dlと軽度上昇していた。

入院中の経過: ソリタ[®]T3の補液により発症5時間後に意識は回復し, 入院9日後に軽快退院した。

PRT: ショックの7カ月後にABPC, カルペニシリン (CBPC), セファロリジン (CER) の試験試薬 (0.03%) でPRTを実施した。その結果は, 発症前に投与されていたABPCと同じ合成ペニシリン (PC) のCBPCが強陽性で, PC系と基本骨格の異なるセフェム系のCERは陰性であった (表1-1)。

ショックの8カ月後に痒み・潮紅・蕁麻疹反応を指標としてPC-G・PRT反応の経時的変化を観察すると, いずれの指標でも30分後がピークとなった (表1-2)。さらに8種のβ-ラクタム (β-LTM) 系抗生剤を用いて薬剤間の交叉反応を検討すると, 同じPC系抗生剤との間でのみ交叉反応を示した (表1-3)。左図はその交叉反応を示すPRT反応の30分後判定時の写真である。

IgE-RAST (radio-allergo-sorbent test): このアナフィラキシーが特異IgE抗体によるかどうかを検討するために, この症例の血清と比較検討のために内服テスト陽性の斑状丘疹状紅斑型薬疹患者血清と健康人血清について薬剤結合ヒト血清アルブミン (HAS) を吸着したpaper-discを用いて測定すると, ABPCショック患者の血清のみにハプテンのABPC, PC-G, PC-Vに特異的なIgE抗体価が検出された。右のグラフは, このABPCショック患者の血清について抗ABPC, PC-G, PC-V IgE抗体の発症後の経時的変化を示したものである。ショック発症後ゆるやかに低下傾向を示すが, PRT実施により上昇傾向を示した点は興味深い。

DLST (drug lymphocyte stimulation test): PC-G, ABPC, ABPC-HAS, IPABPC, SBPC, CBPCを刺激抗原としてDLSTを実施すると, SBPCを除きいずれもStimulation Index (SI) が約2倍と陽性であった。

症例2

患者: 39歳, 男性²⁾

表 1-1 症例 1 のショック 7 カ月後に実施された PRT 反応の経時的変化

試験薬剤名	2 分後	10 分後	15 分後	1 時間後	2 時間後	5 時間後
ABPC	痒み出現		膨疹出現	膨疹拡大	膨疹消失・ 濃い紅斑	紅斑消失
CBPC		痒み出現	膨疹	膨疹拡大	膨疹消失・ 濃い紅斑	紅斑消失
CER	反応なし	反応なし	反応なし	反応なし	反応なし	反応なし

表 1-2 症例 1 のショック 8 カ月後に実施された PC-G・PRT 反応の経時的変化

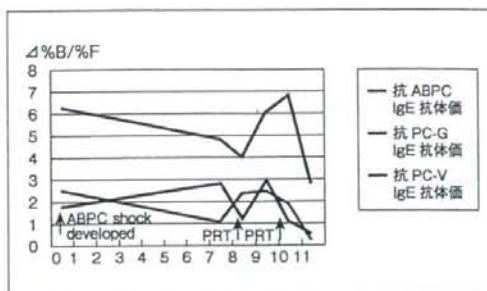
試験薬剤名	1 分後	5 分後	30 分後	1 時間後	8 時間後	24 時間後
痒み	1+	2+	3+	1+	-	-
潮紅	1+	2+	3+	2+	+/-	+/-
膨疹	-	1+	3+	1+	-	-

表 1-3 症例 1 のショック 8 カ月後に実施された各種 PC 剤の PRT 反応

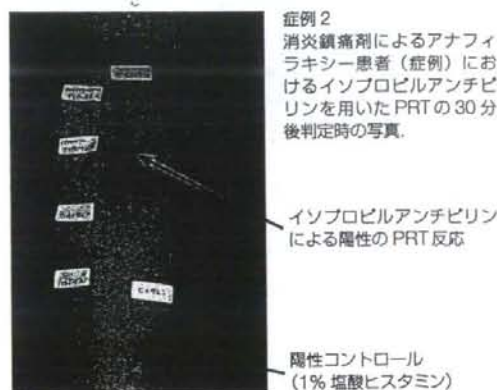
試験薬剤名	潮紅	膨疹	試験薬剤名	潮紅	膨疹
PC-G (百単位/m)	1+	2+	IPABPC	1+	1+
PC-G (千単位/m)	2+	3+	CET	-	-
ABPC	2+	3+	CER	-	-
CBPC	2+	3+	CEZ	-	-
SBPC	2+	2+	Saline	-	-

現病歴：痛風の痛みにセデス®・ハイ、パファリン® A錠、イブ®糖衣錠、ロキソニン®のいずれかを内服した約 1 時間半から 2 時間後にくしゃみ、めまい、全身性の浮腫性紅斑が出現し、救急車で近医に搬送された。収縮期血圧 60 mmHg, SaO₂ 93% と低下しており、ボスミン®とソルコーテフ®が投与され、症状は速やかに消失し、半日後に退院帰宅した。その約 1 カ月後の朝に前述した市販の鎮痛薬のいずれかを内服したところ、同じように約 2 時間後にくしゃみ、めまい、全身性の紅斑が出現し、救急車で近医に搬送された。血圧は測定できず、SaO₂ が 80% 台と低く、前回と同様の処置で症状は消失し、その 3 日後に精査目的で当科に入院した。臨床検査成績：末梢血液と血液生化学の検査に異常なく、血清 IgE 値は 364 IU/ml と軽度上昇し、RAST は、スギ、ダニ、ハウスダストが class 1、カンジダが class 2 であった。

PRT：原因薬の可能性のある市販の鎮痛薬の中でセデス・ハイのみが 3+ と陽性であったため、その成分であるイソプロピルアンチピリン、アセトアミノフェン、アリルイソプロピル尿素、無水カフェインについて PRT を実施したところ、写真に示したようにイソプロピルアンチピリンのみが陽性対照とほぼ同じくらいの 3+ と陽



症例 1 における血清中の抗 ABPC、PC-G、PC-V IgE 抗体の発症後の経時的変化



性であり、この成分に対する即時型アレルギーと診断された。

症例 3

患者：57 歳、女性³⁾。
 現病歴：5 年前より抗生剤、鎮痛薬等の投与後に悪心、発熱を伴って体幹を中心とする紅斑の出現をくり返し、時に血圧低下、呼吸困難も伴うこともあった。約 1 年前、手術後に体幹を中心に紅斑、丘疹が出現、21 日前にもボルタレン®内服後に同様の症状が出現し、ステロイド薬と抗ヒスタミン薬の投与にて軽快した。薬剤アレルギーが疑われ、精査目的で当院を紹介され入院した。入院時の現症と検査所見：身体所見に異常なく、末梢血液と血液生化学の検査も異常なし。
 原因薬の検索：病歴から少なくともボルタレンによるアナフィラキシー（様）症状があることが疑われたが、ボルタレン内服時以外にも症状出現の既往があったため、手術時に投与された数種類の抗生剤、麻酔薬、鎮痛薬に

case 8 皮膚テスト、誘発テストを用いて原因検索を行った薬剤アレルギー

表2 症例3の各種皮膚テスト、DLST、内服テストの結果

薬剤名	内服歴	PRT	PT48h PT72h	遅延型皮内 テスト	DLST	内服 テスト
CEZ, セファメ ジン	あり	-	NT	13x13mm (水疱)	+ (2.6)	NT
CMZ, セフメタ ゾン	あり	NT	NT	12x12mm (水疱)	+ (2.8)	NT
CPR, プロアク ト	あり	-	NT	18x18mm (水疱)	+ (2.0)	NT
CTM, パンスボ リン	あり	NT	NT	15x15mm (水疱)	+ (2.5)	NT
CAZ, モダシン	あり	NT	NT	11x11mm (水疱-)	+ (3.7)	NT
アズトレオナム, アザクタム	あり	-	NT	NT	NT	NT
CFDN, セフジニ ル, セフゾン	あり	-	-	NT	NT	NT
CFDX-PR, パネ ン	あり	-	-	NT	NT	NT
TC, テラマイシ ン	あり	-	-	NT	NT	陽性
アスピリン	あり	-	-	NT	NT	陽性
ザルトプロフェ ン, ソレトシ	あり	-	-	NT	NT	陽性
インドメタシン, インチロン	あり	-	-	NT	NT	陽性
ジクロフェナク Na, ボルタレン	あり	-	-	NT	NT	陽性

ついてPRT、パッチテスト(PT)、遅延型皮内テスト等の皮膚テスト、DLST、内服テストが実施された。その結果は、表2に示したように、まずPRTは実施された各種抗生剤、各種鎮痛薬のすべてが陰性であった。PTも実施された薬剤のすべてが48時間後・72時間後判定とともに陰性であった。遅延型皮内テストは、15分後はすべて陰性であったが、12時間以降の判定ではテストを実施したすべてのセフェム系抗生剤(5種)が強陽性であり、24時間後はCAZ(セフトジジム, モダシン[®])以外すべて皮内テスト部位に水疱形成がみられた。DLSTは、上記の遅延型皮内テスト24時間後判定で陽性の5種類のセフェム系抗生剤すべてがSIで2以上と陽性であった。以上の成績から遅延型薬剤アレルギーに
よると思われる中毒疹様薬疹の原因薬はセフェム系抗生剤と診断されたが、血圧低下、呼吸困難等のアナフィラキシー(様)症状の原因薬の検索のため、投与歴のあるボルタレンを含む鎮痛薬4種、塩酸テトラサイクリン(ア
クロマイシン[®])について内服テストが実施された。その結果は、ボルタレン5mg(常用量の1/5量)内服にて血圧低下は認めなかったものの、写真に示したように1時間後に37℃台の発熱、2時間後に体幹を中心とする
びまん性潮紅が誘発された。しかし、アクロマイシン、

症例3

抗生剤と消炎鎮痛剤の過敏症患者においてジクロフェナクNa 5mg(常用量の1/5量)の内服により、まず1時間後に37℃台の発熱が、次いで2時間後に体幹を中心
にびまん性潮紅が誘発された。



その他の消炎鎮痛剤3種はすべて陰性であった。

まとめ

以上より、症例1では、PRTにより薬剤アナフィラキシーの原因薬のABPCとその交叉反応性薬剤のPC系製剤が診断され、症例2では、PRTにより薬剤アナフィラキシーの原因薬としてイソプロピルアンチピリンが診断された。これに対して、症例3では、遅延型皮内テストにより中毒疹様薬疹の原因薬がセフェム系抗生剤と診断されたが、血圧低下、呼吸困難等のアナフィラキシー(様)症状の原因薬は皮膚テストと内服テストの結果から鎮痛薬のボルタレンであり、おそらく非アレルギー性の鎮痛薬不耐症の機序によると推察された⁴⁾。

文献

- 1) 刈部ひとみほか: 治療 62: 1371, 1980
- 2) 西香織ほか: 皮膚臨床 48: 590, 2006
- 3) 池澤優子ほか: 日皮アレルギー 11: 177, 2003
- 4) 池澤善郎ほか: 日皮会誌 117: 2254, 2007

Key words

アナフィラキシー(様)症状、ブリックテスト、誘発テスト

池澤 善郎 Ikezawa, Zenro

横浜市立大学医学部皮膚科
〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9
FAX: 045-786-0243

福田 香織 Fukuda, Kaori

横浜市立大学医学部皮膚科

池澤 優子 Ikezawa, Yuko

横浜市立大学医学部皮膚科

総説 1 PART.1 医療連携とSJS

皮膚病変からみた Stevens-Johnson 症候群

池澤 善郎

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の診断に関しては、厚生省科研費研究班(橋本公二班長, 2001)¹⁾から、表1のような診断基準が提案され、これが広く受け入れられている。しかし、具体的な個々の症例の診断となると、典型例は議論になることがないが、実際の診療の現場では結膜充血、口唇の発赤・びらん、口腔の粘膜疹を伴う多形滲出性紅斑型の薬疹やウイルス性中毒疹と混同される症例も少なくない。そこで本稿では、SJS の診断として何を重視すべきかという視点から「皮膚病変からみた SJS」について解説する。

SJS とは、TEN とは？ 両者の違い、その壊死性障害の発症機序

SJS とは、皮膚粘膜移行部を中心に紅斑、水疱、びらんを中心とする、主に眼や口唇の粘膜疹が必発する表皮や粘膜上皮の壊死性障害を特徴とした重症の表皮型多形滲出性紅斑である。一方、toxic epidermal necrolysis (TEN: 中毒性表皮壊死症) とは、粘膜疹を伴う広範な

皮膚の紅斑・水疱・剥脱・びらんを来す表皮の壊死性障害を特徴とした最重症の表皮型多形滲出性紅斑である。これら上皮組織壊死性障害の発症機序としては、①細胞障害性T細胞(CD8⁺T cells)による直接的な細胞障害、②Fas/Fasリガンド系を介した extensive apoptosis による細胞障害、③IFN γ 、TNF α をはじめとした種々のサイトカインによる上記 extensive apoptosis の促進とその直接的作用による細胞障害などが考えられている^{2, 3)}。図1はSJS/TENにおける上皮組織壊死性障害の発症機序を模式的に図示したものである。このようにSJSとTENの発症機序は基本的に同じであり、SJSは進行に伴いTENに進展することから、両者の基本病態は同じと考えられているものの、両者の典型例では症状に明らかな違いがあり、その識別は容易であるが、日常診療の場ではしばしば両者の異同・重複・進展が問題となる。

Roujeauらは、両者の異同に関して、水疱・表皮剥離・壊死などの表皮障害性発疹の体表面積に占める比率により、10%未満をSJS、10~30%をSJS-TENの重複(SJS-TEN overlap)、30%以上をTENと分類することを提案している⁴⁾。しかし、びまん性紅斑から進展したTENは、表皮障害性発疹の比率が10%以上とされている

表1 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の診断基準 (案*)

<p>概念 発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは薬剤である。</p> <p>主要所見 (必須) 1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変がみられる。 2. びらんもしくは水疱は体表面積の10%未満である。 3. 発熱。</p> <p>副所見 4. 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。 5. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。</p> <p>主要所見3項目全てを満たすものをSJSと診断する。</p> <p>ただし、TENへの移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。 主要項目の3項目をすべて満たす場合SJSと診断する。</p>

*SJS, TEN と DIHS の診断基準および治療指針の研究班 (橋本公二班長, 2001) より

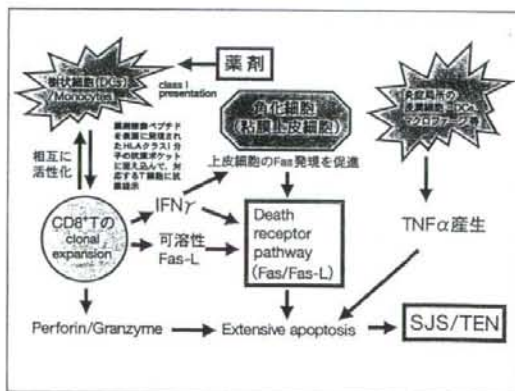


図1 SJS/TENにおける上皮組織壊死性障害の発症機序(模式図)

ることから、同研究班は、整合性を図るために、10～30%のSJS-TEN overlapと30%以上のSJS進展TENを区別しないで、どちらもSJS進展TENとしている^{1, 5-7)}。そのため、同研究班は、表2のようなTENの診断基準を提案し、発症期の症状に基づいたTENのサブタイプ分類として、従来の4型分類を簡略化し、表3のようなI型のSJS進展型(TEN with spot)、II型のびまん性紅斑進展型(TEN without spot)、III型の特殊型の3型分類を提案している^{1, 5-7)}。

SJSの原因の多くは薬剤であるが、小児ではマイコプラズマ感染やウイルス感染が原因と思われる症例が比較的多い⁸⁾。TENの原因は、上記いずれのサブタイプにおいてもその大部分が薬剤であり、ほかに農薬が原因と

思われる症例、骨髄移植や術中・術後の輸血が原因、なって急性GVHDとして発症した症例などがあるが⁹⁾である。そのため、原因薬剤の内服に引き続いておこす高熱などの全身症状があり、皮膚粘膜移行部、とくに目や口唇の紅斑、水疱、びらん、血痂を伴う多形滲出性紅斑の場合、SJSやSJS進展TENを疑い、できるだけ早期に専門医に送ることが重要である。

SJSの皮膚粘膜症状とその特徴

1) SJSの眼症状

SJSは、先に述べたように表皮粘膜移行部を中心とした表皮の壊死性障害による水疱、表皮剥離・びらんを認め、かつ高熱・感冒様症状などの全身症状を認めることが特徴である。同じ皮膚粘膜移行部でも、鼻孔・肛門周囲・外尿道口に比べると、眼球結膜と口唇部が侵襲される頻度はほぼ100%ときわめて高いが、眼球結膜の充血はウイルス性中毒疹のそれに比べると兎眼のように赤くて症状も強く、多くは痛みを伴っており、患者自身も個々の症例により(程度の差はあるが)ある程度の重篤感・重症感を感じる点が鑑別診断上重要である。癒着や瞳孔部の白濁化による失明や視力低下を来すような眼球結膜障害の場合、眼科的には角膜上皮幹細胞が存在する眼の輪部上皮や結膜上皮の欠損を伴っていることが眼病変における予後判定の重要なポイントとされているが、眼科的所見については別項(p.738)で詳しく解説されているので、参照されたい⁹⁾。

このように眼症状は本症の診断にとってきわめて重要であるが、眼球結膜の充血を重視しすぎると、時に、ウイルス性中毒疹の多くがSJSになってしまう危険があ

表2 TEN(中毒性表皮壊死症)の診断基準(案*)

<p>概念 広範囲な紅斑と全身の10%以上の表皮の壊死性障害による水疱、表皮剥離・びらんを認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は薬剤である。</p> <p>主要所見(必須) 1. 体表面積の10%を越える水疱、表皮剥離・びらん。 2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できる。 3. 発熱。</p> <p>副所見 4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。 5. 粘膜疹を伴う。 6. 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。</p> <p>主要所見3項目すべてを満たすものをTENと診断する。</p>
--

*SJS, TENとDIHSの診断基準および治療指針の研究班(橋本公二班長, 2001)より

表3 TENの発症期の症状によるサブタイプ分類(訂正版)
*別称電撃型

AGEP: acute generalized exanthematous pustulosis, DIHS: drug-induced hypersensitivity syndrome.

なおSJSから進展したTENには多形滲出性紅斑が散在性にみられるため、TEN with spotsといわれ、それと対比してびまん性紅斑から進展した電撃型はTEN without spotsといわれる。

分類	粘膜疹	皮疹(壊死性病変の体表面積に占める割合)
I型:SJS進展型(TEN with spot)	口唇・眼結膜等の粘膜皮膚移行部における粘膜上皮の壊死性障害が必発	SJSで始まり、水疱・表皮剥離を伴う標的型・非標的型の多形滲出性紅斑・紫斑が全身に多発融合する(10%以上)
II型:びまん性紅斑進展型(TEN without spot)*	口唇・眼結膜等の壊死性粘膜障害を高頻度に伴う	全身性のびまん性紅斑で始まり急速に水疱と表皮剥離が進行する(10%以上)
III型:特殊型	口唇・眼結膜等の壊死性粘膜障害を高頻度に伴う	I型とII型のいずれにも該当しないで、固定疹型、腫瘍型(AGEPを含む)、ジベル型、紫斑型、紅斑丘疹型・多形滲出性紅斑型・紅皮症型の紅斑群(DIHSを含む)等の各種中毒疹で始まり、慢性・亜急性・急性の経過をたどって水疱化と表皮剥離が進行する(10%以上)

説 1 皮膚病変からみた Stevens-Johnson 症候群

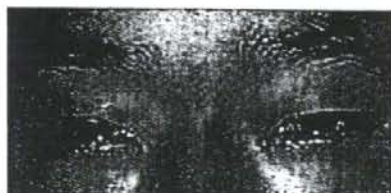


図2 抗痙攣薬ゾニサミド服用中に発症した SJS における急性期の眼所見



図3 感冒薬服用中に発症した SJS 患者
a) 第3病日(初診時)における眼所見。b) 拡大所見：輪部上皮や結膜上皮の欠損が認められる。



図4 感冒薬と抗真菌薬服用中に発症した SJS 患者の第5病日の右眼所見



図5 感冒薬服用中に発症した SJS 進展 TEN 患者
a) 第10病日の眼所見。b) 第19病日の眼所見。

る。事実、日本では欧米に比べると、眼球結膜の充血を伴う播種性の紅斑丘疹型や多形滲出性紅斑型の薬疹が、皮疹や粘膜疹における表皮や粘膜上皮の extensive apoptosis による壊死性変化の確認なしに SJS と診断され報告されている症例が多いので注意を要する。

図2は、抗痙攣薬ゾニサミド服用中に発症した SJS 患者(15歳男性)における急性期の眼所見で、この写真だけでは急性ウイルス感染でみられる眼球結膜の充血との鑑別が問題になるが、有痛性であり、あとで紹介するように SJS に特徴的な口唇の特徴的な壊死性のびらんが認められたことから SJS と診断されている。図3aは、感冒薬服用中に発症した SJS 患者(23歳女性)の初診時(第3病日)の眼所見であり、痛みがあり、このような出血・びらんを伴う顕著な結膜炎は急性ウイルス感染でみられる眼症状と趣を異にしたものである。事実、眼科併診により拡大してみると、図3bに矢印で示したように、輪部上皮や結膜上皮の欠損が認められる。図4は、感冒薬と抗真菌薬服用中に発症した SJS 患者(73歳男性)の第5病日の右眼所見で、眼球と眼瞼の結膜の充血・出血・びらんが顕著であり、肉眼的にも結膜上皮の欠損があると推定される。図5aは、感冒薬服用中に発症した SJS 進展 TEN 患者(29歳女性)における第10病日の眼所見で、すでに眼裂部の癒着が始まり、第19病日には、図5bに示したように、癒着はさらに進行し、角膜の白

濁化が始まっており、SJS に特徴的な眼所見に一致している。こうした眼症状があれば SJS が強く疑われるが、眼球・眼瞼結膜の充血のみでは、たとえ有痛性であっても、SJS の確定診断には充分でなく、眼症状は初期の場合視診だけで SJS と診断することは容易でないことがあるので注意を要する。

2) SJS の口唇粘膜症状

これに対して、口唇の特徴的な血痂を伴うびらん・潰瘍は、口腔粘膜の出血性びらんや前述した眼所見を高率に伴っており、その存在だけで SJS と診断できるほど SJS にもっとも特異的な皮膚粘膜症状であり、診断にきわめて有用である。

図6は、カルバマゼピン投与後に発症した SJS 患者(2歳3か月女児)の血痂を伴う口唇のびらんであり、図7もまたマイコプラズマ肺炎とフェノバルビタール投与後に発症した SJS 患者(8歳男児)の血痂を伴う口唇のびらんであり、どちらも一見して SJS と診断できるほど



図6 カルバマゼピン投与後に発症したSJSの口唇所見

図7 マイコプラズマ肺炎とフェノバルビタール投与後に発症したSJSの口唇所見



図8 図2と同じSJSの口唇所見

図9 図3と同じSJS患者の初診時、第3病日における口唇の所見



特徴的な所見である。図8は、図2と同じ抗痙攣薬ゾニサミド服用中に発症したSJS患者(15歳男児)の口唇所見で、血痂の付着がないが、こうした口唇の顕著なびらんに加え、強い眼症状と皮疹の病理組織所見からSJSと診断されている。図9は、図3と同じSJS患者(23歳女性)の第3病日(初診時)における口唇の所見で、同じく血痂を伴っていないが、出血を伴う口唇びらんであり、口腔粘膜に出血性の粘膜疹があり、さらに前述したように眼結膜に尋常ならざる強い結膜炎の所見が認められ、SJSと診断されている。

3) SJSの皮膚症状

一方、SJSにおける皮膚症状の特徴は小指頭大から拇指頭大のわずかに隆起する紅斑で、個々の皮疹は浸潤があり、紅斑の中心部は暗紫紅色調を呈してしばしば水泡が生じ、急速に増加・拡大する傾向がある。こうした非典型的なターゲット状の多形滲出性紅斑は、SJSの診断基準(表1)にも記述されているように、SJSに特徴的とされている¹⁾が、実際には、非典型的な多形滲出性紅斑だけでなく、斑状丘疹状紅斑、びまん性紅斑、浸潤性紅斑としかいいようがないものなどさまざまであり、しかもこれらの皮疹はいずれも厳密な意味でSJSに特異的であるといえないため、可能な限り病理組織学的に表皮の壊死性変化を確認することが必要である。

またSJSから進展したTENの場合、通常非典型的なターゲット状の多形滲出性紅斑を中心にさまざまな紅斑が散在性にみられるため、TEN with spotsといわれている(表3)^{1,5)}。こうしたSJS進展TENの場合、急性・亜急性期に爪囲紅斑が顕著で爪の脱落が高頻度に見られる点も特徴とされている。

図10は図6と同じSJS患者(2歳3カ月女児)の皮疹で、暗紫紅色調で一部に小びらんが認められることから表皮壊死が生じていることが示唆される。図11aは、図7と同じSJS患者(8歳男児)の皮疹で、体幹・四肢を中心に水泡を有し一部はびらんとしている非典型的なターゲット状の多形滲出性紅斑が散在性に認められ、図11bはその拡大写真であり、病理組織学的に、図11cに示したように表皮の上層に多くの好酸性細胞壊死(apoptosis)、表皮基底層の液状変性、真皮の血管周囲性細胞浸潤が認められる。図12は、図8と同じSJS患者(15歳、男性)の皮疹で、一見すると特記すべきことのない非定型的な浸潤性紅斑であるが、病理組織学的には同じく表皮のapoptosisや表皮基底層の液状変性が認められている。図13は、カルバマゼピン投与後に発症したSJS患者(73歳男性)の皮疹で、一見して播種状の斑状丘疹状紅斑であるが、胸部部など紅斑の一部では中心部が暗紅色調で小びらんが認められることから表皮壊

説 1 皮膚病変からみた Stevens-Johnson 症候群



図 10 図 6 と同じ SJS 患者の皮膚



図 11 図 7 と同じ SJS 患者の皮膚
a) 臨床像, b) 拡大写真, c) 皮膚の病理組織学的所見。表皮の上層に多くの好酸性細胞壊死 (apoptosis)、表皮基底層の液状変性、真皮の血管周囲細胞浸潤が認められる。

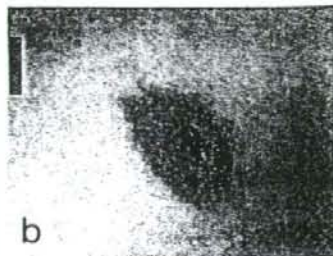


図 12 図 8 と同じ SJS 患者の皮膚

死が生じていることが示唆される。また図 14 は、図 3 や図 9 と同じ SJS 患者の皮膚の病理組織で、表皮のほぼ全層にわたる顕著な apoptosis、表皮基底層の液状変性、表皮向性のリンパ球浸潤等が認められる。

以上より、SJS の診断は、特徴的な眼と口唇の所見があれば、特殊な検査や皮膚生検なしに可能であり、逆にこうした特徴的な眼と口唇の所見がなければ、SJS と診断できないほど、眼と口唇の所見は重要である。SJS の皮膚症状は、先に述べたようにさまざまな紅斑のタイプや分布をとってくるため、できるだけ病理組織学的に表皮の壊死性変化を確認することが必要である。

SJS 早期診断のポイント

SJS 早期診断のポイントは、本症の特徴とされる口唇や眼裂部などの皮膚粘膜移行部における充血・出血を伴うびらん・痂皮形成に加えて、発症早期から口腔内・四肢末端の皮膚・粘膜に強い疼痛や灼熱感が認められることである。このような痛みを伴う症状は、粘膜だけでなく皮膚でもしばしば認められるため、留意する必要

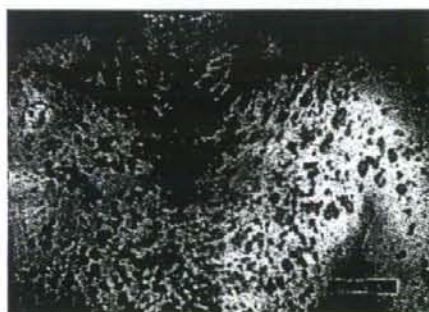


図 13 カルバマゼピン投与後に発症した SJS 患者の皮膚

がある。また、SJS では経過中に粘膜病変が皮膚病変よりも高率に遷延化することが多い。ステロイドパルス療法などにより病勢自体が沈静化すると、皮膚は急速に落屑を伴って上皮化していく場合が多いが、口唇や口腔内また陰部尿道口におけるびらんの上皮化は遅れることが多い。また発症当初は発熱や悪寒、咽頭痛などがあることからしばしばウイルス感染症に伴う中毒疹が疑われるが、粘膜病変の急速な悪化・進展により、SJS と診断されることがあるため、口唇や眼の症状の推移に対して格別に注意をはらう必要がある。

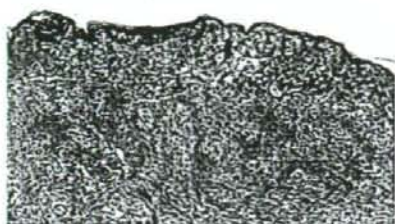


図14 図3や図9と同じSJS患者の皮膚の病理組織学所見。表皮のほぼ全層にわたる好酸性細胞壊死 (apoptosis)、表皮基底層の液状変性、表皮向性のリンパ球浸潤等が認められる。

したがって、SJSの特異的な早期徴候であるフラッグサインとしては、前述したSJSの特徴とされる口唇や眼球・眼瞼結膜の充血・出血を伴う痛性のびらんや血痂とともに、発症早期から認められることが多い顔面・体幹・四肢の痛みの強い非典型的な多形滲出性紅斑が重視されている¹⁰⁾。小児のSJSにおいては、先に述べたように薬剤以外にマイコプラズマ感染症が原因の症例も比較的多いこと^{6, 8, 11)}、また最初SJSと診断され、その後麻疹と診断された報告もあること¹²⁾から、口唇や眼の粘膜病変が軽度な発症の極初期に臨床症状のみで診断を確定するのはわずかしく、投薬歴を含む経過の詳細な問診とともに、皮膚・粘膜症状のその後の経過を注意深く観察し、とくに口唇や眼瞼部の粘膜病変の進行、病変部の疼痛症状などを見逃さないことが重要である。

近年10～20歳代の麻疹が急速に流行しており、若年者の高熱を伴う発疹に対しては麻疹や麻疹を合併した薬疹との鑑別に注意して経過をみていくことが重要である。

後遺症

SJSやSJS進展型TENのもっとも重篤な後遺症は、下気道の拘束性呼吸機能障害である。頻度は決して高くないが、高度に分化し再生能力が弱いと考えられる肺胞上皮細胞が障害されるため、急性症状が改善した後も肺組織の線維化が徐々に進み、肺胞レベルでの呼吸不全が進行し、障害された場合には回復することが困難で、急性期を脱しても最終的に致命的となることが多いので重大である。また同様に高度に分化し再生能力が弱いと考えられる角膜・結膜の障害は角膜混濁をもたらす。程度の差はあるが失明や視力低下を来し、眼症状がかなり

重篤な場合、しばしば睫毛欠損や涙管閉塞による眼球乾燥症状を後遺症として残すため注意が必要である。

これに対して、SJSやSJS進展型TENにおける皮膚の障害は概して表在性であるため、表皮の壊死性剥離が広範に生じて、多くは色素沈着や色素脱失を残す程度で寛解する例が多い。しかし、皮膚組織の障害レベルが深くなりやすい口唇部・眼瞼部・外陰部などの皮膚粘膜移行部が障害されるとこれらの開口部が癒着し、毛組織や爪組織の周辺皮膚組織が障害されると、稀に脱毛や爪の変形や脱落を残すことがあるので注意を要する。

おわりに

以上、本稿では「皮膚病変からみたSJS」と題して時に致命的となりうるSJSやSJS進展型TENについてその皮膚粘膜症状の解説を中心に解説した。これらの薬疹は救命しえても重篤な後遺症(拘束性呼吸器障害や失明など)をおこしうる。これを防ぐためにも、早期の診断と治療が大切である。今後は発症患者の遺伝子解析などを通じて、個々の薬剤がどのような遺伝子学的特徴をもつ患者にこうした重症薬疹が生じるのかなど、発症素因と発症機序のさらなる解明を期待して本稿の結びとしたい。

文献

- 1) 池澤善郎: アレルギー 56: 1231, 2007
- 2) Abe R et al: Am J Pathol 162: 1515, 2003
- 3) Chave TA: Br J Dermatol 153: 241, 2005
- 4) Roujeau J-C: J Invest Dermatol 102: 28s, 1994
- 5) 池澤善郎: 医学のあゆみ 205: 965, 2003
- 6) 相原道子, 池澤善郎: 日本臨牀 60: 322, 2002
- 7) 飯島正文: 皮膚臨床 38: 887, 1996
- 8) 松倉節子, 池澤善郎: 診断と治療 95: 219, 2007
- 9) 外園千恵: J Visual Dermatol 7: 738, 2008
- 10) 池澤優子, 毛利忍, 池澤善郎: J Visual Dermatol 6: 1138, 2007
- 11) 相原道子, 相原雄幸, 池澤善郎: 日皮会誌 115: 135, 2005
- 12) 早川 順, 塩原智夫: J Visual Dermatol 1: 282, 2002

Key words

SJS, SJS進展TEN, TEN with spot, 皮膚粘膜症状, 診断の要点

池澤 善郎 Ikezawa, Zenro

横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学
〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9
E-mail: lk4512@yokohma-cu.ac.jp

綜 説

アレルギー性皮膚疾患の病態と治療

—特に、アトピー性皮膚炎、重症薬疹、食物アレルギーに関する
当教室の研究紹介を中心に—

横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

池澤 善郎

Key words: atopic dermatitis (AD) — Natoo anaphylaxis — severe cutaneous adverse drug reaction (sCADR) — wheat allergy with enhancement effect of NSAIDs

はじめに

当教室は、初代の野口義園教授の時代から皮膚科領域における免疫アレルギーの研究を大きな柱としてきたが、私もその伝統を引き継いで免疫アレルギー性皮膚疾患の診療を重視してその病態と治療の研究に取り組んできた。今回取り上げたアレルギー性皮膚疾患とは、発症や悪化に外来性の抗原であるアレルゲンが関与するか又はその関与が想定される皮膚疾患を指し、接触皮膚炎(CD)、接触皮膚炎症候群(id疹)、全身性接触皮膚炎、汎発性金属疹、薬疹、アトピー性皮膚炎(AD)、蕁麻疹、口腔アレルギー症候群(OAS)、食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FDEIA)などが該当する。その類縁疾患や関連病態にアナフィラクトイド紫斑、掌跖膿疱症、gluten-sensitive Duhring

疱疹状皮膚炎、シックハウス症候群、化学物質過敏症、医薬品・食品添加物不耐症とアレルギーの発症に及ぼす環境ホルモン(内分泌攪乱物質)の効果などがある。本稿では、その中で、特に、AD、重症薬疹、皮膚科における最近の食物アレルギーを取り上げ、その病態と治療について当教室の研究成果の紹介を中心に解説する。

1. アトピー性皮膚炎(AD)の病態と治療

1) ADのモデルマウスに見る病態

AD様皮疹が皮表の黄色ブドウ球菌(黄ブ菌)の増加を伴って自然発症するDS-Nhマウスでは、所属リンパ節細胞の*Staphylococcal enterotoxin B* (SEB)の刺激培養によりIL-4でなくIFN- γ とIL-13の産生が亢進しており¹⁾、血清IgE値の軽度上昇を伴うAD様皮疹の発症と悪化が認められる。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。
PATHOGENESIS AND TREATMENT OF ALLERGIC SKIN DISEASE, ESPECIALLY, ATOPIC DERMATITIS, SEVERE CUTANEOUS DRUG REACTIONS AND FOOD ALLERGY—FROM INTRODUCTION OF STUDY IN OUR DEPARTMENT—

Zenro Ikezawa

Dept of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Abbreviations: AGEP "acute generalized exanthematous pustulosis", WDAIA "wheat dependent aspirin-induced anaphylaxis", GalCer " α -galactosylceramide", TEN "toxic epidermal necrolysis", CTL "cytotoxic lymphocyte", DDS "drug delivery system", DIHS "drug-induced hypersensitivity syndrome", PP "plasmaphoresis", OAS "oral allergy syndrome", PFAS "pollen-food allergy syndrome", LTS "latex-fruit syndrome", WDEIA "wheat dependent exercise-induced anaphylaxis"

池澤善郎: 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 [〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9]

E-mail: ik4512@med.yokohama-cu.ac.jp

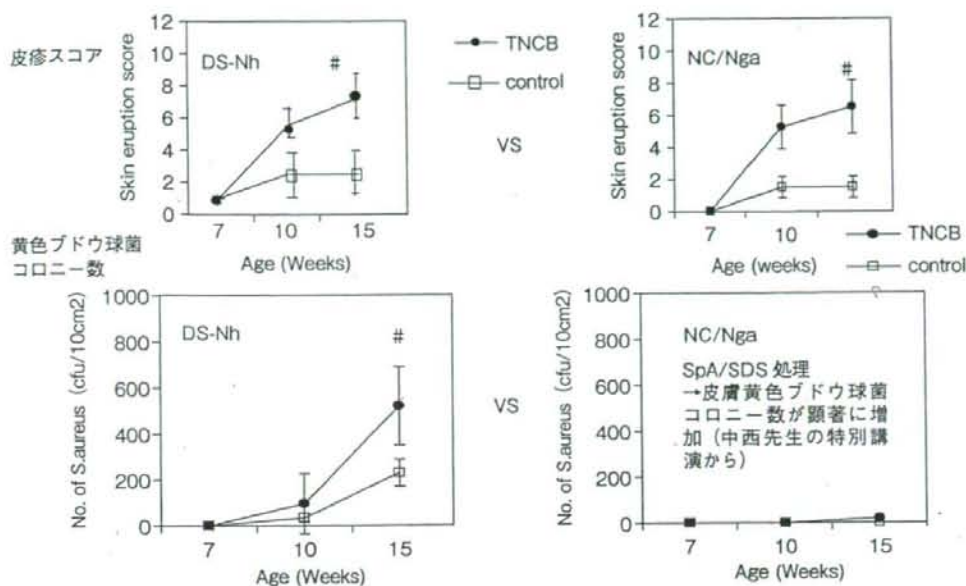


図1. DS-NhとNC-NgaにおけるAD様の皮膚スコアと皮膚の黄色ブドウ球菌コロニー数の経時的変化¹⁾.

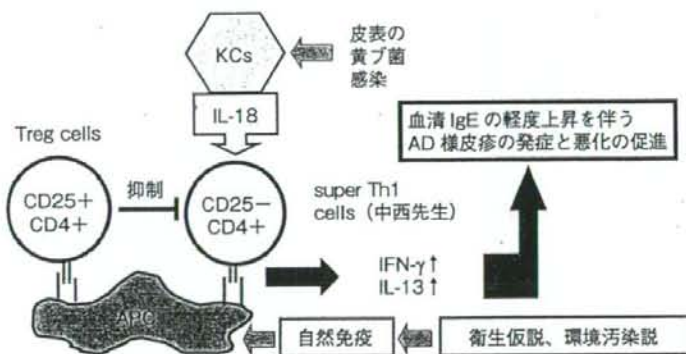


図2. CD25 + CD4 + 調節T細胞 (T reg) はCD25 - CD4 + super Th1によるIFN γ とIL-13の産生を抑制してAD様皮疹(アレルギー炎症)の誘導を免疫調節(抑制)する。

図1はDS-NhとNC-NgaにおけるTNCBの塗布接触感作に伴うAD様の皮膚スコアと皮膚の黄ブ菌コロニー数の経時的変化を示したものである¹⁾。DS-Nhでは皮疹の発症に先行して皮膚の黄ブ菌数が増加し皮膚スコアの上昇に伴いさらに黄ブ菌数が増加したのに対して、NC-Ngaでは皮膚スコアの上昇に先行して黄ブ菌の増加が認められ

ることはなく、代わりに皮膚のダニ数が増加し、ダニ特異的IgE抗体価が上昇していた。しかし、中西らはNC-Ngaも界面活性剤のSDS処理で皮膚バリアー機能を低下させた皮膚に連日黄ブ菌由来のprotein A (SpA)を連日塗布すると、皮膚ダニ数の増加や血清IgE値の上昇を伴うことなく、血清IL-18値と血清ヒスタミン値の上昇を伴って

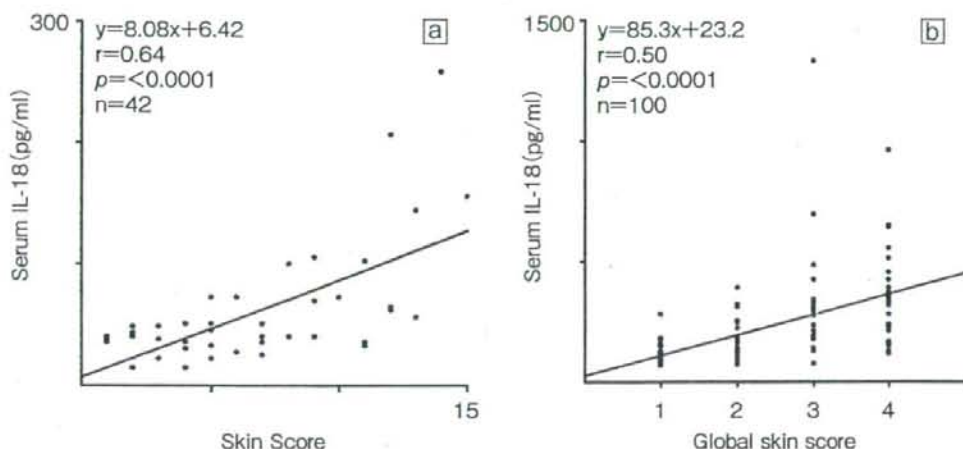


図3. ADのモデルマウスとAD患者における皮疹の重症度と血清IL-18値の相関関係⁴⁾.

【a】ADのモデルマウスにおける skin scores と血清IL-18値との間の相関関係.

【b】AD患者における4段階 global skin scores と血清IL-18値との間の相関関係.

AD様皮疹が発症した。さらに抗IL-18抗体でIL-18を中和することによりAD様皮疹の発症が抑制されたことから、図2に示したように黄ブ菌のような局所の微生物感染が表皮角化細胞によるIL-18の産生を誘導し、そのIL-18の作用でIL-13やIFN γ を産生するsuper Th1が誘導され、AD様皮疹が生じると報告している²³⁾。DS-Nhは、血清中のIL-18値が図3aに示したように皮疹のスコアと有意に相関しており⁴⁾、中西らが提唱しているsuper Th1によるAD自然発症のモデルマウスに相当すると思われる²⁴⁾。さらに、AD患者のドライスキンと皮表の黄ブ菌叢の検討によれば、AD患者のドライスキンから高率に黄ブ菌(cfu/cm²)が検出され、菌数(cfu/cm²)と皮膚所見7項目の平均スコアの間で相関が認められた(相関係数=0.54, $p<0.01$)²⁵⁾。そして黄ブ菌数が少ない群(100cfu/cm²未満)では保湿・保護のスキンケアのみで症状改善が見られるが、黄ブ菌数が多い群(100cfu/cm²以上)では保湿・保護のスキンケアのみでは症状改善が容易でなく抗菌外用薬や抗炎症性のステロイド外用薬の併用によるスキンケアが必要となる²⁵⁾。黄ブ菌の増殖に必要な糖を欠く静菌的FXクリームの連用試験2週間後の

皮膚所見は対照群に比べ顕著に改善し、この連用試験により黄ブ菌の総菌数に占める比率が有意に減少した²⁷⁾。AD患者の血清IL-18値も、図3bに示したようにADの皮疹のスコアと有意に相関しており⁴⁾、ヒトADの病態においてもADのモデルマウスDS-Nhと同様にsuper Th1が関与している可能性が高いと考えられる。

またDS-NhマウスにおいてTNCB感作前のCy投与群では無投与群に比べSEB刺激所屬リンパ節細胞によるIFN- γ やIL-13の産生上昇を伴ってAD様皮疹が増強したが血清IgE値は上昇せず、TNCB感作直前にCy無投与マウス由来のCD25+CD4+T細胞を移入することでCy投与によるAD様皮疹の悪化と皮表黄ブ菌数の増加に対し抑制効果を示した²⁹⁾。別の実験でCy投与1日後の腸間膜リンパ節におけるCD25+CD4+T細胞数が減少し、そのFoxp3の発現率が低下したので¹⁰⁾、抑制活性のあるCD25+CD4+Foxp3+調節T細胞は、恐らく図2に示したようにIgE産生よりはCD25-CD4+super Th1細胞によるIFN γ とIL-13の産生を抑制してAD様皮疹発症を免疫調節していると考えられる。このCD25+CD4+調節T細胞の免疫調節を受けるsuper

Th1によるアレルギー炎症は、ADのモデルマウスだけでなくヒトのADにおいてもその発症と悪化に関与しているのかもしれない。

また上記DS-NhマウスのAD様皮膚疹に対するササエキスの外用は、AD様皮膚疹発症の実験系において皮膚疹発症と表皮黄ブ菌の増殖を抑制し、DNFB反復接触感作によるAD様皮膚疹誘発の実験系において皮膚疹発症を遅延させ、IgE抗体の産生と所属リンパ節細胞によるIL-13やIFN γ の産生を抑制した¹³⁾。またアラムと卵白アルブミン(OVA)の乳化物を腹腔内投与したBALB/cマウスにOVAを経鼻投与して作製したIFN γ 非依存性アレルギー性の好酸球性気道炎症に対する α -galactosylceramide (GalCer)投与の効果を検討したところ、GalCerの全身投与はin vitroの抗原刺激によるIL-5とIL-13の産生誘導を抑制し、上記好酸球性気道炎症もIFN γ と併用投与により顕著に抑制した。従って、ADにおいてもTh2依存性のIFN γ 非依存性の好酸球性炎症が主な場合 α -GalCerを用いた治療法の開発の可能性が示された¹³⁾。

2) ADの痒みとその対策

1. ADとその痒みにおいて神経成長因子(NGF)が果たす役割

痒みの強い苔癬化等の湿疹病変では肥厚した表皮内に多くの神経線維が侵入していることから、こうした末梢神経の伸張・成長を促すNGFがADの病勢や痒みに果たす役割が注目されているが、これまでのNGFの測定は、血液、尿、唾液等を用いて間接的に評価されたものがあるものの、皮膚のNGFを直接測定する方法は、皮膚生検組織検体を用いた免疫化学的染色法による測定もしくはsuction blister fluid法による人為的水疱内容の測定のようにいずれも侵襲的な方法しかなかった。私達は、ヒト皮膚NGFの非侵襲的な測定方法として、最近、テープストリッピング法とELISA法を用いて角層内のNGFを定量する方法を確立し、この方法を用いてAD患者の皮膚角層内NGFの定量を行い、AD皮膚部の角層内NGFは健康人皮膚やAD患者非皮膚部の角層内NGFと比較して高値であるという成績を得た¹³⁾。そこで、AD

患者33名(M20/F13,平均年齢27.9 \pm 9.6歳)の経時的な角層NGF量の測定を行うことで、皮膚や痒疹の経過とNGF量との関係について検討し、更に、抗アレルギー薬olopatadineがNGF産生に及ぼす影響についても検討した。その結果、AD患者における角層NGFは対照健康人より顕著に上昇していることが再確認され、角層NGFは、治療前では痒疹(白取らの基準)および測定部位の紅斑重症度、好酸球と相関し、4週間の治療後には痒疹(VAS変化率・白取らの基準)、皮膚重症度(グローバル重症度、測定部位の紅斑、丘疹、落屑・乾燥)、血液検査値(好酸球数、LDH)と相関した。さらにolopatadine内服後に、測定部位の皮膚重症度(紅斑、丘疹、落屑・乾燥、糜爛・痂皮)やLDHが有意に低下し、それに一致して角層NGFも有意に低下した。そのため、角層NGFはAD患者の痒疹および皮膚の状態を反映し、しかも本法は非侵襲的で頻回の測定が可能であるため、AD患者の病勢や治療効果の評価手段として有用であることが示された¹⁴⁾。

2. 知覚神経の突起伸張を抑制する反発性軸索ガイダンス分子のSemaphorin 3A (Sema 3A)を用いたADとその痒みに対する新規治療の開発研究

前述したように痒みの強い苔癬化等の湿疹病変では肥厚した表皮内に多くの末梢神経線維が侵入・伸張し、これを促すNGFが角層において高いことから、このNGFの作用とは逆に知覚神経の表皮内伸張を抑制する反発性軸索ガイダンス分子Sema 3Aは、図4に示したようにさらに表皮肥厚の抑制と免疫系や血管系に対する抗炎症作用も働いてそれだけ痒みを強く抑制し、痒みの新規治療薬としてAD病変を改善することが期待される。高森らはSema 3Aの産生がADの皮膚病変で低下していると報告しており¹⁵⁾、私達は、Sema 3AをADのモデルマウスNC/NgaのAD様皮膚部に連日局所注射することにより掻破行動が抑制され、皮膚が顕著に軽快することを明らかにした¹⁶⁾。軽快した皮膚病変では組織学的にも表皮肥厚の改善が見られ、真皮の浸潤細胞においても肥満細胞を含めてその有意な減少が認められ

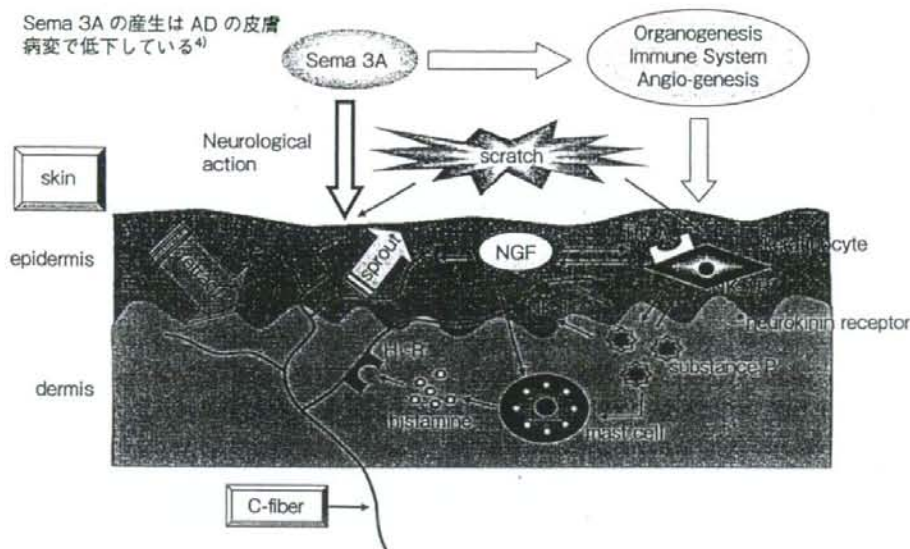


図4. 反発性軸索ガイダンス分子 Semaphorin 3A (Sema 3A) は痒みの治療薬として有望か: Sema 3A は、知覚神経の表皮内伸張を抑制してADの痒みを抑え、ほかに表皮肥厚の抑制と免疫系や血管系に対する抗炎症作用により搔破を抑制してAD病変を改善することが期待される。

た。さらに表皮内に顕著に侵入していたPGP 95陽性神経線維は正常皮膚とほぼ同じレベルまで減少し、真皮に浸潤しているCD4⁺T細胞数やIL-4産生細胞数も減少していた。従って、Sema 3Aは、反発性軸索ガイダンス分子として神経線維の表皮内侵入を阻害して痒みに伴う搔破行動を抑える神経学的機序によるだけでなく、ADのinducerやeffectorとなるT細胞の増殖や浸潤を抑える免疫学的機序などによりAD病変を改善することから、痒みの強いAD病変の将来有望な治療薬となることが期待されるが、今回はAD様皮膚部に連日局所注射することで顕著な改善効果を得たものであり、実際の臨床応用を考えると、Sema 3Aやその関連物質の外用で治療効果が得られるようなdrug delivery system (DDS)の検討が望まれる。

II. 重症薬疹の病態と治療

1) 私の薬疹研究の出発点

私の薬疹研究の出発点は、第一に、恩師永井隆吉

教授の指導のもと、接触アレルギーの研究を開始し、第31回日皮西部支部学術大会(宇部, 1979, 9)シンポジウム「薬疹のin vitro検査法について」に向けて、接触アレルギーDNCB感作モルモットに同系の可溶性ハプテンDNBSの全身投与により汎発疹が誘発されることからペニシリン系とセフェム系抗生剤による実験的薬疹の動物モデルの作成とその動物モデルや薬疹患者におけるDLSTの研究を開始したことであり、第二に、当教室にて比較的早くから最重症型の薬疹であるtoxic epidermal necrolysis (TEN)の症例を出張した外勤病院での急患併診、他病院への救急往診、勤務病院への救急転科などで数多く経験したことであり、第三に、Stevens-Johnson syndrome (SJS)進展TENの皮膚症状は早期に寛解させることが出来たものの眼障害や致命的な閉塞性呼吸障害を併発した症例を経験したことであり、図5-1は、外勤病院で急患として当科に併診されたTENの23歳女性で、高用量ステロイドの全身投与により特別な後遺症もなく比較的すみやかに軽快させるこ



図5-1. 出張病院で急患併診されたTENの23歳女性.

とが出来た症例である。図5-2は、伝染病患者として入院されていた某病院の患者について当直医の要請によりに救急往診し、TENの診断のもとに当科に転院させた14歳女児で、同じく高用量ステロイドの全身投与により特別な後遺症もなく比較的すみやかに軽快させることが出来た症例で、まだら（斑）状の色素斑と脱色素斑を残して軽快した。図5-3は、先に述べた感冒薬服用中に発症し閉塞性呼吸障害を併発したSJS進展TEN（29歳女性）の症例で、まず強い咽頭痛が出現、次いで眼瞼浮腫と口腔粘膜の糜爛が出現して当時の某大附属病院の耳鼻咽喉科に入院し、その後、眼・口唇症状と共に顔面・体幹の紅斑・水疱・表皮剝離からなる皮膚症状の拡大進行により内科を経て当科に転科された。当科初診時の第6病日には図5-3の写真Aのように著明な顔面浮腫に加えて強い咽頭痛と眼症状があり、写真Bのように腰背部で表皮剝離が見られ、SJS進展TEN（旧分類ではSJS-TEN overlap）と診断された。第10病日には写真Cのように既に眼裂部の癒着が始まり、第19病日には写真Dに見られるように癒着はさらに進行し、SJSに特徴的な角膜の白濁化が始まっ

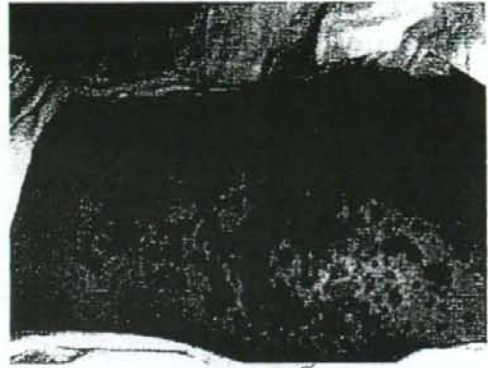


図5-2. 某病院に往診し転院させたTENの14歳女児.

ていた。第31病日には皮膚症状の進行はとまり急速に改善し、視力低下と色素沈着を残して軽快したが、その頃から喘鳴、発作性呼吸困難、多量の紫液性白色痰が出現したため、内科病棟に転科し気管支鏡検査すると、写真Eと写真Fのように呼吸時は吸気時に比べて顕著な気管狭窄が認められた。このようにこの症例では、SJS進展TENの皮膚症状を全身的な高用量のステロイド投与により約2週間で軽い色素沈着を残す程度で容易に軽快させることができたが、皮膚と異なり再生能力の低い角膜上皮や気道支上皮の強い傷害による眼や気道の症状はなかなか回復しなかった。癒着と角膜の白濁化による視力低下の回復は十分ではないものの徐々に改善したのに対して、前述したの呼吸性の気道狭窄が顕著な閉塞性呼吸障害は、その後も徐々に進行し、人工呼吸器からの離脱が困難な状態になり、内科病棟に転科した約1年半後に永眠された。こうした閉塞性呼吸障害は、病理組織学的に気道上皮の角化を伴う扁平上皮化生、goblet cellの過形成、粘液栓形成、粘膜下組織の浮腫、肺胞上皮の過形成、肺胞壁の線維化が認められたことから、再生能力の低下気道上皮や肺胞上皮が強く障害されたため、これら組織の再生不全と感染を繰り返すことで惹起されたと考えられる。このような重篤な肺合併症は、私にとって初めての経験であるが、SJSやSJS進展TENにおいて文献的に稀ではあるものの、同様に致死的な合併症として報告が少なからずあり、その早期診